

26^ª
EDICIÓN

GOLDMAN-CECIL
Tratado de
**MEDICINA
INTERNA**

LEE GOLDMAN
ANDREW I. SCHAFER

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



Cecil



Goldman-Cecil Tratado de medicina interna

26.^a EDICIÓN

Directores

LEE GOLDMAN, MD

Harold and Margaret Hatch Professor

Chief Executive, Columbia University Irving Medical Center

Dean of the Faculties of Health Sciences and Medicine

Columbia University

New York, New York

ANDREW I. SCHAFER, MD

Professor of Medicine

Director, Richard T. Silver Center for Myeloproliferative Neoplasms

Weill Cornell Medical College

New York, New York



ELSEVIER



ELSEVIER

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

Goldman-Cecil Medicine, 26th edition

Copyright © 2020 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

Previous editions copyrighted 2016, 2012, 2008, 2004, 2000, 1996, 1991, 1988, 1982, 1979, 1975, 1971, 1963, 1959, 1955, 1951, 1947, 1943, 1940, 1937, 1933, 1930, 1927 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc.

Copyright renewed 1991 by Paul Beeson.

Copyright renewed 1979 by Russell L. Cecil and Robert F. Loeb.

Copyright renewed 1987, 1975, 1971, 1965, 1961, 1958, 1955 by Elsevier, Inc.

This book and the individual contributions contained in it are protected under copyright by the Publisher (other than as may be noted herein).

Chapter 104: Julian White retains copyright to his original figures/images appearing in the chapter.

The following contributors are US government employees and their contributions are in public domain: David Atkins (chapter 12), John O'Shea (chapter 33), Leslie Biesecker (chapter 36), Amy Klion (chapter 161), Donna Krasnewich & Ellen Sidransky (chapter 197), Lynnette Nieman (chapter 208, 214, 218), Richard Siegel & Daniel Kastner (chapter 245), Roland Sutter (chapter 276), Paul Mead (chapter 296), Joseph Kovacs (chapter 321), Louis Kirchoff (chapter 326), Theodore Nash (chapter 330), Neal Young (chapter 347) and Jeffrey Cohen (chapter 351).

ISBN: 978-0-323-53266-2

This translation of *Goldman-Cecil Medicine*, 26th edition by Lee Goldman and Andrew I. Schafer was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Esta traducción de *Goldman-Cecil Medicine*, 26th edition, de Lee Goldman y Andrew I. Schafer, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier, Inc.

Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna, 26.ª edición, de Lee Goldman y Andrew I. Schafer

© 2021 Elsevier España, S.L.U., 2016, 2013, 2009.

ISBN (obra completa): 978-84-9113-765-8

ISBN (volumen 1): 978-84-9113-763-4

ISBN (volumen 2): 978-84-9113-764-1

eISBN: 978-84-9113-936-2

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

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

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descritos aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra.

Revisores científicos:

José M.ª Ladero Quesada, catedrático de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Responsable del Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina (España).

Luis Rodríguez Padial, jefe del Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Toledo.

Alberto García Vadillo, jefe de la Sección de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. Profesor asociado de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Manuel L. Fernández Guerrero, especialista en Medicina Interna, y en Microbiología y Parasitología, profesor titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio de Medicina Interna, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

M.ª Jesús Fernández Aceñero, especialista en Anatomía Patológica, profesora titular de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Jefa del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Juan Manuel Igea Aznar, especialista en Alergología e Inmunología, práctica privada.

M.ª Victoria Torres Pardo, especialista en Neurología, práctica privada.

Ricardo Gayá Moreno, especialista en Oftalmología, facultativo, Departamento de Oftalmología, Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco (Córdoba).

Ignacio Navascués Benlloch, especialista en Medicina Interna, miembro del Equipo Técnico del *Diccionario de términos médicos* de la Real Academia Nacional de Medicina (España).

Enrique Artozqui Morrás, especialista en Endocrinología y Nutrición, y en Urología, facultativo, Servicio de Urología, Hospital Donostia, San Sebastián.

Servicios editoriales: Gea Consultoría Editorial, S.L.

Depósito legal: B. 3.271-2021

Impreso en España

ÍNDICE DE VÍDEOS



Este icono aparece a lo largo del libro para indicar los capítulos a los que acompañan videos disponibles en ExpertConsult.com.

ENVEJECIMIENTO Y MEDICINA GERIÁTRICA

Confusion Assessment Method

Capítulo 25, vídeo 1 – SHARON K. INOUE

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Standard Echocardiographic Views

Capítulo 49, vídeo 1 – CATHERINE M. OTTO

Dilated Cardiomyopathy

Capítulo 49, vídeo 2 – CATHERINE M. OTTO

Three-Dimensional Echocardiography

Capítulo 49, vídeo 3 – CATHERINE M. OTTO

Stress Echocardiography

Capítulo 49, vídeo 4 – CATHERINE M. OTTO

Pericardial Effusion

Capítulo 49, vídeo 5 – CATHERINE M. OTTO

Secundum Atrial Septal Defect

Capítulo 61, vídeo 1 – ARIANE J. MARELLI

Perimembranous Ventricular Septal Defect

Capítulo 61, vídeo 2 – ARIANE J. MARELLI

Coronary Stent Placement

Capítulo 65, vídeo 1 – PAUL S. TEIRSTEIN

Guidewire Passage

Capítulo 65, vídeo 2 – PAUL S. TEIRSTEIN

Delivering the Stent

Capítulo 65, vídeo 3 – PAUL S. TEIRSTEIN

Inflating the Stent

Capítulo 65, vídeo 4 – PAUL S. TEIRSTEIN

Final Result

Capítulo 65, vídeo 5 – PAUL S. TEIRSTEIN

ENFERMEDADES DEL APARATO RESPIRATORIO

Wheezing

Capítulo 81, vídeo 1 – JEFFREY M. DRAZEN

Inhaler Use

Capítulo 81, vídeo 2 – JEFFREY M. DRAZEN

VATS Wedge Resection

Capítulo 93, vídeo 1 – MALCOLM M. DeCAMP

MEDICINA INTENSIVA

Ventilation of an Ex Vivo Rat Lung

Capítulo 97, vídeo 1 – ARTHUR S. SLUTSKY, GEORGE VOLGYESI Y TOM WHITEHEAD

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

Ulcerative Colitis, Moderately Severe

Capítulo 132, vídeo 1 – GARY R. LICHTENSTEIN

ENFERMEDADES DEL HÍGADO, LA VESÍCULA Y LAS VÍAS BILIARES

Endoscopic Ultrasound of Biliary Ascariasis, Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography of Biliary Ascariasis, and Extraction of the Helminthic Worm

Capítulo 142, vídeo 1 – K. RAJENDER REDDY

ONCOLOGÍA

Laparoscopic Assisted Double Balloon Enteroscopy with Polypectomy of a Jejunal Adenoma Followed by Surgical Oversew of the Polypectomy Site

Capítulo 184, vídeo 1 – SHABANA PASHA

Snare Polypectomy of a Colon Adenoma

Capítulo 184, vídeo 2 – JONATHAN LEIGHTON

Endoscopic Mucosal Resection Using Saline Lift Polypectomy of a Colon Adenoma, Followed by Closure of the Mucosal Defect with Clips

Capítulo 184, vídeo 3 – WAJEEH SALAH

ENDOCRINOPATÍAS

Pituitary Surgery

Capítulo 211, vídeo 1 – IVAN CIRIC

NEUROLOGÍA

Focal Seizure Disorder—Temporal Lobe Epilepsy

Capítulo 368, vídeo 1 – GABRIELE C. DeLUCA Y ROBERT C. GRIGGS

Generalized Seizure Disorder—Myoclonic Epilepsy

Capítulo 368, vídeo 2 – GABRIELE C. DeLUCA Y ROBERT C. GRIGGS

Pronator Drift

Capítulo 368, vídeo 3 – GABRIELE C. DeLUCA Y ROBERT C. GRIGGS

Basal Ganglia: Parkinsonism

Capítulo 368, vídeo 4 – GABRIELE C. DeLUCA Y ROBERT C. GRIGGS

Brainstem (Medial Longitudinal Fasciculus): Internuclear Ophthalmoplegia (INO)

Capítulo 368, vídeo 5 – GABRIELE C. DeLUCA Y ROBERT C. GRIGGS

Cerebellum and Spinal Cord: Spastic-Ataxic Gait

Capítulo 368, vídeo 6 – GABRIELE C. DeLUCA Y ROBERT C. GRIGGS

Sustained Clonus

Capítulo 368, vídeo 7 – GABRIELE C. DeLUCA Y ROBERT C. GRIGGS

Anterior Horn Cell and Axon: Fasciculations (Tongue and Lower Limb)

Capítulo 368, vídeo 8 – GABRIELE C. DeLUCA Y ROBERT C. GRIGGS

Brachial Plexus: Brachial Plexopathy

Capítulo 368, vídeo 9 – GABRIELE C. DeLUCA Y ROBERT C. GRIGGS

Peripheral Nerve: Length-Dependent Peripheral Neuropathy

Capítulo 368, vídeo 10 – GABRIELE C. DeLUCA Y ROBERT C. GRIGGS

Neuromuscular Junction: Fatigable Ptosis, Dysarthria, and Dysphonia

Capítulo 368, vídeo 11 – GABRIELE C. DeLUCA Y ROBERT C. GRIGGS

Muscle: Myotonic Dystrophy

Capítulo 368, vídeo 12 – GABRIELE C. DeLUCA Y ROBERT C. GRIGGS

Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy

Capítulo 368, vídeo 13 – GABRIELE C. DeLUCA Y ROBERT C. GRIGGS

Cervical Provocation

Capítulo 372, vídeo 1 – J. D. BARTLESON Y RICHARD L. BARBANO

Spurling Maneuver

Capítulo 372, vídeo 2 – J. D. BARTLESON Y RICHARD L. BARBANO

Cervical Distraction Test

Capítulo 372, vídeo 3 – J. D. BARTLESON Y RICHARD L. BARBANO

Straight Leg Raise

Capítulo 372, vídeo 4 – J. D. BARTLESON Y RICHARD L. BARBANO

Contralateral Straight Leg Raise

Capítulo 372, vídeo 5 – J. D. BARTLESON Y RICHARD L. BARBANO

Seated Straight Leg Raise

Capítulo 372, vídeo 6 – J. D. BARTLESON Y RICHARD L. BARBANO

Discectomy

Capítulo 372, vídeo 7 – J. D. BARTLESON Y RICHARD L. BARBANO

Typical Absence Seizure in a 19-Year-Old Woman (Generalized Absence Seizure)

Capítulo 375, vídeo 1 – SAMUEL WIEBE

Left Motor Rolandic Seizure Evolving to Bilateral Tonic-Clonic Seizure in a Woman with Post-Traumatic Epilepsy (Left Focal Motor to Bilateral Tonic Clonic Seizure)

Capítulo 375, vídeo 2 – SAMUEL WIEBE

Left Temporal Focal Impaired Awareness Seizure

Capítulo 375, vídeo 3 – SAMUEL WIEBE

Left Temporal Focal Impaired Awareness Seizure - Postictal Confusion

Capítulo 375, vídeo 4 – SAMUEL WIEBE

Left Temporal Focal Impaired Awareness Seizure, to Bilateral Tonic Clonic

Capítulo 375, vídeo 5 – SAMUEL WIEBE

Focal Right Supplementary Sensory-Motor Seizure in a Patient with a Normal MRI (Focal Motor Aware)

Capítulo 375, vídeo 6 – SAMUEL WIEBE

Right Posterior Temporal Seizure - Dramatic Hyperkinetic Semiology

Capítulo 375, vídeo 7 – SAMUEL WIEBE

Right Mesial Frontal Hyperkinetic Seizure

Capítulo 375, vídeo 8 – SAMUEL WIEBE

Nonconvulsive Generalized Status Epilepticus

Capítulo 375, vídeo 9 – SAMUEL WIEBE

Generalized Tonic-Clonic Seizure, Tonic Phase

Capítulo 375, vídeo 10 – SAMUEL WIEBE

Generalized Tonic-Clonic Seizure, Clonic Phase

Capítulo 375, vídeo 11 – SAMUEL WIEBE

Generalized Myoclonic Seizure Involving the Face in a Patient with Juvenile Myoclonic Epilepsy

Capítulo 375, vídeo 12 – SAMUEL WIEBE

Tonic Seizure in a Patient with Lennox-Gastaut Syndrome (Generalized Tonic Seizure, Could Also Be Classified as Epileptic Spasm)

Capítulo 375, vídeo 13 – SAMUEL WIEBE

Atonic Seizure in a Patient with Lennox-Gastaut Syndrome (Generalized Atonic Seizure)

Capítulo 375, vídeo 14 – SAMUEL WIEBE

Reflex Auditory Seizure in a Patient with Normal MRI (Focal Reflex Impaired Awareness Seizure)

Capítulo 375, vídeo 15 – SAMUEL WIEBE

Early Parkinson Disease

Capítulo 381, vídeo 1 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Freezing of Gait in Parkinson Disease

Capítulo 381, vídeo 2 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Gunslinger Gait in Progressive Supranuclear Palsy

Capítulo 381, vídeo 3 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Supranuclear Gaze Palsy in Progressive Supranuclear Palsy

Capítulo 381, vídeo 4 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Applause Sign in Progressive Supranuclear Palsy

Capítulo 381, vídeo 5 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Apraxia of Eyelid Opening in Progressive Supranuclear Palsy

Capítulo 381, vídeo 6 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Cranial Dystonia in Multiple-System Atrophy

Capítulo 381, vídeo 7 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Anterocollis in Multiple-System Atrophy

Capítulo 381, vídeo 8 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Stridor in Multiple-System Atrophy

Capítulo 381, vídeo 9 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Alien Limb Phenomenon in Corticobasal Syndrome

Capítulo 381, vídeo 10 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Myoclonus in Corticobasal Syndrome

Capítulo 381, vídeo 11 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease

Capítulo 381, vídeo 12 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Essential Tremor

Capítulo 382, vídeo 1 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Huntington's Disease

Capítulo 382, vídeo 2 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Hemiballism

Capítulo 382, vídeo 3 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Blepharospasm

Capítulo 382, vídeo 4 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Oromandibular Dystonia

Capítulo 382, vídeo 5 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Cervical Dystonia

Capítulo 382, vídeo 6 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Writer's Cramp

Capítulo 382, vídeo 7 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Embouchure Dystonia

Capítulo 382, vídeo 8 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Sensory Trick in Cervical Dystonia

Capítulo 382, vídeo 9 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Generalized Dystonia

Capítulo 382, vídeo 10 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Tics

Capítulo 382, vídeo 11 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Tardive Dyskinesia

Capítulo 382, vídeo 12 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Hemifacial Spasm

Capítulo 382, vídeo 13 – MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

Wernicke Encephalopathy Eye Movements: Before Thiamine

Capítulo 388, vídeo 1 – BARBARA S. KOPPEL

Wernicke Encephalopathy Eye Movements: After Thiamine

Capítulo 388, vídeo 2 – BARBARA S. KOPPEL

Central Pontine Myelinolysis: Man with Slow, Dysconjugate Horizontal Eye Movements

Capítulo 388, vídeo 3 – BARBARA S. KOPPEL

Limb Symptoms and Signs in ALS

Capítulo 391, vídeo 1 – PAMELA J. SHAW

Bulbar Symptoms and Signs in ALS

Capítulo 391, vídeo 2 – PAMELA J. SHAW

Vídeo Fluoroscopy of Normal Swallowing and of Swallowing in an ALS Patient with Bulbar Dysfunction

Capítulo 391, vídeo 3 – PAMELA J. SHAW

Charcot-Marie-Tooth Disease Examination and Walk

Capítulo 392, vídeo 1 – GORDON SMITH Y MICHAEL E. SHY

ENFERMEDADES DE LOS OJOS, LOS OÍDOS, LA NARIZ Y LA FARINGE**Skin Testing**

Capítulo 398, vídeo 1 – LARRY BORISH

Nasal Endoscopy

Capítulo 398, vídeo 2 – LARRY BORISH

DIRECTORES ASOCIADOS

Mary K. Crow, MD

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

Nancy E. Davidson, MD

Professor of Medicine and Raisbeck Endowed Chair
President
Seattle Cancer Care Alliance
Senior Vice President and Director, Clinical Research Division
Fred Hutchinson Cancer Research Center
Chief
Division of Medical Oncology
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Jeffrey M. Drazen, MD

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

Robert C. Griggs, MD

Professor of Neurology, Medicine, Pediatrics, Pathology & Laboratory
Medicine
University of Rochester School of Medicine & Dentistry
Rochester, New York

Donald W. Landry, MD, PhD

Samuel Bard Professor and Chair
Department of Medicine
Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons
Physician-in-Chief
Columbia University Irving Medical Center
New York, New York

Wendy Levinson, MD

Professor of Medicine
Chair Emeritus
Department of Medicine
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Anil K. Rustgi, MD

Irving Professor of Medicine
Director
Herbert Irving Comprehensive Cancer Center
Chief
NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical
Center Cancer Service
Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons
New York, New York

W. Michael Scheld, MD

Bayer-Gerald L. Mandell Professor of Infectious Diseases
Professor of Medicine
Clinical Professor of Neurosurgery
David A. Harrison Distinguished Educator
University of Virginia Health System
Charlottesville, Virginia

Allen M. Spiegel, MD

Dean Emeritus
Professor of Medicine
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York

PRÓLOGO

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

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

La medicina ha entrado en una época en la que la complejidad de la enfermedad y el poco tiempo disponible para evaluar a los pacientes han reducido la capacidad de los médicos para satisfacer su curiosidad intelectual. Como resultado, la adquisición de información, que hoy en día se logra con bastante facilidad, suele confundirse con el conocimiento. Este libro pretende solucionar este dilema con unos contenidos que no solo informan, sino que también suscitan nuevas preguntas y ofrecen un esbozo de las futuras vías del conocimiento. En el texto se hace un énfasis especial en la evidencia de grado A, con referencias al final de cada capítulo. Además de la información que se ofrece en el texto, los recursos de *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* en ExpertConsult.com ofrecen más contenidos (material en inglés). En muchos casos, se puede acceder al texto completo en línea de los artículos referenciados. La web se actualiza de forma constante para incorporar nueva información de grado A, otras evidencias y nuevos descubrimientos.

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

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

Según la tradición de *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna*, los capítulos son escritos por expertos reconocidos en cada materia. Dos de estos autores, Frank A. Lederle, autor del capítulo «Enfermedades de la aorta», y Ronald Victor, autor del capítulo «Hipertensión arterial», fallecieron después de enviarnos los textos de esos capítulos; lamentamos profundamente su pérdida.

Queremos agradecer la ayuda editorial en Nueva York de Timothy Gahr, Maribel Lim, Eva Allen y Magdalena Fuentes. Estas y otras personas de nuestras oficinas han mostrado una dedicación y una ecuanimidad extraordinarias a la hora de trabajar con los autores y los directores para manejar el interminable volumen de manuscritos, figuras y autorizaciones.

Esta edición de *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* incorpora numerosos nuevos autores. Deseamos también expresar nuestro agradecimiento a los autores salientes, que a menudo proporcionaron figuras que están incluidas en esta edición, así como tablas que han quedado incluidas o han sido modificadas en ella. Por otra parte, debido a la estructura uniforme y al exhaustivo trabajo de edición de los textos, características intrínsecas de *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna*, algunos de los nuevos capítulos incorporan principios, conceptos y aspectos organizativos de los capítulos anteriores, con frecuencia revisados a fondo antes de la publicación. Entre los autores previos que merecen nuestro aprecio y gratitud, citados según el orden numérico de sus correspondientes capítulos, cabe citar a Victoria M. Taylor, Steven A. Schroeder, Thomas B. Newman, Charles E. McCulloch, Thomas H. Lee, F. Daniel Duffy, Lawrence S. Neinstein, Steven E. Hyman, Grant W. Cannon, Cem Gabay, Carlo Patrono, Jack Hirsh, Adam Perlman, Sandesh C. S. Nagamani, Pawel Stankiewicz, James R. Lupski, Sekar Kathiresan, David Altshuler, Göran K. Hansson, Anders Hamsten, L. David Hillis, Bruce W. Lytle, William C. Little, Donna Mancini, Yoshifumi Naka, Dennis E. Niewoehner, Frank J. Accurso, Emanuel P. Rivers, Marsha D. Ford, Geoffrey K. Isbister, Itzhak Slotki, Mark L. Zeidel, David H. Kim, Perry J. Pickhardt, Martin J. Blaser, Stephen Crane Hauser, H. Franklin Bunn, Gordon D. Ginder, Martin H. Steinberg, Aşok C. Antony, Ayalew Tefferi, Michael Glogauer, Marc E. Rothenberg, William L. Nichols, Lawrence T. Goodnough, Adrian R. Black, Kenneth H. Cowan, Susan O'Brien, Elias Jabbour, Marshall R. Posner, Charles D. Blanke, Douglas O. Faigel, David Spriggs, John D. Hainsworth, F. Anthony Greco, Clay F. Semenkovich, Stephen G. Kaler, Bruce R. Bacon, Bruce R. Bistrian, Stephen A. McClave, Mark E. Molitch, Matthew Kim, Paul W. Ladenson, Kenneth R. Hande, Robert W. Rebar, Deborah Grady, Elizabeth Barrett-Connor, Samuel A. Wells, Jr., Stephen I. Wasserman, Larry Borish, Suneel S. Apte, Joel A. Block, Carla Scanzello, Robert M. Bennett, Ilseung Cho, S. Ragnar Norrby, Lionel A. Mandell, Donald E. Low, Kenneth L. Gage, Atis Muehlenbachs, Stuart Levin, Kamaljit Singh, Richard L. Guerrant, Dirk M. Elston, Larry J. Anderson, Martin Weisse, Mark Papania, Letha M. Healey, Tamsin A. Knox, Christine Wanke, Kristina Crothers, Alison Morris, Toby A. Maurer, Thomas S. Uldrick, Robert Yarchoan, Robert Colebunders, Ralph F. Józefowicz, Michael Aminoff, Eelco F.M. Wijdicks, Myron Yanoff, Douglas Cameron, David H. Chu, James C. Shaw, Neil J. Korman y Ronald J. Elin. Nuestro agradecimiento también a Michael G. House, que contribuyó al capítulo «Enfermedades de la vesícula y los conductos biliares», y a Anna Louise Beavis, que contribuyó al capítulo «Cánceres ginecológicos». Los capítulos escritos por funcionarios públicos reflejan las recomendaciones y las conclusiones de los autores, y no necesariamente las de la entidad para la que trabajan.

En cuanto al personal de Elsevier, expresamos nuestra deuda con Dolores Meloni y Laura Schmidt, y nuestro agradecimiento, igualmente, a Lucia Gunzel, Dan Fitzgerald y Maggie Reid, cuya intervención ha resultado decisiva en el proceso de planificación y producción de la obra.

A lo largo de nuestra vida, hemos conocido a médicos destacados de los que queremos remarcar algunos nombres para poner como ejemplo y honrar sus enseñanzas y apoyo: Eugene Braunwald, el difunto Lloyd H. Smith, Jr., Frank Gardner y William Castle. Por último, queríamos mostrar nuestra gratitud a la familia Goldman –Jill, Jeff, Abigail, Mira, Samuel, Daniel, Morgan, Robyn, Tobin, Dashed y Alden–, así como a la familia Schafer –Pauline, Eric, Melissa, Nathaniel, Caroline, Pam, John, Evan, Samantha, Kate, Sean Patrick y Meghan–, por la comprensión que han mostrado frente al tiempo y la dedicación empleados para coordinar un libro que intenta mantener la tradición de nuestros predecesores y satisfacer las necesidades de los médicos de hoy en día.

LEE GOLDMAN, MD
ANDREW I. SCHAFER, MD

COLABORADORES

Charles S. Abrams, MD

Francis C. Wood Professor of Medicine, University of Pennsylvania
Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Trombocitopenia

Ronald S. Adler, MD, PhD

Professor of Radiology, New York University School of Medicine; NYU
Langone Health, New York, New York
Pruebas de imagen en las enfermedades reumáticas

Cem Akin, MD, PhD

Professor of Medicine, Internal Medicine, University of Michigan Medical
School, Ann Arbor, Michigan
Mastocitosis

Allen J. Aksamit, Jr., MD

Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine and Science,
Rochester, Minnesota
Encefalitis viral aguda

Qais Al-Awqati, MB, ChB

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

Ban Mishu Allos, MD

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Vanderbilt
University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Infecciones por Campylobacter

Jeffrey L. Anderson, MD

Professor of Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, University
of Utah School of Medicine; Distinguished Clinical and Research
Physician, Intermountain Medical Center Heart Institute, Salt Lake City,
Utah
*Infarto agudo de miocardio con elevación del ST y complicaciones del infarto
de miocardio*

Derek C. Angus, MD, MPH

Professor and Mitchell P. Fink Endowed Chair, Department of Critical
Care Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh,
Pennsylvania
Abordaje del paciente con shock

Gerald B. Appel, MD

Professor of Medicine and Director, Glomerular Center, Columbia
University Irving Medical Center, New York, New York
Enfermedades glomerulares y síndromes nefróticos

Frederick R. Appelbaum, MD

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine;
Executive Senior VP and Deputy Director, Clinical Research Division,
Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington
Leucemias agudas

James O. Armitage, MD

Professor of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center
College of Medicine, Omaha, Nebraska
Linfomas no hodgkinianos

Deborah K. Armstrong, MD

Professor of Gynecology and Obstetrics, Johns Hopkins University School
of Medicine, Baltimore, Maryland
Cánceres ginecológicos

M. Amin Arnaout, MD

Professor of Medicine, Chief Emeritus, Division of Nephrology,
Department of Medicine, Massachusetts General Hospital and Harvard
Medical School, Boston, Massachusetts
Nefropatías quísticas

Robert M. Arnold, MD

Distinguished Service Professor, Chief, Section of Palliative Care
and Medical Ethics, University of Pittsburgh School of Medicine;
Chief Medical Officer, UPMC Palliative and Supportive Institute,
UPMC Health Plan, Pittsburgh, Pennsylvania
Cuidados paliativos

David Atkins, MD, MPH

Director, Health Services Research and Development, Office of Research
and Development, Dept. of Veterans Affairs (10P9H), Washington, D.C.
Examen periódico de salud

John P. Atkinson, MD

Professor of Medicine, Division of Rheumatology, Washington University
School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri
Sistema del complemento en la enfermedad

John Z. Ayanian, MD, MPP

Alice Hamilton Professor of Medicine; Director, Institute for Healthcare
Policy and Innovation, University of Michigan Medical School, Ann
Arbor, Michigan
Disparidades en la salud y la asistencia sanitaria

Larry M. Baddour, MD

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science,
Rochester, Minnesota
Endocarditis infecciosa

Grover C. Bagby, MD

Professor of Medicine, Molecular and Medical Genetics, Oregon Health
& Science University, Portland, Oregon
Anemia aplásica y estados relacionados de insuficiencia de la médula ósea

Barbara J. Bain, MBBS

Professor in Diagnostic Haematology, Haematology, St Mary's Hospital
Campus of Imperial College London, London, United Kingdom
Frotis de sangre periférica

Dean F. Bajorin, MD

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

Robert W. Baloh, MD

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

Charles R. M. Bangham, BM BCh

Professor of Medicine, Faculty of Medicine, Imperial College London
School of Medicine, London, United Kingdom
Otros retrovirus distintos al virus de la inmunodeficiencia humana

Jonathan Barasch, MD, PhD

Samuel W Lambert Professor of Medicine, Professor of Pathology and Cell
Biology, Columbia University Vagelos College of Physicians & Surgeons,
New York, New York
Estructura y función de los riñones

Richard L. Barbano, MD, PhD

Professor of Neurology and Chief of the Movement Disorders Division,
University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester,
New York
Lesiones mecánicas y de otro tipo de columna, raíces nerviosas y médula espinal

Bruce Barrett, MD, PhD

Professor, Department of Family Medicine and Community Health,
University of Wisconsin School of Medicine and Public Health,
Madison, Wisconsin
Resfriado común

John R. Bartholomew, MD

Professor of Medicine and Section Head Vascular Medicine, Cleveland
Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland, Ohio
Otras enfermedades arteriales periféricas

J. D. Bartleson, MD

Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine and Science,
Rochester, Minnesota
Lesiones mecánicas y de otro tipo de columna, raíces nerviosas y médula espinal

Mary Barton, MD, MPP

Vice President, Performance Measurement, National Committee
for Quality Assurance, Washington, D.C.
Examen periódico de salud

Robert C. Basner, MD

Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians
and Surgeons, New York, New York
Trastornos del sueño

Anne R. Bass, MD

Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College; Attending
Physician, Hospital for Special Surgery, New York, New York
Fármacos inmunomoduladores

Stephen G. Baum, MD

Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology, Albert
Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Infecciones por Mycoplasma

Julie E. Bauman, MD, MPH

Professor of Medicine, University of Arizona Cancer Center, Tucson,
Arizona
Cáncer de cabeza y cuello

Daniel G. Bausch, MD, MPH&TM

Director, United Kingdom Public Health Rapid Support Team, Public
Health England/London School of Hygiene and Tropical Medicine,
London, United Kingdom
Fiebres hemorrágicas virales

Arnold S. Bayer, MD

Distinguished Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine
at UCLA; Senior Investigator-LA Biomedical Research Institute
At Harbor-UCLA, Los Angeles, California
Endocarditis infecciosa

Hasan Bazari, MD

Associate Professor of Medicine, Massachusetts General Hospital
and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Aproximación al paciente con enfermedad renal

Jeffrey J. Bazarian, MD, MPH

Professor of Emergency Medicine, University of Rochester School
of Medicine & Dentistry, Rochester, New York
Traumatismo craneoencefálico y lesión de la médula espinal

John H. Beigel, MD

Associate Director for Clinical Research, Division of Microbiology and
Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases,
National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Tratamiento antiviral (excluido el del virus de la inmunodeficiencia humana)

Elisabeth H. Bel, MD, PhD

Professor and Head of the Department of Respiratory Medicine, Amsterdam
University Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands
Asma

George A. Beller, MD

Emeritus Professor of Cardiology, Department of Medicine, University
of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Pruebas de imagen cardíacas no invasivas

Joseph R. Berger, MD

Professor of Neurology, University of Pennsylvania Perelman School
of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
*Infecciones del sistema nervioso central por citomegalovirus, el virus
de Epstein-Barr y virus lentos; Absceso cerebral e infecciones parameningeas*

Paul D. Berk, MD

Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians
& Surgeons, New York, New York
Aproximación al paciente con ictericia o alteraciones en las pruebas hepáticas

Nancy Berliner, MD

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

James L. Bernat, MD

Professor of Neurology and Medicine, Geisel School of Medicine at
Dartmouth, Hanover, New Hampshire and Dartmouth-Hitchcock
Medical Center, Lebanon, New Hampshire
Coma, estado vegetativo y muerte cerebral

Philip J. Bierman, MD

Professor of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center
College of Medicine, Omaha, Nebraska
Linfomas no hodgkinianos

Leslie G. Biesecker, MD

Chief, Medical Genomics and Metabolic Genetics Branch, National Human
Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Genómica clínica: estructura y variaciones del genoma

Michael R. Bishop, MD

Professor of Medicine and Director of the Cellular Therapy Program,
Section of Hematology and Oncology, University of Chicago Pritzker
School of Medicine, Chicago, Illinois
Trasplante de células madre hematopoyéticas

Joseph J. Biundo, MD

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

Joel N. Blankson, MD, PhD

Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

William A. Blattner, MD

Chief Executive Officer, Salt Run Global Health and Research, Saint Augustine, Florida
Otros retrovirus distintos al virus de la inmunodeficiencia humana

Thomas P. Bleck, MD

Professor of Neurology, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Professor Emeritus of Neurological Sciences, Neurosurgery, Medicine, and Anesthesiology, Rush Medical College, Chicago, Illinois
Arbovirus que afectan al sistema nervioso central

Karen C. Bloch, MD, MPH

Associate Professor of Medicine (Infectious Diseases) and Health Policy, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Tularemia y otras infecciones por Francisella

Henk J. Blom, PhD

Professor of Biochemistry of Inherited Metabolic Disease, Department of Clinical Genetics, Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands
Homocistinuria e hiperhomocisteinemia

Olaf A. Bodamer, MD, PhD

Park Gerald Chair of Genetics and Genomics, Department of Medicine, Boston Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Aproximación a los errores congénitos del metabolismo

William E. Boden, MD

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

Guy Boivin, MD

Professor of Microbiology, Immunology and Infectiology, CHU de Québec-Laval University, Québec City, Québec, Canada
Citomegalovirus

Jean Bologna, MD

Professor of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Infecciones, hiperpigmentación e hipopigmentación, dermatología regional y lesiones propias de la piel negra

William Bonnez, MD

Professor Emeritus of Medicine, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York
Virus del papiloma

Robert A. Bonomo, MD

Professor of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Chief of Medicine, Cleveland VA Hospital, Cleveland, Ohio
Enfermedades causadas por los géneros Acinetobacter y Stenotrophomonas

Sarah L. Booth, PhD

Professor of Nutrition, Tufts University; Director, USDA Human Nutrition Research Center on Aging; Director, Vitamin K Laboratory, USDA Human Nutrition Research Center on Aging, Boston, Massachusetts
Vitaminas, oligoelementos y otros micronutrientes

Patrick J. Bosque, MD

Associate Professor of Neurology, University of Colorado School of Medicine; Chief, Neurology Division, Department of Medicine, Denver Health Medical Center, Denver, Colorado
Enfermedades priónicas

Lucy Breakwell, PhD, MSc

Epidemiologist, Global Immunization Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Difteria y otras infecciones por Corynebacterium

David J. Brenner, PhD, DSc

Higgins Professor of Radiation Biophysics, Center for Radiological Research, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York
Lesiones por radiación

Laurent Brochard, MD

Keenan Chair in Critical Care and Respiratory Medicine and Professor of Medicine and Interdepartmental Division Director for Critical Care, University of Toronto Faculty of Medicine; Division of Critical Care, Saint Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Ventilación mecánica

Itzhak Brook, MD

Professor of Pediatrics, Georgetown University School of Medicine, Washington, D.C.
Enfermedades causadas por bacterias anaerobias esporógenas; Actinomycosis

Enrico Brunetti, MD

Associate Professor, Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences and Staff Physician, Department of Infectious and Tropical Diseases, San Matteo Hospital Foundation, University of Pavia, Pavia, Italy
Cestodos

Amy E. Bryant, PhD

Associate Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington and Research Career Scientist, Infectious Diseases Section, VA Medical Center, Boise, Idaho
Infecciones por estreptococos distintos al neumocócico y fiebre reumática

David M. Buchner, MD, MPH

Professor Emeritus, Department of Kinesiology & Community Health, University of Illinois Urbana Champaign, Champaign, Illinois
Actividad física

Pierre A. Buffet, MD, PhD

Professor of Cell Biology, Faculty of Medicine, Paris University and Consultant Physician, Institut Pasteur Medical Center, Paris, France
Leishmaniasis

David A. Bushinsky, MD

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

Vivian P. Byrker, MD

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

John C. Byrd, MD

Distinguished University Professor, Ohio State University, Columbus, Ohio
Leucemia linfocítica crónica

Peter A. Calabresi, MD

Professor of Neurology and Neuroscience, Director of the Richard T Johnson Division of Neuroimmunology and Neuroinfectious Diseases; Director of the Multiple Sclerosis Center, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central

David P. Calfee, MD, MS

Professor of Medicine and of Health Policy & Research, Weill Cornell Medical College; Chief Hospital Epidemiologist, NewYork-Presbyterian Hospital/Weill Cornell, New York, New York
Prevención y control de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria

Clara Camaschella, MD

Professor of Medicine, Division of Genetics and Cell Biology, San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy
Anemias microcíticas e hipocrómicas

Michael Camilleri, MD

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

Maria Domenica Cappellini, MD

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

Blase A. Carabello, MD

Professor of Cardiovascular Sciences and Chief, Division of Cardiology, East Carolina University Brody School of Medicine, Greenville, North Carolina
Enfermedad valvular cardíaca

Edgar M. Carvalho, MD, PhD

Professor of Medicine, Federal University of Bahia, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Instituto de Pesquisa Gonçalo Moniz (IGM), Salvador-Bahia, Brazil
Infestaciones por trematodos

William H. Catherino, MD, PhD

Professor and Chair-Research Division, Department of Obstetrics and Gynecology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Ovarios y desarrollo puberal; Endocrinología de la reproducción e infertilidad

Jane A. Cauley, DrPH

Distinguished Professor of Epidemiology, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Epidemiología del envejecimiento: implicaciones de una sociedad envejecida

Naga P. Chalasani, MD

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

Henry F. Chambers, MD

Professor of Medicine and Director, Clinical Research Services, Clinical Translational Science Institute, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Infecciones estafilocócicas

Larry W. Chang, MD, MPH

Associate Professor of Medicine, Epidemiology, and International Health, Johns Hopkins University School of Medicine and Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland
Epidemiología y diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Lin H. Chen, MD

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

Sharon C.-A. Chen, MB, PhD

Professor of Medicine, University of Sydney and Centre for Infectious Diseases and Microbiology, ICPMR and Westmead Hospital, New South Wales, Australia
Criptococosis

William P. Cheshire, Jr., MD

Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Jacksonville, Florida
Enfermedades autónomas y su abordaje

Arun Chockalingam, PhD

Professor of Epidemiology, Medicine and Global Health, Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Salud global

David C. Christiani, MD

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

Edward Chu, MD, MMS

Professor and Chief, Division of Hematology-Oncology, Deputy Director, UPMC Hillman Cancer Center, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania
Neoplasias de los intestinos delgado y grueso

Theodore J. Cieslak, MD, MPH

Associate Professor of Epidemiology, Co-Medical Director, Nebraska Biocontainment Unit, College of Public Health, University of Nebraska, Omaha, Nebraska
Bioterrorismo

George A. Cioffi, MD

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

Carolyn M. Clancy, MD

Clinical Associate Professor of Internal Medicine, George Washington University School of Medicine; Assistant Deputy Undersecretary for Health, Quality, Safety and Value, Veterans Administration, Washington, D.C.
Medición de la salud y la asistencia sanitaria

Heather E. Clauss, MD

Associate Professor of Medicine, Section of Infectious Diseases, Lewis Katz School of Medicine at Temple University, Philadelphia, Pennsylvania
Listeriosis

Daniel J. Clauw, MD

Professor of Anesthesiology, Medicine (Rheumatology) and Psychiatry, Director, Chronic Pain and Fatigue Research Center, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y dolor miofascial

David R. Clemmons, MD

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

David Cohen, MD

Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Tratamiento de la insuficiencia renal irreversible

Jeffrey Cohen, MD

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

Myron S. Cohen, MD

Yeagan-Bates Eminent Professor of Medicine, Microbiology and Epidemiology, Associate Vice Chancellor for Global Health; Director, Institute of Global Health and Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Abordaje del paciente con una infección de transmisión sexual; Prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Steven P. Cohen, MD

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

Steven L. Cohn, MD

Professor Emeritus, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida; Clinical Professor of Medicine Emeritus, SUNY Downstate, Brooklyn, New York
Evaluación preoperatoria

Joseph M. Connors, MD

Emeritus Professor, BC Cancer Centre for Lymphoid Cancer and the University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada
Linfoma de Hodgkin

Deborah J. Cook, MD, MSc

Professor of Medicine, Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University Michael G. DeGroote School of Medicine, Hamilton, Ontario, Canada
Abordaje del paciente en estado crítico

David S. Cooper, MD

Professor of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Glándula tiroidea

Joseph Craft, MD

Paul B. Beeson Professor of Medicine and Professor of Immunobiology, Departments of Internal Medicine and Immunobiology, Yale University, New Haven, Connecticut
Sistema inmunitario adaptativo

Jill P. Crandall, MD

Professor of Medicine and Chief, Division of Endocrinology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Diabetes Mellitus

Simon L. Croft, PhD

Professor of Parasitology, Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, United Kingdom
Leishmaniasis

Mary K. Crow, MD

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

John A. Crump, MB ChB MD, DTM&H

McKinlay Professor of Global Health, Centre for International Health, University of Otago, Dunedin, Otago; Adjunct Professor of Medicine, Pathology, and Global Health, Division of Infectious Diseases and International Health, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Infecciones por Salmonella (incluida la fiebre tifoidea)

Merit E. Cudkowicz, MD

Professor of Neurology, Harvard Medical School and Chair of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora

Mark R. Cullen, MD

Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Fundamentos de medicina laboral y ambiental

Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD

David S Gottesman Professor of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York
Enfermedades por inmunodeficiencias primarias

Inger K. Damon, MD, PhD

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

Troy E. Daniels, DDS, MS

Professor Emeritus of Oral Pathology & Pathology, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Enfermedades de la boca y las glándulas salivales

Richard Dart, MD, PhD

Professor of Emergency Medicine, University of Colorado School of Medicine and Director, Rocky Mountain Poison and Drug Center, Denver Health and Hospital Authority, Denver, Colorado
Envenenamiento, mordeduras y picaduras

Nancy E. Davidson, MD

Professor of Medicine and Raisbeck Endowed Chair; President, Seattle Cancer Care Alliance; Senior Vice President and Director, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center; Chief, Division of Medical Oncology, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Cáncer de mama y trastornos benignos de la mama

Lisa M. DeAngelis, MD

Lillian Rojzman Chair in Honor of Jerome B Posner, Acting Physician-in-Chief, Memorial Hospital, Chair, Department of Neurology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York
Tumores del sistema nervioso central

Malcolm M. DeCamp, MD

Professor of Surgery and Chair, Division of Cardiothoracic Surgery, K. Craig Kent Chair in Strategic Leadership, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin
Técnicas quirúrgicas y de intervención para los trastornos pulmonares

Carlos Del Rio, MD

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

Gabriele C. DeLuca, MD, DPhil

Associate Professor, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, Oxfordshire, United Kingdom
Abordaje del paciente con enfermedad neurológica

David W. Denning, MBBS

Professor of Infectious Diseases in Global Health and Director of the National Aspergillosis Centre, University of Manchester and Wythenshawe Hospital, Manchester, United Kingdom
Antimicóticos sistémicos

Patricia A. Deuster, PhD, MPH

Professor and Director, Department of Military and Emergency Medicine, Director, Consortium for Health and Military Performance, Uniformed Services University, Bethesda, Maryland
Rabdomiólisis

Robert B. Diasio, MD

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

David J. Diemert, MD

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

Kathleen B. Digre, MD

Professor of Neurology and Ophthalmology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah
Cefaleas y otros tipos de dolor cefálico

James. H. Doroshov, MD

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

John M. Douglas, Jr., MD

Executive Director, Tri-County Health Department, Greenwood Village, Colorado
Virus del papiloma

Jeffrey M. Drazen, MD

Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine, Harvard Medical School and Senior Physician, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Asma

Dimitri Drekonja, MD, MS

Associate Professor of Medicine, University of Minnesota and Chief, Infectious Diseases Section, Minneapolis VA Health Care System, Minneapolis, Minnesota
Abordaje del paciente con infección urinaria

Stephen C. Dreskin, MD, PhD

Professor of Medicine and Immunology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Urticaria y angioedema

W. Lawrence Drew, MD, PhD

Professor Emeritus of Laboratory Medicine and Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Citomegalovirus

George L. Drusano, MD

Professor of Medicine and Director, Institute for Therapeutic Innovation, University of Florida College of Medicine, Orlando, Florida
Quimioterapia antibacteriana

Thomas D. DuBose, Jr., MD

Professor Emeritus of Medicine, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; Visiting Professor of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Vasculopatías renales

J. Stephen Dumler, MD

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

Herbert L. DuPont, MD

Professor of Infectious Diseases, University of Texas School of Public Health, Mary W. Kelsey Chair, University of Texas McGovern Medical School, Houston, Texas
Abordaje del paciente con sospecha de infección entérica

Madeleine Duvic, MD

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

Kathryn M. Edwards, MD

Sarah H. Sell and Cornelius Vanderbilt Chair in Pediatrics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Enfermedad por virus paragrípala

N. Lawrence Edwards, MD

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

Lawrence H. Einhorn, MD

Distinguished Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Cáncer de testículo

George M. Eliopoulos, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Principios del tratamiento antiinfeccioso

Perry M. Elliott, MBBS, MD

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

Jerrold J. Ellner, MD

Professor of Medicine, Rutgers-New Jersey Medical School; Director of Research Innovations, Center for Emerging Pathogens, Newark, New Jersey
Tuberculosis

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD

Vice Provost for Global Initiatives, Office of the Provost; Chair, Department of Medical Ethics and Health Policy, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Bioética en la práctica de la medicina

Joel D. Ernst, MD

Professor and Chief, Division of Experimental Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Lepra (enfermedad de Hansen)

Gregory T. Everson, MD

Professor of Medicine, University of Colorado Denver; Director of Hepatology, Hepatology and Transplant Center, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado
Insuficiencia hepática y trasplante de hígado

Amelia Evoli, MD

Associate Professor of Neurology, Institute of Neurology, Catholic University, Roma, Italy
Trastornos de la transmisión neuromuscular

Matthew E. Falagas, MD, MSc, DSc

Director, Alfa Institute of Biomedical Sciences and Chief, Department of Medicine, Henry Dunant Hospital Center, Athens, Greece; Adjunct Associate Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Infecciones por Pseudomonas y bacilos gramnegativos relacionados

Gary W. Falk, MD, MS

Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

Enfermedades del esófago

James C. Fang, MD

Professor of Medicine, University of Utah School of Medicine; Executive Director, Cardiovascular Service Line, University of Utah Health Sciences, Salt Lake City, Utah

Infarto agudo de miocardio con elevación del ST y complicaciones del infarto de miocardio

Gene Feder, MBBS, MD

Professor, Centre for Academic Primary Care, Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol; General Practitioner, Helios Medical Centre, Bristol, United Kingdom

Violencia de pareja

David J. Feller-Kopman, MD

Professor of Medicine, Anesthesiology, Otolaryngology-Head & Neck Surgery and Director, Bronchoscopy & Interventional Pulmonology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Técnicas quirúrgicas y de intervención para los trastornos pulmonares

Thomas McDonald File, Jr., MD, MSc

Professor and Chair, Infectious Disease Section, Northeast Ohio Medical University, Rootstown, Ohio; Chair, Infectious Disease Division, Summa Health, Akron, Ohio

Infecciones por Streptococcus pneumoniae

Gary S. Firestein, MD

Professor of Medicine, Dean, and Associate Vice Chancellor of Clinical and Translational Research, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California

Mecanismos de la inflamación y la reparación tisular

Glenn I. Fishman, MD

William Goldring Professor of Medicine and Director, Leon H. Charney Division of Cardiology, New York University School of Medicine, New York, New York

Principios de electrofisiología

Lee A. Fleisher, MD

Robert D. Dripps Professor and Chair, Anesthesiology and Critical Care; Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

Perspectiva general de la anestesia

Paul W. Flint, MD

Professor and Chair of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon

Trastornos de la faringe

Evan L. Fogel, MD, MSc

Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

Enfermedades de la vesícula y los conductos biliares

Chris E. Forsmark, MD

Professor of Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida

Pancreatitis

Pierre-Edouard Fournier, MD, PhD

Professor of Medical Bacteriology-Virology and Hygiene, Faculté de Médecine, Aix-Marseille Université and Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection, Marseille, France

Infecciones rickettsiósicas

Vance G. Fowler, Jr., MD, MHS

Professor of Medicine and of Molecular Genetics and Microbiology, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina

Endocarditis infecciosa

Manuel A. Franco, MD, PhD

Professor, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Rotavirus, norovirus y otros virus gastrointestinales

David O. Freedman, MD

Professor Emeritus of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham School of Medicine; Medical Director, Shoreland Travax, Birmingham, Alabama

Abordaje del paciente antes y después de los viajes

Martyn A. French, MB ChB, MD

Emeritus Professor in Clinical Immunology, University of Western Australia Medical School and School of Biomedical Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, Perth, Australia

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria en el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Karen M. Freund, MD, MPH

Professor of Medicine and Vice Chair for Faculty Affairs and Quality Improvement, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Aproximación a la salud de la mujer

John N. Galgiani, MD

Professor of Medicine and Director, Valley Fever Center for Excellence, University of Arizona College of Medicine; Chief Medical Officer, Valley Fever Solutions, Tucson, Arizona

Micosis endémicas

Patrick G. Gallagher, MD

Professor of Pediatrics, Pathology and Genetics, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Anemias hemolíticas: defectos de la membrana y metabólicos del eritrocito

Leonard Ganz, MD

Director of Cardiac Electrophysiology, Heart and Vascular Center, Heritage Valley Health System, Beaver, Pennsylvania

Electrocardiografía

Hasan Garan, MD, MS

Dickinson W. Richards, Jr. Professor of Medicine, Director, Cardiac Electrophysiology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York

Arritmias ventriculares

Guadalupe Garcia-Tsao, MD

Professor of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; Chief of Digestive Diseases, School of Medicine, VA-CT Healthcare System, West Haven, Connecticut

La cirrosis y sus secuelas

William M. Geisler, MD, MPH

Professor of Medicine, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama

Enfermedades causadas por clamidias

Tony P. George, MD

Professor of Psychiatry and Director, Division of Brain and Therapeutics, University of Toronto; Chief, Addictions Division, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada
Nicotina y tabaco

Lior Gepstein, MD, PhD

Sohnis Family Professor in Medicine, Technion - Israel Institute of Technology; Director, Cardiology Department, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel
Terapias celular y génica, y medicina regenerativa

Susan I. Gerber, MD

Chief, Respiratory Viruses Branch, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Coronavirus

Dale N. Gerding, MD

Professor (retired) of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois; Research Physician, Medicine, Edward Hines Jr. VA Hospital, Hines, Illinois
Infecciones por clostridios

Morie A. Gertz, MD

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

Khalil G. Ghanem, MD, PhD

Associate Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Granuloma inguinal (donovanosis); Sífilis; Treponematosi no sifilíticas

Christopher J. Gill, MD, MS

Associate Professor of Global Health, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts
Tos ferina y otras infecciones por Bordetella

Jeffrey S. Ginsberg, MD

Professor of Medicine, McMaster University Michael G. DeGroot School of Medicine, Hamilton, Ontario, Canada
Trombosis venosa y embolia

Geoffrey S. Ginsburg, MD, PhD

Professor of Medicine and Pathology and Director, Duke Center for Applied Genomics & Precision Medicine, Duke University, Durham, North Carolina
Aplicaciones de la tecnología molecular a la medicina clínica

Marshall J. Glesby, MD, PhD

Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Manifestaciones sistémicas del VIH/sida

John W. Gnann, Jr., MD

Professor of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina
Parotiditis epidémica; Infecciones por el virus del herpes simple

Matthew R. Golden, MD, MPH

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; Director, HIV/STD Program, Public Health - Seattle & King County, Seattle, Washington
Infecciones por Neisseria gonorrhoeae

David L. Goldman, MD

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

Lee Goldman, MD

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

Larry B. Goldstein, MD

Ruth L Works Professor and Chairman, Department of Neurology, University of Kentucky College of Medicine; Co-Director, Kentucky Neuroscience Institute, Lexington, Kentucky
Aproximación a las enfermedades cerebrovasculares; Enfermedad cerebrovascular isquémica

Richard M. Gore, MD

Professor of Radiology, University of Chicago Pritzker School of Medicine; Chief, Section of Gastrointestinal Radiology, NorthShore University HealthSystem, Evanston, Illinois
Técnicas de imagen diagnóstica en gastroenterología

Jason Gotlib, MD, MS

Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford Cancer Institute, Stanford, California
Policitemia vera, trombocitopenia esencial y mielofibrosis primaria

Eduardo Gotuzzo, MD

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

Leslie C. Grammer, MD

Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Alergia a los fármacos

Hartmut Grasmann, MD, PhD

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

M. Lindsay Grayson, MBBS, MD, MS

Professor of Medicine, University of Melbourne, Director, Infectious Diseases & Microbiology, Austin Health, Melbourne, Victoria, Australia
Principios del tratamiento antiinfeccioso

Harry B. Greenberg, MD

Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Rotavirus, norovirus y otros virus gastrointestinales

Steven A. Greenberg, MD

Professor of Neurology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Miopatías inflamatorias

David M. Greer, MD, MA

Professor and Chair of Neurology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Coma, estado vegetativo y muerte cerebral

Robert C. Griggs, MD

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

Lev M. Grinberg, MD, PhD

Professor and Chair, Department of Pathology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
Carbunco

Daniel Grossman, MD

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

Lisa M. Guay-Woodford, MD

Richard L. Hudson Professor of Pediatrics, George Washington University School of Medicine and Health Science and Director, Center for Translational Research, Children's National Medical Center, Washington D.C.
Nefropatías hereditarias y alteraciones del desarrollo del tracto urinario

Roy M. Gulick, MD, MPH

Professor of Medicine, Weill Cornell Medical School; Attending Physician, NewYork-Presbyterian Hospital, New York, New York
Tratamiento antirretroviral del virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Rajesh Gupta, MD, MEd

Associate Professor of Medicine, University of Toronto; General Internist, Medicine, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada
Consulta médica en psiquiatría

Colleen Hadigan, MD, MPH

Staff Clinician, National Institutes of Health, Laboratory of Immunoregulation, NIAID, Bethesda, Maryland
Complicaciones microbianas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Melissa M. Hagman, MD

Associate Professor of Medicine, Program Director, Internal Medicine Residency-Boise, University of Washington, Boise, Idaho
Infecciones por estreptococos distintos al neumocóccico y fiebre reumática

Klaus D. Hagspiel, MD

Professor of Radiology, Medicine (Cardiology) and Pediatrics; Chief, Division of Noninvasive Cardiovascular Imaging, Department of Radiology and Medical Imaging, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Pruebas de imagen cardíacas no invasivas

H. Hunter Handsfield, MD

Professor of Medicine Emeritus, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Infecciones por Neisseria gonorrhoeae

Raymond C. Harris, MD

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

Frederick G. Hayden, MD

Stuart S. Richardson Professor Emeritus of Clinical Virology and Professor Emeritus of Medicine, Department of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Gripe

Frederick M. Hecht, MD

Professor of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Medicinas complementarias, alternativas e integradoras

Douglas C. Heimbarger, MD, MS

Professor of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine; Associate Director for Education & Training, Vanderbilt Institute for Global Health, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee
Relación entre nutrición, y salud y enfermedad

Donald D. Hensrud, MD, MPH

Associate Professor of Preventive Medicine and Nutrition, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Relación entre nutrición, y salud y enfermedad

Erik L. Hewlett, MD

Professor of Medicine, Microbiology, Immunology and Cancer Biology, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Tos ferina y otras infecciones por Bordetella

Richard J. Hift, MMed(Med), PhD

Professor of Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban, KwaZulu-Natal, South Africa
Porfirias

David R. Hill, MD, DTM&H

Professor of Medical Sciences, Director, Global Public Health, Quinnipiac University Frank H Netter MD School of Medicine, Hamden, Connecticut
Giardiasis

Nicholas S. Hill, MD

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

Christopher D. Hillyer, MD

President and Chief Executive Officer, New York Blood Center; Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Medicina transfusional

Brian D. Hoit, MD

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

Steven M. Holland, MD

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

Steven M. Hollenberg, MD

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

Edward W. Hook, III, MD

Professor of Medicine and Director, Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama
Granuloma inguinal (donovanosis); Sífilis; Treponematosis no sífilíticas

Jo Howard, MB BChir

Consultant Haematologist and Lead Clinician, Haematology, Guy's and St Thomas' National Health Service Foundation Trust; Honorary Reader, King's College London, London, United Kingdom
Enfermedad drepanocítica y otras hemoglobinopatías

David J. Hunter, MBBS, MPH, ScD

Richard Doll Professor of Epidemiology and Medicine, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom
Epidemiología del cáncer

Khalid Hussain, MB ChB, MD, MSc

Professor of Pediatrics, Weill Cornell Medicine-Qatar; Division Chief-Endocrinology, Vice Chair for Research, Program Director-Research, Sidra Medicine, OPC, Doha, Qatar
Hipoglucemia y trastornos de las células de los islotes pancreáticos

Michael C. Iannuzzi, MD, MBA

Professor and Chairman, Department of Internal Medicine, Northwell-Staten Island University Hospital and Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, New York
Sarcoidosis

Robert D. Inman, MD

Professor of Medicine and Immunology, University of Toronto and Kremil Research Institute, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada
Espondiloartropatías

Sharon K. Inouye, MD, MPH

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Aging Brain Center, Marcus Institute for Aging Research-Hebrew SeniorLife, Boston, Massachusetts
Aspectos neuropsiquiátricos del envejecimiento; Delirium en pacientes ancianos

Michael G. Ison, MD, MS

Professor of Medicine (Infectious Diseases) and Surgery (Organ Transplantation), Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Gripe; Enfermedades por adenovirus

Karen R. Jacobson, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine, Medical Director, Boston Tuberculosis Clinic, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Tuberculosis

Michael R. Jaff, DO

Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; President, Newton-Wellesley Hospital, Newton, Massachusetts
Otras enfermedades arteriales periféricas

Joanna C. Jen, MD, PhD

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

Dennis M. Jensen, MD

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

Michael D. Jensen, MD

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Obesidad

Robert T. Jensen, MD

Chief, Cell Biology Section, Digestive Diseases Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Tumores neuroendocrinos

Alain Joffe, MD, MPH

Retired. Most recently, Associate Professor of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine and Director, Student Health and Wellness Center, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland
Medicina del adolescente

Stuart Johnson, MD

Professor of Medicine/Infectious Disease, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois; Physician Researcher, Research Service, Hines VA Hospital, Hines, Illinois
Infecciones por clostridios

Robin L. Jones, MD, BSc, MB

Consultant Medical Oncologist, Royal Marsden Hospital and Institute of Cancer Research, London, United Kingdom
Tumores malignos de los huesos, sarcomas y otras neoplasias de tejidos blandos

Sian Jones, MD

Associate Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Manifestaciones sistémicas del VIH/sida

Jacqueline Jonklaas, MD, PhD

Professor of Medicine, Georgetown University School of Medicine, Washington, D.C.
Glándula tiroideas

Richard C. Jordan, DDS, PhD

Professor of Pathology, Oral Pathology & Radiation Oncology, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Enfermedades de la boca y las glándulas salivales

Charles J. Kahi, MD, MS

Professor of Clinical Medicine, Indiana University School of Medicine; GI Section Chief, Richard L. Roudebush VAMC, Indianapolis, Indiana
Enfermedades vasculares del tracto gastrointestinal

Moses R. Kamya, MB ChB, MMed, MPH, PhD

Professor of Medicine, Makerere University School of Medicine, Kampala, Uganda
Paludismo

Louise W. Kao, MD

Associate Professor of Clinical Emergency Medicine and Director, Medical Toxicology Fellowship Program, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Intoxicación crónica: metales y otros oligoelementos

Steven A. Kaplan, MD

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

Daniel L. Kastner, MD, PhD

Scientific Director, Division of Intramural Research, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Enfermedades autoinflamatorias sistémicas

David A. Katzka, MD

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Enfermedades del esófago

Debra K. Katzman, MD

Professor of Pediatrics, The Hospital for Sick Children and University of Toronto; Senior Associate Scientist, Research Institute; Director, Health Science Research, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Medicina del adolescente

Carol A. Kauffman, MD

Professor of Internal Medicine and Chief, Infectious Diseases, Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Micosis endémicas; Criptococosis; Candidiasis

Kenneth Kaushansky, MD

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

Keith S. Kaye, MD, MPH

Professor of Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Enfermedades causadas por los géneros Acinetobacter y Stenotrophomonas

Armand Keating, MD

Professor of Medicine and Professor, Institute of Biomaterials and Biomedical Engineering, University of Toronto, Toronto, Canada
Trasplante de células madre hematopoyéticas

Robin K. Kelley, MD

Associate Professor of Clinical Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Tumores del hígado y las vías biliares

Morton J. Kern, MD

Professor of Medicine and Associate Chief of Cardiology, University of California, Irvine, Orange, California; Chief of Medicine, Long Beach Veterans Health Care System, Long Beach, California
Cateterismo y angiografía

Gerald T. Keusch, MD

Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Shigelosis

Fadlo R. Khuri, MD

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

Louis V. Kirchhoff, MD, MPH

Professor of Internal Medicine (Infectious Diseases), Psychiatry, and Epidemiology, University of Iowa Carver College of Medicine and College of Public Health, Iowa City, Iowa
Enfermedad de Chagas

Ajay J. Kirtane, MD

Associate Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Chief Academic Officer, Center for Interventional Vascular Therapy; Director, Columbia University Irving Medical Center Cardiac Catheterization Laboratories, New York, New York
Cateterismo y angiografía

Amy D. Klion, MD

Senior Clinical Investigator, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Síndromes eosinofílicos

David S. Knopman, MD

Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Disfunción cerebral regional: funciones mentales superiores; Deterioro cognitivo y demencia

Christine J. Ko, MD

Professor of Dermatology and Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Abordaje de las enfermedades de la piel

Dimitrios P. Kontoyiannis, MD, ScD

Texas 4000 Distinguished Endowed Professor For Cancer Research, Deputy Head, Division of Internal Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Mucormicosis; Micetoma e infecciones por hongos dematiáceos

Barbara S. Koppel, MD

Chief of Neurology, Metropolitan Hospital, New York, New York
Professor of Clinical Neurology, New York Medical College, Valhalla, New York
Trastornos neurológicos nutricionales y relacionados con el alcohol

Kevin M. Korenblat, MD

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

Bruce R. Korf, MD, PhD

Professor of Genetics, University of Alabama at Birmingham and Chief Genomics Officer, UAB Medicine, Birmingham, Alabama
Principios de genética

Mark G. Kortepeter, MD, MPH

Professor of Epidemiology, College of Public Health, University of Nebraska, Omaha, Nebraska; Adjunct Professor of Preventive Medicine and Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Bioterrorismo

Shyamasundaran Kottilil, MD, PhD

Professor of Medicine and Associate Chief of Infectious Diseases at the Institute of Human Virology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Tratamiento antiviral (excluido el del virus de la inmunodeficiencia humana)

Joseph A. Kovacs, MD

Senior Investigator, Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland
Neumonía por Pneumocystis

Thomas O. Kovacs, MD

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
Hemorragia digestiva

Kris V. Kowdley, MD

Director, Liver Care Network and Organ Care Research, Swedish Medical Center; Clinical Professor of Medicine, Washington State University, Elson S. Floyd College of Medicine, Seattle, Washington
Sobrecarga de hierro (hemocromatosis)

Monica Kraft, MD

Robert and Irene Flinn Professor and Chair, Department of Medicine, Deputy Director, Asthma and Airway Disease Research Center, University of Arizona Health Sciences, Tucson, Arizona
Abordaje del paciente con enfermedad del aparato respiratorio

Christopher M. Kramer, MD

Ruth C. Heede Professor of Cardiology and Professor of Radiology, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Pruebas de imagen cardíacas no invasivas

Donna M. Krasnewich, MD, PhD

Program Director, NIGMS, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Enfermedades por almacenamiento lisosómico

Alexander Kratz, MD, PhD, MPH

Professor of Clinical Pathology and Cell Biology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Director, Automated Core Laboratory and Point of Care Testing Service, Columbia University Irving Medical Center and NewYork-Presbyterian Hospital, New York, New York

Intervalos de referencia y valores analíticos

Virginia Byers Kraus, MD, PhD

Professor of Medicine, Adjunct Professor of Pathology and Orthopaedic Surgery, Duke University School of Medicine, Duke Molecular Physiology Institute, Durham, North Carolina

Artrosis

William E. Kraus, MD

Richard and Pat Johnson Distinguished University Professor, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina

Actividad física

Peter J. Krause, MD

Senior Research Scientist, Yale University School of Public Health, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Babesiosis y otras enfermedades protozoarias

Daniela Kroshinsky, MD, MPH

Associate Professor of Dermatology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Enfermedades maculares, papulares, purpúricas, vesiculoampollosas y pustulosas

John F. Kuemmerle, MD

Charles M. Caravati Professor of Medicine, Chair, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia

Enfermedades inflamatorias y anatómicas del intestino, el peritoneo, el mesenterio y el epiplón

Ernst J. Kuipers, MD, PhD

Professor of Medicine, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Netherlands

Enfermedad péptica ácida

Daniel Laheru, MD

Ian T. MacMillan Professorship in Clinical Pancreatic Research, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Cáncer de páncreas

Donald W. Landry, MD, PhD

Samuel Bard Professor and Chair, Department of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons and Physician-in-Chief, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York

Aproximación al paciente con enfermedad renal

Anthony E. Lang, MD

Jack Clark Chair in Parkinson's Disease Research and Director, Division of Neurology, University of Toronto; Director, Morton and Gloria Shulman Movement Disorders Clinic and Edmond J. Safra Program in Parkinson's Disease, University Health Network, Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario, Canada

Parkinsonismo; Otros trastornos del movimiento

Richard A. Lange, MD, MBA

Rick and Ginger Francis Endowed Professor and President, Texas Tech University Health Sciences Center, El Paso; Dean, Paul L. Foster School of Medicine, El Paso, Texas

Síndrome coronario agudo: angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

Frank A. Lederle, MD[†]

Formerly Professor of Medicine, University of Minnesota School of Medicine; Director of the Minneapolis Veterans Administration Center for Epidemiological and Clinical Research, Minneapolis, Minnesota

Enfermedades de la aorta

William M. Lee, MD

Meredith Mosle Chair in Liver Disease and Professor of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas

Enfermedad hepática inducida por toxinas y fármacos

James E. Leggett, MD

Department of Medical Education, Providence Portland Medical Center; Associate Professor of Medicine Emeritus, Division of Infectious Diseases, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon

Abordaje de la fiebre o la sospecha de infección en el huésped sano

Glenn N. Levine, MD

Professor of Medicine, Baylor College of Medicine; Director, Cardiac Care Unit, Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas

Terapia antitrombótica y antiplaquetaria

Marc S. Levine, MD

Emeritus Professor of Radiology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

Técnicas de imagen diagnóstica en gastroenterología

Stephanie M. Levine, MD

Professor of Medicine, University of Texas Health San Antonio, San Antonio, Texas

Trastornos por ocupación alveolar

Gary R. Lichtenstein, MD

Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine; Director, Center for Inflammatory Bowel Disease, Department of Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Enfermedad inflamatoria intestinal

Jeffrey M. Liebmann, MD

Shirlee and Bernard Brown Professor and Vice Chair, Department of Ophthalmology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York

Enfermedades del sistema visual

Henry W. Lim, MD

Chairman and C.S. Livingood Chair Emeritus of Dermatology, Henry Ford Hospital; Senior Vice President for Academic Affairs, Henry Ford Health System, Detroit, Michigan

Eccemas, fotodermatitis, enfermedades papuloescamosas (incluidas las fúngicas) y eritemas figurados

Aldo A. M. Lima, MD, PhD

Professor, Institute of Biomedicine, Federal University of Ceara, Fortaleza, Ceará, Brazil

Criptosporidiosis; Infestaciones por trematodos

Geoffrey S. F. Lin, MD, PhD

Professor of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Traumatismo craneoencefálico y lesión de la médula espinal

Mark S. Link, MD

Professor of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

Electrocardiografía

[†]Fallecido.

Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM

Chair and Eileen M. Foell Professor of Preventive Medicine, Senior Associate Dean for Clinical & Translational Research, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares

Bennett Lorber, MD, DSc

Thomas M. Durant Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunology, Lewis Katz School of Medicine at Temple University, Philadelphia, Pennsylvania
Listeriosis

Arnold Louie, MD

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

Daniel R. Lucey, MD, MPH

Adjunct Professor, Department of Medicine/Infectious Diseases, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C.
Carbunco

Jeffrey M. Lyness, MD

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

C. Ronald MacKenzie, MD

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

Harriet L. MacMillan, CM, MD, MSc

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

Robert D. Madoff, MD

Professor of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota
Enfermedades del recto y el ano

Frank Maldarelli, MD, PhD

Head, Clinical Retrovirology Section, HIV Dynamics and Replication Program, NCI-Frederick, Frederick, Maryland
Biología de los virus de la inmunodeficiencia humana

Atul Malhotra, MD

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

Mark J. Manary, MD

Helene B. Roberson Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri; Senior Lecturer, Department of Community Health, University of Malawi College of Medicine, Blantyre, Malawi
Desnutrición proteico-calórica

Peter Manu, MD

Professor of Medicine and Psychiatry, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, New York; Director of Medical Services, South Oaks Hospital, Amityville, New York
Consulta médica en psiquiatría

Luis A. Marcos, MD, MPH

Associate Professor of Clinical Medicine, School of Medicine, Stony Brook University, Stony Brook, New York
Infestaciones por trematodos

Ariane J. Marelli, MD, MPH

Professor of Medicine and Director, McGill Adult Unit for Congenital Heart Disease, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada
Cardiopatías congénitas en adultos

Xavier Mariette, MD, PhD

Professor of Rheumatology, Université Paris-Sud, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France
Síndrome de Sjögren

Andrew R. Marks, MD

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

Kieren A. Marr, MD

Professor of Medicine and Oncology and Director, Transplant and Oncology Infectious Diseases, John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Abordaje de la fiebre y la sospecha de infección en el huésped inmunodeprimido

Thomas J. Marrie, MD

Professor of Medicine and Dean Emeritus, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada
Infecciones por Legionella

Paul Martin, MD

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

Fernando J. Martinez, MD, MS

Bruce Webster Professor of Internal Medicine and Chief, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Neumopatías intersticiales

Joel B. Mason, MD

Professor of Medicine and Nutrition, Tufts University School of Medicine; Director, Vitamins & Carcinogenesis Laboratory, U.S.D.A. Human Nutrition Research Center at Tufts University, Boston, Massachusetts
Vitaminas, oligoelementos y otros micronutrientes

Henry Masur, MD

Chief, Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Complicaciones microbianas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Amy J. Mathers, MD

Associate Professor of Medicine and Pathology, Associate Director of Clinical Microbiology, Medical Director Antimicrobial Stewardship, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Infecciones debidas a otros miembros de Enterobacteriaceae y gestión de las cepas multirresistentes

Eric L. Matteson, MD, MPH

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Infecciones de bolsas serosas, articulaciones y huesos

Michael A. Matthay, MD

Professor of Medicine and Anesthesia, University of California, San Francisco, San Francisco, California
Insuficiencia respiratoria aguda

Emeran A. Mayer, MD

Professor of Medicine and Psychiatry, Executive Director G. Oppenheimer Center for Neurobiology of Stress and Resilience, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
Trastornos gastrointestinales funcionales: síndrome del intestino irritable, dispepsia, dolor torácico esofágico y pirosis

Stephan A. Mayer, MD

William T. Gossett Endowed Chair of Neurology, Henry Ford Health System, Professor of Neurology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan
Enfermedad cerebrovascular hemorrágica

F. Dennis McCool, MD

Professor of Medicine, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island; Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island
Enfermedades del diafragma, la pared torácica, la pleura y el mediastino

Iain McInnes, PhD

Professor of Experimental Medicine and Director, Institute of Infection, Immunity and Inflammation, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom
Artritis reumatoide

William J. McKenna, MD

Emeritus Professor of Cardiology, Institute of Cardiovascular Science, University College London, London, United Kingdom
Enfermedades del miocardio y el endocardio

Vallerie McLaughlin, MD

Professor of Medicine, University of Michigan Medical School; Director, Pulmonary Hypertension Program, Ann Arbor, Michigan
Hipertensión pulmonar

John J. V. McMurray, BSc, MB ChB, MD

Professor of Medical Cardiology, British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow; Honorary Consultant Cardiologist, Queen Elizabeth University Hospital Glasgow, Glasgow, Scotland, United Kingdom
Insuficiencia cardíaca: abordaje y pronóstico

Kenneth R. McQuaid, MD

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

Paul S. Mead, MD, MPH

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

Robert T. Means, Jr., MD

Professor of Internal Medicine, East Tennessee State University James H. Quillen College of Medicine, Johnson City, Tennessee
Aproximación a las anemias

Graeme Meintjes, MB ChB, MPH, PhD

Professor of Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa
Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria en el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Genevieve B. Melton-Meaux, MD, PhD

Professor of Surgery, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota
Enfermedades del recto y el ano

Samuel T. Merrick, MD

Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York
Manifestaciones sistémicas del VIH/sida

Marc Michel, MD

Professor and Head of the Unit of Internal Medicine, Henri Mondor University Hospital, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Université Paris-Est Créteil, Creteil, France
Anemias hemolíticas autoinmunitarias e intravasculares

Jonathan W. Mink, MD, PhD

Professor of Neurology, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York
Trastornos congénitos, del desarrollo y neurocutáneos

William E. Mitch, MD

Professor of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Insuficiencia renal crónica

Bruce A. Molitoris, MD

Distinguished Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Lesión renal aguda

José G. Montoya, MD

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

Ernest Moy, MD, MPH

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

Debabrata Mukherjee, MD, MS

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

Andrew H. Murr, MD

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

Daniel M. Musher, MD

Distinguished Service Professor of Medicine and Professor of Molecular Virology and Microbiology, Baylor College of Medicine; Staff Physician, Infectious Disease Section, Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas
Perspectiva general de la neumonía

Robert J. Myerburg, MD

Professor of Medicine and Physiology, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida
Abordaje de la parada cardíaca y las arritmias potencialmente mortales

Kari C. Nadeau, MD, PhD

Naddisy Family Foundation Professor of Allergy and Director, Sean N. Parker Center for Allergy and Asthma Research at Stanford University, Stanford, California
Abordaje del paciente con enfermedades alérgicas o inmunitarias

Stanley J. Naides, MD

President, Stanley J. Naides, M.D., P.C. Dana Point, California
Arbovirus causantes de síndromes febriles y exantemáticos

Theodore E. Nash, MD

Principal Investigator, Clinical Parasitology Section, National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Giardiasis

Avindra Nath, MD

Chief, Section of Infections of the Nervous System, National Institutes of Neurological Diseases and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Infecciones del sistema nervioso central por citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr y virus lentos; Meningitis bacteriana, viral y otras; Absceso cerebral e infecciones parameningeas

Genevieve Neal-Perry, MD, PhD

Professor of Obstetrics and Gynecology and Director of the Reproductive Endocrinology and Infertility Center, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Menopausia

Anne T. Neff, MD

Professor of Medicine, Hematology/Medical Oncology, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine; Staff Physician, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
Enfermedad de von Willebrand y anomalías hemorrágicas de las funciones plaquetaria y vascular

Eric G. Neilson, MD

Vice President for Medical Affairs and Lewis Landsberg Dean and Professor of Medicine and of Cell and Developmental Biology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Enfermedades tubulointersticiales

Christina A. Nelson, MD, MPH

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

Lewis S. Nelson, MD

Professor and Chair, Department of Emergency Medicine; Director, Division of Medical Toxicology, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, New Jersey
Intoxicación aguda

Eric J. Nestler, MD, PhD

Nash Family Professor of Neuroscience, Director, Friedman Brain Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York
Biología de la adicción

Anne B. Newman, MD, MPH

Distinguished Professor and Chair, Department of Epidemiology, Katherine M. Detre Endowed Chair of Population Health Sciences; Director, Center for Aging and Population Health, Professor of Medicine, and Clinical and Translational Science Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh; Clinical Director, Aging Institute of UPMC and Pitt, Pittsburgh, Pennsylvania
Epidemiología del envejecimiento: implicaciones de una sociedad envejecida

Lindsay E. Nicolle, MD

Professor Emeritus, Department of Internal Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada
Abordaje del paciente con infección urinaria

Lynnette K. Nieman, MD

Senior Investigator, Diabetes, Endocrinology and Obesity Branch, NIDDK/NIH, Bethesda, Maryland
Abordaje del paciente con una endocrinopatía; Corteza suprarrenal; Trastornos poliglandulares

Gaetane Nocturne, MD, PhD

Associate Professor of Rheumatology, Université Paris-Sud, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France
Síndrome de Sjögren

Christopher M. O'Connor, MD

Adjunct Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina; CEO, Inova Heart and Vascular Institute, Fairfax, Virginia
Insuficiencia cardíaca: fisiopatología y diagnóstico

Francis G. O'Connor, MD, MPH

Professor and Medical Director, Consortium for Health and Military Performance, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Trastornos por calor y frío; Rabdomiólisis

Patrick G. O'Connor, MD, MPH

Dan Adams and Amanda Adams Professor and Chief, General Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Trastornos por consumo de alcohol

James R. O'Dell, MD

Bruce Professor and Vice Chair of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center College of Medicine; Chief of Rheumatology, Medicine, Omaha VA, Omaha, Nebraska
Artritis reumatoide

Anne E. O'Donnell, MD

The Nehemiah and Naomi Cohen Chair in Pulmonary Disease Research, Chief, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C.
Bronquiectasias, atelectasias, quistes y enfermedades pulmonares localizadas

Jae K. Oh, MD

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

Pablo C. Okhuysen, MD

Professor of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, University of Texas MD Anderson Cancer Center; Adjunct Professor of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine; Adjunct Professor of Epidemiology, Human Genetics and Environmental Health, University of Texas School of Public Health; Adjunct Professor of Infectious Diseases, McGovern Medical School at the University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas
Abordaje del paciente con sospecha de infección entérica

Michael S. Okun, MD

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

Jeffrey E. Olgin, MD

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

Nancy J. Olsen, MD

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

Walter A. Orenstein, MD, DSc

Professor of Medicine, Pediatrics, Epidemiology & Global Health, Emory University School of Medicine; Associate Director, Emory Vaccine Center, Atlanta, Georgia
Vacunación

John J. O'Shea, MD

Scientific Director, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Agentes biológicos e inhibidores de la señalización

Douglas R. Osmon, MD

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science; Consultant, Division Infectious Disease, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Infecciones de bolsas serosas, articulaciones y huesos

Catherine M. Otto, MD

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

Martin G. Ottolini, MD

Professor of Pediatrics and Director, Capstone Student Research Program, Uniformed Services University of the Health Sciences; Consultant, Pediatric Infectious Diseases, Pediatrics, Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, Maryland
Sarampión

Peter G. Pappas, MD

Professor of Medicine, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama
Candidiasis; Micetoma e infecciones por hongos dematiáceos

Ben Ho Park, MD, PhD

The Donna S. Hall Professor of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine; Co-Leader Breast Cancer Research; Director of Precision Oncology; Associate Director for Translational Research, Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, Tennessee
Biología y genética del cáncer

Pankaj Jay Pasricha, MD

Professor of Medicine and Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Endoscopia gastrointestinal

Manisha Patel, MD, MS

Measles, Mumps, Rubella, Herpesvirus, and Domestic Polio Epidemiology Team Lead, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Parotiditis epidémica

Robin Patel, MD

Elizabeth P. and Robert E. Allen Professor of Individualized Medicine and Professor of Medicine and of Microbiology; Chair, Division of Clinical Microbiology; Consultant, Divisions of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Director, Infectious Diseases Research Laboratory, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Introducción a las enfermedades microbianas: fisiopatología y diagnóstico

David L. Paterson, MBBS, PhD

Professor of Medicine and Director, Centre for Clinical Research, University of Queensland, Herston, Queensland; Consultant Infectious Diseases Physician, Department of Infectious Diseases, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia
Infecciones debidas a otros miembros de Enterobacteriaceae y gestión de las cepas multirresistentes

Jean-Michel Pawlotsky, MD, PhD

Professor, Department of Virology, Henri Mondor University Hospital, Creteil, France
Hepatitis viral aguda; Hepatitis viral y autoinmunitaria crónica

Thomas H. Payne, MD

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; Medical Director, Information Technology Services, UW Medicine, Seattle, Washington
Interpretación estadística y utilización de datos para la toma de decisiones clínicas

Richard D. Pearson, MD

Professor Emeritus of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Terapia antiparasitaria

Trish M. Perl, MD, MSc

Jay Sanford Professor of Medicine and Chief of Infectious Diseases and Geographic Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center Dallas, Texas
Infecciones enterocócicas

Michael A. Pesce, PhD

Professor Emeritus of Pathology and Cell Biology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Intervalos de referencia y valores analíticos

Brett W. Petersen, MD, MPH

Epidemiology Team Lead, Poxvirus and Rabies Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Viruela, viruela del mono y otras infecciones por poxvirus

William A. Petri, Jr., MD, PhD

Wade Hampton Frost Professor of Epidemiology and Vice Chair for Research, Department of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Fiebre recurrente y otras infecciones por Borrelia; Enfermedad del sueño africana; Amebiasis

Marc A. Pfeffer, MD, PhD

Dzau Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Insuficiencia cardíaca: abordaje y pronóstico

David S. Pisetsky, MD, PhD

Professor of Medicine and Immunology, Duke University School of Medicine, Chief, Rheumatology, VA Medical Center, Durham, North Carolina
Pruebas de laboratorio en las enfermedades reumáticas

Frank Powell, PhD

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

Reed E. Pyeritz, MD, PhD

Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedades hereditarias del tejido conectivo

Thomas C. Quinn, MD, MSc

Professor of Medicine and Pathology, Director, Center for Global Health, Johns Hopkins University School of Medicine; Associate Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland
Epidemiología y diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Jai Radhakrishnan, MD, MS

Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Clinical Chief, Division of Nephrology, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York
Enfermedades glomerulares y síndromes nefróticos

Jerald Radich, MD

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

Petros I. Rafailidis, MD, PhD, MSc

Assistant Professor Internal Medicine-Infectious Diseases, Democritus University of Thrace; Beta University Department of Internal Medicine, University General Hospital of Greece, Alexandroupolis, Greece; Senior Researcher, Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece
Infecciones por Pseudomonas y bacilos gramnegativos relacionados

Ganesh Raghunath, MD

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

Margaret V. Ragni, MD, MPH

Professor of Medicine, and Clinical Translational Science, University of Pittsburgh School of Medicine; Director, Hemophilia Center of Western Pennsylvania, Pittsburgh, Pennsylvania
Trastornos hemorrágicos: deficiencias de factores de la coagulación

Srinivasa N. Raja, MD

Professor of Anesthesiology, Critical Care Medicine, and Neurology; Director of Pain Research, Division of Pain Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Dolor

S. Vincent Rajkumar, MD

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

James D. Ralston, MD, MPH

Senior Investigator, Kaiser Permanente Washington Health Research Institute, Seattle, Washington
Tratamiento global de las enfermedades crónicas

Stuart H. Ralston, MB ChB

Professor of Rheumatology, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom
Osteopatía de Paget

Didier Raoult, MD, PhD

Professor, Aix-Marseille Université, Faculté de Médecine, Chief, Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection, Marseille, France
Infecciones por Bartonella; Infecciones rickettsiósicas

Adam J. Ratner, MD, MPH

Associate Professor of Pediatrics and Microbiology and Chief, Division of Pediatric Infectious Diseases, New York University School of Medicine, New York, New York
Infecciones por Haemophilus y Moraxella

Annette C. Reboli, MD

Dean and Professor of Medicine, Cooper Medical School of Rowan University and Cooper University Hospital, Camden, New Jersey
Infecciones por Erysipelothrix

K. Rajender Reddy, MD

Ruimy Family President's Distinguished Professor of Internal Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedades hepáticas bacterianas, parasitarias, fúngicas y granulomatosas

Donald A. Redelmeier, MD

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

Susan E. Reef, MD

Medical Epidemiologist, Global Immunization Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Rubéola

John Reilly, MD

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

Megan E. Reller, MD, PhD

Associate Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Zoonosis

Neil M. Resnick, MD

Thomas Detre Professor of Medicine and Chief, Division of Geriatric Medicine and Gerontology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania
Incontinencia urinaria

David B. Reuben, MD

Archstone Professor and Chief, Division of Geriatrics, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
Evaluación geriátrica

Jennifer G. Robinson, MD, MPH

Professor of Epidemiology and Medicine, Director, Prevention Intervention Center, Department of Epidemiology, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa
Trastornos del metabolismo de los lípidos

Inez Rogatsky, PhD

Professor of Microbiology and Immunology, Weill Cornell Medical College; Senior Scientist, Arthritis and Tissue Degeneration Program, Hospital for Special Surgery, New York, New York
Fármacos inmunomoduladores

Joseph G. Rogers, MD

Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Insuficiencia cardíaca: fisiopatología y diagnóstico

Jean-Marc Rolain, PharmD, PhD

Professor, Aix-Marseille Université and Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection, Marseille, France
Infecciones por Bartonella

Barrett J. Rollins, MD, PhD

Linde Family Professor of Medicine, Dana-Farber Cancer Institute, Brigham & Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Histiocitosis

José R. Romero, MD

Horace C. Cabe Professor of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences; Director, Pediatric Infectious Diseases Section, Arkansas Children's Hospital; Director, Clinical Trials Research, Arkansas Children's Research Institute, Little Rock, Arkansas
Enterovirus

Karen Rosene-Montella, MD

President, Karen Rosene, LLC; Senior Consultant the Levinson Institute; Professor Emerita of Medicine, Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence, Rhode Island
Problemas médicos comunes durante el embarazo

Philip J. Rosenthal, MD

Professor of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Paludismo

James A. Russell, MD

Professor of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia
Síndromes de shock relacionados con la sepsis

Anil K. Rustgi, MD

Irving Professor of Medicine, Director, Herbert Irving Comprehensive Cancer Center; Chief, NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center Cancer Service, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Neoplasias esofágicas y gástricas

Daniel E. Rusyniak, MD

Professor of Emergency Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Intoxicación crónica: metales y otros oligoelementos

George Sakoulas, MD

Associate Adjunct Professor, Division of Host-Microbe Systems & Therapeutics, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California; Infectious Disease Consultant, Sharp Healthcare, San Diego, California
Infecciones estafilocócicas

Robert A. Salata, MD

STERIS Chair of Excellence in Medicine, Professor and Chairman, Department of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Physician-in-Chief, Master Clinician in Infectious Diseases, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio
Brucelosis

Jane E. Salmon, MD

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

Edsel Maurice T. Salvana, MD, DTM&H

Associate Professor of Medicine and Director, Institute of Molecular Biology and Biotechnology, National Institutes of Health, University of the Philippines College of Medicine, Manila, Philippines
Brucelosis

Nanette Santoro, MD

Professor and E. Stewart Taylor Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Menopausia

Renato M. Santos, MD

Assistant Professor of Medicine, Emory University School of Medicine, Emory Heart and Vascular Center, John's Creek, Georgia
Vasculopatías renales

Peter A. Santucci, MD

Professor of Medicine, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois
Procedimientos intervencionistas y cirugía electrofisiológicos

Patrice Savard, MD, MSc

Assistant Professor of Microbiology and Immunology, Université de Montréal; Director, Unité de Prévention, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Québec, Canada
Infecciones enterocócicas

Michael N. Sawka, PhD

Professor, School of Biological Sciences, Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia
Trastornos por calor y frío

Paul D. Scanlon, MD

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Pruebas y función respiratoria

Andrew I. Schafer, MD

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

William Schaffner, MD

Professor of Preventive Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Tularemia y otras infecciones por Francisella

W. Michael Scheld, MD

Bayer-Gerald L. Mandell Professor of Infectious Diseases; Professor of Medicine; Clinical Professor of Neurosurgery; David A. Harrison Distinguished Educator, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Introducción a las enfermedades microbianas: fisiopatología y diagnóstico

Manuel Schiff, MD, PhD

Associate Professor of Pediatrics and Head of Metabolic Unit, Reference Center for Inborn Errors of Metabolism, Robert Debré University Hospital, Paris, France
Homocistinuria e hiperhomocisteinemia

Michael L. Schilsky, MD

Professor of Medicine and Surgery, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Enfermedad de Wilson

Robert T. Schooley, MD

Professor of Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine, San Diego, California
Virus de Epstein-Barr

David L. Schriger, MD, MPH

Professor of Emergency Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
Estrategia ante el paciente con alteración de las constantes vitales

Lynn M. Schuchter, MD

Professor of Medicine, C. Willard Robinson Professor and Chair of the Division of Hematology-Oncology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Cánceres de piel de tipo melanoma y no melanoma

Sam Schulman, MD, PhD

Professor of Medicine, McMaster University Michael G. DeGroot School of Medicine, Hamilton, Ontario, Canada
Terapia antitrombótica y antiplaquetaria

Lawrence B. Schwartz, MD, PhD

Charles and Evelyn Thomas Professor of Medicine, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
Anafilaxia sistémica, alergia alimentaria y alergia a las picaduras de insectos

Carlos Seas, MD, MSc

Associate Professor of Medicine, Universidad Peruana Cayetano Heredia; Vice Director, Alexander von Humboldt Tropical Medicine Institute, Attending Physician, Infectious and Tropical Medicine, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Peru
Cólera y otras infecciones por Vibrio

Steven A. Seifert, MD

Professor of Emergency Medicine, University of New Mexico School of Medicine; Medical Director, New Mexico Poison and Drug Information Center, Albuquerque, New Mexico
Envenenamiento, mordeduras y picaduras

Julian Lawrence Seifter, MD

James G. Haidas Distinguished Chair in Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Trastornos del potasio; Trastornos del equilibrio acidobásico

Duygu Selcen, MD

Professor of Neurology and Pediatrics, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Enfermedades musculares

Carol E. Semrad, MD

Professor of Medicine, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois
Aproximación al paciente con diarrea y malabsorción

Harry Shamoon, MD

Professor of Medicine and Senior Associate Dean for Clinical & Translational Research, Albert Einstein College of Medicine; Director, Harold and Muriel Block Institute for Clinical and Translational Research at Einstein and Montefiore, Bronx, New York
Diabetes Mellitus

Pamela J. Shaw, DBE, MBBS, MD

Professor of Neurology, Sheffield Institute for Translational Neuroscience, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom
Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora

Beth H. Shaz, MD

Chief Medical and Scientific Officer, New York Blood Center; Adjunct Assistant Professor, Department of Pathology and Cell Biology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Medicina transfusional

Robert L. Sheridan, MD

Professor of Surgery, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, COL (ret), U.S. Army, Boston, Massachusetts
Aspectos médicos de traumatismos y quemaduras

Stuart Sherman, MD

Glen A. Lehman Professor of Gastroenterology and Professor of Medicine and Radiology; Clinical Director of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Enfermedades de la vesícula y los conductos biliares

Wun-Ju Shieh, MD, MPH, PhD

Deputy Chief/Medical Officer, Infectious Diseases Pathology Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Leptospirosis

Michael E. Shy, MD

Professor of Neurology and Pediatrics, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa
Neuropatías periféricas

Ellen Sidransky, MD

Chief, Section of Molecular Neurogenetics, Medical Genetics Branch, NHGRI, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Enfermedades por almacenamiento lisosómico

Richard M. Siegel, MD, PhD

Clinical Director and Chief, Autoimmunity Branch, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Enfermedades autoinflamatorias sistémicas

Costi D. Sifri, MD

Professor of Medicine and Medical Director, Immunocompromised Infectious Diseases Program, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Abordaje de la fiebre y la sospecha de infección en el huésped inmunodeprimido

Robert F. Siliciano, MD, PhD

Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine; Investigator, Howard Hughes Medical Institute, Baltimore, Maryland
Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Michael S. Simberkoff, MD

Professor of Medicine, New York University School of Medicine and Chief of Staff, VA New York Harbor Healthcare System, New York, New York
Infecciones por Haemophilus y Moraxella

David L. Simel, MD, MHS

Professor of Medicine, Duke University School of Medicine; Chief of Medical Service, Durham Veterans Affairs Medical Center, Durham, North Carolina
Aproximación al paciente: anamnesis y exploración física

Karl Skorecki, MD

Professor and Dean, Azriel Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Ramat Gan, Israel
Terapias celular y génica, y medicina regenerativa

Arthur S. Slutsky, CM, MD

Professor of Medicine, Director, Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto; Vice President (Research), St Michael's Hospital; Keenan Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute, Toronto, Ontario, Canada
Ventilación mecánica

Eric J. Small, MD

Professor of Medicine, Deputy Director and Chief Scientific Officer, UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Cáncer de próstata

Gerald W. Smetana, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School and Physician, Division of General Medicine and Primary Care, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Principios de la consulta médica

Gordon Smith, MD

Professor and Chair of Neurology, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
Neuropatías periféricas

Frederick S. Southwick, MD

Professor of Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida
Nocardiosis

Allen M. Spiegel, MD

Dean Emeritus and Professor of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Principios de endocrinología; Trastornos poliglandulares

Robert Spiera, MD

Professor of Clinical Medicine, Weill Cornell Medical College; Director, Scleroderma, Vasculitis, & Myositis Center, Hospital for Special Surgery, New York, New York
Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática

Stanley M. Spinola, MD

Professor of Medicine, Microbiology and Immunology, Pathology and Laboratory Medicine and Chair, Microbiology and Immunology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Chancroide

Sally P. Stabler, MD

Professor of Medicine and Cleo Scott & Mitchell Vincent Allen Chair in Hematology Research, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Anemias megaloblásticas

Stephanie M. Stanford, PhD

Assistant Professor of Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California
Mecanismos de la inflamación y la reparación tisular

Paul Stark, MD

Professor Emeritus of Radiology, University of California, San Diego, School of Medicine; Chief of Cardiothoracic Radiology, VA San Diego Healthcare System, La Jolla, California
Diagnóstico por imagen en las enfermedades pulmonares

David P. Steensma, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School and Physician, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Síndromes mielodisplásicos

Theodore S. Steiner, MD

Professor and Associate Head, Division of Infectious Diseases, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada
Infecciones intestinales por Escherichia coli

David S. Stephens, MD

Stephen W. Schwarzmann Distinguished Professor of Medicine and Chair, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Infecciones por Neisseria meningitidis

David A. Stevens, MD

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

Dennis L. Stevens, PhD, MD

Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; Research & Development Service, Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho
Infecciones por estreptococos distintos al neumocóccico y fiebre reumática

James K. Stoller, MD, MS

Professor and Chairman, Education Institute, Jean Wall Bennett Professor of Medicine, Samson Global Leadership Endowed Chair, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio
Monitorización respiratoria en cuidados intensivos

John H. Stone, MD, MPH

Professor of Medicine, Harvard Medical School, Director, Clinical Rheumatology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Vasculitis sistémicas

Richard M. Stone, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief of the Medical Staff, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Síndromes mielodisplásicos

Raymond A. Strikas, MD, MPH

Medical Officer, Immunization Services Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Vacunación

Edwin P. Su, MD

Associate Professor of Clinical Orthopaedics, Weill Cornell Medical College; Associate Attending Orthopaedic Surgeon, Hospital for Special Surgery, New York, New York
Tratamiento quirúrgico de las enfermedades articulares

Roland W. Sutter, MD, MPH&TM

Special Adviser to Director, Polio Eradication Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland
Difteria y otras infecciones por Corynebacterium

Ronald S. Swerdloff, MD

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California; Chief, Division of Endocrinology, Metabolism and Nutrition, Harbor-UCLA Medical Center, Senior Investigator, Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, California
Testículo e hipogonadismo, infertilidad y disfunción sexual masculinos

Heidi Swygard, MD, MPH

Professor of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina
Abordaje del paciente con una infección de transmisión sexual

Megan Sykes, MD

Michael J. Friedlander Professor of Medicine, Director, Columbia Center for Translational Immunology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Inmunología del trasplante

H. Keipp Talbot, MD, MPH

Associate Professor of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Virus respiratorio sincitial

Marian Tanofsky-Kraff, PhD

Professor of Medical and Clinical Psychology and of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Trastornos de la alimentación

Susan M. Tarlo, MBBS

Professor of Medicine, University of Toronto; Respiratory Physician, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada
Neumopatías de origen laboral

Paul S. Teirstein, MD

Chief of Cardiology; Director, Interventional Cardiology, Scripps Clinic, La Jolla, California
Tratamiento intervencionista y quirúrgico de la enfermedad arterial coronaria

Sam R. Telford, III, ScD

Professor of Infectious Disease and Global Health, Tufts University School of Veterinary Medicine, North Grafton, Massachusetts
Babesiosis y otras enfermedades protozoarias

Rajesh V. Thakker, MD

May Professor of Medicine, Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom
Glándulas paratiroides, hipercalcemia e hipocalcemia

Judith Therrien, MD

Professor of Medicine, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada
Cardiopatías congénitas en adultos

George R. Thompson, III, MD

Associate Professor of Clinical Medicine, University of California, Davis School of Medicine, Davis, California
Micosis endémicas

Antonella Tosti, MD

Fredric Brandt Endowed Professor of Dermatology, Dr. Phillip Frost Department of Dermatology and Cutaneous Surgery, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida
Enfermedades del pelo y las uñas

Indi Trehan, MD, MPH, DTM&H

Associate Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri; Executive Director and Medical Director, Lao Friends Hospital for Children, Luang Prabang, Lao People's Democratic Republic
Desnutrición proteico-calórica

Ronald B. Turner, MD

Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Resfriado común

Anthony Michael Valeri, MD

Associate Professor of Medicine, Vagelos College of Physicians and Surgeons; Medical Director, Hemodialysis, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York
Tratamiento de la insuficiencia renal irreversible

John Varga, MD

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

Bradley V. Vaughn, MD

Professor of Neurology, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina
Trastornos del sueño

Alan P. Venook, MD

Professor of Clinical Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Tumores del hígado y las vías biliares

Joseph G. Verbalis, MD

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

Ronald G. Victor, MD[†]

Formerly Burns & Allen Professor of Medicine, Smidt Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California
Hipertensión arterial

Angela Vincent, MBBS, MSc

Emeritus Professor, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom
Trastornos de la transmisión neuromuscular

Tonia L. Vincent, PhD

Professor of Musculoskeletal Biology, Arthritis Research UK Senior Fellow and Consultant Rheumatologist; Director, Arthritis Research UK Centre for Osteoarthritis Pathogenesis, University of Oxford, Oxford, England
Artrosis

Robert M. Wachter, MD

Holly Smith Professor and Chairman, Department of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Calidad, seguridad y valor

Edward H. Wagner, MD, MPH

Director Emeritus, MacColl Center for Health Care Innovation, Group Health Research Institute, Seattle, Washington
Tratamiento global de las enfermedades crónicas

Edward E. Walsh, MD

Professor of Medicine, University of Rochester School of Medicine & Dentistry; Unit Chief, Infectious Diseases, Rochester General Hospital, Rochester, New York
Virus respiratorio sincitial

Thomas J. Walsh, MD

Professor of Medicine, Pediatrics, Microbiology & Immunology and Chief, Infectious Diseases Translational Research Laboratory, Weill Cornell Medical College, New York, New York; Adjunct Professor of Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine; Adjunct Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Aspergilosis

Jeremy D. Walston, MD

Raymond and Anna Lublin Professor of Geriatric Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Secuelas clínicas frecuentes del envejecimiento

Roland B. Walter, MD, PhD, MS

Associate Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine and Associate Member, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington
Leucemias agudas

Christina Wang, MD

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California; Clinical and Translational Science Institute, Los Angeles Biomedical Research Institute and Division of Endocrinology, Department of Medicine, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California
Testículo e hipogonadismo, infertilidad y disfunción sexual masculinos

Lorraine B. Ware, MD

Professor of Medicine, Pathology, Microbiology, and Immunology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Insuficiencia respiratoria aguda

Circle A. Warren, MD

Associate Professor of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Criptosporidiosis

John T. Watson, MD, MSc

Respiratory Viruses Branch, Division of Viral Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Coronavirus

[†]Fallecido.

Thomas J. Weber, MD

Associate Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Aproximación al paciente con osteopatía metabólica; Osteoporosis

Geoffrey A. Weinberg, MD

Professor of Pediatrics, University of Rochester School of Medicine & Dentistry; Director, Clinical Pediatric Infectious Diseases & Pediatric HIV Program, Golisano Children's Hospital, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Enfermedad por virus paragripal

David A. Weinstein, MD, MMSc

Professor of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut; Director, Glycogen Storage Disease Program, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut
Glucogenosis

Robert S. Weinstein, MD

Professor of Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences; Staff Endocrinologist, Central Arkansas Veterans Health Care System, Little Rock, Arkansas
Osteomalacia y raquitismo

Roger D. Weiss, MD

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

Roy E. Weiss, MD, PhD

Kathleen & Stanley Glaser Distinguished Chair and Chairman, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida; Esformes Professor Emeritus, Department of Medicine, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois
Neuroendocrinología y el sistema neuroendocrino; Adenohipófisis

Jeffrey I. Weitz, MD

Professor of Medicine & Biochemistry, McMaster University Michael G. DeGroot School of Medicine; Executive Director, Thrombosis & Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada
Trombosis venosa y embolia

Richard P. Wenzel, MD, MSc

Professor and Former Chairman, Internal Medicine, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia
Bronquitis y traqueítis agudas

Victoria P. Werth, MD

Professor of Dermatology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine; Chief of Dermatology, Corporal Michael J. Crescenz VAMC, Philadelphia, Pennsylvania
Principios de tratamiento de las enfermedades de la piel

Sterling G. West, MD

Professor of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Enfermedades sistémicas que cursan con artritis

A. Clinton White, Jr., MD

Professor of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Cestodos

Christopher J. White, MD

Chairman and Professor of Medicine, Ochsner Clinical School of the University of Queensland, Ochsner Medical Institutions, New Orleans, Louisiana
Enfermedad arterial periférica aterosclerótica

Julian White, MBBS, MD

Professor and Head, Toxinology Department, Women's & Children's Hospital, North Adelaide, South Australia, Australia
Envenenamiento, mordeduras y picaduras

Perrin C. White, MD

Professor of Pediatrics, University of Texas Southwestern Medical Center; Chief of Endocrinology, Children's Medical Center, Dallas, Texas
Desarrollo e identidad sexual

Richard J. Whitley, MD

Distinguished Professor of Pediatrics, Loeb Eminent Scholar Chair in Pediatrics, Professor of Microbiology, Medicine, and Neurosurgery, Pediatrics, University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama
Infecciones por el virus del herpes simple

Michael P. Whyte, MD

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

Samuel Wiebe, MD, MSc

Professor of Clinical Neurosciences, Community Health Sciences and Pediatrics, University of Calgary Cumming School of Medicine, Calgary, Alberta, Canada
Epilepsias

Jeanine P. Wiener-Kronish, MD

Henry Isaiah Dorr Professor of Research and Teaching in Anaesthesia, Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Harvard Medical School; Anesthetist-in-Chief, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Perspectiva general de la anestesia

David J. Wilber, MD

George M Eisenberg Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Director, Division of Cardiology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois
Procedimientos intervencionistas y cirugía electrofisiológicos

Beverly Winikoff, MD, MPH

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

Jane N. Winter, MD

Professor of Medicine, Robert H Lurie Comprehensive Cancer Center and the Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Aproximación al paciente con adenopatías y esplenomegalia

Edward M. Wolin, MD

Professor of Medicine, Albert Einstein College of Medicine; Director, Neuroendocrine Tumor Program, Department of Medical Oncology, Montefiore Einstein Center for Cancer Care, Bronx, New York
Tumores neuroendocrinos

Gary P. Wormser, MD

Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology and Pharmacology, New York Medical College; Chief, Division of Infectious Diseases, Valhalla, New York
Enfermedad de Lyme

Neal S. Young, MD

Chief, Hematology Branch, NHLBI, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland
Parvovirus

Vincent B. Young, MD, PhD

William Henry Fitzbutler Professor of Internal Medicine/Infectious Diseases, Professor of Microbiology & Immunology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Microbioma humano

William F. Young, Jr., MD, MSc

Professor of Medicine, Tyson Family Endocrinology Clinical Professor, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Médula suprarrenal, catecolaminas y feocromocitoma

Alan S. L. Yu, MB BChir

Harry Statland and Solon Summerfield Professor, University of Kansas Medical Center; Director, The Kidney Institute, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas
Trastornos del magnesio y el fósforo

Anita K. M. Zaidi, MBBS, SM

Director, Enteric and Diarrheal Diseases; and Vaccine Development and Surveillance, Bill and Melinda Gates Foundation, Seattle, Washington
Shigelosis

Sherif Zaki, MD, PhD

Chief, Infectious Diseases Pathology Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Leptospirosis

Thomas R. Ziegler, MD

Department of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism and Lipids, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Desnutrición: evaluación y apoyo

Peter Zimetbaum, MD

Richard and Susan Smith Professor of Cardiovascular Medicine, Harvard Medical School; Associate Chief and Director of Clinical Cardiology, Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Arritmias cardíacas supraventriculares

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

LEE GOLDMAN Y ANDREW I. SCHAFER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

APROXIMACIÓN A LA MEDICINA

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

Los sanadores de la antigüedad y de las culturas premodernas probaron una gran variedad de procedimientos para ayudar a los necesitados. Algunas de sus pociones contenían lo que ahora se conoce como principios activos que forman la base de medicamentos probados (cap. 26). Otros (cap. 34) siguen existiendo en la actualidad a pesar de la falta de evidencia convincente. La medicina moderna no debe descartar la posibilidad de que estos procedimientos no probados puedan ser útiles; en cambio, debería comenzar a guiarse por un principio mediante el cual estos métodos, ya sean tradicionales o de reciente desarrollo, puedan ser meticulosamente probados con la expectativa de que cualquier efecto beneficioso sea investigado en profundidad con el fin de determinar su base científica.

Comparada con su dilatada y distinguida historia de proporcionar cuidados y confortar, la base científica de la medicina es muy reciente. Aparte de la comprensión de la anatomía humana y de la descripción posterior, aunque ampliamente cuestionada en este momento, de la fisiología normal del sistema circulatorio, casi toda la medicina moderna se basa en descubrimientos realizados en los últimos 150 años, durante los cuales la esperanza de vida humana ha aumentado hasta más del doble.¹ Hasta finales del siglo XIX, el mejor ejemplo de la escasez de conocimiento médico lo constituían también los hospitales y la atención hospitalaria. A pesar de que los hospitales proporcionaban unos cuidados que nadie, excepto la clase acomodada, podía obtener en otros lugares, la evidencia de que estos mejoraban los resultados de salud es mínima o inexistente. El término *hospitalismo* no se refería tanto a la experiencia en atención hospitalaria como a la suma de alteraciones iatrogénicas y nosocomiales inducidas por la hospitalización en sí misma.

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

La medicina moderna ha pasado rápidamente de la antigua fisiología orgánica a una comprensión cada vez más detallada de los mecanismos celulares, subcelulares y genéticos. Por ejemplo, el entendimiento de la patogenia microbiológica y muchas enfermedades inflamatorias (cap. 241) está en la actualidad guiado por un conocimiento detallado del sistema inmunitario humano y de su respuesta frente a antígenos extraños (caps. 39 a 44). Los avances en el conocimiento del microbioma humano ofrecen la posibilidad de que nuestras complejas interacciones con los microbios, 10 veces más abundantes que las células humanas, ayudarán a explicar distintos trastornos, desde la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132) hasta la obesidad (cap. 207).

La salud, la enfermedad y la interacción individual con el entorno, están también sustancialmente determinadas genéticamente. Además de entender muchas afecciones que pueden ser determinadas por un solo gen, la ciencia médica cada vez comprende

mejor las complejas interacciones que subyacen a los rasgos multigénicos (cap. 36). La descodificación del genoma humano permitirá mantener la promesa de que la atención médica personalizada estará cada vez más centrada en el perfil genético del individuo tanto para la detección precoz y manejo de la enfermedad presintomática, así como en términos de los medicamentos específicos, de sus complejas interacciones y de sus pautas de dosificación ajustadas.²

El conocimiento de la estructura y de las formas físicas de las proteínas ayuda a explicar anomalías tan diversas como la anemia de células falciformes (cap. 154) y enfermedades relacionadas con priones (cap. 387). La proteómica, definida como el estudio de la expresión proteica de los genes, normal y anormal, es un campo muy prometedor para el desarrollo de dianas farmacológicas que permitan tratamientos más específicos y eficaces.

La terapia génica está actualmente aprobada por la U. S. Food and Drug Administration (FDA) solo para unas pocas enfermedades, como la amaurosis congénita de Leber (cap. 395), la distrofia retiniana y la hemofilia (cap. 165), aunque muchos más están en fase de desarrollo y pruebas clínicas. La terapia celular está empezando a proporcionar vehículos para la utilización de células genéticamente modificadas para abordar un determinado receptor antigénico quimérico (CAR),³ y la terapia de células T con CAR está actualmente aprobada por la FDA para el linfoma no Hodgkiniano (cap. 176) y la leucemia linfoblástica aguda (cap. 173). La medicina regenerativa destinada a la curación de órganos y tejidos lesionados o enfermos está dando sus primeros pasos, si bien los condrocitos cultivados ya han sido aprobados por la FDA para reparar defectos cartilagosos del cóndilo femoral y la rodilla. Los inhibidores de los puntos de control inmunitario han revolucionado el abordaje del cáncer, en especial del melanoma (cap. 193).⁴ En el futuro, la inmunoterapia encontrará probablemente aplicaciones no solo para las neoplasias malignas, sino también para el tratamiento de enfermedades infecciosas resistentes y de la autoinmunidad y la alergia.⁵

Simultáneamente a estos avances en biología fundamental humana, ha habido un drástico cambio en los métodos para valorar la aplicación de los avances científicos en el paciente y en las poblaciones. El ensayo controlado y aleatorizado, en ocasiones realizado con miles de pacientes en múltiples instituciones, ha sustituido a la anécdota como el método preferido para medir los beneficios y usos óptimos de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas (cap. 8).

Y ahora, incluso el modelo establecido de los ensayos controlados aleatorizados está siendo condicionado. Para reducir los costes y para superar las ineficacias, las reiteraciones y la deficiencia en última instancia de muchos ensayos clínicos (en fase 3), inherentes a los ensayos controlados aleatorizados clásicos, los avances tecnológicos están favoreciendo la consecución de nuevos métodos, herramientas y enfoques que están abocando a los ensayos clínicos a la práctica del siglo XXI. Estos métodos comprenden la modelización y simulación de enfermedades, métodos de ensayo alternativos, como los diseños de aleatorización adaptada a la respuesta (cap. 8), nuevas medidas de resultados objetivos y la implicación de «participantes» en ensayos clínicos (más que de simples «sujetos humanos»), a fin de ampliar el conjunto de pacientes que desean contribuir a la investigación clínica.

A medida que avanzan los estudios, desde aquellos que muestran el efecto biológico, a los que aclaran pautas de dosificación y toxicidad, y finalmente a los que evalúan el beneficio clínico real, los sistemas de medición de resultados también han mejorado pasando de las impresiones subjetivas de los médicos o pacientes a medidas fiables y válidas de morbilidad, calidad de vida, estado funcional y otras medidas de resultados orientadas al paciente (cap. 9). Estas importantes mejoras en la metodología científica de la investigación clínica han aportado cambios extraordinarios en la práctica clínica, como el tratamiento de revascularización en el infarto agudo de miocardio (cap. 64), y han demostrado que la confianza en los resultados intermedios, como una disminución de las arritmias ventriculares asintomáticas con algunos fármacos, puede inesperadamente aumentar la mortalidad en vez de disminuirla. Así como los médicos en el siglo XXI deben comprender los avances en biología fundamental, es importante una comprensión similar de los fundamentos del diseño de estudios clínicos y de su aplicación en las intervenciones diagnósticas y terapéuticas. Los estudios pueden ser diseñados para demostrar beneficio o no inferioridad, y los nuevos diseños pragmáticos (cap. 8) contribuyen a la mejora del análisis de cuestiones que resultarían complejas utilizando enfoques tradicionales.

La comprensión de la genética humana también puede ayudar a estratificar y mejorar la aproximación a los ensayos clínicos ayudando a los investigadores a seleccionar un menor número de pacientes con un patrón de enfermedad más homogéneo, para estudiar la eficacia de una intervención. Este enfoque ha resultado particularmente destacado en el cáncer, en el que los tumores con determinadas mutaciones genéticas pueden responder a un fármaco específicamente diseñado para ellos, mientras que otros con características microscópicas similares, pero rasgos genómicos diferentes, no lo hacen.⁶ La genómica, la transcriptómica, la epigenómica, la proteómica, la metabolómica y otras tecnologías «ómicas» proporcionan una perspectiva más holística de la composición molecular de un organismo, tejido o célula, normal o anómalo. La biología de sistemas, que es la integración de todas estas técnicas, permite desarrollar nuevos enfoques predictivos, preventivos y personalizados de la enfermedad.

Complejos análisis computarizados de las radiografías y las imágenes retinianas⁷ están también llamados a revolucionar la interpretación de estas imágenes, en la misma

medida en que la interpretación electrocardiográfica computarizada (cap. 48) cambió la cardiología clínica. Las historias médicas electrónicas también detectan patrones de efectos secundarios, o interacciones, farmacológicos, que permiten orientar los análisis moleculares destinados a confirmar la presencia de nuevos riesgos o incluso de enfermedades genéticas.⁸ Aunque es demasiado pronto para saber si los pacientes podrán beneficiarse sistemáticamente de la secuenciación y el análisis de su exoma o su genoma completo, esta información es cada vez más accesible y precisa, con el consiguiente potencial de identificación de patrones de enfermedades mendelianas,⁹ y de información sobre la planificación reproductiva, con objeto de evitar enfermedades autosómicas recesivas. A pesar de las grandes esperanzas que suscita, hasta el momento el perfil genético ha tenido un efecto positivo muy limitado en la selección y dosificación de fármacos.

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

La llegada de modernos enfoques para la gestión de datos, proporciona en la actualidad la justificación para el uso de tecnología de información sanitaria. Los registros sanitarios computarizados, a menudo compartidos con los pacientes gracias a un formato portátil, pueden evitar la duplicación de pruebas, garantizan que el cuidado está coordinado entre los diferentes sanitarios que atienden al paciente y aumentan el valor de la asistencia sanitaria.¹⁰ Las historias clínicas electrónicas en tiempo real también sirven para alertar a los médicos de la evolución de los pacientes cuyas constantes vitales (cap. 7) pueden justificar una evaluación urgente, con objeto de evitar una descompensación clínica más importante. No obstante, un inconveniente actual en este contexto es que, por cada hora que los médicos dedican a la atención directa a los pacientes en la consulta, a lo largo de la jornada de trabajo deben invertir casi 2 h más a la consulta de registros electrónicos y demás labores administrativas.¹¹

Los extraordinarios avances en la ciencia y práctica de la medicina, que han seguido acelerándose con cada edición reciente de este manual, han transformado la carga global de enfermedad. La esperanza de vida de mujeres y hombres ha aumentado, una proporción mayor de fallecimientos tiene lugar en personas mayores de 70 años, y muchos menos niños mueren antes de los 5 años. En EE. UU., sin embargo, la esperanza de vida ha disminuido sorprendentemente en los últimos años. Entre los motivos de ello se cuentan las enfermedades asociadas a la obesidad¹² y las llamadas muertes por desesperación, causadas por el consumo excesivo de alcohol o sobredosis de drogas y por suicidio.¹³ A pesar de todo, sigue habiendo enormes diferencias regionales, y la discapacidad secundaria a trastornos tales como abuso de sustancias, los trastornos de salud mental, los traumatismos, la diabetes y las enfermedades musculoesqueléticas y respiratorias crónicas se han convertido en asuntos de importancia creciente para todos los sistemas sanitarios.

● APROXIMACIÓN AL PACIENTE

Los pacientes habitualmente refieren dolencias (síntomas), aunque al menos un tercio de dichos síntomas no son fácilmente explicables por ninguna de las anomalías detectadas en la exploración (signos) o mediante pruebas analíticas. Incluso en nuestra época, caracterizada por medios de diagnóstico avanzados, se estima que la anamnesis y la exploración física continúan aportando al menos un 75% de la información que permite evaluar los síntomas, y los síntomas no explicados en una evaluación general inicial rara vez son manifestaciones de una enfermedad subyacente importante. A la inversa, pacientes asintomáticos pueden presentar signos o anomalías en las pruebas de laboratorio, las cuales pueden aparecer en ausencia de síntomas o signos.

Generalmente los síntomas y signos definen *síndromes*, que pueden constituir la vía final común de una amplia gama de alteraciones fisiopatológicas. La base fundamental de la medicina interna es que el diagnóstico proporcione una explicación fisiopatológica de los síntomas y signos, de manera que el tratamiento pueda mejorar la anomalía subyacente y no solo procurar la supresión de los síntomas o signos anómalos.

Cuando los pacientes reclaman la atención médica, pueden presentar manifestaciones o exacerbaciones de alteraciones conocidas, o pueden referir síntomas o signos que sugieran una alteración de un determinado sistema orgánico. En ocasiones, las características de los síntomas y signos son altamente sugestivas o incluso patognomónicas de un proceso patológico concreto. En estos casos, en los que el médico se centra en una enfermedad determinada, el *Goldman-Cecil Medicine* ofrece enfoques académicos y prácticos de epidemiología, biopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento, prevención y pronóstico de enfermedades como el infarto agudo de miocardio (cap. 64), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 82), la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132), la colitis (cap. 146), la artritis reumatoide (cap. 248), el hipotiroidismo (cap. 213), la tuberculosis (cap. 308), así como trastornos de nueva descripción, como zoonosis emergentes, neuropatías de fibras pequeñas, fibrosis sistémica

nefrógena, enfermedades mitocondriales, enfermedades autoinflamatorias y trastornos clones de potencial indeterminado.

Muchos pacientes, sin embargo, presentan síntomas no diagnosticados, signos o anomalías analíticas que no pueden ser inmediatamente atribuidas a una enfermedad o causa determinadas. Ya sea la manifestación inicial dolor torácico (cap. 45), diarrea (cap. 131), dolor de cuello o de espalda (cap. 372), o una variedad de más de 100 síntomas, signos o anomalías analíticas frecuentes, esta obra ofrece tablas, figuras, y capítulos enteros para guiar en el abordaje diagnóstico y terapéutico (e-tabla 1-1 o tabla situada al final del volumen 2). En virtud de este doble enfoque de una enfermedad conocida, así como de anomalías no diagnosticadas, este tratado, similar a la práctica actual de la medicina, puede aplicarse directamente a los pacientes independientemente del modo de presentación clínica o del grado de valoración previa.

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

La creciente disponibilidad de evidencia a partir de ensayos aleatorizados para guiar en el enfoque diagnóstico y terapéutico no se debe equiparar con un «libro de cocina» médico.¹⁴ La evidencia y las directrices que de ella se derivan hacen hincapié en enfoques demostrados para pacientes con características específicas. Es necesario un considerable juicio clínico para determinar si la evidencia y las directrices pueden aplicarse a nuestros pacientes de forma individual y para reconocer ocasionales excepciones. Se requiere incluso un mayor juicio en las muchas situaciones en las cuales no existe evidencia o esta no es concluyente. También debe matizarse la evidencia en función de las preferencias del paciente, a pesar de que es responsabilidad de un médico insistir en la evidencia cuando se ofrecen las alternativas al paciente. El cumplimiento de un tratamiento específico por parte del paciente puede mejorar si comprende la lógica y la evidencia de la opción recomendada.

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

A pesar de que los médicos cada vez son más conscientes de los nuevos descubrimientos, los pacientes pueden obtener su propia información a través de una gran variedad de fuentes, algunas de las cuales son de dudosa fiabilidad. El creciente uso de terapias alternativas y complementarias (cap. 34) constituye un ejemplo de la frecuente insatisfacción de los pacientes con el tratamiento médico prescrito. Los médicos deben mantener una mente abierta frente a las opciones terapéuticas no probadas, pero deben aconsejar a sus pacientes cuidadosamente si dichas opciones pueden acarrear cualquier grado de riesgo potencial, incluido el riesgo de que puedan ser consideradas como sustitutas de las opciones probadas. Para el médico, es fundamental mantener un diálogo abierto con el paciente y su familia en relación con la amplia gama de opciones que pueden tener en cuenta.

Otras manifestaciones de interacciones y asistencia problemáticas son las demandas por negligencia, que habitualmente son consecuencia de carencias en la atención médica y la comunicación (cap. 10). Cabe destacar que alrededor del 1% del total de médicos son responsables del 32% de las cantidades pagadas por demandas por negligencia a nivel nacional,¹⁵ lo que indica que las características de los médicos individuales son importantes factores contribuyentes, susceptibles de valoración.

El médico no se encuentra en un vacío, sino que forma parte de un complicado y amplio sistema de atención médica y salud pública. En los tiempos premodernos e incluso en la actualidad en algunos países en vías de desarrollo, la higiene básica, el agua limpia y una adecuada nutrición han constituido las vías más importantes para promover la salud y reducir la enfermedad. En los países desarrollados, la adopción de estilos de vida saludables, incluidos una dieta mejor (cap. 202) y un ejercicio físico adecuado (cap. 13), es la piedra angular que permite reducir las epidemias de obesidad (cap. 207), enfermedad coronaria (cap. 46) y diabetes (cap. 216). Las intervenciones de salud pública para ofrecer inmunizaciones (cap. 15) y para reducir daños y el consumo de tabaco (cap. 29), drogas ilegales (cap. 31) y el consumo excesivo de alcohol (cap. 30) pueden, de forma colectiva, producir más beneficios para la salud que casi cualquier otra intervención imaginable.

E-TABLA 1-1 GUÍA PARA EL ABORDAJE DE LOS SÍNTOMAS, SIGNOS Y ANOMALÍAS ANALÍTICAS MÁS FRECUENTES

SÍNTOMAS	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
Inespecíficos		
Fiebre	264, 265	Figuras 265-1, 265-2; tablas 264-1 a 264-8
Fatiga	258	E-tabla 258-1
Escaso apetito	123	Tabla 123-1
Pérdida de peso	123, 206	Figura 123-4; tablas 123-4, 206-1, 206-2
Obesidad	207	Figura 207-1
Ronquidos, trastornos del sueño	377	Tabla 377-6
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta		
Cefalea	370	Tablas 370-1, 370-2
Pérdida visual, transitoria	395, 396	Tablas 395-2, 396-1
Dolor de oídos	398	Tabla 398-3
Hipoacusia	400	Figura 400-1
Silbidos en los oídos (acúfenos)	400	Figura 400-2
Vértigo	400	Figura 400-3
Congestión nasal, rinitis o estornudos	398	
Pérdida del sentido del olfato o del gusto	399	Tabla 399-1
Boca seca	397	Tabla 397-7
Dolor de garganta	401	Figura 401-2; tabla 401-1
Ronquera	401	
Cardiopulmonares		
Dolor torácico	45, 128	Tablas 45-2, 128-5, 128-6
Bronquitis	90	
Disnea	45, 77	Figura 77-3
Palpitaciones	45, 56	Figura 56-1; tablas 45-4, 56-5
Mareo	45, 56, 400	Figura 56-1; tabla 400-1
Síncope	56	Figura 56-1; tablas 56-1, 56-2, 56-4
Parada cardíaca	57	Figuras 57-2, 57-3
Tos	77	Figura 77-1; tablas 77-2, 77-3
Hemoptisis	77	Tablas 77-6, 77-7
Gastrointestinales		
Náuseas y vómitos	123	Figura 123-5; tabla 123-5
Disfagia, odinofagia	123, 129	Tabla 123-1
Hematemesis	126, 144	Figura 126-3; tabla 126-1
Pirosis/dispepsia	123, 128 a 130	Figuras 123-6, 129-2; tablas 128-3, 128-4, 130-1
Dolor abdominal		
Agudo	123, 133	Figuras 123-1, 123-2; tablas 123-2, 123-3, 133-1
Crónico	123, 128	Figura 123-3; tablas 123-2, 129-1
Diarrea	128, 131	Figuras 128-1, 131-1 a 131-4
Melena, sangre en las heces	126	Figuras 126-3, 126-4, 126-6; tabla 126-4
Estreñimiento	127, 128	Figuras 127-3, 128-1; tabla 127-2
Incontinencia fecal	136	Figura 136-5
Dolor anal	136	
Genitourinarios		
Disuria	268, 269	Tablas 268-3, 268-5, 269-2
Polaquiuria	268	Tabla 268-3
Incontinencia	23	Tablas 23-1 a 23-3
Cólico renal	117	Figura 117-1
Secreción vaginal	269	
Irregularidades menstruales	223	Figura 223-3; tablas 223-3, 223-4
Esterilidad femenina	223, 227	Tabla 223-5
Sofocos	227	Tabla 227-1
Disfunción eréctil	221	Figura 221-10
Esterilidad masculina	221	Figuras 221-8, 221-9; tabla 221-7
Masa escrotal	190	Figura 190-1
Úlceras o verrugas genitales	269	Tabla 269-1

E-TABLA 1-1 GUÍA PARA EL ABORDAJE DE LOS SÍNTOMAS, SIGNOS Y ANOMALÍAS ANALÍTICAS MÁS FRECUENTES (cont.)

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
Musculoesqueléticos		
Dolor de cuello o espalda	372	Figuras 372-4, 372-5, 372-6; tablas 372-3 a 372-5
Articulaciones dolorosas	241	Figura 241-1; tablas 241-1, 241-3
De las extremidades		
Pies, tobillos o piernas hinchados		
Bilaterales	45	Figura 45-8
Unilaterales	74	Figura 74-2; tabla 74-2
Claudicación	71	Tabla 71-3
Isquemia de las extremidades aguda	71	Figura 71-4; tabla 71-2
Neurológicos		
Debilidad	368, 392 a 394	Tablas 368-1, 392-2, 393-2, 393-4
Pérdida sensorial	368, 392	Figura 392-1; tablas 392-1, 392-3 a 392-5
Pérdida de memoria	374	Figuras 374-1, 374-2; tablas 374-1 a 374-6
Marcha anómala	368	Tabla 368-2
Convulsiones	375	Tablas 375-1 a 375-6
Tegumentarios		
Sangrado anómalo	162	Tabla 162-1
Exantema	407, 412	Figura 407-1; tablas 407-1 a 407-6, 412-5
Urticaria	237, 411	Figura 237-2; tablas 237-1, 411-1, 411-2
Pigmentación anómala	412	Tabla 412-2
Alopecia e hirsutismo	413	Tablas 413-1, 413-3
Trastornos ungueales	413	Tabla 413-4
SIGNOS		
Constantes vitales		
Fiebre	264, 265	Figura 265-1; tablas 264-1 a 264-8, 265-2
Enfermedad por calor/hipertermia	101	Tablas 101-1 a 101-3
Hipotermia	7, 101	Tablas 101-4 a 101-6
Taquicardia/bradicardia	7, 56, 58, 59	Figuras 56-2, 56-3; tablas 58-4, 59-2
Hipertensión	70	Tablas 70-3, 70-7 a 70-11
Hipotensión/shock	7, 98	Figuras 98-3, 100-1; tablas 98-1, 99-1, 99-2
Respiración alterada	7, 80, 96	Tablas 80-1, 80-2, 96-2
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta		
Dolor de ojos	395	Tabla 395-3
Hiperemia conjuntival	395	Tablas 395-4, 395-6
Pupila dilatada	396	Figura 396-4
Nistagmo	396	Tabla 396-4
Papiledema	396	Tabla 396-2
Estrabismo	396	Figura 396-6
Ictericia	138	Figura 138-2; tablas 138-1 a 138-3
Rinitis	398	Tabla 398-3
Sinusitis	398	Tablas 398-1, 398-2, 398-4, 398-5
Úlceras y discromías orales	397	Tablas 397-1 a 397-4
Hipertrofia de las glándulas salivales	397	Tabla 397-6
Cuello		
Masa cervical	181	Figura 181-3
Linfoadenopatía	159	Tablas 159-1 a 159-4
Nódulo tiroideo	213	Figura 213-5
Tiromegalia/bocio	213	Figuras 213-2, 213-3
Mamas		
Masa mamaria	188	
Pulmones		
Sibilancias	77	Tabla 77-4
Cardíacos		
Soplo cardíaco o ruidos cardíacos sobreañadidos	45	Figura 45-5; tablas 45-7, 45-8
Distensión venosa yugular	45	Tabla 45-6
Anomalías del pulso carotídeo	45	Figura 45-4

E-TABLA 1-1 GUÍA PARA EL ABORDAJE DE LOS SÍNTOMAS, SIGNOS Y ANOMALÍAS ANALÍTICAS MÁS FRECUENTES (cont.)

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
Abdomen		
Hepatomegalia	137	Figura 137-5
Esplenomegalia	159	Tabla 159-5
Abdomen agudo	133, 134	Figura 134-1; tabla 133-1
Inflamación abdominal/ascitis	133, 144	Tabla 144-3
Hemorragia rectal/heces positivas	126, 184	Figuras 126-3, 126-4, 126-6; tabla 126-4
Hemorroides	136	Tabla 136-1
Musculoesqueléticos/de las extremidades		
Artritis	241	Figura 241-1
Edema	45	Figura 45-7
Cianosis	45	
Acropaquia	45	
Neurológicos		
Delirium	25	Figura 25-1; tablas 25-1, 25-2
Trastornos psiquiátricos	369	Tablas 369-1 a 369-4, 369-6 a 369-8, 369-10, 369-11, 369-13, 369-14
Coma	376	Tablas 376-1 a 376-4
Accidente cerebrovascular	379, 380	Figura 379-1; tablas 379-2, 379-3, 379-5, 379-6, 380-5, 380-6
Trastornos del movimiento	381, 382	Tablas 381-4, 382-1 a 382-8
Neuropatía	392	Tablas 392-1 a 392-4, 392-6
Piel y uñas		
Lunar sospechoso	193	Tabla 193-1
Enfermedades ungueales	413	Tabla 413-4
ANOMALÍAS ANALÍTICAS FRECUENTES		
Hematología/análisis de orina		
Anemia	149	Tablas 149-2 a 149-6
Policitemia	157	Tabla 157-4
Leucocitosis	158	Figura 158-4; tabla 158-1
Linfocitosis	158	Tabla 158-3
Monocitosis	158	Tabla 158-2
Eosinofilia	161	Figura 161-1; tabla 161-1
Neutropenia	158	Figura 158-7; tablas 158-4, 158-5
Con fiebre	265	Figura 265-1
Trombocitosis	157	Tabla 157-5
Trombocitopenia	163	Figura 163-1; tablas 163-1, 163-3
TP o TTP prolongados	162	Figura 162-4
Análisis de orina	106, 112	Tablas 106-2, 112-6
Bioquímica		
Enzimas hepáticas anómalas	138	Figuras 138-1 a 138-3
BUN/creatinina elevados		
Agudos	112	Figura 112-1; tablas 112-1 a 112-5
Crónicos	121	Tabla 121-1
Hiperglucemia	216	Tablas 216-1, 216-2
Hipoglucemia	217	Tablas 217-1, 217-2
Anomalías electrolíticas	108, 109	Figuras 108-3, 108-4; tablas 108-7, 109-3
Trastornos acidobásicos	110	Figuras 110-1 a 110-3; tablas 110-1 a 110-7
Hipercalcemia	232	Figura 232-3; tablas 232-2 a 232-4
Hipocalcemia	232	Figura 232-4; tabla 232-6
Hipo- e hiperfosfatemia	111	Tablas 111-2, 111-3
Deficiencia de magnesio	111	Tabla 111-1
PCO ₂ elevada	80	Figura 80-2
Radiografía de tórax/ECG		
Nódulo pulmonar solitario	182	Figura 182-2
Derrame pleural	92	Tablas 92-3 a 92-5
Anomalías del ECG	48	Tablas 48-2 a 48-5

BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; ECG, electrocardiograma; TP, tiempo de protrombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

TABLA 1-1 RESPONSABILIDADES PROFESIONALES

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

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

APROXIMACIÓN A LA PROFESIÓN MÉDICA

La profesión médica debe hacer hincapié en tres principios fundamentales: primar el bienestar del paciente, su autonomía y la justicia social.¹⁶ Como la medicina moderna ofrece un amplio abanico de opciones diagnósticas y terapéuticas, las relaciones de los médicos con el paciente y con la sociedad se vuelven cada vez más complejas y cargadas potencialmente de dilemas éticos (cap. 2). Para ayudar a proporcionar una directriz moral basada no solo en la tradición sino también adaptable a los tiempos modernos, la primacía del bienestar del paciente constituye el principio fundamental de una profesión. El altruismo del médico, que genera la confianza del paciente, debe ser inmune a los retos económicos, burocráticos y políticos a los que se enfrentan médico y paciente (cap. 4).

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

La importancia de la justicia social simboliza el hecho de que la relación médico-paciente no debe caer en el vacío. El médico es responsable, en relación con el paciente individual y con un contexto social más amplio, de facilitar el acceso a la salud y eliminar las desigualdades de salud y asistencia médica, y de aplicar el conocimiento científico incluso a las cuestiones políticas más polémicas. Por ejemplo, la investigación de la relación entre las armas de fuego y las tasas de asesinato y suicidio¹⁷ puede ser útil en la medicina preventiva y las políticas públicas, independientemente del criterio de una persona sobre la comprobación de antecedentes y la concesión de licencias a propietarios de armas.

Para fomentar estos principios fundamentales, una serie de responsabilidades profesionales (tabla 1-1) suponen aspectos de la práctica cotidiana que benefician a los propios pacientes del médico y a la sociedad en general. Los médicos que ponen en práctica estos y otros atributos para mejorar la satisfacción de sus pacientes con la atención que reciben, no solo promueven el profesionalismo sino que también reducen su propio riesgo de faltar a su responsabilidad y cometer negligencia. En comparación, el reciente énfasis en el mantenimiento de los requerimientos de certificación reporta un incierto beneficio a la mejora de los resultados de los pacientes.

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

Un reto en curso para una profesión que valora la dedicación, la atención al detalle y la abnegación es el riesgo de agotamiento, fenómeno caracterizado por abatimiento emocional y despersonalización. Las modificaciones, tanto a nivel individual como estructurales u organizacionales, en el entorno de trabajo generan a menudo significativas reducciones del agotamiento médico.¹⁸

La evolución del entorno de la atención médica hace un creciente hincapié en las normas, los resultados y la responsabilidad. Como los asegurados cada vez son más conscientes del valor en lugar del coste preciso (cap. 10), los resultados que van desde los precios de la mamografía de cribado (cap. 188) a las tasas de mortalidad con la cirugía de derivación coronaria (cap. 65), se convierten en medidas con las cuales se pueden hacer elecciones racionales. Las guías de práctica clínica y las vías críticas derivadas de los ensayos controlados aleatorizados y de la medicina basada en la evidencia, pueden potencialmente conducir a una atención más coste-efectiva y a mejores resultados.

Estos importantes cambios en muchos sistemas de salud occidentales traen consigo importantes riesgos y problemas. Si las opciones para elegir entre los médicos y profesionales de la salud están basadas en medidas objetivas de calidad y resultados, la derivación de los pacientes hacia los mejores profesionales constituye una definición

razonable de una mejor selección y competencia. Si la limitación de las opciones se basa mayoritariamente en el coste en vez de en medidas de calidad, resultados y satisfacción de los pacientes, los médicos y sus pacientes pueden verse gravemente desfavorecidos.

Otro riesgo es que la misma información genética que podría conducir a una mayor efectividad y medicina personalizada, pueda ser utilizada en contra de las personas a quienes se supone que beneficia mediante la creación de un estigma, elevando los precios de los seguros de salud o incluso privando a determinadas personas de seguro. El enfoque ético de la medicina (cap. 2), la genética (cap. 35) y el consejo genético proporcionan los medios de protección contra este efecto adverso del progreso científico.

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

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

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

2

BIOÉTICA EN LA PRÁCTICA DE LA MEDICINA

EZEKIEL J. EMANUEL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Habitualmente se afirma que los dilemas bioéticos a los que se enfrentan los médicos actuales se deben sobre todo a los avances modernos de la tecnología médica. El aumento de los antibióticos, los trasplantes, las unidades de cuidados intensivos, la genética, los dispositivos implantables y otras tecnologías han generado nuevas preocupaciones bioéticas. Sin embargo, en realidad, la preocupación por la ética es tan antigua como la práctica de la propia medicina. El juramento hipocrático, redactado alrededor del año 400 a. C., refleja la necesidad, incluso de los antiguos médicos griegos, de solicitar asesoramiento sobre el abordaje de los múltiples dilemas bioéticos a los que se enfrentan. En este juramento se abordan los temas de confidencialidad, aborto, eutanasia, relaciones sexuales entre médicos y pacientes, lealtad dividida y, al menos de forma implícita, asistencia e intervenciones de beneficencia. Aunque no estemos de acuerdo en si se aportan consejos o no, la mera existencia del juramento sirve para recordarnos que los conflictos bioéticos son inherentes a la práctica médica. La tecnología puede aumentar la frecuencia de estos temas y modificar el contexto en el que se plantean, pero muchos, cuando no la mayoría, de los problemas bioéticos a los que se enfrentan los médicos de forma regular son intemporales.

Durante su formación, se enseña a muchos médicos que los cuatro principios básicos que pueden utilizar para dar respuesta a los dilemas bioéticos son: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. La autonomía es la idea de que las personas deben

tener el derecho y la libertad de elegir, perseguir y revisar sus propios planes vitales. La no maleficencia es la idea de que no se debe causar daño o lesión de forma voluntaria a las personas. Este principio está incluido dentro de la frase repetida con frecuencia que el médico «en primer lugar no debe causar daño», que viene del latín *primum non nocere*. Es interesante recordar que esta frase no figura en el juramento hipocrático; la única frase parecida, aunque no idéntica, atribuida a Hipócrates es «al menos, que no cause daños». La beneficencia está constituida por las acciones positivas que un médico debe realizar para fomentar el bienestar de sus pacientes. En la práctica clínica, esta obligación suele derivar de los compromisos y promesas implícitas y explícitas que centran la relación médico-paciente. Por último, el principio de justicia se define por la distribución justa de los beneficios y cargas derivados de la interacción clínica.

Aunque útiles como marco de referencia inicial, estos principios resultan demasiado amplios para tener un valor más que limitado. Estos principios con frecuencia se encuentran infradesarrollados y entran en conflicto entre ellos, lo que genera dilemas bioéticos. Los propios principios no orientan sobre la forma de equilibrarlos o especificarlos para resolver los dilemas. Dado que se centran en los encuentros médico-paciente, tampoco ayudan a valorar aspectos bioéticos a nivel del sistema o institucional, como la forma de repartir unas vacunas escasas o los órganos para trasplante. Por último, estos cuatro principios no son exhaustivos. Otros principios y valores éticos fundamentales, como la prioridad de eliminar lo peor, la obligación para generaciones futuras y la integridad profesional, son importantes para la bioética y no quedan englobados de forma completa por ellos.

No existe ninguna fórmula que permita determinar de forma mágica la solución a estos dilemas bioéticos. Por eso, los profesionales médicos deben seguir un proceso analítico ordenado. En primer lugar, los médicos deben obtener todos los hechos relevantes para cada situación. En segundo lugar, se deben delimitar los aspectos bioéticos fundamentales. En tercer lugar, se deben identificar todos los principios y valores cruciales que se relacionan con el caso y que pueden generar conflictos. En cuarto lugar, y dado que muchos dilemas éticos se han analizado previamente y sometido a estudios empíricos, los médicos deben analizar la bibliografía importante para poder identificar nuevos valores, comprender los principios existentes, reformular el tema que se está valorando y ver si existe una resolución aceptada. En quinto lugar, con toda esta información, el médico debe distinguir con claridad las prácticas no éticas de una gama de acciones permisibles desde un punto de vista ético. Por último, no solo es importante llegar a una resolución, sino que también se debe redactar con claridad la justificación de las decisiones. Aunque las decisiones unánimes son ideales, la realidad indica que este consenso puede resultar difícil. Los médicos razonables deben tener por eso cuidado de explicar qué principios e interpretaciones se utilizan para resolver los dilemas éticos.

En la práctica médica se plantean cada año múltiples dilemas bioéticos, que incluyen aspectos vinculados a la genética, la objeción de conciencia por parte de los profesionales y la terminación de la asistencia. En la práctica clínica, los aspectos más frecuentes aluden al consentimiento informado, la terminación de los tratamientos orientados a mantener la vida, la eutanasia y el suicidio asistido, y los conflictos de intereses.

● RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Historia

La necesidad de consentimiento informado se describe desde Platón. El primer caso legal registrado sobre este tema data de 1767 en Inglaterra, donde un paciente se quejó de que los dos cirujanos que le refracturaron la pierna tras una consolidación inadecuada no le habían pedido permiso. Un tribunal inglés del siglo XVIII llegó a la conclusión de que obtener el consentimiento del paciente antes de una intervención era «una regla de la profesión» y, por tanto, una obligación legal de los cirujanos. El juez consideró inexcusable obtener el consentimiento. En tiempos más recientes, una sentencia clave de 1957 de un jurado de EE. UU. reafirmó que los médicos tenían la obligación legal de dar información sobre los riesgos, beneficios y tratamientos alternativos a los pacientes; esta decisión hizo popular el término *consentimiento informado*.

Definición y justificación

El consentimiento informado es la autorización autónoma de una persona mediante la cual permite al médico u otro profesional sanitario realizarle las intervenciones diagnósticas o terapéuticas que necesite. El paciente comprende que asume la responsabilidad de esta decisión y que empodera a otra persona, el médico, a aplicarla. Sin embargo, estar de acuerdo en un tratamiento médico no siempre se considera un consentimiento informado.

Las cuatro exigencias fundamentales del consentimiento informado son: capacidad mental, narración, comprensión y voluntariedad. En primer lugar, el consentimiento informado asume que las personas tienen la capacidad mental de adoptar decisiones; la enfermedad, el grado de desarrollo o los medicamentos pueden poner en riesgo la capacidad mental de los pacientes de otorgar el consentimiento informado. Se asume que los adultos tienen la competencia legal de adoptar decisiones médicas, y decidir si un adulto es incompetente para ello depende de una determinación legal. Desde un

punto de vista práctico, los médicos suelen decidir si los pacientes son competentes en función de que comprendan la información que se les transmite, aprecien su significado en su caso concreto y utilicen procesos lógicos y constantes en la toma de decisiones. La falta de competencia en la toma de decisiones médicas no implica que la persona sea incompetente para todos los tipos de toma de decisiones, y al contrario. En segundo lugar, la información crucial relevante para la decisión debe ser compartida, en general por el médico, con el paciente. En tercer lugar, el paciente debe comprender la información y las implicaciones que tiene para sus intereses y objetivos vitales. Por último, la decisión de los pacientes debe ser voluntaria, es decir, sin coerción ni manipulación por parte del médico.

Es un error considerar que el consentimiento informado es un episodio en un solo acto, como firmar un formulario. De forma más correcta, se debe considerar el consentimiento informado como un proceso que evoluciona durante todo el curso del diagnóstico y posterior tratamiento del paciente.

Es típico invocar la autonomía del paciente para justificar el consentimiento informado. También se han invocado otros valores, como la integridad corporal o la beneficencia, sobre todo en las primeras regulaciones legales.

Datos empíricos

Una extensa investigación sobre el consentimiento informado muestra que los médicos a menudo no comunican toda la información relevante necesaria para que los pacientes puedan realizar una decisión informada en clínica. Cuanto más complejas sean las decisiones médicas, más probable será que los médicos obtengan todos los elementos del consentimiento informado.

Los datos indican que la comunicación de la información, tanto en el documento de consentimiento informado como en la discusión, es mejor en la investigación que en la clínica. Esta mejor comunicación en situaciones de investigación puede ser consecuencia de la exigencia específica en investigación de contar con un documento de consentimiento informado escrito revisado por un comité independiente, como un comité de investigación o de ética en la investigación.

Los pacientes a menudo no consiguen recordar información crucial compartida durante el proceso de obtención del consentimiento informado, aunque habitualmente piensan que cuentan con información suficiente para tomar la decisión. No está claro si los pacientes no consiguen recordar la información clave porque quedan abrumados por la información o porque consideran que gran parte de ella no es necesaria para su decisión. Por tanto, el matiz más importante es saber lo que ha comprendido el paciente en el momento de la toma de decisiones más que lo que recuerda luego. En las intervenciones médicas habituales, como la cirugía programada, el consentimiento informado ideal debe incluir los riesgos y beneficios medidos en los ensayos controlados aleatorizados, los datos importantes sobre el cirujano, los resultados clínicos del centro para cada intervención y la lista de alternativas aceptables.¹

Los estudios que tratan de mejorar el consentimiento informado en clínica indican que los medios interactivos, como los vídeos y los programas de ordenador interactivos, mejoran la comprensión de las posibles alternativas por parte de los pacientes.■ Una revisión de 115 estudios sobre toma de decisiones compartida observó que los pacientes que emplearon una ayuda para la toma de decisiones conocían mejor la evidencia, tenían más claro lo que les importaba, comprendían de forma más exacta los riesgos y beneficios, y participaban más en el proceso de toma de decisiones que los que recibían un tratamiento estándar. Estos sistemas de ayuda para la toma de decisiones pueden tener especial importancia en algunas situaciones sensibles a las preferencias, que son las que tienen varias opciones terapéuticas y en las que el acuerdo depende de los valores del paciente, como, por ejemplo, la prostatectomía para un cáncer de próstata en estadio precoz. Actualmente se dispone de ayudas para las tomas de decisiones en ordenador y en Internet para más de 200 trastornos y procedimientos frecuentes.

Un reto más moderno a la hora de obtener el consentimiento informado es la introducción de los métodos electrónicos en el proceso, incluidas las aplicaciones de los teléfonos inteligentes en situaciones graves, como el accidente cerebral vascular isquémico.■ Los modelos digitales de consentimiento informado no suelen ser fáciles de usar para los ancianos, y la evidencia sugiere que la mayor parte de las personas no leen las afirmaciones que tienen que marcar en los ordenadores y dispositivos móviles. Existe también preocupación porque puede ser difícil obtener una verdadera elección voluntaria sin poder valorar el lenguaje corporal, el tono y la emoción que se observan en la interacción personal.²

Uno de los resultados más importantes de las investigaciones empíricas sobre el consentimiento informado es que existe una diferencia entre el deseo de información y el deseo real de adoptar una decisión. Muchos estudios demuestran que, aunque los pacientes desean información, muchos menos desean realizar decisiones sobre su propia asistencia. Por ejemplo, en un estudio, solo un tercio de los pacientes deseaban tener autoridad para adoptar decisiones y las preferencias en la toma de decisiones por su parte no se correlacionaron con sus preferencias de obtención de información (que eran altas). Las preferencias de autoridad para la toma de decisiones por parte de los pacientes suelen aumentar al hacerlo el nivel educativo y disminuir con la edad. Conviene destacar también que, cuanto más grave es la enfermedad, más probable es que los pacientes prefieran que sean los médicos los que tomen las decisiones. Varios

TABLA 2-1 ELEMENTOS FUNDAMENTALES QUE SE DEBEN NOTIFICAR A LOS PACIENTES

Diagnóstico y pronóstico
Naturaleza de la intervención propuesta
Intervenciones alternativas razonables
Riesgos asociados a cada una de las intervenciones alternativas
Beneficios asociados a cada una de las intervenciones alternativas
Probable resultado de las intervenciones alternativas

estudios sugieren que los pacientes no propensos a tomar sus propias decisiones suelen estar más satisfechos con las decisiones que se acaban poniendo en práctica.

Consideraciones prácticas

La aplicación del consentimiento informado plantea dudas sobre la profundidad de la información que se debe aportar y sobre cómo se debe hacer. Los médicos deben dar a los pacientes información al menos sobre seis elementos fundamentales: 1) diagnóstico y pronóstico; 2) naturaleza de la intervención propuesta; 3) intervenciones alternativas, incluida la ausencia de tratamiento; 4) riesgos asociados a cada alternativa; 5) beneficios de cada alternativa, y 6) probables resultados de estas alternativas (tabla 2-1). Dado que el riesgo suele ser la principal preocupación de los médicos, estos también deben informar sobre: 1) la naturaleza de los riesgos; 2) su magnitud; 3) la probabilidad de que aparezca cada uno de estos riesgos, y 4) cuándo pueden ocurrir las consecuencias. Cada vez más, los médicos deben incorporar datos derivados de ensayos clínicos y del centro y el médico que realizan las pruebas y los tratamientos. En general, todos los riesgos graves, como muerte, parálisis, accidentes cerebrales vasculares, infecciones o dolor crónico, se deben mencionar, aunque sean poco frecuentes, igual que han de mencionarse los riesgos frecuentes.

El aspecto clave a la hora de transmitir esta información es hacerlo en un tiempo razonable y sin agobiar al paciente con detalles demasiado complejos o técnicos no necesarios. Por suerte, las limitaciones de tiempo pueden reducirse algo con medios electrónicos interactivos que permiten al paciente ver la información cuando le venga bien, al tiempo que facilitan que se le cuente la información básica.

En EE. UU., la cuestión de cuánta información deben aportar los médicos se ha abordado de forma distinta según los estados. En general, los estados han adoptado una de dos normas legales divergentes. La norma *médica o habitual*, adaptada a partir de la ley de mala praxis, afirma que el médico debe aportar toda la información «que un profesional médico razonable daría en las mismas o parecidas circunstancias». Por el contrario, la norma de *persona razonable u orientada a personas no pertenecientes al entorno médico* afirma que los médicos deberían aportar toda la información que «una persona razonable encontraría útil en las circunstancias del paciente» para tomar una decisión. La norma médica es un hecho y se puede determinar de forma empírica, mientras que la orientada al paciente, que trata de comprometer al médico con el paciente, es hipotética. Actualmente, cada una de estas opciones es empleada aproximadamente por la mitad de EE. UU. En 2015, el Tribunal Supremo del Reino Unido concluyó que la norma que determina la información que tiene que aportar el médico no debe determinarse por lo que haría un médico razonable, sino por lo que un paciente razonable desea conocer.

La exigencia de consentimiento informado no reconoce excepciones. En situaciones de urgencia es posible asumir el consentimiento con la idea de que los intereses de los pacientes son sobrevivir y conservar el máximo nivel de función mental y física; en consecuencia, las personas razonables querrían tratamiento. En algunos casos, los médicos pueden considerar que el proceso de consentimiento informado puede representar una amenaza psicológica grave. En algunos casos infrecuentes, el «privilegio terapéutico» de fomentar el bienestar del paciente pesa más que la autonomía, pero los médicos deberían evitar abusar de esta excepción.

Si se determina que un paciente es incompetente a nivel mental para adoptar decisiones médicas, se suele elegir a los familiares, comenzando por su cónyuge, hijos, padres, hermanos y, por último, familiares más lejanos, como sustitutos o representantes, aunque pueden existir preocupaciones sobre posibles conflictos de interés o conocimiento del deseo del paciente. En caso de que el paciente haya designado un representante legal, algo relativamente infrecuente, esta persona será la que tenga autoridad para tomar decisiones.

La norma de *juicio sustituido* considera que el representante debe elegir lo que el paciente elegiría en caso de conservar la capacidad de decisión. La norma del *mejor interés* afirma que el representante tiene que elegir lo mejor para el paciente. Sin embargo, con frecuencia no queda claro lo que habría decidido el paciente, porque no se comentó la situación concreta en su momento o no se dispone de un testamento vital. También pueden plantearse dudas sobre lo que se considera «mejor» para el paciente por la necesidad de equilibrar la calidad de vida y la supervivencia pura. Estos problemas se complican por la escasa capacidad de muchos representantes de predecir la calidad de vida del paciente; los representantes tienden también a infravalorar el futuro estado funcional y el grado de satisfacción del paciente. También se ha observado que las predicciones del representante sobre las preferencias de conservar la vida de un paciente

incapacitado son, con frecuencia, imprecisas. En los casos en los que el paciente está diagnosticado de demencia, los familiares tienden a estar de acuerdo sobre las decisiones vinculadas con la conservación de su vida en dos tercios de los casos, un nivel de acuerdo favorable, pero no mucho mejor que el 50% derivado del puro azar. Esta confusión sobre la decisión para los pacientes incapacitados puede generar conflictos entre los miembros de la familia o entre la familia y los profesionales médicos. En estas circunstancias puede ser útil el asesoramiento ético.

TERMINACIÓN DE LAS INTERVENCIONES MÉDICAS

Historia

Desde los orígenes de la medicina se ha considerado como acorde a la ética no administrar tratamiento médico a los pacientes terminales, aunque se mantenga un tratamiento paliativo, «que permita a la naturaleza seguir su curso». Hipócrates defendía que «los médicos deben rechazar el tratamiento de los pacientes que han sido vencidos por la enfermedad». En el siglo XIX, algunos eminentes médicos estadounidenses defendían la no aplicación de «tratamientos» catárticos y eméticos en los pacientes terminales. En 1900, los editores de *The Lancet* defendieron que los médicos debían intervenir para reducir el dolor asociado a la muerte y que no tenían la obligación de prolongar una vida claramente terminal. El debate contemporáneo sobre el final de la asistencia comenzó en 1976 con el caso *Quinlan*, en el cual el Tribunal Supremo de Nueva Jersey sentenció que los pacientes tienen el derecho de rechazar las intervenciones orientadas a mantener la vida, basándose en su derecho a la autonomía y la intimidad y en el hecho de que la familia puede ejercer el derecho en nombre de los pacientes en estado vegetativo persistente.

Definición y justificación

En general, se acepta que los pacientes tienen derecho a rechazar cualquier intervención médica. Desde una perspectiva ética, este derecho se basa en el derecho del paciente a la autonomía y queda implícito en la doctrina del consentimiento informado. A nivel legal, los tribunales estatales han citado el derecho a la privacidad, a la integridad corporal y a la aplicación del derecho consuetudinario para justificar el derecho al rechazo del tratamiento médico. En el caso *Cruzan* de 1990, y en los posteriores casos de suicidio asistido por médicos, el Tribunal Supremo de EE. UU. afirmó que existe «el derecho constitucional a rechazar la hidratación y la nutrición para conservar la vida». El tribunal afirmó que «El interés por la libertad [basado en la 14.ª enmienda] a la hora de rechazar un tratamiento médico no deseado puede deducirse de nuestras decisiones previas». Todos los pacientes tienen el derecho constitucional y ético a rechazar intervenciones médicas. Estas reglas fueron la base de una serie de sentencias estatales y federales constantes en el caso *Schiavo* para permitir al marido terminar con la nutrición e hidratación artificial de su mujer en estado vegetativo terminal (cap. 376).

Datos empíricos

Los datos muestran que actualmente interrumpir el tratamiento médico es norma, y la tendencia se ha modificado hacia la interrupción de las intervenciones médicas en función de las preferencias de los pacientes y los responsables de la toma de decisiones en su nombre. Más de un 85% de los estadounidenses y un 90% de los fallecidos en unidades de cuidados intensivos no reciben reanimación cardiopulmonar. Más de un 85% de los pacientes fallecidos en unidades de cuidados intensivos mueren tras retirarse, o no administrarse, un tratamiento médico, y se estima que la media de intervenciones que se evitan o suspenden es de 2,6 por paciente fallecido.

A pesar del amplio apoyo público al uso de las declaraciones de voluntades anticipadas y la aprobación de la Patient Self-Determination Act que obliga a los centros sanitarios a informar a los pacientes de que tienen derecho a completar estos documentos, menos de un 40% de los estadounidenses han redactado algún tipo de documento de decisiones para el final de la vida. Uno de cada cinco pacientes estadounidenses de 75 años en adelante no ha redactado ni comentado con nadie sus deseos de tratamiento médico al final de la vida. Los datos sugieren que, aunque más del 40% de los pacientes tuvieron que realizar una toma de decisiones activa sobre la interrupción de los tratamientos médicos en sus últimos días, más de un 70% carecían de capacidad real para dicha toma de decisiones, lo que pone de manifiesto la importancia de redactar declaraciones de voluntades anticipadas.

Las iniciativas destinadas a mejorar la cumplimentación de las declaraciones de voluntades anticipadas han generado resultados mixtos. Por ejemplo, en el condado de La Crosse, Wisconsin, se consiguió que un 90% de los fallecidos tuvieran algún tipo de voluntad previa redactada cuando las organizaciones sanitarias incorporaron una sección sobre «voluntades anticipadas» a la historia clínica electrónica. Por desgracia, incluso estos satisfactorios resultados piloto del condado de La Crosse no se han adoptado ni difundido con facilidad. Un problema persistente ha sido que, incluso cuando los pacientes contaban con una declaración de voluntades anticipadas, los documentos no estaban disponibles, los médicos ignoraban su existencia o se trataba de documentos demasiado generales o vagos para orientar la toma de decisiones. El uso creciente de los registros médicos electrónicos debe permitir que las voluntades anticipadas estén

disponibles siempre que el paciente acuda a un profesional sanitario en cualquier lugar. Aunque estos registros electrónicos ayudarán a que las voluntades anticipadas existentes estén disponibles, no eliminarán la necesidad de que el paciente y el médico comenten la planificación de los cuidados terminales. Parece que abordar este tema continúa siendo una barrera persistente.

Igual que se ha demostrado que los representantes son inadecuados para predecir los deseos de los pacientes, los médicos predicen todavía peor sus preferencias sobre los tratamientos destinados a mantener la vida. Por ejemplo, según un estudio, en un 30% de las conversaciones entre los profesionales clínicos y los representantes no se comentaron las preferencias sobre la toma de decisiones al final de la vida de los pacientes con alto riesgo de muerte.⁴ En muchos casos se mantienen los tratamientos orientados a mantener la vida, aunque los pacientes o sus representantes desearían suspenderlos. Por el contrario, muchos médicos interrumpen o nunca inician intervenciones unilaterales sin el consentimiento o conocimiento de los pacientes o sus representantes. Estas discrepancias nos recuerdan la importancia de implicar a los pacientes para que expresen sus preferencias terapéuticas en las primeras fases de su asistencia.

Consideraciones prácticas

Muchas consideraciones prácticas son aplicables para permitir que el paciente ejerza su derecho a terminar el tratamiento médico (tabla 2-2). En primer lugar, los pacientes tienen el derecho de rechazar alguna o todas las intervenciones médicas.

Saber qué intervenciones médicas pueden terminarse (o no iniciarse) es un tema de discusión recurrente entre los médicos y otros profesionales sanitarios. En los primeros casos juzgados, el tema más frecuente era el inicio de la reanimación cardiopulmonar. Los tribunales han dejado claro que cualquier tratamiento prescrito por un médico y administrado por un profesional sanitario puede interrumpirse si resulta más lesivo que beneficioso.⁵ No se trata de determinar si el tratamiento es ordinario, extraordinario o trascendente, o si se asocia a tecnología de alto o de bajo nivel. Los tratamientos que pueden suspenderse no son solo los respiradores, la nutrición artificial y la hidratación, sino también la diálisis, los marcapasos, los dispositivos de soporte ventricular, los antibióticos y cualquier medicación.

TABLA 2-2 CONSIDERACIONES PRÁCTICAS A LA HORA DE TERMINAR LAS INTERVENCIONES MÉDICAS

PREGUNTA PRÁCTICA	RESPUESTA
¿Existe derecho legal a rechazar intervenciones médicas?	Sí. El Tribunal Supremo de EE. UU. declaró que las personas competentes tienen el derecho constitucional a rechazar los tratamientos médicos que no deseen según se recoge en la decimocuarta enmienda
¿Qué intervenciones pueden interrumpirse a nivel ético y legal?	Todas las intervenciones (incluidos respiradores, antibióticos, marcapasos, dispositivos de soporte ventricular, nutrición e hidratación enteral o intravenosa) se pueden interrumpir desde un punto de vista legal y ético
¿Existe diferencia entre suspender las maniobras orientadas a preservar la vida y no iniciarlas?	No. El consenso es que no existen diferencias legales ni éticas significativas entre no iniciar o suspender una intervención médica. Suspender un tratamiento que se ha iniciado es igual de ético que no iniciarlo
¿Qué opinión debe preponderar a la hora de suspender las intervenciones orientadas a preservar la vida si existe conflicto entre el paciente y su familia?	La opinión del adulto competente prevalece. Es el cuerpo y la vida del propio paciente
¿Quién toma las decisiones sobre la interrupción de las intervenciones orientadas a preservar la vida si el paciente es incompetente?	Si el paciente designa un representante para la toma de decisiones cuando todavía es competente, esta persona tiene la capacidad legal de adoptar las decisiones sobre la terminación de la asistencia. Si no se hubiera designado, existe una jerarquía legal, que suele ser: 1) cónyuge; 2) hijo adulto; 3) padres; 4) hermanos, y 5) familiares disponibles
¿Son legales las voluntades anticipadas?	Sí. Como expresión clara de los deseos de los pacientes, son un método protegido por la Constitución mediante el cual los pacientes ejercen su derecho a rechazar tratamientos médicos. En casi todos los estados, las voluntades claras y explícitas por vía oral se consideran suficientes a nivel ético y legal para adoptar decisiones sobre la suspensión o el rechazo de intervenciones médicas

En segundo lugar, no existen diferencias legales ni éticas entre retrasar una intervención o retirarla. Si se usa un respirador u otro tratamiento porque los médicos no saben con seguridad si el paciente lo hubiera deseado, siempre podrán suspenderlo más tarde cuando se consiga aclarar sus deseos. Aunque los médicos y enfermeros pueden considerar más difícil desde un punto de vista psicológico suspender el tratamiento, la suspensión está permitida a nivel ético y legal, e incluso es obligatoria cuando es acorde con la voluntad del paciente.

En tercer lugar, los pacientes competentes tienen el derecho exclusivo sobre las decisiones orientadas a poner fin a su asistencia. Si existe un conflicto entre un paciente competente y sus familiares, se deben seguir los deseos del paciente. Es el paciente el que tiene derecho a rechazar el tratamiento, no la familia. En los pacientes incompetentes desde un punto de vista mental, la situación es más compleja. Si los pacientes dejan claramente indicada su voluntad, de forma oral explícita o mediante una voluntad anticipada por escrito, se debería seguir lo que esta indique. Los médicos no deben estar preocupados en exceso por la forma exacta que usan los pacientes para expresar su voluntad; dado que estos tienen el derecho constitucional a rechazar el tratamiento, la verdadera preocupación es si esta voluntad está clara y es relevante para la situación concreta. Si un paciente incompetente no ha dejado indicaciones explícitas sobre sus deseos ni ha designado un responsable sustituto para la toma de decisiones, el médico debería identificar a un responsable y confiar en su voluntad para la toma de decisiones. Algunos tribunales estatales han limitado qué tratamientos pueden terminarse por indicación de un representante sustituto, lo que obliga a que el paciente haya dado instrucciones muy específicas sobre los tratamientos concretos que desea o no recibir y las condiciones bajo las cuales se debería suspender o no administrar una medida terapéutica. Esta exigencia limita en gran medida la autoridad y la capacidad de tomar decisiones de los representantes.

En cuarto lugar, el derecho a rechazar el tratamiento médico no se traduce en el derecho a solicitarlo, sobre todo los tratamientos sin una base fisiopatológica, que ya han fracasado o que son claramente perjudiciales. La inutilidad de las intervenciones se ha convertido en una justificación que permite a los médicos no iniciar o suspender unilateralmente tratamientos, aunque la familia lo solicite. Algunos estados, como Texas, han elaborado leyes sobre la falta de utilidad terapéutica, que establecen pautas mediante las cuales los médicos pueden invocar la falta de utilidad para trasladar a los pacientes o suspender una intervención. Sin embargo, no es fácil aplicar el principio de la falta de utilidad en la práctica médica. Inicialmente, algunos legisladores planteaban considerar una intervención fútil cuando la probabilidad de éxito sea un 1% o menor. Aunque este umbral parece basarse en datos empíricos, es un juicio de valor encubierto. Dado que la declaración de falta de utilidad trata de justificar determinaciones unilaterales por parte de los médicos, generalmente se ha considerado como una aseveración inapropiada que mina la comunicación médico-paciente y viola el principio de la toma de decisiones compartida. Igual que sucede con la diferenciación entre asistencia ordinaria y extraordinaria, la falta de utilidad cada vez se considera más como un término confuso que clarificador y, por eso, se emplea con mucha menos frecuencia.

Por ejemplo, un reciente caso en California es el de una niña de 13 años que sufrió una parada cardíaca durante una adenoidectomía y una amigdalectomía y fue declarada en muerte cerebral. La familia se negó a aceptar la determinación de muerte y puso una demanda. Tras varios juicios, los tribunales aceptaron que la niña estaba muerta. A pesar de ello, el forense del condado aceptó que se le pusiera un respirador y luego se la trasladara a casa de sus padres. Los padres la recibieron y autorizaron que se colocara una sonda de alimentación y se realizara una traqueotomía. Los tribunales llegaron a la conclusión de que ni los médicos ni los centros médicos tienen obligación alguna de realizar tratamientos sobre un cuerpo muerto, aunque los padres afirmen, en contradicción con los expertos médicos, que el paciente no está muerto realmente.

SUICIDIO ASISTIDO Y EUTANASIA

Historia

La eutanasia y el suicidio asistido por el médico son temas discutidos ya desde tiempos de Hipócrates. En 1905 se solicitó una modificación de la legislación de Ohio para legalizar la eutanasia, pero fue desestimada. A mediados de la década de los treinta se plantearon modificaciones similares, que fueron desestimadas en el Parlamento británico y en el Congreso de Nebraska. En enero de 2017 se legalizó el suicidio asistido por un médico en Oregón, Washington, California, Colorado, Vermont y Washington D.C., pero no la eutanasia. En Montana, el Tribunal Supremo no reconoció el derecho constitucional al suicidio asistido, pero aprobó una ley que permite terminar los tratamientos que mantienen la vida y que protege a los médicos de ser procesados por ayudar a acelerar la muerte de un paciente terminal que conserve la razón y consienta. Sin embargo, se debe destacar que el American College of Physicians no apoya actualmente la legalización del suicidio asistido.⁶ La eutanasia y el suicidio asistido por médicos son legales en los Países Bajos, Bélgica y Luxemburgo, y el suicidio asistido lo es en Suiza.

Definición y justificación

Es preciso definir bien los términos *suicidio asistido por un médico* y *eutanasia* (tabla 2-3). Los términos eutanasia pasiva e indirecta son erróneos y no se trata en realidad de casos de eutanasia, sino que se corresponden con formas éticas y legales de interrumpir la asistencia.

TABLA 2-3 DEFINICIONES DE SUICIDIO ASISTIDO Y EUTANASIA

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Eutanasia activa voluntaria	Administración intencionada de medicamentos u otras intervenciones para causar la muerte del paciente con su consentimiento informado
Eutanasia activa involuntaria	Administración intencionada de medicamentos u otras intervenciones para causar la muerte del paciente cuando el paciente tenía competencia para consentir, pero no lo hizo (p. ej., no se le preguntó)
Eutanasia activa no voluntaria	Administración intencionada de medicamentos u otras intervenciones para causar la muerte del paciente cuando este era incompetente o incapaz de otorgar el consentimiento por motivos mentales (p. ej., paciente comatoso)
Eutanasia pasiva	Suspensión o no inicio de tratamientos médicos orientados a mantener la vida del paciente para que pueda fallecer (interrupción de los tratamientos orientados a mantener la vida); se trata de un término impreciso que no se debería emplear
Eutanasia indirecta	Administración de narcóticos u otros fármacos analgésicos con la consecuencia accidental de producir depresión respiratoria suficiente para provocar la muerte del paciente
Suicidio asistido por un médico	Un médico aporta fármacos de venta con receta o realiza otras intervenciones sobre un paciente sabiendo que este puede usarlas para suicidarse

Existen cuatro argumentos contra la autorización de la eutanasia y el suicidio asistido por el médico. En primer lugar, Kant y Mill, los grandes defensores filosóficos de la autonomía individual, consideraron que la autonomía por sí sola no permite a la persona terminar de forma voluntaria los procesos que los hacen autónomos. En consecuencia, ambos filósofos se muestran contrarios a la esclavitud voluntaria y al suicidio. Por ello, argumentan que el ejercicio de la autonomía no puede incluir la terminación de la vida, dado que esta marca el final de la posibilidad de ejercerla. En segundo lugar, muchos pacientes moribundos pueden sufrir dolor y padecimientos como consecuencia de no recibir una asistencia adecuada. Por eso, es posible que un cuidado adecuado y el manejo del dolor (cap. 27) alivien el sufrimiento sin necesidad de eutanasia o suicidio asistido por el médico (cap. 3). Aunque algunos pacientes terminales pueden sufrir un dolor incontrolable a pesar de un tratamiento óptimo, son pocas las personas que argumentan el dolor como justificación de su solicitud de eutanasia o suicidio asistido por el médico. En tercer lugar, existe una clara diferencia ética entre terminar de forma intencionada con una vida e interrumpir tratamientos orientados a mantenerla. En estas dos situaciones son claramente distintos las motivaciones y los actos físicos. Inyectar o prescribir un fármaco que puede matar al paciente no es lo mismo que retirar o no introducir una intervención médica invasiva. Por último, permitir la eutanasia y el suicidio asistido por el médico puede tener secuelas adversas. Se han notificado casos inquietantes de eutanasia involuntaria en Países Bajos y Bélgica, y muchas personas se preocupan por la amenaza que se puede ejercer sobre pacientes muy costosos o que representan mucha carga para que acepten el suicidio asistido por el médico o la eutanasia. La admisión de estas dos situaciones posiblemente aumente la intrusión de abogados, jueces y legisladores en la relación médico-paciente.

Existen cuatro argumentos paralelos para permitir la eutanasia y el suicidio asistido por el médico. En primer lugar, se plantea que la autonomía justifica estos dos procesos. Para respetar la autonomía es preciso permitir a los individuos decidir cuándo y cómo consideran mejor terminar con su vida. En segundo lugar, la beneficencia, consistente en mejorar el bienestar de los individuos, plantea permitir la eutanasia y el suicidio asistido por el médico. En algunos casos, vivir genera más dolor y sufrimiento que la muerte; terminar una vida dolorosa alivia más sufrimiento y produce un bien neto para el paciente. La mera seguridad de tener la posibilidad de poder optar a una eutanasia o a un suicidio asistido por el médico, aunque no la utilice, puede dar «tranquilidad psicológica» y resultar beneficiosa para las personas. En tercer lugar, la eutanasia y el suicidio asistido por el médico no son distintos de la interrupción de los tratamientos orientados a mantener la vida, que se reconocen como justificados a nivel ético. En ambos casos el paciente consiente en morir, el médico tiene intención de terminar con la vida del paciente y realizar alguna acción orientada en este sentido y, también, el resultado final es igual: la muerte del paciente. Si no existen diferencias en el consentimiento del paciente, la intención del médico ni el resultado final, no pueden establecerse diferencias en la justificación ética. En cuarto lugar, es poco probable que una posible legalización de la eutanasia o el suicidio asistido por el médico genere un efecto dominó. El planteamiento de que esta legalización puede socavar la relación médico-paciente o conducir a una eutanasia forzosa es totalmente especulativo y no lo avala ninguno de los datos disponibles.

En una serie de dictámenes de 1997, el Tribunal Supremo de EE. UU. afirmó que no existe derecho constitucional a la eutanasia ni al suicidio asistido por un médico, pero no planteó una prohibición constitucional contra los estados que hayan legalizado estas intervenciones. En consecuencia, cinco estados y el distrito de Columbia (v. anteriormente) han legalizado el suicidio asistido por el médico de forma constitucional y otros podrían hacerlo mediante leyes o medidas normativas.

Datos empíricos

Se han analizado de forma extensa las actitudes y prácticas vinculadas a la eutanasia y al suicidio asistido por el médico.⁷ Dos tercios de los estadounidenses afirman que en algunas situaciones se debería permitir al paciente morir, pero un 30% consideran que los profesionales médicos siempre deben hacer todo lo posible para salvar la vida al paciente. Aproximadamente un 60% de los adultos consideran que estas intervenciones son morales para personas con una enfermedad incurable, que sufre intensos dolores sin esperanza alguna de mejorar. Sin embargo, este apoyo público se reduce hasta ser inferior a un 40% para los pacientes que se muestran dispuestos a morir por ser una carga, para ellos mismos o para sus familias. En general, el apoyo público al suicidio asistido por el médico en EE. UU. sigue siendo ligeramente inferior al 50%.

Los médicos tienden a apoyar mucho menos la eutanasia y el suicidio asistido que el público, y entre los profesionales menos favorables se encuentran los oncólogos, especialistas en cuidados paliativos y geriatras. La mayor parte de los médicos estadounidenses y británicos se oponen a la legalización de estas dos prácticas.

Aproximadamente un 25% de los médicos estadounidenses han recibido solicitudes de eutanasia o suicidio asistido, cifra que aumenta hasta un 50% en los oncólogos. Los estudios también indican que menos de un 5% de los médicos estadounidenses han realizado eutanasias o suicidios asistidos. Las encuestas realizadas en oncólogos indican que aproximadamente un 4% de ellos han realizado eutanasias y un 11% han colaborado en suicidios asistidos por un médico durante sus carreras.

Las garantías de la eutanasia y el suicidio asistido por el médico se violan con frecuencia. Por ejemplo, un estudio demostró que un 54% de las solicitudes de eutanasia procedían de la familia. Aproximadamente en un 40% de los casos de eutanasia y en un 20% de los de suicidio asistido por el médico, el paciente estaba deprimido; solo en la mitad de los casos se mantuvo la solicitud a pesar del tratamiento.

Oregón ha sido el estado de EE. UU. que ha permitido el suicidio asistido por médicos de forma legal durante más tiempo. Los datos muestran que más de un 70% de los pacientes que optaron por este tipo de suicidio tenían cáncer. Otros factores estrechamente vinculados con el suicidio asistido fueron edad superior a 65 años, raza blanca, educación de grado superior y disponibilidad de un seguro médico.

Es importante recordar que la utilización del suicidio asistido por el médico es poco frecuente. En más de 20 años, menos de un 0,4% de todos los pacientes fallecidos murieron por suicidio asistido.⁸ En los Países Bajos y Bélgica, donde son legales tanto la eutanasia como el suicidio asistido por el médico, menos del 2% de todas las muertes se deben a estas intervenciones, y entre un 0,4 y un 1,8% de todas las muertes por eutanasia no contaron con el consentimiento informado.⁹

En contra de lo que podría indicar la lógica, en todas las jurisdicciones en las que se ha analizado, el dolor no fue el principal motivo para solicitar la eutanasia o el suicidio asistido por el médico. En Oregón, la pérdida de autonomía, la dignidad y el temor a ser una carga son los factores que los pacientes aducen como principales motivos. Además, el sufrimiento psicológico, sobre todo la depresión y la impotencia, parecen más importantes que el dolor. Las entrevistas con los médicos y pacientes afectados por esclerosis lateral amiotrófica, cáncer o infección por virus de la inmunodeficiencia humana indican que el dolor no se asocia al interés por la eutanasia o el suicidio asistido; los principales factores predictivos de interés son, en realidad, la depresión y la impotencia. Estos hallazgos plantean importantes dudas sobre la implicación de los expertos en salud mental en los intentos de determinar si el tratamiento psiquiátrico podría cambiar la perspectiva de los pacientes.¹⁰

Por último, los datos obtenidos en los Países Bajos y EE. UU. sugieren que existen problemas importantes para realizar la eutanasia y el suicidio asistido. Los investigadores de los Países Bajos describieron que el suicidio asistido producía complicaciones en un 7% de los casos. Además, los pacientes no fallecieron, se despertaban del coma o vomitaban la medicación en un 15% de los casos. En último término, en casi un 20% de los casos de suicidio asistido, los médicos tuvieron que acabar inyectando al paciente un fármaco para poner fin a la vida, lo que convierte el suicidio asistido por el médico en una eutanasia. Estos datos plantean serias dudas sobre cómo dar respuesta a las complicaciones derivadas de un suicidio asistido por el médico en lugares donde la eutanasia es ilegal o inaceptable.

Consideraciones prácticas

Existe acuerdo generalizado sobre el hecho de que la eutanasia o el suicidio asistido por el médico solo se deben plantear cuando hayan fracasado todos los intentos razonables de alivio físico y psicológico. Se ha generado un consenso, con ligeras diferencias, entre los estados estadounidenses y los países europeos. Entre las garantías se incluyen las siguientes: 1) el paciente debe ser competente y solicitar la eutanasia o el suicidio asistido por el médico de forma repetida y voluntaria; 2) en los Países Bajos y otros países

Europeos, el paciente debe sufrir un dolor intolerable o tener otro padecimiento que no se pueda aliviar con intervenciones paliativas óptimas; en cambio, en EE. UU. no existe exigencia de sufrimiento, pero el paciente debe ser terminal; 3) se debe dejar un período de espera para asegurarse de que el deseo del paciente de someterse a eutanasia o suicidio asistido es estable y sincero, y 4) el médico debe obtener una segunda opinión de un médico independiente. Aunque algunos médicos estadounidenses han sido acusados, no se han producido condenas, salvo en el caso del doctor Kevorkian, de ninguno de los médicos y otras personas implicadas en casos de eutanasia y suicidio asistido por el médico.

CONFLICTOS DE INTERESES ECONÓMICOS

Historia

La preocupación sobre la influencia de las estructuras de pago y los honorarios en la integridad de la decisión médica no es nueva. Ya en 1899, un médico publicó que más de un 60% de los cirujanos de Chicago estaban deseosos de dar una comisión del 50% a los médicos por derivarles casos. Posteriormente, publicó que, en ocasiones, el hecho de compartir honorarios daba lugar a intervenciones quirúrgicas innecesarias. Un estudio publicado en 1912 por la American Medical Association confirmó que esta división de honorarios era una práctica frecuente y la incorporó a la lista de conflictos de intereses económicos de los médicos dentro de la ley reguladora, que incluía la venta de medicinas patentadas y la patente de instrumental quirúrgico. En la década de los noventa, la ética de las empresas farmacéuticas y de biotecnología que pagaba a los investigadores clínicos y los médicos volvió a poner de actualidad el tema de los conflictos de intereses económicos.

Definición y justificación

Se produce un conflicto de intereses cuando los intereses secundarios del médico, como ganar dinero, amenazan el compromiso o reducen el interés principal del médico, que debe ser fomentar el bienestar del paciente. Los médicos tienen otros intereses primarios: 1) avanzar en la investigación biomédica; 2) educar a los futuros médicos, y, de forma más controvertida, 3) fomentar la salud pública (tabla 2-4). Los médicos también tienen otros intereses secundarios, como ganar un sueldo, crear una familia, contribuir a la profesión o perseguir intereses no profesionales, como las aficiones. Estos intereses secundarios no son negativos, sino legítimos e incluso admirables. Se produce un conflicto de intereses solo cuando uno de estos intereses secundarios puede afectar a la consecución de un interés primario, sobre todo el bienestar del paciente.

Los conflictos de intereses son problemáticos, porque afectan a la integridad del criterio médico, el bienestar del paciente o la investigación, o al menos parecen hacerlo. Los conflictos de intereses inducen al médico a hacer algo, realizar una intervención, no solicitar una prueba o distorsionar los datos, de una forma no orientada al mejor interés del paciente. Estos conflictos pueden minar la confianza del paciente y del público no solo en un médico individual, sino en la profesión médica en su conjunto.

En ocasiones se dice que existe una diferencia entre los conflictos de intereses reales y posibles, sugiriendo que solo existe un conflicto cuando el juicio del médico se distorsiona o se deteriora realmente. Este concepto es erróneo. El conflicto de intereses se produce en realidad cuando una persona razonable puede sospechar que el criterio de un médico podría haberse visto alterado por un interés secundario. Las apariencias pueden ser lesivas, porque es difícil para el paciente y el público determinar los motivos que generan la decisión del médico y, con frecuencia, resulta imposible saber si el criterio realmente se ha distorsionado. Los conflictos de intereses económicos son un motivo especial de preocupación no porque sean peores que otros tipos de conflictos, sino porque son más fáciles de reconocer, identificar y regular. Desde tiempos antiguos, la norma ética sobre conflictos ha sido clara: la principal obligación del médico es buscar el bienestar del paciente, y el bienestar económico personal del propio médico queda en segundo lugar y nunca debe afectar a su obligación.

Datos empíricos

Los conflictos económicos no son infrecuentes, pero a menudo se infranotifican. Cuantas más pruebas de imagen y derivaciones a especialistas se realicen en una consulta, mayor será la utilización de servicios médicos y más alto el gasto sanitario, a menudo sin claro beneficio para los pacientes. En Florida, casi un 40% de los médicos son dueños de consultas independientes a las que pueden derivar a sus pacientes. En un estudio se vio que los médicos que se autoderivaban los pacientes solicitan 4-4,5 veces más pruebas de imagen en comparación con los médicos que derivaban sus pacientes a radiólogos. De modo parecido, los pacientes referidos a centros de fisioterapia de un

consorcio realizaban 16 visitas como media frente a 11 en los referidos a centros no consorciados. Un estudio reciente de urólogos demostró que los que contaban con unidades de radioterapia integradas en la consulta usaban 2,5 veces más la radioterapia que los urólogos que no tenían relación económica con el centro de radioterapia.

De modo similar, múltiples estudios han demostrado que la interacción con los representantes de la industria farmacéutica conduce a la prescripción de nuevos fármacos, a una prescripción sin fundamento y a un menor uso de fármacos genéricos por parte de los médicos. La financiación por parte de la industria de la formación médica continuada mediante el pago de viajes de congresos formativos aumenta la prescripción de los fármacos que fabrica el financiador. Un estudio sobre 1.400 miembros de comités asesores de la FDA demostró que un 13% tenían algún interés financiero en una empresa farmacéutica cuyo producto estaba siendo revisado por dicho comité; estos miembros tenían un 63% de probabilidades de votar a favor de su aprobación y un 84% de probabilidades si eran parte de los comités asesores de dicha empresa. Otro estudio demostró que un 80% de los oncohematólogos estadounidenses que utilizaban Twitter a menudo para enviar mensajes sobre productos farmacéuticos tenían al menos un conflicto de intereses económico con una mediana de pagos superior a 1.000 dólares.¹¹

Los datos derivados de los conflictos de intereses de los investigadores indican que la financiación por empresas no parece afectar al diseño ni a la metodología de la investigación clínica; de hecho, puede que la investigación financiada por empresas comerciales sea más rigurosa que la financiada por el Gobierno o las fundaciones. Por el contrario, los datos indican que los intereses comerciales sí alteran la interpretación de los datos por parte de los investigadores. Sin embargo, parece que la repercusión más importante de los intereses económicos es sobre la diseminación de los estudios de investigación. Cada vez más, las evidencias indican una publicación selectiva o una supresión de los datos desfavorables a los financiadores de empresas, con publicación repetida de los resultados favorables.

Consideraciones prácticas

En primer lugar, los conflictos de intereses económicos son inherentes a cualquier profesión en la que los profesionales reciben dinero por realizar un servicio. En segundo lugar, los conflictos pueden adoptar muchas formas distintas, desde pagos legales por servicios prestados y propiedades de laboratorios o unidades médicas a cenas con empresas farmacéuticas, pago de reuniones de las farmacéuticas y labores de consultoría con las empresas.

En tercer lugar, a la hora de plantearse cómo manejar estos conflictos, es importante recordar que las personas son malos jueces de sus propios conflictos posibles. Los individuos con frecuencia no pueden diferenciar las distintas influencias que determinan sus criterios, no consideran que son inherentemente malos y no se imaginan que los pagos modifiquen su criterio. Los médicos tienden a mostrarse defensivos sobre las acusaciones de conflictos de intereses. Además, los conflictos tienden a actuar de forma insidiosa, con cambios sutiles de los patrones de práctica, lo que permite que parezcan normas justificables.

En cuarto lugar, las leyes, normas o estándares profesionales que regulan los conflictos de intereses se basan en dos consideraciones: 1) la probabilidad de que el pago u otros intereses secundarios puedan generar un conflicto, de forma que un mayor interés económico tiende a aumentar el riesgo de que se modifique el criterio, y 2) la magnitud del posible daño si se compromete el criterio. Las reglas suelen ser de tres tipos: 1) declaración de conflictos; 2) manejo de los conflictos, y 3) prohibición absoluta. Las leyes federales prohíben ciertos tipos de autoderivación de pacientes dentro del programa de Medicare. La American Medical Association y la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America han establecido normas conjuntas que permiten a los médicos aceptar regalos de valor mínimo, pero les obligan a «rechazar regalos importantes otorgados por las empresas farmacéuticas, como los costes de viajes, alojamientos u otros gastos personales, por asistir a conferencias o reuniones». Además, la Physician Payment Sunshine Act, aprobada en 2010 como parte de la Affordable Care Act, que entró en vigor en agosto de 2013, obliga a los fabricantes de fármacos y dispositivos a notificar todos los pagos y transferencias de valor que se realizan a médicos de los servicios de los centros de Medicare y Medicaid, de forma que sea posible publicar la información en sitios de Internet públicos de libre acceso.

En quinto lugar, se ha puesto mucho énfasis en la declaración de los conflictos con la idea implícita de que la claridad es el mejor recurso para resolverlos. Estas declaraciones pueden ser útiles para las publicaciones con colaboradores, pero no está claro si esta medida es una salvaguarda adecuada en el contexto clínico. Puede que la declaración consiga que los pacientes se preocupen más. Los pacientes no tienen un contexto en el que interpretar esta declaración o evaluar la recomendación clínica de los médicos, y pueden tener pocas opciones alternativas para elegir otro médico o conseguir asistencia, sobre todo en un contexto agudo. Además, la declaración autorrealizada suele ser incompleta, aunque sea obligatoria.

Por último, algunos conflictos se evitan gracias a las propias acciones de los médicos. Estos pueden rechazar la participación en inversiones personales en centros médicos o aceptar regalos de las empresas farmacéuticas con un coste personal relativamente bajo. En otras circunstancias, los conflictos pueden institucionalizarse, y solo

TABLA 2-4 INTERESES PRINCIPALES DE LOS MÉDICOS

Fomento de la salud y bienestar de los pacientes
Avance de los conocimientos biomédicos a través de la investigación
Formación de los futuros médicos y otros profesionales sanitarios
Fomento de la salud pública

será posible reducirlos al mínimo modificando la forma de organizar los incentivos de reembolso de la organización. La capitación, o reparto de tributos y contribuciones, fomenta que los médicos limiten los servicios médicos, y esto permitirá manejar los posibles efectos adversos con reglas institucionales en lugar de mediante decisiones personales.

ORIENTACIONES FUTURAS

En el futuro próximo, conforme la genética pase del ámbito de la investigación al de la aplicación clínica, los médicos posiblemente afrontarán cada vez más dilemas éticos relacionados con las pruebas, el asesoramiento y el tratamiento genético. El uso de pruebas genéticas sin un asesoramiento adecuado, tan habitual en los estudios de investigación, modificaría la naturaleza de los aspectos bioéticos. Dadas las importantes implicaciones de estas pruebas para el paciente y otras personas, se debe prestar una atención meticulosa al consentimiento informado. Los problemas éticos que se plantean con las pruebas genéticas para los cambios en las células somáticas, como las que se suelen emplear en el diagnóstico del cáncer y la estratificación del riesgo, no son muy distintos de los que se plantean con cualquier prueba radiológica o analítica.

En algunos casos, los servicios de asesoramiento ético pueden ayudar a resolver las dudas bioéticas, aunque los datos actuales indican que estos servicios de consulta se utilizan principalmente para los problemas originados en casos individuales, pero no para problemas más institucionales o políticos.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD001431.
- A2. Haussen DC, Doppelheuer S, Schindler K, et al. Utilization of a smartphone platform for electronic informed consent in acute stroke trials. *Stroke*. 2017;48:3156-3160.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

3

CUIDADOS PALIATIVOS

ROBERT M. ARNOLD

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En 2030, el 20% de la población estadounidense será mayor de 65 años y las personas mayores de 85 constituyen el segmento de población que más rápido crece. Debido a los éxitos conseguidos en salud pública y en medicina, muchas de estas personas vivirán los últimos años de sus vidas con enfermedades crónicas como cirrosis, enfermedad renal terminal, insuficiencia cardíaca y demencia. Incluso el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y muchos tipos de cáncer, antes considerados terminales, se han convertido en enfermedades crónicas.

La carga asociada a estas enfermedades y sus tratamientos es elevada. Los pacientes con enfermedades crónicas presentan múltiples síntomas físicos y psicológicos que deterioran su calidad de vida. Las presiones económicas asociadas a la asistencia médica afectan negativamente al estado socioeconómico de los pacientes y causan estrés familiar, especialmente en los cuidadores, que emplean 20 h semanales o más en ayudar a sus seres queridos.

Los cuidados paliativos, desarrollados para reducir la carga asociada a la enfermedad crónica, ponen el acento en la asistencia centrada en el paciente y su familia que optimice la calidad de vida anticipando, previniendo y tratando el sufrimiento. Los cuidados paliativos, en todo el conjunto de las enfermedades, se ocupan de las necesidades físicas, intelectuales, emocionales, sociales y espirituales del paciente, facilitando al mismo tiempo su autonomía, el acceso a la información y su elección.

Los cuidados paliativos constituyen tanto una subespecialidad como un componente esencial de la buena medicina. La especialidad de cuidados paliativos, regulada por un equipo interdisciplinar, puede aplicarse de manera concurrente o independiente de la asistencia curativa o de prolongación de la vida. Los profesionales sanitarios de cuidados paliativos y no paliativos deberían colaborar y comunicarse sobre las necesidades asis-

tenciales, centrándose en la tranquilidad y dignidad a lo largo de toda la enfermedad, durante el proceso de la muerte y después del fallecimiento.

Dado que la mayoría de los pacientes gravemente enfermos no son atendidos por un subespecialista en cuidados paliativos, todos los profesionales clínicos han de conocer las competencias básicas de esta disciplina. Por ejemplo, todos los médicos de atención primaria deben conocer los principios básicos del tratamiento del dolor (cap. 27), así como el modo de analizar las voluntades anticipadas (cap. 2) y de dar «malas» noticias. Los profesionales de especialidades con una alta prevalencia de pacientes gravemente enfermos, como la medicina intensiva y la oncología, han de desarrollar capacidades avanzadas.¹ Las intervenciones destinadas a promover los cuidados paliativos, tanto primarios como especializados, se asocian a la mejora de la carga de síntomas y de la calidad de vida del paciente, aunque los efectos para quien los presta son menos uniformes.

Cinco puntos merecen especial atención. En primer lugar, los cuidados paliativos pueden ofrecerse en cualquier momento durante el curso de una enfermedad y con frecuencia se realizan al mismo tiempo que el tratamiento enfocado a la enfermedad, destinado a prolongar la vida. Esperar a que un paciente se esté muriendo para proporcionar cuidados paliativos es un grave error. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes ancianos con enfermedades crónicas incurables, que podrían beneficiarse de los cuidados paliativos, se encuentran en sus últimos 10 años de vida, pero no consideran que se estén muriendo. Para que los cuidados paliativos tengan un impacto positivo en la vida de los pacientes, deben proporcionarse al inicio de la enfermedad, conjuntamente con otros tratamientos. En segundo lugar, la predicción es una ciencia inexacta. En la mayoría de las enfermedades, incluido el cáncer, para los médicos resulta problemático predecir con precisión si un paciente está en sus últimos 6 meses de vida (e-fig. 3-1). En tercer lugar, los cuidados paliativos se centran principalmente en la carga que supone la enfermedad en lugar de tratar la enfermedad misma. Dado que esta carga puede ser física, psicológica, espiritual o social, unos buenos cuidados paliativos requieren un enfoque multidisciplinar. En cuarto lugar, los cuidados paliativos consideran a la unidad familiar como el foco central de atención. Deben elaborarse planes de tratamiento tanto para el paciente como para la familia. En quinto lugar, los cuidados paliativos reconocen que los tratamientos médicos no son siempre exitosos y que los pacientes mueren. En algún momento de la enfermedad de un paciente los tratamientos pueden causar más carga que beneficio. Los cuidados paliativos reconocen esta realidad y comienzan con una discusión sobre los objetivos del paciente y con el desarrollo de un plan terapéutico individualizado.

Muchas personas confunden los cuidados paliativos con un hospicio (*hospice*), una confusión comprensible, dado que los hospicios encarnan la filosofía de los cuidados paliativos. Ambos son, sin embargo, diferentes. En EE. UU., el programa llamado *hospice* proporciona cuidados paliativos, principalmente en el hogar, para los pacientes que tienen una esperanza de vida de 6 meses o menos y que están dispuestos a renunciar a tratamientos que prolonguen la vida. Sin embargo, el requisito de que la expectativa de vida de los pacientes no tiene que superar 6 meses limita la disponibilidad de esta institución, al igual que el requisito de que los pacientes suspendan tratamientos caros y potencialmente prolongadores de la vida. Además, como los médicos no suelen estar dispuestos a interrumpir estos tratamientos hasta etapas muy tardías de la enfermedad, tampoco lo está la mayoría de los pacientes.

ÁMBITOS DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS

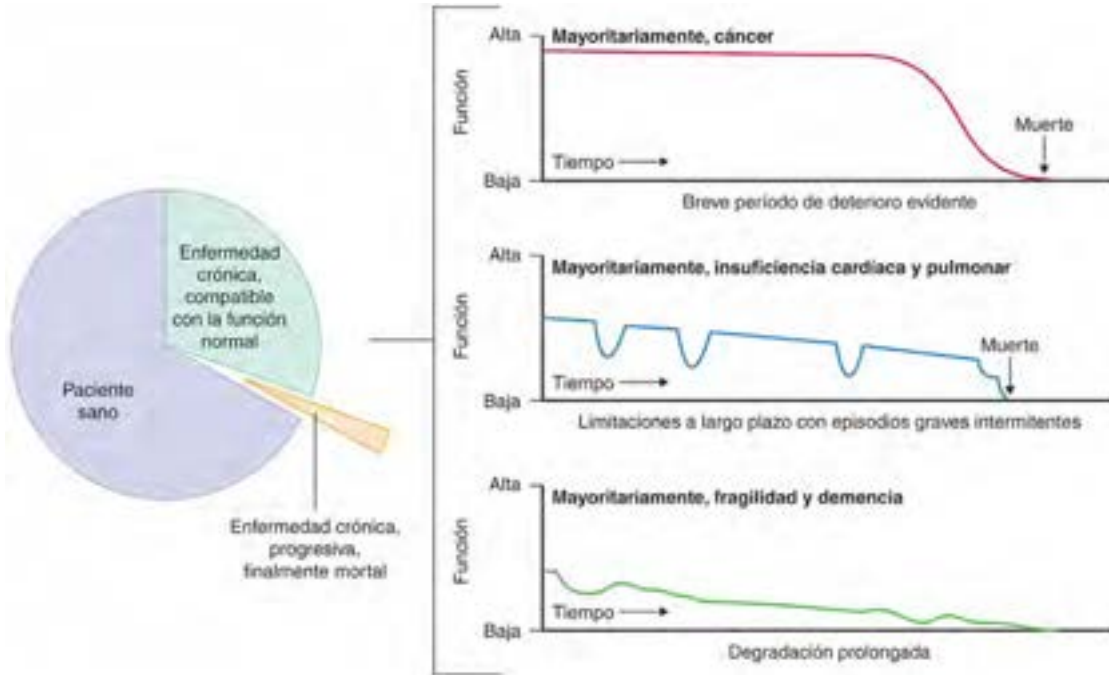
Los cuidados paliativos son una filosofía de la atención que abarca los aspectos físico, psicológico, espiritual, existencial, social y ético. Cuando se atiende a pacientes con enfermedades crónicas que limitan su vida, unos buenos cuidados paliativos requieren abordar las siguientes preguntas:

¿Está el paciente físicamente cómodo?

En muchas enfermedades crónicas, los pacientes presentan un gran número de síntomas físicos inadecuadamente tratados (tabla 3-1). Las razones son multifactoriales y van desde una educación médica insuficiente y creencias sociales sobre la inevitabilidad del sufrimiento en las enfermedades crónicas hasta las dudas de la población acerca de los opiáceos y la ausencia de tratamientos basados en la evidencia para pacientes sin cáncer.

El primer paso para mejorar el manejo de los síntomas es una evaluación exhaustiva.² Las herramientas estandarizadas como el Brief Pain Inventory (fig. 3-1) miden tanto los síntomas de los pacientes como la repercusión de estos en sus vidas. El uso de herramientas estandarizadas (como la escala de valoración de síntomas de Edmonton³ [e-fig. 3-2]) va a permitir a los médicos identificar los síntomas pasados por alto y, en consecuencia, mejorar la satisfacción del paciente y de la familia.

La evidencia para el tratamiento de los síntomas de la etapa terminal de la enfermedad sigue mejorando. Por ejemplo, los cuidados paliativos pueden mejorar la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal,⁴ que a menudo los precisan.⁴ El uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos y de opioides puede ser muy efectivo en el manejo del dolor en más del 75% de los pacientes con cáncer. Avances como las bombas intratecales y los bloqueos neurálgicos son útiles en el 25% restante (cap. 27). El uso de oxígeno no resulta útil para la disnea refractaria a no ser que se constate hipoxia, mientras que los fármacos antidepresivos a menudo son de utilidad (cap. 369).



E-FIGURA 3-1. Diferentes trayectorias para diferentes enfermedades. (Autorización obtenida de RAND Corporation © Lynn J. Perspectives on care at the close of life. Serving patients who may die soon and their families: the role of hospice and other services. *JAMA*. 2001;285:925-932.)

Fecha: _____ Hora: _____

Por favor, rodee con un círculo el número que mejor describe su síntoma promedio en las últimas 24 h:

Sin dolor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Peor dolor
Sin fatiga	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Peor fatiga
Sin náuseas	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Peores náuseas
Sin depresión	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Peor depresión
Sin ansiedad	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Peor ansiedad
Sin somnolencia	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Peor somnolencia
Sin disnea	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Peor disnea
Mejor apetito	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Peor apetito posible
Mejor sensación o bienestar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Peor sensación o malestar
Mejor sueño	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Peor sueño

Cumplimentado por: Paciente Familiar

Valorado por (firma/acreditación profesional/ID/fecha/hora) _____

Sello _____

E-FIGURA 3-2. Sistema de valoración de síntomas de Edmonton. (Tomado de Hui D, Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment System 25 years later: past, present, and future developments. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53:630-643.)

TABLA 3-1 ENFOQUES PARA EL MANEJO DE LOS SÍNTOMAS FÍSICOS Y PSICOLÓGICOS

SÍNTOMA	VALORACIÓN	TRATAMIENTO
Dolor	<p>¿Qué gravedad presenta el síntoma (según la valoración con el uso de instrumentos validados) y cómo interfiere en la vida del paciente?</p> <p>¿Cuál es la etiología del dolor?</p> <p>¿El dolor es neuropático o somático?</p> <p>¿Qué tratamiento ha recibido el paciente hasta ahora (calcular la equivalencia de la dosis analgésica de los días previos)?</p>	<p>Prescripción de fármacos para administrar de manera regular y permanente si el dolor es frecuente</p> <p>Para dolor leve: uso de paracetamol o un antiinflamatorio no esteroideo</p> <p>Para dolor moderado: dosificar opioides de acción corta (v. tabla 27-4)</p> <p>Para dolor intenso: dosificar rápidamente opioides de acción corta hasta que mejore el dolor o aparezcan efectos adversos; una vez controlado el dolor, comenzar a administrar opioides de acción prolongada</p> <p>Dosis de rescate: prescribir opioides de liberación inmediata, 10% de la dosis total de opioide de 24 h, cada hora (vía oral) o cada 30 min (vía parenteral) si es necesario</p> <p>Analgésicos concomitantes (p. ej., corticosteroides, anticonvulsivos, antidepresivos tricíclicos y bisfosfonatos) deben administrarse cuando sea necesario (sobre todo para el dolor neuropático)</p> <p>Considerar medicinas alternativas y tratamientos intervencionistas para el dolor</p>
Estreñimiento	<p>¿Toma el paciente opioides?</p> <p>¿Presenta el paciente una impactación fecal?</p>	<p>Administrar laxantes en todos los pacientes en tratamiento con opioides</p> <p>Si no son efectivos, añadir fármacos de varias clases (p. ej., estimulantes, laxantes osmóticos y enemas)</p> <p>Administrar metilnaltrexona si continúa el estreñimiento</p>
Dificultad respiratoria	<p>Pida al paciente que valore la gravedad de la dificultad respiratoria. ¿Presenta el síntoma causas reversibles?</p>	<p>Administrar oxígeno para tratar la disnea inducida por hipoxia, pero <i>no</i> si el paciente no está hipóxico</p> <p>Los opioides alivian la disnea sin reducciones cuantificables de la frecuencia respiratoria o de la saturación de oxígeno; las dosis efectivas suelen ser menores que las empleadas para tratar el dolor. Los opioides en aerosol no son efectivos</p> <p>Los ventiladores o el aire fresco pueden ser efectivos a través de una rama del nervio trigémino</p> <p>Emplear terapias de masaje, relajación y tranquilizar y distraer al paciente</p>
Astenia	<p>¿Está el paciente demasiado cansado para realizar las tareas de la vida diaria?</p> <p>¿La astenia es secundaria a depresión?</p> <p>¿El síntoma está causado por la evolución de una enfermedad o es secundario a causas reversibles?</p>	<p>Proporcionar educación cognitiva sobre la conservación de la energía</p> <p>Tratar adecuadamente las enfermedades subyacentes</p>
Náuseas	<p>¿Qué mecanismo causa el síntoma (p. ej., estimulación de la zona gatillo del quimiorreceptor, estimulación gástrica, retraso del vaciamiento gástrico o síndrome del «estómago aplastado», obstrucción intestinal, procesos intracraneales, o vértigo vestibular)?</p> <p>¿Está el paciente estreñido?</p>	<p>Tratar con fármacos la causa subyacente (cap. 123)</p> <p>Si persiste, administrar antieméticos durante todo el día</p> <p>Pueden ser necesarios varios agentes o mecanismos dirigidos a distintos receptores</p>
Anorexia y caquexia	<p>¿Está el síntoma causado por la evolución de una enfermedad o es secundario a otros síntomas (p. ej., náuseas y estreñimiento) que pueden ser tratados?</p> <p>¿Está el paciente alterado por el síntoma o la familia preocupada por lo que significa no comer?</p>	<p>Un nutricionista puede resultar útil para recomendar comidas que puedan ser más apetecibles (cap. 202)</p> <p>Proporcionar asesoramiento sobre las implicaciones pronósticas de la anorexia (cap. 206)</p>
Delirium	<p>¿La causa es reversible?</p> <p>¿La confusión es aguda, de horas o días de evolución?</p> <p>¿Tiene el paciente oscilaciones en el nivel de conciencia?</p> <p>¿Existen un problema de atención?</p> <p>¿Presenta el paciente desorganización del pensamiento?</p> <p>¿Presenta el paciente alteraciones del nivel de conciencia, ya sea agitación o somnolencia?</p>	<p>Identificar las causas subyacentes y tratar los síntomas (cap. 25)</p> <p>Se recomiendan terapias conductuales, incluido el evitar un exceso de estimulación, reorientación frecuente y tranquilidad</p> <p>Solicitar la presencia de los cuidadores para explicarles el <i>delirium</i></p> <p>Administrar haloperidol, risperidona u olanzapina</p>
Depresión	<p>En las últimas 2 semanas ha sentido sensación de abatimiento (0) nunca, (1) varios días, (2) más de la mitad de los días, (3) todos los días, por:</p> <p>+ Escaso interés o placer al hacer las cosas</p> <p>+ Decaimiento, depresión o desesperanza</p>	<p>Sumar los puntos para cada respuesta. Con una puntuación > 2 se recomienda una evaluación más detallada, con consideración de psicoterapia de apoyo, abordajes cognitivos, técnicas conductuales, tratamientos farmacológicos (v. tabla 369-5) o una combinación de ellos.</p> <p>Administrar psicoestimulantes para el tratamiento rápido de los síntomas (en días) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que pueden requerir de 3 a 4 semanas para demostrar su efecto; los antidepresivos tricíclicos están relativamente contraindicados debido a sus efectos adversos</p>
Ansiedad (también aplicable a los miembros de la familia)	<p>En las últimas 2 semanas ha sentido sensación de abatimiento (0) nunca, (1) varios días, (2) más de la mitad de los días, (3) todos los días, por:</p> <p>+ Nerviosismo, ansiedad o angustia</p> <p>+ Incapacidad para atajar o controlar la preocupación</p>	<p>Sumar los puntos para cada respuesta. Una puntuación > 2 requiere una evaluación más detallada (cap. 369) y la consideración de asesoramiento de apoyo y uso de benzodiacepinas (v. tabla 369-9)</p>
Sufrimiento espiritual	<p>¿Se siente en paz?</p>	<p>Pregunte si precisa ayuda espiritual</p>

Modificado de Morrison RS, Meier DE. Palliative care. *N Engl J Med*. 2004;350:2582-2590.

¿Sufre psicológicamente el paciente?

Los pacientes pueden estar cómodos físicamente pero sufrir. Los síntomas psicológicos y los síndromes como la depresión, el *delirium* y la ansiedad son comunes en los pacientes con vida limitada o enfermedad crónica. Puede ser difícil determinar si el aumento de morbilidad y de mortalidad está causado por los efectos físicos de la enfermedad o por los efectos psicológicos de la depresión y la ansiedad en la energía, el apetito o el sueño. Se ha demostrado que las preguntas de cribado centradas en el estado de ánimo (p. ej., «¿Se ha sentido triste, deprimido y desesperado la mayor parte del tiempo en las

últimas 2 semanas?») y en la anhedonia (p. ej., «¿Ha encontrado algún motivo de placer o alegría en las últimas 2 semanas?») son útiles para el diagnóstico de la depresión en esta población. Cada vez más datos muestran que el tratamiento de la depresión en las enfermedades crónicas es posible y mejora la morbilidad y mortalidad.

Para los pacientes y familias que se enfrentan a la mortalidad, las preocupaciones existenciales y espirituales son frecuentes. Las enfermedades progresivas a menudo plantean cuestiones sobre el amor, el legado, la pérdida y el significado. El papel del médico no consiste en responder a estas preguntas u ofrecer garantías, sino

en entender las preocupaciones del paciente y la familia, cómo están enfrentando la situación y qué recursos podrían ayudarles. La espiritualidad es a menudo una fuente de confort y los médicos pueden valorar las creencias del paciente mediante una herramienta sencilla como es la FICA Spiritual Assessment Tool (tabla 3-2). Una simple pregunta, como «¿Está usted en paz?», podría identificar a los pacientes que están en una difícil situación espiritual y facilitar una visita de los capellanes del hospital.

¿Sufre la familia?

Las familias, definidas globalmente como aquellas personas que más se preocupan por el paciente, son una importante fuente de apoyo para la mayoría de los pacientes. Las familias proporcionan una atención informal, a menudo a expensas de su propia salud física, económica y psicológica. Unos buenos cuidados paliativos requieren una comprensión de cómo la familia está haciendo frente a la situación y una búsqueda de maneras de proporcionar a los miembros de la familia los recursos sociales o clínicos

ESTUDIO _____ HOSPITAL _____

NO ESCRIBA SOBRE ESTA LÍNEA

Brief Pain Inventory (forma abreviada)

Fecha _____ / _____ / _____ Hora _____

Nombre _____ Apellido 1 _____ Apellido 2 _____ Nombre _____

1. A lo largo de nuestras vidas, la mayoría de nosotros ha tenido de vez en cuando dolor (dolores de cabeza leves, esguinces y dolores de muelas). ¿Tiene otro tipo de dolor diariamente en la actualidad?

1. Sí 2. No

2. Marque en el dibujo las zonas donde siente dolor. Ponga una X en la zona donde más duele.

3. Por favor, clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describe su dolor en su momento **más intenso** en las últimas 24 h.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor El peor dolor que pueda imaginar

4. Por favor, clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describe su dolor en su momento **menos intenso** en las últimas 24 h.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor El peor dolor que pueda imaginar

5. Por favor, clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describe su dolor en **promedio**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor El peor dolor que pueda imaginar

6. Por favor, clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que indica la intensidad de dolor que tiene en **este momento**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor El peor dolor que pueda imaginar

FIGURA 3-1. Brief Pain Inventory (forma abreviada). (Copyright 1991. Charles S. Cleeland, PhD, Pain Research Group. Todos los derechos reservados.)

7. ¿Qué tratamientos ha recibido para su dolor?

8. En las últimas 24 h, ¿cuánta mejoría le ha proporcionado el tratamiento para el dolor? Por favor, rodee con un círculo el porcentaje que mejor indique la **mejoría** percibida.

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Sin dolor										Mejoría total

9. Rodee el número que describe cómo, en las últimas 24 h, el dolor ha interferido en su:

A. Actividad general

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

B. Humor

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

C. Capacidad para andar

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

D. Trabajo habitual (incluye los trabajos dentro y fuera de casa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

E. Relaciones interpersonales

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

F. Sueño

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

G. Disfrute de la vida

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

FIGURA 3-1. (Cont.)

que necesitan para mejorar su bienestar. Las intervenciones integrales e individualizadas pueden reducir las cargas de los cuidadores, aunque los beneficios absolutos sean relativamente pequeños.

Debido a que con frecuencia los pacientes mueren en los servicios de cuidados paliativos, este equipo de profesionales debe abordar el duelo y el sufrimiento de la familia después del fallecimiento. Una buena comunicación y folletos informativos en las unidades de cuidados intensivos pueden reducir los problemas psicológicos de los familiares después del deceso. Una carta de condolencia o una llamada de seguimiento a los familiares después de la muerte del paciente es un gesto de respeto y ofrece la oportunidad de aclarar preguntas acerca de los cuidados del paciente. Algunos miembros de la familia sufren un duelo complicado, recientemente descrito como síndrome asociado con la separación y el estrés traumático, con síntomas persistentes durante más de 6 meses. Los médicos de atención primaria, que mantienen una relación constante con la persona amada, y los *hospices*, que proporcionan servicios de duelo 1 año

después de la muerte del paciente, tienen la oportunidad de valorar si los síntomas de duelo persisten o empeoran.

¿Concuerdan los cuidados del paciente con sus deseos?

La condición *sine qua non* de los cuidados paliativos es garantizar que el tratamiento se corresponda con los valores del paciente. Algunos pacientes prefieren la longevidad a la calidad de vida, pero una gran proporción de pacientes ancianos seriamente enfermos no están obsesionados con vivir el mayor tiempo posible. Sin embargo, desean mantener un sentimiento de control, aliviar sus síntomas, mejorar su calidad de vida, evitar ser una carga para sus familias y tener una relación más estrecha con sus seres queridos.

Garantizar que el tratamiento sea coherente con los objetivos del paciente requiere buenas habilidades para comunicarse (tabla 3-3). Los enfoques para dar malas noticias, discutir los objetivos de la atención y hablar del tratamiento de soporte vital, tienen estructuras similares.⁵ Primero, el paciente necesita comprender los hechos básicos

TABLA 3-2 FICA SPIRITUAL ASSESSMENT TOOL

- F:** ¿Cuál es su fe/religión? ¿Se considera a sí mismo como una persona religiosa o espiritual? ¿Qué cree usted que da sentido/importancia a la vida?
- I: Importancia e influencia** de la fe. ¿Es importante para usted su fe/religión? ¿De qué manera influyen sus creencias en su autocuidado? ¿Cuáles son sus esperanzas más importantes? ¿Qué papel juegan sus creencias en la recuperación de su salud? ¿Qué es lo que hace que su vida valga más la pena? ¿Cómo podría esto afectar a su enfermedad?
- C:** ¿Forma usted parte de una **comunidad** religiosa o espiritual? ¿Le sirve a usted de apoyo y cómo? ¿Existe una persona a la que realmente quiera o que sea muy importante para usted? ¿Cómo está llevando su familia su enfermedad? ¿Cuáles son sus reacciones/expectativas?
- A:** ¿Cómo le gustaría que en su atención médica se **abordaran** estas cuestiones? ¿Qué podría dejarse sin hacer si fuese a morir hoy? Dada la gravedad o cronicidad de su enfermedad, ¿qué es lo más importante que desea conseguir? ¿Quiere que hable con alguien acerca de asuntos religiosos/espirituales?

Tomado de Puchalski C, Romer A. Taking a spiritual history. *J Palliat Med.* 2000;3:129-137.

sobre el diagnóstico, los posibles tratamientos y el pronóstico. La habilidad para la comunicación que permite a los médicos transmitir la información se llama *Pregunta-Habla-Pregunta*: se explora lo que el paciente sabe o quiere saber; se explican y contestan preguntas, y, a continuación, se proporciona una oportunidad para que el paciente pueda preguntar más. En el hospital, donde la discontinuidad de la atención y los malentendidos son frecuentes, es importante determinar lo que sabe el paciente antes de proporcionar información a fin de mantener una buena coordinación entre todos. Cuando se tiene que dar malas noticias, conociendo lo que sabe el paciente, el médico puede anticipar la reacción del paciente. Por último, el grado de información suministrada debe ajustarse a las preferencias del paciente. Aunque la mayoría de los pacientes quiere saber todo sobre su enfermedad, una minoría no lo desea. La única manera para determinar lo que el paciente quiere saber es preguntando.

Cuando se proporciona información a los pacientes, es importante hacerlo en porciones pequeñas, sin utilizar jerga y confirmando que han comprendido lo que se les ha dicho.⁶ Quienes atienden al paciente deben centrarse en el mensaje clave que el paciente debe captar (el «titular»), en lugar de abrumarlo con mucha información biomédica. Dar información es como ajustar la dosis de un fármaco: uno da información, comprueba la comprensión y luego proporciona más información de acuerdo a lo que ha oído el paciente.

Una vez comprobado que el médico y el paciente tienen una comprensión compartida de los datos médicos, el médico debe entablar una conversación abierta sobre los objetivos del paciente a medida que la enfermedad progresa. Esta estrategia requiere preguntar al paciente acerca de sus esperanzas y temores. Uno podría preguntarse: «Dada la situación médica, cuando piensa en el futuro, ¿qué le hace sentir alegría y placer?». «Si su tiempo es limitado, ¿cuáles son las cosas que más le importa realizar?», «¿Cuáles son sus mayores temores o inquietudes?» o «Cuando piensa en el futuro, ¿cuáles son las cosas que desea evitar o que los médicos no hagan?». El médico puede utilizar la comprensión de estos objetivos para ofrecer recomendaciones acerca de qué tratamientos proporcionar y qué tratamientos no serían útiles. Como resultado, los cuidados paliativos tempranos pueden mejorar la calidad de vida y el estado de ánimo del paciente, incluso su supervivencia.

Para los médicos resulta muy difícil hablar del pronóstico por dos razones: primero, es difícil pronosticar el futuro con precisión; y segundo, temen que esta información «quite la esperanza a los pacientes». Por tanto, a menudo evitan hablar a los pacientes sobre estas cuestiones a menos que lo pregunten específicamente. Aunque algunos pacientes no quieren escuchar información sobre el pronóstico, a otros muchos esta información les ayuda a planificar sus vidas. Los pacientes a quienes se les comunica que su enfermedad es habitualmente terminal tienen más posibilidades de pasar períodos más prolongados en hospicios y evitar tratamientos agresivos al final de la vida, sin consecuencias psicológicas adversas. Además, sus familias tienen por lo general menos problemas psicológicos después del fallecimiento.

Dado que no se puede adivinar la cantidad de información que debe proporcionar, un médico puede iniciar estas conversaciones preguntando: «¿Es usted el tipo de persona que quiere saber lo que podría suceder en el futuro con su enfermedad o prefiere ir viendo día a día?». Si el paciente prefiere lo segundo, el médico puede seguir preguntando si hay alguien con quien él o ella pueda hablar sobre el pronóstico. Segundo, antes de dar información sobre el pronóstico, resulta útil preguntar acerca de las preocupaciones del paciente con el objetivo de proporcionar información de la manera más apropiada. Por último, cuando se habla del pronóstico es bueno reconocer la incertidumbre: «La evolución de este tipo de cáncer puede ser muy impredecible, y los médicos no tienen una bola de cristal. Creo que usted debe ser consciente de la posibilidad de que su salud pueda deteriorarse rápidamente y hacer planes en consecuencia. Probablemente estemos hablando de semanas a meses, aunque algunos pacientes evolucionan mejor que otros.

TABLA 3-3 HABILIDADES BÁSICAS DE COMUNICACIÓN

HABILIDAD RECOMENDADA	EJEMPLO
A. IDENTIFICAR PROBLEMAS Y RECONOCER LAS SEÑALES	
Identificar problemas	
Preguntas abiertas	«¿Hay algo de lo que quisiera hablar conmigo hoy?»
Escucha activa	Permitir hablar al paciente sin interrumpirlo; permitir pausas para alentarle a hablar
Reconocer señales	
Preocupaciones informativas	Paciente: «No estoy seguro de las opciones terapéuticas»
Preocupaciones emocionales	Paciente: «Esto me preocupa»
B. RESPONDER A LAS PREOCUPACIONES INFORMATIVAS	
«Pregunta-habla-pregunta»	Tema: comunicar información sobre el estado del cáncer
Pregunta	«¿Alguno de los otros médicos le ha hablado sobre el estadio en el que se encuentra el cáncer?»
Habla	«Es correcto, es un cáncer en estadio IV, llamado también cáncer metastásico...»
Pregunta	«¿Tiene alguna pregunta con relación a la estadificación?»
C. RESPONDER A LAS PREOCUPACIONES EMOCIONALES	
Empatía no verbal: S-O-L-E-R	
S	Colocarse (<i>squarely</i>) de cara al paciente
O	Adoptar una postura corporal abierta (<i>open</i>)
L	Inclinarse (<i>lean</i>) hacia el paciente
E	Mantener contacto visual (<i>eye</i>)
R	Mantener una postura corporal relajada
Empatía verbal: N-U-R-S-E	
N	Ponga nombre a la emoción: «Parece preocupado»
U	Comprenda (<i>understand</i>) la emoción: «Comprendo por qué esto le preocupa»
R	Respete la emoción: «Ha demostrado mucha fuerza»
S	Apoye (<i>support</i>) al paciente: «Quiero que sepa que seguiré siendo su médico tanto si recibe quimioterapia como si no»
E	Explore la emoción: «Dígame más sobre lo que le preocupa»
D. ANALIZAR LOS OBJETIVOS DE LA ASISTENCIA	
R	Replantee el hecho de que la situación no mejora: «Creo que más tratamiento le causará más perjuicio que beneficio»
E	Anticípese a las emociones: «Entiendo que no es eso lo que deseaba escuchar»
M	Esquematice (<i>map</i>) los valores del paciente: «¿Ha hecho un testamento vital?», «Dada la situación médica, ¿cuáles son las cosas que le proporcionan satisfacción y significado?», «De cara al futuro, ¿qué es lo que desea evitar?»
A	Alinése con los valores del paciente: «Entiendo que lo que dice es...»
P	Proponga un plan

Adaptado de Back AL, Arnold RM, Tulsy JA. *Discussing Prognosis*. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2008.

Con el tiempo, la evolución puede ser más evidente, y si usted lo desea, puedo ser un poco más preciso acerca de aquello a lo que nos enfrentamos».

El médico debe hablar de estas cuestiones con empatía. Las conversaciones en cuidados paliativos tratan tanto las emociones como los hechos. Hablar de la progresión de la enfermedad o de la muerte puede suscitar emociones negativas como ansiedad, tristeza o frustración. Estas emociones disminuyen la calidad de vida del paciente e interfieren en su capacidad para escuchar información objetiva. Las respuestas empáticas fortalecen la relación médico-paciente, aumentan la satisfacción del paciente y hacen que el paciente se sienta más a gusto para revelar sus problemas. El primer paso es reconocer

cuando el paciente expresa sus emociones. Una vez que el médico reconoce la emoción expresada, el paciente puede responder con empatía.

Para los médicos también es muy importante reconocer sus propias reacciones emocionales en estas conversaciones. Las reacciones emocionales del médico maquillan las impresiones sobre el pronóstico del paciente, hacen más difícil escuchar adecuadamente al paciente y pueden influir en el médico llevándolo a especular sobre las malas noticias. El médico debe tomar conciencia de sus propias reacciones emocionales para asegurarse de que la conversación se centra en el paciente, en lugar de en las necesidades del profesional sanitario.

Además de una buena habilidad para comunicar, los cuidados paliativos requieren un conocimiento básico de la ética médica y de la ley. Por ejemplo, los pacientes tienen el derecho moral y legal de rechazar cualquier tratamiento, incluso si este rechazo provoca la muerte. No existe diferencia legal entre no poner y retirar el tratamiento de soporte vital. En muchos estados, las intervenciones de los médicos pueden ayudar en términos legales en el proceso de muerte, por medio de métodos claramente prescritos. Cuando el médico se enfrenta con áreas de ambigüedad, debe saber cómo realizar una consulta ética o de cuidados paliativos.

En los últimos 10 años, ha existido un impulso social para alentar a los pacientes a nombrar representantes para las cuestiones de salud y crear documentos sobre la utilización de cuidados médicos avanzados, caracterizados por el uso de testamentos vitales.⁷ Estos documentos están diseñados para proteger a los pacientes contra tratamientos no deseados y para garantizar que se cumplan sus deseos cuando se estén muriendo. Lamentablemente, hay pocos datos empíricos que demuestren que estos documentos realmente cambian la práctica. Aun así, las conversaciones al respecto con profesionales de la salud y familiares generalmente provocan debates acerca de los cuidados al final de la vida y pueden ayudar a las familias que se enfrentan a situaciones difíciles a saber que están respetando los deseos de su ser querido.⁸

¿Va a fallecer el paciente donde desea?

La mayoría de los pacientes quieren morir en su casa. Lamentablemente, la mayoría lo hace en instituciones, ya sean hospitales o residencias. Los molestos traslados reducen la calidad en la asistencia al final de la vida. Unos buenos cuidados paliativos requieren un sistema regular de comunicación para evitar errores de transición. Es fundamental el papel de un trabajador social que conozca los recursos de la comunidad en el desarrollo de un plan de actuación encaminados a respetar los objetivos del paciente.

Los programas de tipo *hospice* son una vía importante para permitir a los pacientes morir en sus casas. En EE. UU., el *hospice* es un programa regulado por el gobierno específico para los cuidados terminales, disponible en Medicare desde 1982 y adoptado posteriormente por Medicaid y otros muchos seguros médicos. Los cuidados se suelen ofrecer generalmente en casa, en una residencia o en unidades especializadas de cuidados intensivos. Son impartidos por un equipo multidisciplinar que incluye un médico, una enfermera, un asistente social, un sacerdote, voluntarios, un coordinador de duelo y ayudantes de salud a domicilio, los cuales colaboran con el médico de atención primaria, el paciente y la familia. Se ofrecen servicios de duelo a la familia durante 1 año tras el fallecimiento del paciente.

Los *hospices* cobran una tarifa diaria y están obligados a cubrir todos los gastos relacionados con la enfermedad terminal del paciente. Debido a esto y a que su objetivo consiste en ofrecer confort en lugar de prolongar la vida, muchos no cubren los tratamientos costosos como agentes inotrópicos en la insuficiencia cardíaca o quimioterapia en el cáncer, incluso si tienen un efecto paliativo. No sorprende que numerosos *hospices* estén experimentando con diferentes modelos de servicio que no requieren que los pacientes renuncien a tratamientos que puedan prolongar su vida, intentando que los pacientes ingresen en los centros antes en el curso de su enfermedad, de manera que aumente el acceso a sus servicios.

La asistencia de tipo *hospice* para pacientes ingresados en residencias se asocia a intervenciones menos agresivas en proximidad de la muerte, pero también a un aumento de los gastos de Medicare.⁹ En términos comparativos, los cuidados paliativos interdisciplinarios para adultos hospitalizados con enfermedades graves pueden reducir los costes.¹⁰

Bibliografía de grado A

- A1. Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D, et al. Association between palliative care and patient and caregiver outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:2104-2114.
- A2. Beernaert K, Smets T, Cohen J, et al. Improving comfort around dying in elderly people: a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390:125-134.
- A3. Gaertner J, Siemens W, Meerpohl JJ, et al. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;357:j2925.
- A4. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, et al. Palliative care in heart failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:331-341.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

DISPARIDADES EN LA SALUD Y LA ASISTENCIA SANITARIA

JOHN Z. AYANIAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las disparidades en la asistencia sanitaria y la salud resultan evidentes en todos los países del mundo. Tales disparidades suelen reflejar la historia de cada país, como el legado de una conquista y la colonización en el caso de los indios nativos de Norteamérica, y de la esclavitud y la segregación en los afroamericanos. Las disparidades socioeconómicas en la salud derivadas de la pobreza y la falta de educación se producen a nivel global y pueden reducirse mejorando las oportunidades formativas y económicas y mediante sistemas de salud y servicios sociales eficaces.

La mayor parte de los esfuerzos destinados a comprender y reducir las disparidades en materia de salud se han centrado en la raza, la etnia y el nivel socioeconómico, y han tratado de aclarar la influencia relativa de la asistencia sanitaria, los comportamientos en salud y los factores biológicos, sociales y ambientales, como elementos que contribuyen a estas disparidades. De forma más reciente, estos esfuerzos se han ampliado para tratar de cubrir una gama más amplia de disparidades en salud, como las que afrontan las minorías sexuales, las personas con discapacidad y las personas de áreas urbanas o rurales desfavorecidas.

DEFINICIONES DE DISPARIDAD Y EQUIDAD EN SALUD

El Department of Health and Human Services de EE. UU. define la disparidad en salud como una «diferencia en salud que guarda relación estrecha con una desventaja económica, social o ambiental». Por el contrario, la equidad en salud se define como «el logro del máximo nivel de salud para todas las personas».¹ Estas definiciones se basan en los informes de la National Academy of Medicine, de EE. UU. en los que se define una asistencia sanitaria equitativa como la «asistencia cuya calidad no varía en función de características personales, como sexo, etnia, localización geográfica o nivel socioeconómico», y se identifican las disparidades raciales y étnicas en la asistencia como un elemento importante que contribuye a la disparidad en el resultado en salud. Sin embargo, no todas las diferencias en la asistencia sanitaria representan disparidades inaceptables vinculadas con la discriminación y el tratamiento desigual de los pacientes en el sistema sanitario. Por ejemplo, algunas diferencias pueden relacionarse con la idoneidad clínica o las preferencias de los pacientes.

CAMBIOS DEMOGRÁFICOS DE LA POBLACIÓN DE EE. UU.

La composición racial y étnica de la población estadounidense ha sufrido cambios importantes en los últimos 50 años, con aumento de 193 millones en 1965 a 324 millones en 2015, y casi la mitad de este crecimiento se debe a la llegada de casi 60 millones de nuevos inmigrantes. Durante estos 50 años, el porcentaje de población blanca no hispana dentro de EE. UU. se redujo de un 84 a un 62%, mientras que los afroamericanos sufrieron un leve aumento, del 11 al 12%. Por el contrario, el porcentaje de hispanos aumentó de forma notable de un 4 a un 18%, y el porcentaje de asiáticos aumentó del 1 al 6%. Se espera que estas tendencias continúen hasta 2065, fecha en la que los porcentajes de la población de EE. UU. se prevé que sean un 46% de blancos no hispanos, un 13% de afroamericanos, un 24% de hispanos y un 14% de asiáticos.

DISPARIDADES RACIALES Y ÉTNICAS EN LOS RESULTADOS DE SALUD

Las notables diferencias en la esperanza de vida entre los afroamericanos y los americanos de raza blanca se han reducido en estos últimos 40 años, con un incremento de la misma (fig. 4-1). Es importante observar que la esperanza de vida actual es unos 3 años superior para los hispanos que para los blancos en ambos sexos.

La cardiopatía y el cáncer son las dos principales causas de muerte para los cinco grupos raciales y étnicos reconocidos de forma oficial por el gobierno federal de EE. UU., pero la mortalidad ajustada por edad según las causas específicas varía mucho según la raza y la etnia (tabla 4-1). Los afroamericanos presentan la máxima mortalidad ajustada por edad, global y específica por cáncer y enfermedad cardíaca, seguidos de los blancos no hispanos. Los afroamericanos también tienen la máxima mortalidad por enfermedad vascular cerebral, diabetes mellitus y nefropatía, mientras que registran una mortalidad inferior a la media por broncopatía crónica, envenenamiento y suicidio. Estas tres últimas causas de muerte son superiores a la media en los blancos no hispanos.

Los hispanos tienen una mortalidad por todas las causas inferior a la media, salvo en el caso de la diabetes mellitus (v. tabla 4-1). Los indios nativos de Norteamérica tienen una

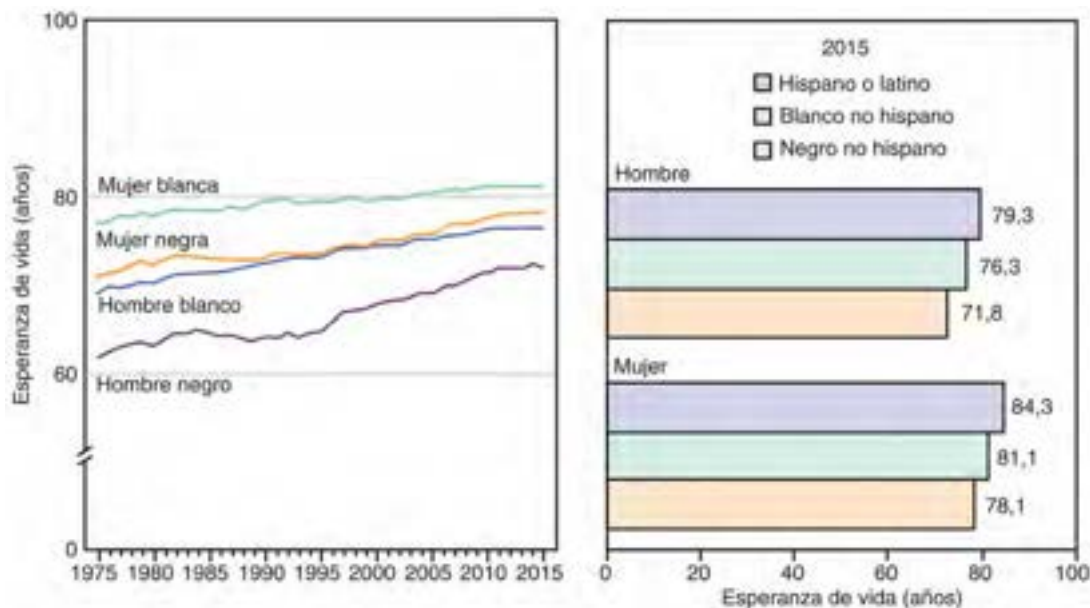


FIGURA 4-1. Esperanza de vida al nacer. Nota: Los datos de esperanza de vida para los pacientes de origen hispano están disponible a partir de 2006 y se corrigieron para evitar posibles errores de clasificación racial y étnica. (Fuente: NCHS, *Health, United States, 2016*, Figura 6. Datos tomados del National Vital Statistics System [NVSS].)

TABLA 4-1 MORTALIDAD AJUSTADA POR EDAD PARA LAS 10 PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN FUNCIÓN DE LA RAZA/ETNIA EN EE. UU., 2015*

	TODAS LAS PERSONAS	BLANCOS NO HISPANOS	AFROAMERICANOS	HISPANOS O LATINOS	ASIÁTICOS U ORIGINARIOS DE LAS ISLAS DEL PACÍFICO	INDIOS NATIVOS DE NORTEAMÉRICA O NATIVOS DE ALASKA
Todas las causas	733,1	753,2	851,9	525,3	394,8	596,9
Cardiopatía	168,5	171,9	205,1	116,9	86,5	118,5
Cáncer	158,5	163,7	180,1	110,3	99	107,9
Broncopatía crónica	41,6	46,9	28,9	17,7	12,2	30,9
Enfermedad cerebral vascular	37,6	36,4	50,8	32,3	29,8	24,7
Enfermedad de Alzheimer	29,4	30,8	26,6	24,2	14,7	15,4
Diabetes mellitus	21,3	18,9	37	25,2	15,7	34,2
Gripe y neumonía	15,2	15,4	15,9	11,4	14	12,5
Envenenamiento	14,8	18,8	11,1	7,7	2,4	16,1
Nefropatía	13,4	12,2	25,4	11,4	8,3	12,2
Suicidio	13,3	17	5,6	6,2	6,4	12,6

*Por 100.000 habitantes, tomado de *Health, United States, 2016: With Chartbook on Long-term Trends in Health*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2017:120-123.

mortalidad inferior a la media por la mayor parte de causas, salvo por diabetes mellitus y envenenamiento, pero también tienen una mortalidad muy alta por hepatopatía crónica (26,4 muertes por cada 100.000 frente a 10,8 en todos los demás grupos). Los asiáticos y originarios de las islas del Pacífico muestran una mortalidad inferior a la media por las 10 causas fundamentales de muerte, con cifras notablemente bajas de mortalidad por cardiopatía, cáncer, broncopatía crónica, enfermedad de Alzheimer, envenenamiento y suicidio.

Existen notables variaciones en los principales factores de riesgo para la salud implicados en la morbimortalidad de los adultos en función de la raza, la etnia y el nivel educativo. Los adultos afroamericanos tienen la máxima prevalencia ajustada por edad de hipertensión (43%; cap. 70), que es un factor importante que explica la alta frecuencia de cardiopatía, enfermedad vascular cerebral y nefropatía; por el contrario, la prevalencia de hipertensión es muy inferior en los blancos no hispanos (29%), los hispanos (28%) y los asiáticos (27%). La prevalencia de diabetes mellitus es muy superior en los afroamericanos (18%), los americanos de origen mexicano (18%) y los asiáticos (16%) que en los blancos no hispanos (10%).²

La frecuencia de tabaquismo (cap. 29) varía mucho en EE. UU. en función de la raza/etnia y el sexo. La frecuencia es máxima en los hombres blancos no hispanos (21%), los hombres afroamericanos (22%) y los indios nativos de Norteamérica, hombres (28%) y mujeres (24%). Estas cifras de consumo tabáquico son intermedias en las mujeres blancas no hispanas (19%), las mujeres afroamericanas (14%), los hombres hispanos (16%) y los hombres asiáticos (15%), y son las más bajas en las mujeres hispanas (7%) y las asiáticas (5%).³

DISPARIDADES SOCIOECONÓMICAS EN LOS RESULTADOS DE SALUD

Los gradientes socioeconómicos en la morbimortalidad, que son un componente esencial de las disparidades en salud, se han ampliado en EE. UU. en estos últimos años. Los adultos con ingresos más altos han experimentado notables mejoras de la esperanza de vida, por la reducción del consumo de tabaco y el mejor control de la hipertensión, la hiperlipidemia y otros trastornos crónicos de salud y factores de riesgo. En comparación, los adultos de menor nivel económico han experimentado ganancias mínimas en general.⁴ La esperanza de vida de los adultos blancos no hispanos de mediana edad sin educación superior ha disminuido desde 1999, por el aumento de la mortalidad relacionada con la hepatopatía alcohólica, las sobredosis de drogas y el suicidio.⁵

La frecuencia de tabaquismo en EE. UU. ha disminuido de forma notable desde 1974 y la reducción es máxima entre los universitarios (fig. 4-2). Las elevadas frecuencias de tabaquismo entre los adultos con menos nivel educativo siguen siendo un factor importante en las disparidades en la morbimortalidad de origen socioeconómico. La mejora temporal de la frecuencia global de tabaquismo se ha visto contrarrestada por el marcado aumento de la mortalidad ajustada por edad en relación con las sobredosis de drogas, sobre todo en los blancos no hispanos, que han mostrado un aumento al triple de la mortalidad entre 1999 y 2015, sobre todo por el aumento de las sobredosis de opioides (fig. 4-3).⁶

La influencia de las disparidades socioeconómicas en la mortalidad varía mucho en función de la región geográfica dentro de EE. UU. Cuando se analiza, por ejemplo, la esperanza de vida a los 40 años, los adultos con ingresos en el cuartil más bajo tienen una esperanza de vida de 81 años en la ciudad de Nueva York y distintas ciudades de

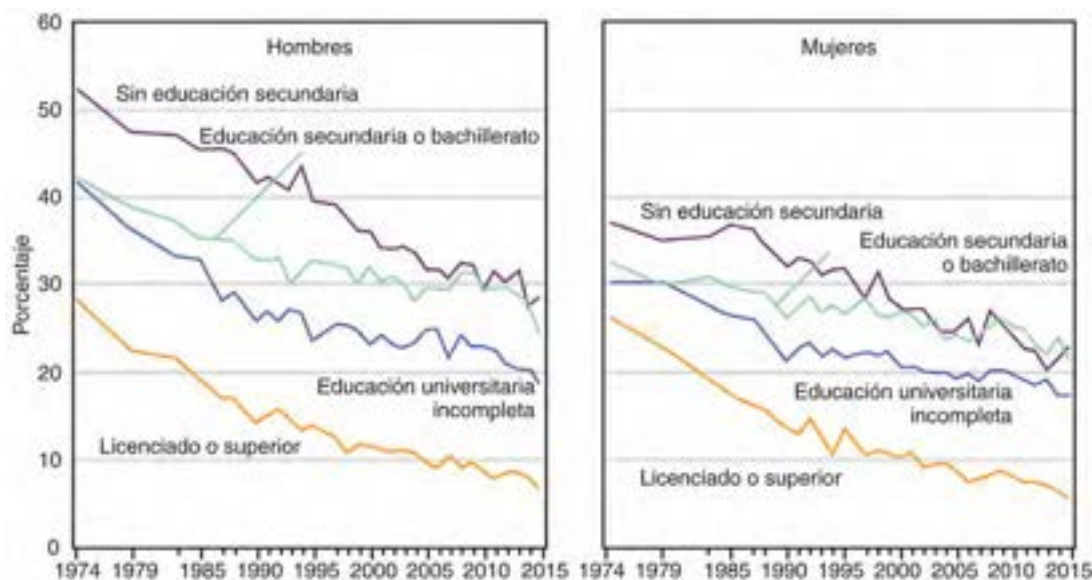


FIGURA 4-2. Tabaquismo actual: adultos de 25 años en adelante. Nota: Fumaron 100 cigarrillos a lo largo de la vida y actualmente fuman cada día o algunos días. (Fuente: NCHS, *Health, United States, 2016*, Figura 10 y tabla 48. Datos tomados de la National Health Interview Survey [NHIS].)

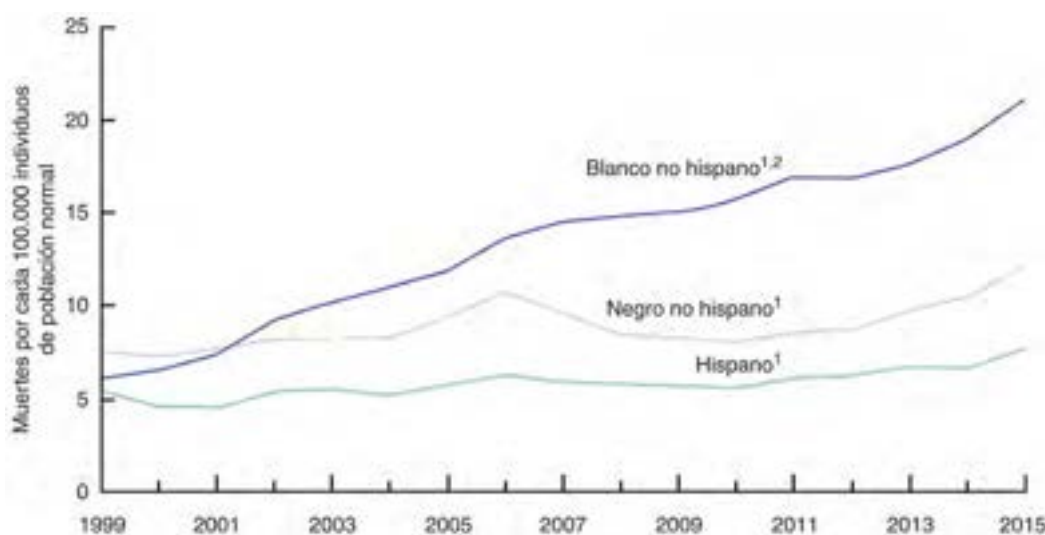


FIGURA 4-3. Mortalidad por sobredosis de drogas ajustada por edad, en función de la raza y la etnia. EE. UU., 1999-2015. ¹Tendencia al aumento significativa, $p < 0,005$. ²La frecuencia para blancos no hispanos fue significativamente superior a la de negros no hispanos e hispanos, $p < 0,001$. Notas: Las muertes se clasifican según la décima revisión de la *Clasificación Internacional de las Enfermedades*. Las muertes por sobredosis de drogas se identificaron usando los códigos de causa de muerte X40-X44, X60-X64, X85, e Y10-Y14. Las muertes de hispanos pueden estar infranotificadas aproximadamente un 5%. La tabla de los datos de acceso de la figura 3 procede de: https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db273_table.pdf#3. (Fuente: Hedegaard H, Warner M, Miniño AM. *Drug overdose deaths in the United States, 1999-2015*. NCHS data brief, no 273. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2017.)

California, pero solo es de 77 años en algunas ciudades de Ohio, Indiana y Michigan. Estas diferencias en la esperanza de vida se relacionan principalmente con diferencias regionales en la prevalencia de factores de riesgo conductuales y metabólicos, como el tabaquismo, la actividad física limitada, la obesidad, la hipertensión y la diabetes mellitus.⁷

COBERTURA DE SEGUROS Y ACCESO A LA ASISTENCIA

La cobertura de seguros sanitarios es un factor importante en las disparidades raciales, étnicas y socioeconómicas en la atención sanitaria y los resultados de salud, sobre todo en adultos menores de 65 años y que no tienen una cobertura sanitaria casi universal a través de Medicare, como los ancianos. Desde la entrada en vigor de la Affordable Care Act en 2010, 31 estados han ampliado la cobertura de Medicaid a los adultos no ancianos cuyos ingresos anuales fueran inferiores al 138% del nivel de pobreza determinado por el gobierno federal (< 16.400 dólares para un adulto soltero en 2017). En todos los estados, las personas cuyos ingresos oscilaron entre un 100 y un 400% del nivel de pobreza federal (entre 12.000-48.000 dólares) fueron considerados candidatos a un subsidio de seguro privado.

Esta ampliación de la cobertura ha determinado una reducción importante de la frecuencia de personas sin seguro entre los adultos pobres o casi pobres de todos los grupos raciales y étnicos desde 2010 (fig. 4-4), aunque sigue siendo notablemente más alta en los adultos hispanos y los afroamericanos (fig. 4-5).

El seguro de salud es un determinante esencial del acceso a la asistencia, dado que reduce las barreras económicas que impiden acceder a servicios de prevención, como el abandono del tabaco y la detección selectiva del cáncer, así como al tratamiento eficaz de los trastornos de salud crónicos, como la hipertensión, la diabetes y la cardiopatía. Los adultos sin seguro tienen entre tres y cinco veces más riesgo de sufrir retrasos de la asistencia necesaria o de no poder recibir fármacos de venta con receta, por el coste que generan, que los adultos que cuentan con un seguro privado o cobertura de Medicaid (fig. 4-6). Mejorar la cobertura por los seguros mejora el acceso a la asistencia y los resultados de salud,⁸ sobre todo en personas de mediana edad con ingresos bajos y trastornos de salud crónicos, como hipertensión y diabetes mellitus.

CALIDAD DE LA ASISTENCIA

Un amplio cuerpo de investigación ha confirmado importantes disparidades raciales y étnicas en la calidad de la asistencia sanitaria que se realiza en los pacientes con una amplia gama de trastornos graves, como cardiopatías, hipertensión, diabetes mellitus, nefropatías, cáncer de mama y cáncer colorrectal. En comparación con los adultos blancos no hispanos, los afroamericanos y los hispanos tienen muchas menos probabilidades de tener un buen control de la hipertensión y la diabetes mellitus. Estas disparidades se reducen entre los pacientes cubiertos por Medicare a nivel nacional y se han eliminado en las organizaciones de mantenimiento de la salud de Medicare en los estados occidentales. Con el tiempo, estas mejoras en el control de la hipertensión y la diabetes

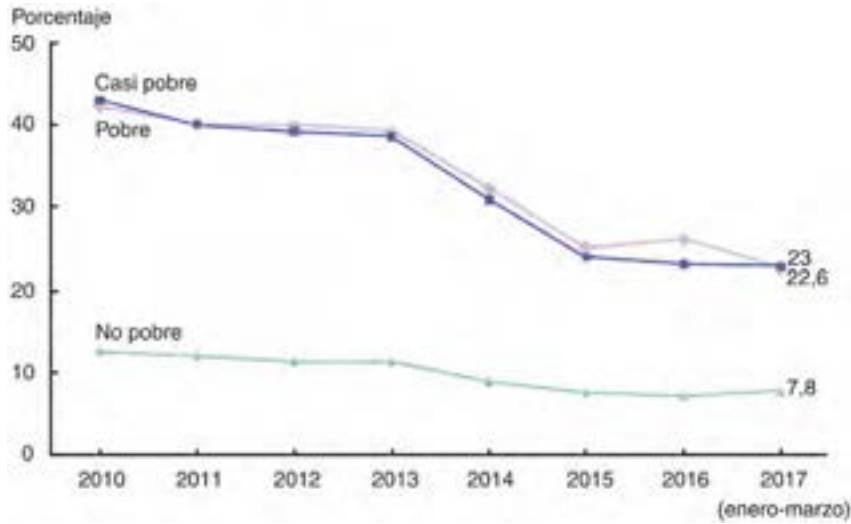


FIGURA 4-4. Porcentaje de adultos de 18-64 años que no tenían seguro médico en el momento de la encuesta, en función de su nivel de pobreza: EE. UU., 2010-marzo de 2017. Nota: Los datos están basados en entrevistas a domicilio de una muestra de población civil no institucionalizada. (Fuente: NCHS, National Health Interview Survey, 2010-2017, Family Core Component.)

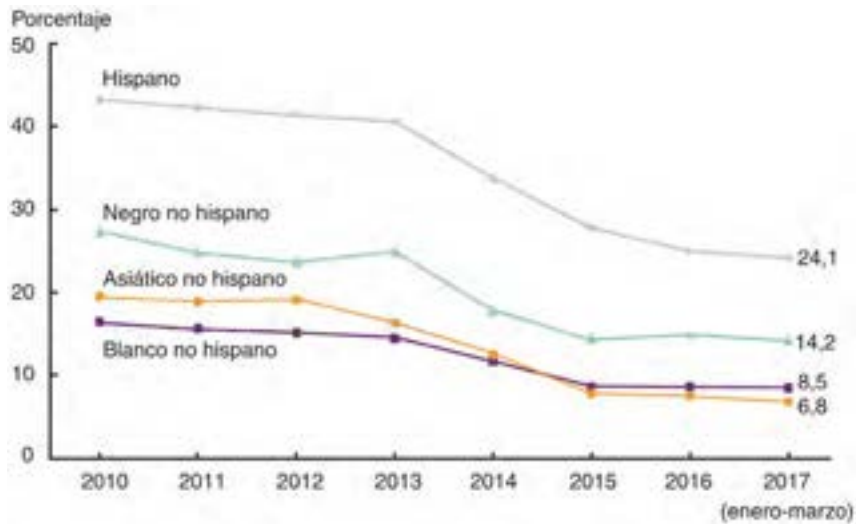


FIGURA 4-5. Porcentaje de adultos de 18-64 años que no tenían seguro médico en el momento de la encuesta, en función de la raza y la etnia: EE. UU., 2010-marzo de 2017. Nota: Los datos están basados en entrevistas a domicilio de una muestra de población civil no institucionalizada. (Fuente: NCHS, National Health Interview Survey, 2010-2017, Family Core Component.)

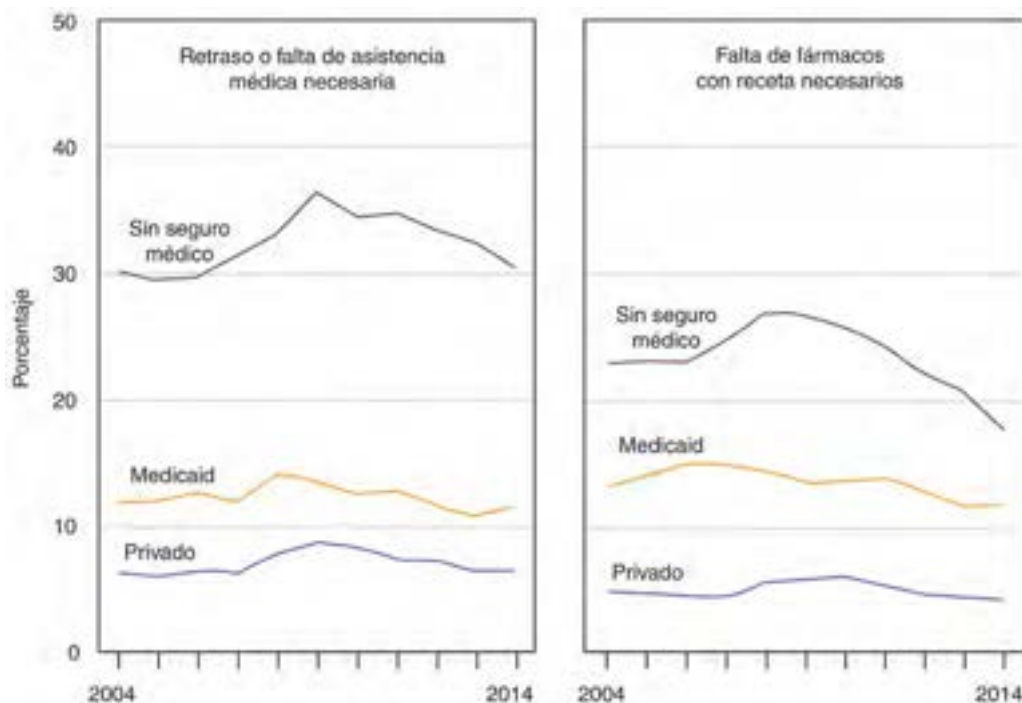


FIGURA 4-6. Dificultad para acceder a la asistencia: adultos 18-64 años. (Fuente: CDC/NCHS, Health, United States, 2015, figura 12 y tabla 63. Datos tomados del National Health Interview Survey [NHIS].)

mellitus podrán reducir todavía más las disparidades en la mortalidad cardiovascular de los afroamericanos frente a los demás grupos étnicos y raciales.

Se han descrito mejoras parecidas en la calidad de la asistencia hospitalaria a nivel nacional en los pacientes de minorías que sufren un infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca o neumonía, en los que actualmente la asistencia hospitalaria tiene una calidad equivalente independiente de la raza y la etnia. Es importante resaltar la eliminación de las disparidades existentes en las intervenciones coronarias percutáneas (cap. 53) y la tasa de vacunación frente a la gripe y el neumococo (cap. 15) entre los afroamericanos e hispanos y los blancos no hispanos.

ABORDAJES CLÍNICOS PARA REDUCIR LA DISPARIDAD

La creciente diversidad de la población estadounidense ha generado nuevos retos y oportunidades para los profesionales y organizaciones sanitarias, que tienen que satisfacer las exigencias de los pacientes de distinto origen, sobre todo inmigrantes. La Federal Office of Minority Health ha elaborado unos estándares nacionales para realizar una asistencia sanitaria adecuada a nivel cultural y lingüístico, que incluyen el uso de intérpretes formados para los pacientes con un conocimiento limitado del inglés. El estándar principal es «realizar una atención de calidad eficaz, equitativa, comprensible y respetuosa, y dar un servicio sensible a las distintas creencias y preferencias culturales en salud, en el idioma preferido, explicación en salud y otras necesidades de comunicación». Los médicos y otros profesionales que han seguido programas formativos en competencias culturales pueden realizar una mejor asistencia de poblaciones diversas. Sin embargo, la formación no ha mejorado de forma clara el pronóstico de los pacientes, como se observaría al reducir las disparidades en el control de la glucemia, la presión arterial y el colesterol entre los afroamericanos con diabetes mellitus.

Las disparidades en la asistencia sanitaria suelen aparecer por unos sistemas de atención fragmentados, sobre todo en trastornos que necesitan servicios complejos, como el cáncer, la enfermedad cardiovascular y la nefropatía terminal, y en el trasplante de órganos. Cuando la asistencia necesita múltiples especialistas o puntos de atención, es posible reducir las disparidades utilizando los abordajes centrados en los pacientes que permiten una asistencia mejor coordinada con un mejor soporte para los pacientes menos favorecidos, como los que no tienen seguro o tienen una educación limitada o escaso conocimiento del inglés. Este apoyo puede incluir una asistencia multidisciplinaria y una extensión de ella a los pacientes y sus familias a través de coordinadores asistenciales, navegadores de pacientes y profesionales de salud comunitaria.¹⁰

También resulta esencial que los líderes de las organizaciones sanitarias apliquen sistemas de información (p. ej., fomento de los registros electrónicos de historias clínicas) que permitan identificar y controlar las disparidades producidas por la raza, la etnia, el idioma y los factores socioeconómicos. Estos sistemas pueden emplearse para establecer objetivos medibles, orientados a reducir la disparidad de la calidad y resultado de la asistencia, motivar programas de mejora de la calidad para evitar estas disparidades con importancia clínica y poder evaluar los avances hacia el logro de estos objetivos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Horvat L, Horey D, Romios P, et al. Cultural competence education for health professionals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;. CD009405.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

5

SALUD GLOBAL

ARUN CHOCKALINGAM

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La salud es un derecho humano, pero más de 2.000 millones de personas viven con menos de dos dólares diarios de ingresos y no tienen acceso a una asistencia sanitaria adecuada. La salud viene determinada por la situación en la que viven las personas. Los individuos no pueden controlar muchos de los determinantes sociales de su salud (cap. 4), como ingresos, nivel social, educación, entorno físico, red de apoyo social, genética, servicios sanitarios y sexo.

En el proceso de modernización de un país menos desarrollado a otro de mayor nivel, la transición epidemiológica de los recursos sanitarios, los medicamentos y la asistencia sanitaria modernos ha reducido de forma drástica la mortalidad materna e infantil, y aumentado la esperanza de vida media. En consecuencia, el mundo ha progresado de una era de pestilencia y hambre, con una esperanza de vida entre 20 y 40 años, a una etapa de recesión de las pandemias, con aumento de la esperanza de vida a los 30-50 años y, actualmente, ha llegado a la era del predominio de las enfermedades degenerativas y causadas por el ser humano, con esperanza de vida de 60 años o más.

Estas tendencias, asociadas a la reducción de la fertilidad, han dado lugar a una *transición demográfica*, en la cual las principales causas de muerte han cambiado de las enfermedades infecciosas a las degenerativas y crónicas. Dado que muchos países de todo el mundo se han globalizado, por los procesos de urbanización, modernización y desarrollo económico interno, una mayor carga de morbimortalidad se debe ahora a enfermedades crónicas no transmisibles, como las cardiovasculares,¹ cerebrovasculares y trastornos renales,² y, también, al cáncer, la diabetes, las neumopatías crónicas y los trastornos mentales (tabla 5-1).

¿QUÉ ES LA SALUD GLOBAL?

El término *salud global* se confunde a veces con los de salud pública, salud internacional, medicina tropical o salud poblacional. La salud global, que se define como la salud de las poblaciones en un contexto global, trasciende las perspectivas y preocupaciones de las naciones individuales y atraviesa las fronteras nacionales. La salud global depende de las iniciativas de salud pública y las instituciones de todos los países, incluidas sus estrategias para mejorar la salud, tanto a nivel poblacional como individual. La salud global depende de múltiples factores, como los sociales, políticos, medioambientales y económicos, que determinan la salud general. Aunque la salud global a menudo se centra en mejorar la salud de las personas que viven en los países de ingresos bajos o medios, también incluye la salud de cualquier población marginal en cualquier país.

Para abordar la salud global es preciso emplear una amplia gama de instituciones que colaboran para cubrir todos los aspectos de la salud. Depende también del uso constructivo de la información basada en la evidencia para conseguir la salud y la equidad en la misma, en parte mediante el refuerzo de la asistencia primaria y el sistema sanitario.

Objetivos de desarrollo del milenio

En un intento de dar respuesta a la inequidad global, la Organización de las Naciones Unidas avanzó ocho objetivos de desarrollo del milenio con la intención de conseguirlos entre 2000 y 2015. Estos ocho objetivos incorporan 21 metas (e-tabla 5-1), con una serie de indicadores de salud y económicos medibles para cada una de las metas. Aunque muchas de las metas planteadas todavía no se han alcanzado, se han realizado grandes progresos hacia la consecución de todas ellas.³

Los objetivos de desarrollo del milenio hacen especial hincapié en la interconexión entre salud y desarrollo. Para abordar la desigualdad global, algunos aspectos fundamentales son reducir la pobreza, mejorar la educación y empoderar a las personas. Además de los objetivos específicos de reducir la mortalidad en lactantes y niños, la mortalidad materna y la mortalidad por enfermedades infecciosas, como VIH/sida, paludismo y tuberculosis, los objetivos de desarrollo del milenio destacan la importancia de la sostenibilidad medioambiental y la colaboración global.

CARGA GLOBAL DE ENFERMEDAD

La carga global de enfermedad se mide en términos de la mortalidad y morbilidad total y específica según causa, así como con la carga económica nacional para la asistencia sanitaria. Aproximadamente 55 millones de personas mueren por todas las causas cada año, y un 25% de estas muertes se deben a enfermedades transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales, un 65% a causas no transmisibles y un 10% a lesiones (tabla 5-2).⁴ Aunque las muertes globales aumentaron un 13,5% entre 1990 y 2010, los avances realizados en salud médica y pública redujeron las enfermedades transmisibles un 17%, al tiempo que las muertes por enfermedad no transmisible aumentaron un 30% y las secundarias a lesiones, incluidas las causadas por guerras, lo hicieron un 24%.

La mortalidad infantil en menores de 5 años se redujo un 52% entre 1990 y 2015. También se han reducido de forma significativa las muertes neonatales y la mortinatalidad.⁵

PATRONES CAMBIANTES DE LAS ENFERMEDADES

A pesar de la tendencia general a reducir la morbimortalidad por las enfermedades transmisibles, parte de África, Latinoamérica y Asia siguen afrontando el reto generado por las enfermedades infecciosas, como el sida, el paludismo (malaria) y la tuberculosis, incluso aunque aumente la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles, lo que se ha dado en llamar *doble carga*. Los esfuerzos concertados de salud global y la conciencia pública, junto con las inversiones realizadas por los países industrializados, los organismos transnacionales y las organizaciones no gubernamentales, han conseguido significativos avances frente al VIH/sida (cap. 360). La mortalidad mundial por el VIH/sida y tuberculosis aumentó un 50% en 2010 en relación con 1990, y se redujo a continuación un 30% en 2015; no obstante, la tuberculosis resistente a fármacos (cap. 308) es un creciente reto a nivel mundial.⁶

TABLA 5-1 TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

ESTADIOS DEL DESARROLLO	ESPERANZA DE VIDA	CARGA DE MUERTES POR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (% DE TODAS LAS MUERTES)	ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES PREDOMINANTES Y FACTORES DE RIESGO	EJEMPLOS REGIONALES MODERNOS
1. Edad de la pestilencia y hambruna	20-40 años	5-10	Infecciones, cardiopatía reumática y miocardiopatías nutricionales	India rural, África subsahariana, América del Sur
2. Edad del retroceso de la pandemia	30-50 años	10-35	Igual que antes más cardiopatía hipertensiva y accidentes cerebrovasculares hemorrágicos	China
3. Edad de las enfermedades degenerativas y causadas por el hombre	50-> 60 años	35-65	Todos los tipos de accidentes cerebrovasculares; cardiopatía isquémica a edades tempranas; aumento de la obesidad y la diabetes	Comunidades aborígenes, India urbana, antiguas economías socialistas
3A. Edad de las enfermedades degenerativas tardías	> 60 años	< 50	Accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica a edades avanzadas	Europa occidental, Norteamérica, Australia, Nueva Zelanda
3B. Edad de la regresión de la salud y el aislamiento social	50-60 años	35-55	Reaparición de las muertes por cardiopatía reumática, infecciones, progresivo aumento de alcoholismo y violencia; aumento de las enfermedades isquémicas e hipertensivas en jóvenes	Rusia

Durante los estadios 1 a 3A, la esperanza de vida aumenta, mientras que en el estadio 3B disminuye comparado con el estadio 3A, e incluso con el estadio 3.

Modificado de Omran AR. The epidemiological transition: a theory of the epidemiology of population change. *The Milbank Quarterly*. 2005;83:731-757. Reproducido a partir de *The Milbank Memorial Fund Quarterly*. 1971;49:509-538, y Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104:2746-2753.

TABLA 5-2 MUERTES GLOBALES EN 1990 Y 2015 PARA TODAS LAS EDADES Y COMBINANDO AMBOS SEXOS

CAUSAS DE MUERTE	MUERTES EN TODAS LAS EDADES (MILES)		
	1990	2015	CAMBIO (%)
TODAS LAS CAUSAS	46.511	55.793	+20
Enfermedades transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales	15.859	11.264	-29
VIH/sida y tuberculosis	1.770	2.305	+30
Diarrea, infecciones respiratorias bajas y otras EI frecuentes	7.772	4.960	-36
Enfermedades tropicales olvidadas y paludismo	1.211	843	-30
Trastornos maternos	359	275	-23
Trastornos neonatales	3.081	2.163	-30
Deficiencias nutricionales	977	406	-58
Otros trastornos transmisibles, maternos, neonatales y nutricionales	690	311	-55
Enfermedades no transmisibles	26.560	39.804	+50
Neoplasias	5.779	8.765	+52
Enfermedades cardiovasculares y circulatorias	11.903	17.921	+51
Neumopatías crónicas	3.986	3.796	-5
Cirrosis hepática	778	1.292	+66
Enfermedades digestivas (salvo cirrosis)	973	1.203	+24
Trastornos neurológicos	595	2.259	+280
Trastornos mentales y conductuales	138	325	+136
Diabetes y enfermedades urogenitales, hematológicas y endocrinas	1.544	3.409	+121
Trastornos musculoesqueléticos	70	90	+29
Otras enfermedades no transmisibles	794	745	-6
Lesiones	4.092	4.725	+16
Lesiones durante el transporte	958	1.467	+53
Lesiones no intencionadas distintas de las lesiones durante el transporte	2.030	1.839	-9
Autoagresión y violencia interpersonal	1.009	1.238	+23
Fuerzas de la naturaleza, guerra e intervención legal	95	183	+93

EI, enfermedades infecciosas; VIH/sida, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Adaptado de Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-2128; y GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459-1544.

Aunque la mortalidad por paludismo ha disminuido en todo el mundo durante la última década, esta enfermedad es un riesgo creciente en algunas partes del Sudeste Asiático, sobre todo en Camboya, Birmania, Tailandia y Vietnam, lugares en los que la resistencia a los fármacos antipalúdicos es problemática.

La edad de la población está aumentando en todo el planeta, igual que el número de personas que viven con secuelas de enfermedades o lesiones. Los cambios epidemiológicos derivados de los cambios socioeconómicos también contribuyen al aumento global de los años vividos con discapacidad y la velocidad del aumento de dichos años vividos con discapacidad.⁷ Aunque algunos países han reconocido el problema del envejecimiento y desarrollado programas para afrontar esta carga sobre el sistema sanitario y sus recursos, muchos no están preparados en absoluto.⁸

Las enfermedades no transmisibles son responsables de casi dos tercios de la carga global de enfermedad. Casi un 80% de las muertes y la discapacidad relacionadas con las enfermedades no transmisibles afectan a los países de ingresos bajos o medios,⁹ donde producen aproximadamente 14 millones de muertes en menores de 60 años. La prevención y el control de las enfermedades no transmisibles deben incluir abordajes ascendentes y descendentes, como: determinantes sociales; políticas nacionales e internacionales que regulan el comercio, la agricultura, el transporte y el medioambiente, entre otras políticas; asistencia sanitaria, incluida accesibilidad, disponibilidad y capacidad de asumir el coste, y establecimientos, como colegios y lugares de trabajo, en los que se debe practicar la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad, sin olvidar los medios de comunicación, que permiten influir sobre la salud.

El crecimiento y el envejecimiento de la población también han aumentado el número de personas que viven con enfermedad vascular aterosclerótica en todo el mundo, a pesar de la reducción de la incidencia ajustada por edad de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico en los países de rentas altas. El aumento en la frecuencia de la obesidad (cap. 207) y la diabetes (cap. 216) ha alcanzado dimensiones epidémicas en muchos países. El consumo de tabaco (cap. 29) está aumentando también en los países de bajos ingresos, y este aumento está evitando el efecto generado por la reducción paralela en los países ricos.¹⁰ La prevalencia de la hipertensión (cap. 70) se estima en un 35-45% de la población global, lo que supone más de 2.000 millones de personas mayores de 25 años.¹¹ La prevalencia de la hipertensión estandarizada por la edad es máxima en África, donde alcanza un 45% en ambos sexos, y es mínima en América, donde es del 35% en ambos sexos.¹² En todas las regiones, la prevalencia de hipertensión es ligeramente superior en los hombres que en las mujeres. A pesar de los notables esfuerzos realizados por las organizaciones multilaterales y no gubernamentales a nivel global, incluida la Organización Mundial de la Salud, más del 50% de la población mundial con hipertensión ignora que sufre este trastorno, y el porcentaje tratado y controlado oscila entre menos de un 5% en Zambia y un 66% en Canadá.

La creciente epidemia de enfermedades no transmisibles, incluidos los trastornos mentales, y la ausencia de cumplimiento en el objetivo de controlar las enfermedades infecciosas (VIH/sida, paludismo, tuberculosis, salud materna e infantil, y otras enfermedades infecciosas y parasitarias) representan una amenaza enorme para la población global en términos de pérdidas humanas y económicas. Las enfermedades no transmisibles son una creciente amenaza económica por todo el planeta y se están convirtiendo en un problema agudo en los países de ingresos medios o bajos (tabla 5-3), en donde se estima que cuestan casi 500.000 millones de dólares al año.

La adopción a nivel mundial de las mejores prácticas podría reducir de forma importante esta carga económica. Por ejemplo, se estima que las intervenciones de base poblacional para reducir el consumo de tabaco y el consumo perjudicial de alcohol, además de mejorar las dietas poco saludables y aumentar la actividad física, cuestan menos de 0,4 dólares por persona y año.

Aunque los países individuales asumen en teoría la responsabilidad de la salud de sus respectivos ciudadanos, muchos países de ingresos bajos o medios son incapaces de satisfacer las necesidades básicas de sus propias poblaciones. La suma del gasto en salud público y privado por país en función de su producto interior bruto oscila entre un 1,6% en Sudán del Sur y un 18% en EE. UU., y muchos países de alto nivel económico gastan más de un 10%. Por tanto, la solución a nivel mundial pasa por una respuesta de toda la sociedad humana, incluidas inversiones domésticas e internacionales estratégicas, tanto por parte de los países como de agencias multilaterales. Esta responsabilidad social debe ser compartida por el sector privado, las organizaciones no gubernamentales, las sociedades científicas y profesionales, y el propio público.

Para conseguir dar respuesta a estas necesidades globales, los 192 países miembros de la Organización de las Naciones Unidas aceptaron dar respuesta a su prevención y control a nivel mundial, sobre todo en los países en vías de desarrollo. El interés se centra en cuatro enfermedades no transmisibles principales (enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y neumoopatías crónicas) y en cuatro factores de riesgo clave comunes a las cuatro (tabaquismo, dieta insana, inactividad física y consumo perjudicial de alcohol). Desde 2011 se ha discutido mucho sobre la salud mental y los trastornos musculoesqueléticos, que contribuyen también a la carga global de las enfermedades no transmisibles.¹³ La Organización Mundial de la Salud desarrolló una red de monitorización global para poder seguir los avances en la prevención y el control de estas cuatro enfermedades no transmisibles importantes y sus principales factores de riesgo, tratando de conseguir una reducción del 25% para 2025, con el lema *para el 25*.

TABLA 5-3 ESTIMACIONES DE LA OMS PARA 2015: PROBABILIDAD DE MORIR POR CUALQUIERA DE LAS CUATRO ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES MÁS IMPORTANTES (ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, CÁNCER, DIABETES O NEUMOPATÍA CRÓNICA) ENTRE LOS 30 Y LOS 70 AÑOS

REGIÓN	BAJA PROBABILIDAD, DEL 16% O INFERIOR		ALTA PROBABILIDAD, SUPERIOR AL 25%	
	PAÍS	(%)	PAÍS	(%)
África	Argelia	15	Costa de Marfil	28
	Cabo Verde, Gabón	16	Sierra Leona	30
América	Canadá	10	Trinidad y Tobago	26
	Chile, Costa Rica	11	Guyana	28
Mediterráneo oriental	Catar	14	Sudán	26
	Irán	15	Afganistán, Yemen	31
Europa	Islandia	8	Bielorrusia, Kazajistán, Federación Rusa	29
	Italia, Suecia, Suiza	9	Turkmenistán	35
Sudeste Asiático	Maldivas	12	República Democrática de Corea	26
	Tailandia	16	Indonesia	27
Pacífico occidental	República de Corea	8	Fiyi	31
	Australia, Japón	9	Papúa-Nueva Guinea	36

Adaptado de World Health Statistics 2017: monitoring health for the SDGs. Organización Mundial de la Salud. <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565486-eng.pdf>. Acceso 10 de mayo de 2019.

La Organización de las Naciones Unidas también estableció una serie de objetivos de terminar con la pobreza, proteger el planeta y garantizar la prosperidad de todos, como parte de una nueva agenda de desarrollo sostenible, llamada *Objetivos de desarrollo sostenible (SDG) 2015-2030*.¹⁴ Estos objetivos tratan de proteger al planeta de los riesgos de una catástrofe medioambiental y proteger la vida en el mismo. Los objetivos para 2030 incluyen reducir las muertes prematuras por enfermedades no transmisibles un tercio mediante la prevención y el tratamiento, así como fomentar la salud y el bienestar mental.

La cobertura sanitaria universal es un paso importante para la salud global del futuro. Aunque muchos países de altos ingresos tienen cierta forma de cobertura universal de la salud y algunos países de ingresos medios altos han introducido una cobertura universal básica, muchos países de ingresos medio-bajos o bajos están solo empezando a introducir la cobertura sanitaria universal. Esta medida, si se consigue, debe garantizar la equidad global, evitar el pago de enormes costes sanitarios a las personas y permitir un mejor resultado en salud.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

APROXIMACIÓN AL PACIENTE: ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

DAVID L. SIMEL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PERSPECTIVA GENERAL

Los médicos tienen múltiples objetivos con grados variables de importancia en sus encuentros con los pacientes. Estos objetivos incluyen, entre otros, la conversión de síntomas y signos en diagnósticos, la evaluación de la estabilidad o de los cambios de condiciones conocidas, el aporte de información y el asesoramiento sobre prevención futura, y la reafirmación o alteración de las intervenciones terapéuticas. Para un adulto sano sin síntomas o signos de un problema, una exploración física anual exhaustiva tiene escaso valor diagnóstico.

La interacción entre el paciente y el médico representa no solo un encuentro científico, sino también un ritual social centrado en un lugar de control y en el cumplimiento de las expectativas de cada uno. Los pacientes esperan una valoración competente de sus necesidades de atención sanitaria y preocupaciones. Los médicos necesitan sentir que no se les ha pasado por alto algo importante, tienen una necesidad ocasional de poner límites al tiempo disponible para cada interacción y necesitan mantener la objetividad. Una exploración clínica racional, realizada de manera experta, potencia el ritual social y la probabilidad de conseguir datos relevantes. También optimiza la capacidad de los médicos para comprender los síntomas y preocupaciones del paciente, así como para facilitar el proceso de curación.¹

HISTORIA CLÍNICA

La anamnesis comienza preguntando al paciente que describa, con sus propias palabras, la razón por la que busca atención médica (tabla 6-1). Aunque los pacientes pueden tener muchas razones para realizar una visita al médico, se les debe animar a que escojan una o dos de las alteraciones más importantes que han sentido. Los médicos deben garantizar a los pacientes con múltiples preocupaciones que sus otros problemas no van a ser ignorados, pero recalcar que es importante comprender lo que más les preocupa.

Antecedentes de la enfermedad actual

Las preguntas abiertas facilitan las descripciones de los problemas con las propias palabras del paciente. Posteriormente, las preguntas específicas llenan los vacíos y ayudan a clarificar puntos importantes. Sin embargo, los médicos experimentados son conscientes de que, cuando están hablando, no están escuchando. No obstante, cuando el paciente tiene una enfermedad aguda, el médico debe limitar la cantidad de tiempo dedicado a una discusión abierta y abordar con rapidez las características más importantes que permitan una evaluación y un tratamiento rápidos. En general, los antecedentes del problema incluyen los siguientes:

- Descripción del inicio y la cronología.
- Localización de los síntomas.
- Características (calidad) de los síntomas.
- Intensidad.
- Factores precipitantes, agravantes y de alivio.
- Preguntar si había sufrido el problema o problemas similares anteriormente y, en tal caso, si se llegó a un diagnóstico.

Resulta con frecuencia de ayuda indicar a los pacientes que expresen lo que piensan que es la causa del problema o lo que les preocupa más. Este abordaje pone de manifiesto a menudo otros factores pertinentes y ayuda a establecer que el médico está tratando de cumplir con las necesidades del paciente.

Antecedentes médicos y quirúrgicos

Un profesional clínico inteligente sabe que los pacientes pueden no referir todos sus problemas anteriores, porque pueden haberlos olvidado, asumir que acontecimientos previos no están relacionados con el problema actual o simplemente no quieren exponer sucesos pasados. Enunciados abiertos, como «hábleme de otras enfermedades médicas de las que no hayamos hablado» y «dígame las intervenciones quirúrgicas que ha sufrido», incitan al paciente a considerar otros elementos. El médico debe preguntar al paciente sobre cicatrices quirúrgicas o traumáticas no explicadas.

Una lista de las medicaciones actuales incluye medicamentos prescritos, medicamentos sin receta, vitaminas y preparados de fitoterapia. Los pacientes que no recuerdan los nombres de las medicinas deben traer todos los medicamentos que están tomando en la siguiente consulta. Los pacientes pueden no tener en cuenta medicaciones tópicas (p. ej., lociones o colirios) como importantes, por lo que debe especificarse este punto.

La información sobre alergias (cap. 239) tiene particular importancia, pero conseguirla es a veces difícil. Los pacientes pueden atribuir las reacciones adversas o intolerancias a alergias, pero muchas supuestas reacciones alérgicas no son realmente alergias farmacológicas. Por ejemplo, menos del 20% de los pacientes que refieren alergia a la penicilina la presentan en las pruebas cutáneas. Dilucidar la respuesta real de los pacientes a la medicación facilita determinar si la respuesta constituyó una verdadera reacción alérgica.

Antecedentes y factores de riesgo sociales y ocupacionales

Los antecedentes sociales no solo revelan información importante, sino que también mejoran la comprensión de los valores específicos del paciente, sus sistemas de apoyo y la situación social. Puede resultar de ayuda preguntar al paciente que describa cuál sería su actividad durante un día típico.

Deben obtenerse los datos que puedan influir en los factores de riesgo de la enfermedad, incluyendo una valoración, sin juicios de valor, del abuso de sustancias (cap. 31). Los antecedentes de tabaquismo deben incluir la utilización de rape, tabaco de mascar, puros y cigarrillos, y los sistemas electrónicos de aporte de nicotina (cap. 29). Debe determinarse cuantitativamente el uso de alcohol y también el efecto que ha tenido en la vida del paciente (cap. 30). Debe valorarse el uso pasado o presente de medicamentos antialérgicos dispensados con receta, sedantes o sustancias ilícitas (cap. 31). Los antecedentes sexuales deben valorar la orientación sexual y la identidad de género, así como la actividad sexual actual y pasada. La mejor forma de abordar la orientación sexual y la identidad de género puede ser preguntar al paciente si se considera a sí mismo como «lesbiana, gay u homosexual; como heterosexual u homosexual; como bisexual; como algo diferente; o si “no lo sabe”». La historia laboral debe incluir el trabajo actual y los pasados, así como cualquier afición significativa. A todos los pacientes adultos hay que preguntarles si han servido en el ejército. A los veteranos de guerra se les debe preguntar por sus antecedentes en combate, años de servicio y lugares de actividad.² En los pacientes en quienes se ha establecido exposición a traumas se puede realizar un cribado del trastorno de estrés postraumático (TEPT; cap. 369) mediante varias preguntas simples (tabla 6-2).³

El médico debe obtener información sobre la situación socioeconómica, los seguros, la capacidad de costear u obtener medicamentos, y las barreras pasadas o actuales de atención sanitaria (cap. 4). El estado civil y la situación domiciliaria (p. ej., con quién vive el paciente, factores de estrés significativos para el paciente) resultan importantes como factores de riesgo para patología y para determinar la mejor atención posible para el paciente. Debe averiguarse el nivel cultural del paciente (cap. 4) y sus valores, incluyendo cualquier directiva previa o deseo de anularla (cap. 3).

Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares permiten una estratificación del riesgo, lo cual afecta a la probabilidad previa a la prueba de un número creciente de enfermedades (p. ej., cardiopatías, cáncer de mama o enfermedad de Alzheimer). Para enfermedades habituales, como las cardiopatías, hay que realizar indagaciones adicionales sobre la edad de aparición o de fallecimiento atribuible a la enfermedad en familiares de primer grado (cap. 46). Los pacientes pueden no tener información adecuada sobre la ausencia de enfermedad. La expansión del conocimiento sobre enfermedades genéticas (cap. 36) requiere que los médicos mejoren sus capacidades a la hora de elucidar los antecedentes familiares.

Revisión de sistemas

La revisión de sistemas descubre síntomas o signos no cubiertos o pasados por alto en los antecedentes sobre la enfermedad actual (tabla 6-3). Al contrario que la naturaleza «referir» o «negar» diversos síntomas, la técnica de interrogatorio directo en la revisión de sistemas dirige al paciente a «aceptar» o «rechazar» síntomas. La revisión por sistemas es más eficiente si al menos algunas preguntas se restringen a un período concreto (p. ej., «cambios recientes en la visión» o «disnea, sibilancias o tos en la última semana»), o si se hace que el paciente cumplimente un cuestionario previo a la consulta.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Acompañantes

Cuando un conocido o amigo acompaña al paciente, el profesional clínico debe preguntar al paciente si le gustaría que su acompañante permaneciera durante la exploración o solicitar al acompañante que espere fuera de la consulta. A los pacientes hay que ofrecerles la opción de un acompañante, especialmente cuando el médico y el paciente son de sexos diferentes y se planea una exploración exhaustiva. Por ejemplo, muchas mujeres adultas (29%) y chicas adolescentes (46%) refieren preferir un acompañante durante una exploración mamaria, pélvica o rectal por un médico varón (especialmente en la primera exploración). Muchos exploradores prefieren la presencia de un acompañante para superar sus propias ansiedades atribuibles a diferencias de sexo o para conseguir una necesidad percibida de protección en el caso de que el paciente muestre preocupaciones durante el procedimiento.

TABLA 6-1 HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE

Descripción del paciente
 Edad, sexo, origen étnico, ocupación laboral
 Principal motivo por el que solicita asistencia médica
 Establecimiento del objetivo de la evaluación (habitualmente en palabras del paciente)
 Otros médicos implicados en la asistencia al paciente
 Inclusión del médico que el paciente identifica como su primera referencia o quien ha remitido al paciente. Recopilación de la información de contacto de todos los médicos que deban recibir información sobre la consulta
 Antecedentes del motivo para buscar asistencia sanitaria
 En orden cronológico, se debe determinar la evolución de la indicación para la consulta, analizando posteriormente cada síntoma principal. Es mejor abordar en primer lugar la principal razón del paciente para solicitar asistencia sanitaria y no lo que el médico crea que es lo más importante
 Tenga cuidado de evitar una «conclusión prematura» al presuponer un diagnóstico antes de haber recopilado toda la información
 Antecedentes médicos y quirúrgicos
 Haga una lista de las restantes enfermedades y cirugías previas no relacionadas con el problema actual
 Registre todos los medicamentos dispensados con receta y sin receta con las dosis correspondientes
 Recuerde preguntar sobre suplementos vitamínicos y de fitoterapia
 Alergias y reacciones adversas
 Registre las reacciones alérgicas a medicamentos y alimentos. Registre la reacción específica (p. ej., habones). Hay que diferenciar las alergias de las reacciones adversas o la intolerancia a la medicación (p. ej., dispepsia por antiinflamatorios no esteroideos)
 Antecedentes sociales, laborales y militares (v. tabla 6-2)
 Describa la familia actual del paciente y un día típico del paciente
 Factores de riesgo
 Hay que incluir antecedentes de tabaquismo, uso de drogas ilegales y factores de riesgo de enfermedades de transmisión sexual (incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana y el de la hepatitis)
 Antecedentes familiares
 Antecedentes de enfermedades en familiares de primer grado y listado de los miembros de la familia con alteraciones que pudieran constituir factores de riesgo para el paciente (p. ej., enfermedades cardiovasculares en edad temprana, neoplasias malignas, trastornos genéticos conocidos, longevidad)
 Revisión por sistemas (v. tabla 6-3)

TABLA 6-2 ANTECEDENTES MILITARES BÁSICOS

- Cuénteme su experiencia militar
 - ¿Cuándo y cómo sirve/sirvió en el ejército?
 - ¿Qué hace/hizo en el ejército?
 - ¿Cómo le afectó su servicio militar?
- Si el paciente contesta afirmativamente a alguna de las preguntas que se citan a continuación, pregunte al paciente «¿puede contarme algo más de ello?»
- ¿Presenció combates, exposición al fuego enemigo o bajas militares?
 - ¿Resultó usted o algún compañero herido, lesionado u hospitalizado?
 - ¿Estuvo alguna vez enfermo mientras realizaba el servicio?
 - ¿Fue prisionero de guerra?
- Para valorar el trastorno por estrés postraumático, pregunte: «En su vida, ¿ha sufrido alguna vez una experiencia tan horrible, aterradora o de tanto sufrimiento que haya hecho que, en el último mes, usted...»
- ¿Haya tenido pesadillas sobre ello o pensado en ello sin quererlo?
 - ¿Haya intentado con fuerza no pensar en ello o inhibirse para evitar situaciones que le recordaran a ello?
 - ¿Haya estado constantemente en guardia, vigilante o se haya sobresaltado fácilmente?
 - ¿Se ha sentido vacío o separado de otros, de sus actividades o de su entorno?

Tomado del Department of Veterans Affairs. Military Health History Pocket Card for Clinicians. <https://www.va.gov/oaa/archive/Military-Health-History-Card-for-print.pdf>. Acceso 10 de mayo de 2019.

Constantes vitales

Entre las constantes vitales se incluyen la frecuencia y el ritmo del pulso, la presión arterial, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal. Las alteraciones marcadas requieren una evaluación rápida y dirigida, que puede ser prioritaria sobre el abordaje estructurado típico del resto de la exploración (cap. 7). Aunque la autoevaluación cuantitativa del paciente del dolor ha sido valorada como el quinto signo vital en los pacientes con problemas agudos, existe actualmente controversia creciente sobre si la evaluación rutinaria de este síntoma mediante una escala simple logra mejores resultados.

Cuando la presión arterial es anómala (cap. 70), hay que repetir la medición, cerciorándose de que el tamaño del manguito es apropiado. Los manguitos automáticos calibrados constituyen un mecanismo para medir la presión arterial con menos sesgos.

TABLA 6-3 REVISIÓN DE SISTEMAS*

CENTRE todas las preguntas en un marco temporal específico (p. ej., en el último «mes» o «actualmente») y sobre elementos no tratados ya durante la exploración clínica:

- Cambios de peso o apetito
- Alteraciones visuales
- Cambios en la audición
- Lesiones cutáneas nuevas o que hayan cambiado
- Molestias torácicas o sensación de latidos ausentes
- Dificultad para respirar, disnea con el ejercicio
- Molestias abdominales, estreñimiento, melenas, hematoquecia, diarrea
- Dificultad para la micción
- Cambios menstruales
- Molestias articulares o musculares que no haya mencionado anteriormente
- Problemas con el sueño
- Dificultades con la función sexual
- Exposición a drogas o medicamentos usados como drogas no mencionados anteriormente
- Depresión (experiencia de sentirse «desanimado, deprimido o sin esperanza»; pérdida de interés o del placer de realizar actividades)
- Sensación de inestabilidad al caminar, al permanecer de pie o levantarse de una silla

*Hay que comenzar con esta lista básica y adaptar las cuestiones considerando factores como la edad, el sexo, los fármacos y los problemas identificados durante la exploración. El proceso se ve facilitado por el desarrollo de un abordaje de rutina personal a estas cuestiones, típicamente analizando los sistemas desde «la cabeza a los pies».

Debido a la llamada hipertensión de bata blanca y a la variabilidad inherente de la presión arterial, se aconseja actualmente a los médicos que confirmen la hipertensión con mediciones realizadas fuera del contexto clínico.⁴

Hay que valorar la respiración sin que el paciente sea consciente de que se le está revisando la frecuencia. Los patrones anormales incluyen taquipnea (frecuencia respiratoria rápida) o hipopnea (frecuencia respiratoria lenta o respiración profunda). La taquipnea no siempre se asocia a hiperventilación, que se define como el incremento de la ventilación alveolar que da lugar a un nivel de dióxido de carbono arterial bajo (cap. 95). Un aumento del trabajo respiratorio produce sensación subjetiva de disnea (cap. 77).⁵

La temperatura corporal de los adultos se mide mediante termómetros eléctricos orales. Los termómetros rectales registran de manera fiable temperaturas 0,4 °C superiores a las de los termómetros orales. Los termómetros timpánicos tienen mucha variabilidad en comparación con los termómetros orales (-1,2 a +1,6 °C respecto a la temperatura oral) para resultar fiables en pacientes hospitalizados, pero pueden resultar útiles cuando es importante un control continuo.⁶

Cabeza y cuello

Cara

El examinador debe apreciar rasgos faciales asimétricos. Los ejemplos de asimetría incluyen lesiones cutáneas (cap. 407), parálisis de nervios craneales (cap. 368), crecimiento parotídeo (cap. 397) o ptosis en el síndrome de Horner (cap. 396). Diversos trastornos pueden provocar rasgos faciales simétricos anormales; ejemplos de ello incluyen la acromegalia (cap. 211), el síndrome de Cushing (cap. 214) y la enfermedad de Parkinson (cap. 381).

Oídos

Los médicos pueden no darse cuenta de las alteraciones auditivas del paciente (cap. 400) a no ser que realicen una prueba de voz susurrada. La evaluación otoscópica de las membranas timpánicas debe poner de manifiesto una membrana translúcida y un cono de luz evidente reflejado donde el tímpano tiene fijado el martillo (v. fig. 398-8). Los taponos de cerumen son una causa común de disminución de la audición de fácil tratamiento.

Región nasal

Los pacientes con síntomas nasales se autodiagnostican a menudo incorrectamente de sinusitis bacteriana (cap. 398). El médico debe inspeccionar las fosas nasales en busca de pólipos, que son masas mucosas obstructivas brillantes. La transiluminación llevada a cabo en una habitación a oscuras resulta útil para el diagnóstico de sinusitis, especialmente en combinación con la visualización de secreción purulenta, la referencia del paciente de una mala respuesta a descongestivos o antihistamínicos, el dolor dental maxilar y la presencia de rinorrea descolorida (cap. 398).

Cavidad oral

La calidad de la dentición del paciente afecta directamente a la nutrición. Las lesiones orales premalignas (p. ej., leucoplasia [v. fig. 397-5], nódulos, úlceras) que detectan los médicos generales suelen ser corroboradas por odontólogos (cap. 397). Los pacientes que utilizan productos de tabaco no fumables tienen un riesgo significativamente

aumentado de lesiones orales premalignas y malignas (cap. 29). La palpación bimanual de las mejillas y del suelo de la boca facilita la identificación de lesiones potencialmente malignas (cap. 397).

Ojos

La exploración ocular comienza con la inspección visual simple en busca de simetría de los párpados, los movimientos extraoculares, el tamaño y la reactividad de las pupilas, y la presencia de enrojecimiento (caps. 395 y 396). Los movimientos extraoculares anormales deben agruparse en no paralíticos (habitualmente crónicos y de comienzo en la infancia) o paralíticos (parálisis de los nervios [pares] craneales tercero, cuarto o sexto). Las alteraciones pupilares pueden ser simétricas o asimétricas (anisocoria). Los ojos rojos deben categorizarse según el patrón de inyección ciliar, la presencia de dolor, los efectos sobre la vista y las alteraciones pupilares. Cuando la exploración ocular se aborda de manera sistemática, el médico general puede valorar ojos rojos en busca de conjuntivitis, epiescleritis o escleritis, iritis y glaucoma agudo.

La determinación rutinaria de la agudeza visual puede confirmar la referencia del paciente de una disminución de la visión, pero no suple la necesidad de una evaluación oftalmológica reglada en pacientes con síntomas visuales (cap. 395). Los exploradores poco experimentados encontrarán que los oftalmoscopios con visión panóptica son más fáciles de utilizar que los oftalmoscopios directos, lo que logra una mejor sensibilidad y especificidad para alteraciones de la papila óptica. Tras la identificación de la papila óptica con el oftalmoscopio, el explorador debe examinar los límites relativos a su nitidez y color, y el tamaño de la depresión central respecto al diámetro total (habitualmente inferior a la mitad del diámetro del disco). Un observador cuidadoso suele poder apreciar las pulsaciones venosas espontáneas que indican una presión intracraneal normal, pero aproximadamente el 10% de los pacientes con una presión intracraneal normal no presentarán pulsaciones espontáneas. Las alteraciones de la papila óptica incluyen atrofia óptica (papila blanca), papiledema (v. fig. 395-26) (márgenes borrosos de una papila hiperémica rosada) y glaucoma (una depresión grande pálida con vasos retinianos que se hundan en ella y que pueden verse desplazados hacia el lado nasal). Los estudios generales detectan de manera inadecuada cambios glaucomatosos precoces, de manera que los pacientes de alto riesgo deben someterse a exploración oftalmológica rutinaria en busca de glaucoma.

Tras la inspección de la papila, deben valorarse los cuadrantes nasales superior e inferior para evaluar la presencia de vasos y la presencia de cualquier hemorragia o lesión retiniana (v. fig. 395-28). Los pacientes con diabetes (cap. 216) deben someterse a valoración rutinaria por oftalmólogos expertos, debido a que la sensibilidad de una exploración general no resulta adecuada para descartar la retinopatía diabética o controlarla a lo largo del tiempo.

Cuello

Pulsos carotídeos

Hay que palpar los pulsos carotídeos para valorar su morfología y aparición temporal respecto al impulso cardíaco. Las alteraciones en el contorno del pulso carotídeo reflejan alteraciones cardíacas subyacentes (p. ej., estenosis aórtica), pero se aprecian generalmente solo después de detectar un impulso o un ruido cardíaco anormal (cap. 45). Muchos médicos buscan ruidos sobre las arterias carótidas, porque los soplos carotídeos asintomáticos se asocian a una mayor incidencia de episodios cerebrovasculares y cardíacos en pacientes de edad avanzada (caps. 378 y 379). Desafortunadamente, los estudios clínicos no han aportado datos suficientes para determinar la importancia de la detección de soplos en pacientes asintomáticos.

Venas yugulares

La inspección de las formas de onda venosa puede facilitar la interpretación de la exploración cardíaca en el caso de lesiones valvulares del corazón derecho. Los espectros pueden ser resaltados iluminando de manera oblicua con una linterna sobre la vena, a la vez que se analizan los cambios dinámicos de las sombras proyectadas sobre la cama. La exploración de las venas del cuello es un indicador poco fiable de la presión venosa central o de la respuesta a los líquidos en pacientes hemodinámicamente inestables (cap. 45). Un aumento del colapso respiratorio de la vena cava inferior apreciado por ecografía en la cabecera del paciente, o un aumento del gasto cardíaco durante la elevación pasiva de las piernas, son mejores factores predictivos en relación con la respuesta a los líquidos.⁷

Glándula tiroidea

Se detecta una gran proporción de alteraciones tiroideas mediante la exploración física de individuos asintomáticos.⁸ La glándula tiroidea se aprecia mejor explorando al paciente de pie, desde detrás, y utilizando ambas manos para palpar suavemente la glándula tiroidea (cap. 213). La palpación se ve potenciada si el paciente traga sorbos de agua, lo que permite que la glándula se deslice por debajo de los dedos. Cuando se explora de lado, la prominencia lateral de la tiroidea entre el cartilago cricoides y la escotadura supraesternal indica bocio. El volumen de una glándula tiroidea normal no es mayor que el volumen de la falange distal del pulgar del paciente.

Sistema linfático

Mientras palpa la tiroidea, el explorador también puede identificar ganglios linfáticos cervicales (cap. 159). Asimismo, se pueden palpar ganglios en el área supraclavicular, la axila, el área epitrocLEAR y la región inguinfemorales. El agrandamiento simple de ganglios confinado a una región es habitual y no suele representar una patología subyacente importante. El crecimiento macroscópico inesperado de ganglios linfáticos en una única zona o el crecimiento difuso de ganglios linfáticos son más importantes. Los pacientes con enfermedades febriles, neoplasias malignas subyacentes o patologías inflamatorias deben someterse de rutina a exploraciones de cada una de las áreas mencionadas anteriormente en busca de ganglios linfáticos agrandados.

Tórax

La inspección de la postura del paciente puede poner de manifiesto curvaturas laterales en la espalda (escoliosis) o cifosis, asociadas a veces a pérdida de la altura vertebral debida a osteoporosis (cap. 230). Cuando los pacientes tienen dolor de espalda, hay que palpar la columna vertebral y la musculatura paravertebral en busca de espasmos y de zonas de aumento de la sensibilidad (cap. 372). Se pueden realizar algunas maniobras para evaluar la pérdida de movilidad asociada con espondilitis anquilosante (cap. 249), pero el antecedente de pérdida de movilidad lateral puede resultar igualmente eficaz en las etapas iniciales de la espondilitis.

Pulmones

El alcance del valor de la palpación y la percusión torácicas como apoyo a la historia clínica, a la auscultación y a una eventual radiografía de tórax es desconocido. Los ruidos respiratorios normales, que se aproximan a un índice inspiratorio:expiratorio de 3:1 sin pausa entre la inspiración y la espiración, resultan audibles a través de la mayor parte de la pared torácica posterior normal durante la respiración tranquila. Las sibilancias que se auscultan son ruidos adventicios continuos. Los crepitantes (que antes se denominaban estertores) son sonidos discontinuos que se oyen en las condiciones que aumentan la rigidez pulmonar (insuficiencia cardíaca, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva).

Corazón

Hay que explorar al paciente en posición de sedestación y decúbito (cap. 45). La palpación del impulso apical en posición de decúbito lateral izquierdo ayuda a detectar un impulso apical desplazado y puede poner de manifiesto un galope S₃ palpable. Cuando el impulso apical se encuentra lateral a la línea medioclavicular, son más probables la cardiomegalia radiográfica y una fracción de eyección inferior al 50%. La mayoría de los exploradores auscultan secuencialmente los espacios intercostales segundos izquierdo y derecho, el borde esternal izquierdo y, posteriormente, la punta. El explorador debe concentrarse en la aparición temporal, la intensidad y el desdoblamiento de los sonidos con la respiración. Los ruidos cardíacos primero y segundo se aprecian mejor con el diafragma, como los roces pericárdicos. Los galopes (S₃ y S₄) se oyen mejor con la campana del estetoscopio. Los sonidos muy agudos son más fáciles de apreciar con el diafragma, mientras que los sonidos más graves son más fáciles de oír con la campana, y los sonidos medios se aprecian igualmente bien con ambos. La localización, el momento temporal, la intensidad, los patrones de irradiación y la variación respiratoria de los ruidos deben quedar registrados. No resultan necesarias maniobras especiales durante la auscultación (p. ej., Valsalva, auscultación durante sentadillas repentinas o en bipedestación) si los resultados de una exploración precordial rutinaria son completamente normales.

La presencia de un galope S₃ es útil para la detección de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. La presencia de una vibración sistólica o de un ruido holosistólico aumenta la probabilidad de una estenosis aórtica de moderada a grave o de insuficiencia mitral. Los ruidos sistólicos apagados no suelen ser un signo de anomalías cardíacas importantes. Un ruido diastólico precoz intenso o un ruido diastólico asociado a S₃ sugieren insuficiencia aórtica grave.

Mamas

Ya no se recomienda la exploración mamaria a cargo de médicos como prueba de cribado rutinaria entre las mujeres de riesgo promedio.⁹ Sin embargo, las mujeres pueden acudir a consulta por potenciales problemas identificados a través de su autoexploración. Los determinantes más importantes de la precisión de la exploración mamaria son la duración de dicha exploración; la posición de la paciente; una cuidadosa evaluación de los límites mamaros; el patrón de la exploración, y la posición, el movimiento y la presión aplicada por los dedos del explorador (cap. 188). Para conseguir la mayor sensibilidad, es necesario que la duración de la exploración mamaria sea de 5-10 min en total, pero pocos médicos generales realizan exploraciones tan prolongadas. Los profesionales clínicos deben reconocer que dicha exploración puede hacerles sentir incómodos (o a las pacientes): la presencia de un acompañante puede dar al médico la confianza necesaria para realizar una exploración intensiva.

El médico debe palpar la mama con las yemas de los dedos mientras la paciente se encuentra en decúbito supino y mantiene inicialmente la mano sobre la frente (para que se relaje el borde lateral de la mama) y, posteriormente, sobre su hombro (para que se relaje el borde medial). El explorador debe realizar pequeños movimientos circulares

con los dedos, desplazándolos arriba y abajo en filas paralelas, para abarcar toda la línea entre la mama-clavícula y la línea del sujetador. Los bultos mamarios cancerosos son difíciles de diferenciar de los nódulos mamarios benignos, razón por la cual los estudios de imagen mamaria dominan actualmente en las recomendaciones para el cribado y seguimiento de las alteraciones clínicas.

Abdomen

Cuando los pacientes tienen un problema abdominal agudo, la exploración se centra inicialmente en la identificación de los casos que requieren una valoración quirúrgica. La palpación y la percusión abdominal de pacientes sin síntomas ni factores de riesgo en busca de un trastorno abdominal raramente ponen de manifiesto alteraciones importantes (cap. 123). La palpación puede revelar un agrandamiento asintomático de la aorta abdominal, lo cual, en pacientes de edad avanzada, indica un posible aneurisma abdominal. Sin embargo, en la palpación se pueden pasar por alto una proporción sustancial de aneurismas de pequeños a medios (cap. 69).

La presencia de ruidos intestinales en pacientes con síntomas agudos puede transmitir una falsa sensación de confianza, porque los ruidos pueden estar aumentados en las fases precoces de una obstrucción y posteriormente persistir a pesar de un íleo. En los pacientes sin síntomas gastrointestinales ni alteraciones en la palpación, la auscultación de soplos es importante primariamente para la detección de soplos renales en pacientes con hipertensión (caps. 70 y 116). La presencia de un soplo abdominal en un paciente hipertenso, si se aprecia en sístole y diástole, es altamente indicativa de hipertensión vasculorrenal.

Hígado

La detección de una hepatopatía depende en mayor medida de los antecedentes y las pruebas de laboratorio (cap. 137). Para cuando los signos están presentes en la exploración física, el paciente suele presentar una hepatopatía avanzada. Las primeras alteraciones en la exploración física que se asocian a hepatopatía pueden ser extrahepáticas. El profesional clínico debe valorar en el paciente la presencia de ascitis, edemas periféricos, ictericia o esplenomegalia. En pacientes con hepatomegalia, la exploración debe comenzar en el borde del hígado, pero la palpación del borde por debajo del reborde costal solo aumenta ligeramente la probabilidad de hepatomegalia. La percusión permite detectar el borde superior del hígado, y un intervalo inferior a 12 cm reduce la probabilidad de hepatomegalia.

Bazo

La exploración de una esplenomegalia en pacientes sin hallazgos indicativos de trastornos asociados a ella casi nunca revela información (cap. 159). Aproximadamente un 3% de los adolescentes sanos pueden presentar un bazo palpable. La exploración de un bazo agrandado comienza con la percusión de la matidez en el hipocondrio izquierdo. La palpación puede llevarse a cabo con la mano derecha, a la vez que se aplica una presión contraria con la mano izquierda por detrás del bazo. De manera alternativa, el explorador puede palpar con una mano sin realizar presión contraria mientras el paciente se encuentra en posición de decúbito lateral derecho. Con el paciente en decúbito supino y el examinador de pie, en situación cefálica respecto al bazo, se pueden introducir ligeramente los dedos por debajo del reborde costal inferior izquierdo para notar el bazo mientras el paciente realiza una inspiración profunda.

Sistema musculoesquelético

Los síntomas del paciente dirigen la exploración musculoesquelética (caps. 241 y 247). La mayoría de los pacientes tienen lumbalgia en algún momento de su vida (cap. 372). Los antecedentes del paciente ayudan a evaluar la probabilidad de patología sistémica subyacente (edad, antecedentes de neoplasias malignas sistémicas, pérdidas de peso no explicadas, duración del dolor, respuesta a tratamientos previos, utilización de drogas intravenosas, infecciones urinarias o fiebre). Los hallazgos de la exploración física más importantes para una hernia discal lumbar en pacientes con ciática son el dolor producido por la elevación recta de la pierna ipsolateral, el dolor causado por la elevación recta de la pierna contralateral y la debilidad con la dorsiflexión del tobillo o del dedo gordo del pie. La evaluación del dolor de cadera y pélvico requiere una exploración cuidadosa con rotación, extensión y flexión de la columna y las caderas.¹⁰

El médico debe valorar a un paciente adulto con molestias en la rodilla en busca de roturas meniscales o ligamentosas. Varias maniobras permiten valorar el dolor, los chasquidos o los bloqueos a lo largo de la línea articular entre el fémur y la tibia, de cara a descartar roturas meniscales. Una rotura de ligamentos elimina el punto final concreto donde los ligamentos anterior, medial o posterior se encuentran sometidos a tensión. Como con otros trastornos musculoesqueléticos, ningún hallazgo aislado tiene la fiabilidad de la exploración del traumatólogo, lo que influye en la historia clínica y en una amplia variedad de hallazgos clínicos.

La exploración del hombro se enfoca hacia la determinación de la amplitud de movimientos, las maniobras que producen molestias y la evaluación de la incapacidad funcional. Se detecta la artrosis de cadera por la evidencia de restricción a la rotación interna y abducción de la cadera afectada. El grado de dolor e incapacidad sufrido por el paciente puede favorecer la confirmación del diagnóstico y la remisión.

Las manos y los pies pueden presentar evidencias de osteoartritis (local o como parte de un proceso sistémico) (cap. 246), artritis reumatoide (cap. 248), gota (cap. 257) u otras enfermedades del tejido conjuntivo. Además de enfermedades musculoesqueléticas regionales, como el síndrome del túnel carpiano, diversas alteraciones médicas y neurológicas pueden promover la exploración rutinaria de los extremos distales de las extremidades de cara a evitar complicaciones (p. ej., diabetes [neuropatía o úlceras], neuropatía sensitivomotora hereditaria [deformidad en garra del dedo gordo]).

Piel

Hay que explorar la piel con buena luz (cap. 407). Es mejor solicitar al paciente que señale cualquier mancha cutánea que le genere preocupación. La fiabilidad del examinador relacionada con algunos de los rasgos más importantes del melanoma (asimetría, irregularidad del color, irregularidad de los márgenes) es de buena a moderada (cap. 193). Una lesión simétrica, con bordes regulares, de un solo color, de 6 mm o menor, o que no haya crecido en tamaño, resulta improbable que corresponda a un melanoma. Sin embargo, un número creciente de estos hallazgos potencia en gran medida la posibilidad de melanoma (cap. 193).

El carcinoma basocelular y el carcinoma epidermoide aparecen más frecuentemente que el melanoma (cap. 193). El examinador debe prestar particular atención a las áreas expuestas al sol de la nariz, la cara, los antebrazos y las manos.

Exploración neurológica

Los detalles completos de la exploración neurológica se presentan en el capítulo 368.

Evaluación psiquiátrica

Durante la exploración general, gran parte de la evaluación psiquiátrica (incluyendo el estado cognitivo) se lleva a cabo a la vez que se obtiene la anamnesis rutinaria y se revisan los sistemas (cap. 369). La observación de factores, como gestos del paciente, afectividad, expresión facial, contenido de pensamiento y comportamiento, puede indicar trastornos psiquiátricos subyacentes. Resulta adecuado realizar preguntas específicas sobre síntomas de depresión a todos los pacientes adultos. El *delirium* (cap. 25) es habitual en pacientes ingresados, tanto clínicos como quirúrgicos, y se reconoce por fluctuaciones en el estado mental. Se sospecha *delirium* cuando el paciente tiene problemas a la hora de mantener una conversación normal durante las revisiones en la cabecera del paciente. El profesional de enfermería o las personas que visitan al paciente pueden ser quienes detecten el *delirium* antes de que el médico lo perciba.

Exploración pélvica

Una exploración completa incluye la descripción de los genitales externos, la apariencia de la vagina y del cuello uterino vistos a través de un espéculo, y la palpación bimanual del útero y los ovarios (caps. 189 y 224). Se recomienda una toma de muestras del cuello uterino adecuada para la edad, por ejemplo, para el cribado del carcinoma de cuello uterino. Sin embargo, no es necesaria una evaluación pélvica anual de cribado en una mujer adulta que se encuentre bien.¹¹ En un contexto de urgencias, todas las mujeres en edad reproductiva con sangrado vaginal y dolor pélvico deben someterse a una prueba de embarazo y a una ecografía para descartar un posible embarazo ectópico.

Genitales masculinos

La exploración de los genitales masculinos debe comenzar con una descripción de si el pene se encuentra circuncidado y de si existen lesiones cutáneas (p. ej., úlceras o verrugas). Por palpación se debe confirmar la presencia bilateral de testículos en el escroto. Hay que palpar epidídimos y testículos en busca de nódulos. La baja incidencia de carcinoma testicular significa que la mayoría de los nódulos son benignos (cap. 190).

Como prueba de cribado para el carcinoma de próstata, ninguna evidencia apoya la exploración digital rectal en ausencia de un antígeno prostático específico sérico elevado.¹² El médico realizará con mayor frecuencia una exploración digital para valorar el aumento de sensibilidad asociado a prostatitis o el crecimiento que produzca síntomas del tracto urinario inferior. Se puede describir el tamaño de la próstata por centímetros de anchura y altura.

Recto

Se puede explorar a los pacientes tumbados de lado, durante una exploración ginecológica bimanual, o estando de pie e inclinados sobre una mesa. La exploración rectal comienza con la inspección del área perianal en busca de lesiones cutáneas. Se introduce un dedo enguantado y bien lubricado en el ano y, mientras se aplica una presión digital suave, el explorador solicita al paciente que apriete como cuando defeca. Esta maniobra facilita la entrada del dedo en el recto. Una respuesta rectal normal incluye el aumento de la tensión del esfínter anal alrededor del dedo. El explorador debe palpar circunferencialmente a lo largo de toda la longitud del dedo insertado en busca de masas. Como prueba de cribado para el carcinoma colorrectal (cap. 184), el tacto rectal no sustituye a la toma de muestra de heces recogidas por el paciente.

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS PARA EL PACIENTE

El profesional clínico debe resumir al paciente los hallazgos pertinentes positivos y negativos y mantener cierto grado de incertidumbre, asumiendo que dicha incertidumbre va

acompañada de un plan de acción (p. ej., «le reexploraré en la próxima consulta»). Debe explicarse el fundamento de la solicitud de pruebas de laboratorio, de imagen u otras adicionales. Hay que establecer un plan, destinado a conseguir mayor retroalimentación y resultados el paciente, especialmente cuando existe la posibilidad de tener que transmitir malas noticias. Algunos médicos preguntan al paciente si existe «algo más» que deba tratarse. Los pacientes que expresan inquietudes adicionales al final de la consulta pueden haber sentido miedo de abordarlas anteriormente; cuando los problemas no parecen urgentes, resulta aceptable tranquilizar al paciente y ofrecerle una reevaluación mediante una llamada de teléfono de seguimiento o en la próxima consulta.

ORIENTACIONES FUTURAS

La frecuente suposición de que las capacidades de diagnóstico de los médicos se están deteriorando no la avala la evidencia. Existe significativas pruebas de que el abordaje científico destinado a comprender lo que merece la pena y lo que no la merece durante la exploración clínica configura un grupo central de habilidades de quienes realizan diagnósticos clínicos. En el futuro, estas capacidades pueden verse expandidas para incluir la ecografía en la cabecera del paciente,¹³ que ya ha demostrado beneficios en algunas situaciones de urgencia (caps. 7 y 103). Dado que los buenos pronósticos de los pacientes, a costes razonables, se consiguen sobre todo en función de la calidad de la información obtenida durante la exploración clínica, la aplicación continuada de los principios científicos a la anamnesis y a la exploración física debe mejorar las capacidades diagnósticas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

7

ESTRATEGIA ANTE EL PACIENTE CON ALTERACIÓN DE LAS CONSTANTES VITALES

DAVID L. SCHRIGER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La atención que se presta al paciente está guiada por la integración del síntoma principal con la historia clínica, las constantes vitales y los hallazgos de la exploración (cap. 6). Los médicos deben tener muy presentes las constantes vitales de un paciente, pero raramente harán de ellas el elemento central de su evaluación.

IMPORTANCIA DE LAS CONSTANTES VITALES

La importancia de las constantes vitales en los cuidados médicos es una difícil cuestión para los defensores de un enfoque de la atención al paciente basada en la evidencia. Ningún médico experimentado estaría dispuesto a atender a sus pacientes sin conocer esos datos básicos, aunque una evaluación formal de la utilidad de las constantes vitales para llegar a un diagnóstico específico concluiría que no son especialmente útiles porque sus cocientes de probabilidad son demasiado cercanos a 1 para diferenciar a los pacientes con un determinado proceso de otros que no lo padecen (cap. 6). Para enfermedades infrecuentes, su valor predictivo es incluso peor. Por ejemplo, la probabilidad de taquicardia en un paciente en tormenta tiroidea es elevada, aunque la probabilidad de tormenta tiroidea en un paciente con taquicardia aislada es baja. Esta aplicación del teorema de Bayes (cap. 8) demuestra por qué no hay justificación para solicitar pruebas tiroideas a cada uno de los pacientes con taquicardia y por qué fallan los intentos de establecer normas como «Si el signo vital x está elevado (o disminuido), hacer siempre y ». Cada una de las constantes vitales puede estar normal o alterada en prácticamente todos los procesos agudos (tabla 7-1) y, por otro lado, las constantes vitales pueden estar transitoriamente alteradas en individuos sanos. Cualquier enfoque algorítmico dirigido a la realización de pruebas diagnósticas y al tratamiento como respuesta a la presencia de constantes vitales anómalas sería demasiado vago y complejo para que fuese de alguna utilidad.

Valor predictivo

¿Cómo puede ser que las constantes vitales sean malos valores predictivos del diagnóstico pero constituyan todavía el punto central de la práctica médica? En primer lugar, aunque las constantes vitales sean insuficientemente predictivas como para ser utilizadas en algoritmos rígidos, estos algoritmos son solo una parte de diversas técnicas utilizadas por los médicos para diagnosticar y tratar a los pacientes. El patrón de reconocimiento

TABLA 7-1 RANGOS NORMALES Y CRÍTICOS PARA CONSTANTES VITALES EN ADULTOS*

	NORMAL	CRÍTICO
Temperatura	36-38 °C	40 °C
Pulso	60-100 latidos/min	< 45 latidos/min, > 130 latidos/min
Frecuencia respiratoria	12-20 respiraciones/ min	< 10 respiraciones/min, > 26 respiraciones/min
Saturación de oxígeno	95-100%	< 90%
Presión arterial sistólica	90-130 mmHg	< 80 mmHg, > 200 mmHg
Presión arterial diastólica	60-90 mmHg	< 50 mmHg, > 120 mmHg

*Los valores normales reflejados corresponden a adultos sanos. Los valores fuera de estos rangos son frecuentes en pacientes que están enfermos o sufren ansiedad por el hecho de acudir al sistema sanitario. Los valores críticos requieren la atención del prestador de servicios sanitarios en cualquier paciente adulto. Estos valores son específicos (raramente se presentan en pacientes sanos) pero no sensibles (la mayoría de las constantes vitales de los pacientes enfermos no incluyen valores críticos). Todas las constantes vitales deben interpretarse en el contexto de la situación que presente el paciente (v. texto).

y el modelo hipotético-deductivo son técnicas heurísticas basadas no en la tendencia media de un único factor (p. ej., se observa hipotensión en el $x\%$ de los casos de shock séptico) o de un pequeño número de factores (p. ej., en el $y\%$ de los casos de shock séptico se observa hipotensión y taquicardia), sino en la compleja interacción de múltiples factores (p. ej., como este paciente es un anciano que parece muy afectado, con hipertrofia prostática y antecedentes de infecciones urinarias, presenta taquicardia e hipotensión, tiene campos pulmonares limpios y una próstata aumentada de tamaño pero no dolorosa a la palpación, y presenta una saturación de oxígeno del 97%, debe ser tratado por sepsis de origen urinario [cap. 268] a la espera de los resultados del análisis y del cultivo de orina). Por tanto, las constantes vitales pueden desempeñar una función importante en la toma de decisiones médicas incluso aunque sus cocientes de probabilidad sean poco impresionantes.

A pesar del escaso valor predictivo en cualquier diagnóstico individual, las constantes vitales alteradas ayudan a detectar a los pacientes más enfermos. Por ejemplo, incluso una sola constante vital anómala en el servicio de urgencias aumenta significativamente la probabilidad de resultados adversos en pacientes ancianos en aproximadamente un 50%. Las constantes vitales anómalas en el momento del alta del servicio de urgencias aumentan la probabilidad de reingreso rápido¹ y las constantes vitales alteradas tras el ingreso conllevan un riesgo 20 veces mayor de deterioro importante posterior. Las constantes vitales alteradas también son un factor predictivo clave de qué pacientes están en riesgo de fallecer poco después de recibir el alta del servicio de urgencias o después de un ingreso hospitalario.^{2,3}

La utilidad de las constantes vitales también se pone de manifiesto por el hallazgo de que las anomalías más intensas se asocian con un pronóstico incluso peor. Por ejemplo, en pacientes ingresados, una constante vital críticamente anómala conlleva cerca de un 1% de riesgo respecto al fallecimiento del ingresado, mientras que tres constantes vitales alteradas a la vez suponen casi un 25% de riesgo de muerte.

Constantes vitales como síntomas

Las constantes vitales anómalas rara vez constituyen el problema fisiopatológico fundamental. En el shock (cap. 98), la hipotensión y la taquicardia son manifestaciones de procesos fisiopatológicos que se producen a nivel celular y molecular. Dadas las intrincadas conexiones entre enfermedad clínica y fisiopatología fundamental, y entre esta y las constantes vitales alteradas, no es de extrañar que las relaciones entre los estados de enfermedad y las constantes vitales no sean demasiado fuertes. Hasta que las nuevas tecnologías sean capaces de realizar medidas directas del proceso patológico primario, las constantes vitales siguen siendo unas importantes, aunque imperfectas, representantes.

Las cinco constantes vitales fundamentales son temperatura, pulso, presión arterial, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno (pulsioximetría). La pulsioximetría se incluye aquí porque ya se encuentra ampliamente disponible en el entorno de los cuidados agudos, no es invasiva, es relativamente barata y proporciona información distintiva de la frecuencia respiratoria. Algunos expertos abogan por considerar el dolor, la historia actual de tabaquismo y el peso como constantes vitales rutinarias; aunque se puede discutir mucho de cada uno de ellos, no se considerarán aquí. Los clínicos nunca deben olvidar que el signo vital más importante es la apariencia del paciente; la apariencia general es un signo que guía la intensidad y la urgencia de la evaluación.

MEDIDA DE LAS CONSTANTES VITALES

Aunque la obtención de las constantes vitales es generalmente sencilla, la validez y la fiabilidad de la medición dependen de la aplicación de técnicas correctas y, en el caso de la presión arterial y de la pulsioximetría, de un equipo con un mantenimiento adecuado. La medición de la temperatura en el recto y en la boca es por lo general bastante precisa (cap. 264), aunque las temperaturas orales pueden estar falsamente disminuidas en

pacientes que respiran por la boca. La temperatura axilar es poco fiable y no debería usarse. Existe una amplia variabilidad en la validez y fiabilidad de las medidas realizadas con termómetros auriculares. En pacientes con sospecha de hipotermia es preferible utilizar un termómetro específico de hipotermia, y en pacientes con hipo- o hipertermia grave se debe medir la temperatura central con un sensor esofágico, vesical o rectal (cap. 101).

La presión arterial se debe medir con un manguito de tamaño adecuado (cap. 70). Los aparatos automáticos para medir la presión arterial proporcionan algunas veces resultados espurios, y cualquier valor cuestionable debe confirmarse con auscultación manual y repitiendo la medición en otras extremidades. La mejor forma de obtener el pulso es por palpación, porque esta técnica proporciona la oportunidad de valorar la regularidad y las características de la onda; se deben contar latidos durante el tiempo suficiente que permita obtener una frecuencia precisa (al menos 15 s). Las frecuencias cardíacas elevadas o las arritmias detectadas en las lecturas digitales de un monitor cardíaco, en la cabecera del paciente o mediante telemetría cardíaca estandarizada a distancia,⁴ deben confirmarse por palpación porque estos monitores pueden contabilizar erróneamente como ondas R algunas ondas P prolongadas, ondas T o descargas del marcapasos y, como consecuencia, mostrar una frecuencia cardíaca doble de la real. Algunos abogan por medir las constantes vitales ortostáticas (la comparación de la presión arterial y del pulso en decúbito supino, en sedestación y en bipedestación), pero se ha comprobado que son medidas poco sensibles e inespecíficas de hipovolemia.

Como la frecuencia respiratoria típica está entre 12 y 20 respiraciones/min y puesto que existe una considerable variación entre respiraciones, debe medirse durante al menos 30 s y preferiblemente durante 1 min. Las nuevas tecnologías que presuntamente miden la frecuencia respiratoria no han demostrado ser clínicamente útiles. La medida de la saturación de oxígeno depende de la tecnología, por lo que es fundamental comprender las peculiaridades del dispositivo que se está utilizando; es poco probable que se obtengan medidas válidas a menos que haya una buena correlación entre la lectura del pulso que hace la máquina y el pulso del paciente. La sonda debe colocarse en alguna parte del cuerpo que esté caliente y bien perfundida. Los pulsioxímetros comparan la absorción de luz de dos longitudes de onda, por lo que las lecturas pueden ser erróneamente elevadas en condiciones que provocan cambios de color de la hemoglobina oxigenada o desoxigenada, como la intoxicación por monóxido de carbono (cap. 88), la metaemoglobinemia (cap. 152) y algunas de las hemoglobinopatías menos frecuentes.

PAPEL DE LAS CONSTANTES VITALES EN EL MANEJO DEL PACIENTE

Las constantes vitales que aparezcan alteradas deben ser medidas de nuevo. Algunas anomalías requieren evaluación inmediata (tabla 7-2). Otras alteraciones de las constantes vitales pueden ser comprobadas de nuevo en el futuro a menos que ya se conozcan previamente, en cuyo caso puede iniciarse un procedimiento diagnóstico guiado por los antecedentes del paciente y por los hallazgos de la exploración. Es fundamental que los médicos «traten siempre al paciente, no a sus constantes vitales».

Pacientes sin síntomas sistémicos

En los pacientes que acuden a la consulta para una evaluación rutinaria o presentan síntomas no sistémicos (p. ej., lesión en la rodilla), un signo vital anómalo raramente será

TABLA 7-2 ALTERACIONES QUE REQUIEREN UNA EVALUACIÓN RÁPIDA EN EL PACIENTE ASINTOMÁTICO

- Un pulso rápido e irregularmente irregular (si no se conoce que sea crónico) debería llevar a la evaluación del ritmo cardíaco del paciente con el fin de identificar, evaluar y tratar la fibrilación auricular (cap. 58), y de este modo disminuir el riesgo de ictus para el paciente
- Una frecuencia cardíaca por encima de 130 latidos/min siempre requiere la realización de un electrocardiograma con el fin de determinar el ritmo cardíaco del paciente y la consideración del diagnóstico diferencial de taquicardia (hipovolemia, anemia y enfermedad tiroidea en particular)
- Una presión arterial diastólica marcadamente elevada (p. ej., > 115 mmHg) debería sugerir una evaluación de situaciones de urgencia hipertensiva (cap. 70). Cabe destacar que la hipertensión en ausencia de signos de daño agudo de órgano diana no requiere tratamiento agudo, puesto que podría conllevar una reducción de la presión de perfusión intracraneal y causar ictus. A los pacientes que presentan presión arterial elevada se les debe ofrecer realizar una evaluación y, en su caso, tratamiento de la hipertensión crónica (cap. 70)
- Un pulso o una presión arterial marcadamente bajos en pacientes que reciben tratamientos cardioactivos deberían conducir a una confirmación de que el paciente realmente es asintomático, a una investigación en las dosis de estos tratamientos y a una reconsideración del régimen de tratamiento
- Un pulso marcadamente bajo en pacientes ancianos que no reciben fármacos para el control de la frecuencia cardíaca debería sugerir una evaluación del sistema de conducción cardíaca del paciente
- Una saturación de oxígeno por debajo del 93% en ausencia de problemas pulmonares conocidos debería sugerir una evaluación de la situación pulmonar del paciente

el preludeo de una enfermedad aguda. La mayoría de las veces será una falsa lectura o un hallazgo transitorio como consecuencia de una variación al azar, del dolor o de la ansiedad, que no requieren evaluación ni tratamiento, y puede volver a medirse en el futuro. En alguna ocasión será la única manifestación o la más llamativa de un proceso crónico o de un factor de riesgo. La medición de una presión arterial elevada que lleva al diagnóstico de hipertensión es el clásico ejemplo del valor de los signos vitales en esos enfermos.

Pacientes que refieren enfermedad sistémica pero que no parecen estar muy enfermos

En pacientes sintomáticos que no parecen encontrarse especialmente enfermos, las constantes vitales desempeñan dos papeles adicionales. En primer lugar, las anomalías de las constantes vitales proporcionan una información que puede sugerir o apoyar un determinado diagnóstico. La presencia de fiebre en un paciente con tos productiva, disnea y estertores localizados y egofonía apoyan un diagnóstico de neumonía infecciosa. Las constantes vitales también pueden servir para definir el tratamiento y clasificar al paciente. Por ejemplo, las guías de manejo de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (cap. 91) incorporan formalmente las constantes vitales.

El segundo papel de las constantes vitales en el paciente sintomáticamente estable es proporcionar una alarma para indicar que el paciente está más enfermo de lo que parece. Por ejemplo, la presencia de hipotensión en un paciente con buen aspecto en el que se sospecha una pielonefritis puede ser una indicación de sepsis o de hipovolemia. Sin embargo, para que las constantes vitales resulten útiles, el médico debe estar alerta ante ellas e incorporarlas de forma explícita a un proceso racional que tenga en cuenta los diagnósticos peligrosos asociados con esas constantes vitales anómalas. El médico debe decidir entonces si la posibilidad de cada uno de los potenciales diagnósticos peligrosos es suficientemente alta como para justificar una evaluación específica. Desgraciadamente, no existen reglas rápidas ni fáciles que puedan diferenciar anomalías espurias y que puedan ser ignoradas, de aquellas otras que deben desencadenar la realización de pruebas adicionales o de tratamientos. Lo único que se puede decir es que el médico bien entrenado, alerta ante las constantes vitales alteradas y dispuesto a contemplar la posibilidad de cambios en el tratamiento o su eliminación en respuesta a los mismos, es menos probable que cometa errores.

Merecen especial mención algunos puntos específicos. En primer lugar, el concepto «normal» es relativo para la mayoría de las constantes vitales. La presión arterial debe interpretarse en el contexto de cada paciente. Por ejemplo, una presión arterial de 88/64 mmHg puede ser razonable para una mujer joven de 50 kg de peso, por lo demás sana, pero puede ser motivo de preocupación en un hombre de mediana edad de 90 kg de peso. De igual forma, una presión arterial de 128/80 mmHg podría ser correcta en un hombre de 60 años pero preocupante en una mujer embarazada de 34 semanas. En segundo lugar, como las constantes vitales son medidas de enfermedad poco sensibles, la presencia de constantes vitales normales no debe disuadir al médico de llegar a diagnósticos potencialmente críticos. Por ejemplo, los adultos jóvenes en buena condición física pueden mantener constantes vitales normales hasta bien avanzado un proceso de shock.

Uso de constantes vitales en pacientes que parecen estar muy enfermos

A la vista de la apariencia y de los síntomas, en algunos pacientes se espera encontrar constantes vitales alteradas. En los pacientes con extrema gravedad, la atención médica debe llevarse a cabo de acuerdo con directrices bien establecidas como las del Advanced Cardiac Life Support (cap. 57) y del Advanced Trauma Life Support, y algoritmos para el tratamiento del shock (caps. 99 y 100). Para los demás pacientes que parecen estar muy enfermos, pueden producirse dos procesos. En uno, el médico, armado con todo su conocimiento del diagnóstico diferencial de cada constante vital anómala y con la capacidad de realizar una historia clínica exhaustiva y una adecuada exploración, reduce la lista de diagnósticos potenciales y decide cuáles tienen la suficiente probabilidad para justificar su evaluación. Simultáneamente, el médico considera la lista de opciones de tratamiento para todos los diagnósticos asociados con esa constante vital fuera de la normalidad y, antes de establecer un diagnóstico definitivo, inicia aquellos tratamientos cuyo beneficio potencial de administración precoz supere sus potenciales inconvenientes. Por ejemplo, la administración de antibióticos a pacientes febriles con sospecha de infección bacteriana, de hidrocortisona para pacientes hipotensos con riesgo de déficit suprarrenal y de tiamina en pacientes hipotérmicos con riesgo de encefalopatía de Wernicke puede mejorar los resultados y es poco probable que sean nocivos incluso si el paciente no tiene la patología sospechada. Aunque los tratamientos presuntivos precoces pueden salvar vidas en pacientes seleccionados, no se debe abusar de ellos; los médicos deben evitar actuar de forma automática con respuestas que puedan producir más daños que beneficios.

Diagnóstico diferencial y opciones de tratamiento

Alteración de constantes vitales aisladas

Como las constantes vitales pueden estar alteradas prácticamente en cualquier enfermedad, ningún diagnóstico diferencial puede ser enciclopédico. El médico debe concentrarse inicialmente en las enfermedades habituales y en aquellas que requieren tratamiento específico. El proceso deductivo debe comenzar con el síntoma principal y la historia clínica, para ir incorporando posteriormente información sobre las constantes vitales y del resto de la exploración física.

Alteración de múltiples constantes vitales

Es probable que los pacientes con enfermedad aguda presenten varias constantes vitales alteradas. Aunque en algunos procesos específicos (p. ej., hipotensión, taquicardia e hipotermia en las sepsis graves) predominan determinados patrones de constantes vitales anómalas, ninguno puede considerarse patognomónico. El objetivo del médico es poner los medios necesarios para conseguir un diagnóstico a la vez que proporciona un tratamiento cuyos beneficios superen los potenciales daños.

Generalmente, la fiebre va acompañada de taquicardia, con la regla general de un aumento de la frecuencia cardíaca de 10 latidos/min por cada 1 °C que aumenta la temperatura. La ausencia de taquicardia en presencia de fiebre se conoce como disociación pulso-temperatura y se ha descrito en la fiebre tifoidea (cap. 292), enfermedad de los legionarios (cap. 298), babesiosis (cap. 332), fiebre Q (cap. 311), infecciones por *Rickettsia* spp. (cap. 311), paludismo (cap. 324), leptospirosis (cap. 307), neumonía por *Chlamydia* spp. (cap. 302) e infecciones virales como el dengue (cap. 358), la fiebre amarilla (cap. 357) y las fiebres hemorrágicas producidas por virus (cap. 357), aunque se desconoce el valor predictivo de este signo.

La comparación entre la frecuencia respiratoria y la pulsioximetría puede ofrecer mucha información. La hiperventilación en presencia de una elevada saturación de oxígeno sugiere un proceso del sistema nervioso central o una acidosis metabólica más que la existencia de afección cardiopulmonar. En presencia de bajos niveles de saturación de oxígeno, las frecuencias respiratorias bajas sugieren hipoventilación central, que puede responder a los antagonistas narcóticos.

La presencia de hipertensión y bradicardia en el paciente obnubilado o comatoso se conoce como reflejo de Cushing, un signo relativamente tardío de hipertensión intracraneal. El objetivo es conseguir el diagnóstico y tratamiento del paciente antes de que se desarrolle dicho reflejo de Cushing.

Estrategia ante la presencia de constantes vitales específicas alteradas

Temperatura elevada

La temperatura normal se fija a menudo en 37 °C, pero existe una considerable variación diurna y entre individuos,⁵ de forma que el umbral que se cita con más frecuencia es 38 °C. Si se sospecha que la fiebre puede ser consecuencia de una infección, debe tratarse con antipiréticos y antimicrobianos adecuados (cap. 264). No se puede dejar de recalcar la importancia de la administración precoz de antibióticos a los pacientes potencialmente sépticos (caps. 264 y 265). La hipertermia (temperatura por encima de 40 °C) debe tratarse con medidas para enfriar al paciente como bolsas de hielo, rociado de agua fría frente a ventiladores, lavado gástrico con líquidos fríos y, en caso de síndromes relacionados con la medicación, fármacos como el dantroleno (cap. 101). La mayoría de los departamentos de anestesia hospitalarios tienen un equipo designado para el tratamiento de la hipertermia maligna (caps. 404 y 406).

Temperatura reducida

El tratamiento de la hipotermia depende fundamentalmente de su causa (cap. 101). La temperatura corporal disminuye cuando la pérdida de calor excede a su producción. Se han observado todos los mecanismos lógicos que se pueden pensar de este fenómeno. La disminución del calor corporal puede ser consecuencia de hipofunción endocrina (p. ej., enfermedad de Addison [cap. 214], hipopituitarismo [cap. 211], hipotiroidismo [cap. 213]) y de pérdida de la capacidad para producir escalofríos (p. ej., parálisis neurológica o inducida por fármacos, o trastornos neuromusculares). El fracaso funcional del sistema regulador hipotalámico puede ser secundario a hipoglucemia (cap. 216) y a otros muchos trastornos del sistema nervioso central (encefalopatía de Wernicke [cap. 388], ictus [cap. 379], tumores [cap. 180] y traumatismos [cap. 371]).⁶ En las sepsis puede producirse un nuevo ajuste del umbral de la temperatura normal. El incremento de la pérdida de calor puede ser consecuencia de la exposición,⁶ del comportamiento y de trastornos físicos que impiden que el paciente pueda sentir o responder al frío, estar producidos por trastornos cutáneos que disminuyen su capacidad de retener calor y por vasodilatación (incluida la ingestión de etanol). Una detallada historia y exploración deben arrojar luz sobre cuál de estas posibilidades es la más probable.

Merece la pena enfatizar algunas consideraciones. La columna vertebral de un paciente obnubilado y con hipotermia que ha sido «encontrado inconsciente» debe ser protegida y valorada porque la parálisis por una caída puede haber evitado que el paciente busque cobijo y puede tener disminuida su capacidad de producir calor. El médico no debe olvidar la administración de antibióticos a los pacientes que puedan estar sépticos (cap. 100), de tiamina a los que puedan tener una encefalopatía de Wernicke (cap. 388), de hidrocortisona a los enfermos que puedan tener insuficiencia suprarrenal (cap. 214) y de hormonas tiroideas a los que puedan estar en coma por mixedema (cap. 213). Los pacientes con hipotermia intensa (cap. 101) deben ser tratados con extremo cuidado porque cualquier estímulo puede desencadenar la producción de arritmias ventriculares; incluso en ausencia de pulsos, las maniobras de reanimación cardiopulmonar solo deben utilizarse en pacientes con fibrilación ventricular o asistolia.

Frecuencia cardíaca elevada

La frecuencia cardíaca, el ritmo y los resultados del electrocardiograma diferencian una taquicardia sinusal de las taquiarritmias (caps. 56 a 59). Las taquiarritmias pueden

ser generadas por patologías que quizá requieran tratamiento específico (p. ej., sepsis [cap. 100], trastornos hidroelectrolíticos [caps. 108 a 110], trastornos endocrinos [cap. 208] e intoxicaciones [caps. 19 y 102]) antes de que se resuelva la arritmia. En la taquicardia sinusal, el tratamiento de la causa subyacente es siempre de capital importancia. Entre los distintos tratamientos se encuentran los antipiréticos (para la fiebre); ansiolíticos; líquidos orales o intravenosos (en las hipovolemias); nitratos, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y diuréticos (en la insuficiencia cardíaca y en la sobrecarga de líquidos [cap. 53]); oxígeno (en caso de hipoxemia); α -bloqueantes (en las sobredosis de estimulantes); β -bloqueantes (en los síndromes coronarios agudos [caps. 63 y 64] o en la tormenta tiroidea [cap. 213]), y lisis o anticoagulantes (en el embolismo pulmonar [cap. 74]). La taquicardia es a menudo una respuesta adecuada a una situación clínica y no debe tratarse de forma rutinaria a menos que ya esté provocando o sea probable que cause problemas secundarios.

Pulso lento

La bradicardia puede ser fisiológica (en atletas y en otras personas con aumento del tono vagal), secundaria a medicamentos cardíacos (p. ej., β -bloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio, digoxina), sobredosis (p. ej., colinérgicos, fármacos con cronotropismo negativo), trastorno del sistema de conducción cardíaca, anomalías de los electrolitos (hiperpotasemia intensa) e infarto miocárdico de la cara inferior (caps. 58 y 64). Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento inmediato. El objetivo de la terapia es conseguir una frecuencia cardíaca suficiente para lograr la perfusión tisular y aliviar los síntomas (cap. 57). Las sobredosis deben tratarse con los antidotos específicos (cap. 102). Los trastornos endocrinos deben tratarse con terapia sustitutiva. En los pacientes con síndrome coronario agudo (cap. 63), el objetivo es restaurar la perfusión y aliviar la isquemia. Los pacientes con intensa bradicardia o hipotensión pueden requerir fármacos cronótropos para aumentar la perfusión, incluso aunque puedan incrementar las demandas de oxígeno miocárdico. En los pacientes normotensos con bradicardia moderada, solo se utilizarán agentes cronótropos si los síntomas y la isquemia no pueden resolverse por otro medio. La atropina es el principal fármaco utilizado para la bradicardia; el isoproterenol y la colocación de marcapasos cardíacos se reservan para los casos que no respondan a este tratamiento (cap. 57).

Presión arterial elevada

La elevación de la presión arterial no requiere tratamiento agudo en ausencia de síntomas o signos de lesión de los órganos diana (cap. 70). En los pacientes con una presión arterial muy por encima de sus cifras basales, la historia clínica y la exploración deberían servir para valorar las situaciones que se definen como «crisis hipertensiva»: signos de encefalopatía, hemorragia intracraneal, ictus isquémico, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, síndrome coronario agudo, disección aórtica, fracaso renal y pre-eclampsia. En ausencia de estos procesos, el tratamiento consistirá en restaurar o ajustar la medicación de los pacientes con hipertensión conocida y en el inicio de un programa de control de la tensión y adecuada evaluación de aquellos sin antecedentes previos de hipertensión (cap. 70).

Los pacientes con verdaderas crisis hipertensivas deben ser tratados con fármacos adecuados para cada situación específica. Como los descensos rápidos de la presión arterial pueden ser tan deletéreos como el propio estado hipertensivo, es preferible utilizar agentes intravenosos de vida media corta, como nitroprusiato, labetalol, nitroglicerina y esmolol (cap. 70).

Presión arterial baja

La presión arterial baja debe ser evaluada en el contexto de los síntomas del paciente, de su apariencia general y de los signos encontrados en la exploración. El tratamiento dependerá de ese contexto. Un mismo valor de presión arterial en dos pacientes diferentes puede significar la necesidad de administrar fármacos intravenosos inotrópicos en uno de ellos y ningún tratamiento en el otro.

En los pacientes hipotensos con taquicardia, el médico debe integrar rápidamente todos los signos disponibles para determinar la volemia del paciente, su función cardíaca, capacidad vascular y principal etiología (cap. 98). No todos los pacientes con hipotensión y taquicardia están en shock ni todos los pacientes en shock presentan hipotensión y taquicardia. El tratamiento del shock se basa en su causa, y se distinguen el hipovolémico, el cardiogénico o el distributivo (séptico, neurógeno, anafiláctico) (caps. 98-100).

Dependiendo de su cifra de hemoglobina, los pacientes con hipotensión sintomática que se piense secundaria a una disminución del volumen intravascular deben elevar las piernas y recibir reanimación con líquidos intravenosos y cristaloides o con sangre (cap. 98).⁷ En los enfermos con cardiopatía conocida, en los ancianos o personas especialmente débiles y en aquellos cuya volemia sea dudosa, será fundamental administrar los líquidos en pequeños bolos (p. ej., 250 ml de salino normal) seguidos cada uno de ellos por una nueva valoración, para evitar la aparición de insuficiencia cardíaca yatrógena. El soporte con fármacos inotrópicos debe quedar reservado para los enfermos que no respondan a la reanimación con aporte de líquidos. Se debe tener presente la posibilidad de fracaso cardíaco con gasto elevado en pacientes con posible tormenta tiroidea o con sobredosis de estimulantes.

Frecuencia respiratoria elevada

La taquipnea es una respuesta normal a la hipoxemia (v. más adelante) o acidemia (cap. 110).⁸ El tratamiento de la taquipnea en ausencia de hipoxemia va dirigido a la causa subyacente, que a menudo es el dolor (cap. 27). La administración de ansiolíticos (p. ej., diazepam, de 5 a 10 mg v. o., i. m. o i. v.; lorazepam, de 1 a 2 mg v. o., i. m. o i. v.) o unas palabras tranquilizadoras pueden calmar al paciente con hiperventilación por causas conductuales. Se ha observado que hacer que el paciente respire dentro de una bolsa de papel no es un tratamiento eficaz. La embolia pulmonar (cap. 74) no reduce necesariamente la saturación de oxígeno o provoca una baja PO_2 y debe considerarse siempre en un paciente de riesgo con taquipnea inexplicada.

Frecuencia respiratoria reducida

Cualquier alteración del centro respiratorio central puede deprimir el estímulo respiratorio (cap. 80). Los narcóticos y otros sedantes y algunos procesos neurológicos son causas frecuentes de reducción de la frecuencia respiratoria. El tratamiento fundamental de la apnea es la ventilación mecánica (cap. 97), pero se puede intentar la administración de antagonistas de narcóticos en los pacientes con historia o signos exploratorios (miosis, marcas de inyecciones, parche de opiáceos) sugestivos de uso o abuso de narcóticos (cap. 31). En los pacientes que no presentan apnea, la ventilación mecánica, ya sea no invasiva o invasiva (intubación), está indicada en aquellos que respiran con una frecuencia demasiado baja como para mantener una saturación de oxígeno aceptable y en los que retienen dióxido de carbono en cantidad suficiente para deprimir la función mental. Los pacientes que no sean capaces de proteger su vía respiratoria deben ser intubados. Se administrará oxígeno a todos los pacientes con hipopnea que presenten hipoxemia (v. anteriormente). Los pacientes con hipoventilación crónica (cap. 80) pueden estar reteniendo HCO_3^- para compensar la elevada PCO_2 y quizá dependen de la hipoxia para mantener el impulso respiratorio; en estos pacientes, la administración demasiado agresiva de oxígeno puede deprimir la frecuencia respiratoria, incrementar la PCO_2 y agravar la obnubilación mental (cap. 96).

Saturación de oxígeno reducida

En los pacientes con hipopnea, los esfuerzos iniciales deben ir encaminados a incrementar la frecuencia respiratoria (v. anteriormente) y el volumen respiratorio. Independientemente de la etiología, la base de la terapia es la administración de oxígeno en cantidad suficiente para restaurar la adecuada saturación de oxígeno ($PO_2 > 60$ mmHg, saturación de oxígeno $> 90\%$). Cuando el oxígeno no sea suficiente por sí solo, será necesario utilizar métodos no invasivos para mejorar la ventilación o incluso la intubación traqueal (cap. 96). El oxígeno debería elevar la PO_2 en todos los pacientes excepto en aquellos con grave derivación derecha-izquierda (cap. 61). El tratamiento de procesos que provocan hipoxemia incluye la administración de antibióticos (neumonía), broncodilatadores (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), diuréticos y vasodilatadores (edema pulmonar), anticoagulantes (embolia pulmonar), oxígeno hiperbárico (intoxicación por monóxido de carbono), azul de metileno (metahemoglobinemia, sulfhemoglobinemia) y transfusión (anemia).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

8

INTERPRETACIÓN ESTADÍSTICA Y UTILIZACIÓN DE DATOS PARA LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

THOMAS H. PAYNE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las técnicas estadísticas son claves para la medicina basada en la evidencia. El método científico se basa en la formulación de una hipótesis y el diseño de un experimento para comprobar dicha hipótesis. Este sólido planteamiento ha sido la raíz de los avances en las tareas humanas y, particularmente, en la medicina. Una descripción clara de una pregunta, la formulación de una hipótesis, un cuidadoso diseño del experimento para comprobar la hipótesis, la recopilación de datos sin sesgos y el apropiado análisis de los resultados del experimento permiten determinar si una

prueba o tratamiento resultan útiles o no. Si esos pasos no se llevan a cabo de una manera rigurosa, las pruebas estadísticas probablemente producirán resultados inexactos o poco fiables.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La *incidencia* se refiere al número de sujetos que desarrollan una determinada alteración a lo largo de un período específico dividido entre la población en riesgo. La incidencia se suele expresar como una tasa (p. ej., 10% al año), aunque también puede indicarse en forma de proporción, como sería el caso de la incidencia registrada durante todo el período vital. La *prevalencia*, que indica el número de sujetos que presentan una condición en un momento concreto dividido entre la población en riesgo, siempre se expresa en forma de proporción. La *prevalencia* de una enfermedad en cualquier momento concreto viene definida por el producto de la incidencia de la enfermedad multiplicada por su duración promedio.

INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

Los médicos se ven continuamente enfrentados a datos procedentes de muchas fuentes, que incluyen mediciones clínicas (p. ej., de las constantes vitales), pruebas de laboratorio y estudios de imagen. De hecho, el trabajo de un médico de hoy en día es, en muchos sentidos, un trabajo de manejo de la información. Aunque el médico no puede llevar a cabo análisis estadísticos independientes sin ayuda, el conocimiento de los fundamentos del análisis de datos resulta clave para la capacidad de evaluarlos y para determinar cómo integrar la información en la práctica clínica.

Este conocimiento también es esencial para comprender la bibliografía médica e incorporarla a la práctica. Cada año se publican millones de artículos de investigación, y su calidad varía ampliamente. Los artículos publicados en las revistas médicas de primer nivel son sometidos a revisiones estadísticas rigurosas, lo que no sucede en muchas otras publicaciones. Aunque generalmente no es aconsejable basar las decisiones clínicas en un único estudio, los médicos se ven a menudo enfrentados a nueva información y al dilema de cómo abordarla.

Ambas metas, la interpretación de los datos clínicos y la comprensión de la bibliografía médica, requieren estar familiarizado con las leyes de la probabilidad y el campo de la estadística.

DATOS Y SUS CARACTERÍSTICAS

La variabilidad es una constante de la naturaleza. Las técnicas estadísticas se centran en describir los datos y distinguir las diferencias que reflejan las variaciones al azar de aquellas otras que constituyen diferencias reales. En primer lugar, es necesario definir la naturaleza de los datos elementales que se están analizando. Los datos numéricos pueden variar dentro de amplios márgenes, con valores en cualquier posición entre los extremos de un intervalo. La presión arterial, por ejemplo, puede tener valores de 130, 129,3, 75 o cualquier otro valor intermedio. Tales datos se denominan *continuos*. Los datos numéricos que solo pueden presentar un valor íntegro, como el número de hermanos, se denominan *discretos*. Otros datos, que resultan razonables solo si se encuentran en una de varias categorías, por ejemplo, si alguien está vivo o muerto, son *categoricos*. Considerar una prueba como positiva o negativa, lo cual puede depender de un cierto umbral de juicio más que de una valoración continua, es otro ejemplo de dato categórico.

El siguiente paso a la hora de examinar los datos es evaluar cómo se distribuyen. La distribución de los valores dentro de una población (p. ej., las presiones arteriales) se tipifica a menudo como normal (p. ej., gaussiana). Una distribución normal se caracteriza a menudo utilizando medidas de *tendencia central* (p. ej., media, mediana y moda) y medidas de *dispersión* en torno al centro de la distribución (p. ej., desviación estándar). Sin embargo, muchos fenómenos en la medicina producen distribuciones que no son normales (p. ej., distribuciones de Poisson, binomiales, etc.).

COMPROBACIÓN DE LAS HIPÓTESIS

En la investigación médica, el objetivo es habitualmente determinar si dos grupos difieren de forma significativa: por ejemplo, si el pronóstico de un grupo que recibió un tratamiento concreto difiere del pronóstico de otro grupo que no recibió el tratamiento o que solo tomó placebo. Esta comparación comienza con la formulación de una hipótesis que se considera formalmente como la *hipótesis nula*, y que se confronta con una hipótesis alternativa. Las dos hipótesis son mutuamente excluyentes y exhaustivas. De esta forma, si un estudio compara los cambios en la presión arterial entre un grupo que fue objeto de una intervención y otro que no lo fue (controles), la hipótesis nula sería que la intervención no tuvo efecto sobre la presión arterial y la hipótesis alternativa sería que sí tuvo tal efecto.

Se debería diseñar un estudio para determinar si hay que aceptar o rechazar la hipótesis nula. En el análisis de los datos recopilados en el estudio, el reto consiste en establecer si las diferencias que se aprecian en la distribución de la presión arterial en las personas que recibieron el tratamiento difieren de las de aquellas que no lo recibieron y, si existe diferencia, si tal diferencia se debe al azar. Las técnicas adecuadas para la comprobación de las hipótesis varían en función de la naturaleza de los datos que recopilamos (e-tabla 8-1).

Como las medidas de la presión arterial varían, cualquier diferencia verdadera entre los sujetos sometidos a intervención y los sujetos control serían difíciles de detectar si el número de sujetos en el estudio fuera pequeño; la natural dispersión biológica de la presión arterial puede ocultar una diferencia real entre los dos grupos. Sin embargo, si el número de sujetos aumenta, la capacidad de detectar una diferencia real también aumenta, y siempre habrá un número que resulte suficiente para detectar una diferencia significativa, si realmente existe. Por debajo de tal número, el estudio puede no detectar una diferencia entre las lecturas de presión arterial del grupo de intervención y los grupos control, incluso aunque exista una diferencia genuina. A ese nivel se le denomina β y representa la probabilidad de un *error de tipo II* (p. ej., fallo a la hora de detectar una diferencia verdadera cuando realmente existe). Cuando el número de sujetos supera el número mínimo, puede haber una mayor confianza en que se apreciará la diferencia si realmente existe. La probabilidad por debajo de la cual la hipótesis nula puede ser rechazada se denomina el nivel α y representa la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando dicha hipótesis nula es realmente cierta. Se produce un *error de tipo I* cuando se rechaza la hipótesis nula, aunque sea cierta. Para eliminar cualquier posibilidad de error de tipo I resultaría necesario un número infinito de sujetos, de manera que, por convención, se considera aceptable una probabilidad del 5% o menor de este error. Por tanto, con un nivel α de 0,05, una diferencia detectada será cierta el 95% de las veces, pero el 5% de las veces una diferencia debida al azar se clasificará erróneamente como diferencia real.

Como llegar a la conclusión errónea de que existe una diferencia (p. ej., concluir que el tratamiento resulta de ayuda cuando realmente es ineficaz) se considera un error más grave que el contrario (concluir que el tratamiento es ineficaz cuando, de hecho, potencialmente resulta útil), se establecen unos niveles de error β típicamente mucho más bajos que los del nivel α (p. ej., 80%). El *análisis de potencia* es un método destinado a estimar el mínimo tamaño muestral necesario para detectar la mínima diferencia entre grupos, que se define como clínicamente significativa para un nivel α específico (típicamente 0,05) y un nivel β .

En los estudios médicos se expresan a menudo valores P .¹ Los valores P responden a la pregunta «si la hipótesis nula fuera cierta, ¿cuál sería la probabilidad de obtener, únicamente por azar, un valor de esta prueba estadística de esta magnitud o mayor?» Para un nivel α fijo, la potencia de una prueba aumenta con el tamaño de la muestra y aumenta con la diferencia verdadera entre la hipótesis nula y la alternativa específica.

En esencia, el fundamento de la comprobación de la hipótesis es determinar si existe una diferencia y si cualquier diferencia puede explicarse en función del azar. Esta determinación está basada en la probabilidad, así como en convenciones relativas a la tolerancia de conclusiones falsamente positivas (considerar una diferencia real cuando de hecho es un efecto del azar) y falsamente negativas (no encontrar una diferencia que es real).

Diseño del estudio

Cuando se analiza la hipótesis de que una intervención es efectiva, pueden aparecer otras razones no relacionadas con la intervención por las cuales las medidas de los resultados podrían haber cambiado. Una *covariable* es otro factor, diferente de la intervención en análisis, que podría influir en los resultados del estudio. Por ejemplo, cuando se está evaluando una medicación para el tratamiento de la hipertensión, los sujetos también podrían haber sido sometidos a una campaña para reducir la ingesta dietética de sal. La reducción en la ingesta de sal, que podría haber contribuido a cualquier cambio observado en la presión arterial, se consideraría una covariable. Resulta esencial ajustar o controlar estas covariables. La forma más directa es asignar la intervención a un grupo, pero también es posible medir los cambios en los resultados en otro grupo *control* por lo demás similar. El diseño de investigación más potente es el *ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego*, en el cual los individuos son asignados al azar para recibir bien la intervención en estudio o bien un sustituto inerte o inactivo. Los sujetos de los grupos de intervención y control se mantienen sin información sobre si están recibiendo la intervención activa o un sustituto, y el investigador que analiza los resultados tampoco es consciente de quién está asignado a cada grupo. Por tanto, ni el sujeto ni la persona que obtiene los resultados saben qué rama de la intervención se está observando, y de esta forma los informes y registros de los resultados son aislados de la confianza en el poder de la intervención. Este abordaje se considera la forma más precisa de evaluar el efecto de una intervención, porque cabe esperar que cualquier efecto de covariables apareciera casi por igual en los grupos de intervención y de control. Es más, cualquier efecto placebo se ve minimizado al enmascarar si el sujeto está recibiendo o no el tratamiento.

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados no siempre resultan, sin embargo, prácticos, por muchas razones, y gran parte de lo que hemos aprendido en la medicina deriva de diferentes diseños de estudios en los cuales es difícil conocer todas las influencias sobre el resultado. Por esta razón, los estudios no aleatorizados nunca garantizan un control adecuado de todas las covariables, incluso en estudios de observación muy extensos. Un ejemplo es la consideración de si las tasas de mortalidad hospitalaria aumentaron o disminuyeron tras un cambio operativo importante, como la instalación de nuevos sistemas informáticos para introducir y comunicar órdenes. Cualquier cambio en las tasas de error podría deberse al nuevo sistema informático, pero también podría explicarse por la mayor concienciación sobre el riesgo de los errores. Los investigadores

pueden intentar controlar las covariables conocidas, pero otras covariables pueden ser desconocidas. Por esta razón, los ensayos clínicos aleatorizados aportan la evidencia más potente sobre la causalidad.

En años recientes se han aplicado otros diseños de estudios cuasi experimentales. Por ejemplo, se podría aplicar una intervención a una práctica completa más que a pacientes individuales. Aunque lo ideal sería asignar la intervención aleatoriamente a las prácticas participantes, tal abordaje podría resultar poco funcional o imposible. Un posible abordaje sería introducir una intervención secuencialmente en las prácticas individuales de manera sistemática, en lo que se denomina *diseño secuencial en cuña*. Si no se puede realizar este abordaje de una manera sistemática, o si la evaluación se está llevando a cabo *a posteriori*, se pueden segmentar retrospectivamente los datos en períodos temporales cortos consecutivos, de forma que el análisis intente diferenciar las tendencias temporales de los efectos reales de la intervención. Este diseño se denomina *series temporales interrumpidas*.

Cuando se valoran intervenciones sanitarias, resulta a menudo deseable incluir medidas cuantitativas de los resultados, como mortalidad o ingresos hospitalarios, y métodos observacionales o cualitativos, como encuestas o entrevistas estructuradas. Estos datos resultan a menudo complementarios; por ejemplo, si un estudio no logra demostrar que una intervención fue eficaz, la información cualitativa puede revelar si se aplicó de manera adecuada y qué problemas evitaron su puesta en práctica. Los métodos cualitativos también son importantes para comprender las actitudes y reacciones del personal sanitario y de los pacientes.

Datos de tiempo hasta el evento

Un diseño de estudio habitual consiste en seguir una muestra de pacientes que reciben un tratamiento hasta que se haya producido un resultado preespecificado, como el fallecimiento o el ingreso hospitalario. El análisis utiliza el tiempo transcurrido entre la participación del sujeto en el estudio y el resultado. Los resultados a menudo se presentan de manera gráfica, en forma de distribución de la supervivencia. Algunos sujetos aportan datos al estudio, pero no lo completan. El *análisis de Kaplan-Meier* facilita la estimación de la supervivencia, de una forma que permite utilizar datos de pacientes que abandonan el estudio.

Ensayos clínicos de no inferioridad

En ciertas investigaciones, el objetivo no es encontrar el tratamiento más efectivo, sino hallar el que tiene algunas ventajas, como menores efectos secundarios o menor coste.² En estos estudios, denominados *ensayos clínicos de no inferioridad*, el objetivo es evaluar un nuevo tratamiento frente a otro existente, con objeto de demostrar que es al menos tan bueno como otro, comparando, por ejemplo, un nuevo tratamiento con un tratamiento estándar en el que el objetivo no es encontrar el abordaje que es más efectivo, sino encontrar un tratamiento que tenga menor coste o menores efectos secundarios con al menos una eficacia similar a la del tratamiento estándar.

CAUSALIDAD

Existe una importante diferencia entre asociación y causalidad. El canto del gallo está *asociado* con el amanecer, pero no es su causa. La anoxia *causa* la muerte. La opinión de un investigador (y la del público) de que un tratamiento resulta beneficioso es poderosa, y el método científico nos puede ayudar a determinar la diferencia que existe entre creencia y realidad. La creencia puede influir en la biología. El *efecto placebo* es el concepto de que los efectos pueden deberse a convicciones y no a la propia intervención.

Factores de confusión

Si una covariable está relacionada con el resultado y con la exposición o el factor de riesgo en estudio, y si está distribuida de manera desigual entre los grupos en comparación, se convierte en un *factor de confusión*. Dado que muchos de los resultados de muerte tienen muchas causas contribuyentes, con frecuencia hay muchos posibles factores de confusión. Por ejemplo, en un estudio sobre la asociación entre la obesidad y la cardiopatía, la edad puede ser un factor de confusión. La edad está relacionada con la obesidad y también con la cardiopatía. Si los sujetos obesos son de mayor edad que los no obesos, las diferencias en los resultados relativos a la cardiopatía pueden deberse a la mayor edad de los sujetos obesos, más que a su propia obesidad.

En los estudios de observación en los que la aleatorización no resulta posible, hay que considerar pasos para reducir los riesgos debidos a factores de confusión en el análisis. En un estudio observacional sobre el efecto del tratamiento sobre un resultado de interés, puede ser que el tratamiento se administre a algunos objetos (pacientes) debido a sus características, como la edad o la gravedad de la enfermedad. Se aplican una diversidad de sofisticadas técnicas estadísticas en un esfuerzo para reducir los sesgos en los estudios de observación. Por ejemplo, una *escala de propensión* es la probabilidad de que un sujeto del estudio reciba una exposición o tratamiento de interés en función de las características del sujeto y del medio ambiente clínico.³ Utilizando la escala de propensión, resulta posible ajustar el efecto de variables de confusión conocidas, de forma que resulte menos probable que las diferencias en el resultado se deban a sesgos de confusión. No obstante, todas las técnicas destinadas a reducir la confusión dependen completamente de los datos sobre covariables relevantes. Si no se dispone de tales datos, el ajuste estadístico no puede conseguir resultados precisos. Una limitación de la escala

de propensión a la hora de reducir los sesgos de confusión es que muchos factores de confusión son desconocidos o difíciles o incluso imposibles de medir.

Aprendizaje maquina

El aprendizaje maquina aborda problemas mediante la asimilación de reglas a partir de datos contrapuestos a los de sistemas expertos. Comenzando con las observaciones a nivel del paciente, los algoritmos navegan a través de un gran número de variables, en busca de combinaciones que puedan predecir de modo fiable los resultados. Este proceso recuerda en algunos sentidos a los modelos de regresión tradicionales: hay resultados, covariables y funciones estadísticas que unen ambos. El aprendizaje maquina puede manejar números ingentes de factores predictivos y combinarlos de formas no lineales y altamente interactivas. El optimismo sobre el aprendizaje maquina debe atemperarse al comprender que asociación no es lo mismo que causa, y que la inmensa mayoría de los datos biomédicos disponibles para aplicar estas técnicas pueden tener una amplitud insuficiente, careciendo, por ejemplo, de los determinantes sociales de salud, o una calidad insuficiente, lo que puede perjudicar los resultados.⁴

APROXIMACIONES Y RETOS ESTADÍSTICOS

Estadísticos multivariable

En muchas ocasiones, un investigador está interesado en la importancia relativa (así como en la absoluta) de múltiples variables predictivas individuales sobre un resultado, independientemente de los efectos de las restantes variables.⁵ Por ejemplo, a la hora de estudiar si la contaminación ambiental aumenta el riesgo de cáncer de pulmón, un investigador querría tener en cuenta diferencias en edad, raza, antecedentes familiares, antecedentes de tabaquismo e incluso exposición al radón (cap. 182). Es posible realizar tales estimaciones utilizando técnicas de estadística multivariable.

Comparaciones múltiples

El análisis en el que se llevan a cabo múltiples pruebas estadísticas puede llevar a la conclusión falsa de que una de ellas tiene resultado positivo.⁶ Cuantas más pruebas se lleven a cabo, mayor será la probabilidad de que una de ellas sea positiva en virtud únicamente del azar, incluso aunque se establezca el valor de P en 0,05. Una manera de corregir este problema es utilizar la *corrección de Bonferroni*, en la cual se divide el valor P para rechazar la hipótesis nula entre el número de pruebas de hipótesis realizadas.

Metaanálisis

Un *metaanálisis* es un método estadístico destinado a resumir los resultados de múltiples estudios de cara a estimar un efecto global y un intervalo de confianza para un parámetro medido por estos estudios. En los metaanálisis, la combinación formal de resultados considera las variaciones tanto dentro del estudio como entre estudios.⁷

UTILIZACIÓN DE LOS DATOS PARA LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

Un elemento importante y común en la función del médico es la toma de decisiones. La toma efectiva de decisiones incluye la recopilación de información, la determinación de si la obtención de más información compensa el riesgo y el gasto adicionales, y la interpretación de los resultados. Todas estas áreas dependen de la capacidad del médico a la hora de aprovechar de forma óptima los datos. La recopilación de la información comienza con los datos más importantes: los derivados de una anamnesis cuidadosa y una precisa exploración física del paciente. Sin embargo, la variedad de pruebas de laboratorio y procedimientos diagnósticos disponibles aumenta en gran medida la cantidad de información que puede obtenerse y que debe ordenarse de manera rigurosa e interpretarse correctamente. El uso adecuado de la información clínica puede suponer importantes diferencias en el pronóstico de los pacientes y en los recursos requeridos para optimizarlos.

La evaluación de un paciente que presenta disnea (cap. 77) representa un ejemplo de los principios de toma de decisiones. Una historia clínica detallada y la exploración física establecen las bases, y hay que considerar un espectro de decisiones. ¿Se trata de un problema temporal o es una condición de riesgo vital para la cual hay que recomendar pruebas y tratamientos inmediatos y potencialmente de riesgo? (e-tabla 8-2). La secuencia en la que se llevan a cabo las pruebas también tiene implicaciones de seguridad y costes. Algunas pruebas son simples y rápidas de realizar y resultan de mayor ayuda cuando los resultados son negativos; otras suponen un riesgo sustancial y mayor gasto, pero pueden alcanzar una respuesta definitiva.

Teorías y principios útiles en la toma de decisiones

Gran parte de la práctica médica incluye riesgo e incertidumbre. Cuando se está valorando la incertidumbre, el concepto de *probabilidad* resulta útil. Probabilidad es el grado de posibilidad de que algo ocurra; una probabilidad de 1 significa que algo ocurrirá con certeza, y una probabilidad de 0 supone que nunca ocurrirá. El término inglés *odds* hace referencia al cociente de probabilidad de un evento (p): $odds = p/(1 - p)$. Si la probabilidad de un evento es del 50%, o de 1 cada 2, como tirar una moneda al aire, el cociente de probabilidad de un evento es de 1 (o de 1:1). Si la probabilidad es de 1 en 3, o de 0,33, entonces el cociente de probabilidad es de 0,33/0,66 o de un medio (1:2).

Enfermedad presente

Si No

	Si	No
Positivo	a	b
Negativo	c	d

A partir de esos datos también se pueden calcular:

Tasa de riesgo o riesgo relativo (RR)	$\frac{a}{(a+b)} + \frac{c}{(c+d)}$
Reducción del riesgo relativo (RRR)	$1 - RR$
Diferencia de riesgo o reducción del riesgo absoluto (RRA)	$\frac{a}{(a+b)} - \frac{c}{(c+d)}$
Número necesario para tratar (NNT)	$\frac{1}{ARR}$
Cociente de probabilidad (OR, odds ratio)	$\frac{ad}{bc}$

FIGURA 8-1. Tabla de 2×2 para la evaluación del uso de una prueba de cara a determinar si está presente una enfermedad. En este modelo, la sensibilidad de la prueba es $a/(a + c)$; la especificidad, $d/(b + d)$, y la prevalencia de la enfermedad, $(a + b)/(a + b + c + d)$. Se pueden calcular a continuación el valor predictivo positivo como $a/(a + b)$ y el valor predictivo negativo como $d/(c + d)$.

Un modelo simple, aunque ilustrativo, de toma de decisiones es una tabla de 2×2 (fig. 8-1). Un grupo (o *población*) de pacientes se divide en cuatro celdas. La tabla muestra la presencia o ausencia de enfermedad en la parte superior y los resultados de la prueba a la izquierda. Las celdas de esta tabla de 2×2 se etiquetan con letras que comienzan por la a en la parte superior izquierda y acaban en la d en la inferior derecha. La *sensibilidad* de una prueba, que se define como la probabilidad de resultados positivos cuando se sabe que existe la enfermedad, se calcula en la tabla como $a/(a + c)$. La *especificidad* de la prueba, que es la probabilidad de un resultado de la prueba negativo cuando hay ausencia de enfermedad, se calcula como $d/(b + d)$. Sensibilidad y especificidad se conocen como las *características de la prueba*, porque explican cómo funciona la prueba en presencia o ausencia de enfermedad. En la práctica clínica, sin embargo, las pruebas se utilizan habitualmente para establecer si existe o no una enfermedad o alteración, o al menos su probabilidad en función de un resultado determinado de la prueba. En la tabla de 2×2 , esta probabilidad, que puede calcularse según $a/(a + b)$, se conoce como *valor predictivo positivo*. De manera similar, $d/(c + d)$, que es el *valor predictivo negativo de la prueba*, indica la probabilidad de que no existe enfermedad cuando el resultado de la prueba es negativo.

La inspección de esta tabla de 2×2 muestra otro hallazgo muy importante: lo frecuente que es la enfermedad en esta población, mostrado según $(a + c)/(a + b + c + d)$. Este cálculo es análogo a la *prevalencia* de la enfermedad de la población.

Una deducción específica de esta sencilla tabla de 2×2 es que los valores predictivos positivo y negativo dependen de las características de la prueba, pero también de la prevalencia de la enfermedad en esta población particular de pacientes. Se obtienen diferentes valores predictivos positivo y negativo cuando la misma prueba se utiliza en una población en la que la enfermedad es rara en comparación con cuando se utiliza en una población en la que la enfermedad es frecuente.

Este análisis es la esencia del *teorema de Bayes*: la probabilidad de que exista enfermedad dado un resultado positivo de la prueba depende tanto de las características de la prueba como de la prevalencia de la enfermedad en la población. El teorema de

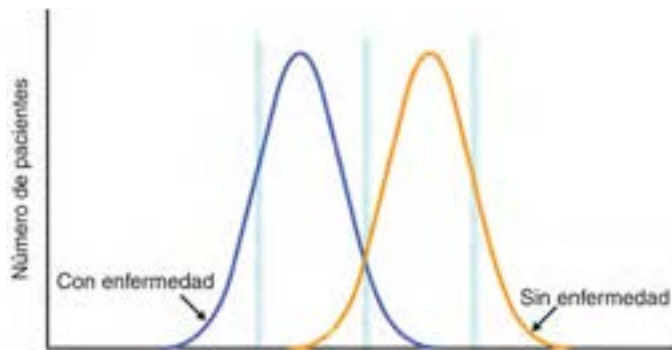


FIGURA 8-2. Para cada una de las líneas verticales, los resultados a la izquierda indican un resultado positivo, mientras que los resultados a la derecha indican un resultado negativo.

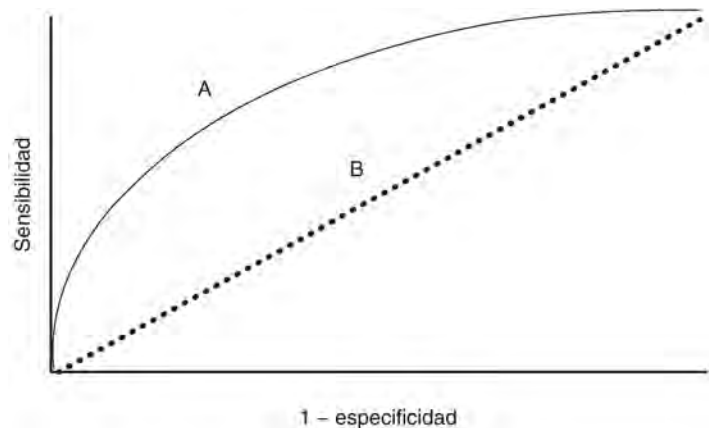


FIGURA 8-3. Curva de característica operativa del receptor (ROC). En ella se muestra la relación entre todas las posibles divisiones entre resultados positivos y negativos y las características de la prueba, sensibilidad y especificidad. La mejor prueba tiene muy alta sensibilidad y especificidad. En este ejemplo, A es una prueba mejor que B.

Bayes se expresa con frecuencia con la fórmula $P(A | B) = (P(B | A) * P(A)) / P(B)$ (la probabilidad de la enfermedad A dado el resultado B es la probabilidad del resultado B dada la enfermedad A multiplicada por la probabilidad de la enfermedad A dividida entre la probabilidad del resultado B), aunque la esencia del máximo valor del teorema de Bayes para los médicos puede comprenderse a partir de la simple tabla de 2×2 .

Otro concepto útil es la *tasa de probabilidad*, que es la prevalencia de un signo o síntoma (o cualquier resultado de una prueba) en pacientes con el diagnóstico de interés, dividida por la prevalencia del hallazgo idéntico (o el resultado de la prueba) en pacientes sin el diagnóstico objetivo.⁸ La tasa de probabilidad positiva se expresa por la fórmula $P(B|A)/P(B|\bar{A})$ (o [sensibilidad] ÷ [1 - especificidad]) (e-tabla 8-3).

Otras medidas frecuentes utilizadas en la toma de decisiones pueden derivarse de los sencillos elementos constitutivos de la tabla de 2×2 . La *probabilidad pretest*, o *previa a la prueba*, en el modelo de 2×2 es la misma que la prevalencia de la enfermedad (lo frecuente que es en la población). Antes de realizar cualquier prueba, la probabilidad de enfermedad es simplemente la prevalencia en la población. Tras realizar la prueba, podemos tener una probabilidad diferente –la *probabilidad posttest* o *posterior a la prueba*–, que es el motivo por el que realizamos la prueba.

En el modelo de 2×2 se define una prueba como positiva o negativa. Sin embargo, puede no estar claro dónde trazar la línea (o umbral) entre valor positivo y negativo. En la figura 8-2 se muestran tres posibles divisiones entre un resultado de prueba positivo y uno negativo. La línea vertical a la izquierda descarta todos los pacientes que no tienen enfermedad, pero clasifica a menos de la mitad de los pacientes con enfermedad como positivos. La línea a la derecha tiene como resultado que todos los pacientes con enfermedad tienen un resultado positivo, pero con el coste de incluir a pacientes que no tienen enfermedad entre los resultados positivos. La línea del medio alcanza un compromiso; la mayoría de los pacientes con la enfermedad son definidos con un resultado positivo y la mayoría de los pacientes sin enfermedad son definidos con un resultado negativo. Cuál de las tres líneas escoger depende de cómo se esté utilizando la prueba. Un diagrama de todas las posibles líneas, con sus correspondientes valores de sensibilidad y especificidad, crea una curva que demuestra cómo están relacionadas sensibilidad y especificidad en la prueba: una *curva de característica operativa del receptor* (receiver operator characteristic [ROC]) (fig. 8-3) es una forma habitual de presentar esta relación. Una prueba ideal tendría una curva más próxima a la A que a la B (una alta sensibilidad y una elevada especificidad). Las curvas ROC también pueden utilizarse para comparar la capacidad de diferentes pruebas para diferenciar entre la presencia o ausencia de enfermedad. Las pruebas con mayores áreas bajo la curva se consideran como pruebas más adecuadas.

En la mayoría de los casos, los médicos no se basan en una única prueba para establecer si una alteración o enfermedad está o no presente. En vez de ello, los resultados de varias pruebas y otros datos (que pueden incluir partes de la historia clínica del paciente y hallazgos de la exploración física), así como hallazgos de registros pasados, se incorporan a la valoración. Esta multiplicidad de información subraya una de las limitaciones del teorema de Bayes. Los resultados de múltiples pruebas pueden no ser independientes entre sí, pero el teorema de Bayes asume que lo son. Es también importante ser consciente de que es difícil establecer la precisión de los datos históricos y de la exploración, en particular si no se han obtenido de primera mano, sino que se han obtenido a partir de un registro electrónico de historias médicas. Algunos datos relativos a técnicas de imagen y resultados anatomopatológicos pueden variar en función de la persona que creó el informe. Los profesionales experimentados comprenden que los datos pueden ser imprecisos o estar sujetos a interpretaciones diferentes.

¿Cuándo hay que solicitar una prueba? Recopilar información adicional (sea de la historia clínica, de exploraciones repetidas, de pruebas o de técnicas de imagen) puede cambiar la probabilidad de la enfermedad, como se demuestra en la tabla de 2×2 . En términos generales, hay que obtener datos adicionales solo cuando estos puedan cambiar la probabilidad de una enfermedad o alteración con un coste y un riesgo aceptables, y si tal cambio, en términos de probabilidad, puede afectar a lo que se ha recomendado

al paciente. «¿Cambiaría el tratamiento?» es una pregunta habitual que resume esta línea de pensamiento: ¿conduciría esta prueba a un diagnóstico que sería tratado de manera diferente? Si no es así, el valor de la prueba es bajo. Algunas veces la elección más importante es diferir la realización de más pruebas y observar al paciente a lo largo del tiempo, en la llamada «prueba del tiempo».

Utilidad

Los resultados del diagnóstico y el tratamiento varían, y la importancia o el valor de esos resultados también varían. Por ejemplo, el valor de la supervivencia puede depender de la calidad de vida y de los efectos colaterales sufridos para conseguir dicha supervivencia. Cuantificar este valor es a menudo difícil, pero, al final, la cuantificación más importante es la referida al paciente. El término *utilidad* describe el valor o importancia del resultado juzgado por el paciente o medida de alguna otra forma. En algunos análisis, la duración de la supervivencia es ajustada según una medida de la calidad de vida, lo que se describe como *años de vida ajustados por calidad* o AVAC.⁹

Estrategias para la toma de decisiones

Toma compartida de decisiones

Los médicos toman muchas decisiones, algunas de las cuales son simples, mientras que muchas otras resultan complejas. Un buen médico no toma todas estas decisiones de manera independiente. Especialmente en las decisiones que implican riesgos o preferencias, el médico sensato implica al paciente en la toma de decisiones siempre que sea posible. La toma compartida de decisiones considera la utilidad de los diferentes resultados y de los deseos del paciente, los cuales pueden variar ampliamente de una persona a otra. La toma compartida de decisiones es un elemento importante de la interacción médico-paciente y también mantiene lazos directos con el proceso de toma de decisiones.¹⁰

Análisis de decisión

Las respuestas a algunas preguntas implican una serie de preguntas y probabilidades que no es práctico contestar con una simple prueba o estudio. Como consecuencia de ello, puede resultar útil un abordaje conocido como *análisis de decisión* (fig. 8-4). Este análisis comienza con una pregunta como «¿debería administrar un medicamento?», la cual conduce a ramificaciones que se originan de las respuestas sí y no, cada una de las cuales tiene sus propias ramificaciones a partir de los llamados nodos de decisión. Los nodos de decisión pueden llevar a otras ramas. Cada nodo tiene varias posibilidades que, por definición, deben sumar en total 1. Al final de cada una de las ramas se asigna una utilidad. Para determinar, por ejemplo, si hay que administrar un fármaco, la utilidad de cada rama terminal se multiplica por la probabilidad de finalizar en dicha rama, y este proceso continúa o se desdobra en sentido inverso hasta que a cada una de las opciones originales se le asigna una puntuación. Utilizando este modelo, la mejor elección es la opción con la puntuación más elevada. El análisis de decisión puede aplicarse a decisiones en las que los ensayos clínicos prospectivos no resultan prácticos, como decisiones sobre política sanitaria pública o referidas a casos en los que un ensayo clínico aleatorizado controlado no resulta práctico, como durante el desarrollo de una estrategia para el cribado del cáncer de cuello uterino. Como las probabilidades asignadas a algunos de los nodos pueden ser desconocidas y podrían oscilar dentro de un determinado intervalo, se puede utilizar una técnica conocida como *análisis de sensibilidad* para determinar si las conclusiones clave del modelo de análisis de decisión cambiarían a medida que las probabilidades del nodo de opción cambian dentro de ese rango. La inclusión de beneficios y costes en el análisis de decisión permite un análisis

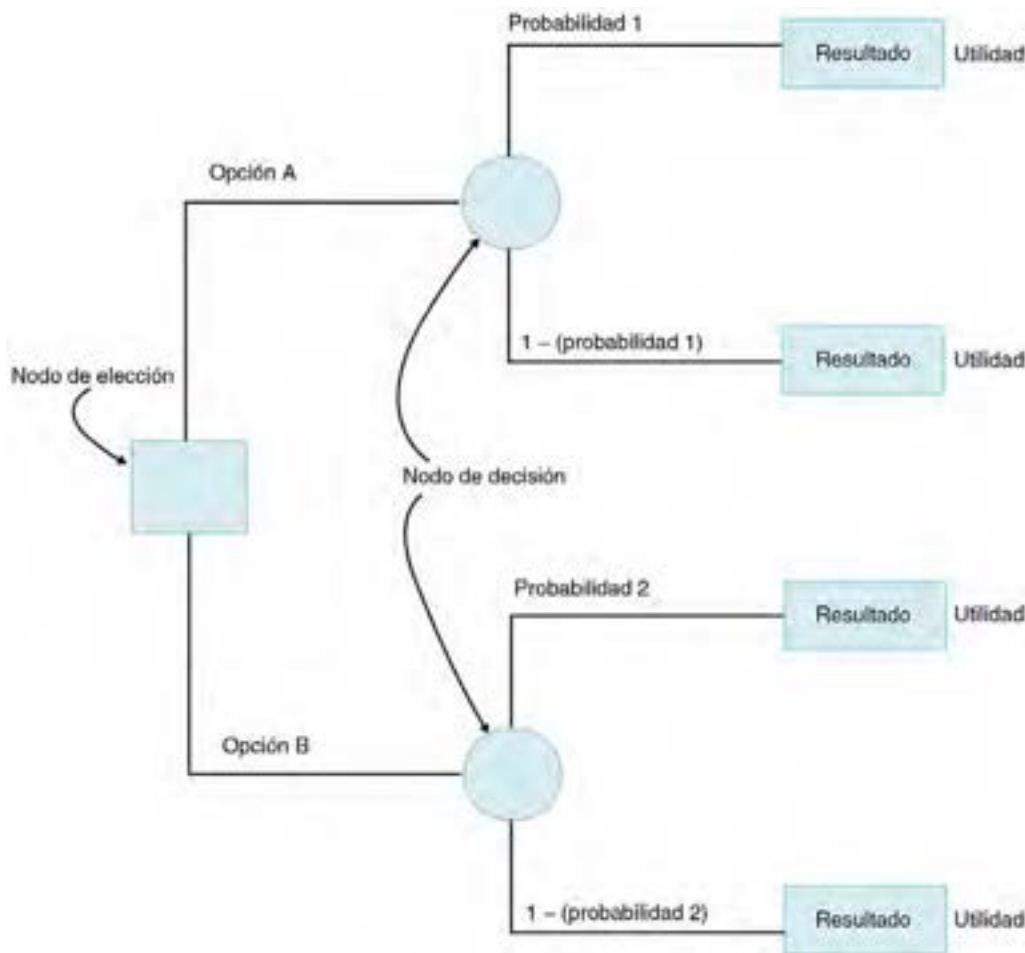


FIGURA 8-4. Ejemplo de un análisis de decisión. El modelo comienza con una elección (nodo de elección) que conduce a nodos de decisión. La probabilidad de las ramas de cada nodo de elección suma en conjunto 1. Al final de todas las ramas se encuentra un resultado con un valor de utilidad. Mediante el despliegue retrógrado de cada nodo de decisión (añadiendo probabilidad \times utilidad sucesivamente) se asigna un valor a ambas opciones.

de costes y beneficios (o de rentabilidad)¹¹ que puede conducir a decisiones informadas sobre qué estrategia o abordaje debe seguirse o sobre si se debe implantar una nueva tecnología o un nuevo tratamiento.

Ayudas en la toma de decisiones

A medida que el volumen de textos, de resultados de pruebas, imágenes y datos genómicos aumenta, con frecuencia se alcanzan unas dimensiones próximas a los límites del conocimiento humano. Por ejemplo, la mayoría de los médicos son capaces de manejar varios conjuntos de datos a la hora de tomar una decisión, pero a menudo conviene valorar las ayudas a la toma de decisiones cuando el número de datos que hay que considerar aumenta hasta una docena o más. Algunas de estas ayudas son simples *reglas de predicción*,¹² que pueden utilizar datos clínicos para estimar la probabilidad pretest de una alteración. En otros casos, sistemas automatizados tan simples como aplicaciones para teléfonos inteligentes y tan complejos como sistemas basados en almacenamiento de datos en «la nube» pueden resultar de ayuda para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas. Con el aumento progresivo de los volúmenes de datos sanitarios y de la potencia informática, el aprendizaje maquinal, la inteligencia artificial y otras herramientas y técnicas analíticas pueden aportar cada vez más ayuda adicional al clínico a la hora de tomar decisiones.

Para aplicar estos conceptos, considere, por ejemplo, un paciente con disnea. ¿Tiene el paciente una embolia pulmonar u otra alteración distinta? Aunque los datos derivados de la anamnesis y de la exploración física individualmente tienen baja sensibilidad, la probabilidad pretest de embolia pulmonar (cap. 74) puede clasificarse como alta, moderada o baja cuando se utilizan en conjunto para calcular una puntuación de Wells (cap. 74). En pacientes clasificados de esta forma como de bajo riesgo, la prueba del dímero D tiene alta sensibilidad y, por tanto, un alto valor predictivo negativo; como consecuencia de ello, una prueba negativa reduce el riesgo de embolia pulmonar de manera sustancial. La prueba del dímero D comporta un riesgo mínimo para el paciente y su coste es bajo. En función de estas características de la prueba, un resultado negativo del dímero D puede descartar con seguridad una tromboembolia pulmonar y limitar el número de pacientes que requieren evaluaciones adicionales mediante técnicas de imagen. Por el contrario, en un paciente con probabilidad pretest elevada, puede resultar necesaria una prueba de mayor riesgo y coste, como una angiografía pulmonar con

tomografía computarizada, la cual tiene alta sensibilidad y alta especificidad. Mediante la ponderación de la probabilidad pretest del paciente, utilizando la regla de predicción, frente a los costes de la prueba, los riesgos y las características de la intervención, se puede desarrollar una estrategia adecuada de toma de decisiones y aplicarla a cada paciente individual.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

9

MEDICIÓN DE LA SALUD Y LA ASISTENCIA SANITARIA

CAROLYN M. CLANCY Y ERNEST MOY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los médicos cuantificamos habitualmente distintas medidas de salud, como síntomas, constantes vitales y hallazgos de la exploración física, para mejorar el diagnóstico, tratamiento y capacidad de pronóstico. Del mismo modo, la eficacia y la calidad de la asistencia sanitaria pueden medirse y deberían ser cuantificadas por varios motivos.

En primer lugar, con frecuencia la calidad de la asistencia prestada es subóptima. Las variaciones persistentes en la práctica para pacientes con el mismo diagnóstico reflejan una combinación de incertidumbre clínica, estilos de práctica individualizados, preferencias y características de los pacientes (edad, raza, grupo étnico, nivel educativo,

ingresos económicos) y otros factores. Tanto la asistencia subóptima como la inconsistente para la misma enfermedad socavan el axioma clásico de que la combinación de profesionales sanitarios muy bien formados y centros acreditados es suficiente para garantizar una asistencia de alta calidad constante.

Una segunda tendencia importante es atribuible a los éxitos de la ciencia biomédica: el problema fundamental en la asistencia sanitaria actual es el tratamiento de enfermedades crónicas para una población con mayor esperanza de vida. En las enfermedades crónicas, los beneficios de salud cada vez se miden más en términos de mejora de la situación funcional o la calidad de vida, más que usar simplemente las tasas de mortalidad o la esperanza de vida.

Una tercera tendencia se relaciona directamente con que los costes crecientes de la asistencia sanitaria suponen actualmente una amenaza para los presupuestos públicos y las inversiones en otros fines sociales, como la educación. Aunque EE. UU. gasta más en asistencia sanitaria *per capita* que las demás naciones desarrolladas, los resultados logrados están muy por debajo.

Por último, los avances en las tecnologías de la comunicación e información han motivado a muchas personas a adoptar una actitud activa respecto a su salud y asistencia sanitaria. Estas innovaciones conllevan demandas aceleradas de transparencia y toma de decisiones compartida.

A medida que los seguros de salud y la regulación de la asistencia sanitaria han crecido, también lo han hecho los requisitos de vigilancia y justificación de los servicios sanitarios. La urgencia creciente de mejorar la calidad de la asistencia, reducir las diferencias, controlar los costes y fomentar la transparencia probablemente llevará a pacientes y aseguradoras a demandar más datos y ligar las medidas de calidad a los pagos por servicios.

Afortunadamente, la tecnología moderna nos ayuda a satisfacer la demanda de datos. Los pacientes pueden registrar y enviar sus parámetros de salud mediante dispositivos móviles conectados a registros sanitarios personales. Los programas de pago automatizados son capaces de rastrear los servicios sanitarios y los registros electrónicos evalúan la calidad de la atención médica. En última instancia, los sistemas de información sanitaria plenamente integrados permitirán obtener instantánea y fácilmente la información de pacientes en todo momento allí donde sea necesaria. Además de evaluar la calidad de la asistencia hoy en día, estas herramientas son sumamente alentadoras para el aprendizaje como un subproducto de la prestación de asistencia.

¿CÓMO SE MIDEN LA SALUD Y LA ASISTENCIA SANITARIA?

Hay tres tipos de indicadores que evalúan habitualmente la salud y la asistencia sanitaria. Los indicadores de *salud* cuantifican la enfermedad o bienestar de una persona. Los indicadores de *calidad de asistencia sanitaria* cuantifican el grado en que un paciente recibe la asistencia necesaria y no recibe asistencia innecesaria. La calidad de la asistencia sanitaria se evalúa mediante indicadores de *estructura* (p. ej., formación y acreditación de los clínicos), *proceso* (cumplimiento de los estándares profesionales y recomendaciones basadas en la evidencia) y *resultados* (consecuencia final de la asistencia, incluido cómo perciben los pacientes la asistencia recibida y su salud y funcionamiento). Los indicadores de *recursos asistenciales* cuantifican los recursos empleados (p. ej., radiografías, cirugía, medicación, cuidados intensivos) para mejorar la salud de un paciente. Todas las medidas pueden sumarse en las poblaciones de un centro o comunidad (tabla 9-1).

Los indicadores de salud y asistencia sanitaria se solapan con frecuencia (e-fig. 9-1). Los indicadores de salud que pueden mejorar con asistencia sanitaria, como, por ejemplo, la presión arterial o las concentraciones sanguíneas de glucosa, a menudo se usan como indicadores de resultados de calidad de la asistencia. La prestación de una asistencia sanitaria de calidad requiere el uso de recursos y la generación de costes sanitarios directos, que mejoran (o no) la asistencia sanitaria al margen del gasto. Una salud deteriorada que reduce la capacidad de trabajar y cobrar un salario pero que podría haberse prevenido por la prestación de asistencia sanitaria contribuye a los costes indirectos de la asistencia. En la intersección entre salud, calidad de la asistencia sanitaria y recursos asistenciales están los indicadores de valor de la asistencia sanitaria. Estos comparan los beneficios para la salud de servicios sanitarios específicos con sus costes.

¿POR QUÉ MEDIR LA SALUD Y LA ASISTENCIA SANITARIA?

Los indicadores de salud y asistencia sanitaria pueden usarse con muchos fines por distintas partes (tabla 9-2). Los pacientes utilizan su propia información sanitaria para seguir sus progresos, adaptar el estilo de vida y planificar sus futuras necesidades de salud. Los indicadores a nivel de paciente son importantes para médicos, hospitales, planes de salud y legisladores, ya se usen con el fin de identificar sucesos centinela que representen defectos de calidad (p. ej., amputar la pierna equivocada o dar a un paciente la medicación incorrecta) o con el de iniciar análisis de las causas últimas para mejorar la calidad de la asistencia sanitaria, o para valorar el modo en el que el resultado de la calidad se relaciona con el factor de coste (cap. 10).

Los hospitales y planes de salud suman indicadores en sus prácticas para identificar oportunidades de aumentar la calidad, mejorar la eficiencia y reducir las diferencias en

TABLA 9-1 INDICADORES DE SALUD Y ASISTENCIA SANITARIA

INDICADORES DE SALUD

- **Mortalidad:** tasas de fallecimientos, típicamente ajustadas según edad y sexo
- **Morbilidad:** tasas de incidencia y prevalencia de enfermedades y sus secuelas
- **Estado funcional:** valoración de la capacidad de un paciente de realizar distintas acciones, como actividades de la vida diaria o actividades instrumentales de la vida diaria, observadas por un profesional o referidas por el paciente
- **Estado de salud subjetivo:** valoración de un paciente de su salud y bienestar

INDICADORES DE CALIDAD DE LA ASISTENCIA SANITARIA

- **Resultados de la asistencia sanitaria:** resultados finales o beneficios de salud derivados de una buena asistencia sanitaria o la pérdida de salud atribuible a una mala asistencia sanitaria
- **Procesos de asistencia sanitaria:** evaluación de si se prestó la asistencia debida en el momento oportuno y de forma correcta
- **Infraestructura de la asistencia sanitaria:** disponibilidad de los recursos necesarios para prestar una asistencia sanitaria de alta calidad
- **Percepciones del paciente sobre la asistencia sanitaria:** valoración del paciente de la asistencia sanitaria recibida, haciendo hincapié, por lo general, en la comunicación entre paciente y profesional y en la toma de decisiones compartida
- **Acceso a la asistencia sanitaria:** capacidad de los pacientes de acceder a la asistencia sanitaria y orientarse hacia los recursos que necesitan

INDICADORES DE RECURSOS ASISTENCIALES

- **Uso de la asistencia sanitaria:** cantidad de servicios de asistencia sanitaria utilizados
- **Costes directos:** costes de profesionales, medios y equipamiento necesarios para prestar la asistencia sanitaria
- **Costes indirectos:** costes de salarios perdidos y reducción de la productividad debido a enfermedades o lesiones que podrían haberse prevenido con una asistencia sanitaria correcta
- **Costes extramédicos:** costes de la asistencia sanitaria no relacionados con la prestación de servicios, como administración, publicidad, investigación y beneficios de las compañías sanitarias

TIPO DE INDICADOR

EJEMPLO

SALUD

Mortalidad	Fallecimientos debidos a cáncer colorrectal por cada 100.000 personas
Morbilidad	Nuevos casos de sida por cada 100.000 personas
Estado funcional	% de personas incapaces de realizar una o más actividades de la vida diaria
Estado de salud subjetivo	% de personas que refieren que su salud global es excelente

CALIDAD DE LA ASISTENCIA SANITARIA

Resultados de la asistencia sanitaria	Fallecimientos por cada 1.000 ingresos por neumonía
Resultados intermedios	% de adultos con diabetes cuya presión arterial es < 140/80 mmHg
Procesos de asistencia sanitaria	% de niños que recibieron todas las vacunas recomendadas
Infraestructura de la asistencia sanitaria	% de médicos de consultas externas con sistemas informáticos para registrar las anotaciones clínicas
Percepciones de pacientes sobre la asistencia sanitaria	% de pacientes que siempre reseñaron una buena comunicación con sus profesionales habituales
Acceso a la asistencia sanitaria	% de pacientes que no pudieron recibir asistencia sanitaria o que sufrieron demoras al recibirla

RECURSOS ASISTENCIALES

Uso de la asistencia sanitaria	% de personas con una visita al servicio de urgencias en el último año
Costes directos	Gastos por el tratamiento de la depresión
Costes indirectos	Salarios y productividad perdidos durante el cuidado de niños con asma
Costes extramédicos	Beneficios de las compañías farmacéuticas

la asistencia. En el caso de los indicadores cuya responsabilidad principal recae en los médicos, estos datos pueden utilizarse con el fin de reconocer y recompensar a los médicos más eficientes, seleccionar médicos para incluirlos en comités y producir informes que ilustren al público. Los pacientes usarían estos informes para elegir los médicos y planes de salud que mejor se adapten a sus necesidades de asistencia sanitaria. Los reguladores pueden examinar las medidas para valorar la calificación de la titulación

TABLA 9-2 USOS DE LOS INDICADORES DE SALUD Y ASISTENCIA SANITARIA SEGÚN LOS USUARIOS Y UNIDAD DE ANÁLISIS

	USOS DE PROFESIONALES	USOS DE LEGISLADORES	USOS DE PACIENTES
Indicadores de pacientes	Diagnósticos y pronósticos Vigilancia de la respuesta al tratamiento y del cumplimiento terapéutico	Identificación de sucesos centinela	Vigilancia de la salud y de las necesidades sanitarias Planes de jubilación y patrimonio
Indicadores de práctica de profesionales o planes de salud	Mejora de la calidad Mejora de la eficiencia Reducción de las disparidades	Información al público Pago por rendimiento Acreditación de profesionales	Selección de profesionales y planes de salud
Indicadores comunitarios	Elección del lugar donde ejercer	Distribución de recursos Evaluación de políticas	Elección del lugar donde vivir

y para identificar a los médicos que pueden beneficiarse de las instrucciones correctoras. Las organizaciones de acreditación pueden establecer medidas que demuestren el mejor rendimiento de los médicos que cumplan sus criterios. Por ejemplo, el National Committee for Quality Assurance mantiene el Healthcare Effectiveness Data and Information Set, ampliamente utilizado para acreditar planes sanitarios, y el American Board of Internal Medicine y otros estamentos especializados establecen medidas de rendimiento práctico, así como medidas de conocimiento médico para el mantenimiento de la certificación. Los indicadores sumados a nivel de la comunidad ayudan a los responsables políticos a distribuir los recursos sanitarios a las personas más necesitadas y valorar el éxito de las intervenciones.

SELECCIÓN DE INDICADORES BASADOS EN LA EVIDENCIA

Los datos usados para medir la estructura, el proceso y los resultados de la asistencia sanitaria pueden recogerse como parte de una investigación rigurosa basada en hipótesis o mediante fuentes secundarias de datos recogidos inicialmente para la facturación normal de prestaciones clínicas. El rigor y la integridad de los datos son esenciales para la fiabilidad de los análisis realizados con ellos.

Además de la calidad de los propios datos, no obstante, el método del diseño del estudio también es crítico para la validez de los hallazgos descritos. Los indicadores más sólidos tienen el respaldo de indicios coincidentes derivados de distintas metodologías de investigación. En los estudios controlados y aleatorizados, la asignación aleatoria a la intervención garantiza que los pacientes que reciben esta y aquellos que no lo hacen son lo más parecidos posible. En los estudios doble ciego, ni el paciente ni su médico conocen el tratamiento asignado. En intervenciones más complejas, como uso de equipos para tratar la depresión, el enmascaramiento no resulta práctico. En todos los casos, los controles reciben típicamente el mejor tratamiento de referencia. En ciertas situaciones, los pacientes son sus propios controles en estudios aleatorizados de serie cronológica. Los diseños adaptativos incorporan estrategias que asignan más participantes a los grupos de tratamiento que registran un mejor rendimiento y menos a aquellos en los que el rendimiento es menor, e investigan amplios intervalos de dosis para identificar la dosis más eficaz.^{1,2} Los ensayos pragmáticos aportan información para una decisión clínica o de política sanitaria, determinando la utilidad de una intervención a efectos de la práctica clínica real.^{3,4} Los ensayos de no inferioridad están diseñados para poner a prueba la equivalencia de dos estrategias.

Aunque el estudio aleatorizado es una forma precisa de evaluar los efectos de tratamientos, la participación suele estar limitada a personas seleccionadas que cumplen criterios de inclusión estrictos. Este enfoque potencia la validez interna del estudio, pero limita su capacidad de generalización. Como resultado, los estudios aleatorizados son los mejores para establecer la efectividad de una intervención, que es su beneficio potencial en condiciones óptimas, pero no necesariamente su *eficacia* en la vida real. Los *estudios aleatorizados en conglomerados*, que aleatorizan el nivel del prestador o sistema, representan una estrategia práctica para determinar la eficacia.

Aunque los estudios aleatorizados son críticos para valorar la efectividad y eficacia, los estudios *observacionales* y de *casos y controles* también son importantes. En un *estudio de cohortes*, se sigue a personas o pacientes con el fin de determinar sus resultados en función de si poseen o no un atributo determinado o han sido expuestos a una situación o intervención específica. Los estudios de cohortes aportan una estimación directa del riesgo absoluto de un resultado en los pacientes expuestos, pero no garantizan si esas diferencias están relacionadas con intervenciones que no fueron asignadas aleatoriamente.

En los *estudios de casos y controles*, los casos se definen por un resultado que no presentan los controles.⁶ La información recogida de registros o entrevistas puede determinar la proporción de pacientes caso y controles que tuvieron una exposición de interés. Los estudios de casos y controles alcanzan la misma potencia estadística o incluso mayor que los de cohortes, a pesar de incluir menos personas, de modo que resultan especialmente atractivos para investigar resultados infrecuentes, como efectos adversos graves de medicamentos cuando estos son demasiado infrecuentes para explorarlos con estudios clínicos o de cohortes. Los estudios de casos y controles están sujetos a sesgos de clasificación errónea y recuerdo y proporcionan estimaciones del riesgo relativo, pero no del absoluto.

Los *estudios transversales* recogen datos en un único punto temporal. Pueden usarse con el fin de estimar la prevalencia de un trastorno o resultado, pero no para realizar inferencias válidas sobre si un resultado determinado está relacionado con un atributo o episodio causal.

Hay otros aspectos metodológicos, aparte de la credibilidad y calidad de los datos, para los indicadores de calidad. Cuando se les presentan informes que indican una práctica no perfecta, muchos médicos creen que sus pacientes están más enfermos o es menos probable que sigan las recomendaciones terapéuticas. Con el fin de abordar estos problemas, son críticos el ajuste del riesgo en función de la gravedad de la enfermedad, una identificación precisa de las características del paciente y la evaluación de los resultados a lo largo del tiempo. Los métodos de ajuste por mezcla de casos usan habitualmente técnicas estadísticas sofisticadas en un intento de realizar ajustes respecto a esas posibles diferencias y estimar si las diferencias observadas resultan de poblaciones de pacientes distintas en vez de auténticas diferencias en la calidad de la asistencia.

La precisión de indicadores específicos también es un tema candente. Muchos interesados, especialmente pagadores y políticos, cada vez están más impacientes y por lo general muestran más agrado ante el uso de indicadores que sean solo «bastante buenos» que los profesionales cuya asistencia está siendo juzgada.

SELECCIÓN DE INDICADORES: ¿QUÉ INDICADORES SON ADECUADOS PARA QUÉ OBJETIVO?

Crear indicadores es distinto de seleccionar los más importantes y significativos. Numerosas fuentes de acceso público contienen abundante información sobre salud y asistencia sanitaria (e-tabla 9-1). La organización basada en el consenso más destacada que respalda indicadores es el National Quality Forum, que reúne paneles de expertos para valorar la calidad de un indicador propuesto basándose en criterios tales como relevancia, aceptabilidad científica, viabilidad y usabilidad. Los indicadores propuestos se reelúan periódicamente con el fin de garantizar que siguen siendo aplicables y actuales.

El Patient Reported Outcomes Measurement Information System de los National Institutes of Health (<http://www.nihpromis.org>) es un depósito de indicadores estandarizados del estado de salud referido por los pacientes e instrumentos de recogida. Los dominios son el bienestar físico, mental y social. La Agency for Healthcare Research and Quality National and Quality Measures Clearinghouse (<http://www.qualitymeasures.ahrq.gov>) es un inventario de medidas basadas en la evidencia de calidad de la asistencia sanitaria. Sus componentes incluyen calidad clínica, eficiencia y salud poblacional. También pertenecen a este ámbito las National Guidelines Clearinghouse (<http://www.guideline.gov>) y el Health Care Innovations Exchange (<http://www.innovations.ahrq.gov>), colecciones de directrices clínicas y descripciones de usos eficaces de los indicadores, respectivamente.

Los posibles usuarios deberían examinar los atributos de indicadores concretos con el fin de asegurarse de que son adecuados para su aplicación prevista (tabla 9-3). Varias organizaciones han desarrollado escalas o sistemas de puntuación que sintetizan el rendimiento a lo largo de múltiples dimensiones. Llamados a veces indicadores compuestos (p. ej., grado en forma de letra del Leapfrog Group para la seguridad hospitalaria), estas escalas varían en cuanto a su exhaustividad y apenas hay consenso sobre cómo deberían sopesarse los componentes de una escala de síntesis. Sin duda, no es extraño que un hospital reciba una «F» por parte de un grupo y sea valorado como «de los mejores» por otro. Así pues, aunque resulten atractivos por su sencillez, sigue sin estar claro el uso óptimo de estas estrategias.

MEDICIÓN DE LA SALUD Y LA ASISTENCIA SANITARIA COMO PARTES DE UN SISTEMA

La medición de la salud y la asistencia sanitaria de manera conjunta es también importante para interpretar el sistema de manera global. Pacientes, profesionales y responsables de las políticas sanitarias generalmente están de acuerdo en que el principal objetivo del sistema sanitario es mejorar la salud. Sin embargo, al nivel de la salud de la población, es notable la influencia de factores distintos de los de la mera asistencia médica. Por ejemplo, la salud poblacional se ve afectada probablemente en la misma medida por los comportamientos asociados a la salud, en lo que respecta a dieta, actividad física, consumo de tabaco y alcohol y otras drogas, y por la prestación directa de asistencia médica (e-fig. 9-2). Asimismo, es probable que las características sociales (p. ej., pobreza,

TABLA 9-3 ATRIBUTOS DE LOS INDICADORES DE SALUD Y ASISTENCIA SANITARIA

ATRIBUTOS DEL INDICADOR	CRITERIOS PARA PROFESIONALES	CRITERIOS PARA LEGISLADORES	CRITERIOS PARA PACIENTES
El indicador es científicamente sólido Basado en indicios potentes Válido Fiable Claramente especificado Respaldo por expertos independientes	¿Está basado en estudios de calidad? ¿Mide lo que presupone y contiene elementos clave? ¿Es reproducible por distintos medidores y profesionales? ¿Están definidos el numerador, el denominador, las exclusiones y los ajustes según el riesgo? ¿Es bien aceptado por parte de la comunidad médica y científica?		
El trastorno es importante Afecta a muchas personas Causa una elevada mortalidad o morbilidad Cuesta mucho Es muy desigual en las poblaciones	¿Es importante para mi ejercicio profesional o la población a la que atiendo?	¿Es importante para la población que se verá afectada por mi decisión política?	¿Es importante para mí?
La recogida de datos es factible Ya está hecha Podrían recogerse con un bajo coste respecto al beneficio potencial Auditable	¿Existe para mi ejercicio profesional o la población a la que atiendo?	¿Está disponible antes y después de la aplicación de políticas para la población afectada?	¿Está disponible para mí?
Es posible poner en práctica los hallazgos Pueden conocerse Pueden mejorarse Se han usado con éxito Tienen pocas consecuencias involuntarias	¿Conozco las acciones que debo modificar para mejorar la calidad? ¿Se ha usado en prácticas clínicas como la mía con pocas consecuencias involuntarias?	¿Sé qué políticas debo modificar para mejorar la calidad? ¿Se ha usado para políticas como la mía para mejorar la calidad con pocas consecuencias involuntarias?	¿Conozco las acciones que debo emprender para mejorar mi salud? ¿Lo han utilizado pacientes como yo para mejorar su salud con pocas consecuencias involuntarias?
Cuando se usan como parte de un grupo, los indicadores: Son equilibrados Pueden disgregarse	¿Representan de forma correcta múltiples trastornos, entornos asistenciales, poblaciones, tipos de datos (encuestas, datos administrativos, registros médicos), tipos de indicadores (estructura, proceso, resultados) y perspectivas (paciente, profesional, sistema, sociedad)? ¿Identifican los indicadores individuales que pueden mejorarse?		

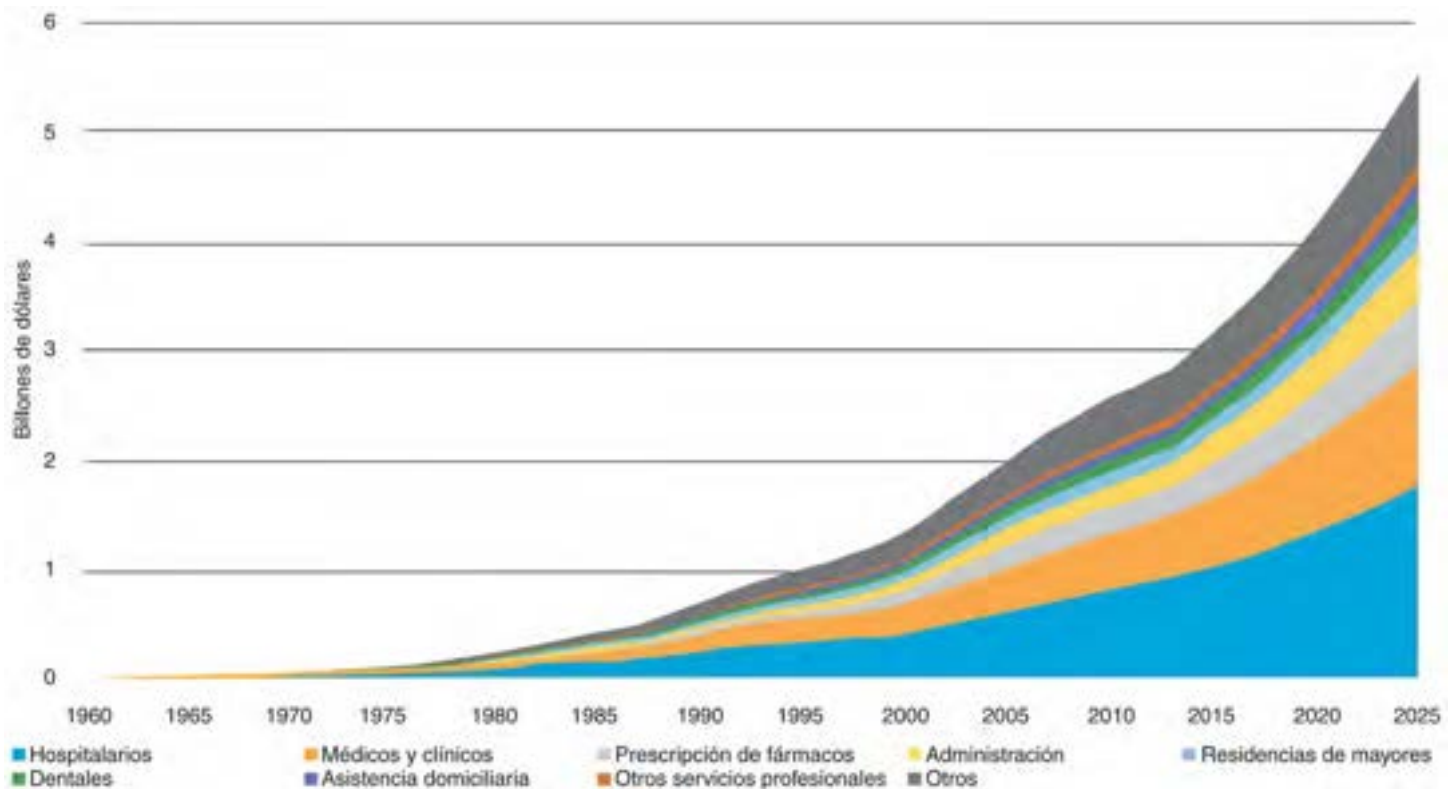


FIGURA 9-1. Gastos sanitarios nacionales en EE. UU. diferenciados por componentes, 1960-2025. Las estimaciones para 1960-2015 están basadas en datos históricos; las del período 2016-2025 son proyecciones. Los gastos no están ajustados por inflación. El apartado de administración comprende los gastos de seguro sanitario distintos de los subsidios sanitarios, así como la administración de los programas gubernamentales. (Fuente: CMS National Health Expenditure Data, <https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/NationalHealthExpendData/index.html>. Acceso 10 de mayo de 2019.)

educación, delincuencia y segregación residencial) y los determinantes físicos (p. ej., vivienda y entorno natural y edificado) repercutan en la salud poblacional en mayor medida que la asistencia médica.

La consideración de dicha asistencia como componente de un sistema destinado a fomentar y preservar la salud de la población tiene numerosas repercusiones para los médicos y para otros profesionales sanitarios. En primer lugar, subraya la importancia de los servicios para favorecer los estilos de vida saludables y para evitar el desarrollo de enfermedades. Por ejemplo, las medidas orientadas a prevenir el consumo de tabaco

(cap. 29) entre adolescentes (cap. 14) pueden dar lugar a mayores beneficios de salud poblacional que el tratamiento de las complicaciones de la adicción a la nicotina en una etapa posterior de la vida. En segundo lugar, la integración de la asistencia en un sistema sirve como recordatorio de que los pacientes que la requieren tienen atributos y recursos muy variables, lo que influye en su capacidad de cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas. En consecuencia, es importante considerar la prescripción de medicamentos de bajo coste para pacientes de bajo nivel de renta y simplificar las instrucciones para ajustarlas al nivel de «alfabetización en salud» de cada paciente. Como tercer factor que

se debe tener en cuenta, el sistema asistencial reconoce el modo en el que los factores medioambientales que quedan fuera del control de los médicos a menudo ejercen un importante efecto sobre la salud de la población. Cuando las mediciones de la asistencia sanitaria se emplean para valorar la calidad, el ajuste de estos factores es crucial a fin de garantizar que las comparaciones no están sesgadas.

Otra virtud de la medición conjunta de la salud y la asistencia sanitaria es que permite valorar los componentes del sistema de salud o el propio sistema en su integridad. Los gastos sanitarios nacionales de EE. UU. aumentaron unas 100 veces, desde los 27.000 millones de dólares, en 1960 (el 5% del producto interior bruto), a los 3,2 billones de dólares, en 2015 (el 17,8% del producto interior bruto) (fig. 9-1). Se prevé que lleguen a superar los 5,5 billones de dólares en 2025, lo que supone el 20% del producto interior bruto. Los gastos hospitalarios, por servicios médicos y clínicos, por prescripción de fármacos y por administración de seguros de salud suponen un 70% del total del gasto sanitario nacional. Los pagadores y los empleadores pueden analizar la rentabilidad de los servicios específicos y promover la utilización de los que proporcionan mayores beneficios de salud por cada dólar invertido. En EE. UU., los procesos de asistencia sanitaria son muy prioritarios en relación con los resultados de salud, a pesar de contar con el mayor gasto sanitario del mundo.⁷ Una posible explicación de ello es que factores relacionados con las condiciones sociales de los pacientes, como la pobreza o la falta de seguro médico, pueden impedir que incluso una asistencia sanitaria excelente alcance resultados óptimos.

Los médicos también desempeñan un papel esencial en la adecuada asignación de los recursos de salud. Por desgracia, es probable que alrededor de un tercio de los gastos sanitarios estadounidenses no mejoren la salud. Sirva de ejemplo el hecho de que especialistas en medicina intensiva reconocen que alrededor del 10% de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos reciben una asistencia claramente prescindible. En general, los médicos sobrevaloran los beneficios e infravaloran los perjuicios del cribado, las pruebas y los tratamientos.⁸ Así, las pruebas e intervenciones innecesarias se añaden a los costes y, en ocasiones, aumentan la morbilidad, o incluso la mortalidad. Las iniciativas destinadas a aminorar este tipo de asistencia innecesaria, cuando no perjudicial, deben sopesarse, por supuesto, con la garantía de que no se reducen las intervenciones potencialmente beneficiosas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

10

CALIDAD, SEGURIDAD Y VALOR

ROBERT M. WACHTER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En las dos últimas décadas, múltiples estudios han demostrado que la calidad y la seguridad de la asistencia sanitaria moderna dejan mucho que desear, a pesar de que la mayoría de los médicos están bien formados y trabajan mucho. Aun así, los indicios son innegables, con constatación clara de variaciones apabullantes en los patrones de asistencia que no están respaldadas por datos científicos ni justificadas por los resultados, brechas importantes entre las mejores prácticas basadas en la evidencia y la práctica real y números asombrosos de errores médicos graves que, al menos según una estimación, pueden ser la tercera causa de muerte en EE. UU., después de las cardiopatías y el cáncer.¹ El reconocimiento de estos problemas de calidad y seguridad ha catalizado una transformación sin precedentes en el pensamiento y la práctica, con nuevas tecnologías, regulaciones, modelos de formación, sistemas de incentivos y otros.

Apreciar este problema y cómo abordarlo requiere conocer la medición y mejora de la calidad, la seguridad de los pacientes y el valor, que es la confluencia de seguridad, calidad y coste.

CALIDAD

Definición

La calidad de la asistencia ha sido definida por la National Academy of Medicine como «el grado en que los servicios sanitarios para individuos y poblaciones aumentan la probabilidad de lograr los resultados de salud deseados y son compatibles con el conocimiento profesional actual». Incluye seis propósitos para un sistema sanitario de calidad, recalando que la calidad es algo más que la prestación de asistencia basada en la evidencia (tabla 10-1). A pesar de todo, la medicina basada en la evidencia (cap. 8) supone buena parte de las bases científicas de la medición y mejora de la calidad. Previa-

TABLA 10-1 LOS SEIS PROPÓSITOS DE CALIDAD DEL INSTITUTE OF MEDICINE

Seguridad del paciente
Centrado en el paciente
Eficacia
Eficiencia
Oportunidad
Equidad

Tomado de Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

TABLA 10-2 COMPARACIÓN DE TRES INDICADORES DE CALIDAD CLÍNICOS: TRIÁDA DE DONABEDIAN

INDICADOR	DEFINICIÓN SENCILLA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Estructura	¿Cómo se organizó la asistencia?	Puede ser muy relevante en un sistema sanitario complejo	Es posible que no capture la calidad de la asistencia de médicos individuales Es difícil determinar la organización de referencia
Proceso	¿Qué se hizo?	Es más fácil medirlo y actuar sobre él que sobre los resultados Es posible que no requiera ajustes por mezcla de casos Sin demoras: puede medirse cuando se presta la asistencia Podría reflejar directamente la calidad (si se elige bien)	Sustituto de los resultados No todos estarán de acuerdo en los procesos de referencia Puede promover una medicina de «recetas de cocina», especialmente si los médicos y sistemas sanitarios intentan «jugarse» su rendimiento
Resultados	¿Qué le sucedió al paciente?	Lo que realmente nos importa	Puede llevar años Quizás no refleje la calidad de la asistencia Requiere ajustes por mezcla de casos y de otros tipos para evitar comparaciones de «peras con manzanas»

Modificado de Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA*. 1988;270:1743-1748; y Shojania KG, Showstack J, Wachter R. Assessing hospital quality: A review for clinicians. *Eff Clin Pract*. 2001;4:82-90.

mente, la ausencia de indicios clínicos y el modelo de aprendizaje de la formación médica promovían un estilo de práctica idiosincrásico en el que un clínico experimentado o un centro médico célebre determinaba la asistencia de referencia; tradición que ahora se denomina a veces *medicina basada en la eminencia*. Sin quitar valor a la experiencia y al juicio clínico maduro, el paradigma moderno para determinar la práctica óptima ha cambiado, impulsado por la explosión en la investigación clínica de los últimos 30 años; por ejemplo, el número de estudios clínicos aleatorizados pasó de 350 al año en 1970 a más de 31.000 en 2015. Esta investigación ha ayudado a definir las «mejores prácticas» en muchas áreas de la medicina, desde estrategias preventivas para un paciente ambulatorio sano de 62 años (cap. 12) hasta el tratamiento de otro con infarto agudo de miocardio y shock cardiogénico (caps. 64 y 99).

La tríada de Donabedian, que divide los indicadores de calidad en *estructura* (cómo se organiza la asistencia), *proceso* (qué se lleva a cabo) y *resultados* (qué sucede al paciente), representa el principio más popular para la medición de la calidad. Todos los elementos de la tríada tienen ventajas e inconvenientes importantes como indicadores de calidad (tabla 10-2). Muchos de los indicadores de calidad más usados son medidas de proceso para las que la investigación clínica ha establecido una relación entre esos procesos y resultados mejorados. Un ejemplo es la proporción de supervivientes de un infarto de miocardio a los que se administra ácido acetilsalicílico o un β -bloqueante antes del alta hospitalaria (cap. 64). No obstante, cuando los procesos son menos relevantes y la

ciencia del ajuste por mezcla de casos está bien avanzada (p. ej., cirugía de derivación cardíaca; cap. 65), cada vez se usa más la medición de resultados (p. ej., tasa de mortalidad ajustada según el riesgo o tasa de reingresos en 30 días). En otras áreas con procesos complejos, los indicadores estructurales se emplean como sustitutos para la calidad. Los ejemplos son la presencia de intensivistas para dotar de personal a las unidades de cuidados intensivos, unidades de accidente cerebrovascular y sistemas informáticos de prescripción. Recientemente, algunos expertos han argumentado con contundencia que, en el ámbito de la asistencia sanitaria, se haría bien en resaltar la importancia de las mediciones basadas en los resultados.²

Epidemiología de los problemas relacionados con la calidad

Actualmente está bien establecido que existen enormes variaciones en la asistencia, clínicamente indefendibles, de una ciudad a otra. Además, la práctica estadounidense solo cumple con la mejor evidencia un poco más que el 50% de las ocasiones, incluso cuando sabemos que el cumplimiento se correlaciona con los resultados clínicos finales.

Factores para el cambio

Para médicos, políticos, administradores y pacientes, la evidencia de problemas importantes en la calidad ha llevado al reconocimiento de problemas estructurales que impiden la prestación de una asistencia de la máxima calidad. Estos problemas abarcan la falta de información referente a la práctica de un profesional o institución, la ausencia de incentivos destinados a mejora de la calidad, la dificultad de los médicos en ejercicio para mantenerse actualizados en la medicina basada en la evidencia moderna y la ausencia de un sistema de apoyo de tecnología de la información para la calidad.

El primer paso en la mejora de la calidad es la creación de estándares de práctica con los que medir la calidad. Se han publicado múltiples indicadores de este tipo por parte de distintas organizaciones, incluidos pagadores (como los Centers for Medicare and Medicaid Services), acreditadores (p. ej., la Joint Commission) y sociedades médicas. Estos indicadores han detectado muchas oportunidades de mejora en médicos individuales, centros y hospitales.

Por el enorme volumen de nueva bibliografía que se publica cada año, es imposible que un médico se mantenga al tanto de todos los avances basados en la evidencia de su campo. Las *directrices de práctica*, como las dedicadas al tratamiento de la neumonía comunitaria (cap. 91) o la profilaxis de la trombosis venosa profunda (cap. 74), aspiran a sintetizar las mejores prácticas basadas en la evidencia en un conjunto de recomendaciones resumidas. Aunque quedan dudas sobre esta «medicina de recetas de cocina», hay un consenso creciente de que las mejores prácticas deberían «programarse» si es posible. Las dificultades principales son actualizar las directrices a medida que aumentan los conocimientos y reconocer su complejidad cuando los pacientes tienen múltiples enfermedades potencialmente superpuestas. Las *vías clínicas* son similares a las directrices, pero intentan codificar una serie de pasos, por lo general temporales («El día 1 haga lo que sigue; el día 2 proceda así...»), lo que significa que son más útiles para procesos estereotipados como tratamiento postoperatorio de pacientes tras una prótesis de cadera. Puesto que cada vez se informatizan más organizaciones dedicadas a la prestación de asistencia, las vías y directrices suelen traducirse en *hojas de prescripción o sistemas de soporte a la decisión clínica* para guiar a los clínicos en el punto de asistencia.

Aunque la profesionalidad (o profesionalismo) (cap. 1) debe ser un incentivo suficiente para que los médicos presten una asistencia de alta calidad, debe reconocerse que son humanos. Por ejemplo, los pacientes conflictivos pueden hacer que los médicos cometan más errores. En consecuencia, es característico que la asistencia de alta calidad dependa de un sistema organizado, que transfiera la investigación a la práctica y que permita prestar la asistencia adecuada en cada caso. Un sistema así requiere inversiones importantes (en la formación de médicos, contrato de gestores de casos o farmacólogos clínicos, construcción de sistemas de información y desarrollo de directrices). El sistema de pagos clásico, que compensa a médicos y hospitales por el volumen más que por su calidad, no aporta incentivos para realizar las inversiones necesarias, pero esta situación está cambiando rápidamente.

Entorno cambiante para la calidad

El reconocimiento reciente de las grandes brechas en la calidad y la necesidad de cambios sistémicos para mejorarla han llevado a distintas iniciativas dirigidas a catalizar la mejora de la calidad. Prácticamente todas conllevan varios pasos: definir indicadores de calidad razonables (indicadores basados en la evidencia; captura de las estructuras, procesos o resultados adecuados), medir el rendimiento de profesionales o sistemas y usar esos resultados para promover cambios. Este último imperativo genera el mayor grado de incertidumbre y experimentación.

Aunque cabría esperar que simplemente aportar información a un médico acerca de su rendimiento previo genere una mejora significativa, esta estrategia solo logra cambios discretos en el mejor de los casos. Curiosamente, se está adoptando una estrategia más agresiva y transparente, como divulgar los resultados de la medición de la calidad a los participantes clave. En algunos casos, la transparencia sin más es la estrategia principal: se basa en que los profesionales encontrarán que la exposición de sus faltas de calidad es lo suficientemente preocupante o vergonzante como para motivar la mejora. Aunque apenas hay indicios de que los pacientes usen esos datos para elegir médico u hospital,

la transparencia por sí misma ha resultado con frecuencia en mejoras espectaculares en algunos indicadores de calidad divulgados públicamente.

La última estrategia en EE. UU. es ligar los pagos por servicio al rendimiento de calidad (pago por rendimiento [P4P, *pay for performance*]). Se están llevando a cabo varios programas de P4P, pero los resultados iniciales apuntan a que los pagos diferenciales llevan a beneficios sorprendentemente modestos más allá de las mejoras logradas con la simple transparencia.³ El P4P también suscita muchas preguntas, como si los datos de calidad capturados actualmente son precisos, si los pagos deberían reservarse para los mejores o aquellos con mayores mejoras, si los indicadores existentes miden correctamente la calidad en pacientes con enfermedades complejas y si el P4P pondrá el acento indebidamente en ciertas prácticas medibles, dando lugar a una inatención relativa a otros procesos importantes que no estén siendo compensados. Otro problema es que el énfasis excesivo en la motivación «extrínseca» (pagos adicionales) en realidad puede acabar con la motivación «intrínseca» (profesionalidad). Una variación del P4P es el programa de Medicare «sin pago por acontecimientos adversos», en el que los pagos a hospitales se retienen en caso de ciertos acontecimientos adversos «evitables», como lesiones por caídas o infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Al igual que sucede con los P4P más globalmente, el impacto de esos programas sobre la calidad y la seguridad ha sido sorprendentemente pequeño.

Estrategias de mejora de la calidad

Ya sea motivada por la profesionalidad, la vergüenza o el dinero, la siguiente cuestión es cómo mejorar realmente la calidad de la asistencia. No hay respuestas sencillas; instituciones y médicos exitosos han usado distintas estrategias. Por lo general, la mayoría emplea una variación del ciclo «plan, acto, estudio, acción» (PAEA), reconociendo que las actividades de mejora de la calidad deben ser minuciosamente planeadas y puestas en práctica, su impacto tiene que medirse y los resultados de estas actividades son con frecuencia imperfectos y precisan reformas.

Aparte del ciclo PAEA hay otros tipos de actividades útiles. La simple medición de los datos de rendimiento y su comunicación a los profesionales individuales o a los equipos («auditoría y retroalimentación») puede generar significativas mejoras.

Para las prácticas de mejora de la calidad que requieren repeticiones predecibles, las iniciativas destinadas a «programar» la práctica o utilizar otros profesionales dedicados a la actividad suelen resultar beneficiosas. Por ejemplo, la mejor estrategia para aumentar la tasa de vacunación antineumocócica (cap. 15) en pacientes ingresados con neumonía es insertarla en una hoja de prescripción estándar, ya sea en papel o informática. Otro ejemplo es que instar al personal de enfermería a quitar los zapatos a los pacientes antes de que entre el médico aumenta las tasas de exploraciones de pie diabético en los centros ambulatorios (cap. 216). Ahora que la gran mayoría de los hospitales y consultas cuentan con registros de historias médicas electrónicas, resulta más fácil medir el rendimiento, aportar retroalimentación en tiempo real a los profesionales y «reforzar las conexiones» en las prácticas basadas en la evidencia, encuadrándolas en el flujo de trabajo de los médicos.

En algunas áreas, sin embargo, la mejora de la calidad supone actividades mucho más complejas e interdependientes. En estas circunstancias, aunar a los equipos para que evalúen sus prácticas y participen en un ciclo PAEA es el camino más probable al éxito. Por ejemplo, un grupo de cirujanos cardíacos del noreste de EE. UU. participó en un experimento en el que observaban las prácticas de otros, consensuaban las mejores prácticas y medían los resultados de los demás; el resultado fue una reducción del 24% en la mortalidad de la cirugía cardíaca. Muchas organizaciones sanitarias están adoptando una de las metodologías más sofisticadas, como Lean o Six Sigma, que implican cartografiar todos los pasos de un proceso complejo (p. ej., ingreso hospitalario) en un intento de erradicar el derroche. En un hospital o clínica, la metodología exacta elegida probablemente sea menos importante que la decisión de adoptar una vía única para abordar procesos complejos que precisan mejoras.

SEGURIDAD DEL PACIENTE

Epidemiología

El concepto de «lo primero es no causar daños» comenzó hace más de dos milenios, y muchos hospitales acogen encuentros periódicos (p. ej., conferencias de morbilidad y mortalidad) para analizar los errores. No obstante, hasta hace poco tiempo apenas ha habido docencia sobre la naturaleza de los errores médicos, inversiones en investigación de la seguridad, regulación de los estándares de seguridad o énfasis en las mejoras de la seguridad, a pesar de que se estima que 44.000-98.000 estadounidenses mueren cada año por errores médicos, lo que equivale a un accidente de avión diario. Esos fallecimientos pueden estar relacionados con errores de medicación, problemas en el proceso de alta, dificultades de comunicación en unidades de cuidados intensivos o gasas olvidadas en pacientes quirúrgicos: en resumen, prácticamente todos los aspectos de la asistencia médica moderna. Además, los indicios clínicos y estadísticos detallados que apuntan a una seguridad subóptima se han visto reforzados por varios errores notorios e inquietantes, en ocasiones relacionados aparentemente con la supervisión incorrecta y el gran número de horas de trabajo de los profesionales en formación. Estos errores incluyen intervenciones quirúrgicas importantes a pacientes equivocados, operar la extremidad contraria, sobredosis de quimioterapia, mastectomías erróneas y otros. En los últimos años han aparecido nuevos tipos de errores por sistemas de información asistencial mal

diseñados. Además, cada vez se pone más atención en áreas que anteriormente no la recibían, como los errores diagnósticos. Cabe destacar que el 1% de los médicos es responsable del 32% de los costes abonados por demandas de mala praxis a nivel nacional.⁴

Como los pacientes pueden resultar perjudicados a pesar de recibir una asistencia perfecta (p. ej., por una complicación quirúrgica aceptada o efecto secundario de un fármaco), es importante distinguir entre *acontecimientos adversos* y *errores*. La bibliografía sobre seguridad del paciente suele definir el error como «acto u omisión que conduce a un resultado imprevisto e indeseable o a un potencial sustancial de ese resultado». Los acontecimientos adversos, por el contrario, son daños debidos al tratamiento médico en vez de a la enfermedad subyacente del paciente. Esta distinción es esencial. Por ejemplo, cuando un paciente al que se ha prescrito adecuadamente vancomicina para una infección grave por estafilococos resistentes a la metilicina desarrolla una lesión renal a pesar de presentar una concentración sérica terapéutica, se produce un efecto adverso, no un error médico. En cambio, si la concentración sérica de antibiótico era supratrapéutica, porque al paciente se le habían administrado simultáneamente otros fármacos nefrotóxicos, en tal caso sí se trata de un error médico.

Enfoque moderno de la seguridad del paciente

El enfoque clásico de los errores médicos ha consistido con frecuencia en culpar al profesional más próximo: quien realizó la cirugía, dispuso la medicación intravenosa o mezcló la quimioterapia. Actualmente se reconoce que este enfoque no aprecia que la mayoría de los errores los cometen personas bien formadas muy trabajadoras, y es improbable que esos errores se eviten instando a esas personas a ser más cuidadosas o avergonzándolas y demandándolas. En vez de esto, el enfoque moderno, conocido como *pensamiento en sistemas*, sostiene que los humanos cometeremos errores inevitablemente y que la seguridad depende de crear sistemas que anticipen los errores y los prevengan o atajen antes de que causen daños. Este enfoque ha sido la piedra angular de las mejoras de la calidad en otras industrias de alto riesgo durante un tiempo.

El modelo de accidentes de «queso suizo», creado a partir de innumerables investigaciones de accidentes de aviación comercial y centrales nucleares, por ejemplo, hace hincapié en que los errores únicos de una persona que trabaja en un sistema pendiente de la seguridad casi nunca causan daños. Más bien, esos errores deben penetrar múltiples capas de protección incompletas («capas del queso suizo») para causar males terribles. La lección es no centrarse en el objetivo inútil de intentar perfeccionar el comportamiento humano, sino en crear múltiples capas de protección superpuestas para reducir la probabilidad de que los agujeros del «queso suizo» se alineen, permitiendo que se deslice un error.

Cómo mejorar la seguridad del paciente

A partir de estos modelos, las concepciones modernas hacen hincapié en las iniciativas dirigidas a diseñar y poner en práctica sistemas para prevenir o atajar los errores. Por ejemplo, la mejor forma de evitar errores en actos rutinarios es construir repeticiones o comprobaciones en forma de listas de verificación, repaso y otros procedimientos de seguridad estandarizados, como contar las gasas en quirófano, marcar el sitio quirúrgico antes de la intervención o preguntar el nombre a los pacientes antes de administrar una medicación. En los últimos años, el uso de listas de verificación para la inserción de vías centrales y preparación de pacientes quirúrgicos ha resultado en reducciones notables de la morbilidad.⁵ Una forma de disminuir los errores en la interconexión entre personas y máquinas es el uso de «funciones obligatorias», soluciones de ingeniería que reducen la probabilidad de error humano. El ejemplo clásico fuera de la medicina es la modificación de los sistemas de frenado de los automóviles para hacer que sea imposible dar marcha atrás cuando el pie del conductor no está en el freno. En la asistencia sanitaria, las funciones obligatorias incluyen cambiar las boquillas y los conectores del gas, de modo que los anestesiólogos no conecten un gas erróneo, como nitrógeno en vez de oxígeno, y lo administren al paciente. Por la complejidad creciente de la medicina moderna, la generación de esas funciones obligatorias en bombas intravenosas, desfibriladores, respiradores y sistemas de prescripción informatizados será crucial para la seguridad.

Además de mejores sistemas, hay que mejorar la comunicación y el trabajo en equipo. Todos los pilotos comerciales deben seguir cursos de «gestión de recursos de la tripulación», en los que se forman ante emergencias con otros miembros de la tripulación, aprenden a allanar las jerarquías que podrían reprimir una comunicación abierta, se comunican claramente con lenguaje llano y usan listas de verificación y otras estrategias sistemáticas. Los indicios de que esas intervenciones en la asistencia médica mejorarán la seguridad de los pacientes son cada vez más convincentes. Por ejemplo, una mejor coordinación en la farmacia reduce los errores de medicación tras el alta hospitalaria y las estrategias a base de equipos disminuyen las caídas en pacientes ingresados. ■ El objetivo es una «cultura de seguridad» –entorno en el que la norma sea trabajo en equipo, comunicación sin barreras y honestidad sobre los errores, tanto con otros profesionales sanitarios como con los pacientes–.

Otro principio clave para garantizar la seguridad de los pacientes es aprender de los errores propios. Los sistemas seguros tienen una cultura en la que los errores se comentan abiertamente, con frecuencia en conferencias de morbilidad y mortalidad. Para que resulten más útiles, estas sesiones deberían ser interdisciplinarias (con médicos y otros profesionales sanitarios), identificar cuándo se produjo el error y destacar el pensamiento

en sistemas y las soluciones; no deberían ser punitivas. Además del comentario honesto en las conferencias, las organizaciones seguras crean mecanismos para enterarse de los errores por el personal de primera línea, a menudo mediante «sistemas de comunicación de incidentes»; también realizan análisis detallados de «causas últimas» sobre los errores principales o «acontecimientos centinela» en un intento de definir todas las capas del «queso suizo» que deben mejorarse. La importancia de la comunicación abierta también se extiende a los pacientes. Actualmente, la Joint Commission exige revelar los errores. Los pacientes y sus familias aprecian esa sinceridad, y hay indicios razonablemente sólidos de que la revelación de errores podría reducir la posibilidad de una demanda por mala praxis.

Finalmente, es creciente la apreciación de la importancia de una fuerza de trabajo, bien preparada y seleccionada, descansada y experimentada, que preste una asistencia segura. Las bajas correlaciones de personal de enfermería a paciente, la falta de residentes,^{7,8} las largas jornadas de trabajo de los residentes, los bajos volúmenes quirúrgicos⁹ y la escasez de certificación profesional son todos ellos factores ligados a malos resultados para los pacientes. Los sistemas más seguros no pueden crearse si los profesionales están sobrecargados de trabajo o mal preparados o supervisados. Por ejemplo, los efectos adversos importantes son más comunes en pacientes ingresados en un fin de semana que en los que lo son en un día entre semana.¹⁰ En EE. UU., El Accreditation Council for Graduate Medical Education asigna horas de servicio limitadas a los residentes y prohibió en su momento que los residentes de primer año hicieran turnos de 24 h. Hasta ahora, la evidencia confirma que estas pautas han mejorado la calidad de vida de los residentes, pero no la seguridad de los pacientes, probablemente por el aumento concomitante de las transferencias de riesgo (de hecho, la prohibición de los turnos de 24 h fue levantada en 2017, basándose en este tipo de estudios). ■ Análogamente, los datos indican que los riesgos de resultados adversos en las intervenciones programadas durante el día son similares con independencia de que el cirujano que las realiza haya prestado servicios médicos la noche anterior.¹¹

En ausencia de indicios comparativos y a la vista del alto coste de intervenciones tales como mejora de plantillas, hojas de prescripción informatizadas y formación en trabajo en equipo, incluso las instituciones comprometidas con la seguridad deben realizar con frecuencia elecciones difíciles. Por la tendencia natural a centrarse en prácticas que son medidas, divulgadas públicamente y compensadas, instituciones y médicos suelen dedicarse primero a áreas sujetas a regulaciones o iniciativas con múltiples beneficios potenciales, como la informatización. Por ejemplo, en EE. UU. un programa federal de incentivos promovió la informatización, aportando, entre 2010 y 2015, miles de millones de dólares a hospitales y médicos que instalaron sistemas informáticos con ciertos estándares de «uso significativo». En la actualidad, en EE. UU., más del 90% de los hospitales y más del 80% de las consultas utilizan historias médicas electrónicas, con cierta evidencia de una mejora concurrente de la seguridad.

Como resulta difícil medir y regular la mejora de la cultura, hay dudas de que no será una prioridad tan importante como debería. Además, una cultura segura depende de equilibrar el imperativo de mejorar los sistemas con la necesidad de definir y cumplir la responsabilidad. El campo de la seguridad pone cada vez más el acento en la imposición más activa de normas que se ocupen de problemas tales como conductas impropias de clínicos y ausencia de cumplimiento de las prácticas de seguridad basadas en la evidencia.¹² Las organizaciones con particular capacidad para recuperarse de los errores y garantizar la seguridad se han designado como «de alta capacidad». El término «sistema de salud de aprendizaje» se emplea para referirse a las organizaciones que de manera reiterada adquieren enseñanzas tanto de los éxitos como de los fracasos.

VALOR: CONEXIÓN DE LA SEGURIDAD Y LA CALIDAD CON EL COSTE

Fuera de la asistencia sanitaria, la mayoría de las decisiones sobre compras se basan en el valor percibido: (calidad + seguridad) ÷ coste. Clásicamente, las decisiones de asistencia sanitaria no se han tomado así, en parte por la capacidad limitada de pacientes y pagadores de establecer juicios racionales sobre la calidad y seguridad de un profesional o sistema determinado y en parte porque el seguro sanitario aísla a los pacientes del coste completo de la asistencia. En EE. UU., que gasta casi el 20% de su producto interior bruto en asistencia sanitaria, cada vez hay más presiones políticas sobre la ecuación completa del valor, es decir, promoción del valor, no del volumen. Por ejemplo, el programa de compras según valor de Medicare modifica los reembolsos hospitalarios según los índices de calidad, seguridad y satisfacción del paciente. La iniciativa de reingresos de la organización amenaza con recortes sustanciales en el reembolso a los hospitales con tasas de reingreso a 30 días mayores de las esperadas. Otros programas federales intentan poner de acuerdo a médicos y hospitales para que acepten un pago fijo por encargarse de una población de pacientes (organizaciones de asistencia responsable) o por un episodio de enfermedad (pago por proceso). Aunque esos programas suscitan controversias y su utilidad no está demostrada, forman parte de la atención creciente a la calidad, seguridad, experiencia del paciente y costes de la asistencia.

Recientemente ha aumentado el interés por la identificación y la eliminación de la asistencia de bajo valor, es decir, de la que añade costes, pero aporta beneficios nulos o insuficientes. Aunque muchas de las técnicas citadas (auditoría y retroalimentación, «refuerzo de conexiones», mejora de la cultura) son aplicables a este tipo de iniciativas, el hecho de que los médicos y las organizaciones sanitarias puedan beneficiarse económi-

camente de este tipo de asistencia (p. ej., en el caso de las intervenciones innecesarias) o de que los pacientes puedan requerirlas (como sucede con la administración innecesaria de antibióticos en las infecciones por virus) implica que la eliminación de la asistencia de bajo valor a menudo tiene lugar en una dimensión pública, incluso de política sanitaria. Actualmente, no se sabe si las iniciativas destinadas a comprender esta sobreutilización pueden compensar las presiones a nivel nacional.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Schmidt HG, Van Gog T, Schuit SC, et al. Do patients' disruptive behaviours influence the accuracy of a doctor's diagnosis? A randomised experiment. *BMJ Qual Saf.* 2017;26:19-23.
- A2. Barker AL, Morello RT, Wolfe R, et al. 6-PACK programme to decrease fall injuries in acute hospitals: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2016;352:1-9.
- A3. Bilimoria KY, Chung JW, Hedges LV, et al. National cluster-randomized trial of duty-hour flexibility in surgical training. *N Engl J Med.* 2016;374:713-727.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

11

TRATAMIENTO GLOBAL DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

JAMES D. RALSTON Y EDWARD H. WAGNER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La Organización Mundial de la Salud define las enfermedades crónicas como «problemas de salud que requieren un tratamiento continuado a lo largo de años o décadas». Esta definición abarca un gran conjunto de problemas de salud física, mental y conductual. Independientemente de la causa de la fisiopatología, los trastornos crónicos requieren atención continuada y ajustes por parte de los pacientes y sus seres queridos, además de la asistencia profesional. La mejora de la asistencia a las enfermedades crónicas se ha visto facilitada por el reconocimiento de que las personas con problemas de salud crónicos muy diferentes tienen necesidades similares para minimizar la morbilidad y optimizar su calidad de vida (tabla 11-1). Como estas necesidades son las mismas en los distintos trastornos, el tratamiento clínico de estas enfermedades aparentemente tan diferentes requiere capacidades parecidas de práctica y funcionamiento. El diseño y la organización de la asistencia que conducen a los mejores resultados son notablemente similares para enfermedades tan distintas clínicamente como diabetes, depresión y trastornos por abuso de sustancias.

Para convivir eficazmente con sus problemas de salud y gestionar sus tratamientos, los pacientes deben tener acceso a información esencial, habilidades y apoyo. También tienen que recibir tratamientos basados en la evidencia y asistencia preventiva a lo largo del tiempo para mejorar el control de la enfermedad y reducir el riesgo de complicaciones y agravamientos. Como las enfermedades crónicas casi nunca se curan y a menudo

cambian con el tiempo, una asistencia eficaz supone la vigilancia continua y ajustes por parte de pacientes y cuidadores. Cuando los pacientes crónicamente enfermos pasan por períodos de mayor gravedad y riesgo, a menudo se benefician de una intensificación del tratamiento y apoyo. La asistencia a las personas con enfermedades crónicas implica habitualmente a múltiples profesionales sanitarios y entornos asistenciales y debe ser coordinada eficazmente por un equipo bien organizado.

OBJETIVOS DE LA ASISTENCIA CRÓNICA

Los objetivos de la asistencia crónica son satisfacer las necesidades mencionadas de los pacientes con enfermedades crónicas de forma constante y eficiente. Los trastornos crónicos, ya sean médicos o psiquiátricos, conllevan dificultades para pacientes y cuidadores muy distintas de las correspondientes a enfermedades o lesiones agudas. Las decisiones y acciones emprendidas por los pacientes para afrontar su enfermedad, habitualmente denominadas autocuidado, influyen sobremanera en la evolución y el pronóstico de la mayoría de las enfermedades crónicas. Los pacientes toman decisiones y emprenden acciones dirigidas a encargarse de sus síntomas, afrontar el impacto social y emocional de la enfermedad, vigilar su trastorno, tomar medicamentos, adaptar su estilo de vida y relacionarse con el sistema sanitario. La mayoría necesita instrucción y apoyo continuado para convertirse en autogestores competentes de su salud y enfermedad. La competencia y la confianza con las que los pacientes llevan a cabo el autocuidado afecta en gran medida a los resultados. Por ejemplo, los participantes en programas de formación sobre autocuidado de la diabetes o hipertensión presentan, por lo general, reducciones significativas en las concentraciones de hemoglobina A_{1c} o la presión arterial sin modificaciones importantes de la farmacoterapia. Es posible potenciar el autocuidado en pacientes de todos los grupos socioeconómicos empoderándolos, formándolos y apoyándolos. El apoyo al autocuidado moderno es un proceso cooperativo más que didáctico que busca la concordancia entre las perspectivas de profesionales y pacientes respecto a los objetivos del tratamiento y las acciones necesarias para alcanzar esos objetivos. La colaboración con los pacientes es particularmente importante para las personas con múltiples afecciones crónicas, en las que las directrices de práctica clínica para una de ellas debe valorarse a menudo, comparándolas con las de otras dolencias, a fin de satisfacer los objetivos y preferencias del paciente.

Mientras que los objetivos primarios de la asistencia en enfermedades agudas son curación y recuperación, la curación no tiene cabida en la mayoría de las enfermedades crónicas, caracterizadas a menudo por un deterioro lentamente progresivo, incluso con una asistencia excelente. A pesar de todo, el control de las anomalías metabólicas o fisiológicas o los síntomas secundarios al proceso fisiopatológico subyacente (control de la enfermedad) es posible hoy en día para la mayor parte de los trastornos crónicos. Los fármacos y otros tratamientos intentan minimizar la morbilidad, limitar más daño de órganos, reducir el riesgo de agravamientos y complicaciones, y mantener la calidad de vida y la función. Las anomalías metabólicas o fisiológicas o los síntomas usados para evaluar el control de la enfermedad suelen servir de metas clínicas que guían el tratamiento y de indicadores de actividad con el fin de vigilar el progreso y la calidad de la asistencia en poblaciones de pacientes (p. ej., porcentaje de pacientes entre 18 y 59 años cuya presión arterial es < 140/90 mmHg). El control de la enfermedad en muchos casos requiere la aplicación metódica de protocolos de tratamiento basados en la evidencia que refuerzan o intensifican el tratamiento cuidadosamente hasta alcanzar las metas clínicas.

La vigilancia y la valoración continuadas de los enfermos crónicos son esenciales para optimizar el tratamiento y prevenir ausencias en el seguimiento. La revisión regular de las actividades de autocuidado refuerza su importancia para el paciente y para el tratamiento global del trastorno. Los empeoramientos y las complicaciones graves de enfermedades crónicas frecuentes son potencialmente prevenibles si se identifican precozmente y se tratan de forma correcta (p. ej., recidiva de depresión mayor, infección oportunista en pacientes con el VIH, úlceras en pies de pacientes diabéticos). La periodicidad de las valoraciones tiene que cambiar a medida que la gravedad de la enfermedad varía a lo largo del tiempo.

Un objetivo cada vez más importante de la asistencia crónica eficaz es intensificar mucho la vigilancia y el tratamiento durante los períodos de alto riesgo, como alta hospitalaria o agravamientos. El tratamiento clínico o gestión de cuidados por parte de profesionales de enfermería, farmacéuticos y otros profesionales sanitarios no médicos permite una vigilancia más estrecha de los pacientes, ayuda al ajuste de medicación, supone un apoyo al autocuidado y facilita la coordinación de la asistencia. La gestión de la asistencia es a veces de particular importancia al abordar los frecuentes problemas conductuales y sociales que complican el manejo de las enfermedades físicas. Los programas de gestión de la asistencia eficaces pueden reducir la probabilidad de reingresos en pacientes con enfermedades crónicas tras el alta hospitalaria, reducir las visitas al servicio de urgencias y los ingresos de ancianos ambulatorios con múltiples problemas y mejorar el control de la enfermedad.

Las personas con enfermedades crónicas suelen recibir servicios médicos y de apoyo por parte de múltiples profesionales en distintos entornos. Sin una buena coordinación, son demasiado frecuentes los reingresos innecesarios y visitas al servicio de urgencias, áreas desatendidas e ineficiencias en la asistencia y malestar del paciente. Sin ayuda de sus profesionales principales, los pacientes o sus seres queridos deben asumir con frecuencia la pesada tarea de coordinar la asistencia.

TABLA 11-1 NECESIDADES FRECUENTES DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS

Apoyo e información que permita a los pacientes ser autogestores competentes de su salud y enfermedad
Atención a los problemas psicosociales y económicos que agudizan la enfermedad y complican la asistencia
Tratamiento clínico y conductual eficaz que mantenga la enfermedad bajo control y optimice el estado de salud
Medidas preventivas eficaces para reducir el riesgo de complicaciones y otras enfermedades
Vigilancia continuada de la enfermedad del paciente para detectar y responder a los problemas precozmente
Intensificación del tratamiento y apoyo durante los períodos de alto riesgo
Coordinación de la asistencia para incrementar la eficacia y la efectividad de las derivaciones y prevenir los percances que suceden con frecuencia durante las transiciones asistenciales

CONJUNCIÓN DE LAS NECESIDADES DEL PACIENTE CON LA PRESTACIÓN DE ASISTENCIA

El porcentaje de enfermos crónicos bien controlados varía enormemente entre los centros, incluso con ajustes según las diferencias de los pacientes. Cuando se auditan centros individuales, las ausencias de cumplimiento de directrices basadas en la evidencia o las pérdidas para el seguimiento aparecen casi al azar a lo largo de distintas intervenciones y pacientes de un mismo centro, indicando que están relacionados con fallos en los sistemas asistenciales más que ausencia de conocimiento. Entonces, ¿qué es lo que distingue a los centros con altas tasas de control de las principales enfermedades crónicas de aquellos con tasas de control mucho más bajas y que representan la mayoría?

Los sistemas asistenciales ambulatorios llevan siglos organizados para reaccionar ante problemas agudos, no con el fin de abordar las necesidades mantenidas de los enfermos crónicos. El acento en diagnosticar e iniciar un tratamiento del problema presente apenas deja tiempo para ocuparse de necesidades menos urgentes, como ajuste de medicación, apoyo al autocuidado y medidas preventivas. Los sistemas de reembolso que favorecen múltiples consultas muy cortas agravan el problema.

La ausencia de cumplimiento de las directrices basadas en la evidencia y un seguimiento y atención insuficientes a la autogestión del paciente son los principales responsables del mal control de las enfermedades crónicas. Las directrices de la mayoría de los trastornos crónicos contienen recomendaciones en el sentido de aumentar gradualmente o intensificar el tratamiento cuando no se alcanzan las metas clínicas. La ausencia de intensificación del tratamiento en pacientes que no han logrado los objetivos terapéuticos, llamada inercia clínica, se ha constatado en un gran porcentaje de pacientes con mal control de su diabetes, hipertensión, depresión y otras enfermedades crónicas. Los clínicos son comprensiblemente reacios a aumentar las dosis de fármacos o añadir otros, pero las dudas sobre toxicidad o incumplimiento del paciente pueden reducirse si los centros disponen de estrategias organizadas para aumentar gradualmente el tratamiento y vigilar estrechamente sus consecuencias.

Las deficiencias en la infraestructura y el personal de los centros y el entorno profesional agravan las dificultades de satisfacer las necesidades de los pacientes con enfermedades crónicas. A pesar de los sistemas de historia clínica electrónica, muchos centros siguen teniendo problemas para tratar ciertos grupos de pacientes o medir la calidad de su asistencia. Cada vez se cuenta menos con los médicos de atención primaria, que incluso desconocen cuándo están ingresados sus pacientes. Los intentos de mejorar la calidad de la asistencia crónica deben centrarse en mejorar la infraestructura y sistemas de los centros que los atareados clínicos requieren para satisfacer las necesidades de sus pacientes.

Intervenciones que mejoran la asistencia y los resultados de las enfermedades crónicas

Una gran variedad de cambios sistémicos mejora la asistencia y los resultados de las principales enfermedades crónicas. Estos cambios pertenecen a cuatro categorías generales. Las *intervenciones dirigidas al paciente* intentan potenciar el conocimiento de los pacientes, aumentar su implicación en la asistencia y modificar su conducta. Las *intervenciones dirigidas al profesional* informan a este de la calidad de su asistencia y tratan de influir en el conocimiento y comportamiento de los profesionales mediante educación y recordatorios. Los *cambios organizativos* se centran, por lo general, en la composición y el funcionamiento del equipo asistencial, organización de los encuentros con pacientes (p. ej., citas programadas) y tratamiento de los pacientes fuera de la consulta (p. ej., seguimiento, gestión de la asistencia y coordinación de la asistencia). Entre las *intervenciones de tecnología de la información* están el uso de recordatorios electrónicos y otros programas de soporte a la decisión para el tratamiento de poblaciones y pacientes. Hay indicios crecientes de que el uso de bases de datos de pacientes (registros) para medir el rendimiento, identificar a las personas que precisan asistencia y planificar la asistencia de pacientes individuales podría ser la función de la tecnología de la información que más contribuya a mejorar la asistencia de los enfermos crónicos.

Las intervenciones dirigidas al profesional, especialmente los programas educativos, demuestran habitualmente efectos discretos. Por el contrario, las intervenciones que promueven el autocuidado de los pacientes y cambian la composición o el funcionamiento del equipo clínico tienen los efectos más positivos.

En distintos trastornos, asignar responsabilidades asistenciales a los miembros no médicos de los equipos clínicos lleva en todos los casos a mejoras significativas en los procesos asistenciales basados en la evidencia, el control de la enfermedad y otros resultados. Los pacientes mejor informados obtienen mejores resultados cuando reciben asistencia de profesionales más informados respaldados por un equipo clínico bien organizado y la tecnología de la información adecuada.

Modelo de asistencia crónica

Desarrollado a finales de la década de los noventa, el modelo de asistencia crónica incorpora los elementos básicos para mejorar la asistencia de las personas con enfermedades crónicas (e-fig. 11-1). Este modelo identifica seis características de un sistema sanitario que facilitan la asistencia de alta calidad a enfermos crónicos: apoyo al autocuidado, diseño del sistema de prestaciones, soporte a la decisión, sistemas de información clínica, organización sanitaria y recursos comunitarios. Los cambios basados en la evidencia

en estas seis áreas fomentan interacciones muy productivas entre pacientes informados que adoptan una postura activa en su asistencia y los equipos clínicos organizados para satisfacer sus necesidades.

El modelo de asistencia crónica presupone que los enfermos crónicos cuentan con un clínico de atención primaria, ya sea médico de cabecera o especialista, que asume la responsabilidad de gestionar su asistencia y coordinar las actividades de otros clínicos e instituciones que aportan recomendaciones y servicios. Plantea que una asistencia médica productiva es capaz de influir en ciertos resultados importantes de pacientes, como prevención de morbilidad, mortalidad y visitas al servicio de urgencias o ingresos evitables. Cada vez más indicios indican que la puesta en práctica de los elementos del modelo de asistencia crónica se asocia con mejoras en la asistencia y los resultados de las enfermedades crónicas. Las interacciones productivas son más probables cuando los pacientes participan activamente en su asistencia. Con este fin, los pacientes se beneficiarán de contar con la información relevante y las habilidades necesarias para tratar su enfermedad, así como apoyo y aliento continuados dirigidos a vencer la negación y pasividad.

El otro miembro de la pareja en las interacciones productivas es el clínico de atención primaria y el equipo. Antes de las consultas con enfermos crónicos, el equipo clínico debe revisar la información accesible para determinar qué servicios son necesarios, contar con encargos claros o pedidos para la prestación de esos servicios e incluir personal formado que los lleve a cabo. Aunque los seis elementos del modelo de asistencia crónica contribuyen a un sistema de prestaciones que puede encargarse eficazmente de las enfermedades crónicas, los cambios en dos categorías –diseño del sistema de prestaciones y apoyo al autocuidado– son esenciales para mejorar el control de la enfermedad y reducir la morbimortalidad.

Diseño del sistema de prestaciones

Equipo asistencial

El objetivo del diseño del sistema de prestaciones es adaptar la organización de la prestación de asistencia a las necesidades de los enfermos crónicos. Sin la ayuda de un equipo, no es probable que los médicos, en el transcurso de una consulta de 15-20 min, se ocupen eficazmente de los problemas intercurrentes, revisen y ajusten el tratamiento, realicen las valoraciones recomendadas y las medidas preventivas, comenten los objetivos de autocuidado y planes, y planifiquen el seguimiento. El diseño de equipos asistenciales eficaces comienza con la consideración de las distintas tareas necesarias para satisfacer las necesidades de los enfermos crónicos y asegurar el cumplimiento de las directrices. Las tareas clave son asignadas a los miembros más apropiados del equipo (tabla 11-2).¹ La implicación rutinaria del equipo en las consultas del paciente se ve facilitada por protocolos o pedidos que guían la acción independiente del personal no clínico. Los

TABLA 11-2 EJEMPLOS DE ROLES Y TAREAS EN LA ASISTENCIA EN EQUIPO

ROL	TAREA
Auxiliar sanitario	Planificación previa a la visita, asesoramiento de salud (<i>health coaching</i>), documentación para los médicos; orientación de la implicación del paciente, organización de la medicación, administración de inyecciones y realización de pruebas y técnicas acordes a su formación
Profesional de enfermería	Gestión de la asistencia compleja, asistencia a las visitas médicas de los pacientes, visitas de asistencia preventivas a los pacientes, visitas independientes, con fármacos ajustados por protocolos
Farmacéutico clínico	Consejo sobre el uso y la dosificación de los medicamentos, trabajo con los pacientes para resolver los problemas relacionados con la medicación y mejorar el cumplimiento, colaboración en la simplificación de las pautas de medicación para pacientes que toman múltiples fármacos (politerapia)
Profesional no sanitario	Asesoramiento, facilitación de la mejora de la calidad y participación en ella; conexión de los pacientes a los recursos comunitarios
Especialista en salud conductual	Colocalización con el equipo para que las transferencias tras cada turno sean fluidas, administración de tratamiento a corto plazo, facilitación de la derivación de pacientes con necesidades de asistencia a largo plazo y especializadas
Trabajador social	Abordaje de las barreras socioeconómicas para la asistencia, coordinación de cuidados, consulta de salud conductual, asesoramiento sobre bienestar
Médico de atención primaria	Dirección del equipo, distribución de las capacidades, el control y la toma de decisiones compartidos con otros miembros del equipo, apoyo a los otros miembros del equipo para que actúen al mejor nivel, de acuerdo con su titulación

Adaptado de Wagner EH, Flinter M, Hsu C, et al. Effective team-based primary care: observations from innovative practices. *BMC Fam Pract.* 2017;18:13.

encuentros breves, a menudo denominados charlas, antes de las sesiones clínicas permiten que los equipos revisen datos esenciales (a menudo de registros) de los pacientes programados, con el fin de identificar los servicios necesarios y planificar su prestación. El objetivo es maximizar la productividad de todas las interacciones con pacientes.

El cambio específico en la práctica que se asocia con las mayores mejorías en los resultados de enfermedades crónicas es la mayor implicación de los miembros no clínicos de los equipos para satisfacer las necesidades de asistencia clínica del paciente. Por ejemplo, añadir «guías asistenciales» con una formación breve a los equipos de atención primaria aumentaba significativamente la probabilidad de que los pacientes logaran los objetivos específicos de enfermedad, como exploraciones retinianas en diabéticos y un control eficaz de la presión arterial.

Interacciones planificadas

Buena parte de la asistencia crónica consiste en medidas preventivas predecibles o actividades de tratamiento de la enfermedad, que a menudo se posponen cuando los pacientes con enfermedades crónicas acuden por un problema agudo. La disponibilidad de datos clave del paciente ofrece a los equipos asistenciales la oportunidad de actualizar la asistencia a la enfermedad crónica incluso durante las consultas por problemas más urgentes. Armado con la información de un sistema de recordatorios en la historia clínica electrónica, personal no médico puede administrar vacunas de la gripe, explorar el pie diabético y otras acciones basadas en la evidencia. Los centros también pueden poner en marcha consultas programadas para pacientes que no han logrado los objetivos terapéuticos o han abandonado el seguimiento. Otro formato para la prestación de asistencia planificada es la consulta grupal, en la que los pacientes reciben asistencia médica primaria en grupo. En las sesiones grupales se realizan, por lo general, las mismas actividades de verificación que tienen lugar en las consultas individuales, seguidas por comunicaciones individuales breves entre el profesional de atención primaria y cada paciente, oportunidades para consultas en privado y una sesión educativa con múltiples oportunidades para interactuar con otros pacientes. Cerca del 30-50% de los pacientes a los que se ofrecen consultas en grupo acuden a estas, y muchos prefieren recibir buena parte de su asistencia de esta forma.

Seguimiento y gestión del cuidado

El seguimiento adaptado a las necesidades del paciente y la gravedad clínica de la enfermedad es un componente crítico de la asistencia crónica eficaz. Clásicamente, el seguimiento consistía en consultas periódicas individuales con el médico cuya frecuencia estaba limitada por el coste y la conveniencia. Múltiples indicios indican que el seguimiento telefónico, por correo electrónico o telemedicina puede ser rentable y mucho más flexible que confiar exclusivamente en consultas repetidas cara a cara. Los miembros no médicos del equipo, guiados por protocolos con criterios de derivación claros, pueden ocuparse eficazmente de buena parte de este seguimiento. La autovigilancia de los propios pacientes es un componente importante de los planes de seguimiento para muchas enfermedades crónicas y resulta especialmente útil si los pacientes usan los resultados para ajustar su tratamiento, así como informar a su equipo asistencial. La recogida de datos de la autovigilancia con el único propósito de llevarlos a la consulta del médico parece ser mucho menos eficaz.

Las personas con enfermedades crónicas en riesgo alto de ingreso, institucionalización, complicaciones importantes o muerte a menudo pasan por períodos en los que serían útiles la vigilancia y el tratamiento más intensos. Los pacientes menos graves también necesitan un seguimiento más estrecho durante los agravamientos o enfermedades intercurrentes, tras el alta hospitalaria, o cuando se están realizando cambios o inicios progresivos de medicaciones. Los pacientes gravemente enfermos suelen tener múltiples enfermedades crónicas, que a menudo se complican aún más con depresión y otros problemas psicosociales. En respuesta a estas necesidades han proliferado los programas asistenciales que se comunican regularmente con los pacientes por medios electrónicos o en persona. Estos programas evalúan la situación del paciente, revisan y apoyan los objetivos de autocuidado y planes de acción, ayudan a coordinar la asistencia entre profesionales y centros asistenciales, y pueden colaborar a manejar la medicación. La gestión de cuidados será eficaz más probablemente si el gestor colabora estrechamente con el clínico de atención primaria, tiene objetivos terapéuticos específicos (p. ej., mejorar el control de la enfermedad o la función), influye directa o indirectamente en el régimen de fármacos y revisa sus casos regularmente con clínicos expertos.³ Los actuales programas de gestión asistencial parecen ser más eficaces cuando se dirigen a un solo trastorno de salud o a un número limitado de ellos, con tareas y objetivos de mejora específicos. Los programas orientados al abordaje de una multimorbilidad más amplia en pacientes con riesgo de hospitalización han dado lugar a mejoras del estado de salud autorreferido por los pacientes y de su satisfacción, aunque hasta la fecha no han reducido los costes, la mortalidad o el nivel de uso de la asistencia primaria o especializada.■

Apoyo al autocuidado

La educación didáctica del paciente exclusivamente ha demostrado que apenas afecta a la conducta de este ni al control de la enfermedad. Para cambiar el estilo de vida, tomar la medicación como está prescrita, afrontar los síntomas y el estrés y ocuparse de los demás problemas inherentes a convivir con enfermedades crónicas, los pacientes tienen

que participar activamente en su tratamiento, conocer y colaborar con los médicos en la valoración de los problemas y las recomendaciones, y aprender las habilidades necesarias para llevar a cabo las recomendaciones. Los pacientes más activos tienen más probabilidades de realizar conductas de autocuidado relevantes y usar la asistencia sanitaria más eficazmente, de modo que hay que empoderar a los pacientes para que adopten una actitud activa en su asistencia sanitaria.

Las intervenciones individuales y grupales pueden ayudar a los pacientes a conocer su enfermedad y tratamiento, y darles las habilidades y la confianza necesarias para ser autogestores competentes. Por lo general, estos programas comparten características comunes que incluyen la enseñanza de habilidades esenciales (p. ej., autovigilancia, uso de medicamentos), desarrollo cooperativo de objetivos realistas y planes de acción para cumplir dichos objetivos. Aunque los cursos de autocuidado facilitados por iguales o líderes profesionales mejoran el control de la enfermedad en la diabetes, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica■ y otras enfermedades crónicas, sus efectos disminuyen una vez finalizado el programa, de modo que es esencial el seguimiento continuo y refuerzo. Los que mejor realizan el apoyo al autocuidado a largo plazo son los equipos de atención primaria en el contexto de la asistencia continuada a las enfermedades crónicas. Aunque las recomendaciones y el aliento de un médico son importantes, la mayoría de los clínicos de atención primaria no disponen del tiempo ni la formación para ayudar a los pacientes a fijar objetivos conductuales, desarrollar planes de acción y después seguirlos por teléfono o correo electrónico. Personal clínico como profesionales de enfermería o auxiliares médicos con buenas habilidades de comunicación y formación adicional como asesores de salud pueden realizar estas funciones y deberían hacerlo.

Apoyo a la decisión

Las iniciativas destinadas a la educación de profesionales sanitarios tienen un impacto limitado sobre el rendimiento clínico. Insertar información y alertas directamente en el flujo de la toma de decisiones es más útil, aunque el «exceso de alarmas» se ha convertido en un problema importante. Incluso las directrices basadas en la evidencia más minuciosas carecerán de efectos sobre la práctica si no se integran en el tratamiento clínico mediante plantillas, alertas, protocolos, pedidos y otros intentos de estandarizar la práctica.

Muchos pacientes con enfermedades crónicas atendidos por médicos generales se benefician de las recomendaciones y la asistencia de especialistas. La asistencia realmente compartida con comunicación interactiva entre atención primaria y especializada mejora los resultados. Los canales de comunicación interactiva entre médicos generales y especialistas (cap. 402) pueden mejorar creando sistemas por los que los consultores responden a preguntas mediante mensajería segura dentro de un sistema de historia clínica electrónica o a través de un programa de derivación por página web.

Sistemas de información clínica

Los registros bien mantenidos independientes o bien incorporados a una historia clínica electrónica permiten a los profesionales identificar pacientes que necesitan servicios adicionales, producir resúmenes rápidos de datos clínicos y servicios clave para futuros encuentros con el paciente y medir las actuaciones clínicas. Los registros permiten a los centros vigilar y tratar su población de enfermos crónicos. Por ejemplo, es posible detectar eficazmente y contactar con las personas que debían haber recibido intervenciones preventivas importantes o no acuden a las citas.

La comunicación electrónica entre pacientes y profesionales cada vez es más importante en el tratamiento de las enfermedades crónicas.■ Telesalud, portales web y aplicaciones para dispositivos móviles permiten a los profesionales obtener y responder a datos clínicos de los pacientes y dan a los pacientes mecanismos eficientes para abordar sus dudas y preguntas.

Recursos comunitarios

Los programas y las organizaciones en las comunidades locales de los pacientes pueden satisfacer muchas de sus necesidades con la máxima eficacia. Esas necesidades incluyen transporte, servicios de limpieza del hogar, abandono del tabaco (cap. 29), ejercicio (cap. 13), control del peso (cap. 207), apoyo de otros, apoyo y respiro al cuidador, formación en autocuidado, y asesoramiento y ayuda económica. Para los servicios más necesarios, los centros deberían ser capaces como mínimo de aportar información específica con el fin de asesorar a los pacientes sobre sus mejores opciones.

TRANSFORMACIÓN DE LA PRÁCTICA

Los indicadores de control de la enfermedad y otros indicadores de calidad de la asistencia crónica solo empiezan a mejorar cuando los centros han puesto en marcha cambios de todo el sistema en la mayoría de los elementos del modelo de asistencia crónica, de tal modo que la asistencia normal de todos sus pacientes enfermos crónicos se haya visto afectada.³

En EE. UU., por ejemplo, el aumento de la cobertura del seguro y el acceso a la asistencia para pacientes con enfermedades crónicas, en virtud de la Affordable Care Act, ha mejorado el tratamiento de las enfermedades crónicas, aunque continúan exis-

tiendo importantes brechas, en especial entre las minorías y en los estados que no han expandido la cobertura de los servicios de Medicaid.⁴ Las rutinas de práctica y la cultura deben cambiar en modos que resultan inicialmente extraños e incómodos a muchos profesionales. La asistencia en equipo implica más reuniones, nuevas funciones y formación adicional para la plantilla. Con el fin de contar con registros útiles y prestar una asistencia proactiva, los centros en activo tienen que definir su población de pacientes y aprender a manejar programas informáticos y datos para obtener la información que necesitan. Parte de los cambios precisarán más inversiones económicas. Por estos motivos y otros, mejorar la asistencia crónica exige médicos muy motivados y centros dedicados activamente a la mejora continua de la calidad. Los centros deben desarrollar estrategias que se adapten a su población de pacientes, recursos y estilo de práctica, y tienen que refinarlas y ajustarlas utilizando métodos de mejora en ciclos rápidos.

Organización sanitaria

Muchos centros que asisten a enfermos crónicos pertenecen a organizaciones sanitarias más grandes que pueden alentar y promover la mejora de la asistencia crónica o bien socavarla y obstaculizarla. Las organizaciones útiles promueven una mejora continua de la calidad, incorporan un sistema de medición del rendimiento fiable y proporcionan incentivos económicos o no económicos a la calidad alta.

Grado
A

Bibliografía de grado A

- A1. McManus RJ, Mant J, Haque MS, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:799-808.
- A2. Kastner M, Cardoso R, Lai Y, et al. Effectiveness of interventions for managing multiple high-burden chronic diseases in older adults: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2018;190:E1004-E1012.
- A3. Lenferink A, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD011682.
- A4. Posadzki P, Mastellos N, Ryan R, et al. Automated telephone communication systems for preventive healthcare and management of long-term conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD009921.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

EXAMEN PERIÓDICO DE SALUD

DAVID ATKINS Y MARY BARTON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La prevención primaria y secundaria es una parte esencial de la atención primaria y de la medicina familiar centrada en el paciente (cap. 11). Los servicios adecuados y su frecuencia varían con la edad, el sexo y los factores de riesgo individuales de cada paciente. El examen periódico de la salud enfocado en la prevención aumenta la aportación apropiada del cribado y el asesoramiento sobre el estilo de vida. Las recomendaciones más exhaustivas para la prevención son las de la U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF), un comité permanente de expertos respaldado por la Agency for Healthcare Research and Quality federal (<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org>).

Las recomendaciones de la USPSTF las utilizan los principales grupos de la especialidad de atención primaria, muchos programas de salud y organizaciones de calidad, y sus recomendaciones A y B orientan los servicios preventivos que cubre la Affordable Care Act. La USPSTF basa sus recomendaciones en dos factores: el cálculo de los *beneficios netos* (beneficios menos perjuicios) de un servicio y la valoración de la *certeza* de dicho cálculo, basada en el rigor de los estudios que lo apoyan. Las recomendaciones de grado A requieren alta certeza de un beneficio neto importante, más a menudo a partir de grandes estudios controlados prospectivos que miden la morbilidad o la mortalidad.¹ Las recomendaciones de grado B tienen alta certeza de un beneficio neto moderado o una certeza moderada de un beneficio importante. Por ello, las recomendaciones de la USPSTF son más conservadoras que las de algunas organizaciones de especialidades que pueden dar más peso a la evidencia indirecta, como la detección más precoz de la enfermedad, y menos peso a los perjuicios potenciales de las intervenciones. Los profesionales clínicos pueden extraer varias conclusiones generales de un abordaje basado en la evidencia para la prevención: deberíamos ser selectivos en el empleo de las pruebas de cribado, especialmente en pacientes mayores, e implicar a los pacientes en las decisiones relacionadas con servicios específicos, para los cuales debe sopesarse una pequeña posibilidad de beneficio frente a un posible daño.

ANAMNESIS Y VALORACIÓN DEL RIESGO

La anamnesis y la valoración del riesgo son instrumentos importantes para identificar a los individuos que pueden requerir pruebas adicionales de cribado o vacunaciones que, en general, no se recomiendan en su grupo de edad o que pueden beneficiarse de asesoramiento específico para abordar conductas no saludables. La evaluación formal de los riesgos de salud debe estar vinculada a un sistema que aporte retroalimentación específica e intervenciones dirigidas. La valoración del riesgo debe abordar los siguientes puntos:

- Consumo de tabaco, alcohol y otras drogas (especialmente drogas inyectadas) (caps. 29, 30 y 31).
- Dieta (caps. 202 y 207).
- Actividad física (cap. 13).
- Conductas sexuales que pueden incrementar el riesgo de enfermedades de transmisión sexual o embarazo no deseado (caps. 269, 360 y 363).
- Antecedentes familiares de cáncer y cardiopatía.
- Lugar de nacimiento y residencia actual (riesgo comunitario de enfermedades infecciosas).
- Presencia de enfermedades crónicas, como diabetes, y otros factores de riesgo cardiovascular.

CRIBADO DE ENFERMEDAD PRECOZ O FACTORES DE RIESGO ASINTOMÁTICOS

Todos los años aparecen nuevas pruebas de cribado que se comercializan basándose en su capacidad para detectar enfermedades no reconocidas o factores de riesgo de enfermedad. Sin embargo, para que una prueba de cribado valga la pena para su uso sistemático deben cumplirse otras condiciones (tabla 12-1). Los beneficios de la detección sistemática deben sopesarse frente a los posibles perjuicios, como los resultados falsos positivos y los riesgos y costes de las intervenciones de seguimiento o los tratamientos. Aunque las pruebas tengan alta especificidad, la mayoría de los resultados positivos serán falsos positivos si se utilizan para el cribado de trastornos infrecuentes, como el cáncer, en poblaciones sanas (cap. 8). Existe una evidencia creciente de que el cribado del cáncer puede conducir a un «sobrediagnóstico» (detección de neoplasias malignas de lento crecimiento que no causarían síntomas clínicos en la vida de un paciente). El exceso de diagnóstico somete a los pacientes a los efectos secundarios del tratamiento sin ningún beneficio. Existe un número relativamente pequeño de pruebas de cribado que han demostrado ser beneficiosas en la población general (tabla 12-2), pero en las poblaciones específicas de riesgo están indicadas pruebas adicionales (tabla 12-3). La

USPSTF no recomienda muchas pruebas utilizadas habitualmente (tabla 12-4), porque aportan poco beneficio o carecen de evidencia suficiente para probar o refutar su valor.

Depresión

La depresión es frecuente, pero a menudo no se detecta en atención primaria (cap. 369), y su detección sistemática se recomienda específicamente en la población adulta general, incluidas las mujeres embarazadas y en el posparto.² El método de cribado más frecuentemente utilizado, y uno de los más sencillos, es el cuestionario de salud del paciente 9 (PHQ-9) (tabla 12-5), que tiene nueve componentes, cada uno de los cuales se puntúa de 0 a 3. El PHQ-9 se realiza en 5-10 min. Una puntuación total de 10 indica depresión moderada, mientras que una puntuación de 20 generalmente corresponde a depresión grave. Para mejorar los resultados, no obstante, el cribado de la depresión debe estar vinculado a un sistema organizado con personal de apoyo, para asegurar el seguimiento con valoración diagnóstica y tratamiento.

Hipertensión arterial, hiperlipidemia y otros factores de riesgo cardiovascular

El riesgo global de enfermedad cardiovascular (ECV), basado en la edad, el sexo, la presión arterial, las concentraciones de lípidos y la presencia de diabetes y tabaquismo, debe calcularse a intervalos regulares para guiar las decisiones de tratamiento y reducir el riesgo cardiovascular. La presión arterial debe medirse al menos cada 2 años (cap. 70). El mejor instrumento de estimación del riesgo radica en las determinaciones del colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de alta y baja densidad (cap. 195), para estimar el riesgo a 10 años de cardiopatía coronaria.³ La USPSTF recomienda dosis bajas o moderadas de estatinas en adultos de 40 a 75 años que tengan al menos un 10% de riesgo de ECV a 10 años y al menos un factor de riesgo de ECV, pero sin antecedentes de episodios de ECV.⁴ Las recomendaciones de la American Heart Association y el American College of Cardiology están a favor del tratamiento en los sujetos con un cálculo de riesgo a 10 años por encima del 7,5%, pero, dado que los instrumentos pueden sobreestimar el riesgo real, la USPSTF recomienda individualizar las decisiones de tratamiento en los adultos con un riesgo de ECV a 10 años entre un 7,5 y un 10%. La USPSTF concluyó que la evidencia era insuficiente para recomendar o desaconsejar el tratamiento antes de los 40 o después de los 75 años de edad en adultos sin datos de ECV. Aunque algunos factores, como la proteína C reactiva, la homocisteína y la calcificación coronaria valorada mediante tomografía computarizada (TC), se asocian con un mayor riesgo de cardiopatía, al menos hasta ahora la USPSTF no ha encontrado una evidencia suficiente para recomendar su empleo sistemático en las decisiones de tratamiento.

Aneurisma aórtico abdominal

Entre un 5 y un 9% de los hombres mayores de 65 años padecen un aneurisma aórtico abdominal (cap. 69). El riesgo de aneurisma es más alto en fumadores y considerablemente más bajo en mujeres (1%). La USPSTF recomienda el cribado único con exploración ecográfica en los hombres de 65 a 75 años que sean fumadores en la actualidad o exfumadores, basándose en los ensayos que demuestran una tasa de muerte por rotura de aneurisma aórtico abdominal hasta un 40% más baja en los hombres en los que se ha hecho detección sistemática.

Cáncer colorrectal

El cribado puede reducir tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer colorrectal. Las opciones para la detección sistemática en hombres y mujeres mayores de 50 años son la prueba de sangre oculta en las heces (PSOH), de alta sensibilidad, o la prueba inmunoquímica fecal, ambas anuales, la prueba de ADN en heces multidiana cada 3 años, la sigmoidoscopia flexible cada 5 años (o cada 10 años con PSOH anual), la colonografía con TC cada 5 años o la colonoscopia cada 10 años (cap. 184).⁴

La colonoscopia combina la detección con la oportunidad de realizar biopsias y proceder a la extirpación de las lesiones, por lo que, según algunas directrices, es la pauta de elección. Sin embargo, conlleva un mayor coste y riesgo, y ninguna estrategia aislada ha demostrado ser más eficaz o con mejor relación coste-eficacia que las alternativas. La USPSTF recomienda comenzar el cribado sistemático a los 50 años y suspenderlo a los 75 años de edad.

Cáncer de mama

En grandes ensayos, el cribado con mamografía (a intervalos de 1-2 años, con o sin exploración clínica mamaria) reduce la mortalidad por cáncer de mama en un 15-30% (cap. 188).⁵ La mayor parte de estos ensayos indican que los beneficios del cribado se extienden a las mujeres de 40 a 49 años, pero que los beneficios son menores y el riesgo de resultados falsos positivos más alto que en mujeres de 50 a 70 años. Si una mujer de 40 a 49 años tiene un aumento doble del riesgo de cáncer de mama, tendrá un cociente beneficio-perjuicio similar para la mamografía de cribado bianual que una mujer de riesgo promedio de 50 a 74 años de edad. No existen estudios que aporten datos sobre los beneficios de la detección sistemática en mujeres de 75 años o más. En un estudio colaborativo, seis modelos independientes predijeron que con la mamografía bianual podría conseguirse un beneficio promedio del 80% en lugar de la mamografía anual, mientras que los datos nacionales de vigilancia con mamografía indican que los resultados falsos positivos y otros perjuicios del cribado se reducirían en cerca de la mitad si se hiciera cribado en las mujeres cada 2 años en lugar de anualmente. La

TABLA 12-1 REQUERIMIENTOS PARA UNA PRUEBA DE CRIBADO EFICAZ

La enfermedad que detecta es una causa importante de morbilidad y mortalidad
El cribado puede detectar la enfermedad en una fase presintomática precoz
El cribado y tratamiento de los pacientes con enfermedad precoz o con factores de riesgo produce mejores resultados que el tratamiento de los pacientes cuando se presentan con síntomas
La prueba de cribado es aceptable para los pacientes y los profesionales clínicos: segura, práctica y con tasas aceptables de falsos positivos y costes
Los beneficios de la detección y del tratamiento precoces son suficientes para justificar los perjuicios potenciales y los costes del cribado

TABLA 12-2 RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN EN LA POBLACIÓN GENERAL DE LA U. S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE Y OTRAS FUENTES**CRIBADO**

Talla, peso y cálculo del índice de masa corporal (IMC): periódicamente
Presión arterial: al menos cada 2 años
Cribado de alcoholismo
Cribado breve de depresión*
Colesterol total, colesterol LDL y HDL en sangre: cada 5 años en hombres y mujeres ≥ 20 años con factores de riesgo de CC y en hombres ≥ 35 años sin factores de CC
Cribado de cáncer colorrectal: 50-74 años de edad
Mamografía: al menos cada 2 años en mujeres de 50-74 años de edad
Cáncer de cuello de útero: prueba de Papanicolaou (Pap) cada 3 años en mujeres de 21-29 años de edad; en mujeres de 30-65 años de edad, Pap cada 3 años o prueba para el VPH cada 5 años
Prueba para el VIH: al menos una vez en todos los adultos; repita basándose en la actividad sexual de alto riesgo
Clamidia y gonorrea: mujeres sexualmente activas ≤ 24 años de edad y mujeres mayores de riesgo
Prueba de densidad mineral ósea: mujeres ≥ 65 años y mujeres de alto riesgo < 65 años

ASESORAMIENTO

Consumo de sustancias
Abstinencia tabáquica
Reducción del consumo de alcohol de riesgo o perjudicial
Dieta y ejercicio
Grasas saturadas limitadas; mantenimiento del equilibrio calórico; enfatice el consumo de semillas, frutas y verduras[†]
Actividad física regular[†]
Conducta sexual
Embarazo no deseado: anticoncepción
Salud dental
Visitas regulares al dentista[†]
Hilo dental, cepillado con pasta fluorada diariamente[†]

VACUNAS

Vacuna neumocócica (dos preparados, administrados en un intervalo de 1 año, ≥ 65 años de edad)
Vacuna de la gripe (anual)
Refuerzos de tétanos-difteria (Td) (cada 10 años)
Vacuna de sarampión, parotiditis, rubéola (SPR) (adultos susceptibles de 19-49 años de edad)[‡]
Varicela (dos dosis, adultos susceptibles nacidos después de 1980)[§]
Vacuna del herpes zóster, dos dosis después de los 50 años de edad
Vacuna del virus del papiloma humano (VPH) (dos dosis, niños y niñas de 12-13 años de edad; tres dosis si se administra a los 15-26 años de edad)

QUIMIOPREVENCIÓN

Multivitámicos con ácido fólico (mujeres que planifican o son capaces de quedarse embarazadas)
Comente los beneficios y perjuicios del ácido acetilsalicílico para prevenir la enfermedad cardiovascular y el cáncer colorrectal en adultos de mediana edad y otros individuos con aumento de riesgo de vasculopatía

*El cribado es más eficaz cuando existen sistemas para mejorar el abordaje de la depresión.

†El asesoramiento dietético es más eficaz cuando se dirige a grupos de riesgo (sobrepeso o con factores de riesgo de CC).

‡La capacidad de asesoramiento del clínico para influir en esta conducta es incierta.

§La inmunidad puede confirmarse mediante pruebas serológicas, la historia clínica de enfermedades y vacunaciones.

Otras fuentes para las tablas 12-2 y 12-3 son el Department of Health and Human Services de EE. UU. (dieta, actividad física) y los Centers for Disease Control and Prevention (prevención de lesiones, vacunas, PPD) de EE. UU.

CC, cardiopatía coronaria; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 12-3 CRIBADO E INTERVENCIONES RECOMENDADAS EN POBLACIONES DE ALTO RIESGO

POSIBLE INTERVENCIÓN	POBLACIÓN
Exploración ecográfica para aneurisma aórtico abdominal	Hombres fumadores o exfumadores de 65-75 años de edad
Tomografía computarizada de baja dosis para cáncer de pulmón	Fumadores de al menos 30 paquetes-año (actuales y que hayan dejado de fumar en los últimos 15 años)
Prueba de hepatitis C	Nacidos en 1945-1965; antecedentes de drogadicción parenteral u otras conductas de alto riesgo
Sífilis (RPR/VDRL)	Conducta sexual de alto riesgo; considere la epidemiología local*
Cribado de gonorrea	Conducta sexual de alto riesgo; considere la epidemiología local*
PPD	Grupos específicos de inmigrantes, población reclusa, pacientes con infección por el VIH
Vacuna de la hepatitis B	Exposición a hemoderivados; consumo de drogas por vía i.v.; conducta sexual de alto riesgo; viajeros a zonas de alto riesgo
Vacuna de la hepatitis A	Personas que viven en zonas de alto riesgo o viajan a ellas; personas internadas en centros y trabajadores de estos centros; pacientes con ciertas enfermedades médicas crónicas
Vacuna meningocócica	Estudiantes de primer año de carrera que viven en residencias; soldados que viven en acuartelamientos; pacientes con asplenia; viajeros a zonas de alto riesgo
Vacuna de la varicela	Adultos nacidos después de 1980 sin evidencia de inmunidad
Quimiopreención del cáncer de mama	Mujeres con aumento del riesgo de cáncer de mama y bajo riesgo de complicaciones tromboembólicas
Cribado de diabetes	Personas con aumento de riesgo de diabetes
Asesoramiento para prevenir infecciones de transmisión sexual	Adultos de alto riesgo

*El cribado sistemático puede estar indicado en comunidades o contextos donde la infección es prevalente. i.v., intravenosa; PPD, derivado proteico purificado; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 12-4 INTERVENCIONES NO RECOMENDADAS PARA SU EMPLEO SISTEMÁTICO EN ADULTOS ASINTOMÁTICOS DE RIESGO PROMEDIO*

Electrocardiograma en reposo o de esfuerzo (D) o tomografía computarizada (TC) helicoidal para enfermedad coronaria asintomática (I)
Exploración ecográfica para estenosis arterial carotídea (D)
Radiografía de tórax para cáncer de pulmón
Exploración oral para cáncer oral (I)
Pruebas hemáticas sistemáticas para anemia
Análisis de orina sistemático (para infección, cáncer o nefropatía crónica) (I)
Pruebas sanguíneas o exploración ecográfica para cáncer de ovario (D)
TC corporal completo
Pruebas cognitivas breves para detectar demencia (I)
Suplementos vitamínicos (I, D)
Concentración sanguínea de proteína C reactiva para predecir el riesgo coronario (I)
Pruebas de función pulmonar para enfermedad pulmonar obstructiva crónica (D)
Serología de herpes (D)
Pruebas sanguíneas para enfermedad celíaca (I)

*Estas pruebas tienen una evidencia insuficiente para respaldar su empleo sistemático (I) o al menos una evidencia suficiente de que no aportan beneficio o de que los perjuicios superan los beneficios (D).

USPSTF establece la mamografía de cribado bianual en mujeres de 50 a 74 años, que la decisión de iniciar la mamografía de detección sistemática antes de los 50 años debe ser individual, y que la evidencia actual es insuficiente para valorar los beneficios y perjuicios de la mamografía de cribado en mujeres de 75 años o más.⁶

Aunque muchos cánceres son descubiertos por las propias pacientes, la educación de las mujeres para que efectúen la autoexploración mamaria aumenta la probabilidad de que sean sometidas a evaluación adicional por un hallazgo insignificante, pero no mejora los resultados. El cribado extenso de las mutaciones hereditarias BRCA1 o BRCA2, que aumentan el riesgo de cáncer de mama, no se recomienda, pero la USPSTF sí aconseja a los médicos de atención primaria que hagan detección selectiva en las mujeres que tengan familiares con cáncer de mama, ovárico, tubárico o peritoneal usando alguno de los instrumentos de cribado de la historia familiar aconsejados,

TABLA 12-5 CUESTIONARIO DE SALUD DEL PACIENTE 9 (PHQ-9)

¿Con qué frecuencia ha estado preocupado por cualquiera de los siguientes problemas en las últimas 2 semanas?

USE UNA «✓» PARA SEÑALAR SU RESPUESTA	NINGÚN DÍA	VARIOS DÍAS	MÁS DE LA MITAD DE LOS DÍAS	CASI TODOS LOS DÍAS
1. Poco interés o placer al hacer las cosas	0	1	2	3
2. Se ha sentido decaído, deprimido o desesperanzado	0	1	2	3
3. Ha tenido dificultad para quedarse o permanecer dormido, o ha dormido demasiado	0	1	2	3
4. Se ha sentido cansado o con poca energía	0	1	2	3
5. Ha tenido poco apetito o ha comido en exceso	0	1	2	3
6. Se ha sentido mal consigo mismo, se considera un fracasado o que se ha decepcionado a sí mismo o a su familia	0	1	2	3
7. Problemas para concentrarse en las cosas, por ejemplo, al leer el periódico o ver la televisión	0	1	2	3
8. Moverse o hablar tan lentamente que otras personas pueden haberlo apreciado o, lo contrario, estar tan nervioso o inquieto que se haya mantenido mucho más activo de lo habitual	0	1	2	3
9. Pensamientos asociados a la idea de que estaría mejor muerto o de hacerse daño de alguna manera	0	1	2	3
CODIFICACIÓN EN LA CONSULTA	0	+ ____	+ ____	+ ____
Puntuación total: ____				
Si ha marcado alguno de estos problemas, ¿le ha producido dificultades para hacer su trabajo, atender su casa o relacionarse con otras personas?				
NINGUNA DIFICULTAD	CERTAS DIFICULTADES	MUCHAS DIFICULTADES	DIFICULTADES EXTREMAS	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Desarrollado por los doctores Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke, et al.				

diseñados para identificar a las mujeres con riesgo de mutaciones potencialmente dañinas. Las mujeres con antecedentes familiares positivos deben derivarse para consejo genético.

Cáncer de cuello uterino

El cribado con la prueba de Papanicolaou (Pap) es sumamente eficaz para prevenir el cáncer de cuello uterino invasivo, pero en EE. UU. se procede a la detección sistemática en muchas mujeres de bajo riesgo más a menudo de lo necesario. La USPSTF, en colaboración con un programa de múltiples especialidades, respalda la demora del cribado hasta la edad de 21 años y, después, en mujeres de 21 a 30 años con resultados previos normales solo cada 3 años en lugar de anualmente (cap. 189). En mujeres de 30 a 65 años de edad, la USPSTF recomienda la prueba Pap cada 3 años o la prueba para el virus del papiloma humano (VPH) cada 5 años (caps. 15 y 349).⁷ ■ Aparte de su valor para la realización de la prueba Pap, la evidencia no es adecuada para recomendar la exploración pélvica en mujeres no gestantes asintomáticas.⁸ A las mujeres con antecedentes de cribado adecuado se les dará la opción de suspenderlo después de los 65 años de edad. La detección sistemática no está indicada en mujeres que han sido sometidas a histerectomía total por enfermedad benigna. Aún no se sabe si la mujer que ha recibido la vacuna contra el VPH (cap. 15) necesita un cribado menos frecuente.

Cáncer de próstata

El cribado con el antígeno prostático específico (PSA) puede aumentar la detección del cáncer de próstata limitado al órgano, pero tres grandes ensayos proporcionaron resultados conflictivos en relación con si el cribado reduce la morbilidad o la mortalidad por cáncer de próstata (cap. 191). Basándose en el seguimiento a largo plazo de esos ensayos y en estudios de tratamiento precoz del cáncer detectado mediante cribado,⁹ la USPSTF concluyó que los programas de detección basados en el PSA en hombres de 55 a 69 años pueden prevenir hasta 1 o 2 muertes por cáncer de próstata y hasta 3 casos de cáncer de próstata metastásico por cada 1.000 hombres cribados durante 13 años. ■ Estos beneficios se neutralizan por los perjuicios de la detección sistemática, como un riesgo estimado del 15% de pruebas falsas positivas que requieren biopsia. Lo más importante es que los modelos han calculado que entre el 20 y el 40% de los cánceres detectados mediante cribado corresponden a «sobrediagnósticos» (es decir, que pueden someter a los pacientes al riesgo de un tratamiento innecesario). Los hombres que se han sometido a prostatectomía tienen un riesgo de complicaciones quirúrgicas graves del 5%, el 20% desarrollan incontinencia urinaria a largo plazo y dos de cada tres pacientes presentan impotencia sexual crónica. Más de la mitad de los hombres tratados con radiación sufren impotencia sexual a largo plazo y hasta uno de cada seis experimentan síntomas intestinales problemáticos, como tenesmo e incontinencia fecal. Dado el pequeño beneficio del cribado y los perjuicios potenciales del exceso de diagnóstico y tratamiento, la USPSTF recomienda tomar

decisiones individuales en los hombres de 55 a 69 años. La USPSTF está en contra del cribado con PSA en hombres de 70 años o más debido a la falta de beneficio y al aumento de los daños.⁹

Cáncer de pulmón

La USPSTF recomienda el cribado anual con TC de baja dosis de exposición en adultos de 55 a 80 años que tienen antecedentes de tabaquismo de al menos 30 paquetes-año y que fuman actualmente o que han dejado de fumar en los últimos 15 años, basándose en un gran ensayo en el cual este cribado redujo las muertes por cáncer de pulmón en cerca del 20% y la mortalidad por todas las causas en cerca del 7%. Más del 10% de las personas en las que se realiza detección sistemática presentarán otro hallazgo clínicamente significativo, como una masa renal o suprarrenal o un aneurisma aórtico, y en más del 40% de los adultos estudiados aparecerá al menos una prueba falsa positiva.

Osteoporosis

Las pruebas de densidad mineral ósea pueden identificar a hombres y mujeres con un alto riesgo de fracturas debidas a osteoporosis y que pueden beneficiarse de medicamentos que han demostrado reducir el riesgo de fractura (cap. 230). La USPSTF recomienda el cribado de osteoporosis en mujeres mayores de 65 años, así como en mujeres más jóvenes que tienen factores de riesgo que las exponen a un riesgo comparable. El factor predictivo más preciso de fractura de cadera es la densidad mineral ósea de la cadera valorada mediante absorciometría de rayos X de energía dual. Un instrumento desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) incorpora la densidad mineral ósea y otros factores de riesgo, como la edad y los antecedentes de fracturas, para orientar las decisiones de tratamiento.

Enfermedad tiroidea

Las pruebas tiroideas sistemáticas identifican ocasionalmente a los pacientes con hipotiroidismo sintomático, pero no diagnosticado (cap. 213), aunque más a menudo detecta el hipotiroidismo subclínico, que aparece en el 5% de las mujeres y el 3% de los hombres en EE. UU. y se caracteriza por la elevación de la hormona estimulante de la tiroides y concentraciones normales de tiroxina libre.

Dado que los beneficios del tratamiento del hipotiroidismo subclínico siguen siendo inciertos, la USPSTF no recomienda las pruebas tiroideas sistemáticas en ausencia de síntomas.¹⁰ Los profesionales clínicos deben estar alerta a los signos sutiles de enfermedad tiroidea y tener un umbral bajo para la realización de pruebas en los pacientes de grupos de alto riesgo, como las mujeres en el posparto y posmenopáusicas.

Diabetes

Aunque el tratamiento de la alteración de la glucosa en ayunas o de la tolerancia a la glucosa puede retrasar la progresión a la diabetes (cap. 216), el cribado de la diabetes

de tipo 2 no mejora la tasa de mortalidad después de 10 años de seguimiento.¹¹ Algunos grupos recomiendan el cribado sistemático de la diabetes comenzando a los 45 años, pero la USPSTF lo recomienda como parte de la valoración del riesgo cardiovascular en adultos de 40 a 70 años de edad que tienen sobrepeso u obesidad. Los profesionales clínicos deben derivar a los pacientes con una glucemia anómala para intervenciones de asesoramiento conductual intensivo que puedan reducir el riesgo de ECV. Aunque el control estrecho de la glucosa puede disminuir la incidencia de enfermedad microvascular, el beneficio de la detección precoz presintomática sobre la retinopatía, la neuropatía y la nefropatía clínicamente importantes probablemente sea pequeño.

Infección por el VIH

La USPSTF y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan el cribado de la infección por el VIH (caps. 363, 364 y 365) en todos los adolescentes y adultos de 15 a 65 años de edad, incluidas las mujeres gestantes. Continuar el cribado a partir de los 65 años depende de si existen factores de riesgo, como nuevas parejas sexuales. El intervalo óptimo de cribado no está claro, pero su realización anual es razonable en personas de riesgo muy alto, como en individuos que están implicados activamente en conductas sexuales de riesgo. En pacientes seronegativos que no han registrado un aumento de riesgo desde el último cribado no es necesario repetirlo.

Hepatitis B y C

Los fármacos para la hepatitis B y C (cap. 140) han aumentado la capacidad para conseguir la supresión viral y prevenir las complicaciones de la hepatopatía crónica en los individuos infectados. Como consecuencia, ahora la USPSTF y los CDC recomiendan el cribado de hepatitis B y C en las personas con alto riesgo de infección, especialmente en individuos con antecedente de drogadicción parenteral en el pasado o en la actualidad. Dado que las personas nacidas entre 1945 y 1965 suponen tres cuartas partes de los estadounidenses vivos con hepatitis C, en esta cohorte también se recomienda un cribado único.

Enfermedades de transmisión sexual

La detección sistemática de clamidia y gonorrea (cap. 302) se recomienda en todas las mujeres sexualmente activas de 24 años de edad o menos y en las mujeres de mayor edad con riesgo. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para clamidia pueden realizarse en muestras del cuello uterino o urinarias. La detección precoz de clamidia puede reducir la enfermedad inflamatoria pélvica (cap. 269), un factor de riesgo de infertilidad y embarazo ectópico. El cribado de gonorrea en mujeres probablemente tenga beneficios similares (cap. 283), pero el riesgo de infección gonorréica se concentra más en las poblaciones urbanas de alto riesgo y las poblaciones rurales del sudeste. Las pruebas de sífilis se recomiendan en personas que tienen un aumento de riesgo para la infección, como pacientes con el VIH, hombres con relaciones homosexuales y personas de comunidades con una prevalencia elevada de la enfermedad.

Visión y audición

Los problemas no detectados, pero corregibles, de la visión (cap. 395) y la audición (cap. 400) son frecuentes en adultos mayores y pueden descubrirse preguntando por sus alteraciones y efectuando pruebas sencillas de agudeza visual y audición. Lamentablemente, la evidencia es limitada en lo que respecta a la demostración de que el cribado regular conduzca a beneficios mensurables en la función. Muchas organizaciones recomiendan las pruebas regulares de agudeza visual en adultos mayores, pero un ensayo extenso no encontró beneficios duraderos de la detección sistemática a pesar de detectar muchas causas corregibles de problemas visuales. La USPSTF concluyó que la evidencia era insuficiente para recomendar el cribado sistemático de la visión o la audición.

INTERVENCIONES CONDUCTUALES

Los factores asociados al estilo de vida contribuyen a una gran proporción de muertes evitables en EE. UU. Las intervenciones breves son eficaces en algunas conductas, como el tabaquismo y los excesos con la bebida, pero el cambio de otras conductas habitualmente requiere abordajes más intensivos. El esquema que se ha desarrollado a partir de la investigación para dejar de fumar aporta una estructura útil para el asesoramiento: pregunte, valore, aconseje, ayude y organice.

Tabaquismo

Las intervenciones breves pueden producir un incremento pequeño, pero clínicamente importante, en la tasa de abstinencia en los fumadores. Los efectos aumentan con el asesoramiento y el apoyo más intensivo, que abarca el empleo de medicación (cap. 29).

Alcoholismo

La USPSTF recomienda el cribado de alcoholismo en todos los adultos de 18 años de edad o más con uno de los tres abordajes siguientes: el AUDIT de 10 puntos, su versión AUDIT-C de 3 puntos (http://www.integration.samhsa.gov/images/res/tool_auditc.pdf)

o una única pregunta: «¿Cuántas veces ha tomado cinco (en hombres) o cuatro (en mujeres y adultos mayores de 65 años de edad) o más bebidas alcohólicas al día en el último año?» Las intervenciones conductuales breves múltiples pueden reducir el consumo de alcohol con éxito en bebedores de alto riesgo (cap. 30).

Dieta y actividad física

El asesoramiento para fomentar una dieta saludable (cap. 202) y la actividad física (cap. 13) pueden reducir la ingesta de grasas saturadas, aumentar el consumo de frutas y verduras, e incrementar la actividad física semanal. Los estudios sobre asesoramiento también demuestran una mejoría, pequeña, pero potencialmente importante, de los factores de riesgo de ECV, como presión arterial, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y adiposidad.¹² Los efectos son más constantes con la terapia más intensiva (múltiples sesiones con asesores debidamente formados) y en pacientes con riesgo más alto, como los que tienen sobrepeso o son obesos y tienen factores de riesgo de ECV (caps. 13 y 202).

Prevención de lesiones

Las lesiones por accidentes de tráfico son la causa principal de pérdida de años de vida potencial antes de los 65 años de edad. En personas mayores, las caídas son la principal causa de lesión no intencionada y pueden reducirse con el ejercicio en ancianos integrados en la comunidad y con intervenciones dirigidas con múltiples componentes en los grupos de mayor riesgo (cap. 22). La USPSTF recomienda el cribado de violencia de género en las mujeres en edad fértil (cap. 228),¹³ pero ha encontrado una evidencia insuficiente para recomendar la detección sistemática de maltrato y abandono en todas las personas de edad avanzada o en otros adultos vulnerables.

VACUNACIONES

Las recomendaciones relacionadas con la vacunación (cap. 15) son actualizadas regularmente por el Advisory Committee on Immunization Practices de los CDC (<http://www.cdc.gov/vaccines>).¹⁴ La vacuna de la gripe se recomienda anualmente en todos los adultos. La vacunación tanto con el polisacárido neumocócico (PPSV23) como con la vacuna conjugada 13-valente neumocócica (PCV13) se recomienda en adultos de 65 años de edad o más; las dos vacunas se administran con 1 año de separación. La vacunación neumocócica también está indicada en adultos más jóvenes con cardiopatía, neuropatía o nefropatía crónicas, asma, diabetes, asplenia y otros trastornos inmunitarios, así como en los fumadores. En todos los adultos nacidos en EE. UU. después de 1980 sin otros datos de inmunidad se recomiendan dos dosis de vacuna contra la varicela, y en todos los adultos, a los 60 años, dos dosis de vacuna contra el herpes zóster. Los adultos deben revacunarse una vez con la vacuna Tdap (tétanos, difteria, tosferina acelular) y cada 10 años con la Td; si su historia vacunal es dudosa, se recomienda una vacunación primaria completa con dos dosis adicionales de Td. En hombres y mujeres jóvenes, desde los 15 hasta los 26 años, se recomienda una serie de tres dosis de vacuna contra el VPH (para la vacunación a la edad de 11 a 14 años solo se requieren dos dosis) para reducir el riesgo de cáncer de cuello de útero y verrugas genitales, así como para disminuir la transmisión del virus.

QUIMIOPREVENCIÓN Y SUPLEMENTOS

El ácido acetilsalicílico, el tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico, los fármacos quimiopreventivos para el cáncer de mama y los suplementos de vitaminas o minerales pueden tener tanto riesgos como beneficios. Las decisiones deben considerar los probables beneficios (los cuales aumentan con el riesgo subyacente de la enfermedad que se va a prevenir), la probabilidad de perjuicio y las preferencias individuales de cada paciente.

Ácido acetilsalicílico

En hombres y mujeres sin vasculopatía conocida, el ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico no mortales. Hacia los 10 años de iniciar el tratamiento con ácido acetilsalicílico, también se reduce la incidencia de cáncer colorrectal. Estos beneficios se compensan con un aumento de riesgo de hemorragia digestiva grave y accidente cerebrovascular hemorrágico. La USPSTF concluyó que en los hombres y mujeres que tienen un riesgo elevado de ECV (riesgo a 10 años de al menos un 10%), los beneficios del ácido acetilsalicílico superan los riesgos en una cantidad moderada en los adultos de 50 a 59 años, pero solo en pequeña medida en los de 60 a 69 años de edad. Como resultado, recomienda que las decisiones en relación con el tratamiento se individualicen basándose en la consideración adicional de los riesgos y de los valores de los pacientes.¹⁵ La USPSTF halló una evidencia insuficiente para la recomendación a favor o en contra de iniciar el tratamiento con ácido acetilsalicílico antes de los 50 o después de los 70 años (cap. 76).

Quimiopreención del cáncer de mama

El tamoxifeno y el raloxifeno pueden reducir la incidencia de cáncer de mama invasivo en cerca del 50% de las mujeres con aumento de riesgo, pero ambos fármacos aumentan

el riesgo de fenómenos tromboembólicos y empeoran los síntomas menopáusicos; el tamoxifeno también incrementa el riesgo de cáncer endometrial (cap. 188). La USPSTF recomienda a los médicos que comenten el balance de beneficios y perjuicios de estos medicamentos con las mujeres mayores de 35 años que tienen un riesgo aumentado de cáncer de mama. Las mujeres que más probablemente se benefician son las menores de 60 años de edad y aquellas cuyo riesgo de cáncer de mama invasivo a los 5 años es del 3% o mayor. Para valorar este riesgo pueden emplearse varios instrumentos disponibles en línea (<http://www.cancer.gov/bcrisktool/>).

Tratamiento hormonal posmenopáusicos

En los estudios de seguimiento a largo plazo, el tratamiento con estrógenos solos reducía el riesgo de fracturas, cáncer de mama invasivo y diabetes, pero aumentaba el riesgo de accidente cerebrovascular, tromboembolia, demencia, enfermedad de la vesícula biliar e incontinencia (cap. 227). El tratamiento combinado con estrógenos y gestágenos generalmente tiene beneficios y riesgos comparables, pero incrementa el riesgo de cáncer de mama invasivo, cardiopatía coronaria y demencia.¹⁵ El tratamiento hormonal es una opción razonable en mujeres más jóvenes con síntomas menopáusicos problemáticos y persistentes, pero la USPSTF está en contra de su empleo sistemático con propósitos preventivos.

Suplementos vitamínicos y minerales

La USPSTF no recomienda el uso sistemático de suplementos vitamínicos y minerales, porque no existe una evidencia convincente de que los suplementos multivitamínicos ni individuales o dobles (p. ej., vitaminas A, C y D; ácido fólico; selenio; calcio) reduzcan la ECV, el cáncer o la mortalidad por todas las causas en los adultos de riesgo promedio integrados en la comunidad. Sin embargo, se ha documentado que el perjuicio por vitamina E y β -caroteno supera el beneficio. La USPSTF no registró una evidencia suficiente que respaldara el empleo sistemático de los suplementos de calcio y vitamina D para la prevención primaria de fracturas en adultos con deambulación, pero los estudios de prevención primaria están orientados más frecuentemente a mujeres posmenopáusicas sanas.

Orientaciones futuras

Las recomendaciones para la atención preventiva a menudo varían basándose en las características del paciente, como la edad, el sexo y factores de riesgo clínicos, entre los que se encuentran la conducta y la raza o etnia. Dadas las diferencias epidemiológicas bien descritas en función de la prevalencia de las enfermedades y su impacto en la salud, probablemente las directrices de prevención y tratamiento se harán más específicas para determinadas subpoblaciones cuando exista una evidencia suficiente.¹⁶ Las pruebas genómicas tienen el potencial de orientar las recomendaciones personales para la detección sistemática y la prevención, pero el cribado genómico disponible en la actualidad en individuos de riesgo promedio es limitado, por el conocimiento incompleto del valor predictivo de genotipos específicos en la población general, el efecto dudoso de tal información sobre las decisiones clínicas y los problemas relacionados con los posibles efectos adversos del cribado (p. ej., ansiedad, falsa seguridad o discriminación). Una última área de estudio activo es el empleo de la nueva tecnología (seguidores de actividad, aplicaciones de móvil y mensajes de texto) para fomentar cambios de conducta más eficaces.¹⁷

Bibliografía de grado A

- A1. Chou R, Dana T, Blazina J, et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316:2008-2024.
- A2. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:2576-2594.
- A3. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for cervical cancer with high-risk human papilloma virus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:687-705.
- A4. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, et al. Prostate-specific antigen–based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1914-1931.
- A5. Center for Healthcare Policy and Research. Prostate-specific antigen–based screening for prostate cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. (Evidence syntheses, no. 154.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, April 2017. AHRQ Publication No. 17-05229-EF-1.
- A6. LeFevre ML. Screening for chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161:902-910.
- A7. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2019;321:277-287.
- A8. Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;318:2234-2249.

Bibliografía general

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

ACTIVIDAD FÍSICA

DAVID M. BUCHNER Y WILLIAM E. KRAUS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

La *actividad física* puede definirse a grandes rasgos como el movimiento corporal que producen los músculos esqueléticos. El término *ejercicio* hace referencia al conjunto de actividades físicas contenidas en un programa estructurado para mejorar la forma física. La *actividad física que mejora la salud* se refiere al conjunto de actividades físicas que dan lugar a beneficios sobre la salud, centrado en general en la actividad que implica a los grandes grupos musculares del cuerpo con un gasto considerable de energía. Los dos tipos más importantes de actividad física para mejorar la salud son la actividad física aeróbica de intensidad de moderada a alta y la actividad de fortalecimiento muscular de intensidad de moderada a alta.

La actividad física regular mejora la *forma física relacionada con la salud*, asociada a los componentes fisiológicos de la forma física que influyen en el riesgo de enfermedad, limitación funcional, discapacidad y mortalidad prematura. Estos componentes comprenden la resistencia cardiorrespiratoria (capacidad aeróbica), la fuerza, la potencia y la resistencia musculoesqueléticas, la composición corporal y la fuerza ósea, y el equilibrio, la flexibilidad y el tiempo de reacción.

Los principales atributos de la actividad física son el *tipo* (modo), la *frecuencia*, la *duración* y la *intensidad*. Los tipos de actividad física (p. ej., marcha, natación, levantamientos, estiramientos) se agrupan de acuerdo con sus principales efectos fisiológicos en varias categorías bien conocidas: *aeróbica* (o «cardio»), *de fortalecimiento muscular*, *flexibilidad* y *equilibrio*. La intensidad es el grado de esfuerzo durante la actividad. En la actividad aeróbica, la *intensidad absoluta* se mide en equivalentes metabólicos (MET), donde 1 MET es el índice metabólico en reposo, que se considera frecuentemente de 3,5 ml O₂/kg/min en adultos. La *intensidad relativa* se mide como el porcentaje de la reserva de captación de oxígeno (capacidad aeróbica) requerido para realizar una actividad. En la práctica, para controlar la intensidad relativa se utiliza la frecuencia cardíaca, debido a la relación generalmente lineal entre esta y la captación de oxígeno. Cuando no se controla la frecuencia cardíaca, las opciones para calcular la intensidad relativa son la «prueba de la capacidad para hablar» y la escala de esfuerzo percibido, en la cual 6 equivale a ningún esfuerzo y 20 al esfuerzo máximo. La *tabla 13-1* describe los métodos para valorar la intensidad relativa y la absoluta.

El *volumen* (o cantidad) de actividad es el producto de la frecuencia, la duración y la intensidad. El volumen puede medirse (p. ej., mediante cuestionarios) en MET-min/semana (la suma de la intensidad de todas las actividades en MET multiplicada por los minutos que se realiza cada actividad). El volumen también se puede valorar usando dispositivos portátiles, como los acelerómetros, que se calibran para traducir el movimiento corporal en medidas de volumen.

EPIDEMIOLOGÍA

Grados de actividad física

En 2015, cerca del 50% de los adultos afirmaban que cumplían las directrices de salud pública (*tabla 13-2*) para la actividad física de moderada a intensa, cerca del 25% referían cumplir las directrices para la actividad de fortalecimiento muscular y cerca del 20% de los adultos afirmaban que cumplían ambas directrices. En EE. UU., los hombres, las personas de raza blanca, las personas jóvenes y las de ingresos y nivel educativo altos refieren como promedio un grado mayor de actividad física.¹ Además, aunque la actividad física recreativa sea estable o esté mejorando ligeramente, los estadounidenses han experimentado una disminución estacionaria de la actividad física laboral durante las cinco últimas décadas (*e-fig. 13-1*), y es probable que el grado de actividad en el hogar también se haya reducido.

Beneficios preventivos para la salud en adultos

Existe una evidencia sólida de que la actividad física que mejora la salud (v. *tabla 13-2*) reduce el riesgo de mortalidad prematura y arteriopatía coronaria (cap. 65), accidente cerebrovascular (cap. 379), hipertensión arterial (cap. 70), perfil lipídico adverso (cap. 195), diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 216), síndrome metabólico, osteoporosis (cap. 230), cáncer de colon (cap. 184), cáncer de mama (cap. 188), obesidad (cap. 207) y depresión (cap. 369).² La reducción del riesgo es considerable: por ejemplo, cuando se comparan adultos activos e inactivos, la reducción del riesgo es igual o superior al 30% para mortalidad por todas las causas, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, hipertensión, cáncer de colon y diabetes de tipo 2.³ Los

TABLA 13-1 CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LA INTENSIDAD RELATIVA Y ABSOLUTA DE LA ACTIVIDAD AERÓBICA

Intensidad	Porcentaje de reserva de frecuencia cardíaca o de reserva de captación de oxígeno	INTENSIDAD RELATIVA		INTENSIDAD ABSOLUTA
		Escala de esfuerzo percibido	Prueba de capacidad para hablar	Nivel de MET
Conducta sedentaria	< 20*	< 9	Puede cantar	1-≤ 1,5
Ligera	20-39*	9-11	Puede cantar	> 1,5- < 3
Moderada	40- < 60	12-13	Puede hablar sin una pausa para respirar, pero no puede cantar	3- < 6
Alta	> 60	14-17	No puede hablar sin una pausa para respirar	≥ 6

*Información de la tabla adaptada de múltiples fuentes, entre ellas las directrices del American College of Sports Medicine (ACSM) (*ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*, Ninth Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2013). Obsérvese que el ACSM clasifica la reserva de frecuencia cardíaca > 90-100% y el grado de esfuerzo percibido de 18-20 como «casi máximos a máximos». MET, equivalentes metabólicos (v. texto para los detalles).

TABLA 13-2 DIRECTRICES CLAVE PARA LA ACTIVIDAD FÍSICA EN ADULTOS

Todos los adultos deben evitar la inactividad. Cierta actividad física es mejor que nada, y los adultos que realizan alguna actividad física obtienen determinados beneficios para la salud

Para lograr beneficios sustanciales sobre la salud, los adultos deben practicar al menos 150 min (2,5 h)/semana de actividad aeróbica de intensidad moderada o 75 min (1,25 h)/semana de actividad aeróbica de intensidad alta, o una combinación equivalente de actividad aeróbica de intensidad moderada y alta. Sin embargo, la evidencia reciente muestra que los períodos de ejercicio de menos de 10 min de duración también suponen beneficios para la salud

Para obtener beneficios adicionales y más amplios para la salud, los adultos deben incrementar la actividad a 300 min (5 h)/semana de actividad física aeróbica de intensidad moderada o 150 min (2,5 h)/semana de actividad física aeróbica de intensidad alta, o una combinación equivalente de actividad de intensidad moderada y alta. Los beneficios adicionales para la salud se obtienen involucrándose en actividades físicas más allá de esta cantidad

Los adultos también deben practicar actividades de fortalecimiento muscular de moderada o alta intensidad que impliquen a todos los grupos musculares principales 2 o más días/semana, ya que estas actividades aportan beneficios adicionales para la salud

Adaptado de U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. <https://health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf>. Washington, DC: U.S. Acceso 10 de mayo de 2019.

ensayos aleatorios muestran que los programas de ejercicio con componentes múltiples, enfocados con mayor frecuencia al entrenamiento del equilibrio y la actividad de fortalecimiento muscular, reducen el riesgo de caídas y de fracturas relacionadas con caídas hasta en un 40%,[■] y el entrenamiento del equilibrio probablemente mejore la función física en personas de edad avanzada.[■] Un extenso ensayo aleatorizado comunicó que el ejercicio en personas de edad avanzada reducía el riesgo de discapacidad mayor y persistente de la movilidad en cerca del 28%.[■] Las actividades aeróbicas y de fortalecimiento muscular para mejorar la salud también reducen el riesgo de alteración cognitiva en personas de edad avanzada y mejoran la función cognitiva en adultos por encima de 50 años de edad,[■] pero el ejercicio no frena el deterioro cognitivo en pacientes con demencia leve o moderada (cap. 374).[■] También existe cierta evidencia indicativa de que la actividad física disminuye el riesgo de trastornos de ansiedad, artrosis, trastornos del sueño y dolor de espalda, así como de muchos tipos de cáncer.⁴

Según algunas estimaciones, el 10% o más de los gastos totales en atención sanitaria de EE. UU. están relacionados con una actividad física inadecuada. Los beneficios de la actividad física son independientes de otros factores de riesgo. Por ejemplo, un fumador obeso sedentario logra beneficios para su salud con el ejercicio, incluso aunque continúe fumando y siga siendo obeso. Cuando simultáneamente se registran una dieta saludable, una actividad regular y la abstinencia de tabaco, los efectos sobre el estilo de vida son espectaculares.

Mecanismos de efecto y dosis-respuesta

Los beneficios de la actividad física para la salud se deben a múltiples efectos fisiológicos que se conocen de manera incompleta. Por ejemplo, la actividad física disminuye la presión arterial en personas con hipertensión.[■] Los posibles mecanismos consisten en una reducción de la actividad simpática y un incremento del tono vagal, disminuyendo las concentraciones de noradrenalina, liberando vasodilatadores como las endorfinas, reduciendo la resistencia a la insulina y las concentraciones de renina plasmática, y evitando el sobrepeso y la obesidad. En adultos con diabetes de

tipo 2, los efectos de la actividad física sobre el músculo esquelético comprenden cambios de las isoformas de las proteínas contráctiles, del volumen mitocondrial y de la capacidad funcional, de la regulación metabólica, de las señales intracelulares y de la función neuromuscular.⁵

Probablemente, el principal determinante de los beneficios de la actividad física para la salud sea el volumen (la cantidad) semanal total de actividad física de moderada a intensa, más que su intensidad o su frecuencia. Los beneficios esenciales para la salud empiezan a producirse con un volumen de 500-1.000 MET-min/semana. Un adulto puede acumular 500 MET-min caminando a 5 km/h (una actividad de 3,3-MET) 3 días a la semana durante 50 min (3,3 MET × 3 × 50 min ≈ 500 MET-min). Cuando se mide por el gasto calórico, este volumen de la marcha en un adulto de 75 kg consume 430 kcal extra además de las 190 kcal que habría gastado en reposo.

La relación dosis-respuesta entre el volumen de actividad física de moderada a intensa y los beneficios para la salud es curvilínea. El beneficio mínimo de la actividad es grande incluso en una cantidad baja y disminuye con cantidades mayores de actividad, cayendo el riesgo de mortalidad en cerca de un 20% con la actividad mínima, en cerca del 30% en las personas que cumplen la recomendación mínima de 7,5 MET-h/semana y en cerca del 40% en las personas que realizan más del doble de dicha cantidad.

La dosis de actividad física de moderada a intensa refleja tanto el gasto (cantidad) de energía como la intensidad. Por ello, algunos beneficios para la salud deberían manifestarse con un bajo gasto de energía (es decir, dosis bajas de actividad física de moderada a intensa) y a una baja intensidad (es decir, con intensidad ligera). Por ejemplo, 15 min al día (90 min a la semana) de actividad moderada-intensa se asocian con una reducción de la mortalidad de cerca del 15%. Incluso con un grado más bajo de actividad de moderada a intensa, el mayor gasto de energía de la actividad de intensidad ligera, según indica el menor tiempo sentado, se asocia con una mortalidad más baja.⁶ Sin embargo, parece que un grado elevado de actividad física de moderada a alta (p. ej., 60-75 min al día) puede ser suficiente para eliminar los efectos adversos de la sedestación. La actividad de fortalecimiento muscular también parece estar asociada con un riesgo más bajo de mortalidad por todas las causas, independientemente de la cantidad de actividad aeróbica.⁷ Los datos muestran que una combinación de entrenamiento de la fuerza y entrenamiento aeróbico produce un mayor beneficio para la salud que cualquiera de los dos solos para fomentar la función física en personas de edad avanzada, para reducir la concentración de hemoglobina A_{1c} en personas con diabetes (fig. 13-1) y para mejorar la sensibilidad a la insulina en adultos con síndrome metabólico.

TRATAMIENTO

TW

Beneficios terapéuticos para la salud en adultos

Las directrices de práctica clínica asignan una función terapéutica importante a la actividad física en pacientes con cardiopatía coronaria, hipertensión arterial (cap. 70), diabetes de tipo 2 (cap. 216), obesidad (cap. 207), osteoporosis (cap. 230), artrosis (cap. 246), claudicación (cap. 71) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 82). La actividad física también influye en el tratamiento de la depresión y los trastornos de ansiedad (cap. 369), las concentraciones de colesterol elevadas (cap. 195), el dolor (cap. 27), la insuficiencia cardíaca (cap. 53), el síncope (cap. 57), el accidente cerebrovascular (cap. 378), el dolor de espalda (cap. 372), la demencia (cap. 374) y el estreñimiento (cap. 128), así como en la profilaxis de la tromboembolia venosa (cap. 74). Aunque existe una mayor evidencia de los efectos terapéuticos del ejercicio aeróbico, el fortalecimiento muscular también puede tener efectos terapéuticos, aditivos o sinérgicos con los del ejercicio aeróbico aislado.

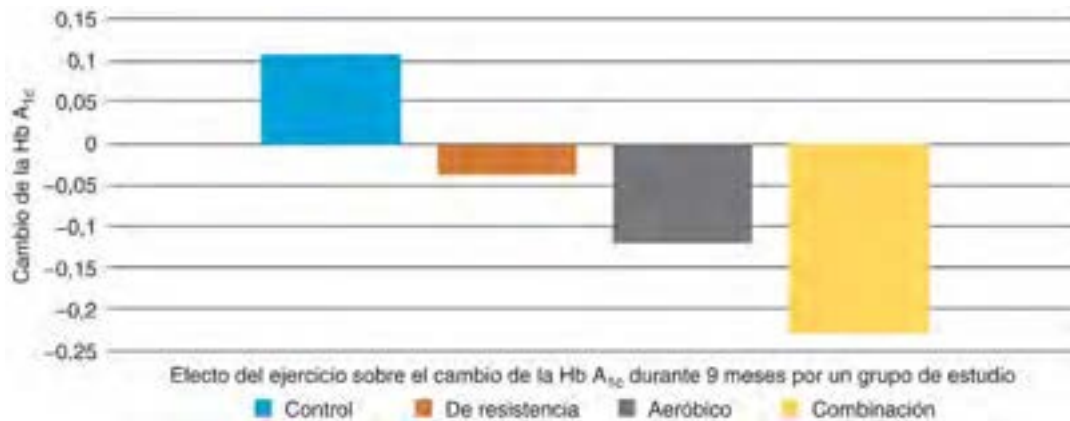


FIGURA 13-1. Cambios de las concentraciones de hemoglobina A_{1c} en un ensayo aleatorizado a 9 meses comparando tres intervenciones de ejercicio con un control en adultos con diabetes de tipo 2 (total, N = 262). La mejoría más importante de la Hb A_{1c} se produjo con la combinación de ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia (actividad de fortalecimiento muscular). (Datos tomados de Church TS, Blair SN, Cocroham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2253-2262.)

Riesgos para la salud de la actividad física

La actividad física y el ejercicio conllevan ciertos riesgos. Las lesiones musculoesqueléticas son, con mucho, el tipo de efecto adverso más frecuente relacionado con la actividad física. El riesgo de lesión depende del tipo y del volumen de la actividad. El volumen semanal de actividad está directamente relacionado con el riesgo de lesiones musculoesqueléticas, pero, cuando se siguen las directrices de salud pública de aproximadamente 500-1.000 MET-min/semana, el riesgo de lesión es bajo. Dicho riesgo de lesión está directamente relacionado con la tasa de aumento de la dosis de actividad, y los incrementos más rápidos tienen el riesgo más alto. Las lesiones musculoesqueléticas previas, el exceso de peso y la baja forma física también aumentan el riesgo de lesión.

La actividad física relativamente enérgica incrementa de manera aguda el riesgo de muerte cardíaca súbita (cap. 57) y de infarto agudo de miocardio (cap. 64). Sin embargo, el riesgo de muerte súbita y de episodios no mortales durante la actividad física e inmediatamente después de ella es extremadamente bajo, bastante por debajo de 1 episodio por cada 1.000.000 personas-hora de actividad.⁸ Es importante señalar que los adultos físicamente activos están protegidos de episodios cardíacos mortales y no mortales, con un riesgo aproximadamente un 70% más bajo de muerte súbita. Esta protección aparece debido a que el tiempo que se pasa realizando una actividad intensa cada día es relativamente pequeño, y el mayor riesgo de la actividad enérgica es superado con mucho por el menor riesgo de episodios cardíacos durante el resto del día.

Cantidades recomendadas de actividad aeróbica para la prevención

Para obtener un beneficio sustancial para la salud con la actividad física, los adultos deben hacer al menos 150 min/semana de actividad aeróbica de intensidad moderada o 75 min/semana de actividad de intensidad alta. Los adultos pueden practicar una actividad combinada de intensidad moderada y alta usando la regla del pulgar, 1 min de actividad de intensidad alta supone lo mismo que 2 min de intensidad moderada.⁹ Aunque las recomendaciones anteriores eran para períodos de actividad aeróbica de al menos 10 min, los menores de 10 min también parecen aportar beneficios para la salud.

Cantidades recomendadas de actividad de fortalecimiento muscular para la prevención

Los adultos deben realizar actividades que fortalezcan los grupos musculares principales del cuerpo al menos 2 días a la semana. Los principales grupos musculares son los de las piernas, las caderas, la espalda, el tórax, el abdomen, los hombros y los brazos.

Actividades de flexibilidad

Las actividades de flexibilidad son una parte aceptable de la pauta de actividad física, pero existe una evidencia insuficiente de que tengan beneficios para la salud, incluso para prevenir lesiones. Sin embargo, el entrenamiento de la flexibilidad facilita otros tipos de actividad física que tienen beneficios para la salud. Si es así, el entrenamiento de la flexibilidad puede ser más importante para personas con flexibilidad reducida, como personas de edad avanzada con alteraciones de la amplitud de movimiento relacionadas con la edad o con enfermedad.

Actividades de equilibrio

El entrenamiento del equilibrio se recomienda en adultos con un aumento del riesgo de caídas, como personas mayores de 65 años con alteraciones de la marcha o del equilibrio o caídas frecuentes. Son ejemplos de ejercicios del equilibrio caminar hacia los lados, caminar hacia atrás, caminar sobre los talones y permanecer de pie sobre una base de apoyo estrecha. El taichí es un abordaje basado en la evidencia para la prevención de las caídas. Los adultos con riesgo de caídas deben entrenar el equilibrio preferiblemente al menos 3 días/semana en el contexto de un programa de prevención de caídas basado en la evidencia.

Conducta sedentaria

Aumentar las actividades de intensidad ligera reduciendo la conducta sedentaria es útil para lograr y mantener un peso saludable y para disminuir los episodios de salud adversos. Por ejemplo, más tiempo sedentario se asocia con un mayor riesgo de mortalidad de todas las causas y de enfermedad cardiovascular, algunos cánceres y diabetes de tipo 2.¹⁰

Directrices para el abordaje del peso

La cantidad de actividad requerida para mantener un peso corporal saludable varía ampliamente entre los adultos. En algunos, el grado de actividad física recomendado en las directrices dará lugar a un peso corporal saludable estable. Muchos adultos, sin embargo, necesitan mayores cantidades de actividad para conseguir un peso saludable. Estas personas deben restringir su ingesta calórica y aumentar gradualmente la actividad física semanal hasta un punto que sea eficaz para lograr y mantener un peso corporal que sea saludable para ellos.

Directrices adicionales para personas de edad avanzada

Además del entrenamiento del equilibrio, las directrices de 2018 contienen otras recomendaciones específicas para personas de edad avanzada. Las personas de edad avanzada que no pueden hacer 150 min/semana de actividad de intensidad moderada deben ser tan activas como les permitan sus capacidades y patologías. Las personas de edad avanzada deben determinar su grado de actividad física usando la intensidad relativa, no la intensidad absoluta. Esta última directriz pretende evitar un grado inadecuadamente alto de esfuerzo en personas de edad avanzada con baja forma física.

Recomendación de actividad física en el contexto clínico

El fomento de la actividad física en el contexto clínico implica esencialmente los mismos pasos que el protocolo para dejar de fumar (cap. 29): pregunte, valore, aconseje, ayude, organice. De manera coherente con este abordaje, los médicos deben ser conscientes de cuatro dominios: cómo valorar la actividad física; cómo hacer recomendaciones/prescripciones seguras de actividad física tanto en personas sanas como en personas con enfermedades crónicas; cómo emplear intervenciones conductuales eficaces y cómo involucrarse en su propio estilo de vida activo para el equilibrio profesional y como modelo para los pacientes.¹¹

Los profesionales sanitarios deben preguntar a los pacientes sobre la actividad física y aconsejarles regularmente. Una medida de la calidad de la atención valora si se pregunta y aconseja a las personas de edad avanzada al menos una vez al año. Algunos recomiendan que la actividad física sea un «signo vital» que se valore en cada consulta. Los estudios comunican constantemente que los adultos (especialmente los de edad avanzada) identifican a sus médicos como fuente importante de consejo sobre la actividad física. En los adultos se recomienda el asesoramiento conductual, incluso aunque no presenten factores de riesgo cardiovascular.¹² El asesoramiento conductual intensivo está indicado en los adultos que tienen sobrepeso u obesidad y factores de riesgo adicionales de enfermedad cardiovascular, y dicho asesoramiento debe formar parte de los programas comunitarios que fomentan la actividad física en personas con aumento de riesgo de diabetes de tipo 2.

Prescripción de ejercicio

En los pacientes que quieren hacer ejercicio, el profesional clínico puede proporcionar una prescripción o derivar al paciente a un servicio comunitario.¹³ Se dispone de directrices basadas en la evidencia para la prescripción de ejercicio del American College of Sports Medicine.

Prescripciones relacionadas con el estilo de vida

Las prescripciones asociadas al estilo de vida hacen referencia a los abordajes que integran la actividad física en la vida diaria. Por ejemplo, en lugar de caminar específicamente para hacer ejercicio, la persona camina para ir al trabajo o por placer, como actividad recreativa. Las formas habituales de integrar la actividad física en la vida diaria son, entre otras, caminar o andar en bicicleta para desplazarse, o hacer trabajos en el jardín. El empleo de dispositivos portátiles, como los podómetros, para controlar la actividad física puede hacer que los pasos por día aumenten hasta en alrededor de 2.000 por encima del valor basal, así como incrementar el cumplimiento de las prescripciones relacionadas con el estilo de vida.

Individualización de las recomendaciones

Las recomendaciones deben ajustarse a las capacidades y preferencias individuales, las dolencias médicas y las técnicas de conducta que mejoran el cumplimiento. Las intervenciones probablemente son más eficaces si comprenden establecimiento mutuo de objetivos, retroalimentación regular, tareas graduales y utilización de equipamiento, por ejemplo, un podómetro. La mayoría de las personas prefieren los programas domiciliarios, que pueden aportar beneficios para la salud similares a los que se llevan a cabo en otros lugares.

En los adultos con muy baja forma física, una gran carga de enfermedad crónica (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o limitaciones funcionales importantes, puede ser adecuado un grado de ejercicio físico por debajo de las recomendaciones preventivas. El grado y otros detalles de la actividad recomendada para realizar pueden determinarse mediante la valoración de la naturaleza de las limitaciones y de las capacidades y preferencias del individuo. A menudo, la actividad física que se fomenta en estas personas se basa en los recursos de la atención sanitaria y comunitarios diseñados para personas con limitaciones preexistentes, como rehabilitación cardíaca, rehabilitación pulmonar y clases de gimnasia para personas con artritis.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Zhao R, Feng F, Wang X. Exercise interventions and prevention of fall-related fractures in older people: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Epidemiol.* 2017;46:149-161.
- A2. Lesinski M, Hortobagyi T, Muehlbauer T, et al. Effects of balance training on balance performance in healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2015;45:1721-1738.
- A3. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:2387-2396.
- A4. Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, et al. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52:154-160.
- A5. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, et al. Dementia and physical activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ.* 2018;361:1-11.
- A6. Börjesson M, Onerup A, Lundqvist S, et al. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *Br J Sports Med.* 2016;50:356-361.
- A7. Mansi S, Milosavljevic S, Baxter GD, et al. A systematic review of studies using pedometers as an intervention for musculoskeletal diseases. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:1-13.
- A8. Samdal GB, Eide GE, Barth T, et al. Effective behaviour change techniques for physical activity and healthy eating in overweight and obese adults; systematic review and meta-regression analyses. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14:1-14.
- A9. Buckingham SA, Taylor RS, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation: bridged Cochrane systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2016;3:1-15.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

Abordaje del riesgo

Las estrategias para disminuir las lesiones durante la actividad física consisten en incrementarla gradualmente con el tiempo, seleccionar actividades en las que no sea habitual el choque o el contacto con personas u objetos, mejorar la forma física, usar herramientas y equipamiento deportivo adecuados (p. ej., casco para la bicicleta), involucrarse en actividades en ambientes seguros, y seguir reglas y normas de seguridad básicas. Las actividades más populares, como caminar, andar en bicicleta, nadar y practicar la jardinería, tienen bajo riesgo de lesión. Cuando las personas están aumentando su grado de actividad física, deben comenzar con una intensidad relativamente moderada, después incrementar primero la duración y la frecuencia, y, por último, la intensidad. En general, añadir 5-15 min de actividad de intensidad moderada por sesión dos a tres veces por semana a las actividades habituales de una persona conlleva un bajo riesgo de lesión musculoesquelética y ningún riesgo conocido de muerte súbita cardíaca.

No existe evidencia del valor protector de una consulta médica ni del ejercicio supervisado en personas sanas de cualquier edad que pretenden aumentar el grado de actividad física, y la U. S. Preventive Services Task Force no recomienda el cribado sistemático de la enfermedad coronaria en adultos de bajo riesgo. Incluso en personas con alto riesgo de enfermedad coronaria, existe una evidencia insuficiente que recomiende o refute el cribado con electrocardiograma en reposo, prueba de esfuerzo, tomografía computarizada por haz de electrones o determinaciones de concentraciones de proteína C-reactiva.

Coordinación entre la atención médica y la comunidad

Muchos factores que afectan al grado de actividad física en los estadounidenses son difíciles de modificar en el contexto de la atención médica, como sucede con las características del entorno comunitario (p. ej., parques y centros recreativos) y social (p. ej., delincuencia y apoyo social). Las intervenciones que abordan estas características a nivel comunitario son esenciales para fomentar la actividad física. Las intervenciones comunitarias eficaces comprenden la educación física escolar, las intervenciones de apoyo social, las campañas comunitarias amplias y la mejora del acceso a lugares donde es posible realizar actividad física. Una «llamada a la acción» reciente de las autoridades sanitarias de EE. UU. destaca la importancia de fomentar tanto el paseo como las comunidades peatonales. La atención médica y los esfuerzos comunitarios deben ser sinérgicos y apoyarse mutuamente. Por ejemplo, los planes de salud deben aconsejar intervenciones comunitarias basadas en la evidencia. Los programas comunitarios deben servir de fuente para actividades terapéuticas basadas en la evidencia para adultos seleccionados con enfermedades crónicas, como las clases de gimnasia diseñadas para reducir el riesgo de caídas.

14

MEDICINA DEL ADOLESCENTE

DEBRA K. KATZMAN Y ALAIN JOFFE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La adolescencia, período de transición entre la infancia y la vida adulta, está marcada por cambios biológicos, psicológicos, sociales y cognitivos críticos. Durante este período singular del desarrollo se establecen patrones de conducta y elecciones del estilo de vida que influyen en la salud actual y futura, y pueden surgir diferentes problemas médicos y psicológicos.¹ Los profesionales de la atención sanitaria dedicados a los adultos desempeñan una función fundamental para involucrar a la juventud en su salud y aportar atención sanitaria a los adolescentes.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO FÍSICO NORMALES

El crecimiento y el desarrollo biológico en los adolescentes se caracterizan por el inicio de la pubertad (cap. 222), que varía en el tiempo y explica por qué los adolescentes de una misma edad cronológica pueden variar considerablemente en el aspecto físico. El primer signo visible de la pubertad en las niñas habitualmente es la telarquia, o desarrollo de los botones mamarios, que aparece como promedio a los 10 años en las niñas blancas y 1 año antes en las afroamericanas (cap. 222).

La menarquia tiene lugar 2-4 años después de la aparición inicial de los botones mamarios y el vello púbico. La edad promedio de la menarquia es de 12,9 años en las niñas blancas y 12,2 años en las niñas afroamericanas. Los períodos menstruales no siempre son regulares durante los primeros 2 años después de la menarquia. Al inicio solo el 20% de los ciclos son ovulatorios; pueden pasar hasta otros 4 años hasta que el 80% de los ciclos sean ovulatorios. El promedio de tiempo para finalizar la pubertad en las niñas es de 4 años (límite de 1,5-8 años).

En los niños, la pubertad comienza cerca de 1 año más tarde que en las niñas. Los primeros signos físicos de la pubertad en los niños, el aumento del tamaño testicular y el adelgazamiento del escroto, aparecen a los 10 años. La adrenarquia generalmente comienza cerca de 6 meses después (cap. 221), y el vello facial aparece cerca de 3 años después de la aparición del vello púbico. La pubertad en los niños finaliza como media en 3 años (límites de 2-5 años).

El aumento de peso puberal representa cerca de la mitad del peso corporal ideal de una persona adulta. La ganancia máxima de peso se produce durante el estirón de crecimiento lineal cerca de 3-6 meses en las niñas y cerca de 3 meses en los varones adolescentes. El aumento de peso promedio durante la pubertad en las niñas adolescentes es de 7-25 kg (aumento medio, 17,5 kg). Globalmente, los varones adolescentes ganan 7-30 kg durante la pubertad (aumento medio, 23,7 kg).

Los niveles de grasa corporal en los niños disminuyen durante la adolescencia, y caen hasta un 12% de la grasa corporal hacia el final de la pubertad. Como promedio, las adolescentes tienen una caída de la masa corporal magra del 80 al 75%, mientras que sus niveles promedio de grasa corporal aumentan del 16 al 27% hacia el final de la adolescencia. Hacia la edad de 16 años en las chicas y de 18 años en los chicos, han acumulado más del 90% de la masa esquelética adulta.

La *escala de madurez sexual* (EMS), también conocida como etapas de Tanner, se emplea para describir la progresión de las características sexuales secundarias que aparecen en los adolescentes, independientemente de la edad cronológica. La EMS se basa en el desarrollo mamario y la aparición del vello púbico en las niñas (e-fig. 14-1) y en el desarrollo testicular y peniano y la aparición del vello púbico en los niños (e-fig. 14-2). La EMS 1 corresponde a la etapa prepuberal: la pubertad no ha comenzado y no se ha producido el desarrollo sexual. Las EMS 2 a EMS 5 indican la progresión de la pubertad hasta la vida adulta. Una vez que los jóvenes alcanzan el nivel de la EMS 5, han desarrollado completamente los caracteres sexuales secundarios. La maduración sexual se correlaciona con el crecimiento lineal, los cambios en el peso y la composición corporal, y las alteraciones hormonales.² La maduración sexual aporta una confirmación importante de la progresión normal de la pubertad o de la identificación del desarrollo puberal anómalo.

DESARROLLO PSICOSOCIAL NORMAL

La adolescencia suele dividirse en tres fases de desarrollo psicosocial: adolescencia precoz (11-13 años), media (14-16 años) y tardía (17-21 años). En la adolescencia precoz, los adolescentes comienzan a separarse de sus padres y a establecer una identidad individual. A medida que se alejan de sus padres en busca de su propia identidad, su grupo de amigos empieza a adquirir un relieve creciente.

Al comienzo de la adolescencia, las capacidades cognitivas son controladas por el pensamiento concreto. Los adolescentes de menor edad carecen de capacidad de razonamiento abstracto, de las habilidades de solución de problemas necesarias para superar barreras para el cambio conductual y de la capacidad para apreciar cómo sus conductas actuales pueden afectar a su estado futuro de salud.

La adolescencia media se caracteriza por el crecimiento en autonomía emocional y la separación progresiva de la familia. Los grupos de amigos de los adolescentes desempeñan una función poderosa, y se implican cada vez más en relaciones de compañerismo que implican citas, experimentación sexual y conductas de salud adversas, como fumar cigarrillos, beber alcohol, consumir drogas ilegales y hacer novillos. Surgen las habilidades de razonamiento abstracto, pero a menudo regresan al pensamiento concreto cuando se enfrentan a situaciones estresantes. Estos adolescentes comienzan a entender la relación entre las conductas de salud y su estado de salud futuro, pero la presión de los amigos puede hacer que tomar elecciones adecuadas relacionadas con la salud sea realmente difícil para ellos.

En la adolescencia tardía, los jóvenes se vuelven cada vez más independientes emocionalmente. Los valores del grupo se hacen menos importantes y pasan más tiempo en una relación con una persona. Esta etapa tardía de la adolescencia se caracteriza por el desarrollo de una identidad personal fuerte. Las habilidades de pensamiento abstracto se expanden, y los adolescentes mayores desarrollan capacidades para la solución de problemas que les permiten superar retos para el cambio conductual.

ESTADÍSTICA VITAL

La morbilidad y mortalidad entre los 10 y los 19 años de edad a menudo son resultado de conductas de riesgo y de factores ambientales (tabla 14-1).³ La principal causa de muerte en este grupo de edad es la lesión no intencionada. Las neoplasias malignas, el suicidio y el homicidio son las tres siguientes causas fundamentales. La mayoría de las muertes debidas a lesión intencional, es decir, suicidio y homicidio, son teóricamente evitables.

Lesiones no intencionadas e intencionadas

Las lesiones no intencionadas representan entre un 25 y un 40% de todas las muertes entre los 10 y los 19 años de edad. Las principales causas de lesión no intencionada son accidentes de tráfico, ahogamientos, incendios, intoxicaciones y caídas. Los factores que contribuyen a las lesiones en adolescentes comprenden factores socioeconómicos (los adolescentes de menos recursos están expuestos a mayor riesgo), factores ambientales (peligros como uso de vehículos todoterreno, piscinas particulares, armas de fuego, estufas de queroseno y bandas juveniles), entorno escolar y factores del desarrollo.

Las tasas de suicidio (cap. 369) han aumentado entre los 10 y los 19 años de edad desde 1999, y ahora el suicidio es la segunda causa principal de muerte en los

TABLA 14-1 PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DE 10-19 AÑOS DE EDAD, EE. UU., 2015

EDADES DE 10 A 14		EDADES DE 15 A 19	
CAUSA	NÚMERO (%)	CAUSA	NÚMERO (%)
Todas las causas	3.009	Todas las causas	10.186
Lesión no intencionada	763 (25,4)	Lesión no intencionada	3.919 (38,5)
Neoplasias malignas	428 (14,2)	Suicidio	2.061 (20,2)
Suicidio	409 (13,6)	Homicidio	1.587 (15,6)
Homicidio	158 (5,3)	Neoplasias malignas	583 (5,7)
Anomalías congénitas	156 (5,2)	Cardiopatía	306 (3)
Cardiopatía	125 (4,2)	Anomalías congénitas	195 (1,9)
Enfermedad respiratoria baja crónica	93 (3,1)	Gripe y neumonía	72 (0,7)
Todas las demás	763 (25,4)	Todas las demás	1.287 (12,6)

Datos tomados de Center for Disease Control and Prevention's Web-based Statistics Query and Reporting System (WISQARS™). Disponible en: <https://webappa.cdc.gov/sasweb/ncipc/leadcause.html>. Acceso 10 de mayo de 2019.

jóvenes de 15 a 19 años y la tercera causa principal entre los 10 y los 14 años. En ambos grupos de edad, los indios nativos de Norteamérica registran las tasas más elevadas, seguidos por los jóvenes blancos; los jóvenes afroamericanos y asiáticos tienen tasas considerablemente más bajas. La tasa de intento de suicidio es casi cinco veces mayor en estudiantes gays, lesbianas y transgénero (minorías sexuales) (29%) en comparación con los estudiantes heterosexuales (6,4%). El cociente estimado de intentos de suicidio o suicidio consumado entre adolescentes varía entre 50:1 y 100:1. Los métodos más frecuentes empleados en los intentos de suicidio son las drogas y el alcohol, mientras que la asfixia, el ahorcamiento y el empleo de armas de fuego se asocian con suicidios consumados. Las tasas de muerte por suicidio causado por arma de fuego son casi siete veces más altas en chicos de 15 a 19 años que en chicas de edades comparables.

El homicidio es la tercera causa principal de muerte entre los 15 y los 19 años de edad, y la cuarta causa principal en adolescentes más jóvenes. En hombres afroamericanos, sin embargo, es la principal causa de muerte entre los 15 y los 19 años (el 95% se asocian al uso de armas de fuego) y la segunda causa en los de 10-14 años de edad (el 80% relacionados con armas de fuego).

Aproximadamente 1 de cada 10 estudiantes de 14-18 años que tuvieron citas o «salieron con alguien» refiere haber sido víctima de violencia física o sexual en los 12 meses previos. La prevalencia de la violencia física y sexual es mayor en las mujeres que en los hombres (12 frente a 7% y 16 frente a 5%, respectivamente). Entre los estudiantes de 14-18 años, casi un 16% refieren acoso en las redes, y cerca del 20%, acoso escolar. Ser víctima de acoso se asocia con numerosos problemas de salud mental. Cuando los acosadores adolescentes se hacen adultos, es más probable que se vuelvan violentos o manifiesten conductas de abuso hacia sus parejas, cónyuges o hijos.

Otras enfermedades

Excluyendo las lesiones intencionadas y no intencionadas, la principal causa de muerte en adolescentes es el cáncer. Las neoplasias malignas más importantes en la adolescencia son el linfoma de Hodgkin (cap. 177), los tumores de células germinales (cap. 190), los tumores del sistema nervioso central (cap. 180), el linfoma no hodgkiniano (cap. 176), el cáncer de tiroides (cap. 213), el melanoma maligno (cap. 193) y la leucemia linfoblástica aguda (cap. 173).

ABORDAJE DEL PACIENTE ADOLESCENTE

Cuando entreviste a los pacientes adolescentes, el profesional clínico debe considerar su etapa de desarrollo físico, cognitivo y psicosocial, su creciente autonomía y función en la toma de responsabilidades para gestionar su propia salud y bienestar, y su progresión individual desde la infancia hacia la vida adulta. La edad cronológica no es una garantía de que todos los adolescentes estén en la misma etapa de desarrollo. El médico debe ofrecer atención sanitaria al adolescente de manera sensible, flexible y adecuada, culturalmente y en términos de su desarrollo.

El médico puede encontrarse inicialmente con el adolescente a solas para transmitirle el mensaje de que él o ella es el paciente y de que está deseando escuchar lo que tiene que decir. Ello también constituye una oportunidad para valorar su capacidad para la toma de decisiones autónoma. Por el contrario, el profesional clínico puede citarse con el adolescente y sus padres o tutores conjuntamente en la parte inicial de la entrevista y después solo con el adolescente; este abordaje

permite que el médico entienda la razón de la visita desde la perspectiva del adolescente y también de sus padres o tutores, y que comunique que la visión de ambas partes es sumamente valiosa. Este abordaje también da la oportunidad de observar la interacción entre el adolescente y los padres o el tutor. El enfoque final de la entrevista consiste en despedir al adolescente y la familia y solicitar una reunión a solas con los padres o tutores. Esta cita permite que los padres o tutores comenten problemas acerca del adolescente que podrían no resultar cómodos en su presencia. Tener esta información puede mejorar el enfoque de la visita. En este abordaje, el encuentro con los padres o tutores va seguido de una nueva reunión con el adolescente a solas. En esta estructura de la entrevista es importante que el adolescente esté presente desde el momento en que conoce al médico hasta el final de la consulta, de modo que no perciba en ningún momento algún tipo de falta de confidencialidad.

Confidencialidad

Los temas del consentimiento y la confidencialidad son fundamentales en la interacción médico-adolescente. Cuando se garantiza la confidencialidad, es más probable que los adolescentes busquen la atención médica necesaria, revelen información sensible y confíen en el profesional que los atiende. En estas circunstancias, la mayoría de los adolescentes implicarán a sus padres en la atención en algún momento. Los padres aprecian la educación sobre el concepto de confidencialidad y reconocen la importancia de permitir que los adolescentes tengan la oportunidad de hablar a solas con el médico. La confidencialidad también es importante para que este establezca un diagnóstico preciso y proporcione el tratamiento.

Al comienzo de la entrevista deben comentarse con el adolescente y sus padres o tutores la confidencialidad y la definición de sus límites. El adolescente y la familia necesitan saber que el profesional clínico intervendrá si cree que las acciones del adolescente pueden causar un perjuicio significativo, para sí mismo o para otra persona, o si el adolescente está en peligro inminente. La revelación de un intento de suicidio u homicidio es un ejemplo de situaciones en las que el médico no mantendría la confidencialidad cuando trata con personas jóvenes. La definición legal de confidencialidad varía dependiendo del lugar, por lo que los profesionales clínicos deben estar familiarizados con las leyes locales.

Otro objetivo de la entrevista es llegar a concretar una compenetración con el adolescente y sus padres o tutores. Los clínicos pueden establecer una buena relación al comienzo de la entrevista, creando un ambiente que no sea intimidante ni presuponga juicios de valor, sino que transmita sensación de apoyo. Es útil animar al adolescente a hablar de sí mismo (amigos, pasatiempos, estudios). El profesional clínico debe escuchar atentamente las afirmaciones y sentimientos del adolescente. La sensibilidad y la comprensión de la etapa de desarrollo y el trasfondo cultural son importantes para la entrevista y la interpretación exacta de las respuestas. El médico debe ser respetuoso con la necesidad creciente del adolescente de ser independiente y con su deseo de ser tratado como persona individual. Tomarse tiempo para lograr la compenetración es clave para involucrar al adolescente en la conversación sobre sus problemas personales de salud.

Atención sanitaria preventiva

La atención sanitaria preventiva en los adolescentes (caps. 12 y 15) debe fomentar la salud física y mental, y el crecimiento y desarrollo físico, psicológico y social saludable. Se deben estimular las conductas positivas, como el ejercicio (cap. 13) y la alimentación nutritiva (cap. 202), y disuadir de conductas de riesgo para la salud, como conducción insegura, conductas sexuales de alto riesgo y consumo de tabaco (cap. 29), drogas y alcohol (cap. 30). Puesto que los hábitos de salud a lo largo de la vida se establecen durante la adolescencia, es un momento importante para invertir en fomento de la salud y servicios preventivos.

La U. S. Preventive Services Task Force⁴ recomienda el cribado y el asesoramiento en todos los adolescentes para depresión y obesidad, asegurándose de que todos ellos están al corriente en cuanto a vacunación contra el tétanos, la difteria, la tosferina, la varicela, el sarampión, la parotiditis, la rubéola, las hepatitis A y B, el meningococo (A, C, Y, W-135), la gripe, la polio y el virus del papiloma humano (VPH; cap. 15). Además, a los adolescentes de riesgo se les debe aconsejar sobre las enfermedades de transmisión sexual (p. ej., VIH, clamidiosis, gonorrea y sífilis) y recomendar la vacunación para neumococo y meningococo serotipo B.

Componentes de la consulta de salud en la atención del adolescente

Anamnesis

Las preguntas abiertas, no críticas, adecuadas a la etapa de desarrollo y sexualmente neutrales ayudan a tranquilizar al adolescente y a que dé respuestas informativas (cap. 12). Además de la anamnesis médica estándar, la valoración debe incluir los antecedentes psicosociales del adolescente, bien a través de un cuestionario de cribado o bien durante la entrevista con él a solas. La siguiente valoración (HEEADSSS), un instrumento de cribado valioso para obtener una anamnesis psicosocial exhaustiva, cubre los siguientes temas:

- **Hogar:** miembros de la familia, organización de la vida y relaciones.
- **Educación/Empleo:** éxitos académicos o profesionales y planes futuros.
- **Alimentación:** problemas con el peso o la imagen corporal, o actitudes o conductas de alimentación alteradas; ingesta dietética.
- **Actividades:** actividades recreativas, citas y relaciones.
- **Sustancias (Drugs):** consumo de tabaco o cigarrillos electrónicos, alcohol, drogas ilegales, esteroides anabolizantes, uso no médico de medicamentos expendidos con receta y conducción bajo los efectos de alcohol o drogas.
- **Sexualidad:** orientación sexual, conductas sexuales (incluida la abstinencia) y abuso sexual.
- **Suicidio (salud mental):** sentimientos de tristeza, soledad, depresión o ideación suicida, intentos de suicidio y autolesión no suicida.
- **Seguridad:** riesgo de lesión no intencionada o violencia, peleas, llevar armas, cinturón de seguridad al conducir automóviles, casco de bicicleta y equipamiento de protección deportivo.

Exploración física

En general, la exploración física del adolescente debe tener lugar sin la presencia de los padres o tutores. En algunas situaciones se le pregunta si prefiere que un adulto esté presente durante la exploración. El profesional clínico de sexo masculino debe solicitar la presencia de una acompañante femenina durante la exploración de las pacientes, especialmente para la exploración mamaria y genital. En teoría, durante la exploración genital del paciente varón, el clínico de sexo femenino debería solicitar que esté presente un acompañante masculino.

Es importante asegurar la intimidad del adolescente. Se debe proporcionar una bata de exploración que cubra el tronco y la zona genital. Hablar con el/la adolescente durante la exploración también tiende a aumentar la comodidad; es útil explicar las intervenciones y comentar los resultados. La exploración física exhaustiva (cap. 12) debe incluir la medida del peso y la altura del adolescente, calculando su índice de masa corporal, marcando estas medidas en las gráficas de crecimiento estandarizadas y determinando la etapa del adolescente en la EMS.

Se han de obtener los antecedentes sexuales completos para determinar las zonas anatómicas (oral, anal, vaginal, uretral) donde realizar cribado para infecciones de transmisión sexual. En adolescentes sexualmente activos se recomienda el cribado anual para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. Para las pruebas en las mujeres es preferible una muestra vaginal recogida por la propia paciente, mientras que en los hombres se prefiere una muestra de la primera orina para descartar una infección uretral (que es aceptable también en las mujeres). En los adolescentes de 13 años o más debe hacerse detección sistemática para infección por el VIH al menos una vez. Los intervalos de cribado para todas las infecciones de transmisión sexual deben basarse en las conductas sexuales del paciente.

El cribado de cáncer de cuello de útero en mujeres debe realizarse cada 3 años, comenzando a la edad de 21.⁵ Estas recomendaciones no se aplican en mujeres jóvenes con resultados previamente anómalos de detección de cáncer de cuello de útero, en mujeres con infección por el VIH ni en las que tienen otras formas de deficiencia inmunitaria. Las indicaciones de exploración pélvica en una adolescente comprenden síntomas de infección vaginal o uterina, irregularidades menstruales (p. ej., amenorrea, hemorragia uterina disfuncional, menorragia y dismenorrea grave), dolor abdominal o pélvico no diagnosticado, sensibilidad local, masas, traumatismos, y abuso sexual o violación.

Conclusión de la consulta de salud

Al finalizar la consulta médica del adolescente, el médico debe revisar los hallazgos con el paciente y hablar de lo que ocurrirá a continuación. El adolescente debe tener la oportunidad de hacer preguntas, obtener aclaraciones, hacer comentarios y responder a las indicaciones. Es necesario comentar con el paciente qué información seguirá siendo confidencial. Después, debe volver a encontrarse con el adolescente y los padres o tutores (si han acompañado al adolescente a la consulta) para revisar los resultados y comentar los temas no confidenciales.

SALUD REPRODUCTIVA Y SEXUAL

La atención relacionada con la salud sexual y reproductiva abarca los temas del desarrollo sexual del adolescente, la orientación y la conducta sexual,⁶ el embarazo y, si está indicada, la anticoncepción. Es importante que, al realizar la anamnesis, los médicos no asuman que el adolescente es heterosexual; ello probablemente impedirá que reciba la información correcta. Casi el 5% de los jóvenes refieren atracción por el mismo sexo y cerca del 1% de los estudiantes se describen a sí mismos como básicamente homosexuales o bisexuales.

En EE. UU., algo más del 2% de las chicas y casi el 6% de los chicos de 14-18 años empezaron a tener relaciones sexuales antes de los 13 años de edad. Cerca del 45% de los chicos y del 40% de las chicas que cursaban enseñanza secundaria habían tenido coito vaginal al menos una vez, y cerca del 60% de los chicos y las chicas tienen coito vaginal hacia el último año de enseñanza universitaria.⁷ Cerca del 12% de los

adolescentes han tenido cuatro o más parejas sexuales durante su vida, y cerca del 40% de los estudiantes de instituto sexualmente activos no usaron preservativos en su última relación sexual. Casi el 15% de las mujeres de 18-19 años refieren haber sido forzadas a tener relaciones. Los adolescentes refieren practicar sexo oral con más probabilidad que vaginal, porque lo perciben como significativamente menos arriesgado (menores consecuencias para la salud, sociales y emocionales) que el sexo vaginal, aunque los adolescentes que practican sexo oral también tienen mayor probabilidad de practicar el vaginal.

En EE. UU. nacen casi 250.000 niños anualmente de mujeres de edades comprendidas entre los 15 y los 19 años, pero esta tasa de 24,2 nacimientos/1.000 mujeres en este grupo de edad representa un mínimo histórico en EE. UU.⁸ Incluso así, el país tiene la tasa más alta de nacimientos en adolescentes de todos los países desarrollados. Las tasas de aborto en este grupo de edad han disminuido en casi un 50% desde 1990. La mayor parte de esta reducción se atribuye al mayor uso de la anticoncepción eficaz y la disminución de la actividad sexual. El embarazo en adolescentes es más frecuente en niñas afroamericanas e hispanas, así como en familias de bajos ingresos.

Anticoncepción

Los métodos anticonceptivos más frecuentemente utilizados en adolescentes son los anticonceptivos orales y los preservativos, aunque los nuevos sistemas de administración hormonal, como los parches transdérmicos, los anillos vaginales y los anticonceptivos reversibles de acción prolongada, son prácticos y eficaces (cap. 225). En la actualidad se recomiendan los métodos anticonceptivos reversibles de acción prolongada (dispositivos intrauterinos e implantes anticonceptivos) como método de elección en mujeres jóvenes debido a su elevada eficacia. El asesoramiento sistemático y la provisión anticipada de anticoncepción de urgencia son una parte importante de la estrategia de salud pública para reducir las tasas de embarazo en adolescentes (cap. 225).

Infecciones de transmisión sexual

En los jóvenes de 15-24 años se producen la mitad de todas las infecciones de transmisión sexual de nuevo desarrollo en EE. UU. (cap. 269). En 2015, los adolescentes de 15-19 años registraban un 26% de los casos de clamidiosis (cap. 302) y el 18% de los casos de gonorrea (cap. 283) comunicados en EE. UU. La prevalencia global de infecciones por *Chlamydia trachomatis* entre los 14 y los 19 años es aproximadamente del 2%, aunque la prevalencia varía y es más alta en las mujeres que en los hombres jóvenes. Los adolescentes contraen la infección por el VIH (cap. 360) principalmente por transmisión sexual, y los jóvenes de 13-24 años comprenden más del 20% de todos los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en EE. UU. El VPH (cap. 349), que es el más prevalente entre todas las infecciones de transmisión sexual entre los 15 y 24 años, tiene una prevalencia cercana al 20% en niñas adolescentes de 14-17 años. El VIH y la sífilis son particularmente problemáticos en adolescentes varones afroamericanos y latinos con parejas del mismo sexo.

Los adolescentes tienen un mayor riesgo de adquirir infecciones de transmisión sexual por una serie de razones, entre las que se encuentran las incidencias elevadas entre parejas sexuales y el uso no sistemático o incorrecto del preservativo. Los jóvenes de minorías sexuales pueden tener un acceso particularmente difícil a servicios de salud sexual adecuados. Las niñas adolescentes tienen en ocasiones un epitelio cilíndrico vaginal persistente que es más susceptible que el epitelio escamoso a la infección por *Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y el VPH, así como concentraciones más bajas de inmunoglobulina A en el moco del cuello uterino. El tratamiento en todos los adolescentes puede retrasarse debido a su incapacidad para acceder a servicios de atención sanitaria confidenciales, a la falta de cobertura sanitaria, a la conflictividad en los barrios, a la pobreza, y al tráfico y consumo de drogas.

Las infecciones por clamidia (cap. 302) son mayoritariamente asintomáticas. Cuando están presentes, los síntomas pueden ser tan leves o de duración tan corta que se ignoran fácilmente. Por lo demás, la presentación clínica y el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (cap. 269) son similares en adolescentes y adultos.

Para optimizar la probabilidad de tratamiento eficaz de estas infecciones, se recomienda aplicarlo en una única dosis. Además, siempre que sea posible, el tratamiento acelerado de la pareja, es decir, el tratamiento de las parejas sexuales sin evaluación clínica previa ni consejos preventivos, reduce el riesgo de infecciones recurrentes de transmisión sexual mejor que el tratamiento estándar, y debe realizarse en los primeros 60 días, siempre que lo permitan las leyes estatales. Los profesionales clínicos deben considerar el tratamiento acelerado de las parejas expuestas de hombres y mujeres heterosexuales con infecciones por clamidia o gonorrea, en especial cuando es improbable su evaluación y tratamiento en persona (cap. 269).⁹

OBESIDAD

Más de un tercio de los niños y adolescentes tienen sobrepeso u obesidad. Los adolescentes obesos tienen una probabilidad significativamente mayor de obesidad grave en la vida adulta. Las intervenciones deben centrarse en el cambio de conducta, el incremento

de la actividad física, la reducción del tiempo de cribado y la modificación de la dieta.[■] Los ensayos aleatorizados también muestran que la sustitución de las bebidas azucaradas por bebidas sin azúcar reduce el aumento de peso a corto plazo,[■] aunque los programas familiares de terapia conductual son los que tienen mayor eficacia a corto y largo plazo en el manejo del peso.[■] En casos extremos, pueden considerarse en el plan terapéutico la farmacoterapia e incluso la cirugía bariátrica (cap. 207).

SALUD MENTAL

Aproximadamente el 75% de los casos de depresión y ansiedad a lo largo de la vida (cap. 369) comienzan hacia los 24 años de edad. Entre el 5 y el 8% de los adolescentes tienen una enfermedad depresiva clínicamente significativa, y el 10-20% de los jóvenes de 15-24 años sufren un trastorno de ansiedad. Aproximadamente el 10% de los niños en edad escolar padecen trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Los adolescentes diagnosticados de alguno de estos problemas de salud mental a menudo tienen otros trastornos concomitantes. Si no se diagnostican y tratan, estos trastornos influyen en el desarrollo, la educación, las relaciones sociales y la participación en el mundo laboral.

Trastornos de la alimentación

Los trastornos de la alimentación (cap. 206) comienzan frecuentemente durante la adolescencia.¹⁰ El reconocimiento precoz y el tratamiento agresivo de los trastornos alimentarios de inicio en la adolescencia son fundamentales para obtener un resultado eficaz. Las complicaciones médicas de los trastornos alimentarios en los adolescentes comprenden retraso del crecimiento, pubertad tardía, baja densidad mineral ósea y alteraciones de la estructura encefálica y la función cognitiva. Estas complicaciones, que aparecen precozmente en la evolución de la enfermedad, pueden no ser completamente reversibles.

Los objetivos del tratamiento son restablecer la salud física, los patrones de conducta alimentaria normales y la salud mental, y reducir la repercusión del trastorno de la alimentación en la calidad de vida. Los adolescentes deben ser tratados en un centro en el que los profesionales sanitarios conozcan los trastornos alimentarios y tengan experiencia en el tratamiento de los adolescentes. Las estrategias de tratamiento útiles en adolescentes con estos trastornos son el restablecimiento precoz del estado nutricional y fisiológico normal, la implicación de la familia y la incorporación de un equipo interdisciplinar en el tratamiento. La terapia familiar es un tratamiento de elección ambulatorio eficaz para los adolescentes con trastornos alimentarios y ayuda a proteger frente a las recaídas.[■]

Abuso de sustancias

Al terminar la enseñanza secundaria, casi la mitad de los adolescentes han consumido alguna droga ilegal (cap. 31). En esa etapa, poco más del 60% de los adolescentes consumen alcohol (cap. 30), y cerca del 40% refieren haberse emborrachado al menos una vez. Los adolescentes que empiezan a consumir alcohol o drogas antes de los 15 años tienen una probabilidad más de cinco veces mayor de desarrollar un trastorno adictivo posteriormente en la vida, en comparación con los que consumen alcohol por primera vez a los 21 años de edad. Cerca del 25% de los adolescentes estadounidenses han consumido marihuana el año anterior, y este porcentaje se ha mantenido relativamente estable durante la última década. En cuanto al consumo de tabaco, entre los adolescentes es ahora más probable el uso de cigarrillos electrónicos (cap. 29); sin embargo, los que consumen cigarrillos electrónicos tienen también mayor probabilidad de iniciarse en el consumo de tabaco convencional que los que no lo utilizan. En 2004, casi el 10% de los estudiantes de último año de secundaria refirieron consumo no médico de opioides expendidos con receta (cap. 31), aunque esa cifra descendió por debajo del 5% hacia 2016.

El consumo de drogas en adolescentes obedece a una interacción compleja entre factores de riesgo genéticos, sociales, ambientales y personales. Los chicos tienden a iniciarse en el consumo de drogas y alcohol a edad más precoz que las chicas, pero, una vez que estas empiezan a experimentar, consumen drogas con la misma probabilidad que ellos. Los chicos tienen más probabilidad de consumir marihuana, esteroides y tabaco sin humo, mientras que las chicas tienden a consumir más anfetaminas y metanfetamina.

Los adolescentes con baja autoestima y motivación, así como los que tienen escaso apego al centro escolar y bajo rendimiento académico, presentan una mayor propensión al alcoholismo y la drogadicción que los que carecen de estas características. Los adolescentes con antecedentes familiares de alcoholismo o drogadicción también están expuestos a mayor riesgo. Es menos probable que cedan a las presiones externas para consumir drogas si tienen un fuerte sentimiento de apego hacia los padres, quienes les comunican claramente su desaprobación del consumo.

Los signos y síntomas indicativos de drogadicción consisten en cambios del aspecto físico, con higiene o vestimenta defectuosas, uso de camisas de manga larga para ocultar las cicatrices de las zonas de punción, tos o bronquitis persistente, dificultades para dormir, pérdida o aumento súbito de peso, cambios repentinos de personalidad, conducta agresiva, irritabilidad, nerviosismo, aturdimiento, cambio del grupo de amigos,

TABLA 14-2 INSTRUMENTO DE CRIBADO «CARLOS» PARA EL CONSUMO DE DROGAS Y ALCOHOL EN ADOLESCENTES

Se le indica al adolescente: «Por favor, responde sinceramente a las siguientes preguntas. Tus respuestas serán confidenciales. Durante los últimos 12 meses...»

¿Has bebido alcohol (más de un vaso)?
 ¿Has fumado marihuana o hachís?
 ¿Has consumido algo para levantar tu estado de ánimo?

Si el adolescente responde que no a las tres preguntas abiertas, el profesional solo tiene que hacer la primera pregunta, COCHE. Si responde que sí a una o más de las tres preguntas abiertas, el profesional hace las seis preguntas, CARLOS.

C: ¿Alguna vez has ido en un COCHE conducido por alguien (incluido tú mismo/a) que hubiera tomado algo «para estar animado» o que hubiera consumido alcohol o drogas?
A: ¿Tu familia o AMIGOS te han dicho alguna vez que dejes de beber o consumir drogas?
R: ¿Has consumido alguna vez alcohol o drogas para RELAJARTE, sentirte mejor contigo mismo/a o integrarte en el grupo?
L: ¿Te has metido en LÍOS por consumir alcohol o drogas?
O: ¿Alguna vez te has OLVIDADO de lo que has hecho habiendo consumido alcohol o drogas?
S: ¿Alguna vez consumes alcohol o drogas estando SOLO?

CARLOS es un acrónimo de las primeras letras de palabras clave de las seis preguntas de cribado. Las preguntas se deben hacer exactamente como están escritas.

aislamiento creciente de los amigos o la familia, depresión, pérdida de interés por las actividades favoritas, disminución del rendimiento o la asistencia al colegio o al trabajo, olvidos, secretismo, desaparición de dinero o de objetos del hogar, y fármacos con receta que parecen agotarse demasiado rápido.

En los adolescentes debe utilizarse un instrumento de cribado convalidado para el alcoholismo y el abuso de otras sustancias (tabla 14-2).¹¹ Los que responden sí a una pregunta deben recibir retroalimentación con relación a los efectos adversos de dicho abuso. Los que responden sí a dos o más preguntas tienen alto riesgo de problemas de drogadicción y requieren valoración o derivación adicionales (caps. 30 y 31).¹² Las pruebas de drogas en orina tienen baja sensibilidad para la detección del consumo y no existe consenso acerca de su función en el cribado en adolescentes.

El consumo de alcohol y drogas contribuye a más del 40% de las muertes de adolescentes por accidentes de tráfico, a intentos de suicidio y a un aumento del riesgo del consumo y dependencia posteriores, con los problemas consiguientes en la vida adulta. Históricamente, el tratamiento del abuso de sustancias se ha basado en la abstinencia.¹³ Más recientemente, ha adquirido aceptación el abordaje de la reducción de daños. Los adolescentes suprimen el consumo de drogas y alcohol principalmente debido a la preocupación por sus efectos negativos, y las intervenciones comunitarias pueden ser eficaces. Las intervenciones individuales parecen tener un mayor efecto que las familiares,¹⁴ para reducir el alcoholismo, con un menor alcance del efecto con el tiempo.

ENFERMEDAD CRÓNICA Y TRANSICIÓN

La prevalencia de enfermedades crónicas en adolescentes ha aumentado significativamente debido a los avances en la tecnología médica, y los tratamientos han incrementado la supervivencia de los jóvenes con enfermedades infantiles anteriormente consideradas mortales. Cerca del 18% de los adolescentes de EE. UU. viven con una enfermedad crónica. La enfermedad crónica puede afectar al desarrollo del adolescente, o bien ese desarrollo puede afectar a la enfermedad. Por ejemplo, en ocasiones, la fibrosis quística (cap. 83) retrasa la pubertad y dificulta el desarrollo normal. La pubertad puede reagudizar una diabetes mellitus (cap. 216). La asunción creciente de riesgos por parte de adolescentes con diabetes, asma o insuficiencia renal crónica dificulta a menudo el cumplimiento de sus correspondientes medicaciones.

Los adolescentes en general, y los que tienen necesidades especiales en particular, requieren una transición pausada, continua, coordinada y adecuada al desarrollo, para apoyar su implicación en el sistema de atención sanitaria del adulto. El paciente, la familia y los sistemas de atención sanitaria pediátrica deben contemplar esta transición como una parte natural del proceso de atención durante el desarrollo de todos los adolescentes. Los elementos recomendados del programa de transición consisten en planificación y preparación individualizadas del paciente, los familiares y los equipos de atención sanitaria; planes de transición escritos ajustados a cada caso; coordinación de los médicos que derivan pacientes y los que los reciben; reuniones de presentación para adultos jóvenes con sus nuevos médicos antes de la derivación; derivación en un momento de estabilidad de la enfermedad en lugar de durante un periodo de inestabilidad, y presentación de los coordinadores del proceso de transición, que actúan como intermediarios entre el sistema de atención sanitaria pediátrica y el del adulto.

Bibliografía de grado A

- A1. Boff RM, Liboni RPA, Batista IPA, et al. Weight loss interventions for overweight and obese adolescents: a systematic review. *Eat Weight Disord.* 2017;22:211-229.
- A2. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med.* 2012;367:1407-1416.
- A3. Sung-Chan P, Sung YW, Zhao X, et al. Family-based models for childhood-obesity intervention: a systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2013;14:265-278.
- A4. Couturier J, Kimber M, Szatmari P. Efficacy of family-based treatment for adolescents with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord.* 2013;46:3-11.
- A5. US Preventative Services Task Force. Screening and behavioral counseling interventions to reduce unhealthy alcohol use in adolescents and adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;320:1910-1928.
- A6. Stockings E, Hall WD, Lynskey M, et al. Prevention, early intervention, harm reduction, and treatment of substance use in young people. *Lancet Psychiatry.* 2016;3:280-296.
- A7. Tanner-Smith EE, Lipsey MW. Brief alcohol interventions for adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *J Subst Abuse Treat.* 2015;51:1-18.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

15

VACUNACIÓN

RAYMOND A. STRIKAS Y WALTER A. ORENSTEIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La inmunización o vacunación es uno de los medios más rentables para prevenir la morbilidad y la mortalidad por enfermedades infecciosas. La vacunación sistemática, en particular de niños, ha dado lugar a reducciones del 90% o más de los casos notificados de sarampión, parotiditis (paperas), rubéola, síndrome de rubéola congénita, poliomieltis, tétanos, enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* de tipo b, varicela, hepatitis A y difteria. En muchas circunstancias, la vacunación de niños y adultos no solo previene la morbilidad y la mortalidad, sino que también reduce los costes sanitarios a largo plazo.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS INMUNIZACIONES

La inmunización protege contra la enfermedad o contra sus secuelas por medio de la administración de un agente inmunobiológico: una vacuna, un toxoide, una preparación de inmunoglobulina o una antitoxina. La protección inducida por inmunización puede ser activa o pasiva (tablas 15-1 y 15-2).

Inmunización activa

La administración de una vacuna o toxoide hace que el cuerpo genere una respuesta inmunitaria contra los agentes infecciosos o sus toxinas. Las vacunas consisten en suspensiones de microorganismos vivos (normalmente atenuados) o inactivados, o de fracciones de ellos. Los toxoides son toxinas bacterianas modificadas, que conservan propiedades inmunógenas, pero carecen de toxicidad. En general, la inmunización activa da lugar a inmunidad a largo plazo, aunque el inicio de la protección puede retrasarse, porque en ocasiones el cuerpo tarda en responder. Con vacunas vivas atenuadas, pequeñas cantidades de microorganismos vivos se multiplican en el receptor hasta que una respuesta inmunitaria interrumpe la replicación. En la mayoría de los receptores, una sola dosis de la mayor parte de las vacunas vivas generalmente induce una respuesta inmunitaria a largo plazo que discurre bastante en paralelo a la infección natural. Se recomiendan dosis adicionales para asegurar tasas elevadas de inmunidad a nivel poblacional. En cambio, las vacunas inactivadas y los toxoides requieren a menudo múltiples dosis para inducir protección a largo plazo.

Inmunización pasiva

La inmunización pasiva con utilización de inmunoglobulinas o antitoxinas produce anticuerpos preformados, con objeto de generar inmunidad temporal. Las inmunoglobulinas obtenidas de la sangre humana pueden contener una amplia variedad de agentes, dependiendo de la mezcla de plasmas humanos a partir de la cual se hayan preparado. Las inmunoglobulinas específicas se consiguen a partir del plasma de donantes con altas concentraciones de anticuerpos contra antígenos específicos (como la inmunoglobulina contra el tétanos). La mayor parte de las inmunoglobulinas deben inyectarse por vía intramuscular, aunque también se dispone de preparaciones intravenosas y subcutáneas.

TABLA 15-1 INMUNIZACIONES PASIVAS PARA ADULTOS

ENFERMEDAD	NOMBRE DEL MATERIAL*	OBSERVACIONES Y USO
Tétanos	Inmunoglobulina antitetánica, humana	Tratamiento de las heridas propensas al tétanos en personas sin vacunación activa y tratamiento previos del tétanos
Citomegalovirus	Inmunoglobulina contra el citomegalovirus, intravenosa	Profilaxis para receptores de trasplantes de médula ósea y riñón
Difteria	Antitoxina diftérica, equina	Tratamiento de la enfermedad establecida; alta frecuencia de reacciones al suero de origen no humano; en EE. UU., disponible solo a través de los CDC
Rabia	Inmunoglobulina antirrábica, humana	Profilaxis postexposición de mordeduras de animales
Sarampión	Inmunoglobulina, humana	Prevención o modificación de la enfermedad en personas expuestas; no adecuada para el control de brotes; particularmente indicada para lactantes no vacunados < 12 meses, mujeres embarazadas sin evidencia de inmunidad frente al sarampión y personas gravemente inmunodeprimidas
Hepatitis A	Inmunoglobulina, humana	Profilaxis pre- y postexposición para viajeros y otras personas que necesitan protección antes de que se pueda conseguir la inmunidad con la vacuna contra la hepatitis A
Hepatitis B	Inmunoglobulina de la hepatitis B, humana	Profilaxis para la punción con aguja o el contacto con membranas mucosas de personas HBsAg-positivas, para parejas sexuales con hepatitis B aguda o portadores de hepatitis B, para lactantes nacidos de madres portadoras de HBsAg y para lactantes cuya madre o responsable principal de su cuidado tiene hepatitis B aguda
Varicela	Inmunoglobulina de la varicela-zóster, humana	Personas con enfermedad subyacente y riesgo de complicaciones de la varicela que no han tenido la enfermedad ni se han vacunado contra ella y que están expuestos a contraerla; puede administrarse hasta 10 días después de la exposición a adultos sensibles negativos, en particular si carecen de anticuerpos contra la enfermedad
Vacuna	Inmunoglobulina antivaccinia	Tratamiento del eccema de la vacuna, la vaccinia progresiva (<i>necrosum</i>) y las inoculaciones inadvertidas graves, como la vaccinia ocular tras vacunación antivariólica; disponible solo a través de los CDC
Eritroblastosis fetal	Inmunoglobulina anti-Rh	Mujeres Rh-negativas que dan a luz hijos Rh-positivos o que abortan
Hipogammaglobulinemia	Inmunoglobulina, intravenosa, subcutánea	Tratamiento de mantenimiento
Púrpura trombocitopénica idiopática	Inmunoglobulina, intravenosa	Tratamiento de episodios agudos
Botulismo	Antitoxina heptavalente A, B, C, D, E, F, E, G, equina Inmunoglobulina antibotulínica para lactantes	Tratamiento del botulismo; disponible a través de los CDC Tratamiento del botulismo en lactantes
Mordedura de serpiente	Antídoto, equino (antídoto de la serpiente de coral norteamericana)	Específico de la serpiente de coral norteamericana, <i>Micrurus fulvius</i>
Crotálicos, polivalente	Eficaz para mordeduras de víboras y crotálicos, incluidas las serpientes de cascabel, las cabeza de cobre y los mocasines	
Crotálicos, fragmento F(ab') ₂ (equino)	Antídoto de origen equino indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con envenenamiento por mordedura de serpiente de cascabel de Norteamérica	Específico de serpiente de cascabel norteamericana, género <i>Crotalus</i>
Picadura de araña	Antídoto, equino	Específico de la araña viuda negra, <i>Latrodectus mactans</i> , y de otras especies del género
Picadura de escorpión	Fragmentos Fab, equinos	Específico de escorpiones del género <i>Centruroides</i>

*Todos los productos se administran por vía intramuscular, salvo que se indique lo contrario.
CDC, Centers for Disease Control and Prevention; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B.

Las antitoxinas son soluciones de anticuerpos derivadas de animales inmunizados con antígenos específicos (p. ej., la antitoxina de la difteria). La inmunización pasiva suele estar indicada para proteger a las personas inmediatamente antes de una exposición prevista, o bien poco después de una exposición conocida o presunta, a un agente infeccioso (v. tabla 15-1), cuando la inmunización activa no es posible o no ha sido adecuada.

Vía y momento de la vacunación

Cada factor inmunobiológico tiene una localización y una vía preferidas de administración. En adultos, las vacunas preparadas para inyección deben administrarse preferiblemente en el músculo deltoides. En la mayor parte de las personas adultas, las inyecciones intramusculares se administran con una aguja de calibre 22 a 25 y de 2,5 a 4 cm de longitud. Las inyecciones en las nalgas no se recomiendan, salvo que sea necesario inyectar volúmenes grandes, ante el posible daño del nervio ciático y debido a la respuesta inmunitaria disminuida a algunas vacunas (como la de la hepatitis B), probablemente porque la vacuna se inyecta en grasa en vez de en músculo. Las vacunas subcutáneas suelen administrarse en el área del tríceps. En general, las vacunas inactivadas y los toxoides pueden administrarse en la misma visita, en diferentes localizaciones. Las vacunas vivas e inactivadas habitualmente se administran al mismo tiempo. Por ejemplo, la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (SPR) puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna antipoliomielítica inactivada y la vacuna contra la varicela de virus vivos atenuados. En general, las vacunas vivas inyectadas y las administradas por vía intranasal que no se aplican el mismo día deben separarse entre sí al menos 4 semanas, con objeto de evitar la interferencia de la segunda vacuna en la replicación viral y la inmunidad inducida por la primera vacuna. Las vacunas vivas administradas por vía oral (como la antitifoidea oral) se administran con cualquier intervalo, antes o después de las vacunas vivas inyectadas o intranasales. La inmunoglobulina interfiere

en ocasiones en la replicación de virus de vacunas vivas inyectadas; en términos ideales, la mayoría de las vacunas vivas han de administrarse al menos 2 semanas antes o entre 3 y 11 meses después de la inmunoglobulina. La inmunoglobulina no interfiere en la respuesta a la vacuna contra la fiebre amarilla y no se cree que lo haga en las vacunas de virus vivos orales o intranasales.

Contraindicaciones y precauciones

Las personas que administran las vacunas han de investigar a los pacientes para identificar posibles contraindicaciones y precauciones que hay que adoptar antes de cada dosis (e-tabla 15-1). El estudio se ve facilitado por el uso sistemático de cuestionarios de cribado, disponibles en EE. UU. en ciertos programas de vacunación estatales y en otras fuentes (p. ej., la Immunization Action Coalition, <http://www.immunize.org>). Una contraindicación es una situación o alteración que aumenta el riesgo de reacción adversa grave. Una vacuna no debe administrarse en presencia de una contraindicación; por ejemplo, la vacuna SPR no puede administrarse a personas con inmunodepresión grave. La única contraindicación aplicable a todas las vacunas son los antecedentes de reacción alérgica grave (anafilaxia) después de una dosis previa de vacuna o de uno de alguno de sus componentes (salvo que el receptor haya sido desensibilizado). Por otra parte, las personas gravemente inmunodeprimidas no suelen recibir vacunas vivas y, dado el teórico riesgo para el feto, las mujeres que saben que están embarazadas generalmente no reciben vacunas de virus vivos atenuados.

Una precaución es una situación o alteración que aumenta el riesgo de reacción adversa grave o que puede afectar a la capacidad de la vacuna para generar inmunidad (p. ej., al administrar la vacuna contra el sarampión a una persona con inmunidad pasiva contra la enfermedad por una transfusión sanguínea o al administrar la vacuna antigripal

El texto continúa en la pág. 67

E-TABLA 15-1 CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES PARA LAS VACUNAS RECOMENDADAS PARA ADULTOS DE 19 AÑOS O MÁS*

Las recomendaciones del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) y las de los prospectos de las vacunas proporcionan información sobre sus contraindicaciones y las precauciones relacionadas con ellas. Las contraindicaciones son alteraciones o situaciones que aumentan la probabilidad de que se produzca una reacción adversa importante en los receptores; en presencia de una contraindicación no se debe administrar la vacuna. Las precauciones deben revisarse, con objeto de valorar los potenciales riesgos y beneficios.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES PARA LAS VACUNAS RECOMENDADAS DE MANERA SISTEMÁTICA PARA ADULTOS

VACUNA(S)	CONTRAINDICACIONES	PRECAUCIONES
Todas las vacunas recomendadas de manera sistemática para adultos	<ul style="list-style-type: none"> Reacción grave (p. ej., anafilaxia) tras una dosis previa o ante un componente de la vacuna 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES ADICIONALES PARA LAS VACUNAS RECOMENDADAS DE MANERA SISTEMÁTICA PARA ADULTOS

VACUNA(S)	CONTRAINDICACIONES ADICIONALES	PRECAUCIONES ADICIONALES
VAI ¹		<ul style="list-style-type: none"> Antecedentes de síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas posteriores a la vacunación antigripal previa
VAR ¹		<ul style="list-style-type: none"> Antecedentes de síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas posteriores a la vacunación antigripal previa
Vacuna antigripal de virus vivos atenuados (VVA)	<ul style="list-style-type: none"> Adultos inmunodeprimidos por cualquier causa (incluyendo inmunodepresión por fármacos o por infección por el VIH) Contactos próximos y cuidadores de personas inmunodeprimidas que precisan un entorno protegido Embarazo Recepción de medicación contra el virus de la gripe en las 48 h previas 	<ul style="list-style-type: none"> Antecedentes de síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas posteriores a la recepción de la vacuna antigripal Asma Otras enfermedades subyacentes que puedan predisponer a complicaciones tras la infección por el virus de la gripe de tipo natural (p. ej., trastornos crónicos pulmonares, cardiovasculares [excepto hipertensión aislada], renales, hepáticos, neurológicos, hematológicos o metabólicos [incluida la diabetes mellitus])
Tdap, Td	<ul style="list-style-type: none"> Para vacunas que contienen tos ferina: encefalopatía, por ejemplo, con coma, nivel de conciencia reducido o convulsiones prolongadas no atribuibles a otra causa, en un plazo de 7 días desde la administración de una vacuna que contenga toxoide tetánico o diftérico o tos ferina acelular 	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Guillain-Barré en un plazo de 6 semanas después de la administración previa de una vacuna que contenga toxoide tetánico Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad de tipo Arthus tras una dosis previa que contenga toxoide tetánico o diftérico. La vacunación se debe posponer hasta que hayan transcurrido al menos 10 años desde la última vacuna con contenido de toxoide tetánico Para vacunas que contengan tos ferina, trastorno neurológico progresivo o inestable, convulsiones no controladas o encefalopatía progresiva (hasta que se haya establecido un régimen terapéutico y la alteración se haya estabilizado)
SPR ²	<ul style="list-style-type: none"> Inmunodeficiencia grave, por ejemplo, por tumores hematológicos o sólidos, quimioterapia, inmunodeficiencia congénita o tratamiento inmunodepresor a largo plazo,³ o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con inmunodepresión grave Embarazo 	<ul style="list-style-type: none"> Recepción reciente (en los últimos 11 meses) de un hemoderivado con contenido de anticuerpos (el intervalo específico depende del producto)⁴ Antecedentes de trombocitopenia o púrpura trombocitopénica Necesidad de prueba cutánea de la tuberculina⁵
VAV ²	<ul style="list-style-type: none"> Inmunodeficiencia grave, por ejemplo, por tumores hematológicos o sólidos, quimioterapia, inmunodeficiencia congénita o tratamiento inmunodepresor a largo plazo,³ o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con inmunodepresión grave Embarazo 	<ul style="list-style-type: none"> Recepción reciente (en los últimos 11 meses) de un hemoderivado con contenido de anticuerpos (el intervalo específico depende del producto)⁴ Recepción de fármacos antivirales específicos (aciclovir, famciclovir o valaciclovir) 24 h antes de la vacunación (se debe evitar el uso de estos antivirales durante 14 días después de la vacunación)
VRZ		<ul style="list-style-type: none"> Infección por herpes zóster en curso Embarazo y lactancia materna
VVZ ²	<ul style="list-style-type: none"> Inmunodeficiencia grave, por ejemplo, por tumores hematológicos o sólidos, quimioterapia, inmunodeficiencia congénita o tratamiento inmunodepresor a largo plazo,³ o infección por el VIH con inmunodepresión grave Embarazo 	<ul style="list-style-type: none"> Recepción de fármacos antivirales específicos (aciclovir, famciclovir o valaciclovir) 24 h antes de la vacunación (se debe evitar el uso de estos antivirales durante 14 días después de la vacunación)
Vacuna contra el VPH		<ul style="list-style-type: none"> Embarazo
PCV13	<ul style="list-style-type: none"> Reacción alérgica grave a cualquier vacuna que contenga toxoide diftérico 	

Para más información sobre el uso de las vacunas antigripales en personas con alergia al huevo, consulte: CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2016–17 influenza season. MMWR. 2016;65(RR-5):1–54. Disponible en www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6505a1.htm.

La SPR puede administrarse junto con la VAV o la VVZ en el mismo día. Si no se administran en el mismo día, las vacunas vivas deben separarse al menos 28 días.

Se considera que las dosis inmunodepresoras de esteroides deben consistir en recepción diaria de 20 mg o más de prednisona o equivalente durante 2 semanas o más. La vacunación debe aplazarse durante al menos 1 mes tras la suspensión del tratamiento esteroideo inmunodepresor. Los profesionales deben consultar las recomendaciones del ACIP para acceder a una información completa sobre el uso de vacunas vivas específicas en personas que toman medicamentos inmunodepresores o que presentan inmunodepresión por otros motivos.

La vacunación debe diferirse hasta el intervalo apropiado si se están administrando productos de inmunoglobulina de sustitución. Consulte: Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Disponible en www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html.

La vacunación contra el sarampión puede inhibir temporalmente la reactividad frente a la tuberculina. La vacuna con antígenos del sarampión puede administrarse el mismo día que se realiza la prueba cutánea de la tuberculina, o puede posponerse durante al menos 4 semanas.

HepA, vacuna contra la hepatitis A; HepA-HepB, vacuna contra las hepatitis A y B; HepB, vacuna contra la hepatitis B; Hib, vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo B; MenACWY, vacuna antimeningocócica de los serogrupos A, C, W e Y; MenB, vacuna antimeningocócica del serogrupo B; PCV13, vacuna antineumocócica conjugada 13-valente; PPSV23, vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente; SPR, vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola; Td, toxoides tetánico y diftérico; Tdap, toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna acelular contra la tos ferina; VAI, vacuna antigripal inactivada; VAR, vacuna antigripal recombinante; VAV, vacuna contra la varicela; VPH, vacuna contra el virus del papiloma humano; VRZ, vacuna recombinante contra el zóster; VVZ, vacuna viva contra el zóster.

*Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Table 6. Contraindications and precautions to commonly used vaccines. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. 2011;60(No. RR-2):40–1 and from: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. Appendix A. Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases. 13th ed. Washington, DC: Public Health Foundation, 2015. Disponible en www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html.

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS*

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	COMENTARIOS
Carbunco	Vacuna contra el carbunco, absorbida o inactivada	Profilaxis preexposición de personas con alto riesgo de exposición (p. ej., personal militar, trabajadores de ciertos laboratorios) Se considera, con antibióticos, como profilaxis postexposición	Dosis de 0,5 ml i.m. las semanas 0, 4 y 6, y refuerzos a los 12 y 18 meses; a partir de entonces refuerzo anual Si se usa tras la exposición, tres dosis las semanas 0, 2, y 4, con 60 días de tratamiento antimicrobiano; los antibióticos deben mantenerse 14 días después de la tercera dosis	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o después de una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave	Eficacia contra la exposición en aerosol deducida principalmente de datos de modelos animales Datos limitados sobre los beneficios del uso postexposición
Cólera	Vacuna anticólerica, vacuna anticólerica oral viva atenuada	Adultos de 18-64 años, que viajan a un área de transmisión activa del cólera	Una dosis oral antes de viajar; las dosis de refuerzo no se recomiendan actualmente	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o después de una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave No hay datos sobre el uso de esta vacuna en: • Mujeres embarazadas • Personas inmunodeprimidas • Niños y adolescentes < 18 años y adultos de 65 años o más	Todas las personas que viajan a áreas afectadas por cólera deben tomar precauciones relativas a la seguridad de los alimentos y del agua, y han de tomar medidas relativas a las condiciones higiénicas ambientales y la higiene personal, como bases de la prevención del cólera
Difteria	Toxoides tetánico y diftérico combinados	Todos los adultos	Para adultos inmunizados de forma incompleta, tres dosis i.m. necesarias para la serie primaria: dos dosis i.m. con 4 semanas de separación, tercera dosis 6-12 meses después de la segunda; una de estas dosis debe ser de Tdap Refuerzo cada 10 años No es necesario repetir si la serie se interrumpe	C: antecedentes de reacción neurológica tras una dosis previa C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o después de una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave	Toxoides tetánico y diftérico combinados con vacuna acelular contra la tos ferina (Tdap), preferible como una sola dosis de refuerzo para todas las personas
Encefalitis japonesa	Vacuna contra la encefalitis japonesa de virus inactivados	Personas que viajan a Asia pasando al menos 1 mes en áreas endémicas durante la temporada de transmisión	Dos dosis de 0,5 ml i.m. los días 0 y 28 para personas de 18 años o más La FDA aprobó una pauta alterna los días 0 y 7	C: embarazo	
Enfermedad meningocócica (dos vacunas)	1. Vacunas antimeningocócicas conjugadas que contienen polisacárido de los serogrupos A, C, W e Y (2 meses a 55 años de edad) 2. Vacunas antimeningocócicas con proteínas B recombinantes, que contienen dos (MenB-FHbp) o tres (MenB 4C) proteínas (10 años o más de edad)	Todas las personas de entre 11 y 18 años y todas las personas con deficiencias de componentes del complemento persistentes, infección por el VIH o asplenia anatómica o funcional Personas que viajan a áreas con enfermedad hiperendémica o epidémica Microbiólogos habitualmente expuestos a cepas de <i>Neisseria meningitidis</i> Puede ser útil durante los brotes localizados Todas las personas de 10 años o más con deficiencias de componentes del complemento persistentes (incluidas deficiencias hereditarias o crónicas, incluidas deficiencias de C3, C5-9, properidina, factor D o factor H, o personas que están tomando eculizumab) o que padecen asplenia anatómica o funcional Determinados trabajadores de laboratorio Puede ser útil durante brotes localizados Puede administrarse a adolescentes y adultos jóvenes de 16-23 años para proporcionar protección a corto plazo contra la mayoría de las cepas de la enfermedad meningocócica del serogrupo B; la edad preferida para la vacunación es de 16-18 años	Una dosis con revacunación a los 16 años de niños que reciben vacuna conjugada a los 11-12 años, y cada 5 años para personas de alto riesgo Una serie de dos dosis de MenB-4C, los meses 0 y 1, o una serie de dos dosis de MenB-FHbp, los meses 0 y 6. La serie de dos dosis de MenB-FHbp se recomienda solo para personas sanas que no están expuestas a riesgo de enfermedad meningocócica. Para personas con riesgo aumentado de enfermedad meningocócica y para su uso durante brotes del serogrupo B, la MenB-FHbp debe administrarse en tres dosis los meses 0, 1-2 y 6. Para personas con riesgo aumentado, se mantiene con efecto la serie de dos dosis de MenB-4c los meses 0 y 1. El mismo producto vacunal debe usarse para todas las dosis. En la actualidad no hay recomendaciones sobre revacunación	C: reacciones alérgicas a un componente de la vacuna, incluidos el toxoide diftérico y el látex C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o después de una dosis previa C: embarazo P: enfermedad aguda moderada o grave	La evidencia avala el uso de vacunas MenB en todas las personas con riesgo elevado de enfermedad meningocócica del serogrupo B. La evidencia sobre el uso de estas vacunas en adolescentes y adultos jóvenes avala la recomendación de la toma de decisiones clínicas individuales

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS (cont.)

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	COMENTARIOS
Enfermedad neumocócica	Vacuna de polisacárido 23-valente (PPSV23)	Todos los adultos con enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar (incluida el asma), diabetes mellitus, alcoholismo, cirrosis, fugas de líquido cefalorraquídeo, disfunción esplénica o asplenia anatómica, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, inmunodepresión, infección por el VIH, fumadores de cigarrillos de 19 años o más Poblaciones de alto riesgo, como ciertos pueblos nativos de Norteamérica y todos los adultos ≥ 65 años	Una dosis i.m. o s.c.; una segunda dosis puede considerarse ≥ 5 años más tarde para adultos con alto riesgo de enfermedad (p. ej., pacientes asplénicos) y para los que pierden anticuerpos rápidamente (p. ej., por síndrome nefrótico o insuficiencia renal, o receptores de trasplantes) Deben revacunarse los adultos que recibieron una primera dosis con < 65 años, que ahora tienen ≥ 65 años y que recibieron la vacuna al menos 5 años antes	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o después de una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave	
	Vacuna antineumocócica conjugada (PCV13)	Una dosis recomendada para todas las personas de 65 años o más, para adultos inmunodeprimidos ≥ 19 años y para los que presentan asplenia funcional/anatómica, implantes cocleares, fugas de líquido cefalorraquídeo	Una dosis si la persona no se ha vacunado anteriormente con PCV13 siendo adulta Se administra ≥ 1 año después de la PPSV23; o si no se ha recibido la PPSV23, si se tienen 65 años o más y no se padece inmunodepresión, se administra la PPSV23 ≥ 1 año después de la PCV13; si se tienen > 19 años y se padece inmunodepresión, debe administrarse la PPSV23 ≥ 8 semanas después de la PCV13	C: reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a cualquier componente de la PCV13 o a cualquier vacuna que contenga toxoide diftérico P: enfermedad aguda moderada o grave	Aunque autorizada para su uso en personas ≥ 50 años, se recomienda solo para ≥ 19 años con las enfermedades citadas
Fiebre amarilla	Virus vivo atenuado (cepa 17D)	Personas que viven en áreas en las que hay fiebre amarilla o que viajan a ellas	Una dosis; refuerzo cada 10 años para personal de laboratorio expuesto a riesgo y para determinadas personas que viajan (mujeres embarazadas, receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas antes del trasplante, personas infectadas por el VIH y viajeros expuestos a un contexto de alto riesgo, por la temporada, la localización, las actividades y la duración de su viaje, o quienes prevén pasar un período prolongado en áreas endémicas o los que se desplacen a regiones altamente endémicas, como las zonas rurales de África occidental durante la temporada de máxima transmisión o en las que hay un brote en curso)	C: personas inmunodeprimidas C: antecedentes de alergia anafiláctica al huevo P: embarazo en el plano teórico, aunque la vacuna puede administrarse si el riesgo es alto P: enfermedad aguda moderada o grave	Fiebre, ictericia e insuficiencia sistémica multiorgánica (enfermedad viscerotropa) se han comunicado en ocasiones infrecuentes en personas que reciben por primera vez vacunaciones contra la fiebre amarilla derivadas de la cepa 17D Solo deben vacunarse las personas que viajan a áreas en las que la fiebre amarilla es endémica
Fiebre tifoidea	Vacuna capsular de polisacárido Vi Vacuna Ty21a viva atenuada oral	Personas que viajan a áreas en las que el riesgo de exposición prolongada a alimentos y aguas contaminados es alto Puede considerarse para contactos familiares e íntimos de portadores y para personal de laboratorio que trabaja con <i>Salmonella typhi</i>	Vacuna de polisacárido: una dosis i.m. de 0,5 ml; refuerzos cada 2 años Vacuna oral: cuatro dosis en días alternos; la serie se repite cada 5 años si el riesgo continúa	C: reacción local o sistémica grave a una dosis previa C: la vacuna Ty21a no debe administrarse a personas con inmunidad alterada o que están recibiendo fármacos antimicrobianos P: enfermedad aguda moderada o grave	Eficacia solo del 50-77% Las precauciones relacionadas con alimentos y agua son esenciales

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS (cont.)

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	COMENTARIOS
Gripe	Vacuna de virus inactivados	Todas las personas \geq 6 meses de edad, con prioridad para las expuestas a riesgo más alto de complicaciones de la gripe (p. ej., \geq 65 años, personas con enfermedades subyacentes, embarazadas) o para las que están en contacto con las de alto riesgo (p. ej., trabajadores sanitarios y personas en estrecho contacto con niños $<$ 5 años)	Vacunación anual; véase recomendación anual del ACIP	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna contra la gripe (excepto el huevo) o después de una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave P: SGB en 6 semanas desde la dosis previa de vacuna antigripal	El momento óptimo para la vacunación es el mes de octubre. No obstante, la vacunación puede producirse durante toda la temporada de gripe, sobre todo para personas con alto riesgo de complicaciones y para sus contactos que no se hubieran vacunado antes Para adultos, se recomienda una sola dosis de vacuna antigripal por temporada
	Vacuna de virus vivos atenuados (VVA)	Personas de 2 a 49 años sin enfermedades subyacentes que puedan exponerlas a riesgo de complicaciones de la gripe	Administrada intranasalmente Véanse recomendaciones anuales del ACIP	C: personas $<$ 2 años o \geq 50 años P: personas con trastornos subyacentes que las expongan a alto riesgo de complicaciones de la gripe P: antecedentes de SGB en las 6 semanas siguientes a una dosis previa de vacuna antigripal C: embarazadas C: alergia a los componentes de la vacuna (excepto el huevo)	Puede usarse para contactos domésticos y trabajadores sanitarios que atienden a pacientes sin inmunodeficiencia grave
Hepatitis A	Vacuna contra la hepatitis A inactivada	Personas que viajan a países endémicos de nivel alto o intermedio Hombres que mantienen relaciones homosexuales Consumidores de drogas ilícitas (por inyección o no) Personas que trabajan con primates infectados por el virus de la hepatitis A o que investigan con él Personas con hepatopatía crónica Receptores de factores de coagulación	Dos dosis con al menos 6 meses de separación para personas \geq 1 año	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o después de una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave	Recomendada para todos los niños Debe considerarse para el control de brotes
Hepatitis B	Dos vacunas de subunidades inactivadas contra el virus de la hepatitis B que contengan HBsAg; una vacuna que contenga HBsAg y un adyuvante	Adolescentes Trabajadores sanitarios y de salud pública potencialmente expuestos a sangre Ingresados y trabajadores de centros para personas con discapacidad Pacientes en hemodiálisis Hombres que mantienen relaciones homosexuales Consumidores de drogas ilícitas inyectables Receptores de factores de coagulación Contactos domésticos y sexuales de portadores del VHB Internos a largo plazo en centros penitenciarios Heterosexuales tratados por enfermedades de transmisión sexual o con múltiples parejas sexuales Personas que viajan que mantienen estrecho contacto durante \geq 6 meses con poblaciones con alta prevalencia de portadores del VHB Adultos de 19-59 años con diabetes mellitus	Tres dosis i.m. los meses 0, 1 y 6, o dos dosis con 1 mes de separación	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o después de una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave	El embarazo no es una contraindicación Los trabajadores sanitarios que tienen contacto con pacientes o sangre, las parejas sexuales de personas con infección por el VHB crónica, los pacientes en hemodiálisis, otras personas inmunodeprimidas y los receptores de concentrados de factores de coagulación, deben todas ellas someterse a pruebas 1-2 meses después de la vacunación, para determinar la respuesta serológica

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS (cont.)

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	COMENTARIOS
Parotiditis (paperas)	Vacuna de virus vivos	Todos los adultos nacidos después de 1956 sin antecedentes de vacuna viva al cumplir 1 año o después o con anticuerpos contra la parotiditis detectables. Las personas nacidas antes de 1957 generalmente pueden considerarse inmunes.	Una dosis es suficiente para la mayoría de los adultos. Dos dosis separadas al menos 1 mes indicadas para personas que acceden a la universidad o a un empleo en un centro médico, o que viajan al extranjero.	C: inmunidad alterada (p. ej., por leucemia, linfoma, enfermedad maligna generalizada, inmunodeficiencia congénita, tratamiento inmunodepresor) C: inmunoglobulina u otros hemoderivados en los 3-11 meses previos C: hipersensibilidad anafiláctica a la neomicina o la gelatina C: embarazo P: trombocitopenia si se administra junto con la vacuna contra el sarampión P: enfermedad aguda moderada o grave	Aunque las personas nacidas después de 1956 son generalmente inmunes, la vacuna puede administrarse a adultos de todas las edades y puede estar especialmente indicada para varones pospuberales que se crea que son sensibles. Las personas con alergias anafilácticas al huevo pueden ser vacunadas. Las personas previamente vacunadas con dos dosis de una vacuna que contenga parotiditis, que sean identificadas por los servicios de salud pública como de riesgo aumentado de la enfermedad en un brote, han de recibir una tercera dosis de una vacuna con contenido de parotiditis, a fin de mejorar su protección frente a la enfermedad y sus complicaciones relacionadas.
Poliomielitis	Vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI)	Determinados adultos expuestos a mayor riesgo de exposición al poliovirus silvestre (natural) que la población general, como las personas que viajan a países en los que la poliomiélitis es epidémica o endémica o las poblaciones específicas con enfermedad causada por el poliovirus silvestre.	Para adultos no vacunados, dos dosis i.m. o s.c. con 4 semanas de separación y una tercera dosis 6-12 meses después de la segunda; cuando se dispone de < 4 semanas antes de que la protección sea necesaria, se administra una única dosis de VPI. Para adultos no completamente inmunizados, se administra la serie completa primaria de tres dosis de VPI o vacuna antipoliomielítica oral (VPO) previa; no es necesario reiniciar la serie cuando se interrumpe. Una única dosis de VPI puede administrarse a adultos que previamente recibieron una serie primaria, pero que ahora están expuestos a alto riesgo, como los que viajan a un área endémica.	P: en teoría, las embarazadas no deben recibir la VPI, pero, si es necesaria protección inmediata, es posible administrarla. C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o después de una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave	
Rabia	Vacuna inactivada, VCDH o VCEPP	Personas de alto riesgo, personas que trabajan con animales, determinados trabajadores de laboratorio y personas que viajan permaneciendo \geq 1 mes en áreas con alto riesgo de rabia.	Profilaxis preexposición: tres dosis de 1 ml i.m. los días 0, 7 y 21 o 28.	C: antecedentes de reacción alérgica grave P: enfermedad aguda moderada o grave	Dosis adicionales necesarias tras la exposición.

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS (cont.)

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	COMENTARIOS
Rubéola	Vacuna de virus vivos	Adultos, particularmente mujeres en edad gestacional, sin antecedentes de vacunación contra la rubéola y sin anticuerpos específicos de la rubéola detectables Hombres y mujeres internados en centros en los que pueden registrarse brotes de rubéola, como hospitales o centros militares o universitarios Las personas nacidas antes de 1957, excepto las mujeres que pueden quedar embarazadas, suelen considerarse inmunes	Una dosis s.c.	C: embarazo, inmunidad alterada (p. ej., por leucemia, linfoma, enfermedad maligna generalizada, inmunodeficiencia congénita, tratamiento inmunodepresor) C: inmunoglobulina u otros hemoderivados en los 3-11 meses anteriores a la vacunación C: hipersensibilidad anafiláctica a la neomicina C: la administración de hemoderivados no debe afectar a la vacunación posparto P: trombocitopenia si la vacuna se administra con la del sarampión P: enfermedad aguda moderada o grave	A las mujeres se las debe asesorar para que eviten el embarazo durante 1 mes después de la vacunación
Sarampión	Vacuna de virus vivos	Todos los adultos nacidos después de 1956 sin antecedentes de vacuna viva al cumplir 1 año o después, o sin anticuerpos contra el sarampión detectables Generalmente las personas nacidas antes de 1957 pueden considerarse inmunes	Una dosis es suficiente para la mayoría de los adultos; dos dosis separadas por al menos 1 mes están indicadas para personas que acceden a la universidad, que trabajan en un centro sanitario, que viajan al extranjero o que están expuestas a riesgo de sarampión durante los brotes	C: inmunidad alterada (p. ej., por leucemia, linfoma, enfermedad maligna generalizada, inmunodeficiencia congénita y tratamiento inmunodepresor) C: inmunoglobulina u otros hemoderivados en los 3-11 meses previos, dependiendo de la dosis de inmunoglobulina o hemoderivado recibida C: tuberculosis no tratada C: hipersensibilidad anafiláctica a la neomicina o la gelatina C: embarazo P: trombocitopenia	Las personas con alergias anafilácticas a los huevos pueden ser vacunadas (v. texto) La vacuna debe administrarse a personas con infección por el VIH asintomáticas y puede considerarse para las sintomáticas, con excepción de las que presentan inmunodeficiencia grave
Tétanos	Toxoides tetánico y diftérico combinados	Todos los adultos	Tres dosis i.m. necesarias para la serie primaria: dos dosis separadas por 4 semanas; tercera dosis 6-12 meses después de la segunda Refuerzo cada 10 años; no es necesario repetir si la serie se interrumpe	C: antecedentes de reacción neurológica o alérgica grave tras una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave	Recomendaciones especiales para el tratamiento de heridas (v. texto) Las personas con SGB en las 6 primeras semanas tras la vacunación, particularmente los adultos que recibieron una serie primaria anterior, probablemente no debe ser revacunadas en la mayoría de las circunstancias Los toxoides diftérico y tetánico combinados con vacuna acelular de la tos ferina (Tdap) son preferibles como refuerzo a la edad de 11-12 años Una dosis de refuerzo de Tdap para todos los adultos
Tos ferina	Preparación para adultos de antígenos de tos ferina combinados con toxoides tetánico y diftérico (Tdap)	Todos los niños de 11-12 años Vacunación tardía para todas las personas \geq 13 años	Una dosis Mujeres embarazadas: una dosis durante cada embarazo al principio del período comprendido entre las 27 y las 36 semanas de gestación	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o después de una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave	Se dispone de dos preparaciones, una autorizada para todas las personas \geq 10 años y una para personas de entre 10 y 64 años

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS (cont.)

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	COMENTARIOS
Varicela	Cepa Oka atenuada del virus de la varicela	Todas las personas sin evidencia de inmunidad frente a la varicela, especialmente personal sanitario, mujeres en edad gestacional y personas con contacto doméstico o de otro tipo con personas con riesgo de complicaciones de la varicela (p. ej., personas inmunodeprimidas sensibles)	Dos dosis de 0,5 ml s.c. con 4-8 semanas de separación para personas ≥ 13 años Una segunda dosis se recomienda para todas las personas que previamente recibieron una dosis	C: inmunodeficiencia C: embarazo C: alergia a los componentes de la vacuna P: enfermedad aguda moderada o grave	Los adultos con antecedentes de varicela diagnosticada o verificada por un médico pueden considerarse inmunes Los virus de la vacuna rara vez han sido transmitidos a contactos por vacunados sanos en los que se haya desarrollado exantema Las mujeres que reciben la vacuna no deben quedar embarazadas en el plazo de 1 mes
Varicela-zóster	Vacuna de subunidades recombinante contra el zóster inactivada con coadyuvante (VRZ)	1. La VRZ se recomienda para la prevención del herpes zóster y sus complicaciones relacionadas en adultos inmunocompetentes de 50 años o más 2. La VRZ se recomienda para la prevención del herpes zóster y sus complicaciones relacionadas en adultos inmunocompetentes que previamente recibieron la vacuna contra la varicela-zóster de virus vivos (VVZ) 3. La VRZ es preferible a la VVZ para la prevención del herpes zóster y sus complicaciones relacionadas	Dos dosis de 0,5 ml con separación de entre 2 y 6 meses	C: alergia a los componentes de la vacuna P: enfermedad aguda moderada o grave P: embarazo P: herpes zóster activo	
	Cepa Oka atenuada del virus de la varicela, contenido ≥ 14 veces superior que el de la vacuna contra el virus de la varicela-zóster (VVZ)	Personas de ≥ 60 años de edad	Una dosis de 0,65 ml s.c.	C: inmunodepresión C: embarazo C: alergia a componentes de la vacuna P: enfermedad aguda moderada o grave	Puede administrarse con independencia de los posibles antecedentes de zóster
Viruela	Virus de la vacuna (vaccinia) vivos	Personas que trabajan con ortopoxvirus Miembros de equipos de respuesta sanitaria y de salud pública	Una dosis intracutánea con aguja bifurcada Refuerzos cada 10 años y, eventualmente, cada 3 años para personas que trabajan con ortopoxvirus virulentos	C: antecedentes de presencia de eccema u otro trastorno cutáneo agudo, crónico o exfoliativo en un paciente o un contacto estrecho doméstico o personal C: inmunodepresión o embarazo en un paciente o en un contacto estrecho doméstico o personal P: antecedentes de cardiopatía C: lactancia materna C: edad < 1 año C: alergia a un componente de la vacuna P: enfermedad aguda moderada o grave No hay contraindicación si hay exposición a la viruela	Algunas complicaciones de la vacunación son tratables con inmunoglobulina contra la vacuna (vaccinia) La vacuna es eficaz a los 3-4 días de la exposición a la viruela y su efecto puede prolongarse para prevenir o modificar la enfermedad Los efectos adversos importantes son infrecuentes, pero significativos, e incluyen eccema de la vacuna, vaccinia progresiva, miopericarditis, autoinoculación y encefalitis La vacuna (vaccinia) es transmisible
Virus del papiloma humano	Proteínas de cápside L1 de los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 (las vacunas nonavalente, bivalente y tetravalente, aunque autorizadas, ya no están disponibles en EE. UU.)	Niñas de 11-12 años; vacunación tardía de mujeres hasta los 26 años Niños de 11-12 años y vacunación tardía hasta los 21 años; puede considerarse la vacunación tardía hasta los 26 años para prevenir los cánceres anogenital y orofaríngeo y el condiloma acuminado	Dos dosis de 0,5 ml i.m. los meses 0 y 6-12 si se inicia la serie vacunal antes de los 15 años Tres dosis de 0,5 ml i.m. los meses 0, de 1 a 2 y 6 si la primera dosis se administra a los 15 años o más tarde	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o a una dosis previa La vacuna no se recomienda para mujeres embarazadas P: enfermedad aguda moderada o grave	La vacuna no protege contra las infecciones vigentes Dado que los tipos presentes en las vacunas no son responsables de todas las infecciones por el VPH asociadas a cáncer de cuello de útero, el cribado del cáncer debe realizarse como en las mujeres no vacunadas Aprobada por la FDA para edades de entre 27 y 45 años

*Para más información, consulte el texto y los prospectos de los envases, particularmente en lo que respecta a indicaciones, dosis, administración, efectos secundarios y reacciones adversas, y contraindicaciones. ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; i.m., intramuscular; s.c., subcutáneo; SGB, síndrome de Guillain-Barré; SPR, vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola; VCDH, vacuna de células diploides humanas contra la rabia; VCEPP, vacuna antirrábica de cultivo celular de embrión de pollo purificada; VHB, virus de la hepatitis B; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VPH, virus del papiloma humano; VPI, vacuna antipoliomielítica inactivada; VPO, vacuna antipoliomielítica oral trivalente viva.

a una persona con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas siguientes a una vacunación antigripal previa). Una persona puede experimentar una reacción a la vacuna más grave de lo que cabría esperar. No obstante, estos riesgos son menores que los previstos para una contraindicación. En la mayoría de los casos, las vacunaciones han de posponerse en presencia de una precaución, a pesar de lo cual la vacunación está a veces indicada incluso en presencia de una precaución, cuando el beneficio de la protección que aporta la vacuna es mayor que el riesgo de reacción adversa. Por ejemplo, una dosis de una vacuna combinada con toxoide tetánico, toxoide diftérico y contenido de tos ferina acelular (Tdap) debe considerarse para una persona en una comunidad en la que se registra un brote de tos ferina, incluso si esa persona ha desarrollado previamente síndrome de Guillain-Barré después de una dosis. La presencia de una afección aguda moderada o grave, con o sin fiebre, es una precaución para la administración de cualquier vacuna.

La proteína de huevo contenida en vacunas desarrolladas a base de huevo de gallina (vacunas contra la gripe y la fiebre amarilla) puede provocar reacciones en personas con alergia grave al huevo. Quienes han experimentado solo urticaria han de recibir las vacunas contra la gripe o la fiebre amarilla según está recomendado. Las personas cuyas reacciones al huevo comprenden síntomas distintos de la urticaria, como angioedema, dificultad respiratoria, mareo o vómitos recurrentes, o que requieren administración de epinefrina u otra intervención médica de urgencia, pueden recibir de manera similar cualquier vacuna antigripal autorizada que sea por lo demás apropiada para su edad y su estado de salud.

Cuando una persona padece alergia grave al huevo o presenta una prueba cutánea positiva para la vacuna contra la fiebre amarilla, pero la vacunación está recomendada cuando se va a realizar un viaje a un destino de riesgo específico, la desensibilización puede efectuarse bajo la supervisión directa de un médico experimentado en el manejo de la anafilaxia. Para quienes reciben vacunas contra la gripe y/o la fiebre amarilla, estas deben administrarse en entornos médicos hospitalarios o ambulatorios (incluyendo, aunque no de modo exclusivo, hospitales, dispensarios, centros de salud o consultas médicas), bajo la supervisión de un profesional capacitado para reconocer y tratar los trastornos alérgicos graves. Quienes administran las vacunas han de considerar un tiempo de observación de 15 min después de hacerlo para reducir el riesgo de lesión en caso de síncope. Aunque las vacunas contra el sarampión y la parotiditis se desarrollan en cultivo tisular de embrión de pollo, el riesgo de anafilaxia que comportan, incluso en personas con alergia grave al huevo, es bajo, por lo que pueden administrarse sin prueba cutánea previa.

Reacciones adversas

Ninguna vacuna es completamente segura. Las reacciones adversas que producen se encuadran en tres categorías generales: locales, sistémicas y alérgicas, incluidas las anafilácticas. En general, las reacciones locales son las más frecuentes y las menos graves. Las reacciones adversas sistémicas comprenden fiebre, malestar general, mialgias (dolor muscular), cefalea y pérdida de apetito. Estos síntomas, comunes e inespecíficos, pueden presentarse en personas vacunadas, bien por la vacuna o por algo no relacionado con ella. Los antipiréticos no deben administrarse de manera sistemática antes de la vacuna o en el momento de la vacunación, ya que a veces aminoran la respuesta inmunitaria, si bien sí pueden usarse para tratar la fiebre y las molestias locales que en ocasiones suceden a la vacunación. Las reacciones alérgicas anafilácticas, que son las menos frecuentes, pero las más graves, pueden ser causadas por el propio antígeno vacunal, por otros componentes de la vacuna, como el material de cultivo celular, el estabilizante (p. ej., gelatina), el conservante o el antibiótico usado para inhibir el crecimiento bacteriano, o el contenido del envase de la vacuna (látex). Las reacciones anafilácticas de riesgo vital se producen con una frecuencia de alrededor de una por cada millón de dosis.

En EE. UU., los presuntos efectos adversos temporalmente relacionados con las vacunaciones han de comunicarse al Vaccine Adverse Event Reporting System (www.vaers.hhs.gov). El National Vaccine Injury Compensation Program fue establecido en los años ochenta para compensar a las personas que experimentan ciertas alteraciones de la salud, sobre una base de «no admisión de responsabilidad». Este término implica que a la persona que cursa la reclamación no se le requiere que demuestre negligencia del profesional sanitario o del fabricante para que pueda recibir una indemnización. El programa cubre todas las vacunaciones infantiles recomendadas de manera sistemática, aunque los adultos que reciben una vacuna cubierta por el programa también pueden interponer demandas. Las reclamaciones pueden basarse en la Vaccine Injury Table (v. <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/vaccine-compensation/vaccine-injury-table.pdf>), que enumera los acontecimientos adversos asociados a las vacunas y que se actualiza periódicamente.

Consideraciones generales

En EE. UU., el principal grupo que establece recomendaciones globales, detalladas y basadas en la evidencia sobre la inmunización de adultos es el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Centers for Disease Control and Prevention, que publica su información en el *Morbidity and Mortality Weekly Report* (también disponible en <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html>). Las inmunizaciones para adultos dependen de la edad, el estilo de vida, la ocupación

y las alteraciones médicas. Se dispone de dos programas de inmunización, uno basado en los grupos de edad (fig. 15-1 y e-tabla 15-2) y otro basado en el riesgo subyacente (fig. 15-2; v. tabla 15-2). Otras vacunas recomendadas para viajes y para exposiciones a eventuales casos de bioterrorismo no se incluyen en estas figuras, pero se abordan más adelante.

Todos los adultos que no recibieron de niños una primera serie de vacuna contra la difteria-tétanos-tos ferina deben recibir una dosis de Tdap, seguida de una dosis de toxoides de tétanos y difteria (Td) 4 semanas más tarde, una tercera dosis de Td 6-12 meses después y una dosis de refuerzo de Td cada 10 años.¹³ Todos los adultos (y, en especial, el personal sanitario) que recibieron una serie de la vacuna contra la difteria-tétanos-tos ferina (DTaP) en su infancia deben recibir una única dosis de Tdap, seguida de una de Td cada 10 años. Las personas nacidas en 1957 o después de esa fecha deben presentar evidencia de inmunidad frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola (p. ej., con documentación de la vacunación o presencia de anticuerpos considerados compatibles con la protección). A los adultos sin evidencia de inmunidad frente a la varicela (por documentación de vacunación apropiada para la edad con dos dosis de vacuna contra la varicela; evidencia de laboratorio de la inmunidad o confirmación de la enfermedad; nacidos en EE. UU. antes de 1980, excepto en lo que respecta al personal sanitario, las embarazadas o las personas inmunodeprimidas, o diagnóstico o verificación de antecedentes de varicela o herpes zóster por parte de un profesional sanitario), se les debe administrar contra la varicela. Las personas de 50 años o más deben recibir dos dosis de vacuna de subunidades del herpes zóster recombinante.

Todas las mujeres de menos de 27 años y todos los hombres de menos de 22 deben recibir una serie de vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH). También tienen que vacunarse todos los hombres de edades comprendidas entre los 22 y los 26 años que tienen relaciones homosexuales y/o los inmunodeprimidos (incluidos los que padecen infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]).

La vacuna antineumocócica polisacárida (PPSV23) está indicada para todas las personas de 65 años o más y para adultos de menor edad con determinadas enfermedades que los expongan a riesgo de complicaciones (v. tabla 15-2). Todas las personas de 65 años o más y las personas con 19 años o más afectadas por afecciones inmunodepresoras (incluidos la insuficiencia renal crónica y el síndrome nefrótico), asplenia funcional o anatómica, fugas de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares deben recibir una sola dosis de vacuna antineumocócica conjugada, preferiblemente antes de recibir la vacuna antineumocócica polisacárida. A las personas de 65 años o más se les debe administrar la vacuna antineumocócica polisacárida 1 año o más después de la vacuna antineumocócica conjugada. Los adultos con enfermedades inmunodepresoras han de recibir también una dosis de PPSV23 al menos 8 semanas después. Los adultos inmunodeprimidos a los que ya se les ha administrado la PPSV23 han de recibir de todos modos la vacuna antineumocócica conjugada 1 año o más después de la dosis de PPSV23. Tienen que ser revacunados con PPSV23 una vez después de la vacuna antineumocócica conjugada, cuando hayan pasado 5 años desde la primera dosis de PPSV23. La vacuna conjugada tiene una eficacia del 75% en la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva causada por serotipos vacunales, y una del 45% en la prevención de la neumonía neumocócica no bacteriémica causada por serotipos presentes en la vacuna, pero no previene la neumonía adquirida en la comunidad (extrahospitalaria) debida a cualquier otra causa.

La vacunación antigripal se recomienda anualmente para todas las personas de 6 meses de edad o más, incluyendo todo el personal sanitario. Los trabajadores sanitarios expuestos a sangre o hemoderivados han de recibir la vacuna contra la hepatitis B, y deben inmunizarse asimismo contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela.

Personas inmunodeprimidas

Los pacientes con afecciones del sistema inmunitario—inmunodeficiencias, leucemia, linfoma y enfermedad maligna generalizada—y los que padecen inmunodepresión por tratamientos con corticosteroides, fármacos alquilantes, antimetabolitos y radiación, en general no reciben vacunas vivas (e-tabla 15-3). Una excepción la constituye la infección por el VIH. Para todas las personas de 12 meses de edad o más que sufren infección por el VIH, que no presentan evidencia de inmunidad al sarampión, la rubéola y la parotiditis y que no están gravemente inmunodeprimidos (porcentaje de CD4 \geq 15% y recuento de linfocitos CD4⁺ \geq 200 células/ μ l durante \geq 6 meses para personas de edad > 5 años), se recomiendan dos dosis de la vacuna SPR. La vacunación contra la varicela (dos dosis separadas por 3 meses) puede considerarse en personas infectadas por el VIH con recuentos de linfocitos T CD4⁺ superiores a 200 células/ μ l. Los pacientes con leucemia en remisión que no han sido tratados con quimioterapia durante al menos 3 meses pueden recibir vacunas de virus vivos. El tratamiento breve (< 2 semanas) con corticosteroides, en regímenes en días alternos con dosis moderadas de corticosteroides de acción corta, y aplicaciones tópicas o inyecciones en los tendones, no es habitualmente una contraindicación para la administración de vacunas vivas.

Los pacientes inmunodeprimidos pueden recibir vacunas inactivadas y toxoides, aunque la eficacia de estas preparaciones está en ocasiones reducida. Los pacientes con infección por el VIH conocida han de recibir la vacuna antineumocócica y la vacunación anual contra la gripe.

E-TABLA 15-2 NOTAS A PIE DE PÁGINA: PAUTA DE VACUNACIÓN RECOMENDADA PARA ADULTOS DE 19 AÑOS O MÁS, EE. UU., 2018

1. Vacunación contra la gripe

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html

Información general

- Administración de una dosis apropiada para la edad de vacuna antigripal inactivada (VAI), vacuna antigripal recombinante (VAR) o vacuna antigripal de virus vivos atenuados (VVA), anualmente
- Una lista de las vacunas antigripales actualmente disponibles puede consultarse en www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/vaccines.htm

Poblaciones especiales

- Administración de una dosis apropiada para la edad de VAI o VAR a:
 - **Mujeres embarazadas**
 - Adultos con **alergia al huevo manifestada solo con urticaria**
 - Adultos con **alergia al huevo con manifestaciones distintas de la urticaria** (p. ej., angioedema o dificultad respiratoria): administración de VAI o VAR en un entorno médico bajo supervisión de un profesional sanitario que identifique y trate las alteraciones alérgicas graves

2. Vacunación contra el tétanos, la difteria y la tos ferina

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html

Información general

- Administración a adultos que previamente no habían recibido una dosis de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna acelular de la tos ferina (Tdap), en la edad adulta o en la infancia (edad recomendada habitualmente 11-12 años); una dosis de Tdap, seguida por una dosis de toxoides tetánico y diftérico (Td) de refuerzo cada 10 años
- Información sobre el uso de Tdap o Td como profilaxis del tétanos en el tratamiento de heridas disponible en www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5517a1.htm

Poblaciones especiales

- **Mujeres embarazadas:** se administra una dosis de Tdap durante cada embarazo, preferiblemente al inicio del período gestacional comprendido entre las semanas 27 y 36

3. Vacunación contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mmr.html

Información general

- Administración de una dosis de vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (SPR) a adultos sin evidencia de inmunidad frente a estas enfermedades

La evidencia de inmunidad consiste en:

- Nacimiento antes de 1957 (excepto en lo que respecta al personal sanitario, v. más adelante)
- Documentación de haber recibido la vacuna SPR
- Evidencia de laboratorio de inmunidad o enfermedad

- La documentación de una enfermedad diagnosticada por un profesional sanitario sin confirmación de laboratorio no se considera evidencia de inmunidad

Poblaciones especiales

- **Mujeres embarazadas y no embarazadas en edad gestacional** sin evidencia de inmunidad frente a la rubéola: administración de una dosis de SPR (en caso de embarazo, la SPR se administra al terminar este y antes del alta del centro sanitario)
- **Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y recuento de linfocitos CD4 \geq 200 células/ μ l durante al menos 6 meses** y ausencia de evidencia de inmunidad frente al sarampión, la parotiditis o la rubéola: administración de dos dosis de SPR con al menos 28 días de separación
- **Estudiantes de centros de educación postsecundaria, personas que viajan al extranjero y contactos domésticos de personas inmunodeprimidas:** administración de dos dosis de SPR con al menos 28 días de separación (o de una dosis de SPR, si se ha administrado otra previamente)
- **Personal sanitario nacido en 1957 o más tarde** sin evidencia de inmunidad: administración de dos dosis de SPR con al menos 28 días de separación para el sarampión o la parotiditis, o de una dosis de SPR para la rubéola (en nacidos antes de 1957, puede considerarse la vacunación con SPR)
- Adultos que **previamente recibieron \leq 2 dosis de vacuna con contenido de parotiditis y que son identificados por una autoridad de salud pública como expuestos a riesgo aumentado de parotiditis durante un brote:** administración de una dosis de SPR
- La vacuna SPR está contraindicada para embarazadas y adultos con inmunodeficiencia grave

4. Vacunación contra la varicela

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/varicella.html

Información general

- Administración a adultos sin evidencia de inmunidad frente a la varicela de dos dosis de vacuna contra la varicela (VAV) con 4-8 semanas de separación, si previamente no han recibido una vacuna con contenido de varicela (si anteriormente han recibido una dosis de vacuna con contenido de varicela, administración de una dosis de VAV al menos 4 semanas después de la primera dosis)

La evidencia de inmunidad frente a la varicela consiste en:

- Nacimiento en EE. UU. antes de 1980 (excepto para embarazadas y personal sanitario, v. más adelante)
- Documentación de haber recibido dos dosis de vacuna contra la varicela o con contenido de varicela con al menos 4 semanas de separación
- Diagnóstico o verificación de antecedentes de varicela o herpes zóster por un profesional sanitario
- Evidencia de laboratorio de inmunidad o enfermedad

Poblaciones especiales

- Administración de dos dosis de VAV con 4-8 semanas de separación, si previamente no han recibido una vacuna con contenido de varicela (si anteriormente han recibido una dosis de vacuna con contenido de varicela, administración de una dosis de VAV al menos 4 semanas después de la primera dosis) a:
 - **Mujeres embarazadas sin evidencia de inmunidad:** administración de la primera de las dos dosis o de la segunda dosis después del embarazo y antes del alta del centro sanitario
 - **Personal sanitario sin evidencia de inmunidad**
- Adultos con **infección por el VIH y recuento de linfocitos CD4 \geq 200 células/ μ l:** basándose en decisiones clínicas individuales, es posible administrar dos dosis de VAV con 3 meses de separación
- La VAV está contraindicada para embarazadas y adultos con inmunodeficiencia grave

5. Vacuna contra el herpes zóster

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/shingles.html

Información general

- Administración de dos dosis de vacuna recombinante contra el zóster (VRZ) con 2-6 meses de separación a adultos de 50 años o más, con independencia de un posible episodio pasado de herpes zóster o de que hayan recibido la vacuna viva contra el zóster (VVZ)
- Administración de dos dosis de VRZ con 2-6 meses de separación a adultos que previamente recibieron VVZ, al menos 2 meses después de esta
- Para adultos de 60 años o más, administración de VRZ o VVZ (preferible la VRZ)

Poblaciones especiales

- La VVZ está contraindicada para embarazadas y adultos con inmunodeficiencia grave

E-TABLA 15-2 NOTAS A PIE DE PÁGINA: PAUTA DE VACUNACIÓN RECOMENDADA PARA ADULTOS DE 19 AÑOS O MÁS, EE. UU., 2018 (cont.)

6. Vacunación contra el virus del papiloma humano

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/VPH.html

Información general

- Administración de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) a **mujeres de hasta 26 años y hombres de hasta 21 años** (los hombres de entre 22 y 26 años pueden ser vacunados en función de criterios de decisión clínica individual)
- El número de dosis de vacunas contra el VPH que se administren depende de la edad de la vacunación inicial contra el VPH
 - **Ausencia de dosis previa de la vacuna contra el VPH:** administración de una serie de tres dosis a 0, 1-2 y 6 meses (intervalos mínimos: 4 semanas entre las dosis 1 y 2, 12 semanas entre las dosis 2 y 3, y 5 meses entre las dosis 1 y 3; repetición de las dosis si se administran demasiado pronto)
 - **Edad de 9-14 años al comienzo de la serie de la vacuna contra el VPH y recepción de una dosis o de dos dosis con menos de 5 meses de separación:** administración de una dosis
 - **Edad de 9-14 años al comienzo de la serie vacunal contra el VPH y recepción de dos dosis con al menos 5 meses de separación:** no es necesaria ninguna dosis adicional

Poblaciones especiales

- **Adultos con afecciones inmunodepresoras (incluida la infección por el VIH)** de hasta 26 años: administración de una serie de tres dosis los meses 0, 1-2 y 6
- **Hombres que mantienen relaciones homosexuales (HRH)** de hasta 26 años: administración de una serie de dos o tres dosis, dependiendo de la edad de la vacunación inicial (v. anteriormente); si no hay antecedentes de vacunación contra el VPH, administración de una serie de tres dosis los meses 0, 1-2 y 6
- **Mujeres embarazadas** de hasta 26 años: la vacunación contra el VPH no se recomienda durante el embarazo, aunque no hay evidencia de que resulte perjudicial, sin que sea necesaria intervención alguna para mujeres que inadvertidamente reciben la vacuna contra el VPH cuando están embarazadas; no es necesaria la prueba de embarazo antes de la vacunación

7. Vacuna antineumocócica

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/pneumo.html

Información general

- Administración a adultos inmunocompetentes de 65 años o más de una dosis de vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (PCV13), si no se ha administrado previamente, seguida por una dosis de vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (PPSV23) al menos 1 año después de la PCV13; si previamente se administró la PPSV23, pero no la PCV13, se administra esta última al menos 1 año después de la PPSV23
- Cuando están indicadas tanto la PCV13 como la PPSV23, se administra primero la PCV13 (la PCV13 y la PPSV23 no deben administrarse en la misma visita); información adicional sobre la distribución temporal de las vacunas puede consultarse en www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/downloads/pneumo-vaccine-timing.pdf

Poblaciones especiales

- Administración a personas de 19-64 años de una dosis de PPSV23 (con 65 años o más, se administra una dosis de PCV13, si no se ha recibido anteriormente, y otra dosis de PPSV23, al menos 1 año después de la PCV13 y al menos 5 años después de una dosis previa de PPSV23), afectados por los siguientes cuadros crónicos:
 - **Cardiopatía crónica** (excluida la hipertensión)
 - **Enfermedad pulmonar crónica**
 - **Hepatopatía crónica**
 - **Alcoholismo**
 - **Diabetes mellitus**
 - **Consumo de cigarrillos**
- Administración a personas de 19 años o más con las indicaciones que se citan a continuación de una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 al menos 8 semanas después de la PCV13, y una segunda dosis de PPSV23 al menos 5 años después de la primera dosis de esta (si la dosis más reciente de PPSV23 se administró antes de los 65 años, con 65 años o más se debe administrar otra dosis de PPSV23 al menos 5 años después de la última dosis de PPSV23):
 - **Trastornos de inmunodeficiencia** (incluidos deficiencias de linfocitos B y T, deficiencias del complemento y trastornos fagocíticos)
 - **Infección por el VIH**
 - **Asplenia anatómica o funcional** (incluyendo drepanocitosis y otras hemoglobinopatías)
 - **Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico**
- Administración a personas de 19 años o más con las indicaciones que se citan a continuación de una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 al menos 8 semanas después de la PCV13 (si la dosis de PPSV23 se administró antes de los 65 años, con 65 años o más se debe administrar otra dosis de PPSV23 al menos 5 años después de la última dosis de PPSV23):
 - **Fuga de líquido cefalorraquídeo**
 - **Implante coclear**

8. Vacunación contra la hepatitis A

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hepa.html

Información general

- Administración a adultos con riesgo específico (v. más adelante), o que no presentan factor de riesgo, pero desean protección, de una serie de dos dosis de vacuna contra la hepatitis A de un solo antígeno (HepA; Havrix los meses 0 y 6-12 meses, o Vaqta, los meses 0 y 6-18 meses; intervalo mínimo: 6 meses) o de una serie de tres dosis de vacuna combinada contra la hepatitis A y contra la hepatitis B (HepA-HepB) los meses 0, 1 y 6; intervalos mínimos: 4 semanas entre la primera y la segunda dosis y 5 meses entre la segunda y la tercera

Poblaciones especiales

- Administración de HepA o HepA-HepB a adultos con las siguientes indicaciones:
 - **Viaje** a (o trabajo en) países con endemidad alta o intermedia de la hepatitis A
 - **HRH**
 - **Consumo de drogas, inyectables o no**
 - **Trabajo con el virus de la hepatitis A en un laboratorio de investigación o con primates no humanos infectados por el virus de la hepatitis A**
 - **Trastornos de los factores de coagulación**
 - **Hepatopatía crónica**
 - **Contacto personal estrecho con un niño adoptado procedente de un país extranjero** (p. ej., con cuidado del niño en el hogar o continuado) durante los primeros 60 días desde la llegada del niño a EE. UU. desde un país con endemidad alta o intermedia (la primera dosis se administra lo antes posible una vez planificada la adopción)
 - **Adultos sanos de hasta 40 años que se han expuesto recientemente al virus de la hepatitis A;** las personas de más de 40 años pueden recibir las vacunas HepA o HepA-HepB si no se puede obtener la inmunoglobulina contra la hepatitis A

E-TABLA 15-2 NOTAS A PIE DE PÁGINA: PAUTA DE VACUNACIÓN RECOMENDADA PARA ADULTOS DE 19 AÑOS O MÁS, EE. UU., 2018 (cont.)

9. Vacunación contra la hepatitis B

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hepb.html

Información general

- Administración a adultos con riesgo específico (v. más adelante), o que no presentan factor de riesgo, pero desean protección, de una serie de tres dosis de vacuna contra la hepatitis B (HepB) o de la vacuna combinada contra la hepatitis A y la hepatitis B (HepA-HepB) los meses 0, 1 y 6 (intervalos mínimos: 4 semanas entre las dosis 1 y 2 para la HepB y la HepA-HepB; entre las dosis 2 y 3, 8 semanas para la HepB y 5 meses para la HepA-HepB)

Poblaciones especiales

- Administración de HepB o HepA-HepB a adultos con las siguientes indicaciones:
 - **Hepatopatía crónica** (p. ej., infección por hepatitis C, cirrosis, enfermedad por hígado graso, hepatopatía alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, concentración de alanina aminotransferasa [ALT] o aspartato aminotransferasa [AST] mayor que el doble del límite superior de la normalidad)
 - **Infección por el VIH**
 - **Riesgo de exposición a sangre percutánea o mucosa** (p. ej., **contactos domésticos** de personas positivas para el antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg]; adultos de menos de 60 años con **diabetes mellitus** o personas de 60 años o más que padecen esta enfermedad, basándose en decisiones clínicas individuales; adultos en prediálisis o que reciben **hemodiálisis o diálisis peritoneal**; **personas con consumo de drogas por inyección** reciente o actual; **trabajadores sanitarios y de seguridad pública** con riesgo de exposición a sangre o a fluidos corporales contaminados por sangre)
 - Personas con **riesgo de exposición sexual** (p. ej., parejas sexuales de personas HBsAg-positivas; personas sexualmente activas que no mantienen una relación mutuamente monógama; personas que solicitan evaluación o tratamiento de una infección de transmisión sexual, y **HRH**)
 - Personas que reciben asistencia en **entornos en los que una elevada proporción de adultos presenta riesgo de infección por hepatitis B** (p. ej., centros en los que se ofrece tratamiento de enfermedades de transmisión sexual, servicios de tratamiento y prevención del consumo de drogas, programas de hemodiálisis y nefropatía terminal, centros para personas con discapacidades del desarrollo, entornos sanitarios en los que se atiende a consumidores de droga por inyección, centros en los que se realizan pruebas del VIH y se trata a los infectados por el virus y centros penitenciarios)
 - **Viaje** a países con endemicidad alta o intermedia de la hepatitis B

10. Vacunación antimeningocócica

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mening.html

Poblaciones especiales: vacuna antimeningocócica para los serogrupos A, C, W e Y (MenACWY)

- Administración de dos dosis de MenACWY con al menos 8 semanas de separación, y revacunación con una dosis de MenACWY cada 5 años, si el riesgo persiste, a adultos con las siguientes indicaciones:
 - **Asplenia anatómica o funcional** (incluyendo drepanocitosis y otras hemoglobinopatías)
 - **Infección por el VIH**
 - **Deficiencia de componentes del complemento persistente**
 - **Uso de eculizumab**
- Administración de una dosis de MenACWY y revacunación con una dosis de esta vacuna cada 5 años, si el riesgo persiste, a adultos que presentan las siguientes indicaciones:
 - **Viaje a (o residencia en) países en los que la enfermedad meningocócica es hiperendémica o epidémica**, como los países del cinturón de la meningitis africano o fieles musulmanes que vayan a realizar la peregrinación a La Meca
 - Riesgo de **brote de enfermedad meningocócica atribuidos a los serogrupos A, C, W o Y**
 - **Microbiólogos** expuestos de manera sistemática a *Neisseria meningitidis*
 - **Reclutas militares**
 - **Estudiantes universitarios de primer año que viven en residencias estudiantiles** (si no han recibido la vacuna MenACWY con 16 años o más)

Información general: vacuna antimeningocócica del serogrupo B (MenB)

- En función de decisiones clínicas individuales, se puede administrar a adultos jóvenes y adolescentes de 16-23 años (edad preferida de 16-18 años) que no están expuestos a riesgo una serie de dos dosis de MenB-4C (Bexsero), con al menos 1 mes de separación, o una serie de dos dosis de MenB-FHbp (Trumenba), con una separación de al menos 6 meses
- Las vacunas MenB-4C y MenB-FHbp no son intercambiables

Poblaciones especiales: MenB

- Administración de una serie de dos dosis de MenB-4C, con al menos 1 mes de separación, o una serie de tres dosis de MenB-FHbp, los meses 0, 1-2 y 6, a adultos con las siguientes indicaciones:
 - **Asplenia anatómica o funcional** (incluyendo la drepanocitosis)
 - **Deficiencia de componentes del complemento persistente**
 - **Uso de eculizumab**
 - Riesgo de **brote de enfermedad meningocócica** atribuido al serogrupo B
 - **Microbiólogos** expuestos de manera sistemática a *Neisseria meningitidis*

11. Vacunación contra *Haemophilus influenzae* de tipo B

www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hib.html

Poblaciones especiales

- Administración de la vacuna contra *H. influenzae* de tipo b (Hib) a adultos con las siguientes indicaciones:
 - **Asplenia anatómica o funcional** (incluyendo la drepanocitosis) o pacientes sometidos a esplenectomía programada: administración de una dosis si no ha habido vacunación previa (preferiblemente 14 días antes de la esplenectomía programada)
 - **Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)**: administración de una serie de tres dosis, separadas 4 semanas entre ellas, comenzando 6-12 meses del trasplante satisfactorio, con independencia de los antecedentes de vacunación contra el Hib

E-TABLA 15-3 POBLACIONES ESPECIALES QUE REQUIEREN CONSIDERACIONES ESPECIALES

- Mujeres embarazadas. Las embarazadas deben recibir la vacuna contra el tétanos, la difteria y la tos ferina acelular (Tdap) durante el embarazo, y la vacuna antigripal durante o antes de él. Las vacunas vivas (p. ej., contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola [SPR]) están contraindicadas
- Asplenia. Los adultos con asplenia tienen recomendaciones sobre vacunación específicas, por su mayor riesgo de infección por bacterias encapsuladas. La asplenia anatómica o funcional comprende la asplenia congénita o adquirida, la disfunción esplénica, la drepanocitosis y otras hemoglobinopatías, y la esplenectomía
- Cuadros de inmunodepresión. Los adultos con inmunodepresión deben generalmente evitar las vacunas vivas. Las vacunas inactivadas (p. ej., las vacunas antineumocócicas) suelen ser aceptables. La inmunodepresión de alto grado incluye la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con recuento de linfocitos CD4 < 200 células/ μ l, la recepción de tratamiento diario con corticoesteroides, con \geq 20 mg de prednisona o equivalente durante \geq 14 días, los trastornos de inmunodeficiencia primaria (p. ej., por inmunodeficiencia combinada grave o deficiencia de componentes del complemento) y la recepción de quimioterapia del cáncer. Otras alteraciones y fármacos inmunodepresores que se deben considerar para la vacunación de adultos pueden consultarse en *IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host*.^{*} Información adicional sobre vacunación de adultos inmunodeprimidos está disponible en *General Best Practice Guidelines for Immunization*[†]

^{*}Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58:e44-e100.

[†]Advisory Committee on Immunization Practices. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html.

Adaptado de <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>.

Vacuna	19-21 años	22-26 años	27-49 años	50-64 años	≥ 65 años
Antigripal ¹	1 dosis anual				
Tdap ² o Td ²	1 dosis de Tdap; a continuación, refuerzo de Td cada 10 años				
SPR ³	1 o 2 dosis dependiendo de la indicación (si se ha nacido en 1957 o después)				
VAV ⁴	2 dosis				
VRZ ⁵ (preferible)					2 dosis de VRZ (preferibles)
VVZ ⁵					1 dosis de VVZ
VPH-mujeres ⁶	2 o 3 dosis dependiendo de la edad al comienzo de la serie				
VPH-hombres ⁶	2 o 3 dosis dependiendo de la edad al comienzo de la serie				
PCV13 ⁷					1 dosis
PPSV23 ⁷	1 o 2 dosis dependiendo de la indicación				1 dosis
HepA ⁸	2 o 3 dosis dependiendo de la vacuna				
HepB ⁹	3 dosis				
MenACWY ¹⁰	1 o 2 dosis dependiendo de la indicación; a continuación, refuerzo cada 5 años si el riesgo persiste				
MenB ¹⁰	2 o 3 dosis dependiendo de la vacuna				
Hib ¹¹	1 o 3 dosis dependiendo de la indicación				

Recomendada para adultos que cumplen los requisitos de edad y carecen de documentación de vacunación o de evidencia de infección pasada
 Recomendada para adultos con otras indicaciones
 Ausencia de recomendación

FIGURA 15-1. Pauta de vacunación de adultos recomendada por vacuna y grupo de edad, EE. UU., 2018. Véase la e-tabla 15-2 para la consulta de notas a pie de página. (Adaptado de <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>.)

Embarazo

En general, las vacunas vivas no se administran a embarazadas ante la teórica eventualidad de que las vacunas afecten de manera adversa al feto (v. e-tabla 15-3). No se han documentado efectos adversos atribuibles a la vacunación de mujeres embarazadas con vacunas que contengan rubéola o contra la varicela. Sin embargo, las embarazadas no deben recibir vacunas SPR o contra la varicela, y las que lo hacen tienen que esperar 1 mes antes de quedar embarazadas. Las vacunas contra la poliomielitis y la fiebre amarilla habitualmente no se administran a embarazadas, salvo que el riesgo de enfermedad sea sustancial. La vacunación con Tdap está indicada para embarazadas en cada embarazo, preferiblemente al principio del período comprendido entre las 27 y las 36 semanas de gestación, a fin de prevenir la tos ferina en los lactantes y en ellas mismas. La seguridad de la vacunación contra la hepatitis A durante el embarazo no se ha determinado, por lo que su riesgo debe sopesarse con relación a su beneficio. Todas las embarazadas deben someterse a cribado del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). Si el HBsAg es positivo, sus hijos han de recibir la vacuna y la inmunoglobulina contra la hepatitis B en las primeras 12 h tras el nacimiento. Todas las mujeres que están embarazadas o se prevé que lo estén en la temporada de gripe han de recibir la vacuna antigripal inactivada, para protegerse ellas mismas y a sus bebés.

INMUNOBIOLOGICOS INDIVIDUALES

En el siguiente apartado se tratan los inmunobiológicos para adultos que carecen de evidencia de infección previa, inmunidad o vacunación documentada, ya sea recomendados para todos los adultos a cierta edad o por la presencia de uno o más factores de riesgo (por trastorno de la salud, estilo de vida, ocupación u otra indicación).

Hepatitis A

En EE. UU. se dispone de dos vacunas contra la hepatitis A inactivadas (cap. 139). Las tasas de seroconversión tras una sola dosis de cualquiera de ellas en personas

de más de 1 año de edad superan el 95%, y se prevé que la protección se mantenga durante 25 años.

Indicaciones

En adultos, la vacuna está indicada principalmente para personas que viajan a países en los que la hepatitis A es endémica a un nivel alto o intermedio (generalmente países en desarrollo), si bien también se recomienda para otros grupos con alto riesgo de infección o de desarrollo de hepatitis grave. Además, la vacuna se recomienda de modo sistemático para niños de entre 12 y 23 meses de edad, así como para personas de entre 1 y 40 años, como profilaxis postexposición tras estrecho contacto con una persona infectada o tras exposición a alimentos o aguas contaminadas. No se ha demostrado que los trabajadores sanitarios estén expuestos a mayor riesgo de contagio de la hepatitis A que la población general, por lo que no precisan inmunización de rutina. Aunque los manipuladores de alimentos tampoco presentan mayor riesgo frente a la hepatitis A que la población general, las consecuencias de la infección, real o presunta, en este grupo, que pueden dar lugar a extensas investigaciones de salud pública, hacen que la vacunación resulte rentable en ciertos contextos. Las dosis varían según la edad y el producto. Todos los calendarios vacunales recomiendan una segunda dosis al menos 6 meses después de la primera.

Acontecimientos adversos

La reacción adversa más frecuente tras la vacunación contra la hepatitis A es el dolor en la palpación en el sitio de inyección. Aunque se han comunicado efectos adversos infrecuentes más graves en asociación temporal con la vacunación, no se han establecido relaciones causales.

Hepatitis B

La vacuna contra la hepatitis B (cap. 139) fue la primera vacuna con efecto conocido de prevención del cáncer. Asimismo, previene las complicaciones agudas y crónicas

Vacuna	Embarazo ¹⁴	Inmunodeprimidos (excluidos los infectados por el VIH) ^{15,16}	Infección por el VIH. Recuento de CD4 ^{17,18,19}		Asplenia, deficiencia del complemento ^{7,10,21}	Nefropatía terminal, hemodiálisis ²²	Enfermedad cardíaca o pulmonar, alcoholismo ⁷	Hepatopatía crónica ²³	Diabetes ²⁴	Personal sanitario ^{25,26}	Hombres con relaciones homosexuales ^{27,28}
			< 200	≥ 200							
Antigripal ¹											1 dosis anual
Tdap ² o Td ²	1 dosis de Tdap en cada embarazo										1 dosis de Tdap; a continuación, refuerzo de Td cada 10 años
SPR ³		Contraindicada									1 o 2 dosis dependiendo de la indicación
VAV ⁴		Contraindicada									2 dosis
VRZ ⁵ (preferible)											2 dosis de VRZ con ≥ 50 años (preferible)
VVZ ⁵		Contraindicada									1 dosis de VVZ con ≥ 60 años
VPH-mujeres ⁶			3 dosis hasta los 26 años								2 o 3 dosis hasta los 26 años
VPH-hombres ⁶			3 dosis hasta los 26 años								2 o 3 dosis hasta los 26 años
PCV13 ⁷											1 dosis
PPSV23 ⁷											1, 2 o 3 dosis dependiendo de la indicación
HepA ⁸											2 o 3 dosis dependiendo de la vacuna
HepB ⁹											3 dosis
MenACWY ¹⁰											1 o 2 dosis dependiendo de la indicación; a continuación, refuerzo cada 5 años si el riesgo persiste
MenB ¹⁰											2 o 3 dosis dependiendo de la vacuna
Hib ¹¹			3 dosis solo para receptores de TCMH								1 dosis

Recomendada para adultos que cumplen los requisitos de edad y carecen de documentación de vacunación o de evidencia de infección pasada

Recomendada para adultos con otras indicaciones

Contraindicada

Ausencia de recomendación

FIGURA 15-2. Pauta de vacunación de adultos recomendada por vacuna e indicaciones médicas y de otro tipo, EE. UU., 2018. Véase la e-tabla 15-2 para la consulta de notas a pie de página. (Adaptado de <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>.)

de la hepatitis B, entre las cuales se han estimado unas 1.800 muertes anuales en EE. UU., por cáncer de hígado, cirrosis y enfermedad hepática fulminante. Las vacunas producidas en la actualidad derivan de la inserción del gen del HBsAg en *Saccharomyces cerevisiae*. Cuando se administra en una serie de tres dosis, la vacuna contra la hepatitis B produce respuestas de anticuerpos adecuadas (anti-HB ≥ 10 UI/l) en más del 90% de los adultos sanos menores de 40 años y en más del 95% de los lactantes, niños y adolescentes normales. Hacia los 60 años, los niveles protectores de anticuerpos se desarrollan solo en el 75% de las personas vacunadas. Una nueva vacuna contra la hepatitis B adyuvada fue aprobada en 2017. La vacuna consiste en HBsAg recombinante producido en células de levadura (*Hansenula polymorpha*) combinado con un nuevo adyuvante inmunoestimulador de óxido desoxinucleótido (ODN) fosforotioato enriquecido con citosina fosfoguanina (CpG) (CpG 1018 adyuvante). Se administra en una serie de dos dosis, separadas por 1 mes. La duración de la inmunidad conferida por la vacuna no se conoce, aunque el seguimiento de las vacunas durante más de 20 años indica persistencia de la protección frente a infecciones clínicamente significativas (con viremia detectable y enfermedad clínica). Las dosis de refuerzo no se recomiendan en la actualidad. La vacuna se inyecta por vía intramuscular en el deltoides.

Indicaciones

La vacuna contra la hepatitis B está indicada para adultos con riesgo aumentado de infección (v. fig. 15-1 y e-tabla 15-1),⁴ incluidas todas las personas de entre 19 y 59 años con diabetes. Según el criterio del médico, la vacunación puede ofrecerse también a diabéticos de 60 años o más. El cribado universal del HBsAg se recomienda para todas las embarazadas. Para lactantes de madres con infección crónica o aguda se recomiendan tres dosis de vacuna y una de inmunoglobulina contra la hepatitis B.

Acontecimientos adversos

La reacción adversa más frecuente es el dolor en el sitio de la inyección. Se han notificado casos poco frecuentes de síndrome de Guillain-Barré, leucoencefalitis, neuritis óptica, mielitis transversa, artritis reumatoide, diabetes de tipo 1 y enfermedad autoinmunitaria, si bien las asociaciones causales no se han confirmado para ninguna de las complicaciones inmunitarias sistémicas.

Virus del papiloma humano

Tres vacunas autorizadas contra el VPH contienen proteínas de cápside L1 de los tipos 16 y 18, causantes de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello de útero. Estas vacunas han reducido la incidencia de la infección por el VPH de tipo vacunal,²⁹ así como el riesgo de neoplasia intraepitelial del cuello uterino.³⁰ Dos de estas vacunas, la bivalente y la tetravalente, continúan estando autorizadas, pero ya no están disponibles en EE. UU. La vacuna nonavalente (9vVPH) contiene proteínas de cápside L1 de los tipos 6 y 11, que son las causas más habituales de verrugas anogenitales. La 9vVPH también contiene proteínas de cápside L1 de los tipos 31, 33, 45, 52 y 58, que provocan un 15% adicional de los casos de cáncer de cuello de útero.

Indicaciones

Se recomienda la vacunación sistemática de los niños y niñas de entre 11 y 12 años. Se aplica una pauta de dos dosis, a los 0 y 6-12 meses, si la vacunación se inicia antes de los 15 años, y una de tres dosis, a los 0, 1-2 y 6 meses, cuando la vacunación comienza a los 15 años o más o en caso de inmunodepresión.⁵ La vacuna puede administrarse incluso a los 9 años. La vacunación tardía se aplica a mujeres de hasta 26 años, a todos los hombres de hasta 21 años y a hombres inmunodeprimidos o que mantienen relaciones homosexuales de hasta 26 años. La vacunación tardía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

puede considerarse también para otros hombres de entre 22 y 26 años de edad. Las mujeres con una citología vaginal anómala previa y las personas afectadas por condiloma acuminado deben vacunarse para prevenir la infección por tipos del VPH que puedan no haber contraído aún. La Food and Drug Administration ha aprobado la actual vacuna contra el VPH para su uso en adultos de entre 27 y 45 años, si bien los CDC no han hecho pública todavía la recomendación sobre su uso en este grupo de edad.

Acontecimientos adversos

Los síntomas locales más habitualmente notificados son dolor, eritema e inflamación en el sitio de inyección. Los síntomas generalizados más comunes son mareo, síncope, náuseas, vómitos, fatiga, cefalea, fiebre y urticaria.

Gripe

Las vacunas antigripales para la gripe estacional incluyen la vacuna contra la gripe inactivada, intramuscular o intradérmica, que puede contener tres o cuatro tipos de la gripe de tipo dividido (*split*) o de tipo subvirión –el A(H3N2), el A(H1N1) y una o dos cepas B– y una vacuna viva atenuada intranasal. La vacuna viva atenuada (VVA), que consta de cuatro virus sensibles a la temperatura, adaptados al frío, uno por cada una de las cepas circulantes previstas, utiliza virus que se han reagrupado con las cepas circulantes, con objeto de contener seis genes internos de los virus y genes de origen para la hemaglutinina y la neuraminidasa de superficie de una variante A(H3N2), una A(H1N1) y dos cepas B. Dada la variabilidad de la eficacia de la vacuna viva en EE. UU. en años recientes, su futura utilidad es incierta y deberá reevaluarse de aquí en adelante.⁶

Indicaciones

La vacunación anual contra la gripe (cap. 340) está indicada para todos los mayores de 6 meses, pero, sobre todo, para las personas con alto riesgo de complicaciones de la enfermedad: todos los niños de entre 6 y 59 meses; todas las personas de 50 años o más; los adultos y niños con trastornos crónicos pulmonares, cardiovasculares, renales, hepáticos, neurológicos, hematológicos o metabólicos; las personas con inmunodepresión; las mujeres que están o prevén estar embarazadas durante la temporada de gripe; los niños y adolescentes que están recibiendo tratamiento a largo plazo con ácido acetilsalicílico, y que pueden estar expuestos a riesgo de síndrome de Reye tras la infección por el virus de la gripe; los ingresados en residencias de ancianos y otros centros de cuidados a largo plazo; los indios nativos de Norteamérica o los nativos de Alaska, y las personas con obesidad mórbida. Con objeto de reducir la transmisión de la gripe a pacientes de alto riesgo, el personal sanitario y los contactos en el hogar con dichos pacientes de alto riesgo, incluidos los contactos con niños de menos de 5 años, también deben vacunarse anualmente. Si es posible, la vacuna debe ofrecerse a finales de octubre. En la mayor parte de las poblaciones adultas de EE. UU., los niveles de vacunación son aún bajos y requieren un planteamiento más agresivo.⁷

La eficacia de la vacuna antigripal inactivada varía en función del estado del huésped y del grado en el que los antígenos de la vacuna se equiparen a los de virus que circulan durante la temporada de gripe que sigue.⁸ Suponiendo que el nivel de coincidencia sea bueno, se estima que la eficacia de la vacuna se sitúa entre el 50 y el 67% para adultos sanos de menos de 65 años. La eficacia varía, y se sitúa en un promedio del 60% en la prevención de la enfermedad ambulatoria confirmada analíticamente en personas de 50 años o más, aunque disminuye a alrededor del 35% en ancianos ingresados en residencias y centros asistenciales. La vacuna viva atenuada está aprobada para su uso en personas, no embarazadas, de entre 2 y 49 años sin enfermedades subyacentes que las expongan a alto riesgo de complicaciones de la gripe. La VVA puede aplicarse a contactos de edad apropiada con personas de alto riesgo, pero no suele recomendarse para contactos con pacientes con inmunodepresión grave, como los trasplantados de médula ósea. La eficacia de la vacuna supera el 85% en niños de corta edad. En adultos sanos, la eficacia de las vacunas de la gripe viva atenuadas e inactivadas es similar.

La vacunación contra la gripe reduce también los episodios cardiovasculares. Las campañas de vacunación han de iniciarse tan pronto como las vacunas estén disponibles, generalmente hacia octubre, y prolongarse a lo largo de toda la temporada de gripe. La actividad máxima de la enfermedad suele remitir hacia enero o febrero, si bien la temporada se extiende hasta marzo.

Acontecimientos adversos

El efecto secundario más común de la vacuna inactivada es el dolor en el sitio de inyección. La fiebre, el malestar general y la mialgia pueden aparecer 6-12 h después de la vacunación y persistir durante 1 o 2 días, si bien este tipo de reacciones son más habituales en niños expuestos a la vacuna por primera vez. En adultos, los efectos adversos más comunes tras la administración de la vacuna antigripal atenuada son rinorrea, cefalea y dolor de garganta. El síndrome de Guillain-Barré se presenta con una incidencia de en torno a un caso por millón de dosis.

Sarampión

Indicaciones

La inmunización contra el sarampión (cap. 343) se recomienda para todas las personas nacidas en 1957 o después de esa fecha, sin evidencia analítica de inmunidad y sin conformación analítica de enfermedad previa o vacunación apropiada previa. Los niños deben recibir de manera sistemática dos dosis de vacuna SPR, una a los 12-15 meses de edad y otra a los 4-6 años. Se considera que la mayor parte de los adultos están adecuadamente vacunados si en su día recibieron una dosis de vacuna para cumplir 1 año o más tarde. Sin embargo, los adultos expuestos a riesgo aumentado de exposición al sarampión o transmisión del mismo (p. ej., trabajadores sanitarios, estudiantes universitarios, personas que viajan al extranjero) han de recibir una segunda dosis si no la recibieron en la infancia, salvo que presenten inmunidad documentada serológicamente o confirmación de laboratorio de haber padecido la enfermedad o hayan nacido antes de 1957. Quienes viajan al extranjero deben recibir dos dosis de vacuna SPR o presentar evidencia de inmunidad contra el sarampión, como se ha indicado antes. Las personas nacidas antes de 1957 suelen ser inmunes, como consecuencia de la infección natural, y no precisan vacunación, aunque esta no está contraindicada si se cree que pueden ser sensibles a la enfermedad.

Durante los brotes de sarampión en centros sanitarios y residencias de ancianos, todas las personas que no hayan recibido dos dosis o que carecen de evidencias de inmunidad frente al sarampión, deben ser vacunadas. Aunque la vacuna contra el sarampión puede administrarse solo con los componentes de la parotiditis y la rubéola, como la SPR, las personas ya inmunizadas contra uno o más de los componentes pueden recibir la SPR sin problema.

La vacuna contra el sarampión está contraindicada para embarazadas, en el plano teórico, para personas con enfermedades febriles agudas moderadas o graves y para personas con alteración de la función inmunitaria, excepto para las afectadas por infección por el VIH que no estén gravemente inmunodeprimidas. Los pacientes con reacciones anafilácticas al huevo pueden vacunarse sin prueba cutánea previa.

Acontecimientos adversos

La vacuna SPR puede causar fiebre (< 15%), exantema (5%), linfadenopatía transitoria (20%) o parotiditis (< 1%). Las reacciones febriles, que habitualmente son por lo demás asintomáticas, en general se producen entre 7 y 12 días después de la vacunación y persisten durante 1 o 2 días. La vacunación con SPR provoca en ocasiones infrecuentes anafilaxia, convulsiones febriles en niños, púrpura trombocitopénica, artralgia transitoria y encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión en personas con inmunodeficiencias contrastadas.

Enfermedad meningocócica

Se dispone de dos vacunas antimeningocócicas tetravalentes contra la enfermedad causada por los serogrupos A, C, Y y W135. Una vacuna conjugada consta de 4 µg de cada polisacárido unidos covalentemente a 48 µg de toxoide diftérico, y está aprobada para su uso en personas de edades comprendidas entre 9 meses y 55 años. La otra vacuna conjugada está constituida por polisacárido unido al mutante CRM₁₉₇ y está aprobada para personas de entre 2 meses y 55 años de edad. En EE. UU., los cuatro serogrupos de cada vacuna son responsables aproximadamente de dos tercios de los casos de enfermedad meningocócica y del 75% de los casos de la enfermedad en personas de 11 años o más (cap. 282). Las vacunas conjugadas inducen memoria inmunitaria, lo que genera concentraciones mayores y más duraderas de anticuerpos de alta avidéz, así como inmunidad colectiva. Se estima que la duración de la inmunidad para la MenACWY es de 3-5 años.

Dos vacunas antimeningocócicas de serogrupo B recombinantes fueron recientemente autorizadas en EE. UU. para personas de 10-25 años. Una de ellas (MenB-4C) contiene tres proteínas del serogrupo B, mientras que la otra (MenB-FHbp) contiene dos proteínas del serogrupo B diferentes. Dada la baja incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo B, la eficacia de la vacuna se dedujo de la constatación de la respuesta inmunitaria, medida en función de la actividad bactericida sérica utilizando complemento humano, frente al reducido número de cepas del serogrupo B.

Indicaciones

La vacunación sistemática con MenACWY se recomienda para todos los adolescentes de edades comprendidas entre 11 y 18 años, con una primera dosis administrada a los 11 o 12 años y revacunación a los 16, o con una primera dosis entre los 13 y los 15 años y revacunación entre los 16 y los 18. La administración una vez de vacunación antimeningocócica se recomienda para estudiantes universitarios de primer año que no hayan sido vacunados previamente y vayan a alojarse en residencias estudiantiles, o bien para personas que se alojen en acuartelamientos, personas expuestas a riesgo durante un brote comunitario atribuible a un serogrupo de la vacuna y personas que viajan a o residen en áreas en las que la enfermedad es hiperendémica o epidémica (p. ej., los países subsaharianos del llamado «cinturón de la meningitis», que se extiende de Mauritania a Etiopía). Para las personas que corren un riesgo muy alto de enfermedad meningocócica (p. ej., microbiólogos expuestos con frecuencia a *Neisseria meningitidis* en cultivo y

personas con deficiencias persistentes de los componentes del complemento, disfunción esplénica, asplenia o infección por el VIH), se recomienda la revacunación cada 5 años.

La vacuna MenACWY puede usarse para niños de entre 2 meses y 10 años que padecen patologías de alto riesgo, aunque para este grupo no se recomienda su administración sistemática.

Las vacunas MenB están indicadas para personas de riesgo similar de 10 años o más, en términos semejantes a los de la MenACWY, es decir, para personas con deficiencias persistentes de componentes del complemento (incluyendo deficiencias hereditarias o crónicas de C3, de C5 a C9 o de properdina, factor D o factor H), personas que estén tomando eculizumab, afectados por asplenia anatómica o funcional, microbiólogos expuestos de manera rutinaria a cepas de *N. meningitidis*, y personas con riesgo aumentado por un brote de enfermedad meningocócica del serogrupo B. Las vacunas MenB están recomendadas de manera sistemática para estudiantes universitarios de primer año alojados en residencias estudiantiles, reclutas militares o personas que viajan al extranjero. En el momento presente no hay recomendaciones sobre revacunación. Una serie de vacuna MenB puede administrarse a adolescentes y adultos jóvenes de entre 16 y 23 años, con objeto de proporcionar protección a corto plazo frente a la mayoría de las cepas causantes de enfermedad meningocócica del serogrupo B. La edad preferida para la vacunación con MenB oscila entre 16 y 18 años. La baja prevalencia actual de la enfermedad, junto con la falta de datos sobre directrices de recomendación para el uso de las vacunas MenB, ha hecho que el ACIP haya determinado que no hay evidencia suficiente para establecer una recomendación de salud pública sobre la vacunación sistemática de todos los adolescentes con la vacuna MenB. No obstante, dada la gravedad de la enfermedad meningocócica y la disponibilidad de vacunas autorizadas, el ACIP ha acordado que sí existen evidencias suficientes para fomentar la toma de decisiones individualizadas sobre la vacunación con MenB de adolescentes y adultos jóvenes que no sean de alto riesgo.

Acontecimientos adversos

Las reacciones adversas más comunes a la MenACWY son las reacciones en el sitio de inyección y síntomas sistémicos, como cefalea y malestar general, que suelen persistir durante 1 o 2 días. Inicialmente se notificó un aumento del riesgo de síndrome de Guillain-Barré tras la administración de vacunas MenACWY que, sin embargo, no fue confirmado en estudios posteriores.

Con las vacunas MenB son frecuentes las reacciones en el sitio de inyección. Las reacciones adversas sistémicas más habituales 7 días después de recibir estas vacunas son fatiga, cefalea y mialgia.

Parotiditis

Indicaciones

La vacuna contra la parotiditis (paperas) (cap. 345) está indicada para todas las personas sin evidencia de inmunidad. Para la mayoría de los adultos, dicha evidencia consiste en antecedentes de vacunación con 1 año o más, evidencia de laboratorio de inmunidad o confirmación de laboratorio de la enfermedad. Para adultos de alto riesgo, como trabajadores sanitarios, personas que viajan al extranjero y universitarios que viven en residencias estudiantiles, dos dosis de vacuna contra la parotiditis constituyen una evidencia aceptable de inmunidad. La mayoría de las personas nacidas antes de 1957 pueden considerarse inmunes, como consecuencia de la infección natural, aunque la vacunación no está contraindicada si se cree que esas personas pueden ser sensibles a la enfermedad. Las personas que fueron vacunadas previamente con dos dosis de una vacuna que contuviera parotiditis y que fueron identificadas por instituciones de salud pública como de alto riesgo de padecer la enfermedad en el marco de un brote de ella deben recibir una tercera dosis de la vacuna con contenido de parotiditis, con objeto de mejorar la protección frente a la enfermedad y sus potenciales complicaciones.

La vacuna contra la parotiditis está contraindicada para embarazadas, en el plano teórico, para personas con enfermedades febriles agudas moderadas o graves, y para personas con alteración de la función inmunitaria. Cuando se combina con la vacuna contra el sarampión, es posible administrarla a personas con infección por el VIH asintomáticas, y puede considerarse para personas con infección sintomática que no estén gravemente inmunodeprimidas. Los pacientes con reacciones anafilácticas al huevo pueden vacunarse sin prueba cutánea previa.

Acontecimientos adversos

Con la cepa de la vacuna usada en EE. UU., los efectos adversos, poco frecuentes, comprenden fiebre, parotiditis y reacciones alérgicas. Tras la SPR se han referido ocasionales casos de púrpura trombocitopénica.

Tos ferina

Cada una de las dos vacunas aprobadas para reforzar la inmunidad frente a la tos ferina en adultos se combina con una Tdap, y tiene menor contenido de antígenos de tos ferina que el de las vacunas infantiles que contienen tos ferina (DTaP). Boostrix, autorizada para su uso en adolescentes y adultos a partir de los 10 años, contiene tres antígenos

de tos ferina: toxoide pertúsico (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA) y pertactina (PRN). Adacel, autorizada para personas de entre 10 y 64 años, contiene, por su parte, cinco antígenos de tos ferina: PT, FHA, PRN y dos fimbrias. Cuando se administran a adolescentes y adultos vacunados previamente, inducen respuestas serológicas comparables a las inducidas por la vacunación infantil eficaz.

Indicaciones

Una dosis única de Tdap está indicada para todos los adolescentes a los 11 o 12 años. Los adolescentes mayores y los adultos que no han recibido la Tdap deben hacerlo, en sustitución del siguiente refuerzo de Td programado. La Tdap puede administrarse con cualquier intervalo después de una Td previa. Todas las embarazadas han de recibir una dosis de vacuna Tdap durante cada embarazo, preferiblemente al principio del período comprendido entre las 27 y las 36 semanas de gestación, a fin de optimizar la respuesta de anticuerpos materna y la transferencia pasiva de anticuerpos al lactante. Si no se han vacunado durante el embarazo, las mujeres tienen que recibir la Tdap después del parto, si no han sido vacunadas nunca con ella. Con la excepción de las mujeres embarazadas, no se recomiendan dosis de refuerzo de la Tdap.

Acontecimientos adversos

Los acontecimientos adversos, habitualmente reacciones locales, son similares a los de la preparación para adultos de la vacuna Td sola, en comparación con los de la Tdap (v. la sección sobre tétanos y difteria más adelante).

Enfermedad neumocócica

Para adultos, se dispone de dos vacunas antineumocócicas. La vacuna antineumocócica polisacárida (PPSV23) consta de antígenos capsulares de polisacárido purificado de 23 tipos de *Streptococcus pneumoniae*, causantes de entre el 85 y el 90% de la enfermedad bacteriémica en EE. UU. (cap. 273). La mayoría de los adultos, incluidos los ancianos y los afectados por cirrosis alcohólica y diabetes mellitus, presentan una elevación de los anticuerpos específicos de tipo del doble o más a las 2 o 3 semanas de la vacunación. La eficacia de la vacunación es del orden del 60% contra la enfermedad neumocócica invasiva, si bien la eficacia contra la neumonía en poblaciones de alto riesgo, como la de pacientes con cirrosis alcohólica o enfermedad de Hodgkin, no está clara. ■

La vacuna antineumocócica conjugada (PCV13), autorizada en 2011 para adultos de 50 años o más, debe administrarse una vez a adultos aptos, ya que es previsible que añada protección a la ofrecida por la PPSV23. En términos ideales, la PCV13 debe preceder a la PPSV23 al menos en 8 semanas en personas inmunodeprimidas de más de 19 años, y al menos en 1 año en personas de 65 años o más no inmunodeprimidas. Si la PPSV23 se administra primero, es necesario dejar pasar 1 año antes de la administración de la PCV13.

Indicaciones

Las pruebas predominantes avalan el uso de las vacunas antineumocócicas en poblaciones de alto riesgo, como todas las personas de 65 años o más, las personas fumadoras de 19 años o más y los pacientes con asma. Debe prestarse especial atención a los pacientes hospitalizados. En torno a dos tercios de los pacientes que son ingresados más tarde con enfermedad neumocócica fueron hospitalizados por otros motivos en los 5 años precedentes. La nueva vacuna PCV13 se recomienda para todas las personas de 65 o más y para las de 19 años o más con trastornos de inmunodepresión, asplenia funcional o anatómica, fugas de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares.

Dado que la inmunidad puede disminuir 5 años o más después de la vacunación inicial con PPSV23, debe considerarse una única dosis de refuerzo de esta en ese momento para los adultos expuestos a mayor riesgo de enfermedad (como los pacientes asplénicos) y para los adultos que pierden anticuerpos con rapidez (como los afectados por síndrome nefrótico o insuficiencia renal). Las personas de 65 años o más que recibieron una dosis más de 5 años antes, cuando tenían una edad inferior a esa, también deben revacunarse. Debido a la infrecuencia de las reacciones graves en paciente revacunados, las personas con indicaciones de vacunación, pero sin antecedentes conocidos de vacunación previa, tienen también que vacunarse.

Acontecimientos adversos

Las reacciones locales a la PPSV23 son frecuentes, si bien menos del 1% de los vacunados experimentan reacciones locales importantes o síntomas sistémicos, como fiebre y malestar general. Los episodios graves, como la anafilaxia o las reacciones tipo Arthus en el sitio de inyección, son inhabituales. Las reacciones a la vacuna PCV13 comprenden dolor, eritema e inflamación en el sitio de inyección, limitación del movimiento del brazo inyectado, fatiga y cefalea.

Poliomielitis

Desde 2000, la vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) ha sustituido a la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) de virus vivos en EE. UU., porque esta causaba de ocho a nueve casos de polio anuales en el país, entre receptores de la vacuna o contactos de

vacunados (cap. 355). En todos los países que utilizan la VPO, la VPO trivalente, con tipos 1, 2 y 3, ha sido reemplazada por la VPO bivalente, que contiene los tipos 1 y 3. Además, se recomienda que todos los países incluyan al menos una dosis de VPI en sus programas de vacunación.⁹

Indicaciones

La vacunación sistemática de personas de 18 años o más no está recomendada. Si los adultos no vacunados, vacunados de manera incompleta o con estado vacunal desconocido viajan a áreas en las que el poliovirus silvestre o natural es endémico o epidémico, es necesario que reciban una serie de tres dosis: dos dosis de VPI administradas con un intervalo de 4-8 semanas, con una tercera administrada 6-12 meses después de la segunda. Si no es posible administrar tres dosis de VPI siguiendo esta pauta, entre las alternativas se cuentan las siguientes: tres dosis de VPI administradas con una separación de 4 semanas o más; si faltan menos de 8 semanas para que sea necesaria la protección, dos dosis de VPI con una separación de 4 semanas o más, y, si quedan menos de 4 semanas para la necesidad de protección, una sola dosis de VPI. Cuando se administran menos de tres dosis, las dosis restantes para completar una serie de tres han de administrarse cuando sea posible, con los intervalos recomendados, en especial si la persona continúa estando expuesta a riesgo aumentado de infección por poliovirus.

Como precaución, los adultos (≥ 18 años de edad) que vayan a viajar a áreas en las que se registran casos de poliomieltis y que recibieran en la infancia una serie de rutina, de VPI o de VPO, han de recibir otra dosis de VPI antes de su partida. Para adultos, los datos disponibles no indican que sea precisa más de una dosis de refuerzo de VPI a lo largo de la vida.

Acontecimientos adversos

Tras la VPI son comunes las reacciones locales menores (dolor, eritema). Dado que la VPI contiene cantidades residuales de estreptomina, polimixina B y neomicina, son posibles reacciones de hipersensibilidad en personas alérgicas a estos antibióticos.

Rabia

En EE. UU. están autorizadas dos vacunas antirrábicas inactivadas. La vacuna de células diploides humanas (VCDH), preparada a partir de la cepa Pitman-Moore del virus de la rabia, contiene también pequeñas cantidades de sulfato de neomicina, albúmina e indicador rojo de fenol. La vacuna de células de embrión de pollo purificada (VCEPP), preparada a partir de la cepa Flury LEP del virus de la rabia, contiene pequeñas cantidades adicionales de poligelina, albúmina sérica humana, glutamato potásico y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) sódico. Ambas vacunas se administran por vía intramuscular.

Indicaciones

La vacuna antirrábica (cap. 386) está indicada como profilaxis postexposición para casos de alto riesgo, como personas que trabajan con animales, determinados trabajadores de laboratorio y personas que viajan permaneciendo más de 1 mes en áreas en las que la rabia es una amenaza constante. Para las dos vacunas antirrábicas, la pauta previa a la exposición consiste en tres inyecciones intramusculares de 1 ml los días 0, 7 y 21 o 28. El tratamiento postexposición depende de la exposición previa a la vacuna (cap. 386). A las personas que son tratadas por primera vez se les debe administrar inmunoglobulina antirrábica humana, junto con cuatro dosis de vacuna los días 0, 3, 7 y 14.

Acontecimientos adversos

Las reacciones locales (p. ej., dolor en el sitio de inyección, eritema, inflamación e induración) son comunes tras la administración de ambas vacunas antirrábicas. Se han notificado reacciones alérgicas hasta en el 6% de los casos tras la dosis de refuerzo de la VCDH.

Rubéola

Indicaciones

Una dosis de vacuna contra la rubéola (cap. 344) está indicada para adultos nacidos en 1957 o después sin evidencia de inmunidad, y para mujeres de cualquier edad que carecen de evidencia de inmunidad y están considerando la posibilidad de embarazo. Las personas sin antecedentes de vacunación al cumplir 1 año o después, sin evidencia de laboratorio de inmunidad o sin confirmación de laboratorio de la enfermedad, deben considerarse carentes de evidencia de inmunidad. La eficacia de una sola dosis de vacuna es del 95% o superior. Muchas personas reciben dos dosis de vacuna contra la rubéola con la pauta de doble dosis de la SPR.

La vacuna contra la rubéola está contraindicada en personas con enfermedades agudas moderadas o graves o con reducción de la inmunocompetencia. Junto con la vacuna contra el sarampión, puede administrarse a personas con infección por el VIH asintomática, y considerarse en las sintomáticas sin inmunodepresión grave. La vacuna contra la rubéola se desarrolla en células diploides humanas y se administra sin problemas a las personas con alergia al huevo.

Acontecimientos adversos

El seguimiento de mujeres embarazadas sin evidencia de inmunidad, y que recibieron vacunas contra la rubéola dentro de los 3 meses siguientes a la fecha estimada de la concepción, no mostró signos de defectos compatibles con el síndrome de rubéola congénita en su descendencia. De todos modos, la vacuna está contraindicada en embarazadas en el plano teórico, y la concepción debe retrasarse 1 mes después de la vacunación contra la rubéola.

Tras la administración de la vacuna contra la rubéola, se desarrolla artralgia en alrededor del 25% de las mujeres pospuberales no inmunizadas. Generalmente, los síntomas comienzan 1-3 semanas después de la vacunación, suelen ser leves, persisten unos 2 días y rara vez recidivan. Estos síntomas son menos habituales en los varones pospuberales, en comparación con las mujeres. Otros efectos adversos infrecuentes son neuritis periférica transitoria o dolor en los brazos y las piernas. La púrpura trombocitopénica es infrecuente cuando la vacuna contra la rubéola se administra en forma de SPR.

Tétanos y difteria

El toxoide tetánico (cap. 280) es uno de los medios de vacunación más eficaces, con una protección superior al 95% tras una serie primaria de tres dosis. En personas de 7 años o más, siempre debe emplearse en combinación con el toxoide diftérico (Td) (cap. 276), cuya eficacia en la prevención de la enfermedad es superior al 85%. Las combinaciones que también incluyen los antígenos de la tos ferina (Tdap) son preferibles al Td para la vacunación sistemática de adolescentes y adultos que aún no han recibido la Tdap y para las mujeres embarazadas (para las que la Tdap se recomienda en cada embarazo). Las dosis no necesitan repetirse si la pauta se interrumpe. Se recomienda una dosis de refuerzo de Td cada 10 años.

Indicaciones

Después de una herida, las personas con estado de vacunación desconocido o las que han recibido menos de tres dosis de toxoide tetánico han de recibir una dosis de Tdap o Td, con independencia de la gravedad de dicha herida. La vacuna Td también está indicada para personas que han recibido previamente tres o más dosis, en caso de que hayan pasado más de 10 años desde la última dosis, en caso de heridas limpias y menores o en caso de que hayan pasado 5 años para todas las demás heridas. Para el tratamiento de heridas, las personas que nunca han recibido una dosis de Tdap deben recibirla, en vez de la de Td. La inmunoglobulina antitetánica se administra de modo simultáneo, en una localización separada, a personas con heridas que no sean limpias y menores, si no han recibido previamente al menos tres dosis de toxoide.

Acontecimientos adversos

La mayoría de las reacciones a la vacuna Td consisten en inflamación local y febrícula. Las reacciones locales exageradas (tipo Arthus), con inflamación dolorosa extensa, a menudo desde el hombro hasta el codo, se refieren ocasionalmente 2-8 h después de haber recibido una vacuna que contenga antígenos de difteria o tétanos, en particular en personas que han recibido dosis frecuentes de toxoide diftérico o tetánico. Reacciones sistémicas graves, como urticaria generalizada, anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré y otras complicaciones neurológicas, rara vez se han comunicado después de recibir toxoide tetánico.

Varicela

Una sola dosis de vacuna contra la varicela de virus vivos atenuados (cepa Oka), que puede combinarse con la vacuna SPR, protege a entre el 70 y el 90% de los receptores frente a cualquier manifestación de la enfermedad, y al 95% de los receptores frente a la enfermedad grave, aunque se recomienda una pauta de dos dosis. El hecho de que la inmunidad disminuya al aumentar el tiempo después de la vacunación no está claro. El uso de la vacuna se ha asociado a radicales reducciones de la incidencia de la varicela.

Indicaciones

La vacuna contra la varicela está indicada de rutina para todos los niños que no presenten contraindicación. La pauta de dos dosis incluye una vacunación a los 12-15 meses y otra a los 4-6 años. Para niños < 13 años que anteriormente recibieron solo una dosis, se recomienda una segunda vacunación tardía, preferiblemente al menos 3 meses después de la primera dosis. Las personas de 13 años o más sin evidencia de inmunidad frente a la varicela deben recibir dos dosis con al menos 4 semanas de separación. La evidencia de inmunidad incluye documentación de vacunación acorde con la edad con dos dosis de vacuna contra la varicela, con al menos 28 días de separación, evidencia de laboratorio de inmunidad o confirmación de laboratorio de la enfermedad, nacimiento en EE. UU. antes de 1980, o diagnóstico o verificación de antecedentes de varicela o herpes zóster por parte de un profesional sanitario. En determinadas situaciones, el cribado serológico de adultos resulta rentable, dando por supuesto que los adultos sensibles identificados están vacunados. Las pruebas serológicas no están indicadas después de la vacunación. La vacuna está contraindicada en personas inmunodeprimidas, personas

con alergias anafilácticas a los componentes de la vacuna y mujeres embarazadas. La vacunación postexposición en los 3 días siguientes a la exposición reduce la probabilidad de infección sintomática en dos tercios. La formulación de la vacuna contra la varicela comercializada en EE. UU. es sensible a la temperatura, por lo que debe conservarse a -15°C o menos, para conservar su potencia, y debe desecharse si no se utiliza en los 30 min siguientes a la reconstitución.

Acontecimientos adversos

El efecto secundario más común es el dolor en el sitio de inyección, referido en el 25-35% de los receptores de 13 años o más. Los exantemas similares a la varicela en el sitio de inyección (mediana de dos lesiones) se han notificado en el 3% de los receptores de este grupo de edad tras la primera dosis, y en el 1% tras la segunda. Los exantemas no localizados con una mediana de cinco lesiones se han referido en el 5,5% de los receptores después de la primera dosis y en el 0,9% después de la segunda. Aunque el virus de la vacuna puede producir herpes zóster (culebrilla), en especial en niños, su incidencia es sustancialmente menor que la previsible después de la varicela natural (cap. 351). Los episodios graves relacionados temporalmente con la vacuna se han notificado en ocasiones infrecuentes, si bien no se ha establecido una relación causal. La transmisión del virus de la vacuna a un contacto es extremadamente rara, y es probable que solo se produzca a partir de vacunados en los que se desarrolla un exantema de tipo varicela.

Herpes zóster

La vacuna contra la varicela-zóster (VVZ) de virus vivos atenuados, que tiene un contenido superior en ≥ 14 veces de virus de la varicela-zóster de la cepa Oka que la vacuna empleada de manera sistemática en niños, reduce la incidencia del zóster en alrededor del 50% y la de la neuralgia postherpética en unos dos tercios en personas de 60 años o más. La eficacia contra el zóster disminuye después de los 70 años, mientras que la protección frente a la neuralgia postherpética se mantiene mejor. Para la formulación comercializada en EE. UU. son necesarias condiciones especiales de conservación en congelador. Una vacuna de subunidades de nueva autorización, que contiene glucoproteína E del virus de la varicela-zóster y un sistema adyuvante AS01_B (llamada vacuna recombinante contra el zóster), es eficaz en un 97% contra el herpes zóster para todos los grupos de edad.

Indicaciones

Vacuna de subunidades recombinante contra el zóster (VRZ), que es preferible a la vacuna de virus vivos para la prevención del herpes zóster y sus complicaciones relacionadas, se recomienda incluso para adultos que previamente han recibido esta última. Antes de administrar cualquiera de las dos vacunas no es necesario comprobar los antecedentes de varicela o realizar pruebas de inmunidad para ella. La vacuna no se recomienda para personas inmunodeprimidas o mujeres embarazadas. Los CDC continúan recomendando la VVZ como opción alternativa para prevenir el herpes zóster en adultos sanos de 60 años o más, cuando el paciente la prefiere, cuando es alérgico a la VRZ o cuando solicita vacunación inmediata y la VRZ no está disponible.

Acontecimientos adversos

Las reacciones locales (eritema, dolor o sensibilidad dolorosa en la palpación e inflamación en el sitio de inyección) son comunes. En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones graves fue similar en receptores de vacuna y de placebo.

VACUNAS DESTINADAS PRINCIPALMENTE A PERSONAS QUE VIAJAN AL EXTRANJERO

La evaluación previa al viaje debe incluir una revisión y la provisión de las vacunas recomendadas en función de la edad y de otras características individuales. Las recomendaciones relativas a vacunas específicas relacionadas con los viajes dependen del itinerario, de la duración del viaje y de factores relacionados con el huésped. Indicaciones detalladas pueden consultarse en www.cdc.gov/travel.¹⁰

Cólera

Indicaciones

La vacuna anticolérica (cap. 286) está indicada para adultos (de 18 a 64 años) que hayan viajado en el último año de EE. UU. y otros países occidentales a áreas del mundo con cólera endémico o epidémico causado por *Vibrio cholerae* O1 (<https://wwwnc.cdc.gov/travel/>). La vacuna CVD 103-HgR liofilizada (Vaxchora, PaxVax) es una vacuna anticolérica oral de virus atenuados y de dosis única. Su eficacia contra la diarrea grave (definida como producción fecal $> 31/24\text{h}$) tras una dosis de provocación de *V. cholerae* O1 se estima que es del 90% a los 10 días después de la vacunación y del 80% a los 3 meses. Actualmente no hay recomendaciones sobre uso de dosis de refuerzo.

Acontecimientos adversos

Los datos sobre seguridad disponibles no indican potenciales perjuicios, excepto un leve incremento del riesgo de diarrea leve en receptores de la vacuna.

Encefalitis japonesa

Indicaciones

La vacuna contra la encefalitis japonesa (cap. 359) está indicada principalmente para personas que viajan a Asia y tienen previsto pasar 1 mes o más en áreas endémicas durante la temporada de transmisión, en especial si el viaje incluye zonas rurales. En cualquier caso, debe advertirse a los viajeros que adopten precauciones personales para reducir la exposición a las picaduras de mosquito. Se comunicó que una antigua vacuna tenía una eficacia del 80-91% en la prevención de la enfermedad clínica, y la actual vacuna de virus enteros inactivados (Ixiaro) fue aprobada sobre la base de una inmunogenicidad comparable. La serie inicial consiste en dos dosis de 0,5 ml por vía intramuscular los días 0 y 28, administrando la segunda dosis al menos 1 semana antes de viajar (v. tabla 15-2). Si la serie primaria se administró hace más de 1 año, es posible administrar una dosis de refuerzo antes de una nueva exposición potencial al virus. La FDA ha aprobado una pauta alterna los días 0 y 7.

Acontecimientos adversos

Cefalea, mialgia y reacciones locales (dolor y sensibilidad dolorosa a la palpación) se registran en más del 10% de los vacunados. No obstante, en un ensayo, las tasas de incidencia de este tipo de episodios fueron similares a las de un grupo de comparación que recibió un placebo con hidróxido de aluminio.

Fiebre tifoidea

Indicaciones

Dos vacunas, la vacuna oral Ty21a de bacterias vivas atenuadas y la vacuna capsular de polisacárido (ViCPS), parecen tener una eficacia comparable (50-77%). La vacuna antitifoidea (cap. 292) está indicada principalmente para quienes viajan a áreas en las que el riesgo de exposición prolongada a alimentos y aguas contaminadas es alto. Dado que la vacuna no siempre es eficaz, las precauciones con los alimentos y el agua siguen siendo esenciales. El uso de la vacuna puede considerarse también para familiares o contactos estrechos de portadores de fiebre tifoidea y para personal de laboratorio que trabaja con *Salmonella typhi*. Ambas vacunas pueden usarse en adultos y niños de 6 años o más. La Ty21a se administra en una cápsula gastro-resistente tomada en días alternos hasta cuatro dosis. Como alternativa se puede administrar una única dosis de vacuna ViCPS. La duración de la protección con Ty21a no se conoce. Para personas de riesgo se recomienda la repetición de la serie primaria cada 5 años. Para la vacuna ViCPS se recomiendan refuerzos cada 2 años si las personas continúan expuestas a riesgo. La vacuna ViCPS puede administrarse a niños a partir de los 2 años.

Acontecimientos adversos

La vacuna antitifoidea puede provocar fiebre y cefalea. De modo infrecuente se observan dolor de estómago, náuseas y exantema.

Fiebre amarilla

Indicaciones

La fiebre amarilla (cap. 357) solo se da en ciertas áreas de Sudamérica y África. La vacunación con una única dosis de la vacuna de virus vivos atenuados de la cepa 17D confiere protección a casi todos los receptores durante al menos 10 años. Para la mayoría de las personas se recomienda una sola dosis. No obstante, una dosis de refuerzo está indicada cada 10 años para personal de laboratorio expuesto a riesgo y para determinadas personas que viajen previamente vacunadas (mujeres embarazadas antes de viajar a zonas de riesgo, receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas, personas infectadas por el VIH y viajeros que se prevé que se expongan a alto riesgo, por la temporada, la localización, las actividades y la duración de su viaje, como quienes prevén pasar un período prolongado en áreas endémicas o los que se desplacen a regiones altamente endémicas, como las zonas rurales de África occidental durante la temporada de máxima transmisión o en las que hay un brote en curso).

La vacuna contra la fiebre amarilla no se debe administrar a personas inmunodeprimidas o con alergia anafiláctica al huevo. Está contraindicada en embarazadas según criterios teóricos, si bien las que tienen que viajar a un área de alto riesgo pueden vacunarse.

Acontecimientos adversos

Las reacciones adversas (fiebre, dolor, eritema o inflamación en el punto de inyección) afectan hasta al 25% de los vacunados. La anafilaxia se ha notificado en 0,8-1,8 personas por cada 100.000 dosis de vacuna distribuidas. Se ha informado de un síndrome poco habitual (0,25 casos por cada 100.000 dosis distribuidas), designado como enfermedad viscerótropa y consistente en insuficiencia sistémica multiorgánica con elevadas tasas de mortalidad, que afecta principalmente a personas de edad avanzada y a las sometidas a timectomía o con disfunción tímica grave. Casos de meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis diseminada aguda y parálisis bulbar se han comunicado en 1-2 personas por cada 100.000 dosis, y son más comunes en las vacunas más antiguas.

En el caso de personas de 60 años o más que van a pasar tiempo en zonas endémicas de fiebre amarilla, la vacuna contra la enfermedad ha de administrarse con precaución y solo después de un cuidadoso asesoramiento.

VACUNAS CONTRA POSIBLES AGENTES DE BIOTERRORISMO

Carbunco

La vacuna adsorbida contra el carbunco (cap. 278) (VAC) se prepara a partir de un filtrado acelular de una cepa de carbunco no encapsulada y contiene numerosos productos celulares, entre ellos un antígeno protector. Dicho antígeno es responsable de la unión a las células, que permite el transporte de factor letal y factor de edema a las células huésped. Una vacuna con antígeno protector recombinante (rPA) está en fase de ensayos clínicos.

Indicaciones

La profilaxis preexposición consiste en una pauta intramuscular inicial de tres dosis en las semanas 0 y 4, y a los 6 meses, con dosis de refuerzo a los 12 y 18 meses, seguidas de refuerzos anuales a continuación. La eficacia protectora de una forma inicial de vacuna contra el carbunco cutáneo fue del 92,5%. Los modelos animales indican eficacia contra el carbunco por inhalación. La vacunación preexposición se recomienda para personas dedicadas a trabajos que implican exposición a altas concentraciones de *Bacillus anthracis* o a actividades con elevado potencial de producción de aerosol. La vacuna está indicada, junto con antibióticos, para la profilaxis postexposición a esporas de *B. anthracis* aerosolizadas. El régimen recomendado es de tres dosis de VAC administradas las semanas 0, 2 y 4, combinadas con al menos 60 días de antibióticos, cuya administración debe prolongarse al menos durante 14 días después de la tercera dosis de vacuna (cap. 278).

Acontecimientos adversos

Los acontecimientos adversos más comunes son reacciones locales, como los nódulos subcutáneos, que se cree que se deben a depósito de adyuvante con contenido de aluminio en tejido subcutáneo. Los efectos son menos frecuentes con inyecciones intramusculares que con inyecciones subcutáneas.

Viruela

La vacuna contra la viruela utiliza virus de la vaccinia (o vacuna), un ortopoxvirus, distinto de los virus de la viruela y de la vacuna, que proporciona protección cruzada frente a la viruela. La vacuna antivariólica se aproxima a la eficacia del 100% cuando se administra adecuadamente con una aguja bifurcada. La vacunación también previene o modifica la enfermedad cuando se administra en los 3 o 4 días siguientes a la exposición y, tal vez, después de más tiempo. La piel no suele necesitar una preparación especial. Si se emplea alcohol para la limpieza, hay que dejar que la piel seque antes de la vacunación, con objeto de evitar la inactivación de la vacuna. La aguja se sujeta perpendicular a la piel, practicando 15 punciones a todos los vacunados, con rapidez y con la fuerza suficiente para asegurar que un rastro de sangre aparezca a los 15 o 20 s. En un primer abordaje, el sitio de la vacunación queda enrojecido y pruriginoso durante los 3 o 4 días siguientes a ella. A continuación, se forma una vesícula grande con una aréola roja, que se torna pustulosa al cabo de entre 7 y 11 días. La lesión forma costra hacia la tercera semana.

Indicaciones

La vacuna está indicada para personas que trabajan con ortopoxvirus. Para aumentar el nivel de preparación frente a un eventual ataque con viruela, la vacunación se recomienda a menudo para el personal de los equipos de salud pública y de respuesta sanitaria inmediata. La duración de la inmunidad no está clara. La revacunación se recomienda al menos cada 10 años para las personas que continúan expuestas a riesgo. Las contraindicaciones comprenden antecedentes de presencia de eccema o de otros trastornos cutáneos crónicos o exfoliativos, e inmunodepresión o embarazo en la persona receptora o en un contacto que conviva en el hogar, o bien en otros contactos. Los niños de menos de 1 año, los lactantes o las personas con alergias a los componentes de la vacuna no deben recibirla. Dados los informes de episodios cardíacos posvacunales, la vacunación debe retrasarse en personas con isquemia u otras cardiopatías graves o en personas con alto riesgo de episodios de cardiopatía isquémica (<https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/vaccination.htm>). En caso de exposición a la viruela, no hay contraindicaciones para la vacuna. En la eventualidad de que la viruela se introdujera en una comunidad, la vacunación estaría indicada para todas las personas expuestas y sus contactos próximos, con objeto de prevenir una ulterior diseminación, y las indicaciones relativas a una vacunación más generalizada deberían evaluarse caso por caso.

Acontecimientos adversos

La fiebre es el efecto adverso más común. Otras complicaciones más importantes son eccema de la vacuna, que es una infección por vacuna local o diseminada en personas con antecedentes de eccema y otras dermatitis exfoliativas; la vaccinia necrosum o progresiva, que afecta a personas inmunodeprimidas; la autoinoculación, en especial del ojo, que causa queratitis y cicatrización; la vaccinia generalizada; la miopericarditis, y

la encefalitis. El riesgo de muerte por vacuna (vaccinia) es de alrededor de un caso por cada millón de vacunaciones primarias.

Otros agentes

Otros microorganismos o productos que se han considerado potenciales amenazas bioterroristas son la peste (cap. 296) y la toxina botulínica (cap. 280). La intoxicación por toxina botulínica puede tratarse con una antitoxina trivalente disponible en los Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/formulary.html>). Un toxoide botulínico heptavalente experimental puede obtenerse también en los Centers for Disease Control and Prevention para trabajadores con riesgo de exposición a la toxina. La vacunación preexposición no está justificada ni resulta viable para la población general.

OTRAS VACUNAS

El uso de una vacuna conjugada de proteínas contra la infección por *H. influenzae* de tipo b (Hib) puede considerarse en algunos casos de alto riesgo de enfermedad invasiva por Hib (p. ej., personas con asplenia o drepanocitosis o receptores de un trasplante de células madre hematopoyéticas), si no han recibido previamente una vacuna contra Hib.



Bibliografía de grado A

1. Das RR, Panigrahi I, Naik SS. The effect of prophylactic antipyretic administration on post-vaccination adverse reactions and antibody response in children: a systematic review. *PLoS ONE*. 2014;9:e106629.
2. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1114-1125.
3. D'Addario M, Redmond S, Scott P, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35:2892-2901.
4. Haghshenas MR, Mousavi T, Kheradmand M, et al. Efficacy of human papillomavirus L1 protein vaccines (cervarix and gardasil) in reducing the risk of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Int J Prev Med*. 2017;8:44.
5. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2016;34:1540-1550.
6. Macartney K, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD001833.
7. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med*. 2016;375:1019-1032.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

FUNDAMENTOS DE MEDICINA LABORAL Y AMBIENTAL

MARK R. CULLEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Durante las primeras décadas posteriores a la Segunda Guerra Mundial, cuando numerosos trabajadores de EE. UU. empezaron a disfrutar de un seguro médico –para todas las afecciones *excepto* las enfermedades y traumatismos laborales–, surgió el mito de que el trabajo moderno está prácticamente exento del riesgo de los horrores industriales de épocas pasadas. Sin embargo, al comienzo de los años setenta, el resurgimiento del interés médico y social sobre estas consecuencias laborales descubrió que las enfermedades relacionadas con el trabajo no se habían extinguido en realidad, sino que simplemente no estaban siendo bien observadas o estudiadas. Los médicos dedicados al campo de la medicina laboral, que provenían fundamentalmente de la práctica médica dominante, tuvieron dificultades para cambiar esa percepción, y la mayoría de los internistas en ejercicio no fueron en gran parte conscientes de esta percepción. Se admite ahora que una gran carga de mala salud y de discapacidad es consecuencia de los riesgos físicos, químicos y biológicos relacionados con el trabajo. Los aspectos psicosociales del trabajo también pueden ser perjudiciales para la salud.

Aunque existen varios miles de productos químicos tóxicos y otros peligros que potencialmente pueden generar o exacerbar un amplio número de procesos agudos y crónicos, hay también algunos principios básicos y enfoques clínicos que son relevantes para la práctica médica general y de la especialidad. En este capítulo se perfilan estos principios básicos para resumir brevemente a continuación las enfermedades laborales más frecuentes que llegan al internista en los países desarrollados, y finalmente se revisan los efectos de la exposición a factores ambientales que se encontrarán con mayor probabilidad.

FUNDAMENTOS DE LAS ENFERMEDADES LABORALES Y AMBIENTALES

Es algo universalmente imaginado que los principales efectos de la exposición ambiental y laboral sobre la salud son trastornos específicos identificados fundamentalmente por su incapacidad para encajar con facilidad en otras categorías diagnósticas (p. ej., envenenamiento por arsénico). En realidad, *las principales consecuencias de la exposición a productos químicos y físicos son, sin una investigación más profunda de la conexión ambiental, indistinguibles en su presentación clínica de los trastornos que forman el grueso de la práctica médica ambulatoria y hospitalaria*: exantemas frecuentes (cap. 409), anomalías de la función hepática (cap. 138), disnea y síntomas irritativos de las vías respiratorias altas y bajas (cap. 81), diversos cánceres (cap. 170), neuropatías periféricas (cap. 392), disforia (cap. 369) y alteraciones inespecíficas de la función cognitiva (cap. 374). Aunque todavía existen un puñado de trastornos patológicamente específicos, como la silicosis (cap. 87) y el envenenamiento por plomo (cap. 19), en los que un agente ambiental o laboral provoca una enfermedad manifiesta, lo habitual es que los estudios fisiológicos y radiológicos revelen manifestaciones totalmente compatibles con otros diagnósticos frecuentes como asma (cap. 81), dermatitis de contacto (cap. 409), hígado graso (cap. 143) y cáncer de pulmón (cap. 182).

La causa subyacente podría quedar oculta a menos que el clínico se mantenga fiel a un disciplinado método diagnóstico dirigido a investigar y excluir causas laborales o ambientales cuando sea pertinente. El mejor enfoque es la realización sistemática de una historia laboral y ambiental: una serie breve de preguntas que pueden ampliarse sobre la base de las respuestas que se vayan obteniendo (v. más adelante). La cuestión está en que, para tomar en consideración cuestiones laborales o ambientales, el internista no puede «esperar» hasta haber descartado otras enfermedades sin correr el riesgo de perder definitivamente cualquier efecto laboral y ambiental que pudiera encontrar.

Sea cual sea la vía de actuación y el curso temporal, la dosis de exposición es el principal determinante del riesgo de producción de enfermedad. Como sucede en farmacología (cap. 26), es imposible realizar cualquier afirmación sobre causa y efecto sin conocer la dosis. Considérense, por ejemplo, los diferentes efectos sobre la salud que produce el ácido acetilsalicílico administrado en dosis de 65, 650 y 6.500 mg (cap. 76). A lo largo de este cambio de dos órdenes de magnitud, el producto químico pasa de tener un determinado órgano como diana terapéutica a tener varios a la vez e incluso a ser letal. No existe diferencia entre este ejemplo y el plomo, los pesticidas organofosforados o los disolventes, excepto que en pocas ocasiones existe una forma sencilla de determinar sus dosis como se hace en el caso de los fármacos, en el que los frascos de pastillas están etiquetados, se registra la dosis prescrita y en la mayoría de los laboratorios pueden medirse fácilmente las concentraciones sanguíneas y urinarias. Esta limitación se exagera aún más porque, al contrario que en el caso de los fármacos, el rango de las exposiciones tóxicas puede variar mucho más ampliamente. Por ejemplo, el agua de una fuente de bebida contaminada o el aire viciado de una oficina pueden contener toxinas a un nivel que es dos, tres o incluso cuatro órdenes de magnitud (es decir, 10.000 veces) menores que el nivel que podría haber sido evaluado en estudios epidemiológicos con trabajadores o el que se hubiese probado en animales. Afortunadamente, es más fácil de lo que podría suponerse «establecer un rango» (v. exposición sobre historia más adelante), y poner demasiado ahínco en la precisión –con frecuencia inalcanzable–, no debería interferir en la obtención de la gran cantidad de información que se puede deducir con facilidad y que es a menudo suficiente para seguir adelante. El punto clave está en que no será útil cualquier intento de aplicar información clínica en relación con el trabajo o el ambiente si no se realiza algún esfuerzo para averiguar la dosis de exposición.

Los riesgos ambientales pueden afectar preferentemente a las poblaciones más vulnerables: personas con enfermedades subyacentes, los que se encuentran en los extremos de la vida, los atópicos y las personas con otros riesgos graves de salud como el tabaquismo o la diabetes. Detrás de algunas diferencias observadas puede haber variabilidad genética, pero no han sido todavía suficientemente caracterizados los genes relevantes como para que resulten útiles en la práctica. Los estudios clínicos realizados en un buen número de enfermedades laborales frecuentes han identificado cofactores constitucionales y de comportamiento; por ejemplo, el tabaquismo aumenta drásticamente el riesgo de cáncer de pulmón en los trabajadores expuestos al asbesto o amianto (cap. 182). Esta interacción crea una doble demanda sobre el clínico: la presencia de tabaquismo o atopía en una mujer joven con tos no *excluye* la posibilidad de una causa laboral de su asma, sino que más bien *incrementa* en realidad la posibilidad de que la exposición pueda ser importante.

Historia laboral y ambiental, y evaluación de la exposición

La historia clínica de la exposición es la clave para determinar si el trabajo y otras exposiciones ambientales pueden ser la causa o contribuir al deterioro de la salud. El enfoque para obtener esta información y el uso de recursos disponibles para corroborarla y complementarla depende del contexto clínico. En medicina primaria y en muchas de las especialidades médicas, donde se asume que el paciente será observado durante un largo período de tiempo en el futuro, el paso más importante es establecer los riesgos laborales a los que el enfermo puede haber estado expuesto en la actualidad, las actividades que podrían haber tenido en el pasado consecuencias potencialmente relevantes para su futura salud y si se piensa que el entorno de residencia actual (incluidos el aire, el agua y los alimentos) pudiera estar contaminado por materiales perniciosos. El método recomendado es utilizar

un sencillo cuestionario, que puede ser autocumplimentado por el paciente o supervisado por un ayudante médico (e-fig. 16-1). A continuación, estos instrumentos pueden ser revisados conjuntamente por el médico y el paciente cuando se disponga de tiempo, y actualizarlos de forma periódica. Cuando se conocen los trabajos o los materiales, pero se desconoce la exposición genérica real, se pueden incorporar las referencias disponibles al paciente para «traducir» la historia a factores específicos, como qué clase de metales está soldando o qué es lo que realmente contiene un detergente o un plástico que esté utilizando. Esta información debe ser mantenida obligatoriamente y proporcionada si se solicita a los empresarios en la mayoría de los países desarrollados, en forma de formularios denominados Material Safety Data Sheets, muchos de los cuales pueden ser fácilmente encontrados en Internet. De esta forma, se pueden detectar las exposiciones actuales y las pasadas que podrían tener algún impacto sobre la salud y, cuando sea importante, incorporarlas a los cuidados preventivos rutinarios o al seguimiento clínico de posibles secuelas.

Para los pacientes con nuevos síntomas clínicos o procesos de reciente diagnóstico, la pregunta sobre una causa ambiental surge de forma más urgente, por lo que el método diagnóstico debe estar más enfocado a esta posibilidad. Si los síntomas o los signos de enfermedad aguda o subaguda son sugestivos, será fundamental determinar la *cronología* de exposiciones ambientales recientes o poco frecuentes en relación con esos síntomas –más importante que identificar con detalle un producto químico específico–. Por ejemplo, si el enfermo ha desarrollado disnea poco después de la introducción de un nuevo producto o proceso químico en su trabajo o tras alguna fuga o derrame, este hecho debe dirigir las preguntas ulteriores, como «¿han enfermado también otras personas?» En el caso de síntomas recurrentes, como tos o exantema, la clave más importante suele estar en los cambios cíclicos: ¿empeoran los síntomas durante los días laborables y mejoran en los días de fiesta y en las vacaciones? En el caso de síntomas más insidiosos, como debilidad o torpeza de las extremidades o disfunción hepática de comienzo reciente, la pregunta adecuada sería si el comienzo de las anomalías ha ido precedido, semanas o meses antes, de algún cambio demostrable en el trabajo o en el entorno doméstico. De nuevo, la coincidencia de otros afectados con síntomas similares puede tener más valor que un conocimiento detallado de los elementos constituyentes de ese ambiente. Cuando se sospecha este patrón temporal, se aconseja realizar un esfuerzo adicional para establecer qué exposición puede haberse producido y en qué dosis, a menudo junto con la consulta con un especialista.

Para aclarar procesos evidentemente más crónicos, como fibrosis pulmonar, insuficiencia renal crónica, o neoplasia maligna, se sugiere realizar un enfoque alternativo, porque, incluso aunque fuera relevante, la posible exposición se habrá producido por lo general hace mucho tiempo. En esta situación, es *poco probable* que un detallado interrogatorio sobre el trabajo actual o el entorno ambiental ayuden a diferenciar el diagnóstico, mientras que averiguar la posibilidad de antiguas exposiciones a un riesgo importante (como sílice, amianto o cadmio) podría influir en la secuencia de la evaluación sobre la base del conocimiento de sus efectos. Sin embargo, en general es más eficaz explorar exposiciones *pasadas* una vez caracterizado el trastorno fisiopatológico, enfocando el interrogatorio sobre aquellos factores conocidos que se sabe o se sospecha que producen ese trastorno –que se pueden encontrar fácilmente en los textos sugeridos o en búsquedas bibliográficas–.

En casos agudos o crónicos, se puede aumentar la información sobre *cual* ha sido la exposición (de forma genérica) estimando la dosis de exposición. Una breve exposición a vapores que contienen un pequeño porcentaje de plomo no provocará habitualmente intoxicación aguda por este metal (aunque cada persona puede tener diferentes respuestas), ni pequeñas trazas de contaminación de una fuente de bebida con benceno producirán de forma típica discrasias sanguíneas. El paciente raramente podrá suministrar información detallada sobre una «dosis» pasada o incluso actual, pero podrá a menudo revelar pistas muy valiosas: ¿se ha producido la exposición de forma continuada durante muchos años?, ¿había vapores o fibras visibles a simple vista en el aire?, ¿era necesario utilizar o se ofreció la posibilidad de usar mascarillas u otros dispositivos protectores?, ¿ha habido en alguna ocasión episodios de exposición no protegida que hayan provocado irritación u otro tipo de molestias agudas? Una respuesta positiva a cualquiera de estas preguntas sugeriría una exposición «elevada», en la que el punto de referencia sería el nivel en el que empieza a ser importante el riesgo de que se produzca algún efecto sobre la salud. De forma recíproca, si la exposición se ha producido en una oficina por lo demás típica o en relación con unas obras de renovación doméstica, los niveles de exposición serán «bajos» con mucha más probabilidad. No obstante, dicho nivel reducido de exposición no excluye un efecto sobre la salud, especialmente en casos provocados por mecanismos idiosincrásicos o los que se producen en huéspedes más «sensibles» a exposición química, una característica sanitaria observada en el 2-10% la población. Aunque no deben ser minusvalorados por la posible mayor amplitud de sus consecuencias sobre la salud pública, las exposiciones a contaminantes presentes en pequeñas cantidades en alimentos y agua potable son causas infrecuentes de problemas clínicos *perceptibles*. Cuando exista una elevada preocupación ante la posibilidad de exposición, la información obtenida de los pacientes puede ser fácilmente complementada con otras fuentes informativas a partir de los empresarios (¡con el consentimiento del paciente!) y de las autoridades sanitarias o gubernamentales o consultando con especialistas que suelen conocer los niveles de riesgo de la mayoría de los entornos laborales en la comunidad. Finalmente, con un adecuado conocimiento de los límites de las pruebas y siendo conscientes de cuestiones «cronológicas» en relación con la exposición (al igual que sucede con la medición de los niveles de los fármacos), cada vez se pueden realizar más mediciones de productos químicos de riesgo en sangre o en orina.

Historial de exposición laboral y ambiental

Empleo actual (si en la actualidad no tiene trabajo, especifique los datos de su último empleo)

1. Cargo _____
2. Nombre y dirección del empleador _____
3. Naturaleza del trabajo _____
4. ¿Cuántas horas a la semana trabaja habitualmente? _____
5. Fecha de inicio _____ Si el trabajo terminó, último día trabajado _____
Motivo de la marcha del trabajo _____
6. En su trabajo, ¿tiene que llevar equipo de protección (mascarilla, guantes, protección auditiva)? Si es así, ¿de qué tipo? _____
7. Exposiciones en su trabajo. Para cada una, concrete «ninguna», «escasa» o «importante»

	Ninguna	Escasa	Importante
Polvo o emanaciones	_____	_____	_____
Disolventes o diluyentes orgánicos	_____	_____	_____
Otros compuestos químicos	_____	_____	_____
Ruido	_____	_____	_____
Calor excesivo	_____	_____	_____
Esfuerzo físico	_____	_____	_____
Estrés mental	_____	_____	_____

Conflicto entre trabajo y familia

¿Hay algún riesgo en el trabajo que pueda hacer que enferme? _____

Empleo anterior

Enumere los trabajos que ha tenido antes que este, en orden inverso desde que concluyó su formación académica. En cada uno indique el cargo ocupado y los años que trabajó allí, especificando si en ellos hubo alguna posible exposición que le preocupe.

Cargo	Años de trabajo	¿Posible exposición de riesgo?
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

¿Dónde prestó, si es que lo hizo, servicio militar?

Si lo hizo ¿durante cuántos años? _____ ¿Estuvo en zona de guerra activa? _____

¿Dónde? _____

¿Hicieron las exposiciones de riesgo, en cualquiera de los trabajos, que enfermara? _____

Si es así, explique el caso _____

Exposiciones ambientales

¿Hay exposiciones en su entorno doméstico o en su vecindario que le preocupen?

Si es así, ¿cuáles? _____

Háblenos de su entorno doméstico:

1. El agua que consume ¿es de la red urbana de abastecimiento? ¿De un pozo privado?
¿Algún problema de salud con el agua? _____
2. ¿Su sistema de calefacción es de petróleo? ¿De gas? ¿Eléctrico?
¿Algún problema de salud con la calefacción? _____
3. ¿Hay fuentes de contaminación cerca de su casa? _____ ¿Cuáles? _____
4. ¿Hay alguien que fume dentro de su casa? _____ ¿Quién? _____
5. ¿Hay alguien en su casa que tenga aficiones que impliquen uso de compuestos químicos o materiales industriales? Si es así, descríbalos _____
6. ¿Hay alguien que traiga polvo u otros materiales en la ropa a su casa al volver del trabajo?
Si es así, ¿cuáles? _____

E-FIGURA 16-1. Cuestionario para su uso durante la «entrada» de nuevos pacientes para asignarlos a atención primaria o especializada. El recurso puede ser autoaplicado o aplicado bajo la supervisión de un responsable médico; a continuación, ha de ser revisado por el paciente y el médico, y actualizado periódicamente.

En la actualidad disponemos de pruebas fiables para la mayoría de los metales y algunos pesticidas, y en un futuro previsible dispondremos de pruebas para detectar una amplia variedad de sustancias químicas orgánicas. Las muestras aleatorias para medir «sustancias desconocidas» pocas veces son útiles y la mayor parte conducen a inferencias erróneas porque las sustancias químicas son ubicuas, es decir, que casi todo el mundo tendrá un valor por encima de la media de «algo».

TRASTORNOS LABORALES O AMBIENTALES DE LA SALUD FRECUENTES EN LA PRÁCTICA MÉDICA

Aunque la práctica totalidad de los síntomas o procesos médicos pueden tener una causa o una contribución laboral o ambiental, algunos de los *más frecuentes* observados en la práctica médica sí tienen en realidad este origen (tabla 16-1). Para estos procesos lo más importante es prestar atención a la historia clínica, lo que además resulta gratificante la mayoría de las veces.

Asma

Los hombres y las mujeres con atopía y patología previa de las vías respiratorias toleran mal los irritantes en el entorno de trabajo y pueden experimentar exacerbaciones con relación temporal a una o más de estas exposiciones. Aún más importante, en el entorno laboral existen numerosos antígenos, desde proteínas de gran tamaño, como el látex o el pelo de los animales, hasta otras más pequeñas, como los isocianatos necesarios para preparar el poliuretano. Se han caracterizado bastante bien más de 250 agentes, y existen sospechas acerca de muchos otros. Prácticamente no existe profesión o trabajo inmune a este problema y hasta el 20% de todos los casos de asma en adultos pueden tener un componente laboral. Con frecuencia, la presentación del proceso es inespecífica; la clave para el diagnóstico es la coincidencia cronológica de los síntomas durante la exposición o ligeramente diferidos con respecto a esta, teniendo en cuenta que puede transcurrir un lapso de varias horas entre la exposición y la tos u otros síntomas. La recompensa por una pronta identificación de dichas causas es la probabilidad de que la inflamación de la vía respiratoria revierta una vez eliminada la exposición al agente nocivo;¹ de lo contrario, la presencia de asma de por vida y con frecuencia generalizado es la regla general (cap. 81).

Trastornos pulmonares intersticiales, parenquimatosos e inflamatorios crónicos

Las opacidades numulares de la silicosis (cap. 87) y la pneumoconiosis de los trabajadores del carbón (cap. 87) se asemejan radiológicamente a la sarcoidosis (cap. 89); la enfermedad crónica por berilio (cap. 87), un trastorno granulomatoso provocado por la sensibilización a este metal ligero ampliamente utilizado, es químicamente idéntica a la sarcoidosis en casi todos los aspectos excepto en que actualmente se dispone de una prueba razonablemente específica en sangre y en líquido de lavado broncoalveolar que permite diferenciar ambos procesos.² Incluso considerando el consumo de tabaco, la exposición laboral se asocia al desarrollo y la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La asbestosis (cap. 87) es totalmente idéntica a la fibrosis pulmonar idiopática (cap. 86), excepto por los cambios

pleurales benignos que acompañan con frecuencia a la asbestosis, y esta tiende a seguir un curso más indolente que a menudo deja de progresar cuando cesa la exposición o unos pocos años después. La neumonitis por hipersensibilidad (cap. 87) raramente se sospecha fuera de los entornos agrícolas, pero ocurre con mucha más frecuencia; muy probablemente las causas se deben a contaminantes microbianos de materiales utilizados en el trabajo, aunque también es posible que sea secundaria a determinados productos químicos como los isocianatos. Se observa una bronquiolitis constrictiva ocupacional, que puede causar una disnea lenta o rápidamente progresiva, tras la exposición a varias sustancias químicas perjudiciales. Recientemente, se han asociado sustancias químicas industriales e inorgánicas a brotes de alveolitis alérgica, y fibras sintéticas y aromatizantes alimentarios han precipitado respuestas respiratorias graves y a veces mortales. Estas observaciones apoyan el estudio cuidadoso del ambiente en todos los casos de enfermedades pulmonares que empiezan en el adulto.

Cánceres de las vías respiratorias

Aunque la mayoría de los carcinomas del pulmón y de las vías respiratorias altas se producen en fumadores, la exposición laboral al asbesto, a la sílice y los hidrocarburos poliaromáticos contenidos en partículas aéreas contaminantes, escapes de motores diésel, breas y asfalto contribuyen a la carga total de contaminación, al igual que el radón y metales carcinógenos como el cromo y el níquel que forman parte de numerosas aleaciones (cap. 182). También son probablemente culpables algunos materiales orgánicos, como el formaldehído. Los pacientes con este tipo de exposiciones deben ser observados de forma expectante; como mínimo, deberían realizarse todos los esfuerzos posibles para controlar el tabaquismo en estos individuos expuestos. Incluso los no fumadores pueden beneficiarse del cribado periódico mediante tomografía torácica, si bien tal beneficio continúa siendo incierto. Los trabajadores expuestos al asbesto o amianto –tanto si son fumadores como si no– se encuentran además en riesgo de desarrollar mesoteliomas malignos (caps. 92 y 182); pero aparte de la prevención primaria, la única implicación clínica es la de mantenerse alerta ante un posible diagnóstico precoz y la de ofrecer cuidados paliativos para esta enfermedad de origen industrial todavía incurable en gran medida.

Hígado graso

Con el uso generalizado de las técnicas de diagnóstico abdominal por imagen, el hígado graso se identifica ahora como un proceso más frecuente de lo que se pensaba previamente (cap. 143). Este trastorno es habitual en individuos expuestos con regularidad a disolventes orgánicos, una posibilidad que debe tenerse en cuenta a la vez que se consideran otras causas infecciosas, metabólicas y farmacéuticas. Una vez sospechado, se debe reducir la exposición a químicos tanto si existen o no otros factores. La mejoría tiende a ser lenta, a menudo dura meses, pero es muy probable que se logre evitar o al menos disminuir el riesgo de progresión. Los riesgos a largo plazo de progresión a cirrosis o hepatoma continúan siendo desconocidos.

Pérdida auditiva neurosensorial

Aparte del envejecimiento, el ruido es la causa más importante de pérdida auditiva neurosensorial de las frecuencias altas (cap. 398). Determinadas aficiones como el tiro y escuchar música a un volumen muy elevado pueden combinarse con el ruido industrial o en actividades agrarias para acelerar la pérdida auditiva. Aunque es responsabilidad de los empresarios realizar audiogramas rutinarios y controlar la exposición, los clínicos deben efectuar pruebas periódicas a los enfermos expuestos al ruido y apoyar cualquier estrategia de control que pueda establecerse en el trabajo. La exposición a metales como el plomo y a disolventes orgánicos puede aumentar los riesgos aún más.

Trastornos musculoesqueléticos del tronco y las extremidades

Las causas más frecuentes de discapacidad laboral, incluida la discapacidad permanente, son las lesiones de la espalda (cap. 372) o de la extremidad superior; pero la pérdida anual para la economía estadounidense por incapacidad y gastos en atención sanitaria se calcula en una cifra pasmosa del 1 al 2% del producto interior bruto. Las actividades repetitivas, pesadas, difíciles o incómodas y apresuradas son notorios factores contribuyentes, al igual que el frío y las vibraciones. No obstante, la mayoría de los casos se producen en trabajadores sin una actividad física extrema, como los profesionales sanitarios u otros trabajadores del sector de servicios. Aunque una lesión anatómicamente localizada puede ser identificada y tratarse específicamente en una pequeña fracción de los casos, como en el síndrome del túnel carpiano (cap. 392) o en el síndrome de salida del tórax por obstrucción, las modalidades más importantes de atención sanitaria en la mayoría de los casos son el *reconocimiento temprano* y la *reducción de lesiones adicionales*. La fisioterapia y algunos medicamentos pueden acelerar la recuperación, pero no pueden prevenir las recurrencias ni a veces la progresión, a menos que se hayan modificado las condiciones de trabajo y las aficiones. ■ Los empresarios, que cada vez están más familiarizados con estos aspectos ergonómicos, comparten un incentivo por modificar las tareas y los lugares de trabajo.

Irritación de las vías respiratorias altas

Prácticamente cualquier tipo de humo, vapor, polvo o producto químico tiene la posibilidad de irritar las vías respiratorias altas (cap. 87), produciendo síntomas agudos o crónicos indistinguibles de las manifestaciones alérgicas habituales (cap. 235) o de las infecciones respiratorias altas (cap. 90).³ Aunque las mucosas ocular, nasal, sinusal y faríngea tienden a ser indulgentes, los episodios recidivantes resultan extremadamente molestos y provocan una

TABLA 16-1 ENFERMEDADES LABORALES Y AMBIENTALES FRECUENTES EN ATENCIÓN PRIMARIA

ENFERMEDAD	LUGARES DE EXPOSICIÓN	OBSERVACIÓN
Asma	Prácticamente cualquier ambiente de trabajo interior o al aire libre	Asma de nuevo inicio, o agravamiento o exacerbación del asma
Trastornos pulmonares intersticiales, parenquimatosos e inflamatorios	Polvos, metales y materiales orgánicos	Todas las enfermedades del parénquima tienen una o más causas ambientales
Procesos oncológicos de la vía respiratoria	Amianto, radón, sílice, humos de combustión, alquitranes y algunos metales	Los fumadores tienen mayor probabilidad de verse afectados
Pérdida auditiva neurosensorial	Ruido, metales y disolventes	Pérdida de las altas frecuencias, especialmente en trabajadores jóvenes
Alteraciones musculoesqueléticas en tronco y extremidades	Actividades o posturas pesadas o repetitivas	Contribuyen el frío, la vibración y el estrés laboral
Irritación de las vías respiratorias altas	Polvo y humos	Más frecuente en fumadores y personas atópicas
Enfermedad inespecífica de los edificios	Trabajo de oficina	Se deben excluir las causas específicas
Dermatitis, alérgica o irritativa	Exposición repetida de pieles no protegidas	Se deben considerar las exposiciones ambientales en todos los casos
Sensibilidad a múltiples productos químicos	Cualquiera	Complicación de las exposiciones ambientales adversas

discapacidad laboral importante. Los pacientes atópicos y aquellos con infecciones frecuentes son generalmente los más sensibles a estas agresiones ambientales ubicuas que, en último término, deben abordarse a la vez que los propios síntomas y las infecciones secundarias.

Dermatitis

La aparición de exantemas eritematosos es una consecuencia frecuente de exposición tópica en el lugar de trabajo, por aficiones personales y por materiales domésticos, entre los que se incluyen látex, plásticos y numerosos alimentos (cap. 411). Aunque las claves para identificar estos procesos son la cronología y la relación anatómica con la vestimenta, algunos productos químicos alergénicos e irritantes pueden abrirse camino hasta zonas improbables, como las ingles o la línea del cinturón. En los casos intratables está justificado realizar pruebas de reactividad cutánea y consultar al especialista, pero no deben suplantar la cuidadosa observación y la confección de una detallada historia clínica en la mayoría de las situaciones. Las lesiones acneiformes y las foliculitis (cap. 411) también se deben a menudo a una irritación química o a factores físicos presentes en el trabajo, como el calor, la presión o la fricción.

Síndrome de los edificios enfermos y afecciones inespecíficas relacionadas con los edificios

Los esfuerzos para reducir la entrada de aire «fresco» al interior de los edificios con el fin de ahorrar costes de calefacción y de aire acondicionado han tenido como consecuencia una irritación dérmica y de las vías respiratorias superiores además de síntomas poco concretos del sistema nervioso central como cefaleas y agotamiento, que aparecen poco después de comenzar el trabajo y desaparecen al cabo de minutos u horas de abandonar el edificio afectado. De forma típica, son muchos los ocupantes afectados, especialmente aquellos que permanecen la mayor parte del tiempo en un determinado sitio. Se desconoce la causa, pero evidencias recientes sugieren que algunos componentes microbianos podrían ser los causantes más habituales. En todo caso, merece la pena llevar a cabo una búsqueda de alérgenos o irritantes específicos (cap. 235), aunque la mayoría de las medidas a corregir son una escasa ventilación general y la presencia de humedades en las que pueden anidar mohos con facilidad. Una vez remediada la causa, la mayoría de los ocupantes de estos edificios suele experimentar una mejoría de sus síntomas. Desde un punto de vista clínico, la principal consideración es si pudiera haberse desarrollado algún otro problema más grave, como el asma.

Sensibilidad a múltiples productos químicos

Un proceso de causa ambiental, tan pasajero como una única inhalación de un gas nocivo o de curso tan persistente como una afección inespecífica relacionada con el edificio, puede iniciar un ciclo de síntomas similares tras la exposición de bajo nivel a determinados olores o irritantes de forma que incluso tareas tan cotidianas como ir de compras o conducir se convierten en un problema. Habitualmente, el enfermo se queja de ser «alérgico» a prácticamente todo, aunque no haya evidencia de mecanismos alérgicos (cap. 235); se desconoce la causa de esta molesta complicación, más prevalente en mujeres, en la que pueden estar involucrados factores psicológicos a la vez que otros fisiológicos. A pesar de la gravedad de los síntomas, que a menudo consisten en agotamiento, dolores musculares, estridor, presión en el pecho y palpitaciones, los resultados de las pruebas de laboratorio son normales; muchos pacientes cumplirán los criterios clínicos de la fibromialgia (cap. 258) o del síndrome de fatiga crónica. La presencia de ansiedad y depresión concomitantes obliga a menudo a solicitar una evaluación psiquiátrica (cap. 369), aunque se ha observado que este trastorno es relativamente refractario a todo tipo de modalidades de tratamiento. ■ Resulta adecuado mostrar empatía, realizar las necesarias modificaciones ambientales que proporcionen algún tipo de alivio sintomático, y una cierta franqueza con respecto a la naturaleza desconocida del trastorno; la realización de numerosas investigaciones clínicas solo sirve por lo general para reforzar el papel de «persona enferma» que adopta el paciente y es mejor evitarlas. A pesar de cualquier esfuerzo que se haga, los individuos con afectación más grave buscarán a menudo cuidados médicos alternativos (cap. 34) que ofrecen convincentes, aunque no probadas, teorías y costosos tratamientos, potencialmente perniciosos.

EXPOSICIONES PELIGROSAS FRECUENTES EN EL ENTORNO LABORAL Y AMBIENTAL

En el lugar de trabajo se pueden encontrar decenas de miles de productos químicos, al igual que otros riesgos físicos y biológicos en el ambiente general (tabla 16-2). Actualmente, algunos de estos peligros plantean una importante inquietud en los países industrializados.

Metales

La exposición al plomo y al arsénico (cap. 19), en tiempos algo muy frecuente en la industria, está ahora generalmente muy controlada; la preocupación sigue siendo elevada en lo que se refiere al ambiente, sobre todo para los niños. Actualmente existe también una gran inquietud por el mercurio—incorporado a los grandes peces oceánicos de todo el mundo—y el manganeso, una potente neurotoxina que se encuentra en los humos desprendidos de las soldaduras y diversas aleaciones y que afecta a la función extrapiramidal y autónoma. Para la mayoría de los metales—el manganeso es una notable excepción—, se dispone de pruebas analíticas en sangre o en orina para cuantificar la dosis recibida por el paciente, aunque estas pruebas deben ser realizadas teniendo muy en cuenta la cronología, la forma del metal y posibles «factores de confusión» como la forma básicamente benigna del arsénico excretada por la orina durante varios días tras incluso una única ingestión de mariscos.

TABLA 16-2 RIESGOS FRECUENTES EN EL ENTORNO LABORAL Y AMBIENTAL

RIESGO	EFFECTOS EN LA SALUD DE MAYOR PREOCUPACIÓN	OBSERVACIONES
Metales	Neurotoxicidad, cáncer	La mayoría de los metales se pueden medir en la sangre y en la orina para valorar la dosis
Disolventes orgánicos	Irritación respiratoria y dérmica, neurotoxicidad, hepatotoxicidad	El benceno y algunos otros pocos tienen efectos únicos
Organohaluros (p. ej., dioxina, PCB)	Cáncer, anomalías endocrinas	Carcinógenos sospechosos muy ubicuos de gran preocupación desde el punto de vista poblacional
Herbicidas y pesticidas	Neurotoxicidad aguda infrecuente, efectos a largo plazo desconocidos	Riesgos muy extendidos de gran preocupación desde el punto de vista poblacional
Radiación electromagnética	Leucemia, glioblastoma	Exposiciones ubicuas con efectos no probados
Partículas	Enfermedad arterioesclerótica cardiovascular aguda y crónica	Contaminación aérea, lugar de trabajo
Mohos	Alergia	Gran preocupación desde el punto de vista poblacional con respecto a los supuestos efectos crónicos
Polvos de minerales	Cáncer	Algunos riesgos antiguos mantienen todavía una gran preocupación (p. ej., amianto, sílice)

DDT, diclorodifeniltricloroetano; PCB, bifenilos policlorados.

Disolventes orgánicos

Estos derivados del petróleo continúan siendo omnipresentes en el lugar de trabajo y entre los productos domésticos. Todos son irritantes, potencialmente neurotóxicos y hepatotóxicos en grado diverso (cap. 102). Las neurotoxinas más agresivas, como el disulfuro de carbono y el n-hexano, ya no se emplean de modo generalizado, al igual que sucede con las toxinas tóxicas para la médula ósea benceno y éteres del etilenglicol (cap. 156).

Organohaluros

Aunque estos complejos pesticidas orgánicos y materiales industriales ya no se fabrican ni se venden en países desarrollados, su extraordinaria biopersistencia ha provocado su incorporación al tejido graso de todo el mundo, incluidos los niños. Aún peor, el temible subproducto dioxina, asociado en tiempos con la fabricación de herbicidas, ha sido identificado actualmente como una consecuencia predecible de la combustión de cualquier tipo de material que contenga cloro. Todos ellos son posibles carcinógenos, aunque sigue existiendo cierta controversia sobre si este efecto se limita a la producción de sarcomas de tejidos blandos (cap. 192)—una relación ya establecida con la dioxina—o podría favorecer el riesgo de cáncer de forma más global. Algunas pruebas toxicológicas y epidemiológicas ligan esta clase de sustancias con la diabetes mellitus de tipo 2 y con las dislipidemias; otros efectos endocrinos son sugeridos por estudios toxicológicos, pero no se han documentado en humanos.

Herbicidas y pesticidas

Se ha estudiado ampliamente la neurotoxicidad aguda y las propiedades irritantes de la mayoría de herbicidas y pesticidas (cap. 102). Por lo general, estos agentes están bien controlados, aunque todavía se producen ocasionalmente sobreexposiciones tanto laborales como domésticas. En los países en vías de desarrollo, estas sustancias siguen siendo un medio generalizado para el suicidio y el homicidio.

Radiación electromagnética no ionizante

Los cables y aparatos eléctricos y, de forma notable, los teléfonos móviles emiten radiación electromagnética de baja frecuencia a niveles muy por debajo de los que originan lesiones térmicas locales (cap. 17). Estas radiaciones son no ionizantes, pero existen ciertas evidencias epidemiológicas de un mayor riesgo de leucemia infantil por exposición de alto nivel al cableado doméstico y un exceso de tumores cerebrales en trabajadores adultos con exposiciones habituales. Estos datos resultan difíciles de interpretar porque los resultados de los estudios difieren dependiendo de cómo se haya valorado la exposición; la única conclusión es que existe una cierta base para la preocupación y que son necesarios más estudios, aunque no sean motivo de alarma o de acciones generalizadas aparte de la precaución al colocar nuevas líneas eléctricas de alta tensión cerca de colegios y zonas residenciales.

Partículas

La evidencia acumulada en la pasada década demuestra que la polución ambiental del aire contribuye de modo medible al riesgo en la población de enfermedad cardiovascular.⁴ El centro de atención ha cambiado desde los irritantes respiratorios bien conocidos –los gases dióxido de azufre y ozono– a las partículas más pequeñas, conocidas como PM_{2.5}. Estas partículas pueden estar cargadas de hidrocarburos poliaromáticos procedentes de los gases de combustión de motores diésel, combustión de carbón y fuentes industriales que son proinflamatorias. Este riesgo corresponde a los trabajadores industriales más expuestos, aunque sigue sin estar claro si se asocia a partículas de algún origen o solo a las producidas en la combustión.⁵

Mohos

Los mohos son ubicuos y conocidos desde hace mucho por los desagradables olores que provocan y por la posibilidad de inducir respuestas alérgicas (cap. 235), entre las que se incluye el asma.⁶ Recientemente, han surgido nuevas preocupaciones sobre el potencial de graves efectos a partir de diversas micotoxinas, importantes problemas en medicina veterinaria cuando los animales domésticos consumen alimentos contaminados; sin embargo, un panel de consenso llegó a la conclusión de que no hay evidencia de riesgo humano más allá de los ya claramente establecidos por vivir o trabajar en un ambiente mohoso. Siempre que sea posible se debe evitar la formación de moho, especialmente en colegios y oficinas, donde los mohos contribuyen a los problemas de calidad del aire que surgen en el interior de los edificios. Resulta fundamental la identificación y erradicación de humedades y de otras fuentes de acumulación de agua.

Polvos de minerales

Aunque el asbesto o amianto ha sido eliminado en su mayor parte, la sílice y las fibras minerales manufacturadas por el hombre siguen estando ampliamente distribuidas en el ambiente. La sílice (cap. 87), presente en prácticamente cualquier forma de «roca», es una potente causa de lesiones y de cáncer de pulmón, por lo que su exposición inhalatoria debe ser cuidadosamente controlada en cualquier escenario. No existen evidencias tan claras de riesgos graves derivados de la fibra de vidrio, lanas minerales y otras fibras minerales fabricadas por el hombre; probablemente solo las fibras más delgadas, como la lana de escoria, tienen un potencial carcinógeno, aunque muchas de ellas son potentes irritantes dérmicos y de las vías respiratorias altas y deben ser estrictamente controlados, aunque solo sea por esta razón.

RESUMEN

Los problemas de salud laboral y ambiental siguen siendo muy prevalentes, aunque su espectro y naturaleza han cambiado con la misma rapidez que cualquier otro aspecto de la medicina y es probable que cambien aún más deprisa conforme sigan evolucionando la tecnología, el trabajo y el conocimiento. Los médicos no necesariamente tienen que desarrollar una enorme base de *hechos* –estando, como están, bajo revisión frecuente– sino más bien un *método de trabajo* que incorpore elementos fundamentales y proporcione los cimientos para una identificación y un manejo eficaces de los síndromes clínicos actuales y futuros. La consideración de los factores ambientales y de la obtención adecuada de la anamnesis es clave.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Sowah D, Boyko R, Antle D, et al. Occupational interventions for the prevention of back pain: overview of systematic reviews. *J Safety Res.* 2018;66:39-59.
- A2. Hauge CR, Rasmussen A, Piet J, et al. Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) for multiple chemical sensitivity (MCS): results from a randomized controlled trial with 1 year follow-up. *J Psychosom Res.* 2015;79:628-634.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

17

LESIONES POR RADIACIÓN

DAVID J. BRENNER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

RADIACIÓN IONIZANTE

DEFINICIONES

Las radiaciones ionizantes son los rayos X y γ , las partículas α y β e (indirectamente) los neutrones. Al contrario que las radiaciones no ionizantes, como las ondas de radio, las microondas, la luz infrarroja, la luz visible y la radiación ultravioleta (UV), estas

radiaciones ionizantes tienen suficiente energía para sacar a los electrones de sus órbitas atómicas o moleculares, rompiendo así, potencialmente, los enlaces químicos de moléculas biológicas clave como las del ADN.

Una diferencia clave entre las diversas radiaciones ionizantes es su capacidad de penetrar en la materia (fig. 17-1). Por ejemplo, las partículas α tienen un rango muy limitado, que se mide en micrómetros. Como las partículas α no pueden atravesar la piel, su relevancia para la salud se encuadra solo en el contexto de la exposición interna por inhalación o ingestión de materiales radiactivos que emitan partículas α . Las partículas β , que tienen rangos intermedios, pueden detenerse habitualmente con una hoja de papel. Por el contrario, los rayos X, los rayos γ y los neutrones son muy penetrantes y difíciles de detener.

Las radiaciones ionizantes las emiten materiales radiactivos, que pueden ser naturales o artificiales, usando máquinas como reactores nucleares. La cantidad de radiación ionizante emitida por un material radiactivo está determinada por su actividad, medida en becquerelios (1 Bq = 1 desintegración radiactiva/segundo) o curios (Ci).

La radiactividad debe distinguirse de la dosis absorbida, que es una medida de cómo una estructura de interés, como una persona o un órgano, absorbe en realidad la energía ionizante. La unidad de medida básica de la dosis absorbida, que es la energía depositada por unidad de masa, es el gray (1 Gy = 1 J/kg). La *dosis equivalente* tiene en cuenta el hecho de que no todos los tipos de radiación tienen la misma eficacia, la *dosis eficaz* tiene en cuenta el hecho de que no todos los órganos del cuerpo tienen la misma sensibilidad a la radiación ionizante y la *dosis colectiva* es una medida de la dosis eficaz liberada sobre toda una población expuesta (tabla 17-1).

EPIDEMIOLOGÍA

La exposición a la radiación puede proceder de fuentes naturales, exposiciones médicas terapéuticas o diagnósticas o de exposiciones accidentales de individuos o poblaciones grandes. Las fuentes naturales y las pruebas radiológicas son los principales (y casi iguales) contribuyentes a la dosis colectiva de radiación de la población estadounidense (fig. 17-2).

Fuentes naturales de radiación ionizante

La mayor fuente natural de radiación es la del gas radón, que es un emisor de partículas α . El radón es un componente de todas las rocas, en particular de las del tipo granítico. El radón es miembro de una cadena de elementos radiactivos que comienza con el

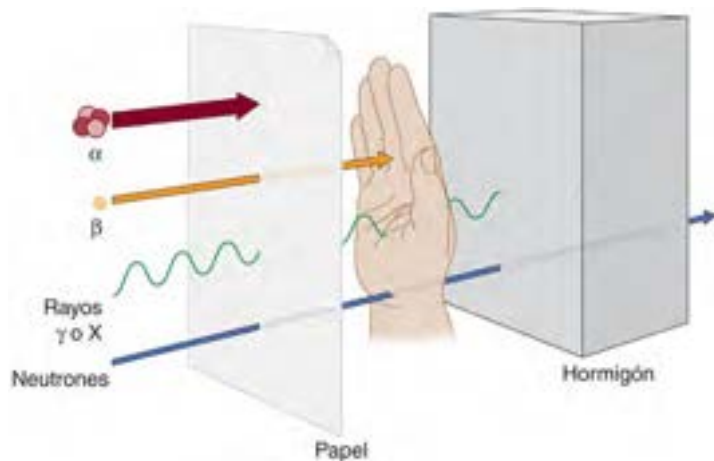


FIGURA 17-1. Ilustración esquemática de los rangos relativos de las partículas α , los rayos β , los rayos X o los rayos γ y los neutrones en su grado de penetración a través de la materia.

TABLA 17-1 CANTIDADES Y UNIDADES ESTÁNDAR ASOCIADAS A LA EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN IONIZANTE

CANTIDAD	DEFINICIÓN	UNIDADES
Dosis absorbida	Energía por unidad de masa	Gray (Gy)
Dosis equivalente	Dosis media por factor de ponderación específico del tipo de radiación	Sievert (Sv)
Dosis eficaz	Suma de dosis equivalentes en todos los órganos expuestos, cada una multiplicada por un factor de sensibilidad relativa del órgano apropiado	Sievert (Sv)
Dosis colectiva	Suma de dosis eficaces en una población de sujetos expuestos	Persona-Sv

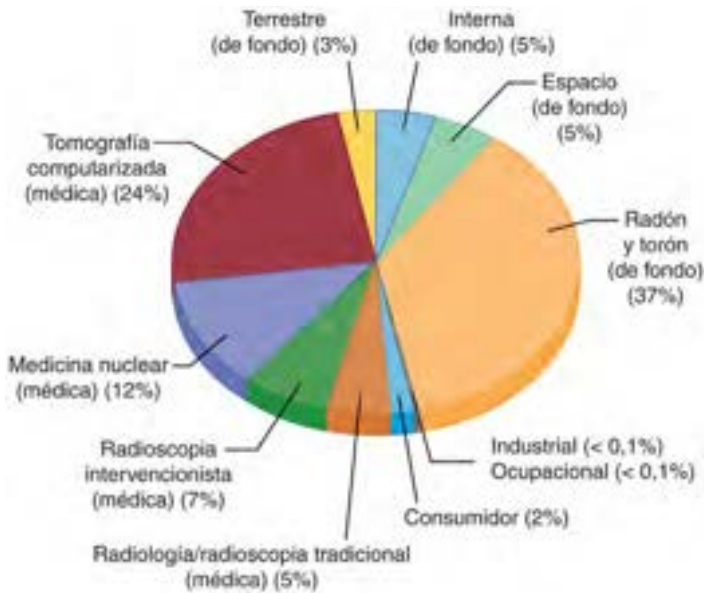


FIGURA 17-2. Las principales fuentes de exposición a la radiación en un sujeto medio de EE. UU. (Tomado de Hall EJ and Giaccia, AJ, *Radiobiology for the Radiologist*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.)

uranio natural y las desintegraciones radiactivas de un elemento al siguiente; único en esta cadena de elementos, el radón es un gas, que puede salir del suelo y dar lugar a concentraciones altas en los sótanos y los pisos más altos de las casas. La exposición prolongada al gas radón puede provocar cáncer de pulmón porque las partículas α pueden dañar el epitelio bronquial del pulmón. Las tres otras principales fuentes de exposición natural a la radiación son la exposición terrestre (rayos γ y emisores por materiales radiactivos naturales del suelo), a las radiaciones espaciales (sobre todo los rayos cósmicos intergalácticos que atraviesan la atmósfera) y la radiación interna (de elementos radiactivos naturales del cuerpo, como el potasio 40).

Exposiciones médicas

La fuente aislada de exposición médica de mayor tamaño es la tomografía computarizada (TC), que contribuye de media a alrededor de un 25% de la dosis colectiva de la población estadounidense. Esta fuente de exposición es reciente porque la TC solo se ha usado de forma frecuente desde los años ochenta. Pero ahora se realizan unos 90 millones de TC al año en EE. UU. Además de la TC, la medicina nuclear, la radioscopia intervencionista y la radiología tradicional constituyen juntas en torno al 25% de la dosis colectiva global de la población estadounidense.

Accidentes radiactivos

Desde la introducción generalizada de las plantas de energía nuclear, los principales accidentes radiactivos se han convertido en una fuente intermitente, aunque infrecuente, de exposición a la radiación. Los accidentes de Chernóbil en 1986 y de Fukushima en 2011 liberaron mucha más radiactividad que cualquier otro accidente (tabla 17-2). Para personas expuestas a dosis de radiación bajas, muchos síntomas comunes referidos como secuelas inmediatas no eran problemas de salud directamente atribuibles a la radiación, sino a efectos psicológicos y psicosociales.¹

Terrorismo radiactivo

En el sentido más amplio del término existen dos tipos diferentes de tales amenazas: una de un dispositivo nuclear improvisado y la otra de un dispositivo de dispersión radiactiva, lo que a veces se denomina una *bomba sucia*.² Las dos son muy diferentes en términos de sus posibles consecuencias y también difieren en la probabilidad de que sucedan.

Las consecuencias de la explosión de un dispositivo nuclear improvisado, quizás similar a aquellos detonados en Hiroshima o Nagasaki, aunque con más probabilidades de explotar a nivel del suelo, serían devastadoras en términos de pérdidas de vidas y lesiones importantes. Por ejemplo, la explosión en la superficie durante el día de un dispositivo nuclear improvisado de 20 kT en el centro de Manhattan podría afectar a 2,2 millones de personas, que se expondrían a dosis altas de radiación, y de ellas quizás solo sobrevivirían 1,6 millones.

Por el contrario, las consecuencias de la explosión de un dispositivo de dispersión radiactiva o bomba sucia, que dispersaría cantidades muy pequeñas o muy grandes de material radiactivo, afectaría probablemente a una zona espacial relativamente pequeña en la que los sujetos se verían afectados de forma significativa, así como a una zona mucho mayor en las que los sujetos se expondrían a niveles muy bajos de radiactividad.

TABLA 17-2 LIBERACIÓN ESTIMADA DE YODO Y CESIO RADIATIVOS DE LOS CUATRO MAYORES ACCIDENTES HISTÓRICOS DE PLANTAS NUCLEARES

	¹³¹ I (TBq)	^{137/134} Cs (TBq)
Windscale, 1957	750	20
Isla de las Tres Millas, 1979	1	0,000001
Chernóbil, 1986	1.800.000	110.000
Fukushima, 2011	~500.000	~20.000

La importancia de una bomba sucia depende de la cantidad de radiactividad presente en el dispositivo y de la eficiencia con la que la explosión aerosolice y disperse el material radiactivo. Por supuesto, las consecuencias de un dispositivo de dispersión radiactiva van más allá de los efectos sobre la salud y podrían conllevar una ruptura social y económica a gran escala.

BIOPATOLOGÍA

La radiación ionizante puede mutar las células y causar muerte celular. La lesión inicial clave es la rotura de la doble cadena de ADN, aunque son posibles otros tipos de daño. Esta rotura se repara generalmente con rapidez por medio de varios mecanismos, de los que el más importante para la lesión por radiación ionizante es la unión no homóloga de los extremos. La unión imprecisa y no homóloga de los extremos puede dar lugar a pequeñas mutaciones, mientras que la reparación errónea de la rotura de la doble cadena (es decir, la unión de los extremos equivocados de la rotura) puede llevar a translocaciones e inversiones cromosómicas, a fusiones teloméricas y otras alteraciones estructurales cromosómicas a largo plazo.

Aunque las translocaciones e inversiones cromosómicas y las mutaciones puntuales no suelen ser mortales, tales aberraciones cromosómicas inducidas por la radiación pueden ser las primeras lesiones asociadas a la carcinogénesis. Por ejemplo, el primer acontecimiento en muchos cánceres hematopoyéticos (caps. 173 y 175) es a menudo la translocación recurrente, que a su vez da lugar a la fusión de genes localizados en los puntos de rotura de la translocación. Las mutaciones puntuales y las eliminaciones inducidas por la radiación también se asocian a menudo a la pérdida de la heterocigosidad en los genes supresores de tumores.

La reparación errónea de las roturas de la doble cadena puede dar lugar también a aberraciones cromosómicas dicéntricas y anillos céntricos (cap. 171), que son generalmente lesiones mortales que producen, asimismo, la muerte de las células reproductivas debido a que pierden su capacidad de dividirse. Un segundo mecanismo muy distinto de muerte celular inducida por la radiación es la apoptosis, o muerte celular programada, que es importante, por ejemplo, tras la exposición a la radiación de las células hematopoyéticas y de las células de las criptas yeyunales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las consecuencias de la exposición a la radiación dependen de la dosis y también de si la exposición se produjo en todo el cuerpo o solo en parte de él. Tras la exposición de todo el cuerpo a dosis altas, las principales consecuencias son los síndromes por radiación aguda, que pueden ser mortales. Tras dosis altas de exposición de una parte del cuerpo, como después de la radioterapia, las consecuencias son muy específicas de los órganos concretos. Estas reacciones tisulares en dosis altas son deterministas, lo que supone que habitualmente hay un umbral por debajo del cual sus efectos no se observan, y su gravedad aumenta a medida que aumenta la dosis. Por el contrario, la principal preocupación de una dosis menor es la de los efectos estocásticos, en los que no hay ningún umbral, y aquí es la probabilidad del efecto la que aumenta con la dosis. El ejemplo más importante de esto es el cáncer inducido por la radiación.

Síndromes agudos por radiación

La dosis de radiación necesaria para matar células que están dividiéndose mediante mitosis es mucho menor que la dosis necesaria para eliminar la capacidad funcional de las células diferenciadas. Como resultado de ello, los síndromes agudos por radiación se relacionan generalmente con la imposibilidad de las células precursoras de reemplazar a las células funcionales dentro de un órgano, cuando estas últimas necesitan ser reemplazadas. Los síndromes agudos por radiación suelen progresar a lo largo de cuatro estadios: prodrómico, latencia clínica, enfermedad manifiesta y recuperación o muerte.

Fase prodrómica

Los síntomas prodrómicos (tempranos) se producen poco después de la irradiación, y la dosis de radiación determina la intensidad, la duración y el comienzo. Los síntomas prodrómicos típicos son las náuseas, los vómitos, la anorexia, la astenia, la diarrea, el

dolor cólico abdominal y la deshidratación. Con dosis muy altas, estos síntomas pueden aparecer a los pocos minutos de la exposición; pero a dosis algo menores pueden no aparecer durante muchas horas, si es que lo hacen.

Período de latencia

Tras la fase prodrómica, un período de latencia precede habitualmente a la enfermedad manifiesta. Este retraso se produce porque los síndromes posteriores (hematopoyético o digestivo) conllevan la imposibilidad de autorrenovarse a tejidos relevantes, y la enfermedad manifiesta no tiene lugar hasta después de los tiempos de recambio celular típicos de estos tejidos.

Enfermedad manifiesta

El *síndrome hematopoyético* es el resultado de la exposición de todo el cuerpo o de una parte significativa a de 3 a 9 Gy. A estas dosis, la radiación mata las células precursoras hematopoyéticas con actividad mitótica. Surgen entonces los síntomas debidos a la falta de elementos sanguíneos circulantes de unas 4 a 8 semanas después, ya que las células circulantes mueren y no son reemplazadas. El síndrome hematopoyético puede manifestarse en forma de infecciones y posibles hemorragias, el deterioro de los mecanismos inmunitarios y un posible fallo multiorgánico.

El *síndrome digestivo* se produce habitualmente después de la exposición de todo el cuerpo o de una parte significativa de él a unos 8 Gy o más. Esta dosis conduce a la muerte de las células madre intestinales en las criptas regeneradoras. Los síntomas aparecen entonces cuando las células diferenciadas de las vellosidades se desprenden de forma natural y las células progenitoras son incapaces de producir nuevas células, lo que lleva a una despoblación del recubrimiento epitelial del tubo digestivo. Después de un período de latencia de unos 7 días, la pérdida de las vellosidades, o su acortamiento significativo, en el epitelio intestinal lleva al crecimiento de las bacterias y a un mayor riesgo de septicemia. Los síntomas más frecuentes son la anorexia, las náuseas, los vómitos, la diarrea sanguinolenta prolongada, el dolor cólico abdominal, la deshidratación y la pérdida de peso. Si se produce la muerte, esta suele llegar entre 7 y 10 días después.

Con dosis sumamente elevadas de radiación, la muerte suele deberse a un *síndrome cerebrovascular* a los pocos días de la exposición. Se cree que la causa de la muerte son los cambios en la permeabilidad de los vasos sanguíneos pequeños en el encéfalo, que llevan al edema cerebral.

Efectos tardíos sobre órganos específicos después de la radioterapia

Los efectos tardíos yatrogenos sobre órganos específicos son muy predecibles tras una radioterapia que irradia el órgano en cuestión, aunque la intensidad de la respuesta es menos predecible.³ Estos efectos tisulares pueden dividirse en respuestas orgánicas globales y focales, en las que una parte particular del órgano se irradia de forma diferente (tabla 17-3).

Por ejemplo, la exposición significativa a la radiación del corazón aumenta el riesgo de cardiopatía importante. Estos riesgos han sido más notables en las mujeres que han recibido radioterapia por un cáncer de mama situado en el lado izquierdo (cap. 188), en los pacientes tratados con radiación en manto por un linfoma de Hodgkin (cap. 177) y en algunos pacientes tratados de tumores pulmonares adyacentes al corazón. Los efectos de la radiación sobre el corazón pueden ser muy amplios, incluyendo los producidos sobre las arterias coronarias, el miocardio, las válvulas cardíacas y el saco pericárdico. El mayor riesgo, que es proporcional a la dosis cardíaca, empieza a los pocos años de la exposición y continúa durante toda la vida. Estos riesgos de la radiación parecen multiplicar los riesgos cardíacos naturales de fondo, de modo que los pacientes con factores de riesgo cardíaco preexistentes tienen incrementos absolutos de su riesgo de enfermedad cardíaca inducida por la radiación.

Efectos estocásticos de la radiación

Al contrario que los efectos deterministas de la radiación sobre los órganos, la radiación ionizante también produce efectos estocásticos, en donde la gravedad de la enfermedad

no depende de la dosis, pero donde la probabilidad de un efecto aumenta con ella. Estos efectos se deben en gran medida a mutaciones inducidas por la radiación de las células diana, que, a diferencia de la muerte celular, son con diferencia el efecto más importante del efecto cancerígeno de la radiación. Otros posibles efectos estocásticos perjudiciales de la radiación son los defectos génicos inducidos por la radiación en las siguientes generaciones.

Carcinogenia por la radiación

En general, la radiación actúa como un multiplicador de las cifras naturales de fondo del cáncer, aunque hay excepciones: como el cáncer de mama inducido por la radiación, en el que los riesgos de la radiación son en gran medida independientes de las cifras de fondo naturales, y el cáncer de próstata, que no es generalmente un tumor inducido por la radiación. La mayoría de los cánceres inducidos por la radiación se producen muchos años después de la exposición a la radiación, habitualmente en los mismos años de «tendencia al cáncer» (entre los 55 y los 75 años) que los cánceres espontáneos. Entre sus excepciones tenemos los cánceres hematopoyéticos inducidos por la radiación y los cánceres tiroideos inducidos por la radiación, que suelen aparecer a los pocos años de exponerse a la radiación. La sensibilidad del cáncer inducido por la radiación depende de la edad, de modo que las personas expuestas a edades más tempranas tienen riesgos mayores de padecer cáncer a lo largo de la vida.

La mayor parte de lo que se conoce cuantitativamente como riesgos de cáncer inducidos por la radiación procede de estudios realizados en supervivientes de la bomba atómica, que tenían riesgos de cáncer aumentados mensurables: con una dosis de 1 Gy, en un seguimiento de más de 50 años, los supervivientes de la bomba atómica mostraron un aumento del riesgo de cánceres sólidos del 64% en las mujeres y del 20% en los hombres.⁴ Aunque se estudiaron a fondo, no se detectaron efectos hereditarios en los hijos de los supervivientes de la bomba.⁵

Los supervivientes a largo plazo de la radioterapia también presentan riesgo aumentado, bajo, pero significativo, de segundos cánceres asociados a radiación.⁶ Para dosis bajas, por ejemplo, inferiores a 0,1 Gy, los estudios epidemiológicos son difíciles de realizar e interpretar, por la complejidad de cuantificar incrementos reducidos por encima del riesgo natural de cáncer durante la vida de alrededor del 40%. No obstante, estudios epidemiológicos a gran escala en niños sometidos a TC o que recibieron exposiciones reducidas a yodo radiactivo en Chernóbil mostraron mayor riesgo de cáncer inducido por radiación.

Formación de cataratas por la radiación

La radiación ionizante induce cataratas (cap. 395) con una probabilidad, intensidad y latencia que se relacionan con la dosis de radiación.⁷ Los estudios de los supervivientes de la bomba atómica, los trabajadores que limpiaron Chernóbil, los astronautas y los técnicos de rayos X han demostrado una mayor incidencia de cataratas, incluso con dosis de radiación por debajo de 1 Gy. La formación de cataratas debida a la radiación es el resultado de un daño por la radiación a las células en división del cristalino. Como no existe en el cristalino ningún mecanismo para eliminar las células dañadas, las fibras resultantes carentes de transparencia migran hacia el polo posterior del cristalino, donde constituyen el primer estadio de una catarata. Las cataratas subcapsulares posteriores son menos frecuentes que las cataratas nucleares o corticales en la población general, pero son el tipo que suele asociarse a la radiación ionizante.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la lesión por radiación puede considerarse en dos contextos diferentes. El primer contexto se produce cuando se desconoce la dosis de radiación, y el objetivo es calcular la dosis que se emitió con el fin de optimizar el tratamiento. Son ejemplos de ello los accidentes y los escenarios de terrorismo radiactivo. El segundo contexto se da cuando se conoce la dosis de radiación, en particular después de la radioterapia. Aquí las secuelas (v. tabla 17-3) son predecibles, pero el momento de aparición y gravedad de la lesión lo son menos.

Biodosimetría de la radiación

En un caso de una gran exposición corporal en una dosis de radiación, la primera tarea crítica es estimar la dosis de radiación que el sujeto ha recibido, ya que diferentes síndromes (hematopoyético, gastrointestinal, cerebrovascular) se asocian a distintos intervalos de dosis de radiación. La técnica para estimar la exposición de los sujetos se conoce como *biodosimetría de la radiación*. En este proceso diagnóstico se analiza una pequeña cantidad de un tejido corporal, como sangre u orina, y se miden en la muestra criterios de valoración que dependen de la dosis con el fin de proporcionar la dosis estimada. El criterio de valoración más común de daño del ADN, como, por ejemplo, la presencia de micronúcleos en muestras de sangre, puede evaluarse en la actualidad mediante las técnicas más avanzadas disponibles.⁸ Otros criterios de valoración práctica son la expresión génica en la sangre o la inducción de metabolitos en la orina.

Secuelas de la radioterapia

Los síndromes orgánicos deterministas inducidos por la radiación se observan a intervalos razonablemente predecibles después de la radioterapia. Por ejemplo, la pericarditis por radiación (cap. 68) puede aparecer durante el tratamiento o de meses a

TABLA 17-3 EFECTOS TARDÍOS DETERMINISTAS TÍPICOS ESPECÍFICOS DE UN ÓRGANO DESPUÉS DE UNA DOSIS ALTA DE RADIOTERAPIA

ÓRGANO	CRITERIO DE VALORACIÓN LOCAL	CRITERIO DE VALORACIÓN GLOBAL
Encéfalo, nervios craneales	Debilidad focal, pérdida de visión	Déficit neurocognitivo
Pulmón	Estenosis bronquial	Disnea
Corazón	Estenosis coronaria	Pericarditis, miocardiopatía
Vejiga	Hemorragia	Frecuencia urinaria, diarrea
Intestino	Isquemia, hemorragia	Enteritis

Adaptado de Rubin P, Constine LS, Marks LB, eds. *ALERT—Adverse Late Effects of Cancer Treatment*. Vol. 1: *General Concepts and Specific Precepts*. Heidelberg: Springer; 2014.

años después, al principio con un derrame y posteriormente con un progreso a la constricción pericárdica. La enterocolitis por radiación (cap. 131) puede aparecer de 6 a 12 meses después de una dosis de radiación de 40 a 60 Gy para el cáncer de próstata o las neoplasias malignas ginecológicas. La lesión pulmonar inducida por la radiación puede detectarse en hasta el 50% de los pacientes que reciben radioterapia torácica, pero solo una minoría de ellos presentará síntomas clínicos (cap. 88). Además, la mayoría de los pacientes sometidos a radioterapia experimentará efectos tóxicos cutáneos o mucosos agudos, en particular la dermatitis por radiación, la mucositis oral y la xerostomía.

TRATAMIENTO

7W

Síndromes por la exposición de todo el cuerpo

En las exposiciones inferiores a 2 Gy, no es necesario ningún tratamiento inmediato (fig. 17-3). Para pacientes con potencial síndrome hematopoyético (dosis de entre 2 y 10 Gy), los dos principales abordajes terapéuticos son los antibióticos y los medios de aislamiento, que pueden elevar la DL_{50} (dosis a la que el 50% de los sujetos expuestos mueren) de alrededor de 4 a 8 Gy, y el factor estimulante de colonias de granulocitos. Los G-CSF, filgrastim (10 µg/kg/día durante hasta 2 semanas) o pegfilgrastim (2 dosis de 6 mg separadas por 1 semana) están aprobados por la FDA para tratar pacientes con mielodepresión inducida por radiación tras un accidente radiológico/nuclear. Las células estromales derivadas de placenta han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento de urgencia de la exposición aguda a radiación en un posible episodio nuclear.⁹

El papel del trasplante de médula ósea en el tratamiento de los sujetos con el síndrome hematopoyético es probablemente muy limitado con dosis menores de alrededor de 9 Gy. Después del accidente de Chernóbil, por ejemplo, 13 sujetos se sometieron a trasplantes de médula ósea y 3 muertes se atribuyeron directamente a las secuelas de la intervención en pacientes en los que el grado de exposición no indicaba el trasplante. Los regímenes terapéuticos conservadores, incluidos los antibióticos, el tratamiento citocínico, las transfusiones y los cuidados de enfermería, son claramente eficaces, pero las opciones terapéuticas son muy limitadas por encima de dosis de unos 10 Gy, cuando el síndrome digestivo se convierte en la causa dominante de la muerte.

Secuelas de la radioterapia

Comparativamente, pocos fármacos han sido aprobados por la FDA para minimizar las secuelas asociadas a la radioterapia. La amifostina (200 mg/m²/día i.v. antes de cada fracción de radioterapia)¹⁰ está aprobada por la FDA para minimizar la xerostomía asociada a radioterapia, aunque su uso es limitado por su significativa toxicidad, y los datos sobre su eficacia son controvertidos.¹¹ Diversos fármacos se han diseñado para mitigar o tratar el daño por radioterapia, sobre todo de la barrera mucosa. La palifermina, un factor de crecimiento de queratinocitos humano recombinante, está aprobada por la FDA (60 µg/kg/día en bolo i.v. durante 3 días consecutivos antes de la terapia y durante 3 días consecutivos después de la terapia para la leucemia o el linfoma) con objeto de reducir la mucositis oral grave.¹² Sin embargo, no hay fármacos que hayan sido sistemáticamente eficaces contra los efectos secundarios gastrointestinales de la radioterapia pélvica.¹³

La dermatitis, la mucositis y la xerostomía inducidas por la radioterapia se tratan con fármacos tópicos para la dermatitis (cap. 409), analgésicos para la mucositis y sustitutos de la saliva para la xerostomía. Más allá de la dermatitis, la mucositis y la xerostomía, los efectos tisulares deterministas inducidos por la radiación suelen tratarse de la misma forma que sus correlatos no inducidos por ella. Por ejemplo, el tratamiento de la coronariopatía inducida por la radiación no difiere del de las enfermedades coronarias en general (caps. 62 a 65). Sin embargo, el tratamiento de los síntomas digestivos agudos y crónicos después de la radioterapia requiere un enfoque más especializado debido al riesgo de estenosis local (cap. 133).



FIGURA 17-3. Tratamiento esquemático recomendado para los síndromes agudos por radiación en función de la dosis estimada que recibió el sujeto. Obsérvese la ventana de dosis muy estrecha en la que podría ser útil el trasplante de médula ósea. (Adaptado de Hall EJ. *Radiobiología for the Radiologist*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.)

PREVENCIÓN

Contra medidas después de accidentes o terrorismo radiactivos

Tres productos farmacéuticos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense pueden limitar la dosis de radiación causada por exposiciones a radioisótopos específicos: el yoduro de potasio en el caso del yodo radiactivo, el azul de Prusia en el caso del cesio o el talio radiactivos y el pentaacetato de dietilentiaramina (DTPA) en el caso del plutonio, el americio o el curio. Aunque estas contra medidas farmacéuticas pueden limitar la dosis sobre el órgano y con ello las consecuencias sobre la salud producidas por estos radioisótopos específicos, no pueden usarse para tratar los efectos clínicos adversos causados por ellos.

La administración de yoduro potásico (KI), que contiene yodo no radiactivo, satura el tiroides de yodo no radiactivo y así evita que este absorba la forma radiactiva, la cual puede provocar cáncer tiroideo (cap. 213). Los efectos protectores del KI duran unas 24 h, de modo que debe tomarse diariamente (130 mg en adultos, 65 mg en niños > 3 años, 32 mg en niños de 1 a 3 años, 16 mg en lactantes) mientras haya posibilidades de exposición.

El azul de Prusia (Radiogardase: hexacianoferrato férrico [II]) se une al cesio en el tubo digestivo y limita su reabsorción en el torrente sanguíneo, con lo que reduce la semivida del cesio en el cuerpo de unos 110 días a unos 30 y limita la toxicidad orgánica que produce. La dosis recomendada de azul de Prusia es de 3 g por vía oral tres veces al día en los adultos y de 1 g por vía oral tres veces al día en los niños de 2 a 12 años, durante un mínimo de 30 días.

El DTPA es una sustancia quelante que liga el plutonio, el americio y el curio radiactivos, con lo que reduce su persistencia en el cuerpo. El DTPA se presenta de dos formas: Ca-DTPA y Zn-DTPA; la forma cálcica se considera más eficaz en las primeras 24 h de exposición y la unida al cinc es preferible después, aunque ambas son eficaces a lo largo de varias semanas. Se administran por vía intravenosa (o con un nebulizador), una dosis intravenosa diaria de 1 g en adultos y de 14 mg/kg en niños menores de 12 años.

Varios fármacos empleados como contra medidas se han desarrollado para contra restar los síntomas de los síndromes por radiación aguda, se han demostrado eficaces en modelos animales y están en fase de ensayo antes de su aprobación por la FDA.

Pruebas de imagen médicas

La TC es una excelente herramienta diagnóstica y los riesgos individuales asociados a la radiación por TC son bajos. En consecuencia, la gran mayoría de alrededor de 90 millones de TC realizadas anualmente en EE. UU. proporcionan más beneficios que riesgos. Sin embargo, las dosis por órgano de la TC son habitualmente mayores que en las exploraciones radiográficas convencionales, por lo que la TC debe ajustarse a los principios de optimización y justificación. La optimización implica reducir el riesgo de radiación por TC, utilizando protocolos y tecnología mejorados. En términos de justificación, de asegurarse de que todas las TC están clínicamente justificadas, una sustancial proporción de ellas podría reemplazarse por otras modalidades, como la resonancia magnética para ciertas exploraciones craneales, y por el uso selectivo de la ecografía en el diagnóstico de la apendicitis. Además, muchas TC podrían evitarse del todo ajustando los criterios de idoneidad.

LESIÓN POR RADIACIÓN NO IONIZANTE

Las radiaciones ionizantes tienen de forma exclusiva la suficiente energía para hacer que la cadena de ADN se rompa, lo que a su vez lleva a la muerte celular y a las mutaciones. Por el contrario, las radiaciones no ionizantes, como las ondas de radio, las microondas, la radiación infrarroja y la luz visible, no tienen la suficiente energía como para romper las cadenas de ADN y ninguna de estas radiaciones se ha asociado a peligros para la salud. Una excepción es la radiación UV, que es normalmente un mutágeno y un cancerígeno. Una segunda posible excepción es la radiación de la radiofrecuencia, aunque en este caso los indicios epidemiológicos y las consideraciones mecanísticas no proporcionan una prueba sólida de que tenga riesgos sobre la salud.

Radiación ultravioleta

Las radiaciones UV, que forman parte del espectro electromagnético no ionizante, cubren una longitud de onda de unos 150 a 400 nm (intermedio entre la luz visible y los rayos X). A su vez, estas longitudes de onda UV se subclasifican en UVA (de 400 a 320 nm), UVB (de 315 a 280 nm) y UVC (de 280 a 150 nm).

La luz solar es, con diferencia, la mayor fuente de radiación UV para los seres humanos. Debido a la filtración que se produce en la atmósfera, alrededor del 95% del espectro de la UV que alcanza la superficie terrestre es UVA; el resto es casi todo UVB, y una pequeña cantidad de UVC atraviesa la capa de ozono para alcanzar la Tierra. Otras fuentes de exposiciones a la luz UV son las camas y cabinas de rayos UV. Entre las exposiciones industriales están los arcos de soldadura, las antorchas de plasma, las lámparas germicidas y de luz negra, los hornos de arco eléctrico, las operaciones con metales calientes, las lámparas de mercurio-vapor y algunos láseres.

BIOPATOLOGÍA

Las radiaciones UV no penetran con profundidad en los tejidos humanos, de modo que las lesiones que producen ocurren principalmente en la piel y en los ojos. Los efectos biológicos de la radiación UV son atribuibles sobre todo a su absorción por el ADN, donde se producen dímeros de pirimidina y sus productos. Estos productos son eliminados generalmente de forma muy eficiente, sobre todo por medio de la reparación por escisión de nucleótidos, pero también a través de la reparación por escisión de bases, aunque los errores en estos procesos de reparación pueden dar lugar finalmente a mutaciones. Aunque la mayor parte de la radiación UV de la luz solar es UVA, la UVB es mucho mejor absorbida por los ácidos nucleicos, y la mayoría de los efectos biológicos de la luz solar se asocian a la UVB.

Los efectos dañinos de la radiación UV se exacerban en los pacientes que tienen defectos subyacentes en la reparación mediante la escisión de nucleótidos. Por ejemplo, los estudios de los pacientes con la xerodermia pigmentaria han proporcionado pruebas clave del nexo existente entre la luz UV y el cáncer cutáneo. Además, los efectos de la luz UV aumentan a menudo en los pacientes que están tomando medicamentos que contienen sustancias fotodinámicas, como las tetraciclinas, las fluoroquinolonas, los antiinflamatorios no esteroideos, los diuréticos, las estatinas, las fenotiacinas, los tioxantenos y los antimicóticos. Tales reacciones fototóxicas relacionadas con fármacos suelen resolverse después de suspender el fármaco.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los principales efectos agudos de la exposición a la UVB son las quemaduras solares y el eritema, mientras que la exposición a la UVA pocas veces es la causa directa de una quemadura solar. Todas las radiaciones ultravioletas son sustancias cancerígenas bien establecidas en la piel (cap. 193). Los carcinomas epidermoides y los carcinomas basales suelen asociarse a múltiples exposiciones o crónicas a la luz del sol, mientras que el melanoma está ligado sobre todo a episodios de quemaduras solares agudas. Los sujetos de piel clara, con piel y ojos con menos melanina, tienden más a presentar todos los efectos de la luz UV porque la melanina actúa como fotoprotector. Las exposiciones agudas del ojo a la UVB (cap. 395) pueden causar el «flash del soldador» (fotoqueratitis), y las exposiciones crónicas se asocian a las cataratas, así como al teriugio.

PREVENCIÓN

Hay que evitar la exposición excesiva a la luz solar u otras fuentes de radiación UV, especialmente los sujetos de piel clara. Hay que usar lociones y cremas contra la radiación UV y gafas de sol con filtros UV cuando sea preciso.

Durante una exposición significativa a la luz solar, es importante usar una crema solar de espectro amplio que proporcione protección frente a la UVB y la UVA. Las recomendaciones estándar son el uso de una crema solar con un factor de protección solar (SPF) de 30, que debe volver a aplicarse al menos cada 2 h. Además, las gafas de sol deben bloquear el 99 o 100% de la radiación UVB y UVA.

Radiación UVC lejana

Una determinada longitud de onda UV, la UVC lejana (de 207 a 222 nm) es un eficaz antibactericida.¹⁰ Por su muy limitada penetración, puede ser segura para la exposición humana, a diferencia de la radiación UV típica.

Radiaciones de la radiofrecuencia

Las radiaciones de radiofrecuencia forman parte también del espectro electromagnético no ionizante (e-fig. 17-1). Ejemplos son la radiación emitida por los teléfonos móviles (800-2.000 MHz), las líneas del tendido eléctrico (50/60 Hz) y los escáneres de cuerpo entero de los aeropuertos (24-30 GHz). Los estudios biológicos sobre exposición a radiofrecuencia de bajo nivel no han detectado en general una genotoxicidad medible.

Numerosos estudios epidemiológicos se han centrado en los efectos de la proximidad a líneas del tendido eléctrico y en el uso de teléfonos móviles.¹¹ Aunque inicialmente se apuntaron asociaciones positivas entre exposición y perjuicio para la salud, generalmente estos estudios no se han demostrado sistemáticos ni repetibles. Sin embargo, está justificada la realización de posteriores ensayos, y un estudio europeo en curso está procediendo al seguimiento de 290.000 usuarios adultos de móviles durante 20 años.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Singh VK, Romaine PL, Seed TM. Medical countermeasures for radiation exposure and related injuries: characterization of medicines, FDA-approval status and inclusion into the Strategic National Stockpile. *Health Phys.* 2015;108:607-630.
- A2. Gu J, Zhu S, Li X, et al. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2014;9:1-9.
- A3. Lee MG, Freeman AR, Roos DE, et al. Randomized double-blind trial of amifostine versus placebo for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2019;63:142-150.
- A4. Mazhari F, Shirazi AS, Shabzendeherdar M. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;68:1-9.

- A5. Lawrie TA, Green JT, Beresford M, et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(1):CD012529.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

18

BIOTERRORISMO

MARK G. KORTEPETER Y THEODORE J. CIESLAK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los médicos desempeñan papeles fundamentales como elementos de acceso al sistema médico y como asesores de los servicios de urgencia, por lo que es importante que estén familiarizados con los potenciales indicios epidemiológicos de que se ha producido un ataque, con los aspectos generales de los microorganismos considerados como mayores amenazas y con las formas de alertar a las autoridades de salud pública pertinentes si sospechan un eventual episodio.

HISTORIA

A lo largo de los siglos se han usado repetidas veces los microorganismos patógenos como armas de guerra, desde arrojar un cadáver a la fuente de agua del adversario a liberar microorganismos infecciosos mediante un aerosol. Más recientemente, el enfoque se ha centrado en su potencial uso terrorista contra la población civil.

INDICIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Como con cualquier otro brote, la respuesta a un posible acto de bioterrorismo se apoya en los fundamentos de la salud pública.¹ Excepto por lo que respecta a la evidencia directa de la liberación de un microorganismo, ningún otro rasgo individual puede considerarse definitivo, aunque múltiples características simultáneas incrementan la sospecha de un episodio no natural (tabla 18-1).

Las víctimas de una liberación de un arma química o tradicional probablemente enfermen poco tiempo después de la liberación o explosión, mientras que las víctimas de un ataque con un arma biológica silente es probable que busquen asistencia de forma tardía en diferentes profesionales sanitarios, dispersas en el espacio y en el tiempo, debido al período de incubación. Una forma en la que un ataque bioterrorista podría diferir de un brote natural es la presentación inusual de la enfermedad. Por ejemplo, una enfermedad que se produce habitualmente en la piel o produce problemas digestivos podría, en cambio, manifestarse con síntomas respiratorios (p. ej., carbunco, peste). Otro indicio podría ser el de las enfermedades que no responden a los tratamientos estándar debido a un perfil de sensibilidad a los antibióticos inusual. También hay que sospechar cuando se encuentra una enfermedad fuera de la localización o estación en que ocurre habitualmente.

TABLA 18-1 INDICIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE UN ATAQUE CON ARMAS BIOLÓGICAS

Un brote epidémico extenso, especialmente en una población concreta
Muchos casos de enfermedades o muertes inexplicadas
Enfermedad más grave de lo esperado para un microorganismo patógeno específico o falta de respuesta al tratamiento estándar
Manifestación inusual de enfermedad, como enfermedad inhalatoria por microorganismos que normalmente no producen afectación clínica
Una enfermedad que es inusual en una zona geográfica o estación de transmisión dada, especialmente sin un vector competente
Múltiples epidemias simultáneas o seriadas
Un solo caso de un microorganismo infrecuente (varicela, algunas fiebres hemorrágicas virales, carbunco por inhalación, peste neumónica)
Cepas o variantes inusuales de microorganismos, o patrones de resistencia a antibióticos diferentes a los que se sabe que están circulando
Mayores tasas de ataque en personas que están fuera de un área protegida y menores tasas en personas que están en un área protegida o refugio
Brotos epidémicos simultáneos de la misma enfermedad en zonas que no son contiguas
Una enfermedad zoonótica que se produce en seres humanos, pero no en animales
Pruebas directas de inteligencia en una liberación (equipo, municiones, sabotaje) o de otro posible vehículo de propagación (pulverizador, carta contaminada)
Un patrón de localización de víctimas que sigue la dirección del viento

Modificado de Withers MR, Alves DA, Bell TM, et al. *USAMRIID's Medical Management of Biological Casualties Handbook*, 8th ed. September 2014. Disponible en: www.usamriid.army.mil under reference materials tab. Acceso 17 de mayo de 2019.

TABLA 18-2 MICROORGANISMOS DE BIOTERRORISMO DE LA CATEGORÍA A DE LOS CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

ENFERMEDAD (Y MICROORGANISMO)	ASOCIACIONES DIAGNÓSTICAS	RAZÓN DE SU TRANSFORMACIÓN EN UN ARMA	TRATAMIENTO* (V. DETALLES EN EL TEXTO)
Carbunco (<i>Bacillus anthracis</i> ; cap. 278)	Mediastinitis hemorrágica	Enfermedad por inhalación muy letal; esporas estables que sobreviven a la desecación; puede formularse en forma de aerosol	Ciprofloxacino (400 mg cada 8 h) o a) levofloxacino (750 mg cada 24 h) o moxifloxacino (400 mg cada 24 h) más b) meropenem (2 g cada 8 h) o imipenem (1 g cada 6 h) o doripenem (500 mg cada 8 h) más c) linezolid (600 mg cada 12 h) o clindamicina (900 mg cada 8 h) o rifampicina (600 mg cada 12 h) o cloranfenicol (1 g cada 6-8 h) [†]
Varicela (virus de la varicela; cap. 348)	Exantema sincrónico	Viriones estables en el ambiente; población virgen desde el punto de vista inmunitario	Cuidados de apoyo; el cidofovir y tecovirimat son dos prometedores fármacos que se están investigando
Peste (<i>Yersinia pestis</i> ; cap. 296)	Hemoptisis	Contagiosa a través de gotículas respiratorias; la «muerte negra» provoca miedo	Gentamicina (5 mg/kg al día) o ciprofloxacino (400 mg cada 12 h) o doxiciclina (200 mg 1 vez, después 100 mg cada 12 h)
Tularemia (<i>Francisella tularensis</i> ; cap. 295)	Enfermedad parecida a la peste	Bacteria estable en el ambiente; dosis infecciosa muy baja	Igual que para la peste
Botulismo (toxinas botulínicas; cap. 280)	Parálisis flácida descendente	Toxina muy potente; se presta a uso en alimentos y agua; los casos consumen muchos recursos	Cuidados de apoyo; apoyo con respirador; la antitoxina botulínica puede detener (pero no revertir) la progresión de los síntomas
Fiebres hemorrágicas virales (cap. 357; v. e-tabla 18-1)	Diátesis hemorrágica	El miedo es un factor muy importante; existen pocas contramedidas	Cuidados de apoyo; la ribavirina puede ser beneficiosa en ciertos casos (p. ej., fiebre de Lassa, arenavirus del «Nuevo Mundo», virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, síndrome de la fiebre renal hemorrágica) cuando se administra en un protocolo experimental: 30 mg/kg de carga, después 16 mg/kg cada 6 h durante 4 días y, a continuación, 8 mg/kg cada 8 h durante 6 días

*Todos los agentes terapéuticos enumerados en esta tabla deben administrarse por vía intravenosa.

[†]Los tratamientos preferidos aparecen en **negrita**.

MICROORGANISMOS QUE SUSCITAN PREOCUPACIÓN

Entre la miríada de microorganismos patógenos humanos, un número relativamente pequeño posee las propiedades exigidas para considerarse una posible arma que podría provocar una enfermedad generalizada, también conocida como arma de destrucción masiva (tabla 18-2). Estos microorganismos permanecen estables en aerosol, lo que permite su diseminación relativamente eficiente en potencia sobre una gran población.

CARBUNCO

EPIDEMIOLOGÍA

El carbunco, causado por la infección por el bacilo grampositivo *Bacillus anthracis* (cap. 278), supone una amenaza global para los herbívoros. La mayoría de los casos que se han producido en humanos se han dado por un contacto ocupacional directo con animales infectados o sus cueros, pelo o huesos, aunque un brote reciente se dio en consumidores de drogas por vía i.v. en el Reino Unido. Las zonas endémicas son las zonas subdesarrolladas del África subsahariana y del sudeste de Asia, donde los seres humanos interactúan estrechamente con animales que no han sido vacunados. Se producen casos esporádicos en EE. UU., habitualmente a lo largo de las vías históricas de traslado de ganado por las llanuras centrales. Los animales suelen infectarse mientras pastan en zonas contaminadas con esporas de carbunco, que pueden sobrevivir en el suelo durante décadas y son estables en forma de polvo desecado. Aunque la mayoría de los casos en todo el mundo son cutáneos, la forma esporulada del microorganismo puede molerse hasta un tamaño de partícula ideal (2-6 μm) para infectar el pulmón y causar una enfermedad por inhalación.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exposición a las esporas puede producirse a través de una herida en la piel, el tubo digestivo o por inhalación. Las esporas son captadas por los macrófagos y se replican en la piel de la zona, o son transportadas a los ganglios linfáticos regionales del tubo digestivo o de los pulmones. Mientras se replican, los bacilos secretan una toxina mortal, que produce una necrosis local, y una toxina inductora de edema, que causa un edema local significativo. En la enfermedad no tratada o no detectada, el microorganismo puede provocar una bacteriemia, una toxemia sistémica y la muerte.

El carbunco cutáneo puede reconocerlo fácilmente un médico inteligente basándose en dos manifestaciones clínicas causadas por sus toxinas: una escara negra, de la que el carbunco obtiene su nombre (del griego *anthrakis*, «por el carbón»), y un edema alrededor que es desproporcionado respecto al tamaño de la lesión. La lesión empieza como una pápula que se convierte en vesícula y finalmente presenta una zona central negra y necrosada. Aunque esta forma de la enfermedad es fácil de tratar, puede llevar a una letalidad del 20% si no se reconoce y trata apropiadamente. El carbunco digestivo, que aparece después de la ingestión de carne poco cocinada infectada, es mucho más difícil de reconocer y puede tener una letalidad del 50% o más. Comunicada por primera

vez en EE. UU. en 2009, cuando se detectó en un parche de tambor de piel animal, la enfermedad produce fiebre, dolor abdominal, diarrea, hematoquecia, hematemesis y ascitis. Los sujetos afectados presentan fiebre, dolor abdominal, diarrea, rectorragia, hematemesis y ascitis. La paracentesis puede dar lugar a una ascitis hemorrágica.

El carbunco por inhalación constituye la mayor preocupación tras un ataque bioterrorista con aerosoles. Después de un período de incubación medio de 1 a 6 días, pero que puede durar hasta 43 días, los pacientes acuden con fiebre, sudoración profusa, náuseas, vómitos, diarrea, disnea, tos y dolor torácico. Sin un reconocimiento temprano y un tratamiento adecuado, los sujetos pueden deteriorarse rápidamente con disnea creciente, estridor, cianosis y fallo respiratorio. La ingurgitación y la hemorragia de los ganglios linfáticos mediastínicos con la mediastinitis acompañante pueden llevar a la característica clínica más llamativa de un ensanchamiento mediastínico en la radiografía de tórax en alrededor del 60% de los casos. Los pacientes también pueden presentar derrames pleurales hemorrágicos grandes e infiltrados. La diseminación bacteriémica puede provocar una infección metastásica amplia en el tubo digestivo y las meninges.

DIAGNÓSTICO

B. anthracis puede identificarse mediante tinción de Gram o cultivo de tejido o líquidos corporales, incluida la biopsia cutánea en la enfermedad cutánea, la sangre periférica, los derrames pleurales y el líquido cefalorraquídeo, pero no el esputo. Una radiografía de tórax puede proporcionar las primeras pistas de una enfermedad por inhalación con manifestaciones tales como el engrosamiento hilar o paratraqueal y los derrames pleurales. Una tomografía computarizada del tórax puede confirmar las adenopatías mediastínicas. Otras técnicas, como la tinción con anticuerpos fluorescentes o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pueden proporcionar un diagnóstico más rápido.

TRATAMIENTO

7W

Las directrices para el tratamiento de pacientes infectados con carbunco o expuestos a él difieren entre pacientes con meningitis y pacientes en los que esta se ha descartado.² Para pacientes en los que la meningitis está presente o no puede descartarse, se administran tres antibióticos por vía intravenosa (los preferidos se consignan en negrita):

- **Ciprofloxacino** (400 mg cada 8 h) o levofloxacino (750 mg cada 24 h) o moxifloxacino (400 mg cada 24 h) más
- **Meropenem** 2 g cada 8 h o imipenem (1 g cada 6 h) o doripenem (500 mg cada 8 h) más
- **Linezolid** (600 mg cada 12 h) o clindamicina (900 mg cada 8 h) o rifampicina (600 mg cada 12 h) o cloranfenicol (1 g cada 6-8 h).

Si la meningitis se ha descartado, puede usarse un régimen de dos fármacos:

- **Ciprofloxacino** o levofloxacino o moxifloxacino o meropenem o imipenem o doripenem o vancomicina (la penicilina G o la amoxicilina también pueden emplearse si se sabe que la cepa infectante es sensible) más
- **Clindamicina** o **linezolid** o doxiciclina o rifampicina.

Un nuevo anticuerpo monoclonal, el raxibacumab (dosis única de 40 mg/kg i.v. durante 2 h y 15 min tras premedicación con difenhidramina en dosis de 25-50 mg i.v.), está aprobado como tratamiento adicional del carbunco por inhalación junto con antibióticos, sobre la base de datos sobre eficacia obtenidos en animales.³ La inmunoglobulina contra el carbunco intravenosa se ha administrado a varios pacientes, tres de ellos en EE. UU., en 2006, 2009 y 2011, y también en el Reino Unido. Basándose en datos obtenidos en conejos, en EE. UU. se ha aprobado como complemento de los antibióticos en el carbunco por inhalación. Otro anticuerpo, el obiltoximab (16 mg/kg i.v.), también ha sido aprobado por la FDA para tratar el carbunco inhalatorio en combinación con antibacterianos apropiados, o para prevenirlo, basándose en su eficacia en conejos y macacos, y en su seguridad en voluntarios humanos sanos.⁴

PREVENCIÓN

La vacuna contra el carbunco, que previene todas las formas de la enfermedad, se ha reservado sobre todo para los ganaderos o veterinarios de riesgo que mantienen un contacto regular con herbívoros, el personal de investigación de laboratorios y el personal militar. La vacuna se administra en cinco dosis intramusculares durante 18 meses (el día 0, y después a los 1, 6, 12 y 18 meses), con recuerdos anuales si sigue habiendo riesgo.

Tras una exposición conocida, se recomienda la quimioprofilaxis con ciprofloxacino (500 mg p.o. dos veces al día) o doxiciclina (100 mg p.o. dos veces al día) durante 60 días, aunque es probable que duraciones menores sean eficaces, especialmente si se combinan con la vacunación. Si disponemos de la vacuna, pueden administrarse tres dosis a la vez que los antibióticos, pero no está autorizada con este propósito y debe administrarse en forma de protocolo de investigación. El raxibacumab (en las dosis anteriores) también está aprobado para la profilaxis si no disponemos de antibióticos.

PRONÓSTICO

Los factores asociados a la supervivencia del carbunco son los antibióticos o el antisero contra el carbunco administrados durante la fase prodrómica, el drenaje del líquido pleural y un régimen polifarmacológico. La letalidad de los pacientes no tratados se acerca al 100%, aunque el 55% de las víctimas del carbunco por inhalación sobrevivió al brote de 2001 debido a los antibióticos y la moderna asistencia intensiva.

VARICELA

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la varicela se erradicó oficialmente en 1980, preocupa la existencia de almacenes no declarados fuera de los depositarios autorizados en EE. UU. y Rusia. Los recientes

descubrimientos de desapariciones de viales de viruela en EE. UU. proporcionan cierta credibilidad a esta posibilidad. Además de la predisposición casi universal, la estabilidad ambiental de las partículas virales de la varicela la convierten en un arma potencial formidable.

La varicela se debe al virus de la viruela, un ortopoxvirus (cap. 348) que se relaciona estrechamente con el virus de la viruela bovina, el virus vacuna (*vaccinia*) y el virus de la viruela de los simios. La viruela se propaga generalmente a los contactos caseros y cercanos, pero puede propagarse a distancias mayores a través de gotículas aerosolizadas, así como por el contacto directo con secreciones de pacientes o fómites. Los profesionales sanitarios que atienden al paciente o los sujetos no sospechosos que han tenido contacto con objetos contaminados también están en riesgo.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección se produce al principio en la mucosa respiratoria, seguida de la replicación en los ganglios linfáticos regionales y después produce una viremia primaria asintomática que siembra el sistema reticuloendotelial. Alrededor de 1 semana después de la infección (entre ≈1 y 2 semanas), una viremia secundaria siembra la piel. En este momento, la enfermedad se manifiesta bruscamente con fiebre, cefalea, lumbalgia y vómitos. A los 2 o 3 días de este pródromo y a menudo cuando la temperatura disminuye, empieza un exantema característico con pequeñas pápulas que siguen un patrón centrífugo (más en la cara y las extremidades que en el tronco) que progresa de forma sincrona durante la siguiente semana a vesículas, pústulas umbilicadas y finalmente costras. Las lesiones son de asiento profundo y pueden ser muy dolorosas. Los sujetos son contagiosos al comienzo del exantema y se considera que no son contagiosos una vez que las costras se han desprendido.

DIAGNÓSTICO

La varicela (cap. 351), que puede confundirse con la viruela, aparece sobre todo en el tronco en lugar de en las extremidades (un patrón centrípeto) y las lesiones aparecen en oleadas sucesivas, de manera que pueden verse a la vez máculas, pápulas, pústulas y costras. Además, la varicela es transmisible antes del comienzo del exantema, pero la contagiosidad desaparece cuando todas las lesiones tienen costra. Otras enfermedades en el diagnóstico diferencial de la varicela son la viruela de los simios (cap. 348), otros poxvirus, el virus de la *vaccinia* diseminado en un receptor de la vacuna o un contacto, el herpes zóster diseminado (cap. 351) o el herpes simple (cap. 350), el impétigo (cap. 412), los exantemas medicamentosos (cap. 411), la dermatitis de contacto (cap. 409), el eritema multiforme (cap. 410) y la rickettsiosis (cap. 311).

El reconocimiento clínico del exantema característico (fig. 18-1) debe hacer sospechar una viruela. El diagnóstico puede hacerse con PCR o cultivos del virus a partir de la piel o de muestras sanguíneas o con pruebas serológicas en las fases aguda y de convalecencia.



FIGURA 18-1. Varicela. A. Muestra la naturaleza centrífuga del exantema. B. Se aprecia la coexistencia de algunas pústulas. C. Evidencia las pústulas umbilicadas. (Tomado de Fenner F, Henderson DA, Arita A, et al. Smallpox and its eradication. Geneva: World Health Organization; 1988.)

TRATAMIENTO

7W

El principal tratamiento de la viruela sigue siendo el de apoyo. Entre los posibles tratamientos se encuentran el cidofovir (5 mg/kg i.v.), un producto autorizado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en los pacientes infectados por el VIH y el tecovirimat, que se ha añadido a la provisión nacional estratégica para el caso de que surja un brote epidémico de viruela.

PREVENCIÓN

La vacunación usa el virus vacuna, un ortopoxvirus relacionado con el de la viruela. En el caso de un brote epidémico, la vacunación posterior a la exposición antes de que pasen 4 días puede evitar o reducir la enfermedad y puede aplicarse en un método de vigilancia y contención, como se hizo durante su erradicación global.^{5,6} El Gobierno de EE. UU. ha acumulado para toda su población suficientes dosis de un nuevo producto de un cultivo celular que puede usar en caso de urgencia nacional. El método de la vigilancia y contención o vacunación anular combina el hallazgo activo de casos con la vacunación de los posibles contactos dentro de un cierto radio en torno a los casos. Debería vacunarse a los profesionales sanitarios y se recomiendan las precauciones respecto al contacto (mascarillas con filtros HEPA, habitaciones con presión negativa, batas, guantes, protección ocular) en el ambiente hospitalario. Como la vacuna es una sustancia viva, está contraindicada en sujetos con eczema o enfermedades cutáneas exfoliativas significativas o con inmunodeficiencias en el caso de que no haya habido ninguna exposición. Incluso en los huéspedes normales, puede asociarse a su inoculación en otros lugares del cuerpo, a la propagación a los contactos cercanos, a la enfermedad diseminada, a la encefalitis posvacunal, a la *vaccinia* progresiva en los sujetos con una inmunidad celular defectuosa, al eczema de la vacuna en las personas con un eczema previo y a la pericarditis o la miocarditis. En una situación en que se haya producido una exposición, hay que sopesar la relación riesgo-beneficio en los sujetos con riesgo de complicaciones para valorar quién podrá recibir la vacuna y si podría administrarse a la vez la inmunoglobulina antivariólica. El tratamiento de primera línea en caso de reacciones significativas a la vacuna es la inmunoglobulina antivariólica.

PRONÓSTICO

La letalidad de la forma típica de la viruela, *viruela mayor*, es de alrededor de un 30%, pero hay variaciones amplias entre diferentes razas. En una minoría de sujetos que sufren una viruela hemorrágica o una viruela del tipo plano, la letalidad se acerca al 100%. Una cepa de virus diferente, *viruela menor*, tiene una letalidad de solo alrededor del 1%. Los supervivientes de la viruela quedan a menudo con cicatrices permanentes debido a las lesiones. También son complicaciones conocidas la ceguera y las deformidades óseas, especialmente en los niños.

PESTE

EPIDEMIOLOGÍA

La peste fue responsable de millones de muertes durante tres pandemias. Los japoneses utilizaron la peste como arma antes de la Segunda Guerra Mundial, cuando liberaron pulgas infectadas en ciudades chinas, y el arsenal de armas biológicas de la antigua Unión Soviética la incluía. La peste es transmisible a través de la vía respiratoria, de forma que la liberación de un aerosol podría tener efectos devastadores.

La peste se debe al cocobacilo gramnegativo *Yersinia pestis* (cap. 296). Con microscopía óptica, el microorganismo puede tener un aspecto bipolar, lo que le hace parecer un imperdible. En general, los seres humanos se infectan por pulgas que se alimentan de roedores en zonas donde la peste es enzootia o cuando sus mascotas sirven de vehículos que llevan las pulgas a la casa. La «muerte negra» de los siglos XIV y XV debió gran parte de su persistencia a la presencia ubicua de las ratas en las casas y a que no se conocía su papel en la transmisión de la enfermedad.

Cada año se comunican en EE. UU. varios casos humanos, habitualmente en el sudoeste. La mayoría de estos casos son de peste bubónica, aunque en ocasiones la peste neumónica está ligada a infecciones en los gatos domésticos.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La peste se manifiesta de tres maneras. La peste bubónica, que es la forma más frecuente, se produce después de la picadura de una pulga infectada. El microorganismo se propaga a través de los vasos linfáticos locales hasta los ganglios linfáticos regionales. A medida que se produce la replicación, el ganglio linfático o el grupo de ellos infectado se hacen tumefactos y sumamente dolorosos. Como la mayoría de las picaduras de pulgas se producen en las extremidades inferiores, los ganglios linfáticos inguinales y femorales son los que más se afectan. La peste bubónica no tratada puede progresar a la peste septicémica después de que los microorganismos accedan al torrente sanguíneo. Además, los pacientes pueden presentar una necrosis en las zonas más frías del cuerpo, como la punta de la nariz, los pabellones auriculares o los dedos, debido a una coagulosa producida

por el microorganismo que depende de la temperatura. La peste septicémica también puede aparecer sin el antecedente del bubón. La meningitis puede aparecer por una siembra a través del torrente sanguíneo. En la peste neumónica, los pulmones reciben la siembra de forma secundaria a partir de la bacteriemia de la peste septicémica o de forma primaria cuando una persona inhala gotículas infecciosas. Aunque la peste neumónica adquirida de forma natural es inusual, esta forma de la enfermedad constituye la principal preocupación tras la liberación intencional de un aerosol. En los pacientes con peste neumónica, la enfermedad puede extenderse a otros. Una de las características de la enfermedad es la posibilidad de que el esputo purulento se vuelva hemorrágico.

DIAGNÓSTICO

Los bacilos de la peste son fáciles de identificar con tinciones de Gram, Wright-Giemsa o Wayson junto con el cultivo del esputo o de otros líquidos corporales infectados, como la sangre, el líquido de un bubón o el líquido cefalorraquídeo. Otros métodos diagnósticos son la PCR en busca del antígeno F1, la tinción directa con anticuerpos fluorescentes de los líquidos corporales y el estudio serológico con análisis inmunoadsorvente ligado a enzima o hemaglutinación pasiva. Sin embargo, el estudio serológico es útil de forma retrospectiva, porque es necesario tratar a los pacientes de forma empírica antes de que se produzca la respuesta serológica.

TRATAMIENTO

7W

El fármaco de elección histórico ha sido la estreptomina (1 g i.m. dos veces al día durante 7 a 10 días o durante 3 días después de que remita la fiebre), pero otras alternativas adecuadas son la gentamicina (5 mg/kg al día i.m. o i.v. o una carga de 2 mg/kg seguida de 1,7 mg i.m. o i.v. tres veces al día), la doxiciclina (200 mg i.v. de carga y después 100 mg i.v. cada 12 h), el ciprofloxacino (400 mg i.v. cada 12 h), el moxifloxacino (400 mg i.v. una vez al día) y el levofloxacino (500-750 mg i.v. una vez al día) (v. tabla 18-2). El fármaco de elección para la meningitis rábica es el cloranfenicol (25-30 mg/kg i.v. de carga seguidos de 50 a 60 mg/kg al día cada 6 h; con una respuesta clínica favorable, la dosis puede reducirse a 25 a 30 mg/kg al día cada 6 h).

PREVENCIÓN

El uso de las precauciones estándar es apropiado en la peste bubónica. Las precauciones respecto a las gotículas deben aplicarse a los pacientes con peste neumónica, incluyendo generalmente una habitación privada donde los cuidadores lleven mascarillas, batas, guantes y protección ocular cuando estén a menos de 1 a 2 m de los pacientes. Estas precauciones deben continuarse hasta que el paciente muestre una mejoría y esté recibiendo antibióticos eficaces durante 72 h. El ciprofloxacino, el levofloxacino o la doxiciclina orales se recomiendan para la profilaxis posterior a la exposición de los contactos caseros o de los sujetos con sospecha de haberse expuesto en un marco epidémico o bioterrorista. La profilaxis debe continuar durante 7 días después del período de exposición.

No existe ninguna vacuna autorizada contra la peste en EE. UU. y ya no disponemos de una vacuna con bacterias enteras muertas autorizada en el pasado. Se están estudiando nuevas vacunas.

PRONÓSTICO

La letalidad es del 50% o más en la peste bubónica no tratada y casi del 100% en las pestes septicémica y neumónica no tratadas. Esta letalidad puede reducirse significativamente con un reconocimiento temprano y con el tratamiento adecuado.

TULAREMIA

La tularemia (cap. 295) se debe a una infección por el microorganismo cocobacilar aeróbico no móvil gramnegativo *Francisella tularensis*. La tularemia, una enfermedad zoonótica de los conejos, las ardillas terrestres y otros mamíferos pequeños, puede infectar a los seres humanos por el contacto de la piel o las mucosas con líquidos corporales o tejidos de los animales infectados o por la picadura del tábano *Chrysops discalis*, mosquitos o garrapatas. La enfermedad pocas veces se produce por la inhalación de polvo contaminado o por la ingestión de alimentos o agua contaminados. Se comunican menos de 150 casos de tularemia humana natural cada año. Sin embargo, la estabilidad ambiental de *F. tularensis*, así como su dosis infecciosa muy baja (tan solo 10 microorganismos), la convierten en una amenaza que puede transformarse en un arma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la tularemia dependen de la vía de exposición. Aunque se han descrito seis formas diferentes, la tularemia es quizás más sencilla que la peste, de manera que las formas glandulares son análogas a la peste bubónica y las formas neumónica y tifoidea presentan un cuadro clínico similar al de las pestes neumónica

y septicémica. Sería de esperar un predominio de estas formas tardías después de la liberación intencional por aerosol. Tras un período de incubación de 2 a 10 días, empiezan los síntomas con fiebre y progresan hasta incluir el agotamiento intenso, el dolor torácico subesternal, la tos seca y la pérdida de peso.

El diagnóstico, que exige el aislamiento del microorganismo en la sangre, el esputo, las lesiones cutáneas o las lesiones mucosas, puede ser difícil debido a sus requisitos inusuales para crecer y al crecimiento excesivo de microorganismos comensales. Por tanto, las pruebas serológicas son la piedra angular del diagnóstico, a menudo de forma retrospectiva. Debido al riesgo de diseminación al personal del laboratorio de microbiología, es importante notificar al laboratorio que se sospecha una infección por este microorganismo.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

7W

El tratamiento de la tularemia es similar al de la peste, con aminoglucósidos durante entre 10 y 14 días; la estreptomina y la gentamicina se consideran los fármacos de elección, aunque el ciprofloxacino es una nueva y posible alternativa (v. tabla 18-2). La doxiciclina/tetraciclina y el cloranfenicol son fármacos de segunda elección porque su uso se ha asociado a recaídas y a que la duración recomendada del tratamiento es de 14 a 21 días.

La propagación de una persona a otra es inusual y es adecuado adoptar las precauciones estándar en la asistencia de los sujetos afectados. En las exposiciones conocidas, la profilaxis con tetraciclina (500 mg p.o. cuatro veces al día durante 2 semanas) es eficaz si se empieza antes de que hayan transcurrido 24 h desde la exposición; las recomendaciones consensuadas en el marco del bioterrorismo son 100 mg de doxiciclina o 500 mg de ciprofloxacino p.o. dos veces al día como profilaxis posterior a la exposición. Se ha demostrado la eficacia de una vacuna de microorganismos vivos atenuados en la prevención de la enfermedad debida a exposiciones en el laboratorio y a la exposición al aerosol en voluntarios humanos, pero no está disponible para el público.

La letalidad de las tularemias neumónica y tifoidea no tratadas es del 35%, pero esta cifra puede reducirse a menos del 5% con el tratamiento adecuado.

BOTULISMO

El botulismo se debe a la exposición a una de ocho neurotoxinas relacionadas (de A a H) producidas por cepas de *Clostridium botulinum* (cap. 280), un bacilo grampositivo anaerobio formador de esporas y ubicuo. Las toxinas botulínicas, que se encuentran entre las sustancias conocidas más tóxicas, pueden ser mortales en dosis de tan solo 0,001 µg/kg. Estas toxinas bloquean la liberación de acetilcolina desde las terminales nerviosas presinápticas, lo que provoca una parálisis flácida generalizada con disfunción autónoma. Aunque la mayoría de las toxinas son inestables en el ambiente y por ello constituyen amenazas dudosas como armas, la naturaleza potente de la toxina botulínica, unida a la facilidad con la que podría usarse en alimentos y agua contaminados, la convierte en una preocupación. El botulismo humano natural se limita a los tipos A, B y E, aunque otros serotipos tóxicos pueden producir un síndrome clínico idéntico. Por esta razón, en 2013 se autorizó una antitoxina heptavalente con actividad frente a los serotipos A-G.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El botulismo suele aparecer después de un período que va desde horas hasta varios días. Las primeras manifestaciones son las parálisis bulbares, la ptosis, la fotofobia, la visión borrosa y otros signos de disfunción de los nervios craneales. Los síntomas progresan en sentido craneocaudal, lo que conduce a la disfonía, la disfagia y finalmente a una parálisis simétrica descendente. En los casos mortales, la muerte suele deberse a un fallo de los músculos respiratorios.

Aunque el botulismo puede parecerse a otros trastornos neurológicos, como la miastenia grave y el síndrome de Guillain-Barré, la aparición de un brote que afecte a múltiples casos de parálisis flácida simétrica descendente debe conducir al diagnóstico de botulismo de forma relativamente directa.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

7W

Las medidas de apoyo más la antitoxina, incluida una atención meticulosa al apoyo ventilatorio, son la piedra angular del tratamiento del botulismo. Los pacientes pueden necesitar este apoyo durante varios meses, de modo que el tratamiento de un brote de botulismo a gran escala requeriría muchos recursos. El botulismo no es contagioso, de modo que las precauciones estándar son apropiadas. Las primeras víctimas de un brote pueden tener una mayor letalidad por el retraso en su diagnóstico. Los que se recuperan pueden tener secuelas prolongadas, como la disnea de esfuerzo, la astenia y la debilidad.

FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre hemorrágica viral (cap. 357) describe un síndrome clínico causado por cuatro familias de virus ARN: los filovirus (virus del Ébola y de Marburg), los arenavirus (la fiebre de Lassa del «Viejo Mundo» y los virus sudamericanos del «Nuevo Mundo», Machupo, Junín y otros), los bunyavirus (hantavirus, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y la fiebre del valle del Rift) y los flavivirus (fiebre amarilla y dengue) (e-tabla 18-1). Los virus más preocupantes desde una perspectiva bioterrorista son los filovirus y los arenavirus, que son infecciosos en aerosol y pueden replicarse bien en cultivos celulares a gran escala y cuyos síndromes clínicos de hemorragia y fiebre engendran miedo. El brote epidémico masivo de enfermedad por el virus del Ébola en el oeste de África en 2013-2016 demostró la devastación que un virus de la fiebre hemorrágica puede ejercer sobre la población, incluso sin bioterrorismo, en un entorno favorable a la diseminación, con infraestructura médica limitada, desplazamiento de población, desconfianza en las instituciones y estrecho contacto durante las prácticas de enterramiento, entre otros factores.⁷

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una vez que el virus entra a través de la piel, las mucosas o la vía respiratoria, se replica en los macrófagos y en las células dendríticas. Los microorganismos son entonces transportados a los ganglios linfáticos regionales y finalmente, a través de los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo, a los órganos diana, como el hígado y el bazo, donde se produce una necrosis local. El cuerpo responde con la activación de citocinas y quimiocinas, y una pérdida masiva de linfocitos impide la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped. Surge un cuadro parecido a la septicemia, con una reducción de la presión arterial media, un aumento de la permeabilidad vascular y una diátesis hemorrágica.

Las fiebres hemorrágicas se manifiestan de forma aguda con malestar general, dolor faríngeo, fiebre, enrojecimiento cutáneo, inyección conjuntival, postración, mialgias y diarrea no sanguinolenta. Estos virus tienen diferencias significativas en la prominencia de algunos hallazgos clínicos individuales. Por ejemplo, el dengue, los filovirus y el Lassa suelen producir más un exantema maculopapular en la primera semana. Los filovirus y los virus sudamericanos suelen provocar obnubilación y encefalitis. Aunque todos ellos producen elevaciones modestas de las concentraciones de aminotransferasas, la fiebre y la fiebre del valle del Rift son conocidas por causar una disfunción hepática significativa, lo que provoca ictericia. Dependiendo de otros factores, como la virulencia, la vía de exposición, el inóculo y otros factores del huésped, la enfermedad puede progresar en la segunda semana a signos claros de hemorragia, como las petequias, la púrpura, las equimosis y la pérdida de sangre por los lugares de venopunción. Durante el brote de ébola de 2013-2016 en África occidental se notificaron anomalías electrolíticas y pérdidas gastrointestinales de gran volumen. La hemorragia masiva es infrecuente, pero, cuando se produce, su origen suele ser digestivo. Varios casos muestran una combinación de anomalías neurológicas y hematológicas.

DIAGNÓSTICO

Hay que considerar numerosas enfermedades frecuentes en el diagnóstico diferencial de una fiebre hemorrágica viral, como las infecciones por rickettsias (fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, erliquiosis, anaplasmosis y tifo de la garrapata africana; cap. 311), la leptospirosis (cap. 307), la meningococemia (cap. 282), la fiebre tifoidea (cap. 292) y el paludismo por *Plasmodium falciparum* (cap. 324). Sin embargo, hay que considerar una fiebre hemorrágica viral en los pacientes que acuden con un síndrome clínico compatible, especialmente si se observan varios casos. Las características de laboratorio pueden incluir la trombocitopenia, el aumento de las concentraciones de aminotransferasas, la leucopenia, la anemia (aunque puede observarse un hematocrito elevado en los pacientes con una fuga vascular significativa, como ocurre a veces en el dengue y los hantavirus), la hematuria y la proteinuria. La PCR, los cultivos de virus, el análisis inmunoadsorbente ligado a enzima de la inmunoglobulina M específica, las pruebas serológicas en las fases aguda y de convalecencia o el estudio inmunohistoquímico de muestras de necropsia pueden establecer el diagnóstico. Las muestras clínicas habituales y cualquier intento de aislar el virus exigen un nivel 3 o 4 de seguridad biológica y la consulta con expertos de los Centers for Disease Control and Prevention o el Army Medical Research Institute of Infectious Diseases estadounidense.

TRATAMIENTO

7W

No existe ningún tratamiento autorizado para las fiebres hemorrágicas virales, de modo que la asistencia de apoyo es el principal medio terapéutico, prescribiendo una atención estrecha al estado hídrico, los electrolitos, la evitación de intervenciones que provoquen hemorragia y de medicamentos que alteren la

E-TABLA 18-1 COMPARACIÓN ENTRE LOS VIRUS DE LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS*

FAMILIA	VIRUS	ZONA ENDÉMICA	LETALIDAD	TRANSMISIÓN INTRAHOSPITALARIA	CONTRAMEDIDAS
Filovirus	Ébola	África, Filipinas (Reston)	18,5-90% (Sudán/Zaire)	Sí	Tasas de mortalidad reducidas con tratamiento de apoyo, incluido el equilibrio de líquidos y electrolitos. Un ensayo controlado aleatorizado del ZMapp demostró menor mortalidad, aunque sin significación estadística. Las tasas de mortalidad más bajas se registraron en entornos de cuidados intensivos en EE. UU. y Europa
	Marburg	África	23-70%	Sí	
Arenavirus	Lassa	Oeste de África	1-2%	Sí	La ribavirina ha sido eficaz en un ensayo clínico con controles sin asignación aleatoria
	Junín	Pampa argentina	30%	Infrecuente	Plasma inmunizador; informes del beneficio de la ribavirina; Candid#1, vacuna protectora; no está disponible en EE. UU.
	Machupo	Bolivia	25-35%	Infrecuente	Plasma inmunizador; informes del beneficio de la ribavirina
Bunyavirus	Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	África, sudeste de Europa, Asia Central, India	30%	Sí	Éxito anecdótico del tratamiento con ribavirina
	Fiebre del valle del Rift	África	< 0,5%	No	Vacunas para el ganado en África; el Department of Defense estadounidense tiene dos vacunas experimentales
	Hantavirus	Europa, Asia, Sudamérica (infrecuente)	5% (fiebre hemorrágica asiática con síndrome renal)	No [†]	Vacunas disponibles en Asia; la ribavirina ha sido eficaz en un ensayo con asignación aleatoria para el síndrome renal de fiebre hemorrágica, pero no está autorizada para esta indicación
Flavivirus	Fiebre amarilla	África, Sudamérica	3-12% (20-50% si surge la segunda fase)	No	Vacuna con virus vivo atenuado 17D
	Selva de Kyasanur	Sur de la India	3-5%	No	Vacuna inactivada con formol en la India
	Omsk	Siberia	0,2-3%	No	La encefalitis transmitida por garrapatas (no en EE. UU.) puede ofrecer cierta protección cruzada

*Adaptado de Withers MR, Alves DA, Bell TM, et al. USAMRIID's *Medical Management of Biological Casualties Handbook*, 8th ed. September 2014. Fort Detrick, MD. www.usamriid.army.mil. Acceso 17 de mayo de 2019.

[†]La excepción se observa en los Andes, donde causa un síndrome pulmonar por hantavirus (no tratado en este capítulo).

función plaquetaria, el uso de hemoderivados cuando sea necesario, el uso de vasoconstrictores para la hipotensión y la diálisis para la insuficiencia renal. La atención estrecha al estado hídrico ha reducido significativamente la mortalidad por dengue y ha sido necesaria una reposición intensiva de líquidos para abordar la pérdida significativa de volumen hídrico que provoca la diarrea, las anomalías electrolíticas y la pérdida de proteínas y nutrientes en las infecciones por el virus del Ébola.⁹ En pacientes infectados por el virus del Ébola durante el brote de 2013-2016 en África occidental, los cuidados intensivos en Europa y EE. UU. redujeron la mortalidad al 18,5%. La ribavirina por vía oral o intravenosa (v. tabla 18-2) bajo un protocolo experimental aprobado puede reducir la mortalidad en la fiebre hemorrágica de Lassa y también parece beneficiosa frente a la fiebre hemorrágica argentina (virus Junín) y frente a los hantavirus que causan fiebre hemorrágica con síndrome renal. Aparentemente no es eficaz frente a los filovirus (Ébola o Marburg) ni los flavivirus (dengue y fiebre amarilla). El cóctel de anticuerpos monoclonales ZMapp para el ébola pareció beneficioso en un ensayo controlado aleatorizado, aunque sin alcanzar significación estadística.⁹

PREVENCIÓN

La vacuna contra la fiebre amarilla es la única vacuna autorizada contra una fiebre hemorrágica viral en EE. UU. Existen vacunas experimentales frente al virus Junín y el virus de la fiebre del valle del Rift, pero se han usado sobre todo para proteger a trabajadores de laboratorio. Ensayos aleatorizados han demostrado beneficio de la vacuna contra el virus del Ébola basada en el de la estomatitis vesicular.¹¹

Ciertas fiebres hemorrágicas virales (sobre todo las fiebres hemorrágicas del Ébola, Marburg, Lassa y Crimea-Congo) producen una viremia alta durante el período de mayor riesgo de hemorragia y producción de líquidos corporales, lo que las hace destacar como causa de brotes epidémicos hospitalarios. Estos brotes se producen en general en ambientes, como el África subsahariana, donde las prácticas básicas de control de la infección son inadecuadas debido a la limitación de recursos (p. ej., falta de batas, guantes y protecciones oculares, así como reutilización de agujas y jeringas sin esterilizar). La propagación de estos virus en el ambiente hospitalario puede reducirse de manera significativa con las precauciones estándar que limitan el contacto con la sangre y los líquidos corporales, aunque más de 800 trabajadores sanitarios se infectaron en África occidental. En la asistencia a pacientes que pueden transmitir la enfermedad, se recomienda el uso de mascarillas, batas, guantes y protección ocular. En EE. UU. y Europa, varios casos fueron atendidos en unidades de biocontención específicamente diseñadas para reducir la transmisión hospitalaria al personal que atendía a los pacientes.¹⁰

PRONÓSTICO

Los virus hemorrágicos exhiben una amplia variedad de mortalidades, desde menores del 1% con la fiebre del valle del Rift a del 80 al 90% con el virus del Ébola en Zaire (v. e-tabla 18-1). A pesar de la notoria capacidad de estos virus de provocar hemorragias, la mayoría de los pacientes no muere de pérdidas de sangre. La muerte se debe, en cambio, al cuadro seudosepticémico, incluidos la pérdida de la hemostasia vascular, la coagulación intravascular diseminada, la hipotensión, la insuficiencia renal, el choque y la muerte. Los cuidados intensivos parecen resultar beneficiosos.

RESPUESTA A UN ATAQUE BIOTERRORISTA

Incluso un ataque bioterrorista relativamente pequeño puede tener profundas consecuencias. Después de las cartas con carbunco de 2001, a miles de personas se les recetó una profilaxis antibiótica y se cerraron los edificios gubernamentales para su descontaminación. Desde aquel episodio, las mejoras significativas realizadas para mejorar las futuras respuestas a un ataque bioterrorista son la autorización previa, fabricación y almacenamiento de suficiente vacuna contra la viruela para todos los estadounidenses, la producción de antitoxinas contra el carbunco y el botulismo para las reservas estratégicas nacionales y el desarrollo de protocolos y autoridades competentes para la respuesta.

No obstante, la detección precoz de un brote de un patógeno continúa siendo un importante reto. En el brote del virus del Ébola de 2013-2016 se identificaron notables limitaciones en cuanto a preparación, que fueron mitigadas en parte por el establecimiento de una red de unidades de biocontención. Un marco recientemente propuesto para la preparación ante las pandemias incluía cuatro componentes principales: garantía de que la comunidad global se compromete a aportar recursos financieros y a controlar la evolución; refuerzo a nivel nacional de las capacidades y las infraestructuras de salud pública; refuerzo del liderazgo de la Organización Mundial de la Salud, y potenciación del arsenal científico contra las enfermedades infecciosas. Estos mismos principios son fácilmente extrapolables a la preparación frente al bioterrorismo.¹¹

En cualquier futuro ataque bioterrorista, los primeros signos de alarma podrían ser los grupos de pacientes con adenopatías mediastínicas o ensanchamientos mediastínicos en las radiografías de tórax, un exantema pustuloso centrífugo (varicela), la neumonía y la hemoptisis (peste), una parálisis flácida descendente (botulismo) o las manifestaciones hemorrágicas y alteraciones de la coagulación (fiebre hemorrágica viral). Si se identifica tal grupo o surge la sospecha, los médicos deben contactar con las autoridades locales o con el departamento de salud de la ciudad, con el departamento de salud estatal y,

posiblemente, con los Centers for Disease Control and Prevention. Al contrario que un brote epidémico natural, un posible ataque bioterrorista exige un diálogo rápido entre las autoridades de salud pública y las del orden público, porque las pruebas obtenidas del paciente y del ambiente constituyen pruebas contra los responsables y deben disponerse bajo una cadena de custodia. Los médicos deben estar, además, preparados no solo para protegerse a sí mismos y a sus pacientes, sino también para servir de recurso a la comunidad, independientemente de que el brote sea de origen natural o terrorista.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017;389:505-518.
- A2. Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, et al. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine. *N Engl J Med*. 2017;376:330-341.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

19

INTOXICACIÓN CRÓNICA: METALES Y OTROS OLIGOELEMENTOS

LOUISE W. KAO Y DANIEL E. RUSYNIAK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Alrededor del 80% de los elementos de la tabla periódica son metales o metaloides, y varios metales están en contacto con los seres humanos en el hogar, el lugar de trabajo y el ambiente. Los metales forman parte de varios procesos fisiológicos normales, como el hierro en la hemoglobina, pero también provocan varios efectos adversos tóxicos.¹⁻³

TOXICIDAD POR PLOMO

EPIDEMIOLOGÍA

El plomo (Pb) es un metal gris plateado maleable resistente a la corrosión. No tiene ningún uso fisiológico conocido, de modo que cualquier plomo presente en el cuerpo humano debe considerarse una contaminación.

Las fuentes más frecuentes de intoxicación por plomo son las pinturas con plomo, el polvo de los edificios antiguos contaminado con plomo y el suelo contaminado con plomo. Otras fuentes son la fontanería, la soldadura, las baterías, las balas retenidas, los juguetes, las pesas para cortinas, las cadenas con colgantes, los recipientes para alimentos y los cosméticos, incluidos los delineadores nigerianos de ojos. Los adultos con trabajos como la fabricación de baterías, la soldadura, la construcción, la minería, el soplado de vidrio y la construcción de barcos son los que más se exponen al plomo. Otras vías menos frecuentes pero importantes de exposición son el licor ilegal contaminado con plomo y los remedios de la medicina popular étnica que contienen plomo (p. ej., greta y azarón en México).

Los niños de zonas socioeconómicas deprimidas son los más expuestos al plomo, y la mayor parte de la literatura científica se refiere a estudios pediátricos. Pero mucho de lo que hemos aprendido puede aplicarse a los adultos.

BIOPATOLOGÍA

Los efectos más devastadores del plomo se producen en el sistema nervioso central (SNC) de los niños. Al romper la unión intracelular del endotelio capilar, el plomo altera la barrera hematoencefálica, lo que aumenta la absorción en el SNC. El plomo también aumenta la fuga capilar, lo que en casos graves puede dar lugar a un edema cerebral.

El plomo inhibe varias enzimas implicadas en la síntesis del hemo: la ácido aminolevulínico sintetasa, la ácido δ -aminolevulínico deshidratasa, la coproporfirinógeno descarboxilasa y la ferroquelatasa. El plomo también inhibe la enzima eritrocítica pirimidina 5-nucleotidasa, que modifica la degradación del ARN y contribuye a la hemólisis de los eritrocitos. En conjunto, la inhibición de estas enzimas da lugar a un descenso de las concentraciones de hemoglobina y a un acortamiento de la vida de los eritrocitos.

Al depositarse los complejos plomo-proteína en las células tubulares proximales renales, el plomo interfiere en la función mitocondrial normal, lo que reduce la reabsorción de glucosa, aminoácidos y fosfato. Las personas expuestas de forma crónica sufren insuficiencia renal por la atrofia tubular, la fibrosis intersticial y la esclerosis glomerular.

Aunque el plomo no se ha asociado a trastornos óseos específicos, el sistema esquelético sirve de principal reservorio para el plomo; con la exposición crónica, los depósitos óseos de plomo pueden tener una semivida de 5 a 19 años. Debido a ello, los tejidos pueden verse sometidos a una mayor exposición al plomo durante los momentos de recambio óseo acelerado, como durante el crecimiento infantil, después de una fractura de un hueso largo o durante el embarazo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La intoxicación por plomo puede ser sutil y difícil de diagnosticar debido a que sus muchas asociaciones clínicas históricas (p. ej., neuropatía, gota, cólico abdominal) se ven pocas veces en la actualidad. En los niños, las complicaciones a largo plazo más preocupantes de la exposición ambiental al plomo son las deficiencias cognitivas que adquieren durante su desarrollo, especialmente cuando las concentraciones de plomo en los niños pequeños superan los 100 µg/dl. Los problemas neurológicos subagudos son la ataxia, el letargo, las convulsiones y el coma. Los adultos también pueden experimentar síntomas neurológicos acentuados (p. ej., convulsiones y edema cerebral) con saturnismo, pero habitualmente solo cuando las concentraciones de plomo en la sangre completa superan los 150 µg/dl. Las complicaciones neurológicas causadas por el plomo en los adultos suelen manifestarse con problemas de memoria, insomnio, depresión, cambios de personalidad y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.⁴

Otros efectos clínicos de la intoxicación por plomo, en niños y adultos, son la anemia normocítica o microcítica, el dolor abdominal, la hepatotoxicidad y la pancreatitis. El hallazgo clásico de una neuropatía periférica con pie caído y muñeca caída está bien descrito en los adultos, pero solo se ve ocasionalmente en los niños. La nefrotoxicidad suele manifestarse en forma de síndrome de Fanconi (cap. 119) con aminoaciduria, glucosuria y fosfaturia. Una consecuencia de esta toxicidad es la alteración en la depuración del ácido úrico y la gota. Las concentraciones altas de plomo aumentan también probablemente el riesgo de hipertensión.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la intoxicación por plomo exige un nivel alto de sospecha. La mejor prueba inicial es una concentración de plomo en sangre completa recogida en un tubo sin plomo certificado (tabla 19-1). La concentración sanguínea de plomo puede estar falsamente elevada en los sujetos que han recibido tratamiento quelante, que moviliza los depósitos tisulares de plomo, en los 7 días anteriores.

Las pruebas de imagen radiográficas pueden apoyar el diagnóstico de intoxicación por plomo y a veces detectan un objeto que contiene plomo o una bala retenida. La radioscopia ósea puede estimar las concentraciones óseas de plomo, que pueden reflejar una exposición crónica al plomo, pero esta prueba es en gran medida una herramienta de investigación y no suele estar disponible.

TRATAMIENTO

7W

El primer paso en el tratamiento de los pacientes con un aumento de las concentraciones de plomo es la eliminación rápida de la fuente, aunque la eficacia de la limpieza ambiental del hogar y de las iniciativas educativas es decepcionante.

Si el plomo procede de una fuente laboral, hay que contactar con la Occupational Safety and Health Administration. La quelación incrementa la excreción de plomo en una muestra de orina de 24 h y con ello reduce las concentraciones sanguíneas, pero los estudios realizados hasta la fecha con la sustancia quelante succímero (ácido 2,3-dimercaptosuccínico [DMSA]) en los niños no han demostrado ninguna mejora de la función neuropsicológica, a pesar del éxito en la reducción de las concentraciones sanguíneas de plomo. La recomendación actual es que los adultos

asintomáticos con concentraciones sanguíneas de plomo menores de 70 µg/dl no precisan quelación, los pacientes con síntomas leves o concentraciones sanguíneas de plomo entre 70 y 100 µg/dl deben recibir solo quelación por vía oral y los pacientes con encefalopatía inducida por el plomo o concentraciones sanguíneas de plomo superiores a los 100 µg/dl deben considerarse para la quelación parenteral. Aunque el DMSA ha sido aprobado por la Food and Drug Administration solo en niños, también se usa con frecuencia en adultos (tabla 19-2).

Hay que considerar la irrigación de todo el intestino con una solución de polietilenglicol-electrolitos si un paciente ha retenido un objeto de plomo en el tubo digestivo. En los pacientes que tienen fragmentos de balas con plomo alojados en las partes blandas o los espacios articulares puede ser necesaria su extracción quirúrgica.

PRONÓSTICO

A pesar de la controversia sobre la recuperación a largo plazo de las deficiencias cognitivas asociadas al plomo en los niños, los adultos con síntomas neurológicos mejoran eliminando la exposición. Los efectos hematológicos y nefrotóxicos del plomo también son reversibles.

TOXICIDAD POR MERCURIO

EPIDEMIOLOGÍA

El mercurio (Hg) es un metal presente de forma natural en tres formas distintas. Aunque todas las formas son neurotóxicas, el mercurio elemental (Hg⁰) también provoca toxicidad pulmonar; el mercurio inorgánico (Hg⁺ o Hg⁺⁺) causa toxicidad digestiva y renal, y el mercurio orgánico (etilo, metilo, alquilo o fenilo) es un teratógeno.

El mercurio elemental se encuentra en las amalgamas dentales, los termómetros, las lámparas fluorescentes, las baterías y algunas pinturas. Las exposiciones ocupacionales pueden producirse en los dentistas y los higienistas dentales, los pintores, los extractores de oro, los bronceadores, los galvanizadores, los metalúrgicos, los fabricantes de pulpa de papel, los mineros, los trabajadores de la cerámica y otros trabajadores que utilizan el mercurio en el procesamiento. Los termómetros de mercurio son cada vez más escasos y muchos países los han prohibido por su posible toxicidad. La toxicidad del mercurio elemental se debe sobre todo a la inhalación de su vapor volatilizado.

El mercurio inorgánico se ha usado en la historia como medicamento, cosmético y antiséptico tóxico en las formas de HgCl (calomelano) y HgCl₂ (cloruro mercurio). También se usa en la industria del bronceado, en taxidermia, en la fabricación de fuegos artificiales y en la elaboración de pigmentos. El mercurio inorgánico también puede encontrarse en medicamentos patentados, remedios populares (como el empacho entre los estadounidenses de origen mexicano), cremas blanqueadoras de la piel y hierbas medicinales asiáticas. La toxicidad puede deberse a la ingestión, inhalación o absorción dérmica.

Los compuestos con mercurio orgánico pueden clasificarse en compuestos alquilo de cadena corta (como el metilmercurio) y compuestos alquilo de cadena larga. Los compuestos arilo, como el tiomersal, se comportan como compuestos mercuriales inorgánicos. El metilmercurio ha provocado varias epidemias de intoxicación humana a gran escala.

Los microorganismos del suelo y los marinos metilan el mercurio inorgánico del aire y de los residuos industriales. A través de un proceso conocido como bioamplificación, el metilmercurio se concentra en los tejidos de la vida marina y alcanza las mayores concentraciones en peces predadores grandes como el atún y el tiburón. El consumo de pescado es ahora la vía mayor de exposición al mercurio orgánico en la población general. El mercurio orgánico también se utiliza como fungicida, pesticida, conservante en maderas y antiséptico o conservante medicinal (mercurocromo y tiomersal). La toxicidad suele producirse por ingestión.

TABLA 19-1 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE METALES: VALORES DE REFERENCIA

METAL	CONCENTRACIÓN SÉRICA	CONCENTRACIÓN EN SANGRE COMPLETA	MUESTRA PUNTUAL DE ORINA	ORINA DE 24 H
Plomo		< 5 µg/dl		
Mercurio		< 10 µg/l	< 20 µg/l	< 5 µg/g de creatinina
Arsénico		< 5 µg/l		< 50 µg/l o < 100 µg/g de creatinina
Cadmio		< 5 µg/l		< 3 µg/g de creatinina
Aluminio	< 2 µg/l	< 12 µg/l		4-12 µg/g de creatinina
Bismuto	< 1 µg/dl	< 5 µg/dl	< 20 µg/l	
Cobalto	0,1-1,2 µg/l		0,1-2,2 µg/l	
Manganeso	0,9-2,9 µg/l	4-15 µg/l		< 10 µg/l
Plata	< 1 µg/l			< 2 µg/l
Talio		< 2 µg/l		< 5 µg/l
Cinc	109-130 µg/dl	600-1.000 µg/dl		< 500 µg/día

Modificado de Nelson L, Goldfrank LR. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.

TABLA 19-2 QUELANTES PARA LA INTOXICACIÓN POR METALES PESADOS EN ADULTOS

SÍNTOMAS	QUELANTE	DOSIS RECOMENDADA [†]	EFFECTOS ADVERSOS
PLOMO			
Asintomático, CSPb* < 70	Ninguno		
Leve-moderado, CSPb 70-100	DMSA	10 mg/kg tres veces al día p.o. × 5 días, después dos veces al día durante 14 días	Náuseas, vómitos, diarrea; elevaciones ligeras de concentraciones de aminotransferasas
Encefalopatía, CSPb > 100	BAL +	4 mg/kg i.m. profundo cada 4 h × 5 días	Zona de inyección (dolor, enrojecimiento, absceso estéril); náuseas, vómitos, diarrea; ansiedad, hipertensión, taquicardia, fiebre; contraindicada en alergia al cacahuete
	CaNa ₂ EDTA [‡]	1.500 mg/m ² al día (aproximadamente 50-75 mg/kg al día, máximo 3 g) en infusión continua o en 2-4 dosis i.v. divididas durante 5 días, ajustada para la insuficiencia renal	Toxicidad renal (por quelante del metal), síntomas constitucionales, hipotensión transitoria
MERCURIO			
Aguda (elemental o inorgánico) con síntomas moderados/intensos	BAL	5 mg/kg i.m. profundo; después, 2,5 mg/kg cada 12-24 h durante 10 días o hasta que los síntomas mejoren y el paciente sea capaz de tomarlo p.o.	Zona de inyección local (dolor, enrojecimiento, absceso estéril); náuseas, vómitos, diarrea; ansiedad, hipertensión, taquicardia, fiebre; contraindicada en alergia al cacahuete
Crónica (elemental o inorgánico) u orgánico con síntomas	DMSA	10 mg/kg tres veces al día p.o. × 5 días; después, dos veces al día durante 14 días	Náuseas, vómitos, diarrea, elevaciones ligeras de concentraciones de aminotransferasas
ARSÉNICO			
Exposición aguda con síntomas de moderados a intensos	BAL	3 mg/kg i.m. profunda cada 4 h × 2 días; después, dos veces al día durante 7 a 10 días	Zona de inyección (dolor, enrojecimiento, absceso estéril); náuseas, vómitos, diarrea; ansiedad, hipertensión, taquicardia, fiebre; contraindicada en alergia al cacahuete
Exposición crónica con síntomas moderados [§]	DMSA	10 mg/kg tres veces al día p.o. × 5 días; después, dos veces al día durante 14 días	Náuseas, vómitos, diarrea, elevaciones ligeras de concentraciones de aminotransferasas
ALUMINIO			
Exposición aguda o crónica en paciente en diálisis con encefalopatía	Deferoxamina	Véase http://www2.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/Guide12.htm	Hipotensión, mayor riesgo de septicemia, lesión pulmonar aguda
TALIO			
Intoxicación aguda por talio con síntomas de moderados a intensos	Azul de Prusia	3 g tres veces al día p.o. hasta que la excreción urinaria de talio sea menor de 0,5 mg/día	Estreñimiento, heces azules

*Recomendaciones para adultos.

[†]Las dosis del quelante no están, en general, bien estudiadas ni validadas, con la excepción del plomo en los niños. La posología óptima no está bien establecida, en particular para la BAL. Las dosis presentadas son las recomendadas por el autor.[‡]Empezar 4 h después de administrar la primera dosis de BAL.[§]No se han establecido los beneficios en este contexto.

BAL, antilewisita británica, dimercaprol; CSPb, concentración sanguínea de plomo; DMSA, ácido 2,3-dimercaptosuccínico succímero; EDTA, ácido etilendiaminotetraacético.

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la intoxicación por mercurio se relaciona con la ruptura de la fisiología celular al unirse a grupos sulfhidrilo, fosforilo, carboxilo y amida, lo que provoca una disfunción generalizada de los mecanismos celulares normales. Cada tipo de mercurio causa diferentes efectos dependiendo de su vía de exposición, solubilidad y lipofiliidad.

El mercurio elemental se absorbe poco por ingestión. Pero si hay alguna alteración de la motilidad gastrointestinal o de la integridad de la mucosa, el mercurio elemental puede ionizarse en formas más fáciles de absorber. La toxicidad por mercurio elemental se produce sobre todo por la inhalación del vapor en los alvéolos, desde donde se absorbe bien en la circulación pulmonar y atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. En el encéfalo interfiere en múltiples procesos celulares, incluida la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. El mercurio también inhibe a la catecol-*O*-metiltransferasa, lo que eleva las concentraciones circulantes de catecolaminas.

El mercurio inorgánico se absorbe después de la ingestión; al principio se une a la mucosa digestiva y se acumula en los riñones, donde ejerce una lesión oxidativa directa. Aunque no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, puede observarse un efecto tóxico crónico sobre el SNC en las exposiciones crónicas, debido a su eliminación prolongada. Los iones mercurícos no parecen atravesar la barrera placentaria.

Los compuestos con mercurio orgánico se absorben fácilmente después de la ingestión e inhalación y moderadamente después de la exposición dérmica, en particular si la piel no está intacta. Debido a su elevada liposolubilidad, el mercurio orgánico atraviesa la barrera hematoencefálica y se concentra en el SNC. También puede atravesar la barrera placentaria y concentrarse en el feto. El mercurio orgánico se concentra en los eritrocitos, se distribuye a través del cuerpo y se elimina sobre todo en las heces. Algunas formas de mercurio orgánico se metabolizan en el cuerpo en compuestos de mercurio inorgánico. La toxicidad se debe a su inhibición de sistemas enzimáticos y a la interferencia en la madurez celular, la función de los microtúbulos y la síntesis y captación de neurotransmisores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la toxicidad por mercurio elemental varían dependiendo de la dosis y la cronicidad de la exposición. La inhalación de concentraciones altas de vapor de mercurio, como puede ocurrir en un marco industrial, puede provocar tos,

tiritona, fiebre y disnea. Pueden aparecer náuseas, vómitos y debilidad. Este síndrome puede progresar a una lesión pulmonar grave y a una insuficiencia respiratoria y renal. La exposición crónica a concentraciones bajas de vapor de mercurio produce una tríada clásica de temblor, gingivostomatitis y trastornos neuropsiquiátricos. El temblor mercurial puede ser estático e intencional. Se han descrito brotes bruscos de temblor, denominado también tétanos mercurial. Las manifestaciones neuropsiquiátricas de la intoxicación por mercurio, también conocidas como eretismo, comprenden la astenia, el insomnio, la alteración de la memoria, el retraimiento social, la timidez y la depresión.

La intoxicación por mercurio inorgánico puede producirse después de la absorción dérmica o mucosa de cosméticos y polvo para los dientes que contienen mercurio, así como tras la ingestión accidental o intencionada de antisépticos con cloruro mercuríco. Tras la ingestión aguda suele aparecer una gastroenteritis hemorrágica y después una insuficiencia renal debido a una necrosis tubular aguda. La exposición crónica se asocia al eretismo, la disfunción renal y manifestaciones neurológicas como la neuropatía sensitivomotora, la constricción de los campos visuales, el temblor y el *delirium*. Se ha descrito la acrodinia, o enfermedad rosa, después de la exposición al mercurio elemental o inorgánico, sobre todo en niños tras exponerse a polvo para los dientes y pomada para la zona del pañal. Este síndrome se manifiesta en forma de un exantema eritematoso, hiperqueratósico y a menudo descamativo en las palmas, las plantas y la cara junto con un exantema papular. La acrodinia también se asocia a una hipersensibilidad idiosincrásica a los iones de mercurio y a una intoxicación por mercurio, que por sí misma puede aumentar las catecolaminas circulantes y simular un feocromocitoma (cap. 215). Son frecuentes el temblor, la diaforesis, la taquicardia y la hipertensión.

La toxicidad humana derivada del mercurio orgánico se reconoció por primera vez cuando el vaciado de los desechos que contenían mercurio en la bahía de Minamata, en Japón, produjo una intoxicación a gran escala en la población, cuya dieta básica era el pescado procedente de la bahía. En lo que ahora conocemos como enfermedad de Minamata, los pacientes presentaron parestesias, ataxia, disartria, temblor y constricción de los campos visuales o «visión en forma de túnel». Estos síntomas pueden ser progresivos y a veces mortales. Los niños nacidos de estas madres expuestas (enfermedad de Minamata congénita) sufren retraso mental, deformidades en las extremidades, corea, convulsiones y microcefalia. Sin embargo, la exposición prenatal a concentraciones de mercurio orgánico materno elevadas en la República de Seychelles, en la que la base de la alimentación es

el pescado, no tiene efectos sobre el desarrollo neurológico infantil.⁵ Además, aunque el consumo de pescado se correlaciona con niveles elevados de mercurio en adultos, tales niveles se asocian a una menor neuropatología en la enfermedad de Alzheimer.⁶

En la toxicidad por mercurio orgánico, los síntomas suelen retrasarse de semanas a meses. Otros síntomas que siguen a la intoxicación por mercurio orgánico son la irritación de las mucosas tras la ingestión y la dermatitis después de la exposición cutánea. Sin embargo, no se ha descrito ningún tipo de efecto tóxico cardiovascular con elevaciones hasta moderadas de las concentraciones sanguíneas de mercurio.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la intoxicación por mercurio debe considerarse al reconocer los signos y síntomas característicos unidos a una exposición conocida o sospechada. Las concentraciones de mercurio en la sangre completa y en la orina pueden confirmar la exposición, pero la correlación entre las concentraciones y los síntomas no es constante. En el marco de la ingestión o inyección de mercurio elemental, las radiografías también pueden ser útiles. En un paciente que no se ha expuesto en el trabajo, la concentración de mercurio en la sangre completa no debe superar los 10 µg/l y la concentración de mercurio en la orina de 24 h no debe superar los 20 µg/l (v. tabla 19-1); la orina debe recogerse en un contenedor lavado con ácido. En general, las concentraciones urinarias son más fiables para medir la exposición y la respuesta al tratamiento, pero se prefiere la concentración en sangre completa en la intoxicación por metilmercurio. La relación entre el mercurio en los eritrocitos y el plasma puede diferenciar la toxicidad por mercurio orgánico de la toxicidad por mercurio inorgánico, porque este último se concentra significativamente en los eritrocitos. El análisis del cabello no es fiable por la posible contaminación externa. La práctica de obtener las concentraciones urinarias de mercurio después de la quelación no es recomendable porque las cifras obtenidas de esta forma son difíciles de interpretar.

TRATAMIENTO

7W

El tratamiento es sobre todo sintomático y de apoyo, con la eliminación de la fuente de exposición. En los casos de exposición aguda puede ser necesaria la descontaminación. En los casos de exposición ocupacional o ambiental, puede ser necesaria la descontaminación y la vigilancia ambiental por parte de los organismos locales o federales. Después de la inhalación de vapor de mercurio elemental, el apoyo de la función respiratoria es crucial. Después de la ingestión de sales de mercurio inorgánicas es necesaria la administración intensiva de líquidos, habitualmente de solución salina normal, con el fin de corregir la pérdida intravascular de líquido, y puede ser necesaria la diálisis en casos de insuficiencia renal oligúrica. Los compuestos mercuriales se eliminan poco con las medidas de eliminación extracorpórea, como la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Si el pescado de la dieta es la probable causa del aumento de la concentración de mercurio, los sujetos afectados deben evitar comer pescado o marisco durante 1 mes, después de lo cual deben volver a medirse las concentraciones urinarias o sanguíneas de mercurio. Si las concentraciones de mercurio han disminuido hasta unos límites normales, como suele ser el caso, puede reintroducirse un pescado pobre en mercurio (gambas, atún en conserva, salmón, abadejo, pez gato) en la dieta con una frecuencia no superior a dos comidas a la semana.

El tratamiento quelante aumentará la eliminación urinaria del mercurio (v. tabla 19-2) y algunos datos clínicos limitados apoyan su uso temprano después de las intoxicaciones agudas. El DMSA por vía oral, que es el quelante de elección, se tolera generalmente bien. Si la administración oral no es posible, puede usarse el dimercaprol (antilewisita británica [BAL]), excepto después de la exposición al metilmercurio, en cuyo caso está contraindicado porque puede desplazar el mercurio al encéfalo.

PRONÓSTICO

La neurotoxicidad que sigue a la intoxicación significativa por todos los tipos de mercurio puede ser irreversible, en particular en el marco de la intoxicación orgánica por mercurio, en cuyo caso el diagnóstico es a menudo tardío. No obstante, 33 de 40 niños sintomáticos afectados por un brote de cereales contaminados en 1971 en Irak mejoraron durante un periodo de observación de 2 años. La insuficiencia renal aguda tras la intoxicación por mercurio elemental o inorgánico se resuelve a veces. Se han descrito pacientes con acrodinia que se han recuperado completamente después del tratamiento quelante y de la retirada de la exposición.

TOXICIDAD POR ARSÉNICO

EPIDEMIOLOGÍA

El arsénico (As), que se encuentra en el suelo, los minerales, las rocas y las menas de metales, está presente en todos los organismos vivos. Existe en varias formas: elemental, inorgánico (As³⁺ arsenita trivalente y As⁵⁺ arsenato pentavalente), gaseoso (arsina, AsH₃) y orgánico. El arsénico elemental y el orgánico tienen una baja toxicidad, mientras que el gas arsina y el arsénico inorgánico son muy tóxicos. Las propiedades medicinales del

arsénico se reconocieron ya en el 400 a. de C. y se han usado a lo largo de la historia como medicina, así como componente de pigmentos, cosméticos y venenos, este último uso muy conocido.

La exposición humana al arsénico puede producirse a través del aire contaminado, las aguas subterráneas, el suelo y los alimentos, en particular el marisco, el arroz y productos del campo.⁷ Los organismos marinos, especialmente el marisco, contienen los arsenicales orgánicos arsenobetaina y arsenocolina, que se encuentran habitualmente elevados en los análisis de laboratorio, pero que no ejercen ningún efecto tóxico conocido.

En Bangladés, la intoxicación continua y epidémica por arsénico a partir de agua subterránea contaminada ha afectado a millones de personas. Taiwán, Chile, la provincia argentina de Córdoba, el oeste de Bengala y otras regiones de la planicie de Ganga también tienen concentraciones elevadas de arsénico natural y casos de intoxicación por arsénico.

La exposición ocupacional al arsénico se produce en la industria de la microelectrónica, donde se utilizan cristales de arseniuro para grabar los circuitos sobre microplacas. El gas arsina se libera cuando el arsénico inorgánico contacta con ácido, como puede ocurrir en trabajos como la fundición de metales, la galvanización y la fabricación de semiconductores. Los compuestos arsenicales también se utilizan en la producción de pinturas, fungicidas, insecticidas, pesticidas, herbicidas, conservantes de madera, cerámica y vidrio, y los empleados de estas industrias pueden estar expuestos.

Todavía pueden encontrarse compuestos arsenicales en remedios populares y especialidades farmacéuticas. Los usos médicos modernos del arsénico son el trióxido de arsénico para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (cap. 173) y el melarsoprol, un arsenical orgánico, para el tratamiento de la tripanosomiasis africana (cap. 325).

BIOPATOLOGÍA

Los compuestos arsenicales con relevancia toxicológica son los inorgánicos (trivalente y pentavalente). El gas arsina, que también es tóxico, produce una hemólisis aguda. Después de su absorción, el arsénico inorgánico se une a la hemoglobina y se distribuye en el hígado, el riñón, el corazón y los pulmones. En el hígado, el arsénico se metila para formar ácido monometilarsenoico y dimetilarsínico, que son menos tóxicos. El arsénico se concentra en los tejidos ricos en queratina, como el pelo, la piel y las uñas. Gran parte de la dosis ingerida de arsénico se elimina por la orina. El mecanismo de toxicidad es la unión a grupos sulfhidrilo de enzimas críticas, como las del ciclo de Krebs, lo que altera la gluconeogénesis, reduce la fosforilación oxidativa y finalmente agota los depósitos celulares de energía. El arsenato pentavalente puede sustituir al fosfato en las reacciones bioquímicas y romper la fosforilación oxidativa normal. El arsénico también afecta a la conducción cardíaca al bloquear los canales cardíacos del potasio. El arsénico puede alterar la expresión génica a través de la inducción, la inhibición y potenciación de varios genes implicados en la apoptosis, la transmisión celular de señales y la respuesta a los factores de crecimiento.

La arsina es un gas incoloro no irritante. Tras su inhalación se absorbe con rapidez y se une a los eritrocitos, donde ejerce el estrés oxidativo y provoca una hemólisis intravascular acentuada con una prueba de Coombs negativa. La insuficiencia renal se debe al depósito del pigmento hemoglobina, así como a los efectos tóxicos directos de la arsina sobre las células tubulares renales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las primeras manifestaciones clínicas tras la ingestión de arsénico inorgánico son las náuseas, los vómitos, la diarrea sanguinolenta y el dolor abdominal. Al cabo de unos días pueden observarse signos hematológicos como la pancitopenia. La prolongación del QT, que puede aparecer de forma aguda o crónica, puede provocar arritmias como *torsades de pointes*. Después de que mejoran los síntomas digestivos se produce una neuropatía periférica simétrica distal, que puede acompañarse de debilidad o encefalopatía.

Las exposiciones crónicas pueden afectar a la médula ósea, la piel y el sistema nervioso periférico. Los efectos cutáneos son la alopecia parcheada o difusa, la hiperpigmentación y la melanosis, así como la hiperqueratosis en las palmas y las plantas. La pigmentación de la intoxicación crónica suele aparecer en un patrón pecoso en «gotas de lluvia» de pigmentación o despigmentación simétricas, que es particularmente pronunciado en el tronco y en las extremidades. Las uñas pueden mostrar bandas blancas transversas, que se llaman líneas de Mees (cap. 413), y reflejan interrupciones del crecimiento durante la intoxicación. Pueden observarse anemia, pancitopenia, neutropenia, trombocitopenia y eosinofilia. La neuropatía, que es una característica de la intoxicación por arsénico, se describe como una neuropatía sensitivomotora dolorosa difusa, simétrica y ascendente, más prominente en una distribución en calcetín y guante. En la intoxicación grave, la debilidad y la parálisis ascendente pueden dar lugar a una insuficiencia respiratoria que simula un síndrome de Guillain-Barré (cap. 392). La exposición al arsénico también provoca una declinación dependiente de la dosis de la función pulmonar. Puede aparecer una enfermedad vascular periférica, incluida la gangrena vascular periférica (enfermedad del pie negro), en los pacientes que se exponen de forma crónica. Incluso la exposición crónica de baja a moderada al arsénico aumenta el riesgo a largo plazo de enfermedad cardiovascular en alrededor de un 30%. El arsénico es una sustancia cancerígena humana, y las poblaciones expuestas tienen un mayor riesgo de sufrir neoplasias malignas en el pulmón, la piel y la vejiga.

El gas arsina produce una tríada clínica de dolor abdominal, hemólisis y hematuria que suele aparecer al cabo de varias horas de la exposición. Los pacientes pueden tener al principio cefalea, debilidad, náuseas y vómitos. Varias semanas después de una exposición aguda puede surgir la neuropatía periférica.

DIAGNÓSTICO

Como el arsénico desaparece de la sangre con rapidez, una concentración de arsénico por encima de 100 µg/24 h en orina recogida en un contenedor lavado con ácido exige un mayor escrutinio (v. tabla 19-1). Las concentraciones de arsénico superiores a los 50 µg/l en una muestra puntual de orina indican la realización de una prueba en orina de 24 h. Los pacientes que han ingerido recientemente marisco pueden tener concentraciones urinarias de arsénico superiores a los 1.500 µg/l, exclusivamente de arsénico orgánico, de modo que a menudo es crucial diferenciar el arsénico inorgánico del orgánico no tóxico. Las concentraciones totales de arsénico en el pelo o las uñas, donde se acumula, son indicadores útiles de exposiciones pasadas. Pueden usarse el arsénico sanguíneo, el arsénico urinario y los metabolitos urinarios del arsénico para confirmar la exposición reciente o continua. En el sujeto que no se ha expuesto, el arsénico sanguíneo debe ser inferior a 1 µg/l; las concentraciones en el cabello y las uñas deben ser menores de 1 ppm.

En los pacientes con una exposición crónica al arsénico, un hemograma completo puede mostrar anemia (normocítica, normocrómica o megaloblástica), leucopenia y trombocitopenia. Un frotis de sangre periférica puede mostrar un punteado basófilo (v. fig. 148-14) o una cariorrexis. También pueden observarse una disfunción renal, una elevación de las enzimas hepáticas y una hiperbilirrubinemia. El electrocardiograma puede mostrar una prolongación del QT y cambios inespecíficos de la onda ST-T. Los estudios de conducción nerviosa muestran habitualmente signos de axonopatía sensitivomotora simétrica distal. Puede observarse una reducción de la velocidad de conducción en la intoxicación grave.

TRATAMIENTO

7W

El tratamiento inicial de la toxicidad por arsénico comprende las medidas de apoyo, la reposición de líquidos, la descontaminación si es necesaria y la eliminación de la fuente de exposición. La hemodiálisis puede ser necesaria en los pacientes con una disfunción renal significativa.

En casos de intoxicación aguda grave por arsénico inorgánico, la quelación es beneficiosa si se instituye rápidamente. El dimercaprol (BAL; v. tabla 19-2), que es la sustancia quelante tradicional del arsénico, reduce la morbilidad y la mortalidad si se administra a los minutos u horas de la exposición aguda. En un pequeño ensayo con asignación aleatoria, el 2,3-dimercapto-1-propanosulfonato, que no se ha comercializado en EE. UU., mejoró de forma significativa los síntomas clínicos, especialmente la debilidad, la pigmentación cutánea y la enfermedad pulmonar, cuando se administró en dosis de 100 mg p.o. cuatro veces al día en semanas alternas en cuatro ciclos. El análogo oral al BAL, el ácido dimercaptosuccínico (DMSA, succímero), también es útil en la intoxicación subaguda o crónica por arsénico. Sin embargo, en la intoxicación crónica por arsénico inorgánico no se ha demostrado ningún beneficio claro derivado del tratamiento quelante.

La hemólisis causada por la intoxicación por el gas arsina debe tratarse con una exanguinotransfusión rápida. La exanguinotransfusión puede restaurar los eritrocitos funcionales, eliminar los pigmentos hemoglobina, eliminar el propio arsénico y retirar los productos tóxicos formados en la reacción de la arsina con la hemoglobina.

PRONÓSTICO

El resultado después de la intoxicación con arsénico depende de la dosis, el tipo de compuesto arsenical y la vía y cronicidad de la exposición. La inhalación aguda de dosis altas del gas arsina con una toxicidad sistémica intensa y rápida puede ser mortal. Pero con un tratamiento apropiado se ha publicado la recuperación. Tras la ingestión aguda de arsénico inorgánico, el diagnóstico y el tratamiento rápidos, incluida la quelación, pueden reducir la mortalidad de en torno al 75 al 45%. Tras la intoxicación aguda o crónica con arsénico, las anomalías electrocardiográficas y la supresión de la médula ósea son generalmente reversibles después de cesar la exposición, pero la encefalopatía y la neuropatía pueden ser permanentes. Los cambios cutáneos, como la hiperpigmentación y las hiperqueratosis, pueden progresar hacia el cáncer, pero también pueden mejorar si se reduce la exposición.

TOXICIDAD POR CADMIO

EPIDEMIOLOGÍA

El cadmio (Cd) se encuentra básicamente en las menas de cinc en forma de sulfuro de cadmio. Las exposiciones humanas intensas se producen habitualmente en la industria, lo que incluye la producción de baterías de níquel-cadmio, la galvanoplastia, la soldadura por fusión y la soldadura blanda. Las exposiciones en el lugar de trabajo se producen por la inhalación de polvo con óxidos de cadmio o humos procedentes de la soldadura o el fundido de metales que contienen cadmio. Dependiendo del tamaño de la partícula, más del 50% del cadmio puede absorberse a través de los pulmones, pero se absorbe

poco cadmio a través del tubo digestivo. Muchas plantas captan el cadmio del ambiente, pero su escasa biodisponibilidad y las concentraciones relativamente pequeñas en los alimentos convierten la ingestión de alimentos en una fuente significativa improbable de cadmio. Una excepción es cuando se vierten residuos industriales que contienen cadmio en regiones agrícolas, como ocurrió cuando residuos de minería con cadmio se vertieron en canales que regaban campos de arroz y se produjo un brote de cuadros renales. Los pacientes con afectación renal presentan a menudo osteomalacia (cap. 231), que puede provocar fracturas dolorosas. En la actualidad se cree que la fuente más frecuente de exposición ambiental al cadmio es el tabaco, porque este concentra el cadmio del suelo, y el consumo de tabaco expone a los pulmones a estas concentraciones altas de cadmio. Comparados con las personas que no fuman, un fumador medio tiene alrededor del doble de concentración total de cadmio en el cuerpo.

BIOPATOLOGÍA

El cadmio existe habitualmente en forma de ion divalente (Cd^{2+}) en sales como el sulfuro de cadmio y el óxido de cadmio. Como otros metales divalentes, se une a proteínas y enzimas que contienen sulfhidrilo y las inhibe, lo que provoca un estrés oxidativo, una apoptosis de las células o una necrosis. Para sobrevivir en un ambiente donde los metales son ubicuos, los mamíferos han adquirido numerosos sistemas antioxidantes protectores. El mejor estudiado en el caso del cadmio es la proteína metalotioneína, que es una proteína intracelular rica en cisteínas que se encuentra especialmente en el hígado y el riñón, donde es un potente antioxidante protector que se une al cadmio ionizado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación más peligrosa para la vida de la toxicidad por cadmio es la neumonitis química aguda (caps. 87 y 88). En las personas expuestas a concentraciones altas de humos de cadmio (p. ej., soldadores o trabajadores de fundición), la neumonitis por cadmio se manifiesta en forma de fiebre por humos metálicos con fiebre, malestar general, mialgias y leucocitosis que aparecen a las 12 h de la exposición. Al contrario que la fiebre por humos metálicos, que suele resolverse en unos días, la neumonitis por cadmio puede progresar, con síntomas de disnea, hemoptisis, edema pulmonar y dificultad respiratoria, así como con infiltrados alveolares bilaterales difusos en la radiografía de tórax.

La manifestación más problemática de la exposición al cadmio es la insuficiencia renal. Como el plomo, el cadmio puede dañar los túbulos proximales del riñón y provocar un síndrome de Fanconi (cap. 119). El cadmio, unido a la metalotioneína, se acumula en el riñón, donde su semivida es de decenios. Una vez que se satura la metalotioneína, puede surgir la toxicidad. Al contrario que las manifestaciones pulmonares agudas, los síntomas renales de toxicidad por cadmio pueden tener una latencia de 10 años o más. Los signos de la enfermedad renal producida por el cadmio no difieren de los de otras causas de enfermedad tubular proximal. Los pacientes manifestarán a menudo síntomas secundarios de disfunción renal, como osteoporosis o cálculos ureterales, debido a una alteración del metabolismo del calcio. La hipertensión y la anemia debidas a la exposición al cadmio son también secundarias a su toxicidad renal.

DIAGNÓSTICO

Ninguna prueba de laboratorio puede ayudar a diagnosticar la neumonitis por cadmio, de modo que los médicos deben apoyarse en la sospecha clínica o en los infiltrados alveolares en la radiografía de tórax en un trabajador que acude con síntomas gripales.

El diagnóstico de la toxicidad renal por la exposición crónica al cadmio se apoya sobre todo en una concentración de cadmio en la orina de 24 h estandarizada a gramos de creatinina en un laboratorio certificado con experiencia en la realización de pruebas de detección de metales pesados (v. tabla 19-1). En los no fumadores no expuestos, los valores del cadmio deben ser de una media de unos 0,08 µg por gramo de creatinina. Las concentraciones de 7 µg de cadmio por gramo de creatinina y mayores exigen la retirada del lugar de trabajo. En los pacientes con concentraciones superiores a los 3 µg cadmio por gramo de creatinina, están indicadas una evaluación médica y unas pruebas renales. Se ha descrito la disfunción renal en pacientes con concentraciones bajas, y la mejor prueba para evaluar la función renal es la medida de las concentraciones urinarias de β_2 -microglobulina, que sirve como marcador temprano útil de toxicidad; las concentraciones superiores a los 300 µg de cadmio por gramo de creatinina deben hacer sospechar una enfermedad renal temprana.

TRATAMIENTO

7W

Debido a las similitudes entre la neumonitis por cadmio y la fiebre por humos metálicos, cualquier paciente que acuda con síntomas gripales después de trabajar con cadmio calentado debe ser ingresado para su observación. Si se desconoce el metal que el paciente estaba fundiendo o cortando, cualquier signo clínico o radiográfico de edema pulmonar no cardiogénico debe llevar al ingreso hospitalario para la administración de oxígeno complementario y el soporte respiratorio.

No hay tratamientos eficaces para la toxicidad renal causada por el cadmio. No se recomienda el tratamiento quelante.

PRONÓSTICO

Los pacientes con neumonitis por cadmio pueden sobrevivir con un tratamiento intensivo, pero los casos graves pueden originar supervivientes muy afectados con una enfermedad pulmonar restrictiva persistente. Debido a su larga semivida en el riñón, la lesión renal causada por el cadmio es gran parte irreversible a no ser que se detecte pronto cuando la carga corporal sea baja (cadmio urinario < 10 µg por gramo de creatinina).

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DEBIDOS A OTROS METALES TÓXICOS**Aluminio (demencia de la diálisis)**

En los años setenta, los pacientes con insuficiencia renal expuestos a quelantes de fosfato que contenían aluminio o al líquido de diálisis contaminado con aluminio sufrían un deterioro neurológico progresivo y convulsiones multifocales. Este síndrome, también conocido como demencia de la diálisis, se desarrollaba durante desde semanas hasta años y a menudo resultaba mortal si no se detectaba. Los quelantes de fosfato y los líquidos de diálisis que contenían aluminio ya no se utilizan en los pacientes con insuficiencia renal, y en los pacientes en diálisis se estudia periódicamente la toxicosis por aluminio. Sin embargo, se continúa comunicando brotes ocasionales, debidos habitualmente a la contaminación del líquido de diálisis con aluminio procedente de las bombas eléctricas o de los cilindros.

El aluminio se encuentra en el aire, el suelo y el agua y es un componente de las aleaciones metálicas usadas en casa, como los utensilios de cocina. El aluminio también se encuentra en algunos antiácidos (sucralfato) y como sulfato de potasio y de aluminio (alumbre), que se usa para tratar la cistitis hemorrágica. Otras fuentes yatrógenas adicionales de aluminio son las soluciones de nutrición parenteral total y las vacunas. El aluminio ingerido no es metabolizado por el organismo y se excreta sin modificar por el riñón. En los pacientes con una alteración de la función renal, el aluminio se une a la transferrina y se concentra sobre todo en el hueso. No obstante, se concentran cantidades menores en el corazón, el hígado, el riñón y el encéfalo. Se cree que el aluminio ingerido afecta a varias funciones bioquímicas, como la síntesis, captación y liberación de neurotransmisores. El aluminio también afecta a la eritropoyesis y a la función ósea normal, probablemente y en parte debido a la interferencia en la función paratiroidea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los efectos clínicos en los pacientes con exposiciones crónicas son la anemia, la osteomalacia y los efectos neurológicos incluyendo la pérdida de memoria, el temblor, la dispraxia, la encefalopatía y las convulsiones. Se ha debatido la relación entre el aluminio y la demencia de Alzheimer, pero las características complejas de la biodisponibilidad del aluminio dificultan el logro de pruebas concluyentes.

Pueden medirse las concentraciones séricas y urinarias de aluminio para estimar la exposición. La concentración sérica de aluminio no debe superar los 2 µg/l y es de esperar que la concentración en la orina de 24 h sea de 4 a 12 µg por gramo de creatinina en un paciente con una exposición de fondo típica al aluminio (v. tabla 19-1).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

7W

El tratamiento de la toxicidad por aluminio se centra en la eliminación de la fuente de exposición. El único quelante con un beneficio demostrado es la deferoxamina (v. tabla 19-2), que tiene una elevada afinidad por el aluminio y forma un complejo aluminio-deferoxamina dializable. Si se detecta pronto, se ha descrito el tratamiento exitoso con una recuperación completa de la función neurológica con la deferoxamina.

Bismuto (encefalopatía por bismuto)

Las sales de bismuto usadas para tratar los trastornos digestivos son el subgalato de bismuto, el citrato de bismuto, el subnitrito de bismuto y el subsalicilato de bismuto (el ingrediente activo de Pepto-Bismol). El bismuto (Bi) se absorbe mal en el tubo digestivo y aún se utiliza hoy para tratar la enfermedad ulcerosa péptica y la diarrea. También se usa en forma de desodorante oral para los pacientes con colostomías. La toxicidad idiopática por bismuto se asocia casi siempre a la ingestión crónica de preparados farmacéuticos que no precisan receta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La toxicidad por bismuto se manifiesta sobre todo como una encefalopatía subaguda con ataxia e incoordinación seguida de una pérdida progresiva de la memoria, cambios conductuales, insomnio y calambres musculares. A medida que progresan los síntomas, una manifestación frecuente es la mioclonía de extremidades cuando los pacientes se asustan o se duermen. A medida que los síntomas empeoran, la mioclonía puede progresar hasta afectar a todo el cuerpo, incluida la lengua, y puede aparecer sin ningún estímulo. También pueden producirse convulsiones.

El diagnóstico de la encefalopatía por bismuto puede ser difícil. Las concentraciones sanguíneas y urinarias pueden indicar la exposición al bismuto (v. tabla 19-1), pero

no se correlacionan con los síntomas. Además, los hallazgos electroencefalográficos, las pruebas de laboratorio y los estudios de imagen no son específicos. Debido a su comienzo y síntomas parecidos, la encefalopatía por bismuto se confunde a veces con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (cap. 387) u otras encefalopatías progresivas. Por tanto, en cualquier paciente en que se contemplan estos diagnósticos debe descartarse el uso de productos que contengan bismuto. Como el bismuto produce heces negras, el hallazgo de unas heces negras con la prueba de detección de hemo negativa en un paciente con una encefalopatía que progresa rápidamente debe llevar a investigar la toxicidad por bismuto.

Cobalto (toxicidad tiroidea y cardíaca)

El cobalto (Co) es un oligoelemento esencial que sirve de centro catalítico de la vitamina B₁₂. La toxicidad se asocia con mayor frecuencia a la ingestión crónica de sales de cobalto y más recientemente a las prótesis metálicas que contienen cobalto. Uno de los efectos adversos de la ingestión crónica es la policitemia. Al estabilizar los factores de transcripción inducibles por la hipoxia que responden normalmente a las concentraciones bajas de oxígeno, el cobalto imita a la hipoxia y estimula la producción de eritropoyetina. En los años cincuenta se utilizó el cloruro de cobalto para tratar la anemia ferropénica. Algunos de estos pacientes presentaron hipotiroidismo y bocio debido a la capacidad del cobalto de inhibir la tirosina yodinas. Además, el cobalto ha causado casos de miocardiopatía dilatada con derrame pericárdico en adultos que consumían grandes cantidades de cerveza a la que se añadían sales de cobalto como estabilizador de la espuma. El cobalto también puede provocar neurotoxicidad con síntomas de hipoacusia, deterioro visual y polineuropatía.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

7W

El tratamiento de la encefalopatía por bismuto es la suspensión de la sustancia causal. Aunque ha habido casos que dan a entender los beneficios de los quelantes de metales (p. ej., DMSA, BAL y ácido 2,3-dimercapto-1-propan-sulfónico; v. tabla 19-2), la rareza del trastorno hace el ensayo clínico imposible. El ácido etilendiaminetetraacético (EDTA) puede aumentar las concentraciones encefálicas de bismuto y no debe usarse. Aunque se han producido muertes por la encefalopatía por bismuto, la recuperación completa es posible si el fármaco causal se suspende y el paciente recibe un tratamiento de apoyo moderno.

Debido a que el cobalto ya no se usa como sustancia terapéutica ni como aditivo en la cerveza, la preocupación en torno a la toxicidad por cobalto se centra ahora en los pacientes con prótesis articulares que contienen cobalto-cromo. El cobalto liberado de las prótesis se ha ligado al hipotiroidismo, la miocardiopatía dilatada y la neurotoxicidad con artroplastias de metal sobre cerámica y con prótesis de metal sobre metal. Cuando se ve en el contexto de los millones de prótesis articulares colocadas cada año y los pocos casos comunicados, esta complicación parece inusual. El diagnóstico en un paciente con una prótesis que contiene cobalto exige síntomas de policitemia, hipotiroidismo, miocardiopatía y neurotoxicidad. En estos pacientes, una concentración sanguínea de cromo por encima de los 7 µg/l debería estimular la remisión para revisar la articulación. Hay pocas pruebas de que la quelación mejore los resultados en los pacientes intoxicados por el cobalto.

Plata (argiria)

La plata (Ag) es un metal precioso que se ha usado durante mucho tiempo para acuñar monedas y por sus propiedades antibacterianas. La plata es un antimicrobiano de espectro amplio que se usa con frecuencia como antimicrobiano tópico en vendas, catéteres y dispositivos médicos. La ingestión de preparados de plata coloidal como complemento «natural» es responsable de la mayoría de los casos recientes de toxicidad significativa.

Cuando se ingiere de manera continua, la plata se deposita en la piel y en el hígado.⁸ La toxicidad crónica primaria por plata constituye la argiria, que es una coloración azul grisácea permanente de la piel debida al depósito de plata con el tiempo (fig. 19-1). La argiria puede deberse a la inhalación, ingestión, absorción mucosa o aplicación o exposición de la piel. La argiria puede localizarse en el lugar de exposición, como la argiria corneal, que se veía en el pasado debido a colirios que contenían plata coloidal, o en las zonas de contacto con pendientes o anillos de plata. Pocas veces se ha descrito tras la implantación de dispositivos médicos que contenían plata.

El diagnóstico de la argiria se basa sobre todo en la anamnesis y la exploración física. La biopsia cutánea localizada, habitualmente para diferenciar la argiria de las lesiones malignas, mostrará los glóbulos negros amarillentos característicos que se adhieren a las fibras elásticas dérmicas, los vasos sanguíneos, las membranas basales, los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas con el microscopio óptico; partículas refráctiles con el microscopio de campo oscuro; y la presencia de plata con el microscopio electrónico de barrido con radiografía de energía dispersa.



FIGURA 19-1. Vistas frontal y lateral de una mujer de 36 años con argiria que muestran el color grisáceo de la cara y del cuello. (Tomado de Jacobs R. «Argyria: my life story», *Clin Dermatol*. Elsevier, 2006;24:66-69.)

El tratamiento quelante no es eficaz en la argiria, pero se han descrito buenos resultados con el tratamiento con láser.

Talio (neuropatía y alopecia)

El talio (Tl) no ejerce ninguna acción beneficiosa sobre el cuerpo humano. Sus sales son inodoras, insípidas, se absorben muy bien por el tubo digestivo y son muy tóxicas. Estas características lo convierten en una posible sustancia homicida y a los pacientes con intoxicaciones por talio se les debe considerar siempre posibles víctimas de un crimen. Al interferir en el potasio y con enzimas que contienen grupos sulfhidrilo, el talio interrumpe la producción normal de energía. Aunque es tóxico sobre todo los órganos, el sistema nervioso periférico y el sistema cutáneo son los más sensibles.

El primer signo clínico de la intoxicación por talio es una polineuropatía sensitiva dolorosa de evolución rápida. Al cabo de 2 o 3 días de la exposición, los pacientes describirán parestesias dolorosas en los pies. Estas parestesias pueden progresar hasta las piernas y, con el tiempo, afectar a las manos. Los nervios motores también pueden verse afectados, y una debilidad acentuada, que incluya a los músculos respiratorios, puede confundirse con un síndrome de Guillain-Barré (cap. 392). También se han descrito neuropatías craneales. La complicación mejor conocida del talio es la pérdida de pelo indolora, que suele empezar de 5 a 14 días después de la exposición y a veces progresa hasta la alopecia corporal total. La piel y las uñas pueden verse también afectadas, con descamación de las palmas, lesiones similares al acné en la cara y líneas de Mees en las uñas. Otros síntomas neurológicos de la intoxicación por talio son las alucinaciones, la alteración del estado mental, el insomnio, la psicosis, la ataxia y el coma. También pueden observarse estreñimiento, mialgias, dolor torácico pleurítico, arritmias e hipotensión.

Como a menudo se produce una intoxicación sistémica antes de que se pierda el pelo y debido a que no todos los pacientes lo pierden, los médicos deben considerar el talio como una posible causa de cualquier neuropatía dolorosa que progrese con rapidez. En los pacientes intoxicados por talio, un cabello arrancado muestra a menudo un oscurecimiento de su raíz cuando se visualiza con un microscopio óptico a bajo aumento. El diagnóstico definitivo de la intoxicación por talio requiere la identificación de concentraciones elevadas de talio en una muestra de orina de 24 h (normal, < 20 µg/muestra). Como el talio sufre una circulación enterohepática y se elimina por las heces, el tratamiento exige la captación del talio en el intestino. El antídoto más eficaz es el azul de Prusia (un complejo de hexacianoferrato de potasio), con dosis recomendadas entre los 3 g por vía oral tres veces al día hasta los 250 mg/kg tres veces al día.⁹

Cinc (mielopatía)

El cinc (Zn) es un mineral esencial necesario para el funcionamiento celular normal. Participa en la actividad catalítica de más de 100 enzimas y desempeña un importante papel en el olfato, el gusto, la función inmunitaria, la síntesis de proteínas y la síntesis de ADN. Se encuentra de forma natural en una gran variedad de alimentos y se absorbe en el yeyuno, donde se une a metalotioneínas. La deficiencia de cinc se manifiesta en forma de una tríada de dermatitis, diarrea y alopecia, que es reversible después de la reposición del cinc.

En el marco de la sobrecarga de cinc aumentan las metalotioneínas; como el cobre muestra una mayor afinidad por las metalotioneínas, el resultado es una mayor unión al cobre y su consiguiente eliminación. La deficiencia de cobre inducida por el cinc se ha descrito después del consumo excesivo de complementos con cinc, con el uso inadecuado de adhesivos dentales que contienen cinc y debido a la presencia de monedas que contenían cinc, como los peniques. No obstante, los productos de protección solar con óxido de cinc parecen seguros.¹⁰

Las manifestaciones hematológicas de la deficiencia de cobre inducida por el cinc son la anemia sideroblástica, la leucopenia, la neutropenia y el síndrome mielodisplásico, todos los cuales son reversibles suspendiendo solamente el cinc. Además, a la sobrecarga de cinc y la deficiencia de cobre también se asocia un síndrome de mieloneuropatía,

caracterizado por una marcha espástica y una ataxia sensitiva, que pueden mejorar con la complementación adecuada de cobre y la suspensión del cinc.

Las pruebas diagnósticas en los pacientes con sospecha de sobrecarga de cinc deben incluir las concentraciones séricas o urinarias de cinc (v. tabla 19-1), las concentraciones séricas de cobre y las concentraciones de ceruloplasmina. En los pacientes con mieloneuropatía, los estudios de conducción nerviosa pueden mostrar una neuropatía sensitiva, y la resonancia magnética (RM) también puede evidenciar un aumento de la señal en T2 en la médula cervical. El tratamiento de la deficiencia de cobre inducida por la sobrecarga de cinc es principalmente la suspensión de la exposición al cinc y la reposición de cobre. Aunque no hay una pauta de dosis estándar, una recomendación frecuente es 2-10 mg/día de cobre elemental oral. Se han descrito varios regímenes quelantes, pero los datos no apoyan de forma suficiente su uso sistemático en el marco de la toxicidad crónica.

Manganeso (parkinsonismo)

El manganeso (Mn) es un elemento esencial para la función de varias enzimas, incluidas la superóxido dismutasa y la glutamina sintetasa. Aunque no hay ningún síndrome claro asociado a la deficiencia de manganeso, una constelación bien descrita de síntomas y hallazgos se asocia a la toxicidad por manganeso. Asociada principalmente a la exposición ocupacional crónica, la toxicidad por manganeso dependiente de la dosis se debe a la inhalación de concentraciones altas de polvo de manganeso (p. ej., en mineros) o de humos de manganeso (p. ej., la fundición, la molienda y pocas veces la soldadura).¹¹ De una forma más reciente se ha descrito la toxicidad por manganeso en consumidores de metcatinona, cuando este fármaco se sintetizaba de forma ilegal con permanganato potásico. Aunque el mecanismo no está claro, el manganeso produce una toxicidad selectiva en el globo pálido, el estriado y la región reticulada de la sustancia negra. Al contrario que la enfermedad de Parkinson idiopática (cap. 381), el manganeso no afecta a la región compacta de la sustancia negra.

Los síntomas del manganismo aparecen de forma lenta después de años de exposición. Los pacientes presentan primero cambios en el apetito, debilidad muscular y apatía. En ocasiones, los pacientes mostrarán signos de excitación central y podrán tener lo que se llama psicosis por manganeso. Los síntomas progresan a menudo a la dificultad para la marcha, el habla y la expresión facial. Las anomalías de la marcha consisten en una marcha lenta y descoordinada con una incapacidad para caminar hacia atrás. Los pacientes «se congelan» a menudo cuando se giran y con frecuencia se caen. Los síntomas pueden progresar hasta la hipertonia muscular en extensión y una marcha peculiar en la que los pacientes caminan sobre las almohadillas de los dedos de los pies con los tobillos extendidos. Los pacientes también presentan tartamudez, una cara en máscara, trastornos del sueño y mialgias. Al contrario que la enfermedad de Parkinson idiopática, los pacientes expuestos al manganeso no presentan habitualmente temblor en reposo, y estos síntomas son casi siempre simétricos al principio.

Aunque no hay ninguna prueba definitiva de la toxicidad por manganeso, la anamnesis de exposición, las pruebas de laboratorio confirmatorias (v. tabla 19-1), los estudios radiográficos y los síntomas clínicos pueden apoyar el diagnóstico. La mejor prueba de laboratorio es una concentración de manganeso en sangre completa (normal, < 15 µg/l), donde los valores elevados indican exposición, pero no se correlacionan necesariamente con los síntomas. Como el manganeso puede concentrarse en el globo pálido, la RM mostrará a menudo una señal intensa ponderada en T1 en los dos globos pálidos. Pero como en la sangre, la RM es indicativa de la exposición al manganeso, pero no se correlaciona con los síntomas clínicos. Debido a que hay diferencias en las regiones encefálicas afectadas en la toxicidad por manganeso y en la enfermedad de Parkinson, la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodopa puede ayudar a diferenciar entre estos trastornos: los pacientes con toxicidad por manganeso tendrán normalmente PET normales, mientras que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen exploraciones anómalas.

El manganismo no suele responder al tratamiento. Aunque la quelación con CaNa₂EDTA se ha asociado a una mayor eliminación urinaria de manganeso, no existen datos convincentes de que mejore el resultado del paciente.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Nussbaumer-Streit B, Yeoh B, Griebler U, et al. Household interventions for preventing domestic lead exposure in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD006047.
- A2. Braun JM, Hornung R, Chen A, et al. Effect of residential lead-hazard interventions on childhood blood lead concentrations and neurobehavioral outcomes: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172:934-942.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

EPIDEMIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO: IMPLICACIONES DE UNA SOCIEDAD ENVEJECIDA

ANNE B. NEWMAN Y JANE A. CAULEY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEMOGRAFÍA

El mundo está envejeciendo y lo está haciendo cada vez a mayor velocidad. El denominado «tsunami de plata» transformará el mundo en aspectos fundamentales. La población del mundo con más de 60 años está aumentando en 20 millones de personas cada año (aproximadamente un 3%). Se estima que, en 2030, 1.400 millones de personas de 65 años o más representarán un 12% de la población mundial total, porque el número de personas de esta edad aumentará al tiempo que la población global disminuirá. En 2050, casi dos tercios partes de los ancianos del mundo vivirán en Asia. Se estima que, en 2005, el número de centenarios era de unos 270.000, pero para 2040 se espera que alcance los 2,3 millones.

En EE. UU., la población de 65 años o más aumentó unos 10 millones en la última década y casi un 15% de la población pertenece a este grupo de edad. Se estima que el porcentaje de personas de 65 años o más aumentará un 70% en 2040, fecha en la que un 20% de los estadounidenses pertenecerán a ese grupo de edad. Además, la población de edad avanzada está envejeciendo y se estima que el número de personas de 85 años o más aumente de unos 6 millones en 2015 a 15 millones en 2040. La población de edad avanzada también se está haciendo más diversa. En 2015, aproximadamente un 22% (10,6 millones) de los ancianos pertenecían a minorías raciales o étnicas, pero se espera que este número alcance un 28% (21,1 millones) en 2030.

En el contexto sanitario, estos cambios demográficos representan una de las historias de mayor éxito en los siglos XX y XXI y suponen un triunfo de los avances médicos, en salud pública y en los ámbitos sociales y económicos. A pesar de todo, el envejecimiento plantea retos singulares, incluidos la sostenibilidad de los programas de seguridad social, el cambio en la estructura familiar y la asignación de recursos para poder cubrir las necesidades sanitarias, económicas y sociales de esta población cada vez más envejecida. Además, la reciente estabilización, e incluso descenso, de la esperanza de vida en EE. UU. pone de manifiesto que la mortalidad aumenta en la población de mediana edad por causas como el suicidio (cap. 369), la sobredosis de drogas (cap. 31) y la obesidad (cap. 207), lo que puede afectar de forma negativa a la longevidad.¹

LA SALUD DE LAS PERSONAS DE EDAD AVANZADA

Mortalidad

La generación de personas de edad avanzada actual es más saludable que las previas. Entre 2004 y 2014, la esperanza de vida a los 65 años aumentó de 17,2 a 18 años en los hombres de raza blanca, de 19,9 a 20,5 años en las mujeres de raza blanca, de 15,1 a 16,2 años en los hombres de raza negra, de 18,5 a 19,5 años en las mujeres de raza negra, de 18,5 a 19,2 años en los hombres hispanos y de 21,5 a 22,2 años en las mujeres hispanas. El aumento de esperanza de vida en 20 años a partir de los 65 años tiene importantes implicaciones, porque la frecuencia de enfermedad, alteraciones y discapacidad es muy superior en las personas de 85 años o más. El principal factor que explica este aumento de la esperanza de vida en personas de edad avanzada es la menor mortalidad por enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular.²

Conforme envejece la población, la mortalidad aumenta.³ La mortalidad en EE. UU. es aproximadamente del 1,8% anual en los hombres y del 1,2% anual en las mujeres entre 65 y 70 años, pero aumenta al 15% anual en los hombres y el 13% en las mujeres mayores de 85 años. Aproximadamente en los últimos 15 años, la mortalidad ajustada por edad por todas las causas se ha reducido un 20% en los pacientes de 65 años o más. Ha disminuido la mortalidad por enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedad pulmonar crónica, accidente cerebrovascular, diabetes, gripe y neumonía. Por el contrario, ha aumentado la mortalidad por enfermedad de Alzheimer y lesiones no intencionadas (tabla 20-1). Al aumentar la edad, las causas de muerte de los ancianos dejan de ser el cáncer y la enfermedad cardiovascular, y pasan a ser los accidentes cerebrovasculares y la demencia. A pesar de todo, la enfermedad cardiovascular y el cáncer siguen siendo las dos principales causas de muerte en los ancianos hasta edades muy avanzadas.

La esperanza de vida es una buena medida global de la mortalidad de la población. Sin embargo, tan importante como esta para el envejecimiento es la «esperanza de vida saludable», que es definida por la Organización Mundial de la Salud como el número medio de años vividos con plena salud, sin considerar los años que se viven con una salud menos buena por enfermedad, lesiones o dolencias concomitantes.

Morbilidad y multimorbilidad

Los trastornos de salud crónicos más frecuentes son las cardiopatías, la hipertensión y la artrosis (fig. 20-1); la cardiopatía es más frecuente en los hombres, y la artrosis lo es en las mujeres. Entre las personas de 65 años o más, las de raza negra sufren más hipertensión (aproximadamente un 70 frente a un 55%) y diabetes (30 frente a 20%) que las de raza blanca. Aproximadamente un 80% de los estadounidenses de 65 años o más refieren tener un estado de salud bueno o excelente, mientras que este porcentaje se reduce a un 70% en las personas de 85 años o más. Estas cifras dependen también de la raza: aproximadamente un 80% de los blancos frente a un 65% de los negros e hispanos. El porcentaje de personas de 65 años o más que no viven en residencias y sufren demencia es de un 9% en los hombres y de un 11% en las mujeres, en tanto que este porcentaje alcanza un 24% en los hombres y un 30% en las mujeres entre los que tienen 85 años o más. Las mujeres ancianas tienen más probabilidad de sufrir síntomas depresivos con repercusión clínica (15%) que los hombres (10%). Los problemas de movilidad son la discapacidad más frecuente entre los ancianos, seguida de la alteración auditiva.

La mayor parte de las personas de edad avanzada sufren uno o más trastornos de salud, y un 50% presentan dos o más. Dada esta alta prevalencia de trastornos múltiples, la asistencia a los ancianos exige un abordaje equilibrado, que tome en consideración la repercusión que el tratamiento de un proceso puede tener sobre otros y la posibilidad de que la existencia de múltiples síntomas solapados oculte algún trastorno. La existencia de múltiples trastornos se designa a veces como comorbilidad, aunque puede ser más exacto hablar de multimorbilidad.

La multimorbilidad se asocia estrechamente a la discapacidad con un aumento escalonado en el porcentaje de individuos que refieren dificultades en las actividades de la vida diaria como consecuencia de los trastornos médicos. De forma prospectiva, el número de enfermedades concomitantes predice la discapacidad futura. La multimorbilidad se asocia también a una marcha más lenta y menos fuerza y equilibrio en las extremidades inferiores. Además, la discapacidad y la comorbilidad aportan información diferente y no se deberían considerar como entidades equivalentes. La influencia combinada de las múltiples enfermedades crónicas sobre el funcionamiento físico puede ser superior a la simple suma de sus efectos.

Enfermedad subclínica

Las enfermedades subclínicas son frecuentes y cada vez se reconoce más su importante contribución al riesgo de discapacidad y mortalidad. La introducción de pruebas funcionales y estudios de imagen no invasivos está dejando claro que muchos trastornos pueden estar avanzados en los ancianos, incluso asintomáticos. Los síntomas son a menudo inespecíficos y atribuidos al envejecimiento en lugar de hacerlo a la enfermedad de base. Por ejemplo, los estudios poblacionales sobre la enfermedad cardiovascular revelan que un tercio de las personas de edad avanzada sin antecedentes de accidente cerebrovascular registran uno o más en la resonancia magnética, y otro tercio de ancianos presentan aterosclerosis avanzada, aunque no tengan antecedentes de infarto de miocardio. La determinación selectiva del índice tobillo-brazo demuestra que la enfermedad arterial periférica es 5-10 veces más frecuente que la claudicación intermitente clásica. Otros trastornos, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la artrosis, también son más frecuentes cuando se realizan pruebas no invasivas de lo que se deduce de las manifestaciones clínicas. Es importante recordar que la carga de enfermedad subclínica se relaciona de forma importante con la mortalidad.

Obesidad

La obesidad (cap. 207) está aumentando en ancianos a más velocidad que en ningún otro grupo de edad. La obesidad y la discapacidad afectan mayoritariamente a las mujeres, sobre todo de raza negra. Aproximadamente un tercio de las personas de raza blanca de más de 60 años son obesas, frente a un 50% de los de raza negra y un 40% de los hispanos. La obesidad afecta sensiblemente a la discapacidad, al aumentar la dificultad para caminar o subir escaleras. La epidemia de obesidad está contribuyendo también a un gran aumento de la incidencia de diabetes en ancianos. Este aumento de la frecuencia de obesidad puede detener, e incluso revertir, el aumento de la esperanza de vida, reducir la calidad de la misma e incrementar la discapacidad.

Síndromes geriátricos

Muchos trastornos multifactoriales en ancianos no se pueden clasificar en una categoría patológica única y se denominan síndromes geriátricos. Por ejemplo, la incontinencia urinaria (cap. 23) es una pérdida funcional del control vesical, que puede depender de una mala movilidad, de una mala visión, de la pérdida de la capacidad de concentración de la orina y de algunos fármacos, además de hacerlo de las alteraciones estructurales o funcionales de la propia vejiga. Otros importantes síndromes geriátricos son los trastornos del sueño (cap. 377), el *delirium* (cap. 25), las caídas (cap. 22) y la pérdida de peso. En lugar de centrarse en identificar una causa principal, se debe intentar evaluar y tratar todos los factores que contribuyen a estos síndromes.

Discapacidad

En los ancianos, la discapacidad se suele relacionar con múltiples trastornos crónicos. La discapacidad puede ser lentamente progresiva y crónica o súbita y catastrófica, como

sucede en los accidentes cerebrovasculares o las fracturas de cadera. Los niveles de discapacidad incluyen la pérdida de las capacidades de autocuidado básico, como bañarse y asearse; la pérdida de capacidad para vivir en comunidad, en aspectos tales como hacer la compra y pagar las facturas; pérdida de movilidad, y pérdida de la capacidad de realizar tareas de alto nivel. En el capítulo 21 se revisan los sistemas de clasificación de la discapacidad en geriatría.

La mayor parte de las personas de edad avanzada no están discapacitadas. Los datos de la encuesta National Health Interview Survey muestran que los niveles de discapacidad se redujeron en las décadas de los ochenta y los noventa, pero se han estabilizado en estos últimos años. En 2012, aproximadamente un 28% de los hombres y un 34% de las mujeres mayores de 65 años tenían dificultades para realizar actividades complejas. La discapacidad para las actividades de la vida diaria parece estar disminuyendo en todo el mundo, aunque las evidencias sugieren que la frecuencia de los niveles de discapacidad menos graves está aumentando. Sin embargo, es posible que la epidemia de obesidad aumente el número de años con discapacidad.

La discapacidad se relaciona estrechamente con la multimorbilidad (e-fig. 20-1). La combinación responsable de discapacidad más frecuente es la de artrosis e hipertensión (17%). Cuando se combinan con depresión, estos procesos son los que más discapacidad provocan.⁴

Fragilidad frente a vigor

La fragilidad se ha definido (v. tabla 22-1) como un estado de reducción de las reservas fisiológicas y un aumento de la vulnerabilidad al estrés. La fragilidad puede considerarse un síndrome de agotamiento caracterizado por debilidad, fatiga, baja actividad, movimientos lentos y pérdida de peso.⁵ También se ha caracterizado por una mala función física aislada o por una carga de enfermedad acumulada. Por el contrario, el vigor o la resiliencia (resistencia y capacidad de recuperación) se pueden asociar a una alta reserva fisiológica con respuesta sólida frente al estrés. Para valorar de forma adecuada la resiliencia a veces son precisas pruebas dinámicas. Cuando se define como síndrome de agotamiento, la fragilidad afecta a un 7% de los adultos de 65 años o más integrados en la comunidad y a un 25% de los que tienen 85 años o más. Estas estimaciones tienden a infravalorar la prevalencia real de la fragilidad, ya que es menos probable que los individuos frágiles participen en estudios epidemiológicos.

La pérdida de masa muscular o sarcopenia es un componente de base en la fragilidad, pero el exceso de grasa, sobre todo visceral y muscular, influye más sobre la función física, la inflamación y el metabolismo que una escasa masa muscular. En las personas de edad avanzada, la potencia muscular, incluida la fuerza contráctil, la función mitocondrial y la velocidad o potencia de contracción, es más importante para la función física que la masa muscular. Es posible medir la debilidad en consulta midiendo la fuerza de prensión (< 30 kg en hombres y < 20 kg en mujeres). La fragilidad por sí sola es un factor de riesgo de mal pronóstico, pero también empeora el pronóstico de trastornos crónicos, como la enfermedad cardiovascular.⁶ Una medida de fragilidad, que es el número de resultados analíticos anómalos en el momento del ingreso hospitalario, se correlaciona estrechamente con la mortalidad a largo plazo, independientemente de la edad, las enfermedades crónicas y los trastornos agudos.⁷

Longevidad y envejecimiento saludable

Un 20-30% de la longevidad se asocia a factores hereditarios, igual que muchas enfermedades crónicas complejas. Los modelos animales de envejecimiento muestran que es posible ampliar la esperanza de vida modificando los genes, sobre todo de las vías metabólicas. En los organismos inferiores y los ratones, la restricción calórica, que se consigue mediante una restricción diaria a largo plazo de las calorías consumidas, prolonga la vida, pero este abordaje ha obtenido resultados irregulares en primates. Muchos

factores hormonales se reducen con el envejecimiento, aunque el aporte de suplementos de hormonas, como estrógenos, hormona de crecimiento, testosterona y andrógenos suprarrenales, no aporta beneficios para la longevidad y puede resultar perjudicial. Entre los factores genéticos, la ausencia del alelo *ApoE4* sigue siendo el factor predictivo de longevidad más fiable, y los recientes estudios de asociación pangenómica en centenarios también orientan a los genes de la vía de control metabólico, como *FOXO3A*.

Los nuevos hallazgos sobre la biología básica del envejecimiento sugieren que unas pocas vías esenciales que controlan el metabolismo, la proteostasis, la reparación del ADN y otras pueden ser la clave para la investigación sobre la longevidad.⁸ El control epigenético del ADN también parece jugar un importante papel, porque los patrones de metilación (el reloj epigenético) se relacionan de forma estrecha con la edad.

Muchos trastornos de salud al final de la vida derivan de exposiciones al principio de ella, incluida la salud de la madre durante la gestación. Por ejemplo, el bajo peso al nacer o el hambre durante la gestación predicen enfermedad cardiovascular y diabetes precoces cuando los bebés se exponen luego a altas ingestas calóricas. En Suecia, una

TABLA 20-1 PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN EE. UU. CON > 65 AÑOS, 1980-2014: MUERTES POR CADA 100.000 HABITANTES

INTERVALO	TODAS LAS CAUSAS	1980	2014	
		1.341.848	1.922.271	
1	Cardiopatías	595.406	Cardiopatías	489.722
2	Neoplasias malignas	258.389	Neoplasias malignas	413.885
3	Enfermedades vasculares cerebrales	146.417	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	124.693
4	Neumonía y gripe	45.512	Enfermedades vasculares cerebrales	113.308
5	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	43.587	Enfermedad de Alzheimer	92.604
6	Aterosclerosis	28.081	Diabetes mellitus	54.161
7	Diabetes mellitus	25.216	Lesiones no intencionadas	48.295
8	Lesiones no intencionadas	24.844	Gripe y neumonía	44.836
9	Nefritis, síndrome nefrótico y nefrosis	12.968	Nefritis, síndrome nefrótico y nefrosis	39.957
10	Hepatopatía crónica y cirrosis	9.519	Septicemia	29.124

Tomado de Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics. *Older Americans 2016: Key Indicators of Well-Being*. Federal Interagency Forum on Aging-Related Statistics. Washington, DC: U.S. Government Printing Office. Agosto de 2016.

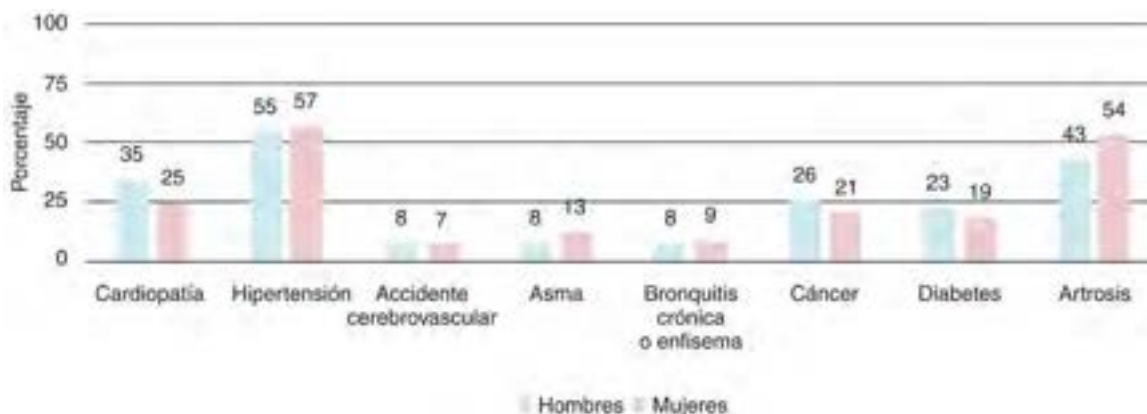


FIGURA 20-1. Porcentaje de personas de 65 años o más que declaran padecer determinados trastornos crónicos de salud en función del sexo, 2013-2014. Comentario: los datos se basan en el promedio de 2 años de 2013-2014. Población de referencia: estos datos se corresponden con población civil no institucionalizada. (Fuente: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Health Interview Survey.)

exposición menor durante la vida a las enfermedades infecciosas se asoció a aumento de la esperanza de vida. Se necesitan más estudios para determinar los períodos críticos del desarrollo y las exposiciones ambientales óptimas que pueden fomentar el envejecimiento saludable posterior.

PREVENCIÓN

El tratamiento de la osteoporosis reduce de forma eficaz el riesgo de fracturas en ancianos de edad muy avanzada⁸ y el tratamiento de la hipertensión reduce la mortalidad a partir de los 80 años.⁹ Las estatinas reducen de forma eficaz la cardiopatía coronaria en ancianos,¹⁰ pero la rentabilidad favorable para la prevención primaria en personas de más de 75 años puede verse contrarrestada por efectos secundarios geriátricos incluso menores,⁹ y es posible suspender con seguridad estos fármacos en presencia de enfermedades avanzadas que limitan la supervivencia.¹¹ La actividad física, sobre todo el entrenamiento de resistencia, reduce de forma significativa el riesgo de discapacidad,¹² y puede disminuir el de demencia, aunque este último dato deriva principalmente de estudios de observación que pueden verse alterados por el hecho de que las personas más saludables son las que más capacidad tienen de practicar ejercicio. El aporte de testosterona en hombres con hipogonadismo tiene beneficios limitados en el tratamiento de la función sexual, pero no mejora la función física ni cognitiva.¹³ En los ancianos sanos, las dosis bajas de ácido acetilsalicílico no solo no mejoran la supervivencia libre de discapacidad, sino que en realidad incrementan la mortalidad por todas las causas.¹⁴

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Zhao R, Xu Z, Zhao M. Antiresorptive agents increase the effects of exercise on preventing postmenopausal bone loss in women: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:1-16.
- A2. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673-2682.
- A3. Savarese G, Gotto Jr AM, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2090-2099.
- A4. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor Jr DH, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:691-700.
- A5. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387-2396.
- A6. Lai CC, Tu YK, Wang TG, et al. Effects of resistance training, endurance training and whole-body vibration on lean body mass, muscle strength and physical performance in older people: a systematic review and network meta-analysis. *Age Ageing*. 2018;47:367-373.
- A7. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med*. 2016;374:611-624.
- A8. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1499-1508.
- A9. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1519-1528.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

21

EVALUACIÓN GERIÁTRICA

DAVID B. REUBEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El término evaluación geriátrica es amplio y permite describir la evaluación de los ancianos, proceso orientado a reconocer los distintos factores médicos y psicosociales que condicionan el estado de salud de los ancianos. Además de las enfermedades comunes en la población anciana, estas influencias pueden ser sociales, psicológicas y ambientales. La evaluación geriátrica va desde pruebas de detección selectiva breves realizadas por profesionales clínicos concretos a un proceso interdisciplinar intensivo que incluye tanto la evaluación como el tratamiento.

Tres conceptos fundamentales orientan la evaluación geriátrica y el consiguiente tratamiento médico. El centro de la evaluación geriátrica es el estado funcional, como dimensión que se debe evaluar y como variable de resultados que debe mantenerse o mejorarse. Un segundo concepto global que orienta la evaluación geriátrica es el pronóstico, sobre todo la esperanza de vida. Por último, la evaluación geriátrica debe orientarse según los objetivos del paciente.

ESTADO FUNCIONAL

El estado funcional puede interpretarse como una medida global de la repercusión general de los trastornos de salud en el contexto del entorno y la red de apoyo social de un anciano. La trama subyacente al estado funcional es una jerarquía de complejidad creciente, que comienza con los movimientos físicos específicos (p. ej., levantarse, caminar) que se integran dentro de las actividades de más alto nivel (p. ej., las funciones profesionales y sociales). La alteración del estado funcional puede comenzar por la aparición de una enfermedad, por la falta de forma física, por cambios en el soporte social o el entorno, o por la edad avanzada.

Lo habitual es valorar el estado funcional de los ancianos en dos niveles: actividades de la vida diaria (AVD) y actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD). Las AVD son las tareas de autocuidado, como baño, aseo, vestido, continencia, limpieza, alimentación y transferencia. La dependencia en estas tareas, presente hasta en un 10% de los ancianos, suele obligar a dotar al anciano de ayuda domiciliaria a tiempo completo o trasladarlo a una residencia.

Las AIVD son las tareas integrales para mantener una vida independiente, como usar el teléfono, hacer la colada, comprar en las tiendas, conducir o usar el transporte público, preparar comida, tomar medicamentos, realizar trabajos domésticos y ocuparse de los aspectos económicos. La dependencia en estas AIVD es más frecuente y casi un 20% de las personas de 75 años o más tienen alteración al menos en una de ellas. Con la pérdida progresiva de múltiples AIVD, los ancianos encuentran cada vez más dificultad para seguir viviendo en sus domicilios. Por ello, se dispone de muchos servicios sociales (p. ej., Meals on Wheels, servicios de ayuda doméstica, servicios de transporte) para compensar estas deficiencias. Trasladarse a un centro asistido posibilita la mayor parte de las AIVD, aunque muchos de estos centros no cubren la ayuda para el desarrollo de las AVD salvo que se abone un coste adicional. En EE. UU., el Medicare no cubre los costes de los centros asistidos.

En un nivel superior, las actividades avanzadas de la vida diaria (AAVD) son las capacidades de cubrir las funciones sociales, comunitarias y familiares, y también las relacionadas con actividades recreativas y profesionales. Estas actividades avanzadas varían mucho de una persona a otra, pero pueden ser útiles para controlar el estado funcional antes del desarrollo de discapacidad.

La selección de la herramienta de evaluación funcional depende de las características de la población que se esté valorando. Por ejemplo, las personas que viven en residencias casi siempre dependen por completo de los demás para el desarrollo de las AIVD, de forma que la evaluación se debe centrar en las AVD y otras dimensiones básicas de la salud. Los ancianos hospitalizados deben ser valorados en función del estado funcional prehospitalario para hacerse una idea de lo que se puede llegar a conseguir y también para poder definir el estado funcional en el alta, e identificar cualquier diferencia y facilitar los planes para resolver los problemas que genere.

El estado funcional se suele medir con informes autorreferidos o notificados por una tercera persona. Sin embargo, los fisioterapeutas y los terapeutas ocupacionales suelen añadir información objetiva mediante una exploración clínica o evaluación estructurada. Además, algunas dimensiones, como la movilidad o el equilibrio, que contribuyen a la función pueden valorarse con medidas objetivas (v. más adelante).

El estado funcional se debe valorar de forma periódica: en la primera consulta; tras una enfermedad grave, y en el momento en que se produzcan algunos hitos sociales, como la enfermedad del cónyuge o el cambio de situación vital o laboral. Los cambios de estado funcional justifican siempre la realización de más pruebas e intervenciones diagnósticas, salvo que sea un cambio esperable y que refleje una trayectoria compatible con los deseos del paciente. Medir el estado funcional puede ser útil para controlar la respuesta al tratamiento (sobre todo de las enfermedades crónicas) y aportar información pronóstica útil para planificar la asistencia a corto y largo plazo.

PRONÓSTICO

La esperanza de vida afecta tanto al proceso de evaluación como a las decisiones de tratamiento basadas en el mismo. En algunos pacientes ancianos, las enfermedades concomitantes pueden empeorar el pronóstico, de forma que las pruebas de detección selectiva (p. ej., mamografía) y los tratamientos (p. ej., de la hipertensión) con eficacia demostrada no resultarían beneficiosos dentro del período de supervivencia esperado. El «tiempo hasta el beneficio», término empleado para equilibrar el riesgo entre el daño inmediato y el beneficio a largo plazo, se ha aplicado al cribado del cáncer, sobre todo en ancianos.¹

La probabilidad de supervivencia de un paciente durante un tiempo especificado (p. ej., 5 años desde el momento de la evaluación) o hasta una edad específica (p. ej., hasta los 100 años) puede estimarse en función de la edad, el sexo y la raza gracias a las tablas de vida generadas por el gobierno (e-tabla 21-1).² La esperanza de vida también se puede estimar con calculadoras en Internet (p. ej., como ejemplo eprognosis.org) o incorporando las características clínicas. Por ejemplo, un mejor estado cognitivo o menos comorbilidad son los mejores predictores de supervivencia a los 5 años en nonagenarios.

OBJETIVOS RELACIONADOS CON EL PACIENTE

Conforme las personas envejecen, el estado de salud actual y futuro puede convertirse en un factor destacado para determinar y conseguir objetivos vitales. Entre los pacientes muy ancianos, los objetivos pueden limitarse a conseguir un estado de salud o funcional aceptable (p. ej., conseguir caminar de forma independiente), controlar síntomas (p. ej., dolor, disnea), mantener la situación vital (p. ej., seguir en casa) o sobrevivir a corto plazo

(p. ej., vivir suficiente tiempo para conseguir un hito personal, como una celebración próxima). En ocasiones, el médico tiene objetivos distintos a los del paciente. Por ejemplo, un paciente puede querer curarse cuando el médico considera que solo es posible un tratamiento sintomático. Por el contrario, el médico considera en ocasiones que se puede obtener un resultado mejor, pero el paciente no quiere seguir las recomendaciones que le hace (p. ej., ponerse una prótesis de cadera para recuperar la movilidad). Los médicos y los pacientes deben reconocer que los ancianos pueden obtener menos beneficios de algunas intervenciones que los pacientes más jóvenes por sus factores pronósticos adversos. En los ancianos frágiles con múltiples trastornos crónicos o con esperanza de vida corta, los profesionales clínicos y los pacientes deben colaborar para identificar los objetivos personales del paciente en distintas dimensiones (p. ej., síntomas, estado físico, función social y funciones de rol). En algunas enfermedades crónicas incurables (p. ej., demencia), los objetivos de los pacientes y los cuidadores no suelen ser médicos.⁵ Ello permite desarrollar y adaptar un plan de cuidados con el fin de cubrir estos objetivos.

COMPONENTES DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA

La evaluación geriátrica comienza con una evaluación médica. Algunos aspectos (descritos a continuación) que raras veces son anormales en los adultos jóvenes (p. ej., movilidad, capacidad cognitiva) pueden ser origen de una morbilidad notable en los ancianos. Además, algunos grupos de alteraciones, como la atrofia muscular, la mala higiene, los hematomas, las úlceras por presión y las contracturas, deben plantear la sospecha de maltrato, abandono o abuso del anciano. En estos casos se les debe preguntar e investigar cada situación sin presencia de familiares o cuidadores. Los pacientes tienen que ser interrogados sobre si alguien los ha amenazado o lesionado, si han recibido una asistencia adecuada y si alguien les ha robado cosas. Las respuestas que den relacionadas con estos aspectos pueden aportar información que confirme la sospecha y permita notificar el caso a los servicios de protección de personas de edad avanzada.

La evaluación no médica (p. ej., apoyo ambiental, económico y no económico) también tiene importancia, porque permite identificar problemas que deben ser resueltos y pueden ser clave para mantener la independencia o conseguir los objetivos del paciente. En algunos casos, sobre todo cuando el anciano sufre una enfermedad aguda o sufre estrés de cuidador o la pérdida de un ser querido, puede ser útil la evaluación de las necesidades espirituales, con la derivación adecuada.

Voluntades anticipadas

Los profesionales clínicos deben comentar con los ancianos sus preferencias sobre tratamientos específicos mientras todavía conservan la capacidad cognitiva para adoptar decisiones. Es necesario pedir a los pacientes que identifiquen qué persona debe asumir las decisiones médicas cuando no puedan hacerlo ellos mismos. Esta información debería reflejarse en un poder de representación para la asistencia sanitaria perdurable, que también permite a los pacientes especificar qué tratamientos no desean recibir. La mayor parte de los estados han permitido el uso de la orden médica para los tratamientos orientados a conservar la vida, una variante de voluntad previa que documenta las preferencias del paciente sobre los tratamientos al final de la vida y sirve como referencia obligada. Los documentos estandarizados, que están firmados por el médico y el paciente, deben ser respetados en todos los tipos de asistencia, incluidas las respuestas de los técnicos de urgencias.

Evaluación médica

Dentro de la evaluación médica se incluyen la visión; la audición; la capacidad cognitiva; el estado de ánimo y el afecto; las caídas, incluida la fuerza, la movilidad y la marcha, y el equilibrio; una revisión de la medicación; la nutrición; la incontinencia urinaria, y la fragilidad. Se han desarrollado numerosos instrumentos de cribado que permiten valorar muchas de estas dimensiones. Otro componente médico importante de la evaluación geriátrica es la determinación de si los servicios de prevención están actualizados.

Visión

Aunque las evidencias actuales sobre el cribado de la alteración de la agudeza visual en ancianos son insuficientes para obtener conclusiones,⁶ los profesionales clínicos han de ser conscientes de que la alteración visual es frecuente y es un factor importante de contribución al deterioro funcional. Por ejemplo, la alteración visual se ha asociado a un aumento del riesgo de caídas, el deterioro funcional y cognitivo, la inmovilidad y la depresión. La edad aumenta la prevalencia de las cuatro principales enfermedades oculares: cataratas, degeneración macular asociada al envejecimiento, retinopatía diabética y glaucoma (cap. 395). Además, la presbicia es universal prácticamente y la mayor parte de los ancianos precisan gafas. Las gafas correctoras y otros tratamientos pueden recuperar la visión o prevenir un deterioro progresivo de la función visual.

Se puede emplear una pregunta única para el cribado de la alteración visual: ¿encuentra dificultad para conducir, ver la televisión o leer o para realizar cualquiera de las actividades de la vida diaria por problemas de visión, incluso con gafas?

El optotipo de Snellen es el método de detección selectiva convencional para la agudeza visual. Se pide al paciente que permanezca de pie a 6 m del optotipo y lea las letras. La incapacidad de leer las letras de la línea 20/40 o por debajo de esta con la visión mejor corregida (con gafas) indica que se precisa una evaluación más profunda. La visión de cerca puede evaluarse con una *tablet* o un teléfono móvil.

Audición

La hipoacusia (cap. 400), que afecta a más de un 60% de las personas mayores de 70 años que viven en su casa y a un 75% de los que viven en residencias, se asocia a una reducción de la capacidad funcional cognitiva, social, emocional y física. Cuando se detecta una hipoacusia, la amplificación mediante audífonos u otros dispositivos de ayuda para la audición puede mejorar la calidad de vida y el estado funcional.

Para identificar la hipoacusia pueden realizarse preguntas sencillas (p. ej., ¿considera que tiene alguna dificultad para oír?, ¿cree que tiene algo de sordera?) o recurrir al inventario autorreportado de limitación auditiva con 10 dimensiones que forma parte del instrumento para los ancianos. Si cualquiera de estas pruebas de detección selectiva fuera positiva o el médico sospecha una hipoacusia, se puede realizar una prueba objetiva, como la prueba del susurro, que consiste en susurrar tres palabras elegidas al azar en cada uno de los oídos a 12, 24 y 48 cm de la oreja del paciente y pedirle que repita las palabras que se le han dicho. Los pacientes que no superan esta prueba, es decir, que no consiguen repetir la mitad de las palabras correctamente, han de ser derivados a un especialista en audiología para ser valorados más a fondo.

Una prueba de cribado más precisa para la alteración visual es la de Welch Allyn AudioScope. Este otoscopio manual tiene un audímetro incorporado que puede ajustarse a distintos niveles de intensidad. Se administra un pretono de 60 dB al paciente y luego cuatro tonos de 500, 1.000, 2.000 y 4.000 Hz a 40 dB. La incapacidad de oír alguna de las frecuencias de 1.000 o 2.000 Hz en ambos oídos o ninguna de las dos en un oído indica que la prueba es positiva e identifica la necesidad de realizar una audiometría formal. Se dispone de diversas pruebas de cribado para ordenadores personales⁵ y teléfonos inteligentes (p. ej., Audicus), pero la mayoría no se han validado de manera formal.

Evaluación cognitiva

La incidencia de demencia (caps. 24 y 374) aumenta con la edad, sobre todo entre los mayores de 85 años. Aunque existen evidencias insuficientes para poder equilibrar los beneficios y los riesgos del cribado de la alteración cognitiva, los instrumentos de detección selectiva y la evaluación detallada posterior de la capacidad cognitiva pueden ser útiles cuando los familiares o cuidadores plantean dudas o cuando el médico tiene sospechas.⁶ Se han validado distintas pruebas de cribado para la capacidad cognitiva. El Mini-Cog (cap. 24) combina una prueba de dibujo de un reloj con recuerdo de tres objetos y se puede realizar con rapidez.

La detección precoz de los problemas de memoria permite identificar en ocasiones trastornos susceptibles de tratamiento que contribuyen al deterioro cognitivo y desarrollar un plan de tratamiento proactivo con la participación completa del paciente (cap. 24). No se ha demostrado que la dieta, el ejercicio o el entrenamiento cognitivo puedan mejorar o mantener la función cognitiva (cap. 374), pero una diana de presión arterial de 120 de presión sistólica puede reducir el deterioro cognitivo en los ancianos sanos.

Otro componente de la evaluación cognitiva es la capacidad de toma de decisiones. En los ancianos que conservan la capacidad cognitiva se asume dicha capacidad. Sin embargo, entre los que sufren alteraciones cognitivas, la toma de decisiones debe determinarse antes de poder iniciar muchos tratamientos. En general, la capacidad es específica de la decisión que se está pidiendo al paciente. Pregunte al paciente lo siguiente para determinar dicha capacidad de toma de decisiones:

- ¿Puede el paciente establecer y expresar sus preferencias personales?
- ¿Comprende el paciente los riesgos y beneficios?
- ¿Comprende el paciente las implicaciones?
- ¿Puede el paciente razonar por qué ha elegido una alternativa?
- ¿Son los motivos racionales?

Si la respuesta a todas estas preguntas fuera afirmativa, el paciente sería competente para adoptar una decisión. Si la respuesta fuera negativa, la decisión debe ser adoptada por un representante (el representante permanente para la asistencia sanitaria si el paciente lo ha designado). Si el paciente no cuenta con un representante formal, la decisión podría adoptarla un familiar, amigo o cuidador que conozca bien al paciente. El orden de representación viene determinado por la ley estatal. Si no se cuenta con ninguno, el profesional sanitario tiene que tomar la decisión en función del sistema de valores que conozca del paciente o de lo que considere de mayor interés como profesional.

Estado de ánimo y afecto

Aunque la depresión mayor (cap. 369) no es más frecuente entre los ancianos que en personas más jóvenes, la depresión menor y otros trastornos afectivos son frecuentes y producen una notable morbilidad. Además, las manifestaciones clínicas de la depresión pueden ser atípicas, y la depresión queda en ocasiones enmascarada en los pacientes con alteración cognitiva o trastornos neurológicos de otro tipo, como la enfermedad de Parkinson (cap. 381). El cribado de la depresión se recomienda en la población adulta general, aunque existe incertidumbre sobre la frecuencia y el momento en que se ha de realizar.⁷

Una versión de dos objetos del cuestionario de salud del paciente permite una detección selectiva eficaz de los síntomas depresivos. El profesional debe preguntar al paciente: en las últimas 2 semanas, ¿con qué frecuencia se ha visto agobiado por alguno de los siguientes problemas?

- Escaso interés o placer por hacer cosas.
- Triste, depresivo o desesperanzado.

Las respuestas se gradan como: 0, en absoluto; 1, varios días; 2, más de la mitad de los días; 3, casi todos los días. Cuando un paciente tiene una puntuación total de 3 o superior en esta herramienta de cribado de dos preguntas, la probabilidad de sufrir un trastorno depresivo es del 75% y tiene que evaluarse más en profundidad (v. tabla 24-3 y cap. 369).

Caídas, movilidad y equilibrio

Aproximadamente un tercio de las personas que viven en comunidad mayores de 65 años y la mitad de los que tienen más de 80 años sufren caídas cada año. Un 10% de estas caídas se traducen en lesiones graves.

Se debe preguntar a todos los ancianos al menos una vez al año si se han caído y, en los ancianos frágiles, es importante preguntar sobre esta cuestión en todas las consultas. Los ancianos que se han caído al menos dos veces el año anterior o han sufrido una lesión previa por la caída tienen un riesgo especialmente alto de sufrir otra lesión por caída.⁸ Las caídas son también más frecuentes en personas que son menos independientes para las actividades de la vida básica y compleja y que están deprimidos.⁹ Además, se debe preguntar sobre el temor a sufrir caídas, porque identifica a los pacientes con riesgo de sufrir futuras caídas.

Los pacientes que se han caído o temen hacerlo deberían ser sometidos a una evaluación del riesgo de caídas, que incluye determinación de la presión arterial ortostática; valoración de la visión; revisión de la medicación, y pruebas para medir el equilibrio, la marcha y la fuerza de las extremidades inferiores. El equilibrio y la marcha pueden valorarse mediante la observación directa de la capacidad de realizar tareas específicas. Las pruebas de equilibrio incluyen la capacidad de mantenerse en posición lateral, semitándem y tándem completo durante 10 s; la resistencia a un empujón, y la estabilidad durante un giro de 360°. Es posible medir la potencia del cuádriceps observando al anciano levantarse de un sillón, duro y sin brazos, sin ayuda de las manos.

Además, la observación directa cualitativa y cuantitativa de la marcha para determinar la estabilidad es una forma rápida y eficaz de evaluación. Los aspectos cualitativos incluyen la evaluación de las situaciones de duda, el balanceo, la longitud, la altura, la simetría y la continuidad de los pasos, y la desviación de la trayectoria. La velocidad de la marcha también es un marcador importante para las caídas de repetición. Los pacientes que tardan más de 13 s en caminar 10 m (0,8 m/s) tienen más riesgo de sufrir caídas repetidas y una esperanza de vida más corta.

En la prueba de levantarse y caminar cronometrada se combinan rasgos de fuerza y de marcha.¹⁰ Se trata de una prueba cronometrada de la capacidad del paciente de levantarse de un sillón con brazos convencional, caminar 3 m, girarse, regresar y volver a sentarse. Los pacientes que tardan más de 20 s en realizar esta prueba tienen que ser evaluados más a fondo.

La movilidad puede ir desde pasar de la cama a la silla a realizar viajes fuera de la región geográfica del paciente, concepto que se ha descrito como evaluación del espacio vital. El cribado puede centrarse en si el paciente tiene dificultad para subir 10 escaleras o caminar 500 m o si necesita modificar la forma de realizar estas maniobras por motivos físicos o de salud.

Revisión de la medicación

Los ancianos suelen consultar a varios profesionales sanitarios distintos que les prescriben múltiples medicamentos, lo que aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas y efectos secundarios farmacológicos. Como mínimo, el profesional clínico debe revisar una lista de medicación actualizada y exacta en cada consulta. Un buen método de detectar posibles problemas es pedir a los pacientes que traigan a la consulta todos los medicamentos (de venta con receta o sin ella) en sus envases. Introducir la lista de medicamentos del paciente en alguno de los programas informáticos comercializados de control de la interacción medicamentosa ayuda a prevenir los efectos adversos. Muchas historias clínicas electrónicas también avisan a los profesionales clínicos de las posibles interacciones.

Nutrición

La malnutrición en ancianos incluye obesidad (cap. 207), desnutrición (cap. 204) y deficiencias específicas de vitaminas (cap. 205). La obesidad en ancianos se define como un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m² o superior. Un alto IMC se asocia a peor función y más enfermedades concomitantes, como diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 216), artrosis (cap. 246), hiperlipidemia (cap. 195), enfermedad arterial coronaria (cap. 46) y apnea del sueño (cap. 377).

En la consulta inicial es necesario pesar al paciente y preguntarle sobre posibles pérdidas de peso en los 12 meses previos. El peso ha de medirse en todas las consultas de seguimiento. El IMC se tiene que calcular en la consulta inicial y de forma periódica a continuación (p. ej., una vez al año o cuando un cambio de peso sugiera que es preciso recalcularlo).

Una pérdida de peso del 4% o superior durante 12 meses predice un aumento de la mortalidad y obliga a realizar una evaluación médica (p. ej., por enfermedad maligna, trastornos digestivos, hipertiroidismo, diabetes), psiquiátrica (p. ej., depresión, demencia), dental y social o funcional (p. ej., pobreza, incapacidad de salir a comprar o elaborar

comidas). Son insuficientes las evidencias que dan apoyo al cribado de la deficiencia de vitamina D en adultos, y no existe evidencia de que administrar suplementos con dosis altas de vitamina D permita prevenir el deterioro funcional.¹¹

Incontinencia urinaria

Aproximadamente un tercio de las ancianas que viven en su casa sufren cierto grado de incontinencia urinaria (cap. 23) y un 75% de los hombres ancianos tienen síntomas urinarios patológicos. Las complicaciones de la incontinencia incluyen irritación de la piel, úlceras por presión, infecciones urinarias, trastornos del sueño y caídas. La identificación de la incontinencia urinaria es importante, dado que existen tratamientos farmacológicos y conductuales eficaces.

En el cribado simple de la incontinencia urinaria se pregunta: ¿sufre usted incontinencia urinaria (tiene «pérdidas» de orina) en un grado que le resulta incómodo y desearía saber cómo tratarla? Esta pregunta tiene utilidad para determinar qué pacientes quieren ser evaluados y tratados. Los pacientes que responden de forma afirmativa deberían informar sobre la cantidad de orina que pierden, el grado de interferencia en su vida diaria y cuándo la sufren. La evaluación y el tratamiento posteriores dependen de si se trata de una incontinencia por rebosamiento, de urgencia o de esfuerzo (v. tabla 23-3).

Fragilidad

Recientemente se ha suscitado un creciente interés por medir e identificar el deterioro fisiológico de los ancianos, en un término que se ha dado en llamar «fragilidad» (cap. 22). Aunque se han empleado diversas aproximaciones, uno de los métodos más utilizados define la prefragilidad como cumplir uno o dos y la fragilidad como cumplir al menos tres de los siguientes criterios: pérdida de peso ($\geq 5\%$ del peso corporal en el último año), agotamiento (respuesta positiva sobre las preguntas relativas al esfuerzo exigido para la actividad), debilidad (menor potencia de prensión), velocidad lenta al caminar (velocidad de la marcha) ($> 6-7$ s para recorrer 3 m) y menor actividad física (kilocalorías consumidas por semana: hombres < 383 kcal y mujeres < 270 kcal). La fragilidad se suele evaluar con una combinación de autonotificación y pruebas basadas en el rendimiento (p. ej., prensión con la mano, velocidad de la marcha).¹² Se trata de un concepto asociado al aumento de la mortalidad, las fracturas de cadera, el deterioro cognitivo y el mal pronóstico en diversas intervenciones quirúrgicas e ingresos hospitalarios.^{13,14}

SERVICIOS PREVENTIVOS

Los servicios preventivos incluyen asesoramiento sobre forma de vida, pruebas de cribado para detectar enfermedades asintomáticas y vacunación. Los calendarios de vacunación recomendados para personas de edad avanzada (cap. 15) incluyen una vacunación anual frente a la gripe, una única vacunación frente al neumococo (tanto la vacuna conjugada como la polivalente frente al neumococo administradas en momentos distintos), una vacuna única frente al virus del herpes zóster (incluso si el paciente refiere antecedentes de esta infección) y vacunación con toxoide tetánico cada 10 años tras recibir una dosis de la vacuna frente a tétanos, difteria y tosferina (Tdap) (cap. 15).

Es posible encontrar asesoramiento sobre otras recomendaciones de la U. S. Preventive Services Task Force en su página web interactiva (<http://epss.ahrq.gov/ePSS/search.jsp>), que dependen de la edad, el sexo, el tabaquismo y la actividad sexual actual. En los ancianos más jóvenes se recomienda el cribado de la presión arterial,¹⁵ la diabetes (si hay sobrepeso u obesidad), la hiperlipidemia, la obesidad, el consumo abusivo de alcohol, el cáncer colorrectal (hasta los 75 años), y la osteoporosis y el cáncer de mama (hasta los 75 años) en las mujeres, con un asesoramiento adecuado y tratamiento en caso de detectar estos procesos. Se recomienda el ejercicio o la fisioterapia para prevenir las caídas en pacientes con aumento del riesgo. No se recomienda el ácido acetilsalicílico en ancianos sanos, porque sus efectos adversos superan a cualquier posible beneficio cardiovascular.¹⁶ Otras recomendaciones dependen de los factores de riesgo específicos de cada paciente.

Conforme aumenta la edad, se recomiendan menos servicios preventivos por la esperanza de vida limitada y la mayor comorbilidad. Cuando la evidencia para justificar los servicios preventivos es escasa, las decisiones se deben individualizar en función de los valores, objetivos y preferencias de cada paciente.

EVALUACIONES NO MÉDICAS

Evaluación ambiental

Para valorar el entorno del paciente deben considerarse tres componentes: la capacidad de la persona de acceder a los servicios comunitarios (p. ej., ir al banco o los centros comerciales si el paciente no conduce), la seguridad del entorno físico y la adecuación de la situación vital a la capacidad funcional y el estado cognitivo de la persona. Se puede valorar de forma breve la seguridad del entorno físico usando una lista de comprobación de acceso público (https://www.cdc.gov/steady/pdf/check_for_safety_brochure-a.pdf). Cuando se trate de ancianos que no pueden salir de casa, es más adecuada una evaluación de la seguridad doméstica por parte de una empresa de seguridad especializada es este ámbito.

TABLA 21-1 ABORDAJE DE LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN EN ANCIANOS

ASPECTO EVALUADO	CUESTIONARIO PREVIO A LA CONSULTA		PERSONAL DE LA CONSULTA RESPONSABLE	
	DURACIÓN DEL CRIBADO*	INSTRUMENTOS	DURACIÓN DEL CRIBADO*	INSTRUMENTOS
Estado funcional	D	Actividades de la vida diaria Actividades instrumentales de la vida diaria		
Voluntades anticipadas	B	Pregunta específica sobre las voluntades anticipadas		
EVALUACIÓN MÉDICA				
Alteraciones visuales	B	Pregunta única	B	Optotipo de Snellen (v. tabla 395-1)
Alteraciones auditivas	B	Inventario de dificultad auditiva para ancianos	B (si es preciso)	Prueba del susurro Audioscopia
Problemas cognitivos	B		D	Mini-Cog (cap. 24)
Mente, problemas afectivos	D	PHQ-2 y 9 (v. texto)	B	
Caídas, movilidad, equilibrio	B	Preguntas sencillas	B	Prueba de levantarse y caminar cronometrada
Repaso de la medicación	D	Inspección de los envases de la medicación		
Malnutrición	D	Pregunta única	B	Peso
Incontinencia urinaria	B	Pregunta única	B	Cuestionario modular internacional sobre la incontinencia en su forma resumida si la respuesta a la pregunta única es positiva (cap. 23)
Fragilidad	B	Preguntas	B	Marcha, velocidad, fuerza de prensión
Servicios preventivos	D	Preguntas específicas		
OTRAS DIMENSIONES				
Ambiente	D	Lista de comprobación de la seguridad en el hogar		
Apoyo social	B	Pregunta única		
Situación económica			B	Aseguramiento

*B, Cribado breve (p. ej., < 2 min); D, evaluación detallada (en general ≥ 5 min); PHQ, cuestionario de salud del paciente (v. texto).

Evaluación del apoyo social

Cuando los ancianos se vuelven frágiles, la adecuación de su red de apoyo social puede ser el factor determinante para decidir si pueden seguir en sus domicilios o deben ser institucionalizados. Una breve indagación sobre el apoyo social incluye la historia social, que debe especificar una pregunta al paciente sobre las personas que podrían prestarle ayuda en caso de que enfermara. Cuando un paciente tiene una alteración funcional, el médico debe valorar quién puede ayudarle a realizar las AVD y las AIVD. Una identificación precoz de las dificultades de apoyo social permite evitar las situaciones de crisis si el paciente sufre un deterioro funcional o una enfermedad súbita. En necesario proceder a una evaluación selectiva periódica de los cuidadores, para valorar síntomas de depresión o agotamiento, y derivarlos a grupos de apoyo o asesoramiento si fuera necesario.

Evaluación económica

Aunque la mayor parte de los profesionales clínicos carecen de la formación o la experiencia requeridas para valorar los recursos económicos de forma detallada, puede ser útil averiguar si el paciente tiene algún seguro. Por ejemplo, los pacientes con cobertura de Medicaid pueden ser candidatos a ayudas médicas o de apoyo social adicionales. Algunos son candidatos a subsidios o prestaciones estatales o locales, en función de sus ingresos. Otros pueden disponer de un seguro de asistencia a largo plazo o beneficios como veteranos, que pueden ayudar a pagar cuidadores, evitando la necesidad de ingreso en una residencia.

ABORDAJE ESTRATÉGICO DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA PARA EL MÉDICO

Aunque organizar un equipo de evaluación interdisciplinar queda fuera del ámbito de actividad específico de la mayor parte de los médicos, incluso las consultas pequeñas pueden recurrir al trabajo en equipo y planificar una infraestructura que permita realizar evaluaciones geriátricas exhaustivas de forma eficiente. Estas evaluaciones incluyen la aplicación local o la derivación para la aplicación de modelos de asistencia globales, que pueden mejorar el pronóstico de los ancianos con diversos trastornos crónicos, sobre todo si están hospitalizados. ■ Por ejemplo, una evaluación preoperatoria exhaustiva de tipo geriátrico acorta la duración del ingreso hospitalario y reduce las complicaciones tras una cirugía vascular mayor. ■ Dadas las limitaciones de tiempo, el cribado se delega cada vez más en los profesionales y los pacientes y sus familias mediante órdenes, formularios o cuestionarios existentes (tabla 21-1). Por ejemplo, se pueden emplear

cuestionarios previos a la consulta para obtener información sobre los antecedentes médicos o quirúrgicos; la medicación y alergia; los antecedentes sociales, incluidos los recursos de apoyo social y los servicios preventivos disponibles, la capacidad de realizar tareas funcionales y la necesidad de ayuda; la seguridad en el hogar, y las voluntades anticipadas. Además, en este cuestionario previo a la consulta pueden incorporarse preguntas específicas para valorar la visión, la audición, las caídas, la incontinencia urinaria y los síntomas depresivos. Un abordaje razonable es valorar estos aspectos una vez al año a partir de los 75. Los pacientes menores de esta edad con múltiples enfermedades concomitantes también deben someterse a detección selectiva y reevaluación una vez al año. Además, algunos elementos de la evaluación geriátrica (valoración de las AVD y las AIVD; marcha, equilibrio y caídas; estado de ánimo y afecto, y capacidad cognitiva) deben valorarse tras una enfermedad mayor, sobre todo si exigen ingreso hospitalario.

Grado A Bibliografía de grado A

1. Chou R, Dana T, Bougatsos C, et al. Screening for impaired visual acuity in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:915-933.
2. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176:175-183.
3. Piper MA, Evans CV, Burda BU, et al. Screening for high blood pressure in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. (Evidence Syntheses, No. 121.). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269495/>. Accessed June 5, 2019.
4. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1499-1508.
5. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD006211.
6. Partridge JS, Harari D, Martin FC, et al. Randomized clinical trial of comprehensive geriatric assessment and optimization in vascular surgery. *Br J Surg*. 2017;104:679-687.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

SECUELAS CLÍNICAS FRECUENTES DEL ENVEJECIMIENTO

JEREMY D. WALSTON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

Los ancianos componen la mayoría de los pacientes tratados activamente en el sistema sanitario, en gran medida debido a su mayor carga de enfermedades crónicas, pero también por su gran vulnerabilidad a resultados de salud adversos, como deterioro funcional y cognitivo, caídas, *delirium* (cap. 25) y fragilidad. Esta vulnerabilidad ligada a la edad se cree que tiene su base en una biología alterada que resulta en cambios tisulares y de sistemas fisiológicos, que a su vez podrían contribuir a muchos de estos trastornos y a los estados de enfermedades crónicas presentes con frecuencia en los ancianos. Aún más importante, estos cambios biológicos probablemente son heterogéneos y aparecen a distintas edades cronológicas y en diferentes órganos con velocidades variables (fig. 22-1). Estos complejos cambios biológicos asociados a la edad representan una fuente de vulnerabilidad que prepara el terreno hacia el notable aumento de secuelas clínicas observado en los ancianos.

BIOPATOLOGÍA

Cambios celulares y moleculares asociados a la edad

Los múltiples cambios biológicos del envejecimiento afectan a funciones homeostáticas importantes y pueden dar lugar a alteraciones de la función celular, menor resiliencia de los tejidos y pérdida de células. Varias vías pasan a estar mal reguladas al envejecer. En primer lugar, la autofagia, proceso intracelular responsable del reciclaje de orgánulos y proteínas alterados o redundantes, pierde eficacia con la edad. El resultado es la acumulación intracelular de mitocondrias y proteínas disfuncionales, que a su vez pueden activar la desregulación celular mediante concentraciones elevadas de radicales libres, menor producción mitocondrial de energía y muerte celular programada o apoptosis. En segundo lugar, la población de células senescentes se incrementa en paralelo a la edad y puede conducir a alteraciones en el tejido y la función del sistema inmunitario. Por ejemplo, fibroblastos y adipocitos cambian a un fenotipo en el que la reproducción y la muerte celular son menos probables, y la supervivencia persiste en un estado alterado, menos funcional. Estas células senescentes ya no funcionan normalmente, y con frecuencia secretan crónicamente citocinas inflamatorias y otras moléculas bioactivas que alteran los tejidos circundantes. Las poblaciones de linfocitos T senescentes también cambian con la edad, quizás en relación con infecciones virales al principio de la vida. Aunque a menudo tienen un aspecto y un número normales,

estos linfocitos T son menos capaces de responder correctamente a señales inmunógenas, aumentando así la vulnerabilidad ante las infecciones. En tercer lugar, algunos tejidos se hacen más sensibles a la apoptosis, o muerte celular programada. Aunque la apoptosis es un programa celular normal que mata y desmonta células dañadas o redundantes en todos los tejidos, se acelera con la edad y probablemente contribuye a la vulnerabilidad a enfermedades crónicas, como enfermedad de Parkinson, insuficiencia cardíaca y a la pérdida generalizada de células en muchos tejidos. En cuarto lugar, los indicios apuntan a que una mayor actividad de las señales del factor de crecimiento transformante β podría ser importante en las alteraciones fibrosas observadas en corazón, músculo esquelético y tejido pulmonar, y que resultan en deterioro funcional al avanzar la edad. Aún más fundamental, estos cambios moleculares y celulares ligados al envejecimiento son heterogéneos y podrían afectar a las personas a distintas edades y en tejidos diferentes. No obstante, los resultados finales son más susceptibles a los estados de enfermedad crónica, fragilidad, deterioro de la función y cognición y, en última instancia, la muerte.

Desregulación de los sistemas fisiológicos y sus consecuencias

La disfunción en múltiples sistemas fisiológicos de respuesta al estrés también participa en la vulnerabilidad de la senectud. Enfermedades crónicas tales como diabetes, enfermedad vascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca y depresión activan el sistema inmunitario innato, el sistema nervioso simpático y el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, que a su vez incrementan el cortisol y la citocina inflamatoria interleucina 6 (IL-6). Estas respuestas agravan aún más los trastornos clínicos asociados al envejecimiento, como hipertensión y osteoporosis, y aumentan la vulnerabilidad a la fragilidad, deterioro funcional, traumatismos accidentales y empeoramiento de los estados de enfermedad crónica (e-fig. 22-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunas manifestaciones clínicas no están relacionadas con el envejecimiento fisiológico, sino con exposiciones acumuladas como el cáncer de piel asociado al sol (cap. 193) o la expresión demorada de anomalías genéticas, por ejemplo, enfermedad de Huntington (cap. 382) o enfermedad renal poliquística (cap. 118). No obstante, muchos órganos y sistemas pasan a ser menos funcionales con la edad. Por ejemplo, una persona sana de 70 años solo tendrá cerca del 50% de la función pulmonar (cap. 77) y renal (cap. 107) de un adulto joven. La pérdida resultante de capacidad de reserva fisiológica no afecta al funcionamiento cotidiano, pero sí influye enormemente en la capacidad de recuperarse de una enfermedad grave que agote la capacidad de reserva del organismo.

A pesar de las temperaturas basales normales, los ancianos son más susceptibles a la hipotermia e hipertermia (cap. 101) tras una exposición ambiental, aunque es menos probable que desarrollen fiebre con las infecciones. Por ejemplo, los pacientes con neumonía (cap. 91) pueden presentarse con confusión y deshidratación en vez de fiebre y tos. De las personas de edad avanzada con enfermedad grave, más de la mitad mueren en 1 mes o experimentan deterioro funcional significativo a lo largo del año siguiente.¹

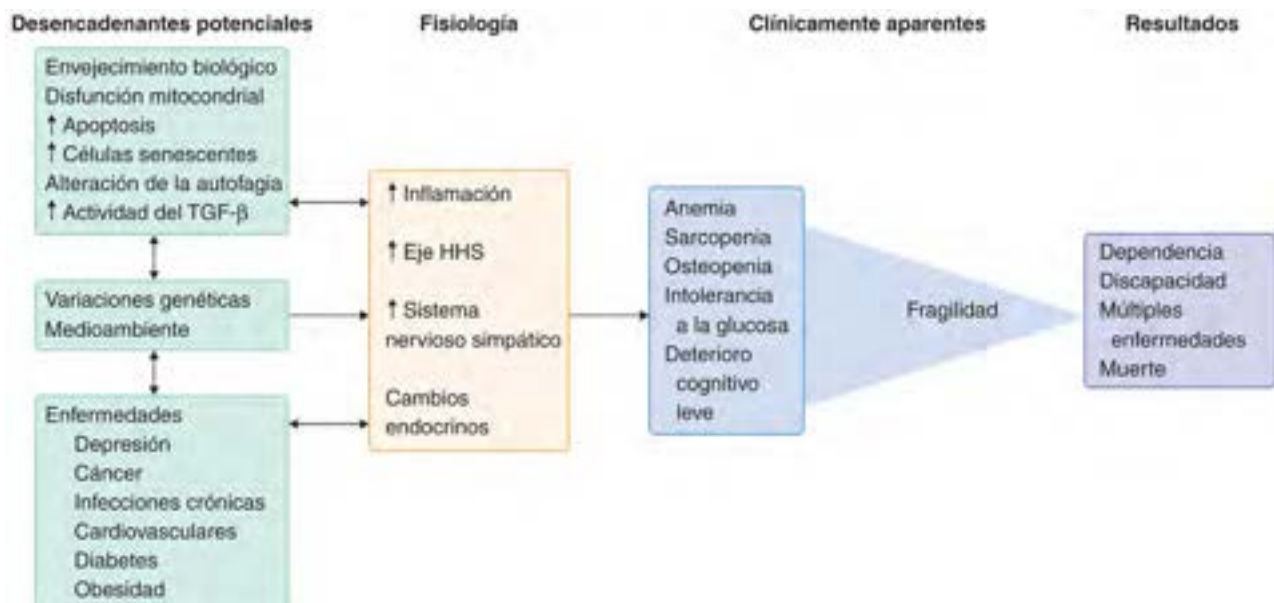


FIGURA 22-1. Modelo de vía exhaustiva para la vulnerabilidad biológica a los resultados adversos en el envejecimiento. HHS, hipotalámico-hipofisario-suprarrenal; TGF- β , factor de crecimiento transformante β .

EFFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO SOBRE ÓRGANOS Y SISTEMAS

Sistema cardiovascular

Entre los 20 y los 80 años, la función sistólica del ventrículo izquierdo no varía, pero el ventrículo izquierdo se engrosa gradualmente. El resultado es que el llenado de esta cámara al inicio de la diástole se reduce en un 50%, y el llenado ventricular se hace más dependiente de la contracción auricular (cap. 47). Aunque la aterosclerosis es la causa más importante de cardiopatía sintomática en los ancianos, la rigidez vascular asociada a la edad resulta en un incremento relacionado con el envejecimiento de la insuficiencia cardíaca a pesar de que la función sistólica sea normal (cap. 52). Con la pérdida gradual de hasta el 90% de las células marcapaso del nódulo sinusal a los 80 años, disminuyen la frecuencia cardíaca en reposo y la máxima con el ejercicio. La disfunción del sistema de conducción contribuye a un incremento en la prevalencia de la fibrilación auricular, que se observa en cerca del 4% de los ancianos residentes en la comunidad (cap. 58) y puede aparecer hasta en un tercio de esta población después de una cirugía (cap. 405). Las válvulas cardíacas se engrosan y se hacen más rígidas, y la prevalencia de estenosis aórtica y calcificación del anillo mitral aumenta (cap. 66), causando a menudo soplos cardíacos.

La rigidez de la aorta provoca un incremento de la presión arterial sistólica, mientras que la diastólica con frecuencia se mantiene estable o incluso disminuye (cap. 70). Los pacientes hipertensos de 80 años o más sanos y funcionalmente independientes generalmente son tratados según las recomendaciones actuales para mayores de 65 años, con un objetivo de presión sistólica < 140 mmHg, asociado a menor mortalidad cardiovascular y por todas las causas.¹ No obstante, en ancianos debilitados, el tratamiento debe individualizarse.² En ancianos con déficits cognitivos, la interrupción del tratamiento antihipertensivo no mejora la función cognitiva, psicológica o general.³

La combinación de llenado ventricular insuficiente con incapacidad de aumentar la frecuencia cardíaca ante el estrés contribuye a la hipotensión postural observada en el 20% de las personas ancianas (cap. 56), así como su predisposición a sufrir caídas³ y síncope ante sobrecargas que individuos de menor edad tolerarían bien. La menor capacidad de los ancianos de tolerar el estrés cardiovascular debe ser reconocida y anticipada siempre que sufran una enfermedad importante. Además, la enfermedad arterial coronaria puede limitar la reserva cardíaca y aumentar el riesgo de que la hipotensión cause un infarto de miocardio secundario.

La hiperlipidemia es común en ancianos y, en este grupo de edad, las estatinas son eficaces para reducir los episodios de enfermedad arterial coronaria.⁴ Sin embargo, su perfil de rentabilidad clínica favorable para la prevención primaria en personas de 75 años o más puede verse contrarrestado por efectos secundarios específicamente geriátricos, a veces menores;⁴ estos fármacos pueden suspenderse en condiciones seguras en un contexto de enfermedad avanzada que limita la vida.⁵ El ácido acetilsalicílico en dosis bajas no es beneficioso para ancianos sanos, ya que sus efectos adversos son superiores a los beneficios.⁶

Las alteraciones cardíacas del adulto se hacen más frecuentes al envejecer. El entrenamiento con ejercicio mejora la resistencia y disminuye la rigidez cardíaca relacionada con el envejecimiento.⁷ Las recomendaciones terapéuticas para las anomalías cardíacas específicas deben equilibrar el potencial beneficio de las intervenciones dirigidas frente a las múltiples patologías concomitantes propias del envejecimiento.⁵

Sistema respiratorio

La pared torácica se hace más rígida con la edad, y los pulmones pierden elasticidad (cap. 79). La capacidad vital máxima disminuye en cerca de un 40%, pero el intercambio de oxígeno se reduce cerca del 50% por el efecto aditivo de la discordancia progresiva entre ventilación y perfusión (cap. 79). Como resultado, la PO_2 arterial de muchas personas de 80 años está en torno a 70-75 mmHg. Las manifestaciones clínicas frecuentes son disnea progresiva con el esfuerzo (cap. 77) y mayor susceptibilidad a la neumonía comunitaria (cap. 91), incluso a la neumonía por aspiración.

Sistema digestivo

Gusto y olfato (cap. 399) disminuyen con la edad avanzada. La comida tiende a saber menos dulce y más amarga.

El esfínter esofágico puede hacerse laxo (cap. 129), aumentando así el reflujo e incluso la aspiración. La gastritis atrófica reduce el riesgo de úlcera duodenal, pero también la absorción de hierro (cap. 150) y vitamina B_{12} (cap. 155). El vaciamiento gástrico demorado provoca en ocasiones sensación de saciedad precoz y menos apetito.

La reducción gradual del número de hepatocitos disminuye el peso del hígado en cerca de una tercera parte a los 90 años y reduce la capacidad hepática de metabolizar fármacos (cap. 26). La motilidad del colon distal, desde el recto-sigmoide hasta el canal anal, se reduce y más del 60% de los ancianos desarrollan estreñimiento (cap. 127). Los divertículos (cap. 133) son más frecuentes con la edad y se observan hasta en el 50% de las personas mayores de 80 años.

Sistema urinario

La filtración glomerular disminuye cerca de un 1% al año, y el tamaño del riñón se reduce aproximadamente en un tercio en los ancianos (cap. 107). La capacidad de

concentración máxima desciende, y resulta más difícil excretar una sobrecarga de sal o conservar agua ante la deshidratación.

La vejiga se hace más irritable según avanza la edad y podría generar menos potencia, lo que resulta especialmente problemático en hombres con hipertrofia de próstata (cap. 120). Por el contrario, la incontinencia urinaria (cap. 23) es más frecuente en las mujeres. El volumen urinario residual de la vejiga aumenta y la nicturia es frecuente. La atrofia de vagina y uretra predispone a las mujeres a sufrir infecciones urinarias (cap. 268).

El riñón es más susceptible a los efectos de fármacos, especialmente antiinflamatorios no esteroideos, que pueden resultar en retención de sodio y líquidos con la hipertensión consiguiente. En los ancianos, la excreción alterada de ácidos provoca acidemia leve, que tal vez contribuya al desarrollo de osteoporosis.

Sistema endocrino

Las concentraciones de hormona del crecimiento descienden con la edad (cap. 211), resultando en menor fuerza muscular, adelgazamiento de huesos y piel, y más grasa central. No obstante, la reposición de hormona del crecimiento no parece resultar en mayor fuerza muscular. Las concentraciones de hormonas tiroideas no disminuyen con la edad (cap. 213). Sin embargo, las de hormona paratiroidea aumentan con frecuencia, especialmente en las mujeres, probablemente en respuesta a la menor capacidad del riñón de mantener las concentraciones séricas normales de fósforo y calcio (caps. 189 y 232).

La capacidad del páncreas de segregar insulina se amortigua con la edad avanzada (cap. 216), pero la eliminación renal de insulina también disminuye. El resultado neto son concentraciones plasmáticas de insulina mantenidas en ayunas, pero mayor probabilidad de hiperglucemia posprandial o inducida por el estrés. La espectacular reducción de la producción de estrógenos y progesterona precipita la menopausia a una edad promedio de 51 años (cap. 227). Las concentraciones de testosterona comienzan a disminuir en los hombres a los 50 años, aproximadamente, a menudo con descensos consecuentes de la función sexual, pero no de la potencia del semen (cap. 221). Los suplementos de testosterona revierten la pérdida muscular y las consecuencias sexuales de la caída de las concentraciones de testosterona, pero su efecto sobre el riesgo de complicaciones cardiovasculares no está claro.

Sistema inmunitario

El declive de la capacidad de respuesta del sistema inmunitario explica por qué la incidencia de enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico (cap. 250) y esclerosis múltiple (cap. 383), disminuye en la senectud. Sin embargo, este mismo declive es el responsable de la mayor morbimortalidad por enfermedades infecciosas y el riesgo aumentado de reactivación de infecciones tales como tuberculosis (cap. 308) y herpes zóster (cap. 351). Estos riesgos resaltan la importancia de las vacunas contra herpes zóster, gripe, neumonía neumocócica y tétanos en los ancianos (cap. 15).

Sistema hematopoyético

La hematopoyesis (cap. 147) se mantiene por lo general en el envejecimiento, excepto en respuesta a un estrés notable. La única excepción es que el hematocrito disminuye ligeramente en los hombres ancianos, presumiblemente por sus menores concentraciones de testosterona.

Tegumentos

Con el envejecimiento, epidermis y dermis se adhieren menos firmemente y el tejido subcutáneo se vuelve más delgado, haciendo que la piel esté más suelta y con más probabilidades de arrugarse y ulcerarse. Las secuelas clínicas son púrpura senil (fig. 22-2), debida a roturas de pequeñas vénulas ante golpes o abrasiones (cap. 411). La exposición a la luz ultravioleta también predispone al cáncer de piel (cap. 193), rosácea (cap. 410), xerosis y pérdida del vello (cap. 413).

La cicatrización de las heridas también está comprometida, y la cicatrización completa de la piel puede tardar 5,5 semanas en vez de 3,5 en personas mayores de 65 años. Como resultado, los ancianos desarrollan con más facilidad úlceras por presión cuando están encamados. Las úlceras por presión, que son áreas necróticas de músculo, grasa subcutánea y piel, se producen habitualmente entre el hueso subyacente y una superficie dura (o una superficie blanda durante un tiempo prolongado) como resultado de la compresión y consiguiente isquemia (fig. 22-3). Es necesario un umbral de presión continua de solo 30-35 mmHg para causar úlceras por presión, y un colchón normal genera presiones cinco veces más altas. Además de la presión, otros factores contribuyentes son lesiones de cizallamiento por el roce constante contra las superficies subyacentes; lesiones de quemadura por fricción de las capas superficiales de la piel; y humedad que ablanda la piel, hace que se pegue a las superficies subyacentes y constituye un acceso fácil a las infecciones.

La posición segura, el giro regular, la evitación de la presión directa, las camas que reducen la presión y los colchones o cubiertas estáticas avanzados disminuyen la incidencia de las úlceras por decúbito. No se recomiendan los colchones o cubiertas de presión alterna. Hay que fotografiar todas esas úlceras para establecer la situación basal. La herida debe liberarse de cualquier presión con el fin de prevenir más úlceras. Los vendajes de húmedo a seco son el tratamiento fundamental, y los semioclusivos y



FIGURA 22-2. La púrpura senil es una alteración frecuente y benigna secundaria a la producción alterada de colágeno y a la fragilidad capilar en algunos ancianos. En ausencia de otros signos de enfermedad, no son necesarias pruebas. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)



FIGURA 22-3. Úlcera por presión sacra grave, una de las complicaciones graves pero evitables de la inmovilidad. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

oclusivos también pueden resultar útiles. Los suplementos de proteínas o aminoácidos enriquecidos con cinc y antioxidantes, los apósitos de hidrocoloide o espuma y la estimulación eléctrica complementaria pueden ser útiles. Con frecuencia es necesario el desbridamiento quirúrgico o químico. En ocasiones hay que emplear antibióticos tópicos o sistémicos (cap. 266). Las úlceras por presión curan por lo general en 6 meses, pero a veces precisan reparación quirúrgica.

Sistema musculoesquelético

La masa y la densidad ósea se reducen cerca de un 1% anual, pero hasta un 2-3% al año en los 5-10 años siguientes a la menopausia en las mujeres (caps. 227 y 230). En mujeres ancianas con osteopenia, el tratamiento con bisfosfonatos (p. ej., cuatro infusiones de 5 mg de zoledronato a intervalos de 18 meses) reduce significativamente el riesgo de fracturas por fragilidad no vertebrales o vertebrales. Tendones y ligamentos pierden elasticidad, contribuyendo así a una mayor incidencia de roturas, especialmente del tendón de Aquiles. La masa muscular disminuye un 25% aproximadamente a los 70 años y un 30-40% a los 80, a no ser que se contrarreste con ejercicio.

Farmacología clínica

Los ancianos toman una parte desproporcionada de todos los medicamentos con receta (cap. 26) y sin receta (cap. 34), y presentan un riesgo mayor de interacciones farmacológicas. Como su masa muscular es menor y tienen más grasa respecto al peso corporal total, son más sensibles a los efectos de los fármacos hidrosolubles y sufren efectos prolongados de los liposolubles. La reducción de la función renal y hepática disminuye la eliminación de la mayoría de los fármacos, aunque aquellos que son conjugados y glucoronidados se eliminan con relativa normalidad. También es más frecuente que los ancianos incumplan los regímenes prescritos debido al número de medicamentos y su coste, alteraciones mentales y efectos secundarios de la medicación.

Funciones sensitivas y sueño

Además del deterioro cognitivo asociado a la edad (caps. 24 y 25), cerca del 25% de las personas mayores de 65 años desarrollan una pérdida auditiva (cap. 400); la menor transmisión neuronal provoca dificultades para discriminar sonidos importantes entre el ruido de fondo. La presbiacusia reduce la capacidad de oír sonidos de alta frecuencia.

TABLA 22-1 CUATRO INSTRUMENTOS EMPLEADOS A MENUDO PARA MEDIR LA FRAGILIDAD EN ANCIANOS, CON LOS DOMINIOS RELEVANTES Y CRITERIOS DE PuntuACIÓN

INSTRUMENTO	DOMINIOS	PuntuACIÓN
Fragilidad física (modelo del síndrome biológico)*	Funciones física (lentitud, escasa actividad, debilidad), nutritiva (pérdida de peso) y agotamiento	Intervalo: de 0-5 Frágil = ≥ 3 criterios presentes Intermedio/prefrágil = 1-2 criterios presentes Robusto = 0 criterios
Modelo de fragilidad por déficit acumulativo (modelo de enfermedades concomitantes) [†]	Enfermedades, capacidad en las AVD, actitudes/valores de salud y síntomas/signos en la exploración clínica y neurológica	Número de déficits presentes y dividido por el número de déficits considerados Una proporción más alta equivale a un nivel mayor de fragilidad
Encuesta de ancianos vulnerables (VES-13) [‡]	Función física y discapacidad en las AVD/AIVD	Intervalo: de 0-10 Frágil: índice ≥ 3
Medida de fragilidad de 1994 (modelo de dominios funcionales) [§]	Funciones física, nutritiva y cognitiva; problemas sensitivos	Se considera que la persona que puntúa 3 o más en, al menos, un ítem de cualquier dominio tiene un problema o dificultad en ese dominio Frágil = problemas/dificultades en ≥ 2 dominios

Los detalles sobre el uso y la aplicación de estas herramientas pueden encontrarse en los artículos reseñados. AVD, actividades de la vida diaria; AIVD, actividades instrumentales de la vida diaria.
*Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-M156.
†Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:738-743.
‡Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1691-1699.
§Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, et al. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1998;53:S9-S16.

El engrosamiento y la mayor rigidez del cristalino disminuyen la capacidad de enfocar objetos cercanos y aumentan los reflejos (cap. 395). La transmisión de la luz a través del cristalino puede reducirse en un 50% o más, de modo que los ancianos requieren más luz ambiente. El desprendimiento del vítreo causa manchas flotantes que también pueden interferir en la visión. La menor producción de lágrimas causa sequedad ocular. Todos estos trastornos contribuyen a un declive de la agudeza visual hasta el punto de que el 40% de los hombres y el 60% de las mujeres mayores de 65 años tienen una agudeza visual de 20/70 o menos.

Los ancianos tienden a padecer problemas para dormir (cap. 377); aun así, pasan mucho más tiempo en la cama. La apnea del sueño también es más frecuente con la edad (cap. 377).

Fragilidad como marcador clínico de vulnerabilidad en los ancianos

La fragilidad en ancianos es un síndrome geriátrico de debilidad, lentitud y pérdida de peso, debido a un conjunto de enfermedades y alteraciones concomitantes.⁸ Sirve como indicador clínico que determina qué ancianos están expuestos a alto riesgo de resultados adversos, como *delirium* (capítulo 25), caídas y mortalidad.⁹ Las medidas de la fragilidad se usan también de manera creciente para identificar a ancianos con mayor riesgo de resultados adversos relacionados con intervenciones o tratamiento médicos, como los de cuidados intensivos¹⁰ o cirugía.^{11,12} Las herramientas de detección de la fragilidad convalidadas (tabla 22-1) permiten a los médicos identificar a los pacientes con mayor riesgo de efectos secundarios,¹³ resultados adversos y mortalidad, y desarrollar intervenciones preventivas que aminoren los riesgos y mejoren la calidad de vida.

Biología de la vulnerabilidad y la resiliencia en ancianos

La biología que diferencia a los ancianos vulnerables o frágiles de los resilientes (resistentes y adaptables) es compleja y de naturaleza multisistémica. Por ejemplo, la variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca, que es un marcador de fracaso en la regulación del sistema nervioso simpático, se asocia con envejecimiento, fragilidad y arritmias cardíacas. Los ancianos frágiles tienen concentraciones significativamente mayores de cortisol en saliva durante el período de ocaso de la tarde, indicando por tanto una actividad crónicamente incrementada del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Las altas concentraciones de citocinas inflamatorias, especialmente IL-6, receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR1) α y proteína C reactiva se asocian estrechamente con deterioro

funcional, fragilidad, enfermedad crónica y mortalidad en los ancianos, probablemente debido al aumento de la grasa, más células senescentes y producción de radicales libres por las mitocondrias alteradas. Es probable que la IL-6 afecte negativamente a las células madre y células satélite, que a su vez podría contribuir a la anemia crónica y reducción asociada a la edad del músculo esquelético (sarcopenia) y la masa ósea (osteoporosis) observadas con frecuencia en los ancianos frágiles. El TNFR1 estimula la apoptosis y necroptosis, programas celulares que desembocan en la muerte celular y posiblemente la depleción y vulnerabilidad de los tejidos en los años siguientes. Además de los sistemas de respuesta al estrés, otros factores endocrinos que mantienen normalmente la masa muscular también participan en la fragilidad. Por ejemplo, el andrógeno suprarrenal sulfato de deshidroepiandrosterona y el factor de crecimiento de tipo insulina 1 están significativamente reducidos en los adultos frágiles. Las futuras estrategias preventivas o terapéuticas destinadas a reducir la fragilidad y aumentar la resiliencia pueden centrarse en estas repuestas al estrés y estos cambios endocrinológicos.

Una aproximación consiste en medir parámetros fisiológicos tales como fuerza de prensión, velocidad al caminar y pérdida de peso, así como recoger información sobre el nivel de actividad y cansancio. Con esta estrategia, la prevalencia de fragilidad aumenta en paralelo a la edad; cerca del 10% de los adultos mayores de 65 años residentes en la comunidad cumplen estos criterios de fragilidad y tienen, por tanto, un riesgo mayor de deterioro funcional, caídas, ingresos y muerte, incluso tras el ajuste según edad, posición socioeconómica, tabaquismo y múltiples enfermedades frecuentes.

La fragilidad aumenta la probabilidad de desarrollar gripe o enfermedad seudogripal en los 6 meses siguientes a la vacunación; la probabilidad de requerir asistencia en un centro con cuidados de enfermería especializados o residencia de crónicos tras el ingreso por cirugía; la probabilidad de malos resultados en pacientes con enfermedad cardiovascular; mala función del riñón trasplantado y reingreso precoz en los trasplantes; caídas, ingresos y mortalidad en pacientes en hemodiálisis por insuficiencia renal crónica; y riesgo de muerte en ancianos consumidores de drogas por vía parenteral. Las diferencias biológicas entre los ancianos frágiles y no frágiles (v. fig. 22-1) explican la notable vulnerabilidad al mal pronóstico observada en las personas frágiles.

Las intervenciones deberían tener como meta las características específicas de la fragilidad del paciente. El aumento de la actividad física es el pilar de la mayoría de los programas.

Asistencia a pacientes ancianos frágiles en centros clínicos

La prevención centrada en evitar lesiones iatrogénicas o ingresos de repetición y el alivio de los síntomas a menudo está garantizada para los ancianos frágiles y vulnerables (fig. 22-4). Actividad física, intervenciones de ejercicio y complementos nutricionales pueden reducir la discapacidad y los síntomas y mejorar la calidad de vida en todo el conjunto de ancianos, desde los robustos hasta los frágiles. Además, el ejercicio y la pérdida de peso, sumados, mejoran la función en ancianos obesos y frágiles. Otras opciones incluyen un enfoque en equipo que cuente con paciente, familiares, cuidadores, profesionales sanitarios y trabajadores sociales. Los cuidados paliativos clásicos, con tratamiento correcto del dolor, planes de tratamiento menos invasivos, ingresos hospitalarios limitados y planes organizados de asistencia domiciliaria aumentan enormemente la calidad de vida. Si el paciente ha sido ingresado con frecuencia, un programa de asistencia global o un centro médico de día podrían ayudar a prevenir nuevos ingresos y mejorar la calidad de vida. Una vez en el hospital, los ancianos frágiles se beneficiarían del ingreso en una unidad especializada en su asistencia que preste atención a su capacidad funcional, continencia, alteraciones del sueño, delirium y aspectos de cuidados paliativos.

Las caídas son una manifestación frecuente de fragilidad. Factores contribuyentes son enfermedad cardiopulmonar, visión mala, pérdida auditiva, alteraciones del equilibrio, debilidad, trastornos del movimiento, neuropatías, escaso juicio, depresión, osteoporosis, artritis y alteraciones del pie. El riesgo de caídas también aumenta en los pacientes que toman más fármacos prescritos, especialmente somníferos, relajantes musculares, antihipertensivos, diuréticos y antidepressivos. Los riesgos del entorno son

escaleras, objetos no asegurados, alfombras, mala iluminación, zapatos que no ajustan bien, pavimentos irregulares y superficies resbaladizas.

Los pacientes que han sufrido una caída o que temen sufrirla deben someterse a una evaluación específica que incluya medición de la presión arterial ortostática, valoración de la visión, revisión de medicamentos y pruebas de equilibrio, marcha y fuerza en las extremidades inferiores.¹⁴ El ejercicio, solo o combinado con otras intervenciones (p. ej., valoración y tratamiento de la visión, modificación ambiental), reduce el riesgo en relación con la asistencia habitual.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Outcomes of intensive blood pressure lowering in older hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:486-493.
- A2. Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, et al. Effect of discontinuation of antihypertensive treatment in elderly people on cognitive functioning—the DANTE study: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1622-1630.
- A3. Teng M, Lin L, Zhao YJ, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular disease in elderly patients: systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2015;32:649-661.
- A4. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor Jr DH, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:691-700.
- A5. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1519-1528.
- A6. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1499-1508.
- A7. Howden EJ, Sarma S, Lawley JS, et al. Reversing the cardiac effects of sedentary aging in middle age—a randomized controlled trial: implications for heart failure prevention. *Circulation*. 2018;137:1549-1560.
- A8. Cereda E, Klersy C, Seroli M, et al. A nutritional formula enriched with arginine, zinc, and antioxidants for the healing of pressure ulcers: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:167-174.
- A9. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379:2407-2416.
- A10. Cameron ID, Fairhall N, Langron C, et al. A multifactorial interdisciplinary intervention reduces frailty in older people: randomized trial. *BMC Med*. 2013;11:1-10.
- A11. Gine-Garriga M, Roque-Figuls M, Coll-Planas L, et al. Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95:753-769.
- A12. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387-2396.
- A13. Guirguis-Blake JM, Michael YL, Perdue LA, et al. Interventions to prevent falls in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1705-1716.
- A14. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, et al. Comparisons of interventions for preventing falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318:1687-1699.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

23

INCONTINENCIA URINARIA

NEIL M. RESNICK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La incontinencia urinaria es la pérdida involuntaria de orina en cuantía suficiente para suponer un problema sanitario o social.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la incontinencia aumenta con la edad y es dos veces mayor en las mujeres. La incontinencia afecta al 15-30% de los ancianos que viven en su domicilio, a un tercio de los que residen en centros asistenciales para agudos y a la mitad de los que habitan en residencias. Cada año representa un coste de 83.000 millones de dólares en EE. UU.

La incontinencia urinaria predispone a la aparición de erupciones cutáneas perineales, úlceras por decúbito, infecciones de vías urinarias, caídas y fracturas, y se asocia a vergüenza, estigmatización, aislamiento, depresión, ansiedad, disfunción sexual y riesgo de ingreso en un centro. Muchos ancianos consideran la situación peor que la muerte.

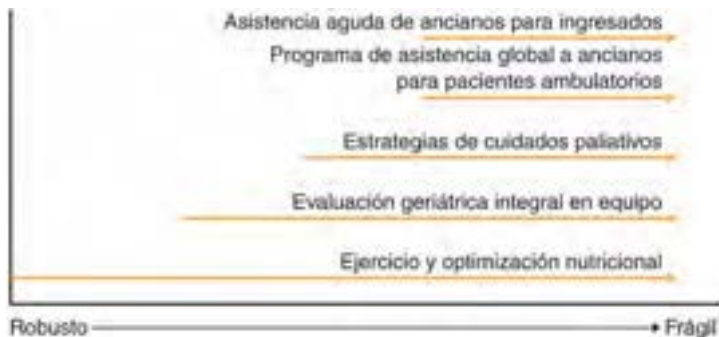


FIGURA 22-4. Evaluación y tratamientos en ancianos frágiles y vulnerables.

TABLA 23-1 CAUSAS DE INCONTINENCIA TRANSITORIA: REGLA MNEMOTÉCNICA DIAPERS

Delirium	Secundaria a una enfermedad subyacente o medicación; la incontinencia es secundaria y desaparece cuando se corrige la causa del <i>delirium</i>	
Infección: IU sintomática	La IU sintomática aguda causa incontinencia, pero la bacteriuria asintomática, mucho más frecuente, no	
Uretritis atrófica/vaginitis	Se caracteriza por erosiones vaginales, telangiectasias, Petequias y friabilidad; puede causar o contribuir a la incontinencia	
Farmacoterapia (pharmaceuticals)	Tipo de fármaco: Hipnótico-sedantes (p. ej., benzodiazepinas de acción prolongada; alcohol) Anticolinérgicos (diciclomina, disopiramida, antihistamínicos sedantes, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, ciclobenzaprina, antiparkinsonianos, antidepresivos) (<i>no</i> ISRS) Opiáceos Antagonistas α -adrenérgicos Agonistas α -adrenérgicos Antagonistas del calcio, especialmente dihidropiridinas Diuréticos «del asa» (fármacos tipo tiazida, solo en casos aislados) AINE Tiazolidinedionas Algunos nociceptivos (gabapentina, pregabalina) Agonistas del receptor de dopamina (p. ej., ropinirol o pramipexol) Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina Vincristina	Efectos posibles en la continencia: Sedación, <i>delirium</i> , descenso de la movilidad Retención urinaria, incontinencia de rebosamiento, <i>delirium</i> , impactación; los antipsicóticos también disminuyen la movilidad Retención urinaria, impactación fecal, sedación, <i>delirium</i> Relajación del esfínter, pueden inducir incontinencia de esfuerzo en mujeres Retención urinaria en hombres (esfínter estrecho, próstata) Diuresis nocturna por retención de líquidos Poliuria, frecuencia, urgencia Diuresis nocturna por retención de líquidos Diuresis nocturna por retención de líquidos Diuresis nocturna por retención de líquidos; sedación; <i>delirium</i> Diuresis nocturna por retención de líquidos La tos inducida por los fármacos provoca incontinencia de esfuerzo en mujeres Retención urinaria debida a la neuropatía
Diuresis excesiva	Por una ingesta elevada, uso de diuréticos (teofilina, cafeína, alcohol) y trastornos metabólicos (hiperglucemia, hipercalcemia); la incontinencia nocturna puede ser consecuencia de la apnea obstructiva del sueño o la movilización del edema periférico (insuficiencia cardíaca, insuficiencia venosa, efectos secundarios de los fármacos)	
Restricción de la movilidad	A menudo es consecuencia de afecciones corregibles no diagnosticadas, como artritis, dolor, problemas en los pies, hipotensión posprandial o miedo a las caídas	
Impactación fecal (stool impaction)	Puede causar incontinencia tanto fecal como urinaria que remite con la desimpactación	

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina; IU, infección urinaria.

Adaptado de Resnick NM, Tadic SD, Yalla SV. Geriatric incontinence and voiding dysfunction. In: Wein AJ, Novick AC, Partin AW, et al, eds. *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed. St. Louis: Elsevier; 2012.

A pesar de su prevalencia y consecuencias adversas, la incontinencia geriátrica sigue siendo una entidad desatendida, tanto por los médicos como por los pacientes. Esta desatención es un hecho desafortunado dado que su creciente prevalencia con la edad se relaciona con más enfermedades y deterioros funcionales que la edad por sí sola. Y, sobre todo, porque se trata de una entidad tratable y, a menudo, curable en todas las edades, incluso en ancianos frágiles, aunque el abordaje debe ser más amplio en ancianos que en jóvenes.²

BIOPATOLOGÍA

A cualquier edad la continencia depende no solo de la integridad funcional de las vías urinarias, sino también de que el funcionamiento cognitivo, la movilidad, la motivación y la destreza manual sean los adecuados. Aunque la incontinencia en los pacientes más jóvenes se asocia en pocos casos a defectos en esos dominios, estos defectos son frecuentes en los ancianos y pueden causar o exacerbar la incontinencia o influir en el tratamiento.

Con la edad, la capacidad de la vejiga no se modifica, pero disminuyen la sensibilidad y la contracción. A nivel celular, el músculo detrusor desarrolla un «patrón de banda densa» que se caracteriza por bandas densas en el sarcolema y depleción de cavéolas, que podría mediar en el deterioro de la contractilidad vesical relacionado con la edad. Además, se desarrolla un patrón de disyunción incompleto que se caracteriza por la aparición de uniones que sobresalen dispersas y que puede explicar la elevada prevalencia de contracciones vesicales involuntarias (hiperactividad del detrusor) en los ancianos de ambos sexos. Es probable que la isquemia y/o inflamación de la vejiga también contribuyan. La longitud de la uretra y la fuerza del esfínter son menores en las mujeres, mientras que la próstata aumenta de tamaño en la mayoría de los hombres, provocando en la mitad de ellos una obstrucción. El volumen del residuo posmiccional de la vejiga también aumenta en ambos sexos, pero normalmente hasta menos de 100 ml. Asimismo, los ancianos excretan por la noche la mayor parte de los líquidos que ingieren a lo largo del día, incluso en ausencia de insuficiencia venosa, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca o prostatismo. Como este cambio en la excreción nocturna de líquidos se une a un incremento de los trastornos del sueño asociado a la edad, la mayoría de los ancianos tiene uno o dos episodios de nicturia por noche.

Ninguno de esos cambios provoca incontinencia en sí mismo, pero todos predisponen a su aparición. Unidos a la mayor probabilidad de encontrar otra patología, un problema fisiológico o un daño producido por fármacos en los ancianos, podrían explicar la mayor prevalencia de incontinencia con la edad. Así, el inicio o la exacerbación de la incontinencia en un anciano se deben a menudo a otros factores precipitantes ajenos al aparato urinario y que pueden ser controlados por intervenciones médicas. Además, el tratamiento de los factores precipitantes por sí solo podría ser suficiente para restaurar la continencia, aunque exista una disfunción asociada de las vías urinarias. Por ejemplo, un brote de artritis de cadera en una mujer que tiene hiperactividad del detrusor relacionada con la edad hará que disminuya su movilidad lo suficiente para convertir su urgencia miccional en incontinencia.

El tratamiento de la artritis, y no de las contracciones involuntarias del detrusor, no solo restaurará la continencia, sino que también reducirá el dolor y mejorará la movilidad. Se deberán abordar primero las causas precipitantes transitorias, dada su frecuencia y reversibilidad y su asociación a una morbilidad mayor que la mera incontinencia.

Causas de incontinencia transitoria

La incontinencia es transitoria hasta en un tercio de los ancianos que viven en la comunidad y en la mitad de los que son hospitalizados por procesos agudos. Aunque la mayoría de las causas transitorias es ajena a las vías urinarias inferiores (tabla 23-1), hay tres aspectos que merecen ser destacados. En primer lugar, el riesgo de incontinencia transitoria aumenta si se producen cambios patológicos además de los cambios fisiológicos que sufren las vías urinarias inferiores. Los fármacos anticolinérgicos son los que causan incontinencia de rebosamiento en casos de vejiga débil u obstruida, mientras que una diuresis excesiva causará incontinencia de urgencia en personas con hiperactividad del detrusor o deterioro de la movilidad. En segundo lugar, las causas transitorias pueden persistir si no se tratan y no deben ser despreciadas solo porque la incontinencia sea un proceso de larga evolución. Por último, la identificación de la causa más frecuente es poco útil, ya que varía en cada caso y la incontinencia del anciano raras veces se debe solo a una causa.

Causas de incontinencia establecida en relación con las vías urinarias inferiores

La hiperactividad del detrusor, que también se conoce como contracción vesical involuntaria o vejiga hiperactiva, provoca normalmente incontinencia de urgencia y es el tipo más frecuente de disfunción de las vías urinarias inferiores en ancianos incontinentes, siendo responsable de dos tercios de los casos. Histológicamente, la hiperactividad del detrusor se asocia a un patrón de disyunción completa con ensanchamiento del espacio intercelular, reducción de las uniones normales en las células musculares (intermedias), y aparición de nuevas uniones que protruyen y con pilares excesivamente juntos, que conectan las células formando cadenas. Esas conexiones pueden mediar en un acoplamiento celular que pasa de utilizar un mecanismo mecánico a uno eléctrico, provocando la contracción vesical involuntaria. Otras posibles causas son la isquemia, las anomalías de los miofibroblastos suburoteliales y las modificaciones estructurales y funcionales del sistema nervioso central.^{3,4}

A cualquier edad, la hiperactividad del detrusor normalmente es idiopática, pero se puede asociar a varias causas que afectan a su pronóstico y tratamiento, como son una lesión de la neurona motora superior (caps. 372 y 391), obstrucción uretral, incontinencia de esfuerzo, litiasis vesical y carcinoma vesical (cap. 187).

La hiperactividad del detrusor se presenta en dos subgrupos de ancianos: uno con la función contráctil preservada y el otro con dicha función alterada. Si no está conservada, lo que se conoce como hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad, puede haber varias consecuencias. En primer lugar, estos pacientes desarrollan retención

urinaria, ya que la vejiga es débil, que puede imitar a lo que sucede en pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga o hipoactividad del detrusor. En segundo lugar, incluso en ausencia de retención, la hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad se comporta como otros cuadros de incontinencia de vías urinarias inferiores. Por ejemplo, si la contracción involuntaria del detrusor coincide con una maniobra de esfuerzo y si no se detecta la contracción débil, la hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad se diagnosticará erróneamente como incontinencia de esfuerzo. Pero como la hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad se puede asociar a urgencia miccional, frecuencia, chorro débil y elevación de la orina residual y trabeculación vesical, en los hombres también puede simular una obstrucción prostática. En tercer lugar, los fármacos anticolinérgicos utilizados en la hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad pueden provocar retención urinaria como consecuencia de la debilidad vesical, lo que requeriría otros abordajes terapéuticos.

La *incontinencia de esfuerzo*, que es la segunda causa más frecuente de incontinencia en las ancianas y la principal causa en las mujeres de mediana edad, refleja la hipermovilidad uretral sumada a cierto grado de debilidad del esfínter. La incontinencia de esfuerzo es poco frecuente en los hombres, pero también puede ser consecuencia del daño del esfínter que se produce después de la prostatectomía radical, pero no de la transuretral.

La *obstrucción uretral* es la segunda causa más frecuente de incontinencia establecida en hombres ancianos, aunque la mayoría de los hombres con obstrucción no tienen incontinencia. Cuando la obstrucción se asocia a incontinencia se presenta en forma de incontinencia de urgencia, ya que se asocia a hiperactividad del detrusor; la incontinencia por rebosamiento es poco frecuente. La obstrucción de la salida es poco frecuente en mujeres, pero puede ser consecuencia de la suspensión del cuello vesical o del acodamiento uretral asociado a un gran cistocelo.

La *hipoactividad del detrusor* suele ser idiopática. Cuando causa incontinencia se asocia a la incontinencia por rebosamiento (< 10% de las incontinencias).

El daño de la inervación de las vías urinarias inferiores causa varios tipos de disfunción. Una lesión cerebral causa hiperactividad del detrusor. Cuando se produce una lesión de la médula espinal (caps. 180 y 372) por encima del nivel sacro se puede presentar tanto hiperactividad del detrusor como disineria del esfínter detrusor, una situación en la que el esfínter se contrae en lugar de relajarse durante la contracción del detrusor; el resultado puede ser una obstrucción grave de la salida e hidronefrosis. Una lesión de la médula espinal por debajo del nivel sacro puede causar hipoactividad del detrusor o debilidad del esfínter. El daño de nervios periféricos y autónomos causa problemas adicionales. El término *vejiga neurógena* es inespecífico, por lo que es preferible hacer referencia a la disfunción específica que causa.

Causas de incontinencia no relacionadas con las vías urinarias inferiores (incontinencia funcional)

La incontinencia «funcional», que a menudo se cita como un tipo distinto de incontinencia geriátrica y que se atribuye a deficiencias cognitivas y de movilidad, implica que

la función del tracto urinario es normal. No obstante, encontrar una función normal es la excepción, incluso en ancianos continentes, y más aún en ancianos incontinentes. Además, la incontinencia no es inevitable, incluso en caso de demencia o inmovilidad. Casi el 20% de los ancianos con demencia más grave ingresados en residencias mantienen la continencia. De los que pueden pasar de la cama a la silla, casi la mitad mantiene la continencia. Los individuos con deterioro funcional presentan otros factores que provocan incontinencia transitoria y el diagnóstico de incontinencia funcional hace que no se detecten las causas reversibles. Por último, si estos pacientes con deterioro funcional también tienen obstrucción uretral o incontinencia de esfuerzo pueden mejorar con un tratamiento dirigido. Aunque el deterioro funcional contribuye a menudo a la incontinencia, abordar sus causas y las de la incontinencia transitoria pueden mejorarla lo suficiente como para que no sea necesario profundizar en el estudio diagnóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la incontinencia transitoria dependen de la afección subyacente. En caso de incontinencia establecida, la hiperactividad del detrusor suele manifestarse como *incontinencia de urgencia*, caracterizada por pérdidas después de la aparición brusca o la intensificación del deseo miccional, pérdidas en cantidad moderada o importante, frecuencia urinaria (> 8 micciones/día), nicturia e incontinencia nocturna. Sin embargo, algunos pacientes con hiperactividad del detrusor se pueden presentar sin el componente de urgencia. La *incontinencia de esfuerzo* causa pérdidas que coinciden *instantáneamente* con el inicio y el final de un episodio de tos u otra causa de aumento de la presión abdominal; las pérdidas nocturnas son poco frecuentes. Algunos pacientes presentan ambos tipos de incontinencia, *incontinencia mixta*, pero es útil determinar qué componente es el que causa más problemas. En hombres con lesión del esfínter tras prostatectomía radical, la pérdida recuerda al goteo intermitente de un grifo defectuoso. En ocasiones, los pacientes se presentan con una incontinencia que resulta más difícil de caracterizar por la clínica sin un estudio diagnóstico más profundo.

DIAGNÓSTICO

Además de la evaluación clínica dirigida (tabla 23-2), un diario vesical puede aportar las pistas para el diagnóstico y orientar el tratamiento (e-fig. 23-1). Por ejemplo, la incontinencia que se presenta solo entre las 8:00 h y el mediodía puede deberse a un diurético del asa tomado por la mañana. La incontinencia que aparece de noche en un hombre con demencia e insuficiencia cardíaca, pero no cuando echa una siesta de 4 h en su silla de ruedas, se debe más probablemente a la diuresis nocturna que se asocia a su insuficiencia cardíaca y no a su demencia, al deterioro de la movilidad o a una obstrucción prostática. Una mujer con incontinencia de esfuerzo dependiente de volumen puede tener pérdidas solo cuando se dirige al baño después de una noche completa de sueño, cuando su vejiga contiene más de 400 ml —más de lo que contendrá durante sus horas de vigilia mientras mantiene la continencia—.

TABLA 23-2 EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE CON INCONTINENCIA

HISTORIA CLÍNICA

Tipo (de urgencia, de esfuerzo, de rebosamiento o mixta)
Frecuencia, intensidad y duración de la incontinencia
Patrón (diurna, nocturna, o ambas; también debe comprobarse, p. ej., si se produce después de tomar medicamentos)
Síntomas asociados (esfuerzo para orinar, vaciado incompleto, disuria, hematuria, molestias suprapúbicas/perineales o entumecimiento)
Alteraciones del hábito intestinal o de la función sexual (debido a la proximidad de la vejiga y a la inervación compartida)
Otros factores relevantes (cáncer, enfermedad aguda, enfermedad neurológica, cirugía/radioterapia en pelvis o vías urinarias inferiores)
Medicamentos, incluidos los fármacos de venta sin receta (v. tabla 23-1)
Breve evaluación de la función cognitiva y de la función física

EXPLORACIÓN FÍSICA

Identificar otras afecciones médicas relevantes (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva o edema periférico)
Si se sospecha incontinencia de esfuerzo, determinar si las pérdidas *coinciden* con el inicio y el final de un episodio de tos forzada
Palpar la distensión vesical después de la micción
Exploración pélvica para detectar vaginitis atrófica, masa, laxitud de los músculos pélvicos o prolapso (si más allá de la vagina hay riesgo aumentado de retención urinaria)
Explorar la zona rectal por irritación de la piel, tono en reposo y control voluntario del esfínter anal, nódulos prostáticos, impactación fecal (*nota*: el tamaño de la próstata no se correlaciona con la presencia de la obstrucción uretral)
Efectuar una exploración neurológica, especialmente estado mental y exploración básica, con reflejos sacros y sensibilidad perineal

ESTUDIOS INICIALES

Diario de la vejiga (v. e-fig. 23-1)
Revisión del metabolismo (electrolitos, calcio, glucosa y nitrógeno ureico, si procede)
Medir el volumen del residuo posmiccional, mediante ecografía portátil, si es posible
Obtener un análisis de orina, para detectar hematuria estéril o infección; urocultivo si empeora o aparece incontinencia
Ecografía renal para detectar hidronefrosis en hombres cuyo residuo posmiccional sea mayor de 200 ml
Citología de orina en pacientes con hematuria o dolor, o si empeora o aparece incontinencia de causa desconocida
Flujometría urinaria en hombres, cuando se sospecha obstrucción uretral
Cistoscopia en pacientes con hematuria, sospecha de patología en las vías urinarias inferiores (p. ej., fistula, litiasis o tumor en la vejiga, divertículo uretral) o necesidad de cirugía de vías urinarias inferiores

Adaptado de Resnick NM, Yalla SV. Management of urinary incontinence in the elderly. *N Engl J Med*. 1985;313:800-805.

TABLA 23-3 ABORDAJE ESCALONADO DEL TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA URINARIA*

AFECCIÓN	TIPO DE INCONTINENCIA CLÍNICA [†]	TRATAMIENTO
Hiperactividad del detrusor con contractilidad normal	De urgencia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reentrenamiento vesical o regímenes de recuerdo de la micción 2. ± medicación relajante vesical si fuera necesario, y no está contraindicada (v. lista de fármacos más abajo). Si el tratamiento fracasa, plantear la neuroestimulación del tibial posterior, la neuromodulación sacra o una inyección de toxina botulínica de tipo A en el detrusor 3. El sondaje permanente solo a menudo no es útil porque suele incrementar los espasmos del detrusor, lo que provoca pérdidas alrededor de la sonda 4. En casos seleccionados, inducir retención urinaria con fármacos y añadir sondaje intermitente o permanente[‡]
Hiperactividad del detrusor con deterioro de la contractilidad	De urgencia [§]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si la vejiga se vacía adecuadamente, usar métodos conductuales (como se ha indicado anteriormente) ± medicación relajante vesical (dosis bajas; especialmente viable si coexiste incompetencia del esfínter) 2. Si la orina residual > 150 ml, aplicar técnicas de aumento de la micción[¶] o sondaje intermitente (± relajantes vesicales). Si no es posible, utilizar ropa interior para incontinencia o catéter permanente[‡] 3. En casos seleccionados, inducir la retención urinaria con fármacos y añadir sondaje intermitente o permanente[‡]
Incontinencia de esfuerzo	De esfuerzo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Métodos conservadores (pérdida de peso en obesos; tratamiento de la tos o de la vaginitis atrófica; maniobras físicas para prevenir pérdidas [p. ej., sujetarse los músculos pélvicos antes de toser, cruzar las piernas]; en ocasiones, es útil usar un tampón o un pesario) 2. Si se identifica un umbral de pérdida ≥ 150 ml, ajustar la excreción de líquidos y los intervalos miccionales según proceda 3. Ejercicios de músculos pélvicos ± biorretroalimentación/conos intravaginales con pesas; debe continuar de forma indefinida 4. Cirugía (suspensorio, esfínter artificial, inyecciones para aumentar el volumen de los tejidos periuretrales)
Obstrucción uretral	De urgencia/rebosamiento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Métodos conservadores (incluidos el ajuste de la excreción de líquidos, el reentrenamiento vesical y los recordatorios de la micción) si se han excluido la hidronefrosis, la IU recurrente sintomática y la hematuria 2. Antagonistas α-adrenérgicos 3. Considerar también añadir un relajante vesical si se asocia a hiperactividad del detrusor, el residuo posmiccional es pequeño y la cirugía no es deseable o viable; <i>monitorizar el residuo posmiccional!</i> 4. Inhibidor de la 5-α reductasa, si no está contraindicada y el paciente la prefiere o no es candidato a la cirugía. El beneficio clínico tarda meses 5. La cirugía (incisión, prostatectomía) es una alternativa eficaz antes o después de esos pasos
Detrusor hipoactivo	De rebosamiento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Descomprimir durante al menos varios días (cuanto mayor sea el residuo posmiccional, más prolongada deberá ser la descompresión [hasta 1 mes]), y después se realizará una prueba de micción 2. Excluir la obstrucción uretral, si no se ha hecho ya 3. Si no se puede orinar o si el residuo posmiccional sigue siendo grande, probar con técnicas de aumento de la micción[¶] ± antagonistas α-adrenérgicos, pero solo si es posible que haya algo de micción; el betanecol se usa <i>infrecuentemente</i> 4. Si fracasa o si no es posible la micción, proceder al sondaje intermitente o permanente[‡]

FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS RELAJANTES VESICALES PARA LA INCONTINENCIA DE URGENCIA

- Anticolinérgicos
 - Oxibutinina IR, 7,5-20 mg/día (2,5-5 mg tres o cuatro veces al día; las dosis > 2,5 mg cuatro veces al día pueden causar problemas y rara vez son útiles); oxibutinina XL, 5-30 mg una vez al día; parche de oxibutinina (3,9 mg/día) dos veces por semana; oxibutinina al 10% en gel (1 g por vía tópica al día)
 - Tolterodina, 1-2 mg dos veces al día; tolterodina LA, 4 mg una vez al día
 - Darifenacina, 7,5-15 mg una vez al día
 - Solifenacina, 5-10 mg una vez al día
 - Tropio, 20 mg una o dos veces al día; 60 mg (liberación prolongada) una vez al día
 - Fesoterodina, 4-8 mg una vez al día
- Agonista β₃-adrenérgicos
 - Mirabegrón, 25-50 mg una vez al día

*Estos tratamientos deben iniciarse una vez garantizado el acceso adecuado al baño, tratadas las afecciones contribuyentes (p. ej., vaginitis atrófica, IU, impactación fecal o insuficiencia cardíaca), optimizado el balance hídrico y corregidas las medicaciones innecesarias o exacerbantes. Para más detalles, véase el texto.

[†]De urgencia: pérdidas en ausencia de maniobras de esfuerzo y de retención urinaria, precedidas habitualmente por el inicio brusco o la intensificación de la necesidad de orinar; de esfuerzo: pérdidas que coinciden instantáneamente con maniobras de esfuerzo, en ausencia de retención urinaria o contracción del detrusor; de rebosamiento: pérdidas frecuentes de pequeñas cantidades asociadas a retención urinaria.

[‡]La profilaxis de la IU puede aplicarse en la IU recurrente sintomática, pero solo si el catéter no es permanente.

[§]Puede simular también una incontinencia de esfuerzo o rebosamiento.

^{||}También puede causar «goteo» posmiccional, cuyo tratamiento es conservador (p. ej., sentarse y dándose más tiempo para orinar, esperar a la «doble micción» y, en los hombres, «ordeñar» suavemente la uretra después de la micción).

[¶]Las técnicas que aumentan la micción comprenden las maniobras de Credé (aplicación de presión suprapúbica) y de Valsalva (esfuerzo) y la doble micción, y deben utilizarse únicamente después de que haya comenzado la micción.

IU, infección urinaria.

Adaptado y actualizado de Resnick NM. Voiding dysfunction and urinary incontinence. In: Beck JC, ed. *Geriatric Review Syllabus*. New York: American Geriatrics Society; 2011:141-154.

La retención urinaria es difícil de detectar mediante la exploración, lo que afecta al diagnóstico y a su tratamiento, por lo que hay que determinar sistemáticamente el residuo posmiccional, excepto en una mujer de mediana edad que solo desea terapia conductual para una presentación clásica de la incontinencia de esfuerzo.⁵ El estudio urodinámico solo es necesario si se requiere la certidumbre diagnóstica, por ejemplo, antes de la mayoría de las reparaciones quirúrgicas en pacientes ancianos, o si hay indicios de una causa subyacente grave de la incontinencia, como una lesión cerebral o de la médula espinal, un carcinoma de vejiga o próstata, hidronefrosis o litiasis vesical. La evaluación urodinámica consiste en una batería de pruebas diseñadas para evaluar las vías urinarias inferiores durante las fases de llenado y vaciado de la micción. La elección de las pruebas depende de la situación clínica y de la respuesta que se busque; por ejemplo, si se mide la presión del detrusor y el flujo de orina durante la micción se puede determinar si hay obstrucción uretral, mientras que la monitorización de las presiones de la vejiga y la uretra durante la fase de llenado y con la tos es útil en casos con incontinencia mixta de presentación atípica.

TRATAMIENTO

7W

El tratamiento óptimo requiere un abordaje multifactorial (tabla 23-3) que incluye el tratamiento de las causas transitorias, de las afecciones médicas subyacentes, del deterioro funcional y de las anomalías de las propias vías urinarias.^{6,7} Aunque el uso de compresas y pañales cumple su función, solo son un adyuvante del tratamiento más específico.

Terapia conductual

La terapia conductual comprende educación, automonitorización mediante un diario vesical, ajuste de la ingestión de líquidos y cafeína, pérdida de peso en las mujeres con sobrepeso e incontinencia de esfuerzo, actividad física,⁸ uso de dispositivos de ayuda (p. ej., un orinal al lado de la cama) y varios tipos de ejercicios para reentrenamiento vesical y para el esfínter uretral (p. ej., aumento progresivo del intervalo miccional, estrategias para afrontar la urgencia y

ejercicios de los músculos de la pelvis).⁸ La eficacia de la terapia conductual es equivalente a la del tratamiento farmacológico para la incontinencia de urgencia.⁹ Para la incontinencia de esfuerzo, la eficacia de la terapia conductual es superior a los fármacos pero inferior a la cirugía.⁹ La acupuntura¹⁰ y los pesarios también pueden ser eficaces. La combinación de la terapia conductual y la farmacoterapia en la incontinencia de urgencia obtiene mejores resultados que ambas terapias por separado, ya que ninguna de ellas abole las contracciones vesicales involuntarias. En cuanto a los pacientes institucionalizados con deterioro cognitivo, pero que aún son capaces de decir su nombre y conservan parte de la movilidad, se ha demostrado la eficacia de los recordatorios a lo largo del día («micción provocada») para la incontinencia diurna; en los demás casos, es adecuado usar compresas y pañales.¹¹

Farmacoterapia

Los fármacos aprobados actualmente no han demostrado ser eficaces para la incontinencia de esfuerzo y por rebosamiento. En la incontinencia de urgencia, sin embargo, varios relajantes vesicales han resultado ser ligeros e igualmente eficaces (v. tabla 23-3), incluso en estudios dirigidos a pacientes ancianos.¹⁰ Todos los anticolinérgicos tienen propiedades antimuscarínicas, provocando sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y, en ocasiones, confusión. Son bien tolerados, incluso por ancianos con deterioro cognitivo, cuando se prescriben correctamente, aunque es necesario vigilar el estado cognitivo.¹¹ También son bien tolerados por los pacientes que toman inhibidores de la colinesterasa. La elección entre los fármacos se basa en otras consideraciones. Por ejemplo, la oxibutinina de liberación inmediata presenta el inicio de acción más rápido y se convierte por ello en la elección barata y eficaz en pacientes que necesitan mantener el control en momentos predecibles. Aunque los demás fármacos son más caros, se utilizan con menos frecuencia y son mejor tolerados para el uso diario. El mirabegrón, un agonista β_3 -adrenérgico, es un fármaco nuevo con una eficacia similar a los anticolinérgicos, y puede ser preferible para pacientes con deterioro cognitivo. Si es necesario, también puede combinarse con un anticolinérgico para mejorar la eficacia.¹² La desmopresina debe evitarse en ancianos.

Sea cual sea el fármaco seleccionado, la clave es comenzar con una dosis baja que se aumentará lentamente, sin olvidar que el beneficio pleno no será evidente durante al menos 2 meses y que los efectos secundarios pueden superar al beneficio. Ajustando la dosis de esta forma, se puede controlar la incontinencia de urgencia en un tercio de los pacientes y se consigue una mejoría sustancial en otro tercio. No obstante, las tasas de éxito son inferiores en pacientes con demencia.

Para la incontinencia urinaria por vaginitis atrófica, un ciclo de 3 a 12 meses de estrógenos tópicos puede ser útil, mientras que los estrógenos orales agravan a veces la incontinencia.¹³

Procedimientos quirúrgicos

La cirugía de la incontinencia de esfuerzo es eficaz en mujeres de todas las edades, incluidas las ancianas, y su efecto es relativamente duradero.¹³ Las inyecciones que aumentan el volumen de los tejidos periuretrales son útiles en mujeres frágiles o con incontinencia de esfuerzo, pero no restauran la continencia generalmente.¹⁴ El suspensorio uretral y los procedimientos de suspensión con cinta mediouretral consiguen curar a la mayoría de las mujeres durante al menos 5 años. En las mujeres que presentan una incontinencia de esfuerzo más compleja y en los hombres con incontinencia de esfuerzo más de 1 año después de la prostatectomía radical, se han logrado efectos eficaces y relativamente duraderos con un esfínter artificial. La experiencia con el «suspensorio masculino» aún es escasa.

La intervención quirúrgica para la incontinencia de urgencia, como neuromodulación,¹⁵ estimulación del nervio tibial¹⁵ y las inyecciones de toxina botulínica de tipo A,¹⁶ son estrategias de tercera línea. Los pocos datos disponibles indican que su eficacia podría ser solo ligeramente mayor que la correspondiente a los fármacos y que a los pacientes ancianos quizás no les vayan tan bien como a los de menor edad. Los pacientes ancianos tratados con toxina onabotulínica también presentan mayor probabilidad de retención e infecciones urinarias.¹⁶

Problemas específicos del hombre

Sin contar la vaginitis atrófica, las causas transitorias de incontinencia en los hombres son las mismas que en las mujeres. No obstante, por la frecuencia de la hipertrofia prostática, la retención urinaria es más común en situaciones que inhiben la contractilidad del detrusor (p. ej., impacción fecal o uso de fármacos como anticolinérgicos, agonistas α -adrenérgicos y opiáceos). La incontinencia de urgencia es igual de frecuente en los hombres que en las mujeres, pero puede asociarse a próstata obstructiva. En cambio, la incontinencia de esfuerzo es inhabitual en los hombres, salvo que se hayan sometido a prostatectomía radical (no transuretral) para tratar un carcinoma. Como en las mujeres, la incontinencia por rebosamiento es infrecuente, pero, cuando está presente, en los hombres es más probable que se deba a obstrucción. Las consideraciones terapéuticas se incluyen en la tabla 23-3. La cirugía antiincontinencia, por ejemplo, la operación de enlazado masculina o la creación de un esfínter urinario artificial,¹⁷ suele reservarse para casos graves en hombres que, por lo demás, presentan buen pronóstico.

PREVENCIÓN

Hay pocos datos referidos a la prevención de la incontinencia. Los programas formativos y de modificación conductual para mujeres de más de 55 años pueden ser útiles, y la pérdida de peso contribuye a reducir el riesgo de incontinencia de esfuerzo.

PRONÓSTICO

Algunos datos indican que la incontinencia progresa en un tercio de los pacientes y que remite en el 10-15% de los casos, si bien se desconoce en qué medida refleja esta remisión la intervención o la mejoría del estado funcional o médico.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Imamura M, Williams K, Wells M, et al. Lifestyle interventions for the treatment of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD003505.
- A2. Radzimińska A, Straczyńska A, Weber-Rajek M, et al. The impact of pelvic floor muscle training on the quality of life of women with urinary incontinence: a systematic literature review. *Clin Interv Aging*. 2018;13:957-965.
- A3. Qaseem A, Dallas P, Forciea MA, et al. Nonsurgical management of urinary incontinence in women: a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161:429-440.
- A4. Labrie J, Berghmans BL, Fischer K, et al. Surgery versus physiotherapy for stress urinary incontinence. *N Engl J Med*. 2013;369:1124-1133.
- A5. Liu Z, Liu Y, Xu H, et al. Effect of electroacupuncture on urinary leakage among women with stress urinary incontinence: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2493-2501.
- A6. Roe B, Flanagan L, Maden M. Systematic review of systematic reviews for the management of urinary incontinence and promotion of continence using conservative behavioural approaches in older people in care homes. *J Adv Nurs*. 2015;71:1464-1483.
- A7. Dubeau CE, Kraus SR, Griebing TL, et al. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2014;191:395-404.
- A8. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, et al. Efficacy and safety of mirabegron add-on therapy to solifenacin in incontinent overactive bladder patients with an inadequate response to initial 4-week solifenacin monotherapy: a randomised double-blind multicentre phase 3b study (BESIDE). *Eur Urol*. 2016;70:136-145.
- A9. Rahn DD, Ward RM, Sanses TV, et al. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int Urogynecol J*. 2015;26:3-13.
- A10. Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, et al. OnabotulinumtoxinA vs sacral neuromodulation in refractory urgency urinary incontinence in women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1366-1374.
- A11. Ginsberg DA, Drake MJ, Kaufmann A, et al. Long-term treatment with onabotulinumtoxinA results in consistent, durable improvements in health related quality of life in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2017;198:897-904.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ASPECTOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DEL ENVEJECIMIENTO

SHARON K. INOUE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El proceso del envejecimiento produce importantes cambios fisiológicos en el sistema nervioso central (tabla 24-1), que incluyen cambios neuroanatómicos, de la neurotransmisión y neurofisiológicos. En muchos ancianos, estos procesos causan síntomas y manifestaciones relacionados con la edad (tabla 24-2), que son muy variables porque están influidos por diversos factores, como la dieta, el ejercicio, el entorno, el estilo de vida, la predisposición genética, la discapacidad, la enfermedad y los efectos secundarios de los fármacos. Estos cambios pueden dar lugar a síntomas comunes de senectud benigna relacionados con la edad: entumecimiento del tiempo de reacción, hipotensión postural, vértigo o mareos, presbicia, presbiacusia, marcha envarada y problemas del sueño. Si no existe una enfermedad, estos cambios fisiológicos suelen producir síntomas relativamente modestos y limitan poco las actividades de la vida diaria, aunque reducen la reserva fisiológica y aumentan la susceptibilidad a los desafíos que suponen los factores estresantes relacionados con las enfermedades, los fármacos y el entorno. Como resultado, el deterioro cognitivo leve (riesgo relativo, 1,2) y el moderado (riesgo relativo, 1,4) se asocian con mayor mortalidad.

TABLA 24-1 CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL RELACIONADOS CON LA EDAD

Cambios neuroanatómicos
Atrofia cerebral
Disminución del número de neuronas
Aumento de placas neuríticas
Aumento de lipofuscina y melanina
Cambios de la neurotransmisión
Disminución de la transmisión colinérgica
Disminución de la síntesis de dopaminérgicos
Disminución de la síntesis de catecolaminas
Cambios neurofisiológicos
Disminución del flujo sanguíneo cerebral
Cambios electrofisiológicos (enlentecimiento del ritmo α , aumento de la latencia en las respuestas provocadas)

TABLA 24-2 MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS DE LOS CAMBIOS FISIOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA EDAD

SISTEMA	MANIFESTACIONES
Cognición	Falta de memoria La velocidad de procesamiento disminuye a lo largo de la vida adulta El estado neuropsicológico se deteriora: atención selectiva, fluidez verbal, recuperación, percepción visual compleja, análisis lógico
Reflejos	Los reflejos de estiramiento pierden sensibilidad Los reflejos de los tobillos disminuyen o desaparecen Los reflejos autónomos y de corrección disminuyen, inestabilidad postural
Sensitivo	Presbiacusia (pérdida de la audición de frecuencias altas), acúfenos Deterioro del sistema vestibular, vértigo Presbicia (disminución de la elasticidad del cristalino) Reactividad pupilar más lenta, mirada fija Deterioro del sistema olfativo Disminución de la sensación vibratoria
Marcha y equilibrio	Marcha envarada, lenta, inclinada hacia delante Aumento del balanceo corporal y falta leve de equilibrio
Sueño	Disminución de la eficacia del sueño, cansancio Se despiertan más veces por la noche, insomnio Disminución de las fases 3 y 4 del sueño Duración del sueño más variable, aumenta el número de períodos de sueño cortos (cabezadas)

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos neuropsiquiátricos, la causa principal de discapacidad en los ancianos, son responsables de cerca del 50% de la incapacidad funcional. Se estima que, en todo el mundo, del 15 al 25% de los ancianos tienen trastornos neuropsiquiátricos graves. Estas alteraciones se relacionan con enfermedades cuya incidencia aumenta con la edad, como las asociadas a deterioro visual y auditivo,³ pero no son en sí mismas parte del envejecimiento normal. La enfermedad de Alzheimer y las demencias relacionadas afectan al 10% de los adultos de 65 años o más y a más del 30% de los mayores de 85 años (cap. 374).³ El deterioro cognitivo preclínico predictivo de enfermedad de Alzheimer puede manifestarse con puntuaciones deducidas de las pruebas cognitivas hasta 18 años antes de que la enfermedad de Alzheimer se diagnostique.

Los factores de riesgo comprenden el alelo *APOE* $\epsilon 4$, los síndromes depresivos en curso, el inicio de la hipertensión hacia la mitad de la vida, el creciente número de enfermedades vasculares y los trastornos crónicos. El riesgo se reduce en ancianos que participan en actividades sociales.⁴ El *delirium* afecta al 5-10% de las personas de más de 65 años y hasta al 80% de los ancianos durante la hospitalización debido a una enfermedad aguda (cap. 25).

La depresión grave (cap. 369) afecta aproximadamente al 5% de los ancianos, y el 15% tienen síntomas depresivos importantes. El 10% de los ancianos tienen trastornos de ansiedad. Los ancianos también sufren morbilidad y discapacidad funcional importantes debido a enfermedades cerebrovasculares (caps. 378 a 380), la enfermedad de Parkinson (cap. 381), neuropatías periféricas (cap. 392), mielopatías degenerativas (caps. 372 y 394), estenosis espinal y enfermedades discales (cap. 372), trastornos convulsivos (cap. 375), apnea del sueño (cap. 377), trastornos visuales (cap. 395), caídas (cap. 22), incontinencia (cap. 23) e impotencia (cap. 221).

DIAGNÓSTICO

Para hacer un diagnóstico de estos trastornos neuropsiquiátricos, los médicos deben conocer y realizar una exploración del estado mental y una evaluación de la capacidad funcional, y conocer los efectos secundarios de los fármacos psicoactivos en los pacientes

TABLA 24-3 ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA: FORMULARIO ABREVIADO

1. ¿En general, está satisfecho con su estilo de vida?	si/NO
2. ¿Ha dejado de hacer muchas de sus actividades e intereses?	SÍ/no
3. ¿Siente que su vida está vacía?	SÍ/no
4. ¿Se aburre a menudo?	SÍ/no
5. ¿Es optimista la mayoría del tiempo?	si/NO
6. ¿Tiene miedo de que le ocurra algo malo?	SÍ/no
7. ¿Se siente contento la mayoría del tiempo?	si/NO
8. ¿Se siente indefenso?	SÍ/no
9. ¿Prefiere quedarse en casa en vez de salir a hacer cosas nuevas?	SÍ/no
10. ¿Siente que tiene más problemas de memoria que la mayoría de las personas?	SÍ/no
11. ¿Piensa que es maravilloso estar vivo?	si/NO
12. ¿Piensa que no merece la pena estar como está ahora?	SÍ/no
13. ¿Se siente lleno de energía?	si/NO
14. ¿Cree que su situación es desesperada?	SÍ/no
15. ¿Cree que la mayoría de las personas están mejor que usted?	SÍ/no

Puntuación: las respuestas que indican depresión están resaltadas en negrita; seis o más respuestas resaltadas indican síntomas depresivos.
Modificado con autorización a partir de Yesavage J, Brink T, Rowe T, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1983;17:37-49.

geriátricos. Los cambios en la funcionalidad social a menudo son una indicación temprana de pérdida cognitiva.⁵

Exploración del estado mental

Además de una exploración neurológica detallada, la evaluación de los trastornos neuropsiquiátricos de los ancianos requiere un examen cuidadoso del estado mental, que incluya el estado de ánimo, el estado emocional y el estado cognitivo. Existen pruebas de detección breves para evaluar estas características y ayudar a detectar los posibles problemas que requieren una evaluación más completa y tratamiento (cap. 21). Una puntuación de 6 o más en la escala abreviada de la depresión geriátrica de 15 elementos (tabla 24-3) indica síntomas depresivos importantes que requieren una evaluación más completa. En los pacientes con deterioro cognitivo se recomienda utilizar escalas de depresión evaluadas por el observador (*proxy*), como la escala de depresión de Hamilton o la escala de Cornell.

Las deficiencias cognitivas iniciales pueden ocultarse fácilmente durante la conversación porque las habilidades sociales intactas pueden enmascarar el deterioro intelectual. Dada la alta frecuencia de deterioro cognitivo es razonable, pero no obligatorio, realizar pruebas de detección cognitivas formales a todos los ancianos. Idealmente, las pruebas cognitivas deben evaluar al menos los campos generales de atención, orientación, lenguaje, memoria, capacidad visoespacial y conceptualización. Para descartar el *delirium*, lo primero es evaluar la atención pidiendo al paciente que realice una tarea, por ejemplo, repetir números (intervalo normal: más de 5 en orden directo o más de 3 en orden inverso) o recitar los meses del año del último al primero (se permite un error como máximo); el resto de la evaluación cognitiva no será útil en pacientes inatentos o confusos. Existen muchos instrumentos de detección prácticos y breves para realizar más pruebas cognitivas. Históricamente, el más utilizado ha sido la Mini-Mental State Examination, una escala de 19 elementos y 30 puntos que puede realizarse en 10 min. Este instrumento, protegido por *copyright*, requiere ahora el pago de una tarifa por uso si se utiliza la versión oficial. Otros instrumentos breves y útiles son el Short Portable Mental Status Questionnaire (tabla 24-4) y el test Mini-Cog (tabla 24-5), ambos se completan en menos de 5 min. Otras pruebas más detalladas pueden ser la Montreal Cognitive Assessment (fig. 24-1), para la que se necesitan entre 15 y 20 min. Una puntuación menor de 26 indica deterioro cognitivo. Las preguntas para evaluar el razonamiento y la capacidad para resolver problemas en situaciones hipotéticas, como en el caso de que se produzca un incendio o al conducir un coche, pueden proporcionar información crucial sobre la capacidad del paciente para actuar de forma segura e independiente. Si se sospecha demencia, es necesaria una ulterior evaluación (cap. 374).

Evaluación funcional

El deterioro funcional, que se define como la dificultad para realizar las actividades diarias, es común en los ancianos. Aunque no se evalúa de forma habitual en la exploración médica normal, es fundamental determinar el grado de capacidad funcional del paciente, basado en las condiciones médicas y neuropsiquiátricas, para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve y demencia, así como para comprender el peso de la enfermedad y su impacto sobre la vida diaria de la persona. La importante relación que existe entre el estado funcional y la salud en los ancianos se refleja en el hecho de que las escalas funcionales son mejores factores de predicción de mortalidad tras la hospitalización

TABLA 24-4 SHORT PORTABLE MENTAL STATUS QUESTIONNAIRE

PREGUNTA	RESPUESTA	¿ERROR?
¿Qué día es hoy, de qué mes y año?*	Día Mes Año	
¿Qué día de la semana es hoy?		
¿Dónde estamos ahora?		
¿Cuál es su número de teléfono?		
¿Cuál es su dirección? (Solo si no tiene teléfono)		
¿Cuántos años tiene?		
¿Cuál es su fecha de nacimiento?		
¿Quién es ahora el presidente del Gobierno?		
¿Quién fue el anterior presidente del Gobierno?		
¿Cuáles son los dos apellidos de su madre?		

Vaya restando de 3 en 3 al número 20 hasta llegar a 0
 *Un error en cualquier parte de esta pregunta puntúa como error.
 Errores posibles totales: 10; más de 3 errores indican deterioro cognitivo.
 Tomado de Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433-441. Copyright © E. Pfeiffer 1994. Reproducido con autorización del autor.

TABLA 24-5 TEST MINI-COG

1. Pida al paciente que escuche atentamente para memorizar 3 palabras no relacionadas, y que las repita: plátano, amanecer, silla
2. Pida al paciente que dibuje la esfera de un reloj en una hoja en blanco o en una que ya tenga dibujado un gran círculo. Cuando el paciente ponga los números dentro del reloj, pídale que dibuje las agujas del reloj para que indiquen una hora específica, como 11:10 h. Puede repetir estas instrucciones, pero no se darán más instrucciones. Dé al paciente 3 min para terminar el dibujo del reloj
3. Pida al paciente que repita las 3 palabras presentadas previamente
4. Dé 1 punto por cada palabra correcta y 2 puntos si el reloj se dibuja correctamente. Las puntuaciones < 3 indican deterioro cognitivo

Modificado de Borson S, Scanlan J, Watanabe J, et al. Improving identification of cognitive impairment in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21:349-355. Reprinted by permission of the copyright holder (S. Borson).

que los diagnósticos al ingreso. Las escalas funcionales predicen en gran medida otros resultados a largo plazo importantes en los ancianos, como las necesidades futuras, la importancia de los cuidadores, el riesgo de tener que ingresar en una residencia y el pronóstico a largo plazo. La independencia funcional es fundamental si los pacientes desean seguir viviendo de forma independiente en la comunidad, mientras que el declive funcional es el factor de riesgo a tener en cuenta para el ingreso en una residencia.

La evaluación funcional debe valorar la capacidad del paciente para realizar las actividades básicas para cuidar de sí mismo y las actividades instrumentales de la vida diaria, que son las actividades de más alto nivel para poder vivir de forma independiente. Las actividades de la vida diaria comprenden las tareas básicas del cuidado de sí mismo, como alimentarse, arreglarse, asearse, vestirse, ir al baño, trasladarse y caminar. Las actividades instrumentales de la vida diaria son tareas más complejas, como hacer la compra, cocinar, manejar el dinero, realizar las tareas del hogar, usar el teléfono, tomar las medicinas y conducir o utilizar el transporte público. La evaluación funcional se realiza con el paciente, con la confirmación de un familiar o cuidador. Otros aspectos relacionados que deben evaluarse son la visión, la audición, la continencia, el estado nutricional, la seguridad, las caídas, la situación de su vida, la disponibilidad de apoyo social y el nivel socioeconómico.

El deterioro cognitivo o funcional agudo suele ser el primer, y a veces el único, signo de enfermedad aguda en los ancianos, y requiere atención médica inmediata. De forma parecida, la aparición o el empeoramiento de los trastornos relacionados, como el *delirium*, las caídas, la incontinencia, la depresión, la fragilidad o la desnutrición, presagian la necesidad de una evaluación médica inmediata.

TRATAMIENTO

7W

Efectos psicoactivos de los fármacos en los ancianos
Efectos secundarios de los fármacos en los ancianos

En el 30-40% de los pacientes ancianos hospitalizados se producen complicaciones iatrógenas, es decir, el riesgo es de tres a cinco veces superior que en los pacientes más jóvenes. Los efectos secundarios de los fármacos, el tipo más común de complicación iatrógena, constituye del 20 al 40% de todas las complicaciones, y al menos el 25% de estas se pueden prevenir. Los ancianos son especialmente vulnerables a las reacciones secundarias de los fármacos, que se producen aproximadamente en un 10% de las hospitalizaciones de ancianos debi-

FIGURA 24-1. Montreal Cognitive Assessment. (Reproducido con autorización a partir de Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695-699.)

do a los regímenes con múltiples fármacos,⁶ las enfermedades crónicas múltiples, la insuficiencia renal y hepática relativa, la disminución de la reserva fisiológica y la alteración del metabolismo de los fármacos y sensibilidad de los receptores que se producen al envejecer. Se ha observado que los fármacos se utilizan de forma inadecuada en alrededor del 40% de los pacientes ancianos hospitalizados, y que más de la cuarta parte de estos pacientes tienen contraindicaciones absolutas para el fármaco y al resto se le administran fármacos innecesarios. De los 100.000 ingresos urgentes anuales estimados que se relacionan con fármacos en pacientes mayores de 65 años, los compuestos implicados con más frecuencia son warfarina (33%), insulina (14%), antiagregantes orales (13%) y antidiabéticos orales (11%). Puesto que hasta el 50% de las reacciones farmacológicas adversas se producen en pacientes a los que se les administran fármacos inadecuados, la posibilidad de reducir estos procesos adversos es muy significativa.

Fármacos con efectos psicoactivos

Casi todas las clases de fármacos pueden causar cambios en el estado mental en los pacientes vulnerables, pero también existen fármacos específicos que los producen (tabla 24-6) y deben utilizarse con cuidado en los ancianos. Muchos casos de *delirium* o de deterioro cognitivo en los pacientes ancianos pueden prevenirse evitando, sustituyendo o disminuyendo la dosis de estos fármacos psicoactivos. Las benzodiazepinas de acción larga (p. ej., diazepam, clonacepam, clordiazepóxido) son fármacos especialmente problemáticos para los ancianos⁷ y no se deben usar para tratar el insomnio. Si el abordaje no farmacológico para el tratamiento del insomnio no tiene éxito, se recomienda utilizar benzodiazepinas de acción intermedia sin metabolitos activos (p. ej., 0,5 mg de loracepam, que tiene una semivida de 10 a 15 h) a corto plazo. Los fármacos con efectos anticolinérgicos (p. ej., antihistamínicos, antidepresivos, neurolépticos, antiespasmódicos) producen una gran variedad de efectos secundarios muy mal tolerados por los pacientes ancianos, que incluyen *delirium*, hipotensión postural, retención urinaria, estreñimiento y sequedad de boca. De los narcóticos, la meperidina produce *delirium* con más frecuencia que otros fármacos debido a un metabolito activo, la normeperidina. Los fármacos cardíacos, como los digitálicos y los fármacos antiarrítmicos, tienen semividas largas, rangos terapéuticos estrechos y en los ancianos disminuye su unión a las proteínas. El médico debe ser consciente de que estos fármacos (p. ej., digoxina) pueden producir toxicidad incluso a

TABLA 24-6 FÁRMACOS CON EFECTOS PSICOACTIVOS

Hipnótico-sedantes
Benzodiacepinas (especialmente, fluracepam y diacepam)
Barbitúricos
Fármacos para dormir (hidrato de cloral)
Narcóticos (especialmente, meperidina)
Anticolinérgicos
Antihistamínicos (difenhidramina, hidroxicina)
Antiespasmódicos (belladona, clorhidrato de difenoxilato)
Antidepresivos heterocíclicos (amitriptilina, imipramina, doxepina)
Neurólépticos (clorpromacina, haloperidol, tioridacina)
Antiparkinsonianos (benzatropina, trihexifenidilo)
Atropina, escopolamina
Cardíacos
Glucósidos digitálicos
Antiarrítmicos (quinidina, procainamida, lidocaína)
Antihipertensivos (β -bloqueantes, metildopa)
Gastrointestinales
Antagonistas H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina)
Inhibidores de la bomba de protones (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol)
Metoclopramida
Varios
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Corticoesteroides
Anticonvulsivantes
Levodopa
Litio
Fármacos de venta sin receta
Frío y preparaciones sinusales (antihistamínicos, seudofedrina)
Fármacos para dormir (difenhidramina, jarabes que contienen alcohol)
Cafeína
Náuseas, gastrointestinales (productos combinados que contienen salicilatos, meclizina, antagonistas H_2 , loperamida)

concentraciones terapéuticas. Los antagonistas del receptor H_2 (p. ej., cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina) son la causa frecuente de *delirium* inducido por fármacos en los ancianos debido a su uso frecuente; los médicos deben considerar el uso de alternativas menos tóxicas (p. ej., sucralfato o antiácidos) o reducir la posología en los pacientes ancianos, especialmente si el fármaco se utiliza de forma profiláctica y no como tratamiento de una enfermedad activa. Los inhibidores de la bomba de protones se han asociado al *delirium*, pero tienen menos toxicidad neuropsiquiátrica que los antagonistas de receptores H_2 .

Los fármacos psicoactivos causan aproximadamente el 50% de los efectos secundarios que pueden evitarse, a menudo en pacientes que toman tres o más fármacos psicoactivos, y a dosis inadecuadamente altas en el caso de los ancianos. El *delirium* y el deterioro cognitivo son las consecuencias negativas más frecuentes de los fármacos psicoactivos. Cuando se utiliza cualquier fármaco psicoactivo, el riesgo de *delirium* o deterioro cognitivo se cuadruplica, pero el hecho de que se produzcan depende del tipo o la clase del fármaco administrado y del número total de fármacos que se administran. Los fármacos hipnótico-sedantes se han asociado a un aumento del riesgo de *delirium* o deterioro cognitivo de 3 a 12 veces, los narcóticos se asocian a un aumento del riesgo de 2 a 3 veces y los fármacos anticolinérgicos se asocian a un aumento del riesgo de 5 a 12 veces. Cada fármaco comporta su propio riesgo individual de efectos secundarios y las posibilidades de interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad aumentan cuando se utilizan varios fármacos simultáneamente. Si se utilizan más de tres fármacos en un período de 24 h, el riesgo de *delirium* aumenta 4 veces. De forma parecida, el riesgo de deterioro cognitivo aumenta de forma directamente proporcional al número de fármacos prescritos: si se utilizan dos o tres fármacos el riesgo se triplica, y si se utilizan seis o más fármacos, el riesgo aumenta 14 veces.

Principios de la farmacoterapia en los ancianos

Los médicos siempre deben tener en cuenta si pueden utilizarse abordajes no farmacológicos (cap. 34) como alternativa a la farmacoterapia en los ancianos. Las técnicas de relajación, los masajes y la música son muy eficaces para tratar el insomnio y la ansiedad; en muchos casos, el dolor localizado puede tratarse de forma eficaz con medidas locales, como inyecciones, calor, ultrasonidos y estimulación eléctrica transcutánea.

Si es necesaria la farmacoterapia, los médicos deben elegir el fármaco con menos potencial tóxico y dar prioridad a los fármacos que están bien estudiados en poblaciones de ancianos (tabla 24-7). En el caso de los fármacos psicoactivos, suele empezarse con una dosis correspondiente al 25-50% de la habitual para los adultos y se aumenta lentamente. Los regímenes farmacológicos deben ser simples, utilizando el menor número de fármacos y de pastillas que sea posible. Por ejemplo, ya que la presión arterial sistólica diurna baja está asociada de manera independiente a mayor progresión del deterioro cognitivo, se ha de

TABLA 24-7 DIRECTRICES PARA LA FARMACOTERAPIA EN LOS ANCIANOS

PRINCIPIOS GENERALES

Recordar que los ancianos son muy sensibles a los efectos psicoactivos de todos los fármacos
Conocer la farmacología de los fármacos que se prescriben. Conocer muy bien algunos fármacos

ABORDAJE RECOMENDADO

Utilizar un abordaje no farmacológico siempre que sea posible
Evitar el uso *rutinario* de «cuando lo necesite» en el caso de los fármacos para dormir, la ansiedad o el dolor
Elegir el fármaco con el menor potencial tóxico
Sustituir por alternativas menos tóxicas siempre que sea posible (antiácido o sucralfato por bloqueante H_2 o inhibidores de la bomba de protones, psilio con subsalicilato de bismuto por loperamida o difenoxilato/atropina: pauta de paracetamol programada para el tratamiento del dolor)
Reducir la dosis
«Empezar con una dosis baja y aumentar lentamente»
En los ancianos, empezar con el 25-50% de la dosis estándar de los fármacos psicoactivos
Ajustar la dosis de los fármacos poco a poco
Fijar objetivos realistas: ajustar la dosis para mejorar los síntomas, no para eliminarlos
Simplificar el régimen
Comprobar la lista de fármacos con regularidad. Pedir al paciente que lleve todos los envases y comprobar cómo toma los fármacos
Volver a evaluar el uso de los fármacos a largo plazo porque los pacientes cambian
Revisar el uso de fármacos de venta sin receta

prestar atención a no sobretratar a los pacientes ancianos hipertensos. El control ambulatorio de la presión arterial puede ser útil para evitar el sobretratamiento (cap. 70).⁸ Es muy importante revisar la lista de fármacos con frecuencia. La participación de un farmacólogo clínico en el equipo asistencial puede mejorar significativamente los resultados de salud.⁹ Las intervenciones sistemáticas en las que participan los farmacéuticos geriátricos y clínicos y el uso de sistemas de control informáticos también pueden reducir significativamente la frecuencia de reacciones farmacológicas adversas en los ancianos.¹⁰

En personas con demencia o deterioro cognitivo hay que evitar o suspender los siguientes grupos de fármacos siempre que sea posible: anticolinérgicos, benzodiacepinas, antagonistas de receptores H_2 , meperidina, hipnótico-sedantes y fármacos antipsicóticos (salvo que se estén utilizando para tratar rasgos psicóticos o delirantes activos). Los regímenes farmacológicos a largo plazo también deben revisarse, porque el paciente cambia con la edad y la enfermedad. El uso a largo plazo no justifica el uso continuado. El médico debe revisar regularmente con el paciente todos los fármacos prescritos y los fármacos de venta sin receta, es preferible que el paciente lleve todos los envases de los medicamentos y le indique al médico cómo los está tomando. Es frecuente que los pacientes subestimen el potencial tóxico de los fármacos de venta sin receta y de los remedios naturales, y pueden estar utilizando varios de estos productos que podrían potenciar los efectos secundarios o contrarrestar los efectos deseados de los fármacos prescritos (cap. 26). Por ejemplo, algunos medicamentos de venta sin receta que se consideran de alto riesgo en los ancianos son los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los bloqueantes H_2 y los antihistamínicos. Además, los remedios hercales pueden interaccionar con la warfarina, aumentando o reduciendo su efecto (la hierba de San Juan reduce el efecto y dificulta la anticoagulación; *Ginkgo biloba* aumenta el efecto y tiene el potencial de causar hemorragias); otros (como kava kava, equinácea y preparados hercales chinos) se han asociado con riesgo de toxicidad hepática. Incluso en hombres ancianos con bajas concentraciones de testosterona, los suplementos de esta no mejoran la función cognitiva.¹¹

Grado
A

Bibliografía de grado A

- Clyne B, Smith SM, Hughes CM, et al. Effectiveness of a multifaceted intervention for potentially inappropriate prescribing in older patients in primary care: a cluster-randomized controlled trial (OPTI-SCRIPT study). *Ann Fam Med*. 2015;13:545-553.
- O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PE, et al. Prevention of hospital-acquired adverse drug reactions in older people using screening tool of older persons' prescriptions and screening tool to alert to right treatment criteria: a cluster randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:1558-1566.
- O'Sullivan D, O'Mahony D, O'Connor MN, et al. Prevention of adverse drug reactions in hospitalised older patients using a software-supported structured pharmacist intervention: a cluster randomized controlled trial. *Drugs Aging*. 2016;33:63-73.
- Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA*. 2017;317:717-727.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

25

DELIRIUM EN PACIENTES ANCIANOS

SHARON K. INOUE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El *delirium*, uno de los síntomas de presentación más frecuentes en ancianos con enfermedades agudas, representa el 30% de las evaluaciones urgentes en pacientes ancianos, según se ha estimado. La alteración del estado mental sirve con frecuencia de barómetro de salud de un paciente anciano, y a menudo es el único síntoma de una enfermedad grave subyacente. Una gran variedad de trastornos médicos, neurológicos y psiquiátricos dan lugar a *delirium* (caps. 369 y 374). Un enfoque sistemático ayuda a la evaluación de la sospecha de *delirium* en el paciente anciano (fig. 25-1).

El primer paso en la evaluación de la sospecha de *delirium* en un paciente anciano consiste en obtener una anamnesis detallada de un informador fiable con el fin de establecer el nivel basal de la función cognitiva del paciente y la evolución clínica de posibles alteraciones cognitivas. Las alteraciones crónicas (aquellas que tienen lugar durante meses o años) representan con más probabilidad una demencia subyacente y deberían ser evaluadas concordantemente (cap. 374). Las alteraciones agudas (las que se producen de días a semanas) –aunque estén superpuestas a una demencia subyacente– deberían evaluarse mediante una valoración cognitiva formal para determinar si está presente el *delirium*. En caso de que no aparezcan las características del *delirium* (p. ej., inatención, pensamiento desorganizado, alteración del nivel de conciencia, síntomas fluctuantes) está indicado continuar la evaluación en busca de depresión, trastornos psicóticos agudos no orgánicos y otros trastornos psiquiátricos.

DELIRIUM

El *delirium*, cuadro clínico caracterizado como trastorno agudo de la atención y funciones cognitivas, es la complicación más frecuente del ingreso para los ancianos y se trata de un problema potencialmente terrible. Con frecuencia no se detecta, a pesar de los métodos sensibles para su detección, y sus complicaciones podrían ser evitables.¹

DEFINICIÓN

Los criterios diagnósticos de *delirium* están en pleno desarrollo (tabla 25-1). El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* se basa en el consenso de expertos, pero no se ha comprobado la sensibilidad y especificidad de sus criterios. El método de valoración de la confusión y una versión abreviada de él proporcionan un enfoque diagnóstico simple y operacionalizado (tabla 25-2). En estudios de más de 1.000 sujetos tiene una sensibilidad del 94%, una especificidad superior al 85% y una alta fiabilidad entre evaluadores.

EPIDEMIOLOGÍA

En personas mayores de 65 años ingresadas en centros médicos generales, la prevalencia de *delirium* al ingreso es del 18-35%. El 11-14% adicional desarrollan *delirium* por primera vez durante el ingreso. Se encuentran tasas más altas cuando se realizan evaluaciones frecuentes en poblaciones quirúrgicas,² de cuidados intensivos y ancianos. El *delirium* aparece en el 10-50% de los pacientes postoperatorios, hasta en el 80% de los pacientes de unidades de cuidados intensivos médicos, en el 35% de los pacientes ingresados en residencias y al menos en el 45% de las personas al final de la vida.

Las tasas de mortalidad hospitalarias para el *delirium* son del 25-33%, tan elevadas como las correspondientes a la sepsis. El problema del *delirium* en pacientes ancianos ingresados ha adquirido especial notoriedad porque los pacientes de 65 años o más representan actualmente más del 50% de todos los días de ingresos en atención hospitalaria. Tomando como base las estadísticas sobre salud vital estadounidenses, el *delirium* complica las hospitalizaciones de al menos 2,6 millones de pacientes de 65 años o más, y genera unos gastos asistenciales anuales de más de 164.000 millones de dólares, por lo que implica sustanciales consecuencias económicas y de salud pública.

BIOPATOLOGÍA

Al igual que otros síndromes geriátricos frecuentes (cap. 22), el *delirium* suele tener múltiples causas. La búsqueda de los muchos factores contribuyentes subyacentes posibles requiere astucia clínica y una evaluación médica exhaustiva, especialmente porque muchos de esos factores son tratables, pero pueden resultar en una morbilidad sustancial si se quedan sin tratamiento. El proceso resulta aún más complejo por las características a menudo inespecíficas, atípicas o tenues de la enfermedad subyacente en los ancianos. Con frecuencia, el *delirium* es el único signo inicial de una enfermedad potencialmente mortal, como neumonía (cap. 91), sepsis de origen urinario (cap. 268) o infarto de miocardio (cap. 64) en la población anciana.

La patogenia básica del *delirium* sigue sin estar clara. Indicios recientes apuntan a que factores biológicos interactuantes resultan en la alteración de redes neuronales a gran escala en el encéfalo, produciéndose así alteraciones cognitivas agudas y *delirium*. Por ejemplo, el *delirium* se relaciona con cambios de difusión longitudinal en la sustancia blanca, frontal, parietal y temporal. Algunos de los mecanismos propuestos más importantes son alteración de los sistemas de neurotransmisores, inflamación, estresantes fisiológicos, desequilibrios metabólicos y factores genéticos. Muchos sistemas neurotransmisores están potencialmente implicados, aunque los más habituales son la deficiencia colinérgica y el exceso de dopamina relativos. La inflamación puede desempeñar un papel importante, ya que la inflamación periférica estimula la neuroinflamación y la activación microglial.

El desarrollo del *delirium* supone habitualmente una compleja interrelación entre un paciente vulnerable con los factores predisponentes pertinentes y la exposición a desencadenantes nocivos o factores precipitantes. El *delirium* puede aparecer en pacientes vulnerables, como aquellos con alteraciones cognitivas o enfermedades graves, tras un desencadenante relativamente benigno, como una sola dosis de un somnífero. Por el contrario, en pacientes no vulnerables, es posible que solo aparezca un *delirium* tras la exposición a múltiples desencadenantes nocivos. Estudios previos han mostrado que los efectos de estos factores de riesgo pueden ser acumulativos. El reconocimiento de esta causación multifactorial es importante para el clínico porque la retirada o el tratamiento de un factor aislado no son suficientes, por lo general, para resolver el cuadro. Hay que abordar todo el conjunto de vulnerabilidad y factores precipitantes.

Los factores que predisponen a los pacientes al *delirium* son alteraciones cognitivas previas o demencia, antecedentes de *delirium*, deficiencias funcionales, alteración visual o auditiva, múltiples trastornos concomitantes, enfermedad subyacente grave, depresión, antecedentes de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, abuso de alcohol y edad avanzada. La demencia también es un factor de riesgo importante y constante para el *delirium*: las personas con demencia tienen un riesgo 2-5 veces mayor de *delirium*, y el 30-50% de los pacientes con *delirium* tienen una demencia subyacente.

Los medicamentos, la causa corregible más frecuente de *delirium*, contribuyen a este en el 40% de los casos (cap. 24). La insuficiencia en cualquier grado de cualquier sistema principal, especialmente insuficiencia renal o hepática, puede precipitar el *delirium*. Las intervenciones quirúrgicas son factores de riesgo clave. Hipoxemia e hipercapnia se han asociado con *delirium*. Los clínicos tienen que estar pendientes de una posible insuficiencia respiratoria oculta, que en los ancianos a menudo carece de los signos y síntomas habituales de disnea y taquipnea y puede pasarse por alto con la determinación exclusiva de la saturación de oxígeno. El infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardíaca aguda pueden manifestarse como *delirium* en ancianos, sin los síntomas normales de dolor torácico o disnea. Las infecciones ocultas son una causa especialmente notable de *delirium*. Los pacientes ancianos a menudo no logran generar la respuesta febril o leucocítica a las infecciones, y los clínicos tienen que evaluarlos cuidadosamente en busca de signos de neumonía, infección urinaria, endocarditis, absceso abdominal o articulaciones infectadas. Varios trastornos metabólicos pueden contribuir al *delirium*, incluidos hiper- e hiponatremia, hipercalcemia, trastornos acidobásicos, hipo- e hiperglucemia y trastornos tiroideos o suprarrenales. La inmovilización y los dispositivos inmovilizadores (p. ej., sondas de orina permanentes, contenciones físicas, alarmas de cama) son factores importantes que predisponen al *delirium*. La deshidratación y depleción de volumen y el deterioro nutricional durante el ingreso (p. ej., pérdida de peso, descenso de la concentración sérica de albúmina) son factores bien documentados que contribuyen a este síndrome. La abstinencia de drogas y alcohol son causas importantes, a menudo no sospechadas, de *delirium* en ancianos. Los factores ambientales, como entornos no familiares, privación de sueño, alteraciones de horarios, cambios frecuentes de habitación, sobrecarga sensitiva y privación sensitiva pueden agravar el *delirium* en el hospital. Los factores psicosociales, por ejemplo, depresión, estrés psicológico, dolor y ausencia de apoyo social, también son posibles precipitantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características fundamentales del *delirium* son inicio agudo e inatención.⁴ Para determinar si el inicio es agudo, hay que conocer con precisión la función cognitiva basal del paciente. Los pacientes con *delirium* están inatentos; es decir, tienen dificultades para focalizar, mantener y cambiar el centro de la atención. Se distraen con facilidad y tienen problemas a la hora de seguir una conversación o llevar a cabo órdenes. Objetivamente, los pacientes pueden fallar al realizar tareas repetitivas sencillas, al repetir series de dígitos y al enumerar los meses en sentido inverso. Otras características clave son: desorganización del proceso de pensamiento, por lo general una manifestación de alteraciones cognitivas o perceptivas subyacentes; alteración del nivel de conciencia, consistente típicamente en letargo con menor conocimiento del entorno; y fluctuaciones de los síntomas cognitivos. Aunque no sean elementos cardinales, otras características frecuentes en el *delirium* son desorientación, déficits cognitivos, agitación o ralentización psicomotriz, alteraciones perceptivas tales como alucinaciones e ilusiones, delirios paranoicos e inversión del ritmo sueño-vigilia.

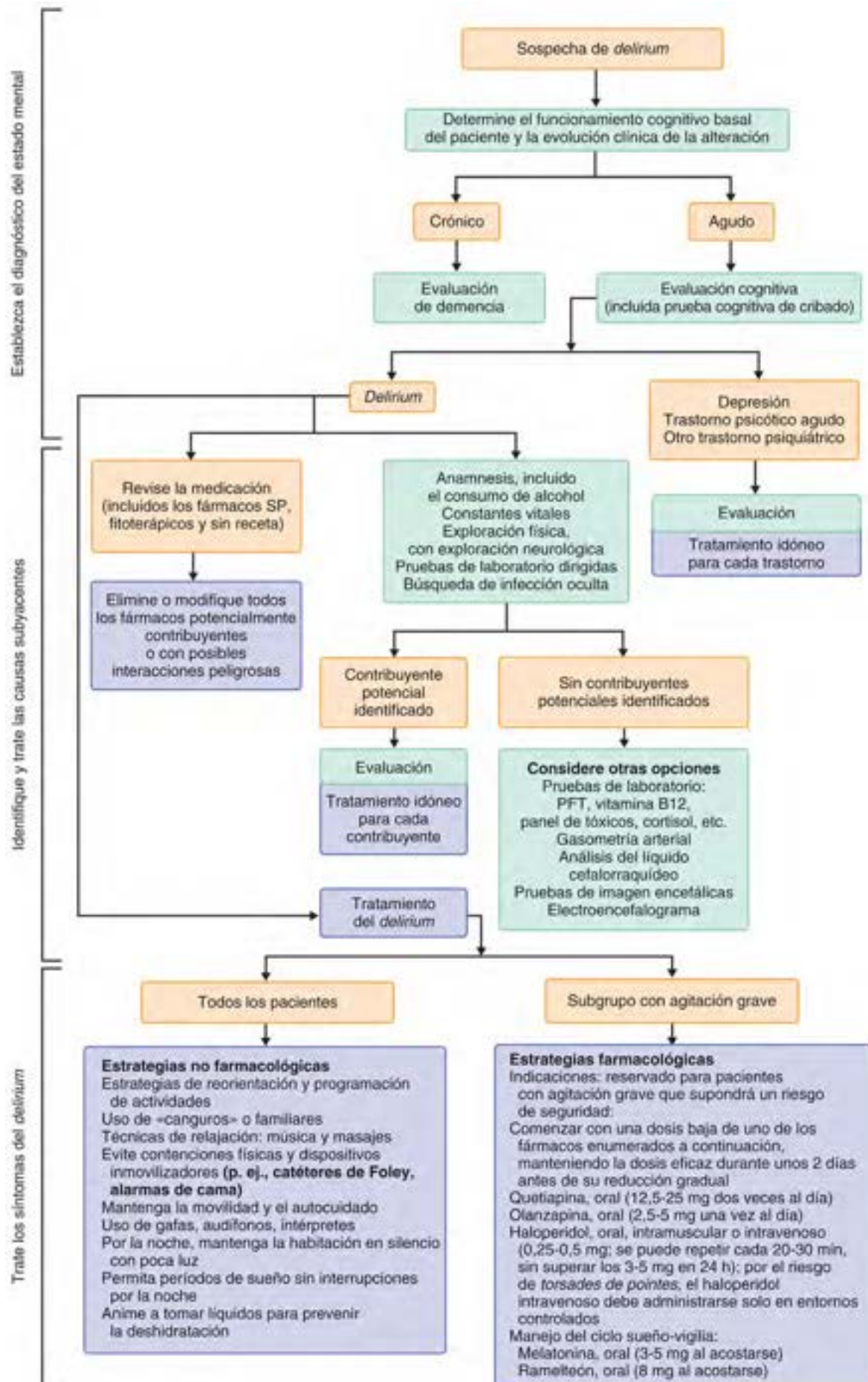


FIGURA 25-1. Algoritmo para la evaluación de la sospecha de *delirium* en ancianos. PFT, pruebas de función tiroidea; SP, si precisa.

DIAGNÓSTICO

La pieza clave en la evaluación del *delirium* es una anamnesis y una exploración física detalladas (tabla 25-3). El primer paso consiste en establecer el diagnóstico de *delirium* mediante la valoración cognitiva y determinar si el estado actual representa un cambio agudo respecto a la función cognitiva basal del paciente, por ejemplo, con un familiar. Puesto que es posible que el deterioro cognitivo no sea aparente durante la entrevista, hay que usar pruebas cognitivas de cribado como el Short Portable Mental Status Questionnaire (v. tabla 24-4), el test Mini-Cog (v. tabla 24-5), el método de valoración de la confusión (Confusion Assessment Method), la entrevista diagnóstica de 3 min (v. tabla 25-2) y otra herramienta validada para el *delirium* (vídeo 25-1). Es necesario evaluar más a fondo la atención con otras pruebas simples, como la repetición directa de números (la inatención se pone de manifiesto por la incapacidad de repetir cinco números en orden directo) o enumeración de los meses en sentido inverso (se permite un error como máximo). La anamnesis, que debe obtenerse de informadores fiables,

está dirigida a determinar la función cognitiva basal del paciente y la evolución temporal de posibles alteraciones del estado mental y a obtener detalles de factores precipitantes potenciales, como modificaciones recientes de la medicación, infección intercurrente o enfermedades médicas. La exploración física debe incluir una exploración neurológica detallada en busca de déficits focales y una búsqueda exhaustiva de signos de infección oculta o de procesos abdominales agudos.

La revisión de la lista de fármacos del paciente, incluidos las medicaciones sin receta y remedios herbales, es esencial, y el uso de medicamentos psicótropos debe suspenderse o minimizarse siempre que sea posible. En los ancianos, estos fármacos pueden tener efectos psicótropos incluso con dosis y niveles de fármacos medidos dentro del «intervalo terapéutico». También hay que plantear la posibilidad de que la abstinencia de alcohol y otras sustancias esté contribuyendo al *delirium*.

Pruebas de laboratorio

La evaluación de laboratorio debe adaptarse a la situación individual (v. tabla 25-3). En pacientes con enfermedades cardíacas o respiratorias previas o con síntomas relacionados pueden estar indicados un electrocardiograma o una gasometría arterial. No hay consenso sobre si es necesario el análisis de líquido cefalorraquídeo, excepto en la indicación clara del paciente confuso y febril con sospecha de meningitis o encefalitis. Las pruebas de imagen encefálicas deberían reservarse para aquellos con nuevos signos neurológicos focales, antecedentes o signos de traumatismo craneal (p. ej., hematomas en la parte superior del cuerpo) y en los que no se encuentre otra causa identificable del *delirium*. El electroencefalograma (EEG), con una tasa de falsos negativos del 17% y de falsos positivos del 22% en la distinción entre pacientes con *delirium* y sin este cuadro, apenas tiene cabida y resulta más útil para detectar un trastorno epiléptico oculto y diferenciar el *delirium* de los trastornos psiquiátricos.

Diagnóstico diferencial

Un problema crucial es diferenciar un estado confusional crónico (demencia) del *delirium* exclusivamente o este superpuesto a una demencia (v. fig. 25-1). Estos dos trastornos se distinguen por el inicio agudo de los síntomas en el *delirium* (la demencia es mucho más insidiosa) y las alteraciones de la atención y el nivel de conciencia asociadas al *delirium*. El diagnóstico diferencial también incluye depresión y trastornos psicóticos no orgánicos. Aunque en el *delirium* pueden aparecer paranoias, alucinaciones y alteraciones afectivas, las características esenciales de inicio agudo, inatención, alteración del nivel de conciencia y deterioro cognitivo global ayudan a detectar el *delirium*. A veces el diagnóstico diferencial es difícil, especialmente si el paciente no coopera o no podemos contar con una anamnesis precisa. Por la naturaleza potencialmente mortal del *delirium*, lo prudente es tratar al paciente como si lo tuviera y buscar y tratar los precipitantes subyacentes (p. ej., enfermedad intercurrente, alteraciones metabólicas, toxicidad de fármacos) hasta que sea posible obtener más información.

TRATAMIENTO

7W

Prevención

La estrategia más eficaz para reducir el *delirium* y sus complicaciones asociadas es la prevención primaria, antes de que se produzca el síndrome. Las estrategias preventivas deberían abordar factores de riesgo importantes y dirigirse a

TABLA 25-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL DELIRIUM

CRITERIOS DEL DSM-5*

- Alteración de la atención (es decir, menor capacidad de dirigir, focalizar, mantener y cambiar la atención) y del nivel de alerta (orientación reducida hacia el entorno) que se ha desarrollado en un tiempo breve (por lo general de horas a unos días), representa un cambio respecto a la atención y al nivel de alerta basales y tiende a fluctuar en su gravedad a lo largo del día
- Alteración adicional de las funciones cognitivas (p. ej., déficit de memoria, desorientación, lenguaje, capacidad visoespacial o percepción)
- Indicios procedentes de la anamnesis, la exploración física o las pruebas de laboratorio de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otro trastorno médico, intoxicación o abstinencia de sustancias, exposición a un tóxico o múltiples causas
- Sin indicios de otro trastorno neurocognitivo previo, establecido o en evolución que explique la inatención y la alteración cognitiva
- Sin evidencia de un menor nivel de alerta, como sucede en el coma

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE CAM†

Característica 1. Inicio agudo y evolución fluctuante. Esta información se obtiene, por lo general, de familiares o del personal de enfermería: «¿Hay indicios de una alteración aguda del estado mental respecto al nivel basal del paciente?», «¿La conducta (anómala) fluctúa durante el día?»

Característica 2. Inatención. «¿Tiene dificultades el paciente para centrar la atención (por ejemplo, se distrae fácilmente o tiene problemas para seguir la conversación)?»

Característica 3. Pensamiento desorganizado. «¿Está desorganizado el pensamiento del paciente o es incoherente, como una conversación inconexa o irrelevante, flujo de ideas ilógico o confuso, o cambios impredecibles del sujeto al objeto?»

Característica 4. Alteración del nivel de conciencia. «Globalmente, ¿cómo calificaría el nivel de conciencia de este paciente: alerta (normal), vigilante (hiperalerta), letárgico (adormilado, es fácil despertarlo), estupor (dificultades para despertarlo) o coma (incapaz de despertarse)?»

*DSM-5, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Modificado con autorización de American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

†El diagnóstico de *delirium* requiere la presencia de las características 1 y 2, y 3 o 4. CAM, Confusion Assessment Method. Adaptado con autorización. Copyright 2003, Hospital Elder Life Program, LLC. No se puede reproducir sin autorización. Disponible completo en: www.hospitalelderlifeprogram.org.

TABLA 25-2 ENTREVISTA DIAGNÓSTICA DE 3 MIN DEL MÉTODO DE VALORACIÓN DE LA CONFUSIÓN (3D-CAM)*

TIPO DE VALORACIÓN	RASGO 1: CAMBIO AGUDO DEL ESTADO MENTAL CON FLUCTUACIÓN EN CURSO†	RASGO 2: DÉFICIT DE ATENCIÓN	RASGO 3: PENSAMIENTO DEORGANIZADO	RASGO 4: NIVEL DE CONCIENCIA ALTERADO
Respuestas del paciente: cualquier criterio o incapacidad para responder específico supone que el rasgo está presente	El día anterior, el paciente <ul style="list-style-type: none"> • ¿se ha sentido confundido? • ¿pensaba que no estaba en el hospital? • ¿veía cosas que en realidad no existían? 	El paciente: <ul style="list-style-type: none"> • ¿puede contar desde tres al revés? • ¿puede contar desde cuatro al revés? • ¿puede decir los días de la semana al revés? • ¿puede recitar los meses del año al revés? 	El paciente puede: <ul style="list-style-type: none"> • ¿decir el año en curso? • ¿decir el día de la semana? • ¿sabe que está en el hospital? 	No
Observaciones del entrevistador: cualquier criterio supone que el rasgo está presente	Ha tenido fluctuaciones: <ul style="list-style-type: none"> • ¿en la atención? • ¿en el habla o el pensamiento? 	¿Estaba el paciente muy distraído o con problemas para continuar la entrevista?	El paciente: <ul style="list-style-type: none"> • ¿tenía un flujo de ideas poco claro o ilógico? • ¿mantenía una conversación inconexa o tangencial? • ¿utilizaba un habla inusualmente limitada o dispersa? 	¿Estaba el paciente comatoso, aturrido, somnoliento o hipervigilante?

*La presencia de los rasgos 1 y 2 y del 3 o el 4 determina el diagnóstico de *delirium*.

†Una valoración suplementaria del rasgo 1 debe realizarse solo si el rasgo 2 y o bien el 3 o bien el 4 están presentes, pero no el 1.

Adaptado de Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *N Engl J Med*. 2017;377:1456-1466.

Para consultar el método de valoración de la confusión véase Marcantonio ER, Ngo LH, O'Conner M, et al. *Ann Intern Med*. 2014;161:554-561.

TABLA 25-3 EVALUACIÓN DEL DELIRIUM EN PACIENTES ANCIANOS

Realice las pruebas cognitivas y determine el funcionamiento cognitivo basal: establezca el diagnóstico de <i>delirium</i>
Obtenga una anamnesis exhaustiva y realice la exploración física, incluidas una exploración neurológica detallada en busca de déficits focales y la valoración de posibles infecciones ocultas
Revise la lista de medicamentos del paciente: suspenda o minimice todos los psicótopos; compruebe los efectos secundarios de todos los fármacos
Realice pruebas de laboratorio (adaptadas a cada caso): hemograma, electrolitos, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, glucosa, calcio, fosfato, enzimas hepáticas, saturación de oxígeno
Búsqueda de infecciones ocultas: exploración física, análisis de orina, radiografía de tórax, cultivos seleccionados (si están indicados)
Si no aparece una causa obvia tras estos pasos, se plantean más evaluaciones dirigidas en ciertos pacientes, como sigue: Pruebas de laboratorio: magnesio, función tiroidea, concentración de vitamina B ₁₂ , fármacos, panel de tóxicos Gasometría arterial: indicada en pacientes con disnea, taquipnea, procesos pulmonares agudos o antecedentes de enfermedades respiratorias importantes Electrocardiograma: indicado en pacientes con molestias torácicas o abdominales, disnea o antecedentes cardíacos Análisis del líquido cefalorraquídeo: indicado ante la sospecha de meningitis o encefalitis Pruebas de imagen encefálicas: indicadas en pacientes con nuevos signos neurológicos focales o antecedentes o signos de traumatismo craneal Electroencefalograma: útil en el diagnóstico de trastorno epiléptico oculto y para diferenciar el <i>delirium</i> de trastornos psiquiátricos no orgánicos

TABLA 25-4 DIRECTRICES ACTUALES SOBRE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA AMERICAN GERIATRICS SOCIETY RELATIVAS A LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL DELIRIUM POSTOPERATORIO*

RECOMENDACIONES FUERTES	LOS BENEFICIOS SON CLARAMENTE SUPERIORES A LOS RIESGOS, O VICEVERSA
Prevención no farmacológica con múltiples componentes	<ul style="list-style-type: none"> Equipo interdisciplinar Dirigida a movilidad, orientación, sueño, líquidos, nutrición, deterioro sensorial
Programas educativos	<ul style="list-style-type: none"> Formación continua sobre <i>delirium</i> para profesionales sanitarios
Evaluación médica	<ul style="list-style-type: none"> Identificación y manejo de contribuyentes subyacentes al <i>delirium</i>
Tratamiento del dolor	<ul style="list-style-type: none"> Optimización del control del dolor usando medicamentos no opioides
Medicamentos que deben evitarse	<ul style="list-style-type: none"> Medicamentos asociados a la precipitación del <i>delirium</i> Inhibidores de la colinesterasa de nueva incorporación Benzodiazepinas como fármacos de primera línea o para el <i>delirium</i> hipoaactivo Antipsicóticos para el <i>delirium</i> hipoaactivo
RECOMENDACIONES DÉBILES	EVIDENCIA EN FAVOR DE ESTAS INTERVENCIONES, AUNQUE EL NIVEL DE EVIDENCIA O LOS POTENCIALES RIESGOS LIMITAN LA FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN
Prevención no farmacológica con múltiples componentes (para tratamiento)	<ul style="list-style-type: none"> Aplicada por un equipo interdisciplinar tras diagnóstico de <i>delirium</i> postoperatorio
Tratamiento del dolor	<ul style="list-style-type: none"> Inyección de un anestésico regional en el momento de la cirugía y postoperatoriamente, para mejorar el control del dolor
Antipsicóticos	<ul style="list-style-type: none"> Solo para agitación grave; uso de antipsicóticos (haloperidol, risperidona, olanzapina, quetiapina o ciprospidona) en la dosis eficaz más baja y durante el tiempo más breve posible

*Nota: estas directrices preceden a varios ensayos aleatorizados citados en este capítulo. Adaptado de American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:142-150. Guía completa disponible en: GeriatricsCareOnline.org.

los pacientes con un riesgo basal moderado o alto (tabla 25-4). Los estudios clínicos documentan que las intervenciones no farmacológicas con diversos componentes dirigidas a los factores de riesgo del *delirium* reducen su incidencia en un 30-40%.¹ Estos componentes son habitualmente estrategias diseñadas para mejorar la orientación, facilitar actividades terapéuticas, aumentar la movilización y el ejercicio, potenciar el sueño con medidas no farmacológicas, optimizar vista y oído y tratar la deshidratación. Una interconsulta preoperatoria con geriatría y anestesiología menos profundas también pueden reducir el *delirium* postoperatorio.

En un ensayo aleatorizado, el ramelteón (agonista de los receptores de melatonina en dosis de 8 mg por la noche) redujo significativamente el riesgo de *delirium* en ancianos hospitalizados gravemente enfermos, del 32 al 3%.² Si los resultados se confirman en otros ensayos, el fármaco es prometedor como potencial tratamiento de pacientes de riesgo. En otros ensayos aleatorizados, la dexmedetomidina intravenosa profiláctica (0,1 µg/kg/h, desde el ingreso en cuidados intensivos el día de la cirugía a las 8 de la mañana del día 1 del postoperatorio) redujo de manera significativa y segura el riesgo de *delirium* tras cirugía no cardíaca y también en pacientes en cuidados intensivos (comenzando con 0,2 µg/kg/h y ajustando hasta 0,7 µg/kg/h de las 9:30 de la noche a las 6:15 de la mañana).³ En comparación, ningún otro fármaco, incluyendo antipsicóticos como el haloperidol⁴ o los inhibidores de la colinesterasa, ha mostrado eficacia sistemática en la prevención del *delirium*.

Las iniciativas de prevención precisan cambios de todo el sistema que instruyan a médicos y personal de enfermería, con el fin de mejorar su detección del *delirium* y aumentar su conocimiento de las implicaciones clínicas, proporcionar incentivos a los patrones de cambio de prácticas que conducen al *delirium* (p. ej., inmovilización, somníferos, sondas vesicales, contención física) y crear sistemas que fomenten una asistencia geriátrica de alta calidad (p. ej., experiencia en geriatría, gestión de casos, vías clínicas, vigilancia de la calidad).

Tratamiento médico

A menudo, las estrategias no farmacológicas y la participación de la familia son útiles para tratar los síntomas. Los fármacos deben reservarse a pacientes cuyos síntomas podrían resultar en la interrupción de tratamientos médicos necesarios (p. ej., intubación, vías intravenosas) o poner en riesgo la seguridad del paciente y otras personas. Ningún fármaco es el ideal para tratar el *delirium* y todos tienen el potencial de enturbiar aún más el estado mental y oscurecer el control de la evolución de la alteración del estado mental. De hecho, los fármacos antipsicóticos pueden ser ineficaces⁵ o perjudiciales, prolongando el *delirium* y aumentando los resultados adversos.⁶

Hay que emplear los fármacos con la dosis mínima y el menor tiempo posible. Los neurolepticos son los compuestos de elección. El haloperidol, el fármaco más usado, causa menos hipotensión ortostática y efectos secundarios anticolinérgicos que la tioridacina y está disponible en una formulación parenteral; sin embargo, tiene una tasa mayor de efectos extrapiramidales y distonía aguda. Los antipsicóticos de segunda generación no han demostrado ser superiores al haloperidol. En caso de ser necesaria la administración parenteral, el haloperidol intravenoso debe administrarse con vigilancia porque su uso resulta en un inicio rápido de la acción, escasa duración del efecto y riesgo de hipotensión y *torsades de pointes*; la administración oral e intramuscular tiene una duración de la acción más apropiada y estas son las vías de elección. La dosis inicial recomendada es 0,25-0,5 mg de haloperidol oral o intramuscular, repetida cada 30 min una vez comprobadas de nuevo las constantes vitales, hasta lograr la sedación. El resultado final debería ser un paciente despierto pero manejable. El anciano promedio que nunca ha sido tratado con neurolepticos no debería recibir más de 3-5 mg de haloperidol en 24 h. Posteriormente, hay que administrar una dosis de mantenimiento consistente en la mitad de la dosis de carga, en dosis fraccionadas a lo largo de las 24 h siguientes, suspendiendo gradualmente el fármaco durante los siguientes días a medida que se resuelva la agitación.

Las benzodiazepinas no se recomiendan como tratamiento de primera línea por su tendencia a causar una sedación excesiva y empeorar el estado confusional. No obstante, siguen siendo el fármaco de elección para el tratamiento de los síndromes de abstinencia de alcohol y compuestos sedantes (caps. 30 y 31).

Tratamiento no farmacológico

Las intervenciones geriátricas con múltiples componentes pueden ser eficaces para mejorar la calidad de vida con el potencial de notables ahorros de costes. Entre las técnicas terapéuticas no farmacológicas recomendadas para todos los pacientes con *delirium* están aconsejar la presencia de familiares, utilizar «canguros» como asistentes a la orientación y trasladar al paciente perturbador a una habitación individual o más cercana al control de enfermería para aumentar la supervisión. El contacto interpersonal y la comunicación, con estrategias de reorientación verbal, instrucciones y explicaciones simples, y el contacto ocular frecuente son esenciales. Los pacientes deben implicarse en su propia atención y hay que permitir que participen en la toma de decisiones el máximo posible. Gafas y audífonos pueden reducir las deficiencias sensitivas. Hay que recomendar encarecidamente la movilidad, el autocuidado y la independencia y evitar la contención física y las alarmas de cama si es posible, por su tendencia a aumentar la agitación, la falta de eficacia y el potencial de causar lesiones. La atención debe centrarse en minimizar las perniciosas influencias del entorno hospitalario. Se facilitarán relojes y calendarios para ayudar a la orientación. Los

cambios de habitación y personal deben ser mínimos. Un entorno tranquilo con iluminación baja es el óptimo para los pacientes con *delirium*, y el uso de tapones de oídos podría resultar útil en el tratamiento. Quizás la intervención más importante es programar la toma de constantes vitales, administración de medicamentos y realización de técnicas para permitir un período de sueño sin interrupciones por la noche. Otras estrategias de relajación no farmacológicas, como música, grabaciones de audio relajantes y masajes, pueden ser muy eficaces para la agitación.

Atención al final de la vida

El *delirium* se produce en al menos el 80% de los pacientes al final de la vida, y muchos profesionales de cuidados paliativos lo consideran parte del proceso de morir (cap. 3). Es esencial establecer previamente los objetivos de la asistencia con el paciente y su familia para dirigir el tratamiento idóneo. Por ejemplo, algunos pacientes priorizan la preservación del nivel de alerta y la capacidad de comunicarse con sus seres queridos el máximo tiempo posible; es posible que otros pongan el acento en el bienestar por encima de todo lo demás. Los médicos deben ser conocedores de que, incluso en pacientes terminales, muchas causas de *delirium* son potencialmente reversibles con intervenciones simples tales como ajuste de fármacos, oxígeno o tratamiento de la deshidratación; no obstante, una evaluación diagnóstica intensiva no suele ser correcta en esta población. En todos los pacientes deberían instaurarse medidas no farmacológicas dirigidas a la agitación y al *delirium* (masajes, música y terapia de relajación), aunque el *delirium* hipoactivo puede no beneficiarse de la farmacoterapia,⁹ pero el haloperidol continúa siendo el tratamiento de primera línea para el *delirium* agitado en pacientes terminales. Cuando está indicada más sedación, se recomienda una benzodiacepina de acción corta, como loracepam (dosis inicial de 0,5-1 mg p.o., i.m. o s.l.), fácilmente ajustable. La adición de loracepam (3 mg i.v.) al haloperidol ha aumentado la eficacia en relación con la del haloperidol solo en la reducción de la agitación en pacientes con cáncer avanzado y *delirium* agitado grave.¹⁰ Como la sedación puede resultar en menor interacción y comunicación, aumento de la confusión y depresión respiratoria, esta elección debería hacerse junto con la familia, respetando siempre las preferencias del paciente.

PRONÓSTICO

El *delirium* aproximadamente duplica el riesgo de fallecimiento,⁶ triplica el de institucionalización y multiplica por 12 o más el riesgo de demencia, incluso realizando los ajustes según edad, sexo, gravedad de la enfermedad, trastornos concomitantes y demencia basal. El *delirium* también se asocia a hospitalización prolongada, aumento del ingreso en residencias y reingreso a 30 días.

Anteriormente, el *delirium* se consideraba un estado transitorio reversible, aunque solo el 20% de los pacientes experimentan una resolución completa en 6 meses, y el 15%

presentan deterioro cognitivo a largo plazo a 3 años.⁸ El *delirium* tiene efectos incluso más notables en pacientes con demencia subyacente. La velocidad del deterioro cognitivo en pacientes con demencia aumenta en más del doble tras un episodio de *delirium*, y cerca de uno de cada ocho pacientes ingresados con demencia que desarrolla *delirium* tendrá como mínimo un resultado adverso grave, incluido un riesgo 5 veces mayor de muerte y 9 veces mayor de institucionalización. Los efectos perjudiciales a largo plazo probablemente estén más relacionados con la duración, la gravedad y la causa última del *delirium* y la vulnerabilidad de los pacientes.



Bibliografía de grado A

- A1. Hshieh TT, Yue J, Oh E, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015;175:512-520.
- A2. Chen CC, Li HC, Liang JT, et al. Effect of a modified hospital elder life program on delirium and length of hospital stay in patients undergoing abdominal surgery: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2017;152:827-834.
- A3. Kolanowski A, Fick D, Litaker M, et al. Effect of cognitively stimulating activities on symptom management of delirium superimposed on dementia: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:2424-2432.
- A4. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD005563.
- A5. Perkisas SM, Vandewoude MF. Ramelteon for prevention of delirium in hospitalized older patients. *JAMA.* 2015;313:1745-1746.
- A6. Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;388:1893-1902.
- A7. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, et al. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:1147-1156.
- A8. van den Boogaard M, Slooter AJC, Bruggemann RJM, et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:680-690.
- A9. Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med.* 2018;379:2506-2516.
- A10. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177:34-42.
- A11. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, et al. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:705-714.
- A12. Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, et al. Effect of lorazepam with haloperidol vs haloperidol alone on agitated delirium in patients with advanced cancer receiving palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:1047-1056.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

PRINCIPIOS DE FARMACOTERAPIA

ROBERT B. DIASIO

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Bajo distintas condiciones, un medicamento puede provocar distintos efectos, que oscilan desde ningún efecto hasta un efecto deseado o hasta un efecto tóxico no deseado. Los médicos deben aprender a elegir la posología correcta de los medicamentos para las distintas enfermedades con el fin de garantizar la eficacia y la seguridad del tratamiento. Esto requiere comprender la farmacocinética –el movimiento de un medicamento con el tiempo en el organismo– y la farmacodinámica –la relación entre la concentración del medicamento y su efecto– (fig. 26-1). Este capítulo revisa los conceptos básicos de la farmacocinética y la farmacodinámica, seguidos de las directrices para emplear esta información y mejorar al máximo las aplicaciones terapéuticas. Se comentan brevemente las interacciones farmacológicas y las respuestas adversas a los medicamentos, dando recomendaciones sobre cómo reconocerlas y reducirlas al mínimo en la práctica clínica. Por último, se analiza el creciente papel de la farmacogenómica en la individualización de tratamientos, más allá de la prevención o la predicción de las respuestas farmacológicas adversas.

PRINCIPIOS FARMACOCINÉTICOS

Administración

El medio más eficaz y directo para administrar un medicamento a la circulación sistémica es mediante inyección intravenosa del medicamento en bolo. Por esta vía, la cantidad total de un medicamento se libera a la circulación sistémica de manera casi inmediata. También puede administrarse la misma dosis en una infusión intravenosa durante un período más prolongado, produciendo una reducción de la concentración plasmática máxima y acompañada por un aumento del tiempo de permanencia del medicamento en la circulación. Pueden usarse muchas otras vías de administración, como la sublingual, oral, transdérmica, rectal, inhalatoria, subcutánea e intramuscular; cada una de estas vías conlleva no solo la posibilidad de un retraso en el tiempo que el medicamento tarda en entrar en la circulación, sino también la posibilidad de que una gran parte de este nunca llegue a la circulación.

Absorción

La absorción se refiere a la transferencia de un medicamento desde el lugar de administración hasta la circulación sistémica. Muchos medicamentos atraviesan una barrera de membrana mediante difusión pasiva y entran en la circulación sistémica. Debido a que la difusión pasiva en este ámbito depende de la concentración del soluto en la superficie de la membrana, la velocidad de absorción del medicamento se ve afectada por la concentración de medicamento libre en la superficie de absorción. Los factores que influyen en la disponibilidad del medicamento libre afectan así a la absorción del medicamento desde el lugar de administración; este efecto puede explotarse para diseñar medicaciones que liberen lentamente un medicamento a la circulación, prolongando la absorción del medicamento. Con ciertos preparados orales de liberación retardada, la velocidad de disolución del medicamento en el tubo digestivo determina la velocidad a la que se absorbe el medicamento (p. ej., antihistamínicos de liberación controlada). De forma similar, puede obtenerse un efecto prolongado mediante el uso de medicaciones transdérmicas (p. ej., nitroglicerina) o preparados intramusculares de liberación prolongada (p. ej., penicilina benzatina G).

Efecto de primer paso

Algunos medicamentos que se administran por vía oral se absorben relativamente bien a la circulación portal, pero son metabolizados por el hígado antes de llegar a la circulación sistémica. Debido a este efecto de «primer paso» o «presistémico», la vía oral puede ser menos conveniente que otras vías de administración para estos medicamentos. Un buen ejemplo es la nitroglicerina, que se absorbe bien, pero se metaboliza de manera eficaz durante el primer paso por el hígado. Sin embargo, el mismo medicamento puede alcanzar niveles sistémicos suficientes cuando se administra por vía sublingual o transdérmica.

Biodisponibilidad

El grado de absorción de un medicamento a la circulación sistémica puede ser incompleto. La biodisponibilidad de un medicamento dado es la fracción (F) de la dosis total del medicamento que en última instancia llega a la circulación sistémica desde el lugar de su administración. Esta fracción se calcula dividiendo la cantidad de dosis del medicamento que llega a la circulación desde el lugar de administración por la cantidad de dosis que entraría en la circulación sistémica después de la inyección intravenosa directa en la circulación (básicamente la dosis total). La biodisponibilidad, o F, puede oscilar desde 0 (nada del medicamento llega a la circulación sistémica) hasta 1 (básicamente

se absorbe todo el medicamento). La biodisponibilidad de un medicamento puede variar en formulaciones distintas, ya que difiere su absorción global. Esta variabilidad se ha convertido en un problema por el uso cada vez mayor de medicamentos genéricos.

Distribución

Tras la liberación de un medicamento a la circulación sistémica directamente mediante inyección intravenosa o tras su absorción, el medicamento se transporta por todo el organismo, inicialmente a tejidos de buena perfusión y después a zonas de menor perfusión. La fase de distribución puede evaluarse mejor representando gráficamente la concentración plasmática en una escala logarítmica frente al tiempo en una escala lineal (fig. 26-2). Para un medicamento administrado por vía intravenosa, cuando la absorción no sea un problema, la fase inicial –desde inmediatamente después de la administración hasta la rápida reducción de la concentración– constituye la fase de distribución, durante la que un medicamento desaparece rápidamente de la circulación y penetra en los tejidos. Esta va seguida de la fase de eliminación (v. a continuación), cuando el medicamento en el plasma se equilibra con el medicamento en los tejidos. Durante esta última fase, se piensa que la concentración plasmática del medicamento está relacionada con su efecto farmacológico.

Volumen de distribución

El volumen de distribución (VD) relaciona la cantidad del medicamento en el organismo con la concentración del medicamento en plasma. Se calcula dividiendo la dosis que al final llega a la circulación sistémica por la concentración plasmática en el momento cero (C_{p0}):

$$VD = \text{dosis} / C_{p0} \quad (1)$$

La C_{p0} puede calcularse extrapolando la fase de eliminación hasta el tiempo cero (v. fig. 26-2). El VD se considera mejor como «VD aparente», ya que representa el volumen aparente necesario para contener la cantidad total del medicamento, suponiendo que este se distribuya por todo el organismo a la misma concentración que en el plasma. En la tabla 26-1 se presentan los datos farmacocinéticos de los medicamentos usados habitualmente de distintas familias de medicamentos, mostrando la amplia variación en su VD. La digoxina, por ejemplo, tiene un gran VD (> 5 l), mientras que la glimepirida tiene un VD relativamente pequeño (0,18 l). Como comentaremos más adelante, el VD es una herramienta farmacocinética útil para calcular la dosis de carga y observar los distintos cambios que pueden afectar a la semivida de un medicamento.

Eliminación

Los medicamentos se eliminan del organismo mediante dos mecanismos principales: eliminación hepática, en la que los medicamentos se metabolizan en el hígado y se excretan por los conductos biliares; y eliminación renal, en la que los medicamentos se eliminan de la circulación por filtración glomerular o secreción tubular. En la mayoría de los medicamentos, las velocidades de eliminación hepática y renal son proporcionales a la concentración plasmática del medicamento. Esta relación suele describirse como un proceso de «primer orden». Se utilizan dos determinaciones, el aclaramiento y la semivida, para evaluar la eliminación.

Aclaramiento

La eficacia de la eliminación puede evaluarse cuantificando la rapidez con que se elimina el medicamento de la circulación. El aclaramiento de un medicamento es una medida del volumen de plasma del que se ha eliminado un medicamento por unidad de tiempo. Es similar a la determinación clínica utilizada para evaluar la función renal, aclaramiento de creatinina, que es el volumen de plasma del que se elimina la creatinina por minuto. El aclaramiento total del medicamento (Cl_{tot}) es la velocidad de eliminación por todos los procesos (El_{tot}) dividida por la concentración plasmática del medicamento (C_p):

$$Cl_{tot} = El_{tot} / C_p \quad (2)$$

Los medicamentos pueden aclararse por varios órganos, pero, como se ha indicado anteriormente, el aclaramiento renal y el aclaramiento hepático son los dos principales mecanismos. El aclaramiento total del medicamento (Cl_{tot}) puede describirse mejor como la suma de aclaramientos por cada órgano. Para la mayoría de los medicamentos, se trata fundamentalmente de la suma de aclaramiento renal y aclaramiento hepático:

$$Cl_{tot} = Cl_{Ren} + Cl_{Hep} \quad (3)$$

La tabla 26-1 muestra la amplia variación en los valores de aclaramiento entre las medicaciones utilizadas con más frecuencia; algunos fármacos (p. ej., fenobarbital) tienen aclaramientos relativamente bajos (< 5 ml/min), y otros (p. ej., ácido acetilsalicílico) tienen aclaramientos relativamente altos (> 500 ml/min). Los aminoglucósidos se eliminan de forma casi total por los riñones, mientras que el ácido acetilsalicílico, carbamacepina y fenitoína se eliminan en menos de un 5% por vía renal.

El aclaramiento de un fármaco se ve afectado por varios factores, como la circulación sanguínea que fluye por el órgano de aclaramiento, la unión del fármaco a las proteínas

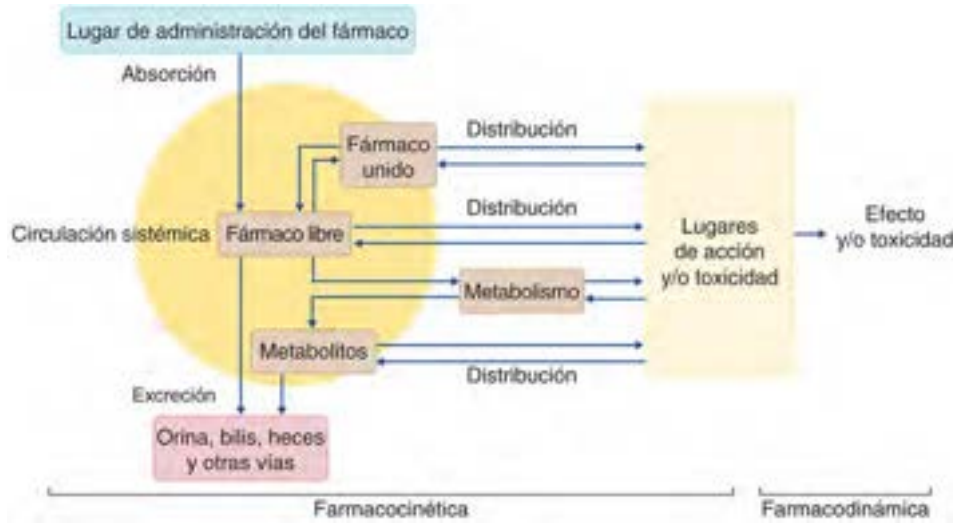


FIGURA 26-1. Esquema del movimiento de un fármaco en el organismo, desde el lugar de administración hasta la producción de un efecto del fármaco. Se muestra la relación entre farmacocinética y farmacodinámica.



FIGURA 26-2. Gráfica de concentración representativa de un fármaco frente al tiempo, usada en los estudios farmacocinéticos. La concentración del fármaco se representa gráficamente con una escala logarítmica en las ordenadas, y el tiempo, con una escala lineal en las abscisas. La curva resultante tiene dos fases: la fase de distribución, que es la parte inicial de la línea representada cuando la concentración del fármaco disminuye rápidamente, y la fase de eliminación posterior, durante la cual hay una desaparición exponencial del fármaco del plasma con el tiempo. La línea de puntos extrapolada desde la fase de eliminación hasta el tiempo cero se usa para calcular la concentración plasmática a tiempo cero (C_{p0}). Durante la fase de eliminación, se puede calcular la semivida ($t_{1/2}$) como el tiempo hasta la reducción de la concentración a la mitad (mostrado aquí como el tiempo necesario para reducir la concentración de C_a a $1/2 C_a$).

y la actividad de los procesos de aclaramiento en los órganos de eliminación (p. ej., filtración glomerular y secreción tubular en el riñón, actividad enzimática en el hígado). El aclaramiento de un fármaco no se ve afectado por la distribución del fármaco en el organismo (VD) puesto que los mecanismos de aclaramiento solo actúan sobre el fármaco en la circulación.

Semivida

La cantidad de tiempo necesaria para eliminar un fármaco del organismo depende del aclaramiento y del VD. La constante de eliminación de primer orden (K_e) representa la proporción del VD aparente del que se ha eliminado un fármaco por unidad de tiempo durante la desaparición exponencial del fármaco del plasma con el tiempo (fase de eliminación):

$$K_e = Cl/VD \quad (4)$$

El valor de esta constante para un fármaco específico puede determinarse representando gráficamente la concentración del fármaco frente al tiempo en un gráfico logarítmico lineal (v. fig. 26-2) y midiendo la pendiente de la recta que se obtiene durante la fase exponencial (eliminación).

El tiempo necesario para eliminar el fármaco se describe mejor mediante su semivida ($t_{1/2}$), que es el tiempo necesario durante la fase de eliminación (v. fig. 26-2) para que

la concentración plasmática del fármaco disminuya a la mitad. Matemáticamente, la semivida es igual al logaritmo natural de 2 (que representa una reducción de la concentración del fármaco a la mitad) dividido por la K_e . Sustituyendo la K_e de la fórmula 4 y calculando el logaritmo natural de 2, la semivida puede representarse por la fórmula siguiente:

$$t_{1/2} = 0,693VD/Cl \quad (5)$$

A partir de esta fórmula, se puede predecir que, a un aclaramiento dado, a medida que aumenta el VD, aumenta la semivida. De forma similar, a un VD dado, a medida que aumenta el aclaramiento, disminuye la semivida. Clínicamente, muchos estados patológicos (v. más adelante) pueden influir en el VD y el aclaramiento. Puesto que la enfermedad afecta al VD y al aclaramiento de distinta forma, la semivida puede aumentar, disminuir o no cambiar mucho en absoluto. Por tanto, la semivida en sí no es un buen indicador del grado de alteración de la eliminación.

La semivida es útil para predecir cuánto tarda un fármaco en eliminarse del organismo. Con cualquier fármaco que tenga una eliminación de primer orden, cabría esperar que, para el final de la primera semivida, el fármaco se habría reducido al 50%; para el final de la segunda semivida, al 25%; para el final de la tercera semivida, al 12,5%; para el final de la cuarta semivida, al 6,25%; y para el final de la quinta semivida, al 3,125%. En general, un fármaco puede considerarse esencialmente eliminado tras cinco semividas, cuando se mantiene menos del 5% de la concentración eficaz. En la tabla 26-1 se presenta la amplia variación en la semivida de varios fármacos utilizados habitualmente.

APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS PRINCIPIOS FARMACOCINÉTICOS

Utilización de una dosis de carga

Para lograr una concentración terapéutica deseada rápidamente, suele usarse una dosis de carga. Para determinar la cantidad de fármaco que se administrará, el médico debe considerar el «volumen» en el organismo en el que se distribuirá el fármaco. Este volumen se describe mejor por el VD aparente. La dosis de carga puede calcularse multiplicando la concentración deseada por el VD:

$$\text{Dosis de carga} = \text{Concentración deseada} \times \text{VD} \quad (6)$$

La administración rápida de la dosis de carga completa puede producir una concentración máxima inicialmente elevada que provoque toxicidad. Este problema puede evitarse administrando la dosis de carga dividida en dosis o modificando la velocidad de acceso a la circulación, por ejemplo, administrando el fármaco en infusión (con un fármaco intravenoso) o aprovechándose del acceso más lento a la circulación de otras vías distintas (p. ej., dosis oral). Esta estrategia queda ilustrada con la fenitoína (v. tabla 26-1), que puede tener que administrarse a una dosis de carga para alcanzar un nivel terapéutico (10-20 mg/l) rápidamente. Puesto que el VD de la fenitoína es de aproximadamente 0,6 l/kg, la dosis de carga calculada mediante la fórmula 6 es 420 mg/l para lograr un nivel mínimamente terapéutico de 10 mg/l en un adulto de 70 kg de peso. Sin embargo, la administración de 420 mg de fenitoína en un bolo intravenoso conlleva el riesgo de parada cardíaca y muerte. Aprovechando la reducida biodisponibilidad ($F = 0,8$) y la lenta absorción de la fenitoína oral, puede administrarse la dosis de carga de forma segura con una dosis oral de 500 mg.

TABLA 26-1 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE ALGUNOS FÁRMACOS FRECUENTES

FÁRMACO	VD (l/kg)	UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	ACLARAMIENTO TOTAL (ml/min)	% DE ACLARAMIENTO TOTAL COMO ACLARAMIENTO RENAL	SEMIVIDA (h)	INTERVALO TERAPÉUTICO (mg/l)
Ácido acetilsalicílico	0,14-0,18	80-90	575-725	< 2	0,2-0,3	20-250
Amoxicilina	0,47	17-18	—	86	1,2	2-8
Carbamacepina	1,2	75-90	50-125	1-3	12-17	4-12
Carbonato de litio	0,7-1	0	20-40	95-99	20-270	0,4-1,4*
Digoxina	5-7,3	20-30	75	50-70	34-44	0,5-2
Fenitoína	0,4-0,8	88-93	—	< 5	7-26	10-20
Fenobarbital	0,6-0,7	20-45	4	25	2-6 días	< 10-40*
Glimepirida	0,18	> 99,5	0,62 ± 0,26	< 0,5	3,4 ± 2	—
Lidocaína	3	60-80	700	< 10	1,5-2	1-5
Penicilina G	0,5-0,7	45-68	—	20	0,4-0,9	Variable
Procainamida	2,2	14-23	470-600	40-70	2,5-4,7	4-8
Teofilina	0,3-0,7	60	36-50	< 10	4-16	5-20
Vancomicina	0,4-1	52-60	65	85	4-6	5-10 (V _{min}) 25-35 (V _{máx})

*El intervalo terapéutico varía conforme a las indicaciones para el fármaco. Por ejemplo, el carbonato de litio en el intervalo de 0,4-1,3 mg/l es adecuado para el trastorno esquizofrénico afectivo; un intervalo de 1-1,4 mg/l es adecuado para la manía. Una concentración de fenobarbital por debajo de 10 mg/ml es adecuada como tratamiento anticonvulsivo; 40 mg/l es adecuada como hipnótico. VD, volumen de distribución; V_{máx}, valor máximo; V_{min}, valor mínimo.

La fórmula de la dosis de carga también puede usarse para calcular la dosis necesaria para «disparar» los niveles sanguíneos insuficientes del medicamento hasta el intervalo terapéutico deseado. Si la vigilancia terapéutica (v. más adelante «Vigilancia del fármaco como guía para el tratamiento») muestra que el nivel de fenitoína es de 5 mg/l y el nivel deseado es de 15 mg/l, hay que multiplicar la diferencia necesaria para lograr la concentración deseada (10 mg/l) por el VD (0,6 l/kg) para determinar la dosis (en mg/kg) necesaria para lograr este nivel del fármaco tras la distribución. En una persona de 70 kg de peso, se multiplican 0,6 mg/kg por 70 kg para obtener la dosis de carga calculada (420 mg) que puede administrarse de forma segura. Una dosis oral de 500 mg con una biodisponibilidad inferior a 1 (p. ej., F = 0,8) liberaría a la circulación sistémica la cantidad aproximada necesaria y evitaría los riesgos que acompañan a una administración intravenosa rápida.

Determinación de la acumulación del fármaco

Continuando la administración de un fármaco, sea en infusión prolongada o en dosis repetidas, se produce una acumulación hasta que se alcanza un estado estacionario. El estado estacionario es el punto en el que la cantidad de fármaco que se administra es igual a la cantidad que se elimina de forma que los niveles plasmáticos y tisulares se mantienen constantes. La semivida de eliminación determina no solo la evolución de la eliminación del fármaco, sino también la evolución de la acumulación del fármaco. Este patrón de reflejo exacto de la acumulación y eliminación del fármaco queda ilustrado en la figura 26-3. Igual que con la eliminación del fármaco, cinco semividas es el tiempo aproximado que se tarda en alcanzar el estado estacionario durante la acumulación del fármaco. Mientras que los fármacos con semividas breves se acumulan rápidamente, los fármacos con semividas prolongadas tardan más tiempo en acumularse, con la posibilidad de un retraso en alcanzar niveles terapéuticos. En los fármacos con semividas prolongadas, puede que se requiera una dosis de carga para obtener una acumulación del fármaco y un efecto terapéutico más rápidos.

Con cada cambio en la dosis del fármaco o la velocidad de infusión, se produce un cambio en el estado estacionario. Aunque no está claro en el caso de fármacos con semividas breves, los efectos de los ajustes de dosis de fármacos con semividas más prolongadas se retrasan y el tiempo varía directamente con la semivida del fármaco.

Utilización de una dosis de mantenimiento

Una vez alcanzado el estado estacionario en aproximadamente cinco semividas con una infusión continua o dosis intermitentes, la velocidad del fármaco administrado iguala a la velocidad del fármaco eliminado. Para un fármaco intravenoso, la velocidad de administración es la velocidad de infusión (I); para un fármaco administrado por otra vía (p. ej., por vía oral), la velocidad de administración es la dosis por unidad de tiempo (D/t). La fórmula 7 muestra que la velocidad de eliminación (total) es igual a $Cl_{tot} \times C_p$. Con un fármaco administrado por vía intravenosa, puesto que la velocidad de infusión iguala a la velocidad de eliminación en estado estacionario, se deduce que

$$I = Cl_{tot} \times C_p \quad (7)$$

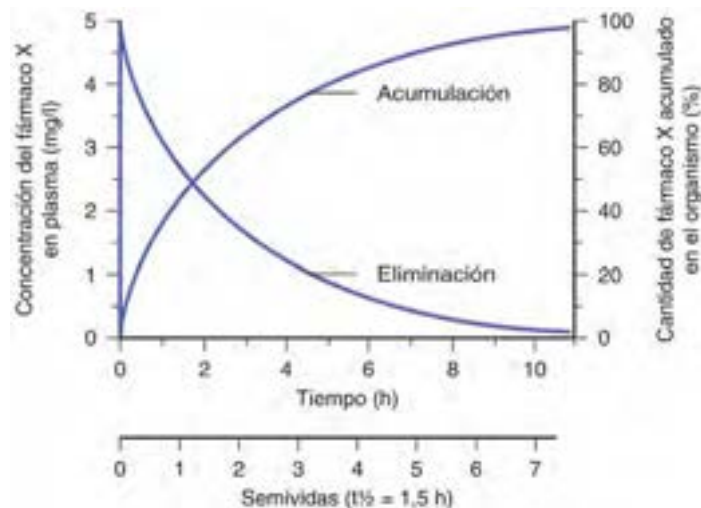


FIGURA 26-3. Gráfico representativo de la relación de reflejo exacto entre la eliminación del fármaco (tras suspender el fármaco) y la acumulación de este (durante la infusión). La gráfica muestra la concentración en el eje y a la izquierda y el tiempo en el eje x superior. El eje x inferior muestra el tiempo en semividas, y el eje y a la derecha, el porcentaje de fármaco en el organismo. Después de cinco semividas, la eliminación prácticamente se ha completado, y la acumulación está fundamentalmente en estado estacionario.

De forma similar, con un fármaco administrado por vía oral, la dosis administrada por unidad de tiempo es igual a la velocidad de eliminación en estado estacionario, y en consecuencia

$$D/t = Cl_{tot} \times C_p \quad (8)$$

Estas fórmulas muestran la relación directa entre la dosis y la concentración plasmática resultante en estado estacionario. Esta relación es independiente de la distribución del fármaco. Con el uso de estas fórmulas, es posible determinar la velocidad de infusión o el intervalo y la dosis necesarios para lograr y mantener una concentración plasmática especificada del fármaco.

Cuando un fármaco se administra de forma intermitente, se aproxima a la concentración en estado estacionario con el tiempo, con un patrón similar al observado con la infusión continua (fig. 26-4). Con la administración intermitente del fármaco, como en las dosis orales, la concentración del fármaco fluctúa; la magnitud de la fluctuación entre las concentraciones máximas y mínimas depende del intervalo de administración, la semivida del fármaco, las propiedades de absorción y el lugar de administración. En la figura 26-4 se muestra el efecto de un cambio en el intervalo de administración de un fármaco oral. A medida que los intervalos disminuyen por debajo de la semivida, la

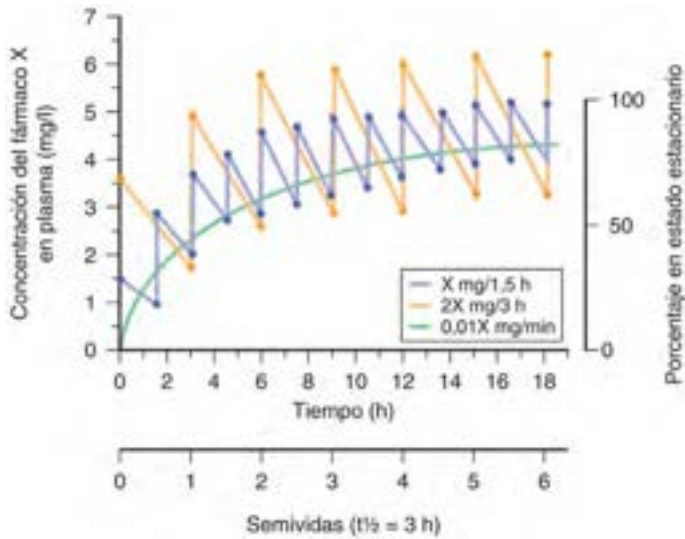


FIGURA 26-4. Acumulación del fármaco con el tiempo, acercamiento al estado estacionario. Se representa el tiempo en horas (eje x superior) y las semividas (eje x inferior, que muestra que el estado estacionario se alcanza en aproximadamente cinco semividas). La *raya verde* representa el patrón producido por una infusión de un fármaco teórico a una dosis de 0,01X. La *raya naranja* muestra el patrón resultante de la administración oral de una dosis 2X cada 3 h, y la *raya azul* representa el patrón producido por la administración oral de una dosis X cada 1,5 h.

fluctuación disminuye y se acerca a la curva producida por una infusión intravenosa. Los fármacos administrados por vía oral pueden llegar al torrente sanguíneo con más rapidez, logrando una concentración máxima superior con una formulación, mientras que el mismo fármaco administrado en una formulación de liberación controlada se absorbe más lentamente, con una concentración máxima menor, pero de más duración en el plasma. Por último, el mismo fármaco administrado por distintas vías puede tener distintos perfiles plasmáticos, no solo por las diferentes propiedades de absorción, sino también por otros efectos, como el metabolismo de primer paso.

Reducción del nivel del fármaco

En ocasiones, puede ser necesario reducir la concentración plasmática de un fármaco a la vez que se mantiene el tratamiento (p. ej., cuando se ponen de manifiesto signos de toxicidad o se observa una concentración del fármaco peligrosamente elevada; v. más adelante). La respuesta más eficaz y rápida es suspender el fármaco; la duración del tiempo durante el que se suspende el fármaco viene determinada por la semivida calculada del fármaco en el paciente concreto. Tras suspender el fármaco durante un tiempo basado en su semivida, puede usarse el aclaramiento total (Cl_{tot}) del fármaco para determinar qué velocidad de infusión (I, fórmula 7) o dosis e intervalo (D/t, fórmula 8) debe usarse para lograr la nueva concentración deseada (C_p).

Efecto del aumento de la dosis en la cinética de eliminación

Aunque los principios farmacocinéticos comentados anteriormente pueden servir de orientación para la dosis de la mayoría de los fármacos, no todos los fármacos se comportan de la misma manera cuando se incrementa la dosis. La eliminación de la mayoría de los fármacos sigue una cinética de primer orden o lineal; la cantidad de fármaco eliminada es directamente proporcional a la concentración del fármaco en plasma (fig. 26-5A). Algunos fármacos tienen un patrón de eliminación distinto. Tres de los fármacos usados con más frecuencia que muestran este patrón farmacocinético distinto son el etanol, la fenitoína y el salicilato. Estos fármacos presentan una cinética de saturación no lineal, proporcional a la dosis. A medida que aumenta la dosis del fármaco y aumenta la concentración plasmática del fármaco, disminuye la cantidad relativa del fármaco que se elimina (es decir, el aclaramiento disminuye) hasta que la velocidad de metabolismo del fármaco está en su máximo. En este punto, se dice que la eliminación del fármaco es de orden cero, y la concentración del fármaco en el plasma comienza a aumentar mucho más (ya no de forma lineal) con cada aumento posterior de la dosis (fig. 26-5B).

VIGILANCIA DEL FÁRMACO COMO GUÍA PARA EL TRATAMIENTO

Aunque los datos farmacocinéticos publicados (normalmente promedios de poblaciones) como los de la tabla 26-1 son de utilidad para determinar la dosis inicial de un fármaco, puede que sea necesario modificar la dosis en un paciente individual. Con algunos fármacos (p. ej., algunos antihipertensivos o anticoagulantes), los efectos terapéuticos (p. ej., presión sanguínea o coagulación) pueden cuantificarse fácilmente en un intervalo de concentraciones, permitiendo un ajuste adecuado del fármaco. Con muchos otros fármacos (p. ej., algunos antiarrítmicos o anticonvulsivos), los efectos terapéuticos de una variedad

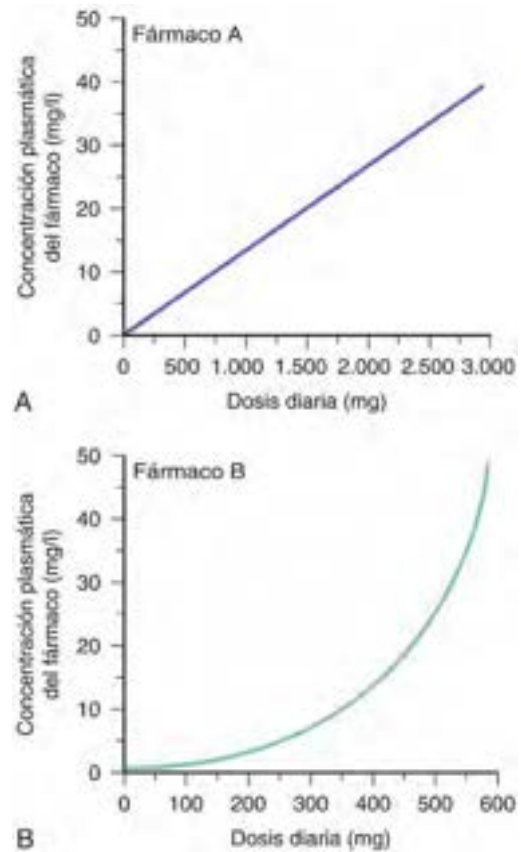


FIGURA 26-5. Efecto del aumento de la dosis de un fármaco en su concentración sérica. A. El fármaco A sigue una cinética de primer orden o lineal. B. El fármaco B sigue una cinética de orden cero o no lineal (o saturable).

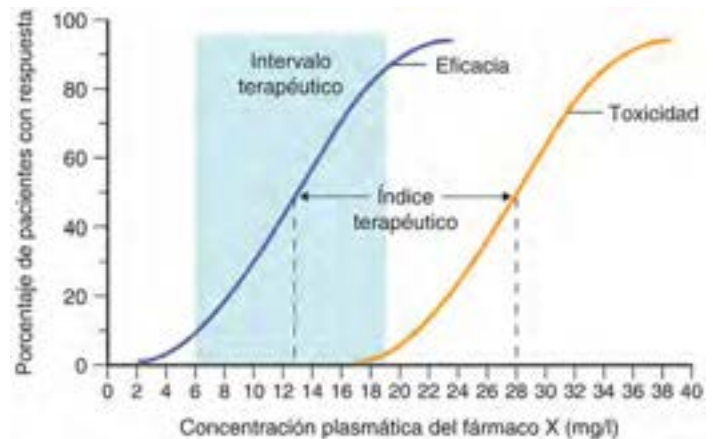


FIGURA 26-6. Patrón producido en un estudio poblacional de dosis-respuesta en el que se determinan el efecto y la toxicidad. Se muestra el intervalo terapéutico como el intervalo de concentraciones terapéuticamente eficaces, que incluye la mayor parte de la curva de eficacia y menos del 10% de la curva de toxicidad. El índice terapéutico se calcula dividiendo el valor del 50% en la curva de toxicidad por el valor del 50% en la curva de eficacia.

de concentraciones no se detectan enseguida. Con estos fármacos, la concentración plasmática podrá ofrecer una mayor orientación y mejorar al máximo el tratamiento si la concentración plasmática del fármaco refleja su concentración en el lugar de acción y los efectos del fármaco son reversibles. Un tercer grupo, mucho más pequeño, de fármacos producen efectos irreversibles (p. ej., inhibición de la agregación plaquetaria por el ácido acetilsalicílico). Con estos fármacos, la concentración plasmática del fármaco no está relacionada con el efecto del fármaco y la vigilancia del fármaco no tiene ninguna utilidad.

Para usar la concentración del fármaco como guía para el tratamiento, es necesario establecer un intervalo de concentraciones de eficacia mínima a máxima con una toxicidad tolerable. Este intervalo de concentraciones, o *intervalo terapéutico*, normalmente se determina por una curva de dosis-respuesta generada a partir de una población de pacientes examinados minuciosamente en cuanto a efectos terapéuticos y tóxicos (fig. 26-6).

También puede usarse este gráfico para determinar el *índice terapéutico*, una medida útil de la toxicidad del fármaco calculada dividiendo el valor del 50% de la curva de toxicidad por el valor del 50% de la curva de eficacia. Puesto que estas curvas se obtienen a partir de datos de poblaciones, puede que los valores no se puedan aplicar a todas las personas.

La **tabla 26-1**, además de ofrecer datos farmacocinéticos útiles, presenta listas de los intervalos terapéuticos de varios fármacos frecuentes en los que determinar la concentración y conocer el intervalo terapéutico puede ser de utilidad para el tratamiento clínico. Muchos de estos fármacos se usan para tratar enfermedades graves o potencialmente mortales. En estos casos es fundamental evitar dosis insuficientes, puesto que el efecto terapéutico suele ser crítico. También deben evitarse las dosis excesivas, debido al riesgo de toxicidad con fármacos que tienen un índice terapéutico estrecho. Por el contrario, no es necesario analizar los niveles de fármacos utilizados para tratar enfermedades no críticas (cuando un tratamiento insuficiente no constituye un problema grave) o en los que el índice terapéutico sea amplio (cuando no es probable que el relativo tratamiento excesivo provoque toxicidad).

Problemas con la interpretación de la concentración del fármaco

El momento de la extracción de sangre, quizá más que cualquier otro factor, contribuye a la interpretación incorrecta de los niveles del fármaco. Como puede observarse en la **figura 26-2**, si las muestras se extraen demasiado pronto, cuando el fármaco todavía está en la fase de distribución, el nivel del fármaco puede ser elevado y no reflejar la concentración del fármaco en el punto de acción. Por tanto, es importante tomar las muestras después de la fase de distribución.

Para muchos fármacos administrados de forma intermitente, el nivel mínimo, determinado inmediatamente antes de administrar la siguiente dosis, es el más útil para tomar decisiones sobre el ajuste de la dosis (v. **tabla 26-1**). Para los fármacos administrados mediante infusión o de manera intermitente a intervalos breves (v. **fig. 26-4**), el mejor momento para la extracción de sangre es durante el estado estacionario.

La unión a proteínas es otro factor importante que contribuye a la interpretación incorrecta de los niveles de los fármacos. El fármaco libre (no unido a proteínas y capaz de equilibrarse con los tejidos e interactuar con el lugar de acción) es la concentración del fármaco crítica a la hora de adoptar decisiones sobre un tratamiento. Sin embargo, muchos fármacos muestran una fuerte unión a las proteínas plasmáticas. En la **tabla 26-1** se muestra que muchos fármacos utilizados con frecuencia, como el ácido acetilsalicílico, la carbamacepina, la fenitoína y la gimepirida, presentan una unión a proteínas de más del 75%. Puesto que muchos de los análisis de fármacos usados con frecuencia determinan la concentración total del fármaco (que incluye el fármaco unido a proteínas y el fármaco libre), la evaluación de la concentración «real» del fármaco libre puede que no sea exacta, especialmente si la fracción del fármaco unido a las proteínas varía. Además, la unión del fármaco puede disminuir por una enfermedad u otros fármacos, provocando un aumento de los niveles del fármaco no unido que alteran la interpretación de las concentraciones del fármaco medidas. Las enfermedades renales y hepáticas pueden modificar la unión de ciertos fármacos (p. ej., fenitoína) a las proteínas por una reducción de las proteínas (p. ej., reducción de la albúmina, como en el síndrome nefrótico o la enfermedad hepática) o como consecuencia de la competencia por la unión a las proteínas por sustancias de producción endógena (p. ej., uremia en enfermedad renal, hiperbilirrubinemia en enfermedad hepática). De forma similar, otros fármacos administrados pueden competir por la unión a proteínas. Un importante problema secundario a estos cambios en la unión a las proteínas es que el fármaco libre no suele medirse en muchos de los análisis farmacológicos habituales usados por los laboratorios clínicos. Por último, los cambios en la unión de un fármaco a las proteínas pueden afectar a la farmacocinética del fármaco, produciéndose el efecto principal en el VD, que aumenta a medida que disminuye la unión a proteínas.

La utilidad de un análisis farmacológico también se ve limitada por cambios fisiológicos que pueden alterar la respuesta a una concentración concreta del fármaco. Un ejemplo de este cambio farmacodinámico es la respuesta producida por un cierto nivel de digoxina en presencia de una alteración de la concentración de electrolitos (p. ej., potasio, calcio y/o magnesio). La tolerancia, la disminución de la respuesta a una concentración dada del fármaco con el uso continuado, es otro cambio farmacodinámico que puede alterar la interpretación de la concentración de un fármaco. Normalmente suele observarse tolerancia con el uso continuado de narcóticos (p. ej., en pacientes terminales con cáncer); en principio, se observa un control suficiente del dolor a una concentración dada del fármaco, pero tras la administración a largo plazo, la misma concentración ya no va acompañada de un alivio del dolor.

● AJUSTE DE LA DOSIS DEL FÁRMACO CON LA ENFERMEDAD

Enfermedad renal

Las principales preguntas que deben plantearse cuando se está determinando si una dosis de un fármaco debe ajustarse en el contexto de una enfermedad renal son: «¿Se excreta el fármaco principalmente por los riñones?» y «¿Es posible que el aumento de los niveles del fármaco vaya acompañado de toxicidad?». Si la respuesta a ambas

es afirmativa, es probable que, con la reducción del aclaramiento renal, el fármaco se acumule y se haga tóxico. Con la insuficiencia renal, es necesario ajustar la pauta posológica de estos fármacos, especialmente con los fármacos de semivida prolongada y un índice terapéutico estrecho (p. ej., digoxina).

Para obtener la concentración deseada con el tiempo en presencia de una reducción del aclaramiento, los ajustes pueden hacerse reduciendo la dosis a la vez que se mantiene el intervalo posológico (DD), manteniendo la dosis, pero incrementando el intervalo entre las dosis (II), o una combinación de ambos (DD y II). En la **e-tabla 26-1** en la versión electrónica de este capítulo se muestra cómo se usan estos tres diferentes métodos para ajustar las posologías de varios fármacos habituales para acabar con la disfunción renal (v. sus propiedades farmacocinéticas con una función renal normal en la **tabla 26-1**). Con estos ajustes, puede ser posible conseguir una concentración media similar a la que se obtiene cuando la función renal es normal; sin embargo, puede haber notables cambios simultáneos en la magnitud de los valores máximos y mínimos. Al elegir el tipo de ajuste del fármaco, el médico debe considerar no solo el índice terapéutico del fármaco sino también: 1) si debe lograrse una concentración eficaz rápidamente y mantenerse dentro de un intervalo estrecho (es decir, mantener una concentración media del fármaco y evitar niveles mínimos en los que el fármaco no sea eficaz), y 2) si la toxicidad va acompañada de concentraciones elevadas del fármaco (es decir, máximas).

El aclaramiento renal de un fármaco está relacionado con el aclaramiento de creatinina (si el fármaco utiliza la filtración glomerular o la secreción tubular); por tanto, para cualquier ajuste de la dosis del fármaco en caso de enfermedad renal se puede utilizar el aclaramiento de creatinina para estimar la dosis necesaria, ya que el aclaramiento renal de un fármaco es proporcional al aclaramiento de creatinina. El aclaramiento de creatinina (Cl_{Cr}), que se utiliza como un valor estimado de la filtración glomerular, puede calcularse directamente a partir de la concentración de creatinina sérica mediante la fórmula siguiente:

$$Cl_{Cr} = [(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}] / [72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}] \quad (9)$$

El aclaramiento de creatinina calculado debe multiplicarse por 0,85 en mujeres. (Nota: Este cálculo se aplica solo cuando la concentración de creatinina sérica es inferior a 5 mg/dl y la función renal no está cambiando rápidamente.)

Uso del aclaramiento para el ajuste de la dosis

La dosis de un fármaco usado en insuficiencia renal (dosis_{D-RI}) es proporcional a la dosis usada con la función renal normal (dosis_D) a la misma relación que el aclaramiento del fármaco en insuficiencia renal (Cl_{D-RI}) al aclaramiento con función renal normal (Cl_D). Despejando, la dosis_{D-RI} se define como:

$$\text{Dosis}_{D-RI} = \text{dosis}_D \times [Cl_{D-RI} / Cl_D] \quad (10)$$

Se puede calcular aproximadamente el Cl_{D-RI} multiplicando el Cl_D por la relación de aclaramiento de creatinina en la insuficiencia renal (Cl_{Cr-RI}) al Cl_{Cr} con función renal normal:

$$Cl_{D-RI} = Cl_D \times [Cl_{Cr-RI} / Cl_{Cr}] \quad (11)$$

Como se muestra en la fórmula 3, el aclaramiento total es la suma del aclaramiento por mecanismos renales y no renales (típicamente hepáticos). Se supone que cualquier aclaramiento no renal se mantiene normal y solo se ajusta el aclaramiento renal, disminuyendo el aclaramiento total solo hasta el grado en que se reduce el aclaramiento renal. La dosis podrá calcularse a partir del aclaramiento total (ajustado) y la concentración plasmática deseada por la fórmula 7 u 8. Sin embargo, la dosis calculada solo es una orientación inicial para la dosis necesaria. Vigilando la respuesta al fármaco o la concentración plasmática del fármaco en distintos momentos después de la dosis inicial, pueden efectuarse otros ajustes de la dosis según sea necesario. Desde un punto de vista práctico, la mayoría de los ajustes clínicos de las dosis en presencia de alteración de la función renal pueden guiarse por las tablas publicadas basadas en los cambios de la filtración glomerular (v. **e-tabla 26-1**) y la eficacia de la diálisis en la extracción del fármaco. Los sistemas informáticos para el apoyo de decisiones son especialmente eficaces para orientar la posología de una medicación en pacientes hospitalizados con insuficiencia renal.

Dosis de carga en insuficiencia renal

Para asegurarse de que se logra con rapidez la concentración deseada, en pacientes con insuficiencia renal puede seguirse la misma estrategia con los fármacos que se administran clásicamente con una dosis de carga en pacientes con función renal normal. Para fármacos administrados habitualmente sin una dosis de carga, la presencia de una semivida prolongada debido a la insuficiencia renal puede retrasar la acumulación del fármaco hasta el estado estacionario. En este contexto, se requiere una dosis de carga (igual a la cantidad necesaria para alcanzar el estado estacionario con una función renal normal).

Otras consideraciones en la insuficiencia renal

Debido a las diferencias individuales entre los pacientes, las estrategias descritas anteriormente se considerarán solo como aproximaciones iniciales para prevenir dosis ineficaces

E-TABLA 26-1 AJUSTE DE LA POSOLOGÍA DE LOS FÁRMACOS EN INSUFICIENCIA RENAL

FÁRMACO	TIPO DE ELIMINACIÓN	SEMIVIDA (h)			AJUSTE EN INSUFICIENCIA RENAL			
		NORMAL	ENFERMEDAD RENAL TERMINAL	MÉTODO*	FG > 50 ml/min	FG DE 10-50 ml/min	FG < 10 ml/min	ELIMINADO POR DIÁLISIS [†]
Ácido acetilsalicílico	Hepática (renal)	2-19	No modificada	II	4 h	4-6 h	Evitar	Sí
Amikacina	Renal	2-3	30	DD II	60-90% 12 h	30-70% 12-18 h	20-30% 24 h	Sí
Carbamacepina	Hepática (renal)	35	¿?	DD	No modificada	No modificada	75%	No
Carbonato de litio	Renal	14-28	Prolongada	DD	No modificada	50-75%	25-50%	Sí
Digoxina	Renal (no renal 15-40%)	36-44	80-120	DD II	No modificada 24 h	25-75% 36 h	10-25% 48 h	No
Fenitoína	Hepática (renal)	24	8	DD	No modificada	No modificada	No modificada	No
Fenobarbital	Hepática (renal 30%)	60-150	117-160	II	No modificada	No modificada	12-16 h	Sí
Lidocaína	Hepática (renal < 20%)	1,2-2,2	1,3-3	DD	No modificada	No modificada	No modificada	No
Penicilina G	Renal (hepática)	0,5	6-20	DD	No modificada 6-8 h	75% 8-12 h	25-50% 12-16 h	Sí
Procainamida	Renal (hepática 7-24%)	2,5-4,9	5,3-5,9	II	4 h	6-12 h	8-24 h	Sí
Teofilina	Hepática	3-12	¿?	DD	No modificada	No modificada	No modificada	Sí
Tobramicina	Renal	2,5	56	DD II	60-90% 8-12 h	30-70% 12 h	20-30% 24 h	Sí
Vancomicina	Renal	6-8	200-250	II	24-72 h	72-240 h	240 h	No

*DD (solo), disminución de la dosis (manteniendo el mismo intervalo); II (solo), aumento del intervalo entre dosis (manteniendo la dosis); DD y II (juntos), combinación de ambas pautas.

[†]Diálisis se refiere a hemodiálisis.

FG, filtración glomerular.

(demasiado bajas) o tóxicas (demasiado altas). Para tratamientos de mantenimiento, es aconsejable vigilar los niveles sanguíneos para guiar la posología.

Si un metabolito del fármaco es responsable de su efecto o toxicidad y el metabolito se acumula en el contexto de una insuficiencia renal, el nivel del fármaco solo no puede ofrecer suficiente orientación para programar el tratamiento. Por ejemplo, el principal metabolito de la procainamida es la *N*-acetilprocainamida, cuya toxicidad es similar a la del compuesto original, pero solo tiene una actividad antiarrítmica modesta. En el contexto de la insuficiencia renal, la *N*-acetilprocainamida puede acumularse espectacularmente porque depende más de la eliminación renal. La determinación de los niveles de procainamida sola no evalúa con exactitud los niveles necesarios para el efecto antiarrítmico o el riesgo de toxicidad.

Hepatopatía

Aunque muchos fármacos se biotransforman en el hígado, no es posible dar unas recomendaciones generales para ajustar la dosis de fármacos en las hepatopatías. A diferencia de la enfermedad renal, no hay pruebas de laboratorio útiles en las que basar los ajustes de dosis. Se ha sugerido que, si la capacidad del hígado para producir proteínas (reflejadas por la concentración de albúmina y el tiempo de protrombina) disminuye de manera significativa, el aclaramiento de los fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P-450 probablemente también lo haga.

Una situación especial que puede darse con las hepatopatías crónicas y puede precisar un ajuste de la dosis es la derivación portocava. Esta enfermedad produce no solo una posible alteración hemodinámica, que provoca una reducción de la circulación sanguínea en el hígado y que va acompañada de una reducción del aclaramiento, sino que también puede evitar un efecto de primer paso, que produce concentraciones mayores del fármaco que llegan a la circulación sistémica. Los fármacos con una gran extracción hepática que suelen administrarse por vía oral (p. ej., propranolol) pueden aparecer en la circulación sistémica a concentraciones mayores y potencialmente tóxicas.

Trastornos hemodinámicos

La reducción del gasto cardíaco y los trastornos de hipotensión provocan una reducción de la perfusión de los órganos, incluidos los responsables de la eliminación de los fármacos. Como señalamos anteriormente con respecto a la enfermedad renal primaria, la dosis puede ajustarse para la reducción de la perfusión renal utilizando el aclaramiento de creatinina. El efecto de la reducción de la circulación sanguínea del hígado en la farmacocinética resulta más difícil de evaluar. En los fármacos con una extracción hepática elevada (p. ej., lidocaína), una reducción de la circulación sanguínea en el hígado indica la necesidad de una reducción de la dosis.

La alteración de la hemodinámica también puede influir en la distribución de determinados fármacos. Los fármacos con un VD relativamente grande (p. ej., lidocaína, procainamida, quinidina) pueden verse afectados por trastornos que producen hipotensión, como colapso, que provoca una reducción del VD aparente. Con la disminución del VD, la dosis de carga de un fármaco debe reducirse para evitar niveles del fármaco potencialmente tóxicos.

En general, en el contexto de una hemodinámica gravemente alterada, es aconsejable ser conservadores, evitando las dosis de carga y de mantenimiento de los fármacos que puedan ser tóxicas. Los niveles de los fármacos y la situación clínica deben vigilarse atentamente, ajustando las dosis cuando sea necesario.

ESTRATEGIA EN CASO DE SOBREDOSIS DE FÁRMACOS

Los principios farmacocinéticos comentados anteriormente pueden seguirse para determinar la mejor estrategia para la eliminación de un fármaco en el contexto de una sobredosis, especialmente si se consideran la hemodiálisis o la hemoperfusión. El objetivo principal es incrementar el aclaramiento global del fármaco, extrayendo una fracción considerable de la carga total del fármaco en el organismo. La investigación del VD y los valores de aclaramiento pueden ofrecer alguna orientación. Para los fármacos con un VD grande (p. ej., digoxina; v. tabla 26-1), solo se puede eliminar una pequeña cantidad, ya que el aclaramiento afecta solo a la cantidad de fármaco presente en el plasma, y una gran cantidad del fármaco está fuera del compartimento plasmático. De forma similar, para los fármacos con valores de aclaramiento elevados, la hemoperfusión puede incrementar el aclaramiento global solo mínimamente y no está indicado. En la e-tabla 26-1 se presentan los datos para determinar si la hemodiálisis puede ser útil para eliminar varios fármacos prescritos con frecuencia.

USO DE MEDICAMENTOS EN ANCIANOS

La administración de fármacos a ancianos quizá sea el aspecto más problemático de la terapéutica de los adultos, debido a diversos factores: la mayor posibilidad de enfermedades múltiples, con frecuencia con afectación multisistémica; la necesidad de que estos pacientes tomen muchos fármacos (a menudo recetados por distintos médicos); y la creciente probabilidad de alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Estos factores unidos contribuyen a un aumento significativo de la frecuencia de interacciones farmacológicas y respuestas adversas al medicamento en este grupo de pacientes.

Cambios farmacocinéticos con la edad

Estos cambios pueden ser secundarios a los efectos fisiológicos generales del envejecimiento, como las alteraciones en la composición del organismo o los cambios específicos en los órganos importantes desde un punto de vista farmacocinético (p. ej., riñones, hígado). La distribución de los fármacos tiende a cambiar espectacularmente con la edad, principalmente debido a los cambios en la composición del organismo. Lo más habitual es el aumento de la grasa corporal total, con la disminución asociada de la masa corporal magra y el agua total del organismo. La concentración de proteínas plasmáticas también puede cambiar; en concreto, la albúmina disminuye a medida que envejece el hígado. Los cambios en la distribución de los fármacos se manifiestan como cambios en el VD aparente. En los fármacos hidrosolubles no unidos a proteínas plasmáticas, el VD aparente se reduce; por el contrario, para los fármacos liposolubles, el VD aumenta. Cambios mínimos en el metabolismo acompañan al envejecimiento, pero ellos solos no pueden ser responsables de una alteración farmacocinética.

La excreción puede estar alterada en los ancianos, y el aclaramiento de muchos fármacos disminuye. El gasto cardíaco y la circulación sanguínea a los riñones y al hígado también pueden haber disminuido. La filtración glomerular puede disminuir en un 50%. La eliminación hepática de los fármacos se ve menos afectada, excepto en el caso de fármacos con un aclaramiento hepático elevado (p. ej., lidocaína). La semivida de eliminación de muchos fármacos aumenta con la edad como consecuencia del mayor VD aparente y la reducción del aclaramiento hepático o renal (v. fórmula 5).

Cambios farmacodinámicos con la edad

Estos cambios son consecuencia de los cambios en la capacidad de respuesta del órgano diana. Requieren el uso de dosis más pequeñas en ancianos, incluso aunque la farmacocinética permanezca igual. Esto afecta a muchos fármacos utilizados habitualmente en ancianos; por ejemplo, ansiolíticos y fármacos de la clase sedante-hipnóticos pueden provocar un aumento de la depresión del sistema nervioso central en ancianos a concentraciones bien toleradas en adultos más jóvenes. De forma similar, los anticoagulantes (p. ej., warfarina) pueden provocar hemorragias en ancianos a concentraciones bien toleradas en adultos más jóvenes.

Recomendaciones generales para el uso de medicamentos en ancianos

- El aclaramiento de fármacos eliminados por los riñones puede reducirse en un 50%.
- Los fármacos eliminados principalmente por el hígado no suelen precisar un ajuste de la dosis por la edad, salvo los fármacos con aclaramientos hepáticos elevados, que pueden verse afectados por la reducción relacionada con la edad en la circulación sanguínea en el hígado.
- Debido a la posibilidad de un aumento de la sensibilidad del órgano diana en ancianos, solo debe usarse la dosis mínima eficaz.
- Debe revisarse con frecuencia la historia clínica del paciente, incluyendo tanto los medicamentos con receta como los medicamentos sin receta, teniendo en cuenta el aumento del posible riesgo de interacciones farmacológicas y respuestas adversas a los fármacos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Puesto que los pacientes hoy en día suelen tratarse con múltiples fármacos, incluso para una sola enfermedad, las posibilidades de interacciones farmacológicas son elevadas. Muchas interacciones farmacológicas clínicamente importantes suelen implicar fármacos con un índice terapéutico estrecho (p. ej., warfarina) y un efecto farmacológico fácilmente detectable (p. ej., hemorragia), de forma que un pequeño aumento de la cantidad de fármaco produce un efecto significativo (toxicidad).

Resulta difícil evaluar con exactitud la prevalencia de interacciones farmacológicas en el paciente en el ámbito ambulatorio u hospitalario, especialmente porque no se dispone de ningún mecanismo de seguimiento reglamentado y exhaustivo. El riesgo de interacciones farmacológicas parece estar aumentado, sobre todo en los pacientes críticos hospitalizados,¹ que con frecuencia están tomando más de 10 medicamentos.

Hay principalmente dos tipos de interacciones farmacológicas: 1) interacciones farmacológicas farmacocinéticas, provocadas por un cambio en la cantidad de fármaco o metabolito activo en el lugar de acción, y 2) interacciones farmacológicas farmacodinámicas (sin cambios en la farmacocinética), provocadas por un cambio en el efecto del fármaco.

Interacciones farmacológicas farmacocinéticas

Menos fármaco en el lugar de acción Reducción de la absorción

La luz gastrointestinal es quizá el mejor ejemplo de una zona en la que las interacciones farmacológicas pueden provocar una reducción de la absorción del fármaco. Algunos fármacos de uso habitual pueden ilustrar este tipo de interacción. Para muchos fármacos, una interacción fisicoquímica evita que el fármaco se absorba. Fármacos como el colestipol y la colestiramina (resinas usadas para reducir el colesterol y unir los ácidos biliares) también se pueden unir a otros fármacos presentes en la luz gastrointestinal, que incluyen la digoxina y la warfarina. Debido a la posibilidad de que se unan muchos

otros fármacos, generalmente se recomienda no administrar otros fármacos en las 2 h siguientes a colestipol o colestiramina. Se produce otro tipo de interacción cuando los iones metálicos (p. ej., aluminio, calcio y magnesio en antiácidos y hierro en suplementos para tratar las carencias de hierro) forman complejos insolubles con las tetraciclina, que pueden actuar como quelantes. Otras medicaciones usadas con frecuencia que reducen la absorción incluyen las suspensiones de caolín-pectina para tratar la diarrea. Estas medicaciones pueden inhibir de manera significativa la absorción de los fármacos administrados conjuntamente (p. ej., digoxina).

Los fármacos que son especialmente sensibles a los cambios de pH pueden experimentar una reducción de su absorción cuando se administran con fármacos que afectan a la acidez gástrica o que alteran el grado de exposición a un pH bajo. Los inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores de histamina 2 pueden incrementar el pH gástrico, que puede inhibir la disolución y la posterior absorción de fármacos que son bases débiles (p. ej., ketoconazol). Las medicaciones que retrasan el vaciado gástrico (p. ej., alcaloides de belladona) pueden aumentar la degradación de un fármaco lábil en medio ácido administrado conjuntamente (p. ej., levodopa), provocando una reducción de la absorción.

Alteración de la distribución

Los fármacos que usan el mismo proceso de transporte activo para llegar a su lugar de acción pueden competir a nivel del transporte, produciendo niveles inferiores del fármaco que llegan a ese lugar de acción. El clásico ejemplo de este tipo de interacción es la administración conjunta de antihipertensivos de tipo guanidino con antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas y ciertas aminas simpaticomiméticas (p. ej., efedrina), que bloquean los efectos del antihipertensivo.

Aumento del metabolismo

Muchos fármacos (p. ej., fenobarbital, fenitoína, etanol, glutetimida, griseofulvina, rifamicina) y compuestos tóxicos (p. ej., humo de tabaco, ciertos hidrocarburos clorados) pueden aumentar el metabolismo hepático de otros fármacos (p. ej., corticosteroides, ciclofosfamida, ciclosporina, ciertos bloqueantes β -adrenérgicos, teofilina, warfarina) induciendo la actividad de la superfamilia de enzimas monooxigenasa del citocromo P-450 (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>).

Más fármaco en el lugar de acción

Aumento de la absorción

Cualquier fármaco que aumenta la velocidad de vaciado gástrico (p. ej., metoclopramida) puede aumentar potencialmente la absorción de los fármacos inestables en medio ácido. Además, los fármacos que reducen la motilidad intestinal (p. ej., anticolinérgicos) pueden aumentar la absorción de los fármacos con una absorción relativamente mala (p. ej., comprimidos de digoxina) incrementando el tiempo de contacto del fármaco con la superficie de absorción.

Alteración de la distribución

Los fármacos que se unen a las proteínas tienen su distribución limitada (especialmente al lugar de acción) y no están disponibles para metabolismo ni excreción. Los fármacos pueden competir entre sí por la unión a proteínas plasmáticas, provocando interacciones farmacológicas. Las sulfonamidas pueden desplazar a los barbitúricos unidos a la albúmina sérica, provocando un aumento de los niveles de barbitúricos libres y una posible toxicidad.

Reducción del metabolismo

Una de las interacciones farmacológicas más impresionantes se produce cuando un fármaco inhibe el metabolismo de otro, ocasionando la acumulación del segundo fármaco y un riesgo significativo de toxicidad. Este tipo de interacción se produce cuando se usa 6-mercaptopurina, un antileucémico con un estrecho índice terapéutico, con alopurinol, con frecuencia administrado para controlar la hiperuricemia. La interacción puede provocar una toxicidad potencialmente mortal.

Algunos fármacos pueden inhibir el metabolismo de muchos otros fármacos. Por ejemplo, la cimetidina puede inhibir el metabolismo de diazepam, imipramina, lidocaína, propranolol, quinidina, teofilina y warfarina. La amiodarona inhibe el metabolismo de los bloqueantes de los canales del calcio, fenitoína, quinidina y warfarina. De especial importancia con la amiodarona es su semivida de 1 a 2 meses; continúa inhibiendo el metabolismo de los fármacos durante varios meses tras haberlo interrumpido.

Otros fármacos destacan debido a que su metabolismo se inhibe por una diversidad de distintos fármacos. El metabolismo de un anticoagulante de uso frecuente, la warfarina, se inhibe no solo por la cimetidina y amiodarona, sino también por muchos otros fármacos, como el alcohol, alopurinol, disulfiram, metronidazol, fenilbutazona, sulfipirazona y trimetoprim-sulfametoxazol. De forma similar, el metabolismo de la fenitoína se ve inhibido por cloranfenicol, clofibrato, dicumarol, disulfiram, isoniacida (acetiladores lentos), fenilbutazona y ácido valproico.

Aunque la mayoría de estos ejemplos implican enzimas que metabolizan el fármaco en el hígado, las enzimas metabolizantes de los fármacos fuera del hígado también pueden verse afectadas por ciertos fármacos. El ejemplo más conocido es la mono-

aminoxidasa, que puede verse afectada por inhibidores de la monoaminoxidasa inespecíficos, provocando la acumulación de catecolaminas en múltiples lugares después de su liberación en respuesta a la ingesta de alimentos que contengan tiramina, como queso añejo, carnes viejas o curadas y cualquier carne, aves o pescado estropeados.

Reducción de la excreción

Los fármacos pueden competir por los transportadores activos presentes en el riñón. La mayoría de estas interacciones implican a los transportadores de ácidos. La interacción más conocida es la inhibición del transporte de penicilina por probenecida, que lleva a una reducción del aclaramiento de penicilina y de esta forma a niveles plasmáticos más elevados, una interacción que en el pasado se usaba para mejorar al máximo el tratamiento con penicilina. Puede producirse un efecto inhibitorio similar en la excreción renal de metotrexato provocada por salicilatos, fenilbutazona y probenecida. El transporte activo de fármacos básicos (p. ej., procainamida) también puede verse inhibido por otros fármacos (p. ej., cimetidina, amiodarona).

Interacciones farmacológicas farmacodinámicas

Con las interacciones farmacodinámicas, los fármacos interactúan a nivel del receptor (diana) o pueden producir efectos aditivos actuando en lugares separados en las células. Un ejemplo del primero es la interacción de propranolol y adrenalina, que bloquea los receptores β -adrenérgicos; como resultado, los efectos α -adrenérgicos de la adrenalina no encuentran oposición. Esta interacción no deseada puede provocar una hipertensión grave.

Hay muchos ejemplos de los efectos aditivos entre los fármacos. El ácido acetilsalicílico, que puede provocar un aumento del tiempo de hemorragia actuando en las plaquetas, puede interactuar con la warfarina, que afecta a la coagulación. El resultado es un aumento del riesgo de hemorragia. De forma similar, los fármacos cardiológicos, como los bloqueantes β -adrenérgicos y los bloqueantes de los canales del calcio tienen efectos inotrópicos negativos aditivos cuando se administran conjuntamente, provocando un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca.

DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Para que se reconozca una interacción farmacológica, el índice de sospecha debe ser elevado siempre que se usen muchos fármacos juntos. Debido a la lista siempre en aumento de interacciones farmacológicas comprobadas y sospechadas, es imposible para un clínico recordar todas o siquiera muchas de las posibles interacciones. En la actualidad, hay numerosas páginas web que mantienen información actualizada sobre las interacciones farmacológicas (p. ej., www.drugs.com/drug_interactions.php y reference.medscape.com/drug-interactionchecker).

Varios contextos clínicos deben suscitar preocupación sobre la posibilidad de interacciones farmacológicas:

- El uso de cualquier fármaco con un índice terapéutico estrecho (tabla 26-2) debe ser objeto de sospecha.
- A medida que aumenta el número de fármacos usados de manera simultánea, hay un riesgo desproporcionadamente mayor de interacciones farmacológicas, especialmente con más de 10 fármacos.
- Los pacientes en estado crítico con enfermedad multisistémica y alteración de la función renal, hepática, cardíaca o pulmonar presentan un mayor riesgo de interacciones farmacológicas. Este riesgo puede ser mayor en los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, que tienen un estado inmunocomprometido y toman un gran número de fármacos.
- Los pacientes con distintos trastornos de la conducta y psiquiátricos (p. ej., drogadicción que toman un gran número de medicamentos prescritos, así como drogas ilegales y alcohol) presentan riesgo interacciones farmacológicas.

Otro tipo de interacción farmacológica cada vez más importante es la que se da entre los componentes de los alimentos (p. ej., zumo de pomelo) o los productos naturales (p. ej., plantas) y los fármacos. Inhibiendo el sistema enzimático del citocromo P-450 3A4 intestinal, el zumo de pomelo puede incrementar los niveles de los fármacos metabolizados por esta vía (p. ej., saquinavir, ciclosporina, verapamilo) y provocar

TABLA 26-2 FÁRMACOS CON ÍNDICES TERAPÉUTICOS ESTRECHOS CON ALTO RIESGO DE RESPUESTAS ADVERSAS AL MEDICAMENTO E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Antiarrítmicos
Anticoagulantes
Anticonvulsivos
Carbonato de litio
Digoxina
Hipoglucemiantes orales
Teofilina

TABLA 26-3 POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE LAS ENZIMAS METABOLIZANTES DE FÁRMACOS

TIPO	EJEMPLOS DE FÁRMACOS PRINCIPALES	OTROS FÁRMACOS QUE SON SUSTRATOS	INCIDENCIA DE «MALA METABOLIZACIÓN» EN PERSONAS DE RAZA BLANCA (%)	ENZIMA IMPLICADA
Polimorfismo de debrisoquina esparteína	Amitriptilina, codeína, tamoxifeno	Antidepresivos, antiarrítmicos, bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos, codeína, dextrometorfan, neurolépticos	5-10	Citocromo P-450 IID6 (CYP2D6)
Polimorfismo de mefenitoína	Mefenitoína	Mefobarbital, hexobarbital, diacepam, omeprazol	4 (japonesa, china, 15-20)	Citocromo P-450 IIC (CYP2C)
Polimorfismo de N-acetilación	Isoniacida, sulfadiacina	Hidralacina, fenelcina, procainamida, dapsona, sulfametacina, sulfapiridina, aminoglutetimid, ácido aminosalicílico, sulfasalacina	40-70 (japonesa, 10-20)	N-acetiltransferasa (NAT2)
Polimorfismo de conjugación de metilo	Catecolaminas	L-dopa, metildopa	25-30	Catecol-O-metiltransferasa (COMT)

toxicidad o efectos adversos de medicamentos. En la actualidad, se reconoce que numerosos alimentos y plantas medicinales afectan a las enzimas que metabolizan los fármacos, por ejemplo, los citocromos P-450 (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>).

Pueden adoptarse varias medidas para prevenir las interacciones farmacológicas:

- Cuando se realiza la historia clínica, es importante documentar todos los fármacos que está tomando el paciente (y que ha tomado recientemente), incluidos los fármacos con receta, sin receta y otros adictivos.
- Es aconsejable reducir al mínimo el número de fármacos que está tomando el paciente revisando con frecuencia su lista de fármacos para asegurarse de que continúa necesitando cada uno de ellos.
- Debe haber un grado elevado de sospecha cuando se usen medicaciones con un índice terapéutico estrecho que se sabe que implican un riesgo elevado de interacciones farmacológicas (v. [tabla 26-2](#)).
- Los contextos clínicos de alto riesgo, como en los pacientes en estado crítico, deben suscitar la sospecha de interacciones farmacológicas adversas.
- Deben considerarse las interacciones farmacológicas adversas en el diagnóstico diferencial siempre que se produzca un cambio en la evolución de un paciente.

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Una respuesta adversa a un medicamento (RAM) es un efecto no deseado producido por un fármaco a dosis habituales, que normalmente requiere reducir o suspender el fármaco sospechoso y puede requerir tratamiento del efecto perjudicial producido. Otros daños pueden producirse con la continuación o el futuro tratamiento con el fármaco.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que las repercusiones económicas debidas a las RAM superan los 100.000 millones de dólares al año. Resulta difícil cuantificar la incidencia real de las RAM, puesto que muchos casos no se reconocen o no se notifican. Varios estudios a gran escala han mostrado que la incidencia puede aproximarse al 20% en los pacientes ambulatorios (incluso más en los pacientes que tomen más de 15 fármacos) y del 2 al 7% en los pacientes hospitalizados. La incidencia de las RAM aumenta exponencialmente con más de cuatro fármacos. Los metaanálisis de varios estudios prospectivos indican que las RAM constituyen actualmente la tercera causa principal de muerte en pacientes hospitalizados. Está claro por los estudios más recientes que un grupo relativamente pequeño de fármacos (v. [tabla 26-2](#)) continúa implicado en la mayoría de las RAM notificadas. Se estima que, en EE. UU., los efectos adversos farmacológicos causan cuatro visitas a urgencias por cada 1.000 personas al año. Las clases de fármacos más habitualmente asociadas a ellas son anticoagulantes, antibióticos, fármacos para la diabetes y analgésicos opioides.^{2,3} Las tendencias actuales también indican que es posible que la incidencia de RAM aumente como consecuencia del creciente uso de medicamentos con receta y sin ella. Aunque aún en fase de evolución, los abordajes de sistemas tienen potencial capacidad de avanzar sensiblemente en la comprensión de los efectos adversos y en su predicción.⁴

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de las RAM son causadas por un efecto farmacológico exagerado (pero previsible) del fármaco o por un efecto tóxico o inmunitario del fármaco o un metabolito (no esperado normalmente). Con una estimación de unas 100.000 hospitalizaciones de urgencia relacionadas con medicamentos en pacientes de más de 65 años al año, los fármacos más habitualmente implicados son la warfarina (33%), la insulina (14%), los antiagregantes orales (13%) y los hipoglucemiantes orales (11%).

Respuestas tóxicas previsibles a los fármacos

Las respuestas exageradas a un fármaco que puedan provocar efectos adversos a un medicamento pueden deberse a cualquier trastorno que altere la farmacocinética o la farmacodinámica (comentados anteriormente). Existe un interés creciente por la farma-

cogenómica, disciplina que investiga el papel de los factores genéticos en la alteración de farmacocinética y farmacodinámica y en el aumento de susceptibilidad a las RAM resultante. Además, la disciplina actualmente en desarrollo de la farmacometabolómica debe complementar a la farmacogenómica en el tratamiento farmacológico personalizado a través de la captación de influencias medioambientales y a nivel del microbioma sobre las respuestas a los fármacos.⁴ Actualmente existen numerosas evidencias de que los cambios moleculares en los genes que codifican las enzimas metabolizantes del medicamento pueden ser responsables de la variabilidad en la farmacocinética y de los efectos del fármaco observados en los estudios de población. Actualmente existen muchos ejemplos del papel de la farmacogenómica en las alteraciones de la respuesta a los fármacos y del efecto de los mismos. Tres de los ejemplos más estudiados son polimorfismos genéticos asociados con debrisoquina esparteína, N-acetilación y mefenitoína. Cada uno de ellos está relacionado con una herencia recesiva autosómica, y juntos son responsables del metabolismo de aproximadamente 40 fármacos ([tabla 26-3](#)). Las personas con genes recesivos autosómicos normalmente «metabolizan mal» y pueden sufrir una alteración de la farmacocinética que provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas del fármaco que pueden inducir toxicidad. Estudios recientes se han centrado en las alteraciones genómicas asociadas con la variabilidad de la respuesta a algunos fármacos de uso habitual. Así, actualmente se entiende que la variabilidad de la respuesta a la warfarina (cap. 76) es debida a polimorfismos de un solo nucleótido en el citocromo P-450 2C9 (CYP2C9) y genes de la vitamina K epóxido reductasa (VKOR). Estos polimorfismos de un solo nucleótido tienen un efecto significativo sobre los requisitos posológicos de la warfarina. De forma similar, los polimorfismos en genes transportadores pueden tener profundos efectos en la farmacocinética de las estatinas (cap. 195). Una variante genética habitual del anión orgánico transportador de polipéptidos 1B1 puede reducir la captación hepática de muchas estatinas, aumentando el riesgo de miopatía inducida por estatinas. Además, ahora se comprende que la actividad de flujo del transportador genéticamente alterado de casetes G2 de unión a trifosfato de adenosina (ATP) puede producir un aumento de la exposición sistémica a diversas estatinas. De particular importancia en terapéutica es que los efectos de estos polimorfismos genéticos difieren, dependiendo de la estatina concreta usada. Esto proporciona una base racional para un enfoque individualizado del uso de tratamientos reductores de lípidos.

Un ejemplo especialmente impactante es el de ciertos tratamientos de quimioterapia para el cáncer que tienen un margen terapéutico relativamente estrecho y el potencial de provocar una citotoxicidad grave (p. ej., una deficiencia en la actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa puede provocar una toxicidad potencialmente mortal tras la administración de 5-fluorouracilo). Estos defectos normalmente no se reconocen hasta que el paciente recibe el fármaco. Suelen describirse como síndromes «farmacogenéticos».

Otros trastornos genéticos no afectan al metabolismo específicamente y no provocan una serie de cambios cuantitativos. Estos defectos pueden producir defectos «cualitativos» que suelen estar relacionados con defectos estructurales. El ejemplo clásico es la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Las personas con carencia de esta enzima no pueden tolerar el estrés oxidativo producido por algunos fármacos, provocando hemólisis (cap. 152). Entre los fármacos que pueden producir este cuadro clínico están el ácido acetilsalicílico, la nitrofurantoína, la primaquina, la probenecida, la quinidina, la quinina, las sulfonamidas, las sulfonas y la vitamina K. Otro defecto similar es la carencia de metahemoglobina reductasa, que provoca una incapacidad para mantener el hierro en la hemoglobina en estado ferroso, provocando metahemoglobinemia (cap. 149) tras la exposición a fármacos oxidantes, como nitritos, sulfonamidas y sulfonas.

Respuestas tóxicas imprevisibles a los fármacos

Otras RAM inmunitarias o tóxicas no pueden verse y no son debidas obviamente a un aumento de la concentración del fármaco (farmacocinética) o al efecto del fármaco (farmacodinámica). Las respuestas tóxicas inesperadas incluyen las reacciones directas entre un fármaco y un órgano específico (p. ej., fármacos que contienen platino, como

cisplatino, pueden provocar una toxicidad directa en el riñón y en el octavo nervio craneal, y un amplio espectro de fármacos pueden causar lesión hepática [cap. 141].⁵ Con otros fármacos, el metabolismo a un intermedio activo debe producirse primero. Con una dosis estándar de paracetamol no se producen efectos no deseados porque la cantidad relativamente pequeña del metabolito reactivo formado por metabolismo oxidativo se desintoxica rápidamente por la reducción de glutatión. En presencia de sobredosis, el glutatión disminuye y el metabolito reactivo restante puede dañar el hígado. El conocimiento del mecanismo de esta toxicidad ofrece una justificación para tratar las sobredosis por paracetamol. Los compuestos que contienen sulfhidrilo (p. ej., *N*-acetilcisteína), que puede formar complejos con el metabolito reactivo, pueden administrarse para reducir la cantidad de metabolito tóxico libre presente, protegiendo el hígado.

Las reacciones inmunitarias a los fármacos no son provocadas en general por el fármaco solo. De forma similar a otros compuestos de bajo peso molecular (< 1.000 Da), no son normalmente antigénicos por sí mismos. Cuando un fármaco o un metabolito reactivo se combina con una proteína para formar un complejo de proteína y fármaco, puede hacerse antigénico, capaz de obtener una respuesta inmunitaria.

Quizá la forma más impresionante de alergia a un fármaco sea la anafilaxia, que se debe a una hipersensibilidad mediada por la inmunoglobulina E. Se ha demostrado que muchos fármacos de distintas clases provocan este tipo de alergia a los medicamentos. El ejemplo más conocido es la respuesta anafiláctica producida por la penicilina, que puede producirse tras su administración por cualquier vía. Las pruebas cutáneas con penicilina G, ácido peniciloico o peniciloilpolisina pueden detectar pacientes de riesgo y deben realizarse en aquellos pacientes con sospecha de alergia a la penicilina que precisen tratamiento con penicilina. Si el resultado de la prueba cutánea es positivo, el paciente debe someterse a una desensibilización antes de recibir penicilina. Si el resultado de la prueba cutánea es negativo, la penicilina puede administrarse con precaución.

DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DE RESPUESTAS ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS

Aunque muchos de los efectos adversos de los medicamentos perfectamente descritos se deben a un grupo relativamente pequeño de fármacos, cada fármaco tiene la capacidad de provocar una RAM. Un médico debe considerar siempre la posibilidad de una RAM en el diagnóstico diferencial, incluso aunque no se haya comunicado con anterioridad ninguna con ese fármaco concreto. En ediciones anteriores de este libro se proporcionaba una tabla en la que se listaban muchas presentaciones clínicas diversas relacionadas con las RAM. En la presente edición se remite al lector a las numerosas páginas web que proporcionan una información más completa y actualizada sobre las RAM de la que puede detallarse en este libro. Por ejemplo, www.fda.gov permite verificar la seguridad de fármacos, con un acceso ilimitado a información actualizada que se encuentra en el Adverse Event Reporting System (AERS) de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense.

En muchos casos, se pone de manifiesto enseguida que un fármaco concreto ha provocado una RAM, como la aparición de un eczema en un paciente por lo demás sano al que hace poco se recetó un único fármaco (p. ej., penicilina). En otros casos, el efecto provocado por el fármaco puede ser difícil de discernir de otras enfermedades. Y en otros casos, el efecto adverso puede imitar a la enfermedad tratada (p. ej., desarrollo de una arritmia en un paciente tratado con un antiarrítmico).

Desde la perspectiva de la salud pública, es muy conveniente tener un mecanismo para detectar, clasificar y seguir la incidencia y gravedad de las RAM no solo para los fármacos en distintas etapas de desarrollo, sino también para los fármacos autorizados con anterioridad. La FDA realiza un seguimiento de los acontecimientos adversos de los medicamentos mediante el programa de notificación voluntaria MedWatch. Se insta a los profesionales de la salud a notificar todos los acontecimientos adversos o problemas con productos en un formulario de una sola página que puede enviarse por correo, fax o electrónicamente a la FDA. Los recursos no tradicionales generados por los pacientes a través de Internet pueden complementar los abordajes de vigilancia farmacológica existentes. Aunque se han propuesto distintos métodos para controlar las RAM, en última instancia debe fomentarse la colaboración de los clínicos de alerta, los profesionales sanitarios y los pacientes.

La lista de fármacos con receta que toma el paciente debe revisarse en cada visita, valorando las potenciales interacciones con medicamentos expedidos sin receta. Las herramientas de cribado que identifican las prescripciones potencialmente inapropiadas o innecesarias también reducen el riesgo de reacciones farmacológicas adversas.

DATOS GENÓMICOS QUE APORTAN ORIENTACIÓN PARA LA TOMA DE DECISIONES TERAPÉUTICAS EN EL CÁNCER

Además de ser útiles para conocer y predecir los efectos farmacológicos adversos (v. anteriormente), cada vez está más claro que los datos genómicos (p. ej., presencia de una variante genética específica) también aportan información sobre el fármaco o la dosis apropiados para cada paciente específico.^{5,6} Ello resulta especialmente significativo en el área de los fármacos oncológicos y, en particular, de los nuevos fármacos dirigidos, para los que es esencial el perfil genómico del tumor (frente al tejido del huésped; cap. 169).

Un ejemplo representativo es el vemurafenib, un fármaco dirigido que recientemente ha demostrado valor terapéutico contra el melanoma⁷ y otras neoplasias potencialmente malignas. El vemurafenib es eficaz en tumores con una mutación específica en el gen *BRAF*, la mutación de valina a ácido glutámico en el residuo 600 (V600E), que produce la proteína oncogénica *BRAF*(V600E) cinasa, con elevada actividad que hiperactiva la vía de señalización MAPK. El vemurafenib es un inhibidor de molécula pequeña de la *BRAF*(V600E) cinasa, competitivo con el ATP, con biodisponibilidad oral y actividad antineoplásica. Se une selectivamente al sitio de unión de ATP de la *BRAF*(V600E) cinasa e impide su actividad, de manera que genera la inhibición de la vía de señalización MAPK sobreactivada en sentido anterógrado en las células tumorales que expresan la *BRAF*(V600E) cinasa y reduce la proliferación de las células tumorales. En oncología, hay otros muchos ejemplos que demuestran que los datos genómicos relativos al tumor de un determinado paciente son útiles para tomar decisiones terapéuticas (v. tabla sobre biomarcadores farmacogenómicos en la sección de etiquetado de medicamentos en la página web de la FDA, www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/).



Bibliografía de grado A

- Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, et al. Effectiveness of the STOPP/START (screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to the right treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41:158-169.
- O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF, et al. Prevention of hospital-acquired adverse drug reactions in older people using screening tool of older persons' prescriptions and screening tool to alert to right treatment criteria: a cluster randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:1558-1566.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

27

DOLOR

STEVEN P. COHEN Y SRINIVASA N. RAJA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El dolor está omnipresente durante la vida y generalmente sirve como signo de alarma de una amenaza de lesión o de una lesión real del organismo. Es más antiguo que el propio hombre, y se remonta a nuestros antepasados más primitivos. El dolor también es una clave diagnóstica vital para los médicos. Estos deben familiarizarse con el dolor, ya que es el síntoma más frecuente por el cual los pacientes solicitan atención médica.

Es difícil definir el impacto que tiene el dolor en la sociedad. De acuerdo con el National Health Interview Study de 2012 que incluyó a 8.781 encuestados, el 55,7% de los adultos referían dolor en los 3 meses previos, con un 10,3% que sufrían dolor diario y un 11,2% que padecían dolor intenso.¹ Entre los diversos tipos, el más frecuente es el dolor de espalda, seguido por las cefaleas, las artralgias y el dolor cervical. El dolor de espalda es la principal causa de discapacidad en el mundo, y el coste económico en EE. UU. debido a él se aproxima a los 90.000 millones de dólares al año.^{2,3} Las poblaciones de riesgo para el dolor crónico son las personas de edad avanzada y las afectadas por enfermedades físicas y psicológicas concomitantes. Muchos trastornos de dolor crónico, como cefaleas, dolor abdominal, fibromialgia y síndrome de dolor regional complejo, son más prevalentes en las mujeres.

DEFINICIONES

La International Association for the Study of Pain lo define como una «experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial, o descrito en términos de dicha lesión». Esta definición reconoce que el dolor puede aparecer en ausencia de una lesión tisular presente, como en el caso de la fibromialgia o el dolor del miembro fantasma. Una implicación de este concepto es la aceptación de que el dolor siempre es subjetivo; de ahí que lo que refiere el paciente siempre deba aceptarse al pie de la letra, en ausencia de evidencia de lo contrario.

BIOPATOLOGÍA

Clasificación de las formas de dolor

Para describir las formas de dolor se han utilizado múltiples clasificaciones, basándose en la duración, el origen anatómico y los mecanismos. El *dolor agudo* deriva de una

lesión o inflamación, tiene valor para la supervivencia y puede estar implicado en la curación, al fomentar conductas que minimizan la posibilidad de una nueva lesión. Por el contrario, el *dolor crónico* quizás se conceptualiza mejor como una «enfermedad», sin propósito claro.⁴ Aunque no existe un umbral definido en la transición del dolor agudo a un estado crónico, generalmente se acepta que el dolor que persiste más allá del período de curación esperado es patológico. En la mayoría de los casos, este período está entre 3 y 6 meses. Según su intensidad, el dolor puede clasificarse en leve (1-3), moderado (4-7) o intenso (≥ 7 en una escala de 0-10).

Dolor somático y visceral

El dolor puede originarse en las estructuras somáticas o viscerales. El *dolor somático* normalmente está bien localizado y deriva de una lesión o enfermedad de la piel y las estructuras musculoesqueléticas. Los diferentes tipos de estímulos pueden evocar dolor al unirse a distintos receptores (también conocidos como nociceptores), que se clasifican como polimodales (que responden a estímulos dolorosos y no dolorosos) y nociceptivos específicos, y responden a estímulos mecánicos, térmicos o químicos. El *dolor visceral* se origina en una disfunción orgánica interna y puede derivar de inflamación, isquemia, obstrucción del flujo (p. ej., cálculos renales, obstrucción intestinal) o afectación funcional (p. ej., síndrome de intestino irritable). Al contrario que el dolor somático, el visceral generalmente es difuso y mal localizado, a menudo referido a las regiones somáticas (p. ej., la isquemia miocárdica puede presentar dolor referido al brazo), y tiende a asociarse con reflejos autónomos exagerados y manifestaciones emocionales intensas. Las razones de estas diferencias consisten en una densidad más baja y diferentes tipos de nociceptores, y convergencia con las vías aferentes en la médula espinal.

Dolor neuropático, nociceptivo, nociplástico y mixto

Etiológicamente, el dolor puede clasificarse como neuropático, nociceptivo o mixto (tabla 27-1). Esta distinción es quizás la más útil, ya que influye en la toma de decisiones a todos los niveles de la atención. El *dolor neuropático* se define como el dolor causado por una lesión o enfermedad que afectan al sistema somatosensitivo.⁵ Las formas frecuentes de dolor neuropático periférico son la neuropatía diabética y el dolor radicular. Un subtipo de dolor neuropático es el dolor central, que se manifiesta con una constelación de síntomas que siguen a una lesión que afecta al sistema nervioso central. Debido a su alta prevalencia, la causa global más frecuente de dolor central es el dolor postictal (que aparece aproximadamente después de un 8% de los accidentes cerebrovasculares), aunque la mayor incidencia de dolor central aparece con las lesiones de la médula espinal (> 50%). El *dolor nociceptivo* deriva de una lesión o enfermedad que afecta a estructuras somáticas como la piel, el músculo, los tendones, el hueso y las articulaciones. El *dolor nociplástico* es el que se origina en una nocicepción alterada a pesar de que no existe evidencia clara de lesión tisular real o amenaza de la misma que cause la activación de los nociceptores periféricos, ni evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensitivo que cause el dolor. Anteriormente conocidos como «síndromes de dolor funcional», estos trastornos comprenden estados dolorosos como la fibromialgia, el síndrome de intestino irritable y, posiblemente, incluso el dolor de espalda inespecífico. Los mecanismos fisiopatológicos precisos responsables de estos trastornos aún se están esclareciendo, aunque probablemente consistan en un procesamiento sensitivo incrementado, disminución de las vías inhibitorias y una tasa más alta de prevalencia de enfermedades concomitantes asociadas con dolor crónico, como trastornos del ánimo y

del sueño. El dolor mixto es el que contiene un componente significativo de dolor tanto neuropático como nociceptivo. Por ejemplo, el dolor producido por el cáncer puede ser secundario tanto al propio tumor como consecuencia del tratamiento (p. ej., cirugía, quimioterapia y radioterapia), y las neoplasias malignas avanzadas normalmente constan de un componente neuropático y uno nociceptivo.

Mecanismos del dolor

La nocicepción es el proceso fisiológico de activación de los receptores periféricos especializados (*nociceptores*) por estímulos potencialmente lesivos para el tejido (p. ej., *mecánicos* [crecimiento tumoral, incisión], *térmicos* [calor o frío] o *químicos* [isquemia o infección]). Además de los nociceptores que responden a cada tipo de estímulo, existen nociceptores *polimodales*, que responden a múltiples modalidades. En cambio, el dolor es una experiencia consciente que deriva no solo de la activación de las vías nociceptivas, sino que también está influida por alteraciones del procesamiento somatosensitivo que sigue a la lesión tisular y por factores psicosociales. Una vez detectado, el estímulo se convierte en una señal nerviosa eléctrica a través de la activación de los canales de transducción (p. ej., canales de potencial receptor transitorio [TRP]) que se expresan en la membrana axónica (*transducción*). Estos potenciales de acción se transmiten a lo largo de los axones de las fibras nerviosas no mielinizadas (C) o finamente mielinizadas (A- δ) a través de vías específicas (*transmisión*). La *modulación* es la atenuación de las señales dolorosas a través de la actividad inhibitoria intrínseca de los sistemas nerviosos periférico y central (p. ej., las neuronas medulares intrínsecas que liberan multitud de neurotransmisores) antes de apreciarse como desagradables (*percepción*), aunque en algunos casos las señales dolorosas pueden amplificarse durante este proceso. El *dolor patológico* es consecuencia de una lesión o de los cambios inducidos por una enfermedad en el sistema nervioso periférico o central, lo que conduce a una intensificación de las señales dolorosas. Un ejemplo de dolor patológico por lesión del sistema nervioso es la *sensibilización periférica*. Esta forma de dolor se caracteriza por el desarrollo de actividad ectópica espontánea en los nervios y las células de los ganglios de la raíz posterior lesionados, así como por una sensibilidad aumentada a los estímulos.

La activación prolongada y repetida de las fibras aferentes nociceptivas produce *sensibilización central*, un estado de hiperexcitabilidad de las neuronas que transmiten las señales del dolor central. La activación de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) por el glutamato es un mecanismo importante para la sensibilización central. Estudios recientes indican que, además, de los cambios funcionales en las neuronas, las células gliales también pueden activarse tras la inflamación y la lesión nerviosa y liberar mediadores inflamatorios y factores de crecimiento que son importantes para la sensibilización. La pérdida de interneuronas inhibitorias (p. ej., de GABA) y la alteración del equilibrio entre los mecanismos moduladores inhibitorios y excitadores descendentes pueden tener una función clave en el mantenimiento del dolor. Otros cambios neuroplásticos centrales que contribuyen al dolor neuropático son la hiperactividad por desaferenciación tras lesiones medulares o por avulsión, la pérdida de inhibición de las fibras grandes y la reorganización de las conexiones centrales de las fibras aferentes primarias. La sensibilización central y la periférica se consideran las principales causas responsables del dolor inducido por estímulos habitualmente inocuos (*alodinia*) y del aumento del dolor ante estímulos nocivos normales (*hiperalgesia*), que se observan frecuentemente en el dolor neuropático.

TABLA 27-1 CLASIFICACIÓN Y PREVALENCIA DE LOS TRASTORNOS DOLOROSOS FRECUENTES

NEUROPÁTICO		NOCICEPTIVO		NOCIPLÁSTICO ⁴	MIXTO
PERIFÉRICO ¹	CENTRAL	SOMÁTICO	VISCERAL		
Neuropatía periférica (1-3%)	Dolor postictal central (8%)	Artritis (25-40% en personas > 40 años)	Endometriosis (10% en mujeres en edad fértil)	Síndrome de intestino irritable (5-15%)	Cefalea (15% para la migraña, 20-30% para la tensional)
Neuralgia postherpética (incidencia anual: 0,1-0,2%)	Lesión medular (30-50%)	Dolor miofascial (5-10%)	Cistitis intersticial ³ (0,2-1% de las mujeres)	Fibromialgia (3-6%)	Cáncer ⁵ (prevalencia a lo largo de la vida: 30-40%)
Dolor posquirúrgico crónico (2-10% global, hasta el 50% en operaciones de alto riesgo)	Esclerosis múltiple (25%)	Trastornos del tejido conjuntivo (0,2-0,5%)	Úlceras/gastritis/esofagitis (3-9%)	Síndrome de dolor regional complejo tipo I (0,006-0,05%, 3-20% tras cirugía ortopédica)	Dolor lumbar ⁶ (tasa de prevalencia anual: 20-40%)
Dolor de la extremidad fantasma (30-60%)	Enfermedad de Parkinson (10%)	Quemaduras ² (incidencia anual de quemaduras que requieren hospitalización 0,01%)	Colecistitis/apendicitis	Trastornos temporomandibulares (5-12%)	Dolor cervical ⁷ (tasa de prevalencia anual: 20-40%)
Neuralgia del trigémino (0,01%)	Trastorno convulsivo (1-3%)				Dolor isquémico ⁶
Radiculopatía/estenosis de conducto vertebral (3-10%)					
Síndromes de atrapamiento nervioso (p. ej., túnel carpiano, abertura torácica superior, meralgia parestésica; 2-4%)					

1. Las tasas de prevalencia representan la proporción de pacientes con el trastorno que desarrollan dolor.

2. Las quemaduras de tercer grado suelen asociarse con dolor neuropático.

3. En ocasiones también se considera dolor nociplástico (síndrome de dolor vesical).

4. Intenso predominio femenino.

5. El dolor neuropático aparece en un 20-50% de los casos y puede registrarse de manera secundaria a invasión tumoral, cirugía, quimioterapia y radioterapia.

6. El dolor neuropático puede predominar sobre el dolor nociceptivo o ser concomitante en el 20-50% de los casos.

7. El dolor nociceptivo característico, pero de larga evolución, puede dar lugar a neuropatía isquémica.

Genética

El dolor crónico es un ejemplo prototípico de la interacción entre los genes y el ambiente. La constitución genética de un individuo puede influir en el dolor de muchas maneras para producir diferencias en la sensibilidad al dolor, la susceptibilidad a la enfermedad, la respuesta inmunomoduladora a la lesión, la predisposición psicológica a la persistencia del dolor, las interacciones entre las diferencias del genotipo y el ambiente, y la respuesta al tratamiento analgésico. La manera en que se perciben los estímulos dolorosos puede estar influida no solo por la genética, sino también por la epigenética.

Se estima que la herencia representa entre un 30 y un 60% de las diferencias en la respuesta al dolor, y tiene una función destacada tanto en la percepción del dolor agudo como en la transición de la lesión aguda al dolor crónico. Incluso cuando se toma en consideración la variabilidad asociada con el sexo y la raza (es más probable que refieran dolor las mujeres y los afroamericanos que lo hagan los hombres y las personas de raza blanca, respectivamente), la genética continúa desempeñando una función fundamental en la explicación de las diferencias del dolor. Los trastornos dolorosos hereditarios pueden tener una transmisión dominante o recesiva e implicar diversidad de fenotipos diferentes.

Los ejemplos obvios más sencillos de la función que tiene la genética en el dolor son los resultantes de una única mutación genética con penetrancia elevada, como las neuropatías sensitivas hereditarias y canalopatías como la eritromelalgia primaria. Son más frecuentes otros trastornos relacionados con anomalías genéticas múltiples y penetrancia incompleta, y se identifican como candidatos potenciales varios cientos de genes. En la mayor parte de los casos, los genes inducen una predisposición al dolor, la cual requiere un fenómeno desencadenante ambiental posterior para su manifestación (p. ej., una lesión en un contexto de depresión). Aunque muchos expertos creen que el dolor lumbar es mal candidato para los estudios genéticos debido a la gran influencia de los factores psicosociales, se calcula que su heredabilidad se sitúa entre el 30 y el 46%.⁶

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

La evaluación del dolor comienza con la anamnesis exhaustiva. Puesto que no existen pruebas diagnósticas ni biomarcadores que puedan identificar ni medir el dolor con fiabilidad, los síntomas del paciente siempre se deben considerar seriamente. Las técnicas más prometedoras son las pruebas funcionales de imagen encefálica que reflejan el metabolismo cerebral. Estos instrumentos de investigación nos han ayudado a comprender que el encéfalo de los pacientes con dolor crónico es diferente del de los individuos normales y que sufre alteraciones morfológicas, como una disminución de la sustancia gris como consecuencia del dolor crónico. Las pruebas de imagen funcionales no solo reflejan la experiencia del dolor, sino que en el futuro también podrían utilizarse para orientar y valorar el tratamiento.⁷

La anamnesis minuciosa debe abarcar la localización del dolor, sus cualidades, el fenómeno desencadenante, los factores que lo agudizan y lo alivian, los síntomas y signos asociados (p. ej., entumecimiento), la interferencia en las actividades de la vida diaria y la respuesta a tratamientos previos. Puesto que el dolor agudo tiende a ser autolimitado y la relación con un fenómeno precipitante es más evidente, generalmente se tolera mejor y se asocia con menos secuelas psicológicas.

La gravedad del dolor se puede determinar con diversas escalas de clasificación. Dado que entre las escalas existen diferencias sutiles, lo ideal es repetir las valoraciones o calibrar la respuesta al tratamiento usando el mismo instrumento. Para los niños pequeños y pacientes con discapacidades mentales, se ha validado el empleo de escalas sustitutivas adecuadas para la edad o que valoran la expresión facial. Los estudios previos han determinado que, en la mayoría de los pacientes, una reducción promedio del dolor $\geq 30\%$ constituye una mejoría clínicamente significativa.

Las directrices generales han concluido que las puntuaciones del dolor solo constituyen un componente de la evaluación y que deben considerarse en el contexto de la capacidad funcional, el bienestar psicológico y emocional, la clasificación de la satisfacción, los efectos adversos y el estado laboral. Por tanto, es imperativo establecer objetivos realistas, y para conseguir estos fines se desarrollan pautas de tratamiento ajustadas individualmente.

La distinción entre dolor neuropático y nociceptivo tiene implicaciones importantes para el tratamiento (tabla 27-2). El dolor neuropático se caracteriza por síntomas positivos y negativos. Los síntomas negativos, como la pérdida sensitiva, generalmente son consecuencia de la pérdida de axones/neuronas, mientras que los positivos reflejan la excitabilidad anómala del sistema nervioso. Las parestesias y otros síntomas de disfunción sensitiva son indicativos de dolor neuropático, en especial cuando aparecen en la distribución de un dermatoma o un nervio. Es más acertado asociar con dolor neuropático el dolor que se describe como «punzante» y «eléctrico», mientras que el «pulsátil» y «sordo» tiende a identificarse con las formas de dolor nociceptivo, como las artralgias. Otros síntomas positivos observados en el dolor neuropático son el dolor evocado por estímulos normalmente inocuos (alodinia) y el dolor exagerado o prolongado en respuesta a estímulos nocivos (hiperalgesia/hiperpatía). La relación temporal con la actividad también puede aportar claves para la clasificación. Mientras que el dolor neuropático tiende a ser más impredecible que el nociceptivo, el dolor raquídeo mecánico clásicamente se reagudiza con el movimiento. Como se ha comentado anteriormente, algunos trastornos, como el cáncer, pueden caracterizarse por ambos tipos de dolor, tanto nociceptivo como neuropático. Se dispone de varios instrumentos

TABLA 27-2 CLASIFICACIÓN DEL DOLOR NEUROPÁTICO Y NOCICEPTIVO

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	DOLOR NEUROPÁTICO	DOLOR NOCICEPTIVO
Etiología	Lesión nerviosa	Lesión tisular real o potencial
Descripción	Lancinante, punzante, de tipo descarga eléctrica	Pulsátil, sordo, compresivo
Déficit sensitivo	Frecuente (p. ej., entumecimiento, hormigueo, pinchazos)	Infrecuente y con distribución no dermatomérica ni de un nervio
Déficits motores	Puede existir debilidad neurológica	Puede haber debilidad inducida por el dolor
Hipersensibilidad	Dolor evocado con frecuencia por estímulos no dolorosos (alodinia) o dolorosos (respuesta exagerada)	Infrecuente, excepto por hipersensibilidad en la zona inmediata a la lesión aguda
Características	Irradiación distal frecuente	Irradiación distal menos frecuente; irradiación proximal frecuente
Paroxismos	Reagudizaciones frecuentes e impredecibles	Reagudizaciones menos frecuentes y relacionadas con la actividad
Signos autónomos	Pueden aparecer en entre un tercio y la mitad de los pacientes	Infrecuentes

de autoevaluación del paciente que pueden ayudar a distinguir el dolor neuropático del nociceptivo (p. ej., painDETECT, DN4, s-LANSS), aunque la determinación por el médico sigue siendo el estándar de referencia.

Una anamnesis exhaustiva debe evaluar los patrones de sueño y alimentación. En los estudios epidemiológicos, más del 50% de los pacientes con dolor crónico muestran alguna forma de trastorno del sueño, los cuales son omnipresentes en algunas enfermedades, como la fibromialgia. Es bien sabido que el dolor interfiere en el sueño, pero se conoce menos que la privación de sueño puede intensificar la sensibilidad al dolor y reducir la respuesta al tratamiento. Aunque existe cierta evidencia de que la mejoría del sueño reduce el dolor crónico, en su mayoría los estudios son correlacionales.⁸

En relación con la dieta, existe una evidencia sólida que apoya la necesidad de pérdida de peso para mejorar una variedad extensa de trastornos dolorosos en individuos con sobrepeso, y los suplementos de vitamina D en pacientes con deficiencia demostrada, que puede ser más frecuente en los que tienen dolor crónico. Otros suplementos que pueden aliviar el dolor crónico son los ácidos grasos poliinsaturados ω -3, la cúrcuma, el jengibre, el magnesio y la vitamina B₁₂.

La evaluación del paciente con dolor debe incluir la anamnesis psicosocial. De la mitad a los dos tercios de los pacientes con dolor crónico muestran grados variables de psicopatología, y la depresión se encuentra entre los trastornos concomitantes más frecuentes, seguida por los trastornos de ansiedad, los trastornos somatomorfos y la adicción a sustancias. La mayoría de las enfermedades psicológicas coexistentes se han relacionado con el desarrollo y la persistencia del dolor. Los factores sociales que pueden repercutir negativamente en el tratamiento son una baja satisfacción laboral y la ganancia secundaria.

Exploración física

La exploración del paciente con dolor debe abarcar todos los sistemas corporales, porque el dolor es una manifestación frecuente de enfermedad sistémica. Los hallazgos de la exploración física por sí misma casi nunca son patognomónicos, pero pueden ayudar a seleccionar las pruebas diagnósticas o el tratamiento de los pacientes. Al contrario que el dolor agudo, el dolor crónico no suele asociarse a activación autónoma causante de alteración de las constantes vitales. El entumecimiento percibido en la distribución de una raíz nerviosa es indicativo de dolor neuropático, pero el dolor nociceptivo también puede ir acompañado de alteraciones sensitivas no dermatoméricas. La alodinia y la hiperalgesia son marcadores de dolor neuropático. Las formas más frecuentes de neuropatía se asocian con déficits sensitivos con distribución en guante-caletín, pero también pueden aparecer otros patrones (cap. 392).

Cuando se explora la fuerza muscular, debe hacerse una distinción entre la debilidad inducida por el dolor y la debilidad neurológica, y esta última aparece a menudo junto con atrofia muscular o asimetría de los reflejos. En ocasiones, la valoración de los reflejos es la única manera de distinguir entre un trastorno neurológico verdadero y una etiología no orgánica.

Pruebas diagnósticas

Las pruebas de imagen han sustituido en gran medida a la anamnesis y la exploración física como método de referencia diagnóstica, aunque no sin inconvenientes. Debido a

su falta de especificidad, existe una escasa correlación entre los hallazgos en la RM y la intensidad del dolor de columna, de modo que más de un 50% de las personas asintomáticas tienen anomalías en las placas lumbares, torácicas y cervicales. Las revisiones sistemáticas han encontrado que las pruebas de imagen precoces para el dolor de espalda no mejoran los resultados ni influyen en la toma de decisiones, aunque sí conducen a una mayor satisfacción del paciente y a mayores costes. Por tanto, deben reservarse para los que presentan déficits neurológicos graves o progresivos o «signos de alarma», como sospecha de neoplasia maligna, infección o fractura. Algunos incluso han cuestionado la utilidad de las pruebas de imagen como instrumento pronóstico antes de las intervenciones. En un ensayo aleatorizado que evaluó si la RM mejora los resultados del tratamiento en pacientes con ciática que fueron derivados para infiltración epidural de esteroides, una RM previa a la intervención no demostró mejora de los resultados y solo alteró la toma de decisiones en ocasiones poco frecuentes. ■ En los trastornos de dolor crónico, como las cefaleas primarias y el dolor abdominal o pélvico crónico, estas pruebas deben reservarse para la evaluación de procesos agudos o en el caso de un cambio significativo de los síntomas.

La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa (cap. 368) se utilizan para diagnosticar lesiones de grandes fibras nerviosas. Sin embargo, estos estudios se relacionan con tasas significativas de falsos negativos y falsos positivos y no son sensibles para detectar la afectación de fibras nerviosas pequeñas. En las neuropatías de pequeña fibra puede ser útil una biopsia cutánea que demuestre una disminución de la densidad de fibras nerviosas.

TRATAMIENTO

7W

El dolor es una experiencia perceptiva compleja influida por multitud de factores, entre los que se encuentran no solo la activación de los nociceptores, sino también las emociones, la memoria y la función cognitiva, el contexto social y cultural, y las expectativas. Por ello, no es sorprendente que se haya documentado la capacidad, aunque modesta, que tiene el placebo para reducir el dolor. ■

Por tanto, los objetivos del tratamiento deben abarcar la clarificación de la causa del dolor, la atenuación de la nocicepción, la mejoría de la función y el alivio del sufrimiento. Este puede ser consecuencia de numerosos factores, entre los que se encuentran la pérdida de función física, el aislamiento social, la angustia familiar y la sensación de inutilidad o de pérdida espiritual. El modelo biopsicosocial

establece que los factores biológicos, psicológicos y sociales desempeñan una función sustancial en el dolor crónico y deben ser abordados. A pesar de que los estudios que evalúan un abordaje integral son escasos, existe consenso en cuanto a que el modelo interdisciplinar es beneficioso. El objetivo del tratamiento del dolor no debe limitarse a reducir el dolor, sino que también abarca mejorar la función, los trastornos psicológicos concomitantes, el sueño y las interacciones sociales. Se ha argumentado que el tratamiento debe basarse en el mecanismo más que en la etiología o la enfermedad, pero se carece de instrumentos clínicos sencillos para correlacionar los síntomas con los mecanismos del dolor. El desarrollo de métodos diagnósticos para identificar estos mecanismos (p. ej., pruebas sensoriales cuantitativas, pruebas de perfusión intravenosa) puede ayudar a desarrollar nuevas sustancias farmacológicas dirigidas a dianas específicas (fig. 27-1).

Tratamientos farmacológicos

Analgésicos antipiréticos

El ácido acetilsalicílico (cap. 76) es el analgésico más extensamente utilizado en el mundo. Junto con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los antipiréticos paracetamol y fenacetina, este grupo forma la piedra angular de la farmacoterapia del dolor. Los analgésicos antipiréticos ejercen sus efectos antinociceptivos mediante la inhibición de la ciclooxigenasa, la enzima limitante de la velocidad en la producción de las prostaglandinas, que sensibilizan los nociceptores y regulan la inflamación. Entre los AINE y el paracetamol existen varias diferencias farmacológicas. Mientras que los AINE actúan tanto a nivel central como periférico, lo que hace que sean fármacos tópicos eficaces para los trastornos inflamatorios nociceptivos, la localización principal de inhibición enzimática del paracetamol es el sistema nervioso central. El paracetamol también es un analgésico más débil que los AINE y carece en gran medida de efecto antiinflamatorio.

El principal inconveniente de los analgésicos antipiréticos no opioides es su efecto techo. El modelo de tratamiento de la Organización Mundial de la Salud para el dolor canceroso recomienda añadir opioides a la pauta analgésica no controlada con AINE, no sustituirlos. Los AINE pueden actuar de manera sinérgica con los opioides y ejercer un efecto ahorrador de los mismos. Aunque los analgésicos antipiréticos son más eficaces para tratar el dolor nociceptivo que el neuropático, muchos pacientes con dolor neuropático los toman de forma regular.

Un problema fundamental de los antipiréticos son sus efectos secundarios. Para los AINE comprenden hemorragia, ulceración digestiva, toxicidad renal y aumento de riesgo de episodios cardiovasculares. Aunque el empleo de los

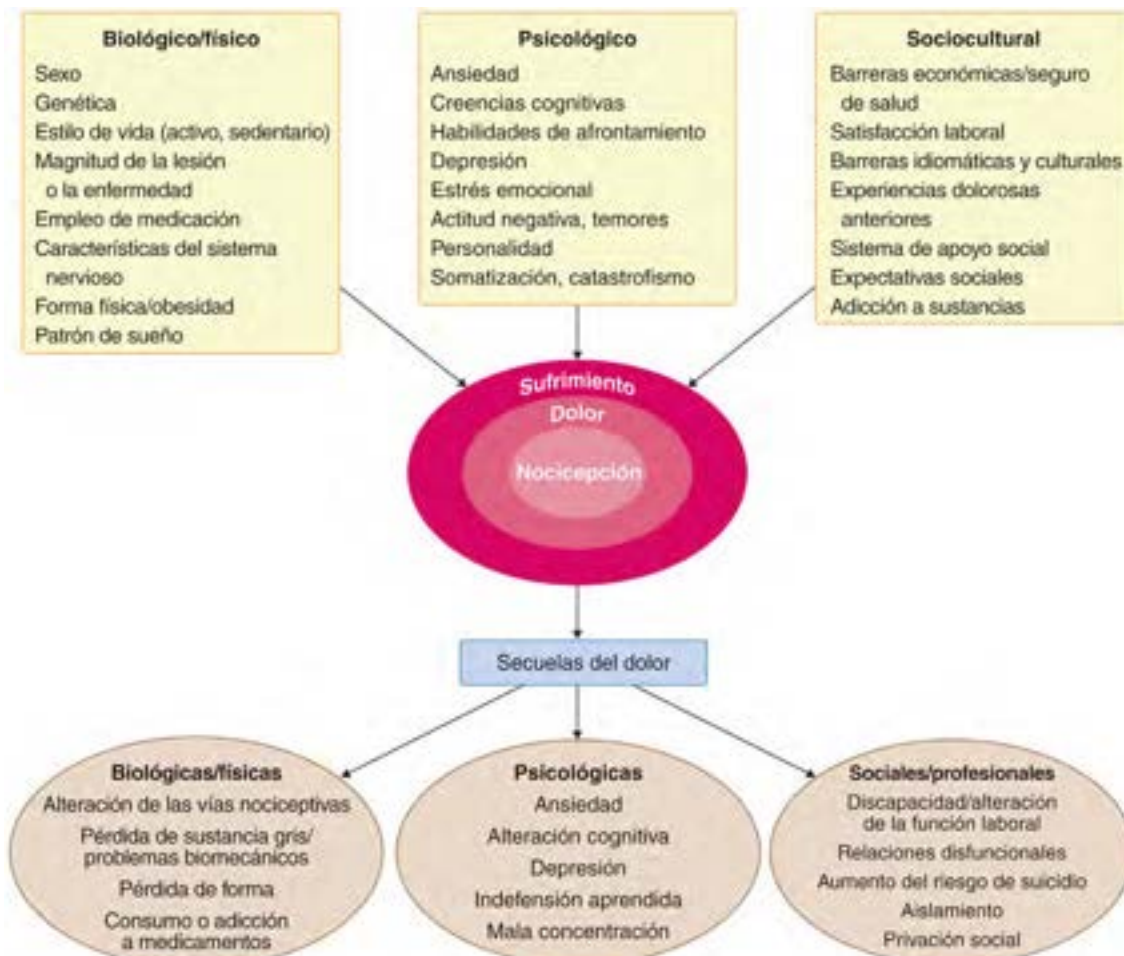


FIGURA 27-1. Esquema del modelo biopsicosocial del dolor.

inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, como el celecoxib, o la adición de inhibidores de la bomba de protones a los AINE convencionales pueden reducir el riesgo de hemorragia y úlceras, esto no influye en la incidencia de fenómenos adversos renales y cardiovasculares. Estos riesgos están significativamente aumentados en personas de edad avanzada, en pacientes con múltiples enfermedades concomitantes y en pacientes con polifarmacia. En condiciones ideales, los AINE deben evitarse en pacientes anticoagulados porque pueden aumentar el riesgo de hemorragias. A la vista de sus riesgos considerables, los AINE deben prescribirse en la dosis más baja posible, durante el menor tiempo posible y con vigilancia periódica. El paracetamol, puesto que posee un perfil de seguridad más favorable, suele considerarse el tratamiento de elección antes de los AINE incluso en los trastornos dolorosos asociados con inflamación. Los AINE tópicos (p. ej., diclofenaco) también han demostrado ser beneficiosos en los trastornos dolorosos reumatológicos regionales en estudios controlados aleatorizados y tienen una eficacia comparable, pero menos efectos secundarios, que los AINE sistémicos.⁸

Analgésicos adyuvantes

Se han publicado múltiples directrices para el tratamiento del dolor crónico, en particular del dolor neuropático (tabla 27-3). En general, estas indican que los grupos de medicamentos de primera elección para el dolor neuropático crónico deben consistir en antidepresivos (antidepresivos tricíclicos [ATC] e inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina [IRSN]) y anticonvulsivos (gabapentina y pregabalina).⁹ Estos medicamentos pueden aportar un alivio significativo del dolor, dependiendo del fármaco y del trastorno en particular, en pacientes cuidadosamente seleccionados, más allá de los registros obtenidos con placebo, en el 15-30% de los candidatos farmacológicos ideales (el número necesario para tratar está entre 3,6 y 7,2). Mientras que los opioides tienen una eficacia similar para el dolor neuropático, los anticonvulsivos y los antidepresivos tienen un riesgo más bajo de fenómenos adversos graves, como adicción y tolerancia a largo plazo, lo que los hace preferibles para el dolor no canceroso de larga evolución. En términos de eficacia, los ATC son superiores a los IRSN, que a su vez son más eficaces que los inhibidores específicos de la recaptación de la serotonina (IERS). La amitriptilina es el ATC más estudiado, pero su eficacia es comparable a la de su metabolito nortriptilina y la de su afin imipramina. Sin embargo, el perfil de efectos secundarios más favorable de estos dos últimos fármacos (p. ej., menos sedación y actividad anticolinérgica) los hace preferi-

bles para el dolor neuropático. En pacientes que no toleran los ATC puede ser beneficioso un IRSN, como la duloxetina. Además de para el dolor neuropático, los antidepresivos también son eficaces en la profilaxis de la cefalea, el dolor abdominal y pélvico, la fibromialgia y el dolor musculoesquelético.

Los anticonvulsivos son eficaces para el dolor neuropático en virtud de sus propiedades estabilizantes de membrana. Aunque los fármacos anticonvulsivos pueden ser mejores que los antidepresivos para el dolor neuropático prototípico de «tipo lancinante», son más versátiles, porque han demostrado beneficio en multitud de trastornos dolorosos. Debido a su elevada eficacia y su perfil favorable de efectos secundarios, los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) son los fármacos de elección para muchas formas de dolor neuropático. Han sido aprobados por la Food and Drug Administration de EE. UU. para el tratamiento de la neuralgia postherpética (gabapentina y pregabalina), la fibromialgia (pregabalina) y el dolor neuropático relacionado con diabetes y lesiones medulares (pregabalina). No obstante, la pregabalina no redujo significativamente la intensidad del dolor de la pierna asociado a la ciática, en comparación con el placebo, en el transcurso de 8 semanas.¹⁰ Los ensayos controlados aleatorizados también indican que estos fármacos pueden actuar de manera sinérgica con los opioides y los antidepresivos,¹⁰ produciendo ansiólisis, y presentan efectos analgésicos preventivos antes de la cirugía.¹¹

Cuando los fármacos gabapentinoides son ineficaces o no se toleran, pueden emplearse anticonvulsivos alternativos, que actúan a través de mecanismos diferentes. En la neuralgia del trigémino, el tratamiento de elección sigue siendo la carbamazepina, aunque los efectos adversos, como la agranulocitosis, limitan su utilidad para otros trastornos. Otros grupos de adyuvantes que pueden ser eficaces en ciertos contextos son las cremas tópicas (p. ej., capsaicina, la sustancia química picante del chile), los antagonistas del N-metil-D-aspartato (p. ej., ketamina y dextrometorfano), los relajantes musculares esqueléticos (p. ej., baclofeno) y los cannabinoides. Los parches de lidocaína tópica han demostrado reducir el dolor y la alodinia en pacientes con neuralgia postherpética y otros trastornos neuropáticos. Los parches de capsaicina tópica en elevada concentración (8%) han demostrado aportar un alivio significativo del dolor en comparación con placebo en ensayos clínicos para la neuralgia postherpética y la neuropatía por el VIH, y se consideran el tratamiento de segunda elección para las formas de dolor neuropático periférico.¹² Una única aplicación durante 1 h puede atenuar el dolor hasta 12 semanas.

En los últimos años ha generado un gran interés el uso de cannabinoides para tratar el dolor agudo y crónico. Los cannabinoides ejercen sus principales efectos uniéndose a dos receptores: el CB1, que se expresa en altas concentraciones en el sistema nervioso central (y es responsable de la mayoría de los efectos eufóricos y otros efectos psicológicos) y a lo largo de las vías del dolor, y el CB2, que se encuentra principalmente en las células inmunitarias de los tejidos periféricos, contribuyendo a las propiedades antiinflamatorias. Los dos cannabinoides sintéticos aprobados por la FDA son dronabinol y nabilona, que están indicados para los vómitos inducidos por quimioterapia y para la estimulación del apetito en enfermedades debilitantes. En 2018, la FDA de EE. UU. aprobó un fármaco derivado de la marihuana, el cannabidiol, para una forma infrecuente de epilepsia grave resistente al tratamiento. A pesar de las leyes federales que prohíben el uso de marihuana, más de la mitad de los estados tienen leyes de rango estatal que permiten su empleo médico, algunas de las cuales consideran el dolor crónico como indicación. Una revisión sistemática que evaluó los cannabinoides para el dolor crónico concluyó que había evidencia de un pequeño efecto en el dolor no canceroso y relacionado con el cáncer, y la evidencia más sólida se registró para el dolor neuropático.¹³ Los efectos adicionales que pueden beneficiar a los pacientes son las propiedades antieméticas y estimulantes del apetito en pacientes con cáncer, así como la mejoría del sueño y la disminución de la ansiedad. Los efectos secundarios graves de los cannabinoides pueden consistir en alteración cognitiva y motivacional, y efectos psicológicos, como delirios, alucinaciones, trastorno de pánico, depresión y adicción.

Analgésicos opioides

Los analgésicos opioides son la piedra angular del tratamiento del dolor canceroso (tabla 27-4). Aunque los estudios aleatorizados han descubierto que los opioides son eficaces en trastornos causantes de dolor no canceroso, varias revisiones han concluido que proporcionan mejoría a largo plazo solo en una minoría de individuos y que su superioridad frente a otros analgésicos y su capacidad para mejorar la función no son concluyentes.¹⁴ En los pacientes que acuden al servicio de urgencias con dolor agudo en una extremidad, se observó que no había una diferencia significativa o clínicamente importante en la reducción del dolor a las 2 h entre el tratamiento con una única dosis de ibuprofeno y paracetamol o con tres combinaciones analgésicas diferentes de opioides y paracetamol.¹⁵ La optimización del tratamiento con analgésicos opioides requiere equilibrar cuidadosamente los efectos beneficiosos e indeseables, incluida la adicción. Para su uso racional es esencial conocer la farmacología clínica de los opioides, es decir, su potencia relativa, duración de acción, biodisponibilidad y farmacocinética. Su empleo para el tratamiento del dolor crónico es limitado principalmente por los numerosos efectos secundarios, que comprenden náuseas, estreñimiento, sedación, prurito, depresión respiratoria y deficiencia endocrina, que conduce a disfunción sexual y osteoporosis acelerada. Los opioides de eliminación predominantemente renal, como la morfina, deben utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal. Existen dos metabolitos de la morfina que se acumulan en los pacientes con insuficiencia renal, el 6-glucurónido de morfina, que tiene propiedades analgésicas, y el 3-glucurónido de morfina, que puede amplificar el dolor en ciertas situaciones. Otros fármacos alternativos son el fentanilo y la metadona.

TABLA 27-3 RECOMENDACIONES DEL NEUROPATHIC PAIN SPECIAL INTEREST GROUP (NEUPSIG) DE LA INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO CRÓNICO

GRUPOS DE FÁRMACOS DE PRIMERA ELECCIÓN (RECOMENDACIONES FIRMES)	DOSIS DIARIA TOTAL Y PAUTA
Gabapentina	1.200-3.600 mg divididos en tres dosis
Gabapentina de liberación prolongada o encarbilo	1.200-3.600 mg divididos en dos dosis
Pregabalina	300-600 mg divididos en dos dosis
Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina, duloxetina o venlafaxina*	60-120 mg una vez/día (duloxetina) 150-225 mg una vez/día (venlafaxina de LP)
Antidepresivos tricíclicos	25-150 mg una vez/día o en dos dosis
FÁRMACOS DE SEGUNDA ELECCIÓN (RECOMENDACIONES DÉBILES)	
Capsaicina, parches al 8% (dolor neuropático periférico)	1-4 parches en la zona dolorosa durante 30-60 min cada 3 meses
Lidocaína, parches (dolor neuropático periférico)	1-3 parches en la región del dolor una vez/día hasta 12 h
Tramadol	200-400 mg divididos en dos o tres dosis (tramadol de liberación prolongada)
FÁRMACOS DE TERCERA ELECCIÓN (RECOMENDACIONES DÉBILES)	
Toxina botulínica A (subcutánea)	50-200 unidades en la zona dolorosa cada 3 meses
Opioides potentes	Dosificación individual Véase tabla 27-4

*La duloxetina es el inhibidor de la recaptación de la serotonina-noradrenalina más estudiado y por ello se recomienda como primera elección; LP, liberación prolongada. Recomendaciones basadas en la clasificación GRADE, adaptado de Finnerup et al. *Lancet Neurol* 2015.

TABLA 27-4 PREPARADOS, DOSIS E INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS OPIOIDES PRESCRITOS HABITUALMENTE

FÁRMACO	DOSIS EQUIANALGÉSICA (ORAL, A MENOS QUE SE ESPECIFIQUE)	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN FÁCILMENTE ACCESIBLES	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	COMENTARIOS
AGONISTAS OPIOIDES PUROS				
Morfina	30 mg	i.v., i.m., p.o., rectal; preparado de LP	3-6 h la de acción corta, 8-12 h la de LP	Norma de referencia para todos los opioides. Metabolito activo de excreción renal
Oxicodona	20 mg	p.o., rectal; preparado de LP	3-6 h la de acción corta, 8-12 h la de LP	Disponible ampliamente en combinación con analgésicos no opioides. Mayor efecto eufórico que la morfina. Utilizada por consumidores de drogas
Hidromorfona	3-6 mg	p.o., rectal, i.v., i.m., preparado de LP	3-6 h, 18-24 h la de LP	Cociente de conversión p.o.: i.v. más alto que para otros opioides. La forma de LP se reserva para los pacientes con tolerancia a opioides y está contraindicada en los que han tomado inhibidores de la monoaminoxidasa recientemente
Hidrocodona	30-60 mg	p.o., preparado de LP	3-6 h, 12-24 h para la de LP	Variación amplia en la dosis equivalente de morfina. El opioide que se prescribe más frecuentemente en EE. UU. Normalmente se emplea en combinación con el analgésico no opioide paracetamol. La forma de LP está disponible sin paracetamol
Oximorfona	10 mg	p.o., i.v., i.m., rectal; preparado de LP	4-8 h, 8-12 h para la de LP	La ingestión concomitante de alcohol con el preparado de LP puede llevar a un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas y a sobredosis. Biodisponibilidad oral muy baja (10%)
Metadona	2-20 mg	p.o., rectal, i.v.	6-12 h para el dolor	La conversión morfina:metadona varía de acuerdo con la dosis y la duración de empleo de los opioides, y oscilando entre 2:1 y > 20:1 en pacientes con dosis muy altas. Cualquier médico con licencia de la DEA para la clasificación II puede prescribir fármacos para el dolor. Lograr el estado estable puede llevar 5-7 días debido a su larga semivida. Con dosis más altas se recomiendan controles con ECG. Otras propiedades como el antagonismo del receptor NMDA y la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina pueden mostrar tolerancia y aumentar su eficacia para el dolor neuropático
Levorfanol	4 mg	p.o., i.m., i.v.	4-10 h	Cociente de conversión oral a i.v. 2:1. Agonista en los receptores μ , κ y δ . Múltiples mecanismos de acción, como inhibición de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, antagonismo del receptor NMDA y agonismo del receptor σ . Semivida larga, superada solo por la metadona
Fentanilo	12,5 μ g/h (t.d.) 100-300 μ g (t.m.)	t.d., t.m.	72 h para el t.d.; 1,5-3 h para el t.m.	Los preparados t.d., t.m. y b pueden ser útiles en pacientes con mala función intestinal. Se dispone de un sistema t.d. iontoforético de inicio rápido (< 10 min) para el dolor postoperatorio t.d.: amplia variación en los cocientes de conversión y las dosis dependiendo de la vía. El sistema de administración puede producir menos efectos secundarios digestivos y abarca la vía bucal, sublingual e intranasal El sistema de administración t.m. se asocia con un inicio más rápido (10 min) que los opioides orales de liberación inmediata. La FDA lo aprobó para el dolor irruptivo oncológico en pacientes con tolerancia a opioides Biodisponibilidad aproximadamente un 40% mayor para las películas transmucoas y los sprays que para las grageas y los comprimidos
Sufentanilo	15-30 μ g	t.m.	1,5-3 h	Inicio rápido, amplia variación del cociente de conversión. Solo para uso en contexto sanitario y en el campo de batalla. Dosificación de 15 y 30 μ g aprobada en Europa; en EE. UU., aprobada la dosificación de 15 μ g
Codeína	200 mg	p.o., rectal, i.m., codeína de LP en combinación disponible como antitusígeno	3-6 h, 8-12 h para la de LP	A menudo se utiliza en combinación con analgésicos no opioides. La eficacia y los efectos secundarios pueden estar influidos por la velocidad del metabolismo al metabolito activo morfina, que varía significativamente. Popular como antitusígeno
Propoxifeno	200 mg	p.o., rectal	3-6 h	Retirado del mercado en EE. UU. Variación amplia en la dosis equivalente de morfina. Se usa a menudo en combinación con analgésicos no opioides. Puede acumularse un metabolito tóxico con la ingesta excesiva, en especial en personas de edad avanzada. Antagonista débil del receptor NMDA
Petidina	300 mg	p.o., rectal, i.m., i.v.	2-4 h	Puede acumularse un metabolito tóxico con uso excesivo, en especial en pacientes con insuficiencia renal. Puede producir taquicardia e hipertensión. El empleo concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa puede dar lugar a reacciones mortales. Puede causar más «euforia» que otros opioides. Absorción i.m. errática
AGONISTAS-ANTAGONISTAS, AGONISTAS PARCIALES				
Buprenorfina	0,3-24 mg s.l. 5-70 μ g/h (t.d.)	t.m., rectal, i.v., t.d.	8-12 h para el preparado t.m., 7 días para el rectal, una vez/día para la combinación	Agonista μ -antagonista κ parcial que puede precipitar abstinencia en pacientes dependientes de opioides en dosis altas. Menos potencial de adicción y menos efectos secundarios que los agonistas puros. No se revierte con facilidad con naloxona. Fármaco de la clasificación III en EE. UU. Se utiliza principalmente en combinación con naloxona en preparado sublingual o en tabletas y películas bucales para la dependencia a opioides. Puede prolongar el intervalo QT
Buprenorfina/ naloxona (cociente 4:1, para la adicción a opioides)	2-24 mg/día		para la combinación buprenorfina/naloxona estable	
Butorfanol	1 mg/pulverización en spray, repetido después de 60-90 min (i.n.) 1-2 mg (i.v./i.m.)	i.n., i.m., i.v., p.o.	3-5 h	Agonista y antagonista mixto en los receptores μ y antagonista en los receptores κ . Se utiliza frecuentemente en spray nasal para tratar la cefalea migrañosa y, menos frecuentemente, para el dolor del parto. Potencial significativo de adicción
Nalbufina	Cociente parenteral 1:1	s.c., i.m., i.v.	3-6 h	Agonista-antagonista mixto, usado a menudo para el parto. En ocasiones se emplea para tratar el prurito resistente inducido por opioides
Pentazocina Pentazocina/ naloxona (cociente 100:1 pentazocina a naloxona)	90 mg	p.o., s.c., i.m., i.v.	3-4 h parenteral, 3-8 h p.o.	Agonista-antagonista mixto. El enantiómero negativo es agonista κ . En los años setenta se añadió naloxona para prevenir la adicción. Frecuentemente se prescribe en preparados con paracetamol. Fármaco controlado de clasificación IV en EE. UU.

TABLA 27-4 PREPARADOS, DOSIS E INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS OPIOIDES PRESCRITOS HABITUALMENTE (cont.)

FÁRMACO	DOSIS EQUIANALGÉSICA (ORAL, A MENOS QUE SE ESPECIFIQUE)	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN FÁCILMENTE ACCESIBLES	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	COMENTARIOS
AGONISTAS DE OPIOIDES DE ACCIÓN DUAL DÉBIL				
Tramadol	150-300 mg	p.o.	4-6 h, 24 h para la de LP	La acción dual consiste en inhibición de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina. Afinidad por el receptor μ de opioides 6.000 veces menor que la morfina. Análogo de codeína con metabolito activo cuyo metabolismo diferente puede influir en los efectos farmacológicos. Disponible en combinación con paracetamol. Dosis máxima recomendada de 400 mg/día. Evite el uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa. Desplazado recientemente a la clasificación IV de la FDA en EE. UU.
Tapentadol	75-110 mg	p.o.	4-6 h, 12 h para la de LP	La acción dual implica la inhibición de la recaptación de la noradrenalina. Puede tener menos efectos secundarios que la morfina, entre ellos molestias digestivas y depresión respiratoria. Dosis máxima: 600 mg/día. Evite el uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa. Clasificación II en EE. UU. Aprobado para la neuropatía diabética

b, bucal; i.m., intramuscular; i.n., intranasal; i.v., intravenoso; LP, liberación prolongada; NMDA, N-metil-D-aspartato; p.o., vía oral; s.l., sublingual; t.d., transdérmico; t.m., transmucoso.

El uso creciente de opioides de prescripción para el dolor crónico se ha asociado con un aumento superior al triple de muertes relacionadas con opioides en los primeros años del siglo XXI. Una síntesis de la evidencia indica que entre los pacientes con dolor crónico que toman opioides, hasta un 40% presentan conductas aberrantes relacionadas con los fármacos, un 20% los consumen en exceso y alrededor del 10% se hacen adictos. Estas graves estadísticas han conducido a directrices recientes de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para la prescripción de opioides en el dolor crónico. Estas directrices se enfocan en tres áreas principales:

1. Determinación de cuándo iniciar o continuar los opioides para el dolor crónico.
2. Selección del opioide, la dosis, la duración, el seguimiento y la retirada.
3. Valoración de los riesgos y abordaje de los perjuicios relacionados con el empleo de opioides.

Las 12 recomendaciones principales de la norma de los CDC son las siguientes:

1. El tratamiento no farmacológico y con fármacos no opioides es preferible y debe utilizarse antes de iniciar los opioides.
2. Establezca objetivos realistas antes de comenzar el tratamiento con opioides y comente que el tratamiento se suspenderá si los beneficios no superan los riesgos.
3. Antes de iniciar el tratamiento con opioides y periódicamente durante él, comente los riesgos conocidos y los beneficios realistas del tratamiento.
4. Inicie el tratamiento con opioides de liberación inmediata.
5. Comience con la dosis eficaz más baja, valorando de nuevo cuidadosamente los beneficios y los riesgos cuando la dosis se aumente más allá de 50 mg equivalentes de morfina (MEM) por día, e intente evitar dosis superiores a 90 MEM al día.
6. El tratamiento del dolor agudo con opioides generalmente debe limitarse a 3 días o menos y es infrecuente que supere los 7 días.
7. Evalúe al paciente en 1-4 semanas después de comenzar los opioides y vuelva a valorar los beneficios y perjuicios del tratamiento con opioides a los 3 meses.
8. Antes y durante el tratamiento con opioides deben evaluarse los factores de riesgo de perjuicio y considerar las estrategias para atenuar dicho riesgo, como ofrecer naloxona.
9. Revise los antecedentes del paciente de prescripción controlada de sustancias usando programas estatales de control de fármacos de prescripción.
10. Use pruebas de cribado de fármacos en la orina antes de iniciar el tratamiento con opioides y al menos anualmente *a posteriori*.
11. Intente evitar el empleo concomitante de opioides y benzodiacepinas.
12. En los pacientes con trastornos de consumo de opioides ofrezca o disponga tratamiento con buprenorfina o metadona, combinado con terapia conductual.

En resumen, cuando se considera una prueba con opioides, los profesionales sanitarios deben tener en cuenta la enfermedad, valorar rasgos como el cumplimiento y la responsabilidad, realizar una estratificación del riesgo, y controlar los objetivos predefinidos del tratamiento y las conductas aberrantes relacionadas con los fármacos (fig. 27-2).

El tratamiento a largo plazo con opioides puede producir tolerancia y dependencia física. La tolerancia cruzada entre los opioides es incompleta y, cuando se sospecha tolerancia, una estrategia que se utiliza a menudo es la rotación a un opioide alternativo, lo que puede dar lugar a una reducción del 30-50% en la dosis equianalgésica. El tramadol y el tapentadol conforman un grupo de fármacos analgésicos que tienen un mecanismo de acción dual. El tramadol es un agonista débil que inhibe la recaptación de la noradrenalina y la serotonina. Junto con los efectos secundarios característicos de los opioides, se han comunicado con su uso crisis convulsivas. El tapentadol funciona como agonista μ opioide e inhibidor de la recaptación de noradrenalina, y es ligeramente más potente que el tramadol.

El butorfanol, la nalbufina y la pentazocina son fármacos agonistas-antagonistas de los opioides que pueden antagonizar las acciones de los agonistas

opioide μ y causar efectos psicomiméticos debido a sus acciones sobre el receptor κ de los opioides. Estos fármacos deben emplearse con precaución, particularmente en los pacientes que reciben otros agonistas μ , porque pueden precipitar un síndrome de abstinencia o reducir la eficacia de los agonistas puros de los opioides. La buprenorfina, un agonista parcial del receptor μ de los opioides y antagonista sobre otros receptores, está disponible en diversas presentaciones, incluido un parche transdérmico semanal para el dolor, y en combinación con naloxona para el tratamiento de la adicción a opioides.

Tratamientos combinados

Las directrices indican que, cuando la monoterapia es ineficaz, pueden emplearse múltiples fármacos. El uso racional de la polimedición debe comprender fármacos que actúen en diferentes localizaciones de las vías de señal del dolor, en condiciones ideales con efectos adversos antagonísticos (fig. 27-3). Los ensayos controlados han hallado que gabapentina y nortriptilina, gabapentina y morfina, y nortriptilina y morfina proporcionan un beneficio superior que cada uno de estos fármacos por separado para el dolor neuropático. En pacientes con dolor lumbar crónico, sin embargo, los gabapentinoides parecen tener un valor limitado con un cociente beneficio-riesgo mediocre.

Tratamiento psicológico

La relación entre dolor y psicopatología es compleja. La prevalencia a lo largo de la vida de enfermedad psiquiátrica coexistente en pacientes con dolor crónico varía desde el 50 hasta más del 80%. Entre un 30 y un 60% de los pacientes con dolor crónico sufren síntomas de depresión, lo que hace que sea la enfermedad concomitante más frecuente. Para los trastornos de ansiedad y la adicción a sustancias, las tasas de prevalencia conjunta están alrededor del 30% y del 10-15%, respectivamente. Pero, aunque se reconoce ampliamente que el dolor crónico puede predisponer a los pacientes a la depresión, la ansiedad, la adicción y el suicidio, lo que se aprecia menos frecuentemente es que la psicopatología coexistente es un sólido factor predictivo para el desarrollo de dolor crónico tras un episodio de dolor agudo (p. ej., dolor de espalda, cirugía) y se asocia con peores resultados del tratamiento.¹¹

A los médicos les corresponde el cribado de los trastornos psicológicos en todos los pacientes con dolor, ya que pueden afectar adversamente al tratamiento (tabla 27-5). No solo las enfermedades psiquiátricas mayores, como la depresión y la ansiedad generalizada, sino también conductas inadaptadas y diagnósticos secundarios, como el trastorno de somatización y la mala capacidad de afrontamiento, pueden influir negativamente en el tratamiento.

Las técnicas de relajación, como la biorretroalimentación y las imágenes guiadas, han demostrado ser eficaces en una gran variedad de trastornos dolorosos agudos y crónicos, pero pueden ser especialmente útiles en los individuos con un alto grado de ansiedad. La terapia cognitivo-conductual es una forma estructurada de psicoterapia basada en la sustitución de las conductas y los patrones de pensamiento negativos por otros más constructivos. Este tratamiento incrementa las señales inhibitorias del dolor y también puede ser eficaz para los síntomas asociados, como la fatiga y el insomnio. Los candidatos ideales son los pacientes motivados con pensamiento distorsionado (p. ej., catastrófico) y con conductas contraproducentes que amplifican el dolor. El seguimiento durante 2 años en un ensayo clínico aleatorizado de reducción del estrés basada en la conciencia plena (REBC) frente a la terapia cognitivo-conductual (TCC) o la atención habitual para el dolor lumbar crónico observó que las diferencias significativas entre los grupos solo se mantenían entre la TCC y la atención habitual; los efectos de la REBC en relación con los cuidados habituales eran superiores, pero había cierta disminución después de 1 año. En pacientes con trastornos de personalidad y conductas inadaptadas arraigadas puede ser necesaria psicoterapia a largo plazo.

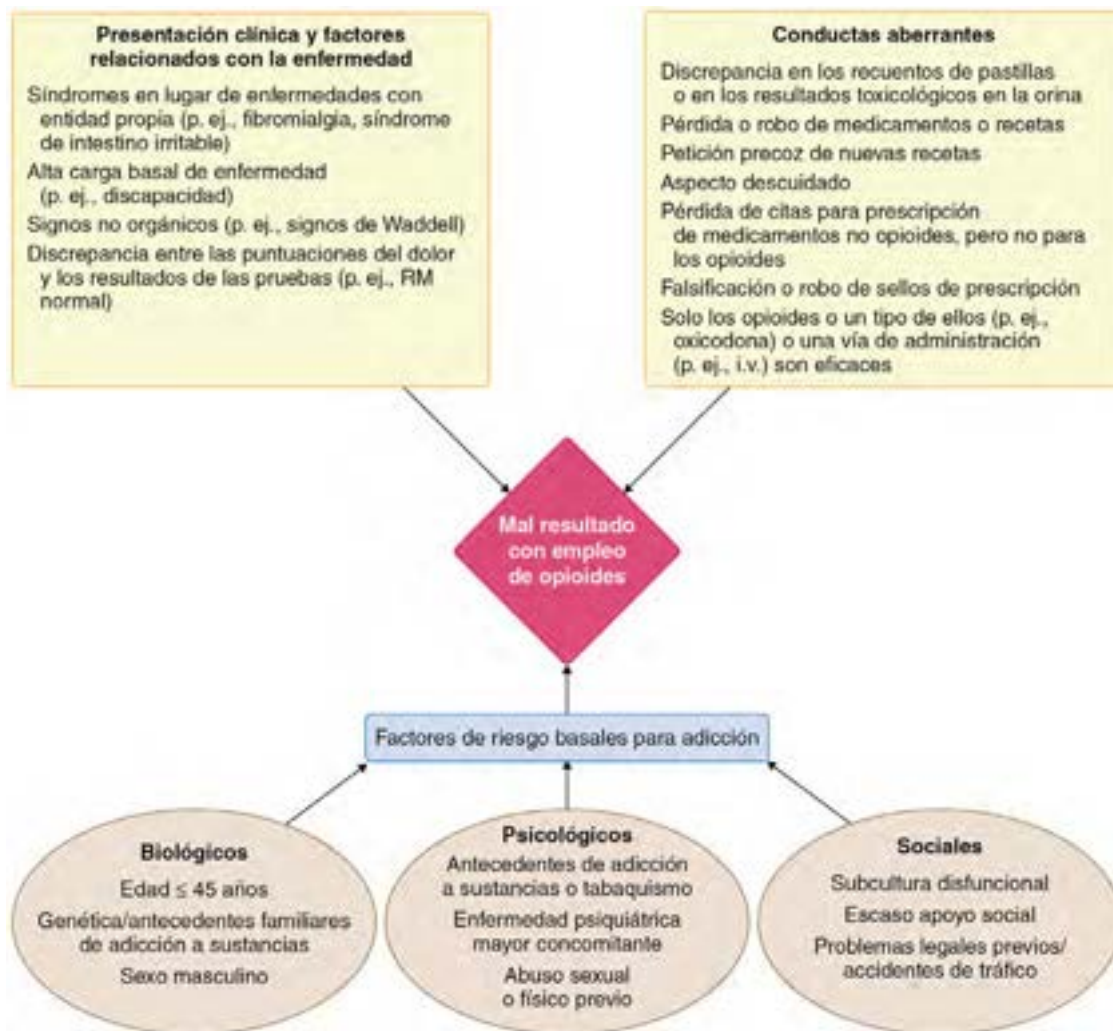


FIGURA 27-2. Factores asociados con la adicción a opioides y/o el fracaso del tratamiento.

Tratamientos intervencionistas: bloqueos nerviosos, neuromodulación y cirugía

Bloqueos nerviosos

Pueden realizarse infiltraciones con propósitos terapéuticos, diagnósticos y pronósticos. En términos mecánicos, las infiltraciones con anestésicos locales pueden actuar liberando los nervios atrapados, aumentando el flujo sanguíneo e interrumpiendo los procesos implicados en la sensibilización central (es decir, con «ruptura del ciclo del dolor»). Los beneficios adicionales de añadir corticosteroides a los anestésicos locales consisten en bloquear la cascada inflamatoria, suprimir las descargas ectópicas de los nervios lesionados e inhibir la síntesis de prostaglandinas, algunas de las cuales sensibilizan los nociceptores.

Los bloqueos nerviosos han sido sometidos a un estudio creciente, debido al aumento de su empleo. Las infiltraciones pueden aportar alivio inmediato del dolor a medio plazo, facilitar la rehabilitación y mejorar la calidad de vida en los pacientes adecuados. Pero el rápido incremento en su utilización altera la relación riesgo-beneficio, ya que es improbable que los pacientes se beneficien de continuar con el tratamiento. Los pacientes con problemas psicosociales concomitantes (p. ej., ganancia secundaria, depresión no tratada), mayor carga de enfermedad, uso de opioides y hallazgos en las pruebas de imagen o en la exploración discordantes con sus síntomas probablemente no se beneficien de las intervenciones. En los que sí existe beneficio, la traducción del alivio temporal conseguido con la administración de medicación específica en una mejoría a largo plazo requiere abordar la etiología subyacente y los factores predisponentes, lo que a menudo implica psicoterapia y rehabilitación. Las infiltraciones que pueden aportar beneficio en individuos cuidadosamente seleccionados comprenden infiltraciones en puntos desencadenantes para el dolor miofascial, las inyecciones intraarticulares para la artrosis crónica y los bloqueos nerviosos con corticosteroides en los síndromes de atrapamiento. Los tratamientos biológicos, como el plasma rico en plaquetas, han demostrado resultados moderados en el tratamiento de los trastornos musculoesqueléticos y se están empleando cada vez más para tratar las lesiones de los nervios periféricos, aunque la evidencia de beneficio con otros tratamientos o de ventajas a largo plazo es escasa. Entre las infiltraciones espinales, la evidencia más sólida existe para las infiltraciones epidurales de esteroides en los pacientes con dolor radicular agudo o subagudo.¹²

En personas con dolor de columna secundario a artritis de las articulaciones facetales existen evidencias mixtas que apoyan la desnervación por radiofrecuencia. En pacientes con dolor canceroso, las intervenciones neurólíticas dirigidas al plexo celíaco para el dolor abdominal superior y al plexo hipogástrico superior en el dolor pélvico aportan un beneficio significativo de varios meses de duración.

Estimulación/neuromodulación eléctrica

La estimulación eléctrica se ha utilizado para tratar el dolor durante milenios. La forma más frecuente es la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), mediante la cual se utiliza una corriente eléctrica para estimular los nervios. La evidencia que apoya el empleo de TENS para tratar el dolor crónico es mixta, aunque una crítica es que el beneficio es de corta duración. La estimulación de la médula espinal es una técnica de neuromodulación para el tratamiento del dolor crónico refractario mediante la inserción de un electrodo epidural, con objeto de estimular las columnas posteriores. Se desarrolló basándose en la teoría de control de compuerta, que postula que la activación de las fibras sensitivas periféricas A puede atenuar la señal dolorosa mediante las fibras C de conducción más lenta del dolor. Aunque originalmente pretendía tratar el dolor neuropático, los avances tecnológicos, como la estimulación de alta frecuencia y en ráfagas, también pueden proporcionar beneficios para los trastornos nociceptivos. Las indicaciones más habituales para la estimulación de las columnas posteriores son el síndrome poslaminectomía, el síndrome de dolor regional complejo, la neuropatía diabética y el dolor isquémico asociado a vasculopatía periférica o angina. En los pacientes con dolor crónico resistente que no responde a medidas conservadoras, la estimulación encefálica profunda y de la corteza motora puede ser beneficiosa en cuadros como el dolor del miembro fantasma, la cefalea en racimos y el dolor central.

Cirugía

Las intervenciones quirúrgicas a menudo se aconsejan para pacientes en los que han fracasado las medidas conservadoras. El neuroma traumático es una consecuencia inexorable de la sección o quemadura de un nervio, que se forma como resultado de su regeneración desorganizada y no regulada. Se ha demostrado que los neuromas descargan señales dolorosas ectópicas y suelen ser bastante dolorosos, de ahí que las intervenciones neurólíticas no sean a menudo eficaces en el tratamiento a largo plazo del dolor neuropático.

Parte del problema al decidir cuándo está indicado el tratamiento quirúrgico gira alrededor de la dificultad para establecer una relación causal entre la enfermedad tratada y el dolor. La incidencia de dolor posquirúrgico crónico en la descompresión medular tiene poca relación con el tamaño de la herniación discal, lo que indica que la anomalía tratada puede no ser la causa primaria de los síntomas. De manera similar, el tejido cicatricial es una secuela predecible del tratamiento quirúrgico, aunque la lisis de las adherencias se asocia con alivio sintomático a largo plazo solo infrecuentemente debido a la alta tasa de recurrencia y la ausencia de medios fiables para correlacionar la presencia de adherencias con el dolor. No es de extrañar que la cirugía efectuada de manera aislada para extirpar una porción dolorosa del cuerpo (p. ej., una orquiectomía) pocas veces produzca beneficio a largo plazo.

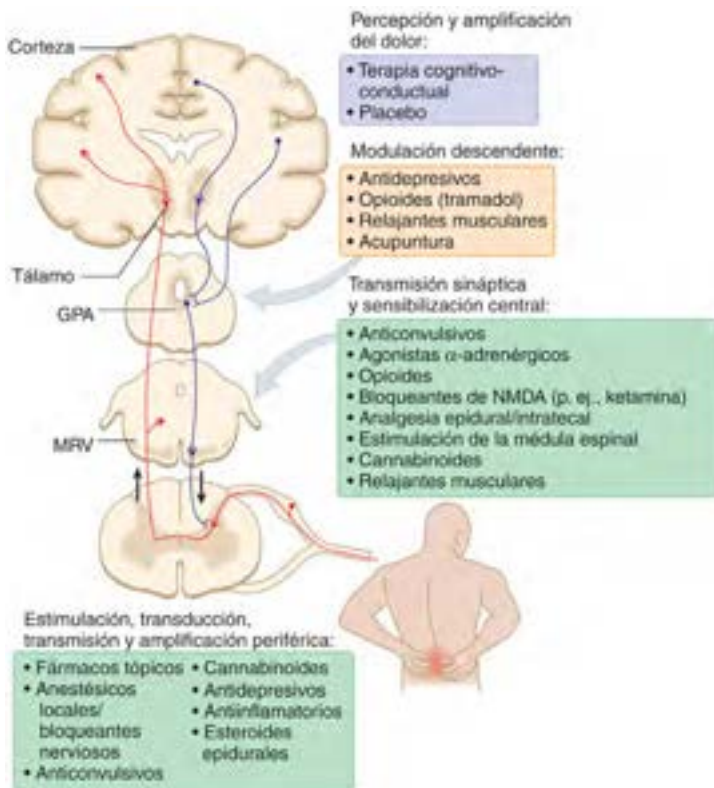


FIGURA 27-3. La elección racional de tratamientos combinados para el dolor debe basarse en los mecanismos de acción de los fármacos. La combinación de fármacos con acciones dispares puede tener efectos analgésicos aditivos o sinérgicos y minimizar los efectos adversos.

Dolor de espalda

El dolor de espalda es la principal causa de discapacidad en el mundo. El American College of Physicians ha publicado las directrices clínicas para el tratamiento no invasivo del dolor lumbar agudo, subagudo y crónico en adultos. En tres ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con dolor lumbar crónico, la desnervación por radiofrecuencia, combinada con un programa estandarizado de ejercicio, no dio lugar a mejoría o no produjo una mejoría clínicamente importante, en comparación con un programa de ejercicio estandarizado solo. En los pacientes que presentan afectación grave de la columna vertebral (tumor, traumatismo) pueden ser beneficiosas la descompresión, la estabilización y la fusión, pero los resultados dependen mucho de la selección del paciente. Los estudios aleatorizados han determinado que las intervenciones de descompresión realizadas por radiculopatía y estenosis de conducto vertebral son eficaces para el alivio del dolor a corto plazo, pero la mayoría no demuestran mejoría a largo plazo (> 2 años) en comparación con el tratamiento conservador. En relación con la fusión o la sustitución discal realizadas para el dolor mecánico asociado con alteraciones degenerativas frecuentes, los ensayos aleatorizados indican que no más de un tercio de los pacientes pueden esperar un alivio significativo del dolor o un resultado altamente funcional, y que los resultados empeoran con el tiempo (tabla 27-6).

TABLA 27-5 FACTORES PSICOSOCIALES ASOCIADOS CON DOLOR CRÓNICO

Múltiples síntomas dolorosos
Escasa satisfacción laboral, bajos ingresos
Habilidades de afrontamiento inadecuadas
Conducta de miedo-evitación
Trabajo manual, oficio físicamente estresante
Obesidad
Somatización
Tabaquismo
Bajo nivel basal de actividad
Pleito en curso
Edad avanzada
Bajo nivel educativo
Intensidad del dolor más alta en el momento de la presentación, discapacidad
Síntomas neurológicos
Ansiedad
Ánimo deprimido
Sufrimiento emocional

TABLA 27-6 EVIDENCIA DE LOS TRATAMIENTOS PARA DIFERENTES ETIOLOGÍAS DEL DOLOR LUMBAR CRÓNICO

TRASTORNO	PREVALENCIA	TRATAMIENTO
Radiculopatía lumbosacra por hernia discal	Prevalencia anual: 5-15%	Evidencia moderada de que los esteroides epidurales pueden aportar alivio a corto plazo, evidencia débil de beneficio a largo plazo Evidencia sólida de que la cirugía puede aportar beneficio hasta 2 años, pero conflictiva para el beneficio a largo plazo Evidencia débil para la duloxetina
Estenosis de conducto vertebral	5-10% de los adultos \geq 65 años Infrecuente en pacientes < 50 años	Evidencia débil de que los esteroides epidurales puedan aportar alivio significativo a corto plazo, evidencia negativa para el beneficio a largo plazo Evidencia moderada de que la cirugía pueda ser beneficiosa durante al menos 2 años Evidencia negativa o débil para el tratamiento farmacológico
Dolor discógeno por afectación discal degenerativa	20-40% de los pacientes con dolor lumbar axial	Evidencia conflictiva de beneficio moderado a corto plazo con tratamientos intradiscales Evidencia débil conflictiva de que la cirugía pueda aportar un pequeño beneficio hasta 2 años en comparación con la ausencia de tratamiento o el tratamiento no estructurado y de que la cirugía no sea más eficaz que el tratamiento conservador Evidencia negativa para las infiltraciones
Artritis facetaria	10-15% de los pacientes con dolor lumbar axial, aumentando con la edad	Evidencia conflictiva para el beneficio de la desnervación con radiofrecuencia Evidencia negativa para las infiltraciones de esteroides y la cirugía
Dolor en la articulación sacroilíaca	15-30% de los pacientes con dolor lumbar axial por debajo de la vértebra L5	Evidencia moderada para el alivio a corto plazo con infiltraciones de esteroides Evidencia débil para el beneficio de la desnervación con radiofrecuencia Evidencia débil para la cirugía mínimamente invasiva
Dolor miofascial	20%, pero puede superponerse a una causa primaria en más del 75% de los pacientes	Evidencia sólida para el ejercicio, los relajantes musculares y los AINE Evidencia débil, conflictiva para los antidepresivos. El tratamiento farmacológico es más eficaz para el dolor lumbar agudo que para el crónico

Tratamientos físicos

El uso de tratamientos «físicos» para proporcionar alivio del dolor y mejorar la función es una de las bases del tratamiento integral del paciente con dolor. Los fisioterapeutas evalúan, educan y aportan intervenciones mínimamente invasivas para ayudar a prevenir y aliviar el dolor y la disfunción. Entre estas se encuentran el abordaje de las causas del dolor (p. ej., corregir anomalías de la marcha) y la provisión de tratamientos (p. ej., compresas calientes y frías, manipulación articular).

El ejercicio se ha utilizado durante décadas como tratamiento para el dolor crónico y como medio para prevenir la lesión. El ejercicio actúa a través de diversos mecanismos, como aumento del flujo sanguíneo, liberación de endorfinas, efectos antiinflamatorios, activación de vías inhibitorias y mejoría del sueño y del ánimo. Aunque la mayor parte de la investigación se ha realizado para el dolor de la columna, también se han demostrado beneficios en la fibromialgia, las cefaleas, la artritis, y el dolor neuropático y canceroso.

Tratamientos complementarios y alternativos

Los pacientes buscan tratamientos médicos complementarios y alternativos (MCA) (cap. 34) cada vez con mayor frecuencia, con tasas de utilización de ellos de alrededor del 40%. El dolor es la indicación más frecuente para los tratamientos MCA. Algunas de las modalidades de mayor aceptación son la acupuntura,¹³ la quiropraxia¹⁴ y el yoga, todas las cuales han demostrado ser beneficiosas en ciertos contextos. Sin embargo, la magnitud de sus efectos tiende a ser moderada, y existe poca evidencia que apoye una modalidad como superior a otra o frente a los tratamientos médicos convencionales. En una revisión que evaluaba la aceptación de las terapias MCA entre diversos estudiantes de especialidades sanitarias, los estudiantes de medicina eran los más críticos.

Tratamiento del dolor en personas de edad avanzada

Los adultos de edad avanzada tienen más probabilidad de referir dolor que cohortes más jóvenes y, a menudo, presentan múltiples trastornos concomitantes. El mayor riesgo de efectos adversos farmacológicos en esta población es la base de la recomendación al prescribir los fármacos: «comience con dosis bajas y aumentelas lentamente». Los factores fisiológicos relacionados con la edad que pueden reducir la dosis terapéutica de analgésicos opioides y no opioides son cambios del volumen de distribución y de la unión a proteínas, disminución del metabolismo y la excreción, y aumento de sensibilidad a los fármacos. Por tanto, en los pacientes apropiados deben considerarse intervenciones no farmacológicas como modificaciones ergonómicas, fisioterapia y programas de ejercicio individualizados, consulta nutricional, abordajes psicoconductuales e infiltraciones.¹⁵

ORIENTACIONES FUTURAS

La mayoría de las personas presentarán en algún momento episodios de dolor agudo, pero solo un pequeño porcentaje desarrollará dolor crónico. Las dos áreas relacionadas que están recibiendo atención significativa en investigación son el genotipado y el fenotipado de los pacientes con dolor crónico, que pueden utilizarse para identificar a los individuos con alto riesgo de cronificación del dolor y para guiar el tratamiento. El atractivo conceptual de estos esfuerzos es que el tratamiento individualizado del dolor puede dar lugar a un mayor beneficio y menores perjuicios que un abordaje más amplio.

Los tratamientos regenerativos, que intentan facilitar la capacidad del cuerpo para reparar, reemplazar, restaurar o regenerar el tejido enfermo o lesionado, son otra de las futuras fronteras en la medicina del dolor. Aunque algunos de estos tratamientos, como el plasma rico en plaquetas, se utilizan con frecuencia para tratar trastornos musculoesqueléticos con resultados variables, otros están en etapas más preliminares de desarrollo, como el tratamiento con células madre que se está investigando para lesiones y trastornos degenerativos nerviosos.

Además de prevenir el desarrollo del dolor crónico, otra prioridad fundamental en la investigación del dolor crónico es el establecimiento de registros. Al contrario que los ensayos controlados, que determinan la eficacia en pequeñas poblaciones seleccionadas cuidadosamente, los registros pueden aportar una mejor medida de la eficacia en poblaciones grandes tratadas en condiciones vitales reales, así como información sobre los que probablemente se beneficien del tratamiento.

Por último, la especialidad de medicina del dolor debe enfrentar la realidad del incremento de los costes sanitarios mediante el desarrollo de modelos de tratamiento rentables. Los ensayos clínicos que evalúan los nuevos tratamientos deben determinar no solo los resultados subjetivos en forma de puntuaciones del dolor, sino también los objetivos que pueden dar lugar a ahorro de costes sociales, como la vuelta al trabajo. Demostrar que los nuevos tratamientos son más eficaces que los existentes, en lugar de más eficaces que los tratamientos placebo, debe ser otro de los pilares de la futura investigación clínica.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Cohen SP, Gupta A, Strassels SA, et al. Does MRI affect outcomes in patients with lumbosacral radiculopathy referred for epidural steroid injections? A randomized, double-blind, controlled study. *Arch Intern Med.* 2012;172:134-142.

- A2. Zunhammer M, Bingel U, Wager TD. Placebo effects on the neurologic pain signature: a meta-analysis of individual participant functional magnetic resonance imaging data. *JAMA Neurol.* 2018;75:1321-1330.
- A3. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD007400.
- A4. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med.* 2017;376:1111-1120.
- A5. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD007938.
- A6. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2012;115:428-442.
- A7. Derry S, Rice AS, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD007393.
- A8. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;313:2456-2473.
- A9. Hegmann KT, Weiss MS, Bowden K, et al. American College of Occupational and Environmental Medicine. ACOEM practice guidelines: opioids for treatment of acute, subacute, chronic, and post-operative pain. *J Occup Environ Med.* 2014;56:e143-e159.
- A10. Chang AK, Bijur PE, Esses D, et al. Effect of a single dose of opioid and nonopioid analgesics on acute extremity pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:1661-1667.
- A11. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA.* 2016;315:1624-1645.
- A12. Gilron I, Tu D, Holden RR, et al. Combination of morphine with nortriptyline for neuropathic pain. *Pain.* 2015;156:1440-1448.
- A13. Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2017;14:1-21.
- A14. Steenstra IA, Munhall C, Irvin E, et al. Systematic review of prognostic factors for return to work in workers with sub acute and chronic low back pain. *J Occup Rehabil.* 2017;27:369-381.
- A15. Cherkin DC, Anderson ML, Sherman KJ, et al. Two-year follow-up of a randomized clinical trial of mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care for chronic low back pain. *JAMA.* 2017;317:642-643.
- A16. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, et al. Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: a systematic review. *Arthroscopy.* 2016;32:495-505.
- A17. Tsikopoulos K, Tsikopoulos I, Simeonidis E, et al. The clinical impact of platelet-rich plasma on tendinopathy compared to placebo or dry needling injections: a meta-analysis. *Phys Ther Sport.* 2016;17:87-94.
- A18. Juch JNS, Maas ET, Ostelo RWJG, et al. Effect of radiofrequency denervation on pain intensity among patients with chronic low back pain: the mint randomized clinical trials. *JAMA.* 2017;318:68-81.
- A19. Jacobs WC, van Tulder M, Arts M, et al. Surgery versus conservative management of sciatica due to a lumbar herniated disc: a systematic review. *Eur Spine J.* 2011;20:513-522.
- A20. Kovacs FM, Urrútia G, Alarcón JD. Surgery versus conservative treatment for symptomatic lumbar spinal stenosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Spine.* 2011;36:E1335-E1351.
- A21. Jacobs W, Van der Gaag NA, Tuschel A, et al. Total disc replacement for chronic back pain in the presence of disc degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD008326.
- A22. Hedlund R, Johansson C, Hägg O, et al. Swedish lumbar spine study group. The long-term outcome of lumbar fusion in the Swedish lumbar spine study. *Spine J.* 2016;16:579-587.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

28

BIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN

ERIC J. NESTLER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La drogadicción es el consumo compulsivo de ciertas sustancias, a pesar de sus graves consecuencias negativas. El consumo de drogas y la adicción son factores que contribuyen de manera significativa a la morbilidad y la mortalidad, sea directamente, como resultado de los efectos tóxicos de las drogas consumidas, o indirectamente, por accidentes, violencia, uso de agujas no estériles, tabaquismo y otros riesgos. Las sustancias que contribuyen en mayor medida cuantitativa, con gran diferencia, a la enfermedad y la muerte son las drogas legales de amplio consumo, es decir, tabaco (cap. 29) y alcohol (cap. 30), aunque las drogas ilegales adictivas y los fármacos con receta consumidos abusivamente también hacen estragos. Además, la adicción supone una ingente carga para la sociedad, pues impide que la persona adicta realice múltiples actividades, lo cual implica un grave trastorno para su familia y su comunidad, y aboca a la delincuencia.

El consumo compulsivo, característica primordial de la adicción, supone que la persona afectada no controla el uso de la sustancia en cuestión durante un período de tiempo importante, a pesar de tener poderosas razones para hacerlo, como problemas de salud relacionados con las drogas, detenciones asociadas al consumo o amenaza de perder el empleo o la pareja. En la práctica clínica ambulatoria, el tratamiento de la adicción es a menudo muy frustrante: la búsqueda y la administración de la droga son aparentemente conductas voluntarias que la persona, por lo demás consciente de sus actos, no parece dispuesta a controlar. Incluso cuando, con gran esfuerzo, se consigue

TABLA 28-1 PROPIEDADES DE LAS DROGAS ADICTIVAS

DROGA	NEUROTRANSMISOR	DIANA DE LA DROGA	EFEECTO TRAS LA UNIÓN
Opiáceos (morfina, heroína, oxycodona)	Endorfinas; encefalinas	Receptores opioides μ y δ (agonista)	Activan G_i/G_o ; activan los canales de K^+
Psicoestimulantes (cocaína, anfetaminas)	Dopamina (DA)	Transportador de dopamina (DAT)* (antagonista)	Incrementan la DA sináptica; estimulan los receptores de DA pre- y postsinápticos
Nicotina	Acetilcolina	Receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) (agonista)	Estimula el canal catiónico (puede desensibilizar)
Alcohol	Ácido γ -aminobutírico (GABA)	Receptor de GABA _A (agonista)	Activa el canal de Cl^-
	Glutamato	Receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) (antagonista)	Inhibe la entrada de Na^+/Ca^{2+}
Marihuana (Δ^9 -tetrahidrocannabinol)	Anandamida; 2-araquidonilglicerol	Cannabinoide CB ₁ (agonista)	Activa G_i/G_o ; activa los canales de K^+
Fenciclidina, ketamina		Receptor de NMDA (antagonista)	Inhibe la entrada de Na^+/Ca^{2+}

*Los psicoestimulantes también interactúan con los transportadores de noradrenalina y serotonina, pero en condiciones normales el DAT es esencial en lo concerniente a recompensa y propiedades adictivas. A diferencia de la cocaína, las anfetaminas entran en los terminales nerviosos de dopamina a través del DAT e interactúan con un segundo objetivo, el transportador vesicular de monoaminas (VMAT), para liberar DA en el citoplasma y de allí, a través del DAT, liberarla a la sinapsis. Modificado de Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:565-598.

que un paciente adicto reciba tratamiento, las recaídas son frecuentes, aun mucho después de que el último síntoma de abstinencia desaparezca. Las recaídas suelen ser precipitadas por estrés, recordatorios del consumo de drogas (señales) procedentes de contextos asociados previamente al consumo (como fumar después de comer), interacción con amigos que consumen, olor a marihuana o del humo del tabaco, así como por sensaciones corporales asociadas anteriormente a la búsqueda de la droga (denominadas señales interoceptivas). Estudios moleculares, celulares y conductuales sobre la acción de la droga en modelos animales y estudios no invasivos de neuroimagen realizados en humanos están proporcionando importantes datos sobre la neurobiología subyacente al consumo de drogas y a su persistencia. Otros importantes horizontes de investigación son la genética humana asociada al riesgo de adicción y, más recientemente, la neurobiología de las denominadas adicciones conductuales, como la ludopatía.

El drogadicto puede consumir drogas repetidamente para percibir placer o escapar de sensaciones negativas, incluida la sensación de aversión que puede presentarse al no consumir.¹ Como resultado de la administración repetida de la droga a lo largo del tiempo, la proteína diana inicial de la droga y sus vías de señalización en sentido anterógrado (tabla 28-1) resultan estimuladas en exceso y sufren adaptaciones homeostáticas. Estas adaptaciones pueden producir tolerancia (necesidad de incrementar la dosis de droga para alcanzar los efectos deseados) o dependencia (manifestada con síntomas de abstinencia entre dosis o al abandonar el consumo). Tanto la tolerancia como la dependencia contribuyen a la drogadicción en curso y al incremento de la dosis; sin embargo, ni la tolerancia ni la dependencia explican por sí solas el consumo compulsivo. En primer lugar, la tolerancia y la dependencia se presentan no solo con el consumo repetido de muchas drogas adictivas (p. ej., heroína), sino también con muchos fármacos no adictivos (p. ej., antagonistas β -adrenérgicos [propranolol], agentes antihipertensivos agonistas α_2 -adrenérgicos [clonidina], nitratos, antidepresivos inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina). En segundo lugar, algunas drogas altamente adictivas, como la cocaína, producen escasa dependencia física y poco síndrome de abstinencia en ciertas personas que, sin embargo, tienden al consumo compulsivo. Por último, si la dependencia y la abstinencia fueran factores necesarios para la adicción, el fenómeno de recaída tardía posdesintoxicación no sería el importante problema clínico que es en realidad. Aunque estas formas de adaptación homeostática desempeñan su papel en la adicción, otros tipos de plasticidad en el sistema nervioso son, como veremos, más importantes.

FACTORES DE RIESGO DE ADICCIÓN

Solo una minoría de los individuos que consumen drogas se convierten en drogadictos. Los factores de riesgo que han quedado más firmemente consolidados en la adicción son el sexo masculino y los antecedentes familiares. En todos los países y culturas, los hombres están expuestos a mayor riesgo tanto de consumo de drogas duras como de adicción, con cocientes de riesgo en un intervalo de 1,4:1 a 2:1. En los últimos años, sin embargo, las diferencias entre sexos se han reducido en muchos países, especialmente en lo concerniente al tabaco y al alcohol. Por otro lado, las mujeres que caen en la adicción tienden a hacerlo más rápidamente después de exposiciones iniciales a la droga, y el consumo de drogas durante el embarazo tiene efectos muy nocivos sobre el feto.

Los genes desempeñan un papel primordial en el riesgo familiar, tal como ponen de manifiesto estudios en gemelos y adoptados.^{2,3} Los estudios en gemelos revelan índices más altos de concordancia para consumo de drogas duras y adicción en parejas de gemelos monocigotos que en parejas de gemelos dicigotos. Los estudios sobre adopción llevados a cabo en varios países escandinavos y en EE. UU. se han centrado sobre todo en el alcoholismo. Dichos estudios muestran que las personas adoptadas a corta edad tienden a parecerse más a sus padres biológicos que a los adoptivos en lo referente a los patrones de consumo de alcohol. Amplios estudios genéticos poblacionales indican que el riesgo heredado de adicción a cualquier sustancia, entre ellas opiáceos, estimulantes, nicotina, alcohol y marihuana, es aproximadamente el mismo, y varía entre un 20 y un 60% dependiendo del estudio.

Aunque es evidente que los genes desempeñan un papel importante en la vulnerabilidad ante la adicción, se han identificado con seguridad algunas de las variantes genéticas específicas que confieren riesgo. Como todos los trastornos neuropsiquiátricos comunes, el riesgo de adicción es genéticamente muy complejo; estudios de ligamiento y asociación han proporcionado datos sobre la contribución de gran número de variantes genéticas de efecto relativamente pequeño. Los factores de riesgo más potentes identificados hasta la fecha son las variantes en los genes que codifican las dianas de drogas, como las subunidades de receptores colinérgicos nicotínicos, aunque cada uno contribuye solo en una muy pequeña proporción al riesgo heredable total.⁴ Se están realizando extensos estudios de asociación del genoma completo y del exoma, y estudios de secuenciación del genoma completo. No obstante, la tarea de identificación es complicada, debido a los retos que plantea la definición del fenotipo. No existen pruebas médicas objetivas que permitan establecer un diagnóstico, y existen factores de riesgo no genéticos y genéticos independientes para los diferentes estadios de los trastornos ligados al consumo de sustancias, como la experimentación con las drogas, la adicción y la respuesta al tratamiento. Por otro lado, los estudios en gemelos y familias indican que hay factores genéticos de riesgo compartidos y no compartidos subyacentes a las adicciones a diferentes drogas. Y, como en otros trastornos genéticos complejos, cabe esperar que, con la identificación de las múltiples variantes que confieren riesgo, sea posible identificar las vías bioquímicas implicadas en la patogenia de la adicción, que orientarán en consecuencia hacia los potenciales objetivos de tratamientos nuevos y más eficaces.

CIRCUITO DE RECOMPENSA: EL SUSTRATO NEURONAL DE LA ADICCIÓN

La supervivencia y la perpetuación de las especies requieren que los animales, incluido el ser humano, aprendan a identificar las amenazas y reconocer las circunstancias en las que pueden obtener «recompensas», como alimento, agua, cobijo y oportunidades de apareamiento. Una definición operativa sencilla de recompensa es la de un estímulo que desencadena conductas de aproximación y consumación. Diversos circuitos neuronales interconectados, bien conservados a lo largo de la evolución, controlan las respuestas del individuo a estímulos de recompensa y aversión (e-fig. 28-1). Las neuronas dopaminérgicas del área tegmentaria ventral (ATV) del mesencéfalo y su principal objetivo, las neuronas del núcleo *accumbens* (NAc) en el cuerpo estriado ventral, actúan como un reóstato que detecta y dirige las respuestas ante recompensas y amenazas. La amígdala y el hipocampo son esenciales para formar recuerdos relacionados con la recompensa y el miedo. El cuerpo estriado dorsal (núcleo caudado y putamen) interviene en comportamientos y hábitos aprendidos. Por último, varias regiones de la corteza prefrontal ejercen control sobre estos sistemas subcorticales. La adicción supone un funcionamiento anómalo de todo este circuito.⁵

El neurotransmisor dopamina, liberado a partir de las terminaciones nerviosas del ATV en el NAc, desempeña un papel clave (no exclusivo) en la conexión entre recompensas y señales asociadas a la recompensa, por un lado, y respuestas adaptativas de búsqueda de recompensa, por otro. En los animales, la implantación de electrodos permite registrar la activación de neuronas liberadoras de dopamina; es posible utilizar catéteres de microdiálisis y métodos electroquímicos para detectar la dopamina liberada por las terminaciones presinápticas. En el ser humano, la tomografía por emisión de positrones (PET) permite realizar mediciones indirectas de la liberación de dopamina mediante la observación del desplazamiento de un ligando del receptor de dopamina D_2 , emisor de positrones, previamente unido a receptores tras un estímulo o tras la administración de un fármaco. Mediante la aplicación de estos métodos en múltiples paradigmas, ha quedado establecido que las recompensas naturales causan activación de las neuronas del ATV y liberación de dopamina en el NAc y otras regiones del prosencéfalo. Cuando la acción de la dopamina queda bloqueada, por lesión de las neuronas dopaminérgicas

o por bloqueo de los receptores postsinápticos de dopamina o inhibición de la síntesis de esta, las recompensas dejan de motivar las conductas necesarias para obtenerlas.

Estudios llevados a cabo en pacientes con enfermedad de Parkinson han generado nuevas perspectivas sobre la función de la dopamina (cap. 381). La enfermedad de Parkinson es el resultado de la muerte de neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo; no obstante, las neuronas en el seno de la sustancia negra, que se proyectan hacia el cuerpo estriado dorsal, resultan más gravemente afectadas que las neuronas dentro del ATV. Los pacientes suelen recibir tratamiento con L-dopa, un precursor de la dopamina, pero al avanzar la enfermedad se hacen necesarios otros fármacos, entre ellos agonistas del receptor selectivo D₂ de dopamina. Es importante a este respecto el hecho de que una minoría de pacientes tratados con agonistas del receptor D₂ de dopamina desarrollen nuevas conductas de riesgo orientadas a un objetivo, como ludopatía o compra compulsiva. Estas conductas cesan en general cuando se retira el fármaco. Se piensa que los agonistas del receptor de dopamina tienen efectos terapéuticos sobre la conducta motora en el cuerpo estriado dorsal más desnervado y que pueden combinarse con la dopamina endógena de las neuronas conservadas del ATV para sobreestimar el NAc y otros componentes del circuito de recompensa. Estas observaciones no solo subrayan la función de la dopamina en la motivación y la búsqueda de recompensa, sino que indican que las adicciones conductuales comparten sustratos neurales con la drogadicción.⁶

Numerosos datos indican que el patrón exacto de activación de las neuronas dopaminérgicas y la liberación sináptica resultante de dopamina en los circuitos del prosencéfalo actúan modelando la conducta para potenciar al máximo la futura recompensa. En estado basal, las neuronas dopaminérgicas muestran un patrón tónico lento de activación. Cuando se presenta una recompensa que es nueva, inesperada o mayor de la esperada, se produce un estallido fásico de activación de las neuronas dopaminérgicas, lo que causa un incremento transitorio de la dopamina sináptica. Cuando, a partir de señales conocidas, se prevé una recompensa y esta es exactamente como se esperaba, el cambio respecto del patrón tónico de activación es menor, es decir, existe solo una pequeña liberación adicional de dopamina. Cuando una recompensa prevista es ignorada o menor de la esperada, las neuronas dopaminérgicas detienen su activación en niveles situados por debajo de su índice tónico. Los incrementos fásicos de la dopamina sináptica indican que la situación es mejor de lo que se esperaba, facilitan el aprendizaje de nueva información predictiva y conectan las señales predictivas que se acaban de conocer con una acción.

La dopamina no es el único neurotransmisor que señala una recompensa. Otros, como la acetilcolina, los péptidos opioides endógenos (p. ej., encefalina y endorfina) y las sustancias lipídicas endógenas denominadas endocannabinoides (porque las drogas cannabinoides como la marihuana son agonistas de sus receptores), son liberados también en el circuito de recompensa en respuesta a recompensas naturales.

PROPIEDADES DE LAS DROGAS ADICTIVAS

Las drogas adictivas son químicamente diferentes entre sí e interactúan con distintas moléculas diana en el sistema nervioso (v. tabla 28-1). También muestran importantes diferencias en cuanto a muchos de sus efectos fisiológicos y conductuales. Por ejemplo, la cocaína y las anfetaminas son estimulantes; aumentan la agitación, pueden causar ansiedad y, en dosis bajas, potencian el rendimiento cognitivo. El alcohol es depresivo, ansiolítico en dosis bajas y degrada el rendimiento cognitivo. La heroína y otros opiáceos son analgésicos y causan somnolencia, estreñimiento y contracción pupilar. El efecto conductual compartido de todas las drogas adictivas es la posibilidad, en personas vulnerables, de provocar consumo compulsivo. La propiedad farmacológica compartida que es un mediador importante en la adicción es la capacidad de aumento de los niveles de dopamina sináptica en el NAc y otras regiones del prosencéfalo. Por ejemplo, la cocaína bloquea el transportador de dopamina, que normalmente limpia las sinapsis de dopamina. Las anfetaminas pueden causar transporte inverso de dopamina a las sinapsis a través del transportador de dopamina. Los opiáceos, la nicotina, el alcohol y los cannabinoides inducen liberación de dopamina y, a través de diferentes mecanismos iniciales, estimulan las neuronas dopaminérgicas del ATV o las libera del control inhibitorio en reposo. Cada una de estas sustancias produce, además, una recompensa a través de mecanismos no ligados a la dopamina, es decir, por activación de receptores colinérgicos, opioides o cannabinoides dentro del circuito de recompensa (v. tabla 28-1).

Recompensas naturales, como el alimento o las oportunidades sexuales, regulan la activación de las neuronas dopaminérgicas a través de información sensitiva muy procesada, tanto externa como interoceptiva. Las drogas adictivas se saltan este tipo de procesamiento de la información, actuando directamente sobre las proteínas que controlan la dopamina y otras señales del circuito de recompensa. Actuando a través de estos mecanismos farmacológicos directos, las drogas adictivas producen normalmente mayores cantidades de dopamina sináptica y otros neurotransmisores relacionados con la recompensa durante períodos de tiempo más prolongados que las recompensas naturales. Además, las drogas adictivas generan una señal patológica de aprendizaje, al obstaculizar las pausas en la activación de las neuronas dopaminérgicas y otras neuronas, incluso cuando el consumo de la droga resulta menos agradable de lo esperado o incluso aversivo. Por ejemplo, cuando la inhalación de humo provoca en el fumador tos dolorosa, cabría esperar que el cerebro señalara esa experiencia, que es peor de lo que se esperaba, con disminución en la tasa de activación de las neuronas del ATV. Sin embargo, dado que la nicotina causa liberación de dopamina, independiente de la experiencia real del

fumador, los circuitos de recompensa, no accesibles a la introspección consciente, siguen recibiendo un mensaje positivo que refuerza el deseo y el consumo de nicotina. En resumen, las drogas adictivas, en virtud de sus efectos sobre la dopamina y neurotransmisores relacionados, siempre indican que la experiencia es «mejor de lo esperado».

PLASTICIDAD NEURONAL INDUCIDA POR DROGAS EN LA ADICCIÓN

La investigación neurobiológica sobre la adicción se ha centrado significativamente en los aspectos compulsivos del consumo de drogas, en la capacidad de señales específicas para activar el deseo y la búsqueda de la droga, en su consumo compulsivo y en la prolongada persistencia de estrés y de riesgo de recaída dependiente de la señal. Como se ha descrito, el consumo compulsivo de drogas y la fuerza de las señales asociadas a la droga reflejan el asalto al circuito de recompensa del cerebro por parte de la droga.⁷ La persistencia de la adicción refleja cambios a largo plazo en neuronas y sinapsis y en los circuitos en los que interactúan. Estudios de investigación desarrollados durante más de una década han identificado cambios a largo plazo en la expresión génica por el consumo de drogas adictivas; recientemente, ciertas alteraciones de larga duración en la expresión de genes han sido atribuidas a mecanismos epigenéticos inducidos por drogas, como modificaciones de la cromatina.⁸

Los cambios a largo plazo en la expresión génica pueden hacer que la persona adicta se torne propensa al estrés y pueden derivar en modificaciones persistentes en el estado hedónico y en la regulación del estado de ánimo que motiva el consumo de drogas. No obstante, los cambios en la expresión génica no explican por sí mismos la capacidad de señales muy específicas para activar la búsqueda de droga o, si la búsqueda se ve impedida, un intenso deseo subjetivo de droga. La capacidad de señales específicas para activar el deseo y la búsqueda de droga se basa en recuerdos asociativos a largo plazo, consolidados bajo la influencia de la dopamina y otras señales de recompensa. La formación de la memoria a largo plazo es quizás uno de los cambios más persistentes en la función cerebral que se producen en la vida adulta. Los sustratos neuronales de la memoria son propensos a incluir alteraciones del peso sináptico, como potenciación a largo plazo o depresión a largo plazo, y remodelado físico de espinas dendríticas. Los procesos de sensibilización de las drogas (o tolerancia inversa), demostrados en modelos animales y en humanos, contribuyen a estos fenómenos relacionados con la memoria.

La importancia de los mecanismos de aprendizaje asociativo en las adicciones fue reconocida por primera vez mediante observación clínica: un elevado consumo de la droga y, lo que es más importante, las recaídas tardías siguen a la exposición a señales previamente asociadas al consumo de drogas. Las señales que pueden reiniciar el consumo de drogas son estímulos ambientales (p. ej., contacto con personas con las que se han consumido drogas, parafernalia que rodea al consumo) y sensaciones corporales. Dado que las drogas adictivas incrementan la dopamina sináptica y otros neurotransmisores relacionados con la recompensa como resultado de sus acciones farmacológicas directas –de hecho, producen señales de recompensa excesivas y distorsionadas–, el cerebro recibe un poderoso impulso para conectar las circunstancias en las que se ha consumido la droga con la motivación para consumirla de nuevo. Incluso si la droga ya ha dejado de producir placer, las señales siguen reforzando el deseo y la búsqueda de la misma. Por otro lado, la autenticidad y la magnitud de estas señales confieren a las drogas una marcada ventaja sobre recompensas naturales y otros objetivos aprendidos, como las actividades prosociales.

En laboratorio, ha sido posible estudiar los efectos de las drogas y de las señales asociadas a las drogas sobre circuitos neuronales, sobre la fisiología y sobre la respuesta subjetiva en sujetos humanos adictos. Por ejemplo, se ha puesto de manifiesto que, en estos sujetos, las señales asociadas a las drogas inducen deseo urgente de la droga y respuestas fisiológicas (como activación simpática), así como activación de los circuitos de recompensa. Mediante tomografía por emisión de positrones se ha observado que, en adictos, las señales relacionadas con la cocaína provocan liberación de dopamina en las regiones estriadas.

Estudios de investigación a nivel celular y molecular han comenzado a identificar los cambios fisiológicos y moleculares subyacentes a los efectos de las drogas adictivas sobre los procesos de memoria relacionados con la recompensa. Entre las drogas psicotrópicas analizadas, solo aquellas que causan adicción producen potenciación a largo plazo en los circuitos cerebrales de recompensa, incluida el ATV. Las drogas adictivas activan también factores de transcripción, como la proteína de unión al elemento de respuesta al monofosfato de adenosina cíclico (CREB), y alteran la composición de los complejos activadores de la proteína I (AP-1) (compuestos por las familias Fos y Jun de factores de transcripción) en los circuitos de recompensa cerebrales.⁹ Se ha constatado que la cocaína, los opiáceos y otras drogas adictivas regulan muchos genes de CREB, AP-1 y otros factores de transcripción en sentido anterógrado. Asimismo, mediante ratones modificados genéticamente y transferencia génica mediada por virus, ha sido posible demostrar la implicación de estos mecanismos de transcripción en las distintas anomalías del comportamiento inducidas por exposición repetida a drogas en modelos animales. No obstante, resulta más difícil determinar qué proteínas reguladas por drogas están implicadas en la adicción humana. En este contexto, parte del reto estriba en que, mientras los modelos de roedores han proporcionado muchos datos sobre la acción de la droga y el comportamiento, resulta difícil encontrar un modelo de comportamiento compulsivo humano en modelos animales, es decir, un modelo de persona independiente y de vida en libertad que pierde el control sobre las drogas mien-

tras experimenta las consecuencias negativas de su uso. No obstante, cada día se sabe más sobre los procesos neuronales y moleculares que generan adicción y se espera que sea posible transferir estos avances a las pruebas médicas diagnósticas y a tratamientos más eficaces de los trastornos adictivos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

29

NICOTINA Y TABACO

TONY P. GEORGE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

Fumar cigarrillos es el método más frecuente de consumo de tabaco (> 90%), aunque también son habituales otras formas, como el tabaco para pipa, los puros y el tabaco sin humo. La nicotina es el ingrediente activo que actúa, en todas las formas de tabaco, reforzando su uso.

EPIDEMIOLOGÍA

Fumar cigarrillos es la causa principal de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental. Aproximadamente el 17% de la población de EE. UU. consume tabaco, comparado con el 47% que lo hacía en 1965. Desde que se hizo público el informe del Surgeon General en 1965, la prevalencia del tabaquismo se ha reducido sustancialmente, pero esta reducción parece haberse ralentizado en los últimos años, probablemente debido a que los fumadores restantes son resistentes a los tratamientos contra el tabaquismo. Aproximadamente 475.000 personas mueren cada año en EE. UU. debido a enfermedades atribuibles al tabaquismo, como cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular e ictus; los costes económicos y sanitarios por consumo de tabaco superan los 400.000 millones de dólares anuales. El consumo de tabaco sin humo (p. ej., tabaco de mascar) ha aumentado, contribuyendo a unas tasas más elevadas de patologías orales como lesiones orales precancerosas y cáncer de boca y de nasofaringe. Además, los riesgos para la salud del humo ambiental del tabaco se han hecho cada vez más evidentes, promoviendo la prohibición generalizada de consumo de tabaco en los lugares públicos.

Se estima que aproximadamente 1.100 millones de personas consumen tabaco de una forma habitual en todo el mundo, incluyendo aproximadamente 47 millones de adultos en EE. UU.¹ El tabaquismo está aumentando rápidamente en todo el mundo desarrollado,² y se calcula que fumar cigarrillos causará alrededor de 450 millones de muertes en todo el mundo durante los próximos 50 años. En particular, el hábito de fumar comienza a edades menores entre los nuevos fumadores, las tasas de tabaquismo en las mujeres van en aumento, y más fumadores pertenecen a estratos socioeconómicos bajos. Una reducción del 50% en la prevalencia del tabaquismo evitaría de 20 a 30 millones de muertes prematuras en el primer cuarto del presente siglo y 150 millones en el segundo. Para la mayoría de los fumadores, dejarlo es el cambio conductual más importante que pueden hacer para mejorar su salud general. Un estudio prospectivo de cohortes realizado en Noruega indicó que incluso con reducciones sostenidas (> 25-75%) en el consumo diario de tabaco existe poca o ninguna reducción de las enfermedades cardiovasculares y del riesgo de cáncer de pulmón u otros tipos de cáncer relacionados con el tabaquismo, confirmando además las ventajas de dejarlo frente a solo reducirlo.

BIOPATOLOGÍA

La nicotina es el principal refuerzo que se encuentra en el tabaco, pero más de 4.000 componentes contribuyen en los aspectos sensoriales (no nicotínicos) de fumar cigarrillos. El sitio principal de acción de la nicotina es el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) $\alpha 4\beta 2$ en el que la acetilcolina es el neurotransmisor endógeno. Los nAChR en el sistema nervioso central (SNC) son complejos pentaméricos de canales iónicos que comprenden dos subunidades α y tres subunidades β ; las siete subunidades α se denominan $\alpha 2$ a $\alpha 9$, y las tres subunidades β se denominan $\beta 2$ a $\beta 4$. Esto produce una considerable diversidad en las combinaciones de subunidades, que puede explicar en parte la selectividad específica de la región y la selectividad funcional de los efectos de la nicotina en el SNC.³ La activación de los nAChR provoca un flujo de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ a través de los canales iónicos y despolarización de la membrana neuronal. Los nAChR se localizan presinápticamente en varios tipos de neuronas del SNC secretoras de neuro-

transmisores, como las neuronas dopaminérgicas (DA) mesolímbicas que se proyectan desde el área ventral tegmentaria (AVT) hacia el núcleo *accumbens* (NAC), provocando la secreción de dopamina en el NAC.

A concentraciones bajas de nicotina predomina la estimulación del nAChR $\alpha 4\beta 2$ de las proyecciones GABAérgicas aferentes en las neuronas DA del *mesoaccumbens*, produciendo una disminución del disparo de las neuronas DA mesolímbicas y de liberación de dopamina. A concentraciones de nicotina más elevadas, los nAChR $\alpha 4\beta 2$ se desensibilizan, y predomina la activación de los nAChR $\alpha 7$ en las proyecciones glutamatergicas, produciendo un aumento del disparo de las neuronas DA mesolímbicas y de la liberación de dopamina. En milisegundos de unión a la nicotina, los nAChR se desensibilizan. Después de una noche de abstinencia, se resensibilizan; esto puede explicar por qué la mayoría de los fumadores informan de que el primer cigarrillo de la mañana es el más gratificante. Curiosamente, estudios diagnósticos de imágenes neurológicas realizados por tomografía por emisión de positrones (PET) han mostrado que de dos a tres inhalaciones de un cigarrillo saturan los nAChR en el sistema de recompensas del cerebro, lo que indica que aunque la unión a estos receptores centrales es una primera etapa importante en los efectos de la nicotina, no explica completamente el hábito ininterrumpido de fumar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque existe un subgrupo de fumadores de cigarrillos que no fuman cada día (p. ej., consumidores ocasionales), la mayoría de los fumadores son consumidores diarios y presentan dependencia fisiológica de la nicotina. Los fumadores describen generalmente un «subidón» y sensaciones de alerta, relajación y «satisfacción» cuando fuman, ya que la nicotina presenta efectos tanto estimulantes como ansiolíticos, dependiendo del nivel basal de excitación. La estimulación de las vías respiratorias es un aspecto importante del hábito de fumar, y aditivos como el mentol potencian la experiencia al mejorar el sabor y disminuir la aspereza del tabaco fumado.

Los efectos positivos de fumar cigarrillos (p. ej., sabor, satisfacción) parecen depender de componentes no nicotínicos del tabaco, como el alquitrán. Además del refuerzo positivo, la abstinencia y el ansia, existen efectos secundarios de la nicotina y del consumo de tabaco que pueden contribuir tanto al mantenimiento del hábito como a la recaída, que incluyen la modulación del humor (p. ej., disminución de sentimientos negativos), la reducción del estrés y el control del peso. Además, estímulos condicionados pueden provocar el impulso de fumar incluso después de períodos prolongados de abstinencia. La nicotina también beneficia a los fumadores que desean perder peso y a los que tienen presentaciones psiquiátricas (modulación del estado de ánimo, potenciación cognitiva, reducción del estrés). Estos efectos secundarios pueden presentar objetivos adicionales de intervención farmacológica en subgrupos de fumadores (p. ej., esquizofrenia, depresión o fumadores preocupados por su peso).

DIAGNÓSTICO

Según el DSM-5, el trastorno por consumo de tabaco se establece clínicamente a partir de 2 de los 11 criterios siguientes:

1. Se consume tabaco con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo mayor del previsto.
2. Deseo persistente o intentos fracasados de abandonar o controlar el consumo de tabaco.
3. Mucho tiempo invertido en las actividades necesarias para conseguir tabaco o consumirlo.
4. Ansia o deseo o necesidad intensos de consumir tabaco.
5. Consumo recurrente de tabaco que lleva al incumplimiento de las obligaciones esenciales laborales, educativas o domésticas.
6. Consumo continuado de tabaco a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes causados o agravados por los efectos del tabaco.
7. El consumo de tabaco provoca abandono o reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de tabaco en situaciones en las que fumar genera riesgos físicos (p. ej., fumar en la cama).
9. Consumo continuado de tabaco aun sabiendo que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente causado o agravado por el tabaco.
10. Tolerancia, definida por necesidad de consumir cantidades mayores para conseguir el efecto deseado, o efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de tabaco.
11. Privación, manifestada por características del síndrome de abstinencia de tabaco (p. ej., cuatro de las siguientes: irritabilidad, ansiedad, dificultad de concentración, aumento del apetito, agitación, estado de ánimo disfórico, insomnio) o consumo de tabaco (o nicotina) para aliviar o evitar los síntomas del síndrome.

Para fumadores en abstinencia, la remisión se clasifica como precoz (de 3 a 12 meses de abstinencia) o sostenida (> 12 meses de abstinencia). Además, el trastorno por consumo de tabaco actual se califica como leve (dos a tres síntomas), moderado (cuatro a cinco síntomas) o grave (seis síntomas o más).

Por otra parte, la mayoría de los fumadores fisiológicamente dependientes afirman que fuman el primer cigarrillo del día en los primeros 5 min después de despertarse

(es decir, tiempo para el primer cigarrillo < 5 min después de despertarse). Los procedimientos de seguimiento cronológico retrospectivo y los diarios de fumador se han usado con éxito para controlar el consumo de tabaco. Escalas como el Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND) permiten una valoración del nivel de dependencia.

TRATAMIENTO

7W

Tratamientos psicosociales

Las terapias conductuales están basadas en la teoría de que los procesos de aprendizaje funcionan en el desarrollo, mantenimiento y abandono del tabaquismo (tabla 29-1). Los tratamientos conductuales pueden facilitar la motivación para abandonar el tabaquismo, hacer hincapié en los aspectos sociales y contextuales de fumar, y potenciar los éxitos globales al dejarlo. Las terapias conductuales dan lugar a índices de abandono a 6 meses del 20 al 25% y, habitualmente, los aumentan hasta dos veces en relación con el asesoramiento médico estándar. Los objetivos fundamentales de las terapias conductuales en el tratamiento de la dependencia del tabaco son proporcionar a los fumadores las habilidades necesarias para ayudarles a dejar de fumar y enseñarles técnicas para evitar que fumen en situaciones de alto riesgo.

Intervenciones breves

Se ha demostrado que las intervenciones breves aumentan el índice de abandono y están fuertemente respaldadas por las últimas directrices del Department of Health and Human Services de EE. UU. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63952>) para el tratamiento de la dependencia del tabaco. Recomiendan que los médicos usen con todos los pacientes las «cinco A»: pre-

guntar (*ask*) a los pacientes si fuman, aconsejarles (*advise*) que lo dejen, evaluar (*assess*) el nivel de motivación de los pacientes para dejarlo, ayudar (*assist*) en los intentos de dejarlo y organizar (*arrange*) citas de seguimiento. Proporcionar material de autoayuda es otra forma de intervención breve usada para aumentar la motivación para dejar el tabaco y para proporcionar las habilidades para hacerlo. Estudios recientes han documentado que intervenciones conductuales mínimas, como los grupos de apoyo comunitario, el asesoramiento telefónico y los materiales de autoayuda generados por ordenador, pueden aumentar los índices de abandono del tabaquismo en entornos controlados.

Intervenciones motivacionales

La meta de las intervenciones motivacionales (IM) es provocar un cambio dirigiendo la ambivalencia, aumentando la motivación intrínseca del paciente para el cambio, y creando una atmósfera de aceptación en la que los pacientes asuman la responsabilidad y la iniciativa para cambiar. Las IM breves se han desarrollado para ayudar en el abandono del tabaquismo, y existe alguna evidencia de que aumenta usando técnicas de IM.

Terapias cognitivo-conductuales

En la terapia cognitivo-conductual (TCC), los pacientes aprenden a identificar situaciones en las que es muy probable que fumen y a planear cómo sobrellevar estas situaciones usando técnicas conductuales (p. ej., cambio de comportamiento) y cognitivas (p. ej., retando a los pensamientos). Se ha observado cierto grado de eficacia de la TCC entre los fumadores que usan tanto la modalidad de asesoramiento individual como grupal.

Terapias de prevención de las recaídas (habilidades para afrontarlas)

Un gran número de fumadores vuelven a fumar en un período de 6 meses desde el abandono. Reconocer las situaciones de alto riesgo y hacer frente a dichas recaídas se puede incluir en el tratamiento inicial de abandono del tabaquismo o después de un intento de dejarlo.

Tratamientos farmacológicos

La FDA estadounidense ha autorizado tres clases de farmacoterapias para abandonar el tabaquismo: las terapias sustitutivas de la nicotina (TSN), el bupropión de liberación prolongada y la vareniclina⁴⁵ (tabla 29-2).

Terapias sustitutivas de la nicotina

El objetivo de las TSN es aliviar la abstinencia del tabaco, lo que permite a los fumadores concentrarse en sus costumbres y factores condicionantes cuando intentan dejarlo. Las TSN dependen de la absorción venosa sistémica y no producen los niveles elevados y rápidos de nicotina arterial que se consiguen cuando se inhala el humo de un cigarrillo. De esta forma, es improbable que las personas se conviertan en adictas a las TSN. La evidencia indica que la TSN previa al abandono mientras se continúa fumando no comporta riesgo y que el uso de la TSN anterior a la fecha de abandono puede facilitar ese abandono en comparación con cuando se aplica en el momento de dejar de fumar. Las preparaciones comerciales de TSN son eficaces, y aumentan los índices de abandono entre 1,5 y 2,5 veces en comparación con el placebo. Los parches transdérmicos, los chicles y las pastillas para chupar son productos de venta sin receta (VSR), mientras que el pulverizador nasal y el inhalador requieren receta.

TABLA 29-1 TRATAMIENTOS CONDUCTUALES PARA LA DEPENDENCIA DEL TABACO

TRATAMIENTO CONDUCTUAL	MECANISMO DE ACCIÓN	
Intervenciones breves	Aumentar la motivación para dejar de fumar e impartir habilidades para el abandono del tabaquismo (p. ej., apoyo comunitario, asesoramiento telefónico)	2
Terapias cognitivo-conductuales y de prevención de las recaídas	Usar estrategias conductuales para controlar los factores desencadenantes; usar estrategias cognitivas de afrontamiento dirigidas a los pensamientos de inadaptación y a la prevención de las recaídas	1
Entrevistas motivacionales	El terapeuta fomenta las declaraciones de automotivación del paciente y, a su vez, este aumenta la concienciación sobre los problemas relacionados con el tabaquismo y reitera la intención de dejar de fumar	2

Índices de efectividad: 1, fuertes evidencias apoyan la eficacia; 2, moderadas evidencias apoyan la eficacia; 3, pocas evidencias apoyan la eficacia.

TABLA 29-2 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA LA DEPENDENCIA DEL TABACO

TERAPIAS SUSTITUTIVAS DE LA NICOTINA*		
Chicles (VSR)	La absorción lenta de la nicotina reduce gradualmente el ansia y la abstinencia de nicotina	1
Parche transdérmico de nicotina (VSR)	La absorción lenta de la nicotina reduce gradualmente el ansia y la abstinencia de nicotina	1
Pastillas para chupar (VSR)	La absorción lenta de la nicotina reduce gradualmente el ansia y la abstinencia de nicotina	1
Inhalador de vapor (con receta)	La absorción rápida de la nicotina produce estimulación de los nAChR, lo que reduce rápidamente el ansia y la abstinencia de nicotina	1
Pulverizador nasal (con receta)	La absorción rápida de la nicotina produce estimulación de los nAChR, lo que reduce el ansia y la abstinencia de nicotina	1
FARMACOTERAPIAS NO NICOTÍNICAS		
Bupropión LP*	Bloquea la recaptación de DA y NA; su antagonismo de elevada afinidad de los nAChR no competitivos reduce el efecto de refuerzo de la nicotina, y la abstinencia y el ansia de nicotina	1
Vareniclina*	Actúa como un agonista parcial de los nAChR $\alpha_4\beta_2$	1
Nortriptilina	Bloquea la recaptación de NA y 5-HT; probablemente reduce los síntomas de abstinencia y los síntomas depresivos comórbidos; los efectos secundarios limitan su utilidad	1-2
Clonidina	Agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos, reduce los síntomas de la abstinencia de nicotina	2
Mecamilamina	Antagonista de elevada afinidad de los nAChR no competitivos, combinada con los PTN reduce el efecto de refuerzo de la nicotina, y el ansia y la privación de nicotina, y puede aumentar los índices de abandono del tabaco en comparación con los PTN solos	2-3
Naltrexona	Mínima evidencia de que este antagonista de los receptores μ de péptidos opioides mejore las tasas de abandono del tabaco por sí solo o en combinación con PTN. Puede reducir el consumo de alcohol y evitar la ganancia de peso asociada al abandono del tabaquismo	3
Citisina	Agonista parcial nicotínico que parece seguro y eficaz en el abandono del tabaquismo (grado A)	2
Vacuna contra la nicotina	Evidencias limitadas sobre la eficacia para el abandono del tabaquismo en los ensayos preliminares en seres humanos; recientes ensayos de fase III han resultado negativos	3

*Aprobado por la FDA.

Índices de efectividad: 1, fuertes evidencias apoyan la eficacia; 2, moderadas evidencias apoyan la eficacia; 3, pocas evidencias apoyan la eficacia.

DA, dopamina; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; LP, liberación prolongada; NA, noradrenalina; nAChR, receptor nicotínico de acetilcolina; PTN, parches transdérmicos de nicotina; VSR, venta sin receta.

Chicles de nicotina

Cuando se ingiere, la nicotina se metaboliza en gran medida en el primer paso a través del hígado. Los chicles de nicotina evitan este problema mediante la absorción bucal. Al masticar esos chicles, de 2 a 4 mg de nicotina se liberan de una resina. Los chicles de nicotina se deben administrar en dosis programadas (p. ej., un chicle de 2 mg/h). La duración original recomendada para el tratamiento era de 3 meses, pero muchos expertos creen que un tratamiento más largo es más eficaz. La absorción de nicotina del chicle alcanza su máximo 30 min después de comenzar a masticarlo. Las concentraciones venosas de nicotina venosa que se consiguen con los chicles de 2 y 4 mg son aproximadamente un tercio y dos tercios, respectivamente, de las concentraciones de nicotina en situación de equilibrio (p. ej., entre cigarrillos) que se alcanzan fumando cigarrillos. La nicotina suministrada por los cigarrillos pasa directamente a la circulación arterial pulmonar, con lo que las concentraciones arteriales de nicotina que se alcanzan fumando son 5-10 veces más elevadas que las procedentes de los chicles. La absorción de nicotina en la mucosa bucal disminuye debido al medio ácido, por lo que los pacientes no deben tomar bebidas (p. ej., café, refrescos, zumo) inmediatamente antes, durante o después de usar estos chicles.

Varios estudios controlados con placebo establecieron la seguridad y eficacia de los chicles de nicotina para el abandono del tabaquismo. Parece existir alguna evidencia que apoya el uso de dosis mayores (piezas de 4 mg) en los fumadores más dependientes (≥ 25 cigarrillos/día [cpd]), lo que sustenta la idea de ajustar la dosis de los chicles al nivel de dependencia del fumador. Los efectos secundarios son raros e incluyen aquellos de origen mecánico (p. ej., dificultades para masticar, mandíbula dolorida) o los de origen farmacológico local (p. ej., ardor en la boca, irritación de garganta). La tolerancia a la mayoría de los efectos secundarios aparece durante la primera semana, y la educación sobre el uso adecuado (p. ej., no mascar demasiado energícamente) disminuye los efectos secundarios.

Pastillas para chupar de nicotina

Las pastillas para chupar suministran nicotina (preparados de 2 y 4 mg) por absorción bucal. Ofrecen a los fumadores opciones de sustitución de la nicotina más flexibles y permiten mayor absorción que los chicles. Las pastillas de nicotina han demostrado su superioridad frente a las de placebo, con reducción significativa del deseo ansioso de nicotina y de los signos de abstinencia. Dosis altas de estas pastillas pueden ser más eficaces en los fumadores más dependientes, lo que indica que, al igual que con los chicles de nicotina, su dosis se puede ajustar al nivel de dependencia. Es interesante reseñar que la combinación de estas pastillas y los parches puede producir los índices más elevados de abandono del tabaquismo a largo plazo, comparados con las monoterapias de sustitución de la nicotina y con bupropión. Los ensayos preliminares han referido irritación leve de la boca y la garganta como efecto secundario.

Parches transdérmicos de nicotina

Las formulaciones de parches transdérmicos de nicotina, aplicados a diario por la mañana, favorecen la fácil absorción cutánea de la nicotina. Tres de sus formulaciones son para usar durante 24 h y una es para usar durante 16 h. Las dosis iniciales son un parche de 21 o 22 mg/24 h y un parche de 15 mg/16 h. La nicotina se absorbe lentamente, de forma que, el primer día, se alcanzan las concentraciones venosas máximas de nicotina venosa, 6-10 h después de la administración. A partir de entonces, los valores permanecen bastante estables, con disminución desde el nivel máximo hasta un mínimo del 25-40% con los parches de 24 h. Las concentraciones de nicotina obtenidas con parches son, por regla general, la mitad de las alcanzadas fumando. Después de 4-6 semanas usando los de dosis elevadas (21 o 22 mg/24 h y 15 mg/16 h), se pasa gradualmente a una dosis media (14 mg/24 h o 10 mg/16 h), y, después de otras 2-4 semanas, a la dosis más baja (7 mg/24 h o 5 mg/16 h). La mayoría de los estudios indican que la interrupción brusca del uso de los parches no provoca una abstinencia significativa; así pues, la reducción gradual no parece necesaria. La duración total recomendada del tratamiento suele ser de 6-12 semanas.

La eficacia global de los parches de nicotina para el abandono del tabaquismo está bien documentada. Los efectos son independientes del tipo de parche, de la duración del tratamiento, de las pautas de reducción de la dosis y de la modalidad o intensidad de la terapia conductual, aunque se debe indicar que los tratamientos conductuales con parches de nicotina mejoran los resultados comparados con los registrados con parches solos. A los parches de nicotina no se les han asociado efectos adversos graves. Los efectos secundarios menores más habituales son reacciones cutáneas (50%), insomnio y aumento de los sueños o sueños más vívidos (un 15% con los parches de 24 h), y náuseas (5-10%). La tolerancia a estos efectos secundarios normalmente aparece en 1 semana. La rotación de los sitios de colocación de los parches disminuye la irritación cutánea. El insomnio comunicado durante la primera semana después de dejar de fumar parece deberse más a la abstinencia de nicotina que al parche en sí mismo. Un parche de 24 h se puede retirar antes de ir a dormir para determinar si el insomnio se debe a él. Sin tratamiento, el insomnio normalmente cede después de entre 4 y 7 días. Los parches presentan un mínimo riesgo de dependencia: solo el 2% de los usuarios continúan utilizándolos durante un período prolongado después de haber dejado de fumar.

Pulverizador nasal de nicotina

El pulverizador nasal de nicotina, aprobado en EE. UU. para el tratamiento de la dependencia de la nicotina en 1996, consiste en una disolución de nicotina

colocada en un recipiente para pulverización nasal similar a los usados para los pulverizadores de suero salino. El pulverizador suministra ≈ 1 mg de nicotina por administración, y el paciente se administra el pulverizado (10 mg/ml) en cada orificio nasal cada 4-6 h. Esta formulación produce una elevación más rápida de los niveles de nicotina que el chicle, y la elevación generada por el pulverizador se sitúa entre la producida por los chicles y la causada por los cigarrillos. Los niveles máximos se alcanzan en 10 min, y los niveles de nicotina venosa son aproximadamente dos tercios de los niveles entre cigarrillos. Los fumadores pueden usar el pulverizador nasal según lo necesiten, hasta 30 veces al día durante 12 semanas.

En ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo del pulverizador nasal frente a un pulverizador con placebo se ha establecido la seguridad y eficacia del pulverizador nasal para el abandono del tabaquismo. Estos ensayos emplearon el tratamiento durante 3-6 meses, y el pulverizador nasal de nicotina duplicó los índices de abandono durante el período de uso activo. Las diferencias fueron reducidas o nulas con la prolongación del seguimiento, lo que indica la necesidad de continuar usando este producto. Sin embargo, hasta la fecha estos estudios a largo plazo no han sido publicados. Sus efectos secundarios son irritación nasal y de garganta, rinitis, estornudos, tos y lagrimeo. El pulverizador nasal de nicotina implica riesgo moderado de dependencia; el uso prolongado se registra en aproximadamente el 10% de los fumadores que lo emplean, por lo que se recomienda seguimiento.

Inhaladores de nicotina

Los inhaladores de nicotina son cartuchos (relleno) de nicotina (≈ 1 mg de nicotina cada uno) que se colocan dentro de unos cilindros de plástico huecos similares a los cigarrillos. Los cartuchos producen un vapor de nicotina cuando se hace pasar aire templado a través de los mismos. La absorción de la nicotina de un inhalador es fundamentalmente bucal más que respiratoria. Versiones más recientes de inhaladores producen una elevación más rápida de los niveles de nicotina venosa comparada con la de los chicles, pero menos rápida comparada con la del pulverizador nasal, con unos niveles sanguíneos de nicotina de aproximadamente un tercio de los niveles entre cigarrillos. Se indica a los fumadores que inhalen continuamente del inhalador (0,013 mg/inhalación) durante el día, y la dosis recomendada es de 6 a 16 cartuchos diarios. El inhalador se usa cuando sea necesario durante aproximadamente 12 semanas. No se han notificado efectos secundarios médicos graves con los inhaladores de nicotina, aunque el 50% de los pacientes notificaron irritación de garganta o tos. Estudios aleatorizados, doble ciego, revelaron un aumento en los índices de abandono, dos a tres veces mayores (17-26%) al final del estudio que los de los inhaladores de placebo, y diferencias menores en los períodos de seguimiento de 1 año o más. Estos datos apoyan la eficacia a corto plazo de los inhaladores en fumadores de cigarrillos, aunque son necesarios ensayos a más largo plazo con inhaladores. Existen también pequeños problemas relacionados con el riesgo de abuso con utilización a largo plazo del producto, aunque se han registrado en menos del 10% de los fumadores.

Bupropión de liberación prolongada

El bupropión, un antidepresivo atípico, es un tratamiento farmacológico no nicotínico de primera línea que se utiliza en su formulación de liberación prolongada (LP) en fumadores dependientes de nicotina que desean dejar de fumar. El mecanismo de acción en el tratamiento de la dependencia de la nicotina implica probablemente bloqueo de la recaptación de dopamina y noradrenalina, así como antagonismo de elevada afinidad de los nAChR, sin embargo, el mecanismo exacto por el cual el bupropión ejerce sus efectos antitabaco no está claro. Los objetivos de la terapia con bupropión son: 1) el abandono del tabaquismo; 2) la reducción del ansia de nicotina y de los síntomas de abstinencia, y 3) la prevención de la ganancia de peso que se produce al dejar de fumar.

La dosis establecida de bupropión es de 300 mg diarios (150 mg dos veces al día). El tratamiento comienza generalmente 7 días antes de la fecha objetivo para dejar de fumar (FO) con 150 mg diarios, y a continuación, después de 3-4 días, se aumenta a 150 mg dos veces al día. A diferencia de las TSN, no existe el requisito absoluto de que los fumadores dejen completamente de fumar hasta la FO, aunque muchos fumadores notifican una reducción significativa en el impulso y las ansias de fumar, que facilita el abandono del tabaquismo en la FO, cuando los niveles del fármaco alcanzan los niveles plasmáticos estacionarios. Algunos fumadores reducen gradualmente la cantidad de cigarrillos que fuman durante varias semanas antes de dejarlo.

El bupropión LP para el tratamiento de la dependencia de la nicotina es seguro y eficaz. En un ensayo de 7 semanas, por ejemplo, se prescribieron cuatro dosis de bupropión LP (0, 100, 150 y 300 mg/día, con dos administraciones al día), en combinación con asesoramiento semanal sobre abandono del tabaquismo, a 615 fumadores de cigarrillos que fumaban al menos 15 cpd. En un seguimiento de 1 año, los índices de abandono fueron del 12,4, 19,6, 22,9 y 23,1% respectivamente. El tratamiento con bupropión LP redujo, de una forma dependiente de la dosis, la ganancia de peso asociada con el abandono del tabaquismo y disminuyó significativamente los síntomas de abstinencia en dosis de 150 y 300 mg/día.

Posteriormente se estudió la eficacia del bupropión LP en combinación con los parches transdérmicos de nicotina en un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Un total de 893 fumadores de cigarrillos, que consumían al menos 15 cpd, se colocaron aleatoriamente en uno de cuatro grupos experimentales: 1) bupropión placebo + parche de placebo; 2) bupropión placebo + parche de nicotina; 3) bupropión (300 mg/día) + parche de placebo, o 4) bupropión + parche de nicotina. Los índices de abandono en la valoración del seguimiento a 1 año fueron del 15,6, 16,4, 30,3 y 35,5% res-

pectivamente. Los grupos de bupropión lo hicieron significativamente mejor que los grupos de placebo y parche de nicotina solos, pero la combinación de bupropión y parche no fue significativamente mejor que el bupropión solo. El control del peso después del abandono fue más sólido en el grupo de terapia combinada. Finalmente, un estudio controlado aleatorizado demostró la eficacia del bupropión LP en la prevención de las recaídas después de dejar de fumar. En pacientes que habían dejado de fumar con 7 semanas de tratamiento con bupropión (300 mg/día), el bupropión LP frente a placebo durante 12 meses retrasó la recaída y produjo ganancia de peso.

Los efectos secundarios habituales en los fumadores de cigarrillos notificados con la administración de bupropión son cefaleas, náuseas y vómitos, sequedad bucal, insomnio y activación, la mayoría de los cuales se producen durante la primera semana de tratamiento. La principal contraindicación para el uso de bupropión son antecedentes de convulsiones por cualquier causa. Sin embargo, los índices de convulsiones *de novo* son bajas con esta sustancia (< 0,5%) en dosis de 300 mg/día o menores, pero se han observado cuando la dosis diaria supera los 450 mg/día.

Vareniclina

El tartrato de vareniclina, agonista parcial de los receptores $\alpha_4\beta_2$ nicotínicos de la acetilcolina, fue autorizado por la FDA como tratamiento de primera línea para el abandono del tabaquismo.⁶ Los ensayos en fase II iniciales de vareniclina establecieron su seguridad y su eficacia en comparación con placebo, y propusieron una dosis óptima de 2 mg/día. A continuación se obtuvieron los resultados de dos ensayos en fase III, independientes, pero idénticos, en los que se comparaban vareniclina (2 mg/día) con bupropión LP (300 mg/día).⁷ En ambos estudios, los índices de abandono fueron similares en cuanto a abstinencia continua en las últimas 4 semanas de cada uno, y fueron significativamente superiores en los participantes que tomaban vareniclina que en los que tomaban bupropión LP, si bien ambos fármacos dieron lugar a índices de abandono también significativamente superiores a los de placebo. La abstinencia continua fue inferior a lo largo de un seguimiento de 43 semanas, y los participantes que tomaron vareniclina continuaron mostrando un índice de abstinencia mayor que los que tomaron bupropión y placebo. La vareniclina también es más eficaz que el placebo en la prevención de las recaídas.

La vareniclina reduce las ansias de tabaco y la satisfacción al fumar, y generalmente se tolera bien y es segura, incluso en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente.⁸ Los efectos adversos más habituales notificados en los estudios iniciales fueron náuseas e insomnio. Sin embargo, desde la aprobación del fármaco por la FDA se ha observado la aparición de episodios neuropsiquiátricos relacionados con el tratamiento, como agitación, ideas homicidas y suicidas, manía y psicosis. Por ello, cuando se receta este fármaco, se aconseja una estrecha vigilancia de los fumadores, especialmente de los que tienen antecedentes de enfermedades psiquiátricas. En cualquier caso, sólidas evidencias indican que la vareniclina parece segura y eficaz en fumadores con trastornos psiquiátricos concomitantes, en relación con los que toman bupropión LP o usan parches de nicotina.⁹

Tratamientos de combinación

Sustanciales evidencias indican que la combinación de varias formulaciones de TSN mejora los resultados de abandono del tabaquismo en comparación con las monoterapias. No obstante, es poco lo que se sabe sobre el mejor modo de cambiar los medicamentos en ausencia de respuesta inicial. Utilizando un diseño de ensayo adaptativo,¹⁰ se ha demostrado que la respuesta inicial a la nicotina transdérmica (p. ej., reducción del 50% en el consumo de tabaco en las primeras 2 semanas tras la aplicación de parches) predijo el éxito en el ulterior abandono del hábito. Además, quienes no respondieron inicialmente a la nicotina transdérmica, sí lo hicieron al aumento del bupropión LP o al cambio a vareniclina. Sin embargo, la combinación de bupropión y vareniclina no parece mejor que la vareniclina sola.¹¹ Están justificados nuevos estudios sobre farmacoterapia de combinación y estrategias de intercambios de medicamentos aprobados.

Medicamentos no aprobados

De otros medicamentos (v. tabla 29-2) se han demostrado evidencias de eficacia en el tratamiento del tabaquismo, pero su uso no está aprobado y deben ser considerados tratamientos de segunda línea.

Sistemas electrónicos de liberación de nicotina

Los sistemas electrónicos de liberación de nicotina (SELN) conformaban un mercado global de unos 10.000 millones de dólares en 2015, el 56% del cual se localizaba en EE. UU. Según un informe titulado «Public Health Consequences of E-cigarettes», publicado en 2018 por las National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (<https://www.nap.edu/read/24952>), el mercado global de los SELN superó la duplicación, de los 2,8 millones de usuarios en 2013 a los 6,1 millones en 2016, y más del 40% de ellos calificaban su consumo de «regular» en vez de ocasional. La mayoría de los adultos que usan e-cigarrillos son fumadores o antiguos fumadores y refieren el abandono del tabaco y la personalización del dispositivo como motivaciones para el uso. En adolescentes, la principal motivación son los «sabores» y, a diferencia de los adultos, los usuarios no suelen ser fumadores de tabaco concurrentes. La prevalencia de uso es mayor en adolescentes y adultos jóvenes, hombres, de raza blanca y de nivel formativo intermedio o alto. Los SELN se utilizan cada vez más para dejar de fumar tabaco, y pequeños estudios a corto plazo indican que se toleran bien y que son moderadamente eficaces para abordar la abstinencia, aunque la evidencia de sus efectos sobre la salud a largo plazo es escasa o nula.^{7,8}

Estructuralmente, los SELN constan de un cartucho de e-líquido, un elemento calentador y una batería. La solución de e-líquido, consistente en propilenglicol solo o mezclado con glicerina, nicotina (de 0 a 26 mg/ml) y saborizantes, se calienta y se vaporiza en aerosol, que es inhalado por una boquilla. El riesgo de dependencia de la nicotina por e-cigarrillos depende del modelo del dispositivo, la concentración de nicotina y la técnica de inhalación, pero es en cualquier caso menor que el de los cigarrillos convencionales.^{9,10} La utilidad de los SELN para ayudar a dejar de fumar es indicativa, pero no está demostrada.

La concentración de toxinas varía según la fabricación y el uso del producto, pero generalmente es menor que la de los cigarrillos normales, si bien las concentraciones residuales de metales son similares o superiores a las del humo del tabaco. Los problemas fisiológicos asociados a los SELN comprenden irritación de la boca y la garganta, náuseas, cefaleas, mareo y tos seca. Otros posibles daños para los usuarios son lesiones tóxicas por los líquidos, ingestión e inhalación de nicotina demasiado concentrada, sobrecalentamiento, incendio o explosión.

PREVENCIÓN

El consumo de tabaco continúa siendo una de las principales causas evitables de morbimortalidad en el mundo occidental. Aunque las terapias para el abandono del tabaquismo están entre las terapias médicas más rentables y comprobadas, la mayoría de los profesionales sanitarios no identifican el consumo de tabaco en sus pacientes. Recomendaciones recientes indican que a todos los fumadores se les debe plantear en abandono del hábito. Además, las políticas efectivas sobre el tabaco, como las tasas estatales y los esfuerzos preventivos dirigidos a reducir la iniciación de jóvenes y adultos en su consumo, son elementos críticos en la estrategia global para reducir la carga de enfermedad relacionada con el tabaco y los costes sociales y sanitarios asociados.

PRONÓSTICO

El pronóstico para fumadores de tabaco que dejan el hábito es excelente en términos de años y calidad de vida ganados, y el abandono temprano del mismo parece asociarse a aumento de la esperanza y mejora de la calidad de vida. Por otro lado, aunque está documentada la eficacia de las medicaciones y los tratamientos conductuales para tratar el trastorno por consumo de tabaco, es importante que estos abordajes se apliquen combinados para conseguir los mejores resultados globales y asegurar la adquisición de habilidades adecuadas y el cumplimiento del tratamiento. Nuevos y prometedores tratamientos e intervenciones preventivas, como la vacuna contra la nicotina y el empleo de la medicina personalizada, que ajusta las medicaciones correctas a los fumadores con respuestas preferenciales usando estrategias farmacogenéticas (p. ej., polimorfismos en los genes que codifican la catecolamina-O-metiltransferasa [COMT], subunidades de receptores nicotínicos CHRNA3 y CHRNA4, enzima metabólica de la nicotina CYP 2A6 y biomarcadores de neuroimagen por PET y RMf), están generando considerable interés en el campo del tratamiento de la dependencia del tabaco. Además, dados los elevados índices de consumo y dependencia del tabaco en poblaciones psiquiátricas y los bajos índices de abandono en este subgrupo, la adaptación específica de los tratamientos a fumadores con enfermedades mentales será de fundamental importancia en la mejora del pronóstico y de los resultados en estos fumadores difíciles de tratar. Desafíos futuros adicionales incluyen el desarrollo de tratamientos más seguros y eficaces para abandonar el tabaquismo y hacer que estén disponibles para todos los fumadores que deseen dejar de fumar.



Bibliografía de grado A

- Rose JE, Behm FM. Adapting smoking cessation treatment according to initial response to precessation nicotine patch. *Am J Psychiatry*. 2013;170:860-867.
- Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD000146.
- Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, et al. Behavioral counseling and pharmacotherapy interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women: a review of reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;163:608-621.
- Sterling LH, Windle SB, Filion KB, et al. Varenicline and adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;1-11.
- Benowitz NL, Pipe A, West R, et al. Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:622-631.
- Anthenelli R, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387:2507-2520.
- Rose JE, Behm FM. Adaptive smoking cessation to initial response to precessation nicotine patch. *Am J Psychiatry*. 2013;170:860-867.
- Cinciripini PM, Minnix JA, Green CE, et al. An RCT with the combination of varenicline and bupropion for smoking cessation: clinical implications for front line use. *Addiction*. 2018;113:1673-1682.
- Halpern SD, Harhay MO, Saulsgiver K, et al. A pragmatic trial of e-cigarettes, incentives, and drugs for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2018;378:2302-2310.
- Masiero M, Lucchiarri C, Mazzooco K, et al. E-cigarettes may support smokers with high smoking-related risk awareness to stop smoking in the short run: preliminary results by randomized controlled trial. *Nicotine Tob Res*. 2019;21:119-126.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TRASTORNOS POR CONSUMO DE ALCOHOL

PATRICK G. O'CONNOR

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Se ha usado una diversidad de términos para describir la variedad de problemas médicos, psicológicos, conductuales y sociales relacionados con el consumo excesivo de alcohol (*problemas con el alcohol*). El *alcoholismo* es quizá uno de los términos más usados para referirse a los pacientes con problemas con el alcohol. En un intento por definir con más precisión el *alcoholismo*, un grupo de expertos del National Council on Alcoholism and Drug Dependence de EE. UU. y la American Society of Addiction Medicine desarrollaron una definición del alcoholismo que incluía «una enfermedad crónica principal con factores genéticos, psicosociales y medioambientales... con frecuencia progresiva y mortal... caracterizada por un deterioro del control de la bebida, la preocupación por el alcohol, el consumo de alcohol pese a las futuras consecuencias y la alteración del pensamiento, principalmente la negación». Puesto que el término *alcoholismo* es tan amplio, también puede ser poco preciso para definir todo el espectro de problemas relacionados con el alcohol.

Los *abstemios* son las personas que no consumen nada de alcohol. El National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism de EE. UU. define el consumo moderado como el consumo al día de un número promedio de bebidas que ponen al adulto en bajo riesgo de problemas con el alcohol. Hay datos epidemiológicos que indican que el consumo moderado puede aportar algunos beneficios para la salud al reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular (cap. 46). El grado de consumo de alcohol que produce ese beneficio, si es que este existe, es probable en cualquier caso que sea muy escaso (p. ej., menos de una bebida al día). De hecho, un reciente estudio epidemiológico indica que el consumo de alcohol que minimiza los riesgos para la salud es cero.¹

El *consumo de riesgo* es un nivel de consumo de alcohol que provoca riesgos para la salud (tabla 30-1). Esta categoría de conducta de consumo se ha identificado sobre la base de datos epidemiológicos que muestran que ciertos niveles límite de consumo de alcohol están relacionados con un mayor riesgo de problemas específicos para la salud. El consumo de riesgo se define de forma diferente en hombres menores de 65 años que en mujeres de todas las edades debido a su peso corporal generalmente menor y las menores tasas de metabolismo del alcohol en la mujer. La definición en hombres mayores de 65 años es la misma que en mujeres debido al aumento del riesgo de problemas con el alcohol relacionados con la edad, en parte debido a los cambios en el metabolismo del alcohol en personas mayores. El *consumo compulsivo* o *consumo intensivo* es el consumo episódico de grandes cantidades de alcohol, normalmente cinco o más bebidas cada vez en el hombre y cuatro o más cada vez en la mujer. Una bebida estándar contiene 12 g de alcohol puro, cantidad equivalente a la que contienen 150 ml de vino, 350 ml de cerveza o 45 ml de una bebida alcohólica de 80°.

La más reciente edición (5.^a) del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5) ha reemplazado los términos *abuso del alcohol* y *dependencia del alcohol*

por el de *trastorno por consumo de alcohol* (v. tabla 30-1) para describir más claramente el espectro de síntomas experimentados por los pacientes. Se considera que los que cumplen 2 o 3 criterios de los 11 para el trastorno por consumo de alcohol presentan un trastorno *leve*; si cumplen 4 o 5 corresponden a un trastorno *moderado*, y si cumplen de 6 a 11, a un trastorno *grave*.

EPIDEMIOLOGÍA

En encuestas nacionales, el 52% de los adultos americanos comunicaron que consumen bebidas alcohólicas (licor, vino o cerveza), mientras que el 23% refirieron consumo rápido y compulsivo y el 6,3% ingesta de cantidades importantes de alcohol en los últimos 30 días.² Muchas de las personas que toman alcohol tienen problemas por la bebida. Se ha calculado que la sociedad norteamericana gasta más de 100.000 millones de dólares al año para tratar los trastornos relacionados con el consumo de alcohol y recuperarse de los costes de las pérdidas económicas relacionadas con el alcohol. El consumo excesivo de alcohol ocupa el tercer lugar como causa evitable de muerte en EE. UU. tras el tabaquismo y la obesidad. Más de 100.000 muertes al año en EE. UU. se atribuyen a los trastornos por el consumo de alcohol.

Los estudios epidemiológicos basados en la población han mostrado que los trastornos por el consumo de alcohol se encuentran entre los trastornos médicos, de la conducta o psiquiátricos más frecuentes en la población general. En un estudio epidemiológico de la población general adulta de EE. UU., se estimó que la prevalencia en 12 meses y a lo largo de la vida del trastorno por consumo de alcohol era del 13,9 y del 29,1%, respectivamente. El trastorno por consumo de alcohol era generalmente más prevalente en hombres, de raza blanca e indios nativos de Norteamérica, y en personas jóvenes. El trastorno grave presentaba mayor prevalencia en personas con los niveles de renta más bajos. Cabe reseñar que solo el 19,8% de las personas que presentaban un trastorno por consumo de alcohol a lo largo de su vida recibían en algún momento tratamiento. Además, las personas con este trastorno tenían mayor probabilidad de presentar un trastorno concomitante por consumo de otras sustancias, así como enfermedades psiquiátricas concomitantes, en especial depresión, trastorno bipolar, trastorno antisocial y trastorno límite de la personalidad. Un estudio determinó que un primer matrimonio con un cónyuge sin trastorno por consumo de alcohol a lo largo de su vida reducía de manera sustancial el riesgo de padecerlo. En conjunto, aunque estos y otros datos identifican ciertas características del paciente asociadas a los trastornos por alcohol, se debe hacer hincapié en que se trata de un cuadro prevalente en todos los grupos sociodemográficos, y que todas las personas han de ser objeto de un minucioso cribado. El estereotipo de paciente alcohólico de los «barrios bajos» es mucho más la excepción que la regla.

La frecuencia de trastornos por el consumo de alcohol es mayor en la mayoría de los ámbitos sanitarios que en la población general puesto que los problemas con el alcohol suelen provocar conductas de búsqueda de tratamiento. Se calcula que la frecuencia de problemas con la bebida en ámbitos sanitarios ambulatorios y hospitalarios generales oscila entre el 15 y el 40%. Estos datos respaldan firmemente la necesidad de que los médicos evalúen en todos los pacientes los posibles trastornos por el consumo de alcohol.

BIOPATOLOGÍA

El alcohol de las bebidas alcohólicas contiene etanol, que actúa como sedante-hipnótico. El alcohol se absorbe rápidamente a la circulación sanguínea del estómago y el intestino. Puesto que las mujeres presentan menores niveles de alcohol deshidrogenasa gástrica, la enzima responsable principalmente del metabolismo del alcohol, presentan mayores concentraciones de alcohol en sangre que los hombres que consumen cantidades similares de etanol por kilogramo de peso corporal. La absorción del alcohol puede verse afectada por otros factores, como la presencia de alimentos en el estómago y la velocidad de consumo de alcohol. Mediante el metabolismo hepático, el alcohol se convierte en acetaldehído y acetato (fig. 30-1). El metabolismo es proporcional al peso corporal de la persona, pero una diversidad de otros factores puede afectar al metabolismo del

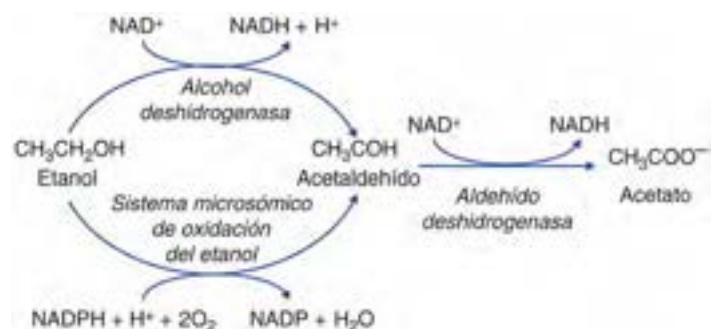


FIGURA 30-1. Metabolismo del etanol. La alcohol deshidrogenasa predomina a dosis de etanol de bajas a moderadas. El sistema microsómico de oxidación del etanol se induce por la exposición crónica a niveles elevados de etanol y por ciertos fármacos. La inhibición de la aldehído deshidrogenasa (inducida genética o farmacológicamente) conduce a la acumulación de acetaldehído, sobre todo en el último grupo.

TABLA 30-1 TÉRMINOS Y CRITERIOS SOBRE LAS PAUTAS DEL CONSUMO DE ALCOHOL

CONSUMO DE RIESGO

Hombres: > 14 bebidas/semana o > 4 bebidas/día
Mujeres: > 7 bebidas/semana o > 3 bebidas/día

CRITERIOS DEL TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL^{*}

Tolerancia
Abstinencia
Más consumo del previsto
Deseo ansioso
Intentos infructuosos de dejar de beber
Tiempo excesivo dedicado a la adquisición de bebidas alcohólicas
Renuncia a actividades debido al consumo
Consumo a pesar de sus efectos negativos
Incumplimiento de obligaciones de rol importantes
Consumo recurrente en situaciones de riesgo
Consumo continuado a pesar de la existencia de problemas sociales o intrapersonales

^{*}Leve, 2-3 criterios; moderado, 4-5 criterios; grave, 6 o más criterios.

Tomado de American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

alcohol. Una variación genética en una proporción significativa de la población asiática altera la estructura de una isoenzima aldehído deshidrogenasa, provocando el desarrollo de una reacción de crisis vasomotoras por el alcohol, con rubor facial, sensaciones de calor, taquicardia e hipotensión.

En el cerebro, el alcohol afecta a una diversidad de receptores, como los receptores de ácido γ -aminobutírico (GABA), de *N*-metil-D-aspartato y opioides. Se piensa que los receptores glicínúricos y serotoninérgicos también intervienen en la interacción entre el alcohol y el cerebro. Se piensa que los fenómenos de refuerzo y adaptación celular, al menos en parte, influyen en las conductas de dependencia del alcohol. Se sabe que el alcohol es un reforzante porque la abstinencia del etanol y la ingesta de etanol fomentan el posterior consumo de alcohol. Tras la exposición crónica al alcohol, algunas neuronas cerebrales parecen adaptarse a esta exposición ajustando su respuesta a los estímulos normales. Se piensa que esta adaptación es responsable del fenómeno de tolerancia, por lo que se necesitan cantidades de alcohol cada vez mayores con el tiempo para lograr los efectos deseados. Aunque se ha aprendido mucho sobre la diversidad de efectos que el alcohol puede tener en distintos receptores cerebrales, no se ha detectado ningún centro de receptores único. Se observan una diversidad de trastornos neuropsicológicos asociados al consumo crónico de etanol, como el deterioro de la memoria a corto plazo, la alteración de la función cognitiva y las dificultades de percepción.

Aunque el cerebro es el principal objetivo de las acciones del alcohol, una diversidad de otros tejidos desempeña un papel fundamental en cómo el alcohol afecta al organismo en el hombre. La toxicidad hepática directa puede encontrarse entre las consecuencias más importantes del consumo agudo y crónico de alcohol (cap. 143). Se han descrito una diversidad de alteraciones histológicas que abarcan desde inflamación a cicatrización y cirrosis. Se piensa que el mecanismo fisiopatológico de estos efectos incluye la liberación directa de toxinas y la formación de radicales libres, que pueden interactuar de forma adversa con las proteínas hepáticas, los lípidos y el ADN. El alcohol también tiene considerables efectos negativos en el corazón y el sistema cardiovascular. La toxicidad directa en las células del miocardio suele provocar insuficiencia cardíaca (cap. 52) y se considera que el consumo intensivo de alcohol contribuye de forma fundamental a la hipertensión (cap. 70). Otros sistemas orgánicos que experimentan una toxicidad directa significativa por el alcohol son el tubo digestivo (esófago, estómago), el sistema inmunitario (médula ósea, función celular inmunitaria) y el sistema endocrino (páncreas, gónadas).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El alcohol presenta una diversidad de efectos agudos y crónicos específicos. Los efectos agudos más frecuentes son la intoxicación alcohólica y la abstinencia del alcohol. Los efectos clínicos crónicos afectan casi todos los sistemas orgánicos.

Efectos agudos

Intoxicación alcohólica

Tras entrar en el torrente sanguíneo, el alcohol atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación alcohólica están directamente relacionadas con el nivel de alcohol en sangre.³ Debido a la tolerancia, las personas expuestas crónicamente al alcohol generalmente experimentan menos efectos graves a un nivel de alcohol determinado que las personas no expuestas crónicamente al alcohol.

Los síntomas de intoxicación alcohólica leve en personas no tolerantes suelen producirse con niveles de alcohol en sangre de 20 a 100 mg/dl e incluyen euforia, leve descoordinación muscular y deterioro cognitivo leve. A mayores niveles de alcohol (100-200 mg/dl), se producen alteraciones neurológicas considerables, como deterioro mental más grave, ataxia y prolongación del tiempo de reacción. Las personas con niveles de alcohol en sangre dentro de esos intervalos pueden evidentemente intoxicarse, presentando habla escandida y descoordinación. Estos efectos avanzan a medida que los niveles de alcohol en sangre aumentan a niveles mayores, hasta el punto en que pueden producirse estupor, coma y muerte a niveles iguales o mayores de 300-400 mg/dl, especialmente en personas que no toleren los efectos del alcohol. La causa habitual de muerte en personas con niveles de alcohol en sangre muy elevados es depresión respiratoria e hipotensión.

Síndrome de abstinencia de alcohol

La abstinencia de alcohol puede producirse cuando una persona reduce su consumo de alcohol o deja totalmente de consumir alcohol. La gravedad de los síntomas puede variar considerablemente. Muchas personas sufren la abstinencia del alcohol sin buscar atención médica, mientras que otras precisan hospitalización por enfermedades graves. Puesto que el etanol es un depresor del sistema nervioso central, la respuesta natural del organismo a la retirada de la sustancia es un estado neurológico hiperexcitable. Se piensa que este estado es consecuencia de los mecanismos neurológicos de adaptación no limitados por el alcohol, con la consecuente liberación de una diversidad de sustancias neurohumorales, como la noradrenalina. Además, la exposición crónica al alcohol provoca una reducción del número de receptores de GABA y altera su funcionamiento.

Las manifestaciones clínicas de la abstinencia del alcohol incluyen la hiperactividad, que produce taquicardia y diaforesis. Los pacientes también sufren temblores, ansiedad e insomnio. Puede producirse un síndrome de abstinencia más grave, con náuseas y vómitos que pueden empeorar los trastornos metabólicos. Las alteraciones de la percepción, como alucinaciones visuales y auditivas y agitación psicomotriz, son manifestaciones

frecuentes de la abstinencia del alcohol más moderada o grave. Las crisis tónico-clónicas suelen producirse durante la abstinencia del alcohol, aunque generalmente no requieren tratamiento después de la fase aguda de abstinencia.

La evolución del síndrome de abstinencia del alcohol puede variar en cada persona y por complejo de síntomas, y la duración global de los síntomas puede ser de unos pocos a varios días (fig. 30-2). El temblor es habitual entre los primeros síntomas y puede producirse en las 8 h siguientes a la última toma. Los síntomas de temblor e hiperactividad motriz suelen ser máximos entre 24 y 48 h después. Aunque el temblor leve suele afectar a las manos, los temblores más graves pueden afectar a todo el cuerpo y deteriorar considerablemente una diversidad de funciones motrices básicas. Las alteraciones de la percepción suelen comenzar entre 24 y 36 h después de la última bebida y se resuelven en unos pocos días. Cuando se producen las convulsiones por abstinencia, suelen ser convulsiones tónico-clónicas generalizadas, que casi siempre aparecen entre 12 y 24 h después de la reducción de la ingesta de alcohol. Sin embargo, las convulsiones pueden producirse también en momentos posteriores.

La manifestación más grave del síndrome de abstinencia de alcohol es el *delirium tremens*. Este complejo de síntomas incluye desorientación, confusión, alucinaciones, diaforesis, fiebre y taquicardia. El *delirium tremens* suele comenzar entre 2 y 4 días después de la abstinencia, y la forma más grave puede provocar la muerte.

Efectos crónicos

Las manifestaciones agudas, como la intoxicación y la abstinencia, generalmente son de comienzo y evolución estereotípicos, pero las manifestaciones crónicas suelen ser más variadas. Muchos pacientes alcohólicos pueden no presentar ninguna manifestación médica crónica durante muchos años. Sin embargo, a medida que pasa el tiempo, la posibilidad de que aparezca una o más de estas manifestaciones aumenta considerablemente. Todos los sistemas orgánicos principales pueden verse afectados, pero los principales sistemas orgánicos afectados son el sistema nervioso, el sistema cardiovascular, el hígado, el sistema digestivo, el páncreas, el sistema hematopoyético y el sistema endocrino (tabla 30-2). Los pacientes bebedores presentan un riesgo de varias neoplasias malignas, como cáncer de cabeza y cuello, esófago, colorrectal, mama e hígado (v. capítulos específicos sobre estos cánceres). El consumo excesivo de alcohol suele provocar una morbilidad psiquiátrica y social importante que puede ser más frecuente y más grave que los efectos médicos directos, sobre todo al comienzo del problema de la bebida.

Sistema nervioso

Además de las manifestaciones neurológicas agudas de intoxicación y abstinencia, el alcohol tiene importantes efectos neurológicos crónicos. Aproximadamente 10 millones de norteamericanos presentan una alteración identificable del sistema nervioso por el consumo crónico de alcohol. La predisposición individual a estos trastornos es muy variable y está relacionada con la genética, el medioambiente, las características sociodemográficas y el género; la contribución relativa de estos factores no está clara.

En el sistema nervioso central, el principal efecto es el deterioro cognitivo. Los pacientes pueden presentar problemas de memoria leves o moderados a corto o largo plazo o pueden sufrir una demencia grave semejante a la enfermedad de Alzheimer (cap. 374). No se conoce bien hasta qué punto el efecto tóxico directo del alcohol es responsable de estos problemas o la repercusión de las carencias nutricionales relacionadas con el alcohol (cap. 388). La carencia de vitaminas como la tiamina puede jugar un papel muy importante en la aparición de la demencia alcohólica y en la alteración grave de la función cognitiva, como se observa en la encefalopatía de Wernicke y en el síndrome de Korsakoff (cap. 388). El alcohol también provoca una polineuropatía que puede presentarse con parestesias, entumecimiento, debilidad y dolor crónico (caps. 388 y 392). Igual que en el sistema nervioso central, se piensa que los efectos en el sistema nervioso periférico son provocados por una combinación de la toxicidad directa del alcohol y las carencias alimentarias. Una pequeña proporción (< 1%) de pacientes con dependencia del alcohol pueden desarrollar una degeneración cerebelosa de la línea media, que se manifiesta con una marcha inestable.

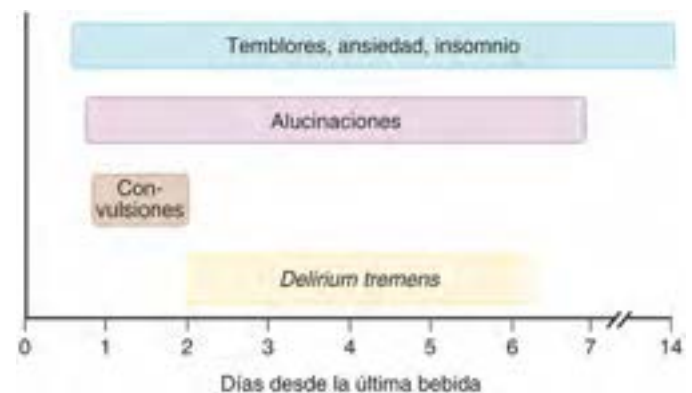


FIGURA 30-2. Evolución de la abstinencia de alcohol.

TABLA 30-2 COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL ALCOHOL

SISTEMA/ESFERA DEL PROBLEMA	COMPLICACIONES
Sistema nervioso	Intoxicación Abstinencia Deterioro cognitivo Degeneración cerebelosa Neuropatía periférica
Sistema cardiovascular	Arritmia cardíaca Miocardiopatía crónica Hipertensión
Hígado	Esteatosis hepática Hepatitis alcohólica Cirrosis
Tubo digestivo, esófago	Inflamación crónica Neoplasias malignas Desgarros de Mallory-Weiss Varices esofágicas
Estómago	Gastritis Úlcera péptica
Páncreas	Pancreatitis aguda Pancreatitis crónica
Otros problemas médicos	Cánceres: boca, bucofaringe, esófago, colorrectal, mama, carcinoma hepatocelular Neumonía Tuberculosis
Psiquiátricos	Depresión Ansiedad Suicidio
Trastornos de la conducta y psicosociales	Lesiones Violencia Delincuencia Abuso de hijos o pareja Tabaquismo, abuso de otras drogas Desempleo Problemas legales

Sistema cardiovascular

Las complicaciones cardiovasculares más frecuentes del consumo crónico de alcohol son la miocardiopatía, hipertensión y arritmias supraventriculares. De hecho, un estudio epidemiológico demostró que el consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular en un grado similar a otros factores de riesgo «tradicionales». ⁴ La miocardiopatía alcohólica puede manifestarse clínicamente de forma similar a otras causas de insuficiencia cardíaca (cap. 52). Es la causa más frecuente de miocardiopatía no isquémica en los países occidentales, y representa alrededor del 45% de los casos. Igual que otras causas, la miocardiopatía alcohólica también responde a los tratamientos tradicionales de la insuficiencia cardíaca (cap. 53). La abstinencia de alcohol puede provocar una mejoría significativa de la miocardiopatía en algunos pacientes. Los niveles crecientes de consumo de alcohol también están relacionados con los niveles crecientes de hipertensión sistólica y diastólica (cap. 70).

Las arritmias más frecuentes relacionadas con el consumo crónico de alcohol incluyen la fibrilación auricular y la taquicardia supraventricular; suelen observarse en el contexto de la intoxicación aguda y la abstinencia (cap. 58). No se conoce bien la prevalencia de las arritmias provocadas por el alcohol. Un estudio constató que el consumo elevado de alcohol era un factor de riesgo de intervalo QTc prolongado, lo que sugiere una potencial etiología de algunas arritmias relacionadas con el alcohol (cap. 59). La miocardiopatía alcohólica también está relacionada con la arritmia, especialmente la arritmia ventricular (cap. 59). La asociación entre ingesta elevada de alcohol y mayor mortalidad cardiovascular puede reducirse con actividad física intensa. ⁵

Hígado

El abuso del alcohol es la principal causa de morbimortalidad por hepatopatía en EE. UU. ⁶ Se calcula que hay más de 2 millones de personas con hepatopatía alcohólica comprobada en EE. UU. Los factores que predisponen a la hepatopatía temprana incluyen la cantidad y la duración de la exposición al alcohol, el género femenino y la desnutrición. La gama de manifestaciones clínicas incluye la esteatosis hepática aguda, la hepatitis alcohólica y la cirrosis (cap. 143). La esteatosis hepática relacionada con la ingesta de alcohol puede ser asintomática o estar relacionada con molestias abdominales inespecíficas; generalmente mejora con la abstinencia de alcohol. La hepatitis alcohólica puede presentarse como un trastorno asintomático detectado por alteraciones en las enzimas hepáticas o como un episodio agudo con dolor abdominal, náuseas, vómitos y fiebre. Los pacientes con

hepatitis alcohólica tienen niveles especialmente elevados de aspartato aminotransferasa en sangre y niveles elevados de γ -glutamilttransferasa. La hepatitis alcohólica suele mejorar con la abstinencia de alcohol y asistencia complementaria.

La cirrosis relacionada con el alcohol es una importante causa de muerte en EE. UU. (cap. 145). Aunque los pacientes suelen estar asintomáticos, los pacientes con cirrosis más avanzada pueden presentar una diversidad de síntomas y signos, como ictericia, ascitis y coagulopatía, que pueden beneficiarse de los abordajes terapéuticos ajustados a esta población de pacientes. La cirrosis también está relacionada con hemorragia gastrointestinal por varices esofágicas (cap. 129). Aunque hay cierta polémica por el uso del trasplante hepático para el tratamiento de pacientes con cirrosis alcohólica, muchos piensan que los pacientes en recuperación comprobada son buenos candidatos para el trasplante hepático (cap. 145).

Enfermedad gastrointestinal

El consumo crónico de alcohol está relacionado con una diversidad de problemas esofágicos, como varices esofágicas, desgarros de Mallory-Weiss y carcinoma escamoso del esófago (cap. 183). El riesgo de carcinoma escamoso es mayor en los pacientes que fuman y beben alcohol (cap. 183). Los pacientes con estos problemas pueden presentar dificultades de deglución, dolor torácico, pérdida de sangre gastrointestinal y pérdida de peso. La gastritis alcohólica aguda suele presentarse con molestias abdominales, náuseas y vómitos (cap. 123).

Páncreas

El riesgo de pancreatitis en personas con dependencia del alcohol es aproximadamente cuatro veces mayor que en la población general. La cantidad y la duración de la exposición al alcohol y los antecedentes de pancreatitis predicen futuros episodios. La pancreatitis alcohólica aguda, que puede manifestarse con un dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos, fiebre e hipotensión, puede ser potencialmente mortal (cap. 135). Las personas con pancreatitis aguda recurrente pueden presentar pancreatitis crónica, que suele manifestarse como un dolor abdominal crónico, malabsorción, pérdida de peso y desnutrición.

Sistema hematopoyético

La anemia que suele observarse en los pacientes con problemas crónicos de alcoholismo puede ser multifactorial (p. ej., pérdida de sangre, carencia alimentaria, secundaria a hepatopatía e hipersplenismo). Los estudios en pacientes hospitalizados seleccionados, con dependencia del alcohol, mostraron una prevalencia de anemia en un intervalo de aproximadamente 10-60%. La pérdida de sangre gastrointestinal por desgarros de Mallory-Weiss (cap. 126), la gastritis alcohólica (cap. 123) o las varices esofágicas (caps. 126 y 144) pueden ser un factor fundamental, y muchos pacientes sufren una carencia de hierro posterior. La carencia de folato en la alimentación puede estar relacionada con anemia megaloblástica (cap. 155). El alcohol tiene también un efecto tóxico directo en la médula ósea, que puede provocar anemia sideroblástica que se resuelve después de la abstinencia. El alcohol puede suprimir la producción de megacariocitos y provocar trombocitopenia, que puede manifestarse como equimosis o hemorragia (cap. 163); la trombocitopenia es especialmente sensible a la abstinencia, y el recuento de plaquetas normalmente rebota o vuelve a la normalidad a los 5-7 días de suspender la ingesta de alcohol. También parece que el alcohol interfiere directamente en la función plaquetaria. La alteración de la función inmunitaria relacionada con el alcohol, como muestra la reducción de la producción y función de los leucocitos y el trastorno de la inmunidad humoral y mediada celularmente, explica en parte por qué las personas dependientes del alcohol presentan un mayor riesgo de enfermedades infecciosas, como neumonía y tuberculosis.

Neoplasias malignas

La ingesta de alcohol se ha relacionado con numerosos cánceres, ⁷ incluidas las neoplasias malignas del tubo digestivo, el aparato respiratorio y el hígado. La magnitud de la exposición al alcohol que aumenta el riesgo de cáncer varía sensiblemente y puede no correlacionarse con niveles considerados «seguros» de consumo de alcohol. En cuanto a los cánceres específicos, el consumo de alcohol está relacionado con el carcinoma escamoso del esófago (cap. 183) y de la cabeza y el cuello (cap. 181). La simultaneidad del abuso de alcohol y de tabaco parece ser sinérgica. El consumo intensivo de alcohol o el tabaquismo por separado aumentan la tasa de cáncer de bucofaringe, siendo entre seis y siete veces mayor que en la población general, mientras que la tasa de personas con ambos factores de riesgo es alrededor de 40 veces la de la población general. Los pacientes con hepatopatía provocada por el alcohol que también tengan antecedentes de hepatitis B o C presentan un riesgo especialmente mayor de carcinoma hepatocelular (cap. 186).

El consumo crónico de alcohol también se ha relacionado con neoplasias malignas de la mama (cap. 188), próstata (cap. 191), páncreas (cap. 185), cuello del útero (cap. 189), pulmón (cap. 182) y colon (cap. 184). Las mujeres que tomen más de una o dos bebidas alcohólicas al día pueden aumentar 1,5 veces o más el riesgo de padecer cáncer de mama. Se han propuesto mecanismos hormonales y efectos cancerígenos directos del alcohol como causas de esta relación. La relación del cáncer de cuello uterino con la dependencia del alcohol puede deberse a conductas sexuales de alto riesgo relacionadas con el alcohol que se piensa que incrementan el riesgo de cáncer de cuello uterino.

Otros problemas médicos

Se ha relacionado la gota con el abuso de alcohol, pudiendo producirse episodios con niveles séricos de urato menores que en pacientes no alcohólicos (cap. 257). La cetoaci-

dosis alcohólica (cap. 110), que normalmente sigue a una borrachera, se presenta como náuseas, vómitos, dolor abdominal e hipovolemia. Normalmente, la cetoacidosis se observa con lecturas bajas o normales de glucosa. Las alteraciones leves o inespecíficas de la función tiroidea, sobre todo en pacientes con hepatopatía de base, pueden reflejar alteraciones en la eliminación de la tirotrópina o la repercusión del aumento de los estrógenos circulantes. La esterilidad y las irregularidades menstruales se han relacionado con el consumo crónico de alcohol, supuestamente debido a una alteración de la función hipotalámico-hipofisaria, toxicidad gonádica y alteración del metabolismo hepático de las hormonas circulantes provocadas por el alcohol. El hipogonadismo es muy frecuente en los hombres alcohólicos con cirrosis. La dependencia del alcohol también está relacionada con mayores índices de enfermedad dental y periodontal (cap. 397) y con una diversidad de problemas dermatológicos, como arañas vasculares y, en pacientes con una mala higiene, infestaciones de la piel. Tanto el consumo de riesgo como la dependencia del alcohol han demostrado estar asociados con un aumento en el riesgo de infecciones, sepsis y mortalidad durante la hospitalización, especialmente en pacientes en cuidados intensivos.

Problemas psiquiátricos

Los síntomas y enfermedades psiquiátricos son sumamente frecuentes en las personas con problemas con el alcohol. La frecuencia de trastornos de ansiedad es de alrededor del 40% y la frecuencia de trastornos emocionales es de alrededor del 30%. El trastorno de la personalidad antisocial también es más frecuente en personas con problemas con el alcohol que en la población general. Estos problemas psiquiátricos son más frecuentes en los periodos de consumo intenso y de abstinencia. Todos los pacientes con trastornos por el consumo de alcohol precisan una minuciosa evaluación de enfermedades psiquiátricas. Aunque la dependencia del alcohol puede asociarse a peor pronóstico en pacientes con problemas psiquiátricos comunes, como depresión y ansiedad, el tratamiento eficaz de los trastornos psiquiátricos de base puede provocar una mejora de las conductas de bebida.

Otros problemas de conducta y psicosociales

El alcohol suele ser la causa de base de los abusos en el hogar, lesiones, traumatismos, accidentes de tráfico y quemaduras. Por ejemplo, de todas las drogas, el alcohol y el cannabis parecen presentar mayor asociación a violencia de género. Se preguntará minuciosamente a los pacientes que presenten lesiones por el consumo de alcohol. El abuso del tabaco (cap. 29) y de otras drogas (cap. 31) es más frecuente en las personas con problemas con el alcohol que en la población general.

DIAGNÓSTICO

Los datos de la historia clínica, exploración física y analítica suelen ser necesarios para ofrecer un cuadro completo del grado de problemas con el alcohol en los pacientes afectados (tabla 30-3).

Antecedentes

Una estrategia de cuatro pasos para recabar los antecedentes de consumo de alcohol incluye preguntas exhaustivas sobre el consumo de alcohol y una evaluación minuciosa de los problemas relacionados con este.⁸

Paso 1: Pregunte a todos los pacientes sobre su consumo actual y pasado de alcohol

Una sola pregunta –«¿Toma actualmente o ha tomado alguna vez alcohol?»– puede detectar rápidamente a los pacientes no abstemios y que requieran una mayor evaluación. Los pacientes que contesten afirmativamente a esta pregunta pasarán a los tres pasos siguientes. Los pacientes que contesten de forma negativa pueden clasificarse como abstemios de siempre del alcohol y no precisan más preguntas salvo que su respuesta cambie con el tiempo. Es fundamental preguntar sobre el consumo actual y pasado de alcohol, ya que muchos pacientes que cumplen los criterios de trastorno por consumo de alcohol de siempre, pero que actualmente están en recuperación, contestan negativamente a la pregunta sobre el consumo actual; salvo que se les pregunte específicamente, puede omitirse la información sobre el consumo anterior.

Paso 2: Obtenga los antecedentes detallados sobre la cantidad y frecuencia de consumo de alcohol

Una pregunta que se formulará sistemáticamente es la siguiente: «¿Qué tipo o tipos de bebidas alcohólicas (cerveza, vino, licores) consume?» . Muchos pacientes no consideran el consumo de cerveza o vino como «beber». Debe determinarse la cantidad de consumo habitual –«¿Cuánto suele beber en un día normal en que beba?»– y para el intervalo de consumo –«¿Alguna vez ha bebido más de lo habitual y, si es así, cuánto?»–. Esta segunda pregunta puede ser especialmente importante para detectar a los bebedores compulsivos. Las preguntas sobre la cantidad ofrecen una fácil identificación del consumo de riesgo. Preguntar sobre la frecuencia de consumo de alcohol –«¿Con qué frecuencia bebe?»– ayuda a distinguir a los consumidores diarios y no diarios de alcohol. Los bebedores compulsivos que beben solo los fines de semana suelen presentar problemas importantes con el alcohol, aunque no sean bebedores diarios. Un objetivo principal del paso 2 es lograr una descripción completa de las conductas de consumo actual de alcohol y el patrón de cantidad y frecuencia de consumo de alcohol durante la vida del paciente.

TABLA 30-3 DIAGNÓSTICO DE LOS PROBLEMAS CON EL ALCOHOL

ANTECEDENTES

Paso 1: Pregunte a todos los pacientes sobre su consumo actual y anterior.

- ¿Ha bebido alcohol alguna vez o lo hace actualmente?
- ¿Tiene antecedentes familiares de problemas con el alcohol?

Paso 2: Obtenga los antecedentes detallados sobre la cantidad y la frecuencia de consumo de alcohol.

- ¿Qué tipos de alcohol consume?
- ¿Con qué frecuencia bebe?
- ¿Cuánto suele beber?
- ¿Bebe más alguna vez? Y, si es así, ¿cuánto?

Paso 3: Cuestionario normalizado

Preguntas del CAGE:

- ¿Ha pensado alguna vez que debería beber menos?
- ¿Le ha molestado que la gente le critique por beber?
- ¿Alguna vez se ha sentido mal o culpable por beber?
- ¿Ha bebido alguna vez nada más levantarse por la mañana (para despejarse) para tranquilizar sus nervios o librarse de una resaca?

Paso 4: Evalúe aspectos específicos en bebedores con problemas presuntos o comprobados.

Criterios para el abuso y la dependencia del alcohol

Indicios de problemas médicos y psiquiátricos

Indicios de problemas conductuales o sociales

Consumo de otras sustancias

- Tabaco
- Medicamentos con receta que alteren el ánimo
- Drogas ilegales (p. ej., heroína, cocaína)
- Tratamiento previo por abuso de alcohol o de sustancias

EXPLORACIÓN FÍSICA

Exploración minuciosa y completa importante en todos los pacientes

Centre la atención en el sistema en el que se hayan detectado problemas

En todos los pacientes, examine detenidamente:

- Sistemas nerviosos central y periférico
- Sistema cardiovascular
- Hígado
- Tubo digestivo

PRUEBAS DE LABORATORIO (EN PACIENTES SELECCIONADOS)

Enzimas hepáticas

Pruebas de coagulación

Hemograma completo

Transferrina deficiente en hidratos de carbono

Paso 3: Use instrumentos de evaluación normalizados

Se han desarrollado muchos cuestionarios normalizados para detectar el abuso y dependencia del alcohol. Los dos cuestionarios que se han evaluado más exhaustivamente en ámbitos médicos son el cuestionario CAGE (*Cut down, Annoyed, Guilty, and Eye opener*, «reducción del consumo, consecuencias sociales, sentimiento de culpabilidad y beber por la mañana para sentirse bien») (v. tabla 30-3) y el Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT). El cuestionario CAGE incluye cuatro preguntas y se puntúa asignando un punto a cada respuesta positiva. Dado que la palabra *alguna vez* se usa en las preguntas del CAGE, por definición este instrumento se ha diseñado para detectar los problemas permanentes con el alcohol y no distingue entre problemas permanentes y problemas actuales. Para evaluar los criterios del DSM-IV de abuso y dependencia del alcohol, el CAGE presenta sensibilidad del 43 al 94% y especificidad del 70 al 97%, con valor de corte de 2 para indicar resultado «positivo». El modo en que este y otros medios se relacionan con los nuevos criterios del DSM-5 para el trastorno por consumo de alcohol está siendo investigado.

Las 10 preguntas del AUDIT abarcan la cantidad y frecuencia de consumo de alcohol, conductas de bebida, síntomas psicológicos negativos y problemas relacionados con el alcohol. El AUDIT fue desarrollado por la Organización Mundial de la Salud para detectar el consumo peligroso (p. ej., de riesgo) y perjudicial (p. ej., consumo de alcohol que provoque daños físicos o psicológicos). A diferencia del cuestionario CAGE, el AUDIT se centra en las conductas de consumo reciente (de la actualidad al año pasado). Cada pregunta se puntúa de 0 a 4 (intervalo de puntuación total de 0 a 40) y se considera que una puntuación total de 8 es un resultado positivo.

Paso 4: Evalúe aspectos específicos de bebedores con problemas presuntos o comprobados

Las preguntas formuladas en el paso 4 se basan en los resultados de las preguntas formuladas en los pasos 2 y 3 para obtener información más detallada en los pacientes con posibles problemas con el alcohol. Incluso en los pacientes que no den un resultado positivo en el cuestionario CAGE pueden estar justificadas preguntas detalladas sobre el abuso y dependencia del alcohol (v. tabla 30-1), especialmente si están bebiendo a niveles de riesgo o mayores o si hay otros indicios de posibles problemas con el alcohol.

Se hará una revisión detallada de los indicios de problemas médicos y psiquiátricos relacionados con el alcohol y se determinará la necesidad de una posterior evaluación médica y psiquiátrica. El médico buscará indicios de los problemas de conducta y sociales habitualmente relacionados con el consumo de alcohol y evaluará la alteración de la vida familiar y profesional y otros problemas, como la violencia doméstica. Se preguntará a los pacientes sobre el uso de tabaco, medicaciones con receta que alteren el ánimo y drogas ilegales como heroína y cocaína.

Por último, muchos pacientes con problemas con el alcohol han recibido tratamientos previos que deben detallarse. La investigación incluirá preguntas no solo sobre tratamientos regulados del alcohol (como el número de veces, duración del tratamiento y tratamiento ambulatorio frente a hospitalario), sino también sobre tratamientos más informales, como asistencia a grupos de autoayuda como Alcohólicos Anónimos (AA). En pacientes que deban remitirse a tratamiento, el conocimiento de su tratamiento anterior es determinante para futuras recomendaciones de referencia.

El National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism ha publicado *Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide*, que ofrece un planteamiento alternativo a la valoración y evaluación de los pacientes con problemas relacionados con el alcohol e incluye un apéndice con material complementario de utilidad (<https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/practitioners/cliniciansguide2005/guide.pdf>). Este planteamiento comienza con la pregunta «¿Bebe a veces cerveza, vino u otras bebidas alcohólicas?». Si la respuesta es sí, a continuación, se le pregunta al paciente «¿Cuántas veces durante el pasado año tomó 5 (para hombres) o 4 (para mujeres) bebidas alcohólicas en 1 día?». Si la respuesta es una vez (o más), el paciente se considera de cribado positivo, por lo que se pasa a las siguientes preguntas destinadas a valorar los trastornos por consumo de alcohol.

Exploración física

Los pacientes con posibles trastornos por el consumo de alcohol requieren una exploración física detallada para completar la historia clínica. Además, se prestará atención a la detección de los problemas habituales relacionados con el alcohol, incluido el sistema nervioso, aparato cardiovascular, hígado y sistema digestivo (v. [tabla 30-2](#)).

Pruebas de laboratorio

Se han propuesto una diversidad de pruebas analíticas para ayudar a la evaluación del abuso y dependencia del alcohol. Los niveles de aminotransferasas, recuento de eritrocitos, volumen corpuscular medio (VCM) y transferrina deficiente en hidratos de carbono, solos o en combinación, no son tan eficaces como los cuestionarios de valoración, como el CAGE y el AUDIT.

Las pruebas analíticas desempeñan un papel en el diagnóstico y evaluación de los pacientes con posibles problemas con el alcohol. Se deberían realizar periódicamente en todos los pacientes con problemas con el alcohol pruebas analíticas sistemáticas que incluyan enzimas hepáticas (cap. 138), bilirrubina, hemograma completo y tiempo de protrombina, de forma que pueda obtenerse un cuadro adecuado y completo de los efectos del alcohol en cada persona.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

7W

Se ha descrito bien la relación del cambio en el consumo de alcohol con la prevención de posteriores problemas. El tratamiento de los trastornos por el consumo de alcohol debe basarse en la gravedad de los problemas con el alcohol, posibles o reales y adaptarse para satisfacer las necesidades de cada paciente.³ Se sugieren estrategias de asesoramiento y tratamiento independientes para los bebedores de riesgo no dependientes o problemáticos en comparación con las personas dependientes del alcohol (criterios DSM-IV) ([tabla 30-4](#)). Como en los medios de evaluación descritos anteriormente, la forma en que los nuevos criterios del DSM-5 se relacionan con las recomendaciones terapéuticas específicas se aclarará en un futuro próximo.

Discusión del diagnóstico con los pacientes

Al hablar de los problemas con el alcohol, es fundamental que el médico sea sensible con el estigma y la vergüenza que pueden sentir los pacientes con problemas con el alcohol y sus familiares. Los diagnósticos o problemas relacionados con el alcohol deben comentarse sin opinar sobre ellos, forjando así un compañerismo y apuntando al compromiso de ayudar en los problemas que pueda tener el paciente. Para fijar la pauta para las conversaciones se educará a los pacientes sobre los distintos niveles de problemas con el alcohol (p. ej., consumo de riesgo, trastorno por consumo de alcohol), de forma que los pacientes entiendan el espectro de problemas relacionados con el alcohol. Muchos pacientes tienen una perspectiva sesgada de lo que constituye un problema con la bebida y pueden creer que solo las personas con problemas graves con el alcohol tienen un problema real con este. Los antecedentes, exploración física y pruebas analíticas se presentarán como «prueba» de que puede existir, o de hecho existe, un problema.

Tratamiento de los bebedores de riesgo

Las pruebas confirman que los médicos de cabecera o los especialistas pueden ayudar, de una forma rentable, a los pacientes a reducir su ingesta de

TABLA 30-4 RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES CON PROBLEMAS CON EL ALCOHOL

Especifique el problema médico:

Sea específico con los patrones de consumo de su paciente y con los riesgos relacionados con su salud

Pregunte: «¿Cómo se siente bebiendo?»

Acuerde un plan de acción:

Pregunte: «¿Está listo para intentar reducir su consumo o abstenerse?»

Hable sobre un plan de acción específico con los pacientes que estén preparados para hacer un cambio en su consumo

Para pacientes no dependientes del alcohol:

Aconseje al paciente que reduzca su consumo si está tomando cantidades de riesgo o por encima de ellas (v. [tabla 30-1](#)) y no existen indicios de dependencia del alcohol

Pida al paciente que fije un objetivo de consumo específico: «¿Está listo para fijar un objetivo de consumo?» Algunos pacientes deciden abstenerse durante un tiempo o para siempre; otros prefieren limitar la cantidad que beben. «¿Qué piensa que será lo mejor para usted?»

Proporcione al paciente materiales educativos y dígame: «Resulta útil pensar en sus motivos para querer reducir el consumo y determinar qué situaciones desencadenan patrones de consumo perjudiciales. Estos materiales le proporcionarán algunas pistas útiles para mantener su objetivo de consumo»

Para pacientes con signos de dependencia del alcohol:

Aconseje la abstinencia si:

- Hay indicios de dependencia del alcohol
- Hay antecedentes de intentos repetidos fallidos de reducir el consumo
- Paciente embarazada o que intente concebir
- Enfermedad o medicación contraindicada

Remitir para evaluación diagnóstica o tratamiento adicionales

Procedimientos para el paciente en la toma de decisiones de referencia:

Implique a su paciente en la toma de decisiones de referencia

Comente los servicios de tratamiento del alcoholismo disponibles

Programe cita con un médico mientras el paciente está en la consulta

alcohol y prevenir posteriores problemas relacionados con el alcohol utilizando breves técnicas centradas en el asesoramiento (breves intervenciones) que se adaptan bien a la atención primaria y a otros ámbitos médicos.⁴ La investigación también ha examinado las intervenciones breves en entornos más especializados, avalando su uso en pacientes hospitalizados y en urgencias. Entre los nuevos enfoques para reducir el consumo en bebedores de riesgo se cuentan asesoramiento personalizado por medios electrónicos^{10,11} y uso de mensajes de texto y redes sociales.

La estrategia de breve asesoramiento comprende cuatro elementos principales: técnicas de motivación, información sobre problemas con el consumo de alcohol, discusión de los efectos adversos del alcohol y fijar los límites recomendados de bebida. Las técnicas de motivación se han diseñado para motivar a los pacientes a modificar su conducta de consumo de alcohol detectando problemas posibles o reales con los que esté relacionado ese consumo. La información sobre estos problemas puede poner de manifiesto al paciente que el problema existe. Para los bebedores de riesgo y con problemas que no cumplan los criterios de dependencia del alcohol, un objetivo realista y adecuado es establecer los límites recomendados de consumo a niveles por debajo de los niveles de riesgo (p. ej., menos de una bebida al día en mujeres y menos de dos bebidas al día en hombres). Las pruebas epidemiológicas indican que beber por debajo de estos límites es menos probable que se asocie a problemas. Varios ensayos clínicos aleatorizados confirman que los pacientes en los que se realizan breves intervenciones reducen significativamente su ingesta de alcohol, con frecuencia a niveles «seguros», y pueden reducir el uso de atención sanitaria también.

Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol

Los pacientes que cumplen los criterios del trastorno por consumo de alcohol, en particular los dependientes, normalmente precisan una asistencia más intensiva que los pacientes que no cumplen los criterios de consumo de riesgo. La mayoría de los pacientes pueden tratarse en ámbitos de tratamiento ambulatorio, mientras que los pacientes con un trastorno por consumo de alcohol más grave o problemas comórbidos inicialmente pueden requerir tratamiento ambulatorio, programas de asesoramiento específicos y tratamiento farmacológico. Antes de comenzar un programa oficial para mantener la remisión, muchos pacientes primero necesitan tratamiento médico para la abstinencia del alcohol. Las organizaciones profesionales han publicado guías de praxis que ofrecen recomendaciones útiles para seleccionar las alternativas terapéuticas en los pacientes con dependencia del alcohol.

Tratamiento de la abstinencia del alcohol

Muchos pacientes pueden no presentarse para recibir tratamiento médico para la abstinencia del alcohol y tratarla por su cuenta. Sin embargo, un subgrupo considerable acude para el tratamiento de la abstinencia del alcohol. Los pacientes con abstinencia leve o moderada pueden tratarse de forma segura ambulatoriamente con un seguimiento estrecho.¹² Los pacientes con

abstinencia moderada o grave, manifestada por hipertensión, temblores y cualquier cambio en su estado mental, sobre todo los pacientes con enfermedades médicas o psiquiátricas simultáneas importantes, generalmente se tratan mejor mediante hospitalización.¹³ Los pacientes con antecedentes de abstinencia grave en el pasado (p. ej., *delirium tremens*) o que tengan antecedentes de convulsiones por abstinencia del alcohol también deben tratarse generalmente mediante hospitalización. Los tres objetivos principales del tratamiento médico de la abstinencia del alcohol son reducir al mínimo la gravedad de los síntomas relacionados con la abstinencia; prevenir las complicaciones específicas relacionadas con la abstinencia, como convulsiones y *delirium tremens*; y proporcionar referencia para el tratamiento de prevención de las recaídas.

Se ha evaluado la eficacia de una amplia variedad de medicaciones para el tratamiento del síndrome de abstinencia del alcohol (tabla 30-5). Se prefieren las benzodiacepinas de acción más prolongada porque provocan una abstinencia más suave. Las benzodiacepinas de acción más breve, como el oxacepam, pueden estar indicadas en personas con hepatopatía grave. La estrategia más frecuente es administrar una dosis permanente de una benzodiacepina, administrándose medicación complementaria «cuando sea necesario» según los síntomas de abstinencia. La benzodiacepina específica y la dosis suelen depender de la experiencia del médico que la prescribe y de las características del paciente, incluida la gravedad de la abstinencia (se utilizan dosis mayores si la abstinencia es más grave), la presencia de hepatopatía (los pacientes con hepatopatía grave deben recibir dosis menores o medicaciones de acción más breve) y la respuesta a dosis previas de medicación (se administran dosis mayores si el control de los síntomas es insuficiente; se administran dosis menores si se han producido efectos adversos, como una sedación excesiva). En general, la cantidad de medicación por período de administración se reduce progresivamente a medida que remite el síndrome de abstinencia. Una estrategia de administración personalizada «según los síntomas», en la que se administran las benzodiacepinas por dosis según los síntomas de abstinencia, es segura y eficaz en ciertos pacientes y puede reducir las dosis totales de benzodiacepinas necesarias para tratar la abstinencia. Los β -bloqueantes (atenolol y propranolol), agonistas α (clonidina) y antiepilépticos (carbamacepina) mejoran los signos y síntomas de abstinencia del alcohol, pero se considera que son mejores medicaciones auxiliares como complemento de las benzodiacepinas.

Prevención de recaídas

Estrategias de asesoramiento utilizadas en los programas de tratamiento de los problemas con el alcohol

Tres técnicas de psicoterapia utilizadas habitualmente son la terapia de mejora de la motivación, facilitación de 12 pasos y técnicas de afrontamiento cognitivo-conductual. Dos de estas técnicas se han diseñado para ofrecer a los pacientes herramientas específicas que les ayuden a evitar recaer en el alcohol. En la terapia de potenciación de la motivación, los pacientes detectan los motivos para mantenerse alejados del alcohol. La terapia de facilitación de 12 pasos sigue los principios de AA para ayudar a los pacientes a centrar su atención en

la abstinencia. En la terapia de afrontamiento cognitivo-conductual, el paciente identifica los factores que desencadenan el consumo de alcohol y desarrolla estrategias que le ayuden a afrontar estos factores cuando se presentan.

El proyecto Matching Alcohol Treatments to Client Heterogeneity (MATCH) mostró la equivalencia entre tres estrategias de asesoramiento (habilidades de afrontamiento cognitivo-conductual, terapia de mejora de la motivación o terapia de facilitación de 12 pasos) para tratar la dependencia del alcohol. En un seguimiento de 1 año, la mayoría de los pacientes incluidos se mantuvieron sobrios o redujeron de manera significativa su consumo de alcohol.

Grupos de autoayuda

Los grupos de autoayuda como AA y Rational Recovery son una vía importante de apoyo y tratamiento para muchos pacientes con dependencia del alcohol. AA ofrecen la ventaja de estar disponibles en todo EE. UU. y no cobran nada. La estrategia de tratamiento global se basa en los 12 pasos para mantener la abstinencia y tratar los diversos efectos del alcohol. Las reuniones de AA pueden ser «abiertas» a cualquiera en la comunidad o «cerradas» solo para miembros activos. Las reuniones varían en formato, tamaño, localización y composición demográfica. Al aconsejar a los pacientes acudir a AA, es importante que los médicos les informen de las variaciones en la naturaleza de cada reunión, sobre todo la localización y composición demográfica de los participantes, y los pacientes deben estar dispuestos a acudir a más de un centro de reunión a modo de prueba para que encuentren un ambiente cómodo para ellos.

La investigación sobre la eficacia de AA ha sido limitada y no hay estudios controlados a gran escala. Sin embargo, las pruebas indirectas indican una mejoría significativa en las conductas de consumo de alcohol.

Farmacoterapia para prevenir las recaídas del consumo de alcohol

La incorporación de medicación para mejorar la eficacia de las terapias de asesoramiento ha sido objeto de investigaciones durante más de 40 años. A medida que se ha ido conociendo mejor la neurobiología de los trastornos por el consumo de alcohol, ha crecido la capacidad de desarrollar medicaciones que puedan fomentar la abstinencia o reducir el consumo de alcohol.^{14,15} Se han autorizado tres medicamentos –disulfiram, naltrexona y acamprosat– para el tratamiento de la dependencia del alcohol en EE. UU. (v. tabla 30-5).

Disulfiram

El disulfiram se ha diseñado para prevenir el consumo de alcohol provocando una reacción adversa grave cuando los pacientes toman alcohol. La reacción al disulfiram, que incluye sofocos, náuseas, vómitos y diarrea, está mediada por la inhibición de la enzima alcohol deshidrogenasa y el aumento resultante en los niveles séricos de acetaldehído y acetato tras la ingestión de alcohol (v. fig. 30-1). El disulfiram también afecta al metabolismo de la monoamina, y la reacción de alcohol-disulfiram puede estar relacionada con cambios en la función de la monoamina central. Aunque el disulfiram ofrece pocos beneficios a la mayoría de los pacientes es eficaz para reducir la ingestión de alcohol en pacientes muy motivados y supervisados en un programa de tratamiento de los problemas relacionados con el alcohol.

TABLA 30-5 MEDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DEL ALCOHOL*

MEDICACIÓN	DOSIS Y VÍA	FRECUENCIA	EFFECTOS	EFFECTOS ADVERSOS FRECUENTES IMPORTANTES
ABSTINENCIA				
Benzodiacepinas*				
Clordiacepóxido*	25-100 mg, p.o./i.v./i.m. [†]	Cada 4-6 h	Disminución de la gravedad de la abstinencia; estabilización de las constantes vitales; prevención de convulsiones y de <i>delirium tremens</i>	Confusión, sedación excesiva, depresión respiratoria
Diacepam [†]	5-10 mg, p.o./i.v./i.m. [†]	Cada 6-8 h		
Oxacepam [†]	15-30 mg, p.o. [†]	Cada 6-8 h		
Loracepam [†]	1-4 mg, p.o./i.v./i.m. [†]	Cada 4-8 h		
β-bloqueantes				
Atenolol	25-50 mg, p.o.	Una vez al día	Mejora de las constantes vitales	Bradycardia, hipotensión
Propranolol	10-40 mg, p.o.	Cada 6-8 h	Reducción del ansia	
Agonistas α				
Clonidina	0,1-0,2 mg, p.o.	Cada 6 h	Reducción de los síntomas de abstinencia	Hipotensión, fatiga
Antiepilépticos				
Carbamacepina	200 mg, p.o.	Cada 6-8 h	Reducción de la gravedad de la abstinencia; prevención de convulsiones	Vértigo, fatiga, alteraciones de los eritrocitos
PREVENCIÓN DE RECIDIVAS				
Disulfiram [†]	125-500 mg, p.o.	Diariamente	Reducción del consumo de alcohol en los que tienen recaídas	Reacción disulfiram-alcohol, exantema, somnolencia, neuropatía periférica
Naltrexona [†]	50 mg, p.o.	Diariamente	Aumento de la abstinencia, disminución de los días de consumo	Náuseas, dolor abdominal, mialgia-artralgia
	380 mg, i.m.	Cada 4 semanas		
Acamprosat [†]	666 mg, p.o.	Tres veces al día	Aumento de la abstinencia	Diarrea

*Se enumeran las medicaciones usadas con más frecuencia.

[†]Aprobado actualmente por la Food and Drug Administration estadounidense para las indicaciones señaladas.

[‡]Dosis y vías para regímenes de dosis fijas estándar, que incluyen reducciones de la dosis en el tiempo.

Naltrexona

Se piensa que la naltrexona reduce el consumo de alcohol al disminuir los efectos euforizantes del alcohol y reducir el ansia en los pacientes con dependencia del alcohol. Los ensayos aleatorizados y controlados con placebo generalmente han mostrado que los pacientes que dependen del alcohol y reciben naltrexona (50 mg/día) tienen una mayor posibilidad de reducir su consumo de alcohol o mantenerse sobrios en comparación con los pacientes que reciben placebo, y el efecto persiste tras la suspensión del tratamiento, aunque un ensayo aleatorizado no mostró ningún beneficio en hombres excombatientes con una fuerte dependencia del alcohol. Aunque la mayoría de estudios con naltrexona se realizaron en un ámbito de tratamiento del alcohol especializado y se observó a los pacientes solo durante 10-12 semanas, la naltrexona también es eficaz en entornos ambulatorios y de atención primaria en pacientes sometidos a seguimiento durante hasta 34 semanas. ■ Un biomarcador predicho (polimorfismo en el gen del receptor opioide μ) de riesgo de recaída en el consumo intenso de alcohol después del tratamiento con naltrexona no fue avalado en un ensayo clínico aleatorizado. ■ No obstante, la farmacogenética continúa resultando prometedora en la mejora de los tratamientos farmacológicos dirigidos a la prevención de la recaída en el consumo. Los efectos secundarios de la naltrexona son infrecuentes, principalmente náuseas que remiten espontáneamente en alrededor del 10% de los pacientes. Se ha comunicado hepatotoxicidad relacionada con la dosis en los pacientes tratados por obesidad con dosis elevadas de naltrexona (300 mg/día). Las alteraciones leves en las enzimas hepáticas no son una contraindicación a la naltrexona, pero debe vigilarse a los pacientes con análisis repetidos de las enzimas hepáticas. Los pacientes con hepatitis aguda o insuficiencia hepática no deben tomar naltrexona. Además de la naltrexona por vía oral, ha sido autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) una nueva presentación inyectable de acción prolongada de naltrexona. La naltrexona inyectable se administra generalmente como una dosis intramuscular de 380 mg cada 4 semanas. Antes de comenzar el tratamiento con naltrexona es importante asegurarse de que el paciente no es dependiente de opioides para evitar una reacción potencialmente grave de abstinencia de opioides. Se recomienda una retirada completa de los mismos durante al menos 7-10 días. Entre las reacciones adversas observadas más frecuentemente en pacientes que reciben naltrexona inyectable están reacciones en la zona de inyección (p. ej., induración, prurito) y síntomas como náuseas y cefaleas, que generalmente remiten espontáneamente. Esta formulación de naltrexona resulta particularmente eficaz en trastornos por consumo de alcohol más graves.

Acamprosato

Autorizado por la FDA en 2004, el acamprosato (acetilhomotaurinato de calcio) se ha identificado como un fármaco eficaz para el tratamiento de la dependencia del alcohol. No se conoce el mecanismo de acción exacto del acamprosato, pero puede estar relacionado con sus efectos en los aminoácidos neuroexcitadores y el sistema inhibitorio de GABA. En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, los pacientes que recibieron acamprosato solían mantenerse sobrios en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Los efectos secundarios son mínimos y suelen incluir diarrea. Igual que la naltrexona, el acamprosato se administra como tratamiento adyuvante a los tratamientos psicológicos para la dependencia del alcohol. El acamprosato parece ser eficaz tanto en hombres como en mujeres.

Otras estrategias farmacológicas para prevenir las recaídas

Ha habido un gran interés por la evaluación de la eficacia de los tratamientos farmacológicos combinados para tratar las dependencias del alcohol. Un estudio en 160 pacientes indicó que la combinación de naltrexona y acamprosato fue más eficaz que cada medicación por separado. Un estudio financiado federalmente y a mayor escala, que incluyó 1.383 pacientes, el proyecto COMBINE, investigó la naltrexona y acamprosato solo y en combinación con dos tratamientos psicológicos distintos para determinar qué combinación de tratamiento farmacológico y conductual es más eficaz. Las terapias conductuales fueron tratamiento médico, que se diseñó para aproximar el asesoramiento que puede ofrecerse en atención primaria y otros ámbitos sanitarios, y la intervención conductual combinada, que incluía técnicas de asesoramiento que se ofrecen en ámbitos específicos para el tratamiento de los problemas relacionados con el alcohol. Los resultados de este estudio mostraron que les iba mejor a los pacientes que recibían tratamiento médico con naltrexona, intervenciones conductuales combinadas, o ambos, avalando más la idea de que los pacientes dependientes del alcohol pueden tratarse de forma eficaz en atención primaria y otros ámbitos sanitarios. Cabe destacar que se demostró que el acamprosato no era eficaz en este estudio. La gabapentina es eficaz en monoterapia para tratar la dependencia del alcohol y síntomas relacionados con la recaída, como el insomnio, ■ y su adicción a la naltrexona mejora los resultados de ingesta de alcohol en pacientes con dependencia.

El topiramato, un derivado de la fructopiranosina, es un tratamiento eficaz para la dependencia del alcohol en una dosis de hasta 300 mg/día y es especialmente eficaz en pacientes con un polimorfismo en *GRIK1*. Otras medicaciones que se han mostrado prometedoras son el ondansetrón, la bromocriptina y el valproato sódico. Otros fármacos han mostrado posibles beneficios en pacientes con trastornos por consumo de alcohol, quizá más específicamente en aquellos con depresión concomitante (p. ej., fluoxetina) o ansiedad (p. ej., buspirona).

TABLA 30-6 RESUMEN DE ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON PROBLEMAS CON EL ALCOHOL**Evaluar a todos los pacientes**

Sobre patrones de consumo problemático de alcohol (v. tabla 30-1)
Sobre complicaciones relacionadas con el alcohol, si está indicado (v. tabla 30-2)
Mediante el uso de datos recogidos de la historia clínica, exploración física y pruebas analíticas (v. tabla 30-3)

Para bebedores problemáticos de riesgo y no dependientes

Recomendar reducir el consumo de alcohol por debajo de los niveles de riesgo (v. tabla 30-4)
Recomendar la abstinencia a los pacientes que no puedan reducir el consumo por debajo de los valores de riesgo

Para pacientes dependientes del alcohol

Evaluar la necesidad de medicaciones para el tratamiento de la abstinencia (v. tabla 30-5)
Remitir a un programa de tratamiento del alcoholismo
Considerar medicación para prevenir recaídas (v. tabla 30-5)

PRONÓSTICO

El consumo y la dependencia del alcohol son trastornos crónicos que se caracterizan por empeoramientos y remisiones. El pronóstico es mejor en los pacientes que busquen tratamiento y lo reciban de forma sistemática (tabla 30-6), pero puede ser malo en los pacientes con hepatopatía avanzada y que continúen consumiendo alcohol. Además, el uso de combinaciones de medicaciones (p. ej., naltrexona más acamprosato) está en fase de investigación.

ORIENTACIONES FUTURAS

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios se han centrado en los resultados a un plazo más corto, desde algunos meses a 1 año. Es importante entender mejor lo que ocurre en estos pacientes con el tiempo, sobre todo la necesidad de «sesiones de recuerdo» para mantener las mejoras logradas con intervenciones breves. Nuevos abordajes farmacológicos, incluyendo nuevas formulaciones de fármacos ya existentes que han demostrado su efecto beneficioso y nuevos fármacos, pueden servir de ayuda a muchos pacientes. Se ha suscitado un creciente interés por extender las pautas de atención crónica, como las aplicadas en la diabetes o la insuficiencia cardíaca, a pacientes con trastornos por consumo de alcohol o drogas. Aunque un extenso ensayo inicial no detectó beneficios, este enfoque puede resultar positivo en poblaciones de pacientes seleccionados con trastorno por consumo de estas sustancias. Los abordajes basados en nuevas tecnologías, como las aplicaciones de móvil para facilitar la recuperación de pacientes con trastornos por consumo de alcohol, se muestran prometedores en cuanto a mejora de resultados terapéuticos en el futuro.

Grado A**Bibliografía de grado A**

- Joseph J, Basu D. Efficacy of brief interventions in reducing hazardous or harmful alcohol use in middle-income countries: systematic review of randomized controlled trials. *Alcohol Alcohol*. 2017;52:56-64.
- Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:1889-1900.
- Oslin DW, Leong SH, Lynch KG, et al. Naltrexone vs placebo for the treatment of alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:430-437.
- Mason BJ, Quello S, Goodell V, et al. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:70-77.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

CONSUMO DE DROGAS

ROGER D. WEISS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los términos *consumo* y *dependencia de drogas* han sido reemplazados por el de *trastorno por consumo de drogas* en el lenguaje diagnóstico. Recientes investigaciones han mostrado que la distinción jerárquica previa entre consumo y dependencia, representando esta

última la forma más grave del trastorno, resulta problemática y no está justificada. Un trastorno por consumo de drogas es un síndrome clínico caracterizado por la siguiente definición de la quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* de la American Psychiatric Association: «La característica esencial de un trastorno por consumo de drogas es un conjunto de síntomas cognitivos, conductuales y psicológicos que indican que la persona continúa consumiendo una sustancia pese a los importantes problemas relacionados con ella». No existe un único síntoma patognomónico que sea diagnóstico del trastorno. Más bien, el síndrome consta de una serie de 11 síntomas, de los cuales la persona debe cumplir dos o más en un período de 12 meses para justificar el diagnóstico (tabla 31-1). Estos 11 síntomas se agrupan en cuatro categorías generales:

Control alterado: consumo de una droga en cantidad y durante un tiempo prolongado; deseo persistente o intentos infructuosos de suspender o reducir el consumo; mucho tiempo invertido en el consumo o la recuperación de los efectos de la droga; deseo ansioso de la droga.

Degradación social: incumplimiento de obligaciones domésticas, educativas o laborales por consumo repetido; consumo continuado a pesar de que este genera problemas interpersonales; reducción o abandono de actividades importantes, sociales, laborales o de ocio.

Usos de riesgo: consumo recurrente en situaciones de riesgo (p. ej., conducción de vehículos) o a sabiendas de que la sustancia causa o agrava problemas físicos o psicológicos.

Criterios farmacológicos: tolerancia y dependencia física, si procede; no todas las drogas las producen.

Para personas a las que se les recetan medicamentos con potencial de desarrollo de tolerancia y dependencia física, el término diagnóstico *trastorno por consumo de drogas* únicamente se aplica si el uso de la medicación resulta problemático: la tolerancia y la dependencia física no se consideran criterios diagnósticos de este trastorno en pacientes que toman fármacos como opioides o hipnótico-sedantes en el marco de una atención médica apropiada. Si un paciente toma fármacos recetados legítimamente (p. ej., opioides para el dolor crónico o benzodiazepinas para trastornos de pánico) y estos mejoran su funcionalidad, no se cumplen los criterios de trastorno por consumo de drogas, aunque se desarrollaran tolerancia y dependencia física.

EPIDEMIOLOGÍA

El uso de drogas ilícitas y el uso no médico de fármacos con receta es bastante habitual. En 2015, aproximadamente 27,1 millones de norteamericanos informaron del uso de una droga ilícita durante el último mes, lo que representa aproximadamente el 10% de la población: cuando se les preguntó sobre su consumo de sustancias en el último mes, 22 millones de personas informaron del uso de marihuana, 6,4 millones informaron del consumo no médico de sustancias con receta potencialmente psicoactivas (3,8 millones de los cuales usaron opioides expendidos con receta para uso no médico), 1,9 millones de personas consumieron cocaína, y 1 millón de personas consumieron alucinógenos; de hecho, el 10% de los jóvenes con edades comprendidas entre 12 y 17 años informaron del consumo de una droga ilícita durante el mes anterior. Las muertes por sobredosis de opioides, cocaína y psicoestimulantes continúan aumentando en EE. UU., y en la actualidad superan las 60.000 al año.¹

TABLA 31-1 CRITERIOS DEL DSM-5 PARA LOS TRASTORNOS POR CONSUMO DE DROGAS

CONTROL ALTERADO

1. Consumo de una droga en cantidad grande/durante un tiempo prolongado
2. Deseo persistente o intentos infructuosos de suspender o reducir el consumo
3. Mucho tiempo invertido en el consumo o en la recuperación de los efectos de la droga
4. Deseo ansioso de la droga

DEGRADACIÓN SOCIAL

5. Incumplimiento de obligaciones domésticas, educativas o laborales por consumo repetido
6. Consumo continuado a pesar de que este genera problemas interpersonales
7. Reducción/abandono de actividades importantes sociales, laborales o de ocio

USOS DE RIESGO

8. Consumo recurrente en situaciones de riesgo
9. Problemas físicos/psicológicos relacionados con el consumo

CRITERIOS FARMACOLÓGICOS

10. Tolerancia, si procede*
11. Dependencia física, si procede*

El trastorno por consumo de drogas se diagnostica si 2 o más de estos 11 criterios se cumplen en un período de 12 meses.

*«Si procede» hace referencia a que estos criterios no son tenidos en cuenta cuando, a pesar de estar presentes, una persona utiliza fármacos legítimamente recetados para mejorar su funcionalidad. Datos tomados de Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*. 2013;170:834-851.

BIOPATOLOGÍA

Los trastornos por consumo de drogas comportan complejas interacciones entre la farmacología de una sustancia específica, la dotación genética de una persona, y las fortalezas y debilidades psicológicas, así como las circunstancias ambientales y las influencias sociales (como la disponibilidad física y percibida de la droga, la situación legal y el coste de la droga, las costumbres religiosas y culturales, y la presencia de actividades alternativas gratificantes). De esta manera, se puede conceptualizar la etiología del consumo de drogas empleando el modelo de salud pública citado frecuentemente cuando se estudian las enfermedades infecciosas; en otras palabras, como una interacción entre el huésped (es decir, el consumidor potencial de la droga), el agente (una droga específica) y el entorno (la vida familiar de la persona, su grupo de amigos, y también las actitudes sociales, culturales y religiosas hacia el consumo de esa sustancia).

Huésped

Un factor huésped muy conocido por aumentar la vulnerabilidad a los problemas por consumo de drogas son los antecedentes familiares positivos de un trastorno por consumo de sustancias adictivas, que ha demostrado aumentar la probabilidad de desarrollo de un trastorno por consumo, tanto de alcohol como de drogas. Estudios en gemelos y en personas adoptadas dan demostrado que tanto los factores genéticos como los ambientales contribuyen a esta vulnerabilidad, aunque la naturaleza precisa en virtud de la cual se produce aún se desconoce y es objeto de una investigación activa.² Un área de gran interés en investigación se refiere a si las personas pueden ser vulnerables al trastorno por consumo de drogas en general (p. ej., como resultado de un temperamento temerario o de mala toma de decisiones) o si presentan un elevado riesgo de abuso de sustancias concretas (quizás debido a una respuesta altamente reafirmante hacia una droga específica).

Se ha demostrado que las enfermedades psiquiátricas influyen en la probabilidad de desarrollar problemas de consumo de drogas. Por ejemplo, tanto los trastornos de la conducta en la infancia y la adolescencia como los trastornos de personalidad antisocial en la edad adulta han demostrado predisponer a posteriores problemas de consumo de drogas. Los trastornos psiquiátricos como los trastornos del estado de ánimo se encuentran con frecuencia en personas con trastorno por consumo de drogas. Sin embargo, la presencia de estos dos trastornos en la misma persona no implica necesariamente causalidad, incluso si uno de los trastornos se manifiesta primero.

Además de los factores de riesgo mencionados anteriormente, ciertos factores de protección personal pueden reducir la probabilidad de un trastorno por consumo de drogas. Las personas que tienen relaciones familiares positivas, éxito académico y una afiliación religiosa seria presentan una menor probabilidad de desarrollar problemas con las drogas. El hecho de que muchas personas presenten una mezcla de factores de riesgo y protectores da testimonio de la compleja naturaleza etiológica de trastornos por consumo de drogas.

Agente

La mayoría de las drogas de abuso tienen un efecto intrínseco de refuerzo; los animales normalmente se autoadministrarán la mayoría de las drogas de las que habitualmente se abusa. En general, no todas las drogas tienen el mismo efecto de refuerzo, sin embargo existen muchísimas variaciones personales en la preferencia por una droga. A algunas personas les gustan los efectos estimulantes de drogas como la cocaína y las anfetaminas, mientras que otras experimentan dicho nivel de estimulación como desagradable. Algunas personas disfrutan con la relajación inducida por drogas como la marihuana y los hipnótico-sedantes, mientras que otras se sienten demasiado relajadas. Aunque algunas personas se sienten atraídas por drogas de abuso concretas debido a sus propiedades farmacológicas específicas, otras consumen indistintamente diversas drogas, según el nivel de disponibilidad; algunas de estas personas buscan fundamentalmente alterar su estado emocional actual, sin importar la dirección en la que se produce el cambio. Las propiedades de refuerzo de muchas drogas de abuso parecen estar mediadas a través de vías dopaminérgicas, aunque otros neurotransmisores, que incluyen el ácido γ -aminobutírico, la serotonina y la noradrenalina, también están implicados en la mediación del refuerzo inducido por drogas.

Entorno

El tercer factor crítico en el desarrollo, en el mantenimiento y quizás en el abandono del consumo de drogas es el entorno en el que tiene lugar el consumo. El consumo de drogas no se produce en un entorno aislado. Mejor dicho, muchos factores sociales, como el estado legal, disponibilidad, precio, percepción de peligrosidad, atractivo social, grupo de amigos y creencias religiosas, influyen en el comportamiento relacionado con el consumo de sustancias. Se sabe que la disponibilidad de las drogas influye en su probabilidad de consumo. Por ejemplo, se ha demostrado que el consumo de alcohol aumenta cuando se amplía el número de horas en que puede ser vendido. La restricción en la disponibilidad de alcohol mediante la reducción del número de horas de venta o mediante el aumento de su coste a través de impuestos disminuye, a su vez, el consumo. La disponibilidad de las drogas ilícitas es, por supuesto, menor por definición que la de alcohol (cap. 30) o tabaco (cap. 29). Un factor muy importante que influye en el consumo de estas sustancias es la percepción de los consumidores potenciales sobre la seguridad de la droga, su caché social (o su falta), la probabilidad de incurrir en consecuencias legales y el comportamiento del grupo de amigos. Investigaciones sobre el tratamiento han demostrado que las influencias ambientales pueden tener un poderoso

efecto en el consumo de drogas: algunos estudios han mostrado, por ejemplo, que ofrecer una recompensa positiva alternativa (p. ej., un vale intercambiable por productos y servicios deseados, como entradas para el cine o ropa) como respuesta a la abstinencia puede ayudar a las personas drogodependientes a superar su ansiedad y a reducir el consumo de drogas. De hecho, este tipo de estrategia de tratamiento, basada en el uso de incentivos motivantes para la abstinencia, se ha revelado como uno de los tratamientos disponibles más potentes para los trastornos por consumo de drogas. El impacto de las contingencias ambientales demuestra la importancia de apreciar la complejidad de la interacción entre persona, droga y entorno en la decisión de consumir drogas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Complicaciones médicas relacionadas con trastornos por consumo de drogas

Los trastornos por consumo de drogas están relacionados con una morbilidad médica significativa y, en ocasiones, con mortalidad. Las complicaciones médicas con frecuencia están directamente relacionadas con la farmacología de la sustancia de la que se abusa, por ejemplo, las propiedades vasoconstrictoras de la cocaína; las complicaciones específicas de las drogas se describen más adelante en las secciones enfocadas a drogas de abuso concretas.

Además de estas secuelas específicas de las drogas, muchas complicaciones médicas en las que incurrir los pacientes con trastornos por consumo de drogas no se producen, sin embargo, debido a la droga concreta de la que se está abusando. Mejor dicho, se pueden producir complicaciones graves debido a tres factores que van más allá de muchas de las drogas de abuso: la parafernalia, especialmente las agujas no estériles, los adulterantes y los problemas en el estilo de vida.

Parafernalia

Algunos de los problemas médicos más graves que se producen en personas con trastornos por consumo de drogas se deben a la vía de administración más que a la droga que se está consumiendo en sí misma. El uso de agujas no estériles, especialmente si se comparten con otros consumidores de drogas, puede provocar diversas infecciones localizadas y sistémicas, algunas de las cuales pueden ser mortales. Las infecciones cutáneas y la celulitis son relativamente habituales entre los consumidores de drogas inyectables. Las infecciones sistémicas relacionadas con el uso de agujas son, frecuentemente, graves; las personas que se inyectan drogas pueden desarrollar endocarditis infecciosa (cap. 67). Otras infecciones relativamente habituales entre los consumidores de drogas inyectables son la hepatitis B, la hepatitis C y la infección por el VIH.

Adulterantes

Las drogas que se adquieren y se venden de forma ilícita están con frecuencia adulteradas o «cortadas» con otros productos de aspecto similar, con la intención de aumentar el margen de beneficios del traficante. Por ejemplo, normalmente se añaden otras sustancias blancas en polvo a la cocaína y a la heroína durante el proceso de distribución, para reducir su pureza. Algunos de estos adulterantes pueden causar, a su vez, problemas médicos.³ En ocasiones, estas complicaciones se producen debido a la toxicidad combinada del adulterante y la vía de administración. Así, un paciente puede tener, por ejemplo, granulomas en el pulmón o el hígado debido al uso de talco; el talco se añade normalmente a la heroína distribuida en las calles y puede causar también problemas en los consumidores que trituraran y después se inyectan comprimidos farmacéuticos que contienen talco (p. ej., opioides). Otros adulterantes habituales en las calles incluyen quinina (usada frecuentemente con la heroína) y lidocaína o levamisol (a menudo añadidos a la cocaína), pero se han encontrado productos y materiales tóxicos tales como estricnina y polvo de vidrio en muestras de drogas conseguidas en las calles, lo que provoca graves secuelas médicas. En años recientes, el opioide fentanilo, extremadamente potente, se ha utilizado como adulterante (p. ej., añadido a la heroína) o como sustituto de otros opioides, como la oxiconona. Se estimó que el fentanilo fue responsable del 41% de las muertes por sobredosis de heroína en el período 2012-2014.⁴

Problemas en el estilo de vida

Numerosos pacientes con trastornos por consumo de drogas se exponen a sí mismos a múltiples riesgos debido a intoxicación, participación en actividades ilegales peligrosas y asociación con personas potencialmente violentas. Debido a ello, estas personas sufren una elevada tasa de lesiones traumáticas y presentan un riesgo más elevado de ser víctimas de agresión, homicidio o suicidio. El suicidio es más habitual, con mucho, entre las personas con trastornos por consumo de drogas que entre la población en general; esto puede estar relacionado con una combinación de los efectos de la intoxicación aguda, la elevada prevalencia de la depresión entre estos individuos, y la mayor tasa de trastorno de personalidad antisocial en esta población, que se asocia con propensión hacia la impulsividad, temeridad y violencia. Aunque es bien sabido que la intoxicación puede provocar accidentes de vehículos a motor, también puede constituir un factor de riesgo para que una persona se convierta en una víctima del vehículo de otros; un estudio informa de que una tercera parte de los peatones que murieron atropellados tenían alcohol en su sangre, quizás un reflejo de la combinación de temeridad, mal juicio y deterioro en la coordinación motriz que puede producirse durante los períodos de intoxicación.

TRATAMIENTO

7W

Principios de los tratamientos generales

Los trastornos por consumo de drogas conforman un grupo heterogéneo según el tipo de droga o drogas usado, la frecuencia del consumo y la cantidad consumida, la gravedad de las consecuencias médicas, conductuales, y sociales, la presencia y gravedad de enfermedades médicas y psiquiátricas comórbidas, y la motivación para cambiar. El tratamiento requiere, de esta forma, una cuidadosa valoración médica y psiquiátrica, que incluye un historial detallado del consumo de drogas y pruebas analíticas. Con frecuencia es útil conseguir la ayuda de un miembro de la familia u otras personas significativas (con el permiso del paciente) para obtener información sobre los antecedentes. Es necesario que los síndromes de intoxicación y de abstinencia se traten plenamente; el tratamiento a largo plazo implica ayudar al paciente a reducir o (idealmente) abstenerse de las sustancias de abuso y mejorar así su funcionamiento global.

Entre las drogas de abuso habituales, las medicaciones con autorización de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. solo están disponibles para los opioides y la nicotina (la nicotina se trata en el capítulo 29). Sin embargo, los investigadores están estudiando activamente varios compuestos para el tratamiento del abuso de otras sustancias, especialmente estimulantes y marihuana. Los tratamientos conductuales son de importancia crítica en el tratamiento de los trastornos por consumo de drogas. Varios tratamientos conductuales presentan una base sólida que apoya su eficacia; incluyen la terapia cognitivo-conductual, la terapia basada en la potenciación de la motivación, la terapia de manejo de contingencias (también denominada de estímulo de la motivación), la terapia de facilitación de 12 pasos, y la terapia conductual de pareja. Además del tratamiento profesional, los grupos de apoyo entre iguales como los grupos de orientación de 12 pasos de Alcohólicos o Narcóticos Anónimos y los grupos alternativos a los de 12 pasos como SMART Recovery, pueden ser sumamente útiles para facilitar la recuperación de los problemas de consumo de drogas.

PRINCIPALES DROGAS DE ABUSO

Opioides

Los opioides han sido, durante siglos, una parte esencial de la farmacopea, debido principalmente a su capacidad para tratar el dolor, pero también debido a sus propiedades antitusivas y antidiarreicas. Desafortunadamente, los opioides también son unos poderosos euforizantes y por ello presentan una importante propensión al abuso. Aunque el mismo opio se ha usado durante siglos, el aislamiento de la morfina y la codeína a partir del opio en el siglo XIX, junto con la introducción de la aguja hipodérmica, provocó el aumento en la prevalencia del consumo intravenoso de los opioides. Irónicamente, la heroína se introdujo cerca de finales del siglo XIX como un tratamiento para la adicción a la morfina.

Los opioides se pueden dividir en cuatro categorías: alcaloides naturales del opio, como opio, morfina y codeína; derivados semisintéticos de la morfina, como heroína y oxiconona; opioides sintéticos no derivados de la morfina, como metadona y meperidina, y preparados que contienen opioides, como el elixir de hidrato de terpinina.

EPIDEMIOLOGÍA

El trastorno por consumo de opioides es un importante problema de salud pública, causante no solo de numerosas hospitalizaciones para su tratamiento, sino también de un aumento de la mortalidad en la última década. Según los CDC de EE. UU., las sobredosis de opioides produjeron más de 33.000 muertes en 2015, lo que suponía cuatro veces más que en 1999. Los opioides son actualmente las drogas con receta usadas más habitualmente de forma incorrecta. La mayoría de las personas que usaron analgésicos opioides de esta forma notificaron que al principio los obtenían de un amigo o familiar. Es, así, probable que una parte de estas personas puedan, por ejemplo, haber consumido opioides de un familiar para el tratamiento de una enfermedad pasajera dolorosa como una cefalea tipo migraña. Sin embargo, el número de personas que requirió tratamiento del trastorno por consumo de analgésicos opioides aumentó drásticamente en las dos últimas décadas. Aunque las sobredosis de opioides con receta son más comunes que las de heroína, las muertes por sobredosis de heroína han aumentado rápidamente en los últimos años.⁵ Entre los factores relacionados con este aumento se cuentan el cambio de algunos consumidores de opioides de uso no médico a la heroína, por la menor disponibilidad y el mayor coste de aquellos, y el incremento del uso de fentanilo como adulterante de la heroína.⁶

BIOPATOLOGÍA

Los opioides se absorben rápidamente cuando se administran por vía oral, intranasal, o fumados o en inyección. La heroína, que se convierte casi inmediatamente en morfina en el hígado, se administra más habitualmente inyectada, pero se puede fumar o usar de forma intranasal.

Los opioides actúan uniéndose a receptores de opioides específicos y ejerciendo a continuación su actividad. Hasta ahora se han identificado y descrito cuatro subtipos principales de receptores de opioides. La mayoría de los opioides de los que se abusa habitualmente se unen como agonistas al receptor μ y producen los efectos más normalmente asociados

con los opioides: miosis, depresión respiratoria, analgesia, euforia y somnolencia. Los opioides que se unen al receptor κ , a diferencia de los agonistas del receptor μ , producen con frecuencia disforia en vez de euforia. Los otros dos receptores, δ y N/OFQ , no parecen desempeñar un papel significativo conocido en trastornos por consumo de opioides.

Los analgésicos opioides se administran habitualmente por vía oral, pero pueden ser alterados para ser consumidos a través de una vía distinta de administración. Esto es especialmente habitual con los preparados de liberación prolongada, algunos de los cuales se pueden alterar masticando la pastilla (facilitando una rápida liberación del opioide) o machacándola, disolviéndola en agua e inyectándola o usándola de forma intranasal después.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La respuesta inicial a la administración de heroína, especialmente cuando se usa por vía intravenosa, es un «subidón», descrito con frecuencia como orgásmico, que dura de 30 a 60 s. Esta sensación va seguida generalmente por una profunda sensación de relajación que en ocasiones se describe como estar «envuelto en algodón tibio». Durante este período, el consumidor se siente normalmente somnoliento y se le puede observar «decaído», con obnubilación mental y una sensación de tranquilidad. Se produce una reducción en la frecuencia respiratoria, junto con miosis, reducción en la contractilidad de los músculos lisos, y reducción de las secreciones en el estómago, páncreas y vías biliares. Se pueden producir, por consiguiente, estreñimiento y dificultad para orinar. Normalmente se observa prurito durante la intoxicación por opioides. Muchas personas experimentan náuseas y vómitos en el inicio de su consumo de opioides, aunque tiende a producirse tolerancia a estos efectos con el tiempo. También se produce tolerancia a otros efectos bastante rápidamente, en concreto el analgésico, la depresión respiratoria, y las propiedades euforizantes de los opioides. Por el contrario, se produce relativamente poca tolerancia al estreñimiento o a la constricción pupilar. Así pues, es importante ser consciente de que la miosis es una manifestación del consumo de opioides, pero no es un diagnóstico de sobreconsumo de opioides o intoxicación por opioides.⁷

Dependencia física

La dependencia física de los opioides provoca un síndrome de abstinencia característico, cuyos síntomas fundamentales incluyen frecuencia cardíaca y presión arterial elevadas, midriasis, calambres abdominales, sudoración, piloerección, rinorrea, lagrimeo y malestar gastrointestinal, especialmente diarrea, náuseas y vómitos. El insomnio es habitual, especialmente la dificultad para conciliar el sueño; esta es con frecuencia la queja más duradera entre las personas que experimentan abstinencia de opioides. También se observan habitualmente bostezos, agitación muscular y dificultades con la regulación de la temperatura corporal. La gravedad de la abstinencia puede ser sumamente variable, dependiendo de la dosis de opioides tomada, de la duración del período durante el que se han consumido, y de factores individuales. Para opioides de acción breve como la heroína y la hidrocodona, las fases iniciales de la abstinencia normalmente se producen unas 6-12 h después del último consumo. Los síntomas máximos tienden a producirse de 48 a 72 h después de la última dosis, y la mayoría de los síntomas clínicos suelen resolverse después de 7 a 10 días. Cada uno de estos períodos asociados con la abstinencia de los opioides de acción breve se debe doblar o triplicar, aproximadamente, para los opioides de acción más prolongada, como la metadona.

Otras complicaciones médicas

Las complicaciones médicas graves más habituales que se producen debido al consumo de opioides (además de la sobredosis y del propio consumo de opioides) están relacionadas normalmente con factores distintos de los opioides en sí mismos, especialmente con el uso de agujas y con los adulterantes; ambos discutidos con anterioridad. Los problemas médicos habituales entre los consumidores de heroína incluyen hepatitis B, hepatitis C, endocarditis infecciosa, granulomatosis por talco, infección por el VIH, celulitis y abscesos, todos ellos relacionados normalmente con el uso de agujas.

Una importante complicación no infecciosa que se ha notificado por trastornos por consumo de opioides es la alteración del sistema de conducción cardíaca, con una prolongación del intervalo QT; esto puede producir arritmias potencialmente graves, como las *torsades de pointes*. Esta complicación se ha apreciado en particular con la metadona, especialmente en dosis altas.

El dolor crónico se observa normalmente entre las personas con trastornos por consumo de opioides, no solo en aquellos que han recibido opioides para el tratamiento del dolor. El dolor puede producirse en estas personas por numerosas razones. Además de la posibilidad de que una enfermedad crónica muy dolorosa provoque el uso de opioides en un primer momento, es más probable que los dependientes de opioides sufran accidentes, violencia y otras formas de traumatismo físico que podrían producir dolor crónico. Existe también alguna evidencia de que el consumo crónico de opioides puede producir hiperalgesia, aunque se ha producido alguna controversia con relación a este problema. Como con todos los trastornos por consumo de drogas, las enfermedades psiquiátricas (especialmente los trastornos en el estado de ánimo) son más habituales en personas con trastornos por consumo de opioides que en la población en general. Además, el uso de múltiples drogas es habitual en los pacientes con trastornos por consumo de opioides, particularmente entre los que consumen heroína. Es más, el uso

de más de una sustancia es normalmente la regla más que la excepción en la mayor parte de los casos de consumo de drogas. El uso de benzodiacepinas junto con opioides se ha asociado a mayor riesgo de sobredosis.⁸

TRATAMIENTO

7W

Abstinencia de opioides

La desintoxicación de opioides se puede conseguir cambiando a los pacientes su droga de abuso actual (p. ej., heroína, hidrocodona) por metadona o buprenorfina y reduciendo después progresivamente esta medicación.⁹ Aunque los detalles sobre la forma de llevarlo a cabo varían, un método usado habitualmente en ámbitos hospitalarios consiste en administrar 10 mg de metadona por vía oral siempre que un paciente experimente signos objetivos de abstinencia de opioides (p. ej., midriasis, taquicardia, hipertensión y sudoración). Este proceso se puede repetir cada 2-4 h durante 24 h después de la dosis inicial; la cantidad total de metadona administrada en dicho período de 24 h es la «dosis de estabilización», que no debe superar normalmente los 40 mg. La dosis de estabilización se reduce entonces en 5 mg al día hasta que se completa la desintoxicación.

También se puede emplear con éxito buprenorfina para la desintoxicación de opioides.¹⁰ Los pacientes que muestran signos objetivos de abstinencia de opioides (con frecuencia medidos mediante una escala de gravedad de la abstinencia normalizada como la escala clínica de abstinencia de opiáceos) pueden ser estabilizados con buprenorfina durante un período de 1 a 2 días; la reducción progresiva posterior de buprenorfina puede producirse inmediatamente o después de un período de estabilización con buprenorfina.¹⁰ La dosis dependerá de si la medicación se va a usar durante una desintoxicación breve, de varios días o durante una estabilización a largo plazo o un tratamiento de mantenimiento. Se ha comunicado que el tramadol de liberación prolongada (LP) es más eficaz que la clonidina y tiene una eficacia comparable a la de la buprenorfina en la reducción de los síntomas de abstinencia de opioides.¹¹

Tratamiento a largo plazo de dependencia de opioides

Existen tres medicaciones eficaces autorizadas por la FDA para el tratamiento de la dependencia de opioides: la metadona (un agonista opioide total), la buprenorfina (un agonista parcial), y la naltrexona (un antagonista opioide). La metadona se ha usado con éxito durante muchos años tanto para la desintoxicación de opioides como para tratamientos de mantenimiento.¹² A diferencia de buprenorfina y naltrexona, que pueden ser recetadas por los médicos en sus consultas (aunque los médicos que deseen prescribir buprenorfina para el tratamiento del trastorno por consumo de opioides deben recibir formación especializada y certificación para hacerlo), la metadona está disponible para el tratamiento del trastorno por consumo de opioides solo en programas de tratamiento especialmente autorizados. La metadona es un agonista de los receptores μ de acción prolongada, con un inicio lento de los efectos máximos (normalmente unas 2-6 h) y una finalización lenta de la acción, permitiendo una administración única diaria. La metadona reduce el ansia por los opioides e induce una tolerancia cruzada, bloqueando o atenuando así los efectos del consumo de otros opioides. Aunque la dosis terapéutica de metadona para un paciente concreto puede variar, dosis de 60 mg o superiores han demostrado ser normalmente más eficaces que dosis menores; existe alguna evidencia de que incluso dosis mayores (p. ej., 80 mg al día o más) pueden ser más eficaces que 60 mg. El tratamiento con metadona ha demostrado que reduce el consumo de opioides, aumenta el empleo, disminuye el comportamiento delictivo y reduce la tasa de aparición de infección por el VIH.

Cuando un paciente incluido en un programa de tratamiento con metadona sufre dolor agudo (p. ej., postoperatorio) requiriendo analgesia mediante opioides, este paciente debe seguir recibiendo el tratamiento de mantenimiento basal con metadona para la adición y debe recibir un opioide diferente para el tratamiento del dolor (cap. 27) o, si la metadona adicional es el analgésico de elección, debe administrarse cada 6-8 h añadida a la dosis diaria habitual para tratar el trastorno por consumo de opioides. No obstante, antes de administrar la metadona es buena idea confirmar la dosis en el programa terapéutico del paciente. El hecho de que el paciente esté recibiendo metadona cada día no elimina la necesidad de analgesia con opioides. De hecho, muchos pacientes que reciben un tratamiento con metadona para el trastorno por consumo de opioides requerirán una dosis de opioides que es relativamente elevada debido a una tolerancia cruzada a los otros opioides.

La Drug Addiction Treatment Act de EE. UU. de 2000 revolucionó el tratamiento del trastorno por consumo de opioides permitiendo la aprobación del agonista opioide parcial buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opioides y permitiendo que este tratamiento fuera administrado en las consultas de los médicos en vez de exclusivamente en los programas especializados de tratamiento de dependencia de opioides. Para recetar buprenorfina los médicos deben solicitar a la Substance Abuse and Mental Health Services Administration una autorización que les permite recetarla, después de recibir un curso de formación de 8 h sobre la buprenorfina. En el momento de la edición del presente libro, los médicos podían tratar con buprenorfina en sus consultas hasta 100 pacientes, o en algunos casos, 275. La buprenorfina, un agonista μ parcial y un antagonista κ , tiene un perfil de seguridad más favorable que la metadona debido a sus propiedades de agonista parcial. La depresión res-

piratoria, que puede ser inducida por los agonistas totales, y que es responsable de algunas muertes por sobredosis, es mucho menos probable que se produzca con buprenorfina debido a que sus propiedades de agonista parcial provocan una meseta en los efectos de los opioides según aumenta la dosis. La buprenorfina se administra por vía sublingual en comprimidos en forma de película para el tratamiento del trastorno por consumo de opioides como buprenorfina sola (en ocasiones denominada producto «mono») o (más habitualmente, en EE. UU.) como una combinación de buprenorfina y naloxona; la naloxona se añade para disuadir a los consumidores de disolver el comprimido e inyectarse la medicación debido a que la naloxona en el producto combinado precipita la abstinencia cuando se inyecta si el paciente ha consumido otros opioides. La buprenorfina ha demostrado ser eficaz tanto para la desintoxicación de opioides como para los tratamientos de mantenimiento. Ensayos aleatorizados ha demostrado que el tratamiento con buprenorfina-naloxona ampliado mejora los resultados en comparación con la desintoxicación a corto plazo en jóvenes de entre 15 y 21 años adictos a opioides. El inicio de esta combinación en pacientes dependientes de opioides atendidos en un servicio de urgencias es también mejor que la derivación a tratamiento o que una intervención breve seguida de derivación a tratamiento facilitado, para reducir el ulterior uso de las instalaciones hospitalarias para el tratamiento de la adicción. Parece que dosis típicas de 12 a 16 mg de buprenorfina sublingual al día son tan eficaces como la metadona en dosis de hasta aproximadamente 60 mg al día. La buprenorfina también es eficaz como tratamiento de mantenimiento de la adicción a la heroína. Sin embargo, las personas que requieren dosis mucho mayores de metadona pueden responder mejor a esa sustancia que a la buprenorfina. Para abordar los problemas de cumplimiento, desviación o uso no médico, una formulación de buprenorfina implantable, aprobada por la FDA, proporciona una concentración baja estable del fármaco, que dura 6 meses.

La naltrexona, un antagonista puro de los opioides, bloquea los efectos de los opioides (incluyendo la euforia). Debido a ello, las personas que toman naltrexona deben presentar una disminución en el deseo de consumir opioides dado que estos últimos no tendrán el efecto deseado. Cuando se consume por vía oral (50 mg/día) o en su forma de acción prolongada (380 mg intramusculares cada 4 semanas), la naltrexona es sumamente eficaz en la eliminación del consumo de opioides ilícitos. Un ensayo aleatorizado desarrollado en pacientes con dependencia de opioides dispensados con receta también ha contrastado la eficacia del mantenimiento de naltrexona tras reducción progresiva de la buprenorfina. Sin embargo, la naltrexona presenta generalmente muy baja aceptabilidad; pocos pacientes están interesados en ser tratados con naltrexona oral. Es más, la tasa de abandono del tratamiento entre quienes inicialmente aceptaron recibirla es muy elevada. Una ventaja de la naltrexona inyectable de liberación prolongada es que puede corregir el cumplimiento tradicionalmente malo asociado a las formulaciones orales. La naltrexona es útil para pacientes que están dispuestos a usarla (como resultado de presión externa o por motivación interna), como los involucrados en el sistema de justicia penal.

La metadona, la buprenorfina y la naltrexona no están pensadas para ser suministradas solas, sino que deben administrarse junto con tratamiento conductual para ser eficaces. Está muy demostrado que la administración de metadona en ausencia de asesoramiento es una estrategia de tratamiento insuficiente; se sabe menos sobre la combinación óptima de buprenorfina y asesoramiento. Varios estudios demostraron que proporcionar asesoramiento dentro del ámbito de la consulta de un médico puede ser eficaz en combinación con el tratamiento con buprenorfina, lo que indica que los médicos de atención primaria que están formados para usar buprenorfina pueden tratar eficazmente en sus consultas al menos a una parte de los pacientes con dependencia de los opioides, con una combinación de buprenorfina y asesoramiento.¹¹

Estimulantes del sistema nervioso central: cocaína y anfetaminas

Los dos estimulantes del sistema nervioso central más importantes, cocaína y anfetamina (que incluye la metanfetamina¹²), derivan de fuentes distintas; la cocaína se extrae de las hojas de la planta de la coca, mientras que la anfetamina es un compuesto sintético. Sin embargo, ambas inducen un efecto psicoactivo similar cuando se consumen de forma ilícita y pueden producir consecuencias adversas similares. La anfetamina se ha usado durante años para tratar la obesidad y para combatir la fatiga y la depresión. La cocaína aún se usa como un anestésico tópico en cirugía otorrinolaringológica. Irónicamente, su acción vasoconstrictora, que es responsable de muchas de las complicaciones médicas relacionadas con la cocaína que se describirán más adelante, puede ser valiosa para los cirujanos en el campo quirúrgico, debido a la consiguiente disminución de la circulación sanguínea. Aunque la cocaína no se extrajo de las hojas de la coca hasta el siglo XIX, las hojas de coca se han venido masticado durante más de 1.500 años con propósitos medicinales y religiosos, así como para combatir la fatiga relacionada con el trabajo. Sigmund Freud fue uno de sus más destacados defensores, tanto ensalzando sus propiedades psicoactivas como descubriendo su capacidad para aliviar el dolor, conduciendo así finalmente a su descubrimiento como el primer anestésico local. A finales del siglo XIX la cocaína se consideraba como un «curalotodo» y se incluyó en numerosos medicamentos patentados así como en Coca-Cola®. La ley de narcóticos de Harrison de

1914 restringió el uso de cocaína, y la droga no se usó de forma extendida hasta finales de los años setenta, cuando se produjo un resurgimiento de su consumo en EE. UU.

Como la cocaína, la anfetamina se sintetizó por primera vez a finales del siglo XIX. Se usó con propósitos clínicos por primera vez en los años veinte. Los primeros informes de abuso de anfetamina se produjeron en los años treinta, con oleadas intermitentes de consumo desde ese momento. En los últimos años, el abuso de metanfetamina ha sido particularmente prevalente y preocupante en EE. UU., con concentraciones especialmente altas de su uso en los estados del medio oeste y del oeste, incluyendo Hawái.

La cocaína se puede consumir por vía intranasal, por inyección intravenosa o fumada. El clorhidrato de cocaína, que es la forma de la droga usada en los tratamientos médicos, es un compuesto soluble en agua que se puede usar de forma intranasal («aspirado») o inyectado. La adición de un compuesto alcalino como bicarbonato de sodio a una disolución acuosa de clorhidrato de cocaína produce un compuesto de aspecto parecido a una roca conocido como *crack*, que se puede fumar. Fumar cocaína produce el inicio de intoxicación más rápido (6-10 s) y el período más breve de efecto de la droga (10-15 min). La metanfetamina también se puede consumir por múltiples vías –oral, fumada o intravenosa–. Sus efectos duran mucho más que los producidos por la cocaína; los síntomas psiquiátricos como la paranoia, que por regla general duran solo cuestión de horas en los consumidores de cocaína, pueden persistir de días a semanas después del consumo de metanfetamina, y en ocasiones pueden producir un estado psicótico crónico.

EPIDEMIOLOGÍA

En 2015, aproximadamente 1,9 millones de personas, el 0,7% de la población estadounidense, refirió haber consumido cocaína en el último mes. De estos consumidores de cocaína en el último mes, el 21% (394.000) consumieron crack. La cocaína y la metanfetamina presentaron ambas la tercera tasa más alta de trastornos por consumo de drogas en ese año (detrás de los opioides y el cannabis).

BIOPATOLOGÍA

Tanto cocaína como anfetamina aumentan la acumulación y actividad de neurotransmisores específicos en las hendiduras sinápticas, incluyendo dopamina, noradrenalina y serotonina. Se cree que la cocaína ejerce este efecto uniéndose al transportador de la dopamina. Se piensa que el aumento en la actividad dopaminérgica, especialmente en el núcleo *accumbens*, es responsable de sus efectos de refuerzo. Parece que las anfetaminas aumentan el nivel de dopamina en las hendiduras sinápticas, estimulando principalmente la liberación presináptica de dopamina en lugar del bloqueo de la recaptación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tanto la cocaína como las anfetaminas producen de forma fidedigna euforia, vigilia, una sensación de iniciativa, aumento de la confianza en uno mismo (a veces hasta el punto de la grandiosidad) y, en algunos casos, estimulación sexual. Con dosis más elevadas, los consumidores se pueden sentir «conectados», un síndrome caracterizado por ansiedad, irritabilidad y quizás paranoia. La abstinencia de cualquiera de estas sustancias provoca los efectos opuestos a los de la intoxicación: aumento del apetito, hipersomnia y depresión, que en ocasiones pueden ser graves. Las complicaciones médicas asociadas con el consumo de cocaína se relacionan con una combinación de su actividad estimulante (aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea) y de sus propiedades vasoconstrictoras. Las complicaciones locales que se producen debido a la actividad vasoconstrictora de la droga incluyen úlceras en la mucosa nasal, perforación del tabique nasal y disminución de la capacidad de difusión pulmonar. Las complicaciones sistémicas incluyen infarto de miocardio, hemorragia intracraneal, crisis tónico-clónicas (debido a la intoxicación, no a la abstinencia) y taquiarritmias ventriculares, que pueden ser responsables de la muerte súbita. Los médicos que atienden a un paciente en urgencias debido a convulsiones sin explicación deben considerar el consumo de drogas como causa potencial. (No solo la cocaína, sino también la intoxicación por fenciclidina y meperidina pueden provocar convulsiones, como puede hacerlo la abstinencia de hipnótico-sedantes o de alcohol.) Por ello, un análisis toxicológico de suero y orina puede ser una importante herramienta diagnóstica en dicha situación.

TRATAMIENTO

7W

El tratamiento de los trastornos por consumo de estimulantes consiste fundamentalmente en terapias conductuales, que incluyen la terapia individual y de grupo, y los grupos de autoayuda. Se ha observado que son exitosas formas específicas de tratamiento, como la terapia cognitivo-conductual, el asesoramiento individual al consumidor usando un modelo de orientación de 12 pasos, y un tratamiento conductual en el que los pacientes se ven reforzados por resultados positivos (p. ej., resultados de análisis de orina libres de drogas). Se han dirigido muchísimas investigaciones hacia la búsqueda de un tratamiento farmacoterapéutico eficaz para la dependencia de estimulantes, pero hasta el momento no se ha encontrado ninguno que sea suficientemente eficaz de forma sistemática para justificar su autorización por la FDA con este propósito.

Hipnótico-sedantes y ansiolíticos

Las benzodiacepinas y otras medicaciones hipnótico-sedantes y ansiolíticas como los barbitúricos y el zolpidem se recetan con frecuencia para el tratamiento de la ansiedad y las dificultades para dormir. Aunque estos fármacos tienen estructuras químicas muy distintas, se agrupan juntos según sus aplicaciones terapéuticas. La mayoría de estos fármacos actúan en el receptor de tipo A del ácido γ -aminobutírico y pueden provocar dependencia física y tolerancia, tanto disposicional como farmacodinámica.

Debido a que las benzodiacepinas son, sin lugar a dudas, los hipnótico-sedantes recetados más habitualmente, son también de los que más se abusa. Existen dos patrones principales de abuso de benzodiacepinas. Muchas personas que al final acaban abusando de estas medicaciones las han recibido inicialmente como una prescripción legítima para el tratamiento de ansiedad o insomnio. Sin embargo, una combinación de tolerancia y disminución de la eficacia del fármaco puede provocar con el tiempo que algunas personas aumenten la dosis por su cuenta. En tales circunstancias, los intentos del médico por retirar gradualmente la medicación pueden ser muy complicados.

Un segundo patrón de abuso de benzodiacepinas se produce entre personas que están usando otras drogas de abuso, las más habituales son opioides o estimulantes. Por ejemplo, muchas personas que dependen de heroína u otros opioides pueden usar benzodiacepinas como un medio para potenciar el efecto del opioide o amortiguar los efectos de su abstinencia. Por regla general, dichas personas usan de forma intermitente dosis relativamente grandes de benzodiacepinas, y por tanto muchos de estos pacientes no desarrollan dependencia física de las mismas, a diferencia de la primera categoría de pacientes, para los que la dependencia física es habitual.

TRATAMIENTO

7W

El tratamiento de las personas que abusan de las benzodiacepinas depende hasta cierto punto del patrón de abuso. Para personas que presentan un trastorno de ansiedad y han estado usando incorrectamente una medicación recetada legítimamente, una estrategia habitual sería reducir progresivamente la benzodiacepina y establecer un tipo de tratamiento diferente, como un anti-depresivo junto con una terapia cognitivo-conductual. La reducción gradual de una benzodiacepina que una persona ha estado consumiendo durante un período prolongado de tiempo (a veces muchos años) es con frecuencia un proceso lento, con vigilancia atenta de los síntomas de abstinencia (ansiedad, agitación, insomnio, taquicardias, palpitaciones). Debido a que la abstinencia de benzodiacepinas, como la abstinencia de alcohol, puede precipitar la aparición de convulsiones, se prefiere una retirada gradual. La mayoría de los pacientes toleran una reducción inicial de la dosis de benzodiacepinas con relativamente poca dificultad. Sin embargo, como en la mayoría de los regímenes de retirada de drogas, las personas experimentan los mayores grados de dificultad hacia el final de la reducción. Una de las razones de que esto se produzca es que en el extremo final de un régimen de reducción el porcentaje de reducción de la dosis continúa aumentando con el tiempo; una reducción de 2 mg a 1,5 mg de clonacepam, por ejemplo, es una reducción del 25%, mientras que el mismo medio miligramo de reducción representa un descenso del 50% cuando se pasa de 1 mg a 0,5 mg.

Para pacientes que abusan de benzodiacepinas como parte de un patrón de consumo de múltiples sustancias, la desintoxicación médica de la benzodiacepina misma con frecuencia es innecesaria; para esta población las estrategias psicosociales que abogan por la abstinencia de todas las sustancias de abuso, en conjunto con una farmacoterapia apropiada según se necesite (p. ej., en el caso de trastorno por consumo de opioides), representan el abordaje preferido. Sin embargo, se han notificado algunas muertes en Francia y otros lugares como resultado de combinaciones de buprenorfina y benzodiacepinas, normalmente usadas por vía parenteral. De esta forma, es necesario que los médicos que estén tratando a pacientes que abusen de opioides y benzodiacepinas sean conscientes de esta complicación cuando consideren el uso de buprenorfina.

Marihuana

La marihuana, que se refiere a las hojas y flores secas de la planta *Cannabis sativa*, se ha venido usando durante siglos debido a sus propiedades psicoactivas y medicinales. La sustancia psicoactiva responsable del «subidón» de la marihuana es el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC); la concentración de THC ha aumentado desde el 1-3% en 1970 hasta cerca del 10% en los últimos años.

EPIDEMIOLOGÍA

La marihuana es la droga ilícita más consumida en EE. UU.; cerca de 120 millones de estadounidenses han consumido marihuana, y aproximadamente 22 millones comunicaron que la habían consumido en el último mes. Con la reciente tendencia a la legalización de la marihuana para uso médico,¹³ y para uso recreativo en algunos estados, es probable que estas cifras aumenten.

BIOPATOLOGÍA

La marihuana y otros cannabinoides como el hachís (resina seca de cannabis) ejercen sus efectos uniéndose a los receptores de cannabinoides, de los que actualmente se conocen

dos. La unión al receptor CB₁, que se localiza principalmente en el cerebro, parece ser responsable de los efectos psicoactivos del THC, mientras que el receptor CB₂ puede estar asociado con las respuestas del sistema inmunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando se fuma marihuana, sus efectos psicoactivos se producen casi inmediatamente, con una intensidad máxima aproximadamente 30 min después; los efectos tienden a desaparecer en las 3 h siguientes. La administración oral de marihuana produce un retraso en el inicio de la acción, pero los efectos de la droga persisten durante un período de tiempo más largo. Debido a que el THC es altamente soluble en lípidos, puede almacenarse en los depósitos de grasa de los consumidores habituales durante varias semanas, a veces más, con los consiguientes resultados positivos de las pruebas de THC en orina. Los efectos fisiológicos de la intoxicación por marihuana incluyen aumento en la frecuencia cardíaca e hiperemia conjuntival. Los efectos psicológicos incluyen una sensación de euforia y bienestar, amabilidad, aumento del apetito, distorsión en el sentido del tiempo, deterioro de la memoria a corto plazo y, algunas veces, un sentimiento de haber alcanzado un entendimiento especial. El cannabis tiene la capacidad de provocar tolerancia en los consumidores habituales, y algunos de los consumidores más intensivos sufren síntomas de abstinencia, como irritabilidad, dificultades para dormir, y ansiedad, cuando cesa el consumo.

TRATAMIENTO

7W

El suceso adverso agudo que se produce más habitualmente en los fumadores de marihuana es una sensación de angustia aguda, el más común entre los fumadores primerizos, cuando el nivel de intoxicación del consumidor es mayor de lo esperado y se siente fuera de control. La mejor forma de controlar esta situación es tranquilizarle asegurando que los efectos desaparecerán según desaparece la droga. El reciente aumento de la potencia del cannabis (las concentraciones de THC en la planta del cannabis pasaron de una media de un 4% en 1995 al 12% en 2014) eleva la probabilidad de reacciones adversas. Evidencias recientes han constatado que el consumo de cannabis, sobre todo durante la adolescencia, puede incrementar la probabilidad de desarrollo de déficits neuropsicológicos y, en algunos casos, de trastornos psicóticos, como la esquizofrenia, en fases posteriores de la vida.

A diferencia de lo que sucede con el alcohol, los opioides y los estimulantes, es relativamente inusual que se solicite tratamiento para el trastorno por consumo de cannabis. Sin embargo, esta situación está cambiando gradualmente en los últimos años, y un número creciente de personas han buscado tratamiento debido a dificultades para abandonar el consumo de marihuana. No existe ninguna medicación autorizada por la FDA para el tratamiento del trastorno por consumo de cannabis. Estrategias psicosociales similares a las utilizadas en el tratamiento de los trastornos por consumo de otras sustancias son actualmente el tratamiento de elección.

Alucinógenos

Los alucinógenos son un grupo de drogas basadas en plantas y sintéticas que provocan alteraciones (fundamentalmente visuales) en la percepción, como ilusiones y alucinaciones, junto con alteraciones en la apreciación de estímulos externos; sucesos corrientes pueden parecer profundos a personas que están bajo la influencia de estas sustancias. Los alucinógenos más habituales son la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), la mescalina y la psilocibina. La metilendioximetanfetamina (MDMA), también conocida como éxtasis, tiene propiedades tanto estimulantes suaves como potencialmente alucinógenas, y por ello a veces se categoriza como alucinógena y a veces como estimulante.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 1,2 millones de personas en EE. UU. informaron de haber consumido alucinógenos en el último mes; la LSD es el alucinógeno consumido más habitualmente.

BIOPATOLOGÍA

Se piensa que la LSD ejerce su acción mediante actividad agonista de la serotonina, especialmente en el receptor 5-HT_{2A}. Otros neurotransmisores pueden estar también implicados en la actividad alucinógena. Los alucinógenos pueden producir tolerancia en cuestión de días, pero no producen dependencia física.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de sus efectos sobre la percepción y el comportamiento, los alucinógenos pueden producir efectos simpaticomiméticos como taquicardia, aumento de la presión sanguínea y de la temperatura corporal, y dilatación pupilar. También se pueden observar hiperreflexia y debilidad muscular. La consecuencia médica del consumo de alucinógenos observada más habitualmente es la hipertermia, que puede producirse más habitualmente en los consumidores de MDMA.

El suceso psicológico agudo adverso más habitual, similar al de la marihuana, es una sensación de angustia sobre la sensación de pérdida de control que una persona puede sentir debido a la intoxicación; como en el caso de la marihuana, lo más probable es que se produzca en consumidores primerizos. Algunos usuarios de alucinógenos desarrollan síntomas psicóticos que no remiten después de que la droga se haya eliminado del organismo. El consumo de algunos alucinógenos también puede producir dificultades en la percepción a largo plazo. Cuando esto ocurre, un retorno espontáneo de unos síntomas muy breves inducidos por los alucinógenos, que se produce después de que la droga se haya eliminado del organismo, se conoce como *flashback*. Se puede decir que las personas que sufren dificultades mucho más generalizadas en la percepción presentan un *trastorno perceptivo persistente por alucinógenos*, que en ocasiones puede ser bastante incapacitante.

TRATAMIENTO

7W

El tratamiento sintomático se enfoca hacia las secuelas médicas y psiquiátricas adversas específicas descritas anteriormente. Si un episodio psicótico que se produce después del uso de un alucinógeno persiste en el tiempo, se debería tratar como cualquier otro trastorno psicótico. No existe un tratamiento concreto para el trastorno por consumo de alucinógenos, y es muy poco habitual que una persona busque tratamiento específicamente debido a que desee dejar de consumir alucinógenos.

Fenciclidina

La fenciclidina (PCP) se desarrolló inicialmente como un anestésico general para los seres humanos, pero su uso para ese propósito se interrumpió en los años sesenta debido a que con frecuencia producía psicosis y alucinaciones en el período postoperatorio. Aproximadamente 120.000 personas informaron del consumo de PCP durante 2011. Dosis bajas de PCP pueden producir síntomas que se parecen a los de la intoxicación por alcohol, con habla escandida, ataxia y una sensación subjetiva descrita en ocasiones como «sentirse muerto». La intoxicación por PCP va acompañada generalmente por aumento del tono muscular, hiperreflexia, nistagmo y ataxia.

Cuando se consumen dosis elevadas, el PCP puede producir graves consecuencias médicas y psiquiátricas. Los consumidores de dosis altas pueden experimentar psicosis, catatonía y comportamiento extremadamente violento. Las secuelas médicas de la intoxicación por PCP pueden incluir rigidez muscular, convulsiones, hipertermia, coma, y ocasionalmente muerte.

Esteroides anabólico-androgénicos

Los esteroides anabólico-androgénicos difieren de otras sustancias descritas en este capítulo debido a que la motivación para su consumo está relacionada generalmente con sus efectos físicos en vez de con los conductuales. Los esteroides anabólico-androgénicos, como la testosterona y sus análogos sintéticos, se han usado de forma tradicional fundamentalmente para potenciar la fuerza y por tanto el rendimiento deportivo, aunque en los últimos años un número creciente de personas han usado estas sustancias principalmente en un intento de mejorar su aspecto físico. Los esteroides anabólico-androgénicos pueden tener un propósito médico legítimo; el uso más habitual ha sido el tratamiento de la deficiencia de testosterona en los hombres y más recientemente el tratamiento de los síndromes de consunción en pacientes con sida.

El abuso de los esteroides anabólico-androgénicos puede provocar varios problemas médicos y psiquiátricos, como hipertensión, aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad, miocardiopatía, hepatotoxicidad, acné, feminización (ginecomastia y reducción del tamaño de los testículos) en los hombres, y masculinización (hirsutismo, reducción del tejido pectoral, voz más profunda) en las mujeres. La investigación reciente ha hallado función ventricular izquierda reducida y aterosclerosis de las arterias coronarias acelerada en consumidores regulares de esteroides.¹⁴ Los efectos en la conducta incluyen agresividad (que conduce a veces a violencia) y un aumento en la prevalencia de los trastornos del estado de ánimo. No existe un tratamiento específico para ayudar a las personas que abusan de los esteroides anabolizantes a dejar de hacerlo. Con esta población deberían emplearse, más bien, las estrategias de tratamiento conductual que se usan habitualmente para tratar los trastornos debido al consumo de otras sustancias.

CONCLUSIONES Y ORIENTACIONES FUTURAS

El cambio constante en la epidemiología del consumo de drogas implica que en el próximo decenio probablemente aparecerán nuevos desafíos en forma de nuevas drogas de abuso cuya popularidad de consumo vaya en aumento. Investigaciones recientes se han dirigido hacia el desarrollo y prueba de tratamientos farmacológicos y conductuales eficaces para el trastorno por consumo de drogas. La evaluación de estos trastornos en la práctica médica general y la combinación de actuaciones en las consultas con remisión a la especialidad que se dedica al tratamiento del trastorno por consumo de drogas como se ha indicado pueden proporcionar resultados exitosos para muchos de estos pacientes.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Gowing L, Ali R, White JM, et al. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD002025.
- Dunn KE, Tompkins DA, Bigelow GE, et al. Efficacy of tramadol extended-release for opioid withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2017;74:885-893.
- Nielsen S, Laranca B, Degenhardt L, et al. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;5:CD011117.
- Minozzi S, Amato L, Bellisario C, et al. Maintenance treatments for opiate-dependent adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD007210.
- D'Onofrio G, O'Connor PG, Pantalon MV, et al. Emergency department-initiated buprenorphine/naloxone treatment for opioid dependence: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:1636-1644.
- Mattick RP, Breen C, Kimber J, et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD002207.
- Weiss RD, Potter JS, Fiellin DA, et al. Adjunctive counseling during brief and extended buprenorphine-naloxone treatment for prescription opioid dependence a 2-phase randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:1238-1246.
- Sigmon SC, Dunn KE, Saulsger K, et al. A randomized, double-blind evaluation of buprenorphine taper duration in primary prescription opioid abusers. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:1347-1354.
- Lee JD, Friedmann PD, Kinlock TW, et al. Extended-release naltrexone to prevent opioid relapse in criminal justice offenders. *N Engl J Med.* 2016;374:1232-1242.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

32

FÁRMACOS INMUNOMODULADORES

ANNE R. BASS Y INEZ ROGATSKY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

A pesar de la disponibilidad de tratamientos biológicos específicos (cap. 33), los fármacos inmunomoduladores siguen siendo la base del tratamiento de muchas enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, la artritis inflamatoria juvenil, la artritis psoriásica y el lupus eritematoso sistémico (tabla 32-1). Cuando se utilizan para las enfermedades reumáticas, estas sustancias suelen denominarse fármacos modificadores de la enfermedad (FARME). Estos fármacos, de biodisponibilidad oral y relativamente económicos, se dirigen hacia procesos intracelulares importantes para la supervivencia y/o la función de las células inmunitarias. Muchos de ellos, aunque no todos, son fármacos inmunodepresores; es decir, predisponen a los pacientes a la infección. Con excepción de los glucocorticoides (GC), los fármacos inmunomoduladores sintéticos son de acción lenta y generalmente tardan 2-3 meses en ejercer su efecto terapéutico. Algunos inmunomoduladores sintéticos han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para un grupo reducido de enfermedades, pero se utilizan más extensamente en la práctica clínica. Por ejemplo, la FDA ha aprobado el micofenolato mofetilo para la prevención del rechazo del trasplante, pero a menudo se emplea para tratar el lupus eritematoso sistémico.

TABLA 32-1 PAUTAS RECOMENDADAS DE REDUCCIÓN PROGRESIVA DE GLUCOCORTICOIDES SUJETAS A VARIABILIDAD INDIVIDUAL, QUE REQUIEREN CONTROL DE LA RESPUESTA CLÍNICA DE LOS PACIENTES*

DOSIS DE INICIO DE PREDNISONA (O SU EQUIVALENTE)	REDUCCIÓN PROGRESIVA DE LA DOSIS DIARIA
> 40 mg/día	5-10 mg/día cada 1-2 semanas
20-40 mg/día	5 mg/día cada 1-2 semanas
10-19 mg/día	2,5 mg/día cada 2-3 semanas
5-9 mg/día	1 mg/día cada 2-4 semanas
< 5 mg/día	0,5 mg/día cada 2-4 semanas

*Las pautas recomendadas pueden modificarse en cada paciente individual dependiendo de la enfermedad y de la duración del tratamiento con glucocorticoides. Adaptado de Guerrero Pérez F, Marengo AP, Villabona Artero CV. The unresolved riddle of glucocorticoid withdrawal. *J Endocrinol Invest.* 2017;40:1175-1181.

GLUCOCORTICOIDES

Los GC, introducidos por primera vez en la práctica clínica a comienzos de los años cincuenta, siguen siendo el grupo de medicamentos más frecuentemente prescritos en todo el mundo, principalmente debido a sus propiedades inmunodepresoras y antiinflamatorias, extremadamente potentes, y a su coste muy bajo. A pesar de su eficacia, los efectos secundarios graves asociados con el uso de los GC impulsaron la búsqueda de compuestos de tipo GC «selectivos» menos tóxicos. Sin embargo, aún no se dispone de esa nueva generación de GC. Una diferencia fundamental que sitúa a los GC a distancia de otros medicamentos antiinflamatorios es que están inspirados en las hormonas esteroideas endógenas, que desempeñan numerosas funciones en la fisiología normal de los mamíferos. De ahí que los «efectos adversos» de su administración no sean «inesperados», sino que reflejan respuestas esperadas de los sistemas biológicos que reciben estas hormonas en concentraciones fisiológicas excesivas e independientemente del ciclo circadiano normal de secreción. Los GC endógenos se forman a partir del colesterol en la corteza suprarrenal junto con los mineralocorticoides estructuralmente similares (el término unificador *corticosteroides* se refiere a ambos tipos de moléculas). Estas hormonas envían su señal a través de los receptores de glucocorticoide y mineralocorticoide (GR y MR), respectivamente; sin embargo, el principal GC endógeno, el cortisol, puede unirse a ambos tipos de receptores. La mayoría de los GC sintéticos utilizados en la clínica tienen mucha mayor afinidad por los receptores GR.¹

Receptor de glucocorticoides

El gen del GR humano (*NR3C1*) codifica la proteína principal GR α de 795 aminoácidos, responsable de la mayoría de las actividades de los GC, y una variante de corte y empalme GR β , que difiere de GR α en su extremo C-terminal característico a partir del aminoácido 728 y no se une a la hormona. El significado fisiológico de la isoforma β se ha debatido, y probablemente difiere entre los tipos celulares dependiendo de cuántas isoforma β exprese; se ha comunicado que funciona como un inhibidor dominante negativo de GR α en ciertas situaciones. Además, los sitios de inicio de traducción alternativa de GR α (y a partir de ahí de GR) pueden dar lugar a las distintas combinaciones de isoformas presentes en diferentes tejidos. La proteína GR es un miembro de la familia de receptores nucleares, la mayor familia de factores de transcripción de los mamíferos.¹ Tras la activación por su ligando hormonal endógeno o sintético, el GR unido a la proteína de shock térmico citoplásmica sufre cambios estructurales y translocación al núcleo celular donde se une directamente al ADN –lo característico, a una secuencia palindrómica específica conocida como elemento de respuesta GC–, o bien se fija al ADN a través de proteínas, mediante interacciones proteicas con otros reguladores unidos al ADN, en particular de las familias de la proteína 1 activadora (AP1) y el factor κ B nuclear (NF κ B) (fig. 32-1). En ambos casos, GR puede activar o inhibir la transcripción. Normalmente, la unión de GR a los elementos de respuesta GC palindrómicos convencionales conduce a la activación

de los genes asociados, mientras que la unión a AP1/NF κ B reprime la transcripción de sus genes diana (v. fig. 32-1). Las propiedades antiinflamatorias e inmunodepresoras de los GC derivan de la activación directa de los genes antiinflamatorios (IL-10, fosfatasa de especificidad dual [Dusp1], cremallera de leucina inducible por GC [GILZ], TNFAIP3/A20 y otros) y de la represión de los genes proinflamatorios dependientes de AP1/NF κ B.

Las consecuencias extremadamente amplias de las acciones de los GC derivan del hecho de que la proteína GR se expresa esencialmente en todos los tipos celulares del organismo. En cada tipo de célula, GR activa y reprime cientos de genes que llevan a efectos fisiológicos específicos. Los últimos análisis del genoma completo sobre la unión de GR y los transcriptomas regulados por GC revelaron un grado de especificidad llamativo en las acciones de GR por la cual, incluso en tipos celulares estrechamente relacionados (p. ej., diferentes tipos de leucocitos), los genes regulados por GR mostraban una superposición de solo un 15%. Ello indicaba que las variables celulares específicas, como la aglutinación de la cromatina y la accesibilidad de unión al factor de transcripción, la composición de las proteínas accesorias que interactúan con GR (p. ej., coactivadores y correpresores que se asocian con GR de manera específica para cada célula y para cada sitio de unión) (v. fig. 32-1) y el estado fisiológico de la célula, desempeñan todos ellos una función destacada en la especificación de la función de los GC.

Efectos fisiológicos y farmacológicos de los glucocorticoides en diferentes tejidos Glucocorticoides e inflamación

El efecto mejor conocido de los GC, que constituye la base de su frecuente uso, es la inhibición de la inflamación.² Ello deriva de la reducción espectacular de las cantidades de citocinas inflamatorias (TNF, IL-1 α , IL-1 β , IL-12p40, IL-6), quimiocinas (Ccl10, Ccl2, Ccl3, Ccl4, Ccl5) y moléculas de adhesión celular (ICAM, ELAM), así como otros mediadores de la inflamación (como los producidos a través de la actividad de la ciclooxigenasa 2 y la fosfolipasa A2: prostaglandinas, leucotrienos y metabolitos del ácido araquidónico) que son producidos por los macrófagos, las células endoteliales, los fibroblastos y otros tipos celulares. Estos cambios de transcripción proporcionan un entorno menos inflamatorio, reduciendo la circulación de leucocitos y linfocitos y su número debido a la reducción de la proliferación y el aumento de la apoptosis de ciertos subgrupos de células. Debe señalarse que la apoptosis mediada por GR, específicamente la de linfocitos inmaduros y transformados, hace de los GC los fármacos de elección para numerosas neoplasias malignas hematológicas.

En condiciones fisiológicas, la producción de GC en la inflamación se desencadena a través de la activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS)³ mediante las señales de las citocinas inflamatorias cuando los mecanismos locales que controlan la inflamación son insuficientes. Este efecto es transitorio y autolimitado, debido al circuito de retroalimentación negativa hacia el hipotálamo, que inhibe la actividad excesiva del eje HHS. Farmacológicamente, la administración prolongada o con altas dosis de GC no es susceptible de inhibición mediada por el eje HHS, y produce inmunodepresión y aumento de la susceptibilidad a infecciones. Es importante apreciar que el efecto de los GC sobre los tipos celulares inmunitarios no es inhibitorio de manera indiscriminada, sino que es modulador y generalmente favorece las respuestas de los linfocitos T de tipo Th2, mientras que inhibe las de los de tipo Th1; de manera similar, los GC inhiben la función de los macrófagos inflamatorios al tiempo que fomentan la intervención del macrófago con el fenotipo antiinflamatorio homeostático.

Glucocorticoides y metabolismo en el hígado, el tejido adiposo y el músculo

Como indica su nombre, los GC endógenos son mediadores fundamentales en el metabolismo de la glucosa, así como de los lípidos y las proteínas. En el hígado, los GC son esenciales para mantener las concentraciones de glucosa sanguínea normales durante el ayuno, al despertar y en los períodos de estrés, en parte aumentando la capacidad de respuesta hepática al glucagón. Ello se produce a través de la estimulación de la gluconeogénesis (de hecho, el GR activa los genes que codifican las enzimas limitantes de velocidad de la gluconeogénesis, como la PEPCK). Los GC también se han implicado en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos en el hígado; en el tejido adiposo aumentan la diferenciación del adipocito y disminuyen la lipólisis, lo que en conjunto fomenta la acumulación de grasa. Por último, en el músculo esquelético, los GC inhiben la síntesis de proteínas e inducen proteólisis para aportar aminoácidos que intervienen en la gluconeogénesis.

Los efectos sistémicos compuestos del exceso de GC en los tejidos metabólicos clave –hígado, tejido adiposo y músculo– quizás son más destacados en los pacientes con síndrome de Cushing (cap. 214), inducido por adenomas hipofisarios o de la corteza suprarrenal o de la administración a largo plazo de GC. Estos efectos consisten en intolerancia a la glucosa debido al aumento de la gluconeogénesis hepática y antagonismo de los efectos de la insulina sobre la utilización periférica de la glucosa, hiperglucemia basal y posprandial y reducción de sensibilidad a la insulina,⁴ signos característicos de diabetes de tipo II y del síndrome metabólico (cap. 216). Los pacientes con síndrome de Cushing suelen presentar dislipidemia, debido al incremento de las concentraciones de triglicéridos y colesterol total, y a la diferenciación de los adipocitos en el tejido adiposo visceral, que finalmente provoca adiposidad centrípeta. Por último, los efectos catabólicos de los GC circulantes elevados producen atrofia muscular y debilidad en el músculo esquelético.

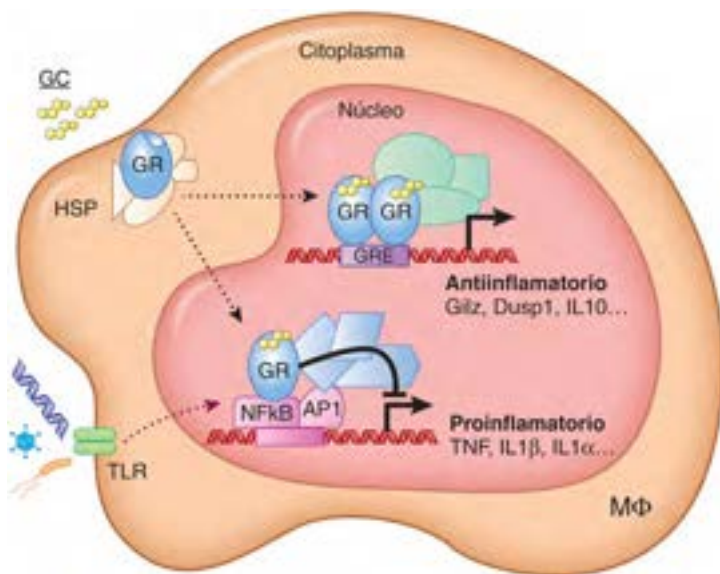


FIGURA 32-1. Vía de señal del receptor de glucocorticoides (GR). El GR no ligado es citoplásmico y se une mediante proteínas de shock térmico (HSP) que mantienen su competencia para la unión a ligandos. Cuando se une a un ligando, el GR sufre un cambio estructural, se transloca al núcleo y se asocia a elementos de respuesta genómica (GRE). Puede unirse específicamente a GRE palindrómicos (dos sitios hexaméricos con la misma secuencia de inicio a fin [invertida], separados por tres pares de bases) o fijarse al ADN a través de interacciones proteína:proteína con AP1 y NF κ B, los factores de transcripción proinflamatorios a favor de corriente de los receptores de tipo Toll (TLR). En cada uno de estos casos, existen una serie de proteínas coactivadoras y correpresoras que se asocian con GR de manera específica de cada sitio de unión. Se enumeran algunos genes activados e inhibidos por GR en un macrófago (M Φ) a través de unión directa y fijación al ADN, respectivamente. GC, glucocorticoide.

Glucocorticoides y sistema cardiovascular

Los GC son necesarios para mantener el volumen sanguíneo y la presión arterial, así como el tono arteriolar y el gasto cardíaco normales. En consecuencia, la exposición mantenida a altas dosis de GC da lugar a hipertensión arterial, un efecto observado tanto en pacientes con Cushing como en individuos tratados con GC. Hay que destacar que, en el síndrome de Cushing, parte de este efecto es consecuencia del incremento de retención de agua y sodio por los riñones, una acción de MR más que de GR, activada por el cortisol endógeno. Sin embargo, los GC sintéticos que carecen de unión a MR tienen un efecto mediado por GR independientemente sobre la presión arterial suprimiendo la producción de vasodilatadores (p. ej., prostaglandinas y óxido nítrico endotelial), mientras que estimulan la respuesta a vasoconstrictores, vasopresina y catecolaminas, y aumentan la expresión de los receptores de angiotensina II, incrementando finalmente la resistencia vascular periférica (cap. 70).

Glucocorticoides y huesos

Uno de los efectos más indeseables del tratamiento con GC es el desarrollo de osteoporosis (cap. 230)⁵ y osteonecrosis (cap. 234). Los GC tienen una serie de efectos sobre la fisiología ósea normal, actuando sobre los dos tipos de células principales, osteoblastos y osteoclastos (cap. 230). Los GC son necesarios para el crecimiento y la remodelación normales del hueso; en parte estimulan la osteoclastogénesis mediante la activación de la expresión del ligando RANK, un factor de crecimiento fundamental para la maduración del osteoclasto, al tiempo que inhiben la expresión de su receptor señuelo, la osteoprotegerina, por los osteoblastos y las células estromales circundantes, provocando finalmente resorción ósea. Al mismo tiempo, los GC inhiben la proliferación y la diferenciación del osteoblasto (desviando la diferenciación de las células estromales de osteoblastos a adipocitos) y fomentan su apoptosis. Estas actividades pueden dar lugar clínicamente a pérdida ósea significativa y aumento del riesgo de fracturas, especialmente con uso prolongado (> 3 meses), aunque pueden reducirse mediante la administración concomitante de bisfosfonatos.⁶

Glucocorticoides y sistema nervioso central

Desde hace mucho tiempo se sabe que las concentraciones normales de GC tienen una función crítica en el hipocampo, facilitando la memoria y el aprendizaje. También existe una evidencia significativa de que los GC en exceso (incluso los que se segregan durante un período prolongado de estrés) se asocian a reducción de la celularidad en el hipocampo, alteración de la memoria y cambios del estado de ánimo, la función cognitiva y el razonamiento. De manera similar, aunque las concentraciones adecuadas son protectoras frente al estrés traumático agudo, el tratamiento repetido con altas dosis de GC imita al estrés crónico e induce prolongación dendrítica en la amígdala basolateral, la región responsable del temor, la ansiedad y la agresividad. En especial, la evidencia experimental demuestra que la exposición del encéfalo a cantidades excesivas de GC precozmente durante la vida, o incluso durante el desarrollo intrauterino, puede tener consecuencias perdurables sobre el eje HHS y la función de los corticosteroides, y sobre otros procesos regulados por los GC, como el metabolismo y la función cardiovascular.

Globalmente, aunque la secreción fisiológica diaria de GC o la aguda inducida por estrés son esenciales para las funciones encefálicas normales y la protección de la lesión por estrés, sus concentraciones elevadas mantenidas causan un espectro de alteraciones del sistema nervioso central cuya gravedad depende de la dosis, la duración y el tiempo de exposición, así como de los factores genéticos, epigenéticos y ambientales en juego.⁷

Uso clínico

Los GC se han aprobado para su empleo en una gran variedad de trastornos inflamatorios con diversas dosis y con distinta duración. Pueden utilizarse para el tratamiento a corto plazo de brotes agudos de enfermedades, como en los pacientes con asma, gota, artritis reumatoide, artritis inflamatoria juvenil o artritis psoriásica, y en reacciones alérgicas agudas, mientras que en otros trastornos se requieren para mantener la remisión de la enfermedad, en casos como los de sarcoidosis, colitis ulcerosa, eccemas, glomerulonefritis de cambios mínimos, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, arteritis temporal y polimialgia reumática. Las dosis bajas (≤ 10 mg) suelen ser adecuadas para la artritis reumatoide y la polimialgia reumática, mientras que, para el tratamiento agudo de la arteritis temporal, la nefritis lúpica y la dermatomiositis se requieren dosis altas (p. ej., 1 mg/kg de prednisona). Los GC inhalados pueden utilizarse para el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y los GC intraarticulares (IA) se usan para controlar los síntomas articulares localizados en pacientes con artritis y artrosis inflamatoria. Sin embargo, las infiltraciones IA repetidas de GC se asocian en ocasiones a pérdida más rápida de cartílago en los pacientes con artrosis. Por último, los GC pueden administrarse tópicamente para el tratamiento de la psoriasis, el eccema y otros trastornos cutáneos.

El manejo de los glucocorticoides en el período perioperatorio de los pacientes con tratamiento esteroideo crónico se ha basado tradicionalmente en el supuesto de que siempre se requiere un incremento de la dosis supra fisiológica, para evitar el desarrollo de insuficiencia suprarrenal. Esta práctica debe reservarse para situaciones especiales, basándose en los resultados negativos de un pequeño número de ensayos aleatorizados destinados a probar esta suposición y en la experiencia clínica más reciente, junto

con los riesgos de hipertensión, retención de líquidos, hiperglucemia e infección que aparecen con el empleo rutinario de altas dosis de glucocorticoides adicionales. Se ha recomendado que los pacientes reciban esta dosis de esteroides justo antes de la cirugía, seguida de 50 mg de hidrocortisona i.v. que se inicia intraoperatoriamente y, después, se repite cada 8 h durante un máximo de 48-72 h en el postoperatorio (basándose en la tasa de secreción normal conocida de cortisol de 75-150 mg diarios durante la anestesia y la cirugía mayor), en los siguientes casos: 1) intervenciones quirúrgicas mayores; 2) presencia de hipotensión resistente a reposición de volumen, o 3) pacientes que requieren tratamiento sustitutivo fisiológico crónico por insuficiencia suprarrenal. Ello va seguido de inmediato de la sustitución por el tratamiento con glucocorticoides orales. En cambio, los glucocorticoides perioperatorios adicionales no están indicados en las intervenciones quirúrgicas menores o de intensidad intermedia, en los pacientes que toman prednisona (o su equivalente) en dosis de 10 mg o menos diariamente de forma crónica, en los que toman otros esteroides diarios ni en los que únicamente usan esteroides de administración tópica.⁸ En todos estos casos, los médicos deben reaccionar inmediatamente, administrando glucocorticoides exógenos en caso de hipotensión postoperatoria inesperada u otras manifestaciones de insuficiencia corticosuprarrenal. Las recomendaciones para retirar el tratamiento esteroideo supra fisiológico perioperatorio en los casos descritos anteriormente no se aplican a pacientes con tratamiento sustitutivo crónico con glucocorticoides por insuficiencia suprarrenal ni, en general, en cualquier tipo de cirugía en niños tratados con glucocorticoides de forma crónica.

Toxicidad y control

La toxicidad por GC depende de la dosis y de la duración del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes comprenden aumento de peso, síndrome de Cushing, osteoporosis, osteonecrosis, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, cataratas subcapsulares posteriores, aumento de la presión intraocular, fragilidad cutánea, mala cicatrización de las heridas, hemorragia y perforación digestivas, alteraciones del estado de ánimo, miopatía y predisposición a la infección, incluidas las infecciones oportunistas. La administración de GC a los niños puede producir retraso del crecimiento. Al iniciar el tratamiento, se debe aconsejar a los pacientes que tomen suplementos de calcio y vitamina D; los tratamientos adicionales para prevenir la osteoporosis dependen de la dosis y la duración previstas del tratamiento con GC, la edad del paciente y el riesgo basal de osteoporosis.

Puesto que los pacientes con GC exógenos pueden desarrollar insuficiencia suprarrenal secundaria, la dosis debe reducirse gradualmente para adaptarla al retorno lento de la función suprarrenal (v. tabla 32-1). Las diferentes pautas de reducción progresiva de los GC en las distintas enfermedades se basan en evidencias de baja calidad. Teniendo en cuenta la considerable variación individual de la respuesta a la reducción gradual, es improbable que pueda determinarse una pauta uniforme y segura aplicable a todos los pacientes en un futuro próximo, como se ha reseñado recientemente.^{9,10} Una revisión sistémica con base extensa calculó que el riesgo de insuficiencia suprarrenal clínica o subclínica después de la retirada de los GC era del orden del 30% tras el empleo de diversos tipos de GC en varias enfermedades subyacentes.¹¹ El problema de esta tasa aparentemente elevada de insuficiencia suprarrenal se agrava por la dificultad para su reconocimiento, porque, en general, los síntomas y signos son inespecíficos (p. ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal, cólico, fatiga) y de inicio progresivo. La dosis, la duración del tratamiento, la vía de administración, la edad y la vulnerabilidad, la enfermedad subyacente e incluso las pruebas analíticas de concentración del cortisol sérico no son completamente útiles para predecir la insuficiencia suprarrenal. En relación con la retirada de GC, se pueden hacer varias generalizaciones:

1. La inhibición del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) aparece principalmente tras el tratamiento con GC orales o parenterales que lleva a concentraciones sistémicas más altas de GC, pero también se puede dar con la administración tópica cutánea, ótica u oftálmica.
2. La inhibición del eje HHS es improbable en los pacientes que han recibido tratamiento con GC durante menos de 3 semanas.
3. La inhibición del HHS es improbable en pacientes que han recibido prednisona en dosis menores de 5 mg/día (o su equivalente) o prednisona en dosis menores de 10 mg en días alternos (o su equivalente).
4. Los controles bioquímicos repetidos por insuficiencia suprarrenal con la retirada de los GC no son prácticos. Si es necesario, puede ser útil una primera valoración para determinar la concentración sérica matutina de cortisol (entre las 8:00 y las 9:00), pero en la mayoría de los casos no es concluyente. Entre las pruebas clásicas de estimulación para diagnosticar insuficiencia suprarrenal, la prueba de tolerancia a la insulina se considera la de referencia, pero requiere supervisión médica, debido a su riesgo, y está contraindicada en varias poblaciones. La prueba análoga de corticotropina con dosis estándar puede ser más fiable y precisa que la concentración de cortisol matutina, pero es incómoda.
5. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal al retirar los GC generalmente responden sintomáticamente al restablecimiento del tratamiento.

A pesar de las variables complejas que determinan la eficacia y la seguridad de la reducción progresiva de los GC, que también pueden abarcar determinantes genéticos, un ejemplo de una pauta podría ser la reducción estable de un 10-20% con control de la respuesta clínica del paciente (v. tabla 32-1).

Durante el año posterior a la retirada de los GC, los pacientes pueden requerirlos en situaciones de estrés (como cirugía o enfermedad clínicamente significativa) para compensar la producción reducida de GC suprarrenales.

El empleo de GC en el embarazo se asocia a nacimiento de lactantes de bajo peso y puede aumentar ligeramente el riesgo de paladar hendido, aunque se usan a menudo durante el embarazo cuando es necesario para la madre. La prednisona y la prednisona se metabolizan a una forma inactiva por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa placentaria y no llegan al feto. En cambio, los GC fluorados, como la dexametasona y la betametasona, atraviesan la placenta y se utilizan antes del parto para tratar al feto e inducir la maduración pulmonar fetal.

FÁRMACOS INMUNOMODULADORES

Hidroxicloroquina

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la hidroxicloroquina¹² no se conoce completamente, pero se sabe que el fármaco se acumula en las vesículas lisosómicas, donde disminuye la señal a través de los receptores tipo Toll 7 y 9, y también inhibe la autofagia (el proceso en el cual los orgánulos y las proteínas son secuestrados en vesículas que se fusionan con los lisosomas para ser degradados y utilizados como combustible para otras necesidades celulares). La hidroxicloroquina se administra una o dos veces al día por vía oral. Se absorbe fácilmente y tiene una semivida larga debido a la extensa captación tisular.

Uso clínico

La hidroxicloroquina se desarrolló para tratar la malaria (paludismo), pero también se ha aprobado para el tratamiento del lupus y la artritis reumatoide. Ayuda a controlar la afectación cutánea, la artritis, la serositis y las anomalías hematológicas leves del lupus, y su retirada aumenta el riesgo de brotes. La hidroxicloroquina no se utiliza como tratamiento primario de la nefritis lúpica, pero puede reducir el riesgo de nefropatía terminal en los pacientes afectados por ella. También disminuye el riesgo de diabetes de tipo II y tromboembolia venosa, reduce las concentraciones de colesterol y mejora la supervivencia global en el lupus. En pacientes con artritis reumatoide, la hidroxicloroquina es un componente del «triple tratamiento» (junto con la sulfasalacina y el metotrexato), que es tan eficaz como el metotrexato con un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). También se emplea en algunas enfermedades cutáneas inflamatorias y reumáticas, principalmente como fármaco ahorrador de esteroides.¹³

Toxicidad y control

La hidroxicloroquina puede causar retinopatía,¹⁴ relacionada con la dosis y la duración del tratamiento. El riesgo de retinopatía puede minimizarse usando una dosis de 5 mg/kg o menos y derivando al paciente para cribado oftalmológico. La hidroxicloroquina también puede asociarse con prurito, zonas de pigmentación cutánea gris azulada de «tipo hematoma», miopatía (incluida miocardiopatía) y neuromiopatía. En pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa puede observarse anemia hemolítica (cap. 152).

La hidroxicloroquina no se asocia a malformaciones fetales y generalmente se mantiene durante el embarazo en pacientes con lupus, para prevenir los brotes de la enfermedad.

Sulfasalacina

Mecanismo de acción

La sulfasalacina es metabolizada por las bacterias intestinales a sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). La sulfapiridina se absorbe bien, mientras que la mayor parte del 5-ASA permanece en el intestino. El 5-ASA parece ser responsable del efecto terapéutico de la sulfasalacina en la colitis ulcerosa (cap. 132), a través de un mecanismo desconocido. Debe señalarse que 5-ASA es un inhibidor débil de la ciclooxigenasa 1 y 2, y que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tradicionales, que inhiben intensamente la ciclooxigenasa, en realidad empeoran la colitis. La sulfasalacina mejora la artritis reumatoide, pero no se conoce cómo actúa. La sulfasalacina se administra en varias dosis diarias, y varía entre 2 y 4 g/día.

Uso clínico

La sulfasalacina se ha aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa (cap. 132), así como para el de la artritis inflamatoria juvenil poliarticular y la artritis reumatoide. En la artritis reumatoide forma parte del «triple tratamiento» (junto con la hidroxicloroquina y el metotrexato), que ha demostrado ser tan eficaz como el metotrexato más un inhibidor del TNF. También se utiliza en el tratamiento de la artritis psoriásica.

Toxicidad y control

La sulfasalacina puede producir reacciones de hipersensibilidad graves y nunca debe administrarse a pacientes alérgicos a las sulfamidas o el ácido acetilsalicílico. También causa agranulocitosis (cap. 158) y anemia aplásica (cap. 156). Los efectos secundarios más frecuentes de la sulfasalacina son molestias digestivas, cefalea y disfunción hepática.

La sulfasalacina no se ha relacionado con anomalías fetales; sin embargo, puesto que puede inhibir la absorción de folato, los suplementos de ácido fólico son especialmente importantes en mujeres gestantes que toman el fármaco. La sulfasalacina puede causar

oligospermia, por lo que en hombres que intentan concebir debe considerarse un tratamiento alternativo.

FÁRMACOS INMUNODEPRESORES

Metotrexato

Mecanismo de acción

El metotrexato inhibe el ácido dihidrofólico reductasa, lo que da lugar a efectos antiproliferativos a través de una reducción de la síntesis de purinas, pirimidinas y poliaminas. Los poliglutamatos de metotrexato (metabolitos) también inhiben la aminoimidazol carboxamida ribonucleótido transformilasa, un inhibidor de la adenosina desaminasa. Ello da lugar a concentraciones intracelulares elevadas de adenosina que, cuando se liberan, pueden tener efectos antiinflamatorios sobre los neutrófilos, macrófagos y linfocitos. La absorción oral del metotrexato es dependiente de la dosis y varía entre los individuos. La administración subcutánea puede asegurar su biodisponibilidad y ayuda a reducir los efectos secundarios digestivos. El metotrexato se excreta en gran medida por filtración glomerular y secreción tubular activa, por lo que en pacientes con insuficiencia renal es importante reducir la dosis, así como en personas de edad avanzada. Se administra semanalmente en dosis única o en tres dosis divididas separadas cada 12 h durante un período de 36 h. Aunque el metotrexato en dosis altas (25-30 mg/semana) tiene mayor eficacia que con dosis más bajas (5-15 mg/semana), generalmente la dosificación se incrementa a medida que se controla la toxicidad dependiente de la dosis.

Uso clínico

Junto con la ciclosporina y la acitretina, el metotrexato se aprobó para el tratamiento inmunomodulador sistémico convencional de la psoriasis (cap. 409). Desde entonces han surgido varios fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada o grave. El metotrexato está aprobado por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide,¹⁵ la artritis inflamatoria juvenil (AIJ) poliarticular y la psoriasis, pero también se usa frecuentemente en la artritis psoriásica. La monoterapia con metotrexato se recomienda como tratamiento de elección en pacientes con artritis reumatoide precoz, con o sin GC (cap. 248). Si la actividad de la enfermedad permanece elevada, el metotrexato puede combinarse con hidroxicloroquina y sulfasalacina («triple tratamiento») o con un FARME, generalmente un inhibidor del TNF. En pacientes con artritis psoriásica (cap. 249), es eficaz para tratar la artritis periférica y la psoriasis, pero no la esentitis, la dactilitis o la afectación ungueal o vertebral. El metotrexato se ha aprobado para el tratamiento de la AIJ poliarticular con actividad moderada o elevada y de la AIJ oligoarticular con actividad de la enfermedad elevada, o con actividad moderada, pero malos factores pronósticos. También se utiliza en el tratamiento de la AIJ sistémica.

Toxicidad y control

Además de la predisposición de los pacientes a la infección, el metotrexato puede causar toxicidad hepática¹⁶ y depresión de la médula ósea. En el inicio del tratamiento (y después de hacer modificaciones de las dosis) deben obtenerse hemogramas completos y realizarse pruebas de función hepática mensuales durante 3 meses, y posteriormente cada 3-4 meses. La función renal también debe controlarse, debido a que una disminución de la tasa de filtración glomerular reduce el aclaramiento del metotrexato. El alcohol debe evitarse en los pacientes en tratamiento, y el fármaco no se prescribe a personas con hepatopatía subyacente. Los pacientes con psoriasis (cap. 409), en particular los diabéticos u obesos, parecen tener un mayor riesgo de toxicidad hepática que los pacientes con artritis reumatoide. Se recomienda biopsia hepática en los pacientes psoriásicos que han recibido una dosis acumulativa de metotrexato entre 1,5 y 4 g, dependiendo de su grado de riesgo. En pacientes tratados con metotrexato se ha comunicado linfoma no hodgkiniano (cap. 176), incluidos algunos casos en los que el proceso revirtió sin tratamiento adicional con la retirada del metotrexato. También puede asociarse a neumonitis aguda o fibrosis pulmonar, y los fumadores tienen un mayor riesgo de toxicidad pulmonar. En pacientes con artritis reumatoide, la lesión pulmonar inducida por metotrexato en ocasiones es difícil de diferenciar de la neumopatía reumatoide, por lo que se recomienda una radiografía de tórax basal antes de iniciar el tratamiento. Otros efectos secundarios relativamente frecuentes del metotrexato son estomatitis, náuseas, malestar general y fatiga. La toxicidad puede reducirse mediante la administración de 1 mg diario de ácido fólico o 5 mg semanales de ácido fólico 12-24 h después de cada dosis de metotrexato.

El metotrexato es teratógeno y también puede causar muerte fetal; está contraindicado en mujeres gestantes y madres lactantes, y no debe utilizarse al menos durante los 3 meses previos a una concepción planificada, tanto en hombres como en mujeres.

INHIBIDORES DE PURINAS Y PIRIMIDINAS

Leflunomida

Mecanismo de acción

La leflunomida inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa, lo que da lugar a una disminución de la síntesis de pirimidina con efectos antiproliferativos. La leflunomida se administra en dosis de 20 mg/día. Tiene una semivida larga (\approx 2 semanas) debido a su reutilización biliar, y el empleo de una dosis de carga (100 mg/día \times 3 días) en el inicio del tratamiento induce una respuesta clínica más rápida. La leflunomida tiene

eliminación tanto renal (precoz) como fecal (tardía), y, en casos de toxicidad grave, se utiliza lavado con colestiramina (8 g tres veces al día \times 11 días), que causa una eliminación rápida del fármaco. Sin el lavado, los metabolitos de leflunomida siguen siendo detectables en sangre hasta 2 años.

Uso clínico

La leflunomida está aprobada por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide, en la que mejora los signos y síntomas y previene la lesión estructural. También se utiliza en el tratamiento de la artritis psoriásica periférica.

Toxicidad y control

La leflunomida puede causar lesión hepática grave e insuficiencia hepática mortal. También puede producir depresión de la médula ósea y predisponer a los pacientes a la infección. En el inicio del tratamiento se deben realizar pruebas de función hepática y hemogramas completos mensuales durante 6 meses y, después, cada 2-3 meses. Si hay un aumento triple de las transaminasas, se suprime la leflunomida y se procederá a lavado con colestiramina. Al igual que en el caso del metotrexato, existen notificaciones de neumopatía intersticial asociada a leflunomida. Frecuentemente, el fármaco causa diarrea y alopecia leve. Los efectos secundarios menores pueden resolverse con la reducción de la dosis. Aunque no existen datos que relacionen específicamente la leflunomida con el desarrollo de neoplasia maligna, en cualquier paciente con tratamiento inmunodepresor el riesgo de linfoma está a veces aumentado.

La leflunomida es teratógena y también puede causar muerte fetal; está contraindicada en mujeres gestantes y madres lactantes, y no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no estén usando anticonceptivos. Las mujeres que estén planeando la concepción deben suprimir el tratamiento con leflunomida y someterse a lavado con colestiramina. El embarazo no debe intentarse hasta que la concentración del metabolito M1 de leflunomida en sangre sea menor de 0,02 mg/l en dos determinaciones separadas al menos por 2 semanas.

Micofenolato mofetilo

Mecanismo de acción

El micofenolato mofetilo (MMF) se metaboliza rápidamente a ácido micofenólico, su metabolito activo. El ácido micofenólico bloquea la función de la inosina monofosfato deshidrogenasa, lo que da lugar a la inhibición de la vía de síntesis *de novo* de la guanosina. Dado que los linfocitos T y B carecen de vías de rescate para sintetizar las purinas, el MMF actúa preferentemente sobre los linfocitos. Además de estos efectos antiproliferativos, también reduce la formación de anticuerpos por los linfocitos B. El MMF se administra por vía oral dos veces al día, reduciendo la dosis en pacientes con nefropatía grave.

Uso clínico

El MMF se ha aprobado para los receptores de trasplante renal, hepático y cardíaco (cap. 43) combinado con ciclosporina y GC. También ha demostrado ser tan eficaz como la ciclofosfamida para inducir la remisión de la nefritis lúpica y es superior a la azatioprina para mantener dicha remisión (cap. 250). Un estudio reciente también demostró que el MMF es tan eficaz como la ciclofosfamida en el tratamiento de la neumopatía intersticial relacionada con la esclerodermia.

Toxicidad y control

Al igual que otros inmunodepresores, el MMF requiere control farmacológico, debido a su estrecho índice terapéutico y a la variabilidad interindividual significativa en las concentraciones sanguíneas.¹⁷ Puede causar neutropenia y otras citopenias. Las náuseas y la diarrea son frecuentes con el fármaco. El MMF aumenta el riesgo de infección y también puede incrementar el riesgo de linfoma.

El MMF es un fármaco del grupo D en el embarazo, que se ha relacionado con malformaciones congénitas y aborto espontáneo, por lo que está contraindicado en gestantes. En mujeres en edad fértil que toman MMF debe utilizarse un método anticonceptivo fiable y mantenerlo al menos 6 semanas después de la retirada del fármaco. Las mujeres en tratamiento con MMF también deben evitar la lactancia materna.

Azatioprina y 6-mercaptopurina

Mecanismo de acción

La azatioprina es un derivado de la 6-mercaptopurina (6-MP) y sus efectos son similares. Ambos fármacos son activados por la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) para formar nucleótidos de 6-tioguanina, los cuales pueden incorporarse al ADN causando citotoxicidad. Otros metabolitos del fármaco inhiben la enzima glutamina-5-fosforribosilpírofosfato amidotransferasa, necesaria para la síntesis *de novo* de las purinas. Ambos fármacos dan lugar a una inhibición dependiente de la dosis de la hipersensibilidad y la citotoxicidad de tipo retardado. La azatioprina y la 6-MP se metabolizan en el hígado y en los eritrocitos a través de dos vías, una que utiliza tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) y otra que usa xantina oxidasa. El 10% de la población es heterocigoto para un alelo de la TPMT no funcional y el 0,3% es homocigoto para dicho alelo, dando lugar, respectivamente, a concentraciones intermedias o bajas o

ausentes de TPMT. Los pacientes con TPMT baja o ausente pueden presentar mielodipresión mortal cuando se les administra azatioprina o 6-MP, mientras que los que tienen concentraciones intermedias se benefician de dosis más bajas de estos fármacos. Las pruebas de TPMT (concentraciones o genotipo) pueden identificar a los individuos con mayor riesgo de mielotoxicidad, pero, como esta puede aparecer incluso en presencia de concentraciones normales de la enzima, todos los pacientes requieren un control estrecho con hemogramas completos, en particular al inicio del tratamiento y con cualquier cambio de dosis. La segunda vía de inactivación de la azatioprina y la 6-MP, a través de la xantina oxidasa, se puede frenar con los inhibidores de xantina oxidasa, como alopurinol o febuxostat, utilizados en el tratamiento de la gota. Cuando se está usando alguno de estos fármacos, debe reducirse la dosis de azatioprina o 6-MP. Ambas se administran en una dosis única o dividida. La dosis diaria de azatioprina en pacientes con enfermedades autoinmunitarias y como mantenimiento para prevenir el rechazo del trasplante es de 1-3 mg/kg.

Uso clínico

La azatioprina se ha aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide, aunque es infrecuente que se utilice con esta indicación y como tratamiento adyuvante en la prevención del rechazo del trasplante renal. La 6-MP se ha aprobado para el tratamiento de la leucemia linfática aguda en pautas combinadas. La azatioprina y la 6-MP pueden ayudar a mantener la remisión en la colitis ulcerosa¹⁸ y, en ocasiones, se utilizan como fármacos ahorradores de esteroides en la enfermedad de Crohn. La azatioprina se utiliza más habitualmente como ahorrador de esteroides en el lupus eritematoso sistémico.

Toxicidad y control

En los pacientes que reciben azatioprina y 6-MP es frecuente la mielodipresión, que está relacionada con la dosis y puede dar lugar a leucopenia, anemia y trombocitopenia. Los efectos secundarios digestivos frecuentes comprenden náuseas, vómitos, diarrea y elevación de las enzimas hepáticas, y la azatioprina también pueden causar pancreatitis. Deben obtenerse hemogramas completos, con determinación de las enzimas hepáticas cada 1-2 semanas durante el primer mes de tratamiento y con cualquier cambio de dosis, cada 2 semanas durante 2 meses más, y después cada 3 meses. La azatioprina y la 6-MP se asocian a aumento del riesgo de infecciones, linfoma y cáncer de piel. Se han comunicado casos infrecuentes de linfoma de linfocitos T hepatoesplénico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con azatioprina.

La azatioprina y la 6-MP se clasifican como fármacos del grupo D en el embarazo, porque se asocian con prematuridad, bajo peso al nacer, leucopenia neonatal, hipoplasia del timo e hipogammaglobulinemia. Sin embargo, los efectos inmunitarios en el feto generalmente se normalizan en el primer año y la azatioprina no produce malformaciones fetales. Por esta razón, esta suele mantenerse en pacientes gestantes con lupus, en especial si tienen antecedentes de nefritis reciente.

FÁRMACOS QUE SE UNEN A LA INMUNOFILINA, COMO LOS INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Ciclosporina

Mecanismo de acción

La ciclosporina se une a la ciclofilina A, la inmunofilina predominante en los linfocitos T, y esta unión refuerza la inhibición de la calcineurina por la ciclofilina. La calcineurina se estimula durante la activación de los linfocitos T para estimular el factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT), lo que, a su vez, conduce a la producción de interleucina 2 y otras citocinas importantes para la respuesta inmunitaria. La calcineurina también refuerza indirectamente la activación de NFκB, fundamental para la función y la supervivencia de los linfocitos T. También tiene efectos inhibidores independientes de la calcineurina sobre la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). La ciclosporina se metaboliza en el hígado por acción del citocromo P450 3A (CYP3A) y el 95% de su excreción es biliar. La eliminación del fármaco también se estimula intensamente por la expresión de la glucoproteína P en los enterocitos intestinales. Se administra dos veces al día por vía oral. La dosis diaria en pacientes con enfermedades reumáticas es más baja que la de mantenimiento utilizada para prevenir el rechazo del trasplante (2,5-4 mg/kg frente a 8-10 mg/kg, respectivamente). Para determinar la dosis terapéutica óptima se deben medir las concentraciones mínimas del fármaco, especialmente en pacientes trasplantados. Las concentraciones terapéuticas del fármaco difieren con la técnica de medición de cada centro, la indicación y el protocolo aplicado. Se registran interacciones farmacológicas cuando se administra ciclosporina con inhibidores o inductores del CYP3A o la glucoproteína P. Los fármacos antifúngicos de tipo azólico, los antibióticos macrólidos y los antagonistas del calcio incrementan las concentraciones de ciclosporina, mientras que muchos anticonvulsivos y el hipérico las reducen.

Uso clínico

La ciclosporina está aprobada por la FDA para el tratamiento de la psoriasis en placas grave (cap. 409) y para prevenir el rechazo del trasplante alógeno de riñón, corazón e hígado. También se ha aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa, pero

no suele utilizarse con frecuencia con esta indicación. En los pacientes con psoriasis generalmente se emplea de manera intermitente y durante menos de 12 semanas para evitar la toxicidad acumulativa. La ciclosporina también es el tratamiento de elección para la aplasia eritrocítica pura (cap. 156).

Toxicidad y control

La ciclosporina causa hipertensión, insuficiencia renal, hiperpotasemia e hiperuricemia. En pacientes con artritis reumatoide y psoriasis deben controlarse la presión arterial y las concentraciones de creatinina cada 2 semanas en el inicio del tratamiento y cada 1-3 meses con uso a largo plazo. Si las concentraciones de creatinina ascienden un 25% por encima de las basales, deben repetirse las pruebas analíticas y se reduce la dosis un 25-50% si no hay mejoría. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) deben evitarse en personas que toman ciclosporina. Los pacientes con psoriasis en tratamiento con ciclosporina que han sido tratados previamente con PUVA o metotrexato tienen un mayor riesgo de cáncer de piel. La ciclosporina también aumenta el riesgo de linfoma y predispone a los pacientes a la infección. Los efectos secundarios más frecuentes son hipertricosis, hiperplasia gingival y temblor.

La ciclosporina es un fármaco del grupo C del embarazo. La experiencia limitada en gestantes receptoras de trasplantes indica que no se asocia a malformaciones fetales, pero sí a lactantes de bajo peso al nacer. La lactancia materna debe evitarse en las mujeres en tratamiento con ciclosporina.

Tacrolimús

Mecanismo de acción

El tacrolimús¹⁹ se une a la proteína 12 de fijación a la inmunofilina FK (FKBP-12) del linfocito T, y este complejo inhibe la activación de la calcineurina (v. «Mecanismo de acción», en «Ciclosporina»). Al igual que la ciclosporina, el tacrolimús también tiene efectos inhibidores independientes de la calcineurina sobre la vía MAPK. Se metaboliza en el hígado por el CYP3A, y más del 90% se excreta en las heces. Aparecen interacciones farmacológicas cuando el tacrolimús se administra junto con inhibidores o inductores del CYP3A. El tacrolimús se administra dos veces al día por vía oral y la dosis se ajusta basándose en las concentraciones mínimas.

Uso clínico

El tacrolimús se ha aprobado para la prevención del rechazo del trasplante alógeno de riñón, corazón e hígado, y la supervivencia del injerto es similar a la que se logra con las pautas que contienen ciclosporina. El tacrolimús debe utilizarse en combinación con azatioprina o MFm en los receptores de trasplante cardíaco y renal.

Toxicidad y control

El tacrolimús, en particular en dosis altas, puede causar nefrotoxicidad e hipertensión y no debe utilizarse en combinación con ciclosporina. Al igual que esta, también produce hiperpotasemia, cefalea y temblor, y se asocia al aumento del riesgo de infecciones, linfoma y cáncer cutáneo. El tacrolimús se asocia a la diabetes de tipo 2 *de novo* aproximadamente en el 20% de los receptores de trasplantes, pero revierte en cerca de un tercio de ellos hacia 1 año postrasplante. También se ha relacionado con hipertrofia cardíaca, que es reversible con la reducción de las dosis o la retirada del fármaco. El tacrolimús administrado por vía parenteral puede asociarse con anafilaxia, probablemente debido a los derivados de aceite de ricino que contiene el preparado i.v., y debe evitarse a menos que la administración oral sea imposible.

El tacrolimús no se ha asociado con malformaciones fetales, pero sí con parto pretérmino, así como con hiperpotasemia y afectación renal durante el embarazo. Las mujeres en tratamiento con tacrolimús deben evitar la lactancia materna.

Sirolimús

Mecanismo de acción

El sirolimús, al igual que el tacrolimús, se une a la inmunofilina FKBP-12. Sin embargo, al contrario que este, el complejo sirolimús/FKBP-12 inhibe la activación de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) y no tiene efecto sobre la calcineurina. La inhibición de mTOR bloquea la proliferación de los linfocitos T mediada por antígeno y citocinas, y también inhibe la producción de anticuerpos. mTOR también es un modulador importante del envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad. Los inhibidores de mTOR pueden tener actividad anticancerosa en muchos tipos de neoplasias malignas. El sirolimús se administra una vez al día por vía oral, y un 90% se excreta en las heces. Tiene una semivida larga, y las dosis deben ajustarse con una frecuencia no superior a 7-14 días, guiadas por las concentraciones mínimas. Una dosis de carga consigue concentraciones terapéuticas más rápidamente, tanto al iniciar el tratamiento con sirolimús como al ajustar las dosis. Al igual que la ciclosporina, el sirolimús es sustrato del CYP3A4 y de la glucoproteína P, y su empleo concomitante con inductores o inhibidores potentes de los mismos debe evitarse siempre que sea posible. Cuando se administra junto con ciclosporina, el sirolimús debe pautarse 4 h después de la ciclosporina para minimizar su interacción. La dosis de sirolimús a menudo tiene que aumentarse después de retirar la ciclosporina.

Uso clínico

El sirolimús se ha aprobado para la prevención del rechazo del trasplante renal alógeno en combinación con ciclosporina y GC, comenzando en el momento del trasplante. La ciclosporina puede retirarse a los 3-12 meses del trasplante, dependiendo del riesgo de rechazo.

Toxicidad y control

Los pacientes que toman sirolimús tienen mayor riesgo de linfoma e infección. El fármaco puede producir angioedema (en particular cuando se usa junto con inhibidores de la ECA), acumulación de líquidos y retraso de la cicatrización de las heridas. El sirolimús puede asociarse a insuficiencia renal, particularmente en combinación con ciclosporina, y con proteinuria *de novo*. Los pacientes en tratamiento desarrollan en ocasiones hiperlipidemia y tienen riesgo de rabiomólisis cuando se administran inhibidores de la HMG-CoA reductasa, sobre todo si están recibiendo ciclosporina concomitantemente.

El sirolimús está contraindicado en el embarazo, dados sus efectos antiproliferativos. En las mujeres que lo toman también debe evitarse la lactancia materna.

FÁRMACOS ALQUILANTES

Ciclofosfamida

Mecanismo de acción

La ciclofosfamida es un profármaco metabolizado en el hígado por las enzimas del CYP450 a moléculas alquilantes que causan enlaces cruzados en el ADN. Ello tiene lugar preferentemente en las células de proliferación rápida, como las células tumorales y hematopoyéticas.

Uso clínico

La ciclofosfamida se ha aprobado para el tratamiento de diversas neoplasias malignas, así como para el síndrome nefrótico con cambios mínimos, pero también se utiliza en el tratamiento de la nefritis lúpica y la vasculitis asociada a ANCA. No obstante, el uso de ciclofosfamida en estos trastornos ha disminuido, ya que algunos tratamientos menos tóxicos han demostrado ser igual de eficaces, como el MFm para la nefritis lúpica y el rituximab para la vasculitis asociada a ANCA.

Toxicidad y control

La ciclofosfamida causa mielodepresión y predispone a los pacientes a infecciones (como las oportunistas), y sus metabolitos pueden producir cistitis hemorrágica. También se observa toxicidad cardíaca. La ciclofosfamida aumenta el riesgo de neoplasias malignas secundarias²⁰ y de cáncer vesical, incluso en pacientes que no sufren cistitis hemorrágica durante el tratamiento. Frecuentemente causa náuseas y alopecia. No debe emplearse junto con inhibidores del TNF debido al mayor riesgo de tumores sólidos con esta combinación.

La ciclofosfamida puede producir infertilidad, con riesgo más alto cuanto mayor sea el paciente y mayor la dosis acumulativa. El tratamiento con un agonista de GnRH antes de cada dosis de ciclofosfamida contribuye a proteger la función gonadal. La ciclofosfamida es causa de malformaciones fetales y abortos, y no debe utilizarse durante el embarazo ni la lactancia.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

33

AGENTES BIOLÓGICOS E INHIBIDORES DE LA SEÑALIZACIÓN

NANCY J. OLSEN Y JOHN J. O'SHEA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los tratamientos derivados de moléculas biológicas y otras terapias dirigidas han transformado muchas áreas de la medicina durante las dos últimas décadas. Muchos de los fármacos que utilizamos, aunque eficaces y seguros, fueron descubiertos de manera empírica, lo que significa que su objetivo molecular no era necesariamente conocido de antemano. Un avance significativo de este nuevo tipo de fármacos es la posibilidad de actuar sobre moléculas específicas directamente implicadas en la patogenia de la enfermedad. El concepto de agentes dirigidos conlleva la noción inherente de toxicidad reducida, en

TABLA 33-1 CLASES DE AGENTES BIOTERAPÉUTICOS

CLASE	TIPOS	EJEMPLOS
Proteínas recombinantes	Citocinas	Aldesleucina (IL-2)
	Factores de crecimiento	Filgrastim
	Antagonistas del receptor de la IL-1	Anakinra
Anticuerpos monoclonales	Murinos	OKT3
	Quiméricos	Infliximab
	Humanizados	Adalimumab
Conjugados anticuerpo-fármaco	Citotóxicos tumorales	Brentuximab vedotina
Proteínas de fusión	Receptores señuelo	Etanercept
	Inmunotoxinas	Denileucina difidox
Células creadas por ingeniería	Células T-CAR	Tisagenlecleucel

comparación con los agentes generados empíricamente. Aunque esta condición puede no haberse cumplido en su totalidad, la mayoría de agentes dirigidos presentan relativamente buenos márgenes de seguridad, y su utilización en muchas áreas de la medicina ha ido en continuo aumento. La eficacia (o ausencia de ella) de los tratamientos dirigidos también ha contribuido a la comprensión de los mecanismos patológicos.

Los agentes dirigidos pueden clasificarse de manera amplia como «agentes biológicos», lo que significa que son producidos a partir de fuentes naturales o de organismos vivos. Sin embargo, en este capítulo nos centraremos en productos diseñados por bioingeniería para ser producidos por células mediante métodos biotecnológicos. En general, se trata de grandes moléculas administradas por vía intravenosa o subcutánea. Las nuevas incorporaciones a este grupo son pequeñas moléculas biológicas sintetizadas y diseñadas para objetivos específicos. El enfoque en rutas de señalización específicas supuso un reto, dadas las similitudes de algunas de esas moléculas, como las cinasas, las cuales pueden contribuir a muchos procesos intracelulares. No obstante, muchos de estos obstáculos han sido superados con éxito, con lo que se ha conseguido un grupo de nuevos agentes terapéuticos.

Los agentes biológicos y los inhibidores de la señalización tienen aplicaciones en muchas áreas de la medicina, incluyendo enfermedades autoinmunitarias y reumatológicas, enfermedades alérgicas, alteraciones cutáneas, neoplasias malignas, trastornos óseos e incluso enfermedades cardiovasculares. En este capítulo se expondrán brevemente los agentes de ambas categorías, examinando sus características moleculares, dianas y aplicaciones clínicas. El espectro de indicaciones posibles y aprobadas de ambas categorías es casi ilimitado y continuará conformando un área objeto de intensa investigación y desarrollo, si bien aquí se hará hincapié en los tratamientos actualmente aprobados mediante la utilización de agentes seleccionados a modo de ejemplo para ilustrar los conceptos generales.

AGENTES BIOLÓGICOS

Se han utilizado varios tipos de agentes biológicos como tratamientos dirigidos (tabla 33-1; fig. 33-1). Una clase de fármacos de amplia utilización son las proteínas recombinantes, que incluyen citocinas, interferones, factores de crecimiento y factores estimulantes de colonias. Ejemplos de ello incluyen los factores estimulantes de las colonias de granulocitos (filgrastim, lenograstim), utilizados para el tratamiento de la neutropenia, y la IL-2 (aldesleucina), aprobada para el tratamiento del melanoma y del carcinoma de células renales. Se podrían considerar también en esta categoría los mediadores endocrinos clásicos que se unen a receptores y activan las vías de señalización intracelular, como la hormona de crecimiento, pero se exponen en mayor detalle en otra sección (cap. 211), por lo que no se hará más referencia a ellos en este capítulo.

Además de las citocinas, los seres humanos producen antagonistas endógenos de las citocinas. Un ejemplo es la anakinra, que es una versión recombinante de la proteína natural, la antagonista del receptor de IL-1. El fármaco, como la proteína natural, bloquea la unión de IL-1 a su receptor, con lo que previene la señalización. Difiere de la proteína nativa humana por la adición de un aminoácido terminal. Está aprobada para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) (cap. 248) y de algunos síndromes inflamatorios infantiles.

Muchos de los agentes biológicos de uso habitual son anticuerpos monoclonales (ACm), que se obtuvieron inicialmente a partir de ratones utilizando tecnología de hibridomas. El primero de ellos, aprobado en 1985, fue el OKT3, una IgG murina dirigida contra los linfocitos T, la cual se utilizó para evitar el rechazo a los trasplantes. El desarrollo de anticuerpos antirratón fue un problema que limitó su uso y estimuló el desarrollo de inmunoglobulinas quiméricas que fueron manipuladas genéticamente para tener regiones murinas variables del componente pesado y cadenas ligeras unidas a las regiones constantes humanas. Un ejemplo es el infliximab, que está dirigido contra la citocina factor de necrosis tumoral α (tumor necrosis factor; TNF- α), el cual fue aprobado por la FDA estadounidense en 1999 para el tratamiento de la AR. Sin embargo, en algunos pacientes tratados se desarrollaron anticuerpos antiquimera, los

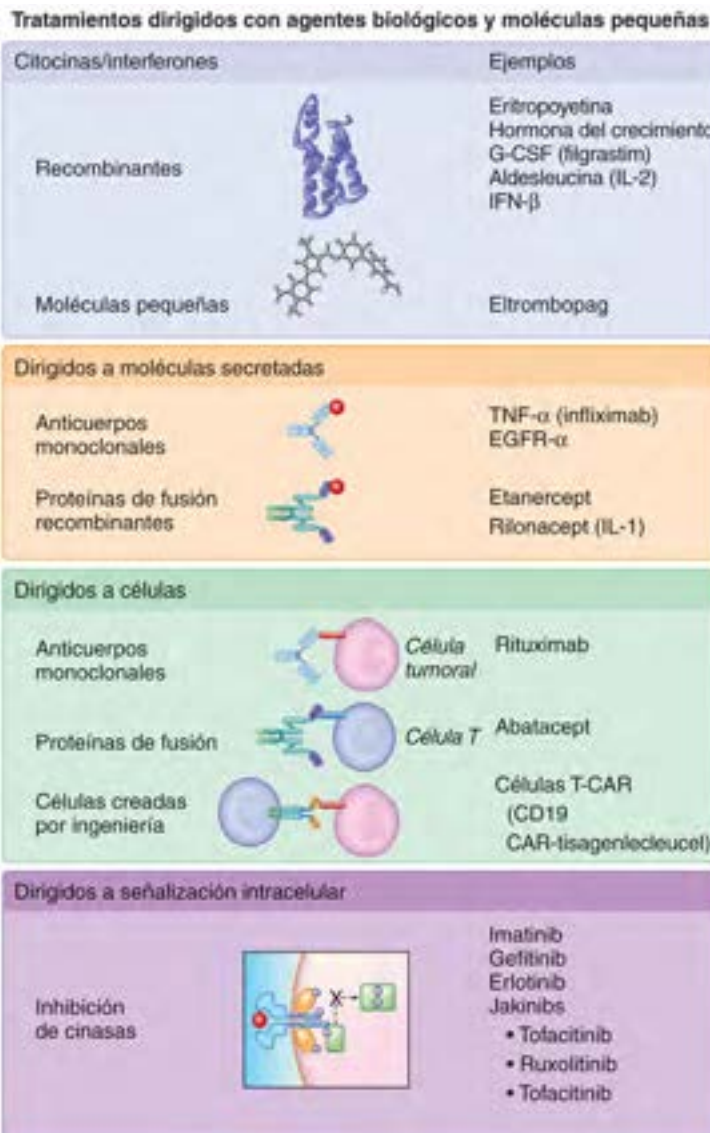


FIGURA 33-1. Los agentes biológicos e inhibidores de la señalización que tienen aplicaciones clínicas como agentes terapéuticos dirigidos tienen muchas formas. Las citocinas recombinantes y los factores de crecimiento, los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión pueden dirigirse a moléculas pequeñas o a células. Entre los nuevos abordajes se incluyen células creadas por ingeniería para dirigirse a tumores e inhibidores de cinasas de bajo peso molecular que bloquean las rutas de señalización intracelulares. Las aplicaciones clínicas de estos tratamientos son numerosas y abarcan desde neoplasias malignas a enfermedades autoinmunitarias. CAR-T, receptor de células T quimérico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; G-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; IFN, interferón; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

cuales tuvieron el potencial de bloquear la eficacia, aunque ello supuso un problema menor que con los anticuerpos monoclonales murinos. Refinamientos adicionales mediante técnicas de desarrollo de fagos llevaron al desarrollo de IgG monoclonales completamente humanizadas, y el producto dirigido contra el TNF- α adalimumab fue un ejemplo precoz. Fue aprobado para el tratamiento de la AR en 2002, y actualmente también se utiliza en pacientes con artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y enfermedades inflamatorias intestinales.

Una variante del tratamiento con ACm es la creación de conjugados de fármacos y anticuerpos, lo que significa que otras moléculas, incluyendo pequeñas moléculas, se unen químicamente a los anticuerpos.¹ La FDA solo ha aprobado cuatro de tales agentes, y únicamente dos, brentuximab vedotina y trastuzumab emtansina, se han comercializado. El primero de ellos se utiliza en el linfoma de Hodgkin (cap. 177) y está dirigido contra CD30 con un anticuerpo acoplado a auristatina monometilo E para conseguir matar a las células. El segundo de ellos está dirigido contra el HER2 de las células cancerosas por el anticuerpo y mata a las células con su «cabeza de combate».

Otro abordaje para el desarrollo de agentes biológicos terapéuticos es la fusión con proteínas. Muchos de ellos son receptores que se fusionan con otras proteínas humanas, como la porción Fc de las inmunoglobulinas. Estos pueden dirigirse contra moléculas solubles o unidas a células, como las citocinas, funcionando como receptores señuelo que evitan la unión del mediador a su receptor. La primera gran aplicación terapéutica de

esta tecnología fue el etanercept, que combina el receptor del TNF- α humano con una porción Fc humana de la molécula de IgG. Una estrategia alternativa es injertar péptidos biológicamente activos en el dominio Fc de la IgG, como en el romiplostim, un agonista del receptor de la trombopoyetina aprobado para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria (cap. 163). También se pueden crear moléculas de fusión con citocinas. Un ejemplo es la IL-2, unida a un péptido de la toxina de la difteria, el cual se aprobó para el tratamiento del linfoma de células T cutáneo, pero posteriormente se retiró del mercado debido a toxicidades, especialmente pérdida de visión.

Una clase desarrollada más recientemente de agentes biológicos son las células creadas por ingeniería. Quizá el ejemplo más excitante de este tratamiento son las células T-receptor de antígeno quimérico (CAR).^{2,3} Tales células son un ejemplo notable de terapia genética en la cual las células T son dirigidas hacia las células tumorales mediante transducción con receptores antigénicos creados por ingeniería. El primer ejemplo de esta clase de fármacos, el tisagenlecleucel, fue aprobado por la FDA en 2017. Estas células T-CAR están dirigidas contra el CD 19 en células B y representan el primer ejemplo aprobado de células vivas creadas por ingeniería.

Se expondrán adicionalmente los agentes biológicos en grupos definidos por los objetivos correspondientes. Entre ellos se incluyen **mediadores solubles**, como las citocinas, proteínas del complemento, anticuerpos y factores del crecimiento, y **células**, incluidas células malignas y células normales, especialmente linfocitos T y B.

Agentes biológicos dirigidos a proteínas solubles CITOCINAS

Factor de necrosis tumoral α

La citocina TNF- α se une a dos receptores (TNFR55 y TNFR75), donde contribuye a las respuestas del huésped frente a la infección. Cuando la producción de TNF- α se descontrola, la inflamación crónica puede causar daños tisulares posteriores en enfermedades como la AR (cap. 248). Tanto los ACm como las moléculas del receptor de TNF- α solubles son eficaces para la inhibición de la actividad del TNF- α (tabla 33-2). Estos agentes biológicos neutralizan el TNF- α soluble, pero los ACm son más eficaces al unirse también y evitar la señalización de las formas transmembrana de la citocina. Se demostró la eficacia de estos agentes biológicos aprobados para la AR y otras condiciones en extensos ensayos clínicos aleatorizados de controles-placebo en combinación con metotrexato⁴ o como monoterapia.⁵ Sin embargo, no son completamente intercambiables, como lo demuestra la ausencia de utilidad del etanercept en el tratamiento de las enfermedades granulomatosas, como la enfermedad de Crohn, mientras que el infliximab resulta eficaz.⁶ Entre los efectos adversos del bloqueo del TNF- α se incluye un mayor riesgo de infecciones, especialmente de reactivación de tuberculosis latente, y, por tanto, son necesarias pruebas de cribado para descartar TB antes de su uso.

Ligando RANK

RANKL es otro miembro de la superfamilia TNF que promueve la diferenciación de osteoclastos y la reabsorción ósea. El denosumab es un ACm recombinante humano dirigido contra RANKL, el cual interfiere en la diferenciación, la activación y la supervivencia de los osteoclastos. Está indicado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusia y en hombres y mujeres en riesgo elevado de pérdida de hueso debida a tratamientos de privación de andrógenos o con inhibidores de aromatasa, respectivamente. Las consecuencias a largo plazo de reducir el ritmo de remodelación ósea aún son desconocidas.

Interleucina 1 β

La citocina IL-1 β derivada de monocitos se une a dos receptores de superficie diferentes, pero solo el receptor de IL-1 de tipo 1 traduce señales. La producción de IL-1 está asociada a fiebre y a la inducción de la síntesis de proteínas en fase aguda. Se dispone actualmente de tres agentes terapéuticos aprobados para el bloqueo de la IL-1 (v. tabla 33-2): un antagonista del receptor de IL-1 recombinante humano (anakinra), una molécula de fusión con el receptor (rilonacept) que se muestra tanto en el receptor IL-1 como en la proteína accesoria del receptor IL-1, y un anticuerpo monoclonal completamente humano contra IL-1 β (canakinumab). La eficacia del anakinra en la AR del adulto resultó, en cierto modo, desalentadora, pero estudios posteriores en niños con artritis inflamatoria demostraron efectos terapéuticos significativos.⁴ Se ha establecido claramente que la IL-1 β es el mediador inflamatorio clave de los síndromes autoinflamatorios (cap. 245), y se ha aprobado el bloqueo de la IL-1 mediante estos agentes para el tratamiento de estas condiciones. Una ventaja del bloqueo de la IL-1 es un menor riesgo de infecciones que con los inhibidores del TNF- α . Un excitante nuevo desarrollo relacionado con el canakinumab es su utilidad en la prevención de eventos cardiovasculares recurrentes en sujetos con proteína C reactiva (PCR) elevada que han sufrido un infarto de miocardio.⁵

Interleucina 2 (IL-2)

El daclizumab es una IgG-1 monoclonal humanizada que se dirige a la alta afinidad del receptor de IL-2 mediante su unión con la cadena α del IL-2R. Fue aprobado por la FDA en 1997 para la prevención del rechazo agudo de trasplante renal, pero fue suspendido en 2009 debido a la ausencia de demanda para su uso. Posteriormente, en 2016, se obtuvo aprobación para el tratamiento de formas recidivantes de la esclerosis múltiple⁵ (cap. 383).

TABLA 33-2 AGENTES BIOTERAPÉUTICOS APROBADOS DIRIGIDOS AL TNF- α , LA INTERLEUCINA 1 Y LA INTERLEUCINA 6

OBJETIVO	AGENTE TERAPÉUTICO	DESCRIPCIÓN	INDICACIONES APROBADAS
TNF- α	Infliximab	ACm quimérico	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn
	Etanercept	Molécula de fusión al receptor	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil poliarticular
	Adalimumab	ACm humanizado	Artritis reumatoide, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn del adulto y pediátrica, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil poliarticular
	Golimumab	ACm IgG1 humano	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa
	Certolizumab pegol	Fragmento pegilado Fab' de un ACm	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn
IL-1	Anakinra	Antagonista del receptor de la IL-1 humana recombinante	Artritis reumatoide, síndromes periódicos asociados a la criopirina
	Rilonacept	Molécula de fusión al receptor recombinante	Síndromes periódicos asociados a la criopirina
	Canakinumab	ACm IgG1 humano	Artritis idiopática juvenil sistémica, fiebre mediterránea familiar del adulto y pediátrica, síndrome periódico asociado al receptor de TNF, síndrome de hiper-IgD
IL-6	Tocilizumab	ACm recombinante humanizado	Artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, artritis idiopática juvenil sistémica, artritis idiopática juvenil poliarticular
	Sarilumab	ACm IgG1 humano	Artritis reumatoide

AC, anticuerpo monoclonal; IgG, inmunoglobulina; IL, interleucina.

IL-4/IL-13

El dupilumab, un anticuerpo monoclonal humano, se une a la subunidad de la cadena α que es compartida por los receptores de IL-4 e IL-13. La unión del dupilumab a su diana inhibe la señalización de estas dos citocinas de tipo 2 que están implicadas en enfermedades atópicas y alérgicas. Recientemente, dos ensayos clínicos de placebo-contróles en fase 3 sobre dermatitis atópica (cap. 409) demostraron una mejoría significativa tras 16 semanas de tratamiento.⁷ Hay que resaltar que la mejoría se reflejó en medidas sobre calidad de vida, las cuales están reducidas en esta enfermedad. Los resultados confirmaron el papel central de estas dos citocinas en la expresión de enfermedades atópicas y alérgicas.

IL-5

Dos anticuerpos monoclonales anti-IL-5, mepolizumab y reslizumab, reducen la actividad biológica de la IL-5 y resultan útiles para el tratamiento de adultos con asma grave (cap. 81) y eosinofilia (cap. 161).⁶ Entre las acciones de la IL-5 se incluye la maduración de los eosinófilos, y se han observado reducciones de la eosinofilia periférica en estos pacientes, pero ello no ha sido validado como marcador biológico de respuesta terapéutica.

IL-6

La IL-6 es la citocina inflamatoria prototipo, la cual conduce a la producción de TNF- α e IL-1. También induce la diferenciación de las células T colaboradoras de tipo 17, las cuales producen IL-17, que actúa de manera sinérgica con el TNF- α para producir el

daño articular en la AR.⁷ El bloqueo terapéutico de IL-6 con anticuerpos monoclonales, como tocilizumab y sarilumab, está aprobado para el tratamiento de condiciones inflamatorias articulares en adultos y niños⁸ (v. tabla 33-2). Recientemente, la FDA ha aprobado el tocilizumab subcutáneo para el tratamiento de la artritis de células gigantes. Como con otros agentes terapéuticos anticitocinas, hay asociado un mayor riesgo de infecciones graves con su uso. El tocilizumab tiene algunos efectos únicos secundarios característicos, entre los que se incluyen un mayor riesgo de infección por el virus de la varicela zóster, así como alteraciones hepáticas y del colesterol.

IL-12/IL-23

Las citocinas IL-12 e IL-23 son citocinas dimericas que comparten una subunidad (denominada p40). El anticuerpo monoclonal humano ustekinumab tiene como objetivo esta cadena común p40, evitando la unión de ambas citocinas a sus receptores correspondientes, los cuales están expresados primariamente en células T activadas. El ustekinumab es un tratamiento aprobado para la psoriasis (cap. 409), la artritis psoriásica (cap. 249), y la enfermedad de Crohn (cap. 132).

IL-17

Las citocinas IL-17 están producidas por linfocitos innatos y un subgrupo de células T colaboradoras, denominado Th17. La familia IL-17 incluye seis miembros, e IL-17A e IL-17F comparten similitudes de secuencia y tienen el máximo papel en el desarrollo de la autoinmunidad. Los receptores para los miembros de la familia IL-17 son únicos y no están relacionados con otros receptores de citocinas conocidos. Los anticuerpos neutralizadores de IL-17A son agentes terapéuticos biológicos relativamente nuevos. Los anticuerpos monoclonales secukinumab e ixekizumab están aprobados por la FDA para el tratamiento de la espondilitis anquilosante, la psoriasis y la artritis psoriásica.⁹

Linfopoyetina estromal tímica (TSLP)

Esta citocina derivada de células epiteliales tiene un papel en la regulación de la inmunidad de tipo 2 y regula el alza a otras citocinas. Se ha demostrado que está elevada en las vías respiratorias en pacientes con asma. Un reciente ensayo clínico en fase 2 demostró eficacia de un anticuerpo monoclonal anti-TSLP, el tezepelumab, en pacientes con asma.¹⁰

ANTICUERPOS

Los anticuerpos IgE median en las enfermedades alérgicas al unirse a través de la porción Fc de su molécula a receptores específicos, FcεRI y CD23/FcεRII. El omalizumab es un ACm IgG1 humanizado aprobado que se une a la IgE libre y evita su unión al receptor y la señalización. Los niveles séricos de IgE se ven disminuidos en los pacientes tratados y, como consecuencia, el número de receptores celulares de IgE se regula a la baja.¹¹ Las indicaciones para el tratamiento con omalizumab incluyen asma alérgica que no responde a otros tratamientos y urticaria espontánea crónica (cap. 237). Debido al elevado riesgo de reacciones alérgicas, las inyecciones subcutáneas de este fármaco deben realizarse en una clínica en vez de en el domicilio.

COMPLEMENTO

El daño tisular en trastornos alérgicos e inmunitarios está mediado con frecuencia por proteínas del complemento, de manera que actuar como objetivo sobre estas moléculas es un abordaje terapéutico útil.¹² El eculizumab es un ACm IgG2/IgG4 recombinante humanizado que bloquea la conversión de C5 a C5a y C5b, y evita, por tanto, la formación de un complejo de ataque de membrana, y bloquea la actividad quimiotáctica del C5a. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 151), y en algunos pacientes está disponible para el tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico. Entre sus aplicaciones en investigación se incluyen la degeneración macular relacionada con la edad.

FACTORES DE CRECIMIENTO

Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)

La familia de factores de crecimiento VEGF está implicada en la angiogenia y ha sido implicada en la patogenia de patología maligna, el desarrollo de metástasis y en formas de retinopatía. También se han demostrado efectos sobre la reabsorción ósea en enfermedades como la esclerodermia.¹³ Los agentes biológicos dirigidos a VEGF incluyen al bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la angiogenia y ha sido utilizada en regímenes de tratamiento de algunas enfermedades malignas. Los riesgos del bevacizumab incluyen hemorragia y retraso en la cicatrización de las heridas. Otro abordaje que tiene como objetivo el VEGF es mediante la proteína de fusión recombinante aflibercept, compuesta de dominios de unión para los dos receptores humanos de VEGF fusionados a la Fc de la IgG-1 humana. Sus indicaciones incluyen la degeneración macular húmeda y el edema macular diabético (cap. 395), para lo que se utiliza mediante inyecciones intraoculares, y el cáncer de colon metastásico (cap. 184), a través de la vía intraperitoneal.^{14,15}

Factor de crecimiento epidérmico (EGF)

La activación del EGFR, que se une tanto al EGF como al factor de transformación del crecimiento α, lleva a una proliferación de células tumorales sin control. Los agentes

bioterapéuticos que se dirigen a esta ruta bloquean el receptor utilizando anticuerpos monoclonales para el dominio extracelular. Una de estas moléculas es el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama metastásico (cap. 188).

Agentes biológicos dirigidos contra células diana CÉLULAS INMUNITARIAS

Linfocitos B

El brazo humoral de la respuesta inmunitaria media en muchas enfermedades autoinmunitarias a través de la producción de autoanticuerpos. Por tanto, el bloqueo o la eliminación dirigida de linfocitos B, así como la inhibición de las citocinas derivadas de células B, se han utilizado terapéuticamente en enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES) (cap. 250) y la AR. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se dirige contra las células B CD20 para su eliminación. Se utilizó por primera vez para el tratamiento de linfomas de células B (cap. 176) y está actualmente aprobado para el tratamiento de la AR. Los ensayos clínicos con rituximab para el LES no han logrado, sin embargo, alcanzar los objetivos finales, por lo que esta no es una indicación aprobada por la FDA. No obstante, las guías publicadas y los documentos de consenso sugieren que el rituximab puede resultar útil como tratamiento del LES con daños orgánicos cuando han fracasado otros tratamientos.¹⁶ El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra el epítipo solapado de CD20 y es un tratamiento aprobado por la FDA para la esclerosis múltiple (cap. 383). Tomar como objetivo CD19 en vez de CD20 tiene interés como abordaje alternativo, debido a la posibilidad de eliminar células plasmáticas de vida larga y células B precoces que no son positivas para CD20, mientras que a la vez se respetan las células B reguladoras. Los anticuerpos anti-CD19 están actualmente sometidos a ensayos clínicos en enfermedades autoinmunitarias y neoplasias malignas.¹⁷

Otro abordaje para inhibir los linfocitos B es dirigirse a las citocinas que resultan esenciales para que las células B maduren y sobrevivan, como el factor activador de las células B (BAFF), de la familia del TNF. El belimumab es un ACm anti-CD257 (BAFF) que ha demostrado eficacia en el LES, pero no en la nefritis lúpica. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de adultos con LES activo. Una proteína de fusión dirigida contra CD257, el blisibimod, no logró alcanzar los objetivos finales de eficacia en el LES, pero está siendo actualmente investigada como tratamiento de la nefropatía por IgA.

Linfocitos T

El papel central de los linfocitos T en la respuesta inmunitaria convierte a este subgrupo celular en un objetivo atractivo para los tratamientos de enfermedades autoinmunitarias y rechazo de injertos. Como se señaló anteriormente, los tratamientos dirigidos contra el marcador de superficie de células T CD3 han estado disponibles durante varias décadas y aún tienen un uso limitado para el tratamiento del rechazo a trasplantes. El primer ACm humanizado terapéutico fue el alemtuzumab, que estaba dirigido contra la molécula CD52 de los linfocitos T y B. Una consecuencia inesperada y aún sin explicar de este tratamiento era una linfopenia de larga duración, lo que limitaba su uso.

MOLÉCULAS COESTIMULADORAS

Otro abordaje es la inhibición de señales coestimuladoras necesarias para la activación completa de las células T. El mejor ejemplo es la proteína de fusión abatacept, en la cual la porción extracelular del antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) se acopla a la porción extracelular de la IgG1 humana. Esta molécula, que inhibe señales coestimuladoras entre CD28 y CD80/86, está aprobada por la FDA para el tratamiento de la AR. La adición de abatacept a ciclofosfamida, sin embargo, no mejoró el pronóstico de la nefritis lúpica en un ensayo clínico. En general, las complicaciones infecciosas asociadas con el abatacept son inferiores a las de los fármacos que bloquean el TNF-α. Fisiológicamente, CTLA-4 se une a CD80/CD86 y produce una señal que inhibe la activación de las células T. Los anticuerpos que se dirigen a CTLA-4 y otros reguladores negativos de la activación de células T (PD1, PDL1) representan una nueva clase de fármacos, los inhibidores del control, que están actualmente en uso para el tratamiento de varios cánceres. Ejemplos de ellos incluyen ipilimumab, nivolumab, atezolizumab y pembrolizumab.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

Otra forma de manipular las células T en la respuesta inmunitaria es bloquear su migración a los lugares de inflamación. El natalizumab es un anticuerpo monoclonal humano frente a la integrina α₄, el cual consigue este efecto y está aprobado para el tratamiento de las formas recidivantes/remitentes de la EM. Una preocupación sobre la seguridad con el natalizumab es el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (cap. 346), una condición fatal que se asocia a la reactivación del virus JC en individuos inmunodeprimidos.

Tratamientos dirigidos con moléculas pequeñas

Además de las citocinas recombinantes, se han generado pequeñas moléculas agonistas de los receptores de citocinas. El eltrombopag es una pequeña molécula agonista del receptor de trombopoyetina que está aprobado para el tratamiento de casos de trombocitopenia inmunitaria (TPI) resistentes a otros tratamientos. Tiene la ventaja

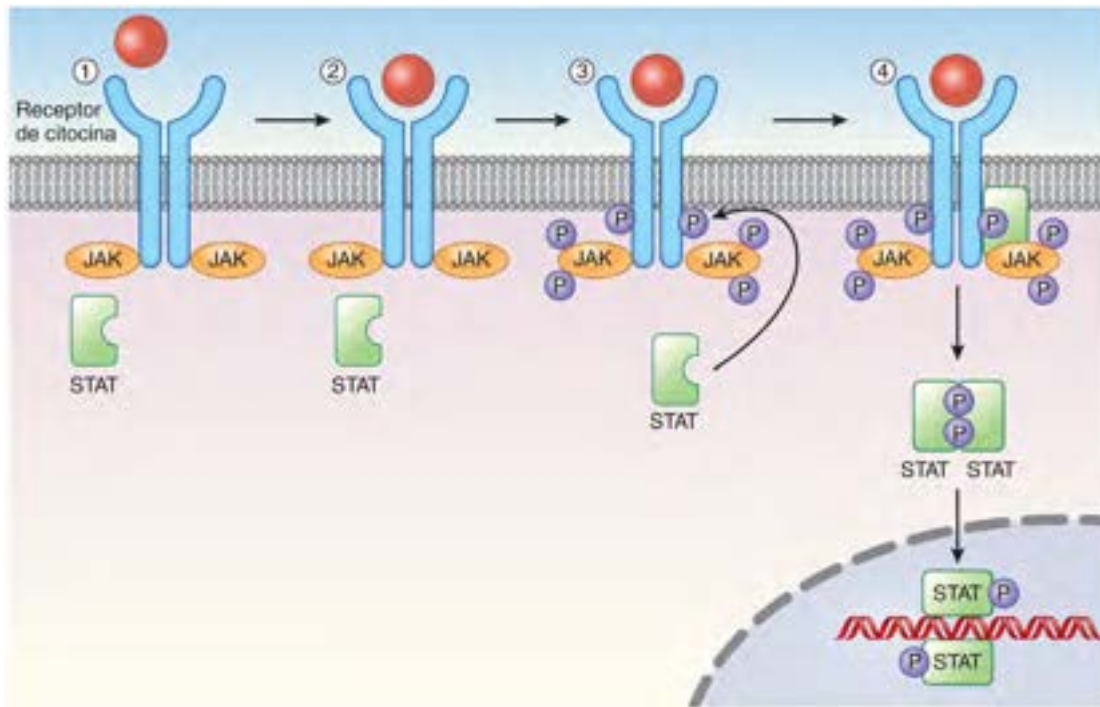


FIGURA 33-2. Las cinasas Janus (JAK) son claves para la señalización de una gran familia de citocinas. (1) Cuando una citocina se une con su receptor, se activan las JAK y se fosforilan entre sí, así como también la parte intracelular de sus receptores. (2) Con ello se crea un muelle de anclaje para las STAT, las cuales son ahora capaces de unirse al dominio citoplásmico de su receptor. (3) Las STAT, a su vez, son fosforiladas y activadas, lo que permite que se dimericen. (4) El dímero STAT-STAT se transloca al núcleo, donde puede unirse directamente al ADN y regular la expresión de los genes. (O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino A, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. *Ann Rev Med.* 2015. 66:311-28.)

de dosificación oral (cap. 163). La aprobación original para la TPI se expandió posteriormente con la adición de la anemia aplásica grave, en la cual su eficacia se debe a acciones sobre las células madre que dan lugar a la producción de otras líneas celulares.¹⁸ Este interesante precedente sugiere que muchas otras moléculas pequeñas agonistas y antagonistas de los receptores de citocinas pueden resultar opciones terapéuticas útiles.

Siete receptores transmembrana, incluidos los receptores de las quimiocinas, son objetivos «adecuados para fármacos». Dos ejemplos de fármacos dirigidos contra los receptores de las quimiocinas son el maraviroc, una pequeña molécula disponible por vía oral que se dirige al receptor de las quimiocinas CCR5. Este receptor es un cofactor esencial para la entrada del VIH en la célula, el cual es el mecanismo de sus efectos antirretrovirales. El fingolimod es una pequeña molécula inhibidora que se dirige al receptor esfingosina 1-fosfato (S1PR1), el cual es esencial para la circulación de las células y está aprobado para la esclerosis múltiple.

INHIBIDORES DE LA SEÑALIZACIÓN

Una alternativa a dirigirse contra las citocinas extracelularmente es utilizar pequeñas moléculas que bloquean vías intracelulares activadas por la unión de las citocinas a sus receptores específicos. Una ventaja de este abordaje es que los fármacos se administran por vía oral. Debido a los finalmente similares objetivos de las citocinas situadas corriente abajo, un principio básico de seguridad es que no se recomienda generalmente utilizar en combinación agentes biológicos e inhibidores de la señalización. Las cinasas Janus (JAK) son claves para la señalización de una gran familia de citocinas, por lo que se presentan como un objetivo terapéutico especialmente atractivo (fig. 33-2). El papel clave de JAK3 en las células inmunitarias viene evidenciado por la asociación entre mutaciones de JAK3 e inmunodeficiencia primaria. Los inhibidores de las JAK de primera generación, o jakinibs, inhiben múltiples JAK y, por tanto, a un gran número de citocinas. El tofacitinib es el primer jakinib aprobado para la AR. Se ha estudiado el tofacitinib en otras enfermedades y condiciones, incluyendo la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la psoriasis, la colitis ulcerosa y varias condiciones dermatológicas.¹⁹ La policitemia vera y neoplasias mieloproliferativas relacionadas con ella se deben a mutaciones de JAK2 con ganancia de función. El ruxolitinib inhibe JAK1 y JAK2 y está aprobado para el tratamiento de neoplasias mieloproliferativas (cap. 157). Los jakinibs de primera generación inhiben la JAK2, que media la señalización de muchas citocinas, incluidas la hormona de crecimiento, la eritropoyetina, la trombopoyetina, la IL-11, el G-CSF y el GM-CSF, de manera que los pacientes tratados pueden desarrollar anemia y otras citopenias. Aunque estos efectos no suelen ser lo suficientemente graves como para llevar a una interrupción del tratamiento, se están desarrollando nuevos jakinibs selectivos que no afectan a la JAK2.

Como con la JAK3, las mutaciones de la tirosina cinasa de Bruton (Btk) tienen su papel fundamental en la función de las células B. El inhibidor de Btk ibrutinib está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (cap. 174), la macroglobulinemia de Waldenström y el linfoma. Se han aprobado en total más de 35 inhibidores de cinasas para múltiples indicaciones, incluyendo muchos cánceres.

CONCLUSIÓN

La utilización de agentes biológicos y de inhibidores de la señalización ha conducido a grandes mejoras en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades que comprenden desde alteraciones autoinmunitarias a neoplasias malignas. Estos tratamientos dirigidos también han proporcionado una perspectiva interna de los mecanismos patogénicos básicos de muchos de estos trastornos. La investigación futura probablemente se centrará en la mejora de los objetivos con mayor selectividad sobre los procesos patológicos a la vez que se respetan las vías normales, con lo que se reducen los efectos secundarios. También resulta probable la expansión a otras áreas de la medicina con agentes prestados, modificados o completamente nuevos.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Mary J, De Bandt M, Lukas C, et al. Triple oral therapy versus antitumor necrosis factor plus methotrexate (MTX) in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to MTX: a systematic literature review. *J Rheumatol.* 2017;44:773-779.
- A2. Donahue KE, Gartlehner G, Schulman ER, et al. AHRQ comparative effectiveness reviews. Drug therapy for early rheumatoid arthritis: a systematic review update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018.
- A3. Emery P, Pope JE, Kruger K, et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Adv Ther.* 2018;35:1535-1563.
- A4. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383-1395.
- A5. Fukushima K, Sugita A, Futami K, et al. Postoperative therapy with infliximab for Crohn's disease: a 2-year prospective randomized multicenter study in Japan. *Surg Today.* 2018;48:584-590.
- A6. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-1131.
- A7. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;375:2335-2348.
- A8. Pavord ID, Chanez P, Criner GT, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1613-1629.
- A9. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377:317-328.
- A10. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010;362:118-128.
- A11. ACCESS Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:3096-3104.
- A12. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD0112591.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

MEDICINAS COMPLEMENTARIAS, ALTERNATIVAS E INTEGRADORAS

FREDERICK M. HECHT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos han sido fundamentales en los avances de la medicina. Una gran proporción de personas en todo el mundo, sin embargo, también utilizan tratamientos de salud situados fuera del ámbito de los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos, mucho de los cuales se agrupan en conjunto bajo el término *tratamientos complementarios*. La comprensión de la base de evidencias de los tratamientos complementarios ofrece un potencial arsenal terapéutico expandido para los practicantes de la medicina y también es importante para el asesoramiento de los pacientes. Sin embargo, como esas terapias han recibido poca o ninguna atención durante la formación médica, y debido a situaciones de conflicto y limitaciones en la calidad de la investigación existente, el asesoramiento a los pacientes sobre los tratamientos complementarios plantea ciertos retos.

El National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH), de los National Institutes of Health de EE. UU., ha definido la asistencia de salud complementaria como «el conjunto de abordajes de salud encuadrados fuera de la corriente occidental general o medicina convencional» cuando se utilizan junto con la medicina convencional o como tratamiento alternativo. Este capítulo se centra en parte en un nuevo enfoque, el de la medicina integradora, que implica el desarrollo de los abordajes convencional y complementario conjuntamente de una manera coordinada. Aunque el término *medicina integradora* se utiliza en diversos contextos, en este capítulo se usa para designar una parte de la práctica médica que incorpora los tratamientos no farmacológicos y no quirúrgicos que no han sido considerados convencionales, pero para los cuales existe actualmente cierta base de evidencia, y que pueden incluir aspectos centrados en los hábitos de vida y otras intervenciones no farmacológicas, con especial atención a la alianza terapéutica de los diversos profesionales de la atención de salud. Aunque existen diferentes sistemas para clasificar estas terapias, el NCCIH clasifica la mayoría de los abordajes de salud complementarios en uno de estos dos amplios subgrupos: 1) prácticas para la mente y el cuerpo, o 2) productos naturales.

USO DE TRATAMIENTOS INTEGRADORES, COMPLEMENTARIOS Y ALTERNATIVOS

Según datos de la National Health Interview Survey (NHIS) de 2012, de entre los adultos estadounidenses mayores de 18 años, el 33,2% refirieron haber utilizado alguna forma de abordaje complementario de salud durante los 12 meses previos. Los más habitualmente utilizados incluyeron productos naturales, yoga y taichí, respiración profunda, meditación, manipulación quiropráctica y osteopática, y masajes.

PRÁCTICAS PARA LA MENTE Y EL CUERPO

Meditación

La meditación y las prácticas contemplativas relacionadas incluyen varias técnicas de atención autorregulada. A menudo derivada de diferentes tradiciones espirituales, la meditación se ha utilizado durante siglos para lograr estados de calma mental y emocional, autocomprensión y mejora de la atención. Más recientemente, las prácticas de meditación se utilizan a menudo sin un contexto religioso y cada vez más dentro de contextos sanitarios, para ayudar a tratar el estrés, mejorar las habilidades de regulación de las emociones y mejorar otros pronósticos de salud mental y física.

Hay diferentes planteamientos de acceso a la meditación. En los usos relacionados con la salud, los dos tipos generales que han sido objeto de mayor estudio son la meditación basada en la atención plena (*mindfulness*) y la meditación concentración-mantra. La meditación de la atención plena incluye prácticas dirigidas a «prestar atención de una manera particular: consciente, en el momento actual y sin formular juicios», en palabras de Jon Kabat-Zinn, quien desarrolló el programa Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR), probablemente el más conocido de los programas de atención plena utilizado en los contextos de asistencia de salud. Uno de los usos habituales del MBSR y de programas relacionados en contextos de asistencia de salud es mejorar la capacidad de los pacientes de convivir con el dolor crónico. En ensayos clínicos controlados aleatorizados, el MBSR ha demostrado una efectividad al menos igual a la de abordajes como la terapia cognitiva conductual para la lumbalgia crónica, y ambos abordajes han demostrado ser más eficaces que la atención médica habitual por sí sola.¹

Otra importante aplicación de los enfoques basados en la atención plena ha sido actuar sobre la regulación del estado de ánimo, particularmente en trastornos como la depresión. La terapia cognitiva basada en la atención plena (MBCT) combina algunos

elementos de la terapia cognitiva conductual con prácticas de atención plena, y fue desarrollada para evitar las recaídas de la depresión, un problema habitual en personas que han experimentado al menos un episodio de depresión significativa. En un ensayo clínico controlado aleatorizado, la MBCT se mostró al menos tan efectiva como la medicación antidepressiva continua en la prevención de las recaídas de depresión, y datos acumulados entre los ensayos clínicos sugirieron una reducción del 24% en las recaídas de depresión, en comparación con los datos referidos a la medicación antidepressiva sostenida.² También se observó que la MBCT conllevaba unos costes similares a los de proporcionar medicación antidepressiva. La MBCT está actualmente recomendada como uno de los abordajes para la prevención de las recaídas de la depresión por entidades de política sanitaria de nivel nacional, como el National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido, y la ofrece el National Health Service británico,¹ aunque pocos planes de salud en EE. UU. cubren actualmente este tratamiento. No obstante, las intervenciones basadas en la atención plena están cada vez más integradas en el sistema de muchas maneras, incluyendo programas en línea, clases de yoga o meditación y programas completos de MBSR.²

Una forma habitual de meditación basada en mantras es la meditación trascendental, aunque médicos como Herbert Benson han estudiado formas más genéricas de meditación mantra, las cuales se han descrito como evocadoras de «respuestas de relajación». Existe cierta evidencia de que esas formas de meditación pueden mejorar los resultados de salud, por ejemplo, logrando reducciones de la presión arterial³ y mejora de la depresión;⁴ sin embargo, existen algunas limitaciones metodológicas en los estudios que condicionan la fuerza de la evidencia.

Yoga y taichí

Aunque yoga, taichí y *qigong* se practican con múltiples fines y con una amplia diversidad de estilos, esta exposición se centra en las aplicaciones que particularmente apuntan a beneficios para la salud más que a la condición física general. Estos enfoques trabajan con atención focalizada durante las prácticas del movimiento y han sido vistas, en parte, como formas de meditación en movimiento.

Hay evidencia de mejoría en diversos resultados de salud por el uso de estos abordajes. En el manejo del estado de ánimo al final de la vida y de los trastornos cognitivos, el movimiento con atención plena (p. ej., yoga, taichí, meditación al caminar) puede incluso superar al ejercicio físico convencional con respecto a los efectos sobre calidad de vida, estado de ánimo y funcionamiento cognitivo en adultos de edad avanzada.⁵ Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados sobre el taichí registró evidencias de mejoría en el equilibrio y un descenso aproximadamente del 50% en el riesgo de caídas en los ancianos.⁶ Otro metaanálisis determinó que practicar taichí regularmente mejoraba significativamente los resultados psicológicos, incluyendo la reducción del estrés (tamaño del efecto [TE], 0,66; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,23-1,09), la ansiedad (TE, 0,66; IC 95%, 0,29-1,03), y la depresión (TE, 0,56; IC del 95%, 0,31-0,8).⁷

El yoga se ha mostrado tan efectivo como la terapia cognitiva conductual orientada al dolor para la lumbalgia crónica, y ambos han resultado más eficaces que la atención convencional. Un metaanálisis sobre los efectos del yoga en la hipertensión registró una disminución media de la presión arterial sistólica de 9,6 mmHg, pero este hallazgo estaba limitado por la calidad de los estudios.⁸ El metaanálisis también apuntó a los beneficios del yoga para la depresión.⁹ El yoga puede practicarse de diversas maneras, de forma que las prácticas reales utilizadas son importantes a la hora de sugerir esta modalidad a los pacientes. Por ejemplo, el yoga para la lumbalgia que ha demostrado ser efectivo estaba especialmente adaptado para el dolor de espalda mediante el empleo de un estilo de yoga suave, evitando posturas que pudieran agudizar la lumbalgia, a la vez que se centraba en posturas y métodos para dirigir la atención al cuerpo que se pensó que eran útiles.⁶ Los programas de yoga diseñados para trastornos como la lumbalgia están disponibles en algunos centros médicos y de yoga. Si no se dispone de clases específicamente adaptadas, muchos centros de yoga ofrecen clases restaurativas, que resulta menos probable que incluyan posturas y movimientos que puedan agudizar la lumbalgia y que es más probable que incluyan un enfoque en el movimiento consciente y la atención al cuerpo, lo cual puede resultar de ayuda para el dolor de espalda.

Terapias manuales

Las terapias manuales incluyen un amplio espectro de tratamientos físicos utilizados habitualmente por fisioterapeutas, masajistas, quiroprácticos y osteópatas. Estos tratamientos incluyen el masaje y la manipulación de los músculos, así como técnicas para movilizar las articulaciones.

Un metaanálisis ha demostrado que el tratamiento con masajes es efectivo para alteraciones como el dolor cervical y de hombro,¹⁰ y los masajes se utilizan habitualmente para mejorar lesiones deportivas, molestias musculares de aparición tardía tras un ejercicio extenuante, lumbalgia⁷ y otras causas de dolor muscular. Los mecanismos a través de los cuales funciona la terapia con masaje no son completamente conocidos. Sin embargo, estudios que utilizaron biopsias musculares tras lesiones musculares inducidas por el ejercicio han puesto de manifiesto que el masaje disminuye la producción de citocinas inflamatorias y aumenta los indicadores de reparación celular, como la biogénesis de las mitocondrias. También se ha demostrado que el tratamiento con masajes reduce la

ansiedad y la presión arterial. Además de sus beneficios directos sobre trastornos como la ansiedad, parte del beneficio del masaje sobre el dolor puede deberse a efectos psicológicos. Una cuestión importante que deben comprender los profesionales clínicos es que existe un amplio abanico de técnicas de masaje, acompañado también de diferentes grados de experiencia entre los masajistas. Algunas de estas técnicas, como el masaje sueco, están orientadas en gran medida a la consecución de la relajación. Otras formas de masaje, como los masajes deportivos, tienden a ejercer una mayor presión y emplean técnicas específicamente dirigidas a potenciar la recuperación de lesiones musculares. Cuando se remite a un paciente para que reciba masajes por cuestiones como una lesión deportiva, puede resultar de ayuda asegurarse de que el masajista tiene la formación y la experiencia específicas en el marco de las lesiones deportivas.

La manipulación de la columna vertebral implica la aplicación de una fuerza controlada sobre las articulaciones de la columna. Habitualmente la llevan a cabo quiroprácticos y osteópatas, pero pueden realizarla algunos fisioterapeutas y algunos médicos. La terapia de manipulación de la columna para la lumbalgia se ha evaluado en múltiples ensayos clínicos. Un metaanálisis demostró que es eficaz para reducir la lumbalgia aguda, con una mejoría media acumulada del dolor de aproximadamente 10 mm sobre una escala de dolor visual análoga de 100 mm, aunque las investigaciones previas presentaban ciertas irregularidades metodológicas. Junto con el masaje y la acupuntura, la manipulación de la columna está incluida entre las recomendaciones del American College of Physicians para el tratamiento de la lumbalgia aguda.⁸

Acupuntura y medicina tradicional china

La acupuntura⁹ se ha practicado⁹ en China durante miles de años. Consiste en la colocación de agujas en localizaciones específicas, o puntos de acupuntura, los cuales se estimulan con frecuencia de diferentes formas, por ejemplo, haciendo girar las agujas. Aunque existe cierta controversia sobre si el grado de beneficio de la acupuntura se debe al efecto placebo frente a efectos reales de la inserción de las agujas, algunos metaanálisis recientes que utilizaron datos de pacientes individuales ayudaron a clarificar estas cuestiones. Estos análisis indican que la acupuntura tiene un beneficio significativo a la hora de mejorar el dolor crónico en trastornos como la lumbalgia, la osteoartritis y la cefalea crónica, con reducciones de un 50% o más en las escalas de dolor aproximadamente en el 50% de los pacientes, en comparación con grupos control no sometidos a acupuntura. Sin embargo, cuando la comparación se establece con grupos control sometidos a acupuntura simulada, aproximadamente la mitad de la reducción del dolor parece compatible con el efecto placebo, aunque los procedimientos en el grupo control simulado podrían incluir elementos activos, como la estimulación de los puntos de acupuntura sin necesidad de penetración de una aguja en la piel.

También existen evidencias sustanciales de que la acupuntura reduce las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia o la cirugía. Un metaanálisis observó una reducción del 75% en las náuseas postoperatorias, aunque este efecto solo se apreció pasadas las primeras 6 h posteriores a la cirugía.¹⁰

La acupuntura es una parte importante de la medicina tradicional china. Otros componentes de ella incluyen el abordaje diagnóstico de trastornos de salud que implica la evaluación de potenciales desequilibrios o de bloqueos en la circulación del *qi*, o energía vital, a través del cuerpo, y el uso de fitoterapia, así como recomendaciones dietéticas y ejercicio (incluido el *qigong*). La evidencia relacionada con los elementos más generales de la medicina china tradicional es más débil, aunque ha crecido el interés en la investigación sobre «sistemas completos», donde se utilizan abordajes médicos chinos más integrales, no basados solo en la acupuntura aislada. Un proceso similar está teniendo lugar con la investigación referida a la medicina ayurvédica, o medicina tradicional del subcontinente indio, la cual incluye algunos elementos del yoga, junto con componentes paralelos de la medicina china tradicional, como sus principios diagnósticos específicos y los tratamientos a base de plantas.

PRODUCTOS NATURALES

Los productos naturales comprenden vitaminas y minerales, hierbas (también conocidas como agentes botánicos) y probióticos. Estos productos se venden con frecuencia como suplementos dietéticos. Aunque muchos de ellos cuentan con un fundamento meramente anecdótico, algunos han soportado la prueba del tiempo al ser recomendados durante cientos de años, si bien la evidencia sobre su eficacia en estudios rigurosos bien diseñados es limitada. Los productos naturales están actualmente regulados en EE. UU. por la Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA), que fue aprobada en 1994. Según la DSHEA, los suplementos dietéticos se consideran alimentos, por lo que los fabricantes de suplementos no necesitan obtener la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) antes de la comercialización de cualquier suplemento que ya estuviera en el mercado antes de 1994 («derecho de antigüedad»). Los nuevos ingredientes dietéticos introducidos después de 1994 requieren una evidencia razonable de su seguridad, la cual debe revisarse antes de la comercialización.

Con este sistema, la FDA es responsable de tomar medidas contra un producto inseguro una vez comercializado, pero a los fabricantes no se les exige que demuestren la seguridad y eficacia de los productos naturales «con derecho de antigüedad» antes de su comercialización. Quienes expresan críticas en este ámbito se centran en lo limitado de la protección a los consumidores en cuanto a garantía de que los suplementos dietéticos

contienen ingredientes activos en las cantidades especificadas y que no contienen otras sustancias que puedan causar alergias u otras formas de intolerancia. También se ha criticado el hecho de que existan recursos limitados para que la FDA analice si un suplemento puede ser responsable de efectos adversos graves. Utilizando datos de una encuesta representativa a nivel nacional sobre 63 servicios de urgencia (SU) de EE. UU., entre 2004 y 2013 se estimó que 23.000 visitas al SU cada año se atribuyen a efectos adversos relacionados con suplementos dietéticos.¹⁰ Uno de los aspectos que acentuó la atención sobre las cuestiones de seguridad fue la controversia sobre los alcaloides de efedrina, los cuales estaban incluidos en varios suplementos dietéticos, y que se observó que se asociaban con episodios cardiovasculares. En respuesta a este tipo de problemas, el Congreso de los EE. UU. aprobó en 2006 la Dietary Supplement and Nonprescription Drug Consumer Protection Act. Importante para los médicos, esta ley requiere que una «persona responsable» remita a la FDA todos los informes relativos a un «episodio adverso grave» asociado a un suplemento dietético. Aunque esta ley está particularmente dirigida a los fabricantes de suplementos, el proceso de información puede iniciarse por profesionales de la salud utilizando un formulario, disponible en la página web de la FDA (Medwatch Form 3500A).

Dos fuentes de información que pueden resultar útiles para obtener el estado de investigación actual de diferentes productos naturales son la página web del NCCIH, que dispone de informes actualizados de investigación sobre plantas específicas (<https://nccih.nih.gov/health/herbsatagance.htm>), y los National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, que disponen de información adicional sobre diferentes suplementos dietéticos (<https://ods.od.nih.gov/factsheets/list-all/>). El primero de cinco artículos de revisión exhaustiva que evaluó los más de 50.000 suplementos dietéticos, incluidos los de fitoterapia, actualmente introducidos en la base de datos de etiquetado de suplementos dietéticos de la Office of Dietary Supplements de EE. UU., ha sido publicado recientemente y proporciona una visión global sobre la eficacia, la seguridad y las regulaciones gubernamentales en EE. UU.¹¹ Aunque gran parte de la investigación no ha encontrado evidencia que apoye claramente el uso de diferentes suplementos nutricionales, existen excepciones singulares. Un ejemplo es la cúrcuma, que se ha utilizado históricamente en la medicina ayurvédica (medicina tradicional del subcontinente indio). La cúrcuma es rica en curcumina, un curcuminoide de sustancial actividad biológica, que incluye propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo observó que una preparación curcuminoide era más eficaz que el placebo para disminuir la intensidad del dolor y su interferencia relativa en la funcionalidad en participantes con artrosis de rodilla.¹²

Potenciales interacciones con las terapias farmacológicas

Una razón para hacer que los profesionales médicos conozcan los suplementos dietéticos que están tomando sus pacientes es que algunos suplementos pueden presentar interacciones potenciales con otros medicamentos. Un ejemplo es el hipérico o hierba de san Juan. Existe cierta evidencia de que esta planta puede mejorar la depresión, pero estudios bien diseñados no han logrado demostrar que sea más eficaz que el placebo. El hipérico induce varias isoenzimas del citocromo P-450 y tiene interacciones significativas con diversas medicaciones metabolizadas a través de este sistema, incluyendo warfarina, ciclosporina, anticonceptivos orales, ciertos antirretrovirales e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. Otros suplementos a base de hierbas con potencial significativo de interacciones farmacológicas son los que contienen *hidratis* (sello de oro) o *ginseng*.

Suplementos vitamínicos y minerales

Los suplementos vitamínicos y minerales son populares y de amplio uso. Estudios observacionales han asociado el consumo de varios micronutrientes, o medidas de estos micronutrientes en la sangre, con un riesgo reducido de padecer ciertas enfermedades. La evidencia de sus beneficios en poblaciones generales obtenida de ensayos clínicos controlados aleatorizados ha sido, sin embargo, desalentadora. De hecho, múltiples ensayos clínicos aleatorizados sobre suplementación con nutrientes no solo no han conseguido encontrar evidencias de efectos beneficiosos, sino que incluso han sugerido potenciales daños. Los problemas de la transferencia de los beneficios potenciales a partir de estudios observacionales a los beneficios probados en ensayos clínicos controlados es probable que impliquen varias limitaciones, en cuanto a evaluación de los efectos en la salud de los micronutrientes. En primer lugar, los patrones dietéticos se confunden con otros factores asociados a los hábitos de vida, dificultando de esta forma la desvinculación del consumo de ciertos micronutrientes de varios factores de comportamiento y de hábitos de vida subyacentes, como el aumento del ejercicio o la optimización del cumplimiento de los tratamientos médicos. En segundo lugar, existen probablemente importantes diferencias entre el consumo de niveles adecuados de ciertos micronutrientes en alimentos completos y la toma de suplementos específicos, de los que se extrae lo que se cree que es el ingrediente activo. Por ejemplo, la obtención de altas concentraciones de vitamina A a partir de una dieta rica en verduras es probable que aporte un espectro de nutrientes adicionales con potenciales beneficios para la salud, como los fitonutrientes, que no están presentes en las píldoras de los suplementos. En tercer lugar, la suplementación a niveles superiores a los estándares obtenidos mediante

una dieta sana puede tener efectos negativos no anticipados. Un posible ejemplo es el uso de suplementos de calcio. Aunque resulta lógico que la consecución de valores adecuados de calcio sea de ayuda para la fuerza de los huesos, hay evidencia de que el uso excesivo de suplementos de calcio aumenta el riesgo de nefrolitiasis en personas susceptibles, y existe cierta preocupación por el hecho de que pudieran aumentar el riesgo de calcificaciones arteriales y episodios cardiovasculares, sin una evidencia potente de que disminuya el riesgo de fracturas óseas.

En conjunto, estas consideraciones sugieren que los profesionales clínicos deben centrarse en que los pacientes sigan un patrón de alimentación saludable global, bajo en alimentos procesados y alto en alimentos ricos en nutrientes, más que en tomar suplementos dietéticos. Un patrón de dieta mediterránea, por ejemplo, ha demostrado en ensayos clínicos controlados aleatorizados que reduce el riesgo cardiovascular,¹¹ y este tipo de dieta debe proporcionar los micronutrientes adecuados a la mayoría de los pacientes. Situaciones especiales en las que existe evidencia de beneficios de la suplementación de micronutrientes incluyen el embarazo y los síndromes de malabsorción. La vitamina D, la mayor parte de la cual provenía anteriormente de la exposición al sol, puede ser una excepción en la que la suplementación es de gran beneficio, pero esta cuestión aún está pendiente de resultados de ensayos clínicos a gran escala que están en curso.

Probióticos y prebióticos

Existe una creciente evidencia de que la flora microbiana que se encuentra en el intestino ejerce una amplia variedad de influencias importantes sobre la salud, aunque se necesita mayor investigación al respecto. Una pregunta importante es qué se puede hacer para influir en la flora microbiana intestinal en formas que promuevan la salud. Los probióticos son microorganismos vivos que se cree que son beneficiosos en el intestino humano y que pueden promocionar una flora microbiana intestinal saludable. Están disponibles de forma natural en diferentes alimentos (p. ej., el yogur y otros alimentos fermentados) o como suplementos dietéticos específicos. Por su parte, los prebióticos son ingredientes alimentarios no digeribles que promueven el crecimiento de microorganismos beneficiosos. El aumento del consumo de ciertos prebióticos es un segundo abordaje potencial para mejorar la flora microbiana intestinal.

Quizá la evidencia más llamativa de la forma en la que los cambios en la flora microbiana intestinal pueden influir en enfermedades clínicas viene de los estudios en los que se ha utilizado el trasplante fecal de individuos sanos para el tratamiento de la colitis asociada a *Clostridium difficile*. El trasplante fecal parece ser muy efectivo y se ofrece actualmente en muchos centros médicos importantes para esta enfermedad.¹²

Existen muchas otras alteraciones en las que los probióticos pueden resultar útiles. Los estudios de probióticos para el síndrome del intestino irritable (SII) han detectado mejoras globales en los síntomas,¹³ por lo que los probióticos están incluidos en las recomendaciones del American College of Gastroenterology para el tratamiento del SII. Sin embargo, en este contexto, la evidencia se consideró de baja calidad y no adecuada para establecer recomendaciones sobre qué especies, preparados o cepas son los mejores. La evidencia sobre el uso de prebióticos se cree que es insuficiente para poder definir recomendaciones.

CONCLUSIONES

Aunque se necesita mayor evidencia en muchos frentes, los tratamientos complementarios con evidencia de base están siendo cada vez más integrados en la práctica clínica. Cuando se utilizan de manera adecuada, estos abordajes pueden ampliar los recursos disponibles para los profesionales de la salud y las opciones que se recomiendan a los pacientes. Muchos pacientes pueden valorar las opciones diferentes a los fármacos en determinadas situaciones. Para tales situaciones, como el dolor, la utilización de tratamientos no farmacológicos puede disminuir el riesgo de los efectos secundarios de los tratamientos convencionales, por ejemplo, los derivados del sobreuso de opiáceos.



Bibliografía de grado A

- A1. Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, et al. Effect of Mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care on back pain and functional limitations in adults with chronic low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1240-1249.
- A2. Kuyken W, Hayes R, Barrett B, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:63-73.
- A3. Huang ZG, Feng YH, Li YH, et al. Systematic review and meta-analysis: Tai Chi for preventing falls in older adults. *BMJ Open*. 2017;7:1-8.
- A4. Wang C, Bannuru R, Ramel J, et al. Tai chi on psychological well-being: systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med*. 2010;10:1-16.
- A5. Cramer H, Haller H, Lauche R, et al. A systematic review and meta-analysis of yoga for hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27:1146-1151.
- A6. Cramer H, Lauche R, Langhorst J, et al. Yoga for depression: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2013;30:1068-1083.
- A7. Kong LJ, Zhan HS, Cheng YW, et al. Massage therapy for neck and shoulder pain: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:1-10.
- A8. Paige NM, Miake-Lye IM, Booth MS, et al. Association of spinal manipulative therapy with clinical benefit and harm for acute low back pain: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;317:1451-1460.
- A9. Cheong KB, Zhang JP, Huang Y, et al. The effectiveness of acupuncture in prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting—a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8:1-17.
- A10. Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M, et al. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res*. 2014;28:1625-1631.
- A11. Liyanage T, Ninomiya T, Wang A, et al. Effects of the Mediterranean diet on cardiovascular outcomes—a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11:1-11.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

PRINCIPIOS DE GENÉTICA

BRUCE R. KORF

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La determinación de la estructura y función del genoma es uno de los grandes triunfos científicos del siglo xx. A lo largo de la historia se ha reconocido la relevancia de la herencia para la salud y la enfermedad, pero es solo a finales del pasado siglo cuando se han aclarado las reglas que gobiernan la herencia y los mecanismos mediante los cuales se almacena y se utiliza la información genética. Hasta ahora, la aplicación de este conocimiento a la práctica médica se ha enfocado a trastornos monogénicos y cromosómicos raros. Se han realizado contribuciones relevantes en estas áreas en el consejo genético, las pruebas genéticas, el diagnóstico prenatal, el cribado neonatal, el cribado de los portadores y, hasta cierto punto, el tratamiento. En la actualidad vivimos en la era de la medicina genómica,¹ que proporciona abordajes más poderosos para los trastornos tanto raros como comunes.

CONTRIBUCIÓN GENÉTICA A LA ENFERMEDAD

Es posible afirmar que ningún trastorno está ni totalmente determinado genéticamente, ni totalmente determinado por factores no genéticos. Incluso las enfermedades monogénicas, como la fenilcetonuria, se modifican por el ambiente, en este caso por la ingestión de fenilalanina en la dieta. Se sabe que los factores del huésped determinados genéticamente modifican la susceptibilidad a la infección o a otros agentes ambientales. Incluso las personas que son víctimas de un traumatismo pueden correr riesgos debido, en parte, a rasgos genéticos que afectan al comportamiento o a la capacidad para percibir el peligro o para escapar de él.

Desde una perspectiva médica, es útil dividir la contribución genética a la enfermedad en tres categorías: 1) trastornos de alta penetrancia monogénicos o cromosómicos; 2) versiones monogénicas de trastornos comunes, y 3) trastornos multifactoriales complejos. Cada uno de ellos tiene un impacto diferente sobre la práctica médica.

Trastornos monogénicos o cromosómicos con alta penetrancia

Los trastornos monogénicos o cromosómicos con alta penetrancia son los que la mayoría de los clínicos consideran «enfermedades genéticas» (cap. 36). Incluyen trastornos de un solo gen, raros pero familiares, como la neurofibromatosis, el síndrome de Marfan y la fibrosis quística, y también las anomalías cromosómicas, como la trisomía 21 (síndrome de Down). En la actualidad, se han descrito varios miles de trastornos genéticos humanos distintos que han sido catalogados en *Mendelian Inheritance in Man* (disponible en www.omim.org). Incluyen trastornos mendelianos dominantes, recesivos y trastornos ligados al sexo, así como enfermedades debidas a variantes dentro del genoma mitocondrial de 16,6 kb. También incluyen síndromes cromosómicos destacados resultantes de la duplicación o eliminación de pequeñas regiones del genoma que producen síndromes reproducibles, como el síndrome de Williams (eliminación de locus contiguos de una región del cromosoma 7), o discapacidad intelectual y trastorno del espectro del autismo.

PAPEL DEL NO ESPECIALISTA EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS GENÉTICOS RAROS

Debido a la rareza de muchas de estas enfermedades, la mayoría de los profesionales tienen una experiencia limitada en un determinado trastorno y es muy probable que necesiten enviar al paciente al especialista apropiado para que ayude en lo que se refiere al diagnóstico y al tratamiento. No obstante, los no especialistas tienen muchos papeles específicos en el cuidado de estos pacientes, que comienzan con el reconocimiento de que el paciente puede tener dicho trastorno y con la organización de una evaluación diagnóstica adecuada. Muchos trastornos genéticos producen signos o síntomas obvios que deben inducir a derivar al paciente incluso aunque no sugieran inmediatamente un diagnóstico. Otros pueden ser más sutiles, aunque con consecuencias significativas si no se diagnostican. Un ejemplo es el síndrome de Marfan (cap. 244). El médico tiene que vigilar las características físicas de los pacientes con síndrome de Marfan porque puede evitarse una disección aórtica potencialmente mortal mediante una monitorización y un tratamiento adecuados. La [tabla 35-1](#) contiene una lista de ejemplos de algunas enfermedades monogénicas que comienzan en la edad adulta, con las que el internista debería estar familiarizado.

Tratamiento de los pacientes con trastornos genéticos raros

El tratamiento de pacientes con trastornos genéticos raros puede requerir la ayuda de un especialista, pero es probable que el no especialista sea el primer contacto cuando una persona afectada está enferma. El médico de atención primaria necesita estar

familiarizado con el trastorno y con las principales complicaciones potenciales. Por ejemplo, el paciente con neurofibromatosis que padece un dolor de espalda crónico puede presentar un tumor maligno de la vaina del nervio periférico, lo que requiere una evaluación más agresiva que la que sería habitual para una persona no afectada que tuviera dolor de espalda. La formación de una buena relación de trabajo entre el especialista y el no especialista es crucial para asegurar una atención médica eficaz.

El no especialista tiene también un papel básico a la hora de apoyar al paciente y explicar las difíciles opciones que pueden ofrecérsele para el tratamiento de la enfermedad. Esto incluye proporcionar apoyo a los pacientes con trastornos que no puedan ser tratados y ante el impacto emocional que acompaña al conocimiento de que un trastorno puede transmitirse a sus descendientes o compartirse con otros familiares. La mayoría de los pacientes entienden muy poco de los mecanismos de la genética y de la enfermedad genética. Aunque la responsabilidad de explicar estos problemas puede recaer en los especialistas y en los consejeros, el médico de atención primaria tiene un papel de apoyo destacado.

ABORDAJES GENÓMICOS DE LOS TRASTORNOS RAROS

La mayoría de los trastornos de este grupo se conocen desde hace tiempo, pero los avances en genómica han mejorado sustancialmente los abordajes de su diagnóstico y tratamiento. La identificación de los genes subyacentes hace posibles pruebas de diagnóstico molecular que detectan variantes patogénicas a efectos diagnósticos. En internet se puede encontrar una base de datos de laboratorios de análisis (disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/). El análisis de micromatrices citogenómicas detecta pequeñas deleciones o duplicaciones en trastornos como los del espectro autista, en los que los análisis cromosómicos estándar no eran previamente reveladores.² La secuenciación de toda la región codificante del genoma («*secuenciación del exoma completo*») o del propio genoma («*secuenciación del genoma completo*») se está aplicando actualmente en clínica.^{3,4} El cribado poblacional para detectar estados portadores de trastornos autosómicos recesivos se ha realizado durante años, asignándose a grupos étnicos específicos para enfermedades de alta prevalencia en ellos. Los abordajes genómicos hacen posible la ampliación de este ámbito, aumentando el número de trastornos analizados, y un cribado global similar para decenas o cientos de genes, con independencia del origen étnico.⁵ El cribado prenatal de la trisomía y algunos cambios del número de copias patológicas se efectúa de forma no invasiva por secuenciación del ADN fetal aislado de la sangre materna.⁶ El cribado neonatal se está extendiendo más allá de los errores congénitos del metabolismo, como la fenilcetonuria y la galactosemia, en especial con la llegada de la espectrometría de masas en tándem y la disponibilidad de baterías de análisis estandarizadas.⁷

Finalmente, se está haciendo factible el tratamiento de algunos trastornos monogénicos. Terapias novedosas que utilizan fármacos o bien estrategias de reemplazamiento de genes o enzimas están en uso o están siendo probadas para muchas enfermedades. Los principios terapéuticos de los trastornos genéticos están evolucionando rápidamente, de modo que el cuidado de los pacientes requiere cada vez más la asociación activa de los especialistas y de los profesionales de atención primaria. Además, las personas con enfermedades congénitas, como el síndrome de Down, sobreviven por lo general hasta la edad adulta y requieren profesionales de atención primaria familiarizados con sus necesidades especiales.

Versiones monogénicas de enfermedades comunes

No todos los trastornos monogénicos producen fenotipos poco evidentes y no todos los trastornos comunes se deben a causas multifactoriales complejas. Algunos trastornos comunes ocurren en ciertas familias como rasgos monogénicos ([tabla 35-2](#)). Normalmente esto es solo cierto para una proporción de las personas afectadas, pero en algunos casos es una proporción significativa y representa un grupo considerable de pacientes que se deben identificar.

PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER

Las variantes genéticas que predisponen al cáncer son un excelente ejemplo de factores de riesgo monogénicos de enfermedad común.⁸ Todos los cánceres se deben a acumulación de mutaciones genéticas que liberan a las células de los controles de crecimiento normales, aunque habitualmente se trata de cambios adquiridos por vía somática. En algunos casos, no obstante, el primer paso genético hacia la malignización se hereda en la línea germinal. Un ejemplo es el síndrome de cáncer de mama y ovario familiar (cap. 188). Se han identificado numerosos genes que conllevan aumento del riesgo de cáncer de mama u ovario. Los más frecuentes y mejor conocidos son el *BRCA1* o el *BRCA2*. Las mujeres que heredan una variante patogénica de uno de esos genes presentan un elevado riesgo de desarrollar con el tiempo cáncer de mama u ovario, del orden del 80% o más para el cáncer de mama hacia los 70 años. Las mujeres con riesgo genético no tienen un aspecto distinto del de las afectadas por cáncer de mama esporádico, pero pueden distinguirse por varias características, como antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario en múltiples familiares, edad temprana de la aparición del cáncer y multifocalidad (p. ej., cáncer de mama bilateral o cáncer de mama y ovario). Se están identificando un creciente número de síndromes de predisposición genética al cáncer, por ejemplo, riesgo de cáncer de colon y otros cánceres gastrointestinales (p. ej., sín-

TABLA 35-1 TRASTORNOS MONOGÉNICOS DE ALTA PENETRANCIA QUE PUEDEN PRESENTARSE EN LA EDAD ADULTA, CON ALGUNAS IMPLICACIONES MÉDICAS SIGNIFICATIVAS*

TRASTORNO	HERENCIA	IMPLICACIONES MÉDICAS PRINCIPALES
CARDIOVASCULAR		
Síndrome de Marfan	AD	Riesgo de disección aórtica, luxación del cristalino
Síndrome de QT largo	AD, AR	Arritmia, muerte súbita
RENAL		
Poliquistosis renal del adulto	AD	Insuficiencia renal
PULMONAR		
Deficiencia de α_1 -antitripsina	AR	Enfisema, cirrosis
NEUROLÓGICO		
NF1	AD	Tumores benignos y malignos de la vaina de los nervios, gliomas
NF2	AD	Schwannomas (especialmente vestibular), meningiomas
Von Hippel-Lindau	AD	Hemangioblastoma del cerebelo, tronco del encéfalo, ojo, feocromocitoma, carcinoma de células renales
Enfermedad de Huntington	AD	Trastornos del movimiento, trastornos psiquiátricos, demencia
HEMATOLÓGICO		
Trastornos de la globina	AR	Ictus, sobrecarga de hierro
ENDOCRINO		
Síndromes MEN	AD	Tumores de tiroides y de paratiroides, feocromocitoma

*Véanse ejemplos de trastornos de menor penetrancia en la tabla 35-2.

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; MEN, neoplasia endocrina múltiple; NF, neurofibromatosis.

TABLA 35-2 TRASTORNOS MONOGÉNICOS CON PENETRANCIA INCOMPLETA QUE PUEDEN SER RESPONSABLES DE FORMAS HEREDADAS DE CIERTOS TRASTORNOS COMUNES

TRASTORNO	HERENCIA: GENES	PRINCIPALES IMPLICACIONES MÉDICAS
Hemocromatosis	AR: <i>HFE</i>	Cirrosis, miocardiopatía, diabetes mellitus
Trombofilia	AD, AR: múltiples genes	Trombosis venosa profunda
Cánceres de mama y ovario	AD: <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i>	Cánceres de mama y ovario
Poliposis adenomatosa familiar	AD: <i>APC</i>	Pólipos cólicos múltiples, cáncer de colon
Síndrome de Lynch	AD: genes de reparación de ADN mal emparejado	Cáncer colorrectal, cáncer endometrial
Diabetes juvenil de inicio en la madurez	AD: múltiples genes	Diabetes mellitus
Miocardiopatía	AD: genes implicados en el aparato de la contracción cardíaca	Arritmia, insuficiencia cardíaca

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.

drome de Lynch y poliposis adenomatosa familiar). Las pruebas genéticas para grupos de trastornos asociados al cáncer están actualmente disponibles en forma de paneles multigénicos y se emplean de manera sistemática en la valoración y el asesoramiento diagnósticos.

UTILIDAD CLÍNICA DEL RECONOCIMIENTO DE LOS TRASTORNOS MONOGÉNICOS COMUNES

Puede que se consulte con el médico para tratar estos trastornos de muchas maneras. Hay una razón imperiosa para realizar un diagnóstico precoz de la hemocromatosis,

porque las complicaciones se pueden prevenir, pero no revertir, mediante flebotomía y monitorización subsiguiente de los depósitos de hierro. A las personas con riesgo de cáncer de colon se les puede monitorizar mediante colonoscopia o resección quirúrgica del colon para reducir el riesgo de cáncer. Asimismo, a las personas con riesgo de cáncer de mama o de ovario se les puede ofrecer monitorización, quimiopreprofilaxis o cirugía. En otros casos, los beneficios del conocimiento de los riesgos genéticos son menos evidentes. A los portadores de la mutación del factor V Leiden no se les debería tratar con anticoagulación hasta después de un caso de trombosis, y el tratamiento no debería ser diferente para un portador que para un no portador. Sin embargo, en algunos casos el conocimiento del estado del portador puede ayudar a la hora de asegurar un diagnóstico rápido o de evitar situaciones de alto riesgo.

PRUEBAS GENÉTICAS

Al igual que con otras pruebas médicas, el clínico debe considerar cuidadosamente los riesgos, las ventajas y la utilidad clínica a la hora de decidir la utilización de una prueba genética. Algunas pruebas genéticas conllevan unos riesgos éticos y legales específicos,⁹ como la ansiedad, la estigmatización, la culpa y, posiblemente, la discriminación respecto a los seguros de vida y discapacidad. Algunos de estos riesgos pueden estar contemplados por la legislación para preservar la privacidad de la información genética, como la Genetic Information Nondiscrimination Act de 2008 de EE. UU., pero los riesgos de ansiedad, culpa y estigmatización no pueden ser legislados. Hasta cierto punto, una mayor investigación puede mejorar la base para la vigilancia o conducir a tratamientos efectivos. Hasta ahora, muchos de estos trastornos son un arma de doble filo, al permitir un conocimiento potencialmente útil y una información potencialmente peligrosa.

PAPEL DEL NO ESPECIALISTA EN EL TRATAMIENTO

El papel del médico en el tratamiento de los trastornos monogénicos engloba la identificación de las personas con riesgo y la participación a la hora de elaborar un plan de cuidados. Las personas con riesgo no pueden identificarse por el aspecto físico y, por lo general, no son evidentes a partir de la anamnesis ni de la exploración física. La herramienta de cribado más valiosa son los antecedentes familiares. La anamnesis dirigida sobre los antecedentes familiares de los principales trastornos monogénicos, especialmente los de cáncer de mama, de ovario y de colon, así como la hipercolesterolemia, hipertensión, trombosis venosa profunda, cirrosis y diabetes, pueden identificar los casos esporádicos de pacientes con segregación mendeliana de estos trastornos comunes. Incluso si la información tiene una fiabilidad incierta, la aclaración de los antecedentes familiares puede incitar a derivar al paciente para que se le haga una evaluación adicional, documentar sus antecedentes familiares y considerar las pruebas genéticas. El trabajo del médico no es solo identificar a las personas con riesgo, algunas personas creen que son pacientes de alto riesgo incluso en ausencia de factores de riesgo bien documentados. Resolver esas ideas falsas puede aportar tranquilidad y, por lo general, no requiere pruebas genéticas.

La introducción de la secuenciación del exoma o el genoma completos para el diagnóstico de trastornos raros ha abierto la posibilidad de identificar a individuos de riesgo en función de hallazgos secundarios. El American College of Medical Genetics and Genomics ha recomendado que los laboratorios de prueba evalúen una lista de genes (actualmente 59) para los cuales la identificación de una variante patógena debería dar lugar a un abordaje que redujera de manera sustancial el riesgo.¹⁰ Ello debe hacerse incluso si la persona secuenciada es un niño, ya que el trastorno puede tener repercusiones para la salud futura del niño y de sus padres y otros familiares.

Trastornos complejos multifactoriales

Comprender la genética de los trastornos comunes es uno de los grandes retos de la medicina moderna, con la promesa de obtener resultados significativos en lo referente a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. La etiología de estos trastornos es compleja, ya que es el resultado de una interacción de múltiples genes entre sí y con los factores ambientales. Los genes específicos que son relevantes pueden ser diferentes de una persona a otra. La identificación de estos genes es difícil, dada esta heterogeneidad y el efecto relativamente pequeño que un gen concreto puede tener en una persona dada.

ESTUDIOS DE POBLACIÓN

La disección de la contribución genética a los trastornos comunes no puede realizarse con los enfoques genéticos estándar, que conciernen al estudio de las variantes raras o los estudios de ligamiento basados en familias. Los esfuerzos más recientes se han centrado en el estudio de amplios grupos de pacientes, comparando la prevalencia de marcadores genéticos particulares en pacientes caso y sujetos control. La disponibilidad de millones de variantes genéticas a lo largo del genoma y los enfoques rápidos y poco costosos de genotipificación han favorecido la consecución de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) para marcadores genéticos vinculados a trastornos comunes. Se han encontrado cientos de tales asociaciones, bien porque los propios marcadores genéticos contribuyen al riesgo o bien porque están estrechamente vinculados a otra secuencia genética implicada en el trastorno (desequilibrio de ligamiento). No obstante, para la mayoría de los trastornos, la contribución total a su heredabilidad no ha sido definida por GWAS.¹¹

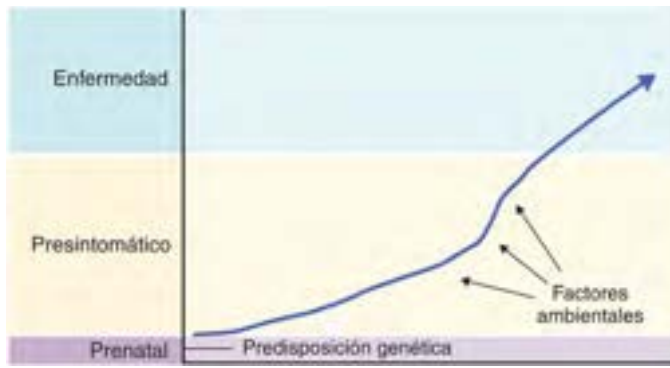


FIGURA 35-1. Etiología multifactorial de la enfermedad. Una persona nace con una predisposición genética, pero permanece en un estado presintomático durante algún tiempo hasta que suceden otros acontecimientos, como la exposición a factores ambientales, que producen que se traspase un umbral que se identifica como *enfermedad*. En los casos de trastornos monogénicos de alta penetrancia, la predisposición genética puede ser abrumadora. En otros casos, los factores genéticos pueden contribuir solo ligeramente al riesgo de enfermedad.

EVALUACIÓN DEL RIESGO GENÉTICO

El objetivo de la evaluación del riesgo genético es la identificación de las personas con riesgo de padecer una enfermedad antes de la aparición de signos o síntomas (fig. 35-1). En principio, los factores genéticos podrían identificarse en el nacimiento, o en cualquier otro momento de la vida, analizando una muestra de ADN. A las personas identificadas como de riesgo se les podría ofrecer un tratamiento antes de la aparición de la enfermedad para evitar complicaciones o podría aconsejarseles modificar su estilo de vida para evitar su exposición a factores ambientales que podrían incrementar su riesgo de enfermedad.

Aunque el concepto de la evaluación del riesgo genómico podría parecer un paradigma atractivo, pueden surgir muchas cuestiones sobre la posibilidad de ponerlo en práctica e implantarlo. En primer lugar, las pruebas predictivas serían útiles solo en la medida en que guiaran el tratamiento posterior de la enfermedad. Diferentes personas pueden valorar la utilidad de las intervenciones de modo distinto. Esto ya ha sucedido con las pruebas para diagnosticar trastornos como el cáncer de mama. Algunas mujeres con riesgo eligen no conocer su estado respecto al gen *BRCA* porque las opciones, incluidas la vigilancia y la cirugía profiláctica, les resultan inaceptables. Si hubiera un tratamiento barato, seguro y eficaz que neutralizase cualquier riesgo, la decisión de realizar pruebas sería muy sencilla, pero, al no ser así, existen argumentos razonables tanto para decidir si se deben realizar las pruebas como si no. Para muchos trastornos, se necesitará mucho tiempo hasta demostrar la eficacia de cualquier intervención porque puede haber un período de muchos años entre las pruebas y la aparición del trastorno. A no ser que puedan identificarse marcadores sustitutos y hacer su seguimiento, la tarea de demostrar el beneficio de las pruebas predictivas puede tardar años o décadas en algunos casos.

Valores predictivos de las pruebas genéticas

Un segundo problema surge del grado en el que las pruebas genéticas podrían ser predictivas. En pacientes con sospecha de trastornos genéticos, la secuenciación del exoma completo permite establecer el diagnóstico actualmente en alrededor de un 25% de los casos. Sin embargo, la mayoría de las pruebas probablemente impliquen la detección de alelos polimórficos relativamente comunes, que son responsables de pequeños incrementos de la probabilidad de contraer una enfermedad. El valor predictivo de estas pruebas sería modesto y quizá demasiado bajo para inducir a una persona a modificar su conducta o a tomar medicación. La clasificación incorrecta de variantes benignas como patógenas también es un problema, salvo que se disponga a efectos comparativos de genomas de controles asintomáticos lo suficientemente diversos. El reciente progreso en el desarrollo de puntuaciones de riesgo poligénico para algunos trastornos frecuentes puede mejorar la capacidad para identificar a individuos de alto riesgo.¹²

Problemas sociales y éticos

Una tercera preocupación es la relacionada con los problemas éticos y sociales. ¿Utilizará la gente los resultados de las pruebas como excusa para llevar a cabo conductas autodestructivas al haber recibido lo que puede ser una falsa seguridad tranquilizadora de «inmunidad»? ¿Interpretará mal la gente los resultados de las pruebas como una noción simplista de determinismo genético, creyendo erróneamente que su futuro está escrito, no dejándoles más recurso que el de afrontar su destino? El rápido ritmo del cambio tecnológico pondrá a prueba la capacidad de los sistemas sociales y legales para mantenerse a la par.

Pruebas genómicas directas al consumidor

A medida que los costes de los análisis genómicos han disminuido, algunas compañías han ofrecido pruebas genéticas comercializadas directamente a los consumidores.

TABLA 35-3 GENES EN LOS QUE POLIMORFISMOS COMUNES AFECTAN A LA VELOCIDAD DEL METABOLISMO DEL FÁRMACO O A SU ACCIÓN

GEN	FÁRMACOS (EJEMPLOS)
<i>CYP2C9</i>	Difenilhidantoína, warfarina
<i>CYP2D6</i>	Debrisoquina, β -bloqueantes, antidepresivos
<i>VKORC1</i>	Warfarina
<i>UGT1A1</i>	Irinotecán
Tiopurina metiltransferasa	Mercaptopurina, azatioprina
<i>N</i> -acetiltransferasa	Isoniacida, hidralacina
<i>CYP2C19</i>	Clopidogrel

Aunque inicialmente se ofrecieron pruebas que valoraban los riesgos de enfermedades comunes, pronto surgieron importantes interrogantes sobre la validez y la utilidad clínicas de estas pruebas. La Food and Drug Administration ha impuesto restricciones sobre la devolución de tales resultados en las pruebas DAC. Las actuales pruebas DAC se centran más en aspectos como antecedentes genealógicos, «rasgos» (como el color de los ojos), estado portador de trastornos autosómicos recesivos y algunas variantes genéticas patógenas bien caracterizadas.

ESTRATIFICACIÓN DE LAS ENFERMEADES

Otra aplicación de la genómica en la práctica médica se refiere a la estratificación de las enfermedades. Incluso aunque las pruebas genéticas no se utilicen para predecir las personas con riesgo, pueden utilizarse para determinar el tratamiento más apropiado para un trastorno diagnosticado clínicamente. Este planteamiento se designa con frecuencia como «medicina de precisión». En la actualidad están en curso programas de investigación a nivel nacional para identificar los factores de riesgo de enfermedad y los pertinentes tratamientos.¹³ Es probable que los trastornos más comunes, como la hipertensión y la diabetes, sean síntomas complejos que provienen de diversas causas. La combinación específica de causas puede diferir entre las diferentes personas y puede responder a distintos tratamientos. Por ejemplo, la presión arterial tiene un sustancial componente genético, y la elección de los correspondientes fármacos antihipertensivos puede llegar a orientarse mediante pruebas genéticas que determinen la causa específica de la hipertensión en un paciente determinado. El concepto de estratificación de la enfermedad está especialmente desarrollado en el tratamiento del cáncer, en el que pruebas multigénicas dirigidas, e incluso secuenciaciones de genoma, se emplean de manera creciente para orientar el tratamiento.¹⁴ Es probable que las pruebas genéticas se apliquen con el tiempo a muchas, si no todas, las decisiones terapéuticas.

PRUEBAS FARMACOGENÉTICAS

Además de ayudar a elegir el medicamento más eficaz, las pruebas genéticas pueden ayudar a evitar los efectos secundarios y a determinar la posología adecuada.¹⁵ Se sabe que muchos medicamentos se asocian a efectos secundarios raros, algunos de los cuales son lo bastante graves como para que haya que retirarlos. Algunos de estos efectos pueden ocurrir solamente en personas susceptibles debido a que tienen un alelo particular en un locus polimórfico. Un ejemplo es la asociación de polimorfismos en ciertos genes de los canales de sodio o potasio con el riesgo de arritmia ante la exposición a fármacos específicos.

La absorción y el metabolismo de los fármacos están en gran parte bajo control genético. Se sabe que algunos polimorfismos llevan a un metabolismo rápido o lento, siendo responsables de que algunas personas experimenten efectos secundarios relacionados con la dosis o con la falta de eficacia de las dosis estándar (tabla 35-3). La detección de estos polimorfismos permitiría individualizar la posología en función del patrón metabólico de la persona, lo que incrementaría la probabilidad de eficacia sin necesidad de un período prolongado de prueba y error de la posología.

El mayor regalo de la genética y de la genómica a la medicina puede ser la capacidad para identificar nuevas dianas farmacológicas y desarrollar nuevos enfoques terapéuticos. La identificación de los genes que contribuyen a los trastornos comunes está revelando los mecanismos celulares causantes de enfermedades. Este conocimiento ofrece la oportunidad de desarrollar nuevos agentes farmacéuticos que se dirigirían con mayor precisión a los mecanismos fisiológicos, conduciendo a medicamentos que funcionen mejor, con menos efectos secundarios. También pueden desarrollarse nuevos enfoques para el reemplazo o la inserción de genes en las células, como sistemas de entrega localizada del medicamento. Es probable que el tratamiento de los trastornos comunes conlleve el uso de estrategias desarrolladas como resultado de la genómica, incluso en casos en los que las pruebas genéticas no se utilicen para predecir quiénes son las personas con riesgo.

CONCLUSIÓN

La mayoría de los médicos actualmente en activo se formaron antes de la determinación de la secuencia del genoma humano. Sin embargo, a lo largo de los próximos años los médicos incorporarán cada vez más la medicina genómica a su práctica diaria. Ya sea

durante la asistencia a un paciente con un trastorno genético raro o bien a un paciente con una enfermedad común no considerada por lo general como genética, las opciones terapéuticas vendrán determinadas más por la información de pruebas y tratamientos que, de alguna manera, se basan en la información genómica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

36

GENÓMICA CLÍNICA: ESTRUCTURA Y VARIACIONES DEL GENOMA

LESLIE G. BIESECKER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

GENÓMICA CLÍNICA

La genómica describe un amplio y rápidamente cambiante grupo de tecnologías que utilizan ensayos de alto rendimiento para evaluar globalmente las bases moleculares de las enfermedades hereditarias. La genómica está cambiando la práctica de la medicina actual.^{1,2} Las técnicas que incluyen esta tecnología están creciendo de forma espectacular en el paisaje médico y se están utilizando ampliamente. Resulta probable que, para cuando se impriman estas líneas, más de 250.000 pacientes hayan sido evaluados mediante técnicas genómicas. Ello significa que es probable que los profesionales clínicos en ejercicio atiendan a pacientes secuenciados en su práctica habitual, y desearán saber cómo utilizar estos datos para mejorar la salud de sus pacientes.

Un genoma es el ADN nuclear incluido en 23 pares de cromosomas: 22 autosomas y dos cromosomas sexuales (XX en mujeres y XY en hombres). El genoma diploide (2n) comprende dos copias haploides, cada una de las cuales tiene aproximadamente 3.000 millones de pares de bases (pb). Dos genomas haploides se reconstruyen en el embrión fecundado como un genoma diploide, para un total de 6.000 millones de nucleótidos. Los aproximadamente 23.000 genes codificantes de proteínas constituyen una pequeña minoría (≈2%) del genoma humano. Otras secuencias incluyen ARN no codificantes (p. ej., ARN que no se traduce en proteínas), micro-ARN (miARM), pequeños ARN nucleolares (ARNpno), ARN no codificantes largos (ARNncl) y elementos reguladores conservados. A pesar de esta complejidad biológica, en la práctica, los profesionales clínicos pueden centrarse en el 2% del genoma que codifica genes, porque esos genes albergan las variaciones que se conocen mejor como importantes para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes.

GEN

Gregor Mendel identificó dos factores, actualmente conocidos como alelos del ADN, que están localizados en cromosomas homólogos, los cuales se separan entre sí durante la meiosis y, posteriormente, se segregan a los dos gametos. El principio de segregación independiente se conoce actualmente como la primera ley de Mendel. La segunda ley de Mendel describía la segregación independiente de dos locus distintos cuando se forman los gametos. Los factores de la herencia, o unidades de herencia que codifican la información genética, se conocen actualmente como genes. Un gen es el ADN que es transcrito en ARN y el primer elemento regulador, constituido por las secuencias promotoras.

El ADN genómico está configurado como una macromolécula helicoidal doble de dos cadenas, descubierta por Watson y Crick. Una cadena de ADN está constituida por cuatro nucleótidos: dos bases purínicas, adenina (A) y guanina (G), y dos bases pirimidínicas, timina (T) y citosina (C). Cada base está conectada a un azúcar desoxirribosa y unida por enlaces fosfodiéster a los carbonos 5' y 3' del azúcar. La orientación de las cadenas viene determinada por los enlaces fosfodiéster con la desoxirribosa: de 5' a 3' o de 3' a 5'. Dos de tales cadenas, con orientación opuesta, con un elegante giro, constituyen la hélice doble. Tres nucleótidos consecutivos (codón triplete) de ADN codificante especifican un aminoácido. Como existen 64 posibles codones diferentes, pero solo 20 aminoácidos, el código genético se considera «degenerado», es decir, que más de un codón puede codificar un único aminoácido. La mayoría de los genes codificantes de proteínas están constituidos por varios exones separados por intrones no codificantes (fig. 36-1). El gen completo (con exones e intrones) es transcrito en ARN mensajero (ARNm) por una ARN polimerasa II, la cual comienza en el extremo 5' y continúa más allá de la señal de reconocimiento poliA, en el extremo 3'. Habitualmente, el ARNm comienza con una caperuza (cap) y finaliza con una cola poliadenilada (poliA) en el extremo 3'. En el proceso de división posterior se eliminan los intrones participantes; entonces el ARNm maduro y dividido se traduce en un polipéptido. Los aminoácidos individuales también tienen una orientación, determinada por el extremo terminal -NH₂ (amino) frente al extremo -COOH (carboxilo). Los polipéptidos se sintetizan en el ribosoma a partir del extremo 5' del gen (que se convierte en el extremo -NH₂ de la proteína) con una metionina codificada por el triplete ATG. En el extremo 3' de la traducción del gen (el extremo -COOH), los polipéptidos son finalizados por uno de los tres codones de terminación, TAA, TAG o TGA.

Patrones de herencia

HERENCIA MENDELIANA

Muchos rasgos hereditarios en humanos son monogénicos, porque pueden atribuirse a la aparición de un único gen o locus y porque se segregan con un patrón de herencia mendeliana:³ autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al sexo. El genotipo es el estado (normal o variante) de un par determinado de alelos de genes en el individuo. Para las mujeres, esto es sencillo, porque tienen 23 pares de cromosomas homólogos (22 pares de autosomas y un par de cromosomas X), mientras que en los hombres hay 22 pares de autosomas, pero solo un cromosoma X y uno Y. Por tanto, en las mujeres, el estado de todos los genes es homocigoto normal (ambos normales), homocigoto variante (ambos variantes), heterocigoto (uno de cada) o heterocigoto compuesto (dos diferentes, pero ambos variantes). En los hombres, para los genes del cromosoma X,

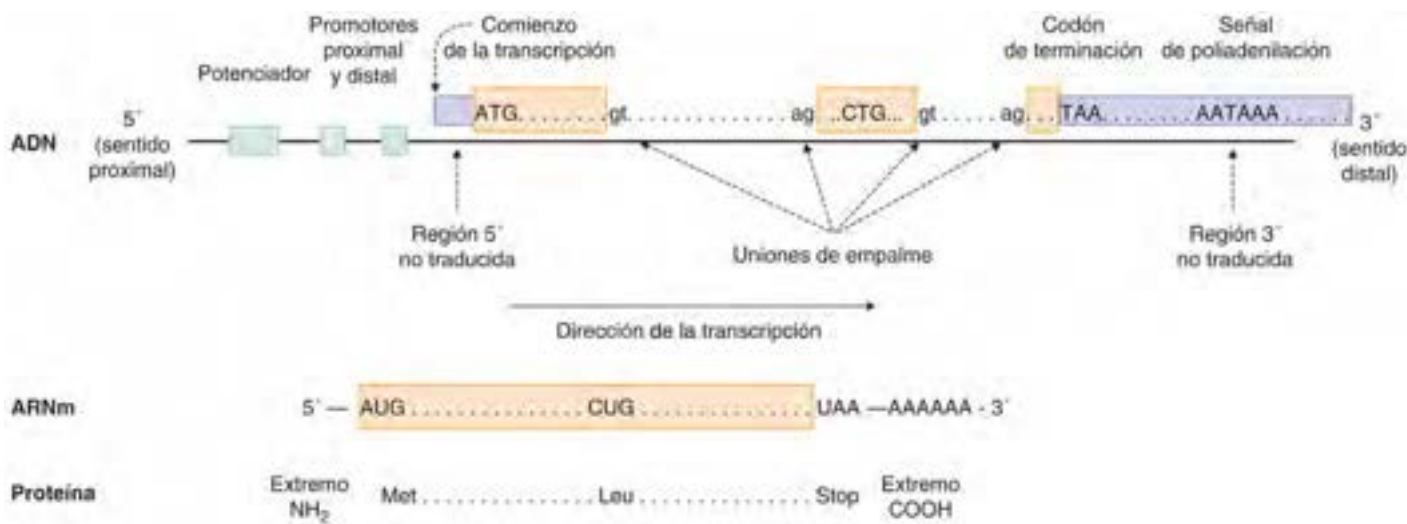


FIGURA 36-1. Estructura de un gen. Ilustración de la estructura general de un gen. El extremo 5' del gen se localiza a la izquierda, y el extremo 3', a la derecha. Se representan tres exones como rectángulos, los cuales contienen secuencias que codifican proteínas (en naranja) o que no las codifican (en azul). Se observa que la traducción comienza habitualmente con un triplete ATG, el cual codifica el aminoácido metionina. La porción 5' (en sentido proximal) de un gen se corresponde con el extremo NH₂, mientras que el extremo 3' (en sentido distal) se encarga de la codificación del extremo COOH de la proteína codificada. Los potenciadores y promotores se muestran como rectángulos de color verde.

estos son hemocigotos normales o hemocigotos variantes, lo que destaca el hecho de que solo tienen un cromosoma X. El cromosoma Y tiene algunos genes que son alelos de genes de los del X, los cuales se denominan genes pseudoautosómicos de X e Y. Estos genes tienen genotipos como los genotipos autosómicos, homocigotos normales, homocigotos variantes, heterocigotos y heterocigotos compuestos.

La herencia autosómica dominante es el patrón que se produce en un trastorno en el que el gen está localizado en un autosoma (es decir, cromosoma no sexual) y el fenotipo de los genotipos heterocigoto y de la variante homocigota (o heterocigoto compuesto) es anormal (fig. 36-2A). El genotipo heterocigoto es mucho más frecuente que el homocigoto mutante y, si uno de los padres es heterocigoto, la variante está presente en uno solo de los dos alelos, y existe una probabilidad del 50% de transmisión en cada gestación. Cuando se estudia un árbol genealógico, la herencia autosómica dominante se puede reconocer por una transmisión vertical del rasgo, de progenitor a hijo. Existe un matiz en la herencia dominante consistente en que, formalmente, un rasgo solo se

denomina autosómico dominante cuando el fenotipo del heterocigoto es el mismo que el de la variante homocigota (v. fig. 36-2A). Sucede que esto es cierto solo para un número muy pequeño de enfermedades humanas, y una de ellas es la enfermedad de Huntington. Para otros rasgos dominantes, el fenotipo del heterocigoto tiene una gravedad intermedia entre la de los dos estados homocigotos (normal y variante) (fig. 36-2B). El ejemplo clásico es la hipercolesterolemia familiar, en la que el fenotipo heterocigoto tiene una hipercolesterolemia moderada (niveles de LDL-C de 350 a 550 mg/dl), mientras que el fenotipo homocigoto (o heterocigoto compuesto) variante es mucho más grave (niveles de LDL-C > 600 mg/dl). El término formal para definir esta situación es semidominante (o dominante de forma incompleta). En humanos, las variantes más patógenas de este tipo son lo suficientemente inhabituales como para que existan muy pocas concordancias en las que ambos padres sean heterocigotos para las variantes patógenas en el mismo gen, por lo que eso no se observa con frecuencia. En la práctica habitual, todos los rasgos humanos que siguen los patrones autosómico

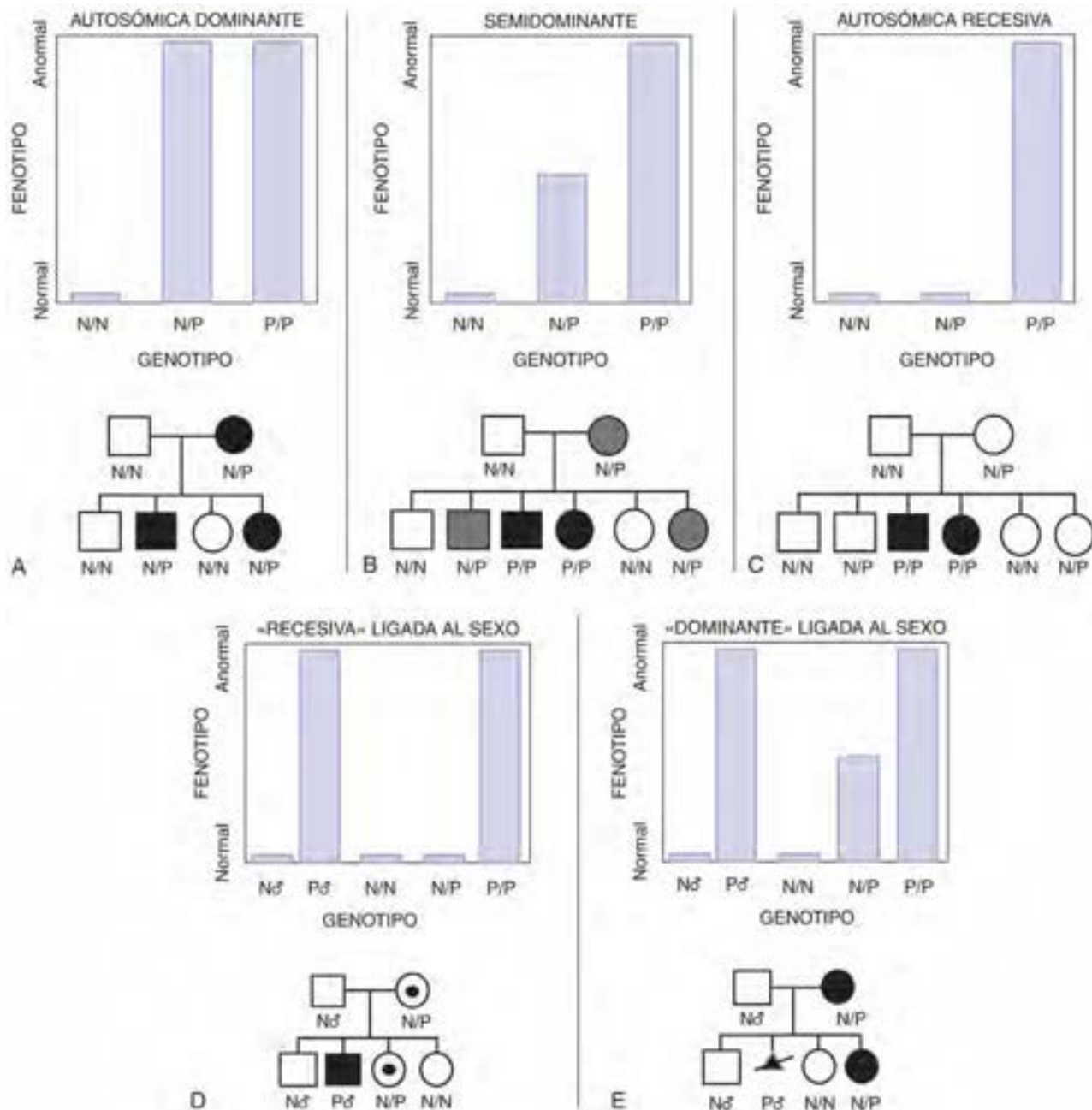


FIGURA 36-2. Modelos de herencia. En los modelos mendelianos clásicos de herencia, el patrón hereditario que se observa en las familias viene determinado por los efectos biológicos de las variantes en el gen. En la herencia autosómica dominante (A), el patrón refleja el hecho de que el alelo variante anómalo causa el fenotipo cuando solo está presente una copia e invalida el alelo normal. Dos copias de la variante causan la misma gravedad que una. En la semidominante (B), los efectos de las variantes anormales son aditivos, de forma que dos copias de la variante suponen más gravedad que una. En la autosómica recesiva (C), una copia de la variante anormal produce poca o ninguna alteración, de forma que solo los individuos con los dos alelos variantes tienen la enfermedad. Los patrones de herencia ligados al sexo (D, E) conllevan las mismas pautas que los patrones autosómicos, con la salvedad de que los hombres solo tienen una copia del gen y, por tanto, tienen menos combinaciones de alelos. Símbolos: cuadrados, hombres; círculos, mujeres; símbolos negros, individuos afectados; círculo con un punto central, portador; símbolo blanco, individuo no afectado; triángulo negro tachado, gestación interrumpida.

dominante «verdadero» o semidominante se denominan autosómicos dominantes. Un tipo final de herencia dominante es la codominante, la cual se conoce mejor como patrón hereditario del sistema de grupos sanguíneos ABO, en el que ambos alelos se expresan de manera independiente y ninguno es dominante sobre el otro.

La herencia autosómica recesiva es el patrón que se produce por variantes en las que el fenotipo del heterocigoto es indistinguible del homocigoto normal (fig. 36-2C). En otras palabras, los heterocigotos o portadores no se ven afectados. Esta es la principal distinción entre la herencia recesiva y la dominante. En la herencia autosómica recesiva, un individuo afectado tiene dos variantes patógenas en un único locus. Estas variantes pueden ser las mismas (homocigoto) o distintas (heterocigoto compuesto). Ambas variantes patógenas son heredadas, cada una de un progenitor no afectado. Como existe una probabilidad de 1 entre 2 de transmisión de la variante patógena de cada progenitor, existe una probabilidad de 1 entre 4 de que un hijo herede las variantes patógenas de ambos padres ($\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$). La herencia autosómica recesiva se aprecia como aparición horizontal del rasgo, es decir, con múltiples hermanos afectados, pero sin transmisión de padres a hijos. En ocasiones, los heterocigotos pueden manifestar un fenotipo suave, que es realmente la misma situación descrita anteriormente para lo que se denominó herencia semidominante. Sin embargo, si el fenotipo heterocigoto es muy leve o solo es detectable con técnicas de fenotipificación sofisticadas y sensibles, se considera que el rasgo tiene un patrón de herencia autosómico recesivo.

En la herencia ligada al sexo, la transmisión de varón a varón no tiene lugar porque, si el padre estuviera afectado, sería hemocigoto para la variante patógena en su cromosoma X; podría transmitir su cromosoma X con la variante patógena (en cuyo caso el descendiente debería ser femenino) o podría transmitir su cromosoma Y, el cual no puede tener la variante patógena (en cuyo caso el descendiente es varón). Todas las hijas de padres afectados son, por tanto, heterocigotas para la variante patógena. La correlación fenotípica de los trastornos hereditarios ligados al sexo es complicada por la inactivación del X. Este proceso de inactivación del X supone un grado de similitud en la expresión de los genes entre los sexos: los hombres solo tienen un cromosoma X, de manera que la dosis de gen es 1. El proceso de inactivación del X equilibra la expresión entre hombres y mujeres por el silenciamiento aleatorio de la expresión de la mayoría de los genes en el X de uno de los dos cromosomas, lo que lleva a una dosificación funcional del gen de 1.

Teniendo en cuenta la inactivación del X y las diversas combinaciones de genotipo y fenotipo que se pueden manifestar en los trastornos ligados al sexo, existen dos patrones clásicos. El patrón hereditario recesivo ligado al sexo (fig. 36-2D) se suele asociar a una pérdida parcial del alelo funcional, lo que reduce, aunque no elimina, la función del gen y no es mortal para las células. Ese patrón de herencia habitualmente solo se manifiesta en los hombres afectados. Las mujeres heterocigotas, al tener un alelo normal del gen, no se ven afectadas, porque el 50% de la dotación resulta suficiente para una función normal. Ello presupone una inactivación aleatoria del cromosoma X. Sin embargo, una mujer puede manifestar el fenotipo de lo que es en general una herencia recesiva ligada al sexo si la inactivación del cromosoma X es incompleta o está sesgada, si ella solo tiene un cromosoma X (síndrome de Turner) o si existe translocación entre el cromosoma X y un autosoma (el material genético del X no se inactiva en el autosoma). En la herencia recesiva ligada al sexo, las mujeres heterocigotas tienen una probabilidad de 1 entre 2 de que cada hijo varón se vea afectado y una probabilidad de 1 entre 2 de que cada descendiente femenina sea una portadora heterocigota. Si el trastorno es del tipo que los varones afectados pueden reproducir, todos sus descendientes masculinos se verán libres de afectación, y todas las descendientes femeninas serán portadoras heterocigotas. La descripción clásica de la herencia dominante ligada al sexo (fig. 36-2E) se asocia normalmente con alelos más graves, que son mortales para las células. Ello conduce a una no viabilidad de los embriones masculinos y, por tanto, la variante patógena nunca puede transmitirse a un varón. Las mujeres heterocigotas se ven afectadas y tiene una probabilidad de 1 entre 2 de que cada descendiente femenina se vea también afectada, pero existe una probabilidad de 1 entre 2 de que un varón reciba la variante, y todos los varones afectados fallecen en fases precoces del desarrollo.

Formalmente, los términos autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al sexo designan patrones de herencia, no enfermedades, alelos o variantes. Aunque el planteamiento puede parecer rebuscado, es importante, porque se puede confundir el elemento descriptor del patrón de herencia con el descriptor de la base celular para la enfermedad. Ello es más evidente en los rasgos de susceptibilidad al cáncer producidos por variantes en los genes supresores de tumores. El patrón hereditario del rasgo clínico, que es una mayor predisposición al cáncer, es autosómico dominante. Biológicamente, sin embargo, las enfermedades se describen a menudo como recesivas celulares, porque el fenotipo de cáncer solo se manifiesta tras una variante secundaria somática en el gen, la cual causa que las células sean homocigotas o heterocigotas compuestas para variantes del gen. De la misma forma, es mejor asociar enfermedad o fenotipos anormales a variantes patógenas del gen, no al propio gen. En este sentido, se debe describir a un paciente como «poseedor de una variante patógena en el gen del síndrome de Lynch», en lugar de decir que una persona «tiene el gen del síndrome de Lynch». Tampoco tiene sentido decir que un paciente «tiene el gen del síndrome de Lynch», porque, de hecho, esencialmente todos los humanos tienen dos copias de tales genes. De igual modo, es

incorrecto decir que el cáncer de colon es «causado por el gen del síndrome de Lynch». Los genes no producen enfermedad, sino que «causan» fisiología normal y salud.

HERENCIA NO MENDELIANA

Los trastornos genéticos presentan diversas apariciones en una familia (múltiples) o como un suceso individual (simple). La aparición simple de enfermedad puede desarrollarse a través de una mutación *de novo* (nueva) que en generaciones posteriores asume un patrón hereditario mendeliano clásico. Sin embargo, las enfermedades de aparición simple también pueden deberse a herencia no mendeliana, como impresión genómica, disomía uniparental, herencia digénica, mosaicismo y variantes de ADN mitocondrial.

Impresión genómica

Algunos genes se activan de manera diferente (habitualmente por metilación) tras pasar por espermatogonia en vez de por ovogonia, o viceversa. Este gen puede ser silenciado (impreso) en función de qué progenitor aportó el gen originalmente.⁴ Este efecto del progenitor de origen se ve en el gen *UBE3A*, que se ve impreso durante la espermatogonia de manera que la única copia activa proviene de la madre; si la copia materna activa se borra, sufre mutación o es inactivada, la gestación afectada tendrá el síndrome de Angelman.

Disomía uniparental

Muy raramente, un par de cromosomas puede heredarse solo de un padre. Esta distorsión de la herencia biparental, denominada disomía uniparental, se asocia a edad materna más avanzada. Puede resultar clínicamente significativa si los cromosomas uniparentales contienen uno o más genes impresos o una variante patógena que habitualmente se manifiesta con patrón de herencia autosómico recesivo. Si ambos homólogos se heredan de un progenitor, el fenómeno se denomina heterodisomía; si ambos homólogos provienen de uno solo de los homólogos parentales, se denomina isodisomía. El origen más frecuente de la disomía uniparental es la trisomía de rescate, en la cual un embrión psicogótico precoz es trisómico debido a una no separación cromosómica durante la meiosis, y el cromosoma extra se pierde posteriormente durante el desarrollo para restaurar la disomía. Como tal suceso se produce al azar, los cromosomas disómicos que permanecen tras el rescate de trisomía a disomía representan una disomía uniparental en un tercio de los embriones.

Herencia digénica

Una variante en un gen puede afectar al fenotipo causado por variantes en otros genes. En algunas enfermedades, variantes patógenas aparecen en alelos únicos de dos genes diferentes, mientras que en otros alelos en cualquier locus determinado se mantienen normales. Este fenómeno de doble heterocigoto de dos genes que interactúan, que se denomina herencia digénica,⁵ se ha apreciado para *ROM1* y *RDS* en la retinitis pigmentaria y para *GJB6* y *GJB2* en la hipoacusia. Se puede considerar este fenómeno como un caso especial de modificador en el que el efecto de las dos variantes es aproximadamente similar. El caso general se produce cuando variantes de dos o más genes interactúan para afectar al fenotipo, con mayor frecuencia de manera desigual. La variante de mayor efecto puede considerarse la variante asociada con la enfermedad primaria, y las variantes de menor efecto se denominan modificadores. Las variantes de cualquiera de los tipos moleculares anteriores tienen efectos sobre el fenotipo a veces sutiles o, en ocasiones, más importantes. Como puede haber múltiples modificadores de efecto variable actuando sobre el fenotipo principal, sería de esperar que existiera un espectro enorme de tal variación. Términos como *herencia oligogénica* o *herencia trialélica* describen unas pocas de esas divisiones del espectro, pero es mejor considerarlo como un espectro de influencia de múltiples genes unos sobre otros.

Mosaicismo

Otra distorsión de la herencia mendeliana la causa el mosaicismo.⁶ Un progenitor puede tener dos o más líneas celulares en las gónadas (mosaicismo en la línea germinal) o en las células somáticas. El nivel de mosaicismo en las células somáticas puede ser lo suficientemente bajo o estar limitado a tejidos u órganos no críticos, de tal forma que el progenitor no parece afectado o presenta afectación «parcheada» (fig. 36-3). Algunos trastornos de tipo mosaico manifiestan anomalías pigmentarias parcheadas que siguen las líneas de Blaschko. Se debe sospechar mosaicismo cuando dos o más niños de padres sanos desarrollan una enfermedad que se hereda habitualmente siguiendo un patrón autosómico dominante.

Variantes del ADN mitocondrial

En ocasiones poco frecuentes, un rasgo patológico se transmite tanto a hijos como a hijas únicamente por las madres. En tales situaciones, hay que considerar una enfermedad mitocondrial debido a variantes en el ADN mitocondrial (ADNmt).⁷ Hay múltiples copias de ADNmt presentes en el citoplasma celular que se heredan por la descendencia solo a través de los ovocitos. Los síntomas y signos clínicos habitualmente se originan en los tejidos con mayor dependencia de energía (p. ej., ojos, cerebro, musculoesquelético y corazón). La expresión fenotípica varía entre los miembros familiares y depende

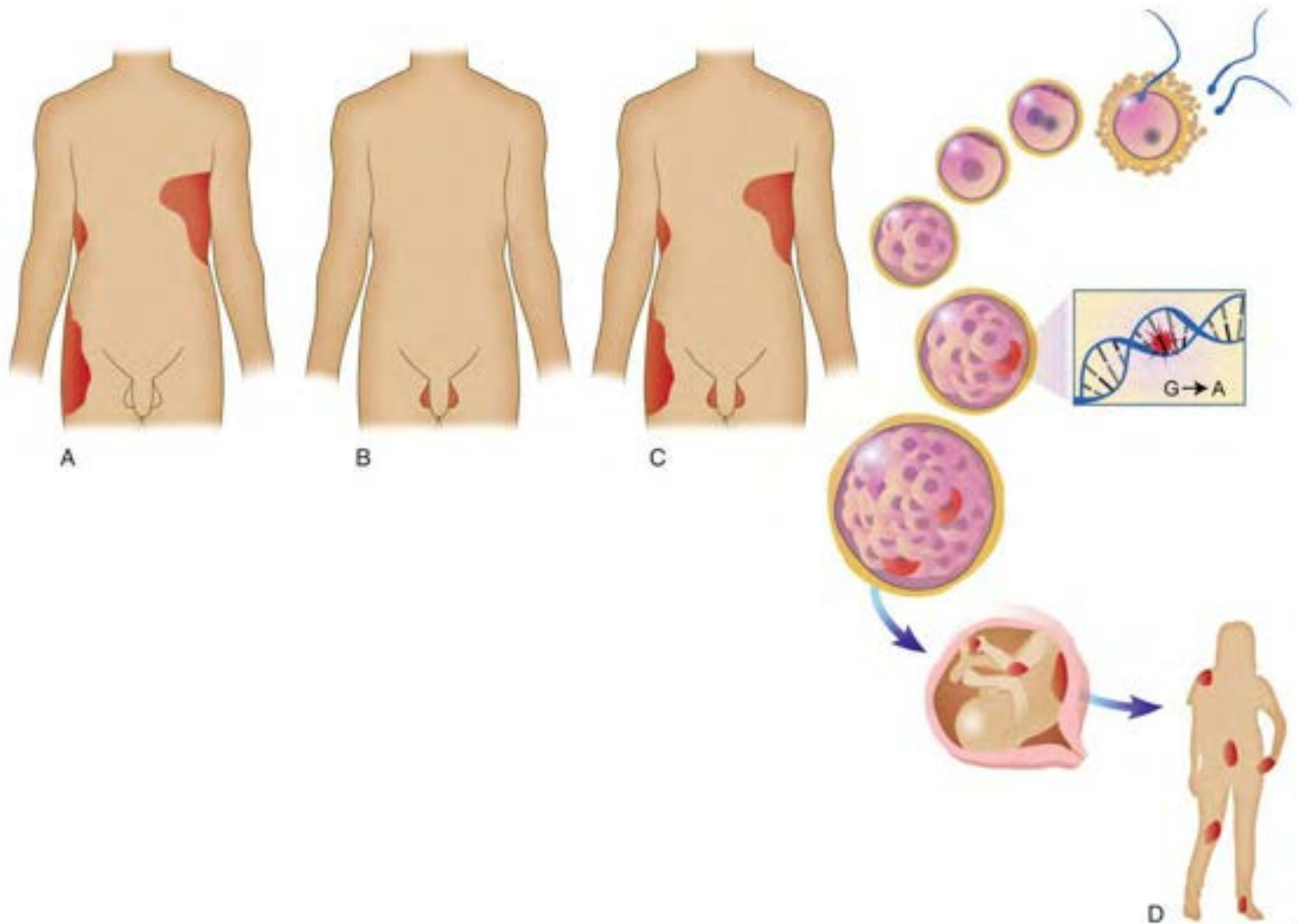


FIGURA 36-3. Tipos de mosaicismo. El mosaicismo se diferencia en mosaicismo de línea germinal y somático. Un individuo determinado puede albergar una variante mosaico en una de las dos categorías generales de células: células de la línea germinal o células no germinales (somáticas). Por tanto, un individuo puede albergarlo en cualquiera (A o B) o ambos (C) de estos compartimentos. En D se ilustra cómo se genera un mosaicismo. Tras la fecundación, en un embrión multicelular, una célula sufre una mutación y todas las células que derivan de ella albergan la variante. (Tomado de Spinner N, Biesecker LG. Mosaicism in human disease. *Nat Rev Genet.* 2013;14:307-320.)

principalmente de la proporción de ADNmt citoplásmico que lleva la variante (p. ej., heteroplasmia).

VARIANTES GENÓMICAS EN SERES HUMANOS

Las variantes en el genoma son la base biológica fundamental de todos los rasgos y enfermedades hereditarios. Esta amplia diversidad de variaciones genómicas abarca el espectro desde un par de bases (variante de un solo nucleótido o de nucleótido único [SNV]) hasta 3×10^9 pares de bases (triploidía), y todas las situaciones intermedias. Las categorías de variantes genómicas que se describen a continuación representan porciones del espectro de variación y resultan útiles agrupaciones categóricas de dicha variación (del mismo modo que los colores rojo, naranja, amarillo, verde, cian, azul oscuro y violeta son porciones útiles, pero arbitrarias, del espectro continuo electromagnético visible). Otra dimensión del amplio y continuo espectro de variantes genómicas es la relación de dicha variante con la salud y la enfermedad. Una SNV determinada puede ser tan devastadora que tenga una mortalidad del 100% precozmente en el desarrollo embrionario. En el extremo contrario, cada uno de nosotros tiene más de un millón de SNV sin consecuencias biológicas conocidas.

Mutación y variantes

Se ha revisado recientemente esta terminología y actualmente es más sencilla y clara. Al proceso de cambio de un genoma de un estado a otro se le denomina mutación; la mutación es un proceso, no un estado; se define una mutación como el proceso de cambio de la secuencia de nucleótidos debido a errores intrínsecos en la replicación, recombinación o reparación del ADN. Sus causas pueden incluir virus, radiación, mutágenos químicos o transposones. Una variante es el estado de un genoma en el que uno o más nucleótidos difieren de los de la secuencia de referencia. A primera vista esto

puede parecer arbitrario y no satisfactorio –parece estar eludiendo la cuestión de si una variante es normal o anormal, está asociada a patología o es benigna–. Pero hay utilidad y mérito en este abordaje, puesto que no es tan sencillo determinar que en una posición concreta una adenina sea normal y una citosina, guanina o timina no lo sean. Las variantes genéticas pueden ser complejas y sutiles, de forma que la nueva formulación simplemente define una secuencia de referencia, que es típica, pero no necesariamente normal o anormal. Como está basada en secuencias de seres humanos reales, puede ser una mezcla de ambos. En consecuencia, una variante se describe simplemente como una forma diferente o igual a la de la referencia.

Las variantes genómicas pueden heredarse de un progenitor (variantes hereditarias, constitucionales o de la línea germinal) (v. fig. 36-3) y estar presentes en todas las células, o las variantes pueden adquirirse solo en algunos tejidos durante el desarrollo o en cualquier momento durante la vida (variantes somáticas o mosaico) (v. fig. 36-3).

VARIANTES DE UN SOLO NUCLEÓTIPO Y OTRAS VARIANTES MENORES

Las SNV se definen como el cambio de un nucleótido en una posición determinada. Variantes no sinónimas pueden ser: 1) cambios en un único aminoácido (sentido erróneo); 2) alteraciones en la lectura, con la consiguiente alteración de la estructura proteica cadena abajo (cambios en el marco de lectura); 3) introducción de un codón de detención o parada (codón de detención prematuro), lo que trunca prematuramente la proteína (sin sentido), o 4) abolición de un punto específico en el que el intrón se escinde cuando el ARNm precursor se procesa hacia ARNm maduro (lugar de partición). La mayoría de los ARNm con variantes sin sentido son inactivados y eliminados de las células por un mecanismo de vigilancia denominado degradación mediada por secuencias sin sentido, la cual se inicia por un codón de terminación prematura en cualquier

exón, exceptuando el último y una porción de 50-55 pb del anterior al último exón (es decir, del penúltimo), que suele escapar a la degradación mediada por secuencias en sentido. Las variantes de transmisión hacen referencia a cambios de bases de pirimidina a pirimidina (p. ej., citosina a timina) o de purina a purina (p. ej., adenina a guanina) y son mucho más frecuentes que las transversiones, que son intercambios de bases de purina a pirimidina (p. ej., adenina a citosina) o de pirimidina a purina (p. ej., timina a guanina). La transición más habitual, citosina a timina, que es aproximadamente 10 veces más frecuente que otros intercambios de bases, se produce en el dinucleótido metilado CpG (una secuencia de citosina guanina), porque la citosina metilada puede ser desaminada y convertida en timina.

Cualesquiera dos seres humanos no relacionados difieren como promedio aproximadamente en 3,5 millones de SNV ($\approx 0,1\%$ de los 3.000 millones de pb del genoma haploide de referencia). Aunque la mayoría de estas SNV se encuentran fuera de los exones, un promedio de aproximadamente 20.000 SNV aparecen en regiones codificantes. Entre estas SNV, aproximadamente 7.000-10.000 no son sinónimas (p. ej., cambia el aminoácido codificado). Sin embargo, las SNV fuera de las regiones de codificación de proteínas también pueden tener efectos fenotípicos al modificar la regulación del gen, por alteración de los puntos de unión de los factores de transcripción, al generar variantes de la partición, o por afectación de ARN no codificantes. El primer término, polimorfismo de nucleótido único (SNP), fue definido inicialmente como una variación del ADN que está presente en más del 1% de la población, pero actualmente el uso de este término se desaconseja, porque «polimorfismo» conlleva una connotación «benigna», lo cual es claramente falso para un número sustancial de SNP.

Las variantes pueden dividirse en sustituciones, inserciones y deleciones. Si una variante en una secuencia codificante de proteínas cambia la estructura de la proteína, se denomina no sinónima, mientras que las variantes que no cambian las proteínas se denominan sinónimas. Aun así, las variantes sinónimas pueden tener consecuencias funcionales; por ejemplo, pueden generar un lugar de partición críptico, un potenciador de la partición del exón o afectar a elementos reguladores. Un grupo de SNV consecutivas (otras variantes) que se encuentre en un único cromosoma se define como un haplotipo. Una asociación no aleatoria de marcadores en una población no interrumpida por recombinación meiótica (entrecruzamiento) se describe como un desequilibrio de asociación. Los desequilibrios de asociación son un ejemplo de la excepción de la segunda ley de Mendel. Más de 100.000 SNV han demostrado causar trastornos mendelianos. Muchos de ellos están catalogados en bases de datos específicas del locus (<http://www.hgvs.org/locus-specific-mutation-databases>), la Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) y la ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).

DELECCIONES, INSERCCIONES E INDELES (INSERCCIONES-DELECCIONES)

Estas variantes son menos habituales que las SNV. Comprenden pequeñas alteraciones de los nucleótidos, incluyendo deleciones de uno a un moderado número de nucleótidos, inserciones de uno a un moderado número de nucleótidos (que puede ser una duplicación del ADN adyacente o nucleótidos de cualquier lugar del genoma), y variantes que comprenden tanto una deleción en uno o más de los nucleótidos y una inserción en uno o más de los nucleótidos. Muchas de esas variantes están catalogadas en las mismas bases de datos descritas anteriormente para las SNV.

REPETICIONES EN TÁNDEM

Números variables de repeticiones en tándem (denominadas minisatélites) y repeticiones en tándem cortas (p. ej., dinucleótidos, trinucleótidos y tetranucleótidos; [GT]_n, [CAA]_n, o GATA]_n, llamados microsátélites) son repeticiones altamente polimorfas que pueden tener un amplio rango de número de copias en sus subunidades de repetición.⁸ Se puede utilizar el número de tales marcadores para derivar un patrón único de genotipos de marcador para cada individuo humano, como se hace en las identificaciones forenses y las pruebas de paternidad (<https://www.fbi.gov/services/laboratory/biometric-analysis/codis>).

Las mutaciones inestables se denominan dinámicas. La expansión dinámica patógena de secuencias de repetición de trinucleótidos, tetranucleótidos y pentanucleótidos puede producir enfermedad, ya estén localizados en regiones de codificación (p. ej., triplete CAG en la enfermedad de Huntington) o en intrones no codificantes (p. ej., GAA en la ataxia de Friedreich) o en regiones no traducidas 5' (p. ej., CGG en el síndrome del X frágil) o 3' (p. ej., CTG en la distrofia miotónica). Esas variantes pueden producir fenotipos con patrones de herencia autosómico dominante (p. ej., distrofia miotónica), autosómico recesivo (p. ej., ataxia de Friedreich) o ligado al sexo (p. ej., síndrome del cromosoma X frágil) debido a una ganancia o pérdida de función de la proteína codificada. Cada enfermedad por repetición inestable tiene un número límite de repeticiones específico, por encima del cual se produce la enfermedad fenotípica. Las repeticiones por encima de lo normal, pero por debajo del umbral de enfermedad, se denominan premutaciones. En ocasiones, sin embargo, las premutaciones se asocian a fenotipos más leves, de comienzo más tardío y diferenciados (p. ej., insuficiencia ovárica en mujeres y trastornos neurológicos de comienzo tardío en

hombres con mutaciones en el gen *FMR1* del síndrome del X frágil). El número de repeticiones tiende a expandirse en generaciones sucesivas, en un fenómeno denominado anticipación.

ELEMENTOS REPETITIVOS

El otro grupo de elementos variables está representado por los retrotransposones, que son elementos nucleares largos y cortos intercalados (LINE y SINE). Los elementos más comunes, Alu y L1, producen una actividad mutágena insercional de inestabilidad genómica por su proclividad a moverse a lo largo del genoma. Aunque su situación dentro del genoma puede variar sustancialmente, pocas variables patógenas resultan atribuibles a ellos. Sin embargo, como estos elementos repetitivos constituyen una gran fracción de nuestros genomas, es importante reconocerlos cuando aparecen.

VARIANTES ESTRUCTURALES Y VARIANTES EN EL NÚMERO DE COPIAS

Se conoce desde hace tiempo que los genomas pueden tener variaciones a gran escala en la cantidad de ADN o en la disposición del ADN, según delineación por análisis cromosómico microscópico. Los avances tecnológicos actuales (cap. 37) han mejorado espectacularmente nuestra capacidad de identificar y caracterizar estas variaciones. El análisis de alta resolución de la secuencia del genoma humano ha identificado características arquitecturales tanto a escala moderada como de orden superior, con potencial para producir inestabilidad genómica y extensas variaciones estructurales submicroscópicas. Variaciones en el número de copias (CNV) es el término utilizado para describir una ganancia o pérdida a gran escala de ADN en un cromosoma, en comparación con la inserción, deleción o indel descritos anteriormente. Nuevamente, todas estas categorías se definen de manera arbitraria y alguna de ellas refleja más el modo en el que se detectan que una subcategorización de fundamento biológico. Cada individuo tiene un promedio de alrededor de 1.000 CNV, con tamaños que van desde 500 pb a 1,2 Mb (millones de pares de bases). Estas variaciones estructurales consisten en ganancias o pérdidas de CNV, incluyendo deleciones, inserciones, duplicaciones y triplicaciones, así como reordenamientos equilibrados, como inversiones genómicas y translocaciones equilibradas. Las CNV más pequeñas (< 1 kb, kilopares de bases) y los indeles (inserciones o deleciones < 100 pb) son más frecuentes que los reordenamientos mayores, porque biológicamente se toleran mejor. El número de CNV es mucho más pequeño que el número de SNV, pero, si se cuentan los pares de bases que son anómalos, hay más pares de bases en las CNV que en las SNV para un individuo determinado.

Las CNV se asocian a enfermedades mendelianas, a rasgos mendelianos (p. ej., enfermedades complejas) y a rasgos frecuentes (incluidos rasgos neuroconductuales),⁹ aunque también pueden ser benignas. Las CNV pueden producir enfermedades al interrumpir la estructura del gen o por el cambio del número de copias de genes sensibles a la dosis. Sin embargo, las CNV que incluyen secuencias no genéticas y dejan el gen intacto también pueden tener efectos a largo plazo. La Toronto Database of Genomic Variants (<http://projects.tcag.ca/variation>) resume las CNV, y muchas CNV clínicamente relevantes también están incluidas en la Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources (DECIPHER) (<https://decipher.sanger.ac.uk/information>).

Existen dos clases principales de CNV.¹⁰ Los reordenamientos recurrentes (deleciones, duplicaciones o inversiones) se producen por recombinación homóloga no alélica entre repeticiones de copias bajas. La posición fija de estas repeticiones de copias bajas o duplicaciones segmentarias da lugar a reordenamientos recurrentes de un tamaño habitual para una región determinada en el genoma humano. La recombinación homóloga no alélica entre repeticiones de copias bajas provoca deleciones o duplicaciones recíprocas de la región genómica localizada entre ellas, mientras que la recombinación homóloga no alélica entre repeticiones de copias bajas de orientación opuesta da lugar a una inversión del segmento genómico interviniente. Por el contrario, la mayoría de las CNV no recurrentes probablemente son causadas por mecanismos de recombinación no homólogos, y a menudo se ve microhomología en los puntos de rotura. El resto de los reordenamientos no recurrentes de tamaño heterogéneo probablemente se deben a un mecanismo de unión terminal no homólogo. Un mecanismo prominente, en particular para los reordenamientos complejos, es el mecanismo de replicación mediado por microhomología inducida por rotura.

ABERRACIONES CROMOSÓMICAS

Las aberraciones cromosómicas son el tipo de variación genómica que produce la mayor perturbación del ADN. Las aberraciones cromosómicas, que pueden dividirse en numéricas o estructurales, aparecen aproximadamente en 1 de cada 160 nacidos vivos.

La mayoría de las aberraciones cromosómicas numéricas son mortales. Las aberraciones numéricas se clasifican como poliploidías (el número de cromosomas que se encuentra es múltiplo del conjunto haploide de 23 cromosomas) o aneuploidías (con cromosomas extra o eliminados y no en múltiplos del conjunto haploide). Un complemento cromosómico femenino normal es 46,XX, y el masculino es 46,XY. Las poliploidías, como triploidías (69,XXX, 69,XXY y 69,XXY), se producen por una fecundación anómala del ovocito por dos espermatozoides, mientras que las tetra-

ploidías (92,XXYY o 92,XXXX) se deben a un fallo en la división del cigoto. Entre las aneuploidías cromosómicas viables, las trisomías y monosomías más frecuentes afectan a los cromosomas X, Y, 21, 18 y 13, y surgen como resultado de ausencia de divisiones meióticas. Estas aneuploidías son las más frecuentes, porque estos cuatro cromosomas tienen el número más pequeño de genes transcritos bialélicamente. Aunque estas cuatro aneuploidías son las más habituales en nacidos vivos, la trisomía 16 es la aneuploidía humana más frecuente en términos globales; sin embargo, como tiene un mayor número de genes, es mortal al 100% en el desarrollo precoz y, por tanto, no tiene repercusión clínica.

Las aneuploidías de los cromosomas sexuales, que son más frecuentes que las aneuploidías autosómicas, se encuentran en 1 de cada 440 recién nacidos. La monosomía X (45,X) causa en las mujeres el síndrome de Turner (cap. 220), el cual aparece en 1 de cada 4.000 recién nacidas. Sin embargo, esta tasa observada en el nacimiento representa solo el 1% de todos los fetos 45,X, porque más del 99% de tales fetos tiene como resultado un aborto. En la mayoría de las pacientes vivas, la línea celular 45,X se encuentra en mosaico con otra línea celular que tiene un cariotipo normal o una redistribución estructural del cromosoma X (p. ej., delección del brazo corto, cromosoma anular, o isocromosoma de los brazos largo o corto). Aproximadamente 1 de cada 1.000 varones es o bien 47,XXY con el síndrome de Klinefelter (cap. 220) o 47,YYY (habitualmente con, como mucho, manifestaciones fenotípicas).

Las únicas trisomías autosómicas compatibles con la vida son el síndrome de Down (trisomía 21, 1 de cada 670 recién nacidos) (e-fig. 36-1A), el síndrome de Edwards (trisomía 18, 1 de cada 7.500 recién nacidos) y el síndrome de Patau (trisomía 13, 1 de cada 22.700 recién nacidos). Al contrario que las trisomías, todas las monosomías autosómicas son mortales.

Los cromosomas supernumerarios incompletos, que se denominan cromosomas marcadores, suelen originarse a partir de autosomas acrocéntricos ($\approx 50\%$ del cromosoma 15). Se encuentran en 1 de cada 4.000 recién nacidos, y la gravedad de los fenotipos varía sustancialmente entre los diferentes cromosomas.

ABERRACIONES ESTRUCTURALES

Las delecciones y duplicaciones cromosómicas se diferencian en microscópicamente visibles o submicroscópicas, terminales o intersticiales y recurrentes o no recurrentes. Las translocaciones recíprocas equilibradas, que se deben a un intercambio de material de ADN entre dos cromosomas, se encuentran aproximadamente en 1 de cada 600 individuos. Durante la meiosis, los cromosomas de translocación se separan y ello lleva a la transmisión de productos equilibrados o desequilibrados a la descendencia. Los productos desequilibrados con frecuencia causan un aborto espontáneo o consecuencias clínicas significativas. Hasta un 40% de las translocaciones aparentemente equilibradas que se encuentran en pacientes fenotípicamente anómalos se asocian a desequilibrios adicionales en o cerca de la rotura de translocación o en cualquier otro lugar del genoma. Las translocaciones que afectan a los brazos cortos (o a los centrómeros) de cromosomas acrocéntricos se denominan translocaciones robertsonianas. Las translocaciones robertsonianas equilibradas (complemento cromosómico 45) son, por tanto, los reordenamientos cromosómicos más frecuentes en los seres humanos, y están presentes en 1 de cada 900 recién nacidos. La translocación robertsoniana más frecuente, t(13;14), se registra en 1 de cada 1.300 individuos. Los portadores de translocaciones robertsonianas equilibradas tienen un riesgo significativamente mayor de descendencia con un cariotipo desequilibrado (p. ej., trisomía 13) o de disomía uniparental para los cromosomas 14 y 15, que se sabe que no contienen genes impresos. Las translocaciones cromosómicas constitucionales no robertsonianas no son recurrentes, exceptuando tres translocaciones recurrentes t(11;22)(q11,2;q23,3), t(4;8)(p16;p23), y t(4;11)(p16;p15,2), que están relacionadas con grupos de genes con copias repetidas bajas.

Cuando el fragmento de un cromosoma es translocado internamente al brazo de otro cromosoma, a esta aberración se la denomina translocación de inserción o insercional. Las translocaciones insercionales aparecen con una frecuencia 100 veces mayor de lo que se pensaba. Los portadores de inserciones equilibradas tienen hasta un 50% de probabilidades de descendencia anómala.

Una inversión se define como un fragmento cromosómico que está invertido de extremo a extremo. Las inversiones que incluyen el centrómero se denominan pericéntricas, mientras que las inversiones cuyos puntos de rotura se localizan en el mismo brazo cromosómico se denominan paracéntricas. Los productos acéntricos o dicéntricos de las inversiones paracéntricas son inestables y no se transmiten a la descendencia, pero los productos de inversiones pericéntricas (delecciones terminales desequilibradas del brazo de un cromosoma acompañadas de una duplicación terminal del segundo brazo) pueden transmitirse con frecuencia a la descendencia.

Otras anomalías cromosómicas estructurales menos habituales incluyen los isocromosomas, los cromosomas anulares, los reordenamientos cromosómicos complejos y las variantes de heterocromatina. Se producen anillos cuando los extremos rotos del mismo cromosoma se fusionan. El material cromosómico que es telomérico a los puntos de rotura se pierde, y ello lleva a un fenotipo anormal. Se desarrollan isocromosomas cuando una parte del cromosoma se duplica y se separa de la otra. Los isocromosomas pueden ser monocéntricos (con punto de rotura en el centrómero) o dicéntricos y, por

tanto, inestables, a no ser que uno de los centrómeros sea inactivado (seudoisodiccéntrico). Los cromosomas anulares son habitualmente mitóticamente inestables y a menudo forman estructuras de doble anillo.

Mosaicismo y quimeras

El mosaicismo se define como la presencia de dos o más líneas celulares que se originaron a partir del mismo cigoto con diferentes complementos cromosómicos. Una quimera se produce cuando las células se originaron de cigotos diferentes, como es el caso de un individuo que recibe tejido trasplantado. El mosaicismo es habitual en varios trastornos bien conocidos, como la queratosis seborreica de la piel, producida por variantes somáticas en *PIK3CA* o *FGFR3*, y la hemoglobinuria paroxística nocturna, asociada con variantes somáticas en *PIGA*. El mosaicismo es también la base genómica del cáncer, un clon de células con variantes extensas que se han originado a partir de la célula normal de un individuo.

ANÁLISIS DE LA VARIACIÓN GENÉTICA

Se pueden detectar aberraciones cromosómicas largas, de aproximadamente 5 Mb, mediante microscopía óptica (citogenética) tras una tinción específica que genera un patrón en bandas característico (p. ej., análisis de cariotipo en bandas G). Los reordenamientos submicroscópicos, como microdelecciones o microduplicaciones (de 30 kb a 5 Mb), pueden analizarse mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH).¹¹ Globalmente, las técnicas de microscopía óptica están disminuyendo en favor de los análisis moleculares.

El desarrollo de la hibridación genómica comparativa (CGH) basada en matrices o chips de SNP permite analizar todo el genoma humano en busca de desequilibrios, con un nivel de resolución en función únicamente del número, el tamaño y la distancia entre las sondas de exploración matriciales. Se pueden sintetizar millones de estas sondas proteicas de oligonucleótidos en un portaobjetos de vidrios. Las sondas de oligonucleótidos también se utilizan sobre matrices de SNP, las cuales, a diferencia de las técnicas basadas en micromatrices, pueden generar estudios de asociación o detectar disomías uniparentales. El uso diagnóstico generalizado de matrices de CGH y chips de SNP no solo ha aumentado la sensibilidad para la detección de enfermedades asociadas con CNV, sino que también ha llevado al descubrimiento de muchos trastornos adicionales asociados a CNV. Para detectar desequilibrios genómicos, una alternativa es una técnica cuantitativa basada en la reacción en cadena de la polimerasa denominada amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA). La MLPA constituye un método simple, rápido y sensible para detectar alteraciones de dosis en regiones genómicas seleccionadas.

Más recientemente, varias técnicas de secuenciación de última generación (NGS) permitieron la secuenciación simultánea y masivamente paralela de ADN (cap. 37). Estas técnicas facilitan las pruebas en paneles (análisis simultáneo de múltiples genes implicados en un fenotipo particular), secuenciación de exomas (las regiones codificantes del genoma) y la secuenciación del genoma. Los métodos de NGS generan cantidades mucho mayores de datos con menos costes; sin embargo, los datos crudos generados de secuencias de plantilla de ADN amplificado individualmente tienen longitudes de lectura más cortas, lo cual puede dificultar el mapeo únicamente del genoma. Por tanto, ninguna secuenciación del exoma o del genoma es realmente «de todo el exoma» o «de todo el genoma». No obstante, la secuenciación masivamente redundante del genoma humano diploide (p. ej., una cobertura de 30 veces con respecto a la secuenciación genómica de referencia humana haploide) puede generar una evaluación genómica individual robusta y precisa. Estas técnicas de NGS han llevado a un ingente aumento en el descubrimiento de genes y a una comprensión creciente de las bases mecánicas de los trastornos genéticos. La secuenciación aislada del exoma tiene actualmente aproximadamente un 25% de rendimiento para el diagnóstico clínico en pacientes con síndromes fenotípicos de causa desconocida, una mejora sustancial sobre las modalidades diagnósticas disponibles anteriormente.

Los avances recientes y la relativa generalización del uso de CGH matricial, chips de SNP y de técnicas de NGS han transformado nuestro conocimiento y el diagnóstico de las enfermedades humanas (cap. 37). A medida que la secuenciación se abarate y sea más accesible, nuestra comprensión de la evolución humana, de la enfermedad y de los tratamientos avanzará con rapidez.

INFORMES SOBRE PRUEBAS GENÉTICAS

Aunque los cambios en los genes solían denominarse hasta hace poco «polimorfismos» si eran benignos y «mutaciones» si se asociaban a enfermedad o a algunos rasgos, esos términos están siendo eliminados. En vez de ello, según se ha indicado, un estado del gen diferente del de referencia se denomina una variante (o variación), y el término variante se modifica por un adjetivo como «benigno», «probablemente benigno», de «significado incierto», «probablemente patógeno» o «patógeno».¹² Los profesionales clínicos se van a encontrar cada vez más informes sobre los resultados de pruebas genéticas con términos como «variante probablemente patógena» o «variante benigna» o «variante de significado incierto».

Como todos los tipos de pruebas médicas, los resultados de las pruebas genéticas son probabilísticos. Algunos, como el hallazgo de trisomía 21 no mosaico, suponen

APLICACIONES DE LA TECNOLOGÍA MOLECULAR A LA MEDICINA CLÍNICA

GEOFFREY S. GINSBURG

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El Proyecto Genoma Humano, que permitió la exploración sistemática de las bases moleculares de la enfermedad, ha permitido esperar que estas aportaciones condujeran a una transformación de la práctica médica. La mayor parte de las enfermedades se definen por la localización anatómica y los síntomas clínicos, y se tratan de forma común a todos los casos, sin tener en consideración la base biológica única de cada individuo. En este momento, las tecnologías genómicas nos permiten analizar la arquitectura molecular de la enfermedad y la base genética de los individuos afectados para aumentar el potencial de unas estrategias diagnósticas y terapéuticas más precisas. El Proyecto Genoma Humano (<https://www.genome.gov/10001772/all-about-the-human-genome-project-hgp/>) fue la base de la medicina de precisión, junto con los avances en las tecnologías de genotipificación y secuenciación, la bioinformática, la biología de sistemas y la biología computacional. En este momento, la medicina de precisión trata de crecer sobre esta base y transferir estos descubrimientos a la práctica clínica, con el objetivo último de mejorar la salud y la asistencia de individuos y poblaciones.

TECNOLOGÍAS MOLECULARES EN EL ESPECTRO CONTINUO SALUD-ENFERMEDAD

En 2015, el presidente Barack Obama anunció que EE. UU. se iba a embarcar en una iniciativa de medicina de precisión en la que se deseaba adscribir a más de un millón de personas, la denominada «All of US» (<https://allofus.nih.gov/>), en la cual se compartirían los datos derivados de la secuenciación, las historias clínicas electrónicas, la información notificada por los pacientes y la tecnología digital de salud, para hacer análisis que permitieran orientar la agenda científica sobre la biología de la enfermedad y la agenda clínica sobre la asistencia sanitaria dirigida según la información. El paradigma de medicina de precisión obtenido de este modo para la asistencia sanitaria permitirá decisiones más informadas en el espectro que va de la salud a la enfermedad (fig. 37-1). En este momento ya se están usando algunos ejemplos de asistencia sanitaria de precisión en la práctica clínica (tabla 37-1 y referencias contenidas en ella).¹ Las pruebas de ADN permiten el asesoramiento reproductivo en parejas que desean un embarazo y la realización de pruebas prenatales mediante pruebas de secuenciación de ADN fetal en la circulación materna para valorar trastornos mendelianos y malformativos. La secuenciación en la UCI neonatal se está realizando con una frecuencia creciente, para diagnosticar y determinar las opciones terapéuticas en los lactantes gravemente enfermos. Para valorar de forma precoz el riesgo familiar, la anamnesis familiar puede seguir siendo la herramienta más potente. No obstante, a fin de complementar los antecedentes familiares, para ciertas enfermedades crónicas se están definiendo puntuaciones de riesgo genómico. Aunque con un menor grado que el de la espectacular reducción del coste de la secuenciación de ADN y el aumento de su potencia, las plataformas tecnológicas que miden el genoma expresado (ARN, proteínas, metabolitos) se están empleando cada vez y con coste más asequible para definir estados fisiológicos en respuesta al entorno, clasificar enfermedades, como herramienta diagnóstica y para predecir el pronóstico. Estos abordajes forman la base de la nueva clasificación molecular y la taxonomía de las enfermedades y los diagnósticos, y pueden ser una forma más precisa de realizar una detección selectiva y de diagnosticar la enfermedad de forma precoz gracias a sus manifestaciones moleculares más tempranas, incluso antes de que ocasionen clínica. Además, la selección de ciertos fármacos depende cada vez más de la estructura genética del paciente y de los rasgos moleculares de la enfermedad. Dado que la enfermedad del paciente a menudo evoluciona a partir de un riesgo basal a lo largo de muchos años (v. fig. 37-1), la determinación periódica de perfiles moleculares y digitales define una nueva forma de asistencia sanitaria centrada en la evaluación de la salud y la prevención de la enfermedad, con un tratamiento anticipativo que se contraponen al paradigma actual de la intervención aguda y el tratamiento de la crisis.

GENOMAS, ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO

Un aspecto clave en medicina es hasta qué punto las variaciones genéticas influyen en la probabilidad de que aparezca una enfermedad, afectan a la evolución natural de la misma combinada con el entorno o aportan pistas importantes para tratarla. Los genomas están proporcionando enfoques novedosos para el diagnóstico, el estudio y el tratamiento de las enfermedades (v. más adelante).

Cribado neonatal, diagnóstico prenatal y estudios de portadores previos a la concepción

Una consecuencia lógica de la identificación de los genes de las enfermedades mendelianas raras (cap. 36) es la aplicación de estos datos a la detección precoz, al nacer

una probabilidad extremadamente elevada (a efectos prácticos, del 100%) de alteración fenotípica en el paciente. En otros casos, como en el de un nuevo codón de terminación prematura en el gen de susceptibilidad (o predisposición) a los cánceres de mama y ovario hereditarios *BRCA1*, se puede notificar como probablemente patógeno.

Variantes diferentes de un gen pueden causar el mismo (heterogeneidad alélica) o distintos fenotipos (heterogeneidad fenotípica). Por el contrario, el mismo fenotipo clínico anómalo puede estar causado por variantes en diferentes genes (heterogeneidad genética o de locus).

En virtud de las consecuencias funcionales, se puede categorizar también a las variantes por sus consecuencias como variantes con pérdida de función o con ganancia de función. Las primera, también conocida como pérdida de función (pérdida completa) hipomorfía (pérdida parcial) o amorfía (anulación), afecta a genes sensibles a dosis haploinsuficientes, en los que la producción disminuida de proteínas no es suficiente para un funcionamiento normal. Las variantes con ganancia de función aumentan la función o añaden una nueva función para la proteína (neomorfías), mientras que las variantes negativas dominantes codifican una proteína que interactúa de manera antagonista con el producto normal del otro alelo (antimorfías).

GENÓMICA Y GENÉTICA COMO INTEGRANTES NORMALES DE LA MEDICINA

Los no genetistas se ven a veces intimidados o preocupados por la utilización de diagnósticos genéticos en su práctica clínica, y existe cierta base histórica para dicha inquietud. La genética clínica está asociada a un trágico legado asociado a la noción de eugenesia, un concepto ampliamente desacreditado según el cual nuestra especie debe ser «mejorada» mediante la prevención de la reproducción de los individuos considerados genéticamente indeseables o poco aptos. La eugenesia surgió en el Reino Unido, fue ampliamente practicada en EE. UU., en algunos casos hasta los años setenta del siglo pasado, pero alcanzó su catastrófico apogeo en Alemania durante la Segunda Guerra Mundial. La práctica de la genética y la genómica clínica en la medicina de los adultos ha cambiado espectacularmente a este respecto y no solo se ha alejado de la eugenesia, sino que hoy en día puede afirmarse que es disgenética. Es decir, la práctica de la genética busca mejorar la salud y la esperanza vital de los individuos con trastornos genéticos, teóricamente aumentando la frecuencia de variantes patógenas en la población, porque los individuos tratados con éxito pueden sobrevivir más tiempo y reproducirse. El calificativo teórico aquí es importante, porque, a gran escala, este efecto sobre la población es mucho más pequeño que el de las tasas de mutaciones naturales. La genética reproductiva aún puede albergar inquietudes sobre las tendencias eugenésicas. Aunque ya no existen leyes o prácticas médicas abiertamente eugenésicas, sí hay preocupaciones persistentes sobre el hecho de que la amplia disponibilidad de pruebas prenatales y de interrupción selectiva del embarazo, asociadas a presiones económicas y sociales contra la enfermedad y la incapacidad, constituya un sesgo eugenésico sutil en la medicina reproductiva.

La importante «moraleja» de este planteamiento histórico y sociológico de la genética es que los profesionales de la medicina para los adultos que busquen mejorar la salud de sus pacientes no deben dudar en utilizar el diagnóstico genético y genómico y los tratamientos dirigidos, rechazando cualquier posible temor relacionado con la historia eugenésica en este ámbito. A este respecto, la genética es simplemente uno más de los componentes del avance tecnológico de la medicina moderna y no resulta, por tanto, una excepción dentro del amplio campo de la medicina. Pueden suscitarse preocupaciones bioéticas, que pueden ser diferentes de las de otras especialidades, pero que, globalmente, no son mayores ni más preocupantes que las de las otras disciplinas. Los profesionales clínicos deben ignorar las protestas en el sentido de que la genética y la genómica son, en cierto sentido, excepcionales con respecto a otros campos de la medicina, o de que, en cierto modo, deben evitarse o desaconsejarse. Una prueba genética o genómica utilizada para el diagnóstico y el tratamiento de un adulto con una cardiopatía no es diferente de un cateterismo, una ecografía o una determinación de la concentración de troponina. No es más que otra arma del moderno arsenal biomédico, con un gran potencial para mejorar la salud y aumentar la longevidad.

CONCLUSIÓN

La estructura del genoma humano se ve afectada por procesos mutacionales antiguos y en curso, los cuales conducen a un espectro amplio y continuo de variantes que incluyen SNV, CNV y aberraciones cromosómicas. Aunque el genoma es globalmente estable, la aparición continua y regular de variantes contribuye a la enfermedad, y la variación genética entre los individuos es extensa. La comprensión del espectro completo de esta variabilidad y de su asociación con variaciones en el fenotipo humano, incluidos los patológicos, es el reto central del campo de la genómica clínica. El uso eficaz de las técnicas genéticas está aumentando con rapidez y ya ha alcanzado a todas las disciplinas médicas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

(cribado neonatal), intrauterina (diagnóstico prenatal) o previa a la concepción (estudio de portadores). El cribado neonatal, que es un programa de salud pública obligatorio en muchos países, financiado por el estado en EE. UU. para proteger a los recién nacidos mediante el cribado al nacer de trastornos poco frecuentes, susceptibles de tratamiento (y, por tanto, evitables), ha aumentado de forma progresiva desde una media de 5 trastornos en 1995 a un panel de 34 enfermedades que actualmente recomiendan el Department of Health and Human Services de EE. UU.² La secuenciación rápida del genoma (26 h entre la prueba y el resultado) permite tratar a los pacientes con trastornos no diagnosticados y potencialmente mortales en la unidad de cuidados intensivos neonatales.³ Conforme vaya creciendo el número de trastornos incorporados al cribado neonatal, la secuenciación rápida permitirá ampliar y delimitar el diagnóstico diferencial, lo que reducirá el número de tratamientos empíricos y acelerará la progresión del asesoramiento genético y pronóstico, y contribuirá a poner fin a la odisea diagnóstica de los pacientes y sus familias.

El ADN fetal libre circulante en la sangre materna fue aislado, amplificado y secuenciado de forma no invasiva a través de una muestra de plasma materno en 1997. En 2008 se emplearon con éxito tecnologías de secuenciación de última generación (NGS) para identificar la aneuploidía fetal en ADN fetal libre en el plasma materno. Rápidamente se realizaron ensayos clínicos sobre este nuevo método y, a finales de 2011, se empezó a

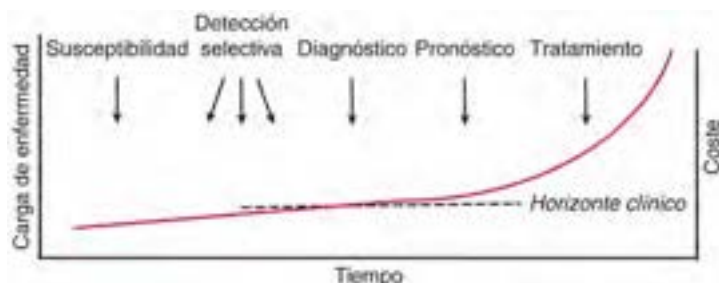


FIGURA 37-1. Uso de las tecnologías moleculares en el espectro continuo salud-enfermedad. Actualmente pueden emplearse diversas tecnologías moleculares para complementar el abordaje tradicional para valorar la salud y la enfermedad a lo largo de la vida. La curva roja indica la evolución de una enfermedad crónica con el tiempo. La línea discontinua indica cuándo se manifiestan los síntomas clínicos. En general, el objetivo es desplazar el paradigma de detección y tratamiento hacia la izquierda. (Adaptado de Ginsburg GS, Willard H. eds., *Genomic and Personalized Medicine*. 3rd ed: Academic Press; 2016.)

ofrecer la prueba prenatal no invasiva (PPNI) de la trisomía 21 mediante la secuenciación del ADN en el plasma materno de forma clínica y comercial en EE. UU. La PPNI elimina la necesidad de intervenciones invasivas, al tiempo que amplía en gran medida el número de variantes genéticas que se podían tradicionalmente detectar intrauterinamente.

Antes de la concepción, el cribado de los portadores permite a las parejas valorar el riesgo de que su hijo sufra un trastorno mendeliano recesivo (cap. 36) y emplear esta información para orientar las decisiones sobre reproducción. Existen más de 1.000 trastornos mendelianos recesivos infrecuentes en los que se conoce la mutación genética de base. Aunque de forma individual son poco habituales, pueden tener una notable repercusión sobre la salud pública, si se tiene en cuenta que se estima que cada persona es portadora de 2,8 mutaciones como media de trastornos recesivos graves conocidos, de forma que el cribado podría tener efectos importantes al reducir la morbilidad por enfermedad en esta población.

Secuenciación: un elemento conductor de la medicina de precisión

Los estudios de asociación pangenómicos (EAPG) comenzaron en 2005 cuando se identificaron las variantes del gen del factor H del complemento como causa de la degeneración macular asociada al envejecimiento (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>). Actualmente, el catálogo de los EAPG contiene más de 3.000 publicaciones y más de 50.000 asociaciones únicas asociadas a rasgos de SNP obtenidos de grandes cohortes de pacientes y controles con numerosas enfermedades. Los EAPG han representado un abordaje transformador para la identificación de variaciones genéticas comunes presentes en todo el genoma humano, de una forma no sesgada, y han supuesto una oportunidad sin precedentes para descubrir nuevas vías biológicas de la enfermedad. A pesar de todo, el descubrimiento de las variantes causantes de enfermedad y la genómica de los hallazgos de los EAPG ha tardado en evolucionar. Sin embargo, las nuevas tecnologías de edición de genes, con uso de las repeticiones palindrómicas cortas agregadas separadas de forma regular (CRISPR), y las nucleasas efectoras tipo activador de transcripción (TALEN) están modificando la forma de definir la biología de las variantes genéticas descubiertas mediante EAPG y secuenciación.⁴

Desde 2001, el coste de la secuenciación del genoma humano ha disminuido de más de 3.000 millones de dólares a menos de 1.000. La tecnología de la secuenciación de última generación (NGS) permite en este momento leer unos 150.000 millones de bases en 1 día y medir de forma directa no únicamente las variantes frecuentes, sino también, en teoría, todas las variaciones del genoma. Se estima que la frecuencia de variantes en la línea germinal es aproximadamente 1 de cada 1.000 de los 3.200 millones de posiciones de nucleótidos, lo que se traduce en unos 3 millones de variantes en un genoma humano concreto. El reto es interpretar el significado de las variantes, muchas

TABLA 37-1 APLICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN EL ESPECTRO CONTINUO SALUD-ENFERMEDAD

MOMENTO DE LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS	CÁNCER		ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	
	PRUEBA	INDICACIÓN	PRUEBA	INDICACIÓN
Riesgo/susceptibilidad	<i>BRCA1, BRCA2</i> <i>HNPCC</i> <i>TP53, PTEN</i>	Mama Colon Sarcomas	<i>9p21</i> Perfil de cinco genes Familion	EAC SQTL
Detección selectiva	Genotipos del VPH	Cervical	<i>APOB, LDLR, LDLRAP1, PCSK9</i>	Hipercolesterolemia familiar
Diagnóstico	Cancer Origin OVA1	Cáncer de origen desconocido Tumores malignos ováricos	<i>ABCC9, AKAP9, ANK2, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, CAV3, DES, DSC2, DSG2, DSP, GPD1L, HCN4, JUP, KCND3, KCNE1, KCNE1L, KCNE2, KCNE3, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8, KCNQ1, LMNA, NKX2-5, PKP2, PLN, RANGRF, RYR2, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCNSA, SNTA1, TGFB3, TMEM43, TRDN, TRPM4, TTN</i>	Síndrome del QT largo
Pronóstico	Oncotype DX (determinación de 21 genes) MammaPrint (determinación de 70 genes) HER2/neu, RE, RP	Mama	TnI, BNP, CRP CorusCAD	SCA EAC
Respuesta a fármacos*	<i>BCR-ABL</i> <i>EML4-ALK</i>	Imatinib (LMC) Crizotinib (CNCPP)	<i>CYP2C19</i>	Clopidogrel
Monitorización	CTC	Recaída o progresión tumoral	AlloMap	Rechazo del trasplante

*Pueden encontrarse parejas gen-fármaco adicionales en la e-tabla 37-1.

BNP, péptido natriurético cerebral; CRP, proteína C reactiva; CTC, células tumorales circulantes; EAC, enfermedad arterial coronaria; RE, receptor de estrógenos; RP, receptor de progesterona; SCA, síndrome coronario agudo; SQTL, síndrome del QT largo; TnI, troponina I; VPH, virus del papiloma humano.

Datos tomados de Ginsburg GS, Willard H. eds., *Genomic and Personalized Medicine*. 3rd ed: Academic Press; 2016.

de las cuales se producen en regiones no codificantes del genoma cuya función se desconoce en gran medida. La importancia de las variantes no codificantes no se conoce bien, por lo que el interés clínico se ha centrado en la secuenciación del exoma (que analiza las variaciones en la secuencia de codificación), porque estas mutaciones tienen efectos predecibles sobre la estructura de las proteínas distales. La interpretación del genoma es un cuello de botella, clave en la aplicación ubicua de la secuenciación a la medicina clínica.⁵ Ello se debe en gran medida a la escasez de diagnósticos definitivos asociados a una variante causal y al aislamiento de las bases de datos privadas en las que se encuentran estos hallazgos. Si se aumentan los esfuerzos por compartir los datos y crear almacenes de datos interoperables, cabe esperar que sea cada vez más frecuente obtener diagnósticos definitivos a partir de los datos genómicos.⁶ En este momento, el American College of Medical Genetics and Genomics define 59 variantes accionables en el genoma humano (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/>), que, cuando aparecen, deben analizarse con el paciente portador.

Predicción del riesgo de enfermedades complejas frecuentes

A pesar de las potentes asociaciones estadísticas que vinculan las variantes genéticas con enfermedades complejas en los EAPG, el bajo riesgo relativo del alelo de la enfermedad (en general < 2) limita su utilización para la valoración de la predisposición a la enfermedad y la evaluación del riesgo. Existen excepciones notables, como la variación genética asociada a los síndromes de cáncer de mama hereditarios, el síndrome de Lynch y la hipercolesterolemia familiar, en los que algunas variantes permiten el tratamiento preventivo o el cribado de los familiares, y también plantean la posible inclusión de programas de detección selectiva poblacionales. A pesar de los avances en las pruebas genéticas, la sencilla anamnesis familiar sigue siendo una de las mejores herramientas para identificar los riesgos de enfermedades frecuentes. De hecho, en trastornos muy propensos a ser heredados, como la enfermedad cardiovascular, la anamnesis familiar es un factor predictivo mucho más potente que cualquier marcador genético/genómico aislado o combinado. Un modelo sugiere que ni la anamnesis familiar ni las pruebas genéticas deben emplearse de forma aislada, y que la verdadera capacidad de predecir la enfermedad, evaluar el riesgo y establecer el diagnóstico diferencial deriva del uso combinado.

Secuenciación clínica para enfermedades raras y dilemas diagnósticos

Más de 3.500 trastornos mendelianos tienen una base molecular conocida (<http://omim.org/>). Sin embargo, existe casi el mismo número de rasgos con posible herencia mendeliana en los que todavía no se ha identificado la base molecular. La posibilidad de emplear la secuenciación clínica para identificar la causa de base e identificar las opciones terapéuticas en estas enfermedades raras, en ocasiones debilitantes, ha dado lugar a la formación de varios consorcios sobre enfermedades raras nacionales e internacionales de grandes dimensiones. En algunos centros clínicos especializados, y gracias a programas como el programa de enfermedades no diagnosticadas del National Human Genome Research Institute (<http://www.genome.gov/27544402>), se puede ofrecer la secuenciación clínica a pacientes con sospecha de enfermedades genéticas, los denominados «dilemas diagnósticos». Los resultados iniciales de estos programas de secuenciación clínica indican que la frecuencia de éxito en la identificación de los genes de la enfermedad es del 33%, lo que permite tener esperanzas de obtener un diagnóstico para miles de pacientes con trastornos no diagnosticados previamente o enfermedades raras sin tratamiento.⁷

Farmacogenómica: variantes genéticas en la línea germinal y respuesta a fármacos

Durante la pasada década se han descrito y recomendado para uso clínico un gran número de marcadores genómicos de eficacia, efectos adversos y dosificación de los tratamientos (v. e-tabla 37-1), pero la incorporación a la práctica clínica ha sido variable a pesar de su evidente accionabilidad. En algunos casos, como el genotipo *HLA-B*5701* para el fármaco abacavir frente al VIH y el *HLA-B*1502* para el antiepiléptico carbamazepina, los portadores de estos genotipos deben eliminar el fármaco por completo para evitar efectos secundarios graves específicos. En otros casos, como el *TPMT* para la mercaptopurina o el *CYP2C9/VKORC1* para la warfarina, determinar la dosis del fármaco en función del genotipo permite evitar la toxicidad y aumentar la eficacia. La accionabilidad no es suficiente para garantizar el uso de las pruebas de farmacogenómica, como se pone de manifiesto con el antiagregante clopidogrel, en el que, a pesar de tener en su prospecto una «advertencia de riesgo» sobre su eficacia en portadores de la variante genética *CYP2C19*, no existe claro consenso médico sobre su uso. Los marcadores genéticos que predicen una menor eficacia terapéutica pueden encontrar muchos obstáculos en el caso de fármacos establecidos, salvo que existan evidencias sólidas sobre la validez y la utilidad clínica de la prueba (v. más adelante).

Farmacogenómica del cáncer: secuenciación somática del ADN tumoral para los tratamientos dirigidos

El cáncer aparece como consecuencia de mutaciones en el ADN somático, que confieren una ventaja de crecimiento a las células que las presentan y que dan origen a los tumores. La comparación de los perfiles genéticos de los tumores y el tejido normal que los circunda puede mostrar variaciones en el ADN que controlan el crecimiento

y pueden convertirse en dianas de tratamiento.⁸ La idea de acoplar los medicamentos a determinados marcadores tumorales específicos de forma dirigida se convirtió en realidad a mediados de la década de los ochenta, época en la cual los estudios moleculares detallados de los tumores mamarios permitieron descubrir el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2), un biomarcador que se sobreexpresa aproximadamente en un 30% de los tumores de mama y se asocia a mal pronóstico. En 1998 se desarrolló el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-HER-2, que resultó tener una mayor eficacia en las pacientes con resultado positivo. La determinación de HER-2 forma actualmente parte de las pruebas de estudio convencionales y del tratamiento del carcinoma de mama. En la pasada década han aparecido otros ejemplos de tratamientos del cáncer, con sus correspondientes herramientas diagnósticas (<https://www.mycancergenome.org/>). Por ejemplo, la determinación de la mutación de *EGFR* ha mejorado de forma importante la eficacia del gefitinib y el erlotinib, fármacos de molécula pequeña para el tratamiento de los carcinomas de pulmón de células no pequeñas que antagoniza *EGFR*. En el cáncer colorrectal metastásico, los tumores con mutaciones del gen *KRAS* suelen ser resistentes al tratamiento con cetuximab y panitumumab, lo que llevó a la American Society of Clinical Oncologists y a la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. a recomendar no administrar estos fármacos en estos casos. La NGS permite actualmente una evaluación exhaustiva de los marcadores tumorales accionables que indican posibilidad de tratamiento específico eficaz en un tumor determinado (<https://www.mycancergenome.org/>). En 2011, la FDA aprobó dos fármacos oncológicos de forma rápida para usar con una prueba diagnóstica asociada: crizotinib para tratar a pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas, avanzado localmente o metastásico, con su correspondiente prueba diagnóstica diseñada para la detección del gen de fusión *EML4-ALK*, y vemurafenib para tratar a los pacientes con melanoma metastásico o no reseccable con mutaciones en *BRAF V600E*. El International Cancer Genome Consortium (<https://www.icgc.org/icgc>) y el Cancer Genome Atlas (<http://cancergenome.nih.gov/>) son iniciativas internacionales de colaboración para definir el espectro de las mutaciones presentes en los tumores, mapeando el espectro genómico del cáncer. Estos esfuerzos permitirán crear bases a partir de las cuales poder desarrollar nuevas estrategias terapéuticas frente a dianas nuevas; sin embargo, aunque tengan buenos resultados, estos serán de corta duración por la aparición de resistencias terapéuticas. Por tanto, aunque la NGS es una herramienta nueva prometedora para analizar los genomas del cáncer, es posible que no sea la panacea para la medicina genómica del cáncer.

Secuenciación microbiana para el diagnóstico de enfermedades infecciosas

En las enfermedades infecciosas, el diagnóstico mediante NGS puede reemplazar a la necesidad de cultivar los gérmenes, algo que representaba un grave impedimento para identificar los patógenos. Por ejemplo, en 2003, la secuenciación de muestras de pacientes infectados por el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) permitió identificar que el agente causante era un coronavirus. La comparación de las secuencias de múltiples aislamientos de un germen en una sola epidemia permite determinar su evolución y deducir dónde comenzó el brote y cómo se diseminó la infección.⁹ La secuenciación se ha empleado también para determinar los orígenes de brotes históricos de cólera, tuberculosis y de la gripe H1N1 de 2009. La aplicación clínica de la NGS a las enfermedades infecciosas se puso de manifiesto cuando se consiguió identificar el origen de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en un brote hospitalario mediante secuenciación, en tiempo real, de las bacterias aisladas de los pacientes infectados y analizando las diferencias genéticas.

GENOMA EXPRESADO

Pruebas genómicas complejas con múltiples marcadores para el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad

Más allá de la secuencia del ADN, se están usando medidas de los cambios en la expresión de los genes, las proteínas y los metabolitos y los cambios epigenéticos para generar perfiles exhaustivos de los sistemas biológicos en la salud y la enfermedad. Se están resolviendo muchos de los retos de computación a la hora de analizar estos complejos conjuntos de datos de gran tamaño para obtener biomarcadores de nueva generación que sean multianalíticos, con capacidad diagnóstica, pronóstica y predictiva. Un número creciente de pruebas comercializadas mide en este momento las concentraciones de proteínas o ARN, a menudo mediante algoritmos complejos, que permiten el diagnóstico y el pronóstico. Un ejemplo de este tipo es Oncotype Dx, una prueba que analiza la expresión de 21 genes en el tejido tumoral para determinar la probabilidad de recaída de la enfermedad en mujeres con cáncer de mama con expresión de receptores de estrógenos en estadio precoz. La prueba analiza los niveles de expresión y los transforma en una escala de riesgo de recidiva, que ayuda a orientar el tratamiento de las pacientes, reduce de forma global los costes sanitarios y mejora el pronóstico, y que está actualmente cubierta por muchas aseguradoras importantes. Otros ejemplos son MammaPrint, que analiza la expresión de 70 genes para determinar qué pacientes tienen alto o bajo riesgo de recidiva del cáncer de mama; Allomap, una firma de ARN en sangre de 11 genes para monitorizar el rechazo tras el trasplante cardíaco, y Corus CAD, una firma de ARN en la sangre de 23 genes para el cribado de la enfermedad arterial coronaria obstructiva.

E-TABLA 37-1 PARES FÁRMACO-GEN PARA ORIENTAR LAS PRUEBAS FARMACOGENÓMICAS

GEN	FÁRMACO	GEN	FÁRMACO
HLA-B	Abacavir	SLCO1B1	Cerivastatina
HLA-B	Alopurinol	G6PD	Cloranfenicol
CYP2C19	Amitriptilina	G6PD	Cloroquina
CYP2D6	Amitriptilina	G6PD	Clorpropamida
UGT1A1	Atazanavir	G6PD	Ciprofloxacino
TPMT	Azatioprina	CYP2C19	Clomipramina
DPYD	Capecitabina	CYP2D6	Clomipramina
HLA-A	Carbamacepina	G6PD	Dapsona
HLA-B	Carbamacepina	CYP2D6	Desipramina
CYP2C19	Clopidogrel	CYP2C19	Dexlansoprazol
CYP2D6	Codeína	G6PD	Dimercaprol
CACNA1S	Desflurano	POLG	Divalproex sódico
RYR1	Desflurano	CYP2C19	Doxepina
DPYD	Fluorouracilo	CYP2D6	Doxepina
CYP2D6	Fluvoxamina	CYP2B6	Efavirenz
UGT1A1	Irinotecán	CYP2D6	Eliglustat
CACNA1S	Isoflurano	CYP2C19	Esomeprazol
RYR1	Isoflurano	G6PD	Glibenclamida
CFTR	Ivacaftor	G6PD	Glimepirida
TPMT	Mercaptopurina	G6PD	Glipicida
CYP2D6	Nortriptilina	G6PD	Hidroxicloroquina
CYP2D6	Ondansetrón	CYP2C19	Imipramina
CYP2D6	Oxicodona	CYP2D6	Imipramina
CYP2D6	Paroxetina	CYP2C19	Lansoprazol
CYP2C9	Difenilhidantoína	G6PD	Levofloxacino
HLA-B	Difenilhidantoína	G6PD	Mafenida
G6PD	Rasburicasa	G6PD	Mefloquina
CACNA1S	Sevoflurano	G6PD	Mesalacina
RYR1	Sevoflurano	CYP2B6	Metadona
SLCO1B1	Simvastatina	G6PD	Azul de metileno
CACNA1S	Suxametonio	CYP2D6	Metilfenidato
CYP3A5	Tacrolímús	CYP2D6	Mirtazapina
CYP2D6	Tamoxifeno	G6PD	Moxifloxacino
DPYD	Tegafur	HPRT1	Ácido micofenólico
TPMT	Tioguanina	G6PD	Ácido nalidíxico
CYP2D6	Tramadol	CYP2B6	Nevirapina
CYP2D6	Tropisetron	G6PD	Nitrofurantoina
CYP2C19	Voriconazol	G6PD	Norfloxacino
CYP2C9	Warfarina	CYP2C19	Omeprazol
CYP4F2	Warfarina	HLA-B	Oxcarbacepina
VKORC1	Warfarina	CYP2C19	Pantoprazol
CYP2C19	Citalopram	G6PD	Pegloticosa
CYP2C19	Escitalopram	G6PD	Fenazopiridina
IFNL3	Interferón pegilado α -2a	CYP4F2	Fenprocumón
IFNL3	Interferón pegilado α -2b	SCN1A	Difenilhidantoína
IFNL3	Ribavirina	CYP2D6	Pimocida
CYP2C9	Acenocumarol	G6PD	Primaquina
CYP4F2	Acenocumarol	G6PD	Probenecida
HLA-A	Alopurinol	CYP2D6	Protriptilina
CYP2D6	Aripiprazol	G6PD	Quinina
CYP2D6	Atomoxetina	CYP2C19	Rabeprazol
UGT1A1	Belinostat	CYP2D6	Risperidona
CYP2D6	Brexpiprazol	CYP2C19	Sertralina
SCN1A	Carbamacepina	CYP2D6	Sertralina
NAGS	Ácido carginómico	G6PD	Nitrito sódico
CYP2C9	Celecoxib	RYR1	Suxametonio

E-TABLA 37-1 PARES FÁRMACO-GEN PARA ORIENTAR LAS PRUEBAS FARMACOGENÓMICAS (cont.)

GEN	FÁRMACO	GEN	FÁRMACO
G6PD	Sulfacetamida	SERPINC1	Eltrombopag
G6PD	Sulfadiazina	CYP2D6	Fesoterodina
G6PD	Trimetoprim-sulfametoxazol	CYP2D6	Flecainida
G6PD	Sulfasalacina	CYP2C19	Flibanserina
CYP2C19	Trimipramina	CYP2C9	Flibanserina
CYP2D6	Trimipramina	CYP2D6	Flibanserina
ABL2	Ácido valproico	MTHFR	Fluorouracilo
ASL	Ácido valproico	CYP2D6	Fluoxetina
ASS1	Ácido valproico	CYP2D6	Haloperidol
CPS1	Ácido valproico	F5	Anticonceptivos hormonales de uso sistémico
NAGS	Ácido valproico	NAT2	Isoniacida
OTC	Ácido valproico	HLA-DQA1	Lapatinib
POLG	Ácido valproico	CYP2C9	Lesinurad
GBA	Velaglucerasa α	MTHFR	Leucovorina
CYP2D6	Venlafaxina	HLA-B	Metazolamida
CYP2D6	Vortioxetina	HLA-C	Metazolamida
CYP4F2	Warfarina	HLA-B	Metimazol
CYP2D6	Dextrometorfano	MTHFR	Metotrexato
CYP2D6	Quinidina	SLCO1B1	Metotrexato
G6PD	Eritromicina	CYP2D6	Metoprolol
G6PD	Sulfisoxazol	CYP3A5	Midazolam
CYP2C19	Brivaracetam	CYP2D6	Modafinilo
CYP2C19	Carisoprodol	HLA-B	Nevirapina
SLC6A4	Citalopram	HLA-DRB1	Nevirapina
G6PD	Dabrafenib	UGT1A1	Nilotinib
UGT1A1	Dolutegravir	CYP2D6	Olanzapina
CYP2D6	Donepecilo	MTHFR	Oxaliplatino
SLC6A4	Escitalopram	CYP2D6	Palonosetrón
CYP2C9	Flurbiprofeno	SLCO1B1	Pravastatina
CYP2D6	Iloperidona	CYP2D6	Propafenona
G6PD	Lidocaína	CYP2D6	Propranolol
UGT1A1	Pazopanib	HLA-B	Propiltiouracilo
CYP2D6	Perfenacina	CYP2D6	Quinina
HLA-C	Alopurinol	DRD2	Risperidona
MT-RNR1	Antibacterianos aminoglucósidos	SLCO1B1	Rosuvastatina
MC4R	Antipsicóticos	COMT	Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina
HLA-DPB1	Ácido acetilsalicílico	CYP3A5	Sirolimús
CFTR	Atalureno	CYP3A4	Tacrolimús
CYP3A5	Atazanavir	CYP2D6	Tamsulosina
MTHFR	Capecitabina	CYP2D6	Terbinafina
HLA-B	Carbimazol	CYP2D6	Tetrabenacina
MTHFR	Carboplatino	CYP2D6	Tioridacina
CYP2D6	Carvedilol	CYP2D6	Timolol
CYP2D6	Cevimelina	CYP2D6	Tiotropio
XPC	Cisplatino	CYP2D6	Tolterodina
CYP2C19	Clobazam	TNF	Inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α)
CYP2D6	Clozapina	G6PD	Vitamina C
MTHFR	Ciclofosfamida	CYP2D6	Zuclopentixol
CYP3A5	Ciclosporina	OPRM1	Alfentanilo
HLA-B	Dapsona	COMT	Cisplatino
CYP2D6	Darifenacina	CES1	Clopidogrel
CYP2C19	Diacepam	GSTP1	Ciclofosfamida
CYP2C9	Diclofenaco	ABCB1	Digoxina
CYP2D6	Dolasetrón	CYP2A7P1	Efavirenz
CYP2D6	Duloxetina	GSTP1	Epirubicina
F5	Eltrombopag	OPRM1	Etanol

E-TABLA 37-1 PARES FÁRMACO-GEN PARA ORIENTAR LAS PRUEBAS FARMACOGENÓMICAS (cont.)

GEN	FÁRMACO	GEN	FÁRMACO
ABCB1	Fentanilo	GRIK4	Citalopram
OPRM1	Fentanilo	HTR2A	Citalopram
GSTP1	Fluorouracilo	HTR2C	Clozapina
ITPA	Interferón α -2b, recombinante	SOD2	Ciclofosfamida
ABCB1	Metadona	TP53	Ciclofosfamida
OPRM1	Metadona	ANKK1	Etanol
ABCB1	Metotrexato	DYNC2H1	Etopósido
ABCB1	Morfina	NQO1	Fluorouracilo
OPRM1	Morfina	TYMS	Fluorouracilo
OPRM1	Naloxona	UMPS	Fluorouracilo
OPRM1	Naltrexona	CRHR1	Fluticasona propionato
ABCB1	Nevirapina	CRHR1	Fluticasona/salmeterol
CYP2A7P1	Nevirapina	ADD1	Furosemida
COMT	Nicotina	CYP2D6	Galantamina
ABCB1	Ondansetrón	NT5C2	Gemcitabina
GSTP1	Oxaliplatino	CETP	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa
ABCB1	Oxicodona	HMGCR	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa
GSTP1	Derivados del platino	LPA	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa
CYP2C8	Rosiglitazona	NEDD4L	Hidroclorotiacida
ADRB2	Salbutamol	PRKCA	Hidroclorotiacida
ADRB2	Salmeterol	YEATS4	Hidroclorotiacida
ABCB1	Simvastatina	C8orf34	Irinotecán
BCHE	Suxametonio	SEMA3C	Irinotecán
ABCB1	Sunitinib	UGT1A4	Lamotrigina
ABCB1	Tramadol	PTGFR	Latanoprost
OPRM1	Tramadol	C11orf65	Metformina
KCNIP4	Inhibidores de la ECA, simples	SLC47A2	Metformina
NQO1	Fármacos alquilantes	ATIC	Metotrexato
CBR3	Antraciclina y sustancias relacionadas	MTRR	Metotrexato
HAS3	Antraciclina y sustancias relacionadas	CY5R1	Metoclopramida
NQO1	Antraciclina y sustancias relacionadas	CY5R2	Metoclopramida
SLC28A3	Antraciclina y sustancias relacionadas	CY5R3	Metoclopramida
FKBP5	Antidepresivos	CY5R4	Metoclopramida
GRIK4	Antidepresivos	CCHCR1	Nevirapina
HTR2A	Antidepresivos	CHRNA3	Nicotina
ANKK1	Antipsicóticos	HTR2C	Olanzapina
GP1BA	Ácido acetilsalicílico	GSTM1	Oxaliplatino
LTC4S	Ácido acetilsalicílico	UGT2B15	Oxacepam
PTGS1	Ácido acetilsalicílico	HTR1A	Paroxetina
APOE	Atorvastatina	VDR	Interferón pegilado α -2b
COQ2	Atorvastatina	XRCC1	Platino
KIF6	Atorvastatina	DYNC2H1	Derivados del platino
LDLR	Atorvastatina	ERCC1	Derivados del platino
FDPS	Bisfosfonatos	NQO1	Derivados del platino
CRHR1	Budesonida	KIF6	Pravastatina
ANKK1	Bupropión	TANC1	Radioterapia
ADORA2A	Cafeína	VDR	Ribavirina
TYMS	Capecitabina	HTR2C	Risperidona
ACE	Captopril	FCGR3A	Rituximab
EPHX1	Carbamacepina	ABCG2	Rosuvastatina
FLOT1	Carbamacepina	COQ2	Rosuvastatina
EGF	Cetuximab	COL22A1	Salbutamol
FCGR3A	Cetuximab	CRHR2	Salbutamol
GSTM1	Cisplatino	TXNRD2	Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina
TMEM43	Cisplatino	GNB3	Sildenafil
TP53	Cisplatino	ADD1	Espironolactona

E-TABLA 37-1 PARES FÁRMACO-GEN PARA ORIENTAR LAS PRUEBAS FARMACOGENÓMICAS (cont.)

GEN	FÁRMACO	GEN	FÁRMACO
<i>TCF7L2</i>	Sulfamidas	<i>NAT2</i>	Hidralacina
<i>ABCC4</i>	Tenofovir	<i>NAT1</i>	Dinitrato de isosorbida
<i>CRHR1</i>	Triamcinolona	<i>NAT2</i>	Dinitrato de isosorbida
<i>CALU</i>	Warfarina	<i>IFNL4</i>	Interferón pegilado α -2a
<i>GGCX</i>	Warfarina	<i>IFNL4</i>	Interferón pegilado α -2b
<i>PROC</i>	Warfarina	<i>ABCB1</i>	Antidepresivos
<i>PROS1</i>	Warfarina	<i>NUDT15</i>	Azatioprina
<i>NAT1</i>	Hidralacina	<i>NUDT15</i>	Mercaptopurina

Adaptado de <https://cpicpgx.org/>

A pesar de su complejidad, los análisis de índice multivariado de diagnóstico *in vitro* (IVDMIA) de este tipo se están abriendo paso hacia su aplicación clínica. El borrador de la guía de 2007 de la FDA indicaba que los IVDMIA se emplean para establecer decisiones críticas en salud y, por ello, deben ser regulados por la FDA. Algunos, aunque no todos, los IVDMIA han demostrado validez analítica y clínica, pero las evidencias sobre la utilidad clínica suelen retrasarse. Además, la propia naturaleza de los IVDMIA plantea retos para las aseguradoras sanitarias, que se enfrentan a datos limitados sobre la utilidad clínica y también a dudas sobre la forma de abonar estas pruebas, que tienen un componente de laboratorio y un algoritmo asociado para estimar el riesgo, el cual forma parte integral de la puesta en valor de la prueba.

El éxito de algunos IVDMIA prueba la potencia de la biología computacional, pero también de la importancia de los recursos económicos y de apoyo de los que deben disponer los responsables del desarrollo comercial de estas pruebas. Las empresas que desarrollan IVDMIA deben financiar estudios clave orientados a demostrar la validez clínica, sortear las dificultades reguladoras, defender la necesidad de cobertura por las aseguradoras y difundir las pruebas mediante sistemas de comercialización a los profesionales sanitarios. Sus esfuerzos ofrecen lecciones útiles sobre la traducción eficaz de las pruebas moleculares complejas a la medicina. La FDA abordó su intención de orientar sobre los IVDMIA, favoreciendo el desarrollo de una red de vigilancia de las pruebas desarrolladas por los laboratorios (PDL, <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm416685.pdf>) en 2014, aunque las recomendaciones finales sobre este tema siguen pendientes.

Perfil metabólico y proteico

Los *endofenotipos* son los distintos dominios moleculares que existen en niveles intermedios de organización entre el genotipo y el fenotipo, incluidas la metabolómica y la proteómica.¹⁰ Un perfil metabólico es muy similar a algunos de los perfiles dirigidos tradicionales, como el lipídico, pero más exhaustivo. La metabolómica mide cambios en el medio ambiente metabólico o químico, derivados de las alteraciones genómicas o proteómicas. Se estima que los humanos contienen unos 5.000 metabolitos de moléculas pequeñas, y la identificación de las características metabólicas de enfermedades específicas puede tener especial utilidad práctica para el desarrollo de tratamientos, ya que los cambios metabólicos plantean de forma inmediata dianas enzimáticas para fármacos. Igual que la genómica y la proteómica, la metabolómica es útil para diagnosticar las enfermedades, definir el pronóstico y diseñar fármacos. En concreto, la metabolómica puede ser una herramienta útil para valorar la toxicidad de los fármacos. Los perfiles metabólicos dirigidos basados en la metabolómica se aplican cada vez más en el estudio de las enfermedades y otros trastornos humanos. Estas herramientas se están aplicando a distintas áreas, como diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular, cáncer y trastornos mentales.

El estudio a gran escala de las proteínas, o proteómica, permite identificar las proteínas y su expresión diferencial en dos estados fisiológicos (como la salud y una enfermedad específica). La proteómica cuantitativa, en la que se miden diferencias globales en la cantidad de proteínas, sigue siendo un área prioritaria para el descubrimiento de biomarcadores y para la medicina molecular.¹¹ Esta área ha estado dominada por el abordaje con isótopos estables, aunque recientemente se han desarrollado métodos cuantitativos sin marcado que se basan en la intensidad medida de un ion peptídico y la comparan con su intensidad en otras muestras. Los métodos sin marcado aportan la ventaja de su mayor rendimiento y de la necesidad de menos pasos en la manipulación de la muestra. El control de péptidos específicos, en reacciones múltiples o seleccionadas en los biofluidos, permite cuantificar la abundancia absoluta de proteínas en las muestras clínicas. Aunque la aplicación de esta tecnología a la salud y la enfermedad humanas está relativamente infradesarrollada en comparación con los perfiles de ARN y metabólicos, cabe esperar que estos métodos, combinados con el desarrollo de la tecnología de la espectroscopia de masas, permitan que, en los próximos años, la proteómica avance y se use de forma más habitual en la clasificación y el diagnóstico de las enfermedades, en la determinación del pronóstico y en la farmacogenómica.

● APLICACIÓN DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

A pesar de los avances en el descubrimiento de información genómica con un gran potencial de repercusión sobre la asistencia sanitaria, siguen existiendo importantes retos y barreras para el uso generalizado de la genómica en la práctica clínica.¹² Varias redes apoyadas por los National Institutes of Health (p. ej., CSER <https://cser-consortium.org/> e IGNITE <http://ignite-genomicmedicine.org/>) están asumiendo este reto y desarrollando soluciones. Los retos incluyen generación de evidencias, métodos de aplicación, propiedad de los datos, compartición, infraestructura, y compromiso y confianza de los participantes (tabla 37-2).

GENERACIÓN DE EVIDENCIAS

La adopción de la medicina genómica se ve limitada de forma significativa por la falta de evidencias sobre su utilidad clínica o su repercusión sobre el pronóstico de los pacientes. Se necesitan evidencias para demostrar que los abordajes genómicos permiten mejorar los resultados en salud de forma rentable y asequible. Conforme evolucionen las tecnologías basadas en el genoma a nivel científico, se deberán poner en marcha

TABLA 37-2 RETOS Y SOLUCIONES PARA FAVORECER LA PRÁCTICA DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN

RETO	POSIBLES SOLUCIONES
Generación de evidencias	<ul style="list-style-type: none"> • Equilibrar el uso de la evidencia derivada de ensayos controlados aleatorizados, el análisis de bases de datos amplias y los estudios de observación • Una red que garantice la generación mantenida de evidencias cuando los productos hayan sido aprobados por los organismos reguladores y accedido al mercado • Aprobación reguladora y de pago final dependiente de la inclusión de un análisis económico de salud
Aplicación	<ul style="list-style-type: none"> • Datos estructurados estandarizados y elementos de datos comunes en las historias clínicas electrónicas • Herramienta médica genómica global centralizada para incorporar herramientas de soporte de toma de decisiones optimizadas • Aumento de las inversiones en la aplicación de la ciencia y la difusión de la investigación, y también en los datos de resultados y la repercusión sobre la salud pública • Incentivos para fomentar la adopción de las mejores prácticas de la medicina de precisión por los clínicos y sistemas sanitarios
Propiedad de los datos, privacidad y compartición	<ul style="list-style-type: none"> • Incentivos al público, la industria privada, los centros académicos y el gobierno • Redes para el control y la propiedad de los datos • Medidas para la privacidad y riesgos asociados a las fugas de datos
Compromiso público y de los pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • Agenda de investigación para comprender las preferencias, creencias, derechos y valores de los participantes en las investigaciones sobre medicina de precisión y asistencia clínica • Los programas deben orientarse a poblaciones infradotadas • Los programas formativos, que deben comenzar en estadios tempranos, deben poner énfasis en la precisión y los conceptos relacionados

Adaptado de Ginsburg GS, Finkelman E, Balatbat C, Flott K, Prestt J, Dzau V. (2106) *Precision Medicine: A Global Action Plan for Impact*. Doha, Qatar: World Innovation Summit for Health, 2016.

mecanismos para garantizar una evaluación continua y la generación de evidencias sobre su valor para los pacientes, profesionales y sistemas sanitarios. Actualmente, la velocidad de los descubrimientos es muy superior a nuestra capacidad de valoración sistemática de la utilidad de cada tecnología mediante abordajes tradicionales, como los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA). La mejor forma de avanzar en este campo será emplear diversas fuentes de evidencia, incluidos los ECA, los ensayos clínicos pragmáticos (prácticos), los estudios de observación y la recogida de datos de las historias clínicas electrónicas.

Una estrategia idónea para desarrollar una base de evidencias es la recogida continua de datos en distintas poblaciones tras la comercialización de un fármaco o una prueba diagnóstica. Por tanto, una red que dirija la aplicación y garantice una generación mantenida de evidencias, tras la aprobación de los productos por los organismos reguladores, con la consiguiente entrada en el mercado, o a través de una «red de aplicación de medicina genómica» específica (como IGNITE, <http://ignite-genomicmedicine.org/>) podría contribuir a acelerar la incorporación. La captura continuada de datos tras la comercialización y el desarrollo de evidencias es un paradigma que se ha infrautilizado de forma generalizada y que podría emplearse para valorar la repercusión económica de los abordajes de medicina genómica. La adquisición longitudinal de los datos económicos necesarios para las decisiones sobre cobertura suele ser difícil de generar en el contexto de los ensayos clínicos.

APLICACIÓN DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN LOS SISTEMAS SANITARIOS

Con el objeto de generar una base de evidencias para la medicina de precisión, es preciso superar muchos retos prácticos y logísticos, como la ausencia de infraestructura de tecnología de la información (TI) de soporte, de estándares e interoperatividad de los datos, de tecnología de apoyo en las decisiones, y de fondos para la aplicación y la investigación aplicada. La historia clínica electrónica (HCE) permite enlazar la información genética y otra información sobre salud, a fin de obtener nuevos conocimientos sobre la salud y la enfermedad. Se ha sugerido que la HCE es una posible solución para proporcionar información genómica modificable a los profesionales. Sin embargo, incluso cuando existe una HCE, esta suele estar en gran medida poco preparada para manejar la información genómica. Otro aspecto que complica todavía más la situación es la falta de estándares sobre la forma de almacenamiento de los datos, concepto que se asocia al de interoperatividad o capacidad de los programas de TI de comunicarse con otros sistemas, tanto en términos de los datos y códigos que contienen, como de los sistemas operativos que emplean. Además, se deben desarrollar estándares para datos estructurados o elementos de datos comunes, que se tienen que obtener en la

RECURSOS ADICIONALES

PÁGINA WEB	URL	DESCRIPCIÓN
CPIC	http://www.pharmgkb.org/page/cpic	Recomendaciones de práctica clínica disponibles de forma gratuita, revisadas por pares, actualizables y detalladas sobre genes/fármacos
EGAPP	http://www.egappreviews.org/	Síntesis de la evidencia científica y recomendaciones sobre el uso adecuado de las pruebas genéticas en la práctica clínica
FDA Biomarkers	http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm	Lista de los biomarcadores farmacogenómicos presentes en los prospectos de los fármacos (se incluyen enlaces a los prospectos correspondientes)
Genetic Testing Registry	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/	Localización central para el envío voluntario de información sobre pruebas genéticas por parte de los profesionales; incluye información acerca de la metodología y la validez de las pruebas, evidencia sobre la utilidad, y contactos y credenciales de los laboratorios
PharmGKB	http://www.pharmgkb.org	Información sobre asociaciones gen-fármaco potencialmente implicadas en clínica y relaciones genotipo-fenotipo
IGNITE	https://ignite-genomics.org/	Herramienta para aplicar la genómica en diversas situaciones prácticas

HCE. Disponer de estos datos estructurados permitirá agregar conjuntos de datos de los distintos sistemas sanitarios y crear cohortes de investigación de diversos centros. Estos dos aspectos mejorarán la potencia estadística de los análisis. Un ejemplo de trabajo que se está realizando para posibilitar la integración de la información genómica es la DIGITize Action Collaborative de las National Academies of Science, Medicine and Engineering (<http://www.nationalacademies.org/hmd/Activities/Research/GenomicBasedResearch/Innovation-Collaboratives/EHR.aspx>).

El apoyo a la toma de decisiones clínicas está adquiriendo creciente importancia, porque el volumen real de información que los profesionales tienen que tener «a tiempo» aumenta y, también, porque los trastornos clínicos se siguen subdividiendo y tratando de forma distinta.¹³ El apoyo a la toma de decisiones clínicas permite emplear la información genética para orientar la toma de decisiones, reducir la carga cognitiva y, potencialmente, limitar los errores de medicación. Este apoyo a la toma de decisiones clínicas, reforzado por una robusta infraestructura de TI, representa un importante abordaje para garantizar el cumplimiento de la medicina de precisión basada en la evidencia en la práctica clínica, además de una plataforma en la cual compartir el éxito clínico y la información, que aumenta la rentabilidad.

PROPIEDAD, PRIVACIDAD Y COMPARTICIÓN DE LOS DATOS

La compartición de los datos entre los sistemas sanitarios, la industria, los investigadores, los profesionales clínicos y los pacientes resulta clave para generar evidencias y avanzar en nuestros conocimientos sobre la salud y la enfermedad. Se están desarrollando prototipos para compartir datos clínicos y genómicos en una plataforma centralizada,¹⁴ aunque los costes inherentes a la TI impiden a algunos sistemas sanitarios participar en este uso compartido de los datos. Por ello, algunas poblaciones, menos dotadas, pueden quedar fuera de estos sistemas y estar infrarrepresentadas, o totalmente ausentes, en estas series de datos compartidas. Obtener conjuntos de datos más amplios y diversos, y poder compartirlos con entornos sanitarios más pequeños o de recursos limitados será clave para poder incluirlos en las estrategias de medicina de precisión del futuro. De hecho, la iniciativa All of US (<https://allofus.nih.gov/>) se ha propuesto como prioridad incluir las minorías más desfavorecidas y las poblaciones infrarrepresentadas en la cohorte poblacional.

Las normas políticas y reguladoras deben cubrir las preocupaciones de los participantes en relación con la protección y la privacidad de los datos. Dada la naturaleza intrínsecamente identificable de los datos genómicos, los pacientes están preocupados por su privacidad y derechos.¹⁵ Como obtener el consentimiento de los participantes es un primer paso necesario para poder obtener datos de investigación, el proceso de consentimiento informado se debe hacer más estandarizado y homogéneo de forma global, incluida la aplicación y estandarización de herramientas de consentimiento informado electrónicas no tradicionales para facilitar el proceso a los investigadores y los pacientes.

Las leyes orientadas a prohibir la discriminación basada en la información genética, como la Genetic Information Nondiscrimination Act de 2008¹⁶ de EE. UU., es un paso importante para conseguir vencer el temor del público al posible uso de sus datos (genómicos). El proceso de consentimiento informado se puede facilitar mediante una red que: 1) valore los riesgos y preocupaciones de los pacientes y el público en general; 2) aporte información sobre las protecciones de la privacidad actualmente vigentes; y 3) aporte información sobre en qué medida resulta bueno para el público compartir los datos.

COMPROMISO Y CONFIANZA DE LOS PARTICIPANTES

Los participantes son los elementos clave para favorecer la medicina de precisión. Su información genómica y personal contribuye a la investigación y, en último término, a generar evidencias. Sus deseos de compartir datos contribuirán a la aplicación de la genómica a la asistencia sanitaria. Su confianza en el uso eficaz y ético de los datos personales permitirá igualmente que estos sean compartidos. Las iniciativas orientadas a conseguir un compromiso más profundo entre los participantes y los diferentes componentes de la asistencia clínica e investigación de los distintos sistemas sanitarios permitirán que este campo progrese. El compromiso se está viendo reforzado mediante varios canales,

incluidos abordajes tradicionales de tipo educativo (para los profesionales, los pacientes y el público en general), y organizaciones de defensa de la salud y de los pacientes.

Dada la naturaleza longitudinal de la generación de evidencias en medicina de precisión, es necesario optimizar las iniciativas continuadas para conseguir involucrar a los participantes y mantener actualizado su conocimiento de los riesgos y beneficios existentes y/o posibles de la participación en la investigación en medicina de precisión, a fin de ayudar a garantizar una colaboración mantenida con los participantes y sus familias. Las estrategias de implicación de los participantes deben prestar atención a la diversidad de la capacidad de la población para comprender la información teórica y cuantitativa sobre la salud (lo que permite, por ejemplo, comprender la información relativa a los riesgos). El grado de implicación de los pacientes en la investigación y la asistencia sanitaria depende de su capacidad de acceder a la información sanitaria y comprenderla, junto con la de los documentos de consentimiento importantes y la posible repercusión que las pruebas y tratamientos pueden tener sobre su pronóstico clínico. Se deben realizar esfuerzos no solo para aportar información a los participantes (quizá mediante portales de pacientes conectados con una HCE habilitada para la medicina de precisión, como se ha comentado antes), sino también para garantizar que estos materiales son sensibles al contexto y adecuados culturalmente. La medicina genómica y de precisión puede agravar disparidades existentes en materia de salud; por tanto, serán precisas medidas adicionales para garantizar la información, la implicación y la representación de los distintos grupos étnicos y culturales, para conseguir de este modo que la medicina de precisión tenga una repercusión máxima en la mejora de la salud.¹⁷

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

38

TERAPIAS CELULAR Y GÉNICA, Y MEDICINA REGENERATIVA

LIOR GEPSTEIN Y KARL SKORECKI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TERAPIA CELULAR

Introducción y definiciones

Existe una notable necesidad de desarrollo de métodos orientados a facilitar la regeneración de tejidos y órganos lesionados o enfermos. Tal necesidad deriva de la incidencia implacable de traumatismos, trastornos congénitos y procesos isquémicos y degenerativos y se hace cada día más urgente a medida que la población mundial se expande y envejece. El cáncer está ligado a este ámbito, tanto directamente (en el reemplazo de la función de un órgano vital, que puede haberse perdido como resultado de la invasión del cáncer o de distintos tratamientos, o las terapias génicas o inmunitarias de base celular para el cáncer) como indirectamente (p. ej., por el papel de las células madre en la patogenia del cáncer y el riesgo oncogénico en terapias basadas en células madre). Los avances recientes en biología de células madre, intervenciones moleculares, biopolímeros y otras disciplinas relacionadas de bioingeniería y biología han abierto el camino a una investigación emergente y a la disciplina clínica de la medicina regenerativa.

Medicina regenerativa

La medicina regenerativa pretende hacer uso de los métodos de sustitución o reparación de células, tejidos u órganos disfuncionales a fin de restablecer la función normal. Por tanto, se vale de los tres pilares clásicos de la terapéutica médica (productos farmacéuticos, agentes biológicos y dispositivos médicos), así como de la más novedosa plataforma tecnológica, es decir, la terapia celular. El objetivo a largo plazo de la medicina regenerativa es curar la enfermedad, reemplazando las funciones perdidas de tejidos y órganos, y, en consecuencia, representa un complemento transformador de las terapias convencionales, orientado a modificar el curso natural de la enfermedad o proporcionar control sintomático.

Terapia celular

La terapia celular consiste en el uso de células para alcanzar un beneficio terapéutico, independientemente de cuál sea el tipo de célula o la indicación clínica. Aunque conseguir la regeneración de un tejido o un órgano mediante la sustitución de células constituye un importante objetivo de las técnicas de terapia celular, sus aplicaciones se extienden más allá del campo de la medicina regenerativa. Así pues, el espectro de aplicaciones de la terapia celular comprende la aplicación de estrategias de sustitución celular transitoria o permanente para conseguir efectos inmunomoduladores (p. ej., para la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped [EICH]), la actuación como vehículo para incorporar genes o productos génicos (estrategias de terapia génica de base celular) o tratamientos contra el cáncer basados en células manipuladas genéticamente. En este capítulo nos centraremos en el uso de la terapia celular en medicina regenerativa y, específicamente, en el potencial de los diferentes tipos de células madre para afrontar este reto.

Células madre

Las células madre poseen dos propiedades que las definen: 1) capacidad de autorrenovación, y 2) capacidad para diferenciarse en tipos de células con funciones especializadas (fig. 38-1). Ello puede ocurrir a nivel de la célula madre individual, a través del proceso de división celular asimétrica, o a nivel de la población celular, en el que un subconjunto de células se diferencian y el resto de células madre permanecen latentes o se replican ellas mismas como células madre. Después de la división celular asimétrica, las células no madre derivadas pueden generar una reserva de células amplificadoras de tránsito y restringidas a un sistema orgánico, con capacidad proliferativa aumentada, o pueden seguir diferenciándose mediante cambios de perfil de expresión génica y epigénica hasta alcanzar el estado de diferenciación final. Este marco conceptual se desarrolló después del descubrimiento de células de médula ósea capaces de reconstituir el sistema hematopoyético adulto. Estas células madre hematopoyéticas constituyen la base para el trasplante de células madre hematopoyéticas, la única forma de terapia de células madre actualmente establecida de manera sistemática en la práctica clínica (cap. 168).

Los diferentes tipos de células madre se clasifican de acuerdo con la proteína o los factores de transcripción que expresan, pero también de acuerdo con otros tres atributos clásicos: 1) la capacidad de replicación (limitada frente a ilimitada); 2) el alcance o la potencia de la diferenciación (es decir, pluri-, multi-, oligo- o unipotente), y 3) su posición en la historia vital del organismo (en el desarrollo o posterior al desarrollo). Por tanto, la terminología más reciente ha ampliado el uso de la denominación *células madre* para cubrir una gama más amplia de tipos celulares que contribuyen al desarro-

llo de órganos o que tienen la capacidad de repoblar tejidos y sistemas orgánicos. El término *células madre*, junto con las fórmulas anteriormente citadas, ha sido también recientemente extrapolado a la descripción de ciertas subpoblaciones celulares responsables, principalmente, del crecimiento de tumores malignos. Sin embargo, las células madre del cáncer no tienen ningún papel en la regeneración de tejidos, por lo que se tratan en el capítulo 171.

Células madre del adulto (posnatales)

Después del nacimiento, se considera que muchos tejidos contienen una subpoblación de células con capacidad de autorrenovación ampliada, además de capacidad para diferenciarse en tipos de células más maduras y con funciones especializadas (fig. 38-2). Las células madre del adulto, que se cree que representan menos del 0,01% del número total de células, se encuentran en compartimentos especializados, dentro del sistema hematopoyético y en otras localizaciones, y responden a señales de su microentorno local. Como resultado del éxito del trasplante de células madre hematopoyéticas en el tratamiento de la insuficiencia de médula ósea o junto con la terapia de mieloablación en neoplasias malignas, los científicos han hallado motivación suficiente para buscar células madre del adulto en otros órganos. Los sistemas orgánicos y tejidos adultos en los que se han encontrado células madre putativas son la médula ósea (compartimentos hematopoyético y mesenquimatoso) y la sangre periférica, el endotelio de los vasos sanguíneos, la pulpa dental, los epitelios de la piel, el tejido adiposo, el sistema digestivo, la córnea, la retina, los testículos y el hígado. También se ha referido la presencia de células madre/progenitoras similares en órganos de los que antes no se creía que contenían tales células, como el sistema nervioso central y el riñón. No está del todo claro si las células madre del adulto son remanentes de células madre en desarrollo que persisten en la edad adulta con fines de mantenimiento y reparación de órganos o si son un tipo celular diferente, destinado a este último propósito. Es importante destacar que, en muchos órganos, a pesar de la presencia de tales células madre específicas de tejidos, su capacidad de regeneración es insuficiente para hacer frente a una pérdida masiva de células, tal como ocurre, por ejemplo, después de una lesión cerebral isquémica.

Células madre embrionarias y pluripotentes inducidas

A diferencia de las células madre del adulto, con poder de diferenciación relativamente limitado, las células del embrión en desarrollo previo a la implantación conservan la capacidad de diferenciarse en los derivados de las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo), con posibilidad de contribuir a todos los tejidos del organismo (v. fig. 38-2). En el desarrollo normal, sin embargo, dichas células no persisten más allá de la etapa de blastocisto. Cuando se aíslan a partir de blastocistos no utilizados antes de la implantación, generados para fecundación *in vitro*, las células de la masa celular interna pueden utilizarse para generar líneas de células madre embrionarias (CME) humanas (fig. 38-3). Las CME humanas generadas muestran autorrenovación ilimitada en cultivo celular en estado no diferenciado, al tiempo que conservan la capacidad de diferenciarse en derivados celulares de las tres capas germinales, dando lugar básicamente a cualquier tipo de célula del cuerpo. Aprovechando las lecciones aprendidas de la embriología, los científicos han sido capaces de utilizar la aplicación secuencial de diferentes combinaciones de factores de crecimiento para lograr sistemas eficaces de diferenciación de CME humanas, produciendo poblaciones purificadas de diferentes tipos de neuronas, neurogliocitos, miocardiocitos, células de endotelio vascular y de músculo liso, células β pancreáticas, hepatocitos, diferentes células sanguíneas (plaquetas, eritrocitos) y otras líneas celulares.

Una de las limitaciones de la tecnología de las CME humanas es la imposibilidad de obtener tales células de un individuo adulto, lo cual impide su utilización de manera específica para un paciente. Esta limitación se puede superar gracias a la introducción de la técnica de células madre pluripotentes inducidas (CMPi). Este método permite reprogramar células somáticas del adulto (como fibroblastos o células sanguíneas) en células madre pluripotentes mediante la introducción de un conjunto de factores de transcripción relacionados con la pluripotencia. Después es posible conseguir que las CMPi humanas generadas de esta manera se diferencien en diversos tipos celulares, utilizando para ello protocolos de diferenciación similares a los que ya existen para las CME humanas. Es importante destacar que, dado que es posible generar CMPi humanas de manera específica para un paciente, en teoría esta tecnología se puede utilizar para desarrollar estrategias de sustitución de células autólogas que puedan evitar el rechazo inmunitario, para generar modelos de diferentes trastornos genéticos y de aplicación en enfermedades y pacientes específicos, para optimizar las terapias específicas de cada paciente y para establecer pruebas sistemáticas orientadas al descubrimiento y al ensayo de fármacos (fig. 38-4).

Propuestas de terapia celular en medicina regenerativa

Desde el punto de vista histórico, el campo de la terapia celular tiene sus orígenes en las transfusiones de sangre y productos sanguíneos (cap. 167), en los trasplantes de órganos sólidos (cap. 43), en la fecundación *in vitro* y en los trasplantes de médula ósea (cap. 168). Más allá de los tratamientos mencionados, convertidos en pilares terapéuticos en varios campos de la medicina, existen otras estrategias que, sin embargo, se consideran experimentales y se encuentran aún en diferentes fases de desarrollo pre-

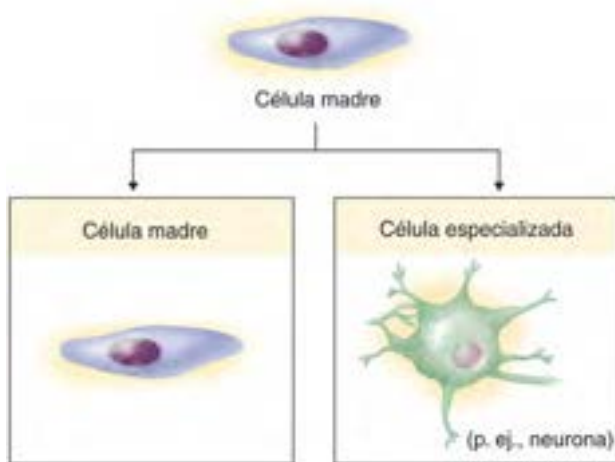


FIGURA 38-1. División celular asimétrica. Aunque esta primera característica fue considerada requisito necesario de las células madre según su descripción original dentro del sistema hematopoyético adulto, no todos los tipos celulares actualmente conocidos como células madre muestran esta propiedad. Por ejemplo, las células madre embrionarias del ser humano presentan división celular simétrica.

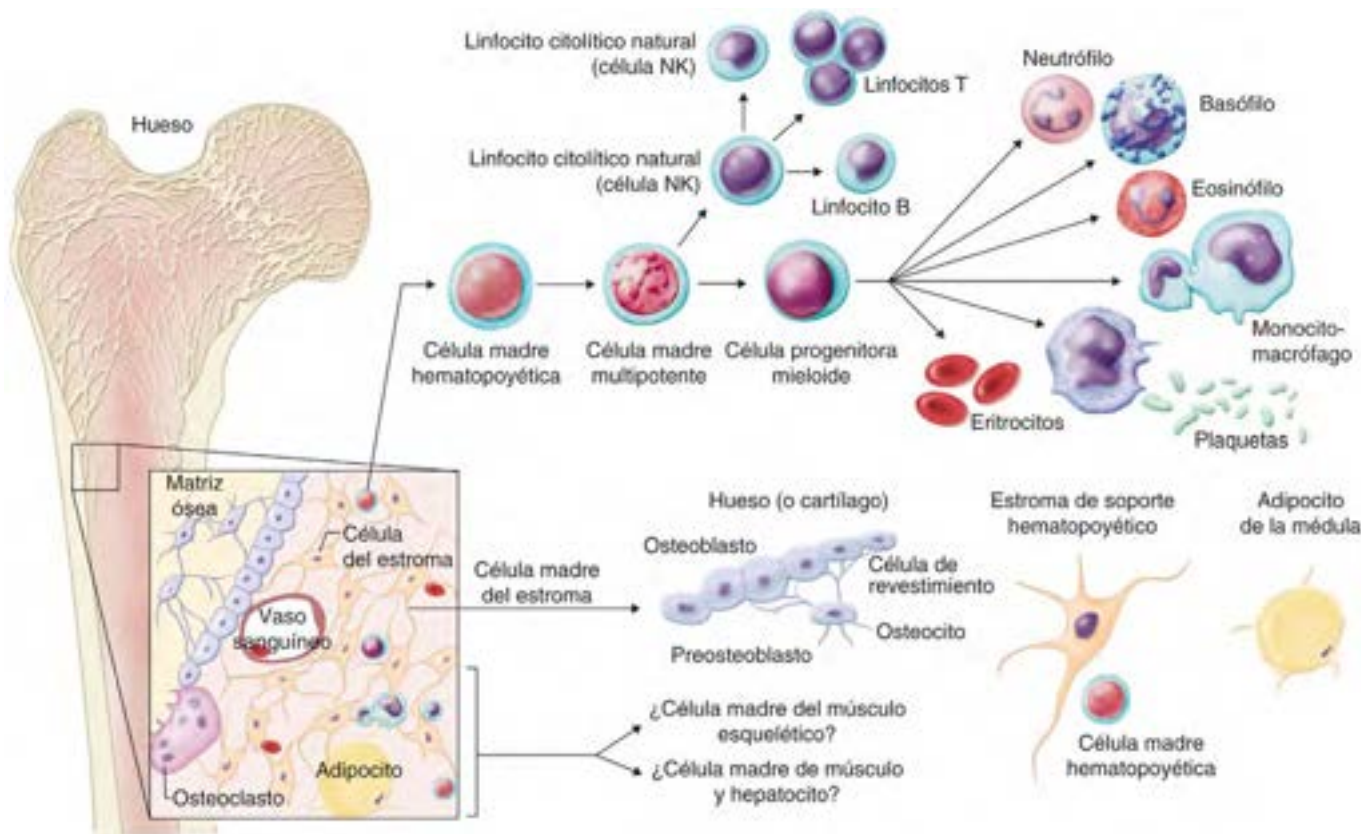


FIGURA 38-2. Células madre del adulto. Las células madre del adulto pueden ser multipotentes y tienen la capacidad de diferenciarse en un número limitado de tipos celulares distintos, a menudo restringidos a un determinado tejido o sistema orgánico, como en el caso de células madre epidérmicas o hematopoyéticas del adulto. Se han aislado dos tipos de células madre a partir de médula ósea adulta: las células madre hematopoyéticas y las células madre mesenquimatosas. Las células madre mesenquimatosas del adulto con origen en la médula ósea, aunque se ha demostrado que poseen un rango de diferenciación más amplio que el de cualquier otro tipo de células madre en el adulto, no alcanzan la pluripotencia. Se considera que, en algunos sistemas orgánicos, como el epitelio gastrointestinal, existe una reserva unipotente de células progenitoras para un recambio rápido de población de un solo tipo celular, si bien es difícil estar seguro de si estas células progenitoras pueden distinguirse de la población general de células totalmente diferenciadas en tejidos con una elevada tasa de renovación celular.

clínico y clínico. Estos trabajos de investigación en curso se agrupan conceptualmente en siete métodos distintos (fig. 38-5).

Administración de médula ósea y células progenitoras/células madre derivadas de la sangre

Multitud de estudios llevados a cabo a lo largo de la última década han evaluado la capacidad de las células madre mesenquimatosas o hematopoyéticas derivadas de médula ósea para lograr la reparación tisular tras su introducción en diversos órganos. Tales estudios se basaron inicialmente en la suposición de que estos tipos de células madre del adulto poseen cierto grado de plasticidad, lo cual les permite transdiferenciarse en tipos celulares fundamentales (p. ej., células cardíacas, células nerviosas y células hepáticas) después de su trasplante al medio tisular apropiado. Aunque cada día se cuenta con más datos indicativos de que esa transdiferenciación probablemente no es significativa, en muchos de estos estudios sí se observó cierto grado de mejora funcional después de la introducción de células madre en diferentes órganos. En la actualidad, parece que el efecto clínico beneficioso podría deberse a la secreción de diferentes factores de crecimiento por parte de las células injertadas («hipótesis paracrina»); se cree que estos factores, a su vez, aumentan los mecanismos endógenos de reparación tisular, mejoran la vascularización del tejido, modulan la inflamación y protegen los tejidos en riesgo.

Administración de vesículas extracelulares

Las vesículas extracelulares (VE) son mediadores intrínsecos de la comunicación intercelular en el cuerpo que permiten la transferencia funcional de biomoléculas (lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, como el ADN, el ARNm, los micro-ARN [miARN] y otros ARN no codificantes) entre diversas localizaciones. VE es un término colectivo referido a las vesículas que son secretadas o diseminadas por células y que pueden hallarse en los medios de cultivo cuando las células son cultivadas *in vitro* o *in vivo* en distintos fluidos corporales, como la sangre, la orina, la saliva y el líquido cefalorraquídeo. Se han realizado intentos de clasificar las VE en grupos, por tamaños o por sus mecanismos de formación y liberación. Así, se distinguen anticuerpos apoptóticos (de 1 a 5 μm), micropartículas (de 100 a 1.000 nm) y exosomas (< 100 nm). Sin embargo, estudios recientes han concluido que estos grupos se solapan.

Las VE están suscitando un considerable interés científico por el conocimiento de sus diversas funciones biológicas, pero también como biomarcadores de diferentes

estados patológicos y, lo más importante, como potenciales agentes terapéuticos. Como se ha indicado, numerosos tipos de células madre ejercen efectos beneficiosos en la reparación/regeneración tisular mediante un mecanismo paracrina. Recientemente se ha notificado que las VE derivadas de distintos tipos de células madre/células pueden sintetizar los efectos terapéuticos de estas intervenciones de trasplante. La hipótesis predominante es que las VE de células madre ejercen sus efectos terapéuticos transfiriendo moléculas biológicamente activas, como proteínas, lípidos, ARNm y micro-ARN, de las células madre a células lesionadas o enfermas. El uso de VE en vez de células conlleva numerosas ventajas, como menor coste, obtención y uso más sencillos, e inmunogenicidad limitada. Estudios preclínicos y clínicos en curso están evaluando la potencial eficacia de las técnicas de administración de VE en la regeneración tisular/reparación de múltiples órganos. Por último, como las VE representan un nuevo enfoque farmacológico de alta eficacia, con propiedades de unión intrínsecas y baja inmunogenicidad, también se está intentando manipular sus propiedades (directamente o modificando las células de origen) para conferirles características singulares ajustadas a aplicaciones específicas.

Administración o activación de células progenitoras/células madre específicas de tejidos o inducción de la proliferación celular

En contraste con las teorías convencionales, datos recientes indican que una serie de órganos de los que antes se pensaba que carecían de toda capacidad regenerativa (p. ej., cerebro, páncreas, riñón y corazón) sí poseen en realidad tal capacidad, aunque de forma limitada. El hecho de que esta capacidad se deba a la presencia de células madre/progenitoras específicas de los tejidos o a cierta capacidad de replicación de las células diferenciadas finales sigue siendo objeto de debate para cada órgano.

En los últimos años se han llevado a cabo importantes trabajos orientados a aislar tales potenciales células madre/progenitoras, específicas de los tejidos, sobre la base de la expresión de marcadores de células madre generales o específicos o en función de sus propiedades en cultivo. Dichos estudios también han puesto de manifiesto la posibilidad de realizar cultivos de esas células de un modo clonal, para dar lugar a uno o más tipos de células importantes para los órganos a partir de los cuales han sido aisladas. Los trabajos actuales de aplicación de los mencionados hallazgos en medicina regenerativa se centran bien en el aislamiento, la expansión *ex vivo* y el trasplante de estas células

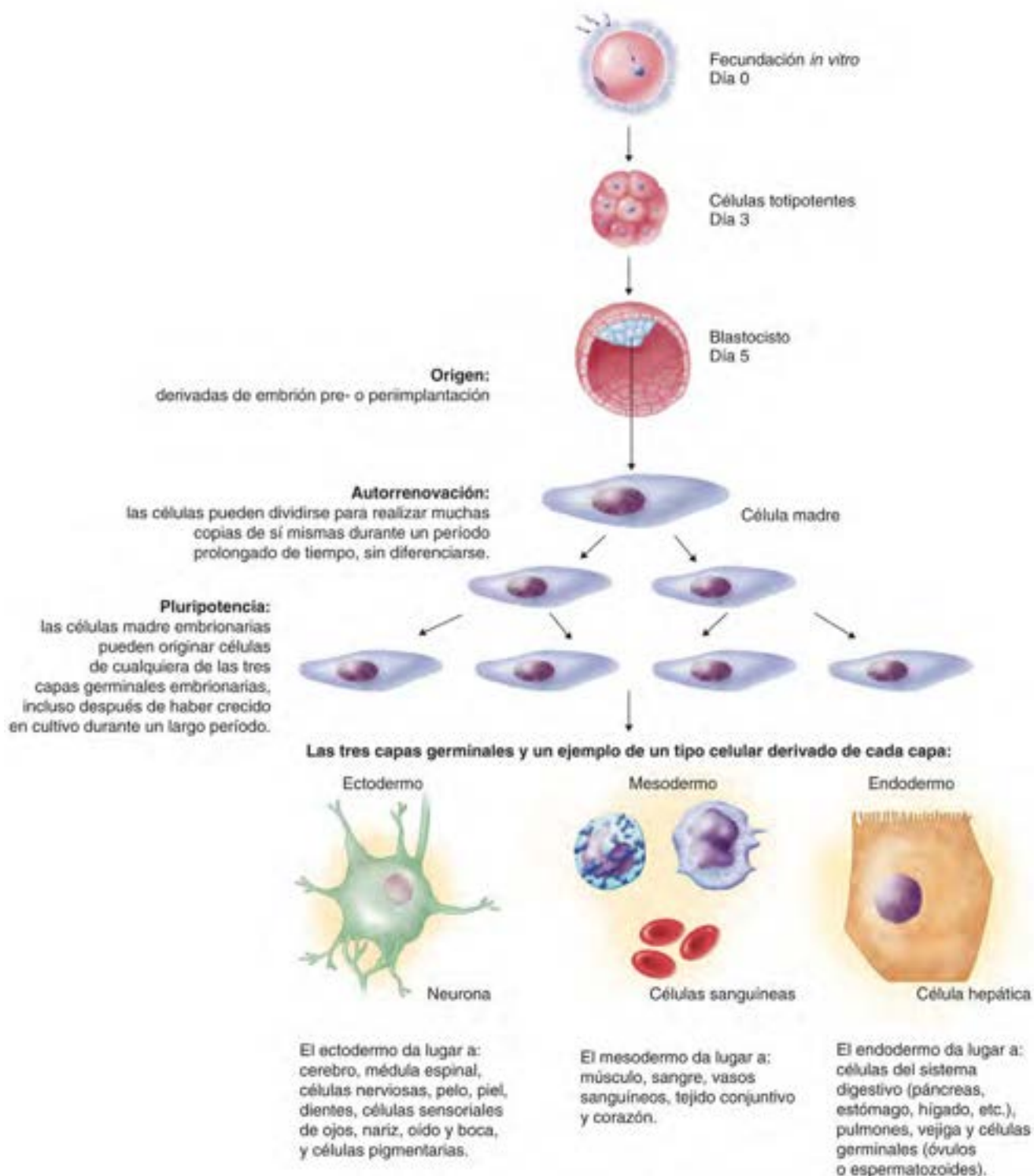


FIGURA 38-3. Células madre embrionarias. El término *totipotencia* se refiere a la capacidad de diferenciación en todos los tipos celulares de un organismo, incluidos tejidos extraembrionarios, placenta y cordón umbilical, una propiedad única del óvulo fecundado y que poseen también las células derivadas de las primeras divisiones celulares después de la fecundación. El término *pluripotencia* se refiere a la capacidad de diferenciación en todos los tipos de células especializadas a partir de las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo) del embrión en desarrollo y es un rasgo característico de las células madre embrionarias y de las células germinales.

madre/progenitoras putativas de nuevo a sus respectivos órganos de origen, bien en el aumento de su potencial reparador endógeno *in vivo*. Un ejemplo de la primera de estas estrategias puede encontrarse en el sistema nervioso central, a partir del cual las células progenitoras son extraídas y cultivadas (como neuroesferas), obteniéndose diferentes tipos de neuronas y neuroglíocitos de soporte. Abordajes similares se están aplicando a otros sistemas orgánicos.

Este último planteamiento, en cambio, busca influir en potenciales nichos de células madre con órganos dañados, a fin de reforzar las propiedades reparadoras endógenas de estas células madre/progenitoras. Este efecto puede ser la base del potencial beneficio terapéutico de las células madre derivadas de médula ósea tras su aplicación a diferentes órganos.

La estrategia definitiva tiene como objetivo impulsar la reparación endógena de órganos mediante la replicación de células diferenciadas finales de tejidos específicos. Tal estrategia puede aumentar la capacidad fisiológica inherente de un órgano dado (p. ej., secretagogos de insulina para las células β del páncreas) o intentar inducir la replicación en células que ya están retiradas del ciclo celular. Esta última propuesta ha de interpretarse con cautela, porque la inducción de una proliferación incontrolada (p. ej., mediante manipulación genética) aumenta el riesgo oncogénico.

Injerto de tejido fetal

El método más directo para la reparación de órganos es la sustitución de las células perdidas por homólogas idénticas. Sin embargo, la recolección y expansión de células

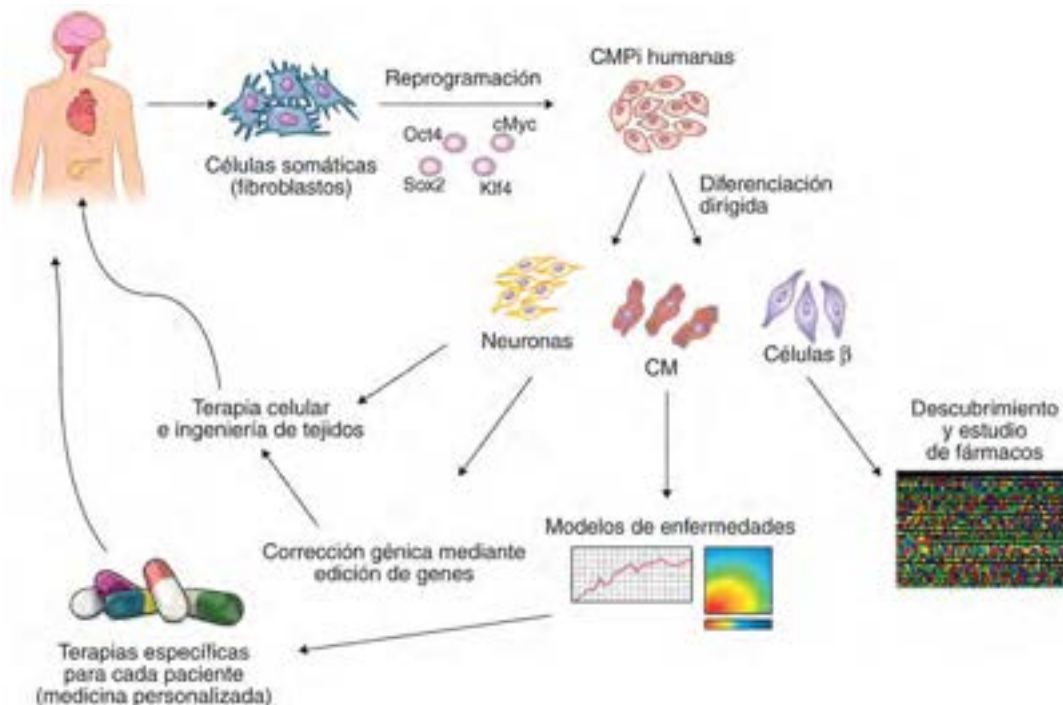


FIGURA 38-4. Aplicación de la técnica de células madre pluripotentes inducidas (CMPi) humanas. Es posible generar CMPi humanas específicas para un paciente por reprogramación de células somáticas del adulto (fibroblastos) con un conjunto de factores de transcripción para después estimular su diferenciación en distintas líneas celulares. Las CMPi humanas específicas pueden luego ser trasplantadas de nuevo al paciente de una manera autóloga en aplicaciones de medicina regenerativa. De manera similar, es posible generar modelos de trastornos hereditarios con CMPi humanas específicas de un paciente y de una enfermedad («modelos de enfermedad en placa») y utilizarlos para conocer mejor los trastornos genéticos, para el desarrollo de fármacos y para optimizar tratamientos personalizados. Las técnicas de edición de genes pueden utilizarse para corregir la mutación y para el trasplante de células sanas.

humanas del adulto para su trasplante no siempre es posible en el caso de diversos órganos con capacidad regenerativa limitada. Durante el desarrollo humano prenatal, las células de origen fetal muestran a menudo una mayor capacidad proliferativa, así como posibilidad de diferenciarse en más de un tipo de células maduras especializadas. Además, estudios en animales han demostrado que el trasplante de tejidos recogidos de órganos en desarrollo (recogidos en un intervalo concreto de tiempo durante el desarrollo embrionario) puede dar lugar a órganos completos funcionales, como riñones, pulmones y páncreas. En el caso del riñón, el reciente éxito en el aislamiento de células precursoras de nefronas expandibles a partir de tejidos fetales y su uso para ralentizar o detener la progresión de la lesión renal crónica en modelos experimentales están dando lugar a protocolos para generar esas células progenitoras mediante reprogramación de células de origen no fetal. Sin embargo, hasta la fecha, las únicas células derivadas del feto que se han utilizado para aplicaciones clínicas en humanos han sido las células dopaminérgicas derivadas del sistema nervioso fetal en desarrollo, aplicadas al tratamiento de la enfermedad de Parkinson (cap. 381). El uso más amplio de tejidos fetales en medicina regenerativa puede verse obstaculizado por razones, tanto técnicas como éticas, que limitan el acceso a dichas células, por la naturaleza alógena de tales procedimientos (que requieren inmunodepresión) y por la posibilidad de formación de tumores, como ya se ha descrito en algunos informes de casos.

Trasplante de células madre pluripotentes diferenciadas *ex vivo*

A diferencia de los tejidos fetales, las CME humanas son realmente pluripotentes (dan lugar a derivados celulares avanzados de las tres capas germinales). Es importante destacar que las CME humanas se pueden propagar en estado indiferenciado, para luego diferenciarse en diversos tipos celulares, generando un número potencialmente ilimitado de tipos de células especializadas para su trasplante. Numerosos estudios preclínicos han demostrado la capacidad de los derivados de CME humanas de injertarse, sobrevivir y mejorar el rendimiento de órganos en un amplio espectro de modelos patológicos animales (de insuficiencia cardíaca, enfermedad de Parkinson y otros trastornos neurodegenerativos, diabetes, etc.). Los primeros estudios clínicos en los que se utilizaron derivados de CME humanas acaban de salir a la luz, centrándose hasta ahora en la retina (trasplante de células del epitelio pigmentado de la retina [EPR]), en lesiones de la médula espinal (utilizando progenitores de oligodendrocitos) y en el corazón (usando células progenitoras vasculares derivadas de CME humanas), con estudios clínicos iniciales en el sistema nervioso central (enfermedad de Parkinson usando células dopaminérgicas) y para el tratamiento de la diabetes planificado para el futuro.

A pesar de los importantes logros alcanzados con CME humanas, la imposibilidad de generar CME humanas específicas para los pacientes a partir de individuos adultos,

las cuestiones éticas ligadas al uso destructivo de embriones humanos y el esperado rechazo inmunitario asociado a estos trasplantes de células alogenas suponen importantes obstáculos a su uso clínico. La técnica con CMPi humanas ofrece una solución potencial a estos retos. Como se ha señalado, las propias células somáticas del paciente (fibroblastos, folículos pilosos, células epiteliales urinarias o células sanguíneas) pueden ser reprogramadas mediante un conjunto de factores químicos y de transcripción para producir células madre pluripotentes. Las CMPi humanas específicas del paciente pueden luego ser estimuladas para diferenciarse en diversas líneas celulares, siguiendo para ello protocolos similares a los establecidos ya para las CME humanas. A su vez, estos derivados diferenciados son luego trasplantados, ya sea de modo autólogo o alogeno. Ensayos clínicos en los que se utilizaron líneas celulares derivadas de CMPi humanas se han iniciado recientemente, como en el caso de la degeneración macular (células EPR),¹ o se prevé que comiencen en los próximos años, orientados a la enfermedad de Parkinson (neuronas dopaminérgicas), la transfusión de hemoderivados (plaquetas y eritrocitos) y la insuficiencia cardíaca (miocardiocitos).

Una de las preocupaciones a la hora de trasladar las CME y CMPi humanas a una plataforma terapéutica es el riesgo de oncogenia. Esta preocupación se debe a la posibilidad de que las células indiferenciadas que quedan dentro de los injertos celulares formen teratomas, al uso de factores de reprogramación oncogénicos, a la integración aleatoria de los vectores virales utilizados en reprogramación celular («oncogenia por inserción») y a la inestabilidad génica, que conduce a mutaciones y aberraciones cromosómicas. El avance en los ensayos clínicos requiere la resolución definitiva de este problema. Otro reto lo constituyen el rechazo inmunitario previsto asociado al trasplante celular alogeno (que requiere inmunodepresión), y los obstáculos normativos, técnicos y de costes asociados al trasplante de base autóloga. Para superar estos últimos, se están desarrollando diversas estrategias para la creación de donantes universales de CMPi humanas.

Reprogramación directa

A diferencia de la estrategia basada en el uso de CMPi, cuya intención es inicialmente reprogramar células somáticas hasta un estado pluripotente, con posterior diferenciación de las células CMPi generadas hasta la obtención de líneas celulares específicas, las estrategias de reprogramación directa recientemente descritas tienen por objeto convertir directamente el fenotipo de un tipo de célula madura (fibroblastos) en otro. El prototipo de esta estrategia fue la demostración de que *MyoD*, regulador maestro de la formación de músculo esquelético, puede convertir fibroblastos directamente en músculo esquelético. El progreso a la derivación de otros tipos celulares después de este informe se retrasó muchos años, porque, a diferencia del músculo esquelético, para la mayoría de las líneas celulares no se han identificado genes maestros de regulación del desarrollo.

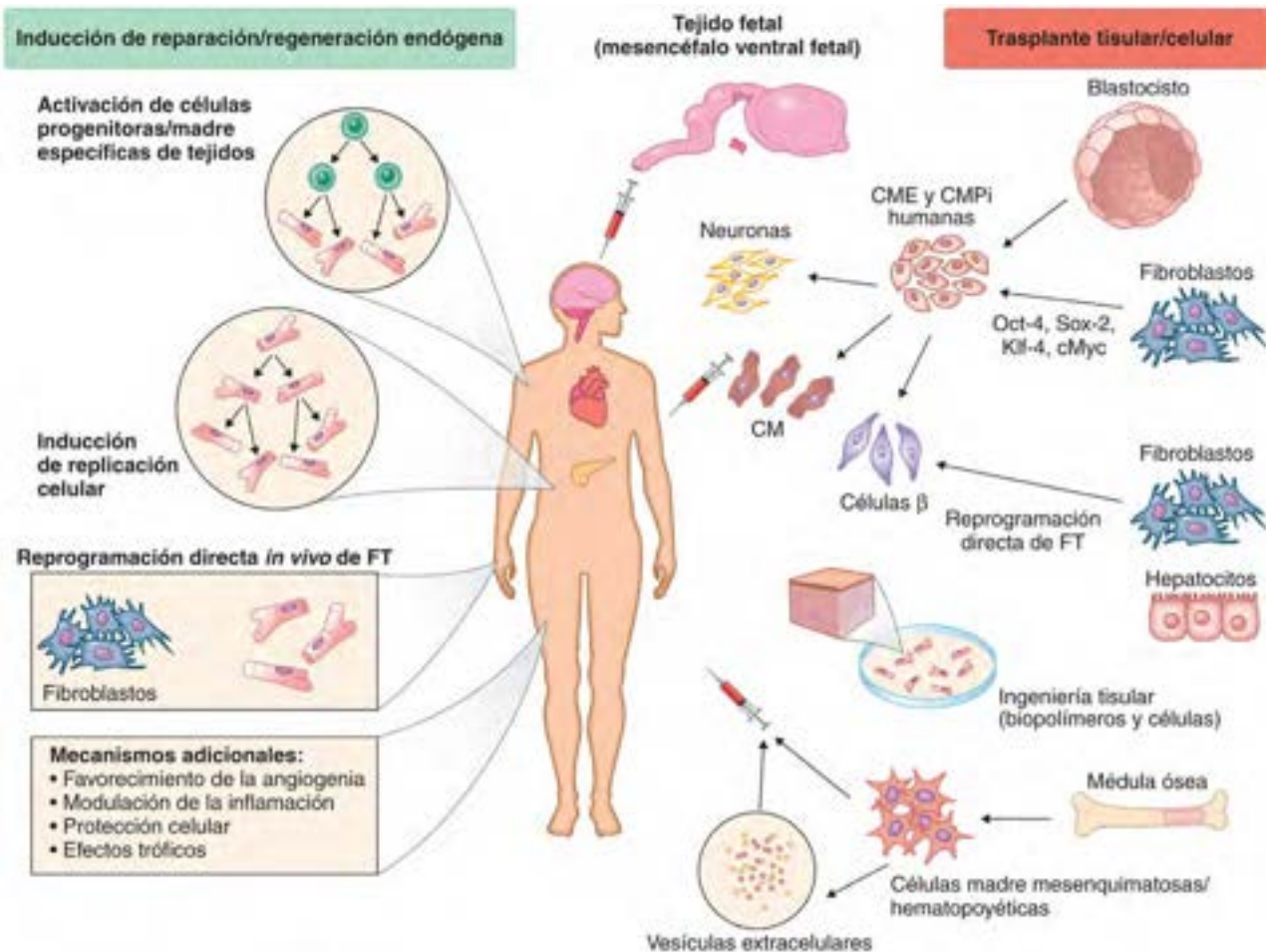


FIGURA 38-5. Marco conceptual de propuestas de medicina regenerativa. Estas estrategias se pueden dividir entre las que tratan de aumentar la regeneración endógena y las que se centran en el trasplante de células. El primer objetivo podría lograrse mediante activación de células madre/progenitoras putativas específicas de tejidos, mediante inducción de la replicación celular, por reprogramación directa *in vivo* basada en el factor de transcripción (FT) (convirtiendo directamente una célula somática [fibroblasto] en otra) y por otros medios indirectos (modulación de la inflamación, inducción de angiogénesis, efecto trófico, protección de tejido en riesgo, etc.). Entre las fuentes celulares que se pueden utilizar para el trasplante de células están los tejidos fetales (p. ej., mesencéfalo fetal ventral rico en células dopaminérgicas, para la enfermedad de Parkinson), las células madre pluripotentes (células madre embrionarias [CME] humanas y las células madre pluripotentes inducidas [CMPi] humanas), las líneas celulares derivadas y células somáticas que se pueden generar *ex vivo* mediante reprogramación directa de fibroblastos basada en el factor de transcripción. El uso más reciente de vesículas extracelulares derivadas de estas fuentes celulares se propuso como potencial alternativa a la terapia celular. Por último, las citadas fuentes celulares pueden combinarse con biopolímeros como estrategia de ingeniería de tejidos.

Sobre la base del enfoque experimental utilizado para identificar la combinación de factores de transcripción que pueden reprogramar células somáticas en CMPi, los investigadores evaluaron la posibilidad de lograr estrategias análogas de reprogramación del factor de transcripción de modo que el destino celular fuera directamente el de células somáticas. En consecuencia, usando una combinación de factores de transcripción para el desarrollo de líneas celulares específicas, los científicos fueron capaces de convertir directamente fibroblastos diferenciados finales u otras células somáticas en neuronas, células β , diferentes líneas de células hematopoyéticas y células similares a miocardiocitos. Estudios recientes han avanzado en este planteamiento, mediante la demostración de que la transdiferenciación basada en el factor de transcripción también se puede conseguir *in vivo*, un método en virtud del cual las células residentes (fibroblastos, células hepáticas u otras células) podrían convertirse en tipos celulares apropiados para la reparación de órganos. El desarrollo de este enfoque para su aplicación clínica puede considerarse más cercano a la terapia génica, con las ventajas, limitaciones y retos asociados a esta disciplina.

Ingeniería de tejidos

La ingeniería de tejidos es una especialidad tecnológica interdisciplinaria que combina los principios de las ciencias de la vida y la ingeniería con el objetivo de desarrollar sustitutos funcionales de tejidos y órganos dañados.² En lugar de introducir simplemente células en un área enferma, en la ingeniería de tejidos las células se insertan o siembran en andamios tridimensionales (derivados de diferentes biomateriales) antes de su trasplante. Independientemente de la aplicación clínica concreta, las estrategias de ingeniería de tejidos implican generalmente la utilización de combinaciones de biomateriales, células y factores biológicamente activos. El andamio sirve para múltiples propósitos, como son controlar la forma y el tamaño del tejido injertado, proporcionar señales biológicas y soporte biomecánico adecuado para las células, inducir la vascularización

del injerto y proteger las células del daño físico. Los andamios utilizados en las técnicas de ingeniería de tejidos se dividen comúnmente en dos categorías generales: andamios celulares, en los que se siembran células *ex vivo* antes del trasplante *in vivo* y andamios acelulares, que dependen de las células del receptor para su repoblación, con la subsiguiente reconstitución. Tales trabajos de ingeniería han llegado ya a los ensayos clínicos de prueba de concepto. Estos trabajos se han centrado principalmente en el sistema musculoesquelético (reparación de cartilago y hueso), aunque también se han dirigido a otros órganos, como el corazón, y a estructuras orgánicas complejas, como el esófago, la tráquea y la vejiga urinaria.

Aplicaciones de la terapia celular a enfermedades específicas

Aunque un número creciente de terapias celulares experimentales se encuentran en distintos estadios de ensayos clínicos, hasta ahora ninguna de ellas ha sido reconocida como tratamiento establecido o aprobado, a excepción del mencionado trasplante de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas. Sin embargo, ante la expectativa de importantes avances futuros, se ofrecen ejemplos de algunos de los trabajos que, desde el punto de vista del tratamiento, están realizándose en campos como los trastornos neurodegenerativos, la insuficiencia cardíaca y la diabetes.

Trastornos neurodegenerativos

El sistema nervioso central tiene una capacidad limitada de regeneración de tejido perdido, ya sea en circunstancias neurológicas degenerativas lentamente progresivas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica (ELA), ya sea en lesiones agudas que conducen a la pérdida rápida de células (p. ej., accidente cerebrovascular isquémico, lesión traumática de médula espinal). Los tratamientos basados en células madre están siendo estudiados como posibles nuevos paradigmas terapéuticos para trastornos neurodegenerativos agudos y crónicos. De

acuerdo con el espectro de las acciones mecanicistas anteriormente descritas en relación con la terapia celular, estos procedimientos pueden actuar en virtud de los siguientes mecanismos: 1) sustitución de células, consistente en que las células (preparadas para una línea celular neuronal o glial específica) son trasplantadas para reemplazar subtipos concretos de células perdidas (es decir, neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson, neuronas motoras en la ELA o una mezcla de diferentes subtipos neuronales y gliales en otros trastornos); 2) soporte trófico, en virtud del cual las células injertadas son empleadas para promover la supervivencia de neuronas o gliocitos afectados o para estimular la reparación endógena del cerebro enfermo a través de la secreción de factores neurotróficos, y 3) modulación del proceso inflamatorio, que se cree que contribuye a la patogenia de numerosos procesos neurodegenerativos. El primer objetivo, a pesar de ser el más atractivo, es probablemente el más difícil de alcanzar, porque sería necesario no solo contar con un número clínicamente relevante de subtipos gliales y neuronales específicos o con una combinación de estas células, sino también insertarlos en el sitio apropiado (ya sea de manera localizada, ya sea de forma difusa por todo el cerebro), y también sería necesario asegurar la supervivencia del injerto celular, su función continuada y adecuada y, otro aspecto importante, su integración en la red neuronal huésped.

La enfermedad de Parkinson (cap. 381) conlleva pérdida de neuronas dopaminérgicas que contienen melanina en el seno de la parte compacta de sustancia negra del mesencéfalo, junto con agotamiento concomitante de dopamina del estriado. Esta pérdida celular es responsable de las principales características motoras de la enfermedad. En la búsqueda de un tratamiento más definitivo que el farmacológico, los primeros informes sobre terapia de sustitución celular indicaron una mejora importante de la función motora después de la implantación en el estriado de tejido mesencefálico rico en dopamina, obtenido de abortos de fetos humanos de 6 a 9 semanas. La terapia inmunodepresora a largo plazo es esencial para permitir que las neuronas dopaminérgicas trasplantadas se desarrollen en todo su potencial funcional, a pesar de la idea de que el entorno del cerebro es un santuario inmunitario. Estándares de evaluación clínica ofrecen pruebas de supervivencia del injerto a largo plazo, integración morfológica y funcional y beneficio clínico después de la terapia con células de origen fetal, que ahora duran 10 años o más en algunos pacientes. No obstante, nuevos avances se han visto limitados por la falta de tejido de origen en cantidad suficiente para tratar a un número elevado de pacientes afectados, por la variabilidad inabordable de los resultados funcionales, por las graves discinesias referidas en un subconjunto de pacientes tratados y por consideraciones éticas.

Dadas las mencionadas limitaciones, los derivados de células madre podrían constituir una alternativa viable al tratamiento de la enfermedad de Parkinson, bien sustituyendo las neuronas dopaminérgicas, bien frenando el proceso de degeneración y restaurando la integridad de la vía nigroestriada mediante liberación de factores tróficos. Es importante destacar que se han generado *ex vivo* células dopaminérgicas similares a neuroblastos a partir de diferentes fuentes de células madre, entre ellas células madre pluripotentes (CMPi y CME humanas) por reprogramación directa de fibroblastos, células madre nerviosas (CMN) y células progenitoras del mesencéfalo ventral embrionario y CMN del adulto de la zona subventricular. Estudios preclínicos de injerto demostraron que tales células podían sobrevivir en modelos animales de la enfermedad de Parkinson y tener efectos funcionales beneficiosos después de la maduración celular.³ Sin embargo, algunas propiedades que son fundamentales para el éxito clínico no se han cumplido todavía en su totalidad en ensayos de trasplantes en animales en lo que se emplearon neuronas dopaminérgicas derivadas de células madre humanas. Otros retos que han de ser abordados son el desarrollo de métodos para evitar el avance de la enfermedad por destrucción de las neuronas injertadas (p. ej., manipular genéticamente las células para que segreguen factores neurotróficos) y la limitación de la discinesia inducida por el injerto (p. ej., reduciendo al mínimo el número de neuroblastos serotoninérgicos en el tejido injertado). Los ensayos clínicos iniciales con derivados de células madre pluripotentes humanas para la enfermedad de Parkinson se prevé que comiencen en un futuro próximo.

La investigación en el terreno de las estrategias basadas en células madre para el tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas, entre ellas ELA, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Batten, accidentes cerebrovasculares y las lesiones de cerebro y médula espinal, se encuentra ahora en fase de tránsito de los estudios experimentales en modelos animales a la planificación de ensayos clínicos. Informes recientes han puesto de manifiesto importantes efectos clínicos beneficiosos en modelos animales de diferenciación dirigida y de trasplante de CME y CMPi humanas en epitelio pigmentario de retina (EPR). Recientemente se han iniciado estudios con estas células en pacientes humanos afectados por degeneración macular en varios países.

Cardiopatías

Aunque algunos estudios recientes han cuestionado el dogma de que el corazón es un órgano final completamente diferenciado, especialmente en la fase neonatal, los mecanismos endógenos de reparación del corazón adulto suelen ser inadecuados para afrontar un infarto de miocardio extenso. La disminución resultante de la masa contráctil, que se asocia a pérdida de aproximadamente mil millones de miocardiocitos, puede llevar al desarrollo de insuficiencia cardíaca clínica (caps. 52 y 53). Al ser la insuficiencia cardíaca la principal causa de hospitalización y dada la escasez de órganos de donantes que limita el número de trasplantes cardíacos a nivel mundial, no resulta

sorprendente que el corazón se haya convertido en objeto de diversos trabajos de medicina regenerativa.⁴

El primer tipo celular empleado en ensayos clínicos sobre insuficiencia cardíaca fueron mioblastos de músculo esquelético. Tales células (células satélite) eran cultivadas de modo autólogo, expandidas *ex vivo* y trasplantadas al corazón. Sin embargo, los mioblastos del músculo esquelético muestran propiedades fisiológicas diferentes de las de los miocardiocitos y no forman conexiones electromecánicas con el tejido cardíaco receptor. En consecuencia, estos trabajos clínicos han sido en gran medida abandonados debido a falta de la eficacia y a las evidencias de aumento de arritmogenia en algunos pacientes.

La experiencia clínica más extensa en terapia celular miocárdica proviene del uso de células madre derivadas de médula ósea (principalmente células madre hematopoyéticas y, más recientemente, también células madre mesenquimatosas). Los efectos de la introducción de estas células (principalmente a través de la circulación coronaria) han sido estudiados en miles de pacientes, fundamentalmente en un contexto de infarto de miocardio agudo/reciente. Metaanálisis de miocardiopatías isquémicas o no isquémicas han arrojado resultados heterogéneos, y hay estudios que indican una leve mejoría de la función ventricular izquierda y otros que muestran resultados neutros.

A diferencia de las células de la médula ósea, las líneas de células madre pluripotentes humanas (CME y CMPi) pueden sin duda transformarse en miocardiocitos durante la diferenciación *ex vivo*. Trabajos de investigación recientes establecieron sistemas de diferenciación dirigida eficaces, que podrían generar cifras de miocardiocitos clínicamente relevantes (e incluso subtipos de miocardiocitos específicos de cavidades, como los miocitos ventriculares o las células marcapasos similares a las del nódulo SA), y que mostraron capacidad en las células generadas para injertarse, integrarse funcionalmente en el tejido cardíaco huésped y mejorar el rendimiento miocárdico en modelos animales de infarto de miocardio. En 2015, Menasche et al. comunicaron el primer caso de un humano con insuficiencia cardíaca grave tratado con derivados de CME humanas, utilizando un parche con células progenitoras cardiovasculares cosido en el ventrículo izquierdo en el momento de la cirugía de derivación. No obstante, problemas relacionados con la ética y la naturaleza alógena del injerto (CME humanas), el ineficaz e incompleto proceso de reprogramación (CMPi), las propiedades heterogéneas y relativamente inmaduras de los miocardiocitos generados, y los complejos aspectos normativos y de financiación aún continúan dificultando la implantación a gran escala de este tipo de terapias celulares.

Los trabajos más recientes en este campo se han centrado en tratar de inducir el reingreso de miocardiocitos maduros en el ciclo celular (directamente o después de una fase inicial de desdiferenciación) o de convertir el fenotipo de no miocitos (fibroblastos) en miocardiocitos. Dentro de esta última estrategia, se ha demostrado que el fenotipo de los fibroblastos murinos puede convertirse tanto *in vitro* como *in vivo* en células similares a miocardiocitos mediante la expresión de una combinación de factores de transcripción específicos de miocardiocitos. Aunque estos y otros métodos pueden aumentar el número de miocardiocitos y, en consecuencia, mejorar la contracción del corazón con insuficiencia cardíaca, se hallan aún en fase inicial de investigación.

Diabetes mellitus

Se ha constatado que el trasplante de páncreas con resultado satisfactorio y los protocolos mejorados sin glucocorticoides para trasplante de islotes de Langerhans no solo restablecen el control de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus, sino que previenen e incluso inhiben algunas complicaciones de la enfermedad (cap. 216). Sin embargo, las técnicas de trasplante de órgano completo o de islotes se ven limitadas tanto por el rechazo inmunitario como por la reducida disponibilidad de tejidos trasplantables. Ello ha motivado la búsqueda de tipos de células que reemplacen (diabetes mellitus de tipo 1) o estimulen (diabetes mellitus de tipo 2) la función deficiente de las células β .

El desarrollo de CME y CMPi humanas, junto con un mejor conocimiento del desarrollo de las células β , ha proporcionado una fuente de células potencialmente específica para derivar células β para la terapia de trasplante.⁵ Aprovechando lecciones de la embriología, se han desarrollado protocolos eficaces destinados a promover la diferenciación *in vitro* de células pluripotentes en un fenotipo de células β precursoras o en fase temprana. Este campo se ha aproximado incluso más a la aplicación clínica inicial, al afrontar el reto de crear células β más maduras y funcionales. Este abordaje comienza ahora a someterse a ensayos clínicos, en los que los sujetos reciben implantes de células progenitoras pancreáticas derivadas de CME humanas, si bien no se dispone aún de resultados detallados.

Uno de los problemas del uso de células β para la terapia de sustitución celular es que la destrucción autoinmunitaria de células β , que es la base de la patogenia de la diabetes de tipo 1, probablemente también induce destrucción de las células β derivadas de células pluripotentes, incluso de origen autólogo (CMPi humanas). Por consiguiente, se están intentando desarrollar medios tecnológicos (tecnologías de encapsulación) para aplicar las células en un entorno inmunoprotector que evite el rechazo celular, aunque manteniendo la capacidad de detectar glucosa y secretar insulina. Otro problema es la compleja interacción de las células β con las células vecinas en el islote pancreático para mantener un adecuado control de la glucosa fisiológica y metabólica.

Más allá de la derivación de nuevas células β a partir de células madre pluripotentes, se han registrado también avances en la reprogramación en células β de tipos celulares

estrechamente relacionados, por sobreexpresión de factores de transcripción reguladores maestros. Los primeros estudios se centraron en la conversión de hepatocitos en células similares a las β por sobreexpresión de PDX1, el factor de transcripción MAFA y NeuroD. En trabajos *in vivo*, se ha conseguido la transdiferenciación de células acinares de ratón a células β mediante sobreexpresión viral transitoria de tres factores de transcripción (PDX1, NGN3 y MAFA), mientras que la sobreexpresión de un solo factor de transcripción, PAX4, ha convertido con éxito células α murinas en células β .

La estrategia regenerativa final se centra en el aumento de la masa de células β del páncreas por inducción de la replicación de células β existentes. Este enfoque terapéutico tendría probablemente como principal objetivo a pacientes diabéticos de tipo 2, al disminuir la carga de las células β con sobrecarga de trabajo, pero también puede ser beneficioso para algunos pacientes con diabetes de tipo 1 que aún conservan cierta masa de células β . Mientras diversos tejidos se regeneran por diferenciación de células madre específicas de tejidos, nuevas células β pancreáticas derivan de la replicación de células β existentes. Recientemente se han identificado prometedores candidatos para aumentar la replicación de las células β , entre ellos activadores de la glucocinasa o la β -trofina, una proteína segregada por el hígado.

Plataformas derivadas de células madre para crear modelos de enfermedades, nuevos fármacos y una medicina personalizada

Además de la producción de células para aplicaciones regenerativas, la posibilidad de obtener mediante cultivo una amplia variedad de diferentes tipos celulares especializados de origen humano ofrece oportunidades sin precedentes en el campo del descubrimiento y ensayo de genes y fármacos. Por ejemplo, la posibilidad de obtener en cultivo miocardiocitos humanos proporciona una plataforma experimental preclínica de base celular para el estudio sistemático de fármacos de nuevo desarrollo, en términos de su potencial para causar prolongación del intervalo QT y, por tanto, de inducir riesgo de arritmia en el ámbito clínico. Otros ejemplos incluyen la creación de un microambiente tisular experimental de origen humano para estudiar la respuesta del estroma al crecimiento tumoral y la realización de ensayos de fármacos contra el cáncer dirigidos a respuestas oncogénicas, como la angiogénesis.

La aparición de la tecnología de las CMPi humanas ha revolucionado aún más este campo, ya que ha permitido por primera vez crear modelos de CMPi humanas específicos de enfermedad/genotipo y paciente para un extenso grupo de trastornos hereditarios. Los estudios iniciales se centraron en enfermedades hereditarias monogénicas, pero estudios más recientes han incluido enfermedades con patrones de herencia más complejos. En consecuencia, se ha demostrado que diferentes tipos de neuronas derivadas de CMPi humanas específicas de pacientes, miocardiocitos, células de músculo esquelético, células sanguíneas, hepatocitos y otros tipos celulares resumen en la placa de cultivo el fenotipo anómalo de una amplia gama de trastornos genéticos, entre ellos trastornos neurodegenerativos (p. ej., atrofia muscular espinal, disautonomía familiar, esclerosis lateral amiotrófica, esquizofrenia e incluso enfermedades de aparición tardía, como parkinsonismo y enfermedad de Alzheimer), diferentes cardiomiopatías y síndromes arritmógenos, una amplia gama de trastornos sanguíneos y otros trastornos genéticos. Estos modelos han supuesto ya importantes avances en el conocimiento de los mecanismos que subyacen a tales estados patológicos y han establecido plataformas experimentales únicas que permitirán realizar ensayos de tratamientos existentes de una manera específica para cada paciente (medicina personalizada), con objeto de evaluar el desarrollo de las terapias («estudios clínicos en placa de cultivo») y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

TERAPIA CELULAR EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Dado que estos nuevos y prometedores abordajes implican manipulación de ingeniería genética de las células *ex vivo*, se consideran en el apartado dedicado a la terapia génica.

TERAPIA GÉNICA

La terapia génica puede definirse en términos generales como transferencia de material genético a células para restaurar o corregir una disfunción celular o para proporcionar una nueva función celular en un intento de curar una enfermedad o, al menos, de mejorar el estado clínico de un paciente. El uso de genes como plataformas terapéuticas surgió a mediados del siglo XX, y los primeros estudios regulados se llevaron a cabo en EE. UU. en los años noventa. En el primer estudio clínico, una niña de 4 años de edad con carencia de adenosina desaminasa (ADA) fue tratada mediante transfección del gen de la ADA en sus leucocitos, mejorando su sistema inmunitario. Desde entonces, decenas de miles de pacientes han participado en gran número de ensayos de terapia génica desarrollados en todo el mundo. Las poblaciones de pacientes que con mayor frecuencia han sido objeto de dichos estudios son los pacientes de cáncer y los que padecen trastornos hereditarios monogénicos (e-fig. 38-1). Aunque la terapia génica fue concebida inicialmente como una forma de tratar trastornos potencialmente mortales (errores congénitos, cáncer) resistentes al tratamiento convencional, ahora se está explorando para trastornos no potencialmente mortales, pero que condicionan la calidad de vida del paciente.

Aunque los fracasos clínicos iniciales y cierto número de fallecimientos (solo dos de los cuales fueron en realidad directamente atribuibles a la terapia génica) y de casos de

transformación leucémica relacionados con esta modalidad de tratamiento llevaron a muchos a descartarla por peligrosa y prematura, éxitos clínicos recientes han reavivado el optimismo ante el prometedor de esta disciplina.⁶ Entre ellos se cuentan iniciativas enteramente nuevas en el marco del tratamiento de los síndromes de inmunodeficiencia primaria, los trastornos hematológicos y las leucodistrofias, la mejora de la visión en pacientes con enfermedad retiniana, los enfoques innovadores de las infecciones virales crónicas (como la del VIH), y el fomento de la consecución de resultados experimentales y clínicos en el tratamiento de diferentes formas de cáncer.

A pesar de estos éxitos, solo unos pocos agentes de terapia génica están actualmente aprobados y disponibles. El fomivirsén se usa para tratar la retinitis por citomegalovirus (cap. 346) en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). En 2012, el fármaco alipógeno tiparovec se convirtió en el primer tratamiento génico aprobado para uso clínico tanto en Europa como en EE. UU. Este medicamento utiliza un virus inyectado en un paciente para proporcionar una copia de trabajo de un gen y producir lipoproteína lipasa (LPL), con el objetivo de tratar el trastorno hereditario infrecuente de deficiencia de LPL. De manera similar, la secuencia codificante del inhibidor tumoral *p53* en un vector adenoviral se utiliza para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, aunque solo se ha registrado en China. La ingeniería genética *ex vivo* de linfocitos T para expresar receptores antigénicos quiméricos (células CAR-T) en el tratamiento del cáncer ha mostrado resultados muy alentadores y ha recibido la aprobación de la FDA estadounidense para su uso en ciertas neoplasias malignas hematológicas en niños y adultos jóvenes, y hay otros productos génicos en fase de revisión (v. más adelante). Análogamente, en 2016, la Comisión Europea concedió la aprobación comercial para una terapia génica con células madre hematopoyéticas (CMH) *ex vivo* para tratar la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) por déficit de adenosina desaminasa (ADA). Este tratamiento consiste en una sola infusión de CMH corregidas con genes autólogos, y se prepara a partir de CMH de la médula ósea del paciente, genéticamente modificadas con un vector retroviral γ , para insertar una copia funcional del gen de la ADA.⁷

Clasificaciones y mecanismos de acción

En general, las aplicaciones de la terapia génica somática se pueden dividir en aquellas que pretenden tratar o corregir diversos trastornos genéticos y aquellas cuyo objetivo es abordar enfermedades no genéticas, tratando de alterar células, tejidos y funciones orgánicas de manera favorable. Según la Organización Mundial de la Salud, existen más de 10.000 trastornos con patrón de herencia monogénica (<http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>), aunque solo una pequeña fracción son abordables mediante terapia génica. Los trabajos tradicionales de terapia génica para trastornos hereditarios se han centrado principalmente en la expresión exógena de genes que codifican proteínas anómalas o ausentes y también, en menor medida, en la modificación de patrones de expresión de genes anómalos. Se espera que trabajos futuros desvíen el centro de atención de la sobreexpresión incontrolada de la proteína deficiente a la corrección directa de la mutación en el ADN (estrategias de edición de genes) que se describe con más detalle a continuación.

Para los trastornos no genéticos, los trabajos de terapia génica están dirigidos a la sobreexpresión de una proteína específica, con objeto de alterar favorablemente la función celular (p. ej., para aumentar la contractilidad en la insuficiencia cardíaca por sobreexpresión de las proteínas relacionadas con el manejo del calcio), proteger el tejido expuesto a riesgo (p. ej., en lesiones renales agudas, cap. 112), producir efectos paracrinos a través de la secreción local de proteínas específicas por parte de células manipuladas genéticamente (p. ej., promoviendo la angiogénesis en los tejidos isquémicos o induciendo efectos neurotróficos en trastornos neurodegenerativos) e incluso obtener la secreción sistémica de proteínas (p. ej., en los ensayos de terapia génica, intentando corregir trastornos de la coagulación mediante la secreción de factores de la coagulación o la liberación sistémica de hormonas, como la eritropoyetina para el tratamiento de la anemia). Las principales iniciativas en el campo de la terapia génica hasta la fecha se han centrado en enfoques inmunoterapéuticos del tratamiento del cáncer (v. más adelante).

Los avances en el campo de la terapia génica han dado lugar al desarrollo de dos estrategias distintas: la terapia génica *ex vivo* e *in vivo*. La terapia génica *ex vivo* (estrategia de terapia celular y génica combinada) supone la obtención inicial de células de un paciente dado, seguida posteriormente de la modificación genética de esas células en laboratorio. Las células modificadas genéticamente pueden después seleccionarse, ampliando su número y reintegrándolas a continuación al mismo paciente, a fin de lograr el efecto terapéutico deseado. Esta estrategia resulta específicamente atractiva para la modificación genética de células madre, que podrían reconstituir los tejidos, órganos y sistemas pertinentes después de un trasplante. El ejemplo más notorio es el uso de injertos de células madre hematopoyéticas en ensayos de terapia génica para trastornos hematopoyéticos.

La terapia génica *in vivo*, por el contrario, implica la inserción del transgén pertinente (mediante diversos vectores) directamente en el tejido diana, seguida de la expresión estable o transitoria del transgén en las células pertinentes. La expresión del transgén solo en los tejidos/células pertinentes se puede alcanzar mediante una combinación de administración (inyección) localizada, un tropismo particular del vector utilizado para el tejido de interés y la expresión del transgén bajo el control de un promotor específico de la célula o el tejido.

Métodos de administración de terapia génica

Los agentes de terapia génica se hallan a menudo compuestos por dos elementos: 1) el material genético en sí (es decir, el casete de expresión de ADN [la carga terapéutica útil más común que se utiliza], ARN corto de interferencia o una molécula no codificante), y 2) el sistema de administración de vectores. Este último suele ser el componente más complejo y condicionante, y es importante seleccionar el método de administración más eficiente para cualquier terapia génica, así como conocer los posibles efectos adversos de cada tipo de vector, adaptando así la terapia a consideraciones clínicas específicas. Existen ingentes impedimentos para la transferencia satisfactoria de genes, entre ellos, atravesar la membrana celular, salir del endosoma, traspasar la membrana nuclear y lograr la integración en el genoma huésped. Los vectores que se han desarrollado para tratar de superar estos obstáculos pertenecen a dos amplias categorías, las de los vectores no virales y virales.

La terapia génica mediada por vectores no virales se conoce como transfección y consiste en la inserción directa de ADN desnudo mediante inyección, el uso de liposomas (lípidos catiónicos mezclados con ácidos nucleicos), nanopartículas y otros medios. Aunque los vectores no virales se producen en cantidades relativamente grandes y tienden a plantear escasos problemas tóxicos o inmunitarios, su principal inconveniente es la transferencia ineficaz de genes. Además, la expresión del gen ajeno tiende a ser transitoria, lo que impide su aplicación a muchos estados patológicos en los que es necesaria la expresión sostenida y de alto nivel del transgén. La eficacia de la administración de un vector no viral podría mejorarse mediante el uso de diferentes métodos físicos, como la electroporación (para compartimentos corporales bien circunscritos o masas tales como músculo, piel y tumores), la pistola de genes (para vacunas de ADN) y la aplicación de ultrasonido (para aplicaciones cardiovasculares y relacionadas con tumores).

La terapia génica mediada por vectores virales se conoce como *transducción*. Este método ha sido el conducto principal para la transferencia de genes a las células humanas en la mayoría de los ensayos de terapia génica. El principio en el que se basan los vectores virales es el aprovechamiento de la capacidad innata de los virus para insertar material genético en la célula infectada. Los virus utilizados en terapia génica han sido modificados para mejorar la seguridad, aumentar la captación específica y potenciar la eficacia. Sin embargo, por cada vector de terapia génica basado en un virus específico se han producido importantes inconvenientes, que deben contrarrestarse con los potenciales efectos terapéuticos beneficiosos. Por ejemplo, en la terapia génica para el cáncer, la respuesta inmunitaria frente al vehículo de administración que lleva el material genético contra el cáncer se aprovecha y sirve como adyuvante. En cambio, en enfermedades monogénicas, sería preferible que el sistema de introducción de un gen para que se exprese durante un período prolongado, en sustitución o como complemento de un producto génico deficiente, fuera ignorado por el sistema inmunitario.

Los vectores virales derivan de virus con genoma de ARN (retrovirus y lentivirus) o de ADN (adenovirus, virus adenoasociado [VAA], del virus del herpes simple [VHS] y del virus de la viruela [virus vacuna]). Los vectores virales se subdividen en dos categorías principales: vectores integrativos, que se insertan a sí mismos en el genoma del receptor, y vectores no integrativos, que, a menudo (aunque no siempre), forman un elemento genético extracromosómico. Los vectores integrativos, tales como vectores γ -retrovirales y vectores lentivirales, se utilizan en general para la transfección activa de células en división, ya que son heredados de forma estable. No obstante, los vectores integrativos pueden ser portadores de riesgo de mutagenia insercional (habiéndose referido transformaciones oncogénicas clínicas con uso de retrovirus). Los vectores no integrativos, como los vectores adenovirales y los vectores de VAA, se pueden utilizar en la transfección de células latentes o células en división lenta, pero se pierden enseguida (en el caso de los vectores adenovirales) a partir de células que se dividen rápidamente. Por último, puede también alcanzarse una eficiente transducción de genes usando vectores que se mantienen como episomas, sobre todo en células que no se encuentran en división.

Los vectores adenovirales y los vectores retrovirales basados en el virus de la leucemia murina de Moloney ocuparon un lugar destacado en los primeros ensayos de terapia génica. No obstante, se produjo cierto movimiento de rechazo de ambos después de un caso de fallecimiento, que se vinculó a la toxicidad del vector adenoviral (utilizado en ese estudio específico para introducir el gen ornitina transcarbamoylase), y de los casos de leucemia en pacientes de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) X1 (vinculados a activación de *LMO2*, un oncogén en el cromosoma 11, por mutagenia de inserción asociada al vector viral de la leucemia murina). En consecuencia, estos vectores han sido en gran medida reemplazados por VAA y vectores lentivirales, respectivamente, que son actualmente los vectores más utilizados en los ensayos clínicos. Existen otros vectores virales que tienen aplicación en entornos específicos. Por ejemplo, se están desarrollando en terapia génica aplicaciones para el tratamiento del dolor, y se está utilizando un vector virus del herpes simple de replicación deficiente, por su tropismo por los tejidos nerviosos y en terapia génica del cáncer se están utilizando diferentes virus oncolíticos con tropismo preferencial por células cancerosas.

Enfermedades tratadas mediante terapia génica

Inmunodeficiencia heredada

Las CMH son los objetivos preferidos de la terapia génica *ex vivo*, ya que la modificación genética de las CMH multipotentes con automantenimiento asegura un aporte continuo al cuerpo de su progenie con genes corregidos. Así pues, estos enfoques

tienen el potencial de tratar trastornos cuando no consiguen desarrollarse o funcionar correctamente líneas hematopoyéticas maduras. El proceso de la terapia génica basada en CMH implica aislamiento inicial de estas progenitoras a partir de la médula ósea o la sangre periférica, utilizando anticuerpos dirigidos contra el marcador de superficie CD34, seguido de la modificación genética *ex vivo* mediante vectores portadores del casete de expresión del transgén corrector. Antes de que las células modificadas vuelvan a ser incorporadas al paciente, el receptor suele ser tratado con una pauta de quimioterapia de precondicionamiento para aminorar las células progenitoras endógenas y favorecer el injerto de las células con genes corregidos.

El primer beneficio clínico convincente de la administración de genes en general, y de la terapia génica basada en CMH en particular, se demostró en pacientes con inmunodeficiencias hereditarias (cap. 236). Estos primeros estudios abordaron dos tipos de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), ambos caracterizados por desregulación del desarrollo de linfocitos, así como un tercer trastorno, la enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X (EGC-X). Los niños afectados por estos trastornos presentan infecciones reiteradas y retraso del desarrollo.

Los afectados por IDCG por déficits de ADA experimentan muerte prematura de linfocitos T, B y citolíticos naturales (NK), como resultado de la acumulación de metabolitos de la purina. Los pacientes con esta enfermedad han sido tratados con vectores que expresan el gen ADA. En los primeros pacientes con IDCG por ADA, se puso de manifiesto que los linfocitos T transducidos que expresan ADA transgénico persisten durante más de 10 años. Sin embargo, el efecto beneficioso de la terapia génica solo alcanza una corrección parcial del defecto metabólico. Recientemente, un protocolo de transferencia de genes mejorado de células CD34 positivas de médula ósea, combinadas con busulfano en dosis bajas, dio lugar a un injerto multilínea estable de células progenitoras transducidas a niveles importantes, restablecimiento de la función inmunitaria, corrección del defecto metabólico de ADA y beneficio clínico demostrado.

Se ha puesto de manifiesto que el tipo ligado al cromosoma X (grupo IDCG-X), en el que existe deficiente señalización de supervivencia dependiente de citocinas en linfocitos T y NK, se corrige mediante la introducción de la secuencia natural de la cadena común γ -C, que es un componente esencial de cinco receptores de citocinas. En la mayoría de los niños tratados se produjeron reconstitución completa del sistema inmunitario, erradicación de las infecciones y ganancia en el desarrollo. En un estudio clínico, en 4 pacientes aparecieron neoplasias hematológicas malignas. No obstante, en los más de 20 pacientes tratados en dos ensayos clínicos separados, 5 desarrollaron una enfermedad similar a la leucemia aguda que provocó una muerte. Por último, 2 pacientes adultos con EGC-X que sufrían infecciones bacterianas recurrentes fueron tratados con células CD34 positivas transducidas con *gp91 phox*, y se produjo una significativa mejoría clínica a corto plazo. No obstante, en estos 2 pacientes se observó una expansión de células transducidas por genes causada por la activación transcripcional de genes promotores del crecimiento, lo cual originó mielodisplasia (cap. 172) y pérdida gradual de eficacia.

A pesar de la convincente mejora clínica observada en la mayoría de los pacientes tratados con terapias génicas basadas en CMH de primera generación para la inmunodeficiencia, las consecuencias adversas graves, incluso de riesgo vital, debidas a la integración aleatoria de retrovirus frenaron el progreso en este campo durante años. El reciente desarrollo de vectores (como los vectores lentivirales), con eficacia y seguridad mejoradas en modelos preclínicos, ha renovado el interés en este ámbito. Como consecuencia de ello, las terapias génicas basadas en CMH que incorporan estos nuevos vectores se han probado con éxito en enfermedades hereditarias graves del sistema inmunitario (síndrome de Wiskott-Aldrich [SWA] e inmunodeficiencia combinada grave ligada a X [IDCG-X1]) y de la sangre (β -talasemia), así como en tesaurismosis neurodegenerativas (adrenoleucodistrofia y leucodistrofia metacromática).

Pérdida de visión

Los notables beneficios que la sustitución de genes proporciona a pacientes con enfermedades degenerativas graves fueron destacados en primer lugar por la terapia génica retiniana. Investigadores clínicos han utilizado terapia de aumento de genes en adultos y niños con amaurosis congénita de Leber, mediante inyección subretiniana directa de un virus adenoasociado recombinante, que expresa el transgén *RPE65*.⁸ Esta rara enfermedad hereditaria del ojo destruye fotorreceptores (cap. 396), y los resultados de la terapia génica han proporcionado evidencia médica de conservación de la visión a pesar de la degeneración continuada de la retina.

Hígado

El hígado constituye un objetivo atractivo para las terapias génicas *in vivo* directas, porque los hepatocitos son poderosas fábricas de proteínas que liberan sus productos a la circulación sanguínea. Por ello, las terapias génicas hepáticas pueden aportar una estrategia para el tratamiento de varias enfermedades metabólicas hereditarias, así como de deficiencias de proteínas plasmáticas, como las diferentes coagulopatías (cap. 165). Dado que la elevación de las concentraciones de menos del 1% (en personas afectadas) a valores del orden del 5% puede ser suficiente para la consecución de un tratamiento eficaz, la terapia génica dirigida al hígado se ha probado, principalmente para el tratamiento de la hemofilia B grave. En estudios que utilizaron vectores VAA-8

(con tropismo específico por los hepatocitos) para administrar el transgén del factor VIII o del factor IX, junto con inmunodepresión transitoria (esteroides), se observaron concentraciones de los factores a largo plazo suficientes (6%), que determinaron una significativa mejoría clínica.^{9,10}

Enfermedades cardiovasculares y pulmonares

Los trabajos de terapia génica en el campo cardiovascular se han centrado en alcanzar la angiogenia terapéutica en pacientes afectados por cardiopatía isquémica crónica o isquemia crítica de extremidades (ICE) y en mejorar la función cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca. El uso de genes para revascularizar el miocardio isquémico por arteriopatía coronaria (AC) y las extremidades isquémicas por arteriopatía periférica (AP) ha sido el centro de interés durante dos décadas de investigación preclínica con diversos mediadores angiogénicos, entre ellos el factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento de hepatocitos y otros, codificados por plásmidos de ADN o vectores adenovirales. En general, estos estudios de terapia génica en modelos animales experimentales de isquemia resultaron muy alentadores, conduciendo finalmente a varios ensayos clínicos. Sin embargo, a pesar de las demostraciones preliminares de eficacia y seguridad razonable, los resultados de los últimos ensayos clínicos sobre angiogenia terapéutica en isquemia miocárdica e ICE han ofrecido resultados poco uniformes, de modo que quedan por precisar los medios concretos de inducción de una angiogenia terapéutica clínicamente útil. Estos resultados subóptimos pueden deberse a diversas razones, entre ellas la aplicación de un único factor de crecimiento –que puede no ser suficiente para abordar las diversas implicaciones del desarrollo de una inducción eficaz de vasos colaterales–, la necesidad de administrar de manera más sostenida el factor de crecimiento con el fin de establecer vasos más estables y la necesidad de plantearse como objetivo la arteriogenia en lugar de la angiogenia, con objeto de conseguir un aumento más significativo de la perfusión. En consecuencia, los trabajos en este campo tienden a utilizar diferentes terapias celulares para estos trastornos isquémicos, así como a la aplicación combinada de estrategias de inserción de células y genes para lograr mejores resultados. Por ejemplo, un reciente y atractivo abordaje ha utilizado la aplicación combinada de células endoteliales y de músculo liso (con cada tipo celular modificado para secretar un factor de crecimiento angiogénico diferente) a pacientes con ICE.

Por cuanto respecta a la insuficiencia cardíaca, los ensayos de terapia génica se han centrado en la reparación de la regulación anómala del calcio, característica de los miocardiocitos humanos con insuficiencia.¹¹ Debido a que se ha observado que una reducción en los niveles de la calcio-ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA2a, la bomba de calcio del retículo sarcoplásmico) es un factor clave en la alteración del ciclo del calcio en la insuficiencia cardíaca, esta proteína se convirtió en un atractivo objetivo clínico dentro de la estrategia de inserción de genes. La sobreexpresión de los niveles de SERCA2a por introducción de genes de miocardiocitos ha dado lugar al restablecimiento de los canales de calcio de tipo transitorio anómalos y a una mejor contractilidad cardíaca, a reducción de la frecuencia de las arritmias y a una mejor utilización del oxígeno en modelos animales con insuficiencia cardíaca. Como consecuencia, se han demostrado los efectos clínicos beneficiosos de la introducción del VVA del transgén SERCA2a a través de la circulación coronaria en las fases I y II de los ensayos Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID). Desafortunadamente, un estudio de seguimiento más extenso (CUPID-2) no constató beneficios similares, y la causa más probable fue la expresión ineficaz del transgén en el miocardio. Ello subraya el reto que supone la introducción eficaz de genes en el corazón.

Fibrosis quística

Los protocolos experimentales de terapia génica de la fibrosis quística (FQ) (cap. 83) se aplican desde 1990. La proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR) se encuentra mutada en los pacientes con esta enfermedad. La transducción del epitelio nasal y del árbol bronquial es potencialmente factible por métodos no sistémicos. Se han desarrollado métodos de terapia génica no virales que introducen una copia del gen de *CFTR* en las vías respiratorias de los pacientes con FQ. Varios ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se ha llevado a cabo la transferencia del gen de *CFTR* mediada por liposomas al epitelio nasal, han confirmado su seguridad y demostrado grados variables de corrección funcional. Además, diversos estudios clínicos han evaluado el potencial de retrovectores, adenovectores y vectores VAA para la terapia génica en la FQ. Con sistemas de introducción tanto virales como no virales, se registraron efectos secundarios leves. Sin embargo, el efecto clínico beneficioso a largo plazo ha sido marginal. Vectores mejorados están siendo evaluados en estudios preclínicos.

Cáncer

Una de las aplicaciones más interesantes de la terapia génica es la centrada en el cáncer. Las estrategias de terapia génica orientadas al cáncer se agrupan según sus mecanismos de acción. Incluyen terapias dirigidas a inducir directamente efectos citotóxicos en células cancerosas (mediante virus oncolíticos o introducción de inductores de apoptosis y genes suicidas), tratamientos destinados a aumentar la respuesta inmunitaria frente a antígenos tumorales y terapias dirigidas al microentorno del tumor.

Efectos citotóxicos directos

Los virus oncolíticos tienen utilidad terapéutica frente al cáncer e infectan de forma selectiva, amplían y luego dañan los tejidos cancerosos, sin afectar a los normales. La selectividad de los diferentes virus oncolíticos en relación con el cáncer aprovecha las deficiencias que se encuentran habitualmente en muchos tipos de tumores, como la ausencia de respuesta antiviral, la activación de las vías de Ras, la pérdida de inhibidores tumorales y una apoptosis defectuosa. Los virus oncolíticos pueden eliminar células cancerosas infectadas de muchas maneras diferentes, que van desde la citotoxicidad directa mediada por virus hasta distintos mecanismos efectores citotóxicos de la respuesta inmunitaria.

Diversos virus, como el virus de la enfermedad de Newcastle (que activa la respuesta inmunitaria innata o la adaptativa), el reovirus (que activa las proteínas cinasas del huésped para detener la producción de proteínas) y el virus de la parotiditis, tienen capacidad intrínseca para dirigirse de manera específica a las células cancerosas y, al producirse su replicación, causan niveles significativos de muerte celular y regresión tumoral. Otros virus (virus del herpes simple, adenovirus, virus de la viruela [virus vacuna], virus de la estomatitis vesicular y poliovirus) han de ser diseñados genéticamente para generar actividad oncolítica. Los virus fruto de ingeniería genética y los virus antitumorales intrínsecamente selectivos están siendo objeto de ensayos en trastornos clínicos tanto iniciales como avanzados, como el melanoma metastásico y diferentes tumores cerebrales.

Más allá del efecto citopático viral directo, es posible utilizar vectores virales para administrar genes a las células cancerosas, lo cual causa la muerte de las células tumorales. Los transgenes correspondientes codifican proteínas celulares que están implicadas en la apoptosis o que impiden la proliferación. La selectividad por la activación de estos genes solo en las células tumorales se logra, ya sea mediante el uso de los mencionados virus oncolíticos, por expresión de los transgenes bajo control de promotores que se activan solamente en células cancerosas en general (p. ej., telomerasa humana o survivina) o en tipos específicos de tumores (probastina en el cáncer de próstata, ceruloplasmina en el cáncer de ovario, HER2 en el cáncer de mama y antígeno carcinoembrionario en el cáncer de colon). El fármaco de terapia génica clínicamente más avanzado contra el cáncer es el adenovector de replicación deficiente que expresa el gen *p53* humano. Este tratamiento (gencidina) está aprobado en China para el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello por administración directa en el lecho tumoral.

Otro método interesante es el uso de genes suicidas. La terapia con genes suicidas consiste en la introducción de una enzima activadora de profármaco (gen suicida) que convierte profármacos no tóxicos en metabolitos citotóxicos. El prototipo de este tipo de combinación gen suicida/profármaco es la VHS-timidina cinasa (TK)/ganciclovir (GCV). El gen de la TK se expresa selectivamente solo en células cancerosas (por uno de los métodos descritos anteriormente) y, después de la aplicación de GCV, se convierte en el agente citotóxico GCV fosforilado. Curiosamente, el GCV fosforilado solo es tóxico para las células en división, aumentando aún más la selectividad para las células cancerosas. Esta estrategia fue inicialmente explorada en tumores cerebrales agresivos (glioblastoma multiforme) y, más recientemente, en pacientes con recidiva local de tumores de próstata, mama y colon. Otras estrategias citotóxicas consisten en expresar proteínas proapoptóticas segregadas, como el ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL) o citotoxinas, como la exotoxina de *Pseudomonas*.

Terapia celular inmunomoduladora

Después de muchos años de investigación experimental y clínica, los abordajes inmunoterapéuticos se están constituyendo con rapidez en el «quinto pilar» (junto con la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y las terapias dirigidas a las vías del factor de crecimiento) en el tratamiento del cáncer. Dos de estos abordajes inmunoterapéuticos implican el uso de: 1) anticuerpos monoclonales para superar inhibidores del punto de control, como el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) en linfocitos T citotóxicos, o 2) una forma de transferencia celular adoptiva que ha utilizado ingeniería genética *ex vivo* de linfocitos T del cáncer del paciente para expresar receptores antígenicos quiméricos (CAR), creando células CAR-T específicas del paciente (fig. 38-6).¹² El tratamiento anticanceroso con células CAR-T puede considerarse una forma combinada de terapia génica y celular, que está revolucionando el tratamiento oncológico. La terapia con células CAR-T requiere extracción de sangre del paciente, separación de linfocitos T, manipulación genética de estas células T *ex vivo* para expresar los CAR de superficie y su ulterior expansión *in vitro*. Los CAR son moléculas sintéticas que hacen que las células T modificadas reconozcan una proteína o un antígeno específicos en las células tumorales y se unan a ellos. Tras un paso de inmunodepresión por quimioterapia, las células CAR-T son infundidas al paciente. Las células CAR-T infundidas se multiplican en él, identificando, atacando y destruyendo las células que expresan el antígeno de superficie correspondiente al CAR manipulado genéticamente. Este proceso genera una extensa y masiva respuesta de liberación de citocinas, que es un efecto adverso «dirigido», cuyo abordaje clínico con corticosteroides y fármacos antiinterleucina 6, junto con el de otros efectos adversos (como el edema cerebral en ciertos casos), es condición *sine qua non* para el éxito final de este nuevo abordaje anticanceroso.



FIGURA 38-6. Terapia anticancerígena con células CAR-T. Las células CAR-T son manipuladas genéticamente *ex vivo* para producir receptores antígenicos quiméricos (CAR) en sus superficies. A continuación, son expandidas en laboratorio y reinfundidas al paciente. (Adaptado de una publicación del National Cancer Institute en <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>. Credit: National Cancer Institute. Source: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells#new-target>.)

Las terapias con células CAR-T, extensamente estudiadas y aprobadas para su uso clínico, se dirigen al antígeno de superficie CD19 en los linfocitos B y, por tanto, son eficaces contra neoplasias de linfocitos B, como la leucemia linfocítica aguda (LLA) infantil y los linfomas de células B grandes que afectan a adultos jóvenes. Dado que el CD19 también se expresa en linfocitos B normales, los pacientes tratados que experimentan aplasia de linfocitos B deben recibir tratamiento de reposición de inmunoglobulinas para prevenir infecciones. El notable éxito de la terapia celular con CAR-T para conseguir remisiones duraderas, incluso en casos de LLA o linfoma de células B grandes recidivantes o de mal pronóstico, está impulsando el desarrollo de células CAR-T dirigidas a diferentes antígenos de superficie de células cancerosas. Entre ellos se cuentan los antígenos CD22 y CD 123 en las leucemias, y la proteína BCMA en el mieloma. Está por comprobar si la especificidad y accesibilidad de estos antígenos en tumores sólidos hacen que sean susceptibles de tratamiento. Los estudios iniciales han generado células CAR-T dirigidas contra el EGFRvIII en pacientes con glioblastoma y contra la mesotelina, relativamente sobreexpresada en los cánceres pancreático y pulmonar de células no pequeñas. El número de ensayos clínicos sobre terapias con células CAR-T se aproxima a los 200 hasta la fecha. Una posible línea de futuros avances es la producción de células CAR-T «de serie», listas para su uso en cualquier paciente con un cáncer que expresa un objetivo de interés conocido, obviando la necesidad, a menudo trabajosa, logísticamente compleja y costosa, de extraer, separar, modificar genéticamente y reinfundir las propias células del paciente.

Alteración de microentorno tumoral

Otro enfoque atractivo de la terapia génica del cáncer es el que se centra en el microentorno tumoral, que de hecho se halla integrado por células normales que no deberían desarrollar resistencia al tratamiento. El objetivo más evidente es el proceso de neovascularización tumoral. El uso de fármacos antiangiogénicos, como el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, ha resultado satisfactorio en ensayos clínicos con ciertos tipos de células cancerosas, aunque el efecto es transitorio o poco significativo en otros casos. Es posible que ello se deba a que el proceso de angiogénesis es complejo y a que la inhibición de un solo aspecto puede no ser suficiente. Una estrategia similar puede incluir el uso de ARNpi para reducir la expresión del VEGF o de sus receptores. De manera análoga, se han expresado en vectores virales y se han empleado en estudios preclínicos diversos factores antiangiogénicos (como la angiostatina y la endostatina), aunque sin alcanzar aún la fase clínica.

Otras formas de terapia molecular: ARN de interferencia y edición del genoma

ARN de interferencia

El ARN de interferencia (ARNi) regula la expresión génica en virtud de un mecanismo de gran precisión de silenciamiento génico dirigido a una secuencia en la etapa de traducción mediante degradación de los ARN mensajeros específicos o por bloqueo de su traducción a proteínas. La investigación sobre el uso de ARNi para aplicaciones terapéuticas ha conocido un notable impulso.¹³ Se ha sugerido que muchas de las nuevas dianas asociadas a enfermedades que han sido identificadas responden al bloqueo convencional de fármacos de molécula pequeña y podrían ser objetivo del ARNi. En los próximos años, el concepto de ARNi se traducirá de forma activa en una opción terapéutica, con numerosos ensayos en marcha en fase inicial.

El ARNi se ha utilizado para reprimir la función de los genes implicados en el cáncer, la degeneración macular relacionada con la edad y la amiloidosis por transtiretina (TTR), entre otros, generando efectos terapéuticos en ensayos clínicos. Gracias a estos estudios, la FDA aprobó recientemente el uso clínico de la primera terapia con ARN de

interferencia. El fármaco (patisirán) fue aprobado para el tratamiento de la enfermedad nerviosa periférica (polineuropatía) causada por la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina (AhTTR).¹⁴ Más recientemente, ensayos clínicos satisfactorios han demostrado la eficacia de la supresión específica con ARNpi de la expresión de PCSK9 como método para reducir las concentraciones de colesterol LDL.¹⁵

Edición del genoma

El centro de atención de la terapia génica puede estar desplazando de la adición de un gen terapéutico con estrategias de terapia génica convencionales a la edición del genoma, en la que una mutación patógena se corrige en su localización natural en el genoma mediante nucleasas programables. Cabe citar entre ellas las nucleasas de dedos de cinc, las nucleasas efectoras de tipo activador de transcripción (TALEN) o las más recientemente descritas repeticiones palindrómicas cortas asociadas a la nucleasa CAS9, agrupadas e interespaçadas regularmente (CRISPR-Cas 9).¹⁴ Las metodologías antes mencionadas de edición del genoma no solo se usan para corregir mutaciones, sino también para inactivar mutaciones deletéreas en células enfermas, introducir mutaciones protectoras, añadir transgenes terapéuticos y alterar el ADN viral. Estas terapias de edición del genoma están ya en pruebas preclínicas y clínicas para diversas indicaciones.¹⁵

Mecanismos de acción y aplicaciones clínicas de la edición del genoma

Las nucleasas programables actúan como «tijeras moleculares» de alta especificidad y están diseñadas para dirigirse a un lugar concreto del genoma e introducir una rotura de doble cadena (DSB) en el ADN proximal a la mutación de destino (fig. 38-7). La vía de reparación del ADN celular predominante para reparar las DSB es la de la unión de extremos no homólogos (NHEJ), que unen los extremos de dos DSB por ligamiento directo con homología nula o escasa entre los extremos unidos. Como consecuencia de ello, la NHEJ se asocia a alta probabilidad de error y da lugar a la inserción o delección de unos pocos nucleótidos en el sitio de la rotura. Las mutaciones de inserción-delección (indeles) pueden ser, pues, aprovechadas para inactivar genes de manera selectiva (v. fig. 38-7A). Objetivos de enfermedad específicos en este abordaje pueden ser los trastornos genéticos negativos dominantes, en los que el producto génico del alelo mutado actúa como «proteína tóxica» e interfiere también en la función del producto proteico sano del alelo no mutado. Utilizando el mecanismo mediado por la NHEJ para inactivar específicamente el gen mutante, dejando intacta la copia de tipo natural, los fenotipos de enfermedad de estos trastornos pueden mejorar significativamente.

El mismo planteamiento lógico es aplicable a la protección frente a las infecciones o las enfermedades genéticas, inactivando los genes de tipo natural que favorecen los procesos patológicos. Estos incluyen, por ejemplo, la inducción de mutaciones de pérdida de función a través de la NHEJ en el receptor CCR5 de los linfocitos T, para el tratamiento del VIH, o en el gen PCSK9, para el tratamiento de la hipercolesterolemia. En este contexto, el primer ensayo clínico de edición de genes aprobados se relacionaba con el uso de nucleasas de dedos de cinc dirigidas al locus CCR5 en linfocitos T CD4⁺ autólogos *ex vivo*, mediante vectores adenovirales (AdV), para el tratamiento de la infección por el VIH. El seguimiento clínico reveló que la transferencia de linfocitos T sometidos a la edición de genes se toleraba bien por los pacientes, y que las células con CCR5 inactivados estaban protegidas de la infección por el VIH CCR5-trópico. No obstante, la frecuencia global de la desactivación de CCR5, así como el número absoluto de linfocitos T transferidos, era demasiado baja como para generar efecto terapéutico duradero. Varios ensayos en curso están evaluando la capacidad de mejora de la eficacia clínica de este planteamiento, potenciando el prendimiento de las células editadas (por linfodepleción no mieloablativa), actuando sobre las CMH CD34⁺

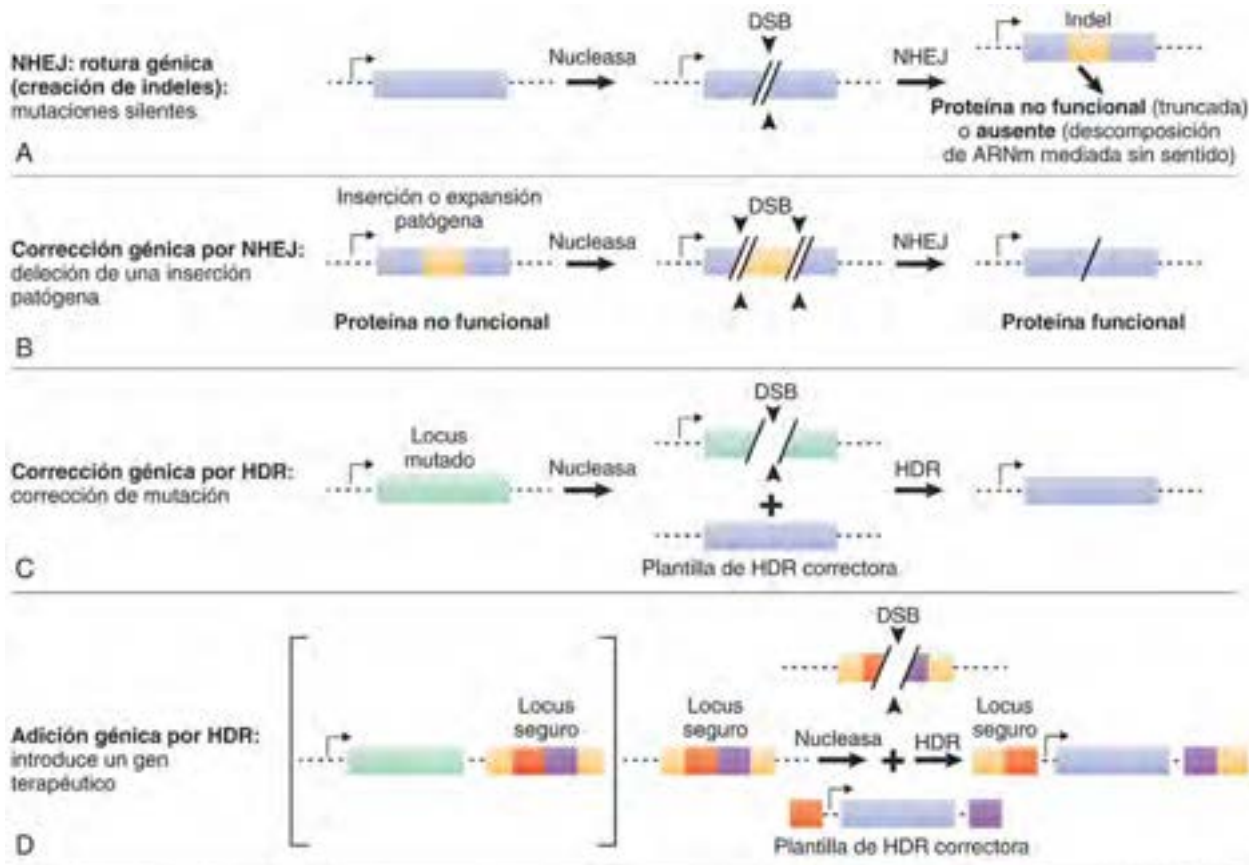


FIGURA 38-7. Modificaciones conceptuales de edición terapéutica del genoma. El tipo específico de estrategia de edición terapéutica del genoma depende de la naturaleza de la mutación/enfermedad. **A.** Rotura génica de NHEJ: para la rotura génica, la expresión de la proteína patológica es inhibida introduciendo una rotura de doble cadena (DSB) en el locus génico deseado. Los mecanismos de reparación por unión de extremos no homólogos (NHEJ) ineficaces dan lugar a formación de indels en el gen de interés, que a menudo generan mutaciones con desplazamiento del marco de lectura, causantes de creación de codones de parada y producto proteico no funcional (proteína truncada) o degradación de transcritos mediada sin sentido (sin proteína). **B.** Corrección de genes por NHEJ: dos DSB dirigidas a ambos lados de una expansión o una inserción patógena pueden resolverse mediante NHEJ, causando una delección de las secuencias intercaladas para mediar la terapia. **C.** Corrección génica por HDR: para la corrección de una mutación, se utiliza el mecanismo de reparación dirigida por homología (HDR). Una DSB se induce cerca del sitio de la mutación. La reparación por HDR del sitio de rotura se consigue con una plantilla exógena, que corrige la mutación y restablece la función génica normal. **D.** Edición de genes: este planteamiento introduce un transgén terapéutico en un locus nativo o no nativo (sitio seguro) en el genoma. Una DSB se induce en el locus deseado, y la plantilla de HDR que contiene el transgén pertinente y los elementos de control de la transcripción asociados se introduce en el núcleo.

autólogas (dirigiéndose a diversos subgrupos de células sensibles al VIH, incluidos los macrófagos), mediante pruebas de diferentes vectores, y cambiando a la tecnología TALEN.

Las nucleasas programables se emplean también contra el ADN extraño, como el de los genomas virales, dirigidos contra genes virales específicos, a los que inactivan, sin afectar al ADN específico humano del huésped. Este enfoque ya ha alcanzado la fase de ensayos clínicos sobre el virus del papiloma humano (VPH). Por último, utilizar dos nucleasas para producir dos DSB en torno a una inserción (v. fig. 38-7B) puede resultar útil para el tratamiento de trastornos de la expansión de nucleótidos, como la ataxia espinocerebelosa y la enfermedad de Huntington.

Un mecanismo alternativo para resolver la escisión del ADN es la reparación dirigida por homología (HDR) entre el ADN endógeno y un fragmento donante introducido de forma exógena, que contiene la secuencia de nucleótidos normal (v. fig. 38-7C). De este modo, la mutación patógena se corrige permanentemente, volviendo a la secuencia normal. Este enfoque de *corrección de mutaciones* conserva la arquitectura del genoma y mantiene el control de los genes bajo los elementos reguladores celulares normales, por lo que puede utilizarse para abordar una amplia gama de trastornos genéticos. Hasta la fecha, las técnicas de edición de genes solo se han usado en ensayos preclínicos para corregir directamente las mutaciones de enfermedad asociadas a inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) ligada al cromosoma X, hemofilia B, drepanocitosis y deficiencia de $\alpha 1$ -antitripsina, y para reparar las mutaciones asociadas a la enfermedad de Parkinson (gen *SNCA*) en CMPi humanas derivadas del paciente o en modelos murinos preclínicos.

Por último, las nucleasas específicas de sitio también aportan un singular valor al enfoque convencional de adición de genes, favoreciendo la inserción de transgenes terapéuticos (v. fig. 38-7D) en localizaciones «seguras» específicas del genoma humano, favoreciendo la expresión a largo plazo del transgén y un mejor control del número de copias y los niveles de expresión de este, y reduciendo el potencial de mutagenia insercional aleatoria. La inserción de genes puede usarse para secretar ciertos factores o para alterar de manera favorable el fenotipo de la célula genéticamente modificada.

Las estrategias citadas para las modificaciones de genes son aplicables mediante un abordaje *in vivo* directo para modificar las células existentes o, alternativamente, mediante un paso de modificación celular *ex vivo* inicial, seguido de trasplante *in vivo* de células genéticamente modificadas (fig. 38-8), como ya se ha puesto en práctica para células CAR-T, según se ha descrito anteriormente. El primer abordaje de corrección de genes *in vivo* ya ha alcanzado la fase de ensayos clínicos para el tratamiento de la hemofilia B. Este enfoque se basa en la coadministración de nucleasas de dedos de cinc con vectores VAA codificantes del factor IX (F9), con objeto de abordar la integración del ADN complementario (ADNc) del F9 corrector en el locus codificante de la albúmina de las células hepáticas. Se espera que pronto entren en fase clínica enfoques similares para pacientes con hemofilia A y con trastornos del almacenamiento lisosómico.

Un objetivo celular atractivo del enfoque *ex vivo* citado en último lugar serían, por otra parte, las células madre adultas, que pueden extraerse de la persona enferma, modificarse genéticamente *ex vivo*, expandirse y, a continuación, reintroducirse en el paciente para repoblar con células sanas los órganos/tejidos enfermos. La amplia y prolongada experiencia clínica en la purificación, el cultivo, la modificación genética y el trasplante de CMH ha convertido a las enfermedades de la sangre en un atractivo objetivo para estas estrategias de edición del genoma *ex vivo*. Entre las posibles enfermedades candidatas a este enfoque se cuentan la IDCG, la anemia de Fanconi, el síndrome de Wiskott-Aldrich y la anemia drepanocítica. El reto al que se enfrentan estas intervenciones es lograr una modificación de genes eficaz, consistente y específica de las CMH *ex vivo*, ya que, a diferencia de lo que les sucede a las CMPi, por ejemplo, no experimentan una expansión clonal eficaz. Los primeros ensayos clínicos relativos a la tecnología CRISPR/Cas9 realizados en China y EE. UU. se orientan a objetivos similares y, en ambos casos, se centran en la alteración de los genes que codifican la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) o los receptores de linfocitos T en las células CAR-T, según se ha indicado anteriormente, con objeto de generar inmunoterapias contra el cáncer más eficaces, dirigidas al mieloma múltiple, los cánceres pancreático y de pulmón o el glioblastoma.

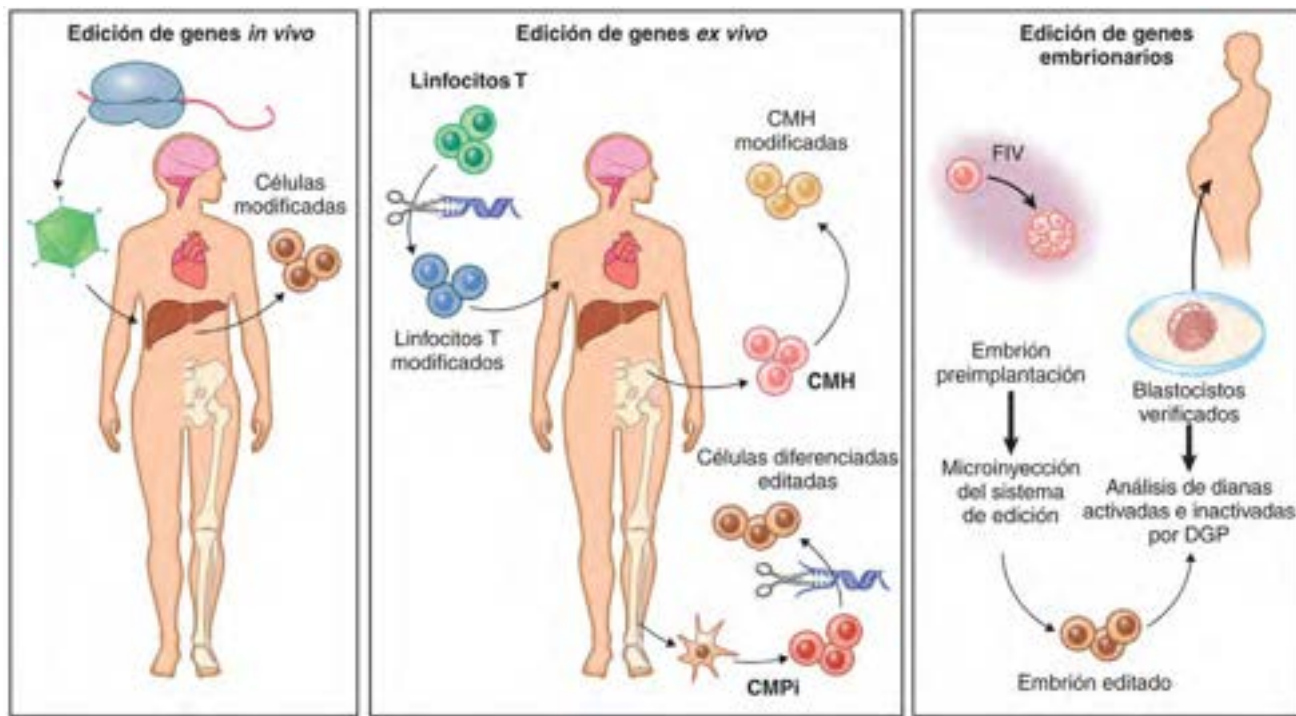


FIGURA 38-8. Estrategias de terapia genómica terapéutica *ex vivo* e *in vivo*. En la terapia de edición *ex vivo*, las células son extraídas de un paciente, se someten a edición genómica, se expanden y son reinjertadas en el paciente, para repoblar con células sanas los órganos/tejidos enfermos. Candidatas específicas para este abordaje son las CMH, que pueden ser reintroducidas por trasplante de médula ósea. Otras candidatas alternativas son las CMPi específicas de cada paciente, que pueden generarse a partir de un individuo enfermo, modificarse genéticamente, forzarse para diferenciar la línea celular deseada (células cardíacas, nerviosas, hepáticas, etc.) y trasplantarse de nuevo al mismo paciente. La terapia *in vivo* implica edición genómica de células *in situ*. La administración puede ser sistémica o localizada, y los candidatos preferidos son el hígado, el músculo, el cerebro y el ojo. Para la corrección embrionaria, el embrión en fase temprana formado durante la fecundación *in vitro* puede someterse a edición genética, con posterior reintroducción en la madre del blastocisto corregido.

En casos en los que los abordajes somáticos no parecen prometedores, los investigadores están evaluando un tercer planteamiento, basado en la introducción de cambios permanentes en el genoma de los embriones humanos. Desde una perspectiva médica, esta opción tiene la ventaja de que la corrección de los genes es permanente; ni la persona tratada ni ninguno de sus descendientes serán portadores del alelo de la enfermedad. En principio, el método requiere manipulación de los embriones en una fase muy temprana, junto con fecundación *in vitro* (v. fig. 38-8C). Dos grupos en China han publicado recientemente informes sobre las primeras fases de la producción de estas modificaciones en embriones viables y no viables. Algunos inconvenientes revelados en estos estudios fueron las potenciales modificaciones inesperadas inducidas por el sistema CRISPR/Cas9 (se observó que las células presentaban ediciones imprevistas fuera del gen objetivo) y el potencial de mosaicismo (con un embrión consistente en una mezcla de células editadas y no modificadas). Por último, en un estudio reciente, investigadores estadounidenses consiguieron introducir varias mejoras técnicas en el proceso y corregir una mutación en el gen *MYBPC3* (responsable de la miocardiopatía hipertrófica) en embriones humanos preimplantación viables, sin evidencia de modificaciones inesperadas ni mosaicismo. En todos estos estudios, y en otros en curso, no había intención de generar un embarazo, y los embriones nunca se implantaron, aunque se constató la viabilidad de este controvertido abordaje.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Wen Y, Ding J, Zhang B, et al. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy for non-ischemic dilated cardiomyopathy: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2018;48:1-9.
- A2. Jeyaraman MM, Rabbani R, Copstein L, et al. Autologous bone marrow stem cell therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2017;33:1611-1623.
- A3. Greenberg B, Butler J, Felker GM, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet.* 2016;387:1178-1186.
- A4. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379:11-21.
- A5. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376:1430-1440.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

SISTEMA INMUNITARIO INNATO

MARY K. CROW

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SISTEMA INMUNITARIO INNATO EN LA DEFENSA DEL HUÉSPED Y EN LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

El sistema inmunitario, compuesto por células, las moléculas que producen y los órganos que organizan esos componentes, evolucionó a lo largo de millones de años en respuesta a las infecciones producidas por microorganismos patógenos. Su papel esencial en el mantenimiento de la salud se basa en el reconocimiento y la eliminación o control de esos microbios extraños. Central para el éxito del papel protector del sistema inmunitario es su capacidad para distinguir los invasores extraños y peligrosos de los componentes propios.¹ Además de sus contribuciones a la defensa del huésped, el sistema inmunitario participa en la prevención de neoplasias malignas mediante la vigilancia y el reconocimiento de células propias que expresan nuevos antígenos,² y también en la resolución y reparación del daño tisular.

Generalmente se describe que el sistema inmunitario contiene un *sistema inmunitario innato* y un *sistema inmunitario adaptativo*. El primero proporciona la primera y rápida línea de defensa y la respuesta celular a un estímulo extraño. El segundo, que depende de la activación de la respuesta inmunitaria innata, desarrolla una respuesta más específica contra el microorganismo causal y genera una memoria respecto a este estímulo, y puede desencadenarse rápidamente en el caso de un nuevo encuentro con ese microorganismo (cap. 40).

Las células del sistema inmunitario derivan de células precursoras del linaje hematopoyético en la médula ósea (cap. 147)³ y pueblan órganos linfáticos definidos, incluidos los ganglios linfáticos, el bazo y el timo, así como la piel y el intestino. Las células del sistema inmunitario innato sirven de centinelas en los lugares en que es probable el encuentro con microorganismos extraños, y después de activarse viajan a menudo a un órgano linfático local. La inducción de la respuesta inmunitaria adaptativa se produce en el contexto de agregados estructurados de células inmunitarias innatas y adaptativas en los órganos linfáticos. Una vez activadas y diferenciadas para producir moléculas efectoras pueden recogerse células del sistema inmunitario de la sangre en su viaje a los lugares de infección o lesión tisular. Allí pueden interactuar directamente con las células diana para mediar la muerte celular o, en otros casos, proporcionar señales activadoras que expandan o regulen la respuesta, o secretar concentraciones locales altas de sustancias inmunomoduladoras llamadas citocinas. Las citocinas son pequeñas proteínas solubles que comunican las células del sistema inmunitario o las células del sistema inmunitario con las células de otros tejidos.⁴ Las células y los productos del sistema inmunitario funcionan como un sistema complejo exquisitamente regulado. Variaciones hereditarias en cientos de genes han evolucionado, bajo la presión de la exposición a los microbios, para asegurar una defensa adecuada contra los microorganismos patógenos a lo largo de la población humana. Sin embargo, en cualquier sujeto, el perfil génico compuesto puede generar una predisposición a la infección o, en otros casos, enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias.

La respuesta inmunitaria innata se ha visto tradicionalmente como mediadora de una protección inespecífica por medio de la producción de moléculas efectoras preformadas. Sin embargo, avances importantes realizados en la caracterización de los receptores de reconocimiento del patrón (PRR) de la superficie celular e intracelulares, en particular de la familia de receptores de tipo *toll* (TLR), y de las vías transmisoras de señales usadas por las células inmunitarias innatas para poner en marcha una respuesta defensiva han llevado a entender que poseen una relativa especificidad frente a los patrones moleculares asociados a los microorganismos patógenos (PAMP) que son característicos de categorías de microbios.⁵ Al contrario que estos sistemas de receptores que ponen en marcha una respuesta inmunitaria innata, los productos proteicos que efectúan la respuesta, ya sea para ampliar la reacción a más células, promover el tráfico hacia la localización más relevante o modelar los programas de diferenciación de las células del sistema inmunitario adaptativo, no muestran ninguna especificidad basada en el estímulo desencadenante inicial. Los productos de la respuesta inmunitaria innata pueden eliminar o limitar muy bien la extensión de la infección y generar un programa de reparación tisular que resuelva satisfactoriamente el episodio de infección. Sin embargo, cuando se mantienen o se regulan mal, pueden constituir un mecanismo fisiopatológico importante de muchas enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias.

Células del sistema inmunitario innato

Monocitos y macrófagos

Los monocitos circulan en la sangre periférica con una semivida de 1 a 3 días. Los macrófagos surgen de los monocitos que han salido de la circulación y han proliferado

y diferenciado en el tejido. Los macrófagos tisulares son los macrófagos alveolares del pulmón, las células de Kupffer del hígado, los osteoclastos en el hueso, la microglía en el sistema nervioso central y los sinoviocitos de tipo A de la membrana sinovial. Los macrófagos secretan muchos productos, incluidas enzimas hidrolíticas, especies reactivas del oxígeno, citocinas y quimiocinas. Los macrófagos engullen microorganismos y partículas extrañas directamente o son activados por complejos proteicos que contienen anticuerpos que se unen a receptores de la superficie celular para la porción Fc de las moléculas de inmunoglobulinas (receptores para el Fc, o FcR). Estos encuentros activan vías transmisoras de señales intracelulares que inducen la transcripción de genes diana, sobre todo de los que codifican mediadores que promueven la inflamación o la muerte mediada por enzimas del microbio. Las citocinas procedentes de otras células del sistema inmunitario, como el interferón (IFN) y la interleucina (IL) 4, pueden inducir la diferenciación del macrófago hacia la producción de mediadores que son sobre todo proinflamatorios o hacia un perfil funcional de curación de la herida. Los investigadores han caracterizado estos fenotipos funcionales en M1 o M2, aunque se reconoce que el contexto de una respuesta inmunitaria innata determinará la respuesta funcional, con perfiles compuestos comunes.⁶

Además de responder a microbios extraños, los macrófagos contribuyen a eliminar células viejas o apoptóticas de una manera que evita la inducción de una respuesta inflamatoria. Los macrófagos también interactúan con otros tipos de células por medio de receptores complementarios de adhesión a la superficie celular o coestimuladores. Después de capturar al antígeno, pueden actuar como células presentadoras de antígeno para los linfocitos T, y pueden interactuar con células que no pertenecen al sistema inmunitario, como las células endoteliales o los fibroblastos.

Células dendríticas

Las células dendríticas (DC) comprenden una familia compleja de células que realizan funciones esenciales en la respuesta inmunitaria innata y sirven de puente para la activación de una respuesta inmunitaria adaptativa. Las células dendríticas mielocíticas pueden incorporar antígenos derivados de microbios invasores, viajar a ganglios linfáticos cercanos y presentar péptidos antigénicos procesados a los linfocitos T (células T) en forma de complejos péptido-molécula del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Son las células presentadoras de antígeno más eficaces en función de la expresión de moléculas coestimuladoras de la superficie celular, y producen citocinas, como la IL-12 y la IL-23, después de interactuar con los PAMP. Por tanto, contribuyen a moldear el programa de diferenciación del linfocito T para generar funciones efectoras. A las células dendríticas plasmocitoides (pDC) se las ha identificado como productoras muy eficaces de IFN de tipo I, un mediador clave de la defensa del huésped contra las infecciones virales.⁷

Linfocitos citolíticos espontáneos

Los linfocitos citolíticos espontáneos (NK) y los linfocitos NK T proporcionan una defensa temprana frente a las infecciones virales y otros microorganismos patógenos intracelulares mientras se producen las respuestas adaptativas. A los linfocitos NK los sensibilizan citocinas, incluidos los IFN de tipo I, liberadas por las pDC y los macrófagos, y secretan abundante IFN- γ , que activa a los macrófagos y a otras células. También pueden matar células infectadas por virus inyectando enzimas formadoras de poros y granzimas. La activación de los linfocitos NK se inhibe gracias a la interacción con moléculas propias del MHC de la clase I en las células diana. Cuando estos antígenos de histocompatibilidad propios no están presentes, el linfocito NK pone en marcha su actividad lítica. Los linfocitos NK son importantes en la vigilancia de los tumores porque pueden matar células tumorales que presentan deficiencia en el MHC de la clase I y que ya no son sensibles a las respuestas inmunitarias adaptativas. Además de los linfocitos NK, las células linfocíticas innatas, un tipo de linfocito que participa en las primeras respuestas inmunitarias innatas, pero que no expresa receptores reordenados, son un objetivo de estudio actual y particularmente importantes en las respuestas inmunitarias del intestino.⁸

Neutrófilos

Los neutrófilos son los leucocitos circulantes más abundantes. Se reclutan rápidamente en los lugares inflamados y pueden fagocitar y digerir microbios (cap. 158). La activación de los neutrófilos y la fagocitosis se ven facilitados por la unión de los FcR o de los receptores para el complemento a sus ligandos. Los fagosomas que contienen microbios se fusionan con los lisosomas, que contienen enzimas, proteínas y péptidos que inactivan y digieren los microbios. Más allá de su capacidad fagocítica, los neutrófilos pueden producir varios productos tóxicos. La liberación de productos tóxicos se conoce como estallido respiratorio porque se acompaña de un incremento del consumo de oxígeno. Durante el estallido respiratorio, el difosfato del dinucleótido de nicotinamida adenina (NADPH) oxidasa genera radicales del oxígeno. Los neutrófilos también contribuyen a la defensa del huésped por medio de la expulsión de ADN asociado a proteínas en forma de trampas extracelulares del neutrófilo (NET), a las que pueden pegarse las bacterias, lo que facilita su eliminación. A pesar de sus contribuciones eficaces a la respuesta inmunitaria innata y a la defensa del huésped frente a los microbios, los neutrófilos pueden generar un considerable daño colateral. Las NET pueden inducir la producción

de citocinas por las pDC y dañar a las células endoteliales vasculares.⁹ La secreción del contenido del gránulo del neutrófilo, en particular de sus enzimas (mieloperoxidasa, elastasa, colagenasa y lisozima), causa una lesión celular directa y daña las macromoléculas en las zonas inflamadas.

Eosinófilos

Al contrario que los macrófagos y los neutrófilos, los eosinófilos solo son débilmente fagocíticos, pero son células efectoras citotóxicas potentes contra los parásitos. Su principal mecanismo efector es la secreción de proteínas catiónicas (proteína principal básica, proteína catiónica del eosinófilo y neurotoxina derivada del eosinófilo). Estas proteínas se liberan en el espacio extracelular, donde destruyen directamente a los microorganismos invasores, pero también pueden dañar el tejido del huésped (cap. 161).

Basófilos y mastocitos

Los basófilos y los mastocitos tisulares secretan mediadores inflamatorios como la histamina, las prostaglandinas, los leucotrienos y algunas citocinas. La liberación de estas sustancias se desencadena cuando los receptores de la superficie celular para la inmunoglobulina E (IgE) se encuentran con IgE monomérica. Intervienen en la alergia atópica, en la que los alérgenos se unen a la inmunoglobulina (IgE) y entrecruzan varios FcεR. Se han observado mastocitos en el tejido sinovial de la artritis reumatoide, a los que se ha implicado en respuestas inflamatorias locales (cap. 240). Como las pDC y los macrófagos, los mastocitos expresan TLR y FcR, y producen citocinas después de encontrarse con inmunocomplejos compuestos de ligandos de los TLR.

Receptores de reconocimiento y desencadenantes de la respuesta inmunitaria innata

Receptores de tipo toll

El sistema inmunitario innato utiliza los PRR de la superficie celular y los intracelulares para reconocer estructuras conservadas de los microbios (PAMP). Ejemplos de PAMP son los lipopolisacáridos bacterianos, los peptidoglicanos, los mananos, el ADN bacteriano, el ARN bicatenario y los glucanos. El descubrimiento y la caracterización de la familia de receptores TLR y sus ligandos relevantes han centrado la atención sobre los mecanismos que permiten a la respuesta inmunitaria innata modelar la naturaleza de los programas inflamatorios o reparativos resultantes, así como las funciones efectoras de los linfocitos T que siguen al reconocimiento de los antígenos de microorganismos patógenos relevantes. Los TLR tienen en común dominios ricos en leucina y se unen a PAMP comunes a clases de microorganismos patógenos. Por ejemplo, el TLR-4, un PRR que se expresa en la superficie celular, se une al lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas y el TLR-2 reconoce peptidoglicanos y lipoproteínas bacterianas, a menudo en función de su dimerización con otros miembros de la familia de los TLR. Se han producido avances importantes en el conocimiento de las enfermedades autoinmunitarias sistémicas tras la caracterización de TLR endosómicos con especificidad relativa por el ARN monocatenario (TLR-7 y TLR-8), el ADN desmetilado rico en 5'-citosina-fosfato-guanina-3' (CpG) (TLR-9) y el ARN bicatenario (TLR-3, que tiene las formas de superficie celular y endosómica). La distribución de TLR particulares entre las células del sistema inmunitario innato varía, y aún pueden descubrirse y caracterizarse otros miembros de la familia de los TLR. Los TLR desempeñan papeles centrales en el aviso al sistema inmunitario de que un microbio, habitualmente una bacteria en el caso del TLR-2 y del TLR-4 o un virus en el caso del TLR-3, TLR-7, TLR-8 y TLR-9, está amenazando al huésped. Pero en algunos casos, cuando un inmunocomplejo con un ácido nucleico propio accede a un TLR endosómico, puede iniciarse o amplificarse una respuesta inmunitaria innata dirigida contra uno mismo.¹⁰

Detectores citoplásmicos de ácidos nucleicos

Tras la descripción de la familia de los TLR y de la capacidad de los TLR endosómicos de reconocer ácidos nucleicos microbianos y propios, se definió una segunda categoría de receptores intracelulares del sistema inmunitario innato que reconoce ARN o ADN de los microbios, sobre todo de los virus, que acceden al citoplasma celular. La familia DExD/H-box de helicasas comprende el gen inducible por el ácido retinoico (RIG-I) y la proteína asociada a la diferenciación del melanoma 5 (MDAS), descritos como miembros de la familia de receptores similar a RIG-I (RLR) que reconoce ARN virales con características estructurales particulares que distinguen el ARN viral de la mayoría de los ARN del huésped (fig. 39-1).¹¹ También se han definido receptores citoplásmicos de ADN, como el caso de la sintasa de monofosfato de guanosina-monofosfato de adenosina cíclico (cGAS), identificada como un detector citoplásmico importante del ADN que desencadena una respuesta inmunitaria innata tras interactuar con el estimulador de los genes del IFN (STING).¹² Ya sea el ARN o el ADN el que active estos detectores citoplásmicos, el resultado es la transcripción y producción de IFN-β y de otras citocinas proinflamatorias que orquestan la fase temprana de una respuesta inmunitaria antiviral. El receptor para hidrocarburos arilo constituye un receptor adicional del citosol que pueden activar varios ligandos y que muestra interferencia con otras vías intracelulares.

Receptores NOD

Otra categoría de receptores intracelulares se ha mostrado importante en la defensa antimicrobiana, así como en su contribución a la activación de los estados inflamatorios. La familia de receptores similares al dominio de oligomerización ligador de nucleótidos (NOD) comprende componentes de una estructura intracelular llamada inflamasa, una plataforma productora de señales que organiza la activación del sistema inmunitario innato en respuesta a algunos estímulos.¹³ El inflamasa puede activar la caspasa 1, una enzima importante para la maduración de las citocinas proinflamatorias IL-1β e IL-18. Al inflamasa que contiene NLRP3 se le ha estudiado e implicado en la respuesta inflamatoria a los cristales de urato monosódico, los desencadenantes de las crisis de gota (cap. 257). Las mutaciones en el gen *NLRP3* son la base de los síndromes autoinflamatorios crónicos que se asocian a una producción exagerada de IL-1 (cap. 245).

Receptores lectina de tipo C

Los miembros de la familia de receptores lectinas de tipo C tienen un dominio reconocedor de glúcidos y un dominio ligador de calcio que promueve la producción de señales después de la interacción con microbios o moléculas propias que expresan glúcidos. DC-SIGN (ligador no integrínico de la molécula de adhesión intercelular 3 específica de la célula dendrítica) es un ejemplo de un miembro de una familia que reconoce estructuras ricas en manosa de antígenos extraños y que da apoyo a la activación de la célula dendrítica. Los receptores para manosa situados en los macrófagos, las DC y otros tipos de células, como las células mesangiales renales, participan en la eliminación de los microbios, así como en el atrapamiento del antígeno, para presentarlo a las células del sistema inmunitario adaptativo. La familia de proteínas selectinas tiene un dominio lectina, se une a ligandos glucídicos y media los primeros pasos de la migración del leucocito. La selectina L está en casi todos los leucocitos; la selectina P y la selectina E se expresan en las células endoteliales activadas, y la selectina P también se almacena en las plaquetas. Las selectinas capturan leucocitos flotantes e inician su unión a las células endoteliales activadas y su rodadura sobre ellas.

Receptores basurero

Los receptores basurero comprenden una familia diversa de receptores con el papel funcional común de unirse a varios ligandos y de transportar o eliminar dianas extrañas o propias alteradas.¹⁴ Pueden participar en la eliminación de microorganismos y en el transporte de colesterol, pero también pueden contribuir a la enfermedad. Por ejemplo, entre los receptores basurero se encuentran el receptor para las lipoproteínas de densidad baja oxidadas, que pueden promover la generación de macrófagos cargados de lípidos y la aterosclerosis cuando se acumulan en exceso, y los receptores para sustancias relativamente inertes como el silicio, que pueden inducir una respuesta inflamatoria una vez captadas por las células fagocíticas. Los receptores basurero también pueden participar en la activación del inflamasa, como puede ocurrir tras la unión a la proteína amiloide sérico A.

Receptores que contienen dominios de tipo inmunoglobulina

La familia de receptores inhibidores citolíticos de tipo inmunoglobulínico (KIR) participa en la distinción entre células propias y células de origen extraño o tumorales que expresan moléculas propias modificadas. Los linfocitos NK están listos para producir sus mediadores tóxicos, pero se mantienen controlados gracias a los receptores inhibidores que reconocen moléculas del MHC de la clase I o similares a ellas. El reconocimiento de las moléculas del MHC de la clase I proporciona una señal negativa que suprime la actividad celular. La observación de que los linfocitos NK matan a las células diana que carecen de moléculas del MHC de la clase I reconocidas como propias llevó a la hipótesis de la falta de lo propio. A través del cribado de las superficies celulares para la expresión de moléculas del MHC de la clase I, el sistema inmunitario innato recoge información sobre si el tejido está o no intacto, lo que pone de relieve el papel crucial de las moléculas del MHC de la clase I como marcadores de la integridad tisular. La familia de receptores activadores de la superficie celular expresada por las células mielocíticas (TREM) ha surgido como un importante regulador de la inflamación.¹⁵ TREM-1 hace sinergia con otros receptores que reconocen microorganismos patógenos en las respuestas antivirales, y TREM-2 participa en la inmunidad innata en la enfermedad de Alzheimer.¹⁶

Receptores para el Fc y para el complemento

La mayoría de las células del sistema inmunitario innato posee receptores (FcR) que interaccionan de forma específica con la región constante (porción Fc) de las inmunoglobulinas y que pueden unirse a anticuerpos unidos a antígenos. El isotipo del anticuerpo determina qué tipo de célula se activa en una respuesta dada. La activación de la mayoría de los FcR transmite señales activadoras; sin embargo, los FcR inhibidores en los linfocitos B y en los macrófagos pueden limitar las respuestas. La unión a su ligando de un FcγR situado en los macrófagos o los neutrófilos desencadena la fagocitosis del antígeno, la activación del estallido respiratorio y la inducción de la citotoxicidad. En los linfocitos NK, los FcγR inician la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Los FcR situados en las pDC son importantes para llevar los inmunocomplejos a los

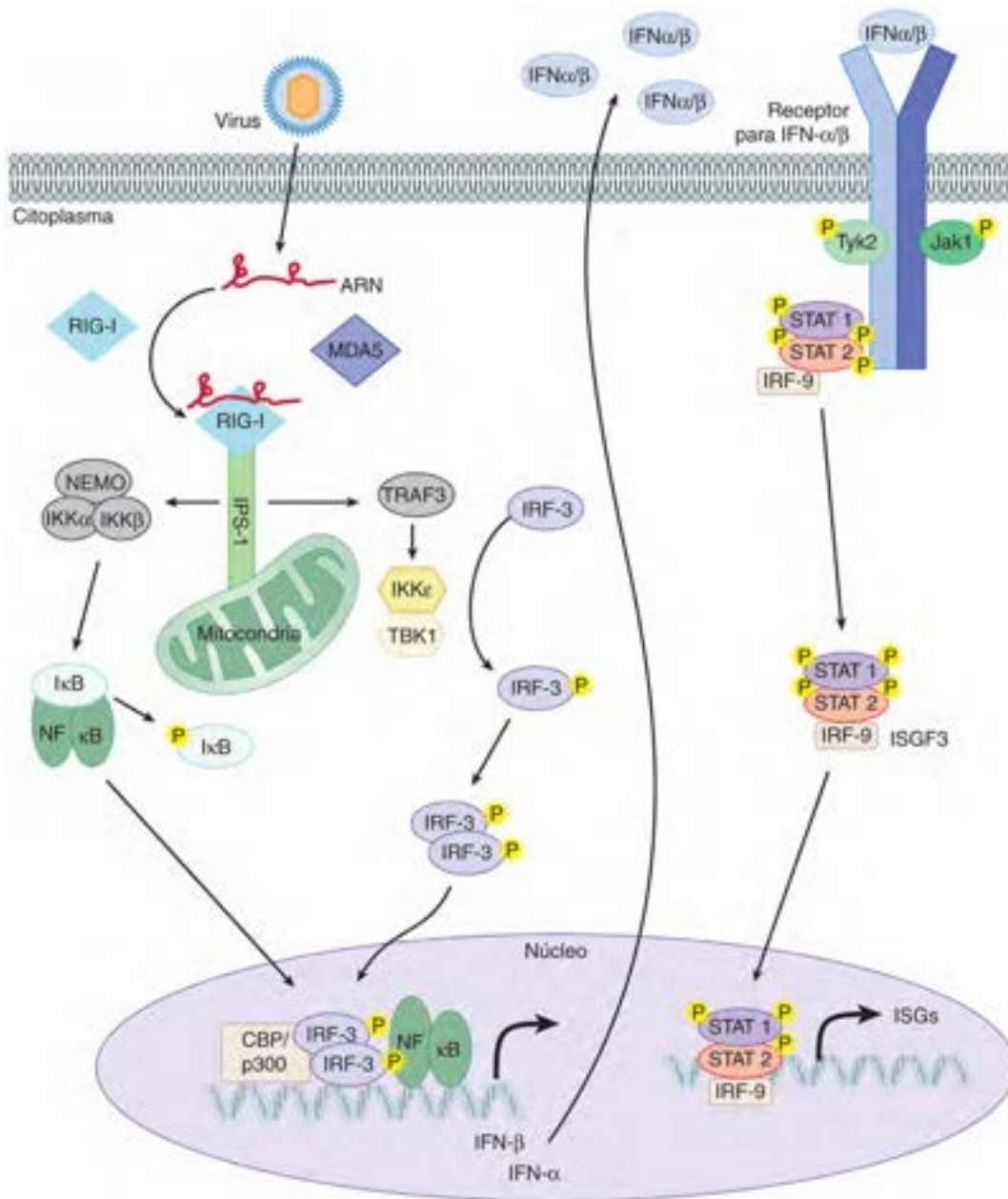


FIGURA 39-1. Inducción de la respuesta antiviral por el interferón (IFN) de tipo I. Los detectores citoplásmicos del ARN, incluidos el gen inducible por el ácido retinoico 1 (RIG-I) y la proteína asociada a la diferenciación del melanoma 5 (MDA5), desencadenan una cascada de señales que da lugar a la translocación del factor de respuesta del interferón 3 (IRF-3) al núcleo y a la transcripción de interferones. Las citocinas promueven una respuesta inmunitaria antiviral después de unirse a su receptor y activar la vía cinasa Janus (JAK)-transductor de la señal y activador de la transcripción (STAT). CBP/p300, proteína ligadora de CREB; IκB, inhibidor de κB; IKK, subunidad cinasa κB del inhibidor del factor nuclear; IPS-1, estimulador del promotor del interferón β de tipo 1; ISG, gen estimulado del interferón; ISGF3, factor del gen estimulado por el interferón 3; NEMO, modulador esencial del factor nuclear κB; NF-κB, factor nuclear κB; P, fosfato; TBK-1, cinasa de unión a TANK 1; TRAF3, factor asociado al receptor para TNF (factor de necrosis tumoral); Tyk, tirosina cinasa. (Tomado de Wilkins C, Gale M Jr. Recognition of viruses by cytoplasmic sensors. *Curr Opin Immunol.* 2010;22:41-47.)

compartimentos intracelulares que contienen TLR endosómicos. Los FcR situados en los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos activados se unen a la IgE monomérica con una elevada afinidad. El entrecruzamiento de la IgE unida de forma constitutiva a la superficie de la célula induce la activación celular y la liberación de gránulos citoplásmicos. Algunos isotipos de inmunoglobulinas fijan el complemento, y los receptores para el complemento situados en los monocitos amplifican la activación celular inducida por los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo-complemento (cap. 44). El receptor para el complemento 1 (CR1) se une a C3b y al C4b, los primeros productos de la degradación de la activación del complemento, y cuando se activan promueven la fagocitosis de un inmunocomplejo que porte el complemento. El CR3 y el CR4 son integrinas β₂ y se unen al producto de degradación iC3b.

Citocina y receptores para quimiocinas

Las células del sistema inmunitario innato expresan receptores para muchas citocinas, glucoproteínas solubles de masa molecular baja que derivan de muchas fuentes celulares.⁵ La unión del IFN-γ, producido por los linfocitos NK o por los linfocitos T colaboradores de tipo 1 (linfocitos T_H1), a su receptor situado en los monocitos activa un programa de diferenciación que expande la respuesta inflamatoria. Los receptores

para la IL-4 situados en los monocitos inducen un programa de transcripción génica que apoya más la curación de las heridas y un programa de reparación. El factor de necrosis tumoral α (TNF-α) es un producto de los macrófagos activados, pero también se une a aquellas mismas células por medio de su receptor específico, lo que expande la respuesta inflamatoria. Las células inmunitarias innatas también expresan receptores para la IL-6, que induce los reactantes de fase aguda y el IFN de tipo I. Esos mediadores orquestan un programa de defensa amplio del huésped en respuesta a la infección viral (fig. 39-2). Los receptores para quimiocinas abarcan muchos miembros de la familia que se distribuyen de forma diferencial entre las células del sistema inmunitario y detectan el gradiente generado por quimiocinas solubles, lo que resulta en la atracción de las células por las zonas en que son necesarias para poner en marcha las funciones inflamatorias o inmunitarias.

Vías transmisoras de señales y mediadores efectores del sistema inmunitario innato

Cada familia de receptores del sistema inmunitario innato utiliza una red compleja de moléculas para transmitir información desde la superficie celular o su citoplasma hasta el núcleo, lo que deriva en la inducción de un programa amplio de transcripción

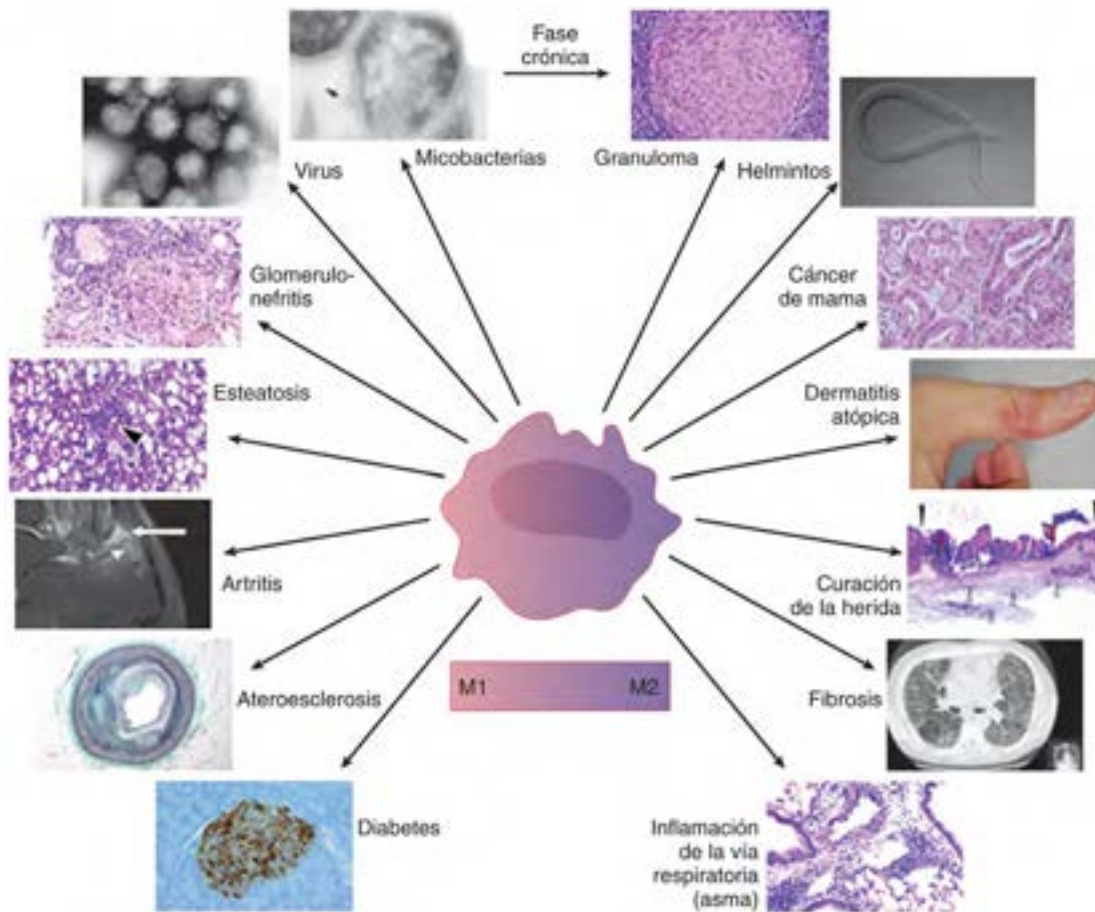


FIGURA 39-2. Representación esquemática de la plasticidad del macrófago y de su polarización en las enfermedades. Se producen cambios dinámicos en el tiempo con la evolución del trastorno: por ejemplo, un cambio del macrófago M1 (proinflamatorios/activados por la vía clásica) al M2 (antiinflamatorios/activados por la vía alternativa) caracteriza la transición desde la fase temprana hasta la fase crónica de la infección. Además, pueden coexistir fenotipos mixtos o poblaciones con fenotipos diferentes. (Tomado de Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest.* 2012;122:787-795.)

génica y de síntesis de proteínas que pone en marcha la siguiente fase de la respuesta. Las contribuciones de cada vía transductora de señales a la respuesta inmunitaria innata dependerán de las proteínas producidas y determinarán si los productos celulares resultantes centrarán la función inmunitaria global sobre la eliminación de los efectos dañinos de la infección viral sobre el huésped, la limitación de la inflamación y la lesión tisular que sigue a la infección bacteriana o micótica o la curación de una herida tisular por medio de la producción de tejido cicatricial.

Vías transmisoras de señales mediadas por el receptor

Ciertos sistemas celulares transmisores de señales frecuentes los utilizan muchas células y sistemas de receptores. Podríamos decir que la más importante es la vía del factor nuclear κ , potenciador de las cadenas ligeras de los linfocitos B activados células (NF- κ B). El NF- κ B es un factor de transcripción de acción rápida porque está preformado en las células del sistema inmunitario innato y no precisa la síntesis de nuevas proteínas para ejercer su acción. Su actividad la induce la unión de los TLR a sus ligandos y de muchos receptores para citocinas. Sus factores de transcripción pasan al núcleo celular después de la degradación de un componente inhibitorio, el inhibidor de κ B (I κ B), y se unen a regiones promotoras de los genes que codifican mediadores de la inflamación y de la proliferación celular. Otra vía importante está mediada por la familia del factor regulador del IFN (IRF), que incluye factores de transcripción que activan los TLR endosómicos en respuesta a su unión al ADN o al ARN o a detectores citoplásmicos de ácidos nucleicos, habitualmente de origen viral. El IRF-3 es particularmente importante para promover la transcripción de IFN- β , producido habitualmente pronto en una respuesta inmunitaria innata frente a los virus. El IRF-7 es particularmente valioso para la producción de IFN- α inducida por los TLR endosómicos y está presente de forma constitutiva en las pDC, los productores más activos de IFN- α .

La vía de la cinasa Janus (JAK) y del transductor y activador de la transcripción (STAT) la utilizan muchos receptores para citocinas y consiste en reacciones enzimáticas secuenciales realizadas por cinasas que terminan en la translocación de proteínas STAT al núcleo, donde se unen a promotores de genes e inducen la transcripción y síntesis de productos importantes para poner en marcha la inmunorregulación y la inflamación.

Los miembros de la familia del receptor para el TNF activan una vía transmisoras de señales compleja en la que participan proteínas llamadas proteínas del dominio mortal

asociadas al receptor para el TNF (TRADD) y factores asociados al receptor para el TNF (TRAF), que finalmente activan las vías del NF- κ B y de la proteína cinasa activada por el mitógeno (MAP).

El receptor para el TGF- β es un receptor cinasa de serina/treonina que fosforila proteínas citoplásmicas de la familia SMAD, que actúan como factores de transcripción después de la unión de TGF- β a su receptor. Las señales producidas por el TGF- β pueden ser importantes para terminar una respuesta inmunitaria innata e iniciar un programa de cicatrización de la herida o de reparación tisular.

Queda claro que muchos de los sistemas de receptores que activan y regulan el sistema inmunitario innato utilizan estrategias inductoras de señales comunes, de modo que la unión del ligando a su receptor desencadena la activación de cinasas que fosforilan proteínas situadas a continuación en la vía y dan lugar a la translocación de factores de transcripción importantes desde el citoplasma hasta el núcleo, donde tiene lugar la transcripción de nuevos genes.

Productos solubles de la respuesta inmunitaria innata

Las células del sistema inmunitario innato son los principales productores de muchas de las citocinas proinflamatorias y reguladoras ya mencionadas, y también son sus dianas. Además de las citocinas descritas, las células del sistema inmunitario innato producen quimiocinas que atraen a las células del sistema inmunitario hacia las zonas de lesión tisular o de infección, y producen factores de supervivencia y diferenciación celular que ayudan a desarrollar una respuesta inmunitaria adaptativa. Los macrófagos y las DC producen IL-12 e IL-23 para apoyar el desarrollo de programas de linfocitos T efectoras, y producen el factor activador del linfocito B (BAFF), un mediador soluble de la familia del TNF. El BAFF apoya la supervivencia del linfocito B y puede proporcionar señales coestimuladoras a los linfocitos B que han recibido señales de activación específicas del antígeno a través de los receptores para el antígeno de la superficie del linfocito B, lo que promueve la diferenciación en células plasmáticas productoras de anticuerpos.

Un grupo particularmente importante de productos incluye componentes del sistema del complemento, un grupo de enzimas plasmáticas y de proteínas reguladoras que se convierten de proenzimas inactivas en enzimas activas en una cascada controlada y sistemática crucial para ligar el reconocimiento de los microbios con la función celular

efectora (cap. 44). La lectina ligadora de manosa circula en el plasma, funcionando como una opsonina, y participa en la activación de la vía del complemento. La proteína C reactiva, una proteína de fase aguda, participa en la opsonización al unirse a fosfolípidos bacterianos. Los macrófagos y los neutrófilos son importantes en la fase de inicio de la respuesta inmunitaria innata debido a su producción de defensinas antimicrobianas, proteínas catiónicas ricas en cisteína y péptidos catelicidinas, como LL37. Ambas categorías de mediadores pueden ayudar a matar a los microbios en los fagosomas. Los neutrófilos expulsan ADN estimulador en forma de NET o ADN mitocondrial liberado, junto con proteínas asociadas al ADN como el grupo box 1 de movilidad alta (HMGB1), que amplifica las respuestas de los TLR en las pDC o los macrófagos.

Papel del sistema inmunitario innato en la localización, la extensión y la resolución de una reacción de defensa del huésped

Localización de las células del sistema inmunitario innato

La mayoría de las células de la respuesta inmunitaria innata son elementos libres que se mueven a través de la sangre o de la linfa en tránsito de una hacia la otra. La movilidad de los constituyentes celulares del sistema inmunitario innato es necesaria para un inicio eficaz de la respuesta a los microbios invasores. Las células usan un proceso en múltiples pasos de adherencia y activación. Al principio, los leucocitos ruedan sobre las células endoteliales activadas, activan los receptores para quimiocinas, aumentan su adherencia y finalmente migran a través de la capa endotelial a lo largo del gradiente de la quimiocina. La familia de proteínas de las selectinas media los primeros pasos de la migración del leucocito. La selectina P y la selectina E se expresan en las células endoteliales activadas, y la selectina P se almacena también en las plaquetas. Las selectinas capturan leucocitos flotantes e inician su unión y su rodadura sobre las células endoteliales activadas. Para transformar la unión y la rodadura en una adhesión firme, es necesaria la acción concertada de quimiocinas, receptores para quimiocinas e integrinas. Las integrinas son heterodímeros formados de muchas cadenas α y β diferentes; se expresan diferentes combinaciones α/β en diferentes subgrupos de células. Solo después de la activación pueden las integrinas interactuar con los ligandos situados en las células endoteliales. La activación implica una modificación del dominio citoplásmico de la cadena β , que conduce a un cambio estructural de los dominios extracelulares. Este proceso se denomina *transmisión de señales de dentro afuera*. El último paso del alojamiento es la migración transendotelial. Aquí, los leucocitos firmemente unidos migran a través de la monocapa de células endoteliales y la membrana basal de la pared vascular.

Transición a una respuesta inmunitaria adaptativa

El movimiento de las células del sistema inmunitario innato también es necesario para la transición de una respuesta del huésped que depende sobre todo de las células del sistema inmunitario innato a otra en la que participan los linfocitos T y B. Las DC residentes en la piel y en el intestino sirven de centinelas y de primera línea de defensa contra los microorganismos invasores. Cuando las DC se activan tras detectar PAMP con sus PRR y captar componentes microbianos, migran a los ganglios linfáticos locales, donde su contenido, expresado ahora en su superficie asociado a moléculas del MHC de las clases I o II, puede ser observado por los linfocitos T. Como se ha expuesto, los macrófagos activados, las DC y las pDC producen citocinas que modelan el programa de diferenciación de los linfocitos T. Además, moléculas coestimuladoras de la superficie celular inducidas después de la activación mediada por los TLR, como CD80 y CD86, proporcionan señales accesorias de activación esenciales a los linfocitos T para asegurar su activación eficaz. Los macrófagos y las DC también apoyan el desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa por medio de la producción de factores de supervivencia y diferenciación. El capítulo 40 proporciona una descripción completa del sistema inmunitario adaptativo y su puesta en marcha.

Papel de las células del sistema inmunitario innato en la resolución de una respuesta inmunitaria y en la reparación de la herida

Los macrófagos son particularmente importantes en la resolución de una respuesta inmunitaria y en la organización de la reparación del tejido dañado. El paradigma clásico que describe a los macrófagos proinflamatorios/activados de la forma clásica (M1) y los antiinflamatorios/activados de la forma alternativa (M2) (v. anteriormente en «Monocitos y macrófagos») es probablemente demasiado simplista. Está claro que en el curso de una infección crónica, los macrófagos pueden cambiar su perfil funcional de M1 a M2, en algunos casos promovido por las citocinas del linfocito T IL-4 e IL-13, para desarrollar un programa de expresión génica que comprenda la producción de TGF- β ,

que apoya una respuesta fibrótica, y de IL-10, una citocina que inhibe la función presentadora de antígeno.⁹ Aunque un perfil de tipo M1 dirigido por el IFN- γ consigue muy bien el control inicial sobre el microbio patógeno invasor, y los mediadores derivados de M2 promueven la curación de la herida, debe tenerse en cuenta que cualquier fenotipo del macrófago, y los perfiles complejos situados entre ellos, también puede asociarse a estados patológicos (v. fig. 39-2). La investigación actual está aclarando los mecanismos inmunitarios innatos que son responsables de enfermedades tan diversas como la aterosclerosis (cap. 71), que se considera asociada a los macrófagos M1, y la fibrosis pulmonar idiopática (cap. 86), posiblemente relacionada con macrófagos de tipo M2.

Contribución de la respuesta inmunitaria innata a la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias

Entre los datos más significativos conocidos durante la pasada década está el relativo a la contribución esencial del sistema inmunitario innato a la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Por ejemplo, el ambiente amish, con su énfasis en las prácticas agrícolas tradicionales, parece proteger contra el asma debido a su influencia en la respuesta inmunitaria innata.¹⁷ Como se ha descrito, las células del sistema inmunitario innato son actores integrales en el reconocimiento temprano de los microbios patógenos invasores, y cuando las funciones de este sistema complejo se orquestan y equilibran cuidadosamente, el resultado es una eliminación eficiente, o al menos el aislamiento, del microbio. Sin embargo, si el microbio no se elimina de un modo eficaz del sistema y persiste, el resultado es un estado crónico de infección asociado a la activación inmunitaria y la lesión tisular. Resulta interesante el hecho de que puedan observarse muchos paralelismos entre las alteraciones inmunitarias observadas en el marco de una infección viral crónica y la alteración de la regulación inmunitaria característica de la enfermedad autoinmunitaria prototípica lupus eritematoso sistémico. La producción excesiva de IFN- α es una característica de la mayoría de los pacientes con esta enfermedad, y ahora se entiende que la activación de los TLR endosómicos o de los detectores citosólicos, o de ambos, por inmunocomplejos que contienen ácidos nucleicos amplifique la actividad de la respuesta inmunitaria innata y dirija la producción de IFN de tipo I y de otras citocinas proinflamatorias. Ahora se reconoce que los neutrófilos contribuyen a la inducción de esa respuesta por medio de la producción de HMGB1, catelicidinas y la expulsión de agregados de ADN estimuladores. Se ha propuesto que la activación del TLR contribuye a muchas más enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias; los ligandos endógenos de los TLR pueden actuar como estímulos eficaces del TLR en el marco de un ambiente proinflamatorio asociado al daño celular oxidativo o apoptótico. Las alteraciones en la degradación del ARN y el ADN endógenos debidas a mutaciones monogénicas pueden dar lugar a la activación de los sensores citosólicos de los ácidos nucleicos, la producción sostenida de IFN de tipo I, lesiones cutáneas y la participación del sistema nervioso central en las enfermedades denominadas interferonopatías de tipo I.^{18,19} El inflammasoma y sus componentes proteicos, incluidos los receptores de tipo NOD, se consideran mediadores de las respuestas inflamatorias inducidas por cristales de urato que resultan en crisis de gota (cap. 257), y son dianas de mutaciones que definen síndromes autoinflamatorios llamativos (cap. 245), particularmente en los niños.

Conclusión

Las células y los productos de la respuesta inmunitaria innata, vistos durante muchos años como menos sofisticados e importantes que los linfocitos T y B muy específicos de la respuesta inmunitaria adaptativa, han ocupado su lugar como defensores esenciales de los microbios patógenos. Por medio del reconocimiento de patrones moleculares frecuentes característicos de los microbios por parte de miembros de familias de receptores, algunos aún por descubrir, las células de la respuesta inmunitaria innata orquestan programas efectores que están muy bien ajustados para aprovechar las vulnerabilidades de cada microorganismo y matarlo, o al menos limitar la expansión de ese microbio. Los avances en el conocimiento de los mecanismos utilizados por la respuesta inmunitaria innata y los síndromes clínicos que resultan cuando los componentes de ese sistema se alteran por mecanismos genéticos han aclarado el papel central que los receptores y los productos del sistema inmunitario innato desempeñan en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Estas informaciones están guiando los esfuerzos encaminados a desarrollar tratamientos dirigidos que darán apoyo a un nuevo conocimiento destinado a controlar o incluso prevenir enfermedades humanas en las que el sistema inmunitario innato desempeña un papel patogénico importante.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

JOSEPH CRAFT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PRINCIPIOS DE LA ADAPTACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO: RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO

Estructura de los receptores específicos para el antígeno

El sistema inmunitario innato reconoce patrones estructurales que son frecuentes en el mundo microbiano, mientras que el sistema inmunitario adaptativo está diseñado para responder a todo el espectro continuo de antígenos.^{1,2} Este objetivo se consigue a través de dos tipos principales de receptores de reconocimiento del antígeno: los anticuerpos y los receptores del linfocito T (TCR). Los anticuerpos, o inmunoglobulinas, se expresan en forma de receptores en la superficie celular de los linfocitos B o se secretan, y ambos son específicos frente al mismo antígeno. Reconocen estructuras tridimensionales formadas por la configuración terciaria de las proteínas y, en ciertas circunstancias, hidratos de carbono y lípidos. Por el contrario, los TCR- α/β , la clase más abundante de TCR, se ajusta de forma específica a epítomos formados por un pequeño péptido lineal embebido en moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) situadas en la superficie de células presentadoras de antígeno.

Anticuerpos

Los anticuerpos consisten en dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas, que están unidas de forma covalente por enlaces disulfuro. El dominio amino (N) terminal de cada cadena es variable y constituye la estructura de reconocimiento que interacciona con el antígeno. Cada anticuerpo tiene dos brazos de unión al antígeno con la misma especificidad. Los extremos carboxílicos (C) terminales de las cadenas pesadas y ligeras forman la región constante, que define la subclase del anticuerpo (κ o λ para las cadenas ligeras; inmunoglobulina M (IgM), IgA, IgD, IgE o IgG para las cadenas pesadas). Pueden distinguirse subclases adicionales en la IgG y la IgA. La región constante de los anticuerpos comprende la región Fc. Las regiones Fc pueden polimerizarse (IgA) o pentamerizarse (IgM) en presencia de una cadena J (de unión, *joining*). Las regiones Fc son también el ligando para los receptores para el Fc (FcR) situados en las células del sistema inmunitario innato.

Receptores del linfocito T

Los TCR son dímeros de cadenas α y β o de cadenas γ y δ , cada una de ellas con tres zonas de unión determinantes de la complementariedad en el dominio N terminal.³ Estos lugares determinantes de la complementariedad definen la especificidad. Los TCR- α/β reconocen fragmentos peptídicos en el contexto de las moléculas del MHC, aunque algunos de ellos se unen a antígenos glucolipídicos, por ejemplo, de las micobacterias, mostrados por moléculas con una estructura similar al MHC. Los TCR γ/δ son más variables y pueden reconocer péptidos o ciertos antígenos glucolipídicos en el contexto de moléculas miliares al MHC, o incluso antígenos sin procesar, actuando de un modo análogo a los anticuerpos; esto es un reflejo de su similitud estructural.

Especificidades de los anticuerpos y de los receptores del linfocito T

Los repertorios, o número total de especificidades, de los anticuerpos y los TCR son sumamente diversos, y en el ser humano se calcula que son de hasta 10^{11} o más y 10^{18} combinaciones, respectivamente. Esta enorme diversidad refleja la naturaleza anticipatoria de los receptores de la inmunidad adaptativa, que debe adquirirse; no puede codificarse con los genes, a diferencia de los receptores innatos. Su base consta de menos de 400 genes que se combinan y modifican. Las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas están formadas por cuatro segmentos génicos: el variable, el de diversidad, el de unión y el de la región constante. Además, las cadenas β y δ del TCR se ensamblan mediante la recombinación de los segmentos génicos variable, de diversidad, de unión y constante de los genes del TCR. Las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas y las cadenas α y γ del TCR carecen del segmento de cadenas de diversidad y están compuestas por tres segmentos génicos. Durante el reordenamiento del anticuerpo o del TCR, los segmentos génicos son cortados por nucleasas y recombinados a nivel del ADN para formar unidades codificadoras lineales para cada gen del receptor. A través de la combinación de varios mecanismos diferentes se genera una enorme diversidad de receptores. Primero, el genoma contiene múltiples formas de segmentos génicos; cada receptor o anticuerpo usa una combinación diferente de estos segmentos génicos. Segundo, el proceso de recombinación y reparación es impreciso, de modo que introduce variaciones de nucleótidos en las uniones variable-diversidad, diversidad-unión y variable-unión. Estas imprecisiones provocan desplaza-

mientos del marco de lectura y dan lugar a secuencias de aminoácidos completamente diferentes. Finalmente, pueden insertarse nucleótidos aleatorios en la región de la unión gracias a la acción de una enzima, la desoxirribonucleótido transferasa terminal.

Una vez generadas, las secuencias del TCR no cambian. Esta regla no se aplica a las inmunoglobulinas, que sufren modificaciones. Las modificaciones de las inmunoglobulinas son: 1) la sustitución de toda una región variable, o edición del receptor, que suele tener lugar en la médula ósea durante el desarrollo del linfocito B para modificar aquellos receptores inmunoglobulínicos que se unen inadvertidamente a antígenos propios tras la primera recombinación de segmentos génicos; 2) cambio de clase, en la que la unidad variable-diversidad-unión se combina con diferentes genes de la región constante (cambio de isotipo), o 3) hipermutación somática, en la que zonas de contacto con el antígeno del anticuerpo sufren mutaciones durante una respuesta inmunitaria para mejorar la afinidad (maduración de la afinidad). Los últimos dos acontecimientos se producen en los tejidos linfáticos secundarios, como el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfático mucoso, donde empiezan las respuestas inmunitarias a los antígenos.

Procesamiento del antígeno

Los linfocitos T portadores de TCR- α/β reconocen fragmentos peptídicos que se muestran en el contexto de moléculas del MHC de las clases I y II por medio de un proceso llamado *presentación del antígeno*. Las dos clases de moléculas del MHC se utilizan como elementos de restricción por parte de dos subgrupos diferentes de linfocitos T. Los linfocitos T CD4⁺ reconocen péptidos antigénicos embebidos en moléculas del MHC de la clase II, mientras que los linfocitos T CD8⁺ se unen a péptidos que forman complejos con moléculas del MHC de la clase I. Las moléculas del MHC de la clase II se expresan generalmente solo en células presentadoras de antígeno especializadas, denominadas también profesionales, como las células dendríticas, los monocitos, los macrófagos y los linfocitos B, mientras que las proteínas de la clase I se muestran en casi todas las células nucleadas, lo que facilita el reconocimiento por los linfocitos T CD8⁺ de péptidos procedentes de virus que tienen a menudo una variedad amplia de tejidos diana. Los péptidos unidos a moléculas del MHC de la clase II derivan habitualmente de antígenos extracelulares capturados e interiorizados en endosomas para ser digeridos por proteinasas, sobre todo la cathepsina. Pero en ocasiones también se envían a esta vía a proteínas intracelulares o de la membrana. Las moléculas del MHC de la clase II se ensamblan en el retículo endoplásmico asociadas a una proteína llamada *cadena invariante* (fig. 40-1). Las moléculas son transportadas al endosoma, donde se extrae la cadena invariante de la hendidura de unión al péptido, lo que deja accesible la hendidura a péptidos derivados de proteínas extracelulares. Las moléculas del MHC de la clase II, estabilizadas con péptidos de 10 a 30 aminoácidos de longitud, se muestran en la superficie celular, donde son reconocidas por linfocitos T CD4⁺.

Los péptidos asociados al MHC de la clase I se producen en el citosol gracias a la acción del proteosoma, un gran complejo enzimático multiproteico citoplásmico (v. fig. 40-1), lo que permite a los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos reconocer los péptidos producidos dentro de las células infectadas. Proteínas transportadoras especializadas, llamadas *transportadores en el procesamiento del antígeno* (TAP), facilitan el paso de los péptidos desde el proteosoma citosólico hacia el retículo endoplásmico. Allí, los péptidos se unen a moléculas recién formadas del MHC de la clase I y son transportados a la superficie celular, donde son reconocidos por linfocitos T CD8⁺ específicos frente al antígeno. Los péptidos asociados al MHC de la clase I también pueden proceder del ambiente extracelular y ser presentados a los linfocitos T por medio de la *vía de presentación cruzada*, un nombre muy adecuado. Esto capacita a los linfocitos T CD8⁺ a reconocer péptidos extraños, por ejemplo, procedentes de virus, que derivan de células infectadas y muertas que son ingeridas por células mielocíticas y después presentadas en moléculas del MHC de la clase I.

La naturaleza de la vía de procesamiento del antígeno determina la secuencia de acontecimientos en las respuestas inmunitarias. Los antígenos extracelulares entran, en general, en la reserva endosómica y se asocian a moléculas del MHC de la clase II para estimular a los linfocitos T CD4⁺. Los antígenos citosólicos, incluidos los antígenos procedentes de microorganismos infecciosos intracelulares, son degradados y mostrados en el contexto de moléculas del MHC de la clase I para iniciar las respuestas del linfocito T CD8⁺.

ELEMENTOS CELULARES DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

Linfocitos T

Desarrollo del linfocito T

Las células precursoras del linfocito T derivan de los progenitores hematopoyéticos que migran al timo, un tejido linfático primario, donde tienen lugar todos los estadios posteriores de maduración del linfocito T (fig. 40-2). Los prelinfocitos T expresan dos enzimas, la recombinasa RAG y la desoxinucleotidil transferasa terminal, que posibilita la recombinación de los genes del TCR. La cadena β del TCR se reordena en primer lugar y se expresa junto a la cadena α del pre-TCR. Las señales del complejo del TCR inmaduro inhiben la reordenación del segundo alelo de la cadena β e inducen la proliferación del timocito y la expresión de las moléculas CD4 y CD8, los denominados timocitos con doble positividad. Después se recombina la cadena α del TCR, con la formación de un TCR maduro. A partir de aquí, el timocito sufre muchos pasos de diferenciación y selección modulados por el microambiente tímico, con el resultado

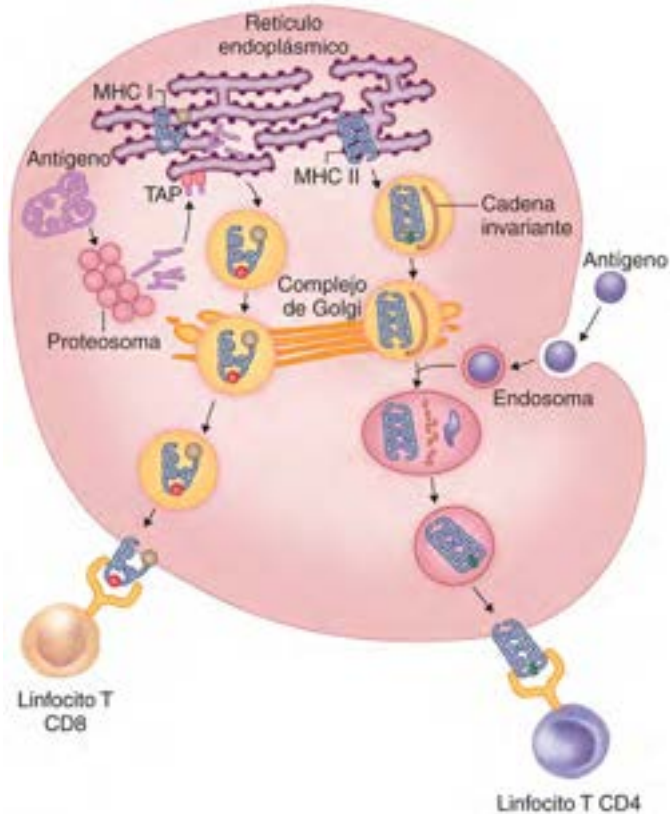


FIGURA 40-1. Vías de procesamiento y transporte del antígeno a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). A las proteínas citosólicas las lisa el proteosoma para generar fragmentos peptídicos, que son transportados al retículo endoplásmico por los transportadores de péptidos especializados (TAP). Después de que los péptidos se unan a las moléculas del MHC de la clase I, los complejos MHC-peptido se liberan del retículo endoplásmico y viajan hasta la superficie celular, donde son ligandos para los receptores de los linfocitos T CD8⁺ (TCR). Los antígenos extraños extracelulares son captados por vesículas intracelulares, llamadas *endosomas*. A medida que el pH de los endosomas disminuye de forma gradual, se activan proteasas, que digieren los antígenos en fragmentos peptídicos. Después de fusionarse con vesículas que contienen moléculas del MHC de la clase II, los péptidos antigénicos se sitúan en el surco de unión al antígeno. Los complejos MHC de la clase II-peptido son transportados a la superficie de la célula, donde son reconocidos por el TCR de los linfocitos T CD4⁺.

final de la formación de un linfocito T que está listo para migrar a los tejidos linfáticos secundarios y que está dotado para reconocer péptidos antigénicos. Los timocitos en sus primeros estadios residen en la corteza tímica, donde interactúan sobre todo con las células epiteliales. Después pueden migrar hacia la médula, encontrándose con células dendríticas y macrófagos en la unión corticomedular. Las células estromales tímicas regulan la proliferación del linfocito T mediante la secreción de factores de crecimiento linfopoyéticos, como la interleucina 7 (IL-7). Las interacciones del TCR con moléculas del MHC expresadas en las células epiteliales y en las células dendríticas o los macrófagos determinan el destino del timocito. El reconocimiento con baja avididad de los complejos péptido-MHC en las células corticales tímicas por el TCR resulta en una selección positiva. Este reconocimiento rescata a las células de una muerte por apoptosis y asegura que solo sobrevivan los linfocitos T con receptores funcionales que puedan reconocer moléculas del MHC, cruciales para su activación en la residencia posterior en el bazo y los ganglios linfáticos. Tras una selección positiva, los timocitos migran hacia las células epiteliales medulares tímicas, que expresan de forma selectiva y presentan antígenos de tejidos periféricos para mediar la selección negativa de los linfocitos T auto-reactivos. Los timocitos que expresan un receptor que no se ajusta a ningún complejo MHC-antígeno mueren por negligencia. La interacción de alta afinidad entre el TCR y el complejo péptido-MHC induce la muerte por apoptosis del linfocito T que lleva a cabo el reconocimiento. Este proceso de selección negativa elimina a los linfocitos T con especificidad frente a los antígenos propios y es responsable de la tolerancia central frente a muchos autoantígenos. Se calcula que alrededor del 1% de los timocitos sobreviven a este exigente proceso de selección. Mientras se someten a la selección, los linfocitos T siguen diferenciándose, con una expresión ordenada de las moléculas de superficie de la célula, que entran en contacto con las proteínas del MHC I y II, respectivamente, y ayudan a estabilizar las interacciones con el TCR, proporcionando así una señal más duradera al linfocito T. Los timocitos con doble positividad que expresan tanto CD4 como CD8 desactivan inicialmente la expresión de CD4, y, si esto no tiene ningún efecto sobre la magnitud de la señal del TCR, la célula se convertirá por defecto en un linfocito T citotóxico CD8⁺. Sin embargo, si la pérdida de CD4 da lugar a una pérdida de la señal

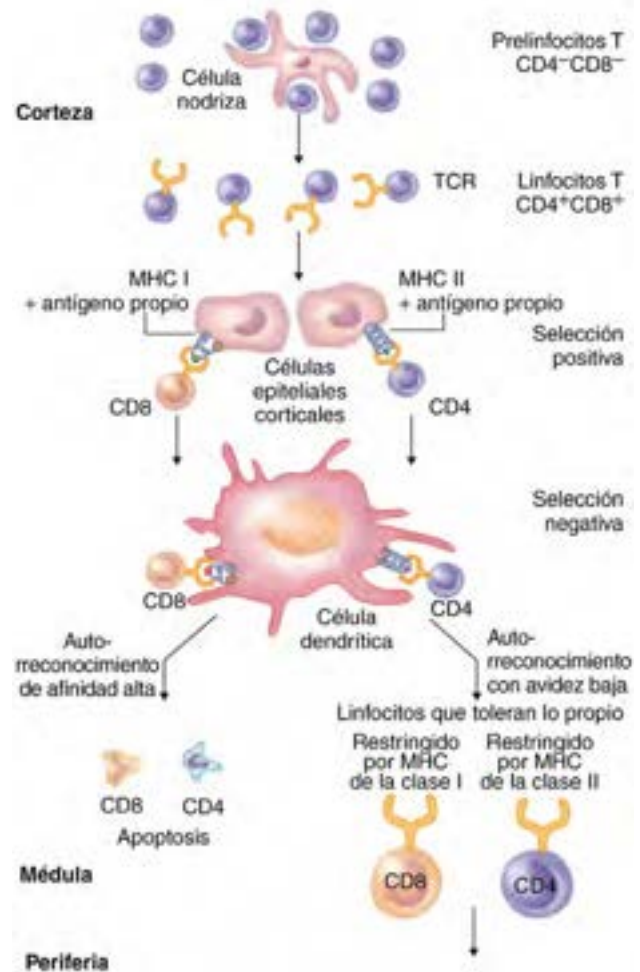


FIGURA 40-2. Maduración de los linfocitos T en el timo. Los precursores comprometidos en el linaje de los linfocitos T llegan al timo y empiezan a reordenar los genes de su receptor del linfocito T (TCR). Los linfocitos T inmaduros con receptores que se unen al complejo principal de histocompatibilidad (MHC) situado en las células epiteliales corticales reciben señales para sobrevivir (selección positiva). En la unión corticomedular, los linfocitos T que sobreviven exploran los antígenos propios presentados por las células dendríticas y los macrófagos. Los linfocitos T que reaccionan con fuerza a los antígenos propios son eliminados por apoptosis (selección negativa). Los linfocitos T liberados a la periferia toleran los antígenos propios y reconocen a los extraños en el contexto del MHC propio.

del TCR, la célula se convertirá posteriormente en un linfocito T cooperador CD4⁺. Estas células de una sola positividad son ahora linfocitos T maduros que están listos para salir y migrar a través de la circulación a los órganos linfáticos secundarios, incluidos el bazo, los ganglios linfáticos y los tejidos linfáticos mucosos, siguiendo las pistas de las quimiocinas y usando moléculas de adhesión para entrar en ellos. Permanecen en estos tejidos como células inactivadas, o vírgenes, hasta que reciben la señal antigénica apropiada para su activación y posterior función efectora.

Estimulación del linfocito T y moléculas accesorias

La activación del linfocito T empieza cuando los complejos TCR reconocen péptidos antigénicos en el contexto de la molécula apropiada del MHC situada en la superficie de una célula presentadora de antígeno en los órganos linfáticos secundarios. Las principales células presentadoras de antígeno para activar a los linfocitos T vírgenes son las células dendríticas. El reconocimiento del MHC-peptido por el TCR, la primera señal para la activación del linfocito T, lleva al agrupamiento del receptor y a la fosforilación de la porción intracelular del complejo proteico CD3, el componente generador de señales del TCR, por las tirosinas cinasas asociadas al receptor. Estos acontecimientos transmiten señales al núcleo e inician la activación del linfocito T. Los correceptores CD4 y CD8 también son cruciales para los primeros acontecimientos de la activación del linfocito T, por medio de su interacción con las moléculas del MHC de las clases II y I, respectivamente, lo que apoya las señales mediadas por el CD3. Pero esta primera señal de activación producida por el TCR y los correceptores no es suficiente para la supervivencia y diferenciación del linfocito T. Debe complementarse con la interacción de moléculas accesorias en el linfocito T y sus ligandos en la célula presentadora de antígeno. Se ha identificado un espectro de moléculas accesorias, de las que la mejor conocida es el CD28, que se unen al CD80 y el CD86 (también conocidas como B7.1 y B7.2, respectivamente) en las células presentadoras de antígeno (e-tabla 40-1). La

E-TABLA 40-1 CITOCINAS Y FUNCIÓN DE LAS CITOCINAS

CITOCINAS	PRINCIPALES CÉLULAS PRODUCTORAS	ACCIÓN PRINCIPAL
FAMILIA HEMATOPOYÉTICA		
IL-2	Linfocitos T	Proliferación de linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK
IL-3	Linfocitos T	Hematopoyesis temprana
IL-4	Linfocitos T, mastocitos	Activación del linfocito B, cambio a IgE, inhibición de linfocitos T _{H1}
IL-5	Linfocitos T, mastocitos	Crecimiento y diferenciación del eosinófilo
IL-6	Macrófagos, células endoteliales	Crecimiento y diferenciación del linfocito T y B, inducción de proteínas de fase aguda
IL-7	Médula ósea, epitelio tímico	Crecimiento de prelinfocitos B y prelinfocitos T
IL-9	Linfocitos T	Estimulación de mastocitos y linfocitos T _{H2}
IL-11	Fibroblastos estromales	Hematopoyesis
IL-13	Linfocitos T	Crecimiento y diferenciación de linfocitos B, inhibición de linfocitos T _{H1} y macrófagos
G-CSF	Fibroblastos y monocitos	Desarrollo y diferenciación del neutrófilo
IL-15	Células diferentes a los linfocitos T	Crecimiento de linfocitos T y linfocitos NK
GM-CSF	Macrófagos, linfocitos T	Crecimiento y diferenciación de linaje celular mielomonocítico
FAMILIA DEL INTERFERÓN		
IFN- α	Células dendríticas plasmocitoides, otros leucocitos	Antiviral, aumenta la expresión del MHC de la clase I
IFN- β	Fibroblastos	Antiviral, aumenta la expresión del MHC de la clase I
IFN- γ	Linfocitos T, linfocitos NK	Activación del macrófago, aumento de la expresión de moléculas del MHC, cambio de clase de Ig, inhibición de linfocitos T _{H2}
FAMILIA DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL		
TNF- α	Macrófagos, linfocitos NK, linfocitos T	Inducción de citocinas proinflamatorias, activación de célula endotelial, apoptosis
TNF- β (LT- α)	Linfocitos T, linfocitos B	Muerte celular, activación endotelial, desarrollo de órganos linfáticos
LT- β	Linfocitos T, linfocitos B	Muerte celular, desarrollo de órganos linfáticos
OTROS		
TGF- β	Monocitos, linfocitos T	Antiinflamatorio, inhibe el crecimiento celular, induce la secreción de IgA
IL-1 α , IL-1 β	Macrófagos, células endoteliales	Respuesta de fase aguda, fiebre, activación de macrófagos, coestimulación
IL-10	Linfocitos T, macrófagos	Supresión de funciones del macrófago
IL-12	Macrófagos, células dendríticas	Activación del linfocito NK, diferenciación del linfocito T _{H1}
IL-16	Linfocitos T, mastocitos, eosinófilos	Quimiotáctica para linfocitos T CD4, monocitos y eosinófilos
IL-17	Linfocitos T CD4	Producción de citocinas por el epitelio, células endoteliales y fibroblastos
IL-18	Macrófagos	Producción de IFN- γ por los linfocitos T y linfocitos NK
IL-23	Macrófagos, células dendríticas	Diferenciación de linfocito T _{H17}

CD, grupo de diferenciación; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IFN, interferón; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; LT, linfotóxina; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NK, citolítico natural; TGF, factor de crecimiento transformador; T_H, linfocito T cooperador; TNF, factor de necrosis tumoral.

unión del CD28 proporciona a los linfocitos T una segunda señal, o coestimuladora, al linfocito T. Esta segunda señal, producida por la célula dendrítica presentadora del antígeno, asegura la supervivencia y la expansión del linfocito T. Las señales mediadas por el CD28 son obligadas para la expresión de muchos marcadores de activación en los linfocitos T que responden y, en particular, para la secreción de IL-2. Sin este tipo de segunda señal, los linfocitos T dejan de ser reactivos y se vuelven anérgicos o sufren la apoptosis. Finalmente, las moléculas de adhesión (integrinas) estabilizan las interacciones entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno.

Las señales del TCR dan lugar a la activación de muchos genes y a la entrada del linfocito T en el ciclo celular. Las señales las transmite una cascada de acontecimientos citoplásmicos. La unión del TCR a su ligando y los cambios en la conformación de las moléculas CD3 asociadas dan lugar al reclutamiento y activación de fosfotirosina cinasas y a la fosforilación de los componentes moleculares del TCR y de diversas moléculas adaptadoras. Las señales mediadas a través del TCR activan entonces varias vías bioquímicas, que llevan en su conjunto a la activación de factores de transcripción que regulan la expresión génica.

Tres principales variables determinan el resultado de la estimulación del TCR: la duración y la afinidad de la interacción TCR-antígeno, el estadio de maduración del linfocito T que responde y la naturaleza de la célula presentadora de antígeno. Las células presentadoras de antígeno son guardianes en el inicio de las respuestas del linfocito T. Pueden aumentar la expresión de moléculas accesorias que proporcionan señales coestimuladoras. Los complejos MHC-péptido son particularmente densos en las células dendríticas, lo que las capacita para activar a los linfocitos T vírgenes. Por el contrario, las células efectoras y memoria tienen un umbral menor de activación y pueden reaccionar a antígenos presentados en las células del tejido periférico.

Diferenciación del linfocito T y funciones efectoras

La activación del linfocito T induce su proliferación, con el objetivo de seleccionar y expandir de forma clonal a los linfocitos T específicos frente al antígeno. La extensión de la proliferación clonal es impresionante. Los linfocitos T CD8⁺ específicos frente al antígeno se expanden varios cientos de veces; los linfocitos T CD4⁺ se expanden algo menos. Durante la fase de crecimiento rápido, los linfocitos T se diferencian desde linfocitos T vírgenes que carecen prácticamente de funciones efectoras hasta linfocitos T efectores, que son necesarios para eliminar a los microorganismos infecciosos, o patógenos. La transición hacia células efectoras se asocia a un cambio fundamental en los perfiles funcionales. Primero, los linfocitos T efectores no requieren coestimulación para funcionar y pueden explorar tejidos que carecen de células presentadoras de antígeno profesionales. Segundo, cambian la expresión de receptores para quimiocinas y moléculas de adhesión para acceder a los tejidos periféricos. Finalmente, adquieren funciones efectoras.

La principal función efectora de los linfocitos T CD8⁺ es lisar células diana infectadas portadoras de antígenos. Este compromiso en una función citotóxica final se adquiere durante el desarrollo en el timo. Tras la migración desde el timo en el estado virgen o inactivado, los linfocitos T CD8⁺ circulan a través de los tejidos linfáticos secundarios, explorando a las células dendríticas presentadoras de antígeno en busca del complejo MHC de la clase I-péptido adecuado que encaje con su TCR y que pueda producir señales coestimuladoras. Tras la activación, los linfocitos T CD8⁺ adquieren funciones citotóxicas y, usando diversos receptores y moléculas de adhesión, pueden migrar desde los órganos linfáticos secundarios al tejido periférico en busca de células infectadas por virus o bacterias intracelulares que muestren péptidos derivados de los microorganismos patógenos sobre las moléculas del MHC de la clase I. Al reconocer el complejo MHC de la clase I-péptido apropiado, los linfocitos T CD8⁺ inducen la apoptosis de las células diana. El linfocito T se polariza hacia la zona de contacto con el antígeno; gránulos líticos especializados se agrupan en la zona de contacto. Se libera una proteína formadora de poros, la perforina, desde los gránulos líticos y se inserta en la membrana celular diana. Se inyectan proteasas (granzimas) en las células diana para empezar el proceso apoptótico mediante la activación de cascadas de enzimas. Los mecanismos desplegados por los linfocitos T CD8⁺ son prácticamente idénticos a los de los linfocitos citolíticos espontáneos (NK, *natural killer*). Los linfocitos T CD4⁺ también pueden inducir la apoptosis, pero por un mecanismo diferente al de los linfocitos T CD8⁺. Tras su activación, expresan moléculas de superficie celular como el ligando de Fas (CD178) y TRAIL, que inician la cascada apoptótica de forma selectiva en las células que expresan los respectivos ligandos Fas (CD95) o receptores mortales DR4 y DR5.

En comparación con los linfocitos T CD8⁺, el espectro de opciones de los linfocitos T CD4⁺ es mayor. Generalmente se les caracteriza como linfocitos T cooperadores, o T_H, porque producen citocinas y expresan moléculas de la superficie celular que promueven la función efectora de otros linfocitos y fagocitos. Como los linfocitos T CD8⁺, al principio son activados en los tejidos linfáticos secundarios en contacto con las células dendríticas que muestran el complejo MHC-péptido (MHC de la clase II, comparado con el MHC de la clase I en la activación de los linfocitos T CD8⁺) unido a un TCR específico junto con las señales coestimuladoras adecuadas. Tras su activación, pueden distinguirse diferentes subgrupos de linfocitos T CD4⁺ efectores en función de la producción preferente de ciertas citocinas (v. e-tabla 40-1). Los linfocitos T_{H1} producen predominantemente interferón γ (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y

participan en la inmunidad celular, como las reacciones de hipersensibilidad del tipo retardado. Estas citocinas, entre otras acciones, promueven la activación del macrófago, que es crucial para las respuestas protectoras frente a microorganismos patógenos intracelulares como las micobacterias y *Listeria*. Los linfocitos T_{H2} producen preferentemente IL-4, IL-5 e IL-13, citocinas que promueven el mantenimiento, la expansión y la acumulación en los tejidos de los eosinófilos, así como la función del macrófago; estos son importantes para la protección del huésped frente a la infección por los helmintos, como los esquistosomas y otros gusanos. Los linfocitos T_{H17} producen IL-17, crucial para la expansión y la función del neutrófilo, con la muerte de bacterias extracelulares, como los estreptococos, y los hongos patógenos. Estas células también pueden producir IL-22, que promueve la función protectora del huésped en las superficies de barrera, como la piel y el intestino. Los linfocitos T cooperadores foliculares (T_{FH}) se alojan en los folículos linfáticos, donde se congregan los linfocitos B, donde expresan el ligando para el CD40 (CD154) y otras proteínas de la superficie celular junto con citocinas, incluidas la IL-21, la IL-4 y el IFN- γ , que son cruciales para la maduración del linfocito B en células plasmáticas y linfocitos B memoria. Se decide qué vía de diferenciación tomar durante las primeras fases de activación del linfocito T virgen por las células presentadoras de antígeno en los órganos linfáticos secundarios. Las vías de diferenciación dependen de varios factores, como: 1) las citocinas producidas por la célula presentadora de antígeno activadora y otras células innatas del microambiente; 2) la naturaleza de las señales coestimuladoras, y 3) la avidez de la interacción entre el TCR y el MHC-antígeno. El desarrollo del subgrupo o linaje de linfocitos T CD4⁺ se correlaciona generalmente con la expresión de factores de transcripción específicos (T-bet para los linfocitos T_{H1}, GATA3 para los T_{H2}, ROR γ t para los T_{H17} y Bcl6 para los T_{FH}). Sin embargo, el compromiso en el linaje entre los linfocitos T CD4⁺ diferenciados no es absoluto ni terminal, y es posible la transición entre diferentes tipos efectoras.

Linfocitos T reguladores

Dependiendo de su perfil de citocinas, los linfocitos T CD4⁺ tienen la capacidad de regularse entre sí, de influir en la diferenciación del linfocito T y de suprimir la actividad efectora del linfocito T. Ejemplos clásicos de linfocitos T con actividad reguladora generados durante la respuesta inmunitaria normal son las células productoras de IL-10 y del factor de crecimiento transformador β (TGF- β). Además, subgrupos especializados de linfocitos T reguladores (Treg) se caracterizan por la expresión del factor de transcripción cabeza de horquilla *box P3* (Foxp3). Se generan linfocitos Treg Foxp3⁺ de forma espontánea durante el desarrollo del linfocito T en el timo que reconocen antígenos propios. Los linfocitos Treg Foxp3⁺ también pueden proceder de linfocitos T CD4⁺ tradicionales en la periferia. Los linfocitos Treg espontáneos e inducibles son en muchas formas indistinguibles, particularmente porque su desarrollo y su función dependen de Foxp3, y pueden suprimir la expansión del linfocito T y expresar de forma constitutiva marcadores en la superficie celular, aunque estos marcadores no son necesariamente específicos de los Treg porque los linfocitos T activados también pueden expresarlos. Los linfocitos Treg son importantes en la tolerancia periférica, controlando la expansión de los linfocitos T autorreactivos. También intervienen en las respuestas inmunitarias frente a microorganismos patógenos en virtud de su capacidad de suprimir la función efectora del linfocito T y en consecuencia de reducir la respuesta inflamatoria incitada por el primero, una consecuencia natural de la eliminación del microorganismo patógeno.⁴ Las células Treg también pueden especializarse en función de su entorno tisular, por ejemplo, para regular selectivamente la inflamación promovida por los linfocitos T_{H1}, T_{H2} y T_{H17}, respectivamente, y para regular a los linfocitos T_{FH}, que impulsan la producción de autoanticuerpos por los linfocitos B en las enfermedades autoinmunitarias.⁵

Una diferencia importante entre los linfocitos Treg espontáneos e inducidos es que estos últimos exploran en gran medida en las mucosas y otras superficies expuestas al ambiente. A pesar de extensos estudios en varios modelos, el mecanismo por el cual los linfocitos Treg actúan in vivo sigue sin entenderse del todo, aunque es ciertamente consecuencia de la secreción de citocinas reguladoras, como la IL-10 y el TGF- β , que pueden amortiguar las respuestas inflamatorias, así como intervenir como un sumidero para citocinas proinflamatorias, como la IL-2. Los Treg también pueden expresar la molécula del linfocito T llamada antígeno del linfocito T citotóxico 4 (CTLA-4) (CD152) que, como el CD28, se une al CD80 y al CD86 en las células presentadoras de antígeno. Al contrario que el CD28, que recibe una señal positiva del CD80 y del CD86, que conduce a una fuerte activación del linfocito T, la unión de estas moléculas situadas en las células presentadoras de antígeno al CTLA-4 situado en los Treg suprime la capacidad de las células presentadoras de antígeno de activar a los linfocitos T vírgenes.

Homeostasis del linfocito T

Una inmunidad eficaz depende de la capacidad del sistema inmunitario de generar con rapidez un gran número de linfocitos T específicos frente al antígeno, aunque el espacio en el compartimento de los linfocitos T es limitado. Para evitar competir por el espacio y los recursos y evitar perturbar la diversidad de linfocitos T por la exposición a lo largo de la vida a los antígenos, el sistema inmunitario adaptativo emplea varios mecanismos contrarreguladores. En los últimos estadios del proceso de activación, una fuerte señal negativa deriva de la interacción del CTLA-4 con el CD80/CD86 situado en las células presentadoras de antígeno. Además, los linfocitos T sufren una muerte inducida por

la activación. Los linfocitos T CD4⁺ activados empiezan a secretar el ligando de Fas y adquieren sensibilidad a la muerte mediada por Fas, induciendo el suicidio apoptótico y el fratricidio en los linfocitos T adyacentes. Estos mecanismos imponen límites en las primeras fases de respuesta al antígeno del linfocito T. Otros mecanismos controlan la rápida declinación de los linfocitos T específicos frente al antígeno expandidos cuando se ha conseguido eliminar el antígeno. La eliminación del antígeno causal produce una privación de citocinas y moléculas coestimuladoras, y los linfocitos T privados de factores de crecimiento mueren por apoptosis. Se calcula que solo el 5% de la población expandida por el antígeno sobrevive después de eliminarse el antígeno, convirtiéndose en linfocitos memoria preparados para responder si el huésped se ve de nuevo desafiado por el mismo microorganismo patógeno causal.

Linfocitos B

Desarrollo del linfocito B

Los linfocitos B se generan en la médula ósea, un órgano linfático primario como el timo. Las células madre linfocíticas se diferencian en distintas células del linaje B en la médula, apoyadas por un microambiente especializado de células estromales no linfocíticas que aportan las quimiocinas necesarias, incluidos el factor 1 derivado de la célula estromal (CXCL12) y citocinas (IL-7). Los precursores de los linfocitos B entran en un proceso de reordenamiento muy bien regulado de los genes de las cadenas pesada y ligera de las inmunoglobulinas. En los prelinfocitos B, la cadena μ de la membrana se asocia a un sustituto de la cadena ligera para formar un receptor del prelinfocito B (BCR). Las señales proporcionadas a través de este receptor inducen la proliferación de la progenie que posteriormente reordenará los diferentes segmentos génicos de la cadena ligera.

Se calcula que solo el 10% de los linfocitos B generados en la médula ósea alcanzan la reserva circulante. Las pérdidas se deben sobre todo a la selección negativa y a la eliminación clonal de linfocitos B inmaduros que expresan receptores dirigidos contra antígenos propios. El entrecruzamiento de la IgM de la superficie por autoantígenos multivalentes hace que los linfocitos B inmaduros mueran. A tales linfocitos B autorreactivos se les puede rescatar de la muerte sustituyendo la cadena ligera por otra recién reordenada que ya no sea autorreactiva, un proceso llamado *edición del receptor*. Al madurar, los linfocitos B empiezan a expresar IgD de superficie. Los linfocitos B que expresan IgD e IgM salen de la médula ósea y migran a los tejidos linfáticos periféricos siguiendo un gradiente de quimiocinas, en un proceso análogo a la migración de los linfocitos T vírgenes desde el timo hacia los mismos tejidos (fig. 40-3). La localización conjunta de los linfocitos

T y C en los tejidos linfáticos secundarios facilita su interacción tras exponerse ambos al microorganismo patógeno. Esto capacita a los linfocitos B para recibir la ayuda del linfocito T para activarse y funcionar, incluido el desarrollo de memoria y la secreción de anticuerpos, necesarios para las respuestas a los antígenos proteicos.

Estimulación del linfocito B

Los linfocitos B maduros, pero vírgenes, en los órganos linfáticos secundarios son activados por antígenos solubles y unidos a células para evolucionar a linfocitos efectores secretores de anticuerpos. Los linfocitos B responden a una gran variedad de antígenos, incluidos proteínas, polisacáridos y lípidos. La unión del antígeno a las moléculas de IgM de la superficie celular induce el agrupamiento de BCR, el primer paso para la activación del linfocito B. Además de la inmunoglobulina ligadora del antígeno, el BCR comprende dos proteínas, Ig- α e Ig- β . El heterodímero Ig- α /Ig- β transduce una señal e inicia la cascada de señales intracelulares, como la molécula CD3 del TCR. De este modo, la composición del BCR, con unidades que se unen al ligando y unidades transductoras de señales, y las señales que llevan a la inducción génica son similares a las del TCR. La activación del BCR se refuerza con los correceptores, como en el caso del TCR. El complejo BCR-correceptor está compuesto por el CD81, el CD19 y el CD21, análogos a los correceptores del TCR CD4 y CD8. El CD21 se une a fragmentos del complemento situados en antígenos opsonizados que se han unido al BCR, lo que da lugar a la fosforilación de la cola intracelular del CD19 por tirosina cinasas y al refuerzo de la señal generada por el BCR.

Como los linfocitos T vírgenes, los linfocitos B vírgenes necesitan señales accesorias además de la activación del receptor al unirse a su antígeno. Reciben segundas señales de los linfocitos T cooperadores foliculares o de componentes microbianos. Constituyentes microbianos como los polisacáridos bacterianos pueden inducir la producción de anticuerpos sin linfocitos T cooperadores, lo que hace que haya antígenos independientes del timo o de T.⁶ Por el contrario, en el caso de los antígenos proteicos, que son dependientes del timo o de T, el estímulo inicial del BCR prepara a la célula para la posterior interacción con los linfocitos T cooperadores foliculares. Estos linfocitos B activados empiezan a entrar en el ciclo celular; aumentan moléculas de la superficie celular, como el CD80 y el CD86, que proporcionan señales coestimuladoras a los linfocitos T, y se incrementan ciertos receptores para citocinas. Como tales, estos linfocitos B están preparados para activar a los linfocitos T cooperadores y responder a las citocinas secretadas por esos linfocitos T, pero no pueden diferenciarse en células productoras

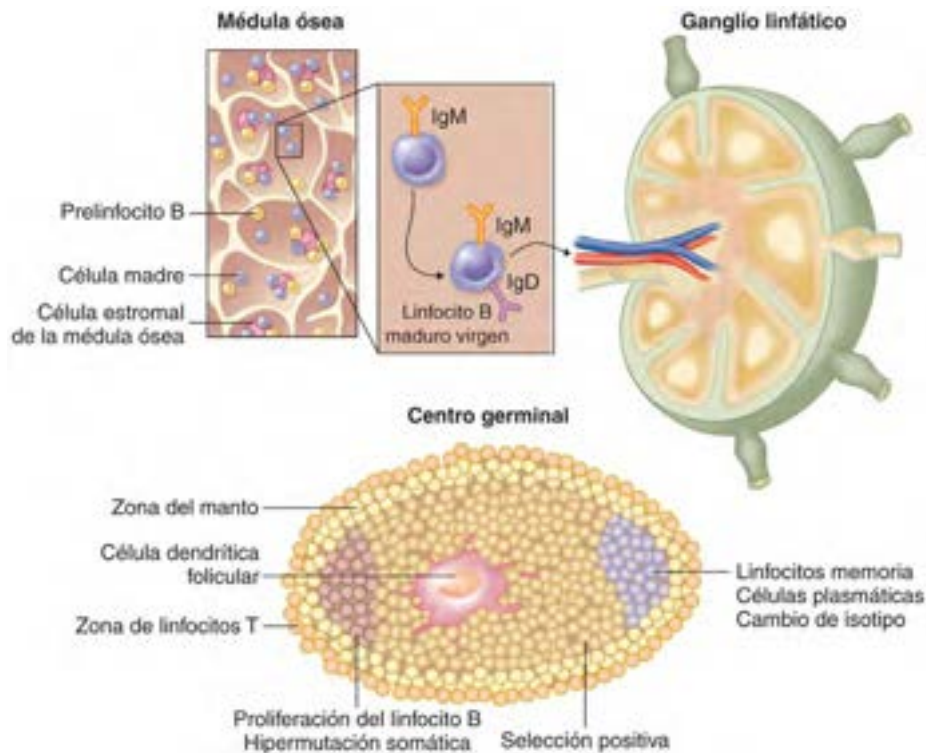


FIGURA 40-3. Desarrollo y diferenciación del linfocito B. Los primeros estadios del desarrollo del linfocito B se producen en la médula ósea, con células que progresan a través de un programa de desarrollo determinado por el reordenamiento y la expresión de los genes de las inmunoglobulinas (Ig). Los linfocitos B inmaduros con receptores para autoantígenos multivalentes mueren en la médula ósea. Los linfocitos B que sobreviven coexpresan receptores IgD e IgM en su superficie. Acuden a los órganos linfáticos periféricos, donde se alojan en lugares seleccionados y reciben señales para sobrevivir y convertirse en linfocitos B vírgenes de vida larga. Los linfocitos B que se unen a su antígeno y los linfocitos B que presentan el antígeno y reciben la ayuda de los linfocitos T específicos frente al antígeno se activan a través de moléculas de membrana y secretadas. Los linfocitos B activados migran a los folículos, lo que conduce a la formación de los centros germinales. Los linfocitos B de los centros germinales sufren una hipermutación somática de los genes de las inmunoglobulinas. Los linfocitos con una gran afinidad por los antígenos que se presentan en la superficie de las células dendríticas foliculares son seleccionados para diferenciarse en células plasmáticas protectoras de vida larga que segregan anticuerpos y migran a la médula ósea, mientras que las células que se diferencian en linfocitos B memoria de vida larga tienen una serie de afinidades por los antígenos, lo que permite respuestas más diversas en caso de reinfección por microorganismos que evolucionan, como el virus de la inmunodeficiencia humana o la gripe.

de anticuerpos sin la ayuda del linfocito T. Factores de supervivencia y diferenciación producidos por células mielocíticas, como el factor activador del linfocito B (BAFF), también estimulan a los linfocitos B y ayudan a mantener la reserva de linfocitos B.

Diferenciación del linfocito B

La diferenciación de los linfocitos B activados por antígenos proteicos depende de la interacción con los linfocitos T cooperadores. Los linfocitos B usan sus receptores para el antígeno no solo para reconocer antígenos sino también para interiorizarlos.⁷ Después del procesamiento de los antígenos endocitados aparecen complejos MHC de la clase II-péptido en la superficie celular, donde linfocitos T CD4⁺ específicos frente al antígeno los detectan. Además, los linfocitos B expresan moléculas coestimuladoras y proporcionan condiciones óptimas para la activación del linfocito T. Tras su activación, los linfocitos T CD4⁺ expresan CD154, también conocido como ligando del CD40, en su superficie y pueden estimular la molécula CD40 situada en el linfocito B compañero. La interacción CD40-CD154 es esencial para la posterior proliferación y diferenciación del linfocito B. Las citocinas secretadas por los linfocitos T cooperadores actúan en concierto con el CD154 para amplificar la diferenciación del linfocito B y para determinar el tipo de anticuerpo controlando el cambio de isotipo. Los isotipos influyen en gran medida en la versatilidad de los anticuerpos como moléculas efectoras, y las citocinas impulsan el cambio de isotipo estimulando la activación transcripcional de las regiones de cambio situadas en sentido 5' a los genes de la región constante de cadena pesada y, en última instancia, facilitando la escisión del gen de cadena pesada IgM y la recombinación de los segmentos VDJ con una de las regiones constantes situadas en sentido 3', IgG, IgA o IgE.

La diferenciación y la maduración del linfocito B dependientes del linfocito T tienen lugar en los centros germinales, zonas especializadas situadas en los tejidos linfáticos secundarios donde los linfocitos B proliferan con rapidez y mutan la porción variable, o ligadora del antígeno, de los receptores de superficie inmunoglobulínicos (BCR) en un proceso denominado *hipermutación somática* (v. fig. 40-3). Aquellos linfocitos B que portan receptores con mutaciones que proporcionan mayor afinidad por el antígeno son seleccionados para sobrevivir con la ayuda de señales específicas producidas por los linfocitos T cooperadores foliculares, mientras que aquellos con mutaciones que confieren una menor afinidad mueren por apoptosis. Este proceso permite la maduración de la afinidad de los linfocitos B que se unen con más eficiencia al antígeno y, por lo tanto, facilitan la eliminación del antígeno y la eliminación del microorganismo patógeno. A medida que avanzan la hipermutación somática y la maduración de la afinidad en el centro germinal, también se produce el cambio de clase de isotipo de los receptores inmunoglobulínicos.

Linfocitos y tejido linfático

El inicio de las respuestas inmunitarias adaptativas depende de que linfocitos T y B específicos frente al antígeno muy poco frecuentes se encuentren con las células presentadoras de antígeno y su antígeno relevante. El reconocimiento de un antígeno específico en el tejido por parte de los escasos linfocitos T tiene una probabilidad muy baja, y es improbable que un número suficiente de células presentadoras de antígeno y de linfocitos se encuentren para proporcionar el momento crucial. El sistema inmunitario usa microestructuras linfáticas especializadas para llevar los antígenos al lugar por el que circulan y se acumulan los linfocitos. Los órganos linfáticos secundarios son el bazo para los antígenos transportados por la sangre, los ganglios linfáticos para los antígenos que se encuentran en los tejidos periféricos y los tejidos linfáticos asociados a la mucosa, al bronquio o al intestino, donde se recogen los antígenos procedentes de las superficies epiteliales. Los linfocitos circulan a través de los órganos linfáticos secundarios, buscando constantemente su antígeno.⁸ Su alojamiento en los ganglios linfáticos se ve facilitado por microvasos especializados llamados *vénulas de endotelio alto*, que proporcionan la estructura adecuada para que abandonen la circulación y entren en el tejido. Los tejidos linfáticos secundarios han elaborado varias estrategias para secuestrar el antígeno relevante. Los antígenos en el tejido periférico se encuentran primero con las células dendríticas, que, después de activarse, se mueven para transportar los antígenos a los ganglios linfáticos locales a través de la linfa que drena. Estas células dendríticas portadoras del antígeno entran en los ganglios linfáticos a través del vaso linfático aferente y se asientan en las zonas ricas en linfocitos T para presentar los antígenos procesados a los linfocitos T. El resultado neto de este proceso es una acumulación y concentración del antígeno en un ambiente que los escasos linfocitos T específicos frente al antígeno pueden explorarse fácilmente.

Los linfocitos B se segregan de los linfocitos T en los ganglios linfáticos y se localizan en los folículos. Los linfocitos B vírgenes pueden unirse al antígeno cuando circulan por los tejidos linfáticos secundarios, por ejemplo, cuando se los presentan las células dendríticas migratorias o los macrófagos en la región subcapsular de los ganglios linfáticos. Si, tras la unión del antígeno, los linfocitos B encuentran a sus linfocitos T cooperadores (afines) en los bordes de las zonas ricas en linfocitos T y del folículo, reciben pistas para entrar en los centros germinales y enviar señales a sus linfocitos T cooperadores foliculares afines. Los centros germinales contienen una red de células dendríticas foliculares que capturan partículas de antígeno o inmunocomplejos en la superficie celular. Este antígeno sin procesar es captado por linfocitos B específicos frente al antígeno, y procesado, presentado y reconocido por linfocitos T_{PH} específicos frente al antígeno. Estos linfocitos T proporcionan citocinas y señales mediante el contacto

intercelular que apoyan la reacción del centro germinal, un proceso que comprende la hipermutación somática, la selección de la afinidad y el cambio de isotipo (v. fig. 40-3). Los centros germinales son esenciales para generar células plasmáticas secretoras de anticuerpos de vida larga y linfocitos B memoria.

El desarrollo de los órganos linfáticos depende mucho de las pistas ambientales. La relación simbiótica entre el sistema inmunitario del huésped y los microorganismos se observa mejor en el tubo digestivo. El desarrollo del tejido linfático asociado al intestino depende totalmente de la colonización bacteriana. Pruebas cada vez más numerosas indican que las interacciones entre el huésped y el simbionte regulan las funciones inmunitarias adaptativas a lo largo de la vida. Los trastornos en la microbiota bacteriana y la imposibilidad de mantener la homeostasis intestinal son importantes en diversas enfermedades, como la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132) y los defectos inmunitarios asociados al virus de la inmunodeficiencia humana.

Memoria

Una consecuencia importante de la inmunidad adaptativa es la generación de memoria inmunitaria, la base de la protección duradera posterior a una infección primaria. La inducción de memoria mediante la vacunación es uno de los éxitos de referencia de la medicina. La memoria inmunitaria se define como la capacidad de responder más rápida y eficazmente a los microorganismos patógenos con los que nos hemos encontrado antes. Las bases de la memoria inmunitaria son los cambios cualitativos y cuantitativos en los linfocitos T y B específicos frente al antígeno. Como resultado directo de la expansión clonal y de la selección en las respuestas dirigidas por el antígeno, las frecuencias de linfocitos B memoria y de linfocitos T memoria específicos frente al antígeno aumentan de 10 a 1.000 veces comparados con los repertorios vírgenes. Los mecanismos a través de los cuales los linfocitos T y B memoria escapan a la reducción del tamaño clonal en los estadios terminales de la respuesta inmunitaria primaria son consecuencia del aumento de un grupo selecto de factores de transcripción que asegura la supervivencia. El enriquecimiento en linfocitos T y B específicos frente al antígeno aumenta la sensibilidad del sistema a exposiciones nuevas y proporciona un comienzo de 4 a 10 divisiones celulares. Además de la mayor frecuencia, los linfocitos T y B memoria tienen una funcionalidad diferente a la de sus correlatos vírgenes. Los linfocitos memoria viven mucho tiempo y sobreviven en presencia de ciertas citocinas sin la necesidad de un estímulo antigénico continuo, lo que garantiza la memoria inmunitaria para la esperanza de vida de la célula individual. Los linfocitos B memoria producen sobre todo anticuerpos IgG e IgA con signos de hipermutación somática y afinidad alta por el antígeno, y esta última es importante para la protección frente a los microorganismos patógenos en las superficies mucosas. También se producen anticuerpos IgE de afinidad alta cuando se exponen a ciertos microorganismos patógenos, como los helmintos, y cuando se exponen a alérgenos. La expresión en la superficie celular de anticuerpos de afinidad alta permite una captación más eficaz del antígeno, lo que potencia la interacción crucial con los linfocitos T. Tras el encuentro con el antígeno, los linfocitos B memoria cambian a células plasmáticas secretoras de anticuerpos, o vuelven a entrar en el centro germinal, donde la elevada afinidad de su receptor inmunoglobulínico les da una ventaja competitiva sobre los linfocitos B vírgenes a la hora de unirse al antígeno, lo que lleva a una maduración progresiva de la afinidad de las moléculas de anticuerpo que han sufrido la mutación somática.

Como el TCR no sufre cambio de isotipo ni maduración de la afinidad, los linfocitos T memoria son más difíciles de distinguir de los linfocitos T vírgenes o efectoras. Al contrario que las células efectoras, los linfocitos T memoria carecen de marcadores de activación y necesitan ser estimulados por el antígeno para reanudar sus funciones efectoras. Al contrario que los linfocitos T vírgenes, los linfocitos T memoria tienen un umbral de activación menor y dependen menos de señales coestimuladoras. En esencia, sus necesidades de estimulación antigénica son menores y su tamaño clonal mayor, lo que permite respuestas rápidas y eficientes a los encuentros secundarios con el antígeno. Además, los linfocitos T memoria reanudan sus funciones efectoras sin sufrir divisiones celulares.

Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad

La falta de respuesta frente a lo propio es una propiedad fundamental del sistema inmunitario y es una condición *sine qua non* para mantener la integridad tisular del huésped. La distinción entre lo propio y lo ajeno es relativamente fácil para el sistema inmunitario innato, en donde los receptores para moléculas extrañas están codificados por genes y se han seleccionado durante la evolución. La discriminación entre lo propio y lo ajeno es mucho más compleja para el sistema inmunitario adaptativo, en donde se generan receptores específicos para el antígeno de forma aleatoria y puede reconocerse todo el espectro de antígenos. De este modo, el sistema inmunitario adaptativo debe adquirir la capacidad de distinguir entre lo propio y lo ajeno. Se utilizan varios mecanismos diferentes, lo que en conjunto se llama *tolerancia*. La tolerancia en el sistema inmunitario adaptativo es específica del antígeno; su inducción requiere el reconocimiento del antígeno por los linfocitos en un marco definido. El fallo de la autotolerancia da lugar a respuestas inmunitarias frente a antígenos propios.⁹ Tales reacciones se denominan *autoinmunidad* y pueden dar lugar a enfermedades autoinmunitarias inflamatorias crónicas.

Pueden distinguirse unos mecanismos centrales y periféricos de tolerancia. En la tolerancia central se elimina a los linfocitos autorreactivos durante el desarrollo. Este

proceso de selección negativa es particularmente importante para los linfocitos T. Durante el desarrollo tímico, los linfocitos T que reconocen al antígeno con alta afinidad, en particular antígenos que se expresan de forma constitutiva en las células presentadoras de antígeno, son eliminados. La tolerancia central para los linfocitos B sigue los mismos principios. El reconocimiento del antígeno por los linfocitos B en desarrollo en la médula ósea induce la apoptosis, o la edición del receptor que sustituye el receptor autorreactivo por uno que contenga el producto de un gen de la cadena ligera recién reordenado. La selección negativa es particularmente importante en los linfocitos B que reconocen antígenos multivalentes, porque no dependen de la ayuda del linfocito T y no pueden controlarse en la periferia.

No todos los linfocitos T autorreactivos se purgan a nivel central del repertorio; ciertos antígenos no se encuentran en densidad suficiente en el timo. Además, todos los linfocitos T tienen algún grado de autorreactividad, que es necesaria para la selección positiva en el timo y para la supervivencia periférica. Los mecanismos de la tolerancia periférica del linfocito T son: 1) la anergia; 2) la eliminación periférica; 3) la ignorancia clonal, y 4) la supresión de las respuestas inmunitarias por linfocitos T reguladores. La anergia del linfocito T es transitoria y se mantiene de forma activa. Se induce si los linfocitos T CD4⁺ reconocen antígenos presentados por moléculas del MHC de la clase II sin recibir señales coestimuladoras. En general, las moléculas coestimuladoras como el CD80 y el CD86 se restringen a las células presentadoras de antígeno, y su expresión depende del reconocimiento microbiano, lo que lleva a la activación de las células presentadoras de antígeno. La presentación del MHC-péptido a los linfocitos T por células presentadoras de antígeno inactivadas o inmaduras en reposo o por cualquier célula diferente a las células presentadoras de antígeno periféricas da lugar a la anergia porque estas células no suelen expresar moléculas coestimuladoras. Las células dendríticas inmaduras residentes en los tejidos necesitan activarse con citocinas o reconociendo patrones moléculas asociados a microorganismos patógenos (PAMP) para estimular y no anergizar a los linfocitos T. Un segundo mecanismo de tolerancia, la eliminación periférica, se induce a consecuencia de la hiperestimulación. La hiperestimulación de los linfocitos T (p. ej., por dosis altas de antígeno y concentraciones altas de IL-2) activa preferentemente las vías proapoptóticas y da lugar a la eliminación de los linfocitos T específicos que responden. Este mecanismo puede ser responsable de la eliminación de los linfocitos T específicos frente a autoantígenos periféricos abundantes y frente a antígenos extraños presentes de forma abundante durante la infección. Mientras que la inducción de la anergia y la muerte celular inducida por la activación son consecuencias activas del reconocimiento del antígeno, el tercer mecanismo de tolerancia, la ignorancia clonal, se conoce peor. La ignorancia clonal se define por la presencia de linfocitos autorreactivos que no reconocen o responden a antígenos periféricos. Estas células siguen siendo reactivas a la provocación antigénica si el antígeno se administra en el marco adecuado. Un ejemplo de ignorancia clonal es la falta de respuesta a antígenos secuestrados que no son accesibles al sistema inmunitario. Deben existir otros mecanismos, sin embargo, porque la ignorancia clonal también se ha demostrado frente a antígenos accesibles. En cuarto lugar, los linfocitos Treg desempeñan una función crucial en el mantenimiento de la tolerancia periférica. Durante una respuesta inmunitaria, los linfocitos T pueden adquirir la capacidad de producir citocinas reguladoras, como el TGF- β , la IL-10 o la IL-4, que amortiguan o suprimen las respuestas inmunitarias. Se ha identificado y caracterizado un subgrupo especial de linfocitos Treg, los linfocitos T Foxp3 CD4⁺. Modificar las frecuencias y función de estas células podría constituir un método prometedor para restaurar la tolerancia periférica en el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias o facilitar la tolerancia en el trasplante;¹⁰ su eliminación o supresión funcional podría potenciar la inmunoterapia contra el cáncer.

Un mecanismo muy importante de tolerancia periférica de los linfocitos B se mantiene por medio de la falta de la ayuda del linfocito T. Los linfocitos B precisan señales de los linfocitos T para diferenciarse en linfocitos B efectoras. Los linfocitos B que reconocen antígenos propios en la periferia sin la ayuda del linfocito T se vuelven anérgicos o son incapaces de entrar en los folículos linfáticos, donde podrían recibir la ayuda del linfocito T, excluyéndoles así eficazmente de las respuestas inmunitarias. La selección negativa intacta y la autotolerancia de los linfocitos T son cruciales para este proceso.

La generación y el mantenimiento de la autotolerancia puede fallar, en cuyo caso se generan respuestas autoinmunitarias.¹¹ En general, las enfermedades inflamatorias crónicas inducidas por un fracaso de la tolerancia aparecen en alrededor del 5% de la población general. Dada la complejidad de la regulación, es sorprendente que las enfermedades autoinmunitarias no sean más frecuentes. Se cree que la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias se deben a una disfunción del sistema inmunitario adaptativo, aunque la activación del sistema inmunitario innato puede sentar las bases para una respuesta inmunitaria adaptativa autorreactiva. Muchos modelos de autoinmunidad se apoyan en la hipótesis de que la anergia periférica se ha roto. La expresión aberrante de moléculas coestimuladoras en células presentadoras de antígeno no profesionales o la activación inadecuada de grupos de células dendríticas residentes en tejidos establece las condiciones para la inducción de respuestas del linfocito T «prohibidas». Además, los linfocitos B autorreactivos que reconocen antígenos propios unidos a un antígeno extraño pueden engullir este complejo y recibir la ayuda de los linfocitos T específicos frente al antígeno extraño. La autoinmunidad también puede surgir si se deja de ignorar al antígeno. Esto podría suceder si las barreras tisulares se rompieran y antígenos que

están habitualmente apartados del sistema inmunitario, como los antígenos del sistema nervioso central o del ojo, se hicieran accesibles. Los mecanismos de la tolerancia o de la ignorancia clonal también pueden fracasar si un antígeno extraño es lo suficientemente diferente de un antígeno propio como para iniciar una respuesta inmunitaria, pero suficientemente parecido como para que linfocitos T activados desencadenen funciones efectoras en los linfocitos T y B (imitación molecular).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

41

MECANISMOS DE LA LESIÓN TISULAR INMUNITARIA

JANE E. SALMON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA

Definición

La respuesta inmunitaria adaptativa (v. también cap. 40) es un componente crucial de la defensa del huésped frente a la infección. Su característica distintiva y única es la capacidad de reconocer microorganismos patógenos de forma específica basada en la selección clonal de los linfocitos que expresan receptores específicos frente al antígeno. Los antígenos no asociados a microorganismos infecciosos también pueden desencadenar respuestas inmunitarias adaptativas.¹ Muchas enfermedades importantes se caracterizan por respuestas inmunitarias normales dirigidas contra un antígeno inadecuado, habitualmente sin infección. Las respuestas inmunitarias dirigidas contra antígenos no infecciosos ocurren en la alergia, en la que el antígeno es una sustancia ajena inocua, y en la autoinmunidad, en la que la respuesta se produce frente a un antígeno propio.

Los mecanismos efectoras que eliminan a los patógenos en las respuestas inmunitarias adaptativas son idénticos en lo fundamental a los de la inmunidad innata (cap. 39). La característica del reconocimiento específico del antígeno de la respuesta inmunitaria adaptativa parece haberse añadido al sistema de defensa innato preexistente. Como resultado de ello, las células y las moléculas inflamatorias del sistema inmunitario innato son fundamentales para las funciones efectoras de los linfocitos B y T. Además de iniciar respuestas protectoras, median la lesión tisular en la alergia, la hipersensibilidad y la autoinmunidad.

Mecanismos efectoras

Las acciones efectoras de los anticuerpos dependen del reclutamiento de células y moléculas del sistema inmunitario innato. Los anticuerpos son adaptadores que ligan los antígenos a células inflamatorias inespecíficas y dirigen sus respuestas efectoras destructoras. Los anticuerpos también activan el sistema del complemento, que potencia la opsonización de los antígenos, recluta células fagocíticas y amplifica (o «complementa») la lesión desencadenada por el anticuerpo. El isotipo o clase de anticuerpo producido determina los mecanismos efectoras que se activan.

Los receptores celulares para las inmunoglobulinas (Ig) constituyen un nexo entre los aspectos humoral y celular de la cascada inmunitaria y forman una parte integral del proceso por el que se identifica y destruye el material extraño y endógeno opsonizado. Estos lugares de unión para los anticuerpos que se sitúan en las células, denominados *receptores para el Fc*, interactúan con la región constante (porción Fc) de la cadena pesada de la inmunoglobulina de una clase particular de anticuerpo independientemente de su especificidad por el antígeno. Las células accesorias que carecen de especificidad intrínseca, como los neutrófilos, los macrófagos y los mastocitos, son reclutadas para participar en las respuestas inflamatorias a través de la interacción de su receptor para el Fc con los anticuerpos específicos frente al antígeno. Diferentes células efectoras expresan receptores para diferentes isotipos de inmunoglobulinas.

Los receptores para la IgG (Fc γ R) son un grupo diverso de receptores expresados como moléculas de superficie de célula hematopoyética en los fagocitos (macrófagos, monocitos, neutrófilos), las plaquetas, los mastocitos, los eosinófilos y los linfocitos citotóxicos espontáneos (NK, *natural killer*).² Los Fc γ R se expresan a menudo como parejas estimuladoras e inhibitoras. La activación de Fc γ R estimuladores inicia una

TABLA 41-1 CUATRO TIPOS DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD MEDIADAS INMUNITARIAMENTE*

ESPECIFICIDAD INMUNITARIA	TIPO I (ANTICUERPO IGE)	TIPO II (ANTICUERPO IGG)	TIPO III (ANTICUERPO IGG)	TIPO IV (LINFOCITOS T)			
				LINFOCITOS T _H 1	LINFOCITOS T _H 2	LINFOCITOS T _H 17	LINFOCITOS T
Antígeno	Antígeno alérgeno soluble	Antígeno asociado a la célula o la matriz	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno asociado a la célula
Mecanismo efector	Activación dependiente del FcεR1 o FcγRIII, con liberación de mediadores/citocinas	Células FcγR ⁺ (fagocitos, linfocitos NK), complemento	Células FcγR ⁺ , complemento	Activación de macrófagos	Activación de eosinófilos	Activación de macrófagos, activación de neutrófilos	Citotoxicidad directa
Ejemplos	Anafilaxia sistémica, asma, rinitis alérgica, urticaria, angioedema	Algunas reacciones farmacológicas y reacciones por transfusión de sangre incompatible	Reacción de Arthus y otras reacciones mediadas por inmunocomplejos (p. ej., enfermedad del suero, endocarditis bacteriana subaguda)	Dermatitis de contacto, reacción de tuberculina	Inflamación alérgica crónica (p. ej., asma crónica, rinitis alérgica crónica)	Dermatitis de contacto, dermatitis atópica, asma, artritis reumatoide	Dermatitis de contacto (p. ej., hiedra venenosa), reacciones contra células infectadas por ciertos virus, algunos ejemplos de rechazo de injertos

*Coombs y Gell (1963) clasificaron las reacciones de hipersensibilidad en cuatro tipos y estos fueron modificados por Janeway et al. (2001).

FcεR, receptor Fc para la inmunoglobulina E; FcγR, receptor Fc para la inmunoglobulina G; NK, citolítico espontáneo.

Tomado de Coombs RRA, Gell PGH: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RA, eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford, UK: Blackwell; 1963; y Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchick M: *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001.

serie de acontecimientos como la fagocitosis, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la secreción de gránulos y la liberación de mediadores inflamatorios, como citocinas, oxidantes reactivos y proteasas. La diversidad estructural extensa que hay entre los miembros de la familia del FcγR conlleva diferencias en la capacidad de unión, las vías de transducción de señales y los patrones de expresión específicos de tipo celular. Esta diversidad permite a los complejos que tienen IgG activar un amplio programa de funciones celulares relevantes para la inflamación, la defensa del huésped y la autoinmunidad. La activación del fagocito la desencadenan los FcγR estimuladores, que facilitan el reconocimiento, la captación y la destrucción de objetivos cubiertos de anticuerpos, mientras que la unión de IgG multivalentes a los FcγR de las plaquetas lleva a la agregación plaquetaria y la trombosis y la unión a los FcγR de los linfocitos NK media la citotoxicidad de objetivos cubiertos de anticuerpos.

La IgE se une al FcεR de afinidad alta situado en los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos activados. Al contrario que los FcγR, que muestran una afinidad baja y se unen a IgG multivalentes en lugar de a moléculas de IgG individuales circulantes, los FcεR pueden unirse a IgE monoméricas. Un solo mastocito puede estar armado con moléculas de IgE específicas frente a antígenos diferentes, todos unidos al FcεR presente en su superficie. Los mastocitos, localizados por debajo de la mucosa de los aparatos digestivo y respiratorio y en la dermis de la piel, esperan exponerse a antígenos multivalentes, que entrecruzan la IgE de superficie unida a los FcεR y causan la liberación de gránulos que contienen histamina y la generación de citocinas y otros mediadores inflamatorios (cap. 240). La activación de los eosinófilos, células presentes normalmente en el tejido conjuntivo del epitelio respiratorio, urogenital e intestinal subyacente, a través de la IgE lleva a la liberación de proteínas muy tóxicas de sus gránulos, radicales libres y mediadores químicos como las prostaglandinas, las citocinas y las quimiocinas (cap. 161). Estos amplifican las respuestas inflamatorias locales al activar las células endoteliales y reclutar y activar más eosinófilos y leucocitos. Los gránulos almacenados y los FcεR de afinidad alta que se unen a la IgE libre monomérica hacen posible una respuesta inmediata frente a patógenos o alérgenos en el primer lugar de entrada, un lugar donde residen células portadoras de FcεR.

Los FcγR inhibidores, que modulan los umbrales de activación y terminan las señales estimuladoras, son elementos clave en la regulación de la función efectora. Dado que pueden coexpresarse receptores para el Fc inhibidores y estimuladores en las mismas células, la respuesta efectora frente a un estímulo específico en una célula particular representa el equilibrio entre las señales estimuladoras e inhibitoras. Los FcγR inhibidores pueden amortiguar respuestas desencadenadas por los FcεR de los mastocitos y la inflamación mediada por el FcγR en las zonas de depósito de inmunocomplejos.

Las actividades efectoras dirigidas por la IgG y la IgM también pueden estar mediadas por componentes del sistema del complemento (cap. 44). La inmunoglobulina multimérica unida al antígeno puede iniciar la activación de la vía clásica del complemento, lo que potencia la fagocitosis de complejos antígeno-anticuerpo y aumenta la permeabilidad vascular local y el reclutamiento y la activación de células inflamatorias. El objetivo de la lesión lo específica el anticuerpo y la extensión del daño la determinan las actividades sinérgicas de las inmunoglobulinas y el complemento.

Los linfocitos T efectores específicos frente al antígeno también pueden iniciar la lesión tisular. Al exponerse al antígeno adecuado, los linfocitos T memoria se estimulan para liberar citocinas y quimiocinas que activan las células endoteliales locales y reclutan

y activan macrófagos y otras células inflamatorias.³ Las células efectoras dirigidas por las citocinas derivadas del linfocito T, o los propios linfocitos T citolíticos, median la lesión tisular. Los linfocitos T cooperadores de tipo 1 (T_H1) producen interferón γ (IFN-γ) y activan los macrófagos para que causen lesiones, mientras que los linfocitos T_H2 producen interleucina 4 (IL-4), IL-5 y eotaxina (una quimiocina específica del eosinófilo) y desencadenan respuestas inflamatorias en las que predominan los eosinófilos. Los linfocitos T_H17 secretan varias moléculas efectoras, como la IL-17, que actúan sobre las células inmunitarias y no inmunitarias para activar la diferenciación, la liberación de moléculas antimicrobianas, citocinas y quimiocinas, y el reclutamiento en los lugares de inflamación. Recientemente se han identificado nuevos subgrupos T_H efectores, como los linfocitos cooperadores T foliculares (T_{FH}), que proporcionan ayuda a los linfocitos B en los centros germinales y de este modo son reguladores clave de las respuestas humorales y de la producción de anticuerpos.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

En sujetos predisuestos, los antígenos ambientales inocuos pueden estimular una respuesta inmunitaria adaptativa, una memoria inmunitaria y, ante una exposición posterior al antígeno, una inflamación. Estas «reacciones excesivas» del sistema inmunitario frente a antígenos ambientales inocuos (alérgenos), llamadas *reacciones de hipersensibilidad o alérgicas*, producen una lesión tisular y pueden dar lugar a enfermedades graves. Las reacciones de hipersensibilidad se agrupan en cuatro tipos en función de los mecanismos efectores por los que se producen (tabla 41-1). Los efectores de las reacciones de hipersensibilidad de los tipos I, II y III son moléculas de anticuerpos, mientras que las reacciones de tipo IV están mediadas por linfocitos T efectores específicos frente al antígeno.

Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por la presencia de anticuerpos y linfocitos T específicos frente a antígenos propios expresados en tejidos diana. Los mecanismos de reconocimiento del antígeno y la función efectora que conducen a la lesión tisular en las enfermedades autoinmunitarias son parecidos a los mecanismos que se ponen en marcha en la respuesta frente a microorganismos patógenos y antígenos ambientales. Estos mecanismos se parecen a ciertas reacciones de hipersensibilidad y pueden clasificarse en función de ello (e-tabla 47-1).

Las enfermedades autoinmunitarias causadas por anticuerpos dirigidos contra antígenos de la superficie celular o de la matriz extracelular corresponden a reacciones de tipo II de hipersensibilidad; las enfermedades causadas por la formación de inmunocomplejos solubles que después se depositan en los tejidos corresponden a la hipersensibilidad de tipo III, y las enfermedades causadas por linfocitos T efectores corresponden a la hipersensibilidad de tipo IV. Varios de estos mecanismos patogénicos suelen operar en las enfermedades autoinmunitarias. Sin embargo, las respuestas IgE no se asocian a lesiones en la autoinmunidad.

Reacciones de hipersensibilidad de tipo I

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I (fig. 41-1) las desencadena la interacción del antígeno con IgE específica frente al antígeno unida al FcεR de los mastocitos, lo que activa el mastocito.⁴ Se liberan de inmediato enzimas proteolíticas y mediadores tóxicos, como la histamina, de los gránulos preformados, y después de la activación se sintetizan quimiocinas, citocinas y leucotrienos. Junto, estos mediadores aumentan la permeabilidad vascular, rompen las proteínas de la matriz tisular, favorecen la producción

E-TABLA 41-1 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS SEGÚN EL MECANISMO DE LESIÓN TISULAR

	ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA	AUTOANTÍGENO
TIPO II		
Anticuerpo frente a antígeno de la superficie celular	Anemia hemolítica autoinmunitaria Púrpura trombocitopénica idiopática (inmunitaria)	Antígenos del grupo sanguíneo Rh, antígeno I Glucoproteína integrina plaquetaria IIb:IIIa
Anticuerpo contra receptores	Enfermedad de Graves Miastenia grave	Receptor hormonal estimulante del tiroides (anticuerpos agonistas) Receptor de acetilcolina (anticuerpos agonistas)
Anticuerpo contra antígenos de la matriz	Síndrome de Goodpasture Pénfigo vulgar	Colágeno de la membrana basal (cadena α_3 del colágeno de tipo IV) Cadherina epidérmica (desmogleína)
TIPO III		
Enfermedades por inmunocomplejos	Crioglobulinemia mixta esencial Lupus eritematoso sistémico	Complejos IgG del factor reumatoide (con o sin antígenos de la hepatitis C) ADN, histonas, ribosomas, proteínas ribonucleares
TIPO IV		
Enfermedades mediadas por los linfocitos T	Diabetes mellitus insulino dependiente Artritis reumatoide Esclerosis múltiple	Antígeno de la célula pancreática B Antígeno desconocido de la articulación sinovial Proteína básica de la mielina, proteína proteolípídica

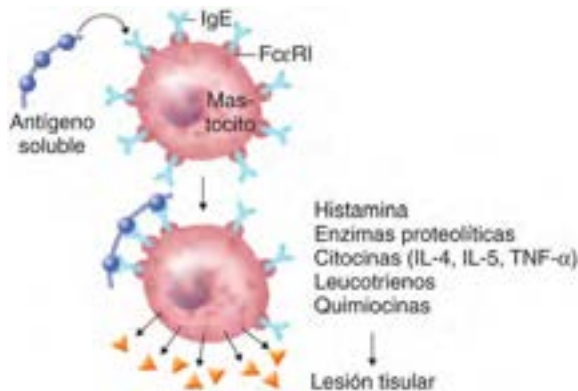


FIGURA 41-1. Hipersensibilidad de tipo I. Las respuestas de tipo I están mediadas por la inmunoglobulina E (IgE) que induce la activación del mastocito. La unión cruzada del receptor del Fc para la IgE (FcεR) sobre los mastocitos, desencadenada por la interacción de un antígeno multivalente con la IgE específica de antígeno unida al FcεR, produce la liberación de los gránulos preformados que contienen histamina y proteasas. Las citosinas, las quimiocinas y los mediadores lipídicos se sintetizan después de la activación celular. IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

y activación de los eosinófilos (IL-3, IL-5 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]) y provocan la llegada de leucocitos efectores (factor de necrosis tumoral α [TNF- α], factor activador de las plaquetas y proteína inflamatoria del macrófago [MIP-1]), la constricción del músculo liso, la estimulación de la secreción de moco y la amplificación de las respuestas de los linfocitos T_H2 (IL-4 e IL-13). Los eosinófilos y los basófilos, activados por medio de los FcεR de la superficie celular, liberan con rapidez proteínas granulares muy tóxicas (proteína principal básica, peroxidasa del eosinófilo y colagenasa) y, a lo largo de un período más largo, producen citocinas (IL-3, IL-5 y GM-CSF), quimiocinas (IL-8), prostaglandinas y leucotrienos que activan las células epiteliales, los leucocitos y los eosinófilos para aumentar la inflamación local y el daño tisular.

Los efectores que expresan el FcεR actúan de forma coordinada. A la reacción inflamatoria alérgica inmediata iniciada por los productos del mastocito le sigue una respuesta de fase tardía en la que se reclutan y activan eosinófilos, basófilos y linfocitos T_H2 . Las manifestaciones de las reacciones mediadas por la IgE dependen de la activación del mastocito. Los mastocitos residen en el tejido vascular y epitelial por todo el cuerpo. En un huésped sensibilizado (un sujeto con respuestas IgE frente a los antígenos), la reexposición al antígeno lleva a respuestas de hipersensibilidad de tipo I solo en los mastocitos expuestos al antígeno. La inhalación de antígenos produce broncoconstricción y aumento de la secreción de moco (asma y rinitis alérgica), la ingestión de antígenos aumenta el peristaltismo y produce secreción (diarrea y vómitos) y la presencia de antígenos subcutáneos inicia el aumento de la permeabilidad vascular y la tumefacción (urticaria y angioedema). Los antígenos transportados por la sangre producen una activación sistémica de los mastocitos, un aumento de la permeabilidad capilar, una hipotensión, una tumefacción tisular y la contracción del músculo liso, las características de la anafilaxia.⁵

Reacciones de hipersensibilidad de tipo II

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo II (fig. 41-2) se deben a una modificación química de antígenos de la superficie celular o asociados a la matriz que genera epítomos «extraños» que el sistema inmunitario no tolera. Los linfocitos B responden a esta provocación antigénica produciendo IgG que se une a estas células modificadas y las hace proclives a la destrucción por medio de la activación del complemento, la fagocitosis y la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

Este fenómeno se ve en la clínica cuando los fármacos interactúan con los constituyentes sanguíneos y alteran sus antígenos celulares. La anemia hemolítica causada por una destrucción inmunitaria de los eritrocitos (cap. 151) y la trombocitopenia debida a una destrucción de las plaquetas (cap. 163), ambas reacciones de hipersensibilidad de tipo II, son efectos adversos de ciertos fármacos. Las moléculas reactivas del fármaco se unen mediante enlaces covalentes a la superficie de los eritrocitos o las plaquetas creando nuevos epítomos que, en un pequeño subgrupo de sujetos, son reconocidos como antígenos extraños por el sistema inmunitario y estimulan la producción de anticuerpos IgM e IgG reactivos con el conjugado del fármaco y la proteína presente en la superficie celular. La IgG específica frente a la penicilina se une a las proteínas modificadas por la penicilina presentes en los eritrocitos y desencadena la activación de la cascada del complemento. La activación de los componentes del complemento C1 a C3 da lugar a la unión covalente de C3b a la membrana celular del eritrocito y hace los eritrocitos circulantes proclives a la fagocitosis por los macrófagos que expresan FcγR y receptores del complemento en el bazo o el hígado. La activación de los componentes del complemento C1 a C9 y la formación del complejo de ataque de la membrana producen una lisis intravascular de los eritrocitos. Se desconocen los factores que predisponen solo a algunas personas a reacciones de hipersensibilidad de tipo II a los fármacos. La penicilina, la quinidina y la metildopa se han asociado a la anemia y la trombocitopenia

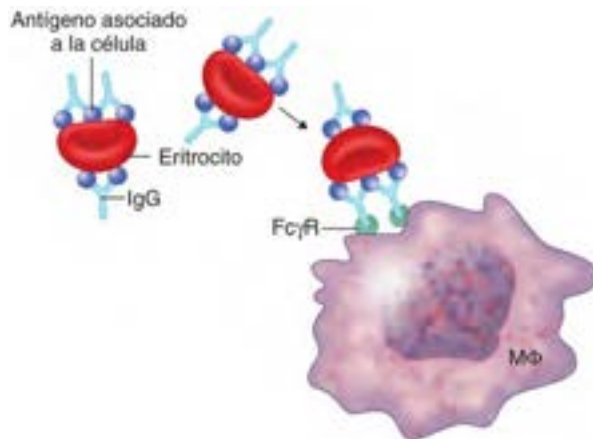


FIGURA 41-2. Hipersensibilidad de tipo II. Las respuestas de tipo II están mediadas por la inmunoglobulina G (IgG) dirigida contra antígenos de la superficie celular o matriciales que inician respuestas efectoras a través del receptor Fc para la IgG (FcγR) y el complemento. Las contribuciones relativas de estas vías varían con la subclase de IgG y la naturaleza del antígeno. En esta figura solo se ilustra la fagocitosis mediada por el FcγR por los macrófagos (Mφ). La activación de los componentes del complemento conllevaría la unión del C3b a la membrana de los eritrocitos haciéndolos más susceptibles a la fagocitosis y formando el complejo de ataque de membrana y la lisis celular.

hemolítica por medio de estos mecanismos. Otro ejemplo es la trombocitopenia o la trombosis inducida por la heparina, una complicación grave que pone en peligro la vida y aparece en el 1-3% de los pacientes expuestos a la heparina (cap. 163). Las interacciones entre la heparina, el factor 4 plaquetario humano, los anticuerpos frente al complejo factor 4 plaquetario humano/heparina, el FcγRIIA plaquetario y los FcγR esplénicos (que eliminan plaquetas opsonizadas) participan en la patogenia de estas enfermedades.

Los autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos en la superficie celular o la matriz extracelular causan daño tisular por mecanismos similares a los de las reacciones de hipersensibilidad de tipo II. Los anticuerpos IgG o IgM frente a los eritrocitos llevan a la destrucción celular en una anemia hemolítica autoinmunitaria porque las células opsonizadas (cubiertas de IgG o IgM y complemento) son eliminadas de la circulación por los fagocitos en el hígado y el bazo o son lisadas por la formación del complejo de ataque de la membrana. La destrucción de plaquetas en la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria se produce a través de un proceso similar. Como las células nucleadas expresan proteínas membranas reguladoras del complemento, son menos sensibles a la lisis por medio del complejo de ataque de la membrana, pero cuando están cubiertas por anticuerpos se convierten en dianas para la fagocitosis o la citotoxicidad dependiente de los anticuerpos. Este mecanismo es responsable de la neutropenia autoinmunitaria y aloinmunitaria (cap. 158).

Los anticuerpos IgM e IgG que reconocen antígenos dentro del tejido o se unen a antígenos extracelulares producen una lesión local inflamatoria a través del FcγR y los mecanismos del complemento. El pénfigo vulgar (cap. 410) es una enfermedad ampollosa grave causada por la pérdida de la adhesión entre los queratinocitos debida a autoanticuerpos contra las porciones extracelulares de la desmogleína 3, una estructura de adhesión intercelular de los queratinocitos epidérmicos. Otro ejemplo de una reacción de hipersensibilidad de tipo II es la enfermedad de Goodpasture (cap. 85), en la que se depositan anticuerpos contra la cadena α_1 del colágeno de tipo IV (el colágeno de las membranas basales) en la membrana basal glomerular y pulmonar. Los autoanticuerpos unidos a los tejidos activan los monocitos, los neutrófilos y los basófilos a través de sus FcγR, lo que inicia la liberación de proteasas, oxidantes reactivos, citocinas y prostaglandinas. La activación local del complemento, en particular de C5a, recluta y activa células inflamatorias y amplifica la lesión tisular. Las células vecinas son lisadas por el ensamblaje del complejo de ataque de la membrana o una citotoxicidad dependiente de anticuerpos iniciada por los FcγR.

Los autoanticuerpos contra los receptores de la superficie celular producen enfermedades al estimular o bloquear la función del receptor. En la miastenia grave (cap. 394), los autoanticuerpos contra los receptores de la acetilcolina situados en las células musculares esqueléticas se unen al receptor e inducen su interiorización y degradación en los lisosomas, lo que reduce la eficiencia de la transmisión neuromuscular y provoca una debilidad progresiva. Por el contrario, la enfermedad de Graves (cap. 213) se caracteriza por autoanticuerpos que actúan como agonistas. Los autoanticuerpos frente a los receptores de la tirotrópina se unen al receptor, imitando al ligando natural, lo que induce la producción de un exceso de hormona tiroidea, rompe la regulación por retroalimentación y provoca un hipertiroidismo.

Reacciones de hipersensibilidad de tipo III

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III (fig. 41-3) se deben al depósito tisular de pequeños inmunocomplejos solubles que contienen antígenos con anticuerpos IgG de afinidad alta dirigidos contra estos antígenos. El depósito localizado de inmunocomplejos

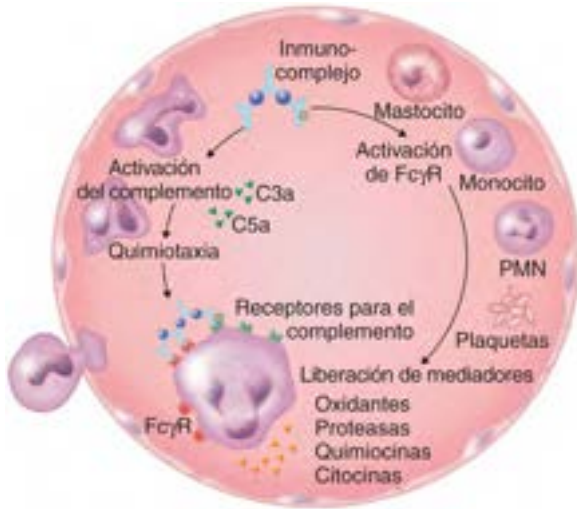


FIGURA 41-3. Hipersensibilidad de tipo III. Las respuestas de tipo III están mediadas por la inmunoglobulina G (IgG) dirigida contra antígenos solubles. El depósito localizado de los inmunocomplejos activa los mastocitos, los monocitos, los neutrófilos y las plaquetas que comportan el receptor Fc para la IgG (Fc γ R) e inicia la cascada del complemento, todos ellos efectores del daño tisular. La generación de los componentes del complemento C3a y C5a recluta y estimula las células inflamatorias y amplifica las funciones efectoras. PMN, leucocito polimorfonuclear (también denominado *neutrófilo*).

activa los mastocitos portadores del Fc γ R y los fagocitos e inicia la cascada del complemento, todos efectores de la lesión tisular.

En todas las respuestas de anticuerpos se generan inmunocomplejos. La formación y el destino de los inmunocomplejos dependen de las propiedades biofísicas e inmunitarias del antígeno y del anticuerpo. Estas propiedades son el tamaño, la carga neta y la valencia del antígeno; la clase y subclase del anticuerpo; la afinidad de la interacción entre el anticuerpo y el antígeno; la carga neta y concentración del anticuerpo; la relación molar entre el antígeno y el anticuerpo disponibles; y la capacidad del inmunocomplejo de interactuar con las proteínas del sistema del complemento. El tamaño del enrejado del inmunocomplejo está muy influido por el tamaño físico y la valencia del antígeno, la constante de asociación del anticuerpo a ese antígeno, la relación molar entre el antígeno y el anticuerpo y las concentraciones absolutas de los reactantes. Los agregados grandes fijan mejor el complemento, presentan una serie multivalente más amplia de ligandos para el complemento y los Fc γ R y son captados con más facilidad por los fagocitos mononucleares del hígado y el bazo y, por tanto, se eliminan con más facilidad de la circulación. Los inmunocomplejos más pequeños, que se forman cuando hay un exceso de antígeno –como ocurre al principio de la respuesta inmunitaria–, circulan en la sangre y se depositan en los vasos sanguíneos, donde inician las reacciones inflamatorias y la lesión tisular a través de interacciones con los Fc γ R y los receptores del complemento.

La enfermedad del suero⁷ es una reacción de hipersensibilidad sistémica de tipo III, que se describió en pacientes a los que se inyectó antisuero equino terapéutico para el tratamiento de las infecciones bacterianas. La enfermedad del suero aparece generalmente tras la inyección de grandes cantidades de un antígeno soluble. Sus manifestaciones clínicas son la tiritona, la fiebre, el exantema, la urticaria, la artritis y la glomerulonefritis. Las manifestaciones de la enfermedad se hacen evidentes entre 7 y 10 días después de la exposición al antígeno, cuando se generan anticuerpos contra la proteína extraña y se forman inmunocomplejos con estos antígenos circulantes. Los inmunocomplejos se depositan en los vasos sanguíneos, donde activan los fagocitos y el complemento, lo que produce una lesión tisular generalizada y síntomas clínicos. Pero los efectos son transitorios y se resuelven cuando se elimina el antígeno.

Aparece un síndrome similar a la enfermedad del suero en las infecciones crónicas en las que los microorganismos patógenos persisten a pesar de una respuesta inmunitaria continua. En la endocarditis bacteriana subaguda (cap. 67), la producción de anticuerpo continúa, pero no elimina a los microorganismos infecciosos. A medida que los microorganismos patógenos se multiplican, generando nuevos antígenos, se forman inmunocomplejos en la circulación que se depositan en los vasos sanguíneos pequeños, donde conducen a una lesión inflamatoria de la piel, el riñón y los nervios. La infección por el virus de la hepatitis B (caps. 139 y 140) puede asociarse al depósito de inmunocomplejos al principio de su evolución, durante un período de exceso de antígeno debido a que la producción de anticuerpos en respuesta al antígeno de superficie de la hepatitis B es todavía relativamente insuficiente. Algunos pacientes anictéricos pueden presentar una artritis aguda. La crioglobulinemia mixta esencial, que puede asociarse a la infección por el virus de la hepatitis C, es una vasculitis mediada por inmunocomplejos en la que el depósito de complejos que contienen IgG, IgM y antígenos de la hepatitis C causa una inflamación de los nervios periféricos, los órganos y la piel. La enfermedad del suero también puede aparecer en receptores de órganos trasplantados tratados

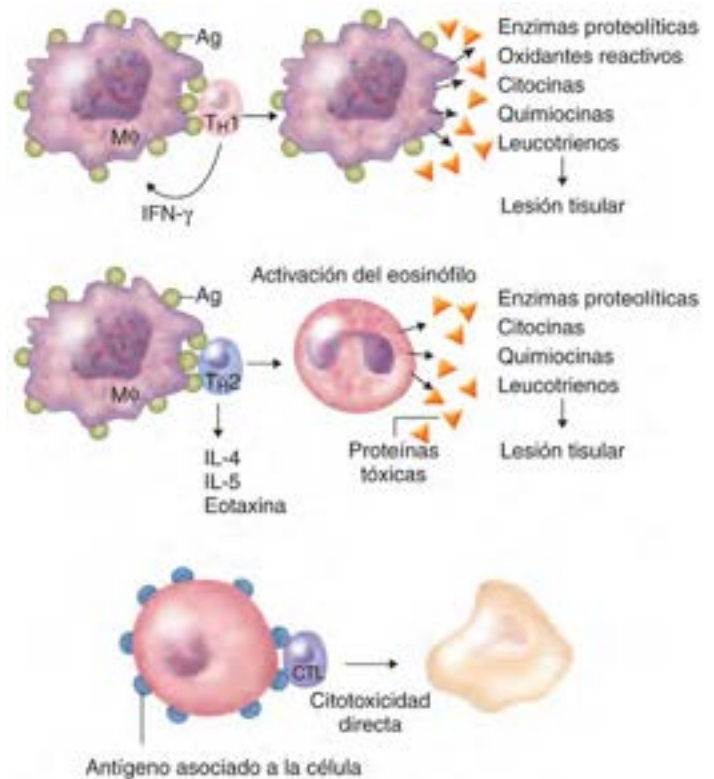


FIGURA 41-4. Hipersensibilidad de tipo IV. Las respuestas de tipo IV están mediadas por los linfocitos T a través de tres vías distintas. En la primera, los linfocitos T cooperadores de tipo 1 (T_H1) reconocen antígenos (Ag) solubles y liberan interferón- γ (IFN- γ) para activar las células efectoras, en este caso los macrófagos (M ϕ), y producen el daño tisular. En las respuestas mediadas por los T_H2 predominan los eosinófilos. Los linfocitos T_H2 producen citocinas para reclutar y activar los eosinófilos produciendo su desgranulación y daño tisular. En la tercera vía, el daño está causado directamente por los linfocitos T citotóxicos (CTL). IL, interleucina.

con anticuerpos monoclonales múridos específicos frente a los linfocitos T humanos para evitar el rechazo y en pacientes con infarto de miocardio tratados con la enzima bacteriana estreptocinasa para producir una trombólisis.

El lupus eritematoso sistémico (cap. 250), la enfermedad autoinmunitaria por inmunocomplejos prototípica, se caracteriza por IgG circulantes dirigidos contra constituyentes celulares frecuentes, habitualmente ADN y proteínas ligadoras de ADN. Se depositan inmunocomplejos pequeños en la piel, las articulaciones y los glomérulos e inician la lesión tisular local.

Reacciones de hipersensibilidad de tipo IV

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV (fig. 41-4), también conocidas como *reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado*, están mediadas por linfocitos T efectores específicos frente al antígeno. Se distinguen de otras reacciones de hipersensibilidad por el tiempo que transcurre entre la exposición al antígeno y la respuesta (de 1 a 3 días). Las células dendríticas o los macrófagos captan el antígeno, lo procesan y lo presentan. Se estimula a los linfocitos efectoras T_H1 que reconocen el antígeno específico (que son escasos y tardan tiempo en llegar) para que liberen quimiocinas, que reclutan macrófagos en la zona y liberan citocinas que median la lesión tisular. El IFN- γ activa los macrófagos y potencia la liberación por estas células de mediadores inflamatorios, mientras que el TNF- α y el TNF- β activan las células endoteliales, aumentan la permeabilidad vascular y dañan el tejido local. El prototipo de reacción de hipersensibilidad de tipo IV es la prueba de la tuberculina, pero pueden producirse reacciones parecidas tras el contacto con antígenos sensibilizadores (p. ej., hiedra venenosa, ciertos metales) que provocan reacciones epidérmicas caracterizadas por eritema, infiltración celular y vesículas. Los linfocitos T CD8⁺ también pueden mediar la lesión por toxicidad directa.

Al contrario que las reacciones de hipersensibilidad mediadas por T_H1, en las que los efectores son los macrófagos, en las respuestas mediadas por T_H2 predominan los eosinófilos. Los linfocitos T_H2 efectores se asocian a la lesión tisular en el asma crónica (cap. 81). Los linfocitos T_H2 producen citocinas que reclutan y activan a los eosinófilos (IL-5 y eotaxina), lo que lleva a la desgranulación, una mayor lesión tisular y una lesión crónica e irreversible de la vía respiratoria.

Otros linfocitos T_H efectoras, como los linfocitos T_H17, median el daño tisular. Los linfocitos T_H17 producen citocinas de la familia de la IL-17, así como IL-21, IL-22 y GM-CSF, que regulan los efectores innatos y orquestan la inflamación local mediante la inducción de la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, la proliferación y

activación de las células efectoras y de otras células diana, el reclutamiento de neutrófilos y el aumento de la inflamación mediada por los linfocitos T_H2 , todos los cuales amplifican las respuestas alérgicas y autoinmunitarias. A los linfocitos T_H17 se les ha implicado en los trastornos alérgicos (dermatitis atópica, asma) y en las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple) y en el rechazo crónico del trasplante.⁸

En algunas enfermedades autoinmunitarias, los linfocitos T efectores reconocen de forma específica antígenos propios y causan una lesión tisular, bien a través de una citotoxicidad directa o a través de respuestas inflamatorias mediadas por macrófagos activados. En la diabetes mellitus insulino dependiente de tipo 1, los linfocitos T median la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos. A los linfocitos T productores de $IFN-\gamma$ específicos frente a las proteínas básicas de la mielina se les ha implicado en la esclerosis múltiple. La artritis reumatoide es otra enfermedad autoinmunitaria causada, al menos en parte, por linfocitos T_H1 activados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

42

MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN Y LA REPARACIÓN TISULAR

GARY S. FIRESTEIN Y STEPHANIE M. STANFORD

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

RESPUESTA INFLAMATORIA

Los mecanismos de defensa del huésped han evolucionado para reconocer rápidamente los microorganismos patógenos, volverlos inofensivos y reparar el tejido dañado. Estos acontecimientos complejos y muy bien regulados también pueden desencadenarla estímulos ambientales como sustancias mecánicas y químicas nocivas. En circunstancias normales, respuestas muy bien controladas protegen contra una lesión adicional y eliminan el tejido dañado. En las enfermedades, sin embargo, la inflamación patológica puede llevar a una destrucción de la matriz extracelular (MEC) y a una disfunción orgánica.

Iniciación de la respuesta inflamatoria

Cuando el tejido se encuentra con un microorganismo patógeno, las células residentes resultan estimuladas por su unión a receptores que activan un brazo antiguo de la defensa del huésped conocido como *inmunidad innata*. Al contrario que la *inmunidad adaptativa*, que proporciona una exquisita especificidad antigénica, las respuestas de la inmunidad innata reconocen patrones habituales de los patógenos (cap. 39). Los receptores citoplásmicos adicionales pueden percibir señales de «peligro» de un ambiente tóxico o del estrés celular, como el urato o el trifosfato de adenosina (ATP). Los mecanismos innatos están diseñados para las respuestas rápidas (de minutos a horas), en comparación con el sistema adaptativo más lento que puede tardar de días a semanas en organizarse. Además de dirigir los acontecimientos iniciales que permiten la defensa del huésped, las células inmunitarias innatas organizan la cascada adaptativa subsecuente mediante la generación de quimiocinas que organizan el tejido linfático y la presentación de antígenos a los linfocitos. La inmunidad innata proporciona una continuidad intergeneracional desde el momento en que los receptores están codificados en la línea germinal y se transmiten inmutados a la prole para proteger la especie. Por el contrario, cada individuo debe generar su propio sistema adaptativo mediante mutaciones somáticas y reorganización de genes. Esto proporciona una defensa a medida de cada individuo de la especie; su complejidad y belleza permiten la especificidad además de oportunidades para el error, tales como las respuestas contra los autoantígenos en la autoinmunidad.¹

RECONOCIMIENTO DEL PATRÓN MOLECULAR ASOCIADO A LOS MICROORGANISMOS PATÓGENOS (PAMP)

Los receptores proteicos de tipo *toll* (TLR) se unen a patrones frecuentes de estructuras moleculares de microorganismos patógenos que normalmente no se encuentran en las células de los mamíferos.² Los TLR son miembros cruciales del sistema inmunitario innato que sirven de centinelas que inician una respuesta rápida. Algunos se expresan en la superficie de la célula, como el TLR2, al que activan el peptidoglucano bacteriano y las lipoproteínas, y el TLR4, al que activa el lipopolisacárido (LPS), o endotoxina. Otros se expresan en la lámina interna de las vesículas citoplásmicas, como el TLR9, al que activan

secuencias bacterianas ricas en CpG no metiladas, o el TLR3 y el TLR7, que promueven la defensa antiviral mediante su unión al ARN viral bicatenario y unicatenario, respectivamente. Algunas estructuras endógenas pueden unirse a los TLR, como las proteínas del choque térmico y las lipoproteínas de densidad baja oxidadas (oxLDL). Estas últimas son importantes en la patogenia de la aterosclerosis, en la que las LDL activan al TLR4 dentro de las placas vasculares, lo que moviliza factores quimiotácticos locales derivados de las células endoteliales y los macrófagos para reclutar linfocitos T en el ateroma.

Las señales producidas por el TLR2 y el TLR4 progresan a través de proteínas adaptadoras y a menudo convergen en la cinasa MyD88, que orquesta varias cascadas situadas a continuación. La fosforilación de la cinasa I κ B β (IKK β) activa el factor nuclear κ B (NF- κ B), un interruptor maestro de los genes inflamatorios. El paso al núcleo del NF- κ B estimula la producción de citocinas (p. ej., interleucina 6 [IL-6], IL-8 y factor de necrosis tumoral [TNF]), la maquinaria para la liberación de prostaglandinas (p. ej., ciclooxigenasa 2 [COX-2]) y los genes que regulan la MEC (p. ej., metaloproteinasas). También existen vías independientes de MyD88; por ejemplo, la unión del TLR3 a su ligando activa una vía separada en la que participan IKK β y el factor de regulación del interferón 3 (IRF-3). El IRF-3, combinado con otros factores de transcripción, induce la expresión de genes, como el interferón β (IFN- β), que establecen un estado antiviral.

Estos genes ofrecen protección contra los microorganismos patógenos al iniciar mecanismos clave de defensa. Sin embargo, estas mismas vías pueden crear un entorno peligroso que es tóxico para las células del anfitrión a través de la producción de radicales de oxígeno, óxido nítrico y otros intermediarios reactivos. Estas moléculas pueden dañar el ADN y lesionar a las células vecinas o provocar una neoplasia (e-tabla 42-1).

Los mecanismos de transducción de la señal del TLR integran los estímulos ambientales y generan una respuesta amplia contra los microorganismos patógenos que también activan las respuestas adaptativas. Los TLR estimulan las células dendríticas (cap. 39) para migrar de los tejidos periféricos a los órganos linfáticos centrales. Las células dendríticas producen citocinas y, después de madurar, presentan antígenos a los linfocitos T en el contexto de las moléculas de histocompatibilidad principal de la clase II y las proteínas coestimuladoras de la superficie. Los linfocitos T activados migran entonces al tejido para potenciar y amplificar la respuesta del huésped.

Sensores citoplásmicos diferentes a los TLR tienen un propósito similar. RIG-1 y MDA5 pueden detectar virus ARN e iniciar una respuesta inflamatoria. Son, en algunos casos, parcialmente redundantes con el TLR3 y el TLR7, y pueden activar mecanismos transmisores de señales similares.

PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS AL PELIGRO (DAMP) Y AL ESTRÉS AMBIENTAL

Los patrones moleculares asociados al peligro (DAMP), también conocidas como «alarminas», sirven para detectar y responder a los daños del microambiente. La lesión del tejido debida a un traumatismo o a un estímulo nocivo inicia una respuesta inflamatoria y se asocia al daño microvascular, la extravasación de leucocitos, y la fuga de plasma y proteínas al tejido. Las alarminas suelen formarse en células, como los mastocitos, y se liberan o se procesan y secretan rápidamente en respuesta al estrés. Proteínas endógenas, incluidos los receptores para el ATP, las proteínas S100, las proteínas del shock térmico y el grupo 1 de alta movilidad (HMGB1), median la liberación de moléculas que reflejan la toxicidad celular e inducen una respuesta celular. Otras alarminas son los productos del daño celular, como el ATP o el ácido úrico. Los canales iónicos sensibles al ácido de la superficie celular (ASIC) también pueden detectar el estrés ambiental al detectar una disminución del pH en los tejidos. Los ASIC pueden mediar diversas funciones celulares, como la muerte celular a través de la apoptosis o las respuestas de dolor que llevan a conductas adaptativas al dolor que limitan una exposición adicional a los estímulos nocivos.

PROTEASAS, COAGULACIÓN E INFLAMACIÓN

Aunque la principal función del sistema de la coagulación es mantener la integridad vascular, las proteasas que regulan la coagulación también promueven las respuestas tempranas al daño tisular y la inflamación. Por ejemplo, el plasminógeno es una proenzima circulante que puede ser escindida en plasmina por enzimas de la vía de la coagulación, como los factores XIa y XIIa. El factor activador del plasminógeno tisular y la calicreína también tienen esta capacidad. Cuando se activa, la serina proteasa plasmina puede digerir la fibrina, la fibronectina, la trombospondina y la laminina, así como activar la collagenasa de tipo metaloproteínasa de la matriz tipo 1 (MMP1). Al reestructurar la matriz extracelular, este sistema puede regular el reclutamiento celular y el daño tisular.

La formación del trombo en el lugar del daño vascular puede empezar una cascada inflamatoria mediante la liberación de aminas vasoactivas (p. ej., serotonina), la liberación de proteasas lisosómicas y la formación de productos eicosanoides. Las plaquetas también pueden regular más tarde la cicatrización con la liberación de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformador β (TGF- β).

La septicemia puede alterar la regulación del sistema hemostático y llevar a una coagulación intravascular diseminada. Por lo tanto, abordar esta vía podría proporcionar un beneficio terapéutico. Como prueba de ello, la trombomodulina humana recombinante, que reduce la coagulación mediada por la trombina, reduce la mortalidad en la septicemia y su uso se ha aprobado en EE. UU.

E-TABLA 42-1 EJEMPLOS DE VÍAS DE INFLAMACIÓN EN LA ENFERMEDAD

ENFERMEDAD	VÍAS ACTIVADAS
Aterosclerosis	Activación del receptor del tipo <i>toll</i> (p. ej., oxLDL) Reclutamiento del leucocito mediado por la quimiocina (p. ej., MCP-1)
Cáncer	Mutaciones inducidas por intermediarios reactivos del oxígeno y el nitrógeno Neoplasia mediada por la ciclooxigenasa 2 (p. ej., colon, mama) Prolongación por NF-κB de la supervivencia de células dañadas
Asma	Activación del mastocito mediada por la IgE Activación del leucocito mediada por citocinas T _H 2 Broncoespasmo inducido por leucotrienos Reestructuración de la vía respiratoria inducida por proteasas
Artritis reumatoide	Activación del receptor del tipo <i>toll</i> (p. ej., peptidoglucano) Producción de citocinas por macrófago/fibroblasto, incluidos IL-1, TNF e IL-6 Inducción de la ciclooxigenasa 2 Destrucción del cartílago mediada por proteasas Activación sinovial del complemento
Lupus eritematoso sistémico	Activación del complemento en múltiples órganos Producción de interferón α y firma del interferón
Enfermedades autoinflamatorias	Activación del inflamasoma, incluida la producción de IL-1, IL-18 e IL-33
Psoriasis	Activación del linfocito T _H 17 Inflamación mediada por IL-17A, IL-12 e IL-23

IgE, inmunoglobulina E; MCP-1, proteína quimiotáctica del monocito 1; NF-κB, factor nuclear κB; oxLDL, lipoproteína de densidad baja oxidada; T_H2, linfocito T cooperador de tipo 2; T_H17, linfocito T cooperador de tipo 17; TNF, factor de necrosis tumoral.

INFLAMASOMA

El inflamasoma se encuentra entre los mecanismos mejor caracterizados para detectar el peligro e incluye el miembro 22 de la familia de proteínas citoplásmicas humanas de receptores de tipo Nod (NLR).³ Las proteínas NLR activadas reclutan a otras proteínas para formar un complejo con la caspasa 1 y la molécula adaptadora proteína moteada asociada a la apoptosis (ASC). La activación de la caspasa 1 es una función clave de los inflamasomas, con la escisión y activación resultantes de la interleucina 1 (IL-1), la IL-18 y la alarmina IL-33.

Los trastornos del inflamasoma se asocian a un grupo de enfermedades conocidas como enfermedades autoinflamatorias (cap. 245). Los síndromes prototípicos conocidos como enfermedad autoinflamatoria familiar por frío, la enfermedad de Muckle-Wells y la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN) se deben a mutaciones no conservadas en el gen *NLR* que codifica la criopirina (también conocido como *NALP3*). Se trata de enfermedades infrecuentes caracterizadas por una activación anómala del inflamasoma con la liberación aberrante de IL-1 β procesada. La función crucial de la IL-1 se ha demostrado utilizando tratamientos con inhibidores de la IL-1, que impiden las reagudizaciones y pueden revertir la lesión de órgano diana. El inflamasoma también participa en la gota (cap. 257), en la que los cristales de urato pueden activar el inflamasoma.

INMUNOCOMPLEJOS Y COMPLEMENTO

El sistema del complemento (cap. 44) es otro mecanismo de defensa que conecta la inmunidad innata y el brazo humoral de la inmunidad adaptativa. La vía clásica del complemento, activada por inmunocomplejos que contienen la inmunoglobulina G (IgG) y la IgM, y la vía alternativa, activada por productos bacterianos, convergen en el tercer componente del complemento, C3, con la liberación mediante proteólisis de fragmentos que amplifican la respuesta inflamatoria y median la lesión tisular. C3a y C5a aumentan directamente la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso. El C5a induce la liberación de histamina por el mastocito, con lo que media indirectamente el aumento de la permeabilidad vascular. El C5a también activa los leucocitos y potencia su quimiotaxis, adhesión y desgranulación, con la liberación de proteasas y metabolitos tóxicos. El C5b se une a la superficie de las células y los microorganismos y es el primer componente en el ensamblaje del complejo de ataque de la membrana C5b-9.

Los sujetos con alteraciones en los primeros componentes del complemento, en especial C1q, C2 y C4, suelen tener una incidencia ligeramente mayor de infección, pero muestran un mayor riesgo de padecer enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico (LES) (cap. 250) debido probablemente a una eliminación ineficiente de los inmunocomplejos. El aumento en la activación y el consumo de las proteínas del complemento también pueden darse en el LES debido a unas concentraciones plasmáticas bajas de C3 y C4, especialmente asociadas a las exacerbaciones de la enfermedad. El déficit de C3 o C5 aumenta la propensión a las infecciones bacterianas, mientras que los defectos en los componentes tardíos que forman el complejo de ataque de la membrana dan lugar a una mayor incidencia de bacteriemia por *Neisseria*. Sin embargo, el bloqueo de la formación del complejo de ataque de la membrana puede utilizarse para tratar la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) protegiendo a los eritrocitos de la hemólisis intravascular mediada por el complemento.⁴ Un anticuerpo dirigido contra C5 también resultó eficaz en varios ensayos clínicos de HPN.

TRAMPAS EXTRACELULARES DEL NEUTRÓFILO

Los neutrófilos contribuyen a la eliminación de los microbios mediante la fagocitosis, la generación de especies reactivas del oxígeno y la desgranulación. Otra actividad antimicrobiana descubierta más recientemente es la extrusión de fibras de cromatina que contienen péptidos y enzimas antimicrobianos, llamadas trampas extracelulares del neutrófilo (NET).⁵ Estas estructuras inmovilizan y matan a los microorganismos invasores. También pueden contribuir a los trastornos autoinmunitarios e inflamatorios al ligar y mostrar autoantígenos extracelulares o como estímulo para la formación de trombos.

Segunda onda de la respuesta inflamatoria

La activación de la inmunidad innata lleva rápidamente a la llegada de muchas células inflamatorias. Las células residentes, como las células endoteliales vasculares, los mastocitos, las células dendríticas y los fibroblastos intersticiales, responden liberando mediadores solubles, como los eicosanoides y las citocinas proinflamatorias (v. [tabla 42-2](#)). Estos mediadores amplifican la respuesta inflamatoria y reclutan más leucocitos. Las células locales estimuladas, junto a las células inflamatorias recién llegadas, liberan intermediarios reactivos tóxicos del nitrógeno y oxígeno, así como una miríada de proteasas, sobre todo metaloproteinasas de la matriz (MMP), serina proteasas y cisteína proteasas. En la mayoría de las situaciones, la respuesta fisiológica normal es un programa exquisitamente coordinado que utiliza enzimas proteolíticas para reestructurar la MEC y promover un ambiente adecuado para la curación de la herida en lugar de para la lesión tisular.

RESPUESTA CELULAR

La infiltración de células inflamatorias en la zona de la lesión tisular comienza con la liberación de quimiocinas y mediadores solubles por las células residentes, incluidos

los fibroblastos intersticiales, los mastocitos y las células endoteliales vasculares. Las señales producidas por estos acontecimientos alteran el perfil local de moléculas de adhesión y crea un gradiente quimiotáctico que recluta células del torrente sanguíneo. Los mastocitos actúan como centinelas que se desgranulan en segundos tras la unión de los ligandos a sus inmunorreceptores y la activación de la molécula transmisora de señales tirosina cinasa esplénica (Syk) para liberar aminas vasoactivas. En las respuestas agudas, los leucocitos polimorfonucleares (PMN) normalmente son las primeras células inflamatorias que llegan a la zona de la lesión, seguidos más tarde de las células mononucleares.

La mayoría de los fibroblastos tisulares y las células endoteliales vasculares normalmente están inactivas antes de que los PMN migren al tejido. Sin embargo, se puede activar a estas células residentes para que proliferen y migren hacia la zona de la lesión, así como para que sintetizen citocinas, proteasas y componentes de la MEC. Se liberan factores de crecimiento, como el factor de crecimiento del fibroblasto básico (bFGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos. Junto al factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), estos factores de crecimiento contribuyen a la proliferación celular y a la amplificación de la respuesta inflamatoria y también inducen la maduración de las células dendríticas que procesan los antígenos. Los fibroblastos y las células endoteliales también secretan proteínas de la MEC, MMP y otras enzimas que digieren la MEC. Al principio la respuesta favorece la actividad proteolítica para limpiar la infraestructura dañada. A esto le sigue un cambio a una mayor producción de MEC nueva para reparar el tejido y curar la herida.

El aumento de la permeabilidad vascular permite que proteínas transportadas por la sangre, como el fibrinógeno, la fibronectina y la vitronectina, se extravasen a la MEC perivascular. La interacción con la MEC preexistente permite el ensamblaje de nuevos ligandos para las moléculas de adhesión (p. ej., integrinas $\alpha 5 \beta 1$ y $\alpha v \beta 3$). Un cambio en los perfiles de las moléculas de adhesión y ligandos, junto a la liberación de moléculas quimiotácticas, contribuye al reclutamiento de leucocitos en las zonas de inflamación. Las quimiocinas implicadas son la IL-8 (para los neutrófilos), la proteína 1 quimio-atrayente del macrófago (MCP-1) para los monocitos, la RANTES (citocina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su activación; para monocitos y eosinófilos) y la IL-16 (para linfocitos T CD4⁺).

Las quimiocinas tienen la capacidad de reclutar subgrupos de células al unirse a receptores para quimiocinas acoplados a la proteína G.⁶ El tratamiento dirigido contra estas quimiocinas, como CCL2, ha tenido cierto éxito en ensayos clínicos, quizá porque el sistema es muy complejo y redundante. Los anticuerpos contra CXCL10, por otra parte, se han probado con éxito en los primeros ensayos clínicos de AR y colitis ulcerosa. Otro abordaje podría ser bloquear los receptores para quimiocinas. Sin embargo, ni los antagonistas del CCR2 ni los del CCR5 tuvieron éxito en los ensayos clínicos de AR, posiblemente debido a la superposición de las funciones de múltiples quimiocinas. Un enfoque alternativo podría consistir en abordar los mecanismos intracelulares distales a la unión de los receptores para quimiocinas a sus ligandos, como el sistema de la cinasa del fosfoinosítido 3 (PI3K). PI3K- γ se expresa sobre todo en las células derivadas de la médula ósea y es el punto de convergencia de múltiples factores quimiotácticos.

La unión de las integrinas presentes en los leucocitos prolonga su supervivencia una vez que han pasado al tejido dañado, al evitar su apoptosis. La función central de parejas de moléculas de adhesión-ligando se ha confirmado en enfermedades humanas. Por ejemplo, $\alpha 4 \beta 1$ es clave en el reclutamiento de linfocitos en el sistema nervioso central en la esclerosis múltiple y el bloqueo de esta interacción suprime la actividad de la enfermedad (cap. 383). Los eosinófilos usan los mismos receptores de adhesión para migrar al pulmón en el asma inducida por alérgenos (cap. 81).

La mayor expresión de la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) y de la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), así como la mayor expresión de quimiocinas, es evidente en otros tipos de células, como el epitelio de la vía respiratoria tras la provocación con alérgeno en el asma. Hay una llegada rápida y transitoria de neutrófilos en las enfermedades alérgicas de la vía respiratoria, junto a una activación de los linfocitos T y los mastocitos locales. Estos neutrófilos producen mediadores lipídicos, intermediarios reactivos del oxígeno y proteasas como la elastasa, que pueden contribuir a la obstrucción del flujo aéreo, el daño epitelial y la reestructuración. La elastasa del neutrófilo, junto a las quimiocinas liberadas por los linfocitos T y los mastocitos reclutados y activados por el alérgeno, sirve para reclutar eosinófilos.

MEDIADORES SOLUBLES

Citocinas proinflamatorias

Las citocinas proinflamatorias, a menudo derivadas de los macrófagos y los fibroblastos, son mediadores que activan el sistema inmunitario. Los miembros proinflamatorios de la familia de la IL-1 (IL- α , IL-1 β , IL-18 e IL-33) y el TNF tienen actividades pleótropas y pueden potenciar la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, inducir la proliferación de células endógenas y estimular la presentación del antígeno. La IL-1 y el TNF aumentan la expresión de enzimas que degradan la matriz, como la colagenasa y la estromelisin, y estimulan la síntesis de otros mediadores inflamatorios como las prostaglandinas de los fibroblastos. Los inhibidores del TNF (cap. 33) son

E-TABLA 42-2 SEÑALES PARA LA INDUCCIÓN Y REPARACIÓN DE LA INFLAMACIÓN

INFLAMACIÓN	RESOLUCIÓN Y REPARACIÓN TISULAR
CITOCINAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO	
TNF	TGF- β
Familia de la IL-1 (IL-1, IL-18, IL-33)	IL-10
Familia de la IL-6 (IL-6, IL-11, LIF, osteopontina)	FGF
IL-4, IL-13	Osteoprotegerina
IL-15	IL-1RII
Familia de la IL-17 (IL-17A-F)	IL-1Ra
Familia de la IL-12 (IL-12, IL-23, IL-27)	TNF-R soluble
VEGF	Proteína ligadora de IL-18
Quimiocinas	
IL-8	
MCP-1	
RANTES	
IL-16	
CCL2	
CXL10	
Alarminas	
HMGB1	
Receptores para ATP	
Proteínas S100	
Proteínas del shock térmico	
IL-33	
PROTEASAS	
Metaloproteinasas de la matriz	TIMP
Colagenasas	
Gelatinasas	
Estromelinasas	
Matrilisinas	
Serina proteasas	SERPIN, α_2 -macroglobulina
Tripsina	
Quimotripsina	
Calicreína	
Plasmina	
Cisteína proteasas	
Familia ADAMTS	
Agrecanasas	
MEDIADORES DE MOLÉCULA PEQUEÑA	
Prostaglandinas (especialmente PGE ₂)	Lipoxinas
Leucotrienos (especialmente LTB ₄)	Ciclopentenona
C3a y C5a	Antioxidantes
Histamina	
Bradicinina	
Oxígeno reactivo	
Nitrógeno reactivo	
REGULADORES DE LA APOPTOSIS	
Ligando soluble de Fas	Fas TRAIL Oxígeno reactivo Nitrógeno reactivo
Otros	Fosfatasas

ADAMTS, familia de la desintegrina y la metaloproteína; ATP, trifosfato de adenosina; CCL2, ligando de la quimiocina 2 con motivo C-C; CXCL10, quimiocina con motivo C-X-C 10; FGF, factor de crecimiento del fibroblasto; IL, interleucina; LIF, factor inhibidor de la leucemia; MCP-1, proteína quimiotáctica del monocito 1; R, receptor; Ra, antagonista de receptor; RANTES, expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación; SERPIN, inhibidores de la serina proteasa; TGF, factor de crecimiento transformador; TIMP, inhibidores tisulares de la metaloproteína; TNF, factor de necrosis tumoral; TRAIL, ligando inductor de la apoptosis relacionado con el TNF; VEGF, factor de crecimiento vascular endotelial; HMGB, grupo de movilidad alta 1.

eficaces en enfermedades inflamatorias como la psoriasis, la AR y la enfermedad inflamatoria intestinal, y los inhibidores de la IL-1 son beneficiosos en enfermedades génicas como las criopirinas.

La IL-1 y el TNF constituyen una pequeña fracción de la respuesta aguda de las citocinas. Muchos otros factores participan también, como la IL-6 y sus citocinas relacionadas (IL-11, osteopontina y factor inhibidor de la leucemia), que pueden inducir reactantes de fase aguda y desplazar una respuesta inmunitaria hacia un fenotipo T cooperador de tipo I (T_{H1}) o T_{H2} (cap. 40). El GM-CSF puede regular la maduración de la célula dendrítica, aumentar la expresión del antígeno leucocítico humano (HLA-DR) en estas células y potenciar la presentación del antígeno. La linfocina IFN- γ de tipo T_{H1} también puede inducir la expresión de HLA-DR, incrementar la expresión de moléculas de adhesión en la célula endotelial e inhibir la producción de colágeno. La IL-1, la IL-6 y la IL-23 pueden coordinar la diferenciación en linfocitos T_{H17} , un fenotipo que contribuye a la autoinmunidad debido a la producción de IL-17A y quizás de IL-17F. El factor de crecimiento TGF- β desvía los linfocitos hacia el fenotipo de linfocito T regulador (Treg), que puede suprimir las respuestas específicas frente a antígenos de otros linfocitos T. La IL-6 y la IL-21 autocrinas promueven la diferenciación de los linfocitos T cooperadores foliculares (T_{FH}), que secretan CXCL13, IL-21 e IL-4, y regulan la formación y la función del centro germinal, proporcionando ayuda especializada a los linfocitos B. Las citocinas también gobiernan la diferenciación de las células linfocíticas innatas (ILC), que carecen de receptores para el antígeno, abundan en los tejidos epiteliales y parenquimatosos y actúan como una barrera local contra las infecciones y los tumores, y responden al daño tisular. Las ILC pueden clasificarse en cuatro subconjuntos, ILC1, ILC2, ILC3 y células citolíticas naturales, que muestran una expresión de citocinas y funciones inmunitarias similares a sus subconjuntos homólogos de linfocitos T CD4 (T_{H1} , T_{H2} , T_{H17}) o CD8, respectivamente.

Muchas citocinas activan a las células al unirse a sus receptores e involucrar a la familia de moléculas transmisoras de señales de la cinasa Jano (JAK), incluidas JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2. Estas cinasas fosforilan a las proteínas STAT (transductor de la señal y activador de la transcripción). Las STAT sirven de factores de transcripción que inician la expresión de otras citocinas y mediadores de la inflamación. La inhibición de JAK es otro abordaje para reducir la respuesta inflamatoria. El tofacitinib, un inhibidor del JAK, reduce rápidamente las concentraciones de CXCL10 en el plasma y disminuye fosfo-STAT1 y fosfo-STAT3 sinoviales en la AR.[■]

Las citocinas desempeñan una función clave en el establecimiento y perpetuación de las enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios. Como se señaló anteriormente, las redes autocrinas y paracrinas de citocinas desempeñan una función clave en la perpetuación de la inflamación en la AR (cap. 248). La MCP-1 recluta y activa a los macrófagos en los ateromas que contienen oxLDL y en las células espumosas. En el asma alérgica (cap. 81), la IL-13 está emergiendo como una citocina inflamatoria central. La IL-13 actúa a través de la unión a receptores para la IL-4 situados en la superficie celular, y los ratones que carecen de IL-4R son relativamente resistentes al desarrollo de asma.

La función de las citocinas proinflamatorias varía entre las distintas enfermedades, como lo demuestra el grado de beneficio de cada uno de los inhibidores de las citocinas sobre distintas enfermedades. Por ejemplo, el bloqueo de la IL-6 es eficaz en la AR, mientras que la inhibición de la IL-12/23 y de la IL-17A lo es contra la psoriasis, pero no contra la AR.

Eicosanoides

Las respuestas inflamatorias locales conducen a la liberación de eicosanoides derivados de los lípidos. Estas moléculas se producen junto a los lugares de la lesión, y sus semividas van de segundos a minutos. Los eicosanoides, como los prostanooides y los leucotrienos, se producen *de novo* a partir de los lípidos de la membrana cuando la activación celular por traumatismo mecánico, citocinas, factores de crecimiento u otros estímulos da lugar a la liberación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana, principalmente por la acción de la fosfolipasa citosólica A_2 (cPLA $_2$). Los prostanooides, incluidas las prostaglandinas, las prostaciclina y los tromboxanos, se producen a partir del ácido araquidónico libre por la acción de ciclooxigenasas e isomerasas específicas. Estas moléculas actúan en las neuronas sensitivas periféricas y en zonas centrales dentro de la médula espinal y el encéfalo para provocar el dolor y la hiperalgesia. Su producción aumenta en la mayoría de los procesos inflamatorios agudos, como las reagudizaciones de la artritis y las enfermedades intestinales inflamatorias. En respuesta a pirógenos exógenos y endógenos, la PGE $_2$ derivada de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) media una respuesta febril central. Las prostaglandinas, un tipo de prostanooides, actúan de forma sinérgica con la bradicinina y la histamina aumentando la permeabilidad vascular y el edema.⁷ Las concentraciones de prostaglandinas suelen ser muy bajas en los tejidos normales y aumentan con rapidez en la inflamación aguda, mucho antes del reclutamiento de leucocitos. La inducción de la COX-2 con estímulos inflamatorios es probablemente responsable de las concentraciones elevadas de prostanooides en la inflamación crónica.

La COX-2 interviene de forma fundamental en las interacciones entre las plaquetas y las células endoteliales al aumentar la producción de prostaciclina (PGI $_2$) en las células endoteliales. El mayor riesgo de infarto de miocardio asociado al uso de inhibidores selectivos de la COX-2 podría relacionarse con la producción sin oposición de tromboxano A_2 por la COX-1 en las plaquetas. La prostaciclina también protege contra la ateros-

clerosis en ratones y el bloqueo de la COX-2 anula este efecto beneficioso. Así pues, los inhibidores de la COX pueden aumentar potencialmente los fenómenos trombóticos.

Un grupo diferente de enzimas dirige los metabolitos del ácido araquidónico hacia la síntesis de leucotrienos. Su importancia relativa depende del órgano diana específico de una respuesta inflamatoria. Por ejemplo, los antagonistas de los receptores de los leucotrienos son eficaces en el asma, mientras que enfoques similares han sido menos espectaculares en la AR. Al contrario que las prostaglandinas, los leucotrienos los producen sobre todo células inflamatorias como los neutrófilos, los macrófagos y los mastocitos. La 5-lipoxygenasa transforma el ácido araquidónico liberado en leucotrieno epóxido A_4 (LTA $_4$) en concierto con la proteína activadora de la 5-lipoxygenasa (FLAP). Al LTA $_4$ lo puede hidrolizar una LTA $_4$ -hidrolasa citosólica en LTB $_4$, un potente quimiotáctico del neutrófilo y estimulador de la adhesión del leucocito a las células endoteliales. El LTA $_4$ también puede conjugarse con el glutatión para formar LTC $_4$ por medio de la LTC $_4$ -sintasa en la cubierta nuclear. El LTC $_4$ puede ser metabolizado fuera de la célula a LTD $_4$ y LTE $_4$. Estos leucotrienos favorecen la fuga de plasma de las vénulas poscapilares, aumentan la expresión de moléculas de adhesión de la superficie celular y producen broncoconstricción.

Productos del mastocito

La histamina es una amina vasoactiva producida por los basófilos y los mastocitos (cap. 240) que aumenta mucho la fuga capilar. En los basófilos, la histamina se libera en respuesta a las secuencias bacterianas formilmetionil-leucil-fenilalanina (f-MLP), los fragmentos del complemento C3a y C5a y la IgE. El edema resultante puede observarse fácilmente en la clínica en los casos de urticaria (caps. 237 y 411) y rinitis alérgica (cap. 398). El estímulo para la liberación de histamina de los gránulos del mastocito es el mismo que en los basófilos, excepto por la falta de receptores para f-MLP en este tipo de célula. La histamina también ejerce una acción sinérgica con el LTB $_4$ y el LTC $_4$ producido en la zona. Además, la histamina potencia el rodamiento y la adhesión firme del leucocito e induce huecos en el recubrimiento celular endotelial, lo que aumenta la extravasación de leucocitos.

A pesar de la producción de histamina en el asma y la sinovitis aguda, los antagonistas de la histamina disponibles actualmente tienen un mínimo efecto terapéutico en estos trastornos. El abordaje del receptor para la histamina de tipo 4 (HR4), que tiene varios efectos inmunomoduladores sobre las células derivadas de la médula ósea, indica que una inhibición más precisa de esta nueva vía de la histamina podría tener más éxito.

La triptasa es una serina proteasa neutra liberada por los mastocitos en respuesta a los alérgenos y se utiliza como biomarcador de la mastocitosis y de la anafilaxia sistémica.⁸ La triptasa también puede contribuir a la inflamación al promover la angiogénesis.

Cininas

Las cininas inducen vasodilatación, edema y contracción del músculo liso, así como dolor e hiperalgesia mediante la estimulación de las fibras C.⁹ Se forman a partir de cininógenos de masa molecular alta y baja por la acción de caliceínas proteasas de serina en el plasma y los tejidos periféricos. Los principales productos de la digestión del cininógeno son la bradicinina y la lisil-bradicinina. Estos productos tienen una afinidad alta por el receptor B2, que se expresa ampliamente. Los péptidos desArg-BK y Lis-desArg-BK los generan carboxipeptidasas, y se unen al subtipo de receptor de cinina B1, que no se expresa en los tejidos normales, pero aumenta con rapidez los ligandos de los TLR y las citocinas. Las acciones de la cinina se asocian a la producción secundaria de otros mediadores de la inflamación, como el óxido nítrico, los productos derivados del mastocito y las citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-8.

METABOLISMO CELULAR

Muchas vías transmisoras de señales activadas durante la inflamación alteran el metabolismo celular para dar apoyo al crecimiento y la supervivencia.¹⁰ Las células activadas responden al estrés y la inflamación aumentando la absorción de glucosa y la glucólisis. Esto permite una mayor proliferación celular al aumentar la generación de ATP y proporcionar sustratos para la síntesis de macromoléculas. Se ha informado de un aumento del flujo a través de múltiples vías metabólicas en las células inmunitarias y la sangre de los pacientes con varias enfermedades inflamatorias, como el LES, la AR, la espondilitis anquilosante y la gota.

REGULACIÓN EPIGÉNICA DE LA INFLAMACIÓN

La regulación epigénica de la expresión de los genes, por ejemplo, mediante la metilación del ADN o la modificación de las histonas, puede alterar profundamente la función celular.^{11,12} Por ejemplo, el equilibrio de linfocitos T_{H1} y T_{H2} por la alteración de la metilación del ADN contribuye al riesgo de sufrir enfermedades como el asma. También se ha observado una metilación del ADN y un sellado celular aberrantes en las células de la sangre periférica de los pacientes con LES y en las células sinoviales de la AR. Los genes y vías que se modifican por estas marcas epigénicas afectan a menudo a las vías inmunitarias, como las interacciones con los receptores para citocinas, la adhesión celular y la migración celular. Las firmas específicas de la enfermedad que regulan el comportamiento de las células inmunitarias innatas y adaptativas podrían utilizarse para identificar nuevas dianas terapéuticas y proporcionar un conocimiento más profundo de la patogenia de la enfermedad.

Mecanismos de lesión tisular en la inflamación

OXÍGENO Y NITRÓGENO REACTIVOS

Los macrófagos, los neutrófilos y otros fagocitos generan intermediarios reactivos del oxígeno (ROI) e intermediarios reactivos del nitrógeno (RNI) que son tóxicos y matan directamente microorganismos patógenos. Tanto los ROI como los RNI también son moléculas de transducción de señales que regulan la expresión de los genes inflamatorios.

Estas moléculas también tienen efectos nocivos en el tejido normal al dañar el ADN, oxidar los lípidos de membrana y nitrosilar las proteínas. La liberación de intermediarios reactivos pueden iniciarla productos microbianos, citocinas inflamatorias y la unión de la IgG a los receptores para el Fc. Estos acontecimientos inducen la translocación de varias proteínas citosólicas, como la guanosina trifosfatasa (GTPasa) Rac2 y de la familia Rho al complejo membranario que porta el citocromo *c*, con la activación posterior del dinucleótido de fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH) oxidada. La reacción catalizada por la NADPH oxidasa lleva a la producción de superóxido que, a su vez, aumenta el peróxido de hidrógeno, los radicales y aniones hidroxilo, el ácido hipocloroso y las cloraminas.

Los ROI pueden contribuir directamente a la iniciación de enfermedades crónicas. La oxidación de lípidos produce aldehídos que sustituyen lisinas en la apolipoproteína B-100. Esta estructura alterada se une a TLR2 para inducir la producción de citocinas o es interiorizada por los macrófagos, lo que lleva a la producción de células espumosas y hebras grasas, las lesiones primarias de la aterosclerosis. Después, los epítomos alterados en las proteínas dañadas del huésped pueden presentarse a los linfocitos T para iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa que amplifique la lesión vascular inflamatoria.

Las óxido nítrico sintasas (NOS) convierten la L-arginina y el oxígeno molecular en L-citrulina y óxido nítrico (NO). Existen tres isoformas de NOS: NOS neuronal (ncNOS o NOS1) y NOS de célula endotelial (ecNOS o NOS3) se expresan de forma constitutiva, mientras que la NOS del macrófago (macNOS, iNOS o NOS2) la inducen citocinas proinflamatorias, productos virales, microbios y la tensión baja de oxígeno y el pH ambiental bajo.

PROTEASAS Y DAÑO DE LA MATRIZ

La producción de enzimas que degradan la matriz extracelular (MEC) regula el recambio tisular en la inflamación. La reconfiguración de la matriz reestructura el tejido dañado, libera factores de crecimiento unidos a la matriz y citocinas, prepara el tejido para su invasión por vasos sanguíneos nuevos y altera el ambiente local para permitir la adherencia y retención de células recién reclutadas.

Las MMP son una familia de más de 20 endopeptidasas extracelulares que participan en la degradación y reestructuración de la MEC (tabla 42-1). Se producen en forma de proenzimas y requieren una proteólisis limitada o una desnaturalización parcial para exponer su zona catalítica. Dependen de los iones metálicos (superfamilia de cinc/metcincina) para su capacidad de degradar las proteínas de la MEC. Las MMP también rompen las moléculas de la superficie de la célula y otras proteínas pericelulares no matriciales, y regulan así el comportamiento de la célula. Las MMP pueden alterar el crecimiento celular al digerir las proteínas de la matriz asociadas a factores de crecimiento, como el FGF y el TGF- β . La proteólisis de la matriz libera los factores de crecimiento, poniéndolos a disposición de los receptores de la superficie celular. Las MMP también escinden directamente y activan a los factores de crecimiento y afectan a la migración celular, alterando las uniones matriz-célula o célula-célula.

La degradación de la MEC suelen iniciarla las colagenasas, que escinden el colágeno natural. El colágeno desnaturalizado es después reconocido y degradado más por las gelatinasas y las estromelinas. Al contrario que las colagenasas, las estromelinas muestran una especificidad amplia por el sustrato y actúan sobre muchas proteínas de la MEC, como los proteoglicanos, la fibronectina, la laminina y las proteínas del cartilago. Las estromelinas amplifican el proceso de reestructuración mediante la activación de la colagenasa a través de una proteólisis limitada.

La expresión de las MMP la pueden inducir muchas citocinas proinflamatorias, como el TNF, la IL-1, la IL-17A y la IL-18, en gran parte a través de la proteína activadora del factor de transcripción 1 (AP-1). La AP-1 es un dímero que comprende miembros de las familias Jun y Fos. Las citocinas regulan la expresión del MMP activando a las MAPK, especialmente a la cinasa aminoterminal de c-Jun (JNK), que fosforila a c-Jun y aumenta mucho la producción de MMP. El NF- κ B y los lugares de unión similares a NF- κ B también contribuyen a la transcripción de la proteasa.

Otras proteasas reestructuran la MEC, como la serina y las cisteína proteasas. Los PMN infiltrantes en las zonas de inflamación liberan concentraciones altas de serina proteasas, como la tripsina, la quimotripsina y la elastasa, que pueden digerir directamente la MEC o activar las formas proenzimáticas de MMP secretadas. La familia de las ADAM (desintegrina y metaloproteinasas) puede escindir el dominio extracelular de los receptores de citocinas. Estas proteasas de la MEC incluyen dos miembros de la familia agreganasa. Se están estudiando los anticuerpos dirigidos contra la agreganasa 2 (ADAMTSS) para la artrosis, porque disminuyen la destrucción de cartilago en los modelos murinos de la enfermedad.

Reparación tisular y resolución de la inflamación

La inflamación es una respuesta fisiológica normal, pero puede provocar lesiones graves al huésped si persiste. Son necesarios mecanismos para restablecer la homeostasia una vez que se ha iniciado esta respuesta. La supresión de la inflamación aguda mediante la

TABLA 42-1 METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ HABITUALES Y SUS SUSTRATOS

FAMILIA DE MMP	SUSTRATOS DE LA MATRIZ	OTROS SUSTRATOS
Colagenasas	Colágenos I, II, III, VII y X Agregano	Pro-MMP-1, 2, 8, 9 y 13 Pro-TNF
Entactina	Inhibidores de la α_1 -proteinasas Gelatina Tenascina	
Gelatinasas	Agregano Colágeno desnaturalizado Elastina Fibronectina Laminina Vitronectina	Pro-MMP-1, 2 y 13 Pro-TNF Pro-IL-1 β TGF- β latente
Matrilisinas	Proteoglicanos Colágenos desnaturalizados Entactina Fibrina, fibrinógeno Fibronectina Gelatina Laminina Tenascina Vitronectina	Pro-MMP-2 y 7 Pro-TNF Ligando Fas unido a la membrana (FasL) Plasminógeno β_4 integrinas
Estromelinas	Proteoglicanos Agregano Colágeno III, IV, V, IX, X y XI Pro-IL-1 β Entactina Fibrina, fibrinógeno Fibronectina Gelatina Laminina Tenascina Vitronectina	Pro-MMP-1, 3, 7, 8, 9, 10 y 13 Pro-TNF Plasminógeno Inhibidores de la α_1 -proteinasas

IL, interleucina; MMP, metaloproteinasas de la matriz; TGF, factor transformador del crecimiento; TNF, factor de necrosis tumoral.

retirada o desactivación de mediadores y células efectoras permite al huésped reparar los tejidos dañados mediante la elaboración de factores de crecimiento y citocinas adecuados (fig. 42-1). Como en la generación de una respuesta inflamatoria, los componentes de la resolución son una respuesta celular (apoptosis y necrosis), la formación de mediadores solubles (como citocinas antiinflamatorias y antioxidantes) y la producción de efectores directos (como los inhibidores de proteasas).

ELIMINACIÓN DE CÉLULAS INFLAMATORIAS

Las células pueden eliminarse de un lugar inflamado mediante diversos mecanismos. En primer lugar, el flujo celular puede disminuirse por la producción de factor quimiotáctico y la expresión de molécula de adhesión vascular. En segundo lugar, se pueden liberar células, especialmente linfocitos, desde el tejido y volver a la circulación a través de los vasos linfáticos. En tercer lugar, las células sometidas a estrés pueden sufrir una necrosis con la liberación de sus contenidos al ambiente local. Un cuarto mecanismo conocido como autofagia puede llevar a la digestión de orgánulos internos y finalmente a la muerte celular.

Quizás el método más crítico y efectivo para eliminar células de un lugar inflamado sea la muerte celular programada, o apoptosis. Los fagocitos PMN tienen una semivida muy corta en el tejido y la persistencia o liberación de su contenido al microambiente tras su muerte puede ser perjudicial. Otras células, incluidos los linfocitos T, sufren una apoptosis posterior a la activación para impedir la persistencia exagerada de la respuesta del huésped. La apoptosis defectuosa o incluso la persistencia de células apoptóticas que no se eliminan puede contribuir a las enfermedades inflamatorias crónicas y a las enfermedades autoinmunitarias.

El compromiso de una célula en su apoptosis pueden iniciarlo varios factores, como los ROI en el microambiente celular, así como las señales producidas a través de vías de receptores de muerte (p. ej., FasL/Fas y ligando inductor de la apoptosis relacionado con TNF [TRAIL]). El primero puede dañar el ADN; si es excesiva, la reparación por medio de mecanismos muy estrechamente regulados se termina y genes como el supresor de tumores p53 pueden iniciar la muerte celular programada. La carga de mutaciones inducida por los ROI o RNI en la inflamación crónica podría acumularse con el tiempo y llevar a sustituciones de aminoácidos en proteínas reguladoras. Finalmente, como se ha observado en la colitis ulcerosa, pueden aparecer enfermedades neoplásicas.



FIGURA 42-1. Mecanismos que resuelven la inflamación y conducen a la reparación de la matriz extracelular. MMP, metaloproteinasas de la matriz.

La retirada de los cuerpos apoptóticos es rápida y pueden realizarla los macrófagos, los fibroblastos, las células epiteliales y endoteliales, las células musculares y las células dendríticas. Los receptores de superficie usados en el reconocimiento y engullido de células apoptóticas son las integrinas (p. ej., $\alpha v \beta 3$), las lectinas, los receptores basurero, el transportador con bloque ligador de trifosfato de adenosina (ATP) 1, el receptor de LPS, el CD14 y los receptores del complemento CR3 y CR4. Algunos de estos receptores pueden utilizarse en las vías proinflamatoria y apoptótica, y su divergencia puede basarse en diferentes ligandos y moléculas accesorias. Las células apoptóticas muestran una serie de patrones moleculares asociados a la membrana que interactúan con receptores presentes en los fagocitos. Una característica general de las células apoptóticas es la pérdida de la asimetría fosfolipídica, con la presentación externa de fosfatidilserina.

Aunque algunas células inmunitarias se eliminan durante la fase de resolución, otras líneas celulares se expanden. Las células mesenquimatosas, en especial los fibroblastos, proliferan y producen matriz nueva que puede contraerse para formar una cicatriz fibrosa. Los factores de crecimiento producidos en la zona como el PDGF inducen la síntesis de ADN en estas células estromales por medio de la activación de PI3K. El TGF- β también estimula la proliferación del fibroblasto y convierte el fenotipo celular hacia la formación de matriz en lugar de su destrucción aumentando la producción de colágeno y suprimiendo la expresión de MMP. Además, las células progenitoras mesenquimatosas que residen en el tejido o migran desde la sangre periférica pueden diferenciarse en la línea apropiada específica del órgano. Las células pluripotenciales pueden, en presencia del ambiente adecuado, convertirse en adipocitos, condrocitos, células óseas u otras células estromales diferenciadas.

MEDIADORES SOLUBLES

Citocinas antiinflamatorias

Las células residentes e infiltrantes liberan una diversidad de citocinas antiinflamatorias. El TGF- β y la IL-10 son producidos por los macrófagos, los fibroblastos intersticiales o los linfocitos T. Las citocinas del linfocito T, como la IL-4, la IL-10 y la IL-13, suprimen la expresión de MMP por las células estimuladas por la IL-1 o el TNF. Además de aumentar la proliferación del fibroblasto, el TGF- β suprime la producción de colagenasa, aumenta el depósito de colágeno y reduce la actividad de las MMP al inducir la producción de inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP). La fase de reparación es anormal en enfermedades en las que la fibrosis tisular representa una manifestación patológica importante. Por ejemplo, la esclerodermia (cap. 251) se caracteriza por una fibrosis difusa y se acompaña de concentraciones altas de TGF- β y de una mayor producción de MEC.

Los receptores señuelo de citocinas también reducen la respuesta inflamatoria. Los receptores pueden desprenderse de la superficie celular tras su escisión proteolítica y pueden absorber citocinas, con lo que evitan que se unan a receptores funcionales en las membranas celulares. Estos inhibidores de citocinas pueden liberarse en forma de un intento coordinado de evitar una inflamación sin control, como en el choque séptico (cap. 100), en el que la endotoxina induce la producción de receptores solubles. Se producen otras proteínas ligadoras de citocinas como mecanismos reguladores, como la proteína ligadora de IL-18 (IL-18BP), que es un receptor relacionado con la superfamilia de Ig que captura IL-18. En la reestructuración ósea son necesarias las interacciones entre el receptor activador de NF- κ B (RANK) con el ligando de RANK para la resorción mediada por los osteoclastos. El antagonista competitivo osteoprotegerina es un miembro de la familia del receptor del TNF que se une al ligando de RANK e inhibe la activación del osteoclasto.

Al menos dos mecanismos diferentes contribuyen a la inhibición natural de la IL-1. Un receptor señuelo de IL-1 (IL-1R de tipo II) tiene las formas membranaria y soluble que neutralizan la actividad de la IL-1. Un antagonista natural de la IL-1, IL-1Ra, también puede unirse a receptores funcionales para la IL-1 y competir con la IL-1 α o la IL-1 β . El IL-1Ra no transduce la señal a la célula y bloquea las funciones de la IL-1

del ambiente. El equilibrio entre la producción de IL-1 e IL-1Ra depende de muchas influencias. Por ejemplo, los monocitos producen más IL-1, mientras que los macrófagos maduros producen IL-1Ra.

Desactivación de las vías transmisoras de señales

Las vías transmisoras de señales que inician una respuesta inflamatoria tienen mecanismos intracelulares para asegurar que el proceso sea autolimitado. Muchas cinasas, como los receptores para factores de crecimiento y las MAPK, requieren una modificación posterior a la traducción a través de la fosforilación que aumente la actividad de la enzima. Un sistema de fosfatasa que elimina estos fosfatos puede devolver la cinasa a su forma de reposo. Múltiples fosfatasa, como PTP1B, suprimen las señales del factor de crecimiento mediante la desfosforilación de las cinasas de la superficie celular que actúan como receptores para el factor de crecimiento. Varias fosfatasa inhiben las señales mediante la desfosforilación de las MAPK. DUSP1 desfosforila p38 MAPK, así como otras MAPK. p38 MAPK aumenta la expresión de DUSP1; por lo tanto, el propio proceso de activación de la célula a través de la p38 es responsable de su propio mecanismo de contrarregulación. La activación de NF- κ B se inicia de forma característica mediante la fosforilación de I κ B, que la dirige a la proteólisis.¹³ La expresión de I κ B aumenta después de forma llamativa y detiene las señales a través de esta vía. Las señales de JAK-STAT son inhibidas por el supresor de la estimulación de citocinas (SOCS), así como por las fosfatasa que desfosforilan las proteínas JAK o STAT.

Prostanoides antiinflamatorios y ciclooxigenasa

La COX-2 inducida por mediadores proinflamatorios aparece pronto y contribuye a las respuestas inflamatorias. Sin embargo, la expresión tardía de COX-2 sugiere que también actúa en la resolución de la inflamación. Esta regulación podría ocurrir a través de la formación de prostaglandinas ciclopentenonas (CyPG). Estos prostanoides pueden servir de ligandos para los receptores activados por el proliferador del peroxisoma (PPAR)¹⁴ (cap. 216). Hay tres clases principales de receptores PPAR-PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ , todos los cuales se unen al ADN como heterodímeros asociados al receptor del retinoide X. La activación de PPAR γ por las CyPG se asocia a la supresión de las vías de la transcripción de la proteína activadora 1 (AP-1) y del STAT en los macrófagos. Se ha demostrado la eficacia de una diversidad de agonistas naturales y sintéticos del PPAR en modelos de lesión por isquemia y reperfusión, artritis y enfermedades inflamatorias de la vía respiratoria.

INHIBIDORES DE EFECTORES DIRECTOS

Antioxidantes

Las enzimas antioxidantes como la catalasa y la superóxido dismutasa inactivan los intermediarios tóxicos. La catalasa es una enzima peroxisómica que cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Las superóxido dismutasa (SOD) catalizan la dismutación del superóxido en peróxido de hidrógeno, que después es eliminado por la catalasa o la glutatión-peroxidasa. La glutatión peroxidasa y la glutatión reductasa son mecanismos adicionales para mantener el equilibrio de reducción y oxidación y la eliminación de metabolitos tóxicos. La producción insuficiente de antioxidantes intracelulares como el glutatión puede suprimir las respuestas linfocíticas y podría ser responsable de la transmisión defectuosa de señales por el receptor del linfocito T y de la inmunidad reducida en los linfocitos T derivados de la sinovial de la AR (cap. 248).

Las interacciones de los radicales libres con las moléculas que les rodean puede generar especies de radicales secundarias en una reacción en cadena que se propaga a sí misma. Los antioxidantes rompedores de cadenas son pequeñas moléculas que pueden recibir o donar un electrón y así formar productos intermedios estables con un radical. Estas moléculas antioxidantes se clasifican en moléculas de fase acuosa (vitamina C, albúmina, glutatión reducido) o de fase lipídica (vitamina E, ubiquinol 10, carotenoides y flavonoides). Las proteínas ligadoras de metales de transición (ceruloplasmina, ferri-

DEFINICIÓN

El trasplante clínico engloba el trasplante de órganos y el de islotes de Langerhans con células β productoras de insulina, en los que es necesario superar la respuesta inmunitaria del huésped contra el injerto (HCI) con el fin de evitar el rechazo, así como el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) (cap. 168), en el que es necesario enfrentarse no solo al HCI sino también a la respuesta inmunitaria del injerto contra el huésped (ICH). Como los preparados de médula ósea o de células madre de la sangre periférica movilizadas (CMSPm) contienen linfocitos T maduros, su administración a receptores acondicionados, y en consecuencia inmunodeprimidos, se asocia a un riesgo de enfermedad del ICH. Entre los órganos y tejidos trasplantados están la córnea, los riñones, el hígado, el corazón, los pulmones, el intestino delgado, el páncreas y las manos y las caras. Los trasplantes procedentes de un miembro de la misma especie se denominan *alotrasplantes*. Sin embargo, muchos creen que los trasplantes procedentes de otras especies, denominados *xenoinjertos*, proporcionan una solución prometedora al suministro muy inadecuado de órganos y tejidos alogénos, y podrían usarse en el futuro. Los trasplantes de tejidos o células procedentes del receptor, procesando las células de un órgano del propio receptor (p. ej., islotes de Langerhans tras pancreatocetomía para la pancreatitis crónica) o de poblaciones celulares (p. ej., células progenitoras hematopoyéticas CD34⁺ y células madre obtenidas de leucaféresis tras la movilización de la médula ósea antes de la administración de dosis altas de radiación o quimioterapia para el cáncer), se denominan *autógenos*. En el futuro, estos trasplantes pueden incluir células autógenas derivadas de células madre usadas con fines terapéuticos.

ANTÍGENOS EN EL TRASPLANTE

Los principales antígenos reconocidos durante el rechazo del injerto y los tipos celulares que los reconocen se resumen en la [tabla 43-1](#).

Antígenos principales de histocompatibilidad

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC, antígenos leucocíticos humanos [HLA] en los seres humanos) controla las respuestas inmunitarias adaptativas y algunas innatas y tiene una relevancia crucial en muchas enfermedades inmunitarias. El MHC también constituye el obstáculo inmunitario más fuerte a todos los tipos de aloinjertos. Las moléculas del HLA comprenden dos isoformas principales, llamadas clases I y II, y están codificadas por el complejo MHC del cromosoma 6. Aunque todas las moléculas del HLA tienen una estructura general parecida, las moléculas de las clases I y II muestran diferentes patrones de expresión, de modo que la clase I del MHC se expresa en la mayoría de las células del cuerpo, mientras que los antígenos de la clase II se expresan sobre todo en poblaciones de células presentadoras de antígenos (APC), como las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B, y de células epiteliales tímicas implicadas en la selección de los linfocitos T. La clase II del MHC también puede expresarse en las células endoteliales vasculares humanas y en los linfocitos T activados.

La función de ambas clases de moléculas del MHC es presentar los antígenos peptídicos a los receptores del linfocito T (TCR), lo que permite que tengan lugar las respuestas inmunitarias adaptativas (cap. 40). Normalmente, las moléculas I presentan péptidos de 8 a 9 aminoácidos derivados de proteínas citosólicas (p. ej., proteínas virales) que son transportadas al retículo endoplásmico, donde son procesadas y cargadas en moléculas de la clase I. Las moléculas CD8 interactúan con el dominio α_3 de la cadena pesada de la clase I, lo que fortalece la interacción de los linfocitos T CD8⁺, que reconocen los complejos clase I-péptido. Los péptidos presentados por las moléculas de la clase II del MHC son, por otra parte, en su mayoría de 10 a 20 aminoácidos derivados de proteínas exógenas (p. ej., bacterias fagocitadas) que son procesadas a través de la vía endosómica, y son reconocidos por el TCR de los linfocitos T, cuyas moléculas CD4 fortalecen la interacción global entre el linfocito T y la APC. La vía de presentación de la clase I tiene una importancia particular en la destrucción de células infectadas por virus, lo que es compatible con la expresión de la clase I del MHC en casi todos los tipos celulares del cuerpo. Se produce una excepción cuando las moléculas de la clase I presentan péptidos de antígenos exógenos, lo que da lugar a una presentación cruzada y al acondicionamiento de los linfocitos T. La presentación en la clase II del MHC de antígenos exógenos tiene lugar sobre todo en las APC profesionales y en los linfocitos B, en consonancia con el papel de los linfocitos T CD4⁺ en el inicio de las respuestas inmunitarias al activar a las APC, lo que proporciona una «ayuda» directa e indirecta (a través de APC activadas que también presentan péptidos en moléculas de la clase I) a los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ (CTL) y a los linfocitos B productores de anticuerpos. Los

TABLA 42-2 INHIBIDORES DE PROTEASAS FRECUENTES Y SUS DIANAS

CLASE DE INHIBIDOR	PROTEASA DIANA	MECANISMO
α_2 -macroglobulina	Paninhibidor de proteasas	Atrapa a la proteasa mediante enlaces covalentes en un estado irreversible, cuasi activo; puede hidrolizar moléculas pequeñas, pero no sustratos proteicos
SERPIN (p. ej. antitrombina III, inhibidores de la α_1 -proteasa, inhibidores del activador del plasminógeno, α_2 -antiplasmina, α_1 -antitripsina, calistatina, P19)	Serina proteasas (p. ej. trombina, activador del plasminógeno, tripsina, granzimas)	Se unen covalentemente a la proteasa y distorsionan irreversiblemente el sitio activo
TIMP TIMP-1, TIMP-2, TIMP-4 TIMP-3	Metaloproteasas MMP Proteasas MMP, ADAM y ADAMTS	Bloquean el acceso al sitio activo de la proteasa y del ion metálico catalítico coordinado
Cistatinas	Proteasas de cisteína (p. ej., calpaína)	Bloquean el acceso al sitio activo de la proteasa
XIAP	Caspasas	Bloquea la entrada del sustrato a los sitios activos de la caspasa 3 y de la caspasa 7; secuestra la caspasa 9 en estado monomérico

MMP, metaloproteína de la matriz; P19, inhibidor de la proteasa 9; TGF, factor de crecimiento transformador; SERPIN, inhibidores de la serina proteasa; XIAP, proteína inhibidora de la apoptosis ligada al cromosoma X.

tina, transferrina y lactoferrina) pueden servir de antioxidantes al secuestrar cationes de hierro y cobre y así inhibir la propagación de radicales hidroxilo.

Inhibidores de proteasas

Los inhibidores de las proteasas ([tabla 42-2](#)) regulan la función de las proteasas endógenas y reducen la probabilidad de que se produzcan daños colaterales en los tejidos, y se clasifican en inhibidores de sitios activos y α_2 -macroglobulina (α_2M).¹⁵ La familia de los inhibidores de serina proteasas (SERPIN) son los miembros más abundantes de la antigua clase de inhibidores de proteasas y desempeñan un papel importante en la regulación de la resolución de los coágulos sanguíneos y de la inflamación, como lo indican muchos de sus nombres: antitrombina III, inhibidores del activador del plasminógeno 1 y 2, α_2 -antiplasmina, α_1 -antitripsina y calistatina. Esta última actúa uniendo covalentemente la proteasa a la cadena α_2M y bloqueando así el acceso a los sustratos. α_2M se une a todas las clases de proteasas y, tras formar un enlace covalente, las transporta a las células a través de una endocitosis mediada por receptores, con la consiguiente inactivación enzimática.

La familia de los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) bloquea la función de la mayoría de MMP. Los TIMP se unen a las MMP activadas y bloquean de un modo irreversible sus zonas catalíticas. Algunos ejemplos de enfermedades con un equilibrio desfavorable entre TIMP y MMP son la pérdida de cartílago en la artritis y la regulación de las metástasis tumorales. El desequilibrio entre TIMP y MMP en las formas destructivas de artritis parece causado por la capacidad productiva limitada de inhibidores de proteasas, que se ve abrumada por la expresión enorme de MMP. Mientras que la IL-1 y el TNF inducen a las MMP, la IL-6 y el TGF- β suprimen la producción de MMP y aumentan las concentraciones de TIMP. Por tanto, el perfil de citocinas tiene una gran influencia en el estado de la reestructuración. Cuando predominan las citocinas proinflamatorias, el equilibrio favorece la destrucción de la matriz; en presencia de inhibidores de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento aumenta la producción de proteínas de la matriz y los TIMP inhiben las MMP.

Grado **A** Bibliografía de grado A

A1. Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1311-1316.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TABLA 43-1 LINFOCITOS IMPLICADOS EN EL RECHAZO DEL INJERTO

TIPO CELULAR	ANTÍGENOS RECONOCIDOS	FUNCIÓN	RELEVANCIA
Linfocitos T CD4 ⁺	Clase II del MHC alógeno (+ péptido) Clase II del MHC propio + péptido del donante	Activación de célula presentadora de antígeno Ayuda (citocinas y coestimulación) Producción de citocinas proinflamatorias Citotoxicidad Función reguladora	Aloinjertos de órganos Aloinjertos celulares Xenoinjertos EICH
Linfocitos T CD8 ⁺	Clase I del MHC alógeno (+ péptido) Clase I del MHC propio + péptido del donante	Citotoxicidad Producción de citocinas Función reguladora	Aloinjertos de órganos Aloinjertos celulares Xenoinjertos EICH
Linfocitos NK	Clase I del MHC (activa o inhibe la función del linfocito NK) Otros ligandos activadores	Citotoxicidad Producción de citocinas	¿Aloinjertos de órganos? Aloinjertos celulares Xenoinjertos
Linfocitos B	Clases I y II del MHC Antígenos del grupo sanguíneo Hidratos de carbono xenógenos	Rechazo mediado por anticuerpos (rechazo hiperagudo, humoral agudo y crónico)	Aloinjertos de órganos Aloinjertos celulares Xenoinjertos

EICH, enfermedad del injerto contra el huésped; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NK, citolítico natural.

linfocitos B pueden concentrar los antígenos reconocidos por sus receptores inmunoglobulínicos específicos de su superficie ligándolos e interiorizándolos, que entran en la vía de procesamiento endosómica del antígeno y son presentados por las moléculas de la clase II del linfocito B. Esta capacidad de los linfocitos B de presentar de forma preferente péptidos derivados de sus antígenos afines a los linfocitos T CD4 que reconocen estos aloantígenos es muy importante para dirigir la producción de aloanticuerpos.

Varias moléculas del MHC se han cristalizado, solas y con el TCR que las reconoce. La estructura del TCR que se une a las moléculas de las clases I y II del MHC es parecida en general y comprende la hendidura ligadora del péptido, compuesta por una lámina plegada en β y dos hélices α que forman los lados de la hendidura (e-fig. 43-1). Sin embargo, las moléculas de la clase I y II del MHC también tienen diferencias estructurales significativas, como se resume en la e-tabla 43-1. El TCR interactúa físicamente con las dos hélices α de las moléculas del MHC y con las cadenas laterales del péptido que está unido al surco, lo que constituye una interacción trimolecular MHC-péptido-TCR (v. e-fig. 43-1). Esta es la porción más variable («hipervariable») del TCR, producida por reordenamientos somáticos V-D (para TCR β)-J e inserciones N en las cadenas α y β del TCR, lo que se conoce como región determinante de la complementariedad 3 (CDR3), que reconoce complejos MHC-péptido específicos.

Las moléculas del HLA están codificadas por una región de 3,6 millones de pares de bases que codifica más de 200 genes, incluidos los genes del complemento y del factor de necrosis tumoral (TNF) y muchos otros, además del MHC, que tienen funciones inmunitarias. La organización de la región del HLA se ilustra en la e-figura 43-2. La región de la clase II contiene genes de las dos cadenas α y β , de los que solo uno es funcional, para cada HLA-DQ y DP. Sin embargo, el locus DR contiene diferente número de cadenas β para diferentes alelos del HLA. Algunas de estas cadenas β del DR son pseudogenes, pero varios alelos del HLA-DR contienen uno o dos genes funcionales de la cadena β .

Una de las características más llamativas de las moléculas del HLA (y del MHC de la mayoría de las especies de mamíferos) es su extenso polimorfismo.¹ Se han definido miles de alelos del HLA en las regiones de las clases I y II. Debido a que la principal función de la presentación del antígeno a los linfocitos T es permitir su respuesta y la eliminación de los microorganismos patógenos, este polimorfismo puede haber evolucionado para mantener la diversidad de la reactividad inmunitaria frente a varios microorganismos patógenos dentro de una población, evitando así la aniquilación de esa población por un solo microorganismo que podría no ser presentado bien por ningún MHC particular. Los alelos del HLA se distinguían en un principio con grupos de sueros humanos muy sensibilizados que contenían múltiples aloanticuerpos. Sin embargo, este método no puede distinguir muchas diferencias alélicas que tienen relevancia funcional para la unión del antígeno y el reconocimiento del linfocito T. Solo con el desarrollo de los métodos moleculares para distinguir alelos a nivel genómico, finalmente a través de secuencias genómicas específicas, se ha revelado la extensión completa del polimorfismo de esta región. Junto a este conocimiento, ha sido necesario revisar y refinar continuamente el sistema de nomenclatura que define estos alelos. De acuerdo con la nomenclatura aceptada más reciente,¹ los alelos del HLA se identifican por el locus (p. ej., HLA-A), seguido de un asterisco, y después de un número único con hasta cuatro grupos de dígitos separados por dos puntos. El primer grupo describe el grupo del alelo (p. ej., HLA-A*02), que suele corresponder con un antígeno definido por métodos serológicos, y el segundo grupo indica el alelo específico (p. ej., HLA-A*02:101). Los grupos de dígitos tercero y cuarto tienen una menor importancia práctica porque identifican sustituciones silentes de nucleótidos en diferentes alelos y variaciones en las regiones no traducidas del gen, respectivamente.

En ciertas poblaciones, el grado de diversidad dentro de grupos de alelos puede ser bastante limitado debido al origen génico común del alelo. Por ejemplo, para el

grupo alélico HLA-DR3 definido en un principio con técnicas serológicas, hay escasa diversidad entre los europeos septentrionales, de forma que la mayoría son portadores del alelo DRB1*0301. De este modo, para esta población, es razonable referirse al tipo serológico HLA-DR3 como definidor de este alelo. Algunos alelos predominan dentro de grupos raciales. Por ejemplo, tan solo cinco alelos del DRB1 predominan entre los europeos septentrionales, y cada alelo constituye entre el 10 y el 30% de esta población. La e-tabla 43-2 resume los principales grupos del alelo del DRB1, definidos en un principio con técnicas serológicas y después mediante la secuenciación genómica.

La mayoría de los trasplantes de órganos se realizan entre disparidades del HLA, y los fuertes regímenes inmunodepresores usados en los receptores de trasplantes pretenden impedir el rechazo por esta respuesta inmunitaria excepcionalmente fuerte. Al contrario que las respuestas del linfocito T a antígenos peptídicos derivados de proteínas extrañas, que son reconocidos por una fracción muy pequeña de los linfocitos T vírgenes (en torno a 1 de cada 10⁵), una proporción muy alta, estimada en el 1 al 10% del repertorio de los linfocitos T, reconoce aloantígenos del MHC. La reciente aplicación de la secuenciación de alto rendimiento de las regiones hipervariables de los TCR de los linfocitos T que proliferan frente al MHC alógeno ha demostrado directamente el gran número de clones de linfocitos T que contribuyen a esta respuesta.² La fuerte inmunogenicidad de las moléculas alógenas del MHC se relaciona con la forma en que se selecciona a los linfocitos T en el timo; los timocitos en desarrollo no sobreviven a no ser que puedan reconocer débilmente un complejo MHC/péptido propio en una célula estromal tímica. Este proceso se denomina *selección positiva*. Los timocitos cuyos receptores tienen una elevada afinidad por los complejos péptido/MHC propio son eliminados, de modo que los linfocitos T muy autorreactivos pocas veces llegan a formar parte de la reserva periférica de linfocitos T. Los antígenos alógenos no forman parte de este proceso de *selección negativa*. El resultado neto de estos dos pasos de selección y de la reactividad cruzada inherente de los TCR es que el «repertorio» de linfocitos T reconoce las moléculas del MHC alógenas, proporcionando una barrera al trasplante de órganos y de células hematopoyéticas. En el caso de los trasplantes de órganos, en los que se utiliza una farmacoterapia prolongada con fármacos inmunodepresores potentes en un esfuerzo por prevenir el rechazo del injerto, esto puede traducirse en mejores resultados cuando se usan órganos con un HLA compatible. A pesar de la desventaja de la isquemia fría prolongada asociada al transporte de un injerto de un donante fallecido, un estudio de trasplante renal pediátrico ha mostrado resultados superiores con riñones de donantes fallecidos con buena compatibilidad que con trasplantes de donantes vivos incompatibles.³ Debido a la elevada frecuencia de pérdidas tardías del injerto asociadas a la formación *de novo* de anticuerpos anti-HLA, los esfuerzos se han dirigido a reducir este resultado identificando las disparidades en el HLA que tienen menos probabilidades de inducir estos aloanticuerpos.

En el TCH (cap. 168), los riesgos de enfermedad del ICH y de fracaso medular se amplifican mucho en presencia de diferencias extensas en el HLA, de modo que tales trasplantes se han evitado en gran medida en el pasado. Las disparidades en las moléculas muy polimórficas de las clases I y II predisponen a la enfermedad del ICH. El riesgo de padecer la enfermedad del ICH aumenta por una discordancia en el HLA-DPB1, a pesar de su menor polimorfismo, especialmente cuando la variante de la región reguladora rs9277534 es un alelo muy expresado en los receptores, pero poco en los donantes. Si no se dispone de un donante emparentado y suficientemente compatible, normalmente se realiza una búsqueda a través de grandes registros que contienen millones de donantes voluntarios no emparentados. Debido a su extenso polimorfismo, puede ser difícil encontrar donantes no emparentados con un MHC verdaderamente idéntico en la población humana en su conjunto. En los sujetos con genotipos HLA frecuentes, la probabilidad de encontrar un donante no emparentado compatible es mucho mayor que en los sujetos con genotipos infrecuentes. Esta situación se relaciona en parte con

el fenómeno del *desequilibrio de ligamiento*, por el que alelos situados en locus cercanos se encuentran juntos en el mismo segmento cromosómico, o *haplotipo*, con mayor frecuencia de lo que podría esperarse por azar. El patrón de *desequilibrio de ligamiento* es diferente en distintos grupos raciales, de modo que la probabilidad de encontrar un haplotipo realmente idéntico es mayor dentro de la misma población.

Los recientes avances en la capacidad de realizar trasplantes de donantes alternativos han aumentado la disponibilidad de trasplantes de células hematopoyéticas (TCH) en personas que carecen de un donante emparentado con un HLA idéntico (cap. 168). Los avances en la prevención de la enfermedad del ICH en el TCH de donantes emparentados haploidentíficos han aumentado la seguridad de los TCH con un HLA incompatible, lo que consigue resultados que pueden ser superiores a los de los donantes compatibles no emparentados en algunos casos y comparables a los resultados de los donantes que son hermanos compatibles.⁴

Antígenos de histocompatibilidad secundarios

Los antígenos de histocompatibilidad «secundarios» son péptidos derivados de proteínas polimórficas presentadas por una molécula del MHC. Incluso los hermanos con un genotipo de HLA idéntico tienen muchos antígenos de histocompatibilidad secundarios diferentes. Estos son suficientes para inducir el rechazo del injerto si no se utiliza un tratamiento farmacológico inmunodepresor. Además, una enfermedad del ICH significativa complica con frecuencia (en alrededor del 30-50% de las veces) el TCH entre hermanos con un HLA idéntico, incluso con el uso de inmunoprolifaxis farmacológica.

Otros antígenos

Los antígenos del grupo sanguíneo principales (ABO) pueden ser los objetivos del proceso de rechazo «hiperagudo» llamativo que se produce cuando se trasplantan injertos vascularizados incompatibles. El reconocimiento de los antígenos del grupo sanguíneo en la superficie endotelial de los vasos del injerto por los anticuerpos «naturales» del receptor (anticuerpos que están presentes sin sensibilización conocida a los antígenos) activa las cascadas del complemento y de la coagulación, lo que da lugar a una trombosis e isquemia rápidas del injerto. Puede producirse un resultado similar después del trasplante en un sujeto con anticuerpos preformados contra el HLA del donante debido a una presensibilización por trasplantes, transfusiones o embarazos previos. Los anticuerpos contra otros antígenos polimórficos, como la cadena A relacionada con el MHC de la clase I (MICA), se han asociado al rechazo del injerto. En el pasado, el trasplante no podía realizarse con éxito en presencia de una prueba cruzada positiva contra el donante. Sin embargo, se ha obtenido un éxito considerable en el trasplante de riñones, hígado y corazón con un ABO distinto (estos últimos solo en el período neonatal) y en el trasplante de riñones en pacientes muy sensibilizados previamente.^{5,6} En el caso del trasplante de riñón e hígado, la eliminación inicial de los anticuerpos, incluso la eliminación de los linfocitos B, y la infusión de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) han procurado este éxito. El trasplante cardíaco neonatal con un ABO diferente ha tenido éxito porque los trasplantes se realizan antes de que el receptor haya adquirido concentraciones altas de anticuerpos contra los antígenos del grupo sanguíneo, y parece que el proceso del trasplante vuelve a los linfocitos B tolerantes al antígeno del grupo sanguíneo del donante. El reconocimiento de los antígenos del grupo sanguíneo también puede tener relevancia en el TCH, donde se cruzan habitualmente las barreras del ABO en ambas direcciones. Esto puede provocar una hemólisis de los eritrocitos del receptor si la disparidad está en la dirección del ICH, aunque esta complicación puede evitarse lavando el producto celular antes de la infusión. La disparidad en la dirección del injerto contra el huésped (ICH) puede provocar problemas más persistentes debido a la destrucción continua de células eritropoyéticas del donante, lo que provoca una aplasia de eritrocitos pura. No obstante, lo más frecuente es que se establezca con éxito una eritropoyesis del donante y que las aglutininas contra el donante desaparezcan de la circulación. Con la creciente aplicación del TCH de donantes con un HLA incompatible, se ha reconocido recientemente la importancia de los aloanticuerpos frente al HLA en el fracaso de los injertos, y esto puede exigir técnicas de desensibilización similares a las utilizadas en los receptores de aloinjertos de órganos sensibilizados.⁷

Los antígenos A y B del grupo sanguíneo son la consecuencia de la presencia o ausencia en diferentes sujetos de enzimas específicas para la glucosilación. Además, una especificidad antigénica de máxima importancia en el xenotrasplante es el epítipo de hidrato de carbono, Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc (α Gal), que produce una galactosiltransferasa específica. Los seres humanos y los monos del viejo mundo carecen de una α Gal-transferasa funcional y producen cantidades elevadas de anticuerpos naturales contra el epítipo ubicuo α Gal. Como los animales de interés como fuentes de xenoinjertos (p. ej., cerdos) expresan α Gal en cantidades altas en su endotelio vascular, el trasplante de órganos vascularizados procedentes de cerdos da lugar a un rechazo hiperagudo. Por lo tanto, el desarrollo de cerdos con el gen de α Gal anulado fue un hito importante que hizo avanzar el campo de los xenotrasplantes. El reconocimiento más reciente de objetivos de anticuerpos naturales frente a glúcidos distintos a α Gal en células de cerdos con el gen de α Gal anulado ha dado lugar a nuevas modificaciones genéticas de estos animales que podrían servir de fuentes de órganos, técnica que se ha visto facilitada en gran medida por las actuales técnicas de edición génica.

En otro tipo de reacción al trasplante, el reconocimiento como extraño no se debe a la presencia de un antígeno, sino paradójicamente a la ausencia de una molécula del

MHC propia. Los linfocitos citolíticos naturales (NK) expresan una serie de receptores de superficie inhibidores y activadores que, en conjunto, determinan si el linfocito NK mata o no a una posible célula diana. Los ligandos de los receptores inhibidores son moléculas del MHC de la clase I, y los receptores reconocen grupos específicos de alelos. Un linfocito NK puede matar a una diana alógena que carece de un ligando inhibitorio MHC propio. Este fenómeno puede dar lugar a un rápido rechazo de la médula ósea en los modelos animales y puede ser importante en el caso de un TCH con el HLA incompatible. El posible papel de los linfocitos NK en el rechazo de aloinjertos de órganos es polémico, pero se cree que son importantes en el xenotrasplante de órganos. Los linfocitos NK desempeñan claramente un papel fuerte en el rechazo de células hematopoyéticas xenógenas, una observación que es relevante para un método de inducción de tolerancia (v. exposición más adelante).

MECANISMOS DEL RECHAZO Y DE LA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED

Mediadores celulares

Muchos tipos celulares diferentes participan en las respuestas de rechazo, y hay una considerable redundancia. Los linfocitos T son actores clave en la mayoría de las formas de rechazo, con la excepción del inducido por los anticuerpos sin la ayuda del linfocito T, como el rechazo vascular hiperagudo y agudo inducido por los anticuerpos naturales. Varios estudios han señalado un papel dominante de los linfocitos T memoria en el rechazo, pero es difícil distinguir si los linfocitos T de «memoria» detectados después de un trasplante procedían de linfocitos T vírgenes antes o después del trasplante.

Alorreconocimiento directo, semidirecto e indirecto

Las respuestas de los linfocitos T son inducidas por APC que presentan aloantígenos. El reconocimiento de aloantígenos puede clasificarse en *directo*, *semidirecto* e *indirecto* (fig. 43-1). El alorreconocimiento directo denota el reconocimiento de antígenos del donante en las APC del donante proporcionadas por el injerto.⁸ La frecuencia extraordinariamente alta de linfocitos T alorreactivos se debe al reconocimiento directo del MHC alógeno. Sin embargo, linfocitos T con estas especificidades también pueden detectar sus ligandos en APC del receptor, ya que estas pueden captar complejos intactos de péptidos-MHC del donante transferidos en exosomas. Esta vía «semidirecta» puede ser importante para mantener una fuerte respuesta directa mucho tiempo después de que las APC del donante en un órgano injertado hayan sido sustituidas por las del receptor. El reconocimiento indirecto es el reconocimiento de antígenos del donante que son captados, procesados y presentados en moléculas del MHC del receptor por las APC del receptor. La respuesta indirecta es más parecida a las respuestas «normales» del linfocito T, en las que APC profesionales presentan antígenos peptídicos a los linfocitos T que están presentes con una frecuencia relativamente baja en el repertorio vírgen. La respuesta indirecta, como la semidirecta, puede mantenerse con la reserva constantemente renovada de APC del receptor. La respuesta indirecta tiene particular importancia en la inducción de respuestas de anticuerpos.

Mecanismos efectoros del rechazo

Los linfocitos T pueden promover el rechazo del injerto a través de varios mecanismos efectoros. Uno es el de los procesos dependientes de anticuerpos que ya se han expuesto. Los linfocitos T CD4 proporcionan una ayuda afín a los linfocitos B cuando sus TCR reconocen complejos del MHC propio con antígenos peptídicos derivados del MHC del donante producidos por linfocitos B cuyos receptores Ig de superficie reconocen y captan el antígeno del MHC del donante. Los anticuerpos contra el donante pueden conducir al cuadro anatomopatológico del rechazo humoral agudo y también pueden participar en un proceso más lento de rechazo crónico. El rechazo crónico de

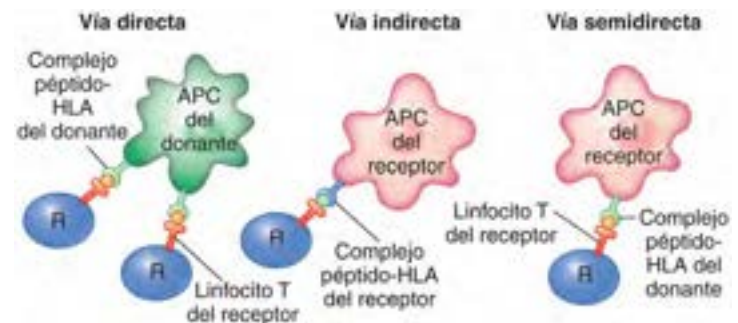


FIGURA 43-1. Alorreconocimiento directo e indirecto. El alorreconocimiento directo implica el reconocimiento por un receptor del linfocito T de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (con o sin un péptido) en una célula presentadora de antígeno (APC) del donante. El alorreconocimiento indirecto implica el reconocimiento por el receptor del linfocito T de un péptido del donante presentado en una APC del receptor que ha captado y procesado antígenos del donante.

los aloinjertos de riñón y corazón se caracteriza por lesiones vasculares únicas con engrosamiento de la íntima y pérdida del espacio vascular. El rechazo crónico de los aloinjertos de pulmón se denomina bronquiolitis obliterante. No se comprenden bien los mecanismos que subyacen a estas lesiones de rechazo crónico, y varios procesos inmunitarios diferentes pueden, de hecho, inducir lesiones similares. En varias formas de rechazo crónico se ha implicado a las respuestas inducidas frente a autoantígenos expuestos por el tejido del injerto lesionado.

Otra vía efectora importante que conduce al rechazo del injerto es la de los linfocitos T citotóxicos (CTL), que son predominantemente CD8⁺, pero también incluyen linfocitos CD4⁺. Varios mecanismos efectores conducen a la muerte de las células diana por los CTL, como las vías mediadas por granzimas/perforina y Fas/ligando de Fas (FasL) y otros miembros de la familia del TNF/receptor para el TNF (cap. 41). Como los linfocitos CD8⁺ reconocen las moléculas de la clase I del MHC, que se expresan ampliamente, no es difícil prever una destrucción del injerto por los CTL CD8⁺. Los CTL CD8⁺ pueden ser activados por medio de una APC que sea estimulada inicialmente por medio del contacto con un linfocito CD4⁺ alorreactivo. Esta es una forma de «ayuda» del CD4 para los linfocitos CD8⁺. Además, los linfocitos CD8⁺ pueden depender de citocinas como la interleucina 2 (IL-2) producida por los linfocitos CD4⁺ para su expansión y diferenciación citotóxica. Sin embargo, hay también muchos ejemplos de rechazo mediado por linfocitos CD8⁺ que son independientes de la «ayuda» de los linfocitos CD4⁺. La clase II del MHC, que es reconocida por los linfocitos T CD4⁺, se expresa menos ampliamente en los tejidos del injerto que la clase I del MHC, aunque puede inducirse en las células endoteliales y parenquimatosas del injerto en presencia de citocinas inflamatorias como el interferón γ (IFN- γ).

Además de los mecanismos citotóxicos debidos al reconocimiento directo, los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ con especificidad indirecta parecen capaces de destruir el injerto en ciertas circunstancias. A citocinas como el IFN- γ y el TNF- α , así como a los mediadores celulares innatos, se les ha implicado en algunos casos pero, en general, no se conocen bien las vías de la destrucción indirecta del injerto.

Papel del tráfico de los linfocitos T

Los procesos de rechazo exigen el tráfico de linfocitos T hacia el injerto que ocurre después de la activación inicial de los linfocitos T vírgenes en los tejidos linfáticos. Los linfocitos T vírgenes pueden migrar a los ganglios linfáticos debido a que expresan el receptor para quimiocinas CCR7 y a la molécula de adhesión selectina L. A estos linfocitos T les activan las APC migratorias del injerto, que también entran en los ganglios linfáticos. La activación del linfocito T se asocia a una pérdida de la expresión de CCR7 y de selectina L, así como a la adquisición de un grupo nuevo de receptores para quimiocinas y moléculas de adhesión que permiten la rodadura y adhesión sobre el endotelio del injerto y la entrada en el parénquima del injerto (cap. 42). La inflamación en el injerto, tanto la inducida por la lesión por isquemia-reperusión y la intervención para el trasplante como la inducida por los linfocitos T que responden al principio, se asocia a un aumento de ligandos para quimiocinas y de adhesión que promueven la entrada de los linfocitos en el injerto. No obstante, injertos bien cicatrizados pueden ser rechazados lentamente por linfocitos T memoria transferidos de forma adoptiva, lo que demuestra que la lesión aguda del injerto y la inflamación no son esenciales para el rechazo en presencia de una respuesta establecida de linfocitos T memoria. El rechazo de injertos de células hematopoyéticas puede mostrar muchos de los mecanismos expuestos para los órganos sólidos, aunque en esta área se ha trabajado con menor detalle.

Mecanismos de la enfermedad del injerto contra el huésped

El comienzo de la enfermedad del ICH (cap. 168) requiere que los linfocitos T del donante reconozcan aloantígenos del huésped. Los linfocitos T del donante infiltran varios tejidos epiteliales del receptor, sobre todo la piel, el intestino y el hígado. Los modelos animales han demostrado claramente los papeles de los linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ en el inicio de la enfermedad del ICH, y cada subgrupo es capaz de hacerlo de forma independiente del otro. Entre los mecanismos de la enfermedad del ICH están la activación de los linfocitos T alorreactivos del donante por las APC del receptor dentro de los tejidos linfáticos del receptor, lo que lleva a la diferenciación en células efectoras con actividad citotóxica directa y a la producción de citocinas en respuesta a los antígenos del huésped. Un papel destacado lo desempeña el TNF- α , cuya producción la induce en parte la translocación de bacterias a través de la pared intestinal, lo que promueve la activación del sistema inmunitario innato por medio de los receptores de tipo *toll* (cap. 39). La combinación de la lesión tisular inducida por el acondicionamiento y la ruptura de las barreras mucosas, la activación por las bacterias del sistema inmunitario innato y la alorrespuesta del ICH produce un ambiente intensamente proinflamatorio. Ahora se aprecia el papel importante del microambiente inflamado en los tejidos diana en la promoción del tráfico de linfocitos T reactivos en el ICH hacia estos tejidos.⁹

ESTRATEGIAS PARA EVITAR LA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED

En vista del papel crucial de los linfocitos T del donante en la inducción de la enfermedad del ICH, una estrategia obvia para evitar esta complicación es eliminar los linfocitos T maduros del injerto medular. De hecho, se ha demostrado que este método evita en

modelos animales y clínicos la enfermedad del ICH de una forma eficaz. Sin embargo, este método tiene varias desventajas. Una es que los humanos adultos, particularmente aquellos que se han sometido antes a quimioterapia y radioterapia, tienen poco tejido tímico restante y, por tanto, muestran una recuperación perezosa de los linfocitos T, lo que provoca infecciones oportunistas graves. Por ejemplo, la inclusión de inmunoglobulinas contra los linfocitos T humanos en un régimen de acondicionamiento eliminador medular en pacientes con leucemia aguda reduce significativamente la cifra de enfermedad crónica del ICH, pero no mejora significativamente la supervivencia.⁸

El agotamiento de los linfocitos T de los injertos de células hematopoyéticas utilizadas para tratar las neoplasias hematológicas puede estar asociado a un aumento de la cifra de recaídas debido a la pérdida del efecto del injerto contra el tumor (ICT), que está mediado en gran parte por la alorreactividad del ICH. La separación de la enfermedad del ICH de los efectos del ICT es un objetivo importante de la investigación de los TCH, y se están explorando algunas estrategias prometedoras (e-tabla 43-3). Ensayos recientes con dosis bajas de IL-2 han mostrado su eficacia en la prevención de la enfermedad ICA crónica, debido aparentemente a la expansión de los linfocitos T reguladores.¹⁰ La infusión de linfocitos T reguladores expandidos también ha entrado en ensayos clínicos,¹¹ y la infusión de células estromales mesenquimatosas se ha mostrado beneficiosa en el tratamiento de la enfermedad resistente del ICH.¹² La prevención del tráfico de linfocitos T a los tejidos epiteliales diana de la enfermedad del ICH es un abordaje particularmente prometedor debido a la conservación teórica de los efectos del ICT en los tejidos linfohematopoyéticos. El bloqueo de los receptores para quimiocinas es un abordaje prometedor para lograr este objetivo.¹³

Una tercera desventaja del agotamiento de los linfocitos T es que elimina el efecto promotor de integración del injerto que confieren los linfocitos T alorreactivos, lo que da lugar a un aumento de las cifras de fracaso de los aloinjertos, especialmente en el marco de los trasplantes con un HLA incompatible. El reconocimiento del linfocito NK en la dirección del ICH resultante de la ausencia en el receptor de un ligando de la clase I del MHC (e-fig. 43-3) que pueda activar un receptor inhibitor del linfocito NK (KIR) del donante puede promover la integración de las células hematopoyéticas del donante y los efectos antitumorales contra las leucemias mielocíticas agudas en el marco de un TCH con agotamiento de linfocitos T e incompatibilidad del HLA. El papel de la falta de coincidencia entre el donante y el receptor en el KIR y de los polimorfismos en el genotipo y la expresión del KIR en los efectos antitumorales, la enfermedad del ICH y la inmunidad infecciosa en el TCH es complejo y puede variar con diferentes enfermedades y tipos de acondicionamiento del trasplante, además de los diferentes tipos de incompatibilidad entre el donante y el receptor.

En la clínica suele utilizarse una profilaxis farmacológica inmunodepresora en al menos los primeros 6 meses posteriores al TCH para minimizar la complicación de la enfermedad del ICH. Además, se eligen, siempre que es posible, donantes con un HLA compatible o casi porque la enfermedad del ICH aumenta en frecuencia y gravedad a medida que se transgreden las barreras del HLA. Estas medidas, no obstante, son insuficientes, y la enfermedad del ICH sigue siendo una complicación importante del TCH. Por tanto, se están investigando muchas de las nuevas estrategias para el trasplante de órganos y en otros campos para prevenir la enfermedad del ICH en modelos experimentales. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la tolerancia de los linfocitos T del donante hacia los aloantígenos del receptor (v. exposición más adelante) podría no ser completamente beneficiosa en el marco del TCH para el tratamiento de las enfermedades malignas, porque es probable que la pérdida de la alorreactividad del ICH se acompañe de una pérdida de los efectos antitumorales.

ESTRATEGIAS PARA PREVENIR EL RECHAZO DEL ALOINJERTO

Inmunodepresión inespecífica

Los fármacos inmunodepresores son la piedra angular del trasplante clínico de órganos, y las mejoras en estos fármacos que han seguido al descubrimiento de la ciclosporina se han extendido al trasplante de órganos hasta incluir corazones, pulmones, páncreas, hígados y otros órganos y tejidos en los últimos 30 años. Los mecanismos de acción de estos fármacos se exponen en el capítulo 32. Sin embargo, es notable que, a pesar de estas mejoras y de su enorme repercusión en la supervivencia temprana del injerto, estos fármacos han atenuado peor la pérdida tardía del injerto. Como los procesos inmunitarios crónicos del rechazo y los efectos adversos de los fármacos inmunodepresores son en sí mismos responsables de gran parte de la pérdida tardía del injerto, la mejora de estos fármacos y la inducción de la tolerancia inmunitaria (v. exposición más adelante) son objetivos importantes en el trasplante.

Bloqueo de la coestimulación

A medida que el conocimiento de las respuestas inmunitarias se ha incrementado, los últimos años han sido testigos de numerosas sustancias biológicas, incluidos anticuerpos y pequeñas moléculas dirigidas contra receptores del sistema inmunitario, así como de tratamientos celulares, destinadas a mejorar la supervivencia del aloinjerto. Debido al papel central desempeñado por los linfocitos T en la respuesta inmunitaria, se ha prestado una atención considerable a los bloqueadores de la coestimulación del linfocito T.

E-TABLA 43-3 ESTRATEGIAS EXPERIMENTALES PARA PREVENIR LA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED

ESTRATEGIA	VENTAJAS	LIMITACIONES
Polarización hacia linfocitos T _H 2 en donante (p. ej., acondicionamiento con GAT y ILT; estimulación <i>in vitro</i> con exposición a citocinas)	Puede conservar efecto ICL	Puede limitar ICL; los T _H 2 pueden contribuir a una EICH aguda y crónica
Inducción de tolerancia de linfocitos T del donante (p. ej., bloqueo de coestimulación; inhibidores de vías de activación)	Algunas estrategias pueden inducir de forma selectiva tolerancia en linfocitos T reactivos al ICH (p. ej., exposición a antígeno <i>in vitro</i> con bloqueo coestimulador)	La inmunodepresión global puede limitar el ICL y la inmunidad contra las infecciones; la tolerancia (es decir, la protección del ICH) puede ser incompleta
Infusión o inducción de linfocitos reguladores (p. ej., dosis bajas de IL-2)	Pueden conservarse la ICL y la inmunidad contra infecciones. No afecta a la integración del injerto	El ICL puede verse menoscabado por una reducción de la alorreactividad
Eliminación de linfocitos T vírgenes del donante	Puede conservar el ICL y las respuestas de memoria a la infección	Protección incompleta de la EICH
Eliminación de linfocitos T del donante e infusión de linfocitos NK con trasplante con incompatibilidad de la clase I	Los linfocitos NK no producen EICH, pero pueden mediar efectos antitumorales; los linfocitos NK del donante pueden eliminar las APC del anfitrión que desencadenan una EICH	Efecto antitumoral solo contra ciertos tipos de neoplasias; requiere una incompatibilidad apropiada del MHC y la expresión de receptores polimórficos de linfocitos NK; insuficiente inmunidad de los linfocitos T a la infección
Eliminación de linfocitos T del donante seguida de infusión tardía de linfocitos del donante (ILD)	Conserva un nivel alto de ICL debido a la reactividad del ICH. No se produce EICH si la inflamación del huésped por el acondicionamiento ha desaparecido y el TCH estaba desprovisto de linfocitos T del donante	Efecto antitumoral retrasado hasta el momento de ILD; más aplicable en tumores linfohematopoyéticos de baja actividad. La EICH es más difícil de controlar en los seres humanos que en los modelos animales, probablemente debido a una infección oculta o patente debida a la deficiencia de linfocitos T antes de la ILD
Eliminación de linfocitos T del donante que reconocen aloantígenos del anfitrión mediante activación/eliminación <i>in vitro</i> o en vivo (es decir, «aloeliminación»)	Conserva la inmunidad contra las infecciones y las respuestas específicas frente a antígenos tumorales mientras limita la EICH	La pérdida de la reactividad del ICH limitará la ICL y la integración del injerto; aún no disponemos de métodos muy eficientes de aloeliminación. Los linfocitos T residuales pueden causar una EICH
Eliminación de linfocitos T del donante con la infusión de linfocitos T expandidos específicos frente a linfocitos T (p. ej., específicos frente a CMV o VEB)	Reduce una posible EICH mientras protege frente a microorganismos infecciosos significativos	Falta de efecto ICL; falta de inmunidad amplia contra infecciones; caro e ineficiente en expansión <i>in vitro</i> de linfocitos T; pérdida de supervivencia/potencial de alojamiento de linfocitos T cultivados
Eliminación de linfocitos T del donante con infusión de linfocitos T específicos frente al antígeno del tumor expandidos (expandidos del repertorio natural o a los que se ha transfectado un receptor del linfocito T o un receptor para el antígeno quimérico)	ICL sin EICH	Falta de inmunidad contra infecciones; caro e ineficiente en expansión <i>in vitro</i> de linfocitos T; pérdida de supervivencia/potencial de alojamiento de linfocitos T cultivados
Inserción de un gen suicida (p. ej., timidina cinasa) en los linfocitos T del donante	Gen insertado objetivo de fármaco (p. ej., ganciclovir) mata a los linfocitos T del donante para tratar la EICH tras el inicio de ICL	Gasto e ineficiencia de la transducción <i>in vitro</i> de linfocitos T; pérdida de la función/supervivencia/potencial de alojamiento de los linfocitos T cultivados; riesgo de EICH si la transducción es incompleta; reducción de la EICH cuando los linfocitos T del donante mueren <i>in vivo</i>
Bloqueo del tráfico de linfocitos T hacia los tejidos diana de la EICH epitelial (p. ej., bloqueo de moléculas de adhesión o quimiocinas, agonistas de 1 fosfato de esfingosina)	Permite que se produzcan reacciones del ICH linfohematopoyéticas, con los efectos asociados de ICL. Conserva la inmunidad contra las infecciones	La redundancia de las vías de tráfico en un entorno inflamatorio puede limitar la eficacia; no son objetivo los tumores de fuera del sistema linfohematopoyético
Bloqueo de la lesión/promoción de la reparación en los tejidos epiteliales objetivo (p. ejemplo, el factor de crecimiento de los queratinocitos)	Permite que se produzcan reacciones del ICH linfohematopoyéticas, con los efectos asociados de ICL. Conserva la inmunidad contra las infecciones	La eficacia puede ser limitada

APC, célula presentadora de antígeno; CMV, citomegalovirus; EICH, enfermedad del injerto contra el huésped; GAT, globulina antitímocítica; ICL, efecto del injerto contra la leucemia; ILD, infusión de linfocitos del donante; ILT, irradiación linfática total; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NK, citolítico natural; TCH, trasplante de célula hematopoyética; T_H2, linfocito T cooperador del tipo 2; VEB, virus de Epstein-Barr.

Cuando un linfocito T virgen reconoce a un antígeno a través de su TCR único, son necesarias señales «coestimuladoras» adicionales para su completa activación, expansión y diferenciación. Estas señales las proporcionan a menudo las APC en forma de ligandos (p. ej., B7-1, B7-2) para receptores coestimuladores (p. ej., CD28) situados en el linfocito T. La interferencia entre el linfocito T y la APC (p. ej., debido a la activación del CD40 por el aumento en la expresión del CD154 en el linfocito T activado) amplifica más la actividad coestimuladora de la APC, lo que le permite activar eficazmente también a otros linfocitos T. La interacción CD154 (linfocito T)-CD40 (linfocito B) también promueve el cambio de clase de Ig y la función de los linfocitos B como APC. El bloqueo de estos procesos (p. ej., con CTLA4Ig y anticuerpos monoclonales [Acn] anti-CD154 o CD40) ha prolongado mucho la supervivencia del aloinjerto en modelos exigentes de roedores y animales mayores. Se ha conseguido una tolerancia sólida y sistémica a los antígenos del donante recibiendo un trasplante de médula ósea con bloqueo coestimulador y poco o ningún acondicionamiento adicional. Algunos de estos fármacos se han unido al arsenal de fármacos inmunodepresores en ensayos clínicos del trasplante y enfermedades autoinmunitarias. El CTLA4Ig ha permitido evitar los inhibidores nefrotóxicos de la calcineurina, mejorando la supervivencia a largo plazo de los pacientes y de los aloinjertos renales. Aunque los anticuerpos anti-CD154 se han asociado a complicaciones tromboembólicas, que excluyen su evaluación en ensayos de trasplantes, los anticuerpos anti-CD40 recientemente desarrollados se han mostrado prometedoros en estudios preclínicos. Se han descrito numerosas vías coestimuladoras e inhibidoras adicionales que influyen en las respuestas del linfocito T, y constituyen posibles dianas para la manipulación de la alorrespuesta.

Tolerancia inmunitaria

La *tolerancia inmunitaria* denota un estado en el que el sistema inmunitario es arreactivo de un modo específico al injerto del donante (o del receptor en el caso de la reactividad del ICH), mientras que permanece normalmente reactivo a otros antígenos. La tolerancia es distinta al estado producido por los fármacos inmunodepresores inespecíficos, que aumenta los riesgos de infección y neoplasias malignas. Se han descrito varios abordajes para inducir tolerancia en modelos de roedores, debido en gran medida a la fuerte tolerogenicidad de los injertos ya vascularizados de corazón, hígado y riñón en estos animales. Esos injertos son menos tolerógenos en los seres humanos, y pocas de esas estrategias se han aplicado con eficacia en la práctica clínica hasta la fecha. Las estrategias de tolerancia que son apropiadas para la evaluación clínica deben probarse primero en modelos «estrictos», incluidos los injertos muy inmunógenos, como la piel con incompatibilidad del MHC en los roedores y los modelos de injertos de órganos vascularizados en animales grandes.

Los tres principales mecanismos de la tolerancia del linfocito T son la eliminación, la anergia y la supresión (denominada a menudo «regulación»). La *eliminación* denota la destrucción de los linfocitos T con los receptores que reconocen a los antígenos del donante; puede conseguirse durante el desarrollo del linfocito T en el timo, por ejemplo, mediante la inducción de un quimerismo mixto de huéspedes desprovistos de linfocitos T. La eliminación también puede aplicarse a los linfocitos T maduros en la periferia, por ejemplo, mediante el trasplante de un órgano o médula tolerógena combinado con el bloqueo de moléculas coestimuladoras. La *anergia* denota la incapacidad de los linfocitos T de responder completamente a los antígenos que reconocen, y puede inducirse mediante la presentación del antígeno sin coestimulación. La *supresión* ha atraído un interés considerable desde el descubrimiento de que los linfocitos T CD25⁺ del subgrupo constitutivo CD4⁺ tienen actividad supresora que depende de la expresión del factor de transcripción cabeza de horquilla P3 (Foxp3). A estos y a otros tipos de linfocitos T supresores (p. ej., linfocitos NKT, linfocitos CD8⁺ reguladores y linfocitos B, células supresoras de origen mielocítico, monocitos reguladores y células dendríticas) se les ha implicado en modelos de tolerancia al trasplante en roedores y en la prevención de la autoinmunidad. El uso de células reguladoras expandidas ha entrado recientemente en ensayos clínicos tanto en trasplantes como en enfermedades autoinmunitarias, incluido el tratamiento celular regulador tanto específico frente a antígenos como inespecífico («policlonal»).¹⁴ También están entrando en ensayos clínicos otros tipos de células reguladoras, como los monocitos y las células dendríticas tolerógenas. Sin embargo, a falta de estudios en animales de gran tamaño que demuestren la eficacia de estos tratamientos celulares para lograr la tolerancia y sin biomarcadores validados de la tolerancia, la retirada rápida de la inmunodepresión para probar la inducción de la tolerancia no es el objetivo de estos estudios. También hay interés en las estrategias para activar o expandir linfocitos T reguladores en vivo, lo que favorece la respuesta inmunitaria supresora sobre la aloinmunidad destructiva.

El desarrollo de modelos animales y el conocimiento de los mecanismos inmunitarios descritos aquí han impulsado los esfuerzos destinados a alcanzar la tolerancia inmunitaria en el trasplante clínico. Todo centro de trasplante posee casos anecdóticos de pacientes que han abandonado por su cuenta la inmunodepresión crónica sin sufrir el rechazo del injerto. Sin embargo, por cada uno de estos pacientes hay docenas que han sufrido rechazo al reducir la dosis o suspender los fármacos inmunodepresores. Los ensayos sobre la retirada lenta del tratamiento inmunodepresor inespecífico han tenido muy poco éxito en los receptores de aloinjertos renales y mayores cifras de éxito en un grupo muy seleccionado de receptores de aloinjertos hepáticos, especialmente niños con supervivencia de injertos sin rechazo a largo plazo.¹⁵ La aplicación de este

abordaje a un subconjunto mayor de pacientes dependerá de los futuros avances en la capacidad de identificar factores predictivos del éxito. Queda por ver si las «firmas de la tolerancia» moleculares identificadas recientemente proporcionarán marcadores con suficiente valor predictivo como para permitir acometer esta retirada con seguridad.

Un método desarrollado en modelos animales se ha aplicado con éxito a la inducción de tolerancia inmunitaria en un pequeño grupo de pacientes que recibieron aloinjertos renales. Este método, en el que se trasplantaba médula ósea tras un acondicionamiento sin mieloeliminación, que es mucho menos tóxico que el acondicionamiento estándar para el TCH, resultó eficaz en los modelos de roedores y animales grandes más exigentes antes de evaluarse en la clínica. El éxito inicial derivado del uso de trasplantes combinados de riñón y médula ósea en pacientes con insuficiencia renal debida al mieloma múltiple condujo a la realización de estudios piloto en pacientes con insuficiencia renal sin enfermedades malignas, con resultados alentadores. Este protocolo implicaba la inducción de un quimerismo transitorio combinado con un aloinjerto de riñón de donantes emparentados con un HLA incompatible y estuvo libre de la complicación de enfermedad del ICH. El desarrollo de un enfoque basado en la secuenciación de alto rendimiento para identificar y rastrear el amplio repertorio de linfocitos T reactivos del donante permitió demostrar la función de la eliminación clonal en la tolerancia a largo plazo.¹⁶ Otro enfoque que no eliminó la médula ha logrado un quimerismo y una tolerancia más duraderos, pero solo en el entorno de trasplantes entre hermanos con el mismo HLA, y un tercer enfoque ha llevado al quimerismo completo del donante a través de extensas barreras en el HLA, pero con una toxicidad significativa, incluida la enfermedad del ICH. Con el perfeccionamiento de este enfoque y la prueba de su eficacia en modelos animales grandes, se espera que pueda llevarse a cabo el trasplante de todos los tipos de órganos en última instancia de forma sistemática sin necesidad de un tratamiento inmunodepresor crónico, con las complicaciones que conlleva y la capacidad limitada para controlar el rechazo crónico. Dado que las enfermedades autoinmunitarias son las principales contribuyentes a la enfermedad renal en fase terminal, a la pérdida de células β en la diabetes de tipo 1 y a otros tipos de insuficiencia orgánica, la posibilidad de aplicar estrategias de tolerancia para invertir la autoinmunidad e inducir la tolerancia a los aloinjertos es también motivo de esperanza.¹⁷ Todos estos métodos deben realizarse, sin embargo, con precaución, dado que los regímenes satisfactorios podrían conducir también a la tolerancia inmunitaria frente a microorganismos infecciosos activos.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Kroger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2016;374:43-53.
- A2. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, et al. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2016;374:333-343.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

44

SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN LA ENFERMEDAD

JOHN P. ATKINSON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El sistema del complemento consiste en proteínas del plasma y membranas que participan en la defensa del huésped frente a las infecciones y en la eliminación de los restos celulares y extracelulares, así como en una amplia variedad de estados autoinmunitarios e inflamatorios (fig. 44-1).¹⁻³ El complemento es esencial en la inmunidad innata y un potente brazo efector de la inmunidad adaptativa (humoral). Es un primer respondedor, especialmente en la sangre, a la invasión bacteriana y viral (tabla 44-1). Al depositar en segundos sus fragmentos opsonizadores y perturbadores de la membrana sobre la superficie del microorganismo patógeno, ayuda a mantener la esterilidad («guardián del espacio intravascular»). Una segunda actividad importante del complemento es promover la respuesta inflamatoria por medio de la liberación de fragmentos solubles (*anafilotoxinas*). Se unen a sus receptores, lo que conduce a la activación celular, incluida la quimiotaxis y la quimiotaxis de las células fagocíticas, y por tanto refuerza la protección frente a las infecciones. Además, el depósito de fragmentos del complemento sobre los

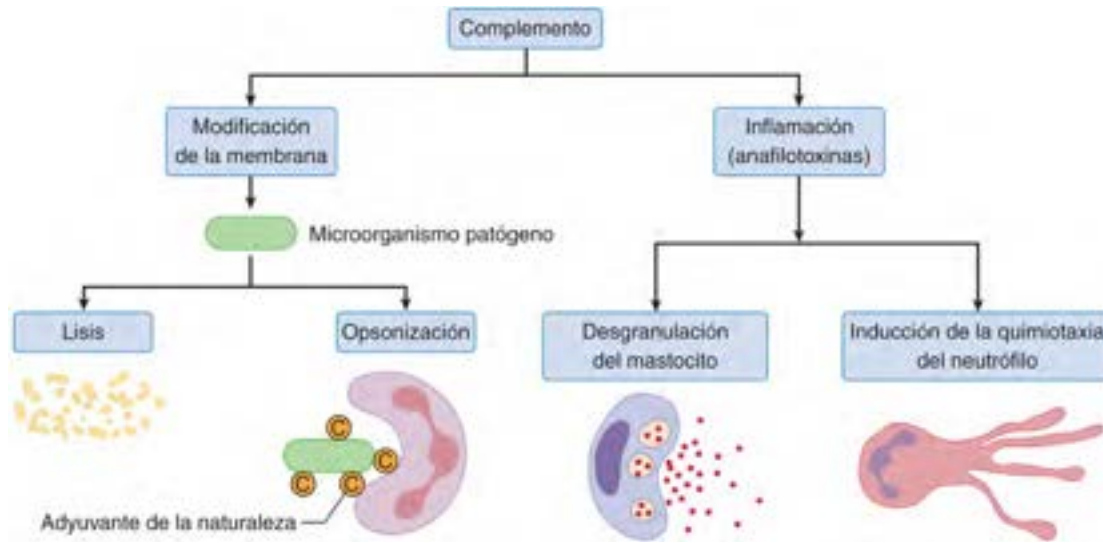


FIGURA 44-1. Función del sistema del complemento. La función más importante del sistema del complemento es alterar la membrana del microorganismo patógeno cubriendo su superficie con grupos de fragmentos de activación. En un caso, facilitan el proceso clave de la opsonización, en la que el C4b y el C3b interactúan con los receptores para el complemento. En el otro caso, como con ciertas bacterias gramnegativas y virus, el complejo de ataque a la membrana lisa el microorganismo. La segunda función crítica del complemento es activar las células, como los mastocitos, para que liberen su contenido e inciten a las células fagocíticas a migrar a los lugares de inflamación (quimiotaxia). A través de estos fenómenos de opsonización y activación celular, el complemento sirve de adyuvante de la naturaleza para preparar, facilitar e instruir la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped. Como el complemento se activa en unos segundos, este sistema inmunitario innato se une al principio a la mayoría de los microorganismos patógenos, especialmente a aquellos que intentan entrar en el espacio vascular. Como se ilustrará, estas funciones básicas también son necesarias para manejar los inmunocomplejos y evitar la autoinmunidad. (Modificado de Arthritis Foundation. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12th ed. Atlanta, GA: Arthritis Foundation; 2001.)

TABLA 44-1 SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN LA DEFENSA DEL HUÉSPED CONTRA BACTERIAS Y VIRUS

ACTIVIDAD	ACTORES
Opsonización	(C3b > C4b, C1q, MBL)*
Perturbación de la membrana, incluida la lisis (complejo de ataque a la membrana)	(C5b-C9)
Proinflamatoria a través de la activación celular (las anafilotoxinas y sus receptores)	(C3a, C4a, C5a)

*El C3b es la principal opsonina del sistema del complemento. El C1q y la MBL (lectina ligadora de manosa o manano) participan en la activación de las vías clásica y de la lectina, respectivamente, pero también se unen a sus receptores específicos tras unirse a una diana.

inmunocomplejos impide que precipiten y promueve su adherencia a los eritrocitos para que sean manejados por los monocitos y las células dendríticas en el hígado y el bazo.

Mediante estas interacciones, el complemento también instruye a la respuesta inmunitaria adaptativa. Los antígenos decorados con las proteínas del complemento son captados de manera más eficiente por los monocitos, las células dendríticas foliculares y los linfocitos B, así como por otras células presentadoras de antígeno, lo que resulta en una respuesta inmunitaria adaptativa. (Al sistema del complemento se le denomina a menudo «adyuvante natural».) De este modo, es necesaria la activación del complemento para una respuesta de anticuerpos óptima frente a la mayoría de los antígenos extraños.⁴ Los sujetos que carecen de un sistema del complemento funcional están predispuestos a las infecciones bacterianas, sobre todo por microorganismos encapsulados, incluidos estreptococos, estafilococos, especies de *Haemophilus* y especies de *Neisseria*.⁴ Resulta sorprendente que una deficiencia completa de un componente temprano de la vía clásica del complemento predisponga a las enfermedades autoinmunitarias, particularmente al lupus eritematoso sistémico (LES).⁵ Esta asociación indica que el complemento no solo es necesario para la defensa del huésped frente a sustancias extrañas sino también para identificar y eliminar con seguridad materiales propios (retirada de los restos), particularmente especies de ARN y de ADN.

Una característica notable del sistema del complemento es que reacciona en segundos (tabla 44-2). En menos de 2 min puede cubrir una bacteria grampositiva encapsulada con varios millones de fragmentos C3b opsonícos y lisar bacterias gramnegativas mediante la inserción de sus últimos componentes (complejo de ataque a la membrana). Actúa incluso de forma más rápida si es dirigido por la unión de inmunoglobulina M (IgM) o IgG a un antígeno situado en una membrana microbiana para activar la cascada. Los anticuerpos y las lectinas dirigen el proceso de activación a la superficie del microorganismo patógeno. De forma global, la cascada del complemento está diseñada para engancharse en la superficie de un microorganismo patógeno, particularmente bacterias. Los reguladores de la activación del complemento plasmáticos y membranares inhiben su formación sobre las células «propias» normales.

TABLA 44-2 CARACTERÍSTICAS SOBRESALIENTES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Sistema innato antiguo de la inmunidad que se encuentra sobre todo en la sangre («guardián del espacio intravascular»)
Capaz de opsonizar y lisar con rapidez bacterias y virus (pueden depositarse millones de fragmentos activos en una diana)
¡Actúa en segundos!
La mayoría de sus proteínas se sintetizan en el hígado
Activación constante (la proteína C3 de la VA se «activa» con una intensidad del 1 al 2%/h)
La VA también cuenta con un asa de retroalimentación o amplificación, que exige un control estrecho
Brazo efector del sistema inmunitario humoral (IgM e IgG)
Crucial para la eliminación de restos propios (recogida de la basura)
Tras las inmunoglobulinas y la albúmina, las proteínas del complemento se encuentran entre las más abundantes en la sangre
Adyuvante de la naturaleza (casi todos los antígenos extraños están cubiertos de fragmentos del complemento); instruye a la respuesta inmunitaria adaptativa
Una deficiencia de un activador lleva a las infecciones bacterianas o a la autoinmunidad (LES)
Una deficiencia de un regulador lleva a una lesión celular y tisular indeseable en los lugares de lesión o degeneración (activación excesiva): SHUa, DMAE
DMAE, degeneración macular asociada al envejecimiento; IG, inmunoglobulina; LES, lupus eritematoso sistémico; SHUa, síndrome hemolítico urémico atípico; VA, vía alternativa.

Muchos de los trastornos mediados por el complemento se resuelven alrededor del asa de amplificación de la vía alternativa (VA). Esta asa de amplificación por retroalimentación es clave en el desencadenamiento de la activación en las primeras fases de una respuesta inmunitaria; sin embargo, debe regularse de forma rigurosa para evitar la activación sobre lo propio normal y una activación excesiva sobre lo propio dañado.⁶ Alrededor de la mitad de las proteínas asociadas al sistema del complemento están dedicadas al control de su activación y de sus funciones efectoras, especialmente para mantener la homeostasis del asa de amplificación de la vía alternativa.

En la medicina clínica, el sistema del complemento participa en tres procesos patológicos: 1) una reducción heredada de la actividad funcional que conduce a una mayor predisposición a las infecciones bacterianas y a la autoinmunidad; 2) la mediación en la lesión tisular indeseable tras la activación por autoanticuerpos e inmunocomplejos, y 3) una activación excesiva en los lugares de lesión tisular en los sujetos portadores de variantes génicas en los reguladores (tablas 44-3 y 44-4).

El conocimiento de cómo se activa el complemento y cómo puede controlarse genera oportunidades para desarrollar sustancias terapéuticas como el tratamiento con el anticuerpo monoclonal (Acm) anti-C5, que ha sido aprobado recientemente para tratar los trastornos hemolíticos graves dependientes del complemento.

ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

Vía clásica

La unión de la IgM o la IgG a un antígeno diana activa esta vía excepcionalmente poderosa y de acción rápida destinada a destruir los microbios (figs. 44-2 y 44-3).⁷ La cascada de la vía clásica está diseñada para opsonizar y perturbar la membrana de los microorganismos. Por supuesto, los autoanticuerpos también activan esta vía clásica de forma muy eficiente. La acción del complemento mediada por los inmunocomplejos puede conducir entonces a la lesión celular y tisular. Ejemplos instructivos de autoanticuerpos y enfermedades mediadas por el complemento son las anemias inmunitarias hemolíticas, la miastenia grave y el penfigoide ampolloso. El problema básico o el defecto patológico en este tipo de enfermedad humana es la formación del autoanticuerpo. Una identificación errónea de lo propio se produce por una brecha en la tolerancia. En esta situación patológica, el sistema del complemento está actuando a petición del autoanticuerpo.

La vía clásica también se activa por medio de la formación de inmunocomplejos portadores de IgM e IgG. El amiloide β en las placas neuríticas de los pacientes con enfermedad de Alzheimer se involucra directamente en la vía clásica por medio de la interacción con C1q (tabla 44-5). Además, la proteína C reactiva (CRP) y la proteína amiloide sérica se unen a la cromatina y a otros complejos ribonucleoproteicos liberados de las células apoptóticas, y estos tipos de complejos activan la vía clásica. Como se ha señalado, la vía clásica desempeña una función clave en la opsonización y eliminación de restos nucleares. Aproximadamente el 80% de los pacientes con deficiencia hereditaria de C1q o C4 sufren

TABLA 44-3 PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN LAS ENFERMEDADES HUMANAS

Activación por autoanticuerpo (formación de inmunocomplejos)
Unión a lo propio modificado (eliminación de restos o basura):
• Procesos degenerativos (enfermedades del envejecimiento, como la degeneración macular asociada al envejecimiento)
• Lesión celular o tisular (lesión por isquemia-reperfusión; síndrome hemolítico urémico atípico)

TABLA 44-4 TRASTORNOS PATOLÓGICOS ASOCIADOS A LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

Ejemplos de enfermedades en las que la activación del complemento contribuye al trastorno inmunopatológico:
Síndrome hemolítico urémico atípico* [†]
Hemoglobinuria paroxística nocturna [†]
Degeneración macular asociada al envejecimiento* [†]
Glomerulonefritis membranoproliferativa (tipos 1, 2 y 3) [†] [‡]
Miastenia grave [‡]
Penfigoide ampolloso [‡]
Lupus eritematoso sistémico/síndrome antifosfolípido [‡]
Artritis reumatoide [‡]
Anemias hemolíticas inmunitarias [‡]
Vasculitis inmunitarias (síndromes con ANCA) [‡]
Lesión por isquemia-reperfusión* [‡]
Alotrasplante [‡]
Enfermedad del suero [‡]
Exposición a materiales extraños (p. ej., membranas, nanopartículas)*

*La lesión, la isquemia, el traumatismo, la degeneración o el cuerpo extraño son el desencadenante (activación inmunitaria innata).
 †La falta de una regulación adecuada contribuye a la patogenia de la enfermedad.
 ‡Activación dependiente de anticuerpos del sistema del complemento (activación inmunitaria humoral adaptativa).
 ANCA, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos.

LES. Se han demostrado depósitos de CRP y de C1 activado en tejido isquémico como el miocardio humano infartado. Estas observaciones indican que la activación de la vía clásica a través de estos medios independientes de los anticuerpos es crucial para proteger frente a respuestas autoinmunitarias al facilitar la eliminación de los restos.

La regulación de la activación de la vía clásica se produce en dos niveles. Primero, el inhibidor de serina proteasa (serpina, por inhibidor de serina proteasa) conocido como inhibidor de C1 (C1-INH) bloquea la actividad de muchas proteasas, incluidos el factor XIIa, la calicreína y el factor XIa del sistema de la coagulación, así como de C1r, C1s y MASP2 del sistema del complemento. La importancia de C1-INH se manifiesta en su papel en el angioedema hereditario (tabla 44-6). En esta enfermedad de herencia dominante, una deficiencia de C1-INH permite una proteólisis descontrolada de C4 y C2 y la generación de bradisinina, lo que provoca episodios recurrentes de tumefacción. Esta serpina impide la activación crónica de la cascada de la vía clásica y, tras unos minutos, ayuda a cerrar el sistema. La activación de la vía clásica también está regulada por múltiples inhibidores en el paso clave de la activación del C3. Estas proteínas plasmáticas y membranas inhiben la formación de la C3 convertasa sobre lo propio sano.

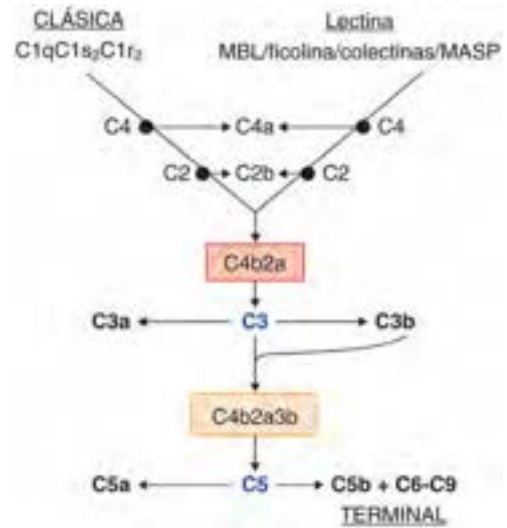


FIGURA 44-3. Activación de las vías clásica y de la lectina.

TABLA 44-5 LESIÓN O DEGENERACIÓN TISULAR Y ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO*

Degeneración macular asociada al envejecimiento
Artrosis (enfermedad articular degenerativa)
Accidente cerebrovascular isquémico
Infarto de miocardio
Lesión traumática (p. ej., encéfalo, hígado, riñón, intestino)
Lesión por isquemia-reperfusión
Quemaduras
Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Choque séptico
Síndromes con fallo multiorgánico
Enfermedad de Alzheimer

*En estos trastornos, la activación del complemento lleva al depósito de fragmentos en el lugar de la lesión; sin embargo, se desconoce qué parte de la lesión tisular se debe al sistema del complemento. En muchos casos, modelos animales apoyan la función patológica del sistema del complemento. Solo para la degeneración macular asociada al envejecimiento disponemos de pruebas genéticas poderosas para su aplicación en el ser humano que indican la participación clave del sistema del complemento.

Activación del complemento

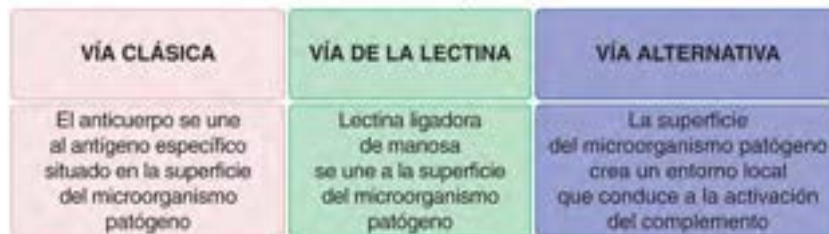


FIGURA 44-2. Las tres vías de activación del complemento. El sistema está diseñado para ser más eficiente en la superficie de la membrana. Sin embargo, también se produce la activación del complemento en la fase líquida, como, por ejemplo, en la enfermedad del suero. Además, la vía alternativa se encuentra continuamente a un nivel bajo de activación (ralenti) en la fase líquida (v. fig. 44-3).

TABLA 44-6 FACTORES SOLUBLES Y DE MEMBRANA QUE REGULAN EL COMPLEMENTO

FACTORES SOLUBLES QUE REGULAN EL COMPLEMENTO			
NOMBRE	LIGANDO O FACTOR LIGADOR	ACTIVIDAD FUNCIONAL	TRASTORNO, SI ES DEFICIENTE
C1-INH	C1r, C1s, MASP-2	Se une y desplaza a C1r y C1s de C1q y a MASP-2 de MBL	AEH
C4bp* (proteína ligadora de C4)	C4b, GAG	Desplaza a C2a (DAA); cofactor para escisión de C4b por factor I (CA)	Sin síndrome clínico claramente definido
CPN-1 (carboxipeptidasa-N)	C3a, C5a	Inactiva a C3a y a C5a	Urticaria y angioedema
Factor H [†]	C3b, C3d, GAG	Desplaza a Bb de la C3 convertasa y de la C5 convertasa de la VA (DAA) y es un cofactor para que el factor I escinda a C3b (CA)	DMAE, SHUa, glomerulopatías por C3; infecciones bacterianas secundarias a C3 bajo
Factor I [†]	C3b, C4b	Serina proteasa; escinde el C3b y el C4b, requiere una proteína cofactor (CA)	DMAE, SHUa; infecciones bacterianas secundarias a C3 bajo
Proteína S (vitronectina)	C5b67	Inhibe la unión a la membrana de C5b67	Ninguno definido
FACTORES UNIDOS A LA MEMBRANA QUE REGULAN EL COMPLEMENTO			
NOMBRE	LIGANDO O FACTOR LIGADOR	ACTIVIDAD FUNCIONAL	ENFERMEDAD, SI ES DEFICIENTE
DAF (CD55)	C3 convertasa y C5 convertasa	Previene la unión y desplaza a Bb de convertasa de VA y a C2a de convertasas de VC o VL, respectivamente	HPN
Proteína cofactor de membrana (MCP, CD46)	C3b, C4b	Cofactor para factor I (CA)	SHUa
Protectina (CD59)	C8, C9	Inhibe la formación e inserción de MAC	HPN
CR1 (CD35) (adherencia inmunitaria o receptor para C4b/C3b)	C3b, C4b, C3 convertasa y C5 convertasa	Cofactor para factor I para escindir C4b y C3b (CA); desplaza Bb de C3b y C2a de C4b para inhibir las convertasas (DAA)	Ninguna deficiencia completa descrita; concentraciones reducidas en enfermedades mediadas por inmunocomplejos como el lupus
CR1g	C3b, iC3b, C3c	Inhibe activación de VA	Ninguno definido

*El factor H y C4bp también se unen a las superficies, particularmente en las zonas de lesión tisular y celular, donde ejercen una actividad reguladora.
[†]Si es una deficiencia heterocigota, el sujeto está predispuesto a la DMAE y al SHUa. Si la deficiencia es homocigota, la VA se activa en exceso, lo que daña el riñón (glomerulopatías por C3) y provoca infecciones bacterianas (secundarias a un C3 muy bajo).
 AEH, angioedema hereditario; (C3b), Bb, C5 convertasa de la vía alternativa; C3bC4bC2a, C5 convertasa de las vías clásica y de la lectina; C4bC2a, C3 convertasa de las vías clásica y de la lectina; CA, actividad de cofactor; CR1, receptor para el complemento de tipo 1; CR1g, receptor para el complemento de la superfamilia de Ig; DAA, actividad aceleradora de la degradación; DAF, factor acelerador de la degradación; DMAE, degeneración macular asociada al envejecimiento; GAG, glucosaminoglucano; HPN, hemoglobinuria paroxística nocturna; MAC, complejo de ataque a la membrana; MASP, serina proteasa asociada a lectina ligadora de manano; MBL, lectina ligadora de manano o manosa; SHUa, síndrome hemolítico urémico atípico; VA, vía alternativa.

Los reguladores membrarios se expresan en gran cantidad en la mayoría de los tipos de células, donde impiden la activación sobre lo propio normal y la activación exuberante excesiva sobre lo alterado y lo ajeno.

Vía de la lectina

La proteína lectina ligadora de manosa (MBL) es un miembro de la familia de las colectinas que también incluye los surfactantes pulmonares A y D.⁸ La MBL tiene una estructura similar al C1q, dado que consta de varias subunidades; sobre todo, un dominio globular frontal de reconocimiento de glúcidos y una cola similar al colágeno que interacciona con serina proteasas. En el caso de la MBL, el dominio globular es una lectina (proteína) que se une a repeticiones de manosas y a residuos N-acetilglucosamina en la superficie de los microorganismos patógenos (v. figs. 44-2 y 44-3). Muchos microorganismos son reconocidos por la MBL, como las bacterias grampositivas y las gramnegativas, las micobacterias, los hongos, los parásitos y los virus (incluido el virus de la inmunodeficiencia humana 1 [VIH-1]). En general, como era de esperar, las glucoproteínas y glucolípidos de los mamíferos no son reconocidos fácilmente por la MBL ni por lectinas relacionadas (ficolina y colectinas) que activan a la vía de la lectina.

Tres serina proteasas, MASP-1, MASP-2 y MASP-3, se asocian a la MBL (y a las ficolinas y colectinas) a través del dominio de tipo colágeno. Esto es análogo a la asociación de C1r y C1s a C1q. La activación de MASP-2, con alguna ayuda de MASP-1, da lugar a la escisión de C2 y C4, lo que conduce a la formación de la C3 convertasa de la vía clásica y de la lectina (C4b2a).

Las variaciones génicas en las porciones estructural y reguladora del gen de la MBL llevan a amplias diferencias en las concentraciones séricas. Una concentración baja de MBL se asocia a infecciones recurrentes en niños y adultos y es un factor de riesgo de LES. Más llamativa es la asociación de las concentraciones bajas de MBL a las infecciones en el marco del tratamiento del LES. Por ejemplo, la deficiencia heterocigota de MBL se ha asociado a un incremento de cuatro veces en el riesgo de neumonía bacteriana, y la deficiencia homocigota se ha relacionado con un incremento mayor de 100 veces.

Vía alternativa

La vía alternativa aprovecha el hecho de que el C3 sufre una activación crónica espontánea de bajo grado (fig. 44-4; v. también figs. 44-2 y 44-3). Este C3b puede unirse de forma covalente a cualquier célula; sin embargo, en lo propio normal, la amplificación de la cascada se bloquea con inhibidores. Por el contrario, el depósito sobre los polisacáridos de las membranas bacterianas y otros objetivos, como la endotoxina y las células infectadas por virus, lleva a la activación rápida de esta vía. Estos lugares, como los inmunocomplejos y casi cualquier tipo de material biológico (membranas de circulación extracorpórea y de hemodiálisis, nanopartículas y otros), carecen de reguladores, de modo que puede producirse una activación masiva y rápida.

Durante la activación espontánea, llamada *activación basal*, se generan continuamente pequeñas cantidades de C3 activado (el C3 se elimina de la sangre a una velocidad del 1-2%/h). Puede dar inicio a un asa de retroalimentación y escindir más C3 en C3b. Además, el C3b inicial puede derivar de la vía clásica o de la lectina. De este modo, la activación del complemento por cualquiera de estas tres vías puede amplificarse rápidamente.⁹ La C3 convertasa de la vía alternativa se reduce (para mantener la homeostasis) en la fase líquida y en las células del huésped mediante dos proteínas plasmáticas abundantes y dos proteínas membranas que se expresan ampliamente.¹⁰

El papel central de la vía alternativa como amplificadora de la activación del complemento viene dado por su asociación a varios estados clínico-patológicos en el marco de una regulación deficiente (tablas 44-6 y 44-7).¹⁰ Por ejemplo, múltiples formas de glomerulonefritis membranoproliferativa (cap. 113) se asocian a un depósito excesivo de fragmentos de C3 en el riñón debido a la presencia de autoanticuerpos (factores nefríticos C3 o C4) que estabilizan a las C3 convertasas o a una deficiencia génica de la proteína reguladora del complemento (factor H o I).^{11,12} Además, el síndrome hemolítico urémico atípico (es decir, el que no se asocia a una infección enteropática previa en la que intervenga una toxina de tipo *Shiga*; cap. 163) aparece en sujetos que albergan mutaciones de cambio de aminoácido en los factores H, proteína cofactor de membrana (MCP) o I o tienen mutaciones con ganancia de función en el factor B o en C3.^{13,14} Los estudios de asociación pangénomicos y de secuenciación profunda dirigida también han ligado la degeneración macular asociada al envejecimiento (DMAE; cap. 396) a mutaciones codificadoras funcionales en los factores H e I y menos al factor B y a C3.¹⁵ Finalmente, los modelos de roedores de artritis reumatoide, LES y síndromes vasculíticos asociados a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) se reducen si se interrumpe la vía alternativa.

Las tres vías de activación convergen en el C3. Una característica notable del C3 es la presencia de un enlace tioéster. Enterrado dentro de la estructura tridimensional de la proteína C3, hay un grupo γ -carboxilo de un ácido glutámico reactivo ligado a una

C3 convertasa y C5 convertasa

Las tres vías de activación convergen en el C3. Una característica notable del C3 es la presencia de un enlace tioéster. Enterrado dentro de la estructura tridimensional de la proteína C3, hay un grupo γ -carboxilo de un ácido glutámico reactivo ligado a una

cisteína en un «tioéster interno». Tras su escisión, durante unos milisegundos, puede producirse una unión covalente a través de un enlace éster o amida a cualquier grupo hidroxilo o amino cercano. La mayoría de los enlaces tioéster escindidos se hidrolizan con agua para producir una forma de C3 (conocida como C3 [H₂O]); sin embargo, un porcentaje sustancial forma un enlace amida o éster con grupos amino o glúcidos, uniendo así de forma covalente el C3b a la superficie de la diana. Además, la adición de un C3b al C4b2a (C3 convertasa de las vías clásica/de la lectina) o a un C3bBb (C3

convertasa de la vía alternativa) forma entonces una C5 convertasa (C3bBbC3b para la vía alternativa y C4bC2aC3b para las vías clásica/de la lectina).

Reguladores de la activación del complemento en los pasos del C3 y el C5

Los reguladores de la activación del complemento (v. tabla 44-2) limitan la producción de C3b, sobre todo por medio de la C3 convertasa de la vía alternativa. Como la adición de C3b a una C3 convertasa la convierte en una C5 convertasa, se une así la regulación de los dos complejos enzimáticos. La modulación de su actividad en las células del huésped limita la destrucción tisular y la producción de mediadores inflamatorios.

Las proteínas reguladoras de la activación del complemento controlan esta activación mediante dos procesos. La *actividad aceleradora de la degradación* se refiere a la unión transitoria del inhibidor al C3b o el C4b en la convertasa y la disociación de los otros miembros del complejo, lo que inactiva su actividad enzimática (ya que el componente liberado es el dominio catalítico de la proteasa). El segundo proceso es la actividad de cofactor, que requiere el reconocimiento del C3b o del C4b por una proteína cofactor plasmático. Tras esta interacción, la proteasa, el factor I, escinde el C3b o el C4b. La escisión del C3b por el factor I inactiva de forma irreversible a la convertasa (genera iC3b, que no participa en la formación de la convertasa).

Complejo de ataque a la membrana

La escisión del C5 genera C5a, la más potente de las anafilotoxinas del complemento, y C5b. El C5b se asocia al C6 y al C7 para crear un trímero lipófilo como parte inicial del complejo de ataque a la membrana (v. e-fig. 44-1). El trímero C5b67 se inserta en la bicapa lipídica y sirve de lugar de unión para el C8 y el C9. El C9 se autopolimeriza, lo que conduce a 12-18 moléculas de C9 a formar una estructura anular, lo que completa el complejo de ataque a la membrana. El complejo de ataque a la membrana se parece a una rosquilla con un poro de 10 nm en su centro. Este poro permite al agua y a los iones entrar en las células, lo que finalmente provoca una lisis osmótica. Muchos microorganismos patógenos como las bacterias grampositivas poseen una cápsula que les hace resistentes a la lisis. La opsonización que provoca la fagocitosis es así el principal medio de eliminar tales microorganismos.

El complejo de ataque a la membrana parece esencial solo para la eliminación de las especies de *Neisseria*. Los sujetos con una deficiencia completa de C5, C6, C7, C8 o C9 solo tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones por meningococos y gonococos (caps. 282 y 283). La deficiencia de C9 es una inmunodeficiencia frecuente en Japón, con una frecuencia heterocigota del 3-5%. De este modo, la deficiencia heterocigota no parece perjudicial para la población en general, pero podría tener una ventaja selectiva.

La activación extensa del complemento durante una respuesta inflamatoria puede dar lugar a un depósito suficiente de complejo de ataque a la membrana como para producir una lisis en la célula del huésped. Las células del huésped tienen, sin embargo, mecanismos para resistir los cambios osmóticos causados por el complejo de ataque a la membrana y bloquear su ensamblaje a medida que se forma (la proteína se denomina protectina o CD59). En cambio, es más probable que los efectos no mortales del depósito subclítico de complejo de ataque a la membrana contribuyan a la enfermedad. En la mayoría de las células, esto se produce por una activación general de múltiples vías transmisoras de señales celulares.

La respuesta al depósito de complejo de ataque a la membrana en los lugares de activación del complemento depende del tipo celular (tabla 44-8). En las células fagocíticas, como los neutrófilos o los macrófagos, la inserción subclítica del complejo de ataque a la membrana lleva a la producción de especies reactivas del oxígeno (p. ej., superóxido, peróxido de hidrógeno), así como a la liberación de prostaglandina y leucotrienos. Las plaquetas sometidas a una «inserción del complejo de ataque de la membrana» exponen la fosfatidilserina en su membrana exterior, lo que facilita el ensamblaje de complejos de enzimas de la coagulación sanguínea en su superficie con un efecto potencialmente procoagulante. En las células endoteliales, el depósito de

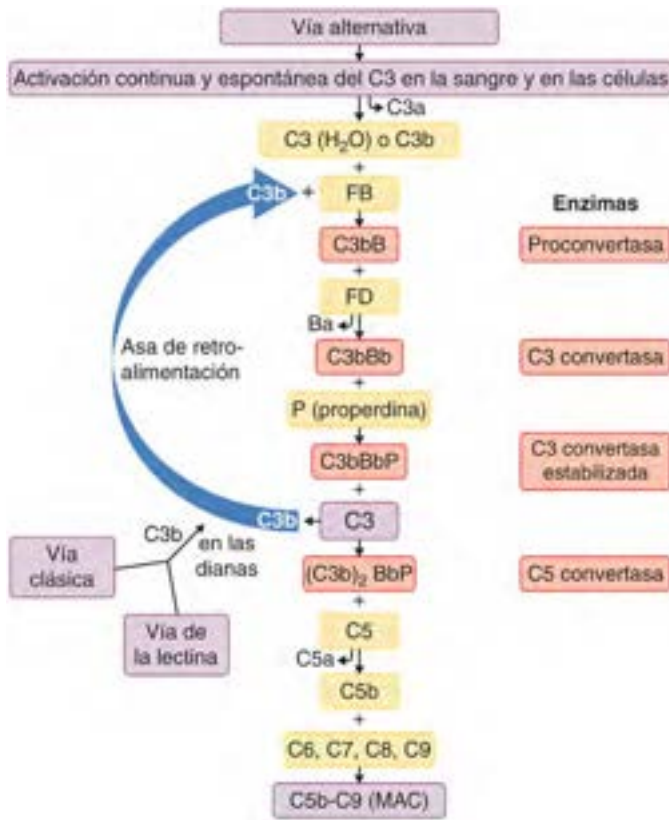


FIGURA 44-4. Vías de activación del complemento. En la cascada mostrada, el C3b o el C3 (H₂O) se unen a la proenzima factor B (FB), y el complejo C3bB o C3 (H₂O)B es después escindido por la proteasa factor D (FD). La adición de properidina (P) al complejo enzimático aumenta la semivida del complejo enzimático unas 10 veces. Aunque la fuente de C3b puede ser la activación espontánea o la activación de las vías de la lectina (VL) y clásica (VC), el asa de retroalimentación de la vía alternativa (VA) asume el control para generar la mayor parte del C3b que se une a la diana. La vía alternativa se activa continuamente. Si el C3b activado o el C3 (H₂O) permanecen en la fase líquida, es rápidamente inhibido por los reguladores plasmáticos factor H y factor I. Si el C3b activado se une a lo propio normal o sano, se evita que forme una convertasa gracias a la proteína cofactor que se expresa de forma ubicua en la membrana (MCP [CD46]) y factor acelerador de la degradación (DAF [CD55]) (no mostrado). DAF impide que B se una al C3b y «echa» al dominio catalítico Bb (una parada temporal), pero la mayor parte del MCP es una parada permanente porque, tras su unión, el C3b es escindido mediante proteólisis en C3b inactivo (iC3b) por la serina proteasa factor I. El asa de retroalimentación es un sistema de amplificación poderoso. ¡Un solo organismo *Escherichia coli* en la sangre puede cubrirse de varios millones de C3b en un par de minutos!

TABLA 44-7 EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO MEDIA EL PROCESO MORBOSO Y CON SU INHIBICIÓN SE TRATA EL TRASTORNO

ENFERMEDAD	FISIOPATOLOGÍA	ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO	APROBADO POR LA FDA
HPN	Lisa eritrocitos	Mutación adquirida de célula madre hematopoyética en gen necesario para la síntesis del anclaje GPI	Acm frente a C5	Sí
SHUa	Daña células endoteliales	Pérdida heredada de variantes de función en reguladores de VA o de ganancia de función en variantes de activadores de la VA	Acm frente a C5	Sí
AEH	Generación de bradicinina	Variantes autosómicas dominantes en el gen del C1-inhibidor	Restitución del C1-inhibidor Bloqueo del receptor para bradicinina Inhibidor de calicreína	Sí Sí Sí
DMAE	Degeneración de la retina	Variantes heredadas en un regulador (FH o FI) o ganancia de función en un componente de la vía alternativa (C3 o FB)	Ensayos clínicos en progreso	No

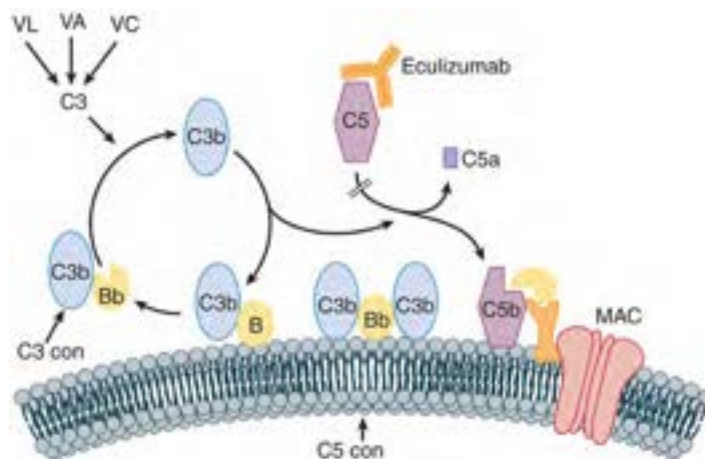
Acm, anticuerpo monoclonal; AEH, angioedema hereditario; DMAE, degeneración macular asociada al envejecimiento; FB, factor B; FDA, Food and Drug Administration; FH, factor H; FI, factor I; GPI, glucosilfosfatidilinositol; HPN, hemoglobinuria paroxística nocturna; SHUa, síndrome hemolítico urémico atípico; VA, vía alternativa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 44-8 RESPUESTAS A LA ACTIVACIÓN SUBLÍTICA DEL COMPLEJO DE ATAQUE A LA MEMBRANA

TIPO CELULAR	EFFECTOS
La mayoría de las células	Aumento de entrada intracelular de calcio Activación de proteínas G Activación de cinasas de proteínas Activación de factores de transcripción Proliferación
Neutrófilos y macrófagos	Liberación de especies reactivas del oxígeno Activación de fosfolipasa A ₂ Liberación de prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos
Plaquetas	Liberación de ATP Aumento de la expresión de selectina P Cambios procoagulantes en la membrana
Células endoteliales	Aumento de la síntesis de IL-1 α Mayor liberación de factor tisular Mayor liberación de factor de von Willebrand Mayor síntesis de factores de crecimiento básicos derivados del fibroblasto y de las plaquetas
Sinoviocitos	Mayor síntesis de prostaglandinas Mayor síntesis de IL-6 Mayor producción de metaloproteínasa de la matriz
Epitelio glomerular	Activación de la fosfolipasa A ₂ Síntesis de prostaglandinas Mayor síntesis de colágeno y fibronectina
Oligodendrocitos	Mayor síntesis de proteína básica de la mielina y proteolípido Aumento de la proliferación

ATP, trifosfato de adenosina; IL, interleucina.

**FIGURA 44-5.** Activación del complemento y mecanismo de acción del eculizumab (anticuerpo monoclonal [ACM] frente a C5). La vía alternativa (VA) sufre una constante «activación basal», pero también puede verse potenciada por la vía clásica (VC) y la vía de la lectina (VL). El C3b que se forma interacciona con el factor B (B), que después es escindido por el factor D para formar la C3 convertasa (C3bB). A medida que se genera más C3b, una fracción se une a la C3 convertasa para formar la C5 convertasa. El anticuerpo monoclonal frente al C5 (eculizumab) impide la escisión del C5 por la C5 convertasa. No se muestra la properdina, que se une a la C3 convertasa y a la C5 convertasa para aumentar sus semividas unas 5 a 10 veces (de ≈ 30 s a varios minutos). (Modificado de Wong EK, Goodship TH, Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome [aHUS]. *Mol Immunol*. 2013;56[3]:199-212.)**TABLA 44-9** DISTRIBUCIÓN DE LOS RECEPTORES PARA LAS ANAFILOTOXINAS Y SUS RESPUESTAS CELULARES

TIPO CELULAR	RESPUESTAS
C5aR (CD88)	
Neutrófilos	Quimiotaxia
Eosinófilos	Liberación de enzimas
Basófilos	Generación de especies reactivas del oxígeno
Mastocitos	Aumento de moléculas de adhesión
Monocitos	Aumento de la síntesis de IL-1, IL-6 e IL-8
	Síntesis de prostaglandinas y leucotrienos
Hepatocitos	Aumento de la síntesis de reactivantes de la fase aguda
Epitelio pulmonar	Aumento de IL-8
Células neuronales	Activación celular
Células endoteliales	Mayor expresión de selectina P
Células epiteliales/mesangiales renales	Proliferación y síntesis de factores de crecimiento
C3aR	
Eosinófilos	Quimiotaxia
Mastocitos	Liberación de enzimas
Plaquetas	Generación de especies reactivas del oxígeno
	Aumento de moléculas de adhesión
Epitelial, endotelial, etc.	Activación celular

IL, interleucina.

complejo de ataque a la membrana induce la síntesis de interleucina 1 α (IL-1 α), que conduce a una activación endotelial autocrina y paracrina adicional. Esto estimula un estado procoagulante mediante: 1) la alteración de la composición fosfolipídica de la membrana endotelial; 2) la inducción de la síntesis del factor tisular y el aumento de la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno; 3) el aumento de la expresión de moléculas de adhesión, incluidas la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la selectina E, y 4) la estimulación de las células endoteliales, para que proliferen a través de la producción del factor de crecimiento. En resumen, aunque no suele producirse la muerte celular, el depósito de cantidades sublíticas de complejo de ataque a la membrana conduce a una situación potencialmente peligrosa, con aumento de la inflamación, un estado procoagulante y una proliferación celular. Por supuesto, parte de esta respuesta es necesaria en los lugares de lesión para eliminar los microorganismos patógenos y los restos y facilitar la reparación de la herida. La corta duración de la activación del complemento y la presencia de inhibidores ayudan a mantener la homeostasis.

La regulación de la formación del complejo de ataque a la membrana es importante en la clínica (fig. 44-5). Dos proteínas plasmáticas, la clusterina y la proteína S (vitronectina), se unen al complejo C5b-7 e impiden su asociación a la membrana lipídica. El C8 y múltiples moléculas de C9 se adhieren a este complejo soluble, denominado *C5b-9 soluble*, que no suele tener actividad lítica. El CD59 (protectina) es un inhibidor membranario de la formación del complejo de ataque a la membrana. Esta pequeña glucoproteína está unida a la membrana celular a través de una cola de glucosilfosfatidilinositol (anclaje GPI). Se une al C5b-8, insertado en la membrana celular, para impedir la unión y polimerización del C9. La expresión del CD59 es defectuosa en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) (cap. 151), debido a que no se sintetiza el anclaje GPI usado por este y por muchas otras proteínas de la membrana (incluido el factor acelerador de la degradación [DAF]) para insertarse en la célula. Las manifestaciones clínicas de la HPN son sobre todo la hemólisis crónica y la trombosis intermitente. La hemólisis se debe a la activación del complemento en los eritrocitos como consecuencia de la falta de DAF y, particularmente, de CD59. La trombosis (cap. 73) es probablemente secundaria a la activación intravascular del complemento, lo que lleva a la activación de la célula endotelial. El defecto primario es una mutación adquirida en la célula madre hematopoyética de un gen situado en el cromosoma X responsable de la codificación de la primera enzima en la vía de síntesis del anclaje GPI.

Anafilotoxinas

Las anafilotoxinas realizan una función temprana clave en el inicio de las respuestas inflamatorias locales, ya que activan las vías para preparar a una célula a enfrentarse a microorganismos patógenos o a la lesión (tabla 44-9). Como el complejo de ataque a la membrana, las anafilotoxinas son otra fuente importante de posible daño patológico de lo propio que da lugar a la activación del complemento. Estos péptidos, C3a y C5a, son

escindidos de sus respectivas proteínas durante la activación del complemento. Tienen 77 (C3a) o 74 (C5a) aminoácidos de longitud y contienen una arginina carboxilo (C) terminal clave. Interaccionan con los receptores para las anafilotoxinas. En el plasma, la arginina C terminal es escindida por la carboxipeptidasa-N de las anafilotoxinas no unidas a sus receptores. Dependiendo de la respuesta estudiada, esta escisión inactiva totalmente a la anafilotoxina o reduce su potencia unas 1.000 veces.

El receptor para C5a (C5aR [CD88]) es una proteína con siete tramos transmembrana que acoplan la unión del ligando a proteínas G transmisoras de señales. Expresado en las células mielocíticas, particularmente en los neutrófilos y los eosinófilos, media la potente propiedad quimiotáctica del C5a sobre estos tipos de células. Las señales producidas a través del CD88 llevan a la secreción rápida del contenido de todos los gránulos. En él se encuentran lipasas y proteasas, así como la lactoferrina de los neutrófilos y la peroxidasa, la proteína principal básica y la proteína catiónica de los eosinófilos. El C5a también induce la liberación de citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la IL-1, la IL-6, la IL-8 y otras moléculas de adhesión, que promueven la respuesta inflamatoria. El C5aR se expresa en numerosos tejidos, como los hepatocitos, el epitelio bronquial y alveolar, el endotelio vascular, las células mesangiales y epiteliales tubulares renales, y las células neuronales encefálicas. Estas células se activan tras la

unión del ligando a su receptor, lo que lleva a la producción y liberación de citocinas, quimiocinas y prostaglandinas y a la proliferación celular.

El receptor para el C3a es también una proteína con siete tramos transmembrana. Se expresa en casi todas las células mielocíticas, incluidos los mastocitos, donde media la liberación de los mediadores de la alergia. El C3aR también se ha detectado en muchos tejidos, como el encéfalo y el pulmón.

Las anafilotoxinas tienen múltiples efectos biológicos. En general, producen la contracción del músculo liso y el reclutamiento de granulocitos, monocitos y mastocitos. En teoría, pueden contribuir a la fisiopatología de cualquier trastorno inflamatorio. En modelos de enfermedad se ha demostrado que el C3a y el C5a intervienen en enfermedades como el síndrome de la dificultad respiratoria aguda (SDRA), el fallo orgánico multisistémico, el choque séptico, la lesión miocárdica por isquemia-reperusión, el asma, la artritis reumatoide, el LES y la enfermedad inflamatoria intestinal. Los péptidos anafilotoxinas son responsables del síndrome «de salida de bomba» que se observa en los pacientes sometidos a circulación extracorpórea o hemodiálisis. La exposición de la sangre a las membranas de diálisis o de perfusión conduce a la activación del complemento. A los pocos minutos de empezar la circulación, se produce un rápido incremento de las concentraciones de C3a y C5a en el circuito extracorpóreo que vuelve al paciente. Este incremento puede asociarse a dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar y edema pulmonar. Se ha demostrado que el tiempo necesario para que los pacientes permanezcan en el respirador tras una cirugía con circulación extracorpórea se correlaciona con la concentración de C3a generada durante la reperusión.

Al C3a y al C5a se les ha implicado en el inicio y la prolongación del SDRA (cap. 96) y del fallo orgánico multisistémico. Tras un traumatismo grave, se han medido concentraciones de C3a que hacen pensar en la activación de toda la reserva circulante de C3. Esta activación conduce a la broncoconstricción, el aumento de la permeabilidad vascular, la hipotensión y la formación de tapones vasculares de leucocitos. La activación de los leucocitos continúa el ciclo de la lesión tisular con mayor activación del complemento. La elevación continua de C3a en el choque o el SDRA es un mal signo pronóstico. El C3a y el C5a también parecen intervenir en la patogenia del asma (cap. 81).

Receptores para el complemento

La opsonización del objetivo con C4b y C3b impide las infecciones porque estos dos fragmentos del complemento (y sus productos de escisión en el caso del C3b) son ligandos de receptores para el complemento (fig. 44-6). Tras la unión covalente del C4b y del C3b, se produce la adhesión inmunitaria entre el microbio opsonizado y las células inmunitarias, predominantemente neutrófilos, monocitos y macrófagos. Las opsoninas del complemento son mediadores muy eficaces de la adhesión inmunitaria. En las células fagocíticas, este es el preludio de la ingestión y destrucción del antígeno diana. En los eritrocitos, la adhesión inmunitaria se sigue de la transferencia de la carga cubierta de C4b/C3b a los monocitos y los macrófagos en el hígado y el bazo. El CR1 es particularmente eficiente en la adhesión inmunitaria. La modificación proteolítica del C3b lleva al iC3b, que es un ligando del CR3 y CR4 muy fagocítico. Una mayor degradación del iC3b en C3d lleva a una interacción con CR2 para reducir el umbral de activación del linfocito B. Globalmente, el proceso está diseñado con dos objetivos: 1) destruir por fagocitosis el microbio, y 2) cubrir los antígenos microbianos para una respuesta inmunitaria adaptativa. Por ejemplo, las células dendríticas foliculares y los B linfocitos expresan CR1, CR2, CR3 y CR4, que favorecen la unión a antígenos cubiertos de complemento, su interiorización y su presentación a otras células inmunitarias. El

CR3 y el CR4 facilitan la fagocitosis, y el CR2 situado en las células dendríticas foliculares posibilita la generación de memoria inmunitaria.

INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO

Dados los muchos estados morbosos en los que el complemento es un mediador central del trastorno, no es sorprendente que los inhibidores del complemento estén en desarrollo preclínico o clínico para el tratamiento de las enfermedades humanas (v. tabla 44-2 y fig. 44-6). Estos inhibidores toman varias formas diferentes. Mientras que algunas son variaciones de inhibidores fisiológicos, otras son los productos de búsquedas biológicas moleculares en busca de nuevos compuestos.

Es importante considerar en qué lugar de la vía del complemento actuará el inhibidor diseñado. La inhibición de las vías de activación limita la producción de péptidos con actividad biológica. La inhibición de la activación del C3 no solo evita la generación de la anafilotoxina C3a, sino que también puede dejar al paciente predisuesto a la infección al limitar el depósito de C3b sobre las dianas como opsonina. La inhibición del depósito de C3b reduciría la capacidad del paciente de eliminar los inmunocomplejos, lo que podría dar lugar a lesiones renales, pulmonares y vasculares. También podría promover el desarrollo de anticuerpos frente a antígenos propios.

La inhibición de las C5 convertasas es un objetivo atractivo porque impediría la generación de la anafilotoxina C5a y del complejo de ataque a la membrana (v. fig. 44-5). Esta estrategia inhibiría la activación del complemento sin limitar el depósito de C3b. Los inhibidores basados en esta idea han tenido éxito; el anticuerpo monoclonal frente al C5 está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para tratar la HPN y el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa; cap. 163).

Otras preocupaciones relacionadas con la inhibición del complemento son si se produce a corto o largo plazo y si es sistémica o local. La inhibición prolongada del complemento, en particular en uno de los primeros pasos, probablemente predisponga a la infección y a la autoinmunidad. Es improbable que la inhibición corta (de horas a días) de cualquier paso produzca problemas. Dado que la inflamación suele ser un fenómeno local, se están estudiando varios mecanismos contra los inhibidores del complemento en estos lugares. De esta forma, pueden conseguirse mayores grados de inhibición allí donde es necesario y con menores dosis de inhibidor.

Inhibidores naturales del complemento

Entre los compuestos naturales que controlan la activación del complemento están los productos o extractos de plantas, hongos, insectos, bacterias, virus y venenos. Se conoce el mecanismo de inhibición del complemento de algunos de estos productos naturales y tiene importancia clínica y experimental. En particular, para protegerse del sistema del complemento del huésped, los poxvirus, los virus del herpes y los flavivirus producen imitadores de los reguladores humanos que en algún momento piratearon a sus huéspedes o proteínas que se unen a reguladores de los huéspedes, como la proteína plasmática factor H. Las bacterias también expresan una amplia variedad de inhibidores del sistema del complemento humano. *Staphylococcus aureus*, por ejemplo, sintetiza hasta 10 proteínas diferentes que inhiben casi cualquier paso de la cascada del complemento. El factor del veneno de cobra (CVF) es una forma modificada del C3b de la cobra secretado por las glándulas del veneno de la cavidad oral. Es una glucoproteína de 144.000 Da que forma una convertasa de la vía alternativa asociada al factor B del huésped. Tras su inyección, el CVF lleva a una activación masiva de la vía alternativa, lo que provoca el choque y una lesión microvascular pulmonar en animales experimentales. Es resistente a los inhibidores del huésped porque el lugar para esa interacción está alterado en el CVF. Quizás el inhibidor natural más usado de la activación del complemento es la heparina. Reduce la activación de las vías clásica y alternativa. En la práctica clínica, el efecto contra el complemento de la heparina se ha usado para evitar la activación del complemento durante la circulación extracorpórea. La medida de los productos de la activación del complemento como el C3a o el C5b-9 soluble después de la circulación extracorpórea mostró un descenso del 35 al 70% en pacientes adultos y pediátricos cuando se usaron circuitos extracorpóreos cubiertos de heparina. Aunque numerosos estudios han examinado la reducción de la activación del complemento en los circuitos extracorpóreos cubiertos de heparina, se han realizado pocos intentos de correlacionarlo con el resultado clínico.

Anti-C5

El inhibidor del complemento que ha captado la más amplia atención como sustancia terapéutica para detener la activación del complemento es un anticuerpo monoclonal frente al C5 que impide su escisión en C5a (anafilotoxina potente) y el C5b (iniciador del complejo de ataque a la membrana) (v. fig. 44-5). Aún se generan C3b y C4b, lo que permite la opsonización de microorganismos patógenos y la formación de inmunocomplejos. Como la activación de los primeros componentes del complemento también es importante para mantener la tolerancia frente a los antígenos propios, la inhibición de la activación del C5 es menos preocupante que la inhibición de la activación del C3. La única consecuencia de la deficiencia del C5 en los seres humanos es el mayor riesgo de infecciones por *Neisseria* (caps. 282 y 283), que puede, en gran medida, mitigarse mediante la vacunación. El anticuerpo monoclonal anti-C5 eculizumab ha sido aprobado en pacientes con HPN y SHUa.

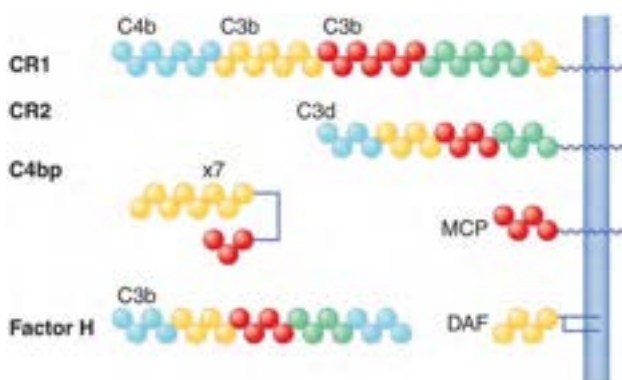


FIGURA 44-6. Modelo de los reguladores del complemento necesarios para inhibir la activación del complemento sobre lo propio en los pasos de escisión del C3 y del C5. Los círculos representan repeticiones de control del complemento individuales (~60 aminoácidos cada uno), y el sombreado indica las unidades organizativas superiores compuestas de varias repeticiones. Se indican las localizaciones aproximadas de los fragmentos C3b y C4b. El factor H y el C4bp son proteínas plasmáticas. C4bp, proteína ligadora de C3b y C4b; CR, receptor para el complemento; DAF, factor acelerador de la degradación; MCP, proteína cofactor de membrana.

El sistema del complemento está disfrutando de un renacimiento. Hay varias razones, pero probablemente la más importante sea el descubrimiento de las mutaciones de los reguladores del complemento que conducen al SHUa y a la DMAE. La segunda es el éxito terapéutico de un anticuerpo monoclonal frente al CS en el tratamiento del SHUa y de la HPN. La tercera es la introducción del C1-INH purificado, los inhibidores de la caliceína y un antagonista del receptor para la bradicinina para evitar y tratar las crisis de tumefacción en el angioedema hereditario. Por último, datos recientes misteriosos que implican al sistema del complemento en la fisiopatología de múltiples trastornos, incluida la DMAE, la lesión por isquemia-reperusión, la regeneración de

órganos, el desarrollo del encéfalo (poda de sinapsis indeseables), la obesidad, el asma, los fenómenos de activación del linfocito T asociados a las enfermedades alérgicas y reumáticas,¹⁶ y otras más.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON POSIBLE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

LEE GOLDMAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares pueden presentar una gran variedad de síntomas y signos, que pueden deberse también a causas no cardiovasculares. Por otro lado, un paciente con enfermedad cardiovascular importante puede permanecer asintomático. Debido a que estas enfermedades constituyen la principal causa de muerte en EE. UU. y en otros países desarrollados, resulta crucial evaluar detenidamente al paciente para detectarlas en su fase inicial, estudiar en detalle los signos o síntomas propios de dichas enfermedades e instaurar tratamientos adecuados. Las mejoras en diagnóstico, tratamiento y prevención han contribuido a un descenso de la tasa de muerte de origen cardiovascular ajustada en función de la edad cercano al 70% en EE. UU. desde los años sesenta. Por otro lado, en personas de 65 años o más las visitas regulares al médico de atención primaria se asocian a una reducción de la mortalidad global del 25 al 30%. Sin embargo, el número absoluto de muertes de origen cardiovascular en EE. UU. no ha disminuido proporcionalmente debido al aumento de la población mayor de 40 años y al envejecimiento de la población general.

En la evaluación de un paciente con cardiopatía conocida o sospechada, el médico debe determinar con rapidez si existe algún trastorno que amenace la vida del paciente. En estas situaciones, la evaluación debe centrarse en el motivo de urgencia concreto, y acompañarse de la realización rápida de las pruebas adicionales dirigidas correspondientes. Algunos ejemplos de situaciones de compromiso vital son el infarto de miocardio (IM) (cap. 64), la angina inestable (cap. 63), la sospecha de disección aórtica (cap. 69), el edema pulmonar (cap. 53) y la embolia pulmonar (cap. 74).

USO DE LA HISTORIA CLÍNICA EN LA DETECCIÓN DE SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES

Los pacientes pueden referir espontáneamente diversos síntomas cardiovasculares (tabla 45-1), pero a veces estos síntomas solo salen a la luz mediante una historia clínica detallada y completa. En los pacientes con sospecha o certeza de enfermedad cardiovascular, las preguntas acerca de síntomas cardiovasculares son claves en la historia de la enfermedad actual; en otros pacientes, estas mismas preguntas son parte fundamental de la anamnesis por aparatos.

Dolor torácico

Las molestias o el dolor torácicos son la manifestación cardinal de la isquemia miocárdica debida a coronariopatía o a otro trastorno que causa isquemia miocárdica por desequilibrio entre la demanda miocárdica de oxígeno y el aporte del mismo (cap. 62). Un dolor agudo, nuevo, y, a menudo, constante puede deberse a un IM agudo, a una angina inestable o a una disección aórtica; tener un origen pulmonar, como la embolia de pulmón o la irritación pleural; deberse a un trastorno musculoesquelético de la pared torácica, del tórax o del hombro; o deberse a alteraciones gastrointestinales como el reflujo o el espasmo gastroesofágicos, una úlcera péptica o una colecistitis (tabla 45-2). La molestia torácica o el IM suelen presentarse sin una causa clínica precipitante obvia o inmediata y aumentan en intensidad a lo largo de varios minutos; la sensación puede variar desde una simple molestia hasta un dolor intenso (cap. 64). Aunque los pacientes pueden emplear una gran variedad de adjetivos para describir la sensación, el médico debe sospechar de cualquier molestia, especialmente si se irradia al cuello, al hombro o a los brazos. Se puede estimar la probabilidad de que se trate de un IM agudo integrando la información de la anamnesis, de la exploración física y del electrocardiograma (e-fig. 45-1).¹ La prueba rápida con troponina de alta sensibilidad es muy útil para las decisiones de triaje en pacientes con electrocardiogramas no diagnósticos (cap. 63).²

La molestia torácica de la angina inestable es clínicamente indistinguible de la del IM, excepto en que la primera puede haber sido precipitada claramente por la actividad física y en el hecho de que la respuesta al tratamiento antianginoso es más rápida (cap. 63). La disección aórtica (cap. 69) se presenta clásicamente como dolor torácico intenso de inicio súbito irradiado a la espalda; la localización del dolor habitualmente proporciona una orientación sobre la localización de la disección. Las disecciones de la aorta ascendente suelen presentarse con malestar torácico irradiado a la espalda, mientras que las disecciones de la aorta descendente se presentan con dolor de espalda irradiado hacia el abdomen. La presencia de dolor de espalda o el antecedente de hipertensión u otros factores predisponentes, como el síndrome de Marfan, deben dar lugar a la evaluación minuciosa de los pulsos periféricos para determinar si los grandes

vasos están afectados por la disección, y a la obtención de una radiografía de tórax para determinar el tamaño de la aorta. Si tras esta evaluación inicial la sospecha sigue siendo alta, se procede a la realización de pruebas como la ecocardiografía transesofágica, la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM). El dolor debido a pericarditis (cap. 68) puede parecerse al del IM agudo, puede ser principalmente pleurítico o puede ser continuo; el signo fundamental en la exploración física es el roce pericárdico. El dolor de la embolia pulmonar (cap. 74) es habitualmente pleurítico y se asocia a disnea; también puede haber hemoptisis. La hipertensión pulmonar (cap. 75) de cualquier origen puede asociarse a molestias torácicas desencadenadas por el esfuerzo; suele asociarse a disnea intensa y a menudo se asocia a cianosis.

El dolor torácico recurrente y episódico puede deberse a angina de pecho y a muchas causas cardíacas y no cardíacas (cap. 62). Se pueden utilizar diversas pruebas de esfuerzo (tabla 45-3) para provocar isquemia miocárdica reversible en individuos susceptibles y para ayudar a determinar si la isquemia es la explicación fisiopatológica de la molestia torácica (cap. 62).

Disnea

La disnea, que es la sensación subjetiva desagradable de falta de aire, con frecuencia se debe a enfermedades cardiovasculares o pulmonares. Una evaluación sistemática (v. fig. 77-2) con pruebas seleccionadas prácticamente siempre revela la causa. La disnea aguda puede ser secundaria a isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, hipertensión grave, taponamiento pericárdico, embolia pulmonar, neumotórax, obstrucción de la vía respiratoria superior, bronquitis aguda o neumonía, o a algunas intoxicaciones farmacológicas (p. ej., salicilatos). La disnea subaguda o crónica también es un síntoma frecuente en la enfermedad pulmonar (cap. 77), como presentación o como acompañamiento. La disnea también puede deberse a anemia grave (cap. 149) y puede confundirse con el cansancio que con frecuencia se aprecia en pacientes con enfermedades sistémicas y neurológicas (caps. 241 y 368).

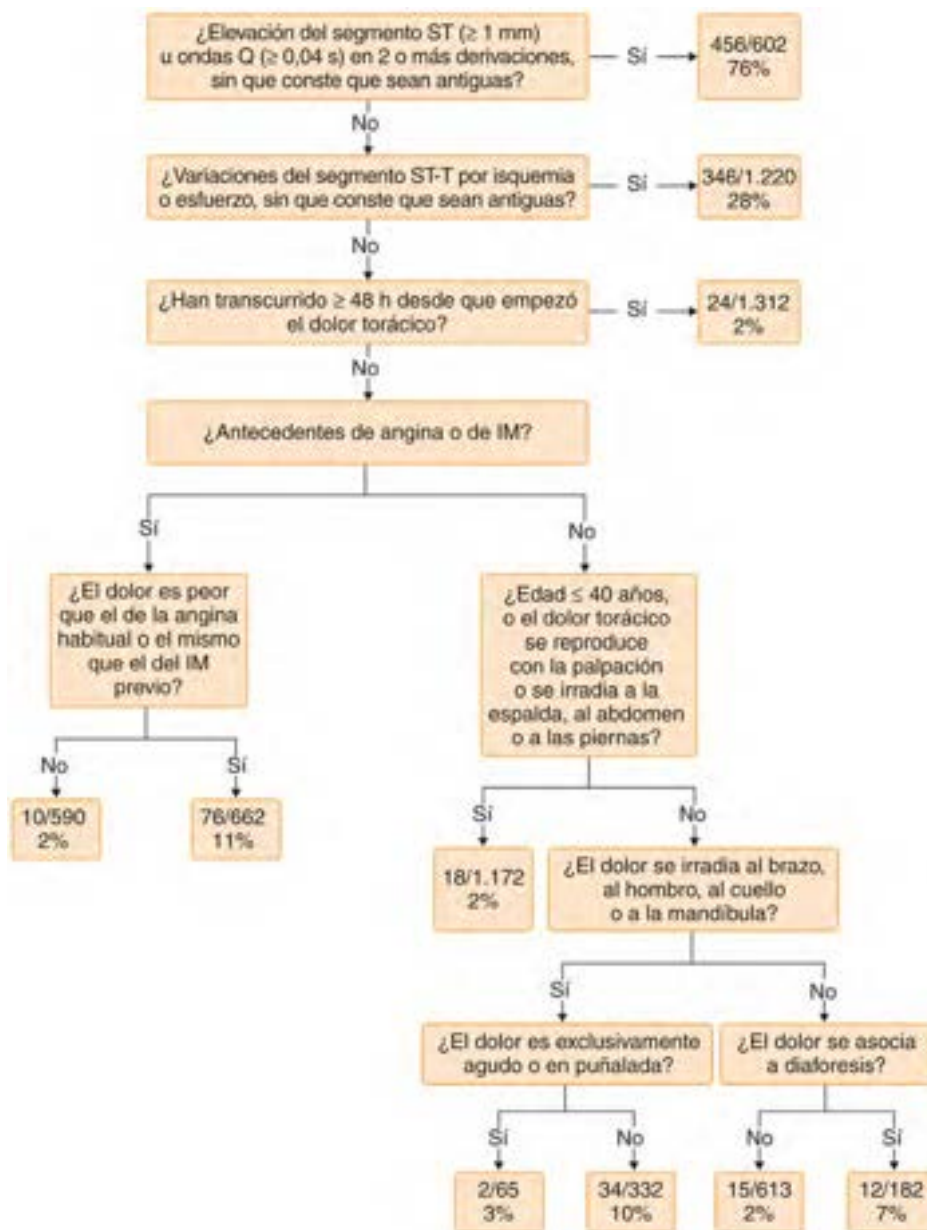
En la insuficiencia cardíaca, la disnea típicamente se percibe como un ansia de aire y una necesidad o urgencia para respirar. La sensación de que se precisa un aumento del esfuerzo para respirar es más típica de la obstrucción de la vía respiratoria o de las enfermedades neuromusculares. La sensación de opresión o constricción torácicas durante la respiración es típica de la broncoconstricción, que se debe habitualmente a la obstrucción de la vía respiratoria (caps. 81 y 82), pero que también puede observarse en el edema de pulmón. La sensación de respiración pesada o de respiración rápida, o la necesidad de respirar más, se asocian clásicamente a la mala forma física.

En las enfermedades cardiovasculares, la disnea crónica suele deberse a aumentos de la presión venosa pulmonar por fallo ventricular izquierdo (caps. 52 y 53) o por enfermedad valvular (cap. 66). La ortopnea, que es el aumento de la disnea cuando el paciente se tumba, se debe a un aumento del trabajo respiratorio por el aumento del retorno venoso a la vasculatura pulmonar o por la pérdida de asistencia gravitacional en el esfuerzo diafragmático. La disnea paroxística nocturna es una disnea grave que despierta al paciente por la noche y le fuerza a sentarse o a ponerse de pie para conseguir una redistribución gravitacional de los líquidos. Cabe reseñar que la diuresis aguda alivia la disnea, si bien el nivel del alivio no siempre se relaciona directamente con el grado de diuresis.³

Palpitaciones

Las palpitaciones (cap. 56) describen la sensación subjetiva de latido irregular o anómalo. Estas pueden estar causadas por cualquier arritmia (caps. 58 y 59), con o sin cardiopatía estructural subyacente importante. Las palpitaciones se definen por la duración y la frecuencia de los episodios; los factores precipitantes y relacionados; y por cualquier síntoma asociado, como dolor torácico, disnea, mareo o síncope. Resulta crucial intentar determinar a partir de la historia clínica si las palpitaciones se deben a un ritmo irregular o regular. Debe diferenciarse la sensación que se asocia a las contracciones auriculares y ventriculares prematuras, con frecuencia descritas como «falta de un latido» o «baile del corazón», del ritmo irregular de la fibrilación auricular y del ritmo rápido pero regular de la taquicardia supraventricular. La presencia de síntomas asociados como dolor torácico, disnea, mareo o diaforesis sugiere un efecto importante sobre el gasto cardíaco y obliga a ampliar el estudio. En general, la evaluación comienza con un electrocardiograma en régimen ambulatorio (ECG) (tabla 45-4), que está indicado en pacientes con palpitaciones en presencia de cardiopatía estructural o de síntomas asociados importantes. Dependiendo de las series estudiadas, el 9-43% de los pacientes tienen cardiopatía subyacente importante. En dichos pacientes es preciso realizar una evaluación más detallada (v. fig. 56-1).

El mareo o síncope (cap. 56) puede estar causado por cualquier trastorno que disminuya el gasto cardíaco (p. ej., bradiarritmia, taquiarritmia, obstrucción del flujo de entrada o de salida de los ventrículos izquierdo o derecho, taponamiento cardíaco, disección aórtica, o fallo grave del bombeo), por inestabilidad vasomotora neuromediada (p. ej., vasovagal, situacional, o síncope del seno carotídeo) o por hipertensión ortostática (v. tabla 56-1). Las enfermedades neurológicas también pueden causar una pérdida transitoria de la conciencia (p. ej., migrañas, accidentes isquémicos transitorios o crisis comiciales). A menudo la historia clínica, la exploración física y el ECG proporcionan el diagnóstico de la causa del síncope (v. tabla 56-2). El síncope



E-FIGURA 45-1. Algoritmo para calcular el riesgo de infarto de miocardio (IM) agudo en urgencias en pacientes con dolor torácico agudo. Se indica el riesgo aproximado de IM para cada subgrupo clínico. (Modificado de Pearson SD, Goldman L, Garcia TB, et al. Physician response to a prediction rule for the triage of emergency department patients with chest pain. *J Gen Intern Med.* 1994;9:241-247.)

TABLA 45-1 SÍNTOMAS CARDINALES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Dolor o molestia torácica
 Disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, sibilancias
 Palpitaciones, mareo, síncope
 Tos, hemoptisis
 Cansancio, debilidad
 Dolor en las extremidades con el esfuerzo (claudicación)

causado por una arritmia cardíaca suele producirse con poco aviso. El síncope del esfuerzo o inmediatamente después del esfuerzo es típico de la estenosis aórtica y de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. En muchos pacientes hacen falta más pruebas para documentar las enfermedades del sistema nervioso central, la causa de la reducción del gasto cardíaco o el síncope del seno carotídeo. Cuando ni la anamnesis, ni la exploración ni el ECG proporcionan información diagnóstica para orientar acerca del origen del síncope, es obligatorio que los pacientes con enfermedad cardíaca o ECG anómalo se sometan a una monitorización ECG continua en régimen ambulatorio para detectar una posible arritmia; en algunos pacientes pueden estar indicadas pruebas electrofisiológicas formales (cap. 56). En pacientes sin enfermedad cardíaca evidente,

TABLA 45-2 CAUSAS DE DOLOR TORÁCICO

TRASTORNO	LOCALIZACIÓN	CALIDAD	DURACIÓN	FACTORES QUE LO AGRAVAN O MEJORAN	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS
CAUSAS CARDIOVASCULARES					
Angina	Retroesternal; se irradia o a veces se localiza de forma aislada en el cuello, la mandíbula, el epigastrio, el hombro o los brazos (izquierdo habitualmente)	Opresión, ardor, constricción, pesadez, indigestión	< 2-10 min	Se desencadena por el ejercicio, el frío o el estrés emocional; se alivia con reposo o con nitroglicerina; la angina atípica (Prinzmetal) puede no guardar relación con la actividad, con frecuencia por la mañana temprano	S ₃ o soplo de disfunción del músculo papilar durante el dolor
Angina en reposo o inestable	Igual que la angina	Igual que la angina, pero más intenso	Generalmente < 20 min	Igual que la angina, pero con menos tolerancia al esfuerzo, o incluso en reposo	Similar a la angina estable, pero más pronunciado; puede producir insuficiencia cardíaca transitoria
Infarto de miocardio	Subesternal y con la misma irradiación que la angina	Opresión, pesadez, ardor, constricción	≥ 30 min, pero variable	No se calma con el reposo ni con la nitroglicerina	Disnea, sudoración, debilidad, náuseas, vómitos
Pericarditis	Suele comenzar sobre el esternón o hacia el ápex cardíaco e irradiarse al cuello o al hombro izquierdo; suele estar más localizado que el dolor de la isquemia miocárdica	Agudo, punzante, en puñalada	Dura entre muchas horas y varios días; puede aumentar y disminuir	Se intensifica con la respiración profunda, la rotación del tórax o la posición en supino; se calma con la sedestación y con la inclinación del tronco hacia delante	Roce de fricción pericárdica
Disecación aórtica	Tórax anterior; puede irradiarse a la espalda	Desgarrante, disecante, punzante	Inicio súbito, no cede	Suele producirse en el contexto de la hipertensión o en caso de predisposición, como en el síndrome de Marfan	Soplo de insuficiencia aórtica, asimetría de los pulsos o de la presión arterial; déficit neurológico
Embolia pulmonar (es frecuente que no haya dolor torácico)	Subesternal o sobre región de infarto pulmonar	Pleurítico (con infarto pulmonar) o anginoide	Inicio súbito; min. a < 1 h	Puede intensificarse con la respiración	Disnea, taquipnea, taquicardia; hipotensión, signos de insuficiencia ventricular derecha aguda, e hipertensión pulmonar con émbolos grandes; crepitantes, roce por fricción pleural, hemoptisis con infarto pulmonar
Hipertensión pulmonar	Subesternal	Opresión	Similar a la de la angina	Se intensifica con el esfuerzo	El dolor suele asociarse a disnea; signos de hipertensión pulmonar
CAUSAS NO CARDÍACAS					
Neumonía con pleuresía	Localizado sobre el área afectada	Pleurítico, localizado	Breve o prolongado	Respiración dolorosa	Disnea, tos, fiebre, percusión mate, ruidos bronquiales, crepitantes, roce por fricción pleural
Neumotórax espontáneo	Unilateral	Agudo, muy localizado	Inicio súbito, dura varias horas	Respiración dolorosa	Disnea; hiperresonancia y disminución de los ruidos respiratorios y de las vibraciones vocales en el pulmón afectado
Trastornos musculoesqueléticos	Variable	Molestia generalizada	Breve o prolongado	Se intensifica con el movimiento; antecedentes de ejercicio o lesión muscular	Dolor con la presión o con el movimiento
Herpes zóster	Distribución en dermatomas	Quemazón, picor	Prolongado	Ninguno	Erupción vesicular en la zona afectada
Reflujo gastroesofágico	Subesternal, epigástrico	Ardor, molestia visceral	10-60 min	Se intensifica con comidas pesadas y con el decúbito posprandial; se calma con antiácidos	Reflujo líquido
Úlcera péptica	Epigástrico, subesternal	Ardor visceral, dolor	Prolongado	Cede con los alimentos y los antiácidos	
Vesícula biliar	Epigástrico, cuadrante superior izquierdo	Visceral	Prolongado	Puede ser espontáneo o comenzar tras las comidas	Dolor por palpación del cuadrante superior derecho
Ansiedad	Con frecuencia de localización precordial	Variable; suele desplazarse	Varía; a menudo es inconstante	Depende de la situación	Respiración superficial, con frecuencia dolor al palpar la pared torácica

Modificado de Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, et al. Evaluation of the patient with cardiovascular disease. In: *Cecil Essentials of Medicine*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004:34-35.

TABLA 45-3 PROTOCOLOS HABITUALES DE LAS PRUEBAS DE ESFUERZO*

PROTOCOLO	FASE	DURACIÓN (min)	GRADO (%)	VELOCIDAD (km/h)	EQUIVALENTES METABÓLICOS AL TERMINAR	CLASE FUNCIONAL
Protocolo de Bruce modificado [†]	1	3	0	2,7	2,5	III
	2	3	10	2,7	5	II
	3	3	12	4	7	I
	4	3	14	5,5	10	I
	5	3	16	6,5	13	I
Protocolo de Naughton [‡]	0	2	0	3,2	2	III
	1	2	3,5	3,2	3	III
	2	2	7	3,2	4	III
	3	2	10,5	3,2	5	II
	4	2	14	3,2	6	II
	5	2	17,5	3,2	7	I

*También son de utilidad los protocolos en rampas en los que se va aumentando gradualmente la carga de trabajo en función de la capacidad funcional estimada del paciente para lograr el esfuerzo máximo en aproximadamente 10 min.

[†]Habitualmente en pacientes ambulatorios.

[‡]Habitualmente en pacientes con infarto de miocardio reciente, angina inestable u otros trastornos que puedan limitar el ejercicio.

Modificado de Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003.

TABLA 45-4 GUÍAS DE LA AMERICAN HEART ASSOCIATION/AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY PARA EL USO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN PACIENTES CON PALPITACIONES*

ELECTROCARDIOGRAFÍA AMBULATORIA

Clase I	Palpitaciones, síncope, mareo
Clase II	Disnea, dolor torácico o cansancio (que no se explica por otra causa, que es episódico y que apunta claramente a que la causa es una arritmia, por la relación entre el síntoma y las palpitaciones)
Clase III	No es razonable atribuir los síntomas a la arritmia

ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO

Clase I	Pacientes con palpitaciones y cuya frecuencia cardíaca, medida por el personal sanitario, es inadecuadamente rápida, y cuya causa no se refleja en el electrocardiograma Pacientes con palpitaciones que preceden a un episodio sincopal
Clase II	Pacientes con palpitaciones clínicamente significativas, con sospecha de origen cardíaco de las mismas, en los que los síntomas son esporádicos y no pueden documentarse; se realizan estudios para determinar los mecanismos de la arritmia, para dirigir o proporcionar el tratamiento o para determinar el pronóstico
Clase III	Pacientes con palpitaciones de causa extracardíaca documentada (p. ej, hipertiroidismo)

ECOCARDIOGRAFÍA

Clase I	Arritmias con demostración de cardiopatía Antecedentes familiares de trastorno genético asociado a arritmias
Clase II	Arritmias habitualmente asociadas a cardiopatías, pero sin demostración de estas Fibrilación auricular o aleteo
Clase III	Palpitaciones sin demostración de arritmia Arritmias poco importantes sin demostración de cardiopatía

*En cuanto a la clase I, hay un acuerdo general sobre la utilidad y la indicación de la prueba; la clase II se usa con frecuencia, pero hay diversas opiniones sobre su utilidad; en cuanto a la clase III, la opinión general es que no es útil.

Tomado de Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:132.

la prueba de basculación (*tilt-test*) (cap. 56) puede ayudar a detectar inestabilidad vasomotora mediada por reflejos.

Otros síntomas

La *tos* no productiva (cap. 77), especialmente si es persistente (v. fig. 77-1), puede ser una manifestación precoz de elevación de la presión venosa pulmonar y de insuficiencia cardíaca no sospechada. El *cansancio* y la *debilidad* acompañan con frecuencia a la enfermedad cardíaca avanzada y se manifiestan como una incapacidad para realizar las actividades cotidianas. Se han utilizado varias clasificaciones de la gravedad de las limitaciones cardíacas, variando desde la clase I (limitación escasa o nula) hasta la clase IV (limitación importante) (tabla 45-5). La *hemoptisis* (cap. 77) es una presentación clásica en el paciente con embolia pulmonar, pero también es frecuente en pacientes con estenosis mitral, edema pulmonar, infecciones pulmonares y neoplasias malignas (v. tabla 77-6). La *claudicación*, que es el dolor en las extremidades con el esfuerzo, debe alertar al médico sobre una posible enfermedad arterial periférica (caps. 71 y 72).

Historia clínica completa

En la historia clínica completa se debe incluir un repaso exhaustivo por aparatos y antecedentes familiares, sociales y personales (cap. 12). La anamnesis por aparatos puede

descubrir otros síntomas que apunten a que el origen de los problemas cardiovasculares es una enfermedad sistémica. La historia familiar debe centrarse en la aterosclerosis prematura o en la demostración de anomalías familiares, como las que pueden producir síndrome del QT largo (cap. 59) o miocardiopatía hipertrófica (cap. 54).

Los antecedentes sociales deben referirse específicamente al consumo de tabaco, alcohol y otras drogas. Los antecedentes personales pueden poner de manifiesto enfermedades previas o uso de fármacos que sugieran la presencia de una enfermedad sistémica, desde la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que explicaría la disnea, hasta la hemocromatosis, que puede causar miocardiopatía restrictiva. Resulta crucial interrogar sobre manipulaciones dentales u otros procedimientos recientes si la endocarditis bacteriana forma parte del diagnóstico diferencial.

EXPLORACIÓN FÍSICA EN LA DETECCIÓN DE SIGNOS DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La exploración física cardiovascular, que forma parte de la exploración física general, proporciona datos importantes del diagnóstico de las enfermedades cardíacas sintomáticas y no sintomáticas, y puede revelar manifestaciones cardiovasculares de enfermedades no cardiovasculares. La exploración física cardiovascular comienza con la medición

TABLA 45-5 COMPARACIÓN DE TRES MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD CARDIOVASCULAR

CLASE	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA NEW YORK HEART ASSOCIATION	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY	SPECIFIC ACTIVITY SCALE
I	Pacientes con cardiopatía pero sin limitaciones en la actividad física La actividad física habitual no causa cansancio, palpitaciones, disnea ni dolor anginoso	La actividad física habitual, como caminar o subir escaleras, no causa angina La actividad energética, rápida o prolongada en el trabajo o en el ocio causa angina	Los pacientes pueden completar actividades que precisen ≥ 7 equivalentes metabólicos, p. ej., subir 8 escalones cargando con 10 kg; transportar objetos de 36 kg; trabajar al aire libre (quitar la nieve con una pala, cavar); realizar actividades recreativas (esquí, baloncesto, squash, balonmano, correr o caminar a 8 km/h)
II	Pacientes con cardiopatía con ligera limitación de la actividad física Cómodos en reposo La actividad física habitual origina cansancio, palpitaciones, disnea o dolor anginoso	Ligera limitación de la actividad física habitual Caminar o subir escaleras rápido, caminar cuesta arriba, caminar o subir escaleras después de las comidas, con frío, con viento o con problemas emocionales, o solo en las horas siguientes al despertar Caminar > 2 manzanas sin cuestas y subir > 1 tramo de escaleras normales a paso normal y en condiciones normales	El paciente puede completar actividades que precisen ≥ 5 equivalentes metabólicos, pero no las que precisen ≥ 7 equivalentes metabólicos, p. ej., mantener relaciones sexuales sin pausas, jardinería, rastrillado, siembra, patinaje, bailar foxtrot, caminar a 6 km/h en llano
III	Pacientes con cardiopatía con notable limitación de la actividad física Cómodos en reposo Una actividad física inferior a la habitual origina cansancio, palpitaciones, disnea o dolor anginoso	Notable limitación de la actividad física habitual Caminar 1 o 2 manzanas sin cuestas y subir > 1 tramo de escaleras en condiciones normales	El paciente puede completar actividades que precisen ≥ 2 equivalentes metabólicos, pero no las que precisen ≥ 5 equivalentes metabólicos, p. ej., ducha sin pausas, estirar y hacer la cama, limpiar ventanas, caminar a 4 km/h, jugar a los bolos, jugar al golf, vestirse sin pausas
IV	Pacientes con cardiopatía incapaces de realizar cualquier actividad física sin molestias Pueden presentar síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso incluso en reposo Al realizar cualquier actividad física la molestia aumenta	Incapacidad de realizar cualquier actividad física sin molestia; puede haber síndrome anginoso en reposo	El paciente no puede completar actividades que precisen ≥ 2 equivalentes metabólicos; no puede realizar las actividades que se han descrito arriba (clase III de la Specific Activity Scale)

Tomado de Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*. 1981;64:1227-1234. Reproducido con autorización de la American Heart Association.

cuidadosa del pulso y la presión arterial (cap. 7). Si se está considerando la posibilidad de una disección aórtica (cap. 69) se debe tomar la presión arterial en ambos brazos y, preferiblemente, en al menos una pierna. Cuando se sospecha coartación aórtica (cap. 61), la presión arterial debe medirse en al menos una pierna y en ambos brazos. Las discrepancias en la presión arterial entre ambos brazos también pueden deberse a aterosclerosis de los grandes vasos. El pulso paradójico, que es un descenso de la presión sistólica superior a los habituales 10 mmHg durante la inspiración, es típico del taponamiento pericárdico (cap. 68).

Estado general

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la frecuencia respiratoria puede estar aumentada. Habitualmente, los pacientes con edema de pulmón están notoriamente taquipneicos y les cuesta trabajo respirar. Los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada pueden presentar respiración de Cheyne-Stokes.

Las enfermedades sistémicas, como el hipertiroidismo (cap. 213), el hipotiroidismo (cap. 213), la artritis reumatoide (cap. 248), la esclerodermia (cap. 251) y la hemocromatosis (cap. 201) pueden sospecharse por el aspecto general del paciente. Los síndromes de Marfan (cap. 244), de Turner (cap. 222) y de Down (cap. 36), y diversas anomalías congénitas pueden también ser evidentes por el aspecto general del paciente.

Exploración oftalmológica

El fondo de ojo puede mostrar retinopatía diabética (v. fig. 395-22) o hipertensiva (v. fig. 395-24), o manchas de Roth (v. fig. 395-26) típicas de la endocarditis infecciosa. El aspecto arrosariado de las arterias retinianas es típico de la hipercolesterolemia grave. La osteogenia imperfecta, que se asocia a escleróticas azuladas, también se asocia a dilatación aórtica y a prolapso de la válvula mitral. La oclusión de la arteria retiniana (v. fig. 395-27) puede deberse a un émbolo desde la aurícula izquierda o el ventrículo izquierdo, a un mixoma de la aurícula izquierda o a residuos ateroscleróticos de los grandes vasos. El hipertiroidismo se puede presentar como exoftalmos y mirada típica (v. fig. 395-5), mientras que la distrofia miotónica, que se asocia a bloqueo auriculoventricular y a arritmias, se acompaña con frecuencia de ptosis y de facies inexpressiva (v. fig. 393-4).

Venas yugulares

Las venas yugulares externas ayudan a evaluar la presión media de la aurícula derecha, que normalmente varía entre 5 y 10 cmH₂O; la altura (en centímetros) de la presión venosa central se obtiene añadiendo 5 cm a la altura de la distensión yugular observada por encima del ángulo esternal de Louis (fig. 45-1). El pulso venoso yugular normal,

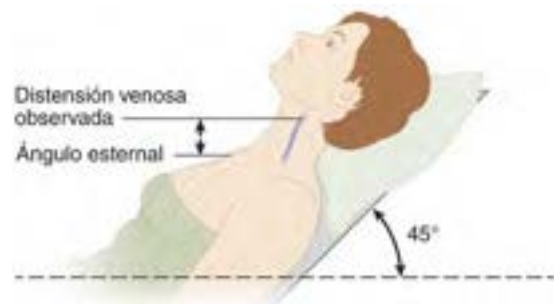


FIGURA 45-1. La distensión venosa yugular se define como la ingurgitación de la vena yugular interna más de 5 cm por encima del ángulo esternal, con el paciente inclinado formando un ángulo de 45°. La presión venosa central es la distensión venosa que se observa por encima del ángulo esternal más 5 cm.

que se aprecia óptimamente en la vena yugular interna (y que no se ve en la vena yugular externa, salvo que exista una insuficiencia de las válvulas venosas), incluye la onda *a*, causada por la contracción auricular; la onda *c*, que refleja el pulso carotídeo; el descenso *x*; la onda *v*, que se corresponde con la contracción ventricular derecha isovolumétrica y es más marcada en presencia de insuficiencia tricuspídea; y el descenso *y*, que se produce cuando se abre la válvula tricúspide y comienza el llenado ventricular (fig. 45-2). Las alteraciones en la presión venosa yugular (fig. 45-3) son útiles para detectar insuficiencia cardíaca y guardan una buena correlación con las concentraciones de péptido natriurético (cap. 52) y con la evidencia ecocardiográfica de presión arterial pulmonar elevada (cap. 49). La presión venosa yugular también contribuye al diagnóstico de enfermedad pericárdica, enfermedad vascular tricuspídea e hipertensión pulmonar (tabla 45-6).

Pulso carotídeo

Deben examinarse el volumen y el contorno del pulso carotídeo (fig. 45-4), que puede estar aumentado en frecuencia y ser más intenso de lo normal en pacientes con un mayor volumen de latido secundario a insuficiencia aórtica, fístula arteriovenosa,

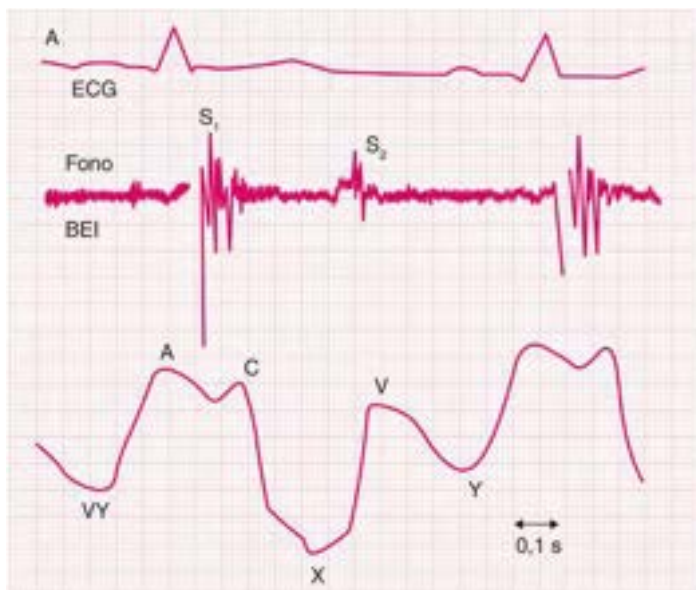


FIGURA 45-2. Pulso venoso yugular normal. BEI, borde externo izquierdo; ECG, electrocardiograma; fono, fonocardiograma; S₁, primer sonido cardíaco; S₂, segundo sonido cardíaco; VY, vena yugular.



FIGURA 45-3. Ingurgitación típica de la vena yugular interna. (Tomado de http://courses.cvc.vccs.edu/WisemanD/jugular_vein_distention.htm.)

TABLA 45-6 ALTERACIONES DE LA PRESIÓN Y PULSO VENOSOS Y SU SIGNIFICADO CLÍNICO

Reflujo hepatoyugular positivo	Sospecha de insuficiencia cardíaca, especialmente disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (ecocardiograma recomendado)
Elevación de la presión venosa sistémica sin descenso α o γ y obvio, precordio silencioso y pulso paradójico	Sospecha de taponamiento cardíaco (ecocardiograma recomendado)
Elevación de la presión venosa sistémica con descenso α y agudo, signo de Kussmaul y precordio silencioso	Sospecha de pericarditis constrictiva (se recomienda cateterismo cardíaco y RM o TC)
Elevación de la presión venosa sistémica con descenso α y agudo y breve, signo de Kussmaul y datos de hipertensión pulmonar e insuficiencia tricuspídea	Sospecha de miocardiopatía restrictiva (se recomienda cateterismo cardíaco y RM o TC)
Onda a prominente con o sin elevación de la presión venosa sistémica media	Descartar estenosis tricuspídea, hipertrofia de ventrículo derecho por estenosis pulmonar e hipertensión pulmonar (se recomienda eco-Doppler)
Onda v prominente con descenso γ y agudo	Sospecha de insuficiencia tricuspídea (eco-Doppler o cateterismo cardíaco para determinar la etiología)

RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

Tomado de Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997.

hipertiroidismo, fiebre o anemia. En la insuficiencia aórtica o en la fístula arteriovenosa el pulso puede ser doble (*bisferiens*). El latido carotídeo está retrasado en los pacientes con estenosis aórtica (cap. 66) y tiene un contorno normal pero con amplitud disminuida ante cualquier causa de reducción del volumen sistólico.

Inspección y palpación cardíacas

La inspección del precordio puede poner de manifiesto la hiperinsuflación de la enfermedad pulmonar obstructiva o una asimetría del tórax izquierdo por hipertrofia ventricular derecha antes de la pubertad. La palpación se realiza con el paciente en posición de decúbito supino o de decúbito lateral izquierdo; esta última posición acerca el ápex ventricular izquierdo a la pared torácica y aumenta la posibilidad de palpar el punto de máximo impulso y otros fenómenos. Los fenómenos de baja frecuencia, como las elevaciones o «saltos» sistólicos del ventrículo izquierdo (en el ápex cardíaco) o del ventrículo derecho (paraesternal en el tercer o cuarto espacio intercostal), se notan mejor con el talón de la mano. Con el paciente en la posición de decúbito lateral izquierdo, esta técnica permite también palpar el galope S₃ en los casos de insuficiencia cardíaca avanzada o el galope S₄ en los casos de mala distensibilidad ventricular izquierda durante la diástole. En pacientes con cardiopatía avanzada, el ápex ventricular izquierdo es más difuso y a veces es claramente discinético. Los frémitos (*thrill*), el equivalente táctil de los soplos cardíacos, se palpan mejor con la parte distal de la palma de la mano. Por definición, un frémito denota un soplo de grado 4/6 o mayor. Los fenómenos de alta frecuencia se palpan mejor con la punta de los dedos; un ejemplo es el chasquido de apertura de la estenosis mitral o el segundo sonido pulmonar alto en la hipertensión pulmonar.

Auscultación

El primer sonido cardíaco (fig. 45-5), producido en gran parte por el cierre de la válvula mitral y, en menor medida, por el de la tricúspide, puede ser más intenso en pacientes con estenosis de la válvula mitral con movimiento de los velos valvulares intacto, y menos audible en pacientes con mal cierre debido a insuficiencia mitral (cap. 66). El segundo sonido cardíaco se debe principalmente al cierre de la válvula aórtica, pero es habitual que también se oiga el cierre de la pulmonar. En sujetos normales, el cierre aórtico, más fuerte, se produce primero, seguido del cierre pulmonar. Con la espiración, ambos sonidos prácticamente se superponen. Con la inspiración, por el contrario, el aumento del volumen sistólico del ventrículo derecho suele originar un desdoblamiento claro del segundo ruido, que puede ser fijo en pacientes con comunicación interauricular (cap. 61) o con bloqueo de rama derecha. El desdoblamiento puede ser paradójico en pacientes con bloqueo de rama izquierda u otras causas de retraso en la eyección ventricular izquierda. El componente aórtico del segundo ruido aumenta en intensidad con la presencia de hipertensión sistémica y disminuye en intensidad en pacientes con estenosis aórtica. El segundo ruido pulmonar aumenta en presencia de hipertensión pulmonar.

Los sonidos de eyección precoces se relacionan con aperturas forzadas de las válvulas aórtica o pulmonar. Son frecuentes en la estenosis aórtica congénita, con válvula móvil; en la hipertensión, con apertura forzada de la válvula aórtica; y en individuos sanos jóvenes, especialmente cuando se incrementa el gasto cardíaco. En la mayor parte de los casos, los clics meso- o telesistólicos se deben a prolapso de la válvula mitral (cap. 66). Los clics son sonidos de frecuencia relativamente alta y se escuchan mejor con el diafragma del estetoscopio.

El S₃ se corresponde con un llenado ventricular rápido al principio de la diástole. Puede escucharse en niños y adultos jóvenes normales, especialmente si está aumentado el volumen sistólico. No obstante, después de los 40 años de edad, un sonido S₃ debe considerarse anómalo; lo originan las situaciones que aumentan el volumen de llenado ventricular durante la diástole temprana (p. ej., la insuficiencia mitral) o que aumentan la presión en la diástole temprana (p. ej., la insuficiencia cardíaca avanzada). El galope ventricular izquierdo S₃ se escucha mejor en el ápex, mientras que el galope ventricular derecho S₃ se escucha mejor en el cuarto espacio intercostal en el borde paraesternal izquierdo; ambos se escuchan mejor con la campana del estetoscopio. Es raro escuchar el S₄ en jóvenes, pero es común en adultos mayores de 40 o 50 años porque la distensibilidad ventricular durante la contracción auricular está reducida; se trata de un hallazgo generalizado en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica.

El chasquido de apertura de la estenosis de la válvula mitral y, menos frecuentemente, de la tricúspide (cap. 66) se produce al inicio de la diástole mecánica, antes del inicio de la fase rápida de llenado ventricular. El sonido del chasquido es de alta frecuencia, por lo que se escucha mejor con el diafragma; esta diferencia de frecuencia debe ayudar a distinguir en la exploración física entre un chasquido de apertura y un S₃. El chasquido de apertura habitualmente puede distinguirse de un componente pulmonar alto del segundo sonido cardíaco por la diferente localización (chasquido de apertura mitral en el ápex, chasquido de apertura tricuspídea en el tercer o cuarto espacio intercostal izquierdo, segundo sonido pulmonar en el segundo espacio intercostal izquierdo) y porque el intervalo entre S₂ y el chasquido de apertura es mayor.

Los soplos cardíacos pueden clasificarse en sistólicos, diastólicos o continuos (tabla 45-7). Se ordenan por intensidad en una escala de 1 a 6. El grado 1 es leve

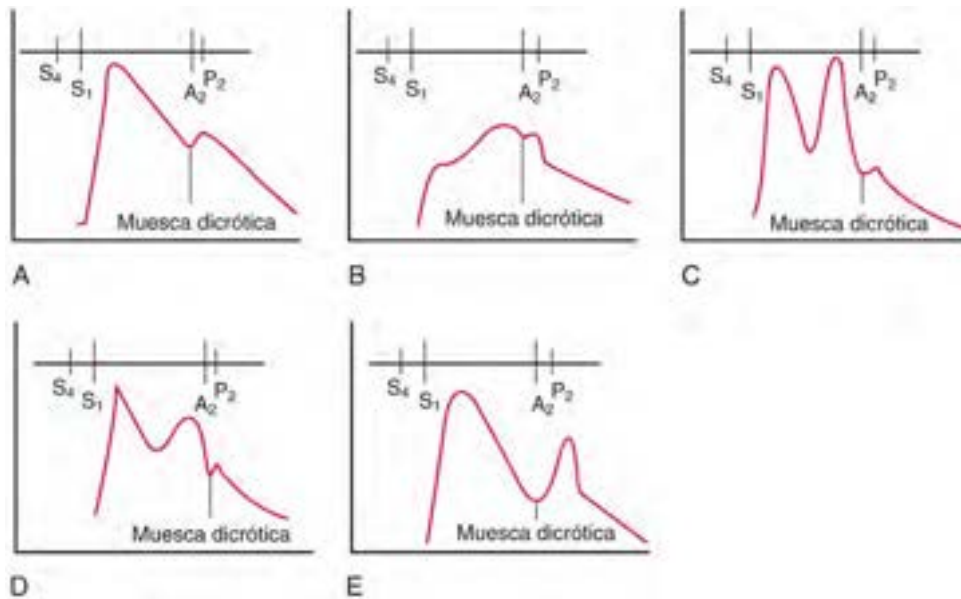


FIGURA 45-4. Esquemas de los cambios de configuración del pulso carotídeo y su diagnóstico diferencial. También se muestran los sonidos cardíacos. A. Normal. B. Pulso anacrótico con elevación inicial lenta. El pico se encuentra próximo al segundo sonido cardíaco. Estas características sugieren obstrucción fija de la salida del ventrículo izquierdo, como en la estenosis aórtica. C. Pulso doble (*bisferiens*), con percusión y oleadas durante la sístole. La mayor parte de las veces, este tipo de contorno del pulso carotídeo se observa en pacientes con insuficiencia aórtica hemodinámicamente significativa o combinada con estenosis con predominio de la insuficiencia. Rara vez se observa en pacientes con prolapso de la válvula mitral o en individuos normales. D. Pulso doble (*bisferiens*) en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Este signo no se suele apreciar por palpación. E. Pulso dicrótico, resultado de una onda dicrótica acentuada y que tiende a presentarse en la sepsis, la insuficiencia cardíaca grave, el shock hipovolémico y el taponamiento cardíaco, y tras la cirugía de sustitución valvular aórtica. A₂, componente aórtico del segundo sonido cardíaco; P₂, componente pulmonar del segundo sonido cardíaco; S₁, primer sonido cardíaco; S₄, sonidos auriculares. (Tomado de Chatterjee K. Bedside evaluation of the heart: the physical examination. In: Chatterjee K, Chetlin MD, Karliner J, et al, eds. *Cardiology: An Illustrated Text/Reference*. Philadelphia: JB Lippincott; 1991:3.11-3.51.)

y se aprecia únicamente con una auscultación cuidadosa; el grado 2 es claramente audible; el grado 3, moderadamente alto; el grado 4, alto y asociado a frémito palpable; el grado 5, alto y audible con el estetoscopio solo parcialmente colocado sobre el tórax, y el grado 6, suficientemente alto como para escucharse sin poner el estetoscopio sobre el tórax. Los soplos de eyección sistólicos suelen tener su pico entre el principio y la mitad de la sístole, cuando la eyección desde el ventrículo izquierdo es máxima; son ejemplos la estenosis aórtica fija valvular, supravalvular o infravalvular, y la estenosis pulmonar. El soplo de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva tiene una calidad de eyección similar, pero su pico puede ser más tardío en la sístole cuando la obstrucción dinámica es máxima (cap. 54). Los soplos pansistólicos son típicos de la insuficiencia mitral o tricúspide o de los cortocircuitos izquierda-derecha en situaciones de comunicación interventricular (del ventrículo izquierdo al ventrículo derecho). El soplo sistólico tardío es característico del prolapso de la válvula mitral (cap. 66) o de la disfunción isquémica de los músculos papilares. En personas con válvulas normales, pero con aumento de flujo también se pueden escuchar soplos con calidad de eyectivos, como es el caso en la anemia grave, en la fiebre, o en la bradicardia secundaria a bloqueo cardíaco completo congénito; también pueden escucharse en una válvula distal a una zona de alto flujo por cortocircuito intracardiaco. Maniobras como la inspiración, la espiración, la sedestación, la postura de cuclillas y la presión con las manos pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial de un soplo; sin embargo, se suele acabar requiriendo de un estudio ecocardiográfico para el diagnóstico definitivo de la causa y de su gravedad (tabla 45-8).

Los soplos diastólicos precoces, que son de alta frecuencia, son típicos de la insuficiencia aórtica y pulmonar de causas diversas. Los soplos de las estenosis mitral y tricúspide comienzan en la parte inicial o media de la diástole, y después tienden a disminuir en intensidad si la contracción auricular no es eficaz, pero tienden a aumentar en intensidad al final de la diástole si la contracción auricular sí es eficaz.

Los soplos continuos pueden deberse a cualquier alteración que se asocie a un gradiente de presión en sístole y diástole. Ejemplo de ello son el conducto arterioso persistente, la rotura de los senos de un aneurisma de Valsalva, la fístula arteriovenosa (de arteria coronaria, pulmonar o torácica) y el soplo mamario. En algunas situaciones, los soplos de dos trastornos coexistentes (p. ej., estenosis e insuficiencia aórticas; comunicación interauricular con gran cortocircuito que produce soplos de estenosis mitral y pulmonar relativas) pueden simular un soplo continuo.

Aunque los profesionales experimentados pueden diagnosticar con precisión las cardiopatías valvulares significativas por auscultación,⁴ la mayoría de los médicos no son tan precisos, aun después de la debida instrucción.⁵ Como consecuencia de ello, la

ecocardiografía (cap. 49) es fundamental para la evaluación de pacientes con sospecha de cardiopatía estructural.

Abdomen

La causa más frecuente de hepatomegalia en pacientes con cardiopatía es la congestión hepática por elevación de las presiones derechas, asociadas a fallo ventricular derecho de cualquier causa. El reflujo hepatoyugular se demuestra presionando sobre el hígado y observando un aumento de la presión venosa yugular; indica fallo ventricular derecho avanzado u obstrucción del llenado del ventrículo derecho. La exploración del abdomen también puede poner de manifiesto la existencia de un hígado aumentado de tamaño por una enfermedad sistémica, como la hemocromatosis (cap. 201) o la sarcoidosis (cap. 89), que también pueden afectar al corazón. En los casos más graves, también se aprecian esplenomegalia y ascitis. A menudo, los riñones grandes, palpables y poliquísticos (cap. 118) se asocian a hipertensión. Un soplo sistólico indicativo de estenosis de arteria renal (cap. 116) o una aorta abdominal distendida (cap. 69) son datos clave de aterosclerosis.

Extremidades

En las extremidades se deben evaluar los pulsos periféricos y la presencia de edema, cianosis y acropaquias. La disminución de los pulsos periféricos indica enfermedad arterial periférica (caps. 71 y 72). El retraso del pulso en las extremidades inferiores es compatible con la coartación de la aorta, y se aprecia tras la disección aórtica.

El edema (fig. 45-6) es una manifestación cardinal de fallo cardíaco derecho. Cuando se debe a insuficiencia cardíaca, a enfermedad pericárdica o a hipertensión pulmonar, el edema suele ser simétrico y progresa de forma ascendente desde los tobillos; cada una de estas causas de edema cardíaco suele asociarse a ingurgitación yugular y frecuentemente a congestión hepática. El edema unilateral denota tromboflebitis u obstrucción venosa o linfática proximales (fig. 45-7). En ausencia de datos de fallo derecho o izquierdo, el edema debe hacer pensar en enfermedad renal, hipoalbuminemia, mixedema u otras causas no cardíacas. En pacientes no seleccionados con edema bilateral, aproximadamente un 40% tiene cardiopatía subyacente, un 40% tiene elevación de la presión pulmonar, un 20% tiene enfermedad venosa bilateral, un 20% tiene enfermedad renal y un 25% tiene edema idiopático.

La cianosis (fig. 45-8) es la coloración azulada que se observa cuando la hemoglobina reducida supera los 5 g/dl (aproximadamente) en el lecho capilar. Se observa cianosis central en pacientes con escasa saturación de oxígeno debido a una reducción en la concentración de oxígeno inspirado o por incapacidad de oxigenar la sangre que circula por los pulmones (p. ej., como resultado de enfermedad pulmonar avanzada,

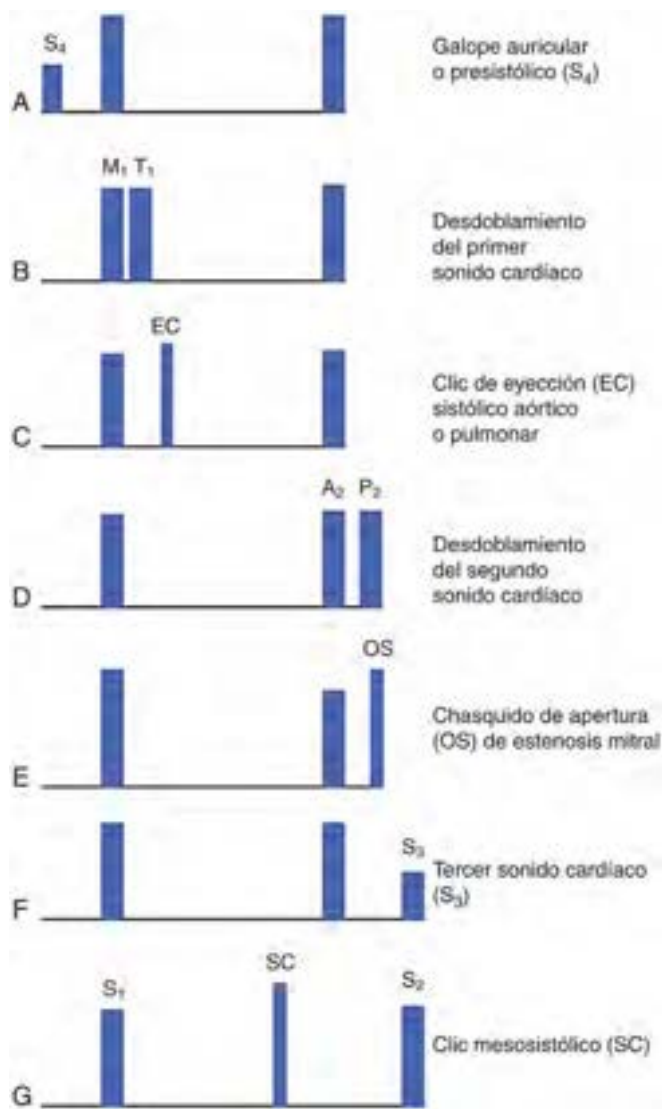


FIGURA 45-5. Cronología de los distintos sonidos cardíacos y de los sonidos añadidos. (Modificado de Wood P. *Diseases of the Heart and Circulation*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1968.)

edema pulmonar, fistula arteriovenosa pulmonar o cortocircuito derecha-izquierda); también puede verse en pacientes con marcada eritrocitosis. La metahemoglobinemia (cap. 149) también puede presentarse con cianosis. La cianosis periférica puede deberse a una reducción del flujo sanguíneo a las extremidades secundaria a vasoconstricción, insuficiencia cardíaca o shock. Las *acropaquias* (fig. 45-9), que consisten en la pérdida de la concavidad normal de la uña según nace de la falange distal, se observan en pacientes con anomalías pulmonares como el cáncer pulmonar (cap. 182) y en pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas (cap. 61).⁵

Exploración cutánea

La exploración cutánea puede poner de manifiesto la pigmentación broncínea típica de la hemocromatosis (cap. 201); la ictericia (v. fig. 137-1) característica del fallo cardíaco derecho grave o de la hemocromatosis; o los hemangiomas capilares típicos de la telangiectasia hemorrágica hereditaria (v. fig. 164-4), que también se asocian a fistulas arteriovenosas pulmonares y a cianosis. La endocarditis infecciosa puede presentarse con nódulos de Osler (v. fig. 67-2), lesiones de Janeway o hemorragias en astilla (fig. 45-10)⁷ (cap. 67). Los xantomas (e-fig. 45-2) son depósitos subcutáneos de colesterol que se observan en las superficies extensoras de las extremidades o en las palmas y pliegues digitales; se encuentran en pacientes con hipercolesterolemia grave.

Pruebas complementarias

Todos los pacientes con cardiopatía conocida o sospechada deben hacerse un ECG y una radiografía de tórax. El ECG (cap. 48) ayuda a identificar la frecuencia cardíaca, el ritmo, las alteraciones en la conducción y posibles zonas isquémicas. La radiografía de tórax (cap. 50) aporta información importante sobre el crecimiento de las cavidades, la vasculatura pulmonar y los grandes vasos.

Los análisis de sangre en pacientes con sospecha o certeza de cardiopatía deben centrarse en los trastornos en cuestión. En general, las pruebas habituales son el hemograma, la medición de las hormonas tiroideas y el perfil lipídico. Las mediciones de biomarcadores de diagnóstico inmediato en urgencias pueden reducir los ingresos innecesarios y la mediana de la duración de la estancia hospitalaria. Por ejemplo, entre pacientes en los que se está evaluando un IM agudo, una concentración de troponina de alta sensibilidad indetectable en la presentación reduce la probabilidad de dicho IM o un evento coronario agudo a menos del 1%.⁸ Un protocolo en el que el ECG y la concentración de troponina se repiten en 2 h es tan adecuado como los períodos de observación más largos para evaluar a pacientes con dolor torácico agudo y sospecha de IM. Sin embargo, la aparición de los estudios de troponina de alta sensibilidad también ha incrementado sensiblemente el riesgo de diagnóstico falso positivo de IM, en especial por las elevaciones de troponina crónicas en diversos trastornos cardíacos y en pacientes ancianos (cap. 63). La concentración de péptido natriurético tipo pro-B es útil para evaluar de urgencia a un paciente con posible insuficiencia cardíaca; un valor < 300 pg/ml prácticamente descarta el diagnóstico.⁹

La ecocardiografía (cap. 49) es la prueba más útil para analizar la función valvular y ventricular. Utilizando métodos de flujo Doppler se pueden cuantificar las lesiones estenóticas y las insuficiencias. Los médicos de cabecera pueden servirse de ecógrafos portátiles para mejorar la evaluación de la función del ventrículo izquierdo, la cardiomegalia y el derrame pericárdico. El método de elección para descartar una disección aórtica e identificar trombos en las cavidades cardíacas es el ecocardiograma transesofágico. Los estudios con radioisótopos (cap. 50) permiten medir la función del ventrículo izquierdo, evaluar la isquemia miocárdica y determinar si un miocardio isquémico es viable. La TC permite detectar el calcio en las coronarias, que es un factor de riesgo de las enfermedades coronarias sintomáticas (cap. 50). En caso de dolor torácico agudo, una TC con múltiples cortes es eficaz para diagnosticar las enfermedades coronarias, pero en la actualidad no permite determinar su importancia fisiológica. En un ensayo aleatorizado de pacientes con riesgo bajo o intermedio de posible síndrome coronario agudo atendidos en urgencias, la angiografía por TC coronaria determinó una mayor tasa de altas del servicio de urgencias (50 frente a 23%), una menor duración del ingreso (mediana, 18 frente a 24,8 h) y un mayor índice de detección de enfermedad coronaria (9 frente a 3,5%), sin cambios en la incidencia de efectos adversos graves. No obstante, en un estudio aleatorizado posterior de pacientes del servicio de urgencias con síntomas indicativos de síndrome coronario agudo, pero sin cambios isquémicos en el ECG o con prueba de troponina inicialmente positiva, la incorporación de la TC coronaria a la estrategia de triaje no aumentó los costes globales de la asistencia.

Las pruebas de provocación (con ejercicio o con fármacos) sirven para precipitar la isquemia miocárdica, que puede detectarse por las alteraciones en el ECG, las alteraciones de la perfusión en los estudios con isótopos o las alteraciones transitorias de la movilidad de la pared en la ecocardiografía. Con frecuencia estas pruebas son cruciales en el diagnóstico de una posible isquemia miocárdica (cap. 62) y en el establecimiento del pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica conocida. En pacientes sintomáticos con enfermedad coronaria sospechada, las estrategias de angiografía por TC coronaria inicial y las pruebas funcionales con electrocardiografía o ecografía de esfuerzo y las pruebas nucleares de esfuerzo o la ecocardiografía de esfuerzo ofrecen resultados equivalentes para una mediana de seguimiento de 2 años. Sin embargo, en la actualidad no se recomienda ninguna de estas pruebas para el cribado de personas asintomáticas o antes de participar en deportes.

El cateterismo cardíaco (cap. 51) permite medir con precisión los gradientes a través de las válvulas estenóticas, determinar la gravedad de los cortocircuitos intracardíacos y medir las presiones intracardíacas. La angiografía coronaria proporciona el diagnóstico definitivo de la enfermedad coronaria y es necesario realizarla antes de la revascularización percutánea o de la cirugía de derivación coronaria (cap. 65).

La monitorización ECG continua en régimen ambulatorio puede ayudar en el diagnóstico de las arritmias. Diversas tecnologías nuevas permiten la monitorización a largo plazo en pacientes con síntomas importantes, pero poco frecuentes (cap. 56). En el diagnóstico de las taquicardias ventriculares o supraventriculares de complejo ancho pueden ser útiles los estudios electrofisiológicos invasivos formales, y son cruciales para guiar muchas de las nuevas terapias electrofisiológicas invasivas (cap. 60).

RESUMEN

La anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias de laboratorio pueden ayudar al médico a establecer la causa del problema cardiovascular; a identificar y cuantificar alteraciones anatómicas; a determinar el estado fisiológico de las válvulas, del miocardio y del sistema de conducción; a determinar la capacidad funcional; a estimar el pronóstico, y a proporcionar prevención primaria o secundaria. Las estrategias preventivas fundamentales, que incluyen la modificación de la dieta, el diagnóstico y tratamiento de la hiperlipidemia, el abandono del tabaco y el ejercicio físico adecuado, deben formar parte del consejo al paciente, tenga o no enfermedad cardíaca.

TABLA 45-7 CAUSAS HABITUALES DE SOPLOS CARDÍACOS*

	LOCALIZACIÓN HABITUAL	HALLAZGOS QUE SE SUELEN ASOCIAR
SISTÓLICOS		
Holosistólico		
Insuficiencia mitral	Ápex → axila	↑ con la prensión; S ₃ en caso de insuficiencia mitral notable; es frecuente la dilatación ventricular izquierda
Insuficiencia tricuspídea	BEII	↑ con la inspiración; es frecuente la dilatación ventricular derecha
Comunicación interventricular	BEII → BEDI	A menudo con frémito
Sistólico precoz-medio		
Estenosis valvular aórtica	BEDS	Clic de eyección si la válvula se mueve; A ₂ suave o ausente si la válvula no se mueve; pico tardío asociado a estenosis más grave
Supra- o subvalvular fijos	BEDS	
Infravalvular dinámico	BEII → ápex + axila	Miocardiopatía obstructiva hipertrófica; soplo más audible si disminuye el volumen ventricular izquierdo o si aumenta la contractilidad, menos audible si aumenta el volumen ventricular izquierdo [†] ; puede ser más tardío en la sístole si la obstrucción está retrasada
Estenosis valvular pulmonar	BEIS	↑ con la inspiración
Infravalvular (infundibular)	BEIS	↑ con la inspiración
Supra- o subvalvular	BEIS	↑ con la inspiración
«Soplos de flujo»	BEIS	Anemia, fiebre, aumento del flujo por cualquier causa [‡]
Sistólico medio-tardío		
Prolapso de la válvula mitral	BEII o ápex → axila	Precedido de clic; el soplo se alarga con las maniobras que reducen el volumen ventricular izquierdo [†]
Disfunción de músculos papilares	Ápex → axila	Cardiopatía isquémica
DIASTÓLICOS		
Diástole temprana		
Insuficiencia aórtica	BEDS, BEIS	De alta frecuencia, soplante; endocarditis, enfermedades de la aorta, estenosis aórtica asociada; signos de disminución de la resistencia vascular periférica
Insuficiencia pulmonar	BEIS	Hipertensión pulmonar como factor causante
Diastólico medio-tardío		
Estenosis mitral, estenosis tricuspídea	Ápex, BEII	De baja frecuencia; en la cardiopatía reumática el soplo suele ir precedido por un chasquido de apertura; puede deberse al aumento del flujo a través de una válvula normal [†]
Mixomas auriculares	Ápex (izq.), BEII (der.)	«Bamboleo tumoral»
Continuo		
Ruido venoso	Sobre vena yugular o hepática o sobre la mama	
Conducto arterioso persistente	BEIS	
Fístula arteriovenosa		
Coronaria	BEIS	
Pulmonar, bronquial, de la pared torácica	Sobre la fístula	
Rotura de aneurisma del seno de Valsalva	BEDS	Inicio súbito

*Véanse también los capítulos 61 y 66.

[†]El volumen ventricular izquierdo disminuye con la bipedestación o con la espiración forzada y prolongada contra la glotis cerrada (maniobra de Valsalva); aumenta en cuclillas o elevando las piernas; la contractilidad aumenta con la estimulación adrenérgica o en el latido tras una extrasístole.

[‡]Como en caso de cortocircuito izquierda-derecha a través de una comunicación interauricular en los soplos tricuspídeos o pulmonares, y de una comunicación interventricular en los soplos pulmonares o mitrales. BEDI, borde esternal derecho inferior (4.º espacio intercostal); BEDS, borde esternal derecho superior (2.º-3.º espacios intercostales); BEII, borde esternal izquierdo inferior (4.º espacio intercostal); BEIS, borde esternal izquierdo superior (2.º-3.º espacios intercostales).

TABLA 45-8 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS MANIOBRAS EXPLORATORIAS EN LA IDENTIFICACIÓN DE SOPLOS SISTÓLICOS

MANIOBRA	RESPUESTA	SOPLO	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Inspiración	↑	D	100	88
Espiración	↓	D	100	88
Maniobra de Valsalva	↑	MCH	65	96
Paso de cuclillas a bipedestación	↑	MCH	95	84
Paso de bipedestación a cuclillas	↓	MCH	95	85
Elevación de piernas	↓	MCH	85	91
Apretar los puños	↓	MCH	85	75
Apretar los puños	↑	IMit y CIV	68	92
Oclusión arterial transitoria	↑	IMit y CIV	78	100

CIV, comunicación interventricular; D, derecho; IMit, insuficiencia mitral; MCH, miocardiopatía hipertrófica.

Modificado, con autorización, de Lembo NJ, Dell'Italia IJ, Crawford MH, et al. Bedside diagnosis of systolic murmurs. *N Engl J Med.* 1988;318:1572-1578. Copyright 1988 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.



FIGURA 45-6. A y B. Edema con fóvea en un paciente con insuficiencia cardíaca. Tras aplicar presión con los dedos, queda una depresión («fóvea») en el edema durante unos minutos. (Tomado de Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

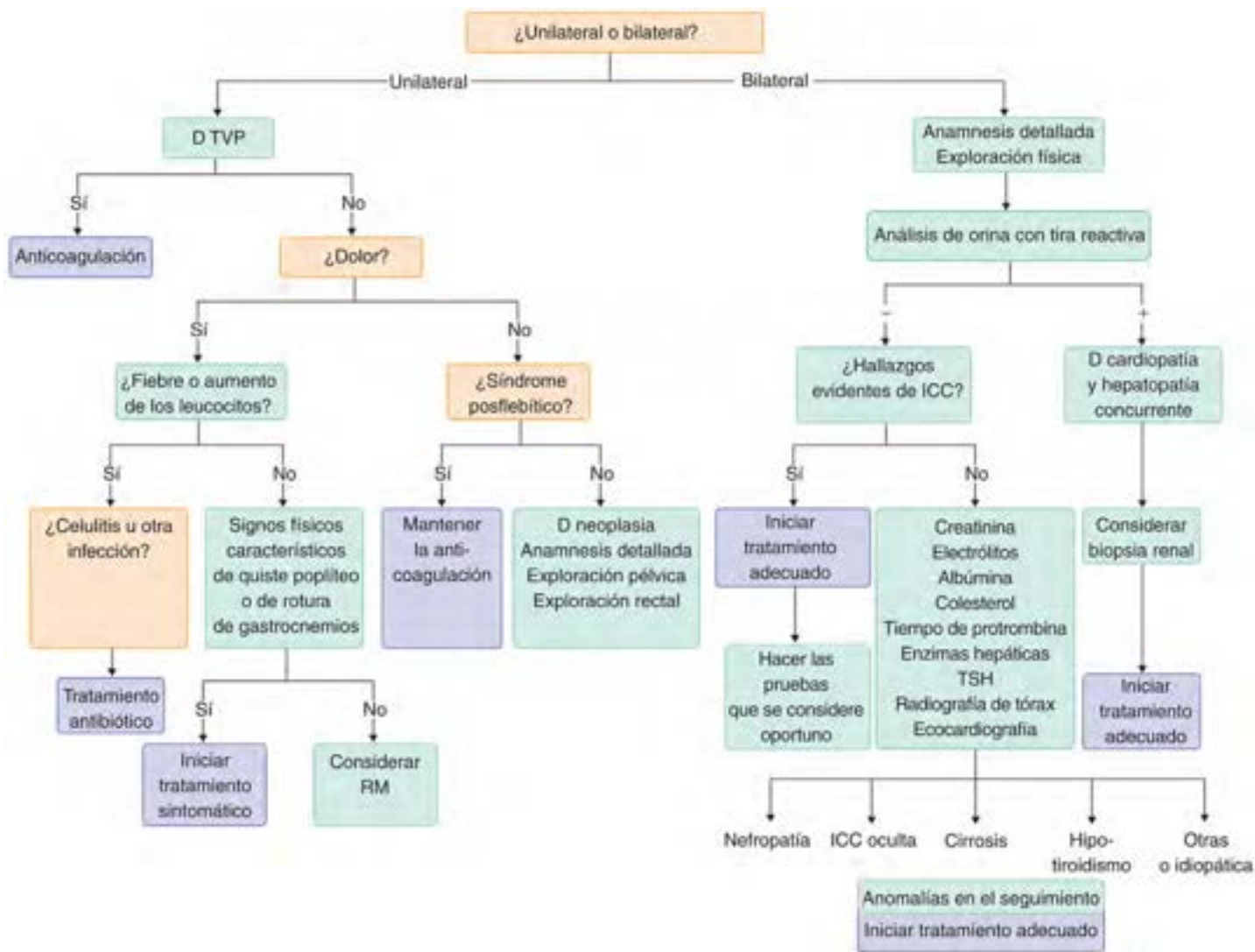


FIGURA 45-7. Algoritmo diagnóstico en el paciente con edema. D, descartar; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; L, leucocitos; RM, resonancia magnética; TSH, tirotrópina; TVP, trombosis venosa profunda. (Tomado de Chertow G. Approach to the patient with edema. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders; 2003.)



FIGURA 45-8. Embolia arterial que causa isquemia aguda y cianosis de la pierna. Palidez inicial seguida de cianosis de la pierna y el pie. (Tomado de Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

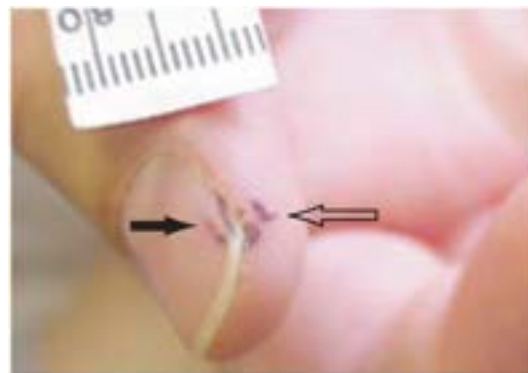


FIGURA 45-10. Hemorragia en astilla (flecha negra) y lesiones de Janeway (flecha transparente). Estos hallazgos obligan a descartar una endocarditis. (Por cortesía de Daniel L. Stulberg, MD.)



FIGURA 45-9. Acropaquias notables en un paciente con cardiopatía congénita cianótica. (Tomado de Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Than M, Aldous S, Lord SJ, et al. A 2-hour diagnostic protocol for possible cardiac chest pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174:51-58.
- A2. Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B, et al. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177:1623-1631.
- A3. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Quality-of-life outcomes with anatomic versus functional diagnostic testing strategies in symptomatic patients with suspected coronary artery disease: results from the PROMISE randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1995-2007.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

46

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

DONALD M. LLOYD-JONES

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte, discapacidad y gasto médico en todo el mundo y probablemente lo seguirán siendo en un futuro próximo. Se manifiestan como malformaciones cardíacas y vasculares congénitas (cap. 61), cardiopatías coronarias (caps. 62 a 65), insuficiencia cardíaca (cap. 53), miocardiopatías (cap. 54), cardiopatía valvular (cap. 66), arritmias (caps. 56 a 59), enfermedades del pericardio (cap. 68), enfermedades aórticas (cap. 69), vasculares periféricas (cap. 71) y cerebrovasculares (cap. 378), hipertensión sistémica (cap. 70), vasculitis (cap. 254), enfermedad tromboembólica venosa (cap. 74) e hipertensión vascular pulmonar (cap. 75). De todas estas enfermedades, la cardiopatía coronaria, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca, que comparten numerosos factores de riesgo, son las que tienen, con mucha diferencia, mayor impacto sobre la población en términos de incidencia, prevalencia, calidad de vida y coste médico.

CARGA DE ENFERMEDAD EN EE. UU.

Las enfermedades cardiovasculares han sido la principal causa de muerte en EE. UU. todos los años del siglo XX y de lo que llevamos del XXI, salvo en 1918, año en el que fueron superadas por la gran pandemia de gripe de esa fecha. Las enfermedades cardiovasculares son responsables de uno de cada tres fallecimientos al año en EE. UU. o, lo que es lo mismo, de 800.000 muertes, de las cuales alrededor de 400.000 corresponden a mujeres y algo más a hombres.¹ La tasa global de muerte ajustada por edad debida a enfermedad cardiovascular en EE. UU. es del orden de 222 por cada 100.000 personas, con valores mayores en hombres que en mujeres y en afroamericanos que en blancos o estadounidenses de origen hispano o asiático. Ante la variación secular de los factores de riesgo y el desarrollo de tratamientos eficaces durante los últimos 40 o 50 años, las tasas de mortalidad por cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular han disminuido alrededor de un 70%, aunque las tendencias recientes apuntan a un estancamiento de tales reducciones.²

Las enfermedades cardiovasculares son también la primera causa de hospitalización y el principal gasto médico en EE. UU. Cada año, alrededor de 5,8 millones de estadounidenses son hospitalizados por enfermedad cardiovascular y, de esta cifra, más de 1,3 millones se deben a cardiopatía coronaria y otro millón o más a insuficiencia cardíaca. Actualmente, EE. UU. gasta aproximadamente 320.000 millones de dólares al año en cubrir los costes directos que suponen las enfermedades cardiovasculares y se prevé que, para el año 2030, este coste total supere los 800.000 millones de dólares anuales.

En EE. UU., alrededor de 16,5 millones de adultos (6,3%) presentan una cardiopatía coronaria y aproximadamente la mitad de ellos han sufrido un infarto de miocardio. Todos los años los estadounidenses sufren más de 1 millón de infartos de miocardio, nuevos y recurrentes, y se registran cerca de 360.000 fallecimientos por cardiopatía coronaria, de los cuales un amplio porcentaje son muertes súbitas por causas cardíacas. Se cuentan alrededor de 7,2 millones de supervivientes a accidentes cerebrovasculares (2,7%) en EE. UU., y cada año se producen 800.000 episodios de esta naturaleza, nuevos o recurrentes. La incidencia de accidentes cerebrovasculares es especialmente notoria en el llamado «cinturón del ictus», en el sudeste de EE. UU., donde la población

afroamericana es numerosa. Con la edad, el riesgo de accidente cerebrovascular y el de insuficiencia cardíaca tienden a aumentar antes en las mujeres y en la población afroamericana que en los hombres blancos, en los que el riesgo coronario aumenta a edad más temprana. En la actualidad, más de 5 millones de estadounidenses sufren insuficiencia cardíaca crónica, con una cifra aproximadamente equivalente entre hombres y mujeres afectados. No obstante, la prevalencia de insuficiencia cardíaca es cerca de dos veces más alta en la población afroamericana que en la de raza blanca.

CARGA GLOBAL

Las enfermedades cardiovasculares, entre ellas las cardiopatías coronarias y los accidentes cerebrovasculares, se convirtieron en la primera causa de muerte y discapacidad en todo el mundo a principios del siglo XXI (e-fig. 46-1). En torno al 80% de los episodios cardiovasculares y de los fallecimientos por esta causa se producen actualmente en los países con rentas medias y bajas, y el inicio de la enfermedad cardiovascular tiende a producirse a una edad más temprana en estos países.³ Por ejemplo, en la India alrededor del 50% de las muertes por causas coronarias se producen antes de los 70 años de edad, mientras que en los países de rentas elevadas solo un 25% se registran a esa edad. Las tendencias globales desfavorables en materia de patrones de alimentación, los altos índices de tabaquismo y la creciente incidencia de obesidad, diabetes e hipertensión están alimentando la carga de las enfermedades cardiovasculares. Durante décadas, el accidente cerebrovascular fue la causa predominante de muerte y discapacidad en los países del este de Asia debido a la elevada ingesta de sodio y a la hipertensión resultante, pero cambios recientes en la dieta, en los niveles de actividad física y en el hábito tabáquico han convertido las cardiopatías coronarias en una carga sanitaria equivalente o aún mayor en esa área geográfica.

FACTORES DE RIESGO PARA LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Factores de riesgo establecidos

Se han identificado para las enfermedades cardiovasculares diversos factores causales sobre la base de la fuerza y la consistencia de las asociaciones, la especificidad, la temporalidad y la plausibilidad biológica. Por otro lado, estos factores de riesgo establecidos explican en su mayoría el riesgo de un primer infarto de miocardio. Estudios de cohortes longitudinales demuestran que el 90% de las personas que sufren un infarto de miocardio presentaban al menos un factor de riesgo clínico establecido antes de su primer episodio, y que niveles adversos de nueve factores y conductas de riesgo son responsables, en conjunto, del 90% o más del riesgo de infarto de miocardio en hombres y mujeres, en personas más jóvenes y más ancianas, y en todas las regiones del mundo. Estos nueve factores y conductas de riesgo son el tabaquismo (cap. 29), una relación apolipoproteína B/apolipoproteína A1 elevada (cap. 195), la hipertensión (cap. 70), la diabetes (cap. 216), la obesidad abdominal (cap. 207), factores psicosociales, el bajo consumo de frutas y verduras (cap. 202), la ingesta de alcohol (cap. 30) y la inactividad física (cap. 13). Muchos de los factores de riesgo establecidos tienden a agruparse en el *síndrome metabólico*, que se caracteriza por adiposidad abdominal, resistencia a la insulina, hiperglucemia, presión arterial elevada, niveles altos de triglicéridos y niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL).⁴ Esta agregación de los factores de riesgo cardiovascular puede derivar en aumentos sinérgicos del riesgo de episodios.

La *edad* es el factor de riesgo más poderoso para el desarrollo de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, especialmente del accidente cerebrovascular (cap. 379), la insuficiencia cardíaca (caps. 52 y 53) y la fibrilación auricular (cap. 58). La edad cronológica representa la exposición total de una persona a múltiples efectos fisiológicos y ambientales sobre su sistema cardiovascular. En el adulto, la incidencia de enfermedades cardiovasculares se duplica, como poco, con cada década adicional de edad, hasta edades avanzadas, cuando la pesada carga de causas concurrentes de mortalidad (cap. 20) limita la progresión.

La influencia del *sexo* de la persona sobre las enfermedades cardiovasculares es importante. En términos absolutos, aproximadamente el mismo número de hombres y mujeres mueren anualmente por enfermedades cardiovasculares en EE. UU. Sin embargo, las mujeres tienden a desarrollar factores de riesgo más tarde en la vida que los hombres y las tasas de incidencia en las mujeres se retrasan unos 10 años con respecto a las de los hombres. No se conoce con certeza la influencia exacta de las hormonas sexuales sobre estas tendencias debidas a la edad, pero se ha observado que, durante la transición menopáusica y después de ella, muchas mujeres desarrollan un empeoramiento de los niveles de factores de riesgo, especialmente en lo referente a lípidos, presión arterial, peso y resistencia a la insulina (cap. 227).

La *raza*, en sí misma, no se considera un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, y los factores de riesgo causal establecidos tienen efectos muy similares en todas las razas y en todos los grupos étnicos. Aun así, la hipertensión tiende a mostrar una prevalencia más alta en personas con antepasados de origen africano, especialmente en entornos con ingesta elevada de sodio, y a mostrar una asociación algo más fuerte con episodios cardiovasculares, especialmente con insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular. En comparación con las personas caucásicas, las que tienen antepasados del este o el sur de Asia presentan un riesgo más alto de desarrollo de síndrome metabólico,

resistencia a la insulina y diabetes, con un índice de masa corporal en general más bajo. No obstante, algunas de las diferencias de riesgo cardiovascular observadas entre grupos étnicos y razas pueden atribuirse a diferencias en cuanto a la situación socioeconómica, más que a la raza o al grupo étnico.

Los niveles de *lípidos en sangre* (cap. 195), tales como el nivel de colesterol sérico total y sus subfracciones, pero en particular el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), presentan una significativa asociación continua y gradual con el riesgo de cardiopatía coronaria y de arteriopatía periférica aterotrombótica.⁵ En comparación, la asociación independiente y directa de lípidos sanguíneos con accidente cerebrovascular y episodios de insuficiencia cardíaca es mucho más débil. Las partículas que contienen apolipoproteína B componen la subpoblación de partículas que contienen colesterol circulante, que representan la fracción de lipoproteínas aterógenas. Estas partículas se consideran elementos centrales en el inicio y el favorecimiento de la aterosclerosis, sobre la base de un volumen considerable de datos científicos, clínicos y epidemiológicos. El 40% de los adultos estadounidenses de 20 años y mayores (o alrededor de 95 millones) tienen niveles de colesterol total por encima del rango deseable, que es inferior a 200 mg/dl, y un 12% (29 millones) tienen niveles elevados, es decir de 240 mg/dl o superiores. Los valores medios de colesterol total han caído de forma pronunciada en décadas recientes, debido a cambios en la composición de la dieta, pero también por el uso más extendido de medicamentos reductores de los niveles de lípidos. En los años setenta, las concentraciones medias de colesterol total eran de aproximadamente 220 mg/dl, mientras que en la actualidad se encuentran por debajo de los 200 mg/dl. Esta mejoría ha contribuido de manera importante a la caída de las tasas de muerte por causas coronarias en ese mismo período. Ensayos clínicos aleatorizados han tipificado inequívocamente al colesterol LDL (y a sus partículas portadoras) como agente causal de la cardiopatía coronaria, y los tratamientos reductores del colesterol LDL (cap. 195) son eficaces para reducir de manera significativa las tasas de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular.⁶

La *presión arterial* (cap. 70) tiene una relación fuerte, continua e independiente con la aparición de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y episodios de insuficiencia cardíaca. En estudios llevados a cabo en todo el mundo en cerca de 1 millón de personas, el riesgo a cualquier edad y para todos los tipos de muerte por enfermedad cardiovascular se duplicaba por cada 20 mmHg que aumentaba la presión arterial sistólica y por cada 10 mmHg que aumentaba la presión arterial diastólica, comenzando por una presión arterial de 115/75 mmHg. En 2017, las directrices estadounidenses sobre presión arterial reasignaron a la definición de hipertensión valores de 130 mmHg o más sistólicos o de 80 mmHg o más diastólicos.

Entre las personas que son normotensas a los 55 años, el riesgo de desarrollo de hipertensión durante el resto de su vida es del 90%. Aproximadamente un tercio de los adultos estadounidenses tienen actualmente hipertensión, y su prevalencia ha ido aumentando debido a la epidemia de obesidad. La hipertensión presenta asociaciones relativas más fuertes con el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca que con la cardiopatía coronaria, en parte debido a sus efectos sobre el remodelado miocárdico y cerebrovascular. En EE. UU., las tasas de tratamiento y control de la hipertensión han ido aumentando gradualmente. El tratamiento eficaz de la hipertensión reduce el riesgo de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y episodios de cardiopatía coronaria.⁷ Los datos actuales indican que un objetivo de menos de 120 mmHg sistólicos (con una presión sistólica promedio de 120-124 mmHg) reduce los episodios cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas en relación con un objetivo inferior a 140 mmHg sistólicos, en pacientes sin insuficiencia cardíaca preexistente o diabetes.⁸ Para diabéticos, un objetivo inferior a 130 mmHg es razonable.⁹

El *tabaquismo* (cap. 29) es uno de los factores de riesgo más potentes de enfermedad cardiovascular. Tras el ajuste por otros factores de riesgo, el tabaquismo supone un riesgo dos o tres veces mayor para todas las manifestaciones de enfermedad cardiovascular, especialmente para cardiopatía coronaria y arteriopatía periférica. Por fortuna, la importante intervención de la sanidad pública en EE. UU. ha reducido la prevalencia del tabaquismo desde alrededor de un 45% en los años sesenta hasta algo menos de un 15% en la actualidad. La prevalencia del tabaquismo sigue siendo más alta en muchos países europeos y asiáticos, y su incremento continuado en algunas partes del mundo conduce a tendencias desfavorables en cuanto a morbilidad y mortalidad. Un extenso volumen de datos indica que la exposición ambiental al humo del tabaco en los no fumadores (fumadores «pasivos») también aumenta considerablemente el riesgo de episodios cardiovasculares (cap. 29) y contribuye a la carga de enfermedad en la población. Asimismo, numerosos datos avalan los efectos beneficiosos del abandono del hábito tabáquico para reducir el riesgo de episodios coronarios y muerte.

El *sobrepeso* y la *obesidad* han ido aumentando en EE. UU. y en todo el mundo. Antes de 1985, menos del 10% de los estadounidenses presentaban obesidad, definida por un índice de masa corporal de 30 kg/m² o superior. Actualmente, no obstante, alrededor del 70% (157 millones) de los estadounidenses adultos tienen sobrepeso u obesidad, con la mitad en cada categoría (cap. 207). El 32% (24 millones) de los niños y jóvenes estadounidenses de 2-19 años padecen sobrepeso u obesidad (cap. 207), también en este caso con alrededor de la mitad en cada grupo.⁸ Los importantes cambios sociales en cuanto a disponibilidad de alimento y contenido de la dieta, asociados a la disminución de la actividad física, han dado lugar a esta epidemia sin precedentes. Aunque el sobrepeso y la obesidad, en sí mismos, son en general débiles factores independientes

predictivos de episodios cardiovasculares a corto plazo, son, sin embargo, importantes elementos favorecedores de presión arterial elevada, niveles altos de glucosa en sangre y perfiles adversos de lípidos, que contribuyen de forma importante a la incidencia de enfermedades cardiovasculares a corto y largo plazo. La existencia de una «paradoja de la obesidad», por la que algunas personas diagnosticadas de enfermedad cardiovascular con sobrepeso u obesidad viven más que las de peso normal, parece obedecer a un inicio más temprano de la enfermedad cardiovascular por el exceso de peso, con menor longevidad total y más tiempo transcurrido con la enfermedad.⁹

La *glucosa sanguínea* (cap. 216) y su marcador en sangre para niveles crónicos, la hemoglobina A_{1c}, muestran una asociación continua e independiente con episodios cardiovasculares. Las personas con diabetes, diagnosticadas o no, corren un riesgo dos o tres veces mayor de sufrir episodios cardiovasculares que las personas sin diabetes, y presentan asimismo un riesgo considerablemente más alto de desarrollar enfermedad renal crónica (cap. 121). La diabetes era relativamente infrecuente antes de los años ochenta, pero la epidemia de obesidad ha dado lugar a un llamativo incremento de la prevalencia de diabetes de tipo 2 y de niveles deficientes de glucosa en ayunas, o *prediabetes*. Actualmente han sido diagnosticadas como diabéticas más de 23 millones de personas en EE. UU., lo cual representa más del 9% de la población adulta, y otros 7,5 millones (en torno al 3,1% de los adultos) padecen diabetes no diagnosticada. Otros 81 millones más de adultos, lo cual equivale a cerca del 34% de la población adulta de EE. UU., tienen prediabetes en la actualidad. Si la tendencia actual continúa, se estima que en EE. UU. un 77% de los hombres y un 53% de las mujeres podrían tener diabetes en 2020. La diabetes afecta de manera desproporcionada a grupos étnicos y raciales no caucásicos, como indios americanos, afroamericanos, asiáticos del Este y del Sur, y latinoamericanos, que presentan una mayor probabilidad a la resistencia a la insulina con un menor índice de masa corporal, en proporción mucho mayor que la población blanca. Por desgracia, el estrecho control de los niveles de glucosa en personas con diabetes no se ha asociado de forma consistente a reducciones importantes del riesgo de enfermedad cardiovascular macrovascular (cap. 216).

Una *dieta inadecuada* (cap. 202) es un factor que contribuye de forma importante a la aparición de obesidad, diabetes, hipertensión e hiperlipidemia. Patrones saludables de alimentación hacen hincapié en una ingesta calórica más baja y se centran en el consumo de frutas y verduras, grasas saludables procedentes de frutos secos y del aceite de oliva, fuentes magras de proteína, como el pescado, y cereales integrales; en una ingesta reducida de sodio, y en un consumo limitado de alimentos procesados, grasas poco saludables y azúcares simples. Este patrón de alimentación es característico de la dieta mediterránea, que se asocia, según se ha comprobado, a una menor incidencia de enfermedad cardiovascular¹⁰ y el patrón de alimentación similar Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) (cap. 202).¹⁰ En comparación, los suplementos de vitaminas, minerales y ácidos grasos n-3, con independencia de la pauta alimentaria, no han demostrado de manera concluyente que reduzcan el riesgo cardiovascular,¹¹ incluso en diabéticos o pacientes con cardiopatía preexistente.¹²

El *alcohol* (cap. 30) exhibe una compleja asociación con los episodios cardiovasculares. Una ingesta moderada de alcohol al día se asocia a un riesgo modestamente más bajo de enfermedad cardiovascular. Con niveles de ingesta más altos, sin embargo, el riesgo de mortalidad total, hipertensión, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca tiende a aumentar. Aunque el consumo importante de alcohol y los patrones compulsivos relacionados se asocian a insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, la asociación del alcohol a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica está menos clara.

La *inactividad física* (cap. 13) y un *estilo de vida sedentario* son también importantes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Las personas que no realizan ninguna actividad física corren mayor riesgo de sufrir episodios cardiovasculares. El riesgo es considerablemente más bajo para las personas que desarrollan alguna actividad física, aunque sea mínima, y los riesgos disminuyen en mayor medida con niveles más altos de actividad, concretamente en la medida en que contribuyen a mejorar la forma física objetiva de la persona. La biología y los riesgos de una vida sedentaria pueden ir más allá de la mera ausencia de actividad física, porque un estilo de vida sedentario, valorado en función de las horas que pasa la persona frente al televisor o el ordenador, parece tener un efecto adverso independiente del tiempo que destina a la realización de actividad física.

Los *antecedentes familiares* constituyen, evidentemente, un importante factor de riesgo cardiovascular, independiente de otros factores de riesgo mensurables. No obstante, los niveles ideales de salud cardiovascular no parecen estar programados genéticamente. Los datos indican que la heredabilidad de una salud cardiovascular ideal es inferior al 20%, lo cual es indicativo de que fuertes influencias ambientales y comportamentales actúan sobre este rasgo.

Nuevos marcadores de riesgo

Los *marcadores sanguíneos de inflamación y daño de órganos diana*, como las concentraciones de proteína C reactiva, troponina de alta sensibilidad o péptido natriurético, parecen presentar significativas asociaciones con la incidencia de episodios cardiovasculares, con independencia de los factores de riesgo establecidos. Por ejemplo, la reducción de los valores de proteína C reactiva con canakinumab, un anticuerpo monoclonal que actúa sobre la interleucina 1 β , puede reducir significativamente los episodios cardiovasculares, con independencia de la reducción de lípidos, en pacientes con infarto de miocardio

previo y concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad de 2 mg/l o más. No obstante, este tratamiento se asoció a mayor riesgo de infecciones y no disminuyó significativamente la mortalidad por todas las causas. En cualquier caso, este ensayo muestra el potencial de los tratamientos dirigidos a nuevos factores de riesgo.

Las pruebas cardíacas no invasivas y de imagen presentan un potencial más patente para detectar la enfermedad preclínica y para orientar la intervención inicial o evitar el tratamiento farmacológico en personas que se consideran de riesgo, pero no presentan evidencia de enfermedad preclínica. Por ejemplo, la evidencia electrocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda supone un significativo exceso de riesgo de cardiopatía coronaria, muy por encima de la presencia de hipertensión y otros factores de riesgo. Niveles altos de calcificación coronaria en las pruebas de tomografía computarizada (TC) de corazón (cap. 50) o un mayor grosor intimal-medial de la carótida medido mediante ecografía en modo B de las arterias carótidas predicen un riesgo más alto de futuros episodios cardiovasculares. Dado que estos marcadores por imagen detectan evidencia de verdaderas enfermedades de interés subyacentes (es decir, hipertrofia ventricular izquierda o aterosclerosis), en lugar de factores de riesgo inespecíficos, son más eficaces para la identificación de personas con alto riesgo de presentar nuevos episodios clínicos, como insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. De todas las modalidades disponibles, la valoración mediante TC de la calcificación de la arteria coronaria es el método más ampliamente disponible para la identificación de personas en riesgo a corto plazo. Por ejemplo, personas asintomáticas con puntuaciones de calcio en la arteria coronaria de más de 100 unidades Agatston corren un riesgo relativo de episodio coronario entre 7 y 10 veces más alto que las personas sin calcificación coronaria, incluso después del ajuste para los principales factores de riesgo establecidos. La puntuación correspondiente al calcio coronario es la forma más eficaz y fiable de reclasificación del riesgo después de una valoración cuantitativa utilizando los factores de riesgo establecidos, con la capacidad de reclasificar correctamente a las personas de bajo riesgo que, no obstante, padecerán un episodio cardiovascular, así como a las de alto riesgo que no lo harán.¹¹

Valoración del riesgo de enfermedad cardiovascular

Estimación del riesgo a corto plazo

Niveles adversos de cualquier factor de riesgo o marcador de riesgo se asocian a un riesgo elevado de sufrir nuevos episodios cardiovasculares. Por otro lado, los factores de riesgo adversos, al combinarse, se suman y en ocasiones son sinérgicos, incrementando el riesgo. Para mejorar la predicción de episodios cardiovasculares y proporcionar una valoración cuantitativa del riesgo, se han desarrollado diversas puntuaciones o ecuaciones multivariantes de riesgo, como las Pooled Cohort Equations.¹² La gran mayoría de las puntuaciones de riesgo disponibles se han centrado en la predicción del riesgo absoluto a 10 años; todas ellas incluyen esencialmente edad, sexo, hábito tabáquico, colesterol y presión arterial, y algunas de ellas consideran también la diabetes, los antecedentes familiares, el índice de masa corporal, la situación socioeconómica o los nuevos biomarcadores. Los criterios de valoración de las distintas ecuaciones de riesgo han variado mucho, desde la predicción de muerte cardiovascular solamente hasta la predicción de episodios coronarios mayores, mortales o no, episodios ateroscleróticos importantes (coronariopatía y accidente cerebrovascular) o una amplia serie de episodios cardiovasculares (entre ellos insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria, angina o claudicación). Por ejemplo, el riesgo a 10 años para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica puede predecirse en hombres y mujeres de 50 años de acuerdo con el sexo, la raza y diferentes niveles de factores de riesgo (e-fig. 46-2), y los riesgos son llamativamente más altos al aumentar la carga del factor de riesgo.

Estimación del riesgo a lo largo de la vida

A pesar del uso extendido de las estimaciones de riesgo a 10 años para orientar las estrategias de prevención, este enfoque tiene importantes limitaciones. Por ejemplo, una consecuencia del peso sustancial de la edad en las ecuaciones de riesgo a 10 años es que los hombres y las mujeres más jóvenes, incluso con una importante carga de factores de riesgo, no tienden a correr un riesgo alto a corto plazo. Cuando se aplican los umbrales de tratamiento a estimaciones de riesgo cuantitativas para establecer directrices clínicas, los hombres menores de 50 años y las mujeres menores de 60 no suelen superar esos umbrales. Por consiguiente, recientes directrices han considerado horizontes de riesgo más amplios, como son 30 años del resto de la vida de la persona. Los factores de riesgo establecidos se asocian a los riesgos de enfermedad cardiovascular a lo largo de la vida del individuo, aunque la naturaleza de las relaciones difiere en ocasiones de las asociaciones a corto plazo, debido a riesgos concurrentes. Por ejemplo, el tabaquismo es un fuerte factor de riesgo de episodios cardiovasculares a corto plazo, pero es un factor predictivo más débil de riesgo de episodios cardiovasculares a lo largo de toda la vida, debido al riesgo simultáneo e importante de muerte por cáncer, que limita el riesgo de enfermedad cardiovascular entre los fumadores cuando se tiene en cuenta toda la vida de la persona. Como resultado, las estimaciones de riesgo a lo largo de la vida pueden favorecer la comunicación en pacientes concretos, aunque queda menos clara la forma en la que deberían utilizarse a la hora de tomar decisiones referentes a la instauración de una terapia farmacológica de prevención.

Prevención de las enfermedades cardiovasculares

En pacientes con dolor torácico estable, el tratamiento guiado mediante angiografía coronaria por TC puede reducir el riesgo de muerte coronaria o infarto de miocardio no mortal en comparación con el tratamiento usual. Dado que los pacientes con enfermedad cardiovascular sintomática corren el mayor riesgo, las intervenciones de prevención, como las modificaciones del estilo de vida y la farmacoterapia para reducir el riesgo, son las más eficaces y rentables cuando se usan como tratamiento para la prevención secundaria de episodios recurrentes. Ejemplos de modificación intensiva del estilo de vida y de tratamientos probados son la administración de ácido acetilsalicílico, estatinas y medicamentos antihipertensores, así como la implantación de dispositivos que pueden prevenir complicaciones como la insuficiencia cardíaca o las arritmias ventriculares, potencialmente mortales (cap. 60).

En lo referente a la prevención primaria, los casos asintomáticos pueden encontrarse en situación de riesgo por antecedentes familiares heredados de enfermedad cardiovascular prematura, por uno o más factores de riesgo considerablemente alto o por múltiples factores de riesgo moderadamente alto. Por ejemplo, el cribado de los hombres daneses de entre 65 y 74 años del aneurisma aórtico abdominal, la enfermedad vascular periférica y la hipertensión redujo la mortalidad en un 7% en los 4 o 5 años siguientes. En la prevención primaria, el ácido acetilsalicílico no es mejor que el placebo en ancianos sanos, en los que reduce la supervivencia libre de discapacidad y la supervivencia global, pero no el riesgo de enfermedad cardiovascular. Incluso en pacientes con diabetes o riesgo moderado de enfermedad cardiovascular, los eventuales beneficios en la prevención de futuros episodios cardiovasculares son neutralizados por los efectos secundarios del ácido acetilsalicílico.

El actual paradigma de prevención primaria consiste en adaptar los esfuerzos de prevención al riesgo absoluto del paciente. Se recomiendan para todas las personas las pertinentes intervenciones sobre el estilo de vida (p. ej., abandono del hábito tabáquico, pérdida de peso, modificación de la dieta), mientras que la terapia farmacológica está recomendada solo en casos en los que cabe esperar que los efectos beneficiosos absolutos superen cualquier posible efecto farmacológico adverso y en los que la relación coste-beneficio sea favorable. Sin embargo, el tratamiento que restablece niveles óptimos de factores de riesgo no implica que el caso tratado vaya a tener las bajas tasas de incidencia observadas en las personas que han mantenido factores de riesgo óptimos siendo adultos jóvenes y ya en la mediana edad. En consecuencia, un concepto cada vez más importante es la *prevención primordial*, que es la prevención, en primer lugar, del desarrollo de factores de riesgo.^{13,14} La prevención primordial requiere centrarse en conductas de salud que previenen el desarrollo de dislipidemia, diabetes e hipertensión, así como en estrategias dirigidas a la población y orientadas a crear un ambiente propicio para conductas saludables. Las aplicaciones de móviles pueden ayudar en el automanejo, crítico en este contexto.¹⁵

Salud cardiovascular: un nuevo paradigma

Tras décadas de descenso de las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares y por accidente cerebrovascular en EE. UU., el nuevo objetivo consiste en promover la salud cardiovascular a nivel individual y en la población, realizar un seguimiento de la misma a lo largo del tiempo y mejorarla mediante actuaciones coordinadas. Dentro del concepto de salud cardiovascular es esencial la observación de niveles óptimos de siete conductas y factores (tabla 46-1) que se asocian a la salud cardiovascular ideal. A pesar de que alrededor del 40% de los estadounidenses adultos consideran que gozan de una salud cardiovascular ideal, menos del 1% mantienen esos siete parámetros en niveles ideales, principalmente debido a una dieta de mala calidad. Las personas que se mantienen en niveles altos de salud cardiovascular desde la juventud hasta la mediana edad muestran resultados muy favorables desde la mediana edad hasta edades avanzadas, consistentes en longevidad considerablemente mayor; mejor calidad de vida; incidencia sustancialmente más baja de episodios de enfermedad cardiovascular, de desenlace mortal o no; menor incidencia de otras enfermedades crónicas del envejecimiento, entre ellas cáncer, demencia y tromboembolia venosa; menor carga de aterosclerosis subclínica (p. ej., grosor intimal-medial de la carótida, calcificación de arteria coronaria); niveles más altos de función cognitiva a edades medias y avanzadas, y reducción de los costes de atención médica. Estos resultados se observan en todos los segmentos de la población, así como a todas las edades y en ambos sexos.

Las personas que siguen un estilo de vida saludable desde que son adultos jóvenes hasta la mediana edad conservarán la salud cardiovascular ideal con una probabilidad mucho mayor que las personas sin ningún propósito a este respecto: el 60% del primer grupo frente al 3% del segundo mantuvieron factores de salud cardiovascular ideal en la mediana edad. La promoción de la salud cardiovascular representa, así pues, un paradigma de primera importancia y una gran oportunidad en las iniciativas de salud pública.

Futuro de la epidemiología cardiovascular

Décadas de éxitos de investigación en epidemiología observacional siguen proporcionando nuevos datos referentes a marcadores de riesgo y tendencias en el terreno de las enfermedades cardiovasculares, así como en relación con la influencia de la exposición en el útero materno y en las primeras etapas de la vida sobre el curso vital de las enfermedades cardiovasculares. Entre las nuevas técnicas utilizadas para valorar la exposición

TABLA 46-1 DEFINICIONES DE SALUD CARDIOVASCULAR DEFICIENTE, INTERMEDIA E IDEAL PARA SIETE PARÁMETROS EN ADULTOS Y NIÑOS

PARÁMETRO	DEFICIENTE	INTERMEDIA	IDEAL
TABAQUISMO ACTUAL			
Adultos	Sí	Anterior ≤ 12 meses	Nunca o cese del consumo > 12 meses
Niños	Probado en los últimos 30 días	—	Nunca lo ha probado; nunca ha fumado un cigarrillo entero
ÍNDICE DE MASA CORPORAL			
Adultos	30 kg/m ²	25-29,9 kg/m ²	< 25 kg/m ²
Niños	> percentil 95	Percentil 85-95	< percentil 85
ACTIVIDAD FÍSICA			
Adultos	Ninguna	1-149 min de actividad moderada o 1-74 min de actividad intensa por semana	≥ 150 min de actividad moderada o ≥ 75 min de actividad intensa por semana
Niños	Ninguna	1-59 min de actividad moderada o intensa todos los días	≥ 60 min de actividad moderada o intensa todos los días
PUNTUACIÓN DE UNA DIETA SANA*			
Adultos	Cumple 0-1 componentes	Cumple 2-3 componentes	Cumple 4-5 componentes
Niños	Cumple 0-1 componentes	Cumple 2-3 componentes	Cumple 4-5 componentes
COLESTEROL TOTAL			
Adultos	≥ 240 mg/dl	200-239 mg/dl o tratados hasta el objetivo	< 200 mg/dl sin tratar
Niños	≥ 200 mg/dl	170-199 mg/dl	< 170 mg/dl sin tratar
PRESIÓN ARTERIAL			
Adultos	PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90 mmHg	PAS 120-139 o PAD 80-89 mmHg o tratados hasta el objetivo	< 120 / < 80 mmHg sin tratar
Niños	> percentil 95	Percentil 90-95 o PAS ≥ 120 o PAD ≥ 80 mmHg	< percentil 90 sin tratar
GLUCOSA EN AYUNAS			
Adultos	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl o tratados hasta el objetivo	< 100 mg/dl sin tratar
Niños	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl o tratados hasta el objetivo	< 100 mg/dl sin tratar

PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica.

*La puntuación de una dieta sana consta de cinco componentes, que incluyen baja ingesta de sodio, bajo consumo de bebidas con edulcorantes y alto consumo de frutas/verduras, pescado y cereales integrales. Adaptado de Coorey GM, Neubeck L, Mulley J, et al. Effectiveness, acceptability and usefulness of mobile applications for cardiovascular disease self-management: systematic review with meta-synthesis of quantitative and qualitative data. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:505-521.

ambiental y comportamental, la fisiología, el estado de salud y los precursores de enfermedad se encuentran la epigenética, la proteómica, la metabolómica y las técnicas de imagen de alta resolución. Con estos recursos, la investigación epidemiológica ha avanzado, mejorando la tipificación del ciclo vital de las enfermedades cardiovasculares, en personas y poblaciones vivas, y el conocimiento de la compleja interacción de genes y entorno. Por ejemplo, estudios de los genotipos de individuos en los extremos de la distribución de los niveles de colesterol LDL han llevado al descubrimiento de polimorfismos en un gen llamado proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9*). Aunque tales polimorfismos son muy infrecuentes, mutaciones específicas de sentido alterado y mutaciones de terminación en mujeres y hombres blancos y afroamericanos se asocian a niveles de colesterol LDL notablemente más bajos a lo largo de la vida. Por su parte, los portadores de estos polimorfismos presentaron una incidencia de cardiopatía coronaria entre un 47 y un 88% más baja durante 15 años de seguimiento a medianas edades, en comparación con personas sin tales polimorfismos. *PCSK9* se ha convertido en una nueva diana terapéutica para reducir el riesgo cardiovascular aterosclerótico. Otros genes, como el de la proteína similar a la angiopoyetina 3 (*ANGPL3*), también pueden ser pronto objetivos terapéuticos.¹⁶

Un segundo foco emergente en la investigación epidemiológica cardiovascular ha sido el estudio de los efectos de las actuaciones de salud pública y política social sobre las poblaciones. Por ejemplo, diversos estudios han demostrado marcadas reducciones en el número de hospitalizaciones por infarto agudo de miocardio registradas después del inicio de la prohibición de fumar en sitios cerrados. Estudios de modelos han recogido datos de numerosas fuentes epidemiológicas y han puesto de manifiesto que entre un 50 y un 75% de las reducciones en las tasas de mortalidad por causas coronarias en países occidentales son atribuibles a cambios en los niveles de factores de riesgo en la población, a pesar de que dicha tendencia está viéndose contrarrestada por un reciente empeoramiento de la prevalencia de obesidad y diabetes; el porcentaje restante es atribuible probablemente a avances en los tratamientos médicos y quirúrgicos. La disponibilidad generalizada de historias clínicas electrónicas y las tecnologías de dispositivos portátiles ofrecen un futuro prometedor para los estudios de epidemiología cardiovascular en segmentos cada vez más amplios y definidos de la población.

- A2. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:957-967.
- A3. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2:775-781.
- A4. Kalkman DN, Brouwer TF, Vehmeijer JT, et al. J curve in patients randomly assigned to different systolic blood pressure targets: an experimental approach to an observational paradigm. *Circulation.* 2017;136:2220-2229.
- A5. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018;378:e1-e14.
- A6. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019;380:33-44.
- A7. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:23-32.
- A8. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379:1540-1550.
- A9. Aug T, Halsey J, Kromhout D, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol.* 2018;3:225-234.
- A10. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-1131.
- A11. Newby DE, Adamson PD, Berry C, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2018;379:924-933.
- A12. Guiguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164:804-813.
- A13. Karmali KN, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, et al. Drugs for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: an overview of systematic reviews. *JAMA Cardiol.* 2016;1:341-349.
- A14. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2176-2198.
- A15. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390:2256-2265.
- A16. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med.* 2018;379:1499-1508.
- A17. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med.* 2018;379:1519-1528.
- A18. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med.* 2018;379:1509-1518.
- A19. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379:1529-1539.
- A20. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392:1036-1046.



Bibliografía de grado A

- A1. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:1289-1297.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

FUNCIÓN CARDÍACA Y CIRCULATORIA

ANDREW R. MARKS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El corazón tiene la gigantesca tarea de bombear cantidades suficientes de sangre para satisfacer sus propias demandas metabólicas y las de los demás órganos. Es el único órgano que causa la muerte si deja de funcionar durante solo unos minutos. El corazón cumple continuamente con su función fisiológica mediante diversas funciones eléctricas, contráctiles y estructurales que controlan el flujo de sangre a los órganos.

ESTRUCTURA DEL CORAZÓN

Desarrollo cardíaco

En los seres humanos se forma un tubo cardíaco lineal a partir de la cresta cardíaca primaria, entre los días 21 y 23 de la gestación. El tubo cardíaco se pliega y se forman las trabéculas del ventrículo el día 26 de la gestación (e-fig. 47-1). En la semana 6 se cierra la comunicación interventricular del embrión, seguido de un engrosamiento y remodelado de las paredes ventriculares en el primer trimestre. Al final de la semana 7 la parte esencial del desarrollo cardíaco ha concluido, aunque el corazón sigue aumentando de tamaño durante toda la gestación.

Células eléctricas

El corazón es una bomba muscular controlada por descargas eléctricas periódicas de miocitos especializados del sistema de conducción (cap. 55). La base molecular de la actividad eléctrica del corazón es la activación de canales de conducción de iones específicos (fig. 47-1). La activación e inactivación coordinadas de los canales iónicos cardíacos regulan el potencial de membrana de las células cardíacas, lo que origina una secuencia de despolarización rápida, seguida por repolarización. Esta actividad eléctrica, que se manifiesta en la superficie del cuerpo en el electrocardiograma (ECG), se conoce como potencial de acción, y es responsable de la activación de la contracción del músculo cardíaco. A la frecuencia cardíaca habitual de 70 latidos/min, el corazón late aproximadamente 100.000 veces al día, o 37 millones de veces al año, lo que corresponde a 3.000 millones de latidos en una vida de 80 años de duración. Si la señal no se propaga por el corazón (p. ej., bloqueo cardíaco) o si adopta ritmos anómalos (arritmias) demasiado lentos (bradicardia) o demasiado rápidos (taquicardia), se puede producir

la muerte (cap. 56). Hay estudios que indican que las arritmias cardíacas pueden ser generadas por escape de calcio en los miocardiocitos, lo que indica un posible nuevo objetivo terapéutico para una nueva generación de antiarrítmicos.

Canales iónicos

Los canales de sodio, potasio y calcio determinan la actividad eléctrica del corazón abriéndose y cerrándose con una elaborada coreografía que determina el potencial de acción del corazón. La regulación eléctrica del corazón, que se refleja en las concentraciones relativas de los iones dentro y fuera de los miocitos cardíacos, determina las cinco fases del potencial de acción (cap. 55). El potencial de acción se inicia cuando la apertura de los canales de sodio permite la entrada rápida de sodio (fase 0) en el sentido de su gradiente de concentración (≈ 145 mmol fuera de la célula del músculo cardíaco y ≈ 10 mmol dentro). Tras un breve período de repolarización temprana debido a la activación de los canales de potasio (fase 1), la entrada rápida de sodio despolariza la célula, lo que activa los canales de calcio y la entrada de calcio (fase 2) en el sentido de su gradiente de concentración (≈ 3 mmol fuera, ≈ 100 nmol dentro). Esta entrada de calcio desencadena el par de excitación-contracción, cuyo resultado es el bombeo por el corazón. Entonces se abren los canales de potasio y se produce la repolarización (fase 3), al salir el potasio de la célula en el sentido de su gradiente de concentración (≈ 4 mmol fuera, ≈ 135 mmol dentro). El potencial de membrana recupera el nivel de reposo de unos -90 mV (fase 4). La mutación en los genes que codifican los canales iónicos se ha asociado a formas hereditarias de arritmias ventriculares y auriculares (caps. 58 y 59).

Sistema de conducción

Las células marcapaso especializadas del nódulo sinoauricular (fig. 47-2) tienen potenciales de reposo ligeramente superiores (menos negativos) y se despolarizan gradualmente durante la fase 5, debido a la actividad de los canales de potasio y de calcio y de los canales modulados por nucleótidos cíclicos y activados por la hiperpolarización, que son responsables de una pequeña corriente de entrada (despolarizante). En el corazón normal, las células marcapaso son las primeras que se despolarizan, y desencadenan la ulterior despolarización de las células de las fibras de conducción especializada que propagan la señal eléctrica por todo el músculo cardíaco de forma muy uniforme e integrada. La activación eléctrica (despolarización) que se disemina por la aurícula hasta el nódulo auriculoventricular (AV) se refleja en la onda P del ECG (cap. 48). La ralentización de la conducción en el nódulo AV es responsable del intervalo PR del ECG. Después de atravesar el nódulo AV, la señal de despolarización entra en el haz de His, en el que la conducción es rápida. El haz de His se divide en sus ramas derecha e izquierda, que transportan las señales de despolarización a los ventrículos y son responsables del complejo QRS en el ECG. La repolarización se representa mediante el segmento ST y las ondas T y U del ECG.

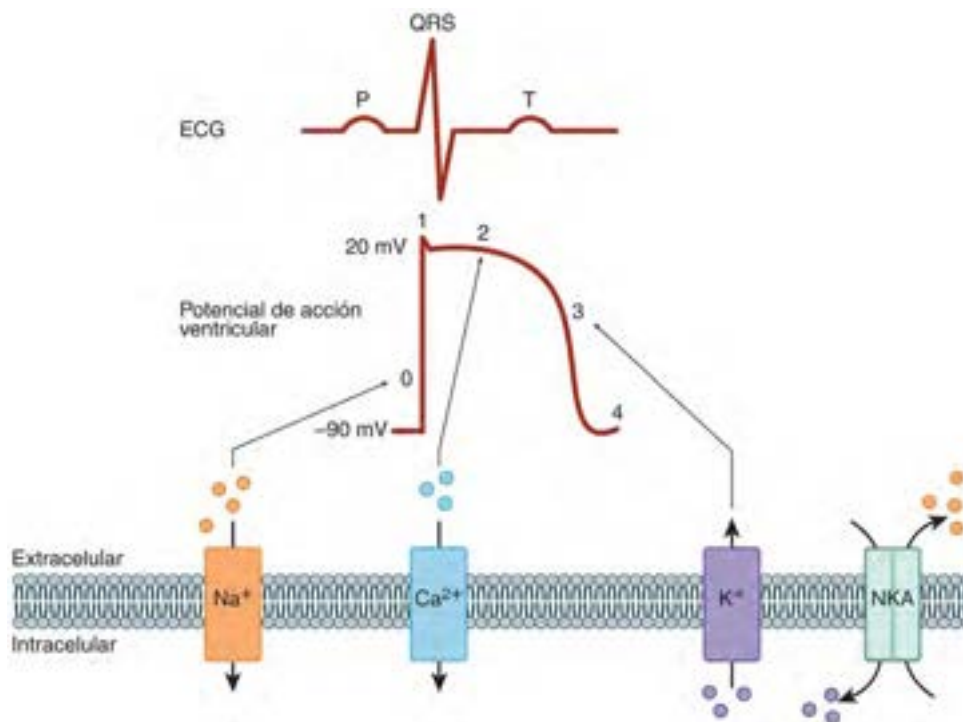


FIGURA 47-1. Potencial de acción cardíaco y canales iónicos. La contracción del miocardio comienza cuando se abren los canales de sodio y los iones de sodio, que tienen carga positiva, entran en la célula y producen la despolarización de la membrana (fase 0). En las fases 1, 2 y 3 los iones de calcio entran en la célula por los canales de calcio de tipo L, mientras que el potasio sale de la célula por los canales de potasio dependientes del voltaje. Estas tres fases corresponden a la contracción del miocardio, que a su vez se corresponde con el complejo QRS en el electrocardiograma de superficie (ECG). La trifosfatasa de adenosina de sodio y potasio (NKA) colabora para que el sistema recupere el estado de reposo.

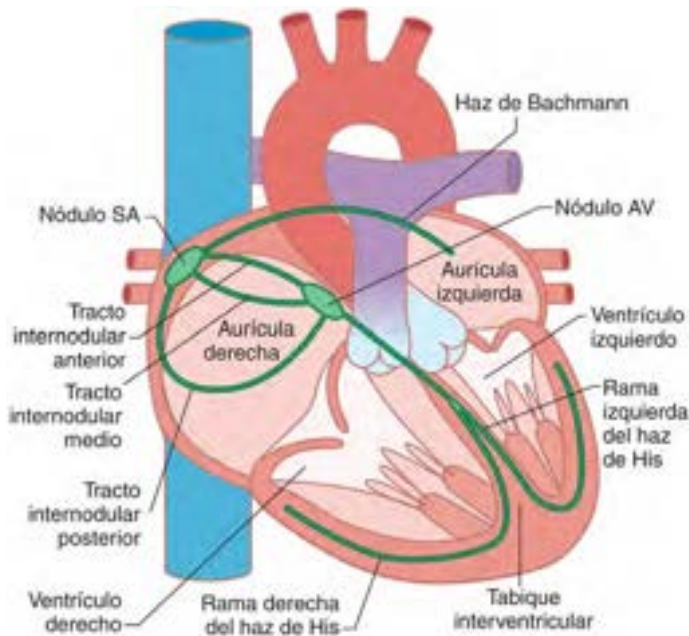


FIGURA 47-2. Anatomía del corazón. La anatomía del corazón comprende componentes eléctricos y estructurales. El impulso eléctrico que dirige la contracción cardíaca se origina en el nódulo sinoauricular (SA) y se transmite rápidamente por la aurícula, por medio de vías de conducción especializadas. Los impulsos convergen en el nódulo auriculoventricular (AV) donde, tras una breve pausa, se transmiten rápidamente a los ventrículos por medio del haz de His, que está formado por células de Purkinje especializadas. La sangre pasa de las aurículas a los ventrículos a través de las válvulas tricúspide y mitral durante la diástole. En la sístole, la sangre de los ventrículos se bombea a la arteria pulmonar y a la aorta, a través de las válvulas pulmonar y aórtica, respectivamente.

Células contráctiles

El músculo cardíaco se compone de miles de millones de células individuales, que se denominan *miocardiocitos* y que contienen la elaborada maquinaria que se precisa para la contracción coordinada que bombea la sangre. Cada miocardiocito está conectado con sus vecinos por medio de uniones especializadas que les permiten actuar como una sola unidad contráctil.

Los miocardiocitos están llenos de proteínas contráctiles especializadas dispuestas en unidades altamente reguladas, denominadas sarcómeros, que aportan a los músculos patrones característicos llamados estrías (e-fig. 47-2). En consecuencia, al igual que le sucede al músculo esquelético, el músculo cardíaco se denomina estriado, para diferenciarlo del músculo liso, constituyente de la vasculatura y de otros órganos como vejiga, útero y estómago. Los miocardiocitos también cuentan con mitocondrias, que proporcionan la energía (trifosfato de adenosina [ATP]) necesaria para alimentar las contracciones (sístoles) y las relajaciones (diástoles).

Ultraestructura

La unidad básica del sistema de contracción es el sarcómero, que se define desde el punto de vista anatómico como la distancia entre dos líneas Z, en las que se anclan filamentos delgados compuestos por actina, tropomiosina y troponina. Estos filamentos se deslizan sobre los filamentos gruesos (compuestos por miosina y titina) para acortar la longitud del sarcómero, proceso en el que interviene el calcio. Las mutaciones en los genes que codifican las proteínas contráctiles se han relacionado con miocardiopatías dilatadas e hipertróficas (cap. 54). Las proteínas contráctiles están rodeadas por una membrana rellena de calcio, que se denomina retículo sarcoplásmico. El retículo sarcoplásmico forma asociaciones especializadas con los túbulos transversos, que son invaginaciones de la membrana plasmática que contienen canales de calcio sincronizados con el voltaje. Cuando el músculo se activa por la despolarización de su membrana, su señal eléctrica viaja a la profundidad del músculo a través de los túbulos transversos. En el interior del músculo, la señal de despolarización eléctrica activa los canales sincronizados con el voltaje, que se abren para permitir que entre una pequeña cantidad de calcio en los miocitos. Esta entrada de calcio activa a su vez el receptor de rianodina de tipo 2 (RyR2) (canales de liberación de calcio) del retículo sarcoplásmico. Los canales RyR2 se abren y liberan calcio del retículo sarcoplásmico suficiente para multiplicar por 10 su concentración en el mioplasma. Como resultado, el calcio se une a la troponina C de los filamentos delgados e induce un cambio de conformación que permite el entrecruzamiento entre la actina y la miosina, lo que produce el deslizamiento de los filamentos, el acortamiento del sarcómero y la contracción del músculo. La hidrólisis del ATP proporciona la energía necesaria para

generar la fuerza de la interacción entre la actina y la miosina. La conversión de la energía eléctrica (despolarización de la membrana celular) en energía mecánica se conoce como acoplamiento excitación-contracción. El músculo cardíaco se relaja cuando la ATPasa del retículo sarcoplásmico vuelve a bombear calcio al retículo sarcoplásmico.

Señales que regulan la contracción

Se puede aumentar la fuerza de la contracción durante una situación estresante mediante la activación de la vía β -adrenérgica, que aumenta la cantidad de calcio liberado y la tasa de captación del calcio por el retículo sarcoplásmico (e-fig. 47-3). Los β -agonistas (p. ej., adrenalina o noradrenalina) se unen a los receptores β -adrenérgicos para activar la adenilil ciclasa, que genera monofosfato de adenosina cíclico y activa la proteína cinasa A. Esta fosforila el fosfolambán, el canal del calcio regulado por voltaje, el receptor de rianodina/canal de liberación de calcio y las proteínas reguladoras del sarcómero, lo que da lugar a un incremento de la liberación de calcio a partir del retículo sarcoplásmico y potencia la contractilidad del corazón.

Células no musculares

Aunque el corazón es una bomba muscular, el 60-70% de sus células son fibroblastos cardíacos, no miocitos. Estos fibroblastos proporcionan componentes fundamentales de la matriz extracelular, que determinan la estructura del corazón. El colágeno, producido por los fibroblastos cardíacos, es un componente destacado de la matriz extracelular, donde forma una red que rodea los miocardiocitos y crea tejido capaz de soportar la sobrecarga que supone el bombeo constante. En ciertas patologías, tales como hipertensión, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, los fibroblastos del corazón responden a la sobrecarga generando un exceso de matriz extracelular, que produce fibrosis, lo cual puede alterar la función cardíaca. Diversos tratamientos, como los hipolipidmiantes con estatinas o fibratos, o los antihipertensores con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, β -bloqueantes y antagonistas del receptor de angiotensina, ejercen parte de sus efectos beneficiosos sobre los fibroblastos cardíacos reduciendo la fibrosis, lo que determina un remodelado «inverso» del corazón favorable. Linajes de fibroblastos residentes median la fibrosis cardíaca inducida por sobrecarga de presión.

ANATOMÍA DEL CORAZÓN

La principal cavidad del corazón en la que se bombea sangre es el ventrículo izquierdo, que tiene una pared gruesa y está formado por miles de millones de miocardiocitos conectados entre sí por uniones comunicantes. El ventrículo derecho, cuya pared es más delgada, está separado del ventrículo izquierdo por el *tabique interventricular*. Sobre los ventrículos están las aurículas derecha e izquierda, que son cámaras con paredes delgadas que reciben la sangre venosa, que circula a baja presión; están separadas de los ventrículos por la *válvula tricúspide* en el lado derecho y por la *válvula mitral* en el lado izquierdo. Estas válvulas están conectadas con los *músculos papilares* (que nacen de las paredes ventriculares) por medio de *cuerdas tendinosas*. El gradiente de presión que existe entre los ventrículos y las aurículas abre las válvulas AV. Los músculos papilares ayudan a fijar las posiciones de las válvulas e impiden que la sangre retroceda durante la contracción. Las *válvulas aórtica y pulmonar* separan los ventrículos izquierdo y derecho de sus conexiones arteriales y permiten la salida de la sangre de los ventrículos.

Flujo sanguíneo coronario

Las arterias coronarias reciben la sangre de la aorta, directamente por encima de la válvula aórtica, y recorren el epicardio que rodea al corazón para suministrar sangre al músculo cardíaco (v. fig. 51-1). La presión diastólica en la aorta ascendente inmediatamente por encima de la válvula aórtica determina la mayor parte del flujo sanguíneo en las coronarias normales (no estenosadas) cuando el corazón se encuentra en fase de relajación. En la sístole, el flujo coronario depende de la presión intracavitaria del ventrículo izquierdo, que iguala a la presión en el interior de la pared miocárdica interna, en la que las arterias coronarias quedan comprimidas durante la sístole. La sangre de las coronarias fluye hacia el epicardio durante la sístole y la diástole, pero al endocardio fluye principalmente en la diástole.

Regulación del metabolismo del sistema cardiovascular

El músculo cardíaco precisa un aporte constante de oxígeno y de otros metabolitos. El aumento del consumo de energía debido al aumento de la contractilidad que se precisa cuando aumentan la presión o la frecuencia cardíaca (p. ej., al hacer ejercicio) solo se puede atender aumentando el flujo sanguíneo coronario. Las señales que aumentan el flujo sanguíneo coronario (hasta sextuplicarlo) son el óxido nítrico, la adenosina, las bradicininas, las prostaglandinas y el dióxido de carbono. La degradación del ATP es la fuente de la adenosina, mientras que el óxido nítrico se produce por la acción de las sintasas del óxido nítrico, que metabolizan el aminoácido L-arginina. Los mecanismos de autorregulación, como la constricción en respuesta al aumento de las presiones lumenales y la dilatación en respuesta a la reducción de

la presión, también desempeñan un papel en la determinación del flujo sanguíneo coronario. Otros factores metabólicos que causan vasoconstricción son los péptidos de la endotelina, la serotonina, la 5-hidroxitriptamina, el tromboxano, la angiotensina II y la estimulación β_1 -adrenérgica.

Las vías simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo y el sistema renina-angiotensina ejercen potentes efectos de regulación de la función cardiovascular. El sistema nervioso simpático interpreta el papel principal en la respuesta a las situaciones estresantes (p. ej., respuesta de enfrentamiento o huida) al aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica y reducir el tono vascular. En la regulación de la función cardiovascular por el sistema nervioso simpático intervienen la noradrenalina, que se libera en las terminaciones nerviosas, y la adrenalina, que es liberada por las suprarrenales. La adrenalina interviene en la transmisión de señales β -adrenérgicas: aumenta la frecuencia cardíaca y produce la vasodilatación del lecho arterial central, de forma que disminuye la poscarga, lo que a su vez ayuda a aumentar el gasto cardíaco.

Los nódulos sinoauricular y AV son regulados por inervación parasimpática que ralentiza la frecuencia de activación del marcapasos y la conducción a través del nódulo AV mediante la liberación de acetilcolina. La vasoconstricción del sistema venoso es mediada por el sistema nervioso simpático, que limita la pérdida de líquidos y sangre tras un traumatismo.

El sistema renina-angiotensina también regula la presión arterial, la vasoconstricción periférica y la contractilidad, en coordinación con el sistema simpático. Ambos sistemas son activados crónicamente en la insuficiencia cardíaca (cap. 52), cuya progresión se ve favorecida por el consiguiente remodelado inadecuado del sistema cardiovascular. La reducción de la perfusión renal y de la liberación de sodio a la mácula densa, o el incremento de la actividad simpática, inducen liberación de la hormona renina a partir de la mácula densa en el aparato yuxtaglomerular del riñón. La renina favorece la producción de angiotensina II, potente vasoconstrictor de las arterias periféricas y coronarias. Por su parte, la angiotensina II facilita la producción de la hormona conservadora de sodio aldosterona por la glándula suprarrenal (cap. 214). En conjunto, estas señales producen retención de sodio y elevación de la presión arterial.

FISIOLOGÍA DEL CORAZÓN Y CONTROL DE LA CIRCULACIÓN

Energía del corazón

La principal fuente inmediata de energía en el corazón es la oxidación de ácidos grasos y de glucosa. Cuando el aporte de oxígeno disminuye, se favorece el metabolismo de la glucosa porque genera más ATP por oxígeno consumido. El corazón apenas puede hacer metabolismo anaerobio (es decir, glucólisis), por lo que depende del oxígeno para su funcionamiento. Por ejemplo, en condiciones de hipoxia, de isquemia y de intoxicación por monóxido de carbono, la función cardíaca se deteriora de inmediato.

El metabolismo basal, el trabajo mecánico total realizado por el corazón, la contractilidad y la frecuencia cardíaca determinan el consumo de oxígeno y de energía del corazón. En el acoplamiento excitación-contracción hay dos pasos clave que precisan consumo de energía (hidrólisis del ATP): la liberación de la interacción entre la cabeza de la miosina y la actina, y la recaptación de calcio por el retículo sarcoplásmico.

El trabajo mecánico del corazón viene determinado por la *superficie de presión-volumen* total, que está relacionada con el número de entrecruzamientos de actina y miosina formados durante la contracción. Es la suma del trabajo externo realizado por el corazón para bombear la sangre del ventrículo a la aorta (que se representa por la superficie abarcada por la curva de presión-volumen) más la energía almacenada en el miocardio al final de la contracción. El aumento de la contractilidad precisa de un aumento del consumo de oxígeno, puesto que el aumento de la cantidad de calcio liberado del retículo sarcoplásmico precisa de un aumento del ATP y del consumo de oxígeno a fin de devolver al retículo sarcoplásmico el calcio liberado, por medio de la ATPasa del retículo sarcoplásmico. Según estos principios, para aumentar la frecuencia cardíaca es preciso incrementar el consumo de oxígeno. Si la frecuencia cardíaca aumenta de 70 a 140 latidos/min durante el ejercicio o las situaciones estresantes, el consumo de oxígeno prácticamente se duplica con respecto al valor basal.

Contractilidad y relajación

Ciclo cardíaco

En los seres humanos en reposo, el corazón late aproximadamente una vez por segundo. En cada latido el corazón pasa por una serie de cuatro acontecimientos hemodinámicos, manifestados por variaciones de las presiones y los volúmenes (e-fig. 47-4) y de la actividad eléctrica, que se representa por el ECG. Cuando el músculo cardíaco se encuentra relajado al final de la diástole, la presión ventricular se encuentra en su nivel de reposo (*presión telediastólica*) y los volúmenes ventriculares son máximos (*volumen telediastólico*). La presión aórtica disminuye según va saliendo por la aorta hacia la circulación periférica, la sangre bombeada en la contracción ventricular previa. La contracción auricular aporta un refuerzo final al volumen ventricular inmediatamente

TABLA 47-1 INTERVALOS DE VALORES HEMODINÁMICOS EN REPOSO NORMALES

PRESIÓN

Venosa central (media): 0-5 mmHg
Aurícula derecha (media): 0-5 mmHg
Ventrículo derecho (sistólica/diastólica): 20-30/0-5 mmHg
Arteria pulmonar (sistólica/diastólica): 20-30/8-12 mmHg
Aurícula izquierda (media): 8-12 mmHg
Ventrículo izquierdo (sistólica/diastólica): 100-150/8-12 mmHg
Aórtica (sistólica/diastólica): 100-150/70-90 mmHg

MEDICIONES RELACIONADAS CON EL VOLUMEN

Volumen telediastólico del ventrículo derecho: 70-100 ml
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo: 70-100 ml
Volumen latido: 40-70 ml
Índice cardíaco: 2,5-4 l/min/m ²
Fracción de eyección: 55-70%

RESISTENCIA ARTERIAL

Resistencia vascular sistémica: 10-20 mmHg · min/l
Resistencia vascular pulmonar: 0,5-1,5 mmHg · min/l

antes de la sístole ventricular. La contracción ventricular hace que aumente la presión en el ventrículo; cuando esta presión supera a la de la aurícula, la válvula mitral se cierra. Pero como la presión ventricular sigue siendo menor que la aórtica, la válvula aórtica permanece cerrada, y no entra ni sale sangre del ventrículo en esta primera fase del ciclo cardíaco, la fase de *contracción isovolumétrica*. Durante la sístole, la presión ventricular termina por superar a la aórtica, y en ese momento se abre la válvula aórtica, sale la sangre por la aorta y el volumen ventricular disminuye durante la fase de *eyección* del ciclo. Al final de la sístole, cuando la contracción es máxima, finaliza la eyección, y los volúmenes ventriculares alcanzan sus valores mínimos (*volumen telesistólico*). El volumen de sangre expulsada, que se denomina *volumen latido o sistólico* (VS), se define como la diferencia entre los volúmenes telediastólico y telesistólico. La fracción de eyección (FE), que se define como el porcentaje del volumen telediastólico (VTD) que se expulsa en una contracción ($FE = 100 \times VS/VTD$), es un índice de la función cardíaca. La siguiente fase del ciclo tiene lugar cuando el músculo cardíaco se relaja, las presiones ventriculares son menores que la presión de la aorta y la válvula aórtica se cierra. Durante esta fase de *relajación isovolumétrica*, los volúmenes ventriculares permanecen constantes porque, de nuevo, las válvulas mitral y aórtica están cerradas. Cuando la presión ventricular cae por debajo de las presiones auriculares, las válvulas mitral y tricúspide se abren, y la sangre pasa de las aurículas a los ventrículos en la fase de *llenado*.

Estas cuatro fases del ciclo cardíaco se pueden representar con un *diagrama de presión y volumen* (e-fig. 47-5), en el que se indica la presión ventricular instantánea frente al volumen, a fin de calcular la *curva de presión y volumen*. Similares efectos se producen en los lados derecho e izquierdo del corazón, pero con mayores presiones en el lado izquierdo (tabla 47-1).

Relaciones entre la presión y el volumen

El volumen de la cavidad ventricular se correlaciona con la longitud de sus músculos y de sus sarcómeros. En el ventrículo izquierdo, con su sección circular, la ley de Laplace define la relación entre la presión en el interior de la cavidad (P), la tensión muscular (T, fuerza/unidad de superficie de la sección del músculo), el grosor de la pared ventricular (h) y el radio interno de la cavidad (R): $P \approx 2 \cdot T \cdot h/R$. El calcio y la longitud del músculo cardíaco determinan la fuerza (fig. 47-3). Cada músculo está compuesto por una alineación de haces de sarcómeros. La fuerza máxima se logra cuando la longitud del sarcómero es de aproximadamente 2,2 a 2,3 μm , con lo que se logra la superposición óptima de los filamentos gruesos y los delgados. Cuando la longitud del sarcómero es inferior a 2 μm , los extremos de los filamentos delgados contactan entre sí, lo que ocasiona una reducción de la fuerza. Por el contrario, cuando los sarcómeros se estiran más de 2,3 μm , la fuerza disminuye debido a la reducción de la superposición entre las cabezas de la miosina y la actina.

Las relaciones entre fuerza y longitud, que se determinan midiendo la fuerza desarrollada por diferentes longitudes del músculo impidiendo que el músculo se acorte (contracciones isométricas), caracterizan las propiedades contráctiles sistólicas y diastólicas del músculo cardíaco. Al aumentar la longitud del músculo, la fuerza telesistólica aumenta en mayor medida que la fuerza telediastólica. La diferencia en la fuerza al final de la diástole con respecto al final de la sístole aumenta al hacerlo la longitud del músculo, porque el músculo estirado desarrolla más fuerza. Esta relación entre fuerza y longitud se conoce como ley de Frank-Starling del corazón.

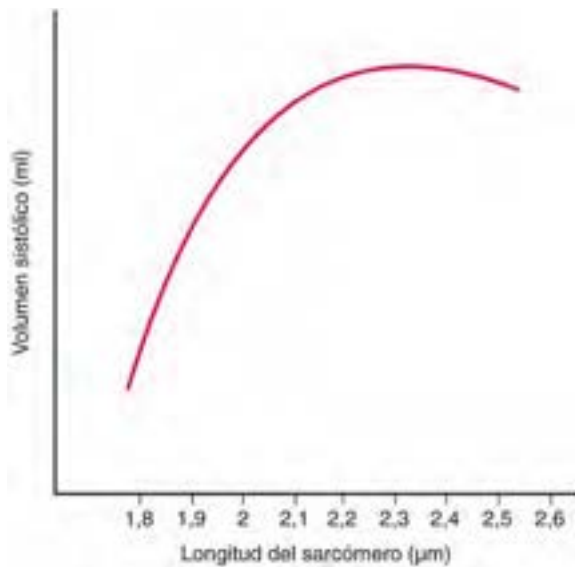


FIGURA 47-3. Ley de Starling. El gasto cardíaco, representado por el volumen sistólico (volumen telediastólico menos volumen telediastólico) en función de la distensión inicial del sarcómero. Cuanto mayor sea la distensión inicial de las fibras durante la diástole, lo que se conoce como precarga, más fuerza se genera en la sístole.

Trabajo del corazón

El rendimiento cardiovascular se refleja en la presión arterial y en el gasto cardíaco (flujo sanguíneo arterial medio), que a su vez depende de cuatro factores: la precarga, la poscarga, la contractilidad ventricular y la frecuencia cardíaca.

La *precarga*, que hace referencia al grado de distensión de los sarcómeros inmediatamente antes de la sístole, se define como la presión o el volumen telediastólicos. La ley de Frank-Starling del corazón determina que la presión ventricular y el gasto cardíaco varían con la precarga, de forma que una disminución de esta reduce el volumen y la presión telediastólicos, la presión máxima y el volumen latido. A la inversa, el aumento de la precarga eleva la presión y el gasto ventriculares, hasta donde se puede aumentar la precarga. Con presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo de 20 a 25 mmHg y superiores se produce una exudación de líquido en los alvéolos y edema pulmonar (cap. 52).

La *poscarga* se refiere a la oposición que el ventrículo debe superar para expulsar la sangre. La presión arterial máxima refleja la carga máxima que se impone a los miocardiocitos, según la ley de Laplace (que ya hemos mencionado: $P \approx 2T \cdot h/R$). Si no hay obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo, la presión arterial refleja la poscarga de los miocitos, igual que la *resistencia periférica total* (RPT), que corresponde al tono de los vasos de resistencia. La RPT es el cociente entre la caída media de la presión en el sistema arterial (presión arterial media [PAM] menos presión venosa central [PVC] media) y el gasto cardíaco (GC): $RPT = (PAM - PVC)/GC$. Cuando aumenta la RPT, la relación entre la presión y el volumen varía, de forma que la presión máxima aumenta mientras que el volumen sistólico y la fracción de eyección disminuyen.

La *contractilidad* del músculo cardíaco (*contractilidad miocárdica*) o de un ventrículo (*contractilidad ventricular*) es la capacidad intrínseca de generar fuerza con independencia de la precarga o de la poscarga. Cuando aumenta la contractilidad ventricular, se modifica la relación entre presión y volumen, de forma que la presión, el volumen sistólico y la fracción de eyección aumentan con un volumen de precarga y una resistencia arterial constantes. En comparación, la contractilidad ventricular está reducida en la miocardiopatía dilatada (cap. 54) y la auricular lo está por la miopatía auricular que puede preceder, lo que habitualmente sucede, a la fibrilación auricular.²

El gasto cardíaco se mide en litros por minuto y es igual a la cantidad de sangre expulsada con cada latido (volumen sistólico en litros por latido) multiplicada por el número de latidos/min. Como resultado, la *frecuencia cardíaca* es un determinante fundamental del rendimiento cardíaco. El gasto cardíaco y la presión arterial media se pueden relacionar con la precarga, la poscarga, la contractilidad y la frecuencia cardíaca por medio de las curvas de Frank-Starling, que representan la presión telediastólica frente al gasto cardíaco o la presión arterial media, para ofrecer una imagen completa de la función del ventrículo izquierdo.

RESPUESTAS CARDIOVASCULARES A FACTORES ESTRESANTES

Ejercicio

El ejercicio precisa de aumentos espectaculares de la función cardíaca combinados con un remodelado de la circulación periférica, a fin de atender el aumento de la demanda

metabólica por parte de órganos fundamentales, y redirigir el flujo sanguíneo a dichos órganos. De hecho, durante el ejercicio el consumo de oxígeno puede llegar a multiplicarse por 18. Aproximadamente un tercio del aumento del oxígeno necesario se satisface mejorando la extracción de oxígeno de la sangre en los músculos (reduciendo la saturación venosa del 75 al 25% aproximadamente), y el resto se logra multiplicando el gasto cardíaco hasta por seis. Se logra aumentar la función cardíaca en gran parte por medio de la estimulación simpática y la reducción del tono vagal, que se combinan para aumentar la frecuencia cardíaca, la contractilidad, la fracción de eyección, las tasas de llenado y la presión arterial sistólica, y para reducir la impedancia aórtica. En personas jóvenes y sanas, la frecuencia cardíaca puede aumentar desde una cifra basal de 60-70 latidos/min en reposo hasta 170-200 latidos/min con el ejercicio. Para aumentar el gasto cardíaco con estas frecuencias tan elevadas, que pueden limitar el llenado ventricular y el volumen latido, también debe aumentar la contractilidad, mediante un fenómeno que se conoce como relación positiva entre fuerza y frecuencia, o fenómeno de Bowditch. Junto con el aumento de la contractilidad cardíaca, la vasodilatación de la aorta y de otras grandes arterias reduce la resistencia al flujo sanguíneo. El aumento de la contractilidad cardíaca y la vasodilatación arterial se desencadenan por las mismas señales del sistema nervioso simpático. Cuando aumenta el flujo de salida del corazón también debe aumentar el retorno venoso para poder mantener la precarga lo mejor posible a fin de mejorar la función cardíaca por el mecanismo de Frank-Starling. En respuesta al ejercicio repetido (p. ej., en deportistas entrenados), el corazón experimenta en ocasiones una hipertrofia fisiológica, que ha de distinguirse de la patológica, inducida por hipertensión, infarto de miocardio y activación crónica de las vías neurohormonales (p. ej., el sistema renina-angiotensina) (e-fig. 47-6).

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca puede definirse como la incapacidad de corazón de aportar un flujo sanguíneo suficiente para satisfacer las demandas metabólicas de los órganos (cap. 52). La insuficiencia cardíaca puede deberse a disfunción sistólica con sobrecarga de volumen, casi siempre a consecuencia de una cardiopatía isquémica (infarto de miocardio) o como consecuencia final de la hipertensión. La insuficiencia cardíaca sistólica se caracteriza por aumentos del tamaño de las diversas cavidades de corazón (desviación a la derecha de la relación entre presión y volumen al final de la diástole). En otra forma de insuficiencia cardíaca, que se conoce como *insuficiencia cardíaca diastólica*, el corazón no tiene necesariamente que encontrarse aumentado de tamaño y la función sistólica se encuentra preservada.³ Datos crecientes implican la regulación alterada del calcio por el miocardiocito en la patogenia de la debilidad cardíaca y esquelética propia de la insuficiencia cardíaca.

Envejecimiento

La prolongación de los tiempos de contracción y relajación, que son anomalías habituales en personas mayores, puede estar relacionada con la hipertrofia cardíaca, a consecuencia del aumento de la prevalencia de la hipertensión con la edad (cap. 70). El progresivo «endurecimiento» de las grandes arterias con la edad aumenta la resistencia, aunque no se conoce el mecanismo por el que esto ocurre. Se reducen las respuestas de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad a las señales simpáticas, lo que ocasiona una reducción de la capacidad de responder a situaciones de sobrecarga aguda, como el aumento de la presión arterial o un infarto de miocardio.

Regeneración cardíaca

Ciertos animales, como el pez cebra, regeneran porciones sustanciales de su corazón después de que este se lesione, a veces mediante reclutamiento de miocitos auriculares que reemplazan los miocitos ventriculares dañados. En cambio, en los mamíferos, los miocitos dejan de proliferar después del nacimiento. Cualquier aumento ulterior del tamaño del corazón en respuesta a estrés (p. ej., hipertensión) o pérdida de miocardio (p. ej., infarto de miocardio) se limita a la hipertrofia de los miocardiocitos existentes. No obstante, ciertos estudios demuestran que los micro-ARN (miARN) activan la proliferación y reparación de miocardiocitos, haciendo que los diferenciados terminalmente se reincorporen al ciclo celular y proliferen. Estos miARN son secuencias breves de ARN no codificante que regulan a la baja el ARNm diana, uniéndose a secuencias parcialmente complementarias y reduciendo la expresión de las proteínas codificadas. En ratones, los miARN inducen regeneración cardíaca y evitan la pérdida de función cardíaca tras un infarto de miocardio, lo que incrementa la posibilidad de mejorar el conocimiento y el tratamiento de las cardiopatías. No obstante, hasta la fecha, la terapia con células madre ha resultado desalentadora para la insuficiencia cardíaca⁴ y el infarto agudo de miocardio.⁵

FUNCIÓN CIRCULATORIA ALTERADA: ATROESCLEROSIS

La aterosclerosis, proceso de daño progresivo de los vasos arteriales dependiente de la edad, puede alterar el flujo sanguíneo coronario y provoca isquemia (cap. 62) e infarto (caps. 63 y 64). La aterosclerosis se relaciona con factores de riesgo cardíaco, como valores elevados de colesterol, hipertensión, consumo de tabaco, obesidad, genética

(antecedentes familiares positivos) y diabetes.⁴ La aterosclerosis produce bloqueos parciales o completos, por formación de placas ateroscleróticas constituidas por lipoproteínas, células inflamatorias y tejido conjuntivo. Las placas ateroscleróticas pueden romperse, provocando trombosis y oclusiones arteriales, causantes de infarto de miocardio (caps. 63 y 64), accidente cerebrovascular isquémico (cap. 379) y enfermedad arterial periférica (cap. 71). Los ataques isquémicos repetidos inducidos por aterosclerosis pueden derivar en miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca (cap. 52). Se estima que la aterosclerosis causa un 90% de los casos de infarto de miocardio (cap. 64), el 60% de los accidentes cerebrovasculares (cap. 379), la mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca (cap. 52) y hasta un tercio de los de demencia (cap. 374).

Factores de riesgo de aterosclerosis

Los principales factores de riesgo que fomentan la aparición de aterosclerosis son la elevación de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) (cap. 195), el tabaquismo (cap. 29), la diabetes (cap. 216), la hipertensión (cap. 70) y los antecedentes familiares de coronariopatía, accidente cerebrovascular isquémico o arteriopatía periférica. Otros trastornos que aumentan el riesgo de enfermedad o episodios ateroscleróticos son la concentración baja de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (cap. 195), la obesidad, la hipertrigliceridemia, la elevación de las concentraciones plasmáticas de lipoproteína(a), la hiperfibrinogenemia, la homocistinuria y la inactividad física (cap. 46).

Un fenotipo lipoproteico aterógeno (caracterizado por predominio de partículas de LDL pequeñas y densas, hipertrigliceridemia y reducción de la concentración plasmática de colesterol HDL) y el síndrome metabólico se asocian a factores de riesgo aterógeno y trombótico, como la elevación de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, del inhibidor del activador del plasminógeno 1 y del factor de la coagulación VII, así como a hiperactividad plaquetaria. El biomarcador inflamatorio proteína C reactiva no provoca aterosclerosis, pero refleja inflamación en curso, que puede acelerar el proceso aterosclerótico.⁵

Fisiopatología de la aterosclerosis

Cuando las LDL se acumulan en la pared interna de las arterias (íntima), se oxidan, lo que produce liberación de quimiocinas y moléculas de adhesión, que fomentan la inflamación, principalmente caracterizada por reclutamiento de monocitos, que se transforman en macrófagos (e-fig. 47-7). Los macrófagos acumulan colesterol y se convierten en células espumosas cargadas de colesterol.⁶ Otros macrófagos producen mediadores proinflamatorios, como factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 1, eicosanoides proinflamatorios, radicales libres de oxígeno y nitrógeno, y factores protrombóticos.

Activación de la placa, trombosis e infarto

Habitualmente, el proceso aterosclerótico no da síntomas durante meses, años e incluso décadas, y es posible que nunca genere manifestaciones clínicas. No obstante, si la superficie de la placa resulta dañada, puede producirse una oclusión trombótica de la arteria (fig. 47-4). Los agregados de plaquetas que se forman en las superficies expuestas se estabilizan con una red de fibrina. El factor tisular, que se expresa en los miocitos lisos vasculares y en los macrófagos de la placa aterosclerótica, es el principal iniciador celular de la cascada de la coagulación, que conduce a la formación de fibrina. Los trombos ateromatosos aumentan de tamaño rápidamente y pueden ocupar la luz en el plazo de minutos, lo que ocasiona isquemia e infarto.

Las metaloproteinasas de matriz y las cisteína proteinasas, producidas por macrófagos, se hallan en localizaciones de rotura de placa y se han relacionado con la rotura, aunque sus efectos sobre la composición y el tamaño de las lesiones son complejos. La muerte celular puede ser un importante desencadenante de la rotura. Las células apoptóticas de la placa suelen ser eliminadas por esferocitosis. Si este proceso fracasa, se produce necrosis secundaria y, consecuentemente, disminución de la integridad mecánica y acumulación de material protrombótico procedente de células muertas.

Tratamiento antiaterosclerótico

El actual tratamiento de la aterosclerosis se centra en la reducción de los factores de riesgo, con medidas como dejar de fumar o reducción dietética y farmacológica del colesterol LDL (cap. 195), manejo de la presión arterial (cap. 70), tratamiento de la hiperglucemia (cap. 216), la hipertrigliceridemia (cap. 195) y la obesidad (cap. 207), y el abordaje de la inactividad física (cap. 13).

Las estatinas hipocolesterolémicas,[■] la ezetimiba[■] y los anticuerpos anti-proteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9)[■] pueden reducir las lesiones ateroscleróticas, inhibir su progresión y reducir la tasa de episodios coronarios subsiguiente. Sin embargo, un reciente metaanálisis de 35 ensayos clínicos referidos a

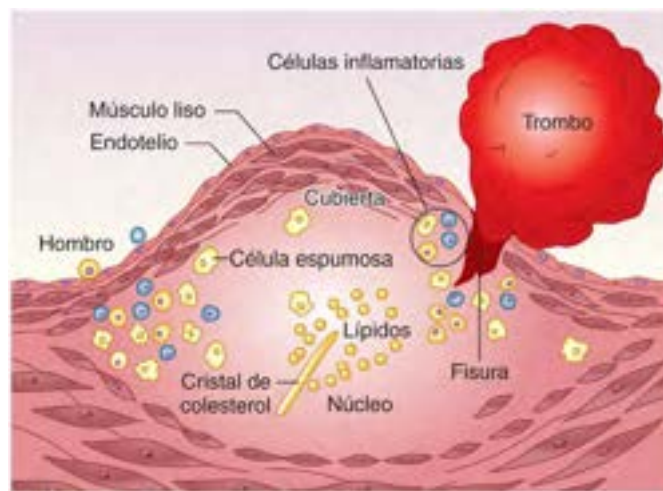


FIGURA 47-4. Rotura de placa y aterotrombosis. La placa aterosclerótica avanzada tiene un núcleo central con lípidos (especialmente colesterol), células vivas y muertas, material necrótico de células espumosas muertas y sales de calcio. La placa presenta una cubierta fibrosa integrada por células de músculo liso y colágeno (producido por las células musculares), a su vez recubierta por una capa intacta de células endoteliales. Las células inflamatorias (macrófagos, linfocitos T, mastocitos, células dendríticas y ocasionales linfocitos B) están entremezcladas con estos componentes y son particularmente abundantes en las regiones hombro de las placas, en las que las fisuras (también llamadas roturas) pueden exponer el material nuclear trombógeno (p. ej., lípidos, colágeno, factor tisular) a los componentes sanguíneos. Este episodio desencadena la agregación plaquetaria y la coagulación humoral, produciendo la formación de trombo en el lugar de la fisura. Los trombos pueden expandirse localmente, obstruyendo el flujo sanguíneo, o desprenderse, causando embolización.

la PCSK9 no mostraron beneficios en términos de mortalidad, por todas las causas o cardiovascular,[■] tal vez porque el seguimiento no fue lo suficientemente largo. El ácido acetilsalicílico[■] y otros inhibidores de la agregación plaquetaria, los bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o los antagonistas de la angiotensina II forman parte también de la prevención secundaria de rutina de la cardiopatía coronaria (caps. 62, 63 y 64). Los inhibidores de la agregación plaquetaria son muy utilizados en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El ácido acetilsalicílico inhibe la formación de prostaglandinas proagregantes, mientras que otros inhibidores modulan la expresión de las moléculas de adhesión plaquetaria. Además de los tratamientos médicos, los abordajes intervencionistas han tenido un notable impacto sobre la carga de aterosclerosis. Entre ellos se cuentan la angioplastia y la colocación de endoprótesis en arterias coronarias, incluidas endoprótesis liberadoras de fármacos (cap. 65).

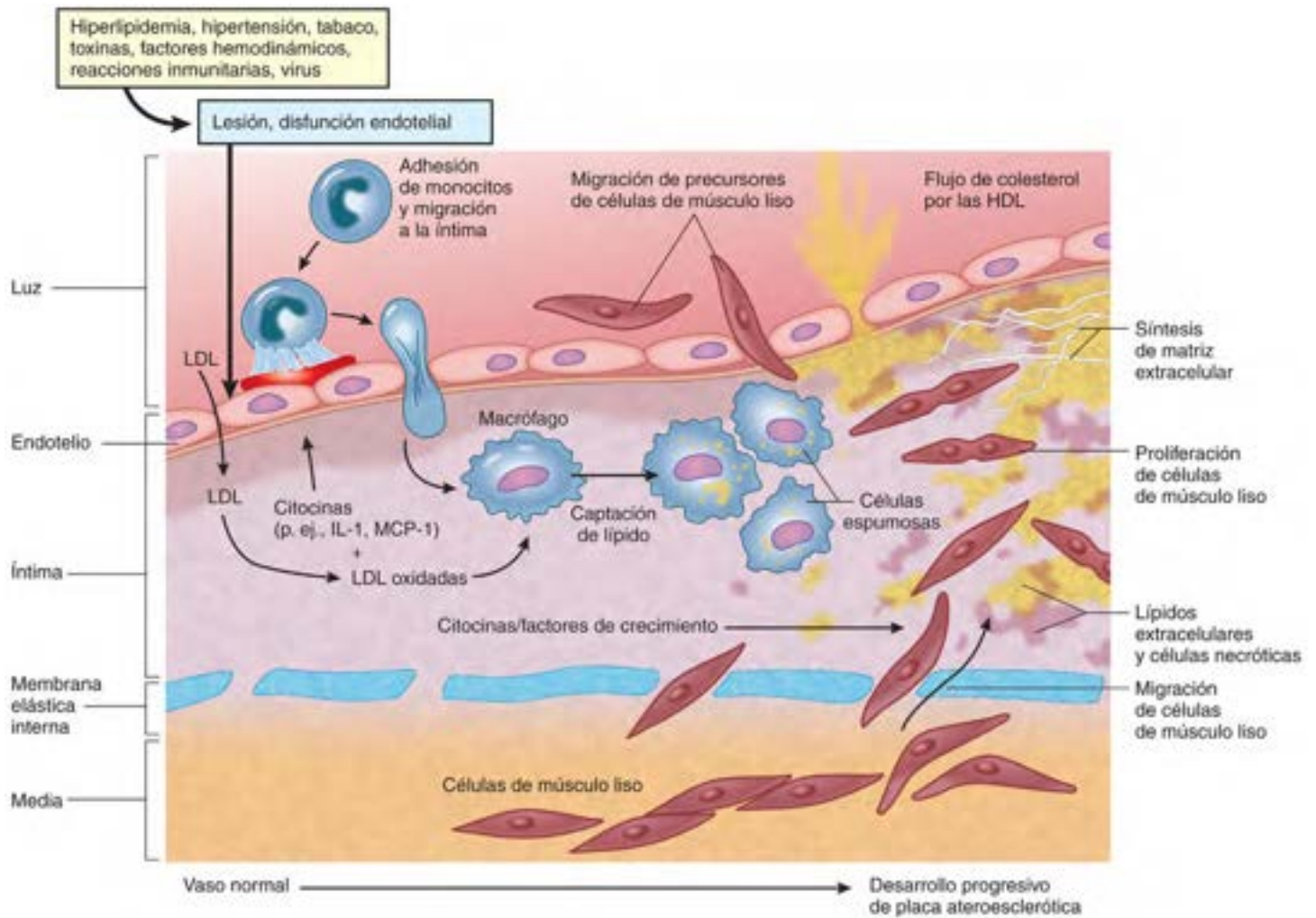


Bibliografía de grado A

1. Nguyen PK, Rhee JW, Wu JC. Adult stem cell therapy and heart failure, 2000 to 2016: a systematic review. *JAMA Cardiol.* 2016;1:831-841.
2. Fisher SA, Doree C, Taggart DP, et al. Cell therapy for heart disease: trial sequential analyses of two Cochrane reviews. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100:88-101.
3. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD004816.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-2397.
5. Zhu Y, Shen X, Jiang Q, et al. Effects of monoclonal antibodies against PCSK9 on clinical cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz.* 2017; [Epub ahead of print.].
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-1722.
7. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:1-55.
8. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164:804-813.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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



E-FIGURA 47-7. Formación de placas ateroscleróticas. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) transitan del torrente circulatorio a la íntima arterial y se acumulan bajo la capa de células endoteliales. Las partículas de LDL experimentan modificación oxidativa en la íntima (denotada por espículas en las partículas de LDL) y dan paso a paso a su unión a receptores depuradores y a captación de macrófagos, que acumulan colesterol y se desarrollan transformándose en células espumosas. El flujo de salida de colesterol a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) contrarresta la tendencia a la formación de células espumosas. Las moléculas liberadas por las LDL modificadas oxidativamente activan las células endoteliales para que expresen moléculas de adhesión a leucocitos, que fomentan la unión de los monocitos y los linfocitos T a la superficie de la arteria. Las quimiocinas estimulan los monocitos y los linfocitos T para que migren a la íntima, donde los monocitos se diferencian en macrófagos y las citocinas fomentan la proliferación de células de músculo liso vascular. Algunos macrófagos se activan, induciendo liberación de citocinas proinflamatorias, eicosanoides, radicales y proteasas. Los linfocitos T, que penetran con mecanismos similares a los de los monocitos, pueden reconocer antígenos locales, como los componentes de las LDL, presentados por células presentadoras de antígeno (células dendríticas y macrófagos), que expresan moléculas de antígeno leucocítico humano (HLA). Los linfocitos T cuyos receptores reconocen antígenos locales son activados, induciendo liberación de numerosas citocinas que pueden activar los macrófagos y potenciar la inflamación vascular. Partículas remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos, de efectos adversos sobre la función endotelial, penetran en el espacio subendotelial de la íntima normal y forman placas ateroscleróticas. Al contrario, partículas de HDL antiaterogénicas median el flujo de colesterol desde las células, actuando como aceptadores del colesterol liberado desde proteínas de transporte específicas designada como A1 y G1 del casete de unión al trifosfato de adenosina (ABC) A1 y G1. (Tomado de Kumar et al. Robbins Basic Pathology, 8e.)

ELECTROCARDIOGRAFÍA

LEONARD GANZ Y MARK S. LINK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La electrocardiografía, que, sorprendentemente, ha cambiado muy poco desde su introducción por Einthoven a principios del siglo XX, permite el registro simultáneo de la activación miocárdica desde múltiples puntos en la superficie del cuerpo, y hace posible el análisis de la activación eléctrica en distintas regiones miocárdicas. La electrocardiografía de superficie puede complementarse con registros intracardiacos, que resultan de especial utilidad para el diagnóstico y el tratamiento de las arritmias cardíacas (cap. 56).

FUNCION NORMAL Y ELECTROCARDIOGRAMA

Activación cardíaca normal

La activación eléctrica del corazón depende de la propagación del frente de onda de despolarización desde las células del nódulo sinoauricular y a través del músculo cardíaco, así como a través de tejidos de conducción especializados (fig. 48-1). En circunstancias normales, las células del complejo nodular sinoauricular (SA) en localización epicárdica lateral alta de la aurícula derecha se despolarizan de manera espontánea a la velocidad más alta y constituyen, en consecuencia, el «marcapasos» cardíaco dominante (cap. 55). Este frente de onda eléctrica se propaga a través de las aurículas derecha e izquierda; vías de conducción especializadas que componen el llamado haz de Bachmann impulsan el frente de onda de despolarización hacia la aurícula izquierda. La activación eléctrica auricular desencadena la contracción muscular auricular, lo que impulsa la sangre a través de las válvulas tricúspide y mitral hasta los ventrículos derecho e izquierdo. Normalmente, el nódulo auriculoventricular (AV), donde el retraso en la conducción es fisiológico, actúa como única conexión eléctrica entre aurículas y ventrículos; los anillos de las válvulas AV proporcionan aislamiento a las corrientes. El frente de onda de despolarización sale del nódulo AV hacia el haz de His, un tejido de conducción especializado capaz de una rápida conducción. El haz de His se bifurca en ramas derecha e izquierda, y esta última se divide a su vez en fascículos anterior izquierdo y posterior izquierdo. Las ramas del haz y sus ramificaciones más distales de tejido de conducción especializado componen el sistema de Purkinje. Desde estos tejidos de conducción especializados, el frente de onda de despolarización entra en el músculo ventricular y después se desplaza a través de él. Como en las aurículas, la activación eléctrica ventricular genera contracción muscular, que bombea sangre a través de las válvulas semilunares a las circulaciones pulmonar y sistémica. Tras la activación eléctrica, o despolarización, es necesario un período de recuperación eléctrica, o repolarización, antes de que pueda repetirse la activación.

A nivel celular, una compleja configuración de apertura y cierre de canales iónicos determina el potencial de membrana durante todo este proceso. El flujo de iones de entrada y salida de las células miocárdicas define un potencial de acción que refleja despolarización y repolarización, así como la despolarización espontánea de las células del nódulo sinoauricular (cap. 55).

Ondas electrocardiográficas

Nombradas por orden alfabético comenzando por la P, las ondas básicas del electrocardiograma (ECG) corresponden a los episodios eléctricos descritos (fig. 48-2). La onda P representa la despolarización muscular auricular; en la hiperpotasemia grave, la activación eléctrica auricular puede no ir acompañada de activación del músculo auricular y no se registra ninguna onda P. El ritmo resultante se denomina sinoventricular. El complejo QRS representa la despolarización muscular ventricular; la disparidad entre las masas musculares ventricular y auricular produce de forma característica un complejo QRS mucho mayor en amplitud de voltaje que la onda P. Registrado desde múltiples puntos, el complejo QRS proporciona muchísima información sobre la estructura y la función del tejido ventricular. En circunstancias normales, el intervalo PR, que es el segmento desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS, representa el retraso entre despolarización auricular y ventricular. El segmento ST y la onda T (y ocasionalmente la onda U) reflejan la repolarización ventricular, un proceso de recuperación eléctrica que debe tener lugar antes de que el ventrículo pueda despolarizarse de nuevo. El punto J (unión) denota el final del complejo QRS y el comienzo del segmento ST. El músculo auricular requiere también repolarización antes del siguiente frente de onda de despolarización. Dado que la masa ventricular excede con mucho la masa muscular auricular, la onda de repolarización auricular de baja amplitud queda enterrada bajo el complejo QRS y, por lo tanto, no se manifiesta en el ECG.

Un hallazgo pocas veces observado en el ECG, la onda J (de Osborn), rompe con la convención alfabética de las demás ondas electrocardiográficas. Definida como una

desviación positiva en el tramo descendente del QRS o en el punto J, la onda J se observa habitualmente en la hipotermia (fig. 48-3). Se ha descrito asimismo en la hipercalcemia y en la lesión cerebral, y puede implicar riesgo de fibrilación ventricular idiópática (v. más adelante).

Patrones de electrocardiografía

El ECG estándar se registra en papel milimetrado (y con frecuencia digitalmente) con casillas de 1 mm (cuadrados «pequeños») y de 5 mm (cuadrados «grandes») (v. fig. 48.2). La amplitud del voltaje se mide en el eje vertical (10 mm equivalen a 1 mV) y el tiempo en el eje horizontal. Dado que la velocidad habitual de registro es de 25 mm/s, cada línea de cuadrícula de 1 mm (cuadrado pequeño) representa 0,04 s (40 ms) y cada línea de cuadrícula de 5 mm (cuadrado grande) equivale a 0,2 s (200 ms). Estos parámetros, que aparecen impresos en el ECG para facilitar la interpretación, son los elementos habituales de calibración o estandarización, aunque pueden modificarse en circunstancias inusuales.

Un ECG estándar se registra durante un período de 10 s, aunque, si es necesario, puede registrarse una tira de ritmo o de monitorización durante bastante más tiempo. Habitualmente se registran múltiples derivaciones al mismo tiempo, desde el extremo superior de la página hasta el inferior. Los agrupamientos habituales de derivaciones son los siguientes: I, II y III; aVR, aVL y aVF; V₁, V₂ y V₃, y V₄, V₅ y V₆ (v. más adelante). Cada grupo de derivaciones se registra durante 2,5 s. Durante los 10 s se registra en la parte de abajo una tira de ritmo de una sola derivación (o de múltiples derivaciones). De este modo, como el ECG se lee de izquierda a derecha, se observan 10 s de actividad cardíaca, con cada complejo registrado al mismo tiempo en múltiples derivaciones.

Intervalos normales

Cada uno de los distintos intervalos y ondas del ECG se encuentran dentro de márgenes normales, definidos por numerosos registros electrocardiográficos obtenidos en sujetos (presumiblemente) sanos (tabla 48-1; v. fig. 48-2).^{1,2}

El intervalo RR (idéntico al intervalo PP en el ritmo sinusal), que es la medida desde una onda R hasta otra onda R (o de onda P a onda P), permite el cálculo de la frecuencia cardíaca. Dado que 1 min tiene 60.000 ms, es posible calcular fácilmente la frecuencia cardíaca (FC) en latidos/min a partir del intervalo RR o PP en milisegundos.

$$FC = \frac{60.000}{RR}$$

Si bien tradicionalmente la frecuencia cardíaca normal de un adulto en reposo se ha definido como de 60 a 100 latidos/min, en realidad puede considerarse que un margen de 50 a 90 latidos/min en reposo refleja mejor la fisiología normal. Varios generadores de estrés (ejercicio, dolor, fiebre, etc.) elevan la frecuencia cardíaca. Dicha frecuencia es menor después de comer y durante el sueño. Las frecuencias cardíacas en reposo tienden a disminuir con la edad. Cuando la frecuencia cardíaca es irregular de manera evidente, como en la fibrilación auricular (cap. 58), puede calcularse la media del intervalo RR a partir de diversos ciclos cardíacos para estimar la frecuencia cardíaca. Dado que un ECG estándar registra 10 s cada vez, la frecuencia cardíaca (latidos/minuto) equivaldrá al número de latidos registrados en un ECG estándar, multiplicado por 6. Otra posibilidad, en un ritmo regular, consiste en estimar la frecuencia cardíaca contando el número de cuadrados grandes entre ondas P o complejos QRS consecutivos (es decir, 2 cuadrados grandes = 150 latidos/min, 3 cuadrados grandes = 100 latidos/min, 4 cuadrados grandes = 75 latidos/min, 5 cuadrados grandes = 60 latidos/min, y así sucesivamente).

Duración de la onda P

La duración de la onda P, de principio a fin, es habitualmente inferior a 0,12 s (120 ms, tres cuadrados pequeños). Una onda P más ancha refleja un retraso en la conducción intraauricular y/o interauricular. Anomalías de amplitud, morfología o eje de la onda P pueden reflejar un aumento del tamaño auricular.

Intervalo PR

El intervalo PR, medido desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS, dura normalmente entre 0,09 y 0,2 s (de 90 a 200 ms). La conducción AV con un intervalo PR mayor de 0,2 s se ha denominado tradicionalmente *bloqueo AV de primer grado*, si bien *conducción AV retardada* podría ser una denominación más apropiada. La conducción a través del tejido auricular, el nódulo AV y el sistema His-Purkinje contribuyen al intervalo PR. Cuando el intervalo PR es largo, suele existir retraso en el nódulo AV, aunque son posibles otros lugares de retraso. Un intervalo PR corto puede ser reflejo de preexcitación ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson), ritmo de la unión o conducción nodular AV acentuada (caps. 56 y 58), y este dato se asocia a mayor riesgo de morbimortalidad cardíaca.

Complejo QRS

El complejo QRS, que refleja la activación eléctrica muscular ventricular, proporciona importante información en pacientes con enfermedad arterial coronaria, miocardiopatía,

anomalías metabólicas y otros trastornos. Las letras mayúsculas (Q, R, S) denotan desviaciones de gran amplitud (≥ 5 mm o 0,5 mV), mientras que las letras minúsculas (q, r, s) indican desviaciones de baja amplitud (< 5 mm o 0,5 mV). Las ondas Q, q, S y s son oscilaciones negativas a partir de la línea isoeletrica basal, mientras que las ondas R y r son desviaciones positivas. Las ondas Q y q son desviaciones negativas iniciales, y las ondas S y s son desviaciones negativas que siguen a una desviación positiva (onda R o r); un complejo QS es una desviación totalmente negativa. Las ondas Q pueden reflejar un infarto previo (caps. 62-64). Una onda R' o r' se refiere a una segunda desviación positiva después de una onda S (o s). La duración del complejo QRS refleja el tiempo necesario para la despolarización ventricular. La activación ventricular suele requerir al menos 0,075 s (75 ms, cerca de dos cuadrados pequeños). Existe cierto debate en torno al límite superior del rango normal de duración del QRS; en un documento de consenso reciente se especifica que son 0,11 s (110 ms, cerca de 3 cuadrados pequeños). Si la duración del QRS se prolonga, existe un retraso de conducción interventricular y/o intraventricular. Los patrones particulares de retraso en la conducción interventricular responden a la denominación de bloqueo de rama. (v. más adelante).

Intervalo QT

El intervalo QT se mide desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. Aunque el intervalo QT generalmente refleja la repolarización ventricular, también

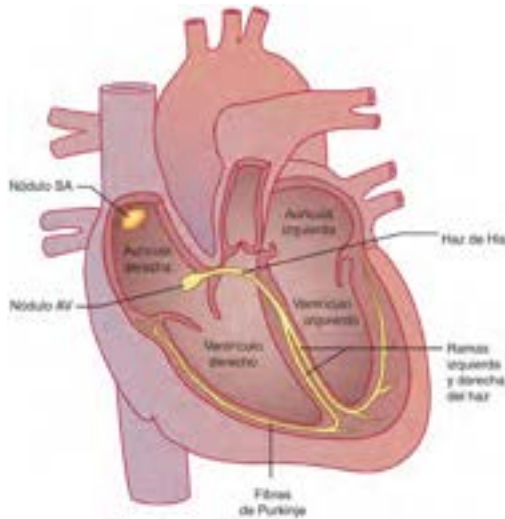


FIGURA 48-1. Sistema de conducción del corazón. El sistema normal de conducción consiste en las células marcapasos del complejo nodular sinoauricular (SA), las vías especializadas en la conducción intraauricular (como el haz de Bachmann), el nódulo auriculoventricular (AV), el sistema His-Purkinje, y el miocardio auricular y ventricular en funcionamiento.

TABLA 48-1 INTERVALOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS NORMALES

Frecuencia cardíaca	50-100 latidos/min
Duración de la onda P	$< 0,12$ s (120 ms)
Intervalo PR	0,09-0,2 s (90-200 ms)
Duración del QRS	0,075-0,11 s (75-110 ms)
QTc	Hombres: 0,39-0,45 s (390-450 ms); mujeres: 0,39-0,46 s (390-460 ms)
Eje del QRS	De -30 a $+90^\circ$

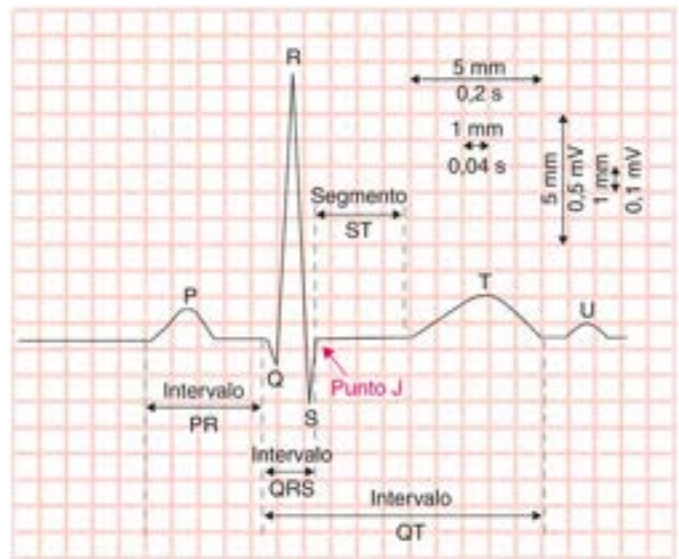


FIGURA 48-2. Trazado de un electrocardiograma (ECG) normal. La despolarización del nódulo sinoauricular no es visible en el ECG de superficie; la onda P corresponde a la despolarización muscular auricular. El intervalo PR denota conducción a través del músculo auricular, del nódulo auriculoventricular y del sistema His-Purkinje. El complejo QRS refleja la despolarización del músculo ventricular. El segmento ST y la onda T corresponden a la repolarización ventricular. El punto J se encuentra en la unión del final del complejo QRS con el inicio del segmento ST. El intervalo QT se mide desde el inicio del QRS hasta la desviación de la onda T. Obsérvese la cuadrícula. En el eje horizontal, cada línea de 1 mm (cuadrado «pequeño») corresponde a 0,04 s (40 ms); un cuadrado «grande» equivale a 0,2 s (200 ms). En el eje vertical, 1 mm (cuadrado pequeño) corresponde a 0,1 mV; en consecuencia, 10 mm (dos cuadrados grandes) corresponden a 1 mV.

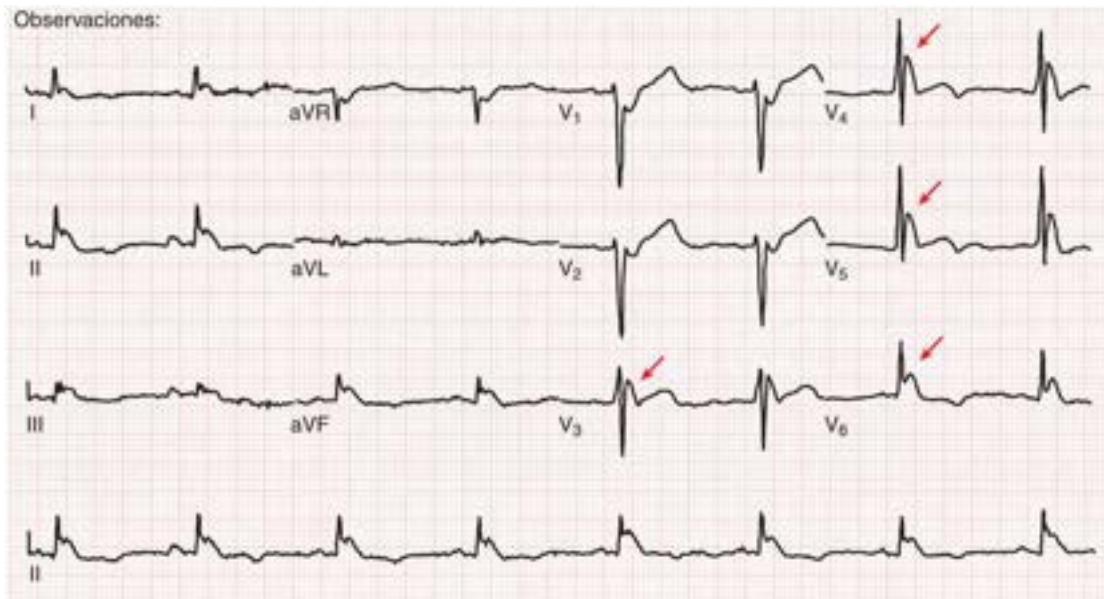


FIGURA 48-3. Onda J (de Osborn). Este ECG se registró en una mujer diabética de 40 años con hipotermia profunda (26,6 °C), cetoacidosis diabética e hipopotasemia. Obsérvese las ondas J considerables en las derivaciones V₃-V₆ y las ondas J más pequeñas en las derivaciones I, II, III y aVF. Otros hallazgos notables son bradicardia sinusal y prolongación del intervalo QT.

comprende el tiempo requerido para la despolarización ventricular (duración del QRS). El intervalo QT se mide en general en las derivaciones II, V₅ y V₆ (v. más adelante), y se refiere como el intervalo más largo de los tres, calculándose la media a partir de tres a cinco ciclos. Si no es posible medir debidamente el intervalo QT en estas derivaciones, pueden usarse otras. El intervalo QT debe corregirse para poder comparar sus valores a diferentes frecuencias cardíacas. El enfoque más utilizado, la fórmula de Bazett, define el intervalo QT corregido (QT_c) como:

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

La fórmula de Bazett funciona razonablemente bien con frecuencias cardíacas dentro del rango normal, pero corrige al alza con frecuencias altas y a la baja con frecuencias bajas. Los ritmos irregulares (cabe destacar la fibrilación auricular) complican el cálculo del intervalo QT_c. Algunos investigadores recomiendan medir al menos tres intervalos QT para obtener una media y después utilizar el intervalo RR medio de 10 ciclos en la fórmula de Bazett. Se han desarrollado fórmulas de regresión más complejas para corregir el intervalo QT a diferentes frecuencias cardíacas. Por ejemplo, la fórmula de Fridericia

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

puede ser más precisa que la fórmula de Bazett en la fibrilación auricular y mejor para predecir los efectos adversos,⁴ aunque su uso clínico no se ha generalizado.

La presencia de una onda U complica la medición del intervalo QT (y en consecuencia la del QT_c), porque no está claro dónde termina la onda T y si la onda U debería incluirse en un intervalo QTU. Si se alcanza la línea isoelectrónica basal entre las ondas T y U, la onda U no se suele incluir en el intervalo QT. Si la onda T se «fusiona» con la onda U sin alcanzar la línea isoelectrónica basal, la onda U se incluye en el intervalo QT (o QTU). En un paciente dado, el intervalo QT_c puede variar en cierta medida a lo largo del día y tiende a ser ligeramente más largo en las mujeres jóvenes y de mediana edad que en los hombres. El límite superior de un intervalo QT_c normal es en cierta medida discutible, aunque en general se admite un valor máximo de 0,45 s (450 ms) en los hombres y de 0,46 s (460 ms) en las mujeres. El intervalo QT es sensible a los efectos de fármacos, así como a los trastornos electrolíticos y metabólicos. Los pacientes con complejos QRS anchos presentan con frecuencia intervalos QT y QT_c prolongados. En estos pacientes, el intervalo JT (desde el punto J hasta el final de la onda T) puede ser un indicador más preciso de repolarización, si bien no se han establecido estándares normales. Los pacientes con un QT_c prolongado, ya sea congénito o adquirido, pueden encontrarse en riesgo de taquicardia ventricular en *torsades de pointes* (cap. 59). Un intervalo QT_c muy corto (< 390 ms) es infrecuente y el paciente que lo presenta, aunque es insólito, también corre el riesgo de sufrir arritmias ventriculares malignas.⁵

Derivaciones electrocardiográficas

El registro de una sola derivación electrocardiográfica permite el cálculo de la frecuencia cardíaca y, con frecuencia, un diagnóstico preciso del ritmo cardíaco. Cuando se registra el ECG desde múltiples derivaciones cutáneas simultáneamente, es posible deducir la dirección (o vector) de activación al desplazarse el frente de onda eléctrica a través del corazón. Si bien existen diferentes sistemas de derivaciones (de hecho, algunos se utilizan en el ámbito de la investigación), la electrocardiografía estándar utiliza 12 puntos (es decir, derivaciones), con 10 electrodos, 6 en la pared torácica y 4 en las extremidades. En realidad, solo se utilizan tres derivaciones en las extremidades para generar registros, pues la derivación de la pierna derecha actúa como polo de tierra. Las derivaciones de las extremidades, denominadas derivaciones del plano frontal, generan registros bipolares y unipolares aumentadas. Los electrodos del tórax, o precordiales, recogen registros unipolares. Las derivaciones bipolares registran la diferencia de potencial entre dos electrodos en la piel. En registros unipolares, la derivación de interés, el electrodo explorador, se compara con un electrodo de referencia. Por convención, se registra una desviación positiva si el frente de onda eléctrica se desplaza hacia el electrodo positivo en un par bipolar o hacia el electrodo explorador en una derivación unipolar.

Las derivaciones bipolares de las extremidades miden las diferencias de potencial entre los electrodos situados por pares en las extremidades, y se asemejan mucho a los registros del galvanómetro de tira original de Einthoven. La derivación I compara el brazo derecho (negativo) con el brazo izquierdo (positivo); la derivación II, el brazo derecho (negativo) con la pierna izquierda (positivo), y la derivación III, el brazo izquierdo (negativo) y la pierna izquierda (positivo) (e-fig. 48-1). Dado que la dirección de despolarización tanto auricular como ventricular se aleja del brazo derecho y se dirige hacia el brazo izquierdo, en la derivación I se registran generalmente una onda P y un complejo QRS positivos. De manera similar, en un ritmo sinusal normal la onda P y los complejos QRS son positivos en las derivaciones II y III, porque la activación ventricular y auricular avanza en sentido craneocaudal.

Las derivaciones aVR, aVL y aVF son derivaciones unipolares aumentadas, en las que el potencial en cada extremidad se compara con un electrodo de referencia. Para

la derivación aVR, el potencial del brazo derecho se compara con una referencia compuesta por los electrodos del brazo y la pierna izquierdos; la derivación aVL compara el potencial del brazo izquierdo con una referencia combinada del brazo derecho y la pierna izquierda, y la derivación aVF compara la pierna izquierda con una referencia de los brazos derecho e izquierdo. Dado que normalmente la activación auricular y ventricular se desplaza de derecha a izquierda y en sentido craneocaudal, la onda P y el complejo QRS son negativos en la derivación aVR, pero positivos en la derivación aVF. En la derivación aVL, las ondas P y los complejos QRS son en general positivos, aunque puede registrarse un complejo rS, especialmente en pacientes jóvenes.

Los electrodos precordiales se colocan en puntos concretos de la pared torácica (e-fig. 48-2A). Estas derivaciones unipolares comparan el potencial eléctrico entre el electrodo torácico y un electrodo de referencia llamado terminal central de Wilson. Este último combina los potenciales del brazo derecho, el brazo izquierdo y la pierna izquierda a través de resistencias de 5.000 Ω. Las seis derivaciones precordiales definen la activación auricular y ventricular con respecto a un plano transversal que atraviesa la pared torácica (e-fig. 48-2B). En este plano, la activación auricular se desplaza de derecha a izquierda. La activación ventricular inicial que afecta al tabique se dirige de izquierda a derecha; la despolarización ventricular izquierda, que domina la despolarización ventricular derecha por el diferencial de masa miocárdica, se desplaza después en sentido apical y lateral. En la derivación V₁, a la derecha del esternón, la onda P es bifásica (refleja la activación auricular derecha y después la izquierda). La activación ventricular inicial del tabique describe una onda r, mientras que la subsiguiente activación lejos de la derivación V₁ registra una onda S dominante. En la derivación V₆, la onda P es positiva y la despolarización inicial del tabique ventricular traza una diminuta onda q «septal» (generalmente ≤ 0,02 s). La subsiguiente despolarización ventricular da lugar a una onda R dominante.

Si se sospechan anomalías del ventrículo derecho, deben registrarse las derivaciones torácicas del lado derecho. La RV₃, reflejo de la derivación V₃ en el tórax derecho, se registra sistemáticamente en pacientes pediátricos, por la posibilidad de cardiopatía congénita. En los adultos, la elevación del segmento ST en la derivación RV₃ es bastante específica de infarto ventricular derecho agudo en los pacientes evaluados por infarto agudo de miocardio en la pared inferior.

Eje

Un eje de activación eléctrica queda definido, en el eje del plano frontal, por la combinación de las derivaciones bipolares y unipolares aumentadas de las extremidades (e-fig. 48-3A). Por convención, el eje paralelo a la derivación I, hacia la izquierda, corresponde a 0°. Un eje de plano frontal entre -30° y +90° se considera norma; otros ejes son anómalos (e-fig. 48-4). La desviación leve del eje hacia la derecha, más allá de +90° es una variante normal en niños y adolescentes. El eje del plano frontal puede estimarse por identificación de la derivación de la extremidad en la que el complejo QRS está más próximo a ser isoelectrónico (una amplitud similar de desviaciones positivas y negativas); el eje es perpendicular a esta derivación (e-fig. 48-3B). Dado que es posible trazar dos líneas que forman un ángulo de 180° perpendiculares a una línea dada, la exploración de las otras derivaciones de las extremidades define la dirección del eje. Si el complejo QRS es positivo en una derivación dada de las extremidades, el eje estará orientado hacia esa derivación de las extremidades, no en sentido contrario. Como alternativa, se considera que el eje se encuentra dentro del rango normal si los complejos QRS son fundamentalmente positivos en ambas derivaciones I y II.

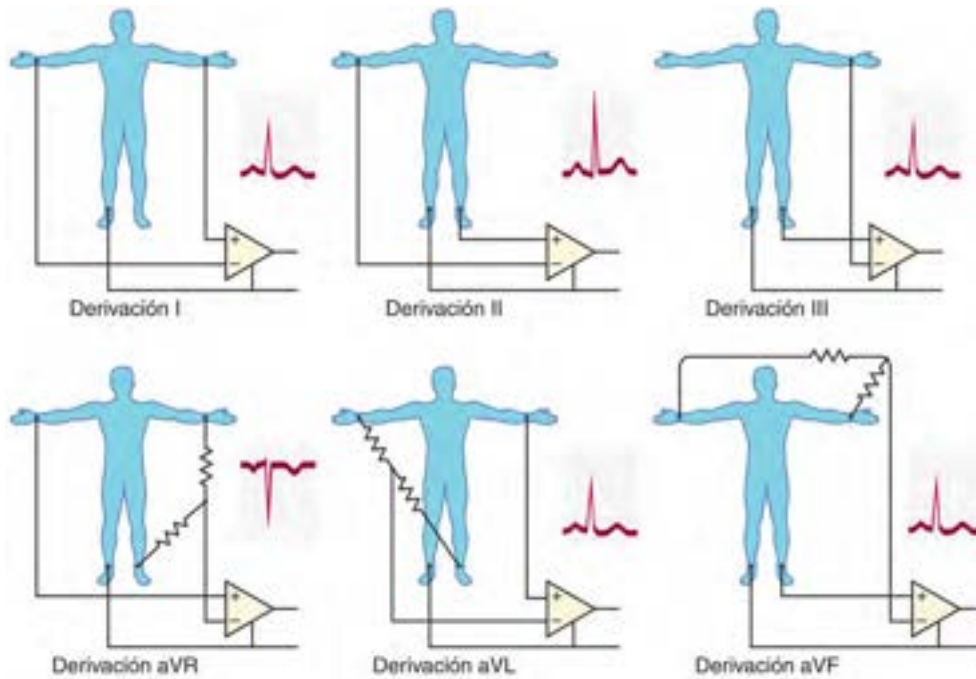
En las derivaciones precordiales no se define un eje. En lugar de ello, y dado que la progresión típica desde las derivaciones V₁ a V₆ es de un complejo QRS predominantemente negativo a uno positivo, el punto de transición suele definirse como aquel en el que la amplitud de la onda R supera en primer lugar la amplitud de la onda S. La rotación en sentido horario (zona de transición en V₄ o más tarde) puede predecir un riesgo más alto de futuros episodios coronarios, y la rotación en sentido antihorario (zona de transición en V₃ o antes) predice un riesgo más bajo de tales episodios.

MÉTODO PARA LA INTERPRETACIÓN DEL ELECTROCARDIOGRAMA

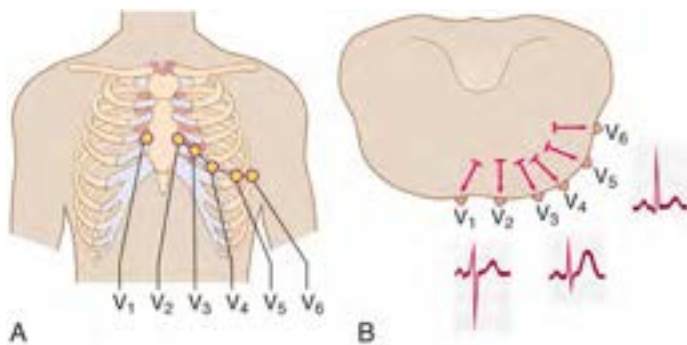
Un acercamiento gradual a la interpretación del ECG permite no pasar por alto ningún elemento del trazado (tabla 48-2).

Electrocardiograma normal

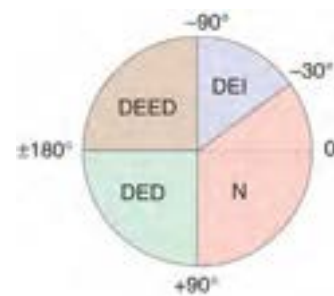
La figura 48-4 es un ejemplo de ECG normal. El ritmo sinusal es de alrededor de 78 latidos/min, con variaciones menores en los intervalos RR (arritmia sinusal). El intervalo PR y la duración del QRS y el QT_c son normales. El complejo QRS está más cerca de ser isoelectrónico en la derivación aVL, de modo que el eje del QRS será perpendicular a la derivación aVL. Dado que la derivación aVL apunta a -30°, el eje del QRS debe estar aproximadamente a -120° o +60°. Dado que el complejo QRS es positivo en las derivaciones I y II (ondas R grandes), su eje se encuentra aproximadamente a +60°. La transición en las derivaciones precordiales se encuentra de forma característica en las derivaciones V₃ o V₄. La onda P es bifásica en la derivación V₁ y después positiva en las demás derivaciones precordiales. En las derivaciones V₅ y V₆ existen ondas q septales,



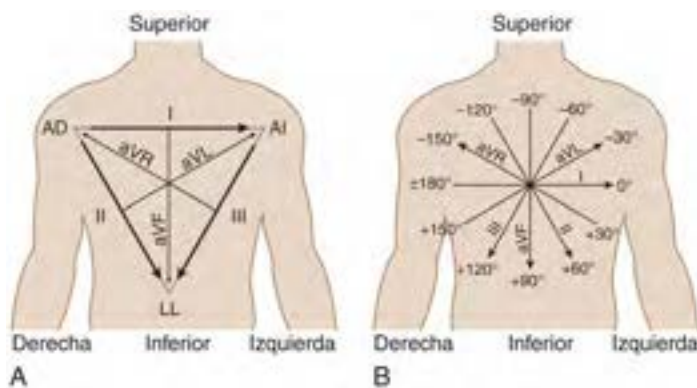
E-FIGURA 48-1. Activación cardíaca normal según se manifiesta en las derivaciones de las extremidades. En circunstancias normales, las ondas P y el complejo QRS suelen ser positivos en las derivaciones I, II, III y aVF, e invertidos en aVR. En aVL, las ondas P suelen ser positivas, mientras que los complejos QRS pueden ser positivos o invertidos. El electrodo de la pierna derecha sirve como toma de tierra del sistema.



E-FIGURA 48-2. Derivaciones precordiales. A. Colocación de los electrodos precordiales en la pared torácica. B. Activación cardíaca normal manifestada en las derivaciones precordiales. Se observan una onda r pequeña y una onda S profunda en la derivación V₁, transición en torno a V₃ o V₄, y una onda q «septal» y una onda R grande en la derivación V₆.



E-FIGURA 48-4. Diagrama de ejes de plano frontal. Normal (N), de -30 a $+90^\circ$; desviación del eje a la izquierda (DEI), de -30 a -90° (moderada, de -30 a -45° ; marcada, de -45 a -90°); desviación del eje a la derecha (DED), de $+90$ a $+180^\circ$ (moderada, de $+90$ a $+120^\circ$; marcada, de $+120$ a $+180^\circ$); desviación extrema de eje a la derecha (DEED), de -90 a $\pm 180^\circ$. Una ligera DED se considera normal en niños, adolescentes y adultos jóvenes.



E-FIGURA 48-3. Eje de activación eléctrica. A. Vectores de las derivaciones de las extremidades en el plano frontal. B. Referencia hexaxial para determinar el eje del plano frontal. Se observa que los vectores de las derivaciones I, II y III tienen la misma dirección que en A, pero ahora, como derivaciones aumentadas, estos vectores estándar se han desplazado, por lo que nacen del centro de la figura.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que no reflejan ningún infarto lateral, sino más bien despolarización temprana normal del tabique. En las derivaciones inferiores se observan ondas q diminutas, una variante normal.

Electrocardiograma anómalo

Se realiza una revisión de los aspectos electrocardiográficos para pacientes con enfermedad arterial coronaria en los capítulos 62 a 64 y para pacientes con arritmias en los capítulos 55 a 60.

Anomalías de la conducción y desviación del eje

Las anomalías del sistema especializado de conducción (es decir, del sistema de Purkinje) reflejan una conducción lenta o ausente en una estructura en particular (tabla 48-3 y

fig. 48-5). El bloqueo fascicular posterior o anterior izquierdo no prolonga la duración del QRS más allá de 120 ms. Un bloqueo incompleto de rama da lugar a patrones del QRS morfológicamente similares al bloqueo de rama derecha o izquierda, pero con una duración de menos de 0,12 s (120 ms). Un retraso en la conducción interventricular se define, en general, como una duración del QRS de más de 0,11 s (110 ms). Cuando el QRS tiene una duración de al menos 0,12 s (120 ms), a menudo presenta la configuración de un bloqueo de rama específico. Un bloqueo de rama izquierda aislado, en una persona por lo demás sana, se asocia a un riesgo dos veces mayor de desarrollo de episodio cardiovascular o de muerte por causa cardiovascular. En consecuencia, este hallazgo justifica una evaluación por posible cardiopatía. En comparación, un bloqueo completo de rama derecha no se ha asociado, tradicionalmente, a un incremento del riesgo, si bien un estudio ha indicado un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular de hasta un 30%.⁶

Hipertrofia de cavidades

Se han propuesto diversos criterios para definir la hipertrofia ventricular izquierda (HVI; fig. 48-6) y la hipertrofia ventricular derecha (HVD). Todos los criterios para HVI adolecen de escasa sensibilidad (entre un 30 y un 50%), si bien su especificidad es buena (de un 85 a un 95%). El criterio de voltaje de Cornell, desarrollado con un estándar electrocardiográfico para la HVI, simplemente añade la amplitud de la onda S en V₃ y la amplitud de la onda R en aVL; un total de más de 2 mV en las mujeres y 2,8 mV en los hombres supone HVI. En muchos ámbitos clínicos, el criterio de Cornell ha sustituido a los más complicados criterios de Romhilt-Estes, que asignan puntos a la amplitud del QRS, a las anomalías de repolarización (patrón de «sobrecarga»), a la desviación del eje a la izquierda y a otros aspectos electrocardiográficos. La HVD es mucho menos frecuente que la HVI. Los criterios electrocardiográficos para el diagnóstico de HVD tienen incluso menor sensibilidad (de un 10 a un 20%) que en el caso de la HVI, aunque su especificidad es similar. El criterio de Sokolow-Lyon para la HVD añade la

TABLA 48-2 APROXIMACIÓN POR PASOS A LA INTERPRETACIÓN DEL ELECTROCARDIOGRAMA

Estime la frecuencia cardíaca
Defina el ritmo cardíaco (regular frente a irregular; relación de ondas P con complejos QRS)
Mida los intervalos (PR, duración del QRS, QT)
Calcule/estime el QTc
Estime el eje del QRS
Examine la morfología, la duración y el eje de la onda P
Examine la progresión y la transición del QRS en las derivaciones precordiales
Examine los complejos QRS en agrupamientos regionales (derivaciones septales [V ₁ , V ₂], derivaciones anteriores [V ₃ , V ₃ , V ₄], derivaciones laterales [I, aVL, V ₅ , V ₆], derivaciones inferiores y posteriores [II, III, aVF, V ₁ , V ₂])
Examine los segmentos ST en agrupamientos regionales
Examine las ondas T en agrupamientos regionales

TABLA 48-3 BLOQUEOS FASCICULARES Y DE RAMA

	DURACIÓN DEL QRS	EJE	MORFOLOGÍA DEL QRS	SEGMENTOS ST Y ONDAS T
HAI	< 0,12 s (120 ms)	De -45 a -90°	Transición retardada en el precordio qR aVL	Normal
HPI	< 0,12 s (120 ms)	De +90 a +180°	Transición retardada en el precordio rS I, aVL qR en III, aVF	Normal
BRD	≥ 0,12 s (120 ms)	Normal	rsr', rsR', rSR' en V ₁ (y generalmente en V ₂); S ancha en V ₆ e I	Discordante en V ₁ y V ₂
BRD con HAI	≥ 0,12 s (120 ms)	De -45 a 90°	rsr', rsR', rSR' en V ₁ (y generalmente en V ₂); S ancha en V ₆ e I	Discordante en V ₁ y V ₂
BRD con HPI	≥ 0,12 s (120 ms)	De +90 a +180°	rsr', rsR', rSR' en V ₁ (y generalmente en V ₂); S ancha en V ₆ e I	Discordante en V ₁ y V ₂
BRI	≥ 0,12 s (120 ms)	Variable	rS o QS en V ₁ (S ancha y escotada); R ancha y escotada sin q en V ₅ , V ₆ e I R ancha y escotada con o sin q pequeña en aVL	Discordante en V ₁ a V ₆

BRI, bloqueo de rama izquierda; BRD, bloqueo de rama derecha; DEI, desviación de eje a la izquierda; HAI, hemibloqueo anterior izquierdo; HPI, hemibloqueo posterior izquierdo.

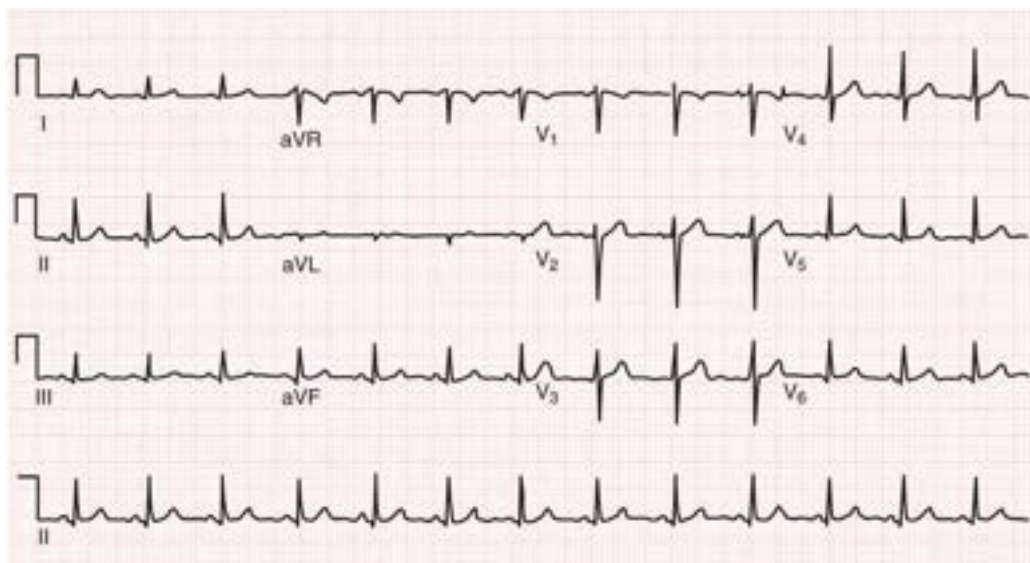


FIGURA 48-4. Electrocardiograma normal. La frecuencia cardíaca es de alrededor de 78 latidos/min, con una irregularidad menor. Existe arritmia sinusal. El eje se encuentra aproximadamente a +60°. Los intervalos PR, QRS y QT son aproximadamente de 140, 90 y 360 ms, respectivamente. La morfología, la duración y el eje de la onda P son normales. La transición se encuentra en la derivación V₄. No existen ondas Q anómalas. Los segmentos ST son isoeletrícos y las ondas T son concordantes con los complejos QRS.

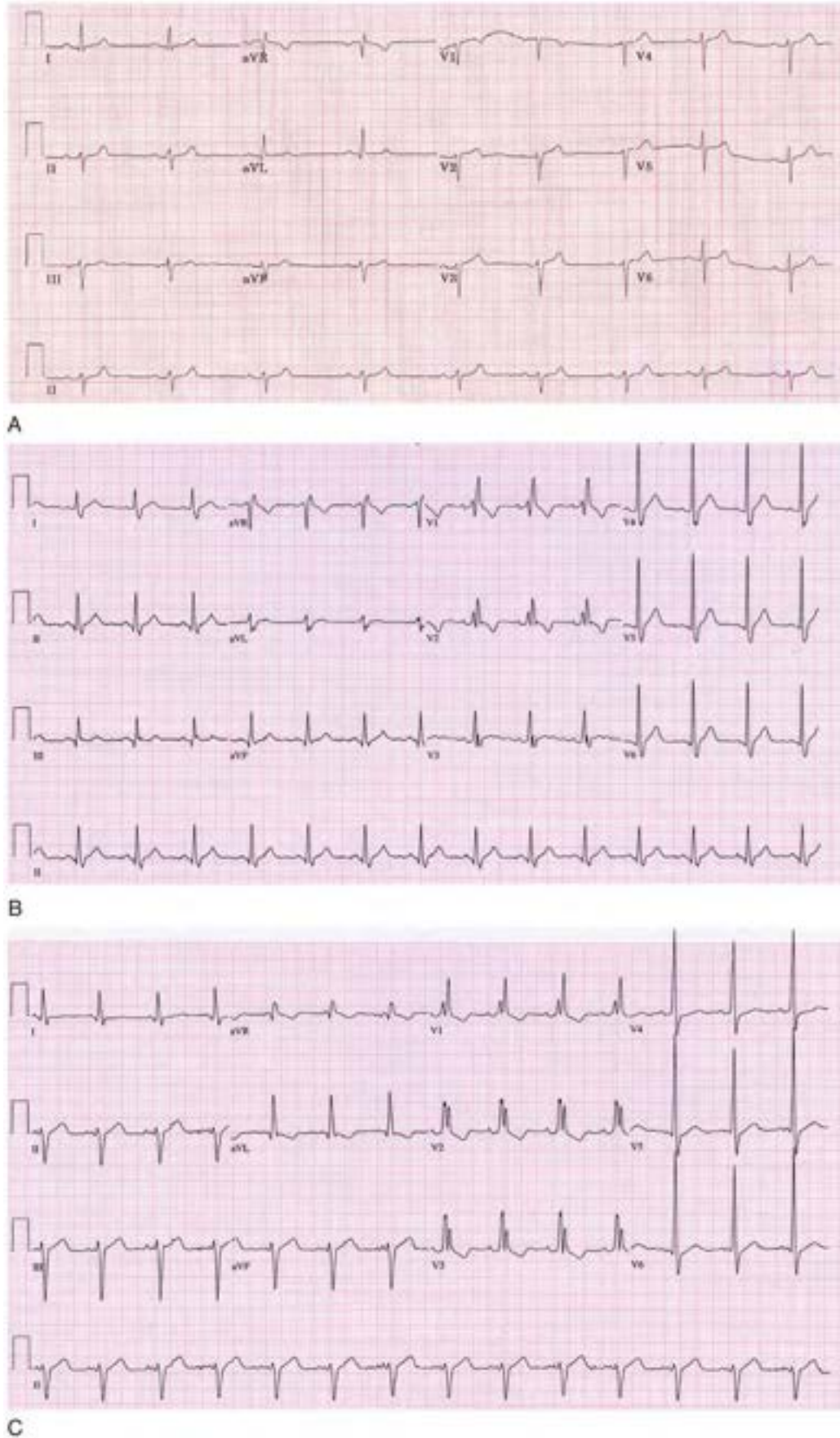


FIGURA 48-5. Bloqueos fasciculares y de rama. **A.** Bloqueo fascicular anterior izquierdo o hemibloqueo anterior izquierdo (HAI). Existe desviación del eje a la izquierda; el eje se encuentra aproximadamente a -60° . La duración del QRS es normal y existe retraso en la progresión de la onda R a través de las derivaciones precordiales (transición tardía). Existen ondas q pequeñas en las derivaciones I y aVL, y ondas r pequeñas en las derivaciones II, III y aVF. **B.** Bloqueo de rama derecha (BRD) del haz de His. El QRS se muestra ensanchado, con un patrón de rsR' en la derivación V₁, y una onda S terminal ancha en la derivación V₆. Los segmentos ST son descendentes y las ondas T son discordantes con el complejo QRS en las derivaciones precordiales derechas. El eje es normal y existen signos de activación septal normal (ondas q en la derivación V₆). **C.** BRD y HAI. Además de las características diagnósticas de BRD, existe un eje a -60° .

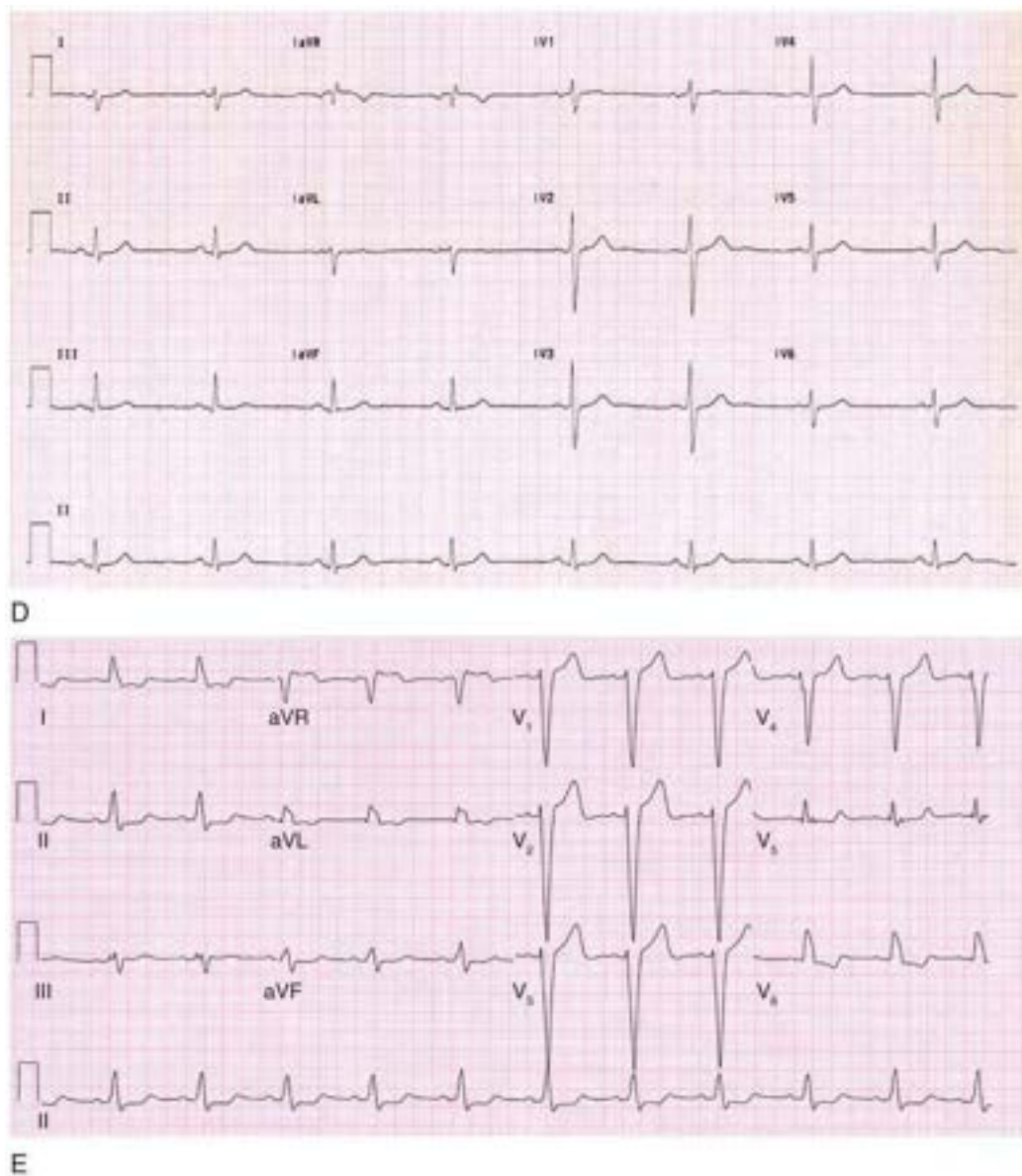


FIGURA 48-5 (Cont.) D. Bloqueo fascicular posterior izquierdo o hemibloqueo posterior izquierdo (HPI). Existe desviación del eje a la derecha (+120°). La duración del QRS es normal y la progresión de la onda R a través de las derivaciones precordiales está retrasada. Las derivaciones I y aVL tienen complejos rS, y las derivaciones inferiores tienen ondas q irrelevantes. E. Bloqueo de rama izquierda (BRI) del haz de His. El QRS aparece ensanchado, con un complejo ancho con escotadura en las derivaciones I, aVL y en las derivaciones precordiales izquierdas. Existen ondas r pequeñas y ondas S anchas y profundas en las derivaciones precordiales derechas. Con BRI, el eje suele ser normal o estar desviado a la izquierda. Los segmentos ST y las ondas T son discordantes con el complejo QRS en todo el precordio.

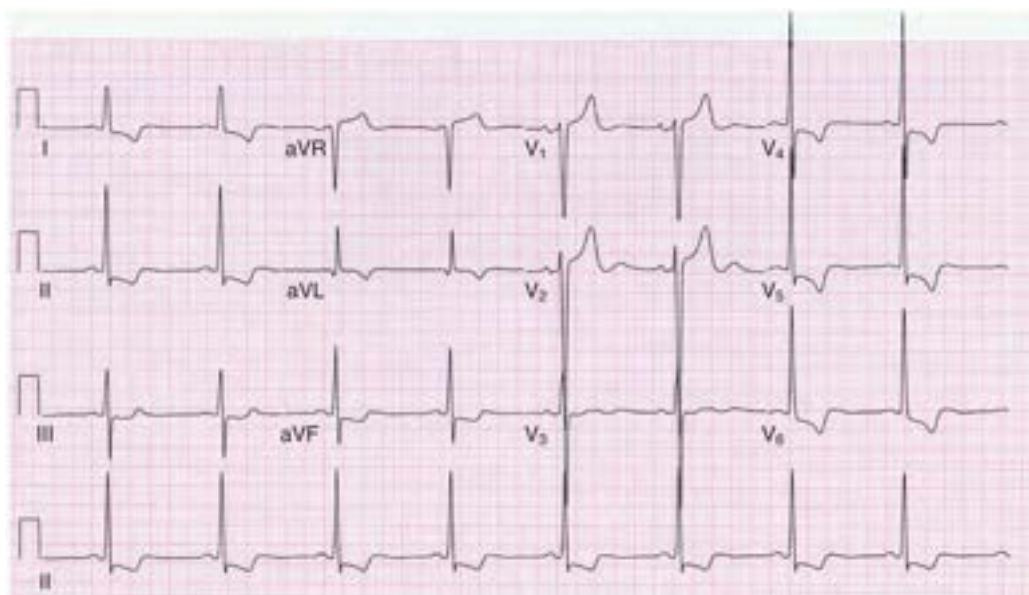


FIGURA 48-6. Hipertrofia ventricular izquierda. Obsérvense la llamativa amplitud de la onda S en las derivaciones precordiales derechas y la amplitud de la onda R en las derivaciones precordiales izquierdas. Existen anomalías de repolarización en las derivaciones precordiales izquierdas, así como en las derivaciones de las extremidades. La amplitud de la onda S en V₃ (2,4 mV) más la amplitud de la onda R en aVL (1 mV) alcanzan un total de 3,4 mV, con lo que se cumplen fácilmente los criterios de voltaje de Cornell en este hombre hipertenso de 76 años. Existe también bradicardia sinusal (50 latidos/min).

amplitud de la onda R en la derivación V_1 a la amplitud de la onda S en las derivaciones V_5 o V_6 ; una suma de 1,05 mV o superior indica HVD.

Bajo voltaje del QRS

Se define como bajo voltaje del QRS el voltaje de derivación de extremidad de menos de 5 mm (0,5 mV) en todas las derivaciones, o un voltaje precordial de menos de 10 mm (1 mV) en todas las derivaciones. El diagnóstico diferencial es amplio (tabla 48-4) y para muchos pacientes no se encuentra una explicación subyacente clínicamente clara.

Anomalías de repolarización

Las anomalías del segmento ST o de las ondas T, o ambas, son muy frecuentes (tabla 48-5). Las ondas T pueden presentar la misma dirección (concordantes) que el complejo QRS, o ser discordantes. Las anomalías electrolíticas y metabólicas, los efectos farmacológicos (particularmente de la digoxina y de los fármacos antiarrítmicos) y los efectos secundarios causados por la HVI, el bloqueo de rama o la electroestimulación cardíaca son habitualmente los factores responsables. Los patrones anómalos de despolarización generan con frecuencia repolarización anómala.

La repolarización precoz, un patrón de elevación del ST relativamente frecuente que antes se consideraba benigno, es más común en pacientes con fibrilación auricular idiopática que en controles, y se ha asociado a mayor riesgo relativo de mortalidad cardíaca. El riesgo absoluto de muerte súbita en pacientes aparentemente sanos con patrón de repolarización precoz es, en cualquier caso, bastante bajo. No está claro si el «síndrome de repolarización precoz» es un síndrome arrítmico diferenciado o un factor predisponente en pacientes con otro(s) sustrato(s) de arritmia.⁷

Inconvenientes de las lecturas electrocardiográficas digitales automatizadas

Las interpretaciones automatizadas de ECG digitales son en general exactas en el cálculo de frecuencias cardíacas, ejes e intervalos. En un gran estudio de pacientes con ECG prehospitalario, la interpretación automática del IM con elevación del ST

presentó una sensibilidad y una especificidad del 92,8 y el 98,7%, respectivamente. Las interpretaciones falsas positivas se debieron mayoritariamente a causas artefactuales y no isquémicas de la elevación del ST. Los falsos negativos fueron inusuales, y debidos principalmente a limitaciones del algoritmo.⁸ No obstante, un estudio que comparó tres algoritmos automatizados registró sensibilidades y especificidades muy inferiores.⁹ Las lecturas informatizadas no son fiables para el diagnóstico de trastornos del ritmo, un llamativo punto débil de estos programas. Por ello, es obligada la revisión por parte de un médico, que incluya la comparación con trazados previos disponibles.

Electrocardiogramas en deportistas

Una preparación física intensa conduce a adaptaciones estructurales, electrofisiológicas y neurovegetativas que pueden dar lugar a lecturas de ECG aparentemente anómalas si no se dispone de la información necesaria.¹⁰ Entre los más importantes se encuentran ritmos que sugieren hipervagotonia, repolarización temprana y aumento de tamaño de cámara (tabla 48-6 y fig. 48-7). La diferenciación entre adaptaciones fisiológicas al

TABLA 48-5 CAUSAS DE ANOMALÍAS DE REPOLARIZACIÓN

Corazón de deportista
Repolarización temprana (variante normal)
Isquemia/lesión miocárdica
Pericarditis
Anomalías electrolíticas
Hipertrofia ventricular izquierda
Retraso de conducción intraventricular/bloqueo de rama
Efectos farmacológicos (digital, fármacos antiarrítmicos, etc.)
Síndrome del QT largo
Accidente cerebrovascular/catástrofe neurológica

TABLA 48-4 CAUSAS DE BAJO VOLTAJE DEL QRS

Variante normal
Derrame pericárdico
Infarto miocárdico
Miocardiopatía
Hipotiroidismo
Obesidad
Sarcoidosis
Amiloidosis
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Anasarca

TABLA 48-6 HALLAZGOS GENERALMENTE BENIGNOS EN EL ELECTROCARDIOGRAMA DE UN DEPORTISTA

Arritmia sinusal, bradicardia sinusal, ritmo auricular errático, ritmo de la unión
Bloqueo AV de primer grado
Bloqueo AV de segundo grado de tipo Mobitz I (Wenkebach)
BRD incompleto
Criterios de voltaje aislados de HVI (sin anomalías de repolarización, desvío de eje a la izquierda, anomalía auricular izquierda u ondas Q patológicas, etc.)
Patrón de repolarización temprana

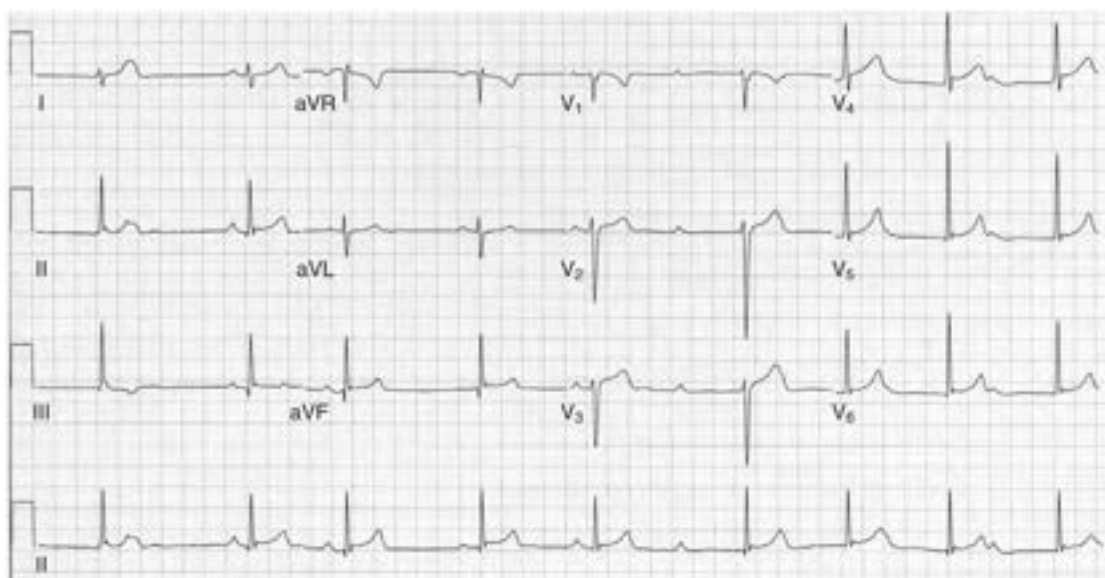


FIGURA 48-7. Corazón de deportista. La bradicardia, la morfología variable de la onda P, el bloqueo AV de segundo grado de tipo Mobitz I (Wenkebach) y los latidos de escape de la unión auriculoventricular reflejan la hipervagotonia en este deportista de 18 años de constitución delgada. Existe una ligera desviación del eje a la derecha, que no es infrecuente en adolescentes y adultos jóvenes. En las derivaciones V_2 y V_3 existen ondas S pronunciadas, aunque no se dan criterios de voltaje propios de HVI. Obsérvense las ondas P del seno bloqueado que siguen a los latidos de la unión; no es una fisiología anómala.

ejercicio y anomalías potencialmente mortales puede resultar difícil y requiere a menudo la consulta a un experto. El patrón de repolarización precoz se observa con frecuencia en deportistas y no implica necesariamente riesgo elevado en ese contexto.

Electrocardiogramas de cribado

Recomendados con frecuencia por cardiólogos y médicos de atención primaria, los ECG de cribado y los ECG de esfuerzo (es decir, la prueba de esfuerzo) no han mostrado que mejoren los resultados en adultos asintomáticos. La U. S. Preventive Services Task Force recomienda prescindir del ECG de cribado en reposo o de esfuerzo en adultos asintomáticos con bajo riesgo de episodios de cardiopatía coronaria (cap. 12).¹¹ Para adultos asintomáticos con riesgo medio o alto, los datos disponibles son insuficientes para realizar una recomendación. El American College of Cardiology recomienda específicamente prescindir del cribado ECG previo a las intervenciones en pacientes asintomáticos de bajo riesgo (cap. 403).¹² El cribado electrocardiográfico en deportistas de competición previo a la participación continúa siendo controvertido.¹³

Electrocardiografía ambulatoria

La electrocardiografía ambulatoria (cap. 56) se usa principalmente para correlacionar síntomas como palpitaciones y mareo con las arritmias cardíacas intermitentes.¹⁴ La monitorización del segmento ST ambulatoria se ha empleado para valorar la isquemia coronaria en un contexto de investigación, pero no en clínica. En años recientes se ha asistido a una eclosión de las aplicaciones de móvil de monitorización de la frecuencia cardíaca y electrocardiográfica. El uso de estas aplicaciones para fomentar el bienestar parece evidente, y los médicos han empezado a contemplar el «autodiagnóstico» de las arritmias, benignas o más graves, mediante estas tecnologías.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Jonas DE, Reddy S, Middleton JC, et al. Screening for cardiovascular disease risk with resting or exercise electrocardiography: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:2315-2328.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

49

ECOCARDIOGRAFÍA

CATHERINE M. OTTO

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La ecocardiografía es la prueba clínica de referencia para la evaluación de la función cardíaca en pacientes con cardiopatía conocida o probable. En este capítulo se revisan los principios básicos de la ecocardiografía, los métodos ecocardiográficos, las mediciones cuantitativas y las indicaciones clínicas. Las indicaciones específicas de ecocardiografía e imágenes ecocardiográficas adicionales se presentan en otros capítulos sobre tipos concretos de enfermedades cardiovasculares.

PRUEBAS DE IMAGEN ECOCARDIOGRÁFICAS

Principios

La ecocardiografía se basa en el uso de un cristal piezoeléctrico que convierte la energía eléctrica en mecánica, y viceversa, permitiendo la transmisión y la recepción de una señal de ultrasonidos. La frecuencia de las ondas de ultrasonidos utilizada para la obtención diagnóstica de imágenes está comprendida entre 2 y 10 MHz, de modo que las frecuencias más bajas ofrecen mayor penetración en los tejidos y las más altas una mejor resolución de imagen. Cada transductor consiste en un complejo conjunto de cristales piezoeléctricos dispuestos de tal manera que proporcionan imágenes bidimensionales o tridimensionales en abanico, en las que la parte superior y más estrecha del sector indica el origen de la señal ecográfica. Los transductores incluyen, asimismo, una lente acústica que determina la profundidad focal, la altura y la amplitud del haz de ultrasonidos.

Las imágenes se generan sobre la base del reflejo del ultrasonido en interfaces acústicas, como por ejemplo el límite entre la sangre y el miocardio en el ventrículo izquierdo. El retraso temporal entre transmisión y recepción se utiliza para determinar

la profundidad del origen del ultrasonido reflejado. Las distintas profundidades de las señales reflejadas desde múltiples haces de ultrasonidos se combinan para generar una imagen. La velocidad del análisis de la señal permite tomar imágenes ecográficas en dos dimensiones, con una frecuencia de 30 a 60 imágenes por segundo, e imágenes en tres dimensiones, con una frecuencia más baja. Los ultrasonidos resultan muy atenuados por el tejido óseo y el aire, de modo que la imagen ecocardiográfica depende de «ventanas» acústicas por las que el ultrasonido puede entrar hasta el corazón, evitando las costillas y los pulmones. En la toma de imágenes transtorácicas, se coloca al paciente de manera que las estructuras cardíacas queden pegadas a la pared torácica, generalmente en posición de decúbito lateral izquierdo, y se sitúa el transductor sobre el tórax, utilizando gel para conseguir una buena adaptación acústica entre transductor y piel. Las ventanas acústicas estandarizadas son la paraesternal, la apical, la subcostal y la escotadura supraesternal.¹

Planos de referencia

Desde la ventana paraesternal, el médico o técnico en ecografía ajusta manualmente el plano de imagen para obtener proyecciones de los ejes menor y mayor. Los planos de referencia de las imágenes cardíacas están alineados con el eje del corazón, y el eje mayor queda definido por el plano que atraviesa la punta del corazón y la válvula aórtica por la mitad. Las proyecciones del eje menor son perpendiculares a este eje mayor, y los planos de referencia se encuentran a la altura de la base del corazón (nivel de la válvula aórtica), de la válvula mitral y de los ventrículos. Desde la ventana apical, se rota el transductor para obtener tres proyecciones con una orientación de 60° desde cada una de ellas, lo que da lugar a una proyección de cuatro cavidades, de dos cavidades y del eje mayor (fig. 49-1; vídeo 49-1). Estos planos de imágenes también pueden obtenerse mediante transductores de ecografía tridimensional, que reconstruyen un plano bidimensional de referencia a partir del conjunto de datos tridimensionales.

Mediciones

La ecocardiografía proporciona medidas cardíacas precisas a partir de registros de profundidad lineales tridimensionales y bidimensionales. Las medidas ofrecidas habitualmente son las dimensiones telesistólicas y telediastólicas, el grosor de la pared ventricular izquierda, el volumen o diámetro de la aurícula izquierda y el diámetro del seno aórtico. La fracción de eyección (FE) ventricular izquierda se determina mediante imágenes tridimensionales o bidimensionales, en dos proyecciones ortogonales (figs. 49-2 y 49-3; vídeo 49-2).² Los volúmenes ventriculares telediastólico y telesistólico (VTD y VTS, respectivamente) se calculan mediante fórmulas reconocidas, y la FE se determina de la siguiente manera:

$$FE = (VTD - VTS) / VTD$$

Limitaciones

La ecocardiografía es una técnica exacta, ampliamente accesible en el diagnóstico por imagen. En algunos pacientes, la calidad de las imágenes puede ser insuficiente debido a una escasa penetración en los tejidos (p. ej., tejido adiposo excesivo, situación de los pulmones con respecto al corazón), pero las imágenes no son diagnósticas en menos de un 5% de los pacientes. Los reflejos son más intensos cuando la interfase es perpendicular al eje del ultrasonido, de modo que las estructuras paralelas al haz pueden no ser visibles, artefacto denominado *pérdida de eco*. Esta potencial limitación se evita usando múltiples posiciones del transductor y planos de imagen. Los artefactos ecográficos, como ancho del haz, sombras y reverberaciones, pueden ser malinterpretados por observadores sin experiencia.

ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER

Principios

La energía ultrasónica que se retrodispersa a partir de los eritrocitos pasa a una frecuencia más alta cuando la sangre se mueve hacia el transductor y a una frecuencia más baja cuando se aleja de él. La magnitud de este cambio de frecuencia, o efecto Doppler, corresponde a la velocidad del flujo sanguíneo.

Modalidades

El *Doppler pulsado* permite medir la velocidad de flujo en un punto intracardiaco concreto, con la ventaja de una elevada resolución espacial y temporal. Sin embargo, la localización espacial se basa en un muestreo intermitente, a intervalos de tiempo correspondientes a la profundidad de interés. La frecuencia de muestreo, que depende de la profundidad, limita la velocidad máxima detectable debido a un fenómeno de *saturación de señal (aliasing)*. Habitualmente las velocidades normales de flujo intracardiaco pueden registrarse mediante Doppler pulsado y son de alrededor de 1 m/s.

El *Doppler de onda continua* permite la medición de velocidades altas en toda la longitud del haz de ultrasonidos, si bien el origen de la señal de alta velocidad debe deducirse de las imágenes en dos dimensiones. Con válvulas que presentan estenosis e insuficiencia, las velocidades del flujo sanguíneo pueden alcanzar los 5-6 m/s, lo cual requiere el uso de la modalidad Doppler de onda continua. Tanto en el Doppler pulsado como en el de onda continua, las velocidades se representan en una gráfica de velocidad frente a tiempo, en la que la densidad de la imagen espectral se corresponde con la intensidad de la señal.

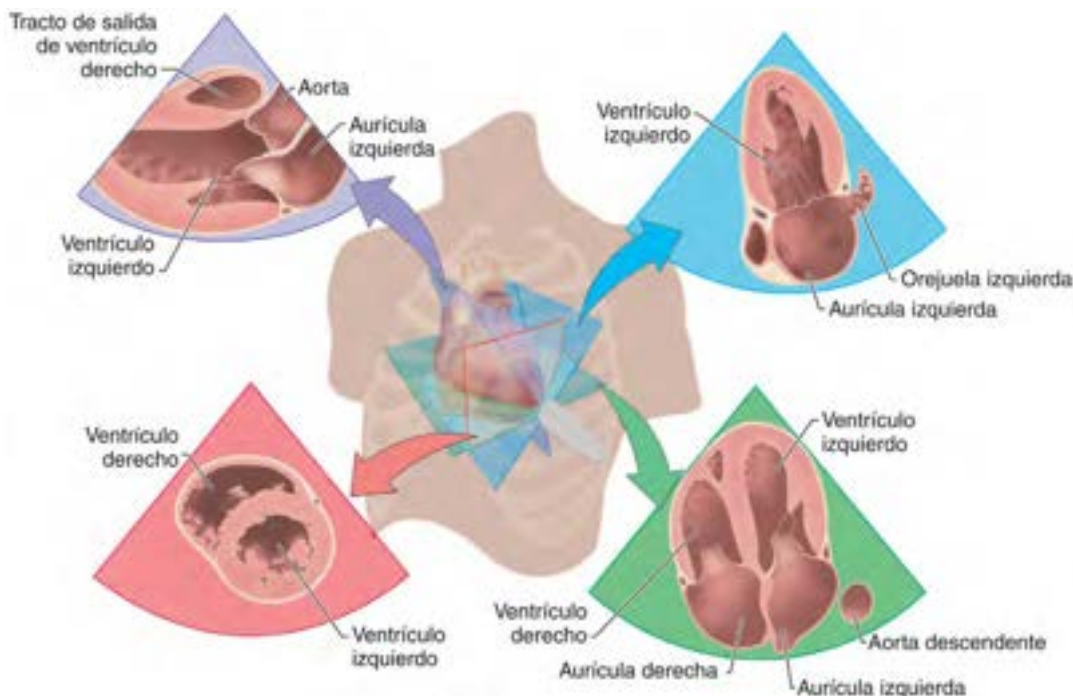


FIGURA 49-1. Los cuatro planos básicos de imagen que se utilizan en la ecocardiografía transtorácica. Para obtener proyecciones de los ejes mayor y menor se coloca el transductor en situación (o «ventana») paraesternal. La proyección del eje mayor (*sector morado*) se extiende desde la punta del ventrículo izquierdo y a través del plano de la válvula aórtica. La proyección del eje menor es perpendicular a la proyección del eje mayor y da lugar a una proyección circular del ventrículo izquierdo (*sector rojo*). El transductor se coloca en la punta y perpendicular a la proyección del eje menor. La proyección de cuatro cavidades incluye ambos ventrículos y ambas aurículas. La proyección bicameral incluye el ventrículo y la aurícula izquierdos; en ocasiones se visualiza la orejuela. Véase el vídeo 49-1. (Tomado de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.)

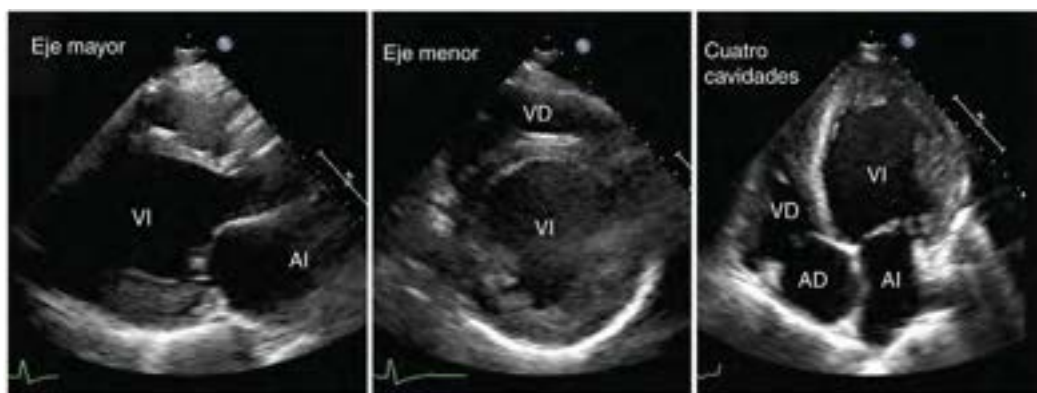


FIGURA 49-2. Miocardiopatía con dilatación en una ecocardiografía. Este ejemplo muestra una grave dilatación del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica en planos estándar paraesternal de eje mayor (*izquierda*), paraesternal de eje menor (*centro*) y apical de cuatro cavidades (*derecha*). AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. Véase el vídeo 49-2.

La técnica *Doppler color de flujo* es una modificación del Doppler pulsado en la que la velocidad de flujo se muestra en una imagen bidimensional o tridimensional con una escala de color para indicar dirección y velocidad. La ventaja es una imagen visualmente atractiva de los patrones de flujo cardíaco. Los inconvenientes son una baja resolución temporal (frecuencias de imágenes de 10 a 30 por segundo) y una mala resolución de velocidad debido al fenómeno de *aliasing*.

El *Doppler tisular* utiliza el principio del efecto Doppler para registrar la velocidad de movimiento de la pared miocárdica. Los registros del miocardio adyacente al anillo mitral mediante Doppler tisular se utilizan para valorar la función ventricular diastólica. Las imágenes de deformación por rastreo de puntos permiten orientar la valoración de la mecánica miocárdica (*e-fig. 49-1*).

Mediciones

Un estudio ecocardiográfico estándar incluye la medición de las velocidades de flujo anterógrado (transmitral y transaórtico) mediante Doppler pulsado y la evaluación de la regurgitación valvular mediante las modalidades de Doppler color y de onda. Otras mediciones con Doppler dependen de la indicación clínica concreta.

Las mediciones cuantitativas utilizando datos de Doppler se basan en dos conceptos básicos: la tasa de flujo de volumen y la relación presión-velocidad. El volumen sistólico o volumen por latido (VL, en centímetros cúbicos) se calcula como el volumen de un cilindro, cuya base es el área de sección transversal (AST, en centímetros cuadrados) de flujo,

determinada como el área de un círculo a partir de la medición bidimensional de un diámetro. La altura del cilindro es la distancia media que recorren los eritrocitos en un ciclo cardíaco, que a su vez es la integral velocidad-tiempo (IVT, en centímetros) de flujo. En consecuencia,

$$VL(\text{cm}^3) = \text{AST}(\text{cm}^2) \times \text{IVT}(\text{cm})$$

Este planteamiento ha sido validado para la medición del flujo transaórtico, transmitral y transpulmonar. La medición de la velocidad de flujo en dos puntos intracardiacos diferentes permite cuantificar las comunicaciones intracardiacas y la insuficiencia valvular.

La relación entre el gradiente de presión (ΔP) a través de un estrechamiento y la velocidad (v) del flujo sanguíneo queda definida por la ecuación de Bernoulli simplificada

$$\Delta P = 4v^2$$

Esta ecuación permite calcular los gradientes máximo y medio a través de válvulas estenóticas, estimar la presión sistólica pulmonar y evaluar con detalle la hemodinámica intracardiaca con insuficiencia valvular.

TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS

La *ecocardiografía transtorácica* es la técnica clínica de referencia en la mayoría de los pacientes con cardiopatía conocida o supuesta (*tabla 49-1*). Sus ventajas son que no es invasiva, que no tiene efectos adversos conocidos y que proporciona datos precisos sobre la anatomía y la fisiología cardíacas. Las limitaciones son una deficiente calidad

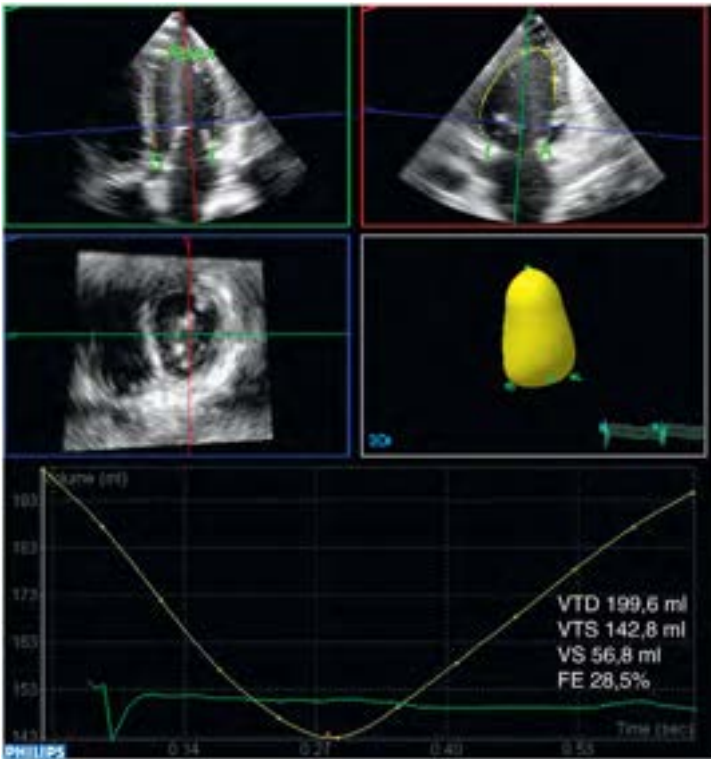


FIGURA 49-3. Medición de los volúmenes y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ecocardiografía tridimensional. Se muestra el ventrículo en proyecciones de cuatro cavidades (arriba a la izquierda), dos cavidades (arriba a la derecha) y eje menor (abajo a la izquierda), tomadas de imágenes tridimensionales. La cavidad ventricular izquierda aparece reconstruida en la imagen inferior derecha. La fracción de eyección es del 28,5%.

TABLA 49-1 INDICACIONES PARA LA ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA EN CASOS AGUDOS Y EN PACIENTES CON SIGNOS O SÍNTOMAS CARDÍACOS

SIGNOS Y SÍNTOMAS CARDÍACOS

- Síntomas cardíacos: dolor de pecho, acortamiento de la respiración, palpitaciones, síncope/presíncope, AIT, accidente cerebrovascular o episodio embólico periférico
- Soplo cardíaco anómalo (cualquier soplo diastólico o sistólico de grado 3 o más alto)
- Resultados de una prueba previa que indican cardiopatía estructural
- Fibrilación auricular, TSV, TV, CVP frecuentes o inducidas por el ejercicio
- Evaluación de hipertensión pulmonar
- Supuesta endocarditis infecciosa (válvula original o protésica) con cultivos de sangre positivos o nuevo soplo

CASOS AGUDOS

- Hipotensión o inestabilidad hemodinámica de presunta etiología cardíaca
- Dolor agudo en el pecho con presunto IM, pero ECG no diagnóstico
- Biomarcadores cardíacos elevados, sin otras características de SCA
- Posibles complicaciones de IM agudo
- Evaluación de la función ventricular después de SCA
- Insuficiencia respiratoria de etiología incierta
- Guía del tratamiento con embolia pulmonar aguda
- Traumatismo torácico o lesión grave por desaceleración, con posibles consecuencias cardíacas

AIT, ataque isquémico transitorio; CVP, contracciones ventriculares prematuras; ECG, electrocardiograma; IM, infarto de miocardio; SCA, síndrome coronario agudo; TSV, taquicardia supraventricular; TV, taquicardia ventricular.

Resumen de Douglas PS, García MJ, Haines DE, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1126-1166.

Reproducido a partir de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

TABLA 49-2 INDICACIONES PARA EL USO DE LA ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA COMO PRUEBA INICIAL O COMPLEMENTARIA

- Pacientes con probabilidad alta de ETT no diagnóstica debido a sus características personales o posibilidad de visualizar las estructuras de interés
- Sospecha de enfermedad aórtica aguda, como disección o sección transversal
- Posible endocarditis, con probabilidad moderada o alta antes de la prueba (p. ej., bacteriemia estafilocócica, fungemia, válvula cardíaca protésica o dispositivo intracardiaco)
- Evaluación de la estructura y la función de la válvula para valorar la pertinencia de intervenciones valvulares quirúrgicas o transcateéter
- Guía de intervenciones cardíacas percutáneas no coronarias, como ablación del tabique, valvuloplastia mitral, cierre de FOP/CIA y ablación por radiofrecuencia, entre otras
- Evaluación de pacientes con fibrilación o aleteo auricular para favorecer la toma de decisiones clínicas con respecto a la anticoagulación, la cardioversión o la ablación con radiofrecuencia
- Evaluación de fuente cardíaca de un émbolo de origen no identificado en la ETE
- Reevaluación de variaciones de intervalo en comparación con una ETE previa cuando se prevé un cambio en el tratamiento
- Probables complicaciones de endocarditis (p. ej., absceso, fístula)*
- Suposición de disfunción de una válvula mitral protésica*
- Evaluación de estructura posterior (p. ej., colectores auriculares) en pacientes con cardiopatía congénita*

*No se consideran en el documento de directrices de pertinencia, pero se aceptan en general como indicaciones apropiadas para la ecocardiografía transesofágica como procedimiento inicial. ETE, ecocardiografía transesofágica; ETT, ecocardiografía transtorácica; FOP/CIA, foramen oval permeable/comunicación interauricular.

Resumen de Douglas PS, García MJ, Haines DE, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1126-1166 con modificaciones.

Reproducido a partir de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

de la imagen en algunos pacientes, una limitada visualización de las estructuras situadas a cierta distancia del transductor (p. ej., tabique auricular, orejuela izquierda) y la imposibilidad de visualizar estructuras distales a válvulas cardíacas protésicas debido a las sombras acústicas.

La *ecocardiografía transesofágica* ofrece una calidad de imagen superior debido a una distancia más corta entre el transductor y el corazón, a la ausencia de interposición de hueso o pulmón y al uso de un transductor de frecuencia más alta (tabla 49-2). La ecocardiografía transesofágica suele ser bien tolerada, pero entraña cierto riesgo, debido a que la mayoría de los médicos llevan a cabo este procedimiento con el paciente en estado de sedación moderada. La ecocardiografía transesofágica es mucho más sensible que la modalidad transtorácica para la detección de trombo auricular izquierdo (95 frente a 50%), vegetaciones valvulares (99 frente a 60%) e insuficiencia de válvula mitral protésica (fig. 49-4).

La *ecografía diagnóstica en el punto de asistencia* utiliza sistemas de ultrasonidos de menor tamaño, menos costosos transportados por el médico para realizar exploraciones rápidas, aunque ciertamente limitadas, en el servicio de urgencias, a la cabecera del paciente o en consulta externa (tabla 49-3).³ Las unidades de ecocardiografía en el punto de asistencia pueden ser de bolsillo o alcanzar incluso el tamaño de un ordenador portátil. Algunos son muy sencillos, con imágenes solamente bidimensionales y controles limitados; otros sistemas ofrecen imágenes de calidad y todas las modalidades de Doppler. La ecografía diagnóstica no sustituye a un estudio completo, pero sirve como complemento a la exploración física, especialmente en el marco de la asistencia de casos agudos, como por ejemplo para distinguir una dilatación ventricular de un derrame pericárdico, para estimar el rendimiento sistólico ventricular o para detectar una estenosis aórtica crítica.

La *ecocardiografía de contraste* puede realizarse mediante inyección intravenosa de suero fisiológico agitado para opacificar las cavidades del lado derecho del corazón. Estas microburbujas son relativamente grandes y no pasan por los capilares pulmonares. Por consiguiente, el aspecto del material de contraste en el lado izquierdo del corazón durante uno o dos latidos después de la opacificación del lado derecho del corazón es compatible con una comunicación intracardiaca. Aunque la mayoría de las comunicaciones de las aurículas son predominantemente de izquierda a derecha, también se producen una pequeña cantidad de comunicaciones de derecha a izquierda, y en ello se basa esta técnica.

La ecocardiografía de contraste también puede realizarse con microburbujas comercializadas, de un tamaño comprendido entre 1 y 5 μm . Dado que estas microburbujas son más pequeñas que los capilares pulmonares, la opacificación del lado derecho

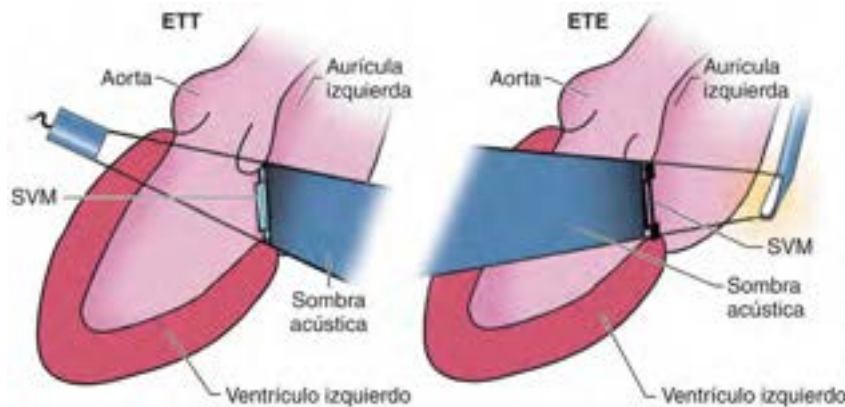


FIGURA 49-4. El problema de la sombra acústica en la sustitución protésica de la válvula mitral (SVM). *Izquierda.* Mediante ecocardiografía transtorácica (ETT), la sombra acústica dorsal a la válvula protésica oscurece la aurícula izquierda, limitando la valoración de la insuficiencia valvular por técnicas Doppler. *Derecha.* Aquí, mediante ecocardiografía transesofágica (ETE), es posible evaluar la aurícula izquierda en busca de insuficiencia valvular. No obstante, ahora la sombra acústica oscurece el ventrículo izquierdo. (Tomado de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.)

TABLA 49-3 INDICACIONES PARA LA ECOCARDIOGRAFÍA EN EL PUNTO DE ASISTENCIA

- Evaluación clínica urgente (servicio de urgencias o unidad de cuidados intensivos)
- Tamaño (estado de volumen) y función sistólica del ventrículo izquierdo
- Tamaño y función sistólica del ventrículo derecho
- Derrame/taponamiento pericárdico
- Cribado de poblaciones de riesgo (deportistas, cardiopatía reumática, etc.)
- Exámenes seriados frecuentes de una anomalía conocida (p. ej., respuesta al tratamiento de la insuficiencia cardíaca)

del corazón se presenta seguida de opacificación de lado izquierdo, lo cual favorece la evaluación de la función sistólica cuando la calidad de la imagen es insuficiente, especialmente durante la ecocardiografía de esfuerzo (fig. 49-5).

La *ecocardiografía tridimensional* se utiliza cada día más y se recomienda para la cuantificación de la función ventricular izquierda, para la evaluación de las cardiopatías estructurales complejas y para dirigir intervenciones transcáteter (fig. 49-6; video 49-3).

La *ecocardiografía de esfuerzo* es una técnica de referencia para la evaluación de pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida o supuesta; tiene una sensibilidad (85-95%) y una especificidad (80-90%).⁴ El infarto de miocardio da lugar a adelgazamiento y acinesia de la pared afectada. No obstante, en ausencia de infarto, la función miocárdica en reposo es normal, incluso cuando existe enfermedad coronaria epicárdica grave. El aumento de demanda del miocardio asociada al ejercicio o a sobrecarga farmacológica conduce a isquemia miocárdica, que da lugar a una anomalía regional del movimiento de la pared, a menudo antes del inicio del dolor en el pecho o de los cambios electrocardiográficos (fig. 49-7; video 49-4).

En pacientes que pueden realizar ejercicio, las proyecciones de referencia del ventrículo izquierdo se registran en el momento inicial e inmediatamente después del ejercicio máximo en cinta continua o bicicleta. Si la definición endocárdica es insuficiente, se utiliza contraste de lado izquierdo. Las imágenes en reposo y durante el ejercicio se comparan en un formato de *cine-loop* de lado a lado. Existe isquemia miocárdica si el movimiento de la pared en reposo es normal, pero se observan hipocinesia o acinesia después del ejercicio. El patrón de movimiento de la pared regional identifica con precisión el área del miocardio en riesgo y resulta razonablemente fiable para la identificación de la arteria coronaria afectada. Si, en lugar de una anomalía del movimiento de la pared regional, existe coronariopatía de tres vasos, la única pista en las imágenes puede ser la ausencia de la esperada disminución del tamaño de la cavidad en el pico de ejercicio, debido a isquemia difusa. La interpretación de una ecocardiografía de esfuerzo tiene en cuenta la duración del ejercicio, la respuesta hemodinámica, los síntomas y los cambios electrocardiográficos, además de las imágenes ecocardiográficas.

En pacientes que no pueden realizar ejercicio, la prueba de estrés se lleva a cabo mediante infusión intravenosa graduada de dobutamina, comenzando por 5-10 µg/kg/min y aumentando gradualmente hasta una dosis máxima de 40 µg/kg/min. Si es necesario, se utiliza atropina hasta alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca máxima predicha. Además de la evaluación de la isquemia miocárdica, la viabilidad del miocardio se evidencia por una mejora en el movimiento endocárdico desde el inicio hasta dosis bajas de dobutamina, con el subsiguiente empeoramiento de la función con dosis más altas –respuesta «bifásica»–.

La *ecocardiografía intracardíaca* se realiza mediante una sonda de ultrasonidos montada en un catéter que se inserta en el lado derecho del corazón a través de la vena femoral. Se utiliza en el cateterismo cardíaco para guiar el cierre percutáneo del foramen

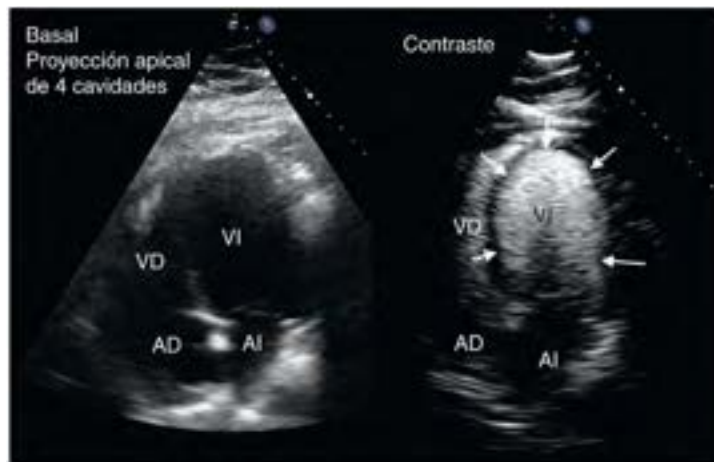


FIGURA 49-5. Proyección apical de mala calidad (A) con definición muy mejorada de la cavidad ventricular izquierda después de opacificación mediante ecocardiografía de contraste (B). Las flechas indican una mejor identificación del borde endocárdico ventricular izquierdo para el cálculo de la fracción de eyección. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

oval permeable (FOP) y otros procedimientos. En electrofisiología, la ecocardiografía intracardíaca ayuda a guiar la colocación del catéter y a identificar complicaciones.

MEDICIONES DE LA FUNCIÓN CARDÍACA

Además de las descripciones cuantitativas de la anatomía y la fisiología cardíacas, la ecocardiografía proporciona una cuantificación precisa y detallada de la función cardíaca (incluida la función ventricular sistólica y diastólica), una estimación de la gravedad de la estenosis y de la insuficiencia valvulares, y una estimación no invasiva de las presiones pulmonares.

Función ventricular sistólica

La función sistólica global del ventrículo izquierdo se valora por estimación visual, con la siguiente correspondencia aproximada con la FE: normal (FE > 55%), ligeramente reducida (FE del 40 al 55%), moderadamente reducida (FE del 20 al 40%) y gravemente reducida (FE < 20%). No obstante, actualmente es habitual una cuantificación más precisa con cálculo de un biplano bidimensional o de la fracción de eyección tridimensional. Los cálculos del gasto cardíaco no son sistemáticos, pero pueden ser de ayuda en el seguimiento no invasivo del tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca. Dado que las mediciones de la FE resultan afectadas por la precarga y la poscarga, a la hora de tomar decisiones en situaciones como la programación de una intervención quirúrgica por insuficiencia valvular crónica son preferibles, en general, medidas que dependan menos de las condiciones de carga, como las dimensiones o el volumen telesistólico.

La imagen de deformación medida por rastreo de puntos es menos dependiente de la carga que la imagen estándar, y permite evaluar la función ventricular global y la regional. Una reducción de la deformación longitudinal global puede observarse antes de que haya una reducción detectable en la fracción de eyección, en pacientes

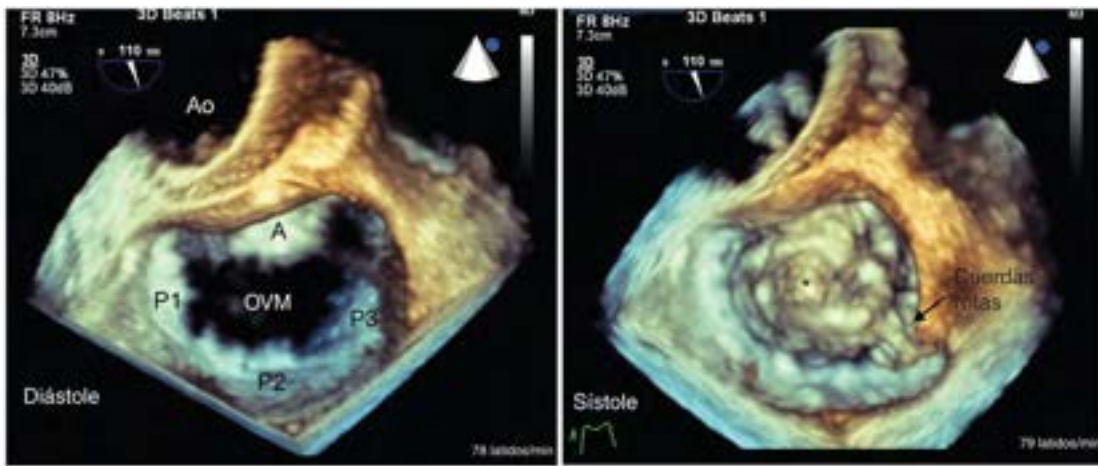


FIGURA 49-6. Proyección tridimensional del cirujano de la válvula mitral desde el lado auricular izquierdo de la válvula, donde se distingue la válvula aórtica en la parte superior de la imagen. En la diástole, la valva anterior (A) y la valva posterior (con festones P1, P2 y P3) se observan en posición abierta, con el orificio de la válvula mitral (OVM) normal. En la sístole, se observa un intenso prolapso de la valva anterior, concretamente un sector abombado (*asterisco*), y se distingue bien un segmento inestable con dos pequeñas cuerdas rotas (*flecha*). Estas anomalías causan una grave insuficiencia mitral dirigida hacia atrás. Ao = aorta. Véase el vídeo 49-3. (Tomado de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.)

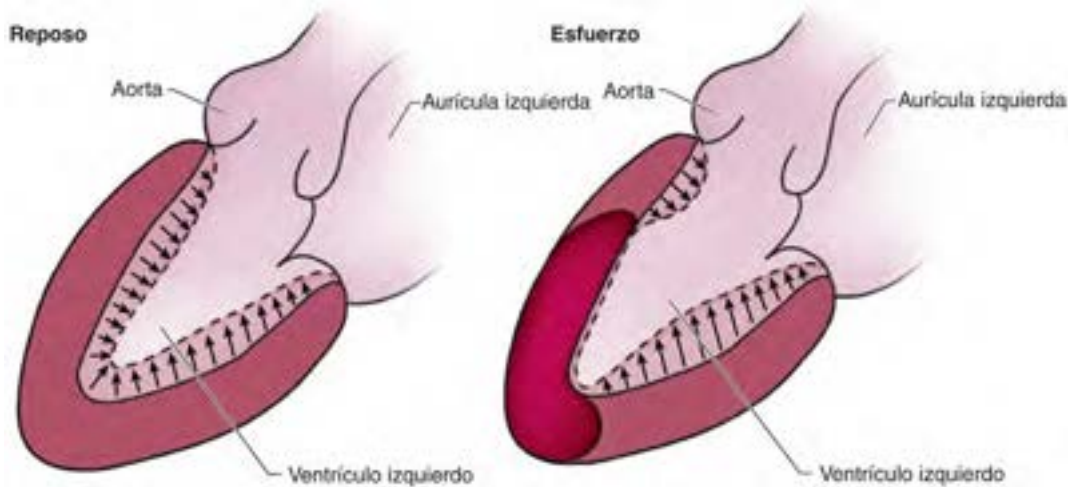


FIGURA 49-7. Esquema de la ecocardiografía de esfuerzo en un paciente con estenosis del 70% en el tercio proximal de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. En reposo (*izquierda*), el movimiento endocárdico y el grosor de la pared son normales. Después del esfuerzo (*derecha*), ya sea por ejercicio o por sobrecarga de fármacos, los segmentos medio y apical de la pared anterior se tornan isquémicos, y muestran reducción del movimiento y engrosamiento de la pared endocárdica. Si la arteria coronaria descendente anterior izquierda se extiende por la punta del corazón, el segmento apical de la pared posterior también resultará afectado, como se muestra aquí. El segmento normal de la pared posterior muestra hipertrofia compensadora. Véase el vídeo 49-4. (Tomado de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.)

con miocardiopatías hereditarias o tras tratamiento con quimioterapia cardiotoxicidad. La imagen de deformación detecta alteraciones de la asincronía ventricular, aunque en este caso su utilidad clínica es controvertida.

La evaluación cuantitativa de la función ventricular derecha mediante ecocardiografía resulta difícil debido a la complejidad de la forma de la cavidad. Entre las mediciones de utilidad se encuentran el diámetro basal, la excursión sistólica del plano anular tricúspideo y la velocidad sistólica mediante Doppler tisular. La técnica de resonancia magnética del corazón proporciona una valoración cuantitativa más exacta de la función y del volumen ventricular derecho cuando resulta clínicamente necesario.

Función ventricular diastólica

La evaluación de la función ventricular diastólica resulta difícil debido a que los patrones de llenado ventricular se ven afectados por la precarga, la frecuencia cardíaca y la coexistencia de insuficiencia valvular, además de por las propiedades diastólicas del ventrículo. Sin embargo, la ecocardiografía permite clasificar la función diastólica sobre la base de la combinación del flujo de entrada al ventrículo izquierdo, el flujo venoso pulmonar, las velocidades medidas mediante Doppler tisular y el tiempo de relajación isovolumétrica.⁵ Tales mediciones permiten también estimar la presión de llenado del ventrículo izquierdo (es decir, la presión ventricular izquierda telediastólica).

Estenosis valvular

La ecocardiografía es la técnica de referencia en clínica para la evaluación de la estenosis valvular (v. fig. 66-2 y 66-4). El cateterismo cardíaco se reserva para casos en los que

la ecocardiografía no es diagnóstica, los datos clínicos no concuerdan con los hallazgos ecocardiográficos o se hace necesaria una evaluación de la anatomía coronaria (cap. 66).

En pacientes con estenosis aórtica, el parámetro más directo para medir la gravedad de la estenosis es la velocidad anterógrada a través de la válvula, que indica obstrucción valvular leve (< 3 m/s), moderada (de 3 a 4 m/s) o grave (> 4 m/s). Los gradientes de presión transaórtica máxima y media pueden calcularse también a partir de la ecuación de Bernoulli. La precisión de la evaluación depende de que el técnico especializado en ecocardiografía sea capaz de realizar una cuidadosa exploración.

El área de la válvula aórtica (AVA) se calcula mediante la ecuación de continuidad, basada en el concepto de que la velocidad de flujo proximal al orificio estenotado y dentro del mismo es igual a:

$$AVA \times IVT_{EA} = AST_{TSVI} \times IVT_{TSVI}$$

o

$$AVA = (AST_{TSVI} \times IVT_{TSVI}) / IVT_{EA}$$

donde TSVI es el tracto de salida de ventrículo izquierdo, IVT es la integral velocidad-tiempo, AST es el área de sección transversal y EA es la estenosis aórtica (fig. 49-8). Resulta especialmente importante calcular el AVA cuando la valvulopatía aórtica cursa acompañada de disfunción sistólica ventricular izquierda. En algunos pacientes, la ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina en dosis bajas resulta útil para ayudar a distinguir la disfunción ventricular causada por grave estenosis aórtica de una miocardiopatía primaria con moderada estenosis concurrente.

La evaluación de la estenosis mitral (v. fig. 66-4) comprende la medición del gradiente transmitral medio a partir de la curva de velocidad y el cálculo del área valvular, ambas mediciones realizadas sobre la planimetría directa de la superficie del orificio en imágenes tri- o bidimensionales y a partir de la pendiente de desaceleración de la curva Doppler (método presión media-tiempo).

Insuficiencia valvular

El procedimiento actualmente utilizado para la evaluación de la insuficiencia valvular (v. figs. 66-5 y 66-8) se basa en la geometría proximal del chorro de regurgitación, junto con la medición de la anchura del chorro en el segmento más estrecho (*vena contracta*). Cuando se hace necesaria una valoración cuantitativa más precisa, se calculan el volumen, la fracción y el orificio de regurgitación. Si bien la visualización del color en el trastorno de flujo puede servir para detectar la insuficiencia y para conocer el mecanismo de la disfunción valvular, este procedimiento no debe utilizarse para evaluar la gravedad.

En la insuficiencia aórtica, una *vena contracta* estrecha (< 3 mm) indica insuficiencia leve, mientras que una *vena contracta* ancha (> 6 mm) indica insuficiencia grave. Otra evaluación de la gravedad de la insuficiencia aórtica se basa en la presencia de flujo holodiastólico retrógrado en la aorta abdominal, y en la densidad y la pendiente de la curva de velocidad con Doppler de onda continua. El procedimiento para evaluar la insuficiencia mitral (v. fig. 66-5) es similar, comenzando por la medición de la *vena contracta*. Además del cálculo basado en las velocidades de flujo transaórtico frente a

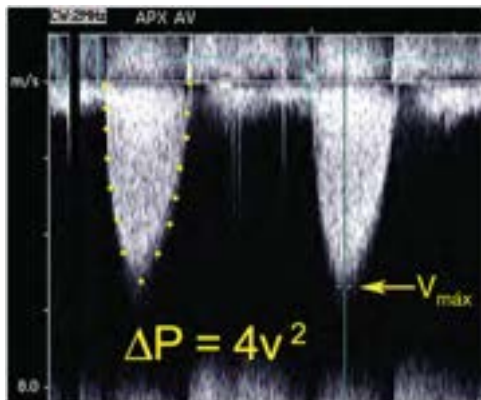


FIGURA 49-8. En un paciente con estenosis aórtica, la velocidad del chorro aórtico queda registrada mediante Doppler de onda continua desde la ventana que produce la señal de mayor velocidad. La velocidad máxima (V_{max}) se utiliza para calcular el gradiente sistólico máximo. Tal y como se muestra, la curva Doppler se traza para calcular el gradiente sistólico medio a partir de la ecuación de Bernoulli, según la cual el gradiente de presión (ΔP) es igual a cuatro veces el cuadrado de la velocidad.

transmitral, la aceleración proximal del flujo por el orificio de regurgitación permite la evaluación con chorros de regurgitación centrales. El flujo de color muestra un área de isovelocidad proximal.

Presiones pulmonares

La estimación de la presión sistólica en la arteria pulmonar (PAP) es un componente típico de una exploración completa. La diferencia de presión sistólica entre las aurículas derecha e izquierda se calcula a partir de la velocidad máxima del chorro de regurgitación tricuspídea (V_{RT}) en la ecuación de Bernoulli. A continuación, se estima la presión en la aurícula derecha (PAD) a partir del tamaño y de la imagen de la vena cava inferior. Dado que las presiones sistólicas en la arteria pulmonar y en el ventrículo derecho son iguales (en ausencia de estenosis pulmonar),

$$PAP = 4(V_{RT})^2 + PAD$$

La mayoría de los pacientes presentan, en pequeña medida, cierta insuficiencia tricuspídea, de modo que, en más del 90% de los casos, las presiones pulmonares pueden estimarse mediante este procedimiento. Dado que este método mide solo la presión sistólica pulmonar, no la resistencia vascular pulmonar, en ciertas situaciones clínicas puede seguir siendo necesaria una evaluación invasiva (cap. 75).

EXPLORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA

Indicaciones clínicas

La ecocardiografía no sirve como técnica sistemática de cribado en la población general en países desarrollados, pero es un método eficaz de evaluación inicial de muchos signos y síntomas cardíacos (tabla 49-4).⁶⁷ El cribado también es eficaz en entornos de recursos escasos con alta prevalencia de cardiopatía reumática.⁸⁹ La mayoría de los médicos comienzan por un examen transtorácico, incluso cuando las imágenes transesofágicas podrían ser de utilidad; representan una excepción los pacientes con posible disección aórtica aguda (cap. 69), en los cuales deberá realizarse una ecocardiografía transesofágica tan pronto como sea posible, así como los casos de posible trombosis auricular izquierda, en los que se hace necesaria una evaluación antes de la cardioversión (cap. 58). La ecocardiografía en reposo no resulta de ayuda en el diagnóstico de arteriopatías coronarias; si se sospecha este diagnóstico, se hace necesaria una ecocardiografía de esfuerzo (cap. 62). En pacientes con cardiopatía conocida, la ecocardiografía se utiliza para evaluar la gravedad y los resultados de las intervenciones médicas y quirúrgicas, y para guiar los procedimientos. La ecografía en el punto de asistencia permite un cribado rápido, para evaluar la función ventricular izquierda global y para detectar derrame pericárdico (fig. 49-9; video 49-5).

Hallazgos normales

Una insuficiencia valvular mínima o leve se considera «fisiológica» y se observa en el 70-80% de las válvulas mitrales, en el 80-90% de las válvulas tricúspides y en el 70-80% de las válvulas pulmonares en adultos normales. La prevalencia de insuficiencia aórtica aumenta con la edad, pero se observa en apenas un 5% de los adultos jóvenes normales; la presencia de insuficiencia aórtica incrementa la probabilidad de anomalías de la raíz o de la válvula aórtica que pasan desapercibidas.

TABLA 49-4 INDICACIONES PARA LA ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA (ETT) POR DIAGNÓSTICO CONOCIDO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS CLAVE	LIMITACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFÍA	PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS
CARDIOPATÍA VALVULAR (CAP. 66)			
Estenosis valvular	Causa de estenosis, anatomía de la válvula ΔP transvalvular, área de la válvula Agrandamiento e hipertrofia de la cavidad Función sistólica del VI y el VD Insuficiencia valvular asociada	Posible subestimación de la gravedad de la estenosis Posible arteriopatía coronaria coexistente	Cateterismo cardíaco; RMC
Insuficiencia de válvula	Mecanismo y causa de la insuficiencia Gravedad de la insuficiencia Agrandamiento de la cavidad Función sistólica del VD y el VI Estimación de la presión en la AP	La ETE puede ser necesaria para evaluar la gravedad de la insuficiencia mitral y la anatomía valvular (especialmente antes de la reparación de la VM)	Cateterismo cardíaco; RMC
Función de válvula protésica	Evidencia de estenosis Detección de insuficiencia Agrandamiento de la cavidad Función ventricular Estimación de la presión en la AP	La ETT se ve limitada por las sombras y reverberaciones La ETE es necesaria por posible IMi protésica debida a «enmascaramiento» de la AI en la ETT	Cateterismo cardíaco; radioscopia
Endocarditis (cap. 67)	Detección de vegetaciones (sensibilidad de la ETT, 70-85%) Presencia y grado de disfunción de la válvula Agrandamiento y función de la cavidad Detección de un absceso Posibles implicaciones en el pronóstico	La ETE es más sensible para la detección de vegetaciones (> 90%) Un diagnóstico definido de endocarditis depende también de criterios bacteriológicos La ETE es más sensible para la detección de abscesos	Los cultivos de sangre y los hallazgos clínicos también son criterios diagnósticos de endocarditis

TABLA 49-4 INDICACIONES PARA LA ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA (ETT) POR DIAGNÓSTICO CONOCIDO (cont.)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS CLAVE	LIMITACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFÍA	PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS
ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA			
Infarto agudo de miocardio (caps. 63 y 64)	La anomalía de movimiento segmentario de la pared refleja «miocardio en riesgo» Función del VI global (FE) Complicaciones IMi aguda frente a CIV Pericarditis Trombo, aneurisma o rotura del VI Infarto del VD	La anatomía de la arteria coronaria no se visualiza directamente	Angiografía coronaria (cateterismo o TC) Gammagrafía o PET para perfusión miocárdica
Angina (cap. 62)	Función sistólica del VI global y segmentaria Excluir otras causas de angina (p. ej., EA, MCH)	El movimiento de la pared en reposo puede ser normal a pesar de EAC importante Es necesaria una ecocardiografía de esfuerzo para inducir isquemia y anomalía del movimiento de la pared	Angiografía coronaria Gammagrafía o PET PEC
Prerrevascularización/ posrevascularización (cap. 65)	Valorar el engrosamiento de la pared y el movimiento endocárdico iniciales Mejorar la función segmentaria después del procedimiento	Es necesaria una ecocardiografía de contraste o con dobutamina para detectar el miocardio viable pero no en funcionamiento	RMC Angiografía coronaria Gammagrafía o PET Ecocardiografía de contraste
Enfermedad isquémica terminal	Función sistólica global del VI (FE) Presiones AP IMi asociada Trombo en el VI Función sistólica del VD	—	Angiografía coronaria (cateterismo o TC) Gammagrafía o PET RMC para viabilidad miocárdica
MIOCARDIOPATÍA (CAPS. 52-54)			
Dilatada	Dilatación de las cavidades (las cuatro) Función sistólica del VD y el VI (cualitativa y FE) Insuficiencia coexistente de válvula auriculoventricular Presión sistólica en la AP Trombo en el VI	Mediciones indirectas de PTDVI Una FE precisa puede ser difícil si la calidad de la imagen es mala	RMC para determinar el tamaño y la función del VI y fibrosis miocárdica Angiografía del VI con hemodinámica cardíaca izquierda y derecha
Restringida	Grosor de pared del VI Función sistólica del VI Función diastólica del VI Presión sistólica en la AP	Debe distinguirse de la pericarditis constrictiva	Cateterismo cardíaco con medición simultánea y directa de la presión en el VD y el VI después de una carga de volumen RMC
Hipertrófica	Patrón y extensión de la hipertrofia del VI Obstrucción dinámica del TSVI (ecografía y Doppler) IMi coexistente Disfunción diastólica del VI	Ecografía de esfuerzo para detectar obstrucción de la vía de salida del VI inducible	RMC Estudio de deformación y tasa de deformación
HIPERTENSIÓN (CAP. 70)			
	Grosor de la pared del VI y dimensiones de la cavidad Hipertrofia del VI Disfunción diastólica del VI Función sistólica del VI Esclerosis de válvula aórtica, calcificación del anillo mitral	La disfunción diastólica precede a la disfunción sistólica, aunque la detección es difícil por la edad y otros factores	Rastreo de puntos; estudio por imagen de deformación y tasa de deformación Giro y torsión del VI
PERICARDIOPATÍA (CAP. 68)			
	Engrosamiento pericárdico Detección, tamaño y localización de un DP Signos bidimensionales de fisiología de taponamiento Signos Doppler de fisiología de taponamiento	El diagnóstico de taponamiento es un diagnóstico hemodinámico y clínico La pericarditis constrictiva constituye un diagnóstico difícil No todos los pacientes con pericarditis presentan derrame	Mediciones de presión intracardiaca para valorar taponamiento o constricción RMC o TC para detectar engrosamiento pericárdico
ENFERMEDADES DE LA AORTA (CAP. 69)			
Dilatación de raíz aórtica	Causa de dilatación aórtica Mediciones cuidadosas del diámetro de la raíz aórtica Anatomía de los senos de Valsalva (especialmente el síndrome de Marfan) Insuficiencia aórtica asociada	En la mayoría de los pacientes la aorta ascendente solo se visualiza parcialmente en la ETT	TC RMC ETE
Dissección aórtica	Imágenes bidimensionales de la aorta ascendente, el cayado aórtico, la aorta abdominal proximal y la torácica descendente Imágenes de «colgajo» de dissección Insuficiencia aórtica asociada Función ventricular	La ETE es más sensible (97%) y más específica (100%) No se pueden valorar los lechos vasculares distales	Aortografía TC RMC ETE
MASAS CARDÍACAS (CAP. 54)			
Trombo en el VI	Altas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de trombo en el VI Sospecha en caso de movimiento anormal de pared apical o disfunción sistólica difusa del VI	Los artefactos técnicos pueden confundir Son necesarios un transductor con una frecuencia de 5 MHz o superior y proyecciones apicales en ángulo	El trombo en el VI puede no ser identificado mediante gammagrafía o angiografía de contraste
Trombo en la AI	Baja sensibilidad para detección de trombo en la AI, aunque la especificidad es alta Sospecha en caso de agrandamiento de la AI, patología de la VM	La ETE es necesaria para detectar el trombo en la AI de manera fiable	ETE

TABLA 49-4 INDICACIONES PARA LA ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA (ETT) POR DIAGNÓSTICO CONOCIDO (cont.)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS CLAVE	LIMITACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFÍA	PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS
Tumores cardíacos	Tamaño, localización y consecuencias fisiológicas de la masa tumoral	No se ve bien la implicación extracardiaca No es posible distinguir un tumor benigno de uno maligno, ni un tumor de un trombo	ETE TC RMC (con sincronismo cardíaco) Ecocardiografía intracardiaca
HIPERTENSIÓN PULMONAR (CAP. 75)			
	Estimación de la presión en la AP Evidencia de cardiopatía de lado izquierdo que explique el aumento de presión en la AP Tamaño del VD y función sistólica (<i>cor pulmonale</i>) IT asociada	Medición indirecta de la presión en la AP Dificultad para determinar con precisión la resistencia vascular pulmonar	Cateterismo cardíaco
CARDIOPATÍA CONGÉNITA (CAP. 61)			
	Detección y valoración de anomalías anatómicas Cuantificación de anomalías fisiológicas Agrandamiento de las cavidades Función ventricular	No se realizan mediciones intracardiacas directas de la presión Puede ser difícil evaluar la complicada anatomía si la calidad de imagen es mala (la ETE resulta útil)	RMC con reconstrucción tridimensional Cateterismo cardíaco ETE Ecocardiografía tridimensional

AI, aurícula izquierda; AP, arteria pulmonar; CIV, comunicación interventricular; DP, derrame pericárdico; EA, estenosis aórtica; EAC, enfermedad arterial coronaria; ETE, ecocardiografía transesofágica; ETT, ecocardiografía transtorácica; FE, fracción de eyección; IMi, insuficiencia mitral; IT, insuficiencia tricuspídea; MCH, miocardiopatía hipertrófica; ΔP , gradiente de presión; PEC, prueba de esfuerzo en cinta continua; PET, tomografía por emisión de positrones; PTDVI, presión telediastólica del ventrículo izquierdo; RMC, resonancia magnética de corazón; TC, tomografía computarizada; TSVI, tracto de salida de ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; VM, válvula mitral.
Tomado de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

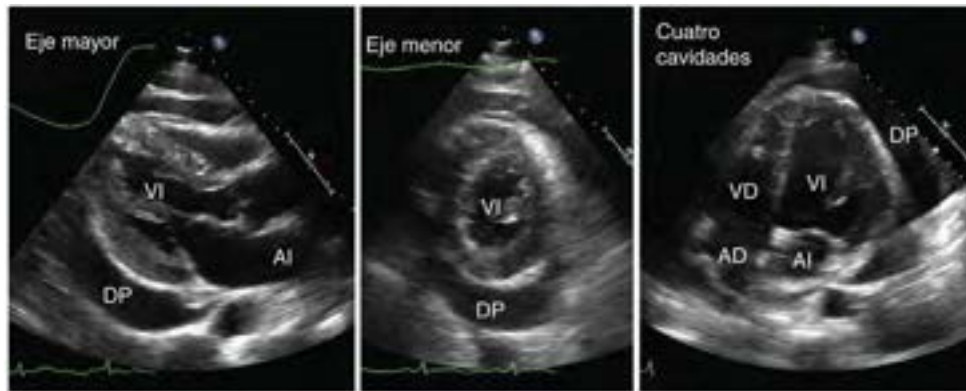


FIGURA 49-9. Derrame pericárdico. Se observa un amplio espacio libre de eco, en situación anterior y posterior a la estructura cardíaca, en la proyección paraesternal de eje mayor (izquierda) y de eje menor (centro), y en la proyección apical de cuatro cavidades (derecha), compatible con un derrame pericárdico (DP). AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. Véase el video 49-5.

Entre un 25 y un 35% de los individuos normales presentan foramen oval permeable (cap. 61), que puede identificarse mediante Doppler color o mediante ecocardiografía de contraste. La maniobra de Valsalva potencia la identificación de foramen oval permeable porque la ligera elevación de la presión en la aurícula derecha puede dar lugar a una breve comunicación izquierda-derecha. La importancia de un foramen oval permeable en pacientes sin episodios clínicos no está clara. Otras variantes anatómicas frecuentes que se observan en la ecocardiografía son cuerdas aberrantes (o «redes») en el ventrículo izquierdo; ecos móviles, pequeños y lineales asociados a las válvulas (excrecencias de Lambl), y crestas normales en las aurículas izquierda y derecha.

También pueden darse hallazgos anómalos en estudios solicitados para otras indicaciones. Entre un 1 y un 2% de la población presenta válvula aórtica bicúspide; la mayoría de estos pacientes son asintomáticos hasta etapas tardías de la vida, de modo que muchos casos se diagnostican de manera «accidental» al realizar una ecocardiografía. La esclerosis de la válvula aórtica, que es un frecuente diagnóstico ecocardiográfico inesperado, constituye un marcador de enfermedad cardiovascular y aumenta el riesgo de infarto de miocardio incluso si la función valvular es normal.

INTEGRACIÓN DE DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

La petición de una ecocardiografía debe indicar la razón concreta del estudio, así como cualquier síntoma o signo importante. El estudio ecocardiográfico puede entonces dirigirse a responder la cuestión clínica. Los programas educativos pueden reducir la solicitud de ecocardiografías innecesarias y tal vez aumentar la de ecografías indicadas, incluso para cardiólogos experimentados.

Los resultados del examen ecocardiográfico han de ser interpretados en combinación con otros datos clínicos.³ Si los datos de la ecocardiografía parecen discrepar de los datos clínicos, el médico solicitante deberá revisar las imágenes junto con el especialista en ecocardiografía para identificar áreas dudosas y para determinar el paso siguiente más apropiado para el diagnóstico.

Grado A Bibliografía de grado A

1. Lindekleiv H, Lochen ML, Mathiesen EB, et al. Echocardiographic screening of the general population and long-term survival: a randomized clinical study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1592-1598.
2. Dudzinski DM, Bhatia RS, Mi MY, et al. Effect of educational intervention on the rate of rarely appropriate outpatient echocardiograms ordered by attending academic cardiologists: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1:805-812.
3. Bhatia RS, Ivers NM, Yin XC, et al. Improving the appropriate use of transthoracic echocardiography: the Echo WISELY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1135-1144.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

PRUEBAS DE IMAGEN CARDÍACAS NO INVASIVAS

CHRISTOPHER M. KRAMER, GEORGE A. BELLER
Y KLAUS D. HAGSPIEL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

RADIOGRAFÍA DEL CORAZÓN

La radiografía de tórax es una modalidad de obtención de imágenes diagnósticas ampliamente accesible, rápida y de coste relativamente bajo, con una dosis media de radiación eficaz de 0,03 a 0,1 mSv. El corazón se evalúa mejor en radiografías posteroanteriores (PA) y laterales, con el órgano lo más próximo posible al detector de imagen.

En la radiografía de tórax, el corazón aparece como una sombra homogénea rodeada de pulmón, de modo que la valoración diagnóstica del corazón y de los grandes vasos no se basa en la visualización directa de su anatomía interna, sino en el tamaño y en la forma de la silueta cardíaca. En cualquier caso, el tamaño y la forma del corazón, y sus cambios en el tiempo, junto con la imagen de los vasos sanguíneos pulmonares, contribuyen al diagnóstico de las cardiopatías. La imagen radiográfica del corazón también se ve condicionada por la técnica radiográfica, la proyección, la constitución corporal, el grado de inspiración y la posición en decúbito supino o erguida del paciente durante el examen.

En la proyección PA, el corazón normal se localiza en el mediastino medio, y alrededor de dos tercios del mismo se extienden hacia la izquierda del esternón medio (fig. 50-1). El segmento superior del borde derecho del corazón es una línea más o menos recta, formada por la vena cava superior y la vena braquiocefálica derecha. El segmento inferior es convexo y está formado por la aurícula derecha. El borde izquierdo del corazón queda definido por tres segmentos: el cayado aórtico por arriba, la arteria pulmonar principal en el medio y el ventrículo izquierdo (VI) por abajo. La orejuela izquierda está situada en la unión entre los segmentos inferior y medio; si está agrandada, puede aparecer como un segmento separado y prominente. En ocasiones, el borde inferior del corazón no se diferencia bien del diafragma (v. fig. 50-1).

En imágenes laterales del tórax, el ventrículo derecho (VD) y el infundíbulo del VD forman el borde anterior del corazón, quedando el VD en contacto con el tercio inferior

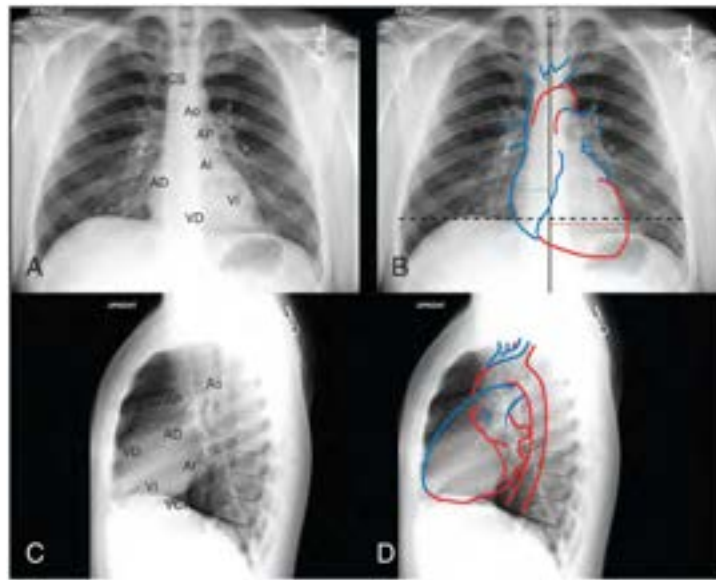


FIGURA 50-1. Anatomía normal. Proyecciones radiográficas de tórax posteroanterior (A) y lateral (B) en un hombre sano de 28 años. Las cavidades cardíacas y los grandes vasos aparecen marcados en las correspondientes imágenes (A, C). La relación cardiotorácica (B, D) se calcula dividiendo el diámetro transversal máximo de la silueta cardíaca (*línea azul*: mayor distancia entre el borde derecho del corazón y el punto medio de la columna; *línea roja*: mayor distancia entre el borde izquierdo del corazón y el punto medio de la columna) por la distancia entre los márgenes internos de las costillas, medida en la parte superior derecha del diafragma (*línea negra*). AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; AP, arteria pulmonar; VCI, vena cava inferior; VCS, vena cava superior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

del esternón. La porción pulmonar que se localiza entre el esternón, el VD curvado hacia atrás y el infundíbulo del VD integra el espacio retroesternal. El borde posterior del corazón, que se distingue entre la carina y el diafragma en imágenes laterales, está formado por la aurícula izquierda, hacia arriba, y el VI, hacia abajo. La vena cava inferior discurre en dirección oblicua hacia arriba antes de unirse a la aurícula derecha. La aorta ascendente, el cayado aórtico y la aorta torácica descendente proximal suelen visualizarse bien en imágenes laterales (v. fig. 50-1).

Las alteraciones del contorno del corazón suelen deberse a dilatación de aurículas, ventrículos o vasos sanguíneos. Las imágenes torácicas no son sensibles en lo referente a la detección de hipertrofia cardíaca, salvo si es grave.

El análisis cardiovascular completo de las radiografías de tórax requiere la evaluación del tamaño y de la morfología del corazón y los grandes vasos, de los vasos pulmonares, y de la presencia y la situación de cualquier calcificación o dispositivo implantado, como válvulas, marcapasos y desfibriladores.

Valoración radiográfica del tamaño del corazón

La relación cardiotorácica (v. fig. 50-1) estima el tamaño del corazón. Un valor inferior a 0,5 se considera normal en una radiografía tomada durante la inspiración profunda. Las deformidades de tórax en embudo (cap. 92) y las almohadillas de grasa epicárdica pueden dar lugar a una relación cardiotorácica anormalmente alta a pesar del tamaño normal del corazón. La dilatación del VI, que incrementa la relación cardiotorácica, se muestra como un borde cóncavo en el corazón medio y un alargamiento de todo el borde cardíaco izquierdo, con la punta del corazón dirigida hacia abajo y proyectándose por debajo del diafragma en imágenes PA (fig. 50-2). La extensión del margen posterior del ventrículo izquierdo más de 2 cm por detrás de la vena cava inferior en la proyección lateral se considera un signo de hipertrofia ventricular izquierda. Un aumento de tamaño del VI no global, sino localizado, suele indicar la presencia de aneurismas ventriculares (cap. 64). La hipertrofia del VI sin dilatación no suele detectarse en las radiografías de tórax.

La causa más habitual de aumento de tamaño de la aurícula izquierda es la disfunción del VI, especialmente la dilatación. El aumento aislado de tamaño de la aurícula izquierda suele ser una secuela de anomalías de la válvula mitral o de fibrilación auricular. También puede producirse junto con hipertrofia del VI sin dilatación en pacientes con estenosis aórtica (cap. 66) o miocardiopatía hipertrófica (cap. 54). El enderezamiento del borde izquierdo del corazón entre la arteria pulmonar y el VI, justo por debajo del bronquio principal izquierdo, debido a un aumento de tamaño de la orejuela izquierda, es uno de primeros signos de hipertrofia de la aurícula izquierda; al aumentar de tamaño, este segmento se torna convexo. Un doble contorno en el borde cardíaco derecho (signo de doble densidad), la separación de la carina y la elevación del bronquio principal derecho son signos menos frecuentes (fig. 50-3).

El VD normalmente no forma parte del borde del corazón en las radiografías PA, pero un aumento de tamaño importante del mismo puede dar lugar a una convexidad anómala del borde izquierdo del corazón, con elevación y desplazamiento de la punta del corazón hacia la izquierda. El mejor indicador radiográfico de aumento de tamaño del VD es la obliteración del espacio libre retroesternal en la proyección lateral, a causa de la dilatación del infundíbulo del VD (fig. 50-4).

La dilatación de la aurícula derecha da lugar a que el segmento inferior del borde derecho del corazón se torne más prominente y redondeado. En casos graves, todo el borde derecho del corazón está aumentado y, en casos extremos, la aurícula derecha puede formar el borde en la proyección lateral (v. fig. 50-3).

Derrame pericárdico

Los derrames pericárdicos importantes provocan un considerable aumento de tamaño de la silueta cardíaca a pesar de la existencia de un mediastino superior normal –el llamado signo de la garrafa–. El líquido presente en el saco pericárdico enmascara los vasos del hilio en la placa de tórax PA (fig. 50-5), a diferencia de lo que ocurre en la cardiomegalia sin derrame, en la que las estructuras hiliares son a menudo relativamente evidentes. El desplazamiento posterior de la línea de grasa pericárdica en imágenes laterales también es un valioso dato para la detección de derrames pericárdicos.

Vasos sanguíneos pulmonares

Las arterias y venas pulmonares de tamaño mediano y grande pueden verse en las radiografías como sombras lineales, y su tamaño y aspecto guardan relación con el flujo sanguíneo pulmonar y con la presión venosa pulmonar. Los vasos de las zonas pulmonares inferiores suelen ser más grandes que los de las zonas superiores, como resultado de la normal distribución del flujo sanguíneo pulmonar (v. fig. 50-1). En pacientes con derivaciones cardíacas de derecha a izquierda (cap. 61), los vasos sanguíneos pulmonares son de menor calibre. En cambio, en las derivaciones de izquierda a derecha son de mayor tamaño, y se muestran nitidamente perfilados si el paciente no presenta insuficiencia cardíaca (fig. 50-6). Al aumentar la presión venosa pulmonar, como sucede en la insuficiencia cardíaca (caps. 52 y 53), los vasos de la zona superior se muestran de tamaño aumentado en la radiografía torácica. Al aumentar la presión en los vasos sanguíneos pulmonares, el líquido se extravasa al intersticio pulmonar y los vasos pierden su definición nítida. Las líneas horizontales en la periferia de los pulmones (Kerley B) y las líneas verticales en los lóbulos superiores (Kerley A) representan

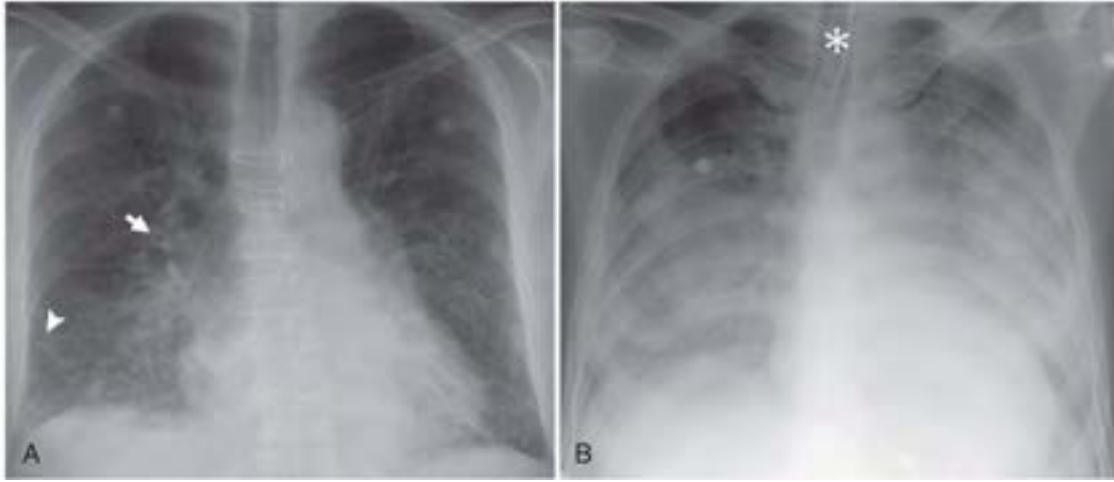


FIGURA 50-2. Aumento de tamaño de ventrículo izquierdo y edema pulmonar en dos pacientes distintos. La imagen de la izquierda (A) se obtuvo en un paciente con infarto agudo de miocardio, sometido previamente a revascularización aórtica (pueden verse los alambres de la esternotomía y los clips de la revascularización). El edema intersticial es evidente por la presencia de redistribución vascular, líneas B de Kerley (*punta de flecha*) y manguito peribronquial (*flecha*). La imagen de la derecha (B) se obtuvo en un paciente con edema alveolar cardiogénico. El ventrículo izquierdo presenta un importante aumento de tamaño y se observa una extensa consolidación de espacio aéreo bilateral con broncograma aéreo. Obsérvese la posición normal de una sonda endotraqueal (*asterisco*) y de una sonda nasogástrica.

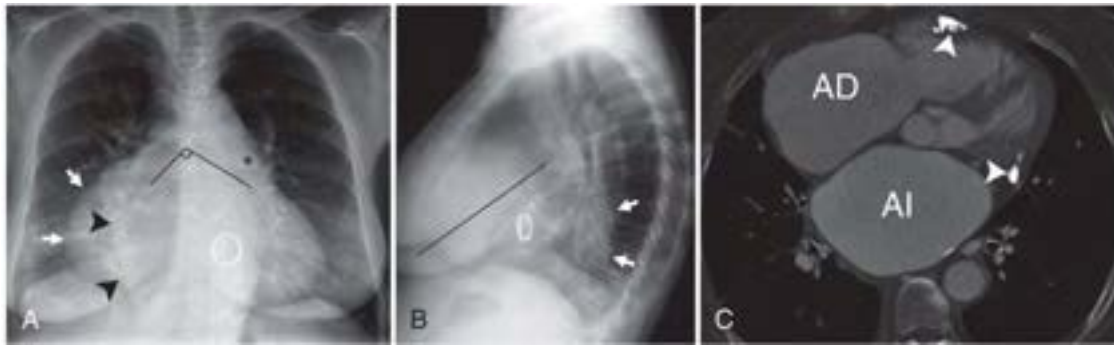


FIGURA 50-3. Aumento de tamaño de ambas aurículas tras una reparación de la válvula mitral. La radiografía torácica posteroanterior (A) muestra una orejuela izquierda notoria (*asterisco*), el signo de doble densidad (*puntas de flecha*) y separación de la carina. También existe aumento de tamaño de la aurícula derecha, tal y como ponen de manifiesto la prominencia y la forma redondeada del borde del lado derecho en la proyección posteroanterior (*flechas*). En la proyección lateral (B) se observa abombamiento posterior del corazón (*flechas*) debido al aumento de tamaño biauricular. Existe edema pulmonar intersticial. La localización de las válvulas cardíacas se valora mejor en una proyección lateral (B) trazando una línea desde la carina hasta el seno costodiafrágico anterior (*línea negra*). Las válvulas pulmonar y aórtica suelen situarse por encima de esta línea, y las válvulas tricúspide y mitral, por debajo de ella. Una imagen de tomografía computarizada (C) muestra asimismo aumento de tamaño biauricular, así como calcificaciones pericárdicas. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda.



FIGURA 50-4. Hipertensión arterial pulmonar en una paciente con enfisema pulmonar grave y embolia pulmonar crónica. En las proyecciones posteroanterior (A) y lateral (B) pueden observarse aumento de tamaño de las arterias pulmonares centrales (*asteriscos*) y el signo del árbol en gemación. Existe hipertransparencia en ambos lóbulos superiores debido a un enfisema pulmonar extenso. El aumento de tamaño del ventrículo derecho ha obliterado el espacio libre retroesternal en la proyección lateral (*punta de flecha*) (B). La imagen de tomografía computarizada (C) muestra dilatación de las arterias pulmonares centrales con émbolo pulmonar crónico pegado a la pared (*asterisco*), así como dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho (VD).

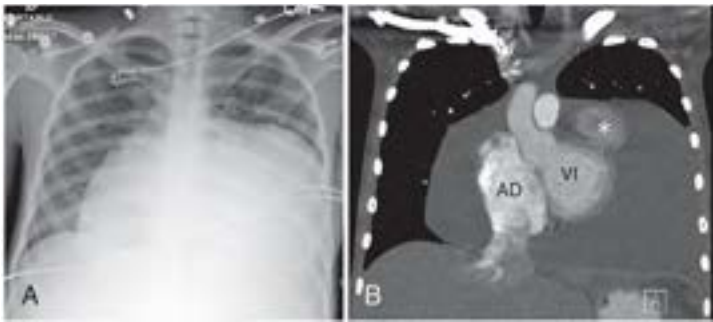


FIGURA 50-5. Mujer de 17 años con extenso derrame pericárdico. La radiografía posteroanterior (A) muestra el signo de la garrafa; los vasos hiliares están enmascarados. Una imagen frontal por tomografía computarizada reformateada (B) muestra líquido en el saco pericárdico, así como dilatación de la aurícula derecha y de la orejuela izquierda (asterisco). AD, aurícula derecha; VI, ventrículo izquierdo.

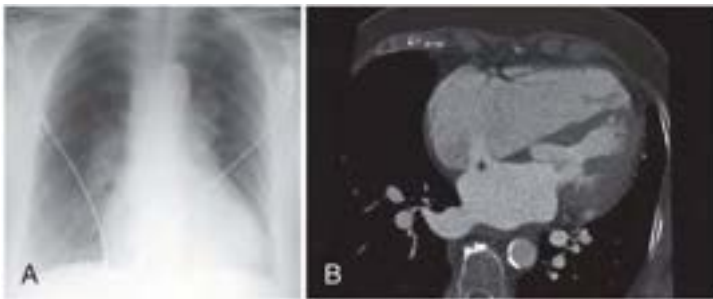


FIGURA 50-6. Mujer con comunicación interauricular de tipo secundum conocida. La radiografía posteroanterior (A) muestra aumento de tamaño de las arterias pulmonares, vasos característicos de comunicación y agrandamiento del borde derecho del corazón. La imagen de tomografía computarizada (B) muestra el defecto del tabique (asterisco) con comunicación de izquierda a derecha. También se observa aumento de tamaño del corazón derecho.

tabiques interlobulillares engrosados. El líquido intersticial de las paredes bronquiales da lugar a engrosamiento o imagen de manguito peribronquial (v. fig. 50-2). En casos avanzados, los pulmones muestran un aspecto difuso de vidrio esmerilado que enmascara las estructuras vasculares y finalmente se desarrolla edema pulmonar (v. fig. 50-2). La hipertensión arterial pulmonar prolongada da lugar a dilatación de las arterias pulmonares centrales, con cambio brusco del calibre en lugar de la típica disminución gradual de diámetro. El tamaño y el número de las ramas arteriales periféricas disminuye, dando lugar a aspecto de árbol en gemación (v. fig. 50-4).

Calcificaciones

En las radiografías de tórax se observan con frecuencia calcificaciones. En el corazón, las calcificaciones afectan sobre todo a las válvulas y al anillo mitral (cap. 66). La mayoría de las calcificaciones valvulares son degenerativas por naturaleza y se producen en válvulas por lo demás normales, aunque su incidencia es más alta en la válvula bicúspide o en pacientes que han tenido fiebre reumática. La calcificación del anillo mitral es frecuente y suele ser un hallazgo asintomático. Las calcificaciones de la arteria coronaria también son frecuentes, pero pocas veces se distinguen en las radiografías de tórax. Las calcificaciones de los ventrículos se observan la mayoría de las veces en pacientes con infarto de miocardio previo o aneurismas ventriculares (fig. 50-7). Las calcificaciones pericárdicas tienden a ser más gruesas que las calcificaciones en el miocardio y, en casos graves, pueden rodear por completo el corazón (v. fig. 50-3).

Dispositivos implantados

En las radiografías de tórax se ven un gran número de dispositivos y es importante estar familiarizado con su aspecto para poder valorar su correcta colocación y su integridad. La evaluación de la colocación de un dispositivo puede requerir en ocasiones imágenes de secciones transversales (v. figs. 50-2, 50-3 y 50-7).

Imagen característica de la silueta cardíaca

Ciertos conjuntos de hallazgos en las radiografías torácicas pueden ser característicos de trastornos concretos. Por ejemplo, en la estenosis mitral, el aumento de tamaño de la aurícula izquierda, la hipertensión venosa pulmonar, un pequeño botón aórtico y un aumento de tamaño de la arteria pulmonar principal son hallazgos característicos. En la estenosis aórtica, existen a menudo aumento de tamaño del VI, calcificaciones de la válvula aórtica y dilatación de la aorta ascendente. En la estenosis de la válvula pulmonar,

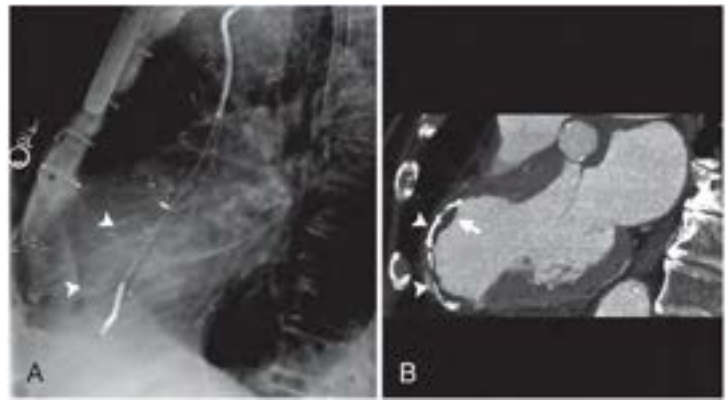


FIGURA 50-7. Infarto crónico de miocardio calcificado. La radiografía lateral (A) muestra diminutas calcificaciones curvilíneas (puntas de flecha) en la región de la punta ventricular izquierda. Una imagen de tomografía computarizada reformateada del corazón (B) muestra dilatación aneurismática y adelgazamiento de la punta, calcificaciones curvilíneas y trombo (flecha). En la radiografía lateral (A) se observan asimismo cables de marcapasos bicameral, clips de revascularización aórtica y rotura del alambre inferior de esternotomía (asterisco).

el aumento de tamaño del tronco pulmonar es el signo radiográfico más frecuente, con signos de aumento de tamaño del VD o sin ellos. En los defectos auriculares, el corazón suele ser de tamaño normal, con vasos sanguíneos pulmonares evidentes (vasos característicos de comunicación). En las comunicaciones interventriculares, la aurícula izquierda y el VI son notorios y existen vasos característicos de comunicación. Para los pacientes con cardiopatías congénitas más complejas se han descrito diversos signos torácicos radiográficos (cap. 61). Entre ellos se incluyen el signo del corazón en forma de huevo que se observa en la transposición de grandes arterias, el signo de cuello de cisne en los defectos de la almohadilla endocárdica, el corazón en forma de bota en la tetralogía de Fallot (e-fig. 50-1), los signos del número 3 y de número 3 invertido en la coartación de la aorta, el corazón con forma de caja en la anomalía de Ebstein, el signo del muñeco de nieve en la anomalía total del retorno venoso pulmonar y el signo de la cimitarra en las anomalías parciales. Debido al diagnóstico precoz y el tratamiento de la cardiopatía congénita, el papel diagnóstico actual de la radiografía de tórax es limitado para estas enfermedades, aunque continúa siendo útil para el seguimiento y la respuesta al tratamiento.

CARDIOLOGÍA NUCLEAR

Las técnicas de cardiología nuclear permiten realizar estudios de imagen no invasivos de la perfusión miocárdica, con esfuerzo o en reposo, y de la función regional y global en reposo, por medio de radionúclidos y gammacámaras o cámaras de positrones, y del correspondiente procesado informático de las imágenes. Todas estas técnicas se basan en la adquisición de imágenes emanadas de marcadores localizados en el músculo cardíaco o en la sangre del VI y el VD. La imagen de perfusión miocárdica es la técnica de cardiología nuclear más utilizada, generalmente en unión con una prueba de esfuerzo o de provocación con fármacos, cuyo objetivo es generar heterogeneidad de flujo entre regiones miocárdicas relativamente hipoperfundidas y regiones de perfusión normal. La tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) se emplea para obtener imágenes de marcadores en el miocardio. En la angiografía con radionúclidos se inyectan por vía intravenosa eritrocitos, u otros medios marcados con tecnecio $99m$ (^{99m}Tc) para la medición de la fracción de eyección del VI y a la evaluación del movimiento regional de la pared, en especial en lo que afecta a los cambios de función global del VI. La tomografía por emisión de positrones (PET) valora el metabolismo miocárdico regional, habitualmente con 2-desoxiglucosa marcada con flúor 18 (FDG), así como la perfusión miocárdica con amoníaco marcado con nitrógeno 13 (^{13}N) o rubidio 82 (^{82}Rb).

Pruebas de imagen de perfusión miocárdica RADIONÚCLIDOS

Para la valoración de la perfusión miocárdica mediante la tecnología SPECT, en pruebas de esfuerzo o provocación farmacológica realizadas a pacientes con cardiopatía isquémica (CI) conocida o sospechada, se utilizan productos marcados con ^{99m}Tc o talio 201 (^{201}Tl). Entre los diversos productos marcados con ^{99m}Tc , el ^{99m}Tc -sestamibi y el ^{99m}Tc -tetrofosmina son los más habituales. Estos agentes con ^{99m}Tc permiten la valoración simultánea de la función y los volúmenes del VI regionales y globales, con tecnología SPECT regulada por ECG. Las ventajas de las pruebas de perfusión miocárdica mediante PET, en comparación con las de SPECT, comprenden mayor sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad arterial coronaria, con menos dosis de radiación.

Comparando el flujo sanguíneo de esfuerzo estrés y en reposo, la PET cardíaca dinámica también permiten la cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico regional absoluto, en ml/min/g, y la reserva de flujo coronario.

DETECCIÓN DE CARDIOPATÍAS CORONARIAS

Las principales indicaciones para las pruebas de imagen de perfusión miocárdica son el diagnóstico de CI, la valoración del pronóstico y la detección de la viabilidad del miocardio.¹ Las pruebas de perfusión miocárdica, de esfuerzo o de provocación con fármacos, en pacientes con dolor torácico arrojan un rendimiento del 88% para la SPECT y del 93% para la PET.² La especificidad para descartar la CI es del 76% para la primera y del 81% para la segunda. Las pruebas de imagen de perfusión con SPECT, de esfuerzo o de provocación con fármacos, presentan sensibilidades y especificidades superiores a las del electrocardiograma (ECG) de esfuerzo por sí solo. La especificidad de las pruebas de SPECT aumenta cuando se inspecciona la función regional mediante imágenes sincronizadas con el ECG y con algoritmos informáticos, que corrigen la atenuación.³ Tanto la sensibilidad como la especificidad para detectar la CI se incrementan con la cuantificación de las imágenes.

Las pruebas de imagen de perfusión miocárdica son particularmente valiosas, en comparación con el ECG solo, para pacientes con anomalías en el ECG en reposo, como las observadas en casos de hipertrofia del VI, y el bloqueo de rama izquierda. La imagen de perfusión con esfuerzo vasodilatador facilita la detección de CI en pacientes que no alcanzan el 85% de la tasa cardíaca máxima predicha. La capacidad de detección de la CI multivaso proximal se ve potenciada por la identificación del engrosamiento sistólico regional o de anomalías del movimiento parietal en las imágenes de SPECT sincronizada, en comparación con la valoración basada solo en la perfusión. Si es posible, la administración de fármacos como los nitratos de acción prolongada, los β -bloqueantes y los antagonistas del calcio reductores de la frecuencia debe interrumpirse 24 h antes de la prueba de esfuerzo que se realice para diagnosticar o descartar la CI como causa de dolor torácico. Los avances en la tecnología de las gammacámaras han determinado una nueva generación de gammacámaras de SPECT de alta velocidad, que utilizan detectores de semiconductores de telururo de cadmio-cinc.⁴ Esta tecnología presenta una mayor resolución espacial, permite usar una dosis eficaz de marcador menor para la obtención de imágenes y requiere menos tiempo que la de las gammacámaras convencionales (fig. 50-8).

El uso de un protocolo «solo de esfuerzo» en las pruebas de imagen de perfusión miocárdica con SPECT, en pacientes con probabilidad de CI previa a la prueba baja o de baja a intermedia, reduce la exposición a radiación y el tiempo empleado. El protocolo convencional de adquisición de imágenes de SPECT de 1 día requiere efectuar primero un estudio de SPECT en reposo, seguido de un estudio de esfuerzo pocas horas después, con dosis elevadas de marcador. Con el abordaje solo de esfuerzo, el estudio de esfuerzo

se lleva a cabo antes. Si el resultado de la prueba de esfuerzo es normal, el estudio en reposo no se realiza. Sin embargo, si el resultado es anómalo, el paciente debe regresar al día siguiente para someterse a un estudio en reposo, a fin de comprobar si el defecto de perfusión en cuestión es reversible e indicativo de isquemia inducible. Los dos abordajes son adecuados para predecir tasas de futuros episodios de CI (e-fig. 50-2).

Algunas gammacámaras y cámaras PET se combinan con dispositivos de tomografía computarizada (TC), lo que permite obtener imágenes anatómicas y fisiológicas híbridas multimodales. Las pruebas de imagen de perfusión miocárdica pueden añadirse al estudio angiográfico coronario por TC, si este muestra una estenosis coronaria intermedia con diámetro de entre el 50 y el 70%. A la inversa, la angiografía por TC se efectúa tras un estudio de SPECT o PET equivoco, a fin de distinguir los defectos de perfusión positivos verdaderos y falsos. La imagen híbrida también permite la determinación de calcio arterial combinada con perfusión miocárdica.

PRUEBAS DE IMAGEN DE PROVOCACIÓN CON FÁRMACOS

En pacientes que no pueden ejercitarse hasta el 85% de su frecuencia cardíaca máxima prevista en función de la edad en la prueba de esfuerzo, las pruebas de provocación con fármacos –vasodilatadores o dobutamina– son una alternativa para detectar estenosis arteriales coronarias significativas. Las pruebas de perfusión miocárdica con SPECT de provocación con vasodilatadores utilizan dipiridamol, adenosina o regadenosón. Este último, un agonista del receptor de adenosina A2A, administrado en bolo intravenoso, es actualmente el vasodilatador más empleado como fármaco de provocación. La adición de ejercicio limitado en las pruebas con adenosina o regadenosón puede atenuar la disminución de la presión arterial inducida por los vasodilatadores, mejorar la calidad de la imagen y aumentar la correlación corazón-hígado de la captación de marcador. La provocación con dobutamina se prefiere en pacientes que presentan broncoespasmo, con antecedentes de asma o que han consumido cafeína, antagonista del receptor de adenosina, en las 12 h previas a la prueba. Los pacientes con efectos secundarios, como hipotensión y dolor torácico, durante la infusión del vasodilatador deben tratarse por vía intravenosa con aminofilina, antagonista de la adenosina. La administración de regadenosón normalmente aumenta la frecuencia cardíaca y, si no lo hace, ello es un signo de pronóstico adverso.

VALORACIÓN DEL PRONÓSTICO

El alcance de la hipoperfusión y de la isquemia inducible (es decir, defectos reversibles) en las imágenes de perfusión de SPECT posteriores al esfuerzo aporta una importante y creciente información cuando se añade a las características clínicas, la fracción de eyección del VI en reposo, las variables del ECG de esfuerzo e incluso la anatomía de las arterias coronarias. Los pacientes no diabéticos con dolor torácico e imagen de perfusión miocárdica normal, con esfuerzo máximo o con provocación

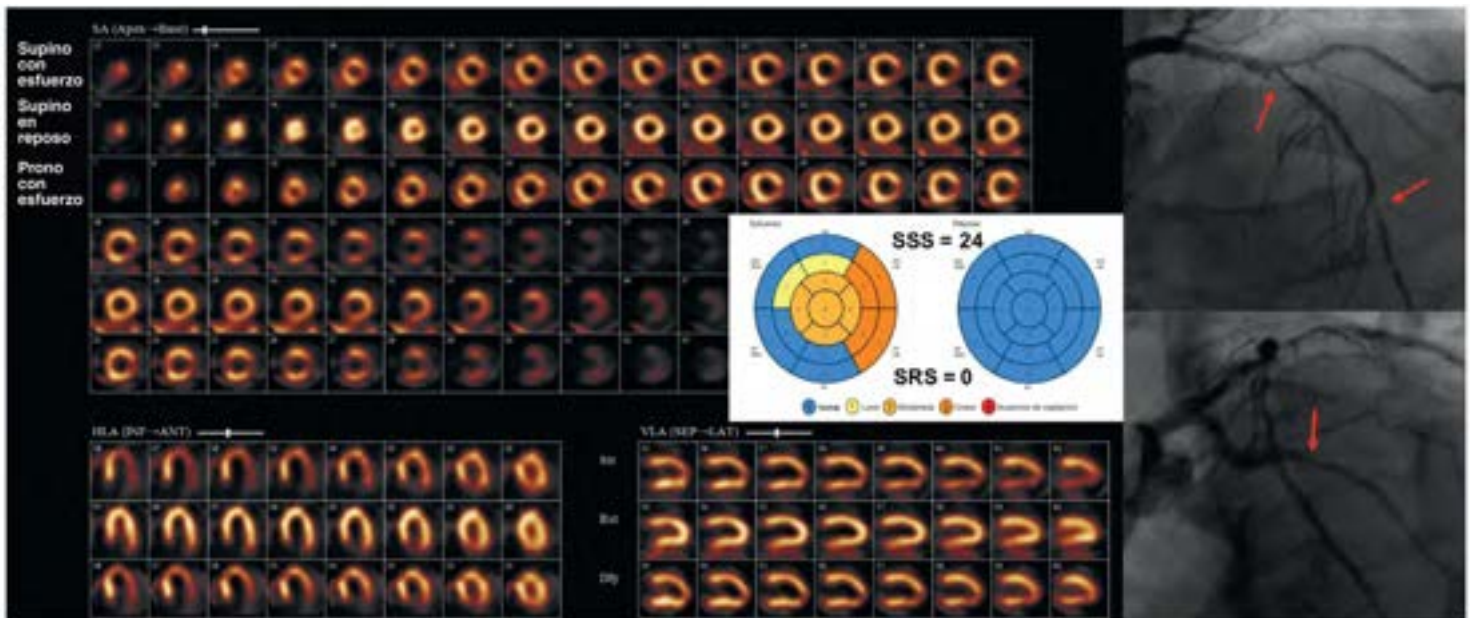


FIGURA 50-8. Imágenes de tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) en supino, en reposo y en prono tras el esfuerzo (izquierda), y de angiografía coronaria (derecha), en un paciente con angina de pecho. Se observa la presencia de defectos de perfusión reversibles que afectan a la punta, de apical a medioanterior, y a las paredes mediolaterales. La puntuación sumada de esfuerzo (SSS) fue de 24, y la puntuación sumada en reposo (SRS) fue de 0, lo que indicaba isquemia solo con esfuerzo. La angiografía mostraba arteriopatía coronaria de dos vasos grave, con estenosis en las arterias coronarias descendente anterior izquierda y circunfleja izquierda, en correspondencia con los dos defectos de perfusión observados en la SPECT. (Imágenes por cortesía de la University of Virginia.)

con vasodilatadores, registran tasas de muerte cardíaca o de infarto inferiores al 1% al año y suelen ser candidatos idóneos para el tratamiento médico (cap. 62), o bien requieren una ulterior evaluación diagnóstica del dolor torácico de causas no cardíacas (caps. 45 y 128). En cambio, los pacientes con resultados de imagen de alto riesgo pueden beneficiarse de una derivación temprana a estrategias invasivas, incluida la revascularización coronaria (cap. 65), aun cuando los síntomas sean leves. Los pacientes que muestran defectos de perfusión isquémica (e-fig. 50-3) que afecta a más del 10% del miocardio del VI pueden presentar mejor pronóstico con revascularización coronaria que con tratamiento médico.

La dilatación de la cavidad del VI de forma transitoria por la isquemia, en virtud de la cual dicha cavidad aparece más dilatada en las imágenes de esfuerzo que en las de reposo, se produce cuando la isquemia subendocárdica tras esfuerzo provoca una disminución de la captación de marcador en el subendocardio. Este hallazgo es un factor predictivo de mal pronóstico en pacientes que también tienen defectos de perfusión, aunque resulta de valor limitado en pacientes de bajo riesgo, con imágenes por lo demás normales, sin defectos perceptibles.⁵

La valoración de la función regional del VI con imágenes de SPECT sincronizada posteriores a esfuerzo mejora la detección de la CI multivasa. La fracción de eyección del VI y los volúmenes telesistólico y telediastólico también pueden medirse con SPECT sincronizada. Las pruebas de imagen de perfusión miocárdica de esfuerzo no parecen aportar información pronóstica adicional de utilidad, en comparación con el ECG de esfuerzo solo, en pacientes que alcanzan 10 equivalentes metabólicos o más de carga de trabajo, sin depresión del segmento ST en el ECG de esfuerzo. De manera similar, en mujeres de bajo riesgo con capacidad física adecuada, una estrategia diagnóstica que utiliza ECG solo de esfuerzo es equiparable a la SPECT de perfusión miocárdica en la predicción del pronóstico a 2 años, con un coste inferior. Una limitación significativa de esta última es su ineficacia para identificar la enfermedad multivasa y la arteriopatía de la arteria coronaria principal izquierda en algunos pacientes con isquemia equilibrada, en los que la captación del marcador con esfuerzo máximo se encuentra reducida de forma homogénea en el miocardio del VI, debido a la disminución difusa del flujo en las regiones irrigadas por las tres arterias coronarias mayores. La PET de perfusión miocárdica cuantitativa identifica a estos pacientes, mostrando una reducción global del flujo coronario absoluto y una reserva anómala de flujo coronario.

DETERMINACIÓN DE LA VIABILIDAD MIOCÁRDICA CON TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN MONOFOTÓNICA O POR EMISIÓN DE POSITRONES

La SPECT de perfusión miocárdica se obtiene en reposo, para identificar la viabilidad miocárdica residual en zonas que corresponden a anomalías graves del movimiento de la pared regional en pacientes con CI y función del VI deprimida. Cuando la disfunción del VI grave es causada por «hibernación» (estado de contractilidad reducida crónica por isquemia sustancial) y no por necrosis miocárdica irreversible, las áreas de hipoperfusión en reposo viables y que contribuyen a la hibernación muestran defectos iniciales en las primeras imágenes, pero defectos ausentes o menos graves en las imágenes retrasadas 3 h. Si, en última instancia, la captación supera el 50 o el 60% del nivel máximo en estas regiones, hay una elevada probabilidad (del 65 al 75%) de que la función miocárdica regional mejore tras una revascularización satisfactoria, mientras que la probabilidad es apenas del 10-20% en las zonas del miocardio que muestran una captación máxima de menos del 50% en las imágenes obtenidas en reposo.

El metabolismo miocárdico regional puede evaluarse de modo no invasivo mediante PET con FDG y un marcador de flujo, como amoníaco [¹³N] o ⁸²Rb. La FDG es un análogo de la glucosa que es captado inicialmente por las células del miocardio y es atrapado por conversión en FDG-6-fosfato. La FDG no atraviesa la membrana celular y permanece en las células viables en concentraciones altas durante más de 40-60 min. El aumento de la actividad de la FDG en las imágenes clínicas de PET en áreas de flujo sanguíneo regional disminuido, determinado mediante imágenes con amoníaco [¹³N], es característico de la viabilidad miocárdica. Estas áreas con descompensación de FDG en el flujo sanguíneo suelen presentar mejora de la función regional tras revascularización coronaria. Cuando el alcance de la viabilidad (hibernación) por PET-FDG excede el 10% del VI, la revascularización se asocia a mejora de la supervivencia a largo plazo en comparación con la registrada en el tratamiento médico. Las regiones cardíacas que exhiben disminución de la perfusión y la captación de FDG (patrón «parejo») corresponden predominantemente a miocardio no viable, con una probabilidad de solo el 10-15% de mejor función sistólica tras revascularización. Los pacientes con miocardiopatía isquémica y mala viabilidad observada en la SPECT o la PET presentan peor pronóstico tras revascularización coronaria que los que tienen miocardio viable preponderante. La combinación de imagen de perfusión con PET con FDG ha sido eficaz en el diagnóstico de la inflamación en la sarcoidosis cardíaca como en un seguimiento de la respuesta al tratamiento de esta enfermedad (cap. 54).

Pruebas de imagen de función ventricular

Las funciones ventriculares izquierda y derecha globales y segmentarias pueden evaluarse con exactitud mediante imagen sincronizada del compartimento sanguíneo cardíaco,

por angiografía o ventriculografía con radionúclidos. Esta técnica se realiza después de una minuciosa mezcla de células sanguíneas marcadas con ^{99m}Tc en el compartimento intravascular tras la inyección intravenosa del trazador. Dado que el ^{99m}Tc permanece en la mezcla de sangre, pueden adquirirse imágenes seriadas durante varias horas. La adquisición de imágenes se sincroniza con el complejo QRS del ECG por medio de un enfoque multisincronizado (*multigated*), en el que el ciclo cardíaco se divide en varias imágenes. Una disminución uniforme de la función sistólica del VI sin anomalías de la movilidad de la pared es indicativa de miocardiopatía dilatada no isquémica (cap. 54), mientras que una función del VI global deprimida asociada a anomalías segmentarias del movimiento de la pared se relaciona con cardiopatía isquémica. La función del VI también se evalúa mediante SPECT de perfusión miocárdica sincronizada, y la fracción de eyección del VI y el alcance de las anomalías de la movilidad de la pared medidas con este sistema aportan información pronóstica sobre la estratificación del riesgo, en comparación con la referida a la perfusión sola.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CARDÍACA

En la TC, la obtención de imágenes de alta resolución espacial y temporal, y la sincronización con el ECG con la respiración contenida proporcionan instantáneas del corazón reconstruidas a partir de la misma fase del ciclo cardíaco. La angiografía coronaria por TC permite capturar una imagen tridimensional del corazón en uno o dos latidos en los escáneres de última generación, además de aportar una referencia del calcio arterial coronario, sin utilizar contraste y con escasa radiación. La angiografía coronaria por TC requiere de 60 a 100 ml de contraste yodado. Con los dispositivos de última generación, se llegan a conseguir dosis de radiación de 1 a 2 mSv, aunque en los aparatos más antiguos, de 64 detectores, la radiación puede ser de entre 5 y 20 mSv. El β -bloqueo a menudo se emplea para alcanzar valores de frecuencia cardíaca de 60 latidos/min o menos, a fin de optimizar la calidad de la imagen, que puede disminuir con ritmos irregulares, como en la fibrilación auricular.

Puntuación de calcio arterial coronario

El calcio coronario es un indicador de la carga de placa aterosclerótica, aunque no existe correlación entre la cantidad de calcio coronario local y la significación fisiológica o anatómica de una eventual estenosis coronaria subyacente. Los valores de calcio suelen calcularse en forma de puntuación de Agatston, que corresponde a cada área de calcio de la lesión, multiplicada por el valor de la atenuación máxima de la TC de la lesión, sumándole a continuación el de todo el árbol coronario (fig. 50-9). Las puntuaciones elevadas implican aumento del riesgo de futuros episodios cardíacos y muerte, con tasas de mortalidad globales a 15 años en pacientes asintomáticos del 3 al 28%, con puntuaciones de calcificación arterial coronaria de 0 a 1.000 o más.⁷ Las puntuaciones de calcio dependen de la edad, el sexo y la raza, pero predicen los episodios de CI independientemente de los factores de riesgo. La utilidad de las puntuaciones de calcio es mayor en pacientes con riesgo intermedio de CI, según datos de riesgo de Framingham (cap. 46). Comparativamente, una puntuación de calcio baja o intermedia rara vez modifica el tratamiento, mientras que las puntuaciones muy elevadas en ocasiones llevan a realizar pruebas de esfuerzo cardíacas.

Angiografía coronaria por tomografía computarizada

La angiografía coronaria por TC es un excelente medio para diagnosticar la anatomía anómala de las arterias coronarias en adultos (e-fig. 50-4). Para la detección de enfermedad arterial coronaria, los valores predictivos positivos se sitúan en un intervalo de entre el 64 y el 91%, mientras que los negativos se aproximan al 99%. Así pues, la técnica resulta excelente para descartar (fig. 50-10) o detectar una enfermedad

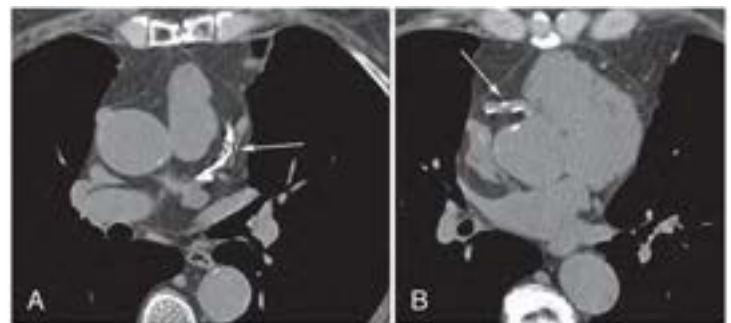


FIGURA 50-9. Cortes axiales de tomografía computarizada no realizada con contraste en dos localizaciones del corazón, para la determinación de la puntuación de calcio como evaluación del riesgo en un paciente asintomático. A. El corte comprende la arteria descendente anterior izquierda con calcificación extensa en su porción proximal (flecha). B. El corte comprende la arteria con calcificación punteada proximal (flecha). La puntuación de calcio del paciente fue de 457, lo que lo situaba en un grupo de alto riesgo, con independencia de la puntuación de riesgo de Framingham.

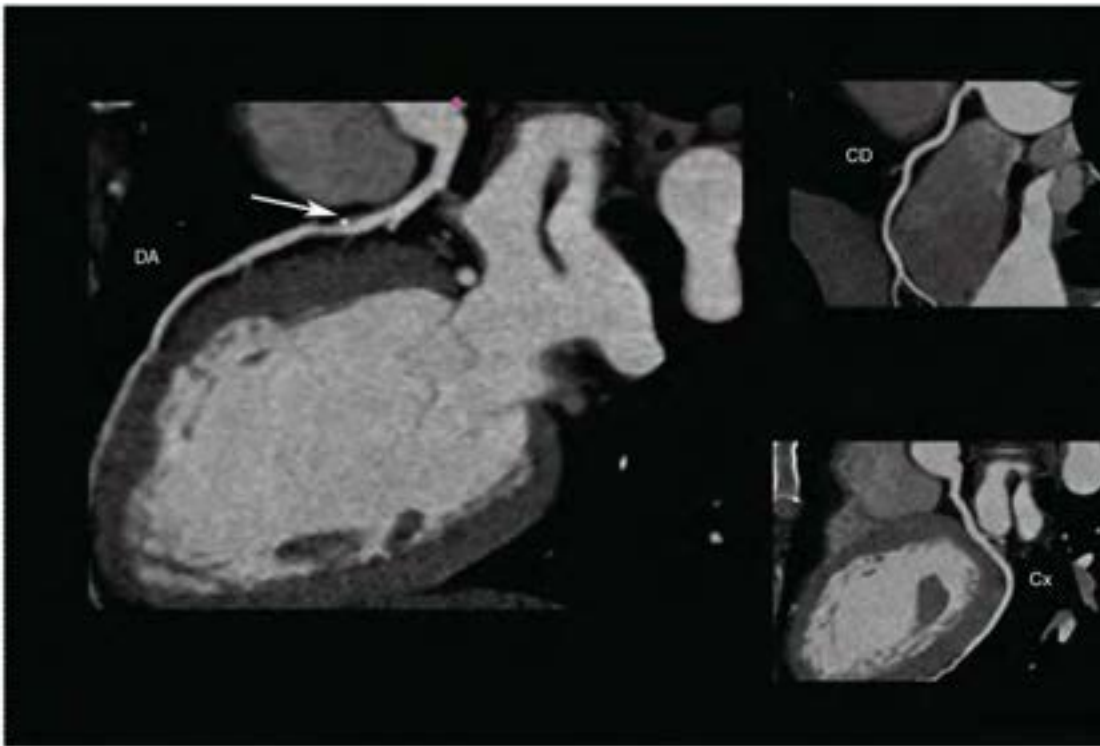


FIGURA 50-10. Angiografía por tomografía computarizada realizada con contraste obtenida de un escáner dual de 64 detectores en un paciente con dolor torácico atípico. La arteria descendente anterior izquierda (DA) presenta una lesión no obstructiva (flecha) que contiene tanto placa no calcificada (blanda), que aparece oscura, como un área focal de calcificación. La arteria coronaria derecha (CD) y la arteria coronaria circunfleja (Cx) izquierda son normales.

arterial coronaria significativa en los tres vasos coronarios principales (fig. 50-11). Sin embargo, una de sus limitaciones es su baja especificidad en vasos altamente calcificados, frecuentes en pacientes ancianos. Su exactitud en la detección de estenosis en injertos de derivación es bastante alta, aunque la evaluación de la enfermedad coronaria de vasos nativos es limitada en pacientes con estos injertos, debido a la extensa calcificación y al menor tamaño de los vasos. La adquisición de imágenes en el interior de la mayoría de las endoprótesis coronarias se ha demostrado dificultosa. La medición de la reserva de flujo fraccional específico de las arterias coronarias mediante dinámica de flujo computacional puede mejorar la precisión (especialmente la especificidad) de la angiografía (e-fig. 50-5).

La angiografía por TC no se recomienda como prueba de detección sistemática en pacientes asintomáticos, incluso en los que tienen diabetes. Sin embargo, resulta útil en determinadas situaciones, por ejemplo, en pacientes de riesgo bajo o intermedio que acuden a urgencias con dolor torácico, pero sin alteraciones en el ECG ni elevación de los biomarcadores cardíacos (caps. 45 y 63). El elevado valor predictivo negativo de la angiografía por TC a menudo permite descartar la CI y evita la realización de otras pruebas en este grupo de pacientes.

En pacientes sintomáticos con sospecha de coronariopatía, las estrategias de angiografía con TC coronaria y pruebas funcionales con electrocardiografía de esfuerzo, pruebas nucleares de esfuerzo o ecocardiografía de esfuerzo, proporcionan resultados clínicos similares con un coste equivalente, para una mediana de seguimiento de 2 años. No obstante, la angiografía con TC puede mejorar los resultados en comparación con la asistencia estándar en pacientes con dolor torácico estable, fomentando el uso de tratamientos médicos más agresivos, sin aumentar las tasas de angiografía o revascularización coronarias. La angiografía por TC también resulta útil en pacientes con pruebas de esfuerzo equívocas o no diagnósticas, o con insuficiencia cardíaca de comienzo reciente. El alcance y la gravedad de la enfermedad coronaria observados en la angiografía por TC se correlacionan con la subsiguiente mortalidad por cualquier causa, según una pauta similar a la de angiografía coronaria con catéter⁸ y la progresión de la calcificación se asocia a leve aumento del riesgo de episodios sucesivos tras el ajuste de otros factores de riesgo.⁹ Sin embargo, en pacientes asintomáticos la angiografía por TC no mejora la estratificación del riesgo en comparación con la puntuación de riesgo.

Otras aplicaciones cardíacas

Los mismos datos adquiridos mediante angiografía coronaria por TC pueden ser reformateados y utilizados en pruebas de imagen cardíacas funcionales, tales como la

medida de los volúmenes, la fracción de eyección, y el grosor y la movilidad global y segmentaria de la pared del VI. La angiografía por TC complementa a la ecocardiografía en la evaluación anatómica de pacientes con cardiopatía congénita. La TC permite evaluar el grosor pericárdico y la calcificación en pacientes con sospecha de pericarditis constrictiva (v. fig. 68-7), así como evaluar las estructuras valvulares nativas y protésicas (e-fig. 50-6), y las masas cardíacas, cuando otras modalidades de imagen son inadecuadas.

La angiografía con TC se usa a menudo para obtener imágenes de la aurícula izquierda y la anatomía venosa pulmonar, y para descartar un trombo auricular izquierdo, antes de proceder a ablación de la vena pulmonar por fibrilación auricular (cap. 60). La TC es una importante herramienta en la planificación peri-preintervención en pacientes en los que se está considerando la sustitución de la válvula aórtica transcáteter (cap. 66).

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR

Indicaciones, contraindicaciones y secuencias de pulso

La RMC es una modalidad de imagen versátil y flexible que se aplica a varias alteraciones cardiovasculares, utilizando escáneres de 1,5 o 3 teslas (T). Entre las ventajas de la RMC cabe reseñar la ausencia de radiación ionizante, la variedad de tejidos analizables y la capacidad de obtener imágenes cardíacas en un plano arbitrario. Las imágenes suelen obtenerse con sincronización al ECG y secuencias con respiración contenida.

Aunque algunos dispositivos metálicos están contraindicados para la RMC, en pacientes con nuevos marcapasos y desfibriladores la técnica puede emplearse, siguiendo cuidadosamente las instrucciones del fabricante. Además, en algunos pacientes no dependientes de marcapasos con modelos de marcapasos y desfibriladores antiguos se puede aplicar con seguridad, mediante pruebas y estrecho seguimiento, así como reprogramando el dispositivo tras la intervención. La RMC es segura para todas las válvulas cardíacas protésicas y endoprótesis intracoronarias. Los medios de contraste con gadolinio están contraindicados en pacientes con tasas de filtración glomerular inferiores a 30 ml/min/1,83 m², por su asociación a fibrosis sistémica nefrótica (cap. 251).

Un estudio completo de RMC comprende evaluación de la estructura, la función, las características tisulares y la perfusión del corazón, además de su cicatrización y eventual fibrosis. La RMC es muy precisa como medio de valoración cuantitativa no invasiva de los volúmenes y la fracción de eyección del VI y el VD. Los componentes de la exploración se ajustan al diagnóstico en cuestión.

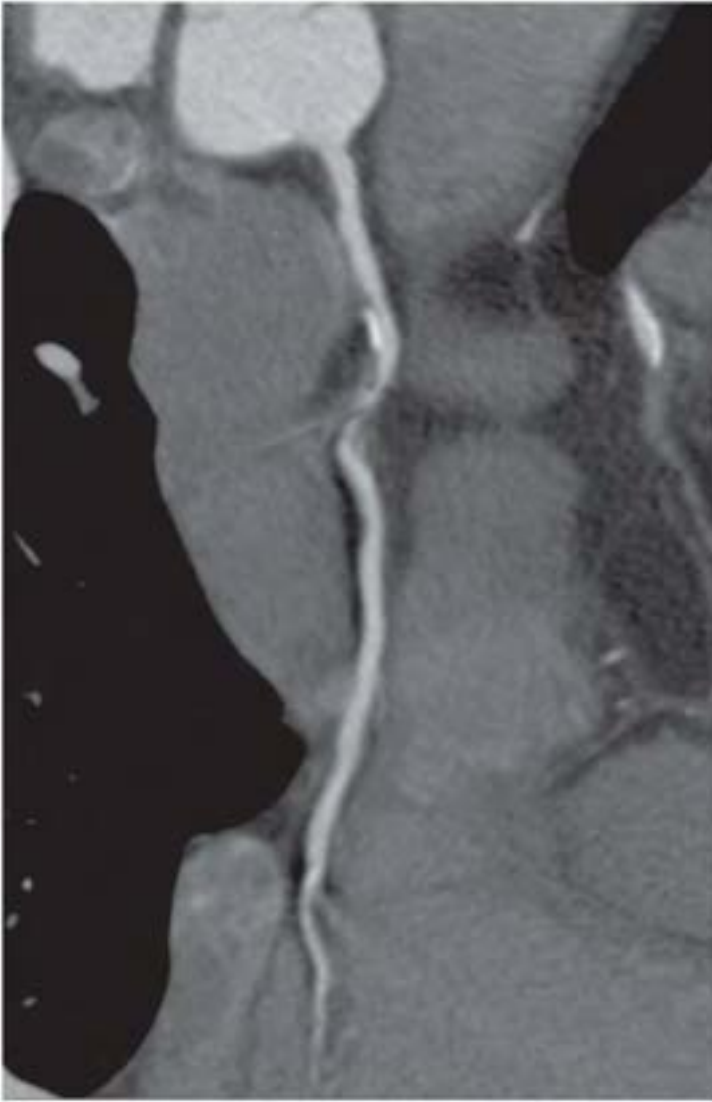


FIGURA 50-11. Angiografía por tomografía computarizada realizada con contraste de la arteria descendente anterior izquierda (DA), en un hombre de 54 años que se presenta en urgencias con factores de riesgo y dolor torácico atípico. La DA media muestra una placa obstructiva mixta con componentes calcificados y no calcificados.

Aplicaciones clínicas específicas

ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

En la detección de isquemia miocárdica, el estudio de perfusión de primer paso de gadolinio, con provocación con adenosina o regadenosón, muestra defectos, generalmente en el subendocardio, que persisten durante al menos cinco latidos durante el primer paso del contraste en pacientes con CI (fig. 50-12). La RMC sin gadolinio también distingue la enfermedad coronaria epicárdica de la microvascular.¹⁰ A menudo la exploración se repite en reposo, aproximadamente a los 10 min, para verificar que cualquier posible defecto observado con provocación no era un artefacto ni se debía a un infarto (este último se descarta en combinación con realce tardío del gadolinio). La RMC de esfuerzo es más exacta que la SPECT y es un importante medio predictivo de episodios cardíacos y supervivencia. En pacientes con sospecha de angina, la RMC puede reducir la angiografía innecesaria en 12 meses, en comparación con la asistencia clínica de rutina, pero no en comparación con la gammagrafía de perfusión miocárdica. La angiografía coronaria por TC presenta una resolución espacial y una exactitud mayores que las de la RMC en la

visualización de las arterias coronarias, aunque la RMC es útil en el diagnóstico de las arterias coronarias anómalas.

La RMC con realce tardío de gadolinio es la técnica de referencia para la evaluación de la cicatriz provocada por un infarto de miocardio, con mayor exactitud que los abordajes de medicina nuclear, especialmente para pequeños infartos sin onda Q (fig. 50-13). En el infarto agudo de miocardio, las técnicas de RMC ponderadas en T2 pueden evaluar el miocardio expuesto a riesgo y estimar la extensión del miocardio rescatado debido a la reperfusión. Las áreas de baja señal en el centro subendocárdico del infarto corresponden a las regiones de obstrucción microvascular con destrucción importante de capilares, y constituyen indicadores de ulterior remodelado del VI y de mal pronóstico. En la valoración de la viabilidad miocárdica en pacientes con CI crónica, la RMC con realce tardío de gadolinio presenta la mayor sensibilidad en cuanto a la recuperación de la función con revascularización, mientras que la reserva contráctil con dobutamina en dosis bajas registra mayor especificidad.

MIOCARDIOPATÍAS

La RMC se utiliza a menudo para identificar la etiología subyacente a las miocardiopatías (cap. 54).¹¹ En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o dolor torácico y concentraciones elevadas de troponina, pero con arteriografía coronaria negativa, la RMC es idónea para la identificación de la miocarditis (cap. 54) (fig. 50-14). En casos de miocardiopatía hipertrófica (cap. 54), la RMC es más sensible que la ecocardiografía para identificar el aumento del grosor de la pared regional y puede mostrar realce tardío de gadolinio (fig. 50-15), cuya extensión se correlaciona con el riesgo de muerte súbita. La amiloidosis cardíaca (caps. 54 y 179) se observa como un realce subendocárdico difuso o como realce parcheado, o simplemente como dificultad para anular el miocardio. Un método sin contraste, mapa de T1 nativo, permite identificar la amiloidosis midiendo los valores muy elevados de T1 en el miocardio. La fibrosis parcheada se identifica fácilmente en la sarcoidosis cardíaca (caps. 54 y 89) (fig. 50-16) y es más sensible que la biopsia endomiocárdica. El hallazgo de fibrosis con realce tardío de gadolinio en casi todas las formas de miocardiopatía se asocia a pronóstico adverso, en comparación con los casos sin fibrosis.

La RMC se emplea con frecuencia en el diagnóstico de la miocardiopatía ventricular derecha arritmógena (fig. 50-17; caps. 54 y 59), que se caracteriza por dilatación global del VD, y acinesia o discinesia regional del VD. El realce tardío de gadolinio se observa en ocasiones, aunque a veces es difícil de identificar en el ventrículo derecho de pared delgada. La grasa es un hallazgo inespecífico. En trastornos con sobrecarga de hierro, como la talasemia (cap. 153), la imagen en T2* ponderada en T1 multiecoica identifica el alcance de la sobrecarga de hierro y puede emplearse para seguir los efectos del tratamiento de quelación. Formas más infrecuentes de miocardiopatía, como la falta de compactación ventricular, la enfermedad de Chagas (caps. 54 y 326) y la miocardiopatía de *takotsubo* (cap. 54), también presentan hallazgos característicos en la RMC.

ENFERMEDAD AÓRTICA, ENFERMEDAD PERICÁRDICA Y MASAS

La RMC es una modalidad excelente para obtener imágenes de aneurismas, pero es solo de segunda línea para detectar una disección aórtica aguda (v. fig. 69-5) o un hematoma aórtico intraluminal (v. fig. 69-6) en pacientes estables. También es idónea para la evaluación de la enfermedad pericárdica crónica (fig. 50-18), ya que identifica con exactitud el grosor pericárdico y la adhesión del pericardio al epicardio en la pericarditis constrictiva. La imagen en tiempo real puede poner de manifiesto interdependencia ventricular, característica de esta enfermedad. La RMC también es una buena herramienta para diagnosticar masas intracardiacas (fig. 50-19) y extracardiacas, tales como mixomas, trombos y tumores (cap. 54), por su alta resolución espacial y su capacidad de tipificación de tejidos.

CARDIOPATÍA CONGÉNITA

La RMC es útil para valorar las cardiopatías congénitas, tanto simples como complejas, y a menudo se emplea como complemento de la ecocardiografía (cap. 61). Por ejemplo, la RMC con ajuste de velocidad de fase cuantifica fácilmente el flujo sanguíneo en los vasos mayores y favorece la evaluación exacta de la relación entre sangre pulmonar y sistémica en presencia de derivaciones. La técnica es particularmente valiosa en la valoración de anomalías de los grandes vasos, como la coartación aórtica (fig. 50-20), de la anatomía extracardiaca o del drenaje venoso pulmonar anómalo, y en pacientes con cardiopatías congénitas complejas sometidos a cirugía de derivación correctora o paliativa previa, como en casos de tetralogía de Fallot o síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. La RMC es singularmente idónea para medir con exactitud volúmenes ventriculares derechos, cuya determinación es a menudo importante en este contexto.

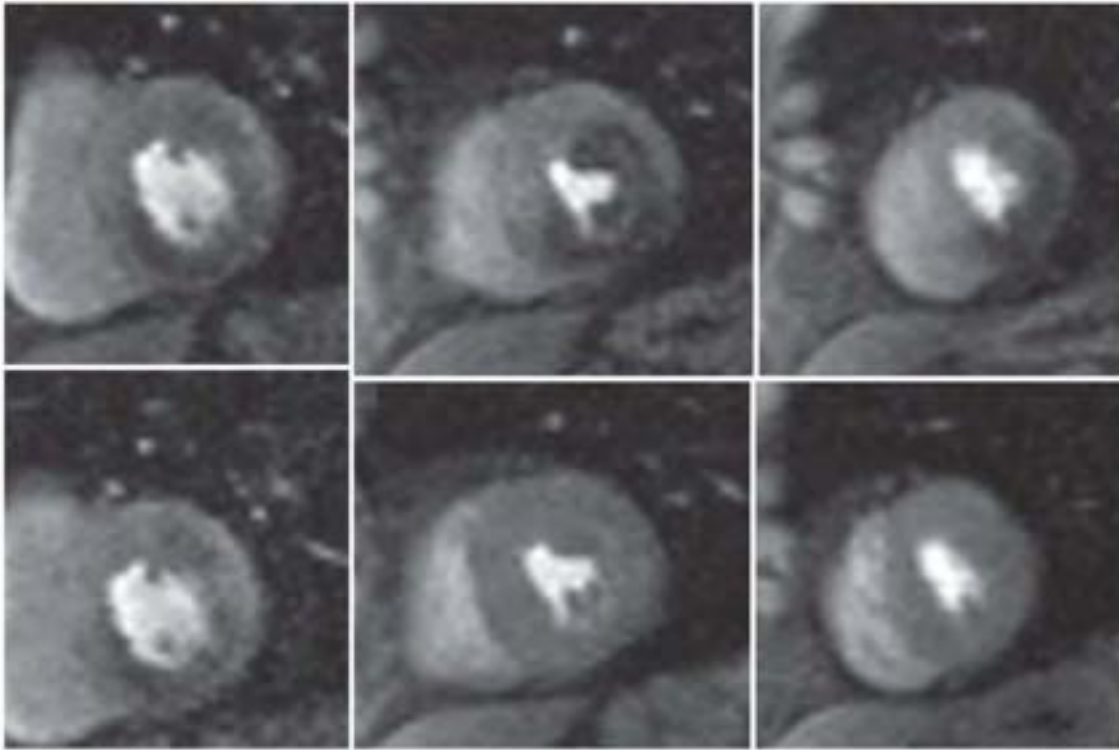


FIGURA 50-12. Conjunto de imágenes de perfusión con resonancia magnética realizada con primer paso de gadolinio, con provocación con adenosina (*fila superior*) y en reposo (*fila inferior*), en la base (*izquierda*), el ventrículo medio (*centro*) y la punta (*derecha*). Las imágenes con provocación muestran una notable carencia de perfusión en las paredes (de la 1 a las 7, en referencias horarias), especialmente en el ventrículo medio y la punta, mientras que las mismas regiones aparecen normales en reposo.

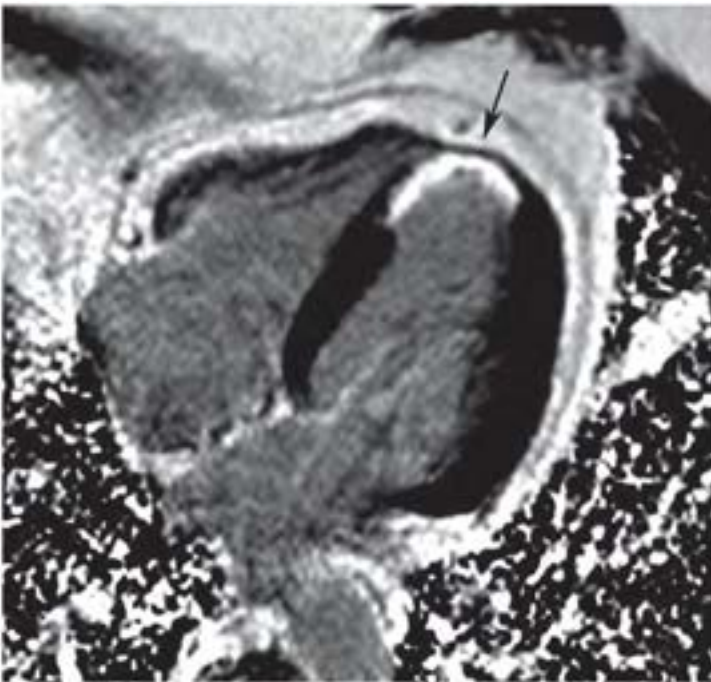


FIGURA 50-13. Imagen de eje mayor de cuatro cavidades con realce tardío de gadolinio, en un paciente con una cicatriz (*flecha*) de un infarto de miocardio anterior previo.

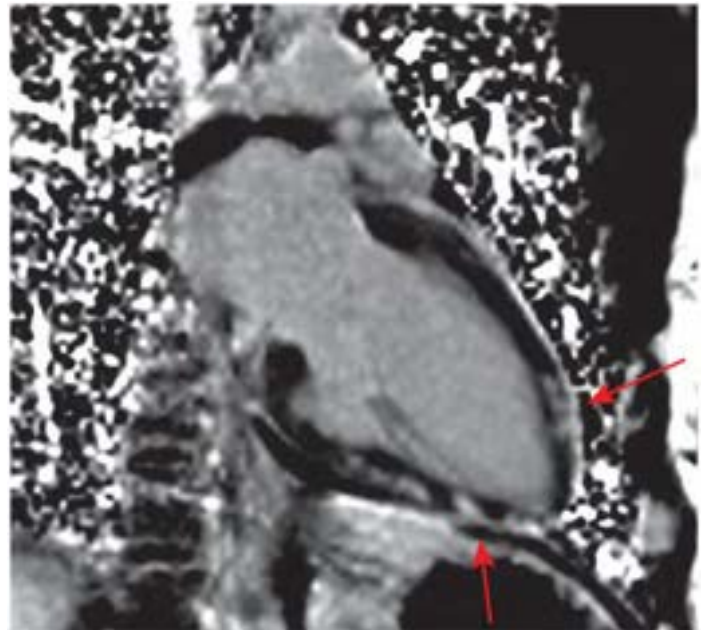


FIGURA 50-14. Imagen realizada con gadolinio, en un hombre de 22 años, que muestra realce subepicárdico parcheado (*flechas*), característico de la miocarditis aguda.

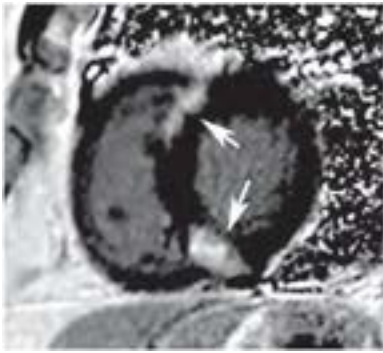


FIGURA 50-15. Imagen del eje menor de resonancia magnética con realce tardío de gadolinio, de un hombre de 35 años con miocardiopatía hipertrófica, que muestra un clásico patrón de realce donde se identifica fibrosis (*flechas*) en los lugares de inserción ventricular derecha.



FIGURA 50-18. Resonancia magnética de un hombre de 35 años de edad con disnea, muchos años después de haber sido sometido a radiación en manto por un linfoma de Hodgkin, que muestra un pericardio engrosado (*flechas*) circunferencialmente en torno a los ventrículos izquierdo y derecho.

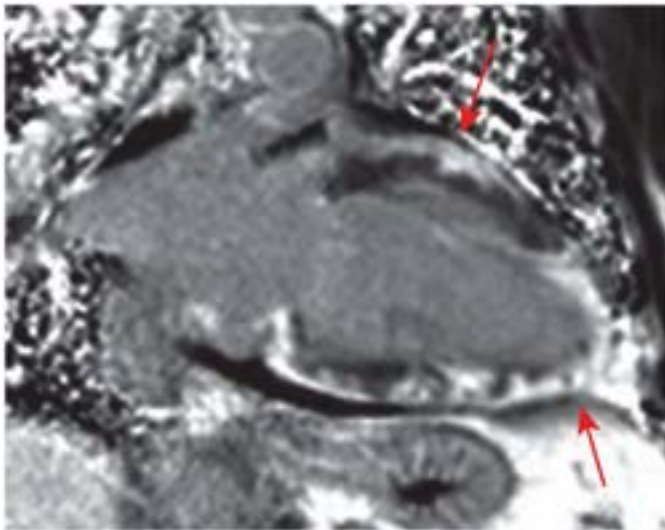


FIGURA 50-16. Resonancia magnética con realce tardío de gadolinio en un hombre de 47 años con insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco y adenopatía hiliar, que muestra realce tardío de gadolinio parcheado con distribución no coronaria, incluyendo realce de la pared anterior subepicárdica (*flecha superior*) y realce apical casi transmural (*flecha inferior*) compatible con sarcoidosis miocárdica.



FIGURA 50-19. Resonancia magnética de un mixoma auricular izquierdo grande (*flecha*) que muestra que está unido al tabique intraauricular y prolapsa a través de la válvula mitral.

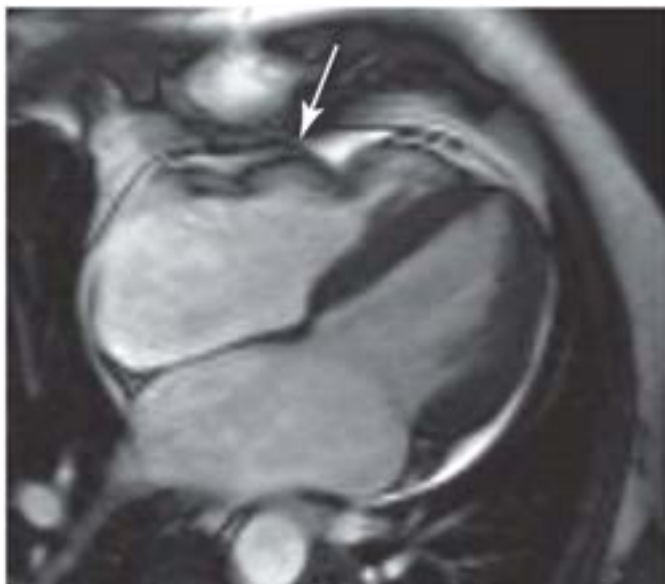


FIGURA 50-17. Resonancia magnética en una mujer de 27 años con miocardiopatía ventricular derecha que muestra disfunción sistólica del ventrículo derecho (VD), característica de la enfermedad. La *flecha* apunta a la región de discinesia del VD en la telesístole y el VD aparece como un acordeón en ella.



FIGURA 50-20. Angiografía por resonancia magnética tridimensional realizada con contraste en un paciente con coartación aórtica (flecha).

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2234-2243.
- A2. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393-1403.
- A3. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299-308.
- A4. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291-1300.
- A5. Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B, et al. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1623-1631.
- A6. Mark DB, Federspiel JJ, Cowper PA, et al. Economic outcomes with anatomical versus functional diagnostic testing for coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2016;165:94-102.
- A7. Newby DE, Adamson PD, Berry C, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2018;379:924-933.
- A8. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, et al. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1051-1060.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

51

CATETERISMO Y ANGIOGRAFÍA

MORTON J. KERN Y AJAY J. KIRTANE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El cateterismo cardíaco es la inserción y paso de pequeños tubos de plástico (catéteres) dentro de arterias y venas del corazón para la obtención de imágenes radiográficas de la vasculatura coronaria y las cámaras cardíacas (angiografía y ventriculografía), y para la medición de presiones en el corazón (hemodinámica). La angiografía coronaria, la cual se realiza por inyecciones selectivas en las arterias coronarias epicárdicas, puede definir su morfología, así como el sitio y la gravedad de lesiones de las arterias coronarias

(típicamente la aterosclerótica). La angiografía coronaria también puede identificar la vasculatura coronaria anormal, así como cualquier aporte de flujo sanguíneo colateral visible más allá de los segmentos vasculares ocluidos. El cateterismo cardíaco se utiliza no solo para el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria, valvulopatías (cap. 66) y miocardiopatías (cap. 54), sino también para realizar procedimientos terapéuticos (intervencionistas) para aliviar la estenosis arterial obstructiva (cap. 65), para abrir o reemplazar válvulas estenóticas o para cerrar defectos intracardíacos (cap. 61) por medio de técnicas percutáneas mínimamente invasivas basadas en catéteres (e-tabla 51-1). Muchas de las técnicas diagnósticas y terapéuticas se utilizan también en la circulación arterial periférica de una manera modificada para el tratamiento de la enfermedad vascular carotídea, renal y periférica (caps. 71 y 72), aneurismas aórticos (cap. 69) y *shunts* vasculares (tabla 51-1).

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE CATETERISMO CARDÍACO

Las indicaciones para realizar un cateterismo cardíaco incluyen la necesidad de diagnosticar una enfermedad arterial coronaria, anomalías en la función del músculo cardíaco (miocardiopatías), anomalías valvulares y cardiopatías congénitas (tabla 51-2). Las contraindicaciones para un cateterismo cardíaco son pocas, aunque es siempre importante recordar que el cateterismo cardíaco es un procedimiento invasivo y que existen alternativas no invasivas para el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria y valvulopatías. Las contraindicaciones absolutas incluyen instalaciones o equipamiento inadecuado para el cateterismo. Las contraindicaciones relativas dependen de la urgencia del procedimiento y las condiciones clínicas.

PROCEDIMIENTO DE CATETERISMO

Tras explicar al paciente el procedimiento y sus indicaciones, riesgos y beneficios, y una vez que se ha obtenido el consentimiento informado, el paciente se posiciona en la mesa de cateterismo cardíaco de forma centrada bajo el brazo en C del arco radiográfico (e-fig. 51-1). Después de un apropiado «descanso» de seguridad del procedimiento, se completan las preparaciones estériles y del campo. Los accesos vasculares se realizan utilizando anestésico local administrado por encima del sitio de acceso vascular (preferiblemente la arteria radial o alternativamente la arteria femoral). Comparado con el acceso femoral, el acceso por la arteria radial se asocia con menos sangrado del sitio de acceso y mejores resultados en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST y síndromes coronarios agudos. Se punza la arteria y se inserta una vaina vascular a través de la cual el catéter angiográfico avanza sobre una guía de punta suave de 0,9 mm que permite el paso seguro y atraumático del catéter hasta el corazón. Los catéteres especialmente formados se posicionan en el *ostium* de la arteria coronaria y se conectan a una llave de tres pasos para medir presión e inyectar material de contraste radiológico para la arteriografía coronaria y la ventriculografía izquierda (como se indica). Además, la información hemodinámica habitualmente se adquiere para ayudar en la evaluación de la función cardíaca en condiciones de reposo (o en algunos casos a continuación de un ejercicio estacionario). Después de la angiografía coronaria diagnóstica, puede llevarse a cabo una intervención coronaria percutánea (cap. 65) en individuos apropiados.

Al concluir el procedimiento de cateterización, los catéteres se retiran y se inicia la hemostasia del sitio de punción. Para el abordaje radial, la vaina arterial se retira con la aplicación de una muñequera de compresión especializada; el paciente puede deambular inmediatamente a continuación y puede ser dado de alta 2-4 h después del procedimiento. Para la arteria femoral, la hemostasia se alcanza ya sea por compresión manual, la cual requiere que el paciente se mantenga recostado en cama durante 4 h, o por el uso de dispositivos de cierre vascular, con los que el paciente permanece en cama durante 1-2 h; habitualmente, los pacientes son dados de alta después de 4-6 h de recuperación.

ANGIOGRAFÍA CORONARIA

La angiografía coronaria registra las imágenes de las arterias coronarias rellenas de contraste desde múltiples ángulos utilizando un sistema radiológico de arco en C rotacional. Las imágenes se muestran y almacenan en sistemas de pruebas de imágenes digitales. Para que las imágenes radiográficas bidimensionales puedan ilustrar el árbol coronario tridimensional, se requieren múltiples angulaciones del sistema de imágenes radiográficas (fig. 51-1). La angiografía coronaria documenta el curso de las arterias coronarias (incluidos nacimientos anómalos y ramas) y evalúa otros atributos de sus lúmenes. La angiografía puede identificar no solo la presencia y localización de estenosis, sino también la proximidad a ramas mayores y menores, anomalías lumenales (p. ej., trombos), áreas de calcificación y circulación colateral, las cuales influenciarán la decisión y las técnicas utilizadas para la revascularización.

Evaluación de la estenosis coronaria

El grado de estenosis se describe habitualmente como el porcentaje estimado visualmente de reducción del diámetro luminal del segmento más gravemente estrechado

TABLA 51-1 PROCEDIMIENTOS QUE PUEDEN ACOMPAÑAR LA ANGIOGRAFÍA CORONARIA

PROCEDIMIENTO	COMENTARIOS
Acceso venoso central: femoral, antecubital, yugular interna, subclavia	Utiliza accesos i.v. para medicamentos de emergencia o fluidos, marcapasos transitorio; marcapasos no obligatorio para la mayoría de las angiografías coronarias
Valoración hemodinámica, presiones del lado izquierdo del corazón, aorta y ventrículo izquierdo	Rutinario para todos los estudios
Presiones combinadas del lado derecho e izquierdo del corazón	No es rutinario para la enfermedad arterial coronaria, pero es obligatorio para las valvulopatías y de rutina para la insuficiencia cardíaca, la disfunción ventricular derecha, la enfermedad pericárdica, la miocardiopatía, los <i>shunts</i> intracardiacos y las anomalías congénitas
Ventriculografía izquierda	De rutina para todos los estudios; puede excluirse en pacientes de alto riesgo y en los que presentan estenosis del tronco coronario izquierdo o estenosis aórtica, insuficiencia cardíaca congestiva grave o insuficiencia renal
Angiografía de injerto de arteria mamaria interna y vena safena	De rutina para conductos de <i>bypass</i> coronarios
Estudios farmacológicos: Evaluación de espasmo coronario (uso de ergonovina o acetilcolina en centros especializados solo para investigación) Uso de vasodilatadores	Se lleva a cabo de manera rutinaria para la angiografía coronaria con nitroglicerina (para el vasoespasmo coronario) Óxido nítrico utilizado para la hipertensión pulmonar
Aortografía	De rutina para la insuficiencia aórtica, la disección aórtica y el aneurisma, y puede realizarse en pacientes con estenosis aórtica; de rutina para localizar conductos de injertos de <i>bypass</i> no visualizados por angiografía selectiva
Estudios electrofisiológicos de estimulación cardíaca	Evaluación de arritmias
Técnicas intervencionistas y especiales	Intervenciones coronarias percutáneas: incluye angioplastia con balón, <i>stent</i> metálico o liberador de drogas y atrectomía coronaria rotacional Imágenes de ultrasonido intravascular y medición de reserva de flujo fraccional para valorar la gravedad funcional de una estenosis coronaria Valvuloplastia con catéter de balón; reemplazo valvular aórtico transcáteter; biopsia miocárdica; cierre de comunicación interauricular o foramen oval permeable; punción transeptal para valorar valvulopatía; ablación con catéter electrofisiológica
Dispositivos de cierre vascular	Disponible de manera rutinaria para pacientes propensos a sangrado por acceso de la arteria femoral

Modificado de Kern MJ, ed. *The Interventional Cardiac Catheterization Handbook*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

comparado con el segmento de vaso angiográficamente adyacente «normal» o no observado, visto en la proyección radiográfica en la cual sea más grave (fig. 51-2). Debido a que el operador tradicionalmente utiliza una estimación de la gravedad de la estenosis, variaciones del 20% entre las lecturas de dos o más angiografistas son típicas. Especialmente para estenosis en el rango del 40-90%, la gravedad de la estenosis por sí misma no siempre debe asumirse como predictora del grado de fisiología anormal (flujo) e isquemia resultante. Además, debido a que la enfermedad arterial coronaria es un proceso difuso, irregularidades lumbinales mínimas en la angiografía pueden representar enfermedad arterial coronaria significativa, pero no obstructiva.

El impacto fisiológico preciso o el detalle morfológico de estenosis específicas pueden valorarse de manera más reproducible con catéteres especializados y guías con sensor. Por ejemplo, lesiones intermedias graves (40-90% de estenosis) sin evidencia previa de

TABLA 51-2 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE CATETERISMO CARDÍACO

INDICACIONES
Identificación de la extensión y la gravedad de la enfermedad arterial coronaria y evaluación de la función ventricular izquierda
Valoración de la gravedad de los trastornos valvulares o miocárdicos, como estenosis o insuficiencia aórtica, y varias miocardiopatías, para determinar la necesidad de corrección quirúrgica
Recolección de información para confirmar y complementar estudios no invasivos
Determinación de la presencia de enfermedad arterial coronaria en pacientes con presentaciones clínicas confusas o dolor torácico de origen incierto
CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS
Instalaciones inapropiadas
Rechazo del paciente
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
Hipertensión grave no controlada
Arritmias ventriculares
Ictus agudo reciente
Anemia grave
Sangrado gastrointestinal activo
Alergia a agentes de contraste radiológico
Insuficiencia renal aguda
Insuficiencia cardíaca congestiva descompensada (el paciente no puede recostarse)
Enfermedad febril inexplicada o infección activa no tratada
Alteraciones electrolíticas (p. ej., hipopotasemia)
Coagulopatía grave
Embarazo
Arritmias o hipertensión no controladas
Paciente no cooperativo o que rechaza el procedimiento

isquemia pueden valorarse con guías con sensor de presión para medir la presión a través de la lesión durante el máximo flujo sanguíneo (p. ej., hiperemia inducida por adenosina). La razón entre la presión coronaria y la aórtica medida a máximo flujo, también llamada reserva de flujo fraccional, representa el porcentaje de flujo normal a través de la estenosis. Lesiones estables con valores de reserva de flujo fraccional superiores a 0,8 se consideran no isquémicas y habitualmente no requieren revascularización. Por el contrario, una intervención coronaria percutánea (ICP) puede justificarse para una lesión con reserva de flujo fraccional inferior a 0,8 en un escenario clínico apropiado. Durante la realización de la ICP, la longitud de la lesión, el diámetro real, la excentricidad y el grado de calcificación pueden determinarse por ultrasonido intravascular con técnica de imagen basada en catéter o con luz reflejada por tomografía de coherencia óptica (e-fig. 51-2). Sin embargo, ni el ultrasonido intravascular ni la tomografía de coherencia óptica pueden sustituir la gravedad calculada de una estenosis determinada por reserva de flujo fraccional. Intervenciones (cap. 65) basadas en reserva de flujo fraccional pueden mejorar el resultado de la enfermedad coronaria estable[■] y pueden mejorar decisiones respecto al abordaje de lesiones no culpables en pacientes con infartos miocárdicos sin elevación del ST.[■] Se están estudiando mediciones alternativas fisiológicas en reposo (no hiperémicas).

El grado de presencia de vasos colaterales detectada en la angiografía es también importante. Por ejemplo, pacientes con enfermedad arterial coronaria estable con elevado grado de vasos colaterales presentan una mortalidad del 35% menor que pacientes con baja presencia de colaterales.

Anomalías de arterias coronarias

Las anomalías de las arterias coronarias pueden estar presentes en pacientes con síndromes de dolor torácico o en individuos jóvenes que han sobrevivido a una muerte súbita. La apariencia angiográfica de anomalías coronarias no siempre es sencilla, y la angiografía tomográfica computarizada (cap. 50) se ha convertido en la modalidad diagnóstica más adecuada para delinear el origen y el curso de la anomalía (fig. 51-3). No obstante, algunas anomalías coronarias a veces se reconocen por primera vez durante angiografías coronarias invasivas.

Ventriculografía Izquierda

La valoración del ventrículo izquierdo (VI) puede ser una parte integral del procedimiento de cateterismo cardíaco, aunque está en creciente suplantación por valoraciones no invasivas de la función ventricular (p. ej., ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca). Un catéter especial para ventriculografía que permite inyectar de material de contraste radiológico a través de múltiples agujeros en el extremo del mismo se inserta dentro del ventrículo izquierdo. Una vez medida la presión, se realiza la ventriculografía al inyectar material de contraste radiológico (aproximadamente 25-45 ml) a alta presión (1.000 psi) para adquirir imágenes de la motilidad de las paredes del VI (fig. 51-4), tamaño de las cámaras, presencia de insuficiencia mitral y forma de la raíz aórtica. El

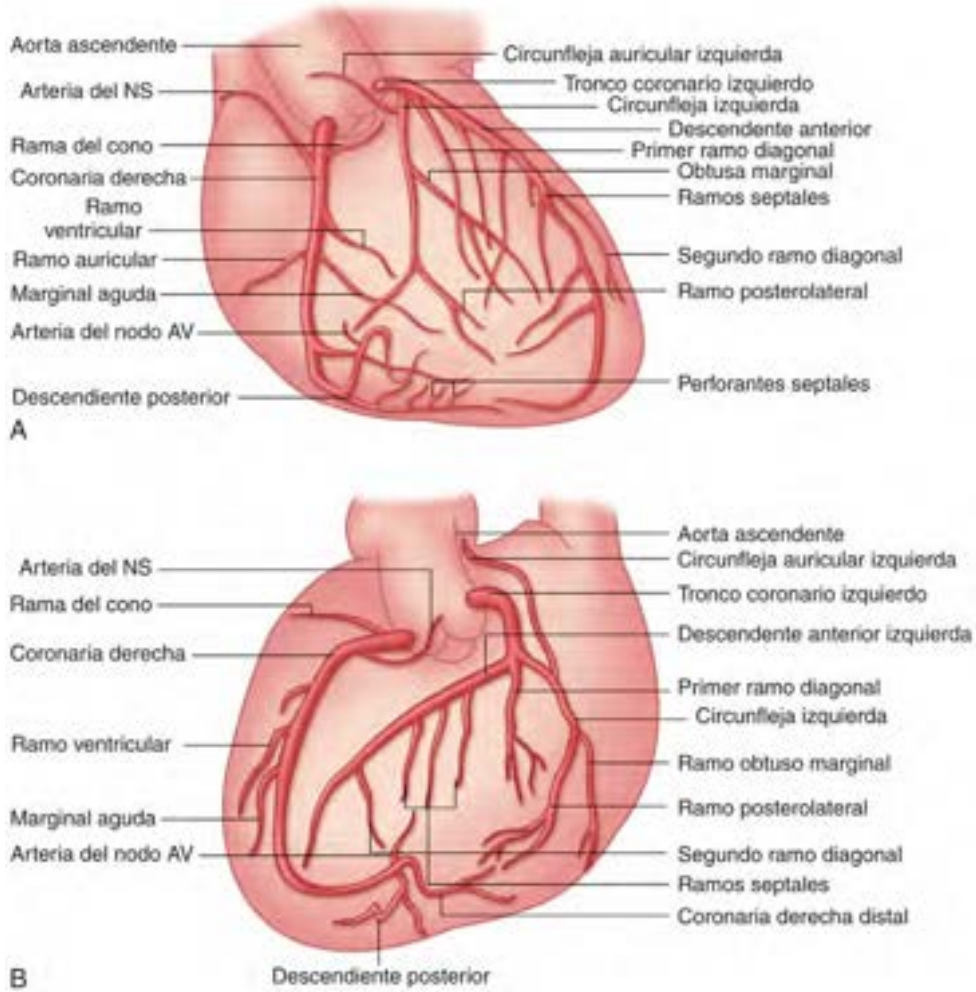


FIGURA 51-1. Vasos coronarios. Se muestran las proyecciones oblicua anterior derecha (A) y oblicua anterior izquierda (B). Las principales arterias son el tronco coronario izquierdo, la arteria descendente anterior izquierda, la arteria circunfleja y la arteria coronaria derecha. AV, auriculoventricular; NS, nodo sinusal. (Modificado de Yang SS, Bentivoglio LG, Maranhao V, et al, eds. From *Cardiac Catheterization Data to Hemodynamic Parameters*. Philadelphia: Oxford University Press; 1988.)



FIGURA 51-2. Ejemplo de una estenosis significativa (flecha) en la arteria coronaria derecha.



FIGURA 51-3. Cuadro de un estudio de angiografía por tomografía computarizada que muestra el origen del tronco coronario izquierdo que surge del seno derecho de Valsalva y discurre anteriormente entre la aorta y la arteria pulmonar.

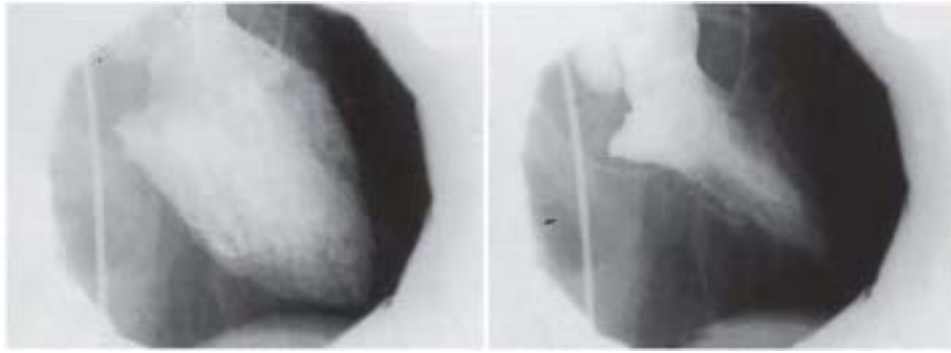


FIGURA 51-4. Ejemplo de ventriculografía izquierda. El contorno ventricular se puede apreciar en diástole (izquierda) y en sístole (derecha).

TABLA 51-3 COMPLICACIONES DE CATETERISMO CARDÍACO

COMPLICACIONES MAYORES

Muerte
Accidente cerebrovascular
Infarto miocárdico, shock
Taquicardia o fibrilación ventricular

COMPLICACIONES RARAS, PERO GRAVES

Disección aórtica
Perforación cardíaca
Taponamiento
Insuficiencia cardíaca
Reacción a agentes de contraste, anafilaxia
Nefrotoxicidad
Arritmias, incluido bloqueo cardíaco completo, asistolia, taquiarritmias supraventriculares
Hemorragia, incluida local o retroperitoneal
Infección
Reacción a la protamina
Complicaciones vasculares, incluidos trombosis, embolia, lesión vascular y pseudoaneurisma

patrón normal de contracción del VI es un movimiento coordinado, uniforme, casi concéntrico de todos los puntos a lo largo de la superficie ventricular interna durante la sístole. Las contracciones no coordinadas se nombran de acuerdo con su gravedad (p. ej., hipocinesia moderada o grave, acinesia, aneurisma-discinesia). Una motilidad parietal anormal focal indica la presencia de isquemia, infarto o aneurisma. La fracción de eyección del VI se mide como un porcentaje del volumen diastólico eyectado (el normal es del 50-70%).

Intervención coronaria percutánea a continuación del procedimiento de cateterismo

Después de que la angiografía coronaria diagnóstica se haya completado, se valora la necesidad de revascularización coronaria (cap. 65). En presencia de obstrucciones arteriales coronarias sintomáticas susceptibles de ser tratadas, puede realizarse una intervención coronaria percutánea (ICP) en un mismo tiempo siempre que la decisión se haya discutido con el paciente y este haya dado su consentimiento de antemano. Alternativamente, el paciente puede ser derivado para una escalada (o retirada) de terapia médica, o para discusiones respecto a cirugía de revascularización coronaria incluso ICP en fechas posteriores.

COMPLICACIONES DEL CATETERISMO CARDÍACO

Para cateterismos cardíacos diagnósticos, los riesgos son menores que el 0,2% para la muerte, menores que el 0,5% para el infarto de miocardio, menores que el 0,07% para el ictus, menores que el 0,5% para las arritmias graves y menores que el 1% para las complicaciones vasculares mayores, incluidos la trombosis, la embolia grasa (cap. 116)² y el sangrado que requiera transfusión o pseudoaneurisma (tabla 51-3).³ Las complicaciones vasculares ocurren más frecuentemente con el abordaje por la arteria femoral que por la arteria radial. El abordaje por la arteria braquial, el cual se utiliza solo cuando ni el acceso femoral ni el radial son posibles, presenta la tasa más alta de complicaciones vasculares, y la arteria radial, la más baja.

Los pacientes no son anticoagulados de manera rutinaria para un cateterismo cardíaco. Para el abordaje radial, si el paciente viene previamente anticoagulado, puede mantenerse sin interrupción. Para pacientes que están tomando warfarina o nuevos

anticoagulantes orales y van a someterse a un cateterismo por abordaje femoral, el cateterismo puede realizarse sin interrupción de la anticoagulación; sin embargo, el riesgo de sangrado lógicamente será mayor, por lo que la anticoagulación habitualmente se interrumpe durante 2-3 días antes del procedimiento. Para un paciente que toma warfarina después de un reemplazo valvular mecánico, la warfarina se suspende durante 3 días antes del cateterismo, se le debe monitorizar la razón internacional normalizada, y el paciente puede recibir heparina como terapia puente en el momento del procedimiento; la warfarina se reiniciará después del procedimiento.

Para cateterismos electivos en pacientes con diabetes insulino dependiente, la mitad de la dosis habitual matutina generalmente se administra la mañana del procedimiento para aportar una cobertura glucémica razonable y evitar hipoglucemia. La metformina debería suspenderse antes del estudio para prevenir la aparición de acidosis láctica e insuficiencia renal aguda inducida por contraste posterior al cateterismo. Los medicamentos para la hipertensión y otras enfermedades se continúan típicamente incluso hasta la mañana del procedimiento.

La nefropatía inducida por contraste, la cual generalmente se hace clínicamente aparente 2-3 días después del cateterismo, es poco común.⁴ Los pacientes con diabetes o insuficiencia renal y los pacientes que están deshidratados por cualquier causa presentan un riesgo incrementado de tres a cinco veces de insuficiencia renal aguda inducida por contraste. Para pacientes con insuficiencia renal y los que tienen riesgo elevado de insuficiencia renal inducida por contraste debida a diabetes o deshidratación, puede utilizarse hidratación con cloruro de sodio para incrementar la diuresis,⁵ aunque datos recientes plantean dudas respecto a su utilidad en el cuidado actual en dichos pacientes que, por lo demás, están bien hidratados.⁶ El tratamiento con N-acetilcisteína o bicarbonato de sodio no presenta valor incremental y no está recomendado rutinariamente para prevenir la nefropatía por contraste.⁷ La administración preprocedimiento de una estatina oral (p. ej., rosuvastatina, ya sea 40 mg en el momento del ingreso seguido de 20 mg por día para pacientes con síndrome coronario agudo o 10 mg durante 2 días antes y 3 días después en pacientes con diabetes e insuficiencia renal crónica) puede reducir el riesgo de insuficiencia renal aguda en alrededor del 50%.⁸

Las reacciones adversas a medios de contraste son raras, con una incidencia global del 5% o menos, pero potencialmente graves. Las reacciones adversas ocurren en el 10-12% de los pacientes con antecedentes de alergia y en un 15% de los pacientes con reacción reportada en un examen previo con contraste radiológico. Existen tres tipos de alergias al medio de contraste: manifestaciones cutáneas y mucosas, músculo liso y respuestas anafilactoides menores, y respuestas cardiovasculares y anafilactoides que implican edema laríngeo o pulmonar. El pretratamiento con corticoides es de utilidad en la reducción de todos los tipos de reacciones, excepto la urticaria. Los pacientes que refieran reacciones alérgicas previas a medios de contraste deberían ser premedicados con prednisona (60 mg oral la noche previa y la mañana del procedimiento) y difenhidramina (25-50 mg oral la mañana del procedimiento). Los pacientes con reacciones anafilactoides previas conocidas deberían ser pretratados con esteroides en las mismas dosis. El tratamiento de rutina con bloqueantes del receptor de histamina 2 (p. ej., cimetidina) no parece tener ningún beneficio.

La hipotensión durante y después del cateterismo cardíaco puede ocurrir por una respuesta vasovagal, sangrado oculto retroperitoneal, isquemia o infarto miocárdico, o taponamiento cardíaco. La hipotensión vasovagal se trata con volumen y atropina (0,5-1 mg intravenoso). Una hipotensión con dolor lumbar sugiere sangrado retroperitoneal y hematoma. La hipotensión debida a taponamiento cardíaco, la cual puede ocurrir durante o después de la ICP u otras intervenciones cardíacas, requiere un rápido diagnóstico, pericardiocentesis urgente, así como el tratamiento de la causa subyacente (p. ej., una perforación coronaria) (cap. 68).

Puede desarrollarse congestión pulmonar en pacientes con función del VI disminuida o valvulopatía. La congestión que afecta a la función respiratoria y hemodinámica es una emergencia tratada con oxígeno, diuréticos, nitroglicerina, agentes inotrópicos, intubación y soporte mecánico del VI (p. ej., balón de contrapulsación intraaórtica,

dispositivos de asistencia ventricular izquierda percutáneos o membrana de oxigenación extracorpórea) según corresponda (cap. 99).

El dolor torácico durante la angiografía coronaria es inusual, pero la isquemia miocárdica con dolor y cambios en el segmento ST puede ocurrir durante la ICP (cap. 65). El tratamiento con nitroglicerina, heparina y antiagregantes plaquetarios habitualmente controla la isquemia miocárdica antes de la revascularización (cap. 63). Arritmias menores (p. ej., extrasístoles auriculares o ventriculares, episodios breves de taquicardia supraventricular) son comunes y habitualmente se resuelven sin tratamiento. La taquicardia o la fibrilación ventricular son raras, pero requieren pronta desfibrilación (cap. 57).

INFORMACIÓN HEMODINÁMICA OBTENIDA DURANTE EL CATETERISMO CARDÍACO

La información hemodinámica son los registros de la presión y las señales de flujo generadas por el corazón durante el procedimiento de cateterismo. Se crea una onda de presión por la contracción del músculo cardíaco y se transmite a través del circuito arterial. Las ondas de presión se miden por los catéteres llenos de fluido con un transductor de presión, el cual convierte la presión mecánica en una señal eléctrica que se reproduce en un monitor de vídeo.

Las mediciones simultáneas de presión a través de las válvulas cardíacas se utilizan habitualmente para el diagnóstico de la función valvular (estenosis o insuficiencia). Además de las mediciones de presión, la información hemodinámica también incluye el análisis de múltiples saturaciones de oxígeno sanguíneas obtenidas del lado derecho e izquierdo del corazón para identificar posibles *shunts* intracardíacos. El gasto cardíaco se mide comúnmente tanto por la técnica de termodilución como por la de Fick.⁵ La información hemodinámica (v. tabla 47-1) permite el cálculo de las resistencias vasculares y pulmonares y de las áreas valvulares cardíacas. La obtención de información hemodinámica completa que requiere cateterización del lado derecho e izquierdo del corazón está indicada para evaluar una disnea de cualquier causa; para confirmar hallazgos ecocardiográficos cuando la información no es concordante con la clínica o resultados de otras pruebas diagnósticas, y para determinar el estado de valvulopatías, miocardiopatía y fisiología cardíaca constrictiva o restrictiva.

Las complicaciones por cateterismos del lado derecho del corazón son raras. El problema más común es la arritmia transitoria producto de la estimulación mecánica por el catéter a medida que pasa a través del tracto de salida ventricular derecho. En pacientes con bloqueo completo de rama izquierda, puede ser necesario un marcapasos transitorio si ocurre un bloqueo completo de rama derecha durante el cateterismo del lado derecho del corazón.

Ejemplos hemodinámicos de valvulopatía

La gravedad de una estenosis valvular está basada en el gradiente de presión y flujo a través de la válvula. En pacientes con sospecha de estenosis aórtica, un gradiente de presión transvalvular debe obtenerse siempre que exista conflicto entre los datos clínicos o ecocardiográficos (e-fig. 51-3 y fig. 51-5). El área valvular aórtica normal es de 2,5-3,5 cm² en adultos. La estenosis valvular aórtica grave se asocia con áreas valvulares inferiores a 1 cm².

En pacientes con estenosis mitral, el gradiente valvular se mide habitualmente con las presiones del VI y capilar pulmonar de enclavamiento (e-fig. 51-4). El área valvular mitral normal es de 4-6 cm². Áreas valvulares inferiores a 1-1,2 cm² se consideran estenosis mitral grave.

En pacientes con insuficiencia mitral, la hemodinámica habitualmente muestra una onda *v* amplia característica en el trazado de la presión capilar pulmonar de enclavamiento (e-fig. 51-5). Durante la ventriculografía izquierda, el gradiente angiográfico de la insuficiencia mitral se halla en una escala de gravedad semicuantitativa de 1 a 4 basado en la cantidad de material de contraste visible que pasa en sentido retrógrado desde el ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral incompetente hacia la aurícula izquierda. La insuficiencia mitral angiográfica de grado 1 muestra un breve chorro de material de contraste que llena la aurícula izquierda y se vacía inmediatamente; el grado 2 muestra material de contraste que llena la aurícula izquierda en tres latidos con moderada densidad; el grado 3 muestra material de contraste que llena inmediatamente y moderada densidad que persiste durante dos o tres latidos, y, en el grado 4, el material de contraste llena la aurícula izquierda por completo, habitualmente incluida la orejuela, con una densidad igual a la del ventrículo izquierdo durante varios latidos después de la inyección.

PROCEDIMIENTOS ADICIONALES REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE CATETERIZACIÓN

Angiografía no cardíaca

Otros estudios angiográficos cardiovasculares que pueden acompañar a la angiografía coronaria y la ventriculografía incluyen aortografía (cap. 69), angiografía pulmonar (cap. 74) y angiografía vascular periférica de la aorta, los grandes vasos (incluidas arterias carótidas), las arterias ilíacas y las arterias de los miembros inferiores (caps. 71 y 72) o las arterias renales (cap. 116).

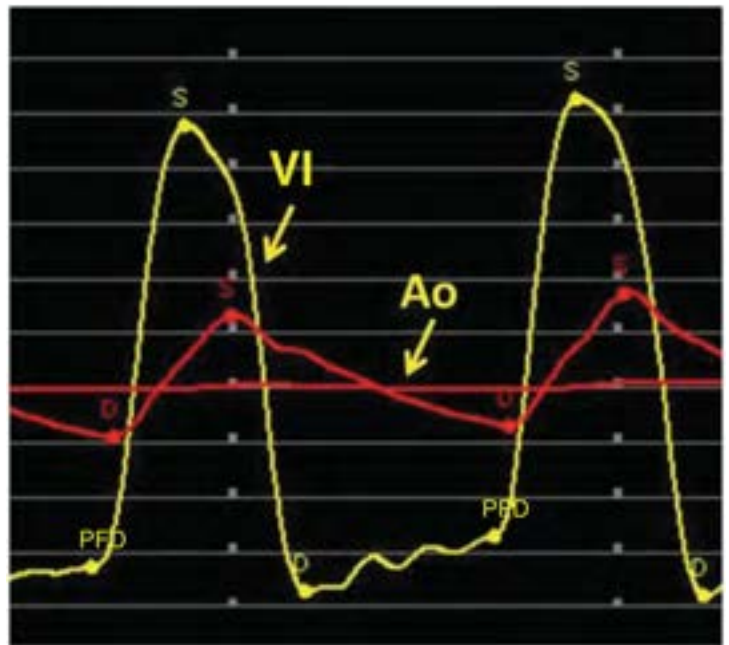


FIGURA 51-5. Hemodinámica de la estenosis aórtica. Presión aórtica (Ao) y ventricular izquierda (VI) en un paciente con estenosis aórtica medida con un catéter de doble lumen. D, punto más precoz de presión diastólica del VI; PFD, presión de fin de diástole; S, pico de presión VI (sístole).

Estudio electrofisiológico y técnicas de ablación

Un estudio electrofisiológico (EEF) es un procedimiento invasivo que consta de la colocación de catéteres con electrodo multipolar en varios sitios intracardíacos (cap. 56). Los propósitos generales de un EEF son caracterizar las propiedades electrofisiológicas del sistema de conducción, inducción y análisis del mecanismo de las arritmias, y la evaluación de los efectos de las intervenciones terapéuticas. Los catéteres con electrodo se posicionan rutinariamente en la aurícula derecha, a través del anillo valvular tricúspide en el área del nodo auriculoventricular y el haz de His, en el ventrículo derecho, en el seno coronario, y, en ocasiones, en el ventrículo izquierdo. El EEF se utiliza rutinariamente en el abordaje clínico de pacientes que presentan arritmias supraventriculares y ventriculares (caps. 58 y 59). Estos estudios también pueden utilizarse como la base para procedimientos de ablación terapéutica para arritmias sintomáticas y/o malignas.

INTERVENCIONES EN CARDIOPATÍAS ESTRUCTURALES

Cateterismo cardíaco transeptal

El acceso transeptal con el uso de un catéter largo con una aguja para punzar la delgada membrana septal auricular en la fosa oval permite posicionar un catéter en la aurícula izquierda y después en el ventrículo izquierdo. La punción transeptal es una técnica establecida utilizada para obtener información hemodinámica precisa y de alta calidad en pacientes con estenosis aórtica, valvulopatía mitral (tanto estenosis como insuficiencia) y miocardiopatía hipertrofica (gradiente obstructivo del tracto de salida), y para aportar acceso en técnicas de valvuloplastia mitral (cap. 66). Las punciones transeptales también se utilizan para intervenciones valvulares mitrales transcáteter y para el cierre de la orejuela izquierda. Los riesgos de un cateterismo transeptal –los cuales incluyen punciones de la raíz aórtica, el seno coronario o la pared libre auricular posterior– son potencialmente letales.

Biopsia endomiocárdica

Los procedimientos de biopsia endomiocárdica utilizan accesos venosos desde la vena yugular interna o la vena femoral para insertar un biotomo metálico flexible para obtener de cuatro a seis piezas de 1 µl del miocardio ventricular derecho. Existen dos indicaciones definitivas para la biopsia endomiocárdica: monitorización de rechazo en un trasplante cardíaco (cap. 53) y detección de cardiotoxicidad por antraciclina (cap. 54). Otras indicaciones en pacientes seleccionados pueden incluir diagnóstico de miocardiopatía y miocarditis, y diferenciación entre miocardiopatías restrictivas y constrictivas.

Otros procedimientos

Las pericardiocentesis (cap. 68) e ICP (cap. 65) se realizan en el laboratorio de cateterización para indicaciones específicas. Otros procedimientos incluyen valvuloplastia

con balón y reemplazo valvular aórtico transcáteter en válvulas aórticas estenóticas (cap. 66),⁶ intervenciones valvulares mitrales (para válvulas estenóticas o insuficientes), cierre de una comunicación interauricular o foramen oval permeable (cap. 61), y cierre de la orejuela izquierda como prevención de un ictus en fibrilación auricular (cap. 58).

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385:2465-2476.
- A2. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018;379:250-259.
- A3. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:1234-1244.
- A4. Chong E, Poh KK, Lu Q, et al. Comparison of combination therapy of high-dose oral N-acetylcysteine and intravenous sodium bicarbonate hydration with individual therapies in the reduction of Contrast-induced nephropathy during cardiac catheterisation and percutaneous coronary intervention (CONTRAST): a multi-centre, randomised, controlled trial. *Int J Cardiol*. 2015;201:237-242.
- A5. Nijssen EC, Renneberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389:1312-1322.
- A6. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164:406-416.
- A7. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378:603-614.
- A8. Wang N, Qian P, Yan TD, et al. Periprocedural effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and trial sequential analysis. *Int J Cardiol*. 2016;206:143-152.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

52

INSUFICIENCIA CARDÍACA: FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

JOSEPH G. ROGERS Y CHRISTOPHER M. O'CONNOR

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico que se produce cuando anomalías en la estructura y la función del miocardio alteran el gasto cardíaco o reducen el llenado de los ventrículos.¹ Los rasgos característicos del síndrome de insuficiencia cardíaca son disnea, fatiga, rendimiento deficiente en el ejercicio y edema. La congestión es una característica frecuente, aunque no universal, de modo que el término *insuficiencia cardíaca congestiva* ha dejado de utilizarse.

EPIDEMIOLOGÍA

El riesgo de insuficiencia cardíaca a lo largo de la vida oscila entre el 20 y el 45%, dependiendo de la edad y la raza. Su prevalencia continúa aumentando, debido a la mejora de la supervivencia a largo plazo de pacientes con otras formas de cardiopatía y a su estrecha correlación con el aumento de la edad.² Más del 40% de las personas de más de 85 años tienen insuficiencia cardíaca,³ y más de 8 millones de personas la habrán desarrollado en EE. UU. en 2030. En EE. UU., la insuficiencia cardíaca es la principal causa de hospitalización en mayores de 65 años y una vez que el paciente ha sido ingresado por insuficiencia cardíaca, el riesgo de nueva hospitalización en 30 días es del 25% y el riesgo de mortalidad en 30 días tras el alta es del 10%. A pesar del aumento de la supervivencia, las tasas de mortalidad absoluta por insuficiencia cardíaca siguen siendo, aproximadamente, de un 50% en los 5 años posteriores al diagnóstico.

Cerca de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen conservada la fracción de eyección. Estos pacientes tienden a tener más edad y a ser mujeres con antecedentes de hipertensión y diabetes, en comparación con los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección baja. La tasa de mortalidad de los pacientes que conservan la fracción de eyección es algo más baja que la correspondiente a aquellos que presentan disminución de la fracción, aunque aun así es más alta que en la población

de la misma edad. Las tasas de hospitalización y rehospitalización son comparables en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente de la fracción de eyección que presenten.

Disparidades

En EE. UU., el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca es más alto en la población afroamericana que en la población blanca, y también son más frecuentes las hospitalizaciones. Los afroamericanos con insuficiencia cardíaca también presentan tasas de mortalidad más altas que la población blanca. Las razones de esas disparidades son multifactoriales y entre ellas se incluyen diferencias en la etiología de la insuficiencia cardíaca, prevalencia de enfermedades concomitantes, situación socioeconómica y respuesta a los tratamientos.

La población hispana de EE. UU. registra un creciente número de casos de insuficiencia cardíaca. Aunque en la actualidad se dispone de escasos estudios realizados a gran escala, datos preliminares indican que dicha población es particularmente vulnerable a esta patología.

Clasificación

La clasificación de la insuficiencia cardíaca tiene en cuenta el estado y la progresión de la enfermedad, el grado de intolerancia al ejercicio (cap. 45), la medición de la función cardíaca a partir de la fracción de eyección, y su causa.⁴ Según el primero de estos criterios, la insuficiencia cardíaca se clasifica por su progresión a través de cuatro estadios, desde la preenfermedad hasta los síntomas avanzados (fig. 52-1). Aplicando el segundo de los criterios, se evalúa el estado funcional, utilizando para ello sistemas de clasificación estandarizados como los de la New York Heart Association, la Canadian Cardiovascular Society, u otras medidas validadas de tolerancia al ejercicio (v. tabla 45-5). La valoración del estado funcional es la manera más apropiada de conocer las limitaciones del paciente y el impacto de la insuficiencia cardíaca sobre la calidad de vida. También guarda relación con el pronóstico y a menudo se utiliza como criterio secundario de valoración en ensayos clínicos. El tercer enfoque consiste en describir la insuficiencia en términos de fracción de eyección. Este método estratifica los pacientes en función de que tengan fracción de eyección reducida (< 40%), intermedia (40-50%) o preservada (> 50%). Este planteamiento ayuda a conocer el proceso fisiopatológico subyacente y a identificar tratamientos adecuados. La clasificación basada en la etiología, que distingue entre insuficiencia cardíaca isquémica y no isquémica (cap. 54), resulta de utilidad para guiar la evaluación diagnóstica y la adaptación del tratamiento.

Causas de insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca obedece a numerosas causas (tabla 52-1). En los países desarrollados, la enfermedad arterial coronaria, habitualmente con infarto de miocardio previo, provoca casi el 70% de los casos de insuficiencia cardíaca (cap. 64). Enfermedades concomitantes, como hipertensión, diabetes y obesidad, suelen asociarse a insuficiencia cardíaca.⁵ Las enfermedades del miocardio (cap. 54), de las válvulas (cap. 66) y del pericardio (cap. 68), así como las endocrinopatías, las anomalías metabólicas y los trastornos genéticos, también pueden ser causa de insuficiencia cardíaca. La quimioterapia (p. ej., antraciclinas y trastuzumab; cap. 169) y la radioterapia de tórax (cap. 17) dañan en ocasiones el miocardio. La disfunción miocárdica reversible por exposición a toxinas

TABLA 52-1 CAUSAS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Enfermedad arterial coronaria, o infarto de miocardio o lesión isquémica previos
Hipertensión
Trastornos familiares o genéticos, entre ellos miocardiopatías dilatadas, miocardiopatías hipertróficas, tesarismosis y distrofias musculares
Enfermedad valvular: estenosis o insuficiencia valvular
Lesión inducida por tóxico/fármaco, incluida quimioterapia previa
Procesos infiltrantes, como sarcoidosis, amiloidosis y hemocromatosis (miocardiopatía restrictiva)
Disfunción relacionada con arritmia, incluida miocardiopatía inducida por extrasístole ventricular y disfunción relacionada con taquiarritmia auricular
Miocardiopatía ventricular derecha arritmógena
Cardiopatía pulmonar, incluido <i>cor pulmonale</i>
Agentes infecciosos, entre ellos infecciones por virus y enfermedad de Chagas
Lesión miocárdica con intervención del sistema inmunitario
Comunicación intra- y extracardíaca
Pericarditis constrictiva (es decir, procesos no miocárdicos)
Trastornos nutricionales, como el beriberi
Cardiopatía inflamatoria, como el lupus eritematoso sistémico
Estados de gasto elevado, como anemia crónica y tirotoxicosis

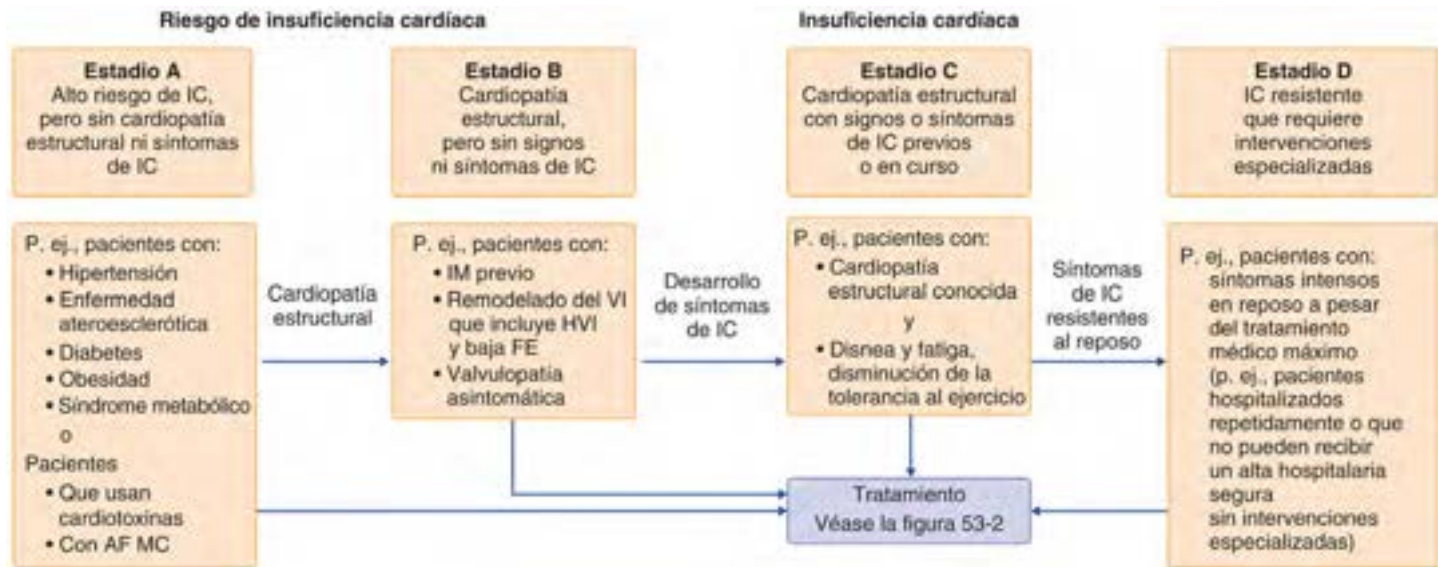


FIGURA 52-1. Estadios de la insuficiencia cardíaca. AF MC, antecedentes familiares de miocardiopatía; FE, fracción de eyección; HVI, hipertrofia del ventrículo izquierdo; IC, insuficiencia cardíaca; IM, infarto de miocardio; VI, ventrículo izquierdo. (Modificado de Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure]. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:e1-e82.)

TABLA 52-2 FACTORES QUE PUEDEN PRECIPITAR LA DESCOMPENSACIÓN AGUDA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

Isquemia o infarto de miocardio
Arritmias
Empeoramiento de la hipertensión
Empeoramiento de la insuficiencia mitral o tricuspídea
Inicio de medicamentos que empeoran la insuficiencia cardíaca (antagonistas del calcio, β -bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos, antiarrítmicos, quimioterápicos, antidiabéticos)
Falta de cumplimiento del tratamiento dirigido por guías
Descuido en la dieta
Sobrecarga yatrógena de volumen (transfusión, administración de líquido)
Consumo de alcohol
Fiebre o infección
Anemia
Anomalías tiroideas
Exposición a toxinas ambientales
Exposición a grandes altitudes
Embarazo

(p. ej., cocaína [cap. 31] y alcoholismo [cap. 30]), la taquicardia persistente (caps. 58 y 59) y una intensa tensión mental/emocional (p. ej., miocardiopatía de *takotsubo* [cap. 54]) pueden causar disfunción ventricular, que se resuelve al subsanar la etiología desencadenante.

Los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a la carga de insuficiencia cardíaca varían según la región. Por ejemplo, la miocardiopatía de Chagas (cap. 54) es prevalente en América Central y del Sur. La enfermedad valvular reumática es una causa frecuente de insuficiencia cardíaca en países en desarrollo, pero en cambio es muy poco frecuente en los desarrollados.

El elevado número de potenciales causas de insuficiencia cardíaca supone un reto para el médico. La descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca se relaciona en ocasiones con agravamiento de la causa primaria, o con una nueva patología cardíaca o pulmonar, la influencia de otros estados de enfermedad que requieren gasto cardíaco aumentado, el cumplimiento inadecuado de los tratamientos médicos o la incorporación de medicamentos usados para tratar otras enfermedades (tabla 52-2). Por consiguiente, es esencial un enfoque sistemático de la evaluación clínica. Algunos pacientes tendrán una insuficiencia cardíaca descompensada que requiera hospitalización, mientras que otros presentarán una insuficiencia cardíaca como enfermedad concomitante durante la hospitalización por otro problema.

TABLA 52-3 MECANISMOS BIOPATOLÓGICOS DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Hemodinámica
Neurohormonas
Interacciones cardiorrenales
Ciclo anómalo del calcio
Muerte celular
Genética miocárdica

BIOPATOLOGÍA

Distintos factores contribuyen al desarrollo y a la progresión de la insuficiencia cardíaca (tabla 52-3). La implicación relativa de estos mecanismos en las manifestaciones fisiopatológicas de la insuficiencia cardíaca (e-fig. 52-1) varía de un paciente a otro.

Insuficiencia cardíaca con disminución de la fracción de eyección

Un principio esencial en la insuficiencia cardíaca es que una anomalía de la función miocárdica es responsable de que el corazón deje de ser capaz de bombear sangre a un ritmo proporcional a las necesidades de los tejidos metabolizadores, o que pueda hacerlo solo en el marco de presiones cardíacas de llenado elevadas. En corazones con insuficiencia, la biopatología induce regulación inadaptada de numerosas vías neurohormonales que reducen la contractilidad intrínseca cardíaca y causan remodelado ventricular prototípico (cap. 47). Las alteraciones en la matriz extracelular del corazón y la fibrosis de sustitución incrementan el contenido de tejido conjuntivo y deterioran la función sistólica y diastólica (cap. 47). Varias vías neurohormonales regulan la fibrosis miocárdica, entre ellas la aldosterona, las metaloproteinasas de matriz, los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), el TNF- α y el ST2.

La activación del sistema nervioso adrenérgico desempeña un papel esencial en el desarrollo y la progresión de la disfunción ventricular izquierda. La disminución de la presión del pulso activa los barorreceptores arteriales y estimula la actividad del sistema nervioso simpático, las concentraciones elevadas de noradrenalina circulante y el aumento de la liberación de noradrenalina por diversos órganos, entre ellos el corazón. La exposición de los miocitos cardíacos a concentraciones crónicamente elevadas de noradrenalina reduce la densidad de sus receptores β -adrenérgicos, regulando a la baja las vías de señalización, y es directamente tóxica. El sistema renina-angiotensina-aldosterona, que se activa también en una fase relativamente temprana en la insuficiencia cardíaca, causa vasoconstricción y retención de sodio. Los supuestos mecanismos de inducción son hipoperfusión renal, estimulación del sistema β -adrenérgico e hiponatremia. La activación del sistema adrenérgico y del de renina-angiotensina-aldosterona da lugar a la estimulación del corazón debilitado, al tiempo que mejora la circulación a corto plazo. Sin embargo, con el tiempo, la activación prolongada de estos sistemas provoca remodelado del ventrículo izquierdo inadaptado y, a la larga, disfunción ventricular. Además, el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldos-

terona están corregulados, de modo que esa actividad aumentada de una vía estimula el incremento simultáneo de la otra.

Los péptidos natriuréticos pueden contrarrestar las acciones de vasoconstricción y retención de sodio del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, al causar vasodilatación arterial y venosa, así como aumento de la natriuresis y la diuresis. El grado de activación de la vía natriurética es un marcador de la gravedad de la enfermedad y se asocia a consecuencias adversas, como riesgo de hospitalización y muerte.⁶

Muchos pacientes con insuficiencia cardíaca presentan concentraciones elevadas de endotelina y de arginina vasopresina. Esta última induce vasoconstricción a través de un receptor vascular (V_1) y reduce el aclaramiento de agua libre a través de un receptor tubular renal (V_2). La endotelina causa vasoconstricción prolongada, reducciones en la filtración glomerular y constricción de las arteriolas pulmonares.

Las interacciones cardiorenales resaltan el papel esencial de la disfunción renal en el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, contribuyendo ambos órganos a la retención de sodio y agua. En la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, los riñones tienen una anatomía y una estructura normales, aunque la congestión venosa pasiva y una disminución de la perfusión renal conducen al empeoramiento de la función renal y a un círculo vicioso de progresiva disfunción de ambos sistemas orgánicos. La insuficiencia renal puede limitar la capacidad de utilización de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona para tratar la insuficiencia cardíaca.

El ciclo anómalo del calcio reduce el contenido de dicho elemento en el retículo sarcoplásmico cardíaco, debido a fuga diastólica a través de receptores de rianodina alterados. La disminución del contenido de calcio del retículo sarcoplásmico modifica las interacciones de contracción entre la miosina cardíaca y los miofilamentos de actina. Además, la pérdida de función de las bombas cardíacas SERCA2a (ATPasa 2a de transporte del calcio del retículo sarcoplásmico), que son responsables de la eliminación del calcio citoplásmico, afecta a la relajación ventricular y causa disfunción diastólica.

En todas las formas de insuficiencia cardíaca, diversos estímulos (p. ej., concentraciones altas de neurohormonas, activación adrenérgica, mecanismos inflamatorios y exposición a toxinas) propician la muerte celular. Concentraciones séricas elevadas de citocinas proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral α , la interleucina 1 β y la interleucina 6) inducen disfunción contráctil, fibrosis miocárdica y necrosis de miocitos, quizá por mediación de algunas de las respuestas dañinas a las catecolaminas y a la angiotensina II.

La taquicardia persistente (p. ej., fibrilación auricular con rápida respuesta ventricular) también da lugar a insuficiencia cardíaca, relacionada posiblemente con estimulación hiperadrenérgica crónica. En algunos pacientes, la respuesta de taquicardia a la insuficiencia cardíaca puede en sí misma contribuir al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Estas formas de insuficiencia cardíaca a veces son reversibles, dependiendo de la contribución relativa de la taquicardia a la disfunción miocárdica subyacente.

Cada día se identifican más mutaciones genéticas como importantes mediadores en el desarrollo de anomalías cardíacas estructurales y funcionales ligadas a la insuficiencia cardíaca sintomática (v. e-tabla 54-1). La mayoría de las miocardiopatías familiares (cap. 54), casi todas ellas heredadas según un modelo de herencia autosómica dominante, guardan relación con defectos del citoesqueleto o de proteínas nucleares. Las miocardiopatías heredadas se asocian asimismo a distrofias musculares, enfermedades infiltrantes como la hemocromatosis y trastornos mitocondriales.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

El mecanismo fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada es complejo e incluye alteraciones de la estructura y la función cardíacas, anomalías vasculares, disfunción de órgano final y enfermedades concomitantes interrelacionadas (tabla 52-4). En principio, en la insuficiencia cardíaca con mantenimiento de la fracción de eyección, la disfunción diastólica es consecuencia del aumento de la rigidez ventricular por hipertrofia y fibrosis intersticial, así como de la relajación anómala del ventrículo por disfunción del ciclo del calcio. Aunque existen muchas causas potenciales de insuficiencia cardíaca con mantenimiento de la fracción de eyección, la mayoría de los pacientes presentan hipertensión en curso o pasada; la hipertrofia y la fibrosis del ventrículo izquierdo resultantes son responsables del aumento de la rigidez de la cavidad. La cardiopatía isquémica también puede contribuir a la insuficiencia cardíaca con mantenimiento de la fracción de eyección, pero debido a

fibrosis subendocárdica o como resultado de disfunción isquémica intermitente. La edad en sí misma es un factor predisponente crucial porque causa pérdida de miocitos (apoptosis), aumento de la fibrosis con desvíos hacia formas más rígidas de colágeno y pérdida de distensibilidad vascular.

La relajación miocárdica es un proceso dependiente de la energía. Los procesos que interfieren en el metabolismo energético del miocardio, como la isquemia, afectan a la relajación miocárdica. Estos cambios reducen la distensibilidad ventricular y aumentan las presiones de llenado. Estas últimas, al ser altas, incrementan la presión en los capilares pulmonares y contribuyen a la sensación de disnea. La disfunción diastólica puede mantenerse asintomática durante años, aunque, al aumentar la edad, la disfunción renal, la hipertensión y la progresiva disfunción ventricular izquierda se asocian a desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática. El perfil hemodinámico en reposo en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada es a menudo normal, pero alteraciones fisiológicas como la taquicardia o el ejercicio físico dan lugar a incrementos exagerados de las presiones de llenado. Este fenómeno es responsable de las limitaciones por el ejercicio que se observa en este síndrome.⁷ Además, dado que la contracción auricular es responsable de una sustancial proporción del llenado diastólico ventricular en un ventrículo no distensible, la fibrilación auricular puede agudizar los síntomas. Las anomalías de relajación ventricular y rigidez miocárdica limitan el llenado ventricular, de modo que es posible que los pacientes cuenten con un estrecho margen de volumen óptimo de líquido. Una modesta sobrecarga de volumen agrava considerablemente los síntomas de disnea, y la diuresis puede precipitar la hipotensión sintomática por escaso llenado ventricular. Aunque es posible la disfunción diastólica aislada, la mayoría de los pacientes con disfunción ventricular presentan componentes tanto sistólicos como diastólicos. Como resultado de ello, es preferible clasificar a los pacientes como afectados por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, que como afectados por una insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica.

La *insuficiencia cardíaca de alto gasto* se registra en la anemia y el hipertiroidismo graves (cap. 213). También se da en pacientes con estados vasodilatadores, como obesidad (cap. 207), hepatopatía tardía (cap. 145), fistulas arteriovenosas, enfermedad pulmonar hipóxica-hipercápica y trastornos mieloproliferativos/mielofibróticos con hematopoyesis extramedular (cap. 157).⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca es evidente cuando los pacientes presentan los síntomas clásicos de disnea, en combinación con una exploración clínica que indica sobrecarga de volumen. Antecedentes de infarto de miocardio o de hipertensión mal controlada deben suscitar la sospecha del médico sobre el diagnóstico. Por el contrario, este puede no establecerse o retrasarse en pacientes que presentan una evolución más gradual, con síntomas imprecisos, como fatiga e intolerancia al ejercicio. El uso de biomarcadores como los péptidos natriuréticos ha mejorado notablemente la precisión diagnóstica en los últimos años.

La evaluación de un paciente con supuesta insuficiencia cardíaca debe llevarse a cabo de modo atento y organizado (fig. 52-2 y tabla 52-5).

Síntomas Disnea

La disnea (cap. 77) es el síntoma más frecuente de insuficiencia cardíaca, pero también el más inespecífico, porque los pacientes con enfermedad pulmonar predominante o anemia presentan a menudo síntomas similares. En la mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca, la disnea se presenta solo con la actividad. Es el motivo más frecuente por el que los pacientes solicitan atención por insuficiencia cardíaca, ya sea durante el estado crónico o en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada. La causa más importante de disnea es la congestión pulmonar, que aumenta la acumulación de líquido intersticial o intraalveolar, reduce la distensibilidad pulmonar e incrementa el trabajo respiratorio (e-fig. 52-2). El alivio de la disnea es un objetivo terapéutico de primer orden, por su repercusión sobre la calidad de vida y su asociación a peores resultados intrahospitalarios y posteriores al alta.

La disnea que se experimenta en posición tumbada se denomina *ortopnea*. La ortopnea es consecuencia de un incremento del retorno venoso desde las extremidades y la circulación esplácnica hacia la circulación central al cambiar de postura. El incremento de la precarga ventricular eleva las presiones hidrostáticas de capilares y venas pulmonares. La ortopnea se tipifica clínicamente por el número de almohadas que un paciente necesita para dormir cómodamente sin dificultades respiratorias. Los pacientes con ortopnea pueden referir incapacidad para dormir en la cama, y se ven obligados a dormir sentados. La ortopnea es un síntoma específico de insuficiencia cardíaca y guarda relación con la gravedad de la congestión pulmonar.

La *bendopnea* se define como una disnea que se siente al inclinarse el paciente hacia delante. El mecanismo por el que se produce este fenómeno no ha sido claramente definido, pero parece guardar relación con incrementos de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo durante la flexión del cuerpo en pacientes con elevación inicial de la presión de enclavamiento capilar pulmonar. Parece existir una asociación entre

TABLA 52-4 CIRCUNSTANCIAS QUE CONTRIBUYEN A LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA

Hipertrofia ventricular izquierda
Hipertensión
Fibrosis miocárdica
Fibrosis subendocárdica (por isquemia intermitente, especialmente con diabetes)
Rigidez arterial
Disfunción endotelial
Inflamación

Antecedentes	Síntomas	Exploración	Pruebas diagnósticas
Antecedentes familiares	Disnea	Aspecto	Radiografía de tórax
Antecedentes de enfermedad cardiovascular	Ortopnea/DPN	Constantes vitales	Electrocardiograma
Enfermedades concomitantes	Bendopnea	Distensión venosa yugular	Eccardiograma
Circunstancias de exposición importante	Edema	Evaluación pulmonar	Determinación de péptido natriurético
	Fatiga	Evaluación cardíaca	Consideración de pruebas adicionales con biomarcadores
	Disfunción cognitiva y depresión	Evaluación abdominal	Otras posibles pruebas
	Dolor torácico	Evaluación de extremidades	• Cateterismo
	Trastornos del sueño		• RM cardíaca
			• Hemodinámica
			• Capacidad de esfuerzo
			• Biopsia cardíaca

FIGURA 52-2. Evaluación diagnóstica de la insuficiencia cardíaca. Se presentan los distintos componentes de la evaluación diagnóstica de pacientes con insuficiencia cardíaca, desde antecedentes, síntomas y exploración hasta las pruebas diagnósticas. DPN, disnea paroxística nocturna; RM, resonancia magnética.

TABLA 52-5 ENFOQUE DEL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Obtención de la anamnesis y exploración física para identificar trastornos o conductas que podrían causar o agravar la insuficiencia cardíaca
Obtención de los antecedentes familiares para facilitar el diagnóstico de las causas hereditarias de insuficiencia cardíaca
Valoración del estado de volumen y las constantes vitales en cada consulta
Los pacientes con supuesta insuficiencia cardíaca aguda o de comienzo reciente deben someterse a una radiografía de tórax para valorar el tamaño del corazón y la congestión pulmonar, y para detectar otras enfermedades que podrían causar los síntomas del paciente o contribuir a ellos
Todos los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca han de someterse a una electrocardiografía de 12 derivaciones
En la evaluación inicial de pacientes con insuficiencia cardíaca debe realizarse una ecocardiografía para valorar la función ventricular y la función valvular
Se recomienda la determinación de péptidos natriuréticos en los siguientes casos: Para corroborar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes ambulatorios con disnea, así como en pacientes con posible insuficiencia cardíaca aguda, especialmente en caso de diagnóstico incierto Para establecer el pronóstico o la gravedad de la enfermedad en la insuficiencia cardíaca
La evaluación inicial de pacientes que presentan insuficiencia cardíaca debe incluir hemograma completo, análisis de orina, pruebas de función renal, electrolitos séricos, valores de glucosa y lípidos, pruebas de función hepática y tirotrópina
Se recomienda el seguimiento hemodinámico para dirigir el tratamiento en pacientes con dificultad respiratoria o evidencia clínica de perfusión deficiente, en los que las presiones intracardíacas de llenado, correctas o excesivas, no pueden determinarse a partir de la valoración clínica

Modificado de Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-e239.

bendopnea y discordancia inicial entre presiones de llenado de los lados derecho e izquierdo (es decir, presión de enclavamiento elevada y desproporcionada en relación con la presión en la aurícula derecha). El espectro clínico de este síntoma y su relación con los resultados no se conocen bien, aunque datos recientes sugieren que este síntoma podría ser más común de lo que se pensaba.

La *disnea paroxística nocturna* es aguda y consiste en una intensa dificultad respiratoria, que despierta al paciente cuando duerme. La disnea nocturna paroxística suele presentarse en torno a 1 h después de que un paciente esté tumbado, y remite al sentarse o ponerse en pie. Se debe a un aumento del retorno venoso y a la movilización de líquido intersticial a partir de la circulación esplácica y de las extremidades inferiores, con edema alveolar. Es relativamente infrecuente, pero casi siempre se relaciona con insuficiencia cardíaca grave y parece estar asociada a un aumento de la mortalidad.

Fatiga

La fatiga aparece en más del 90% de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Aunque inespecífica y difícil de cuantificar, puede ser una manifestación oculta y problemática de la insuficiencia.

Dolor torácico

El dolor torácico (cap. 45) puede ser mediado por isquemia miocárdica por enfermedad arterial coronaria subyacente o por aumento de la tensión parietal proporcional al grado de dilatación ventricular izquierda. La hipertrofia ventricular izquierda puede causar dolor en el pecho por discordancia entre la demanda y el aporte de oxígeno. Los pacientes con cardiopatía amiloidea pueden presentar dolor torácico por isquemia transitoria debida a depósito de proteína amiloide en la capa media de las arteriolas miocárdicas.

Caquexia cardíaca

A medida que la insuficiencia cardíaca progresa, los pacientes desarrollan síntomas inespecíficos, entre ellos náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal y atrofia muscular. El desarrollo de caquexia cardíaca se asocia con un mal pronóstico.⁹ En muchos pacientes, estos síntomas provienen de una insuficiencia cardíaca del lado derecho, con o sin insuficiencia tricuspídea concomitante, y de la consiguiente congestión venosa pasiva en el sistema vascular abdominal o en el hígado. En pacientes con congestión hepática significativa, es posible que el dolor abdominal se desarrolle en el cuadrante superior derecho y que se observe ictericia, que puede ser difícil de distinguir clínicamente de una afectación de la vesícula biliar u otra enfermedad abdominal (cap. 146). En pacientes con shock cardiogénico avanzado (cap. 99), el dolor abdominal intenso es a veces signo de mal pronóstico de isquemia abdominal (cap. 134).

Disfunción cognitiva y trastornos del estado de ánimo

La disfunción cognitiva (cap. 374) es frecuente, sobre todo en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca. La confusión puede ser una manifestación de un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca relacionada con la hipotensión relativa o provocada por los medicamentos que se emplean precisamente para tratar la insuficiencia cardíaca, como un β -bloqueante. Aunque en la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca la función cerebral intrínseca no se encuentra afectada en sí misma, la hipoperfusión cerebral de la insuficiencia cardíaca avanzada causa deterioro de la memoria, reducción de la capacidad de concentración y alteración de la función mental.

En el 25% de los pacientes con insuficiencia cardíaca se registran síntomas de depresión (cap. 369). Los síntomas depresivos se detectan mediante sencillas preguntas, como las del módulo de depresión del Patient Health Questionnaire (cap. 21), que tiene un valor predictivo del 80% para la depresión y se asocia a peores resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Trastornos del sueño

Los trastornos respiratorios durante el sueño se observan en más del 70% de los pacientes con insuficiencia cardíaca, y se asocian a un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Los patrones de los trastornos respiratorios del sueño son la apnea del sueño y la apnea del sueño central/respiración de Cheyne-Stokes (cap. 80). Un mismo paciente puede sufrir ambos tipos y la proporción relativa de cada uno varía en función de la gravedad

de la insuficiencia cardíaca y de su tratamiento. El movimiento nocturno de líquido en sentido cefálico desde las extremidades inferiores en pacientes con insuficiencia cardíaca puede empeorar la apnea obstructiva. La apnea del sueño central se debe en parte a la inestabilidad de los sistemas de control de la ventilación que se registra en la insuficiencia cardíaca.

Los trastornos respiratorios crónicos durante el sueño causan también una serie de alteraciones que precipitan o agravan la insuficiencia cardíaca. Dichos trastornos incrementan la presión arterial y el riesgo de arritmias.

Los síntomas de los trastornos respiratorios durante el sueño (cap. 377) son hipersomnolencia, ahogo o jadeo durante el sueño, repetidos despertares, sueño no reparador, fatiga durante el día, dificultad de concentración y deterioro de la memoria. Los síntomas pueden resultar difíciles de distinguir de otros propios de la insuficiencia cardíaca, entre ellos el sueño no reparador debido a ortopnea y la disnea paroxística nocturna. Datos preliminares sugieren que el diagnóstico y el tratamiento del trastorno respiratorio del sueño mediante ventilación con presión positiva puede mejorar la calidad de vida en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca, pero no reduce la mortalidad. El uso de servomechanismo adaptativa aumenta la mortalidad y debe evitarse en esta población de pacientes.

Exploración física

Una exploración física detenida es esencial para realizar un correcto diagnóstico, para valorar trastornos asociados y estimar el pronóstico.

Observación general y constantes vitales

El aspecto general del paciente proporciona detalles relativos a la agudeza y la gravedad de la insuficiencia cardíaca. Los pacientes con síntomas graves pueden mostrarse pálidos o diaforéticos, e incapaces de comunicarse con frases completas. En circunstancias extremas, no pueden tenderse en la cama debido a grave disnea. La frecuencia cardíaca a veces es elevada (> 100 latidos/min) y son habituales las extrasístoles ventriculares o las arritmias auriculares. Alrededor del 30% de los pacientes de insuficiencia cardíaca presentan fibrilación auricular (cap. 58). El pulso alternante (amplitud alternante de latidos sucesivos) es un síntoma poco frecuente, pero en teoría es un signo diagnóstico de insuficiencia cardíaca avanzada. La presión arterial suele ser normal o estar elevada, aunque también puede estar baja (presión arterial sistólica < 90 mmHg) en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada con bajo gasto. La presión sanguínea ha sido reconocida como un importante marcador de pronóstico (es decir, la presión arterial más elevada se asocia a mejores resultados a largo plazo), pero estos datos asociados pueden no ser aplicables a todos los subgrupos de pacientes, especialmente al de pacientes de avanzada edad. Un estrecho margen de presión diferencial (p. ej., < 30-35 mmHg) indica insuficiencia cardíaca más grave. El peso ha de ser valorado y comparado con el peso seco del paciente o con la evolución reciente de su peso. La valoración del peso no solo ayuda al médico a valorar la gravedad de la sobrecarga de volumen, sino que también sirve para cuantificar el grado de caquexia cardíaca. Debe determinarse la frecuencia respiratoria. En la insuficiencia cardíaca se registran frecuencias tanto elevadas como bajas. De igual modo, tanto la hipotermia como la hipertermia son indicativas de shock inminente o causas secundarias de insuficiencia cardíaca.

Venas yugulares

La exploración de las venas yugulares valora la presión auricular derecha (v. fig. 45-2), que puede estimarse midiendo la altura del pulso yugular en centímetros por encima del ángulo esternal y añadiendo 5 cmH₂O (valor normal = 8 cmH₂O; v. fig. 45-3). Una alternativa es valorar la altura de las venas en relación con la clavícula. Las pulsaciones yugulares se pueden distinguir de las pulsaciones carotídeas por su localización más lateral, el hecho de que no puedan palparse y una doble pulsación visible en la forma de la onda. También es útil comparar la secuencia temporal del pulso carotídeo o radial contralateral. Si la pulsación yugular no se aprecia en el cuello, es posible que la presión auricular derecha sea muy alta o baja. La presencia de reflujo abdominoyugular, que es un signo de presiones de llenado en el lado derecho anormalmente altas, debe valorarse ejerciendo una presión sostenida sobre el abdomen durante 30 s; un hallazgo positivo es un ascenso de al menos 1 cm en la presión yugular, que después disminuye lentamente cuando se deja de ejercer la presión. En el 80% de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada se han referido tanto presión venosa yugular elevada como reflujo yugular abdominal anómalo.

Otro dato importante que se percibe en el cuello es la evidencia de insuficiencia tricuspídea, que se visualiza como una onda *cv* grande (v. fig. 45-3). Este hallazgo halla confirmación a menudo en la observación de pulsaciones hepáticas, que pueden detectarse durante la exploración abdominal. La dificultad para palpar los pulsos carotídeos puede indicar bajo gasto cardíaco por insuficiencia cardíaca, estenosis aórtica o enfermedad de la arteria carótida (v. fig. 45-4).

Exploración pulmonar

A pesar de las elevadas presiones ventriculares izquierdas de llenado, que se transmiten hacia atrás a la aurícula izquierda y a la circulación pulmonar, la mayoría de los pacientes

con insuficiencia cardíaca no manifiestan evidencias de congestión pulmonar en la exploración física. Los pulmones de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica pasan por cambios adaptativos y presentan un fuerte drenaje linfático para compensar las elevadas presiones de llenado. No obstante, un subgrupo de pacientes desarrolla acumulación de líquido alveolar, que se aprecia en forma de estertores (cap. 77). Estos hallazgos son más frecuentes en pacientes con edema pulmonar agudo debido a descompensación súbita por un episodio provocador.

El líquido también puede acumularse en el espacio pleural en relación con un aumento de la trasudación y un deficiente drenaje linfático en el marco de una elevación de las presiones venosas sistémicas (cap. 92). El médico debe explorar al paciente mediante auscultación y percusión para detectar la posible presencia de derrames pleurales (cap. 92), que tienden a lateralizar hacia el lado derecho debido a la mayor área superficial de los pulmones y a la situación del diafragma.¹⁰ El diagnóstico de un derrame pleural moderado o grande es esencial, pues su drenaje puede mejorar la disnea.

Exploración cardíaca

La exploración cardíaca es la piedra angular de la evaluación del paciente con insuficiencia cardíaca. La inspección visual y la palpación pueden revelar impulso ventricular derecho, lo que sugiere disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar subyacente. La localización, el tamaño y la duración del punto de máximo impulso contra la pared torácica proporciona detalles relativos al grado de dilatación ventricular izquierda; el impulso se desplaza lateralmente de forma característica en el marco del agrandamiento ventricular izquierdo y a veces es sostenido en la hipertrofia ventricular izquierda.

La auscultación de los ruidos cardíacos proporciona información importante relativa al ritmo y la frecuencia de latidos ectópicos. La auscultación de un P2 alto o la capacidad de percibir un P2 más allá del área de auscultación pulmonar son indicativas de hipertensión pulmonar. La presencia (o el empeoramiento) de trastornos valvulares (cap. 66) se caracteriza por su potencial contribución a la disfunción cardíaca. Un ruido de galope apical S₃ (v. fig. 45-6) es frecuente en la disfunción grave del VI, y su presencia se relaciona con una elevada presión ventricular izquierda al final de la diástole y con mal pronóstico. Un ruido de galope S₄ es habitual en pacientes con cardiopatía isquémica e hipertensión, y es probablemente más indicativo de disfunción diastólica. Los derrames pericárdicos (cap. 68) pueden también producirse ocasionalmente en un contexto de insuficiencia cardíaca, en particular en miocardiopatías inflamatorias.

Abdomen

La exploración física debe estimar el tamaño del bazo y el hígado, y la presencia de ascitis (cap. 137). La congestión venosa abdominal puede causar hipertensión venosa renal y la consiguiente disfunción renal. En individuos con presiones cardíacas derechas notablemente elevadas y en pacientes con importante insuficiencia tricuspídea se observa un hígado pulsátil y de tamaño incrementado. En el ámbito de la enfermedad hepática irreversible (cirrosis cardíaca), los pacientes con insuficiencia cardíaca corren un riesgo considerablemente más alto durante las intervenciones quirúrgicas. Así pues, una exploración abdominal completa es un componente esencial en la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Extremidades

El edema (cap. 45) se debe a una retención de sodio por bajo gasto cardíaco y reducción de las presiones de perfusión renal, lo cual en última instancia da lugar a elevación de las presiones de llenado del lado derecho, aumento de las presiones hidrostáticas en la circulación venosa y trasudación de líquido a espacios intersticiales en áreas declives, especialmente tobillos o extremidades inferiores.¹¹ El edema suele medirse en una escala de 0 a 3+, aunque este sistema muestra una marcada variación entre observadores. El edema periférico es un hallazgo inespecífico y el edema debido a insuficiencia cardíaca debe distinguirse del edema relacionado con uso de medicamentos (p. ej., antagonistas del calcio, tiazolidinedionas o antiinflamatorios no esteroideos), insuficiencia venosa o hipoproteinemias.

También ha de valorarse la temperatura de las extremidades. Unas extremidades frías sugieren escaso gasto cardíaco o enfermedad arterial periférica concomitante (cap. 71).

DIAGNÓSTICO

Patrones de presentación

La presentación inicial oscila entre hallazgos imprecisos en el paciente ambulatorio hasta descompensación aguda que requiere hospitalización. En pacientes críticos con afectación respiratoria, la distinción entre el edema pulmonar cardíaco y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 96) puede ser compleja.¹²

Una presentación inicial de la insuficiencia cardíaca puede corresponder a la progresión gradual de una insuficiencia cardíaca (en estadio A o B) conocida pero antes asintomática, o bien ser el primer indicio de una alteración de la función cardíaca. En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca, han de tenerse en cuenta factores precipitantes, como infarto agudo de miocardio (cap. 64), taquiarritmias (caps. 58 y 59), anomalías valvulares nuevas o no identificadas con anterioridad (cap. 66), daño tóxico (incluido el alcoholismo) o miocarditis aguda (cap. 54).

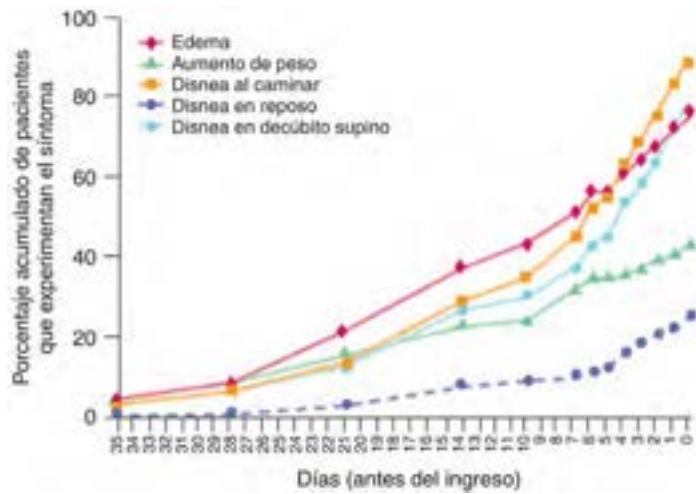


FIGURA 52-3. Número de días desde el inicio del empeoramiento de determinados síntomas de insuficiencia cardíaca hasta el ingreso en el hospital; porcentaje acumulado de pacientes. (Tomado de Schiff GD, Fung S, Speroff T, et al. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med.* 2003;114:625-630.)

Cuando pacientes con insuficiencia cardíaca en estadio C o D presentan empeoramiento de los síntomas, también es posible que los factores precipitantes de la isquemia miocárdica sean arritmias o un empeoramiento de la función valvular (v. tabla 52-2). Otras patologías comprenden anemia, infección, anomalías tiroideas y cualquier proceso que acompañe al gasto cardíaco o pueda requerir aumento de él. No obstante, en muchos pacientes, el agravamiento es gradual, apuntado por signos y síntomas sutiles (fig. 52-3).

Electrocardiografía

En todos los pacientes que presenten una posible insuficiencia cardíaca hay que obtener un electrocardiograma de 12 derivaciones (cap. 48) para evaluar el ritmo cardíaco, identificar isquemia en curso o infarto de miocardio previo, y detectar evidencia de hipertrofia ventricular izquierda. Las anomalías del ritmo son responsables del desarrollo o del agravamiento de la disfunción cardíaca subyacente. Por ejemplo, una taquiarritmia subyacente puede conducir al desarrollo de disfunción sistólica ventricular izquierda, que es reversible mediante la adecuada intervención. Las ondas Q son indicativas de enfermedad arterial coronaria como probable factor que contribuye a la disfunción ventricular. Los criterios de voltaje para hipertrofia ventricular izquierda señalan un diagnóstico de cardiopatía hipertensiva, que incluye insuficiencia cardíaca con preservación de la fracción de eyección. Las anomalías de conducción subyacentes, como el retraso en la conducción ventricular (es decir, morfología de bloqueo de rama), determinan los criterios de elegibilidad para el tratamiento de resincronización cardíaca en pacientes apropiados (caps. 53 y 60) y tienen importantes implicaciones en cuanto al pronóstico. La monitorización con Holter resulta en ocasiones de utilidad para determinar la carga de arritmias ventriculares o latidos ectópicos, porque las miocardiopatías que cursan con taquicardia pueden ser reversibles mediante tratamiento médico o de ablación.

Radiografía de tórax

Los pacientes con posible insuficiencia cardíaca de comienzo reciente o en fase de empeoramiento deben someterse a una radiografía de tórax para valorar el tamaño del corazón y la congestión pulmonar, así como para detectar otras enfermedades que causen o contribuyan a los síntomas.¹³ Muchos pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, pero solo una minoría de los que sufren insuficiencia cardíaca crónica, muestran evidencia clara de hipertensión venosa pulmonar (redistribución vascular del lóbulo superior, venas pulmonares de tamaño aumentado) o edema pulmonar (infiltrados periféricos dispersos o perihiliares; v. fig. 50-2). En la radiografía de tórax se identifican asimismo derrames pleurales, generalmente a la derecha si son unilaterales, aunque con frecuencia son bilaterales (v. fig. 92-3). La radiografía también sirve para precisar la localización de cables de dispositivos intracardíacos, como marcapasos biventriculares. Es posible que, en pacientes con empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca, se observe una localización inadecuada de los cables.

Pruebas de laboratorio

La evaluación inicial de los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca debe incluir: un hemograma completo para detectar anemia y enfermedades sistémicas con manifestaciones hematológicas; análisis de orina y pruebas de función renal para valorar enfermedad renal subyacente; valores séricos de electrolitos para identificar anomalías que requieren tratamiento y ofrecer un punto de partida para el posterior plan terapéutico; valores de glucosa y perfil lipídico para diagnosticar diabetes y dislipidemia, que deben

ser atentamente abordadas en pacientes con insuficiencia cardíaca, y concentración de tirotrina. También deben medirse los marcadores de congestión hepática, como los valores altos de aminotransferasa sérica y bilirrubina (cap. 138), ya que son importantes para el pronóstico. Las pruebas de cribado para hemocromatosis (cap. 201) o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) resultan razonables en ciertos pacientes con insuficiencia cardíaca. Las pruebas diagnósticas para enfermedades reumáticas (cap. 241), amiloidosis (cap. 179) o feocromocitoma (cap. 215) no están indicadas de modo sistemático, sino que deben ir dirigidas a pacientes con otros signos indicadores de tales enfermedades. Los valores de anticuerpos virales ofrecen información adicional relativamente escasa, y rara vez están indicados en la evaluación de la insuficiencia cardíaca.

Péptidos natriuréticos

El péptido natriurético cerebral (BNP) y su fragmento amino-terminal (NT-pro-BNP) proporcionan información pronóstica y diagnóstica gradual más allá de la exploración física y de la historia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca. La concentración de un péptido natriurético debe medirse para avalar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes ambulatorios con disnea, así como en pacientes con posible insuficiencia cardíaca aguda, especialmente en el marco de un diagnóstico incierto. También es útil para estimar la gravedad de la insuficiencia cardíaca y su pronóstico.

Las concentraciones de BNP son indicadores relativamente sensibles (95-99%), pero poco específicos (50-60%) para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca clínicamente confirmada. Los niveles circulantes se ven condicionados por patologías concomitantes. Por ejemplo, la obesidad reduce las concentraciones de BNP, mientras que la edad avanzada y la disfunción renal se asocian a valores más altos. La mayoría de las terapias para la insuficiencia cardíaca aminoran las concentraciones de BNP, pero la utilidad del tratamiento de la insuficiencia cardíaca guiada por BNP no ha quedado establecida.

Troponina

Debido al aumento de la sensibilidad de las pruebas de troponina actualmente disponibles, la mayoría de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda presentan elevaciones de troponina circulante, incluso sin isquemia miocárdica evidente. Estas elevaciones, indicativas de lesión o necrosis miocítica en curso, se asocian a peores desenlaces clínicos y mayor mortalidad.¹⁴

Otros biomarcadores: galectina 3 y ST2

Otros biomarcadores son característicos de inflamación, lesión miocítica, regulación neurohormonal al alza y recambio de la matriz extracelular en pacientes con insuficiencia cardíaca (e-tabla 52-1 y e-fig. 52-3). En el futuro, es posible que se utilicen estrategias que combinen múltiples biomarcadores en el marco de un modelo de estratificación del riesgo.

Ecocardiografía

En la evaluación inicial del paciente con insuficiencia cardíaca debe realizarse una ecocardiografía para valorar la función ventricular y valvular. Asimismo, la repetición de las ecocardiografías está indicada cuando los pacientes presentan un cambio importante en su estado clínico o reciben tratamiento que puede haber tenido un efecto importante sobre la función cardíaca. Por el contrario, no deben realizarse de forma sistemática mediciones repetidas de la función ventricular izquierda en ausencia de un cambio en el estado clínico o en el tratamiento.¹⁵

La ecocardiografía (cap. 49) permite la valoración de la función sistólica y diastólica ventricular izquierda (v. figs. 49-2 y 49-3). El grosor de la pared, el tamaño de la cavidad y las anomalías del movimiento de la pared regional proporcionan datos sobre la etiología subyacente y la cronicidad de la insuficiencia cardíaca. La ecocardiografía también valora la disfunción valvular (cap. 66), que puede ser el resultado o la causa del empeoramiento de la función o los síntomas ventriculares. Las mediciones cuantitativas de presión arterial pulmonar y de presión venosa central ayudan a determinar el grado de hipertensión pulmonar y orientan los tratamientos diuréticos, en circunstancias en las que resulta difícil visualizar las venas yugulares. La detección de trombos ventriculares o auriculares requiere anticoagulación. Nuevos métodos en los que se utilizan el análisis de la tensión ventricular y la ecocardiografía tridimensional proporcionan información adicional sobre el rendimiento miocárdico.

Cardiología nuclear y angiografía coronaria

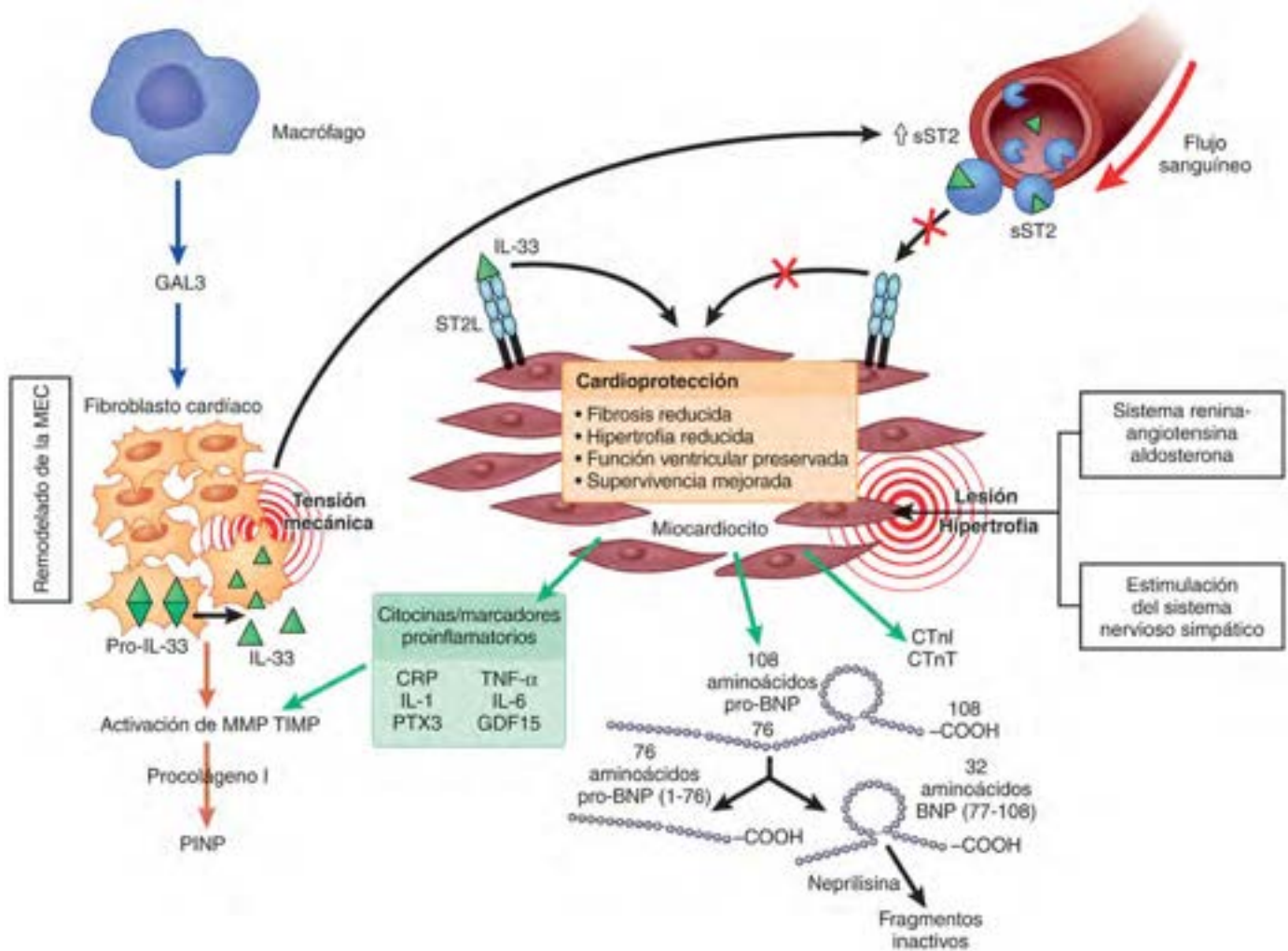
Cuando es posible que la isquemia miocárdica esté contribuyendo a la insuficiencia cardíaca, la arteriografía coronaria (cap. 51) es una opción razonable para valorar la idoneidad de la revascularización. Los elementos predictores de pronóstico más poderosos en pacientes con miocardiopatía isquémica son los antecedentes de infarto de miocardio, la estenosis del 75% o más de la arteria coronaria izquierda principal y de la arteria descendente anterior izquierda proximal, la estenosis mayor del 75% de dos o más vasos epicárdicos y la gravedad de la función ventricular. La angiografía coronaria por tomografía computarizada (cap. 50) es una modalidad no invasiva de valoración de la coronariopatía que se debe considerar en pacientes debidamente elegidos.

E-TABLA 52-1 BIOMARCADORES EMERGENTES EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

BIOMARCADOR	FISIOPATOLOGÍA PROPUESTA	POTENCIAL FUNCIÓN EN PACIENTES CON IC CRÓNICA
Copeptina	Sustituto del plasma estable para la vasopresina, liberado del hipotálamo en respuesta a los cambios de la osmolaridad plasmática y al gasto cardíaco reducido	Función independiente como marcador pronóstico en pacientes con IC crónica
	Las concentraciones elevadas de vasopresina contribuyen al desarrollo de hiponatremia, vasoconstricción y remodelado cardíaco adverso	Potencial función como marcador molecular para tratamientos individualizados con antagonismo de la vasopresina
Cistatina C	Inhibidor de las cisteína proteasas más sensible y específico que la creatinina a los cambios de la TFG	Predictor independiente de mortalidad en pacientes con IC crónica
	Producida a ritmo constante por todas las células nucleadas del cuerpo	Identifica el mal pronóstico incluso en pacientes con concentración de creatinina normal, y apunta a una función como marcador del SCR
Endotelina 1	Producida por el endotelio en respuesta a ATII, inflamación y tensión de cizallamiento vascular	Predictor independiente de mortalidad en pacientes con IC crónica
	Causa vasoconstricción y remodelado cardíaco adverso	Su aplicación clínica requiere medición del precursor más estable (CT-pro-ET-1) No está claro si los pacientes con concentraciones elevadas de CT-pro-ET-1 se beneficiarían del antagonismo de la endotelina 1
Galectina-3	Lectina unida a β -galactósido producida por varios tejidos	Predice la mortalidad independiente de los péptidos natriuréticos en pacientes con IC crónica
	Promueve la proliferación de fibroblastos cardíacos y la síntesis de colágeno (remodelado inadecuado)	No parece que sea modificada por el tratamiento Potencial diana terapéutica
GDF-15	Miembro de la familia de las citocinas TGF- β	Predictor de mortalidad en pacientes con IC crónica independiente del biomarcador establecido
	Expresado en la mayoría de los tejidos	Los cambios seriados se asocian con el pronóstico
	La expresión en miocitos es inducida por isquemia, alargamiento, inflamación y activación neurohormonal Puede proteger a los miocitos de la apoptosis y la hipertrofia	Puede favorecer el desarrollo de tratamientos específicos para pacientes con IC crónica
hs-cTn	Proteínas implicadas en la regulación de la contracción del músculo cardíaco y esquelético	Predictor de mortalidad por IC crónica en pacientes sin CI conocida
	Liberado tras pérdida de miocitos por necrosis, apoptosis o lesión reversible con permeabilidad de la membrana aumentada	Predictor independiente de mortalidad en pacientes con IC crónica No se conocen el efecto de los cambios seriados en las concentraciones de hs-cTn sobre el pronóstico ni el modo en el que el tratamiento debe modificarse sobre la base del aumento de tales concentraciones
MR-pro-ADM	Producido por varios tejidos en el sistema cardiovascular en respuesta a la tensión hemodinámica	Puede añadir valor pronóstico a los modelos predictivos para pacientes con IC crónica, más allá de los aportados por los péptidos natriuréticos y los factores de riesgo clínico tradicionales
	Efectos favorables sobre el inotropismo positivo y la vasodilatación de la vasculatura	
Neurregulina 1	Pertenece a la familia de los factores de crecimiento, con una importante función en el desarrollo cardíaco y la patogenia de la IC crónica	Estudios preliminares muestran asociaciones independientes con la gravedad de la enfermedad y el riesgo de resultados adversos en pacientes con IC crónica
	Importante papel en el crecimiento de los miocardiocitos y en la función y regulación de la respuesta al estrés	Función prometedoras como diana de tratamientos farmacológicos Ya están en curso ensayos con neurregulina recombinante; un ensayo en fase II ha demostrado mejora de la estructura y la función cardíacas
NGAL	Pequeña glucoproteína liberada por múltiples tipos celulares durante la inflamación y la lesión	Detección precoz de lesión renal en pacientes con IC crónica
	Implicado en la supervivencia celular, la inflamación y la degeneración de la matriz	Marcador del SCR más eficaz que la creatinina
	Marcador inicial de daño tubular renal Concentraciones elevadas en pacientes con IC crónica	Predictor independiente de mortalidad en pacientes con IC crónica
sST2	Miembro de la familia de receptores de IL-1 secretado por miocitos durante la tensión biomecánica	Predictor independiente de morbimortalidad en pacientes con IC crónica
	Posible mediador de la hipertrofia y la fibrosis miocárdica, al afectar a los efectos favorables de la señalización de IL-33/ST2	Posible función como nueva diana terapéutica

ATII, angiotensina II; CI, cardiopatía isquémica; CT-pro-ET-1, proendotelina 1 C-terminal; GDF, factor de diferenciación del crecimiento; hs-cTn, troponinas cardíacas medidas con pruebas de alta sensibilidad; IC, insuficiencia cardíaca; IL, interleucina; MR-proADM, proadrenomedulina medioregional; NGAL, lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos; SCR, síndrome cardiorenal; TFG, tasa de filtración glomerular; TGF, factor de crecimiento transformante.

Tomado de Ahmad T, Fiuzat M, Felker GM, et al. Novel biomarkers in chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9:347-359.



E-FIGURA 52-3. Mecanismos y respuestas moleculares a la lesión miocárdica en la insuficiencia cardíaca. Muchas de estas moléculas y vías constituyen el fundamento actual o futuro de los biomarcadores en el diagnóstico y la estratificación del riesgo en la insuficiencia cardíaca. BNP, péptido natriurético tipo B; CRP, proteína C reactiva; cTn, troponina cardíaca; GAL3, lipocaína asociada a gelatinasa; GDF-15, factor de diferenciación del factor de crecimiento 15; IL, interleucina; MEC, matriz extracelular; MMP, metaloproteínasa de matriz; NT-pro-BNP, péptido natriurético tipo pro-B N-terminal; PINP, propéptido N-terminal del procolágeno I; PTX-3, petraxina 3; sST2, supresor de la oncogenicidad soluble 2; ST2L, receptor unido a membrana ST2; TIMP, inhibidor tisular de la metaloproteínasa; TNF- α , factor de necrosis tumoral α . (Tomado de Crow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e1054-e1091.)

Las técnicas de imagen no invasivas (cap. 50) para detectar la isquemia y la viabilidad miocárdicas son una opción razonable en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca de comienzo reciente, y en pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida y sin angina, aunque no son candidatos a revascularización. La valoración de la viabilidad es una opción razonable en determinadas situaciones de planificación de la revascularización en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria.¹⁶ No obstante, las pruebas de esfuerzo para valorar la viabilidad miocárdica no han podido identificar a los pacientes que se beneficiarían de la revascularización en comparación con el tratamiento médico aislado.

El marcador *m*-yodobencilguanidina (mIBG) de tomografía computarizada por emisión monofotónica ha sido ampliamente utilizado para estudiar las causas y los efectos de la hiperactividad simpática cardíaca. Las pruebas de imagen de la actividad simpática cardíaca con mIBG son una herramienta no invasiva que contribuye a la estratificación del riesgo en pacientes con insuficiencia cardíaca. Mediante las técnicas con mIBG, es posible valorar y cuantificar visualmente la captación y la distribución miocárdicas calculando la relación corazón-mediastino. Este enfoque proporciona un índice de actividad simpática cardíaca de elevada reproducibilidad. Se hacen necesarios más estudios para determinar el papel de esta modalidad de imagen en la estratificación del riesgo de insuficiencia cardíaca y en la atención clínica.

Pruebas de imagen por resonancia magnética cardíaca

La resonancia magnética cardíaca (cap. 50) proporciona mediciones precisas del volumen y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, resulta de utilidad cuando la ecocardiografía no es adecuada. También ayuda a valorar posibles miocardiopatías infiltrantes si no está clara la causa de la insuficiencia cardíaca, especialmente si se trata de insuficiencia cardíaca con preservación de la fracción de eyección. El realce tardío con gadolinio ofrece importante información sobre el pronóstico en relación con las arritmias ventriculares y el riesgo de mortalidad (v. fig. 50-15).

Biopsia miocárdica

Las directrices generales indican que la biopsia endomiocárdica no debe llevarse a cabo en la evaluación sistemática de pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, resulta útil en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca cuando la sospecha de un diagnóstico concreto puede influir en el tratamiento. Por ejemplo, en pacientes con miocarditis aguda o miocarditis de células gigantes y en pacientes con miocardiopatía sarcocoides o amiloidea (cap. 54), un diagnóstico patológico apropiado ofrecerá información sobre el pronóstico y las recomendaciones terapéuticas. En determinadas circunstancias, puede llevarse a cabo la biopsia junto con pruebas genéticas (es decir, mutación del gen de la transtiretina) para guiar las decisiones sobre el tratamiento y el asesoramiento a la familia.

Valoración de la capacidad de esfuerzo

La capacidad de esfuerzo de un paciente con insuficiencia cardíaca se cuantifica mediante diversas pruebas, entre ellas la prueba de marcha de 6 min y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (cap. 79). Aunque no se recomienda la realización sistemática de estas pruebas, resultan de utilidad para determinar la contribución de las causas cardíacas en comparación con las pulmonares en la limitación funcional. Los resultados de las pruebas pulmonares de esfuerzo son esenciales para determinar la idoneidad de los pacientes como candidatos para trasplante de corazón o colocación de un dispositivo de asistencia ventricular (cap. 53). Un consumo máximo de oxígeno por debajo de 14 ml/kg/min se asocia a un pronóstico lo suficientemente desfavorable como para que estén justificados el trasplante o el implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar seriada, o la prueba de marcha de 6 min, también ayudan al seguimiento del curso de la enfermedad, en pacientes concretos y de modo objetivo.

Monitorización hemodinámica y métodos diagnósticos invasivos

Los métodos invasivos de seguimiento resultan de utilidad en ciertos pacientes que presentan insuficiencia cardíaca aguda y síntomas persistentes a pesar del ajuste de tratamientos de referencia y de los que no se conoce con certeza el estado de líquidos o la perfusión. No obstante, se debe desaconsejar el uso sistemático de catéteres de arteria pulmonar.

Hasta un 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección tienen implantado un dispositivo que detecta arritmias y proporciona una valoración hemodinámica. Las mediciones indirectas, como cambios de impedancia o variabilidad de la frecuencia cardíaca, ofrecen datos indicativos de empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca. La Food and Drug Administration de EE. UU. ha aprobado dispositivos hemodinámicos de uso continuo (es decir, que ofrecen mediciones directas de las presiones pulmonares y del ventrículo derecho), que actualmente se hallan disponibles para la medición seriada de sustitutos de la presión de llenado del ventrículo izquierdo. El uso de estos dispositivos puede convertirse en parte del seguimiento diagnóstico sistemático para guiar el tratamiento en pacientes con dificultad respiratoria o evidencia clínica de perfusión deficiente, y en los que no sea posible determinar mediante valoración clínica la idoneidad o el exceso de las presiones intracardíacas.

CONSECUENCIAS DE UN DIAGNÓSTICO EQUIVOCADO

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca puede ser directo en un paciente con disnea, signos de congestión y valores de BNP elevados. Por el contrario, muchos pacientes presentan múltiples patologías concomitantes que convierten la valoración de la disnea en un dilema diagnóstico. Trastornos pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 82) constituyen el motivo más frecuente de diagnóstico erróneo. La concentración de BNP y la ecocardiografía proporcionan información útil para establecer esta distinción. Otras causas potenciales de edema o de sobrecarga de volumen son la insuficiencia renal (cap. 122), la trombosis venosa (cap. 74) y la insuficiencia venosa. Si la función ventricular izquierda es normal, a veces resulta difícil llegar a una conclusión determinante sobre el papel relativo de la insuficiencia cardíaca en el mantenimiento de la fracción de eyección, en comparación con otras enfermedades concomitantes, como constricción pericárdica,¹⁷ obesidad grave, pérdida de forma física, anemia crónica u otras enfermedades sistémicas. Las concentraciones de BNP son útiles en determinadas circunstancias. En otras, es posible que sean necesarias pruebas de esfuerzo o pruebas hemodinámicas invasivas para establecer el diagnóstico adecuado. Un diagnóstico erróneo puede dar lugar a pruebas diagnósticas innecesarias o excesivas, costes más altos, y aumento de la morbilidad y la mortalidad por uso inapropiado o inexistente de tratamientos para la insuficiencia cardíaca.

Grado A Bibliografía de grado A

1. Khan SU, Duran CA, Rahman H, et al. A meta-analysis of continuous positive airway pressure therapy in prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J*. 2018;39:2291-2297.
2. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015;373:1095-1105.
3. McLellan J, Heneghan CJ, Perera R, et al. B-type natriuretic peptide-guided treatment for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD008966.
4. Stienen S, Salah K, Moons AH, et al. NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)-guided therapy in acute decompensated heart failure: PRIMA II randomized controlled trial (can NT-proBNP-guided therapy during hospital admission for acute decompensated heart failure reduce mortality and readmissions?). *Circulation*. 2018;137:1671-1683.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

53

INSUFICIENCIA CARDÍACA: ABORDAJE Y PRONÓSTICO

JOHN J. V. MCMURRAY Y MARC A. PFEFFER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EVALUACIÓN Y ABORDAJE DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Insuficiencia cardíaca es un término general para un síndrome (es decir, una constelación de signos y síntomas) que engloba un vasto espectro de trastornos cardiovasculares y se asocia con un elevado riesgo de muerte, así como eventos adversos cardiovasculares no fatales (cap. 52). El tratamiento está dirigido inicialmente a la prevención de la lesión cardíaca (p. ej., debido a hipertensión o infarto miocárdico) o a limitar la progresión estructural si ya ha tenido lugar el daño cardíaco (p. ej., remodelado ventricular izquierdo con disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda) y retrasar el desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática. Cuando los síntomas se han desarrollado, los tratamientos también están dirigidos a mejorar el estado funcional, así como el pronóstico.

Aproximadamente uno de cada cinco adultos desarrollará insuficiencia cardíaca. En EE. UU., 6,5 millones de personas tienen insuficiencia cardíaca y 900.000 son dados de alta de hospitales de EE. UU. con un diagnóstico primario de insuficiencia cardíaca.¹ El costo estimado de la insuficiencia cardíaca en EE. UU. es de alrededor de 31.000 millones de dólares por año. Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) proveen el marco de referencia para cuantificar que diferentes abordajes terapéuticos pueden ofrecer. Incluso cuando estos no son definitivos, los ECA solo generan información

TABLA 53-1 TERAPIAS CON BENEFICIO PROBADO EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
 Antagonistas del receptor de la angiotensina
 β-bloqueantes
 Antagonistas del receptor mineralocorticoide
 Sacubitril-valsartán
 Hidralacina-dinitrato de isosorbida
 Ivabradina
 Digital
 Terapia de resincronización cardíaca
 Desfibrilador automático implantable
 Dispositivo de asistencia ventricular
 Trasplante cardíaco
 Entrenamiento físico

respecto a riesgos y beneficios promedio de la opción terapéutica evaluada en una cohorte seleccionada. Debido a que las respuestas individuales de un paciente solo pueden inferirse por las respuestas globales estimadas del grupo, los ECA no pueden dirigirse de manera definitiva el abordaje de cada paciente o responder las innumerables preguntas que enfrenta el médico respecto a las circunstancias específicas del paciente. Otra limitación mayor de los ECA es el relativamente estrecho marco de tiempo de observación, generalmente solo meses a varios años, comparado con experiencias epidemiológicas durante décadas. A pesar de estas limitaciones, los ECA son la principal herramienta de medicina basada en la evidencia, y el campo de la insuficiencia cardíaca afortunadamente ha sido el foco de ECA de calidad relativamente alta que ha provisto fuerte evidencia para mejorar el cuidado clínico y el pronóstico (tabla 53-1). De hecho, la implementación de evidencia a partir de ECA en la práctica clínica ha dado lugar a impresionantes mejoras temporales en supervivencia después del alta de una primera admisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca. Además, la edad a la cual la insuficiencia cardíaca se vuelve evidente por primera vez ha aumentado. A pesar de estos avances tangibles, la insuficiencia cardíaca continúa siendo una causa principal de morbilidad y mortalidad en la población anciana.

ESTADIOS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Las directrices de la American Heart Association/American College of Cardiology para la evaluación y el abordaje de la insuficiencia cardíaca crónica en el adulto utiliza una clasificación de estadios para subrayar la evolución y progresión de la gravedad de insuficiencia cardíaca (fig. 53-1).² Esta clasificación enfatiza el uso de diferentes estrategias y opciones terapéuticas a lo largo del espectro completo del síndrome, desde la prevención de insuficiencia cardíaca hasta la paliación de pacientes con enfermedad en estado terminal.

Estadio A: individuos en riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca

El estadio A designa a pacientes en riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca con enfermedades cardiovasculares concomitantes, como hipertensión, enfermedad arterial coronaria y diabetes mellitus. También en el estadio A están incluidos los individuos con exposición previa a agentes cardiotoxicos, como doxorubicina (cap. 169), y los que tienen antecedentes familiares de miocardiopatía (cap. 54). Aunque estos factores predisponentes técnicamente por sí mismos no constituyen el síndrome de insuficiencia cardíaca, las directrices resaltan la importancia de identificar individuos con factores modificables debido a que esto representa una oportunidad importante para reducir el reservorio de pacientes en riesgo.

Los abordajes preventivos dirigidos a la población pueden reducir la incidencia de insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, programas de salud pública que apuntan a la erradicación del insecto vector para *Trypanosoma cruzi* (cap. 326) han reducido la incidencia de miocardiopatía chagásica (cap. 54) en regiones endémicas de América del Sur y América Central.

Otros abordajes poblacionales para reducir la incidencia de insuficiencia cardíaca requieren esfuerzos específicos de monitorización para identificar a individuos con factores de riesgo modificables. El factor de riesgo más importante, aunque desafortunadamente no modificable, para el desarrollo de insuficiencia cardíaca es la edad avanzada; la incidencia de insuficiencia cardíaca aumenta bruscamente por década después de los 45 años (cap. 52). Para cada década después de los 45 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca se duplica, y la insuficiencia cardíaca es el diagnóstico que lidera la lista en pacientes mayores de 65 años en EE. UU.

HIPERTENSIÓN

De los factores modificables, la hipertensión (cap. 70) indudablemente contribuye de manera muy importante en la población al desarrollo de insuficiencia cardíaca. En otras palabras, aunque el riesgo incrementado de insuficiencia cardíaca en un individuo con hipertensión sea modesto, la elevada prevalencia de hipertensión en la población general significa que, a nivel poblacional, la hipertensión es la mayor causa de insuficiencia cardíaca.

La contribución de la hipertensión al riesgo de insuficiencia cardíaca fue un hallazgo consistente en todos los mayores estudios epidemiológicos cardiovasculares, y los primeros ECA de terapia antihipertensiva mostraron una reducción inequívoca del riesgo de insuficiencia cardíaca. De los componentes de la presión arterial, la presión sistólica elevada tiene mayor influencia en la incidencia de insuficiencia cardíaca que la presión diastólica. De hecho, el envejecimiento se asocia con un incremento progresivo de la presión arterial sistólica y caída de la presión diastólica a medida que la distensibilidad del árbol arterial disminuye (cap. 70). En estudios basados en la comunidad, la hipertensión sistólica aislada y la elevada presión de pulso han sido las mediciones de presión arterial más predictivas para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. El tratamiento antihipertensivo con una presión arterial sistólica objetivo de 130 mmHg parece reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca. Una reducción por debajo de 120 mmHg de sistólica aporta un beneficio adicional en la reducción de eventos cardiovasculares no fatales y mortalidad por cualquier causa en pacientes sin diabetes o insuficiencia cardíaca previa, pero al costo de más hipotensión, alteraciones electrolíticas y disfunción renal (cap. 70). La meta actual de presión arterial es menor de 120 mmHg para pacientes seleccionados con alto riesgo cardiovascular sin diabetes o insuficiencia cardíaca previa y menor de 130 mmHg en el resto.³

DIABETES

Los individuos con diabetes (cap. 216) también presentan un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular precoz, incluida la insuficiencia cardíaca. La diabetes de tipo 2 frecuentemente se agrupa con hipertensión, obesidad y un estilo de vida sedentario, y exacerba los riesgos asociados con cada patología. Sin embargo, el nivel de glucosa es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares, incluida la insuficiencia cardíaca. A diferencia de la hipertensión, donde la terapia farmacológica ha tenido un impacto generalmente favorable en la reducción de riesgo de insuficiencia cardíaca, históricamente, la terapia para disminuir la glucosa no ha mostrado reducir el riesgo. Recientemente, sin embargo, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2 (cap. 216) han mostrado reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes de tipo 2 y factores de riesgo cardiovasculares o enfermedad cardiovascular preexistente. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1), el inhibidor de la α-glucosidasa acarbosa, la insulina y la meglitinida nateglinida no incrementan el riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con tolerancia alterada a la glucosa, diabetes o ambas.■

Por comparación, las tiazolidinedionas causan retención de sodio y agua y no deben utilizarse en pacientes con riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. La saxagliptina también incrementa el riesgo de que pacientes con diabetes de tipo 2 y factores de riesgo cardiovasculares o enfermedad cardiovascular previa desarrollen insuficiencia cardíaca.■

OTROS FACTORES DE RIESGO

El tratamiento de factores de riesgo ateroscleróticos, como la hipercolesterolemia (cap. 195), y la promoción de medidas que promueven estilos de vida más saludables, como el abandono del hábito tabáquico (cap. 29), el control del peso (cap. 207), la adopción de una dieta mediterránea (cap. 202) y el ejercicio aeróbico (cap. 13), también deberían reducir el número de individuos que progresarán de estadio A a estadio B (cardiopatía estructural, pero sin síntomas de insuficiencia cardíaca). Los IECA protegen frente al desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus o con evidencia de aterosclerosis. Valores elevados de péptido natriurético y de troponina pueden ayudar a identificar a pacientes con riesgo elevado de desarrollar insuficiencia cardíaca.

Muchos fármacos oncológicos –particularmente antraquinonas, ciclofosfamida y trastuzumab–, así como la radioterapia del mediastino, pueden causar daño miocárdico e insuficiencia cardíaca. La constricción pericárdica puede ser resultado de una radioterapia previa, y la afectación pericárdica maligna puede causar derrame y taponamiento (cap. 68).

Estadio B: cardiopatía estructural o funcional asintomática

El estadio B identifica a pacientes asintomáticos (New York Heart Association o Canadian Cardiovascular Society clase I; cap. 52) que tienen una cardiopatía estructural o funcional (p. ej., hipertrofia, dilatación o disfunción ventricular izquierda y alteraciones valvulares), pero no presentan signos o síntomas, como disnea y fatiga, del síndrome de insuficiencia cardíaca. Además de los antecedentes, el examen físico, y el electrocardiograma (cap. 48), un cribado más extenso, con ecocardiografía (cap. 49) u otras modalidades de técnicas de imagen (cap. 50), se requiere frecuentemente para detectar pacientes con anomalías cardíacas estructurales asintomáticas.

Un paciente que tiene un infarto agudo de miocardio no complicado con insuficiencia cardíaca precoz es un ejemplo obvio de alguien que pasa del estadio A al estadio B. Una rápida reperfusión coronaria mecánica o farmacológica es una de las metas inmediatas de la terapia, con el objetivo de limitar la extensión de la lesión miocárdica y reducir el riesgo de muerte y futuro desarrollo de insuficiencia cardíaca (caps. 63 y 64). Los supervivientes de la fase aguda del infarto de miocardio, una cohorte en estadio B bien estudiada, se encuentran en riesgo particularmente alto de desarrollar a futuro una insuficiencia cardíaca, con una incidencia anual global del 2% por año –pero más alta en pacientes más ancianos, que tienen una menor fracción de eyección ventricular izquierda, que no realizan de manera rutinaria ejercicio al menos moderado, o que presentan hipertensión

Ensayos

Terapia	Estadio A	Estadio B	Estadio C	Estadio D
Agentes antihipertensivos	✓	✓	✓	
Estatinas	✓	✓	(✓)	(✓)
β-bloqueantes		✓	✓	✓
IECA	✓	✓	✓	✓
ARA		✓	✓	✓
Hidralacina/nitratos			✓	✓
IRAN			✓	✓
Digoxina			✓	✓
Ivabradina			✓	✓
Antagonistas mineralocorticoides			✓	✓
Desfibrilador automático implantable (DAI)		✓	✓	(✓)
Cardiac resynchronization therapy (CRT)			✓	✓
TRC Dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI)				✓
	Estadio A Alto riesgo de IC sin cardiopatía estructural o síntomas de IC	Estadio B Cardiopatía estructural, pero sin signos o síntomas de IC	Estadio C Cardiopatía estructural con síntomas previos o actualmente de IC	Estadio D IC refractaria que requiere intervenciones especializadas
	Pacientes con <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión • Enfermedad arterioesclerótica • Diabetes • Obesidad • Síndrome metabólico o • Paciente que utiliza cardiotoxinas con antecedentes familiares de miocardiopatía (AF MC) 	Pacientes con <ul style="list-style-type: none"> • IM previo • Remodelado del VI, incluida HVI y baja FE • Valvulopatía asintomática 	Pacientes con <ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatía estructural conocida • Falta de aire y fatiga, tolerancia reducida al ejercicio 	Pacientes con marcados síntomas en reposo a pesar de máxima terapia médica (p. e., los que tienen hospitalizaciones recurrentes o que no pueden ser dados de alta del hospital sin intervenciones especializadas)
	TERAPIA	TERAPIA	TERAPIA	TERAPIA
	Objetivos <ul style="list-style-type: none"> • Tratar la hipertensión • Aconsejar dejar de fumar • Tratar los trastornos lipídicos • Aconsejar ejercicio regular • Desaconsejar el consumo de alcohol y de drogas ilegales • Controlar el síndrome metabólico Fármacos <ul style="list-style-type: none"> • IECA o ARA según corresponda con enfermedad vascular o diabetes 	Objetivos <ul style="list-style-type: none"> • Tratar la hipertensión • Aconsejar dejar de fumar • Tratar los trastornos lipídicos • Aconsejar ejercicio regular • Desaconsejar el consumo de alcohol y de drogas ilegales • Controlar el síndrome metabólico Fármacos <ul style="list-style-type: none"> • IECA o ARA según corresponda con enfermedad vascular o diabetes • β-bloqueantes en pacientes apropiados Dispositivos en pacientes seleccionados <ul style="list-style-type: none"> • Desfibrilador implantable 	Objetivos <ul style="list-style-type: none"> • Tratar la hipertensión • Aconsejar dejar de fumar • Tratar los trastornos lipídicos • Aconsejar ejercicio regular • Desaconsejar el consumo de alcohol y de drogas ilegales • Controlar el síndrome metabólico • Restricción de sal en la dieta Fármacos de uso rutinario <ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos para la retención de líquidos • IECA o IRAN • β-bloqueantes • Antagonistas mineralocorticoides Fármacos en pacientes seleccionados <ul style="list-style-type: none"> • ARA • Digital • Hidralacina/nitratos • Ivabradina Dispositivos en pacientes seleccionados <ul style="list-style-type: none"> • Estimulación biventricular (TRC) • Desfibrilador implantable 	Objetivos <ul style="list-style-type: none"> • Medidas apropiadas en los estadios A, B y C • Toma de decisiones: nivel de atención apropiado Opciones <ul style="list-style-type: none"> • Atención compasiva del fin de la vida/hospicio • Medidas extraordinarias • Trasplante cardíaco • Inótrpos crónicos • Soporte mecánico permanente • Cirugía o fármacos experimentales

FIGURA 53-1. Estadios de la insuficiencia cardíaca y terapias en varios estadios de insuficiencia cardíaca (IC). Las marcas de verificación indican terapias probadas beneficiosas por ensayos aleatorizados; las marcas de verificación entre paréntesis indican beneficios inciertos. AF MC, antecedentes familiares de miocardiopatía; ARA, antagonista del receptor de la angiotensina; FE, fracción de eyección; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; IC, insuficiencia cardíaca; IM, infarto de miocardio; IRAN, inhibidor del receptor de la angiotensina y la neprilisina; TRC, terapia de resincronización cardíaca; VI, ventrículo izquierdo.

o diabetes mellitus concomitante—. Por ejemplo, un paciente asintomático y clínicamente estable que se ha recuperado de un infarto de miocardio, pero que es mayor de 60 años, con una fracción de eyección ventricular izquierda menor del 50% y con antecedente de diabetes e hipertensión, tienen una probabilidad estimada del 30% a los 5 años de experimentar muerte o insuficiencia cardíaca; sin diabetes o hipertensión, la tasa estimada a los 5 años es del 12%. En comparación, un superviviente de infarto miocárdico más joven que tiene una fracción de eyección ventricular izquierda por encima del 50% y no tiene hipertensión o diabetes tendría una tasa de insuficiencia cardíaca o muerte a los 5 años de solo el 3%. Mediciones de la función ventricular derecha y biomarcadores como péptidos natriuréticos y troponina aportan predicción incremental independiente adicional para el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Con el continuo progreso en el cuidado del paciente con infarto agudo de miocardio (caps. 63 y 64) y el uso del desfibrilador automático implantable (DAI) después de un infarto de miocardio en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda reducida, este grupo de pacientes en estadio B, que representan un reservorio para la nueva aparición de insuficiencia cardíaca, se encuentran en expansión. Se recomienda un DAI en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda del 35% o menos y que han sobrevivido al menos 40 días después de un infarto agudo de miocardio para reducir el riesgo de muerte (cap. 64).

La alteración ventricular izquierda, habitualmente debida a infarto de miocardio previo, puede sufrir dilatación progresiva de la cámara. Este proceso, también llamado remodelado ventricular izquierdo, describe las alteraciones estructurales dependientes del tiempo y frecuentemente insidiosas del ventrículo izquierdo alterado, por lo cual la relación del volumen de la cavidad ventricular se incrementa de manera desproporcionada con respecto a la masa, por lo que la geometría ventricular global se distorsiona, y habitualmente se hace más esférica. La distorsión de la geometría ventricular izquierda con frecuencia lleva a insuficiencia mitral. Estos cambios estructurales producen incrementos regionales y globales del estrés parietal miocárdico, el cual puede promover mayor remodelado y contribuye al deterioro progresivo de la función y la estructura cardíaca frecuentemente asociado con los últimos estadios de la insuficiencia cardíaca sintomática.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca está guiado por el escenario de signos y síntomas (v. fig. 53-1), así como por una extensa literatura en terapias que se han probado beneficiosas en ensayos aleatorizados (fig. 53-2).⁴

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina

Diferentes ensayos han confirmado que los IECA inhiben la dilatación ventricular izquierda progresiva al reducir el estrés parietal durante todo el ciclo cardíaco, así como por la mayor inhibición de las vías de señalización intracelular implicadas en la hipertrofia miocárdica y la fibrosis intestinal. Esta atenuación del remodelado ventricular por los IECA reduce el desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática o muerte, incluidas muertes súbitas o inesperadas, en pacientes en estadio B asintomáticos con disfunción ventricular en alrededor del 20%.

Varios IECA son efectivos como terapia profiláctica en pacientes en estadio B de alto riesgo, y está establecida la dosis objetivo de cada agente (tabla 53-2). Por lo tanto, los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca o ambas como complicación de un infarto agudo de miocardio deberían recibir un IECA para reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca crónica, reinfarcto, ictus y muerte. El antagonista del receptor de la angiotensina (ARA) valsartán es tan efectivo como el captopril en la reducción del riesgo de muerte cardiovascular y otros eventos cardiovasculares no fatales, y así provee una clase de agentes farmacológicos alternativa para pacientes que no toleran los IECA debido a tos o angioedema. Es muy importante, sin embargo, que, en pacientes con disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca aguda en el contexto de infarto miocárdico, la combinación de un IECA con ARA no es mejor que cualquiera de estos solos, por lo que la terapia combinada no está recomendada en este escenario clínico.

β-bloqueantes

Se conoce desde hace ya tiempo que los bloqueantes del receptor β-adrenérgico (β-bloqueantes) reducen la muerte y el infarto miocárdico recurrente cuando se administran durante la fase aguda del infarto de miocardio en pacientes sin congestión pulmonar (cap. 64). Sin embargo, el carvedilol (tabla 53-3) también mejora la supervivencia, reduce los subsiguientes infartos miocárdicos no fatales y tiene una tendencia favorable en la reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes con infarto miocárdico reciente y fracción de eyección ventricular izquierda deprimida ($\leq 40\%$) cuando se añade a un IECA, y debería considerarse en dichos pacientes. Para pacientes en estadio B cuya disfunción ventricular izquierda no sea de etiología isquémica, la evidencia para los β-bloqueantes es menos firme.

Tratamiento de arritmias

Los problemas funcionales y estructurales pueden llevar al desarrollo de insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, una frecuencia ventricular persistentemente

rápida en pacientes con fibrilación ventricular puede causar miocardiopatía relacionada con la frecuencia cardíaca (taquicardiomiopatía) (cap. 58). El adecuado control farmacológico de la frecuencia ventricular o intervenciones para restaurar el ritmo sinusal o para ablacionar vías de reentrada (cap. 60) pueden reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca.

Otras terapias

Cualquier tratamiento que controle la hipertensión o reduzca el riesgo de infarto de miocardio beneficiará a los pacientes en estadio B. Algunos ejemplos incluyen estatinas, agentes antiagregantes y cese del tabaquismo.

Estadios C y D: insuficiencia cardíaca sintomática

El desarrollo de síntomas y signos del síndrome de insuficiencia cardíaca define la transición de pacientes en estadios asintomáticos «de riesgo» (A y B) a los que completan el diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca sintomática (cap. 52). Esta transición a la fase sintomática resalta la naturaleza progresiva de la insuficiencia cardíaca y anuncia un marcado declive en el pronóstico. En un estudio, por ejemplo, la tasa de mortalidad a 2 años fue del 27% en pacientes sintomáticos comparado con el 10% en pacientes asintomáticos a pesar de una similar reducción en la fracción de eyección ventricular izquierda y comorbilidades.

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos del tratamiento para pacientes en estadio C y estadio D son el alivio de los síntomas, evitar ingresos hospitalarios con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y la prevención de la muerte prematura. En general, las medidas preventivas que son de mayor valor durante los estadios A y B deberían mantenerse en pacientes con insuficiencia cardíaca en estadios C y D.

Insuficiencia cardíaca con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda

Tratamiento farmacológico

Los fármacos son el pilar terapéutico en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática basados en la experiencia acumulada a partir de ECA, particularmente para pacientes con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda. Sin embargo, dispositivos y cirugía tienen un papel importante y en ascenso en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática avanzada (estadios C y D; v. fig. 53-1). El ejercicio mejora claramente el bienestar y los resultados clínicos, pero la base de evidencia para otras intervenciones es menos fuerte. La organización y distribución de la atención también puede tener un impacto sustancial en los resultados.

Diuréticos

Mecanismo de acción

Los diuréticos convencionales (v. tabla 108-6) actúan bloqueando la reabsorción de sodio en el asa de Henle y en el túbulo renal distal, incrementando así la excreción urinaria de sodio y agua.

Beneficios clínicos

Aunque no han demostrado mejorar la mortalidad y morbilidad en los grandes ensayos, los diuréticos se requieren en prácticamente todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (estadios C y D) para aliviar la disnea y los signos de retención de sodio y agua («congestión»), es decir, el edema periférico y pulmonar. Ningún otro tratamiento alivia los síntomas y signos de la sobrecarga de sodio y agua tan rápida y efectivamente. Una vez que un paciente requiere un diurético, el tratamiento habitualmente es necesario para el resto de la vida del paciente, aunque la dosis y el tipo de diurético pueden variar.

Uso práctico

El principio fundamental es prescribir la menor dosis de diurético necesaria para mantener un estado libre de edema («peso seco»). El uso excesivo puede llevar a alteraciones en el equilibrio electrolítico, como hiponatremia, hipopotasemia (y riesgo de toxicidad digital), hiperuricemia (y riesgo de gota) y uremia. El riesgo de disfunción renal se incrementa con el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La hipovolemia inducida por diuréticos también puede causar hipotensión sintomática y azoemia prerrenal. La restricción de la ingesta de sodio en la dieta puede ayudar a reducir, pero no elimina, el requerimiento de diuréticos. La dosificación diurética debería ser flexible, con incrementos temporales frente a evidencia de retención de líquidos (p. ej., incremento de síntomas, ganancia de peso, edema) y decrementos frente a evidencia de hipovolemia (p. ej., como consecuencia del aumento de la pérdida de electrolitos debido a gastroenteritis, disminución de la ingesta de líquidos o ambas).

En algunos pacientes con síntomas más leves de insuficiencia cardíaca y función renal preservada (estadio C), un diurético tiazídico como la clortalidona puede ser suficiente. En insuficiencias cardíacas más avanzadas (estadio D) o en pacientes con disfunción renal concomitante, habitualmente es necesario un diurético de asa, como la furosemida. Los diuréticos de asa causan la aparición

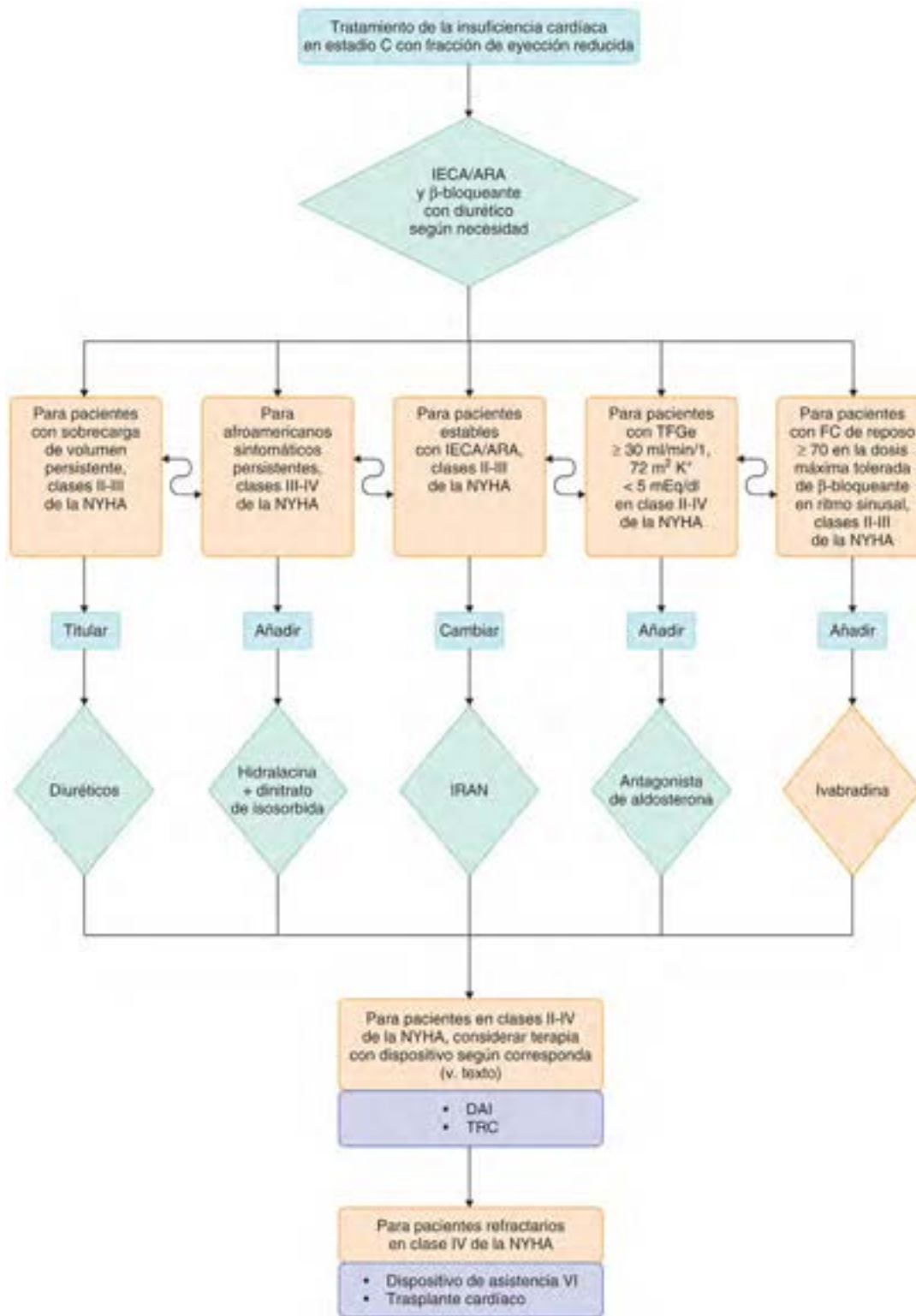


FIGURA 53-2. Abordaje general de la insuficiencia cardíaca. Insuficiencia cardíaca en estadio C con fracción de eyección reducida. Terapia médica según directrices, basada en la evidencia. ARA, antagonista del receptor de la angiotensina; ARM, antagonista del receptor mineralocorticoide; DAI, desfibrilador automático implantable; FC, frecuencia cardíaca; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IRAN, inhibidor del receptor de la angiotensina y la neprilisina; NYHA, New York Heart Association; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; TRC, terapia de resincronización cardíaca; VI, ventrículo izquierdo. (Adaptado de Yancy CW, Januzzi JL, Jr., Allen LALA, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:201-230.)

rápida de una intensa, aunque relativamente corta, diuresis comparado con el efecto de mayor duración, aunque más suave, de un diurético tiazídico. El momento de administración de un diurético de asa, que debe ingerirse a primera hora de la mañana, puede ajustarse de acuerdo con las actividades sociales del paciente. La dosis puede ser pospuesta o incluso omitida temporalmente si el paciente debe viajar o tiene otra actividad que pueda estar afectada por la rápida acción del diurético. En la insuficiencia cardíaca grave (estadio D), los efectos de la administración a largo plazo de un diurético de asa pueden verse

mermados por el incremento de la reabsorción de sodio en el túbulo distal. Este problema puede ser compensado con el uso de una combinación de un diurético de asa y un diurético tiazídico o tipo tiazida (p. ej., hidrocortizida o metolazona), los cuales actúan en sinergia con un diurético de asa al bloquear la reabsorción de sodio en diferentes segmentos de la nefrona. Esta combinación requiere una monitorización más frecuente de electrolitos y función renal por la hiponatremia, alteraciones en los niveles plasmáticos de potasio y azoemia prerrenal inducida por diuréticos.

TABLA 53-2 GUÍAS PRÁCTICAS SOBRE EL USO DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ANGIOTENSINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DEBIDO A DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA SISTÓLICA

¿POR QUÉ?

Ensayos aleatorizados han demostrado concluyentemente que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) incrementan la supervivencia, reducen los ingresos hospitalarios y mejoran la clase de la New York Heart Association (NYHA) y la calidad de vida en pacientes con *todos* los grados de insuficiencia cardíaca sintomática. Otros ensayos aleatorizados en pacientes con disfunción sistólica posterior a un infarto agudo de miocardio mostraron que los IECA incrementan la supervivencia. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el parámetro de eficacia compuesto de muerte u hospitalización es reducido por altas dosis de IECA comparado con dosis bajas. Los IECA también retrasan o previenen el desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes con disfunción ventricular izquierda sistólica *asintomática*

En pacientes que son intolerantes a un IECA, está indicado un antagonista del receptor de la angiotensina (ARA). Por ejemplo, el candesartán reduce el riesgo compuesto de muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca, reduce el riesgo de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca y mejora la clase de la NYHA. El valsartán es tan efectivo como el IECA captopril en la reducción de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular en pacientes con disfunción ventricular izquierda sistólica, insuficiencia cardíaca o ambas como complicación de un infarto agudo de miocardio

¿EN QUIÉNES Y CUÁNDO?

IECA/ARA

Indicaciones

- Potencialmente todos los pacientes con insuficiencia cardíaca y baja fracción de eyección
- Primera línea de tratamiento (junto con los β -bloqueantes) en pacientes con insuficiencia cardíaca en clases II a IV de la NYHA; iniciar lo antes posible en el curso de la enfermedad. Los IECA (y probablemente los ARA) también son beneficiosos en pacientes con disfunción ventricular izquierda sistólica *asintomática* (NYHA clase I)

Contraindicaciones

- Solo los IECA –antecedente de angioedema–
- Estenosis bilateral de la arteria renal conocida
- Combinación con un inhibidor del receptor de la angiotensina y la neprilisina (valsartán/sacubitril) –riesgo de angioedema si se combina con un IECA– (y disfunción renal e hiperpotasemia cuando se combina con un IECA o un ARA)

Precaución/consultar a un especialista

- Hipertensión significativa ($K^+ > 5$ mmol/l)
- Disfunción renal significativa (creatinina $221 \mu\text{mol/l}$ o $> 2,5$ mg/dl)
- Hipotensión sintomática o grave *asintomática* (presión arterial sistólica < 90 mmHg)

Interacciones farmacológicas que se deben tener en cuenta

- Suplementos de K^+ /diuréticos ahorradores de K^+ (p. ej., amilorida y triamtereno [precaución a los preparados combinados con furosemida])
- Antagonistas del receptor mineralocorticoide (espironolactona, eplerenona), ARA, AINE*
- Sustitutos «bajos en sal» con alto contenido de K^+
- Inhibidor del receptor de angiotensina y neprilisina (sacubitril/valsartán) –v. anteriormente (contraindicado)–

¿DÓNDE?

En la comunidad para la mayoría de los pacientes
Excepciones –v. Precaución/consultar a un especialista–

¿QUÉ IECA Y EN QUÉ DOSIS?

	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO
Captopril	6,25 mg tres veces al día	50 mg tres veces al día
Enalapril	2,5 mg dos veces al día	10-20 mg dos veces al día
Lisinopril	2,5-5 mg una vez al día	20-35 mg una vez al día
Ramipril	2,5 mg una vez al día	5 mg dos veces al día o 10 mg una vez al día
Trandolapril	0,5 mg una vez al día	4 mg una vez al día

¿QUÉ ARA Y EN QUÉ DOSIS?

	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO
Candesartán	4 u 8 mg una vez al día	32 mg una vez al día
Valsartán	40 mg dos veces al día	160 mg dos veces al día
Losartán	50 mg una vez al día	150 mg una vez al día

Nota: Rara vez suele ser necesario suspender un IECA/ARA, y el deterioro clínico es probable si se retira el tratamiento. Idealmente, se debería consultar a un especialista antes de discontinuar el tratamiento.

*Evitar antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a menos que sean esenciales.

†Los bloqueantes de los canales de calcio deben suspenderse a menos que sean absolutamente esenciales (p. ej., por angina o hipertensión).

Modificado de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β -blockers, mineralocorticoid receptor antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-721.

¿CÓMO UTILIZAR?

- Iniciar con una dosis baja (v. dosis en la columna previa)
- Duplicar la dosis en intervalos no menores de 2 semanas
- Apuntar a la dosis objetivo (v. dosis en columna previa) o, en caso de fracasar, la dosis más alta tolerada
- Recordar: *un poco* de IECA/ARA es mejor que *nada* de IECA/ARA
- Monitorización de la presión arterial y química sanguínea (urea/nitrógeno ureico en la sangre, creatinina, K^+)
- Chequear la química sanguínea 1-2 semanas después de iniciar y 1-2 semanas después de la última titulación de dosis
- Cuando detener la titulación, reducir la dosis, suspender el tratamiento –v. Resolución de problemas–
- Una enfermera especialista en insuficiencia cardíaca o un farmacéutico pueden ayudar con la educación del paciente, el seguimiento (en persona o por teléfono), la monitorización bioquímica y la titulación de la dosis

CONSEJOS PARA EL PACIENTE

- Explicar los beneficios esperados (v. ¿Por qué?)
- El tratamiento se administra para mejorar los síntomas, para prevenir el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que lleve a la hospitalización y para incrementar la supervivencia
- Los síntomas mejoran en el transcurso de unas semanas a unos meses desde el inicio del tratamiento
- Aconsejar a los pacientes que reporten los principales efectos adversos (p. ej., mareos/hipotensión sintomática, tos) –v. Resolución de problemas–
- Aconsejar a los pacientes que eviten los AINE* no prescritos por un médico (comprados por cuenta propia sin prescripción) y sustitutos de sal altos en K^+ –v. Resolución de problemas–

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

- Presión arterial baja *asintomática*
Habitualmente no requiere ningún cambio en la terapia
- Hipotensión sintomática
En caso de mareos, aturdimiento o confusión y baja presión arterial, reconsiderar la necesidad de nitratos, bloqueantes de los canales de calcio[†], y otros vasodilatadores
En ausencia de signos o síntomas de congestión, considerar la reducción de la dosis de diuréticos
Si estas maniobras no resuelven el problema, buscar el consejo de un especialista
- Tos
La tos es común en pacientes con insuficiencia cardíaca, muchos de los cuales padecen patología pulmonar relacionada con el tabaquismo
La tos también es un síntoma de edema pulmonar, el cual debe descartarse cuando se desarrolla un cuadro de tos nueva o empeoramiento de la previa
Raramente la tos inducida por IECA no requiere discontinuación del tratamiento
Cuando se desarrolla un cuadro de tos problemático (p. ej., tos que impide dormir al paciente) y puede demostrarse que se debe a un IECA (p. ej., recurre después de haber retirado y reanudado el IECA), debería considerarse la sustitución por un ARA
- Empeoramiento de la función renal
Un aumento de la urea (nitrógeno ureico en la sangre), creatinina y potasio es esperable después del inicio de un IECA/ARA; si el incremento es pequeño y *asintomático*, no es necesario hacer cambios
Un incremento de la creatinina hasta del 50% por encima de los valores basales, o $226 \mu\text{mol/l}$ (3 mg/dl), cualquiera de los dos que sea menor, es aceptable
Un incremento del potasio $\leq 5,5$ mmol/l es aceptable, pero debe ser reevaluado
Si la urea, la creatinina o el potasio aumentan excesivamente, considerar suspender fármacos nefrotóxicos concomitantes (p. ej., AINE*) y otros suplementos de potasio o agentes retenedores (triamtereno, amilorida, espironolactona-eplerenona) y, en ausencia de signos de congestión, reducir la dosis de diurético
Si incrementos de creatinina y potasio mayores que los mencionados arriba persisten a pesar del ajuste en medicaciones concomitantes, la dosis del IECA debe disminuirse a la mitad y reevaluarse una química sanguínea en 1-2 semanas; si aún persiste una respuesta no satisfactoria, debe consultarse a un especialista
Si el potasio aumenta $> 5,5$ mmol/l o la creatinina aumenta $> 100\%$ o por encima de $310 \mu\text{mol/l}$ (3,5 mg/dl), el IECA/ARA debe suspenderse y consultar a un especialista
La química sanguínea debe monitorizarse frecuentemente y de manera seriada hasta que los niveles de potasio y creatinina se establezcan

TABLA 53-3 GUÍA PRÁCTICA PARA EL USO DE β -BLOQUEANTES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA SECUNDARIA A DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA SISTÓLICA

¿POR QUÉ?	¿CÓMO UTILIZAR?															
Múltiples ensayos clínicos aleatorizados han demostrado, concluyentemente, que ciertos β -bloqueantes aumentan la supervivencia, reducen las hospitalizaciones y mejoran la clase de la New York Heart Association (NYHA) y la calidad de vida cuando se añaden a la terapia estándar (diuréticos, e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA]) en pacientes con insuficiencia cardíaca. El carvedilol es sustancialmente más efectivo que una dosis baja de metoprolol de acción corta*	Iniciar con una dosis baja (v. dosis en la columna previa) Duplicar la dosis en intervalos <i>no menores de 2 semanas</i> Apuntar a la dosis objetivo (v. dosis en la columna previa) o, en caso de fracasar, la dosis más alta tolerada Recuerde: <i>un poco</i> de β -bloqueante es mejor que <i>nada</i> de β -bloqueante Monitorizar la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el estado clínico (síntomas, signos –especialmente signos de congestión–, incrementos del peso corporal) Chequear la química sanguínea 1-2 semanas después de iniciar y 1-2 semanas de la última titulación de dosis Cuándo detener la titulación, reducir la dosis y suspender el tratamiento –v. Resolución de problemas– Una enfermera especialista en insuficiencia cardíaca puede ayudar con la educación del paciente, el seguimiento (en persona o por teléfono) y la titulación de la dosis															
¿EN QUIÉNES Y CUÁNDO? Indicaciones Potencialmente <i>todos</i> los pacientes con insuficiencia cardíaca <i>estable</i> con síntomas leves a moderados; pacientes con insuficiencia cardíaca grave deben ser derivados a un especialista para asesoramiento Primera línea terapéutica (junto con IECA) en pacientes con insuficiencia cardíaca <i>estable</i> en clases II a III de la NYHA; iniciar lo antes posible durante el curso de la enfermedad Contraindicaciones Asma Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado Precaución/consultar a un especialista Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA) Exacerbación actual o reciente (< 4 semanas) de insuficiencia cardíaca (p. ej., hospitalización con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco, o frecuencia cardíaca < 60 latidos/min) Signos persistentes de congestión, hipotensión/baja presión arterial (sistólica < 90 mmHg), presión venosa yugular elevada, ascitis, edema periférico marcado Interacciones farmacológicas que se deben tener en cuenta Verapamilo, diltiacem (deberían discontinuarse) [†] Digoxina, amiodarona	CONSEJOS PARA EL PACIENTE Explicar los beneficios esperados (v. ¿Por qué?) El tratamiento se administra para mejorar los síntomas, prevenir el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que lleve a hospitalización e incrementar la supervivencia La mejoría sintomática puede desarrollarse lentamente después del inicio del tratamiento, llevando 3-6 meses o más Un deterioro <i>temporario</i> sintomático <i>puede</i> ocurrir durante la fase de inicio o titulación; a largo plazo, los β -bloqueantes mejoran el bienestar Aconsejar al paciente reportar deterioro (v. Resolución de problemas) y que ese deterioro (cansancio, fatiga, falta de aire) puede ser fácilmente tratado con ajustes de otras medicaciones; deben aconsejarse a los pacientes a no abandonar el tratamiento con β -bloqueantes sin consultar con el médico Con el fin de detectar y tratar el deterioro de manera precoz, debe alentarse a los pacientes a pesarse a diario (después de despertarse, antes de vestirse, después ir al baño, antes de comer) y aumentar su dosis diurética en caso de aumento de su peso, persistentemente (> 2 días), > 1,5-2 kg [‡]															
¿DÓNDE? En la comunidad en pacientes estables (pacientes en clase IV de la NYHA/insuficiencia cardíaca grave deben ser derivados a un especialista para asesoramiento) No en pacientes inestables hospitalizados con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca Otras excepciones –v. Precaución/consultar a un especialista–	RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS Empeoramiento de los síntomas o signos (p. ej., incremento de la disnea, fatiga, edema, ganancia de peso) Si la congestión aumenta, aumentar la dosis del diurético o disminuir la dosis del β -bloqueante a la mitad (si el aumento del diurético no funciona) En caso de marcada fatiga (o bradicardia –v. más adelante–), disminuir a la mitad la dosis del β -bloqueante (rara vez necesario); revisar al paciente en 1-2 semanas; si no ha mejorado, derivar al especialista En caso de grave deterioro, disminuir a la mitad la dosis del β -bloqueante o suspender el tratamiento (rara vez necesario); derivar al especialista Frecuencia cardíaca baja Si es < 50 latidos/min y hay empeoramiento de los síntomas, disminuir a la mitad la dosis del β -bloqueante o, en caso de deterioro grave, suspender el β -bloqueante (rara vez necesario) Revisar la necesidad de otros fármacos para el control de la frecuencia cardíaca (p. ej., digoxina, amiodarona, diltiacem o verapamilo) [†] Realizar un electrocardiograma para descartar un bloqueo cardíaco Derivar al especialista Presión arterial baja asintomática Habitualmente no requiere ningún cambio en la terapia Hipotensión sintomática En caso de mareos, aturdimiento o confusión y baja presión arterial, reconsiderar la necesidad de nitratos, bloqueantes de los canales de calcio [†] y otros vasodilatadores En ausencia de signos o síntomas de congestión, considerar reducir la dosis diurética Si estas medidas no resuelven el problema, derivar al especialista															
¿QUÉ β-BLOQUEANTE Y EN QUÉ DOSIS? <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DOSIS INICIAL</th> <th>DOSIS OBJETIVO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bisoprolol</td> <td>1,25 mg una vez al día</td> <td>10 mg una vez al día</td> </tr> <tr> <td>Carvedilol</td> <td>3,125 mg dos veces al día</td> <td>25-50 mg dos veces al día</td> </tr> <tr> <td>Metoprolol CR/XL</td> <td>12,5-25 mg una vez al día</td> <td>200 mg una vez al día*</td> </tr> <tr> <td>Nebivolol</td> <td>1,25 mg una vez al día</td> <td>10 mg una vez al día</td> </tr> </tbody> </table>		DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO	Bisoprolol	1,25 mg una vez al día	10 mg una vez al día	Carvedilol	3,125 mg dos veces al día	25-50 mg dos veces al día	Metoprolol CR/XL	12,5-25 mg una vez al día	200 mg una vez al día*	Nebivolol	1,25 mg una vez al día	10 mg una vez al día	
	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO														
Bisoprolol	1,25 mg una vez al día	10 mg una vez al día														
Carvedilol	3,125 mg dos veces al día	25-50 mg dos veces al día														
Metoprolol CR/XL	12,5-25 mg una vez al día	200 mg una vez al día*														
Nebivolol	1,25 mg una vez al día	10 mg una vez al día														

Nota: Los β -bloqueantes no deben suspenderse súbitamente a menos que sea absolutamente necesario (existe el riesgo de un incremento en la isquemia miocárdica «rebote» o infarto y arritmias). Idealmente, debería derivarse al especialista antes de suspender el tratamiento.

*El tartrato de metoprolol no debería utilizarse primando la elección de un β -bloqueante basado en la evidencia en la insuficiencia cardíaca.

[†]Los bloqueantes de los canales de calcio deben suspenderse a menos que sean absolutamente necesarios, y el diltiacem y el verapamilo generalmente están contraindicados en la insuficiencia cardíaca.

[‡]Esto generalmente es un buen consejo para todos los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Modificado de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β -blockers, mineralocorticoid receptor antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-721.

Puede requerirse un diurético de asa intravenoso, administrado ya sea en bolos o por infusión continua, en un contexto ambulatorio o de ingreso en pacientes que se vuelven resistentes al efecto de los diuréticos orales. El porqué del desarrollo de esta resistencia es incierto, pero los factores que se creen importantes incluyen la absorción alterada de los diuréticos orales debido a edema intestinal, hipotensión, reducción del flujo sanguíneo renal, congestión venosa renal y cambios adaptativos en la nefrona.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (estadios C y D) también deberían considerarse para tratamiento con un antagonista del receptor de mineralocorticoides (aldosterona), como la espironolactona, la cual incrementa la excreción de sodio, pero no de potasio (v. más adelante). Los pacientes que reciben una combinación de diuréticos requieren una cuidadosa monitorización

de la química de la sangre y el estado clínico. El uso de un receptor de mineralocorticoides (o, raramente, un diurético ahorrador de potasio), junto con un IECA, ARA o inhibidor del receptor de la angiotensina y la neprilisina (IRAN) (el tratamiento con los tres juntos no está recomendado), requiere particular cuidado y la vigilancia de la hiperpotasemia.

Aunque son altamente efectivos en el alivio de síntomas y signos, los diuréticos por sí solos no son suficientes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En casos de sobrecarga de volumen grave resistente, puede considerarse la eliminación mecánica de líquidos por ultrafiltración. El agregado de otros tratamientos que modifiquen la enfermedad aporta enlentecimiento de la progresión estructural, un mejor mantenimiento de la estabilidad clínica, y la reducción del riesgo de admisión hospitalaria y muerte prematura.

IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA)**Mecanismo de acción**

Los IECA inhiben la enzima que convierte el decapeptido inactivo angiotensina I al octapeptido activo angiotensina II (y que también destruye la bradicinina). En pacientes con insuficiencia cardíaca, se cree que el exceso de angiotensina II ejerce numerosas acciones dañinas mediadas por la estimulación del receptor subtipo 1 de la angiotensina II (AT1R), incluidos vasoconstricción (la cual incrementa la poscarga ventricular), crecimiento excesivo de miocitos y matriz extracelular (que contribuye al remodelado ventricular izquierdo inadecuado), activación del sistema nervioso simpático, acciones protrombóticas, y aumento de la liberación de arginina vasopresina y la retención de sodio (ambas directamente y a través de la estimulación de la secreción de aldosterona, la cual activa el receptor del mineralocorticoide). Los ARA bloquean selectivamente la acción de la angiotensina II en el receptor AT1. Aunque farmacológicamente diferentes de los IECA, sus efectos clínicos son similares.

Los IECA también reducen la eliminación de bradicinina. La acumulación de bradicinina es directa o indirectamente responsable de dos de los efectos adversos específicos de los IECA: tos y angioedema. Los ARA no inhiben la cininasa II o la eliminación de bradicinina, por lo que no causan la tos y se asocian con tasas menores de angioedema que los IECA. Esta diferencia entre ARA e IECA explica por qué la combinación de neprilisina (la cual también elimina bradicinina y puede causar angioedema) y un ARA es segura (y por qué la combinación de un IECA e inhibidor de neprilisina plantea un riesgo significativo de angioedema y no está recomendada).

Beneficios clínicos

Ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con un IECA, cuando se utiliza solo o junto con diuréticos y digoxina, disminuye el tamaño ventricular izquierdo, mejora la fracción de eyección, reduce los síntomas e ingresos hospitalarios, y prolonga la supervivencia. Estos agentes también reducen el riesgo de desarrollar infarto miocárdico y, posiblemente, diabetes y fibrilación auricular. Consecuentemente, el tratamiento con un IECA está recomendado para todos los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, independientemente de los síntomas o la etiología. Los IECA no son sustitutos de un diurético, pero mitigan la hipopotasemia inducida por diuréticos.

Cuando se utilizan como único agente en la insuficiencia cardíaca, los ARA producen beneficios similares a los de los IECA. Un ARA puede utilizarse como sustituto en pacientes que tienen tos o angioedema con un IECA. Cuando se utilizan en dosis clínicamente efectivas, otros efectos adversos, como hipotensión, disfunción renal e hiperpotasemia, se hallan con la misma frecuencia que con un IECA.

Uso práctico

Un IECA (o un ARA) debería introducirse lo antes posible al tratamiento de un paciente. Las únicas contraindicaciones son antecedentes de angioedema (para un IECA), hipotensión sintomática actualmente y estenosis bilateral de la arteria renal (cap. 116); esta última se asocia habitualmente con un rápido y marcado incremento en los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico en la sangre y creatinina cuando la perfusión renal se reduce precipitadamente por inhibición de la producción y acción de la angiotensina II. El uso combinado de un IECA con un ARA está contraindicado, debido a que provoca un incremento de los efectos adversos sin un incremento en la eficacia.

El tratamiento debería iniciarse en una dosis baja (v. tabla 53-2), con incremento gradual de la dosis hasta una dosis objetivo que haya mostrado beneficio en un ensayo clínico. El paciente debería ser evaluado en busca de hipotensión sintomática, uremia e hiperpotasemia después de cada incremento de dosis; estos efectos adversos son poco comunes y habitualmente pueden resolverse con la reducción de la dosis del diurético (si el paciente se encuentra libre de edema) o medicación hipotensora o nefrotóxica concomitante (p. ej., nitratos, bloqueantes de los canales de calcio o AINE). Una tos seca no productiva tiene lugar aproximadamente en el 15% de los pacientes tratados con un IECA, y, en caso de ser problemática, se recomienda la sustitución por un ARA. En los raros casos de angioedema (cap. 237), el IECA debería suspenderse y no volver a utilizarse; un ARA puede sustituirlo con precaución (v. más adelante).

Inhibición de la neprilisina**Mecanismo de acción**

La neprilisina es una enzima que elimina péptidos natriuréticos y otras sustancias vasoactivas, incluidas la adrenomedulina y la bradicinina. La inhibición de la neprilisina aumenta las concentraciones de estas sustancias, las cuales tienen acción vasodilatadora y natriurética, y también inhibe el crecimiento patológico, incluidas la hipertrofia y la fibrosis. Debido a que la neprilisina también degrada la angiotensina II, un inhibidor de la neprilisina debe combinarse con un agente que bloquee el sistema renina-angiotensina. Debido a que la enzima convertidora de la angiotensina y la neprilisina degradan la bradicinina, inhibir las dos enzimas lleva a un incremento significativo del riesgo de angioedema. Cuando se añade a un β -bloqueante y un antagonista del receptor de mineralocorticoide, el compuesto IRAN valsartán/sacubitril (200 mg dos veces al día) reduce la hospitalización por insuficiencia cardíaca, mortalidad cardiovascular, muerte por todas las causas y otras medidas de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca comparado con añadir enalapril (10 mg dos veces al día).[■] Comparado con el enalapril, el sacubitril/valsartán causa más hipotensión y ligeramente más angioedema, pero menos disfunción renal e hiperpotasemia. La inhibición de la neprilisina incrementa los

TABLA 53-4 GUÍA PRÁCTICA PARA EL USO COMBINADO DE UN INHIBIDOR DEL RECEPTOR DE LA ANGIOTENSINA Y LA NEPRILISINA (SACUBITRIL/VALSARTÁN) EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA SECUNDARIA A DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA SISTÓLICA
¿POR QUÉ?

En un ensayo aleatorizado de grandes dimensiones, los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática previamente tratados con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de la angiotensina (ARA) fueron aleatorizados a un ARA más un inhibidor de la neprilisina (IRAN) sacubitril/valsartán o al IECA enalapril, añadido a la terapia farmacológica estándar (diuréticos, β -bloqueantes, antagonistas del receptor mineralocorticoide [ARM] y digoxina). Los pacientes tratados con sacubitril/valsartán tuvieron mayor supervivencia, menos hospitalizaciones y mejoría en la clase de la New York Heart Association (NYHA) y la calidad de vida comparados con los pacientes que fueron tratados con enalapril

¿EN QUIÉNES Y CUÁNDO?**Indicaciones**

- Potencialmente en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca y baja fracción de eyección
- Primera línea de tratamiento (junto con β -bloqueantes y ARM) en pacientes con insuficiencia cardíaca en clases II a IV de la NYHA como alternativa a un IECA o ARA

Contraindicaciones

- Antecedente de angioedema
- Estenosis bilateral de la arteria renal conocida
- Combinación con un IECA o ARA –riesgo de angioedema si se combina con un IECA– (y disfunción renal e hiperpotasemia cuando se combina con un IECA o un ARA)

Precaución/consultar a un especialista

- Hiperpotasemia significativa ($K^+ > 5$ mmol/l)
- Disfunción renal significativa (creatinina $221 \mu\text{mol/l}$ o $> 2,5$ mg/dl)
- Hipotensión sintomática o asintomática (presión arterial sistólica < 95 mmHg)

Interacciones farmacológicas que se deben tener en cuenta

- Suplementos de K^+ /diuréticos ahorradores de K^+ (p. ej., amilorida y triamtereno [cuidado al combinar preparaciones con furosemida])
- Antagonistas del receptor mineralocorticoide (espironolactona, eplerenona), AINE*
- Sustitutos «bajos en sal» con alto contenido en K^+
- IECA/ARA –v. anteriormente– (contraindicado)

¿DÓNDE?

En la comunidad para la mayoría de los pacientes
Excepciones –v. Precaución/consultar a un especialista–

¿EN QUÉ DOSIS?

DOSIS INICIAL: habitualmente sacubitril/valsartán 49/51 mg dos veces al día si se cambia de un IECA/ARA (24/26 mg dos veces al día si se inicia *de novo*)
DOSIS OBJETIVO: sacubitril/valsartán 97/103 mg dos veces al día

¿CÓMO UTILIZAR?

Como IECA/ARA

El tratamiento con IECA debe suspenderse 36 h antes de iniciar sacubitril/valsartán (para minimizar el riesgo de angioedema)

CONSEJOS PARA EL PACIENTE

Como IECA/ARA

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Como IECA/ARA (manejar la tos relacionada con la inhibición de la neprilisina del mismo modo que la tos inducida por el IECA)

*Evitar fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a menos que sean esenciales.

niveles de péptido natriurético de tipo B, pero no de propéptido natriurético NT de tipo B.

Uso práctico

El cambio a sacubitril/valsartán debería considerarse en pacientes con síntomas persistentes a pesar de tolerancia al tratamiento con IECA o ARA (tabla 53-4). El sacubitril/valsartán también puede considerarse con terapia de primera línea en lugar de un IECA o un ARA. Debido a que la inhibición de la neprilisina con sacubitril incrementa la bradicinina, los antecedentes de angioedema son una contraindicación para el sacubitril/valsartán. El sacubitril/valsartán nunca debería combinarse con un IECA, y se requiere un período de «lavado» de 36 h entre la suspensión de un IECA y el inicio de IRAN. Debido a que la inhibición de la neprilisina incrementa el número de péptidos vasodilatadores, la hipotensión es más común con sacubitril/valsartán que con un IECA o un ARA, y el cambio no está recomendado en un paciente cuya presión arterial sistólica es inferior a 95 mmHg.

β-bloqueantes**Mecanismo de acción**

La insuficiencia cardíaca se caracteriza por una excesiva activación del sistema nervioso simpático, la cual causa vasoconstricción y retención de sodio, incrementando así la precarga y la poscarga cardíacas, y con frecuencia induce isquemia o arritmias. Además, la noradrenalina puede causar hipertrofia de los miocitos y aumentar su apoptosis. Los β-bloqueantes contrarrestan muchos de estos efectos dañinos de la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Una frecuencia cardíaca rápida es un importante factor pronóstico en insuficiencia cardíaca entre pacientes en ritmo sinusal, y los β-bloqueantes reducen la frecuencia cardíaca.

Beneficios clínicos

La adición a largo plazo de un β-bloqueante a un IECA (o un ARA o IRAN) y diurético, digoxina, y antagonista del receptor de mineralocorticoides mejora aún más la función ventricular izquierda y los síntomas, reduce ingresos hospitalarios y mejora considerablemente la supervivencia. Consecuentemente, un β-bloqueante está recomendado para todos los pacientes con disfunción sistólica sintomática, independiente de la etiología y la gravedad, y la combinación de un β-bloqueante con un IECA (o ARA o IRAN) es hoy en día la piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática (v. fig. 53-1). El tratamiento con un β-bloqueante, añadido a un IECA (o ARA o IRAN) y un antagonista del receptor de mineralocorticoides, está generalmente recomendado para todos los pacientes con síntomas (clase II a IV de la NYHA) y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, independiente de su etiología.

En un análisis retrospectivo de datos almacenados de 11 ensayos aleatorizados en pacientes con insuficiencia cardíaca, los β-bloqueantes mejoraron la fracción de eyección ventricular izquierda, pero no parecen reducir la mortalidad por todas las causas en pacientes con fibrilación auricular, mientras que redujeron la mortalidad un 27% en pacientes que se encontraban en ritmo sinusal. Aunque la interpretación de estos resultados es controvertida, los β-bloqueantes continúan siendo el tratamiento de elección para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección reducida, debido a su excelente perfil de seguridad.

Uso práctico

Las principales contraindicaciones para el uso de un β-bloqueante son el asma (aunque es importante destacar que la disnea causada por congestión pulmonar puede confundirse con enfermedad reactiva de las vías aéreas) y el bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado. El inicio del tratamiento durante un episodio agudo de insuficiencia cardíaca descompensada también debería evitarse hasta que el paciente se estabilice. Además, se aconseja cautela en pacientes con una frecuencia cardíaca por debajo de 60 latidos por minuto o presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg. Se recomienda el uso de un β-bloqueante que haya demostrado beneficios en un ensayo aleatorizado.

Como un IECA (o un ARA o IRAN), los β-bloqueantes deberían introducirse los antes posible en el tratamiento del paciente, iniciado en dosis baja (v. tabla 53-3), e incrementarse gradualmente hacia una dosis objetivo utilizada en un ensayo clínico (el abordaje «empezar bajo-ir despacio»). El paciente debe ser evaluado en busca de hipotensión sintomática y bradicardia excesiva posterior a cada incremento de dosis, pero ambos de estos efectos adversos no son comunes, y la hipotensión habitualmente puede resolverse con reducción de la dosis de otros medicamentos hipotensores no esenciales (p. ej., nitratos y bloqueantes de los canales de calcio). La bradicardia es más probable en pacientes que también están tomando digoxina o amiodarona, y el uso simultáneo de estos agentes debe revisarse en caso de que ocurra bradicardia excesiva. En ocasiones, el empeoramiento sintomático y la retención de líquidos (p. ej., ganancia de peso o edema) puede ocurrir después de iniciar un β-bloqueante o durante el aumento en la titulación de la dosis; estos efectos adversos habitualmente pueden ser resueltos con un incremento temporal en la dosis de diurético sin necesidad de discontinuar el β-bloqueante.

El tratamiento con un β-bloqueante debe administrarse de por vida, aunque puede que se necesite reducir la dosis (o, raramente, discontinuar el tratamiento) temporalmente durante episodios de descompensación aguda si el paciente muestra signos de hipoperfusión o congestión refractaria.

Antagonistas del receptor mineralocorticoide (aldosterona) (AA)**Mecanismo de acción**

La aldosterona, la segunda hormona efectora en la cascada renina-angiotensina-aldosterona, posee acciones perjudiciales a nivel vascular, renal, autonómico

TABLA 53-5 GUÍA PRÁCTICA PARA EL USO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE (ARM) EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA SECUNDARIA A DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA SISTÓLICA

¿POR QUÉ?

El tratamiento con un ARM (espironolactona o eplerenona) aumenta la supervivencia, reduce las hospitalizaciones y mejora la clase de la New York Heart Association (NYHA) cuando se añade a la terapia estándar (diurético, digoxina, IECA/ARA y β-bloqueante) en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (clases II a IV de la NYHA). La eplerenona también aumenta la supervivencia y reduce las hospitalizaciones por causas cardíacas en pacientes con disfunción ventricular izquierda sistólica e insuficiencia cardíaca (o diabetes) como complicación de infarto agudo de miocardio

¿EN QUIÉNES Y CUÁNDO?**Indicaciones**

Potencialmente a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (clases II a IV de la NYHA)

Tratamiento de segunda línea (después de IECA/ARA/IRAN y β-bloqueantes) en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (clases II a IV de la NYHA) y una FEVI ≤ 40%

Precaución/consultar a un especialista

Hiperpotasemia significativa ($K^+ > 5$ mmol/l)[†]

Disfunción renal significativa (creatinina > 221 μmol/l o 2,5 mg/dl)[†]

Interacciones farmacológicas que se deben tener en cuenta

Suplementos de K^+ /diuréticos ahorradores de K^+ (p. ej., amilorida y triamtereno; cuidado de combinar preparaciones con la furosemida)

IECA, ARA, IRAN, AINE[‡]

Sustitutos «bajos en sal» con alto contenido en K^+

¿DÓNDE?

En la comunidad o en el hospital

Excepciones –v. Precaución/consultar a un especialista–

¿EN QUÉ DOSIS?

	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO
Espironolactona	25 mg una vez al día o días alternos	25-50 mg una vez al día
Eplerenona	25 mg una vez al día	50 mg una vez al día

¿CÓMO UTILIZAR?

Iniciar con una dosis baja (v. dosis en la columna previa)

Chequear la química sanguínea a 1, 4, 8 y 12 semanas; 6, 9 y 12 meses; cada 6 meses desde allí en adelante

Si el K^+ aumenta por encima de 5,5 mmol/l o la creatinina aumenta a 221 μmol/l (2,5 mg/dl), reducir la dosis a 25 mg días alternos y monitorizar estrechamente la química sanguínea

Si el K^+ aumenta > 6 mmol/l o la creatinina > 310 μmol/l (3,5 mg/dl), suspender el ARM inmediatamente y derivar a un especialista

Una enfermera especialista en insuficiencia cardíaca puede ayudar con la educación del paciente, seguimiento (en persona o por teléfono), monitorización bioquímica y titulación de la dosis

CONSEJOS PARA EL PACIENTE

Explicar los beneficios esperados (v. ¿Por qué?)

El tratamiento se administra para mejorar los síntomas, prevenir el empeoramiento de la insuficiencia que lleve a hospitalizaciones y aumentar la supervivencia

La mejoría de los síntomas ocurre de unas semanas a unos meses de iniciado el tratamiento

Evitar AINE[‡] no prescritos por un médico (comprados por cuenta propia sin prescripción) y sustitutos de sal altos en K^+

En caso de diarrea o vómitos, los pacientes deberían suspender el ARM y contactar con el médico

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Empeoramiento de la función renal/hiperpotasemia

V. ¿Cómo utilizar?

Una preocupación importante es la hiperpotasemia (> 6 mmol/l)

Por el contrario, valores normales-altos se desean en pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente si están consumiendo digoxina.

Es importante evitar otros fármacos retenedores de K^+ (p. ej., diuréticos ahorradores de K^+ , como amilorida y triamtereno) y agentes nefrotóxicos (p. ej., AINE[‡])

La seguridad del abordaje de iniciar un quelante de K^+ para permitir la continuación del ARM es incierta y no se recomienda hasta que haya más evidencia disponible

Algunos sustitutos «bajos en sal» tienen alto contenido de K^+

Pacientes masculinos tratados con espironolactona pueden desarrollar molestias pectorales o ginecomastia (estos problemas son significativamente menos comunes con la eplerenona)

[†]Es extremadamente importante atenerse a estas precauciones y dosis en vista de la reciente evidencia de hiperpotasemia grave con espironolactona en la práctica clínica habitual en Ontario.

[‡]Evitar fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a menos que sean esenciales.

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; ARA, antagonista del receptor de la angiotensina; ARM, antagonista del receptor mineralocorticoide; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina;

IRAN, inhibidor del receptor de la angiotensina y la neprilisina.

Modificado de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-721.

y cardíaco cuando se produce en exceso en pacientes con insuficiencia cardíaca. El exceso de aldosterona promueve la retención de sodio e hipopotasemia, y se cree contribuye a la fibrosis miocárdica, predisponiendo todas estas a arritmias. La aldosterona media sus efectos por activación del receptor mineralocorticoide, el cual también lo estimulan otros corticosteroides endógenos. Los antagonistas del receptor mineralocorticoide bloquean estas acciones no deseadas y, en dosis altas, también actúan como diuréticos ahorradores de potasio.

Beneficios clínicos

La espironolactona, antagonista del receptor mineralocorticoide, mejora los síntomas, reduce los ingresos hospitalarios e incrementa la supervivencia cuando se añade a un IECA (y a diuréticos y digoxina) en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda reducida e insuficiencia cardíaca gravemente sintomática. La eplerenona, otro antagonista del receptor mineralocorticoide, reduce la mortalidad y la morbilidad si se añade a un IECA y un β -bloqueante en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda reducida e insuficiencia cardíaca con síntomas leves (clase II de la NYHA). Consecuentemente, un antagonista del receptor mineralocorticoide debe considerarse en todos los pacientes que persisten sintomáticos (clase II a IV) a pesar del tratamiento con un diurético, un IECA (o ARA o IRAN) y un β -bloqueante. Una vez iniciado, el antagonista del receptor mineralocorticoide debe administrarse indefinidamente.

Uso práctico

El tratamiento con un antagonista del receptor mineralocorticoide debe iniciarse con una dosis baja (tabla 53-5) con estrecha monitorización de los electrolitos plasmáticos y la función renal. La hiperpotasemia y la uremia son los efectos adversos de mayor interés (como con los IECA, los ARA o un IRAN), y un antagonista del receptor mineralocorticoide no debe administrarse a pacientes con concentraciones plasmáticas de potasio superiores a 5 mmol/l, concentración de creatinina plasmática por encima de 2,5 mg/dl ($> 221 \mu\text{mol/l}$) u otra evidencia de marcada alteración en la función renal. La importancia de la selección de pacientes y dosis destaca en reportes de la inquietante incidencia de hiperpotasemia grave en el contexto de la práctica clínica comunitaria. La espironolactona puede tener efectos antiandrogénicos, especialmente ginecomastia dolorosa, en hombres; debido a que la eplerenona presenta menos actividad en el receptor andrógeno, es un sustituto razonable en pacientes que han experimentado este efecto adverso.

Inhibidores del nodo sinusal: ivabradina

Mecanismo de acción

La ivabradina es la primera de una nueva clase de fármacos desarrollados para inhibir el canal o la corriente mixta de sodio-potasio (también conocido como canal *funny*, abreviado I_f o I_{Kf}) en el nodo sinoauricular y, al hacerlo, reducir la frecuencia cardíaca. La reducción de la frecuencia cardíaca es la única acción cardíaca conocida de la ivabradina, la cual tiene este efecto solo en pacientes en ritmo sinusal.

Beneficios clínicos

En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (clase II a IV de la NYHA), una fracción de eyección reducida ($\leq 35\%$) y un ritmo sinusal con una frecuencia de 70 latidos por minuto o superior, la ivabradina mejora los síntomas y la fracción de eyección y reduce el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (pero no la mortalidad) cuando se añade a un IECA (o un ARA o, presumiblemente, un IRAN), un β -bloqueante, y un antagonista del receptor mineralocorticoide.

Uso práctico

La ivabradina debería considerarse en pacientes con síntomas persistentes (clase II a IV de la NYHA) a pesar del tratamiento con un diurético y otras terapias que modifiquen la enfermedad (p. ej., IECA [o ARA o IRAN], un β -bloqueante y un antagonista del receptor mineralocorticoide), y que se encuentren en ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca de 70 latidos por minuto o más. La ivabradina no es un sustituto para un β -bloqueante y no es efectivo en la fibrilación auricular. El tratamiento debería iniciarse con 5 mg dos veces al día, incrementarse a 7,5 mg dos veces al día después de 14 días a menos que la frecuencia cardíaca sea 60 latidos por minuto o menos, y reducirse habitualmente a 2,5 mg dos veces al día si la frecuencia cardíaca es menor de 50 latidos por minuto. La bradicardia sintomática y las alteraciones visuales (fosfenos) no son comunes, pero requieren que se reduzca la dosis o se suspenda la ivabradina. La ivabradina también puede incrementar el riesgo de desarrollar fibrilación auricular, lo cual debe motivar su discontinuación. La ivabradina no debe utilizarse en combinación con agentes que prolonguen el intervalo QT (p. ej., amiodarona) y debe utilizarse cuidadosamente con inhibidores (incluido el zumo de pomelo) o inductores del CYP3A4.

Digoxina

Mecanismo de acción

Los glucósidos digitálicos inhiben la bomba Na^+, K^+ -ATPasa de la membrana celular, incrementando así el calcio intracelular y la contractilidad miocárdica. Además, se piensa que la digoxina aumenta la actividad nerviosa parasimpática y reduce la simpática, e inhibe la liberación de renina.

Beneficios clínicos

En el único ECA de grandes dimensiones que examinó los efectos de iniciar (opuesto a retirar) digoxina, esta no redujo la mortalidad, pero sí redujo el riesgo de admisión hospitalaria por empeoramiento de insuficiencia cardíaca y mejoró

la calidad de vida cuando se añadía a un diurético y un IECA. En pacientes en ritmo sinusal, añadir digoxina puede considerarse si la insuficiencia cardíaca persiste sintomática a pesar del tratamiento estándar con un diurético y tres fármacos modificantes de enfermedad (p. ej., IECA [o ARA o IRAN], un β -bloqueante y un antagonista del receptor mineralocorticoide). Sin embargo, la digoxina no se ha estudiado suficientemente y puede que no sea tan segura como la ivabradina cuando se utiliza en conjunto con las terapias actuales. En pacientes con fibrilación auricular, la digoxina puede utilizarse en una etapa previa si un β -bloqueante fracasa en controlar la frecuencia ventricular durante el ejercicio (cap. 58). La digoxina también puede utilizarse para el control de la frecuencia ventricular cuando se está iniciando o titulando el tratamiento con β -bloqueantes.

Si se requiere el efecto de la digoxina con carácter urgente, puede utilizarse una carga con 10-15 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal magro, administrado en tres dosis divididas por 6 h. La dosis de mantenimiento debería ser un tercio de la dosis de carga. Deberían utilizarse dosis de mantenimiento menores (p. ej., un cuarto de la dosis de carga y no más de 62,5 $\mu\text{g/día}$) en pacientes ancianos y en pacientes con función renal reducida, así como en pacientes con baja masa corporal. Se recomienda la monitorización de la concentración plasmática de digoxina debido a su estrecha ventana terapéutica. Se alcanza un estado de estabilidad 7-10 días después del inicio del tratamiento; la muestra de sangre debería obtenerse al menos 6 h (e idealmente 8-24 h) después de la última dosis. El rango terapéutico recomendado en la actualidad es 0,5-1 ng/ml).

La digoxina puede causar anorexia, náuseas, arritmias, confusión y alteraciones visuales, especialmente si la concentración plasmática está por encima de 2 ng/ml. La hipopotasemia incrementa la susceptibilidad a efectos adversos. La dosis de digoxina debería reducirse en pacientes ancianos y en pacientes con disfunción renal. Ciertos fármacos incrementan la concentración plasmática de digoxina, incluida la amiodarona.

Hidralacina y dinitrato de isosorbida

Mecanismo de acción

La hidralacina es un poderoso vasodilatador arterial de acción directa. Su mecanismo de acción no se entiende completamente, aunque puede inhibir la producción enzimática de superóxido, el cual neutraliza el óxido nítrico y puede inducir tolerancia a nitratos. Los nitratos dilatan tanto venas como arterias, por lo que reducen la precarga y la poscarga por estimulación de la vía del óxido nítrico e incrementan el monofosfato de guanosina cíclico en el músculo liso vascular. Ningún fármaco por sí mismo ni otros vasodilatadores de acción directa han demostrado ser beneficiosos en la insuficiencia cardíaca.

Beneficios clínicos

La adición de hidralacina y dinitrato de isosorbida reduce la mortalidad, la hospitalización por insuficiencia cardíaca y los síntomas de insuficiencia cardíaca cuando se añade a los fármacos modificadores de la enfermedad estándar (p. ej., un IECA [o probablemente un ARA o un IRAN], un β -bloqueante y un antagonista del receptor mineralocorticoide) en pacientes afroamericanos con síntomas III o IV de la NYHA y fracción de eyección del 45% o menos. La dosis es una combinación fija de 37,5 mg de hidralacina y 20 mg de dinitrato de isosorbida; si se tolera un comprimido, se administra un segundo 12 h más tarde. Después, el comprimido se administra tres veces al día durante 3-5 días, y llegado este punto la dosis se incrementa para alcanzar el objetivo de mantenimiento de dos comprimidos tres veces al día (p. ej., una dosis diaria de 225 mg de hidralacina y 120 mg de dinitrato de isosorbida). Es incierto si es efectivo añadir hidralacina/dinitrato de isosorbida a la terapia estándar en pacientes no afroamericanos.

Uso práctico

Además de en afroamericanos, la principal indicación de la hidralacina y el dinitrato de isosorbida es como sustituto en pacientes intolerantes a IECA, ARA e IRAN. Sin embargo, muchos pacientes que no toleran estos tres fármacos tampoco toleran la hidralacina y el dinitrato de isosorbida. La hidralacina y el dinitrato de isosorbida también pueden utilizarse como tratamiento adicional en no afroamericanos que permanecen sintomáticos con otras terapias probadas. Los principales efectos adversos que limitan la dosis de hidralacina y dinitrato de isosorbida son cefalea y mareos. Un raro efecto adverso de dosis más altas de hidralacina, especialmente en acetiladores lentos, es un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico (cap. 250).

Ácidos grasos poliinsaturados ω -3

En un ensayo, 1 gramo de n-3 PUFA (ácidos grasos poliinsaturados ω -3) (850-852 mg de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico como ésteres de alcohol en una proporción promedio de 1:1,2) por día llevó a una pequeña reducción en la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca. Aunque este agente puede tener efectos beneficiosos antiinflamatorios y antiarrítmicos, su papel actual en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es incierto, especialmente debido a que los ensayos en supervivientes de infarto agudo de miocardio no han mostrado beneficio (cap. 64).

Otros agentes

Se han evaluado otros tratamientos en ensayos aleatorizados y han mostrado un efecto neutral (p. ej., amlodipino) o incierto (p. ej., bosentán y etanercept) en la mortalidad y la morbilidad o el incremento de la mortalidad (p. ej., dronedarona,

milrinona, flosequinán, vesnarinona y moxonidina). El inhibidor directo de renina aliskirén es inferior a un IECA y no se recomienda como alternativa a un IECA (o ARA o IRAN) en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida.⁴

Otros problemas farmacológicos

Algunas terapias probadas de valor para patologías cardiovasculares que subyacen o están asociadas con insuficiencia cardíaca poseen un beneficio incierto (tratamiento antiagregante, cap. 76) o no mejoran los resultados (estatinas, cap. 195) en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática persistente. Los nuevos anticoagulantes orales directos o la warfarina están indicados en pacientes con fibrilación auricular para reducir el riesgo de tromboembolia, a menos que los pacientes presenten contraindicaciones para su uso (cap. 58). Los anticoagulantes también pueden utilizarse en pacientes con evidencia de trombo intracardíaco (p. ej., detectado durante una valoración ecocardiográfica) o tromboembolia sistémica, pero, de lo contrario, no están indicados en pacientes que no se encuentren en fibrilación auricular.⁵ Las múltiples interacciones de la warfarina con otros fármacos, incluidas algunas estatinas y la amiodarona (cap. 76), siempre deben tenerse en consideración. Los anticoagulantes orales no vitamina K están contraindicados en pacientes con alteraciones renales graves, y se les debe administrar una dosis reducida a pacientes con alteraciones menos graves (cap. 76).⁵ La heparina profiláctica (cap. 76) para trombosis venosa profunda está indicada cuando pacientes con insuficiencia cardíaca se encuentran postrados en cama, como es durante un ingreso hospitalario. La vacunación frente a la infección por influenza y neumococo está aconsejada (cap. 15) en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca, debido a que estas infecciones pueden llevar a un grave deterioro clínico.

Insuficiencia cardíaca refractaria y edema pulmonar

Entre los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca aguda se incluye a los que desarrollan insuficiencia cardíaca *de novo* como consecuencia de otro evento cardíaco, habitualmente infarto de miocardio,⁶ y a los que se presentan por primera vez con descompensación de una disfunción cardíaca previamente asintomática y frecuentemente no conocida (pacientes previamente en estadio B, una transición con profundas implicaciones pronósticas). Sin embargo, debido a las frecuentes recurrencias, la mayoría de los episodios de descompensación ocurren en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica establecida que ha empeorado como resultado de la inevitable progresión natural del síndrome, con una intercorrenza cardíaca (p. ej., arritmia) o no cardíaca (p. ej., neumonía), o como una consecuencia de una razón evitable, como falta de adherencia al tratamiento o utilización de un agente que pueda alterar la función renal. Aunque no siempre se consiga identificarlo, es un aspecto importante del plan terapéutico buscar un precipitante reversible (tabla 53-6). Muchos pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada experimentan empeoramiento durante un período de días o semanas previo a la visita a su doctor.

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada requieren ser ingresados al hospital, especialmente en presencia de edema pulmonar. En contraste con el escenario ambulatorio, generalmente no hay información disponible de los ECA para una guía terapéutica efectiva del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica o de la insuficiencia cardíaca aguda de reciente comienzo. Los objetivos principales del abordaje de este grupo heterogéneo de pacientes son alivio de los síntomas, de los cuales el más importante es la disnea extrema, y mantener o restaurar la perfusión vital de los órganos.⁷ La administración precoz de un bolo o infusión intravenosa de un diurético de asa y, en pacientes hipoxémicos, oxígeno, son los tratamientos claves de primera línea.⁸ Un pequeño ECA sugirió que altas dosis de diurético (más de 2,5 veces la dosis oral previa) dio lugar a un mayor alivio de los sínto-

mas de disnea y congestión comparado con dosis bajas de diuréticos (misma dosis intravenosa a la oral previa), aunque a expensas de una mayor, aunque transitoria, disfunción renal.⁸ Un opioide intravenoso también puede utilizarse con cuidado en pacientes seleccionados para aliviar la ansiedad y la angustia.

La ventilación no invasiva utilizando una mascarilla para aportar ventilación con presión positiva reduce el distrés respiratorio y las alteraciones metabólicas más rápido que la terapia estándar con oxígeno, pero no ha reducido la mortalidad a corto plazo. La infusión intravenosa de un nitrato (p. ej., infusión intravenosa continua de 20-200 µg/mm de nitroglicerina, titulada de acuerdo con la respuesta sintomática y mediciones hemodinámicas, particularmente presión arterial) puede también ser valiosa en pacientes con hipertensión e isquemia miocárdica (fig. 53-3).

La nesiritida intravenosa puede reducir la presión capilar pulmonar de enclavamiento con mayor rapidez que la nitroglicerina intravenosa, pero presenta un mínimo efecto sobre la disnea y no mejora otros resultados clínicos.⁹ En pacientes con insuficiencia cardíaca y sobrecarga de volumen que no responde a diuréticos, la ultrafiltración es una opción en centros especializados, aunque no fue superior a la terapia farmacológica intensificada en un ensayo reciente.

En pacientes con marcada hipotensión u otra evidencia de hipoperfusión de órganos, deberían considerarse un agente inótrupo, como la dobutamina (infusión intravenosa continua de 2,5-25 µg/kg/min, titulada de acuerdo con la respuesta hemodinámica y la frecuencia cardíaca y con la inducción de arritmias o la isquemia miocárdica), o un inhibidor de la fosfodiesterasa (p. ej., milrinona), aunque ningún tratamiento jamás ha demostrado reducir la mortalidad intrahospitalaria. En algunos países, el sensibilizador de calcio levosimendán también está disponible para su uso en estos pacientes. En general, los agentes inótrupos potentes deberían utilizarse en un contexto de monitorización cardíaca en la menor dosis clínicamente efectiva y durante la menor duración posible (cap. 99). Aunque la dopamina en dosis baja (infusión intravenosa de 2,5 µg/kg/mm) se administra habitualmente en un intento de mejorar la diuresis y la función renal, dicho beneficios no han sido confirmados en ECA.

Dispositivos y cirugía

En pacientes con enfermedad crítica (cap. 99), también puede considerarse el soporte circulatorio mecánico percutáneo temporal (p. ej., balón de contrapulsación intraaórtico). El objetivo del tratamiento es dar soporte a la circulación del paciente y la función de órganos vitales hasta que el corazón del paciente se recupere o hasta que se pueda realizar un procedimiento quirúrgico definitivo (p. ej., intervención coronaria percutánea, implante de un dispositivo de asistencia ventricular o trasplante cardíaco).

Desfibrilador automático implantable

Alrededor de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca mueren súbitamente, principalmente como resultado de una arritmia ventricular. El riesgo relativo para muerte súbita, en contraste con el de muerte por progresión de la insuficiencia cardíaca, es mayor en pacientes con síntomas leves. En pacientes con insuficiencia cardíaca más avanzada, las muertes por un fracaso de bomba progresivo son relativamente más comunes. Los fármacos antiarrítmicos no mejoran la supervivencia en la insuficiencia cardíaca. Los DAI (cap. 60), sin embargo, reducen el riesgo de muerte en pacientes seleccionados después de un infarto miocárdico (cap. 64) y, en un ECA de grandes dimensiones, mejoraron la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca de clases II a III y disfunción sistólica que por lo demás eran tratados con lo que se consideraba tratamiento médico óptimo en aquel entonces. Recientemente, sin embargo, un ECA de grandes dimensiones con seguimiento más extenso no halló reducción en mortalidad por todas las causas cuando se añadía DAI a la excelente terapia farmacológica contemporánea y la terapia con dispositivos en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca no isquémica.¹⁰ Actualmente, además de su papel en pacientes con una etiología isquémica, el balance de la evidencia también apoya su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca de origen no isquémico,¹¹ comorbilidades limitadas (p. ej., un bajo riesgo de muerte cardiovascular), una supervivencia anticipada de al menos 1 año y una fracción de eyección ventricular izquierda estable en el 35% o menos a pesar de 3 meses de tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (p. ej., un IECA [o ARA o IRAN], un β-bloqueante y un antagonista del receptor mineralocorticoide).⁹

Terapia de resincronización cardíaca

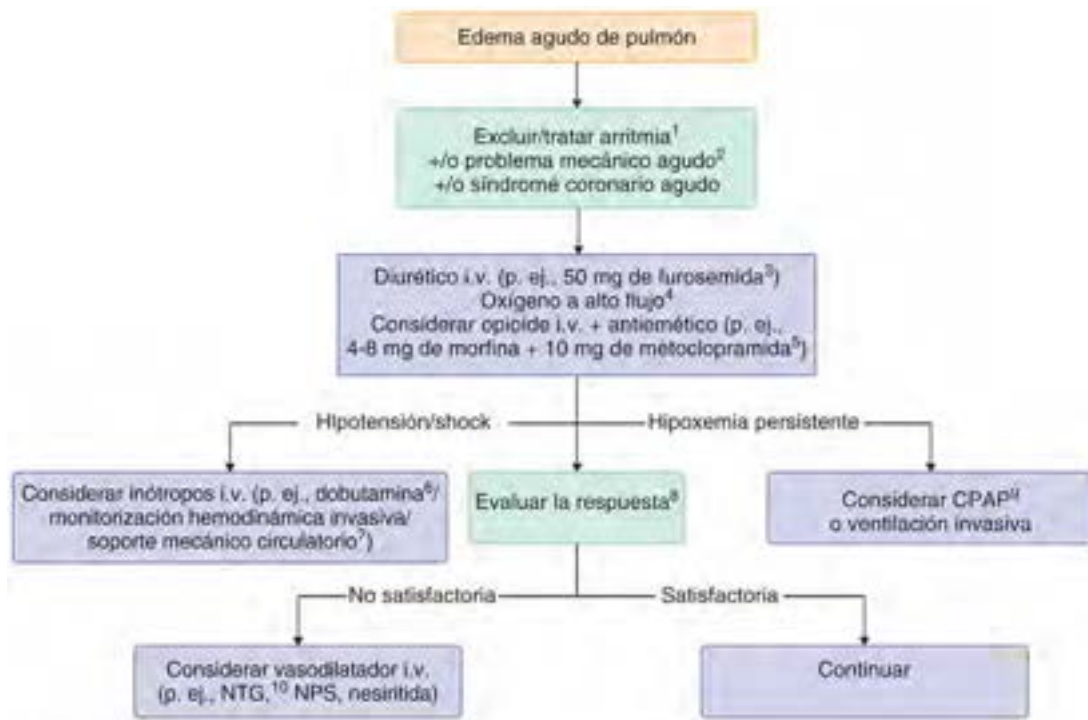
Alrededor del 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección reducida presentan una prolongación sustancial en la duración del QRS en el electrocardiograma de superficie, lo cual constituye un marcador de activación eléctrica anormal del ventrículo izquierdo y causa contracción disincrona, vaciado ventricular menos eficiente y, habitualmente, insuficiencia mitral. El acoplamiento auriculoventricular también puede ser anormal, como se ve reflejado por un intervalo PR prolongado, así como la sincronía interventricular. La terapia de resincronización cardíaca (TRC) con estimulación auriculobiventricular o multipunto optimiza la sincronización de la contracción cardíaca. En pacientes sintomáticos (clases II a IV de la NYHA) que se encuentran en ritmo sinusal, presentan marcada disfunción sistólica (fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 35%) y un QRS ancho, añadir TRC al tratamiento médico óptimo y un DAI mejora la función de bomba, reduce la insuficiencia mitral, alivia los síntomas y prolonga significativamente la capacidad de ejercicio. La TRC también reduce sustancialmente el riesgo de muerte e ingresos hospitalarios por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en dichos pacientes.¹² Muchas

TABLA 53-6 ALGUNAS CAUSAS COMUNES DE PRECIPITACIÓN DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Isquemia o infarto miocárdico
Fibrilación auricular u otras taquicardias supraventriculares
Hipertensión no controlada
Valvulopatía
Taquicardia ventricular
Embolia pulmonar
Enfermedad pericárdica
Sepsis
Anemia
Mala adherencia al tratamiento y a la dieta
Efectos adversos de fármacos
Hipertiroidismo o hipotiroidismo
Incierto/inexplicado*

*Comúnmente, no se identifica un claro precipitante.

Adaptado de Kimmelsiel CD, DeNofrio D, Konstam MA. Heart failure. In: Wachter RM, Goldman L, Hollander H, eds. *Hospital Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:360.



- ¹ Arritmia ocasional (p. ej., taquicardia ventricular). Puede ser difícil de determinar si una fibrilación auricular puede ser el desencadenante de un edema agudo de pulmón o si es secundario a ello. Un ECG es una herramienta diagnóstica esencial.
- ² Los problemas mecánicos agudos incluyen la rotura ventricular septal o la rotura de los músculos papilares de la válvula mitral. Se deben considerar el soporte mecánico (p. ej., con balón de contrapulsación intraaórtico) y la cirugía urgente. Se debe hacer un ecocardiograma tan pronto como sea posible, especialmente en pacientes sin diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca/otra cardiopatía relevante (p. ej., infarto de miocardio previo o valvulopatía).
- ³ Las dosis de diuréticos dependen del uso previo de los mismos y la función renal—una dosis baja puede ser suficiente si la función renal está conservada o si no se han usado diuréticos antes—.
- ⁴ El oxígeno causa un aumento de la resistencia vascular pulmonar y una reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, y se debe administrar solo en pacientes con hipoxemia.
- ⁵ Se debe considerar si el paciente está agitado/inquieto/con dolor; puede causar depresión respiratoria y las dosis deben reducirse en los muy ancianos.
- ⁶ La infusión intravenosa de dobutamina debe comenzarse con dosis de 2.5 µg/kg/min, doblándola cada 15 min de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad (la titulación de dosis está limitada generalmente por una taquicardia excesiva, arritmias o isquemia). Dosis superiores a 20 µg/kg/min no suelen ser necesarias.
- ⁷ Por ejemplo, un balón de contrapulsación intraaórtico.
- ⁸ La mejoría de los síntomas y de la perfusión periférica, así como de la diuresis adecuada del paciente, se debe monitorizar estrechamente, y la respuesta suele apreciarse en los primeros 30 min. El sondaje vesical puede ser de ayuda para monitorizar la diuresis.
- ⁹ Una presión continua positiva de la vía respiratoria es valiosa en el edema pulmonar grave, especialmente si se asocia a hipoxemia. La intubación endotraqueal y la ventilación mecánica invasiva deberían considerarse en pacientes con hipoxemia persistente y fatiga extrema de la mecánica ventilatoria.
- ¹⁰ Si la presión arterial sistólica es adecuada (> 100 mmHg), se debe considerar la infusión intravenosa de nitroglicerina (NTG). La dosis de inicio es de 10 µg/min y se dobla cada 10 min de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad (generalmente la titulación con dosis más altas está limitada por la hipotensión). Una dosis mayor de 100 µg/min suele ser inusual.

FIGURA 53-3. Abordaje del paciente con edema agudo de pulmón. NPS, nitroprusiato de sodio.

otras mediciones de resultados, incluida la calidad de vida, también mejoran. Si la TRC es beneficiosa en pacientes con fibrilación auricular o con QRS ancho sin bloqueo completo de rama izquierda (BCRI), es incierto. Todos los pacientes en ritmo sinusal con síntomas persistentes (clases II a IV de la NYHA) y una fracción de eyección del 35% o menos a pesar del tratamiento médico óptimo con fármacos modificadores de la enfermedad (IECA, o ARA o IRAN más un β-bloqueante y un antagonista del receptor mineralocorticoide) deberían considerarse para TRC si presentan una duración del QRS de 130 ms o más, especialmente si tienen una morfología de BCRI, y el mayor beneficio se observa en pacientes con duración del QRS de 150 ms o más. Por el contrario, pacientes con duración del QRS inferior a 130 ms pueden verse perjudicados por la TRC. ■

Cirugía

Con la excepción del trasplante cardíaco y los dispositivos de asistencia ventricular, no existen criterios de aceptación general para la intervención quirúrgica. El uso de procedimientos operatorios es variable entre los centros y depende en gran medida de la experiencia y la pericia locales. Se requieren habitualmente

expertos en imágenes y valoraciones hemodinámicas y funcionales detalladas cuando cualquier paciente con insuficiencia cardíaca se considera para cirugía, y es esencial una estrecha coordinación entre los expertos en estas áreas. Las sesiones colectivas en centros quirúrgicos se usan habitualmente para tomar decisiones individualizadas respecto a si operar y qué procedimientos se intentarán realizar. Los tratamientos operatorios «establecidos» para pacientes con insuficiencia cardíaca incluyen cirugía de revascularización coronaria (*bypass*), intervenciones quirúrgicas o percutáneas en estenosis aórtica e insuficiencia mitral (cap. 66), implante de dispositivos de asistencia ventricular y trasplante cardíaco.

Intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización miocárdica (*bypass*)

Una intervención coronaria percutánea o una cirugía de revascularización miocárdica (*bypass*) (cap. 65), según corresponda, están indicadas para el alivio de la angina. La extensión de la isquemia y la viabilidad miocárdica residual pueden determinarse con evaluaciones no invasivas, como ecocardiografía con dobutamina (cap. 49), resonancia magnética cardíaca (cap. 50) y tomografía

por emisión de positrones (cap. 50), en pacientes con deterioro de la fracción de eyección ventricular izquierda. La cirugía de revascularización miocárdica (*bypass*) reduce el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización cardiovascular (incluida hospitalización por insuficiencia cardíaca) en pacientes con miocardiopatía isquémica, una fracción de eyección del 35% o menos, y enfermedad arterial coronaria pasible de cirugía de revascularización coronaria (*bypass*) (aunque el ensayo excluyó a individuos con enfermedad del tronco coronario izquierdo y angina de clase III-IV de la Canadian Cardiovascular Society).¹⁰ El beneficio neto no fue aparente hasta aproximadamente 2 años después de la aleatorización debido a la mortalidad perioperatoria relacionada con la cirugía. Por lo tanto, se recomienda cirugía de revascularización miocárdica (*bypass*) en dichos pacientes que, por lo demás, son aptos para cirugía y tienen una expectativa de vida anticipada de 2 años o más. Se desconoce si la intervención coronaria percutánea presenta un beneficio pronóstico similar.

Trasplante cardíaco

El trasplante cardíaco continúa siendo la intervención quirúrgica más aceptada (tabla 53-7) en la insuficiencia cardíaca en estado terminal. Los criterios de selección habitualmente se enfocan en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria, es decir, los que tienen síntomas graves y limitaciones funcionales (consumo pico de oxígeno menor de 12 ml/kg por minuto), así como un curso y pronóstico particularmente preocupante atribuido a su enfermedad cardíaca. Estos pacientes habitualmente son dependientes de agentes inótropos intravenosos y soporte mecánico.

Se realizan alrededor de 3.000 procedimientos de trasplante cardíaco anualmente en EE. UU. (comparado con alrededor de 4.000 implantes de dispositivos de asistencia ventricular). La principal limitación es la escasez de donantes de órganos. Entre los criterios absolutos y relativos de exclusión para trasplante cardíaco (tabla 53-8) se incluyen edad avanzada, comorbilidades graves y resistencia vascular pulmonar no reversible de más de 6 unidades de Wood.

Para diagnosticar rechazo del aloinjerto, el cual puede ser mediado por anticuerpo o por célula, habitualmente se realizan biopsias endomiocárdicas transyugulares semanalmente durante 1 mes, cada dos semanas durante 2 meses, y después cada 1-2 meses durante el primer año. En pacientes asintomáticos con bajas dosis de corticosteroides, un perfil de expresión genética de sangre periférica¹⁰ puede aportar resultados clínicos equivalentes con menor cantidad de biopsias. El rechazo celular habitualmente se trata fácilmente con corticosteroides en altas dosis, pero el rechazo humoral puede requerir inmunosupresión más agresiva (cap. 43).

Otra forma de rechazo crónico es la vasculopatía del injerto, la cual ocurre a una tasa anual del 5-10%.¹¹ Los pacientes son más propensos a presentar fatiga, infarto de miocardio, arritmia ventricular o muerte súbita que angina de esfuerzo. Los pacientes son típicamente cribados con una angiografía coronaria anual, una ecocardiografía de estrés o una tomografía por emisión de positrones. El tratamiento enfatiza altas dosis de estatinas (v. tabla 195-3) e inhibidores mTOR (p. ej., sirolímús o everolímús),¹² pero puede requerirse repetir el trasplante.

La tasa de supervivencia después de un trasplante cardíaco en la actualidad es alrededor del 85-90% a 1 año, del 70-75% a 5 años, y del 20% a 20 años. La vasculopatía del injerto y malignidades dan cuenta de alrededor de un tercio de las muertes entre los pacientes que sobreviven 10 años o más.

Soporte circulatorio mecánico

Dada la escasez de donantes de órganos, el soporte circulatorio mecánico utilizando un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) (o biventricular) puede utilizarse como «puente al trasplante» o, en algunos centros, como alternativa permanente y definitiva al trasplante («terapia de destino»).¹² El soporte circulatorio mecánico también puede utilizarse como «puente hasta la candidatura» (p. ej., para tratar de mejorar el estado clínico del paciente lo suficiente como para volverlo elegible para trasplante).¹³ Un dispositivo de flujo continuo axial puede aportar un 46% de supervivencia a 2 años libre de repetir una cirugía de dispositivo o de ictus invalidante. Una nueva bomba ventricular de flujo centrifugo con levitación magnética puede aportar mejores resultados a corto plazo que la bomba de flujo axial.¹⁴

Debido a que no todos los hospitales pueden o se debe esperar que ofrezcan todos estos tipos de niveles de soporte para pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, existe un reconocimiento general de que tales servicios deberían concentrarse en un número limitado de centros terciarios. Los centros que implantan estos dispositivos emplean criterios como síntomas graves persistentes (> 2 meses) a pesar del tratamiento farmacológico óptimo y terapia con dispositivo y otras características que sitúan a los pacientes en alto riesgo de muerte (p. ej., fracción de eyección ventricular izquierda < 25%, tres o más hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en los 12 meses previos, consumo pico de oxígeno < 12 ml/kg por minuto, dependencia de terapia inotrópica intravenosa, disfunción progresiva de órgano blanco y deterioro de la función ventricular derecha) para decidir quién debe considerarse para soporte circulatorio mecánico.

Organización de la atención y monitorización remota

Múltiples estudios han demostrado que la atención organizada, guiada por enfermería y multidisciplinaria puede mejorar los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca, particularmente al reducir la recurrencia de hospitalizaciones. Por lo tanto, se recomienda que todos los pacientes con insuficiencia cardíaca se apunten a un programa de tratamiento de la enfermedad. El abor-

TABLA 53-7 INDICACIONES DE TRASPLANTE CARDÍACO

- Shock cardiogénico refractario que requiera soporte inotrópico intravenoso continuo o soporte mecánico circulatorio con un balón de contrapulsación intraaórtico, oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial o dispositivos de asistencia ventricular izquierda
- Síntomas congestivos persistentes de insuficiencia cardíaca de clase IV de la New York Heart Association refractarios al tratamiento médico máximo (consumo pico de oxígeno < 10-12 ml/kg/min)
- Síntomas graves o intratables de isquemia en pacientes con enfermedad arterial coronaria no pasible de revascularización percutánea o quirúrgica
- Arritmias con riesgo de muerte recurrentes refractarias a la terapia médica, ablación con catéter, implante de desfibrilador intracardíaco o una combinación de estos
- Cardiopatía congénita con grave disfunción ventricular o que no puede ser corregida o paliada por tratamiento quirúrgico o médico

Tomado de Mancini D, Naka Y. Cardiac transplantation. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.

TABLA 53-8 CRITERIOS DE CONTRAINDICACIÓN PARA UN TRASPLANTE CARDÍACO

- Contraindicaciones absolutas
 - Enfermedad sistémica con expectativa de vida limitada a pesar del trasplante cardíaco que incluye:
 - Malignidad activa o reciente de órgano sólido o sangre
 - Disfunción renal o hepática irreversible en pacientes considerados solo para trasplante cardíaco
 - Enfermedad pulmonar obstructiva grave (VEF₁ < 1 l/min)
 - Enfermedades multisistémicas activas
 - Hipertensión pulmonar fija con gradiente medio transpulmonar > 5 mmHg o resistencia vascular pulmonar > 6 unidades de Wood refractaria a vasodilatadores, agentes inotrópicos parenterales, inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5, antagonistas del receptor de la endotelina o dispositivo de asistencia mecánica
- Contraindicaciones relativas
 - Edad > 72 años
 - Cualquier infección activa (con excepción de infección relacionada con dispositivo en receptores de dispositivo de asistencia ventricular)
 - Úlcera péptica activa
 - Diabetes mellitus con afectación moderada de un órgano diana (neuropatía, nefropatía o retinopatía)
 - Enfermedad vascular periférica o cerebrovascular grave
 - Obesidad mórbida (IMC > 35) o caquexia (IMC < 18)
 - Alteración renal crónica significativa con creatinina > 2,5 mg/dl o aclaramiento de la creatinina < 25 ml/min*
 - Alteración hepática significativa con bilirrubina > 2,5 mg/dl, valores plasmáticos de transaminasas > 3 veces el valor normal, INR > 1,5 sin warfarina
 - Disfunción pulmonar grave con VEF₁ < 40% normal
 - Infarto pulmonar reciente dentro de 6-8 semanas
 - Trastorno neurológico o neuromuscular irreversible
 - Enfermedad mental activa o inestabilidad psicosocial
 - Abuso de drogas, tabaco o alcohol en los últimos 6 meses
 - Coagulopatías significativas

*Puede ser adecuado para trasplante cardíaco si el soporte inotrópico y el manejo hemodinámico generan una creatinina < 2 mg/dl y aclaramiento de creatinina > 50 ml/min. El trasplante también puede considerarse como un trasplante combinado cardíaco-renal.

IMC, índice de masa corporal; INR, índice normalizado internacional; VEF₁, volumen espiratorio forzado en un segundo.

Tomado de Mancini D, Naka Y. Cardiac transplantation. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.

daje más exitoso para el tratamiento de la enfermedad parece incluir educación de los pacientes, sus familias y cuidadores sobre la insuficiencia cardíaca y su tratamiento (incluida la dosificación flexible de diuréticos y reforzando la importancia de la adherencia), reconocer (y actuar sobre) signos precoces de deterioro (disnea, ganancia súbita de peso, edema) y optimizar los tratamientos farmacológicos probados. Un abordaje basado en el hogar más que en el hospital puede ser mejor, aunque se requieren ensayos para comparar este tipo de intervenciones directamente. Incluso el seguimiento telefónico es de valor.¹⁵ Nuevas tecnologías que permiten la telemonitorización no invasiva de mediciones fisiológicas desde el domicilio (p. ej., frecuencia cardíaca y ritmo, presión arterial, temperatura, frecuencia respiratoria, peso y contenido de agua corporal estimado) y dispositivos implantados, los cuales coleccionan datos similares y pueden ser interrogados remotamente, también están evaluándose como asistencia para la monitorización y el tratamiento, pero los ensayos hasta ahora no han arrojado resultados consistentes. A pesar de la utilidad del péptido natriurético cerebral (BNP) en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y como una medida pronóstica, el tratamiento guiado por valores de BNP no ha demos-

TABLA 53-9 ASPECTOS QUE SE DEBEN DISCUTIR CON UN PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDÍACA Y CON SU FAMILIA Y CUIDADORES

CONSEJOS GENERALES

Explicar qué es la insuficiencia cardíaca y por qué ocurren los síntomas
 Causas de insuficiencia cardíaca
 Cómo reconocer los síntomas
 Qué hacer si aparecen los síntomas
 Pesarse (para identificar la retención de líquidos)

RAZÓN FUNDAMENTAL DE LOS TRATAMIENTOS

Importancia de la adherencia a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos (p. ej., dieta)
 Consejos sobre el tabaquismo
 Pronóstico

ASESORAMIENTO SOBRE FÁRMACOS

Razón fundamental (p. ej., beneficios de cada uno de los fármacos)
 Dosis y tiempo de administración
 Posibles efectos adversos (y qué acción tomar en caso que sucedan)
 Qué hacer en caso de olvidar o saltar una dosis
 Autogestión (p. ej., dosificación flexible de diuréticos)

REPOSO Y EJERCICIO

Reposo
 Ejercicio y actividades relacionadas con el trabajo
 Actividad física diaria
 Actividad sexual
 Rehabilitación

ASPECTOS PSICOSOCIALES

Depresión
 Función cognitiva
 Apoyo social

VACUNACIONES E INMUNIZACIONES

Gripe
 Neumococo

OTROS

Viajar
 Conducir
 Hábitos dietarios y sociales
 Control de la ingesta de sodio cuando sea necesario (p. ej., algunos pacientes con insuficiencia cardíaca grave)
 Evitar líquidos en exceso en la insuficiencia cardíaca grave
 Evitar la ingesta excesiva de alcohol y drogas ilícitas

Modificado de McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-1847.

trado en ensayos aleatorizados ser consistentemente mejor que el estándar, la atención basada en la evidencia. Por el contrario, en un ECA moderadamente extenso, el tratamiento basado en los datos hemodinámicos transmitidos desde un sensor de presión arterial pulmonar implantable redujo las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en un 30% en un período de 6 meses. ■

Educación

La educación del paciente, la familia y los cuidadores es importante (tabla 53-9). La autodetección de signos y síntomas precoces de deterioro permite una intervención precoz. El asesoramiento sobre el apropiado uso de las terapias, con énfasis en la adherencia, es crítico.

Se encuentra disponible por parte de múltiples fuentes de confianza material de utilidad orientado al paciente: Heart Failure Society of America (<http://www.hfsa.org/patient/patient-tools/>), American Heart Association (http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/Heart-Failure_UCM_002019_SubHomePage.jsp), National Heart, Lung and Blood Institute (http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Hf/HF_WhatIs.html), Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (http://www.heartfailurematters.org/en_GB) y otras organizaciones.

Asesoramiento sobre el uso de medicación

Cuando corresponda, al paciente se le debe enseñar cómo ajustar la dosis de diuréticos dentro de límites individualizados. La dosis debe incrementarse (o añadir un diurético suplementario) si existe evidencia de retención de líquidos (síntomas de congestión) y disminuirse si existe evidencia de hipovolemia (p. ej., incremento de la sed asociado con pérdida de peso o mareos posturales, especialmente durante estaciones calurosas o una enfermedad que cause disminución de la ingesta de líquidos o pérdida de sodio y agua). Si la hipovolemia es más marcada, las dosis de otras medicaciones también deberán reducirse.

Los efectos esperados, beneficiosos y adversos, de otros fármacos también deben explicarse detalladamente (p. ej., posible asociación de tos con IECA). Es de utilidad informar a los pacientes de que la mejoría con muchos fármacos es gradual y puede volverse completamente aparente solo después de varias semanas o incluso meses de tratamiento. También es importante explicar la necesidad de titulación gradual con un IECA, ARA, IRAN y β -bloqueantes a un nivel de dosis deseado, lo cual puede llevar semanas o incluso meses. Se debe aconsejar a los pacientes no consumir AINE sin consultar previamente y ser cuidadosos respecto al uso de preparados herbales u otros no patentados (cap. 34).

Adherencia

La educación y el asesoramiento del paciente, el cuidador y la familia promueven la adherencia, la cual se asocia con mejores resultados. La adherencia farmacológica también puede conseguirse con visitas domiciliarias, programas de seguimiento especializado y ayudas farmacéuticas, como cajas con dosis asignadas (de organización de píldoras).

Modificación del estilo de vida

Ejercicio

El ejercicio aeróbico a medida, estructurado y supervisado es seguro y mejora la capacidad funcional y la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca. Una apropiada prescripción de ejercicio también puede reducir las hospitalizaciones y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. De estar disponible, la actividad física o el entrenamiento regular están recomendados para todos los pacientes con insuficiencia cardíaca que sean capaces de participar.

Dieta, nutrición y alcohol

La mayoría de las directrices abogan por evitar alimentos con contenido relativamente elevado de sal con la creencia de que eso puede reducir la necesidad de terapia diurética. Esta recomendación se basa en la experiencia clínica, la cual sugiere que la ingesta excesiva de sodio puede ser un precipitante de descompensación clínica. Algunos sustitutos de sal presentan alto contenido de potasio, lo cual puede llevar a hiperpotasemia.

La restricción en la ingesta de líquidos está indicada solo durante episodios de descompensación asociados con edema periférico o hiponatremia. En estas situaciones, la ingesta diaria debería restringirse a 1,5-2 l para ayudar a facilitar la reducción del volumen de líquido extracelular y para evitar la hiponatremia.

La reducción del peso excesivo reducirá el trabajo del corazón y puede disminuir la presión arterial (cap. 70). Por el contrario, la malnutrición es común en la insuficiencia cardíaca grave, y el desarrollo de caquexia cardíaca es un signo ominoso. La reducción en la ingesta de comida en ocasiones está causada por náuseas (p. ej., relacionado con el uso de digoxina o por congestión hepatoesplénica) o hinchazón abdominal (p. ej., debida a ascitis). En estos casos, pequeñas y frecuentes comidas y líquidos altos en proteínas y calorías pueden ser de utilidad. En la insuficiencia cardíaca grave descompensada, alimentarse y agacharse puede ser dificultoso debido a la disnea—también llamada «bendopnea».

Se piensa que la ingesta moderada de alcohol no es dañina en la insuficiencia cardíaca, aunque la ingesta excesiva puede causar miocardiopatía y arritmias auriculares en individuos susceptibles. En pacientes con sospecha de miocardiopatía alcohólica, la abstinencia estricta puede mejorar la función cardíaca.

Tabaquismo

Fumar tabaco causa vasoconstricción periférica, lo cual es perjudicial en la insuficiencia cardíaca. Se piensa que la terapia de reemplazo de nicotina (cap. 29) es segura en la insuficiencia cardíaca. La seguridad del bupropión en la insuficiencia cardíaca es incierta, especialmente debido a que se conoce que incrementa la presión arterial, y la vareniclina puede incrementar el riesgo cardiovascular.

Actividad sexual

No es necesario restringir la actividad sexual en pacientes con insuficiencia cardíaca compensada, aunque la disnea puede ser limitante. En el varón con disfunción eréctil (cap. 221), el tratamiento con un inhibidor de fosfodiesterasa de tipo 5 de monofosfato de guanosina cíclico puede ser útil, pero estos fármacos no pueden ingerirse dentro de las 24 h posteriores al consumo de nitratos, y estos no deben reiniciarse hasta 24 h después. Se debe tener precaución cuando se utiliza sildenafil u otro inhibidor de la fosfodiesterasa 5 junto con sacubitril/valsartán debido al riesgo de hipotensión.

Conducir

Los pacientes con insuficiencia cardíaca pueden continuar conduciendo, siempre que su enfermedad no induzca disnea indebida, fatiga u otros síntomas incapacitantes. A los pacientes con historia reciente de síncope, cirugía cardíaca, intervención coronaria percutánea o implante de dispositivo debería restringírseles conducir, al menos temporalmente, de acuerdo con las regulaciones locales. Los pacientes con una licencia ocupacional o comercial también pueden ser sujetos de restricciones adicionales.

Viajar

Es poco probable que vuelos cortos causen problemas a un paciente con insuficiencia cardíaca compensada. Para pacientes con un DAVI, el viaje debería planearse con antelación junto con el equipo de insuficiencia cardíaca. La presión de cabina generalmente se mantiene para aportar un nivel de oxígeno no menor al equivalente a 1.830 m sobre el nivel del mar, que debería tolerarse

bien en pacientes con enfermedad pulmonar grave o hipertensión pulmonar. Viajes más largos pueden causar edema en los miembros y deshidratación, debido a la pérdida insensible de líquido, agravado por bebidas cafeinadas y alcohol, y por lo tanto predisponer a trombosis venosa. Evitar la deshidratación es especialmente importante en pacientes con un DAVI, debido a que el funcionamiento de estos dispositivos es sensible al volumen sanguíneo. El ajuste de las dosis de diuréticos y otros tratamientos debe discutirse con el paciente que desea viajar a un clima cálido o a un país donde el riesgo de gastroenteritis es elevado. También se aconseja a pacientes con insuficiencia cardíaca que lleven una lista de los medicamentos que ingieren e información de contacto para su centro de atención y las tarjetas de dispositivos para la seguridad aeroportuaria. En los que tienen un DAVI, puede ser recomendable el contacto con el centro de atención del sitio de destino del paciente.

Comorbilidad

Afecciones comórbidas, las cuales son comunes e importantes en pacientes con insuficiencia cardíaca, pueden deberse a la enfermedad cardiovascular subyacente que causó o contribuyó a la insuficiencia cardíaca (p. ej., hipertensión, enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus), pueden surgir como complicaciones de insuficiencia cardíaca (p. ej., arritmias) o pueden resultar de un efecto adverso del tratamiento administrado para la insuficiencia cardíaca (p. ej., gota). Las causas exactas de otras comorbilidades en la insuficiencia cardíaca, como diabetes (cap. 216), depresión (cap. 369), apnea del sueño (cap. 377), disfunción renal (cap. 121) y anemia (cap. 149), son complejas e inciertas. Estas y otras afecciones comórbidas, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma, son importantes debido a que son un determinante mayor de pronóstico y pueden limitar el uso de ciertos tratamientos para la insuficiencia cardíaca (p. ej., disfunción renal que limite el uso de IECA o asma que limite el uso de β -bloqueantes), y porque el tratamiento de las comorbilidades puede afectar a la estabilidad de la insuficiencia cardíaca (p. ej., AINE necesarios para afecciones reumáticas pueden causar retención de sal y agua y disfunción renal). Tanto la prevención (p. ej., diabetes mellitus) como el tratamiento (p. ej., anemia) de las comorbilidades están siendo evaluados como potenciales nuevos objetivos terapéuticos en la insuficiencia cardíaca.

Angina e isquemia

Los β -bloqueantes son beneficiosos tanto para el tratamiento de la angina (cap. 62) como para la insuficiencia cardíaca. De manera similar, la ivabradina, la cual reduce la frecuencia cardíaca por inhibición de la corriente I_f en el nodo sinusal, también es beneficiosa tanto en la angina como en la insuficiencia cardíaca. Los nitratos alivian la angina, pero por sí mismos no han mostrado ser importantes en la insuficiencia cardíaca crónica. Los bloqueantes de los canales de calcio por regla general deberían evitarse en insuficiencia cardíaca debido a que poseen una acción cronótropa negativa y causan edema periférico; solo el amlodipino ha demostrado no tener efectos adversos en supervivencia, pero puede incrementar el riesgo de edema pulmonar. La trimetacina, la ranolacina y el nicorandil son fármacos antianginosos que están disponibles en ciertos países; su seguridad en pacientes con insuficiencia cardíaca es incierta. La revascularización percutánea y quirúrgica (cap. 65) es también importante para el alivio de la angina en pacientes seleccionados con insuficiencia cardíaca (v. más adelante). La cirugía de revascularización miocárdica (*bypass*) puede reducir el riesgo de muerte por causas cardiovasculares y hospitalización cardiovascular (incluida hospitalización por insuficiencia cardíaca) en pacientes insuficientes cardíacos seleccionados con angina y fracción de eyección reducida.■

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (cap. 58) puede ser la causa o una consecuencia de insuficiencia cardíaca en un paciente que se presenta con fibrilación y una respuesta ventricular rápida, y distinguirla puede ser difícil, especialmente debido a que la fibrilación auricular prolongada puede llevar a una miocardiopatía relacionada con la frecuencia. La tirotoxicosis (cap. 213) y la valvulopatía mitral (cap. 66), especialmente la estenosis, deben excluirse. Debe considerarse también el abuso de alcohol. Los β -bloqueantes y la digoxina se administran para controlar la frecuencia ventricular. El paciente debe ser estrictamente supervisado después del inicio de estos tratamientos, ya que una disfunción sinusal subyacente puede incrementar el riesgo de bradicardia. Si el paciente se presenta de manera emergente con insuficiencia cardíaca grave o isquemia miocárdica, debe considerarse cardioversión eléctrica o farmacológica urgente (cap. 60). Por lo demás, existe poca o nula evidencia que apoye una estrategia de restaurar el ritmo sinusal sobre el control de frecuencia ventricular en la mayoría de los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca (cap. 58). Un ECA de tamaño modesto mostró que la ablación con catéter puede reducir las hospitalizaciones y la mortalidad en pacientes seleccionados con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular,■ pero estos hallazgos requieren confirmación en ensayos adicionales. Si la terapia farmacológica fracasa en controlar la frecuencia ventricular, puede requerirse ablación del nodo auriculoventricular y estimulación (cap. 60). Existe una gran indicación para profilaxis de tromboembolia con un anticoagulante directo o warfarina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente (cap. 58).

Asma y obstrucción reversible de la vía aérea

El asma es una contraindicación para el uso de un β -bloqueante, pero la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 82)

pueden tolerar un β -bloqueante. La congestión pulmonar puede imitar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La administración sistémica de un corticoesteroide para tratar una obstrucción reversible de la vía aérea puede causar retención de sodio y agua y exacerbar la insuficiencia cardíaca, mientras que la terapia inhalatoria se tolera mejor.

Diabetes mellitus

La prevalencia y la incidencia de diabetes mellitus son elevadas en la insuficiencia cardíaca, y el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 puede reducirse con IECA y ARA. El tratamiento con β -bloqueantes no está contraindicado y es beneficioso en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca. En pacientes que tienen insuficiencia cardíaca y diabetes de tipo 2, el uso de sacubitril/valsartán reduce los niveles de hemoglobina glucosilada y la necesidad de instaurar tratamiento con insulina comparado con el uso de un IECA.

Para pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca, lo ideal sería utilizar medicamentos que no empeoren o que incluso mejoren los síntomas y el pronóstico de la insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, ni la insulina ni los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) (AR GLP-1) incrementan el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, y ambos se consideran seguros en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2, los cuales reducen el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, actualmente están siendo estudiados en pacientes con insuficiencia cardíaca persistente. En comparación, varios agentes no están recomendados en pacientes con insuficiencia cardíaca grave. Las tiazolidinedionas provocan retención de sodio y agua, la metformina puede causar acidosis láctica en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, y la saxagliptina, la cual incrementa el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, debería evitarse. Aunque no existe evidencia de un riesgo similar con otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, este grupo de fármacos tampoco estaría recomendado.

Función tiroidea anormal

Tanto la tirotoxicosis como el hipotiroidismo pueden causar insuficiencia cardíaca (y la tirotoxicosis puede causar fibrilación auricular, la cual puede precipitar insuficiencia cardíaca). La amiodarona también puede inducir tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo, y este último es particularmente difícil de diagnosticar. El riesgo de disfunción tiroidea puede ser menor con el empentado agente antiarrítmico dronedarona, pero esta incrementa la mortalidad en la insuficiencia cardíaca grave y debe evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca en estadios C o D o insuficiencia cardíaca descompensada reciente.

Gota

Hiperuricemia y gota (cap. 257) son comunes en la insuficiencia cardíaca y pueden estar causadas o agravadas por el tratamiento diurético. Los ataques agudos de gota se tratan mejor con colchicina, esteroides orales o esteroides intraarticulares más que con AINE. El alopurinol puede prevenir ataques de gota con mayor seguridad que el febuxostat.■

Disfunción renal

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan una tasa de filtrado glomerular reducida. Los IECA, los ARA, el sacubitril/valsartán y los antagonistas del receptor mineralocorticoide habitualmente causan una preoz, aunque pequeña, reducción en la tasa de filtrado glomerular y elevación de los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico en la sangre y creatinina, el cual, en caso de ser limitado, no debería llevar a la discontinuación del tratamiento. Sin embargo, marcados incrementos de nitrógeno ureico en la sangre y creatinina deberían sugerir considerar una estenosis de la arteria renal subyacente (cap. 116). La disfunción renal también puede estar causada por depleción de sodio y agua (p. ej., debido a diuresis excesiva, diarrea y vómitos), que lleva a hipovolemia relativa e hipotensión. Por el contrario, la congestión venosa renal puede contribuir al deterioro renal en pacientes con marcada sobrecarga de volumen. Agentes nefrotóxicos, como los AINE, también son una causa común de disfunción renal en la insuficiencia cardíaca.

Obstrucción prostática

Para la enfermedad prostática (cap. 120), un inhibidor de la 5α -reductasa puede ser preferible a un antagonista α -adrenorreceptor, el cual puede causar hipotensión y retención de sal y agua. Un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 es una alternativa, pero no puede utilizarse en pacientes que estén tomando nitratos y solo con precaución en los que toman sacubitril/valsartán. La obstrucción prostática también debería considerarse en pacientes masculinos con deterioro de la función renal.

Anemia

Una anemia normocítica normocrómica (cap. 149) es común en la insuficiencia cardíaca, en parte debido a la elevada prevalencia de disfunción renal. La malnutrición y la pérdida de sangre también pueden contribuir. Tres ECA a corto plazo mostraron que el tratamiento con hierro intravenoso con carboximaltosa férrica mejoró la calidad de vida con un perfil seguro, redujo los síntomas e incrementó la capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica de clases II a III de la NYHA y deficiencia de hierro, pero otro ensayo no demostró beneficio con hierro oral. El agente estimulador de la eritropoyesis darbepoetina no es beneficioso en pacientes insuficientes cardíacos con anemia.

Depresión

La depresión (cap. 369) es común en pacientes con insuficiencia cardíaca, quizás en parte debido a la alteración del eje hipotalámico-hipofisario y otras vías neuroquímicas, pero también como resultado del aislamiento social y la adaptación a la enfermedad crónica. La depresión se asocia con peor estado funcional, adherencia reducida al tratamiento y pobres resultados clínicos. Tanto la intervención psicosocial como el tratamiento farmacológico son de utilidad. Se cree que los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina son el agente farmacológico mejor tolerado, mientras que los antidepresivos tricíclicos deberían evitarse debido a sus acciones anticolinérgicas y potencial causa de arritmias.

Apnea del sueño

La respiración alterada del sueño, incluida la apnea obstructiva y la apnea central del sueño (cap. 377), son comunes en pacientes con insuficiencia cardíaca. La presión positiva continua en la vía aérea puede mejorar los síntomas de apnea obstructiva del sueño en pacientes seleccionados (cap. 377), pero la servoventilación adaptativa incrementa el riesgo de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca y apnea central del sueño.

Fármacos que se deben utilizar con precaución en la insuficiencia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente si es grave, habitualmente presentan disfunción renal y hepática, por lo que cualquier fármaco excretado predominantemente por los riñones o metabolizado por el hígado puede acumularse (cap. 26). Similarmente, debido a su extensa comorbilidad, los pacientes con insuficiencia cardíaca inevitablemente se tratan con múltiples fármacos, lo que incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas.

Los fármacos que deben evitarse, de ser posible, en la insuficiencia cardíaca incluyen la mayoría de los fármacos antiarrítmicos (incluida la dronedarona, aunque pueden utilizarse la amiodarona y la dofetilida), la mayoría de los bloqueantes de los canales de calcio (con la posible excepción del amlodipino, aunque este fármaco puede incrementar el riesgo de edema pulmonar), corticoesteroides, AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, tiazolidinedionas, saxagliptina, metformina, muchos antipsicóticos (p. ej., clozapina) y antihistamínicos. La Food and Drug Administration de EE. UU. recientemente planteó la preocupación de que el agonista de dopamina pramipexol utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (cap. 381) también puede incrementar el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Algunos sustitutos de la sal contienen cantidades sustanciales de potasio y deben utilizarse con cautela. Otros componentes de la dieta (p. ej., zumo de pomelo y arándano) y suplementos como la hierba de San Juan pueden interactuar con fármacos ingeridos por el paciente con insuficiencia cardíaca, especialmente warfarina y digoxina. Los antagonistas del α -adrenorreceptor, habitualmente administrados para síntomas prostáticos (cap. 120), pueden causar hipotensión y retención de líquidos. Una serie de fármacos oncológicos, incluido el trastuzumab, pueden agravar la insuficiencia cardíaca (v. tabla 169-4).

Subtipos de insuficiencia cardíaca

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda preservada

Aunque todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática comparten una constelación de signos y síntomas, capacidad física alterada y calidad de vida reducida, algunos presentan fracción de eyección ventricular izquierda preservada (generalmente $> 45\%$),¹⁴ y se piensa que muchos tienen disfunción diastólica (cap. 52). La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada habitualmente tiene una causa diferente a la de insuficiencia cardíaca sistólica y una mejor tasa de supervivencia (caps. 47, 52, y 54). La distinción es importante, sin embargo, debido a que la mayoría de los ECA que generaron la evidencia para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca solo incluyeron pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda reducida. El tratamiento del trastorno subyacente, cardiovascular u otros, que contribuye a la insuficiencia cardíaca sintomática en estadio C y en estadio D con fracción de eyección ventricular izquierda preservada, como hipertensión, isquemia miocárdica y diabetes, es crítico, así como para los estadios A y B (v. anteriormente). En pacientes con fibrilación auricular, el control de la frecuencia ventricular con un β -bloqueante o limitar la frecuencia con un bloqueante de los canales de calcio (o restauración del ritmo sinusal) puede ser de ayuda (cap. 58). Los diuréticos se utilizan empíricamente para el tratamiento de la retención de sodio y agua, de acuerdo con los mismos principios que en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda reducida. El tratamiento con el antagonista del receptor mineralocorticoide espironolactona puede disminuir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y puede ser beneficioso en la reducción de la muerte cardiovascular.¹⁵ Ensayos pequeños en pacientes en ritmo sinusal muestran que el bloqueante de los canales de calcio verapamilo puede mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección ventricular izquierda preservada, pero no ha mostrado reducción de la mortalidad. En pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada, la ivabradina no mostró beneficios en la capacidad de ejercicio, y el tratamiento con mononitrato de isosorbida tiende a empeorar los niveles de actividad.¹⁶

En un pequeño ECA, un dispositivo intracardiaco transcáteter para crear un *shunt* interauricular izquierda-derecha redujo la presión auricular izquierda en

reposo y durante el ejercicio.¹⁵ Sin embargo, ensayos de mayores dimensiones son necesarios para valorar la eficacia y la seguridad a largo plazo.

Insuficiencia cardíaca secundaria a valvulopatía

La insuficiencia cardíaca también puede surgir como resultado de una valvulopatía insuficiente o estenótica (cap. 66). A veces puede ser difícil determinar si la insuficiencia mitral es primaria o secundaria en un paciente con insuficiencia cardíaca y dilatación ventricular izquierda, aunque el antecedente de valvulopatía previa o fiebre reumática puede sugerir un problema valvular primario. El objetivo del tratamiento de la valvulopatía primaria es la prevención de insuficiencia cardíaca con reparación o reemplazo quirúrgico de la válvula o válvulas enfermas (cap. 66). El desarrollo de insuficiencia cardíaca evidente es un signo ominoso, que en ocasiones requiere reemplazo valvular de emergencia (p. ej., estenosis aórtica), pero a veces la indicación de dicho reemplazo valvular puede que no sea posible (p. ej., debido a hipertensión pulmonar grave).

Estenosis aórtica

La evaluación de la válvula aórtica (cap. 66) puede ser difícil en pacientes con deterioro de la función sistólica ventricular izquierda. Tales pacientes pueden presentar un gasto cardíaco insuficiente para generar un alto gradiente incluso a través de una válvula gravemente estenótica. Por el contrario, una válvula aórtica calcificada y degenerada, pero no estenótica, puede parecer estenosada simplemente debido a que no abre normalmente en pacientes con muy bajo gasto cardíaco. Un área valvular calculada aporta una mejor valoración de la gravedad de la estenosis aórtica en estos pacientes. La ecocardiografía de estrés (cap. 49) puede ayudar en la valoración de recuperación ventricular potencial posterior a la resolución de la estenosis aórtica. Se debe tener consideración sobre si la concomitancia de isquemia miocárdica puede estar contribuyendo a la depresión reversible de la función sistólica. El reemplazo valvular transcáteter es una técnica valiosa en pacientes con estenosis aórtica, pero que presentan un riesgo muy elevado para reemplazo valvular a cielo abierto.

Insuficiencia mitral

La insuficiencia mitral puede ser una causa primaria (orgánica) o una manifestación secundaria (funcional) en un paciente con insuficiencia cardíaca y dilatación ventricular izquierda (cap. 66). En la insuficiencia mitral primaria, la cirugía en ocasiones dará lugar a una mejoría clínica, pero algunos pacientes con disfunción ventricular izquierda avanzada no alcanzarán un beneficio sustancial (p. ej., cirugía de válvula mitral en un paciente con insuficiencia mitral grave de larga data). La reparación es preferible al reemplazo,¹⁷ aunque ningún procedimiento ha probado mejorar la supervivencia. Generalmente, la terapia médica y con dispositivos (p. ej., TRC) se prefiere sobre la cirugía valvular aislada en la insuficiencia secundaria.

El papel de la reparación valvular mitral percutánea es aún incierto y está siendo investigado. Dos ensayos recientes han reportado hallazgos contradictorios,^{18,19} pero uno sugiere que este abordaje puede reducir el riesgo de muerte y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes cuidadosamente seleccionados.

Insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada no isquémica

Los pacientes con insuficiencia cardíaca y arterias coronarias normales deben ser evaluados en busca de causas reversibles. La hipertensión no tratada hoy en día es una causa inusual de miocardiopatía dilatada en EE. UU., pero alguna vez fue la principal causa en EE. UU. y sigue siendo una consideración mayor en muchas partes del mundo. Las miocardiopatías infiltrativas (p. ej., hemocromatosis, amiloide, sarcoide) y arteritis en ocasiones tienen terapias recomendadas específicas (caps. 54, 89, 179, y 201). La enfermedad de Chagas (cap. 326) debe considerarse en pacientes provenientes de regiones endémicas. El alcohol y otras toxinas (p. ej., agentes quimioterápicos) son otra causa reconocida de miocardiopatía dilatada. La miocardiopatía dilatada también puede desarrollarse en el período periparto. La mayoría de los casos de miocardiopatía dilatada no isquémica habitualmente se etiquetan como «idiopáticos» (p. ej., no se puede determinar ninguna etiología específica), aunque muchos pueden tener un origen genético, especialmente en presencia de antecedentes familiares. En muchos centros se realizan pruebas genéticas de rutina en pacientes jóvenes con miocardiopatía dilatada inexplicada, especialmente en individuos con antecedentes familiares de insuficiencia cardíaca o muerte súbita y en los que tienen enfermedad del sistema de conducción (p. ej., bloqueo completo de rama). Independientemente de la etiología, la miocardiopatía dilatada no isquémica debería tratarse del mismo modo que la miocardiopatía dilatada isquémica.

Insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía hipertrófica

La insuficiencia cardíaca puede manifestarse en pacientes con miocardiopatía hipertrófica debido a disfunción diastólica predominantemente, asociado a insuficiencia mitral, o el desarrollo de disfunción sistólica. El abordaje de la miocardiopatía hipertrófica y sus complicaciones es habitualmente muy diferente del manejo de la miocardiopatía dilatada (cap. 54), por lo que se remarca la importancia de la ecocardiografía en la evaluación del paciente con insuficiencia cardíaca.

Seguimiento tras el alta del paciente

En los pacientes enviados a su casa desde el hospital, el plan del alta y el tratamiento subsiguiente para reducir el riesgo de reingreso son importantes. Idealmente, debe haberse identificado un régimen diurético oral efectivo, y debe haberse alcanzado una estabilidad bioquímica y de volumen. Esta optimización del estatus de volumen y el desarrollo de un régimen oral estable previo al alta están pensados para reducir el riesgo de reingreso precoz. El tratamiento con un IECA (o ARA o IRAN), un β -bloqueante y un antagonista del receptor mineralocorticoide, según corresponda, también debe iniciarse y titularse en el paciente estabilizado antes del alta. El seguimiento al alta del paciente debe ser pautado para asegurar que cualquiera de estos tratamientos que no se han iniciado antes del alta se inicien y que la dosis de cada droga se incremente y se tolere hasta el objetivo apropiado.

La clave para el seguimiento exitoso es el cuidadoso rastreo de síntomas clínicos y el peso del paciente, el cual frecuentemente implica interrogar no solo al paciente, sino a los miembros de la familia, quienes pueden estar más atentos a cambios en el estado del paciente que el paciente mismo. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca establecida basado en valores del péptido natriurético no parece mejorar los resultados comparado con el mejor cuidado estándar.¹⁵ La continuidad de la atención y transiciones sin fisuras del paciente de un contexto hospitalario a uno domiciliario son aspectos cruciales del abordaje óptimo. Pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y pacientes que requieren hospitalización frecuente precisan especial atención. Programas que proveen rastreo telefónico del peso y síntomas diarios pueden detectar deterioro a tiempo de intervenir antes de la necesidad de hospitalización, y el implante de un monitor de presión arterial pulmonar puede ser valioso en pacientes seleccionados. Aunque estos programas pueden ser costosos, varias evaluaciones los han hallado coste-efectivos. Debido a que la atención de estos pacientes requiere experiencia y pericia considerable, se han desarrollado programas y centros especializados en el tratamiento de la enfermedad que pueden aportar un beneficio adicional en comparación con la atención tradicional.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca ha mejorado con los avances en el tratamiento. Aunque es difícil predecir un pronóstico en pacientes individuales, hasta hace poco los pacientes con síntomas en reposo (clase IV de la NYHA) tenían una tasa anual de mortalidad del 30-50%, los pacientes sintomáticos con actividad leve (clase III) tenían tasa anual de mortalidad del 10-20% y los pacientes con síntomas solo con actividad moderada (clase II) tenían una tasa anual de mortalidad del 5-10%. Las tasas de mortalidad son más altas en pacientes ancianos, hombres, pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda reducida¹⁶ o enfermedad arterial coronaria subyacente, y pacientes con niveles plasmáticos más elevados de cierto biomarcadores (p. ej., péptidos natriuréticos y troponina de alta sensibilidad).^{17,18}

Consideraciones al final de la vida

Aunque predecir la trayectoria de la enfermedad en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada es particularmente difícil, habitualmente es aparente cuando un paciente ha progresado a insuficiencia cardíaca de estado final, comúnmente asociada con insuficiencia renal concomitante. En estas circunstancias, los expertos del equipo de cuidados paliativos puede ser de especial utilidad (cap. 3).¹⁹ Se encuentran disponibles sitios web útiles que aportan información sobre cuidados paliativos relevantes para la insuficiencia cardíaca (<http://www.goldstandardsframework.org.uk/>, y <http://www.palliativecarescotland.org.uk/content/links>, <https://www.hospiceuk.org/what-we-offer/clinical-and-care-support/heart-failure-and-hospice-care>). Medicaciones como opioides parenterales (con un antiemético) y benzodiacepinas pueden ser de particular utilidad para aliviar la disnea, la ansiedad y el dolor producto de la ascitis, la congestión hepática, el edema de los miembros inferiores y los puntos de presión. En esta etapa de la enfermedad del paciente puede ser apropiado discutir la posibilidad de retirar el tratamiento convencional, la desactivación de un DAI y evitar descargas eléctricas no deseadas y no placentaras, y una orden de no reanimar si el paciente y otros involucrados en el cuidado del paciente están de acuerdo con que el tratamiento de confort es apropiado.¹⁹ El cuidado en un hospicio puede ser una elección por algunos llegado este punto.

ORIENTACIONES FUTURAS

Se están investigando múltiples abordajes experimentales que emplean biología regenerativa, pero ninguno ha generado suficiente información para garantizar su uso clínico. La terapia con dispositivos continúa avanzando, y el desarrollo de un corazón artificial total continúa siendo una meta a largo plazo.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435-443.
- A2. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2:775-781.
- A3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
- A4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.
- A5. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:877-886.
- A6. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-242.
- A7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
- A8. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:26-35.
- A9. Burnett H, Earley A, Voors AA, et al. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2017;10:1-12.
- A10. Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol*. 2018;3:225-234.
- A11. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, et al. Aliskiren, enalapril, or aliskiren and enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2016;374:1521-1532.
- A12. Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2018;379:1332-1342.
- A13. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797-805.
- A14. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376:1956-1964.
- A15. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-1230.
- A16. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, et al. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104:144-150.
- A17. Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014;370:1694-1701.
- A18. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369:1395-1405.
- A19. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-1520.
- A20. Kobashigawa J, Patel J, Azarbal B, et al. Randomized pilot trial of gene expression profiling versus heart biopsy in the first year after heart transplant: early invasive monitoring attenuation through gene expression trial. *Circ Heart Fail*. 2015;8:557-564.
- A21. Som R, Morris PJ, Knight SR. Graft vessel disease following heart transplantation: a systemic review of the role of statin therapy. *World J Surg*. 2014;38:2324-2334.
- A22. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, et al. Two-year outcomes with a magnetically levitated cardiac pump in heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:1386-1395.
- A23. Pandor A, Thokala P, Gomersall T, et al. Home telemonitoring or structured telephone support programmes after recent discharge in patients with heart failure: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17:1-207.
- A24. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet*. 2016;387:453-461.
- A25. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-1520.
- A26. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-427.
- A27. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378:1200-1210.
- A28. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SE, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131:34-42.
- A29. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2015;373:2314-2324.
- A30. Ackerman MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;370:23-32.
- A31. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307-2318.
- A32. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379:2297-2306.
- A33. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:713-720.
- A34. Stienen S, Salah K, Moons AH, et al. NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)-guided therapy in acute decompensated heart failure: PRIMA II randomized controlled trial (can NT-proBNP-guided therapy during hospital admission for acute decompensated heart failure reduce mortality and readmissions? *Circulation*. 2018;137:1671-1683.
- A35. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, et al. Palliative care in heart failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:331-341.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

ENFERMEDADES DEL MIOCARDIO Y EL ENDOCARDIO

WILLIAM J. MCKENNA Y PERRY M. ELLIOTT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MIOCARDIOPATÍAS

Una minoría importante de los casos de insuficiencia cardíaca se debe a alteraciones, familiares (genéticas) o no (adquiridas), que pueden confinarse al corazón o ser trastornos multisistémicos. El término *miocardiopatía* se refiere a los trastornos del miocardio en los que el músculo cardíaco presenta alguna anomalía estructural y funcional, en ausencia de enfermedad coronaria (cap. 64), hipertensión (cap. 70), valvulopatías (cap. 66) o cardiopatías congénitas (cap. 61) que expliquen la anomalía miocárdica observada. Las miocardiopatías se clasifican en cuatro tipos principales en función de la morfología y de la fisiopatología ventriculares: miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrofica, miocardiopatía restrictiva y miocardiopatía arritmogena (fig. 54-1 y tabla 54-1). Las enfermedades que no entran en estos grupos (como la fibroelastosis endocárdica y la ausencia de compactación del ventrículo izquierdo) se denominan *miocardiopatías sin clasificar*. Puede haber fenotipos mixtos; por ejemplo, es frecuente que los pacientes con miocardiopatías hipertrofica y dilatada tengan fisiología ventricular izquierda restrictiva, o que presenten dilatación ventricular.

Miocardiopatía hipertrofica

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía hipertrofica se define como una hipertrofia ventricular izquierda no explicada, sin alteraciones de la carga (valvulopatía, hipertensión, defectos cardíacos congénitos) que expliquen la magnitud de la hipertrofia.¹ Esta enfermedad se da en todas las razas con una prevalencia del 0,2 al 0,5%.

BIOPATOLOGÍA

La miocardiopatía hipertrofica suele ser familiar, con herencia autosómica dominante. Las mutaciones en los genes de las proteínas contráctiles del sarcómero (e-tabla 54-1) son responsables del 50-60% de los casos, aproximadamente. Se han identificado más de 1.400 mutaciones diferentes, con notables variaciones en la penetración de la enfermedad y en su expresión clínica. Se ha observado un fenotipo clínico similar asociado a otros trastornos genéticos infrecuentes, como el síndrome de Noonan (cap. 61), la ataxia de Friedreich (cap. 393), la neurofibromatosis (cap. 389), la esferocitosis hereditaria (cap. 152), los trastornos de la cadena respiratoria, las enfermedades por depósito de glucógeno (cap. 196) y los trastornos del almacenamiento lisosómico (cap. 197), especialmente la enfermedad de Fabry.²

Anatomía patológica

En la forma habitual de la miocardiopatía hipertrofica autosómica dominante, la hipertrofia miocárdica suele afectar al tabique interventricular más que a otras zonas del ventrículo izquierdo. También se observan otras formas de afectación, como la concéntrica, la mesoventricular (que en ocasiones se asocia a un divertículo apical del ventrículo izquierdo) y la apical. En el 44% de los casos también hay hipertrofia del ventrículo derecho. A menudo los músculos papilares se encuentran poco desarrollados y pueden estar desplazados hacia delante, de forma que contribuyen al movimiento sistólico anterior de la valva anterior de la válvula mitral en el 25% de los pacientes, y de la valva posterior en el 10% de los casos, en reposo. A menudo la válvula mitral es anómala desde el punto de vista estructural, con elongación de la valva anterior y, en ocasiones, con inserción directa del músculo papilar en la valva anterior. La característica histológica de la miocardiopatía hipertrofica es una tríada de hipertrofia de los miocitos, desorganización de dichas células y fibrosis intersticial. La desorganización de los miocitos se refiere a la arquitectura del miocardio; los miocitos adyacentes se alinean de forma oblicua o perpendicular entre sí, junto con un aumento del colágeno intersticial. La arquitectura miofibrilar en el seno del miocito también se desorganiza. Aunque se observa desorganización de los miocitos en la estenosis aórtica, en la hipertensión de larga duración y en algunas formas de cardiopatías congénitas, se cree que una desorganización intensa (que afecte a más del 10% de los miocitos del tabique ventricular) puede ser un marcador muy específico de miocardiopatía hipertrofica. A menudo las pequeñas arterias coronarias intramurales aparecen displásicas y estrechadas debido al engrosamiento de la pared y a la hiperplasia de los miocitos lisos.

FISIOPATOLOGÍA

La anomalía de la geometría ventricular, el engrosamiento de la pared, la hipertrofia de los miocitos, la desorganización de los miocitos y de las miofibrillas y la fibrosis miocárdica

contribuyen a alterar la función diastólica del ventrículo izquierdo. El resultado neto es la elevación de las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo, la aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca y la reducción de la tolerancia del ejercicio. Las mediciones globales de la función sistólica del ventrículo izquierdo suelen ser normales, pero la disfunción miocárdica regional y el deterioro sistólico progresivo son relativamente frecuentes.

Aproximadamente el 25% de los pacientes presentan obstrucción del flujo del tracto de salida del ventrículo izquierdo, causada por el contacto entre la valva anterior de la válvula mitral y el tabique interventricular durante la sístole ventricular. Muchos pacientes sin obstrucción del flujo de salida en reposo lo presentan con maniobras de provocación fisiológicas o farmacológicas que reducen el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo o aumentan la contractilidad del ventrículo izquierdo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes no presentan síntomas, o solo presentan síntomas leves o intermitentes. La progresión de los síntomas suele ser lenta, relacionada con la edad y asociada a un deterioro gradual de la función del ventrículo izquierdo a lo largo de decenios. Menos del 5% de los pacientes presentan deterioro sintomático rápido. Los síntomas pueden comenzar a cualquier edad, incluso muchos años después de la aparición de las manifestaciones electrocardiográficas (ECG) o ecocardiográficas de la hipertrofia del ventrículo izquierdo. A veces la muerte súbita puede ser la presentación inicial, pero la mayoría de las personas con miocardiopatía hipertrofica no tienen síntomas o tienen pocos, y a menudo el diagnóstico se hace a consecuencia de un cribado familiar, de la detección accidental de un soplo cardíaco o por un ECG anómalo.

Aproximadamente del 20 al 30% de los adultos presentan dolor torácico (caps. 45 y 62) que puede desencadenarse por el esfuerzo o aparecer en reposo, o por la noche. Es habitual la angina posprandial asociada a un esfuerzo leve. La disnea de leve a moderada desencadenada por el esfuerzo es relativamente frecuente, y algunos pacientes presentan disnea paroxística nocturna que puede deberse a isquemia miocárdica transitoria o a arritmias. Aproximadamente el 20% de los pacientes presenta síncope (caps. 45 y 56), y un porcentaje similar presenta presíncope. Son frecuentes las palpaciones (cap. 56), que habitualmente se atribuyen a extrasístoles supraventriculares o ventricular o a una contracción cardíaca enérgica. Las palpaciones continuadas suelen deberse a taquiarritmias supraventriculares, pero no es habitual la presentación con una arritmia sintomática. Los pacientes con hipertrofia distal o apical tienen menos síntomas y arritmias, toleran mejor el ejercicio y su pronóstico es bueno. Pero en ocasiones hay pacientes con hipertrofia distal o apical que presentan dolor torácico resistente e intenso, o pueden debutar con arritmias supraventriculares problemáticas.

DIAGNÓSTICO

Debe obtenerse la historia familiar de hasta tres o cuatro generaciones en todos los diagnósticos nuevos de miocardiopatía, porque ayuda a determinar la probabilidad de que se trate de una enfermedad familiar y el tipo de herencia. La evaluación diagnóstica inicial incluye los antecedentes familiares, centrados en enfermedades cardíacas o muertes prematuras, una anamnesis exhaustiva centrada en los síntomas cardiovasculares, una exploración física cuidadosa, un electrocardiograma de 12 derivaciones, y un ecocardiograma bidimensional.³

La evaluación general puede aportar datos diagnósticos en pacientes cuya miocardiopatía hipertrofica se asocia a síndromes o a trastornos metabólicos. Por ejemplo, el síndrome de Noonan se caracteriza por baja estatura, retraso del desarrollo, anomalías cutáneas (manchas de café con leche), hipertelorismo, ptosis, implantación baja de las orejas con rotación de estas hacia atrás, y membranas en el cuello. Estos hallazgos también corresponden al síndrome LEOPARD, que es menos frecuente. Los angiokeratomas, la anhidrosis, los síntomas de tipo Raynaud con neuropatía, la córnea verticilada, la dilatación vascular retiniana, los acúfenos, la diarrea y la proteinuria son datos típicos de la enfermedad de Fabry (cap. 197).

La exploración física del sistema cardiovascular suele ser normal. En presencia de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, el pulso arterial con ascenso y descenso rápidos (a veces tipo *bisferiens*), el latido de la punta es sostenido o doble (reflejo de un impulso auricular palpable, seguido por la contracción del ventrículo izquierdo), y en la auscultación se escuchará un soplo sistólico de eyección, de máxima intensidad en el borde esternal izquierdo, y que se irradia al borde esternal superior derecho y al ápex (cap. 45). La mayoría de los pacientes con obstrucción del flujo del tracto de salida del ventrículo izquierdo presentan también un soplo de insuficiencia mitral, que se debe a que las valvas de la válvula mitral no coaptan debido al desplazamiento anterior de la válvula mitral en sístole. Las maniobras fisiológicas y farmacológicas que reducen la poscarga o el retorno venoso (p. ej., ponerse de pie, la maniobra de Valsalva, la inhalación de nitrato de amilo) o que aumentan la contractilidad (p. ej., un latido después de una extrasístole) aumentarán la intensidad del soplo, mientras que las maniobras que aumentan la precarga y el retorno venoso (p. ej., ponerse en cuclillas o apretar los puños) la reducirán (v. tabla 45-8). Por el contrario, en la mayoría de los pacientes que no presentan obstrucción del flujo del tracto de salida ventricular los signos físicos son limitados, y reflejan la contracción hiperdinámica (pulso de ascenso rápido) y la escasa distensibilidad de los ventrículos derecho (onda *a* prominente en la presión yugular venosa) e izquierdo (galope *S₄*, doble latido del ápex) (cap. 45).

E-TABLA 54-1 CAUSAS GENÉTICAS DE LAS MIOCARDIOPATÍAS

GEN	SÍMBOLO	HERENCIA	FENOTIPOS	FRECUENCIA ESTIMADA
PROTEÍNAS DEL SARCÓMERO				
Cadena pesada de la β -miosina cardíaca	MYH7	AD	Variable; pronóstico de moderado a grave; MCH; ACVI; MCD; miopatía distal de Laing	MCH 30-40%; MCD 4-6%
Proteína transportadora de la miosina cardíaca C	MYBPC3	AD	Se ha descrito el inicio tardío de la enfermedad; también se han publicado casos de niños con hipertrofia grave; MCD	MCH 30-40%; MCD ~1%
Troponina cardíaca T	TNNT2	AD	MCH: posible incidencia elevada de muerte súbita; MCD	MCH 10-15%; MCD 3-5%
Troponina cardíaca I	TNNI3	MCH: AD; MCD: AD, AR	MCR; MCH; MCD	MCH 2-55%; MCD < 1%
α -Tropomiosina	TPM1	AD	MCH; MCD	MCH ~1-2%; MCD < 1%
Cadena ligera de la miosina reguladora	MYL2	AD	MCH; MCD	MCH ~1%; MCD infrecuente
Actina cardíaca	ACTC	AD	MCD; ACVI; MCH	MCD ~1%; MCH ~1%
Cadena ligera de la miosina esencial	MYL3	AD	MCH; MCD	Infrecuente
Cadena pesada de la α -miosina cardíaca	MYH6	AD	MCD; MCH	MCH < 1%; MCD infrecuente
Troponina cardíaca C	TNNC	AD	MCH, MCD	Infrecuente
PROTEÍNAS DEL SARCÓMERO Y RELACIONADAS CON EL DISCO Z				
Titina	TTN	AD	MCD; MCH; MCA	MCH infrecuente; MCD 15-25%; MCA infrecuente
Atanogén 3 asociado a BCL2	BAG3	AD	MCD	2-4%
Cypher/ZASP	LDB3	AD	ACVI; MCD, MCA	MCD < 1%
Titina-cap o teletonina	TCAP	AD	MCH; MCD	MCH < 1%; MCD infrecuente
α -actinina 2	ACTN2	AD	MCH; MCD	Infrecuente
Proteína 1 con dominio de repetición de anquirina	ANKRD1	AD	MCD	Infrecuente
Proteína 3 rica en cisteína y glicina (proteína LIM cardíaca)	CSRP3	AD	MCD; MCH	Infrecuente
Proteína 1 LIM cuatro y medio	FHL1	AD	MCD	Infrecuente
Proteína 2 LIM cuatro y medio	FHL2	AD	MCD	Infrecuente
Miocenina 2	MYOZ2	AD	MCH	Infrecuente
Miopaladina	MYPN	AD	MCD	Infrecuente
Nexilina	NEXN	AD	MCH; MCD	Infrecuente
Nebulette	NEBL	AD	MCD	Infrecuente
PDZ y proteína 3 de dominio LIM	PDLIM3	AD	MCD; MCH	Infrecuente
Metavinculina	VCL	AD	MCD; MCH	Infrecuente
PROTEÍNAS DEL CITOESQUELETO				
Desmina	DES	AD, AR	MCD; desminopatías; MCD con rasgos clínicos habitualmente asociados a MCA	MCD < 1%
Distrofina	DMD	XL	MCD en distrofia muscular de Duchenne (DMD); distrofia muscular de Becker (DMB) MCD < 1%	
Caveolina 3	CAV3	AD	MCH	Infrecuente
α -cristalina B	CRYAB	AD	MCD; miopatías miofibrilares	Infrecuente
Sarcoglicanos α , β , γ y δ	SGCA, SGCB, SGCG, SGCD	SGCD: AD	MCD	Infrecuente
Filamina C	FLNC	AD	MCD; MCA; MCH; MCR; miopatía miofibrilar	MCD 1%; ACM ~5%
PROTEÍNAS NUCLEARES				
Lamina A/C	LMNA	ACVI, MCD: AD EMD2: AD EMD3: AR LGMD1B: AD MCA: AD	ACVI; MCD; MCD en distrofia muscular de Emery-Dreifuss de tipos 2 y 3 (EMD2 y EMD3); MCD en distrofia muscular de la cintura de las extremidades inferiores; MCD con rasgos clínicos habitualmente asociados a MCA	MCD 4-8%
Distrobrevina	α -DTNA	AD	MCD; ACVI	Infrecuente
Emerina	EMD	XL	MCD, distrofia muscular de Emery-Dreifuss	Infrecuente

E-TABLA 54-1 CAUSAS GENÉTICAS DE LAS MIOCARDIOPATÍAS (cont.)

GEN	SÍMBOLO	HERENCIA	FENOTIPOS	FRECUENCIA ESTIMADA
Proteína 16 con contenido de dominio PR	PRDM16	AD	ACVI; MCD	Infrecuente
Sintrofina	SNTA1	AD	MCD	Infrecuente
Cubierta nuclear 1 con repeticiones de espectrina	SYNE1	AD	MCD	Infrecuente
Cubierta nuclear 2 con repeticiones de espectrina	SYNE2	AD	MCD	Infrecuente
Proteína transmembrana 43	TMEM43	AD	MCA	Infrecuente
Timopoyetina	TMPO	AD	MCD	Infrecuente
Deficiencia de α -cinasa 3	ALPK3	AD?	MCH infantil, MCD	Infrecuente
CANALES IÓNICOS Y AFINES				
Canal del sodio cardíaco	SCN5A	AD	MCD; ACVI	MCD 1-2%
Subunidad SUR2A reguladora del canal de K(ATP) cardíaco	ABCC9	AD	MCD	Infrecuente
PROTEÍNAS DESMOSÓMICAS				
Placofilina 2	PKP2	AD, AR	MAVD	AD 30-40%; AR infrecuente
Desmogleína 2	DSG2	AD	MAVD, MCA	12-40%
Desmoplaquina	DSP	MAVD: AD Síndrome de Carvajal: AR	MAVD; MCD en el síndrome de Carvajal	MAVD 6-39%
Desmocolina 2	DSC2	AD	MAVD	Infrecuente
Placoglobina	JUP	MAVD: AD Enfermedad de Naxos: AR	MAVD; enfermedad de Naxos	Infrecuente
PROTEÍNAS DE MANEJO DEL CALCIO				
Fosfolambán	PLN	AD	MCD; MCH; MCA	Efecto fundador de MCD en los Países Bajos; por lo demás, infrecuente
Calsecustrina 2 (músculo cardíaco)	CASQ2	AD	ACVI; TVPC	Infrecuente
Junctofilina 2	JPH2	AD	MCH	Infrecuente
Receptor de rianodina cardíaca	RYR2	AD	TVPC; MAVD	Infrecuente
Calreticulina-3	CALR3	AD	MAVD, MCD	Infrecuente
PROTEÍNAS METABÓLICAS				
Amilo-1,6-glucosidasa	AGL	AR	Miocardopatía en enfermedad de Forbes	¿?
α -1,4-glucosidasa ácida	GAA	AR	Miocardopatía en enfermedad de Pompe	¿?
α -galactosidasa A	GLA	XL	MCH en enfermedad de Anderson-Fabry	¿?
Proteína de membrana asociada a lisosomas 2	LAMP2	XL	MCH en enfermedad de Danon	¿?
Proteína cinasa activada por AMP, subunidad no catalítica γ_2	PRKAG2	AD	MCH en síndrome de Wolff-Parkinson-White	¿?
Frataxina	FRDA	AR	MCH en ataxia de Friedreich	¿?
OTRAS				
Proteína 20 de unión a ARN	RBM20	AD	MCD	3-5%
Receptor muscarínico M_2	CHRM2	AD	MCD	Infrecuente
Cardiotrofina 1	CTF1	AD	MCD	Infrecuente
α T-catenina	CTNNA3	AD	MAVD	Infrecuente
Dolicol cinasa	DOLK	AD	MCD	Infrecuente
<i>Eye absent 4</i>	EYA4	AD	MCD	Infrecuente
Proteína relacionada con la fukutina	FKRP	AD, AR	MCD como parte de la distrofia muscular de la cintura inferior 21	Infrecuente
Fukutina	FKTN	AD, AR	MCD; distrofia de la cintura inferior	Infrecuente
Proteína 1 con dominio de dedo de cinc GATA	GATAD1	AR	MCD	Infrecuente
Hemocromatosis hereditaria	HFE	AR	MCD y MCR en hemocromatosis hereditaria	Infrecuente
Laminina $\alpha 2$	LAMA2	AD	MCD	Infrecuente
Laminina $\alpha 4$	LAMA4	AD	MCD	Infrecuente
Cinasa unida a integrina	ILK	AD	MCD	Infrecuente
Genes codificantes de componentes mitocondriales	MTTG, MTFY, MTND5, otros	AD, materna	MCH en síndromes MELAS, MERRF, LHON	¿?

E-TABLA 54-1 CAUSAS GENÉTICAS DE LAS MIOCARDIOPATÍAS (cont.)

GEN	SÍMBOLO	HERENCIA	FENOTIPOS	FRECUENCIA ESTIMADA
Proteína de espiral enrollada relacionada con el músculo	MURC	AD	MCD	Infrecuente
Miosina de cadena ligera cinasa 2	MYLK2	AD	MCH	Infrecuente
Miomesina 1	MYOM1	AD	MCH	Infrecuente
Miomesina 2	MYOM2	AD	MCH	Infrecuente
Miotilina	MYOT	AD	MCD	Infrecuente
Presenilina 1	PSEN1	AD	MCD	Infrecuente
Presenilina 2	PSEN2	AD	MCD	Infrecuente
Genes de las vías RAS-MAPK	PTPN11, RAF1, SOS1, KRAS, HRAS, BRAF, MEK1-2, otros	AD	MCH en síndrome de Noonan y síndrome LEOPARD	¿?
Tafacina	TAZ	XL	MCD; ACVI; síndrome de Barth	Infrecuente
Factor de transcripción TBX20	TBX20	AD	MCD con anomalías del desarrollo	Infrecuente
Factor de crecimiento transformante β 3	TGFB3	AD	MAVD	Infrecuente
Músculo RING Finger 1 (MuRF1)	TRIM63	AD	MCH	Infrecuente
Amiloidosis hereditaria	TTR	AD	MCH y MCR en amiloidosis hereditaria	Infrecuente
Proteína asociada al cuerpo basal y al centrosoma	ALSM1	AD	MCD; síndrome de Alström	Infrecuente
Dominio de homología a pleckstrina	PLEKHM2	AR	MCD; ACVI	Infrecuente

ACVI, ausencia de compactación del ventrículo izquierdo; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; MAVD, miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho; MCA, miocardiopatía arritmógena; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCR, miocardiopatía restrictiva; TVPC, taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica; XL, ligada al cromosoma X.

TABLA 54-1 TIPOS DE MIOCARDIOPATÍA

	HIPERTRÓFICA	DILATADA	RESTRICTIVA	ARRITMÓGENA
Causas	Genéticas (v. e-tabla 54-1)	Miocarditis (v. tabla 54-3) Metabólicas/endocrinas Genéticas (v. e-tabla 54-1)	Enfermedades infiltrativas o por depósito (v. tabla 54-7) Endomiocárdicas (p. ej., de Löffler, carcinóide) Genéticas (v. e-tabla 54-1)	Genéticas (v. e-tabla 54-1)
Fracción de eyección	Aumentada	Reducida	25-50%	VI y VD normales o levemente reducidos hasta el estadio final
Dimensión telediastólica del VI	Habitualmente reducido	Dilatado	Normal	VI y VD normales o levemente reducidos hasta el estadio final
Grosor de la pared del VI	Aumentado	Normal	Normal o levemente aumentado	Normal
Tamaño de las aurículas	Aumentado	Aumentado	Aumentado: puede ser severamente	Aurícula normal hasta el estadio final
Valvulopatía	Insuficiencia mitral (SAM)	Mitral (funcional); insuficiencia tricuspídea en las fases finales	Insuficiencia mitral y tricuspídea, rara vez severas	
Síntomas habituales	Disnea; dolor torácico; síncope Más adelante: ortopnea, DPN	Disnea, cansancio Más adelante: ortopnea, DPN	Disnea Más adelante: ortopnea, DPN, insuficiencia cardíaca derecha	Palpitaciones, síncope Estadio final: insuficiencia cardíaca derecha y/o izquierda
Arritmia	Fibrilación auricular, taquicardia ventricular; bloqueo de la conducción en PRKAG2, mitocondrial; enfermedad de Fabry	Taquiarritmias ventriculares; bloqueo cardíaco en la enfermedad de Chagas, miocarditis de células gigantes, laminopatías	Fibrilación auricular; bloqueo de la conducción en la sarcoidosis, amiloidosis, desminopatía	Ectopia biventricular y taquicardia

DPN, disnea paroxística nocturna; MSA, movimiento sistólico anterior de la válvula mitral; PRKAG2, mutación en la subunidad no catalítica $\gamma 2$ de la proteína cinasa activada por AMP; VI, ventrículo izquierdo.

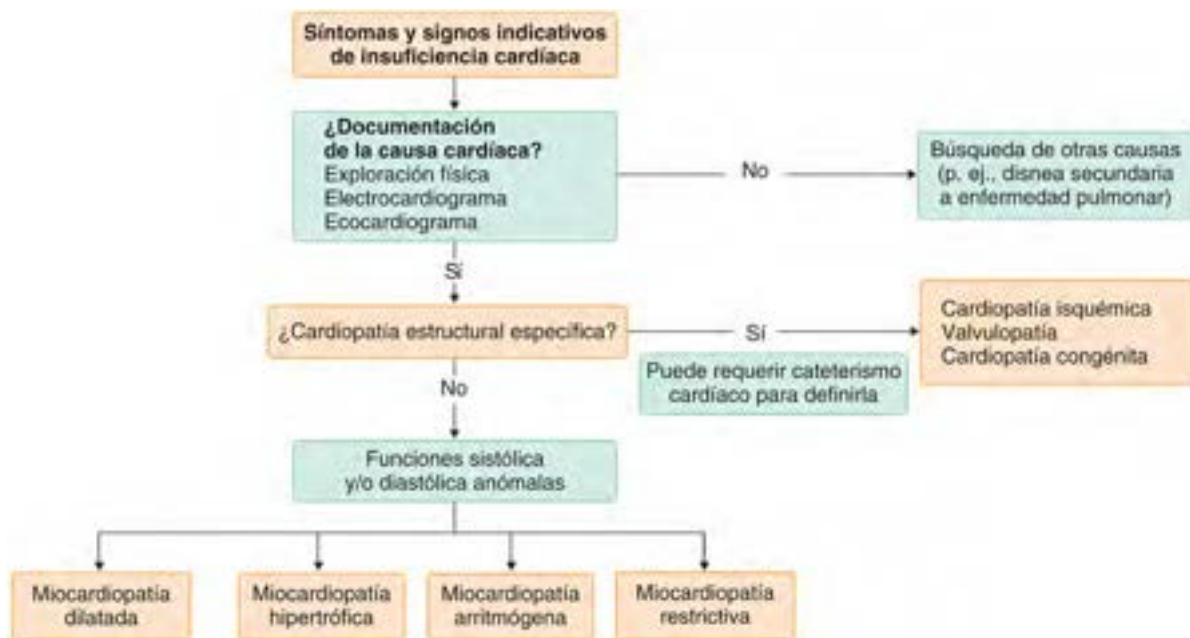


FIGURA 54-1. Enfoque inicial para la clasificación de las miocardiopatías. La evaluación de los síntomas o signos compatibles con insuficiencia cardíaca incluye la confirmación de que pueden atribuirse a una causa cardíaca. Aunque esta conclusión suele ser evidente en la exploración física habitual y en el electrocardiograma, la ecocardiografía permite confirmar la enfermedad cardíaca y aporta pruebas de la presencia de otras cardiopatías, por ejemplo, anomalías focales indicativas de una valvulopatía o una cardiopatía congénita. Una vez excluidos estos cuadros, se considera en general que la miocardiopatía es dilatada, restrictiva o hipertrofica, tal como se muestra en la tabla 54-1. A veces, en los pacientes con estructura y contractilidad cardíaca aparentemente normales, se encuentran patrones de flujo intracardiaco anómalos compatibles con disfunción diastólica, pero también hay que analizar con cuidado otras causas de sus síntomas. La mayoría de los pacientes con la llamada disfunción diastólica tienen también criterios, al menos limitados, de hipertrofia ventricular izquierda en el marco de hipertensión crónica y diabetes. Una reducción moderada de la fracción de eyección sin dilatación importante o con un patrón de miocardiopatía restrictiva se denomina *miocardiopatía mínimamente dilatada*, que puede corresponder a una entidad distinta o a la transición entre la enfermedad aguda y crónica.

Evaluación diagnóstica

Más del 95% de los pacientes presentan anomalías en el ECG, pero no son específicas de la enfermedad. Las alteraciones más habituales son el aumento del voltaje del QRS compatible con hipertrofia del ventrículo izquierdo, desviación del eje a la izquierda (15-20%), ondas Q anómalas (25-30%, casi siempre en las derivaciones inferolaterales) y alteraciones del segmento ST o de la onda T (> 50%). En la miocardiopatía hipertrofica es raro observar un aumento aislado del voltaje del QRS sin alteraciones del segmento ST o inversión de la onda T. La presencia de engrosamiento predominantemente distal o apical se asocia a ondas T gigantes negativas invertidas en el ECG, que son máximas en las derivaciones V₃ y V₄.

El ecocardiograma bidimensional (cap. 49) es la piedra angular en el estudio diagnóstico por imagen, pero se puede recurrir a la resonancia magnética (cap. 50) y a la tomografía computarizada (cap. 50) si el ecocardiograma es de mala calidad. En la mayoría de los pacientes la hipertrofia es asimétrica y afecta a las partes anterior y posterior del

tabique intraventricular (fig. 54-2). No obstante, la hipertrofia puede ser más generalizada y afectar a la pared libre del ventrículo izquierdo, o ser localizada y estar confinada a otras zonas distintas del tabique, como la pared lateral o la posterior del ventrículo izquierdo. El ecocardiograma permite medir el grado de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, tanto en reposo como después de practicar maniobras de provocación. Habitualmente, los pacientes con un gradiente en el tracto de salida de 30 mmHg o más, presentan desplazamiento sistólico anterior de la válvula mitral, lo que pone en contacto la valva mitral anterior o (menos frecuentemente) la posterior con el tabique intraventricular durante la sístole, asociado a un chorro de insuficiencia mitral de dirección posterior, cuya severidad es proporcional a la severidad de la obstrucción. La mayoría de los pacientes con miocardiopatía hipertrofica presentan dilatación de la aurícula izquierda y datos ecocardiográficos de disfunción diastólica. La resonancia magnética, aunque innecesaria para el diagnóstico, muestra fácilmente las anomalías características (e-figs. 54-1 a 54-4).

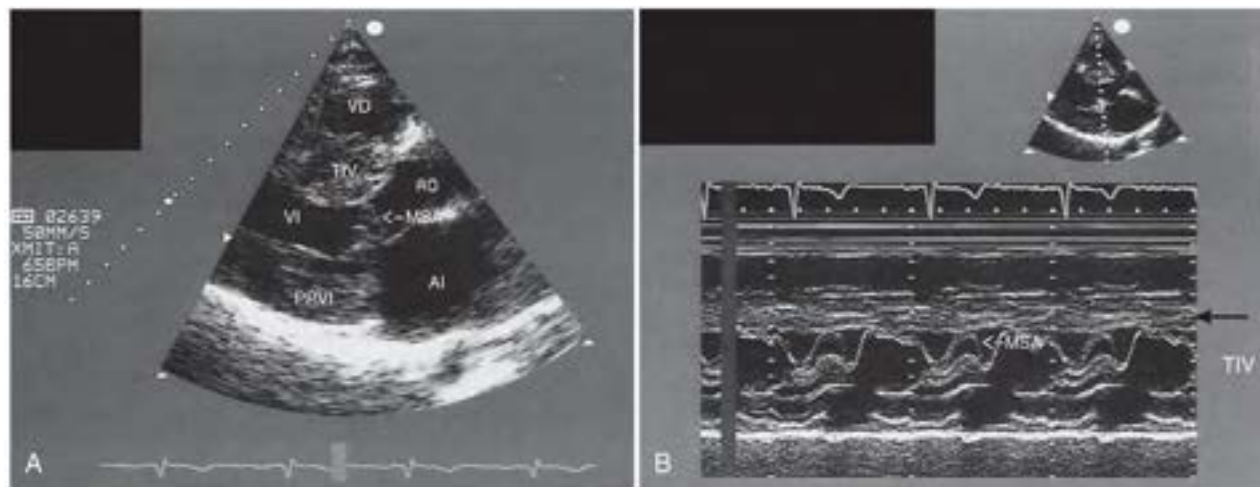


FIGURA 54-2. Miocardiopatía hipertrofica obstructiva. A. La proyección bidimensional en el eje mayor muestra las cavidades del corazón. La pared posterior del ventrículo izquierdo (PPVI) está engrosada, y la anomalía más llamativa es la hipertrofia del tabique interventricular (TIV). Otra característica es el efecto Venturi: al salir del ventrículo izquierdo (VI), la sangre succiona la valva anterior de la válvula mitral hacia delante, un fenómeno conocido como *movimiento sistólico anterior* (MSA). B. Este fenómeno se observa con mayor claridad en la imagen paraesternal de eje mayor del ecocardiograma en modo M. El engrosamiento severo del tabique es también evidente en la imagen en modo M (TIV). AI, aurícula izquierda; AO, aorta; VD, ventrículo derecho. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Si está disponible, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar con mediciones del metabolismo e intercambio gaseoso proporciona una evaluación precisa y reproducible de la capacidad de ejercicio, que se puede seguir periódicamente. Rara vez se precisa un cateterismo cardíaco para el diagnóstico o el tratamiento, pero puede estar indicado si es preciso medir las presiones intracardíacas para orientar las decisiones terapéuticas (p. ej., en pacientes con insuficiencia mitral grave) y para descartar enfermedad coronaria concomitante en pacientes con dolor torácico.

Criterios diagnósticos

Por lo general se acepta para el diagnóstico un grosor de la pared de más de 2 desviaciones estándar por encima de la media, corregido en función de la edad, el sexo y la estatura. En adultos, esta cifra suele ser de 1,5 cm o más en hombres, y de 1,3 cm o más en mujeres. En presencia de otras causas de hipertrofia del ventrículo izquierdo, como la hipertensión sistémica de larga evolución o la estenosis aórtica, el diagnóstico de miocardiopatía hipertrofica puede ser problemático. Pero la hipertrofia secundaria a otras causas rara vez supera los 1,8 cm. En deportistas de élite la hipertrofia suele ser menor de 1,6 cm en hombres y de 1,4 cm en mujeres, y habitualmente se asocia a un aumento de la dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo y del volumen latido. Un ECG con ondas Q o alteraciones de la repolarización inferolateral en deportistas apunta al diagnóstico de miocardiopatía hipertrofica.

Dado que la probabilidad de presentar miocardiopatía hipertrofica es del 50% si la padece un pariente de primer grado, en los criterios diagnósticos modificados (tabla 54-2) se tiene en cuenta la elevada probabilidad de que en estos casos unos hallazgos ECG y ecocardiográficos no explicados sean reflejo de una expresión incompleta de la enfermedad, con los riesgos y complicaciones correspondientes y la transmisión del gen a sus hijos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento clínico se basa principalmente en los síntomas (fig. 54-3).⁴⁵ Son excepciones los tratamientos específicos de las enfermedades por depósito lisosómico, como las de Pompe (cap. 196) y Fabry (e-fig. 54-5; cap. 197) y la ataxia de Friedreich (cap. 393). El tratamiento de los demás pacientes con miocardiopatía hipertrofica se centra en el asesoramiento de los familiares, el tratamiento de los síntomas, consejos de estilo de vida relacionados con el ejercicio,⁴⁶ y la prevención de las complicaciones relacionadas con la enfermedad.

Evaluación de la familia

Todos los pacientes con miocardiopatía hipertrofica deben recibir asesoramiento sobre las consecuencias del diagnóstico para sus familias. Un análisis minucioso del árbol genealógico permite tranquilizar a los parientes que no corren riesgo de heredar la enfermedad. Para los parientes en riesgo, las directrices vigentes recomiendan el cribado con un electrocardiograma de 12 derivaciones y ecocardiograma cada 12-18 meses, habitualmente desde los 12 años de edad (salvo que haya un antecedente familiar «maligno» de muerte súbita prematura, que el niño tenga síntomas, que sea un deportista de competición o que haya sospecha clínica de hipertrofia del ventrículo izquierdo) hasta que

TABLA 54-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA EN PARIENTES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES AFECTADOS*

CRITERIOS PRINCIPALES	CRITERIOS SECUNDARIOS
ECOCARDIOGRAFÍA	
Grosor de la pared del VI ≥ 13 mm en la parte anterior del tabique o en la pared posterior, o ≥ 15 mm en la parte posterior del tabique o en la pared libre	Grosor de la pared del VI de 12 mm en la parte anterior del tabique o en la pared posterior, o de 14 mm en la parte posterior del tabique o en la pared libre
SAM importante en la válvula mitral (contacto tabique-valva)	SAM moderado en la válvula mitral (sin contacto tabique-valva) Valvas mitrales redundantes
ELECTROCARDIOGRAFÍA	
Hipertrofia VI con cambios en la repolarización (Romhilt y Estes)	Bloqueo de rama completo o trastornos menores de la conducción interventricular (en las derivaciones ventriculares izquierdas)
Inversión de la onda T en las derivaciones I y aVL (≥ 3 mm con diferencia en el eje de la onda QRS-T $\geq 30^\circ$), V ₃ -V ₆ (≥ 3 mm) o II y III y aVF (≥ 5 mm)	Trastornos de la repolarización menores en las derivaciones ventriculares izquierdas Onda S profunda en la derivación V ₂ (> 25 mm)
Ondas Q anómalas (> 40 ms o $> 25\%$ de la onda R) en al menos dos derivaciones de II, III, aVF (en ausencia de hemibloqueo anterior izquierdo), y V ₁ -V ₄ ; o I, aVL, V ₅ -V ₆	Dolor torácico no explicado, disnea o síncope

*El diagnóstico de MCH en los parientes de primer grado de los pacientes que la padecen se basa en la presencia de un criterio principal o dos criterios ecocardiográficos secundarios, o de un criterio ecocardiográfico principal y dos criterios electrocardiográficos secundarios.
aVF, derivación unipolar de voltaje aumentado del pie izquierdo; aVL, derivación unipolar de voltaje aumentado del brazo izquierdo; SAM, movimiento sistólico anterior.
Tomado de McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, et al. Experience in clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 1997;77:130-132.

termine de crecer y alcance la madurez (normalmente hacia los 18-21 años de edad). Posteriormente, si no hay signos de expresión de la enfermedad, se aconseja hacer un seguimiento cada 5 años porque, en algunas familias, puede que la hipertrofia del ventrículo izquierdo no debute hasta bien entrada la edad adulta. En los criterios diagnósticos modificados (v. tabla 54-2) se tiene en cuenta la elevada probabilidad de que los hallazgos ECG y ecocardiográficos en parientes de primer grado que no se expliquen por otra causa sean en realidad una expresión incompleta de la enfermedad.

Si es posible hacerlos, los análisis genéticos permiten identificar la mutación causante de la enfermedad en un caso índice, que facilita entonces el diagnóstico presintomático de los miembros de la familia. Siempre que se considere

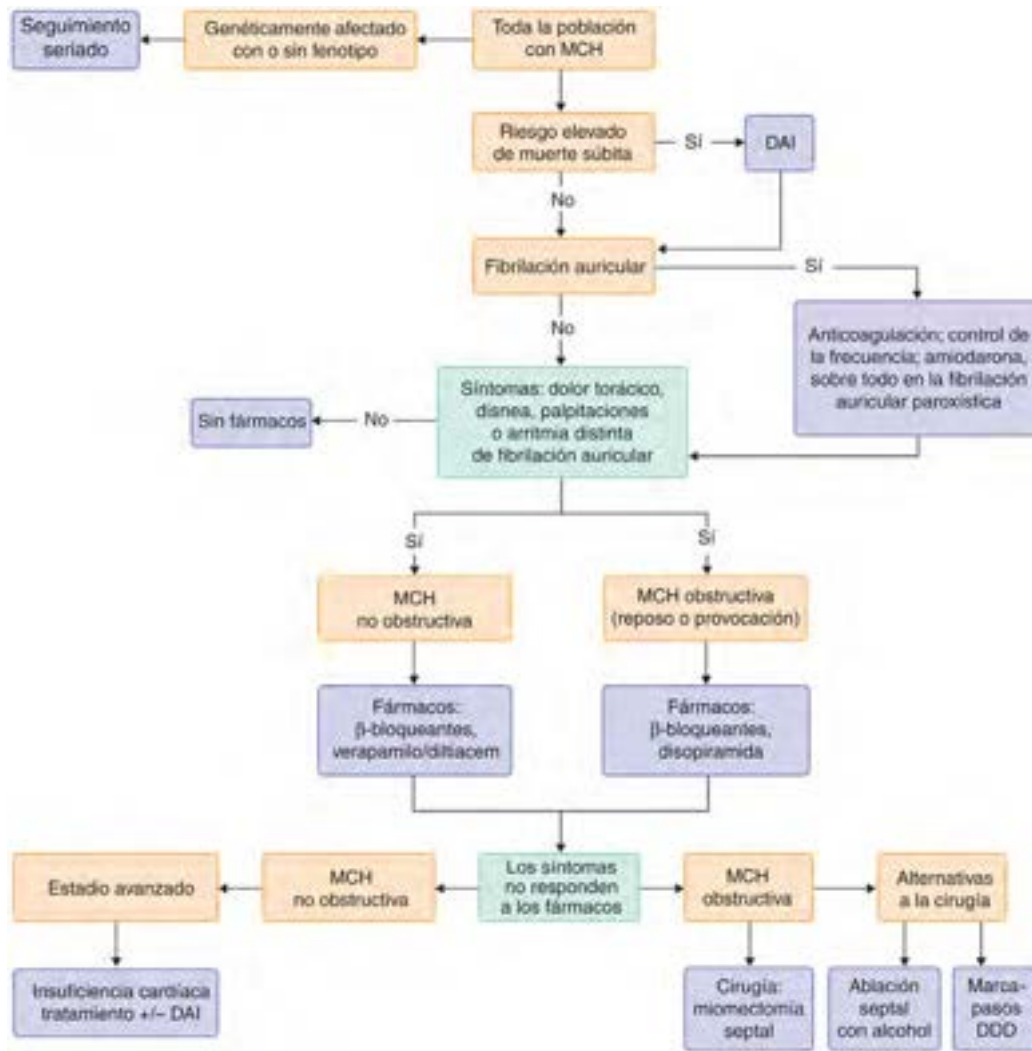


FIGURA 54-3. Estrategia terapéutica en la miocardiopatía hipertrófica (MCH). DAI, desfibrilador automático implantable; DDD, cámara dual. (Modificado de Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1687-1713.)

la posibilidad de hacer análisis genéticos se informará a los pacientes sobre su finalidad, del tipo de herencia más probable, y de los posibles peligros y limitaciones de dichos análisis.

Tratamiento de los síntomas

Tratamiento médico

Las opciones terapéuticas en pacientes *sin* gradiente del flujo de salida del ventrículo izquierdo se limitan predominantemente al tratamiento farmacológico. El β-bloqueo puede mejorar el dolor torácico y la disnea. La dosis (que al principio debe ser equivalente a la de propranolol, 120 mg/día) debe aumentarse gradualmente hasta alcanzar una frecuencia cardíaca objetivo de 50 a 70 latidos/min en reposo, y de 130 a 140 latidos/min con el ejercicio máximo. Los antagonistas del calcio, como el verapamilo (con una dosis inicial de 120 mg/día) y el diltiacem (con una dosis inicial de 180 mg/día) son alternativas útiles, sobre todo en pacientes con dolor torácico resistente, pero puede precisar dosis elevadas (p. ej., verapamilo > 480 mg/día, diltiacem > 360 mg/día). En pacientes con disnea paroxística nocturna sin indicio de obstrucción del flujo de salida ventricular, puede que la causa sea transitoria, como isquemia miocárdica o arritmias, pero no suele ser posible identificar la causa precisa. Estos pacientes, y los que presentan elevación crónica de las presiones pulmonares, pueden precisar diuréticos (p. ej., furosemida 20-40 mg por vía oral en función de las necesidades, seguido por 20 mg/día, en caso necesario). La dosis y la duración del tratamiento diurético deben reducirse al mínimo, porque su empleo imprudente puede ser peligroso, sobre todo en pacientes con alteración diastólica grave o con obstrucción inestable.

Si los síntomas se deben a obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, el principal objetivo del tratamiento es reducir el gradiente del tracto de salida. Las opciones son los fármacos inotrópicos negativos, la cirugía, la implantación de un marcapasos secuencial auriculoventricular y la ablación percutánea del tabique interventricular con alcohol. Aproximadamente del 60 al 70% de los pacientes mejoran con β-bloqueantes, aunque a menudo se precisan dosis elevadas (equivalente a 480 mg de propranolol), y los efectos secundarios suelen ser limitantes. Cuando el β-bloqueo solo no es eficaz puede serlo la

disopiramida en la dosis máxima tolerada (habitualmente, de 400 a 600 mg/día) en hasta dos tercios de los pacientes, pero los efectos secundarios de tipo anticolinérgico (p. ej., sequedad de ojos y boca, retención urinaria) limitan su utilización. La disopiramida debe administrarse junto con una dosis intermedia de un β-bloqueante (p. ej., propranolol en dosis de 120 a 240 mg/día), que reducirá la frecuencia cardíaca y la conducción rápida en el nódulo auriculoventricular en caso de arritmia supraventricular. En pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo que reciben un β-bloqueante y disopiramida deben evitarse otros antiarrítmicos que alteren la repolarización (p. ej., sotalol o amiodarona), por su posible efecto proarrítmico. En pacientes con gradiente en el tracto de salida el verapamilo puede ser eficaz, pero hay que tener cuidado en pacientes con obstrucción severa o con elevación de las presiones pulmonares. El losartán (100 mg/día) es seguro, pero carece de beneficios en términos de funcionamiento miocárdico o progresión de la enfermedad.²⁰ De modo similar, la ranolacina (1.000 mg dos veces/día) es segura en la reducción de la ectopia ventricular, pero no modifica la capacidad de ejercicio, las concentraciones plasmáticas de la prohormona péptido natriurético cerebral, la función diastólica o la calidad de vida.²¹ Una pequeña molécula experimental inhibidora de la contractilidad del sarcómero puede suprimir la miocardiopatía hipertrófica en ratones, aunque aún no está disponible en humanos.

Tratamiento intervencionista

En los casos de obstrucción importante del flujo de salida (gradiente > 50 mmHg) en los pacientes con síntomas que no responden al tratamiento médico debe plantearse la posibilidad de intervención quirúrgica.⁶ La intervención quirúrgica más frecuente, la miomecтомía del tabique ventricular, anula o reduce de manera significativa el gradiente en el 95% de los casos, reduce la insuficiencia mitral, y mejora la capacidad de ejercicio y los síntomas. La intervención debe practicarse en un centro con experiencia, donde la mortalidad debe ser inferior al 1% para la miomecтомía aislada. Las principales complicaciones (bloqueo auriculoventricular, comunicaciones interventriculares) son infrecuentes (2-5%). Cuando son necesarias técnicas concomitantes (p. ej., reparación o sustitución de la válvula mitral o injerto

de derivación de arteria coronaria) o en presencia de otras alteraciones concurrentes, las tasas de mortalidad perioperatoria son superiores (4-5%).

En los centros con experiencia, los resultados de la inyección selectiva de alcohol en una rama perforante septal seleccionada de la coronaria descendente anterior izquierda para crear una cicatriz septal localizada, son similares a los de la cirugía. La complicación no mortal más importante es el bloqueo auriculoventricular, que obliga a colocar un marcapasos en el 5-20% de los pacientes.

Un marcapasos bicameral programado con un breve retraso auriculoventricular para que la preexcitación sea máxima manteniendo un transporte auricular eficaz puede reducir el gradiente de salida entre un 30 y un 50%, pero apenas mejora objetivamente la capacidad de ejercicio en la mayoría de los pacientes. Los resultados (reducción de gradiente, mejora de síntomas) son mejores en pacientes de edad avanzada con tabiques angulados e hipertrofia septal superior localizada.

Arritmias supraventriculares

La fibrilación auricular en la miocardiopatía hipertrofica se asocia a un riesgo elevado de embolia sistémica, por lo que en todos los pacientes con fibrilación auricular permanente o paroxística (cap. 58) se considerará la posibilidad de anticoagular (índice normalizado internacional de 2 a 3). El tratamiento con una dosis baja de amiodarona, de 1.000 a 1.400 mg/semana, es eficaz para mantener el ritmo sinusal y controlar la respuesta ventricular durante los episodios intercurrentes. Puede ser necesario añadir un β -bloqueante a baja dosis, verapamilo o diltiazem, para controlar la frecuencia. No es frecuente que la amiodarona en dosis bajas tenga efectos secundarios graves. Los β -bloqueantes, sobre todo los que presentan efectos de clase III (p. ej., sotalol), son alternativas menos eficaces. En general, los principios del tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con miocardiopatía hipertrofica son similares a los de otros pacientes (cap. 58), teniendo en cuenta que el umbral para utilizar la anticoagulación debe ser bajo, por el elevado riesgo de embolia.

Prevención de la muerte súbita

El riesgo global de muerte súbita en niños y adultos con miocardiopatía hipertrofica es aproximadamente del 0,5-1% por año, pero una minoría de individuos presentan un riesgo mucho mayor de arritmia ventricular y muerte súbita. En la miocardiopatía hipertrofica, el factor de predicción de muerte súbita de origen cardíaco más potente es un antecedente de paro cardíaco. En pacientes que no presentan este antecedente, los marcadores de riesgo más útiles son los antecedentes familiares de muerte súbita prematura de origen cardíaco (< 40 años de edad), el síncope inexplicado (sin relación con mecanismos neurocardíogenos), una respuesta plana o de hipotensión al ejercicio en bipedestación, la presencia de taquicardia ventricular no sostenida en el ECG ambulatorio o durante el ejercicio, y la hipertrofia ventricular izquierda significativa en la ecocardiografía (definida por un grosor máximo de la pared del ventrículo izquierdo de 30 mm o más). Un modelo de predicción de riesgo clínico de muerte súbita (disponible en <http://www.hcmrisk.org/>) permite estimar el riesgo absoluto de muerte súbita a 5 años. Los pacientes con una tasa de mortalidad anual del 4-6% según este modelo predictivo, o con dos o más de estos marcadores, son candidatos a recibir un desfibrilador automático implantable (DAI) (cap. 60). A todos los pacientes con miocardiopatía hipertrofica se les aconsejará que eviten los deportes de competición y el ejercicio físico intenso. Los pacientes que no presentan factores de riesgo no precisan DAI. Si tienen un factor de riesgo, la decisión sobre el DAI se tomará teniendo en cuenta la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad y el nivel de riesgo aceptable.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con miocardiopatía hipertrofica evolucionan de forma estable y benigna con bajo riesgo de acontecimientos adversos y una supervivencia similar a la de la población normal ajustada en cuanto a edad y sexo, pero muchos presentan síntomas progresivos causados por arritmias auriculares y por el deterioro progresivo de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. Con el tratamiento moderno, la tasa de mortalidad específicamente relacionada con la miocardiopatía hipertrofica es del 0,53% al año, con tasas de supervivencia relacionadas con la miocardiopatía a 5 y 10 años del 98 y el 94%, respectivamente. La incidencia anual del ictus varía entre el 0,56 y el 0,8%, llega al 1,9% en pacientes mayores de 60 años de edad, y el 23% de los ictus son mortales. La aparición de insuficiencia cardíaca sistólica severa se asocia a mal pronóstico, con una tasa de mortalidad global de hasta el 11% al año. La incidencia de endocarditis infecciosa es de 1,4 por 1.000 personas-año, pero alcanza los 3,8 por 1.000 personas-año en pacientes con obstrucción.

Miocarditis

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Las *miocarditis* son procesos inflamatorios que afectan al miocardio, pueden deberse a infecciones, a lesión inmunitaria o a toxinas (tabla 54-3). Es difícil estimar su incidencia y prevalencia, porque la presentación clínica va de las alteraciones asintomáticas del ECG al colapso hemodinámico y la muerte súbita. Las estimaciones de la prevalencia de la miocarditis en la población van de 1 por 100.000 a 1 por 10.000, mientras que en las autopsias se observa miocarditis en hasta el 12% de las víctimas jóvenes de muerte súbita de origen cardíaco.

TABLA 54-3 CAUSAS DE MIOCARDITIS

INFECCIÓN

Viral

Virus de Coxsackie, virus de la inmunodeficiencia humana, virus ECHO, adenovirus, gripe, sarampión, parotiditis, parvovirus, poliovirus, rubéola, virus de la varicela-zóster, virus del herpes simple, citomegalovirus, virus de la hepatitis C, virus de la rabia, virus respiratorio sincitial, virus de la vacuna, virus del dengue, virus de la fiebre amarilla

Por protozoos

Trypanosoma cruzi, *Toxoplasma gondii*

Bacteriana

Brucella, *Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* (meningococo), *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus*, *Mycobacterium*, *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo), *Vibrio cholerae*

Por espiroquetas

Treponema pallidum, *Borrelia*, *Leptospira*

Por hongos

Aspergillus, *Candida*, *Cryptococcus*, *Actinomyces*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Coccidioides*

Por rickettsias

Coxiella burnetii, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia tsutsugamushi*

Por parásitos

Trichinella spiralis, *Echinococcus granulosus*, *Taenia solium*

TRASTORNOS MEDIADOS POR LA INMUNIDAD

Aloantígenos

Rechazo del trasplante cardíaco

Autoantígenos

Granulomatosis eosinofílica con polivascularitis (anteriormente síndrome de Churg-Strauss), enfermedad celíaca, enfermedad de Whipple, miocarditis de células gigantes, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, sarcoidosis, esclerodermia, polimiositis, púrpura trombocitopénica

Alérgenos (fármacos)

Penicilina, sulfamidas, tetraciclina, metildopa, estreptomina, antidepresivos tricíclicos, diuréticos tiazídicos, dobutamina, indometacina

CAUSAS TÓXICAS

Fármacos y drogas

Antraciclinas, catecolaminas, anfetaminas, cocaína, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, trastuzumab, interferón, interleucina 2

Agentes físicos

Shock eléctrico, radiación, hiperpirexia

Metales pesados

Cobre, hierro, plomo

Otros

Arsénico, picadura de serpiente, de escorpión, de avispa y de araña, fósforo, monóxido de carbono

TRASTORNOS GENÉTICOS

Miocardiopatías hereditarias con patogenia mediada por el sistema inmunitario (miocardiopatía dilatada y del ventrículo derecho)

En todo el mundo, la miocarditis infecciosa más frecuente es la enfermedad de Chagas, causada por *Trypanosoma cruzi*, un protozoo endémico en zonas rurales de América Central y del Sur (cap. 326).⁸ En el mundo occidental, la causa más frecuente de cardiopatía inflamatoria son los virus. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 360) se asocia a miocarditis linfocítica y es un importante factor de predicción de mal pronóstico. La vacunación contra la viruela (cap. 15) produce miopericarditis; se ha informado de que la incidencia es de 7,8 casos por 100.000 vacunas administradas. Otras miocarditis raras son la miocarditis de células gigantes, la miocarditis que complica los trastornos autoinmunitarios como el lupus eritematoso sistémico (cap. 250), la debida al abuso de la cocaína (cap. 31) y como complicación del tratamiento combinado con inhibidores del punto de control inmunitario (cap. 169).⁹

BIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista histológico, la miocarditis se define por la presencia de lesión de los miocitos, con degeneración o necrosis, y un infiltrado inflamatorio que no se debe a isquemia. Se observan cuatro patrones: *miocarditis activa*, con degeneración o necrosis

de los miocitos y un infiltrado celular evidente, con o sin fibrosis; *miocarditis límite*, con un infiltrado celular evidente sin indicios de lesión de las células del miocardio; *miocarditis persistente*, con miocarditis activa al repetir la biopsia; y *miocarditis en resolución o resuelta*, que se caracteriza por la reducción o la ausencia de infiltrado con datos de cicatrización por tejido conectivo al repetir la biopsia. Aunque se utilizan mucho, los criterios de Dallas tienen poca especificidad y sensibilidad, por lo que en algunas series el rendimiento diagnóstico es solo del 10-20%. Por eso, junto con la microscopía convencional, se utilizan técnicas de virología más modernas, como la reacción en cadena de la polimerasa anidada o la reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa de ARN y ADN extraídos de muestras de biopsia endocárdica, así como la tinción inmunohistoquímica de los subtipos de linfocitos infiltrantes y la expresión anómala de moléculas de adhesión celular en células intersticiales o endoteliales.

Miocarditis viral

La mayor parte de los datos de la anatomía patológica de la miocarditis viral proceden de modelos de muridos. Inicialmente se produce una invasión directa del miocardio por virus cardiótrofos, que entran en el miocardiocito por endocitosis mediada por receptores. El genoma del virus, que en el interior de las células se traduce para producir las proteínas virales, o que se incorpora al genoma de la célula huésped, puede contribuir a la disfunción del miocito mediante la escisión de la distrofina. En la segunda fase, la activación del sistema inmunitario del huésped, con reclutamiento de linfocitos citolíticos y de macrófagos, aumenta la expresión de citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral. La activación de los linfocitos T CD4⁺ fomenta la expansión clónica de los linfocitos B, lo que aumenta la lesión de los miocardiocitos, la inflamación y la producción de anticuerpos circulantes contra el corazón dirigidos contra las proteínas contráctiles, estructurales y mitocondriales. Esta respuesta autoinmunitaria puede originar un remodelado ventricular a largo plazo debido a los efectos directos sobre los componentes estructurales del miocardio o a las alteraciones de la matriz extracelular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos pacientes refieren síntomas prodrómicos de viremia, como fiebre, mialgia, síntomas de coriza o gastroenteritis, pero muchas personas con miocarditis no presentan síntomas, y solo se observan anomalías transitorias del ECG, como alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T, ondas Q patológicas y voltaje del QRS bajo. Otras presentaciones menos frecuentes son el infarto de miocardio agudo con arterias coronarias normales en la angiografía (cap. 64), el bloqueo auriculoventricular (cap. 58)

y las arritmias ventriculares (cap. 59). Los pacientes con alteración de la función ventricular izquierda pueden presentar signos y síntomas de shock cardiogénico fulminante (cap. 99) con colapso cardiovascular agudo. En algunos casos, la primera señal es la muerte súbita de origen cardíaco.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de miocarditis precisa de un alto índice de sospecha, porque puede parecerse a otros trastornos frecuentes. No hay rasgos típicos en la ecocardiografía, aunque puede haber deterioro de la función sistólica ventricular izquierda o derecha (con dilatación ventricular o sin ella), anomalías regionales de la motilidad de la pared, trombo ventricular izquierdo (o derecho), alteración diastólica y derrames pericárdicos. La resonancia magnética cardíaca permite detectar la inflamación miocárdica y la lesión de los miocitos, con edema pericelular y celular.

Los análisis de sangre habituales, como el hemograma completo y la velocidad de sedimentación, suelen ser inútiles. Los marcadores séricos de lesión miocárdica, como las troponinas T e I, pueden estar elevados, aunque la miocarditis ha de confirmarse mediante biopsia, aun en ausencia de elevación de troponinas. La creatina cinasa y su isoforma cardíaca CK-MB son menos sensibles y específicas que la troponina. Las concentraciones aumentadas de autoanticuerpos contra las proteínas del miocardio (como la miosina y la proteína translocadora del nucleótido adenina) son biomarcadores de miocarditis autoinmunitaria y se correlacionan con un empeoramiento progresivo de la función ventricular.

La resonancia magnética realizada con gadolinio puede revelar evidencias de miocarditis (fig. 54-4), aunque el cateterismo cardíaco con biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho sigue siendo la prueba diagnóstica de referencia para la miocarditis. En EE. UU., se reserva para pacientes con insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento convencional, con datos sugerentes de enfermedad sistémica (p. ej., conectivopatías [cap. 244], amiloidosis [cap. 179], hemocromatosis [cap. 201], sarcoidosis [cap. 89]) o sospecha de miocarditis de células gigantes al presentar un primer episodio de insuficiencia cardíaca asociada a taquiarritmias o a trastornos de la conducción. En comparación, una declaración de consenso europea recomienda la biopsia endomiocárdica para obtener un diagnóstico etiológico u orientar las posibles nuevas opciones terapéuticas en pacientes «con sospecha clínica de miocarditis», aun en ausencia de datos definitivos que avalen esta recomendación.

Causas específicas

Las miocarditis virales se pueden sospechar si existe un cuadro clínico reciente de enfermedad con fiebre, a menudo con mialgias prominentes, seguidas por dolor torácico de

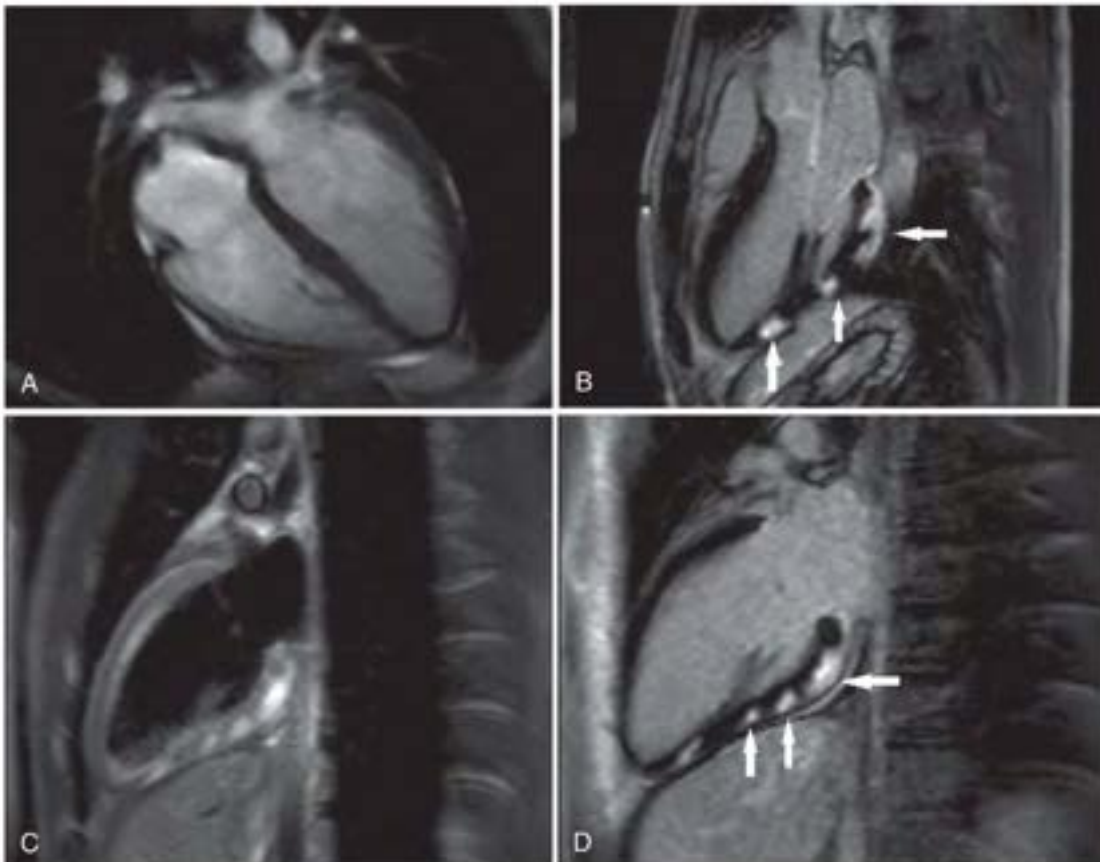


FIGURA 54-4. Hombre de 17 años con miopericarditis aguda aparente. La proyección telediastólica de cuatro cámaras (A) muestra un ventrículo izquierdo levemente dilatado. Hay realce tardío con gadolinio parcheado en las paredes inferior y lateral (B, D, flechas). En la imagen en T1 (C) se aprecia edema con realce tardío extenso. El diagnóstico diferencial de este cuadro incluye también las miocarditis sarcoide y de células gigantes.

tipo anginoso, disnea o arritmias. La elevación de las concentraciones de troponina apoya el diagnóstico, y el aumento del título de anticuerpos (frente a virus de Coxsackie, virus ECHO, adenovirus o virus de la gripe) confirma que la infección es reciente. La correlación con la miocarditis demostrada mediante biopsia es mayor en la infección por el VIH y en la enfermedad de Lyme. Se observa miocardiopatía clínica en el 10-40% de los pacientes infectados por el VIH, por el propio VIH o por una infección simultánea por citomegalovirus.

La *miocarditis de células gigantes*, que representa el 10-20% de los casos de miocarditis que dan positivo en la biopsia, debuta con dolor torácico de inicio rápido, fiebre y compromiso hemodinámico, a menudo con taquicardia ventricular o bloqueo auriculoventricular. Cuando las taquiarritmias ventriculares o la insuficiencia cardíaca progresiva son componentes destacados de una miocarditis sospechada clínicamente, en especial en personas jóvenes, se recomienda realizar una biopsia endomiocárdica para determinar la eventual presencia de miocarditis de células gigantes.

La *miocarditis por Toxoplasma* (cap. 328), que se debe a la rotura intermitente de quistes en el miocardio, puede causar dolor torácico atípico, arritmias, pericarditis e insuficiencia cardíaca sintomática. El diagnóstico se obtiene con los títulos de anticuerpos. La presentación clásica de la carditis de Lyme (cap. 305) es con anomalías del sistema de conducción debidas a la infección por *Borrelia burgdorferi*, que se diagnostica por medios serológicos.

La *miocarditis de origen inmunitario* puede asociarse a polimiositis (cap. 253) o a lupus eritematoso sistémico (cap. 250), aunque son más frecuentes las pericarditis y las vasculitis de las coronarias. Las reacciones de hipersensibilidad, especialmente a los fármacos (cap. 239), pueden causar miocarditis que a menudo se asocia a eosinofilia periférica y que se puede confirmar por biopsia endomiocárdica.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de primera línea de la miocarditis es de soporte, con reducción de la poscarga y diuréticos (cap. 53). Los pacientes con miocarditis aguda fulminante pueden precisar soporte inotrópico, dispositivos de asistencia mecánica u oxigenación extracorpórea con membrana (cap. 99). Una vez estabilizados, los pacientes que presenten síntomas y signos de insuficiencia cardíaca deben recibir inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), diuréticos, β -bloqueantes y anticoagulantes, de conformidad con las directrices habituales (cap. 53). Los pacientes con insuficiencia cardíaca que no responde al tratamiento y empeora pueden precisar un trasplante cardíaco (cap. 53).

No está claro el papel de la inmunosupresión. En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo en el que participaron 111 adultos con miocarditis demostrada por biopsia, no hubo diferencia en cuanto a la mortalidad ni a la mejora de la función del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con prednisolona más ciclosporina o azatioprina. Por otro lado, en un ensayo aleatorizado de pacientes con expresión del complejo principal de histocompatibilidad en muestras de biopsia de endomiocardio que fueron aleatorizados al tratamiento con prednisolona (1 mg/kg/día, con reducción gradual de la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 0,2 mg/kg/día durante 90 días en total) y azatioprina (1 mg/kg/día durante 100 días en total) en comparación con placebo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mejoró en el grupo inmunodeprimido, pero no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad ni en cuanto a las tasas de trasplante ni de rehospitalización durante 2 años de seguimiento.¹⁰ La inmunodepresión parece ser beneficiosa para pacientes con miocarditis de células gigantes y recomendaciones recientes la hacen extensiva a otras formas de miocarditis inmunomediadas, negativas para infección y contrastadas mediante biopsia, como la miocarditis eosinofílica, la sarcoidosis cardíaca y la miocarditis linfocítica resistente al tratamiento convencional de la insuficiencia cardíaca. Los regímenes óptimos aún están por determinar y el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas no resulta útil.

PRONÓSTICO

Los pacientes con una miocarditis aguda con insuficiencia cardíaca leve o con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica o de infarto suelen mejorar en el plazo de semanas sin secuelas. Una presentación aguda de miocarditis con insuficiencia cardíaca avanzada (fracción de eyección < 35%) puede resolverse, pero también puede causar disfunción crónica del ventrículo izquierdo (miocardiopatía dilatada), evolucionar a muerte o necesitar un trasplante cardíaco. No obstante, los pacientes que presentan miocarditis fulminante aguda tienen un pronóstico excelente, con tasas de supervivencia superiores al 90%. En conjunto, la miocarditis viral demostrada mediante biopsia se asocia a una mortalidad a largo plazo de casi el 20% a 4,7 años, y la existencia de disfunción biventricular al inicio de la enfermedad es el mejor factor predictivo de mortalidad por cualquier causa. La miocarditis de células gigantes suele ser mortal si el paciente no recibe un trasplante de corazón, aunque puede estabilizarse mediante diagnóstico precoz e introducción temprana de la inmunodepresión.¹¹

Miocardiopatía dilatada

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía dilatada es un trastorno del músculo cardíaco que se define por la dilatación y la alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo o de ambos ven-

trículos, en ausencia de coronariopatía, valvulopatía o pericardiopatía. Se estima que, en adultos, la prevalencia es de 14 a 36 por 100.000. En niños la miocardiopatía dilatada es la miocardiopatía más frecuente, responsable de hasta el 58% de los casos. En conjunto, hombres y mujeres se ven afectados por igual, excepto por la miocardiopatía dilatada asociada a trastornos neuromusculares o a errores congénitos del metabolismo, que afecta más a los hombres, porque algunos de ellos se heredan ligados al cromosoma X.

BIOPATOLOGÍA

Algunos trastornos se asocian a miocardiopatía dilatada, como trastornos neuromusculares, alteraciones congénitas del metabolismo y síndromes malformativos. En la mayoría de los pacientes no se encuentran causas identificables, y la enfermedad se denomina *miocardiopatía dilatada idiopática*.

Miocardiopatía dilatada genética

Entre el 20 y el 50% de las personas con miocardiopatía dilatada presentan antecedentes familiares (v. e-tabla S4-1).¹² La herencia autosómica dominante, presente en el 68% de los casos familiares, adopta dos formas principales: miocardiopatía dilatada aislada, que se manifiesta con un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca, y miocardiopatía dilatada, en la que la arritmia asociada (p. ej., fibrilación auricular, enfermedad del sistema de conducción, taquicardia ventricular o fibrilación) suele ser la manifestación inicial. Esta última, actualmente llamada miocardiopatía arritmógena, puede producir también insuficiencia cardíaca o asociarse a miopía esquelética. Los genes implicados en la miocardiopatía dilatada con predominio de insuficiencia cardíaca incluyen los de las proteínas citoesqueléticas y sarcoméricas. Las mutaciones truncantes en *TTN*, el gen que codifica la proteína del sarcómero titina, están presentes aproximadamente en el 25% de los casos familiares de miocardiopatía dilatada y en el 18% de los esporádicos. Los genes implicados en la miocardiopatía arritmógena comprenden genes desmosómicos, de canales iónicos y de membrana nuclear. Las mutaciones en el gen de la lamina A/C, que codifica una proteína de la cubierta nuclear, produce arritmias auriculares y ventriculares, y enfermedad progresiva de la conducción auriculoventricular, que precede a la aparición de la miocardiopatía dilatada.

La herencia ligada al cromosoma X es responsable del 2-5% de los casos familiares de miocardiopatía dilatada; los trastornos neuromusculares lo son del 26% de los casos, y el 90% de estos últimos son distrofias musculares de Duchenne, de Becker y de Emery-Dreifuss (cap. 393). La miocardiopatía dilatada ligada al cromosoma X aislada, que también se debe a mutaciones del gen de la distrofina, se caracteriza por la elevación de las isoformas de la creatina cinasa muscular, pero no produce signos ni síntomas de distrofia de la musculatura esquelética.

Miocardiopatía dilatada adquirida

Las causas frecuentes de miocardiopatía dilatada adquirida son la miocarditis infecciosa, la quimioterapia (cap. 169), la radioterapia (cap. 17), el alcohol (cap. 30), la cocaína (cap. 31), las carencias nutricionales (cap. 203), la sobrecarga de hierro (cap. 201), los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios (caps. 250 y 254), las endocrinopatías (cap. 213) y el embarazo (cap. 226). La miocardiopatía mediada por taquicardia (taquimiocardiopatía) es infrecuente y suele resolverse cuando se controla la taquicardia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos que se asocian a la miocardiopatía dilatada dependen de la edad del paciente y del grado de la disfunción ventricular izquierda. Aunque la primera presentación puede ser una muerte súbita o un episodio tromboembólico, la mayoría de los pacientes presentan síntomas de elevación de la presión venosa pulmonar o bajo gasto cardíaco (cap. 52), que pueden ser agudos, en ocasiones precipitados por una enfermedad o una arritmia intercurrentes, o crónicos. Cada vez se diagnostican más miocardiopatías dilatadas en personas asintomáticas, en el curso de un cribado familiar.

Inicialmente, los adultos presentan disminución de la tolerancia al ejercicio y disnea de esfuerzo. A medida que empeora la función del ventrículo izquierdo, los pacientes pueden presentar disnea en reposo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema periférico y ascitis. Puede predominar síntomas relacionados con isquemia mesentérica, como dolor abdominal después de las comidas, náuseas, vómitos y anorexia, especialmente en niños. Puede haber síntomas de arritmia (palpitaciones, presíncope y síncope) a cualquier edad.

En casos avanzados, los signos de bajo gasto cardíaco son taquicardia sinusal, pulsos periféricos débiles e hipotensión. Puede aumentar la presión venosa yugular y desplazarse el impulso apical. El edema periférico, la hepatomegalia y la ascitis son frecuentes en pacientes con insuficiencia cardíaca. Habitualmente, en la auscultación pulmonar se oyen estertores basales. La auscultación del corazón puede poner de manifiesto un tercer ruido (y, en ocasiones, también un cuarto). En pacientes con insuficiencia mitral funcional puede oírse un soplo pansistólico en el ápex que se irradia a la axila, pero a menudo no se oyen soplos, ni aunque haya insuficiencia mitral, especialmente si el gasto cardíaco es bajo.

DIAGNÓSTICO

El electrocardiograma puede ser normal, pero lo más habitual es que se observen taquicardia sinusal, cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T (casi siempre en las derivaciones inferiores y laterales), dilatación auricular, y criterios de voltaje indicativos de hipertrofia ventricular. El bloqueo auriculoventricular suscita la posibilidad de que

haya mutaciones en el gen de la lamina A/C. Son frecuentes las arritmias supraventriculares y ventriculares. La radiografía de tórax suele ser anormal, con un aumento del índice cardiotorácico (superior a 0,5) que refleja la dilatación del ventrículo y la aurícula izquierdas. Los pacientes con edema pulmonar presentan un aumento de la trama vascular pulmonar y derrame pleural.

En la ecocardiografía, la presencia de dimensiones telediastólicas ventriculares de más de 2 desviaciones estándar por encima de las medias corregidas en función de la superficie corporal (o por encima del 112% de la dimensión prevista) o de una fracción de acortamiento inferior al 25% son suficientes para hacer el diagnóstico. Otros datos frecuentes son la insuficiencia mitral y tricuspídea funcional y las anomalías de la función diastólica del ventrículo izquierdo. La resonancia magnética cardíaca puede mostrar zonas de fibrosis miocárdica (e-fig. 54-6).

Otros estudios recomendados (tabla 54-4) son el hemograma completo y las pruebas de función renal, tiroidea y hepática. En todos los pacientes con miocardiopatía dilatada deben medirse las concentraciones de creatinina cinasa sérica, porque puede aportar pistas importantes con respecto a la etiología. Por ejemplo, la miocardiopatía dilatada vinculada a distrofina de ha diagnosticado hasta en el 8% de los hombres con miocardiopatía dilatada, y debe considerarse en hombres con concentraciones séricas elevadas de creatinina cinasa y antecedentes familiares de casos ligados al cromosoma X. Pueden estar elevados otros biomarcadores cardíacos, como las troponinas I y T. Las concentraciones plasmáticas de péptido natriurético de tipo B predicen la supervivencia, las tasas de hospitalización y la inclusión en lista de trasplante cardíaco. La prueba de esfuerzo limitada por síntomas, con medida del intercambio gaseoso, es una técnica útil para evaluar la limitación funcional y la progresión de la enfermedad en pacientes con miocardiopatía dilatada estable.

Rara vez se precisa un cateterismo cardíaco, excepto quizá para descartar una enfermedad coronaria grave o para obtener información más precisa sobre posibles valvulopatías. La biopsia endomiocárdica puede ser diagnóstica de miocarditis y de algunos trastornos metabólicos y mitocondriales, pero rara vez se aconseja. Puede ser necesaria una evaluación hemodinámica de las presiones telediastólica ventricular y de la arteria pulmonar antes del trasplante.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de apoyo consiste en limitar la ingesta de sodio y de líquidos, evitar el alcohol y otras toxinas, y utilizar los medicamentos convencionales para la insuficiencia cardíaca (cap. 53).¹³ Aunque antiguamente se hacía hincapié en el reposo y en evitar el ejercicio, esta recomendación debe hacerse solo a los pacientes con miocarditis o con miocardiopatía relacionada con el parto; para otros pacientes se aconseja el ejercicio poco intenso a fin de mantener la movilidad y la forma física y psicológica. Los pacientes con fibrilación auricular o con datos ecocardiográficos de tromboembolia mural en la aurícula o el ventrículo izquierdos deben recibir anticoagulación hasta alcanzar un índice normalizado internacional de 2 a 3. En caso de arritmias ventriculares, el DAI es superior a la medicación y algunos pacientes precisan tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada (cap. 53) con marcapasos biventricular, medicamentos inotrópicos, dispositivos de ayuda ventricular y trasplante cardíaco (cap. 53).¹⁴

Cribado familiar

La evaluación de familiares de primer grado mediante anamnesis, exploración física y pruebas genéticas¹⁵ está justificada en el momento del diagnóstico. Si las pruebas genéticas son positivas o indeterminadas, deben obtenerse un ECG de 12 derivaciones y un ecocardiograma bidimensional. Todavía no hay normas precisas sobre los intervalos de evaluación en serie; como la evolución de la enfermedad suele ser lenta, parece adecuado hacer evaluaciones cada 5 años aproximadamente, hasta los 50 años de edad. La detección de enfermedad incipiente en un miembro de la familia ofrece una oportunidad de poner en marcha el tratamiento, habitualmente con un IECA o con un β -bloqueante, pero no está demostrada la eficacia de este tratamiento.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la miocardiopatía dilatada idiopática y de causa genética está relacionado con la gravedad de la enfermedad en el momento de la presentación y con la respuesta al tratamiento. La mayoría de los pacientes mejoran con el tratamiento, pero la supervivencia a los 5 años es menor del 50% en los pacientes que presentan enfermedad grave (p. ej., fracción de eyección < 25%, dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo > 65 mm y consumo máximo de oxígeno < 12 ml/kg/min).

Causas específicas de miocardiopatía dilatada Miocardiopatía alcohólica

En EE. UU., el consumo elevado de alcohol (cap. 30) contribuye a más del 10% de los casos de insuficiencia cardíaca. El alcohol y su metabolito, el acetaldehído, son cardiotoxinas. Al principio la depresión miocárdica es reversible, pero, si se mantiene el consumo de alcohol puede haber vacuolización de los miocitos, alteraciones mitocondriales y fibrosis miocárdica. Pero incluso en estadios crónicos, la insuficiencia cardíaca

TABLA 54-4 EVALUACIÓN DE LABORATORIO DE LAS MIOCARDIOPATÍAS

EVALUACIÓN CLÍNICA

Antecedentes y exploración física para identificar los trastornos cardíacos y no cardíacos*
Evaluación de la capacidad de realizar actividades cotidianas y deseadas*
Evaluación del volumen*

EVALUACIÓN DE LABORATORIO

Electrocardiograma*
Radiografía de tórax*
Ecocardiograma bidimensional y Doppler*
Bioquímica
Concentración sérica de sodio,* potasio,* glucosa, creatinina,* nitrógeno ureico en sangre,* calcio,* magnesio*
Álbumina,* proteínas totales,* pruebas de función hepática,* hierro sérico, ferritina
Análisis de orina
Creatinina cinasa
Tirotrópina*
Hematología
Hemoglobina/hematocrito*
Recuento de leucocitos con fórmula,* incluidos los eosinófilos
Velocidad de sedimentación globular

EVALUACIÓN INICIAL, SOLO EN DETERMINADOS PACIENTES

Titulos para confirmar la sospecha de infección
Viral aguda (virus de Coxsackie, virus ECHO, virus de la gripe)
Virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein-Barr
Enfermedad de Lyme, toxoplasmosis
Enfermedad de Chagas
Cateterismo con angiografía coronaria en pacientes con angina candidatos a intervencionismo*
Estudios serológicos para las enfermedades reumatológicas activas
Biopsia de endomiocardio

*Recomendaciones de nivel I de Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation*. 2005;112:e154-e235.

representa una suma de disfunción miocárdica reversible e irreversible. Se desconoce la cantidad de alcohol que se necesita para producir una miocardiopatía sintomática en personas susceptibles, pero se ha calculado que es de seis bebidas (~118 ml de etanol puro) al día durante 5-10 años. También basta con emborracharse a menudo, aunque el consumo diario no sea elevado. Puede haber miocardiopatía alcohólica en pacientes que no presenten indicios sociales de tener un problema con el alcohol. La abstinencia logra una mejoría en al menos el 50% de los pacientes con síntomas intensos; en algunos llega a normalizarse la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los pacientes con insuficiencia cardíaca por otras causas también deben moderar el consumo de alcohol.

Quimioterapia

La toxicidad cardíaca por *antraciclina*s (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina) (cap. 169) causa alteraciones histológicas características en la biopsia endomiocárdica, con insuficiencia cardíaca manifiesta en el 5-10% de los pacientes que reciben dosis de 450 mg/m² de superficie corporal o superiores. La mayor parte de la cardiotoxicidad se produce en el primer año y se asocia a una mayor dosis de antraciclina y a una menor fracción de eyección ventricular izquierda.¹⁶ En adultos que reciben estos fármacos, el tratamiento combinado con enalapril (comenzando con 1,25 mg o 2,5 mg dos veces al día, y aumentando a 10 mg dos veces al día en función de la tolerancia con presión arterial sistólica \geq 90 mmHg) y carvedilol (comenzando con 6,25 mg dos veces diarias, y aumentando a 25 mg dos veces al día en ausencia de insuficiencia cardíaca, bradicardia o bloqueo auriculoventricular) puede reducir significativamente el riesgo de dilatación ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca. Los pacientes que han recibido antraciclina en el período prepuberal sin cardiotoxicidad aparente pueden presentar insuficiencia cardíaca al principio de la edad adulta. El riesgo es mayor en pacientes con fracción de eyección basal baja, o que reciben radioterapia concomitante o dosis de antraciclina más elevadas. La *ciclofosfamida* y la *ifosfamida* pueden causar insuficiencia cardíaca aguda grave y arritmias ventriculares malignas. Algunos *inhibidores de la tirosina cinasa* (p. ej., sunitinib) deprimen la función sistólica, especialmente en presencia de enfermedad coronaria, pero responden bien a la retirada del tratamiento y al tratamiento médico convencional (cap. 169). El *5-fluorouracilo* puede producir espasmo coronario y depresión de la contractilidad del ventrículo izquierdo. Hasta el 11% de los pacientes que reciben *trastuzumab* (cap. 188), un anticuerpo monoclonal recombinante que se une al factor de crecimiento epidérmico humano de tipo 2, presentan miocardiopatía dilatada, reversible tras la retirada del tratamiento y la administración de tratamiento convencional. El riesgo de cardiotoxicidad aumenta si el paciente ha recibido antraciclina y radioterapia previamente. El *interferón α* puede asociarse a hipotensión y arritmias en hasta el 10% de los pacientes, y la *interleucina 2* rara vez se ha asociado a cardiotoxicidad.

Enfermedades metabólicas y endocrinas

El exceso de catecolaminas, como ocurre en la *feocromocitoma* (cap. 215), puede lesionar el corazón por alterar la microcirculación coronaria o por efectos tóxicos directos en los miocitos. La *cocaína* (cap. 31) aumenta las concentraciones sinápticas de las catecolaminas por inhibición de la recaptación en los terminales nerviosos; el resultado puede ser un síndrome coronario agudo o una miocardiopatía crónica.

La *carencia de tiamina* por problemas de nutrición o por alcoholismo (cap. 205) puede causar la cardiopatía del beriberi, con vasodilatación y elevación del gasto cardíaco, que posteriormente se reduce. La *carencia de calcio* resultante del hipoparatiroidismo, de problemas digestivos o por quelación afecta directamente a la contractilidad del miocardio.

La *hipofosfatemia* (cap. 111), que puede verse en el alcoholismo, en la recuperación de la malnutrición y en el exceso de alimentación, también reduce la contractilidad miocárdica. Los pacientes con *disminución del magnesio* por alteración de la absorción o aumento de la excreción en los riñones (cap. 111) también pueden presentar disfunción del ventrículo izquierdo.

El *hipotiroidismo* (cap. 213) deprime la contractilidad y la conducción, y puede causar derrames pericárdicos, mientras que el *hipertiroidismo* incrementa el gasto cardíaco, puede empeorar una insuficiencia cardíaca subyacente y, en casos excepcionales, puede ser la única causa de la insuficiencia cardíaca.

La *diabetes* (cap. 216) puede presentarse con miocardiopatía, especialmente con disfunción diastólica, con independencia de la aterosclerosis coronaria epicárdica, de la que es un factor de riesgo importante.

La *obesidad* (cap. 207) puede causar miocardiopatía con aumento de la masa ventricular y depresión de la contractilidad, que mejoran si se pierde peso, o que pueden agravar la insuficiencia cardíaca subyacente debida a otras causas.

Miocardiopatía periparto

La miocardiopatía periparto aparece en el último mes del embarazo o en los primeros 5 meses después del parto en ausencia de otra enfermedad cardíaca preexistente (cap. 226).¹⁷ Se calcula que su incidencia es de 1 por cada 3.000 a 15.000 partos, siendo mayor el riesgo en las madres mayores, los embarazos gemelares, la malnutrición, el tratamiento con tocolíticos, la toxemia o la hipertensión. La miocarditis linfocítica que se encuentra en el 30-50% de las biopsias, apunta a un componente inmunitario, quizá una reactividad cruzada entre las proteínas de los miocitos cardíacos y uterinos o una mayor susceptibilidad a la miocarditis viral. Recientemente se ha indicado que un aumento de la actividad oxidativa desencadena la activación de la catépsina D, una enzima lisosómica ubicua, que escinde la prolactina sérica en sus formas antiangiogénica y proapoptótica de 16 kDa. Parece que esta fomenta la inflamación endotelial y altera el metabolismo y la contracción de los miocitos cardíacos. En torno al 15% de los pacientes tienen mutaciones truncantes en los mismos genes que se han implicado en la miocardiopatía dilatada, en especial en el *TTN*.

Suele comenzar con ortopnea y disnea de mínimos esfuerzos, sobre todo en las primeras semanas después del parto, cuando el exceso de volumen del embarazo debería normalmente eliminarse. Hay que excluir una cardiopatía preexistente. Los diuréticos facilitan la diuresis después del parto y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina mejoran los síntomas (cap. 53).¹⁸ La bromocriptina oral (2,5 mg dos veces al día durante 2 semanas y posteriormente una vez al día durante 6 semanas) puede mejorar significativamente la función ventricular izquierda y reducir las muertes. El pronóstico es de mejoría hasta recuperar la fracción de eyección normal (o casi) en los siguientes 6 meses en más del 50% de las pacientes. Aproximadamente el 4% precisan trasplante cardíaco, y aproximadamente el 9% fallecen repentinamente o por complicaciones del trasplante.

Superposición con la miocardiopatía restrictiva

En ocasiones, las enfermedades causantes de miocardiopatías principalmente restrictivas pueden superponerse formando un cuadro compatible con la miocardiopatía dilatada. Por ejemplo, en la evaluación de un paciente con miocardiopatía hay que tener en cuenta la *hemocromatosis* (cap. 201) y la *sarcoidosis* (cap. 89), aunque es más frecuente que estos trastornos se incluyan con las enfermedades restrictivas. Es menos frecuente confundir la *amiloidosis* (cap. 179) con la miocardiopatía dilatada que con la hipertrófica, pero debe tenerse en cuenta en pacientes con ventrículo de pared gruesa y función contráctil moderadamente reducida.

Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (cap. 59) es un tipo de miocardiopatía arritmógena de causa genética caracterizada desde el punto de vista histológico por la pérdida de miocardiocitos con sustitución fibroadiposa del miocardio ventricular derecho; desde el punto de vista clínico, se caracteriza por arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca y muerte súbita. La enfermedad afecta a pacientes de ascendencia europea, africana y asiática, con una prevalencia en los adultos que se calcula en 1 por cada 1.000-5.000 personas.

BIOPATOLOGÍA

La miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho es una enfermedad hereditaria que se transmite de forma autosómica dominante, en general con una penetrancia

incompleta, aunque se han descrito formas recesivas con manifestaciones cutáneas (v. e-tabla 54-1). La mayor parte de los casos se deben a mutaciones heterocigotas de genes que codifican componentes de las uniones desmosómicas de los miocardiocitos. Las más habituales son las de *placofilina 2*, *desmocolina 2*, *desmoplaquina* y *desmogleína 2*. Las mutaciones homocigotas de la *placoglobina* y la *desmoplaquina* son responsables de las formas autosómicas recesivas infrecuentes (p. ej., enfermedad de Naxos y síndrome de Carvajal). En familias de Terranova, se ha descrito una mutación de alta penetrancia y mortalidad en la proteína citoplásmica transmembrana 43 (TMEM43). Se han vinculado a la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho otros dos genes no desmosómicos, el receptor de rianodina cardíaca y el factor de transformación del crecimiento $\beta 3$, pero probablemente no sean importantes en la mayoría de los pacientes.

Anatomía patológica

La principal característica anatomopatológica es la pérdida progresiva de miocardio ventricular derecho, sustituido por tejido adiposo y fibroso. Estas alteraciones comienzan en las regiones del tracto de entrada, de salida y apical del ventrículo derecho. Es típica la formación de aneurismas en estas zonas. La afectación progresiva del miocardio puede acabar en una dilatación global del ventrículo derecho. La enfermedad ventricular derecha avanzada suele asociarse a sustitución fibroadiposa del miocardio ventricular izquierdo, con afectación preferente de la pared posterolateral.

Las mutaciones de los genes de las proteínas del desmosoma pueden aumentar la susceptibilidad del miocardio a los efectos nocivos del esfuerzo mecánico, que predispone al desprendimiento de los miocardiocitos, su muerte y, finalmente, su sustitución por tejido fibroadiposo. La fase aguda del daño miocárdico puede ir acompañada de inflamación. La predilección por el ventrículo derecho se ha explicado por su pared delgada y por su mayor distensibilidad. Como las proteínas desmosómicas interactúan con muchas otras proteínas, como los componentes del citoesqueleto celular y los filamentos intermedios, es posible que se produzca disfunción ventricular como resultado de la disminución de la integridad del citoesqueleto y de la alteración de la transmisión de fuerzas. Algunas proteínas desmosómicas, en particular la *placoglobina*, también son importantes moléculas de transducción de señales que regulan la transcripción de muchos otros genes. Por último, puede que la reducción del número y del tamaño de las uniones comunicantes provoque un defecto del acoplamiento eléctrico, lo que aumentará la propensión a sufrir arritmias sin cambios morfológicos significativos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se ha convenido en dividir la historia natural de la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho en fases, pero no todos los pacientes tienen que pasar por todas. En la primera, los pacientes suelen estar asintomáticos, aunque las manifestaciones iniciales pueden ser una parada cardíaca o una muerte súbita reanimada, sobre todo en adolescentes y en adultos jóvenes. La fase de arritmias francas ocurre sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes, y en ella los pacientes presentan palpitaciones o síncope. Las arritmias sostenidas sintomáticas suelen ir acompañadas de anomalías ECG, morfológicas y funcionales del ventrículo derecho, suficientes para cumplir los criterios diagnósticos de miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho. Una reducida proporción de pacientes evoluciona a una fase más avanzada, caracterizada por afectación difusa del ventrículo derecho o izquierdo, que requiere tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca (cap. 53).

DIAGNÓSTICO

La evaluación clínica consta de un interrogatorio sobre los síntomas de arritmia (síncope, presíncope, palpitaciones mantenidas); los antecedentes familiares de síntomas cardíacos y muerte súbita prematura; registros ECG de 12 derivaciones, de 24 h y de esfuerzo máximo; y un ecocardiograma bidimensional con imágenes específicas del ventrículo derecho. Para obtener una mejor definición endocárdica del miocardio del ventrículo derecho y del ápex del ventrículo izquierdo puede ser necesaria una ecocardiografía con contraste. La resonancia magnética (cap. 50) proporciona una medida exacta de los volúmenes ventriculares, así como una caracterización no invasiva del tejido fibroso y la grasa, que determina el diagnóstico y aporta información pronóstica (fig. 54-5).¹⁹

Son características las arritmias ventriculares con morfología de bloqueo de rama izquierda, compatibles con un origen ventricular derecho. Sin embargo, el ECG y las manifestaciones arritmicas son inespecíficas de la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho y se superponen a muchas otras enfermedades, por lo que para hacer el diagnóstico se recomienda seguir los criterios establecidos (tabla 54-5). Como estos criterios son muy específicos, pero carecen de sensibilidad para detectar la enfermedad inicial, para el diagnóstico en los parientes de primer grado de los casos conocidos se aconseja utilizar criterios más sensibles (tabla 54-6). El diagnóstico en un probando obliga a realizar un estudio genético de mutaciones en la familia con objeto de identificar a los que están en situación de riesgo y necesitan estudios periódicos, así como a los que no necesitan ningún tipo de seguimiento.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial abarca a otras miocardiopatías hereditarias, a las arritmias hereditarias (síndrome del QT largo, síndrome de Brugada y taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica; cap. 59) y a las causas de dilatación del ventrículo derecho,

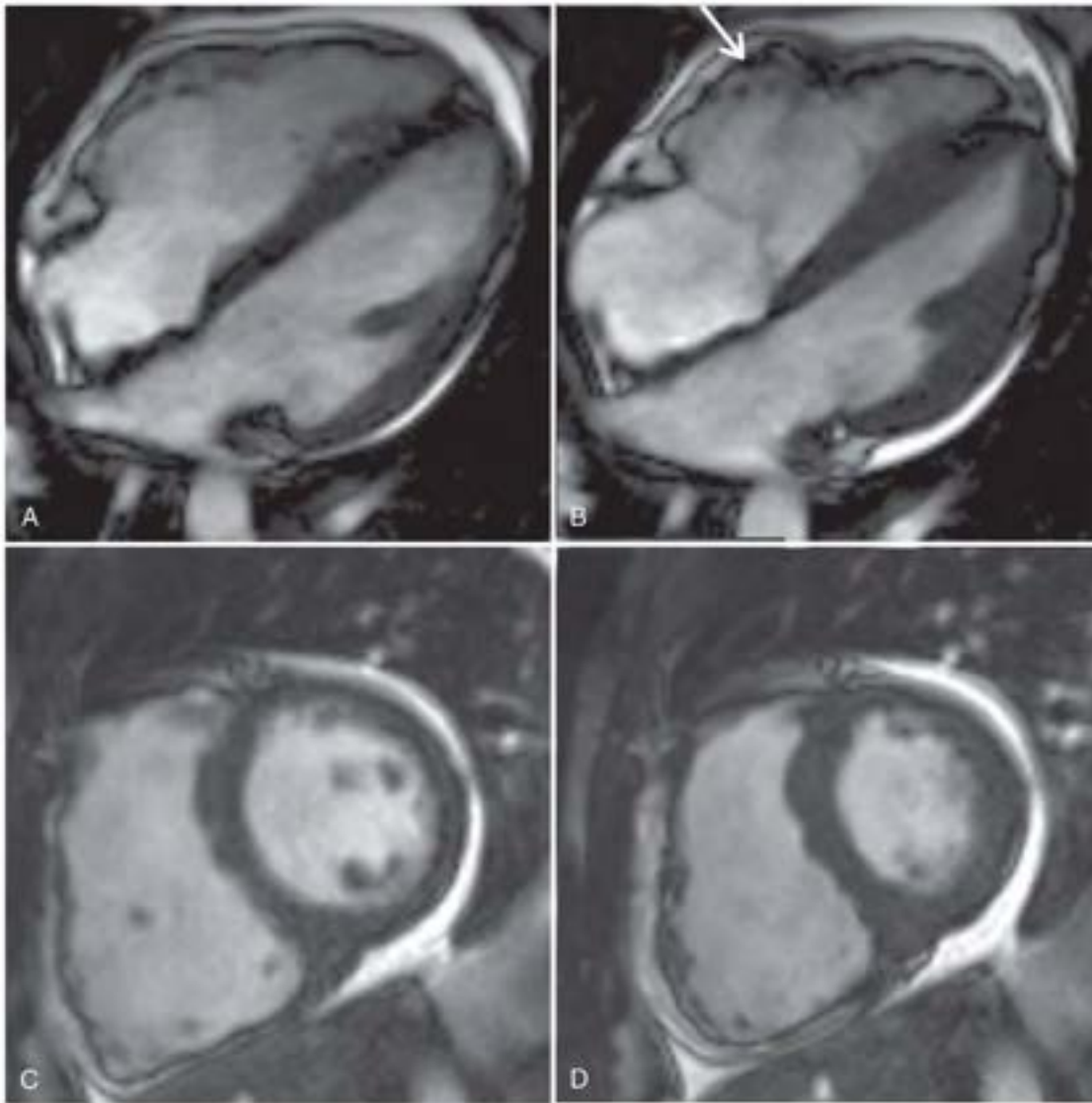


FIGURA 54-5. Hombre de 21 años con miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho. Imágenes telediastólica (A) y telesistólica (B) de una proyección de cuatro cámaras, con ventrículo derecho dilatado y afectado por una anomalía de la motilidad basal de la pared (flecha), confirmada en proyecciones del eje menor telediastólica (C) y telesistólica (D). Este paciente no presentaba cicatriz en el ventrículo izquierdo y mantenía una función sistólica bien preservada; la imagen de cicatriz en el ventrículo derecho delgado (con grasa adyacente y pequeño derrame) era equívoca.

como los cortocircuitos intra- o extracardiácos (cap. 61). El diagnóstico diferencial con la conocida como taquicardia benigna del tracto de salida del ventrículo derecho puede ser difícil, aunque es típico que el ECG de 12 derivaciones y los estudios de imagen del ventrículo derecho sean normales, además de que no es una enfermedad familiar. Algunos pacientes con mutaciones de genes de las proteínas desmosómicas muestran afectación del ventrículo izquierdo al principio de la enfermedad, y una minoría tiene un fenotipo de miocardiopatía dilatada ventricular izquierda predominante.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento farmacológico es el tratamiento de primera línea para pacientes con arritmias ventriculares bien toleradas y sin riesgo vital, como las extrasístoles ventriculares frecuentes. El tratamiento de los pacientes con arritmias ventriculares sintomáticas se hace con un DAI,²⁰ complementado con sotalol (160 a 240 mg/día) o incluso amiodarona (dosis de mantenimiento de 200 mg/día). La ablación con catéter (cap. 60) está indicada en pacientes con arritmias ventriculares incesantes y resistentes a los fármacos, o con recurrencias frecuentes de taquicardia ventricular tras la implantación de un DAI, aunque la recurrencia es frecuente.

El análisis retrospectivo de series clínicas y anatomopatológicas ha permitido identificar algunos posibles factores de predicción de resultados adversos en los probandos, como el inicio de los síntomas a edad temprana; la práctica de deportes de competición; la dilatación severa del ventrículo derecho; la afectación del ventrículo izquierdo; el síncope; los episodios de arritmias ventriculares complejas o de taquicardia ventricular; y el aumento de la dispersión del QRS en el electrocardiograma de 12 derivaciones. Se recomienda la implantación de

un DAI para la prevención de la muerte súbita de origen cardíaco en pacientes con demostración de taquicardias ventriculares sostenidas o de fibrilación ventricular, y una previsión razonable de supervivencia con buena clase funcional de más de 1 año. La implantación de un DAI también puede ser adecuada en pacientes con enfermedad extensa, incluidos los que presentan afectación del ventrículo izquierdo, o síncope no diagnosticado, cuando no se puede descartar una taquicardia ventricular o fibrilación ventricular como causa.

En pacientes con miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho que ha progresado a insuficiencia cardíaca grave o a disfunción sistólica biventricular, está indicado el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca con diuréticos, IECA y β -bloqueantes (cap. 53). Hay que considerar la posibilidad de la anticoagulación si el paciente presenta fibrilación auricular (cap. 58), dilatación ventricular notable o aneurismas ventriculares. En pacientes con insuficiencia cardíaca resistente, puede considerarse el trasplante cardíaco (cap. 53).

PRONÓSTICO

La mayor parte de los datos sobre el pronóstico proceden de poblaciones pequeñas y con riesgo elevado. Hacia los 40 años de edad, la supervivencia libre de acontecimientos es del 50-60% en pacientes con enfermedad de Naxos y en algunas formas dominantes autosómicas. Aproximadamente el 75% de los pacientes con síncope o con arritmias ventriculares sostenidas que reciben un DAI no precisan un tratamiento de descarga adecuada en los 48 meses siguientes a la implantación, y el 96% de los pacientes siguen vivos. Los factores de riesgo de muerte súbita de origen cardíaco son la enfermedad severa del ventrículo derecho, la afectación del ventrículo izquierdo y los antecedentes de síncope no explicado.

TABLA 54-5 CRITERIOS REVISADOS DEL GRUPO DE TRABAJO DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMÓGENA DEL VENTRÍCULO DERECHO EN PROBANDOS*

CRITERIOS	
MAYORES	MENORES
I. DISFUNCIÓN GLOBAL O REGIONAL Y ALTERACIONES ESTRUCTURALES*	
Por ecografía bidimensional <ul style="list-style-type: none"> Acinesia, discinesia o aneurisma regional en VD y 1 de los siguientes (telediástole): <ul style="list-style-type: none"> PLAX TSVD ≥ 32 mm (corregido en función del tamaño corporal [PLAX/BSA] ≥ 19 mm/m²) PSAX TSVD ≥ 36 mm (corregido en función del tamaño corporal [PLAX/BSA] ≥ 21 mm/m²) o variación fraccional del área $\leq 33\%$ 	Por ecografía bidimensional <ul style="list-style-type: none"> Acinesia o discinesia regional en VD y 1 de los siguientes (telediástole): <ul style="list-style-type: none"> PLAX TSVD ≥ 29 a < 32 mm (corregido en función del tamaño corporal [PLAX/BSA] ≥ 16 a < 19 mm/m²) PSAX TSVD ≥ 32 a < 36 mm (corregido en función del tamaño corporal [PSAX/BSA] ≥ 18 a < 21 mm/m²) o variación fraccional del área $> 33\%$ a $\leq 40\%$
Por RM <ul style="list-style-type: none"> Acinesia o discinesia regional del VD o contracción asincrónica del VD y 1 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Volumen telediastólico del VD en relación con SC ≥ 110 ml/m² (hombres) o ≥ 100 ml/m² (mujeres) o fracción de eyección del VD $\leq 40\%$ 	Por RM <ul style="list-style-type: none"> Acinesia o discinesia regional del VD o contracción disincrónica del VD y 1 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Volumen telediastólico del VD en relación con SC ≥ 110 a < 110 ml/m² (hombres) o ≥ 90 a < 100 ml/m² (mujeres) o fracción de eyección del VD $> 40\%$ a $\leq 45\%$
Por angiografía del VD	
<ul style="list-style-type: none"> Acinesia, discinesia o aneurisma regional en VD 	
II. CARACTERIZACIÓN TISULAR DE LA PARED	
<ul style="list-style-type: none"> Miocitos residuales $< 60\%$ por análisis morfológico (o $< 50\%$ si se estima), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en ≥ 1 muestra, con o sin sustitución por grasa en la biopsia de endomiocardio 	<ul style="list-style-type: none"> Miocitos residuales 60-75% por análisis morfológico (o 50-65% si se estima), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en ≥ 1 muestra, con o sin sustitución por grasa en la biopsia de endomiocardio
III. ALTERACIONES DE LA REPOLARIZACIÓN	
<ul style="list-style-type: none"> Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V₁, V₂ y V₃) o más allá en personas > 14 años de edad (en ausencia de bloqueo completo de rama derecha con QRS ≥ 120 ms) 	<ul style="list-style-type: none"> Ondas T invertidas en las derivaciones V₁ y V₂ en personas > 14 años de edad (en ausencia de bloqueo completo de rama derecha) o en V₄, V₅ o V₆ Ondas T invertidas en las derivaciones V₁, V₂, V₃ y V₄ en personas > 14 años de edad
IV. ALTERACIONES DE LA DESPOLARIZACIÓN/CONDUCCIÓN	
<ul style="list-style-type: none"> Onda epsilon (señales de baja amplitud reproducibles entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T) en las derivaciones precordiales derechas (de V₁ a V₃) 	<ul style="list-style-type: none"> Potenciales tardíos por SAECG en ≥ 1 de 3 parámetros, en ausencia de una duración del QRS ≥ 110 ms en el ECG convencional Duración del QRS filtrado (fQRS) ≥ 114 ms Duración del QRS terminal < 40 μV (duración de la señal de baja amplitud) ≥ 38 ms Voltaje en raíz cuadrada media de los últimos 40 ms ≤ 20 μV Duración de la activación terminal del QRS ≥ 55 ms medidos al final del QRS, incluida R', en V₁, V₂ o V₃, en ausencia de bloqueo completo de rama derecha
V. ARRITMIAS	
<ul style="list-style-type: none"> Taquicardia ventricular, sostenida o no, con morfología de bloqueo de rama izquierda con eje superior (QRS negativo o indeterminado en las derivaciones II, III y aVF y positivo en la derivación aVL) 	<ul style="list-style-type: none"> Taquicardia ventricular, sostenida o no, con configuración de tracto de salida del VD, morfología de bloqueo de rama izquierda con eje inferior (QRS positivo en las derivaciones II, III y aVF y negativo en la derivación aVL) o de eje indeterminado > 500 extrasístoles ventriculares en 24 h (Holter)
VI. ANTECEDENTES FAMILIARES	
<ul style="list-style-type: none"> MAVD confirmada en un pariente de primer grado que cumple los criterios vigentes del grupo de trabajo MAVD confirmada por anatomía patológica en la autopsia o en cirugía en un pariente de primer grado Identificación de una mutación patogénica[†] categorizada como asociada o probablemente asociada a MAVD en el paciente evaluado 	<ul style="list-style-type: none"> Antecedentes de MAVD en un pariente de primer grado en quien no es posible o práctico determinar si cumple los criterios vigentes del grupo de trabajo Muerte súbita prematura (< 35 años de edad) por MAVD (sospechada) en un pariente de primer grado

*La hipocinesia no se incluye en esta ni en ulteriores definiciones de las alteraciones de la motilidad regional de la pared del VD en los criterios modificados propuestos.

[†]Una mutación patogénica es una alteración del ADN asociada a la MAVD que altera o se prevé que altere a la proteína codificada, no se observa o es rara en una población de control de grandes dimensiones y sin MAVD, y altera o se prevé que altere la estructura o la función de la proteína, o se ha demostrado que está ligada al fenotipo de la enfermedad en un pedigrí concluyente.

aVF, derivación unipolar de voltaje aumentado del pie izquierdo; aVL, derivación unipolar de voltaje aumentado del brazo izquierdo; ECG, electrocardiograma; MAVD, miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho; PLAX, proyección del eje mayor paraesternal; PSAX, proyección del eje menor paraesternal; SAECG, electrocardiograma de señal promediada; SC, superficie corporal; TSVD, tracto de salida del ventrículo derecho.

Terminología del diagnóstico de los criterios originales: este diagnóstico se obtiene si se cumplen 2 criterios mayores, 1 mayor y 2 menores, o 4 menores en grupos diferentes.

Terminología del diagnóstico de los criterios revisados: diagnóstico definitivo: 2 criterios mayores, 1 mayor y 2 menores, o 4 menores en categorías diferentes; en el límite: 1 principal y 1 secundario, o 3 secundarios en categorías diferentes; posible: 1 mayor o 2 menores en categorías diferentes.

Tomado de Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121:1533-1541.

Miocardiopatía restrictiva

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Se desconocen la incidencia y la prevalencia de la miocardiopatía restrictiva en adultos. Las miocardiopatías restrictivas (tabla 54-7) se caracterizan por rigidez, alteración del llenado, aumento de las presiones diastólicas del ventrículo izquierdo y disminución del volumen diastólico del ventrículo izquierdo o del derecho, a pesar de que la función sistólica y el grosor de la pared son normales o casi normales.^{21,22} Las formas primarias son poco frecuentes, y las secundarias, en las que el corazón se ve afectado dentro del marco de un trastorno multisistémico, suelen manifestarse en un estadio avanzado de una enfermedad infiltrativa (p. ej., amiloidosis o sarcoidosis) o de una enfermedad de depósito (p. ej., hemocromatosis). La miocardiopatía restrictiva idiopática afecta a hombres y a mujeres, y puede manifestarse en niños y adultos jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

Aproximadamente el 30% de los pacientes con miocardiopatía restrictiva idiopática presentan enfermedad familiar y la mayoría de estos pacientes portan mutaciones en los genes de las proteínas sarcoméricas cardíacas, particularmente en la cadena pesada de troponina I y β -miosina. Las mutaciones del gen que codifica la desmina (un filamento intermedio) causan miocardiopatía restrictiva asociada a miopatía esquelética y a alteraciones del sistema de conducción cardíaca.

Los datos macroscópicos de la miocardiopatía restrictiva son la dilatación biauricular y las cavidades ventriculares pequeñas. En muchos corazones hay trombos en las orejuelas y fibrosis endocárdica en placas. Los datos histológicos de la miocardiopatía restrictiva idiopática suelen ser inespecíficos (fibrosis intersticial en placas), pero no es rara la desorganización de los miocitos en pacientes con miocardiopatía restrictiva pura.

TABLA 54-6 MIOCARDIOPATÍA ARRITMÓGENA DEL VENTRÍCULO DERECHO: CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE PARIENTES DE PRIMER GRADO QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS COMO PROBANDOS*

MAVD en un pariente de primer grado más uno de los siguientes:	
ECG	Inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas (V_2 y V_3)
ECG con señal promediada	Potenciales tardíos en el ECG de señal promediada
Arritmia	Taquicardia ventricular con morfología de bloqueo de rama izquierda en el ECG, monitorización Holter, o durante la prueba de esfuerzo; > 200 extrasístoles en 24 h
Anomalía estructural o funcional del ventrículo derecho	Leve dilatación ventricular global del VD o reducción de la fracción de eyección con VI normal; leve dilatación segmentaria del VD; hipocinesia regional del VD

*Cualquiera de estos criterios basta para el diagnóstico.

ECG, electrocardiograma; MAVD, miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho.

Tomado de Hamid MS, Norman M, Quraishi A, et al: Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1445-1450.

TABLA 54-7 CAUSAS DE LAS MIOCARDIOPATÍAS RESTRICTIVAS

TRASTORNOS INFILTRANTES

Amiloidosis
Sarcoidosis

TRASTORNOS POR DEPÓSITO

Hemocromatosis
Enfermedad de Fabry
Enfermedades por depósito del glucógeno

TRASTORNOS FIBRÓTICOS

Radiación
Esclerodermia
Fármacos (p. ej., doxorubicina, serotonina, ergotamina)

TRASTORNOS METABÓLICOS

Carencia de carnitina
Defectos en el metabolismo de los ácidos grasos

TRASTORNOS ENDOMIOCÁRDICOS

Fibrosis endomiocárdica
Síndrome hipereosinofílico (endocarditis de Löffler)

CAUSAS VARIAS

Síndrome carcinoide

La amiloidosis, la hemocromatosis y la sarcoidosis son algunas de las enfermedades sistémicas que causan miocardiopatía restrictiva (v. más adelante).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes presentan síntomas y signos de insuficiencia cardíaca y arritmias. Los síntomas habituales son disnea de esfuerzo, infecciones recurrentes del tracto respiratorio, cansancio general y astenia. Los síntomas pueden evolucionar rápidamente a disnea de reposo, ortopnea, disnea paroxística nocturna y molestias abdominales por congestión hepática. Muchos pacientes presentan dolor torácico y palpitaciones. El síncope es el síntoma de presentación en el 10% de los niños. En ocasiones excepcionales, la muerte súbita es la manifestación inicial de la enfermedad.

Habitualmente, la exploración física pone de manifiesto un aumento de la presión venosa yugular, con un descenso y prominente que no se altera con la inspiración (signo de Kussmaul). En la auscultación cardíaca, el componente pulmonar del segundo sonido cardíaco puede ser prominente si la resistencia vascular pulmonar está elevada. Un tercer ruido, y a veces un cuarto, suelen producir un ritmo de galope. Son frecuentes el edema periférico, la ascitis y la hepatomegalia.

DIAGNÓSTICO

Las alteraciones del ECG más frecuentes son la P mitral y la P pulmonar, las anomalías inespecíficas del segmento ST y de la onda T, la depresión del segmento ST y la inversión de la onda T, habitualmente en las derivaciones inferolaterales. Puede haber criterios de voltaje de hipertrofia ventricular izquierda y derecha, aunque los pacientes con amiloidosis presentan complejos QRS de bajo voltaje. Las anomalías de la conducción pueden consistir en retraso de la conducción intraventricular y ondas Q patológicas.

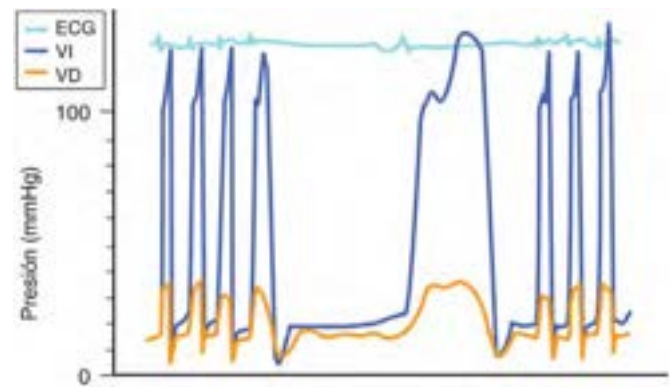


FIGURA 54-6. Miocardiopatía restrictiva idiopática. Registros electrocardiográficos (ECG) del ventrículo derecho (VD) y el ventrículo izquierdo (VI) en un paciente con miocardiopatía restrictiva idiopática. En los dos ventrículos se observa un patrón de bajada y meseta, con elevación de las presiones de llenado diastólico. La meseta se observa con presiones diferentes, de unos 16 mmHg en el VD y de 20 mmHg en el VI. El diagnóstico de miocardiopatía restrictiva se confirmó en la toracotomía. (Reproducido a partir de Benotti JR, Grossman W, Cohn PF. The clinical profile of restrictive cardiomyopathy. *Circulation.* 1980;61:1206.)

En las pruebas de imagen ambas aurículas aparecen notablemente dilatadas, lo que puede hacer parecer pequeños los ventrículos en pacientes con función sistólica global normal y ventrículo izquierdo no hipertrofiado ni dilatado. Habitualmente, las velocidades del Doppler pulsado muestran un aumento de la velocidad de llenado protodiastólico, aumento de la relación entre el llenado protodiastólico y el llenado auricular, acortamiento del tiempo de desaceleración de la onda E y acortamiento del tiempo de relajación isovolumétrica. En el Doppler pulsado de las venas pulmonares y hepáticas se observa que la velocidad es mayor en diástole que en sístole, que aumentan las velocidades auriculares retrógradas y que la duración de la onda auricular retrógrada es mayor que la del llenado auricular mitral. La imagen del Doppler tisular suele presentar reducción de las velocidades anulares diastólicas y un aumento del cociente entre la velocidad anular por Doppler tisular al principio de la diástole y la velocidad de llenado mitral al principio de la diástole, reflejo del aumento de las presiones telediastólicas en el ventrículo izquierdo.

El patrón hemodinámico característico en el cateterismo cardíaco es una profunda y rápida disminución de la presión ventricular al iniciarse la diástole, con un rápido aumento hasta estabilizarse en la fase inicial de la diástole («valle y meseta» o «signo de la raíz cuadrada») (fig. 54-6). Las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo, de la aurícula izquierda y de enclavamiento capilar pulmonar se encuentran muy elevadas, al menos 5 mmHg o más que las presiones en la aurícula derecha y telediastólica del ventrículo derecho. La sobrecarga de volumen y el ejercicio acentúan la diferencia entre las presiones de los lados izquierdo y derecho.

Mediante el estudio diagnóstico se pretende descartar posibles trastornos potencialmente reversibles. En estos casos, las manifestaciones cardíacas pueden dar pistas, pero el diagnóstico definitivo depende de la demostración de datos específicos de la enfermedad, como la proteína amiloide en la amiloidosis (cap. 179), los granulomas no caseificantes en la sarcoidosis (cap. 89), los estudios de hierro anómalos en la hemocromatosis (cap. 201) o la reducción de las concentraciones de α -galactosidasa A en la enfermedad de Fabry (cap. 197). Rara vez se precisa una biopsia endomiocárdica para hacer estos diagnósticos.

TRATAMIENTO

Tto

Los diuréticos con el principal tratamiento para los síntomas de insuficiencia cardíaca (cap. 53), pero deben administrarse con precaución para no reducir las presiones de llenado del ventrículo izquierdo hasta el punto de producir hipotensión. Los fármacos que suelen recomendarse son los IECA y los β -bloqueantes, a pesar de que los datos sobre su efectividad son escasos. En pacientes con miocardiopatías restrictivas secundarias, suele ser adecuado el tratamiento específico de la enfermedad sistémica subyacente (v. más adelante). Hay que consultar cuanto antes sobre la posibilidad de trasplante, porque puede aparecer hipertensión pulmonar que precise un trasplante de corazón y pulmones.

PRONÓSTICO

En adultos con miocardiopatía restrictiva la evolución clínica suele ser lenta y prolongada. La supervivencia desde el momento del diagnóstico suele ser de 10 años o más, salvo en el caso de la amiloidosis AL, que progresa de forma mucho más rápida. Los síntomas de insuficiencia cardíaca suelen ser progresivos y responden mal al tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Síndromes clínicos específicos

SARCOIDOSIS

Es difícil determinar la frecuencia de la afectación miocárdica en pacientes con sarcoidosis (cap. 89), porque a menudo es subclínica y parcheada. En las autopsias se observa que el corazón está afectado en al menos el 25% de los pacientes, pero se observa afectación cardíaca clínica en menos del 10%. Las manifestaciones clínicas de la sarcoidosis son insuficiencia cardíaca, anomalías de la conducción, arritmias auriculares y ventriculares, derrame pericárdico, disfunción valvular y, en casos excepcionales, muerte súbita de origen cardíaco. Puede haber insuficiencia cardíaca derecha secundaria a hipertensión pulmonar en pacientes con neumopatía fibrótica masiva. La infiltración del miocardio por los granulomas sarcoides produce miocardiopatía restrictiva o dilatada. La localización más habitual es la pared lateral del ventrículo izquierdo. La afectación de los músculos papilares es responsable de la valvulopatía más frecuente, la insuficiencia mitral. La formación de granulomas en la base del tabique interventricular puede causar anomalías de la conducción. También son frecuentes las arritmias ventriculares. La biopsia de focos extracardíacos suele ser adecuada para el diagnóstico, pero la gammagrafía con galio, la resonancia magnética en T2 y la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada a menudo revelan inflamación cardíaca. Pueden observarse granulomas en una biopsia endomiocárdica, pero debido a la distribución focal de las lesiones, puede que no sea diagnóstica. El tratamiento con corticoides puede mejorar las arritmias, pero la insuficiencia cardíaca puede empeorar a pesar de dicho tratamiento. Suele estar indicado un DAI para las arritmias ventriculares.²³ Las estimaciones sobre supervivencia cardíaca libre de trasplante a 1, 5 y 10 años son del 97, el 90 y el 83%, respectivamente, si bien la insuficiencia cardíaca en la presentación es predictiva de mal pronóstico, con una supervivencia cardíaca libre de trasplante a 10 años de solo el 53%.

AMILOIDOSIS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La amiloidosis puede dar lugar al depósito de proteína amiloide en las aurículas, en los ventrículos, en los vasos coronarios, en el sistema de conducción y en las válvulas. El grado de afectación cardíaca varía de unos subtipos a otros.²⁴ Los trastornos hematológicos (cap. 178) que se asocian a exceso de producción de inmunoglobulinas de cadenas ligeras (AL) son la causa más habitual de amiloidosis cardíaca. La afectación cardíaca en las formas familiares causadas por acumulación de proteínas mutantes (transtiretina o apolipoproteína A) (cap. 179) es variable. La amiloidosis secundaria debida al depósito de proteína amiloide A sérica en las enfermedades inflamatorias crónicas rara vez afecta al corazón. En la amiloidosis sistémica senil, la miocardiopatía se debe al depósito de transtiretina nativa; esta enfermedad afecta casi siempre a personas mayores (> 70 años), y tiene una evolución clínica considerablemente más lenta que la de otros tipos de amiloidosis.

DIAGNÓSTICO

En la mayor parte de las amiloidosis cardíacas es característico observar en el ECG una disminución del voltaje, a pesar del aumento del grosor de la pared en la ecocardiografía. Los hallazgos característicos de la amiloidosis cardíaca avanzada en la ecocardiografía de dos dimensiones son hipertrofia biventricular, engrosamiento de las válvulas y del tabique interauricular, dilatación auricular y un pequeño derrame pericárdico. El miocardio presenta una textura granular muy refringente (fig. 54-7), que como mejor se ve es mediante análisis digital de la imagen. Si la enfermedad está avanzada, el eco Doppler muestra un patrón de llenado del ventrículo izquierdo restrictivo. La resonancia magnética cardíaca puede mostrar realce tardío con gadolinio en el subendocardio, con cinética anómala de dicho contraste (fig. 54-8). Las pruebas de medicina nuclear con el componente P de la amiloide sérico marcado con ¹²³I son muy específicas. En la amiloidosis relacionada con transtiretina hereditaria, las anomalías suelen detectarse mediante gammagrafía con ^{99m}Tc-DPD antes de la aparición de cambios ecocardiográficos, y pueden diferenciarse de la amiloidosis AL o de otras miocardiopatías con fracción de eyección preservada.

Para lograr un diagnóstico definitivo de amiloidosis se precisa una biopsia de tejido, que se puede obtener de otros puntos. Por ejemplo, la aspiración con aguja fina de la grasa abdominal permite observar depósitos de amiloide en más del 80% de los pacientes con amiloidosis AL, pero es menos sensible para diagnosticar otras formas de amiloide.²⁵ Pero si no se encuentran, la biopsia endomiocárdica es muy sensible.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Siempre que sea posible deben utilizarse tratamientos específicos que impidan la producción de la proteína precursora y la formación de fibrillas (cap. 179). El tafamidis (20-80 mg/día) puede reducir el ritmo del deterioro funcional y la mortalidad por todas las causas en la miocardiopatía amiloide asociada a transtiretina, y el patisiran (0,3 mg/kg/i.v. cada 3 semanas) reduce el deterioro funcional y los efectos cardíacos adversos. Los diuréticos, a menudo en dosis elevadas (p. ej., furosemida 40-80 mg al día), son la piedra angular del tratamiento paliativo de la insuficiencia cardíaca. Los IECA o los inhibidores de la angiotensina II deben utilizarse con mucha precaución porque a menudo se

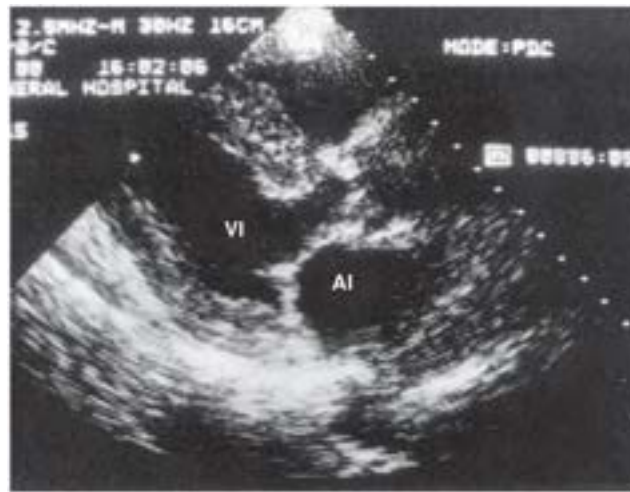


FIGURA 54-7. Amiloidosis. Imagen ecocardiográfica apical de cuatro cámaras que muestra la hipertrofia biventricular en un paciente con amiloidosis confirmada con biopsia. AD, aurícula derecha; VD, ventrículo derecho. (Tomado de Levine RA. Echocardiographic assessment of the cardiomyopathies. In: Weyman AE, ed. *Principles and Practice of Echocardiography*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994:810.)

toleran mal y su eficacia en la amiloidosis cardíaca no está demostrada. Los inhibidores de la aldosterona pueden ser útiles en casos avanzados. Los pacientes pueden ser hipersensibles a la digoxina, al verse favorecida la unión del fármaco a las fibrillas de amiloide. Los pacientes con fibrilación auricular en la amiloidosis AL deben recibir anticoagulación (cap. 76), porque la tasa de tromboembolia es muy elevada. Persiste la controversia sobre el trasplante cardíaco, aunque se ha empleado (cap. 53) en combinación con quimioterapia en dosis elevadas y trasplante de células madre (cap. 168) en pacientes con amiloidosis AL.

Los enfermos de amiloidosis con insuficiencia cardíaca presentan una mediana de supervivencia de menos de 1 año, y una tasa de supervivencia a los 5 años de menos del 5%, aunque los nuevos tratamientos, como el tafamidis, han reducido la mortalidad en alrededor de un 30%. La mayor parte de las muertes son repentinas. La evolución es más lenta en los pacientes con amiloidosis familiar que en los que presentan gammapatía monoclonal.

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

La hemocromatosis hereditaria (cap. 201) es un trastorno autosómico recesivo causado por un excesivo depósito de hierro en varios órganos, como el hígado, el bazo, el páncreas, las glándulas endocrinas y el corazón. En pacientes de raza blanca su prevalencia es de entre 1 por 200 y 1 por 500, con una prevalencia aún mayor en los irlandeses. La forma más habitual se debe a las mutaciones del gen *HFE*; dos mutaciones sin sentido son responsables de la mayor parte de los casos (C282Y y H63D).

La mayoría de los pacientes con la enfermedad clásica tienen entre 40 y 60 años de edad y presenta hiperpigmentación, diabetes mellitus y hepatomegalia. Hasta el 35% de los pacientes con hemocromatosis presenta insuficiencia cardíaca, y el 36% presenta arritmias. Al principio de la enfermedad domina un patrón de fisiología restrictiva, seguido de dilatación ventricular. El diagnóstico suele hacerse a partir del cuadro clínico, y de la elevación de la concentración sérica de hierro y de la saturación de la transferrina. El análisis genético es útil, y el diagnóstico se puede confirmar con una biopsia endomiocárdica. La flebotomía y la quelación del hierro con deferoxamina (cap. 201) pueden mejorar la función cardíaca antes de que la lesión celular se haga irreversible. Se suele recomendar el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca (cap. 53). La muerte en la hemocromatosis es más frecuente por cirrosis y carcinoma hepático que por la enfermedad cardíaca.

Miocardiopatías sin clasificar

AUSENCIA DE COMPACTACIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

En algunas cardiopatías congénitas, como la comunicación interauricular e interventricular y la coartación aórtica (cap. 61) y en el síndrome de Barth, una rara enfermedad multisistémica ligada al cromosoma X, puede producirse una falta de compactación de la capa trabecular o esponjiforme del miocardio.²⁶ Los recientes avances en las técnicas de imagen también han permitido reconocer esta alteración en pacientes con miocardiopatía hipertrófica y dilatada. Se ignora cuál es la prevalencia de áreas localizadas de falta de compactación, pero la ausencia de compactación aislada del ventrículo izquierdo clínicamente significativa y no acompañada de otras anomalías cardíacas es rara.

La mejor forma de delimitar las áreas de miocardio no compacto del miocardio normal es mediante la demostración de flujo intramiocárdico con ecocardiografía Doppler o con ecocardiografía con contraste o con resonancia magnética cardíaca (fig. 54-9). Si la afectación es amplia puede alterarse la función sistólica y existe riesgo de que se produzcan arritmias ventriculares y embolias sistémicas. Cuando es necesario, el tratamiento es el

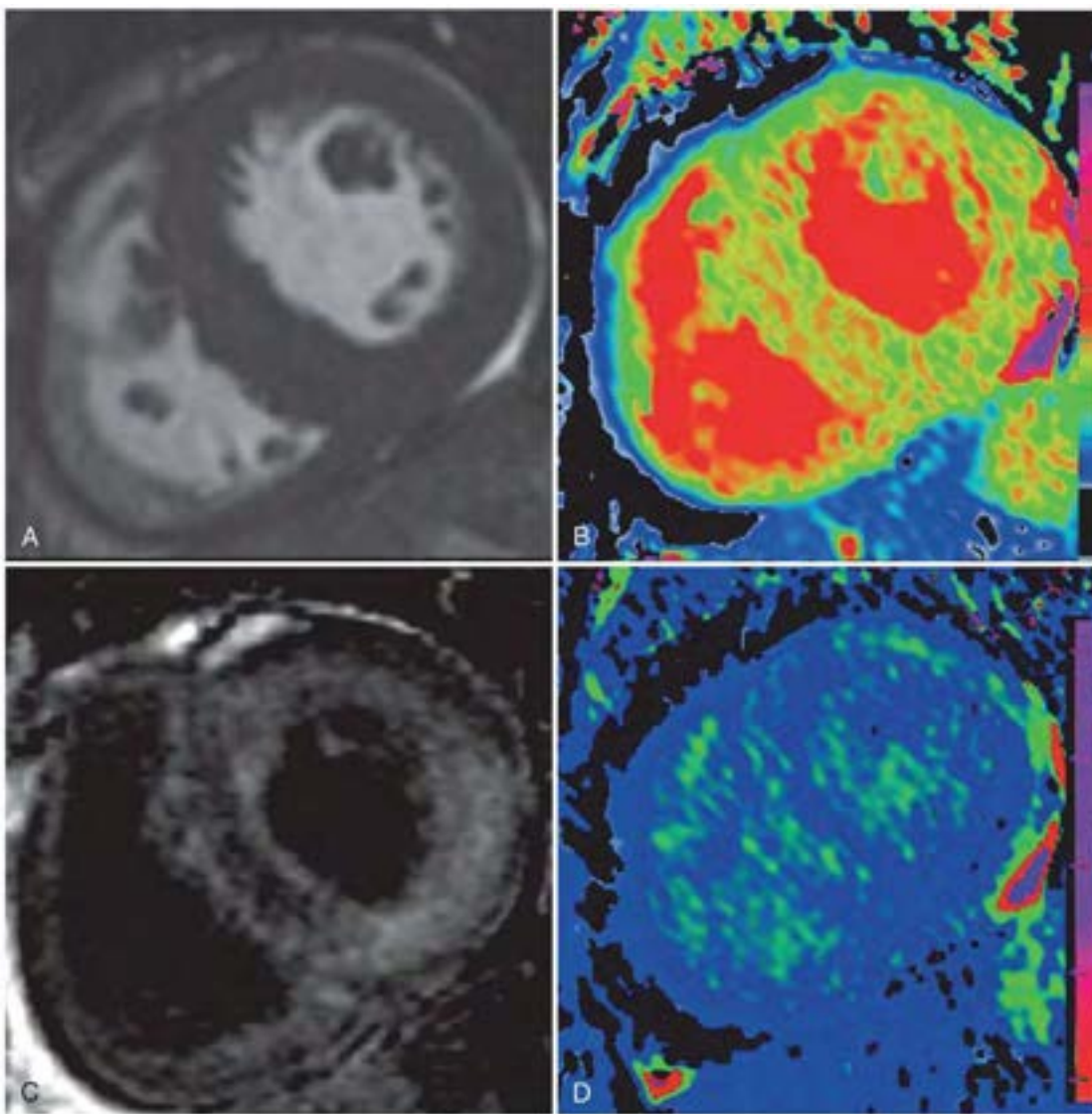


FIGURA 54-8. Mujer de 66 años con amiloidosis AL y afectación cardíaca. Se observan hipertrofia concéntrica en el eje menor (A) y presencia de una señal roja en el miocardio indicativa de elevación de T1 «nativa» (B). Hay un patrón de gadolinio tardío transmural y circunferencial (C) típico de la amiloidosis cardíaca. En la imagen poscontraste (D), las áreas de color azul oscuro dentro del miocardio se caracterizan por presencia de gadolinio y T1 inferior a la de otras partes del miocardio y la sangre (verde). Estos hallazgos indican alto volumen extracelular (sustitución de fibrillas de amiloide) dentro del miocardio.

de la insuficiencia cardíaca (cap. 53), las arritmias (caps. 58 y 59) o el riesgo de embolia (cap. 53). No se conocen con exactitud la evolución natural ni el pronóstico del cuadro.

MIOCARDIOPATÍA DE TAKOTSUBO

La miocardiopatía de *takotsubo* es un síndrome consistente en disfunción transitoria del ápex del ventrículo izquierdo que simula un infarto de miocardio (cap. 64).²⁷ Alrededor del 90% de los pacientes son mujeres. Se han propuesto mecanismos como el espasmo coronario, la miocarditis, el síndrome hiperadrenérgico y la obstrucción dinámica de la porción media de la cavidad. En torno al 35% de los episodios son desencadenados por alteraciones emocionales y alrededor del 30% se producen por episodios físicos, mientras que en el resto de los pacientes no hay desencadenantes evidentes.

El síndrome clínico clásico consiste en dolor torácico, elevación del segmento ST y de los biomarcadores cardíacos. La arteriografía coronaria muestra que los vasos epicárdicos son normales. La fracción de eyección media en una extensa serie fue del 40%.

El tratamiento conservador con rehidratación y eliminación de los factores de estrés suele lograr una rápida resolución de los síntomas, de las alteraciones ECG y de las anomalías de la motilidad parietal, que desaparecen en cuestión de horas. En alrededor de 12.000 pacientes que desarrollan miocardiopatía de *takotsubo* anualmente en EE. UU., la mortalidad intrahospitalaria es del 4,2%, mayoritariamente en personas con otra enfermedad crítica subyacente. No obstante, muchos pacientes tienen limitaciones cardíacas persistentes,²⁸ la tasa a largo plazo de episodios cardiovasculares y cerebrovasculares puede alcanzar el 10% al año, y la tasa de mortalidad es del orden del 5,5% anual.

ENFERMEDADES DEL ENDOCARDIO

La fibrosis, fibroelastosis y trombosis endocárdicas se subclasifican en enfermedades endomiocárdicas con hipereosinofilia (síndromes hipereosinofílicos) y sin hipereosinofilia (p. ej., la fibrosis endomiocárdica) (v. tabla 54-7).

Síndromes hipereosinofílicos

Los síndromes hipereosinofílicos son un grupo de trastornos raros y heterogéneos que se definen por eosinofilia ($> 1,5 \times 10^9/l$) en sangre durante más de 6 meses consecutivos, asociada a la demostración de lesión orgánica inducida por los eosinófilos en ausencia de causas de hipereosinofilia, como los trastornos alérgicos, parasitarios y malignos (cap. 161). Los mecanismos patógenos incluyen mutaciones de células madre que dan lugar a la expresión de genes de fusión que contienen PDGFRA, principalmente el gen de fusión *FIP1L1-PDGFR*A, que tiene actividad de tirosina cinasa de forma constitutiva y la producción excesiva y continua de interleucina 5 por subgrupos de linfocitos T activados. Desde el punto de vista clínico, el síndrome hipereosinofílico puede clasificarse en la leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico linfocítico, síndrome hipereosinofílico mieloproliferativo y síndrome hipereosinofílico idiopático. El término *enfermedad eosinofílica restringida a un órgano*, como la gastroenteritis, la dermatitis o la neumonía eosinofílica, se utiliza cuando un órgano o un tejido específico es el objetivo exclusivo de la infiltración y la lesión eosinofílica. El término *endocarditis fibroplásica de Löffler* con eosinofilia se ha utilizado para describir la lesión cardíaca causada por la toxicidad directa de los eosinófilos circulantes en pacientes con hipereosinofilia persistente, pero en la actualidad se desaconseja utilizarlo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El *síndrome hipereosinofílico* es una enfermedad rara que tiende a darse en pacientes de 20 a 50 años de edad, pero que afecta a todos los grupos de edad. La afectación cardíaca suele evolucionar en tres fases: una fase inicial necrótica que afecta al endomiocardio, que suele ser asintomática pero puede presentarse como insuficiencia cardíaca aguda; una fase trombótica, en la se forman trombos en el endocardio ventricular, en ocasiones causando embolias periféricas; y la fase fibrótica final, la fibrosis endomiocárdica, que causa miocardiopatía restrictiva y lesión de las válvulas auriculoventriculares.²⁹

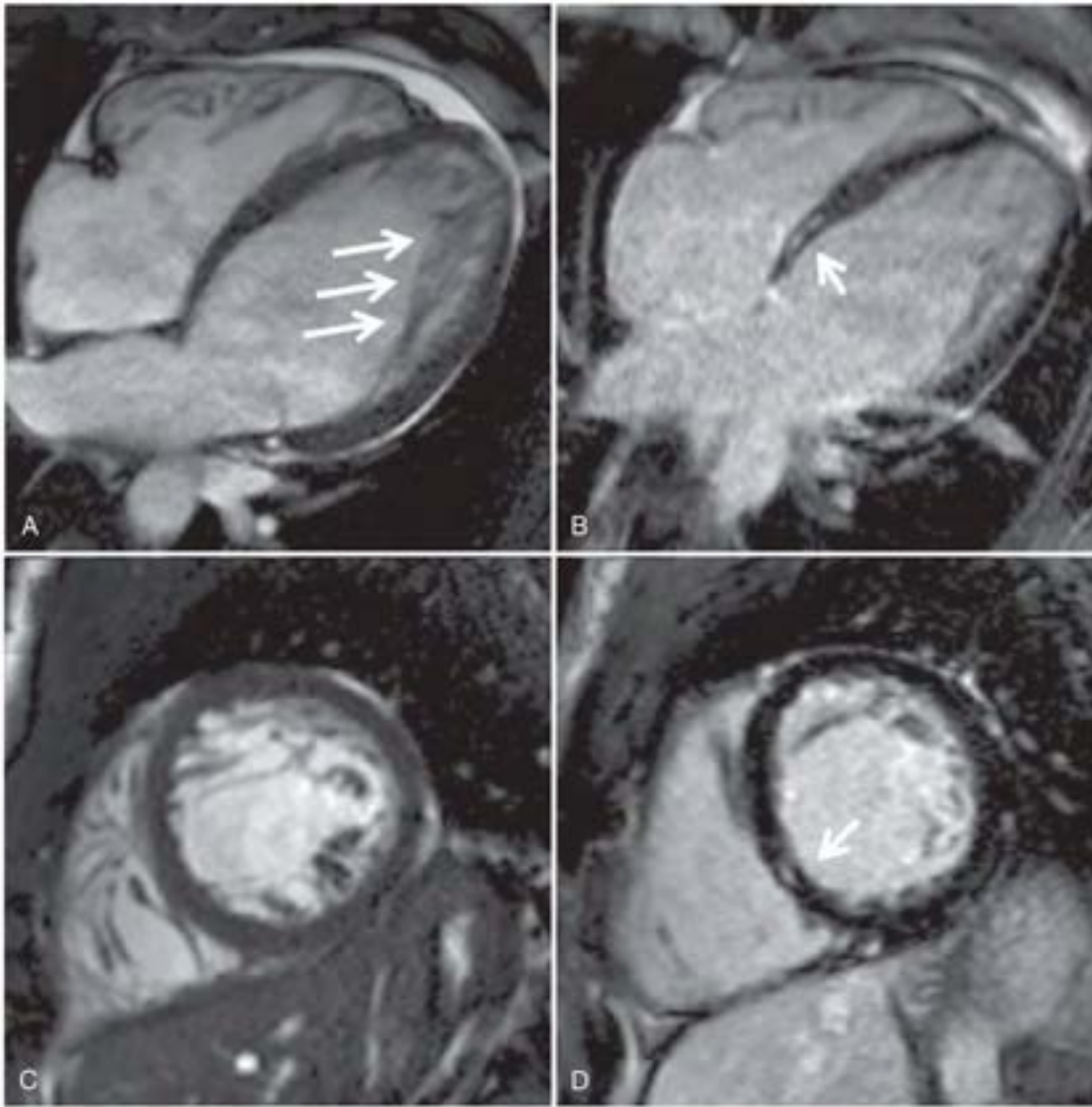


FIGURA 54-9. Hombre caucásico de 23 años con ausencia de compactación del ventrículo izquierdo. Proyecciones de cuatro cámaras telediastólica (A) y del eje menor (C) que muestran dilatación ventricular izquierda, trabéculas prominentes (*flechas largas*) y músculos papilares escasamente formados. La fracción de eyección era del 55%. Se observa realce de gadolinio tardío septal limitado mesomiocárdico (B, D, *flechas cortas*).

Los síntomas habituales son dolor torácico, tos, disnea u ortopnea y edema de las extremidades inferiores. Algunos pacientes pueden presentar arritmias.

Los hallazgos habituales en la ecocardiografía bidimensional son engrosamiento endocárdico, obliteración apical de uno o ambos ventrículos por un material ecógeno, contracción hiperdinámica de las paredes ventriculares no afectadas con dilatación de ambas aurículas y patrón restrictivo en la ecografía Doppler.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con reorganización cromosómica del gen de fusión F/P deben recibir tratamiento con el inhibidor de la tirosina cinasa imatinib (100 mg al día durante 1 semana, aumentando la dosis en 100 mg por semana hasta 400 mg, dependiendo de la toxicidad y de la respuesta hematológica); se sigue investigando sobre la duración del tratamiento. Algunos expertos recomiendan el tratamiento previo con corticoides, porque algunos pacientes presentan insuficiencia cardíaca grave en los días siguientes al inicio del tratamiento. En pacientes sin el gen de fusión F/P, los corticoides (mediana de la dosis diaria máxima de prednisona de 40 mg, intervalo de 5 a 60 mg; duración: de 2 meses a 20 años; mediana de la dosis de mantenimiento de 10 mg al día; intervalo de 1 a 40 mg/día) son los tratamientos de primera línea más habituales. Los fármacos ahorradores de esteroides y de segunda línea son la hidroxiurea (mediana de la dosis máxima diaria de 1.000 mg, intervalo de 500 a 2.000 mg, ajustada en función de la respuesta), el interferón α (mediana de la dosis máxima de 14 millones de unidades por semana, intervalo de 3 a 40 millones de unidades por semana, ajustada en función de la respuesta) e imatinib (v. anteriormente).

Fibrosis endomiocárdica tropical

Probablemente, la fibrosis endomiocárdica tropical es el tipo más habitual de miocardiopatía restrictiva en todo el mundo.³⁰ Se da principalmente en los trópicos y afecta casi siempre a niños y adolescentes, habitualmente de clases socioeconómicas bajas. Se desconoce su causa, pero pueden contribuir las infecciones, la autoinmunidad, la predisposición genética, la raza, la dieta, el clima y la pobreza.

Se observa hipereosinofilia grave en algunos pacientes al principio de la enfermedad; se caracteriza por fiebre, pancarditis, hinchazón orbitaria y periorbitaria, prurito, urticaria y síntomas neurológicos. Esta fase va seguida por trombosis ventricular que afecta al ápex y al aparato subvalvular, y que posteriormente evoluciona a fibrosis endocárdica. La fase final se caracteriza por fisiología restrictiva, insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares y notable dilatación auricular. La muerte se produce por complicaciones de la insuficiencia cardíaca crónica, pero puede ser repentina por tromboembolia o por arritmias.

Es frecuente la presentación con fibrilación auricular. En la enfermedad avanzada, el electrocardiograma muestra complejos QRS de bajo voltaje, cambios inespecíficos del ST y la onda T, y alteraciones de la conducción. En la ecocardiografía se observa obliteración apical, reducción del tamaño de la cavidad ventricular, y limitación de la movilidad o retracción de los velos mitrales o tricuspídeos. No hay análisis de laboratorio específicos, y solo se observa hipereosinofilia al principio de la enfermedad.

No existe tratamiento específico de la fibrosis endomiocárdica. Se utiliza tratamiento médico para controlar la insuficiencia cardíaca (cap. 53) y las arritmias (caps. 58 y 59). La resección endocárdica quirúrgica, combinada con la reparación o la sustitución de la válvula, tiene una mortalidad posquirúrgica precoz del 15-30%. El pronóstico general es malo, con una tasa de mortalidad a 1 año del 44%, que aumenta a casi el 90% a los 3 años.

Síndrome carcinoide

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los tumores carcinoideos son neoplasias neuroendocrinas malignas raras (1 por 100.000) que se originan principalmente en las células enterocromafines del aparato digestivo (cap. 219). El síndrome carcinoide con rubefacción, diarrea y broncoespasmo se produce cuando las células tumorales metastatizan al hígado y las sustancias vasoactivas que producen los tumores entran en la circulación sistémica por la vena hepática. El carcinoide cardíaco se da en hasta el 70% de los casos de síndrome carcinoide.

La lesión carcinoide típica es la placa carcinoide, que está compuesta por miocitos lisos, miofibroblastos y tejido elástico que forma una capa fibrosa en la superficie del endocardio del ventrículo y la aurícula derechos, los velos de la válvula y el aparato subvalvular, afectando a las cuerdas y a los músculos papilares. Las placas de la válvula tricúspide tienden a formarse en el lado ventricular de los velos, donde se adhieren al endocardio mural y producen insuficiencia valvular. En la válvula pulmonar, la lesión predominante es la estenosis. En los pacientes con conducto arterioso persistente se pueden ver afectadas las válvulas izquierdas. Ocasionalmente, los pacientes pueden presentar metástasis miocárdicas concomitantes y derrame pericárdico por invasión tumoral directa.

La presentación más habitual es la disnea con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha. El electrocardiograma y la radiografía son inespecíficos. La ecocardiografía muestra engrosamiento de la válvula tricúspide, del aparato subvalvular y de la válvula pulmonar. En casos graves los velos de la tricúspide se retraen y se fijan, perdiéndose la coaptación normal. Pueden observarse hallazgos similares en la resonancia magnética cardíaca.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento del carcinoide subyacente con un análogo de la somatostatina puede mejorar los síntomas sistémicos (cap. 219). En la actualidad, la sustitución valvular tiene una mortalidad quirúrgica inferior al 10% (cap. 219). Sin tratamiento, la esperanza de vida media de los pacientes con cardiopatía carcinoide es de 1,6 años, pero la cirugía valvular se asocia a un mejor pronóstico.³¹

Endocarditis trombótica no bacteriana (marántica)

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En alrededor del 20% de los pacientes con tumores malignos, sobre todo adenocarcinomas productores de mucina, melanomas, leucemias y linfomas, se observan masas de fibrina y plaquetas adheridas a las válvulas mitral, aórtica o ambas. Estas lesiones son estériles, habitualmente verrugosas y sin inflamación asociada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La endocarditis trombótica no bacteriana es asintomática en la práctica totalidad de los casos, aunque en ocasiones es una fuente de embolias sistémicas. Debido al pequeño tamaño de muchos de estos émbolos, la primera manifestación suelen ser síntomas cerebrales. Las lesiones de mayor tamaño se pueden detectar por ecocardiografía, pero ni siquiera la ecocardiografía transesofágica es suficientemente sensible para identificar lesiones que se pueden encontrar en una autopsia y que pueden ser la fuente de las embolias sistémicas.

TRATAMIENTO

Tto

Ningún tratamiento se ha mostrado eficaz, aunque suele intentarse una anticoagulación sistémica similar a la que se usa en los pacientes con trombosis venosas profundas asociadas a tumores (caps. 74 y 162).

TUMORES CARDÍACOS

Tumores del miocardio

La mayoría de los tumores cardíacos primarios son benignos (tabla 54-8). Sin embargo, todos los tumores que infiltran el corazón desde otros tejidos son malignos, como sucede con las metástasis.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los tumores primarios del corazón son poco frecuentes, con una prevalencia de 1 por 2.000 a 1 por 4.000 en las series de autopsias. Casi todos los tumores primarios son mixomas benignos, aunque también pueden encontrarse fibromas, lipomas y fibroelastomas. Los rabdomiomas son tumores infantiles que se asocian sobre todo a la esclerosis tuberosa (cap. 389). Los raros tumores malignos primarios del corazón son sarcomas, sobre todo angiosarcomas (v. tabla 54-8). De manera excepcional puede encontrarse un mesotelioma o un linfoma primario del corazón.

TABLA 54-8 TUMORES CARDÍACOS

PRIMARIOS

Benignos

Mixoma
Lipoma
Fibroma
Rabdomioma
Fibroelastoma

Malignos

Sarcoma
Mesotelioma
Linfoma

SECUNDARIOS

Extensión directa

Cáncer de pulmón
Cáncer de mama
Tumores mediastínicos

Tumores metastásicos

Melanoma maligno
Leucemia
Linfoma

Extensión venosa

Cáncer renal
Cáncer suprarrenal
Cáncer hepático

Hasta un 20% de los cánceres avanzados afectan al pericardio, al epicardio o a las cavidades cardíacas, bien por extensión directa del tumor primario o por una metástasis. La extensión directa se observa sobre todo en los cánceres de pulmón, mama, esófago o mediastino. Los cánceres de riñón, suprarrenales y de hígado pueden extenderse, a través de la vena cava inferior, hasta la aurícula derecha e incluso al ventrículo derecho. La propagación metastásica es más frecuente en los melanomas y linfomas.

Tumores del pericardio

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tumores pericárdicos casi siempre corresponden a extensiones directas de neoplasias, sobre todo de pulmón y mama, que producen un derrame pericárdico que puede progresar a un taponamiento cardíaco (cap. 68). Es típico que los pacientes permanezcan asintomáticos o con síntomas mínimos en lo que se refiere a la afectación cardíaca hasta que el derrame es muy grande, aunque a menudo estén muy enfermos debido a la progresión del tumor en otros lugares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele sospecharse en los pacientes con una enfermedad maligna avanzada que presentan signos de insuficiencia cardíaca, hipertensión o arritmias, y se confirma con la ecocardiografía. La diferenciación entre la afectación pericárdica por un tumor y la pericarditis posradiación depende de la pericardiocentesis, a menudo controlada con ecocardiografía, y del estudio citológico.

TRATAMIENTO

Tto

El taponamiento cardíaco debe tratarse con pericardiocentesis urgente, preferiblemente con control ecocardiográfico o radiológico (cap. 68). Aunque esta intervención puede salvar la vida del paciente y proporcionarle un alivio parcial inmediato o a corto plazo, el control del derrame suele requerir un drenaje prolongado, la administración de fármacos quimioterapéuticos intrapericárdicos o una pericardiectomía limitada (cap. 68). Algunos pacientes con tumores pericárdicos pueden responder a una quimioterapia sistémica agresiva, pero la acumulación recidivante de líquido es tan probable que antes de darles de alta del hospital debe considerarse la posibilidad de practicarles una ventana pericárdica.

PRONÓSTICO

En muchos casos, los tumores que producen una pericarditis se extienden o acabarán extendiéndose por el espacio pericárdico al miocardio, por lo que no es probable que ningún tratamiento sea satisfactorio. El pronóstico es muy malo, salvo en los casos poco frecuentes en los que el tratamiento sistémico logra una respuesta espectacular.

Tumores intracavitarios

MIXOMA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Un mixoma es una neoplasia polipoidea benigna que se origina en las células del endocardio y que se fija en el tabique interauricular, sobresaliendo en general hacia la aurícula izquierda, aunque a veces lo hace hacia la aurícula derecha y, con menos frecuencia, hacia los ventrículos. Los mixomas son más frecuentes en la mujer, sobre todo entre los 30 y los 60 años de vida. Estos tumores pueden ser familiares y en raras ocasiones se asocian a otras alteraciones sistémicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los mixomas son tumores de crecimiento lento que no suelen producir síntomas o signos hasta que aumentan de tamaño. La presentación típica es una embolia tumoral que se produce cuando partes del tumor se desprenden y producen una embolia única o una siembra de émbolos. Sin embargo, una embolia grande procedente de un mixoma puede tener el tamaño suficiente para obstruir una arteria de mediano calibre. Algunos pacientes tienen síntomas sistémicos como fiebre, malestar y artralgias como parte de un síndrome clínico que puede confundirse con una endocarditis bacteriana (cap. 67) o con una enfermedad del colágeno. Los mixomas de gran tamaño pueden prolapsar a través del orificio de la válvula mitral durante la diástole o pueden obstruir el flujo sanguíneo desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo y simular una estenosis mitral reumática.

DIAGNÓSTICO

Un mixoma de tamaño suficiente como para obstruir el orificio mitral puede producir un «plop» tumoral audible cuando prolapsa y obstruye el flujo sanguíneo durante la diástole, que se oye cuando se escucha el chasquido de apertura de la estenosis mitral. Si la obstrucción es incompleta, el «plop» tumoral puede ir seguido de un retumbo diastólico. Cuando la obstrucción se hace mayor, el gasto cardíaco puede desplomarse. La ecocardiografía (cap. 49) suele ser definitiva; en estos casos, la ecocardiografía transesofágica es más sensible que la transtorácica, y la resonancia magnética puede ser útil.

TRATAMIENTO

Tto

La extirpación quirúrgica suele ser curativa, aunque los mixomas pueden ser múltiples y recidivar en el 5% de los casos. Tras la intervención se recomienda un seguimiento ecocardiográfico, aunque su frecuencia y duración son discutibles.

OTROS TUMORES INTRACAVITARIOS PRIMARIOS

Los *fibroelastomas papilares* son tumores raros, típicamente foliáceos, que pueden originarse en una válvula cardíaca, a menudo en la mitral, y que suelen detectarse de forma incidental en una ecocardiografía. Sin embargo, como los mixomas, pueden manifestarse con embolias sistémicas o incluso coronarias. La extirpación quirúrgica suele ser eficaz.

Los *angiosarcomas*, que son más frecuentes en los hombres que en las mujeres, afectan sobre todo al pericardio y a la aurícula derecha. Producen obstrucción con signos clínicos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha. Estos sarcomas no suelen responder al tratamiento.

EXTENSIÓN DE TUMORES A LAS CAVIDADES CARDÍACAS

Los carcinomas renales, y con menos frecuencia los suprarrenales y los hepáticos, pueden extenderse por la vena cava inferior hasta la aurícula derecha. En algunos casos, la extensión del tumor va acompañada de un coágulo adherido y tanto el tumor como el coágulo pueden provocar una obstrucción o una embolia pulmonar (cap. 74). El tratamiento no suele ser eficaz y el pronóstico es nefasto.

Tumores intramiocárdicos

Los tumores intramiocárdicos malignos primarios son infrecuentes, con una incidencia de unos 35 casos por cada 100 millones. Los tumores más comunes son los sarcomas (cap. 192), los linfomas (caps. 176 y 177) y los mesoteliomas (caps. 92 y 182). Las actuales tasas globales de supervivencia a 5 años para estos tumores son del orden del 10, el 35 y el 25%, respectivamente.³²

Los tumores benignos del miocardio son lipomas, fibromas y rhabdomiomas. Los tumores malignos primarios son sarcomas, linfomas y mesoteliomas, y los metastásicos son melanomas, linfomas y leucemias. Estos tumores pueden no dar manifestaciones clínicas o pueden producir arritmias o incluso afectar a las arterias coronarias dando lugar a síndromes isquémicos. Los tumores de gran tamaño sobresalen hacia la cavidad cardíaca y provocan obstrucción. El tratamiento no es eficaz, salvo en algunos pacientes cuyos tumores metastásicos responden a la quimioterapia sistémica o en los que los tumores primarios se han curado con un trasplante de corazón.



Bibliografía de grado A

- A1. Saberi S, Wheeler M, Bragg-Gresham J, et al. Effect of moderate-intensity exercise training on peak oxygen consumption in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1349-1357.
- A2. Axelsson A, Iversen K, Vejstrup N, et al. Functional effects of losartan in hypertrophic cardiomyopathy—a randomised clinical trial. *Heart*. 2016;102:285-291.
- A3. Olivetto I, Camici PG, Merlini PA, et al. Efficacy of ranolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: the RESTYLE-HCM randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail*. 2018;11:1-10.
- A4. Lu C, Qin F, Yan Y, et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17:631-637.
- A5. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart*. 2018;104:230-236.
- A6. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive chemotherapy for the treatment of malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2355-2362.
- A7. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley Jr MR, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2281-2290.
- A8. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38:2671-2679.
- A9. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-1016.
- A10. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: an analysis of the APOLLO study. *Circulation*. 2018; [Epub ahead of print].

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

55

PRINCIPIOS DE ELECTROFISIOLOGÍA

GLENN I. FISHMAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los latidos rítmicos del corazón son un reflejo de la actividad integrada y regulada de manera precisa por numerosos complejos proteicos que controlan el flujo de iones a través de las membranas celulares, como son los canales, los transportadores, los intercambiadores y los canales de unión comunicante (unión *gap*).¹ El corazón humano late alrededor de 3.000 millones de veces durante toda una vida y los períodos de disfunción, aunque sean breves, pueden tener consecuencias mortales. La tasa de fallo del ritmo cardíaco es excepcionalmente baja. Con todo, síndromes heredados y cardiopatías adquiridas le afectan y dan lugar a una morbilidad y una mortalidad considerables, por ejemplo, por muerte cardíaca súbita (cap. 57). Este capítulo aborda los determinantes moleculares, celulares y orgánicos del ritmo cardíaco y relaciona estos principios con los mecanismos fundamentales responsables de las arritmias de importancia clínica.

CONCEPTOS BÁSICOS

La función del corazón como bomba dinámica se halla íntimamente ligada a la activación eléctrica regulada con precisión de sus miocardiocitos constituyentes. En cada ciclo cardíaco, un impulso eléctrico conocido como *potencial de acción* parte del nódulo sinoauricular, generado de manera espontánea por un número relativamente pequeño de células marcapasos, y después se propaga a los miocitos cardíacos vecinos a través de una serie de canales intercelulares conocidos como uniones o conexiones comunicantes. Las subpoblaciones de miocitos del corazón tienen propiedades eléctricas únicas que reflejan especialización regional. Los miocitos de los nódulos sinoauricular y aurículoventricular producen potenciales de acción espontáneos derivados de su función ritmógena. Las células de la red de His-Purkinje están optimizadas para producir rápidamente una corriente de excitación dirigida a la gran masa del miocardio ventricular, mientras que los miocitos ventriculares presentan potenciales de acción optimizados para facilitar el acoplamiento excitación-contracción, esto es, para desencadenar la liberación de iones de calcio a partir del retículo sarcoplásmico y para promover la formación de los puentes de actomiosina que subyacen a la contracción cardíaca (cap. 47). Las anomalías de la electrofisiología cardíaca, debidas a trastornos mendelianos, síndromes oligogénicos o generadores de estrés ambientales causantes de cardiopatías adquiridas, conducen a trastornos en el inicio, la propagación

o la conducción de los impulsos eléctricos y, como resultado de ello, a una amplia variedad de síndromes arrítmicos.

BASES IÓNICAS DE LA ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA

Potencial de acción cardíaco

El potencial de acción cardíaco (fig. 55-1) es el registro de un potencial de membrana celular, V_m , frente al tiempo. En cada ciclo cardíaco, los iones se mueven hacia delante y hacia atrás a través de la membrana celular, cambiando en consecuencia el V_m . El potencial de acción cardíaco, que refleja el comportamiento integral de numerosas corrientes iónicas individuales, se halla gobernado por el movimiento de iones Na^+ , Ca^{2+} y K^+ . Estos iones atraviesan la membrana celular por poros selectivos para los distintos iones, formados por el ensamblaje de proteínas integrales transmembrana y proteínas accesorias. El comportamiento de estas vías iónicas está muy regulado y el paso de iones específicos se halla condicionado por múltiples factores; de ellos, los más importantes son los cambios en el potencial de membrana (regulación por voltaje), la unión de un ligando, los segundos mensajeros, como el monofosfato de adenosina, cíclico y la modificación postraduccional. La función de canal y, por extensión, el comportamiento del potencial de acción se ajustan de manera dinámica en respuesta a factores fisiológicos normales, especialmente la frecuencia cardíaca. No obstante, diversos factores patológicos influyen en la actividad de los canales, entre ellos los síndromes adquiridos que se asocian a hipertrofia e insuficiencia cardíaca, así como un número creciente de enfermedades congénitas. Independientemente de la patología subyacente, los efectos sobre el comportamiento del potencial de acción pueden desencadenar actividad arrítmica.

El potencial de acción cardíaco se divide en fases, cada una de las cuales refleja los principales movimientos iónicos que tienen lugar. En los miocardiocitos en funcionamiento, como los miocitos ventriculares y auriculares, el potencial de membrana en reposo durante la diástole, o fase 4 del potencial de acción cardíaco, se determina en función de los gradientes iónicos iniciales y de los gradientes de carga que se producen en la membrana sarcolémica. Estos gradientes son generados por transportadores y bombas; en este sentido, la más importante es la Na^+/K^+ -ATPasa. Esta bomba electrógena que requiere energía y que es el principal objetivo de compuestos similares a la ouabaína, como la digoxina, expulsa tres iones Na^+ a partir del compartimento intracelular a cambio de dos iones K^+ , lo que da lugar a gradientes, en sentidos opuestos, de iones Na^+ (fuera > dentro) e iones K^+ (dentro > fuera). En condiciones de reposo, un subgrupo de canales

de membrana muy permeables al K^+ están abiertos, pero aquellos que permiten el paso de otros iones como el Na^+ o el Ca^{2+} son solo mínimamente permeables. Como consecuencia de ello, el gradiente de concentración favorece el movimiento de iones potasio desde el interior hacia el exterior de la célula, hasta que el exceso resultante de carga negativa dentro de la célula equilibra las fuerzas de difusión y se establece un equilibrio electrolítico. El potencial de equilibrio para un ion dado se calcula a partir de la ecuación de Nernst, en la que E_{eq} es el equilibrio potencial, R es la constante universal de los gases, T es la temperatura absoluta, z es la valencia de la especie iónica y F es la constante de Faraday:

$$E_{\text{eq}} = \frac{RT}{zF} \ln \left[\frac{[X]_{\text{fuera}}}{[X]_{\text{dentro}}} \right]$$

Si la membrana celular fuera solo permeable a los iones K^+ , a concentraciones medidas de K^+ extracelular e intracelular, el potencial de membrana en reposo sería aproximadamente de -100 mV. No obstante, debido a la ligera pero mensurable permeabilidad a otras especies iónicas que tienen potenciales de Nernst menos negativos que el del K^+ , el potencial real de membrana en reposo en un miocardiocito ventricular típico se encuentra más próximo a -85 mV.

Cuando la célula cardíaca se despolariza hasta su umbral de excitación, se desencadena un potencial de acción a través de una serie de cambios de conductancia iónica dependientes del tiempo y muy regulados (v. fig. 55-1B). La corriente rápida de sodio se activa y la membrana se despolariza de inmediato en la fase 0 del potencial de acción. La corriente de sodio se inactiva en el pico de la despolarización, que se produce aproximadamente a $+40$ mV. El incremento de V_m durante la fase 0 activa varias corrientes adicionales dependientes del voltaje. Una corriente transitoria de potasio hacia fuera, o I_{to} , repolariza parcialmente la célula, y produce en consecuencia una pequeña muesca en el potencial de acción, o fase 1. El incremento de V_m durante la fase 0 activa también, aunque más lentamente, la corriente de calcio de tipo L hacia dentro, o $I_{\text{Ca-L}}$. Este desencadenante de Ca^{2+} es el responsable de la liberación inducida por Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplásmico y forma parte del proceso de acoplamiento excitación-contracción (cap. 47). La corriente de Ca^{2+} hacia dentro se ve contrarrestada por varias corrientes de repolarización hacia fuera, incluido el componente rápido de la corriente rectificadora retardada de potasio, I_{Kr} ; el componente lento de la corriente rectificadora retardada de potasio, I_{Ks} y el intercambiador electrógeno $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, todo lo cual da lugar a una meseta en el potencial de acción, conocida como fase 2. Cuando las corrientes de potasio hacia fuera aumentan y la corriente de calcio disminuye al final de la fase 2, el potencial de acción avanza hacia la fase 3, que es la fase de repolarización rápida. La corriente rectificadora de potasio hacia

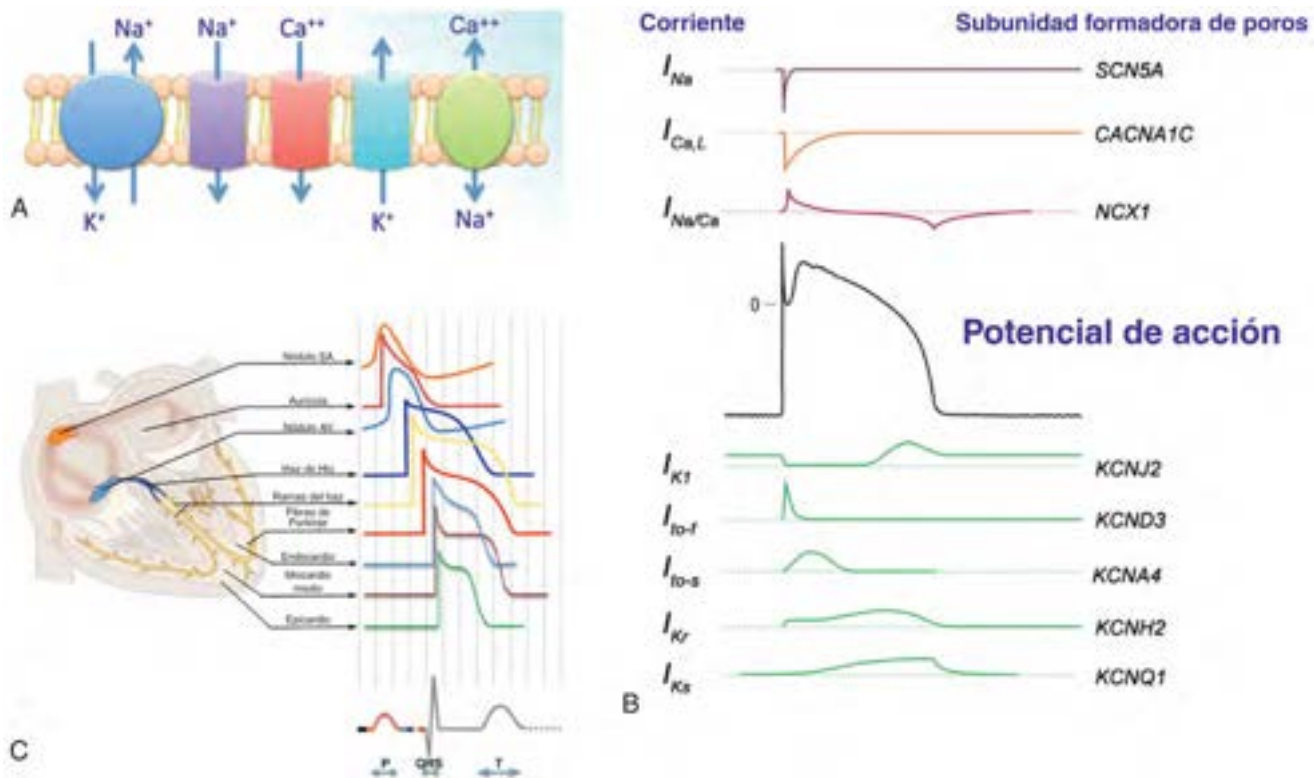


FIGURA 55-1. Canales iónicos y potencial de acción cardíaco. A. Canales clave que intervienen en la excitabilidad cardíaca y en la generación del potencial de acción cardíaco. Las corrientes de entrada son soportadas por canales de Na^+ (morado) y canales de Ca^{2+} (rojo). Las corrientes de repolarización son soportadas fundamentalmente por canales de K^+ (azul). La bomba Na^+/K^+ -ATPasa es un intercambiador que requiere energía y que bombea Na^+ al exterior de la célula, intercambiándolo por K^+ , y es esencial para establecer gradientes iónicos en reposo y el potencial de membrana en reposo. B. Tiempo y magnitud relativa de las corrientes iónicas activas durante el potencial de acción cardíaco. Las corrientes de entrada se hallan representadas por desviaciones hacia abajo, y las corrientes de salida, por desviaciones hacia arriba. C. Aparecen indicados los potenciales de acción procedentes de diferentes regiones del corazón y su relación con el electrocardiograma de superficie. (Adaptado de Marbán E. Cardiac channelopathies. *Nature*. 2002;415:213-218.)

dentro, I_{K1} , contribuye de manera importante a esta fase final de repolarización y lleva al potencial de acción de vuelta a su potencial de membrana en reposo, o fase 4, punto en el que la célula queda preparada para otro potencial de acción.

Los registros de potencial de acción en miocardiocitos y células del sistema His-Purkinje son cualitativamente similares a los descritos anteriormente, pero con algunas diferencias notables que reflejan fundamentalmente la expresión diferencial de corrientes de potasio repolarizadoras que tienden a abreviar (en el caso de las células auriculares) o a alargar (para las células de Purkinje) la duración del potencial de acción (v. fig. 55-1C).

Las poblaciones relativamente pequeñas de células del nódulo sinoauricular (NSA) y del nódulo auriculoventricular (NAV) expresan complementos únicos de corrientes iónicas que son responsables de la despolarización espontánea durante la fase 4 y del desencadenamiento de potenciales de acción. Las células marcapasos expresan menos I_{K1} en comparación con los miocitos ventriculares y, en consecuencia, su V_m mínima es de -65 mV y no repolarizan en la misma medida que los miocardiocitos ventriculares en funcionamiento. Además, las células marcapasos muestran un tipo de corriente denominada en inglés *funny*, I_f , activada por hiperpolarización y vehiculada por el sodio. La activación de I_f durante la fase 4 despolariza lentamente la membrana celular. Por otro lado, un regulador de calcio subsarcolémico contribuye a la despolarización diastólica a través de la liberación rítmica espontánea de Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplásmico, un proceso que está ligado al regulador de voltaje a través de la actividad de la corriente de intercambio sodio-calcio, I_{NCX} . Dado que existe una mínima entrada rápida, I_{NaP} , de expresión en las células nodales, el potencial de acción desencadenado por la despolarización espontánea de la fase 4 se debe a la activación de corrientes de calcio vehiculadas por $I_{Ca,L}$ e $I_{Ca,T}$. La magnitud de I_f e I_{Ca} y por consiguiente la pendiente de despolarización de la fase 4, así como la velocidad del impulso ascendente del potencial de acción en las células marcapasos, resulta incrementada por estimulación adrenérgica, que produce una respuesta crónotropa.

Debido a la considerable heterogeneidad regional en cuanto a la densidad de las distintas corrientes iónicas, incluso dentro de un mismo compartimento del corazón como puede ser el miocardio ventricular, no todos los potenciales de acción ventriculares son idénticos (v. fig. 55-1C). Gran parte de esta heterogeneidad se debe a diferencias en la magnitud de las corrientes de K^+ repolarizadoras. Por ejemplo, aunque el acoplamiento electrotónico a través de los canales de unión comunicante mitiga esta heterogeneidad intrínseca, los potenciales de acción registrados en las células epicárdicas, endocárdicas y del miocardio medio muestran importantes diferencias en cuanto a morfología, tanto en reposo como en respuesta a estímulos provocadores como cambios de frecuencia o agentes farmacológicos. Además, la morfología del potencial de acción no es estática, varía en respuesta a cambios en el estado fisiológico. La adaptación de la duración del potencial de acción, que refleja el acortamiento normal del potencial de acción observado durante el aumento de la frecuencia cardíaca, ofrece un mecanismo que permite preservar tiempo para el llenado ventricular durante la diástole. El acortamiento de la duración del potencial de acción en este marco se debe a un incremento neto de las corrientes de repolarización, fundamentalmente por incremento de I_{Ks} y de I_{NaCa} en modo inverso. Esta adaptación se halla regulada, al menos en parte, por la cinética de activación e inactivación de los canales que son responsables de tales corrientes, así como por su modulación a partir de diversas cascadas de señalización, como las reguladas por el sistema nervioso autónomo. No obstante, la regulación inadapta de las corrientes iónicas es una manifestación frecuente de formas adquiridas de cardiopatía y este remodelado eléctrico patológico puede amplificar la heterogeneidad intrínseca en la electrofisiología cardíaca y formar un sustrato que favorezca la conducta arrítmica.

Propagación del impulso

En el corazón sano, los potenciales de acción no solo deben generarse, sino que también deben propagarse de una célula a otra en forma de onda de excitación a través del miocardio auricular y ventricular. Para una buena propagación, la célula estimulada en sentido ascendente debe proporcionar carga suficiente para que el potencial de membrana V_m de las células en sentido descendente llegue al umbral de excitación. Las uniones comunicantes, que comprenden series de canales intercelulares, proporcionan la base estructural para este flujo electrotónico de corriente de una célula a otra. Para que la propagación tenga éxito, la relación entre carga generada y carga consumida durante el ciclo de excitación, conocida como *factor de seguridad*, debe ser mayor de 1.

A diferencia de lo que sucede en los nervios, la duración del potencial de acción de los miocardiocitos humanos es bastante larga, del orden de 200 ms. Esta mayor duración del potencial de acción es necesaria para que cada miocito tenga tiempo suficiente para contraerse y relajarse antes del siguiente latido cardíaco. Los impulsos que llegan demasiado pronto en el ciclo cardíaco no producirán potenciales de acción normales. Si el impulso se produce durante el impulso ascendente o la fase de meseta (fases de 0 a 2), los canales de sodio no habrán tenido tiempo suficiente para recuperarse de una rápida inactivación y la célula mostrará *resistencia absoluta*. Cuando el impulso tiene lugar algo más tarde, en la fase 3 del potencial de acción, se precisa un estímulo mayor de lo normal para superar las corrientes de potasio que se mantienen activas durante la porción terminal de dicho potencial, en un fenómeno conocido como *resistencia relativa*. Por otro lado, dado que no todos los canales de sodio se habrán recuperado de la inactivación, puede existir disminución del ritmo de ascenso del voltaje en la fase 0 del latido prematuro.

BASE MOLECULAR DE LA ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA

Las distintas corrientes responsables de la excitabilidad cardíaca reflejan el comportamiento integral de varios complejos proteicos que se encuentran ensamblados en transportadores, intercambiadores y canales específicos de iones.² En el ámbito molecular, los canales iónicos comprenden glucoproteínas con múltiples subunidades, incluida una subunidad principal formadora de poros, o subunidad α , y una o varias proteínas accesorias (e-fig. 55-1). Estas últimas influyen en una serie de propiedades de los canales, como el tráfico de la subunidad principal hasta la membrana sarcolémica y la regulación de las propiedades biofísicas de los canales, esto es, la apertura y el cierre del canal en respuesta a diversos factores, como voltaje de membrana, ligandos, estímulos mecánicos, segundos mensajeros o modificación postraduccional.

Canales de sodio

Los canales de sodio regulados por voltaje son responsables de la activación y la propagación del potencial de acción cardíaco. No sorprende que los síndromes adquiridos y heredados que afectan a la función de los canales de sodio regulados por voltaje del corazón sean responsables de una amplia serie de fenotipos de arritmia. Los canales de sodio cardíacos se activan muy rápidamente, en menos de 1 ms, y se inactivan casi completamente en unos milisegundos. La proporción muy reducida de canales que permanecen activos durante varios centenares de milisegundos da lugar a la corriente de Na^+ persistente o tardía, I_{NaL} .

El canal de sodio más abundante en el corazón comprende una subunidad α formadora de poros conocida como $Na_v1.5$, y varias subunidades accesorias más pequeñas, o subunidades β , designadas como $Na_v\beta1$ hasta 4. La subunidad α es una proteína de aproximadamente 260 kDa que consiste en cuatro dominios homólogos, cada uno de los cuales comprende seis segmentos transmembrana. Gracias a un importante trabajo experimental se han identificado las regiones clave de la proteína que regulan las propiedades del canal, que son la dependencia del voltaje, la activación y la inactivación, así como los sitios de unión para agentes farmacológicos, como anestésicos locales, fármacos antiarrítmicos y neurotoxinas. Las subunidades β son proteínas transmembrana individuales que se asocian a $Na_v1.5$ mediante sus dominios extracelulares de tipo inmunoglobulina. Sirven para incrementar la presentación de la subunidad α a la membrana sarcolémica y para influir en la función del canal. Las subunidades β también potencian la localización subcelular del canal y sus interacciones con diversos adaptadores, moléculas de señalización y proteínas citoesqueléticas. Además de la $Na_v1.5$, diversas subunidades α «neuronales» hallan expresión a bajos niveles en el corazón y contribuyen probablemente a la heterogeneidad regional de la función de los canales de sodio. Las mutaciones de $Na_v1.5$, en subunidades β específicas, y de varias proteínas que intervienen en el andamiaje y la regulación influyen en el comportamiento de la corriente de sodio en el corazón y, en consecuencia, producen una serie de síndromes arrítmicos, entre ellos el síndrome del QT largo de tipo 3 (LQT3) y el síndrome de Brugada (cap. 59).³

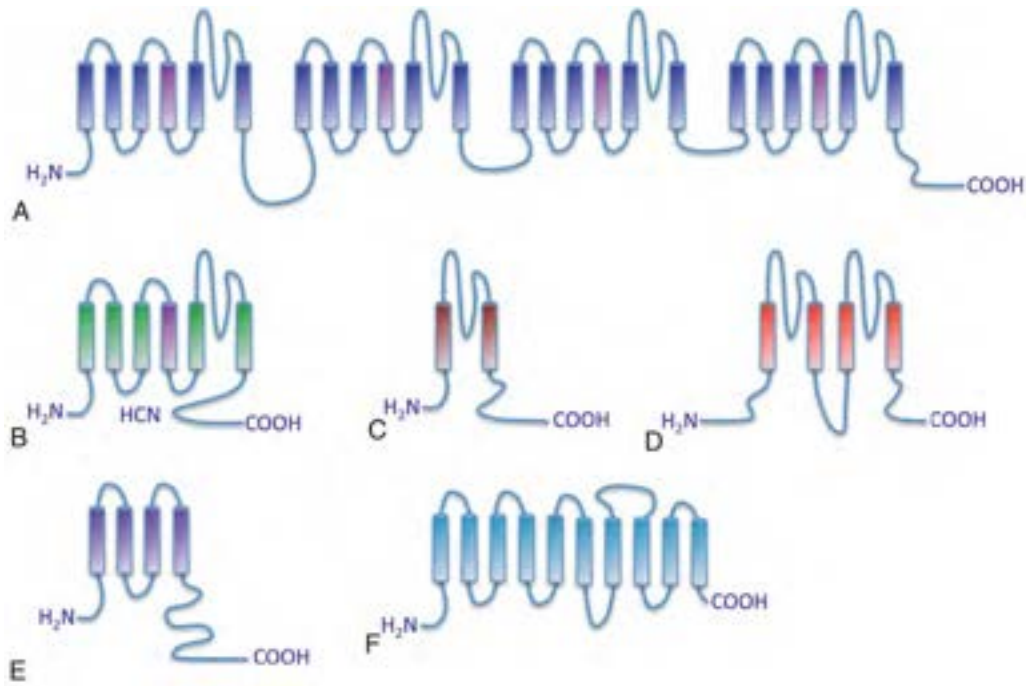
La corriente I_f contribuye a la despolarización de la fase 4 en las células marcapasos y refleja la actividad del nucleótido cíclico activado por hiperpolarización, o canales *HCN*. Los canales completos están compuestos por dímeros de proteínas de *HCN*, cada uno de las cuales tiene seis dominios transmembrana. *HCN4* y *HCN1* son las isoformas predominantes presentes en los nódulos, mientras que *HCN2* está presente por todo el sistema de conducción. La unión del monofosfato de adenosina cíclico, un segundo mensajero clave en la cascada de señalización adrenérgica, en el extremo carboxilo del canal desvía la activación en sentido positivo, e incrementa en consecuencia la pendiente de despolarización de la fase 4 y vincula el tono del sistema autónomo con la frecuencia cardíaca.

Canales de calcio

Los canales de calcio regulados por voltaje son importantes para generar el potencial de acción en los nódulos sinoauricular y auriculoventricular, y para el acoplamiento excitación-contracción en prácticamente todos los miocardiocitos contráctiles. Las formas dominantes que se expresan en el corazón son los canales de calcio de tipo L (grandes y de larga duración) y de tipo T (pequeños y transitorios), que incluyen ambos subunidades α formadoras de poros, similares en su estructura global a las de los canales de sodio regulados por voltaje.

Los canales de Ca^{2+} de tipo L incluyen una subunidad α_1 , una subunidad β accesoria ligada de forma no covalente ($Ca_v\beta1-4$) y una subunidad $\alpha_2\text{-}\delta$ de empalme alternativo que es procesada de manera postraduccional a través de la escisión y la formación de enlaces disulfuro. La subunidad α_1 dominante en el corazón es la $Ca_v1.2$, mientras que la $Ca_v1.3$ se halla restringida fundamentalmente a las células nodales y auriculares. Ambas subunidades α_1 presentan empalme alternativo para producir variantes reguladas de manera única.

Los mencionados canales de calcio de tipo T están presentes también en el corazón, pero muestran propiedades biofísicas distintas en comparación con los canales de Ca^{2+} de tipo L; se activan a voltajes más negativos (-70 mV) y se inactivan más rápidamente. La principal isoforma que se expresa en el corazón es $Ca_v3.1$ y, en menor medida, $Ca_v3.2$. Estos canales se encuentran normalmente solo en los nódulos, las células de Purkinje y los miocitos auriculares. En las células marcapasos, las corrientes de tipo T contribuyen a la despolarización de la fase 4. Las mutaciones en las subunidades del canal de Ca^{2+}



E-FIGURA 55-1. Estructura de las subunidades formadoras de poros de los canales iónicos expresados en el corazón. Los cilindros individuales representan los dominios transmembrana. En todos los casos, los dominios amino y carboxiterminales residen en el compartimento citoplásmico. A. Canales de sodio y calcio regulados por voltaje. B. Canal de potasio regulado por voltaje. C. Canal rectificador de potasio hacia dentro. D. Canal de potasio de dominio de dos poros. E. Canal de unión comunicante. F. Sodio-potasio adenosina trifosfatasa.

también son responsables de diversos síndromes arrítmicos, entre ellos el síndrome de Timothy (LQT8) y un subgrupo de casos de síndrome de Brugada.

Canales de potasio

En el corazón hallan expresión numerosas clases de canales de potasio, que contribuyen a la repolarización y al mantenimiento del potencial de membrana en reposo. La expresión heterogénea de los canales de potasio en diferentes regiones y tipos celulares es en gran medida responsable de las variadas morfologías del potencial de acción. Al igual que los canales de sodio y calcio, los canales de potasio están formados por el ensamblado de subunidades formadoras de poros con diversas subunidades β accesorias. No obstante, las subunidades α de los canales de potasio incluyen entre dos y seis dominios transmembrana, y el canal completo se forma como un dímero o un tetrámero, en función de la subfamilia específica. Los trastornos en la regulación de la expresión y la función de los canales de potasio son bastante frecuentes en muchas formas adquiridas de cardiopatía. La pérdida resultante de corrientes de repolarización conduce a una prolongación del potencial de acción y a síndrome del QT largo adquirido. Además, las mutaciones heredadas que reducen las corrientes de potasio son responsables de diversas formas de síndrome heredado del QT largo, mientras que las mutaciones de ganancia de función pueden producir síndrome del QT corto.

Los canales de potasio regulados por voltaje, o canales K_V , se activan por despolarización de membrana. Se han identificado en el corazón numerosas clases de canales K_V . Las subunidades α son seis proteínas de dominio transmembrana. A diferencia de los canales de sodio y calcio, los canales funcionales de potasio están formados por el ensamblaje de cuatro de estas subunidades y varias subunidades β . La corriente transitoria hacia fuera está integrada por dos componentes, $I_{to,fast}$ e $I_{to,slow}$; ambos se activan rápidamente y contribuyen a la fase 1 del potencial de acción cardíaco, pero su cinética de recuperación es distinta. $I_{to,fast}$ es particularmente notable en el estrato epicárdico de los ventrículos, sobre todo en el ventrículo derecho. Se piensa que esta diferencia de expresión contribuye a la patología de los síndromes de la onda J, incluido el síndrome de Brugada.

La otra clase principal de canales de potasio regulados por voltaje en el corazón es la responsable de las corrientes rectificadoras retardadas, que se clasifican como corrientes I_K . Estos canales son el $I_{K,fast}$ de activación ultrarrápida y restringido a los miocitos auriculares, y las corrientes rectificadoras retardadas $I_{K,r}$ e $I_{K,s}$, que contribuyen a la repolarización de fase 3 del potencial de acción cardíaco. $I_{K,r}$ se activa e inactiva rápidamente, y muestra una potente rectificación de entrada; es decir, la corriente se mueve más fácilmente (aunque no de modo exclusivo) en la dirección de entrada que en la de salida, aunque es la corriente de salida la fisiológicamente más importante. El $I_{K,s}$ se activa lentamente y no muestra rectificación de entrada. Asimismo, ambas corrientes muestran una marcada heterogeneidad regional. Numerosos medicamentos cardíacos y no cardíacos, así como síndromes hereditarios que reducen la magnitud de estas corrientes (particularmente de $I_{K,r}$), dan lugar a la prolongación de la duración del potencial de acción y al síndrome del QT largo adquirido o heredado.

La segunda clase principal de corrientes de potasio es la integrada por las corrientes K_{ir} , constituidas por canales de potasio rectificadores de entrada. El I_{K1} se observa en los miocitos auriculares y ventriculares. La conductancia a través de estos canales es alta con potenciales de membrana negativos, de modo que esta corriente es esencial para la repolarización terminal (fase 3) y para establecer el potencial de membrana en reposo (fase 4). Otra corriente de potasio rectificadora de entrada es la integrada por los canales $I_{K,ATP}$. Los canales completos incluyen no solo la subunidad formadora de poros, sino también las subunidades auxiliares SUR, que son la diana de la clase de fármacos de la sulfonilurea para la inhibición del canal. Dado que las corrientes $I_{K,ATP}$ resultan inhibidas por el trifosfato de adenosina, se activan en el marco de la isquemia. El aumento de la corriente de salida acorta la duración del potencial de acción y abrevia la sístole, con lo que reduce los requerimientos de energía. Así, los canales $I_{K,ATP}$ proporcionan un vínculo entre estado metabólico y excitabilidad de membrana. Es importante destacar que el acortamiento resultante de la duración del potencial de acción reduce la refractariedad, que puede potenciar el riesgo de arritmias reentrantes. La última clase principal de rectificadores de entrada es la de los canales de potasio activados por acetilcolina y adenosina, codificados por $K_{ir,3.1}$ y $K_{ir,3.4}$. Estos canales, presentes en los miocitos cardíacos nodales y auriculares, resultan activados cuando los ligandos se unen a los receptores muscarínicos o purinérgicos acoplados a la proteína G, que facilitan el desacoplamiento de $G_{\beta\gamma}$ a partir de G_{α} y la activación de los canales K_{ir} por la $G_{\beta\gamma}$ liberada.

Canales de unión comunicante

Los canales de unión comunicante, responsables del acoplamiento electrotonico de los miocitos cardíacos, son esenciales para la propagación normal del impulso a través del miocardio. Los canales se forman por ensamblaje hexamérico de monómeros de conexina, cada uno de los cuales es una proteína transmembrana. La conexina 43 es la isoforma dominante con expresión en el miocardio ventricular y auricular, mientras que la conexina 40 halla expresión también abundantemente en la aurícula. En los nódulos se expresan cantidades variables de conexina 45 y conexina 30.2, y en las ramas del haz y las fibras de Purkinje hallan expresión niveles importantes de conexina 40. Las uniones comunicantes del nódulo integran el ritmo de latido intrínseco de cada célula nodal en una sola unidad funcional. En numerosas formas adquiridas de cardiopatía

se observan, en el miocardio auricular y ventricular, anomalías de la expresión y la función de la conexina, proceso conocido como remodelado patológico de la unión comunicante. El remodelado contribuye a la propagación del impulso aberrante y predispone a la conducta arrítmica. Además, las mutaciones somáticas o de línea germinal en los genes de la conexina cardíaca se asocian a síndromes arrítmicos, especialmente fibrilación auricular.

MECANISMOS DE ARRITMOGENIA

Las arritmias cardíacas, que son trastornos de la frecuencia del ritmo de latido, reflejan una anomalía en la formación o la conducción del impulso. Dado que los miocitos cardíacos se encuentran dentro de un complejo medio multicelular y están electrotonicamente acopladas mediante canales de unión comunicante, los síndromes arrítmicos son siempre el reflejo de una compleja interacción de propiedades individuales o *autónomas celulares* dentro de una red multicelular. La mayoría de las arritmias clínicamente importantes aparecen en el marco de una cardiopatía adquirida, en la que un *remodelado eléctrico* patológico, resultado de un trastorno en la regulación de la expresión o la función de los canales iónicos, acompaña a un *remodelado estructural*. No obstante, numerosos síndromes arrítmicos, incluidos los inducidos por fármacos,⁴ son el resultado de variaciones genéticas o se ven exacerbados por ellas, como alteraciones causantes de enfermedad en las regiones codificadoras que afectan directamente a la función de las proteínas reguladoras de la electrofisiología cardíaca, así como variantes de la secuencia en regiones genómicas reguladoras o no codificadoras, que modulan el comportamiento transcripcional y postranscripcional.⁵

Trastornos de la formación del impulso

En el corazón sano, el nódulo sinusal, que se localiza en la unión de la aurícula derecha y la vena cava superior, es el marcapasos natural dominante. Los marcapasos secundarios, con ritmos de estimulación intrínsecamente más lentos, se encuentran más adelante en el sistema especializado de conducción, tanto en el nódulo auriculoventricular como en el sistema His-Purkinje. El ritmo de activación de las células marcapasos se halla regulado fundamentalmente por el tono del sistema nervioso autónomo: la estimulación simpática incrementa la pendiente de despolarización de la fase 4, mientras que la estimulación parasimpática reduce la pendiente al aumentar las corrientes de repolarización. La supresión nodal puede ser el resultado de agentes farmacológicos, como bloqueantes β -adrenérgicos, antagonistas del calcio o digitálicos, así como de enfermedades fibróticas. Por otro lado, las mutaciones de distintos genes que afectan a la regulación del voltaje (*SCN5A* y *HCN4*) o del calcio (*RYR2* y *CASQ2*), o a ambas (*ANKB*), pueden causar disfunción familiar de nódulo sinusal.

En condiciones patológicas, las células miocárdicas fuera del sistema de conducción especializado pueden mostrar actividad espontánea, conocida como *automaticidad anómala*. Este fenómeno se observa sobre todo con isquemia o reperfusión, en la que los potenciales diastólicos máximos descienden aproximadamente a -60 mV o -50 mV, un nivel en el que los canales de Na^+ o Ca^{2+} pueden alcanzar su umbral de activación y desencadenar potenciales de acción.

Posdespolarizaciones y actividad desencadenada

Durante la repolarización cardíaca, están activas diversas corrientes de entrada y salida, y pequeños cambios en la conductancia de ciertos canales pueden afectar intensamente a la trayectoria de la repolarización. Las *posdespolarizaciones*, que son oscilaciones anómalas del potencial de membrana, se producen bien durante un potencial de acción (posdespolarizaciones tempranas), bien después de él (posdespolarizaciones tardías). Las posdespolarizaciones de magnitud suficiente para provocar un potencial de acción dan lugar a actividad desencadenada. Las posdespolarizaciones se observan casi siempre en el marco de una prolongación anómala de la duración del potencial de acción, que ofrece tiempo suficiente para la reactivación de los canales de Ca^{2+} de tipo L durante la fase de meseta del potencial de acción. Así pues, los síndromes congénitos, así como la bradicardia, la hipopotasemia, la hipomagnesemia, la medicación antiarrítmica y muchos fármacos no cardíacos, se asocian a prolongación del intervalo QT y favorecen las posdespolarizaciones tempranas. Al contrario, una generación rápida del impulso eléctrico y los fármacos que acortan la duración del potencial de acción tienden a suprimir las posdespolarizaciones tempranas. Estas, en el marco de la prolongación del potencial de acción, desencadenan a menudo *torsades de pointes* (cap. 59), una taquicardia ventricular polimorfa, especialmente cuando existe aumento de la dispersión de la repolarización. Por el contrario, las posdespolarizaciones tardías suelen ser el resultado de sobrecarga de Ca^{2+} intracelular y se observan de forma característica en el marco de un exceso de catecolaminas, isquemia, concentraciones tóxicas de agentes similares a los digitálicos y ciertos síndromes congénitos, como la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica. La carga excesiva de Ca^{2+} activa el intercambiador electrógeno Na^+-Ca^{2+} , lo que da lugar a una corriente de despolarización transitoria de entrada, o I_{Tl} .

Trastornos de la conducción del impulso

En cada ciclo cardíaco, los impulsos deben generarse en células marcapasos dentro del nódulo sinusal y la onda de excitación debe propagarse a través de las aurículas, viajar por el sistema de conducción especializado (nódulo auriculoventricular y red de

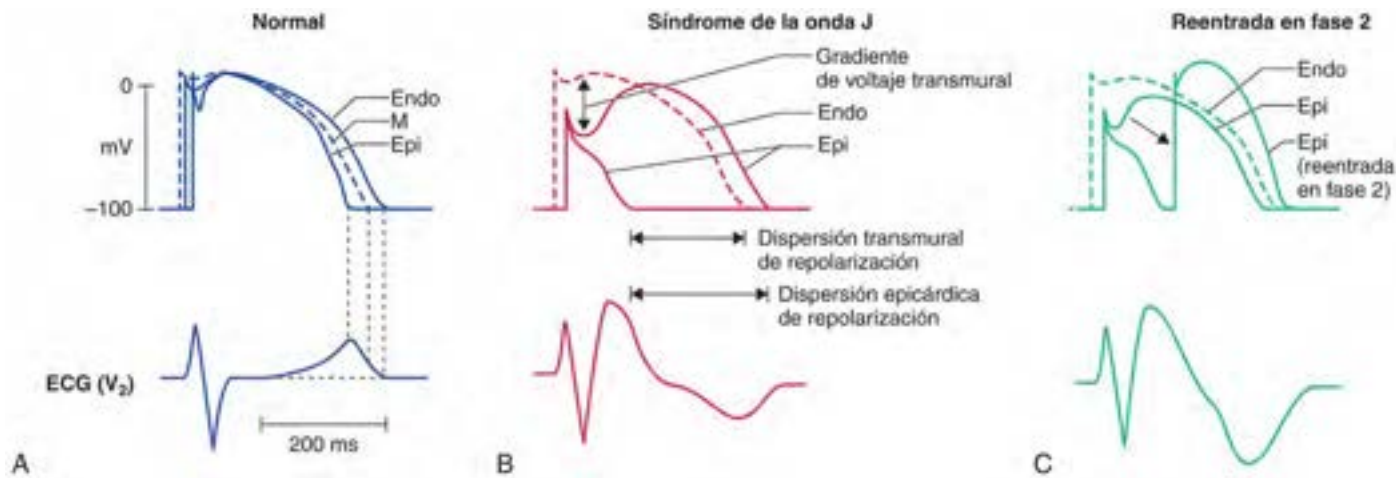


FIGURA 55-2. Base celular de los síndromes de la onda J y de reentrada en fase 2. En condiciones normales, el segmento ST es isoelectrico por la ausencia de gradientes de voltaje transmural en la meseta del potencial de acción. La acentuación de la muesca de la fase I en condiciones fisiopatológicas, como pérdida de función de I_{Na} o aumento de función de I_{Kr} conduce a pérdida de la cúpula del potencial de acción en unos sitios epicárdicos, pero no en otros, lo que da lugar a los cambios en las ondas ST y T observados de manera característica en el síndrome de Brugada. La pérdida de la cúpula del potencial de acción en el epicardio, pero no en el endocardio, da lugar al desarrollo de una marcada dispersión transmural de la repolarización y la conducción de la cúpula del potencial de acción, desde sitios en los que se mantiene hasta sitios en los que se pierde, y causa en consecuencia reexcitación local a través de un mecanismo de reentrada en la fase 2. (Modificado de Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, et al. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr Probl Cardiol.* 2005;30:9-54.)

His-Purkinje) y después activar el miocardio ventricular. Los procesos que reducen el acoplamiento intercelular, como la fibrosis o la calcificación del sistema de conducción especializado, reducen el factor de seguridad en relación con la conducción y producen grados variables de bloqueo cardíaco. Se han observado defectos hereditarios de la conducción relacionados con mutaciones en los genes *SCN5A* y *SCN1B*, que codifican las subunidades de los canales de sodio y que afectan a la fase 0 del potencial de acción cardíaco, y en el gen *KCNJ2*, que afecta a la repolarización terminal y al potencial de membrana en reposo, así como en diversos trastornos del desarrollo que afectan al sistema de conducción cardíaco, como el síndrome de Holt-Oram, la distrofia muscular de Emery-Dreifuss y la distrofia miotónica de tipo 1. También se observa bloqueo de la conducción en el remodelado eléctrico secundario que se asocia a cardiopatía estructural y a numerosos fármacos cardioactivos.

Reentrada

La reentrada se considera el mecanismo más común responsable de arritmias cardíacas clínicamente importantes, como los trastornos supraventriculares y ventriculares. La reentrada consiste fundamentalmente en la aparición de ondas de excitación autopropagadas que circulan en torno a un obstáculo inexcitable. Dependiendo del número de ondas reentrantes en un tejido (una o varias), de su tamaño y de su estabilidad espacial, el electrocardiograma de superficie puede revelar un ritmo relativamente ordenado, como aleteo auricular o taquicardia ventricular monomorfa, o bien un ritmo aparentemente desordenado, como fibrilación auricular o taquicardia ventricular polimorfa. En general, el fenómeno de reentrada requiere la presencia de bloqueo unidireccional dentro de una vía de conducción «rápida» en torno al obstáculo, combinado con recirculación del impulso desde una segunda vía «lenta» en dirección retrógrada, como podría ser la unión Purkinje-ventricular o en torno al tejido cicatricial de un infarto de miocardio curado (e-fig. 55-2). No obstante, el «obstáculo» también puede ser un miocardio viable que resulta inexcitable debido a sus propiedades electrofisiológicas intrínsecas, como refractariedad o falta de acoplamiento celular, fenómeno conocido como *bloqueo funcional*. Dado que la refractariedad depende esencialmente de la duración del potencial de acción, áreas del miocardio con prolongación del potencial de acción pueden formar un sustrato apropiado para la reentrada funcional.

La heterogeneidad de la duración del potencial de acción y la *dispersión de refractariedad* concomitante desempeñan papeles cruciales en el mantenimiento del comportamiento arritmico, especialmente en virtud de un fenómeno conocido como *reentrada en fase 2*. Este término se refiere al flujo de corriente durante la fase 2 del potencial de acción cardíaco, desde una célula despolarizada hasta las células vecinas, repolarizadas de forma más completa y no refractarias a la reexcitación. Este principio se ve mejor representado en los síndromes de la onda J, especialmente en el síndrome de Brugada, en el que la pérdida de función de las corrientes de entrada (I_{Na} o I_{Ca}) o el aumento de función de las corrientes de salida (I_{Kr} , I_{K-ATP}) causa pérdida de la cúpula del potencial de acción durante la fase 2 y una duración acortada del potencial de acción en un subgrupo de miocitos cardíacos. La corriente puede fluir entonces al interior de estas células desde células vecinas en las que se mantiene la cúpula del potencial de acción, y causar en consecuencia reexcitación local, una extrasístole estrechamente acoplada y el inicio de la reentrada. En el síndrome de Brugada, se piensa que este proceso comienza en el infundíbulo del ventrículo derecho, donde la densidad de la corriente transitoria de salida es considerablemente mayor en el epicardio que en el endocardio (fig. 55-2).

RESUMEN

Conceptos de electrofisiología cardíaca como génesis del potencial de acción, base molecular de la excitabilidad cardíaca y mecanismos responsables de ritmos cardíacos anómalos proporcionan la base para la comprensión y la identificación de arritmias clínicamente importantes. El abordaje de los fundamentos biofísicos de los síndromes arritmicos hereditarios y del remodelado patológico observado en los síndromes arritmicos adquiridos ya ha dado lugar a diversas y novedosas terapias dirigidas y basadas en la expresión, la función y la regulación de los canales iónicos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

56

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE ARRITMIA

JEFFREY E. OLGIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones que presentan los pacientes en quienes se sospecha una arritmia pueden ser muy variadas. Los síntomas típicos son palpitations, síncope y presíncope (mareo). A veces las arritmias pueden manifestarse de forma más sutil, como intolerancia al ejercicio, letargo o malestar, e incluso pueden no producir ningún síntoma. Sin embargo, otras veces las arritmias se manifiestan como una muerte súbita cardíaca abortada (parada cardíaca) (cap. 57). El diagnóstico diferencial, el pronóstico y el tratamiento de estos síntomas dependen de su gravedad (es decir, si producen o no un síncope) y de si el paciente tiene una anomalía cardíaca estructural subyacente. En general, las probabilidades de que se produzca una arritmia potencialmente mortal, como una taquicardia o una fibrilación ventricular, en un paciente con síntomas de palpitations o síncope son significativamente mayores si el paciente tiene una cardiopatía estructural. Por tanto, determinar si un paciente con sospecha de arritmia tiene una cardiopatía estructural es clave para su diagnóstico y su pronóstico. La excepción a esta regla general se da en pacientes con significativos antecedentes familiares de síndrome de arritmia hereditaria (p. ej., síndrome del QT largo, síndrome de Brugada), en los que los antecedentes familiares de síncope y/o muerte súbita cardíaca requieren derivación a un electrofisiólogo cardíaco.

Palpitaciones

Las palpitaciones, que se definen como la conciencia de un latido cardíaco irregular o rápido, se deben en la mayor parte de las ocasiones a latidos ectópicos, es decir a extrasístoles auriculares (cap. 58) y ventriculares (cap. 59) o a taquiarritmias. A menudo, una anamnesis cuidadosa permite diferenciar las palpitaciones benignas de las que necesitan un estudio más detallado. Puede ser útil pedir al paciente que golpetee con un dedo cuando sienta la palpitación. Un patrón irregularmente irregular indica una fibrilación auricular, mientras que un patrón más rápido y regular indica una taquicardia mantenida. Un síntoma fiable de que las palpitaciones se deben a una taquiarritmia, en concreto a una de tipo supraventricular, es la sensación de latido regular y rápido en el cuello. Por otra parte, los pacientes que se quejan de síntomas de extrasístoles auriculares o ventriculares suelen ser conscientes de la pausa posterior a la extrasístole o de que el gasto del latido posterior a la extrasístole es mayor que el de la propia extrasístole. La mayoría de los pacientes con síntomas indicativos de extrasístoles, pero que no tienen una taquicardia continua, no necesitan más estudios si no tienen otros síntomas ni datos de una cardiopatía estructural, es decir, si sus antecedentes cardíacos, su exploración física y su electrocardiograma (ECG) son normales (v. tabla 45-4). Sin embargo, si los síntomas no se deben a una extrasístole aislada ocasional o van acompañados de presíncope o de síncope, necesitan un estudio más detallado (fig. 56-1). El tratamiento antiarrítmico no suele ser necesario para tratar las extrasístoles auriculares o ventriculares a menos que los síntomas sean frecuentes o graves. Los β -bloqueantes (p. ej., metoprolol, 25 mg/día, o atenolol, 25 mg/día) son el tratamiento de primera línea en los pacientes muy sintomáticos con extrasístoles auriculares o ventriculares. Datos recientes indican que los pacientes en los que las extrasístoles ventriculares exceden el 24% de los latidos durante una monitorización de 24 h pueden tener mayor riesgo de miocardiopatía inducida por estas extrasístoles.¹

La presentación más frecuente de las taquiarritmias son las palpitaciones, mientras que las bradiarritmias en raras ocasiones se manifiestan como palpaciones. La mayor parte de las taquiarritmias en los pacientes sin cardiopatía estructural se debe a taquicardias supraventriculares (cap. 58) que ceden de forma espontánea en algunos segundos. Cuando la taquiarritmia es más prolongada suele resolverse con medidas simples. El paciente puede toser varias veces, realizar la maniobra de Valsalva, espirar forzosamente con la glotis cerrada durante varios segundos o incluso frotarse suavemente los globos oculares. El médico puede usar el masaje del seno carotídeo (cap. 58), presionando y frotando el lugar del pulso carotídeo inmediatamente por debajo del ángulo de la mandíbula durante 5-15 s. Esta maniobra debe evitarse en los ancianos y en los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular, estenosis

de la arteria carótida o soplo carotídeo a la auscultación. En los enfermos con una cardiopatía estructural, las palpitaciones pueden corresponder a una taquicardia ventricular (cap. 59), sobre todo si van acompañadas de síncope o de presíncope. Un paciente ocasional sin cardiopatía estructural puede presentar taquicardia ventricular idiopática (habitualmente originada en los infundíbulos ventriculares; cap. 59), si bien este tipo de pacientes generalmente experimentan una evolución más benigna que los que presentan cardiopatía estructural, y son fácilmente curables mediante ablación (cap. 60).

Presíncope y síncope

El síncope, que se define como una pérdida brusca de conciencia, y el presíncope, que es una sensación de mareo, se deben al deterioro global del flujo sanguíneo hacia el cerebro (tabla 56-1). El síncope puede ser una manifestación de taquiarritmias, bradiarritmias o síndrome neurocardíogeno, o puede no estar relacionado con ninguna arritmia. Para excluir otras causas cardíacas (p. ej., isquemia aguda o estenosis aórtica) o neurológicas es necesario realizar una anamnesis y una exploración física cuidadosas. Los datos importantes de la anamnesis que indican una causa arrítmica del síncope son la asociación a palpitaciones y la ausencia de cualquier déficit neurológico previo o posterior al episodio. La obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo, por estenosis aórtica (cap. 66) o por miocardiopatía obstructiva (cap. 54), puede presentarse en forma de síncope, a menudo durante el ejercicio o inmediatamente después de él.

Los diagnósticos diferenciales importantes son los distintos cuadros que el paciente puede calificar de mareo. El vértigo (cap. 400), una sensación de desequilibrio o de que la «habitación gira», y la ataxia (cap. 382) pueden descartarse casi siempre mediante la anamnesis y la exploración física. También hay que evaluar la posibilidad de que haya convulsiones (cap. 375); el síncope secundario a una arritmia o el síncope neurocardíogeno suelen producir una actividad de tipo convulsivo, y las convulsiones pueden confundirse a veces con un síncope. La característica distintiva más importante es la ausencia de síntomas postictales, una característica esencial de los trastornos convulsivos, cuando el síncope se debe a una arritmia. Los pacientes con síncope por una arritmia suelen despertarse sin secuelas neurológicas, a menos que hayan tenido una parada cardíaca con hipoxia prolongada y hayan necesitado reanimación. Entre pacientes con un primer episodio de síncope, y en los que la embolia pulmonar no puede descartarse por una baja puntuación de Wells (tabla 74-3) y una prueba de dímero D negativa, la embolia pulmonar puede hallarse en el 25% de los pacientes que no presentan otra causa evidente de síncope, y en el 13% de los que presentan una explicación alternativa para el síncope.²

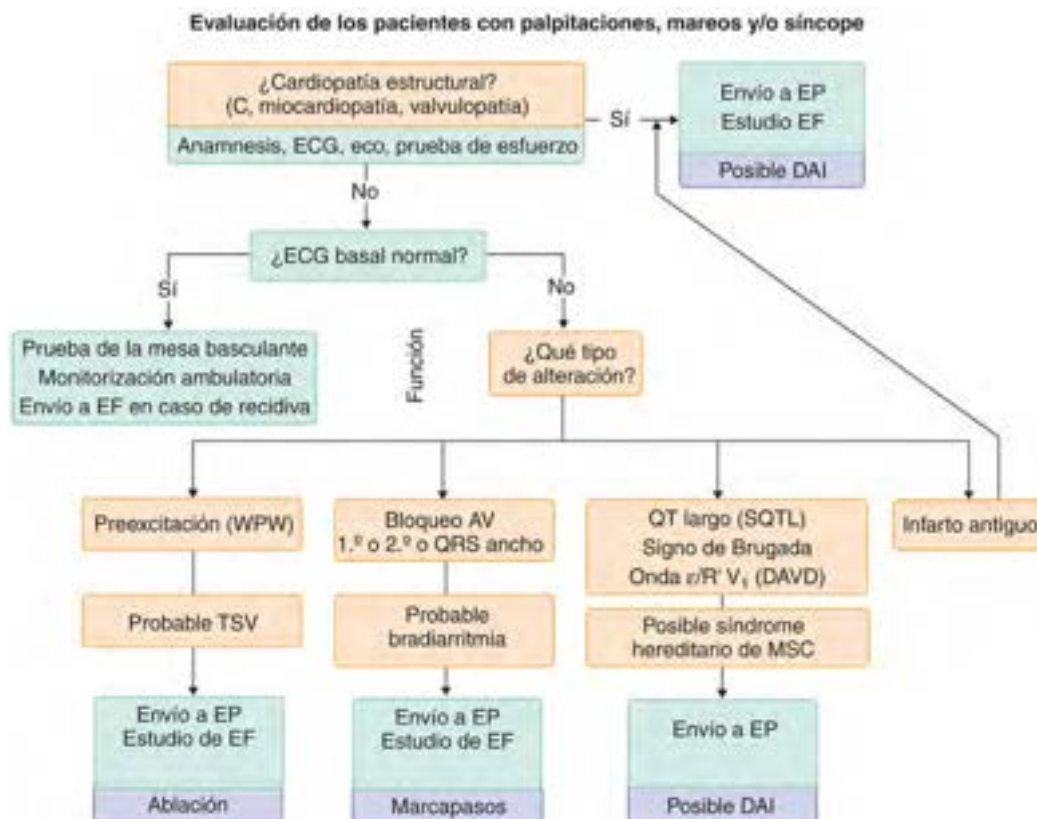


FIGURA 56-1. Algoritmo para la evaluación de los pacientes con síntomas de palpitaciones, mareos o síncope. AV, auriculoventricular; C, coronariopatía; DAI, desfibrilador automático implantable; DAVD, displasia arritmógena ventricular derecha; ECG, electrocardiografía; Eco, ecocardiografía; EF, electrofisiología; MSC, muerte súbita de origen cardíaco; SQTL, síndrome del QT largo; TSV, taquicardia supraventricular; WPW, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

TABLA 56-1 CAUSAS DE SÍNCOPE Y SU PREVALENCIA**CAUSAS NEUROCARDIÓGENAS**

Vasovagal (8-41% de los pacientes)
 Situacional (1-8% de los pacientes)
 Micción
 Defecación
 Deglución
 Tos
 Síncope del seno carotídeo (0,4% de los pacientes)
 Neuralgias
 Trastornos psiquiátricos
 Medicamentos, ejercicio

HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA (4-10% DE LOS PACIENTES)**DISMINUCIÓN DEL GASTO CARDÍACO**

Obstrucción del flujo (1-8% de los pacientes)
 Obstrucción del flujo de salida o de entrada del ventrículo izquierdo: estenosis aórtica, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis mitral, mixoma
 Obstrucción del flujo de salida o de entrada del ventrículo derecho: estenosis pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, mixoma
 Otras cardiopatías
 Fallo de la bomba, infarto de miocardio, coronariopatía, espasmo coronario, taponamiento, disección aórtica

ARRITMIAS (4-38% DE LOS PACIENTES)

Bradiarritmias: enfermedad del nódulo sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, avería del marcapasos, bradiarritmias inducidas por fármacos
 Taquiarritmias: taquicardia ventricular, *torsades de pointes* (p. ej., asociada a síndrome del QT largo congénito o a prolongación del QT adquirida), taquicardia supraventricular

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS (3-32% DE LOS PACIENTES)

Migraña
 Ataques isquémicos transitorios

DESCONOCIDAS (13-41% DE LOS PACIENTES)

Adaptado de Kapoor W. Approach to the patient with syncope. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2003.

Dado que la mayor parte de los episodios de pérdida de conciencia no se producen bajo observación médica, la historia es la parte más importante de la evaluación (tabla 56-2). Todos los episodios de síncope deben estudiarse con detalle, con especial atención a los síntomas que los hayan precedido, a lo ocurrido durante la pérdida de conciencia, y a los síntomas y a la evolución cronológica de la recuperación de la conciencia y después, para lo cual puede ser esencial la información de un testigo.

Para el diagnóstico es importante saber qué estaba haciendo el paciente antes de los síntomas y en qué postura se encontraba, así como los síntomas que presentó cuando comenzó el episodio sincopal. Puede haber convulsiones o arritmias cardíacas en cualquier postura del organismo, pero los pacientes recostados rara vez presentan síncope neurocardiogeno (vasovagal) y nunca presentan hipotensión ortostática. Los pródromos de desvanecimiento, mareo (rara vez con vértigo), acúfenos bilaterales, náuseas, debilidad difusa y oscurecimiento de la visión son síntomas de hipoperfusión cerebral y apoyan el diagnóstico de síncope, que puede ser de causa cardíaca, ortostática o neurocardiógica. La pérdida de conciencia puede ser tan rápida que no se acompañe de pródromos como en el caso de las convulsiones y de determinadas arritmias cardíacas como la asistolia, en la que la pérdida de conciencia suele tardar de 4 a 8 s si el paciente estaba de pie, pero que suele tardar de 12 a 15 s si estaba recostado. Las palpitaciones durante los pródromos son indicativas de taquiarritmia. La actividad del paciente inmediatamente antes del inicio de los síntomas también puede aportar pistas. El síncope asociado a la finalización de un esfuerzo, o que se asocia a ansiedad o a dolor, indica el origen neurocardiogeno, mientras que los síntomas asociados al esfuerzo apuntan hacia una arritmia. El síncope asociado a un cambio de postura corresponde a causas ortostáticas, mientras que el asociado al esfuerzo para orinar señala a un síncope neurocardiogeno secundario a una situación.

Es muy útil la descripción por un testigo de lo ocurrido durante el episodio de pérdida de la conciencia. Aunque las convulsiones generalizadas producen rigidez corporal y agitación de las extremidades, estos movimientos pueden deberse a hipoperfusión cerebral, especialmente si no se restaura la perfusión rápidamente. Es frecuente que tal agitación muscular sea multifocal, y puede ser sincrónica o asincrónica. Al contrario que las convulsiones epilépticas, que suelen producir actividad tónicoclónica durante 1-2 min como mínimo, en el síncope, la agitación muscular rara vez dura más de 30 s. Si persiste una arritmia o si el paciente se mantiene erguido, puede haber una rigidez tónica del organismo, seguida por agitación de las extremidades. En ocasiones se observan movimientos idénticos a una convulsión tónicoclónica, y se puede diagnosticar epilepsia

TABLA 56-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS INDICATIVAS DE CAUSAS ESPECÍFICAS**CONSIDERACIÓN DIAGNÓSTICA****Neurocardiógica**

Síntomas tras permanecer de pie mucho tiempo sin moverse, dolor súbito inesperado, temor, o visión, sonido u olor desagradables
 Síncope en un deportista bien entrenado (sin cardiopatía) tras el esfuerzo
 Síncope situacional durante micción, tos, deglución o defecación, o inmediatamente después
 Síncope con dolor de garganta o facial (neuralgia del glossofaríngeo o el trigémino)

Cardiopatía orgánica (p. ej., coronariopatía, estenosis aórtica, arritmia primaria, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, hipertensión pulmonar)

Breve pérdida de conciencia, sin pródromos, con antecedentes de cardiopatía
 Síncope con esfuerzo
 Antecedentes familiares de muerte súbita

Neurológica

Convulsiones: confusión durante > 5 min tras recuperar la conciencia
 Ataque isquémico transitorio, robo de la subclavia, migraña basilar: síncope asociado a vértigo, disartria, diplopía, ejercicio con los brazos
 Migraña: síncope asociado a cefaleas previas

Otras consideraciones vasculares

Seno carotídeo: síncope con rotación de la cabeza o presión sobre el seno carotídeo (tumores, afeitado, collares apretados)
 Hipotensión ortostática: síncope inmediatamente después de ponerse de pie
 Robo de la subclavia o disección aórtica: diferencias de presión arterial o pulso en los brazos

Inducida por fármacos

El paciente toma un fármaco que puede producir síndrome del QT largo, hipotensión ortostática o bradicardia

Enfermedad psiquiátrica

Síncope frecuente, molestias somáticas, sin cardiopatía

Adaptado de Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med*. 2000;343:1856-1862.

erróneamente. A menudo la incontinencia urinaria durante el episodio se utiliza para respaldar o refutar el diagnóstico de epilepsia; pero si una persona con la vejiga llena se desmaya puede presentar incontinencia, cosa que no ocurre cuando hay convulsiones con la vejiga vacía. Morderse la lengua es más indicativo de convulsiones.

Probablemente el dato más importante para diferenciar las convulsiones del síncope sea el tiempo empleado para recuperar la conciencia y la orientación. Después de un síncope neurocardiogeno la orientación se recupera unos segundos después que la conciencia. Después de un síncope asociado a una arritmia que revierte sola, la orientación suele recuperarse con rapidez (0-10 s). Las arritmias con peligro para la vida (p. ej., asistolia o fibrilación ventricular prolongadas) no suelen resolverse sin reanimación, y la confusión posterior a la recuperación de la conciencia puede ser permanente, debido a una lesión encefálica isquémica (cap. 57). En comparación, la confusión después de las convulsiones, que a menudo se acompañan de agitación, dura de 2 a 20 min después de que se recupera la conciencia.

DIAGNÓSTICO

La probabilidad de una causa arritmica de síncope es mayor en pacientes con cardiopatía subyacente, presión arterial sistólica inferior a 90 o superior a 180 mmHg, duración de QRS > 130 ms o intervalo QTc > 480 ms.³ Las arritmias se dividen en general en bradiarritmias (frecuencias cardíacas lentas), taquiarritmias (frecuencias cardíacas rápidas) y extrasístoles (latidos únicos de origen auricular [v. fig. 58-10] o ventricular [v. fig. 59-2], respectivamente) (v. tabla 56-1). Aunque no es una arritmia primaria, el síncope neurocardiogeno, también conocido como síncope vasovagal, es un diagnóstico relacionado con ellas y su tratamiento es similar porque sus síntomas suelen ser parecidos y porque provoca una bradicardia secundaria (v. más adelante). Un abordaje sistemático permite optimizar la probabilidad de identificar la causa de la pérdida de conciencia transitoria (tabla 56-3).

Bradiarritmias

Las bradiarritmias (cap. 58) pueden deberse a una disfunción del nódulo sinusal, del nódulo auriculoventricular (AV) o del sistema de His-Purkinje (posterior al nódulo AV). La bradicardia sinusal se manifiesta como una frecuencia auricular (sinusal) lenta que puede aparecer en reposo o con un ritmo inadecuadamente lento durante el ejercicio (incompetencia cronótropa). La parada sinusal puede ser intermitente cuando una pérdida transitoria de la actividad sinusal (pérdida de la onda P en el ECG) produce breves pausas sinusales, o persistente cuando la pérdida de la activación auricular se prolonga. El ritmo sinusal, e incluso la presencia de pausas sinusales, dependen del tono

TABLA 56-3 RESUMEN DE RECOMENDACIONES CLÍNICAS PARA LA PÉRDIDA DE CONCIENCIA TRANSITORIA

ASPECTO	RECOMENDACIONES
Valoración inicial	Anamnesis detallada, especialmente de testigos Exploración clínica completa ECG de 12 derivaciones
Desmayos no complicados	Los aspectos que considerar comprenden: Postura: desmayo en bipedestación prolongada o episodios previos evitados tumbándose Factores provocadores, como dolor o técnica médica Síntomas prodrómicos, como sudoración o sensación de calor antes de una PCT No se requieren ulteriores investigaciones ni derivación al especialista
Epilepsia	Posibles indicadores son lengua mordida, giro de la cabeza hacia un lado durante la PCT; ausencia de recuerdo de comportamiento anómalo antes, durante o después de la PCT; postura inusual; sacudidas prolongadas de las extremidades (la actividad pseudoconvulsiva se produce a veces durante el síncope o los desmayos no complicados); confusión tras el episodio o sensación prodrómica de <i>déjà vu</i> o <i>jamais vu</i> En presencia de signos de epilepsia, debe remitirse de inmediato al paciente a un especialista No se debe obtener un EEG antes de la valoración neurológica Ha de considerarse que la actividad pseudoconvulsiva breve a menudo coincide con el síncope o el desmayo no complicado No se debe sospechar epilepsia si no hay signos indicativos. Cuando la causa de la PCT es incierta, ha de procederse a una ulterior valoración cardiovascular
Derivación urgente al especialista	Tratar de inmediato los problemas de urgencia clínica (p. ej., bloqueo AV completo o hemorragia grave) Organizar una valoración cardiovascular urgente por un especialista para pacientes con riesgo de episodios adversos graves (p. ej., intervalo QT largo, arritmia cardíaca o cardiopatía estructural)
Ultrior valoración cardiovascular	Abordar los trastornos específicos que pueden causar PCT, como hipotensión ortostática, síndrome del seno carotídeo, cardiopatía estructural o arritmia cardíaca La valoración ha de incluir repetición de la anamnesis, la exploración clínica y el ECG de 12 derivaciones En caso de sospecha de arritmia cardíaca o PCT, debe procederse a un ECG ambulatorio para una mejor evaluación: Episodios muy frecuentes: monitorización Holter de 24-48 h Episodios moderadamente frecuentes: monitorización de episodios externa Episodios infrecuentes: registrador de episodios implantable En pacientes enfermos o con un estado lo suficientemente preocupante para considerar su ingreso hospitalario y que no presentan ni una baja puntuación de Wells (v. cap. 74) ni una prueba de dímero D negativa, es necesario evaluar una posible embolia pulmonar (mediante angiografía pulmonar con tomografía computarizada o gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión).

AV, auriculoventricular; ECG, electrocardiograma; EEG, electroencefalograma; PCT, pérdida de conciencia transitoria.

Adaptado de Cooper PN, et al. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline for management of transient loss of consciousness. *Ann Intern Med.* 2011;155:543-549.

vegetativo. Por tanto, las personas sanas, sobre todo los jóvenes y los deportistas de élite (con tono vagal alto), tienen a veces ritmos sinusales lentos, sobre todo durante el sueño. Una pausa sinusal de más de 3 s se considera patológica si se asocia a síntomas mientras el paciente está despierto. La bradicardia sinusal y la parada sinusal pueden deberse también a fármacos, sobre todo a β -bloqueantes o a antagonistas del calcio. Cuando no son «fisiológicas» ni se deben a fármacos, las bradicardias y las paradas sinusales son consecuencia de alteraciones intrínsecas del sistema de conducción. La bradicardia sinusal, en concreto si es intermitente, puede indicar también una enfermedad de la arteria coronaria derecha.

Las bradiarritmias por enfermedad del nódulo AV se deben a la falta de conducción del impulso desde la aurícula al ventrículo. Como sucede con el nódulo sinusal, el tono vegetativo ejerce una gran influencia en el nódulo AV. El bloqueo AV de segundo grado de Mobitz de tipo I (bloqueo de Wenckebach; v. fig. 58-6) puede encontrarse en períodos de tono vagal elevado (p. ej., durante el sueño) y no es necesariamente patológico; por ejemplo, no progresa a un bloqueo cardíaco completo ni se asocia a ampliación del complejo QRS. Muchos fármacos, entre ellos los β -bloqueantes y los antagonistas del

calcio, suelen producir un bloqueo AV de primer grado, por lo que deben considerarse como una causa posible de un bloqueo AV de cualquier grado. El bloqueo de Mobitz de tipo II (v. fig. 58-7) indica que el lugar del bloqueo AV se encuentra por debajo del nódulo AV en el sistema de His-Purkinje, una zona insensible al tono vegetativo; el QRS resultante es ancho y las probabilidades de progresión a un bloqueo cardíaco completo son altas (bloqueo AV de tercer grado; v. figs. 58-8 y 58-9). El bloqueo auriculoventricular paroxístico idiopático, detectado mediante control ECG continuo, también produce síncope. El bloqueo cardíaco completo intermitente, que puede dar lugar a caídas o ataques de Stokes-Adams, suele ir precedido de signos anómalos en los ECG previos como son un bloqueo de rama o un bloqueo AV de segundo grado.

Taquiarritmias

Las taquiarritmias pueden originarse en la aurícula o el nódulo AV (taquicardias supraventriculares) o en el ventrículo (taquicardias ventriculares). Las taquiarritmias supraventriculares que pueden asociarse a palpitaciones, presíncope o síncope son la taquicardia auricular (v. fig. 58-16), la taquicardia de reentrada en el nódulo AV (v. fig. 58-20), la taquicardia de la unión AV (v. fig. 58-18), el aleteo auricular (v. fig. 58-21), la fibrilación auricular (v. fig. 58-22) o a veces se asocian a vías de conducción accesorias que facilitan la reentrada necesaria para mantener la arritmia (taquicardia recíproca AV). Las taquiarritmias ventriculares incluyen varias formas de taquicardia ventricular (v. figs. 59-1 a 59-5).

Síncope neurocardíogeno y síndromes relacionados

El síndrome neurocardíogeno consiste en la aparición brusca de un mareo o de una pérdida de conciencia debido a reflejos vegetativos; es más frecuente en pacientes jóvenes (adolescencia hasta el tercer decenio de la vida). A veces se denomina episodio vasovagal, desmayo común o síncope situacional, si está claro que se debe a una actividad concreta (como hacer fuerza para orinar). Algunas familias presentan síncope vasovagal autosómico dominante, genéticamente heterogéneo pero que parece asociarse al cromosoma 15q26.

En el síncope neurocardíogeno, el aumento de los impulsos parasimpáticos, bien por una estimulación directa (p. ej., la micción, la defecación, el dolor abdominal u otros cuadros gastrointestinales) o como un reflejo en respuesta a la estimulación simpática (p. ej., la visión de la sangre, la interrupción brusca de un ejercicio), produce una dilatación arterial (respuesta vasodilatadora) y una inhibición de la actividad de los nódulos del seno y AV (respuesta cardioinhibidora). La consecuencia es una disminución transitoria de la presión arterial que suele manifestarse como un mareo o un síncope. Como se asocian a descargas parasimpáticas (vagales), los episodios van acompañados a menudo de náuseas, diaforesis y salivación. Los análisis gemelares aportan sólidas evidencias de factores genéticos implicados en el síncope vasovagal.

En raras ocasiones, el síncope situacional se asocia a la deglución o a la tos. La deglución puede desencadenar reflejos del tronco del encéfalo que ocasionan bradiarritmias inducidas por vía vagal, con el consiguiente síncope. Este fenómeno puede asociarse a dolor intenso en el pilar de las amígdalas e irradiarse al oído (es decir, neuralgia glossofaríngea; cap. 370). El síncope puede estar relacionado con la tos si esta es intensa y repetida; aumentan la presión torácica y el tono vagal, o disminuye transitoriamente el flujo de salida de las venas intracraneales, seguido por un aumento transitorio de la presión intracraneal y una alteración del flujo sanguíneo.

Otra causa de síncope relacionada con este mecanismo es la hipersensibilidad del cuerpo carotídeo, en la que la estimulación directa de este órgano aumenta el tono vagal. El cuadro suele verse en pacientes de edad avanzada (sobre todo en hombres mayores de 60 años de edad) en los que los episodios se asocian a una estimulación mecánica del cuello (p. ej., giro de la cabeza, afeitado, collares o corbatas apretados). El uso de β -bloqueantes, antagonistas del calcio y digital puede exacerbar o predisponer a este trastorno. Esta forma de síncope se diagnostica documentando pausas mayores de 3 s en respuesta al masaje del seno carotídeo.

La hipotensión postural u ortostática puede causar síncope recurrente.⁴ La anamnesis confirma que el paciente se encuentra erguido durante los ataques, que los síntomas prodrómicos son de hipoperfusión cerebral, y que disminuyen al tumbar al paciente. El diagnóstico se confirma por una reducción de 30 mmHg o más de la presión arterial sistólica o de 10 mmHg en la diastólica entre las posiciones de bipedestación y decúbito. Entre las numerosas causas están los fármacos, las polineuropatías (cap. 392) y los trastornos neurodegenerativos (cap. 381).

El síncope cerebrovascular se debe a la hipoperfusión cerebral causada por fenómenos vasculares, al contrario que la hipotensión generalizada causada por arritmias o por reflejos neurocardíogenos. La pérdida de conciencia puede ser un componente de un ataque isquémico transitorio de la arteria basilar, pero casi siempre la pérdida de conciencia se acompaña o se ve precedida por otros síntomas del tronco del encéfalo. El vértigo es el más habitual, pero también son frecuentes la diplopía o los trastornos del campo visual, el entumecimiento hemifacial o peribucal, y la disartria o ataxia. El paciente puede tardar de 30 a 60 min en recuperar la conciencia. Aunque los antecedentes y la presentación clínica sugieren el diagnóstico, puede ser útil obtener imágenes para confirmarlo. Los estudios Doppler de la carótida pueden mostrar diversos grados de estenosis, especialmente en personas mayores. Sin embargo, para perder la conciencia deben afectarse los dos hemisferios; es decir, la estenosis de una sola carótida no causa el síncope. Los estudios transcraneales con Doppler o la angiografía de la arteria basilar

con resonancia magnética solo están indicados si hay síntomas de isquemia del tronco del encéfalo sumados a la pérdida de conciencia; son frecuentes los resultados positivos falsos, especialmente con el envejecimiento.

Otros síndromes que pueden causar síncope son la estenosis de la arteria subclavia, que puede dar lugar a un flujo sanguíneo anterógrado desde la arteria vertebral hasta un brazo, con la consiguiente hipoperfusión del tronco del encéfalo (es decir, síndrome del robo de la subclavia). Casi siempre se encuentra asimetría en la presión sistólica en las extremidades superiores, que por término medio suele ser de 45 mmHg. Los síntomas del tronco del encéfalo son similares a los de los ataques isquémicos transitorios de la basilar, incluida la pérdida de la conciencia, pero es infrecuente que se produzca un ictus ulterior por robo de la subclavia. También puede haber síncope en hasta el 10% de los pacientes con migraña de la arteria basilar (cap. 370). Puede tener una manifestación postural (ortostática) o asociarse a otros síntomas de la arteria basilar.

El síncope neuropsiquiátrico es un diagnóstico de exclusión, pero apuntan hacia él la juventud, la elevada frecuencia de los episodios, los síntomas múltiples (p. ej., mareo, vértigo, desvanecimiento, entumecimiento) y la replicación de los síntomas del paciente mediante hiperventilación con la boca abierta durante 2 o 3 min. Si el paciente tiene los ojos abiertos cuando le sobrevienen el síncope o las convulsiones, a menudo con desviación de la mirada, es frecuente que los episodios psicógenos empiecen al cerrar los ojos.

Las convulsiones (cap. 375) pueden causar pérdida de conciencia y en ocasiones aparecen clínicamente como síncope. Pero la presentación de las convulsiones suele ser característica e incluyen una fase postictal, mientras que la mayoría de los pacientes que presentan un episodio de síncope recuperan la conciencia enseguida, salvo que la perfusión cerebral esté tan comprometida que cause una convulsión secundaria o anoxia persistente y lesión cerebral.

Pruebas diagnósticas

Electrocardiografía

El ECG inicial es esencial en la evaluación de un paciente con palpitaciones o síncope. La presencia de preexcitación ventricular, que se manifiesta con un intervalo PR corto y una onda δ (v. fig. 58-19 y e-fig. 58-2), establece el diagnóstico probable de síndrome de Wolff-Parkinson-White en un paciente con palpitaciones y taquicardia AV con reciprocidad (cap. 58), y también puede usarse para determinar la localización de la vía accesoria responsable. El ECG basal proporciona información predictiva útil sobre la probabilidad de que las bradiarritmias sean responsables de las alteraciones del sistema de conducción (p. ej., la bradicardia sinusal indica una disfunción del nódulo sinusal, una prolongación del intervalo PR apunta a una alteración del nódulo AV y la ampliación del QRS es un signo de alteración por debajo del nódulo AV). El ECG también es útil para diagnosticar un infarto de miocardio previo (p. ej., ondas Q patológicas), lo que hace

pensar en la posibilidad de una taquicardia ventricular como posible causa del síncope o de las palpitaciones. Alteraciones como la prolongación del intervalo QT en un paciente con síncope y antecedentes familiares de síncope o de muerte súbita apuntan a uno de los síndromes congénitos del QT largo (cap. 59). Un bloqueo incompleto de rama derecha con elevación combada del segmento ST en las derivaciones V₁ o V₂ del ECG en un paciente con síncope o palpitaciones apoyan un síndrome de Brugada, mientras que una onda ϵ , un bloqueo incompleto de rama derecha y ondas T invertidas en V₁ apuntan a una displasia ventricular derecha (cap. 59). En todos estos síndromes existe un aumento del riesgo de recidiva del síncope y de muerte súbita si no se tratan (caps. 57 a 59). El síndrome del QT corto (QTc \leq 330 ms o QTc \leq 360 ms más antecedentes familiares de muerte súbita) también predispone a la duración de las arritmias ventriculares.

El ECG realizado durante el episodio de palpitaciones es extraordinariamente útil para el diagnóstico definitivo. En las taquicardias con complejos QRS estrechos, a menudo puede establecerse cuál es la taquicardia supraventricular específica si durante los síntomas se hace un ECG de 12 derivaciones (fig. 56-2). Además, en las taquicardias con complejos QRS anchos, el ECG de 12 derivaciones ayuda a distinguir una taquicardia supraventricular (con aberración) de una ventricular (fig. 56-3). La presencia de latidos de fusión o de disociación AV durante una taquicardia con complejos QRS anchos conduce al diagnóstico de taquicardia ventricular. En las taquicardias ventriculares, la morfología del complejo QRS ayuda a determinar la localización del foco ectópico y a identificar la taquicardia ventricular idiopática (infundíbulo de salida del ventrículo derecho o fascicular) cuya evolución es mucho más benigna que la de la taquicardia ventricular asociada a cardiopatía isquémica (cap. 59).

El efecto del masaje del seno carotídeo, de las maniobras vagales o de la adenosina (administrada en una inyección i.v. rápida de 6 mg que puede repetirse con una dosis de 12 mg si la primera es ineficaz) sobre la taquicardia ventricular también ayuda a limitar el diagnóstico diferencial. Estas maniobras reducen la velocidad de la conducción a través del nódulo AV, por lo que es probable que en las taquicardias que se interrumpen con cualquiera de ellas, este nódulo sea un componente esencial del circuito de reentrada (taquicardia reentrante del nódulo AV o taquicardia reentrante AV). Si la maniobra produce un bloqueo AV pero no interrumpe la arritmia, las causas probables son la fibrilación auricular, el aleteo auricular y las taquicardias auriculares (o a veces la taquicardia ventricular si el QRS es amplio). En raras ocasiones, las taquicardias auriculares y algunas taquicardias ventriculares idiopáticas pueden interrumpirse cuando se administra adenosina. En el momento del inicio y la terminación de la taquicardia pueden obtenerse pistas importantes sobre su mecanismo específico, por lo que resulta muy útil obtener un registro electrocardiográfico continuo de 12 derivaciones mientras se hace el masaje carotídeo o se administra la adenosina.

En las bradicardias, el ECG ayuda a determinar el punto del sistema de conducción (nódulo sinusal, nódulo AV o fascículo de His) responsable del trastorno del ritmo. La

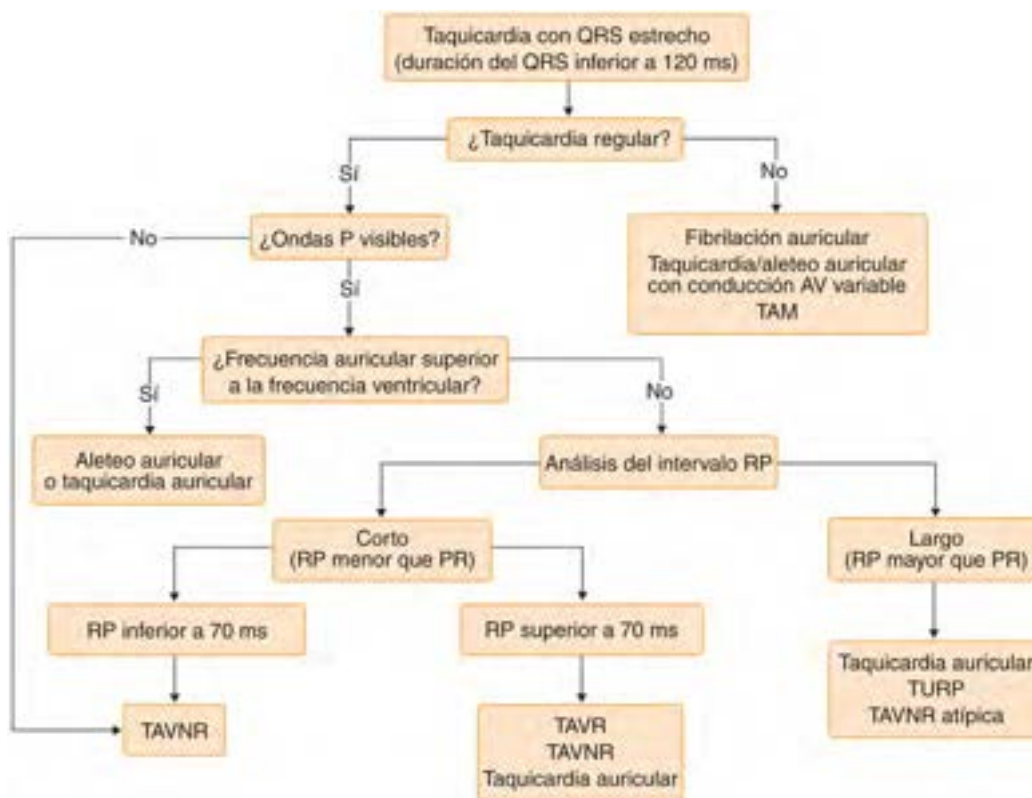


FIGURA 56-2. Algoritmo ECG para el diagnóstico de las taquicardias con complejo estrecho. TAM, taquicardia auricular multifocal; TAVNR, taquicardia auriculoventricular nodular recíprocante; TAVR, taquicardia auriculoventricular recíprocante; TURP, forma permanente de taquicardia de la unión recíprocante. (Tomado de Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. *Circulation*. 2003;108:1871-1909.)

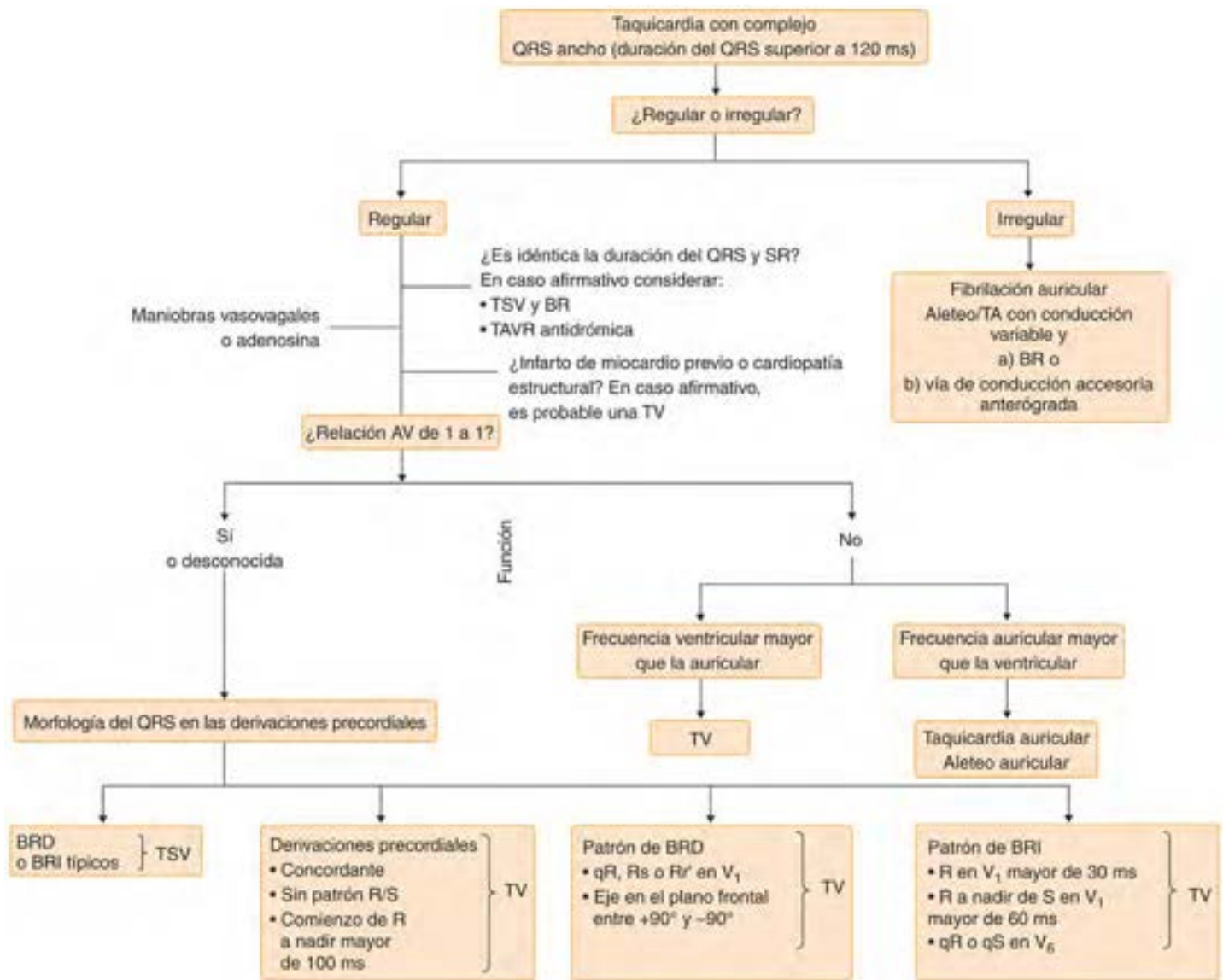


FIGURA 56-3. Algoritmo ECG para el diagnóstico de las taquicardias con complejo ancho. AV, auriculoventricular; BR, bloqueo de rama; BRD, bloqueo de rama derecha; BRI, bloqueo de rama izquierda; FV, fibrilación ventricular; RS, ritmo sinusal; TA, taquicardia auricular; TAR, taquicardia auriculoventricular con reciprocidad; TSV, taquicardia supraventricular; TV, taquicardia ventricular. (Tomado de Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. *Circulation*. 2003;108:1871-1909.)

bradicardia sinusal se diagnostica cuando una frecuencia auricular (onda P) lenta (< 50 latidos/min en reposo) pasa al ventrículo. La parada sinusal o las pausas sinusales se diagnostican por ausencia o caída de las ondas P. El bloqueo AV de primer grado (v. fig. 58-5) es definido por prolongación del intervalo PR (> 200 ms), y el bloqueo de segundo grado por falta de conducción de algunas ondas P al ventrículo (onda P sin el correspondiente complejo QRS); el bloqueo AV de segundo grado de Mobitz de tipo I (también conocido como bloqueo de Wenckebach; v. fig. 58-6) se caracteriza por el alargamiento progresivo del intervalo PR hasta que una onda P no va seguida del QRS. Esta forma de bloqueo AV suele verse en pacientes jóvenes, suele ser benigno y es raro que progrese a un bloqueo AV de tercer grado. El bloqueo AV de segundo grado de Mobitz de tipo II (v. fig. 58-7), que se caracteriza por una pérdida brusca e inesperada de la conducción de una onda P al ventrículo (caída del QRS), indica una enfermedad del sistema de His-Purkinje y, a menudo, progresa a un bloqueo cardíaco completo. El bloqueo cardíaco completo o bloqueo AV de tercer grado (v. figs. 58-8 y 58-9) se diagnostica por la disociación entre las ondas P y los complejos QRS, con una frecuencia auricular mayor que la ventricular.

Monitorización ambulatoria

Cuando los síntomas son intermitentes, como sucede con las palpitaciones, los mareos o el síncope, suele ser difícil obtener un ECG de 12 derivaciones durante los episodios. Por tanto, la monitorización ambulatoria, que permite registrar el ECG durante períodos largos, es una herramienta vital para el diagnóstico de estos casos.⁵ En la actualidad existen cuatro tipos generales de monitorización ambulatoria: los monitores Holter, que registran el ECG de forma continua durante 24-48 h, los monitores de episodios, que son aparatos que solo registran episodios concretos (cuando el paciente lo activa

porque nota los síntomas o cuando el aparato detecta una frecuencia cardíaca por encima o por debajo de un umbral preestablecido) y que pueden llevarse durante 1 mes o más, telemetría ambulatoria cardíaca móvil, que actúa de manera similar a los registradores de episodios externos, pero que transmite datos en tiempo real mediante una red inalámbrica a un control central, y que puede llevarse durante 1 mes, y registradores de bucle implantables, que funcionan de manera parecida a los registradores de episodios, pero que pueden utilizarse hasta 3 años. Más recientemente se han desarrollado aplicaciones de ECG dirigidas al consumidor, que pueden conectarse al móvil para obtener a demanda una tira de ritmo ECG de una derivación. La elección entre las distintas opciones de monitorización ambulatoria depende en gran parte de la frecuencia y de la gravedad de los síntomas y de la probabilidad de capturar un episodio en un período de monitorización determinado.

La monitorización ambulatoria solo es diagnóstica si existen anomalías durante los síntomas o si el paciente tiene síntomas típicos sin anomalías concurrentes. Un registro «normal» no es diagnóstico si el paciente no tiene síntomas durante el período en cuestión.

Monitores Holter

Los monitores Holter utilizan una cinta (en los aparatos antiguos) o un medio digital (en los modernos) para efectuar un registro continuo del ECG de superficie de 3, 5 o 12 derivaciones, generalmente durante entre 24 y 48 h, aunque pueden hacerlo durante 3 semanas o más, cuando proceda. El procesamiento, la impresión y el análisis de los registros se efectúan a continuación mediante un sistema comercial. Además del registro del ritmo, pueden automatizarse la variabilidad de la frecuencia cardíaca, los cambios del segmento ST y los recuentos exactos de las extrasístoles auriculares y ventriculares. Algunos sistemas permiten la extrapolación para producir un registro «virtual» de

12 derivaciones en cualquier momento durante el período de monitorización. La monitorización Holter es útil para detectar síntomas frecuentes (que se producen varias veces al día) y para el diagnóstico de la disfunción del nódulo sinusal (parada del nódulo sinusal, síndrome del seno enfermo) y de un bloqueo AV intermitente. También puede ser útil para valorar la idoneidad del control de la frecuencia ventricular en un paciente con fibrilación auricular o con carga de extrasístoles ventriculares. Nuevos factores de forma permiten usar monitores más cómodos y de aplicación más prolongada (como los de parche autocontenido), que facilitan la obtención de registros durante varias semanas.

Monitores de episodios

Los monitores de episodios, también conocidos como registradores de bucle, están diseñados para registrar episodios intermitentes a lo largo de períodos de tiempo dilatados (semanas o meses) y son útiles en pacientes en los que los síntomas son poco frecuentes. El sistema registra el ECG en un sistema de bucle que se actualiza y se reescribe de forma continua. La duración de la memoria varía de algunos segundos a pocos minutos y suele ser programable. Cuando se activa, la información se «cierra» en la memoria y continúa registrando hacia delante durante un intervalo temporal preprogramado. Los sistemas más modernos permiten la activación tanto por el paciente (cuando nota los síntomas) como por los episodios (cuando la frecuencia cardíaca se sitúa por encima o por debajo de un umbral preprogramado). Algunos aparatos tienen algoritmos para detectar y registrar automáticamente la fibrilación auricular, con independencia de cuál sea la frecuencia cardíaca. Una vez registrado el episodio, el paciente transmite el registro por teléfono a una recepción central. Los nuevos sistemas utilizan tecnología de telefonía móvil para transmitir los datos automáticamente. Algunos monitores de episodios requieren electrodos similares a los de los monitores Holter, mientras que otros se llevan en la muñeca o se encuentran en pequeños aparatos del tamaño de una pequeña tarjeta de crédito que se colocan en el pecho durante los síntomas. Este último modelo solo es útil en los pacientes cuyos síntomas duran varios minutos y que no tienen síncope.

Telemetría cardíaca ambulatoria móvil

Las unidades de telemetría cardíaca ambulatoria móvil son similares a los registradores de episodios externos, excepto por el hecho de que en ellas los datos son transmitidos de forma inalámbrica en tiempo real a un centro de control. Estos dispositivos son útiles para pacientes en los que los síntomas intermitentes son graves o en los que el diagnóstico diferencial incluye arritmias potencialmente peligrosas que deben diagnosticarse de forma expeditiva. Por ejemplo, un sensor de ECG portátil puede acelerar el diagnóstico de FA en pacientes con alto riesgo de padecerla. El centro de control también permite enviar servicios de urgencia cuando es necesario.

Monitores de bucle implantables

Los monitores de bucle implantables son pequeños aparatos con electrodos integrados que se implantan en una pequeña bolsa subcutánea mediante una intervención sencilla, habitualmente en el laboratorio de electrofisiología. En lo que se refiere al registro del ECG, su función es similar a la de los monitores de episodios. Los pacientes pueden activar el aparato con un pequeño transmisor, o el aparato se dispara automáticamente ante frecuencias cardíacas preprogramadas.⁶ De la misma forma que se interroga a los marcapasos, una computadora interroga a estos monitores para programar sus parámetros y obtener los ECG que se hayan registrado. Nuevos dispositivos pueden comunicarse de manera inalámbrica con una estación base conectada telefónicamente en el domicilio, para subir los datos después de un episodio. En pacientes con síncope recurrente y difícil de diagnosticar, un monitor de bucle implantable es mejor que la combinación de mesa basculante, monitor de bucle externo y pruebas electrofisiológicas para establecer un diagnóstico de arritmia.

Prueba de la mesa basculante

La prueba de la mesa basculante se usa para confirmar el diagnóstico de síndrome neurocardiogeno. Consiste en una monitorización continua de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial con el paciente con la cabeza levantada. Tras una medición basal en posición supina, se inclina al paciente subiendo la cabeza de 60° a 80° durante 60 min. En algunos laboratorios se utiliza isoproterenol o nitroglicerina como provocación adicional. El resultado positivo es una caída brusca e importante de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, con síntomas asociados reproducibles (síncope). Como la proporción de falsos positivos es apreciable, lo mejor es utilizar esta prueba como método de confirmación en los pacientes con antecedentes indicativos de síncope neurocardiogeno o en los pacientes con síncope en los que se han excluido una cardiopatía estructural y las demás causas de síncope.

Estudios electrofisiológicos

Los estudios electrofisiológicos consisten en la colocación de varios catéteres intravenosos en el corazón para efectuar mediciones temporales de electrocardiogramas intracardiacos y colocar un marcapasos. Los estudios electrofisiológicos ayudan a identificar el mecanismo preciso de las taquiarritmias y son un paso previo necesario en la ablación curativa (cap. 60). Durante los estudios electrofisiológicos es fácil inducir la mayoría de las arritmias, sobre todo las de mecanismo reentrante, así como valorar la existencia y las características de las vías AV accesorias (es decir, las responsables

del síndrome de Wolff-Parkinson-White y otras taquiarritmias reentrantes). En los pacientes con un infarto de miocardio previo, los estudios electrofisiológicos permiten determinar la existencia de un sustrato para las arritmias ventriculares (cap. 59), que pueden tratarse con ablación o con desfibriladores automáticos implantables (DAI; cap. 60). Además, son útiles para determinar la integridad del sistema de conducción y el mecanismo preciso de las bradiarritmias que pueden provocar un síncope. Por tanto, los estudios electrofisiológicos pueden estar indicados en los pacientes con taquiarritmias presuntas o confirmadas, como paso previo a la ablación curativa, en caso de taquicardia supraventricular o ventricular idiopática documentada o sospechada, en los pacientes con un infarto de miocardio previo (pero con fracción de eyección ventricular izquierda > 30-35%) y síncope, presíncope o palpitaciones para excluir una taquicardia ventricular, y en los pacientes con síntomas graves o prolongados en los que la anamnesis o la monitorización ambulatoria no proporcionan un diagnóstico, si el ECG es anómalo. No obstante, con la introducción de los registradores de bucle implantables capaces de efectuar un control electrocardiográfico prolongado, y con el conocido beneficio de los desfibriladores automáticos implantables en muchos pacientes con función ventricular izquierda deprimida, el papel de los estudios electrofisiológicos cardíacos diagnósticos invasivos se ha reducido sustancialmente en pacientes con síncope idiopático.

Otras pruebas

Ecocardiografía

La ecocardiografía (cap. 49) puede ser útil para confirmar que un paciente no tiene una cardiopatía estructural, lo que puede ser un factor pronóstico importante en la taquicardia ventricular y en el síncope. Debe hacerse una ecocardiografía a todos los pacientes con síncope que no son claramente neurocardiogenos, para confirmar que no hay una causa valvular o miocárdica.

Pruebas de esfuerzo

Las pruebas de esfuerzo (caps. 45 y 62) pueden ayudar a evaluar las arritmias (sobre todo en los pacientes cuyos síntomas están relacionados con el ejercicio), son útiles para el diagnóstico de la incompetencia cronotropa en los pacientes con bradiarritmia y pueden diferenciar el bloqueo AV debido a un tono vegetativo (mejora con el ejercicio) del causado por una alteración intrínseca de la conducción (suele empeorar cuando aumenta la frecuencia cardíaca).

Pruebas neurológicas

No es útil practicar un electroencefalograma de manera sistemática (cap. 368) porque uno solo puede ser normal hasta en pacientes epilépticos. Es raro que las enfermedades encefálicas estructurales causen pérdida episódica de la conciencia; los estudios de visualización encefálica solo están indicados en pacientes que presenten hallazgos neurológicos focales.⁷ Los estudios carotídeos con Doppler (cap. 379) pueden demostrar una estenosis, pero en caso de pérdida de la conciencia hay que estudiar los dos lados. El Doppler transcraneal o la angiografía con resonancia magnética de la arteria basilar solo están indicados en pacientes con síntomas indicativos de isquemia del tronco del céfalo.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del síncope depende de la causa subyacente (caps. 58 y 59).⁸ Se recomienda el ingreso inmediato (p. ej., para observación en una unidad de dolor torácico, en una unidad de síncope o en sus equivalentes) cuando el paciente presenta características de alto riesgo (tabla 56-4), cuando no está clara la causa del síncope (especialmente en ancianos, en pacientes frágiles o preocupantes por cualquier otro motivo), cuando el síncope deriva en lesión significativa, cuando se sospecha una causa cardíaca o cerebrovascular o si el paciente cumple los criterios establecidos por las asociaciones profesionales (tabla 56-5). Los pacientes de máximo riesgo son los que presentan una presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg, antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, o dificultad respiratoria, con ECG inicial anómalo o hematocrito inferior al 30%.

Hasta que se determine y se trate la causa del síncope, se indicará a los pacientes que deben evitar las situaciones en las que puedan lesionarse si tienen otro síncope, especialmente si los episodios se producen sin pródomos y son frecuentes. Hay que tener muy en cuenta las limitaciones para la conducción (que en determinados sitios puede estar prohibida por la ley) para desempeñar trabajos peligrosos (p. ej., pilotos, operarios de maquinaria pesada, conductores de autobús) hasta que reciban el tratamiento definitivo.

Síncope cardíaco

En pacientes con síncope de causa cardíaca, los tratamientos consisten en la sustitución valvular en caso de estenosis aórtica (cap. 66); medicamentos para la hipertrofia cardíaca (cap. 54); un marcapasos para bradiarritmias (caps. 58 y 60) y para la hipersensibilidad del cuerpo carotídeo; cardioversión, DAI, ablación o medicamentos para las taquiarritmias (tabla 56-6; caps. 57 a 59); y reposición de líquidos en caso de hipotensión ortostática.

TABLA 56-4 CARACTERÍSTICAS DEL SÍNCOPE DE ALTO RIESGO, QUE GENERALMENTE REQUIERE SEGUIMIENTO, HOSPITALIZACIÓN Y/O CONSULTA CON UN ESPECIALISTA

ANAMNESIS
Durante el ejercicio
En posición supina
Molestia torácica de nuevo desarrollo
Palpitaciones antes del síncope
Antecedentes familiares de muerte súbita
Insuficiencia cardíaca o fracción de eyección ventricular izquierda < 35%
Estenosis aórtica y obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo
Miocardopatía (dilatada o hipertrofica)
Miocardopatía ventricular derecha arritmógena
Arritmia ventricular previamente documentada
Enfermedad arterial coronaria
Cardiopatía congénita
Hipertensión pulmonar
Implantación previa de un CDI
EXPLORACIÓN FÍSICA
Presión arterial sistólica más baja < 90 mmHg
Bradicardia sinusal (< 40 lpm)
Sospecha de cardiopatía valvular
EVALUACIÓN DE LABORATORIO
Anemia (hemoglobina < 9 g/dl)
Hipoxia
ELECTROCARDIOGRAMA
Cambios isquémicos nuevos (o antes desconocidos), bloqueo de rama izquierda o ritmo no sinusal
Bloqueo bifascicular
QTc prolongado (> 450 ms)
Patrón de Brugada

Adaptado de Costantino G, Sun BC, Barbic F, et al. Syncope clinical management in the emergency department: a consensus from the first international workshop on syncope risk stratification in the emergency department. *Eur Heart J*. 2016;37:1493-1498.

TABLA 56-5 INDICACIONES PARA LA OBSERVACIÓN INICIAL Y LA EVALUACIÓN RÁPIDA DEL SÍNCOPE

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY*	CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY†
Cardiopatía coronaria o estructural conocida, insuficiencia cardíaca o arritmia previa	Insuficiencia cardíaca o antecedentes de cardiopatía isquémica, arritmica, obstructiva o valvular
ECG que muestra taquicardia ventricular no sostenida, bloqueo bifascicular, bradicardia sinusal < 50 latidos/min, bloqueo sinoauricular, preexcitación o evidencia de enfermedad hereditaria	ECG anómalo: arritmia, enfermedad de la conducción, nueva isquemia o evidencia de infarto de miocardio previo
Síncope durante el esfuerzo o en decúbito supino, palpitaciones previas a síncope, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca	Presión arterial sistólica < 90 mmHg
Enfermedades concomitantes importantes (p. ej., anemia grave, trastornos electrolíticos)	Enfermedades concomitantes: edad > 60 años, disnea, hematocrito < 30%, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca antes de los 50 años, síncope en decúbito supino, síncope durante el ejercicio, síncope sin síntomas prodromicos

*Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:2631-2671.
 †Sanatani S, Chau V, Fournier A, et al. Canadian Cardiovascular Society and Canadian Pediatric Cardiology Association Position Statement on the Approach to Syncope in the Pediatric Patient. *Can J Cardiol*. 2017;33:189-198.
 ECG, electrocardiograma.

TABLA 56-6 CAUSAS ARRÍTMICAS DE PALPITACIONES Y SÍNCOPE

ETIOLOGÍA	SÍNTOMAS				TRATAMIENTO	OBSERVACIONES
	ARRITMIA ESPECÍFICA	PALPITACIONES	MAREO	SÍNCOPE		
BRADIARRITMIAS						
Disfunción del nódulo sinusal	Bradicardia sinusal	No	Ocasional	Rara	Marcapasos (si hay síntomas)	Puede verse asociada a síncope neurocardiogeno
	Paro sinusal	Ocasional	Sí	Ocasional	Marcapasos	Pausa > 3 s
	Síndrome del seno enfermo	Ocasional	Sí	Ocasional	Marcapasos	Síndrome del seno enfermo
Enfermedad del nódulo AV	Bloqueo AV de primer grado	No	No	No	Ninguno	
	Bloqueo AV de segundo grado de tipo I	Ocasional	No	No	Ninguno	Puede verse asociada a síncope neurocardiogeno
	Bloqueo AV de segundo grado de tipo II	Ocasional	Rara	No	Marcapasos si es grave	Puede evolucionar a bloqueo cardíaco completo
	Bloqueo AV de tercer grado	Sí	Sí	Sí	Marcapasos	
Síndrome de taquicardia-bradicardia		Sí	Sí	Ocasional	Tratar la taquicardia si es posible Marcapasos	También puede ser una manifestación del síndrome del seno enfermo
TAQUIARRITMIAS						
TSV	Taquicardia auricular	Sí	Ocasional	Rara	Ablación β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, atenolol)* Antagonistas del calcio (p. ej., diltiacem)*	
	Aleteo auricular	Sí	Ocasional	Rara	Ablación Antiarrítmicos (p. ej., amiodarona)* Cardioversión (episodio agudo)	Suele ser difícil controlar la frecuencia
	Fibrilación auricular	Sí	Ocasional	Rara	Control de la frecuencia ventricular Warfarina Antiarrítmicos (p. ej., amiodarona)* Cardioversión (episodio agudo)	
	Taquicardia por reentrada en el nódulo AV	Sí	Sí	Rara	Ablación β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, atenolol)* Antagonistas del calcio (p. ej., diltiacem)*	
	Taquicardia por reentrada AV (WPW)	Sí	Sí	Rara	Ablación Antiarrítmicos*	

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 56-6 CAUSAS ARRÍTMICAS DE PALPITACIONES Y SÍNCOPE (cont.)

ETIOLOGÍA	ARRITMIA ESPECÍFICA	SÍNTOMAS			TRATAMIENTO	OBSERVACIONES
		PALPITACIONES	MAREO	SÍNCOPE		
TV	Idiopática (tracto de salida del VD, fascicular)	Sí	Sí	Ocasional	Ablación	Ausencia de cardiopatía estructural
	TV secundaria a coronariopatía, miocardiopatía	Sí	Sí	Sí	DAI Amiodarona (400 mg al día)* Ablación	Bajo riesgo de muerte súbita Aumento de la incidencia de muerte súbita
	Reentrada en el haz	Sí	Sí	Sí	Ablación	Habitualmente en el contexto de disfunción del VI y retraso de la conducción intraventricular basal
	Síndromes genéticos (p. ej., síndrome del QT largo, síndrome de Brugada, displasia arritmógena ventricular derecha)	Ocasional	Sí	Sí	DAI	No siempre hay antecedentes familiares claros Aumento de la incidencia de muerte súbita
Ectopia	EA	Ocasional	No	No	Ninguno β-bloqueantes (p. ej., atenolol, metoprolol) si hay síntomas*	
	EV	Ocasional	No	No	Ninguno β-bloqueantes (p. ej., atenolol, metoprolol) si hay síntomas*	Benigna en ausencia de cardiopatía estructural
SÍNCOPE NEUROCARDIÓGENO		No	Sí	Sí	Conductual (hidratación, evitar los desencadenantes, abortar los episodios) Midodrina (10 mg tres veces al día)	

*Véanse las dosis en la tabla 58-5.

AV, auriculoventricular; DAI, desfibrilador automático implantable; EA, extrasístoles auriculares; EV, extrasístoles ventriculares; TSV, taquicardia supraventricular; TV, taquicardia ventricular; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; WPW, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Síncope neurocardiígeno

En pacientes con síndrome neurocardiígeno, los tratamientos más eficaces son los conductuales, con evitación de desencadenantes, uso de medias compresivas y mantenimiento de una hidratación y una ingesta de sal adecuadas. Permanecer tumbado con los pies elevados y los ejercicios de manos isométricos pueden abortar un episodio agudo. De manera específica, se debe indicar a los pacientes que tensen los brazos y las piernas y que cierren los puños cuando se presenten síntomas prodrómicos, para aumentar la resistencia periférica y la presión arterial sistémica.

Si el síndrome neurocardiígeno recidiva a pesar de las pertinentes indicaciones y de los cambios en el estilo de vida, la fludrocortisona (0,1 mg/día como dosis inicial, aumentando a 0,2 mg/día, si se tolera, o disminuyendo a 0,05 mg/día, si no) puede expandir el volumen intravascular y reducir los episodios sincopales, aunque no ha demostrado de forma concluyente que prevenga el síncope. La midodrina (habitualmente 5-10 mg tres veces/día), un agonista de los receptores α₁ y vasoconstrictor, ha mostrado un potencial beneficio, a diferencia de otros α-agonistas. Los resultados con paroxetina (20 mg/día), un inhibidor selectivo de la captación de serotonina, han sido desalentadores. La fluoxetina (10-40 mg/día) puede ser útil en pacientes con síndrome neurocardiígeno recurrente generado por ansiedad. Los β-bloqueantes (p. ej., pindolol, de 5 mg dos veces/día) puede aportar un beneficio limitado. Los marcapasos reducen el síndrome neurocardiígeno recurrente en determinados pacientes, con un componente cardioinhibidor o con síncope mediado neuralmente asistólico grave.¹⁰ Por ejemplo, en pacientes de más de 40 años con frecuentes episodios sincopales (al menos 3 en 2 años) y: a) bradicardia demostrada (asistolia o bloqueo AV) durante un episodio (≥ 3 s durante un episodio sincopal o ≥ 6 s durante uno presincopal), o b) una prueba de inclinación positiva, la electroestimulación de doble cavidad reduce el síncope subsiguiente de manera significativa.

En la neuralgia glossofaríngea relacionada con síncope (cap. 370), el dolor puede evitarse habitualmente con carbamacepina (400-1.000 mg/día totales, en dosis divididas en dos o tres veces/día por vía oral). En casos resistentes, pueden añadirse 300 mg/día en dosis divididas de una a cuatro veces/día de fenitoína.

Síncope neurológico

Los pacientes expuestos a riesgo de infarto de la arteria basilar deben tratarse con ácido acetilsalicílico y en ellos pueden considerarse otras opciones (p. ej., cirugía, colocación de endoprótesis), apropiadas para sus síntomas y su anatomía (cap. 379). En la estenosis subclavia, la reparación de la estenosis es el tratamiento de elección. Para otros pacientes con enfermedad cerebrovascular, el potencial valor del tratamiento antitrombótico y las técnicas de revascularización cerebral ha de considerarse de acuerdo con los criterios estándar (cap. 379). Las convulsiones requieren medicamentos antiepilépticos (cap. 375). La migraña de la arteria basilar requiere un cuidadoso tratamiento médico (cap. 370).

PRONÓSTICO

Un episodio de síncope aumenta sustancialmente el riesgo del siguiente. Aunque no parece que el propio síncope aumente el riesgo de muerte, la mortalidad en pacientes con causas cardíacas o cerebrovasculares es mayor que en pacientes con causas no cardíacas definibles o sin causas definibles. En personas por lo demás sanas a las que se les da el alta con diagnóstico primario de síncope, el posterior riesgo de mortalidad por cualquier causa aumenta en un 6%, el de accidente cerebrovascular en un 35% y el de hospitalización por causas cardiovasculares en un 75%. En los pacientes que acuden a urgencias, la tasa de mortalidad global a 1 año, que es del 7,5% aproximadamente, refleja los trastornos subyacentes de los pacientes. En pacientes con arritmias hereditarias, como el síndrome del QT largo (cap. 59), el síncope empeora el pronóstico. En comparación con otros pacientes con taquicardia supraventricular, el síncope no aumenta la mortalidad por sí mismo, aunque eleva la probabilidad de necesitar tratamiento médico o ablación (cap. 60).

En pacientes con arritmias, un aspecto fundamental es si se les puede permitir conducir vehículos de motor. Las recomendaciones de consenso varían según el tipo de arritmia y su tratamiento (tabla 56-7).

TABLA 56-7 CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS POR PACIENTES CON ARRITMIAS

TRASTORNO CARDIOVASCULAR	RESTRICCIÓN DE LA CONDUCCIÓN
TSV: fibrilación auricular, aleteo auricular, TSV de complejo estrecho, TSV de complejo ancho	No conducir si hay síntomas El paciente puede conducir si se mantiene asintomático durante 1 mes (3-6 meses con TSV de complejo ancho)
TV, FV	No conducir durante 6 meses
Bradiarritmias	Sin restricciones en pacientes asintomáticos; no conducir en caso de síncope
Tras ablación con catéter satisfactoria	Se puede conducir tras recuperarse de la intervención
Tras implantación de marcapasos	No conducir durante 1 semana (4 semanas para conductores comerciales)
Tras implantación de DAI	No conducir durante 6 meses (conducción prohibida para conductores comerciales)

DAI, desfibrilador automático implantable; FV, fibrilación ventricular; TSV, taquicardia supraventricular; TV, taquicardia ventricular.
Adaptado de Banning AS, Ng GA. Driving and arrhythmia: a review of scientific basis for international guidelines. *Eur Heart J*. 2013;34:236-244.



Bibliografía de grado A

- A1. Steinhubl SR, Waalen J, Edwards AM, et al. Effect of a home-based wearable continuous ECG monitoring patch on detection of undiagnosed atrial fibrillation: the mSToPS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:146-155.
- A2. Solbiati M, Costantino G, Casazza G, et al. Implantable loop recorder versus conventional diagnostic workup for unexplained recurrent syncope. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011637.
- A3. Sheldon R, Raj SR, Rose MS, et al. Fludrocortisone for the prevention of vasovagal syncope: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1-9.
- A4. Izcovich A, Gonzalez Malla C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review. *Neurology*. 2014;83:1170-1177.
- A5. Flevari P, Leftheriotis D, Repasos E, et al. Fluoxetine vs. placebo for the treatment of recurrent vasovagal syncope with anxiety sensitivity. *Eurpace*. 2017;19:127-131.
- A6. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole. Third international study on syncope of uncertain etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012;125:2566-2571.
- A7. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, et al. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1720-1728.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

57

ABORDAJE DE LA PARADA CARDÍACA Y LAS ARRITMIAS POTENCIALMENTE MORTALES

ROBERT J. MYERBURG

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La parada cardíaca súbita se caracteriza por una brusca pérdida de conocimiento debida a ausencia de flujo sanguíneo por pérdida de bombeo cardíaco. Si no se trata rápidamente, da lugar a lesión del sistema nervioso central o muerte en unos minutos. La parada cardíaca súbita se percibe a menudo de modo anticipado en forma de cambio en el estado cardiovascular, como denota la aparición o el empeoramiento de síntomas relacionados con arritmias transitorias, como palpitaciones, mareo, síncope o estado cercano al síncope (cap. 56). Otros signos son dolor torácico, de comienzo reciente o empeorado, disnea o debilidad. No obstante, en ciertos pacientes estos síntomas de aviso tienen sensibilidad y poder predictivo limitados para la parada cardíaca súbita, pues también predicen los síndromes coronarios agudos (cap. 63) y el infarto de miocardio (IM) agudo (cap. 64).

EPIDEMIOLOGÍA

La carga poblacional de parada cardíaca súbita causante de muerte súbita cardíaca se define con la regla de los 50: causante de un 50% del total de muertes cardiovasculares, el 50% de las cuales corresponden a primeros episodios cardíacos en personas aparentemente sanas con enfermedad no reconocida, y que da lugar a un 50% de pérdida de años de productividad por enfermedades cardiovasculares.¹ La incidencia en la población general de más de 35 años es de 1-2 casos por cada 1.000 personas/año. En adolescentes y adultos jóvenes es de 1 por cada 100.000 personas/año. La mayoría de las paradas cardíacas súbitas son extrahospitalarias (> 375.000/año en EE. UU., con una supervivencia media del 10%), y otras 200.000 son intrahospitalarias, con una tasa de supervivencia del 26%.²

La enfermedad arterial coronaria es la causa más común de parada cardíaca súbita, bien en episodios agudos o bien por una enfermedad crónica. Los pacientes con miocardiopatías isquémicas y no isquémicas avanzadas (cap. 54) y con insuficiencia cardíaca (caps. 52 y 53) presentan mayor riesgo, aunque la incidencia de la insuficiencia cardíaca parece estar disminuyendo, debido a la mejora de los tratamientos a largo plazo. Los pacientes con determinados síndromes de arritmia adquiridos y hereditarios (caps. 58 y 59) también están expuestos a mayor riesgo de parada cardíaca súbita. Además, los deportistas de competición y los aficionados a los deportes de alta intensidad presentan un aumento bajo pero definido del riesgo de parada cardíaca súbita. El riesgo es más elevado en hombres y en deportes específicos, como baloncesto y fútbol americano en EE. UU., y ciclismo, *running* y fútbol, en Europa.³ En EE. UU., en adolescentes y adultos jóvenes, la miocardiopatía hipertrofica (cap. 54) es la causa estructural identificada más habitualmente en deportistas de competición,⁴ aunque por encima de los 30-35 años es más frecuente la enfermedad arterial

coronaria (cap. 64). Los descendientes de familias en las que una parada cardíaca súbita ha sido la manifestación inicial de la cardiopatía también corren un mayor riesgo de que la parada sea la primera manifestación de una cardiopatía, lo cual destaca la importancia de una cuidadosa recopilación de antecedentes familiares en la evaluación del riesgo.⁵

BIOPATOLOGÍA

En el pasado, la fibrilación ventricular (FV) y la taquicardia ventricular (TV) sin pulso eran los mecanismos eléctricos de parada cardíaca súbita más comunes identificados inicialmente (cap. 59), asociadas en gran medida a IM agudo. Sin embargo, la asistolia y la actividad eléctrica sin pulso son en la actualidad el primer dato registrado en la mayoría de los casos hospitalarios y extrahospitalarios. La asistolia puede ser primaria u obedecer a deterioro o terminación activa de FV mediante cardioversión eléctrica. La actividad eléctrica sin pulso se define como primaria cuando es el ritmo inicial observado en pacientes con trastornos cardíacos predisponentes, y como secundaria cuando se produce en el marco de factores predisponentes no cardíacos, como hipoxia, trastornos metabólicos, embolia pulmonar masiva o hemorragia.

Las extrasístoles ventriculares (EV) y series cortas de TV no sostenida pueden ser indicio de riesgo a largo plazo de parada cardíaca súbita, sobre todo asociados a cardiopatía estructural avanzada, aunque no existe evidencia de que la supresión de las EV crónicas sea protectora. Por el contrario, las taquicardias con QRS ancho sostenidas son más preocupantes y deben considerarse de origen ventricular, debido al riesgo inmediato y potencialmente elevado que entrañan, hasta que se determine otra cosa (cap. 56). La mayoría de las taquicardias del QRS ancho (v. fig. 56-3) son abordadas como urgencias médicas, mientras que la mayoría de las taquicardias con QRS estrecho (v. fig. 56-2) son taquicardias supraventriculares y se abordan de manera menos urgente (caps. 58 y 59). No obstante, cualquier ritmo rápido asociado a presíncope o síncope debe abordarse con urgencia.

Es importante tener en cuenta que no todas las muertes súbitas extrahospitalarias son de origen cardíaco. Otras potenciales causas son la embolia pulmonar (cap. 74), la rotura de aneurisma aórtico (cap. 69), la disección aórtica (cap. 69) y episodios neurológicos agudos, como las hemorragias intracerebral o subaracnoidea (cap. 380).^{6,7}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ausencia de pulso, junto con esfuerzos respiratorios nulos, o solo jadeo o respiración agónica, es diagnóstica de parada cardíaca. Aunque la ausencia de pulso carotídeo o femoral es un criterio diagnóstico fundamental para el profesional de atención sanitaria, la palpación del pulso no se recomienda en la actualidad cuando la persona que presta asistencia carece de formación médica. La ausencia de esfuerzos respiratorios o el estridor grave con *persistencia de pulso* indican parada respiratoria primaria, potencialmente inductora de parada cardíaca en poco tiempo. En esta última circunstancia, la intervención inicial debe incluir la exploración orofaríngea en busca de un posible cuerpo extraño, así como la maniobra de Heimlich, consistente en colocar los brazos alrededor de la persona afectada desde atrás y aplicar presión fuerte en la parte superior del abdomen con las manos cerradas en puño, particularmente en un contexto en el que sea probable la aspiración (p. ej., si el episodio se produce en un restaurante).

DIAGNÓSTICO

Distinción entre taquicardias supraventriculares y ventriculares

La diferenciación entre TSV (cap. 58), con complejos QRS estrechos o anchos, y TV supone un importante reto clínico, tanto para la predicción del riesgo como para el tratamiento. Aunque, en general, se supone que las taquicardias con QRS estrecho son TSV, la TV se presenta en ocasiones con un complejo QRS estrecho, en especial al analizar la tira de ritmo de una o dos derivaciones, mostrando así el aspecto de una TSV. Siempre que sea posible, la clasificación de una taquicardia como TSV o TV debe basarse en un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones. Sin embargo, un ECG estándar no siempre es suficiente, porque los pacientes con anomalías de conducción intraventricular (p. ej., bloqueo de rama izquierda o derecha) tendrán taquicardias de complejo ancho durante la TSV. Además, cuando la TSV es muy rápida, un bloqueo de rama funcional prolonga en ocasiones de forma transitoria la duración del QRS y cambia su eje. Las taquicardias con QRS de complejo ancho recurrentes, que podrían ser TSV que simulan una TV, pueden requerir estudio electrofisiológico, a fin de precisar el diagnóstico (cap. 56).

Cuando, por los síntomas clínicos, se sospecha una TSV de complejo ancho, la estimulación vagal transitoria mediante masaje del seno carotídeo o un fármaco bloqueante del nódulo auriculoventricular, como la adenosina intravenosa (v. tabla 58-5), son útiles para frenar transitoriamente la frecuencia ventricular o detener la TSV. Durante la realización de las maniobras vagales o la administración de adenosina debe registrarse una tira continua de ritmo, puesto que la identificación de cambios transitorios en un monitor a veces no es fiable. En general, no deben utilizarse antagonistas del calcio intravenosos para el diagnóstico o el tratamiento de las taquicardias del QRS ancho, especialmente en presencia de cardiopatía estructural, debido a sus efectos depresores sobre el miocardio. La única excepción se da cuando se sabe con certeza que el ritmo es una TSV y el paciente presenta función ventricular izquierda normal o casi normal.

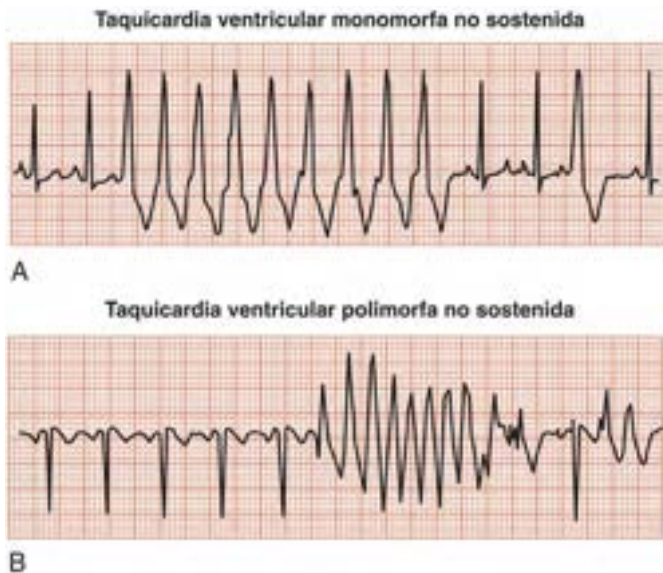


FIGURA 57-1. Taquicardia ventricular no sostenida. Los patrones monomorfos (A) se caracterizan por un patrón eléctrico más lento y más estable que los polimorfos (B). Ambos tienen implicaciones pronósticas a largo plazo en pacientes con cardiopatía estructural avanzada, aunque los patrones monomorfos suelen ser más estables a corto plazo.

La TV sostenida se registra con mayor frecuencia en presencia de cardiopatía estructural y, en ese marco, debe ser interpretada como advertencia de posible arritmia mortal. Se caracteriza por complejos QRS que, por lo general, duran más de 0,12 s, con un vector medio notablemente diferente del vector QRS de impulsos normales de conducción. La frecuencia de la mayoría de las TV se halla comprendida entre 140 y 200 latidos/min, aunque puede ser más lenta o más rápida. La TV puede ser eléctricamente estable (como los patrones de TV monomorfa a frecuencias relativamente bajas; fig. 57-1A) o inestable (como TV polimorfas o TV monomorfas a frecuencias superiores a 190-200 latidos/min; fig. 57-1B) (cap. 59).

TRATAMIENTO

Tto

La asistencia a un paciente en parada cardíaca requiere mantenimiento artificial del flujo sanguíneo para preservar la viabilidad del sistema nervioso central, del corazón y de otros órganos vitales, al mismo tiempo que se intenta restablecer la circulación espontánea lo antes posible. Estos objetivos se consiguen valorando al paciente y contactando con los servicios de urgencias médicas (SUM), continuando de inmediato con soporte vital básico (SVB), desfibrilación precoz para pacientes con FV o TV sin pulso, reanimación cardiopulmonar avanzada (RCPA), según necesidad, y atención posterior a la parada cardíaca.

La reanimación cardiopulmonar (RCP) realizada por testigos presenciales antes de la llegada de los servicios de urgencia se asocia a una tasa de supervivencia a 30 días que es más del doble de la asociada a ausencia de RCP antes de la llegada de dichos servicios.⁸ Un sistema de comunicación por móvil de voluntarios no profesionales con formación en RCP, en un entorno de menos de 1 km de la víctima, puede aumentar la tasa de respuesta de esos voluntarios en alrededor de un 40%.⁹

Reanimación cardiopulmonar básica

Tras la evaluación inicial de la respuesta a la voz o a la estimulación táctil, se impone la observación de los movimientos respiratorios y del color de la piel, con palpación simultánea de las principales arterias para localizar el pulso. Ante la evidencia de que se trata de un episodio potencialmente mortal, se debe llamar a los SUM.

Después de confirmar la parada cardíaca, el objetivo de la RCP básica es restablecer la perfusión lo más rápidamente posible mediante maniobras cardiopulmonares, o el concepto de reanimación cardiocerebral (v. más adelante). El algoritmo conocido en inglés como «ABC», iniciales de *airway-breathing-compression* (vía respiratoria-respiración-compresión), se ha cambiado por «CAB», iniciales de *compression-airway-breathing* (compresión-vía respiratoria-respiración), al haberse reconocido que la compresión, en sí misma, es la maniobra fundamental, ya que, al reducir al mínimo las interrupciones entre compresiones, se consigue una mejor perfusión y porque una ventilación excesiva puede ser perjudicial.

El golpe precordial se usa como parte de las maniobras iniciales si la persona que presta la atención de urgencia cuenta con la preparación adecuada, aunque su efecto beneficioso adicional es cuestionable. La técnica consiste en la aplicación de uno o dos golpes firmes en la unión entre los tercios medio e inferior del esternón, desde una altura de 20-25 cm. El golpe precordial no debe utilizarse en pacientes con taquicardia rápida perceptible y no monitorizados o

sin pérdida completa de conocimiento, debido a la probabilidad de conversión de la actividad eléctrica organizada en FV.

El pronto inicio de la RCP, que puede correr a cargo de personal profesional y paraprofesional, de técnicos de urgencias médicas o de cualquier persona con la preparación adecuada, es el elemento clave para el éxito de la reanimación. La demora entre el diagnóstico y el inicio de la RCP debe ser mínima. Si solo está presente una persona, la única acción que debe preceder a la RCP básica debe ser la llamada telefónica a los SUM. El testigo presencial no formado puede recibir instrucciones sobre cómo realizar la RCP mediante el sistema de telecomunicación del servicio de urgencias.⁹

Las acciones para despejar las vías respiratorias consisten en inclinar la cabeza del paciente hacia atrás y levantarle la barbilla, además de explorar la vía respiratoria en busca de cuerpos extraños –incluida dentadura–, que si existen deben ser extraídos. La maniobra de Heimlich se efectúa si hay razones para sospechar la presencia de un cuerpo extraño alojado en la orofaringe, indicada por intenso estridor respiratorio, más que en presencia de respiraciones agónicas lentas o de apnea. Cuando la persona que presencia el episodio no tiene la fuerza suficiente para realizar la maniobra, en ocasiones es posible conseguir la expulsión mecánica del cuerpo extraño mediante compresiones abdominales, mientras el paciente permanece inconsciente y en decúbito supino. Si se sospecha que una parada respiratoria precipitó la parada cardíaca, sobre todo en presencia de obstrucción mecánica de las vías respiratorias, se debe aplicar un segundo golpe precordial una vez despejadas dichas vías.

Con la cabeza en la posición correcta y la orofaringe despejada, se puede iniciar la respiración boca a boca. Con la excepción de la maniobra de Heimlich, los métodos de ventilación mecánica se reservan actualmente para los SUM y profesionales médicos, no para los testigos circunstanciales que prestan auxilio. Los dispositivos utilizados para el establecimiento de ventilación son tubos orofaríngeos de plástico, obturadores esofágicos para el establecimiento de ventilación, una mascarilla con bolsa ambú y tubos endotraqueales. La intubación es el procedimiento de elección, aunque no a expensas del tiempo, ni tan siquiera en el entorno hospitalario, si hay que esperar la llegada de un tubo endotraqueal o de una persona capacitada para insertarlo. La asistencia transitoria mediante ventilación con ambú es el método habitual en hospitales hasta que es posible llevar a cabo la intubación endotraqueal. Cuando la reanimación de urgencia tiene lugar fuera del entorno hospitalario, deben realizarse 2 insuflaciones consecutivas de los pulmones después de 30 compresiones torácicas seguidas.

El soporte circulatorio, que es el elemento principal de la RCP básica, tiene la finalidad de mantener el flujo sanguíneo hasta que sea posible aplicar medidas definitivas. La explicación se basa en la hipótesis según la cual la compresión del pecho mantiene desde el exterior una función de bombeo, al llenar y vaciar de manera secuencial las cavidades cardíacas, siempre y cuando existan válvulas válidas que favorezcan el flujo anterógrado. Se coloca la palma de una mano sobre la parte inferior del esternón y se posa la eminencia tenar de la otra mano sobre el dorso de la primera. A continuación, la persona que está prestando auxilio deprime el esternón, manteniendo los brazos rectos por los codos para que la fuerza ejercida por la espalda y los hombros sea más intensa y genere menos cansancio. Con esta técnica, se debe aplicar una fuerza suficiente para deprimir el esternón al menos 5 cm, con relajación brusca. El ciclo se lleva a cabo a una velocidad de aproximadamente 100 compresiones/min. La RCP solo con compresión es tan eficaz –incluso algo más– como la compresión más respiración de rescate, en parte porque puede tener un mejor rendimiento que las secuencias de compresión-ventilación, fomenta la RCP por parte de la persona no formada, o formada a distancia, que carece de confianza, y atenúa la inquietud por la práctica de la respiración boca a boca a víctimas desconocidas, en ausencia de dispositivos para las vías respiratorias.¹⁰ Una alternativa es una relación compresión-ventilación de 30:2, si es una sola persona la que presta auxilio a la víctima, de edad adulta, o si son dos personas las que prestan auxilio a un adulto. Para la RCP llevada a cabo por dos personas en la asistencia a bebés y niños, la relación compresión-ventilación recomendada es de 15:2. Otra modificación recientemente introducida es la técnica de «solo manos» (solo cardíaco, solo compresión), según la cual se realizan 200 compresiones sucesivas, sin interrupción. En el entorno prehospitalario, las actuales recomendaciones apuntan a un enfriamiento externo de 32 a 36 °C.¹⁰ La hipotermia terapéutica utilizando solución salina intravenosa fría no es beneficiosa¹¹ en adultos y puede, en realidad, resultar perjudicial.

Reanimación cardiopulmonar intermedia: desfibriladores externos automáticos

A pesar del tiempo que permite ganar la RCP básica, el tiempo transcurrido hasta la desfibrilación es el principal determinante de supervivencia de víctimas con FV o TV sin pulso. Debido a que las estrategias de RCP avanzada suelen correr a cargo de personal hospitalario o de SUM extrahospitalarios, una estrategia intermedia está destinada a que personal de asistencia de urgencia no convencional pueda utilizar desfibriladores externos automáticos.¹¹ Estos dispositivos llevan al usuario a administrar una descarga de desfibrilación que será aplicada cuando el sistema computarizado de detección de ritmo integrado en el dispositivo lo considere oportuno. Los operadores pueden ser agentes de policía instruidos al efecto, guardias de seguridad, personal de líneas aéreas o personas de cualquier ámbito debidamente preparadas o sin preparación (tabla 57-1). Diversos estudios han apuntado mejores tasas de supervivencia cuando estas estrategias se aplican

TABLA 57-1 ESTRATEGIAS DE USO DE DESFIBRILADOR EXTERNO AUTOMÁTICO EN RESPUESTA RÁPIDA A PARADAS CARDÍACAS CAUSADAS POR FIBRILACIÓN VENTRICULAR

UBICACIÓN DEL DISPOSITIVO	EJEMPLOS	PERSONA QUE SOCORRE	VENTAJAS	LIMITACIONES
Vehículos de urgencias	Coches de policía Coches de bomberos Ambulancias	Personal de urgencias con preparación	Usuarios con experiencia Amplia disponibilidad Objetividad	Tiempo de aplicación Retrasos en la llegada Diferencias entre comunidades
Lugares de acceso público	Edificios públicos Estadios, centros comerciales Aeropuertos Aviones	Personal de seguridad Socorristas designados Testigos circunstanciales	Densidad de población Menor demora Accesible para profanos y personal de urgencias	Bajos índices de episodios Usuarios sin experiencia Pánico y confusión
Edificios de viviendas multifamiliares	Pisos Urbanizaciones Hoteles	Personal de seguridad Socorristas designados Familiares	Lugar familiar Personal definido Demoras más cortas	Uso infrecuente Bajos índices de episodios Factores geográficos
Viviendas unifamiliares	Residencias privadas Pisos Entornos con «cardiovigilancia»	Familiares	Acceso inmediato Entorno familiar	Aceptación Es posible que la víctima esté sola Uso por primera vez; pánico

en sitios públicos,¹¹ si bien un estudio inicial de una estrategia desarrollada en domicilios resultó en este sentido contradictorio. Está justificado un estudio más a fondo, ya que el 70-80% de las paradas cardíacas que suceden fuera del hospital se producen en el domicilio, con tasas de supervivencia inferiores al 6%. Los desfibriladores externos automáticos, como complemento intermedio entre la secuencia de reanimación básica y la avanzada, se plantean como medio de desfibrilación precoz, mientras se espera la llegada del personal de urgencias formado en reanimación avanzada.

Reanimación cardiopulmonar avanzada

Salvo los relacionados directamente con el control de las taquiarritmias, los métodos de RCP avanzada responden a protocolos completos para ayudar a la persona que presta auxilio en una amplia serie de circunstancias clínicas y de mecanismos de parada cardíaca, desde episodios clínicos transitorios hasta enfermedades multisistémicas en fase terminal. Los objetivos generales de la RCP avanzada son restablecer un ritmo cardíaco hemodinámicamente eficaz, optimizar la ventilación, y mantener y dar soporte a la circulación restablecida. Durante la RCP avanzada, es prioritaria la cardioversión o desfibrilación de la TV o la FV sin pulso persistente, si se dispone de manera inmediata del equipo adecuado. Si la parada cardíaca se ha producido entre 4 y 5 min antes de disponer de un desfibrilador, un corto periodo de tiempo de compresión cardíaca inmediatamente antes de la desfibrilación incrementa la probabilidad de supervivencia. La administración de adrenalina en este contexto a todos los pacientes puede aumentar la supervivencia global a 30 días, pero no la supervivencia con un pronóstico neurológico favorable.¹²

Después del intento inicial de restablecimiento de un ritmo hemodinámicamente eficaz, se procederá a intubar y a oxigenar al paciente, si es necesario. Si existe bradiarritmia o asistolia grave, se debe intentar la estimulación eléctrica del corazón (cap. 60). Se establecerá una vía intravenosa para la administración de medicamentos. Tras la intubación, el objetivo de la ventilación es revertir la hipoxemia, y no solo alcanzar una PO_2 alveolar elevada. Cuando esté disponible, se utilizará oxígeno en lugar de aire ambiental para la ventilación asistida del paciente y, cuando sea posible, se procederá a controlar la saturación de O_2 arterial. En el marco extrahospitalario, suele utilizarse un tubo endotraqueal con mascarilla facial o bolsa ambu.

Abordaje de arritmias específicas

Parada cardíaca taquiarrítmica

Las TV lentas, monomorfas y bien toleradas, especialmente en ausencia de cardiopatía estructural, se tratan con fármacos antiarrítmicos o con bloqueantes β -adrenérgicos en algunas circunstancias (v. tabla 58-5). Por el contrario, cuando se identifica una FV o TV rápida en un monitor o por telemetría, debe procederse de inmediato a la cardioversión o a la desfibrilación (fig. 57-2).¹² Cuando el mecanismo se debe a una causa reversible, como un síndrome isquémico agudo o un trastorno electrolítico, es posible restablecer con éxito el ritmo normal en un 90% de las víctimas de FV con peso por encima de los 90 kg mediante una descarga monofásica de corriente directa (CD) de hasta 360 julios (J), o mediante una descarga bifásica de hasta 200 J, administrada en 2-3 min. El hecho de que la descarga inicial no restablezca un ritmo eficaz es signo de mal pronóstico. Aunque en el pasado ciertos algoritmos llegaron a indicar una sucesión de energías de descarga monofásica de 200 a 360 J, o de ondas bifásicas de 100 a 200 J, durante una secuencia de intentos poco se gana comenzando por energías monofásicas por debajo de 300 J o bifásicas inferiores a 150 J en una parada cardíaca.

Después de una única descarga, el paciente debe ser evaluado de inmediato para detectar el posible restablecimiento de pulso espontáneo; se debe continuar con la RCP durante cinco ciclos si sigue sin haber pulso. Posteriormente, se aplica una segunda descarga, seguida de adrenalina, 1 mg por vía intravenosa (i.v.). Si todavía no existe pulso, se repite la RCP durante cinco ciclos antes de la siguiente

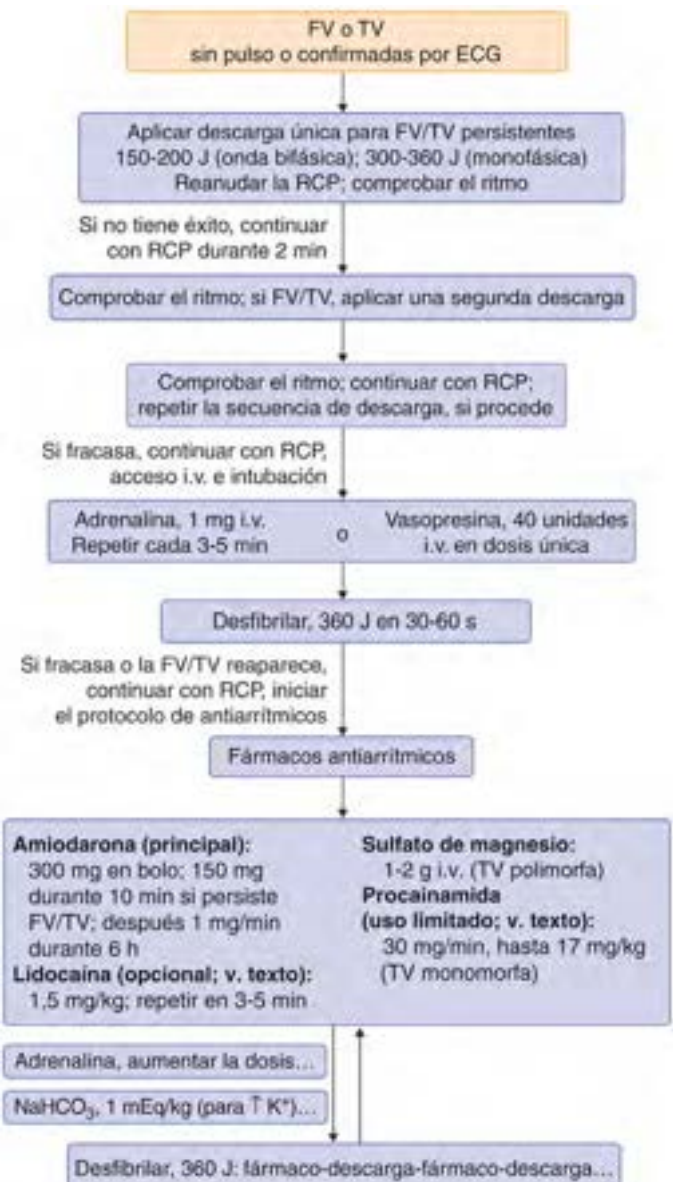


FIGURA 57-2. Algoritmo general de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada en respuesta a fibrilación ventricular (FV) o taquicardia ventricular (TV) sin pulso. Para más detalles, véanse las instrucciones de RCP avanzada en «Bibliografía de grado A». Nota: En un informe de 2008, se indicaron 200 secuencias únicamente de compresiones como alternativa a los ciclos de reanimación cardiopulmonar (RCP) estándar entre descargas, y este enfoque se está considerando para futuras directrices. ECG, electrocardiograma; i.v., intravenoso; K⁺, potasio; NaHCO₃, bicarbonato de sodio.

descarga. Se puede repetir la administración de adrenalina a intervalos de 3 a 5 min con descargas intermedias de desfibrilador, aunque no parece que dosis altas de adrenalina supongan un beneficio añadido. La vasopresina, 40 U administradas i.v. de una sola vez, es una alternativa tan adecuada como la adrenalina, si bien la combinación de ambas no parece ser mejor que uno solo de dichos fármacos.

Las TSV pueden precipitar una parada cardíaca en dos circunstancias. Una de ellas se da en pacientes con enfermedad arterial coronaria de alto grado, en los que la frecuencia cardíaca rápida puede causar isquemia miocárdica debido a que el flujo sanguíneo coronario depende del intervalo diastólico. En este marco, la arritmia ha de ser tratada con urgencia mediante el restablecimiento del ritmo sinusal o la reducción de la frecuencia cardíaca, ya sea con tratamiento médico (p. ej., adenosina intravenosa, β -bloqueantes o antagonistas del Ca^{2+}) (cap. 58) o por cardioversión de CD eléctrica (cap. 60). El segundo mecanismo de interés es la fibrilación auricular en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White, que llega a presentar frecuencias ventriculares mayores de 300 latidos/min cuando la vía accesoria tiene un período refractario corto (v. fig. 58-19). Esta fisiopatología puede causar TV hipotensora o FV y requiere inmediata ralentización o terminación de la TSV (cap. 58).

Farmacoterapia para arritmias resistentes

En un paciente que continúa en FV o TV sin pulso a pesar de múltiples intentos de cardioversión mediante CD después de la administración de adrenalina o que presenta episodios recurrentes de FV o TV después de la cardioversión, la probabilidad del restablecimiento de la circulación espontánea y la supervivencia a la hospitalización pueden aumentarse mediante la administración de agentes antiarrítmicos intravenosos mientras se prosigue con las maniobras de reanimación (v. fig. 57-2). Datos de ensayos aleatorizados indican que la amiodarona y la lidocaína son equivalentes y mejores que el placebo cuando la parada cardíaca es presenciada por testigos o personal de urgencia, pero no para los pacientes que sufren paradas sin testigos.

La amiodarona se administra en bolo i.v. de 150 mg durante un período de 10 min, seguidos de 1 mg/min durante un máximo de 6 h y, posteriormente, 0,5 mg/min. Si con el bolo inicial no se alcanza el objetivo, se puede probar la administración de un bolo adicional, hasta un máximo de 500 mg. La dosis de lidocaína es de 1-1,5 mg/kg en bolo i.v., con repetición de la dosis a los 2 min. La administración de cualquiera de los dos fármacos no tiene por qué ser sistemática en personas que responden a la desfibrilación inicial con un ritmo estable persistente. Para pacientes que permanecen eléctricamente inestables o presentan episodios recurrentes de TV o FV después de desfibrilación inicial y oxigenación, está indicado el tratamiento antiarrítmico continuado.

Si existe evidencia clínica suficiente de que la parada cardíaca fue asociada a la aparición de un síndrome coronario agudo o de que las arritmias recurrentes son precipitadas por isquemia, se puede utilizar lidocaína en lugar de amiodarona. En otras circunstancias, la amiodarona intravenosa puede ser el fármaco inicial de elección. En todas las circunstancias, el fármaco alternativo puede probarse si la opción inicial falla. En la actualidad la procainamida intravenosa (infusión de carga de 100 mg/5 min con dosis total de 500 a 800 mg, seguida de infusión continua de 2 a 5 mg/min) se utiliza muy poco, pero puede contemplarse en los pacientes con arritmias hemodinámicamente inestables y persistentes.

En pacientes con hipotensión aguda como episodio desencadenante de FV resistente, hipocalcemia o parada causada posiblemente por exceso de dosis de antagonistas del calcio, puede resultar útil la administración de gluconato cálcico al 10% (5-20 ml infundidos a 2-4 ml/min). De lo contrario, el calcio no debe utilizarse de manera sistemática en la reanimación, aun cuando los valores de Ca^{2+} ionizado sean bajos durante la reanimación de parada cardíaca.

Formas resistentes de TV polimorfa (*torsades de pointes*), TV monomorfa rápida, aleteo (flúter) ventricular (frecuencia > 260 latidos/min) o FV resistente responden al sulfato de magnesio (MgSO_4) (1-2 g i.v. administrados durante un período de 1-2 min) o al tratamiento con β -bloqueantes (propranolol, bolos de 1 mg i.v. en dosis total de 15-20 mg; o metoprolol, 5 mg i.v., hasta 20 mg). El MgSO_4 está indicado específicamente para TV polimorfa debida a patrones del QT largo, heredada o adquirida (inducida por fármacos) (cap. 59). Este patrón de TV también se produce con marcada hipopotasemia, por lo que en el tratamiento de pacientes con valores séricos de K^+ inferiores a 3 mEq/l deben incluirse 20 mEq/h de cloruro potásico por vía intravenosa. No obstante, la hipopotasemia también se registra después de los cambios en el equilibrio acidobásico y electrolítico que se asocian a paradas prolongadas, por lo que en tales circunstancias no debe considerarse la causa primaria de la parada cardíaca.

Asistolia, bradiarritmia y actividad eléctrica sin pulso

La manera de tratar a un paciente con bradiarritmia, parada asistólica o actividad eléctrica sin pulso es distinta del abordaje de pacientes con episodios taquiarritmicos (TV/FV sin pulso). Es fundamental una RCP eficaz, porque ninguna estrategia eléctrica consigue restablecer la circulación. Tan pronto como se reconozca este mecanismo de parada cardíaca, los esfuerzos deben centrarse en continuar con la RCP, la intubación y el establecimiento de una vía intravenosa. Las posibles causas reversibles, como hipovolemia, hipoxia, taponamiento cardiaco, neumotórax a tensión, acidosis preexistente, sobredosis de fármacos o drogas, hipotermia e hiperpotasemia, han de ser identificadas y tratadas de inmediato (fig. 57-3). Las causas respiratorias de actividad eléctrica sin pulso o asistolia, así como el taponamiento y las causas hipovolémicas, responden con prontitud a las

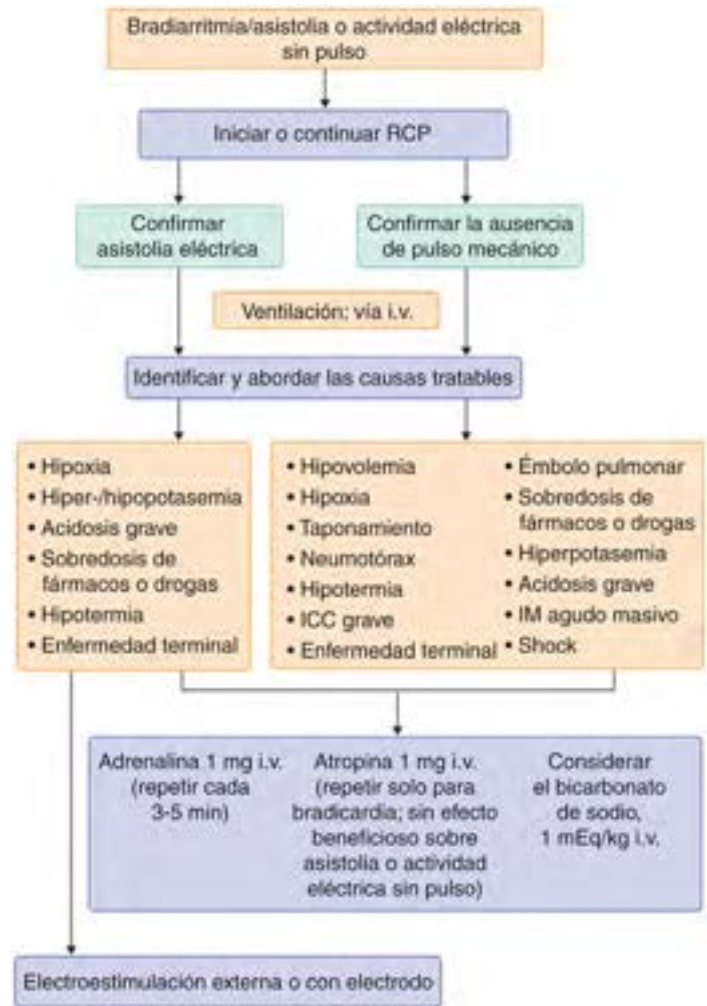


FIGURA 57-3. Algoritmo general de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada en respuesta a parada cardíaca bradicárdica o asistólica, o a actividad eléctrica sin pulso. Para más detalles, véase «Bibliografía de grado A». ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; IM, infarto de miocardio; i.v., intravenoso.

intervenciones apropiadas. La adrenalina (1 mg i.v. cada 3-5 min) o el isoproterenol (hasta 15-20 $\mu\text{g}/\text{min}$ i.v.), que se utilizan habitualmente para intentar inducir actividad eléctrica espontánea o aumentar la velocidad de una bradicardia, tienen solo un éxito limitado. En un estudio observacional, la adrenalina prehospitalaria aumentó la probabilidad de restablecimiento de la circulación espontánea antes de la llegada al hospital, aunque redujo la probabilidad de supervivencia y de buenos resultados funcionales 1 mes después del episodio. En un ensayo aleatorizado de pacientes con parada cardíaca que requerían vasopresores, la combinación de vasopresina-adrenalina y metilprednisolona durante la RCP e hidrocortisona en dosis de carga en el estado de shock posterior a la reanimación mejoraron la supervivencia hasta el alta hospitalaria, con estado neurológico favorable en comparación con el placebo adrenalina-solución salina. En ausencia de vía intravenosa, la adrenalina puede administrarse (1 mg, es decir, 10 ml de una solución 1:10.000) por vía intracardiaca, si bien existe el peligro de laceración arterial coronaria o miocárdica. El bicarbonato sódico, 1 mEq/kg, se tendrá en cuenta en caso de hiperpotasemia preexistente conocida o muy posible, o de acidosis sensible al bicarbonato, aunque en la actualidad ya no se recomienda su uso sistemático. Tampoco se aconseja ya la atropina para el tratamiento de las paradas bradiarritmicas, debido a su falta de eficacia.

La estimulación eléctrica mediante marcapasos externo (cap. 60) ha de ser considerada en casos de parada bradicárdica extrahospitalaria o parada asistólica, aunque los datos existentes indican escaso efecto sobre los resultados. En el ámbito hospitalario, la estimulación eléctrica externa se utiliza generalmente durante la atención inicial de una parada bradicárdica o asistólica, aunque debe ser sustituida por electroestimulación transvenosa si la parada se prolonga, si se hace necesaria una estimulación eléctrica continuada o si el dispositivo externo falla en la generación de estímulos. Por desgracia, un paciente en asistolia continúa teniendo muy mal pronóstico.

Atención posterior a la reanimación

Tras el restablecimiento de la circulación espontánea, sobre todo después de una reanimación prolongada, la atención se dirige a los elementos de las lesiones

causadas por una parada cardíaca. Los cuatro componentes del síndrome posparada cardíaca son lesión cerebral, disfunción miocárdica, respuestas sistémicas de isquemia-reperusión y control de factores precipitantes persistentes. El objetivo terapéutico es mantener una situación de estabilidad eléctrica y hemodinámica, así como del sistema nervioso central. El tratamiento específico se determina según las circunstancias clínicas. La cuestión más apremiante es la presencia de encefalopatía anóxica, que es un fuerte predictor de muerte en el hospital y de discapacidad posterior a la parada cardíaca. Para prevenir la encefalopatía posparada cardíaca, la hipotermia terapéutica a 33 o 34 °C no ofrece ventajas sobre el enfriamiento a 36 °C,¹³ lo que indica que el beneficio de la hipotermia puede estar más estrechamente relacionado con la prevención de la fiebre posparada que con la reducción de las demandas metabólicas. Después de causas de enfriamiento, los pacientes pueden ser recalentados a 37 °C. Para pacientes que sufren parada cardíaca intrahospitalaria, la hipotermia terapéutica no parece beneficiosa.

Durante del tratamiento orientado al restablecimiento de un ritmo cardíaco eléctricamente estable, o después de él, se debe abordar el estado metabólico general del paciente, para mejorar la oxigenación y combatir la acidosis. Se recomienda la administración de bicarbonato sódico intravenoso (1 mEq/kg), con la posibilidad de repetir hasta un 50% de esta dosis cada 10-15 min durante el curso de la RCP, en pacientes con causas de acidosis preexistentes sensibles al bicarbonato, conocidas o supuestas; en sobredosis de ciertos fármacos y drogas (cap. 102), y después de intentos prolongados y fallidos de reanimación. No obstante, es necesario tener precaución, pues cantidades excesivas de bicarbonato sódico son perjudiciales, al causar alcalosis, hipernatremia e hiperosmolalidad. Cuando sea posible, deben controlarse durante la reanimación el pH arterial, la PO₂ y la PCO₂. La lesión miocárdica (cap. 64) y la disfunción hemodinámica (cap. 99) se abordan mediante técnicas estándar.

En paralelo con el soporte terapéutico posterior a la parada, también están indicadas acciones diagnósticas, en especial cuando se sospecha que la parada puede deberse a un síndrome coronario agudo (cap. 63). La más apremiante es el cateterismo cardíaco de urgencia seguido de intervenciones coronarias (cap. 65), con objeto de controlar los ritmos inestables asociados a la isquemia en curso y de preservar el miocardio en los supervivientes.¹⁴ Estas actividades requieren transporte en vehículos de servicio de urgencia a hospitales con capacidad para prestar asistencia avanzada permanente. Un tiempo de transporte añadido de menos de 15 min hasta conseguir acceso a asistencia de nivel avanzado se ha sugerido como un valor medio apropiado.

PRONÓSTICO

La probabilidad de supervivencia tras una pronta intervención es de un 25 a un 30% para la FV/TV sin pulso, de alrededor de un 10-15% para la actividad eléctrica sin pulso y de menos de un 5% para la asistolia. En el hospital, la probabilidad de supervivencia se determina en función de la categoría específica del paciente (mejor pronóstico en síndromes agudos que en enfermedades en fase terminal), del mecanismo de parada cardíaca (mejor para taquiarritmias que para bradiarritmias, asistolia o actividad eléctrica sin pulso) y del servicio del hospital (mejor en unidades de cuidados intensivos u otros entornos supervisados que en planta, sin supervisión). La desfibrilación inmediata en entornos protegidos, como una unidad de cateterismo cardíaco donde tiempos de respuesta inferiores a 60 s son la norma, se asocia a una tasa de supervivencia mayor del 90% para FV en ausencia de alteraciones fisiopatológicas que tiendan a perpetuar arritmias potencialmente mortales. En muchos entornos de atención de pacientes agudos, como los afectados por síndromes coronarios agudos (caps. 63 y 64), los resultados también pueden ser excelentes. En otros ámbitos hospitalarios y en la mayoría de los extrahospitalarios, el número absoluto y la proporción de supervivientes siguen siendo bajos.

Algunos entornos públicos dispuestos para lograr tiempos de respuesta muy rápidos consiguen tasas de supervivencia del 50% o superiores. Sin embargo, si han transcurrido 3 o 4 min desde el inicio de una parada cardíaca repentina hasta el intento de desfibrilación, la supervivencia cae por debajo del 50% en la mayor parte de los ámbitos, hospitalarios o extrahospitalarios. Las tasas de supervivencia disminuyen rápidamente a partir de ese momento, hasta un 25% o menos en 4-6 min y hasta menos del 10% en 10 min. Aunque la desfibrilación inmediata es preferible en los primeros minutos tras la parada cardíaca, un breve período de RCP mejora la supervivencia cuando el tiempo hasta la desfibrilación excede los 4 o 5 min.

El pronóstico a largo plazo tras el alta depende de una serie de factores, entre ellos la función ventricular antes del episodio, los antecedentes de insuficiencia cardíaca y la gravedad de la lesión neurológica residual. La reanimación y la desfibrilación a cargo de testigos presenciales no solo mejoran la supervivencia, sino que reducen las tasas de lesión cerebral y de ingreso en residencias.¹⁵ En conjunto, alrededor del 40% de los supervivientes de paradas cardíacas extrahospitalarias mantienen buen nivel de calidad de vida y estado funcional. Los pacientes en los que la parada cardíaca se debe a factores transitorios, con función ventricular izquierda preservada y que presentan defectos neurológicos mínimos o nulos, tienen buen pronóstico. En cambio, los afectados por enfermedad cardíaca avanzada registran tasas de mortalidad anual de entre un 10 y un 50%. Los supervivientes que reciben un desfibrilador implantable después de una parada cardíaca no debida a factores transitorios (cap. 60) consiguen una reducción del riesgo relativo del 25-30%, con disminución del riesgo absoluto del 21-25% al 15-18% durante un seguimiento de 2 años.¹⁶



Bibliografía de grado A

- A1. Ringh M, Rosenqvist M, Hollenberg J, et al. Mobile-phone dispatch of laypersons for CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2015;372:2316-2325.
- A2. Nichol G, Leroux B, Wang H, et al. Trial of continuous or interrupted chest compressions during CPR. *N Engl J Med.* 2015;373:2203-2214.
- A3. Zhan L, Yang LJ, Huang Y, et al. Continuous chest compression versus interrupted chest compression for cardiopulmonary resuscitation of non-asphyxial out-of-hospital cardiac arrest. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD010134.
- A4. Kirkegaard H, Soreide E, de Haas I, et al. Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:341-350.
- A5. Holmberg MJ, Vognsen M, Andersen MS, et al. Bystander automated external defibrillator use and clinical outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2017;120:77-87.
- A6. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, et al. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2018;379:711-721.
- A7. Zhang Q, Liu B, Zhao L, et al. Efficacy of vasopressin-epinephrine compared to epinephrine alone for out of hospital cardiac arrest patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2017;35:1555-1560.
- A8. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, et al. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2016;374:1711-1722.
- A9. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:270-279.
- A10. Lilja G, Nielsen N, Friberg H, et al. Cognitive function in survivors of out-of-hospital cardiac arrest after target temperature management at 33 °C versus 36 °C. *Circulation.* 2015;131:1340-1349.
- A11. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167:103-111.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

58

ARRITMIAS CARDÍACAS SUPRAVENTRICULARES

PETER ZIMETBAUM

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las arritmias supraventriculares se dividen en bradiarritmias y taquiarritmias. Se considera que los ritmos que se originan por encima de la bifurcación del haz de His en las ramas izquierda y derecha son supraventriculares.

ANATOMÍA Y ELECTROFISIOLOGÍA NORMAL

El impulso cardíaco normal nace en el complejo del nódulo sinusal, que se encuentra en la unión de la aurícula derecha con la vena cava superior. Recorre la aurícula derecha y activa inicialmente la aurícula izquierda a través del seno coronario. El tiempo que tarda en activar las aurículas representa la onda P del electrocardiograma (ECG). Tras la despolarización de las aurículas, el impulso entra en el nódulo auriculoventricular (AV), que se encuentra en la parte inferior del tabique de la aurícula derecha, donde sufre un retraso. Esta detención da tiempo para que las aurículas se contraigan y llenen los ventrículos. En la mayoría de las personas, el impulso atraviesa el nódulo AV por una vía o ruta funcional uniforme. Algunas personas tienen dos o más vías funcionales, que se denominan dobles vías del nódulo AV (vías rápida y lenta). El retraso en el nódulo AV representa la mayor parte de la porción isoelectrónica del intervalo PR en el ECG (e-fig. S8-1). La duración habitual de la activación auricular, incluido el retraso en el nódulo AV, puede llegar a los 140 ms, y se puede medir directamente como intervalo aurícula-His. A continuación, el impulso recorre el sistema de conducción infranodular especializado, es decir, el haz de His, llega a sus ramas derecha e izquierda y entra en la red de Purkinje. La red de Purkinje se extiende en abanico por el endocardio ventricular. Los impulsos recorren rápidamente la red de Purkinje, lo que ocasiona la activación casi simultánea de los ventrículos. Una pequeña porción del segmento isoelectrónico del intervalo PR representa la conducción infranodular. Esta conducción infranodular por el sistema de His-Purkinje también puede medirse directamente (intervalo His-ventrículo) y debe durar entre 40 y 60 ms. Tras abandonar la red de Purkinje, el impulso circula relativamente despacio desde el endocardio hasta la superficie epicárdica de los

ventrículos. El complejo QRS del ECG representa la despolarización de las ramas del haz y del miocardio ventricular. En los pacientes con preexcitación ventricular los ventrículos se activan por una vía alternativa al sistema de conducción ventricular normal. Estos pacientes tienen haces de derivación o vías accesorias a través de las cuales puede activarse directamente el miocardio ventricular, sin pasar por el nódulo AV ni por la red His-Purkinje. Estas vías, que obedecen a un fallo de la normal separación fibrosa entre aurículas y ventrículos, se encuentran en la proximidad de las válvulas tricúspide y mitral. La activación directa del miocardio ventricular sin el habitual retraso en el nódulo AV produce una empastación del ascenso inicial del complejo QRS que se denomina onda delta (δ) (e-fig. 58-2).

La frecuencia cardíaca normal se genera en tejidos o células marcapasos que tienen automatismo intrínseco. Las células del nódulo sinusal producen la máxima frecuencia (60-100 latidos/min) de automatismo y suprimen a otros tejidos potencialmente automáticos (unión AV, 40-55 latidos/min; células de His-Purkinje, 15-40 latidos/min) que tienen frecuencias de despolarización más lentas. Los nódulos sinusal y AV están muy influidos por el sistema nervioso parasimpático (vagal) y simpático (adrenérgico). En reposo, el sistema parasimpático controla el automatismo del nódulo sinusal. Con el ejercicio y la tensión emocional o física, se anula el tono parasimpático y aumenta la frecuencia cardíaca, aumento mantenido por el tono simpático, con lo que aumenta aún más la frecuencia cardíaca. Se denomina arritmia sinusal a la variación normal de la frecuencia cardíaca que se observa con la inspiración y la espiración. Al inspirar se inhibe el tono vagal y aumenta la frecuencia cardíaca; en comparación, la espiración se asocia a una disminución de la frecuencia cardíaca (fig. 58-1). Durante el sueño, la dominancia del tono vagal ralentiza la frecuencia cardíaca.

BRADIARRITMIAS

Las bradiarritmias pueden deberse a disfunción del nódulo sinusal, del nódulo AV o del sistema de His-Purkinje (tabla 58-1).

Bradicardia sinusal y disfunción del nódulo sinusal

La bradicardia sinusal (fig. 58-2) se suele definir como una frecuencia sinusal de menos de 60 latidos/min. Hay que observar, no obstante, que frecuencias sinusales de solo 45-50 latidos/min pueden ser fisiológicamente normales, sobre todo en reposo. La disfunción del nódulo sinusal engloba un grupo de trastornos: la bradicardia sinusal, el bloqueo de la salida del seno auricular, el paro sinusal (pausa > 2-3 s) durante el ritmo sinusal, la incompetencia cronótrópica y el síndrome de taquicardia-bradicardia.¹ La disfunción del nódulo sinusal combinada con síntomas como cansancio, mareo, presíncope o síncope (caps. 45 y 56) o empeoramiento de una insuficiencia cardíaca (cap. 52), se denomina síndrome del seno enfermo. El síndrome de taquicardia-bradicardia suele identificarse por un retraso en el tiempo de recuperación del nódulo sinusal tras la finalización de una fibrilación auricular (FA) (fig. 58-3). Se denomina bloqueo de salida SA al fenómeno electrofisiológico en que descarga el nódulo sinusal produciendo un

retraso o bloqueo del impulso cuando se desplaza desde el nódulo sinusal hasta el tejido auricular que lo rodea (fig. 58-4). El bloqueo de salida SA puede ser de primer grado, de segundo grado (de tipo 1 o 2) y de tercer grado. El bloqueo SA de primer grado es difícil de diagnosticar en el ECG de superficie. El bloqueo de salida SA de segundo grado de tipo 1 se manifiesta por un progresivo acortamiento del PP que precede a un paro sinusal. Tras la pausa, el intervalo PP debe ser mayor que el doble del intervalo PP que precede a la pausa. El bloqueo de salida SA de segundo grado de tipo 2 se caracteriza por una pausa que equivale a un múltiplo exacto de la frecuencia sinusal (es decir, intervalo PP constante, antes y después de la pausa). El bloqueo de salida SA de alto grado se define como la ausencia de múltiples ondas P con una pausa que sigue correspondiendo a un múltiplo absoluto de los intervalos PP anteriores, y el bloqueo SA de tercer grado ocasiona una ausencia completa de ondas P sinusales.

Se define incompetencia cronótrópica como la incapacidad de aumentar la frecuencia sinusal de forma adecuada en respuesta al ejercicio o a otra demanda fisiológica. En la mayoría de los pacientes, la incompetencia cronótrópica se manifiesta por una frecuencia cardíaca máxima de menos de 100 latidos/min.

TRASTORNOS DE LA CONDUCCIÓN AURICULOVENTRICULAR

Los trastornos de conducción AV comprenden las anomalías de la conducción en el nódulo AV o en el sistema de His-Purkinje (SHP), por debajo del nódulo AV. La transmisión eléctrica por el sistema de conducción AV se ve limitada inicialmente en el nódulo AV, que reduce la velocidad para impedir que la conducción hacia los ven-

TABLA 58-1 BRADICARDIAS

DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINUSAL

Bradicardia sinusal < 45 latidos/min

Bloqueo de salida sinoauricular

Primer grado

Segundo grado

Tercer grado

Paro sinusal

Síndrome de bradicardia-taquicardia

BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR

Primer grado

Segundo grado

Mobitz I (fenómeno de Wenckebach)

Mobitz II

Alto grado (p. ej., 2:1, 3:1)

Tercer grado

Nódulo auriculoventricular

Sistema de His-Purkinje

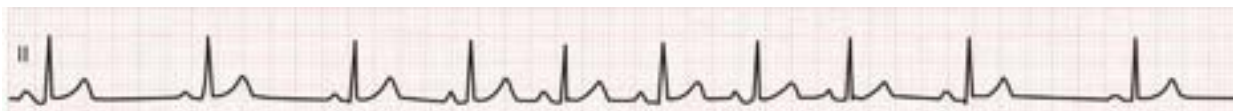


FIGURA 58-1. Arritmia sinusal. Obsérvese la variación de las frecuencias sinusales, que fluctúan con variaciones normales del tono autónomo.



FIGURA 58-2. Bradicardia sinusal. Bradicardia sinusal progresiva, en este caso relacionada con un aumento del tono vagal durante el sueño.

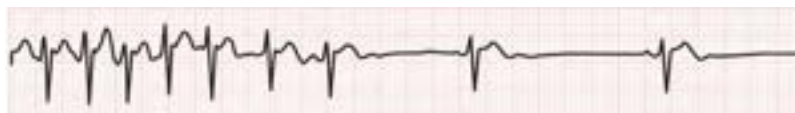


FIGURA 58-3. Demostración electrocardiográfica de síndrome de taquicardia-bradicardia. Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida que revierte a una bradicardia sinusal.



FIGURA 58-4. Bloqueo sinoauricular. Bloqueo de salida sinoauricular, probablemente de tipo 2, se caracteriza por una pausa que equivale a un múltiplo exacto de la frecuencia sinusal.

trículos sea excesivamente rápida. Es raro que un nódulo AV normal conduzca más de 200 latidos/min, y esta cifra se reduce con la edad. El nódulo AV está muy influido por el tono vegetativo y puede funcionar a más de 200 latidos/min si aumenta mucho el tono simpático y disminuye el parasimpático. La conducción por el SHP es más rápida y no se enlentece.

Los bloqueos AV pueden ser de primer grado, de segundo grado, de grado alto grado y de tercer grado. El bloqueo AV de primer grado está mal denominado porque no hay un bloqueo real, sino un retraso, habitualmente en el nódulo AV, que se manifiesta por la prolongación del intervalo PR (fig. 58-5). El bloqueo AV de segundo grado puede ser de tipo Mobitz I (Wenckebach) o Mobitz II. El de tipo Mobitz I se define por la progresiva prolongación del PR que puede terminar en bloqueo después de una onda P (fig. 58-6). La prolongación previa del PR es máxima, los intervalos RR siguientes se acortan, y el intervalo PR que sigue a la onda P bloqueada es más corto que el último intervalo PR conducido antes de la onda P bloqueada. El de tipo Mobitz I suele ocurrir en el nódulo AV. El de tipo Mobitz II, que se caracteriza por el fallo repentino de la conducción después de una onda P sin prolongación previa del PR, suele representar un trastorno de la conducción por debajo del nódulo AV. En pacientes con bloqueo 2:1 (dos ondas P por cada QRS) puede ser difícil determinar si se trata de un bloqueo Mobitz I en el nódulo AV o Mobitz II por debajo del nódulo AV. Son indicativos de trastorno de la conducción en el nódulo AV la prolongación de intervalo PR (es decir, de más de 300 ms) y la corta duración del QRS. Son indicativos de trastorno de la conducción por debajo del nódulo un intervalo PR normal con bloqueo de rama (fig. 58-7).

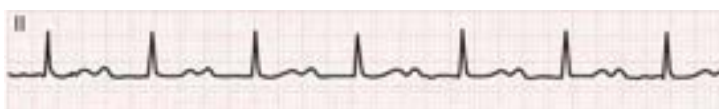


FIGURA 58-5. Bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado. Obsérvese la prolongación de la conducción AV (> 200 ms).

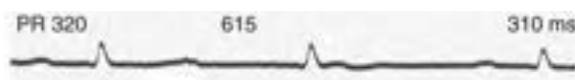


FIGURA 58-6. Bloqueo de tipo Mobitz I. Prolongación progresiva del PR, de 320 a 615 ms, seguida por una onda P bloqueada. El siguiente intervalo PR que se conduce dura menos que el intervalo PR anterior a la onda P omitida.



FIGURA 58-7. Conducción dos a uno en el nódulo auriculoventricular (AV) y por debajo del mismo. A. Conducción dos a uno en la que se aprecia que los latidos conducidos presentan una prolongación del intervalo PR (> 300 ms) y un QRS estrecho, lo que indica un bloqueo Mobitz I en el nódulo AV. B. Intervalo PR de duración normal y QRS ancho que sugieren un bloqueo Mobitz II de origen infranodular.



FIGURA 58-8. Bloqueo auriculoventricular (AV) de alto grado. Períodos de bloqueo cardíaco completo con tres ondas P no conducidas (la primera de las cuales queda oculta en el primer complejo QRS) seguida por dos ondas P, la segunda de las cuales se conduce al ventrículo con un intervalo PR largo. Las tres ondas P siguientes tampoco se conducen, y la última queda oculta en el último complejo QRS.



FIGURA 58-9. Bloqueo cardíaco completo con los latidos auriculares (flechas negras) disociados de los ventriculares (flechas rojas). Obsérvese la elevación del segmento ST en las derivaciones III y aVF, que indica que la causa del bloqueo cardíaco completo es un infarto de miocardio inferior agudo.

El bloqueo AV de alto grado o avanzado, que es una forma de bloqueo de segundo grado con ondas P no conducidas múltiples o sucesivas (fig. 58-8), o ambas, es a menudo recurrente o persistente. El bloqueo de tercer grado (o bloqueo cardíaco completo) se define como un ritmo en el que las actividades auricular y ventricular son independientes, y la frecuencia auricular suele ser superior a la ventricular. El bloqueo cardíaco de tercer grado puede verse con ritmo sinusal o con cualquier taquiarritmia auricular con un ritmo de escape regular en la unión AV o por debajo de ella (fig. 58-9). En ocasiones no hay ritmo de escape, y el bloqueo cardíaco produce asistolia. El bloqueo cardíaco completo, sobre todo si es agudo y se acompaña de un ritmo de escape, puede asociarse a una notable prolongación del QT, lo que significa riesgo de que se produzcan *torsades de pointes* (cap. 59). Por este motivo, a los pacientes a los que se les practica una ablación del nódulo AV se les programan los marcapasos a 80 latidos/min durante al menos 6 semanas después de la intervención, para evitar la prolongación del QT y las *torsades de pointes*. Con el tiempo, se puede reducir la frecuencia a niveles más fisiológicos sin riesgo de arritmias ventriculares. El bloqueo cardíaco completo y otros tipos de bradiarritmia grave pueden presentarse con síncope si hay una pausa prolongada antes de que aparezca un ritmo de escape. Es más frecuente que estos ritmos se presenten con cansancio y disnea. La presión arterial suele estar elevada debido a la vasoconstricción periférica, y puede haber insuficiencia renal secundaria a la reducción del gasto cardíaco.

Se define disociación AV como cualquier ritmo en el que las aurículas y los ventrículos laten independientes las unas de los otros. Si la frecuencia auricular es mayor que la ventricular, se denomina bloqueo cardíaco completo o bloqueo AV de tercer grado. La disociación AV con frecuencia auricular más lenta que la del marcapasos subsidiario se suele ver en las taquicardias de la unión o ventriculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se pueden observar bradicardia sinusal y diversos grados de bloqueo del nódulo AV sin síntomas durante el sueño en personas sanas. El bloqueo AV de primer y segundo grado asintomático suele ser benigno, sobre todo si revierte parcial o totalmente con el ejercicio. El bloqueo del nódulo AV de segundo y tercer grado persistente es patológico, y suele asociarse a mareo, cansancio, disnea de esfuerzo, empeoramiento de insuficiencia cardíaca, presíncope o síncope. Un bloqueo AV de tercer grado con un buen ritmo de escape de la unión que se acelera con el ejercicio, como se suele observar en pacientes con bloqueo AV congénito, puede permanecer asintomático. Puede que los pacientes con bloqueo cardíaco congénito no se den cuenta de su posibilidad de llevar una vida más activa porque carecen de un punto de referencia, pero suelen sentirse mucho mejor cuando logran una correcta aceleración de la frecuencia cardíaca con un marcapasos.

DIAGNÓSTICO

Las bradicardias suelen diagnosticarse con el ECG. En pacientes sintomáticos con síntomas indicativos de bradiarritmia, la monitorización con Holter durante 24 h o con registro de bucle prolongados suele permitir el diagnóstico, pero algunos pacientes pueden precisar un estudio electrofisiológico formal (cap. 56). Las bradiarritmias, incluida la disfunción del nódulo sinusal (tabla 58-2) y el bloqueo del nódulo AV

TABLA 58-2 CAUSAS DE DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINUSAL

INTRÍNSECAS

- Hipotiroidismo
- Degeneración fibrocálcica
- Aumento del tono vagal, especialmente en la apnea del sueño
- Mutaciones congénitas
- Esclerodermia
- Amiloidosis
- Enfermedad de Chagas

EXTRÍNSECAS

- Traumatismo, incluida la cirugía cardíaca
- Fármacos
 - Antagonistas del calcio
 - β -bloqueantes
 - Digoxina
 - Antiarrítmicos (amiodarona, dronedarona, sotalol, flecainida, propafenona)
 - Litio

TABLA 58-3 CAUSAS DE BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR

Todas las causas de disfunción del nódulo sinusal se enumeran en la [tabla 58-2](#) y, además:

- Enfermedad de Lyme
- Endocarditis bacteriana con formación de absceso
- Sarcoidosis cardíaca con granuloma
- Infarto de miocardio inferior
- Infarto de miocardio anterior (menos frecuente y asociado a shock cardiogénico)
- Mutaciones congénitas (posiblemente asociado a lupus eritematoso de la madre y a la transmisión de anticuerpos anti-Ro y La)

Transposición corregida de grandes vasos

Enfermedad de Chagas

Determinados trastornos neurológicos (especialmente la distrofia miotónica)

Los fármacos que se indican en la [tabla 58-2](#)



FIGURA 58-10. Extrasístole auricular. Ritmo sinusal con una extrasístole auricular como tercer complejo en la tira de ritmo. La onda P está oculta en la onda T precedente.

([tabla 58-3](#)), pueden deberse, al menos en parte, a influencia vagal, como episodios vasovagales, vómitos, cirugía abdominal e intervenciones invasivas en el aparato digestivo superior e inferior. Puede haber síncope, causado a veces por la bradicardia y a veces por vasodepresión con hipotensión (caps. 45 y 56). Hay que tener en cuenta los medicamentos, las enfermedades infiltrativas, la degeneración fibrocálcica y otras causas. La enfermedad de Lyme también es causa frecuente de bloqueo cardíaco completo reversible, habitualmente localizado en el nódulo AV.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la disfunción del nódulo sinusal y de los bloqueos AV consiste, en primer lugar, en suspender la administración de cualquier medicamento que puede desencadenar la disfunción (v. [tabla 58-2](#)). Aunque algunos pacientes recuperarán la conducción normal, la sensibilidad a los medicamentos suele indicar una alteración de la conducción subyacente, que puede empeorar con el tiempo. Por ejemplo, una bradicardia sinusal asintomática (< 50 latidos por minuto) en adultos de mediana edad o edad avanzada no parece asociarse a desarrollo de enfermedad cardiovascular o mortalidad, excepto en pacientes que toman fármacos modificadores de la frecuencia cardíaca.²

La disfunción del nódulo sinusal asintomática no precisa tratamiento. El bloqueo auriculoventricular nodular asintomático, particularmente si el complejo QRS de escape es estrecho, también se puede tratar de forma conservadora salvo que el intervalo QT esté muy prolongado, en cuyo caso se considerará la posibilidad de implantar un marcapasos. En caso de disfunción del nódulo sinusal sintomática y de bloqueo AV de segundo y tercer grado, el tratamiento inmediato consiste en administrar atropina (1 mg) o isoproterenol (habitualmente infusión de 1-2 µg/min) por vía intravenosa para aumentar la frecuencia cardíaca. Puede ser necesario un marcapasos transitorio (cap. 60). Si la disfunción del nódulo sinusal o el bloqueo AV se deben a anomalías transitorias, como la acción de fármacos o síndromes isquémicos agudos, suele bastar con un marcapasos transitorio; pero si se sospecha de que se trata de un bloqueo infra- o intrahisiano, (p. ej., bloqueo AV inducido por el ejercicio o bloqueo Mobitz II asintomático) y se puede demostrar la localización en un registro del haz de His, el marcapasos definitivo (v. [tablas 60-1 y 60-2](#)) es el único tratamiento a largo plazo eficaz, y deben seguirse las recomendaciones de consenso sobre la implantación de marcapasos. El marcapasos definitivo es el tratamiento de elección para todas las formas de disfunción del nódulo sinusal o de bloqueo AV de segundo o tercer grado sintomáticas persistentes (cap. 60). En pacientes con bloqueo AV y disfunción sistólica se prefiere marcapasos biventricular. La única excepción es la enfermedad de Lyme, en la que la mayoría de los casos de bloqueo cardíaco remiten tras 1 semana de tratamiento antibiótico (cap. 305).

Ritmos supraventriculares con frecuencia normal

Las extrasístoles auriculares (EA) pueden proceder de las aurículas derecha o izquierda, o de las venas pulmonares. La onda P, que es diferente de la onda P del ritmo sinusal salvo que la EA se origine cerca del nódulo sinusal, siempre precede al complejo QRS ([fig. 58-10](#)). Pero si se bloquea la onda P no hay complejo QRS. Una extrasístole auricular bloqueada puede confundirse con un bloqueo AV de segundo grado, salvo que

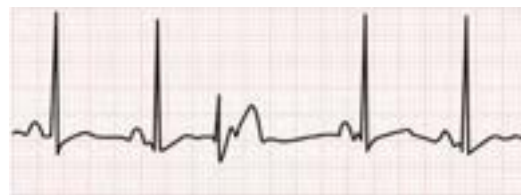


FIGURA 58-11. Extrasístole de la unión. La extrasístole es estrecha, pero de morfología ligeramente distinta de la de los latidos sinusales que la rodean. La extrasístole procede de la unión auriculoventricular o de un punto de los fascículos ligeramente más distal. La onda P invertida que sigue al QRS representa la activación retrógrada de las aurículas.



FIGURA 58-12. Ritmo auricular ectópico. Las ondas P invertidas en las derivaciones II, III y aVF indican que se trata de una onda P no sinusal que origina en la aurícula derecha baja.

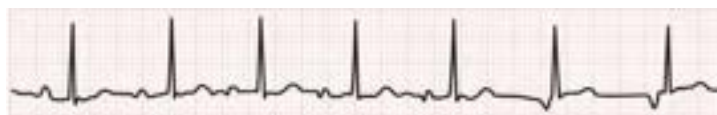


FIGURA 58-13. Marcapasos auricular errante. Ritmo con ondas P con tres morfologías distintas.

se advierta que es prematura o, en el caso de la disfunción del nódulo sinusal, que pase desapercibida. La alteración del aspecto del segmento ST-T suele dar una pista de la presencia de una onda P. Un complejo QRS prematuro con la morfología del ritmo sinusal subyacente en ausencia de onda P prematura representa un latido de la unión AV ([fig. 58-11](#)).

Un ritmo auricular ectópico es un ritmo auricular no sinusal procedente de un solo foco, con una morfología de onda P única ([fig. 58-12](#)). Un marcapasos auricular errante es un ritmo auricular ectópico con al menos tres morfologías distintas de la onda P, con una frecuencia de 50 a 100 latidos/min ([fig. 58-13](#)).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las EA casi siempre son asintomáticas, pero a veces pueden notarse palpitaciones (cap. 56). También los ritmos auriculares ectópicos, incluido el marcapasos auricular errante, son casi siempre asintomáticos. En raras ocasiones un ritmo auricular ectópico puede ser muy lento y asociarse a síntomas de cansancio.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EA, ritmos auriculares ectópicos y marcapasos auricular errante se hace con el ECG o con un monitor Holter o de bucle en régimen ambulatorio (cap. 56).

TRATAMIENTO

Tto

Por lo general las extrasístoles auriculares no precisan tratamiento, salvo que se asocian a síntomas significativos. El tratamiento consiste principalmente en β-bloqueantes (p. ej., atenolol 25-100 mg al día) o antagonistas del calcio (p. ej., diltiacem de acción prolongada, 180-300 mg al día). Los ritmos auriculares ectópicos y el marcapasos auricular errante rara vez son sintomáticos y no se tratan con medicamentos. En raras ocasiones es posible tratar un ritmo ectópico lento asociado a cansancio con un marcapasos auricular a una frecuencia superior que el ritmo auricular ectópico. Las extrasístoles auriculares muy frecuentes pueden predecir un alto riesgo de FA y otras arritmias auriculares importantes, y se asocian a riesgo a largo plazo aumentado de accidente cerebrovascular y enfermedad cardiovascular clínica.³

Taquiarritmias supraventriculares

Las taquicardias supraventriculares (TSV) se definen como arritmias con tres o más latidos a una frecuencia de más de 100 latidos/min (tabla 58-4). Los latidos, que pueden ser regulares o irregulares, suelen ser complejos estrechos, pero pueden ser anchos cuando se asocian a bloqueo de rama (aberrancia) o a conducción por una vía accesoria. Son causas de taquiarritmias auriculares: dilatación auricular, infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar, estados inflamatorios agudos o crónicos, o cicatrices por intervenciones quirúrgicas previas en el miocardio o el pericardio auriculares.

Los indicios más importantes para el diagnóstico del tipo de TSV comprenden la frecuencia de respuesta ventricular, la regularidad y, si se conoce, lo repentino del inicio de la taquicardia. El complejo QRS es regular con taquicardia sinusal, aleteo auricular, taquicardia por reentrada nodular AV, taquicardia recíproca AV y taquicardia auricular; es regular con FA, aleteo auricular con bloqueo AV variable, múltiples extrasístoles auriculares y taquicardia auricular multifocal. El comienzo y la terminación repentinos son indicativos de FA aguda, aleteo auricular, taquicardia por reentrada nodular AV, taquicardia recíproca AV y taquicardia auricular. Por su parte, el comienzo y la recesión gradual indican taquicardia sinusal, FA crónica, extrasístoles auriculares y taquicardia auricular multifocal.

TAQUICARDIA SINUSAL

La taquicardia sinusal (fig. 58-14) es una arritmia que casi siempre corresponde a una respuesta fisiológica a una tensión emocional o física como la ansiedad, el ejercicio, la anemia, la hipotensión, la hipoxemia, la fiebre, la tirotoxicosis o la insuficiencia cardíaca. Se caracteriza por el aumento y disminución graduales de la frecuencia cardíaca, que rara

vez supera los 180 latidos/min. En casos excepcionales puede tratarse de un trastorno no fisiológico que se denomina taquicardia sinusal inapropiada, que se caracteriza por una taquicardia sinusal que aparece en respuesta a una tensión mínima y que persiste cuando la respuesta normal ya se ha ralentizado.

La reentrada en el nódulo sinusal es una forma rara de TSV causada por reentrada en el nódulo sinusal. Al contrario que la taquicardia sinusal fisiológica, empieza de repente, a menudo desencadenada por una extrasístole auricular, y termina repentinamente. La morfología de la onda P es idéntica a la del ritmo sinusal y, si los síntomas lo precisan, los β -bloqueantes son el tratamiento de elección.

TAQUICARDIA AURICULAR

El término taquicardia auricular se refiere a un grupo de TSV que se originan en focos anatómicos de la aurícula y se propagan de forma centrífuga (fig. 58-15). Estos focos son las venas pulmonares, la cresta terminal de la aurícula derecha, los anillos tricuspídeo o mitral, el seno coronario, los tabiques interauriculares, la orejuela auricular izquierda, la continuidad mitroaórtica o las zonas de tejido cicatricial secuela de intervenciones quirúrgicas anteriores. Las taquicardias auriculares, que suelen ser ritmos regulares que rara vez superan los 200 latidos/min, pueden aparecer en la juventud, pero suelen hacerlo más tarde. Las taquicardias auriculares pueden deberse a un mecanismo de reentrada, de actividad desencadenada o automático. Algunas formas de taquicardia auricular son incesantes y pueden predisponer al desarrollo de una taquimiocardiopatía (cap. 54). Otras formas de taquicardia auricular son las paroxísticas, que pueden remitir espontáneamente sin tratamiento. Cuando persisten, las taquicardias auriculares pueden tratarse con medicamentos (antagonistas del calcio, β -bloqueantes u otros antiarrítmicos). La cartografía y la ablación eléctricas (cap. 60) de la taquicardia auricular son muy eficaces, y cada vez se proponen más como tratamiento de primera línea. La taquicardia auricular multifocal (fig. 58-16), que es una forma única de taquicardia auricular que se caracteriza por tres o más morfologías de la onda P, se distingue del marcapasos auricular errante porque este tiene una frecuencia ≥ 100 latidos/min en lugar de < 100 latidos/min. Es un ritmo irregular que se observa casi exclusivamente en pacientes con neumopatías avanzadas.

TAQUICARDIA POR REENTRADA EN EL NÓDULO AURICULOVENTRICULAR

La taquicardia por reentrada en el nódulo AV (TRNAV), que es una forma de TSV frecuente en todos los grupos de edad, se observa sobre todo en adultos jóvenes y a menudo ocurre después de cambiar de postura. Es más frecuente en las mujeres que en los hombres, y puede aparecer o exacerbarse en el embarazo o en determinadas fases del ciclo menstrual. Los pacientes con TRNAV tienen dos vías funcionales en el nódulo AV

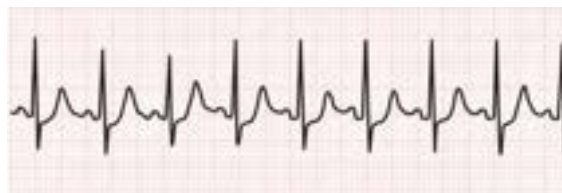


FIGURA 58-14. Taquicardia sinusal a 120 latidos/min.

TABLA 58-4 TAQUICARDIAS SUPRAVENTRICULARES		
	REGULARIDAD R-R	MORFOLOGÍA DE LA ONDA P
TAQUICARDIAS AURICULARES		
Taquicardia sinusal	Regular	Positiva en II, III, aVF; negativa en aVR
Reentrada en el nódulo sinusal	Regular	Positiva en II, III, aVF; negativa en aVR
Taquicardia auricular, unifocal	Regular	P diferente a la del seno
Taquicardia auricular, multifocal	Irregular	Ondas P de tres o más formas diferentes
Aleteo auricular, típico	Regular; irregular si hay bloqueo AV variable	Ondas de aleteo en dientes de sierra; forma regular de las ondas; negativa en II, III, aVF; positiva en V ₁ ; negativa en V ₆
En sentido antihorario		
En sentido horario		Positiva en II, III, aVF; negativa V ₁ ; positiva en V ₆
Aleteo auricular: atípico	Regular; irregular si hay bloqueo AV variable	Patrón diferente al del aleteo auricular típico (en sentido horario o antihorario)
Fibrilación auricular	Irregularmente irregular	Ondas de fibrilación irregular
TAQUICARDIAS DE LA UNIÓN AV		
Reentrada AV (por vías accesorias)		
Ortodrómicas	Regular	P retrógrada en la onda ST-T
Antidrómicas	Preexcitación regular, excepto en la fibrilación auricular preexcitada irregular	P retrógrada, RP corto
Conducción lenta	Regular	P retrógrada al final de la onda T o antes (RP largo)
Auriculofascicular (antidrómica)	Preexcitación regular	P retrógrada, RP corto
Reentrada en el nódulo AV		
Frecuente (lenta-rápida)	Regular	P retrógrada oscurecida por el QRS o que altera el final del QRS (RP corto)
Infrecuente (rápida-lenta)	Regular	P retrógrada al final de la onda T o antes (RP largo)
Otras (lenta-lenta)	Regular	PR y RP aproximadamente iguales
Taquicardia no paroxística de la unión*	Regular, frecuencia lenta	Disociación AV
Taquicardia automática de la unión*	Regular	Disociación AV

*Foco de origen habitualmente infranodular. AV, auriculoventricular.

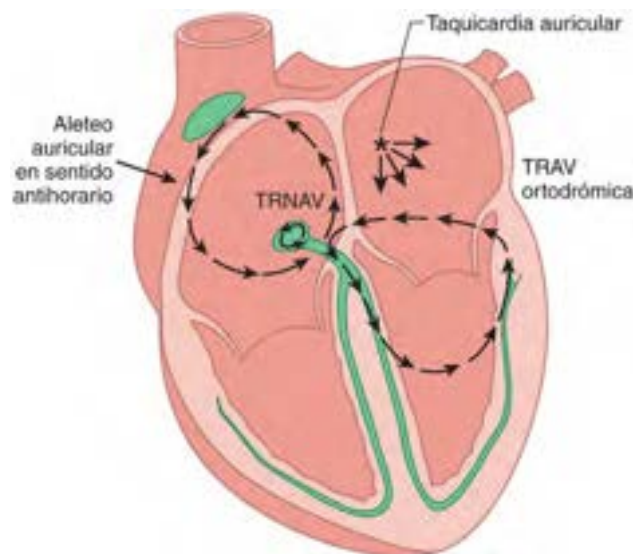


FIGURA 58-15. Esquema de la localización y del mecanismo de las formas habituales de taquicardia supraventricular. TRAV, taquicardia por reentrada auriculoventricular; TRNAV, taquicardia por reentrada nodular auriculoventricular.

(doble vía). Lo habitual es que una EA bloquee una de las vías (la rápida) y se conduzca lentamente por la otra (la lenta). Si este latido se conduce retrógradamente por la vía rápida y vuelve a entrar en la lenta, se produce reentrada en el nódulo AV (fig. 58-17). Este circuito de reentrada se limita al nódulo AV, y el resultado es que las aurículas y los ventrículos se activan casi a la vez. Puede que las ondas P no se vean en el ECG, enterradas en el complejo QRS. Cuando hay ondas P suelen verse inmediatamente después del QRS y pueden tener un eje negativo o superior (negativo en las derivaciones II, III y aVF; taquicardia con RP corto) (v. fig. 58-15). La TRNAV atípica es rara y se da cuando la conducción baja por la vía rápida y sube por la lenta, con un intervalo largo entre la onda R precedente y la ulterior onda P negativa (p. ej., taquicardia con RP largo).

TAQUICARDIA DE LA UNIÓN

Se trata de una taquicardia focal (no reentrante) que se origina en la unión AV (fig. 58-18).⁵ Las diferentes formas de taquicardia de la unión tienen patrones clínicos diferentes. La taquicardia de la unión no paroxística es una arritmia benigna que rara vez supera los 120 latidos/min y que habitualmente muestra un patrón de «calentamiento» y «enfriamiento». En adultos jóvenes se observa una forma de taquicardia de la unión paroxística más rápida, que a menudo se asocia al ejercicio. La taquicardia ectópica de la unión congénita, que se da en niños, se asocia a frecuencias muy rápidas y a riesgo de taquimiocardiopatía.

TAQUICARDIAS POR VÍAS ACCESORIAS

Las taquicardias asociadas a una vía accesoria o conexión anómala se denominan taquicardias por reentrada AV (TRAV). Casi siempre se conducen anterogradamente por el sistema de conducción AV normal y retrógradamente por la vía accesoria (TRAV ortodrómica) (v. fig. 58-15). La taquicardia antidrómica es rara, y representa una conducción anterógrada por la vía accesoria y retrógrada por el sistema de conducción normal o, menos frecuentemente, por una segunda vía accesoria. El síndrome de Wolff-Parkinson-White se define por la presencia de ondas delta o preexcitación en el ECG en ritmo sinusal (fig. 58-19), a menudo con antecedentes de TRAV. Sin embargo, es importante reconocer que muchos pacientes con preexcitación ventricular nunca presentan TRAV. Además, hasta el 40% de los pacientes con vías accesorias tienen FA. Como quiera que el tejido de las vías accesorias, al contrario que el del nódulo AV, no presenta conducción decremental, una vía accesoria con conducción rápida puede

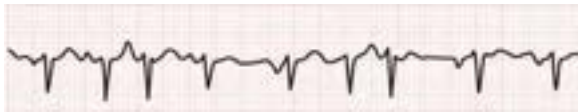


FIGURA 58-16. Taquicardia auricular multifocal. Taquicardia auricular con ondas P de tres morfologías diferentes.

permitir que la FA pase a los ventrículos a frecuencias excesivas, precipitando una fibrilación ventricular. En estos pacientes deben evitarse fármacos como la digoxina, que aceleran la conducción por la vía accesoria.

El ECG obtenido durante una TRAV ortodrómica puede tener un complejo estrecho, pero se verá un complejo QRS ancho si existe aberrancia por un bloqueo de rama asociado, especialmente con frecuencias más rápidas. La onda P retrógrada es negativa en las derivaciones I y aVL si se conduce por una vía accesoria lateral izquierda, y es negativa en las derivaciones II, III y aVF si se conduce por una vía accesoria septal o posteroseptal (fig. 58-20). La onda P se produce más tarde (después de la onda R precedente) que en la TRNAV, porque en la TRAV el impulso debe conducirse más allá del nódulo AV y hasta el ventrículo antes de regresar a la aurícula por una vía accesoria. En la TRAV antidrómica el complejo QRS es ancho con una porción inicial empastada, y recuerda a lo que se ve en la taquicardia ventricular, a diferencia del bloqueo de rama. La conducción antidrómica en FA suele ser rápida, ancha e irregular (v. fig. 58-19).

ALETEO (FLÚTER) AURICULAR

El aleteo (flúter) auricular es una arritmia con una frecuencia auricular de unos 300 latidos/min y una respuesta ventricular de 150 (2:1), 100 (3:1) o múltiplos menores.⁶ El aleteo

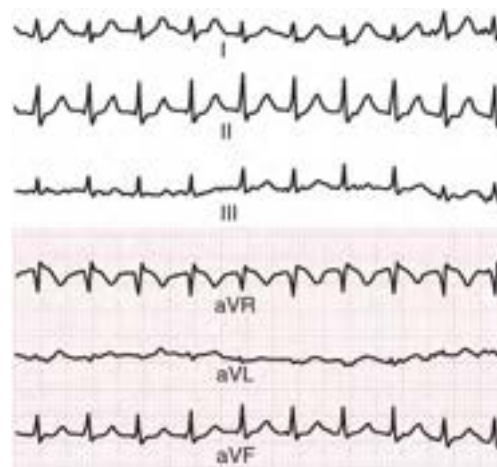


FIGURA 58-18. Taquicardia de la unión. Taquicardia sin ondas P evidentes. Las deflexiones negativas al final de las derivaciones II, III y aVF representan ondas P retrógradas. Es imposible distinguir este ritmo de la taquicardia por reentrada nodular auriculoventricular en el electrocardiograma de superficie.

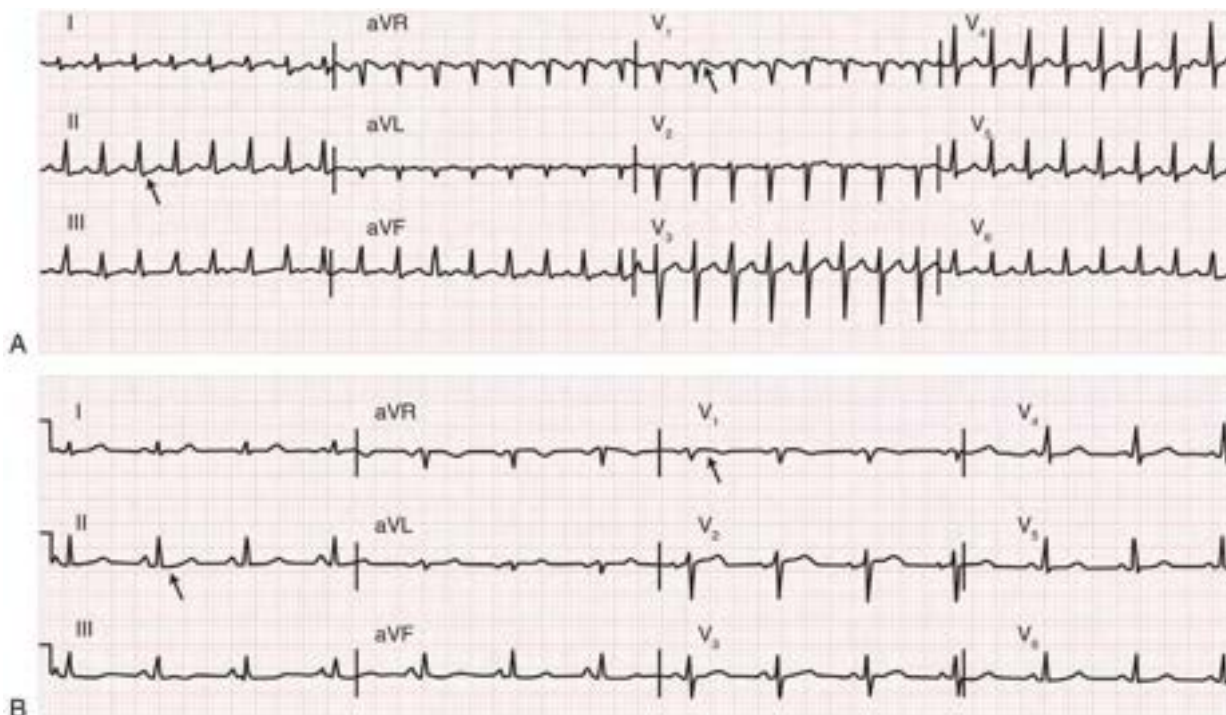


FIGURA 58-17. Electrocardiogramas en los que se muestran diferentes ritmos en el mismo paciente. A. Taquicardia por reentrada nodular auriculoventricular, en la que las flechas indican ondas P retrógradas (negativas en la derivación II, positivas en V₁). B. El mismo paciente, en ritmo sinusal. La ausencia de deflexión negativa al final del QRS en la derivación II y la deflexión positiva en V₁ confirma que los hallazgos del panel A eran ondas P retrógradas.

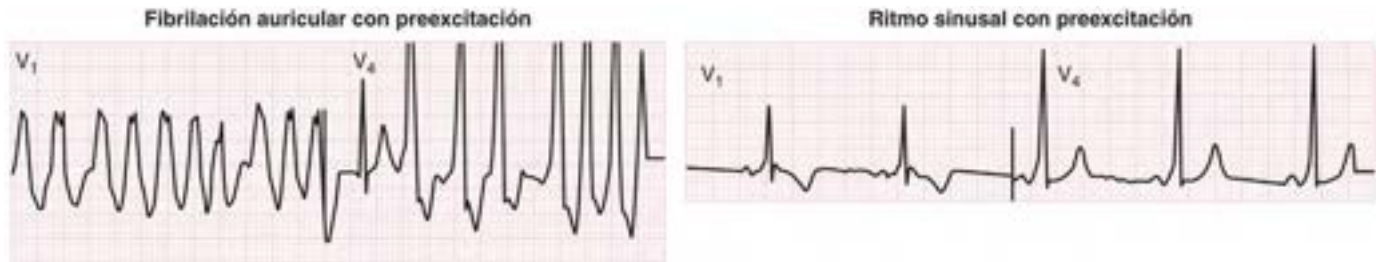


FIGURA 58-19. Dos imágenes del mismo paciente con preexcitación ventricular. El ritmo de la izquierda es rápido, ancho e irregular, lo que indica fibrilación auricular con conducción por una vía accesoria. El ritmo de la derecha es sinusal con conducción por una vía accesoria.

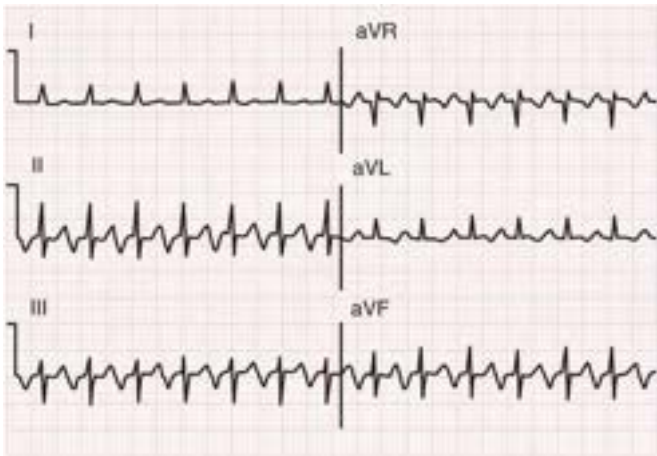


FIGURA 58-20. Taquicardia por reentrada auriculoventricular. Se observan ondas P negativas en las derivaciones II, III y aVF, que indican conducción retrógrada a la aurícula por una vía accesoria septal.

auricular típico es un macrocircuito de reentrada que se establece en la aurícula derecha, en sentido horario o antihorario (fig. 58-21). La parte inferior del circuito del aleteo típico transcurre por la región estrecha que se encuentra entre la vena cava inferior y el anillo tricuspídeo, istmo crítico para la conducción. El aleteo auricular típico se da casi siempre en pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares subyacentes. También puede darse en pacientes que reciben antiarrítmicos (p. ej., antagonistas del calcio) para la FA. El aleteo auricular atípico consiste en macrocircuitos de reentrada auriculares que no utilizan el istmo cavotricuspídeo. Estas formas atípicas de aleteo auricular suelen darse en la aurícula izquierda tras una intervención quirúrgica en la válvula mitral o tras la ablación con catéter de la FA. El aleteo auricular típico puede reconocerse por una morfología de la onda P en «dientes de sierra», que es predominantemente negativa en las derivaciones II, III y aVF y positiva en V_1 (aletteo auricular en sentido antihorario) o positiva en las derivaciones II, III y aVF y negativa en V_1 (aletteo auricular en sentido horario).

FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA se identifica por la ausencia de ondas P y por la presencia de una frecuencia ventricular irregular. El término FA de onda gruesa, describe la presencia de actividad auricular residual en el ECG, que suele verse en la derivación V_1 , sin actividad de tipo onda P en otras derivaciones (fig. 58-22). Puede haber FA con una frecuencia ventricular regular cuando existe una disociación AV concomitante (p. ej., bloqueo cardíaco completo o taquicardia ventricular).

La FA, que es el tipo de arritmia más frecuente en la práctica clínica, afecta a más de dos millones de estadounidenses. La probabilidad de desarrollar FA aumenta con la edad, y se prevé que la prevalencia se triplicará a medida que la población estadounidense envejezca en los próximos 20 años. La FA es casi siempre un trastorno recurrente, con la posible excepción de la FA que aparece asociada al hipertiroidismo (cap. 213) y a la cirugía (cap. 405). La FA puede ser paroxística (cesa de manera espontánea) o persistente (persiste al menos 7 días o hasta ser cardiovertida). La FA paroxística puede darse como arritmia que remite sola durante decenios, o puede progresar a FA permanente. Los pacientes con FA persistente suelen evolucionar a FA permanente salvo que se restaure el ritmo sinusal mediante cardioversión.

Además de su asociación al envejecimiento, es frecuente que la FA se asocie a la hipertensión (cap. 70) o a otros trastornos como diabetes mellitus, tirotoxicosis, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, valvulopatías o neumopatías como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la apnea del sueño obstructiva. Aproximadamente el 20% de los pacientes no presentan otro trastorno y tienen lo que se denomina *FA aislada*. Algunos pacientes presentan FA después de borracheras («corazón de fiesta») o después de descargas parasimpáticas, como ocurre después del ejercicio intenso o de una

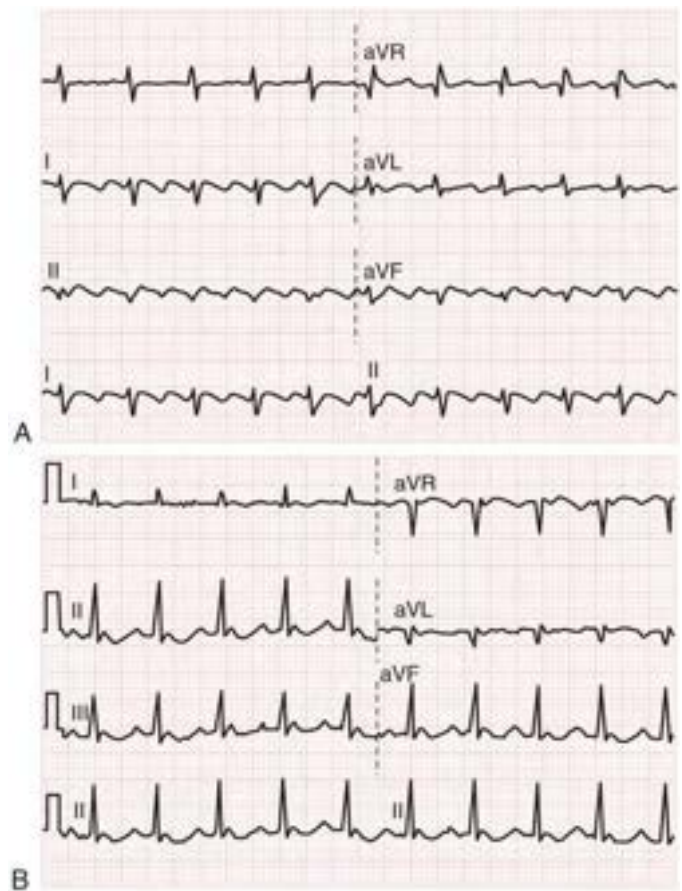


FIGURA 58-21. Dos ejemplos de aleteo (flúter) auricular. A. Aleteo típico de la AD con giro antihorario con las clásicas ondas de aleteo en diente de sierra en las derivaciones II, III y aVF. B. Aleteo en la AD con giro horario.

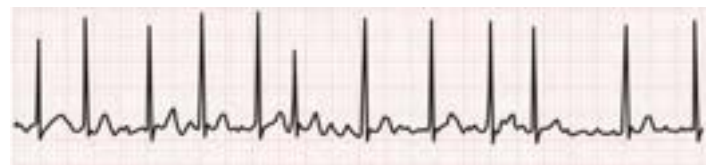


FIGURA 58-22. Fibrilación auricular de onda gruesa. La línea basal ondulada es indicativa de actividad auricular y se puede confundir con ondas P o con ondas de aleteo. La irregularidad de los complejos QRS indica que se trata de fibrilación auricular.

gran comida (FA vagal). A menudo se cita el consumo excesivo de café, pero rara vez es la causa de una FA. La FA precisa un desencadenante en forma de despolarizaciones auriculares prematuras, que se suelen originar en las venas pulmonares y que, en la persona susceptible, producen FA. La susceptibilidad a la FA puede estar relacionada con cambios en la función eléctrica de la aurícula izquierda. Períodos prolongados de FA pueden ocasionar un remodelado eléctrico y estructural de las aurículas, y promover la perpetuación de la FA («FA engendra FA»).

La FA ocasiona la pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular. Los individuos normales, en quienes solo el 15% del llenado ventricular se debe a la contracción auricular, suelen tolerar bien esta denominada pérdida de la patada auricular. Sin embargo, en pacientes con ventrículos rígidos y no distensibles (p. ej., pacientes con

estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica o restrictiva, o hipertensión de larga duración), puede que hasta el 40% del llenado ventricular esté relacionado con la contracción auricular, por lo que pueden presentar una disminución apreciable del volumen latido.

La principal alteración que se asocia a la FA es la tromboembolia. Las embolias en pacientes con FA no valvular se deben típicamente a la formación de trombos en la orejuela izquierda que acaban desprendiéndose. El riesgo de tromboembolia se relaciona con presencia de enfermedad vascular subyacente, pero no con el patrón de FA (paroxística o persistente). Por ejemplo, incluso la FA subclínica se asocia a un aumento de 2,5 veces el riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémicos. El riesgo de embolia se incrementa en las 3-4 semanas siguientes a una cardioversión, cuando la recuperación gradual de la función mecánica de la aurícula puede suponer un riesgo de tromboembolia particularmente alto. El riesgo de tromboembolia en la FA aumenta con la edad, la diabetes mellitus, la hipertensión, los episodios embólicos previos, la enfermedad vascular y la insuficiencia cardíaca. La incidencia es mínima (< 1% al año) en pacientes menores de 65 años de edad con FA aislada. La FA se asocia a una elevación de 1,4 veces el riesgo de deterioro cognitivo y demencia, con antecedentes de accidente cerebrovascular clínico o sin ellos. En torno al 12% de los episodios embólicos clínicos son extracraniales; el 70% de ellos afectan a las extremidades, y la mayor parte del resto, a la circulación mesentérica visceral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las TSV pueden producir síntomas relacionados específicamente con el propio ritmo como cansancio, palpitaciones (cap. 56), mareo, dificultad respiratoria, molestia torácica, presíncope y síncope. En la mayor parte de los casos estos síntomas están relacionados con la rapidez de la respuesta ventricular, y alcanzan su máxima prevalencia al comienzo de la arritmia. Al contrario que otras formas de TSV, los episodios de FA asintomáticos son frecuentes en pacientes que además tienen FA sintomática.

Las TSV incasantes y las frecuencias ventriculares no controladas pueden causar miocardiopatía relacionada con la taquicardia, que es reversible si se controlan estas arritmias. Pero en algunas situaciones la presentación clínica puede estar dominada por el trastorno subyacente que precipita la arritmia, como la fiebre, la tensión física, la hipovolemia, la insuficiencia cardíaca (cap. 52), la hipoxia, los medicamentos simpaticomiméticos o parasimpaticolíticos, la tirototoxicosis (cap. 213) y el feocromocitoma (cap. 215).

Las taquicardias por reentrada empiezan y terminan de repente, ya sea sin tratamiento o con maniobras vagales o medicamentos intravenosos. Una vía accesoria con preexcitación ventricular puede pasar inadvertida hasta la edad adulta; entonces puede simular un infarto de miocardio o una hipertrofia ventricular derecha en el ECG.

DIAGNÓSTICO

La primera clave del diagnóstico es el ECG de 12 derivaciones. Si se considera probable detectar la arritmia en 24-48 h de monitorización, es útil un Holter; pero si la arritmia es menos frecuente se prefieren los registradores de bucle continuo, que se pueden llevar durante 1 mes y que el paciente activa cuando presenta síntomas (cap. 56). Otra alternativa es un dispositivo que registra datos continuamente y los transmite a una estación central, capturando las arritmias sintomáticas y asintomáticas a lo largo de un período de 1 mes como máximo.

En la exploración física los pacientes con latidos auriculares bloqueados o con TRNAV pueden presentar ondas «a» grandes (cañón) en las venas yugulares (v. fig. 45-3). El masaje del seno carotídeo, que tiene un efecto vagal sobre el nódulo AV, permite terminar las TSV en las que el nódulo AV forma parte del circuito (TRNAV y TRAV). Ocasionalmente, el masaje del seno carotídeo también puede terminar una taquicardia auricular, pero es más frecuente que ralentice el pulso mediante la reducción del número de impulsos auriculares que pasan por el nódulo AV. El masaje del seno carotídeo también ralentizará el aleteo auricular y la FA, pero sin terminarlas.

La adenosina (6 mg por inyección intravenosa rápida en 1-3 s) reduce la frecuencia cardíaca en la taquicardia sinusal, la taquicardia auricular, la FA o el aleteo auricular, y puede eliminar la taquicardia por reentrada nodular AV, la taquicardia recíproca AV y ciertas taquicardias auriculares. No debe emplearse en pacientes con complejo QRS irregular ancho, ya que agrava la FA o el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

El estudio electrofisiológico (cap. 60) es la forma definitiva de distinguir una TSV de una taquicardia ventricular (v. tabla 59-2). A menudo las TSV se pueden inducir con extrasístoles provocadas mediante estimulación, y después determinar el mecanismo y la localización de la arritmia.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento inmediato⁸ Taquicardia sinusal, auricular, por reentrada nodular auriculoventricular y de la unión

La taquicardia sinusal rara vez debe tratarse directamente. Por el contrario, el tratamiento debe dirigirse a la identificación y el tratamiento de los trastornos subyacentes desencadenantes, especialmente la insuficiencia cardíaca,

las neumopatías, la fiebre, la anemia y las enfermedades tiroideas. En los ocasionales pacientes que requieren tratamiento de síntomas asociados a taquicardia sinusal inapropiada, la ivabradina, 5 mg dos veces al día, aporta una significativa mejora y elimina por completo los síntomas en la mitad de los pacientes aproximadamente.⁹

La taquicardia auricular multifocal apenas responde al tratamiento médico; la ablación es muy difícil y lo mejor es tratar la enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente. Para el tratamiento agudo absolutamente necesario, las opciones comprenden diltiacem, verapamilo o metoprolol intravenosos (tabla 58-5). La cardioversión no es útil.

No obstante, los episodios sostenidos o no sostenidos pero recurrentes de TSV suelen precisar un tratamiento eficaz. Si se desea un control rápido (p. ej., en pacientes con isquemia miocárdica o con hipotensión) la mejor solución es la cardioversión (cap. 60). Las taquicardias auriculares, como el aleteo auricular o la FA, también pueden revertir de manera espontánea o tras el tratamiento de una causa subyacente, como hipoxia o insuficiencia cardíaca, o tras suspender los medicamentos desencadenantes.

A menudo es posible terminar un episodio agudo de TRNAV mediante maniobras vagales, como el masaje carotídeo. En un ensayo aleatorizado, la maniobra de Valsalva modificada, realizada en posición semiinclinada, con recolocación en decúbito supino y elevación pasiva de la pierna inmediatamente después de la fase de tensión de Valsalva, incrementó la conversión de la TSV en un 43%, mientras que la maniobra de Valsalva estándar lo hizo en un 17%.¹⁰ En la mayor parte de las taquicardias auriculares, la adenosina o la estimulación vagal (o ambas) producen un bloqueo AV suficiente para desenmascarar el origen auricular de la taquicardia. No obstante, algunas taquicardias auriculares y la mayor parte de los episodios de TRNAV terminan tras la administración de adenosina. Se pueden utilizar β -bloqueantes o antagonistas del calcio (v. tabla 58-5) por vía intravenosa con el mismo fin. Para un control mantenido de la frecuencia ventricular durante la taquicardia auricular son eficaces el esmolol y el diltiacem por vía intravenosa.

Taquicardia por vías accesorias

El tratamiento inmediato de las TSV que utilizan una vía accesoria (TRAV) depende del mecanismo de la arritmia. Si la taquicardia utiliza el nódulo AV como una de las ramas del circuito, puede terminarse con maniobras vagales como el masaje del seno carotídeo. Si la taquicardia utiliza una vía accesoria como rama anterógrada (TRAV antidrómica), es importante evitar las medidas que aceleran las propiedades de conducción de la vía accesoria. Por ejemplo, la digoxina y la adrenalina aumentarán la conducción por la vía accesoria y pueden acelerar la taquicardia. Los pacientes pueden presentar una respuesta adrenérgica a la reducción de la presión arterial inducida por las propiedades vasodilatadoras de los β -bloqueantes y los antagonistas del calcio, sobre todo cuando la FA se conduce por una vía accesoria. Debido a estas posibles complicaciones la adenosina (v. tabla 58-5) es el fármaco de elección para la terminación aguda de la TRAV antidrómica, pero en caso de FA antidrómica hay que considerar la posibilidad de administrar un antiarrítmico genuino, como la amiodarona intravenosa, o la cardioversión. En la TRAV ortodrómica, en la que el nódulo AV forma la parte anterógrada de la taquicardia, se pueden utilizar β -bloqueantes o antagonistas del calcio, así como adenosina.

Aleteo auricular

Puede ser muy difícil controlar la frecuencia del aleteo auricular agudo, que por lo general debe tratarse restaurando el ritmo sinusal. La ibutilida intravenosa tiene una eficacia aproximadamente del 60% para convertir el aleteo auricular en ritmo sinusal. La cardioversión eléctrica con corriente directa, que es muy eficaz (> 95%) para restaurar el ritmo sinusal, no debe hacerse salvo que se piense que el episodio de aleteo auricular ha durado menos de 48 h, o que una ecocardiografía transesofágica haya descartado la presencia de un coágulo en la orejuela izquierda, o hasta que el riesgo de accidente cerebrovascular se haya reducido al mínimo, anticoagulando con un índice normalizado internacional (INR) de 2 a 3 con warfarina o administración de una dosis terapéutica de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán (cap. 76) durante las 4 semanas previas.

Fibrilación auricular

En caso de FA aguda sin hipotensión, el control de la frecuencia es crucial; puede lograrse con esmolol, metoprolol, verapamilo o diltiacem (v. tabla 58-5); la digoxina suele utilizarse como tercera línea (fig. 58-23).¹⁰ La mayoría de los pacientes con FA de comienzo reciente que se consideran candidatos idóneos para cardioversión han de recibir anticoagulación con dosis terapéutica de uno de los anticoagulantes orales de acción directa (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán; cap. 76) que ahora se utilizan habitualmente en vez de la heparina y la warfarina. La mitad de los pacientes con FA de inicio agudo recuperan espontáneamente el ritmo sinusal en las primeras 48-96 h. La decisión de restaurar y mantener el ritmo sinusal o permitir las recurrencias o la evolución a una FA permanente es un componente fundamental del tratamiento de la FA. En los ensayos de comparación entre una estrategia de control de la frecuencia y otra de control del ritmo con antiarrítmicos no se ha observado ninguna diferencia en la mortalidad total o por arritmias asociada a ellas, ni siquiera después de cirugía cardíaca¹¹ ni en pacientes con fracción de eyección deprimida. Como quiera que un componente significativo de los acontecimientos adversos observados en los grupos de control del ritmo de estos estudios se debió a accidente cerebrovascular en pacientes no anticoagulados y a la toxicidad de los

TABLA 58-5 ANTIARRÍTMICOS: DOSIS Y EFECTOS SECUNDARIOS

ANTIARRÍTMICO Y USO HABITUAL	DOSIS/METABOLISMO	EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTROL QUE PRECISA	SELECCIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
CONTROL DE FRECUENCIA			
β-bloqueantes (seleccionados)	Hepático, renal Solo renal (atenolol, nadolol) i.v.: esmolol, 250-500 µg durante 1 min y, después, 50-300 µg/kg/min durante 4 min; metoprolol, 2,5-5 mg en bolo durante 2 min, hasta 3 dosis separadas por 10 min Oral: acebutolol, 200-600 mg dos veces al día; atenolol, 25-100 mg cada día; carvedilol, 3,125-50 mg dos veces al día; metoprolol, 25-150 mg dos veces al día; nadolol, 20-120 mg cada día; nebivolol, 5-40 mg cada día; propranolol, 10-120 mg dos veces al día	Fatiga, depresión, broncoespasmo, impotencia	Mínimas, excepto para el carvedilol y el metoprolol, cuyas concentraciones pueden ser aumentadas por la amiodarona, la propafenona, la quinidina, la fluoxetina, el haloperidol, la paroxetina y la cimetidina
Antagonista del calcio (no dihidropiridínico)	Hepático Inhibe el CYP 3A4 i.v.: diltiacem, 20 mg en bolo durante 2 min, después 5-15 mg/h en infusión de mantenimiento; verapamilo, 5-10 mg en bolo durante 2 min (si no hay respuesta, 10 mg adicionales después de 30 min y, a continuación, infusión de 0,005-mg/kg/min) Oral: verapamilo de acción prolongada 120-480 mg cada día Diltiacem de acción prolongada 180-300 mg cada día	Estreñimiento, exantema, edema periférico	Inhibe el CYP 3A4; aumenta las concentraciones de alprazolam, carbamacepina, dihidropiridina, ciclosporina, inhibidores de HMG-CoA. El verapamilo (no el diltiacem) aumenta las concentraciones de digoxina
Digoxina	Renal, hepático, gastrointestinal, 0,125-375 mg/día	Anorexia, náuseas, fatiga, confusión, visión alterada con halos amarillo verdosos	Concentraciones de o sensibilidad a la digoxina aumentadas por hipopotasemia, quinidina, verapamilo, amiodarona, propafenona, insuficiencia renal, hipoxia, pérdida de masa muscular Concentraciones de o sensibilidad a la digoxina reducidas por malabsorción, hiperpotasemia, hipocalcemia
CONTROL DEL RITMO			
Adenosina	Eritrocitos, células endoteliales 6-mg en pulso i.v., seguidos si es necesario por 12 mg después de 1-2 min	Náuseas, cefalea, rubefacción, dolor torácico, broncoespasmo (contraindicada con asma)	Las metilxantinas compiten por los receptores de adenosina con la adenosina El dipiridamol reduce el metabolismo de la adenosina
Amiodarona	Semivida hepática 50 días Carga p.o. de 10 g durante 7-10 días, a continuación 400 mg durante 3 semanas, seguidos de 200 mg/día para la fibrilación auricular Dosis de mantenimiento de 400 mg/día para la TV Dosis de carga reducida para la bradicardia o la prolongación de QT i.v.: 150-300 mg en bolo, a continuación infusión de 1 mg/min durante 6 h, seguida de 0,5 mg/min a partir de entonces	Pulmonares (neumonitis por hipersensibilidad aguda, infiltrados intersticiales), hepatitis Tiroideos (hipo- o hipertiroidismo) Fotosensibilidad, coloración gris-azulada con uso crónico de dosis altas, náuseas, ataxia, temblor, alopecia Debe evitarse si se identifica un nódulo tiroideo PFH dos o tres veces al año, PFT dos veces al año, PFP y RxT al inicio y RxT anual a partir de entonces Posible prolongación del QT; reducción de la dosis si supera los 500 ms	Inhibe las enzimas del CYP 450; aumenta las concentraciones de warfarina, digoxina, ciclosporina, alprazolam, carbamacepina, inhibidores de HMG-CoA, fenitoína y quinidina
Sotalol	Renal: 80-120 mg dos veces al día Dosis máx., 240 mg dos veces al día	Broncoespasmo Prolongación del QT/ <i>torsades de pointes</i>	Sin interacciones significativas
Ibutilida	CYP 3A4 hepático 1 mg i.v. durante 10 min; repetir a los 10 min si es necesario	Náuseas Prolongación del QT y <i>torsades de pointes</i> Control durante 4 h tras el inicio del fármaco	Ninguna
Propafenona	Hepático 150-300 mg cada 8 h o liberación prolongada 225-425 mg dos veces al día	Sabor metálico, mareo, SIADH aleteo auricular, taquicardia ventricular	Puede reducir el metabolismo de la warfarina Aumenta las concentraciones de digoxina
Flecainida	Renal, CYP 2D6 hepático 50-100 mg dos veces al día; dosis máx., 300-400 mg/día	Mareo, cefalea, visión borrosa Aleteo auricular, taquicardia ventricular	Puede aumentar las concentraciones de digoxina Concentraciones de flecainida aumentadas por la amiodarona, el haloperidol, la quinidina, la cimetidina y la fluoxetina
Disopiramida	Renal, hepático (CYP 3A4) Dosis: 100-400 mg cada 8-12 h; dosis máx., 800 mg/24 h Reducción de la dosis con disfunción renal o hepática	Anticolinérgicos (contraindicada para glaucoma de ángulo estrecho): boca seca, retención de orina, estreñimiento, visión borrosa Prolongación del QT/ <i>torsades de pointes</i>	Ninguna
Procainamida	Mayoritariamente hepático; los acetiladores rápidos producen más NAPA; NAPA aclarada renalmente Dosis p.o.: 50 mg/kg/24 h Dosis i.v.: 1 g durante 25 min, a continuación 20-60 µg/kg/min en infusión Reducción de la dosis con disfunción renal o bajo gasto cardíaco	Exantema, fiebre, artralgias, lupus inducido por fármacos, sobre todo acetiladores lentos Prolongación del QT/ <i>torsades de pointes</i>	Aclareamiento de procainamida reducido por el trimetoprim, la cimetidina y la ranitidina

TABLA 58-5 ANTIARRÍTMICOS: DOSIS Y EFECTOS SECUNDARIOS (cont.)

ANTIARRÍTMICO Y USO HABITUAL	DOSIS/METABOLISMO	EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTROL QUE PRECISA	SELECCIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
Quinidina	CYP 3A4 hepático (70%), renal (30%) Dosis: sulfato, 600 mg tres veces al día; gluconato, 324-648 mg cada 8 h Reducción de la dosis para la insuficiencia renal	Trombocitopenia, quininismo Prurito, exantema Prolongación del QT / torsades de pointes	↑ Concentraciones de digoxina y amiodarona La quinidina inhibe el CYP 2D6 y puede aumentar los fármacos metabolizados por esta enzima, por ejemplo, ↑ efecto de los antidepresivos tricíclicos, haloperidol, ciertos β-bloqueantes, fluoxetina, opiáceos Metabolismo de la quinidina inhibido por la cimetidina Metabolismo de la quinidina aumentado por el fenobarbital, la fenitoína y la rifampicina
Dofetilida	Renal, CYP 3A4 hepático CrCl > 60 (500 µg dos veces al día), CrCl 40-60 (250 µg dos veces al día), CrCl 20-39 (125 µg dos veces al día)	Prolongación del QT y torsades de pointes Durante el inicio del uso del fármaco son necesarios 3 días de control intrahospitalario	Contraindicada con verapamilo, ketoconazol, cimetidina, megestrol, proclorperacina y trimetoprim La hidroclorotiacida eleva las concentraciones de dofetilida La amiodarona debe suspenderse al menos 3 meses antes del inicio de la dofetilida
Ivabradina (no disponible en EE. UU.)	2,5 mg de dosis inicial, 5 mg dos veces al día durante 1 mes, seguidos de aumento a 7,5 mg dos veces al día si es necesario	Bradicardia sinusal Cefaleas Brillo visual	Antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos, nefazodona nelfinavir, ritonavir
Dronedarona	Semivida de CYP 3A4 hepático 30 h p.o. 400 mg dos veces al día La absorción mejora con alimentos	Reduce la secreción de creatinina sin reducción de la FG Insuficiencia hepática Debe evitarse con insuficiencia hepática	Concentraciones aumentadas de digoxina (reducción de la dosis de digoxina a la mitad) Puede aumentar la miosis con simvastatina Debe evitarse el pomelo

CrCl, aclaramiento de la creatinina; CYP, citocromo P-450; FG, filtración glomerular; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; i.v., vía intravenosa; máx., máximo; NAPA, N-acetil procainamida; PPH, pruebas de función hepática; PFP, pruebas de función pulmonar; PFT, pruebas de función tiroidea; p.o., vía oral; RxiT, radiografía de tórax; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de ADH; TV, taquicardia ventricular.

antiarrítmicos, quizá sea preciso volver a evaluar esta cuestión ante los avances en los medicamentos antiarrítmicos y anticoagulantes y el advenimiento de tratamientos ablativos fiables para la FA.

Si se opta por controlar la frecuencia,¹¹ es importante confirmar una frecuencia cardíaca de 80 a 110 latidos/min en reposo e inferior a 140 latidos/min con ejercicio, preferiblemente mediante monitorización de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio en un tapiz rodante o con un Holter en régimen ambulatorio. No es beneficioso un control más estricto de la frecuencia. Si no se asegura el control de la frecuencia se puede producir una taquimiocardiopatía. El tratamiento de primera línea para controlar la frecuencia se hace con β-bloqueantes o con antagonistas del calcio; también se puede utilizar digoxina, pero suele ser menos eficaz. Es interesante destacar que los β-bloqueantes no parecen reducir la mortalidad por todas las causas cuando se administran a pacientes cuya FA es complicada por insuficiencia cardíaca, aunque no está claro si la digoxina es preferible en este contexto. Desde un punto de vista práctico, los pacientes suelen necesitar una combinación de medicamentos para conseguir los objetivos de frecuencia cardíaca.

Si se opta por controlar el ritmo,¹² muchos pacientes precisarán inicialmente una cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica (cap. 60). Antes de la cardioversión debe mitigarse el riesgo de formación de coágulos en todos los pacientes con FA de más de 48 h de duración. Por lo general el primer paso consiste en una ecocardiografía transesofágica (ETE) (cap. 49). Si en la ETE no se evidencian coágulos en la aurícula izquierda, puede procederse a la cardioversión sin anticoagulación sistémica; pero si el paciente presenta factores de riesgo de accidente cerebrovascular en asociación a una FA, la mayoría de los médicos administran anticoagulantes durante la cardioversión y en las 4 semanas siguientes. Si la ETE muestra evidencia de trombo, es necesaria anticoagulación previa a la cardioversión durante 4 semanas consecutivas (con una dosis terapéutica de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o endoxabán, o con warfarina con INR de al menos 2); la anticoagulación debe mantenerse durante al menos 3-4 semanas después de la cardioversión. Incluso en ausencia de trombo, se recomienda habitualmente la anticoagulación a largo plazo para pacientes con FA paroxística o recurrente (v. más adelante). La cardioversión eléctrica, que debe hacerse con un mínimo de 200 J, es eficaz en más del 90% de los casos. Puede hacerse una cardioversión farmacológica con fármacos como ibutilida, que va mejor para el aleteo auricular (eficacia del 60%) que para la FA (50%). Se pueden utilizar también medicamentos orales con la estrategia «pastilla en el bolsillo». Los pacientes pueden tomar una única dosis de propafenona (600 mg) o de flecainida (300 mg) y lograr una tasa de conversión de la FA de inicio reciente (duración < 48 h) del 50% aproximadamente sin necesidad de seguimiento mediante ETE. La amiodarona oral (con dosis de carga característica de 10 g durante la primera semana, seguida de 400-600 mg diarios las 3 semanas siguientes) también se utiliza en la cardioversión y tiene éxito en alrededor del 50% de los pacientes con FA, reciente o más prolongada.

Tratamiento a largo plazo

TRNAV, TRAV, taquicardias auriculares y aleteo auricular

El tratamiento crónico de la taquicardia auricular multifocal debe instaurarse solo si es absolutamente necesario, a pesar de la optimización de los intentos de tratar la enfermedad pulmonar y cardíaca subyacente. Las posibles opciones comprenden el diltiacem o el verapamilo.

El tratamiento crónico de la TRNAV se guía por la frecuencia y la gravedad de los síntomas. Muchos pacientes pueden vivir con estas arritmias con recidivas infrecuentes, que se terminan de manera espontánea o con adenosina. La ablación de la TRNAV (cap. 60) es muy eficaz y debe considerarse como tratamiento de primera línea. En pacientes que no son buenos candidatos a la ablación o que la rechazan, se emplean β-bloqueantes o antagonistas del calcio. Los antagonistas del sodio o el potasio son posibles opciones si otros abordajes fallan.

La mayoría de los pacientes con TRAV sintomática reciben tratamiento mediante ablación con catéter (cap. 60). La ablación de una vía accesoria localizada cerca del nódulo AV o del haz de His comporta un riesgo del 1% de bloqueo cardíaco completo, mientras que la ablación de las vías accesorias del lado izquierdo del corazón y distantes del nódulo AV y de la zona del haz de His no se asocia a riesgo de bloqueo cardíaco, pero comporta un pequeño riesgo de accidente cerebrovascular. En la actualidad no es habitual la ablación de las vías accesorias en pacientes sin arritmias sintomáticas. Las opciones médicas incluyen β-bloqueantes, diltiacem y verapamilo, y se reservan fármacos como la flecainida o la propafenona para casos resistentes.

El tratamiento a largo plazo de las taquicardias auriculares depende de los síntomas. Si la arritmia es muy sintomática, se suele tratar con un β-bloqueante o con un antagonista del calcio. Si estos medicamentos no son eficaces o no se toleran se suele recomendar la ablación, pero existe la alternativa de los antiarrítmicos.

En pacientes con aleteo auricular se puede controlar la frecuencia ventricular mediante el bloqueo del nódulo AV con β-bloqueantes, antagonistas del calcio y digital. Pero en la actualidad se prefiere la ablación por radiofrecuencia (que es curativa) para la mayoría de los pacientes con aleteo auricular (cap. 60), sobre todo si es recurrente. El aleteo auricular implica un riesgo de tromboembolia del 3% por año, por lo que los pacientes con aleteo auricular deben recibir también anticoagulación a largo plazo, como se recomienda para la FA (v. más adelante). Si es eficaz la ablación del aleteo, el riesgo de recurrencia es muy pequeño, y no se precisa anticoagulación a largo plazo.

Fibrilación auricular

Los tratamientos para el mantenimiento crónico del ritmo sinusal en pacientes con FA pueden ser farmacológicos o mediante procedimientos (fig. 58-24). El cuidadoso seguimiento con soporte multidisciplinar puede aumentar el tiempo transcurrido fuera del hospital. Los procedimientos incluyen la ablación mediante catéter desde dentro de la aurícula izquierda, con el objetivo de lograr el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares con respecto a la aurícula izquierda. También

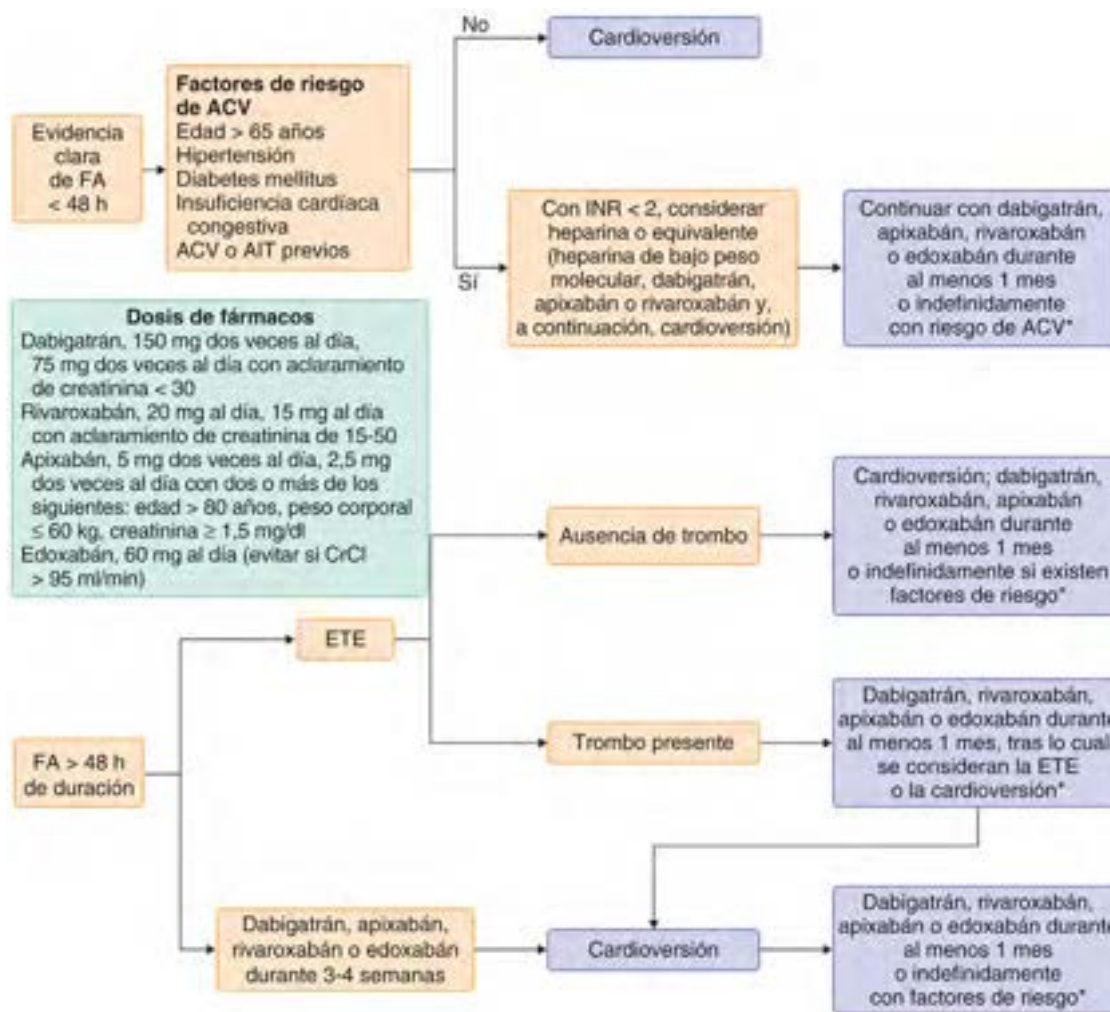


FIGURA 58-23. Tratamiento de una fibrilación auricular (FA) de inicio reciente. ACV, accidente cerebrovascular; AIT, ataque isquémico transitorio; CrCl, aclaramiento de creatinina; ETE, ecocardiografía transesofágica; INR, índice normalizado internacional.

es posible el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares desde la superficie externa del corazón con la resección adicional de la orejuela izquierda, por medio de una intervención quirúrgica mínimamente invasiva. Estos dos procedimientos se han convertido en opciones estándar para la FA, especialmente en pacientes con FA recurrente a pesar de recibir tratamiento con al menos un antiarrítmico.

Por su mejora de la eficacia con técnicas optimizadas,¹³ la ablación con catéter se ofrece con frecuencia creciente como tratamiento de primera línea para la FA persistente. Cabe reseñar que la continuación del tratamiento tras la ablación con antiarrítmicos previamente ineficaces puede reducir el riesgo de FA recurrente. El procedimiento con catéter implica un pequeño riesgo de perforación cardíaca con posible taponamiento pericárdico y de formación de fístulas auriculoesofágicas, y un riesgo de accidente cerebrovascular del 1%. También existe un pequeño riesgo de estenosis de venas pulmonares, que se ha reducido con las técnicas más modernas. Una segunda intervención suele proponerse a pacientes con FA recurrente tras una primera intervención con catéter. La adición de ablación lineal o la ablación de electrogramas fraccionados complejos no reducen la FA recurrente en pacientes con FA persistente.

La ablación con catéter es claramente el tratamiento inicial preferido en pacientes con FA persistente e insuficiencia cardíaca sintomática y, en especial, en pacientes con insuficiencia cardíaca lo bastante enfermos como para requerir cardioversor desfibrilador o tratamiento de resincronización cardíaca (cap. 53). Para pacientes con FA persistente a largo plazo, las tasas de éxito a 5 años son del 20% para una técnica de ablación única y del 45% para las técnicas de ablación múltiple. El aislamiento eléctrico de la orejuela auricular izquierda también reduce la FA recurrente.

Para la FA paroxística, la ablación con catéter disminuye las recidivas y mejora la calidad de vida en comparación con los medicamentos antiarrítmicos, aunque las tasas de recidiva se mantienen altas. En consecuencia, la ablación no se contempla en la actualidad como tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes con FA paroxística, en especial si responden a la estrategia de «pastilla en el bolsillo» (v. fig. 58-24).¹⁴

La técnica quirúrgica comporta un riesgo mayor de hemorragia cardíaca, sobre todo en la resección de la orejuela izquierda, y se asocia a un período de convalecencia significativamente superior que el de la técnica percutánea.

Pero la intervención quirúrgica no debe comportar riesgo de accidente cerebrovascular, puesto que se realiza íntegramente desde la superficie epicárdica del corazón. Una intervención quirúrgica más amplia, denominada técnica del laberinto, precisa de una toracotomía completa y casi siempre suele asociarse a intervenciones abiertas de derivación coronaria o a cirugía valvular abierta. En esta intervención se crean líneas eléctricas de bloqueo en la aurícula izquierda, que interrumpen la perpetuación de la FA; se aíslan las venas pulmonares y se reseca la orejuela izquierda. Las tasas de éxito para esta intervención, que debe reservarse para la FA resistente y sintomática, superan el 80%. Por ejemplo, la ablación quirúrgica de la FA persistente durante la cirugía de válvula mitral abierta reduce significativamente la FA subsiguiente, aunque con un leve aumento de la necesidad de marcapasos permanente.

Las opciones farmacológicas del tratamiento de la FA consisten en bloquear los canales del sodio, los del potasio o una combinación de canales, con lo que se logra ralentizar la conducción cardíaca (canales del sodio) y prolongar la repolarización cardíaca (canales del potasio), y efectos adicionales derivados de la modulación del sistema nervioso autónomo. La elección del antiarrítmico depende del trastorno clínico subyacente (tabla 58-6).

La amiodarona es el medicamento que más se utiliza para la FA, con una eficacia del 60-70% al cabo de 1 año. Presenta diversas interacciones, entre las que destacan la warfarina y la digoxina. El riesgo de toxicidad tiroidea, hepática y pulmonar, debido en parte al yodo que lleva este compuesto, exige un seguimiento cuidadoso. Para prevenir la FA recurrente, la amiodarona oral es significativamente más eficaz que la propafenona, la flecainida, la dofetilida o el sotalol, que son las alternativas recomendadas. La dronedarona (400 mg dos veces al día), relacionada con la amiodarona, pero sin yodo, y con una semivida de 24 h, es bien tolerada en cuanto a efectos secundarios no cardiovasculares, aunque se asocia a mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y muerte en pacientes con FA permanente. Por ello no debe usarse en pacientes cuyo ritmo sinusal no está bien mantenido.

La quinidina, la procainamida y la disopiramidada son bloqueantes de los canales de sodio predominantemente, que también bloquean los canales de potasio con frecuencias cardíacas lentas. Su eficacia es moderada en la FA: aproximadamente el 50% de los pacientes tratados presentan ritmo sinusal al

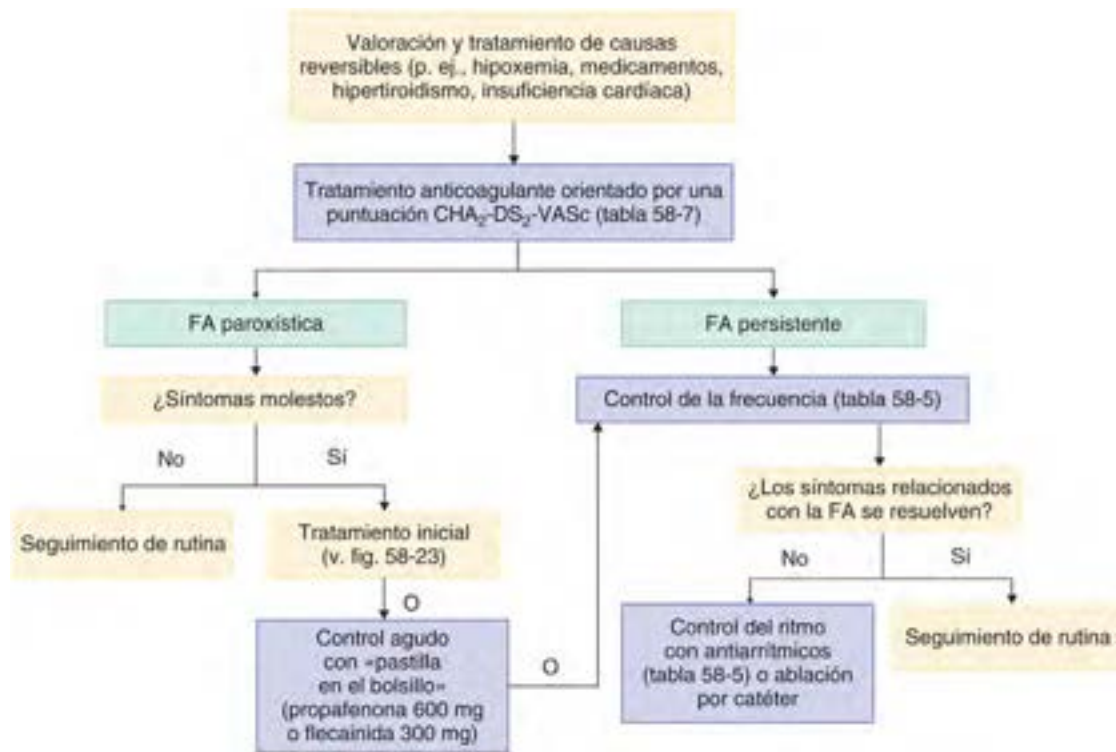


FIGURA 58-24. Tratamiento de la fibrilación auricular (FA) paroxística crónica o persistente. Los nuevos anticoagulantes son preferibles a la warfarina. Si se emplea warfarina, el objetivo de índice internacional normalizado suele ser de 2-3. (Adaptado de Prystowsky EN, Padanilam BJ, Fogel RI. Treatment of atrial fibrillation. *JAMA*. 2015;314:278-288.)

TABLA 58-6 SELECCIÓN DE ANTIARRÍTMICOS

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	ELECCIÓN DE ANTIARRÍTMICOS
Sin cardiopatía estructural	<i>Primera línea:</i> flecainida, propafenona, dronedarona, sotalol amiodarona, dofetilida
Depresión de la fracción de eyección del VI con insuficiencia cardíaca	<i>Primera línea:</i> amiodarona, dofetilida <i>Evitar:</i> dronedarona, flecainida, propafenona
Enfermedad coronaria sin insuficiencia cardíaca congestiva	<i>Primera línea:</i> sotalol, dronedarona, dofetilida, amiodarona <i>Evitar:</i> flecainida, propafenona
Miocardiopatía hipertrófica	<i>Primera línea:</i> amiodarona, sotalol <i>Segunda línea:</i> disopiramida

cabo de 1 año, pero todos ellos tienen también toxicidad no cardiovascular que puede limitar significativamente su utilidad (v. tabla 58-5). La propafenona y la flecainida son también bloqueantes de los canales de sodio que se emplean mucho para mantener el ritmo sinusal. Son fármacos de eficacia moderada, con una tasa de ritmo sinusal del 50% al cabo de 1 año, y por lo general se toleran bien, pero deben evitarse en pacientes con cardiopatías estructurales, sobre todo si tienen antecedentes de infarto de miocardio previo y alteración de la función ventricular, por el elevado riesgo de arritmias ventriculares inducidas por estos fármacos. La dofetilida es un bloqueante de los canales de potasio que resulta moderadamente eficaz para suprimir la FA, pero que comporta un riesgo de prolongación del QT y de *torsades de pointes* relacionado con la dosis.

Anticoagulación

En general se recomienda la anticoagulación de larga duración con dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán (o, con menos probabilidad, warfarina) para todos los pacientes con FA persistente o paroxística, mayores de 65 años y que no tengan contraindicaciones para la anticoagulación (tabla 58-7).^{15,16} La anticoagulación también ha de mantenerse durante 6 meses después de intervenciones con catéter y quirúrgicas en pacientes sin factores de riesgo clínico de accidente cerebrovascular, y crónicamente, en casos que presenten factores de riesgo.

Para la profilaxis tromboembólica en pacientes con FA sin una válvula protésica o con FA no valvular con cardiopatía reumática, anticoagulantes orales nuevos o de acción directa (tabla 76-3) han reemplazado generalmente a la warfarina, por su mayor facilidad de uso, su eficacia, superior o equivalente y su excelente perfil de seguridad. Las opciones incluyen rivaroxabán (inhibidor del factor Xa oral a 20 mg/día), apixabán (inhibidor del factor Xa oral a 5 mg dos veces al día), dabigatrán inhibidor directo de la trombina a 150 mg dos veces al día) y

TABLA 58-7 RECOMENDACIONES ACTUALES PARA LA PROFILAXIS DE LA TROMBOEMBOLIA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR, EN FUNCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ACV

FACTORES DE RIESGO*	RECOMENDACIONES
Insuficiencia cardíaca (1 punto)	2 o más puntos: anticoagulación con warfarina o un nuevo anticoagulante oral
Hipertensión (1 punto)	
Edad ≥ 65 años (1 punto), ≥ 75 años (2 puntos)	1 punto: anticoagulación o ausencia de tratamiento según preferencia del paciente y el médico responsable
Diabetes (1 punto)	
ACV/AIT (2 puntos)	0 puntos: ausencia de tratamiento
Enfermedad vascular (1 punto)	
Sexo femenino (1 punto)	

*Basados en el sistema de puntuación de estratificación de riesgos CHA₂DS₂-VASc. ACV, accidente cerebrovascular; AIT, ataque isquémico transitorio.

Datos tomados de January CT, Wann S, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1-e76.

edoxabán (30 o 60 mg una vez al día). Los cuatro fármacos son eliminados por el riñón (el apixabán en un 25%, el edoxabán en un 50%, el rivaroxabán en un 65% y el dabigatrán en un 85%), por lo que su uso no se recomienda en pacientes con disfunción renal sustancial, y las correspondientes dosis han de ajustarse en pacientes con disfunción renal moderada (cap. 76).¹⁷ Incluso en pacientes de más de 75 años, estos fármacos parecen al menos tan eficaces como la warfarina. El idarucizumab (4-5 g i.v.) revierte rápidamente la acción del dabigatrán,¹⁸ y el andexanet α (400-800 mg en bolo a lo largo de entre 15 y 30 min, seguidos de entre 400 y 960 mg en infusión) puede revertir la del rivaroxabán o el apixabán, alcanzando una hemostasia de buena a excelente aproximadamente en el 75% de los pacientes hemorrágicos en un plazo de 12 h.¹⁹

La profilaxis tromboembólica en pacientes con FA y colocación reciente de una endoprótesis coronaria comprende tratamiento antiagregante doble más un anticoagulante. En un ensayo aleatorizado, dosis muy bajas de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) resultaron tan eficaces como la adición de warfarina en pacientes con FA que precisaron tratamiento antiagregante plaquetario doble tras la colocación de una endoprótesis coronaria, si bien el rivaroxabán redujo el riesgo de hemorragia significativa aproximadamente en un tercio, de alrededor de un 15 a un 10% al año. Otra opción eficaz para estos pacientes es el tratamiento doble con dabigatrán (110 o 150 mg dos veces al día) más clopidogrel o ticagrelor. La adición de ácido acetilsalicílico al dabigatrán, el rivaroxabán o el

apixaban puede disminuir los episodios vasculares, por lo que se recomienda, a pesar de su mayor riesgo de causar hemorragia en algunos pacientes con FA y factores de riesgo concomitantes, entre ellos enfermedad arterial coronaria o un accidente cerebrovascular previo, atribuido a enfermedad vascular más que a la FA. En tal contexto, estos fármacos parece ser seguros y más eficaces que la warfarina. La anticoagulación puente no es mejor que la interrupción de dicha anticoagulación cuando se vaya a practicar una técnica invasiva (cap. 403).²⁰

La warfarina sola reduce el riesgo de accidente cerebrovascular en alrededor del 60%. Aunque hay cierto efecto protector con un INR de apenas 1,8, el objetivo de INR para la anticoagulación crónica con warfarina debe ser 2-3, a fin de que dicho INR descienda por debajo de 1,8. Sin embargo, a estos efectos, los nuevos anticoagulantes orales son más seguros, más eficaces o ambas cosas.

Dos EV consecutivas se conocen como *doblete* o *pareja*, mientras que la *taquicardia ventricular* (TV) se designa arbitrariamente como tres o más contracciones ventriculares consecutivas con frecuencia superior a 100 latidos/min (v. fig. 59-1B). La definición de TV sostenida –ritmo ventricular continuo con una frecuencia mayor de 100 latidos/min, sin interrupción durante 30 s o más– también es arbitraria. La mayoría de las TV sostenidas, si no todas, son mucho más rápidas de 100 latidos/min (v. fig. 59-1C), persisten durante más de 30 s, y causan una notable disminución de la función ventricular y del gasto cardíaco, especialmente en pacientes con cardiopatía orgánica subyacente. Estos bruscos cambios fisiológicos dan lugar a insuficiencia cardíaca aguda, hipotensión, síncope o incluso colapso circulatorio varios segundos o minutos después del inicio de la TV.

La TV monomorfa se define desde el punto de vista electrocardiográfico como una taquicardia de complejo ancho sin ningún cambio en la configuración del complejo QRS, del eje frontal ni del eje horizontal entre un latido y el siguiente (fig. 59-3A). La TV polimorfa se caracteriza por cambios de un latido a otro en la morfología del QRS y del eje y en ocasiones resulta difícil distinguir una TV polimorfa muy rápida de la *fibrilación ventricular* (FV) (fig. 59-3B). La FV, que es un ritmo ventricular irregular de frecuencia en general superior a 300 latidos por minuto, aparece como actividad eléctrica de baja amplitud en la superficie del electrocardiograma (ECG) y no genera gasto cardíaco. Las *torsades de pointes* y la TV polimorfa bidireccional son dos subtipos distintos de TV polimorfa. La TV *pleomorfa* describe el fenómeno de múltiples TV monomorfas clínicas, cada una de ellas con configuraciones diferentes del QRS y del eje, observadas en diferentes momentos en el mismo paciente.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de las EV varía en función del método y la duración de muestreo, y puede observarse en el 50% de las personas aparentemente sanas si el tiempo de seguimiento es de 24 h o más. Las EV asintomáticas pueden, no obstante, ser un indicador de una cardiopatía subyacente más grave.

La TV no sostenida se registra hasta en el 3% de las personas aparentemente sanas, sin cardiopatía identificable. La prevalencia de las EV y la TV no sostenida no solo aumenta con la edad, sino también con la presencia y gravedad de una enfermedad cardíaca subyacente. En consecuencia, el hallazgo de una TV no sostenida conduce a menudo a una evaluación cardíaca para excluir una cardiopatía orgánica, incluso si se descubre por casualidad en un paciente asintomático. La prevalencia de TV no sostenida se eleva al 7-12% en la fase tardía de infarto de miocardio (IM) y llega al 80% en pacientes con insuficiencia cardíaca debida a miocardiopatía dilatada (cap. 54).

Aproximadamente el 10% de los pacientes con TV sostenida y documentada no padecen cardiopatía identificable, en cuyo caso se diagnostica TV idiopática. La FV idiopática es sumamente rara. La muerte súbita cardíaca (cap. 57) debida a arritmias ventriculares representa en torno al 50% de todas las muertes cardiovasculares anuales en EE. UU.

La naturaleza de la cardiopatía subyacente en pacientes que mueren por TV o FV depende de la edad. Antes de los 30 años de edad, la cardiopatía orgánica que se asocia a TV y FV con mayor frecuencia es la miocardiopatía genética (cap. 54), mientras que el IM agudo y la miocardiopatía isquémica crónica son las enfermedades del corazón subyacentes más comunes en personas mayores de 40 años. En el 13% de los casos de muerte súbita cardíaca sin cardiopatía orgánica subyacente manifiesta en la autopsia, los análisis genéticos de necropsia pueden identificar una mutación patológica clínicamente accionable en un canal iónico, la llamada canalopatía deletérea, que predispone a TV y FV.¹

BIOPATOLOGÍA

Sobre la base de los mecanismos subyacentes, las arritmias ventriculares se clasifican como reentrantes, desencadenadas o automáticas (cap. 55). La reentrada, habitualmente resultado de la activación en circuitos adyacentes que comparten una vía común, designada como istmo, se inicia por la presencia simultánea de bloqueo de la conducción en una extremidad y conducción anormalmente lenta en una extremidad adyacente, y permite de este modo la recuperación de la excitabilidad en la primera (e-fig. 59-1A). Un tipo de actividad desencadenada es el resultado de posdespolarizaciones tempranas, que son despolarizaciones oscilatorias que se producen durante la fase tardía del potencial de acción en el contexto del proceso de repolarización retardada de forma anómala (e-fig. 59-1B). Otro tipo de actividad desencadenada es el resultado de posdespolarizaciones tardías, que se registran en el marco de concentraciones de calcio elevadas. Estas despolarizaciones transitorias tienen lugar inmediatamente después de la terminación del potencial de acción y pueden alcanzar el umbral de activación (v. e-fig. 59-1B). Las arritmias automáticas surgen de la actividad de marcapasos acelerada (e-fig. 59-1C).

La activación reentrante sostenida en el miocardio es la causa más común de TV monomorfa. La reentrada suele producirse cuando la cicatrización (que puede ser subendocárdica, transmural o subepicárdica), en general consecuencia de lesión isquémica previa, crea un sustrato electrofisiológicamente anómalo. Otras situaciones patológicas generadoras de un sustrato propicio para la reentrada son inflamación, granuloma (p. ej., sarcoidosis cardíaca), infiltración fibroadiposa (p. ej., miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho), desorganización sarcomérica de origen genético (p. ej., miocardiopatía hipertrófica), y cicatrización yatrógena o parche (p. ej., reparación quirúrgica de tetralogía de Fallot). Estos sustratos también dan lugar a TV polimorfa y FV por un mecanismo de reentrada similar.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368:1585-1593.
- A2. Appelboom A, Reuben A, Mann C, et al. Postural modification to the standard valsalva manoeuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias (REVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1747-1753.
- A3. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1911-1921.
- A4. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:3346-3355.
- A5. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2016;388:1995-2003.
- A6. Chen C, Zhou X, Zhu M, et al. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;52:9-18.
- A7. Duytschaever M, Demolder A, Philips T, et al. Pulmonary vein isolation with vs. without continued antiarrhythmic drug treatment in subjects with recurrent atrial fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. *Eur Heart J*. 2018;39:1429-1437.
- A8. Zhu M, Zhou X, Cai H, et al. Catheter ablation versus medical rate control for persistent atrial fibrillation in patients with heart failure: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:1-7.
- A9. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-427.
- A10. Friedman DJ, Black-Maier EW, Barnett AS, et al. Left atrial appendage electrical isolation for treatment of recurrent atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:112-120.
- A11. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart*. 2017;103:368-376.
- A12. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311:692-700.
- A13. Gillinov AM, Gelijs AC, Parides MK, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med*. 2015;372:1399-1409.
- A14. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2018;359:1-13.
- A15. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-1524.
- A16. Bannaghmouch N, de Veer A, Bode K, et al. Efficacy and safety of the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and concomitant aspirin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 2018;137:1117-1129.
- A17. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-833.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

59

ARRITMIAS VENTRICULARES

HASAN GARAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

Las arritmias ventriculares son ritmos cardíacos que se generan en el miocardio ventricular o en el tejido de His-Purkinje. Comprenden un amplio espectro de arritmias, incluidas las extrasístoles ventriculares (EV) (fig. 59-1A), la taquicardia ventricular no sostenida (fig. 59-1B), la taquicardia ventricular sostenida (fig. 59-1C) y la fibrilación ventricular (VF) con amenaza de muerte inmediata (fig. 59-2).

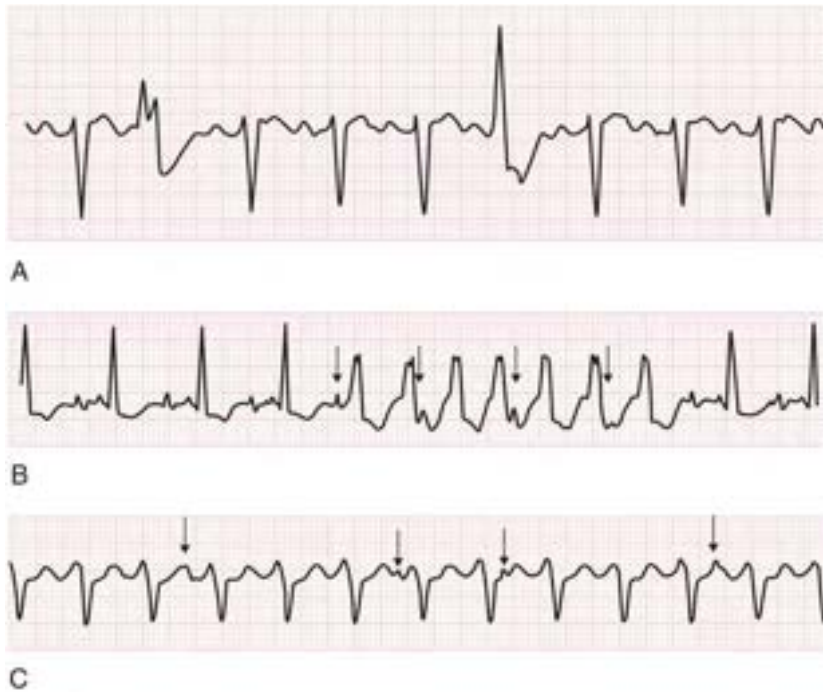


FIGURA 59-1. Arritmias ventriculares. A. Extrasístoles ventriculares multifocales. B. Taquicardia ventricular (TV) monomorfa no sostenida. Obsérvense las ondas P disociadas, indicadas por flechas. C. TV monomorfa sostenida. Las ondas P disociadas están indicadas por flechas y el octavo latido en el trazado es un latido de fusión.

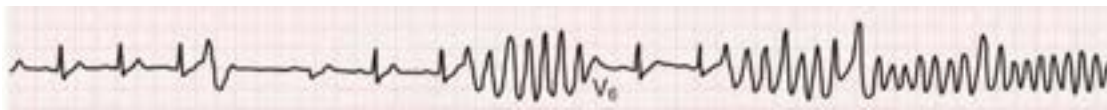


FIGURA 59-2. Este electrocardiograma de un paciente con fibrilación ventricular (FV) idiopática muestra extrasístoles ventriculares (EV) estrechamente acopladas recurrentes e inicio de la FV por una EV.

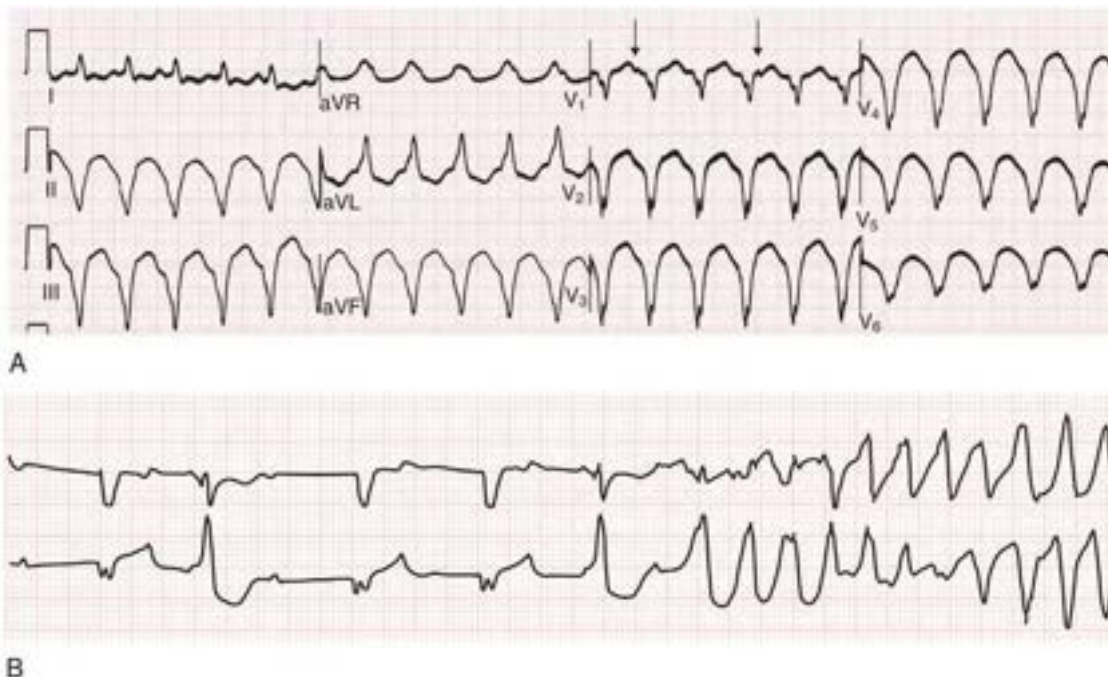


FIGURA 59-3. A. Taquicardia ventricular (TV) monomorfa en un paciente con infarto de miocardio previo. Las flechas identifican las ondas P en la derivación V_1 , lo que muestra disociación auriculoventricular. En ninguna de las derivaciones precordiales de V_1 a V_6 se registran ondas R durante la TV. B. TV polimorfa en un paciente con miocardiopatía isquémica crónica y significativo bloqueo auriculoventricular de primer grado. No hay prolongación del QT antes del comienzo de la TV polimorfa.

En el síndrome de Brugada, la causa principal es la conducción anómala en el epicardio del infundíbulo ventricular derecho. La actividad desencadenada, que es consecuencia de las posdespolarizaciones tardías, más que de la reentrada, se cree que es el mecanismo subyacente de la TV monomorfa idiopática que tiene un sitio de origen focal en el infundíbulo ventricular derecho, en uno de los senos de Valsalva, en el endocardio bajo la válvula aórtica o en el segmento miocárdico denominado punta ventricular izquierda. La TV idiopática por reentrada en los fascículos de la rama izquierda tiene un complejo QRS relativamente estrecho, que se asemeja al bloqueo de rama derecha (BRD) y al bloqueo fascicular anterior o posterior.

La alteración conocida como *torsades de pointes* (taquicardia ventricular en entorchado) tiene su causa en posdespolarizaciones tempranas que surgen durante un potencial de acción anormalmente prolongado, por un proceso de repolarización tardía, en el contexto de síndromes del QT largo genético o del QT largo adquirido durante el tratamiento con fármacos que prolongan el QT. La causa puede ser tanto una disminución de las corrientes de salida de potasio como una potenciación de las corrientes de entrada de sodio o calcio. Aunque muchos episodios remiten espontáneamente, los valores de frecuencia suelen ser muy altos y un episodio de *torsades*, si dura lo suficiente, puede transformarse en FV sostenida.

La reentrada de rama, consecuencia de la activación reentrante que incorpora las ramas izquierda y derecha unidas distalmente por el miocardio del tabique, de conducción lenta, puede causar en un corazón normal uno o dos latidos ventriculares no sostenidos. Sin embargo, la reentrada de rama sostenida se produce cuando la enfermedad miocárdica causa agrandamiento cavitario y elongación de la rama, y/o cuando un trastorno en el sistema de conducción da lugar a una conducción anormalmente lenta, creando así el entorno propicio para la reentrada de rama sostenida. El tipo más frecuente de reentrada de rama presenta activación anterógrada sobre la rama derecha y uso de la rama izquierda en sentido retrógrado, lo cual da lugar a un patrón de bloqueo de rama izquierda (BRI) en el ECG de superficie. No obstante, en ocasiones infrecuentes se da la dirección inversa, con patrón de BRD.

En situaciones tales como inflamación transitoria, niveles excesivos de digoxina, carga de calcio intracelular, desequilibrio electrolítico y reperfusión coronaria tras oclusión trombotica puede producirse actividad de marcapasos acelerada en una localización ectópica, con frecuencias superiores a la del ritmo sinusal subyacente. Se cree que la TV bidireccional se debe a sobrecarga de calcio de los miocitos, por función anómala hereditaria de los receptores de rianodina y de la calscuestrina, o por toxicidad digitálica; puede preceder a TV o FV polimorfos más malignos.

Por último, no hay consenso en cuanto a los mecanismos causantes de la FV. En teoría, la FV puede iniciarse cuando una extrasístole queda en el período vulnerable del potencial de acción, precipitando una onda de reentrada que se descompone en pequeñas ondas hermanas y con generación de actividad eléctrica de alta frecuencia. De hecho, la FV es considerada una etapa final de diversas anomalías electrofisiológicas graves que dan lugar a activación caótica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las arritmias ventriculares pueden presentarse en diversos entornos clínicos (tabla 59-1). A menudo son asintomáticas y se detectan por el pulso irregular en una exploración física, en un ECG de rutina, en una prueba de esfuerzo o en el control sistemático de pacientes hospitalizados. En otros pacientes, las arritmias ventriculares sintomáticas se presentan como palpitaciones, mareo, síncope (caps. 45 y 56), disnea o parada cardíaca súbita (cap. 57). El diagnóstico puede confirmarse con monitorización ECG de 24 h (cap. 56), aunque a veces es necesario un seguimiento más amplio con un registrador de bucle, porque la arritmia puede ser infrecuente e intermitente. Asimismo, el control ambulatorio ayuda a relacionar las arritmias con cualquier síntoma potencialmente ligado a ellas. En ciertos casos es útil la prueba de esfuerzo, especialmente en pacientes con síntomas inducidos por el ejercicio.

Infarto agudo de miocardio

La TV y la FV pueden surgir desde minutos hasta horas después de la aparición de los síntomas de IM agudo. La TV y la FV prehospitalarias durante el IM agudo son responsables de gran parte de los casos de muerte súbita cardíaca extrahospitalaria (cap. 57). La incidencia de FV periinfarto ha disminuido en las últimas dos décadas, tal vez relacionadas con la aplicación generalizada de la revascularización coronaria temprana satisfactoria (cap. 65) durante el IM agudo.³ En la actualidad, de los pacientes con IM con elevación del ST que llegan al hospital, entre un 3 y un 4% desarrollan TV, sobre todo durante la fase aguda. La incidencia de TV en pacientes de IM sin elevación del ST (cap. 63) es menor, de alrededor del 1%. El ritmo idioventricular acelerado (RIVA) es un ritmo ventricular automático más rápido que la frecuencia sinusal, pero por lo general inferior a 120 latidos/min. Puede producirse en el contexto de un IM agudo y se suele observar inmediatamente después de la reperfusión coronaria; normalmente termina de manera espontánea sin causar inestabilidad hemodinámica.

DIAGNÓSTICO

No todas las taquicardias de complejo ancho son TV (v. fig. 56-3). El diagnóstico es directo cuando un electrograma de haz de His se registra durante una taquicardia de complejo ancho en el laboratorio de electrofisiología cardíaca, si bien el diagnóstico a partir

TABLA 59-1 TAQUICARDIA VENTRICULAR Y DIAGNÓSTICO CARDÍACO

CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL

Cardiopatía adquirida
Infarto agudo de miocardio
Infarto de miocardio previo, cardiopatía isquémica
Miocardiopatía dilatada no isquémica
Cardiopatía hipertensiva
Cardiopatía valvular
Sarcoidosis cardíaca
Amiloidosis cardíaca
Otras enfermedades infiltrantes (p. ej., enfermedad de Chagas)
Tumores cardíacos
Cardiopatía congénita
Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho
Miocardiopatía hipertrófica
Miocardiopatías dilatadas genéticas
Yatrógena
Cardiopatía congénita reparada quirúrgicamente
Dispositivos de asistencia ventricular izquierda

CARDIOPATÍA NO ESTRUCTURAL

Taquicardia ventricular idiopática
Taquicardias de los infundíbulos ventriculares derecho e izquierdo
Reentrada intrafascicular izquierda
Taquicardias del músculo papilar
Mutaciones en los canales iónicos/receptor de la rianodina
Síndromes del QT largo
Taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica
Síndrome del QT corto
Etiología mixta
Síndrome de Brugada
Fibrilación ventricular idiopática

TABLA 59-2 DISTINCIÓN DE LA TAQUICARDIA VENTRICULAR Y LA TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR CON CONDUCCIÓN ABERRANTE

TAQUICARDIA VENTRICULAR	TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR
Disociación AV	Misma morfología del QRS que en el
aVR: R inicial > S o R inicial o Q > 40 ms	bloqueo de rama preexistente
Ausencia de ondas R en V ₁ -V ₆	en ritmo sinusal
V ₁ -V ₆ : inicio de R a S > 100 ms en cualquier derivación	V ₁ : rsR'
Duración del QRS > 160 ms	
Onda R inicial en aVR	
AV, auriculoventricular.	

de un ECG de 12 derivaciones estándar es a menudo complejo (tabla 59-2). El diagnóstico diferencial de taquicardia sostenida de complejo ancho y frecuencia regular incluye cualquier tipo de taquicardia supraventricular con conducción aberrante (cap. 58),³ la taquicardia supraventricular con preexcitación ventricular, la reentrada de rama (que es un tipo específico de TV) y la TV miocárdica. El contexto clínico y los antecedentes del paciente (p. ej., antecedentes de IM previo o miocardiopatía) desempeñan un papel importante en el establecimiento de un diagnóstico exacto. La taquicardia de complejo ancho y nueva aparición en un individuo joven y por lo demás sano, sin cardiopatía estructural, será más probablemente una taquicardia supraventricular (TSV) con aberración o una TSV con preexcitación, pero también puede ser una TV idiopática.

La observación electrocardiográfica más fiable que indica TV es la evidencia de disociación AV (es decir la ausencia de cualquier relación entre frecuencia auricular y ventricular, siendo la frecuencia ventricular más alta que la auricular; v. fig. 59-1C), o bien una taquicardia regular de complejo ancho con fibrilación auricular. Sin embargo, la ausencia de disociación auriculoventricular (AV) no excluye la TV, porque aproximadamente en el 25% de las TV existe conducción ventriculoauricular. Los latidos de fusión (que se producen cuando un latido sinusal ocasional se transmite a través del nódulo AV y alcanza el sistema His-Purkinje, al mismo tiempo que la fuente de TV activa el miocardio, dando lugar a un ritmo con una morfología híbrida entre complejo QRS conducido y complejo de TV; v. fig. 59-1C) también confirman la disociación AV, aunque se observan solo cuando la frecuencia de la TV es relativamente baja. Otro signo indicador de TV es una duración del QRS mayor de 160 ms, o de más de 140 ms con patrón de BRD. El planteamiento basado en la configuración del QRS en el ECG utiliza la ausencia de complejo RS en todas las derivaciones precordiales o la existencia de un intervalo de más de 100 ms desde el inicio de R hasta el nadir de la onda S como datos indicativos de TV (fig. 59-4;

v. fig. 59-3A). La ausencia de ondas R en los complejos QRS en las seis derivaciones precordiales (v. fig. 59-3A), descrita como concordancia negativa, es un fuerte indicador de TV, pero por desgracia no es común. La observación de ondas R marcadas en las seis derivaciones precordiales del ECG, denominada *concordancia positiva*, puede darse en la TSV con preexcitación ventricular izquierda pero, por lo demás, también es indicativa de TV con localización basal de origen. En ausencia de preexcitación, una baja velocidad de aumento del voltaje durante los primeros 40-60 ms desde el inicio del QRS indica TV, al igual que la presencia de onda R inicial en la derivación aVR. Una taquicardia de complejo ancho, con morfología del QRS idéntica a la del ritmo sinusal de conducción aberrante propios del bloqueo de rama en un ECG previamente registrado en el mismo paciente, debe suscitar sospecha de TV con reentrada de rama si el ECG muestra disociación AV, que descarta la taquicardia ventricular conducida de modo aberrante 1:1.

Si no es así, el diagnóstico diferencial incluye TSV con conducción aberrante, si bien en un paciente con patrón de BRI y ratio AV 1:1 también ha de considerarse el nada habitual trastorno de preexcitación con vía auriculofascicular accesoria. Una taquicardia monomorfa de complejo ancho y frecuencia irregular, manifestada por una diferencia de más de 60 ms en la duración del ciclo entre un latido y el siguiente, es probable que corresponda a fibrilación auricular (FA) o a aleteo auricular, con bloqueo AV variable y conducción aberrante o con preexcitación. Es importante destacar que los desequilibrios electrolíticos graves o el uso de fármacos antiarrítmicos reducen la precisión predictiva de todas estas indicaciones diagnósticas.

La taquicardia polimorfa sostenida de complejo ancho con marcadas variaciones en la morfología del QRS entre latido y latido es siempre ventricular y termina espontáneamente, o bien se transforma en FV. Las *torsades de pointes*, un tipo específico de TV polimorfa, debe su nombre a la «torsión» o rotación del eje del QRS a medida que progresa la taquicardia. Se produce en el síndrome genético o adquirido del QT largo y depende con frecuencia de la pausa, comenzando de forma característica cuando una extrasístole cae sobre la onda T prolongada del latido tras un largo intervalo RR (fig. 59-5). Por último, en la intoxicación digitálica o en el síndrome de TV polimorfa catecolaminérgica congénita puede producirse TV bidireccional, con una característica específica de alternancia de eje entre latido y latido.

Sobre la base de las configuraciones de los complejos QRS, se utilizan diversos algoritmos que muestran elevada sensibilidad, alta especificidad y una aceptable exactitud de predicción a la hora de diferenciar la TV epicárdica de la TV endocárdica (tabla 59-3). Todos se basan en criterios ECG, teniendo en cuenta que la activación inicial comienza probablemente en localización epicárdica. Si es así, el sistema His-Purkinje de rápida conducción no está disponible inmediatamente y el retraso en la conducción intramiocárdica genera un componente inicial empastado en el complejo QRS, conocido también como *onda pseudo-δ*, que se manifiesta como un lento aumento del voltaje antes de alcanzar la deflexión intrinsecoide (fig. 59-6). El reconocimiento temprano

de los indicadores ECG que sugieren el origen epicárdico de la TV es importante para la planificación y la preparación del paciente antes de un procedimiento de ablación con catéter (cap. 60), ya que el abordaje epicárdico requiere una técnica especial en el laboratorio de electrofisiología cardíaca.

Las pruebas de electrofisiología cardíaca (cap. 56) pueden estar indicadas en pacientes con cardiopatía orgánica y síncope recurrente, cuando los antecedentes, la exploración física, el electrocardiograma, el ecocardiograma y la monitorización ambulatoria del ritmo cardíaco no permiten aclarar la causa, especialmente si el paciente presenta antecedentes de IM o miocardiopatía, pues ambas patologías aumentan la probabilidad de que la TV sea causa de síncope. Este tipo de estudios pueden también diagnosticar o descartar la enfermedad del sistema de conducción avanzada. Otra indicación diagnóstica para un estudio de electrofisiología cardíaca es la identificación del mecanismo que subyace a una taquicardia de complejo ancho, antes de la consideración del tratamiento de ablación con catéter (cap. 60).

Identificación de la causa subyacente a las arritmias ventriculares

En pacientes con arritmia ventricular diagnosticada, el siguiente paso consiste en llevar a cabo una cuidadosa evaluación para descartar cualquier cardiopatía estructural subyacente. Esta evaluación debe incluir anamnesis completa y exploración

TABLA 59-3 PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS PARA AYUDAR A PREDECIR EL ORIGEN EPICÁRDICO DE UNA TAQUICARDIA VENTRICULAR

PARÁMETRO	CRITERIOS
Onda pseudo- δ	> 75 ms favorecen la localización epicárdica
Tiempo de deflexión intrinsecoide	> 85 ms favorecen la localización epicárdica
Inicio de R a nadir de S en derivaciones precordiales	> 120 ms favorecen la localización epicárdica
Duración del QRS	Epicárdica más larga
Ondas Q durante la TV en la derivación I	Favorecen la localización epicárdica
Ondas Q durante la TV en II-III-aVF	Favorecen la localización endocárdica
Relación de amplitud aVR/aVL	Epicárdica mayor
TV, taquicardia ventricular.	



FIGURA 59-4. Taquicardia ventricular monomorfa en un paciente con miocardiopatía isquémica crónica. En la derivación V_2 , la duración desde el inicio de la onda R al nadir de la onda S es de 200 ms. Véase el texto para obtener una explicación más completa.

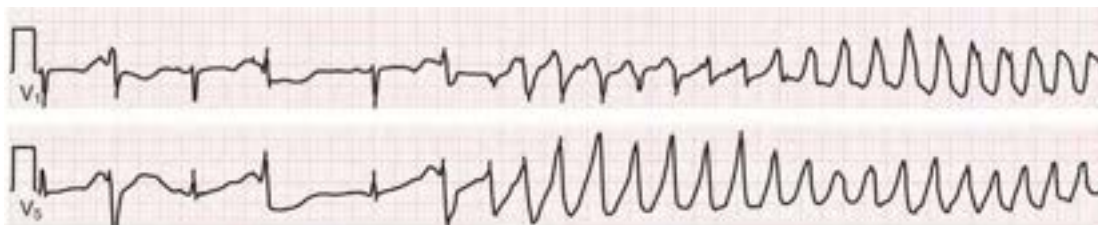


FIGURA 59-5. *Torsades de pointes* (TP) en un paciente con intervalo QT marcadamente prolongado. Una extrasístole ventricular inmediatamente después del pico de la onda T inicia la TP. A medida que la taquicardia progresa, la rotación o el «giro» del eje QRS se observa con claridad en la derivación V_1 , con la polaridad de la señal cambiando gradualmente de negativa a positiva.

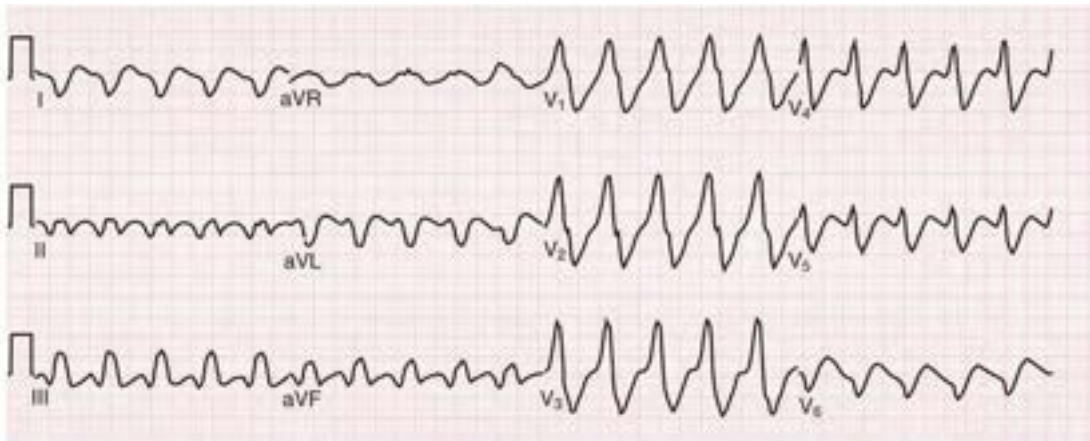


FIGURA 59-6. Taquicardia ventricular epicárdica monomorfa en un paciente con miocardiopatía dilatada no isquémica. La onda pseudo- δ de polaridad positiva es prominente en las derivaciones precordiales derechas, mientras que la onda pseudo- δ de polaridad negativa lo es en las derivaciones de las extremidades inferiores.

física (cap. 45), electrocardiografía, ecocardiografía (cap. 49) y pruebas de esfuerzo (cap. 62). Los antecedentes familiares proporcionan pistas sobre la presencia de una miocardiopatía hereditaria (cap. 54). La resonancia magnética cardíaca (cap. 50) está indicada en determinados pacientes, para descartar trastornos como la sarcoidosis y la miocardiopatía ventricular derecha arritmógena, o para la estratificación de riesgos en la miocardiopatía hipertrófica.

A pesar de realizar una evaluación completa, entre un 10 y un 15% de los pacientes tendrán EV o TV sin causa estructural o genética identificable. La mayoría de las TV monomorfas idiopáticas se encuentran en una de las dos categorías diferenciadas por la morfología del ECG. Las TV originadas en el infundíbulo del ventrículo derecho o izquierdo muestran de manera característica un eje frontal dirigido hacia abajo marcadamente positivas en las derivaciones inferiores (e-fig. 59-2). La configuración del QRS observada en las derivaciones precordiales derechas (V_1 y V_2) permite discriminar aún en mayor medida las localizaciones de origen, como el infundíbulo ventricular derecho o izquierdo, o uno de los senos de Valsalva. La TV originada en el seno de Valsalva derecho se asemeja notablemente a la originada en el infundíbulo ventricular derecho. En la TV originada en el seno de Valsalva izquierdo, la duración de la onda R y la relación de amplitud de las ondas R/S en las derivaciones V_1 y V_2 están significativamente aumentadas, en comparación con la TV generada en el ventrículo derecho. En comparación, la taquicardia ventricular izquierda idiopática resultante de la reentrada intrafascicular se asemeja al BRD y la desviación del eje izquierdo. Es característico que los complejos QRS no sean muy anchos, porque la región implicada es de tejido de His-Purkinje adyacente al tabique interventricular. El diagnóstico diferencial incluye la TV idiopática originada en uno de los músculos papilares del ventrículo izquierdo, con complejos QRS similares a los de la reentrada intrafascicular (e-fig. 59-3). Cuando alguno de estos patrones típicos se observa en un paciente sin cardiopatía estructural, el médico debe sospechar TV idiopática. Por el contrario, la TV sostenida que no responde a ninguna de estas dos grandes categorías siempre debe plantear un alto índice de sospecha de existencia de cardiopatía orgánica.

Cardiopatía isquémica crónica y taquicardia ventricular postinfarto de miocardio

En supervivientes de IM con elevación del ST (cap. 64), el riesgo de muerte súbita cardíaca es 10 veces superior durante el primer mes que en fases posteriores de la recuperación. La prevalencia de TV sostenida a las 6 semanas es de aproximadamente un 1%, y puede producirse TV hasta 15 o 20 años después del IM agudo, sin ningún episodio intermedio. Habitualmente, aunque no siempre, la TV refleja mala función ventricular izquierda. El sustrato electrofisiológico es el tejido superviviente pero electrofisiológicamente anómalo incluido en la zona infartada, que crea las condiciones para la reentrada. Las áreas que albergan vías subyacentes a la reentrada pueden identificarse en el laboratorio de electrofisiología cardíaca, mediante electrogramas locales fraccionados de baja amplitud, registrados en la sístole tardía en el endocardio, durante el ritmo sinusal. En la cardiopatía isquémica, hasta el 16% de las TV son de origen epicárdico. El mismo sustrato patológico causa FV y TV polimorfa, que no dependen de un intervalo QT largo y son diferentes de las *torsades de pointes* observadas en las anomalías de repolarización.

Miocardiopatía dilatada no isquémica

La causa más común de TV monomorfa sostenida en la miocardiopatía no isquémica (cap. 54) también es la reentrada dentro del miocardio, pero se diferencia de la TV postinfarto de la cardiopatía isquémica crónica. El sustrato patológico, por ejemplo la

fibrosis, a veces es difícil de identificar. Los electrogramas locales fraccionados de bajo voltaje anómalos tienden a localizarse en las áreas basal, lateral y, a menudo, ventricular izquierda perivalvular, que pueden guardar relación con la localización de cicatrices intramiocárdicas o subepicárdicas identificadas mediante resonancia magnética cardíaca. La proporción de TV monomorfas debidas a reentrada de rama es más alta en la miocardiopatía dilatada no isquémica que en la cardiopatía isquémica crónica, y pocas veces se observa TV con mecanismo focal en lugar de reentrada. Además, es más probable que la TV de la miocardiopatía dilatada no isquémica tenga origen epicárdico –entre un 22 y un 35% en muchos casos–, que alcanza el 70% de los casos en la enfermedad de Chagas.

Miocardiopatía rápidamente reversible

Los pacientes con miocardiopatía inducida por estrés (*takotsubo*) (cap. 54) se recuperan en días o semanas, y los pacientes con miocarditis viral también pueden recuperarse. A pesar de la recuperación de la función sistólica ventricular, datos de estudios de observación indican que, en el seguimiento a largo plazo, algunos subgrupos con antecedentes de miocarditis presentan una mayor incidencia de TV subsiguiente y mortalidad que los controles sanos.⁴

Insuficiencia cardíaca

El corazón con insuficiencia por una causa subyacente (cap. 52) es muy vulnerable a las arritmias ventriculares. La proporción de muertes arrítmicas súbitas depende de la clase de insuficiencia cardíaca, que puede ser hasta del 60% en las insuficiencias de clases II o III, en tanto que la proporción de muertes por insuficiencia cardíaca avanzada, en vez de por arritmia ventricular súbita, es mayor en los pacientes con insuficiencia de clase IV. La TV de reentrada es frecuente, especialmente en pacientes cuya insuficiencia cardíaca se debe a cardiopatía isquémica avanzada, aunque la actividad desencadenada como consecuencia de alteraciones de la homeostasis del calcio también desempeña un papel destacado. Además, factores hormonales, alteraciones electrolíticas y cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo aumentan la vulnerabilidad del corazón con insuficiencia a las arritmias ventriculares.

Enfermedad inflamatoria e infiltrante

Entre un 40 y un 50% de los pacientes con sarcoidosis (cap. 89) presentan afectación cardíaca, que se manifiesta en primer lugar con bloqueo AV progresivo, TV o ambos. Aunque no se conoce la verdadera prevalencia de la TV en la sarcoidosis, en pacientes receptores de desfibriladores automáticos implantables (DAI) por diagnóstico de sarcoidosis cardíaca mediante biopsia endomiocárdica, resonancia magnética cardíaca o tomografía por emisión de positrones cardíaca, alrededor del 15% al año presentan descargas del DAI apropiadas por TV sostenida. Los pacientes con otras cardiopatías infiltrantes, como la amiloidosis (cap. 179), enfermedad de Fabry (cap. 197) y hemocromatosis (cap. 201) también corren riesgo elevado de TV y arritmias ventriculares potencialmente mortales.

Cardiopatías congénitas del adulto

La TV puede registrarse en el marco de cualquier cardiopatía congénita del adulto con una cicatriz o parche quirúrgicos ventriculares, como se observa tras la reparación de la tetralogía de Fallot y del cierre de un defecto septal ventricular, o con un ventrículo sistémico disfuncional (cap. 61). En pacientes con tetralogía de Fallot reparada quirúrgicamente, el infundíbulo ventricular derecho, con material de cicatrización y artificial material, se constituye en el medio ideal para la reentrada y la TV. En estos pacientes, la prevalencia de la TV es de entre el 5 y el 10%, y en torno al 2% de los casos sufren muerte súbita cardíaca.

Miocardiopatías hereditarias

La miocardiopatía hipertrófica (cap. 54) es responsable de más de un tercio de los casos de muerte súbita cardíaca en menores de 25 años de edad (cap. 57) y la mortalidad en pacientes jóvenes con esta miocardiopatía se debe casi exclusivamente a TV y FV. Ni las pruebas genéticas ni el estudio electrofisiológico cardíaco sirven para identificar de manera definitiva a los pacientes con alto riesgo de TV y FV, y el riesgo se determina en función de los datos disponibles, como antecedentes de síncope, TV no sostenida documentada, especialmente en pacientes jóvenes, marcado engrosamiento del tabique interventricular (> 3 cm) y disminución paradójica de la presión arterial durante el ejercicio. Estudios recientes indican que la extensión del realce tardío con gadolinio en la resonancia magnética puede ser un factor predictivo fiable de arritmias ventriculares importantes en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.⁵

La miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho es una miocardiopatía congénita (cap. 54)⁶ que responde en general a un patrón de herencia autosómica dominante. La infiltración fibroadiposa del miocardio del ventrículo derecho, que también afecta al tabique interventricular y al ventrículo izquierdo, se traduce en un progresivo cambio histológico y en marcadas anomalías electrofisiológicas que pueden manifestarse en el ECG de superficie en forma de onda ϵ (fig. 59-7). Las características de conducción intensamente alteradas predisponen a la reentrada. La incidencia de la TV en las miocardiopatías arritmógenas del ventrículo derecho guarda relación con la gravedad de los cambios patológicos de miocardio y oscila entre un 25 y un 100%, dependiendo de la

penetrancia y la expresividad de la enfermedad. La TV suele comenzar con el ejercicio e imita un BRI en las derivaciones precordiales del ECG. No obstante, a diferencia de la TV del infundíbulo del ventrículo derecho idiopática, el eje frontal puede no estar siempre dirigido en dirección inferior, y existen múltiples sitios de origen endocárdico y epicárdico en alrededor del 60% de los casos. El ejercicio intenso puede acelerar la progresión de la miocardiopatía.

«Canalopatías» hereditarias

Diversos síndromes de origen genético, como el síndrome del QT largo, el síndrome de Brugada y la TV polimorfa catecolaminérgica, aumentan el riesgo de muerte súbita por taquiarritmias ventriculares. A pesar de la notable heterogeneidad genética del síndrome del QT largo, la mayoría de los casos de LQT1, LQT2 y LQT3 tienen su origen en mutaciones en los genes que codifican uno de los canales de potasio o el canal de sodio.⁷ Las demás mutaciones genéticas son extremadamente inusuales. La TV del síndrome del QT largo es una *torsade de pointes* y tanto la bradicardia como las pausas incrementan su probabilidad en pacientes con predisposición. La incidencia de *torsades de pointes* está sujeta a múltiples factores, como edad, sexo, mutación genética concreta y magnitud de la prolongación del intervalo QT (fig. 59-8A).

El signo electrocardiográfico distintivo del síndrome de Brugada, que también predispone a taquiarritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca, son las elevaciones convexas del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas (fig. 59-8B). En

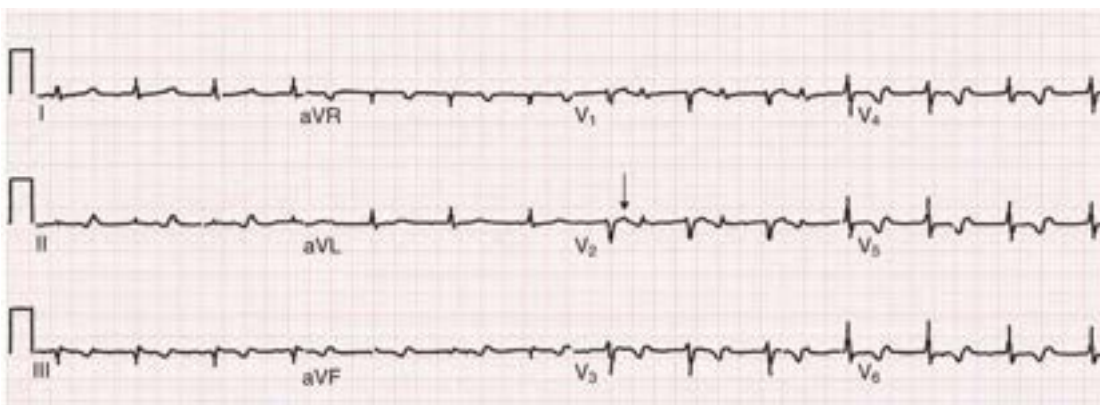


FIGURA 59-7. Este electrocardiograma fue obtenido en un paciente con miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho, marcado bloqueo cardíaco de primer grado y taquicardia ventricular recurrente. Las ondas ϵ , señaladas por la flecha, son visibles en las derivaciones precordiales derechas.

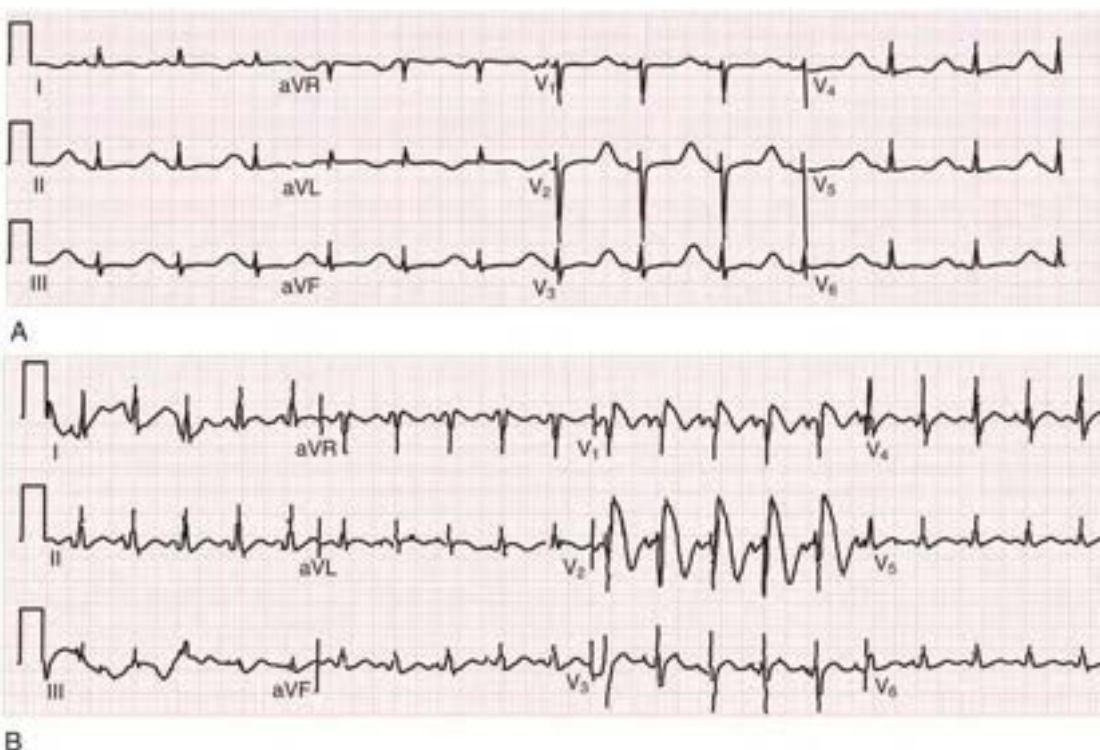


FIGURA 59-8. A. Electrocardiograma que muestra un intervalo QT de 640 ms en una mujer con síndrome del QT1, con la porción terminal de la onda Q fundiéndose con la onda P. B. Electrocardiograma de un hombre con síndrome de Brugada que muestra la típica elevación «convexa» en la derivación V₁.

algunos casos, este patrón no se presenta salvo si el paciente está febril. La herencia es autosómica dominante, aunque la genética es compleja. Una variante patógena del gen *SCNSA* está presente en el 20% de los casos. La TV polimorfa catecolaminérgica es una enfermedad genética infrecuente debida a homeostasis anómala del calcio. Se caracteriza por taquicardia de complejo ancho inducida por ejercicio, que se manifiesta con ejes ECG alternos de un latido al siguiente. Esta enfermedad también predispone al paciente a FV inducida por el ejercicio. Además, se ha descrito un haplotipo cromosómico que causa sobreexpresión de la proteína 6 similar a la dipeptidil peptidasa en un tipo de FV idiopática familiar, un subgrupo de síndromes arrítmicos heredados muy inusuales, pero que suponen todo un reto y que causan muerte súbita cardíaca.

Fibrilación ventricular y taquicardia ventricular yatrógenas

Los fármacos que prolongan el QT, entre ellos los antiarrítmicos de clase III (v. www.torsades.org), pueden precipitar *torsades de pointes* y FV en personas genéticamente predispuestas, incluso si el QTc basal es normal o límite. Los antiarrítmicos de clase IC inducen TV potencialmente mortal en pacientes con cardiopatía isquémica o cualquier otra cardiopatía orgánica y en pacientes con síndrome de Brugada. Se considera que las siguientes circunstancias pueden dar lugar a un sustrato propicio para la reentrada y la TV: cicatrices ventriculares debidas a aneurismectomía, reparación de la tetralogía de Fallot, reparación de comunicaciones interventriculares, ablación del tabique interventricular con alcohol para aliviar la obstrucción dinámica del infundíbulo en la miocardiopatía hipertrófica, e implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento agudo de la taquicardia y la fibrilación ventriculares

El tratamiento de la TV hemodinámicamente inestable y FV ha de adecuarse a las directrices sobre soporte vital cardíaco avanzado (cap. 57), con especial hincapié en la desfibrilación. Para pacientes con TV e hipotensión leve y estado mental normal, puede probarse el tratamiento intravenoso con lidocaína (administrada en bolo de 50 mg), procainamida (10 mg/kg durante 20 min) o amiodarona (150 mg en infusión intravenosa durante 10 min). La lidocaína es eficaz en la terminación de la TV, que siempre se produce con frecuencias elevadas, pero no para prevenir las recidivas, excepto en un contexto de isquemia aguda. En un ensayo aleatorizado, la procainamida fue superior a la amiodarona en la terminación pronta de la taquicardia de complejo ancho, con menos efectos adversos. En comparación, la amiodarona es más eficaz a frecuencias cardíacas inferiores y, por tanto, es preferible para evitar la TV recurrente tras el restablecimiento del ritmo sinusal. El tratamiento intravenoso con antagonistas del calcio no se debe administrar, a no ser que se sepa con certeza que el mecanismo implicado es la taquicardia ventricular izquierda idiopática sensible a verapamilo.

Los factores más importantes en la prevención de la recidiva temprana son la pronta identificación e inversión de las causas precipitantes. Ejemplos de estas son la hipopotasemia y otros desequilibrios electrolíticos, la baja saturación de oxígeno, los β -agonistas intravenosos o milrinona, la insuficiencia cardíaca aguda (cap. 53) o la isquemia miocárdica (caps. 63 y 64). La insuficiencia cardíaca debe tratarse de manera rigurosa (cap. 53), con sospecha de isquemia miocárdica residual si la FV es recurrente. La viabilidad de la revascularización coronaria (cap. 65) ha de valorarse, aunque, incluso si se constata, las recidivas son frecuentes.

Tratamiento de la tormenta eléctrica

Tormenta eléctrica es un término empleado para describir la TV o la FV que ocurren con frecuencia y que requieren desfibrilaciones repetidas. Rara vez se produce en caso de miocardiopatía no isquémica o en arritmias ventriculares genéticamente adquiridas. Cuando este trastorno se registra en la fase inicial de un IM agudo, el alivio de la isquemia es de importancia capital. Si la tormenta eléctrica persiste incluso después de la reperusión coronaria, pueden considerarse la inserción de una bomba de balón intraaórtico y el tratamiento con un β -bloqueante intravenoso, preferiblemente de semivida corta (p. ej., esmolol en dosis de 50 a 300 μ g/kg/min en infusión intravenosa). La lidocaína (de 2 a 4 mg/min) o la amiodarona (de 0,5 a 1 mg/min), ambas intravenosas, también son útiles cuando el esmolol es ineficaz. La ablación con catéter, si es posible, puede reducir la tasa de recidiva y mejorar la supervivencia.⁸

Tratamiento de las EV y la taquicardia ventricular idiopática

En ausencia de cardiopatía estructural, no hay evidencia convincente de que la actividad ectópica ventricular influya en la supervivencia, aunque, en lo que respecta a las EV, se han comunicado episodios anecdóticos en los que las EV desencadenan FV. En consecuencia, las EV no necesitan tratamiento en pacientes asintomáticos. Si la ectopia ventricular genera síntomas que reducen sustancialmente la calidad de vida, un β -bloqueante cardioselectivo (p. ej., metoprolol 50 mg dos veces al día o atenolol 50 mg una vez al día) es un tratamiento

de primera opción seguro, aunque no muy eficaz, para disminuir la frecuencia de las EV. Los pacientes con EV tienen mayor probabilidad a largo plazo de desarrollar insuficiencia cardíaca,⁹ y las EV y las TV no sostenidas frecuentes pueden alcanzar un nivel crítico, causante de disminución de la función ventricular sistólica. Estos pacientes deben ser tratados agresivamente, incluyendo mapeo y ablación con catéter (cap. 60), con objeto de evitar la potencial miocardiopatía avanzada, sin los efectos adversos de los fármacos antiarrítmicos.

En pacientes con cardiopatía orgánica avanzada, las EV y las TV no sostenidas frecuentes vaticinan un mal pronóstico, aunque no hay evidencia de que la inhibición de la actividad ectópica ventricular con fármacos antiarrítmicos reduzca este riesgo. De hecho, la inhibición de las EV con fármacos antiarrítmicos de clase IC en pacientes con IM previo eleva la mortalidad.

Aunque la parada cardíaca por transformación de la TV idiopática en FV es muy poco frecuente, la TV sostenida con frecuencia superior a 200 latidos/min suele producir síntomas cardiopulmonares y puede causar síncope (cap. 56), incluso en ausencia de cardiopatía estructural. La TV idiopática originada en el infundíbulo puede responder al tratamiento con β -bloqueantes (p. ej., metoprolol, 50 mg cada 12 h, o atenolol, 50 mg/día), y unos pocos casos responden a una prueba con antagonistas del calcio (p. ej., de 120 a 240 mg/día de diltiazem de liberación prolongada o de verapamilo de liberación prolongada). No obstante, las tasas de éxito son bajas, y oscilan entre el 25 y el 50%. La llamada taquicardia ventricular idiopática debida a reentrada fascicular izquierda responde al verapamilo (p. ej., de liberación prolongada, de 180 a 360 mg/día), aunque la TV del músculo papilar puede no hacerlo.

El tratamiento de ablación con catéter (cap. 60) puede ser curativo para las TV idiopáticas y debe considerarse como alternativa preferible a los antiarrítmicos a largo plazo. El infundíbulo ventricular izquierdo o la continuidad aortomitral han de considerarse como posibles sitios de origen, si el infundíbulo del ventrículo derecho no se considera una localización compatible. Cuando el origen está en uno de los senos de Valsalva, una señal presistólica temprana puede a menudo registrarse durante la TV en el laboratorio de electrofisiología cardíaca. La tasa de éxito a largo plazo de la ablación con catéter para estas localizaciones focales puede aproximarse al 90%. Los pacientes con reentrada interfascicular ventricular izquierda y los que presentan taquicardia originada en los músculos papilares pueden curarse mediante ablación con catéter.

En comparación con el pronóstico relativamente benigno de la TV idiopática sostenida, la FV idiopática es responsable del 5 al 10% del total de casos de muerte súbita cardíaca (cap. 57). El tratamiento adecuado para los supervivientes de la FV idiopática no es distinto del de cualquier otro superviviente de FV (implantación de DAI), aunque algunos pacientes presentan en las pruebas electrofisiológicas signos propicios para el abordaje con ablación con catéter, que disminuye el riesgo de recidiva, pero no evita la necesidad de protección con DAI.

Tratamiento de la taquicardia y la fibrilación ventriculares en la cardiopatía estructural

Tratamiento con desfibrilador automático implantable y fármacos antiarrítmicos

La TV o la FV sostenidas en pacientes con cardiopatía orgánica es una indicación principal del tratamiento con DAI.^{10,11} Después de un IM agudo, un DAI implantado como medio de prevención primaria reduce la mortalidad en pacientes que han sobrevivido más de 40 días y tienen una fracción de eyección ventricular izquierda del 30% o menos. En pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II o III, independientemente de la etiología de su cardiopatía orgánica, y con fracción de eyección ventricular izquierda de menos del 35%, un DAI también reduce de modo significativo la muerte súbita cardíaca, aunque puede no prolongar la vida en pacientes con insuficiencia cardíaca no isquémica, debido a la elevada carga de muerte por otras causas. En términos comparativos, los DAI no disminuyen la mortalidad cuando se implantan de modo sistemático, poco después de un IM o cuando se han sometido recientemente a una revascularización arterial coronaria.

En pacientes con cardiopatía isquémica y fracción de eyección inferior al 30% deprimida de forma crónica, la inserción de un DAI reduce la tasa de mortalidad en un 20%, del 36 al 29%, en los 5 años siguientes. En comparación, la amiodarona (v. tabla 58-5) disminuye el riesgo de muerte arrítmica súbita, pero no mejora la supervivencia.

No hay ensayos aleatorizados que hayan comparado el tratamiento con fármacos antiarrítmicos y el placebo en la prevención secundaria de la TV recurrente en pacientes con cardiopatía orgánica. En consecuencia, en la actualidad, los fármacos antiarrítmicos sirven como tratamiento paliativo para modificar el curso de la TV, más que como abordaje definitivo. En pacientes con DAI, la amiodarona (100-400 mg diarios) es más satisfactoria que los β -bloqueantes o el sotalol para el tratamiento paliativo de la TV.¹²

En pacientes clínicamente inestables por TV incesante a pesar del DAI, es necesario rastrear posibles factores precipitantes que, si se identifican, han de corregirse con prontitud. Los β -bloqueantes intravenosos (p. ej., esmolol, de 50 a 300 μ g/kg/min) y la amiodarona (de 0,5 a 1 mg/min) son las opciones de primera línea. Puede añadirse lidocaína intravenosa (p. ej., de 2 a 4 mg/min), especialmente en presencia de isquemia miocárdica, y también es creciente en este contexto la consideración de la ablación con catéter.

Ablación con catéter

La ablación con catéter puede reducir significativamente la frecuencia de la TV recurrente y la descarga del DAI en pacientes con arritmias ventriculares e IM previo.¹² La ablación con catéter es más satisfactoria cuando la TV clínica puede reproducirse en el laboratorio de electrofisiología cardíaca y se tolera durante un período suficiente para permitir un mapeo detallado. Por ejemplo, los pacientes sometidos a ablación con catéter para una TV relacionada con cicatriz pueden permanecer libres de TV durante 1 año en el 70-75% de los casos, con resultados relativamente inferiores en pacientes con insuficiencia cardíaca.¹³ Sin embargo, en ausencia de ensayos aleatorizados prospectivos, la ablación con catéter se mantiene como método de tratamiento paliativo y complementario de los DAI.

Torsades de pointes

El tratamiento de primera línea para las *torsades de pointes* en pacientes con síndrome del QT largo son los β -bloqueantes (p. ej., metoprolol, de 50 a 100 mg/día; atenolol, 50 mg/día, o nadolol, 40 mg/día, ajustando la dosis en función de la tolerancia al medicamento), si bien su éxito depende del tipo y la magnitud de la prolongación del QT, así como del genotipo específico. En un entorno agudo con *torsades de pointes*, el sulfato de magnesio (1-2 g en infusión intravenosa a lo largo de entre 10 y 30 min) es eficaz en ocasiones. Un DAI se recomienda para pacientes con parada cardíaca abortada y en los que desarrollan síncope o *torsades de pointes* documentadas mientras reciben tratamiento β -bloqueante. La deservación cardíaca simpática izquierda provoca en ocasiones una sustancial reducción de la incidencia de *torsades de pointes* y síncope en pacientes de alto riesgo que experimentan tormentas de arritmias ventriculares.

Los β -bloqueantes (v. tabla 58-5) también son los fármacos de elección para la TV polimorfa catecolaminérgica, mientras que el tratamiento con DAI está recomendado para pacientes con síncope recurrente o TV documentada mientras reciben tratamiento β -bloqueante. La flecaína (v. tabla 58-5) puede ser un complemento eficaz en estos pacientes.

Tratamiento de la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular adquiridas genéticamente

La mayor parte de las TV observadas en pacientes con miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho pueden inducirse de modo reproducible mediante estimulación cardíaca programada y son tratables por ablación con catéter. Casi la mitad de estas TV se originan en una localización epicárdica, y la cartografía y la ablación con catéter endocárdica y epicárdica simultáneas pueden constituir el método terapéutico más eficaz. Sin embargo, no es posible que la ablación con catéter sustituya al tratamiento concomitante con DAI. En pacientes con miocardiopatía hipertrófica, este último se recomienda sistemáticamente para pacientes de alto riesgo (cap. 54), y la amiodarona a veces resulta útil.

Para el síndrome de Brugada, la ablación con catéter del sustrato electrofisiológicamente anómalo del epicardio del infundíbulo ventricular derecho puede dar lugar, en última instancia, a la desaparición en el ECG de la elevación del ST patognomónica. La quinidina (de 600 a 900 mg/día divididos en 3 o 4 dosis) es el único fármaco antiarrítmico que parece útil en este síndrome, aunque no se ha demostrado que la ablación con catéter o la quinidina sean buenos sustitutos del DAI en los casos de riesgo alto, con patrón de Brugada no provocado en el ECG en reposo y con antecedentes de síncope.

Taquicardia ventricular yatrógena

Para la TV monomorfa sostenida en pacientes con cardiopatía congénita reparada quirúrgicamente, se recomiendan la cartografía y la ablación con catéter, similares a las empleadas en la ablación con catéter de la TV isquémica. Aunque la TV o la FV sostenidas en el curso del tratamiento con dispositivo de asistencia del ventrículo izquierdo suelen tolerarse bien de forma aguda, la TV o la FV recurrentes intratables derivan en ocasiones en insuficiencia cardíaca derecha y descargas frecuentes del DAI, cuadros ambos que comportan una morbilidad significativa. La amiodarona (de 200 a 400 mg/día) y el tratamiento con β -bloqueantes (p. ej., metoprolol, de 100 a 200 mg/día) pueden ser eficaces, al menos para hacer que la TV deje de ser incesante; la ablación con catéter se ha probado ocasionalmente en la TV resistente, con un éxito modesto.

PRONÓSTICO

No se ha constatado que la TV o la FV en los primeros minutos u horas sucesivos a un IM agudo afecten al pronóstico a largo plazo de los pacientes que sobreviven al alta hospitalaria. La TV monomorfa sostenida que se produce después de la fase hiperaguda, pero en los días inmediatamente siguientes a un IM de la pared anterior, augura un mal pronóstico, con un incremento de siete veces en la mortalidad ulterior, ya que suele sobrevenir tras la necrosis de una parte extensa del miocardio.

Actualmente, es posible que la evolución natural de la TV y la FV no tratadas sea mejor valorada en estudios prospectivos de pacientes bajo tratamiento con DAI. En casos con TV sostenida documentada, el tratamiento apropiado de la TV o la FV con DAI se produce en el 70% de los pacientes a 2 años, y en el 85% a 3 años. Para supervivientes de una parada cardíaca, el porcentaje es del 70% a 3 años. Estas cifras ponen de relieve

la elevada tasa de recidivas de la TV y la FV en pacientes con cardiopatía orgánica y arritmias ventriculares sostenidas.

El pronóstico de pacientes con EV o TV no sostenida es menos conocido, aunque depende decisivamente de la cardiopatía subyacente. Hasta la fecha, ningún estudio ha demostrado beneficios en cuanto a supervivencia del tratamiento de las EV o la TV no sostenida, en pacientes que no presentan cardiopatía orgánica de fondo y que no desarrollan miocardiopatía como consecuencia de la actividad ectópica ventricular. En pacientes de alto riesgo con cardiopatía isquémica, fracción de eyección menor del 40% y TV sostenida inducida eléctricamente, la incidencia de parada cardíaca o muerte por arritmia ventricular a 2 años es superior al 30%.



Bibliografía de grado A

- Ortiz M, Martin A, Arribas F, et al. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *Eur Heart J*. 2017;38:1329-1335.
- Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167:103-111.
- Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart*. 2018;104:230-236.
- Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-1230.
- Claro JC, Candia R, Rada G, et al. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD008093.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

60

PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS Y CIRUGÍA ELECTROFISIOLÓGICOS

PETER A. SANTUCCI Y DAVID J. WILBER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARDIOVERSIÓN Y DESFIBRILACIÓN TRANSTORÁCICA

La desfibrilación transtorácica, que administra con rapidez una carga almacenada sobre el corazón a través de dos almohadillas de superficie o electrodos, se emplea de forma urgente para las taquicardias que ponen en riesgo la vida (cap. 57). La cardioversión, que es la administración de un shock sincronizado con el complejo QRS, se recomienda en pacientes con arritmias supraventriculares (cap. 58) o taquicardia ventricular (TV) (cap. 59), porque un shock no sincronizado coincidente con el período vulnerable de la onda T podría precipitar una fibrilación ventricular (FV). El shock resultante anula las arritmias de reentrada mediante la despolarización simultánea de extensas regiones de las aurículas y/o los ventrículos. La desfibrilación se emplea para ritmos desorganizados en los que la sincronización con el complejo QRS no es adecuada, como la FV o la TV polimorfa rápida. En estas situaciones de urgencia, los intentos de sincronización pueden retrasar la administración del shock.

El éxito de la cardioversión o la desfibrilación viene afectado por la forma de la onda de shock y la potencia del mismo. Se recomiendan ondas de shock bifásicas, porque resultan significativamente más eficaces que las monofásicas a energías equivalentes. Las energías de shock varían según la indicación y entre las distintas unidades de desfibrilador, pero en general oscilan entre 50 y 360 J. Otras variables dependientes de la técnica que aumentan al máximo la energía que se administra sobre el corazón incluyen el aumento de la presión sobre las almohadillas, la realización del shock durante la espiración o los shocks repetidos. Los factores relacionados con el paciente que pueden reducir la probabilidad de tener éxito con la cardioversión y la desfibrilación son las alteraciones metabólicas, las arritmias más prolongadas, la hipertrofia cardíaca, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tórax en barril y un peso corporal elevado. La cardioversión programada se realiza en ayunas, habitualmente tras administrar un anestésico de corta duración.

Precauciones y complicaciones

La cardioversión de la fibrilación auricular (FA) y el aleteo (flúter) auricular (cap. 58) puede complicarse por una tromboembolia, pero es posible reducir este riesgo descartando la presencia de un trombo auricular en una ecocardiografía transesofágica o mediante anticoagulación terapéutica durante 3 semanas antes de la cardioversión programada. Los nuevos anticoagulantes orales son al menos igual de seguros y eficaces que la warfarina para esta indicación (caps. 58 y 76).[■] Todos los pacientes deberían estar anticoagulados durante 1 mes tras la cardioversión si la FA o el aleteo auricular llevaban más de 48 h de evolución.

En raras ocasiones puede aparecer una FV, aunque se sincronicen los shocks con el complejo QRS. El riesgo aumenta con los trastornos electrolíticos y la toxicidad por digital, de forma que en estos pacientes se debería retrasar la cardioversión programada. Aunque los pacientes pueden sufrir leves incrementos de las concentraciones de troponina sérica tras la cardioversión, en ocasiones con una elevación transitoria del segmento ST, la disfunción miocárdica clínica es infrecuente. En ocasiones, la bradicardia o la asistolia tras el shock necesitan atropina (0,5-2 mg intravenosos) o un marcapasos transcutáneo de urgencia. Si el paciente es portador de un marcapasos o un desfibrilador automático implantable (DAI), los electrodos para el shock se deberían situar lo más lejos posible del generador, y después de la intervención se deberían comprobar los umbrales del generador y el marcapasos.

DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS CARDÍACOS IMPLANTABLES

Los dispositivos electrónicos cardíacos implantables son una piedra angular del tratamiento moderno de las arritmias. Las grabadoras en bucle implantables pueden detectar las arritmias paroxísticas (cap. 56). Los marcapasos se implantan para eliminar las bradicardias y los DAI ofrecen una protección muy eficaz para las taquiarritmias ventriculares con riesgo vital (cap. 59). Además, los marcapasos de resincronización cardíaca se han convertido en una herramienta esencial para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (cap. 53) y se comercializan en dispositivos que incorporan también marcapasos y DAI.

Los dispositivos modernos son muy programables y aportan una gran cantidad de información diagnóstica que el clínico puede emplear para diagnosticar los trastornos y ajustar el tratamiento. A menudo es posible transmitir los datos directamente desde la casa al profesional sanitario adecuado.

Un aspecto cada vez más importante es el uso de la resonancia magnética (RM) en pacientes con un dispositivo cardíaco implantado. Históricamente, estos dispositivos se consideraban una contraindicación de la RM, pero ahora muchos se fabrican de forma que son «condicionales para la RM» y los pacientes con ellos pueden realizarse con seguridad una RM siempre que se maneje bien el dispositivo. Incluso muchos pacientes con dispositivos más modernos no condicionales para RM pueden realizarse una RM con seguridad en indicaciones torácicas y no torácicas, siempre que se les someta a una detección selectiva adecuada y que se reprogramen los dispositivos siguiendo protocolos estándar.^{1,2}■

Marcapasos temporales

Los marcapasos temporales se emplean en pacientes que no necesitan marcapasos a largo plazo y en situaciones de urgencia, como una parada cardíaca en asistolia (cap. 57). Los marcapasos transcutáneos con almohadillas electrodo aplicados sobre la pared torácica pueden ser la opción más rápida y salvar la vida, pero son incómodos y se deben usar poco. Sin embargo, en general, el tiempo permite colocar por vía percutánea unos cables de marcapasos temporales a través de una vena yugular interna o subclavia e introducirlos con suavidad en la punta del ventrículo derecho, idealmente bajo seguimiento de radioscopia. Otra indicación de los marcapasos temporales es mantener una frecuencia de 85-100 latidos/min para suprimir las *torsades de pointes* (cap. 59) hasta que se elimine el factor causante, sobre todo un fármaco. Los marcapasos temporales profilácticos se emplean en pacientes con un bloqueo auriculoventricular (AV) de alto grado en presencia de un infarto agudo de miocardio (cap. 64) y en los que tienen alto riesgo de sufrir una bradicardia sintomática durante una intervención o cirugía cardíaca.

La complicación más frecuente de un marcapasos temporal es la infección. El riesgo se puede reducir con una técnica estéril adecuada, limitando el uso del marcapasos a 48 h o sustituyendo el cable en ese momento en condiciones estériles óptimas.

Marcapasos permanentes

Los sistemas de marcapasos permanentes suelen incluir un generador de pulsos conectado a uno o tres cables implantados en el corazón para percibir la actividad intrínseca y administrar pulsos de marcapasos cuando sea preciso (fig. 60-1). Los marcapasos inalámbricos, con un generador en miniatura y un sistema de administración en una sola unidad, son una nueva opción para implantación intracardíaca.³

En los sistemas tradicionales, los generadores de pulsos se alimentan con pilas de marcapasos de litio, con una duración de 8-12 años (o más) y que pueden pesar menos de 30 g. Estos generadores típicamente se implantan por vía subcutánea en la región infraclavicular. La capacidad de programación de muchos parámetros distintos



FIGURA 60-1. Radiografía de tórax de un marcapasos permanente unicameral inalámbrico (flecha) colocado en el tabique del ventrículo derecho. Se observa también un recambio de la válvula aórtica transcáteter previo.

se ha convertido en la norma, igual que la capacidad del marcapasos de obtener datos diagnósticos y telemétricos.

Los cables del marcapasos se insertan por vía percutánea a través de la vena axilar o subclavia o con una sección en la vena céfalica. Con menos frecuencia, los cables se ponen a nivel epicárdico durante la cirugía cardíaca. Lo típico es colocar los cables ventriculares en la punta del ventrículo derecho, el tabique interventricular derecho o el tracto de salida, y se afianzan en su posición con un tornillo helicoidal, proceso llamado «fijación activa». Los cables auriculares se suelen poner en la orejuela derecha, aunque pueden colocarse en distintas localizaciones, en parte según las medidas de los umbrales eléctricos locales (e-fig. 60-1). Los marcapasos permanentes en el haz de His utilizan el sistema de conducción intrínseco del paciente, evitando la disincronía ventricular. Es una opción emergente para los marcapasos fisiológicos, pero se siguen empleando de forma limitada por aspectos técnicos y por la falta de datos suficientes sobre el resultado.⁴

Indicaciones de los marcapasos permanentes

Los marcapasos se implantan bien para aliviar los síntomas causados por una bradicardia o para prevenir síntomas graves en pacientes con probabilidad de desarrollar una bradicardia sintomática (tablas 60-1 y 60-2).⁵ Los síntomas más comunes asociados a una bradicardia incluyen obnubilación o mareo, síncope o presíncope (caps. 45 y 56) e insuficiencia cardíaca. La intolerancia al ejercicio causada por una mala respuesta de la frecuencia cardíaca al esfuerzo (incompetencia cronótrópica) es otra indicación frecuente. Dada la falta de especificidad de estos síntomas, se debería confirmar la asociación entre los mismos y la bradicardia siempre que sea posible antes de recomendar un marcapasos. En algunos pacientes puede ser suficiente con un electrocardiograma (ECG) sencillo para demostrar la necesidad del marcapasos. Si la bradicardia es intermitente, pueden necesitarse otras pruebas diagnósticas, como la monitorización ambulatoria durante 24 h, un registro en bucle implantable o externo continuo, un monitor de episodios implantable o una prueba electrofisiológica (cap. 56), para confirmar la asociación entre síntomas y bradicardia.

Se deberían descartar causas corregibles de bradicardia (cap. 58). Entre las mismas destacan el hipotiroidismo (cap. 213), las alteraciones electrolíticas y fármacos, como los bloqueantes β -adrenérgicos, los antagonistas de los canales del calcio, la digital y los antiarrítmicos (cap. 58). Otras causas temporales de bradicardia que pueden no necesitar un marcapasos permanente incluyen isquemia o infarto agudo, bradicardia perioperatoria tras una cirugía cardíaca y causas neurocardíogenas. En ocasiones es necesario un marcapasos para permitir un tratamiento continuado con un fármaco causante de bradicardia, como, por ejemplo, un bloqueante β -adrenérgico para la FA paroxística con respuesta ventricular rápida.

Modos del marcapasos

Los modos del marcapasos se describen con un código sencillo. La primera letra representa la cámara sobre la que se aplica el marcapasos (A, aurícula; V, ventrículo; D, doble cámara). La segunda letra identifica la cámara cuyas despolarizaciones se sensan por el marcapasos (A, V, D u O, cuando no sensa). La tercera letra indica si el marcapasos funciona en modo inhibido (I), en modo seguimiento (T), en ambos modos (D) o de forma asincrónica (O). La cuarta letra alude a si el marcapasos es capaz de modular la velocidad de disparo, en general aumentando la velocidad cuando se realiza actividad física (R). Es infrecuente emplear otra quinta letra para definir la capacidad del marcapasos de realizar actividad antitaquicárdica (P), administrar shocks (S) o ambas (D).

Es preciso determinar el modo de marcapasos más adecuado en cada individuo. Con gran diferencia, el modo de marcapasos permanente más empleado en EE. UU. en este

TABLA 60-1 INDICACIONES DE CLASE I* PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN MARCAPASOS PERMANENTE**DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINUSAL**

Bradicardia sinusal sintomática
 Incompetencia cronótrópica sintomática
 Bradicardia sinusal sintomática secundaria a un tratamiento farmacológico necesario

BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR

Bloqueo AV de tercer grado o de segundo grado avanzado asociado a bradicardia sintomática
 Bloqueo AV de tercer grado o de segundo grado avanzado en un paciente despierto con una asistolia > 3 s o una frecuencia de escape < 40 latidos/min o con un ritmo de escape infranodular
 Fibrilación auricular con una pausa \geq 5 s
 Bloqueo AV de tercer grado o de segundo grado avanzado por un bloqueo AV postoperatorio que no cabe esperar que se resuelva
 Bloqueo AV de tercer grado o de segundo grado avanzado en enfermedades neuromusculares, como la distrofia muscular miotónica, el síndrome de Kearns-Sayre o la distrofia de Erb
 Bloqueo AV de tercer grado asintomático si existe cardiomegalia o disfunción del ventrículo izquierdo o si el bloqueo se encuentra por debajo del nódulo AV

BLOQUEO BIFASCICULAR CRÓNICO

Bloqueo AV de tercer grado intermitente o de segundo grado avanzado
 Bloqueo AV de segundo grado de tipo II
 Bloqueo de rama alternante

TRAS LA FASE AGUDA DE UN INFARTO DE MIOCARDIO

Bloqueo AV infranodular de segundo grado con bloqueo de rama alternante
 Bloqueo AV infranodular de tercer grado
 Bloqueo AV de tercer grado o de segundo grado avanzado infranodular transitorio y bloqueo de rama asociado
 Bloqueo AV de tercer grado o de segundo grado sintomático persistente

SÍNDROME DEL SENO CAROTÍDEO

Síncope de repetición causado por la estimulación espontánea del seno carotídeo o la presión sobre el seno carotídeo que induce una asistolia de > 3 s de duración

*Las indicaciones de clase I son situaciones en las que está indicado el marcapasos AV, auriculoventricular.

Adaptado de Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA, et al. HRS/ACCF expert consensus statement on pacemaker device and mode selection. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:682-703.

TABLA 60-2 INDICACIONES DE CLASE IIA* PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN MARCAPASOS PERMANENTE**DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINUSAL**

Frecuencia cardíaca < 40 latidos/min cuando no se demuestra una clara asociación entre los síntomas compatibles con bradicardia y la existencia real de una síncope de etiología poco clara cuando las pruebas electrofisiológicas demuestran disfunción del nódulo sinusal

BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR

Bloqueo AV de tercer grado persistente con una frecuencia de escape > 40 latidos/min en un adulto asintomático sin cardiomegalia
 Bloqueo infranodular de segundo AV grado asintomático
 Bloqueo AV de primer o segundo grado asociado a síntomas parecidos al síndrome de marcapasos
 Bloqueo AV de segundo grado de tipo II asintomático con un QRS estrecho

BLOQUEO BIFASCICULAR CRÓNICO

Síncope, tras descartar otras posibles causas del mismo
 Intervalo HV \geq 100 ms
 Bloqueo AV infranodular inducido por marcapasos patológico durante las pruebas electrofisiológicas

SÍNDROME DEL SENO CAROTÍDEO

Síncope sin un claro episodio que lo provoque y con asistolia > 3 s durante la presión del seno carotídeo

*Las indicaciones de clase IIA son aquellas en las que un marcapasos es razonable.

AV, auriculoventricular; HV, His-ventrículo.
 Adaptado de Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1297-1313.

tación, entre las que se incluyen infecciones, neumotórax, perforación de la aurícula o el ventrículo, descolocación del cable, trombosis de la vena subclavia y complicaciones del bolsillo. El bolsillo subcutáneo puede presentar hematomas, seromas, dehiscencia o infección local. Los hematomas del bolsillo pueden ser dolorosos y aumentan el riesgo de infección. Es posible reducir su aparición mediante una técnica quirúrgica y una asistencia postoperatoria meticolosa, y también suspendiendo la anticoagulación cuando sea posible. En los pacientes que necesitan una anticoagulación ininterrumpida, una estrategia de tratamiento continuado con warfarina en el momento de implantación del marcapasos o el DAI reduce de forma importante la incidencia de hematoma asociado al bolsillo con repercusión clínica mediante un tratamiento puente con heparina. Los nuevos anticoagulantes orales también pueden emplearse con una interrupción del tratamiento mínima o sin necesidad de ella.

Además de infecciones, las complicaciones a largo plazo incluyen trombosis u obstrucción venosa (incluido el síndrome de la vena cava superior; v. fig. 92-8), el síndrome del marcapasos, la disincronía ventricular inducida por marcapasos y distintas variantes de mal funcionamiento del marcapasos. Entre estas últimas se incluye la ausencia de señales del marcapasos, la falta de captura y alteraciones del sensor, que suelen ser consecuencia de alteraciones de los cables (fracturas del conductor, rotura del aislamiento o cambios en la superficie de contacto entre el cable y el tejido). Las infecciones del marcapasos afectan típicamente al bolsillo subcutáneo del mismo, pero, para que se resuelva de forma prolongada, en general es preciso extirpar el generador de pulsos y los cables, además de administrar antibioterapia prolongada (cap. 67). Casi un 40% de los pacientes presentan afectación valvular simultánea, sobre todo infección de la válvula tricúspide (cap. 67), con una mortalidad que llega al 15% en el hospital y un 20-25% al año. Con menos frecuencia se produce un mal funcionamiento del generador de pulsos, como agotamiento prematuro de las pilas. Los problemas a largo plazo también pueden ser consecuencia de una programación inadecuada. El uso urgente de un marcapasos inalámbrico elimina muchos de los riesgos de los sistemas de marcapasos convencionales y posiblemente será cada vez más frecuente conforme aumente la experiencia con esta tecnología.

Desfibriladores automáticos implantables**Indicaciones**

Los DAI inicialmente aparecieron como una forma de prevención secundaria en el tratamiento de los pacientes que habían sobrevivido a un episodio de FV o una TV con inestabilidad hemodinámica y que tenían un alto riesgo de muerte por arritmias ventriculares recidivantes. Sin embargo, la supervivencia tras una parada cardíaca inicial es muy baja y actualmente los DAI se suelen implantar como prevención primaria en pacientes con alto riesgo de sufrir un primer episodio de parada cardíaca en función de los análisis de múltiples ensayos aleatorizados y un cuidadoso estudio riesgo-beneficio (tabla 60-3). Los ejemplos son pacientes con una miocardiopatía dilatada isquémica o

momento es DDD y DDDR. Los modos VVI y VVIR se emplean en pacientes con una FA crónica que tienen pausas o bradicardia sintomática. Los marcapasos capaces de cambiar de modo pueden emitir en modo DDD durante el ritmo sinusal y cambiar de forma automática a un marcapasos ventricular con respuesta al ritmo (VVIR) durante una FA paroxística u otras arritmias supraventriculares. El cambio automático del modo de AAI(R) a DDD(R) también puede emplearse en pacientes con una disfunción del nódulo sinusal y bloqueo AV intermitente.

Muchos dispositivos están programados de forma que se reduzca al mínimo la carga del marcapasos, no solo para conservar la pila, sino también para reducir la disincronía ventricular inducida por el marcapasos, que en ocasiones puede alterar la función ventricular. Este posible efecto secundario resulta especialmente frecuente en pacientes con un QRS intrínseco de duración normal a los que se pone un marcapasos ventricular derecho monocameral.

En los pacientes con una disfunción del nódulo sinusal, el marcapasos auricular o de doble cámara reduce de forma significativa el riesgo de FA y mejora la calidad de vida comparado con el marcapasos ventricular. Como estos pacientes tienen un riesgo notable de bloqueo AV sintomático, habitualmente se emplea primero el marcapasos de doble cámara, aunque el marcapasos auricular exclusivo es una opción en pacientes seleccionados con una conducción AV normal. Dado que la incompetencia cronótrópica es frecuente en esta población de pacientes, habitualmente se recomienda un modo con respuesta a la frecuencia (AAIR o DDDR). En los pacientes con un bloqueo AV, el marcapasos de doble cámara mejora la calidad de vida, reduce el riesgo de sufrir una FA y evita el riesgo de desarrollar un síndrome por marcapasos, que consiste en debilidad, mareo, intolerancia al ejercicio o palpitaciones por la falta de sincronía AV durante el uso de marcapasos ventricular monocameral y cuya frecuencia se estima en un 7-25%. Por este motivo, las recomendaciones de consenso actuales incluyen el uso de marcapasos bicamerales en la mayor parte de los pacientes con disfunción del nódulo sinusal o bloqueo AV.

Complicaciones de los marcapasos

Las complicaciones pueden ser agudas o tardías. Aproximadamente un 1-2% de los pacientes desarrollan complicaciones derivadas de la propia intervención de implan-

TABLA 60-3 INDICACIONES PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE**CLASE I*: PREVENCIÓN SECUNDARIA**

Paciente que sobrevive a una parada cardíaca (FV o TV sostenida inestable no asociada a una causa completamente reversible)
 TV sostenida espontánea (independientemente de la estabilidad) y cardiopatía estructural
 Síncope de origen desconocido asociado a una TV sostenida con repercusión clínica y hemodinámica o una TV inducida en las pruebas electrofisiológicas

CLASE I*: PREVENCIÓN PRIMARIA

Antecedente de infarto de miocardio (≥ 40 días), FEVI $< 35\%$, NYHA clase II o III
 Antecedente de infarto de miocardio (≥ 40 días), FEVI $< 30\%$, NYHA clase I
 Miocardiopatía dilatada no isquémica, FEVI $\leq 35\%$, NYHA clase II o III
 Infarto de miocardio previo, FEVI $< 40\%$, TVNS espontánea, TV sostenida inducible o FV en las pruebas electrofisiológicas

CLASE IIA[†]

Miocardiopatía dilatada no isquémica, disfunción significativa del VI y síncope TV sostenida y función ventricular normal o casi normal
 Miocardiopatía hipertrófica con uno o más factores de riesgo de muerte súbita
 Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho y uno o más factores de riesgo de muerte súbita
 Síndrome del QT prolongado con síncope o TV a pesar del tratamiento con β -bloqueantes
 Pacientes no hospitalizados en espera de trasplante cardíaco
 Síndrome de Brugada y síncope o TV
 TV polimorfa catecolaminérgica y síncope o TV a pesar del tratamiento con β -bloqueantes
 Sarcoidosis cardíaca, miocarditis de células gigantes o enfermedad de Chagas

*Las indicaciones de clase I son aquellas en las que es adecuado un desfibrilador automático implantable.

†Las indicaciones de clase IIA son aquellas en las que es razonable un desfibrilador automático. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV, fibrilación ventricular; TV, taquicardia ventricular; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida.

Adaptado de Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1297-1313.

no isquémica con una fracción de eyección del 35% o inferior e insuficiencia cardíaca de clases II o III,¹ así como también algunos pacientes seleccionados con procesos como una miocardiopatía hipertrófica, síndrome de Brugada y síndrome del QT largo (caps. 54, 59 y 64). Estas indicaciones siguen evolucionando conforme se va disponiendo de más datos.

Generadores y cables del DAI

Las intervenciones para implantación de un DAI son análogas a las empleadas para los marcapasos permanentes. Los generadores de pulsos, aunque algo más grandes todavía que los marcapasos (algunos modelos actuales miden < 1 cm de grosor, tienen un volumen < 28 ml y pesan unos 60 g), administran shocks bifásicos a energías programables al tiempo que recogen el electrocardiograma durante la arritmia y su tratamiento. También sirven como marcapasos antitaquicardia (fig. 60-2), y también como marcapasos bicameral para una bradicardia o en el tratamiento de resincronización cardíaca con marcapasos.

La implantación del DAI y la configuración de los cables tratan de administrar suficiente energía al miocardio ventricular como para asegurar una desfibrilación fiable. La forma más frecuente de administrar esta energía es desde un generador de pulsos implantado en el pectoral a un electrodo en alambre en la parte distal del cable transvenoso colocado en el ventrículo derecho. La energía necesaria para realizar con éxito la desfibrilación es probabilística, con una zona intermedia en la cual el éxito de cualquier intento de desfibrilación aislado es variable. La mayor parte de los generadores de pulsos de DAI transvenosos pueden administrar hasta 30-40 J, que supera el típico umbral de energía de desfibrilación de 10-15 J y por eso permite un margen de seguridad notable para la desfibrilación.

Una alternativa más reciente es el DAI totalmente subcutáneo. Dado que este sistema no necesita ningún cable en el corazón o dentro de los vasos, permite evitar una serie de posibles complicaciones de los sistemas transvenosos. Sin embargo, estos sistemas actualmente tienen un generador de pulsos más grandes, una pila de longevidad ligeramente menor y no son capaces de realizar el tratamiento de marcapasos contra la bradicardia, la taquicardia o la resincronización. La desfibrilación se consigue gracias a una corriente que fluye entre un generador de pulso implantado por debajo de la axila y un alambre subcutáneo implantado paralelo y por encima o justo lateral al esternón (fig. 60-3). El generador de pulsos debe administrar una energía almacenada más alta (80 J) en comparación con la desfibrilación transvenosa para garantizar un margen de

seguridad adecuado para la desfibrilación, pero los datos sugieren que la eficacia del dispositivo para sensar y terminar una FV es comparable a la de los sistemas transvenosos. Se trata de una opción atractiva para los pacientes que hayan sufrido complicaciones previas por sistemas transvenosos (p. ej., trombosis venosa, infección) o que tengan dificultades de acceso intravenoso, así como para la prevención primaria en pacientes en los que no cabe esperar que sean precisos shocks frecuentes. Sin embargo, la selección del sistema de DAI debe individualizarse en función de las necesidades globales del paciente.⁶

Programación de los DAI

Los programas ideales de los DAI permiten una detección adecuada de todas las arritmias; discriminar los ritmos ventriculares y supraventriculares; administrar un tratamiento antitaquicárdico adecuado solo cuando sea preciso y deseado para una arritmia mantenida; evitar los tratamientos innecesarios, y reducir al mínimo la administración de shocks. Los marcapasos antitaquicárdicos deberían ser óptimos para terminar con éxito una TV al tiempo que reducen al mínimo la aceleración de la FV y los shocks se programan para conseguir un margen de seguridad adecuado para conseguir una cardioversión y desfibrilación fiables. Además, se debería optimizar el tratamiento con marcapasos de una bradicardia, al tiempo que se consigue una respuesta adecuada de la frecuencia cardíaca ante el esfuerzo y se reduce la acción de marcapasos sobre el ventrículo derecho. Por el contrario, en los pacientes que necesitan resincronización se debería usar el marcapasos en todos los latidos de los ventrículos.

Un porcentaje importante de receptores de DAI tienen una TV monomorfa mantenida, que puede terminarse sin dolor si se aplica un marcapasos frente a la taquicardia en el momento adecuado. Los shocks del DAI son incómodos, de forma que no están indicados para la conversión rutinaria de las taquicardias más benignas. Los DAI incorporan diversos algoritmos de discriminación programables para retrasar tratamientos innecesarios durante los episodios breves de arritmia supraventricular rápida, sobre todo taquicardia sinusal o FA. Además, muchas arritmias ventriculares, sobre todo de baja frecuencia, se terminan de forma espontánea en segundos, de forma que los algoritmos diseñados para retrasar el tratamiento durante poco tiempo pueden reducir shocks innecesarios. Una programación óptima reduce las molestias del paciente, aumenta al máximo la vida de la pila del generador de pulsos y reduce los posibles efectos adversos de los shocks innecesarios. La incorporación de un umbral de frecuencia más alto, el retraso en la detección, los discriminadores del ritmo y los marcapasos frente a la taquicardia pueden reducir en un 50% los shocks inadecuados del dispositivo y la mortalidad en un 30% frente a los DAI con una programación convencional, sin aumentar de forma significativa el riesgo de síncope. Muchos atletas con un DAI pueden participar en deportes de competición energéticos sin sufrir lesiones físicas ni dificultad para terminar una arritmia.⁷

Tratamiento de resincronización cardíaca

Una activación ventricular anormal y prolongada, indicada por un QRS de más de 120 ms de duración, contribuye a una activación disincrona, mal coordinada, del ventrículo izquierdo, con frecuente afectación de la función sistólica. El marcapasos ventricular derecho, sobre todo en la punta, se asocia también a una secuencia de activación retrasada y, en consecuencia, una disincronía mecánica inter- e intraventricular. El tratamiento de resincronización cardíaca (TRC) necesita un marcapasos sincronizado de ambos ventrículos (marcapasos biventricular), habitualmente mediante la colocación transvenosa de un electrodo en el ventrículo derecho y otro en el sistema venoso coronario para servir de marcapasos en el ventrículo lateral izquierdo (fig. 60-4).

Indicaciones del TRC

La optimización del tiempo entre la administración de marcapasos sobre el tabique ventricular derecho y la pared libre del ventrículo izquierdo permite una contracción ventricular más sincrónica y consigue un «remodelado inverso» con reducción de los volúmenes ventriculares, mejora de la función sistólica y mejora clínica de la insuficiencia cardíaca (cap. 53). En los ensayos clínicos con pacientes con una función sistólica reducida, un QRS de más de 120 ms de duración e insuficiencia cardíaca de clase III o de clase IV ambulatorio,⁸ la adición de TRC al tratamiento médico orientado según las recomendaciones se asocia a una reducción aproximada de un 30% de los ingresos hospitalarios y del 24-36% de la mortalidad total. La mejora funcional de los síntomas de insuficiencia cardíaca y de la calidad de vida se produce en la mayor parte de los pacientes, aunque un 30-40% no muestran una mejora sintomática. Se observa mejor pronóstico cuando el retraso del QRS es más largo (> 150 ms) y cuando el QRS tiene forma de bloque de rama izquierda, mientras que los pacientes que presentan exclusivamente una disincronía mecánica visualizada con técnicas de imagen, sin prolongación del QRS, no mejoran con el TRC.

Los ensayos clínicos han establecido también que el beneficio del TRC se extiende a los pacientes con síntomas de una insuficiencia cardíaca menos graves (clase I o II), en los que parece que el TRC retrasa la aparición de insuficiencia cardíaca sintomática y reduce de forma significativa los episodios de insuficiencia cardíaca en los 1-7 años posteriores si la fracción de eyección es del 30% o inferior y la duración del QRS supera

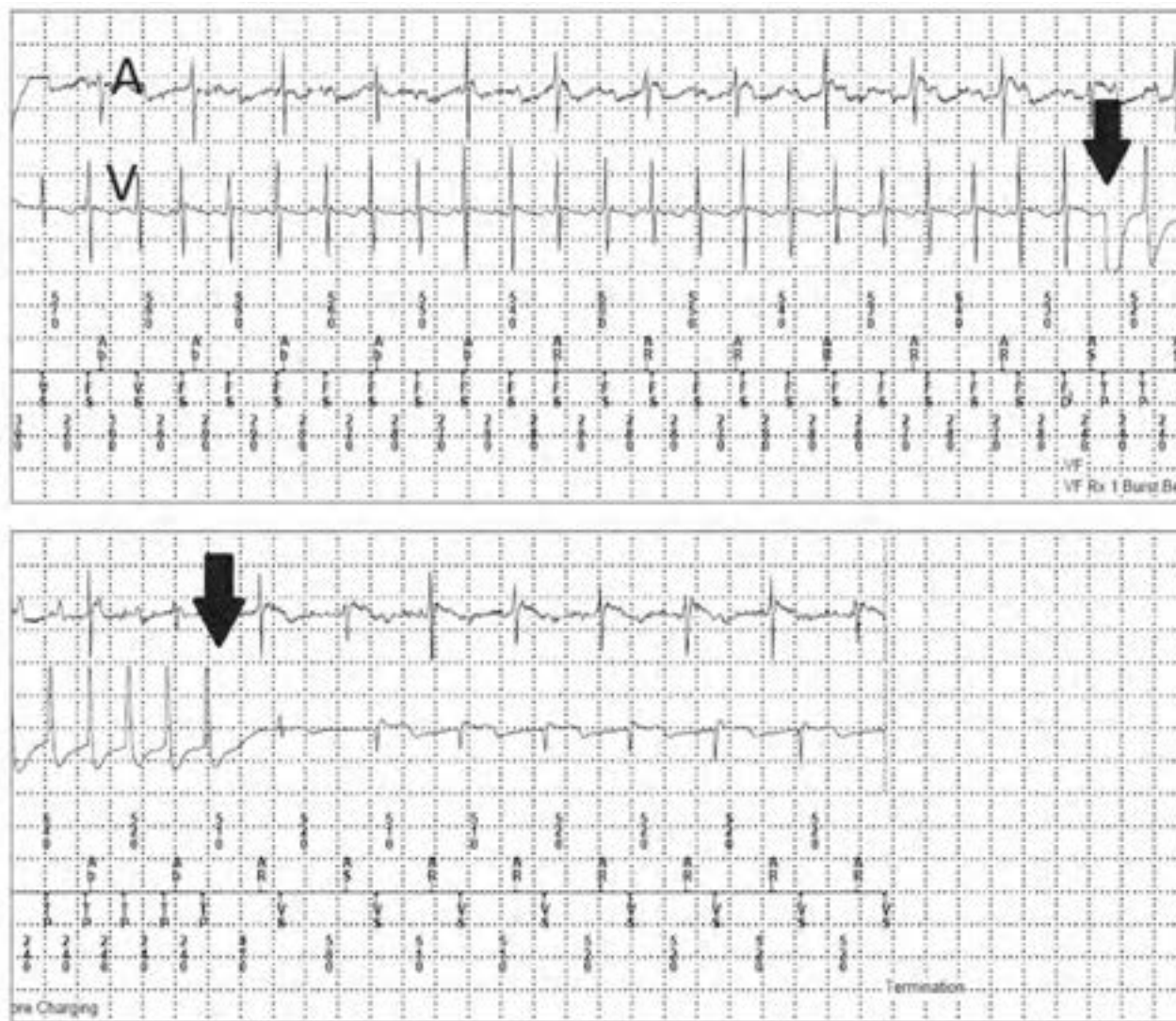


FIGURA 60-2. Electrocardiogramas intracardíacos almacenados (canales auricular [A], ventricular [V] y marcador) derivados del tratamiento con desfibrilador automático implantable por una taquicardia ventricular (TV). Se detecta de forma adecuada una TV rápida (270 ms), iniciando tratamiento con marcapasos frente a ella a los 240 ms (entre las flechas), con lo que se consigue terminar con éxito la taquicardia sin producir dolor ni necesidad de un shock. Durante la TV resulta evidente la disociación V-A.

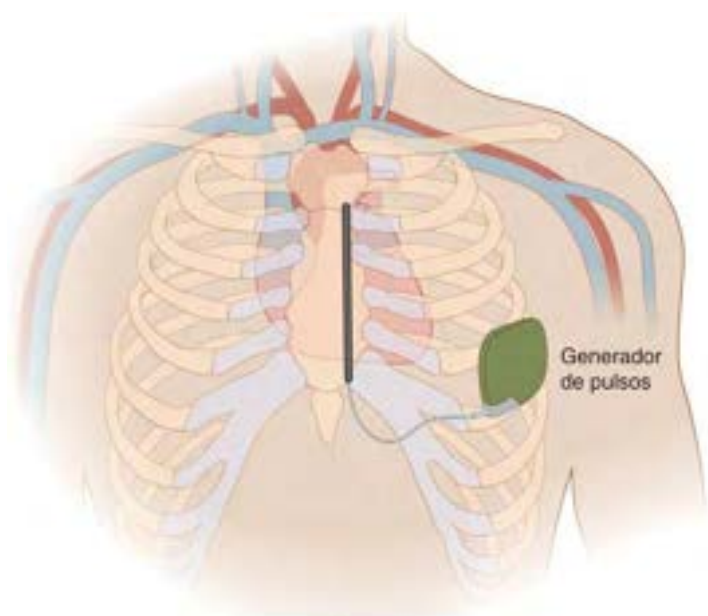


FIGURA 60-3. Esquema de un generador de pulsos y de la posición de los cables de un desfibrilador subcutáneo. (Tomado, con autorización, de Bardy GH, Smith WM, Hood MA, et al. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med.* 2010;363:36-44.)

130 ms, sobre todo en pacientes con bloqueo de rama izquierda. Además, la carga de la comorbilidad no parece afectar a los beneficios clínicos del TRC-D frente al DAI solo.[■] En los pacientes con una bradicardia y fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta de un 50%, se debe valorar el TRC si se espera una necesidad significativa de marcapasos en el ventrículo derecho (> 40% de los latidos).

Las indicaciones actuales del TRC (tabla 60-4) posiblemente seguirán evolucionando conforme se acumulen evidencias adicionales. En pacientes que cumplen criterios de TRC e implantación de un DAI, alguna evidencia sugiere que la implantación de un dispositivo con ambas funciones (TRC-D) puede aportar beneficios adicionales en la mortalidad. Sin embargo, el TRC aislado puede resultar adecuado para algunos pacientes con una insuficiencia cardíaca más evolucionada, comorbilidades más importantes y esperanza de vida limitada cuando el objetivo principal sea mejorar los síntomas y esté menos claro el valor añadido de la desfibrilación, como sucede en pacientes con una miocardiopatía no isquémica y alto riesgo de fallecer por causas distintas de la muerte súbita.[■]

Complicaciones

Muchas de las complicaciones relacionadas con las intervenciones para implantar un DAI y un TRC son parecidas a las asociadas a los marcapasos. Las principales complicaciones relacionadas con la intervención son el neumotórax, la perforación del miocardio y las infecciones, todas las cuales deberían tener una incidencia inferior al 1%. En general, se producen complicaciones mayores en un 2-3% de los nuevos DAI implantados y son más frecuentes cuando se sustituye el generador de pulsos (5-6%). Las complicaciones a largo plazo se relacionan fundamentalmente con infecciones y fracaso de los cables. Dado su mayor tamaño y complejidad, el riesgo de fallo de los cables del DAI es superior (1-4% anual) al de los marcapasos (< 0,5% anual). El fracaso de los cables se suele deber a un error en el aislamiento o la fractura de los

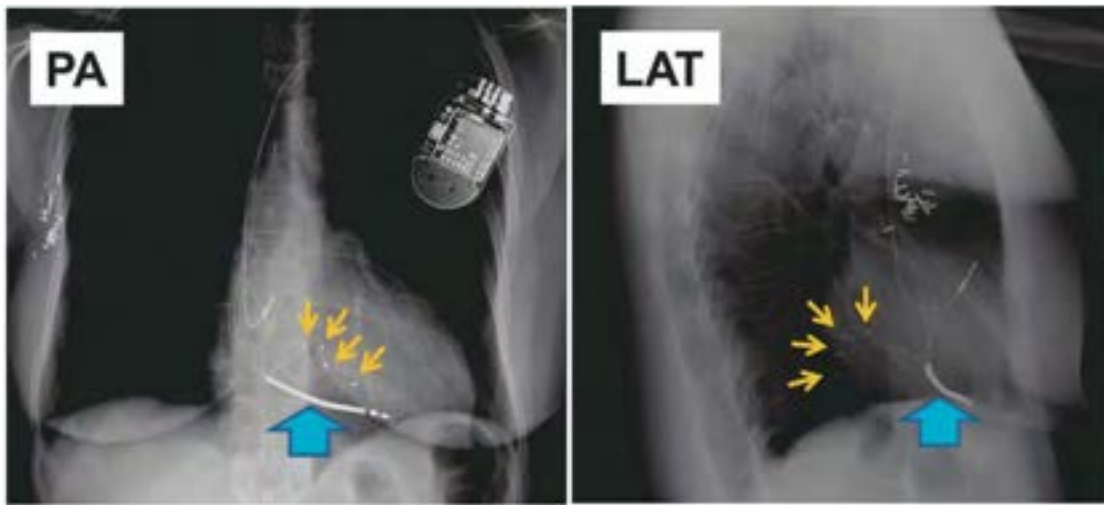


FIGURA 60-4. Posición típica del cable del marcapasos del ventrículo izquierdo (flechas amarillas) en la rama posterolateral del seno coronario en un paciente con un dispositivo de resincronización cardíaca. Obsérvese la presencia de un alambre del desfibrilador en la parte distal del cable del ventrículo derecho (flecha azul), lo que indica que el dispositivo también puede realizar desfibrilación. LAT, lateral; PA, posteroanterior.

TABLA 60-4 INDICACIONES PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN DISPOSITIVO DE TRC

INDICACIONES DE CLASE I*

FEVI \leq 35%, ritmo sinusal, BRI (\geq 150 ms), NYHA de clase II, III o IV ambulatoria en tratamiento médico orientado por objetivos

INDICACIONES DE CLASE IIA†

FEVI \leq 35%, ritmo sinusal, BRI (120-149 ms), NYHA de clase II, III o IV ambulatoria en tratamiento médico orientado por objetivos

FEVI $<$ 35%, ritmo sinusal, sin BRI (\geq 150 ms), NYHA de clase III o IV ambulatoria en tratamiento médico orientado por objetivos

FEVI \leq 35%, fibrilación auricular en tratamiento médico orientado por objetivos y las dos siguientes:

- Necesidad de marcapasos ventricular o cumplimiento de los criterios de TRC por otras causas
- Posibilidad de conseguir marcapasos casi al 100% con TRC mediante ablación del nódulo auriculoventricular o control de la frecuencia con fármacos

FEVI \leq 35% con el tratamiento médico orientado por objetivos o sometido a la implantación de un dispositivo nuevo o sustitución de uno antiguo por el que cabe anticipar la necesidad de marcapasos ventricular significativa ($>$ 40%)

*Las indicaciones de clase I son aquellas en las que es adecuado el TRC.

†Las indicaciones de clase IIA son aquellas en las que es razonable el TRC.

BRI, bloqueo de rama izquierda; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA, New York Heart Association (clase funcional); TRC, tratamiento de resincronización cardíaca.

Adaptado de Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281-2329; y Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1297-1313.

alambres conductores. Los dispositivos del TRC muestran la máxima probabilidad de complicaciones vinculadas con la intervención, principalmente porque se descoloca el cable del seno coronario.

Aunque son frecuentes descargas ocasionales terapéuticas del DAI, las salvas de descargas deben evaluarse de forma urgente para determinar la causa. Estas pueden ir desde las salvas de TV o FV, que pueden deberse a un precipitante corregible (p. ej., desequilibrio electrolítico, toxicidad de fármacos), a una FA o a otro tipo de taquicardia supraventricular (TSV) con respuesta ventricular rápida, fractura del cable o fallo en su aislamiento. En algunos casos, el tratamiento con fármacos antiarrítmicos (v. tablas 58-5 y 58-6), la ablación con catéter o ambos pueden reducir o eliminar las arritmias asociadas a shocks frecuentes.

ABLACIÓN CON CATÉTER

Las técnicas de ablación con catéter son frecuentes en el tratamiento de numerosos tipos de taquicardia. En las arritmias adecuadas, la ablación se suele asociar a una frecuencia de buenos resultados superior y es más definitiva que el tratamiento médico.

Además, el tratamiento puede ser curativo en algunas arritmias y evita la necesidad de administrar fármacos de forma crónica o realizar intervenciones de urgencia. La ablación se basa en la idea de que cada arritmia necesita una región anatómica o varias críticas de tejido miocárdico para iniciar y/o mantener el impulso anormal, que se puede necrosar de forma selectiva para eliminar la arritmia. En muchas arritmias, los sitios diana de la ablación se eligen registrando una secuencia de activación eléctrica durante un episodio de taquicardia mantenida. En estas arritmias es fundamental reproducir la arritmia clínica durante las pruebas diagnósticas electrofisiológicas (cap. 56) y se puede facilitar mediante un uso juicioso de la sedación y la infusión intravenosa de catecolaminas. Como alternativa, es posible elegir el sitio (o sitios) diana en función de marcas de referencia anatómica o tejidos específicos y las características eléctricas identificadas durante el ritmo sinusal. El mapeo electroanatómico ha facilitado la ablación de muchas formas de taquiarritmia, ha reducido de forma importante la necesidad de radioscopia y ha posibilitado la ablación de arritmias complejas con buena tasa de éxitos (fig. 60-5).

Efectos sobre el tejido de la energía aplicada

La forma de energía más empleada durante la ablación con catéter es la corriente de radiofrecuencia, que típicamente se encuentra en el rango de 300-750 kHz. La energía se aplica de forma unipolar entre un pequeño electrodo en la punta del catéter en contacto con el miocardio que se desea tratar y un electrodo en forma de parche cutáneo grande para dispersar la energía. La pequeña superficie del electrodo permite obtener una corriente de alta densidad y un calentamiento rápido por resistencia del miocardio subyacente al electrodo, con un calentamiento por conducción más lento de las capas más profundas del miocardio. Se producen lesiones irreversibles de miocitos cuando la temperatura del tejido supera 50 °C con destrucción evidente del mismo cuando supera 60 °C. La irrigación con salino del electrodo reduce el calentamiento en la superficie de contacto entre el tejido y el electrodo, permitiendo administrar más energía cuando sea preciso, desplazar la zona de máximo calentamiento a la parte más profunda del tejido y de este modo poder tratar lesiones más extensas y profundas con menos riesgo de que se forme una escara y coágulo en superficie. Dentro de las demás fuentes de energía, la crioblación es la más empleada, mientras que las de microondas, láser y ultrasonidos tienen aplicaciones limitadas en este momento.

Ablación con radiofrecuencia de las taquicardias supraventriculares

Se recomienda la ablación con radiofrecuencia como tratamiento de primera línea de la TSV paroxística, el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) o el aleteo auricular de tipo 1 (típico), lo bastante sintomático para necesitar tratamiento (cap. 58). La ablación se está empleando cada vez más para los aleteos auriculares atípicos, dado que la frecuencia de éxito se aproxima ya a la obtenida en el aleteo típico. La ablación se recomienda raras veces en una taquicardia sinusal inadecuada, porque el resultado es menos predecible, a menudo parcial y puede determinar una disfunción no deseada del nódulo sinusal. La taquicardia por reentrada en el nódulo AV (cap. 58), que es el tipo más frecuente de TSV paroxística, se elimina con éxito en un 98% de los casos (con un riesgo de bloqueo AV de mayor grado $<$ 1%) mediante radiofrecuencia de la rama «lenta» del circuito de reentrada, habitualmente en la cara posteroseptal de la aurícula derecha.

Las vías accesorias son la siguiente causa más frecuente de TSV paroxística y pueden deberse a una vía accesoria manifiesta con preexcitación (síndrome de WPW) o a

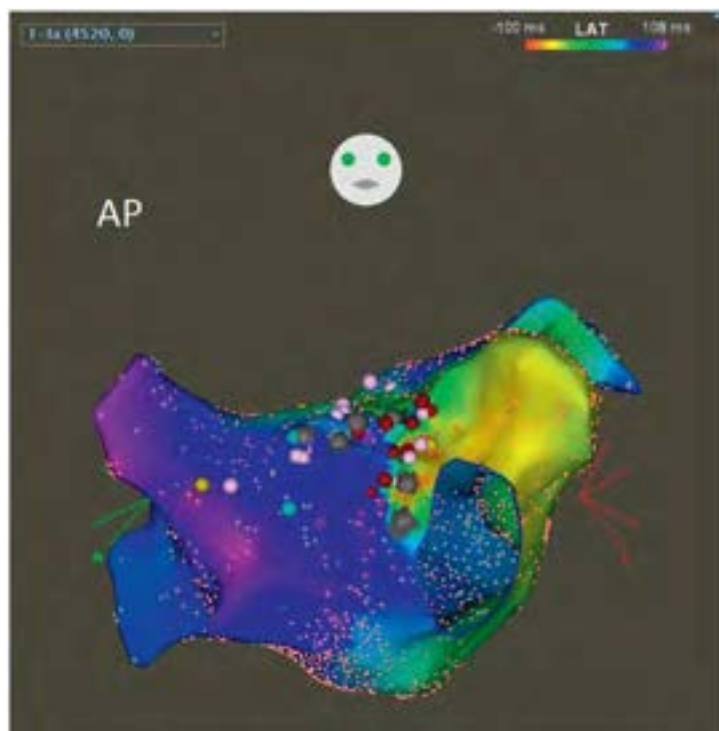


FIGURA 60-5. Mapa electroanatómico de una taquicardia auricular izquierda compleja debida a una macrorreentrada. La ablación administrada en un canal crítico en el techo auricular (marcas rojas oscuras) eliminó esta taquicardia. AP, anteroposterior; TAL, tiempo de activación local.

vías ocultas que solo conducen de forma retrógrada (sin preexcitación en el ECG). Las vías accesorias del lado izquierdo se pueden ablacinar con un abordaje aórtico o transeptal retrógrado, mientras que las lesiones del lado derecho o del tabique se ablacinan por vía venosa. Es esencial un mapeo detallado para identificar el lugar óptimo para la ablación, en general en la superficie auricular o ventricular del anillo mitral o tricúspide. La frecuencia de éxito de la ablación de una vía accesoria es del 90-98%, con una frecuencia global de complicaciones del 2-3% y un riesgo de complicación mortal inferior al 0,1%. La mayor parte de las taquicardias auriculares se originan en la aurícula derecha y se mapean mediante un abordaje venoso, pero las taquicardias de la aurícula izquierda necesitan un abordaje transeptal. Aproximadamente un 10-20% de los pacientes con una taquicardia auricular presentan más de un foco y pueden tener asociadas otras formas de TSV, sobre todo una taquicardia por reentrada en el nódulo AV. Si la taquicardia auricular se origina en un foco único, la ablación tiene éxito en un 90% de los casos y las complicaciones son infrecuentes. La frecuencia de éxito a largo plazo disminuye cuando los pacientes tienen una taquicardia auricular con múltiples orígenes.

El aleteo auricular típico (cap. 58), que se origina en la aurícula derecha, puede eliminarse mediante ablación dirigida en un istmo crítico localizado en la parte inferior de la aurícula derecha, entre el anillo de la tricúspide y la vena cava inferior. La frecuencia de éxitos a largo plazo supera un 90%, con un riesgo inferior al 1% de complicaciones graves.

Las complicaciones más graves de la ablación son el taponamiento cardíaco, por perforación mecánica del corazón por un catéter con electrodo, y un bloqueo AV de mayor grado cuando la diana se encuentra cerca del nódulo AV. La crioblación es una alternativa razonable cuando el tejido que se quiere tratar está cerca del nódulo AV.

Ablación de la fibrilación auricular

El objetivo principal de la ablación de la FA es reducir la carga de episodios repetidos de FA en pacientes sintomáticos, mejorando así la calidad de vida. La ablación con catéter de la FA ha tenido éxito en el tratamiento de la FA paroxística, persistente y persistente prolongada (> 1 año). El abordaje óptimo de la ablación de la FA (cap. 58) es un área de investigación activa, pero el aislamiento de la vena pulmonar sigue siendo la piedra angular de la mayor parte de las intervenciones para ablacinar una FA. En los pacientes con una FA paroxística recidivante, un responsable fundamental de la arritmia son fuentes focales en las regiones que rodean a las porciones proximales de la vena pulmonar y en ocasiones otras venas torácicas, cuando entran en el miocardio auricular. Las arritmias desencadenadas de forma focal pueden originarse en otros puntos de la aurícula derecha o izquierda en un 10-20% de los pacientes.

En los pacientes con una FA paroxística sintomática recidivante a pesar del uso de al menos un fármaco antiarrítmico, la ablación con radiofrecuencia o con catéter

con criobalón reduce el riesgo de arritmias auriculares recidivantes un 50-70% y mejora de forma significativa la calidad de vida en comparación con los intentos continuados de controlar la arritmia con tratamiento farmacológico alternativo.⁹ La ablación con criobalón y la de radiofrecuencia tienen una eficacia similar para la FA paroxística. Los datos derivados de los ensayos clínicos también muestran un mejor resultado a la hora de reducir la FA recidivante en pacientes seleccionados con FA paroxística en los que se emplea la ablación con catéter como tratamiento de primera línea, aunque las recaídas siguen siendo frecuentes incluso en pacientes sometidos a ablación. Sin embargo, dado que la FA es una enfermedad progresiva, la ventana de oportunidad de una intervención que prevenga el paso de una FA paroxística a permanente o evite el accidente cerebral vascular, la insuficiencia cardíaca o la muerte puede ser limitada.

En los pacientes con una FA persistente, se suele realizar un aislamiento de la vena pulmonar, pero tiene menos éxito en pacientes con una FA persistente de más de 1 año de duración.¹⁰ En los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, fracción de eyección del ventrículo izquierdo de un 35% o menos y FA persistente, la ablación puede mejorar los síntomas y el estado neurohormonal en comparación con el tratamiento de control de la frecuencia. En los pacientes con una FA persistente en presencia de una insuficiencia cardíaca (y que llevan un DAI bicameral o un desfibrilador para TRC), la ablación con catéter de la FA es mejor que el tratamiento con amiodarona para conseguir estar libre de FA a largo plazo, además de reducir los ingresos hospitalarios no planificados y la mortalidad. Además, la ablación con catéter se asocia a una menor mortalidad total más ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca en los pacientes con este cuadro y una fracción de eyección inferior al 35%. La ablación con catéter puede ser también mejor que el control de la frecuencia en pacientes con una insuficiencia cardíaca no explicada por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Dadas las limitadas respuestas al aislamiento exclusivo de la vena pulmonar, se han probado otra serie de dianas adicionales para la ablación con resultados mixtos, a menudo desalentadores. El aislamiento de la orejuela de la aurícula izquierda eléctrica empírico con una ablación extensa puede ser mejor que la ablación extensa aislada para conseguir que el paciente quede libre de arritmias auriculares a largo plazo. Sin embargo, se sigue evaluando la utilidad de las estrategias de ablación más extensas, sin un consenso claro sobre el mejor abordaje.

En general, la frecuencia de éxitos de la ablación con catéter al año es un 75-85% para la FA paroxística y un 60-75% para la FA persistente. Las complicaciones más graves de la ablación de la FA son la perforación auricular, la tromboembolia y la fistula auriculoesofágica, con un riesgo global aproximado del 2%. Otras complicaciones son las lesiones del nervio frénico, la estenosis de la vena pulmonar o los aspectos vinculados al acceso vascular. Las arritmias por macrorreentrada en la aurícula izquierda, que pueden ser una secuela de la ablación de una FA, pueden obligar a realizar una ablación adicional.

En los pacientes con una FA refractaria asociada a una frecuencia ventricular incontrolada a pesar del bloqueo farmacológico del nódulo AV, es posible mejorar los síntomas, la capacidad funcional y la función del ventrículo izquierdo mediante la ablación del nódulo AV. En la ablación del nódulo AV se induce de forma intencional un bloqueo AV de tercer grado con una frecuencia de éxito próxima al 100%. Cuando las lesiones por ablación se realizan lo bastante proximales en la unión AV, en general se puede conservar un ritmo de escape de la unión. Todos los pacientes necesitan un marcapasos permanente para conseguir una respuesta de ritmo adecuada ante la actividad física.

Ablación de las arritmias ventriculares

La ablación por radiofrecuencia se está convirtiendo en un tratamiento frecuente de la TV, no solo para la TV monomorfa idiopática, sino también para la TV asociada a una cardiopatía estructural, como la miocardiopatía isquémica, la miocardiopatía dilatada no isquémica, la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho, la sarcoidosis y el síndrome de Brugada.¹¹ Se asocia a una frecuencia de éxitos del 85-100% en el tratamiento de la TV idiopática focal (cap. 59), tanto cuando se origina en el tracto de salida del ventrículo derecho (con morfología de bloqueo de rama izquierda y eje inferior) o en otros lugares, como el anillo de las válvulas AV, los senos de Valsalva, el tabique interventricular izquierdo o los músculos papilares. Dados estos resultados, se recomienda la ablación en pacientes sintomáticos, bien tras el fracaso del tratamiento farmacológico inicial o como tratamiento de primera línea, según lo que prefiera el paciente. Las complicaciones son infrecuentes, y los pacientes pueden evitar los fármacos o el DAI.

En comparación, la TV en pacientes con enfermedad arterial coronaria y otras variantes de cardiopatía estructural suele originarse en el tejido enfermo de cualquiera de los ventrículos. En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, la ablación se suele realizar en el endocardio adyacente o en la propia zona del infarto previo en el ventrículo izquierdo. En los pacientes con una TV recidivante a pesar del tratamiento farmacológico antiarrítmico, la ablación de la TV resulta más eficaz que la escalada del tratamiento farmacológico.

En otros tipos de enfermedades estructurales a menudo se necesita una ablación epicárdica percutánea. Puede que la ablación por radiofrecuencia no sea curativa, pero puede reducir de forma marcada la frecuencia de episodios de TV y reducir las des-

cargas del DAI. La frecuencia de éxito oscila entre un 65 y un 95%, y se producen complicaciones graves aproximadamente en un 5% de los pacientes. En pacientes con una TV refractaria de alto riesgo, el tratamiento no invasivo mediante radioablación guiada por pruebas electrofisiológicas es una técnica experimental prometedora.¹²

CIRUGÍA DE LAS ARRITMIAS

Fibrilación auricular

La ablación quirúrgica de la FA puede consistir en aislar la vena pulmonar o en una intervención de Maze biauricular completa, en la cual se realizan una serie de incisiones o lesiones lineales mediante crioablación o ablación por radiofrecuencia, que subdividen las aurículas en regiones demasiado pequeñas para mantener una FA. La indicación actual más frecuente de la intervención de Maze es el tratamiento de la FA sintomática en pacientes sometidos a otras intervenciones quirúrgicas cardíacas, como la revascularización coronaria o el recambio o la reparación valvular. La cirugía de FA añadida a la cirugía sobre la válvula mitral reduce de forma significativa la reaparición de la FA en pacientes con FA persistente o de larga evolución. Se han desarrollado distintas técnicas quirúrgicas más sencillas e incluso mínimamente invasivas para la FA, pero sigue sin estar clara su eficacia a largo plazo y su utilidad en el tratamiento de la FA.

Taquicardia ventricular

La resección subendocárdica o la crioablación del tejido cicatricial que activa una TV monomorfa (cap. 59) en los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio pueden eliminar la TV en pacientes seleccionados, con una frecuencia de éxito del 85-90%, pero con una mortalidad quirúrgica del 5-15% incluso en centros experimentados. Dada esta alta mortalidad y el desarrollo de técnicas basadas en catéter, esta intervención se suele limitar a pacientes con una TV refractaria o con una TV recidivante y otras indicaciones de cirugía cardíaca, como aneurismas grandes asociados a insuficiencia cardíaca o necesidad de implantar un dispositivo de soporte ventricular izquierdo.

Bibliografía de grado A

- A1. Telles-García N, Dahal K, Kocherla C, et al. Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are as safe and effective as warfarin for cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;268:143-148.
- A2. Ezekowitz MD, Pollack Jr CV, Halperin JL, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J.* 2018;39:2959-2971.
- A3. Nazarian S, Hansford R, Rahsepar AA, et al. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiac devices. *N Engl J Med.* 2017;377:2555-2564.
- A4. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167:103-111.
- A5. Zeitler EP, Friedman DJ, Daubert JP, et al. Multiple comorbidities and response to cardiac resynchronization therapy: MADIT-CRT long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2369-2379.
- A6. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;375:1221-1230.
- A7. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2016;374:2235-2245.
- A8. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1637-1644.
- A9. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;378:417-427.
- A10. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1949-1961.
- A11. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left atrial appendage isolation in patients with longstanding persistent AF undergoing catheter ablation: BELIEF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1929-1940.
- A12. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N Engl J Med.* 2016;375:111-121.
- A13. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med.* 2015;372:1399-1409.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN ADULTOS

JUDITH THERRIEN Y ARIANE J. MARELLI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La convergencia de un mayor progreso en medicina, pediatría y cirugía cardiovascular ha dado lugar a una mejor supervivencia de un creciente número de pacientes adultos con cardiopatías congénitas. Actualmente se estima que 2,4 millones de personas viven con cardiopatías congénitas en EE. UU., dos tercios de los cuales son adultos.¹ El personal sanitario de adultos se está volviendo cada vez más responsable de estos pacientes, habitualmente de manera conjunta con un cardiólogo y un centro de atención de nivel terciario.

EPIDEMIOLOGÍA

Las cardiopatías congénitas se diagnostican aproximadamente en un 1% de los nacimientos en EE. UU. Se ha documentado una prevalencia global de 3-4 por cada 1.000 adultos. La edad promedio de los pacientes con lesiones graves se ha incrementado de la infancia a la adolescencia tardía. Los avances en la terapia médica y quirúrgica han incrementado la supervivencia de pacientes con cardiopatías congénitas. Se estima que casi 300.000 personas en EE. UU. padecen cardiopatías congénitas graves, definidas como una combinación al menos de dos o más anomalías, típicamente asociadas con cianosis en el nacimiento.

La incidencia de válvula aórtica bicúspide es de alrededor del 2% de la población general, y es la cardiopatía congénita más comúnmente hallada en poblaciones de pacientes adultos, suponiendo hasta casi la mitad de los casos de estenosis aórtica quirúrgica en adultos (cap. 66). Las comunicaciones interauriculares (CIA) constituyen el 30-40% de los casos de cardiopatías congénitas en adultos, y la CIA de tipo *ostium secundum* es el 7% de todas las lesiones congénitas. Una comunicación interventricular (CIV) aislada representa el 15-20% de todas las lesiones congénitas y es la lesión que se observa más comúnmente en los niños; su elevada tasa de cierre espontáneo explica la menor prevalencia en adultos. El conducto arterioso persistente (CAP) supone el 5-10% de todas las lesiones cardíacas congénitas en lactantes con peso normal al nacer. La estenosis pulmonar y la coartación de la aorta representan el 3-10% de todas las lesiones congénitas.

La tetralogía de Fallot es la anomalía congénita cianótica más común observada en adultos. Junto con la transposición completa de los grandes vasos, estas lesiones son el 5-12% de las cardiopatías congénitas en lactantes. Lesiones más complejas, como la atresia tricúspide, el corazón univentricular, la transposición congénitamente corregida de los grandes vasos, la anomalía de Ebstein y la doble salida del ventrículo derecho, son el 2,5% o menos de todas las cardiopatías congénitas.

BIOPATOLOGÍA

Determinantes genéticos

Alrededor del 20% de las cardiopatías congénitas están asociadas a un síndrome o anomalía cromosómica, y la anomalía cromosómica más común es el síndrome de Down (trisomía 21), en la cual alrededor del 50% de los pacientes presentan defectos de los cojines endocárdicos y el septo ventricular. Las CIV también ocurren en el 90% de los pacientes con trisomía 13 y trisomía 18. Los defectos más frecuentemente observados en pacientes con síndrome de Turner (45,X) son coartación de la aorta, estenosis aórtica y comunicación interauricular. Alrededor del 15% de los pacientes con tetralogía de Fallot presentan una delección en el cromosoma 22q11; la prevalencia es mayor en los que tienen un arco aórtico derecho. Las anomalías que involucran la banda cromosómica 22q11 también pueden causar un grupo de síndromes, de los cuales el más común es el síndrome de DiGeorge. Las características fenotípicas compartidas se designan síndromes CATCH-22, es decir, una combinación de anomalías cardíacas, facies anormales, hipoplasia tímica, hendidura palatina (*cleft palate*), e hipocalcemia. Para familias con un hijo que porta una malformación cardíaca congénita debido a una anomalía cromosómica, el riesgo de malformaciones cardíacas en futuros hijos está relacionado con el riesgo de recurrencia de la anomalía cromosómica por sí misma.

Típicamente, genes de mutación puntual también están asociados con síndromes de malformaciones cardiovasculares, aunque no cada paciente con el síndrome tiene la anomalía cardíaca característica. Algunos ejemplos son osteogenia imperfecta (autosómica recesiva; cap. 244), asociada con valvulopatía aórtica; síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (autosómico recesivo) y síndrome de Romano-Ward (autosómico dominante), asociado con un intervalo QT prolongado y muerte súbita, y síndrome de Holt-Oram (autosómico dominante), en el cual una CIA tiene lugar junto con una variedad de

anomalías esqueléticas. Las telangiectasias de Rendu-Osler-Weber (cap. 164) se asocian con fistulas arteriovenosas pulmonares. El síndrome de Williams (caps. 35 y 36) ocurre con estenosis aórtica supra valvular en la mayoría de los casos. El síndrome de Noonan se asocia con estenosis pulmonar, CIA y miocardiopatía hipertrófica. Aunque la herencia autosómica dominante se ha implicado en ambos, la mayoría de los casos son esporádicos. Se ha identificado delección en el cromosoma 7q11.23 en pacientes con síndrome de Williams, y se ha mapeado un defecto genético en 12q22-qter en pacientes con síndrome de Noonan (cap. 54).

El riesgo de recurrencia cuando la madre es portadora de una lesión congénita de aparición esporádica varía del 2,5 al 18%, dependiendo de la lesión. Lesiones obstructivas del tracto de salida ventricular izquierdo tienen las tasas de recurrencia más elevadas en la descendencia. Cuando el padre es portador de la lesión, el 1,5-3% de los descendientes están afectados. Cuando un hermano o una hermana presentan una anomalía cardíaca congénita, el riesgo de recurrencia en otro hermano o hermana varía del 1 al 3%.

El cribado genético para microdelección del 22q11.2 debería considerarse si los pacientes con tetralogía de Fallot planean tener un hijo. Sin la delección del 22q11, el riesgo de cardiopatía congénita en el feto es del 4-6%.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Antecedentes

Las cardiopatías congénitas son enfermedades de por vida durante la cual el paciente y la lesión evolucionan de manera simultánea. El diagnóstico diferencial de anatomía nativa y quirúrgica en el adulto con diagnóstico desconocido depende de si el paciente está cianótico o acianótico. Una vez completada la evaluación, las siguientes preguntas deben ser contestadas (fig. 61-1): ¿cuál es la anatomía nativa? ¿Ha sido este paciente sometido a cirugía para la enfermedad? ¿Cuáles son, en caso de que haya, las secuelas hemodinámicas residuales?

Examen físico

El examen físico del corazón y la circulación incluye la apariencia física general, el pulso arterial, el pulso venoso yugular, la inspección torácica, la percusión y la palpación precordial, y la auscultación (cap. 45).

Pruebas diagnósticas

Un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, la radiografía de tórax y la saturación basal de oxígeno deben ser parte de toda evaluación inicial. La ecocardiografía transtorácica bidimensional (cap. 49) y el Doppler y flujo de color son técnicas de imágenes utilizadas para establecer el diagnóstico y monitorizar la evolución de complicaciones hemodinámicas documentadas. El examen con ecocardiografía transesofágica es particularmente útil en adultos y es cada vez más importante durante terapias intervencionistas guiadas por catéter y cirugía. La resonancia magnética (cap. 50) y la tomografía computarizada (cap. 50) son métodos auxiliares de utilidad. El cateterismo cardíaco para las cardiopatías congénitas ha cambiado desde puramente diagnóstico a incluir intervención. Se recomienda cine-coronariografía para adultos mayores de 40 años en los cuales se contemple intervención quirúrgica.

LESIONES SIMPLES

Lesiones de *shunt* aisladas

Las complicaciones hemodinámicas de *shunts* significativos se relacionan con la sobrecarga de volumen y dilatación cavitaria de la principal cavidad que recibe el excesivo *shunt* izquierda-derecha y con el daño al lecho vascular pulmonar. El tamaño y la duración del *shunt* determinan el curso clínico y, por tanto, las indicaciones de cierre. El grado de *shunt* es una función tanto del tamaño de la comunicación como, dependiendo de su localización, de la distensibilidad biventricular o la resistencia vascular pulmonar y sistémica. Las secuelas hemodinámicas clínicamente aparentes de los *shunts* son típicamente aparentes o puede esperarse que ocurran cuando la razón de los flujos pulmonar y sistémico, inferidos por ecocardiografía Doppler o medidos por cateterismo cardíaco, excede 1,5:1. El agrandamiento secundario de las cámaras cardíacas que reciben exceso de flujo por el *shunt* en diástole ocurre si el tamaño del *shunt* es hemodinámicamente significativo; además, la arteria pulmonar se dilata a medida que la presión pulmonar asciende.

Foramen oval permeable y comunicación interauricular

La clasificación de las CIA se basa en la localización anatómica. Más comúnmente, una CIA de tipo *ostium secundum* ocurre en la porción central del *septum* interauricular como resultado de un foramen oval agrandado o reabsorción excesiva del *septum primum* (video 61-1). La combinación de una CIA de tipo *ostium secundum* y una estenosis mitral adquirida se conoce como *síndrome de Lutembacher*, cuya fisiopatología está determinada por la gravedad relativa de cada una. El desarrollo embriológico anormal de los cojines endocárdicos provoca una variedad de defectos del canal auriculoventricular, el más común de los cuales consiste en un defecto en la parte inferior del *septum* auricular en la localización del *ostium primum*, típicamente acompañado de una válvula mitral

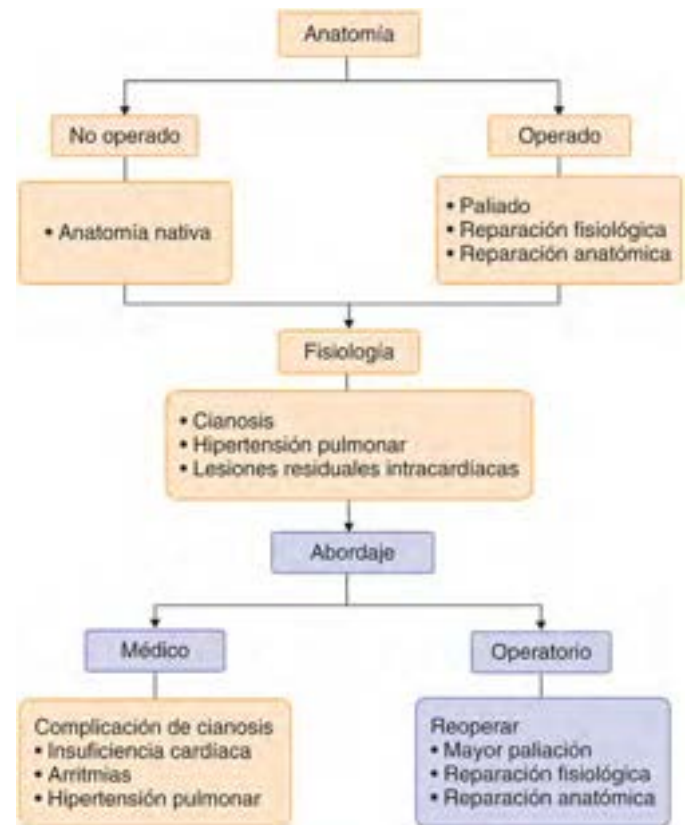


FIGURA 61-1. Los objetivos de la evaluación clínica completa en cardiopatías congénitas son definir la anatomía y las secuelas residuales para determinar un apropiado abordaje y seguimiento.

hendida e insuficiencia mitral. El defecto de tipo seno venoso, el cual supone el 2-3% de todas las comunicaciones interauriculares, se localiza superior a la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha. Menos comúnmente, pueden verse comunicaciones interauriculares en el sitio del seno coronario, típicamente asociado con una vena cava superior izquierda anómala.

La fisiopatología está determinada por los efectos del *shunt* en el corazón y la circulación pulmonar. La dilatación auricular derecha y ventricular derecha ocurre a medida que el tamaño del *shunt* se incrementa con una razón de flujo pulmonar a sistémico superior a 1,5:1. La hipertensión sistémica y la enfermedad arterial coronaria superpuesta modifican la distensibilidad ventricular izquierda y favorecen el *shunt* izquierda-derecha. Hasta en el 15% de los pacientes mayores de 50 años puede ocurrir una valvulopatía mitral. También pueden ocurrir insuficiencia cardíaca derecha, fibrilación auricular o flúter auricular como resultado de una sobrecarga de volumen crónica del lado derecho del corazón y dilatación auricular y ventricular progresiva. Puede producirse un ictus por embolia paradójica, arritmias auriculares o ambas. Ocurre una elevación de la presión pulmonar debido al incremento del flujo sanguíneo pulmonar. La hipertensión pulmonar es inusual antes de los 20 años, pero se aprecia en el 50% de los pacientes mayores de 40 años. La incidencia global de enfermedad vascular pulmonar obstructiva es del 15-20% en pacientes con CIA. El síndrome de Eisenmenger (v. más adelante) con *shunt* inverso, una complicación rara y tardía de la CIA de tipo *ostium secundum* aislada, se reporta en el 5-10% de los pacientes.

Hasta un 30% de los adultos tienen evidencia de un foramen oval permeable sin evidencia hemodinámica de *shunt* en reposo. Ensayos clínicos han demostrado que la prevalencia del foramen oval permeable es tres veces mayor en pacientes con ictus criptógeno (cap. 379), particularmente antes de los 55 años de edad, debido al *shunt* derecha-izquierda y a la embolia paradójica de material proveniente de la circulación venosa.

DIAGNÓSTICO

Comunicación interauricular

Aunque la mayoría de las CIA son mínimamente sintomáticas en las primeras tres décadas, más del 70% se deterioran en la quinta década. Los síntomas iniciales incluyen intolerancia al ejercicio, disnea de esfuerzo y fatiga causada más comúnmente por insuficiencia cardíaca derecha e hipertensión pulmonar. Pueden ocurrir palpitaciones, síncope e ictus con el desarrollo de arritmias auriculares.

La palpación precordial revela típicamente un impulso ventricular izquierdo normal a menos que el paciente también tenga valvulopatía mitral. Si el paciente tiene un *shunt*

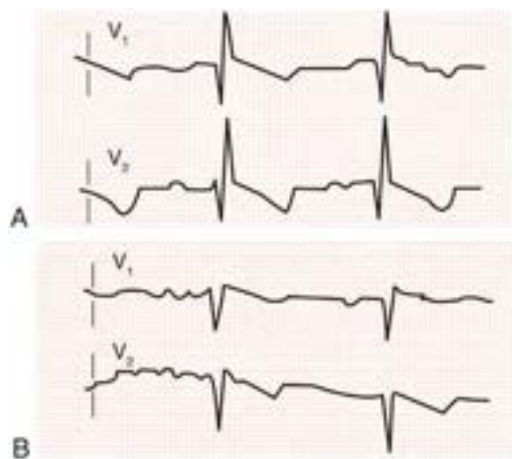


FIGURA 61-2. Sello electrocardiográfico en la comunicación interauricular. Las derivaciones precordiales derechas V₁ y V₂ ilustran dos variantes de patrón de bloqueo incompleto de la rama derecha, el patrón rSrT (A) y el patrón rsR' (B).

izquierda-derecha significativo, el impulso ventricular derecho habitualmente puede sentirse en el área paraesternal izquierda al final de la espiración o en el área subxifoidea al final de la inspiración. A veces puede sentirse una arteria pulmonar dilatada en el segundo espacio intercostal izquierdo. En la auscultación, el sello característico de una CIA es el desdoblamiento amplio y fijo del segundo ruido cardíaco, debido a que el incremento en el retorno venoso eleva la presión auricular derecha durante la inspiración, disminuyendo así el grado de *shunt* izquierda-derecha, y compensa los cambios fásicos respiratorios habituales. El cierre de la válvula pulmonar, reflejado por el P₂, está retrasado debido a sobrecarga ventricular derecha y el incremento en la capacitancia del lecho vascular pulmonar. Un soplo mesosistólico suave generado por el flujo incrementado a través de la válvula pulmonar se oye habitualmente en el segundo interespacio izquierdo. En presencia de un *shunt* izquierda-derecho de alto volumen, el flujo incrementado a lo largo de la válvula tricúspide se escucha como un soplo mesodiastólico en el borde esternal inferior izquierdo. Con insuficiencia cardíaca derecha avanzada, está presente la evidencia de congestión venosa sistémica.

El ECG muestra característicamente un patrón de bloqueo incompleto de la rama derecha (fig. 61-2). También pueden verse desviación derecha del eje y alteraciones auriculares, incluido intervalo PR prolongado, fibrilación auricular y flúter. Típicamente, la radiografía de tórax muestra una plétora vascular pulmonar con marcas incrementadas en ambos campos pulmonares consistentes con flujo sanguíneo pulmonar incrementado (v. fig. 50-6). El tronco de la arteria pulmonar y sus dos ramas están dilatados. Se puede ver dilatación de la aurícula derecha y del ventrículo derecho. La ecocardiografía es diagnóstica y aporta importante información pronóstica (e-fig. 61-1). Las CIA de tipo *ostium primum* y *secundum* son fácilmente identificables con imágenes transtorácicas, pero una CIA de tipo seno venoso puede pasarse por alto a menos que se busque específicamente. Con el estudio Doppler, las presiones de la arteria pulmonar pueden cuantificarse, y la razón interauricular del *shunt* puede estimarse.

Foramen oval permeable

Un foramen oval permeable sin *shunt* en reposo no es detectable en el examen físico y no se asocia con alteraciones en el ECG. El diagnóstico se establece mediante ecocardiografía Doppler transesofágica acompañado por inyecciones de solución salina agitada para detectar *shunt* derecha-izquierda durante la maniobra de Valsalva (cap. 45).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El cierre de una CIA, ya sea de manera percutánea o quirúrgica, está indicado en presencia de dilatación de cavidades derechas, con o sin síntomas. En pacientes mayores de 40 años de edad con síntomas y *shunts* significativos, el cierre mejora el estado funcional y la supervivencia. Una CIA de localización central o un foramen oval permeable de hasta 3,5 cm pueden ocluirse por técnicas transcateréter en un laboratorio de cateterismo cardíaco.² Las ventajas de este abordaje incluyen evitar la esternotomía y el *bypass* cardiopulmonar.³ El cierre quirúrgico habitualmente se reserva para pacientes en los cuales se requiere la reparación concomitante de anomalías valvulares asociadas, la presencia de anomalías venosas pulmonares o cuyo cierre con dispositivo no es técnicamente factible. En pacientes que han tenido un ictus criptógeno,³ el cierre percutáneo del foramen permeable reduce el riesgo de ictus recurrente y la necesidad de anticoagulación crónica, pero a expensas de una mayor tasa de fibrilación auricular.

En presencia de un *shunt* significativo, el cierre de una CIA antes de los 25 años sin evidencia de hipertensión pulmonar provoca un resultado a largo plazo que es similar a los controles pareados por edad y sexo. La edad avanzada (60 años) no es una contraindicación para el cierre de CIA en presencia de *shunt* significativo, debido a que un importante número de pacientes mostrarán evidencia de mejoría sintomática. La presión arterial pulmonar preoperatoria y la presencia o ausencia de enfermedad vascular pulmonar son predictores importantes de resultados de éxito intervencionista.

Comunicación interventricular

Para la clasificación anatómica de las CIV, el *septum* interventricular puede dividirse en cuatro regiones. Se localizan defectos del *septum* membranoso, o CIV infracristal, en una pequeña área translúcida debajo de la válvula aórtica, y dan cuenta hasta del 80% de las CIV. Estas CIV típicamente muestran un grado variable de extensión hacia el *septum* de entrada o salida, de ahí su denominación como perimembranasas (video 61-2). Las CIV por defectos infundibulares o del tracto de salida supracristal tienen lugar en el *septum* conal por encima de la *crista supraventricularis* y por debajo de la válvula pulmonar. Se identifican defectos del tracto de entrada en la cruz del corazón entre las válvulas tricúspide y mitral, y habitualmente se asocian con otras anomalías del canal auriculoventricular. Defectos del *septum* trabecular o muscular pueden ser múltiples y ocurrir distales a la inserción septal de la válvula tricúspide y hacia el ápex.

Aproximadamente la mitad de todas las CIV nativas son pequeñas, y más de la mitad de ellas se cierran espontáneamente; CIV medianas o incluso grandes también pueden cerrarse en el 10% o menos de los casos. Las tasas más altas de cierre se observan en la primera década de vida; el cierre espontáneo en la vida adulta es inusual.

Los pacientes con una comunicación pequeña con *shunts* triviales o leves se definen como los que tienen un *shunt* menor de 1,5 y presión arterial pulmonar y resistencia vascular normal. Comunicaciones mínimas o leves habitualmente no causan alteraciones hemodinámicas o fisiológicas significativas.

Pacientes con comunicaciones moderadas tienen una razón de *shunt* superior a 1,2, con presión arterial pulmonar elevada, pero sin elevación de la resistencia vascular pulmonar. Pacientes con una comunicación grande y grave tienen un elevado *shunt* izquierda-derecha (1,5:1 o superior) con presión pulmonar alta y resistencia vascular pulmonar elevada. Una comunicación moderada o grave causa dilatación de la aurícula y el ventrículo izquierdo consistente con el grado de *shunt* izquierda-derecha. El *shunt* a través del *septum* ventricular tiene lugar predominantemente durante la sístole, cuando la presión ventricular izquierda excede la del lado derecho; alteraciones del llenado diastólico tienen lugar en la aurícula izquierda. Con comunicaciones moderadas o graves, el lado derecho del corazón se ve afectado como resultado del aumento de la presión arterial pulmonar y el flujo sanguíneo pulmonar.

El síndrome de Eisenmenger se desarrolla en alrededor del 10% de los pacientes con CIV, habitualmente cuando no hay resistencia al flujo a nivel de la comunicación, la cual puede ser tan grande como la aorta. En presencia de un gradiente de presión sistólica entre los ventrículos, la gravedad fisiológica puede ser trivial o leve, pero también puede ser moderada o grave.

DIAGNÓSTICO

Un adulto con una CIV tiene comúnmente una lesión pequeña restrictiva que o ya era pequeña desde el nacimiento o ha sufrido algún grado de cierre espontáneo. Pacientes con un *shunt* trivial o leve a través de una CIV pequeña restrictiva habitualmente están asintomáticos. El examen físico no revela evidencia de congestión venosa pulmonar o sistémica, y la presión venosa yugular es normal. Un frémito puede ser palpable en el borde esternal izquierdo. La auscultación revela R₁ y R₂ normales sin galope. Un soplo pansistólico de grado 4 o mayor, irradiación amplia, de alta frecuencia, se escucha en el tercer o cuarto espacio intercostal con máxima intensidad y refleja el gradiente de alta presión entre los ventrículos izquierdo y derecho a lo largo de la sístole. El llamativo contraste entre un soplo intenso y hallazgos por lo demás normales en el examen físico es un importante indicio diagnóstico. El ECG y la radiografía de tórax son también normales en pacientes con CIV pequeñas.

Pacientes con CIV de tamaño moderado típicamente son sintomáticos de niños y, por lo tanto, más propensos a reparación en edad joven. Adultos con CIV grandes no restrictivas que no han sido operados típicamente presentan síndrome de Eisenmenger durante la mayor parte de su vida. Si no, habitualmente presentan una combinación de hipertensión pulmonar y sobrecarga de volumen izquierda por un *shunt* izquierda-derecha significativo. Dichos pacientes raramente se ven hoy en día en países desarrollados, pero aún pueden verse en países en desarrollo.

En adultos, la falta de aire durante el ejercicio puede ser el resultado tano de congestión venosa pulmonar como de presión pulmonar elevada. En el examen físico, un impulso ventricular izquierdo palpable difuso está presente con un grado variable de hipertrofia ventricular derecha y un segundo ruido cardíaco acentuado. Un soplo sistólico persiste mientras la resistencia vascular pulmonar esté por debajo de la resistencia

sistémica. El ECG comúnmente muestra agrandamiento auricular izquierdo e hipertrofia ventricular izquierda. La radiografía de tórax muestra vascularización del *shunt* con agrandamiento de la aurícula y el ventrículo izquierdo. El grado de hipertensión pulmonar determina el tamaño del tronco de la arteria pulmonar.

La ecocardiografía puede identificar el defecto y determinar la significancia del *shunt* al evaluar el tamaño de la aurícula y el ventrículo izquierdo, la presión en la arteria pulmonar y la presencia o ausencia de hipertrofia ventricular derecha. El cateterismo cardíaco se reserva para aquellos en quienes se considera cirugía. No hace falta que se estudie de manera invasiva a adultos con una pequeña comunicación sin significancia fisiológica. Los que presentan síndrome de Eisenmenger tienen enfermedad vascular pulmonar grave y no son candidatos a cirugía. Pacientes con un *shunt* de tamaño moderado que parece hemodinámicamente significativo y en quienes las presiones pulmonares están elevadas es más probable que se beneficien de mediciones directas de la resistencia vascular pulmonar y reactividad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los pacientes con síndrome de Eisenmenger presentan resistencia vascular pulmonar, que es prohibitiva para cirugía. Para este grupo de pacientes, el abordaje se centra en las complicaciones médicas de la cianosis (v. más adelante). En unos pocos pacientes con pequeñas comunicaciones, las complicaciones pueden relacionarse con la insuficiencia tricuspídea progresiva causada por la formación de un aneurisma septal o con la insuficiencia aórtica adquirida cuando una valva aórtica se ve involucrada en el *jet* de flujo de alta velocidad generado por la comunicación. Deberían cerrarse las CIV del grupo intermedio de pacientes con una comunicación de moderada significancia fisiológica a menos que el cierre esté contraindicado por resistencia vascular pulmonar elevada. Para una CIV perimembranosa, el cierre transcateéter es tan efectivo como la cirugía de cierre a cielo abierto y tiene una tasa más baja de eventos adversos menores.

La supervivencia acumulada, la cual es de alrededor del 85% a los 40 años, es ligeramente menor que en la población general. La supervivencia acumulada libre de eventos posterior a la cirugía es de alrededor del 70% a los 40 años, y una lesión cardíaca concomitante (p. ej., conducto arterioso persistente) y el tiempo de clampaje aórtico transversal son determinantes de eventos tardíos. Los resultados alejados después del cierre operatorio de las CIV aisladas incluyen permeabilidad residual hasta en el 20% de los pacientes, solo alrededor del 5% de los cuales necesitan reoperación. Alteraciones del ritmo después del cierre quirúrgico de CIV incluyen taquiarritmias y alteraciones de la conducción. El bloqueo completo de la rama derecha ocurre en uno a dos tercios de los pacientes, mientras que el bloqueo auriculoventricular de primer grado y el bloqueo auriculoventricular completo ocurren en menos del 10%. La muerte súbita cardíaca después de la reparación quirúrgica de CIV ocurre en el 2% de los pacientes.

Conducto arterioso persistente

El conducto arterioso conecta la aorta descendente con el tronco de la arteria pulmonar cercano al origen de la arteria subclavia izquierda (e-fig. 61-2). El cierre normal posnatal da lugar a fibrosis y cambios degenerativos en el lumen ductal, dejando en su lugar el ligamento arterioso residual, el cual rara vez puede volverse parte de un anillo vascular anormal.

Las consecuencias fisiológicas de un CAP están determinadas por su tamaño y longitud, así como por la razón de presión y resistencia de las circulaciones pulmonar y aórtica en cada extremo del conducto. Si la presión sistólica y diastólica en la aorta excede las de la arteria pulmonar, el flujo sanguíneo aórtico fluye continuamente bajo un gradiente de presión hacia la arteria pulmonar y luego retorna a la aurícula izquierda. La aurícula izquierda y, subsecuentemente, el ventrículo izquierdo se dilatan, mientras que el lado derecho del corazón se ve afectado progresivamente a medida que se desarrolla hipertensión pulmonar.

Un CAP pequeño tiene flujo continuo a lo largo de todo el ciclo cardíaco sin dilatación del lado izquierdo del corazón, hipertensión pulmonar o síntomas. Sin embargo, los pacientes con un CAP pequeño desarrollan endoarteritis infecciosa a una tasa de alrededor del 0,45% por año después de la segunda década, por lo que debería considerarse el cierre.

Un CAP es de mediano o gran tamaño, pero aún restrictivo cuando ocurre un *shunt* izquierda-derecha a lo largo de la sístole, y la diástole es de duración variable. La dilatación auricular o ventricular izquierda e hipertensión pulmonar variarán con la cantidad de *shunt* izquierda-derecha, así como con los efectos secundarios en el lecho vascular pulmonar. Los síntomas generalmente se incrementan en la segunda y tercera décadas e incluyen disnea, palpitaciones e intolerancia al ejercicio. A medida que se desarrolla insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar o endoarteritis, la mortalidad asciende al 3-4% por año hasta la cuarta década, y dos tercios de los pacientes mueren antes de los 60 años. Un síndrome de Eisenmenger con presión pulmonar sistémica

o suprasistémica y *shunt* derecha-izquierda se desarrolla en el 5% de los pacientes con un CAP aislado.

DIAGNÓSTICO

En pacientes con fisiología de Eisenmenger, un *shunt* derecha-izquierda desde la arteria pulmonar a la aorta descendente provoca saturación de oxígeno disminuida en las extremidades inferiores comparado con las extremidades superiores. Esta diferencia en cianosis y acropaquia es más prominente en los dedos de los pies. Con un *shunt* grande de izquierda a derecha, la presión de pulso se ensancha a medida que el flujo diastólico hacia la arteria pulmonar disminuye la presión diastólica sistémica. El pulso arterial se vuelve saltón como resultado del volumen sistólico incrementado. La palpación precordial revela impulsos ventriculares izquierdo y derecho variables determinados por el grado relativo de sobrecarga de volumen del lado izquierdo e hipertensión pulmonar. En presencia de un gradiente aortopulmonar continuo, el clásico soplo en «maquinaria» de un CAP puede oírse en el primero o segundo espacios intercostales izquierdos por debajo de la clavícula izquierda. A medida que la presión pulmonar asciende, el componente diastólico del soplo se vuelve progresivamente más corto. Con el desarrollo de fisiología de Eisenmenger e igualación de la presión aórtica y pulmonar, el soplo puede desaparecer completamente, y los hallazgos clínicos están dominados por hipertensión pulmonar. En pacientes ancianos, la radiografía de tórax muestra calcificación en la localización del CAP. Característicamente, la aorta ascendente y la arteria pulmonar están dilatadas, y las cámaras del lado izquierdo están agrandadas. La ecocardiografía puede no visualizar directamente el CAP, pero puede identificarlo con precisión por una señal Doppler que habitualmente alcanza la longitud del soplo. El cateterismo cardíaco para evaluar la resistencia vascular pulmonar está comúnmente indicado antes del cierre.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Después de la ligadura de un CAP en lactantes o en la infancia temprana, la función cardíaca comúnmente es normal, y no se requiere seguimiento especial. Si la presión de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar están sustancialmente elevadas, la evaluación preoperatoria debería valorar el grado de reversibilidad. Con síndrome de Eisenmenger, el cierre está contraindicado. El cierre de un CAP, ya sea de manera percutánea o quirúrgica, está indicado en presencia de dilatación de las cavidades izquierdas o si ha ocurrido endocarditis previa. Las tasas de mortalidad operatoria reportadas varían desde menos del 1 hasta el 8%, dependiendo de la presencia de calcificación y el grado de hipertensión pulmonar. La oclusión transcateéter o con *coil* es un procedimiento aceptado en adultos. Las tasas de *shunt* residual varían del 0,5 al 8%, dependiendo del dispositivo utilizado.

Fístulas arteriovenosas pulmonares

Las fístulas arteriovenosas pulmonares pueden tener lugar como trastornos congénitos aislados o como parte de una telangiectasia hemorrágica hereditaria generalizada (síndrome de Osler-Weber-Rendu; cap. 164). Estas fístulas ocurren típicamente en los lóbulos inferiores o el lóbulo medio derecho y pueden ser pequeñas o grandes, únicas o múltiples. El flujo arterial habitualmente viene de una rama dilatada y tortuosa de la arteria pulmonar.

El hallazgo más común es la opacidad anormal en una radiografía de tórax en un paciente con parches bucales rubí o en un adulto saludable con cianosis leve. El *shunt* entre la sangre arterial pulmonar desoxigenada y la sangre venosa pulmonar oxigenada da lugar a un *shunt* derecha-izquierda fisiológico. El grado de *shunt* es típicamente pequeño y no lo suficientemente significativo para provocar una dilatación de la aurícula y el ventrículo izquierdo. La insuficiencia cardíaca es inusual. Puede presentar hemoptisis si una fístula se rompe hacia un bronquio. En pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria, pueden aparecer angiomias en los labios y en la boca, así como en el tracto gastrointestinal y en las superficies pleurales, hepática y vaginal. La epistaxis es la más común, pero los accidentes cerebrovasculares también pueden ocurrir. Los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria pueden tener síntomas que se asemejan a los de un accidente isquémico transitorio incluso en ausencia de *shunt* derecha-izquierda. En el examen físico, pueden ser notables, o apenas detectables, cianosis y acropaquia. La auscultación puede revelar soplos sistólicos no cardíacos suaves o continuos en la pared torácica adyacente a la fístula. El soplo aumenta típicamente con la inspiración. El ECG habitualmente es normal. La radiografía de tórax muestra una o más densidades, típicamente en los lóbulos inferiores o en el lóbulo medio derecho. Un ecocardiograma puede confirmar la presencia de la fístula al mostrar opacificación precoz de la aurícula izquierda en ausencia de cualquier otra comunicación intracardiaca cuando se inyecta solución salina en una vena periférica. La ausencia de *shunt* hemodinámicamente significativo puede confirmarse documentando el tamaño normal de las cámaras cardíacas.

Si la hipoxemia es progresiva o si se documenta que una complicación neurológica ha ocurrido debido a embolia paradójica, debe considerarse el cierre de la fístula.⁴ Las opciones incluyen técnicas percutáneas por catéter si la fístula es pequeña y accesible o una resección pulmonar en cuña o lobectomía si la fístula es grande. Las fístulas múltiples o recurrentes constituyen un desafío terapéutico mayor.

Lesiones obstructivas aisladas del tracto de salida ventricular derecho e izquierdo

Las complicaciones de las lesiones obstructivas del tracto de salida se relacionan con los efectos secundarios de la exposición a sobrecarga de presión en la cámara proximal a la obstrucción. La incapacidad de incrementar el flujo sanguíneo sistémico o pulmonar frente a una obstrucción fija puede causar intolerancia al ejercicio, perfusión miocárdica inadecuada, arritmias ventriculares y muerte súbita.

OBSTRUCCIÓN DEL TRACTO DE SALIDA VENTRICULAR DERECHO

La obstrucción del tracto de salida ventricular derecho puede ocurrir a nivel de la válvula pulmonar (v. más adelante), por encima del tronco de la arteria pulmonar o sus ramas, o por debajo del ventrículo derecho en sí mismo. La estenosis supraavicular y la de la rama de la arteria pulmonar son complicaciones importantes y comunes en pacientes con tetralogía de Fallot (v. más adelante). La estenosis pulmonar supraavicular residual en ocasiones se aprecia posterior a constricción (*banding*) paliativa de la arteria pulmonar para disminuir el flujo sanguíneo pulmonar en pacientes con grandes *shunts* izquierda-derecha. La estenosis congénita de la rama de la arteria pulmonar puede ocurrir de manera aislada o junto con estenosis valvular pulmonar, lesiones de tipo *shunt* o distintos síndromes.

ESTENOSIS VALVULAR PULMONAR

La estenosis valvular pulmonar congénita aislada (cap. 66) es una lesión común debido a una válvula bicúspide en el 20% de los casos, una válvula displásica causada por cambios mixomatosos y engrosamiento grave en el 10% de los casos y una válvula trivalva anormal en la mayoría del resto de los casos. La fusión de las valvas provoca grados variables de engrosamiento y calcificación en pacientes ancianos.

DIAGNÓSTICO

Un paciente con estenosis pulmonar moderada o incluso grave puede estar asintomático. Con la estenosis grave, la intolerancia al ejercicio puede asociarse a presíncope y arritmias ventriculares. La insuficiencia cardíaca derecha progresiva es la causa más común de muerte. En el examen físico de los pacientes con estenosis pulmonar significativa, la presión venosa yugular tiene una onda *a* dominante, que refleja un ventrículo derecho no distensible. La palpación revela un frémito paraesternal sostenido de hipertrofia ventricular derecha. Un clic sistólico eyectivo espiratorio es característico si las valvas aún están móviles. En la estenosis moderada o grave, un soplo sistólico de grado 3 o más intenso puede auscultarse y palparse en el segundo espacio intercostal izquierdo. La duración del soplo se incrementa a medida que llega a su pico progresivamente más tarde en sístole con un grado creciente de obstrucción. En caso de ocurrir insuficiencia cardíaca derecha, se desarrolla insuficiencia tricúspide y congestión venosa sistémica. El ECG puede mostrar desviación del eje a la derecha y ondas P auriculares derechas altas y picudas en derivación II. Con estenosis superiores a leves, la onda R excede la onda S en la derivación V₁. En la radiografía de tórax, el tronco de la arteria pulmonar puede estar dilatado incluso si la estenosis es leve. Característicamente, la arteria pulmonar izquierda está más dilatada que la derecha, debido a la dirección hacia la izquierda del *jet* de alta velocidad. Un grado variable de hipertrofia ventricular izquierda se manifiesta como dilatación de cavidades derechas. La ecocardiografía puede establecer el diagnóstico y determinar la gravedad por medio del examen con ultrasonido Doppler, por lo que no sería necesario un cateterismo cardíaco.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La supervivencia a 25 años de pacientes con estenosis valvular pulmonar es superior al 95%. Para pacientes con estenosis pulmonar leve (gradientes < 50 mmHg) y moderada (gradiente de 50-80 mmHg), la endocarditis bacteriana, las arritmias ventriculares complejas y la progresión de la estenosis no son comunes.

Dependiendo de los síntomas, la valvulotomía percutánea con balón debería considerarse para los pacientes con estenosis valvular pulmonar aislada y gradiente medio por Doppler de 30 mmHg o más a menos que coexista con insuficiencia pulmonar moderada o grave. En presencia de una válvula con apertura «en cúpula», la valvuloplastia pulmonar es el procedimiento de elección en adultos, que alcanza buenos resultados persistentemente en el seguimiento a 10 años. Cuando la valvuloplastia no puede realizarse o no fue exitosa, el reemplazo valvular pulmonar transcáteter aporta buenos resultados hemodinámicos y clínicos durante al menos 7 años tras el implante. Para pacientes con arterias pulmonares hipoplásicas o estenosis subvalvular (ventrículo derecho con doble cámara), puede realizarse una resección quirúrgica de las bandas musculares del ventrículo derecho.

OBSTRUCCIÓN DEL TRACTO DE SALIDA VENTRICULAR IZQUIERDO

La estenosis del tracto de salida ventricular izquierdo puede ocurrir a nivel de la válvula aórtica, por debajo o por encima de esta. La estenosis subaórtica discreta, más comúnmente causada por un anillo fibromuscular justo por debajo de la válvula, da cuenta del 15-20% de todos los casos de obstrucción congénita del tracto de salida ventricular izquierdo. La insuficiencia aórtica concomitante tiene lugar en el 50% de los casos. La estenosis aórtica supraavicular es producto del engrosamiento de la media y la íntima por encima de los senos aórticos; pueden ocurrir aterosclerosis coronaria precoz o incluso obstrucción coronaria.

ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA CONGÉNITA

La válvula aórtica normal tiene tres valvas y comisuras. Una válvula aórtica unicúspide supone la mayoría de los casos de estenosis aórtica en lactantes (cap. 66). Una válvula aórtica bicúspide, la cual es la malformación cardíaca congénita más común, funciona normalmente en el nacimiento, pero habitualmente se obstruye gradualmente debido a cambios de calcificación y fibrosis.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas incluyen angina, disnea de esfuerzo, presíncope y síncope, y pueden progresar a insuficiencia cardíaca. El dato auscultatorio de una válvula aórtica bicúspide en un adolescente o adulto joven es un clic sistólico eyectivo, que es típicamente de un tono más alto que el primer ruido cardíaco y se escucha mejor no en la base del corazón, sino en el ápex. El sonido lo causa el movimiento súbito de la válvula estenótica a medida que se mueve en sentido superior en sístole y lo sigue el típico soplo de estenosis aórtica (cap. 66). Cuando la calcificación significativa de la válvula causa motilidad reducida, el sonido de eyección ya no se escucha. El diagnóstico se confirma fácilmente por ecocardiografía bidimensional, con la cual el número y la orientación de las valvas aórticas pueden identificarse fácilmente.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El abordaje conservador está generalmente indicado para estenosis leve con un gradiente pico menor de 25 mmHg, pero se requiere una estrecha supervisión debido a que el 20% de estos pacientes precisan una intervención durante el seguimiento a largo plazo. La participación atlética sin restricciones solo está permitida en los pacientes asintomáticos con gradientes pico menores de 20-25 mmHg, ECG normal y prueba de esfuerzo normal. Una valvuloplastia aórtica puede considerarse en adultos jóvenes, pero la calcificación limita su éxito y habitualmente se requiere el reemplazo valvular (cap. 66). Para adultos, las decisiones terapéuticas son similares a aquellas para estenosis aórtica por otras causas. Para pacientes con estenosis aórtica subvalvular, la intervención quirúrgica está indicada en presencia de gradientes pico por encima de 50 mmHg, síntomas o insuficiencia aórtica progresiva significativa.

La tasa estimada de supervivencia global a 25 años para pacientes con estenosis valvular aórtica congénita en la infancia es del 85%. Niños con gradientes pico iniciales en el cateterismo cardíaco menores de 50 mmHg tienen tasas de supervivencia a largo plazo superiores al 90%, en contraste con las tasas de supervivencia del 80% en quienes tienen gradientes de 50 mmHg o superiores.

COARTACIÓN DE LA AORTA

La coartación de la aorta ocurre típicamente justo distalmente a la arteria subclavia izquierda en el sitio de la inserción ductal aórtica o su ligamento arterioso residual. Menos comúnmente, el estrechamiento de la coartación se localiza proximal a la arteria subclavia izquierda. Una válvula aórtica bicúspide es la anomalía coexistente más común, pero también se ven CIV y CAP.

Las complicaciones más comunes de la coartación de la aorta son hipertensión sistémica (cap. 70) e hipertrofia ventricular izquierda secundaria con insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca ocurre más comúnmente en lactantes y después de los 40 años de edad. La presión elevada proximal a la obstrucción estimula el crecimiento de vasos colaterales de las arterias mamaria interna, escapular e intercostal superior a las intercostales de la aorta descendente. La circulación colateral se incrementa con la edad y contribuye a la perfusión de las extremidades inferiores y la médula espinal. Los aneurismas ocurren más notablemente en la aorta ascendente y en el polígono de Willis. Se cree que la enfermedad coronaria prematura se relaciona con la hipertensión resultante. Diversas complicaciones, incluida la endoarteritis bacteriana en el sitio de la coartación o, más comúnmente, una endocarditis en el sitio de la válvula aórtica bicúspide, complicaciones cerebrovasculares, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y disección aórtica, ocurren en el 2-6% de los pacientes, más frecuentemente en los de edad avanzada que no han sido sometidos a cirugía.

DIAGNÓSTICO

Los adultos jóvenes pueden estar asintomáticos con hipertensión sistémica no esencial y pulsos disminuidos en los miembros inferiores.⁸ La coartación siempre debe considerarse en adolescentes y adultos jóvenes de sexo masculino con hipertensión de los miembros superiores inexplicada. La presión diferencial puede causar epistaxis, cefaleas, fatiga de piernas o claudicación. Pacientes más ancianos presentan angina, síntomas de insuficiencia cardíaca y complicaciones vasculares.

En el examen físico, la mitad inferior del cuerpo está típicamente ligeramente menos desarrollada que la mitad superior. Las mediciones de presión arterial deben obtenerse en cada brazo y en una pierna; una medición anormal es un incremento de menos de 10 mmHg en la presión arterial sistólica poplítea comparada con la presión arterial sistólica del brazo. La presión diastólica debería ser la misma en las extremidades superiores e inferiores. Una presión diferencial de más de 30 mmHg entre el brazo derecho y el izquierdo es consistente con afectación del flujo en la arteria subclavia izquierda. La palpación braquial derecha revela característicamente un pulso fuerte o incluso saltón comparado con un pulso femoral, poplíteo o pedio de ascenso lento o incluso ausente. El examen con un fondo de ojos puede revelar arterias retinianas tortuosas o en sacacorchos. La palpación precordial es consistente con sobrecarga de la presión ventricular izquierda. En la auscultación, debe buscarse un sonido sistólico eyectivo que refleja la presencia de una válvula aórtica bicúspide. La coartación por sí misma genera un soplo sistólico que se ausculta en la parte posterior del tórax, en la región mediotorácica, la duración del cual se correlaciona con la gravedad de la coartación. Sobre la parte anterior del tórax, pueden escucharse soplos sistólicos que reflejan el flujo colateral incrementado en las áreas infraclaviculares y el borde esternal o en la axila.

En la coartación adulta, el hallazgo más común en el ECG es la hipertrofia ventricular izquierda. En la radiografía de tórax, la localización del segmento de coartación entre la arteria subclavia izquierda por encima y la convexidad hacia la izquierda de la aorta descendente por debajo resulta en el «signo en 3» (fig. 61-3). Pueden verse muescas costales posteriores bilaterales como resultado de la dilatación de las arterias intercostales posteriores de las terceras a las octavas costillas cuando la coartación es por debajo de la subclavia izquierda. Pueden observarse muescas costales unilaterales sin afección de las izquierdas cuando la coartación ocurre proximal a la arteria subclavia izquierda. La ecocardiografía transtorácica documenta el gradiente en la aorta descendente y determina la presencia de hipertrofia ventricular izquierda. La resonancia magnética (cap. 50) es la mejor modalidad para visualizar la anatomía de la aorta descendente. El cateterismo cardíaco debería medir presiones y valorar colaterales cuando se contempla cirugía.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La intervención, típicamente basada en el catéter en adultos, está recomendada en pacientes con hipertensión sistémica con un gradiente pico de 20 mmHg o más en el cateterismo cardíaco (cap. 51) o que tienen evidencia de flujo colateral significativo en las pruebas de imágenes. El 50% de los pacientes reparados cuando son mayores de 40 años presentan hipertensión residual, mientras que los que han sido sometidos a cirugía entre las edades de 1 y 5 años tienen menos del 10% de prevalencia de hipertensión en el seguimiento a largo plazo.

Anomalías de los senos de Valsalva y las arterias coronarias

ANEURISMA DEL SENO DE VALSALVA

En la base de la raíz aórtica, las valvas de la válvula aórtica están adheridas a la pared aórtica, por encima de la cual se asientan tres pequeñas dilataciones o senos. La arteria coronaria derecha se origina de un seno y el tronco de la arteria coronaria izquierda de un segundo; el tercero se llama el *seno no coronario*. Una debilidad en la pared del seno puede dar lugar a la formación de un aneurisma con o sin ruptura. En más del 90% de los casos, el aneurisma involucra al seno coronario derecho o el no coronario. La ruptura típicamente ocurre hacia el lado derecho del corazón en la aurícula derecha o a nivel ventricular con un gran *shunt* izquierda-derecha producto de la elevada presión aórtica.

Un joven previamente asintomático típicamente presenta dolor torácico y falta de aire rápidamente progresiva después del esfuerzo físico. El examen físico es consistente con insuficiencia cardíaca significativa. Incluso si la comunicación es entre la aorta y el lado derecho del corazón, el fracaso biventricular no es inusual. El soplo clásico es intenso y continuo, habitualmente con un frémito. Puede superponerse un soplo de insuficiencia aórtica secundario a daño de la válvula aórtica adyacente. La radiografía de tórax muestra sobrecarga de volumen en ambos ventrículos con evidencia de vascularización por *shunt* y congestión venosa pulmonar. El ecocardiograma es diagnóstico. El cateterismo cardíaco puede verificar la integridad de la arteria coronaria adyacente al aneurisma roto.

Aunque los síntomas pueden disminuir a medida que el corazón se dilata, la descompensación cardíaca progresiva típicamente provoca la muerte dentro del año



FIGURA 61-3. Radiografía de tórax de un paciente con coartación de la aorta. Se muestra el «signo en 3» radiográfico formado por la arteria subclavia dilatada por encima y la aorta dilatada por debajo (flecha corta). Obsérvese la muesca, se aprecia mejor a nivel de la séptima y la octava costillas (flechas largas). También puede verse el segmento de aorta ascendente dilatado.

de la ruptura. Un aneurisma de seno de Valsalva roto, por tanto, requiere reparación quirúrgica urgente.

FÍSTULA DE LA ARTERIA CORONARIA

Las fístulas surgen de las arterias coronarias derecha o izquierda y en el 90% de los casos drenan al ventrículo derecho, la aurícula derecha o la arteria pulmonar en orden decreciente de frecuencia. Típicamente, los pacientes jóvenes están asintomáticos, pero pueden aparecer arritmias supraventriculares con la dilatación progresiva de las cámaras intracardíacas. Puede aparecer angina a medida que la fístula crea un robo coronario al desviar la sangre lejos del miocardio. Puede verse insuficiencia cardíaca con fístulas grandes. Un soplo continuo auscultado en pacientes jóvenes, acianótico, asintomático, por lo demás normal, debería sugerir el diagnóstico. La mayoría de las fístulas se asocian con un pequeño *shunt*, y, por lo tanto, el soplo es habitualmente inferior a grado 3 y se ausculta en el área precordial. A menos que el *shunt* sea amplio, el ECG es normal, como lo es la radiografía de tórax. El ecocardiograma, especialmente el ecocardiograma transesofágico, es diagnóstico. Se prefiere el cierre percutáneo transcáteter con embolización con *coil*, pero la ligadura quirúrgica es también una alternativa.

ORIGEN ANÓMALO DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

El tronco coronario izquierdo normalmente surge del seno de Valsalva izquierdo y discurre hacia la izquierda, posterior al tracto de salida ventricular izquierdo. La arteria coronaria derecha surge del seno de Valsalva derecho y discurre por la derecha hacia el ventrículo derecho. Orígenes ectópicos aislados o anómalos de las arterias coronarias (v. fig. 51-3) se ven en el 0,6-1,5% de los pacientes sometidos a angiografía coronaria.

La anomalía más común es el origen ectópico de la arteria circunfleja izquierda desde el seno derecho de Valsalva, seguida por el origen anómalo de la arteria coronaria derecha desde el seno izquierdo y el origen anómalo del tronco izquierdo desde el seno derecho. Si la arteria coronaria anómala no discurre entre la arteria pulmonar y la aorta, el pronóstico es favorable. El riesgo de isquemia, infarto de miocardio y muerte son mayores cuando el tronco coronario izquierdo discurre entre estos grandes vasos.

Las arterias coronarias también pueden originarse del tronco de la arteria pulmonar. Si ambas arterias coronarias, derecha e izquierda, se originan del tronco de la arteria pulmonar, la muerte ocurre habitualmente en el período neonatal. Si solo la arteria coronaria descendente anterior izquierda se origina del tronco de la arteria pulmonar, la tasa de supervivencia hasta la adultez es aproximadamente del 10%, dependiendo del desarrollo de flujo colateral retrógrado de la arteria anómala por una arteria coronaria normal. Este flujo colateral puede causar un soplo continuo a lo largo del borde esternal izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva por el gran *shunt* y un síndrome de secuestro coronario, ya que la sangre es desviada de la arteria normal.

Un *ostium* coronario único puede proveer una sola arteria coronaria que se ramifique en arterias coronarias derecha e izquierda, dando la izquierda las arterias circunfleja y descendente anterior. El *ostium* puede originarse del seno aórtico derecho o izquierdo. La circulación coronaria es funcionalmente normal a menos que una de las ramas pase entre la aorta y la arteria pulmonar.

Los procedimientos diagnósticos incluyen angiografía, resonancia magnética y ecocardiografía transesofágica. Para una arteria coronaria anómala que se origina de la arteria pulmonar, se prefiere la reimplantación quirúrgica a la aorta. Para una arteria coronaria que cursa entre la arteria pulmonar y la aorta, se prefiere un injerto de *bypass* al vaso distal.

LESIONES COMPLEJAS ESPECÍFICAS

Tetralogía de Fallot

La tetralogía de Fallot, la malformación cianótica más común, está caracterizada por desplazamiento superior y anterior del *septum* infundibular subpulmonar, que causa la tetrada de estenosis pulmonar, CIV, acabalgamiento de la aorta e hipertrofia ventricular derecha. La CIV es perimembranosa en el 80% de los casos. Anomalías cardíacas adicionales incluyen un arco aórtico derecho hasta en el 25% de los pacientes. Una arteria descendente anterior izquierda anómala que se origina del seno coronario derecho y atraviesa sobre el tracto de salida ventricular derecho puede verse en el 10% de los casos. Otras anomalías asociadas incluyen CIA, vena cava superior izquierda, defectos del canal auriculoventricular e insuficiencia aórtica. Con atresia pulmonar, el flujo sanguíneo pulmonar es a través de colaterales de aorta a pulmonar.

La reparación quirúrgica completa en la niñez consiste en el cierre con parche de la CIV y el alivio de la obstrucción al tracto de salida ventricular derecho. El adecuado flujo sanguíneo pulmonar se asegura con la reconstrucción del lecho arterial pulmonar distal. Los *shunts* paliativos previos habitualmente se retiran. La reparación completa en la niñez alcanza el 90-95% de tasa de supervivencia a 10 años con buenos resultados funcionales, y tasas de supervivencia a 30 años hasta del 85%.

Después de la reparación, puede verse estenosis pulmonar residual, proximal o distal. Cierta grado de insuficiencia pulmonar es común, particularmente si se ha insertado un parche a nivel de la válvula pulmonar o si se ha realizado una valvulotomía pulmonar. Pueden hallarse CIV residuales hasta en el 20% de los pacientes. Los pacientes pueden estar asintomáticos o incluso tener síntomas relacionados con complicaciones a largo plazo después de la reparación quirúrgica. Los síntomas pueden reflejar sobrecarga de presión o volumen ventricular derecho residual, o arritmias en reposo o con el esfuerzo. La angina puede tener lugar en un paciente joven si la reparación quirúrgica ha dañado una arteria descendente anterior izquierda anómala durante su curso a través del tracto de salida ventricular derecho. En adultos acianóticos, la acropaquia normalmente regresa.

En el examen físico, se siente habitualmente un impulso ventricular derecho como resultado de insuficiencia o estenosis pulmonar residual. Un soplo sistólico puede representar estenosis pulmonar residual, CIV residual o insuficiencia tricúspida. Un soplo diastólico puede reflejar insuficiencia aórtica o pulmonar. Las arritmias ventriculares son comunes después de la reparación, con una incidencia de muerte súbita hasta del 5%.

El ECG en la tetralogía de Fallot no corregida muestra desviación del eje hacia la derecha, dilatación auricular derecha y dominancia de fuerzas ventriculares derechas en derivaciones precordiales. El hallazgo más común después de la reparación es bloqueo completo de la rama derecha, el cual se ve en el 80-90% de los pacientes. La radiografía de tórax muestra típicamente un ápex hacia arriba con un segmento de arteria pulmonar cóncavo que da la clásica apariencia de corazón en forma de zueco. La figura 61-4 demuestra los hallazgos en un adulto después de la reparación. El ápex está persistentemente hacia arriba, aunque el segmento de arteria pulmonar ya no es cóncavo. La ecocardiografía puede confirmar el diagnóstico y documentar complicaciones intracardíacas en pacientes corregidos y no corregidos. La permeabilidad del *shunt* puede determinarse por evaluación con Doppler. La resonancia magnética puede documentar con precisión estenosis en el lecho arterial pulmonar distal. Los cateterismos cardíacos se reservan para pacientes en los cuales se contempla tratamiento operatorio o reoperatorio, o en quienes la integridad de la circulación coronaria necesita verificarse.

Los pacientes con un cambio en la tolerancia al ejercicio, angina o evidencia de insuficiencia cardíaca derecha y los que tienen arritmias o síncope sintomático deberían ser derivados para una evaluación completa. La reintervención quirúrgica está generalmente considerada cuando la presión ventricular derecha es más de dos tercios de la presión sistémica debido a obstrucción del tracto de salida ventricular derecho residual, insuficiencia pulmonar libre con disfunción ventricular derecha, arritmias sostenidas o una CIV residual que provoca un *shunt* significativo.

Los pacientes deben ser controlados anualmente por un especialista en cardiopatías congénitas en el adulto para evaluar la función ventricular derecha, disfunción de válvula pulmonar y arritmia. El seguimiento debe incluir antecedentes, examen físico y un ECG de 12 derivaciones. La muerte súbita cardíaca puede ocurrir en el 3-6% de los pacientes observados entre 20 y 30 años, en ocasiones a pesar de parámetros hemodinámicos favorables.⁶

Transposición completa de los grandes vasos

La transposición completa de los grandes vasos es la segunda lesión cianótica más común, y los adultos corregidos quirúrgicamente son cada vez más comunes. En la transposición simple de los grandes vasos, las aurículas y los ventrículos se encuentran en sus posiciones normales, pero la aorta nace del ventrículo derecho, y la arteria pulmonar,



FIGURA 61-4. Radiografía de tórax de un adulto después de una reparación de tetralogía de Fallot. Puede verse un arco aórtico derecho con escotadura hacia la derecha de la tráquea (flecha larga). El ápex ventricular derecho permanece hacia arriba (flecha corta). Obsérvense los alambres esternales consistentes con reparación intracardíaca, clarificando la totalidad del segmento de arteria pulmonar visto después de una dilatación extensa del tracto de salida ventricular derecho.

del ventrículo izquierdo. Cuando la aorta es anterior y está a la derecha respecto de la arteria pulmonar, como es más habitual, estamos en presencia de D-transposición. La anatomía nativa tiene las circulaciones pulmonar y sistémica en paralelo, con la sangre desoxigenada recirculando entre el lado derecho del corazón y la circulación sistémica, mientras que la sangre oxigenada recircula del lado izquierdo del corazón a los pulmones. Esta condición es incompatible con la vida a menos que exista una CIV, un CAP o una CIA, o se cree una CIA; una CIV hemodinámicamente significativa está presente en el 15% de los casos. La obstrucción subpulmonar del tracto de salida ventricular izquierdo ocurre en el 10-25% de los casos.

La operación de *switch* arterial resecta la aorta y la arteria pulmonar por encima de sus respectivas válvulas y las cambia para que estén realineadas con sus tractos de salida fisiológicos y ventrículos apropiados. Las arterias coronarias proximales son trasladadas desde los senos de la aorta nativa a la neoarteria (arteria pulmonar nativa). La tasa de supervivencia a 22 años en pacientes con transposición de los grandes vasos sometidos a cirugía entre 1990 y 2009 es del 93%. Complicaciones a largo plazo incluyen insuficiencia neoarteria, estenosis supraauricular y complicaciones de las arterias coronarias.⁷

Transposición de los grandes vasos congénitamente corregida

En la transposición de los grandes vasos congénitamente corregida, los grandes vasos están transpuestos, los ventrículos invertidos, pero las aurículas permanecen en su posición normal. La circulación sistémica (aurícula izquierda, ventrículo derecho morfológico y aorta) y la circulación pulmonar (aurícula derecha, ventrículo izquierdo morfológico y arteria pulmonar) están en serie. El paciente, por lo tanto, está acianótico a menos que también haya un *shunt* intracardíaco. El ventrículo derecho está alineado con la aorta y realiza el trabajo sistémico para toda la vida, lo que explica en parte su eventual fracaso. Pacientes con transposición de los grandes vasos congénitamente corregida sin otros defectos asociados pueden permanecer libres de síntomas hasta la sexta década, en cuyo momento ocurren insuficiencia significativa de las válvulas auriculoventriculares, insuficiencia del ventrículo derecho (sistémico), arritmias supraventriculares y bloqueo cardíaco.

Anomalía de Ebstein

En la anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide, el lado derecho del corazón consta de tres componentes anatómicos: la aurícula derecha propiamente dicha, el verdadero ventrículo derecho y la porción atrializada del ventrículo derecho entre los dos. Las valvas tricúspideas septal y posterior desplazadas yacen entre el ventrículo derecho atrializado y el verdadero ventrículo derecho. Funcionalmente, la válvula es insuficiente debido a que es incapaz de aposicionar sus tres valvas durante la contracción ventricular. La insuficiencia valvular y la función ventricular derecha asincrónica y anormal causan dilatación e insuficiencia cardíaca derecha observada en las formas más graves de la lesión. El amplio espectro de gravedad de la anomalía se basa en el grado de *tethering* de la valva tricúspide y la proporción relativa de ventrículo derecho atrializado y verdadero.

Los defectos cardíacos asociados más comunes, una CIA tipo *ostium secundum* o un foramen oval permeable, se reportan en más del 50% de los pacientes. En el examen físico, un clic tipo «sonido de vela de barco» se oye como segundo componente del R₁ cuando el cierre de la válvula tricúspide se vuelve muy intenso y retrasado.

El ECG de 12 derivaciones típicamente exhibe ondas P altas y picudas con un complejo QRS ancho y a menudo de aspecto extraño. La preexcitación (cap. 58) tiene lugar en el 20% de los pacientes, mientras que ocurren taquiarritmias supraventriculares, fibrilación auricular y flúter auricular en el 30-40% de los pacientes.

Cuando se reúne a pacientes de todas las edades, la mortalidad predicha es aproximadamente del 50% en la cuarta o quinta décadas. Las complicaciones incluyen arritmias auriculares, cianosis y, si hay comunicación intraauricular, ictus.

Se considera una intervención cuando el estado funcional o la cianosis empeoran, se documentan arritmias significativas u ocurre un accidente cerebrovascular. Las opciones quirúrgicas incluyen reemplazo o reparación de la válvula tricúspide y cierre de la CIA.

Canal auriculoventricular

Un canal auriculoventricular parcial hace referencia a una CIA de tipo *ostium primum* con una válvula mitral hendida. La anomalía se manifiesta como una combinación hemodinámica de una CIA con un grado variable de insuficiencia mitral. El ECG de 12 derivaciones muestra los hallazgos típicos de desviación del eje a la izquierda con una onda Q en derivación I y aVL y un intervalo PR prolongado. El ecocardiograma muestra un defecto en la porción inferior del *septum* interauricular y una válvula mitral hendida.

Un canal auriculoventricular completo es un defecto poco común que consiste en una CIA de tipo *ostium primum*, una CIV del tracto de entrada que habitualmente se extiende al *septum* membranoso interauricular y una válvula auriculoventricular común. Los adultos que no han sido operados presentan habitualmente síndrome de Eisenmenger.

La reparación quirúrgica consiste en cerrar la comunicación interauricular o intervenir con reconstrucción de la válvula auriculoventricular común o cierre de la hendidura en la válvula mitral. Un adulto que ha sido sometido a reparación puede tener insuficiencia residual significativa de la válvula mitral o tricúspide. Incluso después de la cirugía, puede ocurrir obstrucción subaórtica adquirida.

Corazón univentricular y atresia tricúspide

Los términos *ventrículo único*, *ventrículo común* y *corazón univentricular* se han utilizado indistintamente para describir el ventrículo de doble entrada, en el cual una cámara ventricular recibe flujo de ambas válvulas, tricúspide y mitral. En el 75-90% de los casos, el ventrículo único es un ventrículo izquierdo morfológico. La obstrucción de uno de los grandes vasos es común.

En la atresia tricúspide no se halla orificio entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho, y está presente un ventrículo derecho subdesarrollado o hipoplásico. El ventrículo izquierdo morfológico es consistentemente de normal desarrollo y, por lo tanto, se vuelve el único ventrículo funcional. Típicamente, la sangre fluye hacia la aurícula derecha, después, obligadamente a través de una CIA, a la aurícula izquierda, donde después procede hacia el ventrículo izquierdo. Características variables incluyen una CIV, una posición anormal de los grandes vasos y un grado de estenosis pulmonar relativa, todos los cuales se emplean para clasificar la atresia tricúspide.

Los pacientes adultos raramente no han sido operados. Pueden estar acianóticos después de la operación de Fontan. En el seguimiento a 5 años, el 80% o más de los supervivientes de Fontan se encuentran en clase funcional I o II de la New York Heart Association, con embarazos exitosos reportados en un número pequeño de pacientes. Cuando los pacientes de todas las edades se consideran juntos, las tasas de supervivencia a 10 años varían del 60 al 70%. Las muertes tardías se deben a reoperación, arritmia, fracaso ventricular, enteropatía perdedora de proteínas y disfunción hepática. Se recomienda seguimiento anual con pruebas de imagen especializadas.

Anomalías del retorno venoso pulmonar

En el retorno venoso pulmonar anómalo parcial, una o más de, pero no todas (cuatro), las venas pulmonares no están conectadas a la aurícula izquierda. El patrón más común tiene a las venas pulmonares derechas conectadas a la vena cava superior, habitualmente con una CIA de tipo seno venoso.

En el retorno venoso pulmonar anómalo total,⁸ todas las venas pulmonares se conectan de manera anormal, ya sea a la aurícula derecha o a una de las venas sistémicas por encima o por debajo del diafragma. La obstrucción simultánea de las venas pulmonares está presente cuando el drenaje ocurre debajo del diafragma y es variable cuando el drenaje ocurre por encima de este. Una CIA es esencial para mantener la vida. Un tercio de los casos ocurren con malformaciones cardíacas complejas. Está indicado el tratamiento quirúrgico.

En el corazón triauricular, las venas pulmonares drenan en una cámara accesoria que habitualmente está conectada a la aurícula izquierda a través de una apertura de tamaño variable. Las consecuencias hemodinámicas están determinadas por el tamaño de esta apertura y son similares a las de una estenosis mitral.

Dextrocardia y mesocardia

En la dextrocardia, el corazón está en el lado derecho del tórax con o sin *situs inversus*. Cuando el corazón está a la derecha con aurículas invertidas, el estómago está a la derecha y el hígado está a la izquierda, la combinación es dextrocardia con *situs inversus*. El corazón habitualmente funciona de manera normal, y el diagnóstico a menudo es fortuito. Los ruidos cardíacos son más intensos en el lado derecho del tórax y el hígado es palpable a la izquierda. La radiografía de tórax muestra un ápex cardíaco del lado derecho con un hemidiafragma izquierdo más bajo y una burbuja gástrica del lado derecho. El ECG muestra una onda P y T invertida en derivación I con un QRS con deflexión negativa y patrón inverso entre aVR y aVL. Una progresión en imagen de espejo puede verse en derivaciones precordiales desde V₁ a V₆ del lado derecho. Debe realizarse un ecocardiograma para asegurarse de que la anatomía cardíaca es normal.

Cuando ocurre dextrocardia con *situs solitus*, los ventrículos están invertidos, pero no las vísceras y, por tanto, tampoco las aurículas. Son típicas malformaciones cardíacas asociadas. En la mesocardia, el corazón se localiza centralmente en el tórax con anatomía auricular y visceral normal. El ápex es central o desplazado a la derecha en la radiografía de tórax. Típicamente, no hay presentes malformaciones cardíacas asociadas.

PROBLEMAS ESPECIALIZADOS

Hipertensión pulmonar y sus complicaciones

La hipertensión pulmonar (cap. 75) secundaria a enfermedad estructural del corazón o a la circulación puede ocurrir con o sin incremento en la resistencia vascular pulmonar. La enfermedad vascular pulmonar obstructiva ocurre cuando la resistencia vascular pulmonar se eleva y se vuelve fija e irreversible. Una *fisiología de Eisenmenger* designa la respuesta fisiológica de lesiones de *shunt* en las cuales un *shunt* derecha-izquierda tiene lugar en respuesta a una elevación de la resistencia vascular pulmonar.

En las anomalías congénitas más comunes, la hipertensión pulmonar es resultado de un flujo sanguíneo pulmonar incrementado debido a un *shunt* nativo izquierda-derecha. Entre los ejemplos se incluyen CIA, una CIV de gran tamaño, CAP y una variedad de lesiones complejas. La tasa a la cual la hipertensión pulmonar progresa para volverse enfermedad vascular pulmonar obstructiva varía de una lesión a otra y depende al menos en parte de la fuente de flujo sanguíneo pulmonar. La hipertensión pulmonar se desarrolla típicamente en pacientes con una CIA después de la cuarta década: el síndrome de Eisenmenger es una complicación tardía vista solo en el 5-10% de los casos. En contraste, en pacientes con una CIV grande o CAP, la elevación progresiva de la resistencia vascular pulmonar ocurre rápidamente debido a que el lecho vascular pulmonar está expuesto no solo al exceso de volumen del *shunt* izquierda-derecha, sino también a presiones arteriales sistémicas. Como resultado, se desarrolla complejo de Eisenmenger aproximadamente en el 10% de los pacientes con una CIV grande durante la primera década.

El término *síndrome de Eisenmenger* debería reservarse para pacientes en quienes la enfermedad vascular pulmonar obstructiva está presente y la resistencia vascular pulmonar es fija e irreversible. Estos hallazgos, en combinación con la ausencia de *shunt* izquierda-derecha, hacen al paciente inoperable.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Eisenmenger incluyen disnea de esfuerzo, síncope, dolor torácico, insuficiencia cardíaca congestiva y síntomas relacionados con eritrocitosis e hiperviscosidad. En el examen físico, la cianosis central y la acropaquia son hallazgos característicos. Las saturaciones de oxígeno sistémicas típicamente varían entre el 75 y el 85%. La presión de pulso se estrecha a medida que el gasto cardíaco cae. El examen de la presión venosa yugular puede revelar una onda *a* dominante que refleja un ventrículo derecho no distensible hasta que la insuficiencia tricúspide es lo suficientemente grave como para generar una onda *v* amplia. Un impulso ventricular derecho prominente se palpa en el borde paraesternal izquierdo al final de la espiración o en el área subcostal al final de la inspiración. Es común notar una arteria pulmonar palpable. El componente pulmonar del segundo ruido cardíaco está incrementado y puede palparse en la mayoría de los casos. Son comunes sonidos de eyección pulmonar cuando la arteria pulmonar está dilatada con una válvula estructuralmente normal. El galope auricular derecho es audible más frecuentemente cuando la onda *a* es dominante. Un soplo de insuficiencia tricúspide es habitual, pero el incremento inspiratorio del soplo (signo de Carvallo) desaparece en presencia de insuficiencia ventricular derecha. En diástole, es común que se escuche un soplo de insuficiencia pulmonar. El ECG de 12 derivaciones muestra evidencia de dilatación auricular derecha, hipertrofia ventricular derecha y desviación del eje a la derecha. Los hallazgos en la radiografía de tórax incluyen un segmento de arteria pulmonar dilatado, dilatación cardíaca y disminución de la trama vascular pulmonar. La ecocardiografía confirma la sobrecarga de presión sobre el lado derecho y la dilatación arterial pulmonar, así como la insuficiencia tricúspide y pulmonar. El cateterismo cardíaco está indicado si existen dudas respecto a la potencial reversibilidad de la elevada resistencia vascular pulmonar en un paciente que, por el contrario, se beneficiaría de la cirugía.⁹

La cianosis ocurre cuando la mezcla persistente venosa a arterial provoca hipoxemia. Los mecanismos adaptativos para incrementar el aporte de oxígeno incluyen

un incremento en el contenido de oxígeno, un desplazamiento hacia la derecha en la curva de disociación de oxihemoglobina, un mayor hematocrito y un incremento en el gasto cardíaco. Cuando la cianosis no se resuelve, la hipoxemia y la eritrocitosis crónicas dan como resultado complicaciones hematológicas, neurológicas, renales y reumáticas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

En pacientes con síndrome de Eisenmenger, el bosentán (p. ej., 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, después 125 mg dos veces al día) pueden mejorar la hemodinámica y la capacidad de ejercicio después de 4 meses de uso. Es improbable que la oxigenoterapia crónica beneficie la hipoxemia causada por el *shunt* derecha-izquierda en el contexto de resistencia vascular pulmonar fija. La oxigenoterapia puede considerarse para pacientes cianóticos durante vuelos de larga distancia.

Las indicaciones de flebotomía son hiperviscosidad sintomática en un paciente con sobrecarga de hierro y prevención de sangrado excesivo perioperatorio. En estados de sobrecarga de hierro, ocurren típicamente síntomas de hiperviscosidad moderada a grave cuando los niveles de hematocrito exceden el 65%. En ausencia de evidencia de deshidratación, la remoción de 500 ml de sangre durante un período de 30-45 min debe seguirse por una reposición cuantitativa de volumen con solución salina o dextrosada (e-fig. 61-3). El procedimiento puede repetirse cada 24 h hasta que haya mejoría sintomática.

El tratamiento del sangrado espontáneo está dictado por su gravedad y los parámetros hemostáticos anormales (e-fig. 61-4). Para sangrados graves, se han utilizado transfusiones de plaquetas, plasma fresco congelado, vitamina K, crioprecipitado y desmopresina. La reducción en la masa eritrocítica también mejora la hemostasia, por lo que pacientes cianóticos sometidos a cirugía deberían realizarse flebotomías profilácticas si el hematocrito es superior al 65%.

La hiperuricemia sintomática y la artritis gotosa (cap. 257) pueden tratarse según necesidad con colchicina, probenecida o alopurinol. Es preferible evitar los antiinflamatorios no esteroideos, dadas las anomalías hemostáticas basales en estos pacientes.

Profilaxis para endocarditis

La supervivencia prolongada de estos pacientes con cardiopatías congénitas complejas ha dado como resultado una población con riesgo incrementado para endocarditis infecciosa (cap. 67). Los adultos con cardiopatías congénitas deberían ser informados acerca de los riesgos de endocarditis. Cualquier episodio febril inexplicado requiere obtención de hemocultivos previos en el inicio del tratamiento antibiótico. Debe realizarse un minucioso ecocardiograma transtorácico y transesofágico para evaluar la presencia de vegetaciones. Si se sospecha infección del material protésico, debe realizarse una consulta precoz a un especialista con acceso a cirujanos de cardiopatías congénitas debido al potencial rápido deterioro. El riesgo de endocarditis es más alto en pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas y material protésico.

La profilaxis antibiótica previa a procedimientos dentales que impliquen manipulación de las encías, regiones periapicales de los dientes o tejido mucoso está indicada en pacientes con endocarditis infecciosa previa, lesiones cianóticas no reparadas, *shunts* o conductos paliativos, válvulas protésicas o material protésico utilizado para reparación valvular, cardiopatía congénita reparada con material protésico o dispositivo transcatheter en los 6 meses posteriores a la intervención y cardiopatía congénita corregida con lesiones residuales adyacentes o en el sitio de un parche protésico o dispositivo (cap. 67). Es razonable considerar profilaxis frente a endocarditis antes del parto vaginal en el momento de la rotura de membranas en tales pacientes. La profilaxis no está indicada para procedimientos no dentales en ausencia de infección activa.

Ejercicio

El objetivo de la evaluación del ejercicio es valorar los resultados funcionales de las intervenciones terapéuticas y aportar directrices para la prescripción de ejercicio. Los pacientes con lesiones hemodinámicas residuales o anomalías cardíacas congénitas no reparadas deberían ser evaluados anualmente con un examen físico, un ECG y un ecocardiograma si está indicado. Pruebas adicionales pertinentes pueden incluir monitorización Holter y test de esfuerzo. Se debe dirigir la atención a la detección de hipertensión pulmonar, arritmias, disfunción miocárdica y síntomas inducidos durante el ejercicio, como mareos, síncope, disnea o dolor torácico.

Tras 6 meses, los pacientes que han sido sometidos a reparación de una lesión de *shunt* único sin hipertensión pulmonar, arritmias o evidencia de disfunción miocárdica pueden participar en todos los deportes (e-tabla 61-1). Con *shunts* residuales, si la presión pico de la arteria pulmonar es menor de 40 mmHg en ausencia de disfunción ventricular o arritmias significativas, los pacientes pueden disfrutar un rango libre de actividades. Los pacientes con resistencia vascular pulmonar elevada se hallan en riesgo de muerte súbita

durante el ejercicio intenso; aunque la mayoría autolimitan su actividad, la participación en deportes competitivos está contraindicada. Se debe aconsejar a los pacientes con estenosis aórtica y pulmonar como ya se recomendó previamente, de acuerdo con la gravedad del gradiente. Para pacientes con coartación de aorta no complicada, la participación atlética está permitida si el gradiente de presión arterial brazo-pierna es 20 mmHg o menos en reposo y la presión arterial sistólica pico durante el ejercicio es normal. Para pacientes después de una reparación de tetralogía de Fallot, una reparación de transposición de grandes vasos y una operación de Fontan, las recomendaciones respecto al ejercicio varían de acuerdo con la función ventricular residual y la presencia o ausencia de arritmias.

Pacientes de mayor edad

La supervivencia global es similar a la de la población en general en pacientes sin cianosis, fisiología ivericricular, trastornos genéticos, disfunción ventricular, lesiones hemodinámicas residuales o complicaciones adquiridas tardías. Sin embargo, la supervivencia media es solo de 56 años en pacientes con uno o más de estos factores de riesgo.¹⁰ Entre las mujeres que se quedan embarazadas, el retraso del crecimiento fetal es un 30% más común si la cardiopatía congénita es simple, pero se asocian lesiones congénitas complejas a un 60% de incremento de riesgo de retraso del crecimiento fetal y un incremento de 80 veces el riesgo de muerte materna.¹¹

El creciente número de adultos mayores son supervivientes quirúrgicos que son sujetos de desarrollar el espectro completo de enfermedades cardíacas relacionadas con la edad, así como complicaciones tardías de su anomalía congénita quirúrgicamente reparada. Es de vital importancia prestar especial atención a la presión arterial (cap. 70), los valores lipídicos (cap. 195) y otros abordajes preventivos (cap. 46), incluyendo actividad física (cap. 13), dieta (cap. 202) y abandono del tabaquismo (cap. 29). Problemas del neurodesarrollo en la infancia y la adolescencia también pueden contribuir a un deterioro cognitivo detectable (cap. 374) y demencia en la fase adulta.¹²

Grado
A

Bibliografía de grado A

- Villablanca PA, Briston DA, Rodes-Cabau J, et al. Treatment options for the closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;241:149-155.
- Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1033-1042.
- Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1022-1032.
- Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med.* 2017;377:1011-1021.
- Yang J, Yang L, Yu S, et al. Transcatheter versus surgical closure of perimembranous ventricular septal defects in children: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1159-1168.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

62

ANGINA DE PECHO Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE

WILLIAM E. BODEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La cardiopatía isquémica la causan habitualmente la obstrucción o la estenosis de una o más de las arterias coronarias epicárdicas por placa ateromatosa, aunque cada vez se constata con más frecuencia que tanto la angina como la isquemia pueden producirse en ausencia de obstrucción de las arterias coronarias, en particular en mujeres que presentan isquemia microvascular. Tanto la estenosis como la obstrucción coronaria causan isquemia miocárdica y pueden culminar en infarto (caps. 63 y 64), con síntomas asociados de angina, disnea, insuficiencia cardíaca (cap. 52), complicaciones arrítmicas (caps. 57, 58 y 59) y, en última instancia, muerte.

La angina de pecho se debe a un desequilibrio del aporte y la demanda de oxígeno miocárdico cuando un aumento de la actividad o el estrés emocional elevan la carga de

trabajo o «demanda» cardíacas, con aumento concomitante de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad, que, a su vez, determina un incremento de la tensión de la pared ventricular izquierda (VI). No obstante, las arterias coronarias estenóticas (cap. 51) no pueden aumentar el flujo anterógrado o «riego» de manera adecuada en respuesta a este aumento de la demanda. Habitualmente, este desequilibrio provoca molestias torácicas (cap. 45), de intensidad y duración variables. La angina de pecho se define generalmente como molestia en el tórax o en áreas adyacentes, que se produce de manera predecible y reproducible ante cierto grado de esfuerzo y que se alivia con reposo o nitroglicerina.

Clasificación de la angina de pecho

La escala de la Canadian Cardiovascular Society (CCS) se utiliza mucho; clasifica la angina de pecho en cuatro grados, de leve (clase I: angina que se produce solo durante la actividad física intensa o prolongada) a grave (clase IV: incapacidad de realizar cualquier actividad sin sufrir angina, o angina en reposo), que recogen todo el espectro de la angina, desde la estable hasta la inestable (v. tabla 45-5). En la práctica, la escala de la angina de la CCS permite a los médicos clasificar a los pacientes con angina leve o estable (clases I y II de la CCS, en términos generales), o en grave o inestable (clases III y IV de la CCS, habitualmente). A efectos de clasificación, las personas con cardiopatía isquémica estable suelen presentar síntomas de las clases I-II de la CCS, generados habitualmente por el esfuerzo. Otros sistemas de clasificación incluyen una escala de actividad específica, basada en el coste metabólico de determinadas actividades, y una puntuación de la angina, que integra los datos clínicos y la cronología de la angina con los cambios electrocardiográficos (ECG), y ofrece una información pronóstica independiente que va más allá de la que aportan la edad, el sexo, la función ventricular y la anatomía de las coronarias.

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 85 millones de estadounidenses adultos (más de 1 de cada 3) tienen al menos un tipo de enfermedad cardiovascular; dentro de ellos se cuentan 17 millones de personas con cardiopatía isquémica (cap. 45), que incluyen 7,6 millones de personas que han sobrevivido a un infarto de miocardio (IM), casi 10 millones con angina de pecho, 5,7 millones con insuficiencia cardíaca y 6,6 millones con accidente cerebrovascular (de cualquier tipo). Entre los adultos de entre 60 y 79 años, alrededor del 25% de los hombres y del 16% de las mujeres tienen cardiopatía isquémica, mientras que, por encima de los 80 años, los porcentajes ascienden al 37 y el 23%, respectivamente.¹

El Global Burden of Disease Study estima que unos 17 millones de muertes al año se relacionan con enfermedades cardiovasculares, con un incremento superior al 40% desde 1990.² Aunque las muertes atribuibles a cardiopatía isquémica han disminuido en EE. UU. durante las últimas décadas, la patología causó más de 600.000 muertes en el país en 2015. Además, la cardiopatía isquémica es en la actualidad la principal causa de muerte a nivel mundial, y se prevé que este ritmo creciente continúe acelerándose en la próxima década, como consecuencia de la expansión de la epidemia de obesidad (cap. 207), diabetes de tipo 2 (cap. 216) y síndrome metabólico, que a su vez pueden elevar el riesgo de desarrollo de enfermedad arterial coronaria prematura en generaciones jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

La angina es la expresión clínica más frecuente de la isquemia miocárdica. La isquemia, que aparece rápidamente cuando se desequilibran el aporte y la demanda de oxígeno en el miocardio, puede ponerse de manifiesto clínicamente de muchas formas aparte de la angina, desde la ausencia de síntomas (p. ej., la isquemia miocárdica silente) hasta la angina inestable, el IM o la muerte súbita de origen cardíaco. Puede permanecer estable durante muchos años en determinados pacientes, o evolucionar rápidamente con un cambio brusco de la frecuencia o la cronología en unos días o semanas. A la inversa, la aterosclerosis, que es la causa más habitual de isquemia miocárdica, puede evolucionar durante años sin ninguna manifestación de isquemia.

Al contrario que la complejidad patógena inherente a los diferentes mecanismos que se asocian a la rotura repentina, la fisura o la erosión de la placa en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA; cap. 63), la patogenia de la cardiopatía isquémica estable es, en comparación, aparentemente menos complicada y heterogénea, porque es una consecuencia del desequilibrio entre el aporte y la demanda miocárdicos. En la mayoría de los pacientes, la aterosclerosis presenta un proceso histopatológico (pequeño núcleo de lípidos con una cubierta gruesa o muy gruesa, y poco proclive a la rotura) fundamentalmente diferente a la del SCA o de la angina inestable, en la que la principal imagen histopatológica es la de un gran núcleo de lípidos cubierto por un fibroateroma de capa fina, que anuncia que se trata de una placa de alto riesgo o vulnerable, muy proclive a la rotura.

Dos son los principales mecanismos patógenos que pueden producir isquemia miocárdica y angina en el contexto crónico: la denominada *angina por demanda*, que se debe al aumento de las necesidades de oxígeno miocárdicas y del trabajo cardíaco, y la *angina por aporte*, que se debe a la reducción del aporte de oxígeno al tejido miocárdico. La angina por demanda es una consecuencia del aumento de las necesidades miocárdicas de oxígeno que se produce cuando aumentan la actividad física, la emoción o el esfuerzo.

En un paciente con disminución de la perfusión miocárdica debido al estrechamiento aterosclerótico crónico de una arteria coronaria, el aumento de la demanda puede precipitar la angina. Otros precipitantes extracardíacos de la angina son las demandas metabólicas excesivas impuestas por la fiebre, la tirotoxicosis (cap. 213), la anemia grave (cap. 149) por hemorragia, la taquicardia por cualquier causa (caps. 56 a 58), la hipoglucemia (cap. 217) y el dolor.

Por otro lado, la angina por aporte puede darse en pacientes con SCA (cap. 63) o con cardiopatía isquémica estable por reducciones pasajeras del aporte miocárdico de oxígeno, a consecuencia de la vasoconstricción coronaria, que ocasiona una estenosis coronaria dinámica. En presencia de estrechamiento de la luz coronaria por aterosclerosis, los trombos y los leucocitos acumulados pueden elaborar sustancias vasoconstrictoras, como la serotonina y el tromboxano A₂, mientras que la lesión endotelial de las coronariopatías puede reducir la producción de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y la adenosina. El resultado es una respuesta vasoconstrictora fisiológica anómala al ejercicio y a otros estímulos, como la administración exógena de adenosina o la respuesta vasoconstrictora paradójica a la típica hiperemia mediada por el flujo que se asocia a la compresión de la arteria braquial. Algunos pacientes con angiogramas coronarios normales o con estenosis que no limitan el flujo pueden presentar solo obstrucción dinámica, que puede causar isquemia miocárdica y dar lugar a una angina en reposo (angina [variante] de Prinzmetal). A la inversa, en pacientes con estenosis coronaria limitante del flujo, apenas un incremento menor de la obstrucción dinámica puede reducir el flujo sanguíneo lo bastante como para causar isquemia miocárdica.

La base fisiopatológica de la angina y la isquemia en pacientes con cardiopatía isquémica estable tiene importantes implicaciones en la selección de los agentes antiisquémicos. En pacientes con *angina de demanda* –en la que los incrementos de los requerimientos de oxígeno miocárdico se desencadenan por elevaciones en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad–, los agentes terapéuticos que reducen la frecuencia cardíaca y la tensión de la pared, como los β-bloqueantes o los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, a menudo son los que mayor beneficio clínico proporcionan. En comparación, los nitratos y los antagonistas del calcio con propiedades vasodilatadoras más potentes (en particular, las dihidropiridinas) resultarán más beneficiosos para aliviar la angina y la isquemia mediadas por vasoconstricción coronaria y reducciones en el aporte de oxígeno miocárdico.

Aunque la causa más habitual de cardiopatía isquémica estable es el estrechamiento aterosclerótico de la arteria coronaria y la obstrucción que limita el flujo de sangre epicárdico, la enfermedad coronaria obstructiva también puede tener causas no ateroscleróticas, como las anomalías congénitas de las arterias coronarias (cap. 61), la disección de la arteria coronaria, los trayectos intramiocárdicos, la arteritis coronaria asociada a vasculitis sistémicas (cap. 254) y la enfermedad coronaria inducida por radiación (cap. 17). También puede haber isquemia miocárdica y angina de pecho en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva, como en el caso de la valvulopatía aórtica (cap. 66), la miocardiopatía hipertrófica (cap. 54) y la miocardiopatía dilatada idiopática. Además, la cardiopatía isquémica estable puede coexistir con estas otras formas de cardiopatía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

Es importante darse cuenta de que existen muchas causas de molestias torácicas (v. tabla 45-2), que el dolor torácico anginoso puede no representar la cardiopatía isquémica (tabla 62-1), que la cardiopatía isquémica causa otros síntomas distintos del dolor anginoso (tabla 62-2) y que las anomalías coronarias no ateroscleróticas pueden causar dolor torácico isquémico (tabla 62-3).

La angina de pecho tiene cuatro características clínicas fundamentales: el carácter de la molestia, su localización y distribución, lo que la provoca y su duración. El carácter de la molestia anginosa se suele describir como una sensación de presión que confiere una sensación de estrangulamiento y ansiedad (cap. 45). Otros adjetivos empleados para describir esta molestia son pesada, estrujante, constrictiva, amordazante, sofocante y, en ocasiones, aplastante. En algunos pacientes, sobre todo mujeres y ancianos, la sensación es más vaga y atípica. Algunos pacientes pueden describir la molestia como una sensación de ardor en el mesoepigastrio o como una desagradable sensación de entumecimiento. Los *equivalentes de la angina* (es decir, otros síntomas de isquemia miocárdica que no son la angina), como disnea, cansancio, mareo de diversa intensidad y eructos, también pueden ser manifestaciones de la cardiopatía isquémica.

El foco y la distribución de la molestia anginosa son predominantemente mesoesternales o retroesternales, pero pueden ser precordiales. Es frecuente que el dolor se irradie, habitualmente al lado izquierdo del cuello y al hombro izquierdo, bajando por la cara cubital del brazo izquierdo; La irradiación al brazo derecho es menos frecuente. La molestia que irradia a la mandíbula es común y debe distinguirse del dolor dental. Puede haber una molestia epigástrica sola o asociada a presión torácica. Habitualmente la angina se provoca por un esfuerzo o actividad física, tensión emocional, exposición al frío, relaciones sexuales o una comida abundante. La angina que se produce en reposo o por la noche suele anunciar un cambio de estable a inestable,

y puede indicar el inicio de la rotura de una placa, que dará lugar a un SCA. La angina vasoespástica (o de Prinzmetal) puede ocurrir de forma espontánea en reposo o por la noche, sin provocación.

La duración habitual de un episodio de angina de pecho es corta. El comienzo del episodio suele ser gradual y alcanza su máxima intensidad en unos minutos, para desaparecer después. No es habitual que la angina de pecho alcance su máximo y su mínimo en menos de 1 min, y es frecuente que los pacientes con angina de esfuerzo opten por descansar, sentarse o dejar de caminar en las situaciones que precipitan la angina. Si la molestia torácica persiste más de 15-20 min, sobre todo en reposo o por

la noche, probablemente se trate de un SCA o un IM. Por el contrario, los datos que apuntan a una etiología no cardíaca de la angina de pecho son el dolor pleurítico, la reproducción del dolor por el movimiento o la palpación de la pared torácica, el dolor agudo o constante durante muchas horas, el dolor o la molestia que el paciente puede señalarse en el pecho con el dedo, o los episodios de dolor que solo duran unos segundos (cap. 45). El dolor habitual de la angina de pecho suele desaparecer al cabo de unos minutos con el reposo o con nitroglicerina sublingual, oral o subcutánea. Muchas veces la respuesta a la nitroglicerina sublingual es una clave diagnóstica útil, aunque algunos dolores no cardíacos (p. ej., el espasmo esofágico) también pueden responder a la nitroglicerina.

Aunque las molestias torácicas suelen ser el síntoma predominante en la cardiopatía isquémica estable, en ocasiones están ausentes, o son atípicas o leves. Las personas con cardiopatía isquémica estable pueden quejarse predominante o exclusivamente de disnea, con reducción de la tolerancia al ejercicio, cansancio o debilidad. Otros debutarán con una prueba de ejercicio patológica u otro indicador de isquemia miocárdica sin síntomas (la llamada *isquemia miocárdica silente*). Algunos pacientes pueden presentar arritmias cardíacas o incluso muerte súbita de origen cardíaco.

TABLA 62-1 PROBABILIDAD PREVIA A LA PRUEBA DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA POR EDAD, SEXO Y SÍNTOMAS

EDAD (AÑOS)	SEXO	ANGINA DE PECHO TÍPICA/DEFINIDA	ANGINA DE PECHO ATÍPICA/PROBABLE	DOLOR TORÁCICO NO ANGINOSO
≤ 39	Hombres	Intermedia	Intermedia	Baja
	Mujeres	Intermedia	Muy baja	Muy baja
40-49	Hombres	Alta	Intermedia	Intermedia
	Mujeres	Intermedia	Baja	Muy baja
50-59	Hombres	Alta	Intermedia	Intermedia
	Mujeres	Intermedia	Intermedia	Baja
≥ 60	Hombres	Alta	Intermedia	Intermedia
	Mujeres	Alta	Intermedia	Intermedia

Alta: probabilidad previa a la prueba > 90%. Intermedia: probabilidad previa a la prueba entre el 10 y el 90%. Baja: probabilidad previa a la prueba entre el 5 y el 10%. Muy baja: probabilidad previa a la prueba < 5%.

Adaptado de Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:380-406.

TABLA 62-2 SÍNTOMAS NO TORÁCICOS DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA

DISNEA

Disnea de esfuerzo
Disnea de reposo
Disnea paroxística nocturna
Variación pasajera del aumento de la disnea de esfuerzo con disminución de la tolerancia al esfuerzo

LOCALIZACIONES NO TORÁCICAS DEL MALESTAR (CON ESFUERZO O CON REPOSO)

Molestia o dolor en cuello o mandíbula
Sensación de tirantez en la garganta
Molestia en el hombro
Molestia en el brazo o en el antebrazo (más frecuente en un solo lado)
Molestia interescapular o infraescapular

MESOGÁSTRICO O ABDOMINAL

Quemazón mesoepigástrica, a menudo después de comer
Dolor abdominal agudo (atípico, pero más frecuente en las mujeres)
Molestia en el hipocondrio derecho (puede parecer un problema vesicular o pancreatitis)
Náuseas o vómitos (muchas veces asociados a un aumento del tono vagal secundario a isquemia miocárdica o infarto inferiores)

DIAFORESIS

CANSANCIO EXCESIVO O DEBILIDAD

Muchas veces se trata de un pródromo discernible de aumento del cansancio con reducción de la tolerancia al esfuerzo

MAREO Y SÍNCOPE

Infrecuente, salvo que se precipite o se exacerbe por alteraciones de la frecuencia o el ritmo cardíacos (p. ej., bradiarritmia, taquiarritmia, cloqueo cardíaco), presión arterial (p. ej., hipotensión) o del gasto cardíaco (p. ej., reducción de la perfusión cerebral)

Exploración física

Muchos pacientes con cardiopatía isquémica estable presentan una exploración física normal, pero una exploración física diligente pondrá de manifiesto datos que representen las consecuencias de la isquemia miocárdica o indicios de factores de riesgo de cardiopatía coronaria. La inspección de los ojos puede poner de manifiesto un arco corneal, y la exploración de la piel puede poner de manifiesto xantomas (v. e-fig. 45-2). En pacientes con cardiopatía coronaria que presentan hipertensión o diabetes mellitus son frecuentes las alteraciones de las arteriolas retinianas (v. figs. 395-22 y 395-24).

La exploración cardíaca suele aportar poco a la evaluación de los pacientes con dolor torácico o para establecer un diagnóstico de cardiopatía isquémica estable. En el curso de un episodio de molestia torácica, la isquemia miocárdica puede producir un tercer o cuarto tono cardíaco.

La isquemia miocárdica también puede producir un soplo apical transitorio holosistólico o mesotesistólico, por una disfunción reversible de los músculos papilares que ocasiona insuficiencia mitral. Estos soplos son más prevalentes en pacientes con enfermedad coronaria extensa, especialmente con isquemia inferior o inferoposterior debida a afectación de la coronaria derecha. Es importante distinguir ese soplo del soplo de estenosis aórtica o de miocardiopatía hipertrófica obstructiva (v. tablas 45-7 y 45-8). Un desplazamiento del impulso apical del ventrículo izquierdo (VI), sobre todo si es dinámico, es un signo de disfunción sistólica significativa del VI.

Si el paciente presente insuficiencia cardíaca concomitante, puede haber elevación de la presión venosa yugular, estertores pulmonares y edema periférico (cap. 52). La exploración física puede poner de manifiesto otros trastornos implicados o que contribuyen, como el aumento de tamaño del tiroides (cap. 213) o la anemia grave (cap. 149).

DIAGNÓSTICO

Aparte de la anamnesis y la exploración física cuidadosa, la evaluación de los pacientes con cardiopatía isquémica estable se completa con el ECG de 12 derivaciones, la medición de marcadores bioquímicos e inflamatorios, y las pruebas diagnósticas no invasivas.³ El primer objetivo es evaluar la probabilidad de que el paciente presente isquemia, dado que una correcta evaluación puede facilitar el tratamiento (fig. 62-1).

TABLA 62-3 CAUSAS NO ATEROESCLERÓTICAS DE DOLOR TORÁCICO ISQUÉMICO

CAUSA PRINCIPAL DE TIPO CARDÍACO

Alteraciones de las arterias coronarias
Espasmo coronario
Arteritis coronaria
Dissección coronaria
Anomalías de las arterias coronarias
Enfermedad coronaria inducida por radiación
Formación de trayectos intramiocárdicos
Estenosis aórtica
Miocardiopatía hipertrófica
Miocardiopatía dilatada
Taquicardia

CAUSA PRINCIPAL DE TIPO NO CARDÍACO

Anemia
Drepanocitosis
Hipoxemia
Intoxicación por monóxido de carbono
Hiperviscosidad (p. ej., policitemia)
Hipertiroidismo
Feocromocitoma

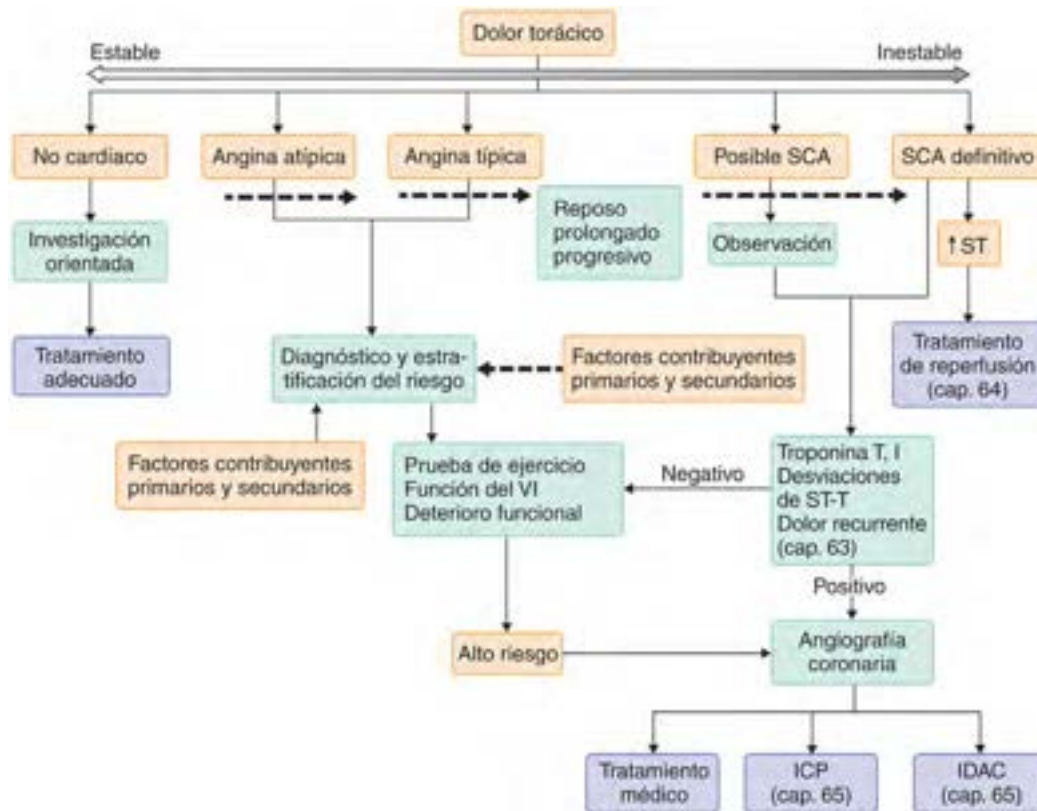


FIGURA 62-1. Evaluación del dolor torácico. ICP, intervención coronaria percutánea; IDAC, injerto de derivación de arteria coronaria; SCA, síndrome coronario agudo; VI, ventrículo izquierdo. (Modificado de Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.)

Electrocardiograma en reposo

Aunque puede haber hallazgos diagnósticos puntuales con depresión del segmento ST e inversión de la onda T (fig. 62-2) en el ECG en reposo en pacientes con cardiopatía isquémica estable, hasta los que tienen enfermedad coronaria extensa pueden presentar un ECG normal en reposo. Además de la isquemia miocárdica, otros trastornos que pueden producir anomalías del ST y la onda T son la hipertrofia del VI y la dilatación debida a hipertensión de larga duración y a valvulopatías (p. ej., estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica), anomalías de los electrolitos, efectos neurógenos y antiarrítmicos. No obstante, la presencia de anomalías del ST y la onda T nuevas en el ECG en reposo puede ser útil para diagnosticar la enfermedad coronaria, y se puede correlacionar con la intensidad de la cardiopatía subyacente.

Además de las anomalías puntuales del ST y la onda T, el ECG puede poner de manifiesto diversos trastornos de la conducción, casi siempre bloqueo de rama izquierda y hemibloqueo anterior izquierdo (cap. 48). El hallazgo de ondas Q anormales es relativamente específico de la presencia de IM previo, pero quizá no ayude a determinar cuándo se produjo el episodio. Pueden observarse arritmias en el ECG, especialmente extrasístoles ventriculares (cap. 59), pero son poco sensibles y específicos de la enfermedad coronaria.

Durante un episodio espontáneo de angina de pecho, o debido a un esfuerzo o a la tensión, el ECG es anormal en el 50% o más de los pacientes con ECG en reposo normal. La anomalía más habitual es la depresión localizada del segmento ST, habitualmente en una serie o más derivaciones del ECG, lo que apunta a la presencia de isquemia subendocárdica. A veces puede observarse una mínima elevación del segmento ST pasajera y una normalización de una depresión del ST o inversión de la onda T en reposo previa (seudonormalización) durante la angina y la isquemia crónica, aunque la elevación del segmento ST es mucho más frecuente en pacientes con SCA con rotura de la placa.

Radiografía de tórax

Salvo que haya antecedentes de IM previo, insuficiencia cardíaca o cardiopatía estructural, la radiografía de tórax (cap. 50) suele ser normal en pacientes con angina crónica o con cardiopatía isquémica estable. Si se observa una dilatación de la silueta cardíaca, suele ser indicativo de IM previo con dilatación del VI y remodelado cardíaco. Otras causas de cardiomegalia son la hipertensión de larga evolución (cap. 70), las valvulopatías concomitantes (cap. 66), el derrame pericárdico (cap. 68) o la miocardiopatía no isquémica (cap. 54).

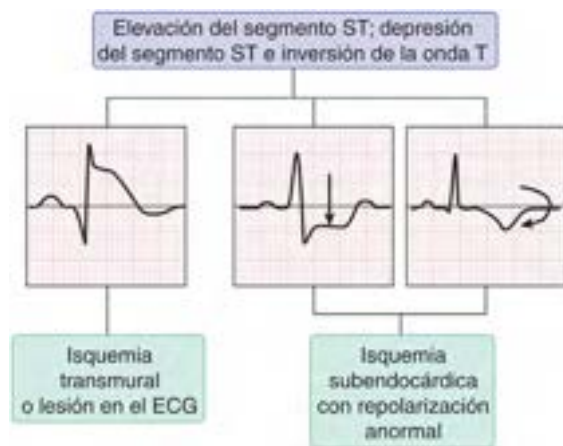


FIGURA 62-2. Desviaciones del segmento ST y cambios de la repolarización inducidos por la isquemia en el electrocardiograma (ECG).

Pruebas de laboratorio

En pacientes con síntomas de comienzo reciente o que empeoran, las mediciones seriadas de troponina distinguen el IM y el SCA de la cardiopatía isquémica estable (caps. 63 y 64). La elevación de la concentración plasmática de péptido natriurético cerebral, en respuesta a isquemia espontánea o provocada, no ayuda a diferenciar la cardiopatía isquémica estable, pero se asocia a un mayor riesgo de episodios cardiovasculares futuros en pacientes con riesgo coronario.

En todos los casos de angina crónica debe hacerse una evaluación bioquímica: colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, creatinina en suero (filtrado glomerular estimado) y glucemia en ayunas (tabla 62-4). Otros marcadores bioquímicos que no se recomiendan de rutina pero que se asocian a elevación del riesgo de futuros acontecimientos cardiovasculares son la lipoproteína (a), la apolipoproteína B, las partículas pequeñas y densas de colesterol LDL y la fosfolipasa

TABLA 62-4 ANÁLISIS DE SANGRE QUE DEBEN OBTENERSE DE FORMA SISTEMÁTICA (O SELECTIVA*) EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE CRÓNICA

CONCENTRACIONES DE LÍPIDOS

Coolesterol unido a lipoproteínas de baja (LDL) y alta (HDL) densidad
 Concentración de triglicéridos
 *Electroforesis de LDL (especialmente apoproteína B y partículas LDL pequeñas y densas)
 *Lipoproteína (a)
 *Fosfolipasa asociada a lipoproteínas A₂

EVALUACIÓN METABÓLICA

Glucemia en ayunas
 Creatinina sérica
 Concentración de tiroxina
 *Hemoglobina A_{1c} en pacientes con sospecha o certeza de diabetes

MARCADORES DE INFLAMACIÓN O DE FUNCIÓN CARDÍACA

*Proteína C reactiva de alta densidad
 *Péptido natriurético cerebral

EVALUACIÓN PROTROMBÓTICA

Fibrinógeno en plasma
 Recuento de plaquetas
 *Factor V Leiden
 *Dímero D
 *Inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1

EVALUAR OTROS POSIBLES FACTORES DE RIESGO CARDÍACOS

*Homocisteína en suero

A₂ asociada a lipoproteínas. La concentración de homocisteína se correlaciona con el riesgo de presentar enfermedad coronaria, pero no se ha podido demostrar en ensayos aleatorizados que los acontecimientos clínicos disminuyan cuando se reduce la concentración de homocisteína, por lo que no se recomienda incluirla en el cribado rutinario.

La proteína C reactiva de alta sensibilidad, un reactante de fase aguda de la inflamación, mantiene una relación firme y constante con el riesgo de futuros episodios cardiovasculares, y su concentración alta puede justificar una evaluación diagnóstica y un tratamiento más agresivos. De manera similar, las concentraciones elevadas de péptido natriurético de tipo pro-B N-terminal pueden predecir empeoramiento del pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica estable.⁴ Una nueva prueba de sangre entera que incorpora una puntuación de expresión génica equiparada por edad y sexo, derivada de las concentraciones de micro-ARN de 23 genes seleccionados en más de 1.000 pacientes con dolor torácico derivados para angiografía coronaria diagnóstica, puede ayudar a los médicos a descartar la enfermedad arterial coronaria obstructiva.⁵

Diagnóstico diferencial de la angina

Muchos trastornos no cardíacos habituales pueden presentar datos clínicos que pueden confundirse con una angina de pecho (v. tabla 45-2). En algunos casos puede ser imposible distinguir los síntomas de los de la cardiopatía isquémica. Por ejemplo, muchos pacientes con angina tienen a la vez trastornos esofágicos (cap. 129), y tanto las molestias de la angina como las esofágicas se alivian con nitroglicerina (cap. 45). Un dato que distingue a la angina de las molestias de origen esofágico es que estas suelen aliviarse con antiácidos, con inhibidores de la bomba de protones o con alimentos.

La costocondritis puede imitar a la angina, pero se suele distinguir por la presencia de dolor bien localizado por palpación. Pero si se aprieta demasiado en la pared torácica anterior al explorar a un paciente con sospecha de angina de pecho se pueden provocar síntomas molestos hasta en personas normales. La radiculopatía cervical puede provocar dolor que se irradia a los hombros, al cuello o a los brazos, y que se puede confundir con la angina. No obstante, habitualmente este trastorno causa un dolor constante que se suele exacerbar al mover o rotar el cuello, y que puede acompañarse de un déficit sensorial focal o de una radiculopatía.

La hipertensión pulmonar (cap. 75) puede causar una molestia torácica al esfuerzo, que puede compartir muchas de las características de la angina de pecho. Se cree que la isquemia ventricular derecha con el esfuerzo físico puede ser la causante de la molestia, junto con los síntomas asociados de disnea de esfuerzo, mareo y síncope. Los hallazgos de la exploración física suelen consistir en la palpación de un impulso cardíaco paraesternal, aumento (a veces palpable) del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco y datos de hipertrofia ventricular derecha en el ECG.

El dolor torácico también puede ser un importante dato clínico de presentación de una embolia pulmonar (cap. 74). Los hallazgos físicos suelen consistir en taquicardia y taquipnea, acentuación del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco y, en ocasiones, galope S₄ derecho. Las molestias pleuríticas apuntan a un infarto pulmonar, mientras que los antecedentes de dolor que se exacerba con la inspiración o la respiración profunda, junto con un roce pleural, suelen ayudar a distinguirla de la angina de pecho.

La pericarditis aguda (cap. 68) puede confundirse con la molestia de la angina de pecho, pero la pericarditis tiende a causar un dolor torácico que suele ser agudo, que no se alivia con el reposo ni con la nitroglicerina, que se exacerba con el movimiento o con la respiración profunda y que se asocia a un roce pericárdico que puede ser evanescente. La disección aórtica (cap. 69), que puede presentarse con dolor torácico intenso y agudo, puede confundirse con un IM agudo, pero generalmente no con una angina.

Probabilidad previa a la prueba en pacientes con angina o equivalentes isquémicos

Cuando los síntomas de angina o disnea de esfuerzo llevan a considerar la posible cardiopatía isquémica y la necesidad de evaluación cardíaca adicional, el médico debe efectuar previamente una estimación de la probabilidad de presencia de enfermedad coronaria obstructiva. Existen varios modelos de valoración de riesgo convalidados que, en general, son útiles para el cálculo de esta probabilidad, en los términos siguientes:

- Probabilidad previa a la prueba baja: probabilidad de cardiopatía isquémica previa a la prueba inferior al 10%.
- Probabilidad previa a la prueba intermedia: probabilidad de cardiopatía isquémica previa a la prueba comprendida entre el 10 y el 90%.
- Probabilidad previa a la prueba alta: probabilidad de cardiopatía isquémica previa a la prueba superior al 90%.

Pruebas no invasivas

Las pruebas de esfuerzo no invasivas con tapiz rodante o bicicleta con ECG convencional, las pruebas de imagen con isótopos (cap. 50), la ecocardiografía de esfuerzo (cap. 49) o las modalidades diagnósticas más modernas, como la resonancia magnética cardíaca (RMC; cap. 50) o la tomografía por emisión de positrones (PET; cap. 50) son una forma útil e importante desde el punto de vista clínico de determinar el diagnóstico y el pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica estable (fig. 62-3). El valor predictivo de estas pruebas se define no solo por su sensibilidad y especificidad, sino también por la prevalencia de la enfermedad (o probabilidad antes de la prueba) en la población objeto de estudio. Solo deben realizarse pruebas no invasivas si es probable que el hecho de disponer de más información altere la estrategia del tratamiento. Así pues, el valor de las pruebas de esfuerzo no invasivas es limitado en pacientes con muy baja probabilidad de cardiopatía isquémica (cap. 46) y es mayor cuando la probabilidad antes de la prueba es intermedia, porque es probable que el resultado de la prueba tenga el máximo efecto sobre la probabilidad de enfermedad coronaria después de la prueba y, por consiguiente, sobre la toma de decisiones clínicas.⁶

Cada prueba no invasiva tiene una sensibilidad y una especificidad (tabla 62-5) que cuando se combinan con la probabilidad del paciente antes de la prueba (v. tabla 62-1) pueden arrojar una determinada probabilidad de presentar enfermedad coronaria después de la prueba (fig. 62-4). La elección de la prueba depende de las características del paciente (tabla 62-6).

Angiografía coronaria por tomografía computarizada

La angiografía coronaria por tomografía computarizada (ACTC; cap. 50) es un método muy sensible para detectar la calcificación coronaria (v. fig. 50-9) que se asocia estrechamente a la aterosclerosis coronaria y que también permite obtener una angiografía no invasiva de la porción proximal de las arterias coronarias. Aunque la calcificación coronaria es un hallazgo muy sensible (del 90% aproximadamente) en pacientes con enfermedad coronaria, la especificidad en la identificación de pacientes con enfermedad coronaria obstructiva es mucho menor (del 50% aproximadamente). Debido a la posibilidad de obtener resultados falsos positivos, en la actualidad la ACTC no se recomienda en el cribado sistemático en caso de sospecha de enfermedad coronaria obstructiva en personas asintomáticas o de bajo riesgo (riesgo de episodios coronarios a los 10 años < 10%).

En cambio, el cribado selectivo de pacientes de riesgo intermedio puede ser razonable, ya que una puntuación alta de calcio hace que ciertas personas sean reclasificadas como de alto riesgo y, por consiguiente, sometidas a modificación más intensa de los factores de riesgo. En pacientes sintomáticos con probabilidad previa a la prueba intermedia de enfermedad arterial coronaria obstructiva, la imagen de perfusión miocárdica de esfuerzo y la ACTC son equivalentes en la predicción del criterio de valoración compuesto por muerte, IM u hospitalización por SCA. Una ACTC negativa apunta a un pronóstico muy favorable.⁷ La ACTC identifica la enfermedad arterial coronaria tanto obstructiva como no obstructiva; no obstante, parece proporcionar una mejor

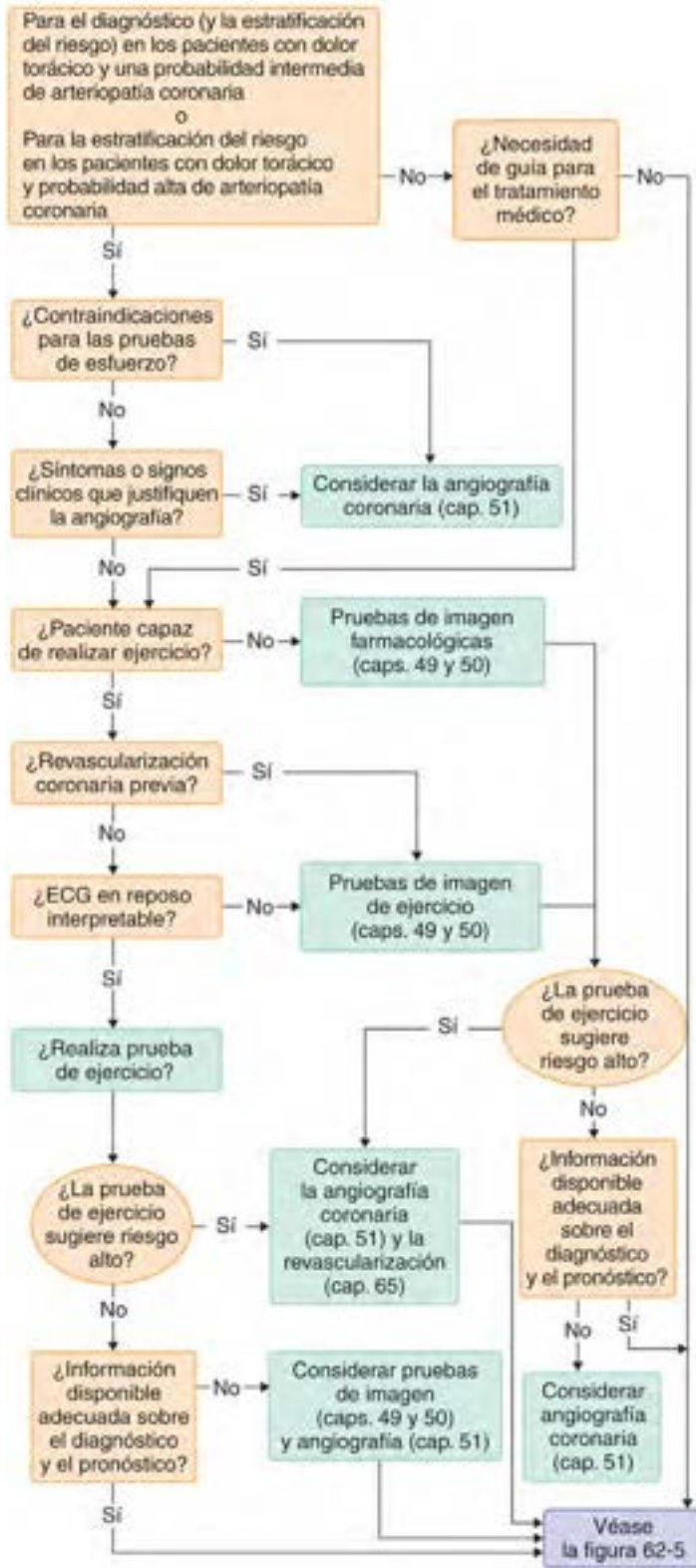


FIGURA 62-3. Orientación sobre el uso de las pruebas de esfuerzo y la angiografía para la evaluación de la angina estable crónica. ECG, electrocardiograma. (Modificado de American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Management of Patients with Chronic Stable Angina. ACC/AHA/ACP-ASIM Pocket Guidelines. Philadelphia: Elsevier Science; 2000.)

información pronóstica global, ⁸ y ha reemplazado a las pruebas funcionales en algunas directrices recientes.⁸

Electrocardiograma de ejercicio

El ECG de ejercicio es la prueba de elección para pacientes con sospecha de angina de pecho, en quienes se considera que tienen una probabilidad moderada de presentar enfermedad coronaria si el ECG en reposo es interpretable (es decir, si las alteraciones

TABLA 62-5 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD APROXIMADAS DE LAS PRUEBAS HABITUALES PARA DIAGNOSTICAR LA ENFERMEDAD CORONARIA

PRUEBA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
ELECTROCARDIOGRAFÍA DE EJERCICIO		
Depresión ST > 1 mm	0,7	0,75
Depresión ST > 2 mm	0,33	0,97
Depresión ST > 3 mm	0,2	0,99
GAMMAGRAFÍA DE PERFUSIÓN		
SPECT de ejercicio	0,88	0,72
SPECT farmacológica	0,9	0,82
ECOCARDIOGRAFÍA		
Ejercicio	0,85	0,81
Provocación con fármaco	0,81	0,79
ACTC	0,95	0,83
PET	0,95	0,95

ACTC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; PET, tomografía por emisión de positrones; SPECT, tomografía computarizada por emisión monofotónica. Adaptado de Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-158.

del segmento ST no se ven afectadas por una cardiopatía estructural o por la medicación), siempre que los sujetos sean capaces de llevar a cabo el esfuerzo correspondiente. La interpretación del ECG de ejercicio debe incluir la capacidad de ejercicio alcanzada (duración y equivalentes metabólicos de la carga de trabajo externo; v. tabla 45-5), la magnitud y extensión de los cambios del segmento ST, la respuesta clínica y hemodinámica al ejercicio, y la rapidez con la que la frecuencia cardíaca recupera su nivel normal tras el ejercicio (fase de recuperación).

El protocolo de la prueba de ejercicio suele ajustarse a la tolerancia del paciente, con la intención de que haga el ejercicio durante 6-12 min (es decir, estadios II a IV de Bruce) para alcanzar el máximo consumo de oxígeno y así lograr datos objetivos de isquemia inducible, en su caso. Por lo general, las pruebas de ejercicio son muy seguras: se produce la muerte o IM en menos de una de cada 2.500 pruebas, siempre que se evite llevar a cabo en pacientes con SCA, estenosis aórtica severa, hipertensión grave o insuficiencia cardíaca no controlada. Otras contraindicaciones son el IM agudo, las arritmias sintomáticas, la embolia pulmonar aguda y la sospecha de disección aórtica aguda. Son contraindicaciones relativas la hipertensión de más de 200 mmHg de sistólica o de más de 110 mmHg de diastólica, la estenosis aórtica importante, la miocardiopatía hipertrófica y el bloqueo auriculoventricular de alto grado.

El tratamiento antianginoso concomitante (sobre todo con β -bloqueantes) reduce la sensibilidad de la prueba de ejercicio como herramienta de cribado. Si la finalidad de la prueba de ejercicio es diagnosticar isquemia, siempre que sea posible debe hacerse antes de iniciar el tratamiento con β -bloqueantes, o 2-3 días después de suspenderlo.

Técnicas de imagen de cardiología nuclear

Las imágenes de perfusión miocárdica en esfuerzo (cap. 50) con tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) con electrocardiograma simultáneo (v. fig. 50-8) son particularmente útiles en el diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes con ECG en reposo anormal y en quienes no es posible interpretar correctamente las respuestas del segmento ST, como es el caso de los pacientes con alteraciones de la repolarización causadas por hipertrofia del VI, los que presentan bloqueo de rama izquierda y quienes reciben tratamiento con digital. Su sensibilidad y su especificidad son superiores a las del electrocardiograma de ejercicio solo en la detección de la enfermedad coronaria, especialmente en la enfermedad de varios vasos, en la identificación de defectos regionales de perfusión que pueden permitir localizar los vasos afectados y correlacionarse con ellos, y en la delimitación de la magnitud y extensión del miocardio isquémico e infartado. Si el paciente puede utilizar las pruebas con tapiz rodante, se prefieren estas, porque la posibilidad de graduar el nivel del ejercicio aumenta la información diagnóstica y pronóstica. Pero en el 40-50% de los pacientes que no pueden hacer ejercicio en condiciones, puede ser mejor utilizar las imágenes de perfusión miocárdica con un vasodilatador farmacológico como el dipiridamol, la adenosina o el regadenosón que las pruebas no invasivas.

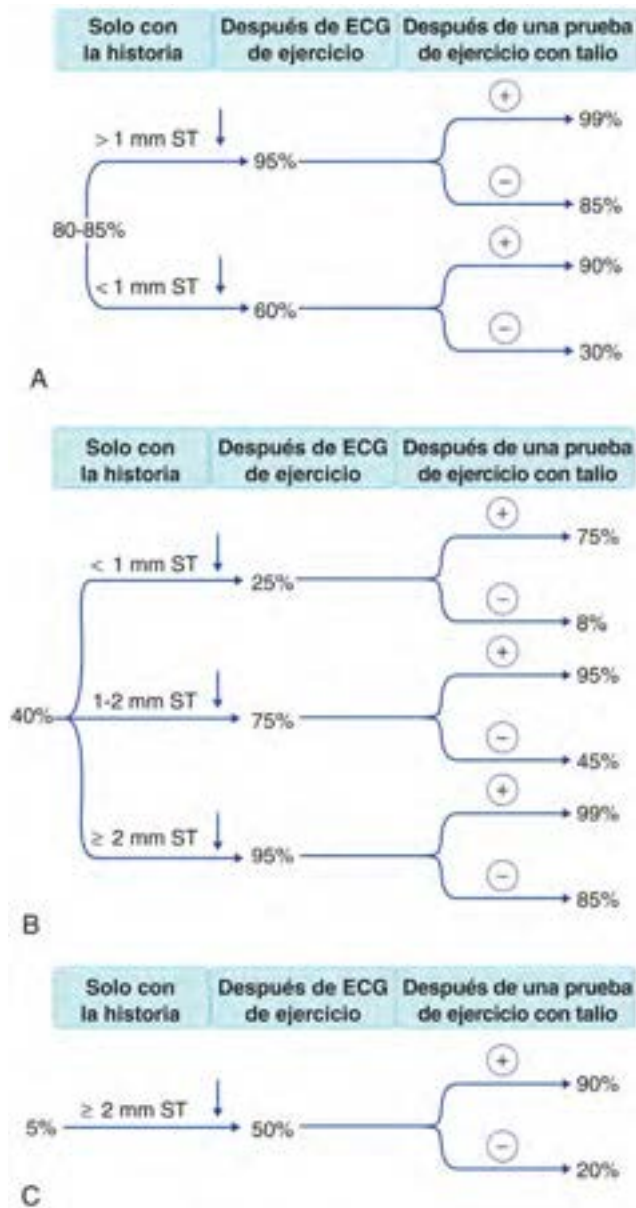


FIGURA 62-4. Probabilidades aproximadas de enfermedad coronaria en diferentes grupos de pacientes. A. Probabilidad aproximada de enfermedad coronaria antes y después de una prueba no invasiva en un paciente con angina de pecho típica. Estos porcentajes demuestran que el uso de un electrocardiograma (ECG) y una prueba de ejercicio con tallo pueden afectar a la probabilidad de enfermedad coronaria en un paciente con angina de pecho típica. B. Probabilidad aproximada de enfermedad coronaria antes y después de una prueba no invasiva en un paciente con síntomas de angina atípica. C. Probabilidad aproximada de enfermedad coronaria antes y después de una prueba no invasiva en pacientes asintomáticos en el grupo de edad de la enfermedad coronaria. (Reproducido a partir de Branch WB Jr, ed. *Office Practice of Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994:45.)

TABLA 62-6 PRUEBAS NO INVASIVAS QUE SE SUGIEREN EN DIFERENTES TIPOS DE PACIENTES CON ANGINA ESTABLE

Angina de esfuerzo, angina mixta, angina de primo esfuerzo, angina posprandial con o sin infarto de miocardio previo ECG en reposo normal ECG en reposo anormal que no se puede interpretar No apto para ejercicio	Prueba de ECG de ejercicio en tapiz rodante Gammagrafía de perfusión miocárdica del ejercicio (^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi) o electrocardiografía de ejercicio Gammagrafía de perfusión miocárdica con dipiridamol, adenosina o regadenosón, electrocardiografía de provocación con dobutamina
Dolor torácico atípico con ECG en reposo normal o con alteraciones leves con ECG de esfuerzo no diagnóstico, sobre todo en mujeres	Gammagrafía de perfusión miocárdica del ejercicio, ecocardiografía de ejercicio
Angina vasoespástica	ECG durante el dolor torácico, monitorización ambulatoria de ECG con análisis de ST, prueba de ejercicio
Miocardiopatía isquémica dilatada con angina típica, o para evaluar el miocardio en hibernación o contundido	Fracción de eyección regional y global por ventriculografía con isótopos o ecocardiografía bidimensional, gammagrafía de perfusión miocárdica con isótopos; en determinados pacientes, estudios de flujo y metabólicos con tomografía por emisión de positrones
Síndrome X	ECG de esfuerzo con ejercicio en tapiz rodante, flujo coronario por tomografía por emisión de positrones, sonda Doppler
Estenosis aórtica severa o miocardiopatía hipertrófica severa con angina estable	Están contraindicadas las pruebas de ejercicio; gammagrafía de perfusión miocárdica con dipiridamol, adenosina o regadenosón en determinados pacientes; se prefiere la angiografía coronaria
Valvulopatía aórtica leve o miocardiopatía hipertrófica con angina de esfuerzo típica	Gammagrafía de perfusión miocárdica con tapiz rodante «prudente», gammagrafía de perfusión miocárdica con dipiridamol, adenosina o regadenosón

ECG, electrocardiograma de 12 derivaciones. Modificado de Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Care Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003.

presencia de cardiopatía estructural, además de la sospecha de enfermedad coronaria. La RMC con contraste de gadolinio es la forma más precisa de diagnosticar la cicatriz de un IM previo (v. fig. 50-13).

Angiografía coronaria diagnóstica

A pesar de la incesante evolución de las pruebas diagnósticas no invasivas, la angiografía coronaria invasiva (cap. 51) sigue siendo la norma para la definición anatómica de la enfermedad coronaria. En pacientes con diagnóstico clínico de cardiopatía isquémica estable a quienes se practica una angiografía coronaria se observa una reducción del diámetro de la luz del 70% o más en una, (aproximadamente el 25%), dos (cerca del 25%) o las tres (aproximadamente el 25%) de las arterias coronarias epicárdicas, en aproximadamente el 75% de los casos; otro 5-10% de los pacientes presentan obstrucción del tronco de la coronaria izquierda, y el 15-20% restante no presenta obstrucciones coronarias que limiten el flujo. Estos datos subrayan el mantenimiento del papel de la angiografía coronaria con fines diagnósticos (tabla 62-7), pero la angiografía también es útil para estratificar el riesgo en pacientes con angina indudable y cardiopatía isquémica. En pacientes con estenosis coronarias menos severas (es decir, del 50 al 70% en la angiografía), la ecografía intravascular coronaria (v. fig. 51-2) puede mejorar sustancialmente la cuantificación de la obstrucción y la vulnerabilidad del ateroma coronario frente a una inestabilidad en el futuro. Alternativamente, un abordaje con un sensor de presión situado antes y después de la estenosis coronaria mide el alcance de esta y determina si hay reducción del flujo funcionalmente significativa (p. ej., con disminución de la reserva fraccional de flujo [RFF] < 0,8]. Esta técnica resulta útil con estenosis coronaria visual límite (50-60%), particularmente si la estenosis delimita un segmento miocárdico isquémico observado en pruebas no invasivas. Una RFF inferior a 0,8 suele considerarse una reducción lo

Ecocardiografía de esfuerzo (cap. 49)

La ecocardiografía de esfuerzo bidimensional con provocación farmacológica o por el ejercicio permite detectar la isquemia regional mediante la identificación de nuevas alteraciones de la motilidad parietal (v. fig. 49-7). Permite obtener fácilmente información adicional sobre cardiopatía estructural asociada, las dimensiones de la cámara y la función valvular. La ecocardiografía de ejercicio permite detectar la presencia de enfermedad coronaria con una precisión similar a la que se logra con la prueba de perfusión miocárdica de esfuerzo, y es útil para localizar y cuantificar los segmentos miocárdicos isquémicos. La provocación farmacológica suele hacerse con dobutamina en pacientes que no pueden hacer ejercicio y en quienes no pueden alcanzar frecuencias cardíacas adecuadas con el ejercicio.

Resonancia magnética cardíaca de esfuerzo (cap. 50)

Cada vez son más los centros que disponen de RMC de perfusión con provocación farmacológica, que puede ampliar las posibilidades diagnósticas en la detección de la

TABLA 62-7 ANGIOGRAFÍA CORONARIA PARA EL DIAGNÓSTICO Y LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES CON ANGINA CRÓNICA Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE

PARA LA INDICACIÓN DIAGNÓSTICA INICIAL

Recomendado basándose en la evidencia o por consenso general

Pacientes con sospecha de angina y demostración de riesgo intermedio-alto, isquemia de moderada a intensa en pruebas no invasivas o con un patrón de angina cambiante que sobreviven a una muerte cardíaca súbita o a una arritmia ventricular grave

Peso de la evidencia u opinión a favor

Diagnóstico incierto después de una prueba no invasiva, en el caso de que el beneficio de un diagnóstico más preciso justifique los riesgos y el coste de la angiografía coronaria
Incapacidad de someterse a una prueba no invasiva por discapacidad, enfermedad u obesidad mórbida

Necesidad laboral de un diagnóstico definitivo

Sospecha de causa no aterosclerótica de isquemia miocárdica

Sospecha de espasmo coronario

Alta probabilidad de enfermedad de tronco izquierdo o de tres vasos antes de la prueba

Hospitalización recurrente por dolor torácico sin diagnóstico definitivo

Deseo personal irrefrenable de diagnóstico definitivo con probabilidad de EC algo más que baja

No recomendado

Enfermedades simultáneas significativas en pacientes en quienes el riesgo de la arteriografía coronaria supera a las ventajas de la intervención

Deseo personal irrefrenable de diagnóstico definitivo con probabilidad de EC baja

PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO O LA INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO INICIALES

Recomendado basándose en la evidencia o por consenso general

Con angina estable crónica discapacitante (clases III y IV de la CCS) a pesar del tratamiento médico

Con criterios de alto riesgo en la prueba no invasiva, con independencia de la gravedad de la angina

Pacientes con angina que han sobrevivido a una muerte súbita de origen cardíaco o a una arritmia ventricular grave

Angina y síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva

Datos clínicos que indican una gran probabilidad de EC severa

Peso de la evidencia u opinión a favor

Disfunción ventricular izquierda significativa (FE < 45%), angina de clases I o II de la CCS e isquemia demostrable, pero sin llegar a los criterios de alto riesgo en la prueba no invasiva

Criterios de alto riesgo indicativos de isquemia en la prueba no invasiva

Información pronóstica inadecuada tras la prueba no invasiva

Características clínicas indicativas de alta probabilidad de EC grave

Angina de clase I o II de la CCS, conservación de la función ventricular izquierda (FE > 45%), sin alcanzar los criterios de alto riesgo en una prueba no invasiva

Angina de clase III o IV de la CCS que mejora a clase I o II con el tratamiento médico

Angina de clase I o II de la CCS pero con intolerancia del tratamiento médico adecuado (efectos secundarios inaceptables)

Angina de clase I o II de la CCS pero con intolerancia del tratamiento médico adecuado (efectos secundarios inaceptables)

No recomendado

Angina de clase I o II de la CCS en pacientes que responden al tratamiento médico y que no presentan indicios de isquemia en las pruebas no invasivas

Pacientes que prefieren evitar la revascularización tras recibir una explicación adecuada

CCS, Canadian Cardiovascular Society; EC, enfermedad coronaria; FE, fracción de eyección. Modificado de Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-158.

suficientemente importante del flujo coronario para justificar la intervención coronaria percutánea (cap. 65), y reducir los síntomas y la necesidad de revascularización urgente. ■ En cambio, una RFF de 0,8 o más indica escaso beneficio clínico de la revascularización en caso de estenosis coronaria.

Estratificación del riesgo

Pueden utilizarse criterios clínicos y no invasivos de forma complementaria para afinar el cálculo de que un paciente concreto presente una cardiopatía isquémica estable (tabla 62-8). La edad, el sexo masculino, la diabetes mellitus, un IM previo y la presencia de síntomas de angina predicen la presencia de enfermedad coronaria. La insuficiencia cardíaca y la disfunción VI (generalmente definida como fracción de eyección < 50%), la gravedad y magnitud de la angina, y los síntomas asociados, como la disnea, también son factores predictivos importantes del resultado en la cardiopatía isquémica estable.

La clasificación de la enfermedad coronaria en un solo vaso, dos vasos, tres vasos o del tronco coronario izquierdo sigue siendo la más utilizada (tabla 62-9). La gravedad,

TABLA 62-8 APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO NO INVASIVA PARA ORIENTAR LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

ALTO RIESGO (TASA DE MORTALIDAD ANUAL > 3%)

Disfunción ventricular izquierda en reposo severa (FEVI < 35%)

Puntuación de alto riesgo en el tapiz rodante (≤ -11)*

Disfunción ventricular izquierda con ejercicio severa (FEVI con ejercicio < 35%)

Gran defecto de perfusión inducido por el esfuerzo (sobre todo si es anterior)

Múltiples defectos de perfusión inducidos por el esfuerzo y de tamaño moderado

Gran defecto de perfusión fijo con dilatación ventricular izquierda o aumento de la captación pulmonar (^{201}Tl)

Defecto de perfusión moderado inducido por el esfuerzo con dilatación ventricular izquierda o aumento de la captación pulmonar (^{201}Tl)

Anomalías de la motilidad de la pared por ecocardiografía (que afecta a más de dos segmentos) que aparece con una dosis baja de dobutamina o con frecuencia cardíaca baja (< 120 latidos/min)

Demostración de isquemia masiva por ecocardiografía de esfuerzo

RIESGO INTERMEDIO (TASA DE MORTALIDAD ANUAL DEL 1-3%)

Disfunción ventricular izquierda en reposo de leve a moderada (FEVI = 35-49%)

Puntuación en tapiz rodante de intermedia a alta ($-11 < \text{puntuación} < 5$)*

Defecto de perfusión moderado inducido por el esfuerzo con dilatación ventricular izquierda o aumento de la captación pulmonar (^{201}Tl)

Isquemia limitada en la ecocardiografía de esfuerzo con anomalía de la motilidad de la pared solo con dosis superiores de dobutamina que afectan a dos segmentos o menos

RIESGO BAJO (TASA DE MORTALIDAD ANUAL < 1%)

Puntuación de bajo riesgo en el tapiz rodante (≥ 5)*

Defecto de perfusión miocárdica normal o pequeño en reposo o con el esfuerzo[†]

Motilidad de la pared normal en la ecocardiografía de esfuerzo, o sin cambios en las anomalías de la motilidad de la pared en reposo durante el esfuerzo[†]

*Puntuación = (duración del ejercicio en minutos) - (5 × mm de depresión del segmento ST) - (4 × puntuación de la angina), donde 0 = ausencia de angina, 1 = angina no limitante y 2 = angina que obliga a suspender la prueba.

[†]Aunque los datos publicados son escasos, es probable que los pacientes con estos hallazgos presenten un riesgo bajo en presencia de puntuación de alto riesgo en el tapiz rodante o de disfunción ventricular izquierda en reposo grave (FEVI < 35%). FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Tomado de Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:159-168.

la magnitud y la localización del estrechamiento de la luz coronaria aportan información diagnóstica adicional. Por ejemplo, las lesiones de alto grado del tronco izquierdo o sus equivalentes, las porciones proximales de la descendente anterior izquierda y de la circunfleja izquierda, son particularmente amenazadoras. El ensayo SYNTAX permitió clasificar a subgrupos de pacientes con enfermedad coronaria en tres grupos con hallazgos anatómicos que suponen riesgo bajo, moderado y alto, basándose en múltiples características de las lesiones (v. tablas 62-8 y 62-9). Sin embargo, la placa que causa la mayor estenosis crónica no siempre es la que se rompe causando el SCA o el IM agudo.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento integral de la angina y la cardiopatía isquémica estable (fig. 62-5) engloba diversas técnicas para identificar y tratar las enfermedades asociadas que pueden desencadenar o empeorar la angina y la isquemia (tabla 62-10): identificación de factores de riesgo cardíacos e intervención sobre ellos; aplicación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para la prevención secundaria; tratamiento farmacológico y sintomático de la angina y la isquemia, y revascularización miocárdica mediante intervención coronaria percutánea (ICP) o con injertos de derivación de arteria coronaria (IDAC), cuando esté indicado (tabla 62-11). Todas estas consideraciones conforman una estrategia de tratamiento multidimensional para cada paciente, muchas veces simultáneamente. En cuanto a los fármacos, hay tres clases que se consideran «modificadores de la enfermedad», porque se ha demostrado que reducen la mortalidad y la morbilidad en pacientes con cardiopatía isquémica, preservando la función del VI: antiplaquetarios, como el ácido acetilsalicílico; los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, particularmente los de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), y los hipolipidmiantes eficaces, en especial las estatinas. Se ha demostrado que otros tratamientos, como nitratos, β -bloqueantes, antagonistas del calcio y ranolacina, reducen la isquemia miocárdica, mejoran o evitan la angina y potencian la capacidad de ejercicio, pero no que reduzcan la mortalidad con cardiopatía isquémica estable.

TABLA 62-9 ÍNDICE DE PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

MAGNITUD DE LA ENFERMEDAD CORONARIA	TASA DE MORTALIDAD A LOS 5 AÑOS (%)*
Enfermedad de 1 vaso, 75%	7
Enfermedad de > 1 vaso, 50-74%	7
Enfermedad de 1 vaso, ≥ 95%	9
Enfermedad de 2 vasos	12
Enfermedad de 2 vasos, ambos ≥ 95%	14
Enfermedad de 1 vaso, ≥ 95% DAI proximal	17
Enfermedad de 2 vasos, ≥ 95% DAI	17
Enfermedad de 2 vasos, ≥ 95% DAI proximal	21
Enfermedad de 3 vasos	21
Enfermedad de 3 vasos, ≥ 95% en al menos 1	27
Enfermedad de 3 vasos, 75% DAI proximal	33
Enfermedad de 3 vasos, ≥ 95% DAI proximal	41

*Suponiendo que solo haya tratamiento médico.

DAI, coronaria descendente anterior izquierda.

Tomado de Calif RM, Armstrong PW, Carver JR, et al. Task Force 5: stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1007-1019.

Tratamientos modificadores de la enfermedad

Es esencial prestar mucha atención al tipo de vida y al tratamiento de los factores de riesgo coronario (fig. 62-6). Estas estrategias de prevención secundaria pueden reducir el riesgo de enfermedad coronaria, su morbilidad y su mortalidad.

Fármacos que modifican el metabolismo de los lípidos

Por cada 1% de aumento de la concentración de colesterol LDL se observa un aumento del riesgo de acontecimientos coronarios del 2 al 3% (cap. 46). En ensayos clínicos aleatorizados de grandes dimensiones en pacientes con cardiopatía isquémica se ha demostrado que las estatinas producen una reducción uniforme y significativa de la mortalidad y de los acontecimientos cardíacos (cap. 195). Normalmente, los pacientes con angina estable deben recibir tratamiento con estatinas⁹ (v. tabla 195-3). En EE. UU., las actuales directrices recomiendan tratamiento con estatinas en dosis altas (p. ej., atorvastatina hasta 80 mg al día o rosuvastatina hasta 40 mg al día) sin control de las concentraciones de LDL. En cambio, las directrices europeas en general recomiendan controlar las concentraciones de LDL, a menudo planteando un objetivo de menos de 70 mg/dl. Tras la reciente documentación del beneficio adicional de la ezetimiba y los antagonistas de PCSK9, la mayoría de los cardiólogos estadounidenses han adoptado este abordaje dirigido.¹⁰

La ezetimiba añadida a las estatinas reduce las LDL y los subsiguientes episodios cardiovasculares en pacientes que han sobrevivido a un síndrome coronario agudo,¹¹ incluso cuando las estatinas han disminuido las concentraciones de LDL de 50 a 125 mg/dl. No se ha demostrado que tengan una eficacia similar en pacientes con angina estable, aunque es probable. Los antagonistas de PCSK9, que pueden reducir las concentraciones de LDL en un 60%, son una opción eficaz para pacientes con concentraciones de LDL elevadas aun tomando fármacos orales (cap. 195).¹²

A pesar del vínculo epidemiológico de las LDL con los episodios de enfermedad coronaria, no se ha demostrado que otros hipolipidémicos, dirigidos a reducir los triglicéridos o elevar el colesterol HDL, proporcionen un beneficio clínico incremental superior al conseguido con las estatinas. Entre estos agentes se cuentan los secuestradores de ácidos biliares, los fibratos y varias preparaciones de aceite de pescado (cap. 195). No obstante, un derivado del ácido eicosapentaenoico puro (un icosapentaetiléster) puede reducir la muerte cardiovascular, el IM y el accidente cerebrovascular y la mortalidad por todas las causas cuando se añade a las estatinas en pacientes con cardiopatía isquémica estable, concentraciones de LDL bien controladas (40-100 mg/dl) y triglicéridos basales elevados (135-500 mg/dl).¹³ Para subgrupos de alto riesgo seleccionados cuyas concentraciones de colesterol LDL son objetivo terapéutico, pero que presentan concentraciones de triglicéridos y/o colesterol no HDL persistentemente elevadas, los fibratos pueden añadirse como complemento de los hipolipidémicos. El tratamiento con fármacos que elevan las concentraciones de HDL, bien con niacina o bien con inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol, ha resultado unánimemente desalentador.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Los inhibidores de la ECA y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina (v. tabla 70-5) reducen los episodios cardíacos, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas en pacientes con factores de riesgo de

enfermedad arterial coronaria o en los que esta se ha diagnosticado previamente, como los pacientes con alto riesgo de enfermedad vascular o diabetes, y en pacientes con enfermedad coronaria estable y sin evidencia clínica de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, no está claro el beneficio incremental de estos agentes en pacientes por lo demás bien tratados con cardiopatía isquémica estable y sin otras indicaciones para tomarlos.¹⁴

Antiplaquetarios y anticoagulantes

El ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos en un 33% en pacientes con angina estable. La reducción de los acontecimientos vasculares es equivalente con dosis de 75 a 150 mg al día y de 160 a 325 mg al día, pero las dosis diarias de menos de 75 mg no son tan beneficiosas. Por eso, si no hay contraindicaciones, debe administrarse sistemáticamente ácido acetilsalicílico en dosis de 75 a 325 mg una vez al día a todos los pacientes con angina y cardiopatía isquémica estable.

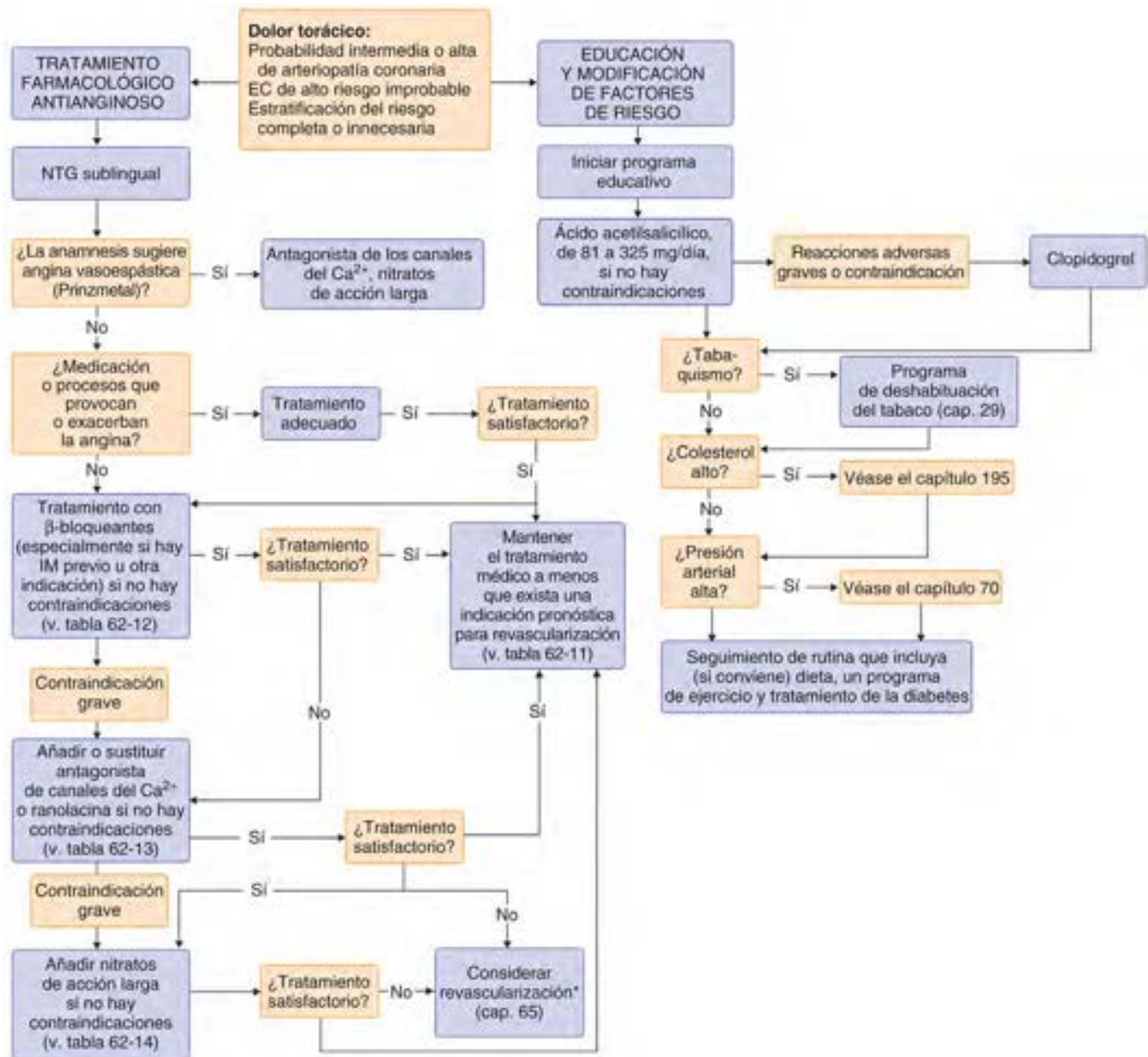
El tratamiento antiagregante plaquetario dual parece preferible al ácido acetilsalicílico solo.¹¹ Aunque el clopidogrel y el ticagrelor (cap. 76) han mostrado un efecto beneficioso cuando se combinan con el ácido acetilsalicílico para reducir el criterio de valoración compuesto de muerte, IM o accidente cerebrovascular en pacientes con SCA y en los sometidos a ICP, especialmente con endoprótesis liberadoras de fármacos (caps. 63 y 65), estos agentes no se han mostrado superiores al ácido acetilsalicílico solo en dosis bajas (75-162 mg/día) en pacientes con angina y cardiopatía isquémica estables. No obstante, el ticagrelor en dosis de 60-90 mg al día añadido al ácido acetilsalicílico en dosis bajas en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio previo (hace entre 1 y 3 años) es superior al ácido acetilsalicílico solo en la reducción de un criterio de valoración compuesto de IM, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares.¹⁵ Por otro lado, el clopidogrel debe emplearse en pacientes que no toleran el ácido acetilsalicílico o son insensibles a él.

Las dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) combinadas con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81-100 mg/día) son superiores al ácido acetilsalicílico solo para la reducción del criterio de valoración compuesto de muerte, IM o accidente cerebrovascular,¹⁶ incluyendo una reducción del 23% de la mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria estable,¹⁷ aunque causa más hemorragia. Por lo general, la warfarina es tan eficaz como el ácido acetilsalicílico en la prevención de los episodios coronarios en pacientes con angina, y se prefiere al ácido acetilsalicílico para pacientes con fibrilación auricular concomitante (cap. 58), pero se asocia a un aumento del riesgo de hemorragia. El tratamiento de combinación con warfarina y ácido acetilsalicílico es superior al tratamiento con ácido acetilsalicílico solo si el índice normalizado internacional se mantiene por encima de 2 pero el beneficio de la combinación debe contrastarse con un riesgo de hemorragia de 1 por 100 pacientes-año.

Fármacos para reducir la angina y la isquemia

El objetivo del tratamiento de la angina es reducir los síntomas de isquemia cardíaca y mejorar la calidad de vida.^{12,13} Los β-bloqueantes, que impiden que las catecolaminas se unan al receptor β-adrenérgico, reducen la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, con lo que disminuyen también el trabajo miocárdico, la demanda miocárdica de oxígeno y los síntomas de isquemia y de angina. Los β-bloqueantes reducen el umbral isquémico y retrasan o evitan el inicio de la angina con el ejercicio. Los β-bloqueantes reducen también la tasa de acontecimientos cardíacos recurrentes y la muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que han sufrido un IM, pero hasta la fecha no se han realizado ensayos controlados con placebo en pacientes con angina. Todos los β-bloqueantes parecen ser igualmente eficaces en pacientes con angina estable crónica (tabla 62-12). La dosis del β-bloqueante debe ajustarse hasta lograr que la frecuencia cardíaca en reposo sea de 50-60 latidos/min, en función de la tolerancia del paciente.

Los antagonistas del calcio (tabla 62-13) reducen la poscarga por sus efectos de vasodilatación periférica, y de esa forma reducen el trabajo miocárdico y la demanda miocárdica de oxígeno. Los antagonistas del calcio reducen también la resistencia vascular coronaria e inhiben el vasoespasma coronario impidiendo la contracción del músculo liso de las arterias coronarias. Esta favorable reducción de la demanda miocárdica de oxígeno, junto con un aumento del aporte miocárdico de oxígeno, logra reducir la angina y la isquemia. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, como el verapamilo y el diltiacem, también reducen la frecuencia cardíaca. Por otro lado los antagonistas del calcio dihidropiridínicos, como el amlodipino, tienen más efecto en el músculo liso vascular y son mejores vasodilatadores arteriales coronarios, por lo que pueden tener ventajas en pacientes hipertensos con angina. En ensayos clínicos aleatorizados, los antagonistas del calcio y los β-bloqueantes suelen ser más eficaces para aliviar el dolor, prolongar el tiempo hasta el inicio de la angina y el tiempo hasta la depresión del ST isquémica durante el ejercicio. Como no se ha demostrado que los antagonistas del calcio reduzcan la muerte o el IM en pacientes con cardiopatía isquémica estable o previamente inestable, estos fármacos suelen utilizarse en pacientes que no toleran los β-bloqueantes o que precisan más fármacos para controlar sus síntomas. Cuando se utilizan antagonistas del calcio con β-bloqueantes, hay que tener cuidado para no causar una bradicardia sintomática con el verapamilo y el diltiacem. Cuando se utilizan antagonistas del calcio solos suele preferirse el diltiacem, porque los antagonistas del calcio dihidropiridínicos pueden aumentar la frecuencia cardíaca.



Procesos que agravan o provocan la angina:

Fármacos:

Vasodilatadores
Tratamiento sustitutivo tiroideo excesivo
Vasoconstrictores

Otros problemas médicos:

Anemia intensa
Hipertensión incontrolada
Hipertiroidismo
Hipoxemia

Otros problemas cardiacos:

Taquiarritmias
Bradiarritmias
Cardiopatía valvular (especialmente EA)
Miocardiopatía hipertrofica

*Lo razonable es considerar la posibilidad de una revascularización coronaria en cualquier punto de este proceso, basándose en la anatomía coronaria, la gravedad de los síntomas anginosos y en las preferencias del paciente. No se han demostrado ventajas en la supervivencia asociadas a la revascularización en los pacientes de riesgo bajo con angina crónica estable a menos que se demuestre una afectación del tronco de la arteria coronaria izquierda, una afectación de tres vasos, una EC de dos vasos con una estenosis significativa de la arteria coronaria descendente anterior izquierda proximal; así pues, debe intentarse el tratamiento médico en la mayoría de los pacientes antes de plantear una ACTP o un IDAC.

FIGURA 62-5. Algoritmo para el tratamiento de la angina estable. ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea; EA, estenosis aórtica; EC, enfermedad coronaria; IDAC, injerto de derivación de arteria coronaria; IM, infarto de miocardio; NTG, nitroglicerina. (Modificado de American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Management of Patients with Chronic Stable Angina. ACC/AHA/ACP-ASIM Pocket Guidelines. Philadelphia: Elsevier Science; 2000.)

Los nitratos (tabla 62-14) se siguen recetando mucho para el tratamiento de la angina, y son eficaces cuando se administran por vía sublingual, oral o tópica.¹⁴ Actúan como vasodilatadores penetrando en el músculo liso vascular, donde se metabolizan en óxido nítrico, que relaja el músculo liso vascular, como el de las arterias coronarias. Estos efectos reducen la angina mediante la mejora del flujo sanguíneo coronario. Los nitratos reducen también la precarga debido a sus efectos venodilatadores, con una reducción resultante de la presión

tediastólica en el VI y de la tensión de la pared, lo cual, a su vez, reduce la demanda subendocárdica de oxígeno. Cuando se utilizan en pacientes con angina estable, los nitratos mejoran la tolerancia al ejercicio, el tiempo hasta el inicio de la angina y la depresión del segmento ST durante la prueba de ejercicio en tapiz rodante. Los nitratos de larga duración, que a menudo se combinan con β-bloqueantes y antagonistas del calcio, tienen efectos antianginosos y antiisquémicos aditivos en pacientes con cardiopatía isquémica estable. La

TABLA 62-10 TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANGINA ESTABLE**MEDIDAS GENERALES**

Descartar enfermedades agravantes y controlarlas
 Enfermedades no cardíacas asociadas
 Enfermedades cardíacas asociadas
 Uso de fármacos que agravan la angina
 Dejar de fumar
 Asesoramiento dietético sobre peso y control de los lípidos
 Pautar ejercicio
 Tratamiento para lograr los objetivos
 Hipertensión
 Lípidos en sangre
 Diabetes

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: RECOMENDACIONES DE FARMACOTERAPIA PARA PREVENIR EL IM Y LA MUERTE, Y PARA REDUCIR LOS SÍNTOMAS**Recomendado según la evidencia o por consenso general**

Ácido acetilsalicílico en ausencia de contraindicaciones
 β -bloqueantes como tratamiento inicial en ausencia de contraindicaciones en pacientes con o sin IM previo
 IECA en todos los pacientes con enfermedad coronaria que además presenten diabetes o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
 Tratamiento reductor de lipoproteínas de baja densidad en enfermedad coronaria documentada o sospechada con un objetivo < 55 mg/dl utilizando estatinas de alta potencia, ezetimiba e inhibidores de PCSK9
 Nitroglicerina sublingual o en spray para el alivio inmediato de la angina
 Antagonistas del calcio o nitratos de larga duración como tratamiento inicial para reducir los síntomas cuando los β -bloqueantes están contraindicados
 Antagonistas del calcio o nitratos de larga duración combinados con β -bloqueantes cuando el tratamiento inicial con β -bloqueantes no es satisfactorio
 Antagonistas del calcio o nitratos de larga duración en sustitución de β -bloqueantes cuando el tratamiento inicial con estos produce efectos secundarios inaceptables
Peso de la evidencia u opinión a favor
 Rivaroxabán, 2,5 mg dos veces al día, añadido a ácido acetilsalicílico en dosis bajas (81-100 mg al día)
 Clopidogrel cuando el ácido acetilsalicílico está contraindicado
 Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos de larga duración en lugar de β -bloqueantes como tratamiento inicial
 Reducción del peso y aumento de la actividad física en personas con síndrome metabólico
 Pueden considerarse los derivados del ácido fibrótico para pacientes de alto riesgo con triglicéridos elevados si el colesterol LDL se mantiene controlado con estatinas
 IECA en pacientes con enfermedad coronaria u otra vasculopatía

No se recomienda

Dipiridamol
 Tratamiento de quelación

EC, enfermedad coronaria; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IM, infarto de miocardio; LDL, lipoproteínas de baja densidad.
 Tomado de Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1929-1949.

nitroglicerina por vía sublingual o con pulverizador bucal puede terminar con una crisis de angina y puede utilizarse en la prevención de la angina de esfuerzo. Los nitratos de larga duración administrados por vía oral o transdérmica se utilizan para prevenir la angina y para mejorar la tolerancia del ejercicio. Para evitar la tolerancia o taquiflaxia frente a los nitratos, se recomienda dejar de administrarlos durante 8 a 12 h al día. La nitroglicerina y los nitratos pueden causar cefalea inducida por vasodilatación, reducción de la presión arterial y, con menos frecuencia, hipotensión grave con bradicardia debido a la activación del reflejo vagal de Bezold-Jarisch. Como quiera que la vasodilatación de la nitroglicerina aumenta muchísimo en intensidad y duración en presencia de los inhibidores de la fosfodiesterasa sildenafil, vardenafil y tadalafil, estos fármacos no deben utilizarse a la vez que los nitratos.

La ranolacina (que se empieza a administrar en dosis de 500 mg dos veces al día y se ajusta hasta una dosis máxima de 1.000 mg dos veces al día) actúa reduciendo la sobrecarga de calcio intracelular en los miocitos isquémicos, mediante la inhibición de la corriente de entrada de sodio tardía. El efecto neto de la reducción de la corriente de sodio tardía es una reducción de la tensión de la pared del VI y de la demanda miocárdica de oxígeno, de forma que se reducen la angina y la isquemia. La ranolacina aumenta la tolerancia al ejercicio de los pacientes con angina estable, reduce los episodios de isquemia recurrente y aporta más beneficios antianginosos en pacientes que ya reciben tratamiento antianginoso intensivo con β -bloqueantes y antagonistas del calcio, aunque no

TABLA 62-11 RECOMENDACIONES ACTUALES DE LA REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON ANGINA ESTABLE CRÓNICA**CIRUGÍA DE IDAC EN COMPARACIÓN CON TRATAMIENTO MÉDICO**

En pacientes con angina de pecho resistente al tratamiento médico está indicada la cirugía de IDAC para mejorar los síntomas
 En pacientes con angina de pecho estable desde el punto de vista médico, la cirugía de IDAC está indicada para prolongar la vida en caso de afectación de tronco o de tres vasos (con independencia de la función ventricular) y, posiblemente, para aliviar los síntomas
 La cirugía de IDAC puede estar indicada para prolongar la vida en caso de afectación de la porción proximal de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (con independencia del número de vasos afectados)
 La cirugía de IDAC puede reducir el criterio de valoración compuesto por muerte, infarto de miocardio o ictus en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria extensa de varios vasos (dos a tres), en comparación con el tratamiento médico
 La cirugía de IDAC puede reducir los síntomas, los episodios cardiovasculares y la mortalidad en pacientes diabéticos con angina estable

ICP EN COMPARACIÓN CON TRATAMIENTO MÉDICO

En el tratamiento inicial de pacientes con cardiopatía isquémica estable, la ICP no reduce el riesgo de muerte, de infarto de miocardio ni de otros acontecimientos cardiovasculares importantes cuando se añade al tratamiento médico óptimo
 En pacientes con angina de pecho sintomática está indicada la ICP para mejorar los síntomas
 La ICP puede estar indicada en presencia de isquemia miocárdica severa, con independencia de los síntomas. En pacientes con enfermedad de uno o dos vasos no parece que la ICP mejore la supervivencia en comparación con el tratamiento médico
 En ausencia de síntomas de isquemia miocárdica, la ICP no está indicada (solo por la presencia de una estenosis anatómica)

ICP EN COMPARACIÓN CON IDAC

En la enfermedad de un solo vaso, la ICP y la cirugía de IDAC mejoran mucho los síntomas, pero con la ICP es más frecuente tener que repetir la revascularización. Se prefiere la endoprótesis intracoronaria a la ICP convencional, pero hay pocas comparaciones directas con la cirugía de IDAC
 Para diabéticos en tratamiento con enfermedad de dos o tres vasos, la cirugía de IDAC es el tratamiento de elección
 En pacientes no diabéticos, la ICP y la cirugía de IDAC de múltiples vasos son alternativas aceptables. La elección de la ICP o IDAC para el tratamiento inicial depende principalmente de la experiencia local y de las preferencias del paciente y del médico
 En general se prefiere la ICP en pacientes de bajo riesgo y la cirugía de IDAC para los de alto riesgo

ICP, intervención coronaria percutánea; IDAC, injerto de derivación de arteria coronaria.

ha demostrado que reduzca las tasas de hospitalizaciones debidas a isquemia o revascularizaciones coronarias. No se ha constatado que la ranolacina disminuya las tasas de muerte, IM o isquemia recurrente, en comparación con placebo, en pacientes con angina crónica.

Tratamiento de la inflamación

Las inyecciones de un anticuerpo monoclonal (canakinumab) dirigidas a la interleucina 1 β (IL-1 β), administradas en combinación con un patrón de asistencia estándar (que incluya tratamiento hipolipidemiante), en pacientes con IM previo y PCR de alta sensibilidad igual o superior a 2 mg/l, redujeron el criterio principal de valoración compuesto de IM no mortal, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular en un 15% durante una mediana de seguimiento de 3,7 años. En términos comparativos, un ensayo aleatorizado con dosis bajas de metotrexato no redujo los biomarcadores inflamatorios ni los episodios cardiovasculares. En consecuencia, es incierta la posible incorporación del tratamiento de las vías inflamatorias a la asistencia estándar, debido a sus efectos concomitantes desconocidos sobre los lípidos sanguíneos.

Tratamiento no farmacológico

La contrapulsación externa potenciada (CPEP) es un tratamiento alternativo para pacientes con angina resistente, que suele consistir en 35 sesiones seguidas (1 h al día; 5 días/semana) durante 7 semanas. No reduce la isquemia en las pruebas de imagen de perfusión miocárdica, y se conocen mal los mecanismos que subyacen a su efecto. Los posibles mecanismos son cambios hemodinámicos duraderos que reducen la demanda miocárdica de oxígeno, la mejora de la perfusión miocárdica por el aumento diastólico del flujo coronario retrógrado y la mejora de la función endotelial. Aunque la CPEP aumentó el tiempo hasta la depresión del segmento ST en la prueba de ejercicio, redujo la angina y mejoró la calidad de vida relacionada con la salud durante 1 año como mínimo en un

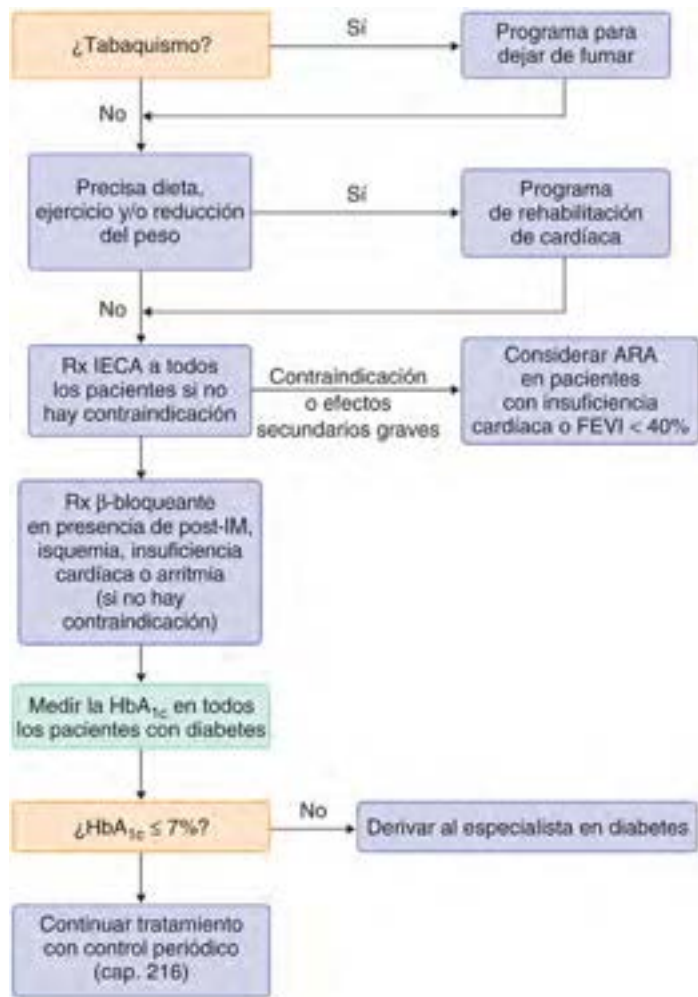


FIGURA 62-6. Orientación sobre las intervenciones en el tipo de vida y en la farmacoterapia. ARA, antagonista del receptor de angiotensina; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}; IM, infarto de miocardio; Rx, prescripción.

estudio aleatorizado y doble ciego de pacientes con angina estable crónica, su papel en el tratamiento de la angina sigue sin estar claro. En pacientes con angina resistente, a pesar del tratamiento médico, y que no son candidatos a revascularización, la reducción del retorno venoso coronario a través del seno coronario puede redistribuir el flujo a áreas de miocardio isquémico y es un abordaje experimental de la reducción de los síntomas y la mejora de la calidad de vida.

Revascularización miocárdica

La revascularización coronaria con cirugía de IDAC (pero no con ICP; cap. 65) prolonga la vida, reduce los episodios cardiovasculares importantes y mejora la salud, la calidad de vida y la capacidad funcional en determinados pacientes con cardiopatía isquémica estable crónica que cumplen ciertos criterios anatómicos, como presencia de enfermedad de la coronaria principal izquierda o enfermedad coronaria de tres vasos o multivaso en pacientes con fracción de eyección inferior al 50% o diabéticos.¹⁵

Comparaciones entre la ICP y el tratamiento médico óptimo

Numerosos ensayos clínicos aleatorizados han comparado la ICP y el tratamiento médico en pacientes con enfermedad coronaria estable. La ICP mejora los síntomas de angina, pero no reduce el riesgo de muerte, IM u otros episodios cardiovasculares mayores cuando se añade a un tratamiento médico óptimo en el abordaje inicial de pacientes con cardiopatía isquémica estable, **■** incluyendo pacientes con oclusión total crónica de una arteria coronaria principal. **■** Así pues, el tratamiento médico óptimo para controlar los síntomas es justificable y más rentable para pacientes cuya enfermedad coronaria estable no se asocia a características anatómicas en las que la revascularización con IDAC haya demostrado que prolonga la vida. En pacientes con angina estable y lesiones coronarias con RFF inferior a 0,8 en una o más arterias visualmente estenosadas (estenosis \geq 50%), la ICP inicial reduce significativamente la necesidad de hospitalización para revascularización de urgencia, aunque no ha demostrado que mejore el criterio de valoración compuesto de muerte o IM. Así pues, la prevención secundaria intensiva con farmacoterapias de eficacia demostrada, combinada con la modificación de los estilos de vida, es de importancia fundamental en la reducción de episodios cardiovasculares importantes en estos pacientes y debe considerarse la base del tratamiento.¹⁶

Comparación entre el IDAC y el tratamiento médico

Los ensayos aleatorizados en los que se compara el IDAC con el tratamiento médico indican que cuanto más grave es la isquemia y mayor es la magnitud de la enfermedad coronaria anatómica, así como la presencia de disfunción sistólica del VI, mejor es la supervivencia con el IDAC que con el tratamiento médico. Los IDAC prolongan la supervivencia en pacientes con enfermedad coronaria del tronco principal izquierdo con independencia de los síntomas, en pacientes con enfermedad coronaria de varios vasos y alteración de la función del VI (fracción de eyección $<$ 50%), y en pacientes con enfermedad coronaria de dos o tres vasos con afectación de la coronaria descendente anterior izquierda proximal. Los

TABLA 62-12 USO CLÍNICO DE LOS β -BLOQUEANTES

COMPUESTO SEGÚN ACTIVIDAD DEL RECEPTOR	ACTIVIDAD SIMPATICOMIMÉTICA INTRÍNSECA*	EFEECTO ESTABILIZADOR DE LA MEMBRANA	SEMIVIDA (h)	EXCRECIÓN	USO
β_1 Y β_2					
Propranolol	-	++	1-6	Hepática	20 a 80 mg dos o tres veces al día
Propranolol de larga duración	-	++	8-11	Hepática	80 a 360 mg/día
Nadolol	-	-	40-80	Renal	40 a 80 mg/día
Pindolol	+	+	3-4	Renal	2,5 a 7,5 mg tres veces al día
Sotalol	-	-	7-18	Renal	40 a 160 mg dos veces al día
Timolol	-	-	4-5	Hepático-renal	10 a 15 mg dos veces al día
SELECTIVO β_1					
Acebutolol	+	+	3-4	Hepática	200 a 600 mg dos veces al día
Atenolol	-	-	6-9	Renal	50 a 200 mg/día [†]
Bisoprolol	-	-	9-12	50% renal	5 a 20 mg/día
Metoprolol	-	-	3-7	Hepática	50 a 200 mg dos veces al día
Metoprolol de larga duración	-	-	14-25	Hepática	25 a 400 mg
Esmolol	-	-	4,5 min	Esterasas eritrocíticas	Bolo de 500 μ g/kg 50 a 300 μ g/kg/min i.v.
β_1, β_2, α_2					
Labetalol	+	-	6	Hepática	200-600 mg dos veces al día
Carvedilol	-	+	6-10	Hepática	25-50 mg dos veces al día

*Presencia asociada habitualmente a mantenimiento o aumento de la frecuencia cardíaca; ausencia asociada a disminución de la frecuencia cardíaca.

[†]El atenolol puede usarse en personas de edad avanzada con una dosis inferior de 25 mg al día.

Tomado de Thérour P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

TABLA 62-13 PROPIEDADES DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO EN EL USO CLÍNICO

FÁRMACOS	DOSIS HABITUAL	SEMIVIDA DE ELIMINACIÓN (h)	EFECTO HEMODINÁMICO		EFECTOS SECUNDARIOS
			FC	RVP	
DIHIDROPIRIDINAS					
Nifedipino PA*	10 a 40 mg dos veces al día	10	↑↑	↓↓↓	Hipotensión, mareo, rubefacción, edema, estreñimiento
Nifedipino XL*	30 a 120 mg/día	24	↑	↓↓	
Amlodipino	2,5 a 10 mg/día	30-50	=	↓↓↓	Cefalea, edema
Felodipino	2,5 a 10 mg/día	11-16	↑	↓↓↓	Cefalea, mareo
Isradipino	2,5 a 10 mg dos veces al día	8	=	↓↓↓	Cefalea, cansancio
Nicardipino	20 a 40 mg tres veces al día	2-4	↑	↓↓↓	
Nicardipino SR*	30 a 60 mg dos veces al día	8-10	↑	↓↓	Cefalea, mareo, rubefacción, edema
Nisoldipino	10 a 40 mg/día	7-12	=	↓↓↓	Como el nifedipino
Nitrendipino	20 mg/día o dos veces al día	5-12	↑	↓↓↓	Como el nifedipino
OTROS					
Bepidil	200 a 400 mg/día	24-40	↓	↓	Arritmias, mareo, náuseas
Diltiacem	30 a 90 mg tres veces al día	4-6	↓	↓	Hipotensión, mareo, bradicardia, edema
Diltiacem CD*	120 a 540 mg/día	—	↓	↓	
Verapamilo	80 a 160 mg tres veces al día	3-8	↓	↓↓	
Verapamilo SR*	120 a 480 mg/día	—	↓	↓↓	Hipotensión, insuficiencia cardíaca, edema, bradicardia

*PA, XL, SR, CD: larga duración.

FC, frecuencia cardíaca; RVP, resistencia vascular periférica.

Tomado de Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. Cecil Textbook of Medicine. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

TABLA 62-14 USO CLÍNICO DE LA NITROGLICERINA Y LOS NITRATOS

	DOSIS	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	INDICACIÓN
NITROGLICERINA			
Sublingual o aerosol bucal	0,15 a 1,5 mg	Alivio de la angina	Antes del dolor o cuando empieza
Pomada	7,5 a 40 mg	8 a 12 h	Profilaxis de la angina
Transdérmica	0,1 a 0,8 mg/h	8 a 16 h	Profilaxis de la angina
Intravenosa	5 a 400 µg/h	Ininterrumpida; se aumentará la dosis en función de las necesidades	Dolor torácico recurrente, hipertensión sistémica, insuficiencia cardíaca izquierda
DINITRATO DE ISOSORBIDA			
Oral	5 a 40 mg tres veces al día	6 a 8 h	Profilaxis de la angina
MONONITRATO 5 DE ISOSORBIDA			
Oral	20 mg dos veces al día	8 a 12 h	Profilaxis de la angina
Oral, liberación lenta	30 a 240 mg/día	12 a 20 h	Profilaxis de la angina

Tomado de Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. Cecil Textbook of Medicine. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos extensa parecen obtener un beneficio en cuanto a supervivencia de la extensa cirugía de IDAC, en particular si también tienen diabetes, mientras que la ICP puede considerarse apropiada para el alivio de los síntomas, en particular en pacientes con enfermedad coronaria de uno o dos vasos. También conviene destacar, sin embargo, que los ensayos aleatorizados de cirugía de IDAC comparada con el tratamiento médico se realizaron hace más de 40 años, y que las posteriores mejoras tanto del tratamiento médico como de la cirugía de IDAC hacen que sea cada vez más difícil extrapolar aquellos datos iniciales a la práctica clínica contemporánea.

Comparación entre la ICP y el IDAC para la enfermedad coronaria multivaso

En la mayor parte de los ensayos aleatorizados de comparación entre ICP e IDAC en pacientes con enfermedad coronaria multivaso se excluyeron los pacientes con afectación significativa coronaria del tronco izquierdo, y se llevaron a cabo antes de que aparecieran las endoprótesis y otros avances de la tecnología de la ICP, incluidos los tratamientos médicos adyuvantes modernos que cada vez se utilizan más en la clínica. En pacientes con enfermedad de tres vasos grave o enfermedad de la coronaria principal izquierda aleatorizados a IDAC o ICP con endoprótesis liberadora de paclitaxel, el IDAC redujo significativamente el criterio de muerte cardíaca, IM recurrente y revascularización repetida en pacientes con enfermedad multivaso tratados con IDAC, especialmente en pacientes diabéticos. En un extenso ensayo aleatorizado

de pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica de múltiples vasos, pero estable, el IDAC redujo significativamente la mortalidad y el IM, así como el criterio de valoración compuesto de muerte, IM y accidente cerebrovascular, en comparación con la ICP, con un seguimiento hasta de 5 años. Además, un análisis conjunto de pacientes diabéticos demostró que la cirugía de IDAC es superior tanto a la ICP como al tratamiento médico óptimo en la reducción del criterio de valoración compuesto de muerte o IM en pacientes con cardiopatía isquémica estable con enfermedad coronaria de dos o tres vasos, durante un seguimiento de 5 años.

En resumen, en pacientes que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento intensivo, o que presentan isquemia sustancial o afectación arterial coronaria extensa, la revascularización con ICP o IDAC es apropiada para casos en los que fracasa el tratamiento médico óptimo. No obstante, si el objetivo de la revascularización es mejorar la supervivencia o reducir los episodios clínicos, la cirugía de IDAC es claramente superior a la ICP en pacientes sintomáticos con cardiopatía isquémica estable y que tienen una enfermedad anatómicamente más compleja, como la afectación de tres vasos o la enfermedad del tronco coronario principal izquierdo, así como en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria de múltiples vasos (v. tabla 62-11; cap. 64). Aunque la ICP parece proporcionar resultados de supervivencia equivalentes en pacientes de bajo riesgo (principalmente con enfermedad coronaria de uno o dos vasos), con frecuencia son necesarias intervenciones repetidas durante el seguimiento.

OTROS SÍNDROMES DE ANGINA

Angina variante o angina de Prinzmetal

El diagnóstico de angina variante o de Prinzmetal se basa en la documentación de una elevación pasajera del segmento ST durante un episodio de dolor torácico en ausencia de estenosis coronaria fija severa.¹⁶ Habitualmente, la angina de Prinzmetal se debe a un espasmo oclusivo sobre una estenosis coronaria que, por lo demás, no limita el flujo sanguíneo de forma significativa. Pero en algunos pacientes no se observan estenosis subyacentes. En algunos pacientes se han descrito el fenómeno de Raynaud y cefaleas migrañosas asociados, lo que indica que el síndrome puede formar parte de un trastorno vasoespástico más generalizado.

El malestar torácico aparece principalmente en reposo, aunque aproximadamente un tercio de los pacientes también pueden presentar dolor durante el ejercicio. El dolor muestra preferencia por despertar al paciente de madrugada, cuando empieza a aumentar la actividad simpática. Suele ser un síndrome cíclico con períodos de exacerbación con episodios repetidos de dolor torácico, que pueden durar segundos o más tiempo y ser intensos, alternando con períodos de síntomas escasos o nulos. Los síntomas suelen mejorar con la nitroglicerina. La elevación del segmento ST que acompaña al dolor implica isquemia transmural debido a la repentina oclusión total de una estenosis coronaria epicárdica no significativa en ausencia de circulación colateral adecuada. La rápida reperfusión posterior puede explicar la elevada prevalencia de arritmias graves con peligro para la vida.

La angiografía coronaria con provocación para evaluar el espasmo, con una inyección de acetilcolina en la coronaria afectada, por ejemplo, suele desencadenar el síndrome. Esta prueba es útil para establecer el diagnóstico y para evaluar la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con angiografía coronaria normal o casi normal, en quienes, por lo demás, el diagnóstico no está claro. En la angina de Prinzmetal se prefieren los antagonistas del calcio dihidropiridínicos (p. ej., amlodipino, de 5 a 10 mg por vía oral al día).

Angina microvascular con angiografía coronaria normal

Puede haber angina aunque las arterias coronarias sean normales, aun después de la provocación con acetilcolina. La mayoría de los pacientes con angina, pero sin enfermedad arterial coronaria obstructiva detectable, en la angiografía presentan anomalías coronarias ocultas, que pueden detectarse mediante RM cardíaca¹⁷ o un cateterismo cardíaco detallado. Esta prueba más detallada puede poner de manifiesto un aumento de la resistencia coronaria y la incapacidad de aumentar la resistencia coronaria y el flujo coronario en respuesta a estímulos como el ejercicio, la adenosina, el dipiridamol y la estimulación auricular.

Los síntomas suelen presentarse en reposo, a menudo asociados a la tensión emocional. Es frecuente que se alternen períodos de exacerbación con períodos sin síntomas. El síndrome es más frecuente en las mujeres, y algunos pacientes presentan una alteración de la percepción del dolor o hipersensibilidad a determinados estímulos.

El diagnóstico precisa de una documentación objetiva de la isquemia basada en las alteraciones del segmento ST y onda T, de una anomalía metabólica, de un defecto pasajero de la perfusión regional, de una nueva anomalía de la motilidad de la pared en el ecocardiograma o de una disfunción endotelial que limita la reserva del flujo sanguíneo. Las anomalías en la vasorreactividad dependiente del endotelio pueden asociarse a defectos de la perfusión miocárdica regional en las imágenes de SPECT y PET.

Los β -bloqueantes o los bloqueadores de los canales de calcio que reducen la frecuencia cardíaca pueden ser útiles, sobre todo en presencia de taquicardia relativa, hipertensión o reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el Holter. La nitroglicerina es capaz de aliviar los síntomas en aproximadamente el 50% de los pacientes, y en ocasiones también son útiles los nitratos de larga duración.

Normalmente el pronóstico es favorable y no es diferente al de la población general de la misma edad, en ausencia de enfermedad coronaria.¹⁸ Pero en algunos estudios se ha indicado que una respuesta isquémica al ejercicio se asocia a un aumento de la mortalidad.

Isquemia miocárdica silente

Hasta el 20% de los pacientes con cardiopatía isquémica pueden no presentar angina y se suele decir de ellos que presentan isquemia miocárdica silente. Algunos pacientes no presentan ningún síntoma aun con una enfermedad coronaria obstructiva, que puede ser grave. Otros presentan isquemia silente después de un IM previo documentado. La tercera forma, que es la más frecuente, se da en pacientes que muestran las formas habituales de la angina estable crónica, la angina inestable o la angina de Prinzmetal. Cuando se monitoriza a estos pacientes, que suelen presentar episodios de isquemia silente además de la isquemia sintomática, se dice que presentan *angina mixta*. Se calcula que presentan angina mixta aproximadamente un tercio de todos los pacientes tratados con angina, aunque se ha informado de una prevalencia todavía mayor en pacientes diabéticos. En estos pacientes, aproximadamente el 85% de los episodios de isquemia en régimen ambulatorio cursan con dolor torácico, y el 66% de los episodios de angina no se acompañan de depresión del segmento ST, lo que indica que la angina de pecho manifiesta es solo la «punta del iceberg». Los fármacos que reducen o anulan los episodios de isquemia sintomática también reducen o anulan los de isquemia silente.

PRONÓSTICO CON TRATAMIENTO ÓPTIMO

Los tratamientos modernos han mejorado el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica estable, hasta una tasa de mortalidad anual del 1 al 3% y una tasa de episodios isquémicos importantes del 1 al 2%. En la actualidad, la tasa de muerte de origen cardiovascular al cabo de 1 año es del 1,9% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,7-2,1), con una tasa de mortalidad por todas las causas del 2,9% (IC del 95%, 2,6-3,2) y una tasa del resultado combinado de muerte de origen cardiovascular, IM o ictus del 4,5% (IC del 95%, 4,2-4,8). Incluso en pacientes con angina resistente no candidatos a revascularización, el tratamiento médico actual se asocia a una mortalidad a 1 año de solo el 4% y a una mortalidad a 9 años del 30%.

La angina recurrente es una molestia ulterior frecuente en muchos pacientes con cardiopatía isquémica estable, aun en los inicialmente tratados satisfactoriamente con ICP. Aproximadamente el 30% de los pacientes siguen presentando angina una o más veces por semana, con limitación física y calidad de vida cada vez peores, y casi el 80% de los pacientes que inicialmente recibieron una ICP satisfactoria para la angina crónica siguen tomando uno o más antianginosos al cabo de 1 año. La rehabilitación con ejercicio puede incrementar ligeramente la capacidad de ejercicio, pero, por lo demás, no tiene implicaciones pronósticas claras.[■]

Los pacientes con angina crónica estable requieren seguimiento regular (en general, al menos cada 6-12 meses). En cada visita, se debe proceder a una anamnesis y una exploración física detalladas para diferenciar cualquier evolución importante, como:

- Un cambio en la actividad física.
- Cualquier cambio en la frecuencia, la gravedad o el patrón de la angina.
- Tolerancia y cumplimiento del régimen médico prescrito.
- Modificación de los factores de riesgo cardíaco.
- El desarrollo de afecciones concomitantes nuevas o agravadas.

Además de un perfil lipídico y una determinación de la glucemia, es necesario obtener un electrocardiograma si los medicamentos han cambiado, y una ecocardiografía y una electrocardiografía cuando hay nuevos datos aportados por la anamnesis o la exploración física. Sin embargo, en pacientes estables no es necesaria la vigilancia no invasiva de rutina.

La selección del tratamiento óptimo requiere un detallado conocimiento de los riesgos y beneficios potenciales de cada abordaje terapéutico. En pacientes con síntomas estables que no se han sometido a un ensayo adecuado de tratamiento médico (p. ej., de 8 a 12 semanas de tratamiento médico multifacético e intervenciones sobre el estilo de vida), un abordaje inicial con tratamiento agresivo e intervención sobre el estilo de vida se recomienda encarecidamente y es avalado por las guías de práctica clínica profesionales. Por último, es importante destacar que los resultados de ensayos aleatorizados que implican tanto farmacoterapia como revascularización han de individualizarse para pacientes específicos, en tanto que un enfoque multidisciplinar de la toma de decisiones clínicas permite asegurar que todas las opciones terapéuticas se analizan de forma plena y transparente, de modo que se ofrezcan a los pacientes las recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia más apropiadas, ajustadas al correspondiente nivel de riesgo sistémico y a los pertinentes datos anatómicos coronarios.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2015;372:1291-1300.
- A2. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Quality-of-life outcomes with anatomic versus functional diagnostic testing strategies in symptomatic patients with suspected coronary artery disease: results from the PROMISE randomized trial. *Circulation.* 2016;133:1995-2007.
- A3. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, et al. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (prospective multicenter imaging study for evaluation of chest pain). *Circulation.* 2017;135:2320-2332.
- A4. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, et al. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (prospective multicenter imaging study for evaluation of chest pain). *Circulation.* 2017;136:1993-2005.
- A5. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J.* 2019;40:180-186.
- A6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-2397.
- A7. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:1-13.
- A8. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, REDUCE-IT Investigators, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.
- A9. Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, et al. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2017;356:1-10.
- A10. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791-1800.
- A11. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391:205-218.
- A12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1319-1330.

- A13. Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, et al. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD011747.
- A14. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-1131.
- A15. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, CIRT Investigators, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med.* 2019;380:752-762.
- A16. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 2015;373:1937-1946.
- A17. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391:31-40.
- A18. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J.* 2018;39:2484-2493.
- A19. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381:629-638.
- A20. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2375-2384.
- A21. Mancini GBJ, Boden WE, Brooks MM, et al. Impact of treatment strategies on outcomes in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus according to presenting angina severity: A pooled analysis of three federally-funded randomized trials. *Atherosclerosis.* 2018;277:186-194.
- A22. Long L, Anderson L, Dewhurst AM, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with stable angina. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD012786.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

63

SÍNDROME CORONARIO AGUDO: ANGINA INESTABLE E INFARTO DE MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

RICHARD A. LANGE Y DEBABRATA MUKHERJEE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término *síndrome coronario agudo* (SCA) se utiliza para describir todo el espectro de la isquemia miocárdica (angina de pecho inestable) o el infarto (con o sin elevación concomitante del segmento ST). El paciente con *angina inestable* presenta un dolor torácico cardíaco de nueva aparición, que empeora (es decir, más intenso, prolongado o frecuente que los episodios previos de angina) o que se produce en reposo, *sin* datos serológicos de necrosis de miocitos –es decir, sin elevación de las concentraciones séricas de troponina o de la isoenzima MB de la creatina cinasa (CK-MB)–. Si el paciente presenta dolor torácico cardíaco *con* datos serológicos de necrosis miocárdica y sin elevación del segmento ST, se dice que presenta un *infarto de miocardio sin elevación del segmento ST* (IMSEST). Como quiera que la angina inestable y IMSEST se caracterizan por la ausencia de elevación del segmento ST, se conocen de manera conjunta como *SCA sin elevación del segmento ST* o SCASEST (fig. 63-1). Del paciente que presenta dolor torácico agudo de origen cardíaco, datos serológicos de necrosis miocárdica y elevación duradera (> 20 min) del segmento ST se dice que presenta un *infarto de miocardio con elevación del segmento ST* (IMEST) (cap. 64).

EPIDEMIOLOGÍA

Todos los años ingresan más de 1,2 millones de personas por SCA en EE. UU.; aproximadamente dos tercios presentan SCASEST. Más de la mitad de los que presentan SCASEST tienen más de 65 años, y casi la mitad son mujeres. El SCASEST es más frecuente en personas con uno o más factores de riesgo de aterosclerosis (cap. 46), vasculopatía periférica o un trastorno inflamatorio crónico, como artritis reumatoide, psoriasis o infección.

La mayoría de las personas que presentan SCA tienen el denominado SCA *primario*, que se desencadena por la rotura de una placa aterosclerótica coronaria, con la consiguiente agregación plaquetaria y formación de trombo que, a su vez, reduce el flujo sanguíneo en la arteria afectada. Con menor frecuencia se presenta el llamado SCA *secundario*, que se debe a un desequilibrio pasajero o continuo entre el aporte y la

demanda miocárdicos de oxígeno. Pueden causar reducciones sustanciales del aporte de oxígeno, por ejemplo, la hipotensión arterial sistémica grave, la anemia o la hipoxemia; pueden producir aumentos espectaculares de la demanda de oxígeno, la taquicardia, la hipertensión arterial sistémica grave o la tirotoxicosis. Si se piensa que una persona presenta un SCA secundario el tratamiento, debe dirigirse a corregir la causa subyacente.

BIOPATOLOGÍA

En casi todas las personas con SCASEST, el acontecimiento desencadenante es la rotura o la erosión de una placa aterosclerótica coronaria, con la consiguiente agregación plaquetaria y formación de trombo, que ocasionan una oclusión subtotal de la arteria afectada (IM de tipo 1).¹ En un paciente concreto con un buen suministro colateral de sangre en la región del miocardio regada por una arteria ocluida, la oclusión trombótica total de la arteria produce un SCASEST y no un IMEST.

Algunos pacientes presentan desequilibrio entre el aporte y la demanda del oxígeno miocárdico, por un proceso secundario distinto de la enfermedad arterial coronaria (IM de tipo 2). Por ejemplo, el vasoespasmio intenso de un segmento de una arteria coronaria, debido a disfunción endotelial (es decir, angina de Prinzmetal) o a la toma de fármacos (p. ej., cocaína, quimioterápicos o uno de los agonistas del receptor de serotonina «triptanos»), ocasiona el compromiso pasajero o continuo del flujo de sangre en una arteria coronaria, con el resultado de un SCASEST. La disección espontánea de una arteria coronaria, que se da sobre todo en mujeres gestantes antes o después del parto y en pacientes con vasculitis, puede producir un SCASEST.

Rotura de la placa

La rotura o la erosión de una placa aterosclerótica coronaria (cap. 47) es el acontecimiento inicial en la mayoría de los pacientes con SCASEST. Varios factores pueden intervenir en el deterioro de la cubierta fibrosa protectora que separa el ateroma que se encuentra dentro de la pared del vaso de la luz de la arteria coronaria. La inflamación local y sistémica, los factores mecánicos y los cambios anatómicos contribuyen a la transformación de una placa aterosclerótica estable en lo que se denomina una placa «vulnerable», cuya rotura desencadena la adherencia, la activación y la agregación plaquetarias, con la ulterior formación de un trombo.

El depósito de lipoproteínas de baja densidad oxidadas en la pared coronaria estimula una respuesta inflamatoria, que da lugar a la acumulación de macrófagos y linfocitos T en el límite de la placa. Estas células inflamatorias segregan citocinas (p. ej., factor de necrosis tisular, interleucina 1, interferón γ) que inhiben la síntesis y el depósito de colágeno, y enzimas (p. ej., metaloproteinasas de la matriz y catepsinas), que fomentan la degradación del colágeno y de la elastina, lo que hace que la cubierta fibrosa suprayacente sea vulnerable a la rotura.

La inflamación sistémica puede intervenir en la rotura de la placa, como se demuestra por la predisposición a presentar SCA de las personas con gingivitis crónica, artritis reumatoide e infección aguda o crónica. Muchas veces los estudios angiográficos y angioscópicos de las arterias coronarias de pacientes con SCA muestran ulceración y trombosis de placas en más de un punto, lo que apunta a la presencia de un proceso inflamatorio sistémico y difuso.

Parece que las características mecánicas y la localización de las placas coronarias influyen en su estabilidad. Por ejemplo, las cubiertas fibrosas delgadas tienen más probabilidades de erosionarse o de romperse que las gruesas. Los puntos con baja tensión de cizallamiento, como las bifurcaciones de los vasos, presentan una reducción de la producción de sustancias vasodilatadoras endoteliales (es decir, óxido nítrico y prostaciclina), aceleración de la acumulación de lípidos y de células inflamatorias, aumento de la degradación de la matriz extracelular y adelgazamiento de la cubierta fibrosa, todo lo cual contribuye a la inestabilidad de la placa.

El análisis histológico detallado de las placas ateroscleróticas en evolución pone de manifiesto una rica neovascularización a consecuencia de la liberación de péptidos angiogénicos como los factores de crecimiento de los fibroblastos, factores de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento placentario, oncostatina M y factor inducible por la hipoxia, que son segregados por los miocitos lisos, las células inflamatorias y las plaquetas. Esta neovascularización contribuye al crecimiento del ateroma y a la circulación de leucocitos, a la hemorragia en la placa y a su desestabilización.

Formación del trombo

Las plaquetas desempeñan un papel crucial en la biopatología del SCA. Tras la erosión o la rotura de una placa «vulnerable», las plaquetas circulantes se *adhieren* a las proteínas subendoteliales expuestas y después se *activan*. Con la activación, las plaquetas cambian su forma discoide por una estrellada, con lo que aumenta la superficie sobre la que puede producirse la formación de trombina. A continuación, las plaquetas liberan el contenido de sus gránulos intracelulares (es decir, tromboxano, serotonina, difosfato de adenosina [ADP], factor de von Willebrand, fibrinógeno) al entorno inmediato y fomentan la vasoconstricción focal del segmento arterial adyacente y la activación de las plaquetas vecinas. También aumentan el número de receptores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa en la superficie plaquetaria y la afinidad de estos por el fibrinógeno circulante. El resultado es la *agregación* plaquetaria, que se produce cuando el fibrinógeno se une

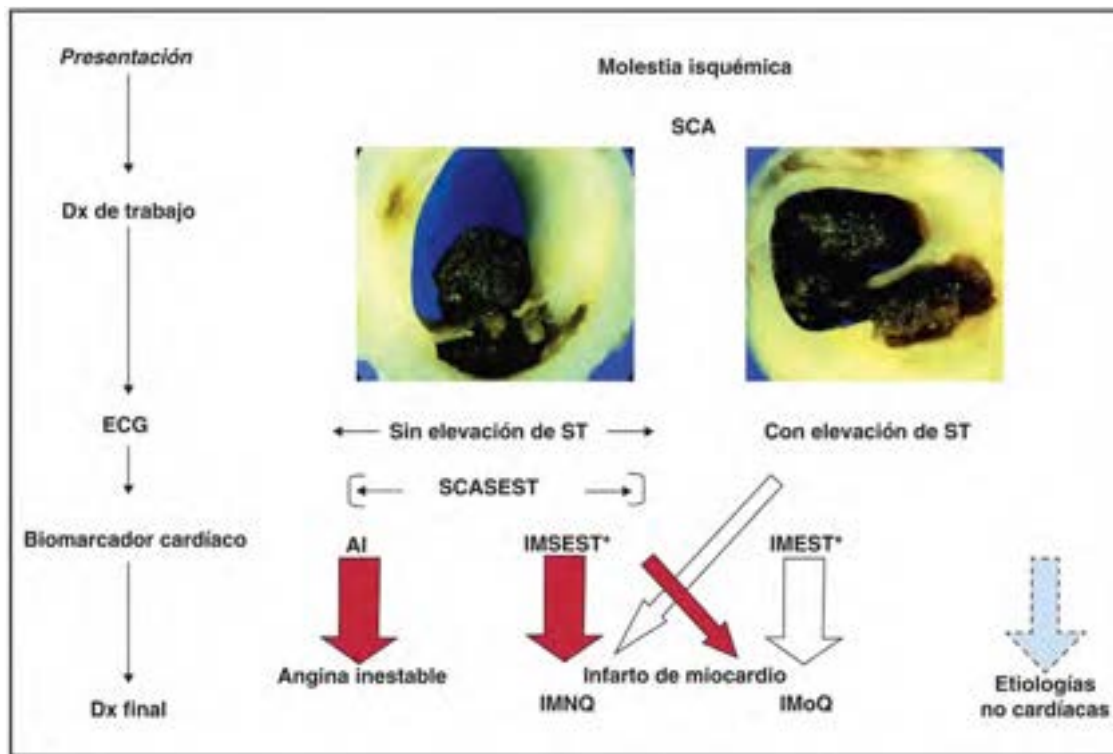


FIGURA 63-1. Síndrome coronario agudo (SCA). Hallazgos sintomáticos, morfológicos, electrocardiográficos (ECG) y serológicos en pacientes con diversos tipos de SCA. Los pacientes con SCA suelen quejarse de dolor torácico. Si la arteria coronaria afectada está totalmente ocluida por un trombo fresco (como se aprecia a la *derecha*), el ECG del paciente muestra elevación del segmento ST; después aumentan los biomarcadores cardíacos y se emite el diagnóstico de infarto de miocardio con elevación del segmento T (IMEST). En algunos casos, la elevación inicial del ST puede producir infarto de miocardio sin onda Q. Si la arteria coronaria implicada está parcialmente ocluida por un trombo reciente (mostrado a la *izquierda*), el ECG del paciente no muestra elevación del segmento ST. Cuando los biomarcadores cardíacos no están elevados, el paciente es diagnosticado de angina inestable (AI). Si los biomarcadores cardíacos se mantienen negativos o no están elevados durante la hospitalización, se mantiene el diagnóstico de angina inestable. En el caso de que estén elevados, el paciente es diagnosticado de IM sin elevación del segmento ST (IMSEST). La mayoría de los pacientes que presentan IMSEST desarrollan infarto de miocardio sin onda Q (IMNQ), aunque algunos desarrollan infarto de miocardio con onda Q (IMoQ). Dx, diagnóstico.

a los receptores de la GPIIb/IIIa de las plaquetas adyacentes, formando un «tapón plaquetario».

Con la formación del tapón plaquetario, el sistema de la coagulación se activa y genera trombina, que es un potente estimulador de la activación y la agregación de las plaquetas. Además, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, que se incorpora al trombo. La oclusión coronaria subtotal por este trombo rico en plaquetas compromete el flujo sanguíneo en la arteria afectada, lo que ocasiona un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno en los miocitos abastecidos por la arteria. La embolización distal de los trombos ricos en plaquetas desde el punto de rotura de la placa contribuye a reducir el flujo sanguíneo. Si el desequilibrio entre el aporte y la demanda es pasajero, los miocitos afectados sufren isquemia pero no mueren, porque la isquemia no dura lo suficiente como para causar necrosis. Habitualmente, el paciente se queja de dolor torácico de origen cardíaco en reposo, pero no presenta datos serológicos de necrosis miocárdica, es decir, elevación de las concentraciones séricas de troponina o de CK-MB, por lo que recibe el diagnóstico de *angina inestable*. Pero si el desequilibrio dura lo suficiente, los miocitos isquémicos empiezan a morir y se produce un infarto. El paciente suele quejarse de dolor torácico de origen cardíaco en reposo, y los datos serológicos de necrosis miocárdica confirman el diagnóstico de *IMSEST*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas

El paciente con SCASEST suele quejarse de presión retroesternal, constricción o pesadez, que puede ser intermitente y recurrente o persistente (cap. 45). Si los episodios son intermitentes y recurrentes, cada uno puede durar entre unos minutos y varias horas. El dolor torácico puede irradiarse al brazo izquierdo, al cuello o a la mandíbula, y acompañarse de diaforesis, náuseas, dolor abdominal, disnea o síncope.

No son excepcionales las presentaciones atípicas del SCASEST con malestar torácico agudo o vago, dolor epigástrico, indigestión repentina, cansancio inexplicado o disnea. Estas molestias atípicas se observan con frecuencia en pacientes jóvenes (de 25 a 40 años de edad) y ancianos (> 75 años de edad), mujeres y pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o demencia.

Exploración física

Muchas veces, los hallazgos de la exploración del paciente con SCASEST son normales. A veces, el episodio de SCASEST se acompaña de datos de disfunción ventricular

izquierda (cap. 52), como estertores basales o un galope ventricular, hipotensión o hipoperfusión periférica, o aparecer poco después. Un objetivo importante de la exploración física es descartar otras posibles causas de los síntomas, incluidas causas no cardíacas (p. ej., costochondritis, neumotórax, embolia pulmonar, neumonía) y causas cardíacas no atribuibles a isquemia miocárdica (dissección aórtica, pericarditis, hipertensión arterial sistémica grave, arritmias; cap. 45). Por eso las diferencias de la presión arterial entre las extremidades superiores y las inferiores, la reducción de los ruidos pulmonares, los roces pericárdicos y el dolor al palpar el esternón apuntan a diagnósticos distintos del SCASEST. Otros hallazgos de la exploración física, como la elevación de presión arterial, taquicardia, palidez o aumento de la sudoración o temblor, apuntan a trastornos precipitantes, como la hipertensión no controlada (cap. 70), las arritmias (caps. 58 y 59), la anemia (cap. 149) o la tirotoxicosis (cap. 213).

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con sospecha de SCA deben evaluarse cuanto antes porque un diagnóstico rápido y preciso permite iniciar el tratamiento adecuado en el momento oportuno, lo que puede reducir la tasa de complicaciones. La evaluación inicial debe dirigirse a determinar si los síntomas del paciente están causados probablemente por isquemia miocárdica, infarto de miocardio (IM) o algún otro trastorno. La probabilidad del SCA puede calcularse a partir de la anamnesis, la exploración física y el electrocardiograma (ECG). Si se trata de un problema agudo, la presencia o la ausencia de los factores de riesgo de aterosclerosis tradicionales es mucho menos importante para determinar la presencia o la ausencia de SCA que los síntomas del paciente, los hallazgos del ECG y los datos serológicos de necrosis miocárdica. Por eso, estos factores de riesgo a largo plazo no son esenciales para determinar si el paciente precisa evaluación, hospitalización o tratamiento por SCA. Las circunstancias que aumentan la probabilidad de que el paciente sintomático esté teniendo isquemia miocárdica o IM son la edad avanzada, la diabetes mellitus, la vasculopatía extracardíaca y el dolor torácico que se irradia al brazo izquierdo, el cuello o la mandíbula como síntoma de presentación. Es muy probable que se trate de isquemia miocárdica si los síntomas de angina se acompañan de alteraciones del ECG (es decir, ondas Q, depresión del segmento ST o elevación ≥ 1 mm o inversión de la onda T en varias derivaciones precordiales o elevación de la concentración sérica de troponina o de la CK-MB).

Es probable que en un paciente con enfermedad coronaria conocida los síntomas típicos se deban a isquemia miocárdica o a IM antes que a otra causa, sobre todo si el

paciente confirma que sus síntomas se parecen a los de episodios anginosos anteriores. A la inversa, es poco probable que un paciente joven con ECG normal sin factores de riesgo de aterosclerosis presente un SCA, aunque se queje de dolor torácico con datos compatibles con isquemia o infarto.

Si se sospecha un SCA, es importante preguntar por el consumo de cocaína y metanfetaminas, sobre todo en pacientes menores de 40 años de edad o con pocos factores de riesgo de aterosclerosis tradicionales. Estos fármacos pueden aumentar la demanda miocárdica de oxígeno y a la vez reducir el aporte de oxígeno, por el vasoespasmo y la trombosis causados. Si se sospecha que la causa de un SCA son las drogas o que pueden haber contribuido, se considerará la posibilidad de pedir un análisis de orina.

Electrocardiograma

Un ECG, que debe obtenerse e interpretarse en los primeros 10 min o antes desde la llegada del paciente al centro, es particularmente valioso si se obtiene durante un episodio sintomático. Si el paciente presenta elevación persistente (> 20 min) del segmento ST, debe iniciarse la reperfusión cuanto antes (cap. 64). Las alteraciones transitorias del segmento ST que aparecen durante un episodio sintomático en reposo y desaparecen cuando el paciente está asintomático son muy indicativas de SCASEST. Hasta el 50% de los pacientes con SCASEST presentan depresión (o elevación transitoria) del segmento ST y anomalías de la onda T.

Un ECG completamente normal no descarta la posibilidad de SCASEST; de hecho, aproximadamente el 5% de los pacientes que reciben el alta en urgencias y terminan por recibir un diagnóstico de SCA presentan un ECG normal. Muchas veces la isquemia o el infarto en el territorio de la arteria coronaria circunfleja izquierda escapan a la detección con un ECG de 12 derivaciones convencional, pero se puede detectar con derivaciones derechas (V_4R y V_3R) o posteriores (de V_7 a V_9). En un paciente con un ECG normal han de obtenerse de manera sistemática ECG seriados (p. ej., a intervalos de 15-30 min durante la primera hora) y durante los episodios sintomáticos, comparándose con los anteriores para identificar nuevas anomalías del segmento ST o la onda T. A menudo la inversión profunda (> 2 mm) y simétrica de la onda T en las derivaciones de la pared anterior se asocia a una estenosis hemodinámicamente significativa del tronco o la arteria coronaria descendente anterior izquierda.

Biomarcadores séricos

Por desgracia, la anamnesis inicial, la exploración física y el ECG por sí solos no permiten confirmar o descartar un SCA.² En comparación, los modernos análisis de alta sensibilidad pueden detectar la troponina (cap. 64) en sangre a las 2 h del comienzo de los síntomas en pacientes con IM sin elevación del segmento ST.¹ Una concentración de troponina de alta sensibilidad indetectable en la presentación en el hospital reduce la probabilidad de IM agudo a menos del 1%³ y permite identificar a dos tercios de los pacientes de muy bajo riesgo que pueden ser enviados a casa en condiciones seguras.⁴ Con análisis convencionales, las elevaciones de troponina suelen ser detectables a partir de las 4 h siguientes a la necrosis miocárdica, aunque en algunas personas no se detectan hasta pasadas 8 h. Dado que un único resultado negativo de troponina no basta para descartar el IM en pacientes con síntomas recientes, los casos sospechosos de IM se someten a observación, en urgencias o en una unidad de evaluación del dolor torácico, con repetición de la medición de troponina (y del ECG), de 3 a 6 h después del comienzo de los síntomas o cada vez que se reproduzca el dolor torácico. Las concentraciones de troponina sérica también ayudan a estratificar el riesgo de todos los pacientes con SCA a su llegada al hospital.

Dichas concentraciones pueden medirse con instrumentos de diagnóstico inmediato informatizados a la cabecera del enfermo o con equipos manuales que permitan obtener datos cualitativos rápidamente. La ventaja de los sistemas rápidos, que reducen el tiempo de espera, debe contrastarse con su precio, que es mayor, y con la necesidad de un estricto control de calidad. Además, los resultados de estos aparatos son cualitativos o semicuantitativos y dependen del observador, mientras que el laboratorio central emite información cuantitativa más precisa sobre las concentraciones de los biomarcadores.

Pruebas no invasivas

Una radiografía de tórax identifica causas pulmonares de dolor torácico y un mediastino ensanchado en la disección aórtica (cap. 69). Si se considera que un paciente tiene poca probabilidad de presentar SCA (en función de la anamnesis, la exploración física, el ECG y los biomarcadores séricos), debe hacerse la oportuna prueba de esfuerzo (cap. 45). Aunque la prueba de esfuerzo no permite asegurar ni descartar absolutamente la presencia de enfermedad coronaria, tiene la ventaja de definir también la tolerancia al ejercicio del paciente, lo que facilita la individualización de las decisiones terapéuticas. Por otro lado, la angiografía coronaria con TC multidetector, de elevado valor predictivo negativo (> 98%) para descartar enfermedad coronaria cuando se efectúa y se interpreta en centros experimentados, ayuda a reducir las hospitalizaciones cuando hay hallazgos normales en urgencias en pacientes con riesgo bajo o intermedio de posible SCA. No obstante, la angiografía con tomografía computarizada no tiene valor incremental en pacientes con prueba de troponina negativa y ECG no isquémico.⁵ A la inversa, si se

piensa que un paciente tiene riesgo alto de SCA y sigue presentando dolor torácico isquémico típico con alteraciones del ECG o elevación de los biomarcadores cardíacos, no debe prescribirse prueba de esfuerzo ni angiografía coronaria con TC, sino que, antes de la prueba de esfuerzo, se ha de realizar una angiografía coronaria o aplicar tratamiento médico hasta eliminar los síntomas.

Un ecocardiograma puede ser útil en el paciente con dolor torácico si el ECG no es diagnóstico (es decir, mínimas alteraciones del segmento ST o de la onda T). Si se observa hipocinesia o acinesia del ventrículo izquierdo durante un episodio de dolor torácico que mejora al desaparecer los síntomas, es probable que se trate de isquemia miocárdica. En el paciente con inversión de la onda T anterior con etiología incierta, la hipocinesia de la pared anterior del ventrículo izquierdo apunta a que la alteración de la onda T se debe a estenosis grave de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. La ecocardiografía puede ayudar a evaluar e identificar otras causas de dolor torácico, como miocarditis (cap. 54), disección aórtica (cap. 69) o embolia pulmonar (cap. 74), por lo que se recomienda en pacientes cuyo diagnóstico es incierto.

Angiografía coronaria

Debe realizarse una angiografía coronaria (cap. 51) si se sospecha que el paciente corre alto riesgo de muerte, IM o isquemia recurrente en los días, semanas y meses siguientes (v. más adelante); si tiene isquemia miocárdica espontánea o inducible a pesar del tratamiento médico adecuado, o si tiene una presentación clínica confusa o difícil y la ulterior evaluación no invasiva no es concluyente. Los resultados de la angiografía ayudan a determinar si procede realizar la revascularización y, en su caso, si debe intentarse mediante un injerto de derivación de arteria coronaria o una intervención coronaria percutánea (ICP) (cap. 65).

En pacientes con SCASEST, la angiografía coronaria demuestra un estrechamiento importante del tronco izquierdo en aproximadamente el 15% de los pacientes, de las tres coronarias epicárdicas principales en aproximadamente el 30-35% de los pacientes, en dos de las tres arterias epicárdicas cerca del 20-30% de los pacientes, y de una sola en el 20-30%. Aproximadamente el 15% de los pacientes no presentan estrechamiento coronario de importancia hemodinámica. Es probable que la magnitud de la enfermedad coronaria sea menor en las mujeres con SCASEST que en los hombres, y habitualmente la afectación sea mayor en los pacientes con IMSEST que en los pacientes con angina inestable.

Habitualmente, la lesión coronaria responsable del SCASEST (la llamada lesión responsable) es asimétrica o excéntrica, con bordes festoneados o sobresalientes y una base o cuello estrechos. Estos datos angiográficos son reflejo de la rotura de la placa y la formación del trombo. Aunque solo se aprecia claramente un trombo en la angiografía de un tercio de los pacientes con SCASEST, la angioscopia coronaria muestra rotura de la placa con trombo en la mayor parte de los casos. Es interesante señalar que muchas veces la lesión que da origen al SCA no presenta una estenosis grave si se evalúa en angiografías realizadas recientemente; de hecho, dos tercios de las lesiones responsables presentaban antes un estrechamiento del diámetro de la luz inferior al 50% (y, por lo tanto, no se hubieran considerado adecuadas para la revascularización).

Evaluación y clasificación del riesgo

La evaluación inicial del paciente con sospecha de SCA debe centrarse en la evaluación de su riesgo de presentar un acontecimiento isquémico cardíaco agudo (muerte, IM o isquemia recurrente).⁵ Los pacientes considerados de bajo riesgo de episodio isquémico cardíaco pueden ser observados en una unidad de dolor torácico durante varias horas, con repetición de la determinación de troponina y el ECG. Si los hallazgos de esa breve evaluación son normales, el paciente puede recibir el alta, y proseguir su evaluación en régimen ambulatorio. Por el contrario, los pacientes cuyo riesgo no sea bajo deben ingresar para su evaluación y tratamiento. La disponibilidad de pruebas de troponina cardíaca de alta sensibilidad ha influido significativamente en el triaje inicial de pacientes con síntomas indicativos de SCA (fig. 63-2).⁶ Al realizar esta valoración, la mayor seguridad la proporcionan la observación continuada o el ingreso de pacientes con prueba de troponina positiva en la presentación o en pruebas seriadas, con evidencia de isquemia en el ECG o con síntomas indicativos de reanudación de una enfermedad coronaria previa.⁷

Una vez hecha la clasificación inicial, las intervenciones terapéuticas se basan en contrapesar el riesgo de presentar acontecimientos adversos en las horas, días, semanas y meses siguientes, teniendo en cuenta la puntuación de riesgo Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) o del algoritmo de evaluación de riesgo Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) frente al riesgo de que el tratamiento médico intensivo ocasione una complicación hemorrágica (tabla 63-1) o de que un procedimiento cardíaco invasivo provoque un acontecimiento adverso. El tratamiento del paciente se adaptará a esta evaluación inicial, para minimizar la probabilidad de que se produzcan acontecimientos adversos.

Aunque los marcadores séricos de necrosis miocárdica suponen solo una de las variables de riesgo TIMI o GRACE, parece que la mera presencia de esta variable permite designar al paciente como de «alto riesgo». Pero aunque la elevación de los marcadores



FIGURA 63-2. Triaje inicial de pacientes con síntomas indicativos de síndrome coronario agudo (SCA) con pruebas de troponina cardíaca de alta sensibilidad. GRACE, puntuación del Global Registry of Acute Coronary Events; hs-cTn, troponina cardíaca de alta sensibilidad; LSN, límite superior del rango normal, percentil 99 de controles sanos. ^aCambio de Δ , dependiente de la prueba. La hs-cTn altamente anómala define valores por encima de 5 veces el límite superior del rango normal. (Adaptado de Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology [ESC]. *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.)

séricos indica necrosis, no informa sobre su causa: en algunos sujetos se produce necrosis miocárdica por enfermedades distintas de la enfermedad coronaria (p. ej., embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión o taquicardia grave, anemia, sepsis). Así, al evaluar al paciente con posible SCA, la elevación de los marcadores cardíacos debe evaluarse junto con otras variables.

La edad se asocia a una mayor incidencia de acontecimientos de isquemia cardíaca relacionados con el SCA y de complicaciones del tratamiento médico intensivo y de las intervenciones cardíacas invasivas. Aunque los ancianos presentan un aumento del riesgo de presentar estas complicaciones relacionadas con el tratamiento, el beneficio absoluto y relativo que obtienen del tratamiento intensivo es mayor que el que obtienen las personas de menos edad. Aparte de esta primera evaluación del riesgo, se evaluarán y se tendrán en cuenta la situación médica y cognitiva general del paciente con SCA, su esperanza de vida y, lo más importante, las preferencias personales.

Diagnósticos diferenciales

Varios trastornos cardíacos y no cardíacos, algunos de los cuales pueden poner en peligro la vida del paciente, pueden parecerse al SCASEST. El paciente con embolia pulmonar (cap. 74) suele quejarse de disnea y dolor torácico, y puede presentar alteraciones del ECG y elevación de la concentración sérica de troponina. También hay que pensar en la disección aórtica (cap. 69) y descartarla, porque los tratamientos del SCASEST están contraindicados en los pacientes que la presentan. El ictus (cap. 379) y la hemorragia subaracnoidea (cap. 380) pueden acompañarse de alteraciones del ECG, anomalías segmentarias de la motilidad de la pared del ventrículo izquierdo y elevación de las concentraciones séricas de los biomarcadores. Trastornos cardíacos crónicos subyacentes, como las valvulopatías (es decir, la estenosis y la insuficiencia aórticas) y la miocardiopatía hipertrófica (cap. 54) pueden asociarse a síntomas similares a los del SCASEST, elevación de las concentraciones séricas de biomarcadores y alteraciones del ECG. Muchas veces la miocarditis (cap. 54), la pericarditis (cap. 68) y la miopericarditis ocasionan dolor torácico que se parece a la angina, alteraciones del ECG y elevación de las concentraciones séricas de los biomarcadores. Estos trastornos suelen ir precedidos o acompañados por algo parecido a una gripe o por una infección de las vías respiratorias superiores. Los pacientes con «miocardiopatía de estrés» (síndrome de *takotsubo*) suelen presentar dolor torácico, anomalías del segmento ST y ondas T invertidas profundas, con leves elevaciones de las concentraciones séricas de biomarcadores (cap. 54).

trombo y estabilizar la placa «vulnerable». Los antianginosos como la nitroglicerina (v. tabla 62-14), los bloqueantes β -adrenérgicos (v. tabla 62-12) y los antagonistas del calcio (v. tabla 62-13) afectan favorablemente al aporte y la demanda miocárdicos de oxígeno, por lo que evitan que se repita la isquemia. Los antiplaquetarios y antitrombóticos retrasan la propagación del trombo, y las estatinas fomentan la estabilización de la placa.

Una vez establecido el nivel de riesgo del paciente con SCA, el tratamiento se inicia y se ajusta al riesgo de que el paciente sufra un episodio cardíaco isquémico posterior o una complicación relacionada con el tratamiento (tabla 63-2).⁸ Por ejemplo, el paciente que se considera con bajo riesgo de episodio isquémico subsiguiente no se beneficia del tratamiento antitrombótico intensivo o la angiografía coronaria y la revascularización de rutina. En cambio, en pacientes considerados con alto riesgo de episodio isquémico, el tratamiento óptimo –incluidas la angiografía y la revascularización coronarias, si procede– induce una reducción del 20-40% del riesgo de isquemia recurrente e IM, y una de alrededor del 10% de la mortalidad, con un retraso del IM recurrente o la muerte del orden de 18 meses.⁹ Un abordaje invasivo también parece preferible en pacientes de más de 75 años.¹⁰

Todos los pacientes con SCASEST, con independencia del nivel de riesgo, deben recibir inmediatamente antianginosos, antiplaquetarios y una estatina, salvo contraindicaciones. Los pacientes de bajo riesgo deben recibir también heparina no fraccionada sin intensificar el tratamiento anticoagulante, porque este aumenta el riesgo de hemorragia sin reducir más el riesgo de un acontecimiento cardíaco isquémico. La angiografía coronaria y la revascularización sistemáticas no aportan beneficio y deben reservarse para pacientes con recurrencia de la isquemia a pesar del tratamiento médico intensivo.

Por el contrario, los pacientes del alto riesgo deben recibir antianginosos, antiplaquetarios, una estatina, anticoagulación intensiva y una angiografía coronaria seguida por revascularización (si está indicada). Si la anatomía coronaria es adecuada, la revascularización reduce la incidencia de isquemia y la recurrencia del IM, y en determinados pacientes (v. más adelante), también mejora la supervivencia.

Tratamiento antianginoso Nitroglicerina

La nitroglicerina (v. tabla 62-14), que es un venodilatador en dosis bajas y un dilatador arteriolar en dosis más altas, puede impedir la recurrencia de la isquemia en pacientes con angina inestable, pero no se han hecho estudios con potencia estadística suficiente para determinar si reduce el riesgo de IM en esta población de pacientes. En pacientes que se quejan de síntomas recurrentes debe administrarse nitroglicerina por vía sublingual o con pulverizador bucal (0,3-0,6 mg). Los pacientes con dolor torácico mantenido o recurrente deben recibir nitroglicerina por vía intravenosa (5-10 μ g/min por sistemas de infusión no absorbible), aumentando la dosis de 10 en 10 μ g/min hasta que los síntomas se resuelvan o hasta que aparezcan efectos adversos. Los efectos adversos

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos del tratamiento del paciente con SCASEST son impedir la recurrencia de la isquemia mediante la corrección del desequilibrio entre el aporte y la demanda miocárdicos de oxígeno; impedir la propagación del

TABLA 63-1 VARIABLES DE RIESGO DE ACONTECIMIENTOS ISQUÉMICOS Y DE COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS**VARIABLES DE RIESGO QUE PREDICEN LA MUERTE, EL INFARTO DE MIOCARDIO O LA ISQUEMIA RECURRENTE****Puntuación según Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)***

Edad > 65 años
 Tres o más factores de riesgo de aterosclerosis
 Enfermedad coronaria (angiografía coronaria o infarto de miocardio previos)
 Dos o más episodios de dolor torácico anginoso en las 24 h previas a la hospitalización
 Uso de ácido acetilsalicílico en los 7 días previos a la hospitalización
 Desviación del segmento ST \geq 0,5 mV
 Elevación de las concentraciones séricas de troponina o CK-MB

Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)[†]

Edad
 Clasificación funcional de insuficiencia cardíaca (Killip)
 Frecuencia cardíaca
 Presión arterial sistólica
 Desviación del segmento ST
 Paro cardíaco durante la presentación
 Concentración sérica de creatinina
 Elevación de los marcadores séricos de necrosis miocárdica

FACTORES DE RIESGO DE COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DEL TRATAMIENTO INTENSIVO[‡]

Sexo femenino
 Edad avanzada
 Insuficiencia renal
 Peso corporal bajo
 Taquicardia
 Presión arterial sistólica (alta o baja)
 Anemia
 Diabetes mellitus

*Las personas con tres o más de estas variables se consideran de «alto riesgo», mientras que quienes presentan ninguna, una o dos se consideran de «bajo riesgo». (Tomado de Diez JG, Cohen M. Balancing myocardial ischemic and bleeding risks in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009;103:1396-1402.)

[†]A cada variable se le asigna una puntuación numérica basada en su valor específico, y las ocho puntuaciones se suman para obtener una puntuación total, que se compara con un nomograma de referencia para determinar el riesgo del paciente. La herramienta de aplicación GRACE está disponible en www.outcomes-umassmed.org/grace. (Tomado de Brieger D, Fox KA, Fitzgerald G, et al. Predicting freedom from clinical events in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart.* 2009;95:888-894.)

[‡]El riesgo de hemorragia se puede calcular con la herramienta www.crusadebleedingscore.org. (Tomado de Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE [Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines] Bleeding Score. *Circulation.* 2009;119:1873-1882.)

más frecuentes de la nitroglicerina son cefalea, náuseas, mareo, hipotensión y taquicardia refleja.

Se puede evitar la tolerancia de los nitratos dejando de administrarlos durante un período corto. No debe administrarse nitroglicerina al paciente que ha recibido un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (es decir, sildenafil, tadalafil o vardenafilo) en las 24-48 h previas, porque puede producir hipotensión grave.

Bloqueantes β -adrenérgicos

Los bloqueantes β -adrenérgicos reducen los síntomas y el riesgo de IM en pacientes con SCA que no se encuentran previamente en tratamiento con ellos en el momento del ingreso en el hospital. En pacientes normotensos sin dolor torácico ni taquicardia y sin contraindicaciones para los bloqueantes β -adrenérgicos debe administrarse metoprolol en una dosis inicial de 25-50 mg por vía oral cada 6-8 h, aumentando la dosis (hasta 100 mg dos veces al día) en función de las necesidades para controlar la frecuencia cardíaca, la presión arterial y los síntomas. En pacientes de alto riesgo y en pacientes con taquicardia o elevación de la presión arterial sistémica, el metoprolol se administrará inicialmente por vía intravenosa (tres bolos de 5 mg cada uno con 5 min de diferencia), y después de administrará una dosis oral. Un objetivo razonable es que la frecuencia cardíaca sea de 50-60 latidos/min.

No deben administrarse bloqueantes β -adrenérgicos a pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, hipotensión, inestabilidad hemodinámica o bloqueo auriculoventricular avanzado. Como la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o vasculopatía periférica toleran los bloqueantes β -adrenérgicos sin problema, estos trastornos no deben impedir automáticamente su uso.

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio, que producen vasodilatación arterial, aumentan el flujo sanguíneo coronario y reducen la presión arterial sistémica. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, como el diltiacem y el verapamilo, reducen la frecuencia cardíaca y se recomiendan en pacientes en los que estén contraindicados los bloqueantes β -adrenérgicos o que presenten síntomas persistentes o recurrentes a pesar del tratamiento con nitroglicerina o con un bloqueante β -adrenérgico. El antagonista del calcio preferido es el diltiacem oral (30-90 mg cuatro veces al día del preparado de corta duración o hasta 360 mg una vez al día del preparado de larga duración), porque reduce la incidencia de isquemia miocárdica y de recurrencia del IM en pacientes con SCAEST. El diltiacem está contraindicado en pacientes con disfunción sistólica del VI o con congestión vascular pulmonar. Hay que tener cuidado cuando se combina un bloqueante β -adrenérgico con el diltiacem, porque pueden actuar de manera sinérgica y deprimir la función sistólica del VI y la conducción en los nódulos sinusal y auriculoventricular. No debe administrarse nifedipino de corta duración a pacientes con SCA, salvo que ya reciban un bloqueante β -adrenérgico, porque aumenta el riesgo de muerte. No se han definido los riesgos y las ventajas de las dihidropiridinas de larga duración en pacientes con SCAEST.

Antiplaquetarios

Los pacientes con SCA han de recibir tratamiento antiplaquetario (ácido acetilsalicílico [AAS] y un inhibidor del receptor de ADP) de forma aguda y hasta 1 año, salvo que sean alérgicos al AAS o padezcan hemorragia activa.⁹ En

TABLA 63-2 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

TRATAMIENTO	INICIO	DURACIÓN	DOSIS, VÍA Y DURACIÓN	VENTAJAS EN COMPARACIÓN CON PLACEBO (REDUCE LA INCIDENCIA DE...)
PACIENTE DE BAJO RIESGO				
Antianginoso				
bloqueante β -adrenérgico*	En 24 h	Hospitalización \pm indefinidamente	Metoprolol, 25-50 mg por vía oral dos veces al día ajustado hasta 100 mg dos veces al día, o atenolol, 50-100 mg al día por vía oral	Isquemia recurrente
Nitroglicerina	Inmediatamente	Hospitalización \pm indefinidamente	0,3 a 0,6 mg por vía sublingual o 5 a 10 μ g/min i.v. inicialmente, que se aumenta de 10 en 10 μ g/min cada 5 min	No se ha estudiado
Diltiacem o verapamilo [†]	Inmediatamente	Hospitalización \pm indefinidamente	30 a 90 mg por vía oral cuatro veces al día o hasta 360 mg de preparado oral de larga duración al día	IM, isquemia recurrente
Hipolipemiente				
Estatina	Inmediatamente	Indefinidamente	Atorvastatina, 40-80 mg o rosuvastatina, 20-40 mg al día por vía oral	Isquemia recurrente
Antiplaquetario				
Ácido acetilsalicílico	Inmediatamente	Indefinidamente	Dosis inicial de 162 a 325 mg por vía oral; posteriormente, 81 mg al día por vía oral	Muerte, IM
Clopidogrel	Inmediatamente	1 a 12 meses	Dosis inicial de 300 mg por vía oral; posteriormente, 75 mg al día por vía oral	IM, isquemia recurrente

TABLA 63-2 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO (cont.)

TRATAMIENTO	INICIO	DURACIÓN	DOSIS, VÍA Y DURACIÓN	VENTAJAS EN COMPARACIÓN CON PLACEBO (REDUCE LA INCIDENCIA DE...)
Anticoagulante				
Heparina no fraccionada	Inmediatamente	2 a 5 días	Bolo i.v. de 60 U/kg; posteriormente, 12 U/kg/h i.v. ajustada hasta alcanzar un TTPa de 50 a 70 s	Muerte o IM (combinado)
PACIENTE DE ALTO RIESGO				
Antianginoso				
Bloqueante β -adrenérgico*	En 24 h	Hospitalización \pm indefinidamente	Metoprolol, 25-50 mg por vía oral dos veces al día ajustado hasta 100 mg dos veces al día, o atenolol, 50-100 mg al día por vía oral	Muerte, IM, isquemia recurrente
Nitroglicerina	Inmediatamente	Hospitalización \pm indefinidamente	0,3 a 0,6 mg por vía sublingual o 5 a 10 μ g/min i.v. inicialmente, que se aumenta de 10 en 10 μ g/min cada 5 min	No se ha estudiado
Diltiacem o verapamilo [†]	Inmediatamente	Hospitalización \pm indefinidamente	30 a 90 mg por vía oral cuatro veces al día o hasta 360 mg de preparado oral de larga duración al día	IM, isquemia recurrente
Hipolipidemiante				
Estatina	Antes del alta del hospital	Indefinidamente	Atorvastatina, 40-80 mg o rosuvastatina, 20-40 mg al día por vía oral	Isquemia recurrente
Antiplaquetario				
Ácido acetilsalicílico y Clopidogrel o Prasugrel o Ticagrelor	Inmediatamente	Indefinidamente	Dosis inicial de 162 a 325 mg por vía oral; posteriormente, 81 mg por vía oral	Muerte, IM
	Inmediatamente	\geq 12 meses	Dosis inicial de 300-600 mg por vía oral; posteriormente, 75 mg al día por vía oral	IM, isquemia recurrente
	En el momento de la ICP	\geq 12 meses	Dosis inicial de 60 mg por vía oral, posteriormente 10 mg al día por vía oral	Muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular (combinado) [‡]
	Inmediatamente	\geq 12 meses	Dosis inicial de 180 mg por vía oral, posteriormente 90 mg dos veces al día	Muerte vascular, IM o accidente cerebrovascular (combinado) [‡]
Inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa (eptifibatida, tirofiban o abciximab)	En el momento de la ICP	12 a 24 h después de la ICP	Abciximab, bolo i.v. de 0,25 mg/kg, posteriormente, 0,125 μ g/kg/min i.v. (máx. 10 μ g/min) durante 12 h o eptifibatida, bolo i.v. de 180 μ g/kg, seguido por 2 μ g/kg/min i.v. durante 18-24 h o tirofiban, 0,4 μ g/kg/min i.v. durante 30 min seguido por 0,1 μ g/kg/min i.v. durante 12-24 h	IM
Anticoagulantes				
Heparina no fraccionada o Enoxaparina o Bivalirudina o Fondaparinux	Inmediatamente	2 a 5 días; suspender después de la ICP satisfactoria	Bolo i.v. de 60 U/kg; posteriormente, 12 U/kg/h i.v. ajustada hasta alcanzar un TTPa de 50 a 70 s	Muerte o IM (combinado)
	Inmediatamente	Durante la hospitalización (hasta 8 días); suspender después de la ICP satisfactoria	1 mg/kg por vía subcutánea dos veces al día	IM, isquemia recurrente [§]
	Inmediatamente (solo en pacientes tratados con una estrategia invasiva temprana)	Hasta 72 h; suspender 4 h después de la ICP	0,1 mg/kg de dosis de carga seguidos de 0,25 mg/kg/h	Hemorragia [¶]
	Inmediatamente	Durante la hospitalización (hasta 8 días); si se utiliza durante la ICP, debe administrarse con otro anticoagulante con actividad frente al factor IIa	Inyección subcutánea de 2,5 mg una vez al día	Hemorragia [¶]
Tratamiento invasivo				
Angiografía coronaria seguida por revascularización (en su caso)	Hasta 36-80 h después de la hospitalización; en un plazo de 24 h en pacientes de «riesgo muy alto»			IM, isquemia recurrente

*Se debe evitar en pacientes con signos de insuficiencia cardíaca descompensada, evidencia de estado de bajo gasto, aumento del riesgo de shock cardiogénico u otras contraindicaciones del β -bloqueo (p. ej., intervalo PR > 0,24 s, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado sin marcapasos cardíaco, asma activa o enfermedad reactiva de las vías respiratorias).

[†]Se debe evitar en pacientes con disfunción ventricular izquierda clínicamente significativa, riesgo aumentado de shock cardiogénico, intervalo PR > 0,24 s o bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado sin marcapasos cardíaco.

[‡]En comparación con el clopidogrel.

[§]En comparación con la heparina no fraccionada.

[¶]En monoterapia en comparación con la heparina y con la combinación de heparina e inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa.

[¶]En comparación con la enoxaparina.

ICP, intervención coronaria percutánea; IM, infarto de miocardio; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado.

Modificado de Lange RA, Hillis LD. Optimal management of acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;260:2237-2240.

pacientes con SCASEST, el AAS (cap. 76) reduce el riesgo de muerte o IM en un 50% aproximadamente. La dosis recomendada es de 81 mg al día, por tiempo indefinido. La elección del antagonista del receptor de ADP que combinar con el AAS es determinada por las características del paciente (p. ej., riesgo de hemorragia), los costes de medicación y las propiedades farmacológicas del medicamento (v. detalles más adelante). El paciente con alergia o intolerancia al AAS se trata solo con un inhibidor del receptor de ADP (clopidogrel, ticagrelor o prasugrel [en caso de ICP]).

El *clopidogrel* (cap. 76) es una tienopiridina que bloquea el receptor del ADP P2Y₁₂, reduciendo así la activación plaquetaria mediada por el ADP. Su actividad antiplaquetaria es sinérgica con la del AAS, porque ambos inhiben diferentes vías de activación de las plaquetas. El clopidogrel es un profármaco que debe ser metabolizado por el sistema del citocromo P-450 para convertirse en la forma activa. Los polimorfismos de la isoforma CYP2C19 del citocromo P-450, presentes en el 15-20% de las personas, ralentizan el metabolismo del profármaco en la forma activa, con lo que disminuye la magnitud de la inhibición plaquetaria. Los fármacos que son potentes inhibidores de la enzima CYP2C19 (p. ej., omeprazol, esomeprazol, cimetidina, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, etravirina, felbamato, fluoxetina y fluvoxamina) no se administran con clopidogrel, ya que afecta a la metabolización a su forma activa y reduce el efecto antiplaquetario.

En pacientes con SCASEST, la adición de clopidogrel (dosis de carga de 300 a 600 mg, seguidos de 75 mg al día hasta 1 año) al AAS reduce el criterio de valoración compuesto por muerte de origen cardiovascular, IM no mortal o ictus en un 20% (reducción del riesgo absoluto del 2,1%) con respecto al tratamiento con AAS solo. La superioridad de la combinación de AAS y clopidogrel se aprecia en las 24 h siguientes al inicio del tratamiento y persistió durante los 12 meses del estudio, a pesar de un aumento de las hemorragias insignificantes.

El *prasugrel* (cap. 76) es otra tienopiridina con mayor efecto antiplaquetario y un inicio de acción más rápido que el del clopidogrel. En pacientes con SCA a quienes se va a practicar una ICP, la combinación de prasugrel y AAS reduce los acontecimientos isquémicos (es decir, una combinación de muerte de origen cardiovascular, IM no mortal e ictus) en un 20% en comparación con el tratamiento con clopidogrel y AAS (reducción del riesgo absoluto del 2,2%).[■] No obstante, este beneficio va ligado a un aumento de hemorragia con peligro para la vida del 0,5% y a un aumento del riesgo de hemorragia mortal de un 0,3%. En la actualidad, el prasugrel está aprobado para su utilización en el paciente con SCA a quien se va a practicar una ICP. Combinado con el AAS, se administra en una dosis de carga oral de 60 mg seguida por una dosis de mantenimiento de 10 mg al día. Como quiera que las complicaciones hemorrágicas asociadas al prasugrel son máximas en los pacientes que ya han tenido un ictus o un ataque isquémico transitorio, en los que tienen más de 75 años y en los que pesan menos de 60 kg, debe evitarse su uso en estas personas.

El *ticagrelor* (cap. 76), una tienopiridina que no precisa activación hepática, tiene un inicio de acción más rápido y ejerce una inhibición plaquetaria mayor que el clopidogrel. Es un inhibidor reversible del receptor P2Y₁₂, por lo que la función plaquetaria se recupera más rápidamente tras la suspensión que con clopidogrel. En un ensayo aleatorizado en pacientes con SCASEST, la adición de ticagrelor al AAS redujo el criterio de valoración compuesto por muerte vascular, IM no mortal e ictus en alrededor del 15%, en comparación con el tratamiento con clopidogrel y AAS, pero aumentó la hemorragia no relacionada con la intervención en un porcentaje absoluto del 0,7%. Combinado con AAS, el ticagrelor se administra con una dosis de carga oral de 180 mg, seguidos de dosis de mantenimiento de 90 mg dos veces al día. En pacientes que reciben ticagrelor, la dosis de mantenimiento de AAS ha de ser de 100 mg o menos, y este fármaco no debe emplearse en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal. Incluso más de 1 año después de un IMSEST, el tratamiento con ticagrelor en dosis de 60-90 mg dos veces al día añadido al ácido acetilsalicílico reduce significativamente el riesgo de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular, pero no el de muerte global, por mayor riesgo de hemorragia.[■]

Los *inhibidores de la GPIIb/IIIa* (cap. 76) bloquean la agregación plaquetaria en respuesta a todos los posibles agonistas, y son los antiplaquetarios más potentes que existen. Se comercializan tres inhibidores de la GPIIb/IIIa, que deben administrarse por vía parenteral: el abxiximab, es el fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal contra el receptor; la eptifibatida, un péptido, y el tirofiban, una molécula peptidomimética.

Los inhibidores de la GPIIb/IIIa reducen la incidencia de acontecimientos isquémicos recurrentes en pacientes con SCASEST a quienes se va a practicar una ICP, pero no en pacientes que reciben tratamiento médico solo. Si se administra un inhibidor de la GPIIb/IIIa a pacientes sometidos a una ICP, debe empezarse a hacerlo en el momento de la angiografía, porque su administración sistemática antes comporta un aumento de riesgo de hemorragia sin mejora de los resultados. Habitualmente, la infusión del inhibidor de la GPIIb/IIIa (v. tabla 63-2) se mantiene en las 12-24 h siguientes a la ICP.

Anticoagulantes

Debe administrarse tratamiento anticoagulante a todos los pacientes con SCA salvo contraindicación, como hemorragia activa. Si se opta por un tratamiento no invasivo orientado según la detección de isquemia, es adecuado utilizar heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux; este último se recomienda en caso de un mayor riesgo de hemorragia. Si se opta por un tratamiento invasivo, son de elección la heparina no fraccionada

y la HBPM. Aunque la bivalirudina puede ser preferible en pacientes sometidos a una ICP, no se emplea en el abordaje inicial del SCA.

Heparina

La heparina no fraccionada (cap. 76) ejerce un efecto anticoagulante mediante el aumento de la velocidad de la acción de la antitrombina circulante e impide que el trombo se propague, pero no lisa los trombos existentes. En el paciente con SCASEST, la adición de heparina al AAS reduce la tasa de acontecimientos isquémicos en el hospital (es decir, muerte o IM) en un 33%.

La heparina no fraccionada se empieza a administrar con un bolo intravenoso de 60 U/kg, seguido por una infusión continua de unas 12 U/kg/h (máximo, 1.000 U/h), que se ajusta para mantener el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) 1,5 a 2,5 veces por encima del control (es decir, 50-70 s) o una concentración de heparina de 0,3-0,7 U/ml (mediante determinaciones del antifactor Xa). La infusión debe continuar durante 48 h o hasta que se haga la revascularización, lo que ocurra antes. Es necesario controlar a menudo el TTPa o la concentración de heparina porque la respuesta anticoagulante a una dosis habitual de heparina no fraccionada varía mucho de unas personas a otras; aunque se utilice un nomograma basado en el peso (v. tabla 74-6), el TTPa se encuentra fuera del intervalo terapéutico más de un tercio del tiempo.

Se observa trombocitopenia leve en el 10-20% de los pacientes tratados con heparina no fraccionada. En el 1-5% de los pacientes se observa una forma más grave de trombocitopenia. Esta respuesta mediada por anticuerpos suele aparecer 4-14 días después del inicio del tratamiento (aunque puede aparecer mucho antes en pacientes que hayan recibido heparina en los 6 meses anteriores) y se asocia a secuelas tromboembólicas en el 30-80% de las personas (cap. 163).

Heparina de bajo peso molecular

El efecto anticoagulante de las HBPM (cap. 76), que son fragmentos de heparina no fraccionada, es más predecible; tienen una semivida más prolongada y menos probabilidades de causar trombocitopenia que la heparina no fraccionada. Como producen anticoagulación predecible y continua con la administración por vía subcutánea una o dos veces al día, no es necesario controlar su efecto anticoagulante.

La HBPM es superior a la heparina no fraccionada en la prevención del IM o la muerte durante la hospitalización en pacientes con SCASEST y elevación de los biomarcadores cardíacos en suero, así como en personas que se consideran de alto riesgo de isquemia recurrente (v. tabla 63-1). En el paciente de bajo riesgo, la heparina no fraccionada y la HBPM tienen una eficacia similar.

Dos HBPM, la enoxaparina y la dalteparina, cuentan con aprobación para el tratamiento del paciente con SCASEST. La dosis de enoxaparina es de 1 mg/kg por vía subcutánea dos veces al día, y la de dalteparina es de 120 UI/kg (máximo, 10.000 UI) por vía subcutánea dos veces al día. El tratamiento se mantendrá mientras el paciente esté hospitalizado, hasta un máximo de 8 días o hasta que se practique la revascularización (lo que ocurra antes). En pacientes obesos (> 120 kg), delgados (< 60 kg) o con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), la dosis de HBPM debe ajustarse para alcanzar una concentración de antifactor Xa de 0,5 a 1,5 UI/ml 4-6 h después de la administración del fármaco. La HBPM debe evitarse en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por la heparina. En pacientes con insuficiencia renal, el tratamiento con HBPM se ha asociado a la aparición de hiperpotasemia.

Fondaparinux

El *fondaparinux* (cap. 76), que es un inhibidor selectivo del factor Xa, no precisa ajuste de dosis ni monitorización. El fondaparinux no produce trombocitopenia; es tan eficaz como la enoxaparina en la prevención de los acontecimientos cardíacos isquémicos, pero con un 50% menos de episodios hemorrágicos importantes (2,2 frente al 4,1%). Dado que se ha notificado un aumento de la incidencia de trombosis relacionada con el catéter tras el tratamiento con fondaparinux, no se recomienda para el paciente a quien se vaya a practicar una angiografía coronaria. El fondaparinux es un anticoagulante deseable para el paciente con SCA que recibe tratamiento orientado en función de la isquemia, especialmente si presenta alto riesgo de complicación hemorrágica con anticoagulantes, pero no para otros pacientes.

Para el paciente con SCA, el fondaparinux se administra en inyección subcutánea de 2,5 mg una vez al día, durante 5 días como máximo o hasta el alta. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave y en los que pesan 50 kg o menos, y no debe utilizarse como único anticoagulante durante una ICP.

Bivalirudina

En la actualidad se recomienda la bivalirudina (que es un inhibidor directo de la trombina) como anticoagulante alternativo para pacientes a quienes se va a practicar una ICP. En pacientes con SCA tratados con la estrategia de detección de la isquemia, no se recomienda administrar bivalirudina en un contexto distinto del laboratorio de cateterismo cardíaco. En pacientes a quienes se va a practicar una ICP, la bivalirudina (bolo i.v. de 0,75 mg/kg/h seguido por una infusión de 1,75 mg/kg/h durante 4 h como máximo después de la ICP) es tan eficaz como la heparina no fraccionada[■] y la combinación de heparina y un inhibidor de las GPIIb/IIIa en la prevención de los acontecimientos isquémicos, pero causa menos episodios hemorrágicos importantes. La bivalirudina es el anticoagulante de elección en pacientes con SCA que presentan trombocitopenia inducida por heparina.

Nuevos anticoagulantes orales

La adición de un nuevo anticoagulante oral (p. ej., apixabán, rivaroxabán y dabigatrán) a un único antiagregante plaquetario parece tener escaso efecto sobre la hemorragia o las complicaciones cardiovasculares en pacientes con SCA. En comparación, la incorporación de un tratamiento antiagregante dual parece aumentar de manera significativa la hemorragia, hasta 2,2 veces, con solo una modesta reducción de los episodios cardíacos adversos del 14%.[■]

Reducción del colesterol

Se recomienda empezar a administrar estatinas de inmediato a todos los pacientes con SCASEST, a fin de promover la estabilización de la placa y de restaurar la función endotelial. Además, cuando el tratamiento con estatinas se inicia durante la hospitalización del paciente (no al alta), las complicaciones médicas a largo plazo mejoran de manera sustancial. Si no hay contraindicaciones, los pacientes con SCASEST deben recibir atorvastatina en dosis elevadas (40-80 mg al día) o rosuvastatina (20-40 mg al día) por vía oral, con independencia de la concentración sérica basal del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; una dosis menor no es igual de eficaz en la reducción de los acontecimientos isquémicos.¹⁰ La adición de ezetimiba (10 mg al día) puede considerarse incluso en pacientes que consiguen una concentración de lipoproteínas de baja densidad de entre 50 y 125 mg/dl con una estatina.

Angina estable recurrente o refractaria

En la mayoría de los pacientes hospitalizados con SCASEST, los síntomas no reaparecen tras la instauración del tratamiento antianginoso adecuado. Los pacientes con dolor torácico continuo o recurrente a pesar del tratamiento médico óptimo corren mucho riesgo de sufrir un IM. En un paciente con isquemia miocárdica refractaria o inestabilidad hemodinámica a pesar del tratamiento médico óptimo, un balón de contrapulsación intraaórtico puede reducir la incidencia de episodios isquémicos hasta que se lleve a cabo la revascularización. El funcionamiento del balón intraaórtico se sincroniza con el ECG, de forma que se infla en la diástole y se desinfla en la sístole, y así aumenta el flujo sanguíneo arterial coronario y se reduce la demanda miocárdica de oxígeno, al disminuir la poscarga. Los balones de contrapulsación intraaórticos pueden provocar isquemia en las extremidades inferiores en aproximadamente el 3% de los pacientes en los que se implantan, pero esta complicación suele resolverse retirándolos.

Revascularización coronaria

El objetivo de la revascularización coronaria es aliviar la angina persistente o recurrente a pesar del tratamiento óptimo, prevenir la isquemia recurrente o el IM en pacientes con alto riesgo de sufrir un acontecimiento y mejorar la supervivencia en pacientes con anatomía de la arteria coronaria idónea.

La revascularización coronaria logra aliviar los síntomas en el 90% de los pacientes con angina refractaria al tratamiento médico. Para saber si la cirugía de IDAC o la ICP es la forma más adecuada de revascularización, se determinan la localización y la severidad de las estenosis coronarias y la presencia de problemas médicos simultáneos que puedan afectar a la realización o a la seguridad del procedimiento de revascularización.

Los pacientes que logran estar asintomáticos con el tratamiento médico óptimo deben evaluarse para determinar si corren riesgo alto o relativamente bajo de presentar un acontecimiento isquémico cardíaco (muerte, IM o isquemia recurrente) en los días, semanas y meses siguientes, o una complicación hemorrágica del tratamiento médico intensivo o de una intervención cardíaca invasiva. Los pacientes con bajo riesgo de presentar un acontecimiento isquémico posterior (los que presentan concentración sérica normal de troponina, tienen menos de 75 años y ninguna, una o dos variables de riesgo TIMI) deben someterse a una evaluación no invasiva de isquemia inducible antes del alta. Si el paciente presenta isquemia espontánea o provocable, debe practicarse una angiografía coronaria y, en su caso, revascularización.

Se considera que el paciente con SCA y concentración sérica de troponina detectable, de más de 75 años edad o que presenta tres o más variables de riesgo es de alto riesgo para un acontecimiento posterior y debe someterse a una angiografía coronaria y revascularización (en su caso) durante su ingreso, porque esta forma de actuar reduce la incidencia de acontecimientos cardíacos isquémicos.[■] En la mayoría de las personas, el tratamiento invasivo inicial (en las 24 h siguientes al ingreso) no es mejor que el invasivo algo más tarde (60 h de mediana) para evitar la muerte, el IM o el ictus,[■] aunque se asocia a una pequeña reducción de la incidencia de isquemia recurrente. Por otro lado, en el tercio de pacientes que se consideran de riesgo alto (puntuación del riesgo GRACE > 140, correspondiente a una incidencia de muerte o IM en el hospital > 20%), el tratamiento invasivo inicial es superior al diferido en la reducción de la incidencia de muerte, IM o ictus.

El paciente con datos clínicos o resultados de las pruebas no invasivas indicativos de enfermedad coronaria grave (es decir, disfunción ventricular izquierda, inestabilidad hemodinámica, arritmias ventriculares con peligro para la vida o isquemia inducida extensa) debe ser sometido a una angiografía coronaria (tabla 63-3) para determinar si está afectado el tronco izquierdo o si lo están tres vasos, porque si el paciente presenta esta anatomía coronaria, su supervivencia mejorará con la revascularización coronaria en comparación con el tratamiento médico (cap. 65). En pacientes que están tomando un inhibidor del receptor de

TABLA 63-3 SELECCIÓN DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA INICIAL: INVASIVA O CONSERVADORA

ESTRATEGIA GENERALMENTE PREFERIDA	CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE
Invasiva	Angina recurrente o isquemia en reposo o con actividad de bajo nivel, a pesar del tratamiento médico intensivo Biomarcadores cardíacos elevados (troponina) Depresión del segmento ST nueva o presumiblemente nueva Signos o síntomas de insuficiencia cardíaca o insuficiencia mitral nueva o agravada Hallazgos de alto riesgo en pruebas invasivas Inestabilidad hemodinámica Taquicardia ventricular sostenida ICP en 6 meses IDAC previo Puntuación de alto riesgo (p. ej., TIMI, GRACE) Disfunción renal leve o moderada Diabetes mellitus Función sistólica ventricular izquierda reducida (FE < 40%)
Conservadora	Puntuación de bajo riesgo (p. ej., TIMI [0 o 1] o GRACE [< 109]) Pacientes femeninas negativas para troponina Preferencia de paciente o médico sin factores de alto riesgo

FE, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; ICP, intervención coronaria percutánea; IDAC, injerto de derivación de arteria coronaria; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

ADP y en los que puede retrasarse el injerto de derivación de arteria coronaria, el fármaco debe suspenderse (5 días para el clopidogrel o el ticagrelor y, al menos, 7 días para el prasugrel), a fin de permitir la disipación del efecto antiplaquetario. La elección del momento de la cirugía de derivación coronaria en pacientes con SCASEST tratados con un inhibidor de P2Y₁₂ debe equilibrar un potencial riesgo aumentado de hemorragia en relación con los riesgos de retrasar la cirugía.

Para la ICP, la revascularización completa en una sola fase es probablemente preferible a la revascularización por etapas de la arteria responsable seguida inmediatamente de otras estenosis.[■] Las endoprótesis coronarias liberadoras de fármacos son preferibles a las endoprótesis metálicas sin recubrimiento.[■] La colocación de la endoprótesis puede efectuarse en condiciones seguras en centros sin cirugía cardíaca *in situ*.¹¹

Complicaciones

Los pacientes con SCASEST pueden presentar acontecimientos isquémicos recurrentes o cualquiera de las complicaciones que se asocian a IMEST, como arritmias, insuficiencia cardíaca y complicaciones mecánicas (cap. 64). Pero las complicaciones agudas distintas de la isquemia recurrente son menos frecuentes en personas con SCASEST porque la cantidad de miocardio afectado es menor.

Como quiera que el tratamiento médico invasivo junto con el tratamiento invasivo pueden ocasionar complicaciones hemorrágicas con peligro para la vida, antes de darles estos tratamientos hay que evaluar el riesgo del paciente al respecto. El sexo femenino, la edad avanzada, la insuficiencia renal, el peso corporal bajo, la taquicardia, la presión arterial sistólica, el hematocrito y la diabetes mellitus predicen un aumento del riesgo de hemorragia importante, muchas veces debido a que las dosis de antiplaquetario o de anticoagulante son excesivas. El riesgo de hemorragia se puede calcular con la herramienta www.crusadebleedingscore.org.

Tratamiento integrado

Aunque el tratamiento del paciente con SCASEST debe individualizarse, teniendo en cuenta los datos concretos de la enfermedad y las circunstancias particulares del paciente, los algoritmos aportan un esquema de trabajo útil (fig. 63-3). Dejar de fumar (cap. 29), reducir el colesterol (cap. 195) y controlar la presión arterial (cap. 70), la obesidad y la diabetes mellitus (cap. 216) son importantes medidas de prevención a largo plazo.¹²⁻¹⁴ Parece que el cumplimiento del tratamiento médico de por vida reduce el riesgo de presentar un acontecimiento isquémico en el futuro en hasta un 80%.

PRONÓSTICO

Como el número de derivaciones del ECG que muestran depresión del segmento ST y la magnitud de dicha depresión son indicativos del grado y de la intensidad de la isquemia miocárdica y del IM, no sorprende que la depresión del segmento ST se correlacione con el pronóstico del paciente. En comparación con las personas que no presentan depresión del segmento ST, el paciente con SCASEST que presenta depresión del segmento ST de

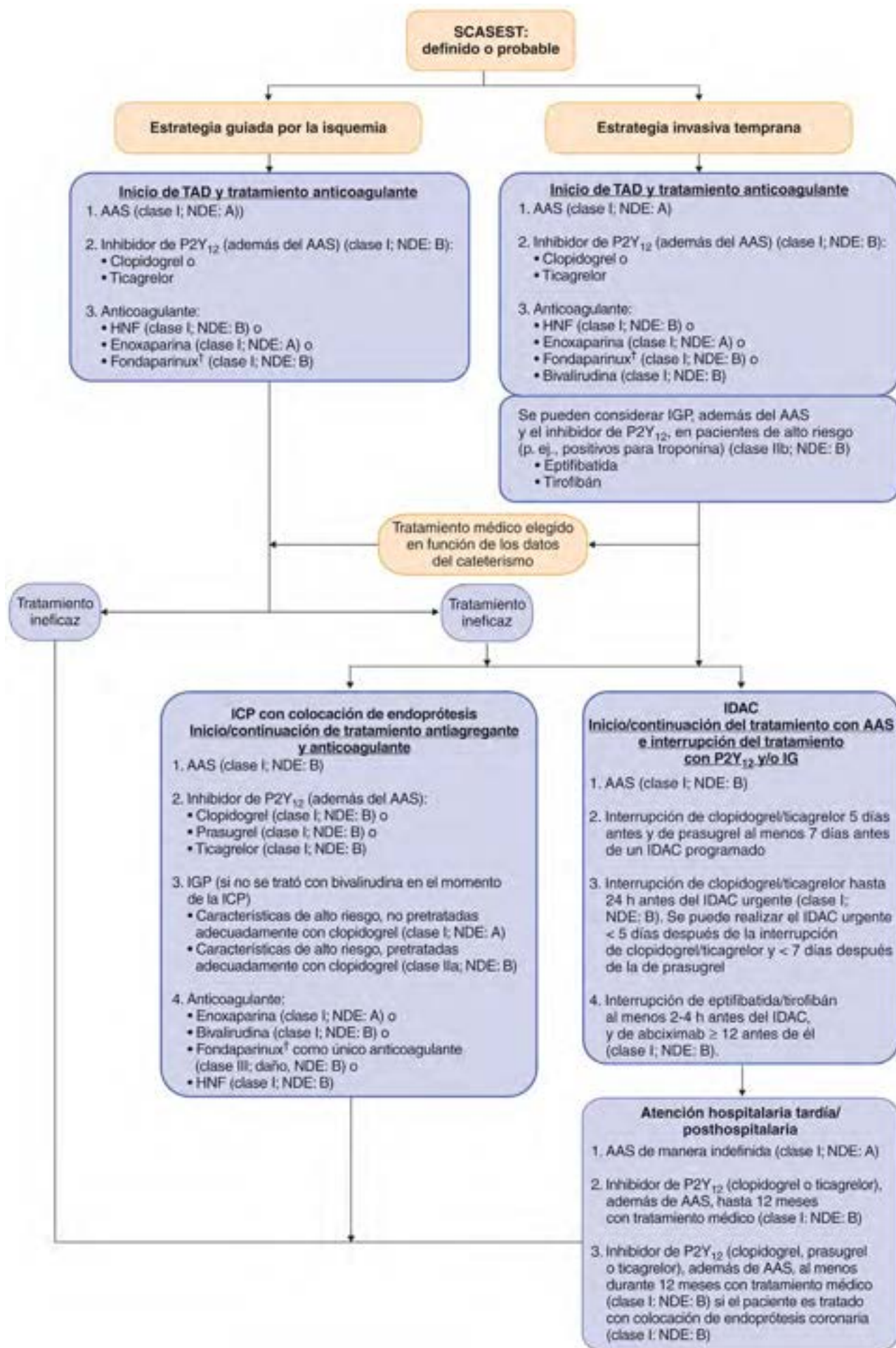


FIGURA 63-3. Abordaje del paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). *La enoxaparina o el fondaparinux son preferibles a la heparina no fraccionada (HNF). AAS, ácido acetilsalicílico; GP, glucoproteína; ICP, intervención coronaria percutánea; IDAC, injerto de derivación de arteria coronaria; TAD, tratamiento antiagregante dual. (Basado en Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e139-228.)

1 mm o más en dos o más derivaciones tiene una probabilidad de morir en el plazo de 1 año casi 4 veces mayor, y el paciente con depresión del segmento ST de 2 mm o más tiene una probabilidad de morir en el plazo de 1 año casi 6 veces mayor. Si se observa depresión del segmento ST de 2 o más mm en más de una cara en el ECG, la mortalidad se multiplica por 10. El pronóstico es malo hasta en el 20% de los pacientes con SCA cuya depresión del segmento ST es solo de 0,5 a 1 mm. Los pacientes con depresión del segmento ST también corren un riesgo mayor de presentar acontecimientos cardíacos que los que solo presentan inversión de la onda T (> 1 mm).

La magnitud de la concentración sérica de la troponina predice los riesgos a corto (30 días) y largo (1 año) plazo de IM recurrente y muerte, con independencia de las alteraciones del ECG o de los marcadores de actividad inflamatoria. Los pacientes con concentración de troponina de alta sensibilidad < 5 mg/l presentan bajo riesgo de padecer un episodio en los próximos 30 días,¹⁵ aunque los riesgos aumentan progresivamente al elevarse la concentración, incluso si los valores son estables y, por tanto, no indicativos de SCA.¹⁶

La proteína C reactiva medida con una prueba de alta sensibilidad, que es un marcador de inflamación que se utiliza mucho, no tiene papel en el diagnóstico del SCA pero predice la mortalidad a largo plazo (6 meses) en pacientes con SCASEST sin elevación de troponina. La elevación de los niveles séricos de los péptidos natriuréticos (péptido natriurético de tipo B [BNP] o su prohormona N-terminal [NT-pro-BNP]) se asocian a un triple o quintuple aumento de la mortalidad en pacientes con SCASEST, aunque es escasa su importancia para el diagnóstico, la estratificación inicial del riesgo y la selección de una estrategia de tratamiento inicial. Las concentraciones del péptido natriurético medidas unos días después del inicio de los síntomas son mejores para la predicción que las obtenidas en el momento de la hospitalización. En pacientes con SCASEST, para predecir el pronóstico a corto plazo) es mejor medir simultáneamente la troponina, la proteína C reactiva de alta sensibilidad y el BNP que medir un solo biomarcador.

Al contrario que los pacientes con IMEST, en quienes la mayor parte de los acontecimientos ocurren antes de acudir al hospital o poco después, los pacientes con SCASEST continúan con alto riesgo de presentarlos en los días, semanas y meses siguientes. Aunque la mortalidad en el hospital es mayor en pacientes con IMEST que en pacientes con SCASEST (7 frente a 5%, respectivamente), las tasas de mortalidad a los 6 meses son similares en los dos casos (12 y 13%). Durante el seguimiento a largo plazo de pacientes hospitalizados con SCA, en realidad las tasas de mortalidad son superiores en los pacientes con SCASEST que en los pacientes con IMEST, el doble al cabo de 4 años. Por eso el tratamiento del SCASEST debe ir dirigido tanto al acontecimiento agudo como al tratamiento a largo plazo.

Bibliografía de grado A

- A1. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392:919-928.
- A2. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ*. 2018;360:1-14.
- A3. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2017;390:737-746.
- A4. Garg A, Garg L, Agarwal M, et al. Routine invasive versus selective invasive strategy in elderly patients older than 75 years with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:436-444.
- A5. Rodríguez AE, Rodríguez-Granillo AM, Ascarrunz SD, et al. Did prasugrel and ticagrelor offer the same benefit in patients with acute coronary syndromes after percutaneous coronary interventions compared to clopidogrel? Insights from randomized clinical trials, registries and meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2018;24:465-477.
- A6. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800.
- A7. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;373:997-1009.
- A8. Khan SU, Arshad A, Riaz IB, et al. Meta-analysis of the safety and efficacy of the oral anticoagulant agents (apixaban, rivaroxaban, dabigatran) in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2018;121:301-307.
- A9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.
- A10. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (after eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1057-1065.
- A11. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2018;138:2741-2750.
- A12. Gaffar R, Habib B, Filion KB, et al. Optimal timing of complete revascularization in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:1-11.
- A13. Feinberg J, Nielsen EE, Greenhalgh J, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD012481.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL ST Y COMPLICACIONES DEL INFARTO DE MIOCARDIO

JEFFREY L. ANDERSON Y JAMES C. FANG

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Desde un punto de vista conceptual, el infarto agudo de miocardio (IM) es una necrosis miocárdica causada por isquemia.¹ En la práctica, es posible diagnosticar y valorar el IM con métodos clínicos, electrocardiográficos (ECG), bioquímicos, radiológicos y anatomopatológicos. El IM agudo se clasifica en función de la presencia o ausencia de elevación del segmento ST en el ECG (IM con o sin elevación del ST). El IM agudo puede subclasificarse en seis tipos: tipo 1, IM agudo por aterotrombosis coronaria; tipo 2, IM agudo por desajuste entre oferta/demanda; tipo 3, IM agudo que produce la muerte (súbita) sin oportunidad de realizar biomarcadores o ECG de confirmación; tipo 4a, IM agudo por una intervención coronaria percutánea (ICP); tipo 4b, IM agudo por trombosis de una endoprótesis coronaria, y tipo 5, IM agudo por una cirugía de derivación de la arteria coronaria (CDAC). En este capítulo nos ocuparemos principalmente del IM con elevación del ST de tipo 1, y el IM sin elevación del ST se aborda en el capítulo 63.

El IM con elevación del ST se caracteriza por una isquemia miocárdica aguda profunda («transmural»), que afecta a áreas relativamente extensas del miocardio. La causa de base es fundamentalmente una interrupción *completa* del flujo de sangre regional al miocardio. Por el contrario, el IM sin elevación del ST se asocia a un bloqueo *incompleto* del flujo coronario, para el cual son adecuados distintos tratamientos agudos (cap. 63).

EPIDEMIOLOGÍA

El riesgo de enfermedad cardiovascular e IM se ha reducido en las últimas décadas. Desde 1987, la incidencia ajustada de ingreso hospitalario por IM agudo o enfermedad arterial coronaria mortal en EE. UU. ha disminuido un 4-5% anual. A pesar de todo, la enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de mortalidad en EE. UU., con 801.000 fallecimientos al año (un 31% de todas las causas de muerte) y se ha convertido en la principal carga de enfermedad en todo el mundo (cap. 46). La enfermedad arterial coronaria es la principal enfermedad cardiovascular y produce 580.000 primeros IM agudos, 210.000 IM recidivantes y unos 160.000 IM «silentes» al año; se atribuyen a la enfermedad coronaria 360.000 muertes anuales, lo que supone 1 de cada 7 muertes.

La disminución de la enfermedad cardiovascular y el IM ha sido especialmente importante en el IM con elevación del ST, dado que se han reducido dos tercios desde 2008. El IM con elevación del ST representa en este momento un 25% de los síndromes coronarios agudos o menos.² Esta disminución se explica por los cambios demográficos y de forma de vida, y por los tratamientos médicos.

BIOPATOLOGÍA

El mecanismo que inicia el IM agudo con más frecuencia es una fisura, rotura o erosión de una placa coronaria aterosclerótica vulnerable llena de lípidos, lo que se traduce en la exposición de la sangre circulante al núcleo altamente trombógeno de la placa y a los materiales de la matriz (cap. 47). En la época de las estatinas, la erosión de la placa es una causa cada vez más frecuente. Las plaquetas se adhieren a la placa, se activan y agregan. Se genera trombina y de este modo se acelera la activación plaquetaria y la fibrina que se forma atrapa a los hematíes y condiciona la formación de un trombo. Un trombo que ocluye toda la luz origina típicamente un IM con elevación del ST. En comparación, la oclusión parcial o en presencia de circulación colateral ocasiona un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, a menudo con depresión del ST o inversión de la onda T (cap. 63). La isquemia derivada de una reducción del flujo coronario provoca lesiones de las células miocárdicas o muerte de las mismas, con disfunción ventricular y arritmias cardíacas. La necrosis miocárdica comienza tan solo 15-20 min después de la oclusión coronaria y progresa con rapidez en el frente de avance desde el endocardio al epicardio. Se puede salvar una parte del miocardio si se realiza una reperfusión en 3-6 h y el grado de salvación es inversamente proporcional a la duración y extensión de la isquemia. La extensión de la necrosis miocárdica depende también de la exigencia metabólica y el riego colateral.

Aproximadamente un 10% de los IM agudos aparecen sin una aterosclerosis de las arterias coronarias epicárdicas crítica.³ Los mecanismos incluyen la enfermedad

TABLA 64-1 PROCESOS DISTINTOS DE LA ATEROESCLEROSIS CORONARIA QUE PUEDEN PRODUCIR UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Émbolos coronarios	Entre las causas destacan las lesiones de las válvulas aórtica o mitral, los trombos en la aurícula o el ventrículo izquierdo, las válvulas protésicas, las embolias de grasa, las neoplasias intracárdicas, la endocarditis infecciosa y la embolia paradójica
Trombosis de la arteria coronaria	Puede asociarse a los anticonceptivos orales, la drepanocitosis y otras hemoglobinopatías, la policitemia vera, la trombocitemia esencial, la púrpura trombocitopénica trombótica, la coagulación intravascular diseminada, la deficiencia de antitrombina III y otros estados de hipercoagulabilidad, la macroglobulinemia y otros cuadros con hiperviscosidad, el mieloma múltiple, la leucemia, el paludismo y el bloqueo del sistema fibrinolítico secundario a una alteración en la activación o inhibición excesiva del plasminógeno
Vasculitis coronaria	Asociada a las enfermedades de Takayasu y Kawasaki, la polivascularitis nudosa, el lupus eritematoso, la esclerodermia, la artritis reumatoide y la degeneración vascular autoinmunitarias en los aloinjertos cardíacos
Vasoespasm coronario	Puede asociarse a una variante anginosa, a la abstinencia de nitratos, a la adicción a cocaína o anfetaminas y a la angina con arterias coronarias «normales»
Enfermedad vascular coronaria infiltrativa y degenerativa	Puede deberse a una amiloidosis, trastornos del tejido conjuntivo (p. ej., seudoxantoma elástico), trastornos por depósito de lípidos y mucopolisacaridosis, homocistinuria, diabetes mellitus, enfermedades del colágeno vascular, distrofias musculares y ataxia de Friedreich
Disección espontánea de la coronaria	Más de un 90% de los casos afectan a mujeres jóvenes. La causa predisponente más importante es la displasia fibromuscular (cap. 69); otras causas son diversas arteriopatías y trastornos vinculados al embarazo. Los factores precipitantes son los factores de estrés físico y emocional extremos; el tratamiento hormonal intenso, y el parto y posparto. La presentación es un IM con elevación del ST aproximadamente en un 50% de los casos, y la frecuencia estimada a los 10 años de episodios cardíacos adversos con posterioridad es de un 50%
Oclusión del origen de la coronaria	Asociada a disección aórtica, aortitis luética, estenosis de aorta y espondilitis anquilosante
Malformaciones congénitas de la coronaria	Incluido el síndrome de Bland-White-Garland con origen anormal de la arteria coronaria izquierda en la arteria pulmonar, origen de la arteria coronaria izquierda en el seno de Valsalva anterior, fístula arteriovenosa o aneurismas de las coronarias y puentes miocárdicos con degeneración vascular secundaria
Traumatismos	Asociados y responsables de disección, laceración o trombosis de la coronaria (con lesiones endoteliales secundarias a traumatismos, como la angioplastia) y lesiones miocárdicas directas con radiación y contusión cardíaca
Incremento de las necesidades de oxígeno del miocardio que superan el aporte de oxígeno	Asociada a estenosis aórtica, insuficiencia aórtica, hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda grave, feocromocitoma, tirotoxicosis, metahemoglobinemia, intoxicación por monóxido de carbono, shock y síndromes de hiperviscosidad

microvascular, la disfunción endotelial, la disección de la arteria coronaria, la embolia coronaria, la trombosis *in situ*, la vasculitis, el vasoespasm primario, las enfermedades infiltrativas o degenerativas, las enfermedades de la aorta, las malformaciones congénitas de la arteria coronaria o los traumatismos (tabla 64-1).

FACTORES DE RIESGO

El riesgo durante la vida de enfermedad arterial coronaria cambia de forma espectacular en función de la edad, el sexo, el perfil lipídico (cap. 195), la presión arterial (cap. 70), la diabetes (cap. 216), el tabaquismo (cap. 29), los antecedentes familiares y la etnia (cap. 46). Cuando todos los factores de riesgo modificables son óptimos, se estima que el riesgo durante la vida de una persona de 45 años de sufrir enfermedad arterial coronaria es inferior al 5%; sin embargo, la presencia de dos o más factores de riesgo mayores aumenta este riesgo hasta un 50% en los varones y un 31% en las mujeres. Todos los factores de riesgo modificables combinados (obesidad, dieta, actividad física, consumo de alcohol y factores psicosociales) son responsables de más de un 90% del riesgo de IM agudo atribuible a la población de forma global. Se estima que la aportación genética al riesgo de enfermedad arterial coronaria es de un 40% aproximadamente, y las escalas de riesgo poligénicas basadas en las variantes genéticas frecuentes pueden aportar información pronóstica adicional.⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tradicionalmente, el diagnóstico de IM agudo se ha basado en una tríada de molestias torácicas de tipo isquémico, alteraciones en el ECG y elevación de los biomarcadores séricos de necrosis cardíaca. Se diagnosticaba el IM agudo cuando existían al menos dos de estos tres datos. Dado que la sensibilidad y especificidad cada vez son más altas, las concentraciones de troponina cardíaca séricas (es decir, troponinas I [TnI] y T [TnT]) han ido asumiendo un papel predominante para el diagnóstico de IM agudo en los pacientes con rasgos clínicos o ECG sugestivos.⁵

Anamnesis

El IM agudo puede debutar como una molestia torácica típica de tipo isquémico o con síntomas atípicos, como disnea, náuseas, molestias epigástricas, malestar o debilidad inexplicada. El dolor torácico de tipo isquémico, que suele ser el síntoma clínico más llamativo en el IM agudo, se describe como una opresión retroesternal o una sensación urente persistente (> 10-20 min), difusa, profunda e intensa; raras veces se percibe como un dolor agudo y en general nunca es lancinante (v. tabla 45-2). El dolor asociado al IM agudo es parecido al de la angina de pecho cualitativamente, pero es más intenso y persistente (caps. 45 y 62).

La localización principal del dolor isquémico típico es retroesternal, pero también puede ser paraesternal izquierdo, precordial izquierdo o en la parte anterior del tórax (cap. 45). En algunos casos, el dolor se percibe principalmente en la parte anterior

del cuello, la mandíbula, los brazos o el epigastrio. En general es difuso; un dolor muy localizado (a punta de dedo) no suele ser una angina o un IM agudo. El dolor se suele irradiar al brazo izquierdo, aunque también puede hacerlo al derecho o a los dos brazos. Otros lugares a los que se irradia el dolor son los hombros, el cuello, la mandíbula, los dientes, el epigastrio y la región interescapular. El dolor por encima de la mandíbula o por debajo del ombligo no es típico del IM agudo. Puede asociarse a síntomas como náuseas, vómitos, sudoración, debilidad, disnea, inquietud y aprensión.

El malestar del IM agudo no se alivia de forma constante mediante reposo o nitrógeno glicérico. La aparición del IM agudo no suele relacionarse con el ejercicio u otros factores precipitantes evidentes. A pesar de todo, el IM agudo puede comenzar durante el estrés físico o emocional o a las pocas horas del mismo, y es más frecuente en esta situación que la relación sea casual.

Se estima que al menos un 20% de los IM agudos son indolores («silentes») o atípicos (no reconocidos). Los ancianos, sobre todo mujeres, y los diabéticos muestran una especial tendencia a sufrir un IM atípico o indoloro, que es la presentación del IM hasta en un tercio a la mitad de pacientes. Dado que el pronóstico es peor en ancianos y diabéticos, es precisa la vigilancia diagnóstica. En estos pacientes, el IM agudo puede cursar con una disnea súbita (que puede evolucionar a edema pulmonar), debilidad, mareo, náuseas y vómitos. Otras presentaciones menos frecuentes son el estado confusional, la pérdida de conciencia súbita, un trastorno del ritmo de nueva aparición y una reducción no explicable de la presión arterial. El diagnóstico diferencial del dolor torácico isquémico deberá incluir trastornos digestivos (p. ej., esofagitis por reflujo; cap. 129), dolor musculoesquelético (p. ej., costocondritis), ataques de ansiedad o pánico, pleuritis o embolia pulmonar (cap. 74) y disección aguda de la aorta (v. tabla 45-2 y cap. 69).

Exploración física

No existen alteraciones físicas diagnósticas ni patognomónicas de IM agudo. La exploración física a menudo es totalmente normal o puede revelar alteraciones inespecíficas. Es frecuente encontrar un galope S₄ si se busca con detenimiento. La presión arterial a menudo se eleva inicialmente, pero también puede ser normal o baja. Es frecuente encontrar signos de hiperactividad simpática (taquicardia, hipertensión, sudoración o cualquier combinación de estas tres) en el IM de la pared anterior, mientras que en el IM de la pared inferior predomina la hiperactividad parasimpática (bradicardia, hipotensión o ambas).

La exploración se debería concentrar en la valoración global de la función cardíaca. Se debería valorar si las constantes vitales y la perfusión periférica son adecuadas. Se deberían buscar los signos de insuficiencia cardíaca, derecha e izquierda (p. ej., galope S₃, congestión pulmonar, elevación de las venas del cuello), y se deberían descartar arritmias y complicaciones mecánicas (p. ej., aparición de soplos nuevos). Si existe una hipoperfusión, resulta esencial valorar la causa principal (p. ej., hipovolemia, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda) para poder tratarla.

DIAGNÓSTICO

Electrocardiografía

Se debería obtener de forma inmediata un ECG de 12 derivaciones ante la sospecha de IM agudo, con el objetivo de tenerlo antes de que pasen 10 min desde la llegada al centro sanitario. Aunque el ECG inicial no tiene una sensibilidad ni especificidad perfectas en los pacientes con un IM con elevación del segmento ST, tiene un papel clave en la estratificación, la clasificación y el tratamiento iniciales (cap. 45).⁶ En un contexto clínico adecuado, un patrón de elevación del segmento ST de 2 mm (0,2 mV) o más en el punto J de V₂ a V₃ en los varones o 1,5 mm (0,15 mV) o más en las mujeres en ausencia de hipertrofia ventricular izquierda (VI) o de 1 mm (0,1 mV) o más en dos o más derivaciones torácicas o de miembros contiguas sugiere una oclusión coronaria con marcada isquemia miocárdica. En estos pacientes se debería proceder a una reperfusión de urgencia (angioplastia o fibrinólisis primaria) salvo que existan contraindicaciones. Los cambios hiperagudos de la onda T pueden sugerir el diagnóstico en la fase precoz del IM con elevación del ST, antes de que se pueda observar dicha elevación. La aparición de un bloqueo de rama izquierda (BRI) nuevo o que puede ser nuevo, que puede dificultar el análisis de la elevación del ST, puede sugerir un equivalente del IM con elevación del ST en el contexto clínico adecuado. La depresión del ST en dos o más derivaciones precordiales V₁ a V₄ puede indicar una lesión posterior transmural por oclusión de la arteria circunfleja izquierda; es posible confirmar este diagnóstico ampliando el estudio del ECG hasta las derivaciones V₇ a V₉ (es decir, parte posterior del tórax izquierdo). Otros patrones del ECG (depresión del segmento ST, inversión de la onda T, cambios inespecíficos, ECG normal) asociados a dolor torácico isquémico son compatibles con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y se tratan con estrategias de clasificación y manejo inicial distintas (cap. 63).

Evolución electrocardiográfica

Los ECG seriados mejoran la sensibilidad y la especificidad del ECG para el diagnóstico de IM agudo y ayudan a valorar el resultado del tratamiento. Cuando la elevación típica del segmento ST persiste durante horas y se sigue de inversiones de la onda T y aparición de

ondas Q a las horas o días, será posible establecer el diagnóstico de IM agudo con práctica certeza. Los cambios ECG en el IM agudo con elevación del ST evolucionan en tres fases solapadas: hiperagudo o agudo precoz, agudo evolucionado y crónico (estabilizado).

Fase aguda precoz

Esta fase tan precoz comienza en minutos y persiste y evoluciona durante horas. La amplitud y la anchura de las ondas T en la zona de lesión aumenta (patrón hiperagudo). Los segmentos ST evolucionan desde cóncavos a rectos y luego convexos hacia arriba (patrón agudo). Cuando es llamativo, el patrón de lesión agudo con fusión de las ondas ST-T puede adoptar un aspecto de lápida (figs. 64-1 y 64-2). Las depresiones del segmento ST en las derivaciones opuestas a la que presenta la elevación del mismo son cambios recíprocos reconocidos y se asocian a áreas de lesión más extensa y peor pronóstico, pero también a un mayor potencial de beneficio por el tratamiento de reperfusión.

Se deben valorar y descartar otras causas de elevación del segmento ST (tabla 64-2). Entre ellas se incluyen pericarditis (cap. 68), hipertrofia del VI con elevación del punto J y repolarización precoz como variante de la normalidad (cap. 48). La pericarditis (o miopericarditis) es un motivo de especial preocupación, porque puede recordar al IM agudo a nivel clínico, pero *no* está indicado el tratamiento fibrinolítico, que puede resultar arriesgado.

Fase aguda evolucionada

Durante la segunda fase, la elevación del segmento ST empieza a desaparecer, las ondas T de las derivaciones con elevación del segmento ST se invierten y se desarrollan por completo las ondas Q o QS patológicas (> 0,03 s de duración o profundidad superior a un 30% de la amplitud de la onda R o ambos).

Fase crónica

La resolución de la elevación del segmento ST es variable. Suele ser completa a las 2 semanas de un IM inferior, pero puede retrasarse más tras un IM anterior. La elevación persistente del segmento ST, que suele asociarse a un IM anterior extenso, indica un área

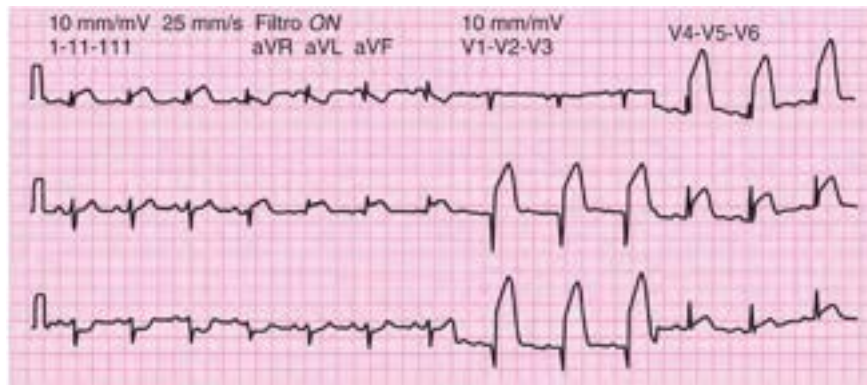


FIGURA 64-1. Registro de electrocardiograma que muestra un infarto agudo de miocardio anterolateral. Obsérvese la elevación del segmento ST en las derivaciones I, aVL y V₁ a V₆ con ondas Q en V₁ a V₄.

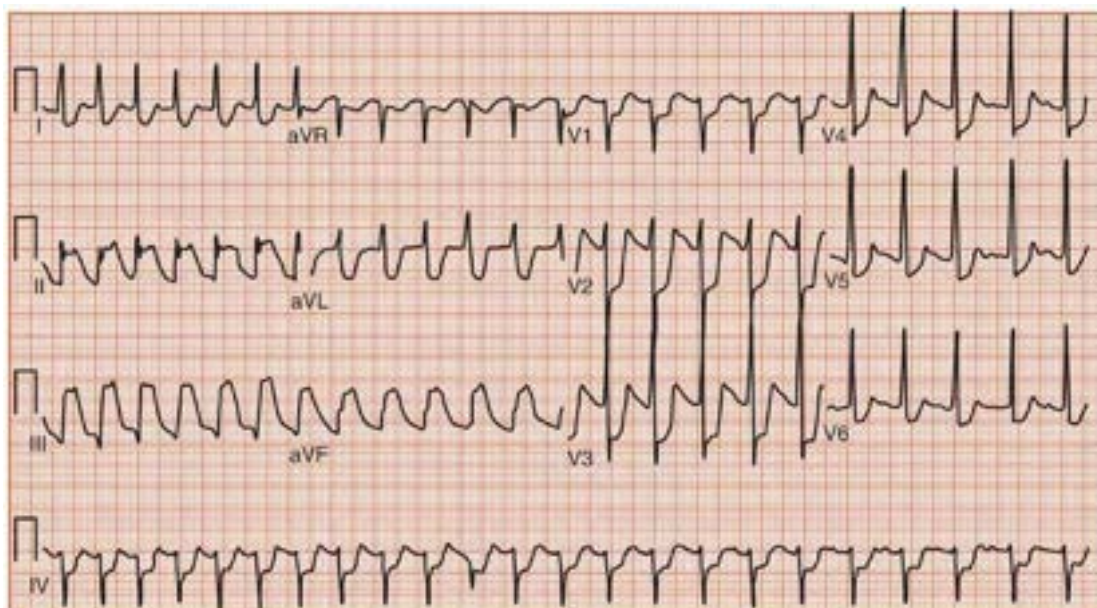


FIGURA 64-2. Registro de electrocardiograma que muestra un infarto agudo de miocardio inferoposterior.

TABLA 64-2 TRASTORNOS QUE PUEDEN RECORDAR AL INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Repolarización temprana con dolor torácico no coronario
 Miocarditis
 Pericarditis
 Síndrome de *takotsubo* (miocardiopatía de estrés)
 Hiperpotasemia

amplia de acinesia, discinesia o aneurisma ventricular. Las inversiones simétricas de la onda T pueden resolverse en semanas a meses o persistir durante un período indefinido; por eso, se suele decir que la edad de un IM cuando existen inversiones de la onda T es indeterminada. Las ondas Q no se suelen resolver tras un IM anterior, pero suelen desaparecer tras un IM de la pared inferior.

El tratamiento de reperusión precoz acelera la evolución temporal de los cambios del ECG a minutos a horas en lugar de días a semanas. Los segmentos ST desaparecen con rapidez. Las inversiones de la onda T y la pérdida de las ondas R son más precoces, y las ondas Q pueden no aparecer o progresar y en ocasiones regresan. De hecho, si la elevación del segmento ST no se resuelve más de un 50-70% en 1-2 h, se debe sospechar que la fibrinólisis ha fracasado y se debe derivar al paciente para una angiografía urgente con posible «angioplastia de rescate».

Patrones de infarto de miocardio posterior verdadero y de circunfleja izquierda

El IM «posterior verdadero» presenta una imagen especular de lesión en el ECG en las derivaciones V₁ a V₄ (v. fig. 64-2). La localización de la lesión en un IM posterior verdadero aislado mediante resonancia magnética indica en realidad afectación de alguna porción de la pared *lateral* del VI y, típicamente, se debe a la oclusión de una arteria circunfleja izquierda no dominante. En las derivaciones precordiales, la fase aguda se caracteriza por una depresión del segmento ST en lugar de por elevación del mismo. Las fases evolucionada y crónica muestran una onda R de mayor amplitud con ensanchamiento de la misma en lugar de ondas Q. Resulta complicado reconocer un patrón de IM agudo posterior aislado verdadero, pero es importante, porque hacerlo permite instaurar de forma inmediata la estrategia de reperusión. Ampliar el ECG a las derivaciones posteriores izquierdas V₇ a V₉ aumenta la sensibilidad para la detección de los patrones de lesión aguda asociados a la circunfleja (p. ej., elevación del segmento ST) con una especificidad excelente (cap. 48). Otras causas de fuerzas anteroseptales ascendentes prominentes incluyen la hipertrofia del ventrículo derecho (VD), las variantes de preexcitación ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White; cap. 58), las miocardiopatías, el bloqueo de rama derecha y las variantes normales con progresión temprana de la onda R. La aparición de estos cambios o la asociación de los mismos a un IM inferior agudo o en evolución permiten establecer en general el diagnóstico.

Infarto ventricular derecho

La oclusión proximal de la arteria coronaria derecha antes de la rama marginal aguda puede producir un infarto de VD y también un IM agudo inferior en un 30% de los casos. Dado que el pronóstico y el tratamiento del IM inferior agudo difieren cuando se asocia a un infarto del VD, es importante realizar este diagnóstico. Es posible facilitarlo con las derivaciones precordiales derechas del ECG, que están indicadas habitualmente para el IM agudo inferior (cap. 48). La elevación aguda del segmento ST de al menos 1 mm (0,1 mV) en una o más derivaciones V₄R a V₆R es sensible y específica (> 90%) para la identificación de una lesión aguda del VD, y las ondas Q o QS permiten identificar de forma eficaz el infarto del VD.

Diagnóstico en presencia de un bloqueo de rama

La existencia de un BRI suele dificultar el análisis del segmento ST en pacientes con un posible IM agudo. La existencia de un BRI nuevo (o que se considera nuevo), junto con los datos clínicos (y analítico) sugestivos de IM agudo, se asocia a una elevada mortalidad; los pacientes con un BRI de reciente aparición se benefician mucho del tratamiento de reperusión y deberían ser clasificados y tratados igual que los pacientes con un IM con elevación del ST. Algunos patrones del ECG, aunque son relativamente insensibles, sugieren un IM agudo cuando se asocian a un BRI: ondas Q en dos de las derivaciones I, aVL, V₅ y V₆; regresión de la onda R de V₁ a V₄; elevación del segmento ST de 1 mm o más en las derivaciones con un complejo QRS positivo; depresión del segmento ST de 1 mm o más en las derivaciones V₁, V₂ o V₃; y elevación del segmento ST de 5 mm o más asociada a un complejo QRS negativo. La existencia de un bloqueo de rama derecha (BRD) no suele enmascarar la onda ST-T o los cambios de la onda Q típicos salvo en los infrecuentes casos de IM agudo posterior verdadero aislado, que se caracterizan por ondas R precordiales derechas altas y depresión del segmento ST.

Diagnóstico diferencial

Aunque el IM con elevación del ST suele diagnosticarse con facilidad a partir de la clínica y los resultados de las pruebas (v. más adelante), otras opciones diagnósticas son

TABLA 64-3 CAUSAS DE ELEVACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE TROPONINA DISTINTAS DEL INFARTO DE MIOCARDIO

OTRAS CAUSAS CARDÍACAS

Lesiones miocárdicas: contusión cardíaca, cirugía, ablación, shocks
 Inflamación del miocardio: miocarditis, pericarditis
 Insuficiencia cardíaca
 Miocardiopatías: infiltrativa, de estrés, hipertensiva, hipertrófica
 Disección de la aorta
 Estenosis grave de la aorta
 Taquicardias

CAUSAS PULMONARES

Embolia pulmonar
 Hipertensión pulmonar
 Insuficiencia respiratoria

CAUSAS NEUROLÓGICAS

Accidente cerebral vascular
 Hemorragia intracranial

OTRAS

Shock: séptico, hipovolémico, cardiogénico
 Insuficiencia renal

Modificado de Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-2035.

la pericarditis aguda (cap. 68), la miocarditis aguda (cap. 54), la miocardiopatía inducida por estrés (síndrome de *takotsubo*) (cap. 54), la hiperpotasemia y la repolarización temprana (v. tabla 64-2). Todos estos cuadros, salvo la repolarización temprana, se pueden asociar a alteraciones en los biomarcadores, pero ninguno se asocia a oclusión de las coronarias. Se recomienda una coronariografía precoz cuando no esté clara la causa de la elevación del segmento ST (v. tabla 64-1).

Biomarcadores séricos de necrosis cardíaca

Las troponinas derivadas del corazón I (TnI) y T (TnT) son proteínas específicas de los sarcómeros. La determinación seriada de las troponinas cardíacas se ha convertido en el biomarcador preferido para distinguir un IM agudo de una angina inestable y los síndromes coronarios no agudos. En el contexto clínico adecuado, el IM agudo se caracteriza por un patrón de incremento y/o disminución de las troponinas, con uno o más valores por encima del percentil 99 del límite de referencia superior. La importancia de este patrón de aumento-descenso ha ido creciendo conforme se han desarrollado ensayos más sensibles. Las troponinas se pueden detectar con las determinaciones tradicionales a las 1-4 h de comenzar el IM agudo. Los ensayos de mayor sensibilidad permiten descartar de forma eficaz el IM en 1-2 h.⁷ De hecho, algunos trabajos de investigación plantean que se puede descartar de forma eficaz el IM con una sola muestra.⁸ Sin embargo, estas pruebas reducen la especificidad clínica para el IM agudo, porque las pruebas de alta sensibilidad pueden detectar la presencia de troponinas en la mayor parte de los individuos normales y existen algunas situaciones clínicas distintas del IM que cursan con aumento de las concentraciones, como la miocarditis (cap. 54) y otras causas de lesión cardíaca, como la insuficiencia cardíaca, respiratoria o renal (cap. 96), el accidente cerebral vascular (cap. 379) y la hemorragia intracranial (cap. 380), el shock séptico (cap. 100) y las malformaciones estructurales cardíacas (cap. 62) (tabla 64-3). En consecuencia, el clínico siempre debe tener en consideración el contexto clínico, así como el incremento temporal y posterior reducción de las concentraciones de troponina.⁸

La sensibilidad y la especificidad de las TnI y TnT específicas del corazón las convierten en el «patrón de referencia» para la detección de la necrosis miocárdica. Sin embargo, la decisión de realizar una reperusión urgente (angioplastia o fibrinólisis primaria) en el IM con elevación del ST depende de la anamnesis y el ECG inicial del paciente y no debe retrasarse por la determinación de la troponina (cap. 45).

A nivel clínico, las cTnI y cTnT tienen una utilidad clínica equivalente, salvo porque es más probable que la insuficiencia renal (cap. 122) se asocie a elevaciones falsamente positivas de cTnT que de cTnI. Las troponinas muestran una sensibilidad máxima a las 8-12 h, alcanzan su máxima concentración a las 10-24 h y persisten durante 5-14 días. Sin embargo, esta persistencia dificulta el diagnóstico de una recaída temprana del IM, en la cual se pueden emplear otros marcadores que se eliminan con mayor rapidez (p. ej., la isoenzima MB de la creatina cinasa [CK-MB]) de forma selectiva. Sin embargo, con las determinaciones actuales de troponina, la determinación concomitante de las concentraciones de CK-MB o mioglobina se considera redundante y no se recomienda.

Otras pruebas analíticas

En el momento del ingreso resulta útil valorar de forma habitual el hemograma completo y el recuento plaquetario, realizar una bioquímica convencional, un panel de lípidos y

pruebas de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial). Los resultados ayudan a evaluar trastornos patológicos simultáneos y determinar el pronóstico, y también orientan el tratamiento. Las pruebas hematológicas se consideran una referencia de partida útil antes de empezar el tratamiento con antiagregantes, anticoagulantes y fibrinolíticos, o realizar una angiografía o una angioplastia coronaria. Las lesiones del miocardio inducen una leucocitosis con polimorfonucleares, que se asocia típicamente a un aumento de los recuentos de leucocitos hasta 12.000-15.000/ μ l, que aparece en unas pocas horas y alcanza el máximo en 2-4 días. El panel metabólico permite comprobar los electrolitos, la glucosa y la función renal. Las concentraciones de lactato deshidrogenasa y aspartato aminotransferasa pueden estar también elevadas, sobre todo en infartos extensos, pero no se deben solicitar con fines diagnósticos.

En el momento de ingreso o a la mañana siguiente se recomienda realizar un panel lipídico en ayunas como referencia para el tratamiento hipocolesteremiante (estatinas) (cap. 195). Salvo que se sospeche una retención de dióxido de carbono, la oximetría digital es adecuada para diagnosticar la hipoxemia y ajustar el tratamiento con oxígeno. Las concentraciones de proteína C reactiva aumentan en el IM agudo, pero no se ha establecido que añadan valor pronóstico en el cuadro agudo. El péptido natriurético de tipo B, que aumenta en relación con el estrés sobre la pared ventricular y la sobrecarga relativa de líquido en la circulación, puede aportar información pronóstica adicional en el contexto de un IM agudo.

Pruebas de imagen

No se debería retrasar la clasificación rápida de los pacientes con un IM con elevación del ST para el tratamiento de reperfusión, sobre todo la coronariografía para realizar una ICP, por las pruebas de imagen convencionales. La radiografía de tórax es la única técnica de imagen que se suele pedir en urgencias por un IM con elevación del ST, pero su utilidad se limita a algunos pacientes seleccionados con posibilidad de presentar hallazgos que modifiquen el tratamiento inicial. Aunque a menudo esta radiografía de tórax es normal, identificar una congestión venosa pulmonar, una cardiomegalia o un ensanchamiento del mediastino puede condicionar el diagnóstico y las decisiones sobre el tratamiento. Por ejemplo, el antecedente de dolor intenso «hasta las lágrimas» en el tórax y la espalda con un ensanchamiento del mediastino debería hacer sospechar una disección de un aneurisma de la aorta (cap. 69). En estos casos se debe retrasar el tratamiento fibrinolítico hasta que se disponga de un estudio de imagen más definitivo de la aorta y se pueda modificar la aproximación a la angiografía. Se pueden realizar otras técnicas de imagen no invasiva (p. ej., ecocardiografía [cap. 49], gammagrafía cardíaca [cap. 50] y otras pruebas) durante el ingreso hospitalario para valorar aspectos clínicos específicos, incluidas las posibles complicaciones del IM agudo o para la estratificación del riesgo previa al alta. La coronariografía (cap. 51) se realiza de forma urgente como parte de una estrategia de intervención por un IM con elevación del ST o de forma posterior para la estratificación del riesgo en los pacientes de mayor riesgo, que inicialmente son tratados médicamente.

Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica bidimensional con Doppler flujo color es la prueba no invasiva más empleada de forma general durante el ingreso hospitalario (cap. 49). La ecocardiografía valora de forma eficiente la función cardíaca regional y global, y permite al clínico evaluar las posibles complicaciones del IM agudo. La sensibilidad y la especificidad de la ecocardiografía para valorar el movimiento regional de la pared son altas (> 90%), aunque la antigüedad de la alteración (reciente frente a antigua) debe distinguirse a nivel clínico o mediante ECG. La ecocardiografía es útil para determinar la causa de la insuficiencia circulatoria con hipotensión (hipovolemia relativa, insuficiencia del VI, insuficiencia del VD o complicación mecánica del IM agudo). La ecocardiografía puede también ayudar a distinguir la pericarditis y la miopericarditis de un IM agudo. La ecocardiografía Doppler está indicada para valorar un nuevo soplo y otras complicaciones mecánicas del IM agudo (p. ej., disfunción o rotura de los músculos papilares, defecto agudo del tabique ventricular y rotura de la pared libre del VI con taponamiento o pseudoaneurisma). En las fases posteriores del IM agudo se puede emplear la ecocardiografía para valorar el grado de recuperación del miocardio contusionado tras el tratamiento de reperfusión, el grado de disfunción cardíaca residual y las indicaciones de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, y la existencia de un aneurisma del VI y un trombo mural (que necesita anticoagulantes orales).

Gammagrafía, resonancia magnética y otras técnicas de imagen

Las técnicas gammagráficas son en general demasiado costosas a nivel de tiempo y dificultosas para el uso rutinario en la situación aguda de un IM agudo probable o confirmado. Con más frecuencia se emplean para la estratificación del riesgo antes o después del alta hospitalaria para aumentar las pruebas de esfuerzo farmacológico o por ejercicio (cap. 50). La gammagrafía sestamibi con talio (Tl 201) o tecnecio (Tc 99m) o la tomografía por emisión de positrones con rubidio (Rb 82) permiten valorar la perfusión y la viabilidad del miocardio, y también el tamaño del infarto. La resonancia magnética cardíaca (cap. 50) con realce tardío con gadolinio permite valorar también el tamaño del infarto y la función miocárdica durante la convalecencia. La tomografía computarizada y la resonancia magnética también pueden resultar útiles para evaluar a los pacientes

con sospecha de disección de un aneurisma de aorta (cap. 69). Cuando se sospecha una causa distinta de la aterosclerosis de necrosis del miocardio (p. ej., miopericarditis que simula un IM agudo), la moderna tomografía computarizada multicorte (p. ej., 64-256 cortes) para estudio de la coronaria permite valorar la enfermedad arterial coronaria de forma semicuantitativa y cualitativa, así como distinguir otras causas de los síndromes de dolor torácico (caps. 45 y 50).

TRATAMIENTO

Tto

Fase prehospitalaria

La parada cardíaca prehospitalaria (cap. 57) y la necrosis extensa son causas fundamentales de la morbimortalidad asociada al IM agudo. La primera hora desde el comienzo de los síntomas es la mejor oportunidad para salvar el miocardio con un tratamiento de reperfusión. Por eso, los principales objetivos de la asistencia prehospitalaria son reconocer los síntomas de forma rápida y solicitar atención médica, activar el sistema de urgencias médicas (SUM) formado en asistencia coronaria urgente y trasladar al paciente con rapidez a una unidad médica de asistencia coronaria avanzada y que incluye tratamiento de reperfusión (ICP o fibrinólisis primaria).⁹ Las recomendaciones recogen un objetivo de tiempo medio entre el primer contacto médico y la reperfusión (tiempo puerta-balón) de 90 min o menos. En los pacientes que acuden o son trasladados inicialmente a un hospital sin dotación de ICP, el objetivo de tiempo desde el contacto con el sistema hasta la reperfusión (tiempo puerta-balón) es de 120 min o menos. El máximo tiempo en el retraso hasta el tratamiento de reperfusión es el que tarda el paciente en llamar para pedir ayuda. Los esfuerzos de educación del público orientados a reducir este retraso han obtenido resultados mixtos, y se necesitan esfuerzos innovadores.

Los equipos expertos del SMU realizan ECG prehospitalarios, comunican los diagnósticos preliminares y trasladan a los pacientes si es posible a un hospital dotado de ICP en el que se cuenta con un equipo para el IM con elevación del ST en alerta. Este abordaje permite una ICP primaria más rápida (se ahorra como media 15 min) y se obtiene un mejor resultado clínico. Asignar al paciente directamente al laboratorio de cateterismo en lugar de llevarlo a urgencias puede reducir también el tiempo hasta la reperfusión. Sin embargo, hasta un tercio de las activaciones iniciales del equipo por un IM con elevación del ST pueden acabar siendo falsos positivos.

En el primer contacto médico se administra ácido acetilsalicílico (162-325 mg masticables) y nitroglicerina sublingual (0,4 mg cada 5 min hasta 3 dosis) si se considera adecuado. Es posible administrar tratamiento fibrinolítico sobre el terreno por un SMU dirigido por un médico cuando el tiempo de traslado esperado sea largo (> 120 min), aunque esta costumbre es poco frecuente en EE. UU. El tratamiento prehospitalario con antiagregantes de los pacientes con un IM con elevación del ST con ticagrelor no mejora la perfusión coronaria antes de la ICP.

Fases hospitalarias

Servicio de urgencias

En urgencias, el objetivo es identificar a los pacientes con una isquemia miocárdica aguda con rapidez y estratificarlos en IM agudo con elevación del ST o en otro síndrome coronario agudo (fig. 64-3) para comenzar el tratamiento de reperfusión y las demás atenciones médicas adecuadas, para valorar el riesgo (e-fig. 64-1) y clasificarlos en función de que necesiten tratamiento hospitalario (pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo [SCA]) o ambulatorio (pacientes sin sospecha de isquemia) (v. fig. 63-2).

La evaluación de los pacientes con dolor torácico y sospecha de otros síndromes coronarios agudos comienza con el ECG de 12 derivaciones (que debe realizarse menos de 10 min después de la llegada al hospital), y sigue con una anamnesis enfocada y una exploración física dirigida. Se inicia la monitorización continua con ECG, se pone una vía intravenosa (i.v.) y se obtienen muestras de sangre para análisis de ingreso (incluidos los biomarcadores cardíacos, como cTnI y cTnT). El paciente es estratificado con la máxima rapidez posible en IM agudo con elevación del ST, SCA probable o definitivo sin elevación del ST, posible SCA sin elevación del ST y dolor torácico no cardiológico.

Medidas terapéuticas urgentes y asistencia hospitalaria temprana

Tratamiento de reperfusión

La reperfusión coronaria se puede conseguir con una ICP primaria (angioplastia y endoprótesis) o con un tratamiento fibrinolítico i.v.¹⁰

ICP primaria: la ICP rápida (con el objetivo de que sea < 90 min desde el primer contacto médico) es el abordaje preferido para los pacientes con IM con elevación del ST en las primeras 12 h desde el inicio de los síntomas en los hospitales dotados de ICP, y es razonable cuando exista evidencia en el ECG y clínica de isquemia mantenida en las 12-24 h siguientes al inicio de los síntomas (tabla 64-4). También está indicado en los casos de shock cardiogénico (cap. 99) o insuficiencia cardíaca aguda grave independientemente del tiempo transcurrido. Las ventajas de la ICP primaria frente a la fibrinólisis incluyen una menor mortalidad precoz, menos reinfartos y hemorragias intracraneales.

Las guías actuales para el IM con elevación del ST defienden la implantación de endoprótesis liberadoras de fármacos o de metal no revestidas,¹¹ pero las endoprótesis liberadoras de fármacos de nueva generación consiguen los mejores resultados.■ La trombectomía por aspiración no aporta beneficios y no está indicada.

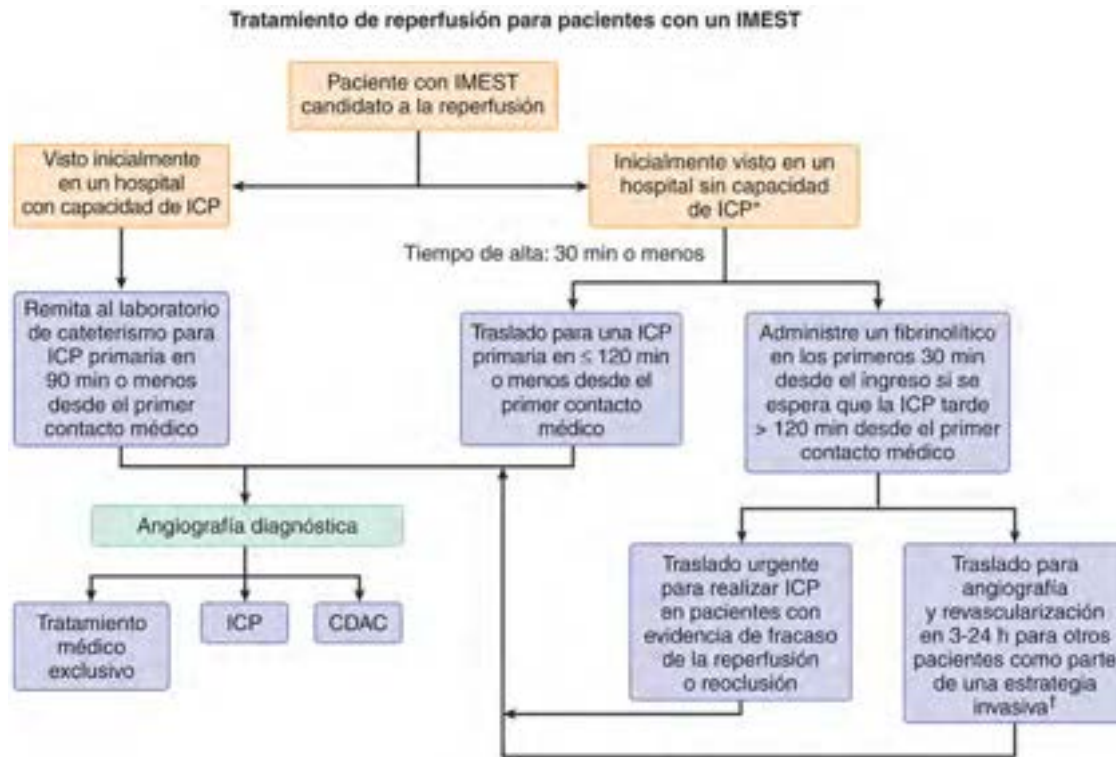


FIGURA 64-3. Tratamiento de reperusión en pacientes con un infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST). Todos los pacientes elegibles con un IMEST reciben tratamiento dual con antiagregantes y un anticoagulante en el momento del ingreso (v. texto). *Los pacientes con un shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca grave que acuden inicialmente a un hospital sin capacidad de realizar intervenciones coronarias percutáneas (ICP) deberían ser trasladados para realizar un cateterismo (laboratorio de cateterismo) y una revascularización lo más pronto posible, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio del IM (clase I, nivel de evidencia: B). †La angiografía y la revascularización no deberían realizarse en las primeras 2-3 h tras administrar fibrinólisis. CDAC, cirugía de derivación de la arteria coronaria; DIDO, ingreso-alta. (Modificado de O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.)

Los ensayos aleatorizados apoyan que la ICP urgente no solo trata la arteria relacionada con el infarto, sino también estenosis significativas en arterias «no responsables», salvo en los pacientes que se encuentran en shock cardiogénico. Este abordaje reduce la necesidad de repetir la revascularización y disminuye la frecuencia posterior de IM recidivante no mortal, sobre todo si se confirma la repercusión hemodinámica de estas estenosis adicionales mediante la evaluación de la reserva de flujo fraccional. Sin embargo, se desconoce la repercusión de este abordaje más agresivo sobre la mortalidad global posterior.

El sitio de acceso preferido para la ICP urgente es la arteria radial, porque se asocia a menos mortalidad y menos sangrado que el abordaje por la arteria femoral.

Tratamiento fibrinolítico: la creciente disponibilidad de centros dotados de ICP ha permitido reducir el uso del tratamiento fibrinolítico (tabla 64-5). Cuando la ICP se vaya a retrasar más de 120 min, estaría indicado el tratamiento fibrinolítico durante las primeras 12 h desde el comienzo de los síntomas cuando no existan contraindicaciones. Se debería iniciar de forma inmediata en el servicio de urgencias (o en la propia ambulancia si cuenta con él) con el objetivo de reducir el tiempo puerta-pinchazo a menos de 30 min. Cuando no se cuente con ICP, la fibrinólisis es una opción razonable para los pacientes con evidencia clínica y ECG de lesión isquémica en las primeras 12-24 h desde el comienzo de los síntomas, que se encuentran estables hemodinámicamente o tienen una extensa región de miocardio de riesgo (v. fig. 64-3).

Cuando se emplea la fibrinólisis, se prefiere un régimen acelerado de activador del plasminógeno tisular (con heparina i.v.) sobre la estreptocinas porque la frecuencia de permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto a los 90 min es más alta y la mortalidad menor. Las variantes de acción más prolongada del activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA), administrada en inyecciones de una sola embolada (tenecteplasa) o de embolada doble (reteplasa), se emplean actualmente más que la t-PA (alteplasa) en la práctica clínica, porque se administran con más comodidad, pero no mejoran la supervivencia.

Cuando se plantea emplear la fibrinólisis, se debería valorar el cociente riesgo-beneficio en cada caso y elegir regímenes específicos (tabla 64-6). El riesgo fundamental del tratamiento fibrinolítico es la hemorragia. La hemorragia intracranial es la complicación más grave y con frecuencia mortal; la incidencia es un 0,5-1% con los regímenes actuales. La edad avanzada (> 70-75 años), el sexo femenino, la hipertensión y las dosis relativas más altas de activadores del plasminógeno y heparina aumentan el riesgo de hemorragia intracranial.

Cuando falla la fibrinólisis, es más eficaz trasladar al paciente con urgencia a un hospital dotado de ICP de rescate que repetir la fibrinólisis. Incluso en los

TABLA 64-4 INDICACIONES DE ANGIOPLASTIA PRIMARIA Y COMPARACIÓN CON EL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

INDICACIONES

- Una estrategia de reperusión preferida para el IM con elevación del segmento ST o BRI en las primeras 12 h tras el comienzo de los síntomas (o > 12 h si los síntomas persisten)
- Shock cardiogénico que se desarrolla en las primeras 36 h posteriores a un IM con elevación del segmento ST/onda Q o un IM con BRI en pacientes de menos de 75 años, que pueden someterse a una revascularización en las primeras 18 h tras comenzar el shock
- Recomendado en centros que realizan > 400 ICP anuales dotados de cirugía cardíaca de seguridad y en operadores que hacen > 75 ICP anuales.
- Es posible realizar la ICP en centros sin cirugía cardíaca si se hace en pacientes bien seleccionados por parte de operadores expertos y con una organización orientada a trasladar al paciente con rapidez a un centro dotado para cirugía si fuera preciso

VENTAJAS DE LA ICP PRIMARIA

- Mayores frecuencias de reperusión iniciales
- Menos riesgo de hemorragia intracerebral
- Menos estenosis residual; menos isquemia o infarto recidivante
- Utilidad cuando hay contraindicación para la fibrinólisis
- Mejora del pronóstico si hay shock cardiogénico

DESVENTAJAS DE LA ICP PRIMARIA (FRENTE AL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO)

- Acceso, ventajas limitadas a centros y operadores de gran volumen
- Mayor tiempo promedio hasta el tratamiento
- Mayor dependencia de los operadores de los resultados
- Mayor complejidad y costes del sistema

BRI, bloqueo de rama izquierda; ICP, intervención coronaria percutánea (incluida angioplastia con balón, endoprótesis); IM, infarto de miocardio.

pacientes que se reperfundan con buenos resultados, se recomienda el traslado rápido a un hospital dotado de ICP, en el que se pueda realizar la angiografía y la ICP lo más pronto posible en las primeras 3-24 h posteriores a la fibrinólisis, porque de este modo se reduce el riesgo de isquemia recidivante, reinfarcto, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico o muerte aproximadamente un 35%.

TABLA 64-5 CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS INTRAVENOSOS APROBADOS POR LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DE EE. UU.

CARACTERÍSTICAS	ESTREPTOCINASA (SK)	ALTEPLASA (T-PA)	RETEPLASA (R-PA)	TENECTEPLASA (TNK-T-PA)
Dosis	1,5 MU en 30-60 min	100 mg en 90 min*	10 U + 10 U, con 30 min de diferencia	30-50 mg [†] durante 5 s
Semivida circulante (min)	≅ 20	≅ 4	≅ 18	≅ 20
Reacciones antigénicas/alérgicas	Sí	No	No	No
Agotamiento del fibrinógeno sistémico	Importante	Leve a moderada	Moderada	Mínima
Hemorragia intracerebral	≅ 0,4%	≅ 0,7%	≅ 0,8%	≅ 0,7%
Tasa de patencia (TIMI 2/3), 90 min [‡]	≅ 51%	≅ 73-84%	≅ 83%	≅ 77-88%
Vidas salvadas por 100 tratados	≅ 3 [§]	≅ 4	≅ 4	≅ 4
Coste por dosis (aproximado en dólares)	300	1.800	2.200	2.200

*El régimen con alteplasa acelerado se administra de la siguiente forma: embolada de 15 mg y luego 0,75 mg/kg durante 30 min (máximo, 50 mg), seguidos de 0,5 mg/kg durante 60 min (máximo, 35 mg).

[†]TNK-t-PA se dosifica según el peso (comercializado en viales de 5-mg/ml): < 60 kg = 6 ml; 61-70 kg = 7 ml; 71-80 kg = 8 ml; 81-90 kg = 9 ml; > 90 kg = 10 ml.

[‡]TIMI, trombólisis en el infarto de miocardio. Datos tomados de Granger CB, Califf RM, Topol EJ. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a review. *Drugs*. 1992;44:293-325; and Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: the RAPID II Investigators. *Circulation*. 1996;94:891-898.

[§]Pacientes con elevación del segmento ST o bloqueo de rama tratados en menos de 6 h.

[¶]Basado en los hallazgos del ensayo GUSTO, según el cual la t-PA salva una vida adicional más por cada 100 tratados que la SK. Datos tomados de los investigadores del estudio GUSTO. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673-682; y Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995;91:1923-1928.

Pruebas complementarias y adicionales

Manejo médico general

Además de una reperusión y otro tratamiento antiagregante inmediatos, el manejo inicial debe incluir reposo en cama (p. ej., durante 12 h o hasta que se alivie la isquemia y se estabilicen los parámetros hemodinámicos) con monitorización del ECG. El aporte rutinario de suplementos de oxígeno no beneficia a los pacientes con normoxia. El oxígeno se debería emplear en las dosis suficientes justas para evitar la hipoxemia (p. ej., dosis iniciales de 2-4 l/min por cánula nasal; puede emplearse la pulsioximetría para monitorizar el efecto) en los pacientes con hipoxemia (saturación de oxígeno < 90%), dificultad respiratoria u otros rasgos de alto riesgo de hipoxemia. Iniciar o mantener el tratamiento de alta intensidad con estatinas (p. ej., 80 mg/día de atorvastatina o 20-40 mg/día de rosuvastatina) desde el ingreso está apoyado por los ensayos clínicos.

Los pacientes con dolor o molestias torácicas isquémicas deberían recibir nitroglicerina sublingual (0,4 mg cada 5 min hasta tres dosis). Posteriormente, se puede plantear la administración de nitroglicerina i.v. ajustada para conseguir alivio sintomático y efectos sobre la presión arterial, como tratamiento de las molestias mantenidas, la hipertensión no controlada o la insuficiencia cardíaca. La bradicardia es una contraindicación relativa para los nitratos, sobre todo en pacientes con un IM agudo inferior con elevación del ST, dado que pueden reducir la frecuencia cardíaca incluso más. El dolor persistente por isquemia puede tratarse con dosis i.v. ajustadas de morfina (p. ej., 1-4 mg repetidos a demanda en 5-30 min para aliviar el dolor).

La administración rutinaria de β-bloqueantes i.v. no beneficia a los pacientes con un IM con elevación del ST tratados con una ICP primaria. A pesar de todo, los ensayos más antiguos y las recomendaciones de las guías apoyan la administración intrahospitalaria de β-bloqueantes orales ajustados (p. ej., tartrato de metoprolol, 12,5 mg orales cada 6 h, que se incrementan a 25-50 mg cada 6 h según tolerancia) en pacientes elegibles, comenzando durante las primeras 24 h. Puede emplearse el tratamiento i.v. (p. ej., tartrato de metoprolol, 5 mg cada 2-5 min hasta tres dosis con posterior cambio al tratamiento oral con 25-50 mg cada 8 h) para la hipertensión que no responde. Se deberían evitar los β-bloqueantes en pacientes con una insuficiencia cardíaca activa o shock cardiógeno. Sin embargo, puede ser preferible el β-bloqueo, preferiblemente con carvedilol, en pacientes con una fracción de eyección del VI < 40% cuando se haya resuelto la insuficiencia cardíaca.

Cuando no existen contraindicaciones (p. ej., hipotensión), se debería empezar la administración de inhibidores de la ECA (p. ej., inicialmente captopril 6,25 mg cada 8 h o lisinopril 2,5 mg cada 12 h, con un ajuste al alza según tolerancia) o bloqueantes del receptor de la angiotensina (p. ej., losartán 12,5-25 mg diarios o cada 12 h, ajustados al alza según tolerancia) en las primeras 24 h en pacientes con un IM anterior, disfunción del VI o insuficiencia cardíaca. Posteriormente (p. ej., a los 3-14 días), los pacientes con una fracción de eyección del 40% o inferior y que tienen insuficiencia cardíaca sintomática o diabetes son candidatos a la adición de un antagonista de la aldosterona (p. ej., eplerenona, inicialmente 25 mg cada 24 h) o espironolactona (12,5-25 mg cada 12 h).

La presión arterial sistólica óptima durante el IM agudo oscila entre 100 y 140 mmHg. Una hipertensión excesiva suele responder a nitroglicerina ajustada, β-bloqueantes y morfina. La hipotensión relativa podría obligar a suspender estos fármacos, administrar líquidos y otras medidas adecuadas según el contexto hemodinámico (tabla 64-7). Se debería disponer de atropina (0,5-1,5 mg intravenosos) para tratar la bradicardia y la hipotensión sintomáticas por un aumento del tono vagal.

Tratamiento antiplaquetario

Dado el crucial papel de la trombosis coronaria en la aparición del IM agudo, el tratamiento antiagregante, como complemento de la ICP primaria o la

TABLA 64-6 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

INDICACIONES

Molestias torácicas de tipo isquémico o equivalente durante 30 min-12 h con una elevación del segmento ST nueva o que se considera nueva en dos derivaciones contiguas de ≥ 2 mm (≥ 0,2 mV) en las derivaciones V₁, V₂ o V₃ o ≥ 1 mm en otras derivaciones

Bloqueo de rama izquierda nuevo o que se considera nuevo con síntomas compatibles con infarto de miocardio

Ausencia de contraindicaciones

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

Hemorragia activa o diátesis hemorrágica (salvo la menstruación)

Accidente cerebral vascular hemorrágico previo, accidente cerebral vascular isquémico en 3 meses, salvo accidente cerebral vascular isquémico agudo en las 3-4,5 h previas

Neoplasia intracraneal o medular o malformación arteriovenosa

Diseción de la aorta sospechada o confirmada

Traumatismo craneal o facial cerrado en 3 meses

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

Hipertensión grave no controlada por la anamnesis o en el momento de presentación (> 180/110 mmHg)

Anticoagulación con un cociente normalizado internacional terapéutico o elevado (> 2-3)

Accidente cerebral vascular isquémico antiguo (> 3 meses antes); enfermedad intracerebral distinta de las anteriores

Traumatismo/cirugía grave reciente (< 3 semanas) o reanimación cardiopulmonar prolongada (> 10 min) o hemorragia interna

Úlcera péptica activa

Punciones vasculares recientes no compresibles

Embarazo

Para la estreptocinasa/anistreplasa: exposición previa (sobre todo si hace más de 5 días) o reacción alérgica

Modificado de Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and the ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2009;120:2271-2306.

fibrinólisis, juega un papel clave en el tratamiento del IM con elevación del ST (fig. 64-4; v. tabla 64-7).

El ácido acetilsalicílico (162-325 mg sin cubierta entérica) debería administrarse a todos los pacientes en el momento del ingreso, salvo contraindicación (v. fig. 64-4). Luego se debe administrar una dosis de ácido acetilsalicílico de mantenimiento diario de 81-325 mg y se debe mantener de forma indefinida. Es necesaria una dosis de mantenimiento de 81 mg de ácido acetilsalicílico con ticagrelor y se prefiere con prasugrel. Sin embargo, cuando se administra clopidogrel, se puede optar por una dosis inicial más alta (325 mg diarios durante 30 días).

Además del ácido acetilsalicílico, se debería administrar una dosis de carga de un inhibidor del receptor del difosfato de adenosina (P2Y₁₂) (p. ej., 600 mg de clopidogrel, 60 mg de prasugrel o 180 mg de ticagrelor) lo más pronto posible o cuando se realiza la ICP primaria en los pacientes con un IM con elevación del ST en los que se plantea un abordaje invasivo, tras la cual se debe administrar una dosis diaria de mantenimiento durante al menos 1 año. Es aceptable emplear

TABLA 64-7 DOSIS INTRAHOSPITALARIA DE ALGUNOS FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS SELECCIONADOS

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	DOSIS DE MANTENIMIENTO
Abciximab	0,25 mg/kg embolada i.v.	0,125 µg/kg/min [máx., 10 µg/min] durante un máximo de 12 h
Ácido acetilsalicílico	162-325 mg	81 mg* -325 mg/día
Clopidogrel	ICP: 300-600 mg* Fibrinólisis y edad > 75: 75-150 mg	75 mg/día (opcional: 150 mg/día × 1 semana)
Eptifibatida	180 µg/kg embolada i.v. × 2 ¹	2 µg/kg/min durante un máximo de 18 h; reduzca la velocidad un 50% si CrCl < 50 ml/min
Prasugrel	60 mg	10 mg diarios
Ticagrelor	180 mg	90 mg cada 12 h (administrado con ácido acetilsalicílico 81 mg/día)
Tirofiban	25 µg/kg embolada i.v.	0,15 µg/kg/min hasta un máximo de 12-18 h; reduzca la velocidad un 50% si CrCl < 30 ml/min
HNF	ICP [†] : 70-100 U/kg embolada i.v. Fibrinolíticos [‡] : 60 U/kg embolada i.v. (máx., 4.000 U)	Repita hasta conseguir y mantener el objetivo ACT 12 U/kg/h [máx., 1.000 U/h], ajuste el TTPa hasta 1,5-2 veces el control [aprox. 50-70 s]
Bivalirudina	ICP [‡] : 0,75 mg/kg embolada i.v. 0,3 mg/kg adicionales a demanda	Infusión 1,75 mg/kg/h 1 mg/kg/h si CrCl < 30 ml/min
Enoxaparina	Fibrinolíticos [‡] : 30 mg embolada i.v. Edad > 75: no embolada	1 mg/kg s.c. a los 15 min y cada 12 h [máx., 100 mg] 0,75 mg/kg s.c. cada 12 h [máx., 75 mg] Todas las edades, CrCl < 30 ml/min: 1 mg/kg diarios
Fondaparinux	Fibrinolíticos [‡] : 2,5 mg i.v.	2,5 mg s.c. diarios, empezando al día siguiente Contraindicado si CrCl < 30 ml/min

*Dosis preferida en general.

[†]Emboladas separadas 10 min.[‡]Los anticoagulantes se suelen suspender tras una ICP no complicada.[§]Se administra en la hospitalización índice (hasta 48 h [HNF] o hasta 8 días [enoxaparina o fondaparinux]) o hasta que se realice la revascularización.

ACT, tiempo de coagulación activada; CrCl, aclaramiento de la creatinina; HNF, heparina no fraccionada; ICP, intervención coronaria percutánea (p. ej., endoprótesis); i.v., intravenoso; máx., máximo; s.c., subcutáneo; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado.

fármacos más potentes, como *prasugrel* o *ticagrelor*, en lugar de *clopidogrel* para los pacientes con un IM con elevación del ST sometidos a una ICP primaria cuando el riesgo de sangrado sea aceptable. En comparación, es preferible el clopidogrel cuando los pacientes tienen antecedentes de un accidente cerebral vascular o ataque isquémico transitorio, y también se recomienda durante al menos 14 días y hasta 1 año tras el tratamiento fibrinolítico. El *cangrelor*, un inhibidor del P2Y₁₂ i.v. de corta duración (que se administra en embolada i.v. de 30 µg/kg seguida de una infusión de 4 µg/kg/min durante al menos 2 h o hasta que se termine el procedimiento), tiene una acción de inicio/final rápido (semivida de 3-6 min), y es mejor que el clopidogrel para prevenir los episodios isquémicos, aunque con un coste de aumento del riesgo de sangrado.[■]

Los *inhibidores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa* (v. *tabla 64-7*) pueden conseguir una actividad antiplaquetaria de inicio rápido antes de entrar al laboratorio de cateterismo o para prevenir y tratar las complicaciones trombóticas durante la intervención. Por lo demás, su uso es limitado.

Tratamiento anticoagulante

Es fundamental inhibir la formación de trombina para tratar un trombo oclusivo de la arteria coronaria en el IM con elevación del ST. Se recomienda empezar la administración de un inhibidor de trombina anticoagulante parenteral en el momento de presentación en todos los pacientes con un IM con elevación del ST (v. *fig. 64-4*). La *heparina no fraccionada* i.v. y la *bivalirudina* son alternativas igual de eficaces para la variable de resultado compuesto de muerte, IM recidivante y hemorragia mayor como soporte de una ICP y tratamiento antiagregante intensivo.[■] Los anticoagulantes se suelen suspender tras una ICP no complicada. Las opciones recomendadas para apoyar el tratamiento fibrinolítico son la *heparina no fraccionada*, la *enoxaparina* y el *fondaparinux* (v. *tabla 64-7*).

Tratamiento combinado con antiplaquetarios y anticoagulantes orales

Evidencia limitada ha llevado a las guías actuales a recomendar un tratamiento antiplaquetario doble combinado con warfarina de los pacientes con

Recomendaciones de tratamiento antiagregante y anticoagulante en el IMEST

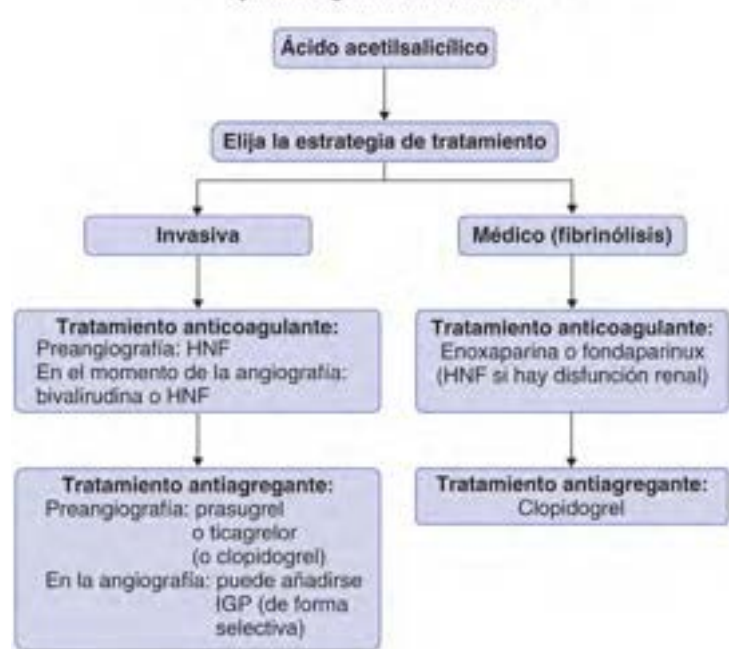


FIGURA 64-4. Recomendaciones del tratamiento anticoagulante y antiagregante del infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Véanse las dosis en el texto. HNF, heparina no fraccionada; IGP, inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa.

un IM con elevación del ST con fibrilación auricular (FA) de alto riesgo (cap. 58), válvula mecánica cardíaca, tromboembolia venosa (cap. 74) o trastornos con hipercoagulabilidad (cap. 73), pero la duración del tratamiento triple debe ser lo más corta posible (p. ej., 6 meses, mínimo 1 mes). Los regímenes alternativos posteriores son warfarina más clopidogrel sin ácido acetilsalicílico, rivaroxabán en dosis bajas (15 mg) con un inhibidor del P2Y₁₂ (sobre todo clopidogrel) sin ácido acetilsalicílico o rivaroxabán en dosis muy bajas (2,5 mg cada 12 h) más un tratamiento antiagregante doble,[■] estos últimos regímenes se asocian a menos sangrado, sin aumento de los episodios trombóticos.

Asistencia de la unidad de vigilancia intensiva coronaria

El tratamiento inmediato mediante reperusión ha reducido de forma espectacular la prevalencia de arritmias ventriculares asociadas al IM. Tras una ICP primaria precoz exitosa, los pacientes con infartos pequeños que se encuentran estables desde un punto de vista hemodinámico y eléctrico pueden ser trasladados a una unidad dotada de telemetría en 24 h.

En la asistencia actual de los pacientes con un IM con elevación del ST, el papel principal del ingreso en la unidad de cuidados intensivos coronarios (*tabla 64-8*) es manejar a los pacientes con complicaciones por un IM agudo o con riesgo de desarrollarlas. Los objetivos de la unidad de cuidados intensivos coronarios incluyen una monitorización ECG continua y el tratamiento de las arritmias graves (p. ej., desfibrilación rápida de una fibrilación ventricular [FV]; cap. 59), monitorización del éxito de la ICP primaria, monitorización o tratamiento fibrinolítico continuado, inicio o mantenimiento de otros tratamientos médicos agudos (v. anteriormente), valoración y monitorización hemodinámica adecuada, y diagnóstico y tratamiento de las complicaciones mecánicas y fisiológicas de un IM agudo.

Las medidas generales de la atención en la unidad de cuidados intensivos coronarios incluyen vigilancia de la actividad, la dieta y el patrón de defecación, la educación, el refuerzo y la sedación. Se recomienda reposar en cama durante las primeras 12 h. Si no existen complicaciones, se puede empezar a sentar en el borde de la cama, levantarse a una silla y realizar actividades de autocuidado a las 24 h del tratamiento de reperusión con éxito o antes. Tras conseguir la estabilización, en general a los 1-3 días, los pacientes pueden ser trasladados a una unidad intermedia en la que retoman de forma progresiva la deambulacion. El riesgo de vómitos y aspiración o la necesidad anticipada de realizar una angiografía u otro procedimiento suele obligar a mantener al paciente en ayunas o con líquidos claros durante las primeras 4-12 h. Posteriormente, se recomienda una dieta cardiosaludable en porciones pequeñas. En los pacientes con un alto riesgo de sufrir úlceras gástricas de estrés sangrantes, se recomienda administrar un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista del receptor H₂. Muchos pacientes se benefician de un analgésico (p. ej., sulfato de morfina en incrementos de 1-4 mg) para aliviar el dolor persistente y de la administración de un fármaco ansiolítico o sedante durante la fase aguda. Se suele seleccionar una benzodiacepina, aunque el uso rutinario de ansiolíticos no es necesario ni recomendable. Los sedantes no deberían sustituir a la educación y el alivio de la preocupación de los cuidadores para aliviar su malestar emocional y mejorar

TABLA 64-8 MUESTRA DE LAS ÓRDENES DE INGRESO POR UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Diagnóstico	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
Ingreso	Unidad coronaria con telemetría
Situación	Grave
Constantes vitales	Cada media hora hasta que se encuentre estable, luego cada 1-4 h y a demanda; pulsioximetría durante 24 h; avise si la frecuencia cardíaca < 50 o > 100; frecuencia respiratoria < 8 o > 20; PAS < 90 o > 150 mmHg; saturación de O ₂ < 90%
Actividad	Reposo en cama durante 12 h sin levantarse al baño; posteriormente actividad ligera si está estable
Dieta	Dieta absoluta salvo sorbos de agua hasta que desaparezca el dolor y sea estable; luego dieta cardiosaludable con 2 g de sodio según tolerancia, salvo que se le pida cateterismo (o cualquier otra prueba que exija ayuno)
Pruebas de laboratorio*	Troponina I o T a las 2 h y luego cada 8 h hasta tres determinaciones; bioquímica, magnesio, HC con plaquetas; TP/INR, TTPa, BNP, perfil de lípidos (en ayunas por la mañana); Rx portátil
Tratamiento i.v.	Dextrosa en agua al 5% o SN para mantener la vena permeable (aumente los líquidos si hipovolemia relativa); segunda vía i.v. si se administran fármacos i.v.
Tratamiento de reperusión*	Angioplastia coronaria primaria o fibrinólisis de urgencia (si es adecuado y no se ha realizado ya) 1. Angioplastia primaria (preferida si se puede realizar en 90 min) 2. Tenecteplasa, reteplasa o alteplasa (preferida); o estreptocinasa (v. dosis en tabla 64-5), si la ICP primaria no está disponible en 90-120 min
Medicaciones	1. O ₂ nasal a 2 l/min si hay hipoxemia o riesgo de sufrirla; ajuste para mantener una saturación de O ₂ > 90% 2. Ácido acetilsalicílico 162-325 mg masticables al ingreso, luego 81-365 mg diarios orales 3. Heparina i.v., 60-U/kg embolada (máximo, 4.000 U) y 12 U/kg/h (máximo, 1.000 U/h), ajuste hasta conseguir TTPa diana 1,5-2 × control (unos 50-70 s); o enoxaparina (se prefiere con fibrinolíticos), 30 mg i.v., luego 1 mg/kg s.c. cada 12 h (dosis s.c. máximas, 100 mg el día 1; reduzca a 0,75 mg/kg si ≥ 75 años, aumente intervalo a 24 h si CrCl < 30 ml/min); o bivalirudina (con ICP primaria), 0,75-mg/kg embolada i.v., luego 1,75 mg/kg/h (retrase 30 min si se administra heparina) 4. Metoprolol 12,5 mg p.o. cada 6 h que se incrementa a 25-50 mg cada 6 h según tolerancia (no aumente si PAS < 100 mmHg, frecuencia cardíaca < 50 latidos/min, asma, insuficiencia cardíaca); se puede valorar metoprolol i.v. si se exige un efecto inmediato (taquiarritmia, hipertensión grave, dolor que no mejora) en pacientes sin insuficiencia cardíaca 5. Valore un goteo de nitroglicerina i.v. durante 24-48 h (ajuste para conseguir una PAS 100-140 mmHg) 6. Sulfato de morfina, 1-4 mg i.v., y aumente a 5-30 min según demanda si no se alivia el dolor 7. Laxantes 8. Ansiolítico o hipnótico si hay necesidad 9. Inhibidor de la ECA para hipertensión, IM agudo anterior o disfunción del VI en dosis orales bajas (p. ej., captopril 6,25 mg cada 8 h), comience en 24 h o cuando sea estable (PAS > 100 mmHg) y ajuste al alza 10. Tratamiento hipolipidemiante (estatina de alta intensidad) independientemente del LDL; trate de reducir LDL ≥ 50%; administre 80 mg de atorvastatina oral o 20-40 mg de rosuvastatina oral al ingreso (previo al cateterismo) y siga administrándolo diariamente 11. Tratamiento antiagregante: 180 mg de ticagrelor oral en el momento del ingreso, luego 90 mg cada 12 h o 60 mg de prasugrel orales en el momento del ingreso y luego 10 mg orales diarios con una estrategia de ICP primaria (preferible al clopidogrel si el riesgo de hemorragia es aceptable); o clopidogrel, 600 mg orales en el momento de ingreso para la estrategia de ICP primaria o 300 mg orales con fibrinolítico y luego 75 mg orales diarios Véase la tabla 64-9 con tratamientos específicos de los subgrupos hemodinámicos.

*Si no se pide en urgencias.

BNP, péptido natriurético auricular; CrCl, aclaramiento de la creatinina; ECA, enzima convertidora de la angiotensina; HC, hemograma completo; ICP, intervención coronaria percutánea; IM, infarto de miocardio; i.v., intravenoso; INR, cociente normalizado internacional; LDL, lipoproteína de baja densidad; PAS, presión arterial sistólica; Rx, radiografía de tórax; s.c., subcutáneo; SN, salino normal; TP, tiempo de protrombina; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado; VI, ventrículo izquierdo.

su comportamiento. Es frecuente que los pacientes encamados y con narcóticos desarrollen estreñimiento; se recomienda emplear laxantes y una cuña.

El ECG debería monitorizarse de forma continua durante todo el ingreso para detectar arritmias graves y orientar el tratamiento. Las medidas orientadas a limitar el tamaño del infarto (p. ej., reperusión coronaria) y optimizar la hemodinámica también estabilizan el corazón desde un punto de vista eléctrico. No está indicada la profilaxis rutinaria con antiarrítmicos (p. ej., con lidocaína o amiodarona), pero las arritmias específicas necesitan tratamiento (v. más adelante).

La evaluación hemodinámica ayuda a valorar el pronóstico y orientar el tratamiento (tabla 64-9). La evaluación clínica y no invasiva de las constantes vitales es adecuada en pacientes normotensos sin congestión pulmonar. Los pacientes con congestión venosa pulmonar tienen alto riesgo y deben ser monitorizados de forma exhaustiva para valorar el estado de los líquidos, la oxigenación y la diuresis (cap. 53). La monitorización hemodinámica invasiva solo se considera adecuada cuando la causa de la insuficiencia circulatoria es incierta o cuando el ajuste de los tratamientos i.v. depende de las medidas hemodinámicas (p. ej., presión de enclavamiento pulmonar y gasto cardíaco). Los catéteres arteriales son adecuados y útiles en los pacientes hipotensos que están inestables desde un punto de vista clínico y no responden a los líquidos i.v. para replecionar o expandir el volumen intravascular (v. comentario posterior sobre las complicaciones).

Fase hospitalaria posterior

Se traslada al paciente de la unidad de cuidados intensivos coronarios a otra intermedia en 1-3 días cuando el ritmo cardíaco y la hemodinámica estén estables. La duración de esta fase tardía de asistencia hospitalaria suele representar 1-3 días más en los casos no complicados. Los niveles de actividad deberían aumentar de forma progresiva bajo una monitorización continua del ECG. El tratamiento médico debería pasar de los fármacos parenterales y de acción corta a orales adecuados y cómodos para uso ambulatorio a largo plazo.

Es fundamental estratificar el riesgo y evaluar la función para determinar el pronóstico y orientar el tratamiento tras el alta, que puede darse en 2-3 días en los pacientes no complicados que consiguen una reperusión adecuada. La valoración funcional puede ampliarse al período temprano tras el alta hos-

pitalaria. Se debe educar al paciente sobre la dieta, la actividad, el tabaquismo y otros factores de riesgo (p. ej., lípidos, hipertensión y diabetes; v. más adelante).

Manejo de las complicaciones

Las complicaciones del IM agudo han disminuido con la reperusión precoz y el tratamiento médico moderno, pero siguen siendo una causa importante de morbimortalidad.¹²

Dolor torácico recidivante

El dolor torácico recidivante puede deberse a isquemia tras un infarto en las zonas límite del territorio infartado, a un cierre agudo de la arteria relacionada con el infarto tratada, a lesiones coronarias no relacionadas con el infarto, a complicaciones mecánicas (v. más adelante) y a una pericarditis. La caracterización del dolor, la exploración física, el ECG, la ecocardiografía y la determinación de los marcadores cardíacos ayudan en el diagnóstico diferencial. El tratamiento debería ser específico según la causa.

La angina tras un infarto que se desarrolla de forma espontánea durante el ingreso hospitalario de un IM agudo a pesar del tratamiento médico puede indicar una extensión del infarto o reinfarto y suele obligar a realizar una coronariografía. La expansión del infarto implica una extensión circunferencial con adelgazamiento del miocardio infartado. La expansión del infarto puede asociarse a dolor torácico, sin elevación de los marcadores cardíacos. Un remodelado expansivo puede provocar un aneurisma del VI. El riesgo del remodelado se reduce con un tratamiento de reperusión precoz y se recomienda la administración de inhibidores de ECA, β-bloqueantes y nitroglicerina.

El dolor con nueva elevación del segmento ST o un nuevo aumento de los marcadores cardíacos puede deberse a un cierre agudo (p. ej., trombosis de la endoprótesis) de la arteria relacionada con el infarto tratada. Se recomienda un abordaje invasivo, que es el preferido para aliviar las molestias que se producen horas a días después de un IM agudo y se asocian a signos objetivos de reinfarto. Otras posibles estrategias terapéuticas incluyen la readministración de tratamiento trombolítico o un inhibidor de GP IIb/IIIa, además de nitroglicerina, β-bloqueo y heparina. No se debería volver a administrar estreptocinasa, que induce anticuerpos neutralizantes, pasados unos pocos días tras la administra-

TABLA 64-9 SUBGRUPOS HEMODINÁMICOS DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

	PRESIÓN ARTERIAL RELATIVA	HALLAZGOS FÍSICOS TÍPICOS	ÍNDICE CARDÍACO (l/min/m ²)	PRESIÓN DE ENCLAVAMIENTO AP (mmHg)	INTERVENCIONES SUGERIDAS
Normal	Normal	± S ₄	> 2,5	≤ 12	Ninguna necesaria
Hiperdinámico	Normal o alta	Ansiosos	> 3	< 12	Control del dolor, ansiedad; β-bloqueante; trate la PAS hasta < 140 mmHg
Hipovolémico	Baja	Seco	≤ 2,7	≤ 9	Añada líquidos para mantener la presión normal; puede aparecer edema pulmonar si la hipotensión se debe a una insuficiencia no diagnosticada del VI
Insuficiencia leve del VI	Baja a alta	Estertores, ± S ₃	2-2,5	> 15	Diuresis; nitratos, inhibidor de la ECA; valore dosis bajas de β-bloqueantes
Insuficiencia grave del VI	Baja a normal	Por encima + S ₃ , ± ↑ PVY, ± edema	< 2	> 20	Diuresis; nitratos; inhibidor de la ECA en dosis bajas; evite β-bloqueantes; valore inótrpos, revascularización urgente
Shock cardiogénico	Muy baja	Por encima + frío, sudoroso; ↓ función mental o renal	≤ 1,5	> 25	Evite fármacos hipotensores; ponga una bomba de balón intraaórtica o dispositivo de soporte del VI; revascularización urgente si se puede
Infarto del VD	Muy baja	↑ PVY con pulmones limpios	< 2,5	≤ 12	Administre líquidos i.v.; evite los nitratos e hipotensores; dobutamina si hay falta de respuesta a líquidos

↑, aumento; ↓, reducción; AP, arteria pulmonar; ECA, enzima convertidora de la angiotensina; i.v., intravenoso; PAS, presión arterial sistólica; PVY, presión venosa yugular; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

Modificado de Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). *N Engl J Med.* 1976;295:1404-1413.

ción inicial. La gammagrafía de perfusión con estrés puede ser útil en pacientes con molestias transitorias o de origen isquémico incierto. En lesiones con un grado dudoso de estenosis en la coronariografía, el gradiente de presión coronaria (reserva de flujo fraccional) o la velocimetría con Doppler o la ecografía intracoronaria pueden determinar si está indicada la ICP.

El tratamiento de las lesiones coronarias no relacionadas con el infarto que producen isquemia se debería individualizar, pero estas lesiones suelen necesitar tratamiento, bien en el momento de la ICP inicial o de forma escalonada. Los beneficios incluyen la reducción de la recaída del IM y de la necesidad de revascularización futura. Sin embargo, no se ha demostrado una reducción de la mortalidad cardiovascular o global.

La pericarditis aguda se suele manifestar en los días 2-4 cuando un infarto transmural extenso produce inflamación pericárdica. En ocasiones se desarrolla un derrame hemorrágico con taponamiento, de forma que se debería evitar una anticoagulación excesiva. La pericarditis que aparece más tarde (2-10 semanas) tras un IM agudo podría representar un síndrome de Dressler, que se considera de mecanismo autoinmunitarias. La incidencia de este síndrome post-IM se ha reducido de forma espectacular en la actual era de la reperfusión. El dolor pericárdico tras un IM con elevación del ST se suele tratar con ácido acetilsalicílico, pero la colchicina, el paracetamol y los analgésicos narcóticos (cap. 68) son razonables si este compuesto no es eficaz (en dosis altas). Los glucocorticoides y los antiinflamatorios no esteroideos pueden causar daño tras un IM con elevación del ST y deberían evitarse.

Trastornos del ritmo

Arritmias ventriculares

El IM agudo se asocia a una situación proarritmógena que incluye isquemia miocárdica heterogénea, aumento del tono adrenérgico, alteraciones de los electrolitos intracelulares, lipólisis y producción de ácidos grasos libres, y generación de radicales libres del oxígeno por la reperfusión. En consecuencia, las arritmias son frecuentes en los primeros momentos del IM agudo. El mecanismo electrofisiológico más frecuente de las arritmias en fase temprana es la micro-reentrada, pero también se ha descrito aumento del automatismo y la actividad estimulada en modelos experimentales.

Es frecuente encontrar un ritmo *idioventricular acelerado* (60-100 latidos por minuto) en las primeras 12 h, que en general es benigno (es decir, no se considera factor de riesgo de arritmias ventriculares más graves). De hecho, el ritmo idioventricular acelerado suele ser indicativo de éxito en la reperfusión. No está indicado el tratamiento antiarrítmico salvo en casos de ritmo idioventricular sostenido, que afecta a la situación hemodinámica.

La *FV primaria* se asocia a una mayor mortalidad intrahospitalaria en las primeras 24 h y a corto plazo, pero en los supervivientes el riesgo a largo plazo de taquicardia ventricular (TV) recidivante o FV y la mortalidad no se afectan. La *TV polimorfa* y, con menos frecuencia, la *TV monomorfa* se asocian a arritmias con riesgo vital, que se pueden encontrar en casi un 6% de los pacientes en la fase precoz del IM agudo. Los rasgos clínicos (incluidas las arritmias de advertencia) no son lo suficientemente sensibles ni específicos para identificar a los pacientes con riesgo de taquiarritmias ventriculares mantenidas, de forma que todos los pacientes deben ser monitorizados de forma continua. No se recomienda la administración profiláctica de lidocaína, que reduce la FV primaria, pero no la mortalidad (puede incluso aumentarla).

En los pacientes con un IM con elevación del ST comatosos reanimados tras una *parada cardíaca* extrahospitalaria por una FV o TV sin pulso, es beneficiosa la hipotermia terapéutica hasta conseguir una temperatura de 36 °C, y se debería empezar lo más pronto posible tras la llegada al hospital (cap. 57). El enfriamiento previo al ingreso no aporta beneficios añadidos.

Es precisa la cardioversión eléctrica para la FV y la TV polimorfa sostenida (shock no sincronizado) y también para la TV monomorfa sostenida (shock sincronizado), que producen afectación hemodinámica (caps. 59 y 60). Se administra una sedación i.v. breve a los pacientes conscientes que se encuentran «estables». En los pacientes con una TV estable más lenta y una TV no mantenida que necesitan tratamiento, se suele plantear el uso de amiodarona o lidocaína i.v. Tras sufrir episodios de TV o FV, se puede plantear la infusión de fármacos antiarrítmicos durante 6-24 h; luego se deberá reevaluar el riesgo de arritmia. Se deberían corregir los trastornos electrolíticos y acidobásicos y la hipoxia. El β-bloqueo resulta útil en pacientes con TV polimorfa frecuente asociada a activación adrenérgica («tormenta eléctrica»). Además, se deberían plantear medidas agresivas para reducir la isquemia cardíaca (p. ej., ICP o CDAC urgentes) y para valorar la disfunción del VI (p. ej., bomba con balón intraaórtico o dispositivo de soporte de VI) en los pacientes con una TV polimorfa de repetición a pesar de la administración de β-bloqueantes o amiodarona o ambos.

La *FV tardía*, definida como la FV desarrollada más de 48 h después de la aparición de un IM agudo, indica mal pronóstico y exige tratamiento agresivo (v. próximo párrafo). La TV monomorfa por reentrada en contexto de un IM reciente o antiguo también puede aparecer de forma tardía tras el IM y los pacientes pueden precisar tratamiento a largo plazo (v. más adelante).

Está indicado un desfibrilador automático implantable (DAI; cap. 60) en los pacientes con una FV o TV sostenida con repercusión hemodinámica que se produce más de 2 días después de un IM con elevación del ST y que no se debe a una causa transitoria o reversible (p. ej., isquemia, reinfarcto, alteraciones metabólicas) (fig. 64-5). Puede valorarse también usar un DAI en pacientes con una disfunción grave del VI (fracción de eyección ≤ 0,3) al menos 40 días después de un IM con elevación del ST y 3 meses tras una CDAC, aunque no presenten una TV inducida o espontánea o una FV. En comparación, la implantación precoz de un DAI no resulta beneficiosa en un amplio grupo de pacientes, porque su utilidad para prevenir muertes súbitas queda compensada por la frecuencia más alta de muertes no súbitas.

Fibrilación auricular y otras taquiarritmias supraventriculares

La FA, una causa importante y relativamente frecuente de arritmia asociada al IM agudo, se produce en un 5-10% de los pacientes con un IM agudo, a menudo durante el primer día (cap. 58). La incidencia de aleteo auricular y otras taquiarritmias supraventriculares es muy inferior. El riesgo de FA aumenta con la edad, los IM más extensos, la insuficiencia cardíaca, la pericarditis, el infarto auricular, la hipopotasemia, la hipomagnesemia, la hipoxia, las neumopatías y los estados hiperadrenérgicos. La incidencia de FA se reduce con una reperfusión precoz eficaz. La afectación hemodinámica con frecuencias rápidas y la embolia sistémica (aproximadamente en un 2% de los casos) son consecuencias adversas de la FA. La embolia sistémica puede aparecer durante el primer día, por lo que está indicada una anticoagulación inmediata con heparina.

Las recomendaciones de tratamiento de la FA incluyen la cardioversión eléctrica en pacientes con afectación hemodinámica o isquemia; el control de

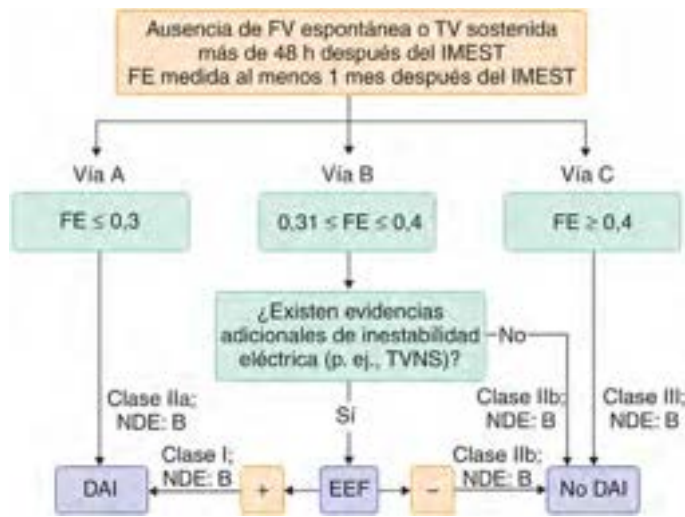


FIGURA 64-5. Algoritmo para facilitar la selección de los desfibriladores cardioversores implantables (DAI) en pacientes con un infarto de miocardio con elevación del ST (IMEST) y reducción de la fracción de eyección (FE). La vía de tratamiento adecuada se elige en función de la FE del ventrículo izquierdo medida al menos 1 mes después del IMEST. Todos los pacientes, independientemente de que se les implante un DAI, deberían recibir tratamiento médico. EEF, estudios electrofisiológicos; FV, fibrilación ventricular; NDE, nivel de evidencia; TV, taquicardia ventricular; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida. (Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. 2004 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction]. *Circulation*. 2004;110:588-636.)

la frecuencia con digoxina i.v. en los pacientes con una disfunción ventricular (p. ej., administrar 1 mg, la mitad inicialmente y la otra mitad en 4 h), con un β -bloqueante i.v. (p. ej., metoprolol, 5 mg en 2 min hasta un total de 15 mg en 10-15 min) en los pacientes que no presentan disfunción ventricular clínica o con diltiacem o verapamilo i.v. en los pacientes compensados hemodinámicamente con una contraindicación para los β -bloqueantes, y anticoagulación con heparina (o heparina de bajo peso molecular [HBPM]). Se puede empezar la administración de amiodarona, que se suele reservar para los pacientes con alto riesgo o recaída de una FA, y mantenerla durante 6 semanas si se recupera el ritmo sinusal y se consigue mantener. Puede que la anticoagulación a largo plazo no sea precisa posteriormente, salvo que existan otras indicaciones.

Bradycardias, retrasos de la conducción y bloqueo cardíaco

Las bradicardias causadas por un retraso en el nódulo sinusal o auriculoventricular (AV), típicamente por aumento del tono parasimpático asociado a un IM de la pared inferior, son frecuentes y en general benignas. La atropina (0,5-1,5 mg i.v.) es útil para los casos sintomáticos (es decir, frecuencia cardíaca < 50 latidos por minuto asociada a hipotensión, isquemia o arritmias ventriculares de escape). Raras veces se necesita un marcapasos temporal. En comparación, la atropina puede empeorar el bloqueo AV infranodular (asociado en general a un IM anterior y un ritmo de escape con complejos anchos), por lo que es importante diferenciar ambos (cap. 58).

Los bloqueos AV infranodular, intraventricular y de rama de nueva aparición predicen un aumento en 4-6 veces de la mortalidad intrahospitalaria, pero este aumento se relaciona más con una lesión extensa del miocardio que con el propio bloqueo cardíaco. En general, está indicado un marcapasos temporal, pero la supervivencia solo mejora de una forma modesta. Por suerte, la incidencia de estas arritmias ha disminuido de forma notable por la reperusión (de un 10-20 a un 4 %, aproximadamente).

Las indicaciones de marcapasos permanente tras un IM agudo dependen del pronóstico del bloqueo AV y no exclusivamente de los síntomas. Las indicaciones incluyen incluso un bloqueo AV de segundo o tercer grado transitorio asociado a un bloqueo de rama y un bloqueo AV sintomático evolutivo a cualquier nivel. Sin embargo, es raro que el bloqueo a nivel del nódulo AV (Wenckebach) sea persistente o lo suficientemente sintomático para justificar un marcapasos permanente.

Insuficiencia cardíaca y otros cuadros con bajo gasto

De todas las complicaciones relacionadas con el IM agudo graves (caps. 52 y 53), la insuficiencia cardíaca es la más frecuente y es la principal causa de muerte por IM agudo intrahospitalaria.¹³ Las manifestaciones de insuficiencia circulatoria pueden incluir debilidad del pulso, hipotensión, extremidades frías, tercer tono cardíaco, congestión pulmonar, oliguria y obnubilación. Sin embargo, el fallo de la bomba se debe a distintas mecanismos y causas, que se deben diferenciar entre ellas, y de la depleción de volumen como causa de la situación de bajo gasto cardíaco. Cada una de estas situaciones exige un abordaje específico del diagnóstico, la monitorización y el tratamiento (v. tabla 64-7).

Disfunción ventricular izquierda

El grado de disfunción del VI se correlaciona bien con la extensión de la isquemia aguda y el infarto. La afectación hemodinámica se hace evidente cuando se afecta un 20-25% del ventrículo izquierdo, y se produce shock cardiogénico o muerte cuando se afecta un 40% o más (cap. 99). La congestión pulmonar y los galopes S_3 y S_4 son los hallazgos físicos más frecuentes. La reperusión precoz (con fibrinolíticos, ICP o CDAC) es el tratamiento más eficaz para reducir el tamaño del infarto, la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca asociada. El tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca relacionada con la disfunción ventricular en el IM agudo es parecido en general al de la insuficiencia cardíaca en otros contextos (cap. 53), e incluye una oxigenación y diuresis adecuadas (que debe empezar pronto, mantiene la presión arterial y se continúa a largo plazo si es preciso). El sulfato de morfina (p. ej., 1-4 mg intravenosos, con incremento a demanda a los 5-30 min o más) resulta útil para los pacientes con congestión pulmonar. También está indicado ajustar un tratamiento con inhibidores de la ECA orales (p. ej., captopril, aumentado desde 3,125-6,25 mg cada 8 h a 50 mg cada 12 h según tolerancia, o lisinopril, 1,25-2,5 mg cada 12 o 24 h, ajustado según tolerancia hasta 10-20 mg cada 12 h) para la insuficiencia cardíaca o el edema pulmonar, salvo que exista una hipotensión excesiva (presión arterial sistólica < 100 mmHg). La nitroglicerina reduce la precarga y la poscarga, y alivia de forma eficaz los síntomas congestivos; el tratamiento puede empezarse por vía sublingual (0,4 mg cada 5 min, hasta tres veces) y luego se puede pasar a tratamiento i.v. (inicialmente 5-10 μ g/minuto, aumentando en 5-20 μ g/minuto hasta el alivio sintomático o hasta que la presión arterial media disminuya un 10% en pacientes normotensos o un 30% en los hipertensos, pero nunca < 90 mmHg o > 30 mmHg por debajo del nivel basal).

Depleción de volumen

La hipovolemia relativa o absoluta es una causa frecuente de hipotensión e insuficiencia circulatoria, y se corrige con rapidez si se reconoce y trata con rapidez. Una mala hidratación, los vómitos, la diuresis y la vasodilatación periférica producida por la enfermedad o por drogas pueden contribuir a esta situación. Se debería identificar y corregir la hipovolemia con líquidos i.v. antes de plantearse tratamientos más agresivos. Puede intentarse un tratamiento empírico con líquidos en las situaciones clínicas adecuadas (p. ej., para la hipotensión sin congestión, para el infarto inferior o de VD y para la hipervagotonía). Si se miden las presiones de llenado, una administración cuidadosa de líquidos hasta conseguir una presión de enclavamiento de la arteria pulmonar de unos 18 mmHg puede optimizar el gasto cardíaco y la presión arterial sin alterar la oxigenación.

Infarto ventricular derecho

Se produce isquemia e infarto del VD con oclusión proximal de la arteria coronaria derecha (antes del origen de las ramas para el VD). Un 10-15% de los IM agudos inferiores con elevación del ST muestran rasgos hemodinámicos clásicos, y estos pacientes representan el subgrupo de IM inferior de máximo riesgo en términos de morbimortalidad (25-30 frente a < 6% de mortalidad intrahospitalaria). Con el tiempo suele mejorar la función del VD, hallazgo que sugiere una recuperación del aturdimiento isquémico y otras adaptaciones favorables si se tiene éxito con el tratamiento a corto plazo.

La hipotensión en pacientes con unos campos pulmonares claros y aumento de la presión venosa yugular en presencia de un IM agudo inferior o inferoposterior debería hacernos sospechar un infarto de VD. El signo de Kussmaul (distensión de las venas yugulares al inspirar) es relativamente específico y sensible en este contexto. La elevación del segmento ST en la derivación V₁ y en la derivación precordial derecha V_{4R} (cap. 48), sobre todo durante las primeras 24 h, es el marcador ECG más sensible de infarto del VD. La ecocardiografía ayuda a confirmar este diagnóstico (se observa dilatación y disfunción del VD). Cuando se miden las presiones del lado derecho del corazón, una presión auricular derecha de 10 mmHg o más y una presión de enclavamiento de la arteria pulmonar de un 80% o más se consideran relativamente sensibles y específicas de una disfunción isquémica del VD.

El tratamiento del infarto del VD incluye el mantenimiento precoz de la precarga del VD con líquidos i.v., reducción de la poscarga del VD (p. ej., con fármacos que reducen exclusivamente la poscarga, igual que en la disfunción del VI; valoración de una bomba con balón intraaórtico (BBIA) o un dispositivo de soporte del VI), una reperusión precoz, soporte a corto plazo con inótrópos si se precisa, y evitar los venodilatadores (nitratos) y los diuréticos empleados para la insuficiencia del VI (que pueden producir una hipotensión importante). La carga de volumen con una solución de salino normal suele ser eficaz. Si no mejora el gasto cardíaco tras 0,5-1 l de volumen, se recomienda soporte inótrópro con dobutamina i.v. (comienza con 2 μ g/kg/min y se ajusta según efecto hemodinámico o tolerancia hasta un máximo de 20 μ g/kg/min). Es frecuente el bloqueo AV de alto grado, y la recuperación de la sincronía AV con un marcapasos secuencial AV temporal puede mejorar de forma importante el gasto cardíaco. Dado que la aparición de una FA (hasta en un tercio de los infartos de VD) puede ser causa de una afectación hemodinámica grave, se debe realizar una cardioversión inmediata. La reperusión coronaria precoz con ICP o fibrinólisis mejora de forma importante el pronóstico.

Shock cardiogénico

El shock cardiogénico (cap. 99) es una variante de insuficiencia grave del VI caracterizada por una hipotensión importante (presiones sistólicas < 90 mmHg) y reducción del índice cardíaco (< 1,8 l/min/m²) a pesar de unas presiones de llenado del VI altas (presión de enclavamiento pulmonar > 18 mmHg). La causa

es una pérdida de la masa funcional crítica (> 40%) del ventrículo izquierdo. Los factores de riesgo incluyen la edad, un IM agudo extenso (en general anterior), un IM previo y la diabetes. El tratamiento y el pronóstico del shock cardiogénico se analizan en el capítulo 53.

Complicaciones mecánicas

Las complicaciones mecánicas del IM agudo pueden ocurrir durante todo el ingreso hospitalario e incluyen insuficiencia aguda de la válvula mitral (a menudo causada por una disfunción o rotura de los músculos papilares), comunicación interventricular y rotura de la pared libre del VI.¹⁴ Estas complicaciones mecánicas se han reducido de forma notable en las tres últimas décadas, en gran parte por el tratamiento de reperfusión temprano; en los pacientes con un IM con elevación del ST tratados con una ICP primaria, el riesgo actual de rotura de la pared libre es de un 0,5%; de defecto del tabique ventricular, de un 0,2%, y de rotura del músculo papilar, de un 0,3%, con una frecuencia total de complicaciones mecánicas del 1% o menos. El diagnóstico inmediato y la cirugía precoz, aunque se siguen asociando a una alta mortalidad, permiten mejorar el pronóstico en comparación con un diagnóstico tardío y el tratamiento médico exclusivo.

Puede desarrollarse un aneurisma del VI tras un IM agudo extenso, sobre todo anterior, y ocasionar complicaciones mecánicas y eléctricas. Si se produce una insuficiencia cardíaca refractaria, una TV o una embolización sistémica a pesar del tratamiento médico y la ICP, estará indicada una aneurismectomía con CDAC.

Complicaciones tromboembólicas

La tromboembolia arterial, originada típicamente en el ventrículo o la aurícula izquierdas, se ha reducido de forma importante en los pacientes con un IM con elevación del ST gracias a la reperfusión temprana y los tratamientos antitrombóticos agresivos. La embolia arterial puede provocar episodios clínicos dramáticos, como hemiparesia (cap. 379), pérdida de pulso, isquemia intestinal (cap. 134) y cambios súbitos de la presión arterial, en función de la circulación regional afectada.

La trombosis mural con embolia se produce típicamente en el contexto de un IM agudo con elevación del ST extenso (sobre todo anterior) e insuficiencia cardíaca. El riesgo de embolia es especialmente alto cuando se detecta un trombo mural mediante ecocardiografía. Por tanto, en los pacientes con un IM agudo con elevación del ST anterior y otros de alto riesgo, se debería realizar una ecocardiografía durante el ingreso; si los resultados son positivos, se debería empezar la administración de anticoagulantes orales y mantenerla durante 6 meses.

La embolia pulmonar suele deberse a trombos originados en las venas de las piernas. La trombosis venosa profunda puede prevenirse con un tratamiento compresivo de las extremidades inferiores, limitando la duración del encamamiento y usando heparina no fraccionada subcutánea o HBPM (en pacientes de riesgo y que no reciben heparina i.v.) hasta que los pacientes puedan caminar totalmente (cap. 74).

Añadir un anticoagulante al ácido acetilsalicílico y un inhibidor del P2Y₁₂ para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (caps. 73 y 74) o la prevención de la embolización sistémica en los pacientes con FA (cap. 58) debería limitarse a situaciones en las cuales el beneficio de la prevención del episodio tromboembólico sea superior al aumento del riesgo de hemorragia. El tratamiento anticoagulante está indicado en pacientes con un IM con elevación del ST con FA y alto riesgo de embolia sistémica, válvulas cardíacas mecánicas, tromboembolia venosa reciente o trastorno con hipercoagulabilidad. La duración del tratamiento antitrombótico triple debería limitarse al mínimo tiempo posible para reducir al mínimo el riesgo de sangrado. El tratamiento anticoagulante también es adecuado en pacientes con un IM con elevación del ST y un trombo mural del VI asintomático, y en general se debería añadir al tratamiento antiagregante en esta indicación¹⁵ (y se puede plantear en los pacientes de riesgo con acinesia o discinesia anterior) durante 3 meses. Dado que no existen datos suficientes sobre los anticoagulantes orales más recientes (cap. 76) en situaciones distintas de la FA, se recomienda la warfarina, en general hasta obtener un cociente normalizado internacional de 2-2,5. Para reducir el sangrado en los pacientes de riesgo, se debe prestar especial atención a la selección adecuada y emplear dosis de tratamiento antitrombótico elegidas en función de la edad, el peso, la función renal y otras comorbilidades.

Estratificación del riesgo tras un infarto de miocardio

La estratificación del riesgo es un proceso continuo que comienza en el momento del ingreso y persiste hasta el alta hospitalaria. Los objetivos de esta estratificación del riesgo antes y poco después del alta por un IM agudo son valorar la función ventricular y clínica, la isquemia latente y el riesgo de arritmias; poder emplear esta información en la educación del paciente y la evaluación del pronóstico, y orientar las estrategias terapéuticas. Se han desarrollado y validado herramientas de estratificación del riesgo formales (p. ej., trombólisis en el infarto de miocardio [TIMI], registro global de episodios coronarios agudos [GRACE]) para los pacientes con un síndrome coronario agudo que se pueden emplear en el momento del ingreso y del alta (v. fig. 64-1).

Evaluación funcional cardíaca

Se debería obtener un ecocardiograma para valorar la función del VI en reposo antes del alta en todos los pacientes con un IM con elevación del ST. En los pacientes con una reducción inicial de la fracción de eyección del VI y que son posibles candidatos al tratamiento mediante DAI, se debería reevaluar la fracción de eyección del VI 40 días o más después del alta.

La estratificación del riesgo durante el ingreso o en el momento del alta suele incluir la evaluación de la capacidad de esfuerzo con pruebas de esfuerzo con ejer-

cicio submáximo a los 4-6 días del infarto o pruebas de esfuerzo limitadas a las 2-6 semanas del alta (hasta alcanzar la frecuencia cardíaca máxima de 120-130 latidos/min o un 70% de la máxima predicha) salvo que los pacientes presenten una angina inestable post-IM, una insuficiencia cardíaca no compensada o una arritmia cardíaca grave. Como alternativa o de forma complementaria, los pacientes pueden realizar pruebas de esfuerzo limitadas por los síntomas a las 2-6 semanas antes de regresar al trabajo o reiniciar actividades físicas más exigentes. Los resultados anormales de la prueba incluyen no solo una depresión del segmento ST en el ECG, sino también una baja capacidad funcional, hipotensión de esfuerzo y arritmias graves. Los pacientes con un resultado positivo de las pruebas deben ser candidatos a una coronariografía. Las pruebas de esfuerzo con imagen con la gammagrafía de perfusión (cap. 50), ecocardiografía (cap. 49) o resonancia magnética (cap. 50) pueden aumentar la sensibilidad para detectar la isquemia latente en comparación con las pruebas de esfuerzo con ECG, aportar información sobre la fracción de eyección y el tamaño del infarto, y se deberían emplear en pacientes con cambios en el ECG que impiden una valoración precisa del mismo durante el esfuerzo. En los pacientes que no pueden practicar ejercicio, pueden realizarse pruebas de esfuerzo farmacológicas con adenosina, una embolada de un análogo de adenosina de acción prolongada (p. ej., regadenosón) o una gammagrafía con dipiridamol.

Monitorización electrocardiográfica

Los sistemas de telemetría modernos capturan la información completa sobre el ritmo durante la observación hospitalaria y permiten identificar a los pacientes con arritmias graves, de forma que ya no se recomienda una monitorización ambulatoria del ECG (Holter) de rutina durante 24-48 h antes o después del alta hospitalaria. Los pacientes con una TV mantenida o una FV al final del ingreso hospitalario o provocada durante un estudio electrofisiológico o con una TV no mantenida en la monitorización son candidatos a un DAI, sobre todo cuando la fracción de eyección sea inferior al 40% (v. fig. 64-5) (caps. 59 y 60). La colocación profiláctica de un DAI al menos 1 mes después del IM agudo impide la muerte súbita de los pacientes con una importante depresión de la función (fracción de eyección \leq 30%), sea cual sea el ritmo.

Prevención secundaria

Los avances en la prevención secundaria han mejorado cada vez más la eficacia de las medidas para reducir el IM recidivante y la muerte de origen cardiovascular. La prevención secundaria debe emplearse de forma consciente tras un IM agudo (tabla 64-10).

Se recomienda un perfil lipídico en ayunas en las primeras 24 h desde el ingreso, y se debería comenzar un tratamiento hipolipidemiante de alta intensidad con una estatina en el hospital, si es posible en el momento del ingreso, y mantenerlo de forma ambulatoria en todos los pacientes con un IM con elevación del ST en los que no existan contraindicaciones de uso (p. ej., atorvastatina 80 mg diarios o rosuvastatina 20-40 mg diarios) (cap. 195).¹⁶ La ezetimiba (10 mg diarios) o un inhibidor de PCSK9 pueden ser opciones en pacientes que no consiguen alcanzar el objetivo de 70 mg/dl de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad¹⁷ o menos.

Seguir fumando duplica el riesgo de mortalidad tras un IM agudo, y el abandono del consumo reduce el riesgo de reinfarcto y muerte en 1 año (cap. 29). Se debería diseñar un plan de abandono del tabaco individualizado, que incluya ayuda farmacológica (chicles o parches de nicotina, bupropión o vareniclina).

El tratamiento antiagregante (cap. 76; fig. 64-6) en el alta debería incluir ácido acetilsalicílico a largo plazo en todos los pacientes que no tengan contraindicaciones (dosis de mantenimiento recomendadas, 81 mg/día). Se administra clopidogrel (75 mg/día) o prasugrel (10 mg/día) o ticagrelor (90 mg cada 12 h) a los pacientes tratados con una ICP con endoprótesis, y el clopidogrel es adecuado también en otros pacientes con riesgo aumentado de sufrir episodios vasculares de repetición. El tratamiento se debería mantener durante 1 año tras la colocación de la endoprótesis, aunque puede valorarse una menor duración en pacientes que sufren o tienen riesgo alto de hemorragia grave, sobre todo si se ha empleado una endoprótesis metálica no revestida o una liberadora de fármacos de segunda generación. Incluso en los pacientes que sufrieron un IM hace más de 1 año, el tratamiento con un inhibidor del P2Y₁₂ puede reducir de forma significativa el riesgo de episodios isquémicos a largo plazo, aunque con el coste de aumentar el riesgo de hemorragia grave. Por tanto, se debería individualizar el mantenimiento del tratamiento con dos antiagregantes más allá de 1 año.¹⁸

El tratamiento anticoagulante (p. ej., warfarina con el objetivo de conseguir un cociente normalizado internacional de 2-3) está indicado tras un IM agudo en los pacientes que no pueden recibir tratamiento antiagregante, en los que sufren una FA persistente o paroxística, en los que sufren un trombo en el VI y en los que han presentado una embolia pulmonar o sistémica. Los anticoagulantes pueden plantearse también en pacientes con trastornos extensos de movimiento de la pared y una fracción de eyección muy reducida con o sin insuficiencia cardíaca. Los datos sobre los beneficios y riesgos de la adición de warfarina al tratamiento antiagregante son escasos (v. fig. 64-6).

El tratamiento con inhibidores de la ECA puede prevenir un remodelado adverso del miocardio tras un IM agudo y puede reducir la insuficiencia cardíaca y la muerte; está claramente indicado su uso a largo plazo en pacientes con un IM agudo anterior o una fracción de eyección del VI inferior al 40%. Los inhibidores de la ECA también reducen el IM recidivante en los pacientes de mayor riesgo con una fracción de eyección superior al 40%. Por el contrario, la inhibición de la ECA añadida a otros tratamientos actuales aporta escasos beneficios adicionales en la

TABLA 64-10 LISTA DE COMPROBACIÓN DE LA MEDICACIÓN EN EL ALTA TRAS UN INFARTO DE MIOCARDIO*

MEDICACIÓN	DOSIS	MOTIVOS PARA EVITAR EL USO	OBSERVACIONES
Ácido acetilsalicílico	81 (preferido) a 325 mg diarios	Alto riesgo de sangrado	Reduce la mortalidad, el reinfarcto y el accidente cerebral vascular
Clopidogrel o Prasugrel	75 mg diarios	Alto riesgo de sangrado; respuesta antiagregante subóptima	Indicada tras una ICP durante al menos 1 año (menos tiempo para EMD si hay riesgo de sangrado importante); reduce también los episodios vasculares cuando se añade al ácido acetilsalicílico para el IM agudo sin elevación del segmento ST (también útil según ensayos clínicos tras un IM agudo con elevación del ST). Las variantes genéticas (CYP2C19) pueden reducir la respuesta. Interacción discutida con los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
Ticagrelor	90 mg cada 12 h		Valore 5 mg de prasugrel diarios en pacientes > 75 a < 60 kg. Evite si hay antecedentes de hemorragia intracraneal. Limite la dosis diaria de ácido acetilsalicílico a 81 mg
β-bloqueante (p. ej., metoprolol, carvedilol)	Metoprolol: 25-200 mg diarios Carvedilol: 6,25-25 mg cada 12 h	Asma, bradicardia, insuficiencia cardíaca	Reduce la mortalidad, el reinfarcto, la muerte súbita, la hipertensión, la angina y la progresión de aterosclerosis
Inhibidor de la ECA (p. ej., ramipril, lisinopril) o BRA (p. ej., valsartán, losartán)	Ramipril: 2,5-10 mg diarios Lisinopril: 5-10 mg diarios Valsartán: 80-160 mg cada 12-24 h Losartán: 50-100 mg diarios	Hipotensión, alergia, hiperpotasemia	Reduce la mortalidad, el reinfarcto, el accidente cerebral vascular, la insuficiencia cardíaca, la diabetes, la progresión de aterosclerosis
Fármacos hipolipemiantes (p. ej., una estatina de alta intensidad; p. ej., atorvastatina, rosuvastatina)	Atorvastatina: 80 mg diarios Rosuvastatina: 20-40 mg diarios	Miopatía, rabdomiólisis, hepatitis	Objetivo = reducción de LDL ≥ 50% (las estatinas también pueden beneficiar a pacientes con concentraciones de LDL más bajas)
Nitroglicerina sublingual	0,4 mg s.l. A demanda para la angina	Estenosis aórtica; uso de sildenafil	Enseñe al paciente el uso a demanda y la necesidad apropiada de atención médica

*Administrar los medicamentos en el alta hospitalaria mejora el cumplimiento a largo plazo.

[†]Heart Protection Study (*Lancet*. 2002;360:7); y estudio PROVE-IT (*N Engl J Med*. 2004;350:1495).

AIT, accidente isquémico transitorio; BRA, bloqueante del receptor de la angiotensina; ECA, enzima convertidora de la angiotensina; EMD, endoprótesis metálica desnuda; ICP, intervención coronaria percutánea; IM, infarto de miocardio; LDL, lipoproteína de baja densidad; s.l., sublingual.

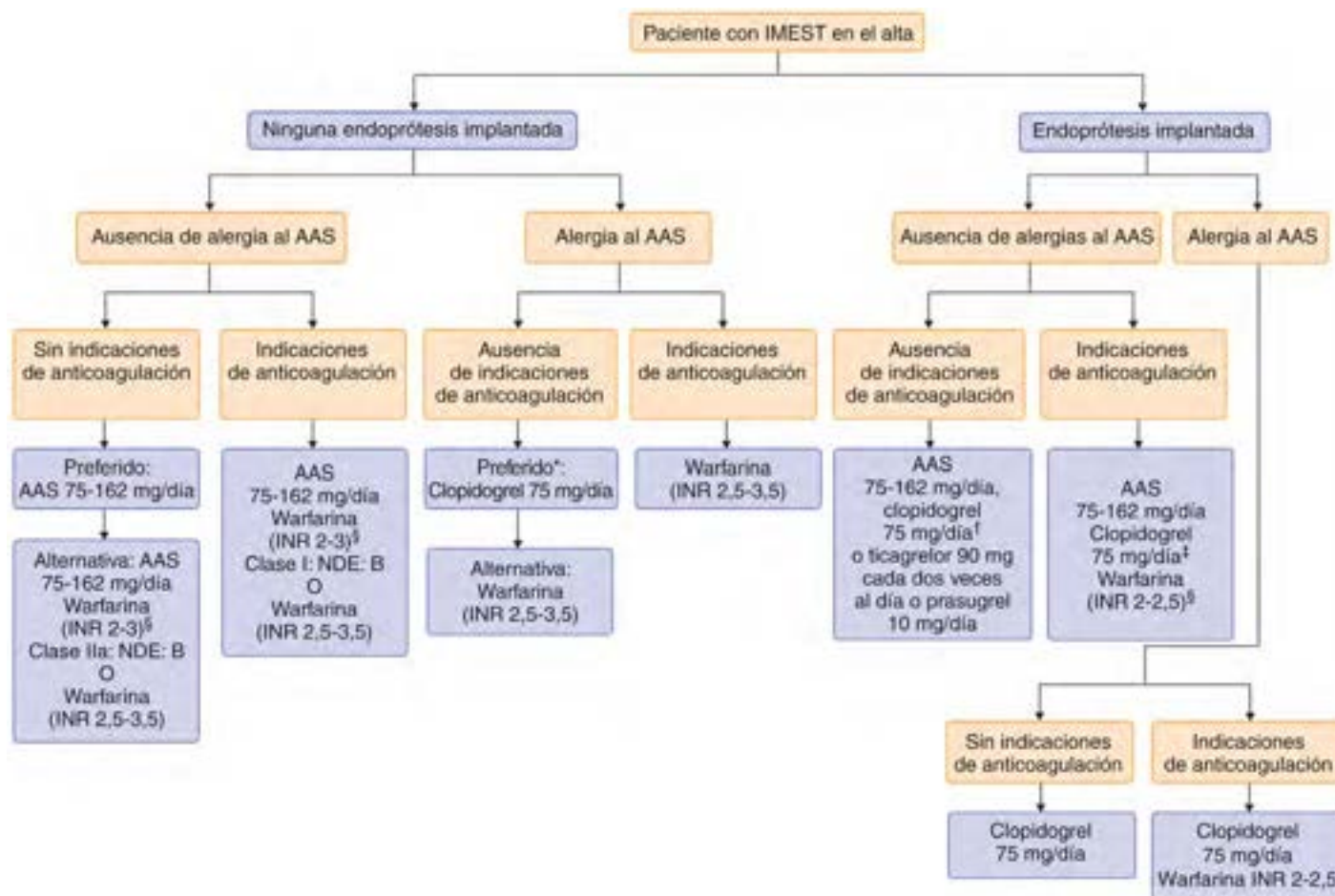


FIGURA 64-6. Tratamiento antitrombótico a largo plazo tras el alta hospitalaria por un infarto de miocardio con elevación del ST (IMEST). *Se prefiere el clopidogrel a la warfarina por el aumento del riesgo de sangrado y menor cumplimiento del paciente en los ensayos con warfarina. [†]Durante 12 meses. [§]Suspenda el clopidogrel 1 mes después de la implantación de una endoprótesis metálica desnuda o varios meses después de la implantación de una endoprótesis liberadora de fármacos (3 meses después del sirolimus y 6 meses después del paclitaxel) por el posible aumento del riesgo derivado del uso de warfarina y dos antiagregantes. Siga con ácido acetilsalicílico (AAS) y warfarina a largo plazo si la warfarina está indicada por algún otro motivo, como fibrilación auricular, trombo en el ventrículo izquierdo, embolia cerebral o alteraciones extensas de la motilidad regional de la pared. [§]Se puede aceptar un cociente normalizado internacional (INR) de 2-3 con un control estrecho, pero es preferible el extremo más bajo de este rango. La combinación de un antiagregante y warfarina puede plantearse en pacientes menores de 75 años con un bajo riesgo de sangrado, que puedan ser monitorizados de forma fiable. NDE, nivel de evidencia. (Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction]. *Circulation*. 2004;110:588-636.)

disminución de episodios cardiovasculares en los pacientes con una enfermedad coronaria estable y bajo riesgo de episodios coronarios de repetición. Estos datos apoyan el uso a largo plazo de inhibidores de la ECA (p. ej., ramipril, 2,5 mg ajustado hasta 10 mg/día o lisinopril, 2,5-5 mg ajustados hasta 10 mg/día) en la mayor parte de los pacientes tras un IM, salvo quizá en los que tienen un riesgo mínimo (es decir, no tienen insuficiencia cardíaca, hipertensión, intolerancia a la glucosa o reducción de la fracción de eyección). Se debería emplear un BRA (p. ej., valsartán 80-160 mg cada 12 h o losartán 50-100 mg/día) en los pacientes que no toleran un inhibidor de la ECA (cap. 53). También se debería incluir un *bloqueante del receptor de la aldosterona* (p. ej., eplerenona 25 mg/día oral, aumentada hasta 50 mg/día a las 4 semanas si se tolera monitorizando la concentración de potasio sérica) al inhibidor de la ECA o el BRA (pero no a ambos) a largo plazo en los pacientes con una depresión de la fracción de eyección ($\leq 0,40$) e insuficiencia cardíaca clínica o diabetes, salvo que exista una contraindicación a este abordaje.

Se recomienda el tratamiento a largo plazo con β -bloqueantes en los pacientes que sobreviven a un IM sin insuficiencia cardíaca descompensada u otras contraindicaciones. Las opciones incluyen metoprolol 25-200 mg/día y carvedilol 6,25-25 mg cada 12 h. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con un β -bloqueante en los pacientes con bajo riesgo cardiovascular posterior (función ventricular normal, éxito de la reperfusión, ausencia de arritmias) actualmente se considera razonable, aunque no obligatorio.¹⁹

Se prescribe habitualmente *nitroglicerina* (0,4 mg) sublingual u oral en los ataques anginosos agudos. Puede añadirse tratamiento oral de larga duración (monitrato de isosorbida, 30-60 mg orales cada mañana o dinitrato, 10-40 mg orales cada 8 o 12 h) o la nitroglicerina tópica (p. ej., comenzar con 1,25 cm; puede ajustarse hasta 5 cm cada 6 h durante 2 días) a los regímenes terapéuticos de la angina o la insuficiencia cardíaca en pacientes seleccionados.

Los *antagonistas de los canales de calcio* son inótrópicos negativos y no se administran de forma habitual a largo plazo. Sin embargo, pueden emplearse en pacientes seleccionados sin disfunción del VI (fracción de eyección $> 0,4$) que no toleran los β -bloqueantes y que necesitan estos fármacos como tratamiento antianginoso (p. ej., amlodipino 5-10 mg/día orales o diltiacem 120-480 mg/día orales como compuestos de liberación prolongada o en dosis divididas) o para controlar la frecuencia cardíaca en la FA (p. ej., diltiacem 120-480 mg/día orales o verapamilo 180-480 mg/día orales como compuestos de liberación prolongada o en dosis divididas). Se debería evitar el nifedipino de acción rápida.

En los pacientes que sobreviven a un IM y tienen una concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad de 2 mg/l o superior, el uso de canakinumab, un anticuerpo monoclonal frente a la interleucina 1 β (150 mg subcutáneos cada 3 meses), reduce el riesgo de IM no mortal posterior, accidente cerebral vascular no mortal y muerte cardiovascular. ■ Todavía es preciso determinar si este u otro tratamiento antiinterleucina 1 β menos costoso entrará a formar parte de la asistencia médica tras un IM.

No se inicia *tratamiento hormonal sustitutorio* (cap. 227) con estrógenos asociados o no a progestágenos tras un IM agudo, porque aumenta el riesgo tromboembólico y no previene el reinfarcto. En las mujeres que ya lo tomaban, se debería suspender este tratamiento, salvo que se administre por una indicación muy clara.

Se debe valorar la *hipertensión* (cap. 70) y la *diabetes mellitus* (cap. 216), y controlarlas de forma estrecha en los pacientes que sufren un IM agudo. En general, el tratamiento de primera elección de la hipertensión son los inhibidores de la ECA o los β -bloqueantes, como se ha comentado antes, mientras que los BRA se indican cuando no se toleran los inhibidores de la ECA. Los inhibidores de la ECA y los BRA pueden también reducir las complicaciones a largo plazo de la diabetes.

Los *suplementos de antioxidantes* (p. ej., vitaminas E o C) no benefician a los pacientes con un IM agudo y no se recomiendan. El tratamiento con folato reduce las concentraciones de homocisteína, pero no los episodios clínicos. Las evidencias actuales no apoyan el uso habitual de suplementos de aceite de pescado.

En general, no se recomienda el uso de *fármacos antiarrítmicos* tras un IM agudo, y los de clase I pueden aumentar el riesgo de muerte súbita. Los fármacos de clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida) pueden emplearse como parte de la estrategia de tratamiento de algunas arritmias específicas (p. ej., FA, TV) (caps. 58 y 59).

Educación y rehabilitación del paciente

El ingreso hospitalario es una importante oportunidad para educar a los pacientes sobre su IM y su tratamiento, los factores de riesgo coronario y la modificación de la conducta. La educación debería empezar en el momento del ingreso y mantenerse hasta el alta y después. En el momento del alta, un plan de asistencia detallado y basado en la evidencia debería recalcar la importancia de una vida saludable, que incluye dieta (cap. 202), ejercicio (cap. 13), abandono del tabaco (cap. 29) y cumplimiento de la medicación. Se debería programar también un seguimiento ambulatorio de la salud del paciente y derivarle a un programa de rehabilitación. La rehabilitación cardíaca basada en el ejercicio puede reducir aproximadamente un 50% la frecuencia de reinfarcto, y la mortalidad global, un 25%, y los programas de base domiciliaria son igual de seguros y eficaces que los basados en un centro. ■ Muchos hospitales emplean responsables de caso y especialistas en prevención para reforzar a los médicos y enfermeros, aportar material formativo, revisar conceptos importantes, ayudar a formular y actualizar los planes de reducción de riesgo individuales y garantizar un seguimiento ambulatorio puntual y adecuado. Este seguimiento debería incluir una cita precoz para informar al médico del paciente (en 2 o unas semanas). También se deberían dar instrucciones sobre las actividades antes del alta.

PRONÓSTICO

La aplicación generalizada de la reperfusión y otros tratamientos actuales ha permitido que la mortalidad a los 30 días de un IM con elevación del ST sea actualmente inferior al 6%, y al año, del 7-8%. Dado que esta reducción de la mortalidad se vincula de forma directa con el número de tratamientos basados en la evidencia empleados, los pacientes que son tratados en hospitales de alto rendimiento sobreviven aproximadamente 1 año más que los que se tratan en hospitales de bajo rendimiento.²⁰ Es importante recordar que la supervivencia a largo plazo es similar en los pacientes con y sin evidencia de una enfermedad coronaria obstructiva en la coronariografía aguda,²¹ y es razonablemente similar en los pacientes con diagnóstico de IM agudo y en los que el IM no fue reconocido inicialmente.²²

Bibliografía de grado A

- Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2016;387:357-366.
- Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomised trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1115-1123.
- Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:665-671.
- Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2018;379:1699-1710.
- Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:1234-1244.
- Spencer FA, Sekercioglu N, Prasad M, et al. Culprit vessel versus immediate complete revascularization in patients with ST-segment myocardial infarction—a systematic review. *Am Heart J*. 2015;170:1133-1139.
- Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392:835-848.
- Jinathongthai P, Kongwatharapong J, Foo CY, et al. Comparative efficacy and safety of reperfusion therapy with fibrinolytic agents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390:747-759.
- Hofmann R, Witt N, Lagerqvist B, et al. Oxygen therapy in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;39:2730-2739.
- Hofmann R, James SK, Jernberg T, et al. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;377:1240-1249.
- Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2705-2715.
- Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013;368:1303-1313.
- Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;377:1132-1142.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-1115.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCL. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-2434.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-2166.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-1131.
- Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007130.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA Y QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

PAUL S. TEIRSTEIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La intervención coronaria percutánea (ICP) y la cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) son abordajes alternativos, a veces complementarios, de la revascularización coronaria. Cada uno tiene sus propias indicaciones, ventajas desventajas y contraindicaciones. Presumiblemente por la mejora de la atención médica,

el número de estas técnicas de revascularización en beneficiarios de Medicare de EE. UU. ha disminuido en más de un 4% al año desde 2010.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

La intervención coronaria percutánea es aplicable a la mayoría de las formas de enfermedad arterial coronaria, entre ellas enfermedad multivaso, oclusiones totales, enfermedad de injerto de vena safena, angina inestable (cap. 63) e infarto de miocardio (IM) agudo (cap. 64). Se estima que, en el mundo, se efectúan anualmente unos 2 millones de ICP, lo que hace que sea una de las intervenciones médicas más frecuentes. Su aceptación se basa en su sencillez, el uso solo de anestesia local, la breve hospitalización (≈ 1 día o incluso ambulatorio) y el tiempo de recuperación, casi desdeñable. En EE. UU., la ICP es la base del tratamiento de los síndromes coronarios agudos (v. caps. 63 y 64), si bien el número de ICP no agudas ha disminuido en más de un tercio desde 2010.

Mecanismos y consideraciones técnicas

Bajo anestesia local, se inserta percutáneamente una aguja hueca en una arteria periférica (generalmente la radial o la femoral). Un cable guía se introduce a través de la aguja y se hace avanzar hasta la aorta. Se retira la aguja, dejando el cable guía, sobre el cual se hace avanzar, bajo guía radioscópica, un catéter de pequeño calibre (≈ 3 mm) y de forma configurada especialmente (llamado catéter guía), hasta el orificio la arteria coronaria obstruida. Utilizando inyecciones de contraste radiográfico, que ofrecen visualización radioscópica de la luz de la arteria coronaria, un cable guía fino (de $\approx 0,35$ mm), de curva dirigible, se orienta a la arteria coronaria para atravesar la lesión estenótica. Este cable es el medio por el cual pueden hacerse llegar al segmento afectado herramientas terapéuticas como balones inflables, endoprótesis y catéteres de aterectomía (fig. 65-1).

Los catéteres de balón (fig. 65-2) suelen tener dos luces, una para permitir el paso a través del cable guía y otra para introducir una mezcla de solución salina y material de contraste radiográfico, a fin de inflar el balón en la punta distal del catéter. Bajo radioscopia, el balón se coloca centrado a través de la lesión y se infla hasta entre 3 y 20 atm de presión. El balón inflado ensancha la luz estrechada dilatando el vaso y, en la mayoría de los casos, produce desgarro (disección terapéutica) en los bordes de la placa, donde el ateroma se une a la media no afectada. Los catéteres de aterectomía, que también se introducen a través del cable guía hasta el segmento lesionado, eliminan la placa mediante mecanismos de corte, pulverización o succión. Las endoprótesis coronarias son dispositivos de soporte, metálicos o poliméricos, que se engarzan a un catéter de balón desinflado antes de su inserción en el vaso afectado (vídeos 65-1 a 65-3). Durante el inflado del balón, la endoprótesis se expande para prestar soporte a la luz vascular (e-fig. 65-1 y vídeo 65-4). Mientras el balón y el dispositivo de aterectomía abren la arteria obstruida un conducto adecuado, aunque irregular, la estructura de soporte de la endoprótesis ensancha la luz casi hasta las dimensiones anteriores a la obstrucción. Con la endoprótesis, colgajos de tejido quedan «prendidos» y el retroceso es limitado (vídeo 65-5). La mayoría de las endoprótesis están diseñadas de forma que los filamentos metálicos comprendan solo un 20% de la superficie, lo que permite la endotelización, que disminuye el riesgo de trombosis.¹

Los filtros desplegados en una arteria coronaria más allá de la lesión tratada, para limitar la embolización distal de placa, agregados plaquetarios u otros «residuos», pueden reducir ulteriores complicaciones isquémicas en vasos con epitelio friable, como los de injerto de vena safena. Actualmente se están investigando a fondo las endoprótesis, metálicas o de polímeros, que aportan soporte temporal y después se biodegradan (generalmente a lo largo de años).

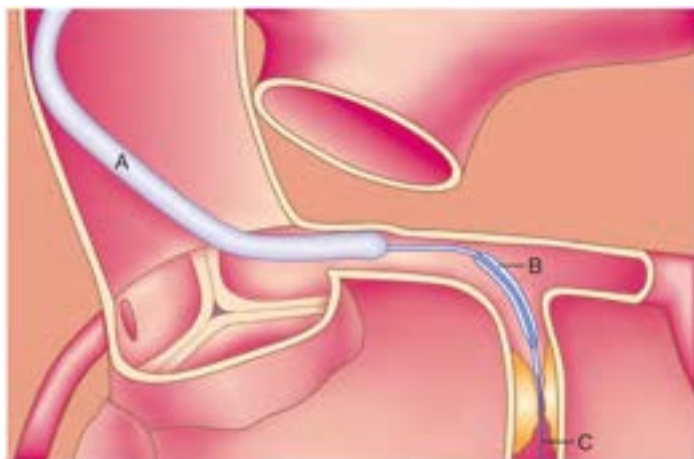


FIGURA 65-1. Esquema de la técnica de angioplastia coronaria. Un catéter guía (A) se inserta en el orificio de la arteria coronaria (en la figura, la principal izquierda), y un catéter de balón (B) se hace avanzar sobre un cable guía fino (C) hasta la lesión. Al inflarse, el balón dilata la región estenótica. (Modificado de Baim DS. Percutaneous balloon angioplasty and general coronary intervention. In: Baim DS, ed. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.)

Durante la ICP, el cardiólogo intervencionista puede evaluar radioscópicamente el vaso tratado mediante inyecciones de contraste a través del catéter guía (fig. 65-3). Una vez reabierto satisfactoriamente la arteria coronaria, se retiran todos los catéteres y el punto de acceso arterial se cierra por presión mecánica, con tapón absorbible o mediante sutura por control remoto. Los pacientes sin enfermedades concomitantes pueden caminar en 3-6 h. El alta hospitalaria suele darse 3-6 h después o la mañana siguiente a la intervención, una vez confirmados la estabilidad del acceso arterial, los biomarcadores cardíacos y el electrocardiograma.

Selección de pacientes para la intervención coronaria percutánea

La decisión de proceder a ICP debe incluir revisión de la angiografía coronaria (cap. 51) por un cardiólogo intervencionista experimentado, a fin de valorar la viabilidad técnica del abordaje de la lesión. La estenosis de la luz arterial ha de ser al menos del 60% y la cantidad de miocardio afectado por ella debe ser significativa. La disminución de la presión por la estenosis, llamada *reserva fraccional de flujo* (RFF), durante la hiperemia máxima (generalmente inducida por adenosina intravenosa) refleja la afectación hemodinámica. Una caída de presión de más del 20% (correspondiente a una RFF $< 0,8$) es predictiva de beneficio clínico con ICP.² Los pacientes con lesiones caracterizadas por mayor longitud, tortuosidad vascular, calcificación o presencia de trombo pueden ser tratados con ICP, pero están asociados a riesgo aumentado. En cada paciente, los beneficios de la ICP deben sopesarse frente al riesgo de la intervención. Entre los rasgos del paciente que implican riesgo aumentado se cuentan edad avanzada (> 75 años), diabetes, vasos menores (a menudo presentes en mujeres), IM previo, deterioro significativo de la función ventricular izquierda e insuficiencia renal.

Éxito y complicaciones de la intervención

Con el uso de técnicas modernas en pacientes seleccionados adecuadamente, la mayoría de las intervenciones de ICP registran tasas de éxito superiores al 95%. La única excepción es la oclusión coronaria total crónica (del 100% de la luz), en la que la capacidad del cardiólogo intervencionista para hacer que el cable guía atraviese el bloqueo se reduce entre un 60 y un 90%, y varía sustancialmente en función de su experiencia y destreza. Con el incremento del uso de endoprótesis coronarias y antiagregantes plaquetarios complementarios, el cierre de arterias coronarias es cada vez menos frecuente. Cuando la ICP es efectuada por un operador experimentado a pacientes apropiados, el riesgo de muerte intrahospitalaria disminuye al 1%, el de IM (habitualmente reducido sin elevación del segmento ST) es aproximadamente del 5%, el de cirugía de IDAC de urgencia es también menor del 1% y el de accidente cerebrovascular es inferior al 0,1%. Por su parte, la probabilidad de perforación de la arteria coronaria es menor del 1% y la morbilidad en el sitio de acceso arterial (es decir, hematoma, pseudoaneurisma o fistula arteriovenosa) se da en menos del 5% de los casos. Esta baja tasa de complicaciones hace que la ICP sin disponibilidad de cirugía *in situ* no se asocie a mayor mortalidad o mayor tasa de cirugía de IDAC de urgencia.

Reestenosis y trombosis

La reestenosis es un nuevo estrechamiento de una arteria tras una intervención de ICP, generalmente consecuencia de dos posibles mecanismos.³ El primero, con remodelado desfavorable y retroceso elástico, es un estrechamiento mecánico causado por constricción de la adventicia y encogimiento de la luz vascular. El segundo, la hiperplasia neointimal, es provocado por proliferación de células musculares lisas y matriz, en respuesta a una lesión causada por balones, endoprótesis o dispositivos de aterectomía. La reestenosis afecta a entre el 10 y el 50% de los pacientes sometidos a ICP tras angioplastia con balón sin endoprótesis, generalmente en los 6 meses siguientes a la intervención. Las

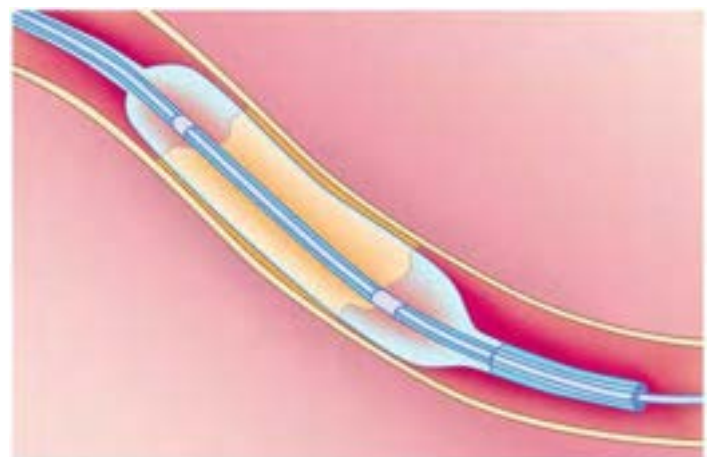


FIGURA 65-2. Catéter de angioplastia con balón. El catéter consta de dos luces, una de inflado y una de guía. Dos marcadores radiopacos, que indican los márgenes laterales del balón, ayudan a ubicarlo antes del inflado.

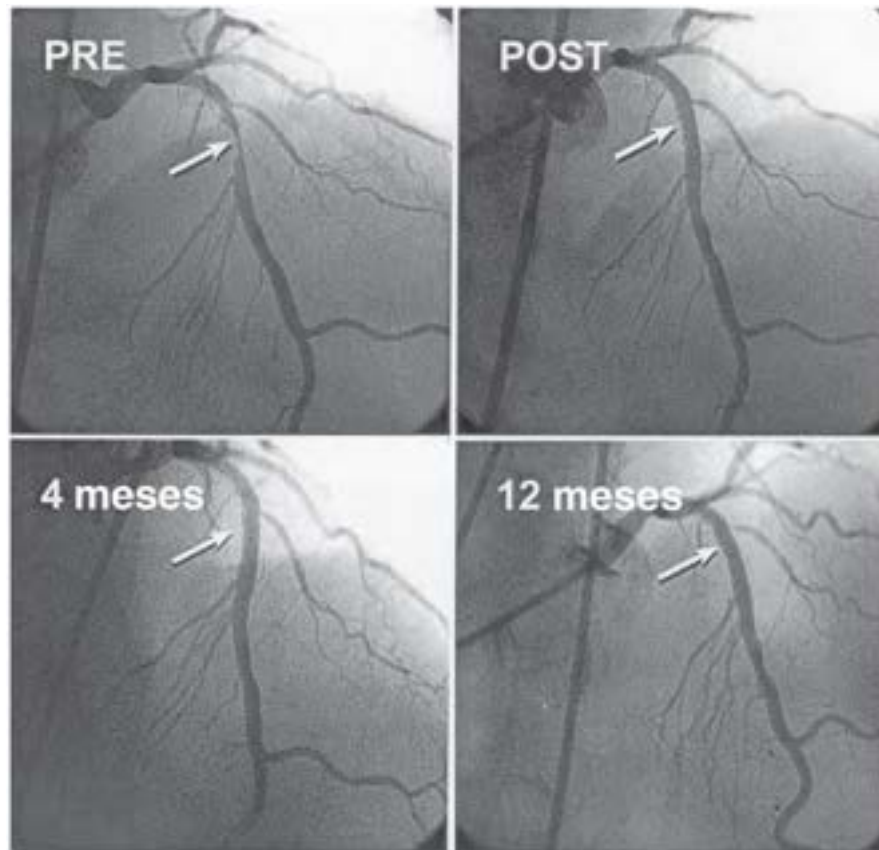


FIGURA 65-3. Imágenes angiográficas antes, después y en la fase tardía del seguimiento tras la colocación de una endoprótesis liberadora de fármaco. La arteria descendente anterior izquierda presenta una estenosis pronunciada (flecha, imagen superior izquierda). Tras la implantación de la endoprótesis (imagen superior derecha), la estenosis desaparece (flecha). El seguimiento a 4 y 12 meses (imágenes inferiores) revela una luz completamente abierta sin evidencia de reestenosis (flechas).

endoprótesis coronarias metálicas sin recubrimiento proporcionan soporte semirrígido en el interior de la luz y reducen la reestenosis, disminuyendo en un tercio la aparición de un nuevo estrechamiento provocado por el remodelado desfavorable y el retroceso elástico, en comparación con la angioplastia con balón sola.

Aunque las endoprótesis metálicas sin recubrimiento eliminan el componente mecánico de la reestenosis, el componente proliferativo se ve potenciado. La división de células musculares lisas y la formación de matriz pueden migrar a través de los filamentos de la endoprótesis, y reestrechar la luz vascular. Las endoprótesis liberadoras de fármaco, que contienen y liberan medicamentos antiproliferativos (p. ej., sirolimús, everolimús, zotarolimús y paclitaxel) disminuyen la necesidad de repetir precozmente la ICP hasta menos del 5%.[■]

Opciones relacionadas con la colocación de endoprótesis

Las modernas endoprótesis liberadoras de fármaco tienen bajas tasas tanto de reestenosis como de complicaciones trombóticas, por lo que las endoprótesis metálicas sin recubrimiento rara vez se emplean en la actualidad.[■] No obstante, los pacientes que reciben endoprótesis liberadoras de fármaco deben continuar recibiendo tratamiento antiagregante dual con ácido acetilsalicílico y una tienopiridina, durante un mínimo de 3-6 meses, si la endoprótesis se implantó a un paciente estable, o de 6-12 meses, si se implantó para tratar un síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto de miocardio).[■] En pacientes con fibrilación auricular (cap. 58), el tratamiento dual con dabigatrán (110 o 150 mg dos veces al día) más clopidogrel o ticagrelor comporta un beneficio equivalente, con bajo riesgo de hemorragia, al del tratamiento triple con ácido acetilsalicílico, warfarina y clopidogrel o ticagrelor.[■] Si es improbable que un paciente cumpla este tratamiento, por riesgo de hemorragia o necesidad de intervención invasiva o quirúrgica, es preferible una endoprótesis metálica sin recubrimiento, ya que con ella el tratamiento antiagregante solo es necesario entre 2 y 4 semanas, aunque las endoprótesis liberadoras de fármaco libres de polímeros pueden ser una alternativa.⁴ Los dispositivos liberadores de fármaco biodegradables, que se disuelven por completo en 2 o 3 años, constituyen una nueva y prometedora tecnología, que, sin embargo, parece asociada, tras 3 años de seguimiento, a mayor riesgo de trombosis de la endoprótesis e infarto de miocardio que el de las endoprótesis metálicas liberadoras de fármaco metálicas.[■]

La atereotomía pulveriza la placa en micropartículas que pasan a través de la microcirculación coronaria, y es particularmente útil para tratar lesiones fuertemente calcificadas. Tras la reducción de la placa con atereotomía, se suele implantar una endoprótesis liberadora de fármaco.

Cuestiones relacionadas con el alta

La planificación del alta tras la ICP constituye una buena oportunidad de resaltar la importancia del tratamiento médico basado en la evidencia de la enfermedad aterotrombótica y de la modificación de los factores de riesgo coronario. Todos los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (81 mg/día) indefinidamente. Para aquellos a los que se les implantan endoprótesis metálicas sin recubrimiento, es obligado un ciclo de al menos 2 semanas de una tienopiridina (p. ej., clopidogrel, 75 mg/día; prasugrel, 10 mg/día, o ticagrelor, 90 mg/día). Si se despliega una endoprótesis liberadora de fármaco, este tratamiento antiagregante dual es necesario durante entre 3 y 12 meses.⁵ La extensión del tratamiento antiagregante dual hasta 30 o 36 meses reduce los episodios cardiovasculares, pero incrementa las hemorragias.[■] El uso prolongado de ácido acetilsalicílico, clopidogrel, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, β -bloqueantes e hipolipemiantes puede tenerse en cuenta, sobre la base de ensayos aleatorizados que muestran mejora del pronóstico a largo plazo, especialmente en pacientes con síndromes coronarios inestables (caps. 62 a 64). Abandono del tabaco (cap. 29), control de la presión arterial (cap. 70), gestión del estrés, ejercicio, pérdida de peso, cambio de los hábitos alimentarios y estricto control de la glucemia en diabéticos (cap. 216) son otros elementos importantes del plan de alta.

Las limitaciones de la actividad tras la ICP son escasas. Si se ha intervenido en la arteria femoral, se recomienda no levantar cargas pesadas durante varios días y no realizar ejercicio aeróbico intenso durante 2-4 semanas (especialmente tras la implantación de endoprótesis), puesto que el ejercicio puede activar las plaquetas e inducir la formación de un trombo en el lugar de la angioplastia. Los pacientes pueden reincorporarse al trabajo 1 o 2 días tras la intervención si su actividad no requiere elevación de cargas o ejercicio excesivo. No suele haber limitaciones para la conducción de vehículos.

ANGIOPLASTIA CORONARIA FRENTE A TRATAMIENTO MÉDICO

La intervención coronaria percutánea reduce la angina y suele determinar mejor rendimiento en el ejercicio en cinta sin fin y mejor calidad de vida. Sin embargo, no se ha demostrado que reduzca el riesgo de muerte, IM u otros episodios cardiovasculares importantes en comparación con el tratamiento médico optimizado en pacientes con angina estable (cap. 62).[■] En pacientes realmente asintomáticos, debe constatar en primer lugar la isquemia significativa mediante pruebas funcionales, o bien que una cantidad importante de miocardio es irrigada por la arteria coronaria estenótica. Los pacientes con IM agudo con elevación del segmento ST (cap. 64) constituyen un importante subgrupo en el que la ICP ha demostrado su efecto beneficioso en compa-

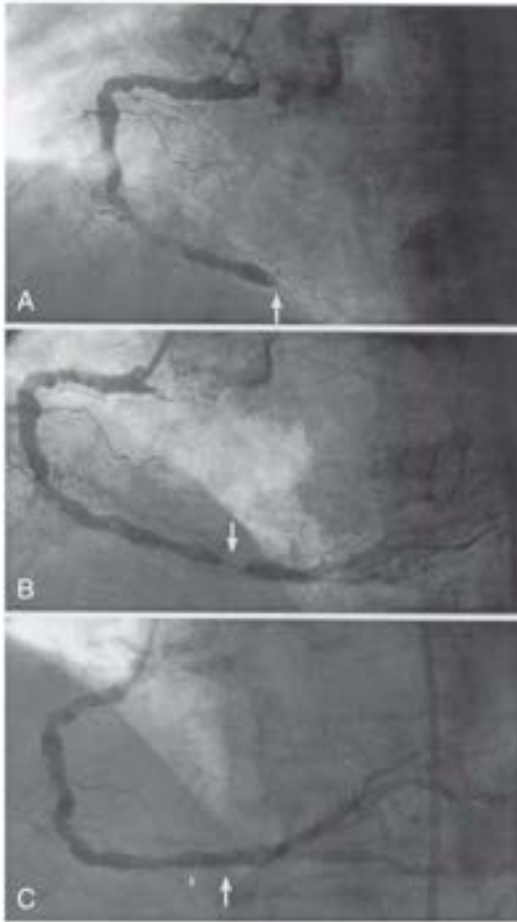


FIGURA 65-4. Angioplastia coronaria primaria en infarto de miocardio agudo. Este paciente de 50 años se presentó a media noche con presión torácica subesternal opresiva de 70 min de duración, acompañada de elevación del segmento ST inferior. La angiografía de urgencia efectuada 45 min después de la llegada del paciente detectó oclusión del 100% de la arteria coronaria derecha (A, flecha). A los 10 min, se hizo pasar un cable guía a través de la obstrucción (presumiblemente causada por un trombo reciente), lo que facilitó la perfusión del vaso distal y descubrió una lesión estenótica de alto grado (B, flecha). Tras el despliegue de una endoprótesis coronaria (C, flecha), la estenosis fue eliminada y se evitó un daño miocárdico significativo.

ración con el tratamiento médico (fig. 65-4). En el IM con elevación del ST, los ensayos aleatorizados han mostrado de manera uniforme reducciones de mortalidad, accidente cerebrovascular, IM subsiguiente e isquemia recurrente con ICP inmediata con respecto al tratamiento trombolítico o a este seguido de ICP de rescate, si es necesaria, aun en caso de que la ICP inmediata requiera traslado a otro hospital. Para el IM sin elevación del ST y para numerosos pacientes con angina inestable, un abordaje agresivo inicial que incluya ICP o IDAC, en pacientes angiográficamente idóneos, suele preferirse a una estrategia conservadora, excepto en pacientes de bajo riesgo (cap. 63).⁶

CIRUGÍA DE LA ARTERIA CORONARIA

La cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria se basa en la premisa de que la morbilidad y la mortalidad asociadas a la aterosclerosis coronaria se relacionan en buena medida con la estenosis coronaria aterosclerótica, que puede constatararse mediante angiografía coronaria (cap. 51), y de que, si los injertos están contruidos para encauzar el flujo sanguíneo rodeando las estenosis, es posible mejorar o preservar la irrigación del miocardio, aliviar los síntomas y disminuir los episodios cardíacos, y prolongar la supervivencia.⁷

Los tipos más comunes de derivación de arteria coronaria son los de segmentos invertidos de vena safena y los de arterias torácicas internas. Los injertos de vena safena se anastomosan a la aorta (anastomosis proximal) y a la arteria coronaria distal a la obstrucción principal (fig. 65-5). Esos injertos tienen como ventajas su disponibilidad, que usan vasos mayores que la mayoría de las arterias coronarias y sus características de manejo favorables. No obstante, con el tiempo los injertos de vena safena pueden desarrollar cambios patológicos intrínsecos, fibroplasia de la íntima y aterosclerosis del injerto venoso, cada uno de los cuales provoca estenosis y oclusiones. El moderno tratamiento con inhibidores plaquetarios y estatinas (cap. 195) disminuye el riesgo de fracaso del injerto venoso, aunque no lo elimina. Por otro lado, los injertos de arteria torácica interna son resistentes al desarrollo de aterosclerosis tardía. Cuando se utiliza como injerto *in situ* (origen subclavio intacto) a la arteria coronaria descendente anterior izquierda (DA), el injerto

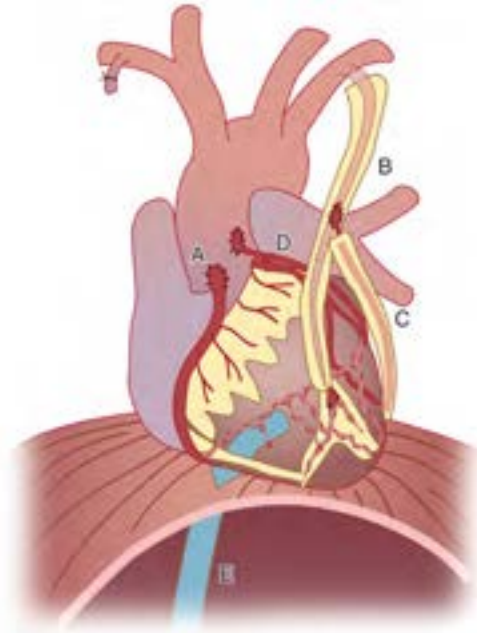


FIGURA 65-5. Tipos de injertos de derivación. Los injertos de derivación comprenden el injerto de la vena safena inverso desde la aorta hasta la arteria coronaria derecha (A), el injerto de la arteria mamaria interna izquierda *in situ* a la arteria coronaria descendente anterior (B), el injerto en Y de la arteria mamaria interna derecha desde la mamaria interna izquierda hasta la coronaria circunfleja (C), el injerto de la arteria radial desde la aorta hasta la coronaria circunfleja (D) y el injerto gastroepiploico *in situ* a la rama descendente posterior de la coronaria derecha (E).

de arteria torácica presenta más de un 90% de permeabilidad hasta 20 años después de la operación. Como consecuencia de ello, los pacientes a los que se les realiza un injerto de arteria torácica interna a la DA, con injertos de vena safena o sin ellos, presentan mejor supervivencia a largo plazo, menos reintervenciones y menos episodios cardíacos que los que solo presentan injertos de safena. La arteria torácica interna derecha también se usa para revascularización, como injerto *in situ*, como injerto de aorta a arteria coronaria o como injerto arterial compuesto, de la arteria torácica interna izquierda a una arteria coronaria. A pesar de su atractivo teórico, el uso de ambas arterias torácicas internas como injertos no proporciona mayor beneficio que la estrategia de un solo injerto de arteria torácica interna y se asocia a mayor incidencia de infecciones y complicaciones esternas.⁸ Para el segundo injerto, se prefiere el injerto de vena radial al de vena safena.⁹

La mayor parte de las intervenciones de IDAC se efectúan con una incisión de esternotomía mediana, tradicionalmente con ayuda de circulación extracorpórea, pinzamiento cruzado aórtico e infusión de solución cardiopléjica, técnicas que permiten la exposición y parada del corazón, para hacer viable la construcción detallada de anastomosis microquirúrgicas con protección eficaz del miocardio. En comparación, las intervenciones a través de incisiones menores (cirugía mínimamente invasiva) son de aplicación limitada en las revascularizaciones coronarias. En ensayos aleatorizados, la cirugía con el corazón latiendo («sin bomba»), sin circulación extracorpórea, no ha reducido de modo sistemático la morbilidad y a menudo se asocia a tasas inferiores de permeabilidad del injerto a largo plazo y no proporciona mejores resultados.¹⁰ Por ello suele reservarse para pacientes cuidadosamente seleccionados.

Riesgos perioperatorios

El riesgo de mortalidad asociado al IDAC se correlaciona con isquemia en el momento de la operación, función del ventrículo izquierdo, alcance de la estenosis coronaria, aterosclerosis no cardíaca y alteraciones concomitantes, así como con la experiencia, destreza y criterio del cirujano. La protección miocárdica eficaz ha reducido sensiblemente buena parte del riesgo incremental basado en la gravedad de la cardiopatía. Para pacientes de menos de 70 años sin alteraciones concomitantes importantes, el riesgo de mortalidad en la cirugía de IDAC primaria es inferior al 1% en manos experimentadas. Sin embargo, el riesgo aumenta en presencia de isquemia miocárdica en curso por IM agudo, angina inestable o cierre vascular agudo tras ICP. Las alteraciones concomitantes no cardíacas (ateroesclerosis aórtica, disfunción renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o trastornos de la coagulación) elevan el riesgo perioperatorio cuando son graves.

La comorbilidad postoperatoria más común tras IDAC es el accidente cerebrovascular, a menudo relacionado con aterosclerosis aórtica o cerebrovascular y embolización aterosclerótica. La mayor concienciación sobre la importancia de la aterosclerosis aórtica y carotídea, y la mejora de las estrategias terapéuticas parecen haber aminorado el riesgo de accidente cerebrovascular focal en pacientes que antes eran de alto riesgo. Las complicaciones graves de la herida de esternotomía mediana son infrecuentes (1-2%).

Problemas tardíos

Los problemas tardíos tras un IDAC se relacionan con factores como la edad, la gravedad de la cardiopatía antes de la intervención, las alteraciones no cardíacas concomitantes, la progresión de la aterosclerosis o la propia intervención. El IDAC tiende a disminuir, no a eliminar, las diferencias en cuanto a supervivencia a largo plazo basadas en el número de vasos coronarios afectados, la estenosis principal izquierda y la función del ventrículo izquierdo. La consecución de la revascularización completa (injertos de derivación a todos los vasos coronarios estenóticos) y el uso de injertos de arteria torácica interna mejoran la supervivencia largo plazo y el estado sintomático.

Para subgrupos con enfermedad arterial coronaria grave, el IDAC prolonga la esperanza de vida (v. más adelante). Más del 80% de los pacientes viven más de 10 años después de la operación. A largo plazo, el control de la progresión de la aterosclerosis mediante modificaciones del estilo de vida, tratamiento farmacológico de la hipertensión (cap. 70) y los lípidos (cap. 195), y uso de inhibidores plaquetarios (cap. 76) parece ampliar los beneficios del IDAC.

INDICACIONES PARA LA CIRUGÍA DE DERIVACIÓN

Los objetivos del IDAC son aliviar los síntomas y prolongar la esperanza de vida. Basándose en ensayos aleatorizados y en el desarrollo de tratamientos médicos alternativos y del uso de ICP, la población quirúrgica ha pasado a estar constituida por pacientes que se benefician del IDAC en mayor medida que de otros tratamientos: son los que presentan trastornos complejos, a menudo con enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda o de tres vasos, estenosis coronarias difusas, vasos totalmente ocluidos, función anómala del ventrículo izquierdo y diabetes.⁸ Los pacientes tratados quirúrgicamente con enfermedad de un vaso suelen presentar estenosis en la DA o haber experimentado fracaso de los tratamientos alternativos.

Alivio de los síntomas

Si los pacientes con angina presentan estenosis grave en arterias coronarias injertables que irrigan áreas del miocardio isquémicas en reposo o con estrés, el IDAC puede aliviar la angina de manera fiable. Ensayos aleatorizados han demostrado que el alivio de la angina tras un IDAC es más uniforme que el conseguido con tratamientos alternativos. Cuando los síntomas de insuficiencia cardíaca intermitente representan un «equivalente anginoso» causado también por isquemia, los síntomas responden bien al alivio de la isquemia proporcionado por el IDAC. Para pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo, la ecocardiografía con dobutamina (cap. 49), la tomografía por emisión de positrones (cap. 50) y la resonancia magnética cardíaca (cap. 50) permiten identificar segmentos de miocardio viable pero hibernado (isquémico en reposo), que mejora con injerto de derivación, atenuando los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Supervivencia

Angina estable crónica

En ensayos aleatorizados de pacientes con angina estable crónica leve o moderada, se ha documentado mejora de la supervivencia en los casos tratados con IDAC, en comparación con los que recibieron tratamiento médico inicial en presencia de estenosis de la coronaria principal izquierda de más del 50% de su diámetro, enfermedad de tres vasos, enfermedad de dos vasos con lesión de la DA proximal, función anómala del ventrículo izquierdo o prueba de ejercicio marcadamente anómala (cap. 62). Metaanálisis de estos ensayos aleatorizados también indican beneficio de supervivencia favorable al IDAC para pacientes con lesión de la DA proximal e isquemia miocárdica. Estos son subgrupos de pacientes para los que la cirugía de derivación ha de tenerse muy en cuenta, aun sin síntomas graves. Durante estos ensayos, los pacientes con angina grave no se aleatorizaron, sino que fueron incorporados a estudios de observación, que registraron mejores tasas de supervivencia con IDAC en pacientes con enfermedad de dos o tres vasos y función del ventrículo izquierdo normal o anómala. Los tratamientos médicos, intervencionistas y quirúrgicos han avanzado sensiblemente desde la conclusión de estos ensayos.

Síndrome coronario agudo y miocardiopatía isquémica

Los datos actuales abogan por una estrategia agresiva, que incluya IDAC cuando esté indicado, en pacientes con angina inestable o IM agudo sin elevación del segmento ST (cap. 63).⁹ Los pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica ventricular izquierda a menudo pueden controlarse sintomáticamente con medicamentos (cap. 53). Sin embargo, un ensayo aleatorizado mostró que el IDAC añadido al tratamiento médico orientado según las directrices redujo de manera significativa a 10 años la mortalidad por todas las causas y por causas cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa, y la hospitalización por causas cardiovasculares.■

Síndromes isquémicos sin ensayos aleatorizados Infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST

Para pacientes con IM agudo con elevación del segmento ST, el IDAC está indicado en un contexto agudo cuando el tratamiento trombolítico o la ICP no resultan eficaces, si hay isquemia en curso y cuando extensas áreas del miocardio quedan expuestas a riesgo.

El IDAC tras un IM completado puede abordarse en pacientes en los que la isquemia persistente en áreas no infartadas del miocardio produce angina postinfarto o inestabilidad hemodinámica. Las complicaciones mecánicas de la necrosis miocárdica, incluidas roturas de músculos papilares, del tabique ventricular y de la pared libre miocárdica, son situaciones de riesgo vital agudas que suelen precisar intervención urgente para reparación del defecto, a menudo combinada con IDAC (cap. 64).

Intervención coronaria percutánea fallida

La disponibilidad de endoprótesis intracoronarias ha disminuido la necesidad de IDAC de urgencia para tratar el fracaso agudo de la ICP. Las indicaciones actuales del IDAC de urgencia comprenden el cierre o la amenaza de cierre de un vaso que irriga una cantidad significativa de miocardio.

Reintervenciones de derivación coronaria

Los pacientes que desarrollan nuevas estenosis en arterias nativas o injertos de derivación pueden presentar síndromes isquémicos recurrentes. La aterosclerosis del injerto venoso grave es una lesión inestable que a menudo desencadena episodios cardíacos importantes, particularmente si hay riesgo para la DA o para múltiples vasos. La reintervención parece mejorar la supervivencia. En cambio, si la arteria coronaria DA es irrigada por un injerto permeable de arteria torácica interna, la reintervención no parece mejorar la supervivencia, pero sí los síntomas. Las reintervenciones son más complejas y peligrosas que las técnicas primarias, aunque actualmente el riesgo de ambas tiende a equipararse en centros que realizan reintervenciones frecuentes. En ocasiones, la ICP es una alternativa para la enfermedad del injerto venoso.

Enfermedad cardíaca coexistente

Durante las operaciones para abordar enfermedades valvulares (cap. 66) o aórticas (cap. 69), el tratamiento estándar es el injerto de derivación a las arterias coronarias principales, con estenosis angiográficas de más del 50% del diámetro luminal. No se han realizado ensayos aleatorizados al respecto, por lo que estas indicaciones, aunque lógicas en virtud de la evolución natural de la aterosclerosis, son patrones basados más en el consenso que en datos definitivos.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA FRENTE A INJERTO DE DERIVACIÓN DE ARTERIA CORONARIA

La elección entre ICP y cirugía de IDAC viene determinada en buena medida por el estado clínico y las características anatómicas, aunque ciertos aspectos son controvertidos. Para pacientes con síndromes coronarios agudos, la ICP es el abordaje inicial preferido, ya que se sabe que mejora la supervivencia en el IM con elevación del ST. El IDAC se reserva para casos de ICP con fracaso agudo o isquemia miocárdica residual. En los síndromes coronarios agudos, no se dispone de datos que confirmen que la ICP prolonga la vida con independencia de la anatomía, aunque ciertos ensayos aleatorizados, ya antiguos, constataron que el IDAC aumenta la esperanza de vida en pacientes con enfermedad arterial coronaria grave, particularmente con disfunción ventricular izquierda o isquemia grave. Así pues, con frecuencia la cirugía es el abordaje inicial en este subgrupo de pacientes.

Algunos ensayos aleatorizados han aportado información que ayuda a elegir el tratamiento.¹⁰ Los pacientes con enfermedad arterial coronaria de múltiples vasos más compleja se benefician más del IDAC, incluyendo una clara mejora de la supervivencia, mientras que los que presentan enfermedad coronaria más limitada tienen resultados de supervivencia equivalentes con la ICP liberadora de fármacos.■ La ICP parece aproximadamente equivalente al IDAC para la enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda, en términos de posterior mortalidad, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, aunque con un leve aumento de la necesidad de repetición de la revascularización.■ Los ensayos también demuestran que los diabéticos con enfermedad arterial coronaria multivaso registran mayor supervivencia con IDAC que con ICP.■

Bibliografía de grado A

- A1. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018;379:250-259.
- A2. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir JJ, et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1813-1823.
- A3. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2016;387:357-366.
- A4. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1242-1252.
- A5. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1274-1284.
- A6. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-1524.

- A7. Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, et al. 2-year outcomes with the absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet*. 2017;390:760-772.
- A8. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: the dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1113-1121.
- A9. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1937-1946.
- A10. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31-40.
- A11. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, et al. Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts. *N Engl J Med*. 2016;375:2540-2549.
- A12. Gaudino M, Benedetto U, Frenes S, et al. Radial-artery or saphenous-vein grafts in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2018;378:2069-2077.
- A13. Smart NA, Dieberg G, King N. Long-term outcomes of on- versus off-pump coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:983-991.
- A14. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-1520.
- A15. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391:939-948.
- A16. Giacoppo D, Collieran R, Casse S, et al. Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in patients with left main coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1079-1088.
- A17. Mancini GB, Farkouh ME, Brooks MM, et al. Medical treatment and revascularization options in patients with type 2 diabetes and coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:985-995.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

66

ENFERMEDAD VALVULAR CARDÍACA

BLASE A. CARABELLO

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las válvulas cardíacas permiten que la sangre fluya a través del corazón sin obstrucciones en sentido anterógrado cuando están abiertas, impidiendo a su vez que fluya en sentido retrógrado cuando se cierran. La mayoría de las valvulopatías cardíacas provocan estenosis valvulares con obstrucción del flujo anterógrado o bien una insuficiencia valvular con flujo retrógrado. Las estenosis valvulares ejercen una sobrecarga de presión sobre el ventrículo derecho (VD) o sobre el izquierdo, ya que dichas cámaras deben generar presiones mayores de las normales para vencer la obstrucción y poder bombear el flujo en sentido anterógrado. La insuficiencia valvular ejerce una sobrecarga de volumen sobre el corazón, el cual debe bombear un volumen adicional para compensar el volumen que ha regurgitado en sentido retrógrado. Estas sobrecargas hemodinámicas, cuando son graves, pueden desembocar en una disfunción ventricular, una insuficiencia cardíaca y una muerte súbita (tabla 66-1). En la mayoría de los casos, el tratamiento definitivo de una valvulopatía grave es el restablecimiento mecánico de la función de la válvula.

ESTENOSIS AÓRTICA

EPIDEMIOLOGÍA

Válvula aórtica bicúspide y otras anomalías congénitas de la válvula aórtica

Aproximadamente el 1% de la población nace con una válvula bicúspide, con preponderancia por el sexo masculino (cap. 61). Aunque dicha anomalía no suele causar trastornos hemodinámicos en el momento del nacimiento, las válvulas aórticas bicúspides tienden a deteriorarse con la edad. Aproximadamente un tercio de estas válvulas se vuelven estenóticas, otro tercio se vuelven insuficientes y el tercio restante provoca solamente anomalías hemodinámicas menores. Las estenosis, cuando aparecen, suelen hacerlo en hombres entre 40 y 70 años.¹

En ocasiones, la estenosis aórtica congénita secundaria a una válvula con una, dos o incluso tres cúspides anormales provoca síntomas durante la infancia y requiere una corrección en la adolescencia. A veces, estas estenosis aórticas congénitas no se detectan hasta la edad adulta.

Estenosis aórtica en válvula trivalva

En algunos pacientes que han nacido aparentemente con una válvula aórtica trivalva normal se va produciendo un engrosamiento y una calcificación similar a la que ocurre

en las válvulas bicúspides. Cuando la estenosis aórtica se desarrolla en válvulas aórticas trivalvas previamente normales, suele producirse entre el sexto y el octavo decenio de la vida. Aunque la estenosis y las calcificaciones de las válvulas aórticas bicúspides y trivalvas se consideraban antiguamente como procesos degenerativos, está claro que este tipo de estenosis aórtica surge a partir de un proceso inflamatorio activo similar al de la cardiopatía coronaria. Este concepto está respaldado por infinidad de pruebas. En primer lugar, la lesión inicial de la estenosis aórtica es similar a la placa de la enfermedad coronaria. En segundo lugar, ambas enfermedades tienen la hipertensión y la hiperlipidemia, incluidas concentraciones elevadas de lipoproteína (a), como factores de riesgo. En tercer lugar, existe una correlación excelente entre la calcificación de la válvula aórtica y la calcificación de las coronarias. En cuarto lugar, los pacientes con las estenosis aórticas más graves son los que presentan los valores de proteína C reactiva más altos. Sin embargo, numerosas válvulas aórticas patológicas muestran formación ósea real, no simple calcificación. Probablemente, futuros objetivos para controlar o prevenir la enfermedad se centrarán en estas vías formadoras de hueso.

Valvulopatía cardíaca reumática

La valvulopatía reumática es en la actualidad una causa infrecuente de estenosis aórtica en los países desarrollados, aunque la fiebre reumática y sus secuelas continúan siendo un importante problema en muchos países en desarrollo (cap. 274). La válvula mitral también está anormal en la inmensa mayoría de los casos.

BIOPATOLOGÍA

El área de la válvula aórtica normal es de 3 a 4 cm², y los trastornos hemodinámicos son escasos hasta que la abertura del orificio se reduce hasta aproximadamente la mitad del valor normal, momento en el que se desarrolla un gradiente sistólico entre el ventrículo izquierdo (VI) y la aorta. Las presiones del VI y aórtica son prácticamente iguales durante la sístole. Sin embargo, en la estenosis aórtica, la presión intracavitaria del VI debe aumentar por encima de la presión aórtica para que el flujo sanguíneo pueda desplazarse en sentido anterógrado a través de la válvula estenótica y lograr una presión corriente abajo aceptable (v. fig. 51-5). Cada uno de los procesos que producen estenosis aórtica presenta una configuración anatomopatológica característica (fig. 66-1). Existe una progresión geométrica en la magnitud del gradiente a medida que se va estrechando el área de la válvula. Con un gasto cardíaco determinado, el gradiente aumenta rápidamente desde 10 a 15 mmHg con áreas valvulares de 1,5 a 1,3 cm² hasta aproximadamente 25 mmHg con 1 cm², de 50 mmHg a 0,8 cm², de 70 mmHg a 0,6 cm² y de 100 mmHg a 0,5 cm². La velocidad de la progresión de la estenosis aórtica varía ampliamente de un paciente a otro; puede permanecer estable durante muchos años o aumentar en más de 15 mmHg al año. Uno de los mecanismos compensadores principales del aumento de presión del VI asociado a la estenosis aórtica es el desarrollo de hipertrofia del VI (HVI) concéntrica. La ecuación de Laplace (estrés [s] = presión [p] × radio [r]/2 × grosor [g]) indica que la fuerza de cualquier unidad de miocardio del VI (poscarga) varía directamente con la presión ventricular y el radio, y es inversamente proporcional al grosor de la pared. A medida que aumenta la presión, este aumento puede contrarrestarse por el aumento del grosor de la pared del VI (hipertrofia concéntrica). Los determinantes de la fracción de eyección del VI son la contractilidad, la precarga y la poscarga. Al normalizarse la poscarga, el desarrollo de la hipertrofia concéntrica ayuda a preservar la fracción de eyección y el gasto cardíaco a pesar de la sobrecarga de presión. A pesar de que la hipertrofia puede actuar como mecanismo compensador, también desempeña un papel patológico y en parte es responsable de los síntomas clásicos y del mal pronóstico de la estenosis aórtica sintomática no tratada.

Angina

Por lo general, la angina (cap. 62) es secundaria a isquemia miocárdica cuando la demanda de oxígeno (y de otros nutrientes) del VI superan al aporte, lo cual repercute sobre el flujo sanguíneo coronario. En los individuos normales, el flujo sanguíneo coronario puede multiplicarse entre cinco y ocho veces en condiciones de demandas metabólicas máximas, mientras que en los pacientes con estenosis aórtica esta reserva está limitada. La disminución de la reserva del flujo sanguíneo coronario puede deberse a una disminución relativa en el crecimiento interno de los capilares para satisfacer las necesidades del VI hipertrofiado o a una disminución del gradiente transcoronario para el flujo sanguíneo coronario por la elevación de la presión telediastólica del VI. La restricción de la reserva del flujo sanguíneo coronario parece ser la responsable de la angina en muchos pacientes que presentan una estenosis aórtica, a pesar de que las coronarias epicárdicas sean normales, aunque numerosos pacientes con flujo limitado no desarrollan angina. En otros, la angina se debe al aumento de la demanda de oxígeno cuando una hipertrofia inadecuada permite que aumente el estrés de la pared, que es uno de los determinantes clave del consumo de oxígeno miocárdico.

Síncope

El síncope (caps. 45 y 56) aparece generalmente como consecuencia de una perfusión cerebral inadecuada. El síncope de la estenosis aórtica suele estar relacionado con el esfuerzo. Puede producirse cuando el esfuerzo desencadena un descenso de la resis-

TABLA 66-1 RESUMEN DE LAS VALVULOPATÍAS CARDÍACAS GRAVES

	ESTENOSIS AÓRTICA	ESTENOSIS MITRAL	INSUFICIENCIA MITRAL	INSUFICIENCIA AÓRTICA
Etiología	Calcificación idiopática de un válvula bicúspide o tricúspide Congénita Reumática	Fiebre reumática Calcificación anular	Prolapso de válvula mitral Rotura de cuerdas Endocarditis Disfunción isquémica o rotura de músculo papilar Colagenopatías y síndromes vasculares Secundaria a enfermedades del miocardio	Ectasia del anillo aórtico Hipertensión Endocarditis Síndrome de Marfan Espondilitis anquilosante Dissección aórtica Sífilis Colagenopatía vascular
Fisiopatología	Sobrecarga de presión en el VI con compensación mediante HVI A medida que avanza la enfermedad, la reducción de la reserva de flujo coronario predispone a la angina La hipertrofia y el aumento de la poscarga producen disfunción sistólica y diastólica del VI	La obstrucción del tracto de entrada del VI aumenta la presión en la AI y limita el gasto cardíaco, por lo que parece una insuficiencia del VI La obstrucción de la válvula mitral aumenta el trabajo de presión del VD La sobrecarga de presión del VD aumenta aún más cuando aparece hipertensión pulmonar	Supone una sobrecarga de volumen para el VI. El ventrículo responde con hipertrofia excéntrica y dilatación, que permite aumentar el volumen sistólico Pero finalmente aparece disfunción del VI si no se corrige la sobrecarga de volumen	<i>Crónica:</i> El volumen sistólico total causa circulación hiperdinámica, induce hipertensión sistólica y causa sobrecarga de presión y de volumen. La compensación se logra mediante hipertrofia concéntrica y excéntrica <i>Aguda:</i> Como no aparece dilatación cardíaca, no hay hallazgos de hiperdinamia. La elevación de la presión diastólica del VI hace que se cierre antes la válvula mitral y potencia la isquemia y la insuficiencia del VI
Síntomas	Angina Síncope Insuficiencia cardíaca	Disnea Ortopnea DPN Hemoptisis Ronquera Edema Ascitis	Disnea Ortopnea DPN	Disnea Ortopnea DPN Angina Síncope
Signos	Soplo de eyección sistólico que se irradia al cuello Retraso del impulso carotídeo S ₄ , S ₂ suave o paradójico	Ruido sordo y chasquido de apertura S ₁ alto Elevación VD P ₂ alto	Soplo apical holosistólico que se irradia a la axila, S ₃ PMI desplazado	<i>Crónica:</i> Soplo silbante diastólico Circulación hiperdinámica PMI desplazado Pulso de Quincke Signo de De Musset Soplo de Austin Flint <i>Aguda:</i> Soplo diastólico corto S ₁ suave
Electrocardiograma	AAI HVI	AAI HVD	AAI HVI	AAI HVI
Radiografía de tórax	Corazón con forma de bota Calcificación de la válvula aórtica en la proyección lateral	Enderezamiento del borde izquierdo del corazón Doble densidad en el borde derecho Líneas B de Kerley Aumento de tamaño de las arterias pulmonares	Aumento de tamaño del corazón	<i>Crónica:</i> Aumento de tamaño del corazón Desenroscamiento de la aorta <i>Aguda:</i> Congestión pulmonar con corazón de tamaño normal
Hallazgos ecocardiográficos	HVI concéntrica Reducción de la separación entre las cúspides valvulares El Doppler muestra un gradiente medio ≥ 40 mmHg en los casos más graves	Limitación del movimiento de la valva mitral Superficie valvular $\leq 1,5$ cm ² en los casos más graves El Doppler de la tricúspide puede poner de manifiesto hipertensión pulmonar	VI y AAI en la enfermedad crónica grave Doppler: chorro insuficiente grande	<i>Crónica:</i> Dilatación del VI Chorro grande Doppler STP < 400 ms <i>Aguda:</i> VI pequeño Precierre de la válvula mitral
Hallazgos del cateterismo	Aumento de PTDVI Gradiente transaórtico 40 mmHg AVA $\leq 0,8$ en la mayor parte de los casos graves	Elevación de la presión de enclavamiento pulmonar Gradiente transmitral habitualmente > 5 mmHg en casos graves AVM < 1,5 cm ²	Elevación de la presión de enclavamiento capilar pulmonar Se aprecia regurgitación del contraste al VI en la ventriculografía	Presión del pulso ancha La aortografía muestra regurgitación de contraste en el VI No suele ser necesaria
Tratamiento médico	Evitar vasodilatadores Digital, diuréticos y nitroglicerina en casos inoperables	Diuréticos para los síntomas leves Anticoagulación en la fibrilación auricular Digital, β -bloqueantes, verapamilo o diltiacem para controlar la frecuencia	Vasodilatadores en la enfermedad aguda Sin tratamiento demostrado en la enfermedad crónica	<i>Crónica:</i> Vasodilatadores en enfermedad asintomática crónica con hipertensión, aunque la función del VI sea normal <i>Aguda:</i> Vasodilatadores
Indicación para la cirugía	Aparición de síntomas en pacientes con enfermedad grave (v. texto)	Aparición de síntomas más que leves Aparición de hipertensión pulmonar Aparición de fibrilación auricular persistente	Aparición de síntomas FE < 0,6 DTD ≥ 40 mm	<i>Crónica:</i> Aparición de síntomas FE < 0,5 DTD ≥ 50 mm <i>Aguda:</i> Insuficiencia cardíaca leve constante Cierre previo de la válvula mitral

AAI, anomalía de la aurícula izquierda; AI, aurícula izquierda; AVA, superficie de la válvula aórtica; AVM, superficie de la válvula mitral; DPN, disnea paroxística nocturna; DTD, diámetro telediastólico; FE, fracción de eyección; HVD, hipertrofia del ventrículo derecho; HVI, hipertrofia del ventrículo izquierdo; PMI, punto de máximo impulso; PTDVI, presión telediastólica en el ventrículo izquierdo; STP, semitiempo de presión; VD, ventrículo derecho o ventricular derecho; VI, ventrículo izquierdo o ventricular izquierdo.

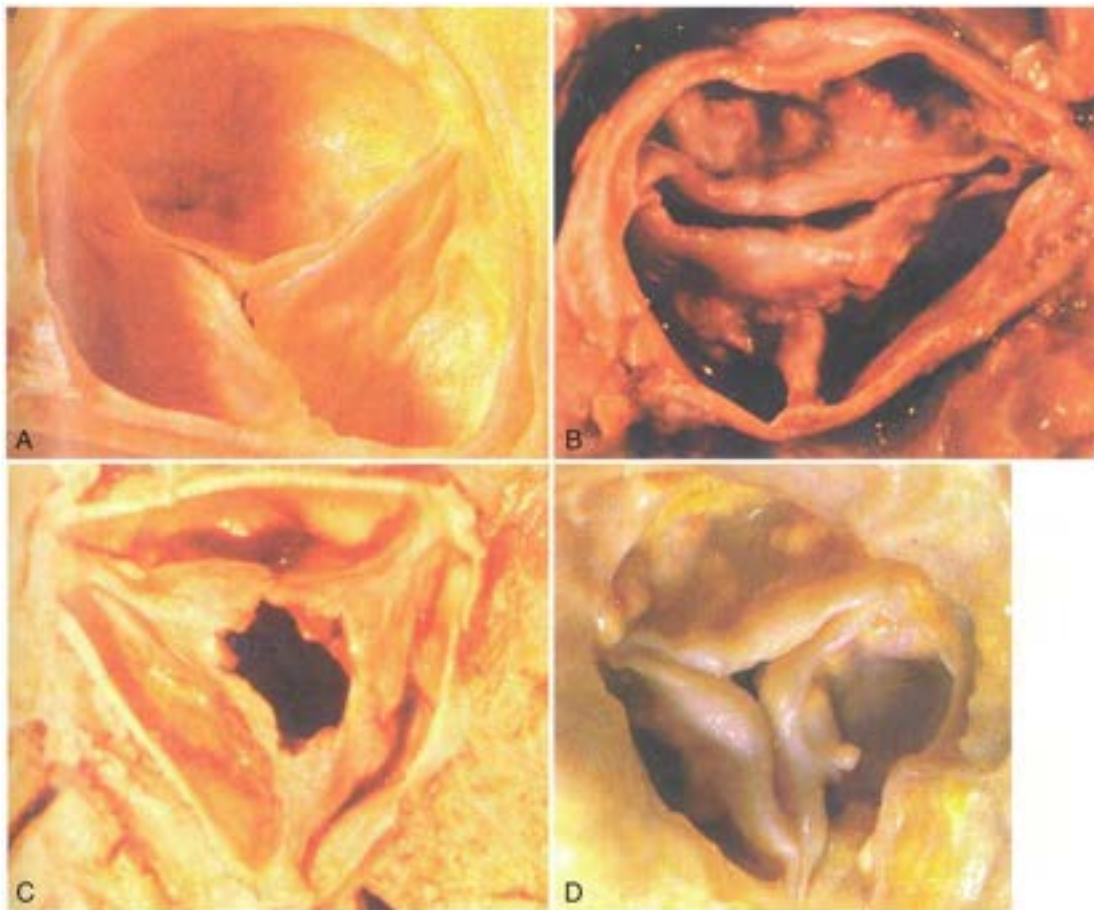


FIGURA 66-1. Anatomía patológica de la estenosis aórtica. A. Válvula aórtica normal. B. Válvula bicúspide congénita estenótica. C. Estenosis aórtica reumática. D. Válvula aórtica tricúspide calcificada estenótica. (Tomado de Braunwald E. Valvular heart disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005:1583.)

tencia periférica total que no puede compensarse aumentando el gasto cardíaco, ya que este está limitado por la obstrucción al flujo de salida del VI. Además, los pacientes con un tamaño de la cavidad del VI pequeño son más propensos al síncope, por el menor volumen sistólico. Esta combinación reduce la presión arterial sistémica y la perfusión cerebral. Por otra parte, la presión elevada del VI durante el ejercicio puede desencadenar una respuesta vasodresora sistémica que disminuye la presión arterial y desencadena síncope. Las arritmias cardíacas, causadas posiblemente por isquemia durante el ejercicio, también provocan hipotensión y síncope.

Insuficiencia cardíaca

En la estenosis aórtica se produce una disfunción contráctil (insuficiencia sistólica) y un fracaso de la relajación normal (insuficiencia diastólica) que se acompañan de síntomas (cap. 52). La magnitud de la contracción ventricular está gobernada por la contractilidad y por la poscarga. En la estenosis aórtica, la contractilidad (capacidad de generar fuerza) está a menudo disminuida. Los mecanismos de la disfunción contráctil pueden abarcar trastornos de la homeostasis del calcio, una hiperpolimerización microtubular que genera una carga viscosa sobre el miocito y la isquemia miocárdica. En algunos casos, la función contráctil es normal, pero la hipertrofia es inadecuada para normalizar el estrés de la pared, lo que se traduce en una poscarga excesiva. Dicho exceso de la poscarga inhibe la eyección, disminuye el gasto cardíaco anterógrado y conduce a una insuficiencia cardíaca.

El aumento de grosor de la pared que ayuda a normalizar el estrés incrementa la rigidez diastólica. Incluso aunque permanezcan normales las propiedades del músculo, se necesitarán presiones de llenado más altas para distender el ventrículo engrosado. El depósito de colágeno contribuye también a endurecer el miocardio y la disfunción diastólica a medida que progresa la estenosis aórtica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de estenosis aórtica suele sospecharse en primer lugar cuando se escucha el soplo de eyección sistólico clásico durante la exploración física (cap. 45). El soplo es más intenso en el área aórtica y se irradia hacia el cuello. En algunos casos puede desaparecer por encima del esternón y reaparecer sobre la punta del VI, dando de este modo la falsa impresión de que también existe un soplo de insuficiencia mitral (fenómeno de Gallavardin). La intensidad del soplo aumenta con la longitud del ciclo, ya que los ciclos más largos se asocian a un flujo aórtico mayor. Cuando la estenosis es leve, el soplo alcanza el máximo de su intensidad en la protosístole o la mesosístole. Conforme va agravándose

la estenosis, el máximo de intensidad del soplo va desplazándose hacia fases más tardías de la sístole. Quizá la pista más útil con respecto a la gravedad de la estenosis durante la exploración física sea el retraso característico en el pulso cardíaco con una disminución de su volumen (v. fig. 45-4); sin embargo, el aumento de la rigidez carotídea en los ancianos puede seudonormalizar los impulsos carotídeos. El impulso apical del VI en la estenosis aórtica no está desplazado, pero sí está agrandado y contundente. La palpación simultánea de un latido contundente en la punta del VI y un retraso y una debilidad del pulso carotídeo constituyen una pista convincente de la presencia de una estenosis aórtica grave. El ruido S_1 en la estenosis aórtica suele ser normal. En la estenosis aórtica congénita, cuando la válvula no está calcificada, S_1 puede seguirse de un chasquido de eyección sistólico. Cuando la válvula está calcificada, S_2 puede ser único y blando cuando se pierde el componente aórtico, ya que la válvula ni se abre ni se cierra bien. En algunos casos, el retraso del vaciamiento del VI secundario a la disfunción del VI puede generar un desdoblamiento paradójico de S_2 . Es común la presencia de galope S_4 . Cuando la enfermedad está avanzada, también es habitual la presencia de hipertensión pulmonar y de signos de insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas.

Dadas las consecuencias calamitosas que acarrea no diagnosticar una estenosis aórtica, el médico debe rebajar su umbral de sospecha para solicitar un ecocardiograma siempre que no pueda descartarse una estenosis aórtica mediante la exploración física, especialmente en pacientes con antecedentes de angina, de síncope o de insuficiencia cardíaca. El diagnóstico precoz en los pacientes asintomáticos con soplos sospechosos permite que tanto el paciente como el médico estén más atentos con respecto a posibles signos y síntomas precoces.

La introducción de la ecocardiografía Doppler y las diversas tendencias identificadas en el marco de las causas de la estenosis aórtica han cambiado la evolución natural, la fisiopatología e incluso los hallazgos en la exploración física de dicha estenosis en los últimos 40 años. El abordaje de los síntomas leves determina un tratamiento más precoz. Como consecuencia de ello, la definición de estenosis aórtica grave ha cambiado, de una superficie valvular de $0,75 \text{ cm}^2$ a una de 1 cm^2 , con un gradiente medio asociado a estenosis aórtica grave disminuido de 50 a 40 mmHg. Así pues, el retraso del ascenso carotídeo es menos pronunciado hoy que hace medio siglo, y el segundo ruido cardíaco está fisiológicamente desdoblado con mayor frecuencia. Al mismo tiempo, la etiología de la estenosis aórtica en el mundo desarrollado ha cambiado de la enfermedad reumática en pacientes relativamente jóvenes a la enfermedad calcificada en ancianos. En la actualidad, los pacientes suelen identificarse mientras están aparentemente asintomáticos, pero, tanto



FIGURA 66-2. Ecocardiograma Doppler de un paciente con estenosis aórtica. En el panel de la izquierda se aprecia un engrosamiento de los velos valvulares que irrumpen en la aorta con una apertura limitada en la sístole. En el panel superior de la derecha se aprecia una proyección apical de cuatro cámaras en miniatura en la parte alta con el cursor del Doppler a través de la aorta, y en el panel inferior de la derecha se muestra una señal Doppler continua de onda espectral con una velocidad máxima de 3 m/s. El gradiente valvular máximo es de 4×3^2 o 36 mmHg. AO, aorta; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; RV, ventrículo derecho. (Por cortesía del Dr. Anthony DeMaria.)

ellos como sus médicos, están más atentos a los primeros síntomas. Algunos pacientes de edad avanzada presentan mayor probabilidad de tener presiones arteriales elevadas y la obstrucción del flujo al infundíbulo del VI puede estar alterada en ellos, en parte menos por la propia estenosis aórtica y en parte más por la resistencia vascular periférica elevada. Por consiguiente, incluso después de una sustitución de la válvula aórtica satisfactoria, algunos pacientes pueden no mejorar si en ellos no se trata satisfactoriamente la hipertensión.

DIAGNÓSTICO

El electrocardiograma (ECG) en los pacientes con estenosis aórtica suele mostrar HVI (cap. 48). No obstante, en algunos casos de estenosis aórtica, incluso graves, no aparecen signos de HVI en el ECG, debido posiblemente a la falta de dilatación del VI. Las anomalías de la aurícula izquierda (AI) son frecuentes, ya que el VI rígido aumenta la poscarga de la AI y hace que esta se dilate.

Por lo general, la radiografía de tórax en la estenosis aórtica no es diagnóstica. La silueta cardíaca no suele estar aumentada de tamaño, pero puede asumir una configuración en bota. En los casos avanzados puede haber signos de cardiomegalia y de edema pulmonar; en la proyección lateral puede apreciarse la calcificación de la válvula aórtica.

La ecocardiografía (cap. 49) es indispensable para valorar la magnitud de la HVI, la fracción de eyección sistólica y la anatomía de la válvula aórtica (fig. 66-2). La exploración mediante Doppler de la válvula aórtica utiliza la ecuación de Bernoulli modificada (gradiente = $4 \times \text{velocidad}^2$) para valorar la gravedad de la estenosis (cap. 49). A medida que la sangre fluye desde el cuerpo del VI a través de la válvula estenótica, el flujo debe acelerar para que el volumen permanezca constante. La exploración de la válvula mediante Doppler puede llevarse a cabo para detectar este aumento en la velocidad y poder calcular el gradiente y el área de la válvula. La velocidad máxima del flujo aórtico en los pacientes con una función sistólica del VI preservada constituye una guía clínica útil para el pronóstico. Es poco probable que los pacientes con una velocidad de flujo ≤ 3 m/s desarrollen síntomas en los 5 años siguientes; en comparación, los pacientes con una velocidad de flujo ≥ 4 m/s suelen desarrollar síntomas en los 2 años posteriores, y cuando la velocidad supera los 5 m/s, es probable que se desarrollen síntomas en 1 año.

Aunque la prueba de esfuerzo está contraindicada en los pacientes sintomáticos con estenosis aórtica debido al elevado riesgo de complicaciones, está ganando adeptos la realización con prudencia de pruebas de esfuerzo en los pacientes asintomáticos.² Dichas pruebas suelen poner de relieve síntomas latentes o una inestabilidad hemodinámica que ha pasado desapercibida durante las actividades de la vida diaria normal del paciente. La hipotensión o la aparición de síntomas inducidos por el esfuerzo constituyen indicaciones para el recambio valvular en los pacientes con una estenosis aórtica grave;³ en los pacientes con una estenosis aórtica de leve a moderada debe buscarse otra causa de la limitación del esfuerzo.

Las concentraciones de péptido natriurético cerebral (BNP) pueden ser más altas en los pacientes que desarrollarán síntomas en poco tiempo. Las concentraciones superiores a 550 pg/ml conllevan un mal pronóstico, y las concentraciones de BNP crecientes en mediciones repetidas han de suscitar preocupación. No obstante, aún es prematuro basarse en este biomarcador para indicar la necesidad de sustituir la válvula.

En la actualidad se reconoce que el alcance de la calcificación valvular se correlaciona directamente y bien con la gravedad de la estenosis aórtica. Así pues, la cuantificación de esta con una puntuación de calcio valvular está ganando aceptación como prueba complementaria, cuando otras medidas dejan dudas sobre su gravedad.⁴

El cateterismo cardíaco para la realización de una arteriografía coronaria suele practicarse antes de la cirugía, porque la mayoría de los pacientes con estenosis aórtica está en la franja de edad en la que son frecuentes las enfermedades coronarias. No es necesario documentar formalmente con pruebas cruentas la gravedad de la estenosis cuando la ecocardiografía confirma la presencia de una estenosis aórtica grave y el paciente presenta uno o más de los síntomas clásicos de la enfermedad, y tampoco es obligatorio realizar una angiografía coronaria en los adultos jóvenes. Sin embargo, cuando el diagnóstico hemodinámico es incierto, debe practicarse un cateterismo de las cavidades cardíacas derechas e izquierdas para determinar el gradiente de presión valvular transaórtico y el gasto cardíaco, ya que ambas determinaciones se aplican para calcular el área de la válvula aórtica mediante la fórmula de Gorlin:

$$A = \frac{GC / PES \times FC}{44,3\sqrt{h}}$$

donde GC es el gasto cardíaco (ml/min), PES es el período de eyección sistólica (s), FC es la frecuencia cardíaca y h es la media del gradiente.

Flujo bajo y estenosis aórtica de gradiente bajo

Dos tipos de fisiopatología reducen el gasto cardíaco y el gradiente aórtico, lo que hace que el médico se confunda y en ocasiones tienda a subestimar el alcance y la gravedad clínica de la estenosis aórtica. El primer tipo se da en pacientes que han desarrollado disfunción sistólica. Muchos de estos pacientes no toleran la sobrecarga de presión. En estos pacientes, la fracción de eyección y el volumen sistólico están reducidos, al igual que el gradiente transvalvular. Aunque en ellos el pronóstico es peor que en los de función VI preservada, muchos se benefician aún de la valvuloplastia aórtica. El segundo tipo es el de los pacientes con HVI grave que reduce el volumen VI. Aunque la fracción de eyección es normal, el volumen sistólico y el gradiente valvular están reducidos. Estos pacientes también se benefician del recambio valvular.

En general, el diagnóstico de la estenosis aórtica grave no depende de un solo valor o una única prueba diagnóstica. Más bien, los hallazgos de la exploración física, la velocidad de chorro, el gradiente transvalvular, la superficie valvular, los biomarcadores y el calcio valvular han de contemplarse en su totalidad.^{5,6}

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento médico

En pacientes asintomáticos, el seguimiento estrecho es muy importante, pero no hay tratamiento médico indicado, ni se sabe de ninguno que sea beneficioso. Ni siquiera las estatinas son útiles, a pesar de que la biopatología es similar a la de la estenosis aórtica y la enfermedad coronaria.

Tampoco existe tratamiento médico eficaz aceptado para la estenosis aórtica sistémica. Los diuréticos pueden emplearse con prudencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca a la espera de cirugía para aliviar el edema pulmonar. Los nitratos también pueden utilizarse con prudencia para tratar la angina de pecho. Aunque los vasodilatadores, y en particular los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), se han convertido en la piedra angular del tratamiento para la insuficiencia cardíaca, no se recomiendan para la estenosis aórtica. Cuando la obstrucción valvular al flujo de salida es fija, la vasodilatación disminuye la presión distal a la obstrucción sin aumentar el gasto cardíaco y puede provocar síncope. Los diuréticos pueden utilizarse para mejorar los síntomas cuando la cirugía resulta infructuosa o imposible sabiendo que no mejorarán la expectativa de vida.

Tratamiento invasivo

Cirugía de recambio valvular

El único tratamiento eficaz para la estenosis aórtica es la sustitución de la válvula. Hasta los octogenarios se benefician de dicha intervención salvo que otros factores impidan la intervención, por lo que no se debe descartarla solo por motivos de edad. Las indicaciones de clase I para la sustitución de válvula aórtica incluyen la presencia de síntomas, la disfunción del VI asintomática que se crea por estenosis aórtica o la enfermedad grave en pacientes que se vayan a someter a otra operación cardíaca. Sin embargo, la sustitución valvular también puede considerarse en pacientes con velocidades de chorro muy altas (> 5 m/s) y en pacientes con pruebas de tolerancia al esfuerzo positivas. Tampoco debe descartarse por una reducción de la fracción de eyección, porque el aumento de la poscarga que genera la válvula estenótica se alivia al reemplazar la válvula, y la fracción de eyección reducida suele mejorar de forma espectacular después de la intervención. La excepción a esta norma es la intensa reducción de la fracción de eyección que se observa cuando el gradiente de la válvula aórtica es pequeño; es este caso se puede exagerar la intensidad de la estenosis aórtica porque el VI insuficiente tiene dificultad para abrir una válvula de leve a moderadamente estenótica. En estos pacientes, la disfunción del músculo del VI tiene otra causa o a menudo es tan intensa que no se recupera después de cambiar la válvula. Los datos indican, no obstante, que incluso algunos pacientes de este grupo convenientemente seleccionados que presentan aumento del gasto cardíaco durante la infusión de dobutamina pueden beneficiarse de la sustitución de la válvula aórtica.

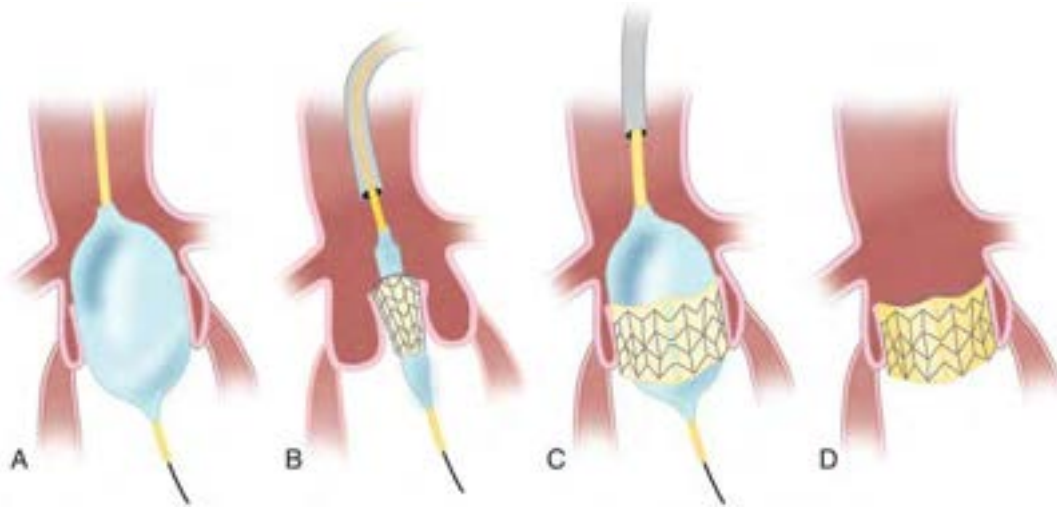


FIGURA 66-3. Pasos de la sustitución de la válvula aórtica transcatheter. A. Dilatación de la válvula estenótica original. B. Se ha insertado una válvula con endoprótesis ondulada en el anillo aórtico, por medio de una guía. C. Al inflar el balón, la válvula se despliega. D. Se desinfla el balón y se retira, dejando la válvula nueva. (Modificado de Cleveland Clinic. Heart valve disease—percutaneous interventions. <http://my.clevelandclinic.org/heart/percutaneous/percutaneousValve.aspx>.)

Sustitución de la válvula aórtica por vía percutánea

La implantación de una válvula aórtica mediante un catéter por vía percutánea reduce la mortalidad a 1 año en un 45% (del 51 al 31%) en pacientes con estenosis aórtica grave que están demasiado enfermos para ser intervenidos. Esta ventaja en la supervivencia a 1 año se mantiene en términos significativos (con reducción subsiguiente del 42% en la mortalidad) en pacientes que sobreviven más allá del primer año, si bien el beneficio en cuanto a mortalidad puede limitarse a pacientes sin alteraciones concomitantes extensas. El implante valvular transfemoral percutáneo es igual o mejor que la sustitución valvular estándar en adultos de riesgo alto e intermedio,¹ y sus resultados pueden ser aún mejores con las nuevas prótesis autoexpandibles. Incluso en pacientes de alto riesgo sometidos a la técnica, las estadísticas a nivel nacional muestran una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 5,5% y una de accidentes cerebrovasculares del 2%, y es probable que esta última sea en la actualidad menor que con la sustitución valvular quirúrgica. La implantación percutánea de válvulas beneficia igualmente a pacientes con estenosis aórtica de flujo bajo.

En la mayor parte del mundo, incluido EE. UU., se dispone de dos tipos de válvulas. Una es de balón expandible y la otra utiliza una plataforma autoexpandible. En el primer tipo, la válvula nativa se dilata y, a continuación, la endoprótesis se inserta sobre un balón en el anillo aórtico (fig. 66-3). El balón se expande para asegurar la válvula y la endoprótesis, proyectada para ayudar a impedir la reestenosis. En el segundo tipo, un marco bimetálico se expande cuando entra en contacto con el calor corporal. La insuficiencia paravalvular, que era un importante problema en la primera generación de válvulas percutáneas, rara vez se da en la actualidad con las nuevas válvulas.

PRONÓSTICO

En pacientes asintomáticos con válvula aórtica bicúspide funcionalmente normal o mínimamente anómala, la supervivencia es similar a la de los controles de la misma edad, y la muerte súbita es rara: se da en menos del 1% de los pacientes asintomáticos. Pero el 27% de los pacientes precisan cirugía 20 años después del diagnóstico. En adultos con estenosis aórtica asintomática pero significativa desde el punto de vista hemodinámico, los síntomas suelen aparecer en el plazo de 5 años. La mayor velocidad máxima del chorro aórtico, la calcificación valvular importante, la prueba de esfuerzo positiva, la disfunción VI grave y la mayor concentración de péptido natriurético de tipo β auguran un peor pronóstico y pueden justificar la consideración de valvuloplastia en pacientes asintomáticos con enfermedad grave.

La estenosis aórtica de leve a moderada que evoluciona a grave es la clave de la historia natural de la enfermedad, y es muy variable. La estenosis aórtica puede seguir siendo leve durante un decenio o más en algunos pacientes, mientras que en otros puede evolucionar a enfermedad grave en solo 5 años.

Cuando aparecen síntomas, la supervivencia cae en picado. Aproximadamente el 35% de los pacientes con estenosis aórtica reciben una primera evaluación por angina. El 50% de estos han fallecido en los 5 años siguientes, salvo que se les cambie la válvula aórtica. Aproximadamente el 15% presentan síncope; el 50% de estos mueren en los 3 años siguientes, salvo que se les cambie la válvula aórtica. Del 50% que presentan síntomas de insuficiencia cardíaca, el 50% han fallecido en los 2 años siguientes, salvo que se les cambie la válvula aórtica. En conjunto, solo el 25% de los pacientes con estenosis aórtica sintomática viven más de 3 años si no se les cambia la válvula, y el riesgo anual de muerte súbita va del 10% en pacientes con agina al 15% en pacientes con síncope y al

25% en pacientes con insuficiencia cardíaca. Tras la intervención, el pronóstico mejora casi hasta la normalidad, especialmente en pacientes de más de 65 años de edad en el momento de la intervención, debido probablemente a que los pacientes de más edad disponen de menos años de riesgo para las complicaciones relacionadas con la válvula.

ESTENOSIS MITRAL

EPIDEMIOLOGÍA

La etiología en la mayoría de los casos de estenosis mitral adquirida es una cardiopatía reumática.⁷ No obstante, a medida que la población envejece, la calcificación grave del anillo mitral es causa cada vez más común de estenosis mitral en ancianos sin afectación reumática. La estenosis mitral reumática es tres veces más frecuente en las mujeres y suele desarrollarse en el cuarto o el quinto decenio de la vida. Aunque se ha convertido en una afección rara en los países desarrollados por el decaimiento de la fiebre reumática, sigue siendo prevalente en los países en vías de desarrollo, en los que la fiebre reumática es frecuente (cap. 274). También se observa en el 5% de los pacientes con calcificación grave del anillo mitral.⁸

BIOPATOLOGÍA

Al comienzo de la diástole, el llenado de la AI y del VI se inicia por la presencia de un gradiente transitorio entre la AI y el VI. Tras el llenado inicial se equilibran las presiones de la AI y del VI. En la estenosis mitral, la obstrucción al llenado del VI aumenta la presión de la AI y genera un gradiente persistente entre la AI y el VI. La combinación de una elevación de la presión de la AI (y de la presión venosa pulmonar) y la restricción del flujo de entrada en el VI limitan el gasto cardíaco. A pesar de que la afectación miocárdica secundaria al proceso reumático afecta en ocasiones a la función muscular del VI, el músculo propiamente dicho es normal en la mayoría de los pacientes con estenosis mitral. Sin embargo, la fracción de eyección del VI está disminuida en aproximadamente un tercio de los pacientes con estenosis mitral, a pesar de la normalidad de la función muscular debido a la disminución de la precarga (por la obstrucción al flujo de entrada) y al aumento de la poscarga como consecuencia de la vasoconstricción refleja provocada por la disminución del gasto cardíaco.

Dado que el VD genera la mayor parte de la fuerza que impulsa a la sangre a través de la válvula mitral, es este ventrículo el que ejerce la sobrecarga de presión del gradiente a través de la válvula mitral. Además, se genera una vasoconstricción pulmonar secundaria pero reversible, aumentando aún más la presión de la arteria pulmonar y la sobrecarga del VD. A medida que va agravándose la estenosis mitral se va desarrollando una insuficiencia del VD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con estenosis mitral suelen permanecer asintomáticos hasta que el área de la válvula disminuye hasta aproximadamente un tercio de su tamaño normal de 4 a 5 cm². A continuación van manifestándose los síntomas típicos de insuficiencia de las cavidades cardíacas izquierdas como disnea de esfuerzo, ortopnea y disnea paroxística nocturna. La aparición de ascitis y de edema es común a medida que va progresando la enfermedad y va apareciendo la insuficiencia del VD. La hemoptisis, que es frecuente en la estenosis mitral pero inusual en otras causas de hipertensión de la AI, aparece cuando la presión alta de la AI rompe las anastomosis de las venas bronquiales de pequeño calibre. En algunos casos, una AI de gran tamaño comprime al nervio laríngeo recurrente izquierdo y provoca ronquera (síndrome de Ortner) o al esófago provocando disfagia.

Exploración física

Aunque la estenosis mitral genera signos típicos y diagnósticos, es habitual que el diagnóstico se pase por alto porque los signos de la auscultación son sutiles. Durante la palpación se aprecia un impulso apical silencioso. Puede percibirse un ascenso paraesternal en caso de que se haya desarrollado hipertensión pulmonar e hipertrofia del VD (HVD). S_1 suele ser sonoro y puede constituir el signo físico más sobresaliente de la enfermedad. La presencia de un ruido S_1 sonoro se debe a que el gradiente transmitral mantiene abierta la válvula mitral durante la diástole hasta que la sístole ventricular cierra por completo la válvula abierta con un ruido de cierre sonoro. Sin embargo, cuando la enfermedad está en fases avanzadas, la válvula puede estar sumamente dañada, de modo que la válvula deja de abrirse o de cerrarse bien, con lo que S_1 se atenúa. Normalmente hay un desdoblamiento de S_2 ; el componente pulmonar tiene una intensidad aumentada en caso de que se haya desarrollado hipertensión pulmonar. La presencia de galope S_3 y S_4 de las cavidades cardíacas izquierdas, que representan a los componentes ventricular y auricular del llenado rápido del VI, son sumamente infrecuentes en la estenosis mitral, ya que la obstrucción de dicha válvula impide un llenado rápido. S_2 suele seguirse de un chasquido de apertura. La distancia entre S_2 y el chasquido de apertura proporciona una estimación razonable de la presión de la AI y de la gravedad de la estenosis mitral. Cuanto mayor sea la presión de la AI, antes se equilibrará la presión de la AI y la presión descendente del VI durante la fase de relajación precoz. En este punto de equilibrio, la válvula mitral se abre y se produce el chasquido de apertura. El chasquido de apertura aparece cerca de S_2 (0,06 s) cuando la presión de la AI es alta. Por el contrario, cuando la presión de la AI es relativamente normal, el chasquido de apertura aparece más tarde (0,12 s) y puede simular la cadencia de un galope S_3 . El chasquido de apertura se sigue de un retumbo protodiastólico de estenosis mitral de tono bajo que aumenta de longitud a medida que va empeorando la estenosis mitral. Este soplo puede ser inaudible si el paciente tiene un gasto cardíaco en reposo relativamente bajo. La intensidad del soplo puede acentuarse con un ejercicio modesto, como los ejercicios manuales isométricos. Si el paciente se encuentra en ritmo sinusal, la sístole auricular puede provocar una acentuación presistólica del soplo. S_2 aumenta de intensidad en caso de que se desarrolle hipertensión pulmonar, volviéndose tan o más sonoro que el componente aórtico. Con la hipertensión pulmonar a menudo se ausculta un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar (soplo de Graham Steell), aunque en muchas ocasiones se confunde con un soplo leve de insuficiencia aórtica coexistente. La ingurgitación de las venas del cuello, la ascitis y el edema están presentes en caso de que se haya desarrollado insuficiencia del VD.

DIAGNÓSTICO

La fibrilación auricular es frecuente, especialmente en pacientes con más de 50 años, aunque en general se observa anomalía de la AI en el ECG si el paciente está en ritmo sinusal. A menudo hay signos de HVD en caso de que se haya desarrollado hipertensión pulmonar.

En la radiografía de tórax, el agrandamiento de la AI produce un enderezamiento del borde cardíaco izquierdo y una densidad doble en el borde cardíaco derecho como consecuencia de la combinación de las siluetas de la AD y la AI. La hipertensión venosa pulmonar produce un aumento de la vascularidad. También pueden apreciarse líneas B de Kerley, que representan un engrosamiento de los tabiques pulmonares secundario a la ingurgitación venosa crónica.

El ecocardiograma genera imágenes excelentes de la válvula mitral y constituye el instrumento diagnóstico más importante para confirmar el diagnóstico (fig. 66-4). La ecocardiografía transtorácica, o en caso necesario la transesofágica, llega al diagnóstico

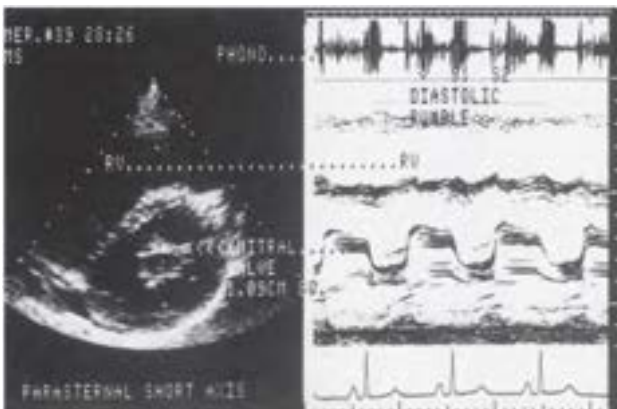


FIGURA 66-4. Estenosis mitral. A la izquierda se muestra una proyección «en face» de una válvula mitral estenótica en la proyección del eje menor del ventrículo izquierdo. La planimetría del orificio de la válvula mitral generó un área de 1,09 cm². El ecocardiograma en modo M de la derecha está alineado con las estructuras correspondientes de la izquierda. Se muestra la apertura limitada de la válvula mitral en la diástole con el soplo retumbante diastólico clásico. RV, ventrículo derecho. (Tomado de Assey ME, Usher BW, Carabello BA. The patient with valvular heart disease. In: Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR, eds. *Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998:709.)

en casi el 100% de los casos y permite valorar con precisión la gravedad de la estenosis. La estenosis mitral, al igual que la estenosis aórtica, puede cuantificarse valorando el gradiente transvalvular mediante el principio de Bernoulli modificado. La estenosis se considera grave cuando la superficie es inferior a 1,5 cm², y muy grave si es menor de 1 cm².

Durante la ecocardiografía puede valorarse también la viabilidad de la válvula para practicar una valvulotomía con balón (v. más adelante). En los casos en los que coexista una insuficiencia tricuspídea leve se puede utilizar el gradiente a través de la válvula tricúspide para calibrar la presión de la arteria pulmonar, ya que este constituye un factor pronóstico importante en la estenosis porque el pronóstico empeora a medida que aumenta la presión pulmonar.

Evaluación invasiva

Cateterismo cardíaco

El cateterismo cardíaco suele ser innecesario para valorar la gravedad de la estenosis mitral. No obstante, dado que muchos pacientes con estenosis mitral están en la franja de edad de poder presentar enfermedades coronarias, suele practicarse una arteriografía coronaria si se prevé una cirugía cardíaca o si el paciente manifiesta una angina coexistente. En dichos casos, es una práctica habitual realizar un cateterismo de las cavidades cardíacas derechas e izquierdas para confirmar el gradiente transmitral y para calcular el área valvular a partir de la fórmula de Gorlin (v. anteriormente).

PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La estenosis mitral puede prevenirse mediante un tratamiento antibiótico apropiado de las infecciones por estreptococos β -hemolíticos (cap. 274).

Tratamiento médico

Los pacientes asintomáticos con estenosis mitral y ritmo sinusal no requieren tratamiento. Los síntomas de disnea y ortopnea leves pueden tratarse exclusivamente con diuréticos. Cuando los síntomas empeoran y dejan de ser leves o si se desarrolla hipertensión pulmonar, es preferible corregir mecánicamente la lesión en lugar de perseverar con un tratamiento médico, ya que con ello se mejora la longevidad en los pacientes con síntomas graves.

Los pacientes con estenosis mitral y fibrilación auricular suelen descompensarse, ya que la frecuencia cardíaca rápida disminuye el tiempo de llenado diastólico, aumenta la presión de la AI y disminuye el gasto cardíaco. Es necesario controlar rápidamente la frecuencia cardíaca, preferiblemente con una infusión de diltiacem, de amiodarona o de esmolol en el caso de la fibrilación auricular aguda, o con un β -bloqueante, un antagonista del calcio o con digoxina por vía oral en la fibrilación auricular crónica (cap. 58).

La conversión a ritmo sinusal suele recomendarse de forma rutinaria, bien por medios farmacológicos o bien mediante una cardioversión con corriente directa (cap. 58) después de una anticoagulación terapéutica. Es preciso señalar que los pacientes con fibrilación auricular reumática se han excluido de los estudios de cardioversión guiada por ecocardiografía sin anticoagulación y de los estudios de control de la frecuencia frente a control del ritmo para el control crónico de la fibrilación auricular. En caso de que no pueda mantenerse un ritmo sinusal, normalmente se recomienda una terapia mecánica para la estenosis mitral con la esperanza de que pueda restablecerse el ritmo sinusal después de corregir la obstrucción del infundíbulo de salida auricular. Sin embargo, la causa de la fibrilación auricular en los pacientes con estenosis mitral probablemente incluya la inflamación reumática auricular, de modo que el restablecimiento del ritmo sinusal es un hecho impredecible, incluso después de la intervención mecánica.

Como los pacientes con estenosis mitral y fibrilación auricular concomitante presentan un riesgo extraordinariamente alto de embolias sistémicas, deben someterse a una anticoagulación con warfarina, teniendo como meta un índice normalizado internacional (INR) de 2,5 a 3,5, a menos que exista una contraindicación seria para su uso. Conviene apuntar que la fibrilación auricular con estenosis mitral reumática, o con una válvula cardíaca mecánica, requiere anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, en vez de los nuevos anticoagulantes orales (cap. 76).

Terapia mecánica

El pronóstico empeora cuando los síntomas progresan dentro de la clase funcional II, es decir, cuando aparecen con una actividad mayor de la ordinaria, o si se desarrolla hipertensión pulmonar, a menos que se alivie la estenosis mitral. En la mayoría de las ocasiones pueden lograrse resultados excelentes con una valvulotomía percutánea con balón. A diferencia de la estenosis aórtica, en la estenosis mitral están fusionados los velos valvulares a la altura de las comisuras. La dilatación con balón genera una comisurotomía y un aumento sustancial del área de la válvula que parece perdurar durante al menos un decenio y que aporta una mejoría equiparable a la de la comisurotomía abierta o cerrada en los pacientes idóneos. La estenosis mitral no reumática causada por calcificación anular mitral no responde a la valvulotomía con balón. El único abordaje mecánico eficaz para esta alteración es el desbridamiento quirúrgico del anillo mitral, seguido de valvuloplastia mitral. La idoneidad de la valvulotomía con balón viene determinada en parte durante la ecocardiografía. Los candidatos ideales son los pacientes con

válvulas flexibles, con una calcificación valvular escasa, con poca afectación del aparato subvalvular y con una insuficiencia mitral menos que moderada. No obstante, aun cuando la anatomía de la válvula no sea la ideal, puede intentarse dicha técnica en los pacientes de edad avanzada o en las situaciones en las que los factores de riesgo asociados aumenten el riesgo quirúrgico. En los pacientes con anatomías valvulares desfavorables, pero por lo demás sanos, se realiza una comisurotomía o una valvuloplastia abiertas. Incluso a 20 años, el 30% de los pacientes registran beneficio funcional duradero tras una comisurotomía mitral percutánea.

INSUFICIENCIA MITRAL PRIMARIA (ORGÁNICA) EPIDEMIOLOGÍA

La válvula mitral consta del anillo mitral, los velos valvulares, las cuerdas tendinosas y los músculos papilares. Cualquier anomalía en alguna de estas estructuras puede dar lugar a insuficiencia mitral. En la insuficiencia mitral primaria, las anomalías valvulares causan escapes en la válvula; la consiguiente sobrecarga hemodinámica, si es prolongada y grave, provoca lesión del VI, insuficiencia cardíaca y, si no se trata, muerte. Este cuadro debe diferenciarse de la insuficiencia mitral secundaria o funcional, en la que la enfermedad del VI causa fuga de la válvula; esta insuficiencia mitral secundaria se estudia más adelante en este capítulo.

La etiología más frecuente de insuficiencia mitral primaria en EE. UU. es el prolapso valvular mitral, el cual es responsable de aproximadamente el 90% de todos los casos y abarca a numerosas enfermedades como la degeneración mixomatosa de la válvula (e-fig. 66-1). Otras causas menos frecuentes son la calcificación anular, la endocarditis, la disfunción o el infarto de músculos papilares, la colagenopatía vascular y la cardiopatía reumática. Agonistas de los receptores de la dopamina, como la pergolida, la cabergolina y los derivados del cornezuelo del centeno, y agonistas de los receptores de la serotonina, como la fenfuramina, pueden provocar insuficiencia mitral cuando se emplean en dosis altas y durante períodos prolongados.

La insuficiencia mitral primaria puede subdividirse según la cronicidad. Entre las causas frecuentes de insuficiencia mitral aguda grave están la rotura de las cuerdas tendinosas y la endocarditis infecciosa. La insuficiencia mitral crónica grave es más probable que se deba a la degeneración mixomatosa de la válvula, a una cardiopatía reumática o a una calcificación del anillo.

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la insuficiencia mitral puede dividirse en tres fases (fig. 66-5). En la insuficiencia mitral aguda de cualquier etiología, la opción súbita de la eyección de sangre hacia la AI «derrocha» una porción del volumen sistólico del VI en sentido retrógrado en lugar de hacerlo en sentido anterógrado. La combinación del flujo anterógrado y del flujo regurgitante da lugar a una sobrecarga de volumen del VI y estiran los sarcómeros existentes hacia su longitud máxima. Se maximiza la aplicación del mecanismo de Frank-Starling y aumenta de forma simultánea el volumen telediastólico. La vía regurgitante descarga al VI en la sístole, ya que permite la eyección hacia la AI con una impedancia relativamente baja, reduciendo por tanto el volumen telesistólico. Aunque el aumento del volumen telediastólico y la disminución del volumen telesistólico actúan conjuntamente para aumentar el volumen sistólico total, el volumen sistólico anterógrado es menor de lo normal, ya que una proporción grande del volumen sistólico total se regurgita hacia la AI. Este volumen regurgitante aumenta la presión de la AI, de modo que el paciente experimenta insuficiencia cardíaca con un gasto cardíaco bajo y edema pulmonar a pesar de que la función contráctil del VI es normal.

La insuficiencia mitral aguda grave necesita en muchas ocasiones una corrección quirúrgica de urgencia. En comparación, los pacientes que pueden ser tratados durante la fase aguda o en los que las anomalías valvulares se desarrollan más despacio pueden pasar a la fase de compensación hemodinámica. En esta fase, la HVI excéntrica y el aumento del volumen telediastólico, junto con una función contráctil normal, permiten la eyección de un volumen sistólico total suficientemente grande como para permitir que el volumen sistólico anterógrado vuelva a ser normal. El aumento de tamaño de la AI permite acomodar al volumen regurgitante a una presión de llenado menor. En esta fase, el paciente puede estar relativamente asintomático, incluso durante un ejercicio extenuante. Aunque con frecuencia se piensa que la insuficiencia mitral reduce la poscarga, esta reducción solo se produce en la insuficiencia mitral primaria grave aguda. En la fase crónica, el radio del VI aumentado devuelve la poscarga (tensión parietal) al valor normal, y la impedancia está disminuida solo en los casos más graves.³

Una insuficiencia mitral grave puede tolerarse durante muchos años, pero a menudo la lesión ocasiona finalmente una disfunción del VI, fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca en los 5 años siguientes a la detección de la insuficiencia mitral grave. El ventrículo dañado tiene deteriorado su rendimiento de eyección, y el volumen telesistólico aumenta. El aumento del volumen residual del VI incrementa el volumen telediastólico y la presión telediastólica, pudiendo reaparecer los síntomas de edema pulmonar. La dilatación adicional del VI puede agravar la magnitud de la regurgitación al agrandar aún más al anillo mitral y desalinear a los músculos papilares. Aunque hay una sustancial disfunción contráctil, la precarga aumentada y la presencia de la vía regurgitante, que mitiga la poscarga aumentada esperada por la hipertrofia ventricular, aumentan la fracción de eyección y pueden mantenerla en un rango relativamente normal.

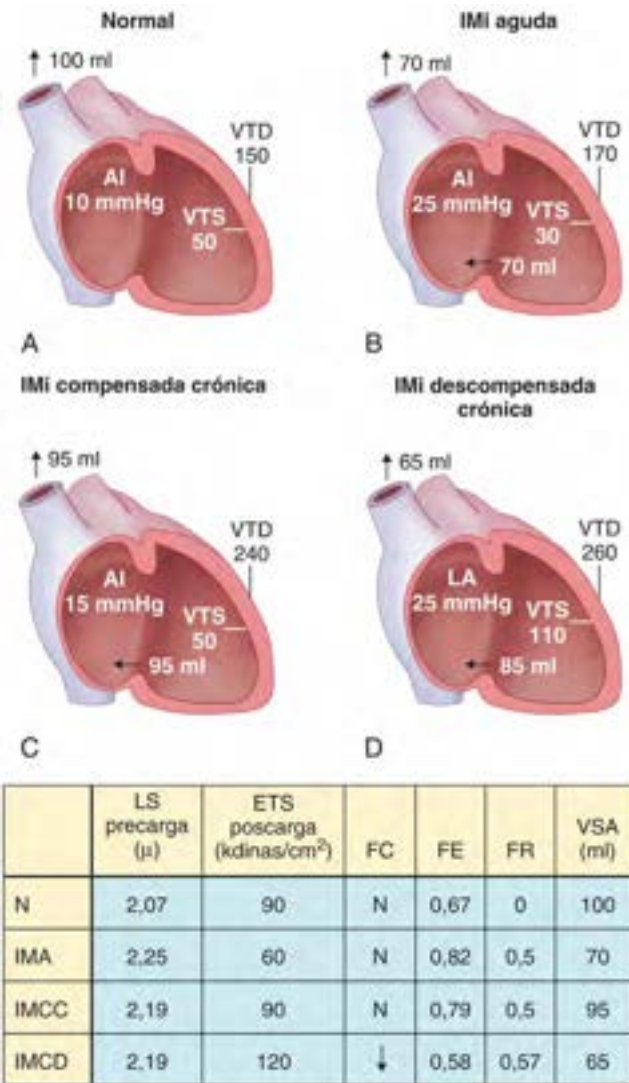


FIGURA 66-5. Insuficiencia mitral (IMI). Fisiología normal (N) (A) comparada con la fisiología de la insuficiencia mitral aguda (IMA) (B). En la fase aguda, la sobrecarga de volumen aumenta la precarga (longitud del sarcómero [LS]) y el volumen telediastólico (VTD) aumenta desde los 150 a los 170 ml. La descarga del ventrículo izquierdo por la presencia de la vía de regurgitación disminuye la poscarga (estrés telesistólico [ETS]) y el volumen telesistólico (VTS) disminuye desde los 50 a los 30 ml. Estos cambios dan lugar a un incremento de la fracción de eyección (FE). Sin embargo, como el 50% del volumen sistólico total del ventrículo izquierdo (VI) (fracción regurgitante [FR]) es proyectado hacia la aurícula izquierda (AI), el volumen sistólico anterógrado (VSA) disminuye desde los 100 a los 70 ml. En este momento, la función contráctil (FC) es normal. C. Insuficiencia mitral crónica compensada (IMCC). En este caso se ha desarrollado una hipertrofia cardíaca excéntrica y el VTD ha aumentado sustancialmente. El aumento del VTD, junto con la normalidad de la función contráctil, permiten la eyección de un volumen sistólico total mayor y de una mayor cantidad de volumen sistólico anterógrado que en la fase aguda. El aumento de tamaño de la aurícula izquierda permite disminuir la presión de la aurícula izquierda. Como el radio de la ecuación de Laplace está incrementado al aumentar el volumen del VI, la poscarga y el VTS vuelven a la normalidad. D. Insuficiencia mitral crónica descompensada (IMCD). En esta fase, la disfunción contráctil da lugar a un aumento grande del VTS con un descenso del volumen sistólico total y anterógrado. El aumento de tamaño adicional conduce a un agravamiento de la insuficiencia mitral. Sin embargo, las condiciones relativamente favorables de la carga en esta fase siguen permitiendo una FE normal, a pesar de la disfunción contráctil. (Tomado de Carabello BA. Mitral regurgitation: basic pathophysiologic principles. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1988;57:53-57.)

Las causas de la disfunción contráctil del VI en los pacientes con insuficiencia mitral pueden guardar relación con la pérdida de proteínas contráctiles y con anomalías en la homeostasis del calcio. La disfunción contráctil es reversible en algunos casos con una cirugía de la válvula mitral oportuna.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la anamnesis deben buscarse los síntomas habituales de la insuficiencia de las cavidades cardíacas izquierdas (cap. 52). Deben investigarse las causas potenciales, buscando en las anamnesis antecedentes de un soplo cardíaco o de signos anormales en la exploración cardíaca (cap. 45), una cardiopatía reumática, endocarditis (cap. 67) o la utilización de fármacos anorexígenos.

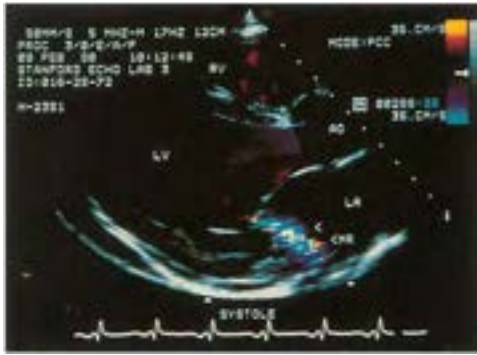


FIGURA 66-6. Ecocardiograma bidimensional de una insuficiencia mitral con cartografía de flujo Doppler superpuesta sobre una porción de la imagen. La información en color está representada en el sector del plano de la imagen extendiéndose desde la punta del plano triangular a las *dos flechas pequeñas* en la parte inferior del plano de la imagen. La insuficiencia mitral (IMI) está indicada (*flechas abiertas*) y se extiende desde los velos valvulares mitrales hacia la cara posterior de la aurícula izquierda (AI) durante la sístole. El mosaico de colores que representa la señal de la insuficiencia es típicamente de un flujo turbulento de alta velocidad. La señal *naranja-marrón* de poca intensidad representa al flujo que se va alejando del transductor en la pared torácica, mientras que la *sombra azul* representa a la sangre en el infundíbulo del ventrículo izquierdo desplazándose hacia el transductor. AO, aorta; VI, ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho.

La sobrecarga de volumen del VI desplaza el impulso apical hacia abajo y hacia la izquierda. S_1 puede tener una intensidad disminuida, mientras que S_2 suele mostrar un desdoblamiento fisiológico. En la insuficiencia mitral grave, S_2 va seguido de S_3 , lo cual puede no indicar insuficiencia cardíaca, sino un llenado rápido del VI por un volumen de sangre grande almacenado en la AI durante la sístole. El soplo típico de la insuficiencia mitral es un soplo apical holosistólico que a menudo se irradia hacia la axila (cap. 45). Existe una correlación desigual entre la intensidad del soplo y la gravedad de la enfermedad, pero esta correlación es demasiado débil para aplicarse en la toma de decisiones clínicas, ya que el soplo puede ser poco sonoro cuando el gasto cardíaco es bajo. A diferencia de la estenosis aórtica, la intensidad del soplo no suele variar con el intervalo RR. En la insuficiencia mitral aguda, la presencia de una onda v grande puede generar un equilibrio rápido de las presiones de la AI y del VI, reduciendo de este modo el gradiente de conducción y acortando el soplo. Puede desarrollarse hipertensión pulmonar y desencadenar signos de las cavidades cardíacas derechas, como una elevación del VD, un aumento de P_2 y signos de insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas si se ha desarrollado disfunción del VD.

DIAGNÓSTICO

El ECG suele mostrar HVI y anomalías de la AI. La radiografía de tórax muestra típicamente cardiomegalia; su presencia indica que la insuficiencia mitral es leve o que su cronicidad no ha sido todavía suficiente como para permitir que se haya producido una dilatación cardíaca.

La ecocardiografía muestra la magnitud del aumento de tamaño de la AI y del VI (cap. 49). Las imágenes ecográficas de la válvula mitral son excelentes y aportan pistas acerca de las anomalías de la válvula responsable de la regurgitación. En algunos pacientes, la ecocardiografía tridimensional puede añadir información anatomopatológica que se puede utilizar en la reparación quirúrgica de la válvula. El estudio de la válvula con Doppler de flujo con color (fig. 66-6) ayuda a valorar la gravedad de la regurgitación, pero como con esta técnica se obtienen imágenes de la velocidad del flujo más que del flujo real, está sometida a errores de interpretación. La técnica Doppler es excelente para descartar la presencia de insuficiencia mitral y para distinguir entre grados leves y graves. Las nuevas técnicas permiten cuantificar la insuficiencia con más precisión, aunque no son aplicables a todos los pacientes, y puede que la exploración con Doppler de flujo con color no sea suficiente para cuantificar con exactitud la regurgitación mitral o para determinar si la gravedad de la lesión es suficiente como para provocar una disfunción eventual del VI. La resonancia magnética (RM) cardíaca (cap. 50), cuando está disponible, cuantifica con mayor exactitud la gravedad de la insuficiencia. Cuando la gravedad de la insuficiencia mitral es incierta o si se contempla la posibilidad de una intervención quirúrgica, el cateterismo cardíaco (cap. 51) puede ayudar a resolver la gravedad de la lesión; la arteriografía coronaria debería incluirse en el estudio de los pacientes de más de 40 años o con síntomas que sugieran una enfermedad coronaria (cap. 62).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Tratamiento médico Insuficiencia mitral aguda grave

En la insuficiencia mitral aguda grave, el paciente suele manifestar síntomas de insuficiencia cardíaca o incluso de shock. El objetivo del tratamiento médico es aumentar el gasto cardíaco anterógrado, disminuyendo concomitantemente el volumen regurgitante (cap. 53).¹⁰ Los vasodilatadores arteriales disminuyen

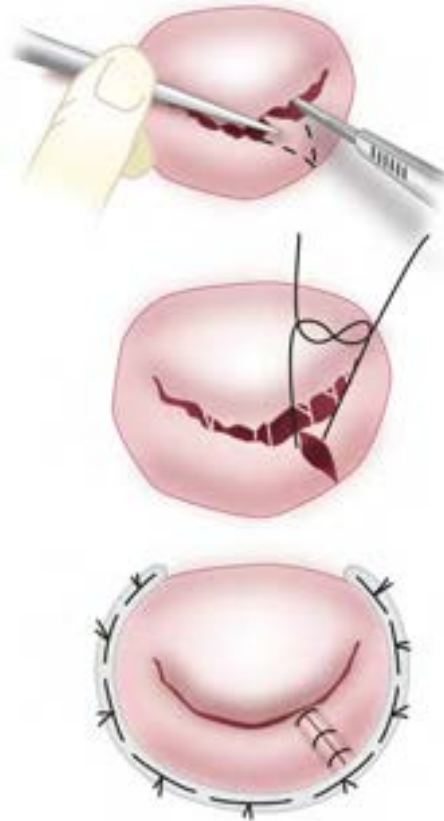


FIGURA 66-7. Fases de la reparación de la válvula mitral. (Modificado de Cleveland Clinic. Mitral valve repair. <http://my.clevelandclinic.org/heart/disorders/valve/mvrepair.aspx>.)

la resistencia sistémica al flujo e incrementan preferentemente el flujo de salida aórtico, disminuyendo simultáneamente la magnitud de la regurgitación mitral y la hipertensión de la AI. Los vasodilatadores como el nitroprusiato disminuyen aún más la presión arterial, por lo que no pueden utilizarse en casos con hipotensión. En tales casos, el tratamiento de elección es la contrapulsación con balón intraaórtico (cap. 99) si la válvula es competente. La contrapulsación incrementa el gasto cardíaco anterógrado al disminuir la poscarga ventricular y aumentar la presión diastólica sistémica.

Insuficiencia mitral sintomática crónica

Los inhibidores de la ECA (como el lisinopril, 20 mg/día) disminuyen el volumen del VI y mejoran los síntomas en los pacientes con insuficiencia mitral sintomática, pero no alteran el resultado y se reservan para pacientes inoperables. Las evidencias deducidas de la observación indican que estos pacientes también se benefician de la administración de β -bloqueantes. La cirugía de la válvula mitral está indicada en la mayoría de los pacientes con una estenosis mitral sintomática en detrimento del tratamiento médico. En los casos con fibrilación auricular, está indicada la anticoagulación.

Insuficiencia mitral asintomática crónica

Los vasodilatadores han tenido un papel escaso en la reducción del volumen del VI o en la mejoría de la tolerancia al ejercicio en los pacientes con insuficiencia mitral, quizás porque la poscarga no suele estar aumentada en aquellos individuos con una insuficiencia mitral asintomática crónica. No existe una indicación definitiva para comenzar la reducción de la poscarga antes de que aparezcan los síntomas porque no se han llevado a cabo ensayos aleatorizados de grandes dimensiones y, por lo general, en los pequeños no se ha demostrado que estos tratamientos aporten beneficios.

Tratamiento quirúrgico

El momento oportuno para la cirugía de la válvula mitral debe tener en cuenta los riesgos que conlleva la operación y la colocación de una prótesis, en caso de que se coloque una, frente a los riesgos de una disfunción irreversible del VI si se demora imprudentemente la intervención. Para la mayoría de las valvulopatías, la corrección quirúrgica suele consistir en la colocación de una prótesis valvular, si bien la válvula original puede repararse a menudo en los pacientes con insuficiencia mitral. Dado que la conservación de la válvula original obvia los riesgos asociados a las prótesis, tanto el paciente como el médico deberían plantearse antes la opción de la reparación valvular.

Tipos de cirugía de la válvula mitral

Reparación de la válvula mitral

La reparación de la válvula mitral (fig. 66-7) es la opción de elección en los casos viables.¹¹ La reparación restablece la competencia valvular, mantiene los

aspectos funcionales del aparato y evita la inserción de una prótesis. Una de las indicaciones principales de la reparación es la ruptura de la cuerda posterior; la afectación de la cuerda anterior y la patología reumática dificultan más la reparación. Actualmente, el porcentaje de reparaciones valvulares mitrales dentro de las cirugías de dicha válvula va del 0 al 95% en centros hospitalarios diferentes, con un promedio del 70% aproximadamente en el conjunto de EE. UU.

La reparación percutánea de la válvula mitral con implantación de un clip es menos invasiva que la reparación convencional, pero también sustancialmente menos eficaz que la cirugía abierta, para reducir el grado de insuficiencia mitral. ■ Está aprobada en EE. UU. para uso en pacientes sintomáticos inoperables. La reparación percutánea suele dejar al paciente con insuficiencia residual moderada o leve, que habitualmente no empeora con el tiempo. En todos los casos, la viabilidad de la reparación depende de la patología que esté ocasionando la insuficiencia mitral y de la habilidad y experiencia del cirujano.

Valvuloplastia mitral con preservación del aparato mitral

En este procedimiento se inserta una prótesis valvular, pero se mantiene la continuidad entre los velos valvulares originales y los músculos papilares. Este procedimiento tiene la ventaja de que garantiza la competencia de la válvula mitral, preservando a la vez los aspectos funcionales del aparato mitral. Aunque solo se preserven el velo valvular y la cuerda posterior, el paciente se beneficia de una función ventricular postoperatoria y, posiblemente, de una supervivencia mejorada. En muchas ocasiones es factible preservar las inserciones de las cuerdas anterior y posterior, aunque la continuidad anterior puede asociarse a una obstrucción del infundíbulo del VI. Aunque el paciente se beneficia del restablecimiento de la competencia de la válvula mitral y del mantenimiento de la función del VI, la inserción de una prótesis sigue comportando todos los riesgos asociados a este tipo de intervenciones. La mortalidad operatoria en todas las intervenciones de valvuloplastia mitral duplica, al menos, la de la reparación mitral.

Valvuloplastia mitral sin preservación del aparato mitral

Los velos valvulares y el aparato mitral se extirpan cuando no se puede reparar la válvula mitral ni se pueden preservar las cuerdas, como sucede en la deformidad reumática grave, y en este caso se inserta una prótesis. Aunque esta intervención garantiza prácticamente la competencia de la válvula mitral, el aparato mitral es el responsable de la coordinación del VI y ayuda a mantener la configuración elíptica alargada eficiente del VI. La destrucción del aparato conduce a un descenso brusco de la función del VI y a un declive en la fracción de eyección postoperatoria, que a menudo es permanente.

Sustitución de la válvula mitral transcáteter

La sustitución de la válvula mitral transcáteter también es factible y se ha utilizado sobre todo en pacientes con calcificación anular mitral grave¹² o en los que se considera que el riesgo quirúrgico es extremadamente alto.¹³ Aunque la tasa de éxito técnico ha resultado prometedora, la intervención es aún experimental.

Planificación de la cirugía

Pacientes sintomáticos

La mayoría de los pacientes con síntomas de disnea, ortopnea o fatiga debería someterse a una intervención quirúrgica, independientemente de la técnica que se realice, ya que estos individuos presentan ya limitaciones en su estilo de vida derivados de la enfermedad. La mera presencia de síntomas puede agravar el pronóstico, a pesar de que la función del VI esté relativamente bien conservada. La aparición o el agravamiento de los síntomas es un resumen de la fisiopatología del paciente y puede aportar una visión más amplia de la integridad vascular que la que puede obtenerse con cualquier medición aislada de la presión o de la función. Para pacientes con insuficiencia mitral aguda debida a inestabilidad de las valvas mitrales, la cirugía temprana parece preferible al tratamiento médico prolongado, aunque no se han efectuado ensayos aleatorizados al respecto.

Pacientes asintomáticos con función normal del ventrículo izquierdo

Han ido aumentando las indicaciones quirúrgicas en pacientes asintomáticos con una función normal del VI, pero con signos ecocardiográficos que indiquen la posibilidad de que la *reparación* valvular será satisfactoria. Aunque dichos pacientes presentan riesgo bajo si no se someten a cirugía, el riesgo asociado a la reparación valvular es menor del 1%, y esta estrategia evita riesgos de disfunción VI o fibrilación auricular posibles si progresa la enfermedad. Además, la esperanza de vida puede ser normal tras la reparación satisfactoria, sin que se desarrolle disfunción del VI. La reparación valvular obvia la necesidad de seguimientos costosos y prolongados, y proporciona una corrección duradera de la lesión. Sin embargo, esta estrategia solamente es aconsejable en el caso de que pueda realizarse la reparación valvular, ya que la inserción de una prótesis conlleva un riesgo inaceptable en este grupo de riesgo bajo.

Pacientes asintomáticos con disfunción del ventrículo izquierdo

La aparición de disfunción del VI en los pacientes con insuficiencia mitral puede producirse sin que se manifiesten síntomas. La cirugía precoz está justificada para prevenir que la disfunción muscular adquiera gravedad o irreversibilidad. Independientemente de que finalmente se practique una reparación valvular o una valvuloplastia, la supervivencia se prolonga si se practica antes de que la fracción de eyección disminuya hasta valores inferiores a 0,6 o antes de que el VI sea incapaz de contraerse hasta un valor telediastólico de 40 mm. Los pacientes con una insuficiencia mitral grave deben monitorizarse anualmente mediante anamnesis, exploración

física y una evaluación ecocardiográfica de la función del VI. La cirugía debe llevarse a cabo cuando el paciente refiera síntomas o cuando la ecocardiografía confirme la aparición de disfunción del VI. No obstante, no es necesario esperar a que se alcancen estos umbrales para recomendar la cirugía. Si está claro que la reparación de la válvula es altamente probable y el paciente se aproxima a estos «desencadenantes» para la intervención, la cirugía debe considerarse en ese momento.

Pacientes ancianos asintomáticos

Entre beneficiarios de Medicare, la mortalidad operatoria es del 4% para la reparación de la válvula mitral y del 9% para la valvuloplastia. Las estimaciones de supervivencia a 1, 5 y 10 años son del 91, el 77 y el 54%, respectivamente, para la reparación, y del 83, el 65 y el 37%, respectivamente, para la valvuloplastia. Los pacientes mayores de 75 años pueden obtener resultados peores que los jóvenes, en especial si presentan una enfermedad coronaria o si debe practicarse una valvuloplastia en lugar de una reparación valvular. No obstante, los resultados de la cirugía en personas de edad avanzada con insuficiencia mitral han mejorado continuamente durante la última década, y los pacientes ancianos con síntomas resistentes al tratamiento médico son a menudo infratratados, aunque puedan beneficiarse de la cirugía. No obstante, hay pocas razones convincentes para someter a un anciano *asintomático* a una cirugía de la válvula mitral.

PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

DEFINICIÓN

El prolapso de la válvula mitral se produce cuando uno o los dos velos valvulares del aparato valvular se deslizan hacia la aurícula izquierda por encima del plano del anillo valvular mitral durante la sístole.¹⁵ La importancia del prolapso de la válvula mitral varía de un paciente a otro. En algunos casos, el prolapso es simplemente una consecuencia de la fisiología del VI normal sin un impacto médico significativo, como sucede en las situaciones que dan lugar a un VI pequeño (p. ej., maniobra de Valsalva o un defecto del tabique auricular), donde la reducción del volumen ventricular da lugar a un alargamiento relativo de las cuerdas tendinosas y al prolapso consiguiente de la válvula mitral. En el otro extremo, la redundancia y la deformidad graves de la válvula, que se producen en la degeneración valvular mixomatosa, aumentan el riesgo de ictus, de arritmias, de endocarditis y de progresión hacia una insuficiencia mitral grave.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

La mayoría de los pacientes con prolapso de la válvula mitral no manifiesta síntomas. No obstante, en algunos casos se asocia a síntomas como palpitaciones, síncope y dolor torácico. En ciertos casos, el dolor torácico se asocia a una gammagrafía con talio positiva, señalando la presencia de una isquemia verdadera a pesar de la normalidad de las coronarias epicárdicas, quizás porque la tensión excesiva sobre los músculos papilares incrementa el consumo de oxígeno y desencadena la aparición de isquemia. Las palpitaciones, el síncope y el presíncope, cuando están presentes, guardan relación con la disfunción autónoma (caps. 45, 56 y 390), la cual parece imperar más en los pacientes con prolapso de la válvula mitral.

Exploración física

El síndrome del prolapso mitral se manifiesta en la exploración física con una serie de signos característicos como un chasquido mesosistólico y un soplo telesistólico. El chasquido se produce cuando las cuerdas tendinosas se tensan al producirse el prolapso de la válvula mitral en la mesosístole. Cuando sucede esto, los velos valvulares mitrales sobrepasan su punto de coaptación, permiten la regurgitación mitral y provocan un soplo sistólico tardío (v. tabla 45-7). Las maniobras que pueden disminuir el tamaño del VI, como la maniobra de Valsalva, determinan que el chasquido pueda aparecer antes y que el soplo sea más holosistólico y a menudo más sonoro (v. tabla 45-8). En algunos casos de prolapso mitrales confirmados mediante ecocardiografía no hay ni chasquido ni soplo; en otros, solamente está presente uno de estos signos.

Evaluación incruenta

La ecocardiografía es de gran utilidad para confirmar la presencia del prolapso, para obtener imágenes de la magnitud de la regurgitación y de sus efectos fisiológicos, y para discernir la anatomía patológica de la válvula mitral. Aunque la ecocardiografía no es esencial para diagnosticar el prolapso en los pacientes con signos físicos clásicos, aporta una información pronóstica significativa, ya que es capaz de detectar a pacientes con una morfología valvular anormal específica y en los que ocurren la mayoría de las complicaciones de la enfermedad. El prolapso demostrado en la proyección ecocardiográfica de cuatro cámaras debería confirmarse en la proyección paraesternal de eje mayor.

TRATAMIENTO

Tto

Dado que la mayoría de los pacientes con prolapso de la válvula mitral no manifiesta síntomas, no suele necesitar ningún tratamiento. Aunque antiguamente se recomendaba la profilaxis de la endocarditis infecciosa, en estos

pacientes ya no se recomiendan los antibióticos, a la luz de los datos disponibles (cap. 67). Los β -bloqueantes suelen ser eficaces para aliviar los síntomas en los pacientes con palpitaciones y disfunción autónoma. También se ha recomendado una dosis baja de ácido acetilsalicílico en los pacientes con velos valvulares redundantes, ya que presentan un riesgo ligeramente mayor de ictus. Sin embargo, no existen datos de estudios a gran escala que respalden este argumento. En caso de insuficiencia mitral grave o valva mitral inestable, el tratamiento es el mismo que para otras causas de insuficiencia mitral.

PRONÓSTICO

En alrededor del 25% de los casos diagnosticados en la comunidad, el prolapso de la válvula mitral progresa a insuficiencia mitral significativa. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con prolapso de la válvula mitral presenta una evolución clínica benigna; las complicaciones son relativamente raras, aun en los pacientes propensos a desarrollar complicaciones con velos valvulares mitrales redundantes y deformados. Aproximadamente el 10% de los pacientes con velos valvulares engrosados experimenta endocarditis infecciosa, ictus, progresión hacia una insuficiencia mitral grave o muerte súbita. La progresión hacia una insuficiencia mitral grave varía según el sexo y la edad, y los hombres tienen aproximadamente el doble de posibilidades de progresión que las mujeres. A los 50 años, aproximadamente 1 de cada 200 hombres precisa una intervención quirúrgica para corregir la insuficiencia mitral. A los 70 años, el riesgo aumenta hasta aproximadamente el 3%.

INSUFICIENCIA MITRAL SECUNDARIA (FUNCIONAL)

DEFINICIÓN

La insuficiencia mitral secundaria o funcional es una enfermedad muy diferente de la primaria. En esta última, el tratamiento de la insuficiencia cura al paciente, mientras que la secundaria es consecuencia de una disfunción miocárdica del VI provocada por infarto de miocardio o miocardiopatía dilatada.¹⁶ Dado que el tratamiento de la insuficiencia mitral secundaria no hace que esas entidades remitan, a menudo su papel no queda claro.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que unos 5 millones de estadounidenses padecen insuficiencia cardíaca (caps. 52 y 53) y que la mitad de ellos presenta fracción de eyección reducida. El 75% de este último grupo registra cierto grado de insuficiencia mitral secundaria, grave en el 20% de ellos.

BIOPATOLOGÍA

En la insuficiencia mitral secundaria la válvula en sí misma es normal. La insuficiencia se debe a que la lesión ventricular induce dilatación, causante de desplazamiento de los músculos papilares, lo que a su vez impide que la válvula normal alcance su punto de coaptación. El cierre de la misma se ve alterado por dilatación anular mitral y fuerza de cierre reducida, por debilitamiento del miocardio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dado que prácticamente todos los pacientes con insuficiencia mitral secundaria sufren insuficiencia cardíaca, es habitual que refieran síntomas propios de ella. Algunos experimentan empeoramiento sintomático cuando se desarrolla insuficiencia mitral secundaria más que leve. Probablemente porque en realidad la válvula mitral es normal, y por el debilitamiento de la fuerza de contracción, el soplo de la insuficiencia mitral funcional es banal, si no inaudible.

DIAGNÓSTICO

La ecocardiografía es la base del diagnóstico. Además de evaluar la gravedad de la insuficiencia mitral en sí misma, ayuda a determinar el alcance de la miocardiopatía dilatada o del infarto de miocardio previo, responsable de la insuficiencia secundaria.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La presencia de insuficiencia mitral en pacientes con disfunción sistólica se asocia a peor pronóstico, probablemente reflejo de peor función VI e imposición de una carga de volumen adicional sobre el VI, ya de por sí debilitado.

Como casi todos los pacientes con insuficiencia mitral secundaria padecen insuficiencia cardíaca, han de recibir tratamiento estándar para esta entidad (cap. 53). Asimismo, muchos casos de insuficiencia mitral secundaria registran alteraciones del sistema de conducción, y los que presentan bloqueo de rama izquierda pueden obtener beneficio del tratamiento de resincronización cardíaca (caps. 53 y 60), que mejora la función sistólica, reduciendo –y a veces eliminando– la insuficiencia mitral secundaria. Cuando estos tratamientos no alivian los síntomas, puede considerarse el abordaje quirúrgico. A diferencia de lo que sucede en la insuficiencia mitral primaria, en la secundaria no está claro si la reparación es preferible a la valvuloplastia ni si la cirugía prolonga la vida.

Para la insuficiencia mitral isquémica grave, la reparación de la válvula mitral y su sustitución con preservación cordal proporcionan resultados clínicos equivalentes, a 1 y 2 años, aunque la sustitución ha dado lugar a menos insuficiencia mitral residual y se asocia a menos insuficiencia cardíaca grave, menos efectos adversos asociados y menos hospitalizaciones por causas cardiovasculares. Para la insuficiencia mitral isquémica moderada, la reparación de la válvula no aporta un beneficio adicional claro, más allá de los propios de la cirugía de derivación arterial coronaria.

Para la insuficiencia mitral secundaria a insuficiencia cardíaca, los datos son más variables. Diversos estudios han demostrado que la reparación mitral percutánea no es mejor que el tratamiento médico o la cirugía abierta, aunque uno ha constatado mejor supervivencia que con el tratamiento médico. La supervivencia media a 5 años es de alrededor del 50%, y este porcentaje no ha experimentado grandes cambios en las últimas décadas.

INSUFICIENCIA AÓRTICA

DEFINICIÓN

La insuficiencia aórtica puede deberse a anomalías en los velos valvulares aórticos o en la raíz aórtica proximal. Las anomalías de los velos valvulares que desencadenan una insuficiencia aórtica son la válvula aórtica bicúspide, la endocarditis infecciosa y la cardiopatía reumática. Los agonistas de los receptores de la dopamina y de la serotonina también se han visto implicados. Entre las anomalías de la raíz aórtica que dan lugar a insuficiencia aórtica están el síndrome de Marfan (cap. 244), la ectasia del anillo aórtico inducida por la hipertensión, la disección aórtica (cap. 69), la sífilis (cap. 303), la espondilitis anquilosante (cap. 249) y la artritis psoriásica (cap. 249). La insuficiencia aórtica aguda suele ser secundaria a endocarditis infecciosa (cap. 67) o a disección aórtica.

BIOPATOLOGÍA

Al igual que en la insuficiencia mitral, la insuficiencia aórtica da lugar a una sobrecarga de volumen en el VI, ya que este debe bombear en sentido anterógrado el flujo que procede desde la AI y el volumen que regurgita a través de la válvula aórtica incompetente. Asimismo, y al igual que sucede en la insuficiencia mitral, la sobrecarga de volumen se compensa mediante el desarrollo de una hipertrofia cardíaca excéntrica, la cual aumenta el tamaño de la cámara y permite que el ventrículo bombee un volumen sistólico total mayor y un volumen sistólico anterógrado más amplio. El aumento de tamaño del ventrículo permite además que el VI acomode la sobrecarga de volumen con presiones de llenado menores. A diferencia de la insuficiencia mitral, en la insuficiencia aórtica se expulsa la totalidad del volumen sistólico hacia la aorta. Como la presión del pulso es proporcional al volumen sistólico y a la elasticidad de la aorta, el aumento del volumen sistólico aumenta la presión sistólica. La hipertensión sistólica conduce a un exceso de poscarga, la cual no suele producirse por lo general en la insuficiencia mitral. En consecuencia, la geometría del ventrículo también difiere entre la insuficiencia mitral y la aórtica, ya que el exceso de poscarga en la insuficiencia aórtica provoca una hipertrofia concéntrica modesta, así como una hipertrofia excéntrica intensa.

En la insuficiencia aórtica aguda, como la que podría producirse en la endocarditis infecciosa, la sobrecarga intensa de volumen del VI previamente no preparado provoca un descenso súbito en el gasto cardíaco anterógrado, precipitando a la vez un aumento de la presión de llenado del VI. Es probable que esta combinación de factores fisiopatológicos conduzca a una descompensación rápida, debido presumiblemente a que la disminución intensa del gradiente para el flujo sanguíneo coronario desencadena isquemia y un deterioro progresivo de la función del VI. En la insuficiencia aórtica aguda, la vasoconstricción refleja incrementa la resistencia vascular periférica. En la insuficiencia aórtica crónica compensada no hay vasoconstricción y la resistencia vascular puede estar disminuida y contribuir a la circulación hiperdinámica observada en estos pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más frecuentes de la insuficiencia aórtica crónica son los de la insuficiencia de las cavidades cardíacas izquierdas, es decir, disnea de esfuerzo, ortopnea y fatiga. En la insuficiencia aórtica aguda puede disminuir con rapidez el gasto cardíaco y entrar en situación de shock. La aparición de síntomas en los pacientes con insuficiencia aórtica crónica suele presagiar el inicio de disfunción sistólica del VI. Sin embargo, algunos pacientes con síntomas tienen aparentemente una función sistólica normal y los síntomas pueden atribuirse a la disfunción diastólica. Otros individuos pueden tener disfunción ventricular y permanecer asintomáticos.

La angina puede aparecer en los pacientes con insuficiencia aórtica, aunque con menos frecuencia que en la estenosis aórtica. La causa de la angina en la insuficiencia aórtica probablemente sea multifactorial. La reserva del flujo sanguíneo coronario en algunos individuos está disminuida, ya que la corriente diastólica hacia el VI disminuye la presión diastólica aórtica, aumentando a su vez la presión diastólica del VI; estas dos influencias reducen el gradiente de presión de conducción para el flujo a través del lecho coronario. La angina que aparece en la insuficiencia aórtica puede acompañarse de rubefacción. Otros síntomas son el dolor en la carótida y la percepción desagradable de los latidos cardíacos.

DIAGNÓSTICO

Exploración física

La insuficiencia aórtica crónica genera una mirada de signos, ya que el VI hiperdinámico aumentado de tamaño expulsa una gran cantidad de volumen sistólico a una presión alta hacia la circulación sistémica. Al palpar la zona precordial se aprecia un impulso apical hiperactivo desplazado hacia abajo y hacia la izquierda. S_1 y S_2 suelen ser normales. S_2 se sigue de un soplo diastólico que se ausculta mejor a lo largo del borde externo izquierdo con el paciente sentado y erguido. Cuando la enfermedad es leve, el soplo puede ser breve y auscultarse solamente al comienzo de la diástole, cuando el gradiente entre la aorta y el VI es más alto. El soplo puede persistir a lo largo de toda la diástole cuando la enfermedad se agrava. En los pacientes con insuficiencia aórtica grave puede auscultarse un segundo soplo de retumbo de la válvula mitral en la punta del VI. Aunque sigue debatiéndose la causa, este soplo de Austin Flint probablemente se deba al impacto del chorro regurgitante sobre la válvula mitral que la hace vibrar.

En la insuficiencia aórtica crónica, el volumen sistólico alto y la resistencia arterial sistémica disminuida dan lugar a una presión de pulso amplia, la cual puede generar una serie de signos como el pulso de Corrigan (expansión amplia con un descenso rápido del pulso carotídeo), el signo de De Musset (balanceo de la cabeza), el signo de Duroziez (combinación de soplos sistólicos y diastólicos generados por la compresión de la arteria femoral con el estetoscopio) y el pulso de Quincke (plétora sistólica y blanqueamiento diastólico del lecho ungueal cuando se aplica una tracción suave sobre la uña). Quizá uno de los signos que indique con más fiabilidad una insuficiencia aórtica grave sea el signo de Hill, el cual consiste en un incremento de la presión del pulso sistólico femoral de 40 mmHg o más cuando se compara con la presión sistólica de la arteria braquial.

A diferencia de la insuficiencia aórtica crónica con su mirada de signos clínicos, la insuficiencia aórtica aguda puede tener una manifestación sutil. La hipertrofia excéntrica, que compensa la insuficiencia aórtica crónica, todavía no habría tenido tiempo de desarrollarse, por lo que no existe el volumen de eyección total grande responsable de la mayoría de los signos de la insuficiencia aórtica crónica. Las únicas pistas sobre la presencia de una insuficiencia aórtica aguda pueden ser un soplo diastólico breve y una disminución de la intensidad de S_1 . Este último signo aparece porque la presión diastólica alta del VI se aproxima a la de la válvula mitral en la protodiástole (previo al cierre de la válvula mitral), de modo que cuando se produce la sístole ventricular solo se ausculta el componente tricuspídeo de S_1 .

Evaluación no invasiva

El ECG es inespecífico en los pacientes con insuficiencia aórtica, pero casi siempre muestra HVI. En la radiografía de tórax se aprecia un corazón aumentado de tamaño, a menudo con una raíz aórtica desenroscada y aumentada de tamaño.

La ecocardiografía (cap. 49) es la prueba incruenta más importante para valorar la gravedad de la insuficiencia aórtica y su impacto sobre la geometría y la función del VI (fig. 66-8). Durante la ecocardiografía se determina el tamaño telediastólico del VI, el tamaño telesistólico y el acortamiento fraccionado. Es posible valorar la anatomía de la válvula aórtica y la de la raíz aórtica, y a menudo también puede determinarse la causa de la insuficiencia aórtica. La exploración Doppler con flujo de color de la válvula aórtica ayuda a cuantificar la gravedad de la insuficiencia aórtica al valorar la profundidad y la anchura a la que el chorro diastólico penetra en el VI. Otra forma de valorar la gravedad de la insuficiencia aórtica es con el método del tiempo medio de presión: el estudio continuo de la válvula aórtica con Doppler de onda continua muestra el declive de la velocidad del

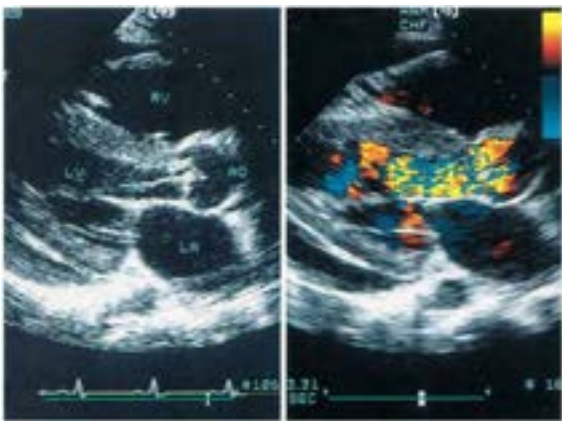


FIGURA 66-8. Ecocardiograma de un paciente con insuficiencia aórtica secundaria a endocarditis infecciosa. El panel de la izquierda muestra una vegetación (flecha) que sobresale hacia el infundíbulo del ventrículo izquierdo (VI) desde el velo valvular aórtico en la diástole. El panel de la derecha es un Doppler de flujo de color en el que se muestra un flujo de sangre turbulento que rellena el trayecto del ventrículo izquierdo durante la diástole. AO, aorta; LA, aurícula izquierda; RV, ventrículo derecho. (Por cortesía del Dr. Anthony DeMaria.)

flujo retrógrado a través de la válvula. El gradiente a través de la válvula en la insuficiencia aórtica leve es alto durante toda la diástole y su velocidad de descenso es lento, generando un tiempo medio de Doppler largo (tiempo que tarda en descender la velocidad desde su valor máximo hasta dicho valor dividido por la raíz cuadrada de 2). En la insuficiencia aórtica grave se produce un equilibrio rápido entre la presión en la aorta y la presión en el VI, y el tiempo medio de Doppler es corto. La cirugía urgente estaría indicada si se detecta un cierre previo de la válvula mitral en la insuficiencia aórtica aguda. Cuando la gravedad de la insuficiencia aórtica es dudosa, la RM cuantifica el flujo de regurgitación y el cateterismo con aortografía permite visualizarlo para resolver el problema.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Tratamiento médico

Pacientes asintomáticos con función normal del ventrículo izquierdo

Como la insuficiencia aórtica aumenta la poscarga del VI y esta disminuye la eficiencia cardíaca, la disminución de la poscarga con nifedipino y otros vasodilatadores como los inhibidores de la ECA y la hidralacina mejoran la situación hemodinámica a corto plazo. Aunque los datos iniciales sugerían que dicho tratamiento podría retrasar o disminuir la necesidad de una cirugía valvular aórtica sin consecuencias adversas cuando se lleva a cabo finalmente la cirugía, datos más recientes sugieren que dicha estrategia terapéutica no aporta ningún beneficio. Esta discrepancia de los resultados derivados de estudios relativamente pequeños impide establecer recomendaciones firmes. La hipertensión que acompaña a la insuficiencia aórtica debe tratarse según las directrices estándar (cap. 70).

Pacientes sintomáticos o con disfunción del ventrículo izquierdo

Los pacientes con síntomas que manifiestan disfunción del VI no deberían tratarse médicamente, salvo para la estabilización a corto plazo, sino que deberían someterse a una cirugía valvular aórtica lo antes posible.

Tratamiento quirúrgico

Insuficiencia aórtica aguda

La mortalidad es alta y puede alcanzar valores de hasta el 75% cuando se desarrolla cualquiera de los síntomas o signos de la insuficiencia cardíaca, aunque sean leves. La evidencia ecocardiográfica de precierre de la válvula mitral por elevada presión diastólica intracavitaria del VI es un signo especialmente amenazador. El tratamiento con vasodilatadores como el nitroprusiato puede mejorar transitoriamente el estado del paciente antes de la cirugía, pero nunca es un sustituto de ella. La intervención quirúrgica puede retrasarse en los pacientes con insuficiencia aórtica aguda secundaria a endocarditis bacteriana (cap. 67) para completar total o parcialmente el ciclo de antibioterapia, pero la insuficiencia aórtica grave persistente obliga a una valvuloplastia urgente. Incluso aunque los hemocultivos hayan sido positivos recientemente y la terapia antibiótica haya sido de duración breve, la tasa de reinfección de la válvula es baja y oscila entre el 0 y el 10% con valvuloplastia o con reparación valvular. La cirugía urgente no debería demorarse solamente porque la duración de la antibioterapia haya sido breve.

Insuficiencia aórtica crónica

Los pacientes asintomáticos que manifiestan signos de disfunción del VI se benefician de la cirugía. Como las condiciones de carga difieren entre la insuficiencia aórtica y la mitral, también difieren los marcadores objetivos de la presencia de disfunción del VI. Los resultados postoperatorios se ven afectados en la insuficiencia aórtica cuando la fracción de eyección es menor de 0,5 y el tamaño telesistólico es mayor de 50 mm, presumiblemente porque estos marcadores indican que se ha desarrollado disfunción del VI. Los datos indican que la cirugía debe programarse incluso antes de que haya alcanzado una dimensión telediastólica de 45 mm.¹⁷ Si la superficie calculada del orificio es superior a 30 mm², el pronóstico es peor y puede precisarse cirugía.

Los pacientes con síntomas avanzados están expuestos a un riesgo mayor de que los resultados quirúrgicos no sean óptimos, con independencia de que haya pruebas de disfunción del VI. Los pacientes deberían someterse a una valvuloplastia antes de que los síntomas deteriorasen su estilo de vida.

Aunque algunos pacientes pueden ser capaces de soportar sin problemas una reparación valvular para restablecer la competencia de la válvula aórtica, la mayoría necesita una prótesis valvular aórtica.

INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

DEFINICIÓN

La insuficiencia tricuspídea suele ser secundaria a una carga hemodinámica sobre el VD más que a una deformidad estructural de la válvula. Las enfermedades que desencadenan hipertensión pulmonar, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o los cortocircuitos intracardíacos, dan lugar a una dilatación del VD con la consiguiente insuficiencia tricuspídea. Como la mayor parte de la fuerza que se necesita para rellenar el VI proviene del VD, la disfunción del VI que conduce a una elevación de la presión de llenado de este ventrículo también da lugar a una sobrecarga hemodinámica sobre el VD que puede conducir finalmente a una insuficiencia de dicho ventrículo y a una insuficiencia

tricuspídea. En algunas ocasiones, la insuficiencia tricuspídea puede ser secundaria a cambios patológicos de la propia válvula. La causa más común de insuficiencia tricuspídea primaria es la endocarditis infecciosa, la cual procede por lo general de antecedentes de drogadicción o de inyecciones sin las suficientes medidas de esterilidad. Otras causas son los traumatismos (especialmente por impacto contra el volante o el salpicadero en accidentes de tráfico), el síndrome carcinoide, la afectación reumática de la válvula tricuspídea, la degeneración mixomatosa, el infarto del VD y los percances durante la obtención de biopsias endomiocárdicas. Los electrodos del marcapasos implantados a través de la válvula tricuspídea son también causa frecuente de insuficiencia tricuspídea.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas de la insuficiencia tricuspídea son los de la insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas y consisten en ascitis, edema y en ocasiones en la aparición de dolor en el cuadrante superior derecho.¹⁸ En la exploración física se aprecia distensión venosa yugular, acentuada por una onda v grande a medida que la sangre se regurgita hacia la AD durante la sístole. La regurgitación hacia las venas hepáticas da lugar a un aumento de tamaño del hígado con pulsación hepática. El aumento de tamaño del VD se aprecia como una elevación paraesternal. La ascitis y el edema son frecuentes. El soplo de insuficiencia tricuspídea es holosistólico y se percibe en el borde esternal izquierdo, a menudo aumentado en la inspiración. Suele ser débil y escucharse solo en condiciones óptimas de auscultación.

El diagnóstico definitivo de la insuficiencia tricuspídea se establece durante la ecocardiografía. El estudio con Doppler de la válvula tricuspídea muestra trastornos sistólicos de la sangre remansada en la aurícula derecha. La ecocardiografía (cap. 49) también se puede utilizar para determinar la gravedad de la hipertensión pulmonar, para medir la dilatación del VD y para valorar si la válvula es normal o anormal intrínsecamente.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La actitud terapéutica ante la insuficiencia tricuspídea secundaria suele encaminarse por lo general hacia la causa de la lesión. En caso de que la insuficiencia del VI haya sido la causa del fracaso del VD y de la insuficiencia tricuspídea, el tratamiento estándar para mejorar la insuficiencia del VI (cap. 53) disminuye la presión de llenado de este ventrículo, reduce la hipertensión pulmonar secundaria, alivia parte de la sobrecarga hemodinámica del VD y restablece parcialmente la competencia de la válvula tricuspídea. Cuando la causa primaria es una neumopatía, el tratamiento se encamina a mejorar la función pulmonar. El tratamiento médico de la insuficiencia tricuspídea suele limitarse a los diuréticos, ya que los vasodilatadores, que son tan útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de las cavidades izquierdas, a menudo resultan ineficaces para tratar la hipertensión pulmonar propiamente dicha. Sin embargo, varias opciones mejoran los síntomas tardíos, causados principalmente por la propia hipertensión pulmonar (cap. 75).

Es sumamente infrecuente que la intervención quirúrgica para la válvula tricuspídea se realice de forma aislada. Sin embargo, si se planea otra cirugía cardíaca en un paciente con una insuficiencia tricuspídea grave, suele intentarse una anuloplastia del anillo tricuspídeo o una reparación de la válvula concomitante, para garantizar su competencia postoperatoria. Una segunda intervención para atender la insuficiencia tricuspídea residual después de una intervención en la válvula izquierda satisfactoria conlleva una tasa de mortalidad inaceptablemente alta, por lo que en la actualidad se contempla la anuloplastia tricuspídea hasta en la insuficiencia tricuspídea leve a moderada, en el curso de la intervención valvular izquierda. La valvuloplastia tricuspídea a menudo no se tolera bien y rara vez se practica, salvo en los casos en los que una deformidad grave, como la que puede apreciarse en la endocarditis o en la enfermedad carcinoide, impida reparar la válvula. La reparación de la válvula tricuspídea transcáteter es una técnica experimental potencialmente prometedora.¹⁹

ESTENOSIS PULMONAR

DEFINICIÓN

La estenosis pulmonar es una enfermedad congénita secundaria a la fusión de las cúspides valvulares pulmonares (cap. 61). Suele detectarse y corregirse durante la infancia, pero algunos casos se diagnostican por primera vez en la edad adulta. Entre los síntomas de estenosis pulmonar están la angina y el síncope. En ocasiones se desarrollan síntomas de insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas. Durante la exploración física, la válvula no calcificada en la estenosis pulmonar genera un chasquido de eyección protosistólico al abrirse. El chasquido disminuye o desaparece durante la inspiración, ya que el aumento del flujo hacia el lado derecho del corazón durante la inspiración abre parcialmente la válvula pulmonar en la diástole, de modo que la sístole genera un sonido menor que el de la apertura. El chasquido va seguido de un soplo de eyección sistólico que se irradia a la base del corazón. Si el gradiente transvalvular es grave, va desarrollándose HVD que da lugar a una elevación paraesternal.

El diagnóstico de estenosis pulmonar se confirma mediante ecocardiografía, la cual cuantifica el gradiente transvalvular y el grado de hipertrofia y de disfunción del VD.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

No se necesita tratamiento en los pacientes asintomáticos con un gradiente menor de 25 mmHg. La comisurotomía con balón disminuye eficazmente el gradiente y alivia los síntomas si estos se desarrollan o si el gradiente supera los 50 mmHg. Aunque todavía no se ha determinado cuál es el pronóstico a largo plazo, el 90% de los pacientes no precisan una nueva intervención 10 años después del tratamiento con balón.

Tratamiento postoperatorio de los pacientes con prótesis valvulares

Hay que realizar una ecocardiografía de base una vez que se ha insertado una prótesis para que sirva como punto de referencia en el caso de que se sospeche más adelante una disfunción valvular. La ecocardiografía no necesita repetirse a menos que se produzca un cambio en los signos físicos o en el estado clínico. Las principales causas de disfunción valvular mecánica son la endocarditis infecciosa y la formación de trombos. En las bioprótesis, la endocarditis también supone un riesgo, aunque la degeneración valvular, causante de estenosis o insuficiencia, es un problema mayor.

La endocarditis debe descartarse mediante hemocultivos siempre que el paciente con una prótesis valvular manifieste una temperatura $\geq 37,8$ °C; cuando la fiebre se acompaña de signos de sepsis debe instaurarse una antibioterapia de amplio espectro mientras se aguarda al resultado de los cultivos. En los pacientes con prótesis biológicas, mecánicas u homoinjertos debería instaurarse una profilaxis de endocarditis cuando se vayan a realizar procedimientos con un riesgo de bacteriemia alto (cap. 67). Actualmente sigue siendo motivo de debate la necesidad de profilaxis en autoinjertos pulmonares, pero los médicos suelen prescribirla en este tipo de pacientes.

Todos los pacientes con una válvula cardíaca mecánica necesitan anticoagulación. Los valores de INR recomendados oscilan entre 2 para un paciente normotenso joven en ritmo sinusal con una prótesis valvular aórtica, 3,5 en el caso de un paciente con fibrilación auricular y una prótesis mitral. También se recomienda añadir ácido acetilsalicílico a dosis de 325 mg a la warfarina para disminuir el riesgo de trombosis valvular en los pacientes con válvulas mecánicas que estén expuestos a un riesgo elevado de complicaciones tromboembólicas. Nuevos anticoagulantes, como el dabigatrán, se asocian a mayores trombosis y hemorragias en pacientes con válvulas protésicas mecánicas, por lo que no deben emplearse. Cuando se produce trombosis en una válvula protésica, la función valvular se restaura en el 60% de los pacientes aproximadamente tras la infusión intravenosa de un trombolítico. En pacientes con fugas paravalvulares periprotésicas, una técnica percutánea cierra satisfactoriamente alrededor del 85% de las fugas.

Elección de la válvula protésica

Los diferentes tipos de válvulas protésicas (fig. 66-9) tiene distintas ventajas y desventajas (tabla 66-2). En el seguimiento a largo plazo, la insuficiencia de la válvula primaria con necesidad de nueva intervención es mucho más frecuente con las válvulas biológicas, y la hemorragia suele ser más frecuente con las mecánicas. Para las válvulas mitrales la supervivencia es similar con unas y otras. Probablemente la supervivencia sea mejor con las válvulas mecánicas. Otra alternativa, que es atractiva en pacientes jóvenes con estenosis aórtica bicúspide congénita, es utilizar la propia válvula pulmonar del paciente para reemplazar a la aórtica, y poner una prótesis en la válvula pulmonar (procedimiento de Ross).²⁰ En un ensayo aleatorizado, este procedimiento fue superior a la válvula del propio paciente con sustitución de la raíz, con una supervivencia a los 10 años del 97%, en comparación con el 83%.

En general se recomienda una válvula tisular en pacientes cuya esperanza de vida es inferior a 15 años o que no pueden o no quieren mantener la anticoagulación con warfarina.²¹ Se prefiere una válvula mecánica en pacientes que ya tienen otra indicación de anticoagulación o con esperanza de vida más larga, que desean reducir al mínimo el riesgo de una nueva intervención.²² Aunque muchos pacientes prefieren correr el riesgo de una nueva intervención que el de la anticoagulación, la edad de implantación de las prótesis biológicas no ha dejado de bajar y en la actualidad muchos pacientes de 60 años de edad las piden y las reciben.

TABLA 66-2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA SUSTITUCIÓN DE LAS VÁLVULAS CARDÍACAS

TIPO DE VÁLVULA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Bioprótesis (Carpentier-Edwards, Hancock)	Se evita la anticoagulación en pacientes con ritmo sinusal	Duración limitada a 10-15 años Relativamente estenótica
Válvulas mecánicas (St. Jude, Medtronic-Hall, Starr-Edwards)	Características de flujo buenas en los tamaños pequeños Duradera	Precisan anticoagulación
Homoinjertos y autoinjertos	No precisan anticoagulación La duración es mayor que la de las bioprótesis	Implantación quirúrgica difícil desde el punto de vista técnico



FIGURA 66-9. A. Válvulas mecánicas comunes: a, válvula bivalva St. Jude Medical; b, válvula de disco oscilante Medtronic-Hall; c, válvula de bola enjaulada de Starr-Edwards (ya no se fabrica, aunque aún está en uso). (Tomado de Antunes MJ, Burke AP, Carabello B. Valvular heart disease. In: Braunwald E, Rahimtoola SH, eds. *Essential Atlas of Heart Diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Current Medicine Group; 2005:296-297.) B. Bioprótesis comunes: a, válvula endoprotésica de orificio modificado de Hancock; b, válvula porcina endoprotésica de Carpentier-Edwards; c, válvula sin soporte de estilo libre de Medtronic; d, válvula sin soporte SPV de St. Jude Medical Toronto; e, válvula pericárdica de Carpentier-Edwards; f, válvula pericárdica autóloga. (Tomado de Grunkemeier GL, Rahimtoola SH, Starr A. Prosthetic heart valves. In: Rahimtoola SH, ed. *Valvular Heart Disease*. Philadelphia: Current Medicine Group; 1997:13.9-13.11.)

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609-1620.
- A2. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1321-1331.
- A3. Lazkani M, Singh N, Howe C, et al. An updated meta-analysis of TAVR in patients at intermediate risk for SAVR. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20:57-69.
- A4. Wang Y, Zhou Y, Zhang L, et al. Midterm outcome of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low to intermediate risk patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiol*. 2018;71:534-539.
- A5. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374:1932-1941.
- A6. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374:344-353.

- A7. Virk SA, Tian DH, Sriravindrarajah A, et al. Mitral valve surgery and coronary artery bypass grafting for moderate-to-severe ischemic mitral regurgitation: meta-analysis of clinical and echocardiographic outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154:127-136.
- A8. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379:2297-2306.
- A9. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2844-2854.
- A10. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307-2318.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

VANCE G. FOWLER, JR., ARNOLD S. BAYER
Y LARRY M. BADDOUR

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La endocarditis infecciosa se define como infección, generalmente bacteriana, de la superficie del endocardio del corazón. Afecta sobre todo a las válvulas cardíacas, aunque también sobreviene en los tabiques intracavitarios, el endocardio mural o los dispositivos electrónicos implantables cardiovasculares (p. ej., marcapasos). Tradicionalmente, la endocarditis infecciosa se ha diferenciado en «aguda» o «subaguda», según la duración de los síntomas antes de la presentación en consulta. Era característico que la endocarditis infecciosa aguda se debiera a *Staphylococcus aureus* y la subaguda a estreptococos del grupo *viridans*. Sin embargo, tales categorías se han demostrado poco fiables. Es muy superior la significación clínica de la clasificación que considera los agentes etiológicos y la válvula afectada.

EPIDEMIOLOGÍA

La verdadera incidencia de la endocarditis infecciosa es difícil de determinar, por los diferentes criterios diagnósticos y métodos de comunicación de resultados relacionados con ella. Un análisis basado en definiciones estrictas revela que solo una proporción relativamente pequeña de casos con diagnóstico clínico ($\approx 20\%$) se clasifican como «definidos». En 10 revisiones extensas, la endocarditis infecciosa se consideró responsable de 1 caso por cada 1.000 hospitalizaciones en EE. UU., con un intervalo de 0,16 a 5,4 casos por 1.000 ingresos. Estimaciones de la American Heart Association (AHA) sitúan la incidencia de la endocarditis infecciosa en EE. UU. entre 10.000 y 20.000 nuevos casos anuales. Asimismo, datos recientes indican que las tasas de endocarditis infecciosa por *S. aureus* han crecido significativamente.

Los hombres se ven afectados con más frecuencia que las mujeres (relación hombre:mujer de 1,7:1 en 18 grandes series). No obstante, en pacientes de menos de 35 años, se dan más casos en mujeres. Más del 50% de los pacientes con endocarditis infecciosa en EE. UU. actualmente son mayores de 50 años, en parte por la baja incidencia de la cardiopatía reumática aguda (cap. 274), el consiguiente escaso desarrollo de cardiopatía reumática y la elevación simultánea de la prevalencia de cardiopatía valvular degenerativa en la población de edad avanzada.

Aunque algunos pacientes no tienen factores de riesgo de endocarditis claramente definibles, los trastornos cardíacos que causan flujo turbulento en la superficie endocárdica o a través de una válvula (cap. 66) predisponen a sufrir endocarditis infecciosa (tabla 67-1). Las válvulas más afectadas, en orden descendente de prevalencia, son la mitral sola, la aórtica, la mitral y la aórtica simultáneamente, la tricúspide, la infección mixta de lados derecho e izquierdo y la válvula pulmonar.

Históricamente, la cardiopatía reumática con disfunción valvular ha sido la alteración subyacente más frecuente, aunque su incidencia ha disminuido en la era antibiótica, especialmente en países desarrollados. La enfermedad valvular degenerativa también se asocia a endocarditis infecciosa, particularmente en ancianos. La creciente relevancia de la calcificación senil como factor de riesgo se refleja en la cada vez mayor proporción de afectación de la válvula aórtica en la endocarditis infecciosa. Los defectos cardíacos congénitos más significativos (cap. 61) confieren mayor riesgo de esta endocarditis, sobre todo en alteraciones cianóticas complejas, tales como estados de ventrículo único, transposición de grandes vasos y tetralogía de Fallot. De modo similar, las derivaciones pulmonares-sistémicas construidas quirúrgicamente y las comunicaciones interventriculares son factores de riesgo asociados a endocarditis infecciosa.

En la actualidad, el prolapso de la válvula mitral es el trastorno cardíaco subyacente más común en pacientes con endocarditis infecciosa, dato que se refleja en su prevalencia en la población general (4%). Es destacable el hecho de que dicho prolapso suponga un riesgo solo en pacientes con valvas mitrales engrosadas o insuficiencia mitral significativa, que hacen que el riesgo de endocarditis aumente aproximadamente 10 veces con respecto al de la población general. Además, los pacientes con miocardiopatía hipertrófica están expuestos a mayor riesgo de endocarditis infecciosa, en especial con obstrucción del flujo de salida. Por último, la endocarditis previa es uno de los mayores factores de riesgo de posteriores casos de endocarditis infecciosa.

Asimismo, las válvulas cardíacas protésicas constituyen un importante factor de riesgo de endocarditis infecciosa. A escala mundial, se implantan más de 150.000 válvulas cardíacas al año, y la endocarditis infecciosa sobre válvulas protésicas se desarrolla en el 1-4% de los receptores de las mismas en el primer año desde la implantación, y después en el 0,8% anualmente. Las válvulas protésicas mecánicas al principio son más sensibles

a la endocarditis infecciosa, aunque, transcurrido 1 año, la probabilidad de desarrollo de la enfermedad es mayor en las válvulas bioprotésicas. En conjunto, la prevalencia es equiparable para ambos tipos de válvulas.

La incidencia de la endocarditis infecciosa en consumidores de drogas intravenosas (cap. 31) puede ser hasta 30 veces superior a la de la población general y 4 veces mayor que en adultos con cardiopatía reumática.¹ En ciertas áreas de EE. UU., el consumo de drogas intravenosas es la principal causa predisponente de endocarditis infecciosa en pacientes de menos de 40 años. *S. aureus* es el organismo predominante y la afectación de la válvula tricúspide se registra en el 78% de los casos, estando presente la de válvula mitral en el 24% y la de la aórtica en el 8%. En alrededor del 20% de los casos se ve afectada más de una válvula, y muchas de estas infecciones son polimicrobianas.

La endocarditis infecciosa asociada a la atención sanitaria se produce principalmente como consecuencia de tratamientos invasivos, como catéteres intravenosos (i.v.), líneas de hiperalimentación, marcapasos, otros dispositivos electrónicos implantables cardiovasculares y dispositivos de hemodiálisis.² En un reciente estudio de cohortes prospectivo multinacional, realizado en más de 1.600 pacientes no consumidores de drogas con endocarditis de válvula nativa, más de un tercio de los participantes registraron endocarditis asociada a la atención sanitaria, en muchos casos extrahospitalaria (p. ej., hemodiálisis ambulatoria). La creciente importancia de la endocarditis asociada a la atención sanitaria en países industrializados ha influido también en la microbiología de la enfermedad, con aumento de la prevalencia de *S. aureus* y disminución de la de los estreptococos del grupo *viridans* en la mayor parte del mundo desarrollado.

Los dispositivos electrónicos cardiovasculares pueden infectarse al ser implantados, especialmente si los pacientes desarrollan complicaciones, como el hematoma, en el lugar de incisión o requieren revisión o sustitución. Otros factores que aumentan el riesgo de infección por dispositivos son edad avanzada, alteraciones concomitantes (particularmente insuficiencia renal dependiente de diálisis) y elevado número de cables en los dispositivos.³

Las alteraciones médicas sistémicas predisponen al desarrollo de endocarditis infecciosa. Por ejemplo, la infección por el VIH es un factor de riesgo independiente en consumidores de drogas intravenosas, y dicho riesgo se eleva en paralelo a la disminución del recuento de linfocitos CD4. La bacteriemia relacionada con catéteres vasculares también es un significativo factor de riesgo de endocarditis infecciosa hospitalaria. Asimismo, los pacientes con nefropatía terminal, particularmente los que reciben hemodiálisis a largo plazo, y los aquejados de diabetes mellitus están expuestos a un mayor riesgo, presumiblemente por las infecciones recurrentes de accesos vasculares asociadas a la primera y por el bajo nivel de inmunodepresión propio de ambas.

BIOPATOLOGÍA

Modelos experimentales de endocarditis infecciosa han demostrado que la enfermedad sigue una secuencia predecible: afectación endocárdica, agregación plaquetaria y fibrina, para crear una vegetación estéril, bacteriemia transitoria que da lugar a diseminación de la vegetación, proliferación bacteriana e invasión de la superficie endocárdica, e infección metastásica de órganos viscerales (p. ej., riñones, bazo) y cerebro.

La mayoría de los casos de endocarditis infecciosa comienzan con lesiones de la superficie endocárdica, posiblemente causadas por múltiples factores: inflamatorios (p. ej., fiebre reumática), congénitos (p. ej., prolapso de la válvula mitral) o relacionados con degeneración senil y calcificación; en realidad, cualquier turbulencia excesiva o gradiente de presión elevado puede inducir lesión del miocardio próximo. A continuación, se desarrollan agregados de fibrina-plaquetas en la localización de la lesión, para formar vegetaciones estériles, también designadas como *endocarditis trombótica no bacteriana*. Esta puede producirse espontáneamente en pacientes con enfermedades sistémicas (p. ej., endocarditis marántica de la neoplasia maligna [cap. 54], otras enfermedades consuntivas o endocarditis de Libman-Sacks en el lupus eritematoso sistémico [cap. 250]). Cuando se produce bacteriemia transitoria (p. ej., por infección a distancia o manipulaciones gingivales), las vegetaciones previamente estériles pueden diseminarse. Algunas especies bacterianas, como los estafilococos y los estreptococos, tienen mayor tendencia a adherirse a las vegetaciones y eludir las defensas endovasculares innatas del huésped, por lo que causan endocarditis con más frecuencia. A continuación, las bacterias proliferan y, en última instancia, llegan a alcanzar cargas de unidades formadoras de colonias de 10^9 a 10^{11} por gramo de tejido. Las superficies de las válvulas cardíacas y las vegetaciones son avasculares, lo que dificulta el tratamiento antibiótico y la curación. Los dispositivos cardíacos implantables alteran la superficie endotelial, y predisponen a infección y formación de biopelículas, particularmente poco después de su colocación, antes de que se produzcan endotelización y fibrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

La presentación inicial de la endocarditis infecciosa varía mucho de un paciente a otro. Algunos casos se desarrollan de forma aguda, con rápida progresión de los síntomas durante varios días. Otros evolucionan gradualmente y se presentan con síntomas progresivos pero inespecíficos, a lo largo de semanas o meses. En pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa, la anamnesis inicial debe comprender una completa revisión de

TABLA 67-1 ALTERACIONES PREDISONENTES ASOCIADAS A RIESGO AUMENTADO DE ENDOCARDITIS

MÁS FRECUENTES	MENOS FRECUENTES
Prolapso de la válvula mitral	Cardiopatía reumática [†]
Valvulopatía degenerativa	Estenosis subaórtica hipertrófica idiopática
Consumo de drogas por vía intravenosa*	Derivaciones pulmonares-sistémicas*
Válvula protésica*	Coartación aórtica
Congénitas (cardiopatía valvular o comunicación interventricular)	Endocarditis previa*
	Cardiopatía congénita cianótica compleja*

*Indica trastornos con alto riesgo de endocarditis.

[†]Aún frecuente en países en vías de desarrollo.

sistemas, historial de viajes y análisis minucioso de conductas relacionadas con la salud, como consumo de drogas y actividad sexual. La mayoría de los pacientes refieren fiebre y síntomas inespecíficos, como fatiga, malestar general o pérdida de peso. Casi la mitad de ellos presentan síntomas musculoesqueléticos, que oscilan entre artritis manifiesta y mialgias difusas. En un 5-10% de los casos el dolor lumbar es el síntoma principal, aun en ausencia de osteomielitis o absceso epidural. En consumidores de drogas por vía i.v. con endocarditis infecciosa de la válvula tricúspide y en pacientes con dispositivos implantables venosos o en el corazón derecho, la endocarditis puede manifestarse con dolor torácico pleurítico y neumonía multilobular. La endocarditis infecciosa asociada a la atención sanitaria suele mantenerse clínicamente oculta y requiere un alto índice de sospecha.

Exploración física

Una exploración física completa debe incluir indagación de los estigmas periféricos (tabla 67-2), muy útiles cuando están presentes, pero menos comunes en la actualidad que en el pasado. Aunque la fiebre afecta hasta al 90% de los pacientes, es menos habitual en acianos y pacientes con insuficiencia renal o cardíaca. Una presión diferencial (de pulso) amplia debe alertar al médico de la posibilidad de una insuficiencia aórtica aguda (cap. 66). La piel y las uñas han de examinarse cuidadosamente para detectar fenómenos embólicos indicativos, aunque inespecíficos, tales como petequias (fig. 67-1), nódulos de Osler, lesiones de Janeway y hemorragias lineales subungueales. Las petequias suelen observarse en la conjuntiva, el paladar y las extremidades. Los nódulos de Osler son pequeños nódulos dolorosos que habitualmente aparecen en las superficies palmares y plantares de los dedos de manos y pies, y que a menudo aumentan o disminuyen en el tiempo (fig. 67-2). Considerados un fenómeno inmunitario característico, es posible que los nódulos de Osler presenten un componente mediado por inmunocomplejos, aunque es más probable que sean originados por microémbolos. Las lesiones de Janeway (v. fig. 45-10) son máculas hemorrágicas indoloras, también predominantemente palmares y plantares, y menos comunes que otros estigmas cutáneos. Las hemorragias lineales subungueales (v. fig. 45-10) son lesiones pardo-rojizas de los lechos ungueales, lineales y que no palidecen con presión, paralelas a la dirección del crecimiento de la uña. Son inespecíficas y se detectan en un porcentaje significativo de pacientes hospitalizados sin endocarditis infecciosa.

En la oftalmoscopia deben buscarse manchas de Roth (v. fig. 395-26), coriorretinitis o endoftalmítis; las dos últimas aparecen en una proporción sustancial de casos de endocarditis fúngica. Es necesario proceder a una minuciosa exploración cardíaca, a fin de detectar soplos sistólicos o diastólicos, especialmente de nuevo desarrollo, o evidencia de insuficiencia cardíaca, que constituye un signo de mal pronóstico. Es destacable el hecho de que los afectados de endocarditis infecciosa asociada a la atención sanitaria tengan menos probabilidad de registrar un soplo patológico en la presentación inicial. En el abdomen se han de indagar evidencias de esplenomegalia (cap. 159), más común en la endocarditis subaguda. Por último, debe procederse a una evaluación neurológica completa, para localizar probables déficits neurológicos focales y que sirva como referencia basal durante la hospitalización del paciente. La exploración neurológica puede revelar evidencias de embolia de vasos mayores, parálisis de pares craneales, defectos del campo visual o encefalopatía tóxica-metabólica generalizada, con alteración del estado mental. Un 15-20% de los pacientes con endocarditis padecen un accidente cerebrovascular antes de la presentación de la enfermedad o en el curso de la misma. La endocarditis infecciosa relacionada con dispositivos a menudo genera signos y síntomas locales de infección en el lugar de implantación.

DIAGNÓSTICO

El patrón de referencia para el diagnóstico de endocarditis infecciosa sería el cultivo de un organismo patológico a partir de una válvula u otra superficie endocárdica. Sin embargo, a no ser que el paciente se someta a valvuloplastia para obtener una muestra –también son posibles muestras de autopsia–, el diagnóstico se establece clínicamente. Las pautas clínicas más aceptadas son los criterios de Duke modificados (tabla 67-3), basados en resultados de hemocultivo y datos ecocardiográficos, y para los que se

TABLA 67-2 EXPLORACIÓN FÍSICA Y HALLAZGOS ANALÍTICOS EN LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

HALLAZGO	% DE CASOS
Fiebre	96
Empeoramiento de un soplo previo	20
Nuevo soplo	48
Episodio embólico vascular	17
Esplenomegalia	11
Hemorragias lineales subungueales	8
Nódulos de Osler	3
Lesiones de Janeway	5
Manchas de Roth	2
VSG elevada	61
Hematuria	26
Factor reumatoide positivo	5
Hallazgos anómalos en la radiografía de tórax (derrame, infiltrado, émbolos sépticos)	67-85 (endocarditis infecciosa derecha)

VSG, velocidad de sedimentación globular.

Adaptado de Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: International Collaboration on Endocarditis—Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463-473.



FIGURA 67-1. Petequias en la endocarditis infecciosa.



FIGURA 67-2. Nódulo de Osler en la endocarditis infecciosa.

estiman una sensibilidad del 76 al 100% y una especificidad del 88 al 100%, con un valor predictivo negativo al menos del 92%.⁴

Microbiología

Es necesario disponer como mínimo de tres conjuntos de hemocultivos, cada uno de ellos consistente en una botella aeróbica y una anaeróbica, obtenidos en localizaciones

TABLA 67-3 CRITERIOS DE DUKE MODIFICADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA**CRITERIOS PRINCIPALES**

- Hemocultivo positivo (a O b)
 - Organismo típico (estreptococo α -hemolítico, *Streptococcus bovis*, organismos del grupo HACEK, o *Staphylococcus aureus* o enterococos extrahospitalarios sin un foco primario) a partir de 2 hemocultivos distintos O
 - Bacteriemia persistente por cualquier organismo (2 cultivos positivos > 12 h de diferencia, 3 positivos o una mayoría de \geq 4 cultivos positivos con > 1 h de diferencia)
- Evidencia de afectación endocárdica (a O b)
 - Hallazgos ecocardiográficos: masa móvil unida a válvula o aparato valvular, absceso o nueva dehiscencia parcial de válvula protésica O
 - Nueva insuficiencia valvular
- Serología: hemocultivo único positivo para *Coxiella burnetii* o título de anticuerpos IgG antifase 1 \geq 1:800

CRITERIOS MENORES

- Condición predisponente: consumo de drogas intravenosas o alteración cardíaca predisponente
- Fiebre \geq 38 °C
- Fenómenos vasculares: embolia arterial, émbolos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracranial, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway
- Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide
- Hallazgos ecocardiográficos acordes con endocarditis pero que no cumplen los criterios principales
- Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos que no cumplen los criterios principales o evidencia serológica de infección activa acorde con endocarditis

ENDOCARDITIS INFECCIOSA DEFINITIVA (1 O 2)

- Endocarditis infecciosa demostrada anatomopatológicamente O
- Diagnóstico clínico definido por
 - Dos criterios principales O
 - Un criterio principal y tres menores O
 - Cinco criterios menores

ENDOCARDITIS INFECCIOSA POSIBLE (1 O 2)

- Un criterio principal y un criterio menor O
- Tres criterios menores

ENDOCARDITIS INFECCIOSA RECHAZADA

- Diagnóstico alternativo firme O
- Resolución de síndrome de endocarditis infecciosa con tratamiento antibiótico durante \leq 4 días O
- Ausencia de evidencia anatomopatológica de endocarditis infecciosa en cirugía o autopsia con tratamiento antibiótico durante \leq 4 días O
- No cumple los criterios de posible endocarditis infecciosa, como arriba

HACEK, especies de *Haemophilus* y *Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y especies de *Kingella*; IgG, inmunoglobulina G. Adaptado de Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000;30:633-638.

separadas, con atención a mantener una técnica aséptica. Lo ideal es que estos conjuntos se obtengan con un intervalo de 1 h, con objeto de documentar la bacteriemia continua. No obstante, en pacientes en estado crítico este abordaje en ocasiones no es factible.

Organismos causales

En torno al 90% de los casos extrahospitalarios de endocarditis infecciosa de válvulas nativas son causados por estafilococos, estreptococos o enterococos, habitualmente presentes en la piel, la orofaringe y las vías urinarias y tubo digestivo, respectivamente, y que tienen acceso frecuente al torrente sanguíneo. Estos organismos expresan receptores específicos de unión y adhesión a las superficies endoteliales lesionadas. Las especies estreptocócicas (cap. 274) son las causantes más comunes de endocarditis infecciosa extrahospitalaria en pacientes sin antecedentes de consumo de drogas intravenosas o contacto con atención sanitaria. En pacientes con cualquiera de estos últimos factores de riesgo epidemiológico, *S. aureus* (cap. 272) es el agente etiológico predominante. Ante la consolidación del contacto con atención sanitaria como factor de riesgo predominante de infecciones sanguíneas, *S. aureus* es en la actualidad la primera causa de endocarditis infecciosa en la mayor parte de las regiones industrializadas del mundo.

Los estreptococos del grupo *viridans* (cap. 274) son los principales estreptococos implicados en la endocarditis de válvula nativa. Este grupo de organismos, normalmente presentes en la orofaringe, incluye especies como *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans* y *Streptococcus mitis*. Los estreptococos del grupo B, organismos β -hemolíticos

TABLA 67-4 CAUSAS DE ENDOCARDITIS DE VÁLVULA PROTÉSICA*

PRECOCES (< 2 MESES DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN)	TARDÍAS (> 2 MESES DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Estafilococos coagulasa-negativos
Estafilococos coagulasa-negativos	<i>Staphylococcus aureus</i>
Bacilos gramnegativos	Estreptococos del grupo <i>viridans</i>
Enterococos	Enterococos
Hongos	
Difteroides	

*Enumeradas en orden de frecuencia relativa.

Adaptado de Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*. 2007; 297:1354-1361.

presentes en la flora orofaríngea y genitourinaria normal, provocan con frecuencia endocarditis infecciosa en pacientes con cirrosis o diabetes mellitus, y en consumidores de drogas intravenosas. En cambio, los estreptococos del grupo A, aunque también son β -hemolíticos, rara vez producen endocarditis infecciosa. En la actualidad, *Streptococcus gallolyticus*, un estreptococo del grupo D (antes llamado *Streptococcus bovis*), es causante destacado de la enfermedad en ciertas partes del mundo; por ejemplo, en Francia ha aumentado mucho su incidencia en años recientes. Su presencia en hemocultivos debe llevar a evaluación endoscópica, para detectar un adenocarcinoma de colon u otras lesiones malignas digestivas.

S. aureus (cap. 272) es el patógeno más problemático en consumidores de drogas intravenosas y en pacientes con contacto con atención sanitaria. La evolución clínica de la endocarditis por *S. aureus* suele ser aguda, con progresión rápida en pocos días. Dado que el 10-15% de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* presentan signos ecocardiográficos de endocarditis, aun sin los estigmas clásicos, la eventual afectación cardíaca siempre debe considerarse en cualquier paciente con bacteriemia por *S. aureus*, pero sobre todo en casos de bacteriemia o fiebre recidivantes o persistentes, infección extrahospitalaria o dispositivo cardíaco implantable. Los estafilococos coagulasa-negativos son una causa relativamente infrecuente de endocarditis de válvula nativa, pero son importantes patógenos en la de válvula protésica.

La bacteriemia enterocócica es bastante más común, sobre todo en pacientes hospitalizados, que la endocarditis enterocócica. Sin embargo, los enterococos son responsables de un número significativo de casos de endocarditis extra- e intrahospitalaria. Se cree que la fuente predominante de bacteriemia son las vías genitourinarias y la presentación suele ser subaguda. La endocarditis enterocócica, a diferencia de la bacteriemia enterocócica, es sugerida por infección extrahospitalaria, ausencia de origen claro de la misma, cardiopatía valvular preexistente y ausencia de bacteriemia polimicrobiana. Como en la mayor parte de las infecciones enterocócicas, la abrumadora mayoría de casos (> 90%) se debe a *Enterococcus faecalis*.

Los organismos gramnegativos del grupo HACEK (especies de *Haemophilus*, *Aggregatibacter* [antes *Actinobacillus actinomycetemcomitans*], *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y especies de *Kingella*) son responsables de alrededor del 5% de las endocarditis. Dado que estos organismos, de cultivo difícil, crecen en hemocultivo en 7 días con los métodos actuales, ya no es necesaria la incubación prolongada para aislar cepas HACEK. Se ha notificado que otros muchos bacilos gramnegativos inducen endocarditis infecciosa, aunque se trata de patógenos muy poco usuales. Tradicionalmente, el consumo de drogas intravenosas se ha considerado el principal factor de riesgo de endocarditis bacteriana por gramnegativos intestinales. No obstante, recientes datos de estudios multinacionales indican que es el contacto con atención sanitaria, y no el consumo de drogas, el primer factor de riesgo de este tipo de endocarditis.

La endocarditis fúngica suele ser difícil de diagnosticar y tratar. Se registra predominantemente en pacientes con antecedentes de consumo de drogas intravenosas, cirugía de válvulas cardíacas reciente o uso prolongado de catéteres vasculares permanentes, sobre todo de nutrición parenteral total. Los hongos más comunes relacionados con endocarditis infecciosa son los de los géneros *Aspergillus* y *Candida*. *Aspergillus* (cap. 319) rara vez crece en hemocultivo y se cultiva a partir de una muestra anatomopatológica (de una localización embólica o una vegetación). En cambio, *Candida* (cap. 318) se desarrolla frecuentemente en hemocultivo. La mortalidad de la endocarditis fúngica es muy alta y en ella suele precisarse cirugía de valvuloplastia.

Las endocarditis de válvula protésica se clasifican en dos grupos, según el tiempo que transcurre entre la cirugía valvular y el comienzo de la enfermedad: *precozes* (< 2 meses después de la cirugía) y *tardías* (> 2 meses) (tabla 67-4). Los estafilococos, en particular *S. aureus*, predominan durante el período precoz, en el que se cree que la mayoría de los episodios de endocarditis infecciosa se relacionan con infección perioperatoria. En el período tardío, el espectro de organismos se asemeja más al

de la infección de válvula nativa extrahospitalaria, en la que prevalecen *S. aureus* y estreptococos del grupo *viridans*. En estos casos tardíos destaca la resistencia a la oxacilina de los estafilococos coagulasa-negativos. Más recientemente, la colocación de válvulas protésicas mediante técnica transcáteter se ha hecho más frecuente y se ha visto complicada por la endocarditis.

Las especies estafilocócicas causan la gran mayoría ($\geq 70\%$) de las infecciones de dispositivos cardíacos implantables. La prevalencia de la resistencia a la oxacilina en las cepas de *S. aureus* varía según los estudios, situándose entre el 30 y el 50%.

Endocarditis con hemocultivos negativos

En la mayoría de los pacientes con endocarditis infecciosa sin antibioterapia previa, todos los hemocultivos son positivos, puesto que la bacteriemia de la endocarditis es continua. Los hemocultivos son realmente negativos en menos de un 5% de los casos. No obstante, la administración previa de antibiótico puede reducir el rendimiento de los hemocultivos hasta en un 35%. En consecuencia, muchas de las endocarditis «de cultivo negativo» corresponden a pacientes que han recibido recientemente fármacos antimicrobianos. Es posible que estos casos se deban a organismos responsables de la mayor parte de las endocarditis de válvula nativa. Las sospechas deben centrarse en estreptococos del grupo *viridans* y organismos HACEK, ya que son de cultivo más complejo que los estafilococos y enterococos y, por tanto, es más probable que resulten afectados por la administración previa de antibióticos.⁵ En cualquier caso, cuando los hemocultivos son negativos y se sospecha endocarditis, sobre todo si no hay antecedentes de tratamiento antibiótico reciente, deben considerarse los organismos de cultivo difícil, los hongos y los organismos no cultivables (tabla 67-5), particularmente con antecedentes de exposición a animales de granja o leche no pasteurizada (*Coxiella burnetii*, *Brucella*), gatos (*Bartonella henselae*), piojos del cuerpo (*Bartonella quintana*) o aves (*Chlamydia psittaci*). Es importante notificar al laboratorio de microbiología la sospecha de endocarditis, dado que las técnicas de cultivo especiales aumentan el rendimiento para las especies del grupo HACEK, los estreptococos nutricionalmente variables (*Abiotrophia* y *Granulicatella*), los géneros *Brucella* y *Legionella*, y ciertos hongos. Ya no es necesaria la práctica tradicional de conservar sistemáticamente los hemocultivos durante 2-4 semanas. Pruebas serológicas específicas permiten diagnosticar las endocarditis relacionadas con *C. burnetii* (causante de la fiebre Q), *Brucella*, *Bartonella* y *C. psittaci*. *Tropheryma whippelii*, causante de la enfermedad de Whipple, y otros muchos organismos pueden detectarse por reacción en cadena de la polimerasa. Las características histopatológicas del tejido resecado también aportan pistas para el diagnóstico etiológico de la endocarditis de cultivo negativo. Cuando la búsqueda del agente causal es infructuosa, es posible considerar causas no infecciosas, como las endocarditis marántica o de Libman-Sacks y el mixoma auricular (cap. 54).

Hallazgos de laboratorio

Las pruebas analíticas iniciales han de incluir hemograma completo con diferencial, electrolitos séricos, medición de la función renal y análisis de orina. La mayor parte de los casos de endocarditis infecciosa subaguda presentan valores de hierro sérico propios de la anemia de las enfermedades crónicas (cap. 150). En la endocarditis infecciosa aguda es frecuente la elevación del recuento leucocítico, particularmente si *S. aureus* es el patógeno causal, mientras que puede no estar aumentado en las formas subagudas. La hematuria microscópica y la proteinuria son comunes.

En la abrumadora mayoría de las endocarditis derechas, la radiografía de tórax es anómala, mostrando consolidación, atelectasia, derrame pleural o émbolos sépticos manifiestos. En otras hay evidencia de insuficiencia cardíaca. El electrocardiograma (ECG) ha de examinarse con detalle para detectar eventuales bloqueos de la conducción auriculoventricular y, en especial, intervalo PR prolongado (v. figs. 58-5 a 58-9), indicativos de absceso del anillo aórtico o infarto de miocardio manifiesto (v. figs. 64-1 y 64-2).

El factor reumatoide, empleado como prueba auxiliar en los criterios de Duke modificados como «criterio menor», bajo la categoría de «fenómeno inmunitario», es a veces positivo en la endocarditis subaguda o crónica. Otras pruebas auxiliares, como la velocidad de sedimentación globular, la concentración de proteína C reactiva o la de procalcitonina, no suelen ayudar a diagnosticar la endocarditis. Técnicas de imagen distintas de la ecocardiografía rara vez son útiles para establecer el diagnóstico, aunque la tomografía computarizada (TC) con tomografía por emisión de positrones (PET) (TC/PET) a veces identifica un origen primario no cardíaco de la infección.

Ecocardiografía

Tanto la ecocardiografía transtorácica (ETT) como la transesofágica (ETE) (cap. 49) son altamente específicas ($\approx 98\%$) cuando se usan como parte de una evaluación diagnóstica con sospecha de endocarditis. En cambio, en este contexto, la ETE tiene mucha más sensibilidad (90-95%) que la ETT (48-63%). En la mayoría de los casos en los que la endocarditis es una consideración diagnóstica importante, la evaluación debe comenzar con una ETT, seguida de una ETE lo antes posible, ya que ambas pruebas ofrecen información complementaria (fig. 67-3). Dado que la ETE es el único medio relativamente no invasivo de detectar la extensión perivalvular de la infección, cualquier paciente con una nueva anomalía del sistema de conducción o fiebre persistente –factores predictivos clínicos de extensión perivalvular– ha de evaluarse mediante ETE. Igualmente, es preferible en la evaluación de endocarditis de válvula protésica o relacionada con dispositivo, aunque pueden formarse coágulos asépticos sobre los electrodos de entre el 5 y el 10% de los pacientes con dispositivos intracardíacos, y el hallazgo de una «vegetación» en uno de ellos no es específico de la infección. La alta sensibilidad de la ETE para detectar vegetaciones en válvulas nativas también se emplea en combinación con parámetros clínicos (p. ej., pronta resolución de la bacteriemia y disminución de la fiebre), para

TABLA 67-5 ORGANISMOS CAUSANTES DE ENDOCARDITIS «DE CULTIVO NEGATIVO»*

ORGANISMO	EPIDEMIOLOGÍA	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Grupo HACEK	Predominante en la flora oral, por lo que se detecta con antecedentes de enfermedad periodontal	Los organismos necesitan 7 días para crecer
Estreptococos nutricionalmente variables	Evolución lenta y gradual	Medios de cultivo enriquecido o crecimiento como colonias satélite en torno a una estría de <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Coxiella burnetii</i> (fiebre Q)	Distribución mundial; exposición a leche cruda, entorno agrícola o áreas rurales	Pruebas serológicas (títulos elevados de anticuerpos contra antígenos de las fases 1 y 2); PCR en sangre o tejido valvular
Especies de <i>Brucella</i>	Ingestión de leche o productos lácteos contaminados; contacto directo con ganado infectado	En la ecocardiografía suelen observarse vegetaciones gruesas; hemocultivos positivos en el 80% de los casos, con incubación de 4-6 semanas; la técnica de lisis-centrifugación permite acelerar el crecimiento; pruebas serológicas disponibles
Especies de <i>Bartonella</i>	<i>Bartonella henselae</i> : transmitido por arañazo o mordedura de gato, o por pulgas del gato <i>Bartonella quintana</i> : transmitido por piojos del cuerpo en humanos; predisposición en personas sin hogar y alcohólicos	Pruebas serológicas (posible reacción cruzada con <i>Chlamydia</i>); la PCR de válvulas y émbolos es la prueba preferible; la técnica de lisis-centrifugación puede ser útil
<i>Chlamydia psittaci</i>	Exposición a aves	Pruebas serológicas disponibles, pero debe descartarse <i>Bartonella</i> , por reactividad cruzada; la tinción tisular directa con anticuerpos monoclonales puede ser útil; PCR disponible
<i>Tropheryma whippelii</i> (enfermedad de Whipple)	Los síntomas sistémicos comprenden artralgias, diarrea, dolor abdominal, adenopatía, pérdida de peso y afectación del SNC, aunque la endocarditis puede no presentar síntomas sistémicos	Examen histológico de válvulas con tinción de PAS; pueden efectuarse cultivos valvulares con líneas celulares fibroblásticas; PCR sobre material de vegetaciones
Especies de <i>Legionella</i>	Sistemas de distribución de aguas contaminadas; brotes hospitalarios frecuentes; afecta a válvulas protésicas	Técnica de lisis-centrifugación; subcultivos periódicos en medio tamponado de extracto de levadura y carbón vegetal; disponibles pruebas serológicas y PCR
<i>Aspergillus</i> y otros hongos distintos de <i>Candida</i>	Válvula protésica	Técnica de lisis-centrifugación; también cultivo y examen directo de émbolos

*Enumerados en orden aproximado de frecuencia relativa.

HACEK, especies de *Haemophilus* y *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, y especies de *Kingella*; PAS, ácido peryódico de Schiff; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SNC, sistema nervioso central.

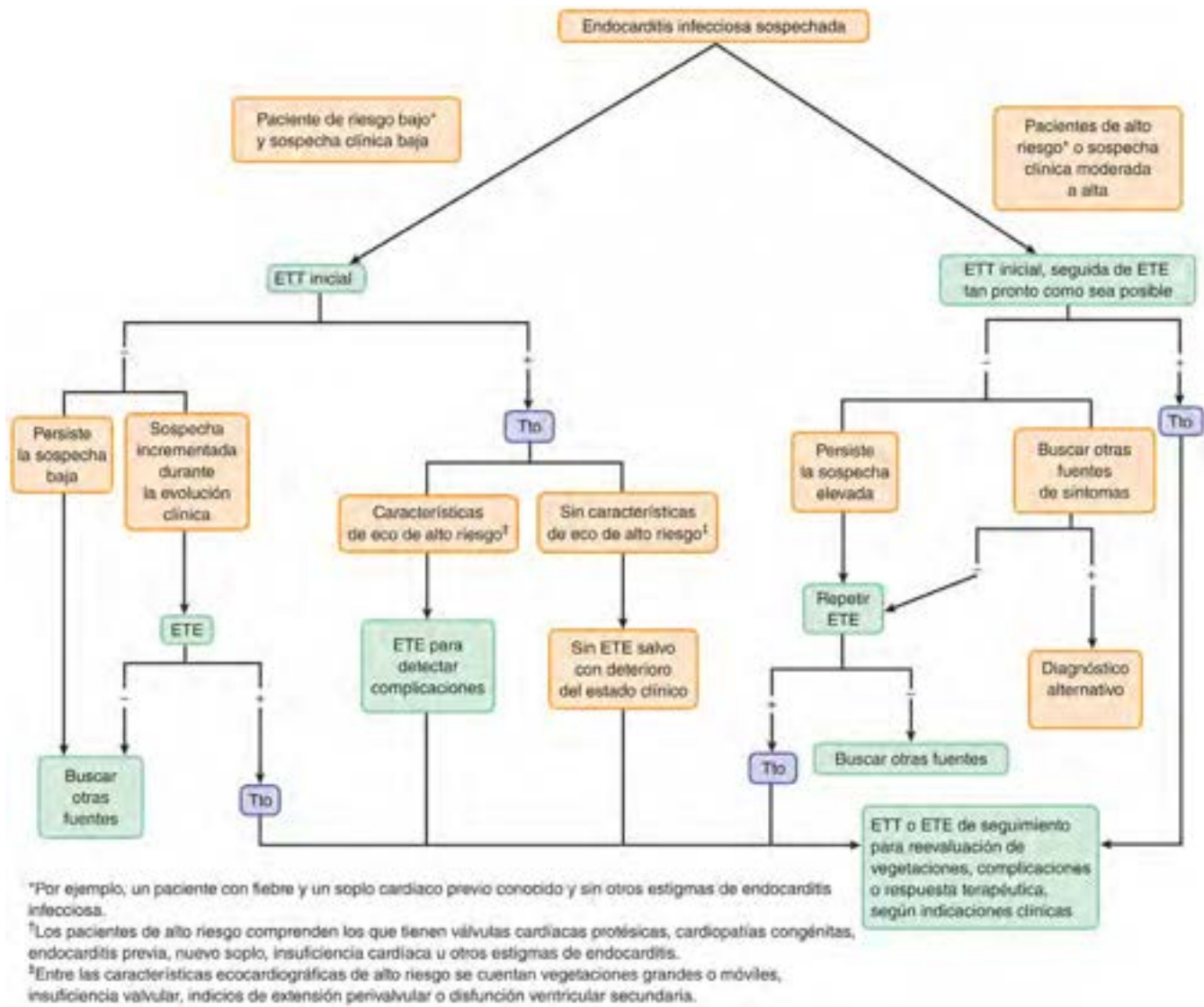


FIGURA 67-3. Estrategia del uso diagnóstico de la ecocardiografía (eco). ETE, ecocardiografía transefágica; ETT, ecocardiografía transtorácica; Tto, tratamiento. (Adaptado de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435-1486.)

avalar la decisión clínica de abreviar el tratamiento en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* asociada a catéter vascular. Una vegetación de más de 10 mm es un significativo factor predictivo de mayor riesgo de embolización y mortalidad.⁶

Una ETE negativa tiene un valor predictivo negativo de alrededor del 95%. Cuando la sospecha clínica de endocarditis es alta y la ETE es negativa, su repetición en 3-5 días puede revelar el diagnóstico. Si la ETE no está disponible, es técnicamente inviable o se considera demasiado invasiva para el paciente, es razonable comenzar con una ETT.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento antibiótico definitivo de la endocarditis infecciosa (tabla 67-6) se orienta mediante antibiograma del patógeno responsable aislado de cultivos clínicos.⁷⁻⁹ Aunque a menudo es aconsejable iniciar un tratamiento provisional antes de disponer de los resultados definitivos del cultivo, no todos los pacientes ingresados por endocarditis han de recibir este abordaje necesariamente. Los pacientes estables desde el punto de vista clínico, con síndrome de presentación subaguda y sin signos de insuficiencia cardíaca u otras complicaciones que afecten a órganos efectores, pueden someterse a estrecha observación sin antibióticos, obteniendo hemocultivos seriados. Asimismo, es conveniente que los pacientes estables que comenzaron el tratamiento antibiótico provisional antes de la hospitalización y antes de extraerles sangre para cultivo suspendan el uso de antibióticos, de manera que puedan obtenerse hemocultivos, preferiblemente lo más tarde posible después de dicha suspensión. Por el contrario, los pacientes con afectación aguda, con evidencia de complicaciones de la endocarditis o con alto riesgo de padecerla (p. ej., receptores de válvulas protésicas) deben recibir tratamiento provisional mientras se esperan los resultados

del cultivo. Un especialista en enfermedades infecciosas, como integrante del «equipo» de endocarditis, es esencial para orientar la evaluación diagnóstica y para diseñar el régimen antibiótico provisional y posterior.

Cualquiera de los dos regímenes proporciona cobertura provisional apropiada para pacientes con sospecha de endocarditis de válvula nativa, cuando los cultivos no han revelado un microorganismo específico: nafcilina (u oxacilina)-penicilina-gentamicina o vancomicina-gentamicina (tabla 67-7). Algunos expertos recomiendan un régimen de nafcilina-ceftriaxona-penicilina-gentamicina para cubrir los aislamientos de HACEK productores de β -lactamasa. Cuando es importante considerar el *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), como sucede en consumidores de drogas intravenosas o en pacientes con contacto con atención sanitaria, ha de aplicarse tratamiento provisional con vancomicina-ceftriaxona-gentamicina. En pacientes con válvulas protésicas es preferible el abordaje provisional con vancomicina-gentamicina-rifampicina, que aporta cobertura idónea para los principales patógenos propios de este ámbito (SARM, estafilococos sensibles a la meticilina y estafilococos coagulasa-negativos).

Tratamiento de organismos específicos

Cuando el organismo se identifica de manera definitiva, el tratamiento antibiótico debe ajustarse convenientemente, siguiendo regímenes convalidados (v. tabla 67-6). Más controvertido resulta el tratamiento de los organismos inhabituales, para los que se aconseja consultar a un especialista en infecciosas, especialmente debido a que los datos de ensayos aleatorizados proporcionan escasa evidencia sobre los regímenes antibióticos preferibles.¹⁰

Numerosos regímenes abogan por la consideración de gentamicina en dosis bajas, que proporciona sinergia antibacteriana con bajo riesgo de toxicidad. Sin embargo, la toxicidad de los aminoglucósidos constituye un riesgo importante en ancianos y en pacientes con nefropatía preexistente y deterioro auditivo.

TABLA 67-6 TRATAMIENTO DEFINITIVO DE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA

ORGANISMO Y RÉGIMEN*	OBSERVACIONES
ESTREPTOCOCOS VIRIDANS SENSIBLES A LA PCN (CIM ≤ 0,1 µg/ml) Y STREPTOCOCCUS GALLOLYTICUS (ANTES S. BOVIS)	
1. PCN, 2-3 millones de unidades i.v. cada 4 h × 4 semanas	1. También eficaz para otros estreptococos no <i>viridans</i> sensibles a la PCN
2. Ceftriaxona, 2 g i.v. cada día × 4 semanas	2. Infección no complicada por estreptococos <i>viridans</i> en candidato a tratamiento ambulatorio; también para alérgicos a la PCN
3. PCN, 2-3 millones de unidades i.v. cada 4 h × 2 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h × 2 semanas	3. Infección no complicada con ninguna de las siguientes características: insuficiencia renal, déficit del octavo par craneal, infección de válvula protésica, complicaciones en el SNC, insuficiencia cardíaca grave, edad > 65 años; no aceptable para estreptococos nutricionalmente variables
4. PCN, 2-4 millones de unidades i.v. cada 4 h × 4 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h durante al menos 2 semanas con asesoramiento de EI	4. Cepa nutricionalmente variable; para válvula protésica, 6 semanas de PCN
5. Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h × 4 semanas	5. Para alergia a PCN; objetivo de concentración mínima, 15-20 mg/l
ESTREPTOCOCOS VIRIDANS RELATIVAMENTE RESISTENTES A LA PCN (CIM 0,12 < 0,5 µg/ml)	
1. PCN, 4 millones de unidades i.v. cada 4 h × 4 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h × 2 semanas	—
2. Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h × 4 semanas	2. Para alergia a la PCN o evitar la gentamicina; objetivo de concentración mínima, 15-20 mg/l
ENTEROCOCOS[†] Y ESTREPTOCOCOS VIRIDANS RESISTENTES A LA PCN (CIM DE PCN > 0,5 µg/ml)	
1. PCN, [‡] 18-30 millones de unidades i.v. al día en dosis divididas × 4-6 semanas, o ampicilina, 12 g/24 h i.v. en 6 dosis igualmente divididas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h × 4-6 semanas	1. Aumento de ambos regímenes a 6 semanas en infección de válvula protésica o síntomas > 3 meses en infección enterocócica
2. Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h × 6 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg cada 8 h × 6 semanas [§]	2. Para alergia a la PCN; otra opción es la desensibilización a la PCN; régimen de alto riesgo de nefrotoxicidad
3. Ampicilina, 12 g/24 h i.v. en 6 dosis igualmente divididas, más ceftriaxona, 2 g i.v. cada 12 h	3. Enterococos sensibles a la PCN y resistentes a los aminoglucósidos o pacientes con nefropatía subyacente significativa
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	
1. Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h × 4-6 semanas	1. Cepa sensible a metilina; evitar la gentamicina con insuficiencia renal significativa
2. Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h × 6 semanas	2. Alergia a la PCN (hipersensibilidad inmediata o anafilaxia) o SARM
3. Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h × 2 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h × 2 semanas	3. Cepa sensible a la metilina; régimen de 2 semanas solamente para consumidores de drogas i.v. con infección solo de válvula tricúspide, sin insuficiencia renal ni infección extrapulmonar
4. Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h × > 6 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h × 2 semanas, más rifampicina, 300 mg p.o./i.v. cada 8 h × ≥ 6 semanas	4. Infección de válvula protésica por cepa sensible a la metilina; vancomicina en vez de nafcilina para SARM
5. Cefazolina, 2 g i.v. cada 8 h × 4-6 semanas	5. Alergia a la PCN distinta de hipersensibilidad inmediata
6. Daptomicina, 6 mg/kg i.v. al día × 14-42 días	Daptomicina aprobada por la FDA para tratar la endocarditis infecciosa derecha por <i>S. aureus</i> ; para adultos algunos expertos recomiendan 8-10 mg/kg i.v.
ESTAFILOCOCOS COAGULASA-NEGATIVOS, INFECCIÓN DE VÁLVULA PROTÉSICA	
Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h × > 6 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h × 2 semanas, más rifampicina, 300 mg p.o./i.v. cada 8 h × > 6 semanas	Puede reemplazar a la nafcilina en las dosis citadas si el aislamiento es sensible a la metilina
CEPAS HACEK	
1. Ceftriaxona, 2 g i.v. cada día × 4 semanas; 6 semanas para válvulas protésicas	—
2. Ampicilina-sulbactam, 3 g i.v. cada 6 h × 4 semanas; 6 semanas para válvulas protésicas	2. Creciente probabilidad de que las cepas HACEK produzcan β-lactamasa
BACIOS GRAMNEGATIVOS NO HACEK	
Enterobacteriaceae	
PCN de amplio espectro o cefalosporinas más aminoglucósidos para cepas sensibles	Tratamiento mínimo de 6-8 semanas; algunas especies presentan resistencia inducible a cefalosporinas de tercera generación; cirugía valvular para la mayoría de los pacientes con endocarditis izquierda por bacilos gramnegativos; se recomienda consulta con un especialista en infecciosas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Tobramicina en dosis altas (8 mg/kg/día i.v. o i.m. en una dosis diaria) con mantenimiento de concentraciones pico y valle de 15-20 µg/ml y ≤ 2 µg/ml, respectivamente, en combinación con PCN de amplio espectro (p. ej., ticarcilina, piperacilina, azlocilina); ceftacídima, cefepíma o imipenem en dosis completas, o imipenem	Tratamiento mínimo de 6-8 semanas; habitualmente requerida cirugía precoz para endocarditis izquierda por <i>Pseudomonas</i> ; se recomienda consulta con un especialista en infecciosas
Hongos	
Tratamiento con un antifúngico parenteral (habitualmente producto de anfotericina B de contenido lipídico, 3-5 mg/kg/día i.v. durante al menos 6 semanas) y valvuloplastia. El fluconazol, 400 mg/día p.o., es una alternativa para levaduras sensibles; las levaduras o mohos resistentes requieren otros azoles, como el voriconazol	A menudo es necesario tratamiento depresor a largo plazo o permanente con antifúngicos p.o.; se recomienda consulta con un especialista en infecciosas

*Dosis para pacientes con función renal normal; con insuficiencia renal han de ajustarse todos los fármacos excepto la nafcilina, la rifampicina y la ceftriaxona. Las dosis de gentamicina se ajustan para alcanzar una concentración sérica máxima aproximada de 3 µg/ml 30 min tras la administración y una concentración mínima < 1 µg/ml.

[†]Para enterococos debe realizarse un antibiograma. Las recomendaciones sirven para enterococos sensibles a la PCN, la gentamicina y la vancomicina.

[‡]La ampicilina, 12 g/día, puede reemplazar a la PCN.

[§]La necesidad de añadir un aminoglucósido no se ha constatado para estreptococos resistentes a la PCN.

EI, enfermedad infecciosa; HACEK, especies de *Haemophilus* y *Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, y especies de *Kingella*; CIM, concentración inhibitoria mínima; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; PCN, penicilina; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina; p.o., oral.

Adaptado de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults. *Circulation*. 2015;132:1435-1486.

TABLA 67-7 TRATAMIENTO PROVISIONAL DE LA ENDOCARDITIS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	RÉGIMEN TERAPÉUTICO*
Infección de válvula nativa extrahospitalaria, SARM improbable	Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h, más penicilina, 4 millones de unidades i.v. cada 4 h, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h
Cualquiera de las siguientes: infección asociada a atención sanitaria u otra razón de sospecha de SARM; alergia grave a la penicilina	Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h, [†] más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h
Válvula protésica	Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h, [†] más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h, más rifampicina, 300 mg p.o./i.v. cada 8 h

*Dosis para pacientes con función renal normal; con insuficiencia renal han de ajustarse todos los fármacos excepto la nafcilina.

[†]Objetivo de concentración mínima, 15-20 mg/l.

i.v., intravenoso; p.o., vía oral; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina.

La gentamicina en dosis bajas aumenta la probabilidad de reducción del aclaramiento de creatinina en unas tres veces. Para los organismos enumerados en la tabla 67-6, la gentamicina es esencial para la curación solamente de la endocarditis enterocócica. Ante tales riesgos y con los escasos datos que avalan su efecto beneficioso, no se recomienda el uso sistemático inicial de gentamicina en dosis bajas.

En la endocarditis estreptocócica del grupo *viridans* no complicada, el tratamiento ambulatorio con ceftriaxona una vez al día es tan eficaz como otros regímenes más complejos, siempre que se haya sometido al paciente a observación hospitalaria para detectar posibles complicaciones. La decisión de administrar antibioterapia en régimen ambulatorio ha de tener en cuenta, lógicamente, el entorno social del paciente, la probabilidad de cumplimiento y otros riesgos asociados; por ejemplo, la implantación de vías i.v. permanentes o punciones periféricas recurrentes.

El tratamiento estándar de la endocarditis infecciosa por enterococos plenamente sensibles incluye penicilina o ampicilina más gentamicina. Aunque la gentamicina es preferible a la estreptomina, la elección de un aminoglucósido específico se basa en el antibiograma *in vitro*. Datos no aleatorizados indican que la duración del tratamiento con penicilina, ampicilina o vancomicina puede limitarse a 2-3 semanas, o de hecho evitarse en favor de un abordaje combinado con ampicilina más ceftriaxona en dosis altas (2 g i.v. cada 12 h). El tratamiento óptimo para enterococos resistentes a los aminoglucósidos o la vancomicina no está bien definido. La endocarditis por enterococos resistentes a la vancomicina se aborda con daptomicina, quinupristina-dalfopristina (7,5 mg/kg i.v. cada 8 h) o linezolid (600 mg p.o. o i.v. dos veces al día), aunque la experiencia clínica con estos fármacos es limitada. En esta situación, es probable que las tasas de recidiva o fracaso sean elevadas, y son muchos los casos que requieren cirugía (v. más adelante).

Las penicilinas semisintéticas, como la nafcilina, se proponen para la endocarditis por *S. aureus* sensible a la metilicina. La cefazolina es una alternativa en casos en los que estas penicilinas no se toleran o no son viables. Aunque la vancomicina se recomienda en alérgicos a los β -lactámicos, las tasas de curación microbiológica y clínica son inferiores a las del tratamiento β -lactámico. En un ensayo aleatorizado reciente, la daptomicina (6 mg/kg/día durante entre 10 y 42 días, según la gravedad de la infección) resultó tan eficaz como una penicilina semisintética antiestafilocócica o como la vancomicina para la bacteriemia por *S. aureus* y la endocarditis infecciosa derecha provocada por *S. aureus* sensible a la metilicina y SARM, por lo que este fármaco está actualmente aprobado por la Food and Drug Administration para estas indicaciones. La ceftarolina, una cefalosporina de quinta generación, puede resultar satisfactoria en pacientes con bacteriemia por SARM y endocarditis.

La rifampicina o la gentamicina pueden añadirse a la nafcilina o a la vancomicina para tratar la infección de válvula protésica por *S. aureus* sensible a la metilicina o por SARM, respectivamente. La gentamicina se administra durante 2 semanas y la rifampicina se emplea el tiempo que dure el tratamiento con nafcilina o vancomicina. La rifampicina nunca se usa en monoterapia por el rápido desarrollo de resistencia.

La endocarditis fúngica suele ser consecuencia de un contacto frecuente o extenso con la atención sanitaria. Tradicionalmente, se ha considerado indicación primaria de cirugía valvular y la anfotericina B (cap. 315) era el tratamiento complementario de elección. No obstante, numerosos pacientes con endocarditis por *Candida* se tratan médicamente con antimicrobianos azólicos, con anfotericina o sin ella. El abordaje de la endocarditis fúngica siempre ha de incluir colaboración de un especialista en infecciones experimentado.

La endocarditis zoonótica suele ser de cultivo negativo y en general se debe a especies de *Bartonella* (cap. 299), a *C. burnetii* (cap. 311) o a especies de *Brucella* (cap. 294). Las opciones de elección para estos patógenos de difícil tratamiento se basan en datos limitados, aunque la endocarditis por *Bartonella* documentada se trata con doxiciclina durante 6 semanas, más gentamicina las 2 primeras.

En casos de presunta endocarditis de cultivo negativo en la que se hayan descartado razonablemente organismos inusuales (v. tabla 67-5) y otras infecciones, es posible abordar un ciclo provisional. En la elección del tratamiento antibiótico deben influir los datos específicos de la presentación del paciente, y se recomienda una consulta con enfermedades infecciosas.

Asistencia continuada al paciente con endocarditis

Además de los antibióticos, una asistencia hospitalaria apropiada debe incorporar vigilancia del desarrollo de complicaciones. La ampliación de la presión diferencial ha de alertar al médico de una posible insuficiencia aórtica aguda (cap. 66). A diario es necesario efectuar una detallada exploración cardíaca para detectar nuevos soplos de insuficiencia.

Se recomienda la ecocardiografía repetida durante el tratamiento de pacientes con fiebre persistente, episodios embólicos recurrentes, nuevo soplo, ampliación de la presión diferencial, o signos o síntomas de insuficiencia cardíaca. También se recomienda la detección de complicaciones perianulares, especialmente en la endocarditis de válvula protésica. En cambio, la ecocardiografía repetida no se aconseja de manera sistemática en pacientes que responden bien a la antibioterapia, aunque se suele proponer ecocardiografía seriada en años sucesivos para controlar la eventual disfunción valvular a largo plazo.

Los ECG seriados de rutina no se recomiendan. Las anomalías de la conducción documentadas en el ECG son un signo tardío de infección perivalvular en la endocarditis. La ETE es el método de detección preferible si se sospecha esta complicación.

Cualquier nuevo indicio neurológico ha de fomentar la búsqueda de evidencias de complicaciones del sistema nervioso central (SNC), como episodios embólicos, hemorragia cerebral, aneurisma micótico o absceso cerebral. La función renal debe vigilarse estrechamente, a fin de ajustar las dosis de antibióticos si procede. Cuando se administra gentamicina durante más de unos días, es preciso indicar al paciente que vigile posibles signos y síntomas de toxicidad vestibular u ótica. Las pruebas audiométricas pueden considerarse inicialmente, y de manera periódica después, en pacientes con alto riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos, como ancianos, pacientes con disfunción renal o lesión auditiva previas y pacientes que reciben ciclos prolongados de gentamicina u otros potenciales nefrotóxicos. Las concentraciones séricas mínimas (valle) de gentamicina se determinan a intervalos regulares (p. ej., dos veces a la semana, o con mayor frecuencia ante cambios de la función renal), plateándose un objetivo de 1-3 μ g/ml o menos; las concentraciones superiores han de dar paso a una administración más o menos frecuente, o a ambas.

Los hemocultivos de seguimiento a veces están indicados hacia el final de la primera semana de tratamiento en la endocarditis infecciosa causada por organismos habitualmente resistentes al tratamiento de primera línea, como *S. aureus* o bacilos gramnegativos aerobios. Los cultivos positivos en este contexto pueden indicar necesidad de cambiar el tratamiento, localizar abscesos metastásicos o repetir la ecocardiografía, mientras que los cultivos negativos confirman la ausencia de estos agentes infecciosos.

Es posible que los pacientes con endocarditis infecciosa se mantengan febriles durante un tiempo tras la instauración de la antibioterapia adecuada. En el 50% de los casos la fiebre disminuye en los 3 días siguientes a su inicio, en el 75% en 1 semana y en el 90% en 2 semanas. En la endocarditis por *S. aureus*, organismos gramnegativos aerobios y hongos, la bajada de la fiebre es más lenta que en la inducida por otros organismos. La fiebre prolongada (> 1 semana después de la instauración de la antibioterapia idónea) requiere repetición de los hemocultivos. Cuando estos son negativos se consideran varias posibilidades: absceso miocárdico, infección extracardíaca (p. ej., aneurisma micótico, absceso del psoas o esplénico, osteomielitis vertebral, artritis séptica), lesión tisular mediada por inmunocomplejos o complicación asociada a hospitalización o tratamiento (p. ej., fiebre por fármacos, sobreinfección hospitalaria, embolia pulmonar). Los estudios apropiados comprenden ETE, TC abdominal, gammagrafía ósea y análisis de orina con microscopía (para detectar indicios de nefritis intersticial). Es preciso examinar cuidadosamente las localizaciones de implantación de vías i.v., identificar evidencias de infección y cambiar las vías centrales permanentes siguiendo las directrices publicadas.

La anticoagulación en la endocarditis infecciosa resulta controvertida. Aunque en un contexto de endocarditis de válvula nativa no parece aportar beneficios, a veces se aconseja anticoagulación continua. Algunos estamentos recomiendan esta modalidad en pacientes con endocarditis de válvula protésica mecánica. Sin embargo, en pacientes con endocarditis de válvula protésica por *S. aureus* que han experimentado recientemente un episodio embólico relacionado con el SNC, suele recomendarse la suspensión de todos los anticoagulantes al menos durante las primeras 2 semanas de tratamiento antibiótico. Este planteamiento permite que el trombo se organice y, potencialmente, impide la transformación hemorrágica aguda de las lesiones embólicas. La reintroducción de la anticoagulación ha de efectuarse con cautela, con seguimiento estrecho del índice normalizado internacional. La mejor opción para pacientes con indicación de anticoagulación por otras causas, como trombosis venosa profunda, embolización de grandes vasos o fibrilación auricular, no está clara y debe definirse con un planteamiento multidisciplinar que sopesa riesgos y beneficios en cada caso.

El ácido acetilsalicílico en dosis altas (325 mg/día) no evita episodios embólicos y tiende a aumentar la incidencia de hemorragia en la endocarditis infecciosa. La idoneidad del mantenimiento crónico del ácido acetilsalicílico en dosis bajas (81 mg) con desarrollo de endocarditis infecciosa ulterior es incierta.

Complicaciones

Las complicaciones de la endocarditis infecciosa se dividen en cuatro grupos para simplificar su clasificación: lesión valvular directa y consecuencias de la invasión local, complicaciones embólicas, infecciones metastásicas por bacteriemia y fenómenos inmunitarios. La lesión local del endocardio o el miocardio puede erosionar directamente la válvula implicada o la pared del miocardio adyacente, generando perforaciones valvulares hemodinámicamente significativas, o fistulas intra- o extracardiácas. La presentación clínica de estas complicaciones locales suele consistir en insuficiencia cardíaca de inicio agudo y mal pronóstico, incluso con pronta cirugía cardíaca. Los abscesos en anillos valvulares requieren cirugía y son más frecuentes en pacientes con válvulas protésicas. Aunque un defecto de la conducción en el ECG puede determinar el diagnóstico, la ETE es la técnica diagnóstica de elección para detectar abscesos paravalvulares, perforación de válvula o fistulas intracardiácas. Los abscesos miocárdicos manifiestos se hallan hasta en el 20% de los estudios de autopsia, y la endocarditis por *Aspergillus* invade el miocardio en más del 50% de los casos. La pericarditis es infrecuente y suele asociarse a absceso miocárdico. El infarto de miocardio (IM) que se considera causado por embolia de material vegetativo en arterias coronarias se identifica en un 40-60% de los casos en autopsias, aunque la mayoría de ellos son clínicamente silentes y sin cambios ECG característicos. Sin embargo, hasta el 15% de los pacientes ancianos pueden presentar evidencia clínica de IM agudo, con complicaciones potencialmente catastróficas si se considera el IM como episodio primario y al paciente se le ha administrado tratamiento trombolítico. La insuficiencia cardíaca es la principal causa de muerte en la endocarditis infecciosa, y suele relacionarse con lesión valvular directa.

Actualmente, los episodios embólicos son menos habituales que en la era preantibiótica, si bien un 35% de los pacientes sufre al menos uno clínicamente evidente. En la endocarditis fúngica, la mayoría de los casos registran uno de tales episodios, a menudo con un émbolo grande. La presencia de vegetaciones grandes (> 10 mm) y móviles en la ecocardiografía, sobre todo con afectación de la valva anterior de la válvula mitral, predice un alto riesgo de complicaciones embólicas. Asimismo, puede observarse infarto manifiesto de tejido cutáneo por émbolos. Además de en la piel, los émbolos sistémicos se alojan habitualmente en los riñones, el bazo, los grandes vasos o el SNC. Las vegetaciones de la endocarditis derecha suelen embolizar en los pulmones y producen anomalías en la radiografía de tórax, aunque ocasionalmente esos émbolos llegan a la circulación izquierda a través del foramen oval.

Los abscesos renales son infrecuentes en la endocarditis infecciosa, aunque el infarto renal aséptico se detecta a menudo como hallazgo asintomático en la TC abdominal y está presente en la autopsia en más del 50% de los casos. De modo similar, el infarto esplénico se presenta en el 44% de los casos confirmados en autopsia. A veces estos émbolos son asintomáticos, aunque también pueden causar dolor en el cuadrante superior izquierdo, que irradia al hombro izquierdo, en ocasiones como síntoma de presentación de la endocarditis infecciosa. Un infarto esplénico que progresa hasta formar un absceso provoca fiebre persistente o bacteriemia, por lo que a los pacientes debe realizárseles una TC abdominal para detectar esta complicación.

Los aneurismas vasculares micóticos, que suelen producirse en puntos de bifurcación, en general son clínicamente silentes hasta su rotura (meses o años después de un tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa en apariencia satisfactorio), hallada en el 10-15% de los casos en autopsias. Mientras que los aneurismas periféricos micóticos requieren resección quirúrgica, los intracerebrales pueden resecarse o abordarse con técnicas intravasculares (p. ej., espirales) si sangran o causan efecto de masa. Para los aneurismas micóticos de la aorta abdominal puede ser preferible la reparación endovascular, aunque, si se emplea tratamiento endovascular, suelen necesitarse antibióticos a largo plazo.

Muchos pacientes presentan evidencia de émbolos cerebrovasculares, con predilección por la distribución de la arteria cerebral media y potencialmente devastadores. La mayor parte de los émbolos del SNC aparecen en el curso temprano de la enfermedad y son patentes en el momento de la presentación o poco después. Los accidentes cerebrovasculares embólicos pueden experimentar transformación hemorrágica, con súbito empeoramiento del estado neurológico. Numerosos pacientes con endocarditis fúngica presentan accidente cerebrovascular embólico o émbolos grandes que obstruyen los grandes vasos.

Ciertas complicaciones de la endocarditis infecciosa sobrevienen cuando la diseminación bacteriémica causa infección metastásica a distancia. Los pacientes pueden presentarse con –o desarrollar– osteomielitis, artritis séptica o absceso epidural. La meningitis purulenta (cap. 384) es una complicación inusual, excepto en la endocarditis neumocócica, aunque muchos pacientes con endocarditis infecciosa por *S. aureus* sometidos a punción lumbar presentan pleocitosis. Es importante reseñar que la detección de una complicación metastásica de la endocarditis infecciosa no descarta la posibilidad de infección hematogena de otras localizaciones, particularmente en la endocarditis por *S. aureus*. Por ello, la necesidad de evaluaciones diagnósticas adicionales debe orientarse en virtud de la evolución clínica del paciente.

Los fenómenos inmunitarios de la endocarditis infecciosa a menudo se vinculan directamente con concentraciones elevadas de inmunocomplejos circulantes. La biopsia renal casi siempre es anómala en la endocarditis infecciosa activa, que generalmente produce glomerulonefritis hipocomplementémica (cap. 113). Histopatológicamente, los cambios glomerulares son focales, difusos o membranoproliferativos, o similares a los de la enfermedad por inmunocomplejos

TABLA 67-8 INDICACIONES DE CIRUGÍA EN LA ENDOCARDITIS

INDICACIÓN	CLASE*
ENDOCARDITIS DE VÁLVULA NATIVA	
Insuficiencia aórtica aguda o mitral con insuficiencia cardíaca	I
Insuficiencia aórtica aguda con taquicardia y cierre precoz de válvula mitral en la ecocardiografía	I
Endocarditis fúngica	I
Evidencia de absceso anular o aórtico; aneurisma verdadero o falso de seno o aorta, dehiscencia, rotura, perforación o fistula valvular	I
Evidencia de disfunción valvular e infección persistente tras tratamiento apropiado prolongado (7-10 días), asumiendo que no hay causas cardíacas de infección	I
Émbolos recurrentes tras tratamiento antibiótico adecuado	I
Infección por organismos gramnegativos intestinales u organismos con mala respuesta a antibióticos con evidencia de disfunción valvular	I
Vegetación en valva mitral anterior (especialmente con tamaño > 10 mm) o vegetación persistente tras embolización sistémica	IIa
Aumento de tamaño de vegetaciones a pesar del tratamiento antibiótico apropiado	IIb
Infecciones precoces de válvula mitral, que probablemente pueda repararse, especialmente en presencia de vegetaciones grandes y/o émbolos recurrentes	III
Fiebre persistente y leucocitosis con hemocultivos negativos	III
ENDOCARDITIS DE VÁLVULA PROTÉSICA	
Endocarditis de válvula protésica precoz (< 2 meses después de cirugía)	I
Insuficiencia cardíaca con disfunción de válvula protésica	I
Endocarditis no estreptocócica	I
Evidencia de escape perivalvular, absceso anular o aórtico, aneurisma verdadero o falso de seno o aorta, formación de fistula o trastornos de conducción de comienzo reciente	I
Bacteriemia persistente tras 7-10 días de tratamiento antibiótico apropiado, descartando causas no cardíacas de bacteriemia	IIa
Émbolo periférico recurrente a pesar del tratamiento	IIa
Vegetación de cualquier tamaño en la prótesis o cerca de ella	IIb

*Clase I, trastornos para los que hay evidencia o consenso de que determinadas intervenciones o tratamientos son útiles y eficaces; clase II, trastornos para los que existe evidencia controvertida o divergencia de opiniones sobre la utilidad o eficacia de una intervención o tratamiento; clase IIa, evidencia u opinión favorable a la utilidad o eficacia; clase IIb, utilidad o eficacia menos contrastada por la evidencia o la opinión; clase III, alteraciones para las que hay evidencia o consenso de que la intervención o el tratamiento no son útiles y, en ocasiones, resultan perjudiciales. Adaptado con autorización de Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation*. 1998;98:1949-1984.

observada en el lupus eritematoso sistémico. Además, muchas de las alteraciones musculoesqueléticas asociadas a endocarditis infecciosa, como las artritis mono- u oligoarticulares, probablemente son inmunomediadas. Estos fenómenos inmunitarios suelen remitir con tratamiento antimicrobiano satisfactorio.

Cirugía

Algunos casos de endocarditis infecciosa requieren abordaje quirúrgico, para curar la infección o evitar complicaciones^{10,11} (tabla 67-8). La mayoría de los pacientes con evidencia de extensión directa de la infección a estructuras miocárdicas, de disfunción de la válvula protésica o de insuficiencia cardíaca por lesión valvular inducida por endocarditis se someten a cirugía. Además, numerosas endocarditis causadas por hongos, bacilos gramnegativos aerobios u organismos con multiresistencia a fármacos (p. ej., enterococos resistentes a la vancomicina o a la gentamicina) precisan abordaje quirúrgico. La progresión de la enfermedad o la persistencia de fiebre o bacteriemia durante más de 7-10 días, en presencia de antibioterapia apropiada, pueden ser indicaciones quirúrgicas. No obstante, antes debe efectuarse una investigación minuciosa a fin de descartar otros focos metastásicos o infecciosos. En un ensayo aleatorizado desarrollado en pacientes con endocarditis infecciosa izquierda, valvulopatía grave y vegetaciones grandes (> 10 mm), la cirugía temprana no disminuyó significativamente la mortalidad por cualquier causa a 6 meses, aunque sí limitó el riesgo de embolia sistémica, incluidos accidentes cerebrovasculares e IM. El abordaje quirúrgico también se considera para pacientes con episodios embólicos recurrentes (dos o más), o que presentan vegetaciones grandes (> 10 mm) en la ecocardiografía y un episodio embólico, aunque los datos en estas situaciones son menos convincentes. La presencia de endocarditis por *S. aureus* que afecta a la valva anterior de la válvula mitral con vegetaciones grandes (> 10 mm) define una circunstancia especial que precisa cirugía tem-

prana, para reducir el alto riesgo de émbolos que afectan al SNC, en especial cuando puede realizarse una reparación valvular en vez de una valvuloplastia. Desafortunadamente, solo entre el 15 y el 20% de estos últimos pacientes son buenos candidatos a reparación valvular.

Retrasar la cirugía en pacientes con función cardíaca en proceso de deterioro, con objeto de intentar esterilizar la válvula afectada, no se aconseja, ya que el riesgo de insuficiencia cardíaca progresiva u otras complicaciones suele ser mayor que el relativamente limitado riesgo de endocarditis infecciosa recurrente tras la implantación de una válvula protésica. Entre las contraindicaciones relativas de la implantación de válvulas se cuentan émbolos grandes del SNC (> 2 cm), hemorragia (por riesgo hemorrágico en el período perioperatorio, cuando se requiere anticoagulación sistémica), múltiples valvuloplastias previas (por dificultad de suturar una nueva válvula en tejido debilitado por cirugías previas) o consumo actual de drogas intravenosas. En ocasiones, los pacientes presentan indicación urgente de valvuloplastia (p. ej., por insuficiencia cardíaca aguda) y un episodio embólico del SNC reciente. El riesgo de transformación hemorrágica de tales lesiones durante la anticoagulación asociada a derivación cardíaca resulta controvertido. No obstante, parece que el mayor riesgo de este tipo de episodios de transformación se da en émbolos grandes (> 2 cm), especialmente si han manifestado un componente hemorrágico. En tales circunstancias, es prudente aplazar la cirugía al menos 2-4 semanas para permitir la organización y la resolución de los émbolos. No obstante, no parece que exista ventaja en cuanto a supervivencia en el retraso de la cirugía de valvuloplastia (> 7 días) tras un accidente cerebrovascular isquémico.

Después del abordaje quirúrgico definitivo, la mayoría de los pacientes deben recibir antibioterapia, a no ser que antes de la cirugía se haya administrado un ciclo completo de antibióticos, sin que exista evidencia de infección en curso. Cuando el paciente haya recibido antibióticos menos de 1 semana antes de la cirugía o el cultivo del sitio quirúrgico sea positivo, el paciente debe recibir el equivalente a un ciclo inicial completo de antibióticos apropiados para el correspondiente organismo. Si el paciente ha recibido antibióticos durante 2 semanas o más y el cultivo del sitio quirúrgico es negativo (con independencia de que la histopatología vascular muestre inflamación o tinción de Gram positiva), el paciente ha de recibir el resto del ciclo antibiótico originalmente planificado.

En la endocarditis infecciosa relacionada con dispositivos cardiovasculares implantados, la retirada completa de los mismos es obligatoria, independientemente del patógeno, si el objetivo es curar la infección. En pacientes que realmente no pueden tolerar la retirada del dispositivo, la antibioterapia crónica es la mejor alternativa.¹² En caso de necesidad de implantar un dispositivo de sustitución, la planificación temporal de la intervención no está clara. Sin embargo, es preciso que el hemocultivo sea negativo y cualquier infección concomitante local o del bolsillo debe resolverse por completo.

La duración del tratamiento antimicrobiano tras la extracción del dispositivo depende de este y de la infección.¹³ Para la endocarditis infecciosa, que suele asociarse a infección del torrente circulatorio, se recomiendan 2 semanas de tratamiento si no hay complicaciones de la infección. Para la provocada por *S. aureus*, el tratamiento debe extenderse hasta 4 semanas.

Casi el 40% de los pacientes con endocarditis infecciosa relacionada con dispositivos cardiovasculares implantables presentan afectación valvular concomitante, predominantemente infección de la válvula tricúspide, con tasas de mortalidad intrahospitalaria y a 1 año del 15 y el 23%, respectivamente. La retirada del dispositivo parece reducir la mortalidad en alrededor de un 50% (de un 40 a un 20%). En estos pacientes se recomienda tratamiento concomitante de 4-6 semanas.

PREVENCIÓN

A pesar de la falta de datos definitivos sobre las intervenciones dentales, en ellas se aconseja el uso profiláctico de antibióticos para prevenir la endocarditis infecciosa (tabla 67-9), cuando pacientes con alto riesgo de pronóstico adverso por endocarditis se someten a técnicas dentales que implican manipulación del tejido gingival o la región periapical de los dientes; perforación de la mucosa oral, como la amigdalectomía o la adenoidectomía, o procedimientos invasivos que afecten a piel infectada, estructuras cutáneas o tejido musculoesquelético (tabla 67-10). Asimismo, otras directrices de consenso han limitado las indicaciones de la profilaxis antibiótica. En el Reino Unido, por ejemplo, no se aconseja profilaxis para ningún paciente dental, independientemente de las alteraciones valvulares cardíacas subyacentes. En cambio, las directrices de la European Society of Cardiology son en buena medida coincidentes con las actuales directrices de la AHA. Desde la reciente publicación de estas recomendaciones más limitadas de la AHA, la ESC y el NICE, encuestas de seguimiento en los correspondientes países han generado resultados diversos, sin una evidencia definitiva de causa-efecto entre la reducción del uso de profilaxis dental y el aumento de la incidencia de endocarditis por estreptococos del grupo *viridans*. No obstante, en EE. UU., algunos datos indican que las tasas de endocarditis estreptocócica han aumentado desde la adopción de estrategias de profilaxis menos agresivas en 2007.¹⁴

Los antibióticos elegidos para la profilaxis previa a la intervención deben ser activos contra los organismos con mayor probabilidad de ser liberados a la circulación en la técnica de interés (tabla 67-11). Hay datos que indican que la combinación amoxicilina/clavulánico (1.000 mg/200 mg) es el mejor tratamiento para prevenir la bacteriemia, que la amoxicilina sola es mejor que la azitromicina y que la clindamicina no supera al

TABLA 67-9 ALTERACIONES CARDÍACAS DE ALTO RIESGO PARA LAS QUE ES RAZONABLE LA PROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS EN INTERVENCIONES DENTALES

Válvula cardíaca protésica o material protésico utilizado para reparación de válvula cardíaca
Endocarditis previa
Cardiopatía congénita compleja relacionada con cardiopatía congénita cianótica no reparada (incluidas derivaciones y conducciones paliativas), cardiopatía congénita completamente reparada con material protésico en los 6 meses anteriores a la intervención, o cardiopatía congénita reparada con defectos residuales en la localización del material protésico o adyacentes a ella
Receptores de trasplante cardíaco que desarrollan valvuloplastia cardíaca

Adaptado de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.

TABLA 67-10 RECOMENDACIONES PARA LA PROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS

PROFILAXIS RECOMENDADA*

Dental: en todas las intervenciones dentales que implican manipulación de tejido gingival o de la región periapical de los dientes, o perforación de la mucosa oral
Respiratoria: en abordajes que implican incisión o biopsia de la mucosa respiratoria, como amigdalectomía o adenoidectomía
Otras: intervenciones que afectan a piel infectada, estructuras cutáneas o tejido musculoesquelético antes de incisión o drenaje

PROFILAXIS NO RECOMENDADA

Dental: inyecciones anestésicas rutinarias en tejido no infectado, radiografías dentales, colocación de aparatos de prostodoncia u ortodoncia extraíbles, ajuste de aparatos de ortodoncia, colocación de *brackets*, muda de dientes de leche, hemorragia por traumatismo en labios o mucosa oral
Respiratoria: intervenciones que no implican incisión o biopsia de la mucosa respiratoria, como broncoscopia (salvo en incisión de mucosa de vías respiratorias)
Genitourinaria: no se recomienda profilaxis antibiótica salvo para prevenir la endocarditis infecciosa
Gastrointestinal: no se recomienda profilaxis antibiótica salvo para prevenir la endocarditis infecciosa

*Solo en pacientes con alteraciones cardíacas subyacentes asociadas a máximo riesgo de pronóstico adverso por endocarditis (v. tabla 67-9).

Adaptado de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.

placebo en la prevención de la bacteriemia¹⁴ tras las intervenciones dentales. No se sabe, sin embargo, si estos datos son transferibles a la prevención de la endocarditis.¹⁵ Así, los antibióticos que cubren principalmente la flora oral se recomiendan para intervenciones dentales y en las vías respiratorias superiores. Para pacientes con las alteraciones enumeradas en la tabla 67-9 sometidos a técnicas que afecten a piel infectada, a la estructura cutánea o a tejido musculoesquelético, el régimen terapéutico debe incorporar un fármaco activo contra estafilococos y estreptococos β -hemolíticos.

Los pacientes con dispositivos cardíacos implantados no necesitan profilaxis antibiótica para intervenciones dentales ni invasivas de otro tipo. Sin embargo, si la requieren en el sitio quirúrgico en el momento de la implantación del dispositivo. Los regímenes recomendados suelen comprender un β -lactámico (generalmente cefazolina, 1 g i.v. 1 h antes de la colocación del dispositivo), con independencia de que el dispositivo se vaya a implantar o a revisar. La profilaxis más agresiva con vancomicina, lavado de cavidades con bacitracina durante la intervención y 2 días de cefalexina oral después de ella no reduce de modo significativo las tasas de infección.¹⁶

PRONÓSTICO

La endocarditis infecciosa no tratada suele ser mortal, aunque un tratamiento médico agresivo y quirúrgico mejora radicalmente el pronóstico. La tasa de mortalidad global de la endocarditis de válvula nativa o protésica continúa siendo más bien elevada y oscila entre el 17 y el 36%. Mientras que algunos subgrupos de pacientes, como los afectados por endocarditis estreptocócica del grupo *viridans*, registran bajo riesgo de muerte, la mortalidad en las endocarditis por *S. aureus*, fúngica y zoonótica es mayor. La insuficiencia cardíaca y los episodios que afectan al SNC son las causas de muerte más frecuentes.

TABLA 67-11 ANTIBIÓTICOS PROPUESTOS PARA LA PROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS EN INTERVENCIONES DENTALES O RESPIRATORIAS* EN PACIENTES CON ALTERACIONES CARDÍACAS DE ALTO RIESGO†

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	RÉGIMEN‡
Capacitado para tomar medicación oral	Amoxicilina, 2 g p.o.
No capacitado para tomar medicación oral	Ampicilina, 2 g i.v. o i.m., o cefazolina o ceftriaxona, 1 g i.m. o i.v.
Alérgico a la penicilina o a la ampicilina y capacitado para tomar medicación oral	Cefalexina, 2 g p.o. (u otra cefalosporina de primera o segunda generación en dosis equivalente para adultos); clindamicina, 600 mg p.o.; azitromicina, 500 mg p.o., o claritromicina, 500 mg p.o. Las cefalosporinas no se utilizan si hay antecedentes de anafilaxia, angioedema o urticaria con penicilina o ampicilina
Alérgico a la penicilina o a la ampicilina y no capacitado para tomar medicación oral	Cefazolina o ceftriaxona, 1 g i.m. o i.v., o clindamicina, 600 mg i.m. o i.v.

*Para técnicas pertinentes, véase la [tabla 67-10](#).

†Para alteraciones pertinentes, véase la [tabla 67-9](#).

‡Todos los regímenes consisten en una única dosis 30-60 min antes de la intervención.

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; p.o., oral.

Adaptado de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.

La endocarditis recidiva en el 12-16% de los pacientes y es más común en consumidores de drogas intravenosas, ancianos y pacientes con válvulas protésicas. La tasa de recidiva varía según el organismo causal. Las infecciones de fácil tratamiento, como las debidas a estreptococos del grupo *viridans*, presentan tasas de recidiva bajas (5%) que, sin embargo, llegan a ser sustancialmente superiores cuando se trata de organismos más difíciles de erradicar.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Marti-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, et al. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009880.
- A2. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2012;366:2466-2473.
- A3. Limeres Posse J, Alvarez Fernandez M, Fernandez Feijoo J, et al. Intravenous amoxicillin/clavulanate for the prevention of bacteraemia following dental procedures: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2022-2030.
- A4. Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, et al. Prevention of arrhythmia device infection trial: the PADIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3098-3109.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ENFERMEDADES DEL PERICARDIO

BRIAN D. HOITY Y JAE K. OH

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El pericardio es un saco de dos capas integrado por los componentes visceral y parietal. El pericardio visceral es una monocapa de células serosas que se adhiere firmemente al epicardio, se refleja sobre el origen de los grandes vasos y, junto con una capa parietal dura y fibrosa, envuelve el corazón. El espacio pericárdico comprendido entre las dos capas serosas normalmente contiene hasta 50 ml de ultrafiltrado de plasma. El pericardio está bien inervado, por lo que su inflamación es muy dolorosa y activa reflejos de tipo vagal.

A consecuencia de sus propiedades físicas, relativamente inelásticas, el pericardio limita la dilatación cardíaca y potencia las interacciones mecánicas de las cámaras del corazón. En respuesta al estiramiento crónico, el pericardio se dilata permitiendo que lentamente se acumule un derrame que puede llegar a ser grande sin comprimir las cámaras cardíacas, y que el ventrículo izquierdo se remodele sin que haya restricción pericárdica excesiva. Por otro lado, un pericardio con cicatrices o engrosado puede limitar el llenado del corazón, con el resultado de constricción pericárdica. A pesar de las importantes funciones del pericardio normal, no parece que la ausencia congénita o la resección quirúrgica del pericardio tengan efectos indeseados importantes.

PERICARDITIS AGUDA EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La inflamación aguda del pericardio, con o sin derrame pericárdico asociado, puede aparecer como un problema clínico aislado o como una manifestación de una enfermedad sistémica. Aunque aproximadamente el 85% de los casos aislados de pericarditis aguda son idiopáticos o de origen viral, la lista de posibles causas es numerosa ([tabla 68-1](#)). Las causas virales comprenden ecovirus y virus de Coxsackie del grupo B, aunque la obtención de títulos virales específicos no altera el tratamiento del paciente. Alrededor del 6% de los casos son de origen neoplásico, en torno al 4% son causados por tuberculosis, aproximadamente el 3% son causados por otras infecciones bacterianas o fúngicas, y en torno al 2% se relacionan con enfermedades vasculares del colágeno.¹ Los pacientes con fiebre de más de 38 °C, con evolución subaguda o que no respondan enseguida al tratamiento son los que más probabilidades tienen de presentar pericarditis causada por una enfermedad inmunitaria sistémica, un trastorno maligno o una infección bacteriana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con pericarditis presentan dolor torácico retroesternal agudo ([v. tabla 45-2](#)), que puede ser muy intenso y debilitante. Pero en algunos casos la pericarditis es asintomática, como cuando acompaña a la artritis reumatoide. El dolor pericárdico suele empeorar con la inspiración y en decúbito supino, y suele aliviarse al sentarse y al inclinarse hacia delante. Es característico que el dolor pericárdico irradie a la cresta escapular, presumiblemente por irritación de los nervios frénicos, que aportan inervación sensitiva al pericardio. El dolor torácico de la pericarditis aguda debe distinguirse de la embolia pulmonar y de la isquemia o el infarto de miocardio ([tabla 68-2](#)).

El roce pericárdico es el hallazgo clásico en pacientes con pericarditis aguda. Un roce de fricción es un sonido áspero y grave que puede tener uno, dos o tres componentes que corresponden a la eyección ventricular, el llenado ventricular rápido al principio de la diástole y la sístole auricular. El roce pericárdico, que se distingue de los soplos por su característica aspereza, puede oírse a veces en una zona circunscrita de la pared torácica, y aparecer y desaparecer espontáneamente o con los cambios de postura. Para oír un roce puede ser necesario auscultar al paciente en varias posturas, especialmente utilizando el diafragma con el paciente inclinado hacia delante y sin respirar tras la espiración completa. Hay que distinguir el roce pericárdico del roce pleural, que desaparece al aguantar la respiración, mientras que el roce pericárdico no se ve afectado.

DIAGNÓSTICO

Una evaluación dirigida ([tabla 68-3](#)) ayuda a distinguir la pericarditis de otras patologías² y a establecer la causa de la pericarditis verdadera ([tabla 68-4](#)).³ El diagnóstico de pericarditis aguda puede establecerse con dos de los siguientes criterios: dolor torácico típico, roce pericárdico, cambios característicos en el electrocardiograma (ECG) y derrame pericárdico.⁴ Al principio de la pericarditis aguda, el ECG suele mostrar una elevación difusa del ST asociada a una depresión del PR ([fig. 68-1](#)). La elevación del ST suele observarse en todas las derivaciones excepto en aVR, pero los cambios pueden ser atípicos en la pericarditis post-IM. Habitualmente, los cambios ECG de la pericarditis aguda evolucionan a lo largo de varios días; la resolución de la elevación del segmento ST va seguida de una inversión de la onda T diseminada, que posteriormente se normaliza, aunque la evolución temporal de los cambios del ECG es muy variable. Es habitual que la pericarditis urémica no presente las típicas anomalías electrocardiográficas.

Habitualmente, los pacientes con pericarditis aguda presentan datos de inflamación sistémica, como leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y aumento de la concentración de proteína C reactiva (CRP). Es frecuente la febrícula, pero no lo es que la temperatura pase de 38 °C, y apunta a la posibilidad de que se trate de una pericarditis bacteriana.

Habitualmente, las concentraciones de troponina están muy poco elevadas en la pericarditis aguda, y se deben a cierta afectación del epicardio por el proceso inflamatorio. La elevación de la concentración de troponina en la pericarditis aguda suele volver a la normalidad en el plazo de 1 a 2 semanas y no se asocia a un pronóstico peor. Aunque la elevación de la concentración de troponina puede dar lugar a un diagnóstico erróneo de IM con elevación del segmento ST ([cap. 64](#)), la mayoría de los pacientes con elevación de la concentración de troponina y pericarditis aguda presentan angiografías normales. Un ecocardiograma ([cap. 49](#)) puede ayudar a evitar un diagnóstico erróneo de IM.

El ecocardiograma puede demostrar un pequeño derrame pericárdico en presencia de pericarditis aguda, pero un ecocardiograma normal no descarta el diagnóstico de

TABLA 68-1 CAUSAS DE PERICARDITIS: INFECCIOSAS Y NO INFECCIOSAS**PERICARDITIS INFECCIOSA (2/3 DE LOS CASOS)**

Viral (la más habitual): ecovirus y virus de Coxsackie (habitual), gripe, VEB, CMV, adenovirus, varicela, rubéola, parotiditis, VHB, VHC, VIH, parvovirus B19, herpesvirus humano 6 (aumentan los casos descritos)
 Bacteriana: tuberculosis (4-5%)* y *Coxiella burnetii* (las más frecuentes); otras causas bacterianas (raras) son neumococos, meningococos, gonococos, *Haemophilus*, estafilococos, clamidias, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Leptospira*, *Listeria*
 Hongos (raros): la histoplasmosis es más probable en pacientes inmunocompetentes, aspergilosis, blastomicosis y candidiasis, más frecuente en pacientes inmunodeprimidos.
 Parásitos (muy raros): *Echinococcus*, *Toxoplasma*

PERICARDITIS NO INFECCIOSA (1/3 DE LOS CASOS)**Pericarditis autoinmunitaria (< 10%)***

Síndromes de lesión pericárdica: síndrome postinfarto de miocardio, síndrome pospericardiotomía, pericarditis postraumática, incluida la pericarditis yatrógena (p. ej., tras intervenciones coronarias percutáneas, implantación de marcapasos, ablación)

Pericarditis de las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias sistémicas: más frecuente en el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, las esclerosis sistémicas, las vasculitis sistémicas, el síndrome de Behçet, la sarcoidosis, la fiebre mediterránea familiar

Pericarditis autorreactiva*

Pericarditis neoplásica (5-7%)*

Tumores metastásicos primarios (raros): mesotelioma pericárdico

Tumores metastásicos secundarios (frecuentes): cáncer de pulmón y de mama, linfoma

Pericarditis metabólica: uremia, mixedema (frecuente); otros son raros**Pericarditis traumática (rara)**

Lesión directa: lesión torácica penetrante, perforación esofágica, yatrógena

Lesión indirecta: lesión torácica no penetrante, lesión por radiación

Pericarditis relacionada con fármacos (rara): procainamida, hidralacina, isoniacida y fenitoína (síndrome de tipo lupus), penicilinas (pericarditis por hipersensibilidad con eosinofilia), doxorubicina y daunorubicina (a menudo asociada a miocardiopatía; puede causar pericardiopatía)

*Los porcentajes se refieren a casos no seleccionados.

El diagnóstico de pericarditis autorreactiva se establece con los siguientes criterios: 1) aumento del número de linfocitos y células mononucleares > 5.000/μl (linfocítica autorreactiva) o presencia de anticuerpos contra el tejido muscular cardíaco (antisarcolema) en el líquido pericárdico (mediada por anticuerpos autorreactivos), 2) signos de miocarditis en la biopsia de epicardio o de endomiocardio con ≥ 14 células/mm², y 3) exclusión de infecciones, neoplasia y trastornos sistémicos y metabólicos.

CMV, citomegalovirus; VEB, virus de Epstein-Barr; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Tomado de Imazio M, Spodick DH, Brucato A, et al. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation*. 2010;121:916-928.

TABLA 68-2 DIFERENCIAS ENTRE LA PERICARDITIS Y LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA O EL INFARTO Y LA EMBOLIA PULMONAR

HALLAZGOS	ISQUEMIA MIOCÁRDICA O INFARTO	PERICARDITIS	EMBOLIA PULMONAR
DOLOR TORÁCICO			
Carácter	Pesado, opresivo, constrictivo	Agudo, en puñalada, ocasionalmente sordo	Agudo, en puñalada
Cambio con la respiración	No	Empeora con la inspiración	En fase con la respiración (ausente en el paciente en apnea)
Cambio con la postura	No	Empeora en supino; mejora al sentarse erguido o al echarse hacia delante	No
Duración	Minutos (isquemia); horas (infarto)	De horas a días	De horas a días
Respuesta a la nitroglicerina	Mejora	Sin cambio	Sin cambio
EXPLORACIÓN FÍSICA			
Roce de fricción	Ausente (salvo que haya pericarditis)	Presente en la mayoría de los pacientes	Puede haber un roce de fricción pleural
ELECTROCARDIOGRAMA			
Elevación del segmento ST	Convexa localizada	Cóncava diseminada	Limitada a las derivaciones III, aVF y V ₁
Depresión del segmento PR	Rara	Frecuente	Ninguna

Modificado de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation*. 2006;113:1622-1632.

pericarditis aguda. El ecocardiograma puede resultar crucial para descartar el diagnóstico de taponamiento cardíaco (v. más adelante). Cuando el diagnóstico de pericarditis aguda no está claro, la resonancia magnética cardíaca puede demostrar una inflamación pericárdica con realce tardío en el pericardio (e-fig. 68-1). La pericardiocentesis diagnóstica está indicada en caso de sospecha de tuberculosis purulenta, de pericarditis maligna o de taponamiento cardíaco.

TRATAMIENTO

Tto

En pacientes con manifestaciones de un proceso sistémico subyacente, como una enfermedad inflamatoria, que presentan signos de riesgo manifiestos (fiebre > 38 °C, evolución subaguda, falta de respuesta al tratamiento, concentración de troponina con evidencia de disfunción ventricular izquierda concomitante, derrame pericárdico importante, taponamiento pericárdico incipiente o establecido) o con sospecha de IM agudo (v. cap. 64), están justificadas la hospitalización y la evaluación posterior. Los pacientes sin estas características suelen seguirse en régimen ambulatorio (fig. 68-2).

Si la pericarditis aguda es una manifestación de una enfermedad subyacente, suele responder al tratamiento de la enfermedad primaria. La mayor parte

de los casos de pericarditis idiopática o viral son autolimitados y responden al tratamiento con ácido acetilsalicílico (650 mg cada 6 h) o con otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) como el ibuprofeno (300 a 800 mg cada 6 a 8 h). La dosis de AINE se reducirá gradualmente cuando se hayan resuelto los síntomas y cualquier derrame pericárdico, pero la medicación se seguirá tomando durante al menos 3 o 4 semanas para reducir al mínimo el riesgo de pericarditis recidivante.

Además, la colchicina (0,6-1,2 mg/día durante 3 meses) se administra a todos los pacientes con pericarditis aguda,⁵ para reducir la tasa de síntomas persistentes a las 72 h y la probabilidad de pericarditis recidivante a 18 meses del 55 al 24%, y para disminuir la tasa de hospitalización subsiguiente. El principal efecto secundario de la colchicina es la diarrea. En pacientes de menos de 70 kg o con efectos secundarios con dosis altas, se aplican dosis bajas de colchicina. La colchicina debe evitarse en pacientes con función renal o hepática anómala y en los que reciben tratamiento con antibióticos macrólidos, que alteran su metabolismo.

Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones, como el omeprazol (20 mg/día), para mejorar la tolerabilidad gástrica de los AINE. Deben evitarse la warfarina y la heparina para reducir al mínimo el riesgo de hemopericardio, pero puede ser necesario anticoagular si el paciente

presenta fibrilación auricular o si es portador de una válvula cardíaca protésica. Es prudente evitar el ejercicio hasta después de que el dolor torácico haya desaparecido por completo. Si reaparece la pericarditis, el paciente puede volver a recibir colchicina y ketorolaco (20 mg) por vía intravenosa, y pasar luego a un AINE y colchicina por vía oral durante 3 meses como mínimo.

Aunque la pericarditis aguda suele responder de forma espectacular a los corticoides sistémicos, estudios observacionales indican que el uso de esteroides aumenta la probabilidad de recidiva en pacientes tratados con colchicina. Excepto si se ha de tratar una enfermedad inflamatoria subyacente, se hará todo lo posible por evitar el uso de esteroides, reservándolos en dosis bajas para los pacientes que no toleran el ácido acetilsalicílico ni otros AINE o cuya recidiva no responda a la colchicina ni a los AINE intravenosos. Si se utilizan esteroides, parece que la prednisona en dosis bajas (0,2-0,5 mg/kg) es tan eficaz como en dosis mayores, y es menos probable que se asocie a recidiva. Los esteroides se deben mantener durante 1 mes como mínimo antes de reducir la dosis gradualmente, para lo cual puede tomarse como referencia la recuperación del intervalo normal de concentración de CRP. No se recomienda la pericardiocentesis salvo que exista la sospecha clínica de pericarditis purulenta o tuberculosa, o que el paciente no responda a 2-3 semanas de tratamiento con AINE.

TABLA 68-3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS SELECCIONADAS EN LA PERICARDITIS AGUDA

EN TODOS LOS PACIENTES

Prueba cutánea de la tuberculina (más prueba cutánea de control para descartar la alergia)
BUN y creatinina para descartar la uremia
Velocidad de sedimentación globular
Electrocardiograma
Radiografía de tórax
Ecocardiograma

EN PACIENTES SELECCIONADOS

Resonancia magnética cardíaca
ANA y factor reumatoide para descartar el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide en pacientes con artritis aguda o con derrame pleural
TSH y T₄ para descartar el hipotiroidismo en pacientes con hallazgos clínicos indicativos de hipotiroidismo en pacientes asintomáticos con derrame pericárdico inexplicado
Prueba del VIH para descartar el sida en pacientes con factores de riesgo de enfermedad por VIH o un síndrome clínico compatible
Hemocultivos en pacientes con fiebre para descartar la endocarditis infecciosa y la bacteriemia
Pruebas serológicas de hongos en pacientes procedentes de zonas endémicas o en pacientes inmunocomprometidos
Título de ASLO en niños o adolescentes con sospecha de fiebre reumática
Prueba de anticuerpos heterófilos para descartar la mononucleosis en pacientes jóvenes o de mediana edad con un síndrome clínico compatible o con fiebre aguda, debilidad o linfadenopatía

ANA, anticuerpo antinuclear; ASLO, antiestreptolisina O; BUN, nitrógeno ureico en sangre; sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; T₄, tiroxina; TSH, tiotropina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Modificado de Nishimura RA, Kidd KR. Recognition and management of patients with pericardial disease. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:625.

PRONÓSTICO

La evolución de la pericarditis viral e idiopática suele ser autolimitada, y la mayoría de los pacientes se recuperan por completo. Pero aproximadamente el 25% de los pacientes presentan pericarditis recidivante semanas a meses después, debido probablemente a una respuesta inmunitaria, y algunos pacientes pueden presentar múltiples episodios debilitantes. Es interesante señalar que en pacientes con pericarditis aguda acompañada de miocarditis, evidenciada por mayores concentraciones séricas de troponina, las recidivas se aproximan al 10%. La pericarditis recidivante es más frecuente en pacientes tratados con esteroides para el episodio agudo, especialmente cuando se reduce la dosis de esteroides con rapidez. El tratamiento prolongado con AINE en dosis elevadas (p. ej., ibuprofeno 300 a 600 mg tres veces al día) más colchicina (0,5-0,6 mg dos veces al día, bajando a una vez al día al cabo de 3-6 meses) es eficaz para la pericarditis recidivante. En pacientes que no toleran la colchicina o que presentan episodios recidivantes a pesar del tratamiento con colchicina y AINE en dosis elevadas (p. ej., indometacina 50 mg tres veces al día o ibuprofeno 800 mg cuatro veces al día) se suelen recomendar los esteroides orales (p. ej., prednisona 0,2-0,5 mg/kg/día durante 2 a 4 semanas, reduciendo la dosis lentamente a lo largo de varios meses). En un pequeño ensayo aleatorizado con pacientes resistentes a la colchicina con pericarditis recurrente y dependencia de los corticoesteroides, la anakinra (un antagonista de los receptores de la interleucina 1 β recombinante, en dosis de 2 mg/kg/día, hasta 100 mg, durante 2 meses) resultó útil en la reducción de la tasa de recidiva. Una revisión de una serie de casos e informes de casos aislados sugieren que las inmunoglobulinas humanas intravenosas (en ciclos de 400-500 mg/kg/día durante 5 días) se toleran bien y reducen el uso de

TABLA 68-4 PRESENTACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS CAUSAS MÁS HABITUALES DE PERICARDITIS

TIPO	PATOGENIA O ETIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO	COMPLICACIONES	OBSERVACIONES
Viral	Coxsackievirus del grupo B Ecovirus tipo 8 Virus de Epstein-Barr	Leucocitosis Elevación de la VSG Elevación leve de biomarcadores cardíacos	Alivio sintomático, AINE, colchicina	Taponamiento Pericarditis recidivante	Picos en primavera y otoño
Tuberculosa	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Aislamiento del microorganismo en el líquido de biopsia Los granulomas no son específicos	Triple terapia antituberculosa Drenaje pericárdico seguido por pericardiectomía precoz (4-6 semanas) si aparecen signos de taponamiento o de constricción	Taponamiento Pericarditis constrictiva	1-8% de los pacientes con neumonía por tuberculosis; descartar infección por el VIH
Bacteriana	Estreptococos del grupo A <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Leucocitosis con notable desviación izquierda Líquido pericárdico purulento	Drenaje pericárdico con catéter o cirugía Antibióticos sistémicos Pericardiectomía si aparece fisiología constrictiva	Taponamiento en un tercio de los pacientes	Tasa de mortalidad muy elevada si no se detecta a tiempo
Postinfarto de miocardio	12 h a 10 días después del infarto	Fiebre Roce pericárdico Ecocardiografía: derrame	Ácido acetilsalicílico Prednisona	Rara vez taponamiento	Más frecuente en infartos con onda Q grande Anterior > inferior
Urémica	Insuficiencia renal no tratada: 50% Diálisis crónica: 20%	Roce pericárdico: 90%	Diálisis intensiva Indometacina: probablemente ineficaz Drenaje con catéter Drenaje quirúrgico	Taponamiento Inestabilidad hemodinámica en diálisis	Evitar AINE Aproximadamente el 50% responden a la diálisis intensiva
Neoplásica	Por orden de frecuencia: cáncer de pulmón, cáncer de mama, leucemia y linfoma, otros	Dolor torácico, disnea Ecocardiografía: derrame TC, RM: tumor, metástasis en el pericardio Citología del líquido positiva en el 85% de los casos	Drenaje con catéter Pericardiectomía subxifoidea Quimioterapia dirigida a la neoplasia maligna subyacente	Taponamiento Constricción	

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VSG, velocidad de sedimentación globular. Modificado de Malik F, Foster E. Pericardial disease. In: Wachter RM, Goldman L, Hollander H, eds. *Hospital Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:449.

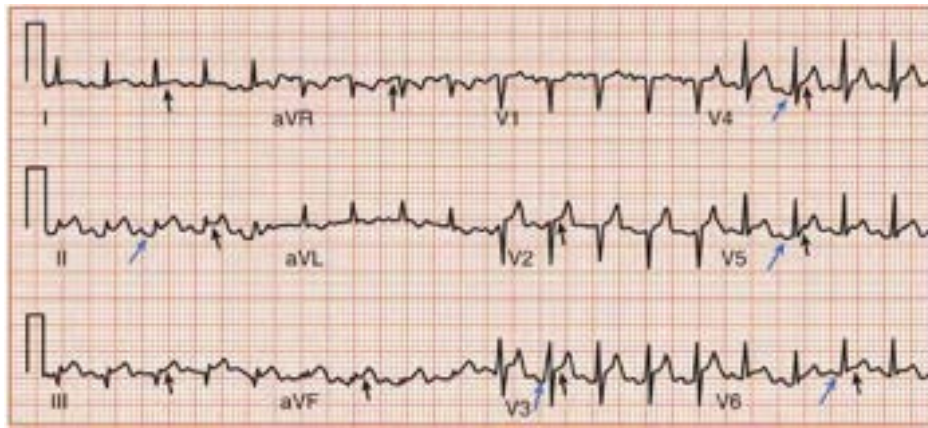


FIGURA 68-1. Electrocardiograma en el que se aprecian los datos típicos de presentación de la pericarditis aguda. Se observan una elevación difusa del ST y una depresión del PR excepto en aVR, donde hay depresión del ST y elevación del PR.

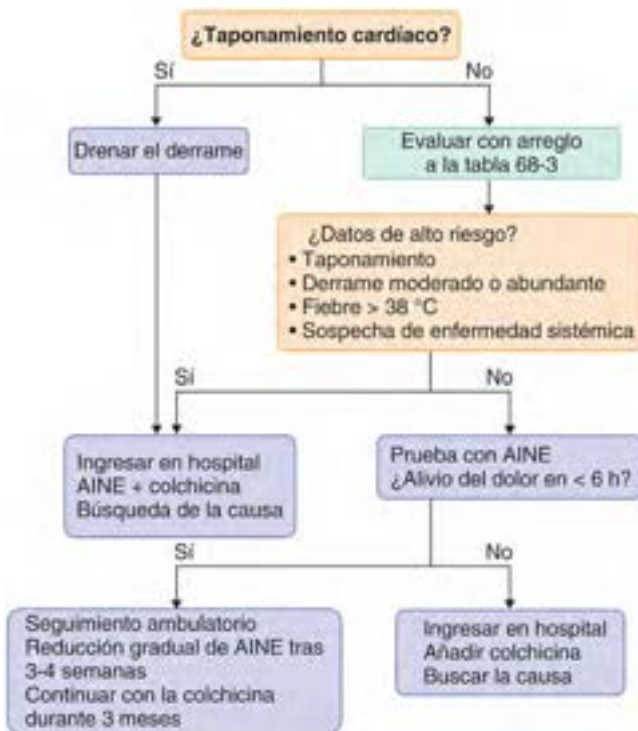


FIGURA 68-2. Tratamiento inicial de los pacientes con pericarditis. AINE, antiinflamatorios no esteroideos.

esteroides en la pericarditis recurrente.⁶ En pacientes con pericarditis recidivante resistente puede considerarse la pericardiectomía quirúrgica.⁷ Los pacientes con pericarditis tuberculosa o purulenta presentan mayor riesgo de progresión a pericarditis constrictiva (v. más adelante).

DERRAME Y TAPONAMIENTO PERICÁRDICOS

EPIDEMIOLOGÍA

Cualquier enfermedad que cause pericarditis aguda (v. tabla 68-1) puede producir derrame pericárdico, pero la mayor parte de los casos se deben a trastornos distintos de la pericarditis viral o idiopática (tabla 68-5). Por ejemplo, se produce taponamiento en aproximadamente el 10-15% de los pacientes con pericarditis idiopática, pero en más del 50% de los pacientes con pericarditis maligna, tuberculosa o purulenta. Es frecuente que la tuberculosis y las neoplasias se asocien a derrames serosanguinolentos, pero estos derrames también pueden observarse con la pericarditis idiopática o viral normal, con la uremia y tras la irradiación del mediastino. Se observa hemopericardio sobre todo por traumatismos, rotura cardíaca tras un IM, rotura de una coronaria intramiocárdica o epicárdica al manipular un catéter, disección de aorta con rotura en el espacio pericárdico o hemorragia primaria en pacientes tratados con anticoagulantes, a menudo después de una cirugía valvular. El quilopericardio es infrecuente y suele deberse a lesión traumática o quirúrgica del conducto torácico o a obstrucción neoplásica del mismo.

TABLA 68-5 CAUSAS DE DERRAMES ASINTOMÁTICOS DE TAMAÑO DE MODERADO A GRANDE

CAUSA	CASOS (%)
Idiopática o viral	37
Neoplásica	19
Yatrógena o traumática	13
Tuberculosa o purulenta	6
Infarto de miocardio agudo	6
Colagenopatía vascular	4
Insuficiencia cardíaca	4
Uremia	4
Inducida por radiación	2
Disección aórtica	2
Hipotiroidismo	1
Otra	2

Modificado de Nishimura RA, Kidd KR. Recognition and management of patients with pericardial disease. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:625.

BIOPATOLOGÍA

En condiciones normales, en el espacio entre el pericardio parietal y el visceral solo cabe una pequeña cantidad de líquido antes de que aparezca el taponamiento. Las consecuencias clínicas de un derrame pericárdico dependen de la velocidad a la que se acumula. Si es rápido, como en el hemopericardio causado por un traumatismo o una disección aórtica, puede haber fisiología de taponamiento con solo 100-200 ml de líquido. Por eso no sorprende que la perforación cardíaca produzca un taponamiento rápidamente. En términos comparativos, un derrame de desarrollo más lento distiende gradualmente el pericardio y desvía la relación presión-volumen, normalmente inclinada a la derecha. Ello explica por qué derrames grandes, pero de desarrollo lento, pueden no producir taponamiento.

Se observa fisiología de taponamiento cuando el líquido acumulado en el espacio pericárdico es suficiente para comprimir el corazón, alterando el llenado cardíaco. El aumento de la presión pericárdica que se observa en el taponamiento cardíaco acentúa la interdependencia entre las cámaras cardíacas, porque el volumen cardíaco total se ve limitado por el derrame pericárdico. Con la inspiración normal aumenta el llenado del ventrículo derecho, el tabique interventricular se desplaza hacia el ventrículo izquierdo y disminuyen el llenado del ventrículo izquierdo y el volumen de latido resultante; estos cambios se revierten durante la espiración. En el taponamiento, estas variaciones fisiológicas se acentúan y son responsables del hallazgo clínico de «pulso paradójico». Un pulso paradójico reducido (< 10 mmHg), correspondiente a una disminución de la presión arterial sistémica en la inspiración, es normal y se asocia a confinamiento de los ventrículos en el pericardio y al hecho de que comparten tabique. En el taponamiento cardíaco, este fenómeno se exagera, y la presión arterial sistémica cae más de 10 mmHg en inspiración. Hay pulso paradójico en el shock hipovolémico, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el broncoespasmo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un derrame de acúmulo lento y aislado suele ser completamente asintomático. La exploración física puede ser normal, pero los ruidos cardíacos pueden estar amortiguados. El diagnóstico suele proceder de una radiografía de tórax en la que se aprecia cardiomegalia con un corazón con silueta redondeada (fig. 68-3; v. también fig. 50-5) o de un ecocardiograma, una tomografía computarizada (TC) o una RM obtenidas por otra indicación. Los pacientes con hipotiroidismo, uremia o colagenopatía vascular pueden presentar derrames asintomáticos que se descubren en el transcurso de estudios sistemáticos.

Los pacientes con taponamiento suelen presentar ansiedad y taquicardia, y pueden quejarse de disnea, ortopnea y dolor torácico. El aumento de la presión venosa se manifiesta con distensión yugular venosa. El seno x (durante la sístole ventricular) suele ser la onda venosa yugular dominante, con un seno y pequeño o nulo (protodiastólico) (cap. 45). Los ruidos cardíacos suelen ser suaves o estar amortiguados, especialmente si hay un derrame pericárdico cuantioso. En el taponamiento de rápida aparición, especialmente en el de tipo hemorrágico, puede que no se distiendan las venas yugulares porque no ha dado tiempo a que se produzca un aumento compensador de la presión venosa. Este taponamiento de «baja presión» también puede observarse en pacientes hipovolémicos. El paciente puede presentar signos de insuficiencia cardíaca izquierda, con edema periférico, dolor en el hipocondrio derecho causado por congestión hepática o anomalías en las enzimas hepáticas y de la concentración sérica de bilirrubina.

El rasgo distintivo del taponamiento cardíaco es el pulso paradójico, definido como caída de más de 10 mmHg de la presión arterial sistólica inspiratoria (habitualmente medida con un esfigmomanómetro con inspiración lenta). Cuando es intenso, el pulso paradójico puede ser tal que el pulso braquial o radial no pueda palparse en la inspiración. También puede haber pulso paradójico en caso de grandes variaciones de la presión intratorácica, de embolia pulmonar (cap. 74) o de shock hipovolémico (cap. 98). Puede ser difícil reconocer el pulso paradójico en caso de shock grave.

DIAGNÓSTICO

El taponamiento cardíaco, que es una causa tratable de shock (cap. 99), puede matar rápidamente si no se detecta. Por eso el taponamiento cardíaco debe formar parte del diagnóstico diferencial de cualquier paciente con shock o con disociación electromecánica.

Se suele sospechar taponamiento cardíaco por la distensión venosa yugular, la taquicardia sinusal con hipotensión, la escasa presión del pulso, el pulso paradójico amplio (> 10 mmHg) y los ruidos cardíacos distantes.

Muchas veces se observa en el ECG un voltaje bajo, y en ocasiones alternancia eléctrica (e-fig. 68-2) cuando el corazón se balancea rodeado por un derrame pericárdico abundante. En la radiografía de tórax se observa una silueta cardíaca dilatada y redondeada (v. fig. 50-5 y fig. 68-3) sin congestión venosa pulmonar.

En pacientes en los que se sospeche de este trastorno debe obtenerse inmediatamente un ecocardiograma, que es la prueba diagnóstica clave en el taponamiento cardíaco. El ecocardiograma permite detectar los derrames pericárdicos como un espacio libre de ecos en torno al corazón (fig. 68-4), demuestra la cuantía y la distribución del derrame pericárdico, y refleja sus consecuencias hemodinámicas. La vena cava inferior aparece dilatada casi siempre, el colapso de la aurícula y el ventrículo derechos indica que hay compresión cardíaca, y el aumento de la variación respiratoria del llenado ventricular es una manifestación del aumento de la interdependencia ventricular. El colapso ventricular derecho es más específico de taponamiento que el colapso de la aurícula derecha, pero puede que las cámaras derechas no se colapsen si el taponamiento se produce en pacientes con hipertensión pulmonar. El taponamiento cardíaco puede deberse a un derrame pericárdico loculado después de cirugía o de un traumatismo cardíaco y, en ocasiones, presenta formas atípicas. Puede que un derrame loculado no se aprecie en la ecocardiografía transtorácica, pero la ecocardiografía transesofágica y la TC o la RM torácica delimitan los derrames pericárdicos loculados.

En el estudio con Doppler, la velocidad del flujo de entrada a través de la válvula mitral (especialmente la velocidad protodiastólica temprana, designada como velocidad E)



FIGURA 68-3. Radiografías de tórax en un paciente con un gran derrame pericárdico. En la proyección posteroanterior (A) se aprecia que la silueta cardíaca está aumentada de tamaño, con una configuración en «bolsa de agua». En la proyección lateral (B) se aprecia una separación entre las bandas de grasa pericárdica y epicárdica (flechas).

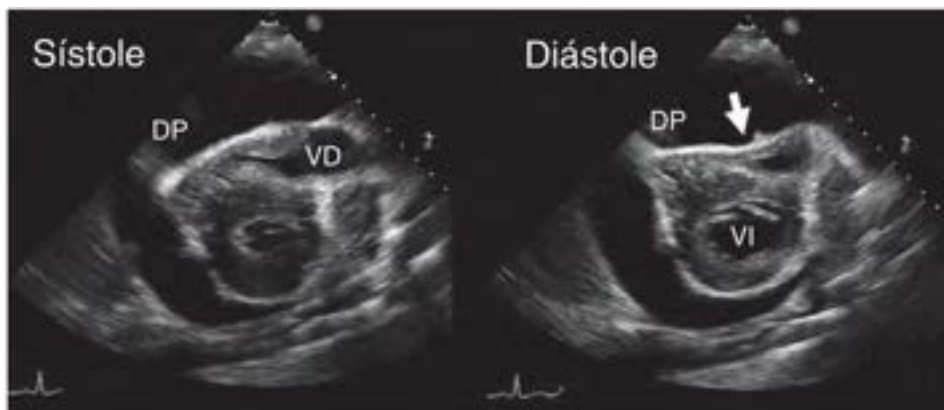


FIGURA 68-4. Ecocardiograma bidimensional de un paciente con taponamiento cardíaco. Se observa un gran derrame pericárdico (DP) en el espacio sin eco que rodea a los ventrículos izquierdo (VI) y derecho (VD). En diástole se aprecia el colapso del ventrículo derecho (flecha).

suele aumentar con la espiración y disminuir con la inspiración; lo contrario ocurre con la velocidad de entrada a través de la tricúspide. Los hallazgos del Doppler en caso de taponamiento, que son más sensibles que los de la ecocardiografía en dos dimensiones, consisten en el aumento de la variación respiratoria de las velocidades E de entrada a través de las válvulas mitral y tricúspide en función de la interdependencia ventricular. Estas variaciones pueden observarse aun antes que el compromiso hemodinámico franco debido al derrame pericárdico. Aunque la ecocardiografía Doppler aporta información importante, hay que hacer hincapié en que, en última instancia, el taponamiento cardíaco es un diagnóstico clínico.

El estudio habitual debe incluir una evaluación de la función renal, la medición de la concentración de tiotropina, un hemograma completo con fórmula, un recuento de plaquetas, la medición de los parámetros de la coagulación y una prueba de la tuberculina. El cromoglicato, la isoniacida, la fenitoína, la hidralacina y la procainamida son fármacos habituales que pueden producir un derrame pericárdico. Está indicado hacer hemocultivos si se sospecha una causa infecciosa. Los niveles del complemento, los anticuerpos antinucleares y la VSG pueden apuntar a un lupus eritematoso sistémico (cap. 250), que puede presentarse inicialmente como un derrame pericárdico aislado.

TRATAMIENTO

Tto

Derrame pericárdico sin taponamiento

La pericarditis aguda suele acompañarse de un pequeño derrame pericárdico que no produce taponamiento. Si no hay compromiso hemodinámico y el diagnóstico puede obtenerse por otros medios, no es necesario hacer una pericardiocentesis (fig. 68-5). Puede que derrames pericárdicos pequeños estén relacionados con enfermedades sistémicas subyacentes como el lupus eritematoso sistémico (cap. 250), la amiloidosis cardíaca (cap. 179), la esclerodermia (cap. 251), el hipotiroidismo (cap. 213) o el sida, por lo que es importante tener en cuenta las enfermedades asociadas y tratarlas. El derrame pericárdico quíloso, que suele estar relacionado con la obstrucción del conducto torácico, puede precisar una intervención quirúrgica.

En caso de sospecha de derrame pericárdico, la prueba de elección inicial es la ecocardiografía transtorácica, aunque los derrames loculados pueden identificarse mejor por TC o RM. Si se observa un derrame pericárdico ecoluciente pequeño (0,5 a 1 cm) u «organizado», se recomienda obtener un ecocardiograma de seguimiento en el plazo de 1 a 2 semanas, o antes si el paciente empeora. Si el derrame se ha reducido, no se precisan más ecocardiogramas a menos que la situación clínica del paciente varíe.⁸

En caso de derrames moderados (de 1 a 2 cm) o grandes (> 2 cm) en pacientes hemodinámicamente estables y en quienes no hay sospecha de taponamiento, se debe obtener un ecocardiograma de seguimiento al cabo de 7 días y posteriormente una vez al mes hasta que el derrame sea mínimo.⁹ Si se sospecha una causa bacteriana o maligna de la pericarditis, debe hacerse una pericardiocentesis diagnóstica de inmediato, aun en ausencia de inestabilidad clínica o de indicios de taponamiento; la mejor forma de diagnosticar la pericarditis tuberculosa es una biopsia pericárdica. Se suspenderá la anticoagulación con heparina o warfarina, salvo que el paciente lleve una válvula cardíaca mecánica o presente fibrilación auricular.

En caso de hipotiroidismo (cap. 213), el derrame y la miocardiopatía coexistente responden al tratamiento hormonal, aunque a veces tardan varios meses. Los derrames pericárdicos urémicos suelen responder al inicio de la diálisis o a la intensificación de la misma (cap. 122).

Taponamiento cardíaco

El tratamiento del taponamiento cardíaco consiste en el drenaje urgente del derrame pericárdico, especialmente si existe compromiso hemodinámico. La infusión de volumen puede suponer un beneficio transitorio si el paciente está hipovolémico (taponamiento cardíaco hipovolémico), pero los fármacos inotrópicos suelen ser ineficaces porque ya se ha instaurado una intensa estimulación adrenérgica endógena. Puede que, al principio, la respiración mecánica produzca una reducción repentina de presión arterial en el paciente con taponamiento, debido a que la presión intratorácica positiva altera el llenado cardíaco.

Está indicada la pericardiocentesis percutánea guiada por ecocardiografía a la cabecera del enfermo a cargo de técnicos con experiencia (fig. 68-6) si el paciente se encuentra en circunstancias desesperadas y se observa al menos 1 cm de líquido por delante de la porción media de la pared libre del ventrículo derecho durante toda la diástole. El punto de entrada ideal (que suele ser la punta) se define en la ecocardiografía como la distancia mínima entre la piel y el líquido pericárdico, sin estructuras interpuestas. Se entra en el espacio pericárdico con una aguja y se drena con un catéter. Aunque las pruebas clínicas y epidemiológicas deben adaptar a cada caso el alcance de la evaluación diagnóstica, el líquido pericárdico debe analizarse para determinar la lactato deshidrogenasa, las proteínas, el recuento celular, la citología, la reacción en cadena de la polimerasa para tuberculosis y el cultivo para bacterias y tuberculosis. El drenaje continuo del líquido pericárdico

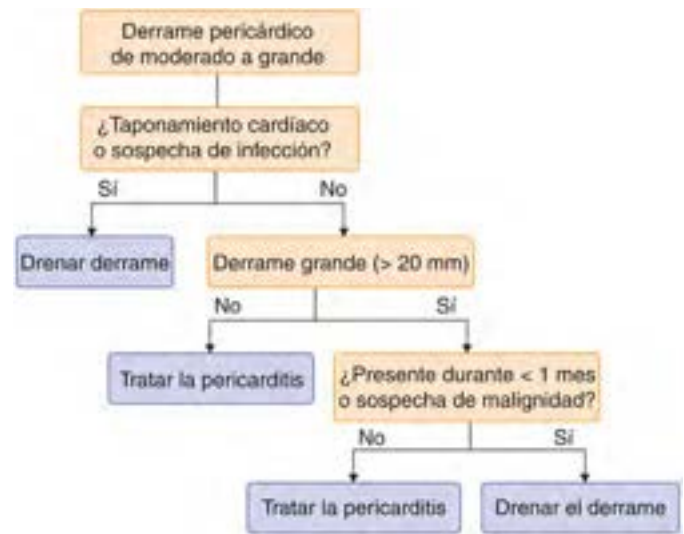


FIGURA 68-5. Algoritmo para el tratamiento de pacientes con derrame pericárdico de tamaño de moderado a grande. (Modificado de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation*. 2006;113:1622-1632.)



FIGURA 68-6. Está indicado aspirar el líquido pericárdico en caso de taponamiento cardíaco o para obtener líquido con fines diagnósticos. Se inserta una aguja de poro ancho en el epigastrio, por debajo de la apófisis xifoides, y se introduce en dirección al tercio medio de la clavícula derecha. También se puede entrar en dirección hacia la punta del VI. La intervención debe hacerse con orientación ecocardiográfica, pero quizá pueda prescindirse de ella si la situación es muy urgente. Las complicaciones son la punción del corazón, las arritmias, reacciones vasovagales y el neumotórax. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

mediante un catéter fijo reduce al mínimo el riesgo de recidiva del derrame. En caso de derrames hemodinámicamente significativos de menos de 1 cm, de derrames organizados o loculados, se aconseja hacer una mediastinoscopia por minitoracotomía y crear una ventana pericárdica.

Quizá el drenaje quirúrgico sea el tratamiento preferido si se precisa tejido pericárdico para el diagnóstico, o en caso de derrames recidivantes o de pericarditis bacteriana. Los derrames pericárdicos malignos recurren con frecuencia y, al igual que otros derrames pericárdicos recidivantes, pueden precisar de la creación quirúrgica de una ventana pericárdica que permita al derrame drenar al espacio pleural, impidiendo que se repita el taponamiento cardíaco. Una alternativa atractiva para estos pacientes, especialmente si el pronóstico global es malo por el trastorno maligno, es la creación percutánea de una ventana pericárdica mediante dilatación con balón. La mejor forma de tratar los derrames pericárdicos relacionados con traumatismo cardíaco o con disección aórtica es la cirugía de urgencia.

PRONÓSTICO

Un derrame pericárdico puede reaparecer o persistir. Los síntomas suelen ser pérdida de peso, cansancio, disnea de esfuerzo y los síntomas que se asocian a la causa concreta. El tratamiento de los derrames idiopáticos crónicos o recidivantes es similar al tratamiento de la pericarditis recidivante. Si el tratamiento médico no es satisfactorio, está indicado crear una ventana pericárdica.

Un derrame idiopático asintomático y abundante que persiste 6 meses o más puede producir taponamiento hasta en el 30% de los pacientes en el seguimiento a largo plazo; a veces, la pericardiocentesis diagnóstica detecta una causa neoplásica o tuberculosa. La pericardiocentesis con drenaje prolongado resuelve muchos derrames pericárdicos crónicos profusos, pero a menudo puede ser necesario realizar una pericardiectomía. El pronóstico a largo plazo depende de la causa del derrame. Con el taponamiento cardíaco, la tasa de mortalidad en el hospital es inferior al 10%, pero la tasa de mortalidad ulterior es del 75% aproximadamente si el derrame es de origen maligno y solo del 3-5% al año si es por otras causas.

CONSTRICCIÓN PERICÁRDICA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La constricción pericárdica, que suele ser el resultado de una inflamación pericárdica de larga duración, se produce cuando un pericardio con cicatrices, engrosado o calcificado altera el llenado cardíaco y limita el volumen cardíaco total. En el mundo desarrollado, las causas más frecuentes son la cirugía previa, la pericarditis crónica idiopática o viral y la radiación del mediastino. Puede haber constricción semanas a meses después de una intervención quirúrgica en el corazón y decenios después de la irradiación de la pared torácica. En los países en vías de desarrollo, la pericarditis tuberculosa es la causa más habitual de pericarditis constrictiva. Otras causas menos habituales son los trastornos malignos, especialmente el cáncer de pulmón, el cáncer de mama o el linfoma; la histoplasmosis; la artritis reumatoide, y la uremia. Pero en muchos casos no es posible identificar una causa concreta.

Con la constricción crónica, el pericardio puede aumentar de grosor (normal ≤ 2 mm), calcificarse y adherirse al epicardio. En la constricción subaguda puede que el pericardio apenas se engrose y que esté poco calcificado. Las cicatrices fibrosas y las adherencias entre ambas capas del pericardio obliteran la cavidad pericárdica. Los ventrículos no pueden llenarse más allá del período de llenado rápido, por las restricciones físicas impuestas por un pericardio engrosado, rígido y a veces calcificado. Los rasgos fisiopatológicos distintivos de la constricción pericárdica son dependencia interventricular exagerada y disociación de las presiones intracárdica e intratorácica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Habitualmente, los pacientes con constricción pericárdica presentan manifestaciones de elevación de las presiones venosas sistémicas y bajo gasto cardíaco. Como quiera que todas las presiones cardíacas se igualan (incluidas las presiones en las aurículas derecha e izquierda), la congestión sistémica es mucho más notable que la pulmonar. Es habitual que los pacientes presenten una notable distensión venosa yugular, congestión hepática, ascitis y edema periférico, pero los pulmones siguen viéndose claros. La reducción del gasto cardíaco suele ponerse de manifiesto por intolerancia al ejercicio, y puede progresar a caquexia cardíaca con emaciación muscular. En la constricción pericárdica de larga duración, los derrames pleurales, la ascitis y la disfunción hepática pueden ser datos clínicos prominentes. Los pacientes con constricción pericárdica tienen muchas más probabilidades de presentar derrames pleurales izquierdos o bilaterales que derechos. Como quiera que la ascitis y las alteraciones de las enzimas hepáticas son llamativas, puede que se estudie a los pacientes sospechando una enfermedad hepática antes de pensar en una pericarditis constrictiva.

Las venas yugulares aparecen distendidas con descensos x e y prominentes. Puede que la normal disminución inspiratoria de la distensión venosa yugular sea sustituida por una elevación de la presión venosa (signo de Kussmaul). El clásico hallazgo auscultatorio de la constricción pericárdica es el *knock* pericárdico (cap. 45), un sonido agudo al principio de la diástole, que corresponde al cese repentino del llenado ventricular diastólico rápido, coincidiendo con el nadir del descenso y .

DIAGNÓSTICO

Hay que pensar en constricción pericárdica ante todo paciente que presente congestión venosa sistémica no explicada. La calcificación pericárdica, que se aprecia mejor en la radiografía de tórax simple lateral, es un hallazgo clásico, pero se encuentra solo en el 25% de los pacientes con pericarditis constrictiva, sobre todo en los casos de larga duración. De forma parecida, la mayoría de los pacientes con constricción pericárdica presentan un pericardio engrosado (> 2 mm) que puede verse por ecocardiografía, TC y RM (fig. 68-7). Pero es importante darse cuenta de que puede haber constricción pericárdica sin calcificación pericárdica y que, en aproximadamente el 20% de los pacientes, no se encuentra engrosamiento pericárdico evidente.

La ecocardiografía transefágica Doppler puede poner de manifiesto engrosamiento y calcificación del pericardio, pero quizá no se aprecie engrosamiento pericárdico en una ecocardiografía transtorácica. La ecocardiografía también permite distinguir la constricción pericárdica de la insuficiencia cardíaca derecha causada por valvulopatía tricúspida y/o hipertensión pulmonar asociada.

En el cateterismo cardíaco, tanto el taponamiento cardíaco como la constricción pericárdica alteran el llenado ventricular diastólico y elevan la presión venosa. No obstante, la alteración del llenado ventricular con la constricción es mínima en la diástole

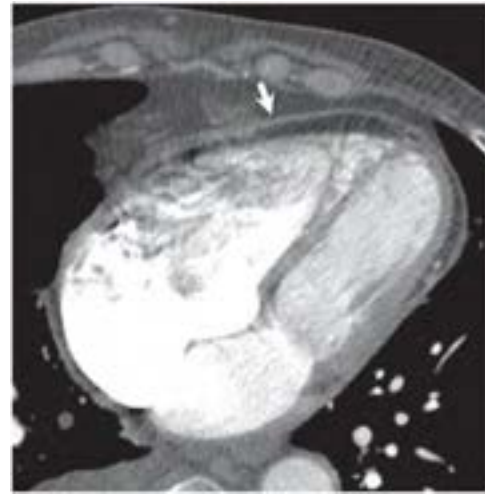


FIGURA 68-7. La tomografía computarizada de un paciente con pericarditis constrictiva muestra un pericardio engrosado (flecha).

temprana, hasta que el volumen cardíaco alcanza el límite anatómico determinado por el pericardio no distensible, momento en el que la presión diastólica se eleva bruscamente y se mantiene elevada hasta el inicio de la sístole. El resultado es un pronunciado descenso en y con una meseta elevada de presión ventricular, que se ha denominado signo «de la raíz cuadrada» (e-fig. 68-3) y que diferencia la constricción del taponamiento, en el que no hay descenso en y . El volumen sistólico y el gasto cardíaco están reducidos, por la alteración del llenado, aunque la función sistólica intrínseca de los ventrículos puede ser normal.

Diagnóstico diferencial

La distinción más difícil de establecer es entre la constricción pericárdica y la miocardiopatía restrictiva (cap. 54) (e-fig. 68-4), cuyas manifestaciones clínicas pueden ser muy similares a las de la constricción (tabla 68-6).¹⁰ La ecocardiografía Doppler es el método más utilizado para distinguir la constricción de la restricción. Los pacientes con constricción pericárdica suelen presentar una pronunciada variación respiratoria ($> 25\%$) de la velocidad E de flujo de entrada mitral, cosa que no se observa en la miocardiopatía restrictiva. En algunos pacientes con constricción pericárdica y notable elevación de las presiones venosas, puede que la variación respiratoria solo se observe en la prueba de inclinación con mesa basculante. La velocidad anular mitral septal diastólica precoz (e') medida por Doppler tisular está casi siempre reducida en pacientes con restricción miocárdica, mientras que en pacientes con constricción pericárdica permanece normal o aumentada. Además, la e' lateral, mayor que la velocidad e' septal o medial en la miocardiopatía normal y restrictiva, es menor que la e' septal en la mayoría de los pacientes con pericarditis constrictiva. Una inversión diastólica prominente de la velocidad del flujo en la vena hepática durante la espiración es característica de la constricción, mientras que la inversión de la velocidad diastólica del flujo se observa en inspiración en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha por otras causas. Los pacientes con constricción pericárdica suelen presentar mínima elevación del péptido natriurético de tipo B (BNP) (< 200 pg/ml), pero su concentración está notablemente elevada (< 600 pg/ml) en la miocardiopatía restrictiva.

Si la evaluación no invasiva no permite hacer un diagnóstico definitivo, la constricción se puede confirmar por cateterismo cardíaco. Los tradicionales hallazgos hemodinámicos invasivos de igualación de las presiones telediastólicas en los ventrículos derecho e izquierdo y de signo de la raíz cuadrada de la presión diastólica del ventrículo izquierdo no permiten distinguir de forma fiable la constricción de la miocardiopatía restrictiva. Para obtener datos hemodinámicos invasivos más específicos de la constricción y la restricción hay que medir la variación respiratoria del llenado ventricular; la medición simultánea de las presiones ventriculares izquierda y derecha demuestra cambios discordantes en sus presiones sistólicas con la respiración en la pericarditis constrictiva. Por otro lado, la dirección de estas presiones es concordante (los lados derecho e izquierdo aumentan con la espiración y disminuyen con la inspiración) en la miocardiopatía restrictiva.

En todos los pacientes con constricción pericárdica documentada pero no explicada debe evaluarse una posible tuberculosis.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

En algunos pacientes con constricción pericárdica de menos de 3 meses de duración, los síntomas y la constricción pueden resolverse en varias semanas

TABLA 68-6 DIFERENCIAS ENTRE LA CONSTRICCIÓN PERICÁRDICA Y LA MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

HALLAZGOS	CONSTRICCIÓN PERICÁRDICA	MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA
EXPLORACIÓN FÍSICA		
Congestión pulmonar	Habitualmente ausente	Habitualmente presente
Ruido diastólico precoz	<i>Knock</i> pericárdico	S ₃ (tono bajo)
ECO/DOPPLER		
Variación respiratoria en la onda E (%)	> 25	< 20
Velocidad protodiastólica en el anillo mitral (cm/s)	> 7	< 7
TC/RM		
Grosor pericárdico	> 2 mm (pero < 2 mm en el 20%)	< 2 mm
BIOMARCADOR		
Péptido natriurético de tipo B (pg/ml)	< 200	> 600 pg/ml
HEMODINÁMICA		
Presión sistólica de la AP (mmHg)	< 60	> 60 mmHg
PCP-presión diastólica del VI	Variación respiratoria con reducción en inspiración	Sin variación
Variación respiratoria en la presión sistólica máxima VD/VI	Discordante	Concordante

AP, arteria pulmonar; PCP, presión de enclavamiento capilar pulmonar; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. Modificado de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation*. 2006;113:1622-1632.

con tratamiento médico a base de AINE (p. ej., ibuprofeno 300 a 800 mg cada 6-8 h), colchicina (0,6 mg una o dos veces al día) y el uso cuidadoso de diuréticos. Si el paciente presenta grave afectación hemodinámica, el tratamiento con esteroides (p. ej., 0,5-1 mg/kg hasta un máximo de 60 mg reducidos gradualmente durante 3 meses, según la respuesta clínica y la normalización de la CRP, puede ser muy eficaz.¹¹ Los casos de constricción que responde al tratamiento médico suelen presentar biomarcadores inflamatorios (VSG y CRP) elevados e intensa inflamación del pericardio en la RM cardíaca. Para la constricción pericárdica más crónica o los casos que no respondan al tratamiento médico, el tratamiento definitivo es la decorticación pericárdica quirúrgica, con una amplia resección del pericardio visceral y parietal. Esta operación es compleja y tiene un riesgo importante (mortalidad ≈10% hasta en los centros con más experiencia).¹² En muchos pacientes, la cirugía no restaura inmediatamente la función cardíaca normal; pueden pasar semanas hasta que el pericardio constrictivo vuelva a la normalidad. En pacientes con constricción y alta sospecha de tuberculosis puede ser necesario el tratamiento empírico de la tuberculosis (cap. 308), aun sin un diagnóstico definitivo.

Pericarditis efusivo-constrictiva

En algunos pacientes (< 10%) que presentan taponamiento cardíaco, la elevación de la presión en la aurícula derecha y la distensión venosa yugular no se resuelven después de extraer el líquido pericárdico. En estos pacientes, la pericardiocentesis convierte la hemodinámica típica del taponamiento en la de la constricción. Así, la restricción del llenado cardíaco se debe no solo al derrame pericárdico, sino también a la constricción pericárdica, que afecta principalmente al pericardio visceral. Lo más probable es que la pericarditis efusivo-constrictiva¹³ represente una transición de la pericarditis aguda con derrame pericárdico a la constricción pericárdica. A menudo los síntomas desaparecen al cabo de varias semanas de tratamiento con un AINE (p. ej., ibuprofeno 300-800 mg cada 6-8 h).

FORMAS ESPECÍFICAS DE ENFERMEDAD PERICÁRDICA

Síndrome pospericardiotomía

Los síndromes de lesión poscardiaca comprenden el síndrome pospericardiotomía, la pericarditis postinfarto de miocardio (síndrome de Dressler) y la pericarditis posttraumática. El síndrome pospericardiotomía, como todos los síndromes de lesión

poscardiaca, se inicia por combinación de daño de las células pericárdicas mesoteliales y sangre en el espacio pericárdico, que libera antígenos cardíacos y estimula una respuesta autoinmunitaria. Después se genera una respuesta inflamatoria por inmunocomplejos, que se depositan en el pericardio, la pleura y los pulmones. Este síndrome se manifiesta varios días o semanas después de la cirugía cardiotorácica. Es más común tras la cirugía del pericardio, aunque también se da tras la implantación de derivaciones de marcapasos o endoprótesis coronarias u otras intervenciones terapéuticas. Los pacientes tienen síntomas característicos de pericarditis aguda, con anticuerpos antimiocardio asociados. La leucocitosis y los marcadores inflamatorios elevados son comunes. Los derrames pericárdicos son frecuentes, mientras que la fisiología del taponamiento es inusual. También son posibles derrames pleurales o infiltrados pulmonares.

El tratamiento del síndrome poscardiotomía es similar al de la pericarditis aguda. Un mes de tratamiento con colchicina (0,5 mg dos veces al día para pacientes de 70 kg o más; la mitad para pacientes de menor peso o con efectos secundarios) se inició 48-72 h antes de que la cirugía cardíaca pareciera reducir la tasa de síndrome poscardiotomía del 30 a menos del 20%, pero no la incidencia de fibrilación auricular.¹⁴

Algunos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas cardíacas presentan constricción pericárdica tardía sin pericarditis aguda previa debido a la hemorragia dentro y alrededor del pericardio abierto, seguida por inflamación, cicatrización y fibrosis. En caso de inflamación activa se puede hacer una prueba con antiinflamatorios, no obstante, suele ser preciso extirpar el coágulo mediante cirugía, habitualmente junto con una pericardiectomía más extensa.

Pericarditis urémica

Se observan derrames pericárdicos en pacientes con insuficiencia renal grave, sobre todo si reciben diálisis (cap. 122). La diálisis agresiva puede reducir el derrame, pero en ocasiones persiste y precisa de drenaje o incluso de pericardiectomía.

Pericarditis infecciosa PERICARDITIS BACTERIANA

Se puede producir pericarditis bacteriana purulenta por extensión directa de una neumonía bacteriana, extensión directa de un empiema pleural o, en raras ocasiones, peritonitis o un absceso subfrénico. La mayoría de los pacientes están muy graves, presentan sepsis sistémica y desarrollan taponamiento agudo. Los microorganismos más habituales son estreptococos, neumococos y estafilococos. La pericardiocentesis urgente, que se precisa para el diagnóstico y el tratamiento, muestra leucocitosis y pus franco, y la concentración de glucosa está muy reducida en el líquido. El drenaje persistente o recidivante con un catéter implantando o con intervenciones repetidas combinado con antibióticos logra una elevada tasa de supervivencia, pero en el 30-40% de los pacientes se produce una pericarditis constrictiva tardía que precisa pericardiectomía.

PERICARDITIS TUBERCULOSA

La pericarditis tuberculosa es frecuente en los países en desarrollo, pero solo es responsable de menos del 5% de los casos de pericarditis aguda en los países desarrollados, habitualmente en pacientes con inmunodepresión, incluidos aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Los síntomas suelen ser inespecíficos, y la pericarditis dolorosa aguda no es habitual. La mayoría de los pacientes presentan fisiología de derrame-constricción o constricción pericárdica. La radiografía de tórax muestra tuberculosis pulmonar activa en aproximadamente el 30% de los casos, con derrame pleural en el 40-60% de los casos. Habitualmente en la ecocardiografía se aprecian filamentos de fibrina en el derrame pericárdico, con múltiples imágenes ecodensas que se adhieren a la superficie del pericardio. Es obligatorio hacer una pericardiocentesis si se sospecha una pericarditis tuberculosa. Aproximadamente el 75% de los pacientes dan resultado positivo en el cultivo, y en el 75% de los pacientes se encuentra una concentración de adenosina desaminasa de 40 U o más por litro de líquido pericárdico. Se recomienda recurrir a la reacción en cadena de la polimerasa y a la biopsia del pericardio cuando existe una fuerte sospecha de pericarditis tuberculosa, no confirmada por otro medio.

El tratamiento antituberculoso agresivo (cap. 308) arroja una tasa de curación del 85-90% aproximadamente. Ni los corticosteroides ni la inmunoterapia complementaria mejoran el pronóstico.¹⁵ Puede ser preciso un tratamiento empírico en los pacientes con cuadro clínico compatible pero sin diagnóstico confirmado.

Incluso con el tratamiento oportuno, el 30-60% de los pacientes presentan pericarditis constrictiva; para ellos, el tratamiento de elección es la pericardiectomía quirúrgica. En casos de sospecha de constricción tuberculosa debe administrarse tratamiento contra la tuberculosis (cap. 308) antes y después de la cirugía del pericardio.

PERICARDITIS MICÓTICA

La pericarditis micótica más habitual es la histoplasmosis, que suele resolverse en varias semanas y que se puede tratar satisfactoriamente con AINE. Solo se recomienda tratamiento antifúngico específico (cap. 315) en pacientes con histoplasmosis diseminada (cap. 316).

Pericarditis maligna

Aproximadamente el 6% de los casos de pericarditis aguda que inicialmente no tienen causa evidente y aproximadamente el 20% de los casos de derrames pericárdicos de moderados a severos están relacionados con enfermedades malignas; en pacientes con taponamiento cardíaco, el porcentaje es incluso mayor. Aproximadamente el 80% de las pericarditis malignas están relacionadas con cáncer de mama (cap. 188), linfoma (caps. 176 y 177) y leucemia (caps. 173 a 175). El melanoma (cap. 193) es una causa infrecuente de pericarditis maligna, pero un porcentaje elevado de pacientes con melanoma presentan afectación del pericardio.

La mayoría de los pacientes presentan una extensión directa del tumor desde una lesión maligna adyacente o una metástasis hematogena o linfática. Los derrames pericárdicos también pueden deberse a irritación pericárdica o a compromiso del drenaje linfático en pacientes con linfoma mediastínico.

La pericardiocentesis es clave para el diagnóstico y el tratamiento. La citología del líquido es positiva en aproximadamente el 85% de los pacientes. El tratamiento de elección es el drenaje completo con un catéter implantado durante 2-3 días; si no se resuelve el derrame, se recomienda la pericardiectomía, aunque el drenaje con catéter extenso es otra opción.¹⁴

El pronóstico depende del tratamiento de la neoplasia maligna subyacente. La mortalidad a 1 año es del 80% o superior, aunque en pacientes con cáncer de mama se registran tasas de supervivencia del orden del 40%.

Pericarditis postirradiación

Se observa pericarditis postirradiación en aproximadamente el 2% de los pacientes tras la radiación en manto para la enfermedad de Hodgkin (cap. 177) y en el 0,4-5% de los pacientes tras la irradiación para el cáncer de mama. En ocasiones se pone de manifiesto la afectación pericárdica durante el tratamiento, pero es más frecuente que lo haga meses o hasta un decenio más tarde. La pericarditis y el derrame iniciales pueden resolverse de manera espontánea, pero pueden aparecer pericarditis constrictiva, miocarditis adyacente y hasta enfermedad coronaria. La pericardiocentesis es fundamental para distinguir la pericarditis postirradiación de una enfermedad maligna del pericardio. Se recomienda la pericardiectomía en las pericarditis recidivantes y en los derrames pericárdicos recidivantes cuantiosos.

Pericarditis autoinmunitaria

Hasta el 50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (cap. 250) presentan pericarditis, habitualmente en el curso de una exacerbación. Los pacientes suelen presentar pericarditis aguda o un derrame asintomático; el taponamiento cardíaco no es habitual, y la pericarditis constrictiva es rara. Si no se sospecha que se trate de una pericarditis purulenta, no suele ser precisa una pericardiocentesis. La enfermedad subyacente debe tratarse de forma agresiva.

Puede haber una pericarditis aguda o derrames pericárdicos asintomáticos en pacientes con artritis reumatoide avanzada (cap. 248), esclerodermia (cap. 251) o conectivopatía mixta (cap. 251). El proceso suele ser autolimitado o responde al tratamiento agresivo de la enfermedad subyacente, aunque puede aparecer taponamiento cardíaco.

Miopericarditis

Puede aparecer miopericarditis concomitante (cap. 54) en pacientes con pericarditis, debida probablemente a la extensión directa del proceso inflamatorio. Suele ponerse de

manifiesto por retrasos en la conducción en el ECG, arritmias ventriculares y elevación de la concentración de troponina. No existe tratamiento específico.

En algunos pacientes puede aparecer dilatación ventricular aguda e insuficiencia cardíaca repentina o progresiva tras una pericardiectomía motivada por una pericarditis constrictiva o incluso tras el drenaje de un derrame pericárdico cuantioso. Este síndrome puede deberse a una miocarditis subyacente.

Anomalías congénitas

La ausencia total congénita del pericardio es asintomática y carece de importancia clínica. No obstante, la ausencia parcial o localizada del pericardio que rodea a la aurícula izquierda puede causar herniación focal y dar lugar a estrangulación. La TC o la RM pueden establecer el diagnóstico. Los pacientes pueden presentar dolor torácico atípico o muerte súbita. Suele recomendarse la reparación quirúrgica en los defectos parciales.

Quistes benignos

Los quistes pericárdicos benignos son raros y suelen ser asintomáticos, pero se pueden asociar a dolor torácico. Suelen tener el aspecto de estructuras redondeadas o lobuladas adyacentes al corazón en la radiografía de tórax o adyacentes a la aurícula derecha en la ecocardiografía transtorácica (cap. 49). La TC y la RM torácicas son útiles para el diagnóstico. Es raro que los quistes se rompan, y no precisan tratamiento salvo que den el síntoma de dolor torácico, en cuyo caso el quiste se puede extirpar por cirugía o drenarlo por vía percutánea o mediante toracoscopia.¹⁵



Bibliografía de grado A

- A1. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med.* 2013;369:1522-1528.
- A2. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2014;383:2232-2237.
- A3. Li YL, Qiao SB, Wang JY, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for pericarditis recurrence: an update meta-analysis. *Herz.* 2016;41:630-638.
- A4. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: the AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:1906-1912.
- A5. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:1016-1023.
- A6. Wiysonge CS, Ntsekhe M, Thabane L, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD000526.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ENFERMEDADES DE LA AORTA

FRANK A. LEDERLE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La aorta ascendente, localizada en el mediastino anterior, tiene alrededor de 3 cm de diámetro y 5 cm de longitud. La raíz de la aorta, situada inmediatamente sobre la válvula aórtica, está integrada por los tres senos de Valsalva. La aorta ascendente forma en su parte superior el cayado aórtico, en el mediastino superior, punto desde el que arrancan las arterias del tronco braquiocéfálico. La aorta torácica descendente, con unos 2,5 cm de diámetro y 20 cm de longitud, se extiende hacia atrás, atraviesa el diafragma y se convierte en la aorta abdominal, que normalmente tiene 2 cm de diámetro y se extiende a lo largo de 15 cm hasta que se bifurca en las dos arterias ilíacas primitivas (o comunes).

La propia aorta está integrada por tres capas. Una fina capa interna, la *íntima*, está integrada por células endoteliales. En la gruesa capa intermedia, la *media*, láminas de tejido elástico proporcionan la resistencia a la tracción necesaria para soportar las presiones sistólicas. La capa externa, o *adventicia*, integrada fundamentalmente por colágeno, proporciona a la aorta la irrigación arterial y venosa.

ANEURISMAS AÓRTICOS

DEFINICIÓN

Un aneurisma es una dilatación patológica de la arteria, definida a menudo como incremento del 50% respecto al diámetro esperado. Un aneurisma puede definirse en función de su causa, localización, forma y tamaño. En términos de forma, un aneurisma fusiforme es una dilatación simétrica de la aorta, mientras que un aneurisma sacular supone la dilatación de una pared principalmente. Un falso aneurisma, o pseudoaneurisma, se registra cuando la aorta presenta un aumento de tamaño únicamente por dilatación de las capas externas de la pared del vaso, como ocurre en la rotura contenida de la pared aórtica.

EPIDEMIOLOGÍA

Los aneurismas se desarrollan en cualquier parte de la aorta, si bien los que afectan a la aorta abdominal son más frecuentes que los torácicos. Los aneurismas de la aorta torácica se localizan sobre todo en la aorta ascendente, localización seguida en frecuencia por la aorta descendente y el cayado aórtico. Cuando el aneurisma que afecta a la aorta torácica se extiende a la aorta abdominal, se denomina *aneurisma aórtico toracoabdominal*.

Para los aneurismas aórticos abdominales, los factores de riesgo son edad avanzada, sexo masculino, consumo de tabaco,¹ antecedentes familiares de la enfermedad y enfermedad aterosclerótica oclusiva. La diabetes y la raza negra se relacionan con riesgo reducido.

Los aneurismas de la aorta torácica ascendente se asocian a menudo con mutaciones genéticas, como ocurre en los síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos (cap. 244). Los factores de riesgo para aneurismas de la aorta torácica descendente y de la toracoabdominal son edad, consumo de tabaco y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En comparación con los aneurismas aórticos abdominales, los torácicos tienen un mayor componente familiar y no muestran predilección por sexos.

Las muertes por aneurisma aórtico abdominal aumentaron considerablemente en EE. UU. entre 1950 y 1970, aunque han ido disminuyendo desde los años noventa (e-fig. 69-1). La prevalencia de aneurisma aórtico abdominal asintomático, definido por un diámetro mayor de 3 cm y detectado mediante pruebas de cribado, también ha caído bruscamente, desde más de un 5% en hombres de edad avanzada en 1990 a menos de un 2%. La explicación más probable para estos cambios en EE. UU. puede ser el incremento y, después, la disminución de los índices de tabaquismo, responsable de alrededor de las tres cuartas partes de los aneurismas abdominales. En comparación, las tasas globales de muerte por aneurisma aórtico abdominal no han decrecido, porque las tasas de tabaquismo y otros factores de riesgo cardiovascular no han disminuido. En EE. UU., las muertes por rotura de aneurisma aórtico torácico también se han reducido en más del 50% desde 1997.

BIOPATOLOGÍA

La aterosclerosis fue considerada en otro tiempo la causa subyacente más frecuente de aneurisma aórtico abdominal, aunque esta relación ha sido cuestionada como consecuencia de diversos aspectos observados. Por ejemplo, el aneurisma de la aorta abdominal es menos frecuente en diabéticos y se asocia en medida mucho mayor al consumo de tabaco y al sexo masculino que a la aterosclerosis. Si bien la aterosclerosis

aórtica contribuye al proceso, la patogenia de los aneurismas aórticos abdominales parece incluir factores genéticos, ambientales, hemodinámicos e inmunitarios. La resistencia de la pared aórtica depende de la elastina y del colágeno presentes en la matriz extracelular de su capa media. La degradación de estas proteínas estructurales por acción de metaloproteinasas de matriz e infiltrados inflamatorios, especialmente macrófagos y linfocitos T, debilita la pared aórtica y permite que se desarrollen aneurismas. No obstante, los intentos por retrasar el proceso utilizando doxiciclina, que inhibe la metaloproteinasa de matriz, no han tenido éxito.

En la aorta torácica ascendente, la causa más importante de aneurisma es la degeneración quística de la media, con necrosis de las células musculares lisas y degeneración de las capas elásticas dentro de la media, relacionada a menudo con una mutación genética, como en el síndrome de Marfan o el de Ehlers-Danlos. Casi todos los pacientes con síndrome de Marfan, que corren un riesgo muy alto de desarrollo de aneurismas de la aorta torácica, presentan degeneración quística subyacente de la media. En pacientes que desarrollan aneurismas de la aorta ascendente sin evidencia manifiesta de enfermedad del tejido conectivo, son causas congénitas importantes una válvula aórtica bicúspide y el síndrome familiar de aneurisma de aorta torácica. La sífilis (cap. 303) en el pasado fue una causa frecuente de aneurisma de la aorta torácica en EE. UU., aunque hoy en día pocas veces interviene en su patología. Otras causas infrecuentes de aneurisma de la aorta torácica son aortitis infecciosa, arteritis de grandes vasos, traumatismo aórtico y disección aórtica. Los aneurismas de la aorta torácica descendente y de la aorta toracoabdominal también pueden deberse a disección previa, aunque suelen ser idiopáticos y degenerativos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los aneurismas aórticos son asintomáticos y se descubren de manera accidental en un estudio de imagen o en una exploración abdominal por palpación de rutina. Los síntomas provocados por el ensanchamiento progresivo de aneurismas sin rotura, como erosión vertebral o compresión de nervio, son muy poco habituales.

La rotura de un aneurisma de la aorta abdominal puede causar muerte súbita por insuficiencia circulatoria. Otros pacientes presentan dolor en el hipogastrio, el costado, la zona lumbar o la cadera. El dolor a menudo es intenso y atemoriza al paciente, y puede presentarse acompañado de sensibilidad dolorosa abdominal. Los síntomas de hinchazón, estreñimiento o retención urinaria se deben a un hematoma que comprime el intestino o las vías urinarias, o a un impedimento de irrigación a estos órganos. Los síntomas persisten desde unas horas hasta unos días antes de que sobrevenga la muerte o de que se repare el aneurisma, si bien se han referido casos de rotura contenida crónica en los que persisten durante semanas o incluso meses.

El aneurisma de la aorta torácica puede expandirse y comprimir las estructuras mediastínicas adyacentes. Los síntomas son tos, sibilancias, disnea, ronquera, neumonía recurrente y disfagia. Es posible que la rotura de un aneurisma torácico se manifieste con dolor en el pecho o la espalda. Las complicaciones vasculares son insuficiencia aórtica, en ocasiones con insuficiencia cardíaca secundaria, hemoptisis y tromboembolia arterial.

DIAGNÓSTICO

Los aneurismas de la aorta abdominal se detectan mediante palpación abdominal profunda como masa pulsátil, si bien la obesidad a veces oculta aneurismas incluso de gran tamaño. El examinador palpa inicialmente en profundidad, buscando la pulsación aórtica, que suele percibirse a pocos centímetros del ombligo en sentido craneal (el ombligo marca el nivel de la bifurcación aórtica) y ligeramente a la izquierda de la línea media. A continuación, el examinador sitúa ambas manos sobre el abdomen con las palmas hacia abajo y un dedo índice a cada lado de la pulsación, para confirmar que se trata de la aorta (cada sistole debe separar los dedos) y estimar su diámetro. Se debe incluir suficiente piel abdominal entre los dedos índices y hay que esperar a que los músculos abdominales se relajen. Durante la exploración, el diagnóstico lo orienta la amplitud de la pulsación, no su intensidad. La detección de una masa abdominal pulsátil debe confirmarse mediante ecografía, que proporciona una medida precisa del diámetro; una amplitud de 3 cm o superior establece el diagnóstico y justifica la vigilancia.

El diagnóstico clínico de rotura de aneurisma de la aorta abdominal puede ser complejo. La clásica tríada de dolor abdominal, hipotensión y masa abdominal pulsátil no ofrece la sensibilidad necesaria, porque la presión arterial a veces es normal o casi normal en la presentación y es posible que la palpación resulte difícil, por defensa muscular o hinchazón. Por otro lado, los síntomas coexistentes en el intestino y la vejiga pueden inducir un diagnóstico erróneo. En pacientes con rotura de aneurisma, el recuento de leucocitos suele ser elevado, aunque inicialmente el hematocrito en ocasiones es normal, ya que la hemodilución no se produce de forma aguda. El médico debe mantener un bajo umbral en las pruebas de imagen pertinentes, especialmente en hombres de edad avanzada con antecedentes de tabaquismo.

Los aneurismas de la aorta abdominal se detectan y miden mediante ecografía abdominal o tomografía computarizada (TC) (fig. 69-1). No obstante, cuando se considere que se trata de una rotura se debe realizar una TC, pues tal circunstancia no se diagnostica de forma fiable mediante ecografía.

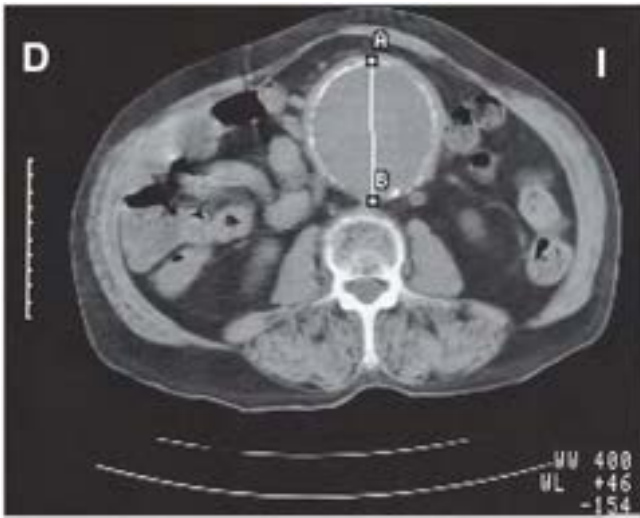


FIGURA 69-1. Aneurisma aórtico abdominal en tomografía computarizada. Este método de imagen de alta sensibilidad permite una medición precisa del tamaño (del punto A al punto B) y evidencia la pared engrosada del aneurisma. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Los aneurismas de la aorta torácica no suelen ser palpables, ni tan siquiera cuando son extensos. Como consecuencia, se reconocen a menudo en radiografías de tórax, en las que son diagnosticados a partir de una silueta mediastínica más amplia de lo normal, un botón aórtico de tamaño aumentado o una tráquea desplazada respecto de la línea media. La TC ofrece precisión en la detección y la medición de aneurismas torácicos, y permite el seguimiento de su diámetro con el tiempo. La ecocardiografía transtorácica, que en general permite visualizar la raíz aórtica y la aorta ascendente, resulta útil para la detección sistemática de pacientes con síndrome de Marfan (cap. 244), especialmente expuestos a riesgo de un tipo de aneurisma que afecta a esta porción concreta de la aorta.

TRATAMIENTO

Tto

La morbilidad y la mortalidad de los aneurismas aórticos se vinculan tanto a la rotura como a la reparación programada. Así pues, es esencial una estrategia de intervención acertada. La reparación quirúrgica abierta consiste en la inserción de una prótesis tubular sintética. Cuando los aneurismas afectan a ramas vasculares, como las arterias renal o mesentérica, los vasos han de ser reimplantados en la prótesis. De forma similar, cuando en la reparación de un aneurisma de la aorta torácica ascendente ha de reemplazarse la raíz aórtica dilatada, se debe proceder a reimplantar las arterias coronarias. Un enfoque alternativo a la reparación de aneurismas de la aorta abdominal y de ciertos aneurismas de la aorta torácica descendente es la colocación percutánea de una endoprótesis vascular expandible dentro del aneurisma.²

La rotura de un aneurisma aórtico de un paciente requiere reparación urgente, preferiblemente por método endovascular cuando sea posible.■ Ensayos aleatorizados llevados a cabo en pacientes con heridas penetrantes y hemorragia digestiva alta, y estudios observacionales de rotura de aneurisma aórtico abdominal, han planteado la cuestión de si una excesiva expansión de la volemia y las transfusiones antes del control de la hemorragia podrían incrementar la mortalidad.

Para pacientes con aneurisma aórtico asintomático menor de 5,5 cm de diámetro, la reparación programada, por método abierto o endovascular, no reduce la mortalidad global.■ El efecto beneficioso de la reparación programada de aneurismas aórticos abdominales más extensos ha quedado indirectamente demostrado en ensayos aleatorizados de cribado ecográfico, en los que reduce tanto la mortalidad total como la relacionada con aneurismas.■ La reparación endovascular programada registra una mortalidad postoperatoria menor que la reparación abierta (1,5 frente a 4%), pero el exceso de muertes tardías tras reparación endovascular da lugar a tasas de supervivencia similares al cabo de 3-5 años,■ y, en un ensayo, una tasa de mortalidad más alta a los 8 años después de la reparación.■ Los pacientes con aneurisma extenso y cuya situación médica no es adecuada para reparación abierta presentan una elevada tasa de rotura, pero es posible que una reparación endovascular no les beneficie, por la carga de enfermedades concomitantes que soportan.■ Los datos de ensayos aleatorizados son insuficientes para las mujeres, que presentan una tasa más alta de rotura y una tasa de mortalidad operatoria también más elevada.

Los aneurismas aórticos de pequeño tamaño deben monitorizarse periódicamente para detectar cualquier agrandamiento progresivo, que podría indicar necesidad de reparación quirúrgica. Aunque la ecografía es la modalidad de elección para el seguimiento de los aneurismas abdominales, la TC se utiliza para los aneurismas torácicos. Los intervalos de vigilancia se basan en la probabilidad de sobrepasar el umbral operatorio.

Para los aneurismas de la aorta abdominal, los intervalos de cribado propuestos son cada 3 años para aneurismas de 3 a 3,9 cm de diámetro, cada 2 años para 4-4,4 cm de diámetro y anualmente para diámetros comprendidos entre 4,5 y 5,4 cm. La reparación programada debe considerarse cuando el diámetro exceda los 5,5 cm. Cirujanos y hospitales con alto volumen de intervenciones arrojan mejores resultados de reparación programada.

Para aneurismas torácicos asintomáticos, la modalidad de abordaje es menos clara. Ningún ensayo aleatorizado ha abordado la cuestión de cuándo un aneurisma de aorta torácica debe ser reparado o de qué método es preferible, y los datos sobre la evolución natural del aneurisma son limitados. La reparación endovascular de aneurismas de la aorta torácica descendente sin rotura se asocia a menor tasa de mortalidad perioperatoria que la reparación abierta (5-6 frente a 7-12%), pero no mejora la tasa ajustada de supervivencia a 5 años.³ El diámetro aórtico normal es de 1,5 a 2 veces mayor, la tasa de mortalidad operatoria es entre 2 y 4 veces más alta para la aorta torácica, en comparación con la aorta abdominal, y el riesgo de rotura es bajo para aneurismas torácicos de diámetro inferior a 6 cm. Estas comparaciones indican que los umbrales de diámetro para la reparación programada probablemente deberían ser superiores a los 5,5 cm establecidos para los aneurismas aórticos abdominales. Una excepción pueden ser los pacientes con síndrome de Marfan, en los que el riesgo de disección o rotura es mayor y la mortalidad operatoria menor, quizá debido a que son más jóvenes. Los pacientes con síndrome de Marfan con un diámetro de aorta inferior a 5 cm presentan bajo riesgo, aunque los datos de la evolución natural para diámetros mayores son insuficientes. Ensayos aleatorizados llevados a cabo en casos de síndrome de Marfan (cap. 244), en su mayor parte un reducido número de pacientes con diámetro aórtico normal, apuntan que diversos fármacos (p. ej., losartán) podrían reducir el subsiguiente ensanchamiento de la raíz aórtica, pero aún no se ha demostrado que existan diferencias en cuanto a la progresión hacia aneurisma o pronóstico clínico.

En el caso raro de aneurisma de aorta micótico en pacientes que han sobrevivido a endocarditis bacteriana (cap. 67), las opciones son la cirugía a cielo abierto y el tratamiento endovascular.⁷ Sin embargo, las infecciones tardías, que a menudo son letales y pueden ser más frecuentes después del tratamiento endovascular, justifican el tratamiento antibiótico y el seguimiento a largo plazo.

PREVENCIÓN

Se recomienda ecografía, que es el método más seguro y práctico para detectar aneurismas de aorta abdominal de manera que la intervención temprana pueda prevenir la rotura, como cribado único en hombres de 65-75 años de edad, en especial si alguna vez han fumado.⁵ No se ha identificado tratamiento alguno que reduzca el aumento de tamaño de un aneurisma de la aorta abdominal, aunque dejar de fumar es importante, tanto para la prevención como para frenar la progresión. Por ejemplo, datos de Suecia y Finlandia hacen pensar que las reducciones del tabaquismo han disminuido la incidencia de aneurismas de aorta abdominal⁶ y pueden ser más importantes que el cribado para reducir la mortalidad global.

PRONÓSTICO

La mayoría de los aneurismas se expanden con el tiempo, y el riesgo de rotura aumenta al crecer su diámetro. Los aneurismas de la aorta abdominal con diámetros inferiores a 5,5 cm presentan un riesgo de rotura anual del 1% o inferior. Se desconocen las tasas de rotura en los buenos candidatos a intervención y con aneurismas más grandes, pero son del 10% al año o superiores en los malos candidatos a cirugía con aneurismas de la aorta abdominal de gran tamaño. Para los aneurismas de la aorta torácica, un estudio de base poblacional refirió un riesgo de rotura a 5 años del 0% para aneurismas de menos de 4 cm de diámetro, del 16% para aneurismas de 4 a 6 cm de diámetro y del 31% para aneurismas de más de 6 cm de diámetro.

La mortalidad global en pacientes con rotura de aneurisma aórtico sigue siendo de alrededor del 75%, lo cual incluye una tasa de mortalidad de alrededor del 35% incluso entre personas que pueden someterse a una intervención de urgencia.⁷ Se recomienda la vigilancia mediante pruebas de imagen durante toda la vida después de la reparación endovascular del aneurisma. Por otro lado, el pronóstico después de la reparación del aneurisma depende en gran medida de los factores de riesgo y las enfermedades concomitantes, más que del aneurisma en sí mismo.

La reparación endovascular del aneurisma de aorta abdominal se asocia con una ventaja sustancial de supervivencia temprana en comparación con la reparación a cielo abierto, pero esta ventaja disminuye de manera gradual con el tiempo, en parte debido al riesgo de rotura tardía.⁸ Datos observacionales indican que la supervivencia después de la reparación puede mejorar mediante tratamiento con estatinas, probablemente porque este reduce el riesgo de muerte por enfermedad arterial coronaria concurrente.

HEMATOMA INTRAMURAL Y DISECCIÓN AÓRTICAS

DEFINICIÓN

El hematoma intramural aórtico se desarrolla cuando el sangre se acumula en la media aórtica, por hemorragia de los vasos vasculares o por desgarro en la íntima. Se produce disección de la aorta cuando la media de la arteria se fisura longitudinalmente, formándose una falsa luz que comunica con la luz verdadera.

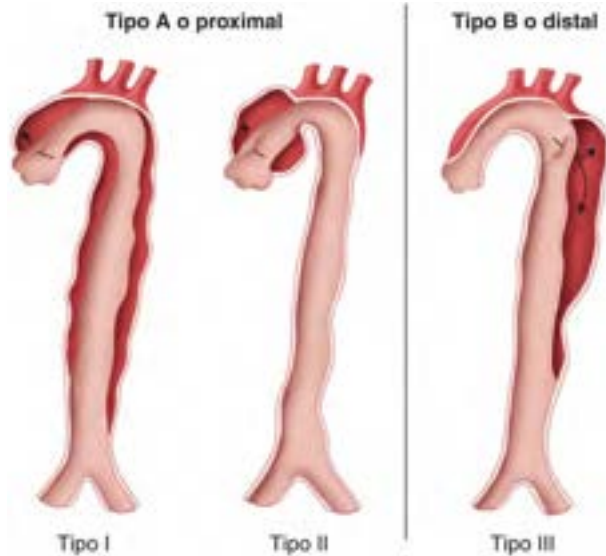


FIGURA 69-2. Sistemas de clasificación de la disección aórtica. (Tomado de Isselbacher EM. *Diseases of the aorta*. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1416.)

Alrededor de dos tercios de las disecciones aórticas se clasifican como tipo A (que afectan a la aorta ascendente) y el tercio restante se clasifica como tipo B (que no afectan a la aorta ascendente) (fig. 69-2). Hematomas y disecciones se clasifican como agudos si se han desarrollado en las 2 semanas anteriores y como crónicos a partir de ese momento. Los hematomas y las disecciones que son agudos y afectan a la aorta ascendente son más propensos a romperse y causar grave discapacidad o muerte.

Las disecciones aórticas causan unas 3.000 muertes al año en EE. UU. En pacientes sin síndrome de Marfan, el pico de incidencia de disección aórtica se produce en individuos de entre 60 y 80 años, y los hombres resultan afectados con una frecuencia 1,5 veces mayor que las mujeres. La hipertensión, especialmente la no controlada, es el factor de riesgo dominante, aunque los pacientes con válvula aórtica bicúspide también muestran mayor riesgo. Se sabe que algunos pacientes presentan aneurisma aórtico torácico preexistente. Las disecciones aórticas constituyen una complicación, aunque muy poco frecuente, en el periodo periparto en mujeres jóvenes (cap. 226). Las intervenciones de cateterismo intraaórtico y la cirugía cardíaca son causas yátrógenas de disección aórtica.

BIOPATOLOGÍA

El factor predisponente más frecuente de disección aórtica es la degeneración del colágeno y de la elastina en la media de la pared aórtica. La clásica degeneración quística de la media en pacientes con Marfan explica el riesgo particularmente elevado de disección aórtica a edad relativamente joven. Las mutaciones del factor de transcripción *FOXE3* también predisponen a aneurismas de aorta torácica y disecciones aórticas agudas, en apariencia porque reducen la capacidad de la aorta de tolerar las fuerzas biomecánicas de la sangre pulsátil. La disección yátrógena de la aorta con catéter es una complicación rara de procedimientos coronarios diagnósticos o intervencionistas.

Es característico que la disección aórtica espontánea comience cuando un desgarro en la íntima aórtica expone la capa media enferma a la presión sistémica de la sangre intraluminal, o cuando un vaso nutricional crea un hematoma intramural. Este hematoma puede mantenerse relativamente localizado o propagarse por la aorta longitudinalmente en extensión variable, romper la íntima y abrirse paso hasta la luz aórtica. Si se produce esta comunicación, el resultado de un hematoma inicialmente transmural no es distinto del resultado de una disección iniciada con desgarro de la íntima. En la disección, la media se fisura longitudinalmente en dos capas, y en consecuencia se genera una falsa luz llena de sangre que se propaga, en sentido generalmente distal, a veces retrógrado, dentro de la pared aórtica en longitud variable a partir del punto de desgarro de la íntima. La aorta abdominal rara vez sufre disección, salvo como extensión de una disección aórtica torácica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor, que es el síntoma inicial más frecuente, se registra en el 96% de los casos de hematoma intramural aórtico y de disección aórtica. Es intenso y se percibe habitualmente en el pecho o la espalda, aunque puede afectar al abdomen. Suele comenzar de forma repentina y es más intenso inicialmente. Se describe a menudo como agudo o desgarrante. Un hematoma aislado pocas veces causa síntomas distintos del dolor. Sin embargo, una disección puede provocar signos y síntomas relacionados con su propagación, como insuficiencia aórtica aguda, oclusión de la arteria coronaria derecha, hemopericardio, accidente cerebrovascular, isquemia mesentérica o neuropatía periférica isquémica. El síncope (cap. 56) se asocia a disección proximal y peor pronóstico.

La hipotensión verdadera, presente en más de un 25% de los pacientes, augura un mal pronóstico. La pseudohipotensión se produce cuando la presión arterial medida en la extremidad superior es falsamente baja porque la arteria subclavia está implicada en la disección. Los retrasos o déficits de pulso, que ayudan a identificar qué vasos sanguíneos están afectados por la disección, son evidentes en la exploración física en pacientes en los que la disección afecta a las arterias subclavia, carótida o femoral.

Más de un tercio de los pacientes con disección aórtica proximal desarrollan insuficiencia aguda de la válvula aórtica. En algunos casos de insuficiencia aórtica aguda, el soplo puede ser indetectable o desdeñable, hasta que la detección de un aumento de la presión diferencial conduce a exámenes más cuidadosos. Cuando la disección aórtica afecta a las arterias coronarias, especialmente a la derecha, se desarrollan isquemia miocárdica o infarto (cap. 64). La disección retrógrada también puede causar taponamiento y hemopericardio agudo e incluso mortal (cap. 62). La afectación del flujo en las arterias braquiocefálicas puede producir accidente cerebrovascular (cap. 379) o coma, mientras que la afectación de las arterias vertebrales puede causar paraplejía. Cuando la disección se extiende a la aorta abdominal, la alteración del flujo hacia una o ambas arterias renales puede dar lugar a insuficiencia renal aguda (cap. 112). La isquemia mesentérica o el infarto (cap. 134) se manifiestan con dolor abdominal y diarrea hemorrágica. La disección distal a la bifurcación aórtica afecta a una o ambas arterias ilíacas primitivas y llega a ocluir las, dando lugar a déficit de pulso femoral e isquemia de las extremidades inferiores (cap. 71).

DIAGNÓSTICO

Se puede sospechar una disección aórtica por los datos de la anamnesis o cuando se observe déficit de pulso en la exploración física. No obstante, una silueta mediastínica aumentada en la radiografía de tórax de un paciente evaluado por dolor torácico (cap. 45) y posible isquemia miocárdica puede despertar preocupación, aun cuando el ensanchamiento del mediastino se registre solo en dos tercios de los pacientes en los que finalmente se diagnostica disección. Si se halla afectada la aorta torácica descendente, se suele observar derrame pleural izquierdo, en ocasiones por sangre evidente, pero a menudo por un pequeño exudado procedente de la pared aórtica inflamada. Los hallazgos electrocardiográficos en la disección aórtica son inespecíficos. Las pruebas sanguíneas no son de gran ayuda, aunque la disección aórtica aguda es improbable si las concentraciones plasmáticas de dímero D son inferiores a 500 ng/ml.

Cuando la sospecha clínica de disección aórtica es alta, se debe confirmar o descartar con urgencia el diagnóstico mediante un estudio de imagen (fig. 69-3). La ecocardiografía transesofágica (fig. 69-4) es el método más rápido y ofrece detalles suficientes para proceder directamente a la intervención quirúrgica. La TC (fig. 69-5) ofrece información complementaria. La resonancia magnética (RM) proporciona incluso mayor detalle anatómico, aunque no es fácil obtener tales imágenes de manera urgente y, a veces, es difícil prestar atención aguda en la sala de RM. En imágenes transversales, el hematoma intramural aislado se muestra como un engrosamiento semilunar en torno a la pared aórtica, en lugar de como una luz verdadera y una luz falsa separadas por un colgajo de íntima.

TRATAMIENTO

Tto

Siempre que se sospeche de hematoma intramural o disección, se debe instaurar el tratamiento de inmediato, incluso cuando se solicitan estudios de imagen, en lugar de esperar a confirmar diagnóstico.¹⁰ Los objetivos del tratamiento médico inicial –detener la progresión y reducir el riesgo de rotura– deben ser los mismos para un hematoma aislado y para una disección verdadera, por el riesgo de propagación del hematoma.

A pesar de no disponer de ensayos aleatorizados, las directrices actuales recomiendan tratamiento médico urgente orientado a reducir la presión arterial, generalmente por debajo de 120 mmHg, y la frecuencia cardíaca, en general por debajo de 60 latidos/min, al tiempo que se mantiene la perfusión del cerebro, el corazón, los riñones y cualquier otro órgano cuya irrigación arterial pueda resultar afectada por la disección.¹¹

Para la disección de tipo A aguda se recomienda la reparación quirúrgica urgente, orientada a reducir el riesgo de complicaciones potencialmente mortales, como rotura, taponamiento cardíaco, insuficiencia aórtica grave o accidente cerebrovascular. Cuando los pacientes sufren hipotensión importante, debe descartarse la pseudohipotensión. La hipotensión verdadera puede tener su causa en un infarto agudo de miocardio (cap. 64), por afectación de la arteria coronaria derecha o por hemipericardio y taponamiento cardíaco (cap. 68) como consecuencia de la rotura de la disección hacia el pericardio. Los pacientes con taponamiento han de ser tratados mediante expansión de la volemia y sometidos a intervención quirúrgica lo antes posible, porque la probabilidad de muerte temprana es extremadamente alta; debe llevarse a cabo una pericardiocentesis solo como último recurso, pues puede precipitar el colapso hemodinámico y la muerte. Comparativamente, los pacientes con disección de tipo A crónica a menudo son tratados con fármacos, porque han sobrevivido ya al periodo temprano de alta mortalidad asociado a la disección proximal aguda.

Los pacientes con disección de tipo B aguda corren un riesgo mucho menor de complicaciones potencialmente mortales y suelen recibir tratamiento médico,¹² porque en pequeños ensayos aleatorizados de disección de

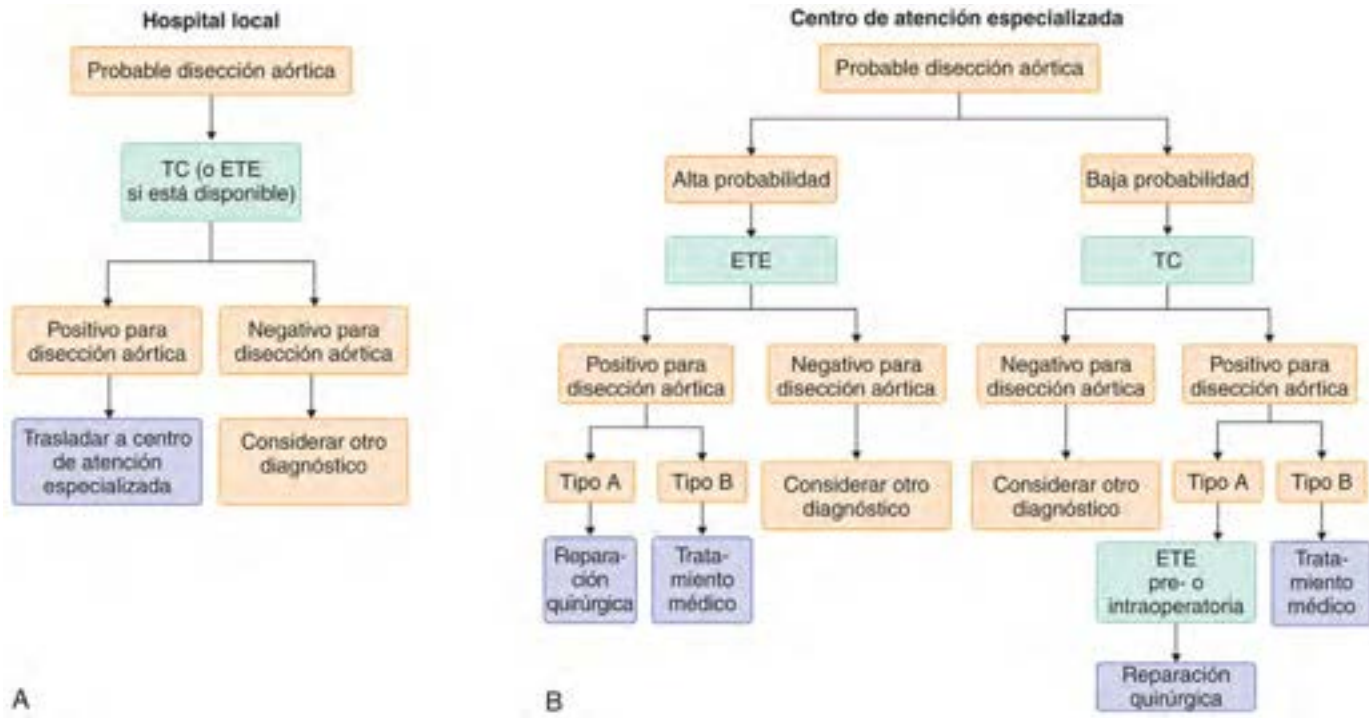


FIGURA 69-3. Algoritmos de evaluación ante una sospecha de disección aórtica aguda. **A.** Este abordaje se utiliza en muchos hospitales locales en los que no se realiza cirugía cardíaca. **B.** Este abordaje se utiliza en numerosos centros de atención especializada capacitados para realizar ecocardiografía transesofágica (ETE) y cirugía cardíaca. TC, tomografía computarizada. (Por cortesía de Eric M. Isselbacher, MD.)

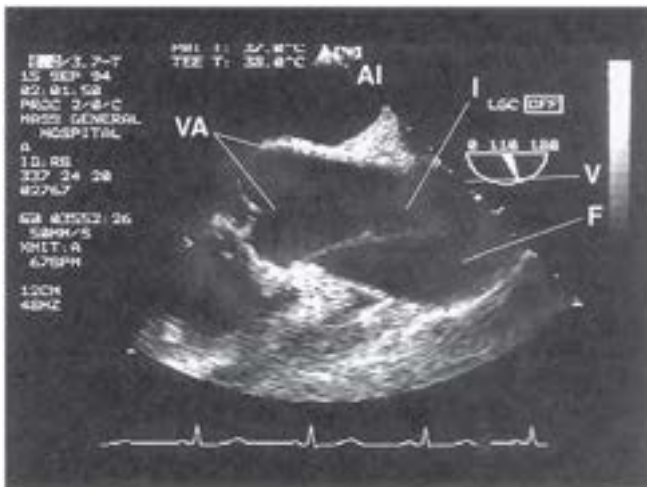


FIGURA 69-4. Ecocardiografía transesofágica de la aorta ascendente en el eje mayor en un paciente con disección aórtica de tipo A. La válvula aórtica (VA) queda a la izquierda y la aorta ascendente se extiende a la derecha. Dentro de la aorta se encuentra el colgajo de la íntima (I) que se origina a la altura de la unión sinotubular. La luz verdadera (V) y la luz falsa (F) están separadas por el colgajo de la íntima. AI, aurícula izquierda. (Tomado de Isselbacher EM. Diseases of the aorta. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1423.)



FIGURA 69-5. Disección aórtica. Imagen de tomografía computarizada de tórax realizada con contraste a la altura de la arteria pulmonar en la que se observa un colgajo de la íntima (I) que separa las dos luces de la aorta torácica ascendente (A) y descendente (D) en una disección aórtica de tipo A. (Por cortesía de Eric M. Isselbacher, MD.)

tipo B¹ la reparación endovascular sistemática añadida al tratamiento médico no mejoró la supervivencia. Sin embargo, si una disección de tipo B se asocia con una complicación grave, como isquemia de órganos periféricos, está indicada la intervención, y se prefieren cada vez más las técnicas endovasculares antes que la cirugía a cielo abierto.

En el hematoma intramural aislado, la probabilidad de disección progresiva u otras complicaciones es menor que en pacientes con disección inicial, particularmente si el hematoma es pequeño y las dimensiones aórticas son normales. En un estudio en pacientes de Asia Oriental, la mayoría de los hematomas intramurales remitieron y la cirugía no fue en general necesaria. En un estudio realizado en occidente, un 10% estimado de los hematomas remitieron de modo espontáneo, y entre un 25 y un 50% evolucionaron durante el período de seguimiento. Los hematomas en la aorta ascendente suponen el riesgo más alto y a menudo se recomienda la cirugía. En hematomas transmurales distales, el tratamiento suele ser igual que para la disección distal, reservándose la cirugía para la enfermedad progresiva (fig. 69-6).

La disección aórtica yatrógena durante un procedimiento coronario diagnóstico o intervencionista conlleva un excelente pronóstico a corto y largo plazo con tratamiento conservador, que comprende el implante de una endoprótesis cuando está afectada una arteria coronaria como punto de entrada. Antes del alta, los pacientes bajo tratamiento médico deben comenzar por una pauta que controle la hipertensión y reduzca la contractilidad ventricular. Las recomendaciones hacen hincapié en los β -bloqueantes (p. ej., metoprolol, de 25 a 200 mg dos veces al día) como los fármacos de elección en este marco, aunque un segundo (p. ej., lisinopril, de 5 a 40 mg/día) o un tercer agente (amlodipino, de 2,5 a 10 mg/día, o hidroclorotiacida, de 12,5 a 50 mg/día) suelen ser necesarios para alcanzar el objetivo de presión arterial sistólica inferior a 120 mmHg (cap. 70), si bien se dispone de pocos datos que avalen objetivos de tratamiento distintos de los empleados en la población general.

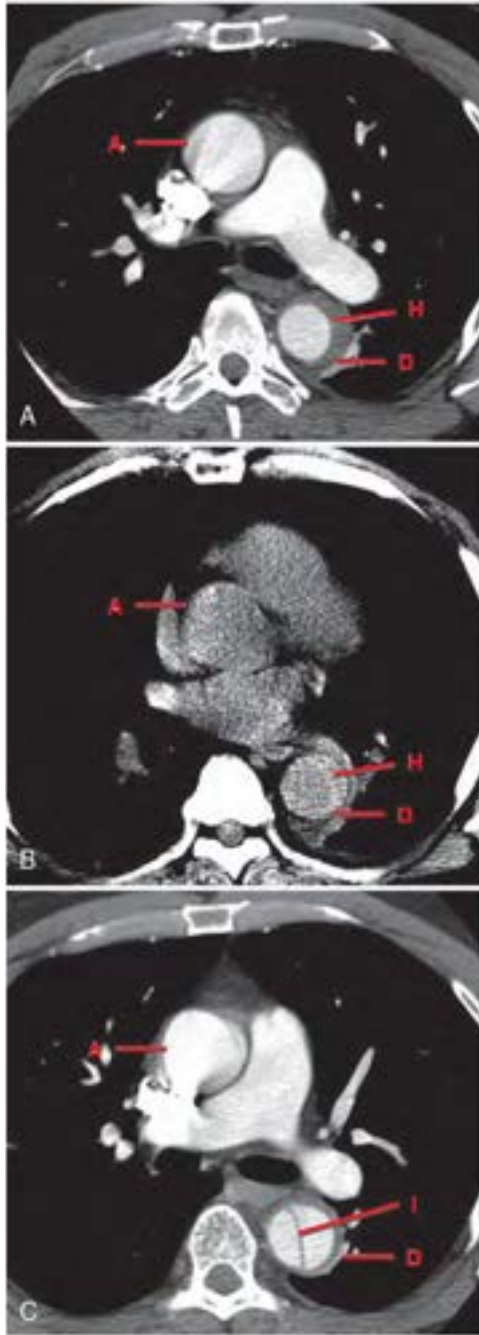


FIGURA 69-6. Hematoma aórtico intramural. A. Tomografía computarizada (TC) de tórax realizada con contraste a la altura de la arteria pulmonar que pone de manifiesto la existencia de un hematoma (H) intramural en la aorta torácica descendente (D). El hematoma aparece como un engrosamiento semilunar de la pared aórtica no realzado por el contraste dentro de la luz aórtica. La aorta torácica ascendente (A) no está afectada. B. Imagen de TC no realzada con contraste en la que el hematoma intramural se muestra como un engrosamiento semilunar brillante de la pared aórtica, debido a que la densidad del hematoma es mayor que la de la sangre en la luz aórtica. C. Imagen de TC realizada con contraste y tomada como control 1 semana más tarde: el hematoma intramural ha evolucionado a disección aórtica clásica, con colgajo de la íntima (I) y contraste evidente dentro de una falsa luz. (Por cortesía de Eric M. Isselbacher, MD.)

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad aguda por disección de tipo A no tratada es de alrededor del 1% por hora y la mayoría de las muertes por cualquiera de los tipos se produce en un plazo de 7 días desde el inicio de los síntomas. Los pacientes corren el mayor riesgo de complicaciones durante los primeros 2 años, aunque, en general, los que sobreviven a la hospitalización inicial evolucionan bien, independientemente de que hayan recibido tratamiento médico o quirúrgico. El control continuo de la presión arterial puede reducir el riesgo a largo plazo de complicaciones como insuficiencia aórtica, disección recurrente, formación de aneurisma y rotura de aneurisma. Se produce cierta expansión aórtica progresiva sin síntomas, de modo que los pacientes sometidos a tratamiento médico han de ser atentamente observados mediante obtención de imágenes aórticas

seriadas a intervalos de 6 meses durante los primeros 2 años y anualmente después, siempre que su anatomía sea estable.

ARTERITIS DE TAKAYASU

La arteritis de Takayasu es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida. La mediana de edad inicial es de 29 años y es 8 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Se registra en Asia y África con mayor frecuencia que en Europa y Norteamérica. El estadio temprano se caracteriza por inflamación activa de la aorta y sus ramas. La enfermedad a menudo progresa a un ritmo variable hasta un estadio esclerótico con hiperplasia de la íntima, degeneración de la media y cambios obliterantes. La mayoría de las lesiones arteriales son estenosantes, aunque también pueden producirse aneurismas.

La arteritis de Takayasu afecta a la aorta y a sus ramas, y en ocasiones también a la arteria pulmonar. La enfermedad tiende a ser más pronunciada en los puntos de ramificación de la aorta, especialmente en correspondencia con el cayado aórtico, los vasos braquiocéfálicos y la aorta abdominal. La arteritis de Takayasu es difusa o zonal y las áreas afectadas pueden encontrarse separadas por segmentos de aorta normal de longitud variable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes desarrollan inicialmente síntomas inflamatorios sistémicos, entre ellos fatiga, cefalea, fiebre, sudores nocturnos, artralgia y pérdida de peso.¹³ Sin embargo, en el momento del diagnóstico, el 90% de los pacientes presentan síntomas de insuficiencia vascular, con característica claudicación de las extremidades superiores y, en ocasiones, de las inferiores.

La exploración física suele poner de manifiesto ausencia de pulso y disminución de la presión arterial en las extremidades superiores, circunstancia por la que a veces la enfermedad de Takayasu se denomina *enfermedad sin pulso*. Es posible escuchar soplos sobre las arterias afectadas. Más del 50% de los pacientes presentan hipertensión importante por afectación de la arteria renal, si bien puede resultar difícil diagnosticar la hipertensión en una exploración sistemática, por la disminución de los pulsos. La afectación de la aorta proximal causa insuficiencia de la válvula aórtica. La afectación de los agujeros de las arterias coronarias puede provocar angina de pecho o infarto de miocardio, y los pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca debida a infarto de miocardio, hipertensión o insuficiencia aórtica. La implicación de la arteria carótida induce isquemia cerebral o accidente cerebrovascular. Como consecuencia de la afectación de la circulación mesentérica puede producirse angina abdominal.

Las anomalías analíticas durante la fase aguda comprenden elevación de la concentración de proteína C reactiva (PCR) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG), anemia, ligera leucocitosis y alta concentración de inmunoglobulinas. El diagnóstico se establece mejor mediante aortografía, angiografía por TC o angiografía por RM, que revelan estenosis de la aorta y estenosis u oclusión de sus ramas vasculares, a menudo con dilatación postestenótica o aneurismas asociados.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los corticosteroides (p. ej., prednisona, 60-100 mg/día, administrada a menudo de forma continuada durante meses y en disminución solo cuando los síntomas o la evidencia de inflamación remite) constituyen el tratamiento principal para el estadio inflamatorio agudo y son eficaces para mejorar los síntomas generales, reducir la VSG y frenar la progresión de la enfermedad. Otros medicamentos inmunodepresores que se utilizan cuando el tratamiento con corticosteroides solo es ineficaz comprenden el anticuerpo contra el receptor de interleucina 6 tocilizumab (162 mg/semana por vía subcutánea)¹⁴ y el metotrexato (15-25 mg/semana). No se sabe si el tratamiento médico reduce el riesgo de complicaciones mayores o si prolonga la vida.

La angioplastia percutánea con balón dilata eficazmente las lesiones estenosadas cortas de la aorta y sus ramas arteriales, aunque es frecuente la reestenosis. Puede ser necesaria la cirugía para derivar o reconstruir segmentos clave, como las arterias coronaria, carótida o renal, o para tratar la insuficiencia aórtica. Lo ideal es no realizar la intervención quirúrgica durante la fase inflamatoria.

Alrededor del 50% de los pacientes presentarán una recaída en los primeros 10 años después del diagnóstico.¹⁵ La tasa global aproximada de supervivencia a 15 años en pacientes diagnosticados de arteritis de Takayasu es del 85%, del 65% en pacientes con complicaciones importantes y del 95% en pacientes sin tales complicaciones. La mayoría de las muertes se deben a accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

La arteritis de células gigantes (cap. 255) suele afectar a las arterias de tamaño mediano, aunque en el 15% de los casos afecta a la aorta y a ramas del cayado aórtico.^{16,17} El estrechamiento aórtico es infrecuente, pero el debilitamiento de la pared de la aorta ascendente puede inducir aneurismas localizados de la aorta torácica e insuficiencia secundaria de la válvula aórtica. Si se estrechan las ramas del cayado aórtico, los síntomas son similares a los observados en la arteritis de Takayasu. Las lesiones arterio-gráficas de la aorta y sus ramas principales son similares, en general, a las de la arteritis

de Takayasu, lo cual indica que esta última y la de células gigantes pueden conformar el espectro de una misma enfermedad. La arteritis de células gigantes se asocia a un mayor riesgo de episodios ateroscleróticos, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

La edad media de inicio es de 67 años. Los síntomas son cefaleas, trastornos visuales, polimialgia reumática, claudicación mandibular y fiebre (cap. 255). La VSG alta es un hallazgo universal, la concentración sérica de PCR es elevada, y la anemia, frecuente. Dado que a menudo se ve implicada la arteria temporal, el diagnóstico suele establecerse mediante biopsia de dicha arteria, que incluye biopsia contralateral si la primera resulta negativa. En pacientes con síntomas visuales, la programación de biopsia de la arteria temporal no debe retrasar el tratamiento, por riesgo de ceguera súbita y porque las muestras de biopsia siguen teniendo valor diagnóstico semanas después del inicio del tratamiento. El abordaje consiste en dosis altas de corticosteroides (p. ej., prednisona, 60-100 mg/día, a menudo durante meses, para reducir gradualmente la dosis solo cuando los síntomas o la evidencia de inflamación remiten), pues la enfermedad suele responder a este planteamiento. El tocilizumab (162 mg por vía subcutánea en semanas alternas) determina un beneficio sustancial para inducir y mantener una remisión sin corticosteroides. El agregado de abatacept (10 mg/kg los días 1, 15 y 29, y la semana 8) a prednisona puede reducir el riesgo de recaída. Una dosis pulsada i.v. inicial de corticoesteroide o metotrexato no implica beneficio adicional.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. IMPROVE Trial Investigators. Comparative clinical effectiveness and cost effectiveness of endovascular strategy v open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm: three year results of the IMPROVE randomised trial. *BMJ*. 2017;359:1-10.
- A2. Filardo G, Powell JT, Martinez MA, et al. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2. CD001835.
- A3. Takagi H, Ando T, Umemoto T. Abdominal aortic aneurysm screening reduces all-cause mortality. *Angiology*. 2018;69:205-211.
- A4. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, et al. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2012;367:1988-1997.
- A5. Powell JT, Sweeting MJ, Ulug P, et al. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm OVER 5 years. *Br J Surg*. 2017;104:166-178.
- A6. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:2366-2374.
- A7. Sweeting MJ, Patel R, Powell JT, et al. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair: very long-term follow-up in the EVAR-2 randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2017;266:713-719.
- A8. Brunkwall J, Kasprzak P, Verhoeven E, et al. Endovascular repair of acute uncomplicated aortic type B dissection promotes aortic remodelling: 1 year results of the ADSORB trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48:285-291.
- A9. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317-328.
- A10. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4lg) for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:837-845.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

70

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

RONALD G. VICTOR

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La hipertensión ha sido definida tradicionalmente como una presión arterial en consulta de 140/90 mmHg o superior, pero directrices recientes de EE. UU. han cambiado la definición a 130/80¹ basándose en niveles de presión arterial para los cuales los beneficios del tratamiento farmacológico parecen pesar más que los riesgos. Esta nueva definición está respaldada por datos epidemiológicos que muestran relaciones continuas positivas entre los riesgos de enfermedad arterial coronaria y muertes por ictus con presión arterial en la consulta con valores inferiores de hasta 100-110/75 mmHg, así como nueva

información que muestra beneficios adicionales del descenso intensivo de la presión arterial sistólica a 120 mmHg en ciertos grupos de pacientes de alto riesgo. Además, cada vez más evidencia parece indicar que valores de presión arterial automatizada en la consulta, domiciliarios, y especialmente la monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 h, son superiores a las lecturas de presión arterial manuales en la consulta para establecer el diagnóstico de hipertensión y para guiar el tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

La hipertensión arterial afecta a alrededor del 30% de la población mundial adulta (80 millones de adultos en EE. UU. y 1.400 millones de personas en el mundo). Es la principal causa de muerte en el mundo y la causa más común de visita a la consulta ambulatoria de un médico.

La hipertensión también es un factor de riesgo tratable para ictus (caps. 378, 379 y 380), infarto de miocardio (caps. 63 y 64), insuficiencia cardíaca (caps. 52 y 53), enfermedad vascular periférica (cap. 71), disección aórtica (cap. 69), fibrilación auricular (cap. 58), enfermedad renal terminal (cap. 121) y demencia (cap. 374). Entre 2000 y 2015, la carga de hipertensión aumentó marcadamente –especialmente en países de bajos ingresos en África, Asia y Europa del Este–, en gran medida debido a una población envejecida.² La mayor discapacidad relacionada con la hipertensión es por cardiopatía isquémica, seguida de ictus hemorrágico e isquémico. Alrededor del 60% de esta discapacidad ocurre en individuos con presión arterial sistólica en la consulta de 140 mmHg o superior, y el otro 40% ocurre en individuos con presión arterial sistólica en la consulta de entre 115 y 139 mmHg.

Debido a demoras en el diagnóstico, frecuente falta de tratamiento y mala adherencia a los medicamentos, la presión arterial permanece en 140/90 mmHg o más en la mitad de los individuos afectados en EE. UU. El coste anual resultante para el sistema de salud de EE. UU. excede los 48.000 millones de dólares, y se proyecta un incremento a 274.000 millones para 2030.

Envejecimiento y presión de pulso

Tanto la presión arterial sistólica como la diastólica son importantes. En sociedades industrializadas, la presión arterial sistólica aumenta progresivamente con la edad; si los individuos viviesen lo suficiente, casi todos (> 90%) desarrollarían hipertensión (fig. 70-1). Este aumento dependiente de la edad en la presión arterial, especialmente la presión arterial sistólica, no es, sin embargo, una parte esencial de la biología humana. En países menos desarrollados, donde el consumo de sal y calorías es bajo, la presión arterial es más baja y no aumenta tanto con la edad. En países más desarrollados, la presión arterial diastólica aumenta hasta los 50 años y disminuye de allí en adelante, y produce, por lo tanto, un aumento progresivo en la presión del pulso (presión sistólica menos presión diastólica) (e-fig. 70-1).

Diferentes problemas hemodinámicos subyacen a la hipertensión en personas de mediana edad y ancianos. Los pacientes que desarrollan hipertensión antes de los 50 años típicamente presentan *hipertensión sistólica y diastólica combinada*: presión arterial sistólica de 140 mmHg o superior y presión arterial diastólica de 90 mmHg o superior. El principal problema hemodinámico es vasoconstricción a nivel de las arteriolas de resistencia. En contraste, la mayoría de los pacientes que desarrollan hipertensión después de los 50 años presentan *hipertensión sistólica aislada*: presión arterial sistólica de 140 mmHg o superior, pero presión arterial diastólica por debajo de 90 mmHg. En la hipertensión sistólica aislada, el principal problema hemodinámico es la distensibilidad disminuida de las arterias de gran calibre. La elastina es reemplazada por colágeno en la lámina elástica de la aorta, un proceso que se acelera tanto por envejecimiento como por hipertensión. Cuando la velocidad de la onda de pulso se incrementa lo suficiente, el retorno rápido de la onda de pulso arterial desde la periferia aumenta la presión arterial sistólica. El aumento de la carga sistólica en el ventrículo izquierdo incrementa la demanda miocárdica de oxígeno.

Sexo y raza/etnia

Antes de los 50 años, la hipertensión es menos común en las mujeres que en los hombres, lo que sugiere un efecto protector de los estrógenos. Después de la menopausia, la hipertensión es más común en las mujeres que en los hombres.

Actualmente, alrededor del 40% de los adultos de raza negra no hispanos en EE. UU. padecen hipertensión, comparado con alrededor de 30% de los adultos blancos no hispanos, el 25% de los adultos asiáticos y 25% de los adultos hispanos. Los afroamericanos también tienen una aparición más precoz y más grave de hipertensión, y padecen mayor daño de órgano diana, lo que lleva a un exceso de discapacidad y muerte prematura. En el Bogalusa Heart Study, los niños afroamericanos ya presentaban presiones arteriales más altas que los niños blancos en la escuela primaria. La hipertensión y sus complicaciones son aún más prevalentes en los países europeos predominantemente blancos que entre los afroamericanos, pero son mucho menos prevalentes que entre los africanos (e-fig. 70-2). Además, la prevalencia de hipertensión no varía entre los adultos hispanos de raza negra y los hispanos no negros en Cuba. Estos datos internacionales resaltan la importancia de los determinantes ambientales y sociales de presión arterial, específicamente, y salud, en general (cap. 4).

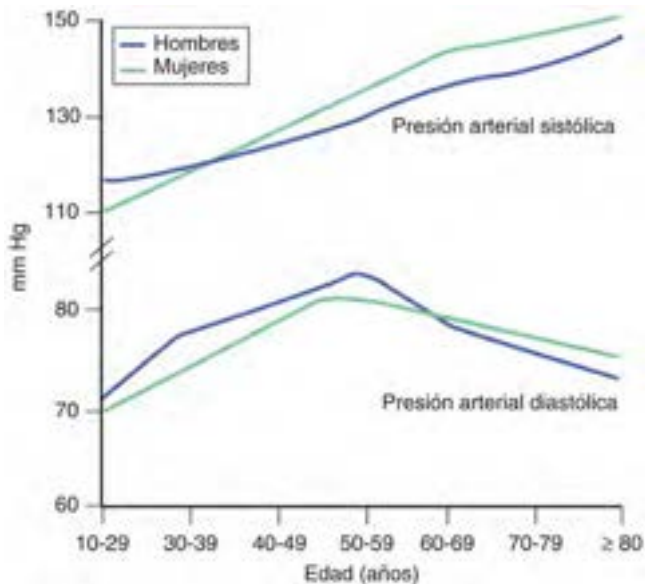


FIGURA 70-1. Envejecimiento y presión arterial. Cambios dependientes de la edad en la presión arterial sistólica y diastólica en EE. UU. (Tomado de Burt V, Whelton P, Rocella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the U.S. adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25:305-313.)

BIOPATOLOGÍA

En el 90-95% de los pacientes hipertensos no puede identificarse una única causa reversible, de ahí el término *hipertensión primaria*. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con hipertensión primaria, hay costumbres fácilmente identificables –consumo excesivo de sal, calorías o alcohol– que contribuyen a la presión arterial elevada. En el 5-10% restantes, puede identificarse un mecanismo más discreto, y la patología se llama *hipertensión secundaria o identificable*. A nivel órgano-sistema, la hipertensión resulta del aumento de la función de las vías que promueven la vasoconstricción y la retención renal de sodio o una pérdida de función de vías que promueven la vasodilatación y la excreción renal de sodio. Están involucrados mecanismos neurales, hormonales, renales y vasculares, de ahí la ventaja de los regímenes de tratamiento con múltiples fármacos.

Conductas determinantes de la variación en la presión arterial humana

Las conductas determinantes más importantes de la presión arterial están relacionadas con el consumo en la dieta de calorías y sal. En todas las poblaciones, la prevalencia de hipertensión se incrementa linealmente junto con el índice de masa corporal. Con la epidemia de obesidad, cada vez se presta más atención al *síndrome metabólico* (cap. 216): el frecuente agrupamiento de hipertensión con adiposidad abdominal, resistencia a la insulina con intolerancia a la glucosa, y un patrón de dislipidemia que consiste típicamente en elevación de los valores plasmáticos de triglicéridos y disminución de las lipoproteínas de alta densidad. Los mecanismos subyacentes por los cuales el aumento de peso lleva a hipertensión se entienden de manera incompleta, pero existe evidencia convincente de un volumen plasmático expandido más hiperactividad simpática. Se piensa que la hiperactividad simpática es un intento compensatorio para quemar grasa, pero a expensas de vasoconstricción periférica, retención renal de sal y agua, e hipertensión. Las personas obesas a menudo presentan apnea obstructiva del sueño, la cual puede contribuir a la hipertensión nocturna al causar despertares frecuentes del sueño y activación simpática resultante (cap. 377).

La ingesta de sodio con la dieta es otra conducta determinante clave de la hipertensión humana. En el ensayo INTERSALT en 52 localizaciones alrededor del mundo, el riesgo de desarrollar hipertensión durante tres décadas de la vida adulta estuvo linealmente y estrechamente relacionado con la ingesta de sodio con la dieta. La variabilidad interindividual de la presión arterial en respuesta a cargas de sodio en la dieta y restricciones de sodio indica un importante componente genético.

Determinantes genéticos de la variación de la presión arterial humana

La concordancia de presión arterial es mayor dentro de la familia que en individuos no relacionados, mayor entre gemelos monocigotos que entre gemelos dicigotos, y mayor entre hermanos biológicos que entre hermanos adoptivos que viven en los mismos hogares. Hasta un 70% de la agregación familiar de presión arterial se atribuye a genes compartidos más que a un ambiente compartido.

TABLA 70-1 DEFINICIONES DE HIPERTENSIÓN SEGÚN LOS VALORES DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA CONSULTA Y FUERA DE LA CONSULTA

CATEGORÍA	SISTÓLICA (mmHg)		DIASTÓLICA (mmHg)
Presión arterial convencional en la consulta	≥ 140	y/o	≥ 90
Presión arterial en la consulta automatizada en ausencia de personal médico	≥ 135	y/o	≥ 85
Presión arterial domiciliaria	≥ 135	y/o	≥ 85
Monitorización ambulatoria de la presión arterial			
• Diurna (o en estado de vigilia)	≥ 135	y/o	≥ 85
• Nocturna (o durante el sueño)	≥ 120	y/o	≥ 70
• 24 h	≥ 130	y/o	≥ 80

Modificado de Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32:1359-1366. Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults—2016. *Med J Aust*. 2016;205:85-89.

La compleja regulación de la presión arterial ha frustrado la disección genética de la hipertensión primaria humana, con estudios de asociación de genoma amplio que sugieren múltiples alelos de riesgo, cada uno con efectos muy pequeños. Mutaciones en 20 genes del manejo de la sal causan síndromes muy raros de hipotensión grave de aparición precoz (síndrome pierde sal) o hipertensión (todos heredados como rasgos mendelianos). La relevancia clínica de estas mutaciones en la hipertensión primaria común ha sido limitada, aunque están presentes mutaciones heterocigotas en genes que subyacen a los síndromes pierde sal pediátricos (Bartter y Gitelman; cap. 119) en el 1-2% de la población general adulta y confieren resistencia frente a la hipertensión primaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La naturaleza asintomática de la hipertensión y la variabilidad inherente de la presión arterial retrasan el diagnóstico de hipertensión. La hipertensión se considera comúnmente como un «asesino silente», y puede ser asintomática, no detectada y no tratada, mientras que daña silenciosamente los vasos sanguíneos, el corazón, el cerebro y los riñones.

Las principales manifestaciones clínicas están relacionadas con daño de órganos diana, especialmente cardiopatía isquémica (caps. 62, 63 y 64), insuficiencia cardíaca (caps. 52 y 53) e ictus (caps. 379 y 380). El daño renal (cap. 116) se sospecha comúnmente en un principio por una elevación asintomática en los niveles de creatinina plasmática (cap. 106). Raramente en países industrializados, pero más comúnmente en países en desarrollo, un paciente previamente no diagnosticado puede presentarse con una emergencia hipertensiva –presión arterial típicamente de 220/130 o más con signos y síntomas cardíacos o neurológicos agudos– (v. más adelante).

DIAGNÓSTICO

Evaluación inicial para la hipertensión

La evaluación inicial para la hipertensión debe alcanzar tres objetivos: medición precisa de la presión arterial, valoración del riesgo global de enfermedad cardiovascular del paciente y detección de formas secundarias de hipertensión (p. ej., identificables y potencialmente curables).

Objetivo 1: medición precisa de la presión arterial

Existen cuatro opciones disponibles para la medición fidedigna de la presión arterial (tabla 70-1).

Presión arterial auscultatoria convencional en la consulta

La medición auscultatoria de la presión arterial por personal médico es el abordaje convencional –y menos preciso– para el diagnóstico de hipertensión. El diagnóstico debe realizarse con el promedio de dos o más lecturas obtenidas en dos o más visitas a la consulta. La presión arterial debe medirse al menos dos veces después de 5 min de descanso, con el paciente sentado en una silla, la espalda recostada y el brazo desnudo a la altura del corazón. Debe utilizarse un manguito de tamaño grande para adultos para medir la presión en adultos con sobrepeso, debido a que el manguito de tamaño estándar puede elevar las lecturas de manera espuria. Deben evitarse el tabaco y la cafeína durante más de 30 min. La presión arterial debe medirse en ambos brazos y después de 5 min de estar de pie, esta última para descartar hipotensión ortostática, especialmente en personas mayores y en pacientes con diabetes u otras patologías (p. ej., enfermedad de Parkinson) que predisponen a insuficiencia autónoma (cap. 390). Desafortunadamente, las lecturas convencionales en la consulta a menudo no suelen ser precisas debido a errores de mediciones, el pequeño número de lecturas, la reacción a la bata blanca (alerta), estresantes hallados en la vida diaria y la incapacidad de diagnosticar hipertensión nocturna.

Presión arterial automatizada en la consulta

La presión arterial automatizada en la consulta puede medirse utilizando un monitor oscilométrico que obtiene tres lecturas en intervalos de 1 min después de que el paciente no esté siendo atendido por personal médico y sin acompañamiento por miembros de su familia en la sala de exploración durante 5 min. Se hace el diagnóstico de hipertensión cuando la medición es de 135/85 mmHg o superior. La presión arterial automatizada en la consulta reduce, pero no elimina, la reacción de bata blanca.

Monitorización domiciliaria de la presión arterial

La presión arterial en la consulta, medida ya sea por personal médico o por un monitor automatizado, puede tanto subestimar como sobrestimar la presión arterial de una persona como medida en su casa. La monitorización domiciliaria de la presión arterial mejora la adherencia al tratamiento al involucrar a los pacientes en su propia atención médica. Se les debe enseñar a los pacientes a realizar la monitorización domiciliaria de la siguiente manera; reposar tranquilamente durante 5 min en posición sentada con la espalda apoyada y el brazo apoyado en una mesa a la altura del corazón; y obtener tres lecturas por la mañana y tres lecturas por la tarde durante al menos 4 días consecutivos. Las lecturas del primer día deberían descartarse por estar falsamente elevadas, y el resto de las lecturas deben promediarse para la toma de decisiones clínicas. Se hace el diagnóstico de hipertensión por presión arterial domiciliaria promedio de 135/85 mmHg o superior. Deben controlarse la precisión y el tamaño del manguito de cada monitor en la consulta. Desafortunadamente, algunos pacientes se obsesionan respecto a la monitorización de su presión arterial en casa y pueden necesitar que se les aconseje detenerse por completo.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial

La monitorización ambulatoria es el patrón oro: aporta mediciones automatizadas de la presión arterial durante un período de 24 o 48 h mientras los pacientes realizan sus actividades habituales, incluso durmiendo (e-fig. 70-3). La monitorización ambulatoria predice IM fatales y no fatales e ictus mejor que las mediciones estándar en la consulta. Las directrices de consenso actuales definen la hipertensión fuera de la consulta como: promedio de presión arterial diurna de 135/85 mmHg o superior, o presión arterial nocturna de 120/70 mmHg o superior, o presión arterial de 24 h de 130/80 mmHg o superior (v. tabla 70-1). Los valores óptimos son: durante el día, menor de 130/80; durante la noche, menor de 110/65, y en 24 h, menor de 125/75. La monitorización ambulatoria previene tanto el exceso como el infratratamiento de la presión arterial.

Hipertensión de bata blanca y enmascarada

Los pacientes con presiones arteriales elevadas en la consulta pueden tener presión arterial normal en casa y en la monitorización ambulatoria de la presión arterial. Si la presión arterial fuera de la consulta es normal y no hay daño de órgano diana a pesar de lecturas elevadas en la consulta, el paciente padece hipertensión de «bata blanca», la cual está causada por una respuesta adrenérgica transitoria a la medición de la presión arterial solo en el contexto médico. La hipertensión de bata blanca es benigna si el riesgo global de enfermedad cardiovascular es bajo.³ Tanto la prevalencia como la gravedad de la hipertensión de bata blanca se incrementan de manera abrupta con la edad.⁴ Muchos pacientes no presentan hipertensión de bata blanca pura, sino una reacción de bata blanca superpuesta a un nivel más leve de hipertensión fuera de la consulta que requiere tratamiento (v. e-fig. 70-3).

En otros pacientes, las lecturas en la consulta subestiman las presiones arteriales ambulatorias, posiblemente debido a hiperactividad simpática (p. ej., debido a estrés laboral, estrés doméstico, o tabaquismo) que se disipa cuando el paciente acude a la consulta. Dicha «hipertensión enmascarada» acarrea el mismo riesgo cardiovascular incrementado que la hipertensión sostenida en la consulta o en el hogar, y es particularmente común en pacientes ancianos y pacientes diabéticos o con enfermedad renal crónica (e-fig. 70-4).⁵ Ambas hipertensiones de bata blanca y enmascarada son tan comunes en pacientes ancianos que las mediciones de la presión arterial en la consulta por sí solas, sin monitorización domiciliaria o ambulatoria, llevan a un exceso o falta de tratamiento en tres de cada cuatro pacientes.

La monitorización ambulatoria es el único modo de detectar la hipertensión durante el sueño (v. e-fig. 70-4). La presión arterial normalmente cae durante el sueño y se incrementa abruptamente cuando una persona se despierta y se vuelve activa. La hipertensión nocturna incrementa la carga hemodinámica agregada al sistema cardiovascular y predice una enfermedad cardiovascular futura mejor que las mediciones de la presión arterial en la consulta o durante el día. Basado en la evidencia acumulada, la U.S. Preventive Services Task Force concluyó en 2015 que la monitorización ambulatoria es el mejor método para diagnosticar hipertensión y la recomienda para confirmar o descartar el diagnóstico de hipertensión en pacientes con presión arterial elevada en la consulta por debajo de 180/110 mmHg. La monitorización ambulatoria también es de gran valor para el tratamiento de pacientes con hipertensión con aparente resistencia a los fármacos y pacientes con hipotensión ortostática/hipertensión supina relacionada con insuficiencia autónoma (cap. 390). No está claro si debería utilizarse la monitorización ambulatoria para el cribado de poblaciones de pacientes de alto riesgo,

TABLA 70-2 RIESGOS QUE INFLUYEN EN EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN

FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Niveles elevados de presión arterial sistólica y diastólica
Niveles elevados de presión de pulso (en los ancianos)
Edad: hombres > 55 años; mujeres > 65 años
Tabaquismo
Dislipidemia (LDL-C > 115 mg/dl)
Diabetes mellitus
Glucemia alterada en ayunas (102-125 mg/dl) o prueba de tolerancia a la glucosa anormal
Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura
Obesidad abdominal

DAÑO DE UN ÓRGANO DIANA SUBCLÍNICO

Hipertrofia ventricular izquierda
Engrosamiento o placa parietal carotídea
Baja filtración glomerular estimada (≤ 60 ml/min/1,73 m²)
Microalbuminuria con razón albúmina urinaria/creatinina ≥ 30 mg/g
Índice de presión arterial tobillo-brazo < 0,9

DAÑO DE UN ÓRGANO DIANA ESTABLECIDO

Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio
Cardiopatía: infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca
Enfermedad renal: nefropatía diabética, alteraciones renales
Enfermedad arterial periférica
Enfermedad ocular: retinopatía con hemorragias o exudados; papiledema

LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

Modificado de Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press.* 2014;23:3-16.

como afroamericanos y pacientes con diabetes, para prevenir la falta de tratamiento de hipertensión enmascarada.

Objetivo 2: estratificación del riesgo cardiovascular

Aunque el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta con el aumento de la presión arterial, también se incrementa si el paciente presenta daño de órgano diana o factores de riesgo cardiovascular adicionales (tabla 70-2).⁶ Las pruebas de laboratorio mínimamente requeridas para la evaluación inicial de la hipertensión son la determinación de electrolitos en la sangre, glucosa en ayunas y niveles de creatinina plasmática (con filtración glomerular [FG] estimada), perfil lipídico en ayunas, hematocrito, análisis de orina (incluida la razón albúmina-creatinina en orina) y electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en reposo.

El gradiente de incremento de niveles de presión arterial con riesgo cardiovascular se hace más pronunciado a medida que se acumulan factores de riesgo adicionales (v. AHA/ACC Pooled Cohort Calculator <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>). En pacientes con puntuaciones de riesgo cardiovascular elevadas se debe considerar una terapia intensiva antihipertensiva. Muchos pacientes hipertensos también se beneficiarán del tratamiento con estatinas, debido al incremento global de riesgo cardiovascular (cap. 195).

Objetivo 3: identificación y tratamiento de causas secundarias (identificables) de hipertensión

El tercer objetivo de la evaluación inicial es el cribado de causas identificables de hipertensión (tabla 70-3), con la esperanza de hallar una cura quirúrgica. Aunque una búsqueda de causas identificables no es coste-efectiva en la mayoría de los pacientes con hipertensión, se torna críticamente importante cuando existe un hallazgo convincente en la evaluación inicial o cuando la hipertensión es grave, difícil de manejar o está asociada al daño de un órgano diana.

ALDOSTERONISMO PRIMARIO

El aldosteronismo primario es la forma reversible más común de hipertensión.⁷ Su prevalencia va desde el 1% de los pacientes con hipertensión en estadio 1 hasta el 20% de los pacientes con hipertensión resistente. La excesiva secreción de aldosterona sobreestimula el receptor mineralocorticoide en la nefrona distal, y causa, por lo tanto, retención de sodio en exceso a través del canal de sodio epitelial (ENaC). La retención de sodio expande el volumen sanguíneo para causar hipertensión y lleva a la bomba Na⁺,K⁺-ATPasa renal a causar pérdida de potasio a través del riñón. La imagen clásica del aldosteronismo primario es un adulto de mediana edad con hipertensión sistólica/diastólica e hipopotasemia no provocada o fácilmente provocable. Sin embargo, más de un tercio de los pacientes con esta patología no tienen hipopotasemia en su presentación

TABLA 70-3 GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE CAUSAS IDENTIFICABLES DE HIPERTENSIÓN

SOSPECHA DIAGNÓSTICA	INDICIOS CLÍNICOS	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Aldosteronismo primario (cap. 214)	Hipertensión resistente a fármacos, cardiopatía hipertensiva (hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular), hipopotasemia, masa suprarrenal descubierta accidentalmente	Renina y aldosterona plasmáticas; aldosterona en la orina de 24 h después de carga oral con sal; muestra de vena suprarrenal
Enfermedad renal crónica (cap. 121)	FG estimada < 60 ml/min/1,73 m ²	Razón albúmina-creatinina en orina ≥ 30 mg/g Ecografía renal
Enfermedad renovascular (cap. 116)	Nueva elevación de la creatinina plasmática; marcada elevación de la creatinina plasmática con IECA o ARA; hipertensión resistente a fármacos, edema pulmonar <i>flash</i> , soplo abdominal o en el flanco	Ecografía renal Doppler; angiografía con TC o RM; angiografía invasiva
Coartación de la aorta (cap. 61)	Pulsos en los brazos > pulsos en las piernas, PA en los brazos > PA en las piernas, soplos torácicos, muescas costales en la radiografía de tórax	Angio-RM; ETE; angiografía invasiva
Síndrome de Cushing (cap. 214)	Masa suprarrenal incidental, obesidad troncal, estrías púrpuras anchas y pálidas, debilidad muscular	Prueba de supresión con 1 mg de dexametasona; cortisol urinario después de dexametasona; TC suprarrenal
Feocromocitoma (cap. 215)	Masa suprarrenal incidental; paroxismos de hipertensión, palpitaciones, sudoración y palidez; diabetes	Metanefrinas plasmáticas; metanefrinas y catecolaminas urinarias de 24 h; TC o RM abdominal

ARA, antagonista del receptor de la angiotensina; ETE, ecocardiograma transesofágico; FG, filtración glomerular; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; PA, presión arterial; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

inicial, y el diagnóstico debe considerarse en cualquier paciente con hipertensión resistente, cardiopatía hipertensiva, hipopotasemia fácilmente provocable con tratamiento diurético, antecedentes familiares de aldosteronismo o hallazgo incidental de una masa suprarrenal.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con sospecha de aldosteronismo primario deben ser cribados con niveles de aldosterona plasmática y actividad plasmática de renina a las 08:00, cuando la secreción de aldosterona es máxima.⁸ Los pacientes con pruebas de cribado positivas (aldosterona plasmática ≥ 12 y actividad plasmática de renina < 1) deberían derivarse a un especialista en hipertensión para que realice pruebas confirmatorias, debido a que dos tercios pueden presentar un adenoma productor de aldosterona unilateral (síndrome de Conn) y ser candidatos a cura quirúrgica. Debido a que pequeños microadenomas típicamente causan síndrome de Conn, tanto la tomografía computarizada (TC) como la resonancia magnética (RM) arrojan muchos resultados falsos positivos y falsos negativos para que se utilicen como alternativa no invasiva a la obtención de muestra de sangre venosa suprarrenal invasiva, que debe realizarse solo por un radiólogo intervencionista experimentado en centros terciarios con grandes volúmenes.

TRATAMIENTO

Tto

Se recomienda una suprarrenalectomía laparoscópica para pacientes con síndrome de Conn. El bloqueo del receptor mineralocorticoide con eplerenona (típicamente, 50-100 mg/día en dosis divididas) se recomienda para pacientes que no son candidatos a cirugía o que presentan hiperplasia suprarrenal bilateral en vez de un discreto adenoma o microadenoma. Puede que se necesite exceder la dosis diaria aprobada por la FDA de 100 mg (200-400 mg por día en dosis divididas) para alcanzar los objetivos clínicos deseados: actividad plasmática de renina > 1, niveles plasmáticos de potasio > 4 sin suplementos de potasio y control de la hipertensión con un régimen tolerable con múltiples fármacos.

HIPERTENSIÓN PARENQUIMATOSA RENAL

La hipertensión está presente en más del 85% de los pacientes con enfermedad renal crónica (cap. 121) y es un factor mayor que causa incremento en la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. Los mecanismos causantes de la hipertensión incluyen un volumen plasmático expandido y vasoconstricción periférica; la vasoconstricción periférica está causada por la activación de las vías vasoconstrictoras (sistemas renina-angiotensina y nervioso simpático) e inhibición de las vías vasodilatadoras (óxido nítrico).

La medición de creatinina plasmática por sí sola es una prueba de cribado inadecuada para la insuficiencia renal. Debe calcularse el aclaramiento de creatinina (www.nephron.com) (cap. 106) para el cribado de una FG estimada menor de 60 ml/min por 1,73 m². También, debe obtenerse una muestra de orina al azar para el cribado de una microalbuminuria, la cual se define como una razón albúmina urinaria-creatinina urinaria de 30 a 300 mg/g (equivalente a una excreción de 30 a 300 mg de albúmina

en 24 h), con niveles más altos de albuminuria indicando trastorno renal crónico avanzado.

En pacientes con enfermedad renal proteinúrica leve (estadio 2: FG de 60 a 90 ml/min por 1,73 m²) o moderada (estadio 3: FG de 30 a 60 ml/min por 1,73 m²), es importante un riguroso control de la presión arterial tanto para enlentecer la progresión de la enfermedad renal como para reducir el excesivo riesgo cardiovascular. En pacientes con enfermedad renal crónica grave, la hipertensión a menudo se torna difícil de tratar y puede requerir: 1) tratamiento médico intensivo con diuréticos de asa, vasodilatadores potentes (p. ej., minoxidilo), altas dosis de bloqueantes β-adrenérgicos y simpaticolíticos centrales, o 2) inicio de hemodiálisis crónica como el único modo efectivo de reducir el volumen plasmático. En pacientes en hemodiálisis crónica, el desafío es controlar la hipertensión interdialisis sin exacerbar la hipotensión inducida por diálisis. La tasa de mortalidad anual dentro de la población en hemodiálisis (cap. 122) es del 25%, y la mitad del exceso de mortalidad causada por episodios relacionados es, al menos en parte, con hipertensión.

HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR

Las dos causas principales de estenosis de arteria renal (cap. 116) son aterosclerosis (el 85% de los casos), típicamente en personas ancianas con otras manifestaciones clínicas de aterosclerosis sistémica, y displasia fibromuscular (el 15% de los casos), típicamente en mujeres jóvenes por lo demás sanas. La estenosis de la arteria renal unilateral puede causar hipoperfusión de las células yuxtaglomerulares, provocando así hipertensión dependiente de la renina, aunque el riñón contralateral mantenga un volumen sanguíneo normal. En contraste, la estenosis arterial renal bilateral (o estenosis unilateral en monorenos) constituye una causa potencialmente reversible de insuficiencia renal progresiva e hipertensión dependiente del volumen.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con la arteria renal aterosclerótica son personas ancianas con hipertensión, hiperlipidemia, y aterosclerosis clínicamente evidente en su circulación coronaria, arterial periférica o cerebrovascular. Aunque la estenosis arterial renal aterosclerótica y la hipertensión coexisten frecuentemente, la presencia de estenosis de la arteria renal no prueba que la hipertensión del paciente sea de origen renovascular ni que la revascularización vaya a mejorar la perfusión renal y la presión arterial.

Tres presentaciones típicas de la arteria renal aterosclerótica grave son: 1) hipertensión refractaria al tratamiento farmacológico; 2) edema pulmonar fugaz, y 3) nefropatía isquémica. La hiperplasia fibromuscular puede sospecharse basándose en la enfermedad de la carótida u otras arterias en pacientes jóvenes, especialmente mujeres, con hipertensión difícil de tratar (cap. 116), pero sin antecedentes familiares de hipertensión.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes en quienes se sospecha estenosis arterial renal (< 5% de todas las personas hipertensas) deben ser cribados utilizando ecografía dúplex no invasiva en un laboratorio vascular experimentado. Si se detecta estenosis arterial renal y el índice resistivo es menor de 80 (lo que indica enfermedad microvascular no significativa), la estenosis de alto grado debería confirmarse por TC helicoidal o angio-RM. La RM de realce con gadolinio está contraindicada en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y

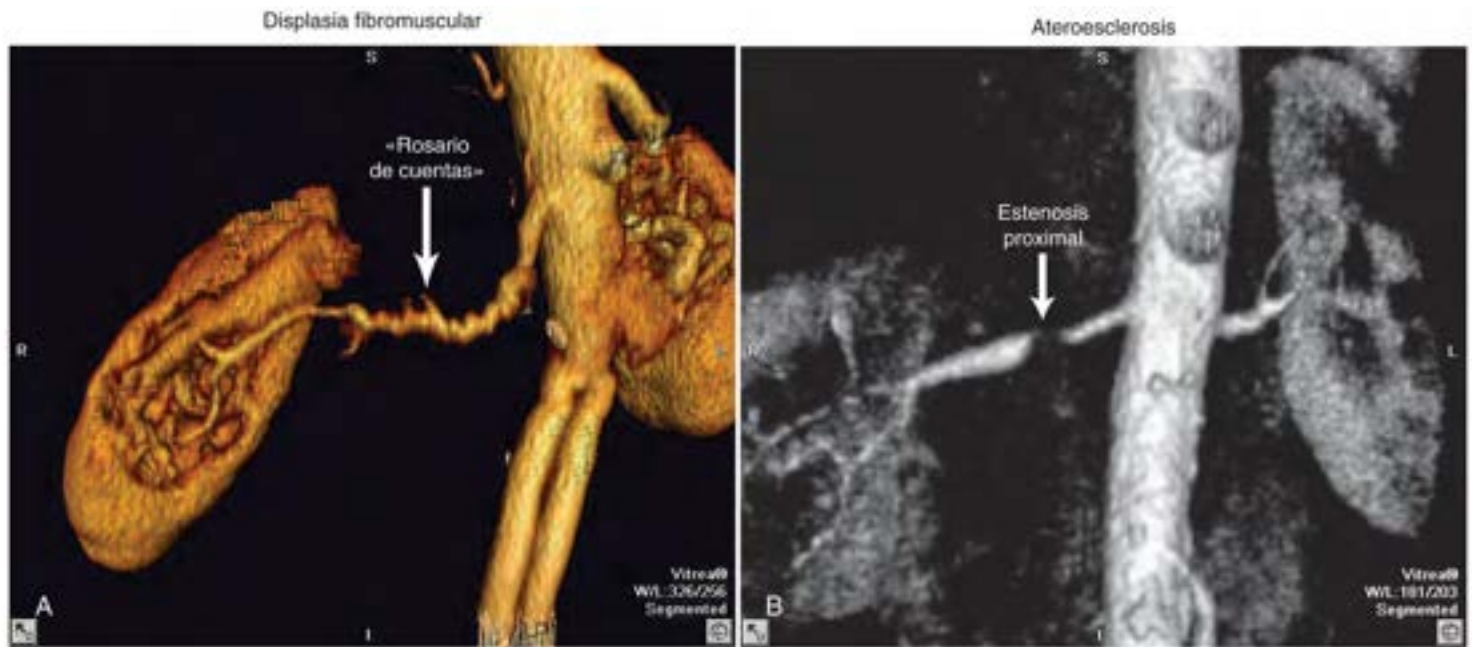


FIGURA 70-2. Angiotomografía computarizada con reconstrucción tridimensional. A. Clásica lesión en «rosario de cuentas» de la displasia fibromuscular (bilateral en este paciente). B. Estenosis aterosclerótica proximal grave de la arteria renal derecha o estenosis leve de la arteria renal izquierda. (Imágenes por cortesía de Bart Domatch, MD, Radiology Department, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

que se encuentran en riesgo de fibrosis sistémica nefrótica inducida por gadolinio (cap. 251). La displasia fibromuscular clásicamente causa una lesión en «rosario de cuentas» en la porción media de una arteria renal (fig. 70-2A), mientras que las lesiones ateroscleróticas de la arteria renal son proximales y discretas (fig. 70-2B). La angiografía con sustracción digital es el patrón oro para confirmar el diagnóstico de estenosis grave con un gradiente pasible de intervención.

TRATAMIENTO

Tto

La angioplastia con balón, sin implante de endoprótesis, es la intervención de elección para la displasia fibromuscular, con corrección de la hipertensión en alrededor del 45% de los pacientes (cap. 116). En contraste, la mayoría de las lesiones ateroscleróticas de la arteria renal no causan hipertensión o insuficiencia renal progresiva, y la mayoría de los pacientes no se beneficiarán de la revascularización (implante de endoprótesis), que acarrea riesgos sustanciales de complicaciones graves.⁹ Como resultado, el tratamiento médico de la hipertensión (con un régimen que incluye un inhibidor del sistema renina-angiotensina) y factores de riesgo ateroscleróticos asociados es la primera línea de tratamiento para la arteria renal aterosclerótica. Se desconoce si las intervenciones son útiles en un grupo selecto de pacientes con verdadera hipertensión resistente al tratamiento farmacológico, un progresivo deterioro en la función renal (nefropatía isquémica) o edema pulmonar agudo recurrente («fugaz») (cap. 116).

FORMAS MENDELIANAS DE HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR MINERALOCORTICOIDES

Prácticamente todas las formas mendelianas raras de hipertensión están inducidas por mineralocorticoides e implican activación excesiva del ENaC, la vía final común para la reabsorción de sodio desde la nefrona distal. En consecuencia, la hipertensión dependiente de sal puede estar causada tanto por mutaciones de ganancia de función del ENaC o el receptor mineralocorticoide como por producción incrementada o disminución de aclaramiento de los ligandos del receptor mineralocorticoide, los cuales son la aldosterona, la desoxicorticosterona y el cortisol.

FEOCROMOCITOMA Y PARANGLIOMA

Los feocromocitomas son tumores productores de catecolamina raros de las células cromafines suprarrenales, mientras que los paragangliomas son tumores aún más raros de las células cromafines extrasuprarrenales (cap. 215). Debe sospecharse el diagnós-

tico cuando la hipertensión es resistente a los fármacos o paroxística, particularmente cuando se acompaña de paroxismos de cefalea, palpitaciones, palidez o diaforesis. El feocromocitoma puede diagnosticarse erróneamente como ataques de pánico. Otros antecedentes familiares de hipertensión de aparición precoz pueden sugerir feocromocitoma como parte de los síndromes de neoplasia endócrina múltiple (cap. 218). Un creciente número de feocromocitomas están siendo detectados de manera incidental en estudios de imagen abdominal por indicaciones no suprarrenales. Si el diagnóstico no se hace correctamente, la liberación de catecolaminas desde el tumor puede causar crisis hipertensivas insospechadas durante procedimientos quirúrgicos no relacionados, en cuyo caso la mortalidad excede el 80%.

OTRAS CAUSAS NEURÓGENAS

Otras causas de hipertensión neurógena que puede confundirse con feocromocitoma incluyen agentes simpaticomiméticos (cocaína, metanfetamina; cap. 31), reflejo barorreflejo insuficiente, y apnea obstructiva del sueño (cap. 377). El antecedente de cirugía y radioterapia para tumores de cabeza y cuello (cap. 181) despierta sospechas de daño del barorreceptor. Ronquera y somnolencia sugieren apnea del sueño, pero la presión positiva continua en la vía aérea para el tratamiento de la apnea del sueño no mejora la presión arterial (cap. 377).

OTRAS CAUSAS DE HIPERTENSIÓN SECUNDARIA

La coartación de la aorta (cap. 61) ocurre típicamente justo distalmente al origen de la arteria subclavia izquierda, por lo que la presión arterial es menor en las piernas que en los brazos (opuesto a la situación normal). Los pulsos son más débiles en las extremidades inferiores que en las superiores, por lo que la presión arterial debe medirse en las piernas, así como en ambos brazos. Las arterias colaterales intercostales pueden producir soplos en el examen físico y muescas costales en la radiografía de tórax. Las coartaciones pueden curarse mediante cirugía o angioplastia.

El hipertiroidismo (cap. 213) puede causar hipertensión sistólica con presión de pulso amplia. El hipotiroidismo puede causar hipertensión diastólica, pero esta asociación es incierta. El hiperparatiroidismo (cap. 232) también se ha asociado con hipertensión. La ciclosporina y el tacrolímulo a menudo causan hipertensión en receptores de trasplante por inhibición de la calcineurina, la fosfatasa dependiente del calcio que se expresa no solo en el tejido linfóide, sino también en el tejido neural, vascular y renal. En ausencia de datos de resultados, los bloqueantes de los canales del calcio no dihidropiridínicos se han convertido en el fármaco de primera elección, pero estos incrementan los niveles sanguíneos de ciclosporina. A menudo se requiere la terapia combinada con diuréticos, bloqueantes de los canales de calcio y simpaticolíticos centrales. Además, la hipertensión puede mejorarse marcadamente si se alcanza la inmunodepresión utilizando agentes más nuevos que no inhiben la calcineurina.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN

Tto

A nivel poblacional, la prevención primaria de la hipertensión requiere cambios sociales a gran escala, incluyendo mayores esfuerzos para influir en la industria de los alimentos para que reduzca la sal en los alimentos procesados, esfuerzos para incrementar el ejercicio, y la disponibilidad de frutas y vegetales frescos. Después de que la presión arterial de una persona se eleva hasta niveles hipertensivos o incluso prehipertensivos, la modificación del estilo de vida por sí sola casi nunca es suficiente para regresarla a niveles normales, y la recidiva es típica.

El abordaje efectivo de la hipertensión requiere continuidad en la atención por expertos clínicos y visitas frecuentes a la consulta, las cuales no son accesibles para hombres y grupos minoritarios de bajos recursos. El abordaje continúa siendo empírico, a menudo requiere tres fármacos con mecanismos de acción complementarios, muchas veces en conjunto con otros medicamentos para patologías comórbidas.¹⁰ La cantidad de pastillas, los costes de los fármacos prescritos, los efectos adversos de la medicación y el tiempo insuficiente para comprometer al paciente contribuyen a la no adherencia al tratamiento. A menudo la hipertensión suele ser infratratada por médicos de atención primaria muy ocupados.

Aunque la terapia farmacológica a corto plazo con un antagonista del receptor de la angiotensina (ARA) en dosis bajas puede prevenir la conversión de prehipertensión a hipertensión, la presión arterial asciende rápidamente una vez discontinuado el ARA. En consecuencia, la prescripción de medicamentos de por vida es la piedra angular de la terapia efectiva para hipertensión primaria, con modificaciones en el estilo de vida que sirven como un adjunto muy importante, pero no como alternativa. El objetivo es utilizar terapia farmacológica antihipertensiva para reducir la presión arterial y alteraciones metabólicas asociadas lo suficientemente como para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, con beneficios que son proporcionales a la reducción alcanzada en la presión arterial,¹¹ sin afectar a la calidad de vida del paciente.

En la práctica, sin embargo, la mayoría de los pacientes tratados no alcanzan los mismos niveles de bajo riesgo que las personas verdaderamente normotensas debido a que sus presiones arteriales persisten más altas que lo óptimo debido a las directrices, la indecisión por parte de los médicos de iniciar e intensificar un tratamiento farmacológico, y la falta de adherencia al tratamiento. Además, los órganos diana dañados pueden haber estado sin tratamiento y la hiperlipidemia concomitante puede haber estado infratratada antes de que se haya instaurado la terapia antihipertensiva.

Los regímenes multifármaco con dos o tres medicamentos de diferentes clases casi siempre se requieren para alcanzar los objetivos de presión arterial recomendados. Las combinaciones de fármacos en dosis bajas ejercen efectos sinérgicos beneficiosos a la vez que minimizan los efectos adversos dependientes de la dosis. Para la mayoría de los pacientes con hipertensión, la terapia moderada o intensa con estatinas (cap. 195) está indicada como parte de una estrategia exhaustiva de reducción del riesgo cardiovascular (cap. 46). Por ejemplo, agregar 10 mg de rosuvastatina diarios disminuye este riesgo residual en pacientes con riesgo cardiovascular intermedio y presión arterial levemente elevada, y que están siendo tratados con un régimen antihipertensivo leve (candesartán 16 mg/día e HCTZ 12,5 mg/día).¹²

Modificación del estilo de vida

Aunque es difícil de mantener a largo plazo, la modificación del estilo de vida (tabla 70-4) debería ser parte de cada régimen antihipertensivo. Una dieta mediterránea (haciendo hincapié en frutas frescas, vegetales, pescados grasos y aceite de canola u oliva) y la dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) (haciendo énfasis en frutas frescas, vegetales y lácteos con bajo contenido graso) pueden disminuir la presión arterial en individuos con prehipertensión o hipertensión en estadio 1 en un promedio de 6/3 mmHg incluso sin restricción calórica o ingesta de sodio. Una modesta restricción de sodio en la dieta reduce

la presión arterial y disminuye el riesgo cardiovascular.¹¹ Aunque las etiquetas de los alimentos y algunos restaurantes aportan información respecto al contenido de sodio (6 g de NaCl = 2,4 g de sodio = 100 mmol de sodio), la presión social y la regulación son críticas debido a que la mayor cantidad de sodio en la dieta proviene de alimentos procesados y de restaurantes.

Programas de ejercicio aeróbico de moderada intensidad pueden disminuir 5 mmHg la presión arterial sistólica. Reducciones más amplias pueden observarse inmediatamente después de una sesión de ejercicio aeróbico (cap. 13), con reducciones más pequeñas que pueden persistir horas.

Técnicas de relajación y de tratamiento del estrés (p. ej., medicación, biorretroalimentación, ejercicios de respiración) pueden disminuir la presión arterial mientras se practican (cap. 34). Algunos individuos con demasiado estrés en el hogar o el trabajo o ira recurrente pueden beneficiarse de terapias cognitivas conductuales (cap. 369).

La presión arterial aumenta transitoriamente 10-15 mmHg después de cada cigarrillo, por lo que fumadores de más de 20 cigarrillos al día a menudo tienen presiones arteriales más altas fuera de la consulta que en la consulta médica libre de humo. Se debe aconsejar a los fumadores que abandonen el hábito por completo (cap. 29), debido a que fumar tan solo cuatro cigarrillos al día incrementa extremadamente el riesgo cardiovascular.

La presión arterial se incrementa hasta 10-15 mmHg con la primera taza de café por la mañana, pero la respuesta presora a la cafeína a menudo se habitúa a lo largo del día. Por lo tanto, el consumo de cafeína debería reducirse, pero sin necesidad de eliminarse.

El consumo moderado de alcohol (cap. 30) (una o dos bebidas al día) no parece incrementar el riesgo de hipertensión en poblaciones occidentales; pero en poblaciones japonesas, la hipertensión es más común en hombres que son bebedores moderados que en hombres que no pueden beber debido a una mutación con pérdida de función en el gen alcohol deshidrogenasa. En todas las poblaciones, los grandes bebedores (tres o más vasos de tamaño estándar al día) activan el sistema nervioso simpático al día siguiente durante la abstinencia, lo que se asocia con un incremento en la prevalencia y la gravedad de la hipertensión, la cual es reversible si el consumo de alcohol disminuye.

Fármacos antihipertensivos

Cada paciente hipertenso debería adoptar un estilo de vida sensato, pero casi todos requerirán medicamentos para optimizar los resultados. La medicación para la presión arterial reduce, pero no elimina, el riesgo de complicaciones graves.

Clases de fármacos antihipertensivos orales

Múltiples clases de fármacos antihipertensivos orales están aprobados por la Food and Drug Administration de EE. UU., aunque todos presentan contraindicaciones específicas (tablas 70-5 y 70-6).

Fármacos de primera línea para la hipertensión

Directrices prácticas recientes recomiendan iniciar tratamiento farmacológico con uno o más de estos fármacos de primera línea, los cuales presentan efectos aditivos o sinérgicos cuando se combinan: 1) bloqueantes de los canales del calcio; 2) bloqueantes del sistema renina-angiotensina –ya sea IECA o ARA–, y 3) diuréticos de tipo tiazidas.^{12,13}

Bloqueantes de los canales del calcio

Mecanismo de acción. Todos los bloqueantes de los canales del calcio bloquean la apertura de los canales de Ca^{2+} estimulados por voltaje (tipo L) en los miocitos cardíacos y células del músculo liso vascular. Disminuyen la presión arterial al causar dilatación arterial periférica, y el orden de potencia es dihidropiridinas > diltiacem > verapamilo.

Uso clínico. Los bloqueantes de los canales del calcio generalmente se toleran bien, no requieren monitorización con pruebas de sangre y han probado ser seguros y efectivos. También son fármacos antianginosos útiles (cap. 362) y aportan mejor protección frente a ictus que otros agentes antihipertensivos. El amlodipino es equivalente a la lortalidona (un potente diurético de tipo tiazida) y al lisinopril (un IECA) como protector frente a episodios coronarios no fatales, ictus y muerte, pero aporta menor protección frente a la insuficiencia cardíaca. Las ventajas del amlodipino incluyen potencia dependiente de la dosis predecible, dosificación de una vez al día por su prolongada vida media, tolerabilidad y precio (≤ 10 dólares por mes para el amlodipino genérico). A diferencia de los diuréticos, los IECA y los ARA, una dieta elevada en sal o terapia concomitante con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) no afecta a la efectividad de los bloqueantes de los canales del calcio dihidropiridínicos. Estos fármacos, los cuales tienen un poco de acción diurética, disminuyen la presión arterial y previenen complicaciones hipertensivas de igual manera en pacientes de raza negra y no negra. El amlodipino y otros bloqueantes de los canales del calcio dihidropiridínicos son menos nefroprotectores que los IECA o los ARA en pacientes con enfermedad renal crónica proteinúrica. Tales pacientes no deberían recibir amlodipino como terapia de primera línea, pero a menudo se benefician de esta como un coadyuvante después del inicio de la apropiada terapia de primera línea, ya sea con un IECA o un ARA, así como con un diurético. El diltiacem habitualmente es una alternativa bien tolerada en pacientes que no toleran el amlodipino o que se beneficiarían de sus otros efectos. El verapamilo no está recomendado debido a que es un medicamento antihipertensivo débil y provoca estreñimiento.

Efectos adversos. Las dihidropiridinas de acción corta no deben utilizarse para el tratamiento de la hipertensión. Al inducir una caída brusca en la presión arterial con activación del reflejo simpático, estos vasodilatadores arteriales de

TABLA 70-4 RECOMENDACIONES DE ESTILO DE VIDA PARA DISMINUIR LA PRESIÓN ARTERIAL EN ADULTOS CON HIPERTENSIÓN O PREHIPERTENSIÓN

DIETA

- Adoptar una dieta que sea:
 - Alta en vegetales, frutos secos, frutas, granos, lácteos bajos en grasa, pescado, aves de corral, etc.
 - Baja en dulces, bebidas endulzadas con azúcar y carnes rojas
 Adaptar este patrón dietario a los requerimientos calóricos, preferencia de comida personal/cultural y enfermedades como diabetes
- Disminuir la ingesta de sodio

ACTIVIDAD FÍSICA

Realizar tres a cuatro sesiones de 40 min por semana de actividad física aeróbica moderada-intensa

Adaptado de Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2960-2984.

TABLA 70-5 AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS ORALES SELECCIONADOS

FÁRMACO	RANGO DE DOSIS, TOTAL, mg/día (DOSIS POR DÍA)	DOSIS INICIAL HABITUAL, mg/día (DOSIS POR DÍA)	FÁRMACO	RANGO DE DOSIS, TOTAL, mg/día (DOSIS POR DÍA)	DOSIS INICIAL HABITUAL, mg/día (DOSIS POR DÍA)
BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO					
Dihidropiridínicos					
Amlodipino	2,5-10 (1)	2,5 (1)	Metoprolol XL	50-200 (1-2)	50 (1)
Felodipino	2,5-20 (1-2)	2,5 (2)	Nadolol	20-320 (1)	40 (1)
Isradipino CR	2,5-20 (2)	2,5 (2)	Penbutolol	10-80 (1)	10 (1)
Nicardipino SR	30-120 (2)	30 (2)	Pindolol	10-60 (2)	10 (1)
Nifedipino XL	30-120 (1)	30 (1)	Propranolol	40-180 (2)	40 (2)
Nisoldipino	10-40 (1-2)	10 (2)	Propranolol LA	60-180 (1-2)	60 (1)
No dihidropiridínicos					
Diltiacem CD	120-540 (1-2)	180 (1)	Timolol	20-60 (2)	20 (2)
Verapamilo HS	120-480 (1)	180 (1)	β-BLOQUEANTES VASODILADORES		
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA					
Benazepril	10-80 (1-2)	20 (1)	Carvedilol	6,25-50 (2)	6,25 (2)
Captopril	25-150 (2)	25 (2)	Carvedilol CR	10-80 (1)	20 (1)
Enalapril	2,5-40 (2)	5 (2)	Labetalol	100-2.400 (2)	200 (2)
Fosinopril	10-80 (1-2)	20 (2)	Nebivolol	5-40 (1)	5 (1)
Lisinopril	5-80 (1-2)	40 (2)	INHIBIDOR DIRECTO DE LA RENINA		
Moexipril	7,5-30 (1)	7,5 (1)	Aliskirén	150-300 (1)	150 (1)
Perindopril	4-16 (1)	4 (1)	α-BLOQUEANTES		
Quinapril	5-80 (1-2)	40 (2)	Doxazosina	1-16 (1-2)	1 (1)
Ramipril	2,5-20 (1)	2,5 (1)	Prazosina	1-40 (2-3)	1 (2)
Trandolapril	1-8 (1)	2 (1)	Terazosina	1-20 (1)	1 (1)
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA					
Azilsartán	40-80 (1)	40 (1)	fenoxibenzamina para el feocromocitoma	20-120 (2)	20 (2)
Candesartán	8-32 (1-2)	8 (1)	SIMPATICOLÍTICOS CENTRALES		
Eprosartán	400-800 (1-2)	400 (1)	Clonidina	0,3-1,2 (3)	0,3 (3)
Irbesartán	75-300 (1)	150 (1)	Clonidina parche	0,1-0,6 (semanal)	0,1 (semanal)
Losartán	25-100 (2)	50 (1)	Guanabenz	2-32 (2)	2 (2)
Olmesartán	5-40 (1)	20 (1)	Guanfacina	1-3 (1) (a la hora de acostarse)	1 (1)
Telmisartán	10-80 (1)	40 (1)	Metildopa	250-1.000 (2)	250 (2)
Valsartán	80-320 (1-2)	160 (2)	Reserpina	0,05-0,25 (1)	0,05 (1)
DIURÉTICOS			VASODILADORES DIRECTOS		
Diuréticos de tipo tiazidas					
Indapamida	0,625-2,5 (1)	1,25 (1)	Hidralacina	10-200 (3)	25 (3)
Clortalidona	6,25-50 (1)	12,5 (1)	Minoxidilo	2,5-100 (1)	2,5 (1)
HCTZ*	12,5-50 (1)	12,5 (1)	COMBINACIONES DE DOSIS FIJA		
Metolazona	2,5-5 (1)	2,5 (1)	Aliskirén/HCTZ	75-300/12,5-25 (1)	150/12,5 (1)
Diuréticos de asa					
Bumetanida	0,5-2 (2)	1 (2)	Amilorida/HCTZ	5/50 (1)	5/50 (1)
Ácido etacrínico	25-100 (2)	25 (2)	Amlodipino/benazepril	2,5-5/10-20 (1)	2,5/10 (1)
Furosemida	20-160 (2)	20 (2)	Amlodipino/olmesartán	5-10/20-40 (1)	5/20 (1)
Torasefida	2,5-20 (1-2)	5 (2)	Amlodipino/telmisartán	5/20-10/80 (1)	5/20 (1)
Ahorrradores de potasio					
Eplerenona	25-100 (1-2)	25 (1)	Amlodipino/valsartán	5-10/160-320 (1)	5/160 (1)
Espironolactona	12,5-100 (1-2)	12,5 (1)	Atenolol/clortalidona	50-100/25 (1)	50/25 (1)
Triamtereno	25-100 (1)	37,5 (1)	Azilsartán/clortalidona	40-80/12,5-25 (1)	40/12,5 (1)
Amilorida	5-20 (1)	10 (2)	Benazepril/HCTZ	5-20/6,25-25 (1)	20/6,25 (1)
β-BLOQUEANTES ESTÁNDAR					
Acebutolol	200-800 (2)	200 (2)	Bisoprolol/HCTZ	2,5-10/6,25 (1)	2,5/6,25 (1)
Atenolol	25-100 (1)	25 (1)	Candesartán/HCTZ	16-32/12,5-25 (1)	16/12,5 (1)
Betaxolol	5-20 (1)	5 (1)	Enalapril/HCTZ	5-10/25 (1-2)	5/25 (1)
Bisoprolol	2,5-20 (1)	2,5 (1)	Eprosartán/HCTZ	600/12,5-25 (1)	600/12,5 (1)
Carteolol	2,5-10 (1)	2,5 (1)	Fosinopril/HCTZ	10-20/12,5 (1)	10/12,5 (1)
Metoprolol	50-450 (2)	50 (2)	Irbesartán/HCTZ	150-300/12,5-25 (1)	150/12,5 (1)
			Losartán/HCTZ	50-100/12,5-25 (1)	50/12,5 (1)
			Olmesartán/HCTZ	20-40/12,5 (1)	20/12,5 (1)
			Olmesartán/amlodipino/HCTZ	20-40/5-10/12,5-25 (1)	20/5/12,5 (1)
			Espironolactona/HCTZ	25/25 (½-1)	25/25 (1/2)
			Telmisartán/HCTZ	40-80/12,5-25 (1)	40/12,5 (1)
			Telmisartán/amlodipino/HCTZ	40-80/2,5-10/12,5-25 (1)	40/5/12,5 (1)
			Trandolapril/verapamilo	2-4/180-240 (1)	2/180 (1)
			Triamtereno/HCTZ	37,5/25 (½-1)	37,5/25 (1/2)
			Valsartán/HCTZ	80-160/12,5-25 (1)	160/12,5 (1)
			Valsartán/Amlodipino/HCTZ	80-160/5-10/12,5-25 (1)	160/5/12,5 (1)

*HCTZ, hidrocortiacida; no existe evidencia que respalde el uso de 12,5-25 mg de HCTZ para reducir el riesgo de episodios cardiovasculares.

TABLA 70-6 CONTRAINDICACIONES MAYORES Y EFECTOS ADVERSOS DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

CLASE DE FÁRMACO	CONTRAINDICACIONES MAYORES	EFECTOS ADVERSOS
Diuréticos		
Tiacidas	Gota	Resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 de nueva aparición Hipopotasemia, hiponatremia Hipertrigliceridemia Hiperuricemia, precipitación de gota Disfunción eréctil (más que otras clases de fármacos) Potenciar relajantes musculares no despolarizantes Dermatitis por fotosensibilidad
Diuréticos de asa	Coma hepático	Nefritis intersticial Hipopotasemia Potencia el suxametonio Potencia la ototoxicidad por aminoglucósidos
Diuréticos ahorradores de potasio	Concentración de potasio plasmático > 5,5 mEq/l FG < 30 mg/ml/1,73 m ²	Hiperpotasemia
IECA	Embarazo Estenosis bilateral de la arteria renal Hiperpotasemia	Tos Hiperpotasemia Angioedema Leucopenia Toxicidad fetal Ictericia colestásica (rara necrosis hepática fulminante si el fármaco se suspende)
BCC dihidropiridínicos	Como monoterapia en la enfermedad renal crónica con proteinuria	Cefaleas Rubor Edema maleolar Insuficiencia cardíaca Hiperplasia gingival Reflujo esofágico
BCC no dihidropiridínicos	Bloqueo cardíaco Insuficiencia cardíaca sistólica	Bradicardia, bloqueo AV (especialmente con verapamilo) Estreñimiento (a menudo grave con verapamilo) Empeoramiento de la función sistólica, insuficiencia cardíaca Edema o hipertrofia gingival Incrementa los niveles sanguíneos de ciclosporina Reflujo esofágico
ARA, IDR	Embarazo Estenosis bilateral de la arteria renal Hiperpotasemia	Hiperpotasemia Angioedema (muy raro) Toxicidad fetal
Bloqueantes β-adrenérgicos	Bloqueo cardíaco Asma Depresión Abuso de cocaína y metanfetamina	Diabetes de tipo 2 de nueva aparición (especialmente en combinación con una tiacida) Bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca aguda descompensada Broncoespasmo Depresión, pesadillas, fatiga Extremidades frías, claudicación (efecto β ₂) Síndrome de Stevens-Johnson Agranulocitosis
Bloqueantes α-adrenérgicos	Hipotensión ortostática Insuficiencia cardíaca sistólica Disfunción ventricular izquierda	Hipotensión ortostática Tolerancia a los fármacos (en ausencia de tratamiento diurético) Edema maleolar Insuficiencia cardíaca Efecto de la primera dosis (hipotensión aguda) Potencia la hipotensión con inhibidores de la PDE-5 (p. ej., sildenafilo)
Simpaticolíticos centrales	Hipotensión ortostática	Depresión, boca seca, letargo Disfunción eréctil (dependiente de la dosis) Hipertensión de rebote con la retirada de clonidina Prueba de Coombs positiva para la anemia hemolítica y elevación de las enzimas hepáticas con α-metildopa
Vasodilatadores directos	Hipotensión ortostática	Taquicardia refleja Retención de líquidos Hirsutismo, derrame pericárdico con minoxidilo Lupus con hidralacina

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ARA, antagonistas de los receptores de la angiotensina; AV, aurículoventricular; BCC, bloqueantes de los canales de calcio; FG, filtración glomerular; IDR, inhibidor directo de la renina; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; PDE-5, fosfodiesterasa 5.

acción rápida pueden precipitar isquemia/infarto de miocardio y muerte. El principal efecto adverso de las dihidropiridinas es edema maleolar dependiente de la dosis. Con el amlodipino, el edema maleolar es mucho más común con una dosis de 10 mg que con una dosis de 2,5 o 5 mg. El edema, el cual es principalmente vasógeno debido a una dilatación arterial selectiva, puede mejorarse con terapia concomitante con un IECA o un ARA que provoque dilatación arterial y venosa equilibrada. Los bloqueantes de los canales del calcio dihidropiridínicos de acción prolongada raramente se asocian con rubefacción y cefalea. Todos los bloqueantes de los canales de calcio pueden causar hiperplasia gingival, un efecto adverso raro, pero grave, que es reversible si se detecta precozmente. El diltiacem y el verapamilo pueden alterar la conducción cardíaca, especialmente

en pacientes mayores que también reciben β-bloqueantes, agentes simpaticolíticos centrales o digoxina.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina: IECA, ARA e inhibidores directos de la renina

Mecanismos de acción. Los IECA bloquean la conversión del precursor inactivo angiotensina I (AT1) a angiotensina 2 (AT2). Los ARA bloquean la acción de la AT2 en el receptor de angiotensina de tipo 1. El inhibidor directo de la renina aliskirén bloquea la conversión de prorenina a renina, bloqueando por ende la activación del sistema renina-angiotensina en su origen. Niveles elevados de prorenina circulante pueden estimular el receptor AT1 independiente

de las vías de señalización que son potencialmente beneficiosas a la vez que potencialmente perjudiciales.

Uso clínico. Los IECA son fáciles de usar y tienen curvas más bien planas de dosis-respuesta. La monoterapia con lisinopril es equivalente a monoterapia con amlodipino o clortalidona en todos los aspectos excepto en la producción de una menor reducción de la presión arterial y, por ende, una menor protección frente a ictus en individuos hipertensos de raza negra. La monoterapia con IECA es generalmente menos efectiva para disminuir la presión arterial en pacientes de raza negra y en pacientes mayores con hipertensión con renina baja, pero estos agentes son bastante efectivos en estos grupos cuando se combinan con bloqueantes de los canales del calcio o diuréticos en dosis bajas. Los metaanálisis muestran que los IECA son equivalentes a los bloqueantes de los canales del calcio en protección frente a episodios coronarios, ligeramente menos efectivos en protección frente a ictus, pero mejores en protección frente a la insuficiencia cardíaca. Los ARA confieren los mismos beneficios que los IECA en el tratamiento de la hipertensión, mientras que se evita la tos por IECA (v. más adelante). Los ARA potentes, de una toma diaria y de acción prolongada son olmesartán, irbesartán, telmisartán y azilsartán (este último es el más potente). En comparación, el losartán es un agente antihipertensivo débil. La menor vida media del valsartán requiere una dosificación de dos veces al día.

Los IECA y los ARA son terapia estándar de primera línea para pacientes con enfermedad renal crónica acompañada de proteinuria. Los IECA y los ARA presentan efectos comparables en la función renal, pero los ARA producen mayor regresión de la hipertrofia ventricular izquierda que el resto de los antihipertensivos. Los IECA y los ARA no deben utilizarse juntos debido a que incrementan los episodios renales graves, los hipotensivos y la hiperpotasemia.

Efectos adversos. Todos los inhibidores del sistema renina-angiotensina están contraindicados durante el embarazo debido a que causan agenesia renal fetal y otras anomalías congénitas. Los IECA bloquean la degradación de la bradicinina, la cual activa fibras nociceptivas sensoriales en los pulmones que provocan una tos seca, la cual es más común en pacientes de raza negra e incluso más común aún en pacientes asiáticos. La bradicinina también puede ser causa del mucho menos común angioedema inducido por IECA. Si un paciente que está tomando IECA desarrolla tos y precisa bloqueo del sistema renina-angiotensina, debe ser sustituido por un ARA.

Los IECA y los ARA pueden producir hiperpotasemia en el contexto de enfermedad renal crónica o diabetes con acidosis tubular renal de tipo 4 (cap. 110). Los niveles plasmáticos de potasio y creatinina deben ser monitorizados estrechamente en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 con proteinuria, el inicio de la terapia con IECA o ARA habitualmente produce un pequeño incremento transitorio en los niveles de creatinina plasmática, pero debe disminuirse la dosis o suspenderse temporalmente estos fármacos solo si la elevación es mayor del 30%.

Diuréticos

Mecanismo de acción. Con el inicio de la terapia diurética, la contracción del volumen sanguíneo causa la caída inicial de la presión arterial. Con la terapia continua, el volumen sanguíneo se restaura parcialmente, y los mecanismos vasodilatadores (p. ej., apertura de los canales de K^+ sensibles al trifosfato de adenosina [ATP]) sostienen la acción antihipertensiva. Los diuréticos de asa bloquean el transporte $Na^+-K^+-2Cl^-$ en el asa ascendente de Henle, donde una gran porción del sodio filtrado se reabsorbe. Los diuréticos tiazídicos y los diuréticos de tipo tiazídicos de acción prolongada, como la clortalidona y la indapamida, bloquean el cotransportador Na^+-Cl^- en el túbulo contorneado distal, donde una porción más pequeña del sodio filtrado se reabsorbe.

Uso clínico. La indapamida y la clortalidona son superiores a la hidroclorotiazida (HCTZ) y deberían ser los diuréticos de elección. Parte de la razón es que la dosis equivalente para la reducción de la presión arterial son 1,25 mg de indapamida = 25 mg de clortalidona = 50-60 mg de HCTZ. Incluso en esa dosis elevada, sin embargo, la HCTZ es menos efectiva que la clortalidona debido a que la clortalidona aporta mejor y más prolongado control de la presión arterial, documentado por monitorización ambulatoria, y mejores resultados cardiovasculares. Datos comparables de monitorización ambulatoria aún no están disponibles para la indapamida, pero es más potente que la HCTZ en las dosis comúnmente prescritas, sin causar más efectos adversos metabólicos. La indapamida también ha tenido un buen resultado en varios ensayos aleatorizados de grandes dimensiones. Para pacientes sin cobertura médica, la indapamida es más asequible que la clortalidona.

Los diuréticos de asa son agentes menos efectivos para disminuir la presión arterial y deben reservarse para el tratamiento de la hipertensión en el contexto de enfermedad renal crónica avanzada (estadio 3 o superior). La indapamida y la clortalidona también pueden ser efectivas en dichos pacientes.

Efectos adversos. Los diuréticos de tipo tiazídicos pueden agravar la intolerancia a la glucosa (particularmente en dosis más altas y cuando se utilizan en combinación con un β -bloqueante estándar); causan hipopotasemia, hipomagnesemia e hiponatremia; precipitan gota; elevan los lípidos plasmáticos, con incremento del contenido de triglicéridos hepáticos, y causan dermatitis por fotosensibilidad. También pueden causar disfunción eréctil. Los diuréticos de tipo tiazídicos son la causa más común de hiponatremia grave, especialmente en mujeres ancianas, y algunos pacientes ancianos hipertensos simplemente no pueden tolerar siquiera dosis bajas de tiazídicos. En pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica,

altas dosis de diuréticos de asa pueden precipitar insuficiencia renal aguda, especialmente si se combinan con un IECA o un ARA en dosis altas.

Añadir fármacos en hipertensión de difícil control

Antagonistas del receptor mineralocorticoide y antagonistas del ENaC («Diuréticos ahorradores de potasio»)

Mecanismo de acción. La eplerenona y la espironolactona evitan que la aldosterona y otros mineralocorticoides circulares activen el receptor mineralocorticoide en la nefrona distal, inhibiendo así la cascada de activación del ENaC. En comparación, el triamtereno y la amilorida bloquean el ENaC directamente, pero de manera débil. Debido a que hay una menor cantidad de sodio presente en el lado vascular de la Na^+,K^+ -ATPasa de las células del túbulo colector, se excreta menos cantidad de potasio en la orina que con las tiazídicas o los diuréticos de asa.

Uso clínico. La eplerenona (25-100 mg/día) o la espironolactona en dosis bajas (12,5-100 mg/día) están ampliamente recomendadas como fármacos muy efectivos para añadir en casos de hipertensión de difícil control. La eplerenona es un antagonista mucho más específico que evita los infrecuentes, pero graves, efectos adversos sexuales de espironolactona en dosis bajas (ginecomastia dolorosa, disfunción eréctil, sangrado uterino no menstrual). Debe evitarse la hiperpotasemia cuando se utilizan estos agentes en pacientes con enfermedad renal crónica.

Bloqueantes β -adrenérgicos

Mecanismo de acción. Con el inicio de la terapia β -bloqueante estándar, la presión arterial cambia poco al principio debido a un incremento compensatorio en la resistencia periférica que compensa la caída del gasto cardíaco. A lo largo del tiempo, la presión arterial cae progresivamente a medida que la vasculatura periférica se relaja. Por lo tanto, el efecto antihipertensivo de los β -bloqueantes implica disminución del gasto cardíaco (receptores β_1), liberación de renina (receptores β_1), y liberación de noradrenalina (receptores β_2 presinápticos). El prototipo de β -bloqueante propranolol bloquea de manera no selectiva los receptores tanto β_1 como β_2 . Otros β -bloqueantes estándar (metoprolol, atenolol, acebutolol y bisoprolol) son relativamente cardiosselectivos. En dosis bajas, ejercen un mayor efecto inhibitor en los receptores β_1 que en los receptores β_2 , pero la selectividad se pierde con dosis altas. Los β -bloqueantes vasodilatadores como el labetalol o el carvedilol también bloquean receptores α -adrenérgicos, mientras que el nebivolol estimula la producción endógena de óxido nítrico.

Uso clínico y efectos adversos. Los β -bloqueantes vasodilatadores (labetalol, carvedilol y nebivolol) son fármacos altamente efectivos cuando se añaden para el tratamiento de hipertensión de difícil control. Los β -bloqueantes estándar (p. ej., metoprolol, atenolol) ya no son agentes de primera línea, ni siquiera de segunda, para el tratamiento de hipertensión no complicada. Además de ser antihipertensivos bastante débiles, son menos efectivos que otros agentes para disminuir la presión arterial central aórtica, porque la bradicardia permite mayor tiempo para la reflexión de onda y, por tanto, aumento de la presión central. También ofrecen menor protección frente a ictus que otros fármacos antihipertensivos; aportan una modesta protección frente a episodios cardiovasculares, pero no reducen la mortalidad por todas las causas.

El labetalol es la primera línea de tratamiento para muchas urgencias hipertensivas y para la hipertensión en el embarazo, pero tiene una acción muy corta como para recomendarla para el tratamiento crónico de la hipertensión. Las principales limitaciones con el carvedilol genérico son la vida media corta, lo que requiere una dosificación de dos veces al día, con absorción gastrointestinal inconstante, lo cual se mejora con la administración de las dosis después del desayuno y después de la cena. El nebivolol es caro, pero puede administrarse una vez al día con una absorción más constante.

Los β -bloqueantes predisponen a diabetes, particularmente cuando se los combina con una tiazida. Efectos adversos comunes, como fatigabilidad, causan altas tasas de abandono de la terapia con todos los β -bloqueantes. Los β -bloqueantes también pueden alterar la conducción cardíaca, precipitar broncoespasmo agudo y promover el aumento de peso.

Bloqueantes α -adrenérgicos

Mecanismo de acción. Al bloquear la interacción de la noradrenalina sobre los receptores α -adrenérgicos vasculares, estos fármacos causan vasodilatación periférica, disminuyendo así la presión arterial. Al incrementar el flujo sanguíneo musculoesquelético, aumentan la sensibilidad a la insulina. Al dilatar el músculo liso uretral, mejoran los síntomas de prostatismo. La prazosina, la doxazosina, la terazosina y la fentolamina intravenosa bloquean selectivamente los adreno-receptores α_1 ; la fenoxibenzamina bloquea ambos receptores, α_1 y α_2 .

Uso clínico y efectos adversos. La fenoxibenzamina es el fármaco de elección para el tratamiento preoperatorio del feocromocitoma (cap. 215); después de conseguir el α -bloqueo, debería añadirse un β -bloqueante para bloquear una por lo demás excesiva taquicardia refleja. Los α_1 -bloqueantes selectivos no son agentes de primera línea terapéutica antihipertensiva y no deben utilizarse como monoterapia debido a que su propensión a causar retención de líquidos puede llevar a una taquifilaxia y enmascarar o exacerbar una insuficiencia cardíaca. Cuando se utilizan en régimen combinado que incluye un diurético, sin embargo, pueden ser una terapia añadida efectiva para una hipertensión de difícil control y son particularmente útiles en hombres mayores con prostatismo. Aunque comercializado específicamente para el prostatismo y no como agente antihipertensivo, el α_{1A} -bloqueante selectivo tamsulosina disminuye la presión arterial en algunos hombres.

Simpaticolíticos centrales

Mecanismo de acción. La estimulación de los receptores α_2 -adrenérgicos postsinápticos y de los receptores de imidazolina en el sistema nervioso central disminuye el flujo simpático central, mientras que la estimulación de los α_2 -receptores presinápticos causa retroalimentación negativa de la liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas simpáticas periféricas. Estas acciones combinadas reducen el impulso adrenérgico al corazón y la circulación periférica.

Uso clínico y efectos adversos. Los simpaticolíticos centrales se reservan para el tratamiento oral a corto plazo de la urgencia hipertensiva. Son agentes antihipertensivos potentes que pueden ser necesarios como terapia a añadir para la hipertensión de muy difícil control, pero sus molestos efectos adversos en el sistema nervioso central reducen la calidad de vida. Para evitar la hipertensión rebote entre dosis, debe administrarse clonidina de acción corta cada 6-8 h o, siempre que sea posible, discontinuar el uso con esquema de disminución gradual de la dosis. La hipertensión rebote entre dosis es un problema con la guanfacina de acción más prolongada, la cual se administra a la hora de acostarse. El parche de clonidina a menudo causa una erupción y la absorción no es confiable. La α -metildopa ya no es la terapia de primera línea para la hipertensión en el embarazo (cap. 226).

Vasodilatadores directos

Mecanismo de acción. Los potentes vasodilatadores arteriales hiperpolarizantes minoxidilo e hidralacina actúan por apertura de los canales vasculares de K^+ sensibles al ATP.

Uso clínico y efectos adversos. Al provocar dilatación arterial selectiva y rápida, ambos fármacos producen activación profunda del reflejo simpático y taquicardia. Una combinación de hidralacina más nitratos es útil para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes afroamericanos, en quienes la cardiopatía hipertensiva causa insuficiencia cardíaca más comúnmente (cap. 53). La hipertensión grave que acompaña a una enfermedad renal crónica avanzada es la principal indicación del minoxidilo, el cual debe combinarse con un β -bloqueante para prevenir una taquicardia refleja excesiva y con un diurético de asa para prevenir una retención de líquido excesiva. El inicio de hemodiálisis crónica habitualmente suele ser un medio más efectivo para el control de la hipertensión en este escenario clínico.

Interacciones de fármacos antihipertensivos

Al inhibir la capacidad del riñón para excretar sodio, los AINE pueden anular la acción antihipertensiva de los diuréticos e inhibidores del sistema renina-angiotensina, pero no la de los bloqueantes de los canales del calcio. El riesgo de incremento de la presión arterial y episodios cardiovasculares asociados es mínimo con paracetamol y ácido acetilsalicílico en dosis bajas (81 mg/día), intermedio con AINE inhibidores no selectivos de la COX-2, incluido el ácido acetilsalicílico en dosis altas, y máximo con AINE inhibidores selectivos de la COX-2. El zumo de pomelo incrementa la biodisponibilidad de los bloqueantes de los canales del calcio dihidropiridínicos al inhibir el sistema citocromo P-450 3A4 (CYP3A4) intestinal, el cual es responsable del metabolismo de primer paso de muchos medicamentos orales. El diltiacem y el verapamilo, que son inhibidores potentes del CYP3A4, deben evitarse en pacientes que estén llevando a cabo quimioterapia oncológica anti-VEGF, ya sea con sunitinib o sorafenib, y deben

utilizarse con precaución en pacientes que estén recibiendo digoxina o terapia inmunodepresora, ya sea con ciclosporina o tacrolimus, debido a que los niveles en ácido acetilsalicílico sangre se elevarán y deben monitorizarse.

Tratamiento de la hipertensión basado en la evidencia

Existe una evidencia inequívoca que confirma que el tratamiento farmacológico de la hipertensión reduce el riesgo de episodios cardiovasculares mayores y muerte. Debido a que la mayoría de los ensayos clínicos siguieron a los pacientes solo durante 3-5 años, las reducciones de riesgo a corto plazo subestiman el beneficio acumulado para toda la vida a lo largo de décadas de tratamiento efectivo.

¿Hasta dónde se debe bajar la presión arterial?

Existe controversia alrededor del nivel umbral óptimo de la presión arterial sistólica para el inicio de terapia farmacológica y el nivel objetivo óptimo de presión arterial que se debe alcanzar. Datos epidemiológicos establecen que el riesgo cardiovascular comienza a incrementarse con una presión sistólica superior a 100-110 mmHg, un nivel que se encuentra muy por debajo de cualquier umbral recomendado actualmente para el inicio de medicación antihipertensiva.

Datos recientes muestran que una presión arterial sistólica objetivo menor de 120 mmHg (con presiones arteriales alcanzadas habitualmente de 120-124 mmHg) redujo las tasas de episodios cardiovasculares mayores fatales y no fatales y muerte por todas las causas en más del 25% comparado con un objetivo de menos de 140 mmHg en pacientes no diabéticos con riesgo cardiovascular alto, pero sin ictus previo, insuficiencia cardíaca previa o enfermedad renal crónica avanzada (fig. 70-3). Sin embargo, este objetivo de descenso en la presión arterial no mejora los resultados e incluso puede empeorar los resultados en pacientes con bajo riesgo. El tratamiento intensivo no incrementa las tasas de hipotensión ortostática sintomática, caídas con lesiones o el síndrome coronario agudo—incluso en pacientes por encima de los 75 años—. El tratamiento intensivo es coste-efectivo y bien tolerado, según indican los resultados reportados por pacientes. También reduce el riesgo de nueva hipertrofia ventricular izquierda en alrededor del 50% de las personas de raza negra y no negra, mujeres y hombres, pacientes ancianos y menores de 75 años, y en pacientes con una presión arterial sistólica pretratamiento hasta de 132 mmHg. Sin embargo, los beneficios del tratamiento intensivo tienen un precio: tasas incrementadas de hiponatremia, hipopotasemia, hipotensión e insuficiencia renal aguda. Además, estos nuevos datos no se aplican directamente a los pacientes excluidos del ensayo: pacientes con diabetes, enfermedad renal crónica avanzada, insuficiencia cardíaca o ictus previo, o pacientes ancianos institucionalizados.

Algunos metaanálisis respaldan bajar la presión arterial sistólica a 125 mmHg o menos, incluso en pacientes con diabetes, pero otros sugieren que disminuir la presión arterial sistólica en la consulta por debajo de 140 mmHg se asocia con un incremento del riesgo de muerte cardiovascular en pacientes con diabetes. En ausencia de datos ideales, los estándares de la American Diabetes Association (ADA) de 2017¹⁴ recomiendan considerar una presión arterial objetivo menor de 130/80 mmHg, mientras que las directrices de la American Association of Clinical Endocrinologists y la American College of Endocrinology¹⁵ recomiendan un objetivo de menos de 120/80 mmHg para

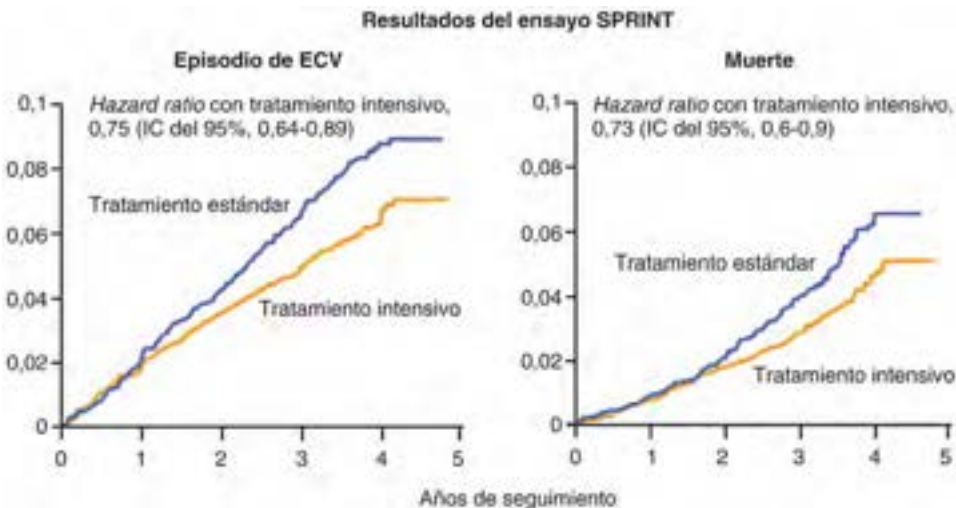


FIGURA 70-3. Resultados principales del Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). El tratamiento intensivo se acompañó de una reducción del 25% en el riesgo de episodio cardiovascular y una reducción del 27% en el riesgo de muerte (mortalidad por todas las causas). Criterios de inclusión SPRINT: 1) edad > 50 años; 2) presión arterial sistólica 130-180 mmHg; 3) riesgo cardiovascular alto definido como enfermedad coronaria clínica, filtración glomerular estimada de 20-59 ml/min/1,73 m², puntuación a 10 años > 15%*, o edad ≥ 75 años. Criterios de exclusión de SPRINT: 1) diabetes; 2) antecedente de ictus; 3) proteinuria > 1 g en 24 h; 4) insuficiencia cardíaca, y 5) filtración glomerular estimada < 20 ml/min/1,73 m² o en diálisis. *American College of Cardiology ASCVD Pooled Cohort Calculator <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#/calculate/estimate/>. ¹Puede considerarse tratamiento intensivo en pacientes diabéticos con diabetes que no tengan hipotensión ortostática significativa o filtración glomerular > 60. (Tomado de Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton, PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-2116.)

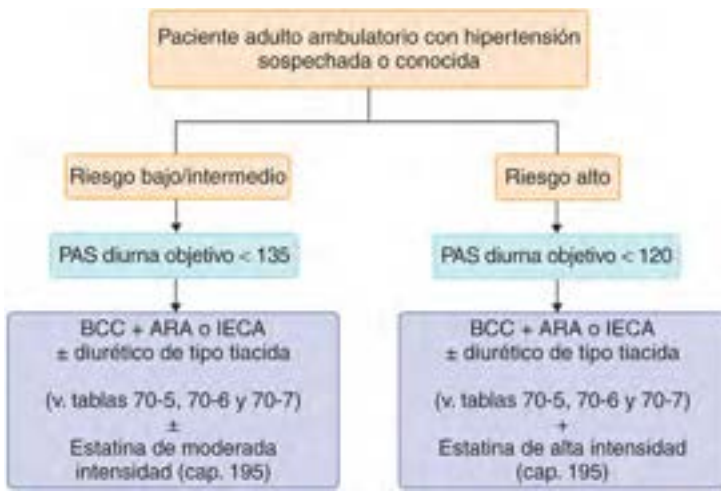


FIGURA 70-4. Algoritmo simplificado de tratamiento de la hipertensión basado en el riesgo. Para pacientes con hipertensión no complicada y riesgo cardiovascular bajo o intermedio, la presión arterial (PA) sistólica diurna objetiva es < 135 mmHg valorada idealmente con monitor ambulatorio de presión arterial o, si no, por monitorización domiciliar o mediciones automatizadas de la PA en la consulta en ausencia de personal médico. Para pacientes de alto riesgo, el objetivo diurno debe ser una PA sistólica \leq 120 mmHg. La PA objetivo del tratamiento debe ser personalizada y menos intensa (PA sistólica \geq 140 mmHg) para pacientes frágiles, con hipotensión ortostática y/o posprandial, o enfermedad coronaria inestable. Las modificaciones del estilo de vida (tabla 70-4) son un adyuvante clave de la medicación antihipertensiva. El tratamiento intensivo puede considerarse en pacientes diabéticos sin hipotensión ortostática ni filtración glomerular estimada > 60 ml/min/1,73 m². ARA, antagonista del receptor de la angiotensina; BCC, bloqueante de los canales del calcio; ERC, enfermedad renal crónica; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; PAS, presión arterial sistólica.

pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular alto, pero bajo riesgo de efectos adversos medicamentosos (p. ej., pacientes con diabetes más bien reciente que no han desarrollado enfermedad renal crónica ni hipotensión ortostática).

Datos recientes tienen profunda implicación para cambiar tanto el diagnóstico de rutina como el tratamiento ambulatorio de la hipertensión para decenas de millones de pacientes en EE. UU.¹⁶ Aunque la reducción demasiado entusiasta de la presión arterial puede causar hipotensión, con caídas resultantes en pacientes ancianos frágiles, isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria significativa e insuficiencia renal aguda en pacientes con enfermedad renal crónica, directrices recientes de múltiples organizaciones de EE. UU. e internacionales, pero no el American College of Physicians/American Academy of Family Physicians,¹⁷ generalmente apoyan los beneficios globales de una terapia más agresiva (fig. 70-4).

¿Qué fármacos para qué pacientes?

Las directrices actuales enfatizan la terapia combinada con dos o las tres clases de fármacos antihipertensivos de primera línea: 1) bloqueantes de los canales de calcio; 2) bloqueantes del sistema renina-angiotensina, y 3) diuréticos de tipo tiacidas. Sin embargo, las clases de fármacos antihipertensivos preferibles difieren para los tipos específicos de pacientes (tabla 70-7 y e-tabla 70-1).

Pacientes hipertensos en general

En general, los beneficios del tratamiento antihipertensivo dependen de la reducción de la presión arterial sistólica más que de la clase de fármaco utilizada para obtener dicha reducción. Sin embargo, se deben tener en cuenta varias consideraciones. *Primero*, la combinación de un bloqueante de los canales de calcio más un ARA o IECA (v. fig. 70-4) es una excelente opción inicial debido a que es más efectiva que la combinación de un IECA más un diurético tiacídico (v. e-fig. 70-3). Además, los bloqueantes de los canales de calcio habitualmente se toleran mejor que los diuréticos. *Segundo*, la terapia diurética basada en la evidencia favorece al diurético de tipo tiacidas –clortalidona o indapamida, pero no HCTZ–. *Tercero*, los β -bloqueantes ofrecen menor protección frente a ictus y los bloqueantes de los canales de calcio mayor protección frente a ictus comparado con otros fármacos. *Cuarto*, el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina con un IECA más un ARA se debe evitar, ya que no tiene ventajas sobre la monoterapia con cualquiera de esos fármacos, pero da como resultado hipotensión mucho más sintomática y mayor alteración renal.

Hipertensión sistólica en pacientes ancianos

La mayoría de los pacientes hipertensos tienen más de 65 años, y la mayoría presentan hipertensión sistólica aislada. Los ensayos controlados con placebo aportan pruebas inequívocas de que cualquier régimen para bajar la presión arterial reduce los episodios coronarios, ictus, insuficiencia cardíaca y muerte en pacientes ancianos hipertensos, incluso en pacientes ambulatorios mayores de 80 años. Además, esta reducción en episodios cardiovasculares y muerte puede alcanzarse sin un correspondiente incremento en las caídas con lesión, con la

TABLA 70-7 CLASES DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS ORALES PREFERIDOS EN PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

PATOLOGÍA	CLASE(S) DE FÁRMACO(S)
Prehipertensión	¿ARA?
Hipertensión en general	BCC, ARA o IECA o D
Hipertensión en pacientes ancianos	BCC, ARA o IECA o D
Hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda	ARA, D, BCC
Hipertensión en pacientes con diabetes mellitus	BCC, ARA o IECA o D
Hipertensión en pacientes con nefropatía diabética	ARA, D
Hipertensión en enfermedad renal crónica no diabética	IECA o ARA, BB, D
Reducción de la PA como prevención secundaria de episodios coronarios	IECA, BCC, BB, D
Reducción de la PA como prevención secundaria de ictus	D + IECA, BCC
Tratamiento de la PA en pacientes con insuficiencia cardíaca	D, BB, IECA o ARA, antagonista de la aldosterona
Hipertensión gestacional (estadio 2, sin preeclampsia)	BB (labetalol), BCC (nifedipino)
Aneurisma de la aorta torácica	BB, IECA o ARA, D
Fibrilación auricular (control de la frecuencia ventricular)	BB, BCC no dihidropiridínicos

ARA, antagonista del receptor de la angiotensina; BB, β -bloqueantes; BCC, bloqueantes de los canales del calcio; D, diurético (se prefiere de tipo tiacida, como la clortalidona); IECA, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

Adaptado de Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-1357.

reducción intensiva de la presión arterial sistólica ambulatoria a un valor promedio de 124 mmHg. En la práctica, la intensidad de la reducción de la presión arterial debe sopesarse frente al incremento del riesgo de hipotensión ortostática; el perindopril, el amlodipino, el azilsartán, la clortalidona y la indapamida son los fármacos con mejor historial comprobado en alcanzar este equilibrio.

La mayoría de los pacientes ancianos requieren una terapia combinada con dos o tres fármacos para controlar su hipertensión; es importante titular los medicamentos lentamente en los ancianos y chequear frecuentemente en busca de hipotensión ortostática. La monitorización ambulatoria es clave para detectar hipotensión ortostática e hipotensión posprandial; ambas son comunes en pacientes ancianos hipertensos (e-fig. 70-5). Aunque el tratamiento de la hipotensión posprandial es un desafío, algunas estrategias útiles pueden ser ingestas frecuentes pequeñas bajas en hidratos de carbono, caféina en las comidas e ingesta liberalizada de sal. En caso de que estas estrategias no farmacológicas resulten insuficientes, puede añadirse fludrocortisona (0,1-0,2 mg/día); a menudo empeora la hipertensión supina, la cual puede manejarse con elevación de la cabecera de la cama (con ladrillos de 15 cm produce una elevación de la cabeza de 30°) y una dosis baja de ARA de acción corta (p. ej., losartán 25-50 mg) a la hora de acostarse.

Otras complicaciones potenciales incluyen insuficiencia renal aguda y efectos adversos de los fármacos, como hiponatremia inducida por tiacidas. La falta de adherencia (debido a problemas visuales, alteración cognitiva) y las potenciales interacciones fármaco-fármaco por la polifarmacia son preocupaciones clave.

El tratamiento debe simplificarse e individualizarse, basado más en el estado de salud global del paciente o su fragilidad que en su edad cronológica. Por ejemplo, una presión arterial sistólica en casa sentado de 155 mmHg puede ser un objetivo terapéutico para un paciente de 70 años con marcada hipotensión ortostática y posprandial, mientras que una presión arterial sistólica en casa sentado de 125 mmHg puede ser un objetivo terapéutico apropiado para un paciente de 80 años vigoroso cuya principal preocupación es evitar un ictus incapacitante.

Pacientes con cardiopatía hipertensiva

El signo patognomónico de la cardiopatía hipertensiva es la hipertrofia ventricular izquierda, la cual incrementa ampliamente el riesgo del paciente de padecer fibrilación auricular, IM agudo, ictus e insuficiencia cardíaca. Los ARA parecen producir mayor regresión de la hipertrofia ventricular izquierda que otras clases de fármacos. En pacientes con hipertensión en estadio 2 e hipertrofia ventricular izquierda en el ECG, un régimen basado en ARA es más efectivo que un régimen basado en β -bloqueantes en la reducción de episodios cardiovasculares, especialmente ictus. Los datos de ensayos aleatorizados han hallado que el tratamiento más intensivo de la hipertensión protege frente a IM, y las

E-TABLA 70-1 DIFERENCIAS ENTRE LAS DIRECTRICES TERAPÉUTICAS ACTUALES PARA ADULTOS CON HIPERTENSIÓN

DIRECTRIZ	POBLACIÓN	UMBRAL DE PA EN CONSULTA (mmHg) PARA INICIAR O INTENSIFICAR EL TRATAMIENTO	OPCIONES DE FÁRMACOS INICIALES
2017 AACE/ACE ¹	Diabetes	≥ 130/80 para la mayoría ≥ 120/80 si hay riesgo alto de ECV y bajo riesgo de efectos adversos de tratamiento intensivo de la PA Objetivos menos estrictos en pacientes frágiles o en los que tienen efectos adversos por medicación	IECA o ARA, BCC, tiacidas, BB
2017 ADA ²	Diabetes	≥ 140/90 ≥ 130/80 si hay alto riesgo de ECV (especialmente para ictus)	IECA o ARA, BCC, diurético de tipo tiacidas
2017 ACP/AAFP ³	≥ 60 años: General Ictus o AIT Alto riesgo de CV	≥ 150 ≥ 140 ≥ 140	Tiacida, IECA o ARA, BCC
2017 Hypertension Canada's CHEP ⁴	Bajo riesgo Daño macrovascular de un órgano diana u otros factores de riesgo Alto riesgo seleccionado (incluidos ≥ 75 años) Diabetes ERC	≥ 160/100 ≥ 140/90 Considerar PAS < 120 por criterios SPRINT ≥ 130/80 ≥ 140/90	Diurético de tipo tiacida o BB (< 60 años), o IECA o ARA (raza no negra), o BCC de acción prolongada Diurético de tipo tiacida + ARA + BCC para tratamiento intensivo IECA o ARA, BCC, tipo tiacida IECA o ARA, BCC, tipo tiacida
2016 Australia ⁵	Riesgo bajo Riesgo moderado Alto riesgo seleccionado (incluidos > 75 años) Diabetes ERC	≥ 160/100 ≥ 140/90 Considerar PAS objetivo < 120 por criterios SPRINT ≥ 140 ≥ 140/90	Tiacidas, o BB (< 60 años), o IECA o ARA (raza no negra), BCC de acción prolongada Diurético de tipo tiacida + ARA + BCC para tratamiento intensivo IECA o ARA, BCC, tipo tiacida IECA o ARA, BCC, tipo tiacida
2015 AHA/ACC/ASH ⁶	EAC estable	≥ 140/90 ≥ 130/80 para algunos pacientes con EAC, IM previo, ictus o AIT previo, o equivalentes de riesgo de EAC (enfermedad carotídea, enfermedad arterial periférica, AAA) Evitar reducir la PAD < 60 en pacientes con diabetes o ≥ 60 años	BB, IECA o ARA; diurético tiacídico o de tipo tiacida; NCC no DHP para pacientes intolerantes a los BB; BCC DHP para añadir terapia
2014 JNC 8 Committee ⁷	General ≥ 60 años General < 60 años Diabetes ERC	< 150/90 < 140/90 < 140/90 < 140/90	Raza no negra: tiacida, IECA o ARA, BCC Raza negra: tiacida, BCC Tiacida, IECA o ARA, BCC IECA o ARA

¹Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2017 executive summary. *Endocr Pract.* 2017;23:207-238.

²Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):s1-s135.

³Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, et al. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166:430-437.

⁴Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Canadian J Cardiol.* 2016;32:569-588.

⁵Gabb GM, Mangoni A, Anderson CS, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults—2016. *Med J Aust.* 2016;205:85-89.

⁶Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1998-2038.

⁷James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311:507-520.

AIT, accidente isquémico transitorio; ARA, antagonista del receptor de la angiotensina; BCC, bloqueantes de los canales del calcio; EAC, enfermedad arterial coronaria; ECV, enfermedad cardiovascular; ERC, enfermedad renal crónica; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; PAS, presión arterial sistólica.

inquietudes sobre que la hipoperfusión pueda causar isquemia miocárdica no son una preocupación para las presiones arteriales objetivo sugeridas.

Para la prevención secundaria de episodios coronarios en pacientes con enfermedad coronaria estable, los agentes de primera línea incluyen la combinación de β -bloqueantes y bloqueantes de los canales del calcio dihidropiridínicos, los cuales son antianginosos. Otros agentes de primera línea son los IECA o los ARA, así como los diuréticos de tipo tiazidas. Los bloqueantes de los canales del calcio dihidropiridínicos están recomendados en pacientes intolerantes a los β -bloqueantes. Los antagonistas de la aldosterona están reservados para pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión difícil de controlar.

Hipertensión en pacientes con diabetes y función renal normal

Los pacientes con diabetes comúnmente tienen hipertensión. No existe evidencia convincente que apoye una indicación de bloqueantes del sistema renina-angiotensina en la diabetes de tipo 2 *per se*.¹⁴ La terapia antihipertensiva debe instaurarse con los fármacos antihipertensivos estándar de primera línea. Si se requieren fármacos adicionales para controlar la hipertensión, los β -bloqueantes vasodilatadores no agravan la intolerancia a la glucosa.

Hipertensión en pacientes con nefropatía diabética o enfermedad renal crónica

La nefropatía diabética (cap. 115) se acompaña de proteinuria, pérdida de la autorregulación renal, hipertensión, progresión a enfermedad renal terminal y una elevada incidencia de episodios cardiovasculares. Debido a que añadir un ARA, pero no amlodipino, para respaldar la terapia antihipertensiva disminuye la progresión de la nefropatía en pacientes con diabetes de tipo 2, la diabetes de tipo 2 con nefropatía constituye una indicación de ARA. De manera similar, en pacientes con enfermedad renal proteinúrica no diabética, el ramipril parece ser más nefroprotector que el amlodipino o el metoprolol.

Los pacientes con enfermedad renal crónica son más propensos a morir por enfermedad cardiovascular que a vivir lo suficiente para desarrollar un estadio terminal de enfermedad renal dependiente de diálisis. En pacientes con enfermedad renal crónica moderada basal no proteinúrica no diabética, la reducción intensiva de la presión arterial previene más episodios cardiovasculares en comparación con la terapia estándar.

Prevención secundaria del ictus

Los supervivientes a un ictus (cap. 379) se encuentran en alto riesgo de recurrencia de ictus, mayor discapacidad y muerte. La reducción de la presión arterial sistólica a menos de 130 mmHg con la combinación de indapamida y perindopril puede reducir estos riesgos. En pacientes hipertensos con infartos lagunares, una reducción en la presión arterial sistólica a menos de 130 mmHg en vez de a menos de 140 mmHg reduce el riesgo subsecuente de ictus hemorrágico (cap. 380).

Hipertensión en afroamericanos

Los afroamericanos tienen una mayor prevalencia de hipertensión, complicaciones hipertensivas y muerte relacionada con hipertensión. Entre los pacientes afroamericanos, los IECA parecen aportar menor reducción de la presión arterial y, por tanto, menor protección frente a ictus que cualquier diurético de tipo tiazidas o bloqueantes de los canales del calcio. En la práctica clínica, sin embargo, alcanzar objetivos de presión arterial y protección cardiovascular óptima típicamente requiere la combinación de un IECA con un bloqueante de los canales de calcio o un diurético de tipo tiazida, o ambos. En esta población, la promoción de la salud utilizando tratamientos guiados por farmacéuticos puede mejorar marcadamente la tasa de control de presión arterial en hombres hipertensos previamente no controlados.¹⁵

Hipertensión asociada con anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal con estrógenos

Los anticonceptivos orales, particularmente los preparados actuales con bajas dosis de estrógenos, causan un pequeño incremento en la presión arterial en las mujeres, pero raramente causan un incremento amplio hasta el rango de hipertensión. El mecanismo se desconoce, pero las mujeres mayores de 35 años y las que fuman o presentan sobrepeso parecen estar expuestas a un riesgo mayor. Si se desarrolla hipertensión, la terapia con anticonceptivos orales debería suspenderse a favor de otros métodos anticonceptivos. La terapia de reemplazo hormonal con estrógeno oral después de la menopausia parece causar un pequeño incremento en la presión arterial, mientras que el estrógeno transdérmico (el cual evita el metabolismo de primer paso hepático) parece causar una pequeña reducción en la presión arterial.

Hipertensión en el embarazo

Los trastornos hipertensivos en el embarazo son una causa mayor de morbilidad y mortalidad materno-fetal, incluido un 25% de incidencia de partos prematuros (cap. 226). Estos trastornos incluyen hipertensión crónica, hipertensión gestacional y preeclampsia –un trastorno grave, progresivo, multisistémico, diagnosticado cuando la hipertensión se acompaña por cualquiera de los siguientes: proteinuria, presión arterial de 160/110 mmHg o superior a pesar del reposo en cama, trombocitopenia, función hepática alterada, insuficiencia renal progresiva, edema pulmonar, o alteraciones cerebrales o visuales de nueva aparición–.

El tratamiento de la hipertensión en el embarazo, así como la prevención y el tratamiento de la preeclampsia, se discute en el capítulo 226.

TABLA 70-8 CAUSAS DE HIPERTENSIÓN SEUDORRESISTENTE Y VERDADERAMENTE RESISTENTE

HIPERTENSIÓN SEUDORRESISTENTE	HIPERTENSIÓN VERDADERAMENTE RESISTENTE
Régimen terapéutico inadecuado	Aldosteronismo primario
Sustancias presoras (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos [AINE], inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina o el tacrolimus, o simpaticomiméticos, como la fenilefrina, la cocaína o la metanfetamina)	Enfermedad renal crónica
Reacción de bata blanca	Otra hipertensión secundaria (p. ej., feocromocitoma, síndrome de Cushing, estenosis aterosclerótica de la arteria renal, estenosis fibromuscular de la arteria renal, arteritis de Takayasu, coartación de la aorta, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo)
Medición inadecuada de la presión arterial	Hipertensión primaria de difícil control
Falta de adherencia al tratamiento médico	

Hipertensión resistente a fármacos

Hasta uno de cada cinco pacientes hipertensos presenta *hipertensión resistente*, tradicionalmente definida como presión arterial elevada no controlada a pesar de tres fármacos antihipertensivos, incluido un diurético, o controlada con cuatro o más fármacos. Más de la mitad de dichos pacientes presentan *seudoresistencia* debido a medición inadecuada de la presión arterial, reacciones de bata blanca, falta de adherencia al tratamiento, ingesta de fármacos que eleven la presión arterial (p. ej., AINE, alcohol en exceso, fármacos psiquiátricos) o un régimen antihipertensivo inadecuado (tabla 70-8). Los inconvenientes corregibles comunes incluyen el uso de HCTZ en lugar de un diurético de tipo tiazida más efectivo (p. ej., clortalidona o indapamida), terapia diurética inadecuada, uso inapropiado de un diurético de asa en un paciente con función renal normal, dosis poco frecuentes con un diurético de asa de acción corta (p. ej., furosemida una vez al día) y rebote por clonidina (especialmente con la dosificación según necesidad).

Los pacientes verdaderamente resistentes a los fármacos se encuentran en alto riesgo debido a su hipertensión grave y daño de órganos diana. Los pacientes deberían ser cribados para hipertensión secundaria, especialmente aldosteronismo primario (cap. 214), enfermedad renal crónica y feocromocitoma (cap. 215). En ausencia de una causa identificable de hipertensión, un antagonista del receptor mineralocorticoide (p. ej., eplerenona 50-100 mg/día o espironolactona 25-50 mg/día) es el cuarto fármaco más efectivo,¹⁶ incluso si el nivel de aldosterona plasmática está dentro del rango normal.¹⁸ El quinto fármaco, en caso de ser necesario, debería ser carvedilol o nebivolol si no estuviere contraindicado un β -bloqueante.

A pesar de la máxima dosis tolerada de cinco o más fármacos antihipertensivos diferentes, algunos pacientes persisten con hipertensión no controlada. La desnervación renal basada en catéter puede reducir la presión arterial en alrededor de 7 mmHg en la sistólica comparado con un procedimiento simulado.¹⁷ Un novedoso *stent* carotídeo –para incrementar la distensibilidad del seno carotídeo y, por tanto, la descarga del barorreceptor carotídeo– ha arrojado prometedores datos preliminares en pacientes con hipertensión resistente.¹⁹

Hipertensión aguda grave

Un 25% de todos los pacientes del departamento de emergencias se presentan con presión arterial elevada (cap. 7). Las *emergencias hipertensivas* son elevaciones agudas y a menudo graves de la presión arterial, acompañadas por disfunción de un órgano diana rápidamente progresiva, como isquemia o infarto miocárdico o cerebral, edema pulmonar o insuficiencia renal. La presión arterial típicamente es de 220/130 mmHg o superior, pero puede ser mucho más baja en mujeres con preeclampsia en ausencia de hipertensión preexistente. El cuadro clínico completo de una emergencia hipertensiva es un paciente críticamente enfermo que se presenta con una presión arterial típicamente por encima de 220/130 mmHg, cefaleas, confusión, visión borrosa, náuseas y vómitos, convulsiones, edema pulmonar, oliguria y retinopatía hipertensiva de grado 3 o de grado 4 (v. fig. 395-24). Las *emergencias hipertensivas* requieren reducción inmediata de la presión arterial con medicación intravenosa (tabla 70-9) y monitorización intraarterial en una unidad de cuidados intensivos (UCI). En contraste, la *urgencia hipertensiva* denota hipertensión grave no controlada en ocasiones con síntomas vagos (como cefalea, malestar, ansiedad), pero sin evidencia objetiva de daño agudo de un órgano diana. En ausencia de daño agudo de un órgano diana, un paciente con una presión arterial de 220/130 mmHg o superior debería ser tratado con medicación oral de acción corta. La *hipertensión grave*, definida como presión arterial entre 180/110 y 219/129 mmHg sin síntomas o daño agudo de órgano diana, casi siempre ocurre en pacientes que padecen hipertensión crónica y que se han quedado sin o han dejado de tomar la medicación antihipertensiva. La medicación oral de acción prolongada puede simplemente reinstaurarse. Los pacientes con una urgencia hipertensiva o hipertensión grave requieren seguimiento ambulatorio dentro de 24-72 h con un médico de atención primaria o un especialista en hipertensión.

Las emergencias hipertensivas cardíacas más comunes incluyen disección aórtica aguda (cap. 69), hipertensión posterior a cirugía cardíaca (cap. 65), infarto agudo de miocardio (cap. 64) y angina inestable (cap. 63). Otras emer-

TABLA 70-9 TRATAMIENTO RECOMENDADO EN EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS SEGÚN EL ÓRGANO DIANA INVOLUCRADO

TIPO DE EMERGENCIA	LÍNEA DE TIEMPO, PA OBJETIVO	PRIMERA LÍNEA TERAPÉUTICA	TERAPIA ALTERNATIVA
Crisis hipertensiva con retinopatía, microangiopatía o insuficiencia renal aguda	Varias horas, PAM -20 a -25%	Labetalol	Nitroprusiato Nicardipino Urapidil
Encefalopatía hipertensiva	Inmediato, PAM -20 a -25%	Labetalol	Nicardipino Nitroprusiato
Dissección aórtica aguda	Inmediato, PA sistólica < 110 mmHg	Nitroprusiato más metoprolol	Labetalol
Edema agudo de pulmón	Inmediato, PAM 60 a 100 mmHg	Nitroprusiato con diurético de asa	Nitroglicerina Urapidil con diurético de asa
Síndrome coronario agudo	Inmediato, PAM 60 a 100 mmHg	Nitroglicerina	Labetalol
Ictus isquémico agudo y PA > 220/120 mmHg	1 h, PAM -15%	Labetalol	Nicardipino Nitroprusiato
Hemorragia cerebral y PA sistólica > 180 mmHg o PAM > 130 mmHg	1 h, PA sistólica < 180 mmHg y PAM < 130 mmHg	Labetalol	Nicardipino Nitroprusiato
Ictus isquémico agudo con indicación de terapia trombolítica y PA > 185/110 mmHg	1 h, PAM < -15%	Labetalol	Nicardipino Nitroprusiato
Intoxicación por cocaína/XTC	Varias horas, PA sistólica < 140 mmHg	Fentolamina (después de benzodiazepinas)	Nitroprusiato
Crisis de feocromocitoma	Inmediato	Fentolamina	Nitroprusiato Urapidil
Hipertensión perioperatoria durante o después de un IDAC	Inmediato	Nicardipino	Urapidil Nitroglicerina
Durante o después de una craneotomía	Inmediato	Nicardipino	Labetalol
Preeclampsia/eclampsia grave	Inmediato, PA < 160/105 mmHg	Labetalol (más MgSO ₄ y medicamentos antihipertensivos orales, como nifedipino con o sin metildopa)	Ketanserina Nicardipino

IDAC, injerto de derivación de arteria coronaria; MgSO₄, sulfato de magnesio; PA, presión arterial; PAM, presión arterial media; XTC, éxtasis.

Adaptado de van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis: 2010 revision. *Neth J Med.* 2011;69:248-255.

TABLA 70-10 FÁRMACOS INTRAVENOSOS PARA EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS

FÁRMACO	INICIO DE ACCIÓN	VIDA MEDIA	DOSIS	CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS
Labetalol	5-10 min	3-6 h	0,25-0,5 mg/kg; 2-4 mg/min hasta alcanzar PA objetivo, después 5-20 mg/h	Bloqueo AV de segundo o tercer grado; insuficiencia cardíaca sistólica, EPOC (relativa); bradicardia; sobrecarga hídrica
Nicardipino	5-15 min	30-40 min	5-15 mg/h en infusión continua, dosis inicial de 5 mg/h, incrementar cada 15-30 min con 2,5 mg hasta PA objetivo, después disminuir a 3 mg/h	Insuficiencia hepática
Nitroprusiato	Inmediato	1-2 min	0,3-10 µg/kg/min, incrementar 0,5 µg/kg/min cada 5 min hasta la PA objetivo	Insuficiencia hepática/renal (relativa), toxicidad por cianuro
Nitroglicerina	1-5 min	3-5 min	5-200 µg/min, aumentar 5 µg/min cada 5 min	
Urapidil	3-5 min	4-6 h	12,5-25 mg en bolo; 5-40 mg/h en infusión continua	
Esmolol	1-2 min	10-30 min	0,5-1 mg/kg en bolo; 50-300 µg/kg/min en infusión continua	Bloqueo AV de segundo o tercer grado, insuficiencia cardíaca sistólica, EPOC (relativa); bradicardia
Fentolamina	1-2 min	3-5 min	1-5 mg, repetir cada 5-15 min hasta alcanzar la PA objetivo; 0,5-1 mg/h en infusión continua	Taquiarritmia, ángor

AV, auriculoventricular; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PA, presión arterial.

Adaptado de van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis: 2010 revision. *Neth J Med.* 2011;69:248-255.

gencias hipertensivas incluyen crisis simpática inducida por cocaína, eclampsia (cap. 226), traumatismo craneoencefálico (cap. 371), quemaduras corporales graves (cap. 103), sangrado postoperatorio de puntos de suturas vasculares, y epistaxis que no puede controlarse con taponamiento nasal anterior y posterior. Las emergencias neurológicas -ictus isquémico agudo, ictus hemorrágico, hemorragia subaracnoidea y encefalopatía hipertensiva- pueden ser difíciles de distinguir una de la otra (caps. 378 a 380). La encefalopatía hipertensiva (cap. 380) se caracteriza por retinopatía hipertensiva grave (hemorragias retinianas y exudados, con o sin papiledema) y leucoencefalopatía posterior (que afecta principalmente a la sustancia blanca de las regiones parietooccipitales), como puede verse en una TC o una RM cerebral. Un nuevo déficit neurológico focal sugiere un ictus en evolución, el cual requiere un abordaje mucho más conservador con la presión arterial elevada (cap. 379).

En la mayoría de las otras emergencias hipertensivas, el objetivo de la terapia parenteral es alcanzar una disminución controlada y gradual de la presión arterial. Una buena regla práctica es disminuir la elevada presión arterial inicial un 10% en la primera hora y un 15% adicional durante las siguientes 3-12 h hasta una presión arterial no menor de 160/110 mmHg. Puede reducirse aún más la presión arterial durante las siguientes 48 h. Las excepciones a la regla son diseción aórtica (cap. 69) y sangrado postoperatorio de puntos de sutura vas-

cular, dos situaciones que requieren una normalización mucho más rápida de la presión arterial. En la mayoría de los otros casos, la innecesaria corrección rápida de la presión arterial gravemente elevada a valores completamente normales puede causar isquemia cerebral, cardíaca y renal. En la hipertensión crónica, la autorregulación cerebral está reconfigurada para tolerar presiones arteriales más altas que las normales. Este ajuste compensatorio previene la sobreperfusión tisular (presión intracraneal aumentada) a valores de presión arterial muy altos, pero también predispone a hipoperfusión tisular (isquemia cerebral) cuando la presión arterial elevada se baja de manera muy rápida (cap. 379). En pacientes con enfermedad coronaria, la reducción rápida o excesiva de la presión arterial en la UCI puede precipitar o exacerbar un síndrome coronario agudo (cap. 63).

Fármacos intravenosos para emergencias hipertensivas

Las opciones de fármacos de primera línea para emergencias hipertensivas (tabla 70-10) son el labetalol intravenoso (un α - y β -bloqueante combinado), el nitroprusiato, el nicardipino (un BCC dihidropiridínico) o el urapidil (un simpaticolítico central que actúa en vías serotoninérgicas cerebrales y bloquea los receptores α_1 -adrenérgicos periféricos). En pacientes con autorregulación cerebral alterada (v. más adelante), el labetalol causa una caída adversa más pequeña del flujo sanguíneo cerebral que el nitroprusiato, pero tiene una

vida media más larga, por lo que lleva a más episodios adversos de hipotensión sistémica. El nicardipino intravenoso parece producir una reducción más predecible y constante en la presión arterial que el labetalol, con un perfil de seguridad similar; sin embargo, médicos y farmacias hospitalarias están menos familiarizados con el nicardipino.

Después de que la presión arterial se haya controlado de manera aguda, el labetalol y los bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos orales son agentes particularmente útiles para apartar a los pacientes de la terapia parenteral para que puedan ser transferidos de la UCI. Dosis bajas de furosemina intravenosa pueden ser a menudo necesarias para superar la resistencia farmacológica debido a la expansión de volumen secundaria producto de la terapia vasodilatadora parenteral.

Debe sospecharse hipertensión secundaria en pacientes que ingresan en la UCI con crisis hipertensiva. Valores de catecolaminas urinarias en 24 h o valores de normetanefrina y metanefrina plasmática normales obtenidas cuando la presión arterial está en pico (primeras 24 h en la UCI) descartan efectivamente un feocromocitoma (cap. 215). La estenosis bilateral de la arteria renal (cap. 116) y otras causas secundarias deben excluirse después que el paciente haya sido transferido fuera de la UCI, pero antes del alta hospitalaria.

Medicamentos orales para urgencias hipertensivas

El labetalol es efectivo en una dosis de 200-300 mg, la cual puede repetirse en 2-3 h y luego prescribirse en dosis dos veces al día. Si un β -bloqueante está contraindicado, la clonidina es efectiva en una dosis inicial de 0,1-0,2 mg seguida de dosis horarias adicionales de 0,1 mg. El captopril, un IECA de acción corta, disminuye la presión arterial a los 15-30 min de su ingesta oral. Una pequeña dosis de prueba de 6,25 mg debería utilizarse para evitar una excesiva caída de la presión arterial en pacientes hipovolémicos; después, la dosis oral completa es de 25 mg, la cual puede repetirse en 1-2 h y prescribirse como 25-75 mg dos veces al día.

Elevación accidental de la presión arterial en el departamento de emergencias

Una presión arterial de 160/110 mmHg o superior es un hallazgo accidental común entre pacientes que se presentan a los departamentos de emergencias y otros escenarios de atención aguda por síntomas de atención médica o quirúrgica urgente que no están relacionados con la presión arterial (p. ej., dolor musculoesquelético, lesión traumológica). En el 90% de dichos pacientes, la elevada presión arterial es la primera indicación de hipertensión crónica no diagnosticada y no una simple reacción al estrés fisiológico, por lo que el hallazgo representa una oportunidad importante para iniciar una derivación médica interna para la evaluación formal de una posible hipertensión.²⁰

TABLA 70-11 ESTRATEGIAS PARA OPTIMIZAR EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN

SISTEMA SANITARIO

- Protocolo de intensificación de medicación estandarizada
- Abordaje basado en equipo de farmacéuticos
- Protocolo de medición de la presión arterial automatizada

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Terapia combinada en dosis bajas
- Clases de fármacos mejor tolerados
- Píldora única con combinaciones de dosis fijas
- Fármacos de acción prolongada y una toma diaria
- Genéricos de bajo coste

COMPROMISO DEL PACIENTE

- Objetivos compartidos
- Reconciliación con los medicamentos
- Monitorización de la presión arterial fuera de la consulta
- Apoyo social por parte de la familia y los pares

PRONÓSTICO

El pronóstico del paciente con hipertensión está relacionado con la duración y la gravedad de la elevación de la presión arterial y la presencia de factores de riesgo cardiovascular adicionales. El infratratamiento de la hipertensión y la infrautilización de la terapia de combinación de fármacos, que son comunes en la práctica ambulatoria atareada, empeora los resultados, mientras que los protocolos de abordaje basado en el equipo farmacéutico con combinaciones de píldoras en dosis fija una vez al día, seguimiento proactivo y acceso a chequeos de presión arterial de paso pueden mejorar las tasas de control de la hipertensión en un 80% o más (tabla 70-11). A nivel comunitario, que los farmacéuticos prescriban puede mejorar el control de la presión arterial. Las tasas de continuación a largo plazo son mejores para los ARA, intermedias para los IECA y los bloqueantes de los canales del calcio, y peores para los diuréticos y los β -bloqueantes. Los pacientes con hipertensión resistente al tratamiento farmacológico deberían ser derivados a un especialista en hipertensión.



Bibliografía de grado A

1. Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-2116.
2. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs. standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years. *JAMA*. 2016;315:2673-2682.
3. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2032-2043.
4. Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB, et al. Efficacy of low-dose chlorthalidone and hydrochlorothiazide as assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:379-389.
5. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1. CD002003.
6. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2:775-781.
7. Phillips RA, Xu J, Peterson LE, et al. Impact of cardiovascular risk on the relative benefit and harm of intensive treatment of hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1601-1610.
8. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2009-2020.
9. Berlowitz DR, Foy CG, Kazis LE, et al. Effect of intensive blood-pressure treatment on patient-reported outcomes. *N Engl J Med*. 2017;377:733-744.
10. Soliman EZ, Ambrosius WT, Cushman WC, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: SPRINT (systolic blood pressure intervention trial). *Circulation*. 2017;136:440-450.
11. Kalkman DN, Brouwer TF, Vehmeijer JT, et al. J curve in patients randomly assigned to different systolic blood pressure targets: an experimental approach to an observational paradigm. *Circulation*. 2017;136:2220-2229.
12. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:1-10.
13. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, et al. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin-angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016;352:1-12.
14. Victor RG, Lynch K, Li N, et al. A cluster-randomized trial of blood-pressure reduction in black barbershops. *N Engl J Med*. 2018;378:1291-1301.
15. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386:2059-2068.
16. Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2346-2355.
17. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2335-2345.
18. Tsuyuki RT, Houle SK, Charrois TL, et al. Randomized trial of the effect of pharmacist prescribing on improving blood pressure in the community: the Alberta clinical trial in optimizing hypertension (RxACTION). *Circulation*. 2015;132:93-100.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

71

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA ATEROESCLERÓTICA

CHRISTOPHER J. WHITE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad arterial periférica aterosclerótica de las extremidades inferiores constituye un subgrupo de un grupo mayor de enfermedades vasculares periféricas, que comprende los trastornos vasculares no coronarios que afectan a la circulación arterial, venosa (caps. 72 y 74) o linfática. Las enfermedades arteriales ateroscleróticas se caracterizan por estrechamiento u oclusión arterial por acumulación de elementos de placa aterosclerótica en la pared vascular. La enfermedad vascular aterosclerótica también induce la formación de aneurismas, es decir, agrandamiento patológico de segmentos arteriales, y puede causar rotura, disección o tromboembolia (cap. 69).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores en EE. UU., Europa y Asia continúa aumentando a medida que la población envejece y se expone a más factores de riesgo aterosclerótico (cap. 46). La presencia de enfermedad arterial periférica es definida por un índice tobillo-brazo (ITB) –cociente entre la presión

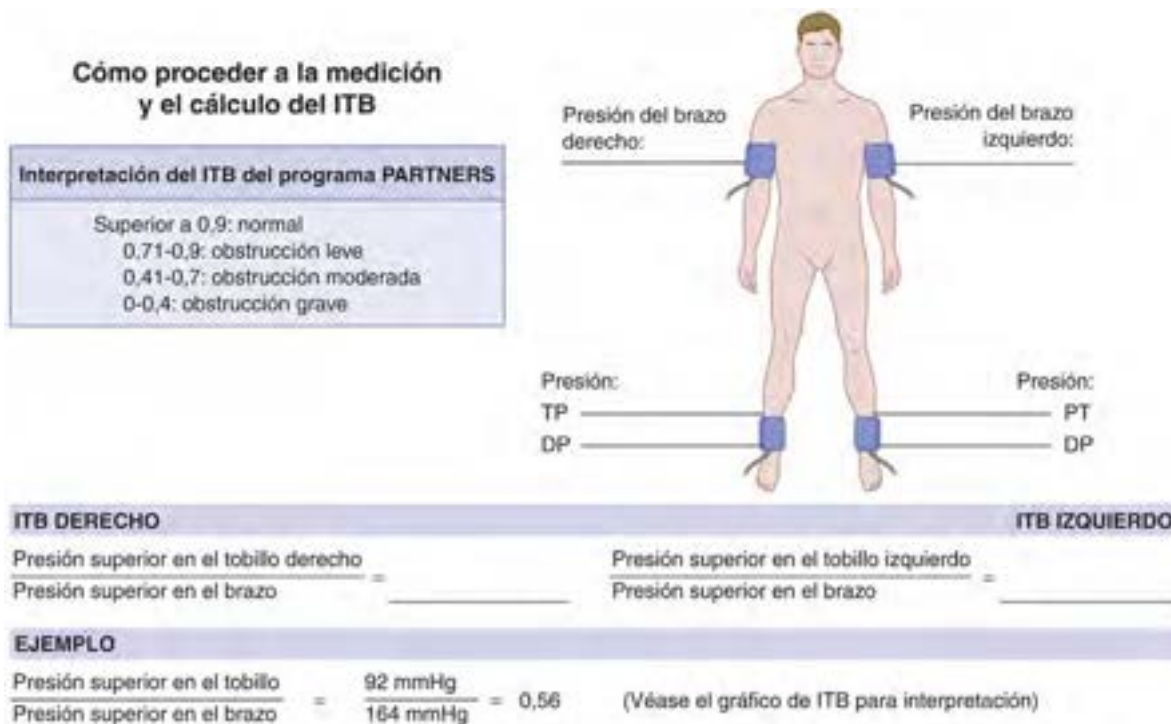


FIGURA 71-1. Medición de la presión y cálculo del índice tobillo-brazo (ITB). Para calcular el ITB, las presiones sistólicas se determinan en ambos brazos y tobillos mediante un dispositivo Doppler manual. Para calcular el índice, la lectura más alta en las arterias dorsal del pie (DP) o tibial posterior (TP) de los pies derecho e izquierdo se dividen por la presión arterial sistólica más elevada en el brazo derecho o el izquierdo. PARTNERS, PAD Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival.

arterial sistólica máxima en el tobillo y el mismo valor en el brazo (fig. 71-1)– inferior a 0,9. En personas de 40 años o más, la prevalencia es del 4,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 3,1-5,5%), mientras que en diabéticos asciende a un 20-30%.¹

Los factores de riesgo de aterosclerosis (cap. 46) incrementan la probabilidad de enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores (tabla 71-1).² Más del 95% de las personas con esta enfermedad tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular tradicional, y la mayoría presentan varios. Más de un tercio de los pacientes afectados padecen enfermedad coronaria significativa y hasta una cuarta parte presentan enfermedad de la arteria carótida. En consecuencia, la enfermedad arterial periférica multiplica varias veces el riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y muerte.

Entre los factores de riesgo aterosclerótico convencionales, el consumo de tabaco es de 2 a 3 veces más probable que cause enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores que enfermedad arterial coronaria. La hipertensión también se asocia a enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores. El desarrollo de enfermedad arterial periférica es más probable en pacientes con anomalías lipídicas (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [LDL] elevado, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [HDL] reducido e hipertrigliceridemia), con incrementos del riesgo del 5-10% por cada aumento de 10 mg/dl del colesterol total. La elevación de las concentraciones de homocisteína se asocia a un incremento de 2 o 3 veces en el riesgo de desarrollar enfermedad arterial periférica aterosclerótica. Igualmente, la diabetes mellitus acrecienta el riesgo de enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores entre 2 y 4 veces, siendo dicho riesgo proporcional a la gravedad y duración de la diabetes. El estrecho control de esta es importante, ya que el riesgo de enfermedad arterial periférica crece en un 28% por cada aumento del 1% de la glucohemoglobina (cap. 216). Los diabéticos con enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores presentan entre 7 y 15 veces más probabilidades de sufrir amputación mayor que las personas no diabéticas con la misma afectación.

La enfermedad arterial periférica se registra de manera muy mayoritaria en personas de edad avanzada, afroamericanos no hispanos, fumadores actuales, diabéticos y personas con disfunción renal. Su prevalencia total en personas de 70 años o más en EE. UU. es del 14,5% (IC del 95%, 10,8-18,2%), lo que corresponde a unos 4 millones de personas.

BIOPATOLOGÍA

Isquemia aguda de las extremidades

La isquemia aguda de las extremidades se produce cuando el flujo sanguíneo que irriga una extremidad se interrumpe bruscamente o disminuye sustancialmente, con la consiguiente hipoperfusión, que compromete su viabilidad. Este tipo de isquemia suele obedecer a trombosis o embolia. La mayoría de los émbolos se originan en el corazón, como trombos murales por infarto de miocardio (IM) reciente (cap. 64), o en la orejuela auricular, en pacientes con fibrilación auricular (cap. 58). Causa menos habitual de émbolos en las extremidades inferiores es el aneurisma aórtico abdominal (cap. 69), que origina émbolos de colesterol (cap. 72).

TABLA 71-1 PACIENTES EN RIESGO DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

- Edad \geq 65 años
- Edad de 50-64 años con factores de riesgo de aterosclerosis (p. ej., diabetes mellitus, antecedentes de tabaquismo, hiperlipidemia, hipertensión; cap. 46) o antecedentes familiares de enfermedad arterial periférica
- Edad $<$ 50 años con diabetes mellitus y un factor de riesgo adicional de aterosclerosis
- Diagnóstico de enfermedad aterosclerótica en otro lecho vascular (p. ej., coronario, subclavio, estenosis de la arteria mesentérica o aneurisma de la aorta abdominal)

Adaptado de Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1465-1508.

La trombosis arterial *in situ* por rotura de placa constituye la etapa final de la arteria con afectación crónica, normalmente la femoral o la poplítea. Si la trombosis de una arteria nativa sobreviene sin estenosis preexistente, ha de indagarse a fondo la presencia de un estado hipercoagulable. La trombosis de un aneurisma poplíteo puede presentarse como isquemia aguda de las extremidades.

Isquemia crónica de las extremidades

La enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores se manifiesta como enfermedad estable crónica o como isquemia crítica de una extremidad.³ En general, las enfermedades arteriales periféricas suelen deberse a aterosclerosis, aunque también se asocian a tromboembolia, enfermedad inflamatoria, traumatismo, enfermedad aneurismática, quistes adventiciales, síndromes de compresión o anomalías congénitas. Los aneurismas se relacionan con aterosclerosis u obedecen a causas hereditarias (familiares) o adquiridas (p. ej., consumo de tabaco o traumatismo).

Los pacientes con isquemia crítica de las extremidades presentan un flujo sanguíneo inadecuado para mantener la viabilidad del lecho vascular distal. Esta isquemia suele deberse a aterosclerosis, aunque también es causada por enfermedad ateroembólica o tromboembólica, vasculitis, trombosis *in situ* relacionada con estados hipercoagulables, tromboangitis obliterante, enfermedadquistica adventicial, compresión poplítea o traumatismo. La isquemia crítica de las extremidades suele conllevar afectación multisegmentaria a lo largo de la longitud de la extremidad.

La inflamación desempeña un papel esencial en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis. Las concentraciones elevadas de proteína C reactiva (CRP) guardan estrecha correlación con el desarrollo de enfermedad arterial periférica. En estos casos, marcadores inflamatorios, tales como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral α , la CRP y la activación plaquetaria, están elevados.

Para la enfermedad arterial periférica no se han confirmado marcadores genéticos específicos, aunque un estudio identificó un ligamiento en el cromosoma 1p. La proporción de ITB bajos atribuibles a heredabilidad se estima en el 20%. Las tasas de concordancia entre gemelos son del orden del 33% para pares monocigotos y del 31% para pares dicigotos, lo que sugiere un papel poco relevante de la heredabilidad. En conjunto, estos datos indican un factor de heredabilidad escaso, aunque significativo, para la enfermedad arterial periférica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Isquemia aguda de las extremidades

Un paciente con isquemia aguda de las extremidades presenta una extremidad fría y dolorosa (tabla 71-2). Es característico que los grupos musculares principales por debajo del nivel de la obstrucción registren síntomas. La ausencia de pulso ayuda a localizar el sitio de la oclusión, aunque los pulsos pueden ser normales en caso de microémbolos o émbolos de colesterol (cap. 72). El llenado venoso y capilar indica la gravedad de la isquemia aguda de las extremidades. En la pierna se han de examinar cuidadosamente posibles alteraciones de color y temperatura. Inicialmente suele apreciarse palidez, aunque, con el tiempo, la cianosis es común. La poiquiloterapia, o la frialdad, son hallazgos importantes, en particular si la otra extremidad está caliente. Un nivel de transición para los cambios de color y temperatura, a menudo clínicamente evidente, debe correlacionarse con los pulsos y tomarse como referencia basal en la exploración inicial para comparación con las sucesivas.

Entre las alteraciones sensitivas se cuentan el entumecimiento y las parestesias. La parálisis indica que la isquemia ha avanzado hasta poner en riesgo la supervivencia de la extremidad si no se aplica revascularización urgente. Cualquier alteración motora es indicio de anoxia tisular y comporta muy mal pronóstico. Los trastornos motores evolucionan de los grupos musculares distales a los más proximales, por lo que la debilidad motora precoz se observa en los músculos intrínsecos del pie. La parálisis motora completa es un síntoma tardío asociado a lesión irreversible. Con isquemia irreversible, la parálisis progresa a rigidez.

Isquemia crónica estable de las extremidades inferiores

El 50% de los pacientes con enfermedad arterial periférica crónica estable de las extremidades inferiores permanecen asintomáticos, a pesar de presentar mediciones de pulso anómalas, soplo vascular o ITB anómalo (v. fig. 71-1). Alrededor del 40% de los casos registran síntomas atípicos (p. ej., piernas cansadas o fatiga) y solo el 10% exhiben síntomas clásicos de claudicación intermitente.

La claudicación se define como molestia de esfuerzo que remite con reposo, en grupos musculares específicos expuestos a riesgo de isquemia durante el ejercicio (tabla 71-3). Generalmente, los síntomas comienzan en un segmento situado bajo el nivel del estrechamiento arterial. Por ejemplo, las obstrucciones vasculares (oclusiones o estenosis) de los vasos ilíacos producen de modo característico dolor en la cadera, el muslo y la pantorrilla, y las de las arterias femoral y poplítea originan síntomas en los músculos de la pantorrilla y el pie. La claudicación, que es un síndrome vascular específico, ha de diferenciarse de otros trastornos causantes de dolor de piernas con el ejercicio, a los que se designa como de *seudoclaudicación* (tabla 71-4).

Los síntomas son muy variables, aun para grados similares de estenosis, en parte debido a la formación de vasos colaterales. Un paciente con oclusión de la arteria femoral superficial, pero formación de colaterales robustas a través de la arteria femoral profunda y las colaterales geniculares, que aportan riego a los vasos infrapoplíteos, padece síntomas mínimos o nulos. En cambio, otro con anatomía similar, pero colaterales inadecuadas puede presentar limitación funcional pronunciada.

Isquemia crítica crónica de las extremidades inferiores

La isquemia crítica de las extremidades, que afecta aproximadamente al 10% del total de casos de enfermedad arterial periférica, se presenta con dolor de las extremidades en reposo y úlceras no cicatrizantes o gangrena en las extremidades inferiores (v. tabla 71-3).⁴ En tales condiciones, las extremidades están expuestas a riesgo, e incluso el más mínimo traumatismo, por calzado mal ajustado o por un corte de uñas descuidado, puede producir una herida no cicatrizante o una infección que desemboque en amputación. La isquemia crítica de las extremidades se agrava con alteraciones que reducen el flujo sanguíneo al lecho microvascular, como diabetes, estados de bajo gasto cardíaco graves y, ocasionalmente, enfermedades vasoespásticas.

TABLA 71-2 CATEGORÍAS CLÍNICAS DE ISQUEMIA AGUDA DE LAS EXTREMIDADES

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	PÉRDIDA SENSITIVA	DEBILIDAD MUSCULAR	DOPPLER ARTERIAL	DOPPLER VENOSO
I. Viable	Sin amenaza inmediata	Ninguna	Ninguna	Audible	Audible
IIa. Amenaza mínima	Salvable con tratamiento rápido	Mínima o nula	Ninguna	Inaudible	Audible
IIb. Amenaza inmediata	Salvable con tratamiento inmediato	Más allá de los dedos, asociada a dolor en reposo	Leve o moderada	Inaudible	Audible
III. Irreversible	Pérdida sustancial de tejido inevitable	Profunda, anestésica	Profunda, parálisis, rigidez	Inaudible	Inaudible

Adaptado de Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26:517-538.

DIAGNÓSTICO

Isquemia aguda de las extremidades

En la isquemia aguda de las extremidades, la anamnesis y la exploración física son los pasos más importantes, no solo para evaluar la causa y la gravedad de la isquemia, sino también para determinar el diagnóstico y el enfoque terapéutico. Una vez completadas la anamnesis y la exploración física, el médico debe poder dar respuesta a las siguientes preguntas sobre la gravedad de la isquemia aguda de las extremidades: ¿Es la extremidad viable? ¿Se ve su viabilidad amenazada de forma inmediata? ¿Existen ya alteraciones irreversibles que puedan dificultar la preservación de la extremidad? Tres síntomas que ayudan a diferenciar las extremidades «viables» de las «amenazadas» son dolor persistente, pérdida de sensibilidad y debilidad muscular.

Isquemia crónica de las extremidades

La gravedad clínica de la isquemia crónica de las extremidades, estable o crítica, puede evaluarse semicuantitativamente mediante las clasificaciones de Fontaine o Rutherford (v. tabla 71-3). El médico ha de distinguir la claudicación intermitente de causas no vasculares similares a la claudicación (seudoclaudicación), como dolor neurogénico por estenosis raquídea o compresión de raíces nerviosas (cap. 372), dolor musculoesquelético o artrítico, o molestias por congestión venosa o síndrome compartimental (v. tabla 71-4). La típica anamnesis de claudicación presenta baja sensibilidad, pero elevada especificidad para la enfermedad arterial periférica.

En la enfermedad arterial periférica deben evaluarse los factores de riesgo aterosclerótico (presión arterial, concentraciones séricas de lípidos y glucosa, función renal), procediendo a una completa exploración física vascular, sin calzado ni calcetines o medias. La disminución de un pulso periférico palpable es insuficientemente sensible para descartar el diagnóstico, de manera que se requiere la medición del ITB (v. fig. 71-1).^{5,6} Los resultados del ITB deben ser sistemáticamente referidos con valores no compresibles, definidos como superiores a 1,4; valores normales, definidos como de 1 a 1,4; valores límite, de 0,91 a 0,99, y valores anómalos, de 0,9 o menos.⁷

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen dobles (dúplex) combinan la ecografía y las mediciones Doppler de la velocidad sanguínea, para localizar obstrucciones vasculares y estimar la gravedad de las lesiones. La sensibilidad y la especificidad de la ecografía dúplex para diagnosticar una estenosis del 50% o superior en la extremidad inferior son como mínimo del 90%.⁸

La angiografía por tomografía computarizada (ATC) y la angiografía por resonancia magnética (ARM) proporcionan imágenes transversales que pueden reconstruirse para generar una angiografía tridimensional (fig. 71-2). Mientras que la ATC requiere material de contraste intravenoso yodado y radiación ionizante, la ARM utiliza contraste de gadolinio, sin exponer al paciente a radiación ionizante, aunque no puede emplearse en pacientes con implantes metálicos ferromagnéticos, como marcapasos o desfibriladores. El principal efecto tóxico del gadolinio es un trastorno sistémico,

TABLA 71-3 CLASIFICACIONES CLÍNICAS DE FONTAINE Y RUTHERFORD DE LA ISQUEMIA CRÓNICA DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

ESTADIO	FONTAINE	RUTHERFORD		
	CLÍNICA	GRADO	CATEGORÍA	CLÍNICA
I	Asintomático	0	0	Asintomático
IIa	Claudicación leve	I	1	Claudicación leve
IIb	Claudicación moderada o grave	I	2	Claudicación moderada
		I	3	Claudicación grave
III	Dolor en reposo	II	4	Dolor en reposo
IV	Úlcera o gangrena	III	5	Pérdida menor de tejido
		IV	6	Úlcera o gangrena

Adaptado de Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(Suppl):S1-S75.

TABLA 71-4 DIFERENCIACIÓN ENTRE LA CLAUDICACIÓN VERDADERA Y LA SEUDOCCLAUDICACIÓN

	CLAUDICACIÓN INTERMITENTE	ESTENOSIS RAQUÍDEA	ARTRITIS	CONGESTIÓN VENOSA	SÍNDROME COMPARTIMENTAL
Carácter de las molestias	Calambres, contracción o cansancio	Igual que la claudicación u hormigueo, debilidad y torpezas	Dolor sordo	Contracción, dolor fulminante	Contracción, dolor fulminante
Localización de las molestias	Nalga, cadera, muslo, pantorrilla, pie	Nalga, cadera, muslo	Cadera, rodilla	Ingle, muslo	Pantorrilla
Molestias inducidas por ejercicio	Sí	Variable	Variable	Tras caminar	Ejercicio excesivo
Distancia caminada hasta sentir molestias	Reproducible	Variable	Variable	Variable	Ejercicio excesivo
Molestias en bipedestación	No	Sí	Sí, pero posicional	Sí, pero posicional	Sí, pero posicional
Alivio de las molestias	Alivio rápido con reposo	Alivio al sentarse o cambiar de postura	Alivio lento evitando carga de peso	Alivio lento con elevación de la pierna	Alivio lento con elevación de la pierna
Otros	Asociada a aterosclerosis y pulsos reducidos	Antecedentes de problemas lumbares	Molestias articulares	Antecedentes de trombosis venosa profunda, signos de congestión venosa	Típico en deportistas

Tomado de White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med.* 2007;356:1241-1250.

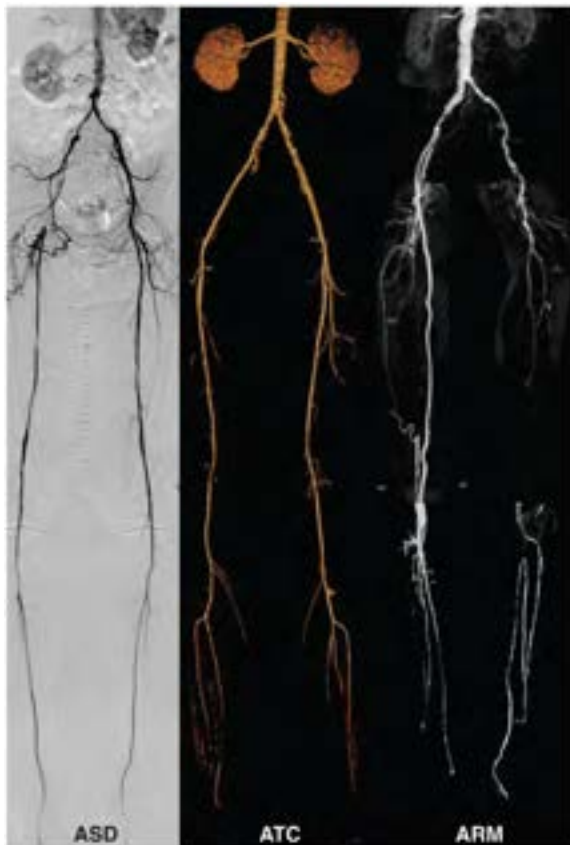


FIGURA 71-2. Aortografía con desplazamiento distal en tres pacientes con tres métodos diferentes: angiografía por sustracción digital (ASD), angiografía por sustracción digital (ATC) y angiografía por resonancia magnética (ARM). (Tomado de White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med.* 2007;356:1241-1250.)



FIGURA 71-3. A. Angiografía inicial de pierna izquierda que muestra oclusión (puntas de flecha) del segmento femoropoplíteo. B. Angiografía posterior al tratamiento tras angioplastia con balón y colocación de endoprótesis. C. Más de 5 años después, el paciente vuelve a presentar claudicación e índice tobillo-brazo reducido. La angiografía por tomografía computarizada de seguimiento muestra estrechamiento de la arteria femoral superficial entre las dos endoprótesis. D. Angiografía final tras angioplastia con balón y colocación de endoprótesis.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento primario de los pacientes con enfermedad arterial periférica aterosclerótica de las extremidades inferiores es la terapia médica guiada por las guías de práctica clínica para reducir el riesgo del paciente de complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales de la aterosclerosis. La terapia estructurada de ejercicio, con estrategias de revascularización o no, mejora el estado funcional, por ejemplo, la distancia de marcha. ■ Las estrategias de revas-

infrecuente pero potencialmente mortal, denominado fibrosis sistémica nefrótica o dermatopatía esclerosante nefrótica (cap. 251); una filtración glomerular de 60 ml/min o menos es un factor de riesgo.

Una ventaja de la ATC sobre la ARM es su capacidad de visualizar endoprótesis metálicas e injertos endoprotésicos (fig. 71-3). La ATC precisa solo una cuarta parte de la radiación necesaria para la angiografía digital invasiva, y se realiza más rápidamente y con menos planificación previa que la ARM. En la ATC, la calcificación vascular origina artefactos, que son intrascendentes en la ARM. Esta, por su parte, tiende a sobrevalorar las lesiones en los orificios de las arterias, debido al flujo turbulento.

La angiografía por sustracción digital, invasiva, continúa siendo el patrón de referencia para el diagnóstico y la evaluación de la enfermedad arterial periférica, a pesar de requerir material de contraste yodado y exposición a radiación ionizante. Las técnicas angiográficas invasivas (cap. 51) se asocian a una tasa relativamente reducida, aunque no desdeñable, de complicaciones, como alergia grave al contraste en un 0,1% de los casos, complicaciones hemorrágicas relacionadas con el acceso y nefropatía inducida por contraste (cap. 51).

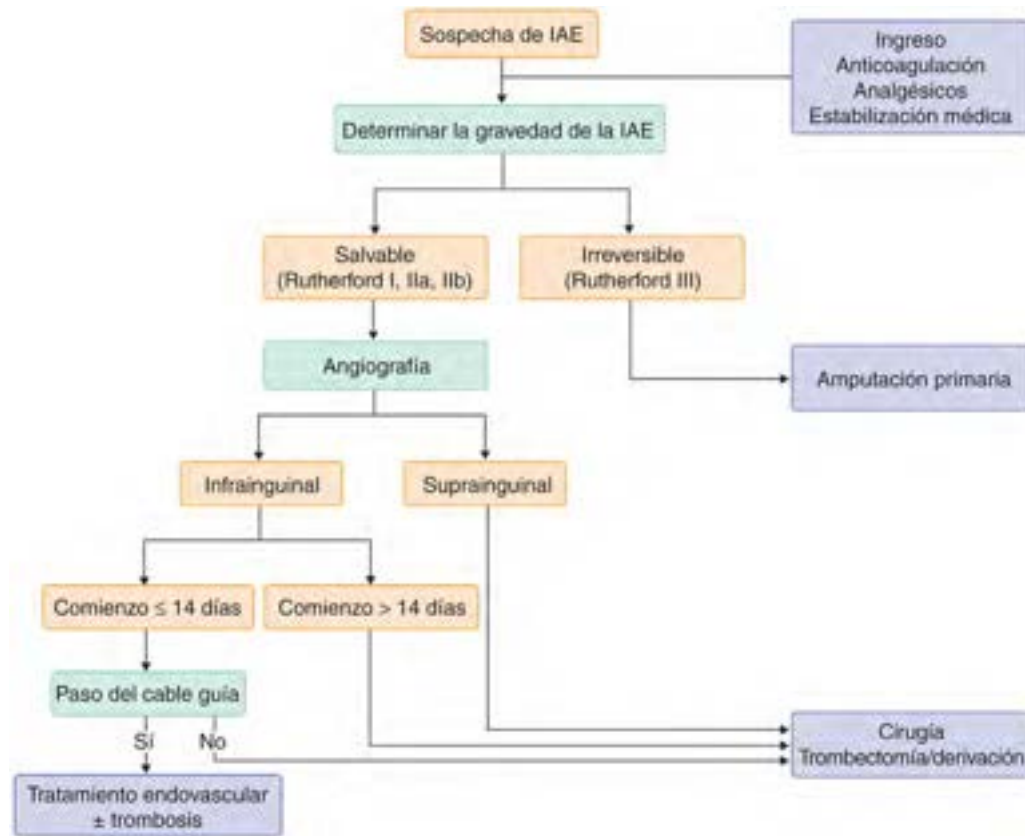


FIGURA 71-4. Algoritmo de tratamiento de la isquemia aguda de las extremidades (IAE). (Modificado de Gray BH, Conte MS, Dake MD, et al. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: lower-extremity revascularization: state of the art. *Circulation*. 2008;118:2864-2872.)

cularización para mejorar la distancia de marcha y la preservación de la extremidad han cambiado de abordajes quirúrgicos a cielo abierto a tratamientos endovasculares percutáneos basados en catéter debido a la relativa seguridad, éxito y durabilidad del implante de endoprótesis y balones recubiertos de medicamentos. Por ello, los índices de amputación por enfermedad arterial periférica han disminuido alrededor de un 25% en la última década.

Isquemia aguda de las extremidades

Los pacientes con isquemia de las extremidades irreversible (extremidad no viable) no han de someterse a angiografía, sino que debe procederse a la programación de la amputación (fig. 71-4). En los restantes afectados por isquemia aguda de las extremidades ha de realizarse una angiografía de urgencia para definir la lesión responsable y tratarla endovascularmente si es posible.

Las opciones para una pronta revascularización comprenden: 1) tratamientos endovasculares, con trombólisis intraarterial (p. ej., activador del plasminógeno tisular recombinante, 0,5 mg/h por vía intraarterial) y/o trombectomía o colocación de endoprótesis por catéter, o 2) trombectomía quirúrgica abierta, con o sin derivación arterial. En general, el tratamiento endovascular se recomienda para pacientes con síntomas de inicio agudo menos de 14 días antes, mientras que la revascularización quirúrgica está indicada para pacientes con síntomas de más de 14 días de duración.

Isquemia crónica de las extremidades inferiores

El tratamiento de la claudicación tiene como objetivo mejorar la distancia caminada y, lo más importante, reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares de la aterosclerosis que pongan en riesgo la vida del paciente. Modificación de los factores de riesgo (cap. 46), prescripción de ejercicio, uso de antiagregantes plaquetarios (cap. 76) y tratamiento médico para reducir la claudicación son los elementos básicos del abordaje de la enfermedad arterial periférica crónica estable.⁹

Modificación de los factores de riesgo

A los pacientes con enfermedad arterial periférica conocida se les debe animar a modificar y eliminar los factores de riesgo aterosclerótico, como diabetes (cap. 216), consumo de tabaco (cap. 29), hiperlipidemia (cap. 195) e hipertensión (cap. 70), y a hacer ejercicio regularmente (cap. 13).

A los fumadores, actuales o antiguos, se les ha de preguntar sobre su consumo de tabaco en cada consulta. Deben recibir asesoramiento, y habitualmente se les ofrece farmacoterapia (p. ej., tratamiento de sustitución de la nicotina, a veces con vareniclina o bupropión) o incorporación a un programa de abandono del hábito tabáquico (cap. 29). En la enfermedad arterial periférica grave con concentraciones elevadas de CRP, el tratamiento con estatinas mejora sustancialmente la supervivencia global.¹⁰ En pacientes con enfermedad arterial periférica que ya reciben tratamiento con estatinas, el inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/

kexina de tipo 9 (PCSK9) evolocumab reduce aún más las concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, los acontecimientos cardiovasculares y el riesgo de acontecimientos adversos importantes en las extremidades.¹¹

En pacientes con enfermedad arterial periférica, este hallazgo es coherente con los de otros estudios referidos a pacientes con anamnesis de enfermedad vascular, con enfermedad arterial periférica o sin ella, y con elevación de las concentraciones de colesterol LDL o de CRP. El control de la presión arterial es esencial, sobre todo en caso de diabetes coexistente. Los β -bloqueantes son antihipertensivos eficaces, no contraindicados en la enfermedad arterial periférica.

Tratamiento con ejercicio

Es importante convencer a los pacientes de que el ejercicio, aunque a veces precipita los síntomas de claudicación, no es perjudicial y es el abordaje inicial preferible. Un metaanálisis que comparó la terapia de ejercicio supervisada y no supervisada demostró una mejoría superior de la claudicación en caso de ejercicio supervisado,¹² y el ejercicio domiciliario no parece ser tan útil incluso si se combina con un monitor de actividad que lleva el paciente y orientación telefónica.¹³ A menudo, la mejora de la distancia caminada se logra mediante tratamiento farmacológico, abandono del consumo de tabaco y un programa de ejercicio supervisado regular. Un ensayo aleatorizado de pacientes con enfermedad arterial periférica aortoiliaca demostró que los incluidos en un programa de ejercicio supervisado mejoraban más el rendimiento de la marcha que los sometidos a tratamiento primario con endoprótesis o con deambulación domiciliaria y cilostazol.

Tratamiento antiagregante plaquetario y antitrombótico

El tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico (generalmente de 75 a 325 mg/día) cuenta con una función ya contrastada en la prevención secundaria de episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial periférica, debido al riesgo de IM, accidente cerebrovascular y muerte vascular, con independencia de que estén siendo tratados médicamente, hayan sido sometidos a revascularización endovascular o quirúrgica, o hayan sufrido amputación. El agregado de rivaroxabán en dosis bajas (2,5 mg dos veces al día) a ácido acetilsalicílico (100 mg diarios) puede reducir aún más los acontecimientos cardiovasculares mayores, los acontecimientos en las extremidades¹⁴ y, quizá, la mortalidad por todas las causas¹⁵, pese a un aumento de los acontecimientos de sangrado.

Las tienopiridinas, como el clopidogrel (habitualmente 75 mg/día), solo están indicadas cuando no se tolera el ácido acetilsalicílico, basándose en datos comparativos sobre eficacia de ambos fármacos en pacientes con enfermedad arterial periférica. Evidencia reciente indica que otra tienopiridina, el ticagrelor (en general, 90 o 60 mg dos veces al día), no es más eficaz que el clopidogrel como monoterapia para reducir los acontecimientos cardiovasculares,¹⁶ pero el ticagrelor sumado al tratamiento con ácido acetilsalicílico en dosis bajas reduce, de hecho, los acontecimientos cardíacos mayores en comparación

con el ácido acetilsalicílico solo en pacientes que también han presentado un IM.¹¹ Un nuevo y prometedor antagonista del receptor 1 activado por proteasa, voraxapar, puede reducir de manera considerable la incidencia de isquemia aguda de las extremidades y la necesidad de revascularización en pacientes con enfermedad arterial periférica.¹²

Farmacología

El cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa, en dosis de 50 a 100 mg dos veces al día mejora la distancia caminada máxima en un 40-50% en comparación con placebo y, según se ha demostrado en un ensayo aleatorizado, reduce la reestenosis en endoprótesis de la arteria femoral.¹³ El cilostazol está contraindicado en la insuficiencia cardíaca. Las prostaglandinas vasodilatadoras orales, la vitamina E y el tratamiento de quelación con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) no han inducido mejora de los síntomas o la distancia caminada.

Revascularización

La decisión de proceder a revascularización endovascular o quirúrgica para aliviar la claudicación en la isquemia crónica estable de las extremidades inferiores se basa en la evaluación de riesgos-beneficios, que contraponen la discapacidad y el grado de molestias del paciente a los potenciales riesgos y beneficios a corto y largo plazo de la técnica. Como muy pocos pacientes con claudicación están expuestos a perder sus extremidades, el objetivo fundamental de la revascularización es la mejoría funcional persistente, no el rescate de la extremidad. Los pacientes seleccionados para revascularización a fin de aliviar síntomas de claudicación intermitente deben tener una limitación significativa de su estilo de vida o ser incapaces de trabajar, y deben haber presentado falta de respuesta a medicamentos y a un programa estructurado de ejercicio.¹¹

Las estenosis u oclusiones de la arteria femoral y poplítea (e-fig. 71-1) suelen asociarse con claudicación de la pantorrilla. La revascularización mediante técnicas endovasculares o cirugía está indicada para el alivio de la claudicación ocupacional o que limita el estilo de vida en pacientes que no han respondido al ejercicio ni al tratamiento farmacológico.

En pacientes con claudicación, la combinación de un programa estructurado de ejercicio más angioplastia con balón es superior a la terapia de ejercicio supervisada sola para mejorar el ITB,¹⁴ la distancia de marcha y la calidad de vida a 1 año. Ensayos aleatorizados que compararon cirugía y angioplastia comunican tasas similares de mortalidad, amputación y permeabilidad a 4 años en pacientes con isquemia de las extremidades inferiores.¹⁵ En lesiones pasibles de tratamiento percutáneo, este se prefiere debido a su morbimortalidad más baja en el período que rodea a la intervención. La angioplastia es más rentable que la cirugía si la tasa esperable de permeabilidad a 5 años del vaso tratado es del 30% o mayor.

Las endoprótesis liberadoras de fármaco y los balones recubiertos de medicamento inducen un beneficio superior y más durable en el caso de claudicación causada por enfermedad femoropoplítea que la angioplastia y el implante de endoprótesis solo.¹⁶⁻¹⁸ Los dispositivos de angioplastia complementarios, como la aterectomía, la crioterapia y el balón de corte no se han investigado significativamente en ninguna población, y hay pocos datos que respalden su uso.

En la isquemia crítica crónica de la extremidad inferior, el tratamiento endovascular puede reducir la tasa de amputación. En pacientes con isquemia crítica de las extremidades y extremidades rescatables, el tratamiento óptimo es la revascularización urgente. El objetivo terapéutico es restablecer el flujo laminar a la extremidad distal.

En la isquemia crítica crónica de las extremidades por enfermedad infringuinal, la angioplastia y la cirugía son equiparables como abordajes de primera línea, aunque el tratamiento endovascular es menos costoso y se asocia a menor morbilidad. Resulta razonable probar inicialmente el tratamiento percutáneo en candidatos a cirugía o angioplastia, sobre todo con esperanza de vida menor de 2 años. El uso de endoprótesis liberadoras de fármaco en las arterias tibiales es más eficaz que el tratamiento convencional.¹⁹

No obstante, la amputación primaria está indicada en pacientes con necrosis extensa y gangrena infecciosa, con dolor en reposo, sin deambulación y que no son candidatos a revascularización. Los tratamientos celulares y con factores de crecimiento se están investigando para la preservación de extremidades, aunque aún no han demostrado su eficacia clínica.

PRONÓSTICO

La enfermedad arterial periférica es una importante causa de afectación aguda y crónica, asociada a capacidad funcional deteriorada, menor calidad de vida, pérdida de extremidades y mayor riesgo de muerte (e-fig. 71-2). Alrededor del 18% de los pacientes sometidos a revascularización arterial periférica tienen un reingreso no planificado dentro de los 30 días.¹²

Alrededor de dos tercios de los casos de enfermedad arterial periférica sufren afectación grave de al menos una arteria coronaria, y una cuarta parte de ellos padecen estenosis significativa de la arteria carótida. En consecuencia, los pacientes con enfermedad arterial periférica afrontan un mayor riesgo de episodios isquémicos cardiovasculares, como IM, accidente cerebrovascular isquémico y muerte. En ellos, se estima que los episodios adversos coronarios y cerebrovasculares son de 2 a 4 veces más frecuentes que los que afectan a las extremidades. El pronóstico mejora cuando se sigue un tratamiento recomendado por las directrices correspondientes.¹³

La mortalidad anual en la enfermedad arterial periférica es del orden del 5%, aunque es superior en casos graves. Por ejemplo, la tasa estimada de mortalidad a 1 año para

pacientes con isquemia crítica de las extremidades es del 25%, y asciende al 45% en los que requieren amputación. En cambio, la mortalidad anual de la claudicación intermitente es solo del 1-2%. En la isquemia aguda de las extremidades, la tasa de amputación a 30 días alcanza el 40%, y para ella se han notificado índices de mortalidad hasta del 30%.

A los pacientes con claudicación de las extremidades inferiores debe indicárseles que el riesgo de pérdida de la extremidad es bajo. Los antecedentes de claudicación por sí mismos solo elevan ligeramente el riesgo de amputación a 10 años. Sin embargo, un ITB reducido y la diabetes mellitus se asocian al desarrollo de dolor isquémico en reposo y úlcera isquémica, que pueden derivar en pérdida de la extremidad. Entre los pacientes con enfermedad arterial periférica, los diabéticos tienen 15 veces más probabilidades de sufrir amputación que los no diabéticos, cuya tasa de amputación anual es inferior al 1%.



Bibliografía de grado A

- Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, et al. Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:1936-1944.
- Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk). *Circulation*. 2018;137:338-350.
- Pandey A, Banerjee S, Ngo C, et al. Comparative efficacy of endovascular revascularization versus supervised exercise training in patients with intermittent claudication: meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:712-724.
- McDermott MM, Spring B, Berger JS, et al. Effect of a home-based exercise intervention of wearable technology and telephone coaching on walking performance in peripheral artery disease: the HONOR randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1665-1676.
- Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2306-2315.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-1330.
- Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376:32-40.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2719-2728.
- Bonaca MP, Creager MA, Olin J, et al. Peripheral revascularization in patients with peripheral artery disease with voraxapar: insights from the TRA 2°P-TIMI 50 trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2157-2164.
- Bedenis R, Stewart M, Cleahtis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10. CD003748.
- Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:999-1009.
- Gouffic Y, Della Schiava N, Thaveau F, et al. Stenting or surgery for de novo common femoral artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1344-1354.
- Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the zilver PTX randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1472-1483.
- Schneider PA, Laird JR, Tepe G, et al. Treatment effect of drug-coated balloons is durable to 3 years in the femoropopliteal arteries: long-term results of the IN.PACT SFA randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:1-8.
- Spreen MI, Martens JM, Knippenberg B, et al. Long-term follow-up of the PADI trial: percutaneous transluminal angioplasty versus drug-eluting stents for infrapopliteal lesions in critical limb ischemia. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:1-11.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

OTRAS ENFERMEDADES ARTERIALES PERIFÉRICAS

MICHAEL R. JAFF Y JOHN R. BARTHOLOMEW

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

SÍNDROME DE ATRAPAMIENTO DE LA ARTERIA POPLÍTEA

El síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea, causante de claudicación intermitente en jóvenes y, a menudo, en deportistas, se debe a compresión extrínseca de dicha arteria por los músculos o ligamentos de la fosa poplítea o su entorno. La arteria puede ser comprimida por diversos componentes musculares de la fosa. En una versión «funcional» del atrapamiento de la arteria poplítea, la cabeza medial del músculo gastrocnemio se

hipertrofia y ocluye la arteria poplítea sin que exista una verdadera anomalía anatómica permanente. En ocasiones infrecuentes, también se ve implicada la vena poplítea y a veces se registran síntomas funcionales por hipertrofia de la cabeza medial del músculo gastrocnemio.

La evidencia anatómica del atrapamiento puede hallarse en la exploración física o en pruebas de imagen efectuadas por motivos no relacionados hasta en el 4% de personas aparentemente normales, y en pruebas de imagen que revelen compresión de la arteria poplítea con maniobras de provocación hasta en un 80% de personas asintomáticas. El síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea clínicamente evidente es infrecuente; un estudio ha revelado una prevalencia aproximada del 0,16% en soldados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre los síntomas del síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea se cuentan dolor y parestesias en las extremidades, pies fríos tras el ejercicio, dolor isquémico en reposo y necrosis tisular en casos no diagnosticados que a degeneración arterial con tromboembolización. El atrapamiento de la vena poplítea causa inflamación y pesadez en la pierna, varices, calambres nocturnos en la pantorrilla y trombosis venosa profunda (cap. 74).

El diagnóstico de síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea es indicado por la demostración de compresión de la arteria en flexión plantar activa contra resistencia. Esta compresión se manifiesta por disminución del pulso arterial pedio en la exploración física y pérdida de señal Doppler de onda continua en las arterias pedias. Los registros de volumen de pulso y las presiones segmentarias en las extremidades deben medirse en reposo, con la rodilla extendida y el tobillo en posición neutra, dorsiflexión y flexión plantar. Los estudios de ejercicio en cinta sin fin muestran reducción de la presión arterial en extremidades sintomáticas tras el ejercicio. La ecografía dúplex arterial, la arteriografía por tomografía computarizada (TC) dinámica o la arteriografía por resonancia magnética (RM) permiten confirmar diagnóstico y, las dos últimas, ayudan a definir las estructuras causantes del atrapamiento.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento del atrapamiento estructural de la arteria poplítea es mayoritariamente quirúrgico, con alivio del mismo mediante resección o translocación de los elementos compresivos. Si el síndrome no se identifica hasta después de la lesión arterial, a veces son necesarias la reconstrucción arterial o la derivación quirúrgica, idealmente con un injerto autólogo venoso. En el atrapamiento funcional de la arteria poplítea, los síntomas de esfuerzo pueden responder a la inyección de toxina botulínica A en el espacio poplíteo.¹ En pacientes con síntomas persistentes de atrapamiento funcional, se recomienda resección o translocación de la cabeza medial del músculo gastrocnemio. Cuando el tratamiento se aplica precozmente en la evolución del síndrome, cabe esperar una recuperación completa, con plena resolución de los síntomas.

ENFERMEDAD QUÍSTICA ADVENTICIAL DE LAS ARTERIAS DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

En la enfermedad quística adventicial se desarrolla en las capas adventicias de la pared arterial un quiste mucinoso que invade la luz arterial.² La enfermedad suele afectar a la arteria poplítea, provocando claudicación intermitente, generalmente en hombres de mediana edad. También se ha registrado en las arterias ilíaca externa, femoral, radial y cubital.

La causa precisa de la enfermedad quística adventicial se desconoce. Las teorías apuntadas al respecto incluyen trastorno sistémico, traumatismo repetido y vía sinovial embrionaria persistente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La claudicación intermitente es el síntoma más común de la enfermedad quística adventicial. No obstante, las molestias en la extremidad persisten hasta 20 min tras la cesación de la actividad, a diferencia del clásico alivio del dolor al interrumpir la actividad propio de la enfermedad arterial periférica aterosclerótica (cap. 71). Los síntomas de la enfermedad quística adventicial tienden a ser irregulares, reaparecer sin intervención de agentes precipitantes evidentes y remitir sin explicación. También es posible la isquemia aguda de las extremidades (cap. 71) secundaria a compresión arterial y trombosis.

El diagnóstico se sospecha cuando el pulso pedio desaparece con flexión pasiva de la rodilla y, ocasionalmente, con ejercicio. Sin embargo, en la mayoría de los casos la enfermedad se confirma con angiografía por RM. En comparación, la arteriografía solo revela la compresión de la luz arterial sin identificar el quiste.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Puede intentarse la aspiración del quiste con guía de imagen, aunque las recidivas son frecuentes. Es improbable que la angioplastia con balón resulte

eficaz y duradera, por lo que no se recomienda. La resección quirúrgica del quiste, con potencial injerto de interposición venoso, es el tratamiento primario.³ Cuando esta alteración se identifica precozmente, cabe prever la resolución completa de la claudicación tras la resección del quiste.

ENDOFIBROSIS DE LA ARTERIA ILÍACA

La endofibrosis de la arteria ilíaca es una estenosis de la arteria ilíaca externa, que se cree debida a traumatismo repetido en personas que realizan ejercicio intenso y deportistas de competición. Es común en ciclistas o corredores de entre 30 y 50 años de edad.

La endofibrosis se produce por hiperplasia de la íntima y fibrosis de la pared arterial. A veces se registra proliferación de células musculares lisas, de la media y de la íntima.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre sus síntomas se cuentan claudicación intermitente, que interfiere en el ejercicio, y sensación de inflamación o parestesia en la extremidad inferior proximal, en el momento de máximo ejercicio. La exploración física puede ser normal en reposo, aunque en ocasiones se percibe un soplo en la fosa pélvica o la región inguinal ipsolaterales.

Las pruebas de imagen diagnósticas comprenden mediciones antes y después del ejercicio con un equipo Doppler de presión en el tobillo, en el momento de máximo ejercicio en cinta sin fin con limitación de síntomas. La ecografía y la angiografía con contraste, preferiblemente con la pierna flexionada hasta la altura de la cadera en posición de bicicleta, revelan estenosis concéntrica, a menudo con alargamiento de la arteria ilíaca afectada. Resultan útiles la ecografía intravascular y los gradientes de presión intraarterial translesionales.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento recomendado es la revascularización quirúrgica mediante angioplastia con parche venoso o injertos de interposición,⁴ que suele mejorar los síntomas. En caso de traumatismo continuado en el segmento arterial, está justificada la vigilancia minuciosa de posibles recidivas.

DISPLASIA FIBROMUSCULAR

La displasia fibromuscular (cap. 116) es una enfermedad arterial no aterosclerótica y no inflamatoria que suele afectar a la capa media de la pared arterial de cualquier arteria del cuerpo. Se registra principalmente en mujeres de entre 20 y 60 años de edad, con un promedio de edad de inicio de 52 años y un intervalo global que oscila entre los 5 y los 83 años. Su prevalencia real se desconoce, aunque en una serie de posibles donantes renales se registró una prevalencia casi del 4%.

La displasia fibromuscular es multifocal en el 90% de los casos y focal en el 10%. La displasia fibromuscular multifocal da lugar al clásico aspecto de «collar de cuentas» en la arteriografía de contraste (fig. 72-1). La anatomía patológica muestra segmentos alternos de adelgazamiento y engrosamiento de la media arterial, aunque también es posible la afectación predominante de la adventicia o la íntima, que genera un aspecto angiográfico distinto del de la fibrosis medial. Otros tipos de displasia fibromuscular comprenden una variante de la íntima, que causa estenosis reticular aislada focal en la arteria afectada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de la displasia fibromuscular depende de las arterias afectadas y, en ocasiones, es detectada accidentalmente sin que haya síntomas en pruebas de imagen realizadas por otros motivos. Si bien la mayoría de los síntomas están relacionados con estenosis, alrededor del 20% de los pacientes presentan aneurismas, y alrededor del 25%, disecciones.⁵

Las arterias renales están afectadas en casi el 60% de los casos (cap. 116), y las arterias carótidas extracraneales y vertebrales, en casi el 40% de los casos. No sorprende que los dos signos y síntomas más comunes sean la hipertensión (cap. 70) y la cefalea (cap. 370). Otros menos habituales son mareo, soplos cervicales y acúfenos pulsátiles. Ocasionalmente, la displasia fibromuscular se detecta en las arterias ilíaca, femoral o poplítea.

El diagnóstico de displasia fibromuscular se basa en una combinación de hallazgos clínicos y de imagen. La ecografía dúplex y las angiografías por RM y TC permiten identificar la enfermedad y valorar posibles aneurismas, aunque la angiografía con contraste y la ecografía intravascular son las mejores pruebas diagnósticas. Dado que la displasia fibromuscular afecta a distintos lechos vasculares, inicialmente los pacientes

han de someterse a pruebas de RM o TC globales de las arterias intracraneales, las carótidas extracraneales, la aorta torácica y abdominal y sus ramas, y las arterias renales. Casi el 13% de los pacientes tienen aneurismas intracraneales detectables por pruebas de imagen.⁶ Cuando se identifican aneurismas o disecciones arteriales sin evidencia clara de displasia fibromuscular, puede considerarse un posible trastorno genético del colágeno.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento de la displasia fibromuscular depende de la presentación clínica y el alcance de la afectación arterial.⁷ A los pacientes asintomáticos se les receta provisionalmente ácido acetilsalicílico. En pacientes jóvenes con inicio súbito de hipertensión y displasia fibromuscular de la arteria renal, la angioplastia transluminal percutánea a menudo cura la hipertensión (cap. 116). Los aneurismas de arterias renales e intracraneales han de ser sometidos a estrecho seguimiento para detectar su eventual expansión y pueden precisar reparación quirúrgica. La decisión sobre la reparación a menudo se fundamenta en el tamaño del aneurisma, su velocidad de expansión y la presencia de síntomas asociados. La displasia fibromuscular de la arteria carótida generalmente se trata con antiagregantes plaquetarios (p. ej., ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día) o con entre 3 y 6 meses de anticoagulación con warfarina, en caso de disección de la arteria carótida. La angioplastia transluminal percutánea se reserva para pacientes con síntomas isquémicos cerebrales hemisféricos y disección progresiva. La angioplastia transluminal percutánea de arterias periféricas se recomienda solo si hay síntomas de claudicación intermitente.

En general, los pacientes con displasia fibromuscular presentan un excelente pronóstico. Tras angioplastia transluminal percutánea de las arterias renales, en torno a un tercio de los pacientes hipertensos recuperarán valores de presión



FIGURA 72-1. Angiografía con el clásico patrón de «collar de cuentas», propio de la displasia fibromuscular de tipo medial, en la arteria iliaca externa. Se observa también aneurisma proximal al área de displasia. (Por cortesía del Dr. Jeffrey W. Olin.)

arterial normales y el resto experimentarán una mejora sustancial. El tratamiento antiagregante óptimo (p. ej., ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día) se recomienda para la mayoría de los afectados de displasia fibromuscular. Las complicaciones más temidas, presentes en menos del 5% de los casos, son el accidente cerebrovascular por disección carotídea progresiva y la rotura de aneurismas arteriales intracraneales o viscerales.

TROMBOANGITIS OBLITERANTE (ENFERMEDAD DE BUERGER)

La tromboangitis obliterante es un trastorno inflamatorio segmentario no aterosclerótico que afecta a arterias y venas de tamaño pequeño o medio y a nervios. Es característica en pacientes de menos de 50 años que fuman o mascan tabaco.

Aunque rara vez obtenida, la biopsia de los dedos afectados muestra trombos inflamatorios de elevada celularidad, con preservación de la pared arterial. La tromboangitis obliterante es uno de los pocos trastornos vasculares que afectan tanto a arterias como a venas, por lo que también puede desarrollarse tromboflebitis superficial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes suelen presentar dolor en los dedos o las extremidades, con isquemia digital, claudicación de las extremidades distales (como el arco del pie o el brazo) y úlceras en los dedos (fig. 72-2). Más del 40% de los casos presentan fenómeno de Raynaud.

Los médicos deben mantener un elevado grado de sospecha clínica en fumadores jóvenes con isquemia de las extremidades distales y dolor sin evidencia de aterosclerosis. Muchos pacientes presentan resultado anómalo de la prueba de Allen, en la que una de las dos arterias principales de la mano (radial o cubital) no se llena después de que el examinador comprima la otra arteria, así como ausencia de pulsos arteriales periféricos. El índice tobillo-braquial (cap. 71) suele ser anómalo, aun cuando los estudios pletismográficos revelen una circulación arterial proximal esencialmente normal. Los resultados serológicos no muestran evidencias de vasculitis inflamatoria (cap. 254) y no se hallan fuentes proximales de émbolos arteriales. A menudo se requiere arteriografía de contraste para detectar afectación arterial distal en ausencia de aterosclerosis. Las oclusioniones arteriales segmentarias con colaterales en sacacorchos se observan con frecuencia, aunque no son patognomónicas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El fundamento del tratamiento es la abstinencia completa del consumo de tabaco (cap. 29).⁸ Aunque menos eficaz, se prescribe con frecuencia tratamiento antiagregante (p. ej., ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día). Un ciclo de 28 días del análogo de la prostaciclina iloprost (1 ng/kg/min intravenosos durante 6 h al día) mejora el dolor y acelera la cicatrización de heridas⁹ en comparación con ácido acetilsalicílico o simpatectomía lumbar. No hay datos que demuestren efectos beneficiosos de vasodilatadores como los antagonistas del calcio, los α -bloqueantes periféricos o el sildenafil. La simpatectomía digital, el bosentán, los estimulantes de la médula espinal y la compresión neumática intermitente se han probado, con éxito variable. En un estudio no aleatorizado, la inyección intramuscular experimental de células madre mesenquimatosas derivadas de tejido adiposo mostró un posible beneficio.⁹

Los pacientes con tromboangitis obliterante deben suspender cualquier tipo de consumo de tabaco. Los que no consiguen este objetivo suelen experimentar dolor resistente, necrosis tisular recurrente y progresiva necesidad de amputación de extremidades.



FIGURA 72-2. Enfermedad de Buerger. Dedo de la mano isquémico de un hombre joven (A) y dedo del pie isquémico de una mujer de 28 años (B) con enfermedad de Buerger. (Por cortesía del Dr. Jeffrey W. Olin.)

TABLA 72-1 TRASTORNOS ASOCIADOS A LIVEDO RACEMOSA

Panarteritis nudosa, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerodermia
 Embolización ateromatosa, mixoma auricular
 Síndrome antifosfolipídico, síndrome de Sneddon
 Infecciones
 Policitemia vera, trombocitopenia esencial, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, enfermedad por aglutininas frías
 Calcifilaxia, hiperoxaluria
 Fármacos: amantadina, anfetaminas, ergotaminas, vasopresores (adrenalina, noradrenalina, dopamina), heparina, minociclina

LIVEDO RETICULAR

La livedo reticular, que habitualmente afecta a las extremidades inferiores, es una dermatopatía isquémica causada por una mayor prominencia de los lechos venosos debido a una obstrucción del flujo de entrada arterial, dilatación venosa u obstrucción del flujo de salida venoso. Es un trastorno vasoespástico que se manifiesta por una coloración violácea o azul rojiza semejante a una red alrededor de una zona central de piel pálida.

La livedo reticular primaria es un cuadro benigno exacerbado por las temperaturas frías, el tabaco o las alteraciones emocionales, mientras que la forma secundaria, denominada livedo racemosa, es una variante patológica observada en asociación con una serie de trastornos (tabla 72-1). La livedo reticular primaria suele observarse en mujeres sanas durante la segunda a quinta décadas de la vida y guarda una firme asociación con anticuerpos antifosfolipídicos (cap. 73). Es rara en los hombres, en quienes su presencia justifica investigar posibles causas secundarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las piernas y, en menor medida, los brazos, son las principales localizaciones de la livedo reticular primaria, en tanto que la cara, el tronco, las nalgas y las extremidades son las propias de la livedo racemosa. La discromía de la livedo reticular empeora con posturas declives y mejora con elevación, pero la livedo racemosa no muestra tales cambios posturales. Es importante diferenciar la red vascular habitualmente indolora, simétrica y de vasos intactos de la livedo reticular primaria del patrón a menudo doloroso, irregular, asimétrico y de vasos fragmentados observado en la livedo racemosa.

Una anamnesis completa debe recabar información sobre los factores que exacerbaban el proceso. En la forma primaria no suelen ser necesarios estudios analíticos, mientras que, para la forma secundaria, se precisan pruebas diagnósticas específicas, como la de concentración de anticuerpos antifosfolipídicos (que comprende anticoagulante lúpico circulante, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos P y C). En ocasiones se obtienen una biopsia cutánea cuando los hallazgos serológicos son indefinidos y el diagnóstico no es claro. El diagnóstico diferencial comprende eritema por calor, púrpura retiforme, vasculopatía livedoide (tipo inusual de livedo racemosa) y acrocianosis.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Deben evitarse las temperaturas frías, el tabaco y las situaciones estresantes. La livedo reticular primaria no precisa tratamiento, aunque los antagonistas del calcio (p. ej., nifedipino, 10-20 mg p.o. cada 6 h, o amlodipino, 2,5-10 mg/día p.o.) benefician a los pacientes que se encuentran molestos por el aspecto de su piel. El tratamiento de la livedo racemosa se centra en el trastorno subyacente. Para la asociada a síndrome antifosfolipídico, enfermedad cerebrovascular (síndrome de Sneddon), o ambos, se recomiendan anticoagulantes como la warfarina, con objeto de alcanzar un índice normalizado internacional de 2 a 3, tratamiento antiagregante (p. ej., ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día), o ambos. La livedo reticular primaria tiene un pronóstico excelente, mientras que el de la racemosa depende del trastorno subyacente.

EMBOLIZACIÓN ATEROMATOSA

La embolización ateromatosa, también conocida como embolización de cristales de colesterol, enfermedad renal ateroembólica o síndrome de los dedos del pie azules o morados, se debe a acumulación de numerosos cristales pequeños de colesterol



FIGURA 72-3. Livedo racemosa con úlceras isquémicas y patrones violáceos, reticulares y fragmentados en un paciente que desarrolló embolización ateromatosa tras un cateterismo cardíaco.

o agregados de fibrina-plaquetas en las extremidades o en diferentes órganos. Su incidencia exacta es desconocida, en parte porque a menudo no se identifica. En estudios de autopsia no seleccionados, su prevalencia oscila entre el 0,18 y el 2%, habiéndose notificado que es muy superior en personas sometidas a manipulación aórtica, arteriografía o intervenciones cardíacas o vasculares. Hasta el 5-10% de los casos de insuficiencia renal aguda pueden deberse a ateroembolia (cap. 116). La embolización ateromatosa es más frecuente en ancianos con aterosclerosis avanzada, mientras que se diagnostica menos en personas de raza negra, en buena medida por la falta de reconocimiento del patrón dermatológico clásico, como consecuencia de la pigmentación oscura de la piel.

La embolización ateromatosa suele originarse a partir de placas ateroscleróticas ulceradas o estenóticas, o de aneurismas de arterias grandes o pequeñas. Entre los factores que la precipitan se cuentan arteriografía, técnicas endovasculares (cerebrales, coronarias o periféricas),¹⁰ cirugía, traumatismo o anticoagulación. La ateroembolia también sobreviene espontáneamente. La microscopía óptica pone de manifiesto múltiples cristales de colesterol, aciculares y biconvexos, que se alojan en las arteriolas y generan una respuesta inflamatoria a cuerpo extraño por la que, días o semanas después del episodio desencadenante, se observan leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y células gigantes multinucleadas. Con el tiempo, este proceso genera daño orgánico por obstrucción intraluminal, isquemia y, en ocasiones, infarto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los hallazgos dermatológicos en las extremidades inferiores son la presentación clínica más habitual (fig. 72-3), aunque es posible la embolización ateromatosa en cualquier órgano (tabla 72-2). La embolización ateromatosa con frecuencia se pasa por alto o se diagnostica erróneamente, ya que sus signos y síntomas son inespecíficos y diversos. Cuando se sospecha, el diagnóstico suele confirmarse solo a partir de datos clínicos. La tríada clínica de antecedentes de un acontecimiento precipitante, insuficiencia renal aguda y hallazgos cutáneos o retinianos debe plantear la sospecha del diagnóstico. En ciertos casos, el diagnóstico definitivo requiere biopsia cutánea, renal o de tubo digestivo. Pueden registrarse elevación de los marcadores de inflamación (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva) o eosinofilia transitoria. El incremento de las concentraciones de amilasa, aminotransferasa hepática, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina o creatinina cinasa séricas se asocia a afectación de páncreas, hígado, riñón o músculo, respectivamente. La orina no suele ser específica, aunque pueden observarse eosinófilos en la misma.

Las intervenciones angiográficas diagnósticas invasivas deben evitarse. Técnicas no invasivas, tales como la angiografía por TC multidetector, la angiografía por RM o la ecocardiografía transesofágica, son útiles cuando revelan una aorta marcadamente irregular y rugosa.

El diagnóstico diferencial, que depende del órgano afectado, comprende nefropatía inducida por contraste (caps. 51 y 112), panarteritis nudosa (cap. 254), vasculitis leucocitoclástica (caps. 254 y 410), crioglobulinemia (cap. 178), síndrome antifosfolipídico (cap. 73) y púrpura trombocitopénica trombótica (cap. 163). Se debe considerar la neoplasia maligna subyacente en pacientes con síntomas inespecíficos, como anorexia y pérdida de peso. Es preciso descartar posibles orígenes cardíacos, como endocarditis trombótica no bacteriana (cap. 67), endocarditis infecciosa (cap. 67) o mixoma auricular (cap. 54).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El principal aspecto del tratamiento es prevenir y evitar la ateroembolia recurrente. El abandono del consumo de tabaco (cap. 29) y el control agresivo de la hipertensión (cap. 70), la diabetes (cap. 216) y la hiperlipidemia (cap. 195) han de asegurarse para prevenir la progresión de la enfermedad. En ausencia de ensayos aleatorizados, el tratamiento tiende a evitar la embolización recurrente, eliminando el posible origen de los ateroémbolos y aportando asistencia sintomática al órgano u órganos terminales dañados.

Los pacientes con úlceras isquémicas requieren control del dolor y atención local de las heridas. Las estatinas (p. ej., atorvastatina, 10-80 mg/día, o rosuvastatina, 10-40 mg/día, para obtener concentraciones óptimas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cap. 195]) pueden proporcionar actividad estabilizadora de la placa. Otros abordajes farmacológicos se han probado con diferente éxito, como los antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico o clopidogrel), los antagonistas del calcio (p. ej., el nifedipino, 10-20 mg p.o. cada 6 h, o amlodipino, 2,5-10 mg/día p.o.), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (p. ej., lisinopril 20-30 mg por día o enalapril 10-40 mg por día) o antagonistas del receptor de la angiotensina (p. ej., valsartán 80-160 mg diarios o losartán 50 mg por día), el cilostazol (100 mg p.o. cada 12 h), la pen-

toxifilina (400 mg, p.o. cada 8 h) y las prostaglandinas intravenosas. El uso de anticoagulantes resulta controvertido, por la probabilidad de que favorezcan la inestabilidad de la placa, y los datos disponibles no avalan el uso de corticosteroides. La aféresis intensiva de lipoproteínas de baja densidad es un abordaje experimental en pacientes con embolia renal recurrente de colesterol.

Abordajes no farmacológicos, tales como la simpatectomía química o quirúrgica o el uso de estimulador de médula ósea o de bombas de flujo arterial, pueden ayudar a controlar el dolor. Los tratamientos endovasculares (angioplastia, colocación de endoprótesis, aterectomía o injertos de endoprótesis recubiertas, y uso de dispositivos de protección embólica) contribuyen a prevenir futuros episodios embólicos, aunque los estudios al respecto son limitados y es necesaria una evaluación clínica más completa. Tratamientos quirúrgicos, tales como la tromboendoarterectomía, el injerto de derivación aortobiilíaca o aortobifemoral, o la reconstrucción extraanatómica, pueden ser necesarios para eliminar el origen de posibles embolias y reducir la ulterior embolización.

Los pacientes con aterosclerosis avanzada y embolización ateromatosa presentan mal pronóstico. La mortalidad estimada a 1 año es del orden del 15%, aun con un tratamiento médico óptimo.

TABLA 72-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EMBOLIZACIÓN ATEROMATOSA

Cutáneas	Dedos de los pies morados o azulados Dedos gangrenosos Livedo reticular o racemosa Petequias Úlceras, nódulos Hemorragias lineales subungueales
Renales	Hipertensión no controlada Nefropatía avanzada Nefropatía terminal
Neurológicas	Amaurosis fugaz Placa de Hollenhorst Ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular Confusión, síndrome cerebral orgánico Infarto de médula espinal
Gastrointestinales	Dolor abdominal Diarrea Hemorragia digestiva Intestino isquémico Pancreatitis aguda Colecistitis gangrenosa aguda
Cardíacas	Angina de pecho Infarto de miocardio
Síntomas inespecíficos	Fiebre Pérdida de peso Malestar general, mialgias Anorexia, náuseas, vómitos

TRASTORNOS TÉRMICOS

Diversos síndromes clínicos pueden ser producidos por calor o frío (fig. 72-4).¹¹

Eritromelalgia

El término *eritromelalgia* deriva del griego *erythros* («rojo»), *melos* («extremidad») y *algos* («dolor»). La entidad se caracteriza por períodos episódicos de eritema, calor aumentado e intenso dolor en las extremidades.

Se trata de un trastorno infrecuente, que afecta a mujeres jóvenes o de mediana edad, adolescentes y niños. Su incidencia exacta no se conoce, aunque, por ejemplo, se ha referido un valor de 1,3 por 100.000 habitantes del condado de Olmsted, en Minnesota. La eritromelalgia también afecta casi al 30% de los casos de policitemia vera (cap. 157).

Se dan formas tanto primarias (familiares y esporádicas/idiopáticas) como secundarias. Los principales desencadenantes son la exposición al calor o el aumento de la temperatura ambiente. La forma familiar es autosómica dominante, con inicio de los síntomas habitualmente durante la infancia. Se cree que su fisiopatología se asocia a neuropatía de fibras pequeñas y vasculopatía. Aunque la causa precisa de la eritromelalgia es desconocida, es un trastorno neuropático con hiperexcitabilidad neuronal por anomalías de los canales del sodio por mutación del gen (*SCN9A*), que codifica el canal del sodio Nav1.7v (localizado en 2q).¹² Las causas de la eritromelalgia secundaria (tabla 72-3) tampoco se conocen, aunque se cree que están relacionadas con cambios funcionales neuropatológicos y microvasculares inducidos por una alteración subyacente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Suele observarse una tríada de hallazgos clínicos constituida por eritema, calor aumentado e intenso dolor en las extremidades (fig. 72-5). Las extremidades inferiores (plantas de los pies) se ven afectadas más frecuentemente que las manos, y se han notificado casos en las rodillas, los codos, las orejas y la cara. Los síntomas suelen ser bilaterales y paroxísticos. Los ataques, que duran desde unos minutos hasta horas o días, suelen agravarse por posición declive, alcohol, habitaciones calientes, el calor del verano, ejercicio o, sim-

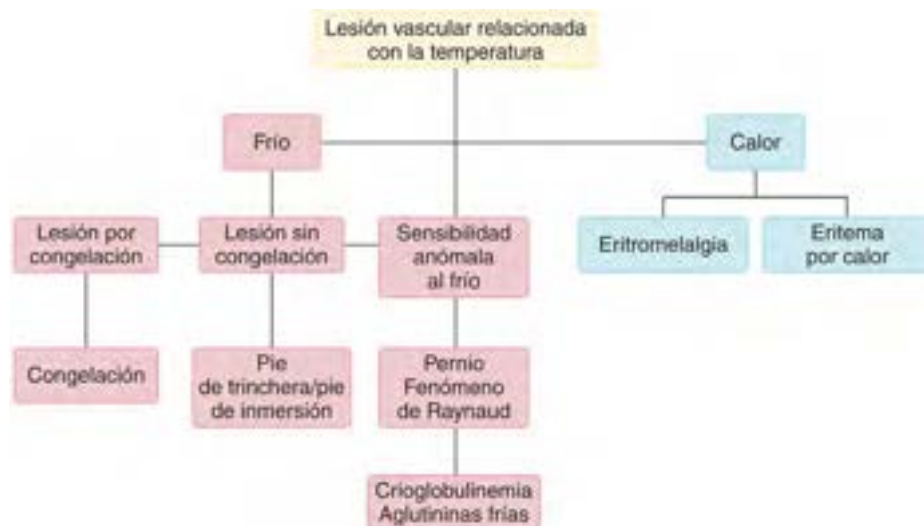


FIGURA 72-4. Síndromes clínicos causados por calor o frío.

TABLA 72-3 CAUSAS DE ERITROMELALGIA SECUNDARIA

Neoplasias mieloproliferativas: trombocitopenia esencial, policitemia vera, leucemia mielógena crónica, síndrome mielodisplásico
 Fármacos: antagonistas del calcio, ciclosporina, bromocriptina, pergolida
 Enfermedades infecciosas: virus de la inmunodeficiencia humana, vacuna de la hepatitis B, vacuna de la gripe, mononucleosis infecciosa, virus de la varicela
 Conectivopatías: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide
 Neuropáticas: neuropatía diabética, neuropatías periféricas, neurofibromatosis, síndrome de Riley-Day, esclerosis múltiple, enfermedad de la médula espinal
 Neoplásicas: síndrome paraneoplásico, astrocitoma, timoma maligno, cáncer colorrectal, pulmonar y tiroideo
 Otras: ingestión de setas, intoxicación por mercurio



FIGURA 72-5. Eritromelalgia. Se observa eritema en los pies. En la exploración física se detectan dolor y calor aumentado en la piel.

plamente, por usar calzado abrigado, o calcetines o guantes gruesos. La eritromelalgia es a menudo incapacitante y, en las formas secundarias, a veces causa úlceras o gangrena.

La anamnesis y la exploración física son fundamentales para el diagnóstico. La exploración física suele ser normal, salvo que el paciente sea examinado durante un ataque. Una exploración vascular y neurológica completa debe incluir detección de cambios de color y medición de las temperaturas cutáneas elevadas durante un ataque. El hemograma completo es esencial para descartar trastornos mieloproliferativos subyacentes. La electromiografía y estudios de conducción nerviosa, pruebas de fibras nerviosas autónomas y pequeñas, y estudios vasculares, ayudan a descartar otros trastornos. La prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor contribuye a valorar la neuropatía de fibras pequeñas. Las pruebas genéticas son útiles para diagnosticar la eritromelalgia primaria.

El diagnóstico diferencial comprende síndrome de dolor regional complejo (cap. 27), celulitis (cap. 412), neuropatía periférica (cap. 392), osteomielitis (cap. 256), síndrome de Raynaud, acrocianosis, enfermedad arterial periférica (cap. 71) y gota (cap. 257).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los pacientes han de evitar las condiciones agravantes, tales como ambientes cálidos, ejercicio, calzado apretado e ingesta del alcohol, y aprender a refrigerar las áreas afectadas sin producir lesiones tisulares. Se experimenta alivio enfriando la zona afectada con un ventilador o abanico, toallas frías, manta de enfriamiento o inmersión en agua helada. La elevación de los pies puede ser útil. A menudo se prueban fármacos para tratar la neuropatía y la vasculopatía. El iloprost (en dosis variables hasta 6 h/día durante 3 días consecutivos) puede reducir significativamente los síntomas y la disfunción simpática en cerca del 60% de los pacientes.¹³ En la forma genética, un pequeño ensayo constató efectos beneficiosos del uso oral de XEN402 (inhibidor del $\text{Na}_v1.7$ designado como fármaco sin interés comercial por la Food and Drug Administration de EE. UU.).¹⁴ Los pacientes con un factor precipitante infeccioso, traumático o quirúrgico pueden responder a diversas dosis de glucocorticoides si se administran en etapas evolutivas tempranas.¹⁴ El ácido acetilsalicílico es útil en pacientes con trastorno mieloproliferativo subyacente. Los antidepresivos tricíclicos (p. ej., nortriptilina, 25-100 mg/día p.o.), los anticonvulsivos (p. ej., pregabalina, 50-100 mg p.o. tres veces al día), la mexiletina (10 mg/kg/día p.o.), los parches de lidocaína tópica y los opioides (p. ej., hidromorfona, 2-8 mg p.o., cada 4-6 h, según las necesidades) se han empleado con efectos beneficiosos en algunos pacientes. El gel tópico de amitriptilina al 1% y ketamina al 0,5% ha registrado resultados prometedores, sin efectos secundarios sistémicos. Pequeñas series de casos han comunicado cierto éxito con el α -1-agonista de acción periférica midodrina (el 0,2% aplicado tópicamente en una crema humectante tres veces al día) y con inyección local de toxina botulínica.



FIGURA 72-6. Eritema por calor. Se observan hiperpigmentación y patrón de livedo reticular en un paciente que usaba una manta eléctrica para aliviar el dolor lumbar.

Otros métodos, tales como programas de rehabilitación del dolor, biorre-
 troalimentación, simpatectomía, estimulación de la médula espinal y bloqueos
 epidurales, se han probado con resultados variables. Los pacientes presentan
 calidad de vida disminuida y su esperanza de vida también se ve reducida,
 sobre todo por suicidio.

Eritema por calor

El eritema por calor es un trastorno cutáneo hiperpigmentado por exposición repetida o crónica a una fuente de calor o radiación infrarroja que no llegue a emitir el calor suficiente para producir quemaduras en la piel. Es más frecuente en mujeres que en hombres.

Las manifestaciones cutáneas se deben a afectación de la dermis y el sistema del plexo venoso. Las alteraciones displásicas predisponen a queratosis actínica y carcinoma espinocelular (cap. 193). El eritema por calor constituye un riesgo laboral para personas cuyos brazos se ven expuestos repetidamente al fuego o el calor en panaderías, fundiciones o cocinas. También es consecuencia de la aplicación o el contacto repetido con botellas de agua caliente, paños calientes, mantas eléctricas para el tratamiento del dolor crónico, o puede observarse en personas que se sitúan muy próximas a salidas de aire caliente, estufas de leña o incluso calefacción de los automóviles. Asimismo, se han comunicado casos en los muslos en personas que utilizan ordenadores portátiles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes en ocasiones refieren una leve sensación de quemazón o picor, aunque no suelen presentar síntomas. El cambio de color cutáneo se describe como pardo, reticular o eritematoso (fig. 72-6). En casos crónicos se han notificado úlceras y lesiones vesiculares.

El diagnóstico se establece clínicamente solo a partir de hallazgos dermatológicos y la anamnesis. Deben indagarse los antecedentes de exposición a fuentes de calor o radiación infrarroja, ya que ninguna prueba analítica es útil. Si hay signos de transformación maligna es preciso obtener una biopsia. El diagnóstico diferencial incluye la livedo reticular y la livedo racemosa.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La eliminación de la fuente de calor causante del proceso es esencial para el tratamiento, y se ha de advertir a los pacientes que eludan la exposición prolongada a cualquier forma de calor infrarrojo. Para reducir la hiperpigmentación se han empleado tretinoína o hidroquinona tópicas.

El pronóstico es favorable una vez erradicada la fuente de calor, aunque el trastorno puede convertirse en crónico y progresivo si la exposición prolongada y repetida continúa. Se recomiendan exámenes de seguimiento ante el potencial de transformación maligna.

Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud se define como ataques episódicos de alteración de la pigmentación (blanca o azulada) en los dedos, inducidos por frío o estímulos emocionales y que

TABLA 72-4 TRASTORNOS SUBYACENTES ASOCIADOS A FENÓMENO DE RAYNAUD SECUNDARIO

Reumatológicos: esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, trastornos del tejido conectivo mixtos
 Enfermedad arterial obstructiva: aterosclerosis, tromboangitis obliterante, embolia arterial
 Trastornos ocupacionales/medioambientales: síndrome del martillo hipotenar, síndrome de vibración de la mano y el brazo, congelación
 Endocrinos: hipotiroidismo
 Hematológicos: policitemia vera, mieloma múltiple, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, aglutininas frías
 Fármacos: anfetaminas, cocaína, β -bloqueantes, clonidina, preparaciones de cornezuelo del centeno, anticonceptivos orales, ciclosporina, ciertos antineoplásicos
 Infecciones: antigenemia de hepatitis B y C
 Síndrome de la salida torácica, aneurisma de la arteria subclavia
 Síndrome de dolor regional complejo
 Fístula arteriovenosa
 Intoxicación por plomo o arsénico

TABLA 72-5 CARACTERÍSTICAS INDICATIVAS DE FENÓMENO DE RAYNAUD PRIMARIO O SECUNDARIO

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	PRIMARIO	SECUNDARIO
Sexo	Mujer	Mujer u hombre
Edad	< 40 años	≥ 40 años
Afectación	Bilateral	Unilateral o bilateral
Isquemia o úlceras en los dedos	Ausentes	±
Causa subyacente	Ausente	Presente
Síntomas sistémicos	Ausentes	±

dan lugar a un característico cambio de color trifásico, de blanco a azulado y a rojo.¹⁵ En EE. UU. el fenómeno afecta al 3-5% de la población, y es más común en mujeres jóvenes, en las que se ha notificado una prevalencia del 5 al 15%. Dicha prevalencia es mayor en regiones septentrionales de clima frío y en fumadores. En las mujeres, los antecedentes familiares (hasta el 30-50% de las pacientes con Raynaud primario tienen un familiar directo con este trastorno), exposición a estrógeno y estrés emocional suelen asociarse con fenómeno de Raynaud.

La fisiopatología de la vasoconstricción en el fenómeno de Raynaud no se conoce bien. Comprende anomalías de la pared vascular, mecanismos de control neural y factores intravasculares, como activación plaquetaria y estrés oxidativo. A medida que la vasoconstricción arterial remite, la constricción venular poscapilar provoca desoxigenación de la sangre y aspecto cianótico. Con el recalentamiento, el flujo sanguíneo aumenta por vasodilatación, lo que provoca el aspecto enrojecido e hiperémico de los dedos.

El fenómeno de Raynaud primario es un trastorno vasoespástico benigno, mientras que diversas alteraciones se asocian a la forma secundaria (tabla 72-4). Varias características clínicas contribuyen a diferenciar ambas formas (tabla 72-5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El fenómeno de Raynaud se caracteriza por un cambio de color trifásico en los dedos, con palidez, cianosis y rubor tras exposición al frío o estímulos estresantes (fig. 72-7). En muchas personas no se produce la transición de los tres colores y la palidez es el único hallazgo. Los dedos medio y anular son los afectados más habitualmente, mientras que el pulgar queda muchas veces preservado. El fenómeno se produce también en los dedos de los pies, la nariz, las orejas, la lengua, las rodillas o los pezones. Los pacientes pueden experimentar parestesias y torpeza de manos durante un ataque.

Es esencial una anamnesis y una exploración física completas, aunque pueden ser normales en el fenómeno de Raynaud primario, a menos que exista un ataque en curso. Los hallazgos del Raynaud secundario pueden consistir en ulceración o necrosis de las puntas de los dedos.¹⁶ Las pruebas analíticas de rutina para evaluar el fenómeno de Raynaud secundario incluyen hemograma completo, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, análisis de orina, pruebas de función tiroidea, anticuerpos antinucleares, electroforesis de proteínas séricas y radiografía de tórax. Si la prueba de anticuerpos antinucleares es positiva o la anamnesis y la exploración física apuntan a un trastorno reumatológico subyacente, debe procederse a valorar los autoanticuerpos específicos (cap. 242). Dependiendo de la presentación clínica, otras pruebas de utilidad son las concentraciones de crioglobulinas, criofibrinógeno y aglutininas frías (cap. 241).

**FIGURA 72-7.** Fenómeno de Raynaud unilateral. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)**TABLA 72-6** TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y NO FARMACOLÓGICOS DEL FENÓMENO DE RAYNAUD

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

Educación y apoyo al paciente en relación con su trastorno
 Evitación de la exposición al frío u otros desencadenantes
 Uso de prendas de abrigo para mantener la temperatura corporal central (cubriendo todo el cuerpo, y usando bufanda y gorro)
 Enseñanza sobre cómo abordar los ataques: evitación del frío, técnicas de calentamiento
 Evitación de la nicotina
 Biorretroalimentación

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Nitroglicerina tópica, 2,5 cm cada 6 h
 Antagonistas del calcio (nifedipino, 10-20 mg cada 6 h, y amlodipino, 2,5-10 mg cada 24 h)
 Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, 25-50 mg 3 veces al día; tadalafil, 5-20 mg 3 veces al día) e inhibidores de la fosfodiesterasa 3 (cilostazol, 100 mg 2 veces al día)
 Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina (especialmente para Raynaud asociado a esclerodermia)
 Otros: hidralacina, 10-50 mg 4 veces al día; reserpina, 0,1-0,25 mg/día p.o.; bosentán, 125 mg p.o. 2 veces al día
 Prostaglandinas: iloprost, epoprostenol, alprostadil, beraprost
 Antitrombóticos/anticoagulantes (ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día; dipiridamol, 75 mg 3 veces al día; heparina [por nomograma basado en el peso; v. tabla 74-6], heparina de bajo peso molecular [enoxaparina, 1 mg/kg cada 12 h; v. tabla 76-2])
 Toxina botulínica de tipo A

Diversas pruebas no invasivas permiten diferenciar el fenómeno de Raynaud primario y secundario, y evaluar el alcance del vasoespasmo, entre ellas fotopletiografía, registros del volumen de pulso, flujometría Doppler con láser, ecografía dúplex y microscopia capilar del pliegue ungueal. La detección por capilaroscopia de capilares anormales en el pliegue ungueal es útil para distinguir a pacientes con fenómeno de Raynaud primario de los que presentan causas secundarias. A veces son necesarias pruebas de angiografía por RM o con contraste; esta última contribuye a determinar la causa de la isquemia.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Las modificaciones del estilo de vida, como evitar la exposición al frío (p. ej., cuando se pasa de un ambiente cálido a uno con aire acondicionado) y estímulos estresantes conocidos (con énfasis en mantener la temperatura corporal central y las extremidades cálidas) son esenciales para prevenir los ataques. El fenómeno de Raynaud puede tratarse con abordajes tanto farmacológicos como no farmacológicos (tabla 72-6). La nitroglicerina tópica es eficaz en el fenómeno de Raynaud tanto primario como secundario.[■]

En el fenómeno de Raynaud primario, los antagonistas del calcio (p. ej., nifedipino 10-20 mg por vía oral cada 6 h o amlodipino 2,5-10 mg/día) pueden reducir los ataques y la gravedad de los síntomas.[■] En pacientes con fenómeno de Raynaud secundario, es esencial el tratamiento agresivo del trastorno de base, y también puede ser beneficioso el agregado de antagonistas del calcio. Si persisten los síntomas de isquemia o los efectos colaterales no son tolera-

bles, puede ayudar el agregado de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (p. ej., sildenafil 20 mg por vía oral hasta tres veces al día o tadalafil 5 mg por vía oral diarios).[■] Otras opciones comprenden un inhibidor de la endotelina 1 (p. ej., bosentan 62,5-125 mg por vía oral tres veces al día) o una infusión de prostanoides (p. ej., iloprost 1 ng/kg/min durante 6 h por vía intravenosa diariamente). En los casos más graves puede ser necesario controlar el dolor con narcóticos, simpatectomía química o quirúrgica, o estimulación de la médula espinal, particularmente si existen úlceras digitales que no cicatrizan y pérdida tisular.

El pronóstico del fenómeno de Raynaud primario es excelente, mientras que el del secundario depende de la alteración subyacente.

Eritema pernio

El eritema pernio, también conocido como sabañones, es un proceso inflamatorio vasoespástico inducido por frío que afecta a la piel tras la exposición a temperaturas frías superiores a 0 °C o clima húmedo.¹⁷ Es más frecuente en el norte de EE. UU. y en el noroeste de Europa. Es más frecuente en individuos con baja masa corporal y en mujeres jóvenes de 15-30 años de edad, aunque también puede afectar a niños y ancianos.

La causa es desconocida, aunque probablemente se relacione con vasoconstricción inducida por frío, causante de isquemia de los vasos y el tejido circundante. Sus hallazgos histopatológicos comprenden edema dérmico, necrosis queratinocítica e infiltrado linfocítico dérmico profundo.

Puede ser agudo o crónico. El eritema pernio agudo se desarrolla pocas horas después de la exposición, mientras que el crónico se asocia a exposición a temperaturas frías superiores a la de congelación o a condiciones de humedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El eritema pernio sobreviene con mayor frecuencia desde el final del otoño hasta el inicio de la primavera en entornos húmedos o fríos, con temperaturas superiores a 0 °C. El eritema pernio agudo se caracteriza por prurito intenso, entumecimiento o sensación de quemazón desarrollados poco después de la exposición a las condiciones de frío o humedad y que desaparecen en pocas semanas. El eritema suele ser simétrico y afectar a dedos de manos y pies y, con menor asiduidad, a nariz, orejas o mejillas. El eritema pernio también puede afectar a los muslos de los jineteros, las mujeres jóvenes que usan pantalones ajustados, los motociclistas o las personas que se aplican con frecuencia bolsas de hielo. Se asocia a lesiones cutáneas (máculas, pápulas o placas) pardas o morado-azuladas, múltiples y eritematosas, que en ocasiones evolucionan formando ampollas o úlceras (fig. 72-8).

El eritema pernio crónico aparece tras exposición repetida al frío y da lugar a pápulas, máculas o nódulos cianóticos. A menudo, los pacientes refieren antecedentes de episodios similares registrados cada año durante los meses fríos, que habitualmente remiten con temperaturas más cálidas.

El diagnóstico se fundamenta en la anamnesis y la exploración física (tabla 72-7). En general, la exploración arterial es normal. Los registros de volumen de pulso pueden revelar vasoconstricción, aunque la capilaroscopia generalmente es normal. En ocasiones, se precisa una biopsia cutánea para distinguir el eritema pernio de otros trastornos, como fenómeno de Raynaud, congelación, acrocianosis, embolización ateromatosa, eritema nudoso (cap. 411), eritema indurado (cap. 411), lupus eritematoso (cap. 250), sarcoidosis (cap. 89) o aterosclerosis (cap. 71). Las pruebas analíticas son importantes para descartar la colagenopatía vascular subyacente. Hasta el 35-40% de los pacientes pueden tener crioprecipitantes como causa precipitante (cap. 241).



FIGURA 72-8. Eritema pernio en los dedos del pie derecho. Las lesiones del segundo, el tercer y el cuarto dedos son las típicas lesiones descamativas pardo-rojizas o amarillentas. La del quinto dedo puede confundirse con una embolización ateromatosa. (Por cortesía del Dr. Jeffrey W. Olin.)

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento comienza por calentamiento y secado de las zonas afectadas. Se pueden probar corticosteroides tópicos, y los antagonistas del calcio (nifedipino 20-60 mg/día o amlodipino 2,5-10 mg/día) pueden reducir los síntomas. El nifedipino se administra también en forma de gel tópico. También se ha notificado la utilidad de la pentoxifilina (400 mg tres veces al día)[■] y la capsaicina.

PREVENCIÓN

Tto

Es necesario advertir a los pacientes sensibles al eritema pernio que eviten la exposición al frío. Si deben estar a la intemperie en entornos de clima frío o húmedo, es conveniente que vistan adecuadamente con ropa de abrigo, calzado aislante, bufanda, guantes y gorro.

Normalmente, el eritema agudo remite de forma espontánea. El crónico puede producir cicatrización, atrofia y enfermedad vascular oclusiva crónica.

Congelación

La congelación es una lesión local inducida por frío (cap. 101) que se produce cuando las personas se exponen a temperaturas inferiores al punto de congelación de la piel intacta o con temperaturas por encima de dicho punto, asociadas a entorno húmedo, altitud elevada o fuertes vientos.¹⁸

La congelación es más frecuente en personas de 30 a 49 años de edad que participan en deportes de invierno al aire libre y en personas indigentes, con trastornos psiquiátricos (cap. 369), supervivientes a traumatismos al aire libre (cap. 103), consumo excesivo de alcohol (cap. 30) u otras drogas ilegales (cap. 31). Las personas con enfermedad arterial periférica (cap. 71) o antecedentes de consumo de tabaco (cap. 29), y los niños, ancianos y diabéticos (cap. 216) también presentan mayor riesgo. La lesión por congelación comprende tres componentes fisiopatológicos: lesión tisular por formación de cristales de hielo, deshidratación intracelular e isquemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La gravedad de la congelación se relaciona con la temperatura absoluta y la duración de la exposición. La mayor parte de las lesiones se producen en los dedos de manos y pies, aunque también resultan afectadas las orejas, la nariz y las mejillas. Los pacientes refieren entumecimiento o parestias, torpeza y falta de coordinación en las manos cuando están afectadas. En ocasiones, el entumecimiento persiste después del recalentamiento. La piel puede aparecer pálida, cerosa y fría al tacto, y a veces se registra inflamación extensa, dependiendo del alcance de la congelación. A menudo aparecen grandes ampollas de color claro (fig. 72-9), seguidas de costras negras. En la congelación grave resultan dañados músculos, tendones, cartílagos, articulaciones y huesos. Durante el proceso de recalentamiento el dolor suele ser intenso.

El diagnóstico de congelación se establece a partir de la anamnesis de la exposición y la exploración física. El diagnóstico diferencial comprende enfermedad arterial periférica, eritema pernio, pie de trincheras o quemaduras térmicas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El reconocimiento apropiado de la congelación y la eliminación de la exposición al frío son esenciales. El recalentamiento local ha de iniciarse solo si no se produce una nueva exposición al frío durante el traslado del paciente al hospital. Un recalentamiento rápido e ininterrumpido en un baño de agua a entre 40 y 42 °C durante 15-30 min resulta crucial para minimizar la pérdida de

TABLA 72-7 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS DE ERITEMA PERNIO

CRITERIOS MAYORES

Eritema y tumefacción localizados que afectan localizaciones acras y persisten durante > 24 h

CRITERIOS MENORES

Comienzo o empeoramiento en meses más fríos (entre noviembre y marzo)
Biopsia de piel compatible con eritema pernio (edema dérmico con infiltrado linfocítico perivascular superficial y profundo) sin hallazgos de lupus eritematoso
Respuesta a tratamientos conservadores (calentamiento y secado de las zonas afectadas)



FIGURA 72-9. Ampollas en un paciente con congelación.

tejido. La retirada de la ropa mojada o húmeda es importante, y deben evitarse el frotamiento y el masaje. El entablillado y la elevación de la extremidad afectada ayudan a minimizar la inflamación y mejoran la perfusión. Los pacientes han de ser tratados con toxoide tetánico, analgésicos (p. ej., hidromorfona, 2-8 mg p.o. o parenteral cada 3 o 4 h, según el dolor), y antibióticos de amplio espectro en caso de infección tisular secundaria. Importantes pilares del abordaje son un baño diario de hidromasaje con agua tibia y la fisioterapia. Las ampollas enteras no deben manipularse, mientras que las rotas han de cubrirse con una pomada antibiótica, por ejemplo, de neomicina/bacitracina/polimixina B. La combinación de ácido acetilsalicílico (250 mg), prostaciclina (0,5-2 ng/kg i.v. durante 6 h, 8 días consecutivos) y activador del plasminógeno tisular (100 mg el día 1) se ha mostrado prometedora a la hora de lograr una disminución significativa de la tasa de amputaciones en pacientes con congelación grave, en comparación con ácido acetilsalicílico más buflomedilo. Un ensayo reciente que utilizó una combinación de iloprost durante 5 días, alteplasa hasta un máximo de 100 mg durante el día y heparina indujo curación sin necesidad de amputación. Si es posible, deben evitarse el desbridamiento quirúrgico y la amputación hasta que se produce la demarcación completa.

Los pacientes que sufrieron congelación son más sensibles a futuras lesiones por frío, incluida artritis por congelación de las pequeñas articulaciones de las manos o los pies. Son sensibles asimismo a dolor crónico, síndrome de dolor regional complejo (cap. 27), hipersensibilidad al frío y reducción de la sensibilidad al tacto.

Acrocianosis

DEFINICIÓN

La acrocianosis es una alteración clínica mal definida y a menudo malinterpretada que se manifiesta con discromía azulada o cianótica, indolora y simétrica, que afecta a las manos, a los pies o a ambos.¹⁹ Presenta formas primarias y secundarias. La acrocianosis primaria es generalmente un trastorno benigno, registrado sobre todo en mujeres entre la segunda y la cuarta décadas de la vida. Suele ser más habitual en climas fríos y se ha referido predisposición familiar a padecerla. Su incidencia global se desconoce, aunque se ha comunicado una prevalencia de entre el 20 y el 40% en personas con anorexia nerviosa (cap. 206) y del 25% en el conjunto de pacientes con cáncer.

Originalmente se consideraba que la acrocianosis era un trastorno vasoespástico desarrollado cuando pequeñas arterias y arteriolas cutáneas experimentan constricción, con reducción del flujo sanguíneo, la dilatación y la desaturación de oxígeno en las vénulas. Datos más recientes indican que las bajas presiones y el flujo lento inducen constricción capilar.

Se desconoce la causa de base de la acrocianosis primaria, pero se sugiere un papel de los estrógenos. Algunas de las causas secundarias de acrocianosis pueden asociarse con una serie de condiciones, como síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 244), hipoxemia (cap. 96), crioglobulinas (cap. 178), criofibrinógenos, aglutininas frías, anticuerpos antifosfolipídicos (cap. 165), neoplasia maligna, lesión de médula espinal (cap. 371), intoxicación por arsénico (cap. 19), inanición y ciertos fármacos. También se observa en el «síndrome de la mano hinchada», propio de consumidores de drogas por vía intravenosa (cap. 31) que se inyectan en manos o dedos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La discromía azulada, persistente e indolora, suele afectar a las manos y los pies, pero también a los antebrazos, la nariz y las orejas, e incluso a los pezones. La acrocianosis se ve agravada por la exposición al frío, el estrés emocional o la posición declive de las extremidades, y mejora con la elevación. Los pacientes refieren, además, viscosidad e

hiperhidrosis en las manos y los pies. La acrocianosis secundaria puede ser asimétrica y asociarse a dolor, úlceras, pérdida tisular o gangrena.

El diagnóstico de acrocianosis se basa en la anamnesis y la exploración física. La evaluación analítica debe incluir hemograma completo, perfil metabólico y concentraciones de anticuerpos antifosfolipídicos, aglutininas frías, criofibrinógenos y crioglobulinas, así como pruebas de trastornos del tejido conectivo (cap. 241).

El diagnóstico diferencial comprende fenómeno de Raynaud, eritema pernicio, eritromelalgia, y cianosis periférica. La acrocianosis se distingue de la cianosis periférica por la presencia de cianosis en las membranas mucosas e hipoxia en muestras de sangre arterial.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La acrocianosis primaria no requiere más tratamiento que medidas de apoyo y evitación de la exposición al frío y la humedad. Puede considerarse un abordaje de prueba con bloqueantes α -adrenérgicos, como la prazosina. Los antagonistas del calcio, como el amlodipino o el nifedipino, no suelen resultar útiles. Los bioflavonoides y los derivados del ácido nicotínico se han mostrado beneficiosos en ciertos casos, y el bloqueo nervioso simpático y la simpatectomía pueden probarse en los casos más graves. El tratamiento de la acrocianosis secundaria depende de la causa subyacente.

El pronóstico de la acrocianosis primaria es excelente. El de la secundaria depende de la causa subyacente.

Grado A

Bibliografía de grado A

1. Cacione DG, Baptista-Silva JC, Macedo CR. Pharmacological treatment for Buerger's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2. CD011033.
2. Goldberg YP, Price N, Namdari R, et al. Treatment of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -mediated pain in inherited erythromelalgia using a novel sodium channel blocker. *Pain.* 2012;153:80-85.
3. Curtiss P, Schwager Z, Cobos G, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of topical nitrates in the treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:1110-1118.
4. Rirash F, Tingey PC, Harding SE, et al. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12. CD000467.
5. Roustit M, Giai J, Gaget O, et al. On-demand sildenafil as a treatment for Raynaud phenomenon: a series of n-of-1 trials. *Ann Intern Med.* 2018;169:694-703.
6. Al-Sudany NK. Treatment of primary perniosis with oral pentoxifylline (a double-blind placebo-controlled randomized therapeutic trial). *Dermatol Ther.* 2016;29:263-268.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

73

TRASTORNOS TROMBÓTICOS: ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

ANDREW I. SCHAFER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los estados de hipercoagulabilidad, que se denominan también trombofilias, engloban una serie de trastornos hereditarios o adquiridos que están asociados a un aumento del riesgo de trombosis.

Los estados de hipercoagulabilidad primarios se deben a una alteración cuantitativa o cualitativa de proteínas de la coagulación específicas, que inducen un estado protrombótico. La mayoría de estos trastornos se deben a mutaciones hereditarias y polimorfismos que condicionan: la deficiencia de un factor antitrombótico fisiológico (normalmente asociada a una mutación de pérdida de función) o el aumento de un factor protrombótico (normalmente asociado a una mutación de ganancia de función) (tabla 73-1). En especial, cuando se combinan con otras mutaciones protrombóticas hereditarias (interacciones multigénicas), estos cuadros de hipercoagulabilidad primarios se asocian a una predisposición a la trombosis durante toda la vida.

Los estados de hipercoagulabilidad secundarios son un grupo diverso de trastornos sobre todo adquiridos que producen una tendencia a la trombosis por mecanismos más

TABLA 73-1 ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD PRIMARIOS**DEFICIENCIA DE FACTORES ANTITROMBÓTICOS**

Deficiencia de antitrombina (III)
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S

AUMENTO DE LOS FACTORES PROTROMBÓTICOS

Factor Va (resistencia a la proteína C activada; factor V Leiden)
Protrombina (mutación G20210A de la protrombina)
Factor IX Padua (mutación R338L del factor IX)
Factores VII, XI, IX, VIII; factor de von Willebrand; fibrinógeno (datos epidemiológicos; mecanismos moleculares desconocidos)

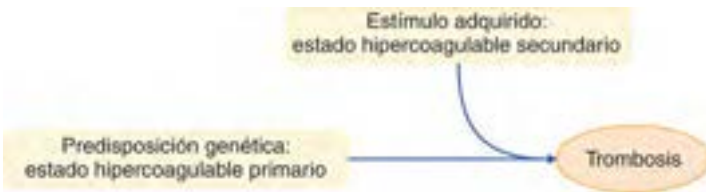


FIGURA 73-1. Esquema general de la patogenia de la trombosis. Un episodio clínico de trombosis se ve estimulado por un estímulo adquirido, a menudo uno de los estados de hipercoagulabilidad secundaria, superpuestos en una predisposición genética ocasionada por un estado hipercoagulable primario. La magnitud del estímulo desencadenante adquirido varía desde una mayor (p. ej., cirugía de rodilla o cadera) a una menor (p. ej., viaje en avión de larga duración) e incluso una subclínica (no franco o identificable). De un modo similar, la magnitud de la predisposición genética de por vida varía desde una mayor (p. ej., deficiencia heterocigota de antitrombina III, proteína C o proteína S; mutación homocigota del gen del factor V Leiden o protrombina; o dos o más estados hipercoagulables primarios) a una menor (p. ej., mutación heterocigota del gen del factor V Leiden o de la protrombina).

complejos, a menudo multifactoriales. El estímulo que desencadena un episodio de trombosis determinado suele ser el desarrollo de un estado de hipercoagulabilidad secundaria adquirido que se superpone al estado hereditario de coagulabilidad (fig. 73-1).¹

ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD PRIMARIOS

Deficiencia de antitrombina III

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las deficiencias cuantitativas o cualitativas hereditarias de antitrombina III ocasionan un aumento de la acumulación de fibrina y una tendencia durante toda la vida a la trombosis (cap. 162). La antitrombina es el principal inhibidor fisiológico de la trombina y de otros factores de la coagulación activados; por tanto, su deficiencia causa un aumento de la actividad de las proteasas con formación de fibrina.²

La frecuencia de la deficiencia asintomática heterocigota de antitrombina en la población general puede ser de 1:350. Desde el punto de vista clínico, la mayor parte de estas personas presentan mutaciones silentes y nunca sufren manifestaciones trombóticas. La frecuencia de la deficiencia sintomática de antitrombina en la población general se ha estimado entre 1:2.000 y 1:3.000. Entre los pacientes valorados por una tromboembolia venosa (TEV), la deficiencia de antitrombina se detecta solo en el 1-2%, pero afecta a alrededor del 2,5% de los pacientes seleccionados con trombosis de repetición o que aparecen a edades más precoces (< 45 años).

Los pacientes con una deficiencia de antitrombina de tipo I muestran una concentración plasmática reducida de forma proporcional de antitrombina funcional y antigénica debido a una deficiencia cuantitativa de la proteína normal. Las alteraciones de la síntesis, la secreción defectuosa o la inestabilidad de la antitrombina en los pacientes con deficiencia de antitrombina de tipo I se debe a deleciones de genes principales, cambios en nucleótidos aislados o inserciones o deleciones cortas en el gen de la antitrombina. Los pacientes con deficiencia de antitrombina de tipo II tienen un antígeno plasmático normal o casi normal asociado a una actividad baja, lo que indica que la molécula muestra un defecto funcional. La deficiencia de tipo II se suele deber a mutaciones puntuales específicas que condicionan sustituciones de un aminoácido único y generan una proteína disfuncional. Se han encontrado hasta este momento más de 250 mutaciones distintas que provocan la deficiencia de antitrombina de tipo I o II.

El patrón de herencia de la deficiencia de antitrombina es autosómico dominante. La mayoría de las personas afectadas son heterocigotas con concentraciones de antitrombina de un 40-60% de los valores normales. Estas personas pueden desarrollar todas las manifestaciones clínicas de hipercoagulabilidad. En general, los raros pacientes con deficiencia homocigota de antitrombina tienen deficiencia de tipo II, con menor afinidad por la heparina (y, en consecuencia, resistencia a la heparina), una variante que se asocia con un bajo riesgo de trombosis en su forma heterocigota; es probable que otras formas

de deficiencia homocigota de antitrombina sean incompatibles con la vida, debido a muerte intrauterina relacionada con trombosis.

Deficiencia de proteína C

La deficiencia de proteína C causa una producción no regulada de fibrina debida a la inactivación alterada de los factores VIIIa y Va, dos cofactores fundamentales de la cascada de la coagulación.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la deficiencia heterocigota de proteína C en la población general es de 1:200-500. La deficiencia de proteína C se encuentra en el 2-5% de los pacientes con TEV.

BIOPATOLOGÍA

Igual que sucede con la deficiencia de antitrombina, se reconocen dos formas generales de deficiencia de proteína C: tipo I, en la que una deficiencia cuantitativa de la proteína se asocia a una reducción proporcional del antígeno y la actividad de la proteína C, y tipo II, en la que existen defectos cualitativos de la proteína C asociados a una reducción desproporcionada de la actividad de la proteína C respecto al antígeno. Se conocen más de 270 mutaciones que provocan deficiencia de proteína C. En la deficiencia de tipo I, que es más frecuente, se producen cambios del marco de lectura, o mutaciones de terminación o de aminoácido, que determinan una terminación prematura de la síntesis o la pérdida de la estabilidad de la proteína C. En la deficiencia de tipo II, diversas mutaciones causan anomalías de la activación o la función de la proteína C. La herencia de la deficiencia de proteína C es autosómica dominante. Igual que sucede en la deficiencia de antitrombina, la mayoría de los afectados son heterocigotos. Se produce una púrpura neonatal fulminante, una complicación muy infrecuente que condiciona una trombosis generalizada y en ocasiones mortal, en los individuos con una deficiencia homocigota de las proteínas C o S.

Deficiencia de proteína S

La proteína S es el principal cofactor de la proteína C activada (APC) y su deficiencia se parece a la de la proteína C, porque causa una pérdida de la regulación de la generación de fibrina al alterarse la inactivación de los factores VIIIa y Va. Un estudio de base poblacional demostró que las concentraciones bajas de proteína S libre y total solo podrían identificar de forma marginal a los pacientes con riesgo de trombosis venosa. Solo cuando las concentraciones de proteína S libre eran muy inferiores a los valores normales, o cuando se consideraba que la trombosis venosa espontánea era el episodio de resultado, se encontró un riesgo de 2 a 5 veces mayor.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que la deficiencia de proteína S afecta a 1 de cada 500 personas en la población general. Su frecuencia en los pacientes valorados por TEV (1-3%) es comparable a la de la deficiencia de proteína C.

BIOPATOLOGÍA

La proteína S circula en el plasma en parte formando un complejo con la proteína transportadora de C4b; solo la proteína S libre, que en condiciones normales constituye un 35-40% de la proteína S total, puede actuar como cofactor de la APC. Igual que sucede en las deficiencias de proteína C y de antitrombina, se han descrito deficiencias de tipo cuantitativo (tipo I) y cualitativo (tipo II) dentro de las deficiencias hereditarias de proteína S. Además, existe una deficiencia de tipo III que se caracteriza por una concentración plasmática normal de proteína S total, pero con concentraciones bajas de proteína S libre.

Hasta la fecha se han encontrado más de 220 mutaciones del gen de la proteína S como causa de deficiencia. La mayoría corresponde a cambios del marco de lectura, o a mutaciones puntuales de terminación prematura o de aminoácido.

Resistencia a la proteína C activada (factor V Leiden)

EPIDEMIOLOGÍA

La mutación factor V Leiden es bastante frecuente (3-8%) en la población sana de raza blanca de ascendencia europea, pero es mucho menos prevalente en algunas poblaciones afroamericanas y asiáticas. Produce resistencia a la APC. En diversos estudios se ha encontrado una frecuencia muy variable de resistencia a la APC (10-64%) entre los pacientes con TEV.

BIOPATOLOGÍA

Casi todas las personas con resistencia funcional a la APC tienen una mutación puntual única específica en el gen del factor V, que es una diana crítica de la acción fisiológica anticoagulante de la APC. En esta mutación, denominada factor V Leiden, se sustituye una guanina por una adenina en el nucleótido 1691 (G1691A), que ocasiona la sustitución del aminoácido Arg504 por Gln y esto hace que el factor Va no se pueda inactivar por APC. La heterocigosidad para la mutación factor V Leiden transmitida de forma autosómica aumenta 5-10 veces el riesgo de trombosis, mientras que la homocigosidad lo incrementa 50-100 veces.

Mutación del gen de la protrombina (protrombina G20210A)

La sustitución de G por A en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina se ha asociado a un incremento de las concentraciones plasmáticas de protrombina y a un mayor riesgo de trombosis venosa. La frecuencia alélica de esta mutación con ganancia de función es del 1-6% en la población de raza blanca, pero es mucho menos prevalente en otros grupos raciales. La mutación G20210A de la protrombina aparece en el 3-8% de todos los pacientes con TEV.

Otros estados de hipercoagulabilidad primaria

La primera trombofilia asociada a X se describió en una familia con una mutación con ganancia de función del gen del factor de la coagulación IX (factor IX Padua). La trombosis hereditaria en una familia japonesa se asoció a una mutación de sentido erróneo en el gen de la protrombina (protrombina Yukuhashi), que produce un trastorno de la inhibición de la trombina mutante por la antitrombina. Unos niveles elevados de la actividad coagulante del factor VIII son un factor de riesgo significativo de trombosis venosa y de su recidiva y los estudios familiares sugieren que las concentraciones elevadas de factor VIII suelen estar determinadas de forma genética. El aumento de los factores VII, IX y XI, del fibrinógeno, del factor de von Willebrand y del inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina, además de las concentraciones muy reducidas del inhibidor de la vía del factor tisular, también pueden incrementar el riesgo. Muchos otros trastornos hereditarios de los sistemas antitrombóticos fisiológicos específicos se pueden asociar a una tendencia a la trombosis. La mayor parte de estos trastornos se limitan a casos aislados o estudios familiares, sus bases genéticas moleculares están peor definidas y se desconoce su prevalencia, aunque posiblemente sea muy inferior a la de los otros procesos que se han descrito antes. Son la deficiencia del cofactor II de la heparina, la trombosmodulina disfuncional y muchos trastornos fibrinolíticos que alteran la degradación de la fibrina, como la hipoplasminogenemia, la displasminogenemia, la deficiencia del activador del plasminógeno y algunas disfibrinogenemias que causan una tendencia trombótica más que una diátesis hemorrágica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los estados de hipercoagulabilidad primaria se asocian a complicaciones principalmente tromboembólicas de tipo venoso (v. tabla 162-3). La trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores y la embolia pulmonar son las manifestaciones clínicas más frecuentes. Otras localizaciones menos habituales de trombosis venosa son la tromboflebitis superficial y las trombosis venosas esplácnica y cerebral (v. tabla 162-3). La trombosis arterial que afecta a la circulación coronaria, cerebrovascular y periférica normalmente no guarda relación con ninguno de los estados de hipercoagulabilidad primaria. Sin embargo, la trombosis venosa puede ocasionar una oclusión arterial por embolias paradójicas a través de un foramen oval permeable. Además, los estudios epidemiológicos han revelado un aumento del riesgo global de enfermedad trombótica arterial y vascular aterosclerótica en los pacientes con antecedentes de TEV y al contrario. Posiblemente se produzca un aumento de la frecuencia de abortos de repetición en los estados hipercoagulables primarios, pero esta asociación no está tan bien establecida como lo está en el síndrome antifosfolípido (v. «Estados de hipercoagulabilidad secundarios», más adelante).

El episodio inicial de TEV puede producirse a cualquier edad en los pacientes con estados de hipercoagulabilidad primaria, pero es típico que lo haga al principio de la edad adulta. Es frecuente encontrar antecedentes familiares de trombosis. La TEV recurrente, en especial a edad temprana, y la TEV en localizaciones inusuales (p. ej., venas espláncicas o cerebrales) también son sugestivas de un estado hipercoagulable primario de base. El riesgo de trombosis es variable entre los pacientes con estados de hipercoagulabilidad y es máximo en pacientes con deficiencias de los factores antitrombóticos (tabla 73-2); también está muy aumentado cuando coexisten múltiples mutaciones protrombóticas. Los pacientes con deficiencias homocigotas suelen tener complicaciones trombóticas de mayor gravedad. La necrosis cutánea inducida por warfarina (fig. 73-2) puede complicar de forma poco frecuente el inicio del tratamiento con anticoagulantes orales en enfermos con deficiencia heterocigota de proteína C o S. Como estas dos proteínas dependen de la vitamina K para su función normal, las concentraciones plasmáticas en pacientes con deficiencias hereditarias pueden llegar casi a 0 en los primeros días tras comenzar el tratamiento con warfarina, un antagonista de la vitamina K, lo cual provoca un desequilibrio transitorio protrombótico y una necrosis cutánea por trombosis vascular dérmica, especialmente en pacientes que comienzan con dosis más altas de warfarina, sin heparina concurrente. En cualquier caso, la anticoagulación oral consigue una profilaxis antitrombótica eficaz a largo plazo en estos pacientes.

En la mayoría de los pacientes con estados de hipercoagulabilidad primarios, parece que las complicaciones trombóticas individuales se precipitan por acontecimientos protrombóticos adquiridos (p. ej., embarazo, uso de anticonceptivos orales, cirugía, traumatismos, inmovilización), muchos de los cuales se corresponden con los estados de hipercoagulabilidad secundarios (v. fig. 73-1). Por ejemplo, la trombosis complica el embarazo, sobre todo durante el puerperio, en el 30-60% de las mujeres con deficiencia de antitrombina, en el 10-20% de las que sufren una deficiencia de las proteínas C o S y en casi un 30% de las que tienen resistencia a APC (factor V Leiden), a menos que se administre anticoagulación profiláctica en este período.

TABLA 73-2 ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD HEREDITARIOS (TROMBOFILIAS): EPIDEMIOLOGÍA Y RIESGO DE TROMBOEMBOLIA VENOSA (TEV)

TROMBOFILIA	PREVALENCIA (%)		RIESGO RELATIVO	
	POBLACIÓN GENERAL*	TEV NO SELECCIONADA	PRIMERA TEV	TEV RECIDIVANTE
Deficiencia de antitrombina	0,02-0,3	1-2	5-8	2,5
Deficiencia de proteína C	0,2-0,5	2-5	5-8	2,5
Deficiencia de proteína S	0,5	1-3	1,7-8	2,5
Factor V Leiden	3-8	10-65	5-10 [†]	1,3
Factor II G20210A	1-6	3-8	1,5-3,8	1,4
Factor V Leiden y factor II G20210A	0,01	—	20-60	2,5

*Datos referidos a poblaciones de raza blanca. La prevalencia del factor V Leiden y del factor II G20210A es mucho menor en poblaciones africanas, afroamericanas y asiáticas.

[†]El riesgo relativo de TEV con factor V Leiden homocigoto es hasta 10 veces mayor (50-100).

Modificado de Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, et al. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:683-694.



FIGURA 73-2. Necrosis cutánea aguda en un paciente con deficiencia de proteína C previamente desconocida que recibió warfarina profiláctica para prevenir una trombosis venosa profunda tras una cirugía programada de cadera. Se suspendió el tratamiento con warfarina y se siguió la anticoagulación con heparina. Fue necesario realizar un injerto de piel en la zona afectada. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Ya sea que un episodio de TEV haya sido «provocado» o no, en la actualidad se lo considera fundamental para determinar la duración recomendada de la anticoagulación y, posiblemente, incluso el grado de evaluación requerida para una trombofilia de base. Mientras que el cáncer activo, la inmovilización, los anticonceptivos orales o el tratamiento hormonal sustitutivo, el embarazo y el estado postoperatorio en el momento de la TEV son factores «provocadores» claros, muchos factores de riesgo transitorios débiles de trombosis (p. ej., lesiones menores de los tejidos blandos de la pierna) o factores de riesgo que precedieron por algún tiempo a la TEV son acontecimientos relacionados con menos certeza. Más aún, numerosos desencadenantes adquiridos de TEV son subclínicos o no son revelados por el paciente. Por consiguiente, se puede cuestionar el concepto de una distinción binaria simple entre TEV «provocada» o «no provocada» como determinante principal de pruebas diagnósticas o de la duración del tratamiento anticoagulante.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio (cap. 162) de los estados de hipercoagulabilidad primarios obliga a valorar cada uno de los trastornos de forma individualizada, porque en la actualidad no existe una prueba de cribado general para determinar si el paciente sufre este trastorno.³ El factor V Leiden puede diagnosticarse con un análisis basado en ADN o mediante una prueba funcional de resistencia a APC: el primer análisis es necesario para distinguir entre los estados heterocigoto y homocigoto. El análisis basado en ADN es necesario para identificar la mutación G20210A de la protrombina. Por el contrario, se han observado muchas mutaciones en los genes de la antitrombina, la proteína C y la proteína S, por lo que estas pruebas no son prácticas para el diagnóstico de estos estados de deficiencia hereditarios. Por consiguiente, se detectan mediante pruebas funcionales e inmunológicas. Debido a que las deficiencias de tipo II (cualitativas) de la antitrombina, la proteína C y la proteína S muestran unos niveles inmunológicos normales, los análisis funcionales de estas proteínas son mejores pruebas de cribado.

El abordaje diagnóstico de un paciente con un episodio demostrado de TEV incluye la anamnesis exhaustiva, la exploración física y pruebas analíticas básicas que deben identificar posibles trastornos o estímulos precipitantes que desencadenen un episodio agudo y descartar causas adquiridas de base de la hipercoagulabilidad, como enfermedades malignas ocultas (v. «Estados de hipercoagulabilidad secundarios», más adelante).

Como se comenta en el capítulo 162 (v. «Valoración de un paciente con un posible estado de hipercoagulabilidad»), la falta de evidencias fuertes de un riesgo claramente aumentado de *recidiva* de la trombosis en los pacientes con antecedentes de TEV asociada a la mayor parte de los estados hipercoagulables primarios (trombofilias) ha condicionado que la necesidad de hacer pruebas de trombofilia tras un primer episodio sea dudosa. Si bien ningún ensayo aleatorizado ha respondido aún a la pregunta de si la trombofilia hereditaria en el momento de la primera TEV modifica el riesgo de recurrencia, las guías de práctica clínica en general no recomiendan pruebas detalladas en adultos que tienen TEV en presencia de factores de riesgo mayores transitorios (fig. 73-3).

En este momento un abordaje diagnóstico razonable es el cribado de a lo menos todos los pacientes con «intensa trombofilia» tras un episodio inicial de TEV: los pacientes con un episodio demostrado antes de los 40 años, los antecedentes familiares o los TEV no provocados o recidivantes. Sin embargo, no se recomienda realizar de forma indiscriminada pruebas de trombofilia de forma habitual en todos los casos tras un primer episodio de TEV o en los que tengan factores provocadores claros. El análisis de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado mostró que la TEV recidivante no aumentaba, al menos durante el tratamiento con warfarina, en presencia de factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina, deficiencia de antitrombina o niveles elevados de factor VIII, XI u homocisteína. Sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos controlados hasta el momento para evaluar el beneficio de analizar la presencia de trombofilia sobre el riesgo de TEV recidivante. Aunque se recomienda la anticoagulación de forma indefinida en pacientes con dos o más episodios de TEV, con independencia de que se encuentre o no un estado de hipercoagulabilidad primaria, realizar pruebas a estos enfermos en busca de trombofilia todavía puede ser útil para orientar también las estrategias de cribado en las familias (v. fig. 73-3). Por lo general, los pacientes con trombosis arterial no tienen por qué ser valorados para descartar estos trastornos, porque no existe una clara asociación

entre los estados de hipercoagulabilidad primarios y un riesgo aumentado de trombosis arterial. Por el contrario, algunos de los estados de hipercoagulabilidad secundarios, como la hiperhomocisteinemia y el síndrome antifosfolipídico (v. más adelante), se asocian a un mayor riesgo de trombosis arteriales y venosas.

En general, las pruebas para descartar estados de hipercoagulabilidad primarios no se recomiendan nada más producirse un episodio trombótico grave. Sería óptimo realizarlo en los pacientes estables a nivel clínico después de terminar la anticoagulación oral tras un episodio de trombosis. Esto se debe a que la trombosis activa puede consumir de forma transitoria y agotar algunas de las proteínas antitrombóticas del plasma y condicionar un diagnóstico erróneo de deficiencia hereditaria de antitrombina, proteína C o proteína S. Además de la trombosis aguda, el embarazo, el uso de estrógenos, la hepatopatía y la coagulación intravascular diseminada pueden provocar deficiencias adquiridas de antitrombina y proteínas C o S. La anticoagulación también puede interferir en algunas pruebas funcionales de los trastornos de hipercoagulabilidad primarios. El tratamiento con heparina reduce las concentraciones de antitrombina hasta producir deficiencia incluso en personas normales. Por el contrario, la warfarina puede aumentar las concentraciones de antitrombina hasta valores normales incluso en pacientes que sufren una verdadera deficiencia hereditaria. El tratamiento con warfarina, por su modo de acción, previsiblemente también reduce las concentraciones funcionales y, de forma menos llamativa, las concentraciones inmunológicas de proteínas C y S. Esta acción de la warfarina podría ocasionar un diagnóstico erróneo de deficiencia hereditaria. Los anticoagulantes orales directos pueden interferir en las pruebas para anticoagulante lúpico (v. más adelante). Para evitar la interferencia de los anticoagulantes orales con las pruebas funcionales de estados hipercoagulables o la interpretación de sus resultados, se debe extraer sangre por lo menos 2 semanas después de suspender la warfarina y por lo menos 48-72 h después de suspender un anticoagulante oral directo.⁴

Como se ha indicado previamente, los análisis de actividad funcional son las mejores pruebas de cribado para las deficiencias de antitrombina y proteínas C y S, porque detectan defectos tanto cualitativos como cuantitativos; los análisis antigénicos (inmunológicos) solo detectan las deficiencias cuantitativas de estas proteínas. Los análisis funcionales de la coagulación para las proteínas C y S pueden ofrecer resultados falsamente bajos cuando existe una resistencia a la APC. Es posible diagnosticar esta resistencia a la APC con los nuevos análisis de coagulación muy sensibles y específicos o mediante el análisis del ADN de la sangre periférica para detectar la mutación factor V Leiden.



FIGURA 73-3. Algoritmo para las pruebas de trombofilia tras un primer episodio de trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP) y en familiares asintomáticos de primer grado. Dado que no existen recomendaciones fuertes basadas en la evidencia (v. texto), las decisiones sobre las pruebas de trombofilia se deberían individualizar y oscilarían entre «no recomendadas de forma habitual» y «recomendadas en la mayor parte de los casos». TEV, tromboembolia venosa. ^aLas pruebas de trombofilia incluyen antitrombina III, proteína C, proteína S, factor V Leiden, mutación del gen 20210A de la protrombina y anticuerpos antifosfolipídicos/anticoagulante lúpico. ^bLos factores provocadores incluyen enfermedades malignas activas, estados postoperatorios, inmovilización, traumatismos, enfermedad inflamatoria crónica activa (p. ej., psoriasis activa), neoplasias mieloproliferativas, embarazo, anticonceptivos orales y tratamiento hormonal sustitutivo. ^cEn los familiares de primer grado asintomáticos de estos individuos, no realizar las pruebas es una alternativa a hacerlas.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda aguda o la embolia pulmonar en los pacientes con un estado de hipercoagulabilidad primaria no difiere del usado en pacientes sin defectos genéticos (cap. 74). Igual que se hace en pacientes sin una trombofilia conocida, se debe plantear un tratamiento trombolítico después de una trombosis venosa o una embolia pulmonar masiva. El tratamiento agudo se inicia con al menos 5 días de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular o fondaparinux. La anticoagulación oral con warfarina se puede comenzar el primer día de administración de anticoagulación parenteral y mantenerse durante al menos 6 meses en pacientes con un primer episodio de TEV en ausencia de factores desencadenantes (p. ej., postoperatorio), regulando la dosis para mantener el índice normalizado internacional del tiempo de protrombina entre 2 y 3.

Los anticoagulantes orales directos (como rivaroxabán, apixabán y dabigatrán) pueden utilizarse tanto para el tratamiento agudo (en dosis más altas) como para la profilaxis a largo plazo contra la recurrencia de tromboembolia venosa. Además de la comodidad de la dosis fija, se ha demostrado que son por lo menos igual de eficaces y más seguros en términos de complicaciones hemorrágicas que la warfarina. En algunas circunstancias específicas, en particular con válvulas cardíacas mecánicas y síndrome antifosfolipídico, por ahora no se ha mostrado que sean superiores o equivalentes a la warfarina en eficacia o seguridad (caps. 74 y 76).

La continuación de la profilaxis anticoagulante oral más allá de los primeros 6-12 meses después de un episodio agudo de TEV debe valorar el riesgo de sangrado con tratamiento continuado respecto del riesgo significativo de TEV recurrente después de suspender la profilaxis. El riesgo de recurrencia después de un episodio no provocado de TEV tras la suspensión de la anticoagulación es máximo durante los primeros 6 meses y, luego, disminuye de manera lineal en un 4-5% por año, mientras que el riesgo de sangrado importante en caso de anticoagulación continuada (por lo menos, con warfarina) es bajo y disminuye linealmente en menos del 2% por año. Entre los pacientes con un primer episodio de embolia pulmonar no provocada que recibieron 6 meses de anticoagulación, 18 meses adicionales de tratamiento con warfarina redujeron la tasa de TEV recurrente en comparación con placebo, aunque el beneficio no se mantuvo tras la suspensión de la anticoagulación profiláctica.⁵ Estos resultados, que son compatibles con estudios previos, destacan el hecho de que la TEV provocada es una enfermedad crónica, a menudo recurrente, en ausencia de profilaxis. Los pacientes con estados hipercoagulables primarios que han presentado dos o más acontecimientos trombóticos deben recibir anticoagulación oral profiláctica indefinida o de por vida (cap. 76). Es probable que esté indicada anticoagulación indefinida o de por vida en individuos con trombosis recurrente, aun en ausencia de estados hipercoagulables primarios (tabla 73-3).

TABLA 73-3 TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES CON ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD PRIMARIOS*

CLASIFICACIÓN DEL RIESGO	TRATAMIENTO
Alto riesgo ≥ 2 trombosis espontáneas 1 trombosis espontánea con riesgo vital 1 trombosis espontánea de localización infrecuente (p. ej., venosa cerebral, mesentérica) 1 trombosis espontánea en presencia de síndrome antifosfolípido, deficiencia de antitrombina o más de un estado de hipercoagulabilidad único	Anticoagulación indefinida o durante toda la vida
Riesgo moderado 1 trombosis con un estímulo protrombótico adquirido	Profilaxis enérgica durante las situaciones de alto riesgo
Asintomático	

*Superado el período inicial de tromboprofilaxis.

Modificado de Bauer K. Approach to thrombosis. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:330-342.

Las personas asintomáticas con trombofilia conocida y que no han presentado complicaciones trombóticas previas no requieren anticoagulación profiláctica, excepto en los períodos de alto riesgo de trombosis. Dado que aproximadamente la mitad de los familiares de primer grado de un paciente con un estado de hipercoagulabilidad primaria deberían estar afectados, se debería asesorar a estos individuos sobre las implicaciones de estas pruebas y la posibilidad de establecer un diagnóstico.

El control del embarazo en las mujeres con estados de hipercoagulabilidad primarios necesita consideraciones especiales por el alto riesgo de trombosis, sobre todo durante el puerperio. Las mujeres con trombofilia y antecedentes de trombosis, aunque posiblemente también las que sufren una trombofilia pese a estar asintomáticas, deben recibir anticoagulación profiláctica durante el embarazo y al menos durante 6 semanas en el posparto, un período de riesgo especialmente elevado. Los cumarínicos atraviesan la placenta y pueden provocar hemorragia y también efectos teratogénicos en el feto. Aún no se ha establecido la seguridad para el feto de los anticoagulantes orales directos. Por lo que no se deben emplear anticoagulantes orales durante el embarazo. La heparina no atraviesa la placenta y no produce complicaciones fetales. El anticoagulante de elección durante el embarazo será una dosis fija de una heparina de bajo peso molecular. Ni la heparina ni la warfarina tienen efecto anticoagulante en los lactantes que reciben lactancia materna cuando se administran a la madre, por lo que ambos se pueden emplear de forma segura si están indicados en el posparto. Aún no se ha establecido lo mismo para los anticoagulantes orales directos.

Como la necrosis cutánea inducida por warfarina (v. fig. 73-2) es una complicación poco frecuente, no está indicado realizar el cribado de las deficiencias hereditarias de proteínas C o S (afecciones que son causas predisponentes conocidas de esta complicación) en todos los pacientes que van a comenzar tratamiento con warfarina. La mayoría de los casos se pueden evitar no comenzando el tratamiento con warfarina con dosis de carga elevadas y realizando una cobertura simultánea con heparina. Cuando se produce esta complicación, que causa lesiones cutáneas rojas dolorosas y posteriormente oscuras y necróticas (v. fig. 73-2) a los pocos días de comenzar el tratamiento con warfarina, se debería interrumpir de inmediato el fármaco, administrar vitamina K e iniciar el tratamiento con heparina (cap. 76). La administración de plasma fresco congelado o concentrado de proteína C purificada para normalizar las concentraciones de proteína C permite mejorar los resultados con rapidez. A pesar de esta rara complicación, la warfarina es un anticoagulante profiláctico eficaz a largo plazo en pacientes con deficiencia hereditaria de proteínas C o S.

El concentrado de antitrombina purificada obtenida del plasma humano normal o la antitrombina recombinante humana puede ser un complemento útil para la anticoagulación en pacientes «resistentes a la heparina», que corresponden a casos poco frecuentes de deficiencia de antitrombina de tipo II, y en pacientes con deficiencia de antitrombina con trombosis recidivante a pesar de una anticoagulación adecuada. Se puede plantear también la infusión de concentrado de antitrombina en algunos cuadros perioperatorios u obstétricos en los que la anticoagulación se asocia a un riesgo de hemorragia inaceptable.

ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD SECUNDARIOS

DEFINICIÓN

Los estados de hipercoagulabilidad secundarios son trastornos diversos, en su mayoría adquiridos, que predisponen a los pacientes al desarrollo de trombosis por mecanismos fisiopatológicos multifactoriales complejos. Muchos de ellos también son un estímulo

adquirido que provoca la trombosis clínica en personas con predisposición genética (estados de hipercoagulabilidad primarios). Aunque cada trastorno produce trombosis principalmente por alteraciones del flujo sanguíneo (reología), la composición de la sangre (factores de la coagulación y función de las plaquetas) o la pared vascular, en muchos de ellos intervienen múltiples mecanismos solapados.

Hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia es un aumento de las concentraciones sanguíneas de homocisteína, que es un aminoácido sulfhidrido derivado de la metionina por una vía de transmetilación (e-fig. 73-1). La homocisteína se remetiliza a metionina o se cataboliza a cistationina. La principal vía de remetilación necesita folato y cobalamina (vitamina B₁₂) e implica la acción de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR); una vía de remetilación de menor importancia implica a la betaina-homocisteína metiltransferasa. Como alternativa, la homocisteína se puede convertir en cistationina a través de una vía de transulfuración catalizada por la cistationina β-sintasa (CBS), que utiliza piridoxina como cofactor.

La deficiencia homocigota de CBS que ocasiona una hiperhomocisteinemia grave (homocistinuria) (cap. 198) provoca una enfermedad aterosclerótica arterial prematura y TEV, además de retraso mental, defectos neurológicos, ectopia del cristalino y alteraciones esqueléticas. En comparación, los adultos con una deficiencia de CBS heterocigota tienen una hiperhomocisteinemia leve o moderada y puede que solo presenten manifestaciones trombóticas arteriales o venosas. La hiperhomocisteinemia secundaria a un defecto hereditario en la vía de la remetilación se suele deber a una menor actividad de MTHFR. En algunos individuos homocigotos con la mutación autosómica recesiva C677T del gen *MTHFR*, que se observa en el 15% de ciertas poblaciones, puede haber hiperhomocisteinemia moderada, que puede corregirse con ácido fólico, piridoxina y cobalamina, pero por sí misma, en ausencia de hiperhomocisteinemia coexistente, no parece estar relacionada con riesgo de trombosis venosa. Las causas adquiridas de hiperhomocisteinemia en adultos suelen implicar deficiencias nutricionales de los cofactores necesarios para el metabolismo de la homocisteína, como piridoxina, cobalamina y folato.

Los aportes de vitaminas con folato, piridoxina y cobalamina pueden normalizar las concentraciones altas de homocisteína en sangre. Sin embargo, varios ensayos clínicos prospectivos sobre el tratamiento para reducir la homocisteína no han conseguido demostrar una menor frecuencia de complicaciones vasculares en pacientes con enfermedad vascular establecida. Todavía se tiene que determinar si esta desalentadora falta de beneficios clínicos de los tratamientos con vitaminas para reducir las concentraciones de homocisteína indica que la homocisteína no es un factor aterógeno directo o que el tratamiento vitamínico en este contexto puede tener otros efectos perjudiciales y que contrarrestan su acción o, posiblemente, que existen otros mecanismos implicados.

Neoplasias malignas

En los cuadros de hipercoagulabilidad de los pacientes oncológicos están implicadas múltiples alteraciones de la homeostasia, muchas de las cuales inician un proceso sistémico de coagulación intravascular diseminada crónica (cap. 166). La tendencia trombótica de los enfermos oncológicos puede estar relacionada también con factores mecánicos, como la inmovilidad, los catéteres venosos centrales permanentes o las masas tumorales voluminosas que comprimen los vasos, además de con enfermedades concurrentes, como sepsis, cirugía, disfunción hepática por metástasis o los efectos protrombóticos de algunos antineoplásicos.⁵

La incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes oncológicos depende en parte del tipo de tumor maligno. Parece que la hipercoagulabilidad es más prominente en el cáncer de páncreas (cap. 185), en los adenocarcinomas digestivos (caps. 183 y 184), en el cáncer de pulmón (cap. 182), en los carcinomas ováricos (cap. 189) y en las neoplasias malignas hematológicas. La existencia de un tumor maligno subyacente aumenta el riesgo independiente de sufrir una trombosis durante el postoperatorio. El riesgo de trombosis postoperatoria es doble en los pacientes oncológicos frente a los no oncológicos (v. «Postoperatorio, inmovilización y traumatismos», más adelante). La trombosis se suele producir en pacientes con un tumor maligno diagnosticado o simultáneo. En estos pacientes, se ha observado que el riesgo de trombosis es máximo en los primeros meses tras el diagnóstico del tumor maligno, tras lo que disminuye de forma progresiva en los siguientes 15 años.

El mayor riesgo de ser portador de una neoplasia maligna oculta no diagnosticada de los pacientes que consultan por una TEV está bien establecido en la actualidad. La prevalencia global de cáncer no diagnosticado en pacientes con una TEV no provocada es aproximadamente del 3,5-6% en el momento de la trombosis y del 5-10% en el primer año posterior a esta.⁶ Además de una anamnesis exhaustiva, una exploración física y las pruebas analíticas y radiológicas habituales, no está establecido el beneficio de pruebas de evaluación extensas para descartar un cáncer oculto, entre otras pruebas radiológicas avanzadas.⁷ Dada la prevalencia relativamente baja de cáncer oculto entre adultos con una primera TEV no provocada, en general no se recomienda una investigación sistemática con tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis ni con tomografía por emisión de positrones con F-fluorodesoxiglucosa/TC. La figura 73-4

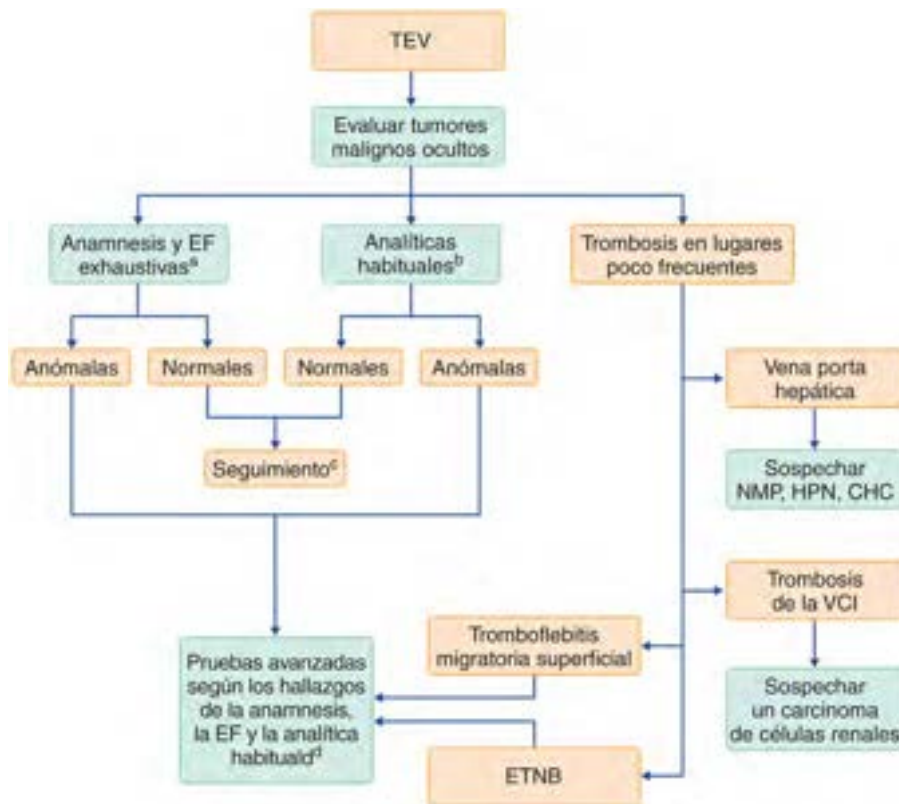


FIGURA 73-4. Algoritmo para la evaluación de una neoplasia maligna oculta tras un episodio no provocado de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar o trombosis en lugares infrecuentes. CHC, carcinoma hepatocelular; EF, exploración física; ETNB, endocarditis trombotica no bacteriana; HPN, hemoglobinuria paroxística nocturna; NMP, neoplasia mieloproliferativa; TEV, tromboembolia venosa; VCI, vena cava inferior. ^aLa exploración física debería incluir una exploración rectal (con estudio de sangre oculta en heces), y pélvica y mamaria en las mujeres. ^bLas valoraciones analíticas habituales deben incluir hemograma completo, bioquímica y determinación de la concentración de calcio, además de la radiografía de tórax. ^cEl seguimiento sugerido es cada 6-12 meses. ^dLas pruebas avanzadas podrían incluir radiografía avanzada, endoscopias y citologías, entre otras.

recoge un algoritmo para evaluar una neoplasia maligna oculta en los pacientes que tienen un episodio de TEV.

Las manifestaciones trombóticas más frecuentes en los pacientes con neoplasias son las TVP y la embolia pulmonar, pero también se pueden encontrar complicaciones trombóticas menos frecuentes y más características. El síndrome de Trousseau, caracterizado por una tromboflebitis superficial migratoria de las extremidades superiores o inferiores, guarda una estrecha relación con el cáncer. En la endocarditis trombotica no bacteriana se forman vegetaciones de plaquetas y fibrina en las válvulas cardíacas, que producen manifestaciones clínicas por embolización sistémica (cap. 54). Un 75% de los pacientes con endocarditis trombotica no bacteriana tienen una neoplasia maligna de base en la autopsia. El síndrome de Trousseau y la endocarditis trombotica no bacteriana se relacionan estrechamente con los adenocarcinomas. La aparición de cualquiera de estos síndromes en pacientes sin un cáncer conocido obliga a buscar de forma más decidida una neoplasia maligna oculta que en otros pacientes con TVP o embolia pulmonar. La microangiopatía trombotica (cap. 163), que se caracteriza por hemólisis con fragmentación de los eritrocitos, trombocitopenia y trombosis microvascular con afectación de órganos diana, se produce en el 5% de los enfermos con carcinomas metastásicos, sobre todo de origen gástrico (cap. 183), pulmonar (cap. 182) y mamario (cap. 188).

Algunos fármacos antineoplásicos aumentan por sí mismos el riesgo de trombosis en pacientes oncológicos. Entre ellos destacan los antiangiogénicos (TEV asociada a talidomida y lenalidomida; trombosis arterial con bevacizumab, sunitinib, sorafenib). En el mieloma múltiple (cap. 178), el riesgo de trombosis por la talidomida aumenta 10 veces cuando se combina este fármaco con dexametasona en dosis altas y una antraciclina. Otros quimioterápicos trombógenos son el ácido todo-*trans*-retinoico y el trióxido de arsénico, sobre todo cuando se emplean como quimioterapia de inducción en la leucemia promielocítica aguda (cap. 173); el cisplatino (que produce trombosis arterial y venosa); la L-asparaginasa (que también puede producir hemorragias); y el metotrexato.

resultar difícil en muchos de estos enfermos, ya que son resistentes a la profilaxis con warfarina. La anticoagulación se puede complicar también por hemorragia intratumoral. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con cáncer mediante heparina de bajo peso molecular (HBPM) tras una TEV (cap. 76) reduce las recidivas y posiblemente las complicaciones hemorrágicas cuando se compara con warfarina. La HBPM también reduce el riesgo de una primera TEV en los pacientes oncológicos[■] y resulta más eficaz para ello que la warfarina,[■] aunque no se ha demostrado que incremente la supervivencia en este contexto.[■] En términos generales, el edoxabán (60 mg diarios) es tan bueno como la HBPM, y las tasas insignificamente más bajas de TEV recurrente son compensadas por las tasas insignificamente más altas de sangrado.[■]

Neoplasias mieloproliferativas y hemoglobinuria paroxística nocturna

La trombosis y, de forma aparentemente paradójica, la hemorragia son las principales causas de morbilidad en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas (cap. 157) y el trastorno relacionado con las células madre de la médula ósea denominado hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 151). En la policitemia vera no controlada, el aumento de la viscosidad de la sangre contribuye a esta tendencia trombótica. La trombocitosis, la función plaquetaria anómala y otros factores menos comprendidos también pueden estar implicados en el defecto homeostático de las neoplasias mieloproliferativas y la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Además de la TVP y la embolia pulmonar, se observan algunas manifestaciones trombóticas características. La trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari) y de la porta y otras trombosis venosas intraabdominales (cap. 134) se asocian a neoplasias mieloproliferativas y a hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 151)⁹ y pueden ser las manifestaciones iniciales de la enfermedad. Las neoplasias mieloproliferativas, sobre todo la policitemia vera (cap. 157) y la trombocitemia esencial (cap. 157), pueden causar eritromelalgia, un síndrome de trombosis microvascular que se caracteriza por dolor intenso asociado a calor, eritema moteado y aspecto grisáceo, que en ocasiones recuerda a una livedo reticular, de distribución parcheada en las extremidades, sobre todo en los pies. Puede culminar en una isquemia microvascular digital, que evoluciona a insuficiencia vascular y gangrena (cap. 72). La isquemia cerebrovascular puede ocasionar un amplio espectro de manifestaciones neurológicas, sobre todo en los enfermos con trombocitemia esencial.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la TEV aguda en pacientes oncológicos se debe comenzar como en los demás enfermos y, posteriormente, de forma general hay que mantener la anticoagulación profiláctica mientras persista la neoplasia maligna.⁸ En algunos pacientes, sin embargo, la resolución completa de la TEV puede permitir suspender el tratamiento con seguridad.[■] La anticoagulación puede

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la TEV en los pacientes con neoplasias mieloproliferativas y hemoglobinuria paroxística nocturna se debe iniciar igual que en los pacientes sin estos trastornos hematológicos. En los pacientes con trombosis asociada a policitemia vera, el hematocrito se debería mantener en valores normales mediante flebotomías o quimioterapia o con ambos tratamientos. Los pacientes que mantienen un hematocrito inferior al 45% muestran una frecuencia significativamente inferior de muerte cardiovascular y trombosis mayores que los que tienen hematocritos entre el 45 y el 50%.¹⁴ Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg diarios) permiten prevenir las complicaciones trombóticas sin aumentar la incidencia de hemorragia grave en los pacientes con policitemia vera, que no presentan contraindicaciones para su uso. En pacientes con trombocitopenia esencial y alto riesgo o antecedentes de trombosis, la citorreducción del recuento de plaquetas aumentado se consigue con quimioterapia.

Síndrome antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico (cap. 165) se caracteriza por trombosis arterial y venosa, abortos espontáneos de repetición (que se pueden deber también a una trombosis), trombocitopenia y diversas manifestaciones neuropsiquiátricas.¹⁰ El síndrome se asocia a un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que se unen a los complejos aniónicos de fosfolípidos-proteínas, de los que la β_2 -glucoproteína I es un cofactor proteico. Los pacientes con este síndrome tienen cualquier combinación de pruebas positivas para distintos anticuerpos frente a los antifosfolípidos plasmáticos (p. ej., anticardiolipina) y/o pruebas de la coagulación basadas en los fosfolípidos (anticoagulante lúpico; cap. 242). Los efectos protrombóticos predominantes de estos anticuerpos posiblemente se dirigen contra la pared vascular.

La TVP y la embolia pulmonar son las complicaciones venosas trombóticas más frecuentes en estos enfermos.¹¹ Los episodios cerebrovasculares son las complicaciones trombóticas arteriales más comunes y se manifiestan como ictus, ataques isquémicos transitorios (cap. 379), demencia multiinfarto (cap. 374) u oclusión de la arteria retiniana. La oclusión vascular periférica e intraabdominal se produce en menos casos. Alrededor de un 33% de los pacientes desarrollan vegetaciones no bacterianas en las válvulas cardíacas (endocarditis de Libman-Sacks). Las complicaciones obstétricas más destacadas son los abortos espontáneos de repetición y el retraso del crecimiento fetal, que posiblemente se deban a la trombosis de los vasos placentarios. En ocasiones los pacientes consultan con un síndrome antifosfolipídico «catastrófico» que implica una serie de episodios oclusivos vasculares agudos y a veces mortales o «tormenta trombótica». Las complicaciones trombóticas se limitan principalmente a los pacientes con síndrome antifosfolipídico primario y a aquellos en los que los anticuerpos se asocian a una colagenosis vascular, no a fármacos ni infecciones.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

El tratamiento agudo de las trombosis en estos pacientes es básicamente el mismo que en otros enfermos. La monitorización de la anticoagulación con heparina resulta difícil en los pacientes con anticoagulante lúpico, porque ya tienen una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado en condiciones basales; el uso de heparina de bajo peso molecular, que no necesita monitorización, permite evitar este problema. La warfarina resulta eficaz para prevenir las trombosis de repetición, pero en general se necesita un tratamiento prolongado o indefinido, con dosis para conseguir un índice normalizado internacional de 2-3. Los anticoagulantes orales directos no son tan buenos como la warfarina en pacientes con alto riesgo de síndrome antifosfolipídico.¹² Aunque la demostración analítica de anticuerpos antifosfolipídicos en los pacientes tras un primer episodio de TEV se considera todavía en general indicación de tratamiento anticoagulante indefinido, una revisión sistemática demostró que la fuerza de esta asociación no es segura por la baja calidad de las evidencias favorables a esta. No se ha demostrado que ningún tratamiento de las mujeres con este síndrome permita prevenir los abortos de repetición. El tratamiento con prednisona y ácido acetilsalicílico durante el embarazo no es eficaz para conseguir que el feto nazca con vida y puede aumentar el riesgo de prematuridad.

PRONÓSTICO

Los pacientes con anticoagulante lúpico tienen un riesgo 6 veces más alto de futura trombosis, un riesgo 2-4 veces mayor de trombosis recurrente y una mortalidad a 10 años un 12% mayor.^{13,14}

Gestación, tecnologías de reproducción asistida, anticonceptivos orales y tratamiento hormonal sustitutivo

La activación del sistema de la coagulación se inicia localmente en la circulación uteroplacentaria materna, donde la placenta es la fuente de la mayor producción de trombina.

La activación de las plaquetas y el aumento del recambio de las mismas se producen también durante el embarazo normal, y un 8% de las mujeres sanas presentan a término una leve trombocitopenia. De forma simultánea se produce una amortiguación progresiva del sistema fibrinolítico durante el embarazo por la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 2 placentario. El efecto neto de estos cambios en la coagulación es la aparición de una situación de hipercoagulabilidad que determina una mayor vulnerabilidad de las gestantes a la trombosis, sobre todo durante el puerperio. Estas alteraciones sistémicas se complican por los factores protrombóticos mecánicos y reológicos del embarazo, incluidos la estasis venosa en las piernas (especialmente en la pierna izquierda) por el útero grávido, las lesiones de las venas pélvicas durante el parto y el traumatismo en las cesáreas.

Las tecnologías de reproducción asistida, principalmente la fertilización *in vitro* (FIV), confieren un mayor riesgo de tromboembolia venosa, aunque la magnitud absoluta es bastante baja. En caso de FIV, la incidencia de TEV es de alrededor del 0,1-0,5% por ciclo de tratamiento. El síndrome de hiperestimulación ovárica, que es una complicación iatrogénica y potencialmente mortal de la FIV, representa un factor de riesgo importante de trombosis.

Los anticonceptivos orales inducen una situación protrombótica al aumentar los efectos procoagulantes y reducir los anticoagulantes fisiológicos. El uso de anticonceptivos orales se asocia a un mayor riesgo de trombosis venosa, infarto de miocardio, ictus y arteriopatía periférica, sobre todo durante el primer año de uso (cap. 225). De forma inesperada, los anticonceptivos orales de tercera generación, que contienen menos estrógenos y un progestágeno distinto, duplican el riesgo de TEV en comparación con los compuestos de segunda generación. El tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia aumenta el riesgo de TEV profunda al menos 2-3,5 veces durante el primer año.¹⁵ El tratamiento hormonal sustitutivo no tiene efectos beneficiosos y puede incluso resultar perjudicial para el riesgo de enfermedad arterial (cap. 227).¹⁶

La TVP y la embolia pulmonar son las complicaciones trombóticas más frecuentes del embarazo y del uso de anticonceptivos orales o tratamiento de sustitución hormonal. La coexistencia de un estado de hipercoagulabilidad primario supone, al menos, un riesgo adicional en todos estos contextos. Cuando no existen antecedentes familiares claros de TEV clínica o una mutación muy trombofílica en un familiar de primer grado, no existe mucha justificación para cribar las mutaciones protrombóticas durante el embarazo o antes de iniciar el tratamiento hormonal sustitutivo o con anticonceptivos orales. La mayor edad, la mayor paridad, la cesárea, el encamamiento o la inmovilización prolongada, la obesidad y los antecedentes de tromboembolia son factores de riesgo protrombótico adicionales en las embarazadas. La mayoría de los episodios de trombosis durante el embarazo se producen en el período periparto, sobre todo después del alumbramiento. Las consideraciones especiales para la anticoagulación en gestantes se describen en la sección sobre tratamiento de los estados de hipercoagulabilidad primarios.

Inflamación sistémica

La inflamación sistémica puede estar implicada en la patogenia de la TEV por la inflamación y el daño de la pared vascular y también por una hipercoagulabilidad sistémica. Los pacientes con enfermedades autoinmunitarias del tejido conectivo, sobre todo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil y lupus eritematoso sistémico, también tienen un mayor riesgo de TEV. La psoriasis, una enfermedad inmunoinflamatoria asociada a riesgo cardiovascular y episodios aterotrombóticos, también se asocia a un aumento del riesgo de TEV según un estudio de cohortes; se demostró que el riesgo era máximo en los pacientes más jóvenes con una psoriasis grave. Otras enfermedades cutáneas de etiología autoinmunitaria no se asociaron a riesgos de TEV en otro estudio de casos y controles de base poblacional.

Postoperatorio, inmovilización y traumatismos

La trombosis postoperatoria (cap. 405) se debe a una combinación de factores mecánicos locales, que incluyen una reducción del flujo de sangre venosa en las extremidades inferiores y cambios sistémicos de la coagulación.¹⁷ El grado de riesgo de sufrir una trombosis postoperatoria depende en gran medida del tipo de cirugía realizada. Se complica por factores de riesgo previos, como un cuadro de hipercoagulabilidad primaria hereditaria o un tumor maligno (v. apartados anteriores), edad avanzada e intervenciones prolongadas. La TVP y la embolia pulmonar postoperatorias, que son las complicaciones trombóticas más frecuentes, a menudo son asintomáticas y detectables solamente mediante pruebas no invasivas. La incidencia de TVP tras una cirugía general es del 20-25%, y casi el 2% de los pacientes sufre una embolia pulmonar con repercusión clínica. El riesgo de TVP tras una cirugía de cadera y una reconstrucción de la rodilla oscila entre el 45 y el 70% sin profilaxis, y la EP sintomática se produce en un 20% de los enfermos sometidos a cirugía de cadera. Aunque el proceso de trombosis suele comenzar durante la intervención o a los pocos días de la misma, el riesgo de esta complicación puede prolongarse más allá del alta hospitalaria, sobre todo en pacientes operados para colocar una prótesis de cadera.

Los pacientes encamados o que realizan viajes aéreos de larga duración tienen un riesgo aumentado de TEV. La TEV es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en los enfermos que sobreviven a un traumatismo grave, y se ha detectado una TVP

asintomática de las extremidades inferiores mediante venografía en más del 50% de los pacientes traumatológicos hospitalizados. El riesgo de trombosis venosa tras un traumatismo aumenta debido a los siguientes factores: edad avanzada, necesidad de cirugía o transfusiones y presencia de fracturas de las extremidades inferiores o lesión medular.

Los métodos mecánicos de profilaxis frente a la TEV se deben valorar en pacientes postoperatorios de alto riesgo y encamados por trastornos médicos, y se deben combinar con profilaxis anticoagulante o en su lugar en enfermos con un riesgo inusualmente elevado de hemorragia por la anticoagulación. Estos métodos incluyen las medias de compresión creciente, los dispositivos de compresión neumática intermitente y las bombas venosas de pie.

Cuando un viajero con alto riesgo de TEV, incluidos los que tienen antecedentes de TEV o estados hipercoagulables, realice un viaje de larga distancia, se le recomienda, entre otras cosas, la deambulación frecuente, la hidratación no alcohólica, los ejercicios con los músculos de las pantorrillas y el uso de medias de compresión progresiva por debajo de la rodilla bien ajustadas, que realicen una presión de 15-30 mmHg sobre el tobillo durante el viaje; no se recomiendan las medias compresivas para otros viajeros de larga distancia. Tampoco se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico o anticoagulantes para prevenir el TEV en los viajeros de larga distancia que tengan un aumento del riesgo de TEV.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Bova C, Bianco A, Mascaro V, et al. Extended anticoagulation and mortality in venous thromboembolism. A meta-analysis of six randomized trials. *Thromb Res.* 2016;139:22-28.
- A2. Robertson L, Yeoh SE, Broderick C, et al. Effect of testing for cancer on cancer- or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11. CD010837.
- A3. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:193-199.
- A4. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS study. *J Clin Oncol.* 2014;32:3607-3612.
- A5. Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L, et al. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies—systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2014;53:1230-1237.
- A6. Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8. CD008500.
- A7. Sanford D, Naidu A, Alizadeh N, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1076-1085.
- A8. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378:615-624.
- A9. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013;368:22-33.
- A10. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132:1365-1371.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TROMBOSIS VENOSA Y EMBOLIA

JEFFREY I. WEITZ Y JEFFREY S. GINSBERG

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

La tromboembolia venosa (TEV) incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). La TVP habitualmente involucra las venas profundas de las piernas o los brazos, pero puede ocurrir en otros sitios. La oclusión de las venas profundas en un miembro por un trombo altera el drenaje de sangre, por lo que lleva a dolor e hinchazón distal a la obstrucción. Embolia pulmonar hace referencia a una obstrucción de una arteria pulmonar por un trombo que ha migrado desde otra parte del cuerpo, a través del torrente sanguíneo, y hasta los pulmones. La TVP en las piernas o, menos habitualmente, en los brazos es por mucho la fuente principal de embolia pulmonar.

Las complicaciones crónicas de TVP y EP incluyen síndrome posttrombótico e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, respectivamente. El síndrome pos-

trombótico, el cual ocurre hasta en el 40% de los pacientes con TVP extensa, se caracteriza por hinchazón y malestar en el miembro afectado, y en los casos graves puede llevar a úlceras venosas. El síndrome está causado por hipertensión venosa como resultado de obstrucción venosa por trombo residual y reflujo de sangre debido a válvulas venosas incompetentes. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, la cual puede complicar hasta el 4% de los casos de EP, ocurre cuando émbolos en las arterias pulmonares mayores fracasan en resolverse y son reemplazados por tejido fibroso que se incorpora a las paredes del vaso, estrechándolos u obstruyéndolos. La obstrucción del lecho vascular pulmonar incrementa la resistencia arterial pulmonar y puede llevar a insuficiencia cardíaca derecha.

La trombosis también puede ocurrir en venas superficiales. Aunque es benigna y autolimitada, cuando están implicadas venas de la mano o la fosa antecubital como complicación de una extracción de sangre, catéteres intravenosos o administración de fármacos, la trombosis venosa superficial en las extremidades inferiores puede extenderse a las venas profundas, dando así lugar a una TVP y EP.

EPIDEMIOLOGÍA

Un primer episodio de TEV ocurre en alrededor de 1-2 personas de cada 1.000 cada año en EE. UU. La incidencia se incrementa con la edad, con 5-10 casos de cada 1.000 personas por año a los 80 años. Aunque afecta igual a hombres y a mujeres, la incidencia es mayor en estadounidenses de raza blanca y raza negra que en personas hispanas y asiáticas de las islas del Pacífico.¹

Aproximadamente un tercio de los pacientes con TEV sintomática se presentan con EP, mientras que el resto se presentan con TVP.² Se estima que la EP supone un 15% de las muertes en pacientes hospitalizados y es responsable de alrededor de 150.000 muertes cada año en EE. UU. Como resultado, la TEV es la tercera causa más común de muerte vascular después de un infarto de miocardio y un ictus.

La TVP habitualmente se inicia en las venas de la pantorrilla. En pacientes con síntomas sugestivos de TVP, el diagnóstico se confirma hasta en el 25%. La TVP se limita a la pantorrilla en alrededor del 15% de estos pacientes. La mayoría de los casos de TVP limitada a la pantorrilla resuelven espontáneamente, pero en alrededor del 20% de dichos pacientes, el trombo se extiende hasta las venas proximales, habitualmente en el lapso de 1 semana de iniciados los síntomas. Una vez que los trombos se extienden hasta las venas proximales de la pierna, pueden desprenderse y causar EP.

BIOPATOLOGÍA

Factores de riesgo hereditarios y adquiridos determinan el riesgo intrínseco de TEV para cada individuo (e-fig. 74-1). Dentro de los factores de riesgo hereditarios se incluyen anomalías asociadas con hipercoagulabilidad de la sangre (cap. 73), de las cuales las más comunes son mutaciones en los genes del factor V Leiden y la protrombina G20210A.³ Dentro de los factores de riesgo adquiridos se incluyen edad, antecedente de TEV previa, obesidad y cáncer activo, los cuales limitan la movilidad y pueden asociarse con hipercoagulabilidad. Superpuesto a este trasfondo de factores de riesgo, la TEV a menudo ocurre en presencia de factores desencadenantes, los cuales incrementan el riesgo por encima del umbral crítico. Factores como cirugía, traumatismo y embarazo o terapia estrogénica llevan a activación celular endotelial, estasis e hipercoagulabilidad, que son los componentes de la tríada de Virchow.

Hasta la mitad de los pacientes con un primer episodio de TEV no tienen factores de riesgo identificables y se los describe como con TEV no provocada o idiopática. El resto desarrollan TEV secundaria a factores de riesgo o desencadenantes; estos episodios se consideran provocados. Los factores de riesgo para TEV pueden clasificarse de acuerdo con su magnitud y duración como mayor o menor y transitorio o persistente, respectivamente. Los factores de riesgo mayores transitorios incluyen cirugía o traumatismo, mientras que un cáncer activo es un ejemplo de un factor de riesgo mayor persistente. Factores de riesgo menores transitorios incluyen terapia estrogénica o viajes prolongados, mientras que obesidad, antecedentes familiares de TEV y anomalías trombofílicas, como mutaciones en los genes del factor V Leiden o de la protrombina, son ejemplos de factores de riesgo menores persistentes (cap. 73).

La TVP puede ocurrir en cualquier pierna. Sin embargo, la TVP del embarazo afecta a las venas iliofemorales de la pierna izquierda en el 90% de los casos y típicamente respeta las venas de la pantorrilla y poplíteas. La localización en este sitio refleja la compresión de la vena ilíaca izquierda por el útero aumentado de tamaño; una exageración del llamado síndrome de May-Thurner, en el cual las redes venosas y la compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha suprayacente reducen el flujo de sangre y pueden llevar a TVP.

La mayoría de los émbolos pulmonares se originan a partir de TVP en los miembros inferiores, y puede detectarse EP en alrededor del 40% de los pacientes con TVP proximal. Del mismo modo, al menos el 50% de los pacientes con EP probada presentan TVP demostrable. Una TVP de los miembros superiores que involucre las venas axilar o subclavia puede dar lugar a EP, pero solo en el 10-15% de dichos pacientes. La TVP de los miembros superiores ocurre más a menudo en pacientes con cáncer (cap. 169), particularmente pacientes con catéteres venosos centrales permanentes. Una TVP espontánea de un miembro superior, habitualmente en el

brazo dominante, puede ocurrir con esfuerzos agotadores –el llamado síndrome de Paget-Schroetter–.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con TVP típicamente presentan hinchazón, dolor, calor y rojez en la extremidad involucrada (fig. 74-1). Sin embargo, algunos pueden presentar una mínima sintomatología. El diagnóstico diferencial incluye traumatismo, infección, rotura de quiste de Baker (cap. 248; tabla 74-1), enfermedad arterial periférica (cap. 71) y otras enfermedades venosas, como insuficiencia venosa crónica; la TVP puede coexistir con estos trastornos.

Los síntomas y signos más comunes de la EP incluyen disnea de esfuerzo, dolor torácico, que a menudo es de origen pleurítico, taquipnea y tos. Muchos pacientes con émbolos pulmonares presentan síntomas concomitantes de TVP. Síntomas y signos menos comunes incluyen fiebre, hemoptisis, cianosis, hipotensión y shock. Otros síntomas no específicos incluyen palpitaciones, ansiedad y mareos.

Pacientes con EP masivas a menudo presentan disnea en reposo e hipotensión, y pueden presentar síncope (caps. 45 y 56) debido a hipoxemia y bajo gasto cardíaco.



FIGURA 74-1. Trombosis venosa profunda (TVP) manifestada como una pierna izquierda hinchada de forma aguda. Obsérvese la dilatación de las venas superficiales. La pierna se hallaba caliente al tacto, con sensibilidad al tacto a lo largo del curso de las venas poplítea y femoral izquierdas. Menos del 50% de los pacientes con TVP se presentan con estos hallazgos, y otras condiciones pueden imitar la TVP, por lo que siempre está indicada una mayor investigación. Obsérvese la lesión psoriásica coincidente debajo de la rodilla derecha. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

TABLA 74-1 DIAGNÓSTICOS ALTERNATIVOS EN 87 PACIENTES CONSECUTIVOS CON SOSPECHA CLÍNICA DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y VENOGRAMAS NORMALES*

DIAGNÓSTICO	PACIENTES (%)
Contractura muscular	24
Lesión por torsión directa de la pierna	10
Pierna hinchada en un miembro paralizado	9
Linfangitis, obstrucción linfática	7
Reflujo venoso	7
Desgarro muscular	6
Quiste de Baker	5
Celulitis	3
Alteración interna de la rodilla	2
Desconocido	26

*El diagnóstico se realizó una vez excluida la trombosis venosa profunda por venografía.

Puede ocurrir cianosis central y periférica, y puede desarrollarse un ritmo de galope como consecuencia de insuficiencia cardíaca. Las venas yugulares pueden estar distendidas si se desarrolla insuficiencia cardíaca derecha. El segundo ruido cardíaco puede estar ampliamente desdoblado y el componente pulmonar puede ser intenso debido al retraso en el vaciado del ventrículo derecho. Un impulso ventricular derecho puede estar presente en una EP masiva y una hipertensión pulmonar aguda. La combinación de hipotensión, hipoxemia e incremento de la carga de trabajo cardíaca pueden provocar angina (cap. 62) o infarto de miocardio evidente (caps. 63 y 64).

Cuando los pacientes se presentan con síntomas torácicos sugestivos de EP, el diagnóstico diferencial incluye trastornos pulmonares, como neumonía (cap. 91), una exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 82) o asma (cap. 81); pleuritis secundaria a enfermedad del tejido conectivo (cap. 92); trastornos cardíacos, como insuficiencia cardíaca (cap. 52), síndrome coronario agudo (cap. 63) o pericarditis (cap. 68), y trastornos musculoesqueléticos, como fractura de costilla.

DIAGNÓSTICO

Por sí mismo, el diagnóstico clínico de TVP o EP es impreciso debido a que ningún síntoma o signo individual es lo suficientemente predictivo para confirmar o excluir el diagnóstico. Por lo tanto, el diagnóstico comienza con la determinación de la probabilidad pretest utilizando modelos de valoración de riesgo validados para la TVP (tabla 74-2) o la EP (tabla 74-3).⁴ Aunque estas herramientas de evaluación clínica categorizan a los pacientes de acuerdo con su probabilidad pretest de TEV con razonable precisión, estas raramente deberían usarse como únicas pruebas. En cambio, los modelos de valoración de riesgo deberían combinarse con otras pruebas, como dímero D, que, en caso de ser normal, puede usarse para excluir el diagnóstico de TEV en pacientes con probabilidad pretest baja a moderada. Si la prueba de dímero D es positiva o si la probabilidad pretest es alta, el diagnóstico de TVP o EP debe confirmarse utilizando ecografía con compresión venosa o angiografía pulmonar computarizada (angio-TC), respectivamente (fig. 74-2).

Pruebas diagnósticas

Dímero D

Como producto de la degradación de la fibrina entrecruzada derivado de la plasmina, el dímero D puede medirse en sangre entera o el plasma y es un biomarcador que refleja la activación en curso del sistema de coagulación. Ensayos de dímero D varían en su sensibilidad y especificidad. Ensayos por inmunoadsorción ligada a enzimas y turbidimétricos avanzados de dímero D poseen sensibilidades por encima del 95%, pero no son específicos para el diagnóstico de TEV.⁵ Los valores de dímero D pueden estar elevados en la edad avanzada, patologías inflamatorias crónicas y malignidad. Además, los pacientes hospitalizados son más propensos a presentar niveles elevados de dímero D que los pacientes ambulatorios. Debido a esta falta de especificidad, el valor de los ensayos de dímero D reside en su elevado valor predictivo negativo. Un valor de dímero D normal en un paciente con una probabilidad pretest baja o moderada para TVP o EP esencialmente excluye el diagnóstico, obviando, por tanto, la necesidad de mayores pruebas diagnósticas.

TABLA 74-2 ESCALA PREDICTIVA DE PROBABILIDAD PARA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	PUNTUACIÓN*
Cáncer activo (tratamiento en curso en los 6 meses previos o paliativo)*	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con escayola de los miembros inferiores	1
Reposo en cama reciente > 3 días o cirugía mayor en los últimos 3 meses que haya requerido anestesia	1
Sensibilidad localizada de las venas profundas de la pierna	1
Pierna entera hinchada	1
Hinchazón en la pantorrilla > 3 cm que el lado asintomático medido 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial	1
Edema con fovea limitado a la pierna sintomática	1
Venas superficiales colaterales (no varicosas)	1
Trombosis venosa profunda previa documentada	1
Diagnóstico alternativo tan o más probable que trombosis venosa profunda	-2

*Una puntuación de 0 o menos indica baja probabilidad; 1 o 2 indica moderada probabilidad, y 3 o más indica alta probabilidad. El cáncer de piel no melanoma no es un riesgo. Modificado de Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;350:1795-1798.

Ecografía de compresión

La ecografía de compresión con o sin imágenes Doppler es la prueba no invasiva más ampliamente utilizada para el diagnóstico de TVP debido a su precisión para la detección de trombos que afectan a las venas poplíteas o a las venas más proximales. La no compresibilidad (fig. 74-3) de las venas proximales de la pierna en la ecografía es diagnóstica de TVP en pacientes sintomáticos y es una indicación de tratamiento. La sensibilidad de la ecografía para detectar una TVP de la pantorrilla es menor que para la detección de una TVP proximal; consecuentemente, algunos centros examinan solo las venas por encima de la trifurcación en la pantorrilla, mientras que otros examinan tanto la porción proximal como las venas de la pantorrilla. Una ecografía normal de toda la pierna excluye el diagnóstico de TVP. Si solo se examinan las venas proximales, la ecografía

debería repetirse en 1 semana para identificar el 20% de pacientes que inicialmente presentan trombosis aislada de la vena de la pantorrilla, pero cuyo trombo se extiende subsecuentemente hacia las venas proximales.

Venografía con contraste

Aunque la venografía ascendente con contraste continúa siendo el patrón oro para el diagnóstico de TVP, la prueba raramente se realiza debido a su coste, incomodidad para el paciente y potenciales complicaciones. Un defecto intraluminal de llenado constante es diagnóstico de trombosis aguda (fig. 74-4), y puede excluirse TVP en pacientes que presenten un venograma normal realizado adecuadamente. Efectos adversos menores, incluidos dolor local, náuseas y vómitos, no son infrecuentes, mientras que efectos adversos más graves, como anafilaxia u otras manifestaciones alérgicas, son raros.

Angiotomografía pulmonar computarizada

La angiotomografía pulmonar computarizada (angio-TC) multidetector ha reemplazado ampliamente a la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión en el diagnóstico de EP debido a su gran disponibilidad, rapidez de sus resultados, y una sensibilidad y especificidad suficientes para su uso como prueba independiente. En contraste con la gammagrafía pulmonar, la angio-TC no solo permite la visualización directa de trombos en las arterias pulmonares de los pacientes con EP (fig. 74-5), sino que también aporta un diagnóstico alternativo en muchos de esos casos en que se demuestra ausencia de EP. Una angio-TC que evidencia trombos en las arterias pulmonares por encima del nivel segmentario aporta evidencia de EP, mientras que una angio-TC negativa excluye EP y se asocia con resultados clínicos subsecuentes que son al menos tan buenos como en pacientes con gammagrafías pulmonares negativas. Comparado con la gammagrafía pulmonar, la angio-TC detecta más trombos subsegmentarios aislados en alrededor del 1-5% de los pacientes, pero no está claro si los defectos subsegmentarios aislados son benignos o están asociados con resultados similares a aquellos con presencia de trombos más proximales. Un dímero D negativo y/o una ecografía venosa por compresión bilateral normal pueden ayudar a excluir la posibilidad de TEV en este contexto.

La angio-TC se puede combinar con una venografía por TC para que el diagnóstico de EP y TVP pueda establecerse con una sola prueba y solo una inyección de material de contraste radiológico. Comparada con la angio-TC sola, la combinación de estas dos incrementa la sensibilidad para el diagnóstico de EP del 83 al 90%, pero la especificidad permanece inalterada, por lo que solo da lugar a un moderado incremento del valor predictivo negativo. La venografía por TC añade exposición a radiación significativa y solo incrementa de manera marginal la tasa global de detección. Por lo tanto, se prefiere la ecografía venosa de compresión a la venografía por TC para el diagnóstico de TVP, debido a que aporta la misma información sin exponer a los pacientes a radiación ionizante.

TABLA 74-3 ESCALA PREDICTIVA DE PROBABILIDAD PARA EMBOLIA PULMONAR

VARIABLE	PUNTOS
FACTORES PREDISPONENTES	
TEV previa	1,5
Cirugía reciente o inmovilización	1,5
Cáncer	1
SÍNTOMAS	
Hemoptisis	1
SIGNOS	
Frecuencia cardíaca > 100 latidos/min	1,5
Signos clínicos de TVP	3
JUICIO CLÍNICO	
Diagnóstico alternativo menos probable que EP	3
PROBABILIDAD CLÍNICA	
Baja	< 2
Moderada	2-6
Alta	> 6

EP, embolia pulmonar; TEV, tromboembolia venosa; TVP, trombosis venosa profunda. Adaptado de Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129:997-1005.

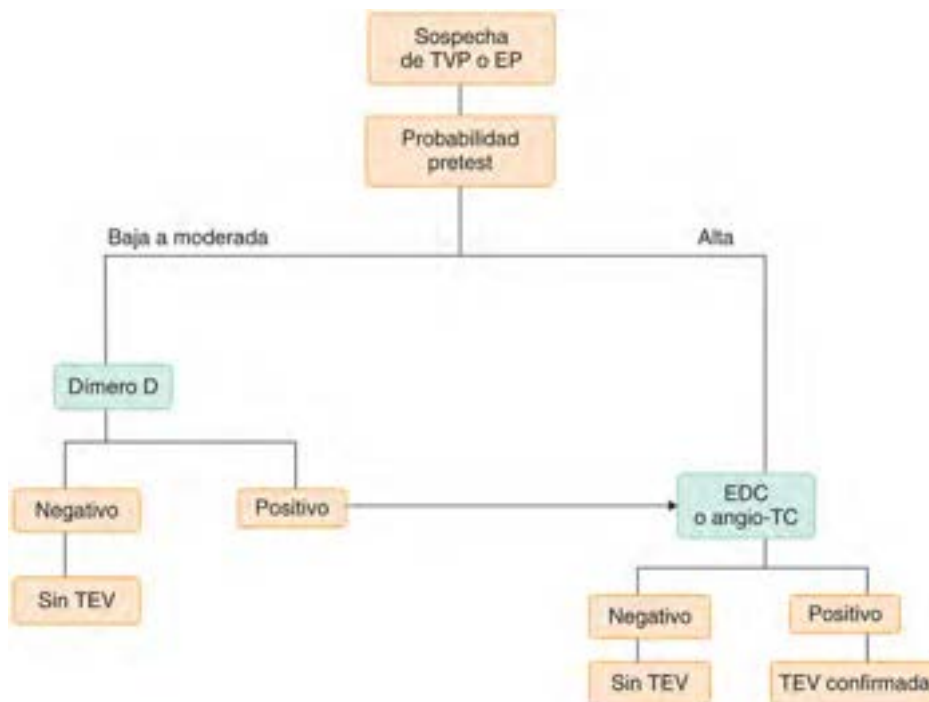


FIGURA 74-2. Abordaje clínico en pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP). Angio-TC, angiotomografía pulmonar computarizada; EDC, ecografía de compresión; TEV, tromboembolia venosa.

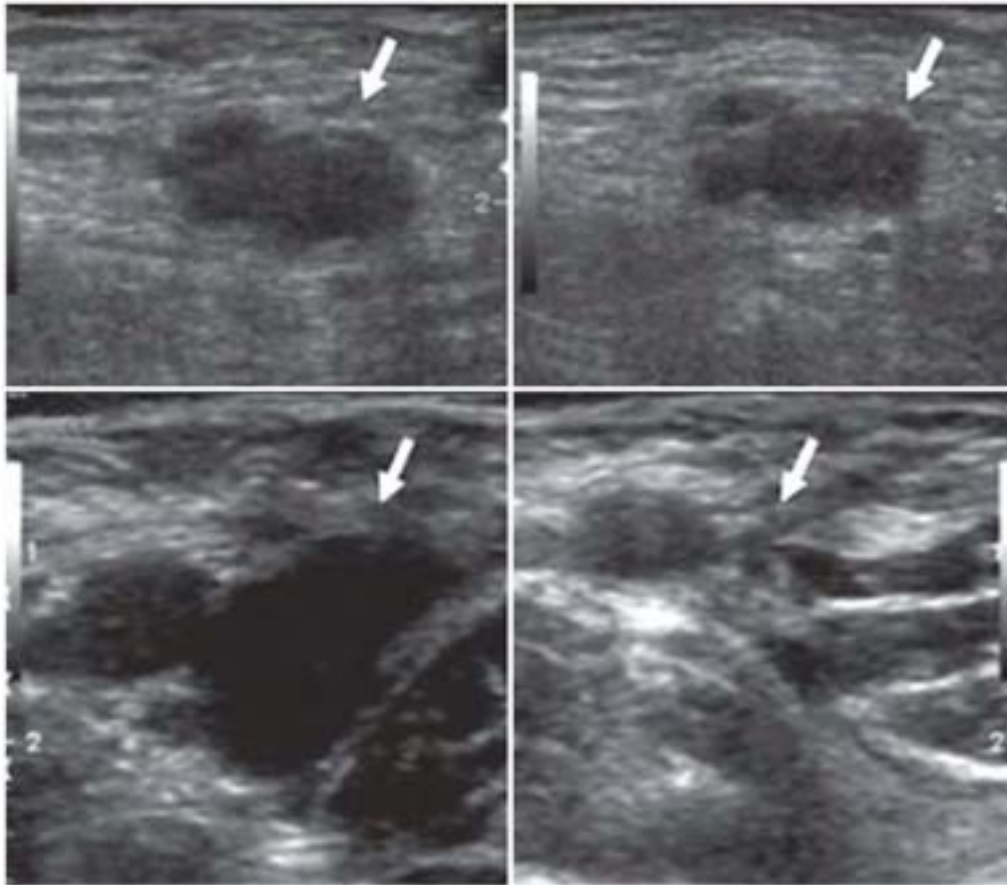


FIGURA 74-3. La ecografía de la compresión venosa demuestra una trombosis de la vena poplítea. Las ecografías de la fila superior muestran examen sin (*lado izquierdo*) y con (*lado derecho*) compresión del transductor sobre la piel por encima de la vena poplítea. La ausencia de compresibilidad es diagnóstica de trombosis venosa profunda. La fila inferior muestra vistas análogas de la vena femoral, la cual exhibe compresibilidad parcial.



FIGURA 74-4. Venografía ascendente. El venograma demuestra un defecto de llenado intraluminal (dos o más vistas diferentes) en la vena poplítea.

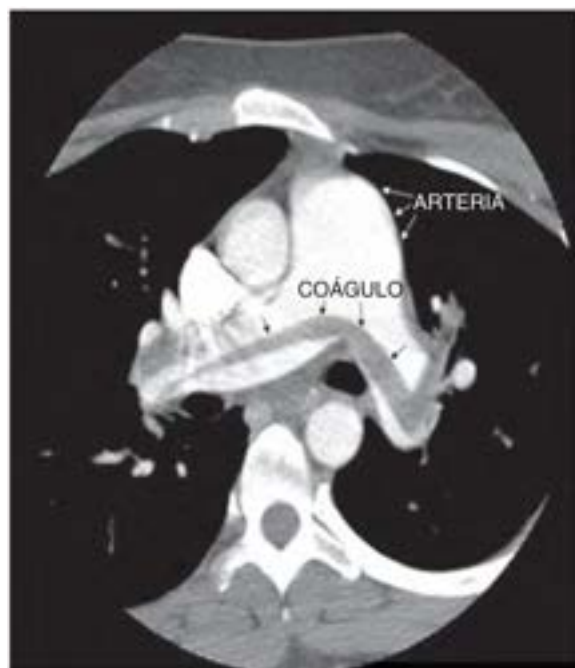


FIGURA 74-5. Angiotomografía pulmonar computarizada. La prueba muestra un émbolo pulmonar en silla de montar en el tronco de la arteria pulmonar.

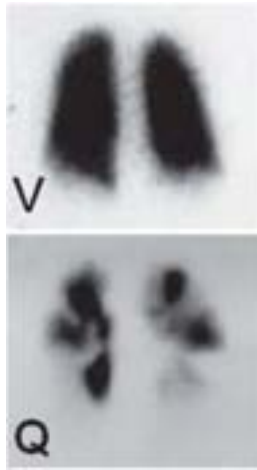


FIGURA 74-6. Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión. La gammagrafía de ventilación (V) es normal, mientras que la de perfusión (Q) muestra múltiples defectos. Esta combinación es diagnóstica de embolia pulmonar.

Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión

Esta prueba consta de dos partes y consiste en una fase de ventilación y una fase de perfusión. La fase de ventilación implica la inhalación de isótopos radiactivos de xenón o tecnecio en forma de aerosol para evaluar la distribución de aire en los diferentes segmentos del pulmón. En contraste, la fase de perfusión implica la inyección intravenosa de macroagregados de albúmina marcados con tecnecio, lo cual permite la valoración del flujo sanguíneo en los pulmones una vez que los agregados se alojan en la microcirculación pulmonar. Las imágenes de ambas partes de la prueba se adquieren utilizando un contador γ . Las áreas pulmonares afectadas por la EP no se iluminan en la fase de perfusión debido a que los macroagregados de albúmina fracasan en alcanzar sitios donde las arterias pulmonares están ocluidas (fig. 74-6). En comparación, áreas con perfusión anormal debido a EP ventilarán normalmente y arrojarán un desequilibrio ventilación-perfusión.

Una gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión excluye efectivamente el diagnóstico de EP, pero solo el 25% de los pacientes con sospecha de EP tienen una gammagrafía normal. Uno o más defectos de perfusión segmentarios o más extensos que ventilan normalmente caracterizan una gammagrafía pulmonar de alta probabilidad, lo cual establece el diagnóstico de EP. Sin embargo, incluso con tecnología de tomografía por emisión de fotón único (SPECT), solo alrededor del 10% de los pacientes con sospecha de EP presentan una gammagrafía pulmonar de alta probabilidad. El 65% de las gammagrafías pulmonares restantes exhiben áreas más pequeñas de desequilibrio ventilación-perfusión o defectos aparejados y caen dentro de la categoría de no alta probabilidad. Debido a que hasta el 40% de los pacientes con gammagrafías de no alta probabilidad presentan émbolos pulmonares, dichos pacientes requieren investigación adicional para excluir el diagnóstico.⁶

Aunque la angio-TC ha reemplazado ampliamente a la gammagrafía pulmonar para el diagnóstico de EP, la gammagrafía pulmonar es la prueba diagnóstica de elección en pacientes con alteraciones renales o antecedentes de alergia a los medios de contraste angiográficos y para mujeres menores de 40 años para reducir la exposición mamaria a la radiación. Para el diagnóstico de EP durante el embarazo, la gammagrafía pulmonar genera menor exposición tanto materna como fetal a la radiación y, en ocasiones, se prefiere a la angio-TC. Sin embargo, el valor incremental de la gammagrafía de ventilación-perfusión es muy bajo en pacientes con una angio-TC no diagnóstica.⁷

Resonancia magnética

En contraste con la angio-TC, la resonancia magnética (RM) con gadolinio no expone a los pacientes a radiación ionizante, y el gadolinio puede administrarse de manera segura a pacientes con antecedentes de alergias a medios de contraste, pero no a pacientes con alteraciones renales. La combinación de angiografía pulmonar con RM con venografía con RM posee una sensibilidad mayor que la angiografía pulmonar con RM sola para el diagnóstico de EP.⁸ Sin embargo, los protocolos de angiografía y venografía con RM son técnicamente complejos, por lo que la RM debería utilizarse para el diagnóstico de EP solo en centros experimentados y en pacientes en los cuales las pruebas estándar estén contraindicadas.

Angiografía pulmonar invasiva con contraste

La angiografía pulmonar requiere inyección de contraste directa en las arterias pulmonares, seguido de pruebas de imagen utilizando tecnología de sustracción digital.

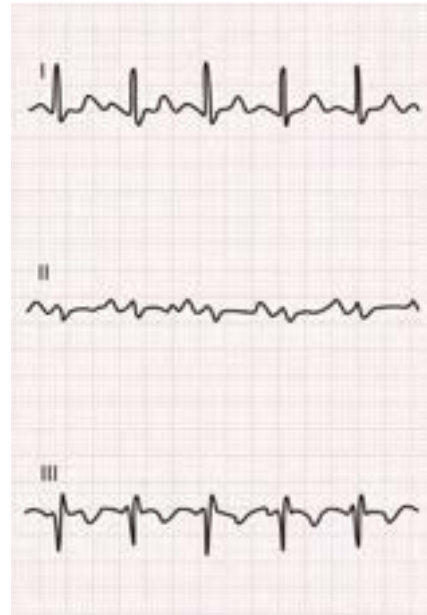


FIGURA 74-7. Hallazgos de electrocardiograma clásicos en la embolia pulmonar. Obsérvense las ondas S en derivación I y las ondas Q y ondas T invertidas en derivación III, hallazgos que conforman el patrón S1, Q3 y T3.

La presencia de trombo, el cual se aprecia como un defecto de llenado o como una interrupción abrupta del flujo sanguíneo en una rama de arteria pulmonar, establece el diagnóstico de EP. Aunque la angiografía directa permite la visualización de pequeños trombos en arterias pulmonares subsegmentarias, la elevada variabilidad interobservador en la interpretación de defectos de llenado aislados a este nivel limita la especificidad de este hallazgo. Como prueba invasiva, la tasa de mortalidad asociada a la angiografía pulmonar es del 0,2%, y la muerte ocurre habitualmente en pacientes con afectación hemodinámica o insuficiencia respiratoria. Debido a los riesgos asociados y debido a que la angio-TC ofrece información similar o mejor, la angiografía pulmonar directa se realiza raramente.

Otras pruebas

Las pruebas de sangre de rutina en pacientes con TEV sospechada o diagnosticada deberían incluir un recuento completo de sangre, incluido recuento de plaquetas, y un índice normalizado internacional (INR) basal y un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Se necesitan los niveles de creatinina plasmática y de nitrógeno ureico en la sangre para ayudar a guiar la elección de terapia anticoagulante, y los electrolitos plasmáticos y las enzimas hepáticas aportan información de utilidad.

Los marcadores sanguíneos de disfunción ventricular derecha, que ocurre en una EP extensa, incluyen péptido natriurético cerebral (BNP) o su precursor, proBNP N-terminal, los cuales son liberados en respuesta al estiramiento miocárdico (cap. 52). Valores elevados de troponina I o T aportan evidencia de lesión miocárdica (cap. 63). Aunque estos marcadores están asociados con un peor pronóstico en pacientes con EP, su valor predictivo positivo para realizar el diagnóstico es bajo.

El ECG puede mostrar nuevos cambios sugestivos de distensión ventricular derecha, como inversión de la onda T en derivaciones de V_1 a V_4 ; el patrón clásico S1, Q3 y T3 (fig. 74-7), y bloqueo completo o incompleto de la rama derecha. Sin embargo, estos cambios ECG tienen una limitada sensibilidad y se hallan principalmente en pacientes con embolias pulmonares más extensas.

Dentro de los hallazgos ecocardiográficos sugestivos de disfunción ventricular derecha se incluyen dilatación o hipocinesia ventricular derecha, incremento del diámetro ventricular derecho en relación con el ventricular izquierdo y aumento de la velocidad del chorro de insuficiencia mitral. La ecocardiografía también puede detectar un cortocircuito derecha-izquierda a través de un foramen oval permeable (cap. 61) y puede aportar evidencia de trombo ventricular derecho, que se asocian con incremento de la mortalidad en pacientes con émbolos pulmonares. Sin criterios universales para el diagnóstico de disfunción ventricular derecha, sin embargo, la utilidad de la ecocardiografía de rutina permanece incierta. En general, la ecocardiografía de rutina está recomendada solo en pacientes con hipoxemia grave u otra evidencia sugestiva de afectación hemodinámica.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento ambulatorio es igual de seguro que el tratamiento de rutina con el paciente ingresado para la mayoría de los casos de TVP y para los pacientes con EP aguda de bajo riesgo. En pacientes con EP de riesgo intermedio, como los pacientes con dilatación ventricular derecha, el tratamiento ambulatorio puede considerarse, pero puede contemplarse una admisión hospitalaria corta con el fin de tener un abordaje más seguro. Por lo tanto, la rápida estratificación del riesgo es crucial para ayudar a guiar el tratamiento. Los pacientes con contraindicaciones para terapia anticoagulante pueden requerir el implante de un filtro de vena cava inferior removible.

La anticoagulación es la piedra angular del tratamiento de la TEV y debería iniciarse inmediatamente en pacientes con sospecha de EP o TVP, incluso mientras se aguardan los resultados de las pruebas confirmatorias. Aunque la terapia anticoagulante continúa siendo el tratamiento principal de la EP, los pacientes con afectación hemodinámica grave requieren terapia de reperfusión o trombolectomía quirúrgica para restaurar rápidamente el flujo sanguíneo a las arterias pulmonares y reducir la presión arterial pulmonar.⁹

El riesgo de TEV recurrente es mayor en las primeras semanas posteriores al diagnóstico y disminuye progresivamente desde allí en adelante. Consecuentemente, el tratamiento de la TEV se ha dividido en tres etapas: terapia inicial para las primeras 1-3 semanas, cuyos objetivos son prevenir la extensión del trombo y la EP fatal; terapia para los siguientes 3 meses, la cual habitualmente se llama terapia a largo plazo y se administra para tratar la TEV y reducir el riesgo de complicaciones, como puede ser el síndrome posttrombótico y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, y terapia extendida más allá de 3 meses, la cual se administra cuando el riesgo de TEV recurrente sin terapia anticoagulante es alto y excede el riesgo de sangrado mayor con la terapia anticoagulante continua.

Embolia pulmonar de alto riesgo o masiva

Los pacientes de alto riesgo pueden identificarse en la cabecera de la cama basándose en la presencia de afectación hemodinámica. Dichos pacientes también pueden presentar disfunción ventricular derecha y niveles elevados de biomarcadores. La causa más común de muerte en pacientes con EP grave es la insuficiencia ventricular derecha aguda, la cual causa bajo gasto sistémico. Para prevenir esta complicación, los pacientes con EP grave requieren soporte hemodinámico y respiratorio y se benefician de la terapia de reperfusión. Los pacientes con insuficiencia ventricular derecha a menudo requieren una modesta expansión con líquidos y pueden requerir agentes inotrópicos, como dobutamina, dopamina o noradrenalina, para la hipotensión grave o el shock. Datos emergentes elevan la posibilidad de que antagonistas de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa 5 puedan atenuar la hipertensión pulmonar en pacientes con EP grave, pero estos fármacos actualmente no están aprobados para esta indicación.

Los pacientes con EP frecuentemente presentan hipoxemia e hipocapnia. La hipoxemia habitualmente puede revertirse con oxígeno nasal. Las medidas para reducir la fiebre y la agitación con paracetamol y sedación leve pueden ayudar a minimizar el consumo de oxígeno. En pacientes con EP grave y que requieren asistencia mecánica respiratoria, debería utilizarse un bajo volumen corriente y aplicarse presión positiva al final de la espiración con precaución, ya que pueden reducir el retorno venoso y empeorar la insuficiencia ventricular derecha (cap. 97).

Los pacientes con EP masiva asociada a hipotensión o shock pueden beneficiarse de la terapia de reperfusión, ya sea farmacológica, mecánica o quirúrgica. La terapia de reperfusión farmacológica implica la administración sistémica de un agente fibrinolítico (tabla 74-4), preferiblemente dentro de las primeras 48 h de aparición de los síntomas, aunque un tratamiento más tardío puede aún ser de beneficio. Hasta el 13% de los pacientes que reciben terapia fibrinolítica experimentan un sangrado mayor, y la tasa de sangrado intracraneal o fatal puede alcanzar el 1,8%. Consecuentemente, la terapia fibrinolítica actualmente se justifica solo en pacientes con EP grave y sin contraindicaciones (tabla 74-5). En pacientes de riesgo intermedio, la terapia fibrinolítica previene el deterioro hemodinámico, pero incrementa el sangrado y el ictus. Si los pacientes con EP grave no son tratados con terapia de reperfusión, deberían tratarse con heparina (tabla 74-6), debido a que el resto de los agentes no se han evaluado extensamente en este contexto.

La reperfusión mecánica incluye trombolectomía percutánea con catéter, un abordaje que evita por completo la necesidad de fármacos fibrinolíticos, o terapia fibrinolítica dirigida por catéter (con o sin asistencia ecográfica),

que requiere dosis inferiores de agentes fibrinolíticos que las utilizadas para la administración sistémica. En algunos centros, la embolectomía pulmonar quirúrgica puede ser una opción para pacientes con EP grave, como los que tienen un émbolo en silla de montar que ocluye el tronco de la arteria pulmonar (v. fig. 74-5), y que presentan alto riesgo de sangrado con terapia fibrinolítica sistémica o en quienes dicho tratamiento ha fracasado. Las técnicas mecánicas y quirúrgicas requieren operadores habilidosos y solo deberían realizarse en centros con alto volumen.

TVP y embolia pulmonar de bajo riesgo

La mayoría de los pacientes con TVP y con EP de bajo riesgo son tratados de manera ambulatoria.¹⁰ Las principales indicaciones de ingreso incluyen la inestabilidad clínica, la incapacidad de adherencia al tratamiento ambulatorio o la necesidad de tratar una EP masiva o una TVP iliofemoral extensa.

El tratamiento se inicia con un anticoagulante parenteral de acción rápida (p. ej., heparina, heparina de bajo peso molecular [HBPM], fondaparinux o un inhibidor del factor Xa (p. ej., rivaroxabán 15 mg dos veces al día o apixabán 10 mg dos veces al día). La heparina debería utilizarse en pacientes con alteraciones renales graves (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min) debido a que la HBPM, el fondaparinux, el rivaroxabán y el apixabán son aclarados por los riñones.

Anticoagulantes orales directos

El tratamiento de la TEV se ha revolucionado por la introducción de los anticoagulantes orales directos, los cuales pueden ser administrados a dosis fijas sin monitorización de rutina (v. tabla 76-3). Cuatro anticoagulantes orales directos poseen licencia para el tratamiento de la TEV: el dabigatrán, el cual inhibe la trombina, y el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán, los cuales inhiben el factor Xa (cap. 76). Estos agentes son tan efectivos como la HBPM seguidos por la warfarina, pero se asocian como menor sangrado. En pacientes sin cáncer activo, las guías de práctica clínica ahora se inclinan por estos agentes para el tratamiento de la TEV basado en su eficacia y seguridad, así como la comodidad de dosis fijas que no requieren monitorización.

TABLA 74-5 CONTRAINDICACIONES PARA TERAPIA FIBRINOLÍTICA**CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS**

Cualquier ictus hemorrágico o ictus de origen desconocido
Daño del sistema nervioso central o neoplasia
Traumatismo mayor, cirugía o traumatismo craneoencefálico en las últimas 3 semanas
Sangrado gastrointestinal en el último mes
Sangrado activo significativo
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
Ictus isquémico o accidente isquémico transitorio en los últimos 6 meses
Tratamiento con un antagonista de la vitamina K
Embarazo o 1 semana tras el parto
Sitio de punción no compresible
Reanimación traumática
Enfermedad hepática avanzada
Endocarditis infecciosa
Úlcera péptica activa

TABLA 74-6 NOMOGRAMA BASADO EN EL PESO PARA LA TERAPIA INICIAL CON HEPARINA INTRAVENOSA

TTPA	DOSIS (UI/KG)
Dosis inicial	80 en bolo, después 18/h
< 35 s (< 1,2×)*	80 en bolo, después 4/h
35-45 s (1,2-1,5×)	40 en bolo, después 2/h
46-70 s (1,5-2,3×)	No modificar
71-90 s (2,3-3×)	Disminuir 2/h la velocidad de infusión
> 90 s (> 3×)	Pausar la infusión durante 1 h, después disminuir a 3/h menos la velocidad de infusión

*Los valores entre paréntesis muestran comparación con respecto al valor de control basal. TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado. En general, con los reactivos de TTPa contemporáneos, el rango terapéutico objetivo es más de 1,2-2,3 veces el control. Modificado de Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a «standard care» nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993;119:874-881.

TABLA 74-4 REGÍMENES APROBADOS DE TERAPIA FIBRINOLÍTICA PARA EL TRATAMIENTO DE EMBOLIA PULMONAR GRAVE

AGENTES	REGÍMENES RECOMENDADOS
Estreptocinasa	250.000 UI como dosis de carga en 30 min, seguido de 100.000 UI/h en 12-24 h
Activador tisular del plasminógeno	100 mg en 2 h, o 0,6 mg/kg en 10-15 min (dosis máxima de 50 mg)

En pacientes candidatos a tratamiento con anticoagulantes orales directos, el apixabán (inicie con 10 mg dos veces al día durante 7 días seguido de 5 mg dos veces al día a partir de entonces) y el rivaroxabán (inicie con 15 mg dos veces al día durante 21 días seguido de 20 mg una vez al día a partir de entonces) pueden iniciarse tan pronto como se establezca el diagnóstico.¹⁰ Si se elige dabigatrán o edoxabán, es necesario un curso mínimo de 5 días de tratamiento con anticoagulante parenteral (v. más adelante) previo a su inicio debido a que estos agentes aún no se han evaluado para el tratamiento inicial de la TEV.¹⁰ El dabigatrán se administra en una dosis de 150 mg dos veces al día, mientras que el edoxabán, en una dosis de 60 mg una vez al día. La dosis de edoxabán se reduce a 30 mg una vez al día en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15-50 ml/min, peso de 60 kg o menos, o que están tomando inhibidores potentes de la glucoproteína P. En los pacientes que requieren terapia trombolítica para una EP masiva o tratamiento farmacomecánico para una TVP extensa habitualmente se inicia heparina o HBPM, pero pueden cambiarse a un anticoagulante oral directo cuando el cuadro se estabiliza.

Deben evitarse los anticoagulantes orales directos en pacientes con alteraciones renales (aclaramiento de la creatinina < 15 ml/min para el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán y < 30 ml/min para el dabigatrán), en pacientes con alteraciones hepáticas graves asociadas a coagulopatía, en pacientes menores de 18 años de edad y en mujeres embarazadas o durante la lactancia. La warfarina continúa siendo el tratamiento de elección para la TEV en pacientes con aclaramiento de la creatinina menor de 15 ml/min y en pacientes con síndrome antifosfolipídicos (cap. 73). Los anticoagulantes orales directos deben utilizarse con precaución en pacientes que pesan más de 150 kg debido a que los datos sobre su eficacia en dichos pacientes son limitados. Los pacientes que no pueden costear anticoagulantes orales directos deberían recibir tratamiento anticoagulante convencional, ya que la warfarina es menos costosa. Finalmente, si la adherencia es una preocupación, o si el paciente está tomando múltiples medicamentos que pueden interactuar con los anticoagulantes orales directos (incluidos los inhibidores potentes de la glucoproteína P, como el verapamilo o la dronedarona, o potentes inductores o inhibidores tanto de la glucoproteína P como de las isoenzimas 3A4 del citocromo P-450, como la carbamacepina, la fenitoína, la rifampicina, o el itraconazol o el ketoconazol orales), la warfarina sería una mejor elección debido a que la monitorización del INR asegurará una dosificación terapéutica.

Anticoagulación parenteral seguida de warfarina

La terapia anticoagulante parenteral se inicia con un agente de acción rápida, como heparina no fraccionada, HBPM o fondaparinux, administrada durante al menos 5 días y superpuesta con warfarina.

La heparina no fraccionada es el agente parenteral de elección para un paciente con aclaramiento de la creatinina menor de 30 ml/min debido a que la HBPM y el fondaparinux son aclaramientos por los riñones. La heparina debe administrarse por infusión intravenosa continua y dosificada utilizando un nomograma basado en peso (v. tabla 74-6). Típicamente, se usa un bolo de 80 UI/kg, seguido de una infusión de 18 UI/kg por hora, y las dosis subsiguientes se ajustan según los resultados del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). El TTPa se determina 6 h después de iniciar la heparina o tras cambiar la velocidad de infusión. Una determinación diaria de TTPa es suficiente una vez alcanzado el valor terapéutico. Alcanzar y mantener rápidamente valores terapéuticos de TTPa es importante para reducir el riesgo de TEV recurrente.

Hasta el 25% de los pacientes con TEV aguda presentan resistencia a la heparina no fraccionada, la cual se define como un requerimiento de dosis más altas a las esperadas para alcanzar un TTPa terapéutico. En caso de disponibilidad, se recomienda monitorización de antifactor Xa en vez de monitorización del TTPa en dichos pacientes. Además de la monitorización de la coagulación, el recuento de plaquetas debe medirse al menos dos o tres veces por semana debido al riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (cap. 163).

La HBPM se administra utilizando una dosificación basada en el peso, y el uso de jeringas precargadas simplifica su administración. Los regímenes de dosificación difieren para las diversas formulaciones de HBPM (tabla 74-7), pero la administración una vez al día de HBPM parece ser tan segura y efectiva como la administración dos veces al día. La monitorización antifactor Xa debería considerarse en tres tipos de pacientes: pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min); pacientes con obesidad mórbida debido a que el volumen de distribución de la HBPM en tales pacientes puede tornar inapropiada

la dosificación ajustada por peso, y mujeres embarazadas, porque la dosis puede requerir ajustes según los cambios en el peso. Los niveles de antifactor Xa habitualmente se determinan en muestras de sangre obtenidas 4 h después de la inyección subcutánea; se han propuesto rangos terapéuticos de 0,5-1 UI/ml para el esquema de dos dosis al día y de 1-1,8 UI/ml para el esquema de una dosis al día.

El fondaparinux es un análogo sintético de la secuencia pentasacárida requerida para la unión de la heparina a la antitrombina. El fármaco se administra de manera subcutánea una vez al día y se ajusta al peso: 5 mg para un peso corporal menor de 50 kg; 7,5 mg para pesos entre 50 y 100 kg, y 10 mg para pesos mayores de 100 kg.

La warfarina puede iniciarse el mismo día que se inicia la terapia anticoagulante parenteral. La terapia parenteral debe continuarse durante al menos 5 días y solo debe suspenderse si el INR ha estado dentro de rango terapéutico de 2 a 3 durante al menos 48 h. El inicio de la terapia con warfarina debería demorarse en pacientes con EP masiva o TVP extensa; tales pacientes solo deberían recibir un anticoagulante parenteral hasta que se hayan estabilizado. Algunos factores farmacogenéticos tienen influencia en el amplio rango de requerimiento de dosis entre diferentes poblaciones, pero su capacidad de guiar la dosificación de warfarina e incrementar el porcentaje de tiempo en que los pacientes tienen valores de INR dentro de rango terapéutico es limitada. Los requerimientos de warfarina también varían a lo largo del tiempo en pacientes individuales (cap. 76), y no está claro si los algoritmos de dosificación mejoran la eficacia o la seguridad de la terapia con warfarina.

Aunque las HBPM y el fondaparinux son efectivos y seguros, requieren inyección subcutánea diaria, lo cual es difícil para algunos pacientes. La warfarina también es problemática debido a que requiere frecuente monitorización y ajustes de dosis, lo cual es engorroso para los pacientes y los médicos, y costoso para los sistemas de salud. El uso de anticoagulantes orales directos evita estos problemas.

Terapia trombolítica para la TVP

Aunque la terapia trombolítica dirigida por catéter con o sin intervención mecánica puede incrementar las tasas precoces de permeabilidad en pacientes con TVP proximal, dicha terapia no ha mostrado reducir la tasa de síndrome posttrombótico.¹¹ Por lo tanto, se recomienda trombólisis solo en pacientes cuya TVP proximal esté asociada con edema generalizado de la pierna o gangrena venosa incipiente.

Evaluación de malignidad subyacente

Una vez que el tratamiento está en marcha, se debe considerar la posibilidad de una malignidad subyacente, especialmente en pacientes con TEV aparentemente no provocada. Se pueden considerar pruebas de cribado de cáncer específicas para la edad y el sexo (como colonoscopia y mamografía) para excluir una malignidad no diagnosticada previamente como el precipitante. Si estas pruebas son negativas y con anamnesis, examen físico, pruebas de rutina (hemograma, química plasmática, radiografía de tórax, análisis de orina, sangre en materia fecal) normales o si las alteraciones se evalúan sin hallazgos patológicos, la probabilidad de hallar un cáncer oculto dentro del primer año tras el diagnóstico es alrededor del 5%.¹¹ Por tanto, no se recomienda una TC abdominal y pélvica o una tomografía por emisión de positrones, debido a que dichas pruebas son costosas y no incrementan la tasa de diagnóstico de cáncer ni mejoran los resultados.¹¹

Terapia anticoagulante a largo plazo

Todos los pacientes con TEV requieren terapia anticoagulante durante al menos 3 meses,¹² momento en el que se debe tomar una decisión sobre si detenerla o extenderla basándose en el equilibrio entre el riesgo de recurrencia si el tratamiento es discontinuado y el riesgo de sangrado si no. La preferencia por parte del paciente también es un factor importante que se debe considerar.

Tres meses de tratamiento son suficientes para pacientes cuya TEV fue provocada por factores de riesgo mayores transitorios y reversibles, como cirugía o traumatismo, siempre que estos factores de riesgo hayan sido resueltos. El riesgo de recurrencia después de suspender el tratamiento anticoagulante en dichos pacientes es alrededor del 1% a 1 año y del 5% a 5 años. Las mujeres que desarrollan TEV con terapia estrogénica también pueden ser tratadas durante 3 meses si el tratamiento hormonal se ha retirado.

Los pacientes que tienen una TEV no provocada o con factores de riesgo mayores persistentes, como cáncer activo, se hallan en mayor riesgo de recurrencia si la terapia anticoagulante se suspende y, por tanto, requieren extender el tratamiento a menos que tengan riesgo elevado de sangrado. Los pacientes con EP son más propensos a tener émbolos pulmonares recurrentes, los cuales se asocian con una tasa de fatalidad por caso 2 veces mayor que la de la TVP. Pacientes con antecedentes de TEV previa tienen un riesgo 1,5 veces mayor de recurrencia que después de una primera TEV. Los pacientes con TVP recurrente también tienen mayor riesgo de síndrome posttrombótico y pueden beneficiarse de extender la anticoagulación.

Unos niveles de dímero D elevados 1 mes después de suspender la terapia anticoagulante identifican a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia.¹³ Incluso con un nivel normal de dímero D, los hombres tienen un riesgo de recurrencia a 1 año de alrededor del 9%, lo cual es demasiado alto para justificar suspender la anticoagulación. El riesgo de recurrencia en mujeres con un nivel de dímero D normal 1 mes después de suspender la terapia anticoagulante es alrededor del 5%. Por lo tanto, las únicas mujeres que deberían suspender el tratamiento son las menores de 65 años, que no sean obesas, no tengan

TABLA 74-7 REGÍMENES DE DOSIS PARA VARIOS PREPARADOS DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

AGENTE	DOSIS	INTERVALO
Enoxaparina	1 mg/kg	Dos veces al día
	1,5 mg/kg	Una vez al día
Dalteparina	100 UI/kg	Dos veces al día
	200 UI/kg	Una vez al día
Tinzaparina	175 UI/kg	Una vez al día

UI, unidades internacionales (tenga en cuenta que 1 mg de enoxaparina = 100 UI).

evidencia de síndrome posttrombótico y tengan un nivel normal de dímero D 1 mes después de suspender la terapia anticoagulante o un nivel de dímero D < 250 µg/l mientras se encuentran con terapia anticoagulante.¹⁴

Para terapia de anticoagulación extendida más allá de 6 meses, la dosis de apixabán puede reducirse de 5 mg dos veces al día a 2,5 mg dos veces al día, y la dosis de rivaroxabán puede reducirse de 20 mg una vez al día a 10 mg una vez al día sin afectar a la eficacia y con el potencial de reducir el riesgo de sangrado. La terapia de anticoagulación es superior al ácido acetilsalicílico en prevención secundaria de TEV y no se asocia con un incremento del riesgo de sangrado mayor.¹⁵ Continúa sin quedar claro si los regímenes de dosis bajas de apixabán o rivaroxabán son tan efectivos como los regímenes de dosis más altas para la prevención de TEV recurrente en pacientes con cáncer activo. Los regímenes de dosis más altas deben reiniciarse si los pacientes desarrollan recurrencia de TEV cuando la dosis fue disminuida.

Si la warfarina se utiliza como terapia de anticoagulación extendida, el INR objetivo continúa siendo entre 2 y 3. Para pacientes con valores erráticos de INR, debe considerarse cambiar a un anticoagulante oral directo. El cambio también puede considerarse en pacientes que hallan las pruebas de INR y el ajuste de dosis de la warfarina como una carga pesada, como en el caso de pacientes con movilidad limitada o que deban viajar frecuentemente.

Efectos adversos de los anticoagulantes

El sangrado es el efecto adverso más común de la terapia anticoagulante. Factores como cirugía reciente, traumatismo y terapia concomitante con ácido acetilsalicílico o trombolítico incrementan el riesgo de sangrado.

Un sangrado mayor—como una hemorragia intracranial (cap. 380), gastrointestinal (cap. 126) o retroperitoneal—lleva a hospitalización, transfusión o muerte aproximadamente en el 2% de los pacientes tratados con heparina no fraccionada intravenosa para TEV. El riesgo de sangrado mayor con warfarina ajustada a la dosis para un INR objetivo de entre 2 y 3 va del 1 al 3% por año y parece ser más alto justo después del inicio del tratamiento o si el anticoagulante es difícil de controlar. La tasa de sangrado mayor en pacientes con TEV tratados con anticoagulantes orales directos es alrededor del 40% más baja que con warfarina. Con warfarina y anticoagulantes orales directos, el riesgo de sangrado mayor se incrementa con la edad, la presencia de comorbilidades (p. ej., diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, hemorragia gastrointestinal previa o cáncer) y el uso de fármacos concomitantes, particularmente agentes antiagregantes plaquetarios.

En caso de que ocurra un sangrado grave con heparina o HBPM, el sulfato de protamina (cap. 76) revierte por completo el efecto anticoagulante de la heparina, pero solo revierte parcialmente el de la HBPM, debido a que fracasa en ligar a las cadenas cortas de HBPM. Para sangrados serios con warfarina, debe administrarse vitamina K por infusión intravenosa lenta junto con concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores para reponer los factores de coagulación dependientes de la vitamina K perdidos (cap. 76). El dabigatrán puede revertirse rápidamente con idarucizumab (cap. 76), un fragmento de anticuerpo monoclonal que se liga al dabigatrán con gran afinidad.¹⁵ El andexanet α , una variante recombinante de factor Xa que compete con el factor Xa nativo para ligarse a estos fármacos, tiene licencia en EE. UU. para la reversión del apixabán y el rivaroxabán (cap. 76);¹⁶ si no está disponible, se recomienda el concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores para hemorragias con riesgo de muerte (cap. 76).

La trombocitopenia inducida por heparina (cap. 163), que es una complicación no hemorrágica relativamente común de la heparina no fraccionada, pero una complicación muy infrecuente con HBPM o fondaparinux, típicamente se presenta con trombocitopenia y nueva trombosis (cap. 163). Se recomienda la monitorización del recuento plaquetario al menos dos o tres veces por semana en pacientes que reciben heparina no fraccionada terapéutica, pero no está recomendada de rutina con HBPM o fondaparinux.

Cuando los medicamentos fracasan o están contraindicados

Las estrategias terapéuticas para el tratamiento de pacientes en los cuales la TEV ocurre mientras están recibiendo warfarina en dosis convencionales o anticoagulantes orales directos incluyen HBPM, warfarina a mayor intensidad (rango del INR de 3 a 4), mayores dosis de anticoagulantes orales directos o colocación de un filtro de la vena cava. Sin embargo, el tratamiento óptimo de tales pacientes es incierto, debido a que no se han llevado a cabo ensayos aleatorizados.

Los filtros de vena cava inferior, los cuales se insertan de manera percutánea, se colocan habitualmente bajo el nivel de las venas renales, pero pueden posicionarse más arriba si el trombo se extiende a la vena cava inferior. Tanto los filtros permanentes como los removibles reducen el riesgo de EP recurrente,¹⁷ pero no reducen la mortalidad, en parte debido a que los filtros permanentes pueden asociarse con complicaciones a largo plazo, incluida la oclusión de la vena cava inferior debido a trombo, TVP recurrente y síndrome posttrombótico.¹⁸ Los filtros removibles, diseñados para ser retirados 2-4 semanas después del implante, pueden evitar estas complicaciones a largo plazo, pero la migración o la trombosis del dispositivo ocurren hasta en el 10% de los pacientes con dichos filtros debido a que muchos no se remueven. Debido a estos potenciales problemas, los filtros deben utilizarse solo en pacientes con riesgo elevado de EP y que tengan una contraindicación absoluta para terapia de anticoagulación, como es el caso de pacientes que desarrollan TVP extensa después de una

cirugía mayor, pacientes que experimentan sangrado mayor con terapia de anticoagulación y mujeres embarazadas que sufren una TVP poco después del parto. Los filtros removibles deben utilizarse en estos casos, y los dispositivos deben removerse apenas la terapia de anticoagulación pueda administrarse de manera segura. Los filtros permanentes son adecuados para pacientes con contraindicación en curso para anticoagulación.

Subgrupos específicos de pacientes

Los pacientes con TEV en el contexto de cáncer activo y las mujeres que sufren una TEV durante el embarazo requieren tratamiento especial.

TEV asociada a cáncer

El cáncer activo (cap. 73) y su tratamiento con quimioterapia, radioterapia y factores de crecimiento u otros agentes biológicos incrementan el riesgo de TEV (cap. 169). Los pacientes con cáncer avanzado a menudo tienen movilidad limitada, y la compresión venosa por el tumor se añade a sus factores de riesgo para TEV. Además, los catéteres de acceso venoso central pueden desencadenar una TVP de un miembro superior, la cual puede llevar a una EP. Por lo tanto, el índice de sospecha debe ser alto en pacientes con cáncer que se presentan con síntomas y signos sugestivos de TEV. Con los avances en las pruebas de imágenes diagnósticas, pueden descubrirse émbolos pulmonares en las TC realizadas con propósito de estadificación o para monitorización de la respuesta al tratamiento. Deberían tratarse los émbolos pulmonares incidentales que afecten a venas segmentarias o más proximales, pero no está claro aún si los émbolos pulmonares subsegmentarios aislados, particularmente si hay un solo vaso afectado, requieren tratamiento.

En pacientes con cáncer activo, la HBPM reduce el riesgo de TEV recurrente más efectivamente que la warfarina sin incremento significativo del riesgo de sangrado.¹⁹ Sin embargo, el tratamiento con HBPM habitualmente está limitado por su coste y el requerimiento de inyecciones subcutáneas diarias. El edoxabán oral reduce la TEV recurrente comparado con la dalteparina subcutánea, pero provoca más sangrados globalmente;²⁰ sin embargo, las tasas de sangrado grave son similares con los dos regímenes, y la mayor parte del exceso de sangrado con edoxabán proviene del tracto gastrointestinal y ocurre en pacientes con cánceres gastrointestinales. Se han reportado resultados similares con rivaroxabán y apixabán.²¹ Como resultado, los anticoagulantes orales directos representan una alternativa a la HBPM para el tratamiento de TEV asociada a cáncer, pero deberían utilizarse con precaución en pacientes con cánceres que afecten al tracto gastrointestinal o urogenital.¹⁸

TEV durante el embarazo

El abordaje de la mujer embarazada con TEV (cap. 226) es problemático debido a que la warfarina y los anticoagulantes orales directos atraviesan la placenta. La warfarina causa embriopatía, con hipoplasia nasal y displasia punteada de las epífisis de los huesos largos, si el recién nacido es expuesto a warfarina entre las semanas 6 y 12 de gestación; puede ocurrir hemorragia fetal con la exposición más tardía durante la gestación. Consecuentemente, los agentes de elección para el tratamiento de TEV durante el embarazo son heparina no fraccionada o HBPM, las cuales no atraviesan la placenta y son seguras para el feto. El abordaje más fácil es iniciar terapia con dosis terapéuticas ajustadas al peso de HBPM (v. tabla 74-7),¹⁹ la cual es continuada a lo largo de la duración del embarazo. A medida que el embarazo progresa, las mujeres ganan peso y generalmente requieren dosis mayores de HBPM para alcanzar un nivel antifactor Xa similar al alcanzado en el momento del diagnóstico. La adecuación de la dosis puede evaluarse midiendo el nivel antifactor Xa 4 h después de la inyección y ajustando la dosis para alcanzar un nivel de 0,5-1 UI/ml con HBPM dos veces al día y de 0,8-1,5 UI/ml para la HBPM una vez al día. Alternativamente, la dosis de HBPM puede simplemente ajustarse basándose en el peso.

La heparina no fraccionada subcutánea es menos atractiva que la HBPM debido a que debe administrarse dos veces al día y se asocia con mayor reducción en la densidad ósea y un mayor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina que la HBPM. La heparina no fraccionada puede iniciarse por infusión continua intravenosa en dosis ajustadas para mantener un TTPa en rango terapéutico (v. tabla 74-6), o simplemente con inyecciones subcutáneas cada 12 h a lo largo del curso del embarazo. La dosis subcutánea debe ajustarse para alcanzar un TTPa terapéutico 6 h después de la inyección.

Las mujeres embarazadas con TEV probablemente deberían ser tratadas a lo largo de la duración del embarazo y al menos 6 semanas tras el parto. Si la TEV ocurre precozmente en el embarazo, se recomienda la inducción electiva del parto aproximadamente a las 37 semanas con suspensión de la heparina en las 24 h previas. Si la TEV ocurre en la última parte del tercer trimestre, debe administrarse infusión continua intravenosa de heparina hasta aproximadamente 6 h antes del tiempo de parto esperado.

La heparina no fraccionada intravenosa o la HBPM subcutánea deben iniciarse en el postparto tan pronto como se haya alcanzado la homeostasia. La warfarina es segura para madres que amamantan, ya que ni el fármaco ni los metabolitos son secretados en la leche materna. Consecuentemente, la warfarina puede iniciarse después del parto, con terapia puente con HBPM o heparina no fraccionada hasta alcanzar un INR de 2 o más. Los anticoagulantes orales directos no deben utilizarse en madres que amamantan debido a que pueden pasar a la leche materna pequeñas cantidades.

PRONÓSTICO

A 30 días, las tasas de mortalidad en pacientes con TVP y EP son alrededor del 6 y el 12%, respectivamente. Muchas de estas muertes se deben a enfermedades concomitantes más que a la TEV. Si la terapia de anticoagulación se suspende tras 3 meses, los pacientes cuya TEV fue provocada por un factor de riesgo mayor transitorio, como cirugía o traumatismo, presentan el riesgo más bajo de recurrencia (alrededor del 1% a 1 año y del 5% a 5 años), mientras que los que presentan una TEV no provocada tienen un riesgo mayor (alrededor del 10% al año y del 30% a los 5 años). Los pacientes con TEV provocada por factores de riesgo menores no quirúrgicos, como viaje prolongado o inmovilización de corto plazo, se encuentran en riesgo intermedio de recurrencia de TEV (alrededor del 5% a 1 año y del 15% a 5 años), mientras que los que tienen factores de riesgo mayores persistentes, como cáncer activo (particularmente cáncer de cerebro, pancreático, o colorrectal), presentan el riesgo más alto de recurrencia (al menos el 15% a 1 año y el 40% a 5 años). Por lo tanto, cuando se evalúan pacientes con TEV, es importante determinar si el episodio fue provocado o no, y, si fue provocado, si el factor provocante fue mayor o menor y transitorio o persistente.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE LA TEV

El síndrome posttrombótico, la TEV recurrente y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica son potenciales complicaciones a largo plazo de la TEV.

Síndrome posttrombótico

El dolor y la hinchazón inicial en pacientes con TVP son causados por la obstrucción venosa y la inflamación que acompañan a la trombosis venosa. Una vez iniciada la terapia anticoagulante, la obstrucción aguda habitualmente se resuelve a medida que la recanalización tiene lugar y se desarrollan los canales venosos colaterales, lo que lleva a la reducción del dolor y la hinchazón. Sin embargo, puede ocurrir hipertensión venosa si existe obstrucción venosa residual e incompetencia de las válvulas venosas. La hipertensión venosa es el sello distintivo del síndrome posttrombótico, el cual se desarrolla hasta en el 50% de los pacientes con TVP proximal, habitualmente 6 meses a 2 años después del episodio.²⁰ El síndrome se caracteriza por dolor e hinchazón dependiente, que es peor al final del día y se alivia con la elevación de las piernas.

Las medias de compresión no previenen el síndrome posttrombótico,[■] por lo que es razonable postergar el uso de las medias durante varios meses hasta que el proceso inflamatorio agudo y la obstrucción del flujo hayan remitido y luego prescribirlas solo para pacientes con síntomas persistentes. Cambios en el estilo de vida, como la elevación frecuente de la pierna, evitar permanecer de pie o sentado durante tiempos prolongados y el uso ocasional de analgésicos alivian los síntomas en muchos pacientes. Si los síntomas son graves, una media ligera (como calzas de soporte) puede ser útil hasta que el edema mejore. Puede prescribirse una media que aplica 30-40 mmHg de presión en el tobillo si los síntomas persisten o empeoran a pesar de estas medidas. Sin embargo, si los síntomas remiten o tienen impacto pequeño o nulo en la calidad de vida, la mayoría de los pacientes opta por evitar el uso de medias.

Las úlceras venosas, la complicación más grave del síndrome posttrombótico, típicamente ocurren en el área perimaleolar de la pierna. El mejor abordaje es la prevención aplicando medias de compresión graduadas si se desarrollan cambios en la piel asociados a edema de la pierna. El tratamiento de las úlceras consiste en una crema emoliente de tipo hidratante, con o sin corticoide tópico en dosis bajas (v. tabla 407-2), y vendaje regular de la pierna. Después de que la úlcera cura, deben prescribirse medias de compresión graduadas. El cierre o la extirpación quirúrgica de las venas safenas incompetentes no aceleran los tiempos de curación en pacientes con úlceras venosas crónicas comparados con el tratamiento con apósitos solo, pero pueden reducir significativamente la tasa de ulceración recurrente.[■]

Sospecha de TEV recurrente

Aproximadamente el 10% de los pacientes con TEV no provocado experimentarán un episodio tromboembólico recurrente en el primer año después de suspender la terapia anticoagulante. El diagnóstico de TVP recurrente se complica por el hecho de que muchos pacientes con TVP previa padecen hinchazón posicional de las piernas y dolor como resultado del síndrome posttrombótico. Este síndrome y otros trastornos venosos, como insuficiencia venosa crónica, pueden producir síntomas que son similares a los de una TVP aguda, por lo que es obligatoria la realización de pruebas diagnósticas precisas para confirmar la recurrencia. Algunas alteraciones venosas residuales en la ecografía son comunes en pacientes con antecedente previo de TVP proximal y se hallan aproximadamente en el 80% de los pacientes 3 meses y en el 50% de los pacientes 1 año después del episodio. Por lo tanto, es necesaria la comparación con imágenes de ecografías previas en pacientes con sospecha de recurrencia. Aunque un diámetro venoso incrementado de 4 mm o más en el segmento de vena comprimido sugiere recurrencia de TVP, un nuevo segmento venoso proximal no compresible es el criterio más confiable para el diagnóstico de recurrencia. Un dímero D normal ayuda a excluir recurrencia de TVP.

Para pacientes con sospecha de recurrencia de EP, el diagnóstico se confirma por hallazgo de nuevos trombos en la angio-TC. La comparación con pruebas previas es importante, particularmente si se realiza una gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión debido

a que son comunes los defectos residuales en pacientes con antecedentes de EP previa. Como con la sospecha de TVP recurrente, una prueba de dímero D normal ayuda a excluir el diagnóstico. El tratamiento de la TEV recurrente es el mismo que para el primer episodio, excepto que la mayoría de los pacientes con TEV recurrente no provocada o provocada por factores de riesgo menores requieren terapia de anticoagulación extendida.

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Una complicación rara de la EP es la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, que se desarrolla en el 0,5-5% de los pacientes en el curso de meses o años cuando émbolos en las arterias pulmonares mayores son reemplazados por tejido fibroso que se incorpora a las paredes del vaso, estrechándolas u obstruyéndolas.²¹ La obstrucción del lecho vascular pulmonar incrementa la resistencia arterial pulmonar y puede llevar a insuficiencia cardíaca derecha. Aunque los pacientes inicialmente pueden estar asintomáticos, experimentan disnea progresiva de esfuerzo e hipoxemia a medida que la enfermedad avanza. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica debe sospecharse en pacientes con hipertensión pulmonar (cap. 75), y el diagnóstico puede establecerse con una combinación de ecocardiografía y gammagrafía pulmonar o angio-TC.

La terapia médica se enfoca en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha y el uso de análogos de prostaciclina, como el treprostínolil, el cual se administra por infusión continua en dosis de 1 a 22 ng/kg/min; antagonistas del receptor de la endotelina, como el bosentán, el cual se inicia con una dosis de 62,5 mg dos veces al día y se aumenta a 125 mg dos veces al día en pacientes que pesen más de 40 kg; inhibidores de la fosfodiesterasa 5, como el sildenafil 40 mg tres veces al día, o una combinación de estos, para disminuir la presión arterial pulmonar. El riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble iniciado con 1 mg tres veces al día y titulado hasta 2,5 mg tres veces por día, es otra opción.[■] Estos agentes pueden ser de utilidad limitada, sin embargo, debido a la naturaleza fibrótica del material obstructivo. Por lo tanto, el tratamiento definitivo implica tromboendarterectomía quirúrgica para remover el material obstructivo de las arterias pulmonares. Para los pacientes considerados muy enfermos para cirugía, la angioplastia pulmonar con balón puede ser efectiva y, en pacientes seleccionados, aporta excelentes resultados. Este procedimiento se asocia con una tasa de mortalidad perioperatoria que puede ser hasta del 4%, dependiendo de la gravedad de la patología, y una tasa de supervivencia a 3 años de alrededor del 80%.

TROMBOSIS VENOSA DE LOS MIEMBROS SUPERIORES

La TVP de los miembros superiores (incluye venas axilares, subclavas y yugulares internas, así como la vena cava superior) es mucho menos común que la TVP de las piernas, pero no es rara, especialmente entre adultos con enfermedades críticas en unidades de cuidados intensivos.²² Los factores asociados con TVP de los miembros superiores incluyen catéteres venosos centrales, trombofilias adquiridas o hereditarias (cap. 73), y pinzamientos anatómicos (costilla cervical) y fisiológicos (individuos musculosos) de la vena. La incidencia de síndrome posttrombótico clínicamente importante no es alta si los pacientes reciben terapia anticoagulante.

La venografía por contraste es el patrón oro para el diagnóstico de la TVP de los miembros superiores, pero la ecografía venosa es precisa y menos invasiva. Debido a que no es posible comprobar con compresión la vena subclavia, un diagnóstico de TVP subclavia se basa en alteraciones del flujo o visualización directa del trombo por ecografía en modo B. La TVP de los miembros superiores puede causar EP, aunque la frecuencia exacta se desconoce. Existe controversia respecto al abordaje de pacientes en quienes se desarrolla una TVP en asociación con un catéter venoso central. Si la vía no es más necesaria o no es funcional, algunos expertos recomiendan retirar la vía sin terapia anticoagulante subsiguiente. Si la vía es funcional y se necesita para la administración de fármacos o como acceso venoso, debe administrarse terapia anticoagulante en dosis completa. Dicha terapia debe administrarse a todos los pacientes cuya TVP de los miembros superiores no haya sido provocada por una vía venosa central. Los medicamentos, dosis, regímenes y duración del tratamiento son idénticos a los del tratamiento de la TVP de la pierna.

TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL

La trombosis venosa superficial habitualmente se manifiesta con dolor, hinchazón, enrojecimiento y sensibilidad de las venas superficiales. Las venas varicosas trombosadas (fig. 74-8) pueden tener color rojizo y calor, y estar agrupadas en un área circunscrita. Cuando la trombosis venosa superficial involucra las venas safenas mayores y menores, un cordón sensible a menudo sigue el curso de la vena implicada en el muslo o la cara medial de la pantorrilla, respectivamente. La trombosis venosa superficial también puede ocurrir en el sitio de inserción de catéteres intravenosos. Aproximadamente el 25% de los pacientes con trombosis venosa superficial en los miembros inferiores presentan TVP concomitante en el momento de la presentación, y aproximadamente el 3% de los otros desarrollarán eventualmente TVP o EP en los siguientes 3 meses, con un riesgo subsiguiente de alrededor del 1% por año posteriormente.²³ Por lo tanto, debería realizarse la ecografía de compresión para excluir TVP en pacientes con trombosis venosa superficial de los miembros inferiores.



FIGURA 74-8. Venas varicosas. Las venas varicosas son un factor de riesgo para trombosis venosa superficial y profunda. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Los tratamientos con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), dosis moderada o completa de HBPM, fondaparinux y rivaroxabán tienen cada uno aproximadamente un 70% mejor resultado que el placebo para el tratamiento de la trombosis venosa superficial. La HBPM alivia los síntomas con mayor rapidez y previene la extensión trombotica más efectivamente que los AINE. El fondaparinux 2,5 mg/día durante 45 días reduce el riesgo de TVP o EP aproximadamente en un 1,3-0,2% sin efectos adversos notables. Un curso de 45 días de rivaroxabán (10 mg una vez al día) es tan efectivo y seguro como el fondaparinux. Por lo tanto, es razonable utilizar dosis moderadas de rivaroxabán, fondaparinux o HBPM para el tratamiento de la trombosis venosa superficial sintomática, particularmente en pacientes con síntomas graves, trombosis proximal de la vena safena, enfermedad recurrente, o cáncer subyacente o trombofilia. Para casos menos graves, pueden prescribirse AINE tópicos o sistémicos. Para el tratamiento de las venas varicosas, el tratamiento con láser y quirúrgico parece ser superior a la escleroterapia con espuma.

PREVENCIÓN DE LA TEV

Al menos la mitad de todos los pacientes ambulatorios con nuevo diagnóstico de TEV tienen antecedentes de hospitalización reciente, y la mayoría no recibieron tromboprofilaxis durante su estancia hospitalaria. Consecuentemente, la EP es la causa de muerte prevenible más común en pacientes hospitalizados en EE. UU. Por lo tanto, debe evaluarse el riesgo de TEV de cada paciente ingresado en el hospital y, si está indicado, debe administrarse tromboprofilaxis.

A pesar de la gran cantidad de grandes ensayos aleatorizados que demuestran la eficacia y la seguridad de medidas mecánicas y farmacológicas en la reducción de riesgo de TEV en un amplio rango de poblaciones de pacientes hospitalizados, la profilaxis permanece gravemente infrutilizada. Los factores que incrementan el riesgo de TVP incluyen cirugía (particularmente, cirugía traumatológica mayor y neurocirugía [caps. 260 y 403]), traumatismo mayor (cap. 103), reposo en cama prolongado o inmovilización, antecedente previo de TEV, presencia de enfermedad maligna, parálisis o paresia, obesidad mórbida y edad avanzada.

En general, la profilaxis mecánica (medias antiembólicas y compresión neumática intermitente) debería utilizarse como un adyuvante a la profilaxis farmacológica o sola en pacientes con alto riesgo de sangrado. Para los pacientes ingresados de medicina general al hospital con enfermedad mayor y en quienes la movilidad es probable que se reduzca durante 72 h o más, un curso de 45 días de betrixabán oral (80 mg una vez al día) es superior a un tratamiento de 10 días de enoxaparina en dosis bajas. En pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera o de rodilla, el rivaroxabán oral (10 mg una vez al día), el apixabán (2,5 mg dos veces al día), la warfarina (dosis ajustada para alcanzar un INR de 2-3), la HBPM subcutánea o el fondaparinux subcutáneo (2,5 mg/día) deben administrarse durante al menos 14 días tras el postoperatorio. En pacientes con inmovilidad continuada, debe considerarse profilaxis hasta que se recupere la movilidad por completo.

EMBOLIA PULMONAR NO TROMBÓTICA

DEFINICIÓN

Material no trombotico que puede embolizar los pulmones, que incluye grasa, aire, líquido amniótico, células tumorales, talco en adictos a drogas intravenosas y dispositivos médicos.

Síndrome de embolia grasa

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de embolia grasa habitualmente ocurre en el contexto de traumatismo, particularmente después de una fractura de huesos largos o de la pelvis. El riesgo se incrementa con el número de huesos fracturados, y el síndrome ocurre con mayor frecuencia en fracturas cerradas que en abiertas. La embolia grasa también puede complicar cirugías ortopédicas o traumatismos en tejidos ricos en grasa, como puede ocurrir con la liposucción.

BIOPATOLOGÍA

Caracterizado por una combinación de manifestaciones respiratorias, neurológicas, hematológicas y cutáneas, el síndrome de embolia grasa refleja una combinación de obstrucción vascular por glóbulos de grasa (e-fig. 74-2), así como efectos deletéreos de ácidos grasos liberados por estos glóbulos de grasa por acción de la lipoproteína lipasa. Estos ácidos grasos libres incrementan la permeabilidad vascular, inducen síndrome de fuga capilar y pueden provocar agregación plaquetaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas se desarrollan típicamente 24-72 h después del traumatismo o cirugía. Los pacientes se quejan de un dolor torácico vago y falta de aire.²⁴ Son comunes taquipnea y fiebre asociadas a taquicardia desproporcionada. El síndrome puede progresar rápidamente a hipoxemia grave, que requiere ventilación mecánica. Las manifestaciones neurológicas, que a menudo aparecen después del distrés respiratorio, incluyen somnolencia, confusión, disminución del nivel de conciencia y convulsiones. Los pacientes pueden presentar petequias, particularmente en la conjuntiva, la mucosa oral y la mitad superior del cuerpo.

DIAGNÓSTICO

El síndrome de embolia grasa debe sospecharse cuando ocurre distrés respiratorio 1 día o más después de un traumatismo mayor o una cirugía ortopédica, particularmente cuando se asocia con trastornos neurológicos y petequias. La radiografía de tórax puede revelar infiltrados alveolares difusos. Aunque se pueden hallar pequeñas gotas de grasa en el fluido de lavado broncoalveolar, este hallazgo carece de especificidad para el síndrome de embolia grasa.

PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La estabilización precoz de fracturas de huesos largos reduce el riesgo de embolia grasa. Se debe proveer tratamiento de soporte, incluyendo oxígeno y ventilación mecánica. La utilidad de los corticoides sigue siendo controvertida.

Aunque se hayan reportado elevadas tasas de mortalidad hasta del 10%, el pronóstico generalmente es bueno.

Embolia aérea venosa

EPIDEMIOLOGÍA

La embolia aérea venosa, que implica atrapamiento de aire ambiental o gas exógenos en el sistema venoso, requiere comunicación directa entre el aire y una vena, así como un gradiente de presión que favorezca la entrada de aire a la vena. El aire puede ingresar a través de catéteres venosos centrales permanentes como consecuencia de procedimientos invasivos quirúrgicos o médicos o posterior a un barotraumatismo.

BIOPATOLOGÍA

Grandes émbolos de aire venosos obstruyen el tracto de salida pulmonar del ventrículo derecho, mientras que trombos mixtos de burbujas de aire y fibrina pueden obstruir las arteriolas pulmonares. En cualquiera de los casos, pueden causar insuficiencia ventricular derecha. Con un foramen oval permeable (cap. 61), los émbolos aéreos venosos pueden ingresar a la circulación coronaria, cerebral o sistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos dependen del volumen de aire y la rapidez de su entrada a la circulación. Bolos grandes y rápidos de aire se toleran peor que la entrada lenta de menores cantidades. Pequeños émbolos de aire pueden ser asintomáticos. Con émbolos más grandes, los pacientes a menudo se quejan de disnea y molestia torácica retroesternal, y pueden sentirse mareados.²⁵ Entre los hallazgos físicos se incluye taquipnea, taquicardia y evidencia de distrés respiratorio. Los pacientes pueden presentar signos de insuficiencia cardíaca derecha. Puede auscultarse un soplo continuo, en rueda de molino, el cual refleja la presencia de aire en el ventrículo derecho.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes pueden presentarse con evidencia en ECG de disfunción ventricular derecha asociado a niveles elevados de troponina, indicativos de lesión miocárdica. Un ecocardiograma o una TC de tórax pueden revelar la presencia de aire en el ventrículo derecho. Los pacientes pueden presentar hipoxemia e hipercapnia, y el recuento de plaquetas puede estar bajo.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Todos los catéteres deberían removerse utilizando técnicas que minimicen la embolia aérea, debe removerse el aire de las jeringas antes de realizar inyecciones y se debe tener cuidado durante las cirugías para asegurarse de que no se formen burbujas de aire en los vasos sanguíneos. Para evitar embolias aéreas asociadas con barotraumatismo, los buzos requieren un entrenamiento sobre cómo realizar de manera segura las maniobras de inmersión y emersión (cap. 88).

La fuente de cualquier embolia aérea debe identificarse con el fin de prevenir una embolia mayor. La posición en decúbito lateral izquierdo puede beneficiar a los pacientes con grandes burbujas atrapadas en el tracto de salida del ventrículo derecho; dicha posición sitúa el tracto de salida por debajo de la cavidad ventricular derecha, permitiendo así que la burbuja de aire migre a una posición no obstructiva. La aspiración del ventrículo derecho a través de un catéter venoso central también puede ser beneficiosa. Los pacientes deberían recibir suplemento de oxígeno a alto flujo, y la oxigenación hiperbárica debería considerarse para pacientes con disfunción cardíaca o neurológica.

PRONÓSTICO

El resultado depende de la extensión de la embolia aérea. Con buenos cuidados de soporte, la tasa de mortalidad puede ser menor del 10%, incluso en pacientes con un émbolo aéreo mayor. Sin embargo, las alteraciones neurológicas a menudo persisten.

Embolia de líquido amniótico**EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA**

La embolia de líquido amniótico es una complicación rara, pero catastrófica, del embarazo, y tiene lugar en 1 de cada 8.000 a 1 de cada 80.000 embarazos.²⁶ El síndrome se desarrolla cuando el líquido amniótico y células fetales ingresan en el torrente sanguíneo materno a través de pequeños desgarros en las venas uterinas durante el trabajo de parto. Los émbolos en el corazón y los pulmones (e-fig. 74-3) causan disfunción cardíaca y distrés respiratorio. Además, el líquido amniótico y otros residuos activan el sistema de coagulación, y la trombina resultante provoca la formación de fibrina y la activación plaquetaria para inducir coagulación intravascular diseminada (cap. 166).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El síndrome a menudo se inicia con aparición abrupta de disnea, cianosis e hipertensión, y puede progresar rápidamente a colapso cardiovascular y muerte. Las pacientes que sobreviven a esta etapa a menudo desarrollan manifestaciones de coagulación intravascular diseminada (cap. 166) caracterizada por sangrado difuso, petequias y equimosis.

El diagnóstico debe sospecharse en mujeres con embarazos avanzados, a menudo en trabajo de parto, que presentan aparición súbita de distrés respiratorio seguido de cianosis, hipotensión y shock. Estos hallazgos a menudo se asocian con confusión o reducción del nivel de conciencia, convulsiones y evidencia de coagulopatía por consumo.

TRATAMIENTO

Medidas de soporte incluyen oxígeno, ventilación mecánica y soporte hemodinámico. Pueden administrarse plasma fresco congelado, crioprecipitado y transfusión de plaquetas para reemplazar los factores de coagulación y las plaquetas consumidas. La heparina, a menudo en dosis bajas terapéuticas, puede ser útil en algunos casos. Si la embolia de líquido amniótico ocurre antes o durante el parto, el feto habitualmente tiene pobres resultados. Apenas se consiga estabilizar a la madre, por lo tanto, se debe realizar todo el esfuerzo para el parto del feto.

PRONÓSTICO

Aunque rara, la embolia de líquido amniótico continúa siendo la principal causa de muerte materna durante el trabajo de parto y las primeras horas tras el parto. A pesar de los avances en el abordaje de los cuidados críticos, las tasas de mortalidad materna y fetal continúan siendo alrededor del 60 y el 20%, respectivamente, hasta con la mitad

de los supervivientes, tanto madres como bebés, sufriendo alteraciones neurológicas permanentes inducidas por hipoxia.

Otro material embólico

Muchas sustancias, como el talco, el almidón y la celulosa, se utilizan como relleno en la elaboración de drogas ilícitas.²⁷ Algunas de estas drogas son molidas por los usuarios de droga (cap. 31), mezcladas con líquidos y después inyectadas por vía intravenosa. Las partículas de relleno pueden quedar atrapadas en la vasculatura pulmonar, donde pueden inducir formación de granuloma.

Los émbolos tumorales²⁸ en el pulmón pueden imitar una neumonía, tuberculosis o enfermedad pulmonar intersticial en la radiografía de tórax. Los cánceres de próstata y mama son las fuentes más comunes de dichos émbolos, seguidos por el cáncer hepatocelular y los cánceres de estómago y páncreas. Aunque se hallan hasta en el 26% de las autopsias de pacientes con cáncer avanzado, los émbolos tumorales no se identifican frecuentemente antes de la muerte.

Varios tipos de dispositivos intravasculares pueden embolizar los pulmones, incluidos filtros de vena cava, puntas rotas de catéteres, guías, fragmentos de *stent* y *coils* utilizados para embolizaciones. Muchos de estos dispositivos se alojan en la aurícula derecha, el ventrículo derecho o las arterias pulmonares. La retirada intravascular puede recuperar la mayoría de estos dispositivos; puede requerirse cirugía a cielo abierto para el remanente.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Zondag W, Kooiman J, Kloek FA, et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:134-144.
- A2. Meyer G, Vicaud E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-1411.
- A3. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017;21:1-386.
- A4. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808.
- A5. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013;11:1-10.
- A6. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129:764-772.
- A7. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-1415.
- A8. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377:2240-2252.
- A9. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015;373:697-704.
- A10. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. Limited screening with versus without ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:193-199.
- A11. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.
- A12. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376:1211-1222.
- A13. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1627-1635.
- A14. Carrier M, Cameron C, Delluc A, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;134:1214-1219.
- A15. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615-624.
- A16. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36:2017-2023.
- A17. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:880-888.
- A18. Gohel MS, Heatley F, Liu X, et al. A randomized trial of early endovenous ablation in venous ulceration. *N Engl J Med*. 2018;378:2105-2114.
- A19. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-329.
- A20. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e105-e113.
- A21. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2016;375:534-544.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

75

HIPERTENSIÓN PULMONAR

VALLERIE MCLAUGHLIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La vasculatura pulmonar normal es un sistema de baja presión, cuya resistencia al flujo es al menos una décima parte de la que se observa en la vasculatura sistémica. La hipertensión pulmonar hace referencia a la situación hemodinámica en la que la presión en la arteria pulmonar media se eleva por encima de 25 mmHg. Un tipo específico de hipertensión pulmonar, la hipertensión arterial pulmonar, también precisa que la presión de llenado del corazón izquierdo (presión de enclavamiento capilar pulmonar, presión telediastólica del ventrículo izquierdo o presión en la aurícula izquierda) sea de 15 mmHg o menos y que la resistencia vascular pulmonar calculada sea superior a 3 unidades Wood (unidad Wood = [presión en la arteria pulmonar menos presión de enclavamiento capilar pulmonar media] dividida por gasto cardíaco). El síndrome de hipertensión arterial pulmonar (tabla 75-1) se produce cuando se limita el flujo sanguíneo por la circulación pulmonar, lo que ocasiona aumentos patológicos de la resistencia vascular pulmonar y, en última instancia, insuficiencia ventricular derecha. La hipertensión pulmonar también puede ser consecuencia de muchas otras enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardíaca izquierda (cap. 52), diversas enfermedades del parénquima pulmonar y enfermedad tromboembólica (cap. 74).

EPIDEMIOLOGÍA

La presión arterial pulmonar normal es de 20/10 (media de 15) mmHg en reposo al nivel del mar, y sube a 30/13 (media de 20) mmHg con el ejercicio leve. Las presiones aumentan con la altitud, y a unos 4.600 metros las presiones normales en la arteria pulmonar son de aproximadamente 38/14 (media de 20) mmHg. La presión arterial pulmonar sistólica crece gradualmente con la edad, y por cada 10 mmHg de aumento, el riesgo de muerte se multiplica por 2,7.

La hipertensión arterial pulmonar idiopática, anteriormente denominada hipertensión pulmonar primaria, es el prototipo de la hipertensión arterial pulmonar de grupo 1.¹ Esta enfermedad afecta más a las mujeres que a los hombres, en proporción de 2:1. Puede aparecer a cualquier edad, pero la media de inicio es de la cuarta a la sexta décadas de la vida. La prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar está entre 15 y 50 casos por millón de personas. La hipertensión arterial pulmonar hereditaria se da en un contexto familiar, y se debe casi siempre (70%) a una mutación del receptor de la proteína morfógena ósea de tipo 2. (Véase «Biopatología».)

La hipertensión arterial pulmonar inducida por fármacos y toxinas se ha asociado casi con total claridad a los anorexígenos, como el aminorex, la fenfluramina y la dexfenfluramina. Aunque estos fármacos ya no se utilizan, hay estudios observacionales que indican que relacionan las anfetaminas, las metanfetaminas y el L-triptófano con la aparición de hipertensión arterial pulmonar.

Uno de los tipos más frecuentes de hipertensión arterial pulmonar de grupo 1 se da en el contexto de las conectivopatías. Por ejemplo, la prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerodermia (cap. 251)² es del 7-12%. Es menos frecuente en el lupus eritematoso sistémico (cap. 250), la artritis reumatoide (cap. 248) y otras vasculitis sistémicas (cap. 254). La hipertensión arterial pulmonar es una complicación infrecuente pero bien definida de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 366) y su prevalencia, del 0,5% en esos pacientes, no ha variado con la generalización del tratamiento antirretroviral altamente activo. En estudios hemodinámicos prospectivos se ha demostrado que el 2-6% de los pacientes con hipertensión portal (cap. 144) presentan hipertensión arterial pulmonar, aunque el motivo de esta asociación no está claro.

Un porcentaje significativo de los pacientes con cortocircuitos entre la circulación sistémica y la pulmonar no tratados, habitualmente debidos a cardiopatías congénitas (cap. 61), presentan hipertensión arterial pulmonar. La exposición persistente de la vasculatura pulmonar a la elevación del flujo y la presión de la sangre ocasiona una elevación de la resistencia vascular pulmonar. En algunos casos, el síndrome de Eisenmenger (cap. 61), en el que se invierte el flujo a través de la comunicación, produce un cortocircuito de derecha a izquierda. La enfermedad venosa oclusiva pulmonar (cap. 74)³ y la hemangiomatosis capilar pulmonar son trastornos infrecuentes que afectan directamente a la vasculatura pulmonar. La presentación de cada una de ellas es similar a la hipertensión arterial pulmonar, pero el pronóstico es especialmente malo.

Probablemente, la hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda representa la causa más frecuente de hipertensión pulmonar que se observa en la práctica (pacientes del grupo 2).⁴ Los trastornos ventriculares (cap. 52) o valvulares (cap. 66) del lado izquierdo pueden aumentar la presión en la aurícula izquierda, que se transmite

TABLA 75-1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA ACTUALIZADA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

GRUPO 1

Hipertensión arterial pulmonar
 Hipertensión arterial pulmonar idiopática
 Hipertensión arterial pulmonar hereditaria
 BMPR2
 ALK1, endoglin, SMAD9, CAV1, KCNK3
 Desconocida
 Hipertensión pulmonar inducida por fármacos y toxinas
 Asociada a
 Conectivopatías
 Infección por el VIH
 Hipertensión portal
 Cardiopatías congénitas
 Esquistosomiasis
 Enfermedad venosa oclusiva pulmonar o hemangiomatosis de los capilares pulmonares
 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

GRUPO 2

Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda
 Disfunción sistólica
 Disfunción diastólica
 Valvulopatía
 Obstrucción del flujo de entrada o salida del corazón izquierdo congénita o adquirida

GRUPO 3

Hipertensión pulmonar debida a neumopatías o hipoxia
 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 Neumopatía intersticial
 Otras neumopatías con patrones mixtos de restricción y obstrucción
 Respiración que se altera con el sueño
 Trastornos por hipoventilación alveolar
 Exposición crónica a grandes altitudes
 Anomalías del desarrollo
 Hernia diafragmática congénita
 Displasia broncopulmonar

GRUPO 4

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

GRUPO 5

Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no aclarados
 Trastornos hematológicos: anemias hemolíticas crónicas, neoplasias mieloproliferativas, esplenectomía
 Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar con células de Langerhans: linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
 Trastornos metabólicos: enfermedad por acumulación de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
 Otros: hipertensión arterial pulmonar segmentaria, obstrucción tumoral, fibrosis mediastínica, insuficiencia renal crónica

ALK1, cinasa parecida al receptor de la activina 1; BMPR2, receptor de la proteína morfógena ósea de tipo 2; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Tomado de Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34-D41.

a la vasculatura pulmonar. El gradiente de presión a través de los pulmones (es decir, la diferencia entre la presión diastólica arterial pulmonar y la presión de enclavamiento capilar pulmonar) y la resistencia vascular pulmonar a menudo son normales. En estos casos, el tratamiento óptimo de la cardiopatía izquierda induce la reducción de las presiones de llenado del corazón izquierdo y, en consecuencia, una reducción de las presiones en la arteria pulmonar. Sin embargo, algunos pacientes tienen un gradiente transpulmonar elevado (> 12 mmHg), con una resistencia vascular pulmonar mayor de 3 unidades Wood en el contexto de cardiopatía izquierda; estos pacientes pueden presentar remodelado vascular pulmonar debido al aumento persistente de las presiones de llenado del lado izquierdo.

Los pacientes del grupo 3 presentan hipertensión pulmonar debido a enfermedades pulmonares o a hipoxia. Los trastornos que causan hipoxemia (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica [cap. 82], neumopatía intersticial [cap. 86], respiración alterada por el sueño [cap. 377]) pueden provocar hipertensión pulmonar, aunque la elevación de la presión tiende a ser modesta, con una presión media en la arteria pulmonar de 25 a 35 mmHg. Las observaciones basadas en la ecocardiografía han indicado que hasta el 80% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis pulmonar idiopática presentan elevación de las presiones de la arteria pulmonar. El 40-50% de los pacientes con neumopatía parenquimatosa más avanzada que se hacen una evaluación

para decidir sobre una intervención de reducción del volumen pulmonar o de trasplante de pulmón, presentan hipertensión pulmonar en el momento del cateterismo cardíaco derecho. La mayor parte de las veces las elevaciones de las presiones en la arteria pulmonar son modestas, pero un pequeño porcentaje de los pacientes muestran elevaciones más sustanciales.

Los pacientes del grupo 4 presentan hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (cap. 74), que se debe diferenciar de los otros grupos porque el tratamiento es muy diferente. Aproximadamente el 4% de los pacientes que han padecido una embolia pulmonar aguda evolucionan a hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Aproximadamente la mitad de los que terminan por recibir el diagnóstico de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no presentan antecedentes conocidos de embolia pulmonar aguda.

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de la hipertensión arterial pulmonar es compleja y no se conoce del todo (e-fig. 75-1). Su fenotipo se caracteriza por la disfunción endotelial, la reducción del cociente entre apoptosis y proliferación en los miocitos lisos de la arteria pulmonar, y el engrosamiento de una adventicia desordenada, por un exceso de activación de las metaloproteasas de la adventicia. Muchas veces, la enfermedad vascular pulmonar se origina por la interacción entre un estado de predisposición y uno o varios estímulos incitantes, un concepto que se denomina «hipótesis de varios estímulos».

En la hipertensión arterial pulmonar de grupo 1, los pacientes presentan una panvasculopatía, que afecta predominantemente a las arteriolas pulmonares pequeñas. Se caracteriza por diversas anomalías arteriales, a saber, hiperplasia de la íntima, hipertrofia de la media, proliferación de la adventicia, trombosis *in situ*, diversos grados de inflamación y lesiones plexiformes. Un paciente determinado puede manifestar todas estas lesiones o solo algunas de ellas, y la distribución de las lesiones puede ser difusa o focal.

El defecto genético mejor caracterizado en la hipertensión arterial pulmonar hereditaria es el del receptor de la proteína morfógena ósea de tipo 2, que forma parte de la familia de transducción de señales del factor de transformación del crecimiento β (TGF- β). También se han identificado mutaciones en la cinasa parecida al receptor de la activina de tipo 1, o endoglin, habitualmente en familias con telangiectasia hemorrágica hereditaria coexistente. Con menor frecuencia, las mutaciones en esa cinasa se detectan en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, también predominantemente con esa modalidad de telangiectasia concomitante (cap. 164). Las mutaciones en otros genes (BMPRI1B, caveolina 1 y SMAD9), todos ellos implicados en la vía de transducción de señales del TGF- β , son considerablemente menos comunes. Una nueva canalopatía de KCNK3, identificada en casos familiares e idiopáticos de hipertensión pulmonar, es la primera indicación de que la enfermedad puede implicar factores en apariencia independientes de la transducción de señales del TGF- β .

El desequilibrio en la producción o el metabolismo de mediadores vasoactivos en la vasculatura pulmonar se traduce en una reducción de la prostaciclina y el óxido nítrico, que tienen propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas, y un aumento del tromboxano y de la endotelina, que son vasoconstrictores además de mitógenos. La reducción de la óxido nítrico sintasa en la hipertensión arterial pulmonar disminuye la concentración del óxido nítrico y, posteriormente, la producción de monofosfato de guanosina cíclico. La endotelina 1 es un potente vasoconstrictor y mitógeno de los miocitos lisos que puede contribuir al desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar. La prostaciclina sintasa disminuye en la hipertensión pulmonar, de forma que la producción de la prostaciclina, que es un vasodilatador con potentes efectos antiproliferativos, no es adecuada. Otras aberraciones afectan a los canales del potasio que dependen del voltaje y a las vías de la serotonina. También se han descrito trastornos de las vías de la inflamación y de la coagulación.

También se observan cambios crónicos en la vasculatura pulmonar, a consecuencia de otros tipos de hipertensión pulmonar. La elevación crónica de las presiones de llenado del corazón izquierdo produce una transmisión retrógrada de la presión al sistema venoso pulmonar, y desencadena la vasoconstricción del lecho arterial pulmonar. Desde el punto de vista histológico, las venas se engrosan de manera anómala, y se forma una neointima. Como datos secundarios también se observan hipertrofia de la media y engrosamiento de la neointima en el lado arterial de la circulación pulmonar. Estos cambios pueden revertirse con tratamientos que ocasionan una reducción crónica de las presiones de llenado del corazón izquierdo.

En la enfermedad del parénquima pulmonar, los cambios en los vasos arteriales pulmonares distales están relacionados con la hipoxia. Esta induce la muscularización de los vasos distales y la hipertrofia de la media de los vasos más proximales. No se observa formación de neointima ni desarrollo de lesiones plexiformes.

Muchas veces, la anatomía patológica de la hipertensión pulmonar tromboembólica es distinta de la correspondiente a la hipertensión arterial pulmonar idiopática. A menudo, las lesiones son más variables, de forma que algunas vías arteriales quedan relativamente intactas y otras muestran trombosis vasculares recanalizadas. No obstante, la afectación de los microvasos distales, en particular cuando se han producido trom-

bosis en arterias subsegmentarias, puede parecerse a la hipertensión arterial pulmonar idiopática, con la formación de lesiones plexiformes.

Fisiopatología

Para hacer frente a los aumentos del flujo sanguíneo pulmonar, el lecho vascular pulmonar normal tiene una notable capacidad de dilatación y de reclutamiento de vasos que no se utilizan habitualmente. En la hipertensión pulmonar, la presión en la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar aumentan en reposo, y más aun con el esfuerzo. En respuesta a este aumento de la poscarga, la pared del ventrículo derecho, que normalmente es muy delgada, se hipertrofia y este termina por dilatarse. Al principio del proceso, el ventrículo derecho puede ser capaz de mantener el gasto cardíaco normal en reposo, aunque quizá no pueda aumentar el gasto cardíaco con el ejercicio, por lo que aparece disnea de esfuerzo. A medida que evoluciona la enfermedad, la disfunción del ventrículo derecho puede progresar hasta el punto de alterar el gasto cardíaco en reposo. La función del ventrículo derecho es un determinante fundamental de la capacidad funcional y del pronóstico en la hipertensión arterial pulmonar. Aunque el ventrículo izquierdo no se ve afectado por la propia enfermedad vascular pulmonar, la dilatación progresiva del ventrículo derecho puede alterar el llenado del izquierdo y originar un leve aumento de la presión de llenado de este. El mecanismo fisiopatológico de la hipertensión pulmonar relacionada con el corazón izquierdo y con la neumopatía se ve complicado por estos trastornos subyacentes.

Los dos mecanismos de muerte más frecuentes son la insuficiencia progresiva del ventrículo derecho y la muerte súbita. La insuficiencia ventricular derecha, puesta de manifiesto por la elevación de la presión venosa yugular, el edema de las extremidades inferiores y en ocasiones por la ascitis, también puede acompañarse de una reducción del flujo anterógrado, por lo que el llenado del ventrículo izquierdo no es adecuado. De ello pueden derivarse hipotensión, hipoperfusión e insuficiencia renal. Otras posibles causas de muerte son la neumonía, la sepsis y la embolia pulmonar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

La disnea, que es el síntoma más frecuente de hipertensión pulmonar, suele ser de comienzo insidioso y gradualmente progresiva. La disnea se clasifica con el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que es similar al de la New York Heart Association para la angina y la insuficiencia cardíaca (v. tabla 45-5), y puede evolucionar a disnea en reposo.

Otros síntomas habituales de la hipertensión son cansancio, mareo leve, dolor torácico (cap. 45) y palpitaciones (caps. 45 y 56). El síncope (cap. 56), que siempre supone mal pronóstico, suele ser de esfuerzo; se debe a la incapacidad del ventrículo derecho de aumentar el gasto cardíaco para atender la actividad física. Los síntomas de la insuficiencia cardíaca derecha, como el edema y la ascitis, implican avance de la enfermedad.

Los síntomas inespecíficos de hipertensión pulmonar a menudo explican su tardío reconocimiento. En varias revisiones, el retraso entre la aparición de síntomas y el diagnóstico llega a los 2 años.

Los pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 2 también pueden presentar disnea paroxística nocturna y ortopnea. Los pacientes con enfermedad del grupo 3 pueden tener tos, expectoración o sibilancias. Los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (grupo 4) pueden tener edema y hemoptisis.

Exploración física

La distensión de las venas yugulares (v. fig. 45-2) puede deberse a insuficiencia ventricular derecha, y las ondas v prominentes (v. fig. 45-3) pueden deberse a una insuficiencia tricuspídea. La intensidad del latido carotídeo puede darnos algún dato del gasto cardíaco. En la hipertensión pulmonar, el dato típico de la exploración física es un componente pulmonar alto del segundo ruido cardíaco, que es reflejo de las elevadas presiones pulmonares que aumentan la fuerza de cierre de la válvula pulmonar. La palpación esternal suele poner de manifiesto un impulso paraesternal a medida que el ventrículo derecho hipertrófico y con sobrecarga de volumen oblitera el espacio aéreo retroesternal. Un cuarto ruido ventricular derecho es reflejo del llenado diastólico del ventrículo derecho hipertrofiado y no distensible, parecido al cuarto ruido cardíaco izquierdo que se puede oír en pacientes con hipertensión sistémica e hipertrofia ventricular izquierda. En pacientes con hipertensión pulmonar moderada a severa es frecuente oír un soplo de regurgitación tricuspídea, que es holosistólico, se localiza en el borde esternal inferior izquierdo y aumenta con la inspiración. Otros hallazgos de la auscultación pueden consistir en un clic sistólico inicial y un soplo de insuficiencia pulmonar. A menudo, un tercer ruido de ventrículo derecho implica que la enfermedad está avanzada y que existe insuficiencia cardíaca derecha. Otros signos compatibles con insuficiencia ventricular derecha son hepatomegalia, edema periférico (v. fig. 45-6), ascitis, hipotensión, disminución de la presión del pulso y extremidades frías.

Otros hallazgos físicos pueden aportar información sobre la etiología de la hipertensión pulmonar. Por ejemplo, la cianosis central y las acropaquias pueden indicar la existencia de un cortocircuito intracardíaco y de fisiología de Eisenmenger. La esclerodactilia, la isquemia digital (v. fig. 251-4), las telangiectasias (v. fig. 164-2), la artritis,

el fenómeno de Raynaud (v. fig. 72-7) y las erupciones cutáneas pueden alentar la sospecha de que exista una conectivopatía subyacente. La esplenomegalia, las arañas vasculares, el eritema plantar (v. fig. 137-2), la ictericia (v. fig. 137-1) y las cabezas de medusa pueden apuntar a la hipertensión portal como causa. Los signos de insuficiencia cardíaca izquierda, como congestión pulmonar, tercer sonido cardíaco en el corazón izquierdo o datos de valvulopatía mitral o aórtica en la auscultación, pueden señalar la presencia de hipertensión pulmonar como resultados de la cardiopatía izquierda. Los estertores finos, el uso de músculos accesorios, las sibilancias, la espiración prolongada y la tos productiva pueden denotar una hipertensión pulmonar de grupo 3 como resultado de una neumopatía hipóxica. Los ruidos en los vasos pulmonares indican hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial se hace con un electrocardiograma (ECG) y una radiografía de tórax.³ En el ECG podemos observar desviación del eje a la derecha, dilatación del ventrículo derecho, dilatación de la aurícula derecha y cambios del segmento ST y la onda T

en precordiales derechas, reflejo de la sobrecarga del ventrículo derecho (fig. 75-1). En la radiografía de tórax puede observarse una dilatación proximal de las arterias pulmonares (v. fig. 50-4) con una desaparición o poda periférica de la vasculatura pulmonar (fig. 75-2A). La radiografía lateral puede poner de manifiesto la disminución del espacio aéreo retroesternal como resultado de la dilatación del ventrículo derecho (fig. 75-2B).

Si, según la historia clínica, la exploración física, el ECG y la radiografía de tórax, existe la sospecha razonable de que se trata de hipertensión pulmonar, deberán llevarse a cabo una serie de pruebas diagnósticas (fig. 75-3) que suelen empezar con un ecocardiograma; el resto de pruebas dependen del subtipo de paciente. El ecocardiograma aporta datos no solo de la presencia de hipertensión pulmonar, sino también de la presencia de trastornos habituales del corazón izquierdo que pueden ocasionar hipertensión pulmonar. Los hallazgos de la ecocardiografía bidimensional que deben hacer pensar en una elevación de las presiones en la arteria pulmonar son la dilatación de la aurícula derecha, la dilatación del ventrículo derecho, el aplanamiento del tabique interventricular y un ventrículo izquierdo relativamente vacío (fig. 75-4). Se puede calcular la presión sistólica del ventrículo izquierdo a partir de la velocidad del chorro de la insuficiencia tricúspida,

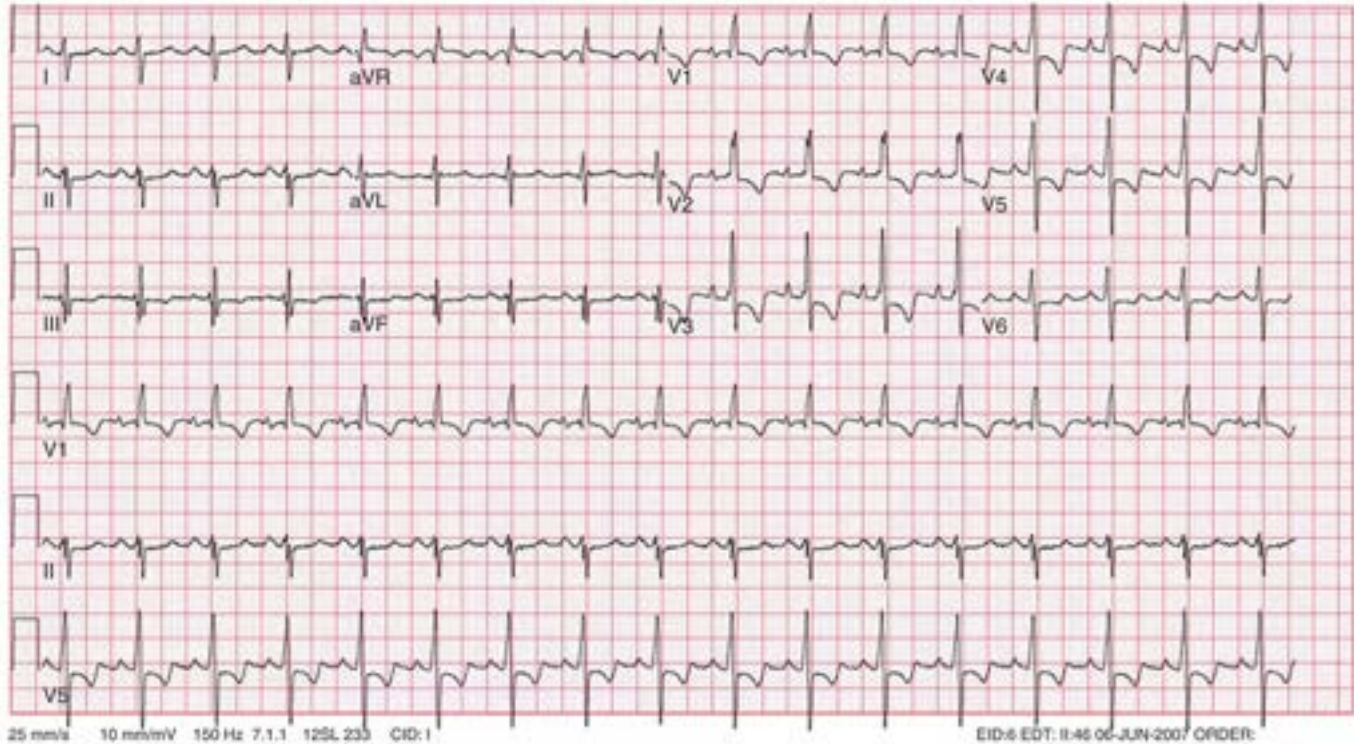


FIGURA 75-1. Electrocardiograma en el que se aprecian ritmo sinusal, desviación del eje a la derecha e hipertrofia ventricular derecha con un patrón de sobrecarga.

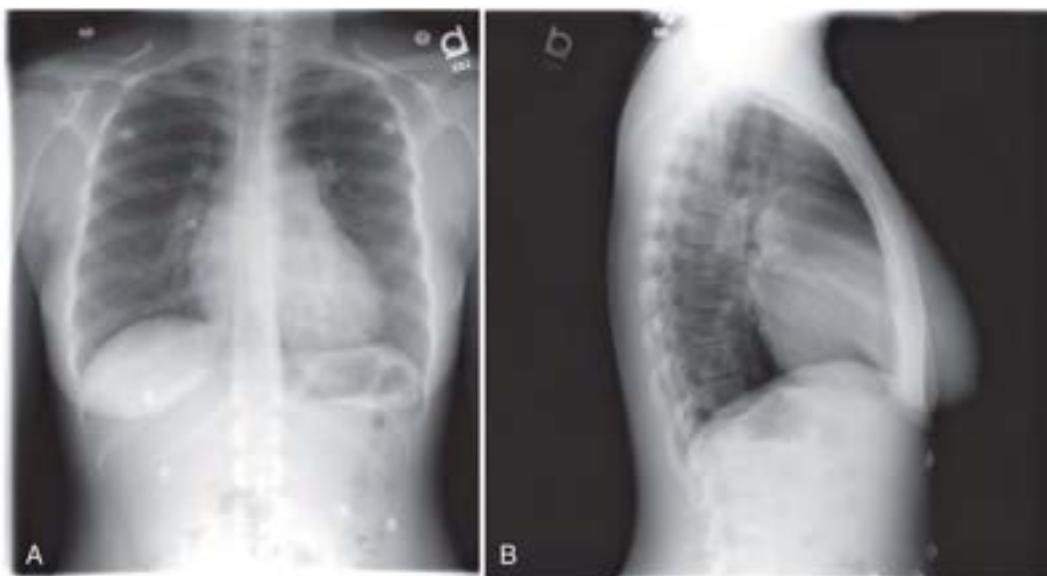
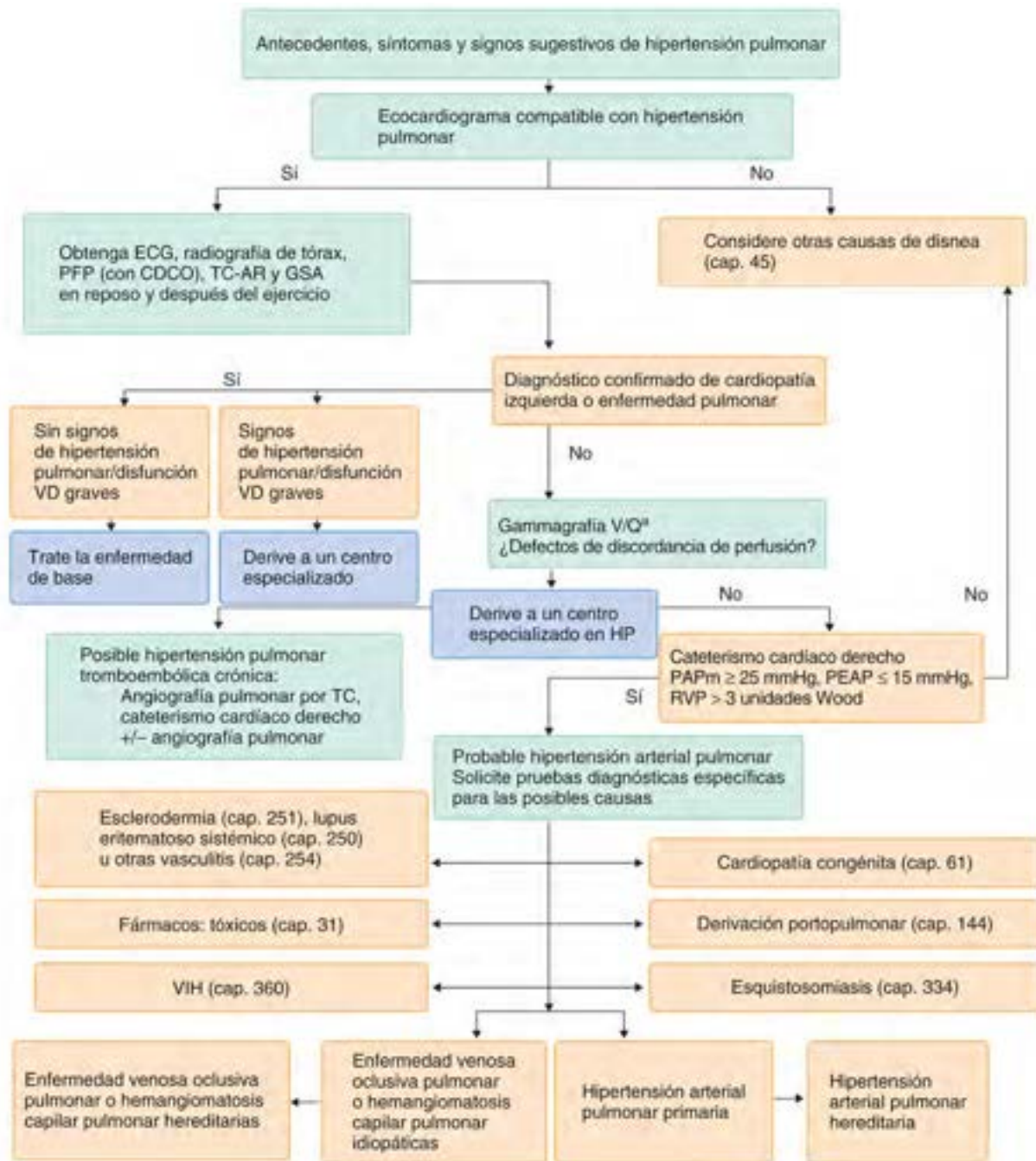


FIGURA 75-2. Radiografías de tórax posteroanterior (A) y lateral (B) en las que se observa dilatación de las arterias pulmonares proximales y del ventrículo derecho.



^aEl diagnóstico de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica puede pasar inadvertido en la angiografía pulmonar por TC sola. AP, angiografía pulmonar; CC, cardiopatías congénitas; CCD, cateterismo cardíaco derecho; CDCO, capacidad de difusión del monóxido de carbono; ECG, electrocardiograma; ETC, enfermedad del tejido conectivo; HAP, hipertensión arterial pulmonar; HP, hipertensión pulmonar; PAPm, presión arterial pulmonar media; PEAP, presión de enclavamiento de la arteria pulmonar; PFP, pruebas funcionales pulmonares; RVP, resistencia vascular pulmonar; TC, tomografía computarizada; TC-AR, TC de alta resolución; VD, ventricular derecha; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; V/Q, ventilación/perfusión.

FIGURA 75-3. Algoritmo diagnóstico. (Adaptado de Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology [ESC] and the European Respiratory Society [ERS]; endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology [AEPC], International Society for Heart and Lung Transplantation [ISHLT]. *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.)

utilizando la ecuación de Bernoulli modificada (cap. 49) (fig. 75-5), aunque no siempre es posible obtener una estimación fiable de la presión sistólica ventricular derecha, y esta medición es proclive al error, sobre todo en pacientes con neumopatías parenquimatosas.

El ecocardiograma también es útil para determinar causas izquierdas de la hipertensión pulmonar, como disfunción sistólica, disfunción diastólica y valvulopatías. En ocasiones, esta evaluación pone de manifiesto una cardiopatía congénita desconocida hasta ese momento. En aproximadamente el 25% de los pacientes puede que un foramen oval permeable hasta entonces mínimo permita que la sangre de la aurícula derecha pase a la izquierda, debido a la elevada resistencia vascular pulmonar, lo que empeora la oxigenación sistémica.

En un paciente con disnea inexplicada y datos de hipertensión pulmonar en el ecocardiograma, es preciso descartar una hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.⁶ La prueba de elección para evaluarla es la gammagrafía de ventilación y perfusión (V/Q) (v. fig. 74-6), en la que se suelen apreciar múltiples defectos de perfusión que no se corresponden con la ventilación. Aunque la tomografía computarizada (TC) helicoidal es excelente para evaluar una embolia pulmonar aguda, en ocasiones no permite detectar la enfermedad tromboembólica crónica accesible por vía quirúrgica. Si alguna de estas pruebas detecta una anomalía, puede ser necesario practicar una angiografía pulmonar para determinar si el diagnóstico es de enfermedad tromboembólica crónica y, en tal caso, si se puede operar.



FIGURA 75-4. Imágenes de ecocardiograma. A. Proyección de cuatro cámaras. Dilatación de la aurícula derecha (AD) y dilatación del ventrículo derecho (VD). La aurícula izquierda (AI) y el ventrículo izquierdo (VI) son pequeños y se observan relativamente vacíos. B. Vista de eje menor. Se observa dilatación del VD. La presión y la sobrecarga de volumen del VD provocan el aplastamiento del tabique interventricular (TIV).

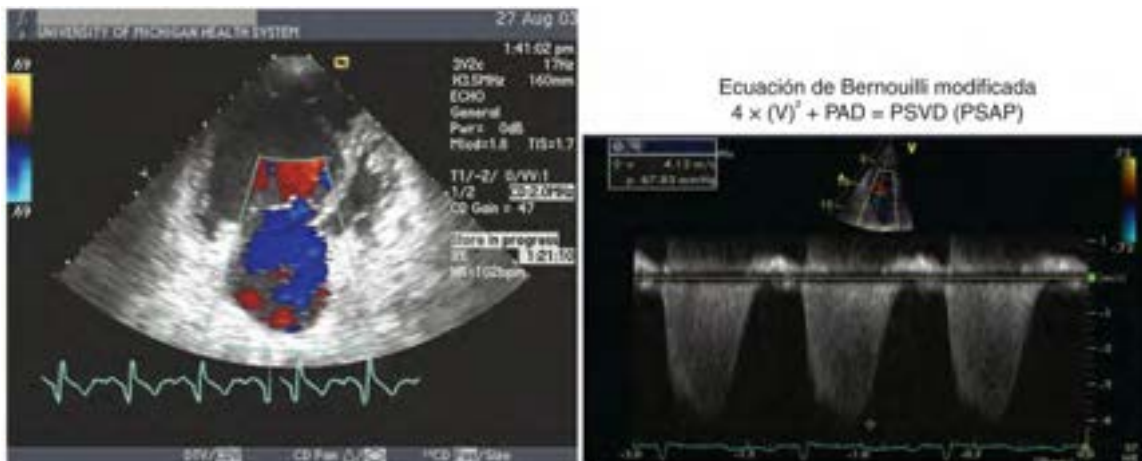


FIGURA 75-5. Cálculo de la presión en la arteria pulmonar a partir de la velocidad del chorro de insuficiencia tricúspide. PAD, presión en la aurícula derecha; PSAP, presión sistólica en la arteria pulmonar; PSVD, presión sistólica en el ventrículo derecho; V, velocidad del chorro de insuficiencia tricúspide (m/s).

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, las pruebas de función pulmonar pueden mostrar un trastorno restrictivo leve y una pequeña reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. Las pruebas de función pulmonar pueden poner de manifiesto una neumopatía obstructiva o restrictiva; puede ser necesario obtener una TC de tórax. A veces es necesaria una polisomnografía para evaluar la apnea del sueño obstructiva (cap. 377).

A la vista de las asociaciones conocidas, se recomienda hacer un análisis de anticuerpos antinucleares y la prueba del VIH, además de pruebas de función hepática para determinar si hay hepatopatía crónica. Es útil hacer un estudio de la capacidad funcional, casi siempre la prueba de marcha de 6 minutos, para evaluar la gravedad de la enfermedad, determinar la posible necesidad de oxígeno y establecer un valor basal con el que comparar ulteriores variaciones de la capacidad de ejercicio debidas a las intervenciones médicas. La alta prevalencia de hipertensión pulmonar en pacientes con esclerodermia sirve como estímulo para proceder al cribado ecocardiográfico de esta población de alto riesgo, para establecer un diagnóstico precoz.⁷

Si la evaluación no invasiva nos hace sospechar de la presencia de hipertensión arterial pulmonar, el diagnóstico debe confirmarse con un cateterismo cardíaco derecho para medir la presión en la aurícula y el ventrículo derechos, las presiones en la arteria pulmonar (sistólica, diastólica y media), la presión de enclavamiento arterial pulmonar (reflejo de la presión telediastólica ventricular izquierda o de la presión en la aurícula izquierda), el gasto y el índice cardíacos, la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistémica y la saturación de oxígeno en la vena cava superior, en la vena cava inferior, en la arteria pulmonar y en una arteria sistémica. A partir de estos datos se pueden calcular la resistencia vascular pulmonar y la vascular sistémica, se puede confirmar la función del ventrículo derecho y se puede confirmar o descartar la existencia de cortocircuitos intracardíacos o intrapulmonares.

La medición de la presión de enclavamiento, que es un estimador indirecto de la presión en la aurícula izquierda en ausencia de obstrucción de las venas pulmonares, es útil para descartar la hipertensión pulmonar causada por una cardiopatía izquierda

o, en casos excepcionales, una enfermedad oclusiva venosa pulmonar. Si no es posible obtener un registro óptimo de la presión de enclavamiento, o si hay alguna duda sobre la exactitud de dicho registro, se medirá la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. En el momento del primer cateterismo cardíaco derecho, se recomiendan pruebas agudas con vasodilatadores en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, y cabe considerarlas en pacientes con otros subtipos, no solo por sus implicaciones para el pronóstico, sino también para identificar a pacientes que podrían ser candidatos a tratamiento con antagonistas del calcio.

Los tres fármacos que más se utilizan en la vasodilatación aguda en el laboratorio de cateterismo cardíaco son el óxido nítrico inhalado, el epoprostenol intravenoso y la adenosina intravenosa. Se considera positiva la respuesta a un vasodilatador administrado de forma aguda si se da una reducción de la presión media en la arteria pulmonar de al menos 10 mmHg, hasta dejarla por debajo de 40 mmHg sin que disminuya el gasto cardíaco. Si un paciente cumple estos criterios, es razonable hacer un intento de tratamiento con antagonistas del calcio.

TRATAMIENTO

Tto

Medidas generales

El asesoramiento básico y la instrucción de los pacientes son componentes importantes de la asistencia en la hipertensión arterial pulmonar. Se aconseja que los pacientes practiquen ejercicio aeróbico de nivel bajo, como caminar, según su tolerancia, y que se inscriban en programas de rehabilitación pulmonar intensiva, que pueden mejorar la hemodinámica y la tolerancia al ejercicio. Deben evitar realizar esfuerzos físicos intensos o ejercicios isométricos, que pueden provocar un síncope de esfuerzo. La exposición a altitudes elevadas contribuye a la vasoconstricción pulmonar hipóxica, que quizá no se tolere bien. Se aconseja una dieta con poco sodio (< 2.400 mg al día), particularmente

importante para controlar el volumen en pacientes con insuficiencia ventricular derecha. Se aconseja recibir las vacunas habituales, como las de gripe y neumonía neumocócica (cap. 15). Dado que la hipoxia es un potente vasoconstrictor pulmonar, se recomienda administrar oxígeno suplementario para mantener la saturación por encima del 92% en reposo, con ejercicio y durante el sueño. En pacientes con cortocircuitos intracardíacos y fisiología de Eisenmenger (cap. 61) en ocasiones no se logra este objetivo.

Se aconseja a las mujeres con hipertensión arterial pulmonar que eviten quedarse embarazadas, porque las fluctuaciones hemodinámicas del embarazo, el parto, el alumbramiento y el posparto implican riesgo vital. Las directrices vigentes continúan recomendando evitar el embarazo, o interrumpirlo, en mujeres con hipertensión arterial pulmonar, aunque la derivación a un centro especializado puede considerarse previamente. En el momento del diagnóstico, las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre opciones anticonceptivas.

Tratamiento de fondo

Los diuréticos (p. ej., furosemida, con dosis inicial de 20 mg y ajustada según sea necesario; tabla 108-6) están indicados para tratar la sobrecarga ventricular derecha; se deben controlar estrictamente los electrolitos séricos y la función renal. La indicación de anticoagulación en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática continúa siendo controvertida, sin datos prospectivos adecuados que respalden una mejor evolución.

Tratamiento médico

El tratamiento médico de la hipertensión arterial pulmonar⁸ se basa en una valoración cuidadosa de riesgos y beneficios (tabla 75-2), así como en datos considerables sobre agentes dirigidos a alteraciones biopatológicas conocidas (fig. 75-6).⁹

Al determinar el tratamiento apropiado, es importante considerar el pronóstico y la valoración del riesgo. En poblaciones de registros recientemente publicados, se han validado los factores considerados para la valoración del riesgo en los lineamientos 2015 de la ESC (tabla 75-2).

Antagonistas del calcio

Aproximadamente el 7% de los pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar idiopática responden de manera favorable a la prueba aguda de vasodilatación, y su pronóstico con los antagonistas del calcio es excelente. Los antagonistas del calcio que más se utilizan son de larga duración: nifedipino (90-180 mg al día), diltiacem (360-720 mg al día) y amlodipino (10-20 mg al día). Debe evitarse el verapamilo por sus posibles efectos inótrópicos negativos. Ha de hacerse un seguimiento minucioso de la inocuidad y la eficacia de este tratamiento en los pacientes. Si un paciente que cumple los requisitos de respuesta aguda no mejora a la clase funcional I o II de la OMS con el tratamiento con antagonistas del calcio, no debe pensarse que se trata de un respondedor crónico, sino que debe recibir otro tratamiento específico para la hipertensión arterial pulmonar alternativo o adicional.

Tratamientos dirigidos

En ensayos clínicos, el epoprostenol intravenoso mejora la clase funcional, la resistencia al ejercicio, la hemodinámica y la supervivencia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, y también mejora la tolerancia al ejercicio y la hemodinámica en pacientes con hipertensión arterial pulmonar relacionada con el grupo de enfermedades de la esclerodermia. En estudios no controlados también se ha informado que el epoprostenol intravenoso ha tenido efectos favorables en pacientes con numerosas formas de hipertensión arterial pulmonar. El epoprostenol debe administrarse mediante infusión intravenosa continua, empezando en el hospital con una dosis inicial de 2 ng/kg/min, que se aumenta en función de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar y de los efectos secundarios del tratamiento. Los pacientes deben aprender las técnicas de preparación estéril de la medicación, el funcionamiento de la bomba de infusión ambulatoria y los cuidados del catéter venoso central. Aunque la administración debe individualizarse al máximo, los pacientes que reciben monoterapia suelen precisar dosis de mantenimiento de 25-40 ng/kg/min. Los efectos secundarios habituales son cefalea, dolor mandibular, rubefacción, náuseas, diarrea, erupción cutánea y dolor musculoesquelético. Las infecciones y la interrupción de la infusión pueden poner la vida en peligro.

El treprostinilo por vía subcutánea puede permitir un aumento de la tolerancia del ejercicio pequeño, pero estadísticamente significativo. La principal limitación de este tratamiento es el dolor y el eritema en el punto de la inyección subcutánea, una complicación que se observa en el 85% de los pacientes. El treprostinilo también puede administrarse en infusión intravenosa continua. Asimismo, el treprostinilo oral (dosis inicial de 0,25 mg con las comidas, dos o tres veces al día, y aumentada hasta 12 mg dos o tres veces al día según tolerancia) es modestamente eficaz como monoterapia. Con el tratamiento subcutáneo u oral pueden darse otros efectos secundarios habituales de los prostanoideos, como dolor de cabeza, diarrea, erupción y náuseas. El tratamiento con treprostinilo por vía subcutánea suele iniciarse en el domicilio, ajustando la dosis en función de los síntomas de la hipertensión arterial pulmonar y de los efectos secundarios del fármaco. El treprostinilo es menos potente que el epoprostenol, y se precisan dosis mayores para lograr la eficacia deseada. También aumenta la capacidad de ejercicio con treprostinilo inhalado cuatro veces al día y con iloprost inhalado de seis a nueve veces al día. No obstante, la tos es un efecto secundario adicional de este método de administración.

Otra opción es el selexipag, que es un agonista selectivo del receptor de la prostaciclina, en una dosis máxima de 1.600 µg por vía oral dos veces al día. En un ensayo aleatorizado, el selexipag indujo una reducción significativa del riesgo del criterio de valoración compuesto de muerte por cualquier causa o complicación relacionada con la hipertensión arterial pulmonar, aunque no redujo significativamente la mortalidad.¹⁰

El antagonista del receptor de la endotelina bosentan (que se empieza a administrar por vía oral en dosis de 62,5 mg dos veces al día y se ajusta hasta 125 mg dos veces al día al cabo de 1 mes) mejora la hemodinámica, la capacidad de ejercicio y la evolución clínica de la hipertensión arterial pulmonar.¹¹ Las

TABLA 75-2 VALORACIÓN DEL RIESGO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

DETERMINANTES DEL PRONÓSTICO* (MORTALIDAD ESTIMADA A 1 AÑO)	BAJO RIESGO, < 5%	RIESGO INTERMEDIO, 5-10%	ALTO RIESGO, > 10%
Signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional [†]	Síncope reiterado [‡]
Clase funcional de la OMS	I, II	III	IV
PM6M	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Pruebas ergométricas cardiopulmonares	Vo ₂ máximo > 15 ml/min/kg (> 65% pred.) Pendiente de VE/Vco ₂ < 36	Vo ₂ máximo > 11-15 ml/min/kg (35-65% pred.) Pendiente de VE/Vco ₂ 36-44,9	Vo ₂ máximo > 11 ml/min/kg (< 35% pred.) Pendiente de VE/Vco ₂ > 45
Concentraciones plasmáticas de NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l
Pruebas de imagen (ecocardiografía, RMC)	Superficie AD < 18 cm ² Sin derrame pericárdico	Superficie de la AD 18-26 cm ² Derrame pericárdico ausente o mínimo	Superficie de la AD > 26 cm ² Derrame pericárdico
Hemodinámica	PAD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m ² Svo ₂ > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2-2,4 l/min/m ² Svo ₂ 60-65%	PAD > 14 mmHg IC < 2 l/min/m ² Svo ₂ < 60%

*La mayoría de las variables y valores de corte propuestos se basan en la opinión de expertos. Pueden aportar información pronóstica y pueden utilizarse para guiar decisiones terapéuticas, pero la aplicación a pacientes individuales debe ser cuidadosa. La mayoría de estos factores se han validado principalmente para hipertensión arterial pulmonar idiopática, y los niveles de corte usados antes pueden no ser necesariamente aplicables a otras formas de hipertensión pulmonar. Además, se debe considerar el uso de tratamientos aprobados y su influencia sobre las variables en la evaluación del riesgo.

[†]Síncope ocasional durante el ejercicio rápido o intenso, o síncope ortostático ocasional en un paciente por lo demás estable.

[‡]Episodios repetidos de síncope, aun con actividad física escasa o regular.

AD, aurícula derecha; BNP, péptido natriurético cerebral; IC, índice cardíaco; NT-proBNP, propéptido natriurético cerebral N-terminal; pred., predicho; OMS, Organización Mundial de la Salud; PAD, presión auricular derecha; PM6M, prueba de marcha de 6 minutos; RMC, resonancia magnética cardíaca; Svo₂, saturación de oxígeno venosa mixta; VE/Vco₂, equivalentes ventilatorios para el dióxido de carbono; Vo₂, consumo de oxígeno.

Adaptado de Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.

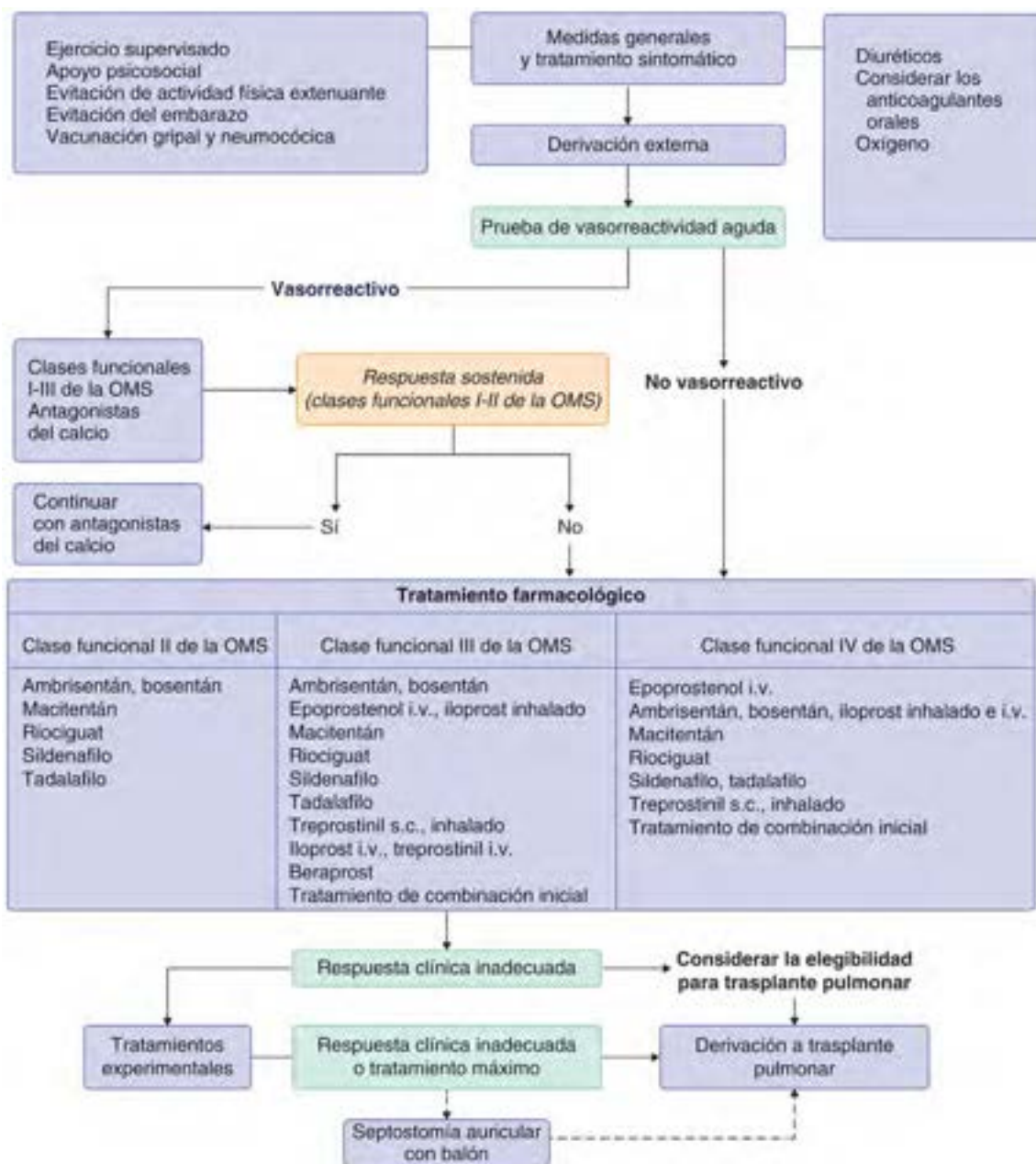


FIGURA 75-6. Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia de la hipertensión pulmonar. i.v., intravenoso; OMS, Organización Mundial de la Salud; s.c., subcutáneo. (Modificado de Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D60-D72.)

enzimas hepáticas deben controlarse una vez al mes; se reducirá la dosis si su concentración supera en 2-5 veces lo normal, y se suspenderá la administración si supera 5 veces lo normal. El ambrisentán (que se administra por vía oral en dosis de 5 mg o 10 mg una vez al día) tiene ventajas similares. Los episodios secundarios son el edema de las extremidades inferiores, la cefalea y la congestión nasal. El macitentan, un antagonista dual del receptor de endotelina, reduce significativamente el criterio de valoración combinado de muerte, septostomía auricular, trasplante de pulmón, inicio de tratamiento con prostanoideos parenterales o agravamiento de la hipertensión pulmonar, en un 30% cuando se administra en dosis de 3 mg al día y en un 46% con 10 mg al día. Los episodios adversos más frecuentes son cefalea, nasofaringitis y anemia, sin incremento de edema periférico ni elevación de enzimas hepáticas.

Los antagonistas de la fosfodiesterasa de tipo 5 sildenafil y tadalafil son eficaces y útiles en la hipertensión arterial pulmonar. El sildenafil está aprobada en una dosis de 20 mg tres veces al día, y el tadalafil, en una dosis de 40 mg una vez al día. Los efectos colaterales más frecuentes de los inhibidores son cefalea, rubefacción, dispepsia y epistaxis.

El riociguat es un estimulador de la guanilato ciclasa de primer orden, que estimula directamente esta enzima independiente del óxido nítrico y aumenta su sensibilidad a dicho óxido. En un ensayo controlado aleatorizado que incluyó algunos pacientes que previamente habían sido tratados con antagonistas del receptor de endotelina o prostanoideos no parenterales, el riociguat (en dosis de 1 a 2,5 mg tres veces al día) mejoró significativamente el criterio principal de

prueba de marcha de 6 minutos, así como la resistencia vascular pulmonar, las concentraciones de péptido natriurético cerebral, la clase funcional y el tiempo hasta el agravamiento clínico. Los episodios adversos más frecuentes incluyeron cefalea, dispepsia, edema periférico e hipotensión. El riociguat no debe utilizarse al mismo tiempo que los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5.

Muchos pacientes se benefician con tratamiento combinado. Por ejemplo, el tadalafil más el ambrisentán son más eficaces que cada fármaco solo.

Tratamientos invasivos

A pesar de los avances en el tratamiento médico de la hipertensión arterial pulmonar, muchos pacientes presentan un progresivo deterioro funcional, relacionado en gran medida con el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca derecha. En pacientes cuidadosamente seleccionados, la septostomía auricular puede mejorar los síntomas. Esta crea un cortocircuito de derecha a izquierda, que reduce las presiones de llenado del corazón derecho y mejora la función cardíaca derecha y el llenado cardíaco izquierdo. Aunque el cortocircuito de derecha a izquierda reduce la saturación de oxígeno arterial sistémico, es de esperar que la mejora del gasto cardíaco produzca un aumento general del aporte de oxígeno sistémico. Las contraindicaciones de la septostomía auricular son la insuficiencia ventricular derecha grave con asistencia cardiopulmonar, una presión auricular derecha media de más de 20 mmHg, un índice de resistencia vascular pulmonar de más de 55 U/m², una saturación de oxígeno en reposo basal de menos del 90% y una presión telediastólica ventricular izquierda de más de 18 mmHg. Dada la

TABLA 75-3 VALORACIÓN Y OPORTUNIDAD SUGERIDAS PARA EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

	BASAL	CADA 3-6 MESES*	CADA 6-12 MESES*	3-6 MESES DESPUÉS DE MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO*	EN CASO DE EMPEORAMIENTO CLÍNICO
Valoración médica y determinación de la clase funcional	+	+	+	+	+
Electrocardiograma	+	+	+	+	+
PM6M/puntuación de disnea de Borg	+	+	+	+	+
Pruebas ergométricas cardiopulmonares	+		+		+
Ecocardiografía	+		+	+	+
Pruebas de laboratorio básicas [†]	+	+	+	+	+
Pruebas de laboratorio extendidas [‡]	+		+		+
Análisis de gases en sangre [§]	+		+	+	+
Cateterismo cardíaco derecho	+		+ [¶]	+	+

*Los intervalos se ajustan según las necesidades del paciente.

[†]La valoración de laboratorio básica comprende hemograma, INR (en pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K), creatinina sérica, sodio, potasio, ASAT/ALAT (en pacientes que reciben ARE), bilirrubina y BNP/NT-proBNP.

[‡]La valoración de laboratorio extendida comprende TSH, troponina, ácido úrico, estado de hierro (hierro, ferritina, receptor soluble de transferrina) y otras variables según las necesidades de cada paciente.

[§]De sangre arterial o capilar arterializada; puede ser reemplazado por saturación de oxígeno periférica en pacientes estables o si no se dispone de AGS.

^{||}Debe considerarse.

[¶]Algunos centros practican CCD a intervalos reguladores durante el seguimiento.

ALAT, alanina aminotransferasa; AGS, análisis de gases en sangre; ARE, antagonistas del receptor de la endotelina; ASAT, aspartato aminotransferasa; BNP, péptido natriurético cerebral; CCD, cateterismo cardíaco derecho; CF, clase funcional; INR, índice normalizado internacional; lab, valoración de laboratorio; NT-proBNP, propéptido natriurético cerebral N-terminal; PM6M, prueba de marcha de 6 minutos; TSH, tiroxina.

Adaptado de Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.

elevada morbilidad y mortalidad que se asocian a esta intervención, solo deben llevarla a cabo cirujanos con experiencia y en centros especializados.

Para determinados pacientes con hipertensión arterial pulmonar en quienes fracasa el tratamiento médico, la última opción es el trasplante pulmonar bilateral (cap. 93) o de corazón y pulmón (cap. 53). Las tasas de supervivencia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática que reciben trasplante son del 66% al cabo de 1 año, del 57% a los 3 años, del 47% a los 5 años y del 27% a los 10 años. La opción del trasplante debe comentarse con determinados pacientes en el momento del diagnóstico, aunque es difícil aconsejar sobre el momento de hacerlo. La International Society for Heart and Lung Transplantation recomienda que los pacientes con hipertensión pulmonar sean derivados a evaluación para trasplante cuando presentan síntomas de las clases funcionales III y IV, independientemente de los tratamientos específicos de esa hipertensión, incluidos los prostanoides. Los pacientes que, por lo demás, sean buenos candidatos a trasplante han de derivarse cuando registren respuestas inaceptables a los tratamientos médicos. Los pacientes que por lo demás sean buenos candidatos para el trasplante se remitirán al especialista correspondiente cuando su respuesta al tratamiento médico sea inaceptable. En algunos casos, se puede requerir soporte circulatorio avanzado como puente hasta el trasplante.

Poblaciones especiales

Grupo 2: hipertensión venosa pulmonar

Actualmente no hay ningún tratamiento aprobado de la hipertensión venosa pulmonar que cause hipertensión pulmonar secundaria. El tratamiento debe centrarse en la insuficiencia cardíaca en sí misma (cap. 53), con el objetivo de reducir la presión venosa pulmonar y, en consecuencia, también la presión arterial pulmonar.

Grupo 3: enfermedad pulmonar primaria

Para estos trastornos está indicado el tratamiento de la enfermedad pulmonar subyacente.

Grupo 4: hipertensión tromboembólica crónica

Para pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y carga de coágulo significativa, la endoarterectomía pulmonar (e-fig. 75-2) es el tratamiento de elección, potencialmente curativo.¹⁰ La angioplastia pulmonar con balón es una opción en pacientes que no son candidatos quirúrgicos debido a enfermedad distal.¹¹ El riociguat (1 a 2,5 mg tres veces al día) mejora la prueba de marcha de 6 minutos, la resistencia vascular pulmonar, la concentración del fragmento NT del propéptido natriurético cerebral y la clase funcional,¹² en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inoperable o hipertensión pulmonar persistente tras endoarterectomía pulmonar. También se recomienda anticoagulación con warfarina, aún no se sabe si resultarán útiles los nuevos anticoagulantes orales.

Grupo 5: otras causas

La hipertensión pulmonar presenta otras formas cuya etiología es incierta o multifactorial. Entre estos trastornos se cuentan varios de naturaleza hema-

tológica, sistémica y metabólica (v. tabla 75-1). No se ha demostrado ningún tratamiento útil.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Dada la complejidad de la enfermedad, la variabilidad de la respuesta al tratamiento y el objetivo de optimizar e individualizar la asistencia, los pacientes con hipertensión arterial pulmonar deben recibir un seguimiento estrecho (tabla 75-3). Las recomendaciones de consenso se basan en la valoración sistemática de indicadores pronósticos importantes, como la clase funcional de la OMS, la prueba de marcha de 6 minutos y parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos (tabla 75-2).

Atención colaborativa

Dado el carácter raro y complejo de la hipertensión arterial pulmonar, la atención óptima exige la colaboración de múltiples disciplinas. En centros especializados en hipertensión pulmonar, esta colaboración ayuda a los pacientes a recibir atención especializada de alta calidad para una enfermedad rara, coordinada, a la vez, con el médico de atención primaria del paciente y especialistas.

PRONÓSTICO

La historia natural de la hipertensión arterial pulmonar idiopática sintomática indica que la mediana de la supervivencia es de 2,8 años y que las tasas de supervivencia son del 68% al cabo de 1 año, del 48% a los 3 años y del 34% a los 5 años. En la era de los tratamientos dirigidos, la supervivencia ha mejorado, aunque es insuficiente, con tasas de supervivencia a 1, 2 y 3 años del 86, el 70 y el 55% para casos nuevos. Varios factores clínicos se correlacionan con el pronóstico (v. tabla 75-2). Los pacientes que tienen mejores parámetros funcionales, ecocardiográficos y hemodinámicos, o que mejoran estos parámetros con el tratamiento, sin importar qué tratamiento o abordaje específico se utilice, tienen un mejor pronóstico que los que no logran estos objetivos o que presentan morbilidad relacionada con hipertensión pulmonar.¹² Por ejemplo, lograr una distancia de marcha a los 6 minutos de más de 440 m, síntomas de clase funcional 1 o 2 y concentración normal de péptido natriurético cerebral se asocia con excelente supervivencia.¹³

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar relacionada con las enfermedades del grupo de la esclerodermia tienden a tener un pronóstico peor que los que presentan hipertensión arterial pulmonar idiopática, mientras que quienes presentan hipertensión arterial pulmonar relacionada con cardiopatías congénitas suelen tener mejor pronóstico, debido quizá a que su función ventricular derecha es mejor. La evolución natural de los pacientes con hipertensión pulmonar de los grupos 2, 3 y 4 se ve influida por la enfermedad del corazón izquierdo y el pulmón. En la mayoría de los casos la presencia de hipertensión pulmonar, añadida a la enfermedad subyacente, augura mal pronóstico.



Bibliografía de grado A

- A1. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2016;37:35-44.
- A2. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013;127:624-633.
- A3. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:2522-2533.
- A4. Igarashi A, Inoue S, Ishii T, et al. Comparative effectiveness of oral medications for pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J*. 2016;57:466-472.
- A5. Jain S, Khera R, Girotra S, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Chest*. 2017;151:90-105.
- A6. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-818.
- A7. Barnes H, Brown Z, Burns A, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1. CD012621.
- A8. Zhao R, Jiang Y. Influence of riociguat treatment on pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz*. 2018;. [Epub ahead of print].
- A9. Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4:291-305.
- A10. Galie N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:834-844.
- A11. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-329.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

76

TERAPIA ANTITROMBÓTICA Y ANTIPLAQUETARIA

SAM SCHULMAN Y GLENN N. LEVINE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La terapia antitrombótica suprime los mecanismos hemostáticos naturales (cap. 162) y es efectiva para la prevención y el tratamiento de tromboembolias venosas, cardíacas y arteriales. Una variedad de medicamentos ahora disponible interfiere en diferentes pasos en la coagulación y la activación plaquetaria, en ocasiones con efectos sinérgicos. Los ensayos clínicos aleatorizados han generado un cuerpo sustancial de bibliografía basada en la evidencia para guiar el uso de la terapia antitrombótica en un amplio rango de situaciones clínicas.

AGENTES ANTICOAGULANTES

Antagonistas de la vitamina K

Durante más de 60 años, los antagonistas de la vitamina K han sido los únicos anticoagulantes orales disponibles para uso clínico. Ahora, con el desarrollo de nuevos agentes orales que actúan en enzimas puntuales de la coagulación (v. más adelante), la situación está cambiando. Los cumarínicos son antagonistas de la vitamina K, de los cuales la warfarina es el que se utiliza más ampliamente. Los cumarínicos inhiben una vitamina K reductasa que cataliza la reducción de 2,3-epóxido (epóxido de vitamina K), y causan, por tanto, la depleción de vitamina KH_2 , la cual se requiere para la producción de proteínas de coagulación (factores II [protrombina], VII, IX y X) y proteínas anticoagulantes (proteína C y proteína S) funcionalmente activas (γ -carboxiladas) (cap. 166). La vitamina K_1 en fuentes alimentarias puede revertir estos efectos de los cumarínicos, debido a que se reduce a KH_2 por una vitamina K reductasa no sensible a la warfarina (e-fig. 76-1).

La warfarina se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal. Tiene una vida media de alrededor de 40 h, un inicio de acción retardado (2-7 días, dependiendo de la dosis) y un efecto anticoagulante residual hasta de 5 días después de la suspensión del tratamiento. La relación dosis-respuesta de la warfarina varía ampliamente entre individuos y está influenciado por muchos factores, incluidos edad, peso corporal, enfermedad hepática, vitamina K_1 con la dieta, factores genéticos, uso concomitante de otros fármacos, adherencia del paciente y ajustes inapropiados de la dosis. De estos factores, los ajustes inapropiados de la dosis y la mejora de la adherencia por medio de la educación del paciente son los más fácilmente corregibles.

El efecto de la warfarina debe monitorizarse estrictamente para prevenir tanto la sobredosificación como la infradosificación. La monitorización con laboratorio se realiza con mediciones del tiempo de protrombina y se informa como un índice normalizado internacional (INR). Durante el inicio de la terapia con warfarina, el INR refleja principalmente la depresión del factor VII, el cual tiene una vida media de solo 6 h. La confianza en la monitorización de la warfarina parece estar mejorada por el uso de nomogramas o algoritmos asistidos por ordenador. La conveniencia de la monitorización se incrementa con instrumentos de puntos de atención portátiles. La dosificación de la warfarina guiada por farmacogenética ha sido decepcionante. ■

Indicaciones de la warfarina

La warfarina es efectiva en la prevención primaria y secundaria de embolias sistémicas en pacientes con fibrilación auricular (cap. 58) con válvula mitral reumática complicada con estenosis o por trombo en la aurícula izquierda; con válvulas cardíacas bioprotésicas o mecánicas (cap. 66); en la prevención primaria y secundaria de tromboembolia venosa (TEV) (cap. 74); en la prevención de infarto agudo de miocardio en pacientes de alto riesgo (caps. 63 y 64), y en la prevención de ictus (cap. 379), recurrencia de infarto y muerte en pacientes con infarto agudo de miocardio (cap. 64). Un INR objetivo de 2,5 (rango de 2 a 3) está recomendado para casi todas las indicaciones. Una excepción es la prótesis valvular cardíaca mecánica en posición mitral, para lo cual se recomienda un INR de 3 (rango de 2,5 a 3,5).

Dosificación y monitorización

Si se requiere un efecto anticoagulante rápido, la heparina y la warfarina deberían iniciarse al mismo tiempo y superponerse durante al menos 5 días. La warfarina se inicia con una dosis de mantenimiento estimada de 5 mg/día, con una primera medición de INR después de 2-3 días, y los pacientes habitualmente alcanzan un INR de 2 en 4 o 5 días. Si no hay incremento del INR después de dos o tres dosis, la dosis diaria debería incrementarse progresivamente hasta que se observe una respuesta en el INR. En pacientes con bajo riesgo de sangrado, la warfarina puede iniciarse con una dosis de 10 mg y después ajustarse de acuerdo con los resultados diarios de INR. El tratamiento con heparina es discontinuado cuando el INR haya estado en rango terapéutico durante 2 días. El INR después se realiza dos o tres veces a la semana durante 1-2 semanas y después semanalmente hasta un intervalo máximo de 4 semanas, dependiendo de la estabilidad en los resultados del INR, y más frecuentemente cuando se añade un nuevo fármaco al tratamiento. Una vez que la dosis es estable, la evaluación de la warfarina hasta cada 12 semanas parece ser tan segura y efectiva como cada 4 semanas.

Los ajustes en la dosis cuando el INR varía por fuera del rango terapéutico deben ser graduales y basados en la dosis semanal (p. ej., cambios del 10-20% en la dosis semanal). Los pacientes deben ser alentados a mantener un registro de sus dosis y la respuesta del INR, debido a que los beneficios de la warfarina se asocian a la cantidad de tiempo en la que el INR se encuentre dentro del rango terapéutico objetivo.¹

Efectos adversos

El sangrado relacionado con la warfarina se incrementa con el nivel del INR. El riesgo de sangrado también se incrementa con el uso concomitante de ácido acetilsalicílico, en personas mayores de 65 años, en los que tienen antecedente de ictus o sangrado gastrointestinal, y en los que padecen comorbilidades serias. Los pacientes ancianos son más sensibles a la warfarina, por lo que requieren dosis menores para alcanzar el rango terapéutico, y tienen una tendencia incrementada de sangrado, también intracranalmente, incluso cuando su INR se halla en rango terapéutico (cap. 21).

La necrosis cutánea inducida por warfarina (v. fig. 73-2) ocurre en 1 de cada 5.000 pacientes, más frecuentemente en mujeres, y afecta principalmente a las mamas, los glúteos y los muslos.² Un desequilibrio entre los factores procoagulantes moderadamente reducidos y los inhibidores naturales gravemente deprimidos puede causar este estado hipercoagulable en pacientes con deficiencia congénita de proteína C o proteína S (cap. 73), deficiencia de vitamina K, cáncer o trombocitopenia inducida por heparina con inicio prematuro de antagonistas de la vitamina K (cap. 163).

Reversión del efecto de la warfarina

El efecto anticoagulante de la warfarina puede revertirse por una de tres maneras: discontinuación de la terapia, con la expectativa de que el INR retorne a valores basales en alrededor de 5 días; administración de vitamina K_1 , con la expectativa de que el efecto anticoagulante se reduzca en 6 h y revierta en 24 h, e infusión de plasma fresco congelado (PFC), concentrado de complejo de protrombina o factor de coagulación VIIa recombinante (rFVIIa), los cuales producen reversión inmediata (tabla 76-1).

Heparina y heparinas de bajo peso molecular

Heparina

La heparina se liga a la antitrombina (AT), incrementando así la tasa a la cual la AT inactiva la trombina, el factor X activado (factor Xa) y otras enzimas de la coagulación. La heparina acelera la inactivación de trombina por AT al aportar una plantilla a la cual tanto la enzima como el inhibidor se ligan para formar un complejo ternario

(e-fig. 76-2). En contraste, la inactivación del factor Xa por el complejo AT-heparina no requiere formación de complejo ternario y se alcanza al ligarse la AT ligada a la heparina con el factor Xa. La heparina se liga a una serie de proteínas plasmáticas, plaquetarias y derivadas de células endoteliales que compiten con la AT para ligarse a la heparina. La unión de la heparina a proteínas plasmáticas contribuye a la variabilidad de su respuesta anticoagulante, mientras que la unión a macrófagos hepáticos es responsable de su aclaramiento dependiente de la dosis. Ambas propiedades contribuyen al impredecible efecto anticoagulante de la heparina y la necesidad de monitorización con laboratorios. La vida media plasmática es de alrededor de 60 min en concentraciones terapéuticas.

La heparina es efectiva para la prevención y el tratamiento de la TEV, para el tratamiento precoz de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del ST e infarto de miocardio (IM) con elevación del ST, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar, en pacientes sometidos a cirugía vascular, y durante y después de una angioplastia coronaria y un implante de endoprótesis coronaria.

Los efectos anticoagulantes de la heparina habitualmente se monitorizan por el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Se alcanza un efecto terapéutico cuando la razón de TTPa es equivalente a un nivel de heparina de 0,3-0,7 unidades antifactor Xa, lo que para muchos reactivos es una razón de TTPa de 1,5-2,5. El riesgo de complicaciones hemorrágicas se incrementa con el aumento de la dosis de heparina, que, por otro lado, está relacionado con la respuesta anticoagulante. Sin embargo, otros factores clínicos, como cirugía reciente, traumatismo y procedimientos invasivos, también son importantes predictores de sangrado durante el tratamiento con heparina.

Para el tratamiento de la TEV, la heparina se administra en bolo en una dosis de 80 UI/kg, seguido de una infusión continua de 18 UI/kg por hora; la dosis se ajusta de acuerdo con el resultado del TTPa a las 6 h utilizando un nomograma validado. Dosis inferiores

(70 UI/kg o 5.000 UI seguidos de 15 UI/kg/h o 1.000 UI/h) de heparina se utilizan en pacientes con isquemia miocárdica aguda, que también están recibiendo ácido acetilsalicílico e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb-IIIa) o terapia trombolítica.

Las principales complicaciones de la heparina son sangrado y trombocitopenia inducida por heparina.³ Las complicaciones menos comunes son osteoporosis e hipopotasemia inducidas por heparina. El sangrado relacionado con la heparina está en relación con la dosis, y el riesgo se incrementa en pacientes sometidos a un procedimiento invasivo y si la heparina se utiliza en combinación con un inhibidor de la GP IIb-IIIa o un agente trombolítico.

Si existe sospecha clínica de trombocitopenia inducida por heparina (cap. 163) y el tratamiento anticoagulante está indicado, debería suspenderse la heparina y reemplazarla con un inhibidor de la trombina: hirudina (lepirudina), argatrobán o danaparoides. La warfarina no debe utilizarse como único tratamiento para la trombocitopenia inducida por la heparina, debido a que puede agravar el proceso trombótico, pero es segura en combinación con un inhibidor de trombina después de que el recuento plaquetario haya aumentado por encima de $100 \times 10^9/l$.

Heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son fragmentos producidos por despolimerización química o enzimática de la heparina. Las HBPM son aproximadamente un tercio del tamaño de la heparina (tabla 76-2). La despolimerización de la heparina cambia el perfil anticoagulante. Como resultado, las HBPM tienen menor ligación proteica y celular y, en consecuencia, una respuesta a la dosis más predecible, mejor biodisponibilidad y una vida media plasmática más prolongada que la heparina regular. Por lo tanto, las HBPM pueden administrarse por vía subcutánea una vez al día sin monitorización de laboratorio.

Comparado con la heparina, la cual tiene una relación de actividad antifactor Xa:antifactor IIa de aproximadamente 1:1, las diferentes HBPM comercializadas presentan una relación antifactor Xa:antifactor IIa que varía entre 4:1 y 2:1, dependiendo de su distribución del tamaño molecular. Las HBPM se aclaran principalmente por vía renal y la vida media es de 3-4 h. Se asocian con una menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina y osteoporosis inducida por heparina que la heparina.

Las HBPM son efectivas en la prevención y el tratamiento de la TEV (cap. 74), en el tratamiento de pacientes con angina inestable y SCA sin elevación del ST (cap. 63), y como adyuvantes a la terapia fibrinolítica en pacientes con IM agudo con elevación del ST (cap. 64). También se utilizan comúnmente para el tratamiento y la profilaxis de la TEV asociada a cáncer (cap. 73), para el cual son más efectivas que la heparina no fraccionada y en cierto punto menos efectivas pero más seguras que los anticoagulantes orales directos.⁴

Pentasacáridos

Sobre la base del conocimiento de la secuencia de ligación de la AT a la heparina, se ha sintetizado un pentasacárido, fondaparinux, con alta afinidad por la AT. La estructura del fondaparinux se ha modificado para incrementar su afinidad por la AT. El fondaparinux inactiva el factor Xa a través de un mecanismo mediado por la AT. Debido a que es demasiado corto para formar un puente de AT a trombina, el fondaparinux no tiene actividad frente a la trombina.

TABLA 76-1 ABORDAJE RECOMENDADO DE INR ELEVADO CON O SIN SANGRADO EN PACIENTES TRATADOS CON WARFARINA

INR	SANGRADO	WARFARINA	VITAMINA K ₁	PFC/CCP-4F/ RFVIIA
< 5	Despreciable	Suspender 1 dosis o reducir la dosis	No	No
5-9,9	Despreciable	Suspender 1-2 dosis	Generalmente no*	No
≥ 10	Despreciable	Suspender	2,5-5 mg p.o.	No
Cualquiera	Grave o con riesgo de vida	Suspender	10 mg i.v. [†] y repetir SN	Sí

*1-2,5 mg p.o. en pacientes con riesgo incrementado de sangrado.

[†]La infusión intravenosa (i.v.) debe administrarse lentamente.

CCP-4F, concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores; INR, razón internacional normalizada; PFC, plasma fresco congelado; rFVIIa, factor VIIa recombinante; SN, según necesidad; p.o., vía oral.

TABLA 76-2 PERFILES ANTICOAGULANTES, PESOS MOLECULARES, VIDAS MEDIAS PLASMÁTICAS Y DOSIS RECOMENDADAS DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR Y HEPARINOIDES COMERCIALES

AGENTE	RAZÓN ANTI-X _a / ANTI-II _a	PESO MOLECULAR	VIDA MEDIA PLASMÁTICA (min)	DOSIS RECOMENDADA (UNIDADES INTERNACIONALES ANTI-XA)**		
				PROFILAXIS DE CIRUGÍA GENERAL	PROFILAXIS DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA	TRATAMIENTO AGUDO
Enoxaparina	2,7:1	4.500	129-180	4.000 UI s.c. 1 vez al día	4.000 UI s.c. una vez al día o 3.000 UI s.c. 2 veces al día	7.000 UI s.c. 2 veces al día* [†] o 10.500 UI s.c. 1 vez al día*
Dalteparina	2:1	5.000	119-139	5.000 UI s.c. 1 vez al día	2.500 UI s.c. 2 veces al día o 5.000 UI s.c. 1 vez al día	8.400 UI s.c. 2 veces al día* [†] o 14.000 UI s.c. 1 vez al día*
Nadroparina	3,2:1	4.500	132-162	2.850 UI s.c. 1 vez al día	2.700 UI s.c. 1 vez al día,* 4.000 UI s.c. 1 vez al día* desde el día 4	13.300 UI s.c. 1 vez al día*
Tinzaparina	1,9:1	4.500	111	3.500 UI s.c. 1 vez al día	3.500 UI s.c. 1 vez al día* o 4.500 UI s.c. 1 vez al día*	12.250 UI 1 vez al día*
Ardeparina	2:1	6.000	200	50 UI/kg s.c. 2 veces al día		
Danaparoides [‡]	20:1	6.500	1.100	750 UI s.c. 2 veces al día	750 UI s.c. 2 veces al día	2.500 UI i.v., después 4 h cada 400 UI/h y 300 UI/h, después 200 UI/h; o 2.000 UI s.c. 2 veces al día

*Dosis ajusta al peso; dosis para un paciente de 70 kg.

[†]La dosis diaria más alta es para los síndromes coronarios agudos; la dosis más baja es para la trombosis venosa profunda.

[‡]El danaparoides sódico es un heparinoide.

**La dosificación de las heparinas de bajo peso molecular y los heparinoides se basa en unidades internacionales (UI), que representan actividad anti-Xa. Solo en el caso de la enoxaparina, la conversión de UI a mg es simple: 1 mg inhibe 100 unidades anti-Xa, por lo que la dosificación de enoxaparina puede prescribirse como 1 mg o 100 UI, por ejemplo. i.v., intravenoso; s.c., subcutáneo.

Después de la inyección subcutánea, el fondaparinux se absorbe rápida y completamente, y exhibe una biodisponibilidad del 100%. El volumen de distribución es similar al volumen sanguíneo. El fármaco se excreta principalmente inalterado en la orina, con una vida media terminal de 17 h en voluntarios jóvenes y 21 h en voluntarios más mayores.

El fondaparinux circula extensamente ligado a la AT con una mínima ligación a otras proteínas plasmáticas. Ensayos clínicos y experimentales limitados sugieren que el fondaparinux presenta un menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina que la heparina o las HBPM, así como un menor riesgo de pérdida ósea y reacciones cutáneas focales. El fondaparinux es efectivo en la prevención y el tratamiento de la TEV,[■] y también es efectivo y seguro en el tratamiento del SCA.

Anticoagulantes orales directos

Las limitaciones de los anticoagulantes establecidos han estimulado el desarrollo de una variedad de nuevos agentes anticoagulantes que apuntan a varios pasos específicos del mecanismo de coagulación.

Inhibidores directos de la trombina

Los inhibidores directos de la trombina actúan independientemente de la AT para inactivar tanto la trombina libre como la ligada a la fibrina. Los inhibidores directos de la trombina incluyen hirudina, fragmentos sintéticos de hirudina (hirugén, lepirudina y bivalirudina) e inhibidores de bajo peso molecular que reaccionan con el sitio activo de la trombina (dabigatrán y argatrobán).

La bivalirudina está aprobada para su uso en la angioplastia coronaria (cap. 65) y reduce el riesgo de sangrado mayor en comparación con la heparina.⁴ El argatrobán y la lepirudina están aprobados en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (cap. 163). Los datos que comparan el argatrobán con la hirudina en la trombocitopenia inducida por heparina son demasiado limitados para sacar conclusiones respecto a su eficacia y seguridad relativas. El argatrobán se metaboliza en el hígado y puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal, mientras que los otros inhibidores directos de la trombina dependen de la eliminación a través de excreción renal, y pueden utilizarse en pacientes con hepatopatías.

El dabigatrán etexilato se administra oralmente y se metaboliza por esterasas de dabigatrán ubicuas, un inhibidor reversible del sitio activo de la trombina. Las características farmacocinéticas del dabigatrán y de los inhibidores orales del factor Xa se resumen en la tabla 76-3. El dabigatrán etexilato se ha aprobado en Europa y otros muchos países para la profilaxis de la TEV después de artroplastia de cadera o rodilla (primera dosis, 110 mg; después, 220 mg una vez al día; en pacientes mayores de 70 años o con aclaramiento de la creatinina de 30-50 ml/min, primera dosis, 75 mg, y después, 150 mg/día), y en EE. UU. para artroplastia de cadera (primera dosis, 110 mg; después, 220 mg una vez al día, solo si el aclaramiento de la creatinina es al menos de 30 ml/min). El efecto es similar al de la enoxaparina (40 mg por vía subcutánea una vez al día). El dabigatrán (150 mg dos veces al día) es más efectivo que la warfarina para la profilaxis de ictus en fibrilación auricular, mientras que una dosis menor (110 mg dos veces al día) es igual de efectiva con menor riesgo de sangrado. Ambas dosis dan como resultado menos hemorragia intracranial que con la warfarina.⁵ El régimen de 110 mg no ha sido aprobado en EE. UU., pero para pacientes con un aclaramiento de creatinina calculado de 15-30 ml/min está disponible la dosis de 75 mg dos veces al día. En el tratamiento de la TEV, el

dabigatrán (150 mg dos veces al día) tiene un efecto comparable a la warfarina y es al menos tan seguro respecto al sangrado. En términos de sangrado periprocedimiento, el dabigatrán y la warfarina son equivalentemente seguros, y el dabigatrán facilita una interrupción más corta de la anticoagulación oral. El dabigatrán puede ser continuado de manera segura durante la terapia de ablación de fibrilación auricular.⁶

Inhibidores directos del factor Xa

Se han diseñado una serie de inhibidores orales que están disponibles dirigidos al sitio activo del factor Xa de bajo peso molecular (rivaroxabán, apixabán, betrixabán, edoxabán). A diferencia de las heparinas y los pentasacáridos, los inhibidores directos inactivan el factor Xa sin la necesidad de la AT como cofactor.

El rivaroxabán, un derivado de la oxazolidinona (10 mg al día durante 30-39 días), es más efectivo que la enoxaparina en pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla, pero con una tendencia a mayor sangrado. Para la profilaxis de ictus en fibrilación auricular, el rivaroxabán, comparado con la warfarina, mostró una eficacia y una seguridad similares. En pacientes con SCA, el rivaroxabán, cuando se añade a la terapia antiplaquetaria estándar, reduce el riesgo de episodios tromboembólicos a expensas de incremento de sangrado. En pacientes con enfermedad arterial coronaria estable o enfermedad arterial periférica, cuando se añade rivaroxabán en dosis baja (2,5 mg dos veces al día) al ácido acetilsalicílico, reduce la mortalidad, el ictus isquémico y las amputaciones de las extremidades a expensas del incremento del sangrado.[■] En el tratamiento de la TEV, el rivaroxabán presenta una eficacia similar a los antagonistas de la vitamina K. Para pacientes con tromboembolia pulmonar, el rivaroxabán reduce el riesgo de sangrado mayor.[■] Para la profilaxis extendida posterior a la TEV, el rivaroxabán (10 o 20 mg una vez al día) es más efectivo que el ácido acetilsalicílico, con similar seguridad.[■]

El apixabán (2,5 mg dos veces al día) como profilaxis frente a la TEV posterior a artroplastia de cadera o rodilla presenta una eficacia similar o superior a la de la HBPM y un riesgo similar o inferior de sangrado. En fibrilación auricular, el apixabán (5 mg dos veces al día) reduce el riesgo de ictus y de sangrado mayor comparado con la warfarina, y reduce el riesgo de ictus sin ningún incremento de sangrado mayor en comparación con el ácido acetilsalicílico. Para pacientes con TEV, el apixabán (5 mg dos veces al día) presenta beneficios similares a la warfarina, pero con un riesgo reducido de sangrado mayor.[■] Para la profilaxis extendida posterior a la TEV, el apixabán (5 o 2,5 mg dos veces al día) es más efectivo que el placebo, con similar seguridad.[■]

El edoxabán (60 mg al día después de HBPM inicial) en pacientes con TEV presenta similares efecto y riesgo de sangrado mayor que la warfarina.[■] En pacientes con tromboembolia pulmonar extensa, el edoxabán parece ser más efectivo que la warfarina. En pacientes con fibrilación auricular, el edoxabán (60 mg al día) presenta un riesgo similar para ictus y menor riesgo para sangrado mayor comparado con la warfarina.[■] Para la cardioversión de pacientes con fibrilación auricular, el edoxabán (60 mg al día) es tan bueno o ligeramente mejor que la enoxaparina seguida de warfarina en la prevención de ictus, episodio embólico sistémico, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular, pero tiene un riesgo ligeramente mayor de episodio de sangrado mayor.[■]

El betrixabán (80 mg una vez al día durante 35-42 días) en pacientes con enfermedad médica aguda reduce el riesgo de TEV con similar riesgo de sangrado mayor comparado con 10 días de HBPM.[■]

TABLA 76-3 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS INHIBIDORES ORALES DE LA TROMBINA Y EL FACTOR XA

AGENTE Y DOSIS*	BIODISPONIBILIDAD (%)	TIEMPO HASTA LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA PICO (h)	VÍAS DE ELIMINACIÓN	VIDA MEDIA PLASMÁTICA (h)	UNIÓN A LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%)	MECANISMOS DE INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA
Dabigatrán	6	2	80% excreción renal activa	14-17	35	Inducción o inhibición de P-gp
Rivaroxabán	80	2-3	1/3 excreción renal activa 1/3 metabolizado, excreción renal 1/3 metabolismo hepático inactivo, excreción fecal	7-11	92-95	Inducción o inhibición de P-gp Inducción o inhibición de CYP3A4
Apixabán	50	3	Excreción renal y fecal, metabolismo oxidativo	8-14	87	Inducción o inhibición de P-gp Inducción o inhibición de CYP3A4
Edoxabán	50	1-2	1/3 excreción renal activa, 2/3 excreción fecal	8-10	40-59	Inducción o inhibición de P-gp
Betrixabán	34	3-4	Principalmente biliar a fecal, un 15% excreción renal	19-27	60	Inducción o inhibición de P-gp

*Para el dabigatrán, la dosis es 75, 110 o 150 mg 2 veces al día para el tratamiento, pero 75 o 150 mg la primera dosis y después 150 o 220 mg 1 vez al día para cirugía ortopédica. Para el rivaroxabán, la dosis es 10 mg 1 vez al día para la profilaxis de la TEV, 15 mg 2 veces al día durante 3 semanas para la TEV aguda, y, por lo demás, 15 o 20 mg 1 vez al día. Para el apixabán, la dosis es de 2,5 mg 2 veces al día para la profilaxis de la cirugía ortopédica, 2,5 o 5 mg 2 veces al día para la fibrilación auricular; para la TEV, es 10 mg 2 veces al día la primera semana, después 5 mg 2 veces al día; y para la profilaxis a largo plazo, es 2,5 mg 2 veces al día. El edoxabán (60 mg 1 vez al día) y el betrixabán (80 mg 1 vez al día durante 35-42 días) también tienen tres niveles diferentes de dosis para diferentes situaciones. Además, las dosis recomendadas difieren entre EE. UU. y Europa.
P-gp, P-glicoproteína.

Visión general de los anticoagulantes orales directos

El dabigatrán, el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán se asocian con una reducción del riesgo relativo del 10% para muerte y aproximadamente del 50% para hemorragia intracranial comparados con la warfarina (tabla 76-4). En conjunto, estos agentes son tan o más efectivos y seguros que la warfarina para la prevención de ictus o embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular; para la TEV, estos agentes probablemente no sean más efectivos que la warfarina, pero el riesgo de sangrado es, por algún motivo, menor. Es difícil aseverar que un anticoagulante oral directo es mejor que otro basándose solamente en comparaciones indirectas, aunque algunos se han estudiado mejor en tipos específicos de pacientes (tabla 76-5).

En pacientes por encima de 75 años, estos agentes parecen ser al menos tan efectivos como los antagonistas de la vitamina K: comparados con la warfarina, los inhibidores directos orales del factor Xa apixabán y edoxabán presentan menor riesgo de sangrado; el rivaroxabán presenta riesgos similares de sangrado, y el dabigatrán presenta mayor riesgo de sangrado gastrointestinal, pero menos riesgo de sangrado intracranial. En la TEV asociada a cáncer, el edoxabán es tan efectivo como la dalteparina por vía subcutánea para el resultado compuesto de recurrencia de TEV o sangrado mayor (cap. 73), con menor recurrencia de TEV, pero, por algún motivo, mayor sangrado. Sin embargo, ninguno de los nuevos anticoagulantes orales ha demostrado eficacia y seguridad equivalentes o superiores comparados con los anticoagulantes tradicionales en la tromboprolifaxis para pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas, y, por tanto, su uso en este contexto no constituye una recomendación en la actualidad.

Reversión del efecto de los nuevos anticoagulantes

El efecto anticoagulante del dabigatrán puede revertirse inmediatamente y completamente con el antídoto específico idarucizumab, el cual es un fragmento humanizado de anticuerpo monoclonal, administrado en bolo intravenoso en una dosis de 5 g.⁷ A las 12 h de administración, el idarucizumab es esencialmente eliminado de la circulación, y el dabigatrán puede reiniciarse a las 24 h con efecto íntegro.

Otro antídoto, el andexanet α , es una molécula señuelo de factor Xa que no posee efecto enzimático, pero se liga estequiométricamente a todos los inhibidores del factor Xa (incluido el rivaroxabán, el apixabán, el edoxabán, el fondaparinux y la HBPM), revertiéndolos, por tanto, de manera inmediata y completa. Un bolo inicial intravenoso debe acompañarse de una infusión durante 2 h.⁸ Las dosis dependen del tipo de anticoagulante oral directo utilizado, la dosis y el tiempo transcurrido desde la ingesta de la última dosis. El concentrado de complejo protrombina con cuatro factores en una dosis de 2.000 unidades también parece ser útil para el tratamiento de sangrados mayores en pacientes con inhibidores directos orales del factor Xa.

Agentes fibrinolíticos

Los agentes fibrinolíticos convierten plasminógeno en enzima plasmina, la cual después degrada fibrina en fragmentos solubles, lisando así el trombo. De los agentes fibrinolíticos disponibles, la estreptocinasa y la urocinasa no son fibrinoespecíficas; en contraste, el activador tisular del plasminógeno (rt-PA, alteplasa) y la variante del rt-PA tenecteplasa son relativamente fibrinoespecíficos (cap. 64).

La estreptocinasa es un agente fibrinolítico indirecto. Se liga al plasminógeno, convirtiéndolo en una molécula similar a la plasmina que convierte el plasminógeno en plasmina. La estreptocinasa presenta una serie de desventajas. Es antigénica, lo que vuelve su uso repetido problemático, y alergénica, lo que produce escalofríos, fiebre y rigidez en algunos pacientes y, en raras ocasiones, anafilaxia. La anistreplasa (APSAC) es un complejo acilado de estreptocinasa y Lys-plasminógeno. Comparada con la estreptocinasa, es más fibrinoespecífica, tiene una vida media plasmática más larga y es inactiva hasta que es selectivamente activada por desacilación en la superficie de la fibrina. Su perfil de efectos adversos, antigenicidad y eficacia es similar al de la estreptocinasa.

La urocinasa es un activador del plasminógeno de origen natural que difiere de la estreptocinasa en que esta activa directamente el plasminógeno y no es antigénica. La urocinasa se utilizó extensamente para el tratamiento de oclusiones vasculares periféricas, pero problemas de producción han limitado su disponibilidad.

En su estado natural, el activador tisular del plasminógeno es producido por el endotelio vascular; rt-PA (alteplasa) se produce por medio de tecnología de ADN recombinante. La alteplasa no es antigénica o alergénica, y posee una mayor especificidad por la fibrina que la estreptocinasa. Posee una vida media corta de alrededor de 3,5 min y, por lo tanto, se administra en forma de infusión continua intravenosa.

Se han desarrollado formas truncadas de rt-PA; la primera fue la reteplasa (r-PA), una mutación con delección de cadena simple que carece de ciertos dominios. Como resultado, su vida media es casi el doble que la del rt-PA, lo que permite terapia de bolo separados por 30 min. La r-PA posee menor afinidad por la fibrina que el rt-PA, pero la depleción de fibrinógeno con la r-PA es menor que con la estreptocinasa. No se ha reportado antigenicidad con este compuesto.

La tenecteplasa (TNK-tPA) es un activador tisular del plasminógeno mutante con sustitución de aminoácido en tres sitios. Comparado con el rt-PA, posee una vida media más larga, lo que permite la administración en único bolo, especificidad para la fibrina incrementada y resistencia incrementada a la inhibición por el inhibidor del activador de plasminógeno 1.

Uso clínico

La terapia trombolítica reduce la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST y en aquellos para los cuales la intervención coronaria percutánea primaria no está disponible (cap. 65), así como en pacientes con tromboembolia de pulmón extensa e hipotensión. El tratamiento con rt-PA intravenoso dentro de 3 h del inicio de los síntomas de ictus isquémico incrementa la probabilidad de buenos

TABLA 76-5 USOS POTENCIALES DE LOS INHIBIDORES ORALES DE LA TROMBINA Y EL FACTOR XA

INDICACIONES/PROBLEMAS	FÁRMACO MEJOR ESTUDIADO
Una dosis al día	Rivaroxabán, edoxabán
Edad \geq 80 años	Dabigatrán 110 mg, apixabán, rivaroxabán, edoxabán
Cardiopatía isquémica estable	Rivaroxabán 2,5 mg 2 veces al día
Intención de cardioversión	Rivaroxabán
Ablación de fibrilación auricular	Dabigatrán
Sangrado gastrointestinal previo	Apixabán
Antecedente de ictus	Apixabán, rivaroxabán
Alto riesgo de ictus, bajo riesgo de sangrado	Dabigatrán 150 mg
Alto riesgo de ictus, alto riesgo de sangrado	Dabigatrán 110 mg, apixabán o edoxabán
Intervención coronaria percutánea	Rivaroxabán 15 mg 1 vez al día o 2,5 mg 2 veces al día, dabigatrán 110 mg
Enfermedad coronaria concomitante	Rivaroxabán
Enfermedad renal concomitante	Apixabán, rivaroxabán, edoxabán

Adaptado de Verheugt FW, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet*. 2015;386:303-310.

TABLA 76-4 REDUCCIÓN DEL RIESGO ABSOLUTO ANUAL* DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS CLÍNICOS CON INHIBIDORES ORALES DE LA TROMBINA Y EL FACTOR XA COMPARADOS CON LA WARFARINA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

AGENTE	ICTUS ISQUÉMICO (%)	MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS (%)	SANGRADO MAYOR (%)	SANGRADO INTRACRANEAL (%)	SANGRADO GASTROINTESTINAL (%)
Warfarina	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
Dabigatrán 110 mg	+0,14	-0,38	-0,65	-0,26	+0,1
Dabigatrán 150 mg	-0,28	-0,47	-0,25	-0,28	+0,49
Rivaroxabán	-0,08	-0,4	+0,2	-0,18	+0,61
Apixabán	-0,08	-0,42	-0,96	-0,47	-0,1
Edoxabán 30 mg	+0,52	-0,55	-1,82	-0,31	-0,41
Edoxabán 60 mg	0	-0,36	-0,68	-0,21	+0,28

*Los números positivos corresponden a un incremento absoluto en el riesgo. Las diferencias estadísticamente significativas aparecen en negrita.

resultados funcionales a expensas de un pequeño incremento en el riesgo de hemorragia intracerebral.⁹ La trombólisis puede estar justificada en el tromboembolia pulmonar grave (cap. 74) sin contraindicaciones, pero la trombólisis en pacientes con tromboembolia pulmonar de moderado riesgo parece no mejorar los resultados a pesar de mejorar la hemodinámica, debido al incremento de sangrado mayor e ictus.¹⁰

Agentes antiplaquetarios

Las plaquetas desempeñan un rol esencial en el mantenimiento de la hemostasia después de un traumatismo tisular. La lesión vascular y la exposición de la matriz extracelular inician los procesos de adhesión, activación y agregación plaquetarias (cap. 162). Este proceso evolutivamente ventajoso puede, sin embargo, tornarse patológico en el contexto de rotura, fisura o disrupción de una placa aterosclerótica (cap. 47). En tales casos, la trombosis arterial restringe o inhibe completamente el flujo sanguíneo arterial. Plaquetas y fibrina son los principales componentes de los trombos arteriales, por lo que las plaquetas se han convertido en uno de los principales focos para la prevención y el tratamiento de la aterotrombosis.

Ácido acetilsalicílico

Mecanismo de acción

El ácido acetilsalicílico inactiva permanentemente las isoenzimas (COX-1 y COX-2) de la ciclooxigenasa (COX) que catalizan la conversión de ácido araquidónico a prostaglandina H₂, un precursor de una variedad de eicosanoides de tipo específico celular, incluido tromboxano A₂ en las plaquetas. El tromboxano A₂, el cual normalmente es liberado por plaquetas en respuesta a estímulos (incluido ADP, trombina y colágeno), lleva a una mayor activación plaquetaria, amplificando así la cascada de activación plaquetaria y la subsecuente agregación. Una dosis única de ácido acetilsalicílico inhibe funcionalmente la activación plaquetaria mediada por tromboxano A₂ durante los 8-10 días de vida útil de las plaquetas circulantes expuestas a ella, debido a que se liga irreversiblemente e inactiva la COX en células que son incapaces de sintetizar nuevas proteínas con la finalidad de producir COX no ligada.

Farmacología

El ácido acetilsalicílico, el cual es rápidamente absorbido en el estómago y el intestino delgado, alcanza niveles pico plasmáticos alrededor de 30 min después de su ingesta; tiene una vida media de aproximadamente 15 min. La inhibición de la función plaquetaria es evidente tras 1 h con ácido acetilsalicílico no recubierto, pero puede demorarse después de la administración de ácido acetilsalicílico con cubierta entérica. Por lo tanto, si solo se encuentran disponibles pastillas con cubierta entérica cuando se requiere un efecto rápido, se recomienda que el paciente mastique las pastillas.

Dosis diarias de ácido acetilsalicílico entre 30 y 50 mg inactivan la enzima COX de todas las plaquetas circulantes expuestas a ella e inhiben la producción de tromboxano.¹⁰ Clínicamente, dosis de 75-100 mg/día aportan efectos antiisquémicos comparables a dosis más altas (≥ 300 mg/día),¹¹ aunque algunos datos sugieren que una dosis de 100 mg/día puede ser inadecuada en individuos que pesan más de 70 kg.¹²

El principal efecto adverso del ácido acetilsalicílico es el sangrado, particularmente el sangrado gastrointestinal (GI). Dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75-100 mg/día) se asocian con menor riesgo de sangrado comparado con dosis más altas, ya sea con ácido acetilsalicílico como monoterapia o ácido acetilsalicílico asociado a un inhibidor del P2Y₁₂ como parte de la terapia antiplaquetaria doble.¹³ Los factores asociados con riesgo incrementado de sangrado además de la terapia antiplaquetaria doble incluyen el uso concomitante de anticoagulante oral, antecedentes previos de úlceras o sangrados GI, presencia de una coagulopatía, enfermedad renal crónica, hepatopatía grave, hipertensión no controlada y trombocitopenia.

Dada la protección isquémica comparable y el menor riesgo de sangrado asociado con dosis más bajas de ácido acetilsalicílico (75-100 mg), la mayoría de las directrices ahora recomiendan dicha dosis para el tratamiento crónico. En EE. UU., la dosis más comúnmente prescrita es de 81 mg/día.

Usos clínicos

Los principales usos clínicos del ácido acetilsalicílico son para el tratamiento agudo del SCA sin elevación del ST e IM con elevación del ST, prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular (p. ej., IM [cap. 63 y 64] e ictus [cap. 379]), y prevención de trombosis de la endoprótesis (cap. 65) posterior al implante en arterias coronarias u otros vasos arteriales.

El ácido acetilsalicílico (81 mg/día) puede tener un moderado beneficio cuando se utiliza para reducir el riesgo de un primer episodio cardiovascular (IM no fatal e ictus) en adultos de 50-69 años con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular (riesgo ECV a 10 años $\geq 10\%$).¹⁴ Sin embargo, el elevado riesgo de sangrado contrarresta los beneficios antitrombóticos en individuos sin enfermedad cardiovascular previa,¹⁵ incluso en diabéticos,¹⁶ por lo que el ácido acetilsalicílico en realidad incrementa la mortalidad por cualquier causa en ancianos por demás saludables.¹⁷

En pacientes con sospecha de IM agudo (SCA sin elevación del ST o IM con elevación del ST), el ácido acetilsalicílico reduce la incidencia de reinfarto no fatal y mortalidad vascular, por lo que se recomienda el tratamiento precoz en dichos pacientes.

En pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable (cap. 62), el uso de ácido acetilsalicílico se asocia a una reducción del 37% del riesgo relativo de episodios vasculares graves. En pacientes con antecedente de IM previo (caps. 63 y 64), la terapia con ácido acetilsalicílico con una duración media de 27 meses reduce la incidencia de IM recurrente no fatal en 18 de cada 1.000 pacientes y muerte vascular en 14 de cada 1.000 pacientes. Por lo tanto, se recomienda la terapia a largo plazo con ácido acetilsalicílico en todos los pacientes con enfermedad arterial coronaria sintomática conocida.¹⁵

El ácido acetilsalicílico está recomendado para la prevención primaria de ictus (cap. 379) en pacientes con enfermedad arterial carotídea asintomática. La terapia antiplaquetaria, incluida la opción de ácido acetilsalicílico como monoterapia, está recomendada en pacientes con ictus isquémico no cardioembólico o accidente isquémico transitorio. La terapia con ácido acetilsalicílico posterior a injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC; cap. 65) mejora la permeabilidad del injerto de derivación de la vena safena, particularmente durante el primer año postoperatorio, por lo que está recomendada (cap. 65).

El ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de TEV en contextos de prevención primaria de alto riesgo (p. ej., cirugía ortopédica) y de TEV recurrente, aunque, para este último, la reducción es mucho menor que la alcanzada con terapia de anticoagulación oral, la cual se utiliza preferentemente en la mayoría de los casos. El ácido acetilsalicílico (81 mg/día) también reduce el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (cap. 184).

En individuos con verdadera alergia al ácido acetilsalicílico (p. ej., urticaria, broncoespasmo, anafilaxia), se recomienda la desensibilización al ácido acetilsalicílico o el uso de clopidogrel. El ácido acetilsalicílico es un componente de la terapia antiplaquetaria doble para la prevención de la trombosis de la endoprótesis, como se comenta a continuación.

Inhibidores del P2Y₁₂ y agentes antiplaquetarios dobles

Mecanismo de acción

Actualmente, los tres inhibidores orales del receptor estimulador plaquetario ADP P2Y₁₂ son el clopidogrel, el prasugrel y el ticagrelor. Las dosis orales recomendadas son: para el clopidogrel, 75 mg una vez al día; para el prasugrel, 10 mg una vez al día, y para el ticagrelor, 90 mg dos veces al día.

El ticagrelor es una opción de administración intravenosa. El clopidogrel y el prasugrel se ligan de manera irreversible al receptor plaquetario P2Y₁₂ y lo bloquean, mientras que el ticagrelor y el cangrelor se ligan reversiblemente al receptor y lo bloquean. Por este mecanismo, estos agentes evitan la activación plaquetaria mediada por ADP.

Farmacología

El clopidogrel y el prasugrel son metabolizados en el hígado para activar sus metabolitos, mientras que el ticagrelor es un fármaco activo. Dependiendo de la dosis, el clopidogrel alcanza efectos antiplaquetarios clínicamente adecuados 2-6 h después de su ingesta; el prasugrel y el ticagrelor comienzan a producir inhibición plaquetaria clínicamente relevante aproximadamente 30-60 min después de su ingesta. Comparados con el clopidogrel, el prasugrel y el ticagrelor producen un mayor y más confiable grado de inhibición plaquetaria. Fármacos que interactúan con la enzima hepática CYP3A4 pueden inhibir (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o potenciar (p. ej., rifampicina, fenitoína, fenobarbital) los efectos del ticagrelor. Por razones aún no aclaradas, el uso de dosis más altas de ácido acetilsalicílico (> 100 mg) disminuye la eficacia clínica del ticagrelor cuando el ácido acetilsalicílico y el ticagrelor se utilizan juntos. Por lo tanto, la dosis diaria de ácido acetilsalicílico en este contexto debería ser 75-100 mg.

Usos clínicos

El clopidogrel se utiliza como monoterapia antiplaquetaria en pacientes con alergia verdadera al ácido acetilsalicílico y puede utilizarse ocasionalmente en pacientes que están siendo tratados con terapia «doble» (terapia con anticoagulante oral más monoterapia antiplaquetaria) en fibrilación auricular e intervención coronaria percutánea reciente (cap. 65). Más comúnmente, los inhibidores del P2Y₁₂ se utilizan, junto con el ácido acetilsalicílico, como parte de la terapia antiplaquetaria doble para disminuir el riesgo de futuros IM espontáneos y trombosis de la endoprótesis. La terapia antiplaquetaria doble está recomendada durante al menos 1 año en pacientes que han sobrevivido a un SCA, ya sea un SCA sin elevación del ST o un IM con elevación del ST (caps. 63 y 64), durante al menos 1 mes después del implante de una endoprótesis metálica, y durante al menos 6 meses después del implante de una endoprótesis liberadora de fármacos en cardiopatía isquémica estable o 12 meses después del implante de una endoprótesis liberadora de fármacos por un SCA (fig. 76-1). La terapia antiplaquetaria doble durante muchos años lleva a la disminución de alrededor del 1-3% de la trombosis tardía de la endoprótesis y de complicaciones isquémicas a expensas de un incremento absoluto de alrededor del 1% de complicaciones hemorrágicas.¹⁸

La terapia antiplaquetaria doble también se utiliza de uno a varios meses en pacientes sometidos a implante de endoprótesis en otro lecho vascular (p. ej., arteria renal o carótida),¹⁶ pero no está recomendada en pacientes que han sido sometidos a reemplazo valvular aórtico transcatheter (cap. 66).¹⁹ La terapia antiplaquetaria doble durante los primeros 12 meses después de una cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria podría aumentar la permeabilidad del injerto venoso, y su uso para dicho propósito podría ser razonable.

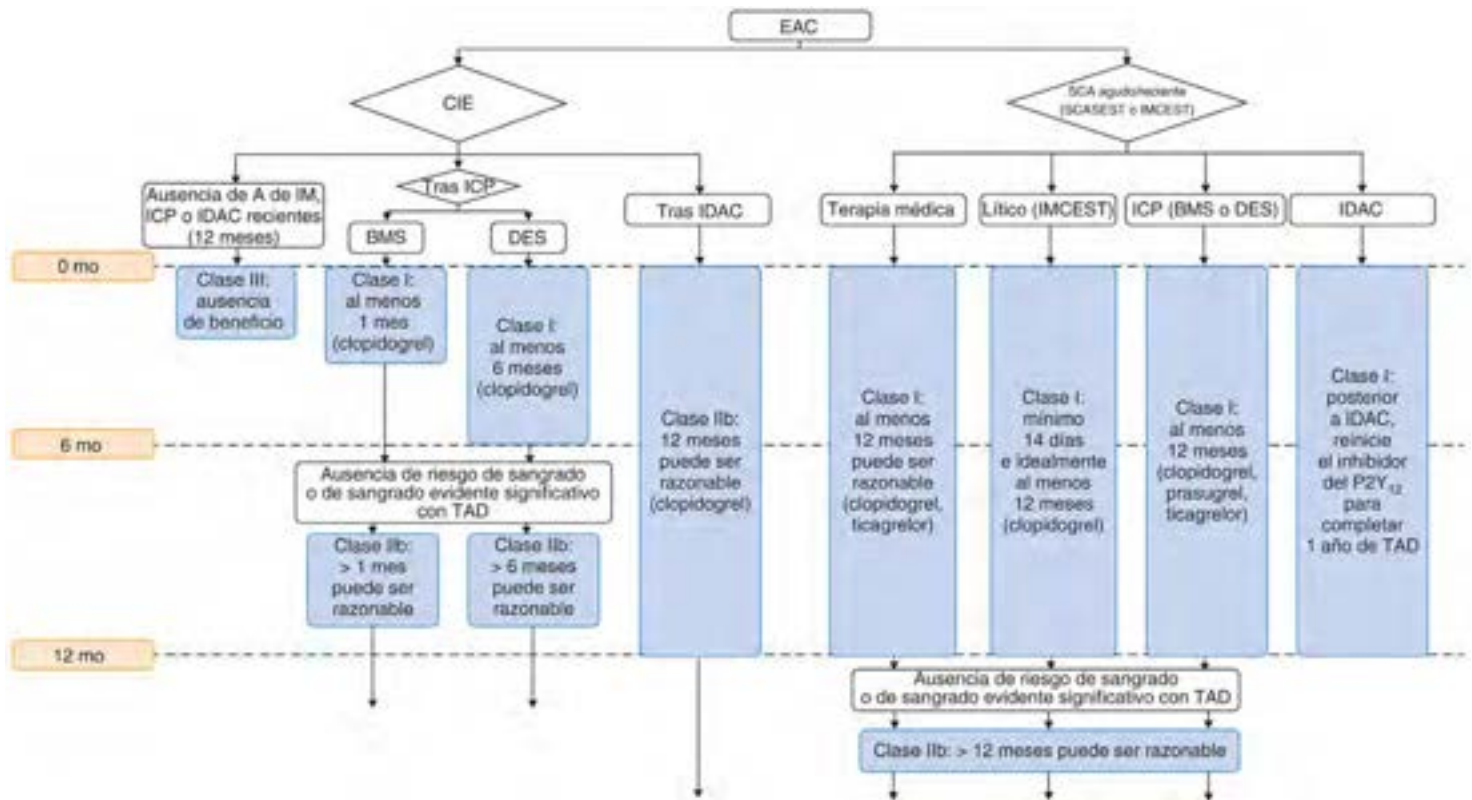


FIGURA 76-1. Algoritmo terapéutico de duración del tratamiento con un inhibidor del P2Y₁₂ en pacientes con EAC tratada con TAD. Los colores corresponden a la clase de recomendación. El clonidogrel es el único inhibidor del P2Y₁₂ utilizado en la actualidad estudiado en pacientes con CIE sometidos a ICP. La terapia con ácido acetilsalicílico casi siempre es continuada indefinidamente en pacientes con EAC. Pacientes con antecedente de SCA previo hace más de 1 año que desde entonces han permanecido libres de recurrencia de SCA se consideran como si hubieran pasado a CIE. En pacientes tratados con TAD posterior a implante de endoprótesis DES que desarrollan riesgo elevado de sangrado (p. ej., tratamiento con terapia anticoagulante oral), se encuentran en riesgo elevado de complicación por sangrado grave (p. ej., cirugía mayor intracraneal) o desarrollan sangrado evidente significativo, puede ser razonable la discontinuación de la terapia con inhibidor del P2Y₁₂ después de 3 meses para la CIE o después de 6 meses para el SCA. Las flechas en la parte inferior de la figura denotan que la duración óptima de la TAD prolongada no está establecida. A, antecedentes; BMS, endoprótesis metálica; CIE, cardiopatía isquémica estable; DES, endoprótesis liberadora de fármacos; ICP, intervención coronaria percutánea; IDAC, injerto de derivación de arteria coronaria; IMCEST, infarto de miocardio con elevación del ST; Lítico, terapia fibrinolítica; SCA, síndrome coronario agudo; SCAEST, síndrome coronario agudo sin elevación del ST; TAD, terapia antiplaquetaria doble. (Reproducido a partir de Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1082-115.)

La terapia antiplaquetaria doble (con clonidogrel) podría considerarse durante 21 días en vez de monoterapia con ácido acetilsalicílico en pacientes después de un ictus isquémico menor o un accidente isquémico transitorio, y durante 90 días después de ictus o accidentes isquémicos transitorios recientes debido a estenosis grave de una arteria intracraneal mayor. En pacientes con fibrilación auricular, que han tenido un ictus isquémico y no pueden tomar anticoagulantes orales, la terapia antiplaquetaria doble (con clonidogrel) disminuye el riesgo de ictus recurrente comparado con ácido acetilsalicílico solo. En comparación, la terapia antiplaquetaria doble no aporta beneficio neto en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable sin antecedentes de tratamiento con intervención coronaria percutánea, SCA o IDAC reciente, por lo que dicha terapia no está recomendada en estos pacientes.

El prasugrel se asocia con un riesgo incrementado de hemorragia intracraneal en pacientes con antecedente de ictus o accidente isquémico transitorio, y su uso en dichos pacientes está contraindicado. El riesgo de sangrado por prasugrel también está incrementado en pacientes de 75 años o más, o peso inferior a 60 kg, por lo que debería utilizarse un inhibidor del P2Y₁₂ en esos pacientes.

Monitorización de laboratorio de la terapia con ácido acetilsalicílico e inhibidor del P2Y₁₂

Los efectos inhibitorios plaquetarios del ácido acetilsalicílico o un bloqueante del P2Y₁₂ pueden ser monitorizados en cualquier individuo que reciba esta terapia por una variedad de métodos *in vitro*, incluidas pruebas sanguíneas de punto de atención. Sin embargo, ensayos aleatorizados han sido incapaces de demostrar que la terapia antiplaquetaria personalizada basada en pruebas de punto de atención sobre la función plaquetaria sea efectiva en la reducción de episodios isquémicos.¹⁷

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Mecanismo de acción

El dipiridamol inhibe la enzima fosfodiesterasa 5 en las plaquetas, e incrementa así los niveles de AMP cíclico y GMP cíclico, y también bloquea la recaptación de adenosina, inhibiendo así la agregación plaquetaria. El dipiridamol también lleva a un incremento

de los niveles de GMP cíclico en las células de músculo liso vascular y vasodilatación de las arterias coronarias. El cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa 3 que inhibe la activación plaquetaria y lleva a la relajación de las células de músculo liso.

Farmacología

La absorción y la biodisponibilidad del dipiridamol son variables, y múltiples formulaciones del fármaco están disponibles comercialmente. En la práctica clínica actual, se utilizan formulaciones de dipiridamol de liberación más prolongada o sostenida. El dipiridamol se metaboliza en el hígado, y debe evitarse en pacientes con hepatopatía o nefropatía graves. Se utiliza una combinación de liberación prolongada de dipiridamol (200 mg) y ácido acetilsalicílico (25 mg) de dos tomas al día para la prevención de ictus.

El cilostazol se absorbe rápidamente; sus efectos antiplaquetarios se observan 3 h después de la dosis y persisten durante hasta 12 h. El cilostazol se metaboliza en el hígado por enzimas 3A4 y 2C19 del citocromo P-450. La dosis habitual es 100 mg dos veces al día, ingerida al menos 0,5-1 h antes o 2 h después del desayuno y la cena. En pacientes que concomitantemente toman inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, eritromicina, diltiacem, zumo de pomelo) o CYP2C19 (p. ej., omeprazol), la dosis debe reducirse a 50 mg dos veces al día.

Usos clínicos

El dipiridamol por sí solo ejerce poco efecto antitrombótico clínicamente relevante, y el fármaco se utiliza principalmente en combinación con el ácido acetilsalicílico para la inhibición plaquetaria y la reducción de episodios isquémicos cardiovasculares. La terapia combinada con ácido acetilsalicílico y dipiridamol es al menos tan efectiva como el ácido acetilsalicílico solo en la prevención secundaria de ictus, pero se tolera menos bien. En la práctica clínica actual, el dipiridamol no se utiliza en la prevención de episodios cardíacos isquémicos. Sin embargo, dipiridamol de liberación prolongada más ácido acetilsalicílico es una opción efectiva en la prevención secundaria de ictus isquémico no cardioembólico (cap. 379). Debido a sus efectos vasodilatadores y su potencial fenómeno de «secuestro coronario», el dipiridamol debería utilizarse con precaución en pacientes con SCA reciente o enfermedad arterial coronaria grave.

El cilostazol, probablemente debido a su acción vasodilatadora, mejora los síntomas de claudicación y está recomendado como una terapia efectiva para mejorar síntomas e incrementar la distancia de caminata en pacientes con claudicación (cap. 71).^{18,19} El cilostazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Antagonistas del receptor de la trombina

Mecanismo de acción

La trombina es un potente activador plaquetario que actúa vía el receptor plaquetario activado por proteasas (PAR). El antagonista del receptor de la trombina vorapaxar inhibe la activación plaquetaria mediada por la trombina al unirse al receptor plaquetario PAR-1.

Farmacología

El vorapaxar se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal. La actividad antiplaquetaria pico ocurre en 1-2 h. El vorapaxar se metaboliza en el hígado vía enzima 3A4 del P-450 (CYP). El vorapaxar no debe utilizarse en concomitancia con fármacos que sean fuertes inhibidores o inductores de CYP3A4. Aunque el vorapaxar inhibe reversiblemente el receptor PAR-1, la prolongada vida media del fármaco lo torna efectivamente irreversible. La dosis de vorapaxar es 2,08 mg una vez al día.

Usos clínicos

Preocupaciones respecto a complicaciones hemorrágicas han limitado el desarrollo, la aprobación y la incorporación de los antagonistas del receptor de la trombina a la práctica clínica. El vorapaxar se ha estudiado solo como terapia añadida al ácido acetilsalicílico y/o al clopidogrel, y no como un agente antiplaquetario individualmente. Está aprobado por la FDA para la reducción de futuros episodios trombóticos cardiovasculares en pacientes con antecedente de IM (caps. 63 y 64) o con enfermedad arterial periférica (cap. 71).

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Belley-Cote EP, Hanif H, D'Aragon F, et al. Genotype-guided versus standard vitamin K antagonist dosing algorithms in patients initiating anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2015;114:768-777.
- A2. Hakoum MB, Kahale LA, Tzolakian IG, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1. CD006649.
- A3. Li A, Garcia DA, Lyman GH, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019;173:158-163.
- A4. Brandao GM, Junqueira DR, Rollo HA, et al. Pentasaccharides for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12. CD011782.

- A5. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1319-1330.
- A6. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-1297.
- A7. Weitz JJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376:1211-1222.
- A8. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808.
- A9. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699-708.
- A10. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-1415.
- A11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-2104.
- A12. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet.* 2016;388:1995-2003.
- A13. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2016;375:534-544.
- A14. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3. CD008980.
- A15. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2017;21:1-386.
- A16. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2015;132:194-204.
- A17. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378:615-624.
- A18. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370:1402-1411.
- A19. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2019;321:277-287.
- A20. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379:1529-1539.
- A21. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med.* 2018;379:1519-1528.
- A22. Sharma A, Hai O, Garg A, et al. Duration of dual antiplatelet therapy following drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol.* 2017;42:404-417.
- A23. Raheja H, Garg A, Goel S, et al. Comparison of single versus dual antiplatelet therapy after TAVR: a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92:783-791.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DEL APARATO RESPIRATORIO

MONICA KRAFT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los síntomas respiratorios, que se encuentran entre los motivos de consulta más frecuentes por los que los pacientes solicitan atención médica, son responsables de aproximadamente el 20% de las consultas a un médico de atención primaria. Para poder establecer un diagnóstico exacto, se necesita realizar una anamnesis minuciosa y una exploración física sistemática. Incluso en los adultos jóvenes, los síntomas respiratorios persistentes se asocian a una mayor probabilidad de sufrir una enfermedad pulmonar crónica.¹

Una exploración pulmonar exhaustiva complementa la exploración cardíaca (cap. 45). Durante la inspección se puede observar un aumento de la presión yugular, indicativo de insuficiencia cardíaca derecha secundaria a *cor pulmonale* (cap. 75). Una adenopatía cervical o supraclavicular (cap. 159) puede ser el primer indicio de la existencia de una neoplasia maligna torácica (cap. 182) o una infección micobacteriana (cap. 308). Una hinchazón braquial unilateral puede deberse a una trombosis venosa (cap. 74), mientras que una congestión venosa de la cabeza y el cuello puede deberse a un tumor causante de un síndrome de la vena cava superior (v. fig. 92-8). Un segundo ruido cardíaco pulmonar intenso durante la exploración cardíaca es indicio de hipertensión pulmonar, que puede producir también un soplo de insuficiencia de la válvula tricúspide (v. tabla 45-7) o de la válvula pulmonar.

Al inspeccionar el tórax puede observarse hiperinflamación y disminución del desplazamiento diafragmático, característicos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; cap. 82), anomalías de la pared torácica como la cifoescoliosis (cap. 92), o debilidad de la pared muscular diafragmática como en muchos síndromes de hipoventilación (cap. 80). A la percusión puede apreciarse matidez en los pacientes con derrames pleurales o con consolidación pulmonar secundaria a neumonía.

Al auscultar los pulmones hay que escuchar ambos ápices y por encima de los lóbulos superior e inferior, tanto por delante como por detrás y durante la inspiración y la espiración. Los ruidos pulmonares normales se escuchan durante la inspiración y el comienzo de la espiración como ruidos suaves y poco musicales (tabla 77-1).² Durante toda la espiración y también durante la inspiración se escuchan *ruidos respiratorios bronquiales*, que se parecen a los ruidos pulmonares normales, aunque suelen ser algo más ásperos, similares a los que se escucharían al colocar el estetoscopio sobre la tráquea.

El término *estertores* ya no se utiliza y ha sido sustituido por *crepitaciones*. Las crepitaciones finas son poco musicales y se escuchan generalmente al final de la inspiración; constituyen habitualmente un signo de insuficiencia cardíaca (cap. 52) o de neumopatía intersticial (cap. 86). Por el contrario, las crepitaciones groseras (que a diferencia de las finas suelen transmitirse a través de la boca y desaparecen al toser) son típicas de la bronquitis (cap. 90) y la EPOC (cap. 82). Las *sibilancias* son ruidos agudos y musicales que se perciben durante la espiración y a veces durante la inspiración, generalmente en el asma (cap. 81) y a veces en la EPOC (cap. 82). No obstante, cuando estos procesos son graves, el flujo de aire puede ser insuficiente para producir sibilancias. Un *roncus* es un ruido grave y musical que se escucha generalmente durante la espiración y a veces

durante la inspiración; a menudo desaparece al toser. Al igual que las crepitaciones groseras, los roncus son habituales en la bronquitis (cap. 90) y la EPOC (cap. 82). En pacientes con procesos inflamatorios o neoplasias malignas de la pleura (caps. 92 y 182) se percibe un *roce de fricción pleural*, que se produce clásicamente durante la inspiración, pero a veces también durante la espiración. El *estridor* es un ruido agudo y musical que puede resultar audible sin la necesidad de un estetoscopio y que indica la existencia de una obstrucción de las vías respiratorias altas, como la que se observa en los procesos inflamatorios agudos o degenerativos crónicos de la laringe (cap. 401), o de una obstrucción de la tráquea, como la que pueden causar los procesos malignos intratorácicos (cap. 182). Puede observarse una ausencia de ruidos respiratorios si el pulmón no está ventilado a causa de una obstrucción bronquial completa o si está desplazado como consecuencia de un derrame pleural.

El *frémido táctil* es una sensación vibratoria que se percibe durante la respiración y es más marcada en pacientes con consolidación pulmonar secundaria a neumonía, debido a que la sensación vibratoria se transmite mejor a través de ese tejido pulmonar y disminuye en los pacientes con derrame pleural. Otro indicio de consolidación característico de la neumonía es la *egofonía*, que consiste en la auscultación de un sonido A prolongado cuando el paciente emite un sonido E prolongado.

Al explorar el abdomen, se puede encontrar un hígado fácilmente palpable (que en ocasiones se confunde con una hepatomegalia) en los pacientes con EPOC y diafragma bajo. El examen de las extremidades puede revelar la presencia de cianosis en pacientes hipoxémicos, generalmente con una presión parcial de oxígeno inferior a 55 mmHg, aunque también puede observarse en pacientes con metahemoglobinemia (cap. 149). La acropaquia (cap. 45) es indicio de hipoxemia crónica, como la que puede observarse en pacientes con comunicación derecha-izquierda crónica por una cardiopatía congénita (cap. 61) u otras causas de hipoxemia prolongada (caps. 82 y 86), pero también puede ser indicativa de procesos pleurales (cap. 92) como parte del síndrome de osteoartropatía pulmonar hipertrófica (caps. 169 y 259).

En los pacientes con sospecha de hipoxemia, una gasometría arterial muy minuciosa puede ayudarnos a determinar su gravedad y a elegir el tratamiento (cap. 95). En aquellos pacientes en los que es difícil distinguir entre una insuficiencia cardíaca y una causa pulmonar de hipoxemia, una concentración elevada de péptido natriurético cerebral puede sugerir una etiología cardíaca (cap. 52). Las pruebas de imagen torácicas (cap. 78) constituyen una parte crucial de la evaluación de muchos problemas pulmonares potenciales, y las pruebas de la función pulmonar (cap. 79) pueden resultar muy útiles a la hora de distinguir entre diferentes causas de neumopatía aguda y crónica.

Entre los problemas respiratorios más frecuentes cabe destacar la tos, las sibilancias, la disnea y la hemoptisis. Se puede y se debe utilizar un método sistemático para evaluar cada uno de estos problemas.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON TOS

La tos es el síntoma respiratorio único más frecuente por el que los pacientes solicitan atención médica. Las derivaciones de pacientes con tos crónica persistente y problemática de causa desconocida representan del 10 al 38% de las consultas ambulatorias a los neumólogos.

Para la tos aguda, definida como la tos presente durante menos de 8 semanas, generalmente una anamnesis y una exploración física cuidadosas revelarán el diagnóstico³ (tabla 77-2). Aunque la mayoría de los casos de tos aguda tienen consecuencias leves, la tos puede ser ocasionalmente un signo de enfermedad potencialmente mortal, como embolia pulmonar (cap. 74), neumonía (cap. 91) o insuficiencia cardíaca (cap. 52).

Hasta el 98% de todos los casos de tos crónica, definida como la tos que persiste durante más de 8 semanas, en adultos inmunocompetentes está causada por 8 entidades frecuentes: síndrome de goteo posnasal secundario a diferentes enfermedades rinosinuales, a menudo llamado «síndrome tusígeno de las vías respiratorias superiores» (STVRS); asma (cap. 81); enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (cap. 129); bronquitis crónica (cap. 82); bronquitis eosinofílica; bronquiectasias (cap. 84); uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y tos postinfecciosa. La tos postinfecciosa generalmente no es productiva y normalmente dura de 3 a 8 semanas después de una infección de las vías respiratorias altas; los pacientes tienen una radiografía normal. Los factores ambientales y ocupacionales también pueden contribuir a la tos crónica y deben evaluarse.⁴ La tos puede verse en deportistas, lo que exige un abordaje diagnóstico diferente.⁵ Otras causas infrecuentes de tos crónica son carcinoma broncogénico (cap. 182), neumonía intersticial crónica (cap. 86), sarcoidosis (cap. 89), insuficiencia ventricular izquierda (cap. 52) y aspiración (cap. 88).

DIAGNÓSTICO

En la tos crónica (fig. 77-1) las características y la cronología no tienen utilidad diagnóstica. Debe realizarse una radiografía de tórax en todos los pacientes, pero en los fumadores activos o en los que toman inhibidores de la ECA no deberían solicitarse otras pruebas hasta que pueda valorarse la respuesta al abandono del tabaco o a la retirada del fármaco durante al menos 4 semanas. Pueden solicitarse radiografías de senos paranasales, una esofagografía con bario, una prueba de provocación con metacolina, una determinación del pH esofágico y una broncoscopia como parte de la evaluación

TABLA 77-1 UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA AUSCULTACIÓN PULMONAR

HALLAZGO AUSCULTATORIO	CORRELACIÓN CLÍNICA
Respiración bronquial	Neumonía o neumopatía intersticial
Crepitaciones finas	Insuficiencia cardíaca, neumopatía intersticial, alteraciones del llenado alveolar
Crepitaciones groseras	Bronquitis
Sibilancias	Asma, EPOC
Roncus	Bronquitis, EPOC
Estridor	Obstrucción de vías respiratorias altas por inflamación laríngea o traqueal, lesiones ocupantes o compresión externa
Roce de fricción pleural	Inflamación o tumores pleurales
EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	

TABLA 77-2 ESPECTRO DE CAUSAS Y FRECUENCIAS DE LA TOS EN ADULTOS INMUNOCOMPETENTES

FRECUENTES	MENOS FRECUENTES
TOS AGUDA	
Catarro común	Reagudización del asma
Sinusitis bacteriana aguda	Neumonía
Tos ferina	Insuficiencia cardíaca
Agudizaciones de EPOC	Síndromes de aspiración
Rinitis alérgica	Embolia pulmonar
Rinitis por irritantes ambientales	Agudización de bronquiectasias
TOS SUBAGUDA	
Tos postinfecciosa	
Tos ferina	
TOS CRÓNICA	
Enfermedades rinosinusales/STVRA	Bronquiolitis
Asma	Ocupacional o ambiental
Bronquitis eosinofílica no asmática	Aspiración Carcinoma broncogénico
Bronquiectasias	Tos inducida por medicamentos
Reflujo gastroesofágico	Tuberculosis
Bronquitis crónica/EPOC	Neumonía intersticial crónica
EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; STVRA, síndrome de tos de vías respiratorias altas.	

inicial, en función de los hallazgos de la anamnesis y la exploración física (tabla 77-3; v. fig. 77-1). Si una prueba apunta a un posible diagnóstico, para confirmarlo se requiere un ensayo terapéutico de esta enfermedad. El diagnóstico de la tos psicógena suele ser de exclusión⁶.

TRATAMIENTO

Tto

La causa específica de la tos puede ser diagnosticada y tratada con éxito del 84 al 98% de las ocasiones, por lo que raramente está indicado el tratamiento inespecífico dirigido a suprimir la tos en sí misma.⁷ No hay datos sólidos de que los tratamientos inespecíficos como antitusígenos, mucolíticos, descongestionantes o combinaciones de antihistamínicos con descongestionantes sean eficaces en la tos aguda en el contexto de una infección respiratoria de vías altas. En caso de tos persistente e inespecífica,⁸ el tratamiento adecuado del reflujo gastroesofágico crónico mediante un inhibidor de la bomba de protones (cap. 129)⁹ solo proporciona unos efectos beneficiosos muy modestos, ya que únicamente se observa una mejoría en uno de cada cinco pacientes aproximadamente. Los corticosteroides inhalados pueden aliviar la tos, pero solo deben utilizarse después de realizar una radiografía torácica y, a menudo, una espirometría. El dextrometorfano y los antitusivos que contienen codeína permiten reducir la tos crónica un 40% aproximadamente. En adultos con tos crónica y refractaria sin una infección o un trastorno respiratorio activo, la gabapentina (hasta una dosis diaria máxima de 1.800 mg) o pregabalina (300 mg diarios) permite mejorar significativamente la calidad de vida específica de la tos en comparación con un placebo. Para la tos crónica resistente a pesar de la evaluación exhaustiva y el tratamiento con opiáceos, una combinación de una intervención educativa, foniatría y del lenguaje, que incluya técnicas de supresión de la tos y el asesoramiento, puede reducir significativamente la tos y su repercusión negativa sobre la calidad de vida. La tos puede reducirse también entrenando a los pacientes a que se concentren en lo exterior en lugar de en lo interior.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON SIBILANCIAS

Las sibilancias son un sonido musical continuo que dura más de 80-100 ms, probablemente generado por el flujo de aire a través de bronquios colapsables con un estrechamiento crítico. Aunque las sibilancias espiratorias son un hallazgo frecuente de la exploración física en el asma (cap. 81), con frecuencia pueden diferenciarse las múltiples causas de sibilancias (tabla 77-4) (p. ej., EPOC [cap. 82], edema de pulmón [cap. 52], bronquiolitis [cap. 86], bronquiectasias [cap. 84] y enfermedades menos frecuentes como carcinoma bronquial [cap. 219] e infecciones parasitarias) según la anamnesis, la exploración física y las pruebas de función pulmonar (cap. 79).

TABLA 77-3 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO DEL PROTOCOLO DIAGNÓSTICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA TOS CRÓNICA

PRUEBAS	DIAGNÓSTICO	VALOR PREDICTIVO POSITIVO (%)	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (%)
Radiografía de senos	Sinusitis	57-81	95-100
Prueba de provocación con metacolina inhalada	Asma	60-82	100
Esofagografía con bario modificada	ERGE, estenosis esofágica	38-63	63-93
pH esofágico*	ERGE	89-100	
Broncoscopia	Masa/lesión endobronquial	50-89	100

*Monitorización del pH esofágico durante 24 h.
ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

DIAGNÓSTICO

En el estudio funcional pulmonar, la forma de las curvas de flujo-volumen inspiratorias y espiratorias proporciona información fundamental sobre la presencia de obstrucción de la vía respiratoria y si la obstrucción es extratorácica o intratorácica (e-fig. 77-1). Una causa importante de obstrucción extratorácica son las lesiones de las cuerdas vocales (cap. 181). La obstrucción intratorácica variable puede estar causada por traqueomalacia, mientras que la obstrucción fija de las vías respiratorias altas puede estar causada por un tumor traqueal proximal.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la causa específica habitualmente producirá resolución completa o al menos parcial de las sibilancias. Sin embargo, el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico asintomática o con síntomas mínimos no es útil.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON DISNEA

La disnea es la sensación subjetiva de respiración dificultosa, trabajosa o desagradable. La palabra *desagradable* es muy importante en esta definición porque la respiración trabajosa o dificultosa que se encuentra en individuos sanos durante el ejercicio físico no se define como disnea, porque es la esperable para el grado de esfuerzo. Con frecuencia el paciente describe mal o con vaguedad la sensación de disnea. La fisiología de la disnea sigue sin estar clara, pero pueden estar implicadas múltiples vías neurales en los procesos que producen este síntoma.

En la disnea aguda, o dificultad respiratoria de inicio brusco, la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias deben centrarse primero en las entidades potencialmente mortales, como embolia pulmonar (cap. 74), edema de pulmón (caps. 52 y 53), obstrucción aguda de las vías respiratorias debido a anafilaxia o cuerpos extraños, neumotórax (cap. 92) y neumonía (cap. 91). En la disnea crónica deben considerarse entidades específicas como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 82), asma (cap. 81), neumopatías intersticiales (cap. 86), insuficiencia cardíaca (cap. 52), miocardiopatías (cap. 54), ERGE (cap. 129), otras enfermedades del aparato respiratorio y el síndrome de hiperventilación (tabla 77-5).¹⁰

DIAGNÓSTICO

Además de una historia clínica y un examen físico adecuados, para valorar a los pacientes con disnea inexplicada son esenciales la radiografía de tórax, un electrocardiograma, pruebas de función pulmonar, una prueba de esfuerzo con control electrocardiográfico (ECG) y pulsioximetría en reposo y durante el ejercicio (fig. 77-2). En la disnea aguda, estudio del péptido natriurético de tipo B puede ser muy útil para distinguir la insuficiencia cardíaca de otras causas.¹¹ La utilidad de las pruebas funcionales pulmonares más detalladas con presiones inspiratoria y espiratoria máximas, curvas de flujo-volumen, con o sin provocación con metacolina (cap. 79), y de la tomografía computarizada del tórax y la ecocardiografía, dependen de la anamnesis y la exploración física y del resultado de estas pruebas. Cuando se sospecha que la ERGE es la causa de la disnea debe realizarse una esofagografía con bario modificada o una determinación del pH esofágico durante 24 h, o ambas (cap. 129). Pueden estar indicadas otras pruebas más invasivas, como el cateterismo cardíaco y la biopsia pulmonar, cuando los resultados de las pruebas menos invasivas no hayan sido concluyentes.¹²

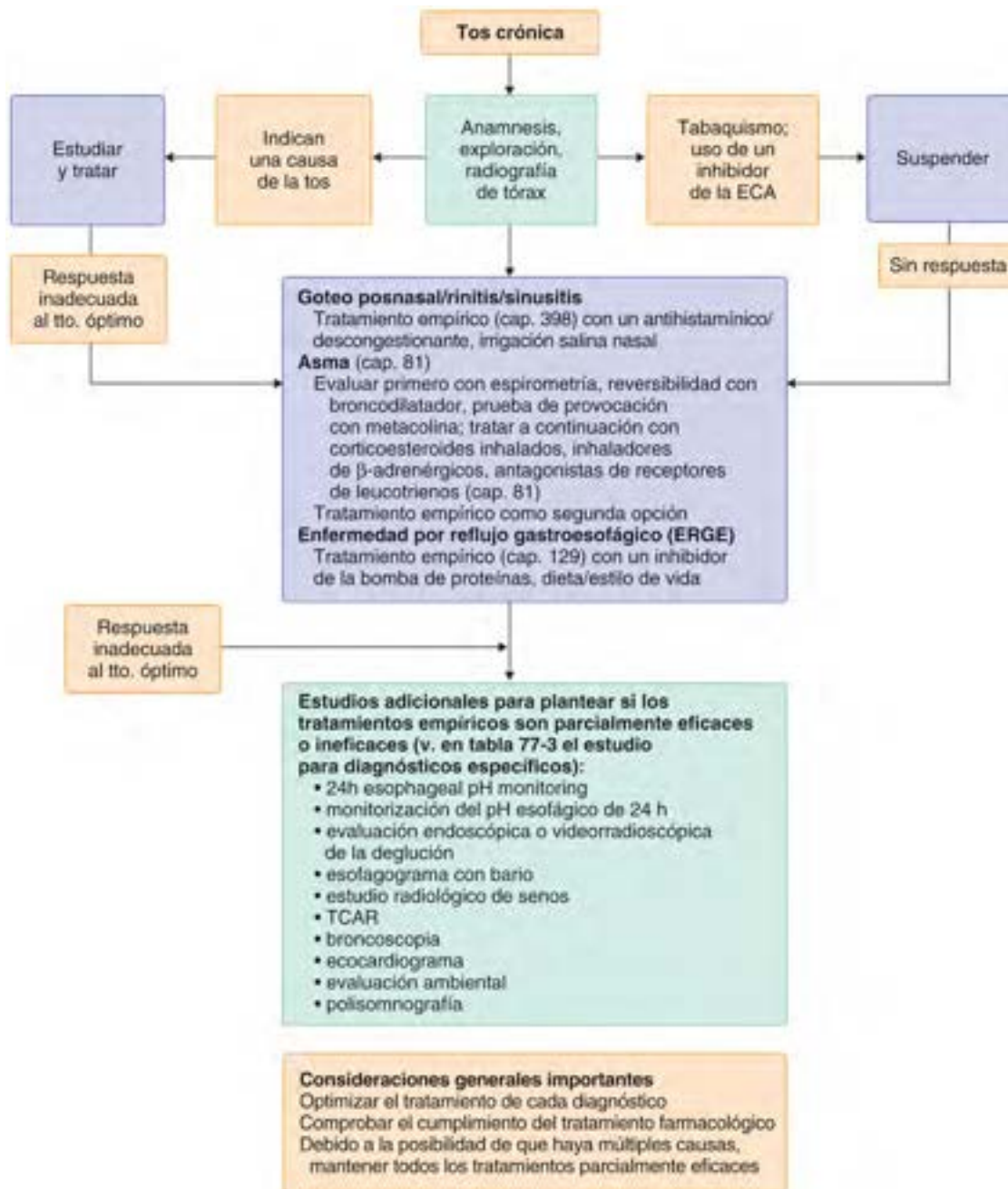


FIGURA 77-1. Algoritmo para el abordaje de la tos crónica de más de 8 semanas de duración. ECA, enzima convertidora de la angiotensina; TCAR, tomografía computarizada de alta resolución; tto., tratamiento.

TABLA 77-4 DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES DISTINTAS AL ASMA QUE PRODUCEN SIBILANCIAS

ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS
ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES	
Síndrome de goteo posnasal	Antecedente de goteo posnasal, necesidad de aclarar la garganta; la exploración física muestra secreciones orofaríngeas o aspecto en empedrado de la mucosa
Epiglotitis	Antecedente de dolor de garganta desproporcionado a la faringitis. Datos de supraglotitis en la endoscopia o la radiografía lateral del cuello
Síndrome de disfunción de las cuerdas vocales	Ausencia de respuesta sintomática a los broncodilatadores, presencia de estridor más sibilancias sin aumento de P(a-a)O ₂ ; obstrucción extratorácica variable en las curvas de flujo-volumen; aducción paradójica de las cuerdas vocales en inspiración o al comienzo de la espiración en la laringoscopia durante las sibilancias. Este síndrome puede manifestarse como asma, puede estar provocado por el ejercicio y con frecuencia coexiste con asma
Absceso retrofaringeo	Antecedente de rigidez de cuello, faringitis, fiebre, traumatismo en la faringe posterior; se observa tumefacción en las radiografías laterales del cuello o en la TC
Lesión laringotraqueal por canulación traqueal	Antecedente de canulación de la tráquea con tubo endotraqueal o de traqueostomía; datos de obstrucción intratorácica o extratorácica variable en curvas de flujo-volumen, radiografías de cuello y de tórax, laringoscopia o broncoscopia
Neoplasias	Debe sospecharse carcinoma broncogénico, adenoma o tumor carcinoide cuando haya hemoptisis, sibilancias unilaterales o datos de atelectasia lobular en la radiografía de tórax, o combinaciones de estos hallazgos; el diagnóstico se confirma mediante broncoscopia
Anafilaxia	Inicio súbito de sibilancias con urticaria, angioedema, náuseas, diarrea e hipotensión, especialmente después de una picadura de insecto, asociado a otros signos de anafilaxia como hipotensión o habones, o administración de un fármaco o de contraste i.v., o antecedentes familiares
ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES	
EPOC	Antecedente de disnea de esfuerzo y tos productiva en un fumador. Como la tos productiva es inespecífica, se debe atribuir a la EPOC solo cuando se hayan excluido otros síndromes de tos con expectoración, cuando el tiempo espiratorio máximo hasta el vaciamiento de más del 80% de la capacidad vital sea > 4 s, y cuando haya disminución de la intensidad de los ruidos respiratorios, sibilancias durante la auscultación de la espiración no forzada y obstrucción irreversible al flujo aéreo espiratorio en la espirometría

TABLA 77-4 DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES DISTINTAS AL ASMA QUE PRODUCEN SIBILANCIAS (cont.)

ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS
Edema pulmonar	Anamnesis y exploración física compatibles con congestión pasiva de los pulmones, SDRA, disminución del flujo en los vasos linfáticos pulmonares; alteraciones de la radiografía de tórax, el ecocardiograma, la ventriculografía isotópica, el cateterismo cardíaco o combinaciones de estas pruebas
Aspiración	Antecedente de riesgo de disfunción esofágica o enfermedad por reflujo gastroesofágico; alteración del estudio deglutorio con bario modificado, de la monitorización del pH esofágico durante 24 h, o ambos
Embolia pulmonar	Antecedentes de riesgo de enfermedad tromboembólica, pruebas de confirmación positivas
Bronquiolitis	Antecedente de infección respiratoria, enfermedad del tejido conectivo, trasplante, colitis ulcerosa, aparición de obstrucción crónica de la vía respiratoria durante meses a años, en lugar de evolución en varios años, en un no fumador; patrón mixto obstructivo y restrictivo en las PFR e hiperinsuflación; se puede acompañar de infiltrados nodulares finos en la radiografía
Fibrosis quística	Combinación de tos productiva, acropaquias, bronquiectasias, EPOC progresiva con colonización e infección por el género <i>Pseudomonas</i> , azoospermia obstructiva, antecedentes familiares, insuficiencia pancreática y dos determinaciones de cloruro en sudor > 60 mEq/l; algunos pacientes no son diagnosticados hasta la edad adulta, en un caso a una edad tan tardía como los 69 años; en los casos en los que la prueba del sudor es normal, el diagnóstico definitivo puede precisar la medición del voltaje transepitelial nasal y la genotipificación
Síndrome carcinoide	Antecedente de episodios de sofocos y diarrea acuosa; elevación de la concentración de ácido 5-hidroxiindolacético en una muestra de orina de 24 h
Bronquiectasias	Antecedente de episodios de tos productiva, fiebre o neumonías recurrentes; radiografía de tórax indicativa o hallazgos típicos en la TC de tórax; se debe sospechar ABPA cuando las bronquiectasias sean centrales
Carcinomatosis linfagítica	Antecedentes de disnea o neoplasia maligna previa; infiltrados reticulonodulares con o sin derrame pleural; TC de alta resolución del tórax indicativa; se confirma mediante broncoscopia con biopsia
Infección parasitaria	Se debe sospechar en un paciente no asmático que haya viajado a una zona endémica y que refiera astenia, adelgazamiento, fiebre; eosinofilia en sangre periférica; infiltrados en la radiografía de tórax; estudio de heces para detectar huevos y parásitos de causa distinta a filaria; estudio serológico sanguíneo en trastornos por filarias

ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; i.v., intravenoso; PFR, pruebas de función pulmonar; P(a-a)_{O₂}, gradiente alveoloarterial de presión parcial de oxígeno; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; TC, tomografía computarizada.

TABLA 77-5 TRASTORNOS CAUSANTES DE DISNEA AGRUPADOS POR MECANISMO DE ACCIÓN FISIOLÓGICO***AUMENTO DEL ESTÍMULO RESPIRATORIO****Estimulación de quimiorreceptores**

Circunstancias que producen hipoxemia aguda
 Alteraciones del intercambio de gases (p. ej., asma, embolia pulmonar, neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva)¹
 Hipoxia ambiental (p. ej., altitud, espacios cerrados con fuego)
 Circunstancias que provocan un aumento del espacio muerto, hipercapnia aguda
 Alteraciones del intercambio de gases (p. ej., asma aguda grave, exacerbación de EPOC, edema pulmonar grave)
 Alteraciones de la bomba ventilatoria (p. ej., debilidad muscular, obstrucciones al flujo del aire)

Acidosis metabólica

Nefropatías (p. ej., insuficiencia renal, acidosis tubular renal)
 Disminución de la capacidad de transporte de oxígeno (p. ej., anemia)
 Disminución del aporte de oxígeno a los tejidos (p. ej., hemoglobinopatía)
 Disminución del gasto cardíaco

Estimulación de receptores pulmonares (factores irritantes, mecánicos, vasculares)[‡]

Neumopatía intersticial
 Derrame pleural (atelectasia por compresión)
 Vasculopatía pulmonar (p. ej., tromboembolia, hipertensión pulmonar idiopática)
 Insuficiencia cardíaca
 Asma leve

Factores conductuales

Síndrome de hiperventilación, trastornos de ansiedad, ataques de pánico

BOMBA VENTILATORIA: MAYOR ESFUERZO O TRABAJO RESPIRATORIO**Debilidad muscular**

Miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, lesión de médula espinal, miopatía, síndrome pospoliomielitis

Pérdida de distensibilidad de la pared torácica

Cifoescoliosis grave, obesidad, derrame pleural

Obstrucción al flujo del aire (incluyendo un aumento de la carga resistiva por estrechamiento de las vías respiratorias y un aumento de la carga elástica por hiperinflamación)

Asma, EPOC, laringoespasma, aspiración de cuerpo extraño, bronquitis

*Algunos trastornos aparecen en más de una categoría, debido a que actúan por varios mecanismos fisiológicos.
 †La insuficiencia cardíaca incluye la disfunción tanto sistólica como diastólica. La disfunción sistólica puede producir disnea en reposo y durante la actividad. Generalmente, la disfunción diastólica provoca síntomas sobre todo durante el ejercicio. Además de los mecanismos señalados anteriormente, la insuficiencia cardíaca sistólica puede producir también disnea a través de los metaborreceptores, que supuestamente existen en los músculos y son estimulados por cambios en el medio metabólico cuando el aporte de oxígeno no satisface su demanda.
 ‡Estos procesos producen probablemente disnea por una combinación de aumento del estímulo ventilatorio y de las aferencias sensitivas primarias procedentes de los receptores.
 EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

TRATAMIENTO

Tto

Cuando sea posible, el establecimiento definitivo de la causa de la disnea se realizará observando qué tratamiento específico la elimina. La disnea puede ser simultáneamente el resultado de más de una enfermedad, cada una de las cuales puede necesitar tratamiento. En los casos de disnea resistente, a pesar del máximo tratamiento de la enfermedad cardíaca y pulmonar crónica, el uso sensato de opiáceos puede reducir la disnea.¹³

ABORDAJE DEL PACIENTE CON HEMOPTISIS

La hemoptisis es la expectoración de sangre procedente del parénquima pulmonar o de las vías respiratorias. La hemoptisis puede ser escasa, con solo hebras de sangre roja brillante en el esputo, o masiva, con la expectoración de un gran volumen de sangre. La hemoptisis masiva, que se define como la expectoración de al menos 600 ml de sangre en 24-48 h, puede producirse en el 3-10% de los pacientes con hemoptisis. Cuando la sangre ha permanecido en los pulmones durante varios días también pueden expectorarse coágulos de color rojo oscuro.

La pseudoheoptisis, que es la expectoración de sangre de una localización distinta a las vías respiratorias bajas, puede causar confusión diagnóstica cuando los pacientes no pueden describir con claridad el origen de la hemorragia. La pseudoheoptisis puede producirse cuando sangre procedente de la cavidad oral, las fosas nasales, la faringe o la lengua se adhiere a la parte posterior de la garganta e inicia el reflejo de la tos, o cuando pacientes que tienen hematemesis sufren aspiración hacia las vías respiratorias inferiores. Cuando la orofaringe es colonizada por *Serratia marcescens*, un bacilo aerobio gramnegativo productor de un pigmento de color rojo, el esputo también puede ser rojo y se puede confundir con hemoptisis.

La hemoptisis puede estar causada por una amplia variedad de trastornos. Casi todas las causas de hemoptisis (tabla 77-6) pueden producir hemoptisis masiva, pero la hemoptisis masiva suele estar producida por infecciones (p. ej., tuberculosis [cap. 308], bronquiectasias, absceso pulmonar [cap. 84]) o cáncer (cap. 182). Las infecciones con aspergiloma (cap. 319) y los pacientes con fibrosis quística (cap. 83) también se asocian a hemoptisis masiva. Las causas yatrógenas de hemoptisis masiva son la rotura de una arteria pulmonar en menos del 0,2% de las inserciones de catéteres de flotación guiadas por balón y la fistula traqueal arterial como complicación de una traqueostomía.

En la hemoptisis no masiva la causa es la bronquitis en más de un tercio de los casos (cap. 90), el carcinoma broncogénico (cap. 182) en una quinta parte de los casos, la tuberculosis (cap. 308) en el 7%, la neumonía (cap. 91) en el 5% y las bronquiectasias en el 1% de los casos (cap. 84). La causa de la hemoptisis puede encontrarse en el 68-98% de los casos mediante un estudio diagnóstico sistemático (v. más adelante). El 2-32% restante tiene hemoptisis idiopática o central, que se produce la mayoría de las veces en varones de 30 a 50 años de edad. El seguimiento prolongado de la hemoptisis

Evaluación de pacientes con disnea crónica

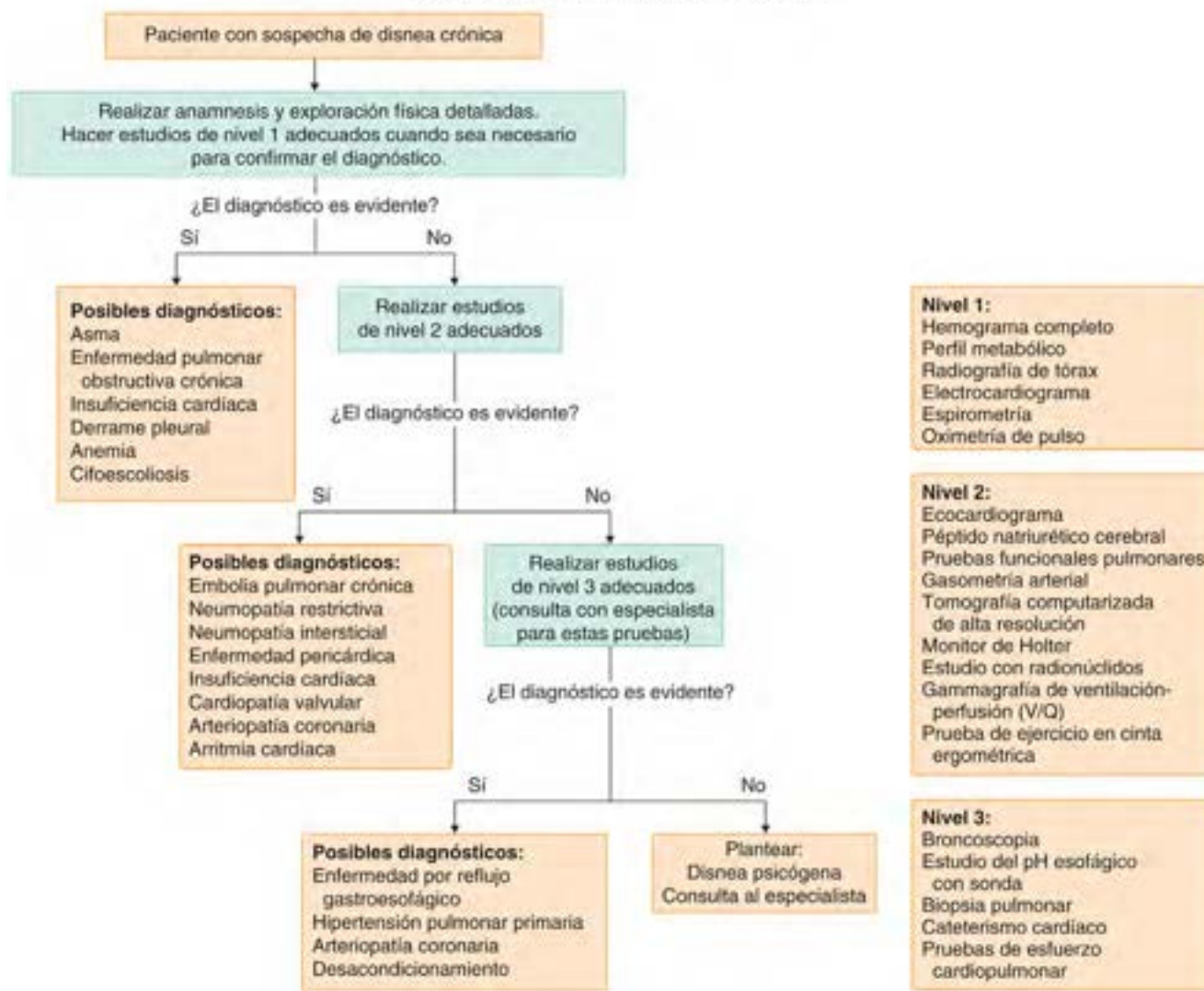


FIGURA 77-2. Algoritmo que muestra el abordaje de la disnea crónica. (Modificado de Karnani NG, Reisfield GM, Wilson Gr. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Phys.* 2005;71:1529-1537.)

TABLA 77-6 CAUSAS FRECUENTES DE HEMOPTISIS

<p>Cardiovasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiopatía congénita Embolia pulmonar (grasa, séptica, trombótica) Insuficiencia cardíaca, especialmente por estenosis mitral Malformación arteriovenosa <p>Vasculopatía pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> Endocarditis tricuspídea Enfermedad pulmonar venooclusiva Rotura de la arteria pulmonar tras un cateterismo <p>Infección pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> Absceso pulmonar Carbunco Micetoma/infección fúngica Neumonía necrosante Parasitaria (p. ej., <i>Paragonimus westermani</i>) Tuberculosis o enfermedad por micobacterias no tuberculosa Tularemia Viral (p. ej., <i>Herpes simplex</i>) <i>Yersinia pestis</i> (peste) <p>Enfermedad reumática</p> <ul style="list-style-type: none"> Amiloide Defecto del colágeno genético (Ehlers-Danlos) Enfermedad por anticuerpos contra la membrana basal glomerular (de Goodpasture) Enfermedad de Behçet Granulomatosis con polivasculitis Hemosiderosis pulmonar idiopática Lupus eritematoso sistémico Síndrome antifosfolípido primario <p>Enfermedades traqueobronquial/de las vías respiratorias</p> <ul style="list-style-type: none"> Broncolitiasis 	<ul style="list-style-type: none"> Bronquiectasias, incluida fibrosis quística Bronquitis aguda y crónica Carcinoma broncogénico Cuerpo extraño Enfermedad de Dieulafoy (arteria bronquial subepitelial) Enfisema bulloso Fístula broncovascular Metástasis a los bronquios o la tráquea <p>Fármacos y tóxicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Alcaloide de <i>Argemone</i> (p. ej., aceite de cocina contaminado) Anhídrido trimelítico Bevacizumab Cocaína Toxicidad por dióxido de nitrógeno <p>Traumatismo</p> <ul style="list-style-type: none"> Lesión pulmonar penetrante Traumatismo torácico romo (rotura bronquial, contusión pulmonar) <p>Yatrogenas</p> <ul style="list-style-type: none"> Aspiración por aguja transtorácica Endoprótesis en las vías respiratorias Erosión de la sonda traqueal en la arteria innominada Fístula aortobronquial por injerto o endoprótesis Lesión vascular por catéter en la arteria pulmonar <p>Causas infrecuentes y diversas</p> <ul style="list-style-type: none"> Coagulopatía sistémica o fármacos trombolíticos Disfunción plaquetaria/fármacos antiplaquetarios/trombocitopenia Enfermedad de von Willebrand Hemoptisis catamenial (endometriosis pulmonar) Leucemia/trasplante de médula ósea
---	--

idiopática casi nunca revela el origen del sangrado, aunque el 10% sigue teniendo episodios ocasionales de hemoptisis.

DIAGNÓSTICO

La evaluación diagnóstica de la hemoptisis comienza con una anamnesis detallada y una exploración física completa.¹⁴ Debe obtenerse información sobre la cantidad de la hemorragia, así como detalles sobre la frecuencia, la cronología y la duración de la hemoptisis. Por ejemplo, los episodios repetidos de hemoptisis durante un período de meses a años indican adenoma bronquial o bronquiectasias, mientras que las pequeñas cantidades de hemoptisis diaria durante semanas tienen más probabilidad de estar causadas por un carcinoma broncogénico. Los antecedentes de viajes pueden sugerir coccidioidomicosis (cap. 316) e histoplasmosis (cap. 316) en EE. UU., paragonimiasis y ascariosis (cap. 334) en el Lejano Oriente y esquistosomiasis (cap. 334) en Sudamérica. La ortopnea y la disnea paroxística nocturna sugieren insuficiencia cardíaca (cap. 52), especialmente debida a estenosis mitral (cap. 66). En los pacientes que presentan exposición ocupacional al anhídrido trimelítico, que se produce cuando se pulveriza una resina epoxi resistente a la corrosión sobre superficies metálicas calientes, la hemoptisis puede ser parte del síndrome postexposición. En un paciente con la tríada de enfermedad de las vías respiratorias superiores, enfermedad de las vías respiratorias inferiores y nefropatía, debería sospecharse granulomatosis con polivascularitis (cap. 254). La hemorragia pulmonar también puede ser una manifestación inicial del lupus eritematoso sistémico (cap. 250). El síndrome de Goodpasture, que se produce habitualmente en varones jóvenes, también se asocia a nefropatía (cap. 113). Se produce hemorragia alveolar difusa en el 20% de los casos durante el trasplante autólogo de médula ósea (cap. 168), y debería sospecharse la presencia de la misma en pacientes sometidos recientemente a un trasplante de médula ósea cuando presentan tos, disnea, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos.

En la exploración física, la inspección de la piel y las mucosas puede mostrar telangiectasias, que sugieren telangiectasia hemorrágica hereditaria (cap. 164), o equimosis y petequias, indicativas de una alteración hemática (cap. 163). Las

pulsaciones transmitidas a una cánula de traqueostomía deberían hacer sospechar una fístula arterial traqueal. La inspección del tórax puede mostrar signos de traumatismos torácicos recientes o antiguos, y las sibilancias o los crepitantes unilaterales pueden indicar una enfermedad localizada, como un adenoma o carcinoma bronquial. Aunque la embolia pulmonar (cap. 74) no se puede diagnosticar de forma definitiva mediante la exploración física, sugieren esta entidad la taquipnea, la flebitis y el roce pleural. Si se escuchan crepitantes en la exploración del tórax debe sospecharse insuficiencia cardíaca, así como otras enfermedades que causan hemorragia pulmonar difusa (v. más adelante) o hemosiderosis pulmonar idiopática (cap. 86). La exploración cardiovascular cuidadosa puede ayudar a diagnosticar estenosis mitral (cap. 66), fistulas arteriales pulmonares e hipertensión pulmonar (cap. 75).

Los análisis de laboratorio habituales deben comprender un hemograma completo, un análisis de orina y estudios de la coagulación. El hemograma completo puede sugerir una infección, un trastorno hemático o una hemorragia crónica. El análisis de orina puede revelar hematuria y sugerir la presencia de una enfermedad sistémica (p. ej., granulomatosis de Wegener, síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso sistémico) asociada a la enfermedad renal. Los estudios de coagulación pueden poner de manifiesto un trastorno hemático como causa principal de la hemoptisis o que contribuye a una hemorragia excesiva debida a otra enfermedad. El ECG puede indicar la presencia de un trastorno cardiovascular. Aunque hasta un 30% de los pacientes con hemoptisis tienen una radiografía de tórax normal, hay que hacer siempre una radiografía de tórax como comienzo del proceso diagnóstico (fig. 77-3).

La broncoscopia puede localizar el origen de la hemorragia en hasta el 93% de los pacientes si se utiliza fibrobroncoscopia, y en hasta el 86% con broncoscopia rígida. Puede mostrar un foco hemorrágico diferente al que indica la radiografía de tórax. Los mejores resultados se obtienen cuando se realiza la broncoscopia durante la hemorragia activa o en las 24 h posteriores, y las tasas de diagnóstico disminuyen hasta aproximadamente el 50% a las 48 h de la hemorragia. Cuando no existe una hemorragia activa, la broncoscopia con lavado broncoalveolar puede ser útil en los pacientes con sospecha de hemorragia intrapulmonar masiva. Los hallazgos típicos incluyen líquido de lavado

Evaluación de hemoptisis no masivas

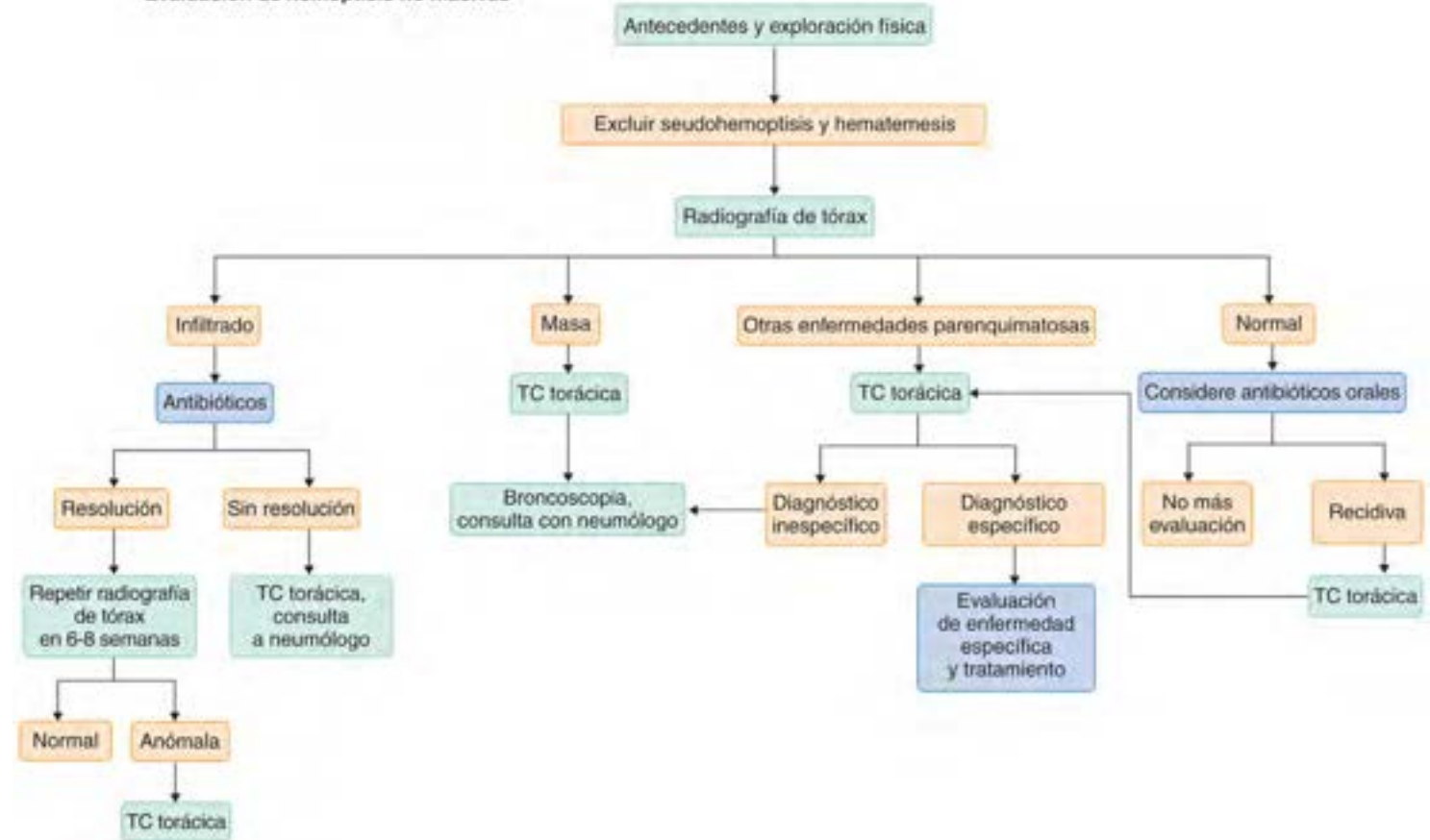


FIGURA 77-3. Algoritmo para la evaluación de una hemoptisis no masiva. TC, tomografía computarizada. (Tomado de Bidwell JL, Pachner RW. Hemoptysis: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2005;72(7):1253–1260 and Ketai LH, Mohammed TL, Kirsch J, et al.; Expert Panel on Thoracic Imaging. ACR appropriateness criteria hemoptysis. *J Thorac Imaging.* 2014;29(3):W19–W22.)

TABLA 77-7 EJEMPLOS DE EVALUACIONES ESPECIALES EN CASO DE HEMOPTISIS SEGÚN LA CATEGORÍA DE LA ENFERMEDAD*
TRASTORNOS TRAQUEOBRONQUIALES

Espujo expectorado para detectar TB, parásitos y hongos y para citología
Broncoscopia (si no se ha realizado)
TC de tórax de alta resolución

ENFERMEDADES PARENQUIMATOSAS LOCALIZADAS

Espujo expectorado para detectar TB, parásitos y hongos y para citología
TC de tórax
Biopsia pulmonar con tinciones especiales

ENFERMEDADES PARENQUIMATOSAS DIFUSAS

Espujo expectorado para citología
Sangre para BUN, creatinina, ANA, FR, complemento, crioglobulinas, ANCA, anticuerpos anti-MBG
TC de tórax de alta resolución
Biopsia pulmonar o renal con tinciones especiales

TRASTORNOS CARDIOVASCULARES

Ecocardiograma
Gasometría arterial con oxígeno al 21 y al 100%
Gammagrafía de ventilación-perfusión
TC de tórax con contraste
Aortograma

TRASTORNOS HEMÁTICOS

Estudios de coagulación
Médula ósea

*Esta tabla no pretende en modo alguno ser completa.

ANA, anticuerpos antinucleares; ANCA, anticuerpos anticoplasma de neutrófilos; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; FR, factor reumatoide; MBG, membrana basal glomerular; TB, tuberculosis; TC, tomografía computarizada.

rojo brillante o teñido de rojo procedente de múltiples lóbulos en ambos pulmones, y un número elevado de macrófagos cargados de hemosiderina (al menos el 20% del número total de macrófagos alveolares).

En función de los resultados de la evaluación inicial y la categoría más probable de la hemoptisis, pueden ser útiles otras pruebas diagnósticas adicionales (tabla 77-7). La broncoscopia puede no ser necesaria en pacientes que tienen bronquitis crónica estable (cap. 82) con un episodio de hebras sanguinolentas o que tienen una traqueo-bronquitis aguda (cap. 82). Puede que la broncoscopia tampoco sea necesaria en casos de hemoptisis de causa cardiovascular evidente, como insuficiencia cardíaca y embolia pulmonar.

TRATAMIENTO
Tto

El tratamiento se dirige a la causa de la hemoptisis. Los abordajes broncoscópicos (cap. 93) se utilizan cada vez más en las lesiones endobronquiales, al igual que la embolización de las arterias bronquiales para el tratamiento urgente de la hemoptisis y el tratamiento de la hemoptisis asociada a las bronquiectasias.¹⁵

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD001831.
- A2. Johnstone KJ, Chang AB, Fong KM, et al. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD009305.
- A3. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest.* 2016;149:639-648.
- A4. Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax.* 2017;72:129-136.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES

PAUL STARK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LOS PULMONES, EL MEDIASTINO Y LA PARED TORÁCICA
EPIDEMIOLOGÍA

La radiografía de tórax es la técnica de imagen realizada con más frecuencia en el mundo; cada año se hacen más de 75 millones de radiografías de tórax solo en EE. UU. Las radiografías de tórax proporcionan información útil sobre la anatomía y la enfermedad del paciente con un mínimo coste económico y con una exposición a las radiaciones que la mayoría de los expertos considera mínima (0,05-0,1 mSv) (cap. 17). Aunque se dispone de muchas técnicas de imagen novedosas, la radiografía convencional de tórax sigue siendo muy útil para la evaluación inicial de los trastornos del pulmón, la pleura, el mediastino y la pared torácica.

Técnicas radiológicas

La radiografía de tórax estándar se realiza con una distancia de 2 m del punto focal del tubo de rayos X al detector de la imagen, en las proyecciones posteroanterior y lateral. Si es posible, las radiografías deben obtenerse con el paciente en inspiración hasta la capacidad pulmonar total. Generalmente, estas proyecciones –que ofrecen simultáneamente imágenes de los pulmones, el mediastino y la pared torácica– se adquieren, se almacenan y se distribuyen digitalmente.

Radiografía de cabecera

Aunque la radiografía de cabecera supone una gran proporción de las radiografías de tórax, sobre todo en la unidad de cuidados intensivos (UCI), las imágenes obtenidas generalmente son de menor calidad técnica, tienen un mayor coste y son más difíciles de interpretar. Los volúmenes pulmonares son pequeños, por lo que se produce agrupamiento de estructuras vasculares, y la técnica de bajo kilovoltaje que se requiere para los equipos portátiles proporciona imágenes con pulmones sobreexpuestos y mediastino poco penetrado. La proyección anteroposterior y la angulación ligeramente lordótica del haz de rayos X distorsionan las estructuras pulmonares basales y aumentan el tamaño de la silueta cardíaca. Las imágenes realizadas con el paciente en decúbito también dificultan la detección de derrames pleurales y neumotórax. En la UCI se puede solicitar una radiografía torácica de forma selectiva, no como una medida rutinaria habitual, sin poner en peligro la asistencia del paciente.

Tomografía computarizada

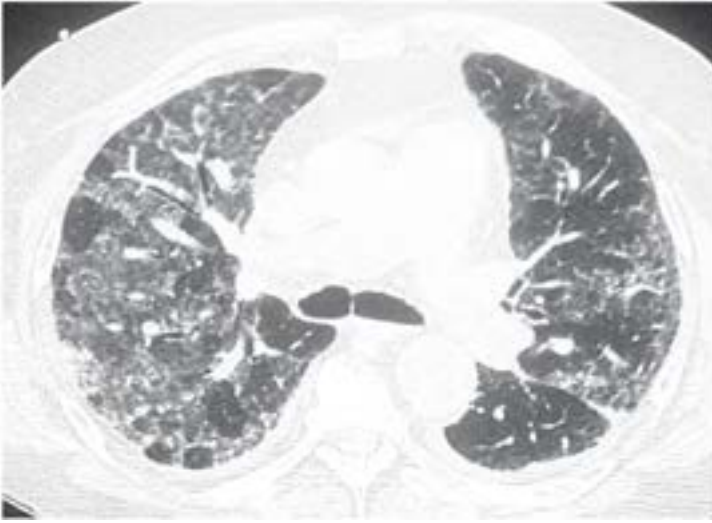
La tomografía computarizada (TC) tiene múltiples ventajas sobre la radiografía convencional. Muestra la anatomía transversal sin superposiciones, con una resolución de contraste 10 veces mayor. Los tomógrafos de TC multicorte adquieren un conjunto continuo, volumétrico y casi isotropo de datos con posibilidades de reconstrucción bidimensional o tridimensional (representación volumétrica) de alta calidad en cualquier plano. La TC de alta resolución del parénquima pulmonar es una aplicación importante; la colimación estrecha del haz, combinada con un algoritmo de frecuencia espacial elevada con refuerzo de los bordes, genera un gran detalle de los pulmones normales o anormales, y la correlación con la anatomía patológica es elevada. La angiografía por TC también es un componente clave de la evaluación de la sospecha de una embolia pulmonar (cap. 74).

Resonancia magnética

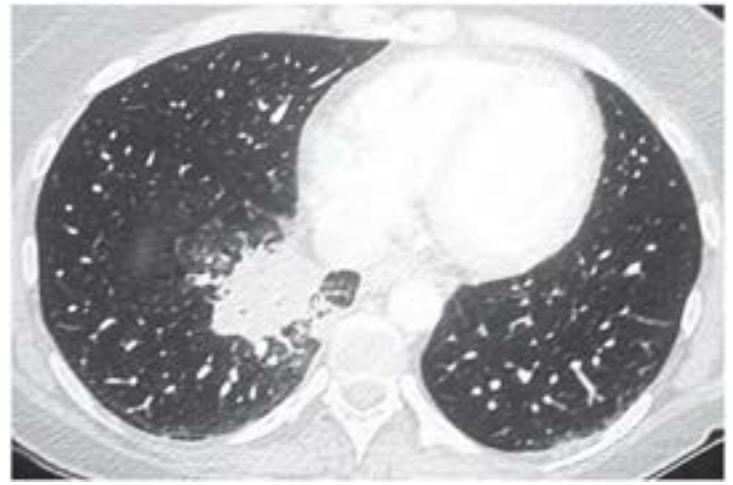
La resonancia magnética (RM) depende de las propiedades magnéticas de los átomos de hidrógeno. Las bobinas magnéticas y las bobinas de radiofrecuencia producen la inducción, excitación, relajación y emisión final de los protones magnetizados. El entorno molecular de los átomos de hidrógeno afecta a la frecuencia a la que liberan la energía; esta energía genera una distribución espacial de señales que se convierte en una imagen mediante algoritmos informáticos, de forma similar a la TC. Debido a su especificidad para los tejidos blandos, la RM tiene aplicaciones en la valoración de la invasión de la pared torácica, la infiltración mediastínica y la afectación diafragmática por los tumores pulmonares o el mesotelioma maligno.

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) utiliza fluorodesoxiglucosa marcada con isótopos radiactivos para producir imágenes de la



E-FIGURA 78-1. Polivasculitis microscópica con hemorragia pulmonar. La tomografía computarizada muestra una opacificación heterogénea en vidrio deslustrado con atenuación en mosaico.



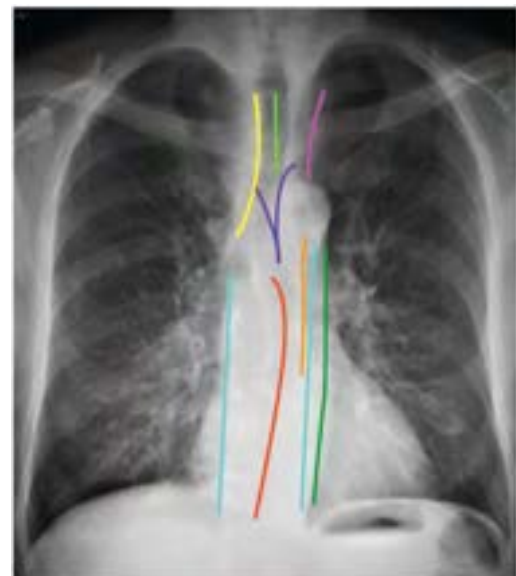
E-FIGURA 78-2. Neumonía de coccidioidomycosis primaria. La tomografía computarizada muestra la consolidación segmentaria del segmento mediobasal del lóbulo inferior derecho.



E-FIGURA 78-3. Mucormicosis en un paciente inmunodeprimido. La tomografía computarizada muestra una opacidad focal en el lóbulo superior derecho con un «signo del halo invertido», típico de una neumonía criptógena focal o mucormicosis.



E-FIGURA 78-4. Edema pulmonar de reexpansión unilateral tras la evacuación del neumotórax derecho. La tomografía computarizada muestra la consolidación unilateral del lado derecho.



E-FIGURA 78-5. Radiografía de tórax con líneas mediastínicas superpuestas. *Amarillas:* línea paratraqueal derecha. *Azul claro:* líneas paravertebrales derecha e izquierda. *Rojo:* línea acigoesofágica. *Marrón:* línea pleuroesofágica. *Violeta:* complejo de líneas de la unión anterior. *Rosa:* borde de la arteria subclavia izquierda. *Verde claro:* línea de la unión posterosuperior. *Verde oscuro:* línea paraaórtica.

vía glucolítica de las células tumorales o de otros tejidos metabólicamente activos con afinidad por la glucosa. Esta técnica ha sido útil en el estudio de los tumores intratorácicos y ha facilitado la valoración de los nódulos pulmonares solitarios. Los tomógrafos integrados de PET-TC han mejorado el diagnóstico y la estadificación de los tumores intratorácicos.²

Ecografía

Fuera del corazón, la ecografía ha desempeñado tradicionalmente un papel limitado en la obtención de imágenes torácicas. Su uso principal ha sido localizar los derrames pleurales y guiar su drenaje (cap. 92). Sin embargo, algunos datos indican que la ecografía del pulmón puede usarse como prueba de cribado preliminar de la neumonía, el edema pulmonar³ o el neumotórax. En el entorno de los cuidados intensivos, la ecografía también puede ayudar al diagnóstico de la neumonía asociada al respirador (cap. 91), el neumotórax (cap. 92) y el daño alveolar difuso (cap. 85).

Evaluación de las imágenes del tórax

Las imágenes del tórax se deben evaluar explorando las regiones pulmonares en busca de hallazgos específicos y relacionando estos hallazgos con los grupos diagnósticos conocidos. Deben analizarse varias características radiológicas fundamentales, con valoración de las causas conocidas de estos cambios.

Neumopatía difusa

Neumopatía difusa es un término general que engloba varios patrones radiológicos parenquimatosos anormales. Aunque los radiólogos han intentado separar las neumopatías alveolares de las intersticiales desde el punto de vista radiológico, ya no se recomienda esta diferenciación porque la correlación entre la localización radiográfica en un compartimento y los hallazgos histopatológicos reales es relativamente baja. Por ejemplo, los patrones nodulares pueden estar causados por enfermedades intersticiales o alveolares. Por el contrario, las llamadas enfer-

medades alveolares pueden inducir una reacción intersticial. Las opacidades en vidrio esmerilado pueden deberse a una enfermedad alveolar o intersticial. Los broncogramas aéreos, el supuesto paradigma de la enfermedad del espacio aéreo, pueden identificarse en un pequeño porcentaje de pacientes con enfermedades pulmonares predominantemente intersticiales, como sarcoidosis, linfoma y calcinosis pulmonar.

Debido a estas limitaciones, un enfoque descriptivo gráfico que combine el análisis de las opacidades predominantes, la valoración de la expansión pulmonar y la distribución y la profusión de la enfermedad, permite el diagnóstico diferencial. Debe evitarse el término *infiltrado*; en su lugar, debe utilizarse el de *opacidades pulmonares*; estas se clasifican en grandes (es decir, > 1 cm de dimensión mayor) o pequeñas (es decir, < 1 cm de diámetro).

Opacidades grandes

Las opacidades grandes (tabla 78-1) se caracterizan en función de su distribución. Las opacidades homogéneas difusas son típicas de la lesión alveolar difusa (fig. 78-1), el edema pulmonar por aumento de permeabilidad (no cardiogénico), la neumonía viral

TABLA 78-1 CLASIFICACIÓN DE LAS OPACIDADES PULMONARES GRANDES

Homogéneas difusas
Parcheadas multifocales
Lobulares sin atelectasia
Lobulares con atelectasia
Perihiliares
Periféricas

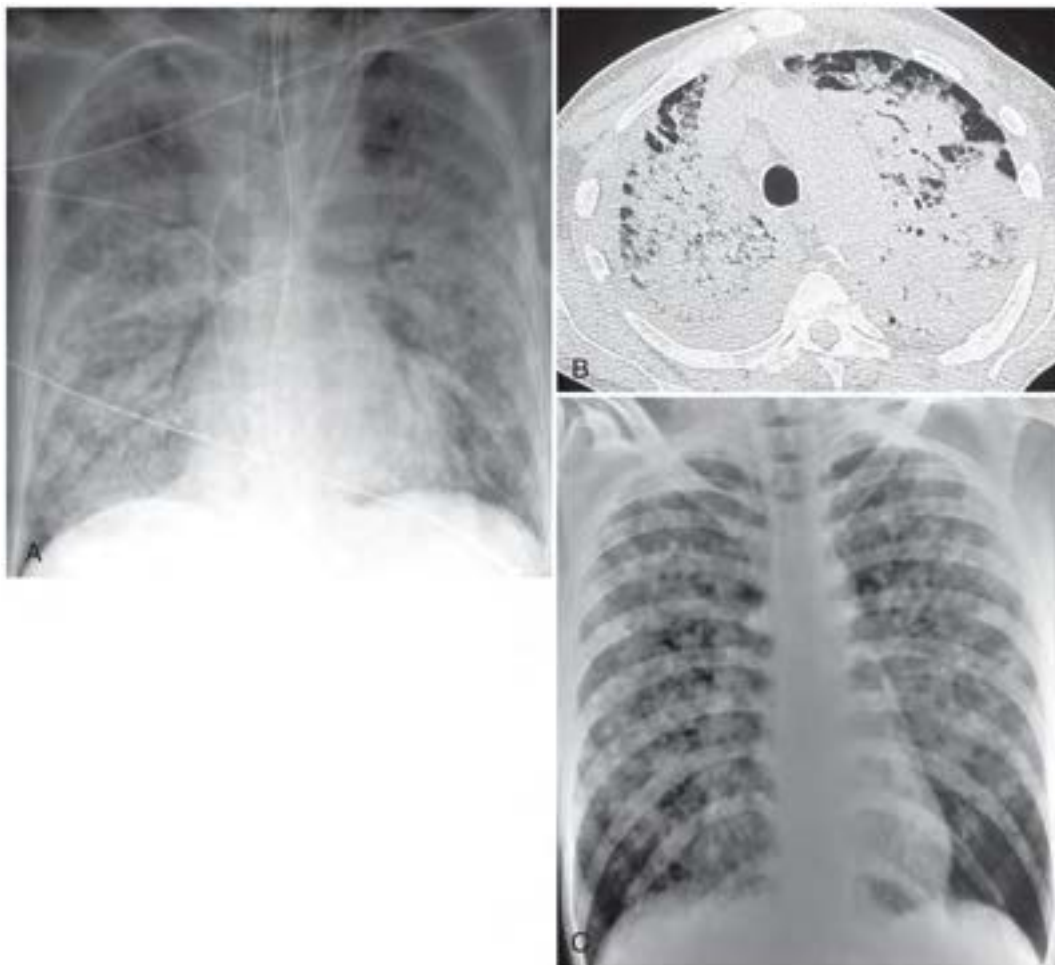


FIGURA 78-1. Lesión alveolar difusa. **A.** La radiografía de tórax muestra opacificación homogénea y difusa de ambos pulmones con broncogramas aéreos claramente visibles. **B.** La tomografía computarizada muestra una consolidación difusa con broncogramas aéreos que se extienden a la periferia de ambos pulmones en un paciente con neumonía adquirida en la comunidad. **C.** Paciente con neumonía varicelosa aguda. La radiografía de tórax muestra múltiples nódulos acinares con tendencia a la confluencia, lo que da una opacificación parenquimatosa parcheada multifocal.

difusa (v. fig. 78-1B) y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En la bronconeumonía multifocal (v. fig. 78-1C), la aspiración recurrente y las vasculitis se observan opacidades parcheadas multifocales (e-fig. 78-1). Las opacidades lobulares sin atelectasia se observan habitualmente en la neumonía lobular (fig. 78-2, e-figs. 78-2 y 78-3). Las opacidades lobulares con atelectasia se deben con frecuencia a obstrucción de un bronquio lobular por cuerpos extraños, tumores o tapones de moco. Las opacidades perihiliares se observan en el edema pulmonar hidrostático debido a insuficiencia cardíaca izquierda (fig. 78-3A y B; e-fig. 78-4), insuficiencia renal o sobrecarga de volumen, y en la hemorragia pulmonar.

Opacidades pequeñas

Al contrario que las opacidades pulmonares de gran tamaño, las opacidades pequeñas en la enfermedad pulmonar difusa corresponden a varios patrones radiológicos. Es útil diferenciar los patrones nodulillares, lineales, reticulares y combinados (tabla 78-2).

Patrones nodulares

Las opacidades micronodulillares, formadas por nódulos de hasta 1 mm de diámetro, pueden deberse a granulomatosis por talco en adictos a drogas por vía intravenosa (cap. 31), microlitiasis alveolar, algunos casos de silicosis, talcosis, neumoconiosis del minero de carbón (cap. 87) y neumopatías inducidas por berilio (cap. 87), así como algunos casos de sarcoidosis (cap. 89) y hemosiderosis. El patrón nodular está formado por nódulos de hasta 1 cm de diámetro. Las causas frecuentes son infecciones y granulomas inflamatorios, como tuberculosis miliar (cap. 308), sarcoidosis (cap. 89), micosis, neumonía por insensibilidad e histiocitosis de células de Langerhans (cap. 86).⁴

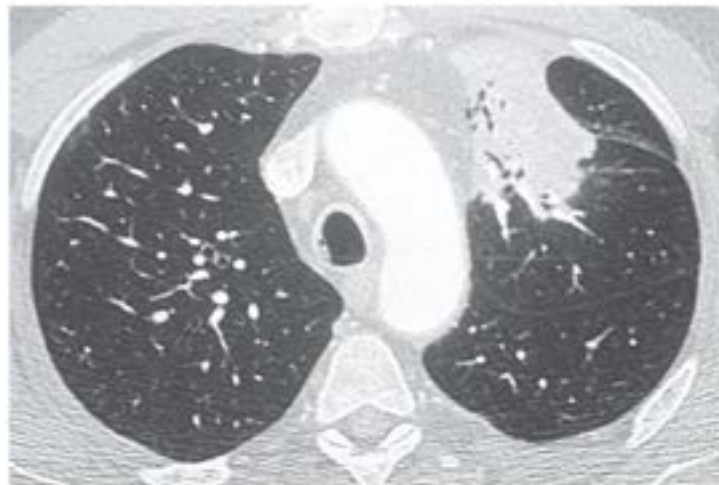


FIGURA 78-2. Neumonía bacteriana del lóbulo superior izquierdo. La tomografía computarizada muestra una consolidación segmentaria del segmento anterior del lóbulo superior izquierdo con broncogramas aéreos.

Patrones lineales

Los patrones lineales, también llamados líneas de Kerley, corresponden principalmente al engrosamiento de los tabiques interlobulillares. Las líneas A de Kerley, que irradian de 2 a 4 cm desde el hilio hacia la periferia pulmonar, especialmente hacia los lóbulos superiores (fig. 78-4), reflejan el engrosamiento del compartimento intersticial axial y pueden deberse a insuficiencia ventricular izquierda o a reacciones alérgicas. Las líneas B de Kerley, que se deben a engrosamiento del compartimento intersticial subpleural, miden habitualmente cerca de 1 cm de longitud y 1 mm de grosor y, por lo general, se encuentran en la periferia de los lóbulos inferiores, en contacto con la pleura. Las líneas B son características de la insuficiencia ventricular izquierda subaguda y crónica

TABLA 78-2 PATRONES DE OPACIDADES PULMONARES PEQUEÑAS

Micronodulares
Acinares
Lineales
Reticulares
Bronquiales
Arteriales
Destructivas



FIGURA 78-4. Paciente con reacción transfusional conocida. La radiografía de tórax muestra opacificación en vidrio esmerilado de ambos pulmones, con líneas A de Kerley bilaterales, que se manifiestan como estructuras lineales largas que se extienden desde las regiones hiliares hasta la periferia pulmonar.

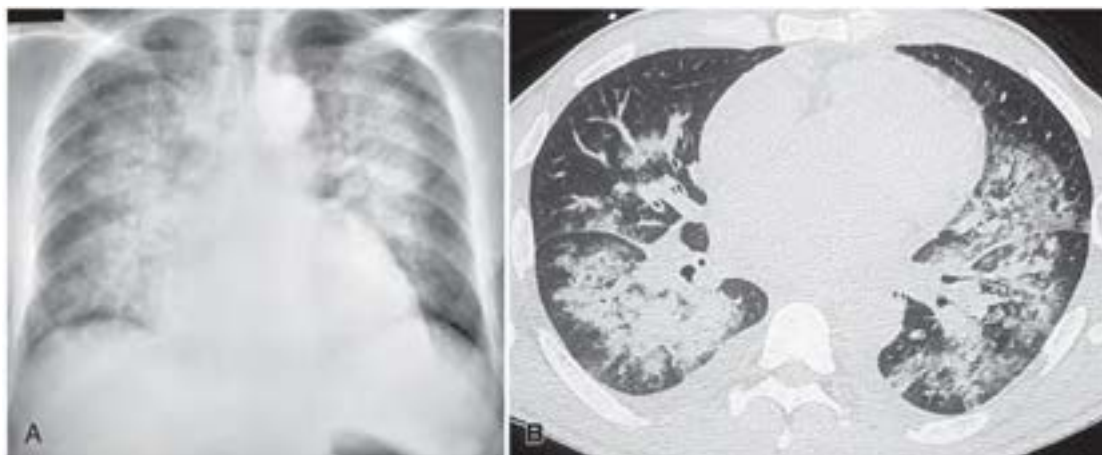


FIGURA 78-3. Edema pulmonar. A. La radiografía torácica frontal muestra la clásica distribución en «alas de murciélago» del edema pulmonar hidrostático. B. En la tomografía computarizada se observan consolidaciones perihiliares bilaterales y un pequeño derrame pleural derecho en un paciente con edema pulmonar.



FIGURA 78-5. Neumopatía reticular difusa. Radiografía de tórax de un paciente de 94 años de edad con opacidades reticulares difusas por fibrosis pulmonar idiopática con panalización y bronquiectasias por tracción. Los volúmenes pulmonares habitualmente están reducidos por disminución de la distensibilidad pulmonar.



FIGURA 78-6. Patrón en panal de abejas en un paciente con fibrosis pulmonar idiopática y neumonía intersticial habitual. La tomografía computarizada muestra múltiples opacidades reticulares en ambas bases, con patrón en panal de abejas y bronquiectasias de tracción.

(cap. 52), la valvulopatía mitral (cap. 66), la carcinomatosis linfagítica, la neumonía viral y la fibrosis pulmonar (cap. 86). Las líneas C de Kerley, que se diagnostican con poca frecuencia, se deben al engrosamiento del intersticio parenquimatoso pulmonar y forman un patrón reticular en las radiografías de tórax.

Patrones reticulares

Los patrones reticulares son opacidades pequeñas poligonales, irregulares o curvilíneas en las radiografías de tórax (fig. 78-5). El diagnóstico diferencial varía en función de la cronología del cambio anatomopatológico. La aparición súbita de un patrón reticular puede producirse en el edema pulmonar intersticial (p. ej., por insuficiencia cardíaca izquierda), la neumonitis atípica (p. ej., neumonía viral o por micoplasma), los cambios exudativos precoces en un trastorno del tejido conectivo (p. ej., lupus eritematoso sistémico; cap. 250) y las reacciones alérgicas agudas (p. ej., reacciones transfusionales [cap. 167] y reacciones a picaduras por himenópteros). Los procesos crónicos frecuentes que producen un patrón reticular son neumonías intersticiales idiopáticas (cap. 86), enfermedades del tejido conectivo (especialmente esclerodermia y pulmón reumatoideo), asbestosis (cap. 87), fibrosis por radiación (cap. 86), neumonía por hipersensibilidad en fase terminal (caps. 86 y 87), reacciones a fármacos, diseminación linfagítica del cáncer, infección granulomatosa terminal, forma broncovascular del linfoma, manifestación broncovascular del sarcoma de Kaposi y sarcoidosis.

Panalización

La panalización, que indica neumopatía intersticial terminal (cap. 86), se debe a la reestructuración de la anatomía pulmonar acompañada de bronquioloectasias. El panal de abeja (fig. 78-6) forma una multicapa de pequeños espacios subpleurales de entre 3 y 10 mm de diámetro. Puede diferenciarse del enfisema paraseptal por sus paredes más gruesas y por sus múltiples capas.

Patrón alveolar

El patrón alveolar (cap. 85), o del espacio aéreo, se caracteriza por nódulos acinares de 0,6 a 1 cm de diámetro. Estos nódulos abarcan más de un ácino, en el sentido anatómico estricto, con el tejido pulmonar peribronquiolar que lo rodea. Otros patrones son opacidades en vidrio esmerilado (reflejo del llenado alveolar incompleto), opacidades grandes confluyentes, consolidación que afecta a lóbulos o segmentos completos, opacificación con distribución broncocéntrica, broncograma aéreo y alveolograma aéreo. Estas características radiológicas son útiles para situar una enfermedad en una categoría radiológica específica, pero el patrón radiológico llamado *alveolar* no se corresponde directamente con la ocupación alveolar histológica porque en la mayoría de los casos el compartimento intersticial está afectado también. Una descripción más precisa es la opacificación o consolidación parenquimatosa, más que alveolar.

Patrones bronquiales

Los patrones bronquiales, con las bronquiectasias difusas como su mejor representación (cap. 84), se observan en las radiografías convencionales como zonas radiotransparentes y opacas lineales, tubulares o quísticas que siguen el trayecto esperable de los bronquios, los denominados raias de tranvía, porque recuerdan a los mismos.



FIGURA 78-7. Paciente con insuficiencia ventricular izquierda. La radiografía posteroanterior de tórax muestra cefalización del flujo sanguíneo pulmonar.

La impactación mucosa, como la que se produce en pacientes con asma, aspergilosis broncopulmonar alérgica o bronquitis plástica, produce opacidades descritas como pasta de dientes, racimos de uvas o dedos de guante. El patrón de «pulmón sucio» observado en fumadores con bronquitis crónica (cap. 82) se debe a engrosamiento de las paredes bronquiales, fibrosis peribronquial, bronquiolitis respiratoria e hipertensión arterial pulmonar.

Patrones vasculares

Los patrones arteriales reflejan cambios de la perfusión pulmonar. El término *caudalización* refleja el patrón normal de flujo sanguíneo en una persona en bipedestación, en la que los vasos pulmonares basales son 3 o 3 veces más anchos que los del lóbulo superior. La *cefalización*, en la que la relación de los diámetros de los vasos está invertida, se observa con frecuencia en las personas en decúbito, en las que puede considerarse normal; sin embargo, cuando está presente en bipedestación indica insuficiencia ventricular izquierda, valvulopatía mitral o enfisema basal (fig. 78-7). El igualamiento, o equilibrio del flujo, con vasos evidentes en las zonas pulmonares superiores e inferiores, se encuentra en la circulación hiperkinética de la anemia, la obesidad, el embarazo, el hipertiroidismo y los cortocircuitos de izquierda a derecha. El igualamiento o flujo equilibrado con oligohemia puede observarse en la hipovolemia, el enfisema difuso y los cortocircuitos de derecha a izquierda. La centralización refleja la dilatación de las arterias pulmonares centrales, con circulación periférica acompañante normal o disminuida. Se observa habitualmente en la hipertensión arterial pulmonar (fig. 78-8). La lateralización



FIGURA 78-8. Paciente con hipertensión arterial pulmonar primaria. La radiografía posteroanterior de tórax muestra centralización del flujo con aneurismas de las arterias pulmonares y oligohemia pulmonar periférica.



FIGURA 78-9. Paciente con enfisema grave. La radiografía de tórax muestra hiperdistensión de ambos pulmones con cambios ampollares en la base pulmonar derecha y desviación del mediastino hacia la izquierda.

del flujo, que favorece un pulmón respecto al otro, también llamada *perfusión asimétrica*, se ve en el enfisema unilateral, la bronquiolitis obliterante unilateral (síndrome de Swyer-James-McLeod) y la obstrucción unilateral de la arteria pulmonar. Se puede observar una dilatación local de los vasos pulmonares junto a las regiones pulmonares oligohémicas afectadas en el enfisema parcheado, las embolias pulmonares múltiples, las malformaciones arteriovenosas y la bronquiolitis obliterante no uniforme. Este patrón produce una atenuación en forma de mosaico en la TC de alta resolución. La oligohemia focal con deficiencia vascular se observa de forma característica en el enfisema, pero también puede ocurrir después de una embolia pulmonar (signo de Westermark). El enfisema centrolobulillar, el enfisema paraseptal y la neumopatía ampollar muestran predilección por las regiones pulmonares superiores, mientras que el enfisema panlobulillar induce oligohemia basal con deficiencia vascular.

Volumen pulmonar

Las radiografías convencionales y las TC se realizan durante una pausa de apnea en inspiración profunda y capacidad pulmonar total. Los volúmenes pulmonares bajos se deducen por la posición elevada del diafragma y por el agrupamiento de las estructuras vasculares basales (tabla 78-3). En los pacientes con enfisema difuso (fig. 78-9) (cap. 82), asma crónica (cap. 81) y bronquiolitis difusa obliterante, y en atletas muy entrenados, con frecuencia se encuentran volúmenes pulmonares mayores que los esperables. Con algunas raras excepciones, las neumopatías infiltrantes difusas crónicas (cap. 86) producen pérdida de volumen.

Distribución anatómica

La distribución anatómica de la enfermedad puede facilitar mucho el proceso diagnóstico (tabla 78-4 y fig. 78-10). La enfermedad de los campos pulmonares superiores predomina en la tuberculosis, las micosis, la sarcoidosis, las neumoconiosis (excepto la asbestosis), la histiocitosis de células de Langerhans, la espondilitis anquilosante, la fibrosis quística, la neumonía quística por *P. jirovecii*, la neumonía por radiación y la neumonía por hipersensibilidad en fase terminal. La enfermedad pulmonar basal se encuentra predominantemente en las bronquiectasias, la aspiración, la neumonía intersticial descamativa, la neumonía intersticial inespecífica, la neumonía intersticial habitual, las reacciones medicamentosas, la asbestosis, la esclerodermia y la artritis reumatoide. La enfermedad pulmonar periférica puede verse en la neumonía eosinofílica, la neumonía organizada criptógena, la neumonía intersticial habitual, el carcinoma de células bronquioloalveolares, el adenocarcinoma *in situ* o el mínimamente invasivo (cap. 182), y, en ocasiones, en pacientes con sarcoidosis alveolar (tabla 78-5). De todas formas, cualquier proceso pulmonar difuso finalmente progresará hasta afectar a ambos pulmones sin importar los límites zonales.

Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos aumentados de tamaño que son visibles en la TC de tórax y, cuando son de mayor tamaño, en las radiografías, pueden proporcionar información diagnóstica (tabla 78-6). Las siguientes enfermedades pueden estar asociadas a las neumopatías difusas con ganglios linfáticos aumentados de tamaño de forma concomitante: sarcoidosis (cap. 89), linfoma, micosis, tuberculosis (cap. 308),

TABLA 78-3 ENFERMEDADES ASOCIADAS A DIVERSOS VOLÚMENES PULMONARES EN PACIENTES CON UN PATRÓN DE NEUMOPATÍA DIFUSA SUBYACENTE

VOLÚMENES PULMONARES GRANDES

Enfisema
Asma crónica
Bronquiolitis obliterante difusa
Atletas muy entrenados
Linfangioliomiomatosis

VOLÚMENES PULMONARES PEQUEÑOS

Fibrosis pulmonar terminal
Parálisis diafragmática bilateral
Ascitis masiva

VOLÚMENES PULMONARES NORMALES

Sarcoidosis
Histiocitosis de células de Langerhans
Neurofibromatosis
Enfisema con fibrosis pulmonar

TABLA 78-4 ENFERMEDADES ASOCIADAS A PATRONES DE DISTRIBUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

ENFERMEDAD EN LOS CAMPOS PULMONARES SUPERIORES

Neumopatía ampollar
Enfisema centrolobulillar y paraseptal
Tuberculosis
Micosis
Sarcoidosis
Neumoconiosis
Histiocitosis de células de Langerhans
Fibrosis quística
Neumonía por hipersensibilidad en fase terminal
Espondilitis anquilosante
Neumonía por radiación

ENFERMEDAD PULMONAR BASAL

Enfisema panlobulillar
Bronquiectasias
Aspiración
Reacciones medicamentosas
Fibrosis pulmonar intersticial, neumonía intersticial inespecífica, neumonía intersticial descamativa, neumonía en organización criptógena, también llamada bronquiolitis obliterante con neumonía en organización
Asbestosis
Esclerodermia

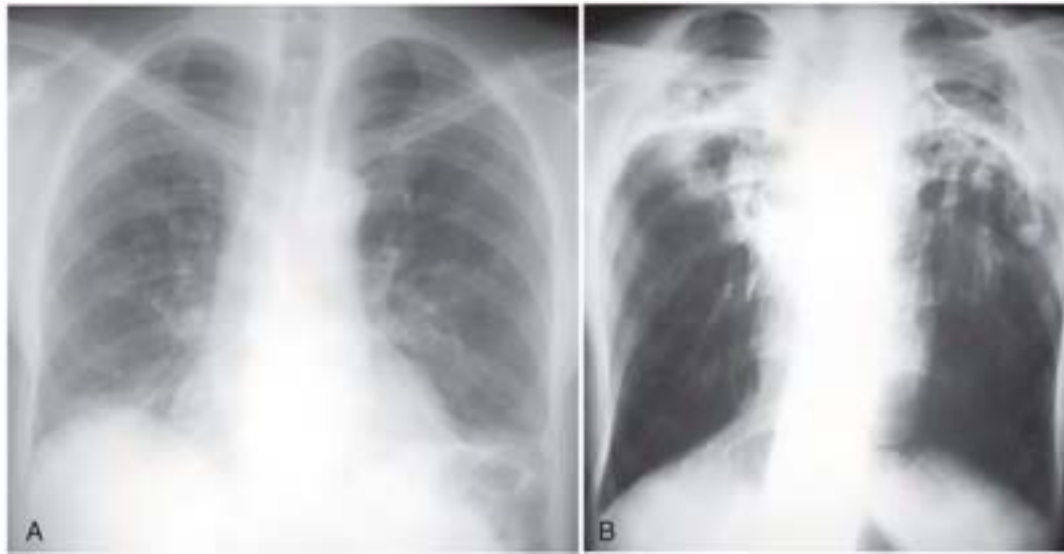


FIGURA 78-10. A. Enfermedad pulmonar basal. Radiografía de tórax de un paciente de 48 años de edad con esclerodermia conocida. Se observan opacidades reticulares finas bibasales y bandas parenquimatosas en ambos lóbulos inferiores. **B. Enfermedad pulmonar apical.** Radiografía de tórax de un paciente de 42 años de edad con espondilitis anquilosante. Se observa grave distorsión de la arquitectura con atelectasia por cicatrización en ambos lóbulos superiores, retracción cefálica de ambas arterias pulmonares y ampollas bilaterales que contienen micetomas.

TABLA 78-5 TRASTORNOS QUE AFECTAN A LA PERIFERIA PULMONAR

Neumonía eosinofílica crónica
 Neumonía organizada criptógena
 Fibrosis intersticial idiopática (neumonía intersticial habitual)
 Carcinoma bronquioloalveolar (poco frecuente)
 Sarcoidosis seudoalveolar (poco frecuente)

TABLA 78-6 ENFERMEDADES ASOCIADAS A AUMENTO DE TAMAÑO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS HILIARES Y MEDIASTÍNICOS

Sarcoidosis
 Linfoma
 Micosis
 Tuberculosis
 Cáncer metastásico
 Silicosis, neumoconiosis de los trabajadores con carbón, pulmón de berilio



FIGURA 78-11. Opacidades pulmonares multifocales. Radiografía de tórax de un paciente de 70 años de edad con un carcinoma conocido de la glándula tiroidea que produce ensanchamiento del mediastino superior y desplaza la tráquea cervical hacia la derecha. Hay nódulos pulmonares grandes y pequeños, y masas pulmonares a ambos lados por tumor metastásico.

neumoconiosis (cap. 87) (especialmente la silicosis y la enfermedad pulmonar asociada al berilio), cáncer de pulmón y neoplasias malignas metastásicas distintas al cáncer de pulmón.

Nódulos pulmonares

Los nódulos pulmonares solitarios se estudian en el capítulo 182. La mayoría de los pacientes con nódulos pulmonares múltiples de más de 1 cm de diámetro tienen enfermedad metastásica por cáncer primario de pulmón o de otros órganos (fig. 78-11). Estas lesiones tienen predilección por las regiones pulmonares subpleurales, incluyendo el pulmón que subtiende las fisuras interlobulares. En pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el sarcoma de Kaposi y el linfoma pueden inducir la formación de dichos nódulos. Los procesos infecciosos que producen nódulos múltiples son abscesos múltiples por aspiración recurrente (cap. 88) o embolia séptica (cap. 67), granulomas micobacterianos tuberculosos y no tuberculosos (caps. 308 y 309), micosis (como histoplasmosis [cap. 316], coccidioidomicosis [cap. 316] y criptococosis [cap. 317]), e infestación por duelas, como *Paragonimus westermani* (cap. 334). Las enfermedades inflamatorias no infecciosas que pueden producir nódulos pulmonares múltiples son granulomatosis con polivascularitis (cap. 254), nódulos reumatoideos (cap. 248), sarcoidosis (cap. 89) y amiloidosis (cap. 179).

Enfermedad pleural

Las alteraciones del espacio pleural (cap. 92) pueden observarse eficazmente mediante métodos radiológicos convencionales complementados con TC. El volumen de los derrames pleurales (v. figs. 92-3 y 92-4) puede estimarse de forma fiable en una radio-

grafía torácica frontal en bipedestación estándar: 75 ml oscurecen el surco costofrénico posterior, 150 ml oscurecen el surco costofrénico lateral, 200 ml producen un ribete de 1 cm de grosor en las radiografías en decúbito lateral, 500 ml oscurecen el diafragma y son visibles en las radiografías en decúbito supino y derrames de 1.000 ml alcanzan el nivel de la parte anterior de la cuarta costilla en las radiografías de tórax en bipedestación. Un derrame de 200 ml o más se puede analizar mediante toracocentesis. La menor cantidad visible en una radiografía en decúbito lateral es de 10 ml. Con atención se puede detectar hasta un derrame de 175 ml en las radiografías en decúbito supino. Los derrames pleurales libres producen un velo de opacidad o un efecto de filtro superpuesto al pulmón aireado; los vasos pulmonares se ven claramente a través de la opacidad añadida generada por el derrame y no hay broncogramas aéreos.

Derrames pleurales subpulmonares y tabicados

Los derrames pleurales subpulmonares elevan la base pulmonar, lo cual simula una elevación del diafragma. El punto más elevado de la curvatura del seudodiafragma se desplaza lateralmente con un descenso lateral brusco, que se conoce como signo del

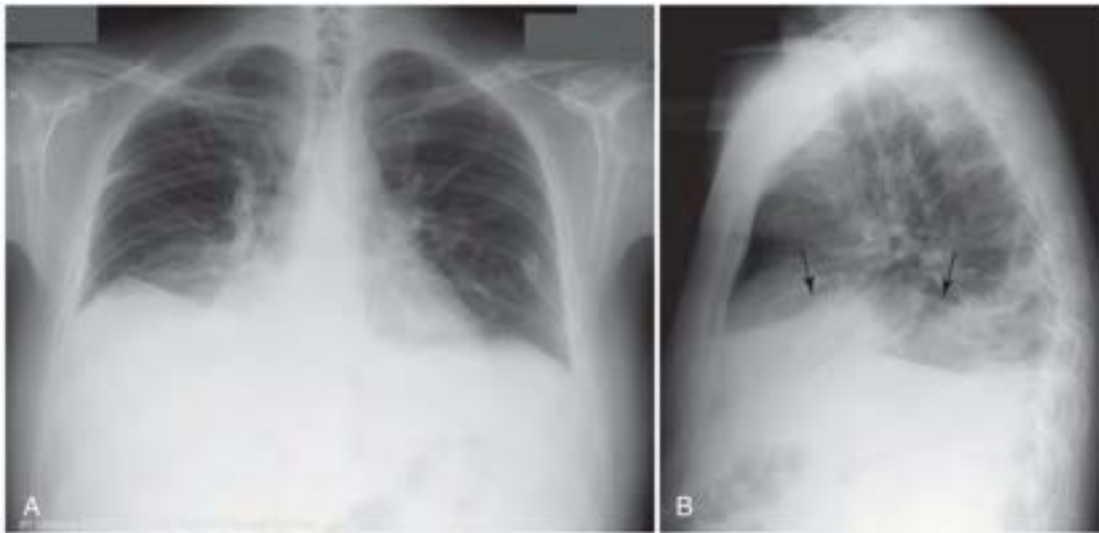


FIGURA 78-12. Derrames pleurales subpulmonares bilaterales. Radiografías torácicas frontal (A) y lateral (B). Ambas bases pulmonares están elevadas, y se observa una lateralización de la curvatura de las bases que simula un ascenso del diafragma. En la proyección lateral, la configuración de la unión entre el derrame y el pulmón ventilado recuerda a la forma del peñón de Gibraltar (flechas).

peñón de Gibraltar; también puede verse en la proyección lateral (fig. 78-12). Los derrames pleurales grandes pueden causar inversión diafragmática. La separación entre la base pulmonar y el contenido aéreo del estómago indica la existencia de un derrame subpulmonar, especialmente cuando la burbuja aérea del estómago está desplazada inferomedialmente.

Los derrames pleurales loculados sugieren la presencia de adherencias pleurales o indican la existencia de una anomalía subyacente del parénquima pulmonar con un descenso focal de la presión plural adyacente. Esos acúmulos encapsulados forman ángulos obtusos en sus puntos de unión con la pared torácica, bordes estrechados que son incompletos hacia la pared torácica y un contorno claramente delimitado con el pulmón adyacente (fig. 78-13).

Placas pleurales

Las placas pleurales se deben a acumulación de fibras de colágeno hialinizadas en la pleura parietal (fig. 78-14); su presencia indica exposición al amianto (cap. 87). Las placas afectan de forma preferente a la pleura parietal adyacente a las costillas sexta a novena y al diafragma. Son menos pronunciadas en los espacios intercostales y respetan los surcos costofrénicos y los vértices. Se ven calcificaciones en el 20% de las radiografías de tórax y en el 50% de las TC de los pacientes con placas pleurales. Vistas de perfil, las placas pleurales producen áreas focales de aparente engrosamiento pleural. Por encima del diafragma aparecen como calcificaciones curvilíneas o festoneadas. Las placas pleurales vistas de frente pueden simular una enfermedad pulmonar. Se ha asimilado su apariencia a hojas de acebo, patrones de resplandor solar, patrones geográficos y, cuando están calcificadas, al de una vela que gotea cera, unos bordes enrollados o estructuras punteadas o irregulares. Las infrecuentes placas de la pleura visceral que se producen en las cisuras interlobulares pueden simular nódulos pulmonares.

Engrosamiento pleural difuso

El engrosamiento difuso de las pleuras parietal y visceral es una respuesta observada tras la exposición a cualquiera de los diferentes estímulos como infección, inflamación, traumatismo, tumor, tromboembolia, radiación y asbestosis. La afectación grave causa la formación de una corteza pleural generalizada con bordes lisos, habitualmente menor de 2 cm de grosor. En la radiografía, el engrosamiento pleural difuso se caracteriza por una opacidad pleural lisa y no interrumpida que ocupa al menos un cuarto de la circunferencia de la pared torácica, oblitera los surcos costofrénicos y afecta también a los vértices. Un criterio de TC del engrosamiento pleural difuso es un grosor de al menos 3 mm.

Neoplasias malignas

Los tumores pleurales malignos son más frecuentes que los benignos, y la enfermedad metastásica es más frecuente que el mesotelioma pleural primario. Los tumores primarios se originan en las membranas pleurales. La invasión pleural por el cáncer de pulmón, las placas subpleurales en el linfoma, la diseminación hematogena a la pleura y la siembra pleural directa son otros mecanismos de afectación pleural por los tumores. Los tumores pleurales benignos son lipomas, tumores fibrosos y tumores neurógenos. Los lipomas son los más frecuentes; su diagnóstico se facilita mediante TC. Los tumores



FIGURA 78-13. Derrame pleural derecho loculado. Radiografía torácica frontal. Se identifica una masa pleural periférica en el lado derecho con unos ángulos obtusos característicos en su unión con la pared torácica, con bordes estrechados y un contorno delimitado hacia el pulmón. Estos hallazgos permiten situar la masa en el compartimento pleural o extrapleural, y no en el parénquima pulmonar. Se comprobó que este derrame loculado era un empiema.

fibrosos de la pleura se originan en las células mesenquimatosas pluripotentes de la pleura visceral o, con menos frecuencia, de la pleura parietal. Pueden inducir síndromes paraneoplásicos, como osteoartropatía hipertrófica (cap. 169) e hipoglucemia, y solo raramente invaden o metastatizan. En casi la mitad de estos pacientes el tumor puede estar pediculado y desplazarse según cambia la posición del paciente. La torsión de este pedículo puede, en raras ocasiones, conducir a la necrosis del tumor con la acumulación de gas en la masa.

Neumotórax

Neumotórax significa presencia de gas en el espacio pleural (cap. 92). La característica radiológica más importante en la radiografía de un neumotórax es una línea o borde de pleura visceral que es convexa o recta en relación con la pared



FIGURA 78-14. Paciente con exposición ocupacional previa conocida a amianto. La radiografía de tórax muestra placas calcificadas bilaterales extensas vistas de frente, de perfil y a lo largo del contorno diafragmático.



FIGURA 78-15. Pacientes con hidroneumotórax espontáneo a tensión. La radiografía de tórax muestra atelectasia completa del pulmón izquierdo con un gran neumotórax y un nivel hidroaéreo basal izquierdo. El paciente tenía tuberculosis primaria.

torácica y produce una separación transparente de la pleura visceral y parietal (fig. 78-15). En la mayoría de los casos no se ven estructuras vasculares más allá de la pleura visceral. En las radiografías de tórax en bipedestación el gas se encuentra principalmente en el espacio pleural apicolateral. Las radiografías de tórax en espiración no son necesarias para la detección de neumotórax pequeños porque todos los neumotórax son visibles en inspiración profunda. En las radiografías de tórax en decúbito supino, el aire pleural se acumula principalmente en la zona subpulmonar, lo que hace que perfle el seno costofrénico y forme el signo del surco profundo. Un neumotórax a tensión produce un importante desplazamiento del mediastino hacia el lado contralateral y aplanamiento o inversión del hemidiafragma ipsilateral. En pacientes en decúbito supino con hidroneumotórax puede apreciarse un velo opaco con un gradiente de atenuación decreciente hacia el vértice del hemitórax afectado.

ESTUDIO RADIOLÓGICO DEL MEDIASTINO

El mediastino comprende las estructuras torácicas de la línea media que están delimitadas por la pleura mediastínica, el diafragma, el esternón, la columna vertebral y el desfiladero torácico superior. El mediastino se divide habitualmente

TABLA 78-7 CLASIFICACIÓN DE LOS COMPARTIMENTOS MEDIASTÍNICOS

MEDIASTINO ANTERIOR

Retroesternal: compartimento prevascular

MEDIASTINO MEDIO: COMPARTIMENTO VISCERAL

Espacio subcarínico
Región paratraqueal
Espacio retrotraqueal
Ventana aortopulmonar
Espacio retrotraqueal

MEDIASTINO POSTERIOR: COMPARTIMENTO PARAVERTEBRAL

Región paravertebral

en compartimentos anterior prevascular, medio visceral y posterior paravertebral (tabla 78-7). Cada compartimento puede estar afectado por enfermedades específicas.

Técnicas radiológicas

En las radiografías de tórax bien penetradas debe verse la línea de unión anterior, la línea de unión posterosuperior, la línea acigoesofágica, la línea pleuroesofágica, la línea paratraqueal y las líneas paraaórtica y paravertebrales (e-fig. 78-5). En primer lugar, se deben detectar y localizar las masas mediastínicas. Los ángulos obtusos de su separación de la pleura mediastínica, el borde incompleto hacia el mediastino, el contorno marcado con el pulmón y la extensión a ambos hemotórax indican el origen mediastínico de dichas lesiones.

La TC facilita la localización de una masa en un compartimento mediastínico específico. Cuando se sabe si la masa es predominantemente grasa, quística o de tejidos blandos, o si está calcificada, se puede limitar el diagnóstico diferencial. La RM del mediastino es útil para el diagnóstico de la enfermedad vertebral y de los tumores neurógenos con extensión al conducto raquídeo. Es equivalente a la TC en el diagnóstico de los aneurismas y disecciones aórticas (cap. 69).

Compartimentos mediastínicos

El mediastino anterior o compartimento prevascular en realidad es un espacio virtual que puede contener el timo sustituido por tejido graso y pequeños ganglios linfáticos normales.⁵ Las lesiones ocupantes de espacio en este compartimento son habitualmente timomas, linfomas, teratomas y otros tumores de células germinales, bocios subesternales, lipomas y otros tumores del tejido conectivo, así como hemangiomas y linfangiomas (fig. 78-16A).

El mediastino medio o compartimento visceral se subdivide en el espacio subcarínico, la región paratraqueal, la región retrotraqueal, la región de la ventana aortopulmonar, el espacio cardíaco y el espacio retrocardíaco. Las lesiones características son los ganglios linfáticos aumentados de tamaño y las malformaciones broncopulmonares del intestino anterior (fig. 78-16B).

En la región retrotraqueal pueden encontrarse arterias subclavias derechas aberrantes, bocios descendentes posteriores, tumores esofágicos, divertículos, y quistes del conducto torácico. En la ventana aortopulmonar, ganglios linfáticos aumentados de tamaño, los divertículos del conducto arterial, las malformaciones broncopulmonares del intestino anterior y los aneurismas de la aorta o de la arteria pulmonar pueden ser lesiones ocupantes de espacio específicas del compartimento. Los quistes pericárdicos, los tumores pericárdicos y las masas cardíacas son lesiones frecuentes que ocupan el espacio en la zona cardíaca.

Se considera que la región paravertebral o compartimento paravertebral pertenece radiológicamente al mediastino posterior. Las masas más importantes en este espacio son los tumores neurógenos que se originan en la cadena simpática o en las raíces nerviosas segmentarias (fig. 78-16C). La hematopoyesis extramedular en pacientes con anemia grave puede causar masas paravertebrales formadas por médula ósea hipertrofiada que protruye desde las costillas o los cuerpos vertebrales. En el espacio paravertebral pueden observarse de forma ocasional ganglios linfáticos aumentados de tamaño por linfoma o enfermedad metastásica. La enfermedad vertebral, como la espondilitis bacteriana o tuberculosa, los tumores y los hematomas postraumáticos, pueden ensanchar la región paravertebral y causar alteraciones de las siluetas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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



FIGURA 78-16. A. Paciente con teratoma mediastínico anterior. La radiografía de tórax muestra una alteración del contorno mediastínico por la proyección de la masa hacia el hemitórax derecho. Obsérvese el ángulo obtuso de la interfase formada por la pleura que recubre la masa y el mediastino. La arteria pulmonar descendente derecha es visible a través de la masa, lo que demuestra que la masa es mediastínica y no hiliar. Este hallazgo se llama el signo de superposición del hilo. B. Paciente con hiperplasia de ganglios linfáticos gigantes de Castleman. La radiografía posteroanterior de tórax muestra una gran masa mediastínica media subcarínica que se proyecta lateral a la aurícula derecha. C. Paciente con ganglioneuroma paravertebral. La radiografía de tórax muestra una alteración del contorno paravertebral inferior derecho que ensancha la región paravertebral derecha y abarca la altura de tres vértebras torácicas.

79

PRUEBAS Y FUNCIÓN RESPIRATORIA

PAUL D. SCANLON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las pruebas de la función pulmonar vienen utilizándose como parte de la evaluación médica de los pacientes con problemas respiratorios desde que en 1846 Hutchinson demostró que la capacidad de ventilación pulmonar (el mayor volumen de aire que se puede espirar) representa un parámetro importante de la salud. La función pulmonar es uno de los factores predictivos más importantes de la mortalidad por todas las causas.¹ Aunque se sabe que las exposiciones ambientales,² especialmente la exposición al humo del tabaco, y las enfermedades afectan a la función pulmonar, también contribuyen las influencias genéticas. La función pulmonar es fundamental para comprender los trastornos pulmonares: muchos de ellos se clasifican como trastornos «obstructivos» o «restrictivos» en reconocimiento a su patrón de función pulmonar. El cambio o la estabilidad de la función pulmonar es un resultado clave en muchos ensayos clínicos de medicamentos respiratorios.

Las medidas de la función pulmonar comprenden diferentes valoraciones de los mecanismos respiratorios, como el volumen de gas que contienen los pulmones en diversas circunstancias, los flujos inspiratorio y espiratorio a través de la capacidad de ventilación pulmonar, las presiones que pueden generar los esfuerzos inspiratorio y espiratorio, y la resistencia al flujo del aire, así como distintos cálculos del intercambio de gases. El análisis del lavado broncoalveolar, obtenido mediante broncoscopia, puede aportar también información muy importante sobre la patología pulmonar.

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Autonomous University of Mexico de ClinicalKey.es por Elsevier en septiembre 28, 2021. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2021. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

ESPIROMETRÍA

La espirometría es la prueba de la función pulmonar más sencilla y más utilizada (tabla 79-1).³ Esta prueba permite medir la capacidad de ventilación pulmonar forzada (CVF), que representa la cantidad de aire que los pulmones pueden expeler a la fuerza, comenzando con una inspiración máxima (denominada capacidad pulmonar total) y terminando con los pulmones vacíos hasta alcanzar su volumen mínimo (volumen residual). Durante la maniobra para determinar la CVF se obtienen numerosos parámetros secundarios, como el volumen espirado en un tiempo determinado, o volumen espiratorio máximo (VEM), que incluye un sufijo que indica el número de segundos durante los que se realiza esta medición (p. ej., VEM₁, VEM₂). El cociente VEM₁/CVF representa la proporción de la capacidad de ventilación pulmonar total que se puede expeler durante el primer segundo de un esfuerzo espiratorio máximo; un cociente VEM₁/CVF bajo indica neumopatía obstructiva. Por otra parte, es posible medir el flujo espiratorio para cantidades específicas de capacidad de ventilación pulmonar espirada; es lo que se conoce como flujo espiratorio máximo (FEM), que va seguido de un número que representa el porcentaje de la CVF al que se ha medido el flujo (p. ej., FEM₇₅, FEM₅₀, FEM₂₅). También se puede medir el flujo espiratorio dentro de un intervalo de volumen determinado (p. ej., FEM₂₅₋₇₅). Los resultados son reproducibles en una misma sesión de prueba y a lo largo del tiempo entre diferentes sesiones de prueba, lo que permite realizar comparaciones a lo largo del tiempo como parte de la evaluación clínica y representa, además, un recurso importante en los estudios experimentales.

Los datos obtenidos durante una espiración máxima se representan con una curva de flujo-volumen (fig. 79-1A), que muestra el flujo espirado para un volumen determinado en función del volumen espirado. La curva de flujo-volumen tiene una forma característica para cualquier persona en un momento dado. Puede reflejar una obstrucción de las vías respiratorias (fig. 79-1B y C), como se observa en el asma (cap. 81) y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; cap. 82), o una restricción pulmonar (fig. 79-1D y E), como la que se observa en muchas neumopatías intersticiales (cap. 86).

Un trastorno restrictivo puede estar indicado por una disminución del VEM₁ y de

TABLA 79-1 TEST DE LA FUNCIÓN PULMONAR

VOLÚMENES PULMONARES	
CPT	Capacidad pulmonar total (volumen de gas en los pulmones al final de una inspiración máxima)
CRF	Capacidad residual funcional (volumen de gas en los pulmones en la relajación, cuando la tracción de los pulmones hacia dentro se equilibra con la tracción hacia fuera de la pared torácica relajada)
VR	Volumen residual (CRF-VER, volumen de gas que queda en los pulmones después de una espiración máxima)
VER	Volumen espiratorio de reserva (volumen de gas espirado entre la CRF y el VR)
FLUJO ESPIRATORIO	
VEM ₁	Volumen espiratorio máximo (en 1 s)
CVF	Capacidad de ventilación pulmonar forzada
VEM ₁ /CVF	Cociente VEM ₁ /CVF (expresado en forma de porcentaje)
CAPACIDAD DE DIFUSIÓN	
DLCO	Capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono
GASES EN SANGRE ARTERIAL	
PaO ₂	Presión parcial de oxígeno en sangre arterial
PaCO ₂	Presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial
pH	Logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones

la CVF, pero con una relación VEM₁/CVF conservada o incluso aumentada. Puede mostrar también anomalías menos corrientes, como una obstrucción extratorácica (fig. 79-1F) o intratorácica (fig. 79-1G) variable, una estenosis traqueal (fig. 79-1H) o una debilidad muscular muy marcada (cap. 80; fig. 79-1I).

La CVF, el VEM₁, el cociente VEM₁/CVF y la forma de las curvas de flujo-volumen son mediciones de la función pulmonar muy reproducibles siempre que el individuo estudiado pueda realizar un esfuerzo espiratorio por encima de un determinado nivel, fácil de alcanzar, en un laboratorio de la función pulmonar dotado de un equipo de espirometría moderno y con personal adecuadamente preparado. Sin embargo, si no existe una garantía de calidad, las mediciones de la función pulmonar no resultan exactas ni reproducibles; unas pruebas de la función pulmonar deficientes proporcionan valores sesgadamente bajos, lo que produce una impresión incorrecta de enfermedad cuando puede que no exista ninguna patología. En algunos casos, pero no en todos, la mala técnica es evidente al inspeccionar la curva flujo-volumen (fig. 79-1L). Una forma de comprobar los resultados de un paciente consiste en comparar diferentes esfuerzos y documentar que entre las dos mejores mediciones de la CVF y el VEM₁ hay una diferencia inferior a 150 ml, un requisito que puede cumplir la mayoría de las personas sin mucha dificultad. La persona encargada de interpretar la prueba debe indicar si no se ha realizado correctamente para evitar diagnósticos equivocados.

Se recomienda utilizar la espirometría para diagnosticar la obstrucción del flujo respiratorio en pacientes sintomáticos. No conviene recurrir a la misma como prueba para el cribado de personas asintomáticas que presumiblemente corren el riesgo de desarrollar alguna neumopatía, como las personas que fuman o han fumado anteriormente, ya que no se ha podido demostrar que un resultado anómalo en la espirometría permita aumentar las probabilidades de que esas personas de alto riesgo dejen de fumar. Además, un resultado normal en una espirometría de cribado puede interpretarse erróneamente como un indicador de que los fumadores pueden seguir fumando sin ningún riesgo. Sin embargo, la espirometría puede formar parte de los programas de salud respiratoria en el lugar de trabajo en entornos ocupacionales de riesgo.

La espirometría se utiliza a menudo antes y después de administrar un broncodilatador inhalado, ya sea un β -agonista (p. ej., salbutamol), un antagonista muscarínico (p. ej., ipratropio) o ambos, especialmente cuando se observan cambios indicativos de una obstrucción de las vías respiratorias. Para la prueba se pueden administrar dos o cuatro inhalaciones con un inhalador calibrado o aerosoles nebulizados. El grado de mejoría tras la administración del broncodilatador indica la capacidad de reacción de las vías respiratorias, que suele ser mayor en el asma (cap. 81) y menor en la EPOC (cap. 82). La respuesta a los broncodilatadores varía dependiendo de la posología, es poco reproducible entre una prueba y otra y no representa un buen factor predictivo de la respuesta clínica a la administración de broncodilatadores en un determinado paciente.

OTRAS PRUEBAS DE VENTILACIÓN

La ventilación voluntaria máxima (VVM) indica la ventilación máxima que puede realizar un paciente y se expresa en forma de litros por minuto. La VVM permite valorar el límite superior de la capacidad ventilatoria de una persona. La VVM puede disminuir como consecuencia de una obstrucción inspiratoria, de debilidad muscular o de una prueba realizada incorrectamente. Dado que la VVM depende del esfuerzo, puede constituir un factor predictivo de complicaciones respiratorias postoperatorias (cap. 405) mejor que el VEM₁. Los flujos inspiratorios, que no se miden durante la espirometría rutinaria, pueden

resultar muy útiles en pacientes en los que se sospecha una posible alteración de las vías respiratorias altas, como un paciente con estridor, un paciente con una VVM desproporcionadamente menor que el VEM₁ o un paciente derivado por un otorrinolaringólogo.

ECUACIONES DE REFERENCIA

El tamaño normal de los pulmones varía de una persona a otra en función de la altura, la edad, el sexo y el origen étnico, por lo que los valores obtenidos de las pruebas de función pulmonar se comparan con los de sujetos normales con características similares. Los resultados se expresan en forma de porcentaje de un valor de referencia calculado teniendo en cuenta esos cuatro factores. Los valores normales en los individuos afroamericanos son aproximadamente un 12% inferiores a los medidos en personas blancas del mismo sexo, edad y estatura. Los valores normales son también un 6-15% menores en las personas del sur de Asia. La capacidad de inspiración también es mayor en las personas que viven en altitudes más elevadas.⁴ Los marcadores genéticos de la ascendencia étnica predicen la función pulmonar y, en el futuro, podrían utilizarse en lugar de la etnia declarada por el propio paciente para mejorar los métodos tradicionales de adaptación a la variación racial o étnica.

VOLÚMENES PULMONARES

El volumen de aire que contiene el pulmón en un momento dado puede subdividirse (fig. 79-2). El aire que permanece en el pulmón tras un esfuerzo espiratorio máximo constituye el volumen residual. La cantidad de aire presente en los pulmones en el punto de relajación, cuando el esfuerzo muscular se reduce al mínimo y la retracción hacia dentro del pulmón se equilibra con la retracción hacia fuera de la pared torácica, representa la capacidad residual funcional (CRF). La diferencia entre la CRF y el volumen residual equivale al volumen espiratorio de reserva. El volumen espirado durante una respiración normal constituye el volumen de ventilación pulmonar. El volumen que se puede inspirar por encima del volumen de ventilación pulmonar es el volumen inspiratorio de reserva.

Hay una serie de capacidades que consisten en la suma de dos o más volúmenes diferentes. La CRF es la suma del volumen espiratorio de reserva más el volumen residual. La capacidad inspiratoria equivale a la suma del volumen de ventilación pulmonar y el volumen inspiratorio de reserva. La capacidad de ventilación pulmonar es la suma del volumen de ventilación pulmonar y el volumen inspiratorio de reserva más el volumen espiratorio de reserva. La capacidad pulmonar total representa la suma del volumen residual, el volumen espiratorio de reserva, el volumen de ventilación pulmonar y el volumen inspiratorio de reserva.

Tres de los volúmenes (volumen de ventilación pulmonar, volumen inspiratorio de reserva, volumen espiratorio de reserva) pueden medirse con un espirómetro. Para medir el volumen residual o cualquiera de las capacidades que lo incluyen (los denominados volúmenes pulmonares absolutos), se precisan métodos más sofisticados, como la pletismografía corporal, la técnica de dilución de gases inertes o la técnica de eliminación de nitrógeno.

Pletismografía corporal

La pletismografía corporal es el método más utilizado para medir volúmenes pulmonares, y se basa en la ley de Boyle: a una presión dada, el producto de la presión por el volumen de una cantidad de gas en un momento determinado será igual al producto de la presión por el volumen del gas en otro momento ($P_1 \times V_1 = P_2 \times V_2$). Para medir el volumen pulmonar mediante la pletismografía, hay que soplar contra un obturador cerrado para comprimir y enraer el gas torácico. El pletismógrafo corporal es una cámara sellada en la que se sienta el paciente y mide los cambios en el volumen pulmonar durante el jadeo; la presión medida en la boca representa los cambios de presión que experimenta el pulmón durante estas fluctuaciones de volumen. Se emplea una maniobra parecida de jadeo con el obturador abierto para calcular la resistencia de las vías respiratorias. Aunque la pletismografía corporal constituye generalmente el método más exacto para medir los volúmenes pulmonares, especialmente en pacientes con obstrucción de vías respiratorias, se pueden sobrevalorar los volúmenes pulmonares si el jadeo es demasiado rápido. Se debe desconfiar en aquellos casos en los que la capacidad pulmonar total obtenida con la pletismografía equivale a más del 150% del valor de referencia.

Técnica de dilución de gases inertes

Para medir los volúmenes pulmonares se puede hacer que el paciente respire repetidamente con un dispositivo que contiene un volumen y una concentración conocidos de un gas inerte (p. ej., helio, neón, argón o metano) que no reacciona con los componentes de la sangre o los tejidos hasta alcanzar un equilibrio. La concentración final de helio equivale a la concentración inicial de helio por el volumen inicial del dispositivo divididos por el volumen final de los pulmones más el dispositivo, una vez ajustados el consumo de oxígeno y la producción de anhídrido carbónico durante la prueba. Se puede utilizar la ecuación para determinar el volumen pulmonar. Este método infravalora los volúmenes pulmonares cuando algunas partes del pulmón no se comunican bien con las vías respiratorias centrales, en particular en los pacientes con bullas enfisematosas.

Técnica de eliminación del nitrógeno

El aire que respiramos contiene aproximadamente un 21% de oxígeno, un 1% de argón, un 0,04% de anhídrido carbónico y una cantidad variable de vapor de agua. El resto es nitrógeno. El aire espirado contiene una concentración inferior de oxígeno, generalmente un 14-16%, más un 3-5% de anhídrido carbónico y agua. Para la técnica de eliminación del nitrógeno, el sujeto estudiado inhala oxígeno al 100% comenzando en la CRF. Mientras la persona respira, se recoge todo el gas espirado hasta que la concentración de México de ClinicalKey.es por Elsevier en septiembre 28, 2021. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2021. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

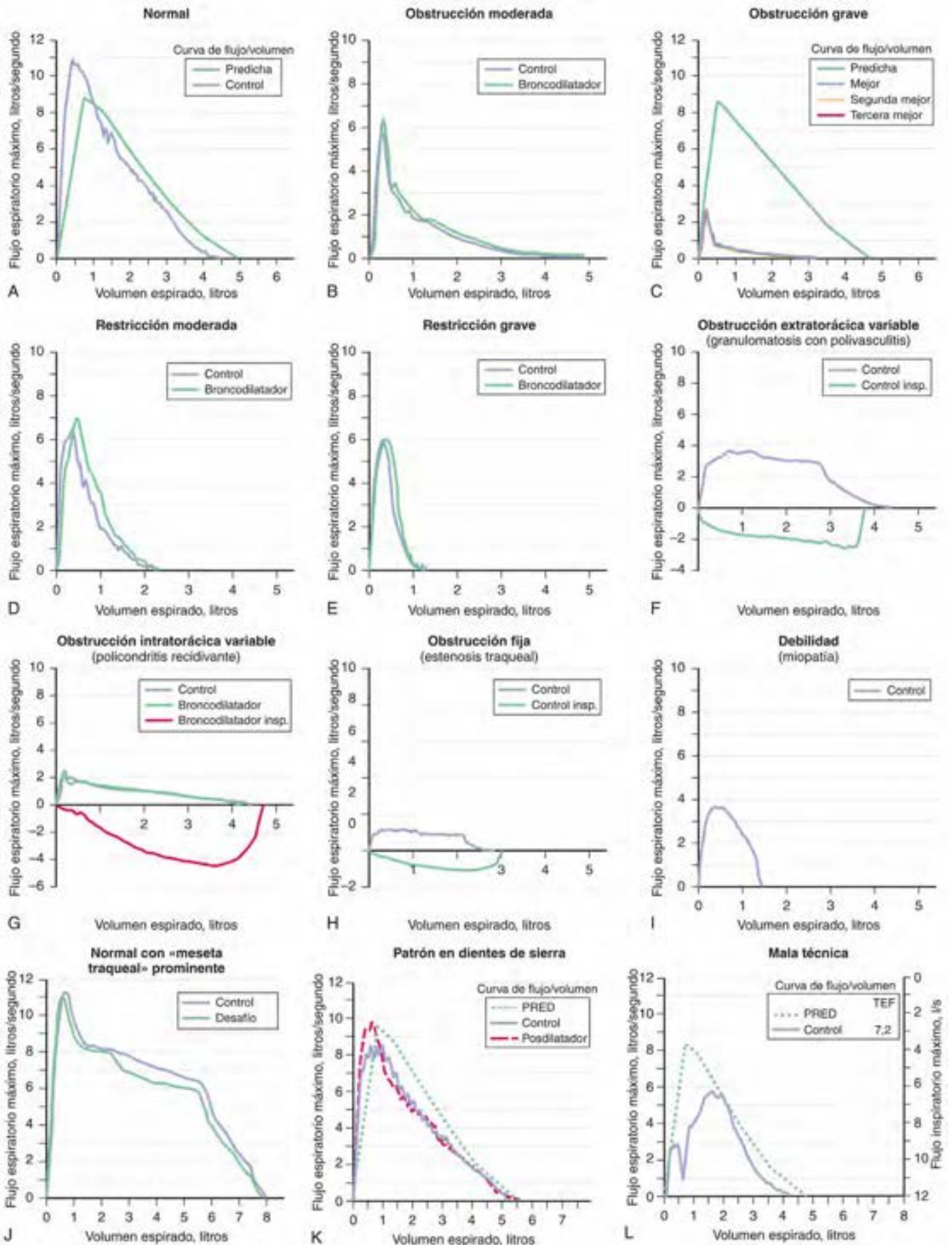


FIGURA 79-1. Patrones habituales de la curva de flujo-volumen. A. Normal. B. Obstrucción moderada. C. Obstrucción marcada. D. Restricción moderada. E. Restricción marcada. F. Obstrucción extratorácica variable (granulomatosis más polivascularitis). G. Obstrucción intratorácica variable (policondritis). H. Obstrucción fija (estenosis traqueal). I. Esfuerzo débil (miopatía). J. Normal, pero con una meseta traqueal prominente. K. La curva en dientes de sierra se asocia a la apnea obstructiva del sueño. L. Maniobra de mala calidad con retraso del flujo máximo y tos en el primer segundo. Control, curva basal del paciente; Insp., inspiración; Provocación, provocación con metacolina.

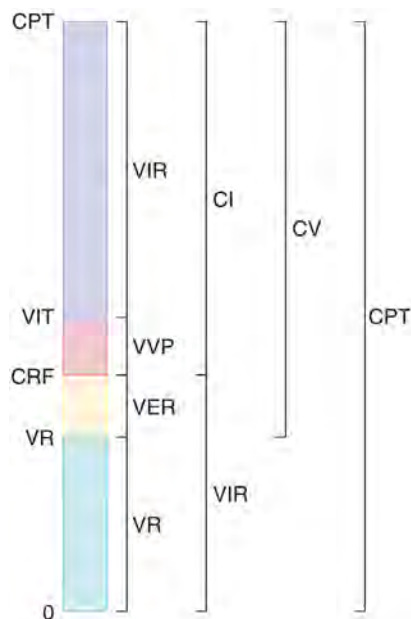


FIGURA 79-2. Diagrama esquemático que muestra el reparto de los volúmenes pulmonares medidos en las pruebas de la función pulmonar. CI, capacidad inspiratoria; CPT, capacidad pulmonar total; CRF, capacidad residual funcional; CV, capacidad de ventilación pulmonar; VER, volumen espiratorio de reserva; VIR, volumen inspiratorio de reserva; VIT, volumen inspiratorio terminal; VR, volumen residual; VVP, volumen de ventilación pulmonar.

de nitrógeno alcanza una meseta. Conociendo la concentración inicial de nitrógeno exhalado, que es aproximadamente del 75%, y midiendo la concentración y el volumen finales de los gases recogidos, es posible calcular el volumen inicial de gas en los pulmones a la CRF. Con este método se infravaloran también los volúmenes pulmonares en aquellos pacientes con espacios aéreos mal comunicados.

Los volúmenes pulmonares pueden medirse también mediante radiografías y tomografías computarizadas. La correlación entre las técnicas de medición es muy buena en las personas con pulmones razonablemente normales. No obstante, en caso de enfermedad pulmonar, cada uno de estos métodos tiene sus limitaciones.

Se pueden usar los volúmenes pulmonares absolutos determinados mediante la pletismografía corporal o alguno de los métodos de dilución de gases, para mejorar la evaluación espirométrica de los trastornos obstructivos y restrictivos. En los procesos obstructivos es posible deducir un atrapamiento de aire o una hiperinsuflación si aumentan el volumen residual, la capacidad pulmonar total o el cociente volumen residual/capacidad pulmonar total (VR/CPT). Si la capacidad pulmonar total supera el 125-130% del valor previsible, existe hiperinsuflación. Si el volumen residual o el cociente VR/CPT sobrepasan el límite superior normal, cabe pensar que existe atrapamiento de aire. Sin embargo, en pacientes con limitaciones de la pared torácica o debilidad neuromuscular puede aumentar el volumen residual no por un verdadero atrapamiento en las vías respiratorias, sino por una limitación del movimiento de las paredes torácicas durante la espiración, razón por la que debe utilizarse con cautela el término de *atrapamiento de aire*.

Se puede inferir un trastorno restrictivo a partir de un patrón de espirometría que muestre una reducción de la CVF con una relación VEM_1/CVF normal o aumentada. Para confirmar la presencia de una verdadera restricción, se requiere que los volúmenes pulmonares muestren una CPT menor que el límite inferior de lo normal. Si la CPT es normal, el patrón se denomina patrón inespecífico (v. suplemento en línea).

CAPACIDAD DE DIFUSIÓN

La capacidad de difusión del monóxido de carbono en una sola respiración (DLCO) constituye el parámetro más utilizado en la práctica clínica para medir la capacidad de intercambio de gases de los pulmones. Para medir la DLCO, el paciente debe espirar hasta alcanzar el volumen residual y después inspirar rápidamente una mezcla gaseosa con una concentración conocida de un gas inerte (p. ej., helio o neón) más una pequeña concentración de monóxido de carbono. Después de inspirar hasta alcanzar la capacidad pulmonar total, el paciente contiene la respiración durante 10 s, tiempo durante el cual el helio u otro gas trazador se mezcla con otros gases que ocupan la capacidad pulmonar total mientras el monóxido de carbono es absorbido de los espacios alveolares debido a la gran afinidad que tiene la hemoglobina por este gas. Después de contener la respiración durante 10 s, el paciente espira la mezcla gaseosa restante. A continuación, se usa la concentración de gas inerte para calcular el volumen de los pulmones (volumen alveolar); la concentración de monóxido de carbono se usa para calcular la absorción de este gas, expresado en volumen por minuto por unidad de presión (ml/min por mmHg). Los métodos para la medida de la DLCO han mejorado en los últimos años con el uso de los analizadores rápidos de gas.⁵

Generalmente, una DLCO normal indica un intercambio gaseoso relativamente normal, para lo que se requiere una superficie normal de intercambio de gases pulmonares, un volumen de sangre capilar normal y unas relaciones ventilación-perfusión relativamente homogéneas. Una DLCO baja es indicio de una alteración del intercambio de gases. En los pacientes con procesos obstructivos (caps. 81 y 82) se observa una disminución del intercambio gaseoso especialmente en los pacientes con enfisema, en comparación con los pacientes asmáticos. En los trastornos restrictivos, el deterioro del intercambio de gases se observa más en los pacientes con trastornos intersticiales que en los pacientes con trastornos de la pared torácica. Los pacientes con alteraciones vasculares pulmonares tienen habitualmente una DLCO baja y pueden tener restricción o una mecánica pulmonar normal (cap. 86). Una reducción aislada de la DLCO (es decir, asociada a la capacidad pulmonar total, la capacidad vital y el VEM_1 normales) puede indicar un trastorno vascular pulmonar, pero se ve con más frecuencia asociado al enfisema (cap. 82), la enfermedad intersticial (cap. 86) o una combinación de ambos.

Un aumento de la DLCO es un hallazgo relativamente infrecuente, que se observa generalmente en pacientes con asma (cap. 81) u obesidad (cap. 207). También puede aparecer en caso de policitemia (cap. 157), de comunicación intracardíaca izquierda-derecha (cap. 61) y de hemorragia pulmonar aguda (cap. 85) durante o después del ejercicio, o en posición supina.

PRESIONES RESPIRATORIAS MÁXIMAS

Las presiones respiratorias máximas ayudan a identificar la debilidad muscular, que puede causar un trastorno restrictivo, un patrón inespecífico o una disminución aislada de la VVM en relación con el VEM_1 . Las presiones respiratorias máximas no permiten distinguir la debilidad muscular de una realización incorrecta de las pruebas (fig. 79-3).

INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

La interpretación de las pruebas de la función pulmonar utiliza los datos obtenidos para inferir un diagnóstico fisiológico y categorizar la naturaleza y la magnitud de las deficiencias de la función pulmonar (tabla 79-2). Las cuatro categorías amplias de anomalías fisiológicas son los trastornos obstructivos, como el asma y la EPOC (caps. 81 y 82); los trastornos restrictivos del pulmón, como la fibrosis pulmonar (cap. 86) o la restricción debida a factores externos al pulmón, como la limitación de la pared torácica por la obesidad, las enfermedades pleurales o los trastornos osteomusculares; la pared torácica débil (cap. 92), como el síndrome de Guillain-Barré (cap. 392), y los trastornos que provocan una alteración del intercambio gaseoso con una función mecánica normal, como la embolia pulmonar (cap. 74). Algunos pacientes presentan defectos fisiológicos mixtos, como un defecto restrictivo y obstructivo combinado (v. fig. 79-3), o más de una causa de restricción (p. ej., fibrosis pulmonar más obesidad o insuficiencia cardíaca).

El cribado espirométrico de la población norteamericana adulta demuestra la existencia de signos de obstrucción al flujo respiratorio en el 13,5% de las personas y signos de restricción en el 6,5% de las personas aproximadamente. Cerca de la mitad de las personas con signos espirométricos de restricción muestra una restricción verdadera cuando se miden los volúmenes pulmonares, mientras que el otro 50% presenta un patrón inespecífico de función pulmonar anómala.

Lo primero que hay que hacer a la hora de interpretar una serie de parámetros de la función pulmonar es examinar los datos numéricos, el espirograma y la curva de flujo-volumen para determinar la calidad de la prueba. Una prueba de mala calidad, ya sea por una ejecución defectuosa por parte del paciente o por unas instrucciones incorrectas por parte del técnico, puede producir una curva de flujo-volumen irregular (v. fig. 79-1L) o reducir la reproducibilidad de los resultados entre un esfuerzo y otro. Una vez confirmada la buena calidad de la prueba, se puede determinar la posible presencia de un patrón anormal (p. ej., obstrucción o restricción). En tal caso, a continuación, hay que valorar la gravedad de la alteración, las sutilezas de la curva flujo-volumen y otros datos fisiológicos (capacidad pulmonar total, volumen residual, VVM y DLCO) que respalden o complementen la impresión inicial.

La curva de flujo-volumen normal tiene una forma aproximadamente triangular (v. fig. 79-1A). En las personas más jóvenes suele observarse una *meseta traqueal*, que representa una variante normal (fig. 79-1J) y se debe a una limitación del flujo normal por la tráquea sin que exista una obstrucción periférica de las vías respiratorias.

Los pacientes con trastornos obstructivos presentan generalmente un cociente VEM_1/CVF reducido y una curva de flujo-volumen con aspecto «excavado» (v. fig. 79-1B y C). Algunos pacientes atípicos pueden tener curvas de flujo-volumen de formas inusuales o patrones de obstrucción infrecuentes (p. ej., resistencia anómala de las vías respiratorias a pesar de una curva de flujo-volumen de morfología normal y un cociente VEM_1/CVF normal). Si un paciente tiene lo que parece ser una obstrucción, el siguiente paso es determinar el grado en que la obstrucción puede revertirse mediante la administración de un broncodilatador. La hiperinsuflación o el atrapamiento de aire pueden identificarse basándose en un aumento de la capacidad pulmonar total o del volumen residual, y la idoneidad del intercambio de gases puede evaluarse mediante la medición de la DLCO y la oximetría. En las personas con una espirometría y un volumen alveolar normales (al determinar la DLCO) se puede obviar una medición de la capacidad pulmonar total con el objeto de evitar gastos innecesarios.

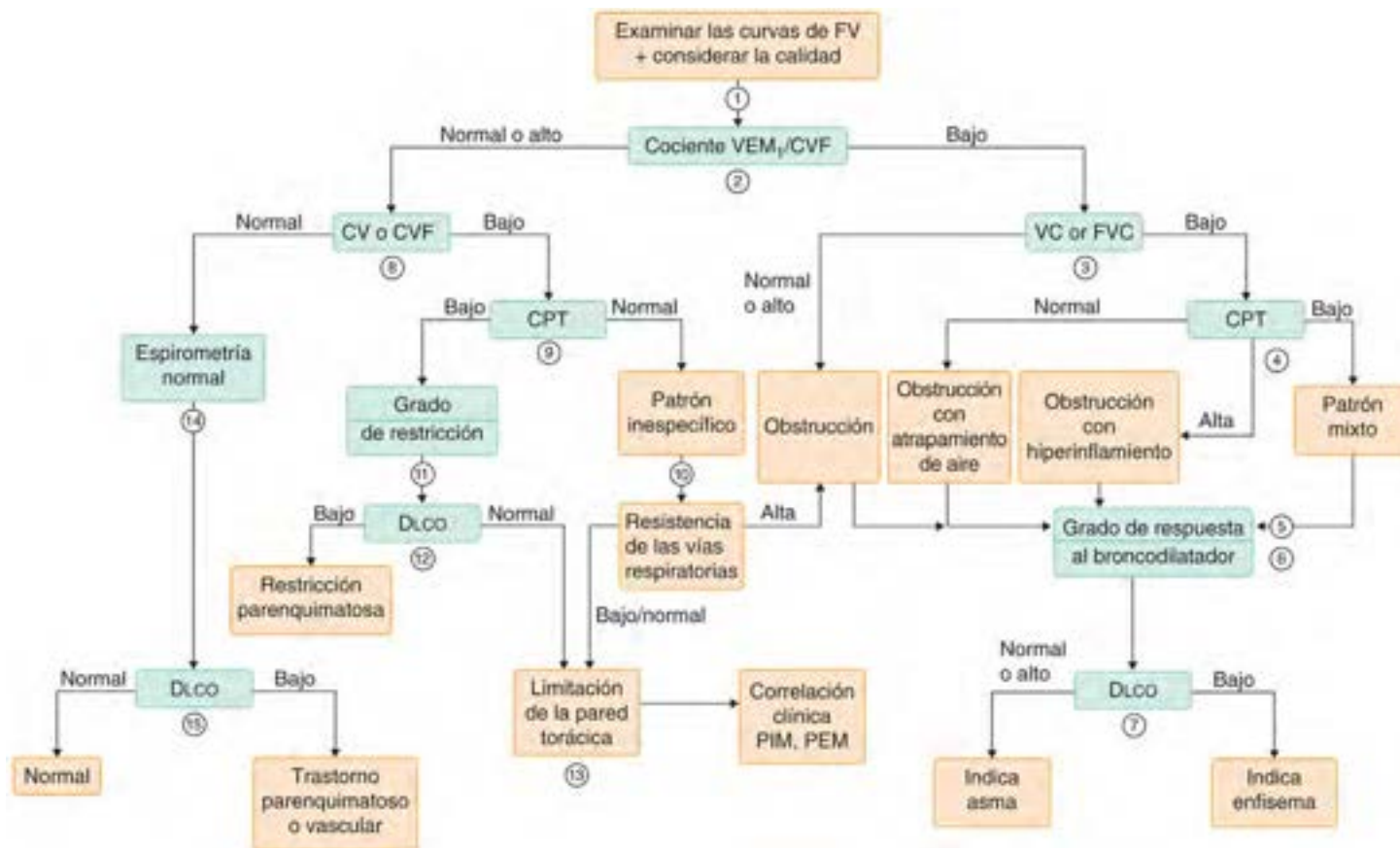


FIGURA 79-3. Algoritmo para interpretar las pruebas de la función pulmonar en las que se miden la espirometría, los volúmenes pulmonares y la DLCO. Si solo se dispone de los resultados de la espirometría, la interpretación es más limitada. Las claves de la leyenda hacen referencia a los puntos de las ramas numeradas del algoritmo. BD, broncodilatador; CPT, capacidad pulmonar total; CV, capacidad de ventilación pulmonar; CVF, capacidad de ventilación pulmonar forzada; DLCO, capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono; PEM, presión espiratoria máxima; PIM, presión inspiratoria máxima; VEM₁, volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

- El algoritmo comienza por la parte de arriba. Examine los datos y la curva de flujo-volumen (FV) para valorar la calidad de la prueba y después considere el tipo básico de anomalía (p. ej., obstrucción o restricción).
- Un cociente VEM₁/CVF reducido es indicio de obstrucción, y hay que seguir el algoritmo de obstrucción de la derecha. Si el cociente VEM₁/CVF es normal o elevado, hay que seguir el lado del algoritmo correspondiente a la restricción (izquierda).
- Si el cociente VEM₁/CVF es bajo y la CV o la CVF es normal o alta, existe una obstrucción simple. Si la CV o la CVF es baja, hay que comprobar la CPT.
- Si la CPT es normal, existe una obstrucción simple. Si la CPT es alta, existe obstrucción con hiperinsuflación. Si la CPT es baja, existe un patrón obstructivo/restrictivo mixto. (Tenga presente que los métodos de dilución de gases inertes y de eliminación de nitrógeno suelen infravalorar la CPT en caso de obstrucción y pueden producir una impresión falsa de trastorno mixto.)
- Hay que valorar la respuesta a un broncodilatador (BD) para determinar si el VEM₁ o la CVF cumplen los requisitos para una respuesta positiva (es decir, una mejora $\geq 12\%$ y por lo menos un aumento absoluto de 200 ml) y determinar el grado de positividad.
- Hay que valorar el grado de obstrucción. Algunos algoritmos permiten valorar el grado de obstrucción basándose en valores posbroncodilatador.
- En personas con obstrucción que fuman o han fumado, una DLCO baja es indicio de enfisema u otro trastorno vascular o del parénquima pulmonar. Una DLCO normal puede indicar asma o bronquitis.
- Si el cociente VEM₁/CVF es normal o alto, hay que seguir el lado del algoritmo correspondiente a la restricción (izquierda). Si la CV o la CVF es normal, la espirometría suele ser normal (algunos pacientes presentan una anomalía aislada del VEM₁ de significado incierto). Si la CV o la CVF son bajas, hay que comprobar la CPT.
- Si la CPT es baja, existe un proceso restrictivo. Si la CPT es normal, existe el «patrón inespecífico».
- Si se identifica el patrón inespecífico, se puede medir la resistencia de las vías respiratorias (RVR). Una RVR elevada es indicio de obstrucción. Una RVR normal indica probablemente una causa alternativa (v. n.º 13).
- Si existe una restricción verdadera, valore el grado de restricción basándose en la reducción porcentual de la CPT prevista.
- Si se confirma la restricción, hay que medir la DLCO a continuación. Si es anormal, indica la presencia de un proceso restrictivo del parénquima pulmonar. Si es normal, suele indicar una causa de restricción extraparenquimatosa o extrapulmonar.
- Una restricción con una DLCO normal o un patrón inespecífico con una RVR normal suelen indicar la existencia de una causa alternativa (limitación de la pared torácica, debilidad, insuficiencia cardíaca, ejecución incorrecta). Considere la posibilidad de medir las presiones respiratorias máximas y de revisar el estudio para mejorar la ejecución de la prueba.
- Si la espirometría es normal, los volúmenes pulmonares no suelen ser de ninguna utilidad, pero la DLCO resulta útil en ocasiones.
- Si la DLCO es normal, la función pulmonar es normal. Suele observarse una reducción aislada de la DLCO sobre todo en pacientes con enfisema, fibrosis pulmonar o ambos. Con menos frecuencia indica la presencia de una vasculopatía pulmonar, como hipertensión pulmonar primaria, o una vasculopatía obliterante, como se observa a veces en el síndrome de Sjögren.

TABLA 79-2 CAMBIOS HABITUALES ASOCIADOS A PATRONES DE ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN PULMONAR

	VOLUMEN ESPIRATORIO MÁXIMO EN 1 S (VEM ₁)	CAPACIDAD DE VENTILACIÓN PULMONAR FORZADA (CVF)	COCIENTE VEM ₁ /CVF	VOLUMEN RESIDUAL	CAPACIDAD PULMONAR TOTAL	PRESIONES RESPIRATORIAS MÁXIMAS
Normal	Normal*	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Obstructivo	↓	Normal a ↓	↓	↑ a ↑↑	Normal a ↑↑	Normal
Restrictivo	↓	↓ a ↓↓	Normal o ↑	Normal o ↓	↓ a ↓↓	Normal
Pared torácica débil	↓	↓ a ↓↓	Normal o ↑	↑	Normal o ↓	↓

*Para determinar los valores normales o anormales se comparan los valores medidos con aquellos previstos por ecuaciones de regresión basadas en el sexo, la edad, la estatura y la raza del paciente. El intervalo normal para VEM₁/CVF también varía, fundamentalmente con la edad, y oscila de 0,7 a 0,8 en las personas de 25 años y de 0,63 a 0,68 en las de 65 años.

En los trastornos obstructivos se puede clasificar el grado de merma de las funciones pulmonares basándose en el VEM₁. Según una escala de uso frecuente, un VEM₁ por debajo del límite inferior de los valores normales, pero por encima del 70% indica un trastorno leve, entre el 60 y el 69% indica un trastorno moderado, entre el 50 y el 59% representa un trastorno moderadamente grave, entre el 35 y el 49% corresponde a un trastorno grave y por debajo del 35% indica un proceso muy grave.

Los pacientes con trastornos restrictivos presentan unos volúmenes pulmonares reducidos y generalmente tienen una curva de flujo-volumen con forma de «sombbrero de bruja», es decir, una curva alta y picuda (v. fig. 79-1D y E). La restricción puede deberse a una reducción de la distensibilidad pulmonar o a cambios mecánicos en la pared torácica y los tejidos que rodean los pulmones (p. ej., obesidad, debilidad muscular, deformidad de la pared torácica, gestación, derrame pleural o insuficiencia cardíaca). En muchos procesos restrictivos se puede clasificar la gravedad de la restricción utilizando la capacidad pulmonar total como porcentaje del valor previsto. Los cambios observados en pruebas sucesivas nos ayudan a predecir el pronóstico.

En pacientes con restricción por algún trastorno intersticial, la capacidad pulmonar total y la capacidad de ventilación pulmonar o la CVF suelen disminuir en una proporción parecida. En algunos pacientes con restricción, la capacidad pulmonar total como porcentaje del valor previsto y el porcentaje de capacidad de ventilación pulmonar del valor previsto son bastante diferentes (diferencia > 10%). La causa habitual es la presencia de más de un proceso restrictivo, como un trastorno restrictivo parenquimatoso más obesidad, debilidad de los músculos respiratorios, atelectasia u obstrucción oculta. La clasificación de la gravedad de ese «trastorno restrictivo complejo»⁶ requiere una consideración adicional.

Algunos pacientes presentan un trastorno mixto con signos de obstrucción y restricción. Entre las causas habituales cabe destacar la fibrosis quística (cap. 83), la sarcoidosis (cap. 89) y la insuficiencia cardíaca (caps. 52 y 53), así como aquellos casos en los que la causa del trastorno obstructivo y el proceso restrictivo no guardan relación.

Las alteraciones de las vías respiratorias centrales pueden producir patrones anómalos característicos. En una «obstrucción fija de las vías respiratorias» como la estenosis traqueal (v. fig. 79-1H), el flujo disminuye generalmente durante la inspiración y la espiración. Por el contrario, en una obstrucción extratorácica variable de las vías respiratorias altas (v. fig. 79-1F), la inspiración disminuye de forma desproporcionada; sin embargo, la espiración suele ser anormal, meramente por lo menos. Asimismo, en caso de obstrucción intratorácica variable (p. ej., policondritis recidivante, traqueomalacia o un tumor traqueal intratorácico dinámico), la curva de flujo respiratorio-volumen disminuye, pero siguiendo un patrón diferente al observado en el asma o la EPOC (v. fig. 79-1G). Estos patrones de obstrucción de las vías respiratorias centrales se confunden a menudo con la EPOC, pero pueden traducir una causa de obstrucción tratable a nivel local.

En los pacientes con enfermedades cardíacas, una disminución en la relación VEM₁/CVF se asocia a un llenado insuficiente del lado izquierdo del corazón y a un gasto cardíaco bajo. En comparación, una disminución de la CVF con una proporción VEM₁/CVF conservada se asocia a una hipertrofia del ventrículo izquierdo y una disfunción diastólica.

PRUEBAS DE PROVOCACIÓN

Valoración de la respuesta de las vías respiratorias

En el asma es característico observar una respuesta exagerada de las vías respiratorias a fármacos que contraen la musculatura lisa, como la metacolina, así como al aire frío, al aire seco y a otros estímulos físicos (cap. 81). También se observa esta respuesta en la EPOC y otros procesos obstructivos de las vías respiratorias. Para medir la capacidad de respuesta de las vías respiratorias, se realizan estudios de provocación bronquial, en los que se emplean dosis escalonadas de un estímulo para provocar una constricción de las vías respiratorias. Unas vías respiratorias con una respuesta muy marcada (es decir, aquellas en las que un estímulo reducido induce un descenso del VEM₁) pueden confirmar un diagnóstico de asma (cap. 81).

El óxido nítrico espirado constituye un marcador de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias y puede servir para predecir las probabilidades de que una obstrucción de las vías respiratorias mejore con la administración de corticosteroides. No obstante, la utilidad de las concentraciones de óxido nítrico espirado en el tratamiento del asma es motivo de controversia.

PRUEBAS DE EJERCICIO CARDIOPULMONAR

Algunos pacientes muestran disnea (cap. 77) o una limitación a la hora de hacer ejercicio que no pueden explicarse adecuadamente basándose en la exploración clínica, las pruebas convencionales de la función pulmonar o los estudios de imagen torácicos. En estos casos puede resultar muy esclarecedor el estudio en el laboratorio del rendimiento fisiológico durante el ejercicio. Las pruebas de ejercicio cardiopulmonar, que suelen realizarse en una bicicleta ergométrica o en la cinta sin fin, comprenden la monitorización de la frecuencia cardíaca, la electrocardiografía y la oximetría de pulso, así como la medición respiración a respiración del volumen de ventilación pulmonar, la frecuencia respiratoria, el consumo de oxígeno y la producción de anhídrido carbónico. Otras mediciones opcionales son la gasometría arterial y la medición no invasiva del gasto cardíaco. Entre los resultados obtenidos cabe destacar la captación máxima de oxígeno ($\dot{V}_{O_2\text{máx}}$), la sobrecarga máxima, la frecuencia cardíaca máxima, los parámetros de ventilación durante el ejercicio y las mediciones del intercambio de gases. Hay que analizar los resultados para determinar si se produce un metabolismo anaerobio cuando

el sujeto estudiado alcanza el nivel máximo de esfuerzo y para determinar lo que limita la capacidad de un paciente para realizar ejercicio: una anomalía en el intercambio gaseoso, una limitación de la ventilación, una limitación cardíaca o la mala forma física. Unas pruebas de esfuerzo muy sencillas, como la prueba de marcha de 6 minutos, permiten cuantificar y valorar de forma seriada la capacidad de ejercicio.

LAVADO BRONCOALVEOLAR

El lavado broncoalveolar es muy útil para evaluar la presencia de posibles infecciones oportunistas en huéspedes inmunocomprometidos (cap. 265),⁸ pero su utilidad en la evaluación de las neumopatías intersticiales resulta controvertida. El procedimiento suele ser muy seguro, aunque hay que tomar medidas para combatir el deterioro pasajero del intercambio de gases tras la prueba. Normalmente hay que administrar oxígeno y en ocasiones hay que recurrir a la intubación y la ventilación mecánica.

El recuento diferencial celular en una muestra normal de lavado broncoalveolar contiene un 85% o más de macrófagos, un 10-15% de linfocitos, un 3% o menos de neutrófilos, un 1% o menos de eosinófilos, un 1% o menos de mastocitos y menos de un 5% de células epiteliales escamosas (que son un indicador de contaminación procedente de las vías respiratorias altas). Los fumadores pueden presentar recuentos celulares más altos y un porcentaje superior de neutrófilos. Se observa un aumento del número de linfocitos en la sarcoidosis (cap. 89), la neumonitis por hipersensibilidad (cap. 88), la neumonitis intersticial inespecífica (cap. 86), las collagenosis vasculares (cap. 86), la neumonitis por radiación (cap. 88), la neumonía organizada criptógena (cap. 86) y los procesos linfoproliferativos. Se observa un mayor número de neutrófilos en la fibrosis pulmonar idiopática (cap. 86), las collagenosis vasculares (cap. 86), la neumonía infecciosa (cap. 91), la neumonía por aspiración (cap. 91), el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 96), el daño alveolar difuso (cap. 85), la neumonía intersticial aguda (cap. 86) y la asbestosis (cap. 87). Se puede observar un aumento del número de eosinófilos en el asma (cap. 81), la bronquitis (cap. 90), la aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 319), la granulomatosis eosinofílica con polivascularitis (cap. 254), el linfoma de Hodgkin (cap. 177) y las neumopatías inducidas por fármacos (cap. 88). Si el porcentaje de eosinófilos supera el 25%, es probable que exista neumonía eosinofílica (cap. 161). Si se detecta un aumento de los linfocitos y el diagnóstico diferencial clínico incluye la sarcoidosis o la neumonitis por hipersensibilidad, puede resultar muy útil el análisis de las poblaciones de linfocitos T; generalmente, la proporción CD4:CD8 aumenta en caso de sarcoidosis, pero disminuye en la neumonitis por hipersensibilidad. Si más del 20% de los macrófagos se tiñen con la hemociderina, hay que considerar la posibilidad de una hemorragia alveolar difusa (cap. 85), especialmente si el líquido del lavado se va volviendo progresivamente más sanguinolento en alícuotas sucesivas.

Los componentes celulares del lavado broncoalveolar suelen captar las tinciones empleadas en el análisis citológico para buscar células malignas e inclusiones virales. Si se considera posible la existencia de una histiocitosis de células de Langerhans (cap. 86), la presencia de un 5% o más de células CD1a-positivas respalda este diagnóstico. Si existe la posibilidad de una beriliosis crónica o de una sensibilización al berilio, puede resultar muy útil una prueba de proliferación linfocítica en respuesta a la exposición a sales de berilio (cap. 87). Para diagnosticar la proteinosis alveolar pulmonar (cap. 85), es esencial teñir el material sólido del lavado broncoalveolar con ácido peryódico de Schiff (PAS) para confirmar la presencia de material PAS-positivo. La neumonía lipóide (cap. 88), causada por la aspiración de aceite, puede confirmarse mediante la detección de un número excesivo de macrófagos cargados de lípidos en el lavado broncoalveolar. La presencia de cuerpos de amianto o de sílice no confirma el diagnóstico de neumopatía por estas sustancias (cap. 87), pero indica que se ha producido una exposición significativa.

TRASTORNOS COMPLEJOS

Muchas pruebas de la función pulmonar tienen más de un defecto fisiológico, como una combinación de restricción más obstrucción, o más de una causa de restricción (p. ej., fibrosis pulmonar más obesidad o insuficiencia cardíaca). Estos casos no encajan claramente en los patrones interpretativos estándar de obstrucción o restricción típicos, pero pueden describirse y sus patrones llevan a plantear un diagnóstico diferencial.

Un *trastorno mixto* es una combinación de una restricción, como se indica en una CPT reducida, más una obstrucción, como se indica en una proporción VEM₁/CVF reducida. Aunque se reconoce ampliamente, solo se produce en el 1-2% de las pruebas de función pulmonar. Un trastorno mixto puede deberse a la combinación de un trastorno restrictivo más un trastorno obstructivo no relacionado, como una enfermedad intersticial más una EPOC, pero hay varios trastornos que suelen producir un patrón mixto, entre ellos la fibrosis quística (cap. 83), la sarcoidosis (cap. 89), la histiocitosis de células de Langerhans (cap. 160) y la insuficiencia cardíaca (caps. 52 y 53). En un patrón mixto, el grado de gravedad de la restricción puede determinarse a partir del porcentaje de la CPT predicha. La deficiencia general puede determinarse a partir del porcentaje del VEM₁ predicho. La gravedad del componente obstructivo puede inferirse del porcentaje de VEM₁ predicho dividido por el porcentaje de la CPT predicha.

La reducción de los volúmenes pulmonares es la condición *sine qua non* del diagnóstico de la restricción. Sin embargo, cerca de la mitad de los pacientes cuya espirometría señala una restricción (capacidad vital reducida con una proporción VEM₁/CVF normal, también llamada espirometría conservada con deterioro de la proporción *preserved ratio impaired spirometry* [PRISM]) tienen una capacidad pulmonar total normal, por lo que

no tienen una verdadera restricción, sino lo que se llama el *patrón inespecífico*. El patrón inespecífico es muy frecuente, y aparece en el 9-10% de todas las pruebas de función pulmonar completas. Es aproximadamente tan frecuente como la restricción verdadera. Los pacientes con el patrón inespecífico tienen con frecuencia signos de un trastorno obstructivo, no restrictivo, como lo indica el aumento de la resistencia de las vías respiratorias, una respuesta a un broncodilatador u otro indicador clínico de obstrucción. Se puede argumentar que la utilidad clínica de la medida de la resistencia de las vías respiratorias se limita a los pacientes con el patrón inespecífico, de los cuales aproximadamente la mitad tienen una mayor resistencia de las vías respiratorias. Algunos pacientes con un patrón inespecífico no tienen pruebas de obstrucción de las vías respiratorias, pero son obesos o tienen otras limitaciones en la pared torácica, debilidad neuromuscular, mala condición física, insuficiencia cardíaca, derrame pleural u otras alteraciones diversas.

En los casos típicos de enfermedad pulmonar restrictiva, incluida la mayoría de los casos de enfermedad pulmonar intersticial, los volúmenes pulmonares se reducen en proporción a la gravedad de la enfermedad intersticial. Por ejemplo, la CPT podría reducirse al 60% del valor predicho y la CVF se reduciría de forma similar a cerca del 60% del valor predicho. En tal caso, es fácil graduar la gravedad de la restricción. Hay que tener cuidado de no pasar por alto el hecho de que una anomalía del intercambio de los gases puede ser más o menos grave, dependiendo de la enfermedad subyacente. Aproximadamente en un tercio de los casos de restricción, las reducciones en el VEM₁ y la CVF son desproporcionadas (> 10% del valor predicho) con respecto a la reducción de la CPT. La discrepancia puede ser grande; por ejemplo, la CPT puede ser del 70% de la predicha mientras que la CVF solo es de un 25% de la predicha. Los médicos a veces no se ponen de acuerdo sobre si calificar la gravedad de la restricción basándose en el porcentaje de la CPT predicha o en el porcentaje de la CVF predicha. En tal caso, la deficiencia podría llamarse leve o muy grave. En un estudio de tales casos, se propuso el término «restricción compleja». Mientras que los casos de «restricción típica» se observaron asociados a la enfermedad pulmonar intersticial y, por lo tanto, aparecían más en los hombres de mayor edad, los pacientes con una «restricción compleja» eran más a menudo mujeres, más jóvenes, de peso inferior al normal, tenían reducciones ligeramente menos acentuadas de la DLCO y más a menudo tenían atelectasias, un patrón en mosaico en la tomografía computarizada, obesidad, disfunción del diafragma o enfermedad neuromuscular.

FUNCION PULMONAR EN LA OBESIDAD

La obesidad se acompaña de manifestaciones en muchos órganos y sistemas, incluido el sistema respiratorio. La disnea, la limitación de la actividad física y la insuficiencia respiratoria son más frecuentes en las personas obesas que en el resto de la población. El asma es más frecuente y grave en los pacientes obesos. La obesidad suele tener unos efectos relativamente modestos sobre la función pulmonar en los pacientes ambulatorios con un índice de masa corporal (IMC) inferior a 40. El efecto más frecuente que tiene la obesidad sobre la función pulmonar es una reducción del volumen espiratorio de reserva (la cantidad de aire exhalada entre la CRF y el volumen residual), que es considerablemente menor incluso en personas con sobrepeso (IMC 25-30) o ligeramente obesas (IMC 30-35). La capacidad vital se reduce en la obesidad, pero el efecto es modesto, generalmente dentro del intervalo normal, y muy variable. En grandes estudios, la capacidad vital o la CVF se reducen en promedio entre el 0,5 y el 0,8% por cada unidad de aumento del IMC superior a 25. La obesidad tiene unos efectos algo menores sobre la capacidad pulmonar total y el VEM₁. En realidad, el cociente VEM₁/CVF y la DLCO aumentan ligeramente al hacerlo el IMC.

En estudios de ejercicio, los efectos de la obesidad en los pacientes ambulatorios son igualmente modestos. Estos pacientes tienen un mayor trabajo respiratorio y una menor eficiencia del trabajo externo relacionado con el trabajo de mover su propia masa corporal, pero la captación máxima de oxígeno es, a menudo, normal.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

80

TRASTORNOS DEL CONTROL DE LA VENTILACIÓN

ATUL MALHOTRA Y FRANK POWELL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES Y PATOGENIA

Control de la ventilación

La ventilación está controlada mediante interacciones complejas entre los quimiorreceptores centrales, que responden principalmente a las tensiones arteriales de dióxido de carbono,

y los quimiorreceptores periféricos, que responden a las tensiones arteriales de dióxido de carbono y de oxígeno. Estos reflejos modulan el ritmo respiratorio subyacente, y los trastornos del control de la ventilación se deben a trastornos en estos sistemas de control.

SÍNDROMES DE HIPOVENTILACIÓN

Los síndromes de hipoventilación se definen por la ausencia de ventilación alveolar adecuada para mantener una presión parcial arterial normal de CO₂ de 40 mmHg. Las dos situaciones clínicas más frecuentes que producen hipoventilación crónica son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (cap. 82) y la obesidad mórbida (caps. 377 y 207); otras causas menos frecuentes son el tratamiento crónico con opiáceos, la debilidad neuromuscular (caps. 393 y 394) y la cifoescoliosis grave (cap. 92). Se ha estudiado poco la epidemiología de estos síndromes de hipoventilación, aunque aproximadamente el 15% de los pacientes con EPOC grave u obesidad mórbida tienen elevación de la Paco₂. Independientemente de la causa, los pacientes con hipoventilación muchas veces tienen un deterioro adicional de la ventilación al inicio del sueño debido a la pérdida del estímulo de vigilia, que es el impulso normal para respirar durante la vigilia, y a cierto grado de colapso de la vía respiratoria superior después del inicio del sueño (cap. 377).

Los pacientes con apnea del sueño central (cap. 377), que es un grupo de enfermedades en las que se produce interrupción del flujo aéreo por ausencia de esfuerzo respiratorio, se clasifican en los que tienen un impulso ventilatorio inadecuado y los que tienen un impulso excesivo (tabla 80-1).¹ La aparente paradoja de cómo un impulso excesivo puede producir apnea central se explica por el concepto de ganancia de bucle. Un sistema de control con retroalimentación negativa con una ganancia de bucle elevada es propenso a la inestabilidad que da lugar a períodos de respiración excesiva seguidos por períodos de apnea. El prototipo de enfermedad con ganancia de bucle elevada es la respiración periódica o de Cheyne-Stokes (fig. 80-1). Las enfermedades hipercápnicas son las enfermedades adquiridas y el síndrome de hiperventilación congénita central (tabla 80-2).

Respiración de Cheyne-Stokes

La respiración de Cheyne-Stokes es un patrón respiratorio creciente y decreciente que se describe clásicamente como una sucesión de *crecendo-decrescendo* y que con frecuencia incluye períodos de apnea central. Se observa sobre todo durante el sueño en pacientes con insuficiencia cardíaca.

EPIDEMIOLOGÍA

La respiración de Cheyne-Stokes es una forma de inestabilidad ventilatoria que se produce en el 20-40% de los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda.² Los factores de riesgo de respiración de Cheyne-Stokes en pacientes con insuficiencia cardíaca son sexo masculino, edad avanzada, Paco₂ basal baja y fibrilación auricular. Sigue habiendo controversia sobre si este patrón respiratorio en sí mismo es perjudicial o si es simplemente un marcador de la gravedad subyacente de la cardiopatía. La respiración

TABLA 80-1 CLASIFICACIÓN DE LA APNEA DEL SUEÑO CENTRAL

SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO CENTRAL	MECANISMO	TRATAMIENTO
Apneas en la transición al sueño	Fluctuaciones de dióxido de carbono durante las transiciones del sueño a la vigilia al sueño	Tranquilización, en ocasiones hipnóticos u oxígeno
Tratamiento crónico con narcóticos	Ausencia de impulso central	Reducir la dosis de narcóticos Plantear dispositivo de presión positiva
Respiración de Cheyne-Stokes	Ganancia de bucle elevada por quimiosensibilidad elevada e impulso ventilatorio	Optimizar el tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca, plantear dispositivo de PAP
Apnea central idiopática	Desconocido	De apoyo; PAP binivel; plantear estimulantes de la ventilación
Tratamiento de la apnea central emergente o «apnea compleja»	La reducción de la resistencia de la vía respiratoria superior en el momento del inicio de la CPAP mejora la eficiencia de la excreción de dióxido de carbono	Tranquilización, generalmente se resuelve espontáneamente
Síndromes de hipoventilación durante el sueño	Disminución del impulso con pérdida del estímulo durante la vigilia, pérdida de la actividad de los músculos accesorios durante el sueño REM	Ventilación no invasiva

CPAP, presión positiva continua en la vía respiratoria; PAP, presión positiva en la vía respiratoria; REM, movimientos oculares rápidos.

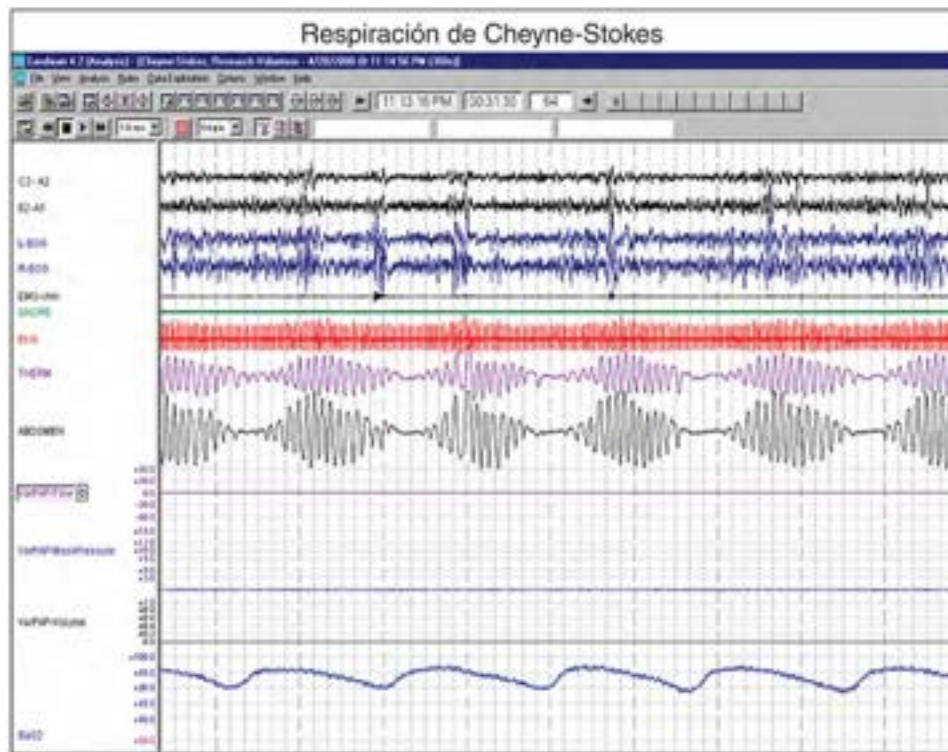


FIGURA 80-1. Respiración de Cheyne-Stokes con patrón respiratorio creciente-decreciente. El termistor detecta los cambios de la temperatura del aire en la boca y en la nariz. Obsérvese la ausencia de flujo aéreo sin detección de esfuerzo respiratorio en los cinturones abdominales. Este patrón respiratorio produce desaturaciones intermitentes, alertamientos y ráfagas de taquicardia. Se puede entender el concepto de ganancia de bucle si se analiza la analogía con un termostato, en el que un sistema de control actúa para regular una temperatura ambiental estable (p. ej., 20 °C). Por analogía, el sistema de control respiratorio trabaja principalmente para mantener una P_{aCO_2} estable de 40 mmHg y un pH estable. Las situaciones en las que se podrían producir fluctuaciones importantes de la temperatura ambiental incluirían situaciones en las que el termostato es excesivamente sensible (p. ej., se enciende la calefacción si la temperatura ambiental disminuye hasta 19,999 °C); si la calefacción es demasiado potente, un sobreimpulso elevado de la temperatura ambiental será seguido por un período prolongado en el que la calefacción no funcionará. En la analogía con la respiración de Cheyne-Stokes, el dióxido de carbono (CO_2) sería equivalente a la temperatura ambiental, y se podría predecir que es inestable si la quimiosensibilidad (es decir, el termostato) fuera excesivamente elevada (es decir, un gran aumento de la ventilación para una pequeña modificación del CO_2), si la eficiencia de la excreción de CO_2 fuera elevada (es decir, una gran reducción de la P_{aCO_2} al aumentar la ventilación). Las situaciones que aumentan la propensión a las fluctuaciones del CO_2 dan lugar a una ganancia de bucle elevada, y de esta forma aumentan el riesgo de respiración de Cheyne-Stokes.

TABLA 80-2 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES HIPERCÁPNICAS

	MECANISMO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
ENFERMEDAD ADQUIRIDA			
Sobredosis de narcóticos	Reducción del impulso central	Antecedentes, pupilas contraídas, toxicología	Tratamiento de apoyo, naloxona
Asma aguda grave	Obstrucción grave al flujo aéreo, espacio muerto elevado	Historia típica, sibilancias a la exploración, cociente VEM_1/CVF bajo	Broncodilatadores, antiinflamatorios, ventilación mecánica (habitualmente invasiva)
Agudización de EPOC	Obstrucción al flujo aéreo, espacio muerto elevado	Anamnesis, tabaquismo, cociente VEM_1/CVF bajo, causa infecciosa	Broncodilatadores, antiinflamatorios, ventilación no invasiva
Síndrome de obesidad-hipoventilación	Distensibilidad del aparato respiratorio baja, resistencia de la vía respiratoria superior elevada, impulso central bajo	IMC elevado, ausencia de otros diagnósticos; atenuación de la respuesta al dióxido de carbono	Pérdida de peso, presión positiva binivel en la vía respiratoria durante la noche
Enfermedad neuromuscular (p. ej., miastenia grave, ELA, polimiositis, SGB/PDIA)	Ausencia de fuerza en los músculos respiratorios	Ortopnea inmediata, CV baja, PIM/PEM bajas	Causa subyacente; ventilación no invasiva nocturna; tratamiento de apoyo
Neumopatía parenquimatosa grave, como EPOC	Ausencia de área superficial alveolar; espacio muerto pulmonar y trabajo respiratorio elevados	Historia típica, tabaquismo, reducción de VEM_1 y de VEM_1/CVF	Broncodilatadores, antiinflamatorios, posiblemente ventilación nocturna no invasiva, abandono del tabaco
Cifoescoliosis	Distensibilidad baja del aparato respiratorio	Exploración física	Tratamiento de apoyo, ventilación no invasiva
ENFERMEDAD CONGÉNITA			
Síndrome de hipoventilación central congénito	Mutación de <i>PHOX2B</i> , ausencia de impulso central	Estudio genético	Tratamiento de apoyo, ventilación mecánica (habitualmente no invasiva)

CV, capacidad de ventilación pulmonar; CVF, capacidad vital forzada; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC, índice de masa corporal; PDIA, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda; PEM, presiones espiratorias máximas; PIM, presiones inspiratorias máximas; SGB, síndrome de Guillain-Barré; VEM_1 , volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

de Cheyne-Stokes representa aproximadamente el 5-10% de todos los casos de apnea del sueño (cap. 377) y es infrecuente en pacientes que no tienen insuficiencia cardíaca.

BIOPATOLOGÍA

Los pacientes con respiración de Cheyne-Stokes tienen una quimiosensibilidad elevada que se manifiesta por grandes aumentos de la ventilación por pequeños incrementos

de la P_{aCO_2} . El impulso para respirar puede aumentar aún más por reflejos neurales desencadenados por el líquido pulmonar extravascular y el aumento de la presión auricular izquierda. La hipoxemia intermitente y las descargas de catecolaminas, que son frecuentes en estos pacientes, contribuyen a la agresión oxidativa y la activación neuroendocrina, fenómenos que probablemente participen en el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca subyacente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En ocasiones se puede realizar un diagnóstico de cabecera de los pacientes con respiración de Cheyne-Stokes mediante la observación cuidadosa de su patrón respiratorio. Durante el sueño y el ejercicio la respiración depende principalmente de los estímulos metabólicos. Los pacientes pueden referir astenia o somnolencia porque durante la fase hiperpneica del sueño se producen alertamientos. La disnea paroxística nocturna, que es un síntoma clásico de la insuficiencia cardíaca (cap. 52), la mayoría de las ocasiones refleja una respiración de Cheyne-Stokes subyacente. Muchas veces se diagnostica a los pacientes en el laboratorio del sueño mientras se les realiza un estudio por posible apnea del sueño obstructiva. Sin embargo, al contrario que en la apnea obstructiva del sueño, la respiración de Cheyne-Stokes habitualmente desaparece durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y los alertamientos en el electroencefalograma habitualmente se producen durante la fase hiperpneica. Además, la respiración de Cheyne-Stokes generalmente no desaparece inmediatamente cuando se aplica presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP) por vía nasal.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento médico de la respiración de Cheyne-Stokes supone la mayoría de las veces el tratamiento de la insuficiencia cardíaca subyacente (cap. 53). Después de la optimización del tratamiento médico, con frecuencia desaparece el patrón de respiración de Cheyne-Stokes. La CPAP permite mejorar los índices respiratorios, pero no es superior al tratamiento médico convencional en términos de mortalidad. Los resultados han sido similares con otras técnicas de ventilación.³ El estimulador del nervio frénico implantable sigue siendo experimental.⁴

Síndrome de hipoventilación central congénito

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de hipoventilación central congénito es una infrecuente enfermedad congénita, a la que antes se denominaba maldición de Ondina, que se caracteriza por disminución de la respuesta ventilatoria al CO_2 .⁵ El síndrome de hipoventilación central congénito se diagnosticaba tradicionalmente en recién nacidos, aunque cada vez más se observan formas más sutiles de la enfermedad en niños mayores y adultos.

BIOPATOLOGÍA

Actualmente se define el síndrome por una mutación del gen *PHOX2B*, localizado en el cromosoma 4p12. El gen *PHOX2B* es un gen homeobox muy conservado que se expresa en vías reflejas cardiopulmonares, como los quimiorreceptores centrales sensibles al CO_2 que están localizados en el núcleo retrotrapezoide y que proporcionan impulsos excitadores al generador de patrones respiratorios. Se ha observado también alguna asociación entre las anomalías en los genes *PHOX2B* y la enfermedad de Hirschsprung (cap. 127), los tumores de la cresta neural, la astotolia cardíaca (cap. 57) y otras anomalías del sistema nervioso autónomo (cap. 390).

Como la mayoría de los progenitores de los niños con síndrome de hipoventilación central congénito no son portadores de una mutación de *PHOX2B*, las mutaciones son de nueva aparición. Aproximadamente el 90% de los pacientes son heterocigotos para una mutación con expansión de una repetición de polialanina, en la que el alelo afectado tiene de 24 a 33 residuos de alanina, en lugar de la cifra normal de 20 residuos. El 10% restante de los pacientes con síndrome de hipoventilación central congénito tienen mutaciones de sentido alterado, no codificadoras o de cambio del marco de lectura del gen *PHOX2B*.⁶

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los recién nacidos pueden tener cianosis en el momento del nacimiento, apneas centrales recurrentes o ambos fenómenos. Los adultos pueden consultar por apnea del sueño central idiopática, hipercapnia no explicada o alteraciones autónomas (cap. 390). La confirmación del diagnóstico precisa la demostración de una alteración del gen *PHOX2B*.

TRATAMIENTO

Tto

Actualmente no hay tratamientos específicos para el síndrome de hipoventilación central congénito aparte del tratamiento de apoyo. Es necesario el consejo genético de los pacientes afectados y de sus familias debido al patrón de herencia autosómica dominante. Se debe advertir a los pacientes sobre el uso de sedantes, que podría precipitar un episodio de insuficiencia respiratoria. En la mayoría de los pacientes es necesaria la ventilación mecánica durante el sueño, tanto invasiva (a través de una traqueotomía) como no invasiva (con soporte con presión positiva binivel en la vía respiratoria [cap. 377]). Algunos pacientes son totalmente dependientes del respirador. El marcapasos diafragmático puede ser a veces eficaz,⁷ pero los estimulantes de la ventilación son generalmente ineficaces.

Síndromes de hipoventilación adquiridos

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Los pacientes con síndromes de hipoventilación no pueden mantener una ventilación por minuto adecuada para conservar la PaCO_2 en 40 mmHg. Se puede clasificar a los pacientes en aquellos que carecen de impulso ventilatorio central y los que tienen una alteración mecánica pulmonar o neuromuscular que impide un intercambio gaseoso adecuado (v. tabla 80-2). Se desconoce su incidencia, aunque la insuficiencia respiratoria hiperpneica es uno de los diagnósticos de ingreso más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos.

BIOPATOLOGÍA

Los pacientes con las enfermedades que se caracterizan por ausencia de impulso central tienen unos pulmones y un funcionamiento de los músculos respiratorios razonablemente normales, aunque carecen de una respuesta adecuada al CO_2 y a la hipoxia. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con alteraciones mecánicas o neuromusculares tienen mayor trabajo de respiración que las personas normales; las enfermedades subyacentes más frecuentes son EPOC grave (cap. 82) y obesidad mórbida (cap. 207) con síndrome de obesidad-hipoventilación. Esos sujetos tienen una capacidad de respuesta a estímulos químicos disminuida, pero no ausente, lo que puede ser un rasgo adquirido o estar relacionado con una predisposición génica aún desconocida. Otra causa de intercambio gaseoso inadecuado son las enfermedades neuromusculares; las causas habituales son trastornos de la transmisión neuromuscular (cap. 394), debilidad muscular grave (cap. 393), secuelas de la infección por el virus de la poliomielitis (cap. 355), síndrome de Guillain-Barré (cap. 392) e intoxicación aguda (cap. 102).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con hipoventilación tienen multitud de manifestaciones que varían desde alteraciones asintomáticas del estudio de laboratorio (p. ej., elevación de PaCO_2 , disminución no explicada de Sao_2 o elevación de la concentración sérica de bicarbonato) hasta insuficiencia respiratoria en la unidad de cuidados intensivos (p. ej., infección respiratoria con datos de laboratorio de alteraciones crónicas, como acidosis respiratoria crónica agudizada). Los pacientes que tienen una sobredosis aguda de sedantes-hipnóticos o de narcóticos pueden tener acidosis respiratoria aguda y pérdida de conciencia. Los pacientes que toman narcóticos de forma crónica pueden consultar por apnea-hipopnea del sueño central o por desaturación de oxígeno nocturno de causa no explicada.

Cuando se sospecha, el diagnóstico de hipoventilación se confirma por el hallazgo de una PaCO_2 mayor de 42 mmHg en la gasometría arterial. Si el aumento de la PaCO_2 es breve, de modo que todavía no se ha producido compensación renal (cap. 110), la concentración sérica de bicarbonato aumenta en 1 mEq/l por cada aumento de 10 mmHg de la PaCO_2 . En comparación, si la acidosis respiratoria tiene una duración suficiente para que se haya producido la compensación renal, la concentración sérica de bicarbonato habrá aumentado 4 mEq por cada aumento de 10 mmHg de la PaCO_2 (fig. 80-2).

Cuando se ha confirmado la elevación de la PaCO_2 , se debe distinguir a los pacientes que «no pueden respirar» de aquellos que «no respiran». «No pueden respirar» significa que un problema mecánico respiratorio o un trastorno con debilidad muscular están produciendo la elevación de la PaCO_2 . Las anomalías en las pruebas de la función pulmonar (p. ej., una capacidad vital muy reducida) pueden indicar un trastorno parenquimatoso o de la pared torácica. La ecografía permite identificar una neuropatía frénica causante de una disfunción diafragmática. Aquellos pacientes que «no respiran» presentan anomalías del sistema nervioso central que alteran la estimulación central, la quimiosensibilidad o ambas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento de la hipoventilación se debe centrar en la causa subyacente. Las intoxicaciones agudas se pueden tratar con medidas de apoyo o en algunos casos con antidotos específicos (cap. 102). Las enfermedades crónicas se pueden tratar abordando la causa subyacente, como la pérdida de peso en el síndrome de obesidad-hipoventilación o los inhibidores de la colinesterasa en la miastenia grave (cap. 394).⁸ En las enfermedades pulmonares parenquimatosas el tratamiento se dirige a la causa subyacente si es posible (caps. 82 y 86).

Se deben utilizar con precaución los sedantes, porque en ocasiones pueden precipitar un episodio de insuficiencia respiratoria aguda. Aunque es evidente que una hipoxemia profunda puede ser perjudicial, el oxígeno en ocasiones puede precipitar una acidosis respiratoria aguda grave, particularmente en pacientes con agudizaciones de EPOC (cap. 82). Por tanto, los pacientes con EPOC que tienen hipoventilación precisan un tratamiento minucioso con administración cuidadosa de oxígeno suplementario, que se debe ajustar para alcanzar una saturación de oxígeno arterial del 90% o una presión parcial arterial de oxígeno de 60 mmHg.

Cuando hay hipoventilación grave se debe aplicar ventilación mecánica (cap. 97), como en el caso de la ventilación no invasiva por una agudización de EPOC. Cuando hay otras manifestaciones en las que se cree que existe una elevación aguda de la PaCO_2 , muchas veces se aplica intubación endotraqueal con ventilación mecánica, especialmente en pacientes con alteración del nivel de conciencia. En la hipoventilación crónica en la EPOC hiperpneica, la aplicación no invasiva de presión

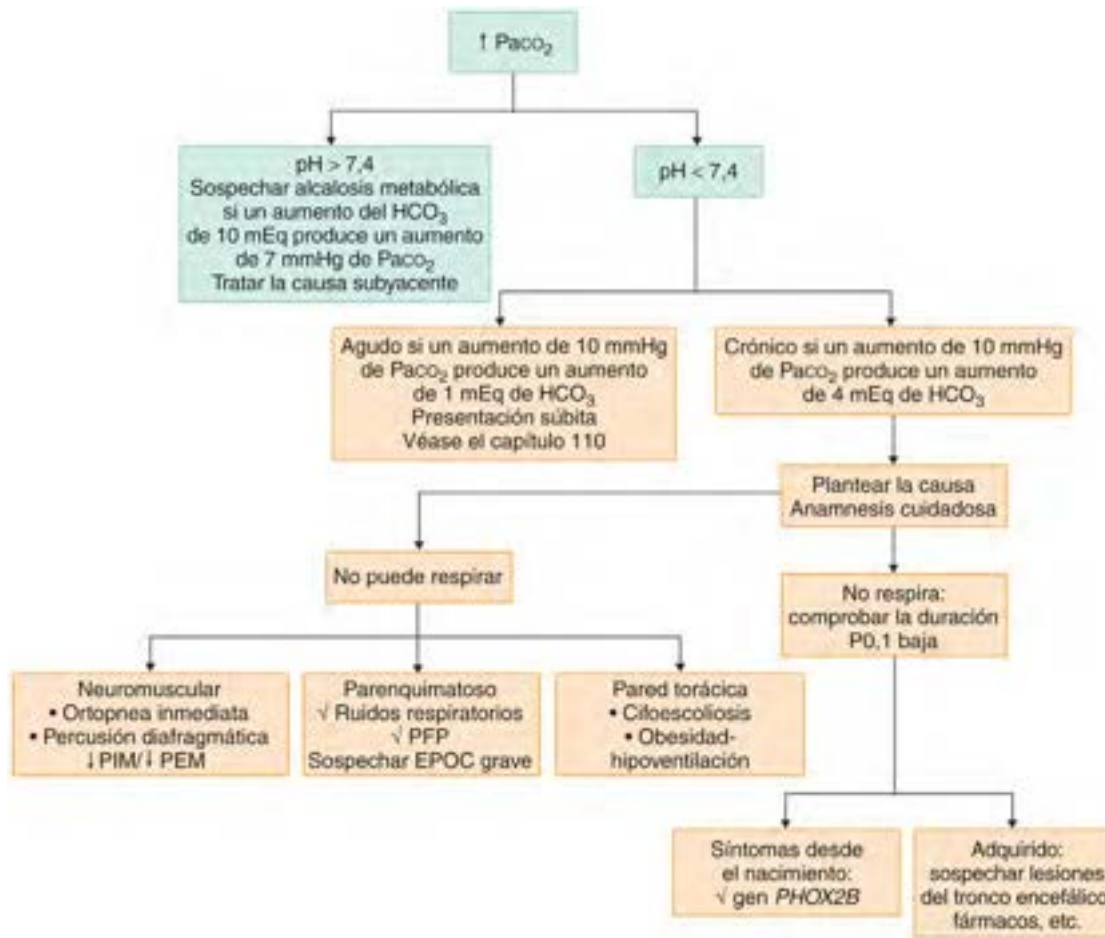


FIGURA 80-2. Diagrama de flujo de un abordaje sistemático de la hipercapnia y de las diversas causas de hipoventilación. El cambio del pH puede ayudar a determinar la causa y la cronicidad. Una anamnesis y una exploración física cuidadosas, combinadas con un estudio funcional pulmonar, pueden ayudar a distinguir a los pacientes que «no pueden respirar» por alteraciones neuromusculares o mecánicas del aparato respiratorio de los que «no respiran» por una alteración del sistema nervioso central. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; P0,1, presión negativa en la boca generada en los primeros 100 ms de una inspiración con oclusión; PEM, presiones espiratorias máximas; PFP, pruebas de función pulmonar; PIM, presiones inspiratorias máximas.

positiva binivel en la vía respiratoria a través de una máscara durante el sueño puede mantener la ventilación alveolar, pero no hay indicios definitivos de que la ventilación con presión positiva no invasiva prolongue la vida o reduzca las hospitalizaciones en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica. Además, la gran dificultad de cumplir el tratamiento con presión binivel nocturna en la EPOC pone de manifiesto la necesidad de una discusión con los pacientes y sus familias en relación con los riesgos y beneficios. En el caso del síndrome de hipoventilación de la obesidad sin apnea obstructiva grave del sueño, la ventilación incruenta mejora la PaCO_2 y reduce la somnolencia diurna, además de mejorar la calidad de vida relacionada con la salud.¹ En un reciente ensayo con asignación aleatoria de pacientes con apnea central del sueño e insuficiencia cardíaca, la servoventilación adaptativa, que proporciona apoyo a la presión inspiratoria además de a la presión positiva espiratoria en las vías respiratorias, no fue de ayuda.²

Otros síndromes de hipoventilación crónica también se tratan habitualmente con presión positiva binivel en la vía respiratoria, aunque los datos no son convincentes. En algunas enfermedades crónicas, como la enfermedad de la neurona motora (cap. 391), se debe plantear la traqueostomía, aunque se debe analizar cuidadosamente el efecto de dicha intervención sobre la calidad de vida. Independientemente de la causa subyacente, se considera que la elevación de la PaCO_2 es un signo de mal pronóstico. En estos casos también son importantes las discusiones sobre el final de la vida, porque el pronóstico de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica generalmente es malo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

81

ASMA

JEFFREY M. DRAZEN Y ELISABETH H. BEL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El asma es un síndrome clínico de etiología desconocida que se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción de las vías respiratorias que se resuelven espontáneamente o como resultado del tratamiento. Estos cambios se producen en el marco de diversos tipos de inflamación de las vías respiratorias que se cree que reflejan endotipos específicos de este síndrome clínico. Aunque la obstrucción de las vías respiratorias es en gran medida reversible, algunos cambios en la vía respiratoria asmática pueden ser irreversibles.

EPIDEMIOLOGÍA

El asma es un trastorno sumamente frecuente que afecta a los niños con mayor frecuencia que a las niñas y, después de la pubertad, a las mujeres con algo más de frecuencia que a los hombres; aproximadamente el 8% de la población adulta de EE. UU. tiene signos y síntomas que coinciden con un diagnóstico de asma. Aunque la mayoría de los casos comienzan antes de los 25 años, el asma de reciente aparición puede aparecer en cualquier momento de la vida. Se estima que 300 millones de personas en todo el mundo sufren asma, y 250.000 muertes anuales se atribuyen a la enfermedad.¹

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Yang H, Sawyer AM. The effect of adaptive servo ventilation (ASV) on objective and subjective outcomes in Cheyne-Stokes respiration (CSR) with central sleep apnea (CSA) in heart failure (HF): a systematic review. *Heart Lung*. 2016;45:199-211.
- A2. Masa JF, Corral J, Caballero C, et al. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2016;71:899-906.
- A3. O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M, et al. Cardiovascular outcomes with minute ventilation-targeted adaptive servo-ventilation therapy in heart failure: the CAT-HF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1577-1587.

La prevalencia mundial del asma aumentó en más del 50% en la última mitad del siglo xx. En la primera década del siglo XXI, la prevalencia de sibilancias en los niños aumentó aproximadamente en un 0,1% anual, aunque parece haber alcanzado una meseta en 2015.

Durante el período comprendido entre 1980 y 2010, los mayores aumentos de la prevalencia del asma se han producido en los países que adoptaron un estilo de vida «industrializado» sin contacto con los animales de granja. En cambio, el hecho de criarse en un entorno agrícola en estrecho contacto con las vacas se asocia a un riesgo mucho menor de asma, independientemente de los factores genéticos.

BIOPATOLOGÍA

Genética

En estudios realizados en gemelos, el asma tiene una heredabilidad de alrededor del 60%, lo que indica que tanto los factores genéticos como los ambientales son importantes en su etiología. Múltiples estudios de asociación pangenómicos han demostrado que múltiples locus genéticos se asocian al asma. Cada uno de ellos contribuye solo a una pequeña fracción de la carga total de la enfermedad, e incluso, cuando se consideran conjuntamente, solo pueden explicar una pequeña fracción de la prevalencia del asma.

Anatomía patológica

El síndrome asmático se caracteriza por una acentuada heterogeneidad en la expresión clínica, en los desencadenantes ambientales y en los mecanismos inmunopatológicos. Los clínicos han identificado tradicionalmente solo dos formas de asma, el asma atópica y no atópica, pero ha quedado claro que esta división en dos subtipos es una simplificación excesiva, y que múltiples mecanismos, también denominados «endotipos», pueden dar lugar a los signos y síntomas «clásicos» del asma.

El asma atópica o alérgica constituye el subtipo de asma más frecuente y más estudiado. Se caracteriza por la presencia de una sensibilización a alérgenos ambientales mediada por la inmunoglobulina E (IgE) y puede observarse en casi todos los niños en edad escolar que padecen asma y aproximadamente en la mitad de los asmáticos adultos. La inflamación y la reestructuración de las vías respiratorias son rasgos anatomopatológicos característicos del asma atópica. Los cambios de la reestructuración son la fragilidad epitelial, el edema y la hiperemia de la mucosa, y un engrosamiento de la capa basal reticular subepitelial debido al depósito de colágeno de los tipos III y IV. En el asma crónica más grave, la pared de la vía respiratoria se engrosa como resultado de la hiperplasia del músculo liso de la vía respiratoria, la hipertrofia de las glándulas secretoras de moco y la angiogenia subepitelial. La infiltración de la pared de la vía respiratoria por células inflamatorias, incluidos los linfocitos T cooperadores 2 (T_H2) adaptativos, los mastocitos y los eosinófilos, es un hallazgo general, y se produce incluso en los casos más leves de asma atópica.

Los linfocitos T_H2 inician y propagan la cascada inflamatoria asociada a la alergia produciendo varias citocinas. Estas citocinas son la interleucina (IL) 4, la IL-5 y la IL-13. La IL-4 induce la proliferación de los linfocitos B y puede estimular a estas células para que produzcan IgE. La IL-13 tiene efectos similares a los de la IL-4 con respecto a la estimulación de los linfocitos B y la producción de IgE, pero, además, induce la hipersensibilidad de las vías respiratorias, la metaplasia de las células calcificiformes y la hipersecreción de moco. La IL-5 desempeña un papel importante en la regulación de la formación, la maduración, el reclutamiento y la supervivencia de los eosinófilos. El aumento de la producción de IL-5 puede estar relacionado con la patogenia del asma eosinofílica grave.

Los mastocitos se encuentran en estrecha asociación con las células del músculo liso de las vías respiratorias y son activados de manera clásica por los alérgenos cuando la IgE se une al receptor de alta afinidad para la IgE. La desgranulación y la activación de los mastocitos mediada por la IgE dan lugar a la liberación de histamina y a la generación de leucotrienos cisteínicos y prostaglandinas, que contribuyen a la broncoconstricción y a la hipersensibilidad de las vías respiratorias.

Los eosinófilos se acumulan en las vías respiratorias después de que las personas sensibilizadas se expongan a los alérgenos. Al activarse, estas células liberan productos granulares tóxicos (p. ej., la proteína principal básica y la proteína catiónica del eosinófilo) que pueden dañar el epitelio y los nervios de las vías respiratorias. Estas células también producen mediadores lipídicos, como los leucotrienos y el factor activador de las plaquetas, y una serie de citocinas, factores de crecimiento y quimiocinas.

El asma no atópica o intrínseca aparece en la edad adulta y constituye menos del 5% de los casos de asma. No se asocia a la alergia, suele ir acompañada de rinosinusitis crónica y poliposis nasal, y no responde bien a los glucocorticoides inhalados. La inflamación eosinofílica de las vías respiratorias observada en este tipo de asma no depende de la inmunidad adaptativa, sino que probablemente se debe a las células linfocíticas innatas de tipo 2 (ILC2), que producen cantidades elevadas de IL-5 e IL-13. El crecimiento y la maduración de las células ILC2 son estimulados por las citocinas epiteliales («alarminas»), que inducen la exposición crónica a contaminantes, virus u hongos. Las células ILC2 producen poca IL-4, por lo que no hay una respuesta IgE asociada de los linfocitos B. Los pacientes con asma intrínseca suelen tener una forma grave de asma con un elevado recuento de eosinófilos en la sangre periférica, y generalmente requieren dosis altas de glucocorticoides sistémicos para mantener el asma controlada.

Tanto el asma atópica como la intrínseca son los llamados fenotipos del asma de «tipo 2 alto». Sin embargo, los análisis de grupos de grandes cohortes de pacientes adultos con asma han identificado al menos tres subtipos de asma que no se caracterizan por la presencia de

citocinas de tipo 2 ni por la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Estos subtipos de asma de «tipo 2 bajo» se caracterizan por un aumento del número de neutrófilos en las vías respiratorias o por la ausencia total de inflamación en las vías respiratorias. Un fenotipo de asma cada vez más reconocido como «tipo 2 bajo» es el asma asociada a la obesidad. Este tipo de asma se produce más tarde en la vida, generalmente en pacientes femeninos sin enfermedades previas de las vías respiratorias. El mecanismo del asma asociada a la obesidad no se comprende bien. Otros fenotipos de asma de «tipo 2 bajo» son ciertas formas de asma ocupacional (cap. 87) (p. ej., el asma inducida por isocianatos), el asma neutrofílica con infección microbiana subclínica y el asma del deportista (p. ej., en los deportes acuáticos de resistencia). En la práctica clínica en los adultos, a menudo coexisten e interactúan diferentes fenotipos de asma en el mismo paciente, lo que pone de relieve la necesidad de llevar a cabo un abordaje terapéutico personalizado y específico.

Cambios fisiológicos en el asma

El aumento de la resistencia al flujo de aire es el sello distintivo del asma; se debe a la obstrucción de las vías respiratorias resultado de la constricción del músculo liso, el engrosamiento del epitelio de las vías respiratorias y el líquido libre dentro de la luz de las vías respiratorias. La obstrucción al flujo de aire se manifiesta por el aumento de la resistencia de las vías respiratorias y la disminución del flujo a lo largo de toda la capacidad vital. Al comienzo de una crisis de asma, la obstrucción se produce en todos los niveles de las vías respiratorias; a medida que la crisis se resuelve, estos cambios se invierten, primero en las vías respiratorias grandes (es decir, el tronco principal, el lobular, los bronquios segmentarios y los subsegmentarios) y luego en las vías respiratorias más periféricas. Esta secuencia anatómica de inicio e inversión se refleja en los cambios fisiológicos observados durante la resolución de un episodio asmático. Concretamente, a medida que se resuelve una crisis de asma, los flujos se normalizan primero en los volúmenes altos de la capacidad vital y solo después en los volúmenes bajos de la capacidad vital. Dado que el asma es en gran medida una enfermedad de las vías respiratorias más que una enfermedad del espacio aéreo, no se producen cambios primarios en la curva estática de presión-volumen de los pulmones. Sin embargo, durante una crisis aguda de asma, el estrechamiento de las vías respiratorias puede ser tan intenso que provoque el cierre de las vías respiratorias, con el cierre de unidades pulmonares individuales a un volumen cercano a su volumen máximo. Este cierre da lugar a un cambio de la curva de presión-volumen tal que para un determinado volumen de gas contenido dentro del tórax se reduce la retracción elástica, lo que a su vez reduce aún más los flujos espiratorios.

La broncoconstricción inducida por el ejercicio, que es el estrechamiento transitorio de las vías respiratorias después del ejercicio, se produce con frecuencia entre los deportistas que pueden no tener asma o incluso tener algún síntoma respiratorio. El mecanismo es incierto, pero el estímulo clave es probablemente la deshidratación de las vías respiratorias debido al aumento de la ventilación.

Hay otros factores que influyen en el comportamiento mecánico de los pulmones durante una crisis aguda de asma. Durante la inspiración en una crisis de asma, la presión pleural inspiratoria máxima se vuelve más negativa que la presión subatmosférica de 4-6 cmH₂O que normalmente se requiere para el flujo de aire corriente. La fase espiratoria de la respiración también se activa cuando el paciente intenta forzar el aire desde los pulmones. Como consecuencia, las presiones pleurales máximas durante la espiración, que normalmente están, como mucho, solo unos pocos centímetros de agua por encima de la presión atmosférica, pueden llegar a ser de 20-30 cmH₂O por encima de la presión atmosférica. Las bajas presiones pleurales durante la inspiración tienden a dilatar las vías respiratorias, mientras que las presiones pleurales altas durante la espiración tienden a estrecharlas. Durante una crisis de asma, las amplias oscilaciones de presión, junto con las alteraciones en las propiedades mecánicas de la pared de la vía respiratoria, dan lugar a una resistencia mucho mayor al flujo de aire espiratorio que al flujo de aire inspiratorio.

La frecuencia respiratoria suele ser rápida durante una crisis asmática aguda. Esta taquipnea no se debe a anomalías en la composición de los gases de la sangre arterial, sino a la estimulación de los receptores intrapulmonares, con los consiguientes efectos en los centros respiratorios centrales. Una consecuencia de la combinación del estrechamiento de las vías respiratorias y de los rápidos flujos de aire es una mayor carga mecánica sobre la bomba de ventilación. Durante una crisis grave, la carga puede aumentar el trabajo de la respiración en un factor de 10 o más y puede predisponer a la fatiga de los músculos de la ventilación. Con respecto al intercambio de gases, la naturaleza desigual del estrechamiento de la vía respiratoria asmática da lugar a una mala distribución de la ventilación (V) en relación con la perfusión pulmonar (Q). Se produce un cambio de la preponderancia normal de las unidades V/Q, con una proporción cercana a la unidad, a una distribución con un gran número de unidades alveolocapilares, con una proporción V/Q inferior a la unidad. El efecto neto es la inducción de una hipoxemia arterial. Además, la hiperpnea del asma se refleja en una hiperventilación con una PCO₂ arterial baja.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

Durante una crisis aguda de asma, los pacientes buscan atención médica por la disnea acompañada de tos, sibilancias y ansiedad. El grado de disnea que experimenta el paciente no está estrechamente relacionado con el grado de obstrucción del flujo de aire, pero a menudo se ve influido por la gravedad de la crisis. La disnea puede ocurrir solo

con el ejercicio (asma inducida por el ejercicio), después del tratamiento con fármacos que inhiben las acciones de la ciclooxigenasa 1 (enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico),² después de la exposición a un alérgeno específico conocido (asma extrínseca) o sin una razón identificable (asma intrínseca). Existen variantes de asma en las que el único síntoma es la tos, la ronquera o la incapacidad de dormir toda la noche. La identificación de un estímulo provocador mediante un cuidadoso interrogatorio ayuda a establecer el diagnóstico de asma y puede tener utilidad terapéutica si el estímulo puede evitarse. La mayoría de los pacientes con asma se quejan de falta de aire cuando se exponen a cambios rápidos de la temperatura y la humedad del aire inspirado. Por ejemplo, durante los meses de invierno en los climas menos templados, los pacientes suelen sufrir falta de aire al salir de una casa con calefacción; en los climas cálidos y húmedos, los pacientes pueden quejarse de falta de aire al entrar en una habitación fría y seca, como un teatro con aire acondicionado.

Un factor importante que debemos considerar al tomar una anamnesis de un paciente con asma es la posibilidad de exposiciones ocupacionales en el asma (cap. 87). El asma que se produce por exposiciones ocupacionales se denomina asma ocupacional; el asma preexistente que se agrava por exposiciones en el lugar de trabajo se denomina asma agravada en el lugar de trabajo. En el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias, una única exposición de gran magnitud conduce a un fenotipo persistente similar al del asma en un sujeto previamente normal.

Exploración física

Constantes vitales

Entre los rasgos frecuentes que se observan durante una crisis aguda de asma figuran una frecuencia respiratoria rápida (a menudo de 25-40 respiraciones/min), la taquicardia y el pulso paradójico (una disminución inspiratoria exagerada de la presión sistólica). La magnitud del pulso está relacionada con la gravedad de la crisis; un valor superior a 15 mmHg indica una crisis de gravedad moderada. La pulsioximetría, con el paciente respirando aire ambiental, suele revelar una saturación de oxígeno cercana al 90%.

Exploración torácica

La inspección puede revelar que los pacientes que experimentan crisis agudas de asma están usando los músculos accesorios de la ventilación; si es así, la piel sobre el tórax puede retraerse en los espacios intercostales durante la inspiración. El tórax suele estar hiperinflado y la fase espiratoria se prolonga en relación con la fase inspiratoria. La percusión del tórax demuestra una hiperresonancia, con una pérdida de la variación normal de la matidez debido al movimiento diafragmático; la vibración táctil está disminuida. La auscultación revela sibilancias, que es el hallazgo físico cardinal en el asma, pero no establece el diagnóstico (cap. 77). Las sibilancias, que por lo general son más fuertes durante la espiración, pero que también se oyen durante la inspiración, se caracterizan como polifónicas, en el sentido de que se puede oír más de un tono simultáneamente (vídeo 81-1). Los sonidos añadidos acompañantes pueden ser los *roncus*, que indican la presencia de secreciones libres en la luz de las vías respiratorias, o los crepitantes, que deberían hacer sospechar un diagnóstico alternativo y son indicativos de una infección localizada o de una insuficiencia cardíaca. La pérdida de intensidad o la ausencia de sonidos respiratorios en un paciente con asma es un indicio de una obstrucción acentuada de las vías respiratorias.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

Pruebas de la función pulmonar

La disminución de los flujos aéreos a lo largo de toda la capacidad vital es la anomalía de la función pulmonar cardinal durante un episodio asmático.³ El flujo espiratorio máximo (FEM), el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM₁) y el flujo mesoespiratorio máximo (FMEM) están todos disminuidos en el asma (cap. 79). En el asma grave, la disnea puede ser tan intensa que impida al paciente realizar una espirometría completa. En este caso, si se pueden registrar 2 s de espiración forzada, pueden obtenerse valores útiles de FEM y de VEM₁. La graduación de la gravedad de la crisis (tabla 81-1)

debe evaluarse mediante medidas objetivas del flujo de aire; ningún otro método arroja resultados precisos y reproducibles. A medida que la crisis se resuelve, el FEM y el VEM₁ aumentan juntos hacia la normalidad, mientras que la FMEM permanece deprimida; a medida que la crisis se resuelve más, el VEM₁ y el FEM pueden normalizarse, mientras que la FMEM permanece deprimida (fig. 81-1). Incluso cuando la crisis se ha resuelto completamente en el plano clínico, no es infrecuente la depresión residual de la FMEM; esta depresión puede resolverse durante un ciclo de tratamiento prolongado. Si el paciente puede cooperar de forma que se puedan hacer medidas más completas de la función pulmonar, las medidas del volumen pulmonar realizadas durante una crisis muestran un aumento tanto de la capacidad pulmonar total como del volumen residual; los cambios en la capacidad pulmonar total y en el volumen residual se resuelven con el tratamiento. Debido a la cooperación adicional necesaria para esta prueba, no se aconseja durante una crisis asmática aguda, pero está indicada antes del alta en un paciente hospitalizado para el tratamiento del asma o entre los episodios de asma.

Las pruebas de la función pulmonar obtenidas cuando el paciente está relativamente estable suelen demostrar la obstrucción de las vías respiratorias, como lo indican los valores bajos del VEM₁ (como porcentaje del valor predicho del paciente), la capacidad vital forzada baja y los valores ligeramente elevados de la capacidad pulmonar total y del volumen residual. Estos resultados pueden normalizarse completamente después de la administración de un broncodilatador, pero una «respuesta broncodilatadora» se define de forma general como un aumento del 12% del VEM₁, siempre que sea al menos de 200 ml (e-fig. 81-1).

NO espirado

La fracción de NO en el aire espirado (FE_{NO}) está elevada en los pacientes con asma. Aunque la concentración exacta considerada «elevada» variará según los detalles de la técnica utilizada para obtener la muestra de gas, una concentración de 20-25 partes por millón es un valor cómodo y fiable que puede utilizarse para distinguir a las personas sin asma de los pacientes con asma no tratada.

Gases en la sangre arterial

No es necesario realizar análisis de los gases en la sangre en las personas con un asma leve. Sin embargo, si el asma es lo suficientemente grave como para merecer una observación prolongada, está indicado el análisis de los gases en la sangre; en tales casos, la hipoxemia y

TABLA 81-1 GRAVEDAD RELATIVA DE UNA CRISIS ASMÁTICA INDICADA POR EL FEM, EL VEM₁ Y EL FMEM

PRUEBA	VALOR PREDICHO (%)	GRAVEDAD DEL ASMA
FEM	> 80	
VEM ₁	> 80	Sin anomalías espirométricas
FMEM	> 80	
FEM	> 80	
VEM ₁	> 70	Asma leve
FMEM	55-75	
FEM	> 60	
VEM ₁	45-70	Asma moderada
FMEM	30-50	
FEM	< 50	
VEM ₁	< 50	Asma grave
FEMM	10-30	

FEM, flujo espiratorio máximo; FMEM, flujo mesoespiratorio máximo; VEM₁, volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

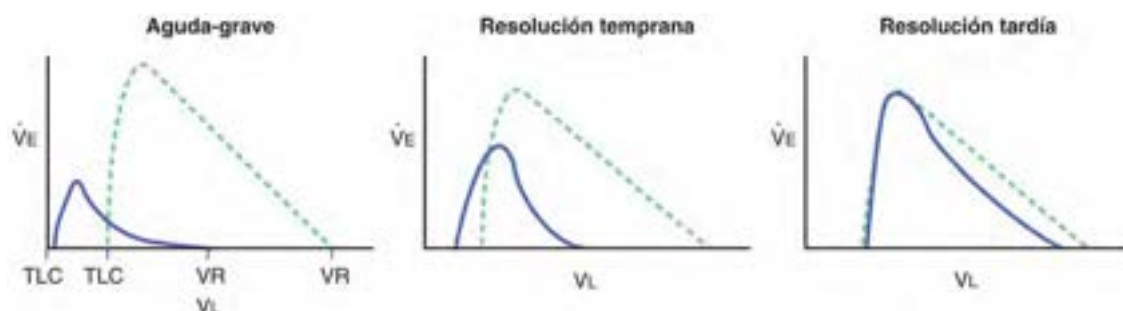


FIGURA 81-1. Curvas esquemáticas de flujo-volumen en varias etapas del asma. En cada figura, la línea discontinua representa la curva normal de flujo-volumen. La capacidad pulmonar total (TLC) y el volumen residual (VR) previstos y observados se muestran en los extremos de cada curva. V_E, flujo espiratorio; V_L, volumen pulmonar.

la hipocapnia son la regla. Con el sujeto respirando aire ambiental cerca del nivel del mar, la PaO₂ suele estar entre 55 y 70 mmHg, y la PaCO₂, entre 25 y 35 mmHg. Al comienzo de la crisis, suele ser evidente una alcalemia respiratoria pura apropiada; en las crisis de una duración prolongada, el pH vuelve a la normalidad como resultado de una acidemia metabólica compensatoria. Una PaCO₂ normal en un paciente con una obstrucción al flujo de aire de moderada a grave es motivo de preocupación, porque puede indicar que la carga mecánica del sistema respiratorio es mayor de la que pueden soportar los músculos de la ventilación y que la insuficiencia respiratoria es inminente. Cuando la PaCO₂ aumenta en tales condiciones, el pH disminuye rápidamente, porque las reservas de bicarbonato se han agotado como resultado de la compensación renal por la prolongada alcalemia respiratoria precedente. Debido a que esta cadena de acontecimientos puede tener lugar rápidamente, está indicada la observación atenta en los pacientes asmáticos con cifras «normales» de PaCO₂ y con una obstrucción al flujo de aire de moderada a grave.

Otros hallazgos sanguíneos

Los pacientes asmáticos suelen ser atópicos, por lo que la eosinofilia sanguínea es frecuente, pero no universal. Se ha utilizado el número de eosinófilos en un microlitro de sangre como método para pronosticar la respuesta de un paciente determinado al tratamiento con anticorticoides en el asma (v. más adelante). Además, a menudo se registran concentraciones séricas elevadas de inmunoglobulina E (IgE). Si la anamnesis del paciente lo indica, pueden realizarse pruebas inmunoadsorbentes específicas, que miden la IgE dirigida contra antígenos específicos. Los estudios epidemiológicos indican que el asma es inusual en los sujetos con concentraciones bajas de IgE, pero algunos pacientes con asma grave tienen valores altos de eosinófilos en la sangre con concentraciones bajas de IgE.

Observaciones radiográficas

La radiografía de tórax de un sujeto con asma suele ser normal. El asma grave se asocia a la hiperinsuflación, que indican la depresión del diafragma y los campos pulmonares demasiado transparentes. Las complicaciones del asma grave, como el enfisema subcutáneo, el neumomediastino (e-fig. 81-2) y el neumotórax, pueden detectarse con radiografías. En el caso del asma leve a moderada sin sonidos sobreañadidos, salvo las sibilancias, no es necesario obtener una radiografía de tórax; si el asma tiene una gravedad suficiente como para merecer el ingreso en el hospital, se aconseja una radiografía de tórax.

Observaciones electrocardiográficas

El electrocardiograma, excepto la taquicardia sinusal, suele ser normal en el asma aguda. Sin embargo, pueden surgir la desviación del eje derecho, el bloqueo de rama derecha, la «P pulmonar» o incluso las anomalías de la onda ST-T durante el asma grave y resolverse a medida que la crisis se resuelve.

Observaciones en el esputo

El esputo del paciente asmático puede ser transparente u opaco, con un tinte verde o amarillo. La presencia de color no indica invariablemente una infección, y está indicado el examen de un frotis de esputo con Gram y Wright. El esputo suele contener eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden (lisofosfolipasa del eosinófilo cristalizada), espirales de Curschmann (moldes bronquiales compuestos de moco y células) o cuerpos de Creola (grupos de células epiteliales de las vías respiratorias con cilios identificables que, en muestras frescas, a menudo se ven batir), que pueden afectar al color sin la presencia de infección. Los especialistas en asma pueden examinar muestras de esputo inducido para ayudar a identificar endotipos específicos de asma.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

El asma es fácil de reconocer en un paciente joven sin afecciones médicas asociadas que tenga una obstrucción de las vías respiratorias que se agrave y remita, acompañada de eosinofilia sanguínea. Una respuesta rápida al tratamiento broncodilatador suele ser todo lo que se necesita para establecer el diagnóstico. Sin embargo, en el paciente con episodios crípticos de falta de aire, un FE_{NO} elevado puede ayudar a establecer un diagnóstico de asma. No obstante, sin un FE_{NO} elevado, deben investigarse otras causas de sibilancias (v. tabla 77-4). De hecho, hasta un tercio de los pacientes que tienen asma diagnosticada por un médico pueden no tener asma cuando se les estudia de forma sistemática.^{4,5}

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del asma se dirige a dos facetas distintas de la enfermedad: el control de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones.

El control sintomático se mide por la gravedad y la frecuencia de los síntomas del asma durante el día, incluidas las limitaciones de las actividades de la vida cotidiana, la necesidad de utilizar inhaladores agonistas β «de rescate» y los síntomas del asma que despiertan al paciente del sueño. La prevención de las exacerbaciones está menos vinculada a los síntomas que a los niveles de función pulmonar, por lo que el control debe incluir medidas objetivas de la función

pulmonar. La mejor medida es el VEM₁, pero puede sustituirse por la medida del FEM. Los medidores de flujo máximo económicos y fáciles de usar hacen que la medida sea factible en prácticamente todos los casos.

El tratamiento del asma tiene dos componentes. El primero es el uso de fármacos para el alivio (rescate) agudo (es decir, broncodilatadores) de la obstrucción aguda de la vía respiratoria asmática. El segundo es el uso de tratamientos controladores, que modifican el entorno de la vía respiratoria asmática de modo que se produzca con mucha menos frecuencia el estrechamiento agudo de la vía respiratoria, que requiere tratamientos de rescate.

En un sujeto determinado, la intensidad del tratamiento del asma se ajusta, en su mayor parte, para lograr cinco objetivos:

1. Permitir al paciente realizar las actividades de su vida diaria sin la interferencia excesiva del asma.
2. Permitir que el paciente duerma sin despertarse debido a los síntomas asmáticos.
3. Minimizar el uso del tratamiento broncodilatador de rescate.
4. Evitar la necesidad de atención médica no programada; y
5. Mantener la función pulmonar razonablemente cerca de lo normal.

Se dice que un paciente que cumple con estas normas sobre la base de una anamnesis cuidadosa, una exploración del tórax y la medida de la función pulmonar está «controlado», mientras que un paciente cuya enfermedad impide que se cumplan estos objetivos se dice que está «descontrolado». Los pacientes que no están controlados deben recibir un tratamiento más intenso, mientras que en los pacientes con un asma bien controlada durante 3 meses se debe intentar una reducción del tratamiento (fig. 81-2).

Tratamientos de rescate

A todos los pacientes con asma se les debe prescribir un inhalador de rescate agonista β de acción rápida (tabla 81-2) para utilizarlo si surge una obstrucción aguda de la vía respiratoria asmática. Debe mostrarse a los pacientes cómo usar el inhalador (vídeo 81-2) y probar su capacidad para usarlo correctamente. Todos los inhaladores de salbutamol contienen ahora propelentes de hidrofluoroalcano para proteger la capa de ozono, pero estos gases pueden tener un efecto invernadero. Los «espaciadores» pueden ayudar a los pacientes que tienen dificultades para coordinar su esfuerzo inspiratorio y el accionamiento del inhalador. Para una exacerbación aguda, que el propio paciente cuadruple un glucocorticoide inhalado puede abortar la exacerbación y reducir el número de exacerbaciones graves en un 20% aproximadamente.⁶

Fármacos β-adrenérgicos

Los fármacos β-adrenérgicos de duración corta administrados por inhalación son el pilar del tratamiento broncodilatador del asma.⁶ El músculo liso de las vías respiratorias se relaja en respuesta a la estimulación de los receptores β₂-adrenérgicos. Pueden utilizarse agonistas β-adrenérgicos con diversos grados de selectividad β₂ en preparados inhalados (mediante nebulizador o inhalador dosificador; fig. 81-3), orales o parenterales. La mayoría de los pacientes con asma intermitente leve deben ser tratados con un inhalador selectivo β₂ de acción corta (como el salbutamol) cuando sea necesario. Independientemente del tipo específico de medicamento utilizado, el tratamiento de rescate debe consistir en dos «inhalaciones» del inhalador, separando la primera y la segunda inhalación por un intervalo de 3-5 min, lo que se cree que da tiempo suficiente para que la primera inhalación dilate las vías respiratorias estrechas y dé mejor acceso al fármaco a las zonas afectadas del pulmón. Se debe instruir a los pacientes para que espiren hasta un volumen cómodo, inspiren muy lentamente (como lo harían al tomar una sopa caliente) y accionen el inhalador a medida que inspiran. La inspiración hasta alcanzar una capacidad pulmonar casi total va seguida de la contención de la respiración durante 5 s para permitir el depósito de las partículas de aerosol más pequeñas en las vías respiratorias más periféricas; este proceso debe repetirse en un solo tratamiento. Dos de esas «inhalaciones» pueden repetirse cada 4-6 h; debe instruirse a los pacientes para que «avancen» su tratamiento del asma (v. tabla 81-2) si necesitan utilizar más de 12 inhalaciones de un agonista β en un período de 72 h.

Anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos inhiben los efectos de la acetilcolina liberada por los nervios motores intrapulmonares que discurren en el nervio vago e inervan el músculo liso de las vías respiratorias. El bromuro de ipratropio, el fármaco anticolinérgico que se utiliza con fines terapéuticos en el asma, está disponible en un inhalador dosificador; la dosis recomendada es de dos inhalaciones de un inhalador dosificador cada 4-6 h. En los adultos, puede añadirse tiotropio inhalado (2,5 µg por MDI cada mañana) a un glucocorticoide inhalado como tratamiento del asma.⁶

Tratamientos de control

Glucocorticoides inhalados

Los glucocorticoides inhalados, que tienen menor repercusión sistémica que los esteroides sistémicos para un determinado nivel de efecto terapéutico, son tratamientos de control eficaces para mejorar la función pulmonar y evitar las exacerbaciones asmáticas en los pacientes con asma persistente.⁷ Los pacientes cuya enfermedad puede clasificarse como «asma leve persistente» pueden tratarse con un corticoesteroide inhalado solo cuando tienen un aumento de los síntomas de asma, en lugar de necesitar un corticoesteroide inhalado de forma regular.⁶ Sin embargo, los glucocorticoides inhalados no modifican la evolución natural del asma. Todos los glucocorticoides inhalados disponibles son tratamientos

Opciones farmacológicas, para ajustarlas a cada paciente

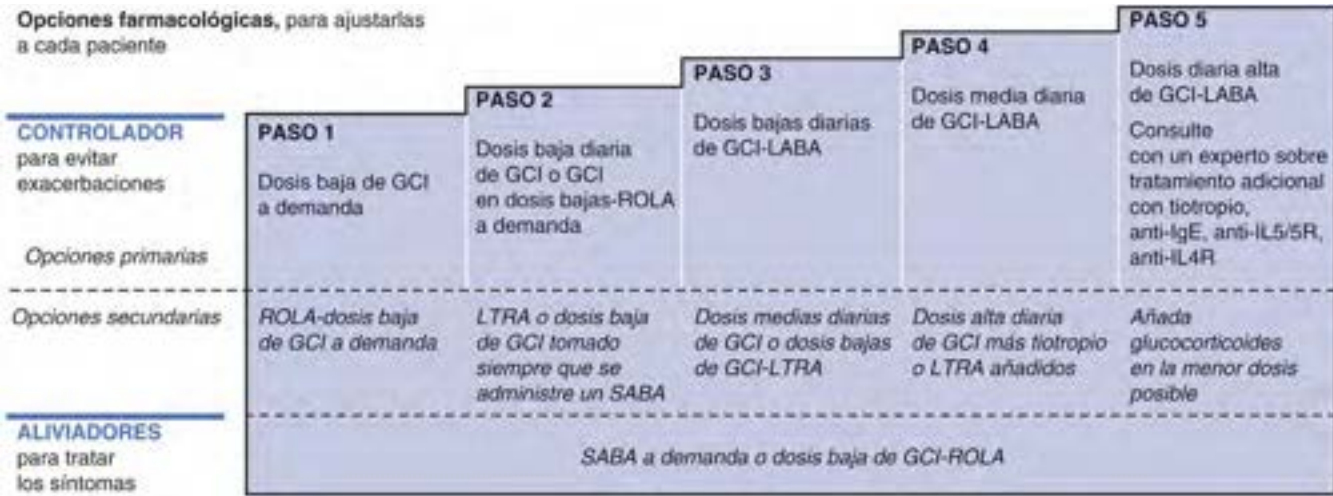


FIGURA 81-2. Algoritmo de tratamiento del asma. Para utilizar este algoritmo determine qué tratamiento está recibiendo su paciente y luego si el asma está «controlada» como se indica en el texto. Si el asma del paciente está controlada (tanto respecto a la función pulmonar como a los síntomas), deje al paciente en el nivel de tratamiento actual o disminuya un paso como se indica en la figura. Si el asma del paciente no está controlada, aumente el nivel de tratamiento actual en uno o dos pasos dependiendo del control general. Si no es posible controlar el asma del paciente mientras se utiliza el tratamiento del paso 4, es prudente referir al paciente a un centro especializado en asma para que sea evaluado por un especialista en la enfermedad. Los tratamientos, como los biológicos contra el asma (anticuerpos monoclonales) o los glucocorticoides orales diarios, deben controlarlos tales especialistas. En cualquier caso, el paciente debe tener un SABA o una combinación de ROLA con un GCI, para tratar los síntomas agudos. GCI, glucocorticoide inhalado; Ig, inmunoglobulinas; IL4R, receptor para la interleucina 4; IL5/5R, interleucina 5 o su receptor; LABA, agonista β_2 de acción larga; LTRA, antagonista del receptor para leucotrienos; ROLA, agonista β_2 de inicio rápido y acción prolongada; SABA, agonista β_2 de acción corta. (Modificado de National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda [MD]: National Heart, Lung, and Blood Institute [US]; 2007 Aug. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232/>.)

TABLA 81-2 ALGUNOS MEDICAMENTOS INHALADOS UTILIZADOS POR LOS PACIENTES CON ASMA

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL*	DOSIS/INHALACIÓN	DOSIS EN INHALACIONES	COMENTARIOS
BRONCODILADORES AGONISTAS β^1				
Salbutamol-MDI [†]	AccuNeb, Proair HFA, Proventil HFA, Ventolin HFA, Airomir HFA, Salamol HFA	Varía de 90 a 200 μ g	2 inhalaciones a demanda para los síntomas del asma. Puede repetirse cada 4 h. La dosis máxima es de 10-12 inhalaciones en 24 h. El uso de más de 6 inhalaciones al día debe inducir una consulta médica para el control del asma	Todos son inhaladores dosificadores que suministran una cantidad fija del medicamento por inhalación
Salbutamol-DPI	Ventolin, Asmasal, Salbulin	100 o 200 μ g	1 inhalación a demanda, de lo contrario igual que el salbutamol MDI	Todos son inhaladores de polvo seco que suministran una cantidad fija de medicamento por inhalación
Solución de salbutamol	—	Varía de 0,63 mg/ml a 5 mg/ml	Inhale mientras respira hasta que la solución se consuma. La necesidad de más de seis tratamientos domiciliarios/día debería inducir una consulta médica	Esta solución es para un nebulizador de líquido impulsado por gas comprimido. Mezcle la dosis con un volumen de solución salina normal estéril para lograr una concentración de nebulizado de 0,63 mg/ml
Levosbutamol-MDI	Xopenex HFA		Igual que el salbutamol MDI	Isómero R aislado del salbutamol. Algunos estudios muestran la superioridad del salbutamol racémico que se encuentra en los MDI mencionados anteriormente
Solución de levosalbutamol	Xopenex solución para inhalación	0,63 mg/ml	Igual que la solución de salbutamol	Solución para nebulizador, como se indicó antes para el salbutamol
Terbutalina-DPI	Bricanyl	250 o 500 μ g	Igual que el salbutamol MDI	Inhalador de polvo seco, utiliza el esfuerzo generado por el paciente para lograr el flujo de aire para dispersar y depositar el medicamento
Terbutalina solución	Bricanyl solución para inhalación	2,5 mg/ml	Igual que el salbutamol	La cantidad por dosis es de 2 ml con solución salina estéril añadida para lograr el volumen necesario para el nebulizado utilizado
BRONCODILADOR ANTICOLINÉRGICO DE LARGA DURACIÓN PARA USO EN EL ASMA GRAVE				
Bromuro de tiotropio	Spiriva Respimat (MDI)	1,25 μ g	2 inhalaciones 1 vez al día	Para los pacientes con asma no controlada con agonistas β y tratamiento con glucocorticoides inhalados
GLUCOCORTICOIDES INHALADOS				
Beclometasona	Beclovent, Clenil, Qvar, Asmabec	Viene en MDI y DPI con cantidades por inhalación que varían de 50 a 400 μ g	Ajustar la dosis para lograr el control del asma con una dosis de 2 inhalaciones 2 veces al día. La dosis máxima es de 2 inhalaciones 2 veces al día de la potencia más alta	Glucocorticoide inhalado con el registro de uso más largo. Aunque el medicamento es genérico, el tipo de inhalador y el propelente pueden ser marcas registradas. No es necesario ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática

TABLA 81-2 ALGUNOS MEDICAMENTOS INHALADOS UTILIZADOS POR LOS PACIENTES CON ASMA (cont.)

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL*	DOSIS/INHALACIÓN	DOSIS EN INHALACIONES	COMENTARIOS
Budesonida	Budelin, Pulmicort	Los inhaladores son todos DPI con cantidades por dosis de 100 a 400 µg. También se dispone de solución para nebulización con una cantidad de fármaco por tratamiento entre 0,5 y 1 mg	Ajustar la dosis para lograr el control del asma con una dosis de 2 inhalaciones 2 veces al día. La dosis máxima es de 2 inhalaciones 2 veces al día de la potencia más alta	No es necesario ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática
Propionato de fluticasona	Flovent, Flixotide	MDI con dosis de 50, 125 o 250 µg, así como envases para nebulización de 0,25 y 1 mg/ml	Con el MDI, comience con una concentración baja y ajuste la dosis para lograr el control del asma con una dosis de 2 inhalaciones 2 veces al día. La dosis máxima es de 2 inhalaciones 2 veces al día de la potencia más alta. Con el nebulizador, elija una concentración que le dé el control del asma cuando se usa 2 veces al día	Las dosis etiquetadas en los inhaladores comercializados en EE. UU. son 44, 110 y 220 µg/inhalación. La diferencia es la cantidad cargada en la cámara de medida (fuera de EE. UU.) frente a la dosis que sale del inhalador (EE. UU.). No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia hepática, hay que vigilar cuidadosamente a los pacientes en busca de los efectos secundarios de los esteroides y la dosis debe ajustarse apropiadamente
Ciclesonida	Alvesco	MDI que liberan 40, 80 o 160 µg	Con el MDI, comience con una concentración baja y ajuste la dosis para lograr el control del asma con una dosis de 2 inhalaciones 2 veces al día. La dosis máxima es de dos inhalaciones 2 veces al día de la potencia más alta	No es necesario ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática
Flunisolida	Aerospan	80 µg	Empiece con 2 inhalaciones 2 veces al día y aumente según sea necesario. La dosis máxima es de 4 inhalaciones 2 veces al día	No es necesario ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática
Mometasona	Asmanex HFA	100 o 200 µg en HFA; 110 o 220 µg en DPI	Empiece con 200 (220) µg 1 vez al día (se aconseja una dosis vespertina). La dosis máxima es de 800 (880) µg 1 vez al día. Reduzca la dosis a medida que logre el control	No es necesario ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia hepática, hay que vigilar cuidadosamente a los pacientes en busca de los efectos secundarios de los esteroides y la dosis debe ajustarse apropiadamente
INHALADORES CON COMBINACIÓN QUE CONTIENEN GCI Y LABA[†]				
GCI = propionato de fluticasona LABA = salmeterol	Advair, Seretide, AirFluSal, Sirdupla	Disponible en MDI o DPI. Cada tipo contiene una dosis fija de LABA con cantidades variables de GCI. La cantidad exacta varía con el tipo de inhalador	Empiece con 1 inhalación 2 veces al día con la dosis más baja de GCI que sea eficaz para el control del asma. Aumente y reduzca según lo requiera el control de los síntomas. La dosis máxima es de 4 inhalaciones de la máxima potencia al día	No es necesario ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia hepática, hay que vigilar cuidadosamente a los pacientes en busca de los efectos secundarios de los esteroides y la dosis debe ajustarse apropiadamente
GCI = propionato de fluticasona LABA = formoterol	Flutiform	Solo disponible en MDI. Cada potencia contiene una dosis fija de LABA con cantidades variables de GCI	Empiece con 2 inhalaciones 2 veces al día con la dosis más baja de GCI que sea eficaz para el control del asma. Aumente o reduzca según lo requiera el control de los síntomas. La dosis máxima es de 4 inhalaciones de la potencia máxima al día	No es necesario ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia hepática hay que vigilar cuidadosamente a los pacientes en busca de los efectos secundarios de los esteroides y la dosis debe ajustarse apropiadamente. No se recomienda en niños menores de 12 años
GCI = budesonida LABA = formoterol	DuoResp, Symbicort, Bufoler	Solo disponible en DPI. Cada potencia contiene una dosis fija de LABA con cantidades variables de GCI. Las cantidades exactas varían según el tipo de inhalador	Empiece con 1 inhalación 2 veces al día con la dosis más baja de GCI que sea eficaz para el control del asma. Aumente y reduzca según lo requiera el control de los síntomas. La dosis máxima es de 4 inhalaciones de la potencia máxima al día	No es necesario ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática
GCI = budesonida LABA = salmeterol	Busalair	Solo disponible en DPI. Cada potencia contiene una dosis fija de LABA con cantidades variables de GCI. Las cantidades exactas varían según el tipo de inhalador	Empiece con 1 inhalación 2 veces al día con la dosis más baja de GCI que sea eficaz para el control del asma. Aumente y reduzca según lo requiera el control de los síntomas. La dosis máxima es de 4 inhalaciones de la potencia máxima al día	No es necesario ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática
GCI = mometasona LABA = formoterol	Dulera	Solo disponible en MDI. Cada potencia contiene una dosis de 5 µg de formoterol con cantidades variables de GCI. Las cantidades exactas varían según el tipo de inhalador	Empiece con 1 inhalación 2 veces al día con la dosis más baja de GCI que sea eficaz para el control del asma. Aumente y reduzca según lo requiera el control de los síntomas. La dosis máxima es de 4 inhalaciones de la potencia máxima al día	No es necesario ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática
GCI = beclometasona LABA = formoterol	Fostair MDI o DPI o Fostair solución para inhalación	Todos contienen 6 µg de formoterol con cantidades de glucocorticoides que varían de 100 a 200 µg	Ajuste la dosis de GCI para lograr el control del asma con una dosis de 2 inhalaciones 2 veces al día	No está disponible en EE. UU.

TABLA 81-2 ALGUNOS MEDICAMENTOS INHALADOS UTILIZADOS POR LOS PACIENTES CON ASMA (cont.)

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL*	DOSIS/INHALACIÓN	DOSIS EN INHALACIONES	COMENTARIOS
GCI = furoato de fluticasona LABA = vilanterol	Relvar Ellipta o Breo Ellipta	Todas las formas contienen 25 µg de vilanterol con una cantidad de glucocorticoide que varía de 92 a 184 µg	Ajuste la dosis del GCI para lograr el control del asma con una dosis de 2 inhalaciones 1 vez al día	El efecto broncodilatador del vilanterol comienza en unos 15 min. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia hepática hay que vigilar cuidadosamente en busca de los efectos secundarios de los esteroides y la dosis debe ajustarse apropiadamente

*No aparecen en la lista todos los productos que comercializan cada medicamento.

†Todos son de acción corta con inicio del efecto de 5 a 10 min y duración del efecto de 4 a 8 h. Todos los pacientes con asma deben tener un broncodilatador de acción corta como inhalador de rescate para el caso de signos de obstrucción de las vías respiratorias.

‡Los nombres genéricos salbutamol y albuterol son sinónimos. Albuterol se utiliza en EE. UU. y salbutamol en muchos otros países.

§No deben usarse LABA solos en pacientes con asma.

DPI, inhalador de polvo seco; GCI, glucocorticoide inhalado; HFA, hidrofluoroalcano; LABA, agonista β de acción larga; MDI, inhalador dosificador.

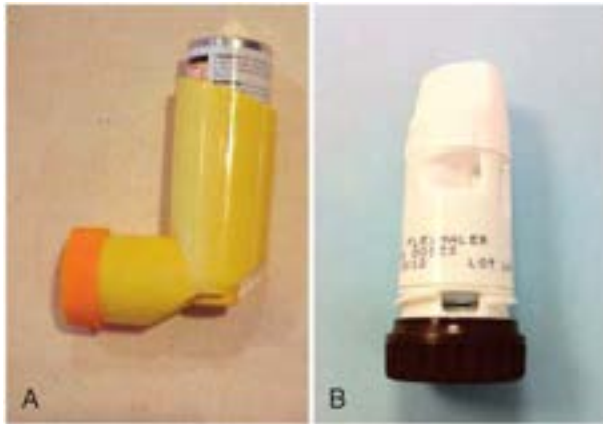


FIGURA 81-3. Inhaladores de uso frecuente. A. Inhalador dosificador presurizado para una marca de salbutamol. Tales inhaladores impulsan el medicamento por medio de un gas presurizado; muchos inhaladores utilizan propelentes que no dañan la capa de ozono. B. Uno de los muchos tipos de inhaladores de polvo seco; el que se muestra es un inhalador Flexhaler y dispensa budesonida. Cuando se activa este tipo de inhalador, el fármaco activo se libera en forma de polvo seco en una cámara. El paciente crea la energía para generar el flujo de aire mediante un esfuerzo inspiratorio que se dirige a través del dispositivo y que arrastra el medicamento a las vías respiratorias.

eficaces del asma persistente, pero difieren en cuanto a su coste, la magnitud de la supresión suprarrenal y el potencial de efectos sistémicos, incluidos el retraso del crecimiento en los niños, la pérdida de la mineralización ósea, las cataratas y el glaucoma. No se dispone en general de datos convincentes que indiquen que haya motivos para preferir un corticoesteroide sobre los demás. Los efectos adversos frecuentes de todos los glucocorticoides inhalados son la candidiasis oral y la ronquera (atribuidas a la miopatía de los músculos de la laringe); el riesgo y la gravedad pueden reducirse mediante espaciadores y una buena higiene orofaríngea (es decir, enjuagarse la boca haciendo gárgaras después de la dosificación). Los datos recientes indican que se puede utilizar una combinación de un agonista β de acción rápida y un glucocorticoide inhalado como tratamiento «de alivio» en los pacientes con asma leve intermitente a moderada persistente.

Agonistas β de acción larga

A diferencia de los agonistas β de acción corta a media, actualmente se dispone de varios agonistas β de acción larga en todo el mundo. Estos fármacos no deben utilizarse en los pacientes con asma a menos que se administren junto con un glucocorticoide inhalado. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes utilicen un inhalador que contenga tanto un glucocorticoide inhalado como un agonista β de acción larga, de manera que los tratamientos con estos dos fármacos no puedan separarse.

Varios productos combinados contienen tanto esteroides inhalados como agonistas β de acción larga en el mismo dispositivo de aerosol. Estos productos evitan que los pacientes con asma usen agonistas β de acción larga inhalados sin glucocorticoides inhalados. Al recetar un inhalador con una combinación, el médico debe determinar la dosis inhalada de glucocorticoide (fluticasona, budesonida, beclometasona, mometasona y otros) que requiere el paciente y luego elegir un producto combinado que suministre una dosis de agonista β de acción larga con el glucocorticoide inhalado cuando se administre en forma de dos inhalaciones dos veces al día. La dosis de agonista β de acción larga varía según la marca y el tipo de inhalador utilizado.

Los ensayos controlados con asignación aleatoria demuestran que, cuando se utilizan con glucocorticoides inhalados, los agonistas β de acción larga no dan lugar a una mayor frecuencia de complicaciones asmáticas graves que

los glucocorticoides inhalados solos.⁴ Sin embargo, estos estudios han sido criticados, porque se excluyó a los pacientes asmáticos con complicaciones recientes que amenazaron su vida.

Antileucotrienos

Los fármacos con capacidad de inhibir la síntesis de los leucotrienos (zileutón, 600 mg cuatro veces al día, o de liberación controlada, 1.200 mg dos veces al día) o la acción de los leucotrienos sobre el receptor CysLT₁ (montelukast, 10 mg una vez al día; pranlukast, 225 mg dos veces al día, no disponible en EE. UU., y zafirlukast, 20 mg dos veces al día) son medicamentos de control oral eficaces en algunos pacientes con asma persistente leve o moderada.⁵ En los pacientes tratados con zileutón, las concentraciones de alanina aminotransferasa deben vigilarse durante los primeros 3-6 meses de tratamiento; si las concentraciones se elevan a más del triple del límite superior de lo normal, debe suspenderse el medicamento. El metabolismo de la teofilina se ralentiza con el zileutón, por lo que está indicada la vigilancia de las concentraciones si se prescriben ambos. Estos tratamientos pueden utilizarse solos para el asma leve y persistente o combinados con los esteroides inhalados para el asma más grave.

Teofilina

La teofilina y su congénere más hidrosoluble, la aminofilina, son broncodilatadores moderadamente potentes que son útiles para el tratamiento del asma tanto en los pacientes hospitalizados como en los ambulatorios. El tratamiento con teofilina se recomienda solo para los pacientes que tienen asma persistente moderada o grave y que reciben medicamentos de control, como esteroides inhalados o antileucotrienos, pero cuya asma no se controla adecuadamente a pesar de ello.

La teofilina no se utiliza ampliamente debido a su toxicidad y a las grandes variaciones en su metabolismo, tanto en un solo individuo a lo largo del tiempo como entre diferentes individuos de una población. Dado que es necesario vigilar las concentraciones sanguíneas para obtener una dosis óptima, la mayoría de los médicos han reservado la teofilina para un tratamiento de tercera o cuarta línea. En la mayoría de los preparados, la dosis inicial debe ser de unos 300 mg/día; la frecuencia dependerá del preparado utilizado.

Las concentraciones plasmáticas aceptables para obtener efectos terapéuticos están entre 10 y 20 µg/ml; las concentraciones más altas se asocian a efectos tóxicos digestivos, cardíacos y del sistema nervioso central, como la ansiedad, la cefalea, las náuseas, los vómitos, la diarrea, las arritmias cardíacas y las convulsiones. La mayoría de los profesionales sanitarios que atienden el asma utilizan cantidades e intervalos entre dosis adecuados para lograr concentraciones de teofilina en estado estable de 10-14 µg/ml, evitando así la toxicidad asociada a las disminuciones del metabolismo.

Glucocorticoides sistémicos

Los glucocorticoides sistémicos son eficaces para el tratamiento del asma persistente de moderada a grave,⁶ así como para las exacerbaciones ocasionales graves del asma en un paciente que, por lo demás, padece un asma leve, pero no se ha establecido el mecanismo de su efecto terapéutico. No se ha llegado a un consenso sobre el tipo, la dosis ni la duración específicos del corticoesteroide que se utilizará en el tratamiento del asma. En los pacientes no hospitalizados con asma resistente al tratamiento estándar, se recomienda un «pulso» de esteroides con dosis iniciales de prednisona del orden de 40-60 mg/día, que se disminuyen a cero durante 7-14 días. En el caso de los pacientes que no pueden dejar de tomar esteroides sin sufrir un broncoespasmo recurrente no controlado, a pesar de la adición de otros múltiples tratamientos de control, es preferible la administración de los esteroides orales en días alternos al tratamiento diario. En el caso de los pacientes cuya asma requiere tratamiento hospitalario, pero no se considera potencialmente mortal, se ha demostrado que un bolo intravenoso inicial de 2 mg/kg de hidrocortisona, seguido de una infusión continua de 0,5 mg/kg/h, es beneficioso en un plazo de 12 h. En las crisis de asma que se consideran potencialmente mortales, se ha propugnado el uso de la metilprednisolona por vía intravenosa (125 mg cada 6 h). En cada caso, a medida que el paciente mejora, los esteroides orales sustituyen a los esteroides intravenosos, y la dosis oral se reduce en 1-3 semanas; se recomienda encarecidamente añadir esteroides inhalados al régimen cuando se inician los esteroides orales.

Tratamiento con anticuerpos monoclonales

Omalizumab

La administración subcutánea de omalizumab, un anticuerpo monoclonal murino humanizado que se une a la IgE circulante, se asocia a una disminución de las concentraciones séricas de IgE libre (no total). En los pacientes que padecen asma alérgica de moderada a grave con concentraciones elevadas de IgE sérica y que reciben glucocorticoides inhalados, el tratamiento con omalizumab mejora el control del asma incluso cuando se reducen las dosis de los esteroides inhalados.¹⁴ La dosificación está guiada por el peso y por las concentraciones de IgE antes del tratamiento: una dosis subcutánea mensual de 0,016 mg × peso corporal (kg) × concentración de IgE (UI/ml). Por ejemplo, en un paciente de 70 kg de peso con una concentración de IgE total de 300 UI/ml antes del tratamiento, se administrarán mensualmente 336 mg de omalizumab mediante inyección subcutánea. Pueden encontrarse en línea calculadoras de la dosis (p. ej., <http://www.xolairhcp.com/hcp/determining-the-dose.html>). Los anticuerpos anti-IgE pueden reducir las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con asma alérgica grave, pero no se ha establecido plenamente su lugar en el esquema terapéutico. Debido al potencial de anafilaxia, hay que vigilar a todos los pacientes después de la inyección; la duración del período de vigilancia no está especificada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU., pero la mayoría de los médicos vigilan al paciente durante 30-60 min.

Mepolizumab y reslizumab

El *mepolizumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la IL-5. En ensayos con asignación aleatoria reduce las exacerbaciones del asma aproximadamente en un 50% entre los pacientes con asma grave que todavía tienen eosinófilos en la sangre superiores a 150 células/ μ l a pesar del tratamiento con glucocorticoides orales o dosis altas de inhalados. En los pacientes que requieren un tratamiento diario con glucocorticoides orales para mantener el control del asma, el mepolizumab tiene un importante efecto economizador de glucocorticoides.¹⁵ La dosis es de 100 mg por vía subcutánea cada 4 semanas.

El *reslizumab* es otro anticuerpo monoclonal humanizado contra la IL-5 circulante para pacientes con asma eosinofílica grave, que mostró reducciones de la cifra de exacerbaciones anuales similares a las del mepolizumab. En ensayos con asignación aleatoria redujo la frecuencia de las exacerbaciones aproximadamente en un 50% en los pacientes que tenían asma y un elevado recuento de eosinófilos en la sangre y que no se controlaban adecuadamente con un tratamiento a base de corticosteroides inhalados.¹⁶ Todos estos anticuerpos monoclonales son bastante caros, y la mayoría de las compañías de seguros exigen una autorización específica antes de poder administrar el fármaco.

Otros anticuerpos monoclonales

El *benralizumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la subunidad α del receptor para la IL-5 que induce una eliminación casi completa de los eosinófilos y los basófilos de la circulación y del tejido pulmonar. En ensayos con asignación aleatoria, el benralizumab (30 mg por vía subcutánea cada 4-8 semanas) redujo las exacerbaciones en un 50% y mejoró la función pulmonar en los pacientes con asma eosinofílica grave, a menudo a pesar de la reducción de la dosis de glucocorticoides orales.¹⁷

En los pacientes con asma moderada a grave, el dupilumab, un anticuerpo monoclonal contra la subunidad α del receptor compartido para la interleucina 4 y la interleucina 13 (300 mg por vía subcutánea cada 2 semanas), puede mejorar el control del asma y permitir que se reduzca la dosis de glucocorticoide inhalado, a menudo con una mejora también de la función pulmonar.¹⁸

El tezepelumab, un anticuerpo monoclonal humano específico frente a la citocina linfopoyetina estromal derivada de la célula epitelial (en 70 a 280 mg administrados por vía intravenosa cada 4 semanas), también ha reducido las exacerbaciones del asma en los pacientes tratados con agonistas β de duración larga y con dosis medias a altas de glucocorticoides inhalados.¹⁹

Otros medicamentos de control

El cromoglicato sódico (de dos a cuatro veces al día en nebulizador utilizando cápsulas de 20 mg) es un tratamiento inhalado no esteroideo que se utiliza en el tratamiento del asma persistente de leve a moderada. Parece más útil en las poblaciones pediátricas o cuando un estímulo identificable (como el ejercicio o la exposición a alérgenos) provoca una respuesta asmática.

Las exacerbaciones del asma puede desencadenarlas una infección. Los datos señalan que la azitromicina (500 mg tres veces por semana durante 48 semanas) puede reducir las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con síntomas persistentes, pero a expensas de una mayor diarrea y un riesgo desconocido de selección de microorganismos resistentes.²⁰

Basándonos en la preocupación de que el asma pueda estar causada por una enfermedad silente por reflujo gastroesofágico, se ha recomendado el tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones en los pacientes con asma leve a moderada, incluso sin síntomas digestivos. Los estudios clínicos de potencia adecuada indican que este abordaje no proporciona ningún beneficio sobre el control del asma.

Vacunación contra la gripe estacional y la enfermedad neumocócica

La vacunación de los pacientes contra la gripe estacional es segura y no se asocia a exacerbaciones del asma. En los pacientes con asma se recomienda la vacunación contra la gripe estacional y la enfermedad neumocócica.

Eliminación por radiofrecuencia del músculo liso de las vías respiratorias

Un sistema patentado para eliminar el músculo liso de las vías respiratorias mediante el suministro de energía de radiofrecuencia a través de una sonda colocada por vía broncoscópica ha reducido las exacerbaciones del asma en ensayos controlados con simulaciones entre los pacientes con asma fuera de control a pesar del uso de múltiples medicamentos controladores.⁹ Aunque la FDA ha aprobado un dispositivo para este tratamiento, se desconocen las repercusiones a largo plazo de este tratamiento sobre la función de las vías respiratorias o los pulmones, y no se dispone de recomendaciones específicas con respecto a su uso.

Tratamiento del asma impulsado por el control

Todo el tratamiento actual del asma es sintomático (es decir, no se ha demostrado que ningún tratamiento actual cambie la evolución de la enfermedad), por lo que el abordaje estándar en el tratamiento del asma es ajustar el tratamiento para lograr un nivel de control adecuado.

Si el asma de un paciente está bien controlada, el tratamiento puede continuarse o reducirse (v. fig. 81-2). Si el asma de un paciente está mal controlada, el tratamiento debe intensificarse. En el extremo más leve del espectro, a un paciente que tiene limitaciones poco frecuentes para las actividades de la vida diaria, tiene una función pulmonar casi normal y duerme sin interrupción por el asma, se le puede prescribir nada más que un tratamiento de rescate inhalado a demanda. En general, si un paciente puede controlar el asma con el uso de un solo inhalador dosificador de rescate dispensado cada 7-8 semanas o con menor frecuencia, no hay necesidad de un tratamiento de control de fondo. Si un paciente necesita más tratamiento de rescate, tiene síntomas que interfieren en el sueño durante la noche o tiene una función pulmonar moderadamente alterada, debe añadirse un tratamiento de control. Sigue siendo incierto si los glucocorticoides inhalados pueden prevenir futuras exacerbaciones en los pacientes asintomáticos.¹⁰

Cuando se inicia el tratamiento de control con un solo fármaco, este debe consistir en un glucocorticoide inhalado o un antileucotrieno. Si no se logra el control con uno de estos fármacos, puede cambiarse al paciente al otro o añadir un segundo fármaco. La combinación de dos fármacos mejor estudiada es un glucocorticoide inhalado y un agonista β_2 -adrenérgico inhalado de acción larga, disponible en un solo inhalador con diversos preparados que se venden con muchos nombres comerciales. Estas combinaciones proporcionan un excelente control de la enfermedad y a menudo permiten reducir la dosis del glucocorticoide inhalado. Los datos indican que otra combinación, un antileucotrieno y un esteroide inhalado, es más eficaz que cualquiera de los dos tratamientos por separado, pero este régimen no tiene una base probatoria tan sustancial como la combinación de un glucocorticoide inhalado y un agonista β de acción larga.

Las concentraciones de óxido nítrico espirado complementan los síntomas al evaluar el control del asma. En manos experimentadas, la medida del óxido nítrico espirado cuando se combina con el tratamiento sintomático ha mostrado tener cierto valor potencial en el tratamiento diario del asma.²¹

Escenarios de tratamiento específicos

Infección pulmonar concurrente

En algunos pacientes, las exacerbaciones agudas del asma pueden deberse a una infección concurrente, que requiere un tratamiento específico (caps. 82, 84 y 91).

Enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico (anteriormente denominada asma inducida por el ácido acetilsalicílico)

Aproximadamente el 5% de los pacientes con asma persistente de moderada a grave sufren asma cuando ingieren fármacos que inhiben la ciclooxigenasa, como el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos.²² Los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 tienen menos probabilidades de causar estas reacciones, pero se han notificado reacciones como las del ácido acetilsalicílico en pacientes sensibles tratados con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2. Aunque las manifestaciones fisiológicas de la provocación con el ácido acetilsalicílico en el laboratorio pueden bloquearse con los inhibidores de la vía de los leucotrienos, estos fármacos no impiden la enfermedad respiratoria clínica exacerbada por el ácido acetilsalicílico. Por lo tanto, los pacientes con esta forma de asma deben evitar el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos.

Asma en el departamento de urgencias

Cuando un paciente con asma se presenta para recibir atención urgente, deben evaluarse medidas objetivas de la gravedad de la crisis, como la cuantificación del pulso paradójico y la medida del flujo aéreo (FEM o VEM₁), además de las constantes vitales habituales. Si la crisis se ha prolongado y no ha respondido al tratamiento con broncodilatadores (p. ej., salbutamol en inhalador dosificador, dos inhalaciones cada 2 o 3 h) y dosis altas de esteroides inhalados (p. ej., más de 2.000 μ g/día de beclometasona o la mitad de esa cantidad de fluticasona) antes de llegar al servicio de urgencias, deberán administrarse esteroides intravenosos (40-60 mg de metilprednisolona o su equivalente). Si el paciente no ha estado recibiendo tratamiento con un antagonista de los receptores para los leucotrienos, deberán administrarse esos fármacos (10 mg de montelukast o 20 mg de zafirlukast) lo antes posible. El tratamiento con agonistas β inhalados (ya sea salbutamol nebulizado, 0,5 ml de una solución al 0,5% repetida a intervalos de 20-30 min, o salbutamol por inhalador dosificador, dos inhalaciones cada 30 min) debe utilizarse hasta que el FEM o el VEM₁ aumenten a más del 40%

de los valores predichos. Si no se alcanza este punto en 2 h, se recomienda encarecidamente el ingreso en el hospital para un tratamiento posterior.

Cuando los pacientes tienen valores de FEM y VEM₁ superiores al 60% de su valor predicho a su llegada al servicio de urgencias, es probable que el tratamiento con agonistas β₂ inhalados solos, salbutamol (0,5 ml de una solución de salbutamol al 0,083%) o equivalente, dé lugar a una mejora objetiva del flujo aéreo. Si se produce una mejora significativa en el servicio de urgencias, estos pacientes pueden ser tratados normalmente como pacientes ambulatorios con agonistas β₂ inhalados y un fármaco controlador (v. fig. 81-2). Una buena estrategia es añadir glucocorticoides inhalados si el paciente no ha estado recibiendo este tratamiento o ha estado usando un único fármaco controlador.

En los pacientes cuyos valores de FEM y VEM₁ se encuentran entre el 40 y el 60% de los valores predichos en el momento de la evaluación inicial en el ámbito de la atención urgente, se indica un plan de tratamiento que varía en intensidad entre estos dos planes. La falta de respuesta al tratamiento según criterios objetivos (FEM o VEM₁) en las 2 h siguientes a la llegada a urgencias es una indicación para el uso de los glucocorticoides sistémicos.

Estado asmático

El sujeto asmático cuyo FEM o VEM₁ no aumenten a más del 40% del valor predicho con el tratamiento, cuya PaCO₂ aumente sin mejorar los índices de obstrucción del flujo aéreo o que sufra complicaciones importantes, como el neumotórax o el neumomediastino, debe ser ingresado en el hospital para un seguimiento cercano. Se indican tratamientos frecuentes con agonistas β inhalados (0,5 ml de una solución de salbutamol al 0,083% cada 2 h), aminofilina intravenosa (en una dosis que produzca las concentraciones plasmáticas máximas aceptables, es decir, 15-20 µg/ml; dosis de carga de 500-1.000 mg administrada durante 1 h seguida de una infusión de 30-60 mg/h) y dosis altas de esteroides intravenosos (metilprednisolona, 40-60 mg cada 4-6 h). El oxígeno debe administrarse mediante una mascarilla o una cánula nasal en cantidades suficientes para lograr valores de Sao₂ entre el 92 y el 94%; una Fio₂ más alta promueve las atelectasias por absorción y no proporciona ningún beneficio terapéutico. Si existen pruebas objetivas de una infección, debe darse un tratamiento adecuado para ella. Si no se observa ninguna mejora con el tratamiento y si la insuficiencia respiratoria parece inminente, el tratamiento broncodilatador debe intensificarse hasta el máximo que tolere el paciente, según lo indique la frecuencia cardíaca máxima tolerada, que suele ser de 130-140 latidos/min. Si está indicado, puede instituirse la intubación traqueal y la ventilación mecánica; en este caso, el objetivo debe ser proporcionar un nivel de ventilación adecuado para mantener la vida, pero *no suficiente para normalizar los gases en la sangre arterial*. Por ejemplo, una PaCO₂ de 60-70 mmHg, o incluso superior, es aceptable para un paciente en estado asmático.

Asma en el embarazo

El asma puede exacerbarse, permanecer inalterada o remitir durante el embarazo (cap. 226). No es necesario que haya desviaciones sustanciales del tratamiento ordinario del asma durante el embarazo, aunque un ensayo con asignación aleatoria señala que, a diferencia de lo que ocurre en otros entornos, la medida de la fracción de óxido nítrico espirado puede mejorar el tratamiento del asma durante el embarazo. Sin embargo, no deben administrarse medicamentos innecesarios; los esteroides sistémicos deben utilizarse con moderación para evitar las complicaciones fetales, y deben evitarse ciertos medicamentos, entre ellos la tetraciclina (como tratamiento de la infección intercurrente), el bromuro de ipratropio (que puede causar taquicardia fetal), la terbutalina (que está contraindicada durante el trabajo de parto activo debido a sus efectos tocolíticos) y los mucolíticos que contienen yodo (como la solución saturada de yoduro de potasio). Además, debe evitarse el uso de la prostaglandina F_{2α} como abortivo en las pacientes asmáticas.

Pronóstico

El asma es un trastorno crónico y recurrente. La mayoría de los pacientes tienen crisis recurrentes sin una gran pérdida de la función pulmonar durante muchos años. Una minoría de los pacientes experimentan una pérdida irreversible y significativa de la función pulmonar más allá de la senescencia pulmonar normal. No disponemos de métodos para distinguir estos diversos fenotipos clínicos.

Grado A Bibliografía de grado A

- McKeever T, Mortimer K, Wilson A, et al. Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. *N Engl J Med*. 2018;378:902-910.
- Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1877-1887.
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1865-1876.
- Beasley RW, Holliday M, Reddel HK. Controlled trial of as-needed budesonide/formoterol in mild adult asthma. *N Engl J Med*. 2019;380:2020-2030.
- Busse WW, Bateman ED, Caplan AL, et al. Combined analysis of asthma safety trials of long-acting β₂-agonists. *N Engl J Med*. 2018;378:2497-2505.
- Milgkos M, Bannuru RR, Alkofide H, et al. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:756-767.

- Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD003559.
- Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD010834.
- Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:355-366.
- Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017;376:2448-2458.
- Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2475-2485.
- Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2486-2496.
- Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2017;377:936-946.
- Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390:659-668.
- Honkoop PJ, Loijmans RJ, Termeer EH, et al. Symptom- and fraction of exhaled nitric oxide-driven strategies for asthma control: a cluster-randomized trial in primary care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:682-688.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

82

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

JOHN REILLY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un término genérico para una serie de trastornos que dan lugar a una obstrucción de las vías respiratorias fija y a la disnea con el esfuerzo. La EPOC se caracteriza por la persistencia de los síntomas respiratorios y la limitación del flujo de aire debido a anomalías de las vías respiratorias o alveolares causadas generalmente por una exposición significativa a partículas o gases nocivos. Casi todos los pacientes tienen tanto una destrucción del espacio aéreo asociada al enfisema como cambios anatomopatológicos de las vías respiratorias compatibles con la bronquitis crónica. Sin embargo, los subconjuntos de población con EPOC pueden diferir en cuanto a la evolución natural y la respuesta a la intervención terapéutica. La presencia de tos y esputo diarios durante 3 meses durante 2 años o más es la definición calificativa de la bronquitis crónica.

La limitación del flujo aéreo se define como una relación entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM₁) y la capacidad vital forzada (CVF) de menos de 0,7 (VEM₁/CVF < 0,7) (cap. 79). Los sistemas de clasificación también pueden incorporar otras características que predicen de forma independiente los síntomas y la mortalidad (fig. 82-1).

EPIDEMIOLOGÍA

La EPOC es una enfermedad de adultos, que se presenta habitualmente en la sexta década de la vida o más tarde, con una prevalencia mundial estimada de 175 millones. Los 3,2 millones de muertes anuales estimadas por EPOC la convierten en la tercera causa de muerte en todo el mundo.¹ Dado el lapso de tiempo que transcurre entre el inicio del hábito de fumar y el desarrollo de la enfermedad clínica, la prevalencia mundial del hábito de fumar y el envejecimiento de la población implican que el número de casos seguirá aumentando. En EE. UU. se estima que los costes asociados a la EPOC ascienden a unos 50.000 millones de dólares anuales: 30.000 millones de dólares en gastos médicos directos y 20.000 millones de dólares en gastos indirectos.

Los datos epidemiológicos respaldan el concepto de que el hábito de fumar cigarrillos es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC.² A nivel de población, la «dosis» de tabaco, medida en paquetes-año (el producto del número de paquetes de cigarrillos fumados al día y el número de años con el hábito a esta intensidad), está inversamente relacionada con el VEM₁. Los factores que perjudican el crecimiento pulmonar completo, incluidas las infecciones respiratorias infantiles, dan lugar a una función pulmonar máxima menor en la edad adulta; el declive posterior, acelerado o no, puede dar lugar al desarrollo de la EPOC (e-fig. 82-1). El tabaquismo es, con mucho, el principal factor que contribuye al desarrollo de la EPOC, pero otras exposiciones

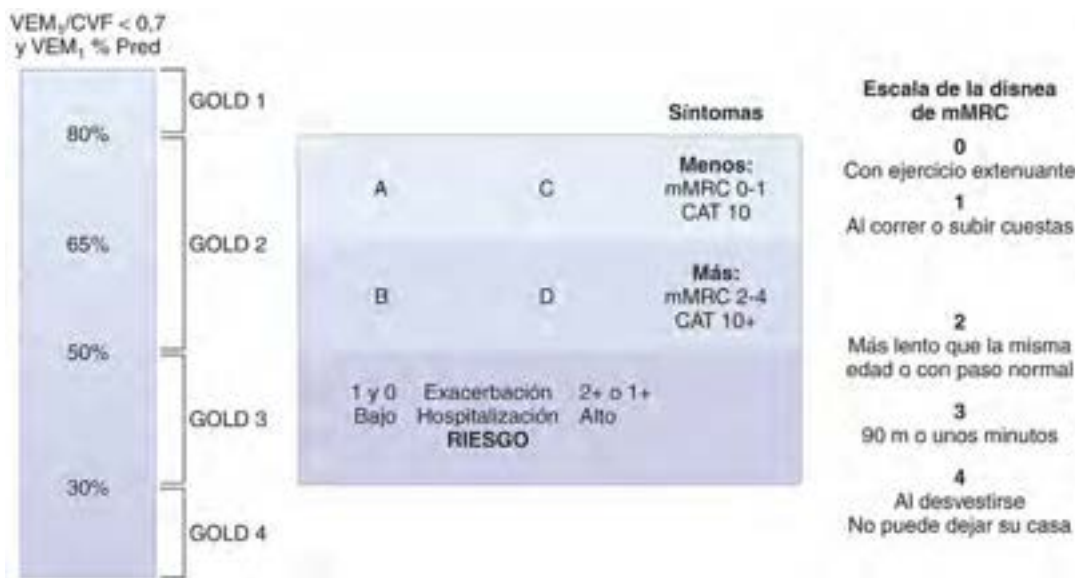


FIGURA 82-1. Nuevo sistema de clasificación GOLD de la EPOC. Además de la obstrucción al flujo de aire (a la izquierda), incorpora los síntomas y el riesgo de exacerbación para crear cuatro categorías: GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3 y GOLD 4. Estas, a su vez, se utilizan para recomendar el tratamiento y estimar el pronóstico. mMRC, Medical Research Council Dyspnea Score modificada; CAT, prueba de evaluación de la EPOC; CVF, capacidad vital forzada; Pred, predicho; VEM₁, volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

implicadas son la combustión de combustibles de biomasa, especialmente en espacios poco ventilados donde esos materiales se utilizan para cocinar alimentos y para la calefacción.³ El papel de la contaminación del aire ambiental está menos claro. También puede haber tos, esputo y pérdida permanente de la función pulmonar entre las personas expuestas al polvo del lugar de trabajo en las minas, las instalaciones en que se manipulan cereales y los molinos de algodón. Aunque los datos muestran que el aumento de los niveles de contaminación se asocia temporalmente a aumento de la mortalidad en los pacientes con EPOC establecida, no está tan claro si la contaminación atmosférica por sí sola es un factor de riesgo sustancial de la enfermedad. No está claro si las infecciones respiratorias anteriores producen efectos residuales en la función pulmonar de los adultos.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica

La anatomía patológica de la EPOC incluye la destrucción del parénquima, característica del enfisema, así como la inflamación y la fibrosis de las vías respiratorias pequeñas. Las contribuciones relativas de estos distintos componentes varían de un sujeto a otro. La destrucción del parénquima, que se caracteriza por la pérdida de las paredes alveolares y sus lechos capilares asociados, puede demostrarse mediante una reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) en las pruebas de la función pulmonar (cap. 79) y mediante áreas de densidad tisular reducida en la tomografía computarizada (TC) del pulmón.

Patogenia

Los datos señalan importantes funciones para las vías respiratorias, el parénquima pulmonar y la vasculatura pulmonar en los pacientes con EPOC. La importancia relativa de estos mecanismos varía entre los pacientes y contribuye a la heterogeneidad de la presentación de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

El paradigma más aceptado para el desarrollo del enfisema es la teoría de la proteasa-antiproteasa. Esta teoría postula que el enfisema aparece cuando la actividad de la proteasa elastolítica es excesiva en comparación con la de la antiproteasa. El prototipo de esta teoría es que los sujetos deficientes en α_1 -antiproteasa tienen un mayor riesgo de sufrir enfisema. La α_1 -antiproteasa es un miembro de la superfamilia de la serpina (inhibidor de la proteasa de la serina) y es el mayor inhibidor de la elastasa de los neutrófilos. Las proteasas que degradan la elastina pueden producir enfisema. Además de la elastasa del neutrófilo, las elastasas de los macrófagos también pueden producir enfisema. Fumar cigarrillos induce un influjo de células inflamatorias en el pulmón, incluidos neutrófilos y macrófagos. De forma cuantitativa, los macrófagos son el mayor componente de esta respuesta. Los datos experimentales también apoyan las hipótesis de que los mecanismos vasculares y la apoptosis pueden contribuir al desarrollo del enfisema.

La inflamación de las vías respiratorias pequeñas con la presencia de macrófagos pigmentados es un hallazgo constante en los fumadores de cigarrillos. Los linfocitos CD8⁺ y los neutrófilos también son componentes importantes de la respuesta inflamatoria. En la EPOC, a diferencia de muchos pacientes con asma, los eosinófilos son un componente relativamente pequeño de la respuesta inflamatoria, pero una subpoblación de pacientes con EPOC manifiesta eosinofilia en el esputo y periférica. Las señales que promueve esta respuesta inflamatoria pueden tener que ver con el estrés oxidativo y la producción de especies reactivas del oxígeno.

En los pacientes con EPOC, la respuesta inflamatoria en el pulmón persiste después de dejar de fumar. Esta observación, junto con los cambios registrados en el microbioma y la demostración de la autoinmunidad en los sujetos con EPOC, proporciona un posible mecanismo para la observación clínica de la progresión continua de la enfermedad a pesar de dejar de fumar.

En los pacientes con enfisema, fumar cigarrillos induce un engrosamiento de la íntima y la proliferación del músculo liso en el endotelio de la vasculatura pulmonar, con una disminución de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la apoptosis de las células endoteliales en los vasos septales. La manipulación de la expresión del VEGF en modelos animales puede producir enfisema, lo que indica que los cambios vasculares pulmonares pueden ser un acontecimiento impulsor primario en algunos pacientes con EPOC. Además, la hipoxemia crónica produce una constricción vascular pulmonar que lleva al desarrollo de una hipertensión pulmonar (cap. 75). La hipertrofia de las glándulas mucosas bronquiales, la expansión de la población de células calciformes epiteliales y el aumento de la concentración de mucina en las vías respiratorias se correlacionan con los síntomas de la tos y el exceso de producción de esputo en la bronquitis crónica, pero no se correlacionan con la obstrucción al flujo aéreo.⁴

Fisiopatología

Por definición, la EPOC se caracteriza por la obstrucción al flujo de aire espiratorio. El sitio anatómico de esta limitación del flujo está en las vías respiratorias pequeñas (< 2 mm). La obstrucción puede ser el resultado de varios mecanismos: constricción del músculo liso de las vías respiratorias; inflamación de las vías respiratorias pequeñas, engrosamiento de las paredes y cicatrices; pérdida de las vías respiratorias pequeñas debido a la destrucción del parénquima, y colapso dinámico de las vías respiratorias debido a la pérdida de la sujeción del parénquima secundaria a la destrucción del parénquima que es característica del enfisema. Una alteración concomitante puede ser la disminución de la fuerza motriz debido a la pérdida de la retracción elástica en el escenario de la destrucción del parénquima. Esta obstrucción al flujo de aire da lugar a un tiempo espiratorio prolongado, que puede medirse en forma de flujos más bajos a lo largo del tiempo en una espirografía y que produce un «encogimiento» característico de la porción espiratoria del asa flujo-volumen. Cuando el tiempo espiratorio se acorta debido a un aumento de la frecuencia respiratoria, el volumen corriente previo se espira incompletamente antes de iniciar la siguiente inspiración. Este fenómeno, denominado hiperinsuflación dinámica, da lugar a un aumento del volumen pulmonar telespiratorio (VPTE) hasta un nivel en el que los flujos espiratorios aumentan lo suficiente como para lograr la espiración completa del volumen corriente anterior. El aumento del VPTE puede producir una sensación de disnea independiente de la hipoxemia.

En su forma pura, el enfisema provoca un colapso espiratorio dinámico de las vías respiratorias debido a la pérdida de sujeción, la pérdida de las vías respiratorias pequeñas por la destrucción del parénquima y la pérdida de la superficie de intercambio de gases alveolares. En cambio, la bronquitis crónica se caracteriza por la inflamación de las vías respiratorias, el aumento de la reactividad de las vías respiratorias con la consiguiente constricción del músculo liso de las vías respiratorias, la hipertrofia de las glándulas mucosas y la hipersecreción. El resultado de esto es la obstrucción al flujo de aire y una tos productiva crónica con esputo. La observación clínica, los estudios anatomopatológicos, las medidas fisiológicas y los estudios de imagen han demostrado que ninguna de estas entidades suele existir de forma aislada; casi todos los pacientes con EPOC tienen

elementos tanto de enfisema como de bronquitis crónica, aunque las contribuciones relativas de cada proceso varían de un paciente a otro.

Genética

El rasgo monogénico más frecuente asociado a la EPOC es la deficiencia de α_1 -antitripsina. La α_1 -antitripsina está codificada por el gen *SERPINA1*; el producto del gen es un inhibidor de la proteasa de la serina sintetizada y secretada por el hígado. Las mutaciones más frecuentes asociadas a la deficiencia dan lugar a la polimerización de la α_1 -antitripsina en el hígado y a la incapacidad de secretar un producto proteico funcional. Las concentraciones circulantes de α_1 -antitripsina se reducen a alrededor del 15% de lo normal, un valor que se asocia a una mayor incidencia de enfisema y bronquiectasias (cap. 84), así como a enfermedades hepáticas (cap. 137) en algunos sujetos. Muy poco frecuente en las poblaciones que no son blancas, la frecuencia alélica de las mutaciones en la población blanca es hasta del 4-5%. Debido a que se diagnostica a pocos pacientes con EPOC y deficiencia de α_1 -antitripsina de lo que sería de esperar según los cálculos matemáticos, otros factores, especialmente fumar cigarrillos, influyen presumiblemente en si el daño orgánico clínicamente significativo viene de estas mutaciones. Se discute si los pacientes que son heterocigotos respecto a un alelo mutante tienen un mayor riesgo de enfermedad pulmonar.

Otros síndromes genéticos son el enfisema o la obstrucción al flujo de aire. Entre estos genes se encuentran la elastosis generalizada congénita (*ATP7A*, *elastina*, *fibulina 4* y *fibulina 5*), el síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 244; colágeno del tipo 3 α_1) y el síndrome de Marfan (cap. 244; fibrilina 1).

Las observaciones de que existe una agrupación familiar de casos de EPOC y que solo una minoría de los fumadores sufren EPOC han llevado a la hipótesis de que los factores genéticos explican la respuesta diferencial al humo del cigarrillo. Se ha implicado a varios genes, entre ellos *MMP-12* y *Serpina E2*, pero estos hallazgos han sido inconsistentes. Los estudios longitudinales en curso podrían aportar más pruebas sobre las contribuciones genéticas a la EPOC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma distintivo de la EPOC es la disnea con el esfuerzo. Debido a que el esfuerzo máximo no está limitado por la capacidad de ventilación, los sujetos pueden sufrir una EPOC significativa antes de tener síntomas. La progresión gradual de la enfermedad, junto con el hecho de que otros factores, como las enfermedades cardíacas, la obesidad y la falta de acondicionamiento, también pueden dar lugar a una disnea con el esfuerzo, hace a menudo que los pacientes sean sintomáticos durante meses o años antes de que se haga el diagnóstico de la EPOC.

En muchos casos, el diagnóstico de la EPOC se hace cuando un paciente presenta una exacerbación que se manifiesta por un aumento de la disnea, un aumento de la tos y un aumento o cambio en el carácter de la producción de esputo; puede o no ir acompañada de fiebre y síntomas constitucionales que indiquen una infección. La aparición de estos síntomas puede llevar al paciente a solicitar una evaluación médica, en tal caso los antecedentes pueden revelar una o varias exposiciones que aumenten el riesgo de EPOC (habitualmente el tabaquismo crónico) y el antecedente de disnea con el esfuerzo. En un subconjunto de pacientes, un componente importante de la evolución natural de la EPOC son las exacerbaciones recurrentes.

Por definición, la EPOC con bronquitis crónica incluye la tos crónica y el esputo. Puede haber hemoptisis en los pacientes con bronquitis crónica, particularmente en el contexto de una exacerbación. Las acropaquias (v. fig. 45-9) no son una manifestación de la EPOC, y su presencia debería motivar una evaluación de otras afecciones, en particular el cáncer de pulmón (cap. 182) o la fibrosis pulmonar (cap. 86).

Los pacientes con enfermedades más avanzadas pueden sufrir hipoxemia o hiper-capnia. La hipoxemia, que suele demostrarse mediante una pulsioximetría, puede producir cianosis. La hiper-capnia, que puede indicar una concentración sérica elevada de bicarbonato, requiere una medida de los gases en la sangre arterial para su confirmación.

La EPOC también puede tener manifestaciones sistémicas. Los pacientes con enfisema pierden masa corporal y pueden sufrir una sarcopenia. Puede producirse una hipertensión pulmonar (cap. 75) y asociarse a una limitación significativa del ejercicio. La depresión (cap. 369) es una enfermedad asociada frecuente a la EPOC.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis y exploración física

Entre los elementos de la anamnesis pertinentes para establecer el diagnóstico figuran los antecedentes de consumo de cigarrillos, otras exposiciones por inhalación o ambientales, el antecedente infantil de infecciones pulmonares recurrentes o de nacimiento prematuro, la tos (cronicidad, frecuencia) y la producción de esputo. Se debe hacer especial hincapié en el grado en que la disnea produce limitaciones, porque los pacientes pueden restringir gradualmente la actividad a lo largo del tiempo para evitar la incómoda sensación de estar sin aliento, y esto puede no informar sobre la disnea durante sus actividades diarias. Debe preguntarse a los pacientes sobre cualquier antecedente familiar de enfermedad pulmonar y sobre la presencia de enfermedades asociadas.

Entre los hallazgos físicos que se observan en la EPOC están si los pacientes tienen o no signos de cianosis, respiran con los labios fruncidos, usan los músculos accesorios

de la respiración o muestran otros signos de dificultad respiratoria. La hiperinsuflación crónica asociada a la EPOC puede dar lugar a un gran diámetro anteroposterior del tórax (tórax en barril), al uso de los brazos para fijar la cintura escapular y permitir el uso de los músculos accesorios de la respiración (posición en tripede, menos disnea al empujar un carro que al caminar) y, en casos avanzados, a la retracción de la zona inferior de la caja torácica con inspiración debido a la alteración de la biomecánica de los diafragmas aplanados (signo de Hoover). La presencia de un movimiento paradójico de la pared abdominal con la inspiración indica una fatiga de los músculos respiratorios. La percusión del tórax puede revelar una mayor resonancia. La auscultación puede revelar una disminución de los sonidos respiratorios en los pacientes que tienen principalmente enfisema; la asimetría aumenta la posibilidad de un neumotórax. Los pacientes con enfermedades de las vías respiratorias pueden exhibir ronquidos con la inspiración y sibilancias con la espiración forzada.

Los hallazgos cardíacos relacionados con la EPOC se refieren principalmente a la geometría de la pared torácica y la función del lado derecho del corazón. Los tonos cardíacos pueden disminuir debido al aumento del espacio aéreo retroesternal. La presión venosa yugular elevada (v. fig. 45-2), un sonido acentuado de cierre de la válvula pulmonar (P2), un derrame ventricular derecho, la congestión hepática y el edema periférico aumentan la posibilidad de hipertensión pulmonar (cardiopatía pulmonar; cap. 75). Dado que fumar cigarrillos es también un factor de riesgo de cáncer de pulmón y que los pacientes con EPOC tienen un riesgo 2 veces mayor de padecer cáncer de pulmón que los fumadores sin EPOC, la hemoptisis debe dar lugar a una evaluación para determinar si el paciente tiene cáncer de pulmón. Los pacientes cuya EPOC se manifiesta principalmente como enfisema pueden presentar una pérdida de peso y una sarcopenia, evidente en la exploración física.

Pruebas diagnósticas

La espirometría que muestra la obstrucción al flujo de aire (fig. 82-2) establece el diagnóstico (cap. 79). El sello distintivo de la obstrucción en la espirometría es la reducción de la relación V_{EM1}/CVF a menos de 0,7, y las relaciones más bajas se expresan con frecuencia como un porcentaje del valor predicho calculado a partir de los datos de referencia de una población normal (normalizados por edad, sexo, altura y origen étnico), lo que indica una mayor gravedad (tabla 82-1). Los volúmenes pulmonares pueden mostrar un volumen residual (VR) y una capacidad pulmonar total (CPT) elevados. En los pacientes con enfisema o hipertensión pulmonar, la DLCO puede reducirse, en consonancia con el grado de pérdida de los vasos capilares pulmonares que participan en el intercambio gaseoso.

Todos los adultos con EPOC o bronquiectasias deben someterse a pruebas de deficiencia de α_1 -antitripsina, aunque los pacientes de mayor riesgo tienen antecedentes

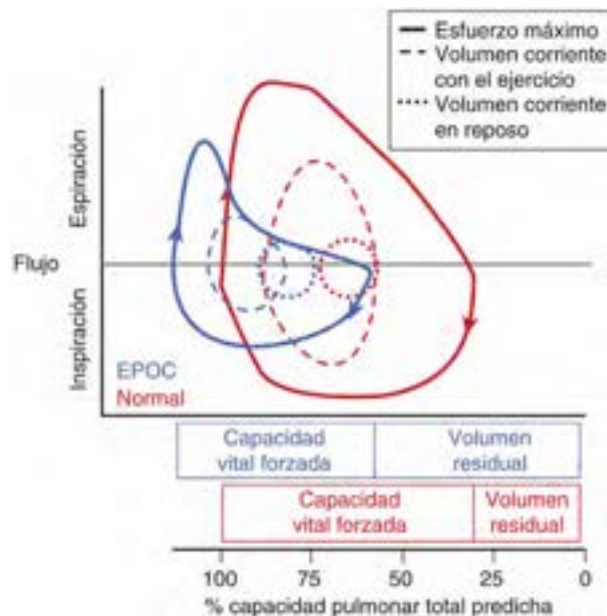


FIGURA 82-2. Asas de flujo-volumen representativas en sujetos normales (rojo) y EPOC (azul). Los trazados de flujo-volumen se muestran en reposo, con el ejercicio (líneas discontinuas) y con el máximo esfuerzo. Los trazados normales demuestran que las demandas metabólicas generadas por el ejercicio pueden satisfacerse con un aumento de los volúmenes y la frecuencia corrientes sin llegar a una limitación del flujo, y que los volúmenes pulmonares no cambian. Por el contrario, el paciente con EPOC tiene una limitación al flujo durante la respiración corriente. El aumento de los volúmenes corrientes y la frecuencia limitan el tiempo de espiración, y la limitación del flujo da lugar a que no se alcance el volumen pulmonar espiratorio final en reposo. Los aumentos resultantes en los volúmenes pulmonares, denominados hiperinsuflación dinámica, se asocian a un aumento del trabajo respiratorio y, por lo tanto, a la disnea.

familiares de EPOC, enfisema con predominio en el lóbulo inferior o una presentación a una edad relativamente joven. Las pruebas para examinar a los familiares de los pacientes con deficiencia de α_1 -antitripsina no son tan sólidas, aunque se puede argumentar que ese examen permite concentrarse más en evitar las exposiciones por inhalación, incluido el tabaquismo, y observar cuidadosamente el desarrollo de los primeros signos de la enfermedad para poder considerar el tratamiento reemplazativo.

Pruebas de imagen

En las radiografías de tórax puede observarse una hiperinsuflación, como demuestran la silueta diafragmática aplanada, el aumento del espacio aéreo retroesternal en la imagen lateral, la disminución de las marcas del parénquima y las bullas en los pacientes con enfisema (fig. 82-3). En los pacientes con una sospecha de exacerbación de la EPOC, la radiografía de tórax puede mostrar un infiltrado indicativo de una neumonía (cap. 91).

La TC de tórax (fig. 82-4) proporciona una evaluación más detallada de las características del parénquima y es más sensible que las radiografías de tórax simple para demostrar una pérdida del parénquima compatible con un enfisema, las bullas y los cambios vasculares pulmonares que indican una hipertensión pulmonar. Ahora es la herramienta de elección para la detección del cáncer de pulmón (cap. 182) en una población de riesgo que incluye a la mayoría de los pacientes con EPOC y un antecedente significativo de tabaquismo. Aunque la TC proporciona información sobre la presencia y el alcance del enfisema y las anomalías de las vías respiratorias, la mayoría de las opciones terapéuticas disponibles se prescriben independientemente de las contribuciones relativas del enfisema y la bronquitis crónica. Por lo tanto, la TC tiene poca importancia para orientar el tratamiento en la EPOC, con la excepción de los casos en que se considera la posibilidad de una intervención quirúrgica (v. más adelante).

La RM tiene poca función clínica en la evaluación de la EPOC, porque la presencia de aire afecta negativamente a la capacidad de generar imágenes detalladas del parénquima pulmonar. La ecocardiografía puede cuantificar de forma incruenta las presiones de

las arterias pulmonares evaluando la velocidad de cualquier chorro tricuspídeo de insuficiencia (cap. 49), pero la obtención de imágenes puede verse afectada por la hiperinsuflación retroesternal entre la sonda de ultrasonidos y el corazón. La ecografía transtorácica se utiliza principalmente para evaluar la presencia de derrame pleural (cap. 92) y para guiar la toracocentesis.

Gases sanguíneos arteriales y oximetría

La hipoxemia puede evaluarse mediante oximetría o gasometría arterial, mientras que el diagnóstico de la hipercapnia requiere una muestra de sangre arterial. La hipercapnia crónica suele ir acompañada de una acidosis respiratoria con una elevación compen-

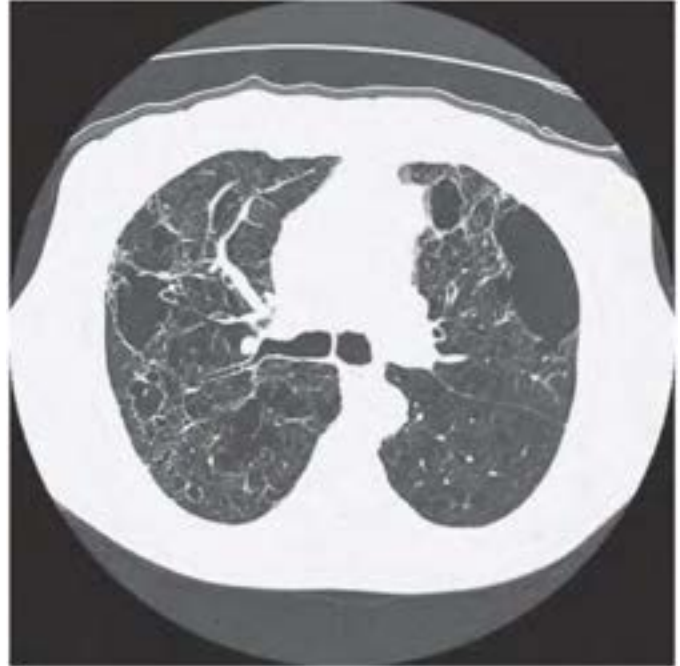


FIGURA 82-4. TC que muestra el enfisema. TC de alta resolución del tórax a nivel de la carina traqueal en un paciente con enfisema. El pulmón izquierdo se ve a la derecha. Hay múltiples zonas de pérdida de parénquima confluyente (bullas) que aparecen como zonas negras sin marcas de parénquima. Hay otras pequeñas zonas adicionales de pérdida del parénquima compatibles con el enfisema. Se ve el lóbulo superior derecho del bronquio entrando en el pulmón; sus paredes están engrosadas, lo que indica una inflamación crónica. (Por cortesía de Bruce Maycher, MD.)

TABLA 82-1 GRAVEDAD DE LA OBSTRUCCIÓN AL FLUJO DE AIRE EN LA EPOC SEGÚN LA ESPIROMETRÍA POSTERIOR A LOS BRONCODILADORES

ESTADIO Y GRAVEDAD	DEFINICIÓN
I: leve	$VEM_1/CVF < 0,7$, $VEM_1 \geq 80\%$ del valor predicho
II: moderada	$VEM_1/CVF < 0,7$, $50\% \leq VEM_1 < 80\%$ del valor predicho
III: grave	$VEM_1/CVF < 0,7$, $30\% \leq VEM_1 < 50\%$ del valor predicho
IV: muy grave	$VEM_1/CVF < 0,7$, $VEM_1 < 30\%$ del valor predicho o $VEM_1 < 50\%$ del valor predicho más insuficiencia respiratoria crónica

CVF, capacidad vital forzada; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VEM_1 , volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

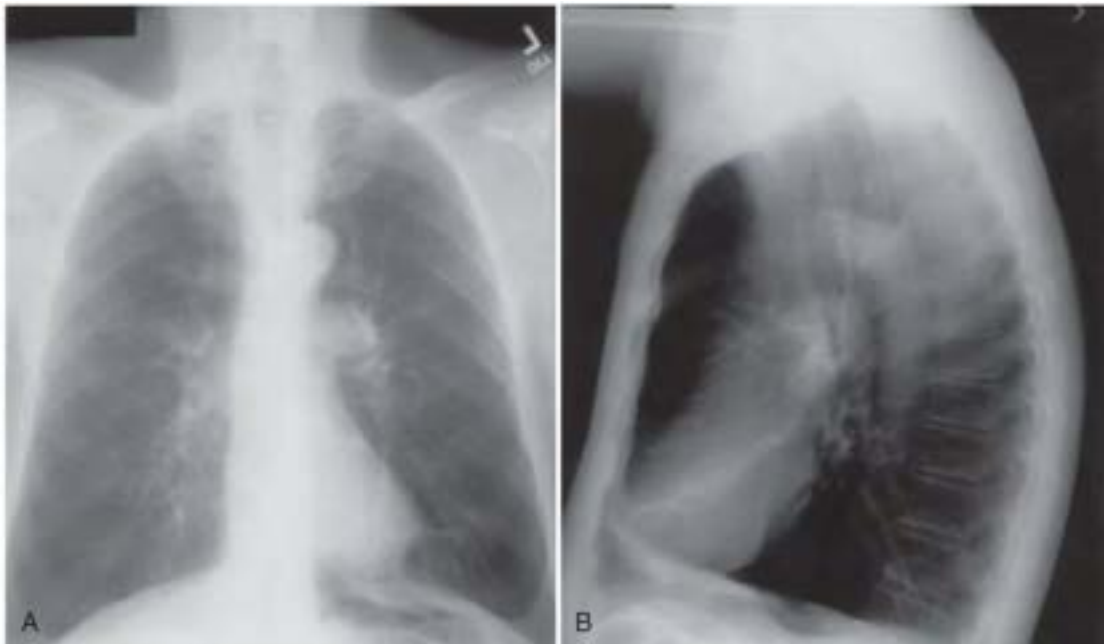


FIGURA 82-3. Radiografías posteroanteriores (A) y laterales (B) del tórax de un paciente con un enfisema. Las anomalías más evidentes son las asociadas al aumento del volumen pulmonar. Los pulmones aparecen oscuros debido al aumento de aire en relación con el tejido. Los diafragmas son caudales a su posición normal y parecen más planos de lo normal. El corazón está orientado de forma más vertical de lo normal debido al desplazamiento caudal del diafragma, y el diámetro transversal de la caja torácica está aumentado; como resultado, el ancho del corazón en relación con la caja torácica en la proyección posteroanterior está disminuido. El espacio entre el esternón y el corazón y los grandes vasos aumenta en la proyección lateral.

satoria del pH sérico y de la concentración sérica de bicarbonato que corrige de forma incompleta la acidemia (cap. 95).

Diagnóstico diferencial

Es importante diferenciar la EPOC del asma (cap. 81), especialmente en los pacientes de mayor edad.⁵ Entre las manifestaciones clínicas que señalan la existencia de asma en lugar de EPOC se encuentran la aparición de síntomas a una edad temprana, la atopia, la ausencia de antecedentes de tabaquismo, la variación de los síntomas a lo largo del tiempo y la obstrucción del flujo de aire, que es en gran medida reversible. Sin embargo, las personas de edad avanzada pueden sufrir asma de reciente aparición, algunos pacientes con asma fuman, muchos asmáticos no tienen antecedentes de atopia y el asma grave de larga duración puede dar lugar a cierto grado de obstrucción fija al flujo de aire. A medida que los tratamientos para el asma y la EPOC se han vuelto más parecidos, la distinción entre ellas se ha vuelto menos importante. Además, muchos pacientes con EPOC tienen características similares a las del asma.⁶

En las bronquiectasias (cap. 84), que se caracterizan por una inflamación crónica y dan lugar a una dilatación anómala de las vías respiratorias, las manifestaciones clínicas están dominadas por la tos y el esputo purulento. Las bronquiectasias pueden distinguirse de la EPOC con la TC de tórax, que muestra un componente bronquial predominante.

En la bronquiolitis obliterante, el estrechamiento cicatricial de las vías respiratorias distales se asocia a una obstrucción grave e irreversible al flujo de aire. La bronquiolitis obliterante puede desarrollarse en pacientes con enfermedades vasculares del colágeno (caps. 248 y 250) y es frecuente después de un trasplante de pulmón (cap. 93). Un trastorno similar puede deberse a inhalantes industriales, como el diacetilo, que es un saborizante parecido a la mantequilla que se usa en las palomitas de maíz para microondas (cap. 87). En los no fumadores, la bronquiolitis obliterante puede diagnosticarse de forma fiable basándose en una anamnesis cuidadosa y en la presencia de una obstrucción irreversible al flujo de aire sin enfisema ni otras explicaciones en una TC de tórax. En los fumadores, sin embargo, el diagnóstico es más difícil de hacer, porque la exposición al diacetilo produce anomalías similares a las causadas por el humo del cigarrillo.

TRATAMIENTO

Tto

Ninguna otra intervención aparte del trasplante de pulmón puede revertir o curar la EPOC, por lo que el tratamiento se centra en modificar su evolución natural, mejorar los síntomas, minimizar las complicaciones y reducir la mortalidad.⁷

Modificación de la evolución natural de la EPOC

El abandono del tabaco reduce la velocidad de disminución del VEM₁ y la mortalidad general a largo plazo, incluida la mortalidad atribuible al cáncer de pulmón y a las enfermedades cardiovasculares. En comparación, no se ha demostrado de manera concluyente que la farmacoterapia altere la velocidad de disminución del VEM₁. Un anticolinérgico inhalado, el bromuro de ipratropio, puede proporcionar un pequeño aumento inicial del VEM₁, pero no repercute en la disminución posterior. El tiotropio inhalado, otro anticolinérgico, puede reducir modestamente la velocidad de disminución del VEM₁ tras el broncodilatador cuando se usa regularmente en los pacientes con EPOC en una etapa temprana.■ Otros múltiples estudios de agonistas β inhalados, fármacos anticolinérgicos y glucocorticoides no han demostrado de manera consistente ninguna repercusión en la velocidad de disminución del VEM₁. Sobre la base de estos resultados decepcionantes, la U. S. Preventative Services Task Force. ha reforzado su recomendación de no realizar pruebas de detección de la EPOC en personas asintomáticas debido a la falta de datos que apoyen un efecto beneficioso sustancial de la intervención en ellas.⁸

Oxigenoterapia

En los pacientes con hipoxemia en reposo, definida como una saturación arterial de oxígeno inferior al 88% o una PaO₂ inferior a 56 mm, la administración continua de oxígeno suplementario durante 24 h al día puede reducir significativamente la mortalidad. En los pacientes con una hipercapnia persistente, la adición de una ventilación incruenta a la oxigenoterapia puede reducir los futuros ingresos en el hospital y retrasar la muerte.■ El flujo de oxígeno debe ajustarse en incrementos de 1 l/min cada intervalo de 15 min para proporcionar una saturación de oxígeno en reposo que esté constantemente por encima del 90%. El oxígeno puede reducir a largo plazo la policitemia y la hipertensión pulmonar, y también puede mejorar la función neuropsiquiátrica.

Sin embargo, en los pacientes con EPOC e hipoxemia moderada en reposo (SaO₂ 88-93%) acompañada de desaturación en el esfuerzo o desaturación nocturna no inferior a una SaO₂ del 80%, la suplementación de oxígeno no altera el tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización ni la mortalidad.■

En los pacientes normoxémicos o mínimamente hipoxémicos en reposo mientras respiran aire ambiental, pero que sufren una desaturación de oxígeno con el ejercicio, el oxígeno ambulatorio puede mejorar modestamente la disnea, la acidosis láctica con el ejercicio y la hiperinflación dinámica, pero las actividades de la vida diaria rara vez mejoran,■ por lo que estos beneficios no justifican habitualmente el gasto ni los inconvenientes de la oxigenoterapia suplementaria crónica.

Mejora de los síntomas

Las intervenciones dirigidas a mejorar los síntomas de la EPOC son la farmacoterapia, la rehabilitación y la cirugía.

Farmacoterapia

Para los síntomas crónicos, el pilar del tratamiento son los medicamentos inhalados (fig. 82-5), que se dividen en tres clases: agonistas β, antagonistas muscarínicos y glucocorticoides (tabla 82-2). Dentro de cada una de estas tres clases, los medicamentos se diferencian principalmente por su farmacocinética e intervalos de dosificación.

Cada clase de broncodilatadores de acción larga es entre un 15 y un 20% más eficaz que el placebo para reducir las exacerbaciones, y solo es necesario tratar a unos seis pacientes para evitar una exacerbación anual. Los acontecimientos adversos de los broncodilatadores de acción larga son generalmente menores en los pacientes con EPOC.

Agonistas β inhalados

Aunque la EPOC se define por la obstrucción al flujo de aire que no es completamente reversible, muchos pacientes tienen un aumento mensurable de los flujos espiratorios en respuesta a la inhalación de agonistas β. Los *agonistas β de acción corta* tienen un inicio de acción rápido y una duración de acción de 4-6 h. El más frecuentemente recetado es el salbutamol, que produce aumentos modestos del VEM₁ y reduce los síntomas en los pacientes con una EPOC moderada a grave. Los efectos secundarios son la taquicardia y el temblor. Estos fármacos requieren dosis frecuentes, por lo que suelen utilizarse para aliviar los síntomas agudos y para tratar las exacerbaciones.

Los *agonistas β de acción larga*, incluidos el salmeterol y el formoterol, tienen una duración de acción de unas 12 h, mientras que el indacaterol tiene una duración de acción de 24 h. Estos fármacos aumentan modestamente el VEM₁ y mejoran la calidad de vida, y es el indacaterol quizás el que más mejora la calidad de vida. Estos fármacos también reducen la frecuencia de las exacerbaciones en alrededor del 20%, aunque este beneficio puede ser menor en los pacientes que también toman glucocorticoides inhalados. Estos fármacos pueden causar taquicardia y temblores, y pueden aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con EPOC.⁹

Antagonistas muscarínicos

Los antagonistas muscarínicos, que se utilizan de la misma manera que los agonistas β en los pacientes con EPOC, producen mejoras modestas del VEM₁, mejoras significativas de la calidad de vida relacionada con la salud y también reducen el riesgo de exacerbaciones. El principal antagonista muscarínico de acción corta es el bromuro de ipratropio, que puede utilizarse de forma aguda y crónica en los pacientes sintomáticos con EPOC. Sin embargo, su uso crónico ha sido suplantado en gran medida por los antagonistas muscarínicos de acción larga, que tienen un programa de administración más cómodo. Los antagonistas muscarínicos son útiles en los pacientes con síntomas crónicos o con antecedentes de exacerbaciones recurrentes. Estos fármacos se toleran generalmente bien, y los efectos secundarios más frecuentes están relacionados con la actividad anticolinérgica: sequedad de boca, retención urinaria y estreñimiento, sin ningún aumento significativo del riesgo cardíaco.

Glucocorticoides inhalados

Los glucocorticoides inhalados reducen las exacerbaciones de la EPOC y la disminución de la calidad de vida. Sin embargo, no mejoran de manera fiable la función pulmonar medida, no reducen la velocidad de disminución del VEM₁ ni disminuyen la mortalidad. Es mejor que se prescriban junto con un agonista adrenérgico de acción larga o un antagonista muscarínico que como único tratamiento para la EPOC (v. tabla 82-2). Los corticoesteroides inhalados producen mejoras marginales en la función pulmonar y el estado de salud respiratoria de los pacientes con EPOC, y reducen las exacerbaciones de la EPOC entre un 15 y un 20% en términos relativos.■ Los efectos secundarios son la candidiasis orofaríngea y la disfonía, así como un aparente aumento del riesgo de neumonía. Por lo tanto, la decisión de utilizar corticoesteroides inhalados en la EPOC debe sopesar el beneficio previsto contra el pequeño, pero significativo, riesgo de efectos secundarios.

Tratamiento combinado

Los corticoesteroides inhalados combinados con un agonista β₂ de acción larga inhalado (p. ej., vilanterol, formoterol, fumarato o indacaterol) proporcionan con seguridad un beneficio incremental en comparación con cualquiera de las dos monoterapias.■ La combinación de un inhalador con un agonista β₂-adrenérgico de acción larga y un inhalador con un anticolinérgico de acción larga o la combinación de glucopirronio inhalado una vez al día (un antimuscarínico de acción larga, 50 μg) más indacaterol de acción larga (110 μg) también son más eficaces que el tratamiento con un solo fármaco.■ Además, el tratamiento triple una vez al día, que combina un antagonista muscarínico de acción larga con un agonista β de acción larga y un corticoesteroide (p. ej., añadiendo umecidilino [62,5 μg] al vilanterol [25 mg] más furoato de fluticasona [100 μg]) es incluso más eficaz para prevenir las exacerbaciones de la EPOC y las hospitalizaciones que el tratamiento doble.■

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4)

El roflumilast y el cilomilast son inhibidores orales de la fosfodiesterasa 4 que reducen las exacerbaciones de la EPOC y dan lugar a modestas mejoras en la función pulmonar y la calidad de vida, con beneficios similares a los observados con los corticoesteroides inhalados. El roflumilast oral (500 μg una vez al día)

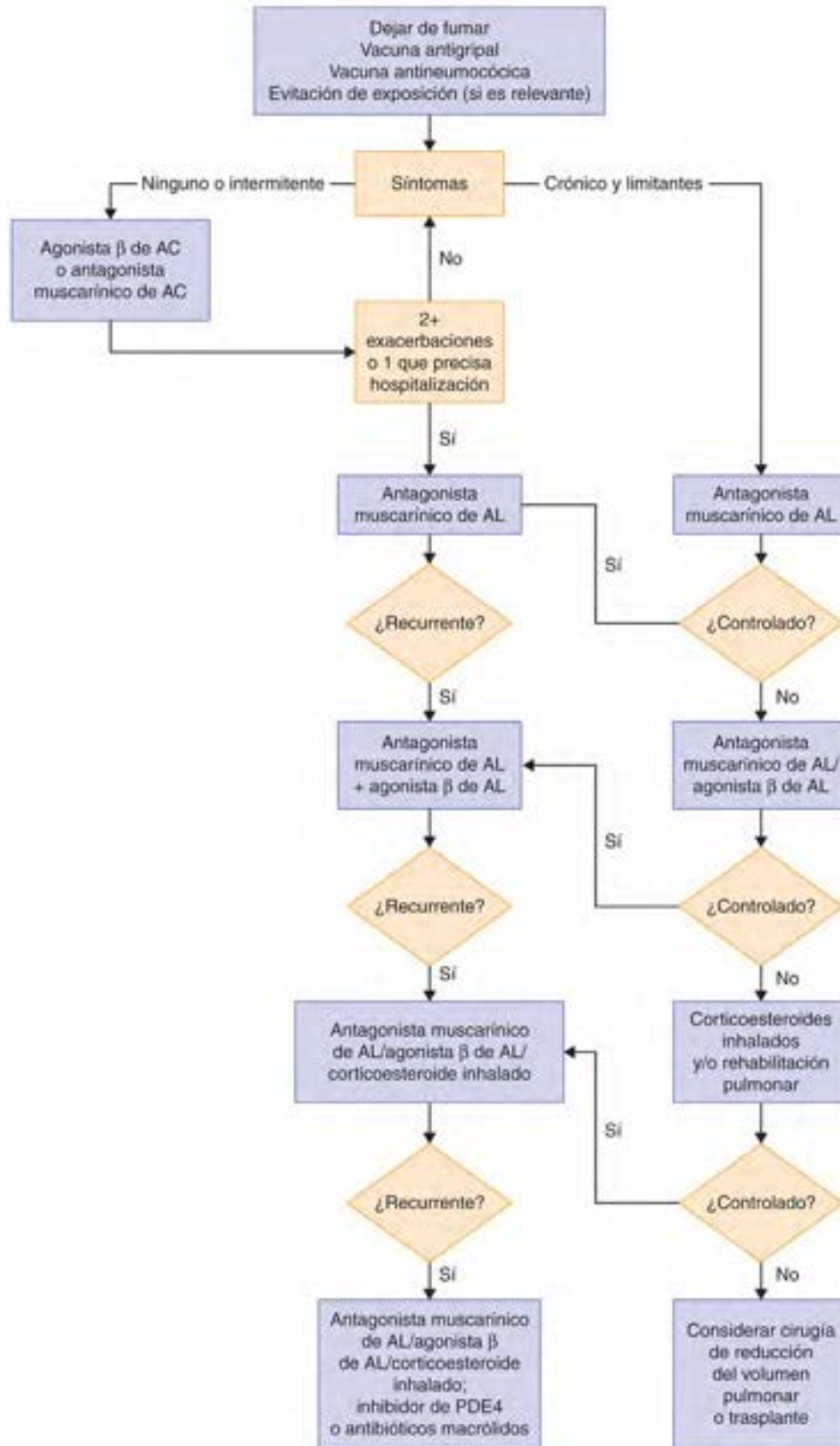


FIGURA 82-5. Abordaje del paciente con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *La disnea hace que el paciente camine más despacio que los pacientes de la misma edad o que se detenga para recuperar el aliento cuando camina a su propio ritmo; el paciente se detiene para recuperar el aliento después de caminar 90 m o menos o después de unos pocos minutos; o el paciente se queda sin aliento cuando se viste o está confinado en su casa debido a la disnea. AC, acción corta; AL, acción larga; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PDE, fosfodiesterasa.

TABLA 82-2 MEDICAMENTOS PARA LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

FÁRMACO(S)	FRECUENCIA/PREPARADO	DOSIS	EFECTOS ADVERSOS
AGONISTAS β			
Salmeterol			Palpitaciones, hipopotasemia
Formoterol	Nebulizador c/12 h	20 μ g	
Indacaterol			
Olodaterol	MDI c/24 h	5 μ g (2,5 μ g/inhalación)	
ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS			
Bromuro de acilidinio	DPI c/12 h	400 μ g	Boca seca Estreñimiento Agravamiento del glaucoma de ángulo estrecho
Bromuro de tiotropio	MDI/DPI c/24 h	5 μ g (MDI) 18 μ g (DPI)	
Glucopirronio	DPI c/12 h	15,6 μ g	
Umeclidinio	DPI c/24 h	62,5 μ g	
Bromuro de ipratropio	MDI c/24 h	34 μ g (17 μ g/inhalación)	
CORTICOESTEROIDES INHALADOS			
Fluticasona	DPI c/12 h	88-500 μ g	Candidiasis orofaríngea y ronquera, y riesgo de neumonía
Budesonida	c/12 h o c/24 h nebulizado	0,5-1 mg diarios en total	
Beclometasona	MDI c/12 h	40-320 μ g dos veces al día	
Mometasona	DPI c/24 h	220-440 μ g	
Flunisolida	MDI c/12 h	220-440 μ g dos veces al día	
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 4			
Roflumilast	Comprimido c/24 h	500 μ g	Diarrea, náuseas y pérdida de peso
INHALADORES CON COMBINACIONES			
<i>Combinación de agonista β de acción larga/antagonista muscarínico de acción larga</i>			
Formoterol/glucopirrolato	MDI c/12 h	9,6 μ g de formoterol/18 μ g de glucopirrolato	Los efectos secundarios de cada componente
Indacaterol/glucopirrolato	DPI c/12 h	27,5 μ g de indacaterol/15,6 μ g de glucopirrolato	
Olodaterol/tiotropio	MDI c/24 h	5 μ g de cada (2 inhalaciones)	
Vilanterol/umeclidinio	DPI c/24 h	25 μ g de vilanterol/62,5 μ g de umeclidinio	
<i>Combinación de agonista β de acción corta/antagonista muscarínico de acción corta</i>			
Salbutamol/ipratropio	c/4-6 h	MDI Nebulizador	Los efectos secundarios de cada componente
<i>Combinación de agonista β de acción larga/corticoesteroides inhalados</i>			
Salmeterol/fluticasona	MDI c/12 h		Los efectos secundarios de cada componente
Formoterol/budesonida	MDI c/12 h	9 μ g de formoterol/160-320 μ g de budesonida (dos potencias disponibles)	
Formoterol/mometasona	MDI c/12 h	5 μ g de formoterol/100 o 200 μ g de mometasona; 2 inhalaciones por administración	
Vilanterol/fluticasona	DPI c/24 h	25 μ g de vilanterol/100 μ g de fluticasona; una inhalación	
<i>Combinación de agonista β de acción larga/antagonista muscarínico de acción larga/corticoesteroides inhalados</i>			
Vilanterol/umeclidinio/fluticasona	DPI c/24 h	25 μ g de vilanterol/62,5 μ g de umeclidinio/100 μ g de fluticasona	Los efectos secundarios de cada componente

DPI, inhalador de polvo seco; MDI, inhalador dosificador presurizado.

puede aumentar el VEM₁ en unos 50 ml¹ y puede reducir tanto las exacerbaciones como los ingresos hospitalarios en los pacientes que tienen una EPOC grave y que han sufrido exacerbaciones graves o frecuentes a pesar de utilizar corticosteroides inhalados y agonistas β₂ de acción larga, incluso combinado con el tiotropio.¹ Sin embargo, estos fármacos tienen generalmente más efectos secundarios que los corticosteroides inhalados, como náuseas, diarrea y pérdida de peso. Aunque estos efectos secundarios tienden a disminuir con el tiempo, los pacientes a menudo suspenden estos medicamentos poco después de iniciarlos. Como resultado, los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 solo se recomiendan en los pacientes con EPOC que experimentan síntomas persistentes o exacerbaciones recurrentes a pesar del tratamiento con antagonistas muscarínicos de acción larga, agonistas β de acción larga y corticosteroides inhalados.

EPOC eosinofílica

Algunos pacientes tienen una eosinofilia sustancial en el esputo o la sangre. En esos pacientes, el tratamiento con mepolizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la interleucina 5 en forma de 100 mg por vía subcutánea cada 4 semanas durante 1 año, puede reducir las exacerbaciones.¹

Tratamiento reconstitutivo de α₁-antitripsina

A los pacientes con una deficiencia de α₁-antitripsina y signos de enfermedad pulmonar les puede beneficiar el tratamiento reconstitutivo con una infusión semanal de Prolastin (una mezcla patentada de inhibidores de proteasas) de 60 mg/kg.¹⁰ No se recomienda el tratamiento reconstitutivo en los pacientes heterocigotos.

Rehabilitación pulmonar

Se ha demostrado que la rehabilitación no cambia la función pulmonar, pero la educación y el entrenamiento con ejercicios pueden mejorar significativamente la calidad de vida, el sentido de dominio de la enfermedad de los pacientes y el rendimiento en los ejercicios según se evalúa con la ergometría y la prueba de la marcha de 6 minutos. En todos los pacientes con EPOC, estos efectos son, en promedio, comparables o superiores al beneficio que puede obtenerse con la farmacoterapia.¹¹

Tratamiento quirúrgico

Se han utilizado tres intervenciones quirúrgicas principales en pacientes seleccionados con EPOC: bullectomía, reducción del volumen pulmonar y trasplante de pulmón (cap. 93).

Bullectomía

Una bulla se define como un espacio aéreo contiguo que mide más de 1 cm, y una bulla gigante se define como la ocupación de más del 30% de un hemitórax. La bullectomía hay que considerarla en los pacientes que tienen una bulla gigante y que tienen síntomas persistentes o limitaciones en el ejercicio a pesar del tratamiento médico y la rehabilitación. La probabilidad de inducir un beneficio y la magnitud del riesgo de una intervención quirúrgica vienen dictadas en gran medida por la evaluación de las características del parénquima en el pulmón no bulloso. Los pacientes con enfisema difuso, además de la enfermedad bullosa, corren un mayor riesgo de sufrir una muerte perioperatoria y tienen menos probabilidades de experimentar un beneficio sustancial que los que tienen un pulmón circundante relativamente normal que está poco expandido debido al volumen ocupado por la bulla gigante.

Reducción del volumen pulmonar

La reducción del volumen pulmonar se basa en la premisa de que la reducción del aumento del volumen pulmonar que aparece en los pacientes con un enfisema ayudaría a promover una mejor mecánica diafragmática, reduciría la disnea asociada a la hiperinflación torácica y mejoraría la sujeción parenquimatosa de las vías respiratorias durante la espiración, lo que conduciría a una mejora de los flujos espiratorios. Dos intervenciones generales intentan alcanzar estos objetivos: la cirugía de reducción del volumen pulmonar y las intervenciones broncoscópicas diseñadas para producir una pérdida regional de volumen. La cirugía de reducción del volumen pulmonar, que por lo general se realiza con un abordaje toracoscópico, puede reducir la mortalidad en los pacientes con enfermedad predominante del lóbulo superior, pero no en los pacientes con un enfisema no predominante en el lóbulo superior. Los pacientes con un VEM₁ inferior al 20% del valor predicho y una capacidad para el ejercicio baja o una DLCO inferior al 20% corren un alto riesgo de muerte perioperatoria y no se les debe ofrecer la cirugía.

El abordaje broncoscópico elimina la necesidad de realizar una incisión en la pared torácica. Las regiones pulmonares enfisematosas pueden desinflarse mediante la colocación endoscópica de válvulas bronquiales unidireccionales, bobinas endobronquiales o endoprótesis transbronquiales. Tales intervenciones pueden proporcionar un beneficio modesto, principalmente en los pacientes con un enfisema heterogéneo, con fisuras interlobulares intactas y sin ventilación interlobular colateral (cap. 93).¹² Estas intervenciones también pueden beneficiar a los pacientes con un enfisema homogéneo, pero sin ventilación colateral. Se están evaluando otros dispositivos, como los conductos de derivación de la vía respiratoria.

Trasplante de pulmón

El trasplante de pulmón (cap. 93) es una opción para una amplia variedad de enfermedades pulmonares avanzadas, como la EPOC. Inicialmente se recomendó el trasplante de un solo pulmón en los pacientes con EPOC, pero los datos emergentes indican una mejor supervivencia a largo plazo en los que reciben trasplantes de pulmón bilaterales, por lo que alrededor del 75% de los trasplantes son actualmente bilaterales. La EPOC es la causa ahora de alrededor del 25% de los trasplantes de pulmón realizados en EE. UU. La mediana de supervivencia después de un trasplante de pulmón en la EPOC es de 5,8 años.

PREVENCIÓN

Dado que la gran mayoría de los que tienen EPOC la sufren como resultado de exposiciones por inhalación, evitar dichas exposiciones reducirá la incidencia de la enfermedad. La exposición por inhalación más frecuentemente identificada asociada a la EPOC es el consumo de cigarrillos, y es fundamental dejar de fumar, lo que reduce la velocidad de disminución de la función pulmonar medida (cap. 29).

EXACERBACIONES AGUDAS DE LA EPOC

Una exacerbación aguda de la EPOC se define como un aumento de la disnea por encima del estado habitual del paciente, un aumento de la tos o un aumento y cambio en el carácter de la producción de moco. Las exacerbaciones agudas de la EPOC conllevan una mortalidad a corto plazo de alrededor del 10%, tienen un efecto perjudicial independiente en la calidad de vida y son responsables de alrededor del 60% de los costes médicos directos de la EPOC.

EPIDEMIOLOGÍA

El riesgo de exacerbación aguda de la EPOC aumenta con el incremento de la obstrucción crónica al flujo de aire, pero hay una heterogeneidad sustancial en la frecuencia de las exacerbaciones en cualquier grado de obstrucción al flujo de aire. El mejor factor predictivo de los pacientes con probabilidad de tener exacerbaciones recurrentes es el antecedente de exacerbaciones recurrentes. Las exacerbaciones muestran una estacionalidad, y la mayor frecuencia se produce durante los meses de invierno.

BIOPATOLOGÍA

La última vía frecuente para una exacerbación, independientemente del estímulo inicial, es una respuesta inflamatoria caracterizada por la inflamación de las vías respiratorias, la hipersecreción de moco y la constricción del músculo liso de las vías respiratorias, que se combinan para producir la clásica tríada de disnea, tos y esputo. Los virus y bacterias patógenos pueden estar implicados en un 75-80% de las exacerbaciones agudas de la EPOC. Los virus más frecuentemente implicados son el rinovirus (cap. 337), el virus de la gripe (cap. 340), el virus paragripal (cap. 339), el virus sincitial respiratorio (cap. 338), los coronavirus (cap. 342) y el adenovirus (cap. 341). Muchos pacientes con bronquitis crónica están colonizados de forma continua por especies bacterianas que también han sido implicadas en las exacerbaciones, en particular *Streptococcus pneumoniae* (cap. 273), *Haemophilus influenzae* (cap. 284), *Moraxella catarrhalis* (cap. 284) y, en menor medida, *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 290). En los estudios de cohortes de pacientes con una colonización crónica, la adquisición de un nuevo genotipo de estas especies se asocia a un mayor riesgo de exacerbación y al desarrollo de nuevos anticuerpos específicos contra la cepa que contribuyen a la respuesta inflamatoria característica de una exacerbación.

Es probable que también contribuyan otras exposiciones ambientales, en particular en el 20-25% en el que no se ha identificado ningún microorganismo patógeno ni exposición infecciosa. Por ejemplo, las visitas al departamento de urgencias por síntomas respiratorios en los pacientes con EPOC aumentan en las épocas de mayor contaminación del aire.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Debido a que las exacerbaciones agudas de la EPOC suelen ir acompañadas de fiebre o se producen tras el contacto con otros sujetos enfermos, los síntomas son generalmente similares a los de la bronquitis aguda (cap. 90). Se debe interrogar al paciente sobre los síntomas agudos, los antecedentes de exacerbaciones, la presencia de enfermedades concomitantes, como las enfermedades cardíacas, cualquier exposición infecciosa, el estado funcional basal, la respuesta anterior al tratamiento (si la hay) y la presencia de somnolencia o confusión que pueda indicar una hipercapnia. Además de las exacerbaciones agudas de la EPOC, otras posibilidades que deben considerarse son la insuficiencia cardíaca descompensada (cap. 52), la neumonía (cap. 91), la embolia pulmonar (cap. 74) y el neumotórax (cap. 92). Es menos probable un tumor de las vías respiratorias grandes.

La exploración física debe incluir la evaluación de las constantes vitales, los signos de dificultad respiratoria (es decir, el uso de músculos accesorios, las retracciones intercostales, la taquipnea y la incapacidad de decir oraciones completas). La exploración cardíaca debe evaluar la presencia de taquicardia, ritmo irregular y signos de insuficiencia cardíaca izquierda o derecha, incluidos los estertores bibasilares, una presión venosa yugular elevada, la congestión hepática, el edema periférico y el galope S3. El estado mental anómalo debería suscitar preocupación por la hipercapnia.

La evaluación de laboratorio debe incluir una oximetría y, en los pacientes con dificultades respiratorias u otras razones para sospechar una hipercapnia, una gasometría arterial. Dado que la taquicardia, la presión venosa yugular elevada y el edema periférico pueden observarse tanto en la insuficiencia cardíaca izquierda como en la derecha, la medida de la concentración circulante del péptido natriurético encefálico en los pacientes puede ayudar a identificar a los pacientes con una insuficiencia cardíaca izquierda significativa (cap. 52).

Una radiografía de tórax demostrará anomalías en alrededor del 15% de los pacientes, pero probablemente alterará el tratamiento solo en alrededor del 5% de los casos. Siempre debe obtenerse una radiografía de tórax en cualquier paciente con dolor torácico, leucocitosis, antecedentes de enfermedades cardíacas u otras complicaciones acompañantes. Una TC del tórax no está indicada de forma sistemática, pero una TC

con contraste es el modo de evaluación preferido de los pacientes en los que se considera seriamente una embolia pulmonar (cap. 74). En la mayoría de las circunstancias, es poco probable que un cultivo de esputo influya en el tratamiento.

TRATAMIENTO

Tto

Las indicaciones para la hospitalización son la hipercapnia, la acidemia o la dificultad respiratoria significativa a pesar del tratamiento broncodilatador. En otros casos, la decisión es subjetiva y requiere que se tenga en cuenta la situación de vida del paciente, el apoyo social, el transporte, la fiabilidad y la capacidad de realizar actividades de la vida diaria. Del mismo modo, en los pacientes que ingresan para recibir tratamiento hospitalario, el momento del alta depende de estas mismas consideraciones.

La infección bacteriana está involucrada en alrededor del 50% de los casos de exacerbaciones agudas de la EPOC. Los antibióticos, que deben seleccionarse en función de la necesidad de cubrir los microorganismos patógenos más frecuentes (es decir, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*), reducen la duración de los síntomas, en particular en los pacientes con la triada de tos, aumento de la disnea y esputo (tabla 82-3). En los pacientes con una EPOC grave, con antecedentes de hospitalización reciente o colonización previa por *Pseudomonas aeruginosa*, debe considerarse la posibilidad de utilizar un antibiótico con actividad contra *Pseudomonas*, como 750 mg diarios de levofloxacino por vía oral durante 7-10 días. En la elección específica del fármaco deben tenerse en cuenta las pautas locales de resistencia a los antibióticos de estas especies, pero entre los ejemplos están la azitromicina (500 mg diarios por vía oral) o la amoxicilina-clavulánico (875 mg/125 mg por vía oral dos veces al día) durante 5 días.

Deben administrarse glucocorticoides (p. ej., 40 mg diarios por vía oral durante 5 días) a los pacientes con síntomas lo suficientemente graves como para presentarse en urgencias, y los corticosteroides parenterales no son más eficaces y se asocian a posibles complicaciones y morbilidad. A los pacientes se les debe tratar con un broncodilatador de acción corta para ayudar a aliviar la disnea; los agonistas β y los antimuscarínicos son igualmente eficaces en este contexto. No se recomiendan las metilxantinas.

Los pacientes con hipoxemia deben ser tratados con oxígeno suplementario en una cantidad suficiente para mantener una SaO_2 superior al 90%. Algunos pacientes pueden experimentar un modesto aumento de la PCO_2 , debido a cambios en su patrón respiratorio y en el emparejamiento V/Q, pero este fenómeno no debe ser una razón para abstenerse de administrar oxígeno suplementario. En los pacientes con dificultad respiratoria persistente, hipercapnia aguda o acidemia, la ventilación incruenta con presión positiva (NIPPV) (cap. 97) puede mejorar estos parámetros y reducir la necesidad de ventilación mecánica cruenta, el número de días en la UCI y la mortalidad. En el caso de los pacientes con una hipoxemia resistente, hipercapnia progresiva o acidemia a pesar de la NIPPV, la intubación endotraqueal y el soporte con ventilación mecánica (cap. 97) están indicados si tal intervención se corresponde con los deseos del paciente. Debe tenerse cuidado en prescribir una frecuencia respiratoria relativamente baja para evitar la hiperinsuflación dinámica («auto-PEEP») en el marco de la obstrucción al flujo aéreo espiratorio. Si la evaluación muestra la presencia de auto-PEEP, puede utilizarse PEEP exógena para reducir el trabajo muscular de la pared torácica asociado al inicio de la inspiración.

PREVENCIÓN

La vacunación anual contra la gripe (cap. 340) reduce la hospitalización relacionada con la EPOC. Los datos son menos claros para la vacunación antineumocócica polivalente (cap. 15), pero las recomendaciones son administrarla a pacientes mayores de 65 años, a pacientes con enfermedades cardíacas u otras enfermedades asociadas y a pacientes con una EPOC grave.

Los pacientes que sufren una exacerbación que requiere tratamiento con corticosteroides corren un mayor riesgo de sufrir exacerbaciones adicionales en el año siguiente al episodio inicial. Deben considerarse las intervenciones que han demostrado disminuir este riesgo.

Los fármacos inhalados frecuentemente prescritos (es decir, agonistas β de acción larga, antagonistas muscarínicos de acción larga, corticosteroides inhalados) reducen las exacerbaciones aproximadamente en un 20% en los pacientes con antecedentes de exacerbaciones. El beneficio aditivo es modesto, y se recomienda añadir corticosteroides inhalados al tratamiento broncodilatador inhalado simple o doble en los pacientes que todavía sufren exacerbaciones. En el caso de los pacientes que siguen teniendo exacerbaciones con este régimen, puede añadirse un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (roflumilast en los pacientes con bronquitis crónica y exacerbaciones recurrentes) o azitromicina (250 mg por vía oral al día) para reducir el riesgo de exacerbaciones aproximadamente en un 25% en los pacientes con antecedentes de exacerbaciones de la EPOC. Los pacientes que reciben azitromicina de forma crónica requieren una evaluación del intervalo QT electrocardiográfico y tienen un riesgo bajo (alrededor del 5%), pero apreciable, de pérdida auditiva reversible durante el tratamiento. Lamentablemente, otros antibióticos profilácticos generalmente no han logrado reducir las exacerbaciones, y el tratamiento con glucocorticoides orales tampoco es eficaz.

PRONÓSTICO

En los pacientes con EPOC, la espirometría posterior al broncodilatador (v. tabla 82-1 y fig. 82-1), que se evalúa habitualmente con el VEM_1 (% del valor predicho), predice la mortalidad y otros resultados importantes para la salud. El índice de masa corporal, la obstrucción al flujo aéreo, la disnea y el índice de capacidad de ejercicio (BODE) tienen más valor predictivo de la mortalidad que el porcentaje del VEM_1 predicho por sí solo. Incorporan la disnea comunicada por el paciente, los resultados de la espirometría, la distancia en prueba de la marcha de 6 minutos y el índice de masa corporal para generar una puntuación que oscila entre 0 y 10, y las puntuaciones más altas indican un mayor riesgo de muerte, y las que van de 7 a 10, una mortalidad a los 48 meses de alrededor del 80%.

Las exacerbaciones son determinantes independientes de la calidad de vida relacionada con la salud y se asocian a un aumento de la mortalidad a corto plazo (alrededor del 10% en el caso de los pacientes hospitalizados con una exacerbación) y de la mortalidad a más largo plazo (el 43% a 1 año, el 49% a 2 años). La hipoxemia en reposo, la pérdida de peso, un índice de masa corporal bajo, una disnea más grave y la baja tolerancia al ejercicio predicen de forma independiente la mortalidad en los pacientes con EPOC. El diagnóstico de la EPOC es también un factor de riesgo del cáncer de pulmón (cap. 182). Dado que la mayoría de los pacientes con EPOC tienen un historial de tabaquismo significativo, la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares (cap. 46) también aumenta.

En el caso de los pacientes con hipoxemia en reposo, la oxigenoterapia reduce la mortalidad. En los pacientes con una limitación significativa del ejercicio en el entorno del enfesema predominante del lóbulo superior, la cirugía de reducción del volumen pulmonar (cap. 93) reduce la mortalidad.

TABLA 82-3 TRATAMIENTO HOSPITALARIO DE LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC*

Prueba diagnóstica	Radiografía de tórax, oximetría, gasometría y ECG Se aconsejan otras pruebas en función de la indicación clínica
Tratamiento broncodilatador	Agonista β_2 de acción corta Considere el ipratropio si la respuesta clínica es inadecuada
Antibióticos	Se recomiendan si: 1) hay un aumento de la disnea, del volumen del esputo y de la purulencia del esputo; 2) hay un aumento de la purulencia del esputo junto con el aumento de la disnea o del volumen del esputo, o 3) hay necesidad de ventilación asistida Tratamiento empírico inicial con amoxicilina más ácido clavulánico (875 mg/125 mg por vía oral dos veces al día durante 5-7 días), un antibiótico macrólido (p. ej., 500 mg de azitromicina por vía oral durante 5 días) o doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 5 a 7 días) en función de las pautas de resistencia bacteriana local Tratamiento posterior basado en cultivos de esputo y de sangre
Corticosteroides sistémicos	Prednisolona diaria, 30-40 mg (o su equivalente) durante 10-14 días
Oxígeno suplementario	Mantenga la saturación de oxígeno en el 88-92% Vigile en la gasometría la hipercapnia y la acidosis
Ventilación asistida	Las indicaciones de la NPPV son la acidemia respiratoria (pH arterial $\leq 7,35$) o la disnea grave con signos clínicos de fatiga de los músculos respiratorios o aumento del trabajo respiratorio

*Datos tomados de <http://goldcopd.com>.

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ECG, electrocardiograma; NPPV, ventilación con presión positiva incruenta; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Bibliografía de grado A

- Zhou Y, Zhong NS, Li X, et al. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017;377:923-935.
- Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2177-2186.
- Albert RK, Au DH, Blackford AL, et al. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med*. 2016;375:1617-1627.
- Ekström M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, et al. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD006429.
- Yang IA, Clarke MS, Sim EH, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD002991.
- Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1817-1826.
- Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, et al. Effectiveness of fluticasone furoate-vilanterol for COPD in clinical practice. *N Engl J Med*. 2016;375:1253-1260.
- Martinez FJ, Vestbo J, Anderson JA, et al. Effect of fluticasone furoate and vilanterol on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients with moderate airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:881-888.
- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:199-209.
- Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222-2234.
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378:1671-1680.

- A12. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:1076-1084.
- A13. Martínez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of roflumilast and inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RE(2)SPOND). A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:559-567.
- A14. Martínez FJ, Calverley PM, Goehring UM, et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:857-866.
- A15. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1613-1629.
- A16. McCarthy B, Casey D, Devane D, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD003793.
- A17. van Agteren JE, Hnin K, Grosser D, et al. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD012158.
- A18. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2223-2231.
- A19. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD004104.
- A20. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222-2234.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

83

FIBROSIS QUÍSTICA

HARTMUT GRASEMANN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La fibrosis quística, que es una de las enfermedades genéticas autosómicas recesivas que acortan la vida más frecuentes en las poblaciones de raza blanca, se debe a la ausencia o reducción de la función de la proteína transmembrana reguladora de la conductancia de la fibrosis quística (CFTR). La CFTR, que se expresa en las superficies mucosas de la vía aerodigestiva, las glándulas sudoríparas y los conductos deferentes, conduce el flujo de cloro, bicarbonato y tiocianato a través de las membranas celulares. La pérdida de la función de la CFTR en las vías respiratorias de los pacientes con una fibrosis quística conduce a una enfermedad pulmonar progresiva, con una insuficiencia respiratoria que a menudo se produce antes de la cuarta década de la vida.

EPIDEMIOLOGÍA

En el norte de Europa y en América, la incidencia de la fibrosis quística es aproximadamente de 1:2.500-1:3.000 nacimientos. La prevalencia mundial de la fibrosis quística es de aproximadamente 1 de cada 60.000, con unos 100.000 casos en total, pero la prevalencia en EE. UU. es aproximadamente de 1:10.000 (lo que da lugar a unos 35.000 casos). Aunque la mayoría de los pacientes son de ascendencia europea, la enfermedad también se observa en los hispanoamericanos (aproximadamente 1:7.000), los afroamericanos (aproximadamente 1:12.000) y, con poca frecuencia, los nativos americanos. La enfermedad rara vez se diagnostica en África o Asia.

BIOPATOLOGÍA

La ausencia o deficiencia de la función de la CFTR causa una deshidratación de las superficies mucosas y secreciones viscosas que obstruyen los compartimentos de la luz y los conductos.

Glándulas sudoríparas

Las concentraciones de cloruro de sodio (NaCl) en las glándulas sudoríparas son inicialmente isotónicas con el plasma, pero la función de la CFTR normalmente recupera el NaCl para minimizar la pérdida de sal a medida que el sudor viaja a la superficie de la piel.¹ En la fibrosis quística, las concentraciones de cloro en el sudor son de 60 mEq/l o más, valor que se utiliza en la definición del caso, en comparación con las concentraciones de cloro en el sudor en los sujetos no afectados, que casi siempre son inferiores a 20 mEq/l. Dado que el sudor de los sujetos con fibrosis quística es casi isotónico con el plasma, los pacientes se deshidratan en condiciones que causan una sudoración considerable. Sin embargo, debido a que sus concentraciones plasmáticas de sodio no aumentan, perciben menos sensación de sed que cuando los sujetos normales sudan mucho.

Senos y pulmones

La disfunción de la CFTR en las vías respiratorias da lugar a una reducción de la secreción de cloro y bicarbonato por el epitelio respiratorio en la luz de las vías respiratorias. Además, la absorción de sodio por las células epiteliales de las vías respiratorias aumenta. Este desequilibrio en el transporte de iones conduce a la deshidratación de la superficie de las vías respiratorias. La reducción de la altura de la capa líquida de la superficie de la vía respiratoria reduce la limpieza mucociliar y, por consiguiente, provoca un taponamiento de las vías respiratorias con moco.

Por razones que no son del todo claras, las vías respiratorias de la fibrosis quística constituyen un nicho ecológico que favorece las infecciones por microorganismos patógenos, como especies de *Staphylococcus* y *Pseudomonas*. La infección suele caracterizarse por la formación de biopelículas, en las que las bacterias no se dividen en su mayoría; en consecuencia, los antibióticos son menos eficaces de lo que serían en las infecciones tradicionales. Estos microorganismos activan respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas en la mucosa de las vías respiratorias (e-fig. 83-1). Lamentablemente, los neutrófilos polimorfonucleares no pueden destruir la biopelícula, pero sus enzimas (especialmente la elastasa de los neutrófilos) sí causan daños colaterales que provocan inflamación, destrucción de la pared de las vías respiratorias y bronquiectasias (cap. 84).

Se cree que las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar de la fibrosis quística se producen cuando el aumento de la actividad metabólica en la biopelícula da lugar al reclutamiento de más neutrófilos en las vías respiratorias. Estos neutrófilos no sufren apoptosis rápidamente, sino que se desintegran y forman trampas extracelulares del neutrófilo que activan a los macrófagos locales que luego aumentan la respuesta inflamatoria. Este proceso conduce a una mayor obstrucción de las vías respiratorias y a una disminución mensurable del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM₁) en las pruebas de función pulmonar.

Páncreas

En la fibrosis quística clásica, la incapacidad de los conductos pancreáticos exocrinos para secretar bicarbonato y cloro conduce a una autodigestión pancreática. Mientras que el páncreas normal secreta diariamente entre 1 y 1,5 l de líquido rico en bicarbonato y cloro, el de un paciente con fibrosis quística secreta menos de la mitad de ese volumen, porque el páncreas exocrino es reemplazado por la infiltración de grasa y la inflamación crónica. En muchos casos, esta inflamación también provoca la pérdida de la función endocrina del páncreas, lo que da lugar a la diabetes mellitus relacionada con la fibrosis quística.

Hígado

En las vías biliares, la ausencia de hidratación mediada por la CFTR conduce a la obstrucción de los conductos biliares, lo que puede causar una cirrosis (cap. 144) y sus complicaciones. En muchos pacientes con fibrosis quística, las concentraciones de aminotransferasa ligeramente elevadas son la única anomalía hepática, pero alrededor del 5% de los pacientes progresan a una insuficiencia hepática que requiere un trasplante (cap. 145).² La enfermedad hepática se presenta a menudo en la infancia, y el alelo SERPINA1 Z puede inducir una predisposición génica.

Otros órganos

El intestino delgado secreta alrededor de 1,8 l de líquido al día (por cada 70 kg de masa corporal). La secreción anómala mediada por la CFTR provoca una hidratación inadecuada del contenido del intestino delgado, lo que a su vez puede provocar estreñimiento e invaginación, principalmente en el íleon y el apéndice.

Otras afecciones asociadas son la estatura baja, el retraso en la maduración sexual, las acropatías digitales (v. fig. 45-9), las arrugas en las manos y los pies, la alcalosis hipoclorémica hipopotasémica (cap. 110), el reflujo gástrico (cap. 129) y la esofagitis (cap. 129).

Genética

Aunque se han descrito más de 2.000 variantes de CFTR, alrededor del 70% de todos los pacientes con una fibrosis quística tienen al menos una copia de F508del: el gen que codifica la CFTR carece del codón de la fenilalanina en la posición 508. Se cree que el origen es una mutación fundadora surgida hace unos 52.000 años en Oriente Medio.

Las diversas variantes de la CFTR causantes de la fibrosis quística pueden interferir prácticamente en todos los aspectos de la expresión de las proteínas (tablas 83-1 y 83-2). Una limitación del sistema de clasificación actual es que algunas mutaciones (incluidas W1282X, F508del y R117H) muestran defectos moleculares combinatorios, lo que puede explicar parte de la variabilidad observada en las respuestas a los tratamientos moduladores de la CFTR.

Los pacientes con las variantes más graves de CFTR (clases I a III) suelen sufrir una insuficiencia pancreática, pero otros pacientes pueden conservar alguna función pancreática. Los estudios de asociación pangenómicos indican que las variantes de los genes que codifican la mucina y el canal iónico alternativo podrían explicar parte de la variación en las enfermedades pulmonares, sinusales, pancreáticas y hepatobiliares. Por ejemplo, los pacientes que son homocigotos respecto a la mutación F508del, pero que,

TABLA 83-1 CLASIFICACIÓN DE LAS VARIANTES CAUSANTES DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

DISFUNCIÓN DE LA CFTR		VARIANTES FRECUENTES
Clase I	Reducción acentuada o síntesis nula	W1282X, G542X, R563X
Clase II	La proteína se pliega mal, degradación prematura	F508del, N1303K
Clase III	Regulación desordenada, unión de ATP e hidrólisis	G551D, G551S, G1349D
Clase IV	Conductividad o compuerta del cloruro defectuosas	R117H, R334W, R347P
Clase V	Transcriptos, promotor o religación reducidos	2789 +5 G > A, A445E
Clase VI	Recambio acelerado de la superficie de la célula	120del23, F508del rescatado, N287Y

CFTR, proteína transmembrana reguladora de la conductancia de la fibrosis quística.

TABLA 83-2 VARIANTES ASOCIADAS A LA FIBROSIS QUÍSTICA CON UNA FRECUENCIA SUPERIOR AL 1%

VARIANTE (> 1%)	PORCENTAJE DE TODAS LAS VARIANTES	ORIGEN
F508del	66%	Oriente Medio
G542X	2,4%	España
G551D	1,6%	Inglaterra
N1303K	1,3%	Italia
W1282X	1,2%	Judíos askenazíes

Datos tomados de <http://www.genet.sickkids.on.ca/resource/Table1.html>.

no obstante, tienen una función pulmonar estable hasta las décadas quinta o sexta de la vida, suelen tener variantes en el transportador epitelial de sodio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad pulmonar

Entre las manifestaciones pulmonares están la tos productiva crónica y los crepitantes a la auscultación.³ La retención de mucosidad y la inflamación de las vías respiratorias pueden causar sibilancias crónicas. Pueden detectarse bronquiectasias (cap. 84) en las imágenes de tomografía computarizada de tórax hasta en el 30% de los niños a los 3 meses de edad, lo que aumenta a cerca del 60% a los 3 años de edad, incluso sin una enfermedad pulmonar clínica.

Al igual que en el asma (cap. 81) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 82), la exacerbación de la enfermedad pulmonar de la fibrosis quística se ve frecuentemente precedida de una infección respiratoria viral. Las exacerbaciones se caracterizan por el aumento de la tos, la disnea, y a menudo, los cambios en el color y la viscosidad del esputo. La fiebre es poco frecuente, pero puede aparecer una hipoxemia.

En la fibrosis quística, la colonización endobronquial polimicrobiana secundaria está dominada por *Staphylococcus aureus* (incluido *Staphylococcus aureus* multirresistente) y *Pseudomonas aeruginosa*. Las especies de *Burkholderia*, *Stenotrophomonas* y los anaerobios son menos frecuentes, pero pueden asociarse a una mayor respuesta inflamatoria. También pueden surgir infecciones por *Aspergillus* y *Candida*.

Durante una exacerbación, el VEM₁ suele disminuir al menos un 10% con respecto al valor basal anterior. Las pruebas de función pulmonar también suelen mostrar una disminución del flujo espiratorio medio (FEM 25-75) o un aumento del índice de depuración pulmonar (cap. 79). Con el tiempo, las exacerbaciones repetidas conducen a una pérdida progresiva de la función pulmonar y a las bronquiectasias (cap. 84), predominantemente en los lóbulos superiores (fig. 83-1). La prueba radiográfica de la sinusitis es frecuente, al igual que los pólipos nasales, pero solo una minoría de los pacientes con fibrosis quística tienen una enfermedad crónica de los senos paranasales (cap. 398), que se manifiesta con dolor, anosmia, congestión y secreción.

Enfermedad digestiva

Los lactantes con una fibrosis quística son proclives a padecer un íleo meconial y una obstrucción del intestino delgado que pueden requerir una intervención quirúrgica que les salve la vida al nacer. En muchos pacientes, una hidratación inadecuada provoca el síndrome de obstrucción intestinal distal, que puede dar lugar a una invaginación ileoileal (cap. 133) que puede requerir una operación urgente. Las heces voluminosas e insuficientemente hidratadas también pueden causar estreñimiento crónico, dolor abdominal, hemorroides y prolapso rectal.

Hasta el 90% de los pacientes con una fibrosis quística sufren una insuficiencia pancreática (cap. 135) con una malabsorción de las grasas resultante que lleva a deficiencias en las vitaminas liposolubles D, A, K y E. La osteopenia y las coagulopatías son secuelas



FIGURA 83-1. Fibrosis quística. La radiografía de tórax muestra bronquiectasias quísticas que afectan preferentemente a los dos lóbulos superiores con sus correspondientes bullas apicales bilaterales. Pérdida de volumen bilateral del lóbulo superior con retracción de las regiones hiliares cefálicas. (Por cortesía de Paul Stark, MD.)

frecuentes de estas deficiencias.⁴ La minoría de los pacientes que conservan inicialmente la suficiencia pancreática suelen tener mutaciones más leves de las clases IV o V, pero, aun así, están sujetos a una pancreatitis crónica (cap. 135) que puede llevar a una insuficiencia pancreática final. La mayoría de los pacientes con una fibrosis quística sufren una esofagitis por reflujo (cap. 129). La hipertensión portal debida a la afectación del hígado aumenta el riesgo de varices esofágicas.

Aspectos reproductivos

A algunos hombres se les diagnostica una fibrosis quística después de evaluarlos por una infertilidad (cap. 221). La producción de espermatozoides es normal, pero prácticamente todos los hombres con una fibrosis quística padecen una ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes. Muchas mujeres con una fibrosis quística tienen dificultades para concebir debido a la obstrucción del cuello uterino con moco viscoso.

Otras manifestaciones

A los 30 años, aproximadamente un tercio de los pacientes tienen una diabetes relacionada con la fibrosis quística (cap. 216). Aunque rara vez se produce una cetoacidosis, pueden aparecer las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes mellitus. Los riesgos de osteoporosis (cap. 230), osteopenia y fractura también aumentan en frecuencia con la edad.

Los pacientes que tienen una fibrosis quística también tienen una predisposición a la estatura baja, el retraso del desarrollo, las infecciones por micobacterias atípicas (cap. 309), la apnea obstructiva del sueño (cap. 377), la hipertensión pulmonar (cap. 75), los cálculos biliares (cap. 146), la amenorrea (cap. 223), la artritis reumatoide relacionada con la fibrosis quística (cap. 248), el eritema nudoso (cap. 411), los cálculos renales (cap. 117) y la insuficiencia renal crónica (cap. 121).

DIAGNÓSTICO

En EE. UU., el estudio de cribado sistemático de los recién nacidos para detectar la fibrosis quística se realiza mediante la medida del tripsinógeno inmunorreactivo a partir de una punción en el talón al nacer. Esta prueba es muy sensible, pero relativamente menos específica. En los lactantes que tienen al principio resultados positivos, la mayoría de los hospitales realizan análisis de mutación genética como siguiente paso. En los pacientes cuyo análisis genético es negativo y en los que se utiliza el grupo de las 40 mutaciones de la CFTR más frecuentes, se requiere la secuenciación del gen, que puede no estar disponible en todos los centros. En los pacientes con sospecha de fibrosis quística, pero en los que solo se ha identificado una mutación, se requiere la prueba del sudor para establecer el diagnóstico. Incluso si los pacientes tienen dos mutaciones de la CFTR, la prueba del sudor mediante iontoforesis con pilocarpina es la prueba diagnóstica estándar.⁵ Los valores de cloro superiores a 60 mEq/l son diagnósticos de la

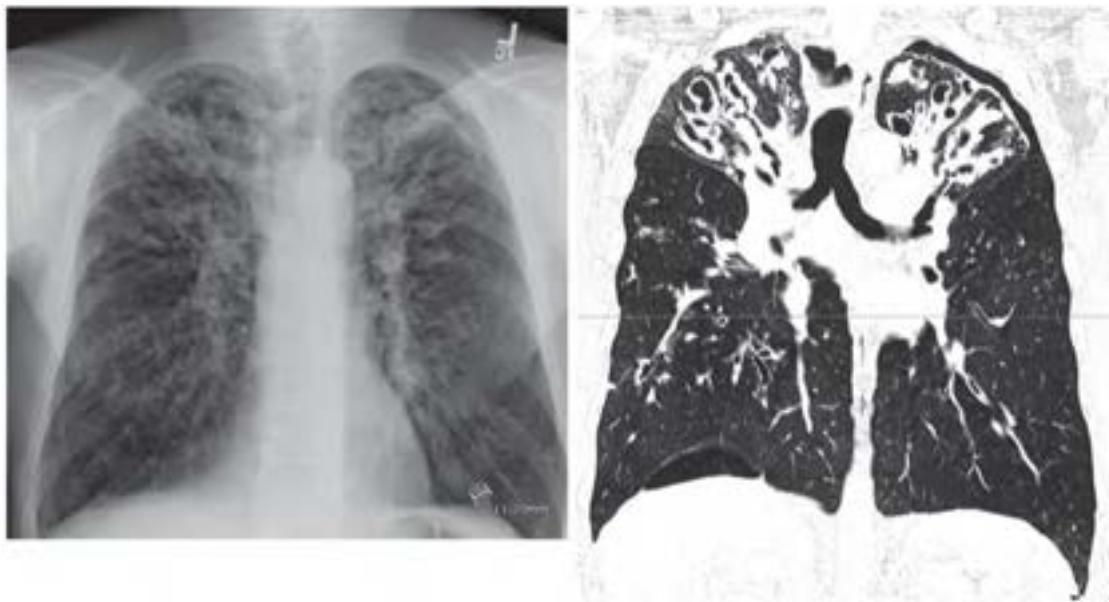


FIGURA 83-2. La radiografía de tórax y la tomografía computarizada muestran bronquiectasias en un paciente con fibrosis quística.

fibrosis quística, y los valores inferiores a 30 mEq/l son normales. Los resultados límite (entre 30 y 59 mEq/l) pueden asociarse a variantes de la CFTR más leves y a la forma frustrada de fibrosis quística.

En los lactantes con esteatorrea o retraso en el crecimiento, los análisis genéticos de las variantes de la CFTR deben complementar las pruebas estándar. La prueba del sudor puede ser falsamente positiva en los pacientes que tienen diabetes insípida nefrótica (cap. 212), malnutrición (cap. 203), enfermedad de Addison (cap. 214) o hipoparatiroidismo (cap. 232).

En algún paciente ocasional, la fibrosis quística puede presentarse en la edad adulta. Casi todos estos pacientes tienen una rinosinusitis crónica (cap. 398), y muchos tienen infecciones respiratorias recurrentes (incluida bronquitis [cap. 90] y bronquiectasias [cap. 84]), dolor abdominal y pancreatitis (cap. 135).⁶ Si el cultivo de esputo revela *Pseudomonas*, *S. aureus*, micobacterias atípicas u hongos, el médico debe sospechar una posible fibrosis quística. La evaluación clínica debe incluir una espirometría, una tomografía computarizada de los senos y el tórax, y una prueba del sudor. La radiografía de tórax suele mostrar indicios de bronquiectasias quísticas, especialmente en los lóbulos superiores (v. fig. 83-1), que se hacen más evidentes en una tomografía computarizada (fig. 83-2). En casos avanzados también puede aparecer una hipertensión pulmonar (e-fig. 83-2).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los trastornos que pueden imitar la fibrosis quística son las bronquiectasias (cap. 84), la aspiración crónica, la tuberculosis (cap. 308), las inmunodeficiencias primarias o secundarias (cap. 236), la enfermedad de Crohn (cap. 132) y las enfermedades del tejido conectivo (como la artritis reumatoide [cap. 248] y el síndrome de Sjögren [cap. 252]), la discinesia ciliar primaria (cap. 84) y el síndrome de Shwachman-Diamond (cap. 236).

En algunos pacientes que tienen un fenotipo clínico que señala una fibrosis quística, el diagnóstico no puede establecerse, ya sea porque la prueba del sudor es normal o porque no pueden identificarse dos mutaciones génicas. Estos pacientes tienen lo que ahora se denomina un trastorno relacionado con la CFTR. En algunos de estos pacientes, un análisis exhaustivo de las regiones codificadoras del CFTR y que la flanquean puede ayudar a establecer el diagnóstico de fibrosis quística.

TRATAMIENTO

Tto

En EE. UU., casi todos los pacientes con fibrosis quística reciben la atención de un equipo asistencial multidisciplinario muy especializado en un centro acreditado por la Cystic Fibrosis Foundation, donde se logran mejores resultados que en otros entornos. El tratamiento de apoyo estándar incluye la limpieza de las vías respiratorias, los medicamentos mucolíticos, los broncodilatadores, el tratamiento de las infecciones, el tratamiento antiinflamatorio, la restitución de las enzimas pancreáticas y la limpieza del intestino. De manera más reciente se han aprobado potenciadores y correctores de la CFTR para los pacientes con ciertas mutaciones de CFTR.

Limpieza de las vías respiratorias

La eliminación de la mucosidad viscosa de las vías respiratorias se facilita con el ejercicio,⁷ así como con la fisioterapia torácica, que incluye el drenaje postural, la percusión y los chalecos externos que utilizan la vibración. Lo óptimo es realizar la fisioterapia torácica tres veces al día. También son útiles una mascarilla espiratoria de presión positiva, el drenaje realizado por el propio paciente y la técnica de espiración forzada. La limpieza de las vías respiratorias puede mejorarse con mucolíticos, entre ellos la ADNasa recombinante humana (dornasa α , 2,5 mg una vez al día por inhalación),⁸ la *N*-acetilcisteína (10-30 ml de una solución al 10% cada 6 h) y los fármacos osmóticos (p. ej., 4 ml de solución salina hipertónica al 7%, nebulizada dos veces al día) inmediatamente antes de estas técnicas de limpieza de las vías respiratorias.

En el caso de síntomas de los senos nasales, es eficaz la irrigación salina nasal con o sin xilitol (12 mg disueltos en 240 ml de agua en un frasco de irrigación de los senos durante 10 días) y los corticoesteroides tópicos (p. ej., 100 μ g de betametasona dos veces al día durante 6 semanas). La poliposis nasal y la obstrucción de los senos nasales también pueden tratarse con técnicas quirúrgicas (cap. 398).

Tratamiento de la infección

El tratamiento con antibióticos debe centrarse en los microorganismos identificados en el esputo o en el frotis faríngeo. Los microorganismos típicos son especies de *Staphylococcus* (cap. 272), *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 290) y micobacterias atípicas (cap. 309). Cada vez se observan más *Staphylococcus aureus* resistentes a múltiples fármacos, y las especies de *Burkholderia* resistentes a múltiples fármacos (Enfermedades del aparato respiratorio) se acompañan de una alta morbilidad y mortalidad.

Los tratamientos ambulatorios de la infección crónica por *Pseudomonas* incluyen la solución de tobramicina nebulizada (300 mg dos veces al día durante 28 días de ciclos intermitentes), el polvo de tobramicina inhalado (112 mg dos veces al día durante 28 días de ciclos intermitentes), la colistina en aerosol (1-2 millones de unidades dos veces al día) o el aztreonam inhalado (75 mg inhalados cada 8 h durante 28 días).⁹ En el caso de las infecciones por *Staphylococcus aureus*, en comparación, no hay pruebas suficientes que avalen el tratamiento antimicrobiano crónico.

En la exacerbación de la enfermedad pulmonar suelen prescribirse antibióticos orales en cursos de 2-3 semanas. Según el cultivo y los resultados de la sensibilidad, las opciones son el ciprofloxacino (500-750 mg dos veces al día), la trimetoprim/sulfametoxazol (1 comprimido de doble potencia dos veces al día), la amoxicilina (1 g tres veces al día), el linezolid (600 mg dos veces al día), la eritromicina (500 mg cuatro veces al día) y la claritromicina (500 mg dos veces al día) (caps. 84 y 271).⁷ Otras opciones son la doxiciclina, la tetraciclina, la minociclina y la tigeciclina (cap. 271).

Para las exacerbaciones graves, los pacientes pueden requerir antibióticos intravenosos: las opciones son las penicilinas, las cefalosporinas, los aminoglucósidos, los macrólidos, la vancomicina, los carbapenémicos, el aztreonam, la colistina, las sulfamidas y las quinolonas (cap. 271). En las infecciones por micobacterias atípicas se requiere un tratamiento combinado (cap. 309).

Lamentablemente, muchos de estos antibióticos tienen efectos secundarios significativos, como la nefrotoxicidad; la dosis debe adaptarse a la función renal. La resistencia a los antibióticos es frecuente y puede complicar la elección entre las opciones de antibióticos.

Broncodilatadores

La hiperreactividad de las vías respiratorias con importancia clínica, presumiblemente causada por la inflamación crónica de las vías respiratorias, es casi universal entre los pacientes con fibrosis quística (cap. 81). El tratamiento con broncodilatadores β -adrenérgicos inhalados puede incluir el salbutamol (en aerosol o polvo seco, 90-180 μ g cada 4-6 h, o 3 ml de una solución al 0,083% [2,5 mg] nebulizada tres o cuatro veces al día) y el salmeterol (50 μ g inhalados dos veces al día). Suele combinarse un fármaco β -adrenérgico con un anticolinérgico, como el bromuro de ipratropio (dos inhalaciones de 17 μ g dos veces al día) o el tiotropio (1,25 μ g inhalados diariamente). Los inhaladores combinados (como 20 μ g de bromuro de ipratropio/120 μ g de sulfato de salbutamol, 1 inhalación cuatro veces al día o 0,5 mg de bromuro de ipratropio/3 mg de sulfato de salbutamol, 3 ml nebulizados cuatro veces al día) pueden ser más fáciles de usar para los pacientes.

Fármacos antiinflamatorios

Los antibióticos macrólidos tienen propiedades antimicrobianas e inmunomoduladoras. La azitromicina en dosis subinhibitorias (250-500 mg tres veces por semana) puede mejorar la función pulmonar y el aumento de peso,⁹ y suele recomendarse independientemente de que los pacientes padezcan una infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Dado que la azitromicina crónica puede dar lugar a una resistencia bacteriana, hay que examinar a los pacientes en busca de micobacterias no tuberculosas (cap. 309) antes de comenzar y luego a intervalos de 6 o 12 meses; la azitromicina debe suspenderse en presencia de una infección micobacteriana no tuberculosa activa.

El ibuprofeno en dosis altas (comprimidos de 800 mg que se ajustan para lograr concentraciones séricas de entre 50 y 100 μ g/ml) puede reducir la velocidad de disminución del VEM₁ y se recomienda en los pacientes menores de 18 años que tengan un VEM₁ inferior al 60% del predicho. La estrecha ventana terapéutica y los efectos secundarios limitan la utilidad clínica de este tratamiento.

Se recomiendan los corticosteroides, tanto inhalados (p. ej., beclometasona, fluticasona, budesonida; cap. 81) como orales (p. ej., prednisona hasta 1 mg/kg en días alternos, prestando especial atención a los efectos adversos) en los pacientes que padecen asma o aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 319). La aspergilosis broncopulmonar alérgica debe tratarse con prednisona (0,5-2 mg/kg/día durante 1-2 semanas, y después se reducen a lo largo de 1-3 meses). Puede añadirse itraconazol (5 mg/kg/día, hasta un máximo de 400 mg por día, durante 3-6 meses) si los pacientes con aspergilosis broncopulmonar tienen una respuesta lenta o deficiente a los corticosteroides o si sufren una recaída; también se recomienda si los pacientes sufren toxicidad por esteroides.

Correctores y potenciadores de la CFTR

En los pacientes que tienen mutaciones que originan defectos de apertura (*gating*) (incluida G551D, que afecta a alrededor del 4% de la población con fibrosis quística), el ivacaftor (un potenciador de la CFTR en dosis de 150 mg dos veces al día) puede aumentar el VEM₁ aproximadamente en un 10%, así como disminuir la concentración de cloro en el sudor, aumentar el peso y reducir la frecuencia de hospitalizaciones.¹⁰ El ivacaftor está actualmente aprobado en los pacientes con al menos una de las 38 mutaciones *gating* o de religación de la CFTR.

Casi en el 50% de los pacientes con una fibrosis quística que son homocigotos respecto a los alelos F508del, una combinación de un corrector de la CFTR (400 mg diarios de lumacaftor) más ivacaftor (250 mg dos veces al día) puede mejorar modestamente el VEM₁ y aumentar el intervalo entre las hospitalizaciones.¹¹ Sin embargo, este tratamiento puede causar graves efectos secundarios, y es necesario reducir la dosis en los pacientes que tienen una insuficiencia hepática o están tomando inhibidores de la CYP3A. La combinación de tezacaftor (100 mg una vez al día) e ivacaftor (150 mg dos veces al día) también mejora el VEM₁ y reduce las frecuencias de exacerbación pulmonar con un perfil aceptable de efectos secundarios en los pacientes que son homocigotos respecto a F508del.¹² La combinación de tres fármacos de un corrector experimental de la CFTR más ivacaftor y tezacaftor puede mejorar la función pulmonar en los pacientes heterocigotos respecto a F508del y que tienen una mutación mínima de la función, lo que extiende este tratamiento a cerca del 90% de los pacientes.¹³

Lamentablemente, la mejora de la función de la CFTR puede no detener la respuesta inflamatoria en curso en las vías respiratorias infectadas de manera crónica y en las bronquiectasias. Por lo tanto, puede ser necesario iniciar fármacos moduladores de los canales de iones tras el parto para prevenir la enfermedad pulmonar de la fibrosis quística.

A pesar de que se han realizado investigaciones durante más de dos decenios desde el descubrimiento de la CFTR, la genoterapia no es actualmente una opción terapéutica eficaz.⁸ Se desconoce actualmente si las tecnologías de ácidos nucleicos, los oligonucleótidos antisentido, CRISPR/Cas9 o el tratamiento con células troncales pluripotentes inducidas tendrán utilidad clínica.

Tratamiento reconstitutivo de enzimas pancreáticas

La restitución de las enzimas pancreáticas (cap. 135) es un componente esencial del tratamiento de los pacientes con fibrosis quística. La dosificación (v. tabla 135-5) debe apuntar a la práctica eliminación de la esteatorrea. Las enzimas pancreáticas orales son inactivadas por el ácido del estómago. Se prefieren las cápsulas con cubierta entérica o las microesferas resistentes a los ácidos en lugar de la supresión ácida con bloqueantes H₂ o inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 129-1), en parte porque los inhibidores de la bomba de

proteínas pueden aumentar el riesgo de neumonía.⁹ La absorción de vitaminas liposolubles (D, A, K y E) puede ser inadecuada a pesar del tratamiento con enzimas pancreáticas, por lo que deben vigilarse las concentraciones sanguíneas de estas vitaminas y deben suplementarse las vitaminas cuando sea necesario.

Fármacos digestivos

Prácticamente todos los pacientes con una fibrosis quística deberían recibir un régimen intestinal empírico para evitar el estreñimiento. Se utilizan habitualmente aceite mineral (p. ej., 15-45 ml/día, según el producto), sena (17,2-34,4 mg por día) y laxantes osmóticos (p. ej., polietilenglicol 3350 0,5-1 g/kg/día hasta un máximo de 40 g/día). La lactulosa es otra alternativa, pero puede causar flatulencia o dolor abdominal en dosis elevadas.

Una complicación más grave es el síndrome de obstrucción intestinal distal, que puede ocurrir con la deshidratación o el uso de analgésicos opiáceos. Esta complicación suele requerir la hospitalización, la rehidratación intravenosa y la administración por sonda nasogástrica de polietilenglicol isosmótico 3350 más una solución electrolítica (20-40 ml/kg/h hasta un máximo de 1 l/h durante 8 h) o diatrizoato (Gastrografina). A menudo se requiere una consulta quirúrgica si la obstrucción del intestino delgado persiste.

Otros sistemas orgánicos

El sudor puede causar una pérdida de sal excesiva, con la consiguiente deshidratación e hipotensión. Los adolescentes y los adultos con fibrosis quística requieren unos 6.000 mg (3 cucharaditas) de sal al día. Se recomiendan los alimentos naturalmente ricos en sal, pero a menudo se añaden comprimidos profilácticos de cloruro de sodio.

Dado que el daño pancreático puede provocar una diabetes relacionada con la fibrosis quística, se recomienda realizar una prueba anual de tolerancia a la glucosa a partir de los 10 años de edad a todos los pacientes a los que no se les haya diagnosticado una diabetes.¹⁰ El tratamiento es similar al de la diabetes de tipo 1 (cap. 216). La necesidad de tratamiento con insulina puede retrasarse con la dieta y el ejercicio.

Las mujeres con una fibrosis quística pueden tener hijos, pero puede ser necesaria la inseminación intrauterina si el cuello uterino está bloqueado con moco viscoso. En los hombres es necesaria aspirar los espermatozoides del epidídimo debido a la ausencia ubicua de conductos deferentes. Los pacientes con fibrosis quística deben someterse a exámenes sistemáticos para detectar la depresión (cap. 369) y ser remitidos a profesionales de salud mental cuando sea adecuado.

Trasplante de pulmón

El trasplante de pulmón (cap. 93), que es un tratamiento que salva vidas en los pacientes con una enfermedad pulmonar en fase terminal, da como resultado una mejor calidad de vida gracias a una mejor función pulmonar, aunque la enfermedad progresa en otros órganos. Los índices actuales de supervivencia de los receptores de trasplantes de pulmón adultos con fibrosis quística son de alrededor del 75% a los 5 años y del 50% a los 10 años. Sin embargo, en los receptores con factores de riesgo, como la infección por *Burkholderia cepacia* compleja o el retrasplante, los resultados son menos favorables.¹¹ La supervivencia a largo plazo (> 5 años) se ve limitada por la disfunción crónica de los aloinjertos pulmonares (bronquiolitis obliterante y síndrome restrictivo del aloinjerto) y por la reinfección de los pulmones de los donantes por microorganismos patógenos oportunistas.

Pronóstico

Entre los factores que influyen en el resultado de los pacientes con fibrosis quística figuran el inicio de un tratamiento eficaz en las primeras etapas de la vida, el número de horas al día que cada paciente dedica a la fisioterapia, el cumplimiento de un régimen médico a menudo dedicado, la transición del cuidado de los padres al autocuidado, el seguro y la adaptación psicosocial.¹² En 2017, la mediana de la esperanza de vida era de 41 años en EE. UU., pero era de 51 años en Canadá y más o menos la misma en los pacientes estadounidenses que tienen un seguro médico privado.

PREVENCIÓN

Debe ofrecerse asesoramiento genético a todas las parejas en riesgo antes del embarazo. Los exámenes prenatales, especialmente si a un niño anterior se le diagnosticó fibrosis quística, pueden identificar si la futura descendencia puede verse también afectada. El cribado prenatal puede hacer el diagnóstico antes del nacimiento. Los padres también pueden elegir someterse a la fecundación *in vitro* con un embrión al que se haya realizado una prueba de cribado de la fibrosis quística antes de la implantación.

Bibliografía de grado A

1. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, et al. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD002768.
2. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD001127.
3. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD001021.

- A4. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1707-1715.
- A5. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365:1663-1672.
- A6. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373:220-231.
- A7. Taylor-Cousar JL, Jain M, Barto TL, et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J Cyst Fibros*. 2018;17:228-235.
- A8. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, et al. Effects of lumacaftor-ivacaftor therapy on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1433-1442.
- A9. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017;377:2013-2023.
- A10. Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, et al. Tezacaftor/ivacaftor in subjects with cystic fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551d-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:214-224.
- A11. Keating D, Marigowda G, Burr L, et al. VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med*. 2018;379:1612-1620.
- A12. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, et al. VX-659-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med*. 2018;379:1599-1611.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

84

BRONQUIECTASIAS, ATELECTASIAS, QUISTES Y ENFERMEDADES PULMONARES LOCALIZADAS

ANNE E. O'DONNELL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

BRONQUIECTASIAS

DEFINICIÓN

Las bronquiectasias son dilataciones anormales y permanentes de los bronquios y bronquiolos producidas por ciclos repetidos de infección e inflamación de la vía respiratoria. Las vías respiratorias distales están engrosadas; en las superficies mucosas se forma edema, inflamación y supuración y en último término hay neovascularización de las arteriolas bronquiales adyacentes. La formación de bronquiectasias, que pueden ser focales o difusas, está desencadenada por diversos procesos genéticos, anatómicos y sistémicos. Pueden producirse bronquiectasias por alteraciones de los cilios, la eliminación del moco, la reología del moco, el drenaje de la vía respiratoria y las defensas del huésped. Independientemente de la causa, los pacientes con bronquiectasias presentan infecciones crónicas, que pueden causar destrucción pulmonar progresiva.

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con las revisiones de las reclamaciones a las compañías de seguros, se calcula que en EE. UU. 1.10.000 pacientes o más reciben tratamiento para la bronquiectasia sin relación con la fibrosis quística (cap. 83), y parece que esas cifras están aumentando.¹ Se han comunicado conclusiones similares en el Reino Unido y en otras partes del mundo. Datos recientes de EE. UU. mostraron una prevalencia de 4,2 de cada 100.000 personas de 18 a 34 años y de 272 de cada 100.000 entre los mayores de 75 años. En la categoría de mayor edad hay una representación desproporcionada de mujeres. En otros estudios epidemiológicos se ha visto que tienen mayor riesgo de formación de bronquiectasias las personas que tienen menos acceso a la asistencia sanitaria y mayor frecuencia de infecciones pulmonares durante la infancia.

BIOPATOLOGÍA

En hasta un tercio de los casos no se identifica la causa de las bronquiectasias. Otros casos se relacionan con infecciones pulmonares, causas genéticas, alteraciones anatómicas y enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias.

Infecciones pulmonares

Aproximadamente un tercio de los pacientes con bronquiectasias tienen un desencadenante infeccioso, habitualmente varios años antes del inicio de la enfermedad. Las infecciones virales infantiles, como la tos ferina (cap. 297) y las infecciones bacterianas, pueden producir una lesión permanente de las vías respiratorias, lo que causa bronquiectasias varios años después de la infección inicial. La tuberculosis micobacteriana, con su consiguiente inflamación granulomatosa de la vía respiratoria, el parénquima pulmonar y los ganglios linfáticos, puede producir posteriormente bronquiectasias (cap. 308), y Descargado para Anonymous User (n/a) en National Autonomous University of Mexico de ClinicalKey.es por Elsevier en octubre 03, 2021. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2021. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

se ha reconocido que las infecciones por micobacterias no tuberculosas son una causa y una complicación cada vez más frecuentes de las bronquiectasias, particularmente en mujeres blancas mayores de 55 años de edad (cap. 309). Las bronquiectasias relacionadas con micobacterias no tuberculosas habitualmente afectan al lóbulo medio derecho y la llingula, y se pueden asociar también al patrón de «árbol en brote» de afectación bronquiolar en la tomografía computarizada (TC).

Genética

La fibrosis quística (cap. 83) se caracteriza por bronquiectasias difusas bilaterales. Aunque muchos pacientes con fibrosis quística son diagnosticados durante la infancia con enfermedad multisistémica, los pacientes de mayor edad pueden presentar solo manifestaciones pulmonares, o pulmonares y sinusales. Algunos pacientes con bronquiectasias pueden tener defectos sutiles en el conducto regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística sin un diagnóstico inequívoco de fibrosis quística.

En la discinesia ciliar primaria, alteraciones de los brazos de dineína impiden el batido ciliar normal. Los pacientes con discinesia ciliar primaria generalmente tienen enfermedad sinopulmonar e infertilidad, y aproximadamente la mitad de estos pacientes tienen síndrome de Kartagener con localización visceral invertida (*situs inversus*) (cap. 61). Los pacientes con deficiencia de α_1 -antitripsina también pueden presentar bronquiectasias.

Causas anatómicas

Los pacientes que tienen alteraciones crónicas del mecanismo deglutitorio o disfunción esofágica pueden presentar bronquiectasias focales o difusas predominantemente en los lóbulos inferiores (cap. 129). La lesión pulmonar directa por el ácido o por la aspiración de sustancias en forma de partículas, y las neumonías recurrentes, pueden producir bronquiectasias.

El asma grave (cap. 81) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; cap. 82) se complican a veces con bronquiectasias.² La aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 319) puede producir unas bronquiectasias centrales específicas en «dedo de guante» en la TC debido a la inflamación crónica y la ocupación por tapones de moco. Alteraciones de las vías respiratorias como los tumores endobronquiales (cap. 182), la compresión extrínseca por ganglios linfáticos (síndrome del lóbulo medio derecho) y los cuerpos extraños, son también causas infrecuentes de bronquiectasias focales. La traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn) se asocia a bronquiectasias distales.

Enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias

La hipogammaglobulinemia primaria (cap. 236) produce infecciones pulmonares recurrentes que pueden dar lugar a bronquiectasias. Los pacientes con deficiencias de subclases de inmunoglobulina G pueden presentar bronquiectasias si la deficiencia da lugar a una reducción de la producción de anticuerpos. Se ha visto que defectos de la adherencia y la quimiotaxia de los neutrófilos (cap. 158) producen bronquiectasias. Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 366) tienen mayor prevalencia de bronquiectasias que los pacientes con un sistema inmunitario que funciona normalmente.

Las bronquiectasias constituyen una complicación cada vez más frecuente de las enfermedades del colágeno vascular, sobre todo en la artritis reumatoide (cap. 248) y en el síndrome de Sjögren (cap. 252). Es probable que la lesión de la vía respiratoria se deba a inflamación crónica o a disfunción esofágica. La enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132) también produce bronquiectasias por mecanismos no determinados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

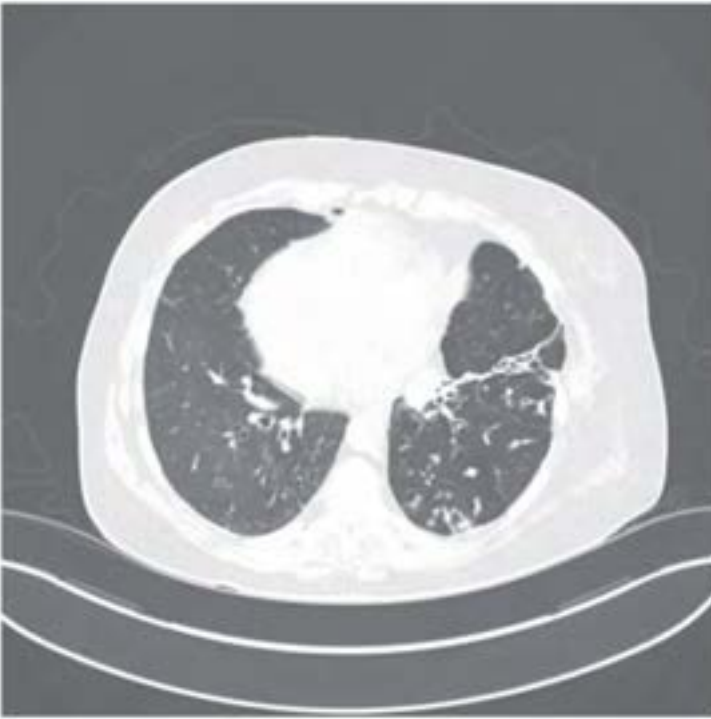
Los pacientes consultan por tos crónica y habitualmente tienen expectoración mucopurulenta o purulenta. En ocasiones la tos seca y no productiva es la manifestación principal. Otros síntomas son disnea, hemoptisis intermitente y dolor torácico pleurítico. A veces se produce pérdida de peso, malestar y astenia. Cuando los pacientes tienen agudizaciones infecciosas pueden tener fiebre, además de un aumento de los síntomas basales. Los hallazgos físicos en pacientes con bronquiectasias son inespecíficos: exploración anormal del tórax con sibilancias, crepitantes o ambos. Las acropaquias son infrecuentes.

La evolución clínica de los pacientes con bronquiectasias es variable. Algunos pacientes tienen pocos síntomas o están asintomáticos, otros tienen tos diaria con expectoración y algunos pacientes tienen agudizaciones ocasionales o frecuentes. En las bronquiectasias se observa un deterioro lento de la función pulmonar; esta disminución es más rápida en pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 290) y en los que tienen agudizaciones más frecuentes.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico por imagen

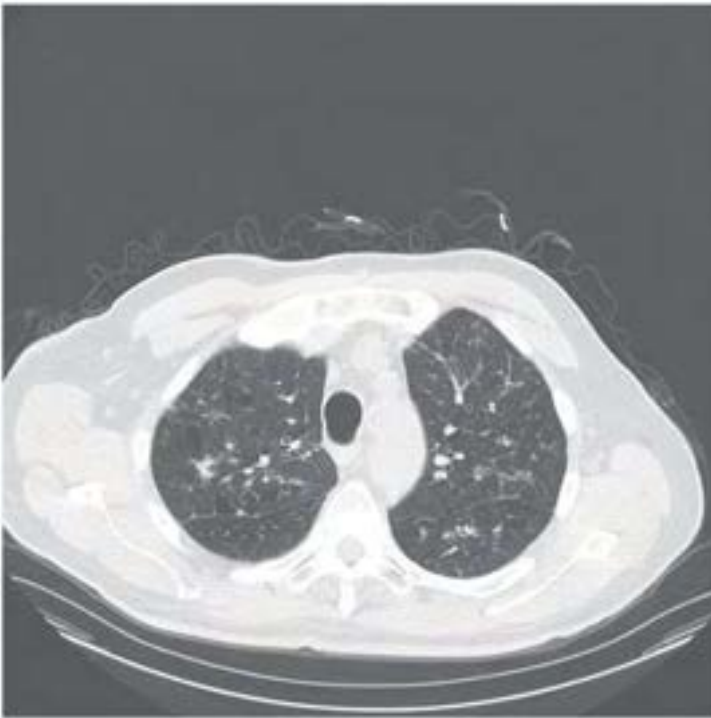
Aunque el diagnóstico se puede sospechar en la radiografía simple, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es actualmente el método diagnóstico de referencia para confirmar las bronquiectasias. Los hallazgos característicos de la TC son ausencia de afilamiento bronquial, bronquios visibles en el centímetro periférico de los pulmones y un diámetro bronquial interno mayor que el diámetro de la arteria bronquial acompañante.³ Otros hallazgos de TCAR asociados son quistes que se originan en el extremo de un bronquio, líneas de ramificaciones irregulares de árbol en brote (e-fig. 84-1) indicativas de impactación mucosa (e-figs. 84-2 y 84-3), pérdida de volumen (e-fig. 84-4) y en ocasiones consolidación asociada (fig. 84-1). La localización de las vías respiratorias bronquiectásicas puede indicar la causa: se ve predominio en lóbulos superiores en



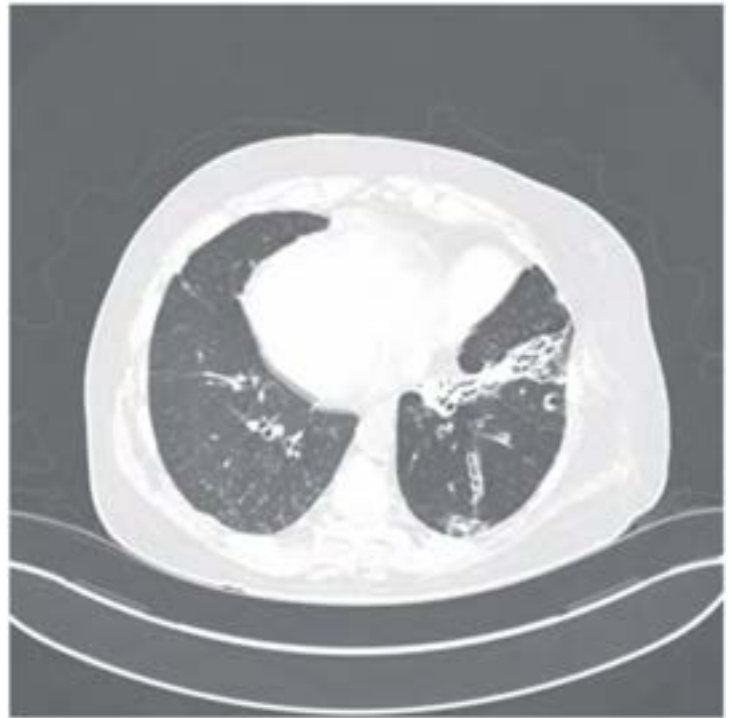
E-FIGURA 84-1. Imagen de tomografía computarizada de alta resolución de corte fino que muestra bronquiectasias y una pérdida de volumen a la izquierda y áreas de bronquiectasias cilíndricas leves y bronquiolitis en «árbol con brotes» en el lóbulo inferior derecho.



E-FIGURA 84-2. Imagen de tomografía computarizada de alta resolución de corte fino a través de la zona media del tórax; hay bronquiectasias leves en el lóbulo medio derecho adyacentes al corazón y tapones mucosos en las áreas de bronquiectasias en la base derecha.



E-FIGURA 84-3. Cambios bronquiectásicos y tapones mucosos superpuestos a cambios enfisematosos difusos en los pulmones.



E-FIGURA 84-4. Bronquiectasias extensas en los cortes inferiores del pulmón derecho con una pérdida de volumen asociada.



E-FIGURA 84-5. Corte de tomografía computarizada que muestra una anomalía en «anillo de sello» compatible con una zona localizada de bronquiectasias en el lóbulo inferior derecho.



E-FIGURA 84-6. A. Infiltrado neumónico superpuesto en un área de bronquiectasias en el lóbulo medio derecho. También son visibles implantes mamarios bilaterales. La paciente tenía antecedentes de infección micobacteriana crónica, pero estaba muy enferma con una neumonía bacteriana superpuesta cuando se realizó este estudio. B. Seguimiento con imágenes después del tratamiento de la infección aguda. Se observa un área residual menor de bronquiectasia en el lóbulo medio derecho.



E-FIGURA 84-7. Atelectasia del lóbulo superior izquierdo debido a un carcinoma broncogénico central izquierdo. A. La radiografía de tórax PA muestra una opacidad sobre el hemitórax superior izquierdo con desviación traqueal hacia la izquierda y reorientación horizontal del bronquio principal izquierdo. B. La radiografía lateral de tórax muestra la hiperexpansión del lóbulo inferior izquierdo con el desplazamiento anterior de la fisura mayor izquierda. El lóbulo superior izquierdo colapsado y la lingula forman una banda de opacidad anterior retroesternal. (Por cortesía de Paul Stark, MD.)

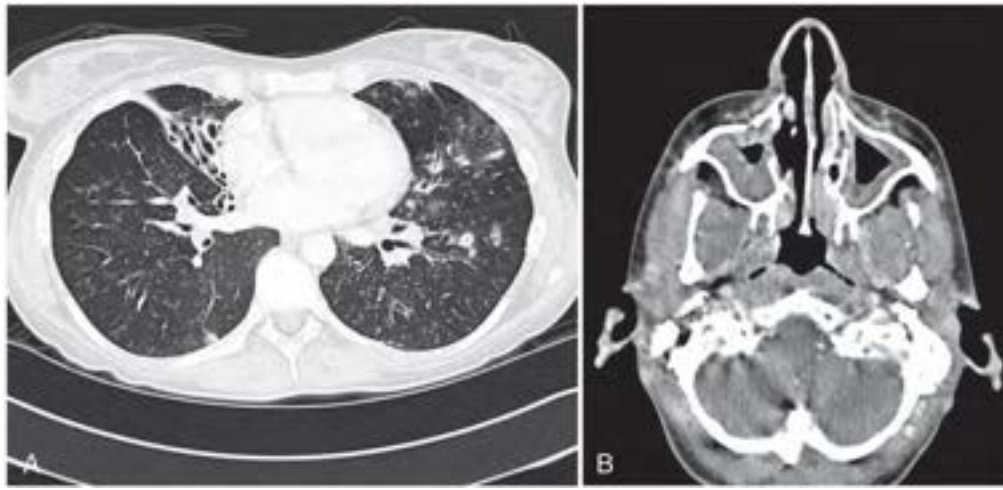


FIGURA 84-1. A y B. Imágenes de tomografía computarizada de alta resolución de bronquiectasias bilaterales en un paciente con discinesia ciliar primaria.



FIGURA 84-2. Imagen de tomografía computarizada de alta resolución de bronquiectasias nodulares por infección micobacteriana no tuberculosa.

la fibrosis quística, y predominio en lóbulos inferiores en los síndromes de aspiración (e-fig. 84-5). La afectación del lóbulo medio derecho y la lingula indica la presencia de infección micobacteriana no tuberculosa (fig. 84-2 y e-figs. 84-6A y B), mientras que se ven bronquiectasias centrales en la aspergilosis broncopulmonar alérgica (fig. 84-3).

El estudio funcional respiratorio, que se debe realizar en todos los pacientes en los que se sospechen bronquiectasias, habitualmente muestra obstrucción al flujo espiratorio determinada por el cociente entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM_1) y la capacidad vital forzada (CVF) (cap. 79). La gravedad de la obstrucción al flujo aéreo y la velocidad de deterioro se correlacionan con la extensión radiográfica de la enfermedad y la frecuencia de las agudizaciones. La broncoscopia permitirá detectar alteraciones de la vía respiratoria, como tumores, deformidades estructurales y cuerpos extraños, por lo cual se debe plantear para la evaluación de las bronquiectasias localizadas.

Los cultivos de esputo y del lavado broncoalveolar cuando no se dispone de esputo expectorado son importantes para evaluar las complicaciones infecciosas de las bronquiectasias. Recientemente, determinadas técnicas moleculares han permitido demostrar la presencia de comunidades polimicrobianas diversas en los pulmones de pacientes con bronquiectasias, tanto en los períodos de estabilidad clínica como durante las exacerbaciones. Los microorganismos predominantes son *P. aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*, pero también pueden detectarse microorganismos anaerobios. La presencia de *P. aeruginosa* se asocia a peor pronóstico y a agudizaciones más frecuentes. Los pacientes que no tienen patógenos identificables son los que tienen la enfermedad más leve. La presencia de *Staphylococcus aureus* en la vía respiratoria puede indicar que la fibrosis quística es la causa de las bronquiectasias. *Nocardia* y los hongos, en particular *Aspergillus* y *Candida*, se cultivan a veces en pacientes con bronquiectasias, pero no siempre requieren tratamiento. Se encuentran micobacterias no tuberculosas con una frecuencia cada vez mayor en las vías respiratorias de pacientes con bronquiectasias, habitualmente como complicación de unas bronquiectasias preexistentes, aunque en ocasiones son su causa primaria. La evaluación de laboratorio de los pacientes con bronquiectasias se debe individualizar. En todos los pacientes se deben realizar cultivos de esputo para estudiar bacterias, hongos y micobacterias. Otras pruebas que se

deben tener en consideración son la medición de la concentración plasmática de inmunoglobulinas y el cribado para detectar enfermedades genéticas, particularmente en pacientes con bronquiectasias difusas. La fibrosis quística (cap. 83) se diagnostica por la elevación de la concentración de cloruro en el sudor y el estudio genético. Para evaluar la discinesia ciliar primaria se pueden medir las concentraciones nasales de óxido nítrico, valorar la frecuencia y el patrón de los movimientos ciliares, y realizar estudios de microscopía electrónica. La deficiencia de α_1 -antitripsina se diagnostica midiendo su concentración y realizando la fenotipificación (cap. 82). El cribado para detectar artritis reumatoide (cap. 248) o síndrome de Sjögren (cap. 252) también puede ser razonable en pacientes con bronquiectasias difusas.

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos del tratamiento son reducir la frecuencia de agudizaciones y posiblemente mejorar la calidad de vida, reducir los síntomas y alterar la evolución natural de la enfermedad (tabla 84-1).⁵ El tratamiento de mantenimiento multimodal para los pacientes con un cuadro más avanzado o tres o más exacerbaciones puede incluir la limpieza de las vías respiratorias y los tratamientos antiinflamatorios, así como la antibioterapia a corto y largo plazo, que reduce los marcadores de inflamación respiratoria y sistémica. La rehabilitación pulmonar también es eficaz.⁶ El tratamiento de las exacerbaciones se basa en la agudeza clínica. Dado que los pacientes son muy heterogéneos y los estudios terapéuticos son escasos, se suele optar por individualizar el tratamiento, debido especialmente a que no existe actualmente ningún tratamiento aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. para las bronquiectasias sin relación con la fibrosis quística y a que los tratamientos con eficacia demostrada contra la fibrosis quística suelen resultar ineficaces en esta población de pacientes.^{6,7}

Prevención de las agudizaciones

Se recomienda la vacunación antineumocócica 23-valente (cap. 15) en pacientes con bronquiectasias. También es una práctica estándar la vacunación sistemática contra la gripe estacional. Actualmente no se dispone de ninguna vacuna para la prevención de las otras complicaciones infecciosas de las bronquiectasias.

Tratamiento de la causa subyacente

En el caso de las afecciones tratables, como la deficiencia de inmunoglobulinas o la deficiencia de α_1 -antitripsina (cap. 82), debe considerarse el tratamiento reemplazante (cap. 236), aunque hay pocos datos sobre si estos tratamientos alteran la evolución natural de las bronquiectasias y de las infecciones resultantes. Se debe tratar con esteroides a los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 319) para mitigar el proceso inflamatorio que produce las bronquiectasias.

Limpieza de las vías respiratorias

La fisioterapia respiratoria y el uso de dispositivos para facilitar la depuración mucociliar parecen ser útiles en las bronquiectasias no relacionadas con la fibrosis quística. En un estudio aleatorizado anterior, por ejemplo, el uso dos veces al día de un dispositivo oscilatorio de presión positiva espiratoria (Acapella) redujo el volumen del esputo y mejoró los criterios de valoración de calidad de vida en comparación con la ausencia de aplicación sistemática de fisioterapia. Otras técnicas que también pueden ser útiles para la limpieza de la vía respiratoria son la fisioterapia tradicional con drenaje postural y el uso de chalecos que producen oscilaciones de la pared torácica.⁸ La personalización del tratamiento es la que consigue un mejor cumplimiento y unos mejores resultados. Es probable que la rehabilitación pulmonar formal y el ejercicio beneficien a los pacientes con bronquiectasias.

El tratamiento con suero salino hipertónico (3-7%) nebulizado puede favorecer la limpieza de las vías respiratorias, reducir las exacerbaciones y mejorar

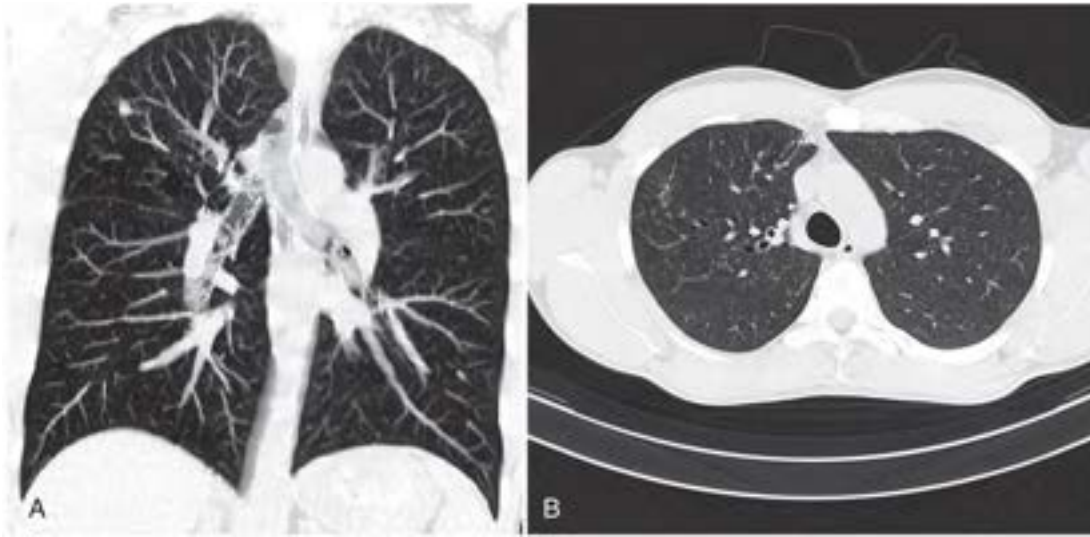


FIGURA 84-3. A y B. Imágenes de tomografía computarizada de alta resolución de bronquiectasias centrales en dedo de guante por aspergilosis broncopulmonar alérgica.

TABLA 84-1 POSIBLES TRATAMIENTOS DE LAS BRONQUIECTASIAS

Tratamiento de la enfermedad subyacente cuando sea posible
Movilización de secreciones
Farmacológico
Mecánico
Tratamiento antiinflamatorio
Esteroides inhalados
Macrólidos
Tratamiento antimicrobiano
Tratamiento específico de patógeno
Cirugía
Enfermedad localizada o refractaria
Trasplante
Enfermedad terminal

Adaptado de O'Donnell A. Bronchiectasis. *Chest*. 2008;134:815-823.

la función pulmonar y la calidad de vida.[■] Aunque la ADNasa humana recombinante resulta eficaz en las bronquiectasias por fibrosis quística, en un estudio clínico muy extenso se comprobó que tenía efectos perjudiciales cuando se utilizaba como tratamiento de mantenimiento en pacientes con bronquiectasias sin relación con la fibrosis quística, razón por la que no debería utilizarse. Otros mucolíticos no tienen ningún efecto beneficioso demostrado.

No hay ningún estudio aleatorizado que respalde el uso sistemático de broncodilatadores agonistas β o anticolinérgicos de acción corta en las bronquiectasias. Sin embargo, algunos pacientes con reactividad de la vía respiratoria probablemente se beneficien del uso de estos fármacos (cap. 236).

Reducción de la inflamación de las vías respiratorias

En un estudio clínico previo se ha comprobado que la inhalación de dosis medias de budesonida, en combinación con formoterol, resulta segura y más eficaz que la administración de budesonida en dosis elevadas a pacientes con bronquiectasias sin relación con la fibrosis quística. Aunque a veces se usan esteroides orales en pacientes con bronquiectasias, nunca se ha investigado su uso en un estudio clínico.

Tratamiento antimicrobiano

Actualmente, no disponemos de pruebas concluyentes que respalden el uso rutinario de antibióticos de mantenimiento, aunque se puede considerar esa posibilidad en pacientes con exacerbaciones frecuentes y destrucción pulmonar progresiva. Cuando se aísla alguna micobacteria en pacientes con bronquiectasias, la decisión sobre el tratamiento y la elección de los antibióticos que utilizar deben basarse en las directrices publicadas (caps. 308 y 309).⁹

El tratamiento crónico con dosis reducidas de un macrólido oral (p. ej., azitromicina 500 mg tres veces por semana o 250 mg al día o etilsuccinato de eritromicina 400 mg dos veces al día) permite reducir las exacerbaciones en pacientes con bronquiectasias no relacionadas con la fibrosis quística.[■] Es preocupante que los pacientes presenten microorganismos resistentes, y la microbiota respiratoria se ve claramente modificada por el uso crónico de los macrólidos. La monoterapia con macrólidos no debe usarse en pacientes coinfectados por micobacterias no tuberculosas.

El tratamiento antimicrobiano inhalado y dirigido es otra opción, especialmente en pacientes infectados por *Pseudomonas*. Por ejemplo, el uso de gentamicina

nebulizada (80 mg dos veces al día) durante 12 meses puede tener efectos clínicos y bacteriológicos beneficiosos prolongados. La colistina inhalada, 1 millón de UI dos veces al día administradas por nebulizador, también es segura y posiblemente eficaz en los pacientes cumplidores con bronquiectasias e infección por *P. aeruginosa*.[■] Diversos estudios clínicos han demostrado los efectos beneficiosos microbiológicos de la tobramicina inhalada, 300 mg dos veces al día, en un estudio de 4 semanas para un ciclo y en un estudio de 2 semanas sí y 2 semanas no para tres ciclos, pero no se han podido establecer firmemente los efectos beneficiosos clínicos, y algunos pacientes experimentaron efectos secundarios respiratorios inaceptables. Cabe destacar que dos grandes ensayos recientes con lisina aztreonam inhalada no mostraron ningún beneficio clínico. Actualmente se están investigando otros antibióticos inhalados en estudios clínicos, como el ciprofloxacino en forma de polvo seco, el ciprofloxacino liposómico nebulizado y la tobramicina en forma de polvo seco. Existen otras estrategias de antibioterapia fuera de las indicaciones autorizadas, como la infusión intravenosa prolongada de antibióticos contra los microorganismos patógenos específicos cultivados.

Cirugía y trasplante

La cirugía de resección puede ser útil en pacientes que tengan enfermedad focal y en pacientes que tengan hemoptisis que no se pueda controlar mediante embolización de los vasos sangrantes (cap. 93). La resección quirúrgica también puede ser adecuada en algunos pacientes que tienen bronquiectasias difusas que no responden al tratamiento convencional y en algunos pacientes infectados por micobacterias no tuberculosas. El trasplante bipulmonar (cap. 93) se ha realizado con éxito en pacientes con neumopatía terminal por bronquiectasias no debidas a fibrosis quística, y la evolución clínica es paralela a la que se ve en el trasplante por otras neumopatías terminales.

Tratamiento de las agudizaciones de las bronquiectasias

Cuando los pacientes con bronquiectasias tienen una agudización, los tratamientos antimicrobianos se deben dirigir a los microorganismos infectantes crónicos.¹⁰ Las agudizaciones leves o moderadas se pueden tratar con antibióticos orales dirigidos según el resultado del cultivo de esputo, durante 2-3 semanas. Los virus, incluidos los coronavirus, los rinovirus y los virus de la gripe A y B, también causan exacerbaciones. Las agudizaciones más graves y las agudizaciones por microorganismos resistentes generalmente precisan antibióticos intravenosos administrados en el hospital o en el domicilio. Todavía no se ha demostrado la utilidad de añadir un antibiótico inhalado al tratamiento sistémico de una agudización. Los pacientes que tienen una agudización probablemente se beneficien de las técnicas para la limpieza de la vía respiratoria y de los otros tratamientos no antibióticos que ya se han discutido.

PRONÓSTICO

Las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística constituyen una enfermedad heterogénea con un pronóstico muy variable. Los pacientes con hallazgos obstructivos y restrictivos más graves en las pruebas funcionales respiratorias, deterioro del intercambio gaseoso e infección por *Pseudomonas* crónica, son los que tienen peor pronóstico. Entre los factores predictivos independientes del riesgo de hospitalizaciones futuras cabe destacar los ingresos previos, la disnea avanzada, un VEM₁ inferior al 30% del valor previsto, la colonización por *P. aeruginosa*, la colonización por otros microorganismos patógenos y la afectación de tres o más lóbulos en la TCAR. Las enfermedades asociadas, como la EPOC y la artritis reumatoide, aumentan el riesgo de muerte. Las bronquiectasias en pacientes con EPOC moderada o grave constituyen un factor independiente de riesgo de mortalidad. La exten-



FIGURA 84-4. Radiografía simple de tórax que muestra atelectasia del lóbulo superior derecho (por tumor endobronquial).

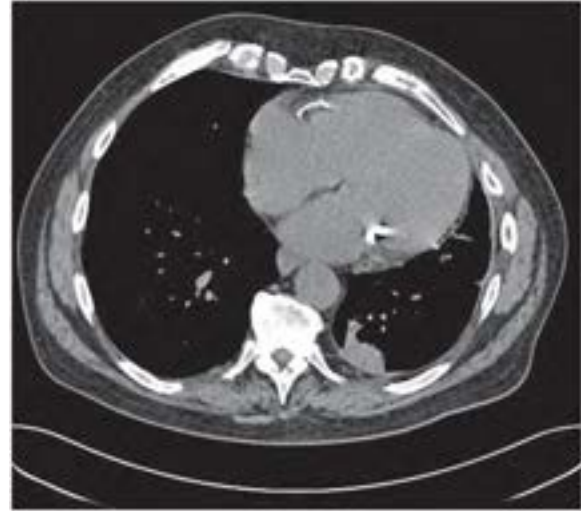


FIGURA 84-5. Imagen de tomografía computarizada de una atelectasia redonda.

sión radiográfica de la enfermedad, la hipoxemia, la hipercapnia y los datos de insuficiencia cardíaca derecha también son factores predictivos de mala evolución. Se ha descrito que los pacientes con bronquiectasias que ingresan en una unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria tienen una tasa de supervivencia a los 4 años del 60%.

ATELECTASIA

DEFINICIÓN

La atelectasia, o colapso, se debe a hipoventilación de unidades pulmonares. La atelectasia puede afectar a todo un pulmón o un lóbulo, un segmento o un subsegmento. La atelectasia puede estar producida por obstrucción intrínseca de una vía respiratoria o por compresión extrínseca por ganglios linfáticos, masas parenquimatosas u otras entidades. Cuando las unidades pulmonares están atelectásicas, el desequilibrio ventilación-perfusión produce hipoxemia. En la atelectasia mantenida se puede producir infección.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las bases pulmonares y los segmentos posteriores son vulnerables a la atelectasia en zonas declives, que está producida por una ventilación inadecuada, particularmente en el paciente inmobilizado y en el postoperatorio. La atelectasia parcheada está producida por procesos que ocupan los alvéolos, como hemorragia y edema (cap. 85). La atelectasia pasiva, por relajación o por compresión, se produce cuando el pulmón se recupera hasta un volumen menor por la presencia de líquido o aire en el espacio pleural adyacente.

La atelectasia obstructiva o por reabsorción se debe al bloqueo bronquial a la entrada de aire, con la consiguiente consolidación retráctil. La obstrucción intrínseca de la vía respiratoria se puede deber a la presencia de tapones de moco, cuerpos extraños o tumores en la vía respiratoria. La obstrucción extrínseca de la vía respiratoria se debe a la compresión de la misma por aumento del tamaño de los ganglios linfáticos peribronquiales o por otras masas que comprimen la vía respiratoria.

La atelectasia redonda está producida por un engrosamiento pleural que se invagina y atrapa el pulmón adyacente. Cualquier enfermedad pleural crónica puede producir atelectasia redonda, particularmente la enfermedad pleural relacionada con el amianto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La atelectasia habitualmente es asintomática y se diagnostica en un estudio de imagen del tórax, aunque puede producir disnea y taquipnea, y causar hipoxemia. En pacientes en el postoperatorio la atelectasia puede ser una causa de febrícula. Una saturación arterial de oxígeno del 96% o menos después de respirar oxígeno a través de una mascarilla de Venturi durante 30 min es una prueba moderadamente sensible y específica en el diagnóstico de las atelectasias postoperatorias.¹¹

La radiografía simple de tórax muestra pérdida de volumen pulmonar y desplazamiento de la cisura lobular, del mediastino o del diafragma hacia la unidad pulmonar afectada (fig. 84-4). La atelectasia en placa o discoidea se manifiesta como líneas horizontales o curvilíneas en la radiografía simple de tórax. La atelectasia redonda (fig. 84-5) es una densidad ovoida con aspecto de masa en contacto con la pleura. Las atelectasias secundarias pueden asociarse a una lesión masiva (e-figs. 84-7A y B). En ocasiones se puede determinar el tipo y la causa de la atelectasia mediante TC o ecografía. Es necesaria una broncoscopia para diferenciar la compresión intrínseca de la extrínseca en la atelectasia obstructiva-reabsorptiva y para determinar la anatomía patológica exacta de la obstrucción.

En la cabecera, una medida de la saturación arterial de oxígeno puede ayudar a evaluar la gravedad de las atelectasias y la disfunción pulmonar general.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Con frecuencia se prescribe espirometría incentiva para prevenir o tratar la atelectasia en pacientes con movilidad escasa por cirugía reciente, debilidad neuromuscular o cualquier inmovilización prolongada, aunque ningún estudio aleatorizado y controlado ha demostrado su eficacia. El entrenamiento de los músculos inspiratorios en el preoperatorio reduce la atelectasia en pacientes a los que se realiza cirugía abdominal superior, y el uso profiláctico de ventilación no invasiva puede reducir la disfunción pulmonar después de la cirugía de resección pulmonar. Otras modalidades, como la espirometría incentivada,¹² los dispositivos de presión espiratoria positiva,¹³ la limpieza de las vías respiratorias mediante oscilación de la pared torácica de alta frecuencia y los fármacos, no han mostrado ningún beneficio.

La atelectasia parcheada se trata abordando la enfermedad subyacente del parénquima pulmonar. La atelectasia por compresión se trata aliviando el proceso del espacio pleural.

Habitualmente es necesaria una broncoscopia para el diagnóstico y el tratamiento de la atelectasia obstructiva o por reabsorción. En pacientes con obstrucción por retención de secreciones en ocasiones hacen falta varias broncoscopias, aunque el moco muchas veces se reacciona rápidamente y la atelectasia desaparece solo cuando mejora la situación general del paciente.

La atelectasia redonda no precisa tratamiento. La TC es útil para distinguir la atelectasia redonda de un tumor parenquimatoso.

ENFERMEDADES QUISTICAS CONGÉNITAS DEL TÓRAX

Los *quistes torácicos*, que son muy infrecuentes, se producen por un desarrollo o una ramificación anormales del intestino anterior. Los quistes pueden formarse en el mediastino en una fase temprana de la gestación, o en el parénquima pulmonar en una fase posterior. Entre las alteraciones hay quistes broncogénicos (mediastínicos y parenquimatosos), malformación congénita de la vía respiratoria pulmonar y secuestros pulmonares. Los quistes están tapizados por epitelio de la vía respiratoria y alveolar, pero no se comunican de manera normal con las vías respiratorias o el tejido pulmonar.

La mayoría de los pacientes con quistes torácicos tienen manifestaciones durante la infancia, aunque los quistes pueden permanecer asintomáticos y pasar inadvertidos hasta la edad adulta. Si no hay síntomas, estas lesiones quísticas en ocasiones se manifiestan como un hallazgo casual en un estudio de imagen del tórax realizado por otro motivo. Las enfermedades quísticas congénitas pueden producir neumonía recurrente, hemoptisis o compresión de estructuras normales.

La angiografía por TC habitualmente puede detectar las lesiones quísticas congénitas del tórax, aunque en ocasiones es necesaria una angiografía pulmonar o bronquial para definir el flujo sanguíneo hacia la lesión.

Los *quistes broncogénicos* habitualmente se encuentran en las áreas paratraqueal derecha o subcarinal del mediastino, aunque en ocasiones se ven en el parénquima pulmonar.¹² Estos quistes habitualmente son asintomáticos, aunque pueden producir sibilancias, disnea y tos cuando comprimen estructuras adyacentes. En estos quistes se puede producir una infección secundaria, y hay algunas descripciones de casos de transformación maligna. Generalmente se recomienda la resección quirúrgica completa, aunque también se ha realizado resección parcial con desepitalización de los quistes. La observación también es una opción cuando los quistes son asintomáticos.

La *malformación congénita de la vía respiratoria pulmonar*, llamada previamente *malformación adenomatosa quística congénita del pulmón*, es una malformación muy

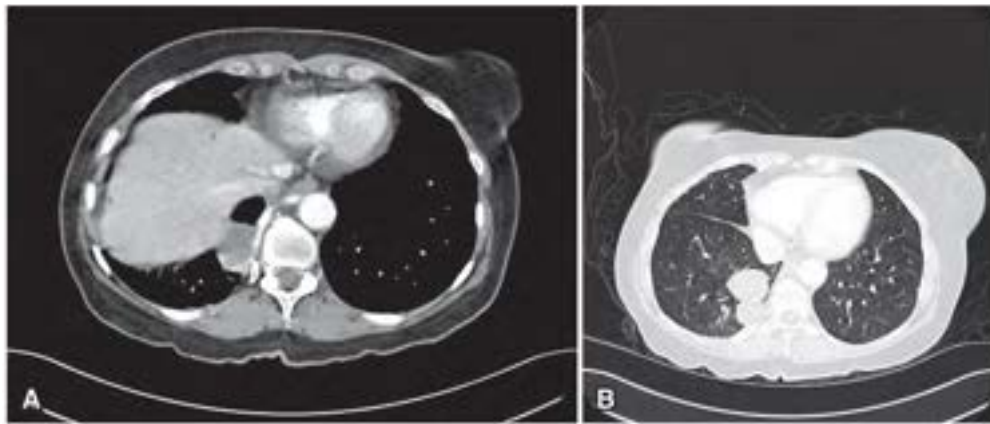


FIGURA 84-6. Secuestro pulmonar. A. Imagen de tomografía computarizada de un secuestro pulmonar en el lóbulo inferior derecho. B. Se observa un vaso nutricional que se origina en la aorta.

infrecuente con una incidencia descrita de 1 de cada 25.000 a 35.000 gestaciones. Esta malformación está producida por una detención del desarrollo del árbol bronquial. A la mayoría de los pacientes se les diagnostica antes del nacimiento mediante ecografía, aunque algunos adultos han consultado por primera vez con complicaciones, como neumotórax y embolia gaseosa. El tratamiento es la resección quirúrgica anatómica.

Los *secuestros pulmonares* son áreas de parénquima pulmonar no funcional sin comunicación con el árbol traqueobronquial y con una vascularización arterial y un drenaje venoso anormales (fig. 84-6). El secuestro intralobular, que supone aproximadamente el 75% de los casos, no tiene pleura visceral y generalmente se encuentra en un lóbulo inferior, en el izquierdo con más frecuencia que en el derecho. Los secuestros extralobulares tienen su propia pleura visceral, están separados de los lóbulos normales e incluso se pueden encontrar debajo de los diafragmas. Los secuestros habitualmente tienen un vaso nutricional que se origina en la aorta. Los secuestros pueden ser asintomáticos, aunque en ocasiones los pacientes presentan infecciones recurrentes o hemoptisis. La resección quirúrgica, con una atención especial al tratamiento del vaso nutricional, es curativa. La embolización del vaso nutricional es a veces una opción terapéutica eficaz.

Los *pulmones hipertransparentes* se diagnostican por la escasez de marcas vasculares intersticiales en un estudio de imagen del tórax. Las acumulaciones de aire en el parénquima pulmonar pueden estar producidas por quistes parenquimatosos congénitos, enfisema lobular congénito (que se diagnostica casi exclusivamente durante la infancia), enfisema ampollar gigante (síndrome del pulmón evanescente) o síndrome de Swyer-James. Los quistes parenquimatosos pulmonares pueden ser de tipo alveolar ampollar o pueden contener elementos de la pared bronquial como cartílago, músculo liso y glándulas. Se pueden infectar, y se pueden romper y producir neumotórax. Generalmente se recomienda la resección quirúrgica salvo que las lesiones sean pequeñas. El enfisema lobular congénito, conocido también como *lóbulo hipertransparente grande congénito*, puede producir dificultad respiratoria grave en lactantes por la compresión del tejido pulmonar circundante. El enfisema ampollar gigante es una enfermedad infrecuente que afecta a los lóbulos inferiores de hombres jóvenes fumadores. La compresión del parénquima pulmonar normal por estos lóbulos sobredistendidos puede precisar una resección quirúrgica.

El *síndrome de Birt-Hogg-Dubé*¹³ se debe a una enfermedad autosómica dominante de mutaciones en la línea germinal del gen de la foliulina. Se caracteriza por quistes pulmonares, neumotórax recurrentes, carcinomas de células renales y fibrofoliomas cutáneos.

El *síndrome de Swyer-James-Macleod*, que se caracteriza por transparencia unilateral de todo un pulmón, está producido por bronquiolititis obliterante infantil por una infección viral o bacteriana, o por inhalación de tóxicos. La TC muestra atrapamiento aéreo e hipertransparencia del pulmón afectado, con un pulmón contralateral normal. No es necesario ningún tratamiento.

ENFERMEDADES PULMONARES QUÍSTICAS ADQUIRIDAS

Las TC de alta resolución pueden detectar ahora varias enfermedades pulmonares quísticas adquiridas.¹⁴ Los quistes típicamente se representan en forma de un enfisema o bullas subpleurales en el parénquima pulmonar. Entre las causas de los quistes multifocales están la neumonía intersticial linfocítica (cap. 86), el síndrome de Birt-Hogg-Dubé, la papilomatosis traqueobronquial y los cánceres primarios y metastásicos. Los quistes multifocales con nódulos asociados se observan en la neumonía intersticial linfocítica (cap. 86), la enfermedad de depósito de cadenas ligeras (cap. 178), la amiloidosis (cap. 179) y la histiocitosis de células de Langerhans (cap. 160), y se asocian a opacidades en vidrio deslustrado en la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (cap. 321) y en la neumonía intersticial descamativa (cap. 86). El enfisema (cap. 82) y la bronquiectasia quística también pueden imitar a la enfermedad quística. Una cuidadosa evaluación incruenta puede determinar generalmente la causa, pero puede ser necesario un lavado broncoalveolar o incluso una biopsia de pulmón.

Grado
A

Bibliografía de grado A

1. Lee AL, Hill CJ, McDonald CF, et al. Pulmonary rehabilitation in individuals with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98:774-782.
2. Lee AL, Burge AT, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD008351.
3. Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respiology.* 2017;22:1084-1092.
4. Kelly C, Chalmers JD, Crossingham I, et al. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3:CD012406.
5. Haworth CS, Fowleraker JE, Wilkinson P, et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:975-982.
6. Yang JW, Fan LC, Lu HW, et al. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin Respir J.* 2016;10:731-739.
7. Pantel H, Hwang J, Brams D, et al. Effect of incentive spirometry on postoperative hypoxemia and pulmonary complications after bariatric surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2017;152:422-428.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

85

TRASTORNOS POR OCUPACIÓN ALVEOLAR

STEPHANIE M. LEVINE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los trastornos por ocupación alveolar (tabla 85-1) se caracterizan por el hallazgo en la radiografía de tórax de una afectación alveolar que varía desde aspecto en vidrio esmerilado hasta consolidación; el proceso anatomopatológico muestra afectación primaria de los espacios aéreos alveolares distales a los bronquiolos terminales. Por ejemplo, en la proteinosis alveolar pulmonar, los alvéolos están ocupados por líquido proteináceo. En comparación, las paredes alveolares están revestidas por células adenocarcinomas en el adenocarcinoma mucinoso invasivo y el adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepidico, anteriormente conocido como cáncer de células bronquioloalveolares. En la neumonía intersticial aguda, los infiltrados fibroproliferativos exudativos en organización ocupan el espacio alveolar; en los trastornos por hemorragia alveolar, el espacio alveolar está ocupado por sangre. Los espacios alveolares llenos de células inflamatorias agudas, como en la neumonía bacteriana (cap. 91), de agua, como en el edema pulmonar cardiogénico o hidrostático (cap. 52), o de líquido con alto contenido en proteínas, como en el edema pulmonar no cardiogénico o por aumento de la permeabilidad (cap. 96), también forman parte del diagnóstico diferencial radiológico de los trastornos por ocupación alveolar, y se deben excluir.

Puede diseñarse un abordaje general de estas enfermedades por ocupación alveolar (fig. 85-1) en función del tiempo desde el inicio de los síntomas. El paciente típico puede comenzar con tos (generalmente seca) y disnea de duración variable, dependiendo de la

enfermedad. La hemoptisis es un síntoma inicial frecuente en los trastornos hemorrágicos alveolares. Con excepción de la neumonía intersticial aguda, los síntomas que indican un proceso infeccioso agudo son fiebre, leucocitosis y tos productiva generalmente están ausentes. Si la radiografía de tórax inicial o la tomografía computarizada (TC) torácica es compatible con un posible proceso por ocupación alveolar (cap. 78) y se descartan neumonía aguda y edema pulmonar, debe realizarse una broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) (cap. 79) y biopsia transbronquial, especialmente si se sospecha proteinosis alveolar pulmonar, un adenocarcinoma mucinoso invasivo, un adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepidótico (cap. 182) o hemorragia alveolar. Cuando estas pruebas no son diagnósticas, y en la mayoría de los casos de sospecha de neumonía intersticial aguda, está indicada la biopsia pulmonar quirúrgica mediante toracoscopia o con una intervención quirúrgica abierta para establecer un diagnóstico firme.

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR

EPIDEMIOLOGÍA

La proteinosis alveolar pulmonar es una infrecuente enfermedad por ocupación alveolar causada por la acumulación de material surfactante fosfolipoproteínico en los alvéolos.

TABLA 85-1 TRASTORNOS POR OCUPACIÓN ALVEOLAR

ENFERMEDADES	FISIOPATOLOGÍA	HALLAZGOS RADIOLÓGICOS
Proteinosis alveolar pulmonar	Alteración del procesamiento del tensioactivo por los macrófagos alveolares por defectos de la transducción de señales de GM-CSF	Opacidades alveolares bilaterales con «empedrado» y áreas difusas de atenuación en vidrio esmerilado en la TC
Neumonía intersticial aguda	Lesión alveolar aguda con uniformidad temporal	Proceso de ocupación alveolar difuso similar al síndrome de dificultad respiratoria aguda
Hemorragia alveolar difusa	Hemorragia procedente de la microcirculación pulmonar, habitualmente los capilares	Aparición aguda de opacidades alveolares bilaterales
Adenocarcinoma mucinoso invasivo y adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepidótico (anteriormente conocido como carcinoma de células bronquioloalveolares)	Crecimiento de células cancerosas a lo largo de los tabiques alveolares	Opacidades neumónicas, consolidación con broncogramas aéreos, opacidades en vidrio esmerilado (solitarias o múltiples)

GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; TC, tomografía computarizada.

La incidencia se estima en 3,7 casos por millón de personas. La proteinosis alveolar pulmonar es un trastorno autoinmunitario primario adquirido en más del 90% de los casos, pero pueden encontrarse características histopatológicas similares en casos con causas secundarias identificables, como silicosis aguda (silicoproteinosis; cap. 87), exposición a polvo de aluminio (cap. 87), exposición a polvo de indio, inmunodeficiencias (p. ej., gammapatía monoclonal de inmunoglobulina G y síndrome de inmunodeficiencia combinada grave), neoplasias malignas hemáticas (especialmente leucemias mieloides; caps. 173 y 175) y determinadas infecciones (p. ej., neumonía por *Pneumocystis jirovecii*). También se ha descrito proteinosis alveolar pulmonar tras el trasplante de médula ósea (cap. 168). En la infancia, también suele aparecer una forma congénita.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la proteinosis alveolar pulmonar está relacionada con una alteración del procesamiento del tensioactivo pulmonar por los macrófagos alveolares debido a defectos en la transducción de señales del factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). La alteración puede deberse a autoanticuerpos frente a los receptores de GM-CSF o a mutaciones del gen del receptor de GM-CSF, que se observan en el 90% de los casos. Las formas secundarias se deben a una deficiencia relativa de GM-CSF, que da lugar a una disfunción de los macrófagos y a una menor eliminación del surfactante. La forma congénita recesiva autosómica de proteinosis alveolar pulmonar, causada por una mutación de los genes que codifican las proteínas B o C surfactantes o el receptor GM-CSF, tiene como consecuencia una alteración de la función del tensioactivo y dificultad respiratoria grave en lactantes homocigotos. La consecuencia de este trastorno es la acumulación de material rico en tensioactivo y la disfunción progresiva de la fagocitosis debido a la producción excesiva o la reducción de la eliminación del tensioactivo por los macrófagos alveolares.

El estudio histológico en la proteinosis alveolar pulmonar muestra alvéolos ocupados por material lipoproteínico que se tiñe de rosa (reacción positiva) con la tinción de ácido peryódico de Schiff. Generalmente no hay destrucción de la arquitectura alveolar. La microscopia electrónica muestra cuerpos laminares (con fosfolípidos) de mielina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La proteinosis alveolar pulmonar se manifiesta en pacientes en la tercera o cuarta décadas de la vida, con predominio masculino de 2:1. La mayoría de los pacientes (72%) son fumadores. Los pacientes comienzan de forma insidiosa con disnea y tos, que puede ser seca o en ocasiones productiva de material grisáceo.¹ La duración de los síntomas antes del diagnóstico generalmente es de 6 semanas a 6-8 meses. También puede haber febrícula, malestar general y pérdida de peso. Es infrecuente la hemoptisis. En la exploración física hay crepitantes en el 50% de los casos. Las acropaquias son un hallazgo infrecuente hasta fases avanzadas de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

En más del 80% de los pacientes puede haber elevación ligera del recuento leucocítico y aumento ligero moderado de la concentración de lactato deshidrogenasa (LDH);

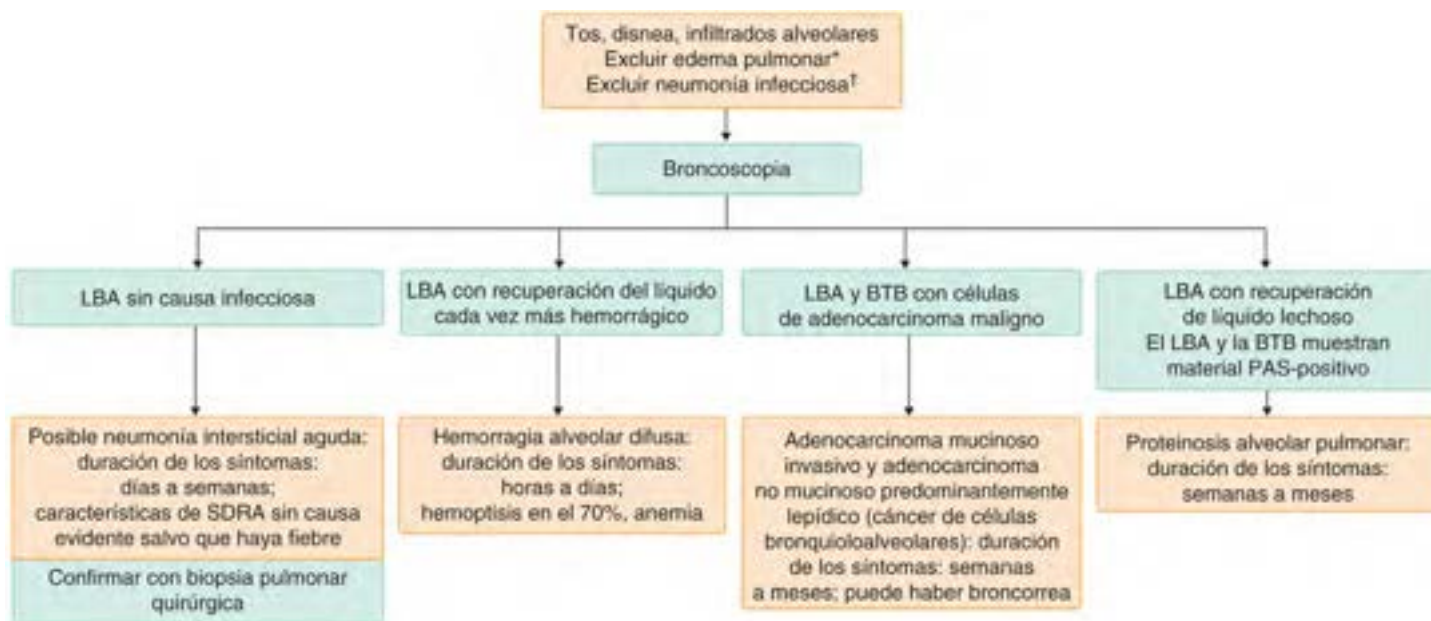


FIGURA 85-1. Abordaje general de los trastornos por ocupación alveolar. *Véase el capítulo 52. †Véase el capítulo 91. BTB, biopsia transbronquial; LBA, lavado broncoalveolar; PAS, ácido peryódico de Schiff; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

esta concentración puede correlacionarse con la gravedad de la enfermedad. También pueden aparecer policitemia e hipergammaglobulinemia. La radiografía de tórax (fig. 85-2) y la TC de tórax muestran un proceso de ocupación alveolar simétrica y difusa predominantemente en los dos tercios inferiores de los campos pulmonares; la imagen radiológica puede simular un edema pulmonar.² El patrón característico en la TC con frecuencia se describe como «empedrado», que se debe a la presencia de áreas aisladas o difusas de atenuación en vidrio esmerilado con engrosamiento de las estructuras y los tabiques interlobulillares, que adquieren formas poligonales (fig. 85-3 y e-fig. 85-1). Este patrón radiológico no es específico de este trastorno y puede encontrarse en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA; cap. 96), la neumonía por *P. jirovecii* (cap. 321), adenomas anteriormente descritos como el carcinoma de células bronquioloalveolares (cap. 182), la neumonía lipoidea (cap. 88), la sarcoidosis (cap. 89), la neumonía en organización, las reacciones medicamentosas y la hemorragia pulmonar, así como en el edema pulmonar cardiogénico (cap. 53) y las neumonías intersticiales agudas. Las pruebas funcionales pulmonares con frecuencia, pero no siempre, muestran un patrón restrictivo, con disminución de la capacidad de difusión. La gasometría arterial revela hipoxemia.

La broncoscopia debe ser la técnica inicial cuando se sospeche proteinosis alveolar pulmonar. Este diagnóstico puede hacerse en la mayoría de los casos mediante el hallazgo de un líquido entre blanco lechoso y color arena o marrón claro en el LBA. Cuando se somete al análisis citológico, el LBA tiene una reacción positiva a la tinción con ácido peryódico de Schiff y revela macrófagos alveolares rellenos de tinción positiva. La biopsia transbronquial o la toracoscópica pueden confirmar el diagnóstico porque aportan tejido que se tiñe de forma similar. Actualmente, para confirmar el diagnóstico se suele recurrir al análisis serológico para detectar anticuerpos anti-GM-CSF. Pueden obtenerse las concentraciones de autoanticuerpos frente a GM-CSF, y se cree que tienen una especificidad y una sensibilidad del 100% respecto a la forma autoinmunitaria de la proteinosis alveolar pulmonar. No parece haber una correlación entre las concentraciones de anticuerpos y la gravedad de la enfermedad.



FIGURA 85-2. Radiografía de tórax que muestra opacidades alveolares bilaterales en un paciente con proteinosis alveolar pulmonar.

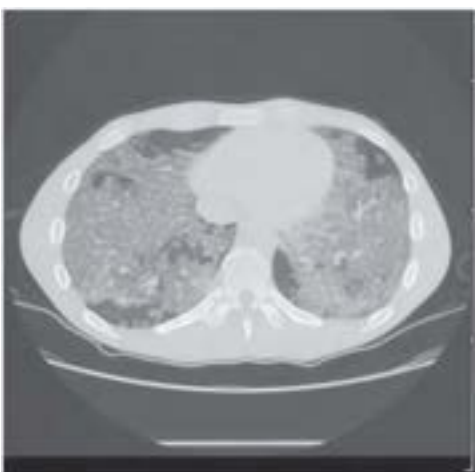


FIGURA 85-3. Imagen de tomografía computarizada que muestra el patrón «empedrado» característico de la proteinosis alveolar pulmonar.

TRATAMIENTO

Tto

Aproximadamente el 8-30% de los casos de proteinosis alveolar pulmonar se resuelven espontáneamente, y el abandono del tabaquismo puede contribuir a la resolución espontánea. Un segundo grupo de pacientes evolucionará hacia insuficiencia respiratoria. El resto tendrá enfermedad estable. En más del 15% de los pacientes puede producirse una sobreinfección por el género *Nocardia*, micobacterias atípicas, hongos y otros microorganismos oportunistas como consecuencia de una alteración de la función fagocítica de los macrocitos.

El tratamiento depende de la gravedad de los síntomas. Los corticosteroides son ineficaces y pueden ser perjudiciales. El tratamiento de los pacientes marcadamente sintomáticos con disnea e hipoxemia³ comienza con un lavado multifásico o secuencial de todo el pulmón⁴ bajo anestesia general con un tubo endotraqueal de doble luz.⁵ El líquido recuperado inicialmente presenta un aspecto opaco y es de color arenoso (e-fig. 85-2). Puede que haya que repetir este procedimiento a intervalos variables. A los pacientes asintomáticos hay que observarlos y seguirlos estrechamente. Los pacientes con síntomas leves deben recibir tratamiento de apoyo con oxígeno suplementario según las necesidades. Varias dosis de GM-CSF subcutáneo o inhalado,⁶ que normalmente se reserva para los pacientes que no pueden someterse a un lavado pulmonar completo o que han fracasado en el tratamiento estándar con un lavado pulmonar completo, pueden mejorar la calidad de vida, la oxigenación, la función pulmonar y la capacidad de ejercicio aproximadamente en la mitad de los pacientes tratados. Se han publicado casos aislados de respuesta variable a anticuerpos monoclonales contra CD20, rituximab o plasmaféresis. Normalmente no se utilizan corticosteroides. Puede realizarse un trasplante pulmonar, pero se han descrito casos de proteinosis alveolar pulmonar recurrente.

La tasa de supervivencia a los 5 años es próxima al 75%.

NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA

DEFINICIÓN

La neumonía intersticial aguda, también denominada *síndrome de Hamman-Rich*, es una enfermedad infrecuente y a menudo mortal que simula un SDRA (cap. 96). Se desconoce su causa, y en ocasiones la neumonía intersticial aguda se define como la aparición de SDRA sin desencadenantes conocidos. Puede observarse una presentación aguda similar en pacientes con exacerbación aguda de fibrosis pulmonar idiopática (cap. 86), pero la mayoría de los investigadores creen que la neumonía intersticial aguda es una enfermedad independiente sin signos histológicos de neumonía intersticial habitual subyacente.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la neumonía intersticial aguda es la lesión del epitelio de las membranas alveolares por un mecanismo mediado por neutrófilos; la consecuencia es el vertido de exudado al espacio aéreo en la fase exudativa inicial de la enfermedad. El estudio histológico muestra lesión alveolar difusa con formación de membranas hialinas intraalveolares, edema intersticial e intraalveolar, inflamación aguda y necrosis de las células epiteliales, con distribución inespecífica y uniformidad temporal. Este proceso evoluciona hacia la fase organizada, caracterizada por engrosamiento de los tabiques alveolares, hiperplasia de los neumocitos de tipo II y proliferación de fibroblastos en el intersticio y los espacios alveolares. Puede haber trombosis *in situ* de arterias pulmonares pequeñas. Finalmente llega una fase fibrótica con engrosamiento de los tabiques alveolares debido a fibrosis en organización. Uno de los hallazgos anatomopatológicos claves en la neumonía intersticial aguda es la uniformidad temporal de la lesión alveolar difusa y del tejido conectivo en organización y proliferación. Esta uniformidad sugiere una única lesión aguda en un determinado momento. La fibrosis de larga evolución no es un hallazgo anatomopatológico típico en la neumonía intersticial aguda.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La neumonía intersticial aguda se manifiesta con igual frecuencia en hombres y mujeres, habitualmente en personas previamente sanas en el intervalo de edad de 50 a 55 años. Aparece de forma aguda o subaguda durante unos días o unas pocas semanas. La duración media de los síntomas es de 7-15 días. Los hallazgos clínicos típicos son tos seca, disnea, malestar general y fiebre (en el 75% de los pacientes). Se ha descrito un período prodrómico similar a una virosis. En la exploración física se auscultan crepitantes pulmonares, y es característica la hipoxemia. Las acropaquias no son frecuentes. Puede haber leucocitosis. La neumonía intersticial aguda avanza con frecuencia hacia insuficiencia respiratoria hipoxémica y generalmente se requiere el ingreso en la unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica. La mortalidad precoz es elevada. Las características radiológicas de la neumonía intersticial aguda son infiltrados alveolares difusos y consolidación del espacio aéreo, similares al aspecto del SDRA⁷ (fig. 85-4 y e-fig. 85-3);



FIGURA 85-4. Neumonía intersticial aguda (NIA), también llamada SDRA idiopática. La radiografía de tórax muestra consolidaciones perihiliares en el lóbulo medio derecho y bibasales con broncograma aéreo. (Por cortesía de Paul Stark, MD)

la TC muestra consolidación bilateral en los espacios aéreos con áreas de opacidades en vidrio esmerilado y panalización escasa. También puede haber engrosamiento septal y distribución subpleural de las opacidades.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la neumonía intersticial aguda se realiza en el contexto clínico adecuado en un paciente que presenta un cuadro clínico compatible con SDRA pero sin una causa clara.⁸ El diagnóstico diferencial histológico y clínico incluye otras causas de SDRA (cap. 96), como infección grave, traumatismos y sepsis, y otras causas de lesión pulmonar aguda (cap. 88), como toxicidad medicamentosa, lesiones por inhalación y enfermedades del colágeno vascular. La forma de presentación es clínica y radiológicamente similar a la de la hemorragia alveolar difusa, la neumonitis por hipersensibilidad, la agudización de la fibrosis pulmonar, la neumonía eosinofílica aguda y la neumonía organizada criptógena. Con frecuencia se realiza una broncoscopia con LBA para descartar hemorragia alveolar, neumonía eosinofílica y causas infecciosas de lesión pulmonar. En un pequeño número de casos, la biopsia transbronquial puede proporcionar el diagnóstico, pero en la mayoría de los casos el diagnóstico definitivo de la neumonía intersticial aguda requiere una biopsia pulmonar quirúrgica que revele lesión alveolar difusa.

TRATAMIENTO

El tratamiento comprende la terapia de apoyo en una unidad de cuidados intensivos. En series de casos pequeñas han sido útiles los corticoides en dosis de 1-2 g de metilprednisolona en dosis divididas por vía intravenosa al día durante 3 días consecutivos, seguida por prednisona o un equivalente a una dosis de 1 mg/kg/día con reducción progresiva durante varias semanas o meses, con o sin ciclofosfamida, pero la mortalidad sigue siendo superior al 70%.⁹ Los pacientes también pueden tener recurrencias en un plazo de meses o años. Algunos casos de neumonía intersticial aguda pueden desaparecer sin secuelas, pero en algunas series más del 50% de los supervivientes pueden presentar fibrosis residual.

Tto

HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

DEFINICIÓN

Los síndromes de hemorragia alveolar producen enfermedad por ocupación alveolar, generalmente con inicio agudo, y muchas veces son potencialmente mortales. Pueden acompañarse de vasculitis asociadas a ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos),¹⁰ como la polivascularitis microscópica (cap. 254) y la granulomatosis con polivascularitis (cap. 254); enfermedades inmunitarias, como el síndrome de Goodpasture (enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular; cap. 113); enfermedades del colágeno vascular, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 250); inhalación de cocaína (cap. 31); fármacos/tóxicos (como penicilamina, mitomicina C, inhalación de anhídrido trimelítico, ácido todo-*trans*-retinoico, propiltiouracilo e isocianatos); trasplante de médula ósea (cap. 168); coagulopatías (cap. 165) y estenosis mitral (cap. 66). Un pequeño porcentaje de los casos idiopáticos y recurrentes se denominan

hemosiderosis pulmonar idiopática. En el síndrome de Goodpasture existe una intensa asociación con el consumo de tabaco y predominio masculino, con afectación más frecuente de varones jóvenes. Un síndrome viral y la exposición a hidrocarburos pueden simular una enfermedad de Goodpasture. La hemosiderosis pulmonar idiopática se presenta con más frecuencia en niños y adultos jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

La hemorragia alveolar está causada por hemorragia procedente de la microcirculación pulmonar, como capilares, arteriolas y vénulas. Puede asociarse a lesión o inflamación neutrofílica de las paredes alveolares y los capilares intersticiales adyacentes (es decir, a capilaritis), generalmente cuando se asocia a enfermedades del colágeno vascular o vasculitis. En el síndrome de Goodpasture, por ejemplo, los anticuerpos antimembrana basal glomerular circulantes se dirigen contra la cadena α_3 del colágeno de tipo IV de la membrana basal glomerular, donde producen glomerulonefritis; estos anticuerpos fundamentales pueden tener reacción cruzada con las membranas basales capilares alveolares, lo cual produce hemorragia alveolar. Como alternativa, la hemorragia alveolar puede asociarse a cambios anatomopatológicos relativamente sutiles que causan la presencia de eritrocitos en los espacios alveolares. La hemorragia pulmonar idiopática puede ser un ejemplo de hemorragia con hallazgos sutiles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes se presentan de forma aguda (generalmente de unas horas a 1 semana) con disnea, dificultad respiratoria, hemoptisis (que puede faltar hasta en un tercio de los pacientes) y tos. Algunos pacientes también pueden presentar febrícula. La exploración pulmonar muestra crepitantes.

El estudio de laboratorio puede mostrar anemia y la gasometría arterial revela hipoxemia. En el síndrome de Goodpasture y las vasculitis asociadas a c-ANCA habitualmente hay también hematuria e insuficiencia renal debida a la glomerulonefritis.

Las características radiológicas comprenden la aparición aguda de enfermedad por ocupación alveolar bilateral similar al edema pulmonar, pero sin cardiomegalia y derrames pleurales (e-fig. 85-4). Se observan remisiones rápidas y recurrencias con episodios repetidos de hemorragia, las cuales también pueden causar cambios intersticiales crónicos en la radiografía de tórax. Las pruebas funcionales pulmonares pueden mostrar aumento de la capacidad de difusión de monóxido de carbono debido a la presencia de hemoglobina en los espacios alveolares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hemorragia alveolar generalmente se realiza en el contexto clínico adecuado por la presencia de la tríada de opacidades alveolares difusas (fig. 85-5),¹¹ hemoptisis (en dos tercios de los pacientes) y anemia. En los pacientes inmunodeprimidos, las causas más frecuentes de hemorragia alveolar difusa son las neoplasias hematológicas, el trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos, la reacción o la infección por fármacos, y la infección asociada al VIH. En el LBA habitualmente se recuperan alícuotas de líquido cada vez más hemorrágico (e-fig. 85-5), y el análisis citológico indica que más del 20% de los macrófagos están cargados de hemosiderina. El síndrome de Goodpasture se diagnostica por la presencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular, que aparecen en más del 90% de los pacientes, o mediante la demostración de depósito lineal de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G a lo largo de la membrana basal de los capilares alveolares o renales cuando se visualiza con inmunofluorescencia directa. La vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA) causa glomerulonefritis segmentaria focal y necrosante y se asocia a presencia de anticuerpos contra la proteinasa 3 del citoplasma de los neutrófilos en el 90% de los casos activos de granulomatosis con polivascularitis (cap. 254). Con frecuencia se encuentra inflamación granulomatosa necrosante en el aparato respiratorio superior además de los pulmones y los riñones. A menudo existe un anticuerpo antimieloperoxidasa perinuclear neutrofílica asociado a la panarteritis microscópica (cap. 254). Los pacientes con lupus eritematoso sistémico generalmente tienen anticuerpos antinucleares (cap. 250). Los pacientes que consumen drogas ilegales, como cocaína, pueden dar resultado positivo en el cribado de drogas. La hemosiderosis pulmonar idiopática es un diagnóstico de exclusión después de que se hayan descartado otras causas de hemorragia alveolar difusa.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hemorragia alveolar depende de su causa subyacente. La hemoptisis masiva (cap. 77) debida a cualquier causa de hemorragia alveolar se debe tratar según sea necesario. En la hemorragia alveolar asociada a fármacos o toxinas debe retirarse el agente causal y está indicado el tratamiento de apoyo. En el síndrome de Goodpasture, las vasculitis asociadas a c-ANCA y otras vasculitis (cap. 254), el tratamiento incluye habitualmente inmunodepresores como corticoides (metilprednisolona, 500-2.000 mg/día en varias dosis durante 3-5 días, seguidas de una pauta descendente de prednisona comenzando con 1 mg/

Tto

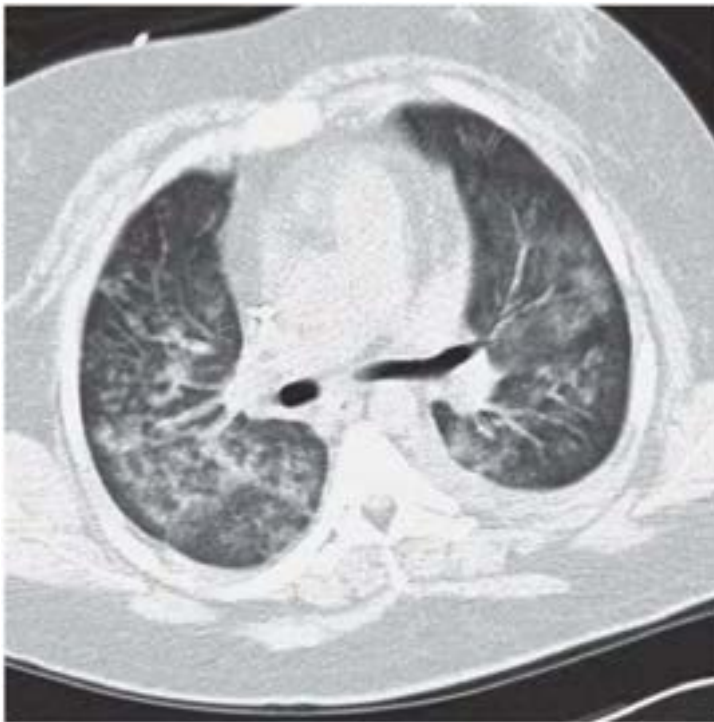


FIGURA 85-5. Tomografía computarizada de tórax que muestra opacidades alveolares en un paciente con hemorragia alveolar difusa.

kg/día durante los siguientes 6 a 9 meses) y ciclofosfamida (2 mg/kg/día p.o. o 0,5-0,75 g/m² i.v. en una dosis) y posteriormente, si es necesario, cada 2 semanas o cambiar a tratamiento oral. Una de las piedras angulares del tratamiento para el síndrome de Goodpasture es la plasmaféresis (3-14 intercambios) para eliminar los anticuerpos circulantes causales, y también puede emplearse en algunos casos de hemorragia alveolar por vasculitis asociada a ANCA y de lupus eritematoso sistémico. En los pacientes con vasculitis asociada a ANCA, rituximab (375 mg/m² una vez por semana durante 4 semanas) proporciona tan buenos resultados como la administración de ciclofosfamida (2 mg/kg ajustados para la función renal) seguida de azatioprina (2 mg/kg) durante 12-15 meses para inducir y mantener la remisión (~50% a los 12 meses y aproximadamente el 40% a los 18 meses),¹¹ y rituximab (500 mg los días 0 y 14 en los meses 6, 12 y 18) es mejor que azatioprina para mantener la remisión y mejorar la calidad de vida a los 2 años.¹²

PRONÓSTICO

Una hemorragia alveolar puede causar insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La hemorragia alveolar recurrente debida a cualquier causa, como la hemosiderosis pulmonar idiopática, puede asociarse a aparición de fibrosis pulmonar. La hemorragia alveolar relacionada con enfermedades del colágeno vascular, vasculitis y hemosiderosis pulmonar idiopática pueden tener una mortalidad del 25-50%. En el síndrome de Goodpasture es frecuente la insuficiencia renal, y el grado de afectación renal puede correlacionarse con el pronóstico.

ADENOCARCINOMA MUCINOSO INVASIVO Y ADENOCARCINOMA NO MUCINOSO PREDOMINANTEMENTE LEPÍDICO (ANTERIORMENTE CONOCIDO COMO CARCINOMA DE CÉLULAS BRONQUIOLOALVEOLARES)

DEFINICIÓN

En 2011, un comité multidisciplinar eliminó la denominación *carcinoma de células bronquioloalveolares* y clasificó los adenocarcinomas pulmonares en cinco tipos: adenocarcinoma *in situ*, adenocarcinoma mínimamente invasivo, adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepidico, adenocarcinoma mucinoso invasivo y adenocarcinoma invasivo y sus subtipos.¹³ Los tipos que más probablemente guardarían correlación con una imagen de llenado alveolar en el examen anatomopatológico y en las radiografías de tórax son el adenocarcinoma mucinoso invasivo (en el que pueden aparecer consolidación y broncogramas aéreos) y el adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepidico (que se caracteriza por un aspecto de vidrio esmerilado). Estos dos tipos de adenocarcino-

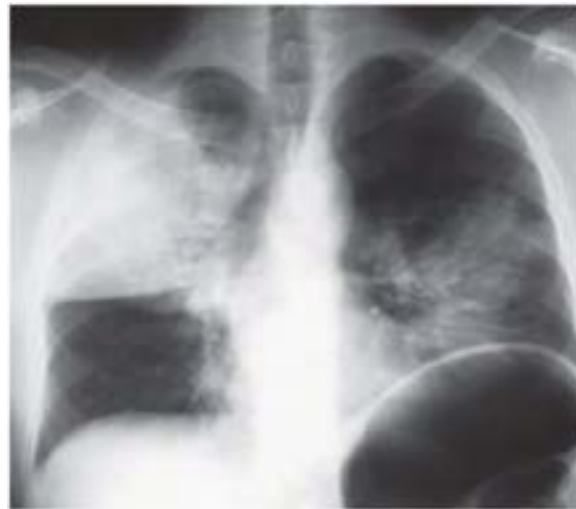


FIGURA 85-6. Adenocarcinoma mucinoso (carcinoma bronquioloalveolar). La radiografía de tórax muestra la consolidación completa del lóbulo superior derecho con broncograma aéreo, así como la consolidación del lóbulo inferior izquierdo. Los hallazgos imitan a una neumonía lobular extensa. La eventración del hemidiafragma izquierdo y la distensión gástrica no están relacionadas. (Por cortesía de Paul Stark, MD)

ma son los que anteriormente se denominaban carcinoma de células bronquioloalveolares. En general, estos tumores se caracterizan por la presencia de células malignas que tapizan la pared de los alvéolos (cap. 182). Entre los carcinomas broncogénos, estos subtipos son los que menos relación guardan con el tabaquismo, y los pacientes con estas neoplasias tienen más probabilidades de no ser fumadores. A diferencia de otros tumores pulmonares de células no pequeñas, la proporción entre ambos sexos se acerca a 1:1 o puede observarse un ligero predominio femenino, y puede afectar a pacientes más jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

Estos tipos de adenocarcinoma suelen aparecer en la periferia del pulmón y pueden caracterizarse por un crecimiento lepidico, es decir, un crecimiento contiguo a lo largo de los tabiques alveolares intactos, con diferentes grados de invasión estromal, pleural, vascular o linfáticos y sin la existencia de un adenocarcinoma primario conocido en otras zonas. Se cree que el tipo mucinoso deriva de las células caliciformes y las células cilíndricas respiratorias, y que el tipo no mucinoso deriva de los neumocitos de tipo II o de las células de Clara.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes consultan con aparición gradual de dificultad respiratoria y tos. La duración de los síntomas generalmente es de varios meses. Puede haber síntomas constitucionales como malestar general y pérdida de peso. También puede aparecer hemoptisis. La broncorrea, en la que los pacientes refieren que expectoran una gran cantidad de esputo claro diariamente, es un hallazgo clínico poco habitual pero muy específico. Este hallazgo es más frecuente en la forma mucinosa invasiva de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Los patrones radiológicos varían e incluyen enfermedad localizada con nódulos o masas periféricas solitarias o múltiples en el 60% de los casos, y patrón neumónico persistente en el 40% de los casos. Con frecuencia se considera que los hallazgos radiológicos de consolidación con broncogramas aéreos son compatibles con neumonía aguda (fig. 85-6), pero la presentación clínica típica es la de una densidad periférica en la radiografía de tórax que no se resuelve (e-fig. 85-6). Además, la TC puede mostrar áreas de atenuación en vidrio esmerilado. La tomografía por emisión de positrones puede ser normal debido a la baja captación de glucosa de estos tumores. Generalmente, el diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso invasivo y de adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepidico se basa en la broncoscopia con biopsia transbronquial.

TRATAMIENTO

Para su estadificación y tratamiento se considera que estos tipos de adenocarcinoma son como otros tipos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (cap. 182).¹³ Se deben realizar pruebas para identificar mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y planificar la quimioterapia en función de los resultados. En general, los adenocarcinomas mucinosos invasivos son KRAS-positivos y EGFR-negativos. El tipo no mucinoso predominantemente lepidico suele ser EGFR-positivo. Se han realizado trasplantes pulmonares bilaterales, pero se ha documentado la recurrencia en los pulmones trasplantados.

PRONÓSTICO

El pronóstico se correlaciona con el estadio de la enfermedad y con los patrones histológicos y radiológicos. Los pacientes que se someten a la resección quirúrgica de un adenocarcinoma *in situ* o un adenocarcinoma mínimamente invasivo con un único foco patológico tienen mejor pronóstico que aquellos que tienen otros adenocarcinomas de estadio similar, con un índice de supervivencia a los 5 años que se aproxima al 100%. Es probable que otras formas más avanzadas tengan un pronóstico parecido al de otros adenocarcinomas.

**Bibliografía de grado A**

- A1. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369:417-427.
- A2. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1771-1780.
- A3. Pugnet G, Pagnoux C, Terrier B, et al. Rituximab versus azathioprine for ANCA-associated vasculitis maintenance therapy: impact on global disability and health-related quality of life. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:S54-S59.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

86

NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES

GANESH RAGHU Y FERNANDO J. MARTINEZ

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Neumopatía intersticial (NI), en un huésped aparentemente inmunocompetente, es un término clínico que incluye un grupo heterogéneo de trastornos de la vía respiratoria inferior agudos y crónicos con muchas causas posibles. Las características clínicas y fisiológicas comunes a las enfermedades pulmonares intersticiales son la tos, la disnea de esfuerzo, la ausencia de infección o neoplasia pulmonar y la fisiología pulmonar anómala, además de un patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar (cap. 79), una obstrucción coexistente al flujo de aire, una disminución de la capacidad de difusión (DLCO) y un aumento de la diferencia alveoloarterial de oxígeno (PaO₂-PaO₂) (cap. 95) en reposo o durante el esfuerzo. Las NI abarcan varios trastornos pulmonares agudos y crónicos con grados variables de inflamación o fibrosis pulmonar (tabla 86-1). El término *intersticial* es erróneo porque los procesos anatomopatológicos no se restringen al intersticio, que es el espacio microscópico limitado por las membranas basales de las células epiteliales y endoteliales. En la patogenia y las manifestaciones de la NI pueden estar afectados todos los componentes celulares y solubles que conforman las unidades de intercambio gaseoso (pared alveolar, capilares, espacio alveolar y ácnos) y la luz bronquiolar, los bronquiolos terminales y el parénquima pulmonar más allá de las unidades de intercambio gaseoso (así como la pleura y los vasos linfáticos, y en ocasiones los ganglios linfáticos).

EPIDEMIOLOGÍA

En personas de 18 años de edad o mayores, la prevalencia en EE. UU. de todas las NI es de 81 por 100.000 hombres y 67 por 100.000 mujeres. La incidencia total es mayor en hombres (31,5 por 100.000 al año) que en mujeres (26,1 por 100.000 al año). Además, se estima que la prevalencia de NI no diagnosticada o temprana es 10 veces superior a la de la enfermedad clínicamente reconocida; según crezca la concienciación de los médicos sobre estas entidades, cabe esperar que aumente la frecuencia del diagnóstico de las NI. Entre estas, las dos más frecuentes son la fibrosis pulmonar idiopática y la NI asociada al tejido conectivo.¹ En EE. UU., la fibrosis pulmonar idiopática tiene una incidencia anual de 94 casos por cada 100.000 personas en la población de Medicare, con un promedio de edad en el momento de su aparición de 79 años. Datos publicados recientemente parecen indicar que cada año se diagnostican más de 5.000 casos nuevos en el Reino Unido.

BIOPATOLOGÍA

Se piensa que las NI se deben a una lesión hística de causa desconocida con un intento de reparación del pulmón en una persona genéticamente predispuesta. Numerosas variantes genéticas se han asociado a subconjuntos de fibrosis pulmonar familiar y a

TABLA 86-1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES**NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS****Neumonías intersticiales fibrosantes crónicas**

Fibrosis pulmonar idiopática
Neumonía pulmonar inespecífica

Neumonías intersticiales relacionadas con el tabaquismo

Neumopatía intersticial asociada a bronquiolititis respiratoria
Neumonía intersticial descamativa

Neumonías intersticiales idiopáticas agudas o subagudas

Neumonía en organización criptógena
Neumonía intersticial aguda
Neumonía intersticial linfocítica y linfoides

Neumonías intersticiales poco frecuentes

Patrón histológico de neumonía fibrinosa y organizada aguda
Patrón histológico de neumonías intersticiales con distribución bronquilocéntrica
Fibroelastosis pleuroparenquimatosa

NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES ASOCIADAS A ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

Esclerosis sistémica progresiva
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Dermatomiositis y polimiositis
Síndrome de Sjögren
Enfermedad mixta del tejido conectivo
Espondilitis anquilosante

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Factores laborales y ambientales (p. ej., pulmón del granjero, pulmón del criador de aves)
Yatrógena

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL INDUCIDA POR FÁRMACOS Y YATRÓGENA

Véase la [tabla 86-2](#)

TRASTORNOS POR OCUPACIÓN ALVEOLAR (CAP. 85)

Síndrome de Goodpasture
Proteinosis alveolar pulmonar
Hemosiderosis pulmonar
Síndromes de hemorragia alveolar
Neumonía eosinofílica crónica

NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES ASOCIADAS A VASCULITIS PULMONARES

Capilaritis pulmonar
Granulomatosis con polivascularitis (anteriormente denominada granulomatosis de Wegener)
Granulomatosis eosinofílica con polivascularitis (anteriormente conocida como síndrome de Churg-Strauss)

OTRAS FORMAS ESPECÍFICAS DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

Sarcoidosis
Histiocitosis de células Langerhans (histiocitosis X)
Linfangioliomiomatosis

FORMAS HEREDITARIAS DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

Fibrosis pulmonar idiopática familiar
Fibrosis pulmonar o neumonía intersticial familiar
Esclerosis tuberosa
Neurofibromatosis
Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Niemann-Pick
Síndrome de Hermansky-Pudlak

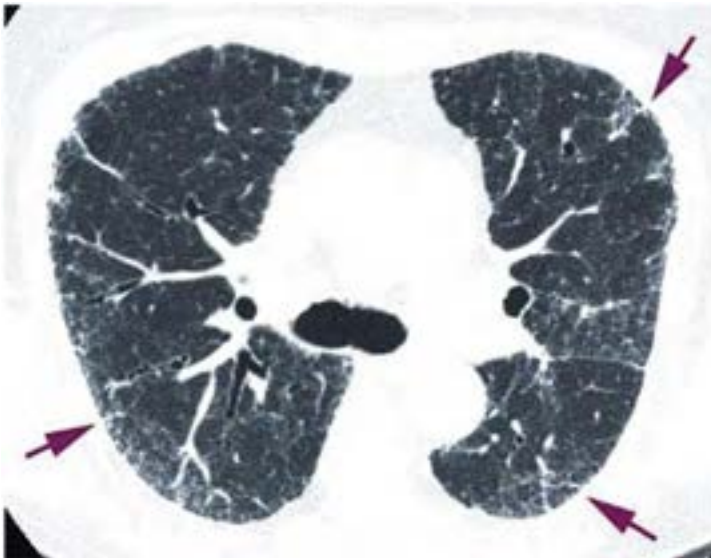
algunos casos esporádicos. Estas variantes son los componentes *hTERT* o *hTR* del gen de la telomerasa, el gen de la proteína del surfactante, *MUC5B*, la proteína de anclaje 13 de la cinasa A (*AKAP13*) y *TOLLIP*, entre otros.² Alrededor del 3-4% de los pacientes tratados con inhibidores de la muerte celular programada 1 pueden sufrir enfermedades pulmonares intersticiales.³

Los síndromes con telómero corto son un grupo de trastornos genéticos causados por mutaciones de los genes de la enzima telomerasa y de los telómeros. La prevalencia de las mutaciones de la telomerasa en las enfermedades pulmonares hace que los síndromes con telómeros cortos sean los trastornos con envejecimiento prematuro más frecuentes, con un valor estimado de 10.000 sujetos adultos afectados solo en EE. UU. Los síndromes con telómeros cortos más frecuentes son las enfermedades pulmonares inters-

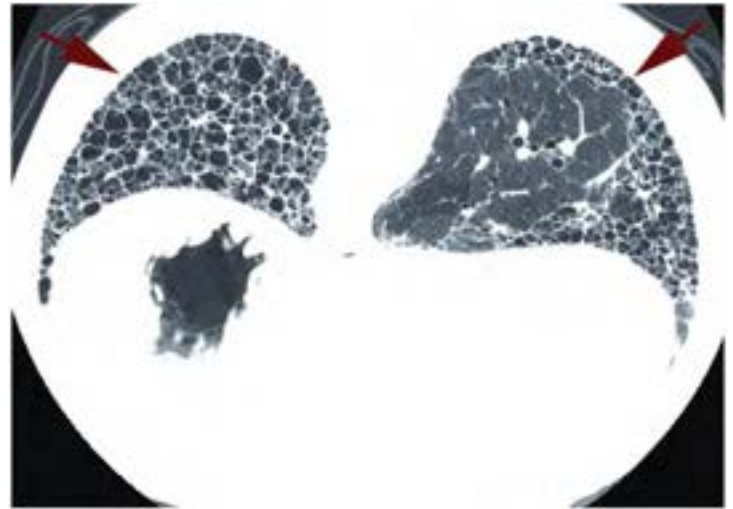


Distribución predominante basal

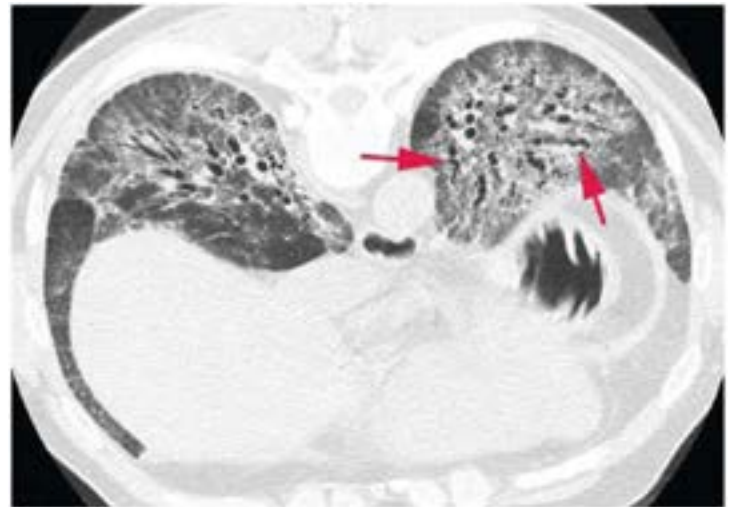
E-FIGURA 86-1. Tomografía computarizada que muestra una fibrosis que predomina en el lóbulo inferior en un paciente con fibrosis pulmonar idiopática.



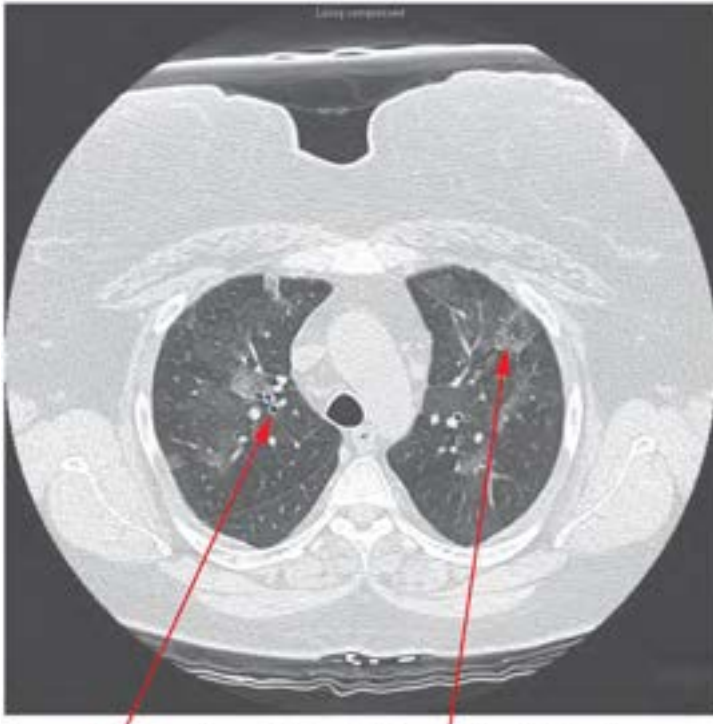
E-FIGURA 86-2. Tomografía computarizada que muestra las reticulaciones subpleurales (flechas) en un paciente con fibrosis pulmonar idiopática.



E-FIGURA 86-3. Tomografía computarizada que muestra el panal (flechas) en un paciente con fibrosis pulmonar idiopática.

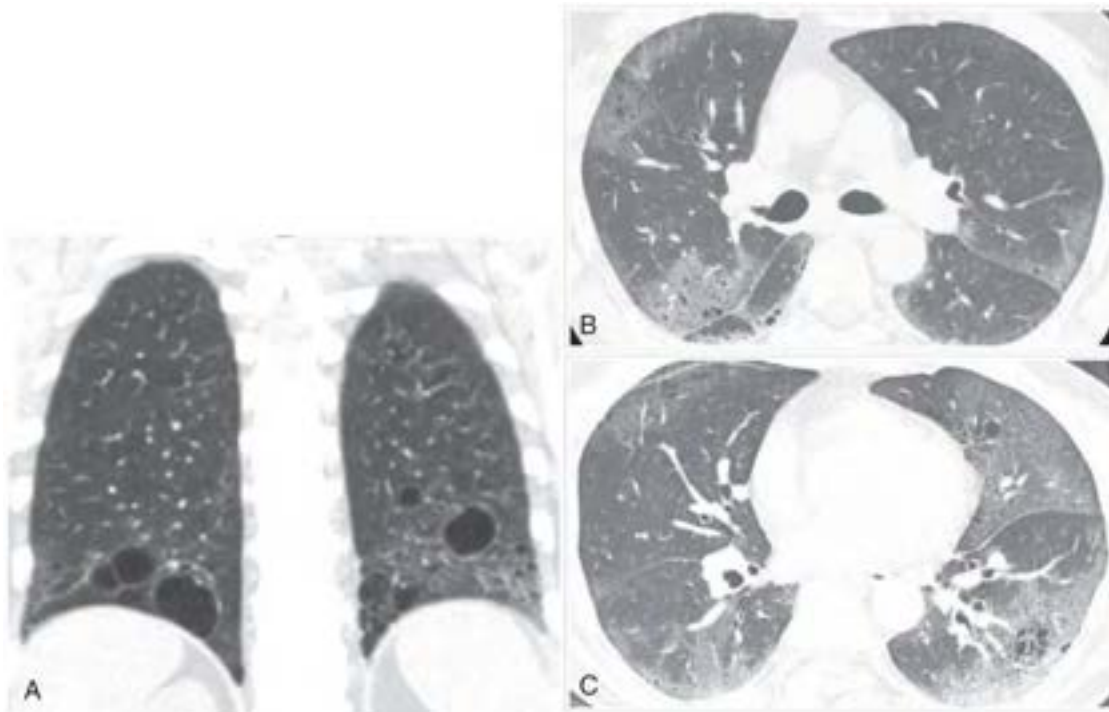


E-FIGURA 86-4. Tomografía computarizada que muestra bronquiectasias por tracción (flechas).

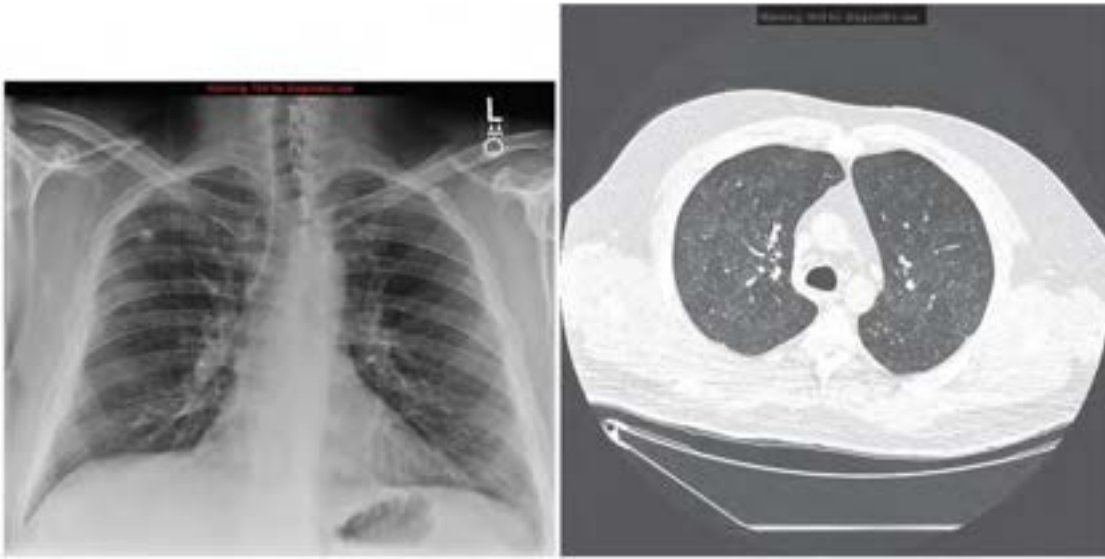


Espesor de la pared bronquial Opacidades en vidrio deslustrado

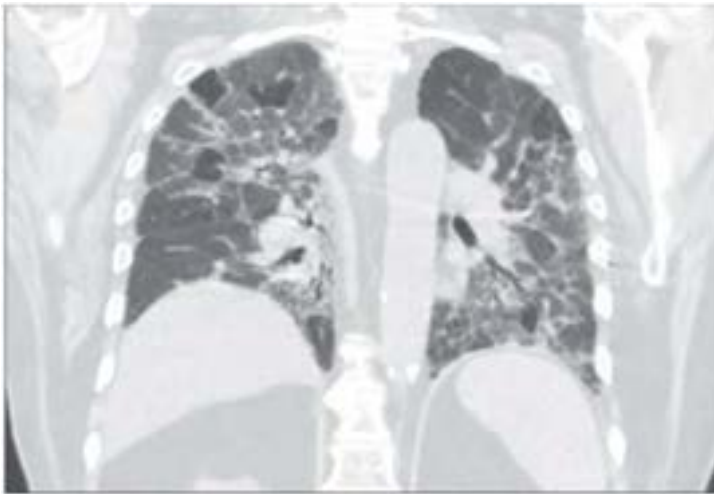
E-FIGURA 86-5. Tomografía computarizada que muestra las opacidades en vidrio deslustrado y el engrosamiento de la pared bronquial en un paciente con neumonía intersticial descamativa.



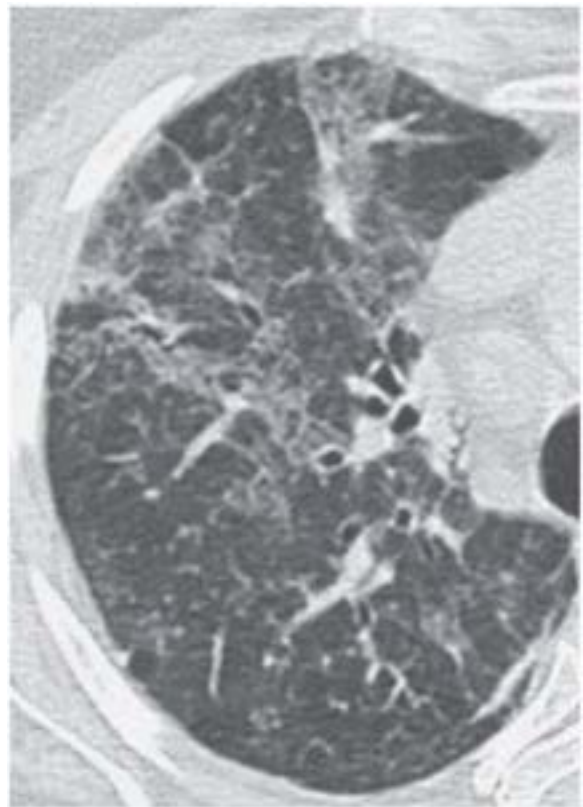
E-FIGURA 86-6. Neumonía intersticial linfóide. Obsérvense los quistes dentro de la atenuación irregular en vidrio deslustrado en los lóbulos inferiores (A). Los quistes están intercalados dentro de las áreas de atenuación en cristal esmerilado (B y C).



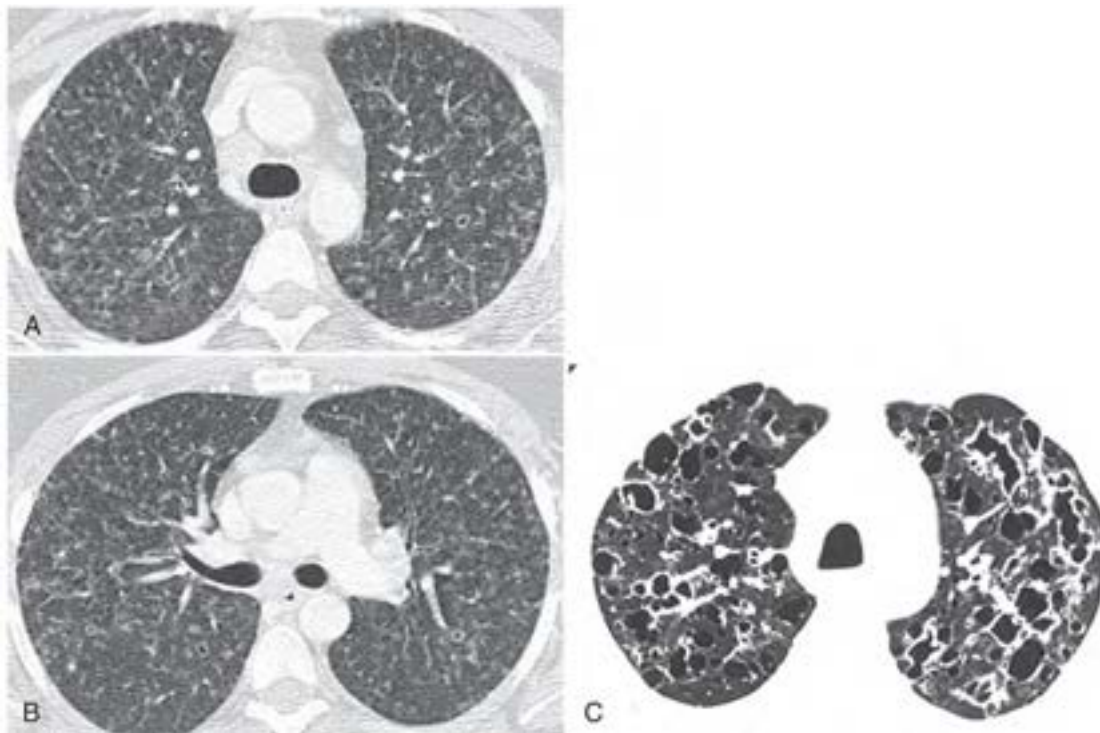
E-FIGURA 86-7. Radiografía de tórax (*izquierda*) y tomografía computarizada (*derecha*) del mismo paciente con neumonitis por hipersensibilidad. Obsérvense los nódulos centrolobulares y las opacidades en vidrio deslustrado en la tomografía computarizada.



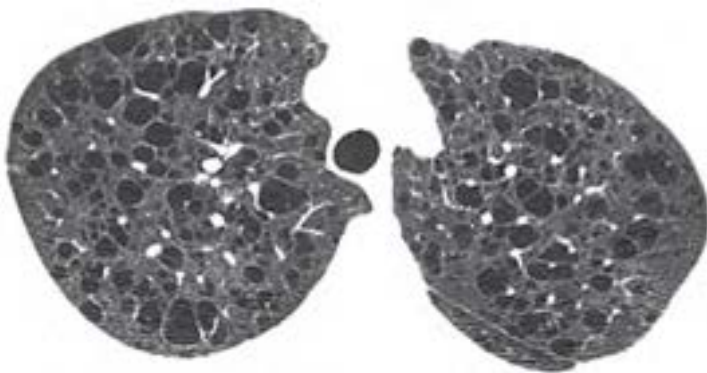
E-FIGURA 86-8. Atrapamiento de aire en el lóbulo superior y atenuación en mosaico en un paciente con neumonitis por hipersensibilidad.



E-FIGURA 86-9. Fibrosis nodular del lóbulo superior y fibrosis parcheada en un paciente con neumonitis crónica por sensibilidad.



E-FIGURA 86-10. Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar. La tomografía computarizada de alta resolución revela nódulos subpleurales, densidades en vidrio deslustrado dispersas (A y B) y quistes irregulares de número y tamaño variables (C).



E-FIGURA 86-11. Quistes bilaterales de pared delgada en un paciente con linfangoiomiomatosis.

ticiales, incluida la fibrosis pulmonar idiopática. Alrededor del 20% de los pacientes con una fibrosis pulmonar familiar tienen mutaciones en los genes de la enzima telomerasa.

En la *fibrosis pulmonar idiopática* hay grados variables de proliferación aguda, subaguda y crónica de fibroblastos en los pulmones. Finalmente, la fibrosis progresiva produce panalización, un hallazgo terminal que con frecuencia se asocia a aumento de la resistencia vascular pulmonar e hipertensión pulmonar secundaria. Debido a estos procesos dinámicos, la exploración histopatológica del tejido pulmonar revela con frecuencia hallazgos muy heterogéneos en la misma muestra de biopsia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las NI se caracterizan habitualmente por tos y disnea progresiva. Puede producirse dolor torácico pleurítico en determinadas NI inducidas por enfermedades del tejido conectivo o por fármacos, mientras que el dolor torácico pleurítico y la disnea pueden deberse a un neumotórax espontáneo (cap. 92) asociado a linfangioleiomiomatosis, esclerosis tuberosa (cap. 389), neurofibromatosis o histiocitosis de células de Langerhans. La hemoptisis sugiere síndrome hemorrágico alveolar difuso, lupus eritematoso sistémico (LES) (cap. 250), linfangioleiomiomatosis, granulomatosis con polivascularitis (cap. 254) o síndrome de Goodpasture (cap. 113); es infrecuente en otras NI. En los pacientes con NI previa, un episodio nuevo de hemoptisis debería hacer sospechar la superposición de una neoplasia, una embolia pulmonar o una infección, como la aspergilosis.

En algunos pacientes, la primera y única pista de la presencia de una enfermedad pulmonar intersticial puede ser el hallazgo accidental de anomalías en el parénquima en las imágenes de tomografía computarizada (TC) del tórax o de crepitantes en la auscultación pulmonar. La presencia de sibilancias sugiere la coexistencia de hiperreactividad oculta de las vías respiratorias con obstrucción al flujo aéreo, lo que aumenta la posibilidad de aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 319), granulomatosis eosinofílica con polivascularitis (cap. 254), neumonía eosinofílica crónica (v. más adelante) o infección parasitaria (cap. 323). En algunos pacientes, la presentación inicial puede ser cianosis periférica, acropaquias o síntomas y signos de una enfermedad sistémica subyacente (v. más adelante).

DIAGNÓSTICO

La primera clave en los pacientes con una NI es establecer el diagnóstico sindrómico y después realizar el diagnóstico diferencial de su causa específica (fig. 86-1). Sin embargo, con frecuencia no puede identificarse una causa concluyente a pesar de una historia clínica completa y de intervenciones diagnósticas invasivas, con lavado broncoalveolar y muestras de biopsia pulmonar broncoscópicas o quirúrgicas. Por tanto, sigue desconociéndose la causa de varias de las NI, incluso cuando se diagnostican como entidades específicas.

Anamnesis

La edad, el sexo y los antecedentes de tabaquismo pueden proporcionar pistas útiles para el diagnóstico. La fibrosis pulmonar idiopática es un trastorno de adultos que generalmente se produce en pacientes de más de 50 años de edad. Por el contrario, la sarcoidosis pulmonar (cap. 89) es más frecuente en adultos jóvenes y de mediana edad. La histiocitosis de células de Langerhans (previamente conocida como histiocitosis X o granuloma eosinofílico) pulmonar se produce de forma característica en hombres jóvenes fumadores, mientras que la linfangioleiomiomatosis se produce exclusivamente en mujeres en edad fértil. La neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria se observa casi exclusivamente en fumadores, pero se produce tanto en hombres como en mujeres de todas las edades.

La historia clínica debe incluir una evaluación cuidadosa de las exposiciones ambientales y ocupacionales, así como de medicamentos y consumo de drogas (caps. 87 y 88). Los antecedentes familiares deberían abordar una posible NI familiar. Entre los factores de riesgo medioambientales que pueden hacernos pensar en un diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad cabe destacar el trabajo en granjas o la exposición manifiesta u oculta a antígenos aviares en el domicilio o en lugares cercanos, los excrementos de pájaros, las plumas y plumones («pulmón de criador de pájaros» o «pulmón de criador de palomas»), los mohos visibles; jacuzzis recreativos descuidados; casas polvorientas; filtros sin cambiar en los hornos; sistemas de ventilación descuidados en el hogar, en el lugar de trabajo, en otros lugares visitados con frecuencia o en los automóviles; fugas de agua o humidificadores en el ambiente doméstico o laboral, y cambios en la exposición ambiental (hipersensibilidad a los actinomicetos termófilos, *Aureobasidium pullulans*). Las exposiciones laborales de riesgo son minería (neumoconiosis), afilado mecánico de herramientas, limpieza con chorro de arena y trabajo con granito (silicosis), soldadura y trabajo en astilleros (asbestosis), o trabajo en industrias aeroespaciales o electrónicas (beriliosis) (caps. 87 y 88). Debido al prolongado intervalo entre la exposición y el inicio de los síntomas en muchos trabajos asociados a la NI, es importante recoger una historia laboral completa y detallada que abarque toda la vida (cap. 16), además de establecer el intervalo entre la exposición y el inicio de los síntomas. Como la lista de fármacos que se sabe que causan NI es larga y continúa creciendo (tabla 86-2), es fundamental una anamnesis detallada sobre el uso reciente de medicamentos de venta con y sin receta. Los factores de riesgo de inmunodepresión, como la infección por el virus de la inmu-

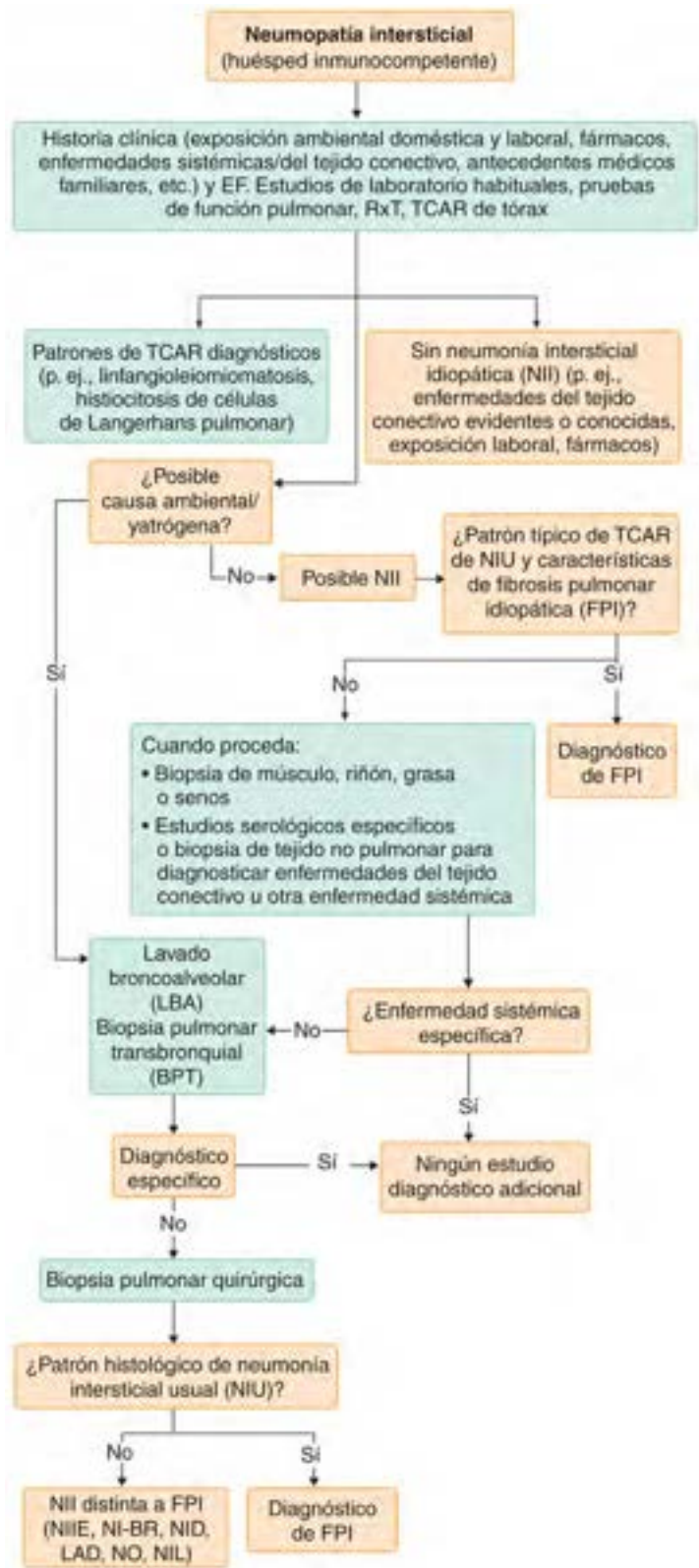


FIGURA 86-1. Abordaje diagnóstico de las neumopatías intersticiales. La evaluación debe incluir discusiones multidisciplinarias, en las que participen el neumólogo, el radiólogo torácico, el cirujano torácico, el anatomopatólogo y el reumatólogo. BPT, biopsia pulmonar transbronquial; CRP, proteína C reactiva; EF, exploración física; FPI, fibrosis pulmonar idiopática; HC, hemograma completo; LAD, lesión alveolar difusa; NI-BR, neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria; NID, neumonía intersticial descamativa; NII, neumonía intersticial idiopática; NIIE, neumonía intersticial inespecífica; NIL, neumonía intersticial linfocítica; NIU, neumonía intersticial usual; NO, neumonía organizada; PFP, pruebas de la función pulmonar; TCAR, tomografía computarizada de alta resolución; VSG, velocidad de sedimentación globular. (Adaptado de American Thoracic Society/European Respiratory Society: International multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304 and Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.)

nodeficiencia humana, sugieren la posibilidad de infecciones pulmonares oportunistas (cap. 366), neoplasias (cap. 182) y complicaciones pulmonares asociadas a trasplantes.

Debe prestarse especial atención al inicio y la duración de los síntomas, la velocidad de progresión de la enfermedad y la asociación a hemoptisis, fiebre o síntomas extratorácicos. La duración de los síntomas de 4 semanas o menos y la presencia de fiebre indican infección, neumonía organizada criptógena, lesión pulmonar inducida por fármacos o neumonitis por hipersensibilidad. La fibrosis pulmonar idiopática, la NI asociada a enfermedades del tejido conectivo y la histiocitosis de células de Langerhans tienden a tener un inicio más subagudo. Los síntomas extratorácicos sugieren que la NI puede estar asociada a trastornos sistémicos (p. ej., sarcoidosis; cap. 89) y los síntomas como disfagia, sequedad ocular u oral, erupción cutánea o artritis pueden sugerir un trastorno del tejido conectivo (caps. 250 a 254). El dolor o la debilidad muscular proximal sugiere la posibilidad de polimiositis o dermatomiositis (cap. 253) y la sinusitis recurrente sugiere granulomatosis con polivascularitis (cap. 254). Las manifestaciones extratorácicas presentes en la esclerosis tuberosa (cap. 389) incluyen hematuria, epilepsia y retraso mental.

Exploración física

La exploración física del aparato respiratorio raramente es útil en la evaluación diagnóstica de la NI debido a que los hallazgos como los roncus y los estertores en la auscultación y las acropaquias son inespecíficos. El refuerzo de P₂, el frémito ventricular derecho o la insuficiencia tricuspídea en la exploración cardíaca indican hipertensión pulmonar (cap. 75) y *cor pulmonale* en pacientes con neumopatía avanzada. Sin embargo, los hallazgos extratorácicos como alteraciones cutáneas, adenopatías periféricas y hepatoesplenomegalia pueden asociarse de forma más específica a una sarcoidosis subyacente (cap. 89); los dolores musculares y la debilidad muscular proximal pueden apuntar a una polimiositis coexistente (cap. 253), y los signos de artritis pueden indicar una enfermedad del tejido conectivo (caps. 248, 250 y 254) o una sarcoidosis (cap. 89). En varias enfermedades del tejido conectivo, la histiocitosis de células de Langerhans, la esclerosis tuberosa y la neurofibromatosis se producen exantemas característicos. Los hallazgos oftálmicos (cap. 395) como iridociclitis, uveítis o conjuntivitis pueden ser un indicio sobre el diagnóstico de sarcoidosis o de una enfermedad del tejido conectivo. Las alteraciones del sistema nervioso central pueden estar presentes en la sarcoidosis, el LES, la histiocitosis de células de Langerhans y la esclerosis tuberosa.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas complementarias sistemáticas deben incluir hemograma completo, recuento leucocítico diferencial, velocidad de sedimentación, proteína C reactiva, perfil bioquímico (calcio, enzimas hepáticas, electrolitos, creatinina), pruebas serológicas para enfermedad del tejido conectivo y análisis de orina. Aunque estos datos raramente conducen a un diagnóstico específico, pueden proporcionar datos útiles. Las pruebas serológicas rutinarias para detectar alteraciones ocultas del tejido conectivo (cap. 242) pueden indicar la existencia de indicios característicos de LES (p. ej., anticuerpos antinucleares), artritis reumatoide (factor reumatoide, anticuerpo antipéptido citrulinado), esclerodermia (Scl 70), dermatomiositis o polimiositis (creatinina cinasa, aldolasa, panel de miositis [cap. 253] y anticuerpo anti-Jo-1), granulomatosis con polivascularitis (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos), síndrome de Sjögren y síndrome de Goodpasture (anticuerpos antimembrana basal).

En la gasometría arterial habitualmente hay hipoxemia leve debido a la alteración de las relaciones ventilación-perfusión, especialmente en los casos de NI de moderada a grave. Sin embargo, la retención de dióxido de carbono es infrecuente y sugiere un posible enfisema coexistente (cap. 82) o un trastorno de hipoventilación (cap. 80).

Evaluación no invasiva

Radiografía de tórax

La distribución y el aspecto de las alteraciones radiológicas (cap. 78) pueden ser útiles para diferenciar los síndromes clínico-patológicos en los pacientes con NI (tabla 86-3). Es importante comparar radiografías de tórax previas con la actual para establecer la velocidad de progresión de la enfermedad del paciente. Con frecuencia se observa un patrón difuso en vidrio esmerilado en fases tempranas de la evolución de la NI, seguido por progresión a infiltrados reticulares (lineales) con nódulos (infiltrados reticulonodulares) o, en el caso de los trastornos por ocupación alveolar, nódulos mal definidos (rosetas acinares) con broncograma aéreo. La mayoría de las NI producen infiltrados en las zonas pulmonares inferiores, pero en la sarcoidosis, la beriliosis, la histiocitosis de células de Langerhans, la silicosis, la neumonitis por hipersensibilidad crónica, la fibrosis quística y la espondilitis anquilosante es típico el predominio en los lóbulos superiores. Las alteraciones más destacadas están en las zonas medias e inferiores en la carcinoma linfangítica, la fibrosis pulmonar idiopática, la neumonía eosinofílica subaguda, la asbestosis y la fibrosis pulmonar causada por la artritis reumatoide o la esclerosis sistémica progresiva. Las adenopatías hiliares y mediastínicas son infrecuentes en las NI; su presencia debería sugerir sarcoidosis, beriliosis, silicosis, neumonía intersticial linfocítica, amiloidosis o enfermedad de Gaucher. Un patrón de infiltrados pulmonares periféricos en los campos pulmonares superiores y medios con zonas perihiliares y

TABLA 86-2 NEUMOPATÍA INTERSTICIAL INDUCIDA POR FÁRMACOS Y YATRÓGENA*

ANTIMICROBIANOS

Cefalosporinas
Isoniacida
Nitrofurantoína
Penicilinas
Sulfonamidas

ANTIINFLAMATORIOS

Ácido acetilsalicílico
Antiinflamatorios no esteroideos
Everolímus
Fenilbutazona
Metotrexato
Oro
D-penicilamina
Sirolimús
Temsirolimús
Zafirlukast

FÁRMACOS CARDIOVASCULARES

Amiodarona
β-bloqueantes
Hidralacina
Hidroclorotiacida
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
Procainamida
Sulfato de protamina
Tocainida

ANTIMODULADORES, ANTINEOPLÁSICOS Y QUIMIOTERÁPICOS

Atezolizumab
Bleomicina
Busulfano
Clorambucilo
Ciclofosfamida
Durvalumab
Erlotinib
Gefitinib
Gemcitabina
Imatinib
Ipilimumab
Melfalán
Mercaptopurina
Metotrexato
Mitomicina
Nitrosoureas
Procarbina
Factores moduladores del factor de necrosis tumoral α

FÁRMACOS PARA EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Carbamacepina
Clorpromacina
Fenitoína
Imipramina

HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Clorpropamida
Tolazamida
Tolbutamida

DROGAS

Cocaína
Heroína
Metadona
Propoxifeno

OTROS FÁRMACOS

Ácido todo-*trans*-retinoico
Factores estimulantes de colonias
Fracción inspirada de oxígeno (F_{IO₂}) elevada con ventilación mecánica
Globulina antitumoral
Interferón α y β
Irradiación
Micotenolato mofetilo

*Esta lista contiene solo ejemplos y no pretende ser exhaustiva. Puede consultarse una lista muy exhaustiva en www.pneumotox.com.

TABLA 86-3 PATRONES CARACTERÍSTICOS DE LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX EN PACIENTES CON NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES

PATRÓN	DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS*
Disminución de los volúmenes pulmonares	Fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial inespecífica, neumonía intersticial descamativa, enfermedad del tejido conectivo, neumonía eosinofílica crónica, asbestosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica o neumopatía intersticial (NI) inducida por fármacos
Volúmenes pulmonares aumentados o conservados	Fibrosis pulmonar idiopática con enfisema, NI asociada a bronquiolitis respiratoria, neumonía en organización criptógena, neumonitis por hipersensibilidad, linfangoileiomatosis, histiocitosis de células Langerhans, sarcoidosis, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa
Micronódulos	Infección, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, NI asociada a bronquiolitis espiratoria
Engrosamiento septal	Neoplasia maligna, infección, insuficiencia cardíaca congestiva crónica, enfermedad venooclusiva pulmonar
Panalización	Fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial inespecífica fibrótica, enfermedad del tejido conectivo, asbestosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, sarcoidosis
Infiltrados recurrentes	Neumonía en organización criptógena, neumonía eosinofílica crónica, NI inducida por fármacos o por irradiación
Infiltrados migratorios o evanescentes	Neumonía en organización criptógena, neumonitis por hipersensibilidad, granulomatosis eosinofílica con polivascularitis, síndrome de Löffler, aspergilosis broncopulmonar alérgica
Enfermedad pleural	Enfermedad del tejido conectivo, asbestosis, neoplasia maligna, NI inducida por radiación, amiloidosis, sarcoidosis, linfangoileiomatosis, NI inducida por nitrofurantoína
Neumotórax	Histiocitosis de células de Langerhans, linfangoileiomatosis, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis
Adenopatías mediastínicas o hiliares	Neumonía intersticial linfocítica, enfermedades del tejido conectivo, silicosis, beriliosis crónica, neoplasia maligna, infección, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad de Gaucher
Normal (infrecuente)	Neumonía intersticial inespecífica celular, neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria, enfermedad del tejido conectivo, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis
LOCALIZACIÓN DE LA ALTERACIÓN RADIOGRÁFICA	DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS*
Campos pulmonares medios y superiores	Neumonitis por hipersensibilidad, beriliosis crónica, espondilitis anquilosante, silicosis, histiocitosis de células Langerhans, sarcoidosis, fibroelastosis pleuroparenquimatosa, fibrosis quística
Campos pulmonares inferiores	Fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial inespecífica (fibrótica), enfermedad del tejido conectivo, asbestosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica
Zona periférica	Fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial inespecífica (fibrótica), neumonía en organización criptógena, neumonía eosinofílica crónica

*Esta lista no pretende ser completa.

Adaptado de Raghu G, Brown K. Clinical issues: patient evaluation. In: Baughman RP, du Bois RM, eds. *Diffuse Lung Disease: A Practical Approach*. New York: Oxford University Press; 2004.

campos centrales relativamente limpios es la clave de la neumonía eosinofílica crónica. Los infiltrados recurrentes plantean la posibilidad de que se produzca una neumonía organizativa criptógena, una neumonía eosinofílica crónica o una neumonitis inducida por fármacos o radiaciones, y puede producirse un infiltrado fugaz o migratorio en la granulomatosis eosinofílica con polivascularitis, la neumonía organizativa criptógena, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la neumonía eosinofílica tropical o el síndrome de Löffler. Las placas pleurales localizadas pueden indicar asbestosis, mientras que el engrosamiento pleural difuso puede ser consecuencia de asbestosis, artritis reumatoide,

TABLA 86-4 CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS DE LAS NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DATOS RADIOGRÁFICOS HABITUALES	HALLAZGOS TÍPICOS EN LA TCAR
Fibrosis pulmonar idiopática	Alteración predominantemente basal, con pérdida de volumen	Patrón de neumonía intersticial habitual; reticulación subpleural basal periférica con panalización, bronquiectasias por tracción
Neumonía intersticial inespecífica	Opacificación en vidrio esmerilado y reticular	Atenuación en vidrio esmerilado periférica, basal, subpleural y simétrica con líneas irregulares y consolidación; preservación subpleural ocasional
Neumonía en organización criptógena	Consolidación bilateral parcheada	Consolidación parcheada subpleural o peribronquial con o sin nódulos
Neumonía intersticial aguda	Densidad en vidrio esmerilado/consolidación difusa	Consolidación y opacificación en vidrio esmerilado difusa, con frecuencia con lobulillos respetados y bronquiectasias por tracción tardías
Neumonía intersticial descamativa	Opacidad en vidrio esmerilado	Atenuación en vidrio esmerilado en campos inferiores periféricos con reticulación o quistes pequeños
Neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis espiratoria	Engrosamiento de paredes bronquiales, opacificación en vidrio esmerilado	Engrosamiento difuso de las paredes bronquiales con nódulos centrolobulillares mal definidos y opacificación parcheada en vidrio esmerilado
Neumonía intersticial linfocítica	Opacidades reticulares y nódulos	Nódulos centrolobulillares difusos, atenuación en vidrio esmerilado, engrosamiento de paredes septales broncovasculares y quistes de pared fina

TCAR, tomografía computarizada de alta resolución.

Adaptado de American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary revised classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:277-304; Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:733-748; and Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.

esclerosis sistémica progresiva, neumonitis por irradiación, exposición a nitrofurantoína o neoplasias. En ausencia de insuficiencia ventricular izquierda, la presencia de un derrame pleural (cap. 92) sugiere la posibilidad de artritis reumatoide, LES, neumonitis por hipersensibilidad aguda, sarcoidosis, asbestosis, amiloidosis, linfangoileiomatosis o carcinomatosis linfagítica. La reducción de los volúmenes pulmonares es típica en la mayoría de las NI; la presencia de un volumen pulmonar conservado o de hiperinsuflación debería sugerir neumonitis por hipersensibilidad crónica, histiocitosis de células de Langerhans, linfangoileiomatosis, neurofibromatosis, sarcoidosis, una combinación de fibrosis pulmonar idiopática y enfisema o esclerosis tuberosa. Sin embargo, la radiografía simple de tórax puede ser normal en aproximadamente el 10% de los pacientes con NI.

Tomografía computarizada de alta resolución

Debido a su mayor sensibilidad y capacidad para diferenciar los cambios en vidrio esmerilado, que generalmente se considera que son áreas reversibles de neumopatía, de los cambios irreversibles fibróticos y en panal de abejas, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es fundamental tanto para el diagnóstico como para la estadificación de la NI. Aunque no se puede descartar una NI microscópica por una TCAR normal, esta prueba permite el reconocimiento de alteraciones que no eran evidentes en las radiografías simples de tórax y puede llevar a un diagnóstico más precoz, ayudar a delimitar los patrones para el diagnóstico diferencial (tabla 86-4), contribuir a seleccionar el lugar o lugares más adecuados para el lavado broncoalveolar y la biopsia pulmonar, ayudar a elegir entre las opciones terapéuticas y permitir el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Mientras que una TCAR permite descartar el diagnóstico de fibrosis pulmonar, la presencia de fibrosis reticular parcheada subpleural y septal basal, las bronquiectasias por tracción y la panalización aumentan el nivel de confianza diagnóstica para el patrón de neumonía intersticial usual, que es característico de la fibrosis pulmonar idiopática. El hallazgo de quistes pulmonares, así como su tamaño, configuración, distribución y aspecto, ayudan a diferenciar entre linfangoileiomatosis, esclerosis tuberosa, histiocitosis de células de Langerhans pulmonar, síndrome de Birt-Hogg-Dubé, enfermedad de Erdheim-Chester y neumonía intersticial linfocítica. La

TCAR puede detectar una NI a pesar de una radiografía de tórax normal en pacientes con asbestosis, silicosis, sarcoidosis y esclerodermia. Los pacientes con neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria tienen habitualmente atenuación en vidrio esmerilado parcheada en la TCAR junto con prominencia intersticial bilateral, opacidades radiográficas nodulares finas y volúmenes pulmonares normales. Las imágenes obtenidas en las posiciones de decúbito supino y prono ayudan a diferenciar la fibrosis de la atelectasia. Las imágenes obtenidas en inspiración y espiración profundas ayudan a veces a identificar las áreas de atrapamiento de aire, que reflejan anomalías en las vías respiratorias.

Pruebas de función pulmonar

Las alteraciones fisiológicas más características en los pacientes con NI, independientemente de su causa, son un defecto pulmonar restrictivo y una reducción de la DLCO (v. tabla 79-1). El volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM_1) y la capacidad vital forzada (CVF) están reducidos de forma proporcional, de manera que el cociente entre los dos se mantiene normal o incluso puede estar elevado. Tanto la capacidad pulmonar total (CPT) como los volúmenes pulmonares determinados mediante pletismografía corporal están reducidos. Las pruebas de función pulmonar (PFP) pueden ser útiles para vigilar la progresión de la enfermedad, evaluar la respuesta al tratamiento y estimar el pronóstico; los cambios significativos en la CVF/DLCO (corregido en función de la hemoglobina) al cabo de 1 año del diagnóstico presagian una peor supervivencia en los pacientes con una fibrosis pulmonar idiopática.

Determinados hallazgos de las PFP también pueden facilitar el diagnóstico diferencial. En los pacientes con granulomatosis eosinofílica con polivasculitis, aspergilosis broncopulmonar alérgica, sarcoidosis endobronquial, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía en organización criptógena, eosinofilia intersticial pulmonar tropical, o cuando hay enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma o bronquiectasias secundarias coexistentes, existe un patrón mixto obstructivo-restrictivo. En las enfermedades asociadas a debilidad de los músculos respiratorios, como polimiositis, esclerosis sistémica progresiva y LES, puede haber reducción de la ventilación voluntaria máxima y un aumento desproporcionado del volumen residual en relación con la reducción de la capacidad pulmonar total.

Prueba de esfuerzo

La magnitud del aumento de la diferencia PaO_2 - PaO_2 con el esfuerzo se correlaciona bien con la gravedad de la enfermedad y el grado de fibrosis pulmonar en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Otras alteraciones fisiológicas inducidas por el esfuerzo en la NI son reducción del trabajo respiratorio y el consumo máximo de oxígeno, ventilación por minuto anormalmente elevada a esfuerzos submáximos, disminución de la ventilación por minuto máxima e incapacidad de aumentar el volumen corriente en niveles submáximos de trabajo respiratorio, mientras que la frecuencia respiratoria aumenta de forma desproporcionada. La prueba de marcha de 6 minutos, realizada en una superficie plana, puede ofrecer datos cuantitativos sobre la capacidad de esfuerzo y la desaturación de oxígeno con el ejercicio y puede justificar el uso de oxígeno suplementario de acuerdo con las necesidades clínicas y fisiológicas. También proporciona información sobre el pronóstico en los pacientes con una fibrosis pulmonar idiopática.

Evaluación invasiva

Una interacción colegiada y discusiones multidisciplinarias entre el médico, el radiólogo torácico, el cirujano torácico, el anatomopatólogo y el reumatólogo pueden ayudar a determinar el mejor abordaje diagnóstico de un paciente individual (v. fig. 86-1).⁴ Los hallazgos del lavado broncoalveolar pueden ser diagnósticos en algunos pacientes con NI y pueden estrechar el diagnóstico diferencial en otros (cap. 79). Por ejemplo, un patrón celular con predominio linfocítico plantea la posibilidad de que sea sarcoidosis o neumonitis por hipersensibilidad en el contexto clínico adecuado. Se pueden observar eosinófilos en la granulomatosis de células de Langerhans pulmonar o la neumonía eosinofílica, se puede ver un recuento de cuerpos de amianto mayor de 1 fibra por cada mililitro de líquido del lavado broncoalveolar en la asbestosis y puede haber tinción especial del material tensioactivo pulmonar en la proteínosis alveolar pulmonar. La biopsia pulmonar transbronquial puede mostrar granulomas no caseificados en la sarcoidosis, granulomas no caseificados «laxos» en la neumonitis por hipersensibilidad, granulomas de células gigantes en las neumoconiosis por metales duros y proliferación de músculo liso en la linfangioleiomiomatosis. Sin embargo, el hecho de no establecer un diagnóstico a pesar del lavado broncoalveolar y la biopsia pulmonar transbronquial no excluye estas entidades. Aunque las muestras de biopsia pulmonar más grandes obtenidas con la criobiopsia transbronquial pueden producir características histopatológicas diagnósticas, hay que considerar la criobiopsia transbronquial en los centros con experiencia demostrada.

Puede ser necesaria una biopsia toracoscópica asistida por vídeo (cap. 93) o una biopsia pulmonar abierta para obtener una muestra adecuada para la evaluación histológica de un paciente con síntomas y signos no explicados en caso de que otros estudios no hayan permitido establecer un diagnóstico. La mortalidad suele ser inferior al 2% cuando la intervención se realiza de forma programada.

TRATAMIENTO

Tto

Cuando la causa de la NI se conoce con claridad (p. ej., neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda, NI de origen laboral o yatrógena), es fundamental evitar la exposición posterior al desencadenante o desencadenantes (cap. 87). Aunque generalmente están indicados los corticoides sistémicos, y se asocian a una respuesta favorable en algunas NI, la dosis y la duración del tratamiento no están claras y se basan fundamentalmente en experiencias aisladas (tabla 86-5).

La oxigenoterapia suplementaria depende de las necesidades clínicas. En algunos pacientes con NI terminal, como los que tienen fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar significativas, el trasplante pulmonar (cap. 93) puede ser una opción viable. Están indicados los tratamientos para la hipertensión pulmonar asociada a las neumopatías intersticiales (cap. 75) en pacientes con trastornos del tejido conectivo, aunque sus efectos clínicos en pacientes con otras neumopatías intersticiales han sido decepcionantes.

TIPOS ESPECÍFICOS DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

Neumonías intersticiales idiopáticas

Las neumonías intersticiales idiopáticas, que son un subgrupo de NI agudas o crónicas de causa desconocida, se caracterizan por la presencia de grados variables de inflamación y fibrosis intersticial y alveolar. Existen distintas formas clínico-patológicas de neumopatía intersticial idiopática: neumonías intersticiales fibrosantes crónicas (fibrosis pulmonar idiopática y neumonía intersticial inespecífica), neumonías intersticiales relacionadas con el tabaquismo (bronquiolitis respiratoria-neumopatía intersticial y neumonía intersticial descamativa) y neumonías intersticiales idiopáticas agudas o subagudas (neumonía organizada criptógena y neumonía intersticial aguda). Recientemente se han identificado patrones histológicos inusuales de neumonía fibrinosa y organizada aguda y de neumonías intersticiales con una distribución bronquiocéntrica y fibroelastosis pleural parenquimatosa. En algunos pacientes se observan rasgos histopatológicos mixtos en diferentes segmentos de un mismo pulmón. Recientemente se ha aceptado el diagnóstico de neumonía intersticial inclasificable para aquellos casos en los que no se identifican las formas histopatológicas características. La comunicación multidisciplinaria entre neumólogos, radiólogos y anatomopatólogos familiarizados con las neumopatías intersticiales y las neumonías intersticiales idiopáticas permite aumentar la exactitud en el diagnóstico de las neumopatías intersticiales idiopáticas.

Aunque la gravedad clínica puede variar, la neumonía intersticial idiopática tiende a manifestarse como disnea de esfuerzo y tos no productiva de inicio insidioso. Puede haber dolor torácico y síntomas sistémicos como pérdida de peso y astenia. En la auscultación con frecuencia se escuchan crepitantes telespiratorios bibasales. Las acropaquias, aunque son inespecíficas, se encuentran en el 25-50% de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Los hallazgos de la radiografía de tórax son la mayoría de las veces inespecíficos, y la presencia de una trama pulmonar normal en la radiografía de tórax no descarta la presencia de NI. En la TCAR, muchas entidades patológicas tienen patrones de imagen característicos que han facilitado mucho el diagnóstico (v. tabla 86-4). La fibrosis pulmonar idiopática muestra una evolución clínica heterogénea.

NEUMONÍAS INTERSTICIALES FIBROSANTES CRÓNICAS

Fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática constituye el 50-60% de todas las neumonías intersticiales idiopáticas. Aparece en hombres y mujeres adultos con una media de edad al inicio de 62 años. Algunos pacientes sufren un proceso familiar, probablemente como una forma autosómica dominante con una penetrancia variable. El factor de riesgo genético mejor conocido es un polimorfismo en el promotor del gen que codifica la mucina 5B (*MUC5B*), que se asocia a formas familiares y esporádicas. Recientemente se ha identificado al gen de la proteína de anclaje 13 de la cinasa A (*AKAP13*) como un gen predisponente. Se ha podido observar una estrecha correlación entre algunas variantes del gen que codifica la proteína C del surfactante y la fibrosis pulmonar idiopática familiar, y también se han correlacionado determinadas mutaciones en el gen que codifica la proteína A2 del surfactante con la fibrosis pulmonar familiar y el cáncer de pulmón. Igualmente, se ha asociado el acortamiento telomérico causado por variantes genéticas en la ARN telomerasa humana o la transcriptasa inversa de la telomerasa humana con la fibrosis pulmonar idiopática familiar y esporádica.

La fibrosis pulmonar idiopática se limita a los pulmones en adultos, generalmente de más de 60 años, y normalmente aparece en hombres con antecedentes de tabaquismo.⁵ La mayoría de las veces, los pacientes han tenido una salud por lo demás buena y no tienen enfermedades conocidas del tejido conectivo ni exposición a fármacos o a factores ambientales que se sabe que causan fibrosis pulmonar, aunque los pacientes con un antecedente significativo de tabaquismo pueden tener enfisema coexistente. Las manifestaciones típicas son disnea al esfuerzo de inicio gradual y progresiva, alteraciones

TABLA 86-5 NEUMOPATÍA INTERSTICIAL: RESPUESTA CLÍNICA A LOS CORTICOIDES SISTÉMICOS SOLOS*

CON RESPUESTA EN GENERAL	SIN RESPUESTA [†]
Sarcoidosis	Neumonía intersticial idiopática
Neumonitis por hipersensibilidad aguda	Fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial usual)
Inducida por fármacos	
Causas ambientales (algunas)	Neumonía intersticial descamativa (subgrupo)
Neumonía intersticial idiopática	Fibrosis pulmonar secundaria crónica y avanzada
Neumonía en organización criptógena	Neumonitis por hipersensibilidad fibrótica (subgrupo)
Neumonía intersticial inespecífica (celular)	
NI asociada a bronquiolitis respiratoria	Fibrosis por radiación crónica
Neumonía intersticial linfocítica	Neumonía en organización criptógena (subgrupo)
Neumonía intersticial descamativa (subgrupo)	Neumonía intersticial aguda (?)
Neumonía intersticial aguda (alguna)	Síndromes de hemorragia pulmonar crónica
Capilaritis pulmonar aguda	Enfermedad venooclusiva pulmonar
Neumonía eosinofílica (aguda y crónica)	Ambiental (p. ej., asbestosis, neumoconiosis)
Neumonitis por radiación aguda [‡]	NI terminal, fibrosis pulmonar coexistente o asociada a hipertensión pulmonar
Neumonía en organización asociada a enfermedades del tejido conectivo	Granulomatosis de células de Langerhans pulmonar
	Linfangioleiomiomatosis
	NI en trastornos hereditarios (?)

*La dosis y la duración de los corticoides utilizados son muy variables y se basan en datos anecdóticos, opinión de expertos individuales, juicio clínico y respuesta determinada con medidas objetivas (clínicas, radiológicas o fisiológicas). La prednisona/prednisolona oral es el corticoide más utilizado. La mayoría de los pacientes que responden en las primeras semanas de tratamiento con 20 a 60 mg de prednisona al día necesitan prednisona oral de mantenimiento a una dosis baja de 5-10 mg/día durante más de 6 meses. Algunos pacientes que necesitan dosis de mantenimiento orales de prednisona mayores de 20 mg/día después de los 4-6 meses pueden tolerar dosis menores de prednisona si se combina con otros fármacos inmunomoduladores (p. ej., azatioprina, micofenolato). No hay datos que permitan recomendar un régimen específico. Se debe seguir a los pacientes cuidadosamente y con frecuencia para detectar los efectos adversos conocidos de los corticoides (p. ej., osteoporosis, intolerancia a la glucosa), y se deben aplicar adecuadamente medidas preventivas y terapéuticas.

[†]Algunos pacientes que no responden a los corticoides orales solos pueden responder al tratamiento combinado con corticoides y otros inmunomoduladores (p. ej., azatioprina, micofenolato).

[‡]Aunque la mayoría de los pacientes responden a dosis modestas de prednisona oral (inicialmente 40-60 mg/día), es importante reducir muy lentamente la dosis de prednisona hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5-10 mg/día más allá de los 6 meses; la reducción rápida de la prednisona oral se ha asociado a «rebote», una lesión pulmonar exagerada fuera del segmento irradiado del pulmón y en el pulmón contralateral.

NI, neumopatía intersticial.



FIGURA 86-2. Fibrosis pulmonar idiopática. La radiografía de tórax muestra volúmenes pulmonares bajos con opacidades reticulares bilaterales difusas gruesas y en forma de panal. También hay una traqueomegalia por tracción. (Por cortesía de Paul Stark, MD.)

TABLA 86-6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

El diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática requiere excluir otras causas conocidas de enfermedad pulmonar intersticial (p. ej., exposiciones domésticas, ocupacionales y ambientales, enfermedad del tejido conectivo y toxicidad por fármacos) Y #1 o #2

1. La presencia de un patrón en la TCAR de neumonía intersticial usual (NIU)
2. Combinaciones específicas de patrones en la TCAR de NIU y patrones histopatológicos de NIU en pacientes a los que se ha tomado una muestra de tejido pulmonar[†]

CARACTERÍSTICAS DE LA TCAR DE LA NIU

- Predominio basal y subpleural
- Alteración reticular
- La distribución a menudo es heterogénea
- Panalización con o sin bronquiectasias por tracción periférica o bronquioloectasia
- Ausencia de predominio peribroncovascular, alteración en vidrio esmerilado extensa, micronódulos difusos, quistes discretos, atenuación en mosaico
- Ausencia de consolidación

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE LA NIU

- Fibrosis marcada/distorsión de la arquitectura, +/- panalización con distribución predominantemente subpleural/paraseptal
- Afectación parcheada del parénquima pulmonar por la fibrosis
- Focos fibroblásticos
- Sin datos indicativos de un diagnóstico alternativo*

*Basado en datos de Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:e44-e68.

[†]Véanse en el artículo anterior de Raghu G et al. los criterios específicos de los patrones de probable NIU, indeterminado para NIU, y diagnósticos y combinaciones alternativas. TCAR, tomografía computarizada de alta resolución.

fisiológicas restrictivas en las PFP (cap. 79) y un patrón específico de fibrosis pulmonar bilateral en la TCAR.⁶

DIAGNÓSTICO

Las radiografías de tórax habitualmente muestran alteraciones reticulares de predominio basal con volúmenes pulmonares bajos (fig. 86-2). Cuando se compara con las otras neumonías intersticiales idiopáticas, el aspecto de la fibrosis pulmonar idiopática en la TCAR se distingue por la presencia de anomalías fibróticas, predominantemente en las bases de los lóbulos inferiores (e-fig. 86-1), por la presencia de reticulaciones subpleurales (e-fig. 86-2) y por su patrón característico en panal de abejas (e-fig. 86-3) y las bronquiectasias por tracción (e-fig. 86-4).⁷ Estas características en la TCAR son diagnósticas en el entorno clínico apropiado (fig. 86-3A). Las radiografías se caracterizan por la ausencia de una opacificación extensa en vidrio esmerilado, micronódulos, quistes, una consolidación, un atrapamiento significativo de aire en múltiples lóbulos, placas pleurales, un derrame pleural y una adenopatía mediastínica extensa, todo lo cual es inconsistente con el patrón radiográfico de la neumonía intersticial habitual.

En las PFP habitualmente hay un patrón restrictivo progresivo. Sin embargo, los pacientes con enfermedad más leve pueden tener volúmenes pulmonares normales y reducción de la DLCO; en algunas ocasiones, los resultados de las PFP pueden ser normales.

El patrón celular del líquido del lavado broncoalveolar, que es inespecífico, se caracteriza por un exceso de neutrófilos proporcional a la magnitud de los cambios reticulares en la TCAR; el porcentaje de eosinófilos puede estar levemente aumentado. El patrón histopatológico de la neumonía intersticial usual consiste en cambios intersticiales parcheados alternando con zonas de panal de abejas, fibrosis, una cantidad mínima de células inflamatorias, depósito de colágeno y pulmón normal (fig. 86-3B). Existen de forma invariable focos fibroblásticos subepiteliales y agregados pequeños de miofibroblastos y fibroblastos dentro de la matriz mixoide, todo lo cual representa áreas de fibrosis activa. La presencia de heterogeneidad temporal, o zonas con diferentes estadios de fibrosis en transición con áreas normales y quistes en panal de abeja, junto con

focos fibróticos en el pulmón, es una característica esencial de la neumonía intersticial usual que la distingue de otros procesos como la neumonía intersticial inespecífica. La inflamación celular intersticial es mínima en la neumonía intersticial usual. Aunque la neumonía intersticial usual caracteriza la alteración microscópica de la fibrosis pulmonar idiopática, en pacientes con enfermedades reumáticas pulmonares, neumonitis por hipersensibilidad crónica y asbestosis (cap. 87) puede observarse el mismo patrón histológico y radiológico. En el contexto clínico adecuado (y tras descartar definitivamente otras entidades clínicas asociadas a la NI) (v. más adelante), el diagnóstico definitivo de fibrosis pulmonar idiopática se basa en la presencia de un patrón de neumonía intersticial usual en la TCAR o la biopsia pulmonar quirúrgica (tabla 86-6).

TRATAMIENTO

La pirfenidona (267 mg tres veces al día durante 1 semana, después 534 mg tres veces al día durante 1 semana y después 801 mg tres veces al día) disminuye la velocidad de pérdida de la capacidad vital forzada[■] y el número de hospitalizaciones respiratorias[■] en los pacientes que tienen una fibrosis pulmonar idiopática y un deterioro de leve a moderado de la función pulmonar, y los datos agrupados indican una mejora de la supervivencia.[■] El tratamiento

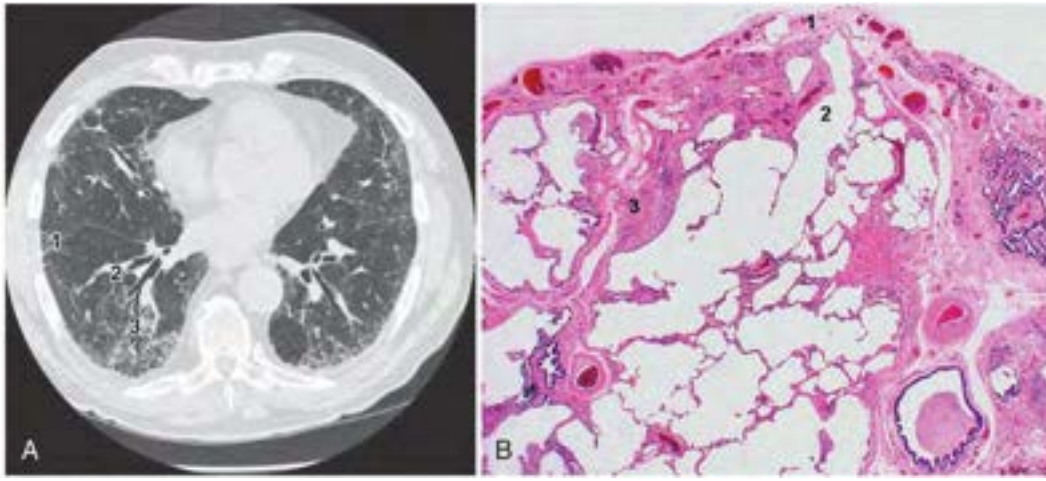


FIGURA 86-3. Diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática. **A.** El patrón de neumonía intersticial usual de la fibrosis pulmonar idiopática en los lóbulos inferiores en la tomografía computarizada de alta resolución está formado por (1) cambios fibróticos subpleurales con (2) bronquiectasias por tracción y (3) quistes en panal de abeja en los lóbulos inferiores. **B.** Patrón de neumonía intersticial usual de la fibrosis pulmonar idiopática. Obsérvese la presencia de (1) fibrosis subpleural con (2) enfisema por tracción, (3) focos fibroblásticos y heterogeneidad temporal de las alteraciones microscópicas con bajo aumento. (Por cortesía del Dr. Kevin Leslie.)

con nintedanib (un inhibidor de la tirosina cinasa) con 150 mg por vía oral dos veces al día también reduce la pérdida de CVF en los pacientes con una fibrosis pulmonar idiopática y un deterioro leve a moderado de la función pulmonar en un grado similar. La pentraxina humana recombinante 2 es un tratamiento experimental que puede reducir la disminución de la función pulmonar en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. El sildenafil (un inhibidor de la fosfodiesterasa, 20 mg por vía oral tres veces al día) ha demostrado efectos beneficiosos limitados sobre la disnea, la oxigenación y la calidad de vida, pero no sobre la capacidad de ejercicio de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y deterioro grave de la función pulmonar. En los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es muy frecuente un reflujo ácido gastroesofágico anormal (cap. 129). El tratamiento con dosis estándar de inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de receptores H_2 o ambos tal como se utilizan para combatir el reflujo gastroesofágico (cap. 129) y la funduplicatura pueden ralentizar la progresión de la fibrosis pulmonar idiopática.⁹

La warfarina incrementa el riesgo de hospitalizaciones respiratorias y de muerte en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. El interferón $\gamma 1b$, la ciclofosfamida, la colchicina, la D-penicilamina, los antagonistas de los receptores para la endotelina dual y selectivos, el simtuzumab, los antagonistas de los receptores para la endotelina dual (bosentán y macitentan), la N-acetilcisteína y los corticosteroides orales, como monoterapia o combinados con la azatioprina o la ciclofosfamida, no son beneficiosos.

A pesar de la ausencia de datos, los pacientes que precisan ingreso hospitalario y cuidados intensivos por una agudización con pérdida de función respiratoria en ausencia de infección y de otras complicaciones habitualmente reciben tratamiento con corticoides intravenosos empíricos (p. ej., metilprednisolona 1 g i.v. en una dosis en pulso una vez al día durante 3 días, a lo que sigue hidrocortisona 125 mg cada 6 h durante otros 3-5 días), y las dosis posteriores dependen de la respuesta clínica. Son adecuados los tratamientos auxiliares, como el oxígeno suplementario (en función de las necesidades clínicas y fisiológicas), la detección y el tratamiento precoces de las infecciones respiratorias y la embolia pulmonar (cap. 74), la fisioterapia respiratoria y la vacunación contra la gripe, el herpes zóster y la infección neumocócica. La hipertensión pulmonar, cuando esté presente, se debe tratar (cap. 75), pero no deben utilizarse antagonistas de los receptores para la endotelina (p. ej., ambrisentán, bosentán o macitentan) debido a que existen datos claros de que el ambrisentán es perjudicial en todos los pacientes con una fibrosis pulmonar idiopática, incluso en los que tienen una hipertensión pulmonar. El trasplante de pulmón (cap. 93) está indicado en pacientes seleccionados, pero la mayoría de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática son mayores de 65 años, una edad que es una contraindicación relativa para el trasplante de pulmón. No obstante, debe considerarse el trasplante de pulmón en determinados pacientes menores de 70 años. Los cuidados paliativos deben discutirse e instituirse antes de que los pacientes lleguen a las etapas terminales de la enfermedad.

PRONÓSTICO

La fibrosis pulmonar idiopática muestra una evolución natural heterogénea.¹⁰ La mayoría de los pacientes experimenta un declive lento y mantenido de la CVF (a una velocidad de 150-200 ml al final del primer año de seguimiento), con un índice de mortalidad del 7% aproximadamente al cabo de 1 año y del 14% a los 2 años de su diagnóstico. Un subgrupo reducido de pacientes experimenta un declive muy rápido en cuestión de varios meses, pero otro subgrupo de pacientes se mantiene estable durante varios

años antes de empezar a empeorar. En última instancia, el deterioro progresivo de la función pulmonar y del intercambio gaseoso resulta mortal a menos que el paciente se someta a un trasplante de pulmón. Los pacientes que sobreviven más generalmente tienen menos fibrosis en la TCAR, menos deterioro funcional, ausencia de datos de hipertensión pulmonar y no presentan desaturación de oxígeno significativa durante una versión modificada de la prueba de marcha de 6 minutos. Los pacientes que también tienen enfisema, hipertensión pulmonar o episodios de agudización tienen tiempos de supervivencia aún menores. En comparación, los pacientes con un polimorfismo en el gen que codifica *MUC5B* pueden sobrevivir más tiempo.

Neumonía intersticial inespecífica

La neumonía intersticial inespecífica se asocia a menudo a trastornos del tejido conectivo, pero se acepta también que puede representar una entidad clínica independiente. Generalmente afecta a mujeres de mediana edad, no fumadoras, con un promedio de edad de unos 50 años en el momento del diagnóstico. Se calcula que la neumonía intersticial inespecífica tiene una prevalencia de 1-9 casos por cada 100.000 personas.

Se han descrito dos subgrupos: celular y fibrótica. Como la media de edad en el momento del inicio es aproximadamente 10 años menor en la neumonía intersticial inespecífica que en la fibrosis pulmonar idiopática, y como las características clínicas de la neumonía intersticial inespecífica fibrótica idiopática son muy similares a las de los casos tempranos de fibrosis pulmonar idiopática, persiste la duda sobre si la neumonía intersticial inespecífica fibrótica idiopática es una entidad clínica distinta o si representa una forma temprana de fibrosis pulmonar idiopática.

DIAGNÓSTICO

Las radiografías de tórax muestran infiltrados pulmonares parcheados bilaterales predominantemente en los campos inferiores. La TCAR muestra un patrón predominante de atenuación en vidrio esmerilado, habitualmente bilateral y asociado con frecuencia a reticulación subpleural (fig. 86-4) y pérdida de volumen de los lóbulos inferiores. En la neumonía intersticial inespecífica celular, la TCAR muestra opacificación en vidrio esmerilado, consolidación o ambas, mientras que la biopsia muestra inflamación linfoplasmocítica intersticial crónica leve o moderada. El principal diagnóstico diferencial a considerar como alternativa a la neumonía intersticial inespecífica celular es la neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda, por lo que es muy importante recoger una historia clínica detallada sobre las exposiciones ambientales. Por el contrario, la neumonía intersticial inespecífica fibrótica tiene distribución bilateral en los lóbulos inferiores con desestructuración de la arquitectura en la TCAR; anatomopatológicamente hay fibrosis intersticial densa y uniforme, y en ocasiones puede ser difícil distinguirla de la fibrosis pulmonar idiopática y la neumonía intersticial usual en los estadios clínicos iniciales. En estas circunstancias, el diagnóstico de neumonía intersticial inespecífica fibrótica solo se puede determinar por las características histológicas en una muestra de biopsia pulmonar quirúrgica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pacientes con neumonía intersticial inespecífica celular generalmente responden al tratamiento con corticoides (v. tabla 86-5), y su pronóstico generalmente es mejor que el de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. No obstante, algunos pacientes progresan a lo largo de varios años, y algunos

Tto



Zona subpleural preservada

FIGURA 86-4. Neumonía intersticial inespecífica. La tomografía computarizada muestra la zona subpleural preservada característica.

experimentan exacerbaciones agudas similares a las de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Se han utilizado fármacos inmunomoduladores, como prednisona, azatioprina y micofenolato, como tratamiento empírico, habiéndose basado el cálculo de sus dosis en la respuesta clínica observada por los médicos y no en pruebas obtenidas en estudios clínicos aleatorizados.

NEUMONÍAS INTERSTICIALES RELACIONADAS CON EL TABAQUISMO

Neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria

Esta NI casi siempre se asocia a tabaquismo y en general se manifiesta clínicamente durante la cuarta o la quinta décadas de la vida. Sin embargo, también puede detectarse de forma casual en las radiografías de personas relativamente más jóvenes y asintomáticas con antecedentes de tabaquismo y en personas expuestas pasivamente al humo de tabaco de manera crónica.

DIAGNÓSTICO

Las PFP muestran grados variables de obstrucción de las vías respiratorias, una CPT ligeramente reducida o conservada y disminución de la DLCO. La radiografía de tórax muestra habitualmente engrosamiento de la pared bronquial y áreas de atenuación en vidrio esmerilado. La TCAR muestra nódulos centrolobulillares predominantemente en lóbulos superiores, atenuación parcheada en vidrio esmerilado y engrosamiento de los tabiques peribronquiolares y alveolares (fig. 86-5A). Las áreas de hipoatenuación (atenuación en mosaico) representan atrapamiento aéreo como consecuencia de la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas. El hallazgo característico en el lavado broncoalveolar es la presencia de numerosos macrófagos alveolares con pigmento marrón, con frecuencia con aumento discreto de los neutrófilos. La biopsia pulmonar rara vez es necesaria, pero su característica histopatológica distintiva es la acumulación en los bronquiolos respiratorios de macrófagos alveolares pigmentados con citoplasma vítreo eosinofílico y pigmentación granular, habitualmente con un infiltrado de células inflamatorias crónicas en los bronquiolos y las paredes alveolares circundantes (fig. 86-5B). No existen focos de fibroblastos ni cambios en panal de abeja, aunque es frecuente el enfisema centrolobulillar.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La progresión a un pulmón en panal y a una fibrosis en fase terminal rara vez ocurre si los pacientes dejan de fumar completamente.¹¹ A los pacientes que dejan de fumar cigarrillos les pueden beneficiar las dosis bajas de corticosteroides (p. ej., 10-20 mg/día de prednisona) durante unos meses.

Neumonía intersticial descamativa

La neumonía intersticial descamativa es una entidad infrecuente (< 3% de todas las NI) que puede representar una forma de NI asociada a bronquiolitis respiratoria que se extiende a los espacios alveolares y las paredes alveolares. Aunque la mayoría de los pacientes afectados son fumadores, el patrón histológico de la neumonía intersticial descamativa puede aparecer también en las neumoconiosis, las enfermedades reumáticas y la NI asociada a fármacos. Los pacientes con frecuencia tienen enfermedad avanzada e hipoxemia llamativa en las fases iniciales. Desde el punto de vista histopatológico, la neumonía intersticial descamativa se caracteriza por una acumulación de macrófagos alveolares pigmentados en el interior de los alvéolos. Pueden coexistir cambios histológicos en los bronquios respiratorios y en los espacios alveolares, que representan un espectro histopatológico de acumulación de macrófagos alveolares. El término «neumonía intersticial descamativa» es un término equivocado, porque la descamación real de los neumocitos no es una característica histopatológica. «Neumonía alveolar macrofágica» puede ser un término más apropiado, pero no se utiliza en la práctica clínica.

DIAGNÓSTICO

Las PFP muestran un defecto ventilatorio restrictivo con disminución de la DLCO, con o sin obstrucción coexistente de las vías respiratorias. La radiografía de tórax muestra una consolidación basal parcheada con predominio periférico y en lóbulos inferiores (fig. 86-6). La TCAR muestra opacidades bilaterales simétricas en vidrio esmerilado con distribución de predominio basal y periférico, así como engrosamiento difuso de los tabiques alveolares (fig. 86-7A). Pueden observarse opacidades lineales irregulares,

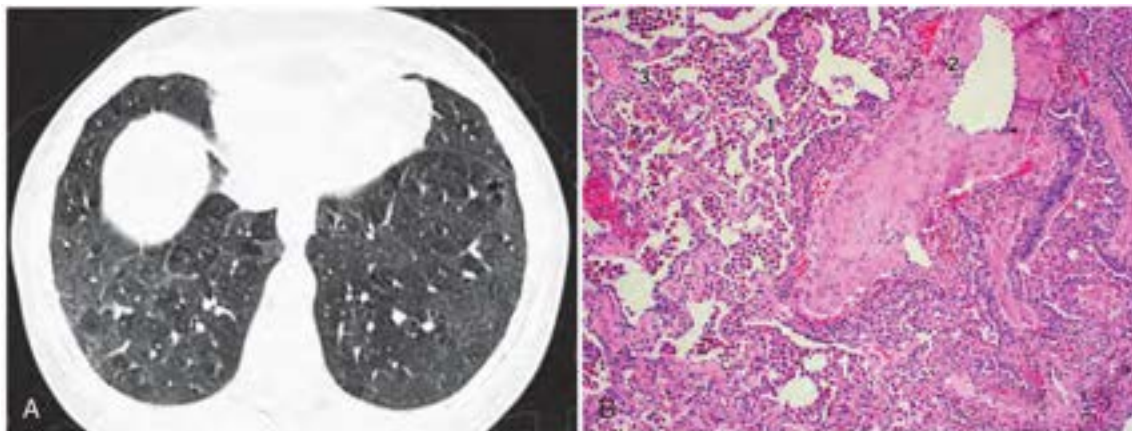


FIGURA 86-5. Neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria. A. Atenuación en vidrio esmerilado con patrón en mosaico en la tomografía computarizada de alta resolución. B. Obsérvense los agregados densos de macrófagos pigmentados (1) presentes en los espacios aéreos alrededor de las vías respiratorias terminales con metaplasia bronquiolar variable (2) y fibrosis intersticial (3).

asociadas habitualmente a bronquiectasias por tracción. El hallazgo de quistes pequeños bien delimitados, que probablemente representen aire atrapado en los bronquiólos dilatados, en áreas de cambios en vidrio esmerilado (e-fig. 86-5), y de zonas de parénquima pulmonar normal, es muy indicativo de neumonía intersticial descamativa. El líquido extraído mediante lavado broncoalveolar muestra con frecuencia aumento del número de macrófagos alveolares pigmentados, a menudo con aumento de neutrófilos. Los hallazgos histopatológicos en la biopsia son engrosamiento difuso de los tabiques alveolares, hiperplasia de los neumocitos de tipo II e intensa acumulación de macrófagos intraalveolares granulares pigmentados de manera uniforme (fig. 86-7B); la fibrosis es mínima.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Si el paciente deja de fumar totalmente y se le administran corticosteroides orales (v. tabla 86-5), el pronóstico suele ser bastante bueno, con una supervivencia general estimada del 70% a los 10 años. Sin embargo, en algunos pacientes la enfermedad puede avanzar a pesar del abandono del tabaco, y en pacientes seleccionados es útil un ensayo de tratamiento con corticoides con o sin fármacos inmunomoduladores y trasplante pulmonar.

NEUMONÍA INTERSTICIAL IDIOPÁTICA AGUDA O SUBAGUDA

Neumonía intersticial aguda

La *neumonía intersticial aguda* se produce en personas que por lo demás están sanas habitualmente después de un cuadro que aparenta una infección respiratoria de vías

altas viral aguda (fig. 86-8). El síndrome, conocido históricamente como síndrome de Hamman-Rich (cap. 85), simula el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 96). La neumonía intersticial aguda es una neumonía intersticial idiopática infrecuente y fulminante que produce inicialmente síntomas agudos y da lugar a dificultad o insuficiencia respiratoria.

Neumonía en organización criptógena

La *neumonía en organización criptógena*, denominada previamente bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (BONO) de causa desconocida, es una forma idiopática de neumonía organizada. La neumonía organizada afecta a las vías respiratorias de pequeño calibre, incluidos los bronquiólos distales, los bronquiólos respiratorios, los conductos alveolares y las paredes alveolares. Aunque se desconoce la incidencia y la prevalencia de la neumonía organizada criptógena, se calcula que en EE. UU. tiene una incidencia anual de 6-7 casos por cada 100.000 habitantes. La edad media en el momento de su presentación es de 60 años aproximadamente y no se observa ningún predominio sexual.

DIAGNÓSTICO

Generalmente, la neumonía organizada criptógena se manifiesta como un proceso con síntomas similares a los de la gripe, con tos improductiva seguida de disnea de esfuerzo. Las PFP muestran un trastorno restrictivo, pero el 20% de los pacientes, la mayoría de los cuales son fumadores actuales o exfumadores, también tienen un trastorno obstructivo. La radiografía de tórax muestra opacidades alveolares parcheadas unilaterales o bilaterales que pueden ser periféricas o migratorias; en el 10-50% de los casos hay opacidades nodulares de



FIGURA 86-6. Neumonía intersticial descamativa (NID). La radiografía de tórax muestra una opacificación homogénea bilateral perihiliar en vidrio esmerilado y una consolidación predominantemente basal. (Por cortesía de Paul Stark, MD.)

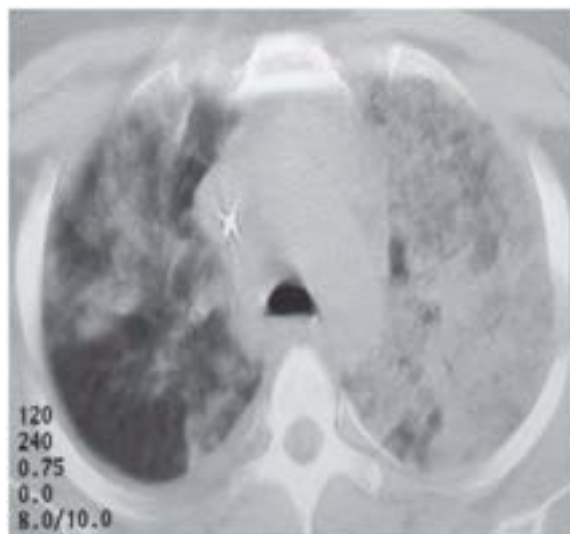


FIGURA 86-8. Neumonía intersticial aguda con lesión alveolar difusa en el estudio histológico. Obsérvese la consolidación del espacio aéreo densa.

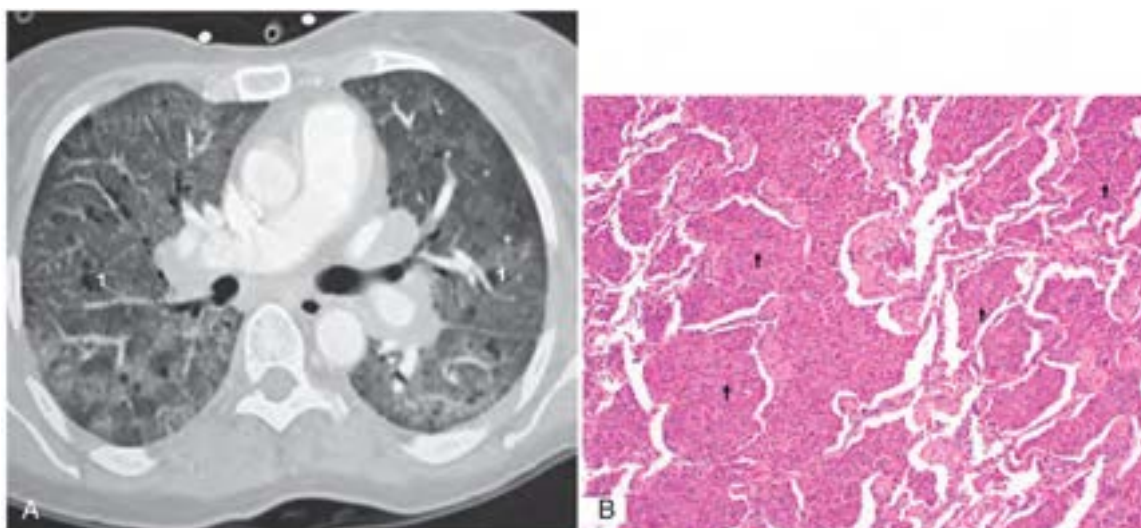


FIGURA 86-7. Neumonía intersticial descamativa. A. Atenuación en vidrio esmerilado con espacios quísticos en la tomografía computarizada de alta resolución. B. Obsérvese que los espacios alveolares están ocupados de manera densa por macrófagos (puntas de flecha).



FIGURA 86-9. Radiografía torácica que muestra una neumonía organizada criptógena. Obsérvense las opacidades irregulares y bilaterales de los espacios aéreos.

pequeño tamaño (fig. 86-9). En aproximadamente el 90% de los pacientes, la TCAR muestra áreas de consolidación del espacio aéreo predominantemente en los campos pulmonares inferiores, muchas veces con distribución subpleural o peribronquial (fig. 86-10); otras características son nódulos pequeños a lo largo de las ramificaciones broncovasculares y atenuación en vidrio esmerilado. El lavado broncoalveolar es inespecífico; puede encontrarse aumento de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. En la biopsia, las características histológicas más importantes son proliferación excesiva de tejido de granulación en las vías respiratorias de pequeño calibre y los conductos alveolares, así como inflamación crónica en los alvéolos circundantes.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La mayoría de los pacientes se recuperan rápida y completamente cuando se les trata con corticoides orales (v. tabla 86-5) durante 6 meses, pero pueden recaer tras su interrupción y requieren corticoides orales durante períodos más largos y a veces de forma indefinida, con frecuencia con fármacos inmunomoduladores coadyuvantes como la azatioprina o el micofenolato. Algunos datos indican que la claritromicina (500 mg dos veces al día durante 3 meses) es una alternativa en los pacientes cuyas pruebas de función pulmonar son razonablemente normales (capacidad vital forzada > 80% de lo previsto).¹² Un pequeño subconjunto de pacientes en los que se desarrolla fibrosis pulmonar a pesar de los corticoesteroides y los fármacos inmunomoduladores progresa a la fibrosis pulmonar que se comporta de manera similar a los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Se sabe que se producen remisiones espontáneas.

Neumonía intersticial linfoide y linfocítica

Esta enfermedad es más frecuente en mujeres, especialmente en la quinta década de la vida, pero puede ocurrir a cualquier edad. Hay que descartar que los pacientes tengan un trastorno concomitante del tejido conectivo, un trastorno autoinmunitario (especialmente el síndrome de Sjögren; cap. 252) o una deficiencia de inmunoglobulina variable común (cap. 236), ya que la neumopatía intersticial linfoide (NIL) es muy poco frecuente. Los síntomas son inespecíficos y consisten en inicio gradual de tos y disnea de esfuerzo. La neumonía intersticial linfocítica y linfoide entra dentro del espectro de los procesos linfoproliferativos benignos, y algunos pacientes desarrollan unseudolinfoma o un linfoma como complicación de esta.

DIAGNÓSTICO

Las radiografías de tórax muestran un patrón reticular o reticulonodular que afecta predominantemente a los campos pulmonares inferiores. La TCAR muestra atenuación en vidrio esmerilado bilateral, nódulos pequeños o grandes y quistes dispersos; también pueden observarse zonas de panalización y alteraciones reticulares perivasculares (e-fig. 86-6). En el lavado broncoalveolar se encuentra aumento del número de linfocitos, y la biopsia muestra un infiltrado intersticial linfocítico denso.

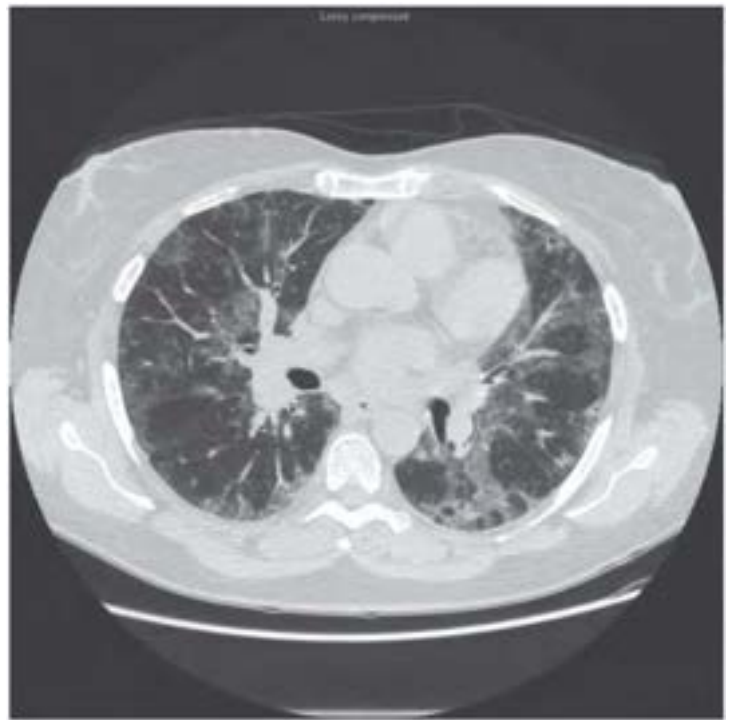


FIGURA 86-10. Opacidades periféricas en vidrio esmerilado en un paciente con neumonía organizada criptógena.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Algunos pacientes responden o se estabilizan con corticoides orales (v. tabla 86-5). El pronóstico es variable, con progresión a fibrosis pulmonar difusa en más de un tercio de los pacientes.

Neumopatía intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo

Muchas de las enfermedades del tejido conectivo, como la esclerosis sistémica progresiva (cap. 251), la artritis reumatoide (cap. 248), el LES (cap. 250), la dermatomiositis y la polimiositis (cap. 253), el síndrome de Sjögren (cap. 252) y el trastorno mixto del tejido conectivo (cap. 251), pueden tener una NI como una más de sus manifestaciones.¹³ De hecho, hasta en el 20% de los pacientes con enfermedad del tejido conectivo se puede haber pensado inicialmente que tenían solo una NI. Por tanto, se deben sospechar estos diagnósticos en pacientes con NI, incluso aunque no haya hallazgos extratorácicos. Por el contrario, debido a que la afectación pulmonar es una causa importante de muerte en pacientes con enfermedad del tejido conectivo, en los pacientes afectados debe descartarse cuidadosamente la presencia de NI. En los pacientes con enfermedades del tejido conectivo puede existir cualquier forma de neumonía intersticial. La evolución natural de la NI como complicación de las enfermedades del tejido conectivo es variable, especialmente debido a que puede haber una vasculopatía pulmonar o una neumonía no parenquimatosa coexistente.

ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA

De las enfermedades del tejido conectivo, la esclerosis sistémica progresiva es la que se asocia con mayor frecuencia a NI.¹⁴ Los síntomas pulmonares pueden anteceder en varios años a las manifestaciones cutáneas o digitales de la enfermedad. La mayoría de los pacientes afectados tienen neumonía intersticial inespecífica, y una proporción pequeña tiene un patrón de neumonía intersticial usual; la DLCO se correlaciona con la mortalidad. La hipertensión pulmonar, que puede producirse sin fibrosis pulmonar, puede causar *cor pulmonale*. La fibrosis pulmonar crónica también aumenta el riesgo de carcinoma broncogénico, generalmente de células bronquioloalveolares o adenocarcinoma. En el caso de las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a la esclerodermia, el micofenolato (dosis objetivo de 1.500 mg dos veces al día) proporciona una mejora fisiológica y una estabilización de la función pulmonar similares a la ciclofosfamida (2 mg/kg/día), con menos efectos secundarios, por lo que el micofenolato se considera ahora un tratamiento de primera línea. El rituximab (cuatro ciclos de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, con 2 semanas de separación) se está convirtiendo en un tratamiento de segunda línea útil.

ARTRITIS REUMATOIDE

Aunque la artritis reumatoide es más frecuente en mujeres (cociente de 2:1 a 4:1), la NI asociada a la artritis reumatoide es más frecuente en hombres (cociente de 3:1). La mayoría de los casos se producen a los 50-60 años de edad, y los síntomas pulmonares siguen al inicio de la artritis en aproximadamente el 75% de los casos.¹⁵ La afectación pulmonar en la artritis reumatoide puede adoptar muchas formas, pero las bronquiectasias, la bronquiolitis, las neumonías intersticiales idiopáticas (fig. 86-11) y los derrames pleurales o el engrosamiento pleural son algunas de las más frecuentes. En las fases iniciales de la enfermedad, los cambios histológicos son similares a los de las neumonías intersticiales idiopáticas, incluida la fibrosis pulmonar, pero se diferencian por un infiltrado linfocítico llamativo que puede contener folículos germinales adyacentes a los vasos sanguíneos y a las vías respiratorias. Según progresa la enfermedad, el infiltrado se va haciendo menos pronunciado y es sustituido por tejido fibroso o panalización, o ambos. Otras manifestaciones pulmonares son nódulos pulmonares, vasculitis, hipertensión pulmonar y síndrome de Caplan (fibrosis pulmonar nodular progresiva de los lóbulos superiores en un minero del carbón con artritis reumatoide), pero son relativamente infrecuentes. Los pacientes con un patrón de neumonía intersticial habitual en la TCAR tienen peor pronóstico que los que tienen un patrón de neumonía intersticial inespecífico. El tratamiento está dirigido a la artritis reumatoide subyacente (cap. 248), pero, en general, se evita el tratamiento con metotrexato, ya que una de sus posibles toxicidades es el desarrollo de enfermedades pulmonares intersticiales.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Las alteraciones pulmonares que complican el LES (cap. 250) pueden ser muy variadas. La afectación pleural o los derrames pleurales (o ambos) están presentes con frecuencia en la neumopatía que aparece como complicación del LES. La neumonitis lúpica aguda puede simular una neumonía intersticial aguda, con atenuación diseminada en vidrio esmerilado mezclada con consolidaciones, o puede manifestarse como hemorragia alveolar difusa. También puede producirse una NI crónica. En los pacientes con enfermedad aguda que han recibido tratamiento con corticoides u otros inmunodepresores siempre debe sospecharse la presencia de infección. Algunas veces el trastorno pulmonar restrictivo, que puede deberse principalmente a la debilidad diafragmática, produce un patrón radiográfico de pulmones pequeños que pueden aparecer cada vez más pequeños con el tiempo. Este patrón, denominado «pulmón menguante», generalmente es resistente a los corticoides y a otros fármacos inmunodepresores utilizados para tratar el LES. Por lo demás, el tratamiento de la NI es similar al del LES subyacente.

DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS

A diferencia de la esclerosis sistémica progresiva, el patrón de afectación pulmonar en la dermatomiositis y la polimiositis es más heterogéneo.¹⁶ Se ha descrito neumonía intersticial usual, neumonía intersticial inespecífica y neumonía en organización. La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos anti-Jo-1 y la enfermedad habitualmente es progresiva con el tiempo. En un subgrupo de pacientes se produce un síndrome similar a una neumonía intersticial aguda asociada a una elevada tasa de mortalidad a pesar del tratamiento intensivo con inmunodepresores y dosis elevadas de corticoides. La NI puede preceder a las manifestaciones musculares en meses o años, o superponerse a la enfermedad muscular establecida. La gravedad de la enfermedad muscular no se

correlaciona con la de la NI. El tratamiento está dirigido a la enfermedad subyacente (cap. 253).

SÍNDROME DE SJÖGREN

La NI se observa en los pacientes con síndrome de Sjögren, especialmente en los que tienen la forma primaria de la enfermedad. La neumonía intersticial linfocítica es el subtipo más frecuente, pero también puede haber neumonía en organización criptógena. Son frecuentes las infecciones respiratorias y las bronquiectasias en las fases avanzadas, quizá debido al espesamiento del moco. Generalmente, la respuesta a los tratamientos con corticoides o inmunodepresores es buena (cap. 252).

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Este síndrome de solapamiento (cap. 251) combina características de la esclerosis sistémica progresiva, el LES, la artritis reumatoide y la polimiositis o la dermatomiositis. La neumopatía es frecuente, pero habitualmente es subclínica y solo se identifica radiológicamente. El tratamiento incluye corticoides e inmunomoduladores para la enfermedad subyacente.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La manifestación pulmonar más frecuente de la espondilitis anquilosante (cap. 249) son los infiltrados reticulonodulares bilaterales en los lóbulos superiores con formación de quistes como consecuencia de la destrucción parenquimatosa. No existe ningún tratamiento eficaz conocido para esta enfermedad fibroampollosa apical.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

BIOPATOLOGÍA

La neumonitis por hipersensibilidad, también conocida como alveolitis alérgica extrínseca, es un síndrome causado por la inhalación repetida de antígenos específicos debido a la exposición laboral o ambiental (caps. 87 y 88) en personas sensibilizadas.¹⁷ Poco tiempo tras la inhalación de un agente causal específico, los pacientes presentan una neumonitis difusa inespecífica con infiltración por células inflamatorias de los bronquiolos, alvéolos e intersticio, a veces con derrame pleural. En las fases subagudas y crónicas puede haber granulomas no caseificantes de células epitelioideas y un infiltrado mononuclear dispersos en el intersticio. La neumonitis por hipersensibilidad puede producirse con la exposición a un amplio grupo de antígenos inhalados (caps. 87 y 88). Algunas de las exposiciones más frecuentes son pulmón de granjero, pulmón del criador de pájaros, pulmón del cuidador de periquitos y pulmón del criador de palomas. La exposición a un antígeno aviar puede ser oculta y guardar relación con la cría de pájaros o los nidos de pájaros. Además de las exposiciones laborales, pueden estar implicadas distintas aficiones (pulmón de carpintero) y actividades de ocio (pulmón de sauna, baños calientes).¹⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas y la gravedad de los síntomas varían en función de la frecuencia y la intensidad de la exposición. El índice de sospecha clínica de la neumonitis por hipersensibilidad debería ser alto en todos los pacientes con una enfermedad pulmonar intersticial de nueva aparición. Esta sospecha debe dar lugar a la recogida de una anamnesis detallada de la exposición a posibles factores, cambios en el entorno doméstico y de otro tipo o ambos (caps. 16 y 87). Se desconoce el intervalo entre la exposición al antígeno y las manifestaciones clínicas de la enfermedad pulmonar, aunque los síntomas pueden producirse tan pronto como de 4 a 12 h tras la exposición. En estos casos son frecuentes la fiebre y los escalofríos, los síntomas con frecuencia tienen relación temporal con el lugar de trabajo o las aficiones y pueden desaparecer en vacaciones o durante la ausencia del lugar de exposición, para volver a aparecer cuando esta se reanuda. Sin embargo, en exposiciones más crónicas y de menor intensidad, el inicio es insidioso. Algunos pacientes con neumonitis por hipersensibilidad crónica como consecuencia de muchos años de exposición pueden manifestar rasgos clínicos similares a los de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos en la radiografía de tórax son variados, con consolidación parcheada focal u opacidad difusa en vidrio esmerilado en la neumonitis por hipersensibilidad aguda (e-fig. 86-7), infiltrados micronodulares y reticulares en las formas subagudas, y reticulación predominantemente en los campos pulmonares superiores con panalización en la forma crónica. Las radiografías de tórax pueden ser normales en hasta el 30% de los pacientes con alteraciones fisiológicas significativas.

En la TCAR se observan pequeños nódulos centrolobulillares mal definidos de densidad de vidrio esmerilado, junto con signos de atenuación en mosaico (atrapamiento aéreo) como consecuencia de la bronquiolitis concomitante y predominio de las anomalías parenquimatosas en los lóbulos superiores (e-fig. 86-8). En las formas crónicas, los hallazgos de la fibrosis pulmonar pueden ser indistinguibles de los patrones observados en la neumonía intersticial usual y la fibrosis pulmonar idiopática (e-fig. 86-9).



FIGURA 86-11. Enfermedad pulmonar intersticial reumatoide con el patrón habitual de neumonía intersticial. La radiografía de tórax muestra volúmenes pulmonares bajos, opacidades reticulares difusas y panal de predominio basal. (Por cortesía de Paul Stark, MD.)

La presencia de anticuerpos séricos precipitantes contra las posibles causas de neumonitis por hipersensibilidad confirma la exposición, pero no la causa y el efecto. La ausencia de dichos anticuerpos no permite descartar la neumonitis por hipersensibilidad. En algunos casos, una investigación exhaustiva del domicilio y el lugar de trabajo del paciente a cargo de un higienista industrial puede revelar la presencia oculta de mohos, esporas, *Thermoactinomyces*, *Aureobasidium pullulans* y otras causas desencadenantes. Cuando esa exposición resulta evidente y se sospecha que es la causa de la neumopatía intersticial observada, otras intervenciones diagnósticas como el lavado broncoalveolar pueden resultar bastante útiles al demostrar un aumento muy marcado de los linfocitos T y un aumento del número de células plasmáticas. La tríada histológica característica de la neumonitis por hipersensibilidad es neumonía intersticial inespecífica celular, bronquiolitis celular e inflamación granulomatosa; sin embargo, esta tríada se observa en menos del 75% de los pacientes afectados. La diferenciación de la neumonitis intersticial inespecífica celular puede ser difícil. Basándose en unos antecedentes conocidos de exposición medioambiental a un antígeno causal, las pruebas de provocación bronquial con el antígeno sospechoso en laboratorios experimentados pueden proporcionar claves adicionales para poder diagnosticar una neumonitis por hipersensibilidad en un paciente del que se sospechaba que tenía fibrosis pulmonar idiopática. Posteriormente, los pacientes que cumplen los criterios para el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática pueden ser diagnosticados de neumonitis crónica por hipersensibilidad después de haber sido examinados minuciosamente por expertos familiarizados con la neumonitis por hipersensibilidad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Hay que llevar a cabo una investigación exhaustiva para identificar el antígeno presente en el entorno del paciente. A veces hay que recurrir a un higienista industrial para obtener muestras para cultivo de fuentes potenciales en el domicilio o el lugar de trabajo del paciente. Es necesario erradicar el antígeno identificado del entorno del paciente. Si se quiere conseguir una mejoría, es importante evitar la exposición al antígeno o los antígenos identificados y tratar al paciente con corticosteroides (v. tabla 86-5). Sin embargo, a pesar de una búsqueda exhaustiva, el antígeno puede quedar sin identificar en un número sustancial de pacientes con neumonitis por hipersensibilidad confirmada mediante una biopsia pulmonar. La exposición continua a antígenos no identificables, la exposición prolongada a antígenos o ambas han producido neumonitis por hipersensibilidad crónica y fibrosis irreversible que pueden no responder a ningún tratamiento. En las fases fibróticas, el pronóstico y la evolución clínica pueden ser similares a los de la fibrosis pulmonar idiopática.

NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES DE ORIGEN LABORAL

Las NI asociadas a trabajos específicos generalmente implican la inhalación y el depósito de polvo en los pulmones, seguidos por una reacción hística que finalmente causa una fibrosis. Algunos ejemplos son la silicosis (inhalación de sílice en forma cristalina o de dióxido de sílice en forma de cuarzo, cristobalita o tridimita); los trabajos de riesgo son el lavado con chorro de arena y el trabajo con granito), la neumoconiosis del trabajador del carbón (inhalación de polvo de carbón), la asbestosis (depósito de fibras durante el trabajo de minería, en molinos u otras manipulaciones de amianto; la soldadura y el trabajo en astilleros son dos profesiones de riesgo), la beriliosis (en trabajadores de la industria aeroespacial y electrónica) y la enfermedad de los metales pesados (cap. 87). Las características radiológicas varían dependiendo de la sustancia inhalada responsable. La interrupción de la exposición es importante, pero la fibrosis generalmente es irreversible.

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL INDUCIDA POR FÁRMACOS

Más de 300 fármacos, biomoléculas, drogas o remedios homeopáticos (v. tabla 86-2) pueden causar NI aguda, subaguda o crónica, y la lista sigue aumentando a medida que se introducen nuevos medicamentos (www.pneumotox.com). Las manifestaciones clínicas y radiológicas son bastante variadas. Algunos ejemplos de síndromes conocidos son la NI crónica inducida por nitrofurantoína que simula una fibrosis pulmonar idiopática (y es mortal en aproximadamente el 8% de los casos), la neumonitis granulomatosa secundaria a metotrexato (< 5%), la NI granulomatosa similar a la sarcoidosis inducida por el interferón α y por fármacos moduladores de factor de necrosis tumoral, las alteraciones inflamatorias inespecíficas bilaterales alveolares e intersticiales y fibróticas causadas por la bleomicina, los fármacos inmunomoduladores y otros fármacos quimioterápicos, y las alteraciones alveolares e intersticiales y las densidades nodulares en la toxicidad pulmonar aguda y crónica por amiodarona. La mayoría de las NI inducidas por fármacos son reversibles si se diagnostican precozmente y se interrumpe el uso del fármaco responsable. Además de la suspensión del fármaco implicado, está indicado

el tratamiento con corticoides (v. tabla 86-5) en los pacientes con alteración funcional de moderada a grave.

Trastornos por ocupación alveolar

En los trastornos por ocupación alveolar (cap. 85), los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales están ocupados por sangre, lípidos, proteínas, agua o células inflamatorias. La apariencia radiológica es la de un infiltrado alveolar con pequeñas densidades nodulares y bordes mal definidos; por tanto, el aspecto radiológico es similar al de la NI y prácticamente todos los trastornos por ocupación alveolar pueden producir NI, entre ellos el síndrome de Goodpasture, la proteinosis pulmonar alveolar (primaria y secundaria), los síndromes de hemorragia alveolar (cap. 85), la neumonía intersticial aguda y el carcinoma de células bronquioloalveolares (cap. 182).

HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Este infrecuente trastorno de niños y adultos jóvenes se caracteriza por hemorragia alveolar difusa e intermitente, sin signos de vasculitis, inflamación, granulomas o necrosis. Se conoce mal su causa. Puede haber anemia y hepatosplenomegalia. Los macrófagos cargados de hemosiderina en el líquido del lavado broncoalveolar y el tejido pulmonar son parte del cuadro diagnóstico. La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares difusos bilaterales. Puede aparecer un infiltrado intersticial crónico tras episodios repetidos, raramente con adenopatías hiliares y mediastínicas. Los corticoides sistémicos (v. tabla 86-5) pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad aguda.

NEUMONÍA EOSINOFÍLICA CRÓNICA

Las manifestaciones clínicas de la neumonía eosinofílica crónica varían a lo largo de un amplio espectro, desde la ausencia de síntomas hasta la insuficiencia respiratoria. La enfermedad con frecuencia aparece en mujeres entre la segunda y la cuarta décadas de la vida; dichas mujeres con frecuencia presentan síntomas constitucionales como fiebre, sudoración, pérdida de peso, astenia, disnea y tos. La eosinofilia en sangre periférica (cap. 161), generalmente del 10-40%, es frecuente, pero puede estar ausente en hasta un tercio de los pacientes afectados en la evaluación inicial. En la radiografía de tórax y la TCAR, la característica esencial es la consolidación multifocal periférica, especialmente en los campos pulmonares superior y medio. Estos densos infiltrados periféricos, que en ocasiones se han denominado «negativo fotográfico del edema pulmonar», con frecuencia desaparecen rápidamente tras el tratamiento con corticoides. La atenuación en vidrio esmerilado acompaña con frecuencia a la consolidación. El líquido del lavado broncoalveolar puede mostrar más del 40% de eosinófilos durante las agudizaciones. El tratamiento con corticoides (v. tabla 86-5) provoca una respuesta rápida, con frecuencia en horas; de hecho, se considera que dicha resolución rápida de los síntomas con desaparición radiológica de los infiltrados poco después de iniciar el tratamiento con corticoides es «diagnóstica». Sin embargo, la frecuencia de recaídas es elevada, por lo que la mayoría de los pacientes requieren un tratamiento prolongado con corticoides en dosis bajas (prednisona, 5-10 mg/día) para mantener la remisión.

Neumopatía intersticial asociada a vasculitis pulmonares GRANULOMATOSIS CON POLIVASCULITIS (ANTERIORMENTE DENOMINADA GRANULOMATOSIS DE WEGENER)

La granulomatosis con polivasculitis (cap. 254) es la forma más frecuente de vasculitis que afecta al pulmón. La inflamación granulomatosa necrosante sistémica y la vasculitis de vasos de pequeño calibre se manifiestan con frecuencia en primer lugar en las vías respiratorias superiores en forma de rinitis o sinusitis crónicas (o ambas), epistaxis, úlceras orofaríngeas, hiperplasia gingival con formación de hendiduras u otitis media serosa. La destrucción del cartilago nasal puede producir perforación del tabique o deformidad en silla de montar. Las lesiones ulcerosas del árbol traqueobronquial, los nódulos cavitados en el parénquima pulmonar y la hemorragia alveolar difusa causada por la capilaritis pulmonar son las manifestaciones de las vías respiratorias inferiores. La manifestación extratorácica más frecuente es la glomerulonefritis necrosante focal segmentaria, aunque puede producirse enfermedad pulmonar sin enfermedad renal. La radiografía de tórax generalmente muestra múltiples infiltrados nodulares o cavitados, aunque también se pueden encontrar nódulos solitarios. El diagnóstico se realiza con más frecuencia mediante serología, con detección de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, aunque un resultado negativo no descarta la existencia de la enfermedad. El tratamiento generalmente incluye ciclofosfamida (50 a 100 mg/día o 2 mg/kg de peso corporal ideal al día, pero no más de 150 mg/día) junto con corticoides orales (prednisona, 10 a 40 mg/día). En más del 90% de los pacientes se produce una remisión inicial, pero la mayoría requieren tratamiento durante varios años. Pueden producirse recaídas en más del 30% de los pacientes, especialmente cuando la dosis del tratamiento se reduce progresivamente; estos pacientes pueden requerir tratamiento de forma indefinida. El rituximab se ha convertido en un tratamiento de primera línea en la vasculitis asociada al anticuerpo frente al citoplasma del neutrófilo (ANCA) (dosis de remisión-inducción de 375 mg/m², infundida habitualmente una vez a la semana durante 4 semanas) (cap. 254).

Está indicada la profilaxis para la infección por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes que reciben tratamiento crónico.

GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIVASCULITIS

Esta vasculitis necrosante sistémica, conocida anteriormente como síndrome de Churg-Strauss (cap. 254), afecta tanto a las vías respiratorias superiores como a las inferiores y está precedida casi de forma invariable por trastornos alérgicos como el asma, la rinitis alérgica, la sinusitis o una reacción a fármacos. La eosinofilia periférica y pulmonar, el broncoespasmo, el aumento de la concentración de inmunoglobulina (Ig) E y los exantemas son manifestaciones frecuentes. Los hallazgos radiológicos pulmonares son infiltrados parcheados bilaterales fugaces, infiltrados nodulillares difusos o afectación reticulonodular difusa. El estudio histopatológico del tejido pulmonar generalmente es diagnóstico, con características de angitis/vasculitis granulomatosa. Aunque está indicado el tratamiento con corticoides, la dosis y la duración del mismo no están claras (v. tabla 86-5). Las cifras de respuesta son altas cuando se añade mepolizumab (un anticuerpo monoclonal contra la IL-5 en una dosis de 300 mg administrada por vía subcutánea cada 4 semanas) a la asistencia estándar. Se utiliza a menudo una inmunodepresión adicional, generalmente con ciclofosfamida, para lograr el control de la enfermedad, particularmente en las enfermedades graves.

CAPILARITIS PULMONAR IDIOPÁTICA

La capilaritis pulmonar idiopática puede afectar a los vasos pulmonares de las paredes alveolares y puede manifestarse como una NI. Los pacientes también pueden presentar hemorragia alveolar subclínica, con frecuencia asociada a la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares. Los corticoides son la base del tratamiento, pero las dosis y la duración del mismo no están claras. Con frecuencia, los pacientes requieren tratamiento coadyuvante con ciclofosfamida o rituximab, de forma similar a los pacientes con vasculitis y granulomatosis con polivascularitis (cap. 254).

Otras formas de neumopatía intersticial SARCROIDOSIS

Véase el capítulo 89.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS PULMONAR

Esta enfermedad, conocida previamente como histiocitosis X pulmonar o granuloma eosinofílico pulmonar, es una NI granulomatosa idiopática que aparece típicamente en la segunda o la tercera décadas de vida; hay predominio masculino. El término aceptado actualmente es *histiocitosis de células de Langerhans*. Esta es infrecuente, con una incidencia estimada de 2-5 casos por cada millón de habitantes. La gran mayoría ($\approx 90\%$) de los pacientes afectados son hombres fumadores, y datos actuales sugieren que el trastorno se debe a una respuesta inmunitaria anómala a un componente o un derivado del humo de los cigarrillos. Se cree que la enfermedad es una neoplasia mielocítica, con hasta un 50% de células con mutaciones activadoras de BRAF u otras mutaciones de MAPK.¹⁹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos son diversos y varían entre una alteración de la radiografía de tórax en un paciente asintomático hasta disnea progresiva con tos no productiva. Puede haber síntomas sistémicos de malestar general, fiebre y pérdida de peso. La hemoptisis es infrecuente. El neumotórax espontáneo, que se produce en aproximadamente el 25% de los pacientes y se debe a la rotura de quistes subpleurales, puede ser un hallazgo inicial. La histiocitosis de células de Langerhans puede estar limitada al pulmón o puede ser un elemento de una enfermedad multisistémica que incluye lesiones óseas quísticas dolorosas y diabetes insípida (cap. 212).

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax muestra opacidades reticulonodulares simétricas difusas sobre múltiples quistes pequeños en los campos pulmonares superiores y medios. La TCAR muestra nódulos subpleurales, densidades en vidrio esmerilado dispersas y quistes irregulares en número, tamaño y configuración variables, en ambos pulmones, que respetan las bases pulmonares (e-fig. 86-10). En el contexto clínico adecuado, este patrón puede ser patognomónico. Según avanza la enfermedad, el aumento de la fibrosis y los quistes puede producir un patrón en panal en el pulmón. Las PFP se caracterizan por un patrón mixto restrictivo y obstructivo, con reducción de la capacidad de difusión. La capacidad vital está reducida desproporcionadamente en comparación con la capacidad pulmonar total debido al atrapamiento aéreo en los quistes; el resultado es un aumento del volumen residual. El lavado broncoalveolar muestra células de Langerhans (histiocitos atípicos) que tienen el característico «cuerpo x» (es decir, el gránulo de Birbeck) en la microscopía electrónica; la inmunotinción muestra el antígeno CD1 en la superficie celular y la proteína S-100 en el citoplasma. Sin embargo, la ausencia de estos hallazgos no descarta el diagnóstico. Generalmente, el diagnóstico se realiza mediante biopsia transbronquial o biopsia pulmonar quirúrgica, las cuales muestran agregados intersticiales y peribronquiolares de histiocitos, eosinófilos y linfocitos; nódulos peribronquiolares, y quistes con áreas de fibrosis radiada central.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Aunque no se ha demostrado la regresión definitiva tras el abandono del tabaco, las series de pequeño tamaño muestran una mejoría, por lo que se debe animar a los pacientes a que abandonen el tabaco. El pronóstico en la histiocitosis de células de Langerhans pulmonar es generalmente favorable, con mejoría o estabilización en aproximadamente el 75% de los pacientes, especialmente tras el abandono del tabaco; sin embargo, algunos pacientes pueden progresar hacia una neumopatía terminal. En pacientes con enfermedad progresiva se han utilizado corticoides (v. tabla 86-5) con o sin vincristina, vemurafenib en pacientes con mutaciones de BRAFV600, arabinósido, ciclosporina, ciclofosfamida y azatioprina, con algunos casos de evolución favorable. Se han realizado trasplantes pulmonares, pero se ha descrito recurrencia de la enfermedad en el aloinjerto.

LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS

Esta infrecuente neumopatía intersticial solo aparece en mujeres, principalmente en edad fértil. La proliferación de músculo liso anómalo alrededor de los bronquiolos genera quistes bilaterales de pequeño tamaño, que dan un aspecto de NI en las radiografías de tórax y alteración progresiva de la función pulmonar. La hemoptisis, el neumotórax (por rotura de quistes subpleurales) y el quilotórax (debido a la obstrucción linfática) pueden ser síntomas iniciales que diferencian este trastorno de otras enfermedades pulmonares difusas. Aunque la linfangioleiomiomatosis generalmente se limita a los pulmones, se ha descrito una asociación con angiomiolipomas de los ganglios linfáticos mediastínicos y retroperitoneales y renales, por lo que la enfermedad puede simular las manifestaciones de la esclerosis tuberosa (cap. 389). En las radiografías de tórax se observan habitualmente infiltrados reticulonodulares groseros, con frecuencia con quistes o ampollas.²¹ A diferencia de la mayoría de las NI, puede haber un aumento de los volúmenes pulmonares, que debería sugerir este diagnóstico en una mujer no fumadora en edad fértil. La TCAR muestra quistes característicos difusos de pared fina, generalmente menores de 2 cm de diámetro (e-fig. 86-11). En las mujeres que tienen cambios quísticos característicos en el tórax, pero no tienen hallazgos adicionales confirmatorios, el diagnóstico clínico puede basarse en uno o más de los siguientes elementos: presencia del complejo de la esclerosis tuberosa (angiomiolipomas, derrames quillosos, linfangioleiomiomas; cap. 389) o una concentración sérica del factor de crecimiento endotelial vascular D de 800 pg/ml o más. Cuando se requiere un diagnóstico definitivo en pacientes que tienen quistes parenquimatosos característicos en la TCAR, pero no hay hallazgos confirmatorios adicionales, debe considerarse la posibilidad de realizar una biopsia pulmonar transbronquial antes de una biopsia pulmonar quirúrgica. La biopsia pulmonar muestra células musculares lisas anómalas tapizando las vías respiratorias, los vasos linfáticos y los vasos sanguíneos, con obstrucción al flujo aéreo asociada y sustitución del parénquima pulmonar por quistes.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El sirolímús, un inhibidor de la transducción de señales de la rapamicina, inicialmente a una dosis de 2 mg al día y ajustado para mantener concentraciones mínimas entre 5 y 15 ng/ml, puede estabilizar de manera segura la función pulmonar. Se ha probado el tratamiento con progesterona y tamoxifeno, pero ningún estudio aleatorizado apoya el uso de intervenciones para alterar el equilibrio estrógeno-progesterona. Aunque está indicado el trasplante pulmonar cuando la paciente presenta un deterioro funcional grave, la enfermedad puede reaparecer en el pulmón trasplantado. Actualmente, la mayoría de las pacientes mueren por insuficiencia respiratoria aproximadamente 10 años tras el inicio de los síntomas.

Trastornos hereditarios

Existen varios trastornos genéticos infrecuentes asociados a NI y a fibrosis pulmonar. La herencia es dominante autosómica con penetrancia variable en la mayoría de los casos de fibrosis pulmonar idiopática y neumonía intersticial idiopática familiares y en la esclerosis tuberosa (cap. 389), la neurofibromatosis (cap. 389) y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (cap. 232). La herencia es recesiva autosómica en la enfermedad de Gaucher (cap. 197), la enfermedad de Niemann-Pick (cap. 197) y el síndrome de Hermansky-Pudlak (cap. 197). La forma congénita del trastorno por ocupación alveolar de la proteinosis alveolar pulmonar también se hereda con carácter recesivo autosómico.

La *esclerosis tuberosa* (cap. 389) es una enfermedad dominante autosómica de penetrancia variable, y se caracteriza anatomopatológicamente por la presencia de hamartomas en múltiples órganos. Las manifestaciones clínicas mejor conocidas son epilepsia, retraso mental, adenoma sebáceo y angiomiolipomas renales. Solo se produce NI en el 1% de los pacientes con esclerosis tuberosa, generalmente en mujeres mayores de 30 años con un retraso mental leve o nulo. La afectación pulmonar, que es indistinguible de la linfangioleiomiomatosis tanto radiológica como histopatológicamente, puede

manifestarse como disnea de esfuerzo, neumotórax recurrente y hemoptisis. La TCAR muestra quistes de pared fina y un infiltrado reticulonodular difuso. La hemorragia parenquimatosa recurrente puede producir depósito de hemosiderina y fibrosis intersticial pulmonar. No existe curación y el tratamiento es de apoyo.

La *neurofibromatosis* (cap. 389) puede afectar a todos los grupos de edad y a ambos sexos. El tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen) se caracteriza por manchas de café con leche, neurofibromas, gliomas ópticos y lesiones óseas; el tipo 2, más infrecuente, se asocia a neurinomas acústicos bilaterales. La NI difusa se manifiesta como fibrosis bilateral en los lóbulos inferiores, así como ampollas y cambios quísticos. En la biopsia pulmonar se observa fibrosis intersticial y alveolitis con engrosamiento de los tabiques alveolares, acompañada de un infiltrado celular. El tratamiento es el de la fibrosis pulmonar idiopática.

La *enfermedad de Gaucher* (cap. 197), un trastorno lisosómico del almacenamiento de glucolípidos, tiene predilección por la población judía askenazí. Las manifestaciones pulmonares, que aparecen con mayor frecuencia en la enfermedad de tipo 2, se pueden deber a infiltración del intersticio por células de Gaucher con fibrosis, consolidación alveolar y ocupación de los espacios alveolares; el taponamiento de los capilares por las células de Gaucher puede causar hipertensión pulmonar secundaria. El tratamiento es el de la enfermedad sistémica, y en estos pacientes deben seguirse las recomendaciones generales para las neumonías intersticiales idiopáticas y la hipertensión arterial pulmonar.

La *enfermedad de Niemann-Pick* (cap. 197) es una enfermedad infrecuente por depósito de lípidos que puede causar infiltración a lo largo de los vasos linfáticos pulmonares, las arterias y los alvéolos pulmonares por «células espumosas» características. Los pacientes con el tipo B pueden sobrevivir hasta la edad adulta. El tratamiento es el de la enfermedad sistémica.

El *síndrome de Hermansky-Pudlak* (cap. 197) se caracteriza por albinismo oculocutáneo, diátesis hemorrágica e inclusiones ceroides en los macrófagos. La mayoría de los pacientes son descendientes de puertorriqueños, y la enfermedad afecta a mujeres con más frecuencia que a hombres. La fibrosis pulmonar, que comienza en la tercera o cuarta décadas de vida, es lentamente progresiva. Los principios y las intervenciones terapéuticas son principalmente de apoyo y se han extrapolado de otras enfermedades relacionadas, especialmente de la fibrosis pulmonar idiopática.

Bibliografía de grado A

- A1. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2017;5:33-41.
- A2. Ley B, Swigris J, Day BM, et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:756-761.
- A3. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, et al. Drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review and network meta-analysis. *Chest.* 2016;149:756-766.
- A4. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(*) trials. *Respir Med.* 2016;113:74-79.
- A5. Raghu G, van den Blink B, Hamlin MJ, et al. Effect of recombinant human pentraxin 2 vs placebo on change in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:2299-2307.
- A6. Kolb M, Raghu G, Wells AU, et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2018;379:1722-1731.
- A7. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4:708-719.
- A8. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1771-1780.
- A9. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1921-1932.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

87

NEUMOPATÍAS DE ORIGEN LABORAL

SUSAN M. TARLO

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las neumopatías de origen laboral incluyen un amplio espectro de trastornos respiratorios con síntomas, signos y resultados de pruebas diagnósticas que con frecuencia se manifiestan con características similares a las enfermedades no laborales (tabla 87-1). Por ejemplo, el asma que comienza durante la edad adulta (cap. 81) puede ser asma laboral, una supuesta sarcoidosis (cap. 89) puede ser en realidad una enfermedad crónica

por berilio, una aparente fibrosis pulmonar idiopática puede ser asbestosis o una probable neumonía viral (cap. 91) puede ser una neumonitis por hipersensibilidad de causa laboral, como la que produce contaminación de los fluidos para el trabajo con metales.

Cuando se evalúa cualquier enfermedad respiratoria, el médico debe plantearse la posibilidad de que haya una causa laboral o de que el entorno laboral contribuya a la enfermedad (v. e-fig. 16-1 y tabla 87-1). El inicio de la enfermedad después de una exposición laboral se puede producir con un período de latencia breve, como en la lesión aguda por inhalación de tóxicos, o después de un período de meses o años, como en el asma laboral y la neumonitis por hipersensibilidad. La latencia puede ser de 20 años o más en la enfermedad crónica por berilio y en el cáncer de pulmón por cromo, amianto u otros carcinógenos. Por tanto, la anamnesis sobre el trabajo más importante y la exposición laboral dependerá en parte del tipo de neumopatía: para los síndromes agudos es más importante la exposición en el trabajo más reciente; para el asma o la neumonitis por hipersensibilidad es más importante la exposición al inicio de los síntomas y la exposición continua; en las enfermedades crónicas y las enfermedades que pueden deberse a una exposición con una latencia prolongada son esenciales los antecedentes laborales completos. También se deben analizar las exposiciones potencialmente importantes que se pueden relacionar con las aficiones del paciente (p. ej., carpintería, construcción de maquetas o colección de insectos).

La importancia clínica de una atribución laboral correcta se manifiesta sobre todo en enfermedades con una relación temporal estrecha entre la exposición y el inicio de los síntomas, porque la intervención para reducir o eliminar la exposición puede revertir la enfermedad o prevenir su progresión. Además, las intervenciones en el lugar de trabajo pueden reducir o prevenir la enfermedad en otros trabajadores. Sin embargo, incluso en enfermedades que pueden tener una latencia prolongada, como la enfermedad crónica por berilio, se debe considerar que la identificación de la enfermedad en un trabajador es un episodio centinela que puede llevar a la investigación de las exposiciones en el lugar de trabajo y a la introducción de medidas preventivas. Con la ayuda de sus médicos, los trabajadores con neumopatías laborales con frecuencia pueden recibir una indemnización por enfermedad profesional.

EPIDEMIOLOGÍA

No hay cifras fiables sobre la incidencia o la prevalencia totales de las neumopatías de origen laboral, y hay una elevada variación regional de las ocupaciones y las exposiciones. El asma relacionada con el trabajo se ha convertido en la neumopatía de origen laboral crónica más frecuente en los países desarrollados, en los que el asma de origen laboral (asma causada por el trabajo) supone aproximadamente el 15% de todos los casos de asma de inicio en la edad adulta, y el asma empeorada por el trabajo se produce en el 25-52% de los trabajadores asmáticos. Se estima que la contribución de origen laboral del polvo, el humo y los gases en el puesto de trabajo a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es del 15%.

Por el contrario, aunque la neumoconiosis por sílice o por polvo de carbón sigue siendo importante en los países en desarrollo, su incidencia está disminuyendo en los países desarrollados (e-fig. 87-1A, B) como consecuencia de las medidas de higiene laboral. Por ejemplo, aproximadamente 25.000 estadounidenses reciben actualmente indemnizaciones del programa Federal Black Lung Program, en comparación con aproximadamente 500.000 financiados en 1980, y el porcentaje de mineros de carbón con neumoconiosis ha disminuido desde el 11% a mediados de los años setenta hasta aproximadamente el 3-4%. Sin embargo, en algunos estados los índices de mortalidad han empezado a aumentar nuevamente, especialmente en las explotaciones mineras de menor tamaño. Entre las nuevas exposiciones que pueden causar silicosis cabe destacar el uso de chorros de sílice para los pantalones vaqueros en la industria textil, el uso de piedra artificial para las encimeras de cocinas¹ y la fracturación hidráulica (*fracking*) para extraer petróleo y gas de depósitos subterráneos. Siguen produciéndose enfermedades relacionadas con el amianto diagnosticadas por primera vez debido al prolongado período de latencia entre la exposición y la enfermedad clínica, a pesar de la disminución de la exposición al amianto en los países desarrollados. Aunque las muertes anuales por asbestosis han alcanzado actualmente una meseta en Norteamérica (e-fig. 87-1C) y probablemente seguirán disminuyendo, no se prevé que los casos de mesotelioma, que tiene una latencia de hasta 35 años o más, alcancen una meseta hasta 2020.

La frecuencia y la gravedad de la enfermedad crónica por berilio disminuyeron después de la eliminación de este de las bombillas fluorescentes en los años cincuenta, aunque aumentó posteriormente debido al creciente uso de berilio en instalaciones nucleares, industria aeroespacial, electrónica, materiales cerámicos dentales, aleaciones metálicas, reciclado de metales y productos como palos de golf y bicicletas. La prueba de proliferación linfocítica con berilio puede identificar la sensibilización a este, que se puede encontrar en hasta el 10% de los trabajadores expuestos, y facilita el diagnóstico más temprano de la enfermedad crónica por berilio.

TRASTORNOS PULMONARES ESPECÍFICOS DE ORIGEN LABORAL

Las neumopatías de origen laboral con frecuencia se diagnostican erróneamente como otras enfermedades frecuentes de origen no laboral, aunque una anamnesis cuidadosa y las pruebas complementarias adecuadas pueden llevar a un diagnóstico correcto. Para muchas

TABLA 87-1 EJEMPLOS DE NEUMOPATÍAS DE ORIGEN LABORAL QUE SE PODRÍAN DIAGNOSTICAR ERRÓNEAMENTE COMO NEUMOPATÍAS COMUNES DE ORIGEN NO LABORAL

ENFERMEDAD QUE SE SIMULA	POSIBLE ENFERMEDAD DE ORIGEN LABORAL	EJEMPLOS DE DATOS INDICATIVOS QUE LLEVAN A UN DIAGNÓSTICO CORRECTO
Asma	Asma de origen laboral por un sensibilizador en el trabajo	Los síntomas de asma comienzan y empeoran durante un período laboral, con cierta mejoría los días o semanas sin trabajar
	Asma de origen laboral: inducida por irritantes, incluyendo síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias	Exposición a un sensibilizador de peso molecular elevado o bajo en el lugar de trabajo
	Asma empeorada por el trabajo	El asma comienza a los pocos días de una exposición de alto nivel (accidental) en el lugar de trabajo
EPOC	EPOC de origen laboral	El asma habitualmente comenzó antes de empezar el trabajo o la exposición, aunque es más intensa los días de trabajo, o el trabajo supone la exposición a desencadenantes esperados del asma o alérgenos frecuentes en el trabajo
Neumonía	Neumonitis por hipersensibilidad aguda	Exposición prolongada a polvos, humos o gases en el trabajo
Infección respiratoria viral aguda o neumonía	Fiebre del humidificador, síndrome tóxico por polvo orgánico, fiebre del humo metálico, fiebre del humo de polímeros, fiebre del polvo de algodón	Los síntomas habitualmente desaparecen en varios días y reaparecen al repetirse la exposición al mismo desencadenante en el trabajo (p. ej., fluido para trabajar con metales, heno mohoso, humidificadores)
Sarcoidosis	Enfermedad crónica por berilio	La exposición desencadena los episodios
	Silicosis	Antecedente de exposición a polvo o humos de berilio hasta 30 años o más antes del inicio de la enfermedad
Fibrosis pulmonar idiopática	Asbestosis	Antecedente de exposición; hallazgos radiográficos típicos de opacidades redondeadas predominantemente en lóbulos superiores y fibrosis masiva progresiva en la biopsia
	Neumonitis por hipersensibilidad crónica	Antecedente de exposición moderada o intensa a amianto y período de latencia compatible, muchas veces, con otros marcadores de exposición al amianto, como placas pleurales en la radiografía de tórax
	Pulmón del trabajador con borra	± Exposición laboral a un desencadenante conocido, ± mejoría durante los días que se está alejado de la exposición
Fibrosis pulmonar idiopática o proteinosis alveolar	Exposición a indio	Bronquiolitis linfocítica y neumopatía intersticial por nailon/microfibras textiles sintéticas
Fibrosis pulmonar idiopática o neumonitis por hipersensibilidad	Enfermedad por metales duros	Exposición a indio-óxido de estaño para la fabricación de pantallas planas
Infecciones torácicas	Causas laborales de infecciones torácicas, como SRAG o TB en profesionales sanitarios, histoplasmosis en trabajadores de la construcción, carbunco en trabajadores con lana o granjeros	Antecedente de exposición a metales duros (tungsteno, cobalto) y hallazgos histológicos de neumonitis de células gigantes en la biopsia pulmonar
Derrame pleural	Derrame pleural benigno relacionado con el amianto	Antecedente de ocupación y exposición
Nódulo pulmonar como hallazgo casual	Atelectasia redonda por el amianto	Exposición previa a amianto con latencia compatible; habitualmente hay placas pleurales
Nódulos múltiples	Silicosis o neumoconiosis	Exposición previa a amianto con latencia adecuada; habitualmente hay placas pleurales
Cáncer de pulmón	Cáncer de pulmón de origen laboral	Antecedente de exposición, distribución de los nódulos, presencia de fibrosis masiva progresiva
Bronquiolitis obliterante	Pulmón de las palomitas de maíz; bronquiolitis en personal militar	Antecedente de exposición a carcinógenos en el trabajo, con un período de latencia compatible (p. ej., amianto, radón, cromo)
		Antecedente de trabajo con palomitas de maíz para microondas o con saborizantes; antecedentes de destino en el Sudeste Asiático con exposición a incineración de basuras u otras sustancias irritantes

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SRAG, síndrome respiratorio agudo grave; TB, tuberculosis.

neumopatías de origen laboral, el diagnóstico puede mejorar significativamente el pronóstico y llevar a la aplicación de medidas para prevenir la enfermedad en otros trabajadores.

Asma relacionada con el trabajo

El asma relacionada con el trabajo incluye tanto el asma de origen laboral producida por el trabajo como el asma que no está producida por el trabajo pero que empeora por la exposición laboral.²

ASMA DE ORIGEN LABORAL INDUCIDA POR SENSIBILIZADORES

EPIDEMIOLOGÍA

El asma de origen laboral se asocia la mayoría de las veces a una respuesta inmunitaria específica contra un sensibilizador de peso molecular elevado o bajo (tabla 87-2). El asma de origen laboral inducida por sensibilizadores habitualmente afecta a no más del 5-10% de los trabajadores expuestos al agente sensibilizador, aunque la exposición a sales de platino complejas o a enzimas detergentes puede producir síntomas en aproximadamente el 50% de los trabajadores sometidos a una exposición elevada. En la mayoría de los estudios, mayores niveles de exposición se asocian a mayor incidencia de sensibilización en las poblaciones expuestas, aunque no hay ninguna exposición criminal evidente por debajo de la cual todos los trabajadores estén protegidos del riesgo de sensibilización.

BIOPATOLOGÍA

Los factores genéticos aumentan el riesgo de sensibilización, aunque parece que el riesgo es poligénico y puede diferir para distintos alérgenos y sensibilizadores. La atopía subyacente, tal y como se ejemplifica por un antecedente de alergia o por la positividad de las pruebas cutáneas con alérgenos ambientales comunes (cap. 235), se asocia a aumento del riesgo de sensibilización a alérgenos de peso molecular elevado, y se ha descrito que el tabaquismo (cap. 29) es un factor de riesgo de sensibilización a sales de platino complejas. Actualmente no hay ningún factor del huésped que sea suficientemente específico para justificar la exclusión de los trabajadores de situaciones con exposición a posibles sensibilizadores.

El asma de origen laboral por un alérgeno de elevado peso molecular se asocia a producción de anticuerpos específicos del tipo de inmunoglobulina E (IgE). Los sensibilizadores de bajo peso molecular pueden actuar como haptenos o inducir neoantígenos debido a su relación con las proteínas *in vivo*, aunque se han encontrado anticuerpos de tipo IgE específicos solo con algunos sensibilizadores de bajo peso molecular, como sales de platino complejas y los anhídridos ácidos utilizados en los compuestos epoxi.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El asma ocupacional inducida por sensibilizadores tiene un período de latencia que va desde varias semanas hasta varios años antes de su aparición, aunque la mayoría de

TABLA 87-2 CAUSAS FRECUENTES DE ASMA DE ORIGEN LABORAL INDUCIDA POR SENSIBILIZADORES

OCUPACIÓN	ALÉRGENO SEGÚN EL CONTEXTO
Panaderos	Trigo, centeno, amilasa de hongos en la harina
Trabajadores de laboratorio	Alérgenos animales, como proteínas de la orina de rata, caspa de ratón o conejo
Fabricación de detergentes, limpieza de instrumentos médicos, trabajadores en empresas farmacéuticas o laboratorios	Enzimas, por ejemplo, <i>Bacillus subtilis</i> , enzimas pancreáticas
Granjeros	Alérgenos de granos, plantas y animales; ácaros
Trabajadores de invernaderos y floristas	Polen, hongos y ácaros
Trabajadores con alimentos	Alérgenos alimentarios transportados por el aire, como los de leche o huevos en polvo y verduras
Algunos trabajadores de oficina	Alérgenos de hongos en edificios mohosos o «enfermos»
Profesionales sanitarios	Alérgenos del látex en guantes, glutaraldehído, ortoformaldehído, medicamentos aerosolizados
Trabajadores en fábricas con otras industrias	Productos químicos de pinturas en aerosol, colas, poliuretano, revestimientos y aislamiento en aerosol, adhesivos
Trabajadores en la industria electrónica	Flujo de soldadura con colofonia

los pacientes presentan síntomas en los primeros años de exposición. Una vez que un paciente se ha sensibilizado y ha presentado asma, exposiciones posteriores incluso muy pequeñas pueden desencadenar asma, en ocasiones exposiciones que pueden estar por debajo del límite de detección mensurable. Los cambios de la función pulmonar y de la histología son similares a los del asma de origen no laboral (cap. 81). El asma de origen laboral inducida por sensibilizadores de peso molecular elevado habitualmente produce una respuesta asmática rápida pocos minutos después de la exposición, con o sin una respuesta asmática tardía que comienza de 4 a 6 h después de la exposición. En comparación, las respuestas a los sensibilizadores de bajo peso molecular habitualmente comienzan de 4 a 6 h después de la exposición.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del asma de origen laboral inducida por sensibilizadores se sospecha clínicamente por la anamnesis, y se debe plantear en todos los casos de asma de nueva aparición en pacientes que trabajan. Un dato que apoya este diagnóstico es la mejoría sintomática cuando se está fuera del trabajo, como en los fines de semana sin trabajar y las vacaciones, aunque no necesariamente por las tardes después de un cambio de turno de trabajo, cuando pueden producirse los síntomas de una respuesta asmática tardía. En los pacientes que están expuestos a sensibilizadores de elevado peso molecular con frecuencia aparece rinitis o conjuntivitis alérgica asociada al trabajo antes de la aparición del asma. Una anamnesis laboral detallada (cap. 16) o una revisión de hojas informativas sobre seguridad de los materiales o de informes de salud laboral pueden mostrar un sensibilizador laboral conocido. Sin embargo, actualmente se conocen más de 300 sensibilizadores respiratorios por exposición laboral, y cada año se describen nuevos agentes o exposiciones; en consecuencia, la ausencia de un sensibilizador reconocido no excluye un asma de origen laboral.

Aunque la anamnesis puede ser muy útil, la evaluación siempre debe incluir un estudio objetivo de la función pulmonar (cap. 79) para confirmar el asma, cuando el paciente tenga síntomas o en las 24 h siguientes a la exposición laboral sospechosa típica (fig. 87-1). Deben realizarse pruebas alérgicas epicutáneas o análisis de sangre para detectar anticuerpos IgE específicos frente a cualquier sensibilizador importante si es posible. El seguimiento seriado del flujo espiratorio máximo, los diarios de síntomas y el uso de inhaladores de rescate pueden aportar información adicional. Los resultados de una prueba de provocación con metacolina (cap. 81) hacia el final de una semana laboral típica pueden ayudar cuando se comparan con los resultados después de 10 días o más sin exposición. La comparación del recuento de eosinófilos en el esputo inducido en el trabajo y después de un período sin exposición, con mayores niveles durante la exposición, ofrece información diagnóstica adicional. Si sigue habiendo dudas sobre el diagnóstico, se puede realizar una prueba de provocación inhalatoria específica controlada cuidadosamente con el presunto sensibilizador en el lugar de trabajo. Todos estos estudios pueden ser falsamente positivos o negativos, por lo que se recomienda una combinación de estudios mientras el paciente sigue trabajando hasta que se confirme el diagnóstico. A la vista de la naturaleza especializada de muchos de sus estudios, se recomienda la consulta con un especialista. El principal diagnóstico diferencial en pacientes con asma confirmada es la coincidencia del inicio del asma con la aparición posterior de asma empeorada por el trabajo. Otras enfermedades, como la

disfunción de las cuerdas vocales, pueden explicar los síntomas o coexistir con el asma e introducir confusión en el diagnóstico.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

El tratamiento óptimo de los pacientes con asma de origen laboral inducida por sensibilizadores es la retirada completa de la exposición adicional al sensibilizador y a otros agentes que dan reacciones cruzadas, junto al tratamiento farmacológico habitual del asma (cap. 81) y la propuesta de la correspondiente indemnización por accidente de trabajo.³ La consideración de los otros trabajadores expuestos habitualmente incluye la comunicación con el lugar de trabajo o con los funcionarios de salud pública con la esperanza de que se puedan aplicar medidas para proteger a otros trabajadores de exposiciones y síntomas similares. Las recomendaciones para la prevención primaria han sido reducir las exposiciones a los sensibilizadores ocupacionales en la medida de lo posible, eliminar los agentes sensibilizadores innecesarios (p. ej., la eliminación de los guantes de látex con elevado contenido en proteínas y con mucho polvo de talco) y reducir la exposición a los sensibilizadores con medidas de higiene laboral.⁴ También pueden ser útiles las medidas continuas de seguimiento médico en el puesto de trabajo.

PRONÓSTICO

La evolución es mejor si el diagnóstico temprano permite la retirada de una exposición adicional mientras el asma es relativamente leve. Puede seguir produciéndose una mejoría hasta 10 años después de la eliminación de la exposición, aunque el asma no desaparece por completo en la mayoría de los pacientes. En los pacientes con asma de origen laboral por el látex de la goma natural, el uso de guantes de látex con bajo contenido en proteínas y sin polvo de talco por los compañeros de trabajo y la evitación directa de los productos de goma natural por el trabajador sensibilizado permiten obtener una mejoría similar a la de los pacientes a los que se retira por completo del trabajo.

ASMA EMPEORADA POR EL TRABAJO

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El asma empeorada por el trabajo se define como la que se agrava o empeora por las condiciones laborales y no está producida por el trabajo en sí. El asma puede haber estado presente antes de empezar a trabajar o haber comenzado casualmente durante el empleo, aunque no está producida por el trabajo. Las exposiciones laborales que empeoran habitualmente el asma son temperatura y humedad extremas, ejercicio, polvo, humos y gases. En el trabajo, los pacientes pueden estar expuestos a alérgenos ambientales habituales (p. ej., alérgenos de hongos en una oficina y ácaros del polvo o animales en contextos domésticos) que empeoran el asma en pacientes que están sensibilizados a estos alérgenos. Los síntomas del asma empeorada por el trabajo pueden producirse de manera transitoria con una exposición laboral poco habitual (p. ej., durante la renovación en una oficina) o se pueden producir a diario (p. ej., exposición diaria a humos mientras se realiza actividad física en un contexto industrial).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Tto

El asma transitoria empeorada por el trabajo se diagnostica habitualmente por el antecedente de exposición laboral y el aumento asociado de los síntomas asmáticos, necesidades de medicación o visitas no programadas a un médico. La evaluación recomendada de los pacientes con empeoramientos diarios o frecuentes del asma en relación con el trabajo es similar a la de los pacientes con sospecha de asma de origen laboral. Los cambios en relación con el trabajo de los registros seriados de flujo máximo son similares a los que se ven en el asma de origen laboral, aunque el recuento de eosinófilos en esputo muestra un aumento relacionado con el trabajo menor que en el asma de origen laboral. Si la exposición en el puesto de trabajo incluye un posible sensibilizador laboral, el estudio inmunitario o la prueba de provocación con una exposición controlada pueden confirmar si se ha producido sensibilización respiratoria.

El tratamiento incluye las mismas medidas farmacológicas que en las agudizaciones no relacionadas con el trabajo, como la optimización del tratamiento farmacológico del asma (cap. 81) y, cuando sea necesario, el ajuste de la exposición laboral para evitar las agudizaciones continuas. Las medidas de higiene laboral pueden reducir las exposiciones, aunque algunos pacientes precisan un cambio del ámbito del trabajo o del área laboral. Algunos pacientes que tienen que faltar al trabajo por agudizaciones del asma debidas al trabajo pueden cumplir los criterios de indemnización por accidente laboral.

Exposición a irritantes y síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias

Un nivel elevado de una exposición habitualmente accidental a un irritante puede producir asma. Aunque las manifestaciones clínicas pueden ser llamativas, el asma de origen laboral inducida por irritantes representa una proporción relativamente pequeña de todos

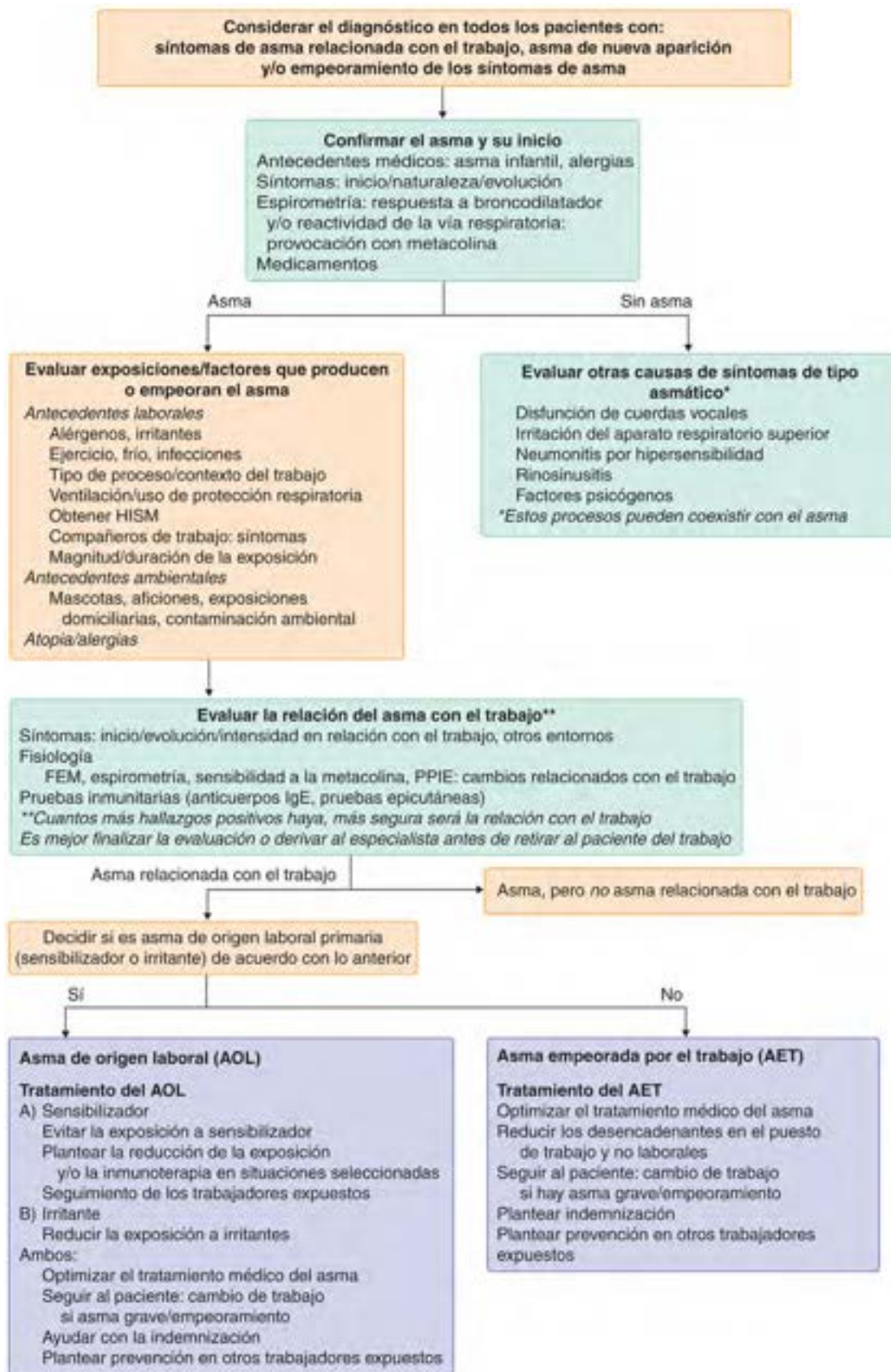


FIGURA 87-1. Evaluación clínica y tratamiento del asma relacionada con el trabajo. FEM, flujo espiratorio máximo; IgE, inmunoglobulina E; HISM, hojas informativas sobre seguridad de los materiales; PPIE, prueba de provocación inhalatoria específica. (Tomado de American College of Chest Physicians. Consensus statement: diagnosis and management of work-related asthma. *Chest*. 2008;134:15-415.)

los casos de asma de origen laboral. Los criterios más definitivos para esta enfermedad son los que se aplican al término *síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias*: inicio de los síntomas de asma en las 24 h siguientes a la exposición, en general suficientemente intensos como para llevar a una visita no programada a un médico; exposición a un único irritante a una concentración elevada; persistencia de los síntomas de asma durante al menos 3 meses; confirmación en el estudio funcional de la presencia de asma con mejoría

significativa por los broncodilatadores o respuesta broncoconstrictora a la provocación con metacolina, y ausencia de neumopatía previa o de otras enfermedades que expliquen los síntomas. Cuando no se cumplen por completo estos criterios (es decir, los síntomas comienzan más tarde de 24 h después de la exposición o desaparecen a las pocas semanas de la misma), se aplica habitualmente el término *asma inducida por irritantes*, aunque se reconoce que este diagnóstico es menos seguro que el síndrome de disfunción reactiva de

las vías respiratorias. También puede precipitar el asma la exposición crónica y limitada a productos de limpieza y otras sustancias irritantes.

El asma inducida por irritantes y el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias pueden desaparecer después de varias semanas o meses. El tratamiento es el mismo que el del asma de otras causas (cap. 81), aunque habitualmente estos pacientes responden peor al tratamiento farmacológico habitual.

Las medidas de higiene laboral en el lugar de trabajo deben mejorar para prevenir exposiciones similares en el futuro. Los pacientes afectados pueden necesitar un entorno laboral modificado para prevenir los empeoramientos posteriores del asma.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA DE ORIGEN LABORAL

La exposición crónica a polvos, vapores, humos y gases puede producir EPOC inducida por el entorno laboral,⁵ con cambios fisiopatológicos prácticamente idénticos a los que se ven en la EPOC relacionada con el tabaquismo (cap. 82). Pueden producirse síntomas de bronquitis crónica, como tos y expectoración crónicas, con o sin cambios en las pruebas de función pulmonar, tal vez con mayor frecuencia en individuos con susceptibilidad genética.⁶ Entre las causas se encuentran la exposición a polvos minerales, como la sílice, y a polvos orgánicos, como en granjeros y carpinteros; sustancias en forma de partículas procedentes de los humos de combustión diésel, y óxidos de nitrógeno, ozono y partículas ultrafinas en los humos de soldadura.⁷ Se ha publicado que la EPOC ocupacional es más grave que la que no lo es. La exposición ocupacional a sustancias como el diacetilo de los saborizantes artificiales y el estireno puede causar bronquiolitis constrictiva.

No hay ninguna prueba diagnóstica específica que distinga una causa laboral de otra no laboral de EPOC. El antecedente de exposición, con documentación objetiva, es útil. La confirmación de la ausencia de un antecedente de tabaquismo puede ayudar a determinar la probabilidad de una causa laboral. No obstante, una historia positiva de tabaquismo no permite descartar una contribución ocupacional, ya que ambos factores pueden actuar sinérgicamente.

El tratamiento es el mismo que el de los pacientes con EPOC de causa no laboral (cap. 82). Además, se debe minimizar la exposición adicional a polvos, vapores, humos y gases que puedan empeorar la enfermedad.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Muchas exposiciones que causan neumonitis por hipersensibilidad (caps. 86 y 88) se producen en el entorno laboral, y varias de estas enfermedades tienen el nombre de la ocupación o el trabajo a las que se asocian: pulmón de granjero, pulmón del descortezador de arce, pulmón de los lavadores de queso, pulmón de los techadores, pulmón del trabajador con setas y neumonitis por hipersensibilidad al fluido para el trabajo con metales (tabla 87-3).⁸ Las causas laborales también incluyen la exposición a humidificadores contaminados (por protozoos u hongos) en fábricas u oficinas (pulmón del humidificador), además de socorristas expuestos a aerosoles de agua procedente de surtidores de piscinas contaminadas por microorganismos. Una de las causas actuales más frecuentes de neumonitis por hipersensibilidad ocupacional se produce cuando los trabajadores y los maquinistas presentan neumonitis por hipersensibilidad por la recirculación de refrigerantes que se pueden contaminar con bacterias gramnegativas o micobacterias atípicas, que después se aerosolizan hacia la mezcla refrigerante y se inhalan.⁹

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de las exposiciones antigénicas que producen neumonitis por hipersensibilidad son orgánicas, especialmente actinomicetos termófilos (cap. 313), hongos, micobacterias atípicas (cap. 309) y protozoos. Otros antígenos frecuentes son proteínas aviares y de ratas. Con menos frecuencia se puede inducir neumonitis por hipersensibilidad por antígenos químicos de bajo peso molecular, como penicilina o diisocianato de difenilmetano (MDI), que se utilizan como selladores o pegamentos. Partículas pequeñas, habitualmente de 3 a 5 μm de mediana del diámetro aerodinámico de masa, llegan a las vías respiratorias pequeñas y los alvéolos, donde la respuesta inmunitaria produce neumonitis por hipersensibilidad. Esta respuesta inmunitaria está asociada a anticuerpos de tipo IgG específicos y linfocitos T, y reaparece con las exposiciones repetidas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La forma aguda de la enfermedad se manifiesta como tos, disnea, escalofríos y malestar, habitualmente de 4 a 8 h después de la exposición, y desaparece en 12-24 h. En la exploración, los pacientes habitualmente tienen fiebre y taquipnea, con reducción de la expansión torácica y crepitantes basales. Es frecuente un recuento elevado de neutrófilos en la sangre, y la radiografía de tórax muestra infiltrados agudos. Las pruebas funcionales pulmonares pueden mostrar un patrón restrictivo con reducción de la capacidad de difusión, y en la gasometría arterial puede haber hipoxemia por desequilibrio ventilación-perfusión.

La neumonitis por hipersensibilidad crónica se puede producir después de episodios agudos de repetición o puede comenzar *de novo*. Causa tos seca crónica, disnea progresiva y con frecuencia una pérdida de peso significativa. La exploración física normalmente muestra reducción de la expansión torácica y crepitantes basales. Los resultados de las

TABLA 87-3 EJEMPLOS DE CAUSAS LABORALES DE NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

OCUPACIÓN	CAUSA
Granjero	Actinomicetos termófilos del heno mohoso
Trabajador con metal	Contaminación de los fluidos para trabajar con metales por microorganismos como <i>Mycobacterium immunogens</i> u hongos
Trabajador expuesto a humidificadores	Contaminación por microorganismos como protozoos y hongos
Trabajador con caña de azúcar	Caña de azúcar mohosa (bagazos)
Descortezador de arce	Hongos
Trabajador con pollos o pavos	Proteínas aviares
Trabajador de la industria farmacéutica	Penicilina
Manipulador de alimentos	Habas de soja
Trabajador de oficina	Microorganismos que contaminan los acondicionadores de aire y los humidificadores
Socorrista	Contaminación por hongos de aerosoles alrededor de la zona de la piscina
Trabajador con animales	Proteínas de rata
Trabajador con champiñones	Hongos
Granjero o manipulador de trigo	Harina infestada por gorgojo
Trabajador de invernadero	Hongos
Trabajadores que aerosolizan pintura de uretano o adhesivos/selladores (o con menos frecuencia otros trabajadores que utilizan diisocianatos)	Diisocianato de difenilmetano, diisocianato de hexametileno, diisocianato de tolueno
Trabajador de la industria química que utiliza plásticos, resinas y pinturas	Anhídrido trimelítico

pruebas funcionales pulmonares y los hallazgos radiográficos pueden ser similares a los de la fibrosis pulmonar idiopática inespecífica (cap. 86), y en la tomografía computarizada (TC) del tórax se ven muchas veces opacidades en vidrio esmerilado.¹⁰ El líquido del lavado broncoalveolar habitualmente muestra aumento del recuento linfocítico, y puede haber predominio de linfocitos T CD8 (cap. 79).

Puede sospecharse la causa laboral específica de la neumonitis por hipersensibilidad por una relación temporal con las exposiciones laborales. En el diagnóstico diferencial en la forma crónica se incluye la fibrosis pulmonar idiopática, aunque las acropaquias son menos frecuentes en la neumonitis por hipersensibilidad. La radiografía y los hallazgos de las pruebas funcionales pulmonares pueden también simular una fibrosis pulmonar idiopática, aunque un hallazgo distintivo es muchas veces un lavado broncoalveolar con linfocitosis de hasta el 60-80% de las células, habitualmente con predominio de linfocitos T CD8⁺, aunque en ocasiones con linfocitos CD4⁺ en las formas crónicas de la enfermedad.

Los estudios de laboratorio incluyen la determinación de la presencia de anticuerpos IgG plasmáticos frente al antígeno sospechoso. Sin embargo, puede haber también anticuerpos IgG en personas expuestas que no tienen enfermedad, por lo que no son específicos para este diagnóstico. Por el contrario, no es infrecuente que no se detecten anticuerpos específicos en la neumonitis por hipersensibilidad porque el escaso número de antígenos utilizados para el estudio puede no incluir el antígeno laboral específico. En ocasiones es necesaria la provocación específica con el antígeno sospechoso en un contexto de laboratorio si hay dudas sobre el diagnóstico.

En algunos pacientes puede realizarse de forma segura una «provocación con el trabajo» en la que se realiza un seguimiento de los cambios de los síntomas, la fiebre, el recuento de neutrófilos sanguíneos, los hallazgos radiológicos y la función pulmonar con y sin la exposición al agente sospechoso. La biopsia pulmonar, cuando se realiza, puede mostrar granulomas y células gigantes de cuerpo extraño. Sin embargo, si los hallazgos son indicativos de neumonitis por hipersensibilidad, habitualmente no es necesaria la biopsia abierta ni la prueba de provocación.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los principios terapéuticos son los mismos que los de la neumonitis por hipersensibilidad de causa no laboral (cap. 88). La principal medida terapéutica es la retirada de la exposición al agente causal. Como ocurre en el asma de origen laboral por un sensibilizador, la retirada debe ser completa y muchas veces precisa un cambio de trabajo si no se puede eliminar el agente causal. La reducción de la exposición mediante el uso de dispositivos protectores respira-

torios generalmente no es práctica ni eficaz, con la excepción de los ventiladores de casco con suministro de aire para exposiciones breves y ocasionales. Los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad aguda pueden no necesitar ningún medicamento además de la retirada de la exposición al antígeno, aunque si los episodios agudos son graves, pueden necesitar medidas de apoyo, como corticoides (p. ej., 20-60 mg de prednisona por vía oral al día), oxígeno suplementario y cuidados intensivos (cap. 88). La neumonitis por hipersensibilidad crónica, que puede progresar a la enfermedad pulmonar intersticial (cap. 86),¹¹ puede requerir un tratamiento adicional con corticoesteroides orales (p. ej., 60 mg de prednisona por vía oral al día, disminuyendo a < 20 mg por día) como en el caso de la neumonitis por hipersensibilidad crónica no ocupacional, y la fibrosis grave en fase terminal puede hacer necesario un trasplante de pulmón. No está claro si es preferible la azatioprina o el micofenolato mofetilo a los corticoesteroides en la neumonitis por hipersensibilidad crónica.¹² El pronóstico es mejor con un diagnóstico temprano y con la retirada completa de la exposición al agente causal. Entre las medidas preventivas están las medidas de higiene laboral para evitar la contaminación de los líquidos aerosolizados o los polvos por organismos biológicos y el uso de dispositivos protectores respiratorios adecuados.

ENFERMEDAD CRÓNICA POR BERILIO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La neumonitis tóxica aguda se describió por primera vez en pacientes que habían tenido una exposición intensa al berilio en la fabricación de bombillas fluorescentes en los años cuarenta, y en los cincuenta se describió una respuesta de hipersensibilidad que producía enfermedad crónica por berilio. Los efectos tóxicos agudos son infrecuentes en la actualidad, aunque la enfermedad crónica por berilio sigue siendo problemática debido al aumento de su uso (tabla 87-4) y a un mejor reconocimiento de la sensibilización por el desarrollo de un análisis inmunitario en sangre.

La enfermedad crónica por berilio es una enfermedad por hipersensibilidad con una intensa asociación genética con las variantes génicas HLA-DPB1 que codifican Glu69 y que se han identificado en el 83-97% de los pacientes con la enfermedad. No obstante, esta variante genética se produce en el 30-48% de la población general, por lo que no es útil por sí sola como prueba de cribado. Recientemente se ha demostrado que la genotipificación del HLA-DPB1 en grupos de pacientes caracterizados por el número de alelos que contienen E69 y por la electronegatividad superficial calculada del alelo HLA-DPB1 tiene un valor predictivo más fuerte.¹³ Se desconoce la utilidad de usar esta información en futuras selecciones de trabajo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas pulmonares de la enfermedad crónica por berilio son similares a las de la sarcoidosis (cap. 89), y varían desde hallazgos histológicos o radiográficos asintomáticos hasta posible progresión hasta neumopatía restrictiva granulomatosa grave. La enfermedad puede comenzar hasta 20 años o más después de la exposición al berilio, incluso si el paciente ya no está expuesto. La historia clínica en todos los pacientes con sarcoidosis aparente debe incluir preguntas sobre la posible exposición al berilio, incluso muchos años atrás.

TABLA 87-4 POSIBLES FUENTES DE EXPOSICIÓN AL BERILIO

EXPOSICIONES LABORALES

Producción de metales y aleaciones (aleaciones de aluminio, cobre y níquel; recientemente incluye palos de golf y clips de bolígrafo metálicos)
 Fabricación de cerámica
 Prótesis dentales, incluyendo técnicos dentales (coronas, puentes)
 Electrónica, incluyendo componentes de ordenadores, transistores, ventanas para microondas y rayos X, disipadores de calor, telecomunicaciones
 Ingeniería aeroespacial y atómica (combustibles de cohetes, pantallas térmicas, ojivas y partes metálicas)
 Fabricación y reparación de aeroplanos
 Reactores nucleares, armas nucleares e industria armamentística
 Revestimiento de tubos de rayos catódicos para radar e instalaciones similares
 Laboratorios
 Extracción en minas
 Recuperación y reciclado de metales

EXPOSICIONES NO LABORALES

Familiares expuestos al polvo de la ropa de los trabajadores
 Rotura de lámparas fluorescentes antiguas (fabricadas antes de 1950 en Norteamérica)
 Exposición en la dirección del viento por accidentes industriales (p. ej., en una planta de procesamiento nuclear en Kazajistán, en la antigua Unión Soviética en 1990)

Tomado de Tarlo SM, Rhee K, Powell E, et al. Marked tachypnoea in siblings with chronic beryllium disease due to copper-beryllium alloy. *Chest*. 2001;119:647-650.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Tto

En la radiografía de tórax hay cambios que tienen un aspecto idéntico a la sarcoidosis, con aumento del tamaño de los ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos o múltiples nódulos pulmonares, o ambos (fig. 87-2). La sensibilización al berilio se puede detectar mediante una prueba de proliferación linfocítica con berilio que muestra la presencia de linfocitos sensibilizados en la sangre o el líquido del lavado broncoalveolar. Esta prueba también puede detectar la sensibilización al berilio en trabajadores expuestos pero asintomáticos, a los que posteriormente se podrá evaluar para detectar una posible enfermedad crónica por berilio, y se les podrá dar consejo para reducir o eliminar la exposición laboral adicional.

Cuando ya ha aparecido la enfermedad, se recomienda la retirada de la exposición, aunque la enfermedad puede seguir empeorando. El deterioro progresivo de la función pulmonar se trata de manera similar a la sarcoidosis (cap. 89), con corticoides orales y medidas de apoyo.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL AMIANTO

Aunque el uso de amianto ha disminuido, y es obligatorio utilizar mejores equipos protectores, las enfermedades relacionadas con este han seguido produciéndose debido a la prolongada latencia entre la exposición y la enfermedad. El amianto crisotilo tiene menos efectos sobre los pulmones que otras formas de amianto, como los anfíboles. Los efectos de la exposición incluyen enfermedades benignas y neoplasias malignas.

La *enfermedad por amianto benigna* con frecuencia es asintomática y se identifica en los estudios de imagen del tórax. El engrosamiento pleural y las placas pleurales, frecuentemente con calcificación, pueden producirse de 20 a 30 años después de la primera exposición e inicialmente pueden aparecer en la radiografía de tórax como opacidades lineales calcificadas en los hemidiafragmas y en el borde cardíaco (v. fig. 78-2). Si son extensas, puede ser difícil excluir que se trate de opacidades intrapulmonares excepto con una TC. Las placas pleurales son un marcador de exposición al amianto, aunque no aparecen en todos los trabajadores con exposición significativa al amianto. Generalmente no producen cambios significativos de la función pulmonar, aunque el engrosamiento pleural difuso puede producir disnea al esfuerzo y neumopatía restrictiva extrapulmonar. El engrosamiento pleural puede producir atelectasia redonda (cap. 84) porque el englobamiento de una porción del tejido pulmonar periférico por la pleura engrosada produce un nódulo pulmonar aparente, habitualmente con un «signo de la cometa» que muestra la pleura engrosada. Puede aparecer derrame pleural benigno, habitualmente de 10 a 15 años después de la exposición al amianto. Es necesario un estudio adicional porque el diagnóstico diferencial incluye un derrame pleural maligno (cap. 92).

Asbestosis es el término que se refiere a la neumopatía intersticial producida por el amianto. La manifestación clínica es habitualmente con tos seca y disnea al esfuerzo. La exploración física habitualmente muestra acropaquias y crepitantes basales en la auscultación pulmonar. El estudio de imagen del tórax muestra neumopatía intersticial basal, con o sin los cambios pleurales adicionales que ya se han descrito. El estudio funcional respiratorio muestra neumopatía restrictiva (cap. 79), y los hallazgos histológicos son los mismos de la neumonía intersticial usual (cap. 86). Los hallazgos indicativos del diagnóstico de asbestosis y no de neumonía intersticial usual son una duración y un nivel significativo de exposición al amianto, una latencia compatible habitualmente de 20 a 40 años después de la primera exposición, y el hallazgo de cuerpos de amianto ferruginosos en el esputo o en el tejido pulmonar (fig. 87-3). Lamentablemente, el tratamiento farmacológico no es eficaz, y la neumopatía puede progresar hasta fibrosis terminal. El tratamiento es de apoyo y se debe incluir el oxígeno suplementario y un posible trasplante pulmonar (cap. 93). Igual que en otras enfermedades con latencia prolongada, es fundamental evitar la exposición.

El *mesotelioma* (cap. 182), un tumor maligno de la pleura, el peritoneo o ambos, es la única complicación de la exposición al amianto que se puede producir incluso después de una exposición relativamente pequeña, como la que se produce de forma pasiva al polvo de la ropa en las familias de los trabajadores que sí están expuestos directamente. Habitualmente se produce de 30 a 40 años después de la exposición al amianto y puede detectarse casualmente en un estudio de imagen del tórax o puede manifestarse con dolor torácico o pérdida de peso. La radiografía muestra engrosamiento pleural, y puede haber derrame pleural. Muchas veces es difícil diferenciar el mesotelioma del engrosamiento pleural benigno sin una biopsia. No hay ningún tratamiento eficaz (cap. 182), por lo que actualmente no se recomienda el cribado sintomático para detectar mesotelioma en las personas expuestas. El riesgo de cáncer de pulmón (cap. 182) aumenta después de una exposición significativa al amianto, con un período de latencia habitual de 20 a 30 años. El tabaquismo y la exposición al amianto producen efectos aditivos, mientras que el tabaquismo y la asbestosis tienen un riesgo aún mayor sobre el riesgo de cáncer de pulmón.

SILICOSIS Y OTRAS NEUMOCONIOSIS

La incidencia de silicosis y de otras neumopatías por polvo inorgánico (tabla 87-5) ha disminuido mucho en las últimas décadas debido a una mejor protección en el lugar de trabajo en minas, empresas que utilizan chorro de arena y otras situaciones.¹⁴ Hay una

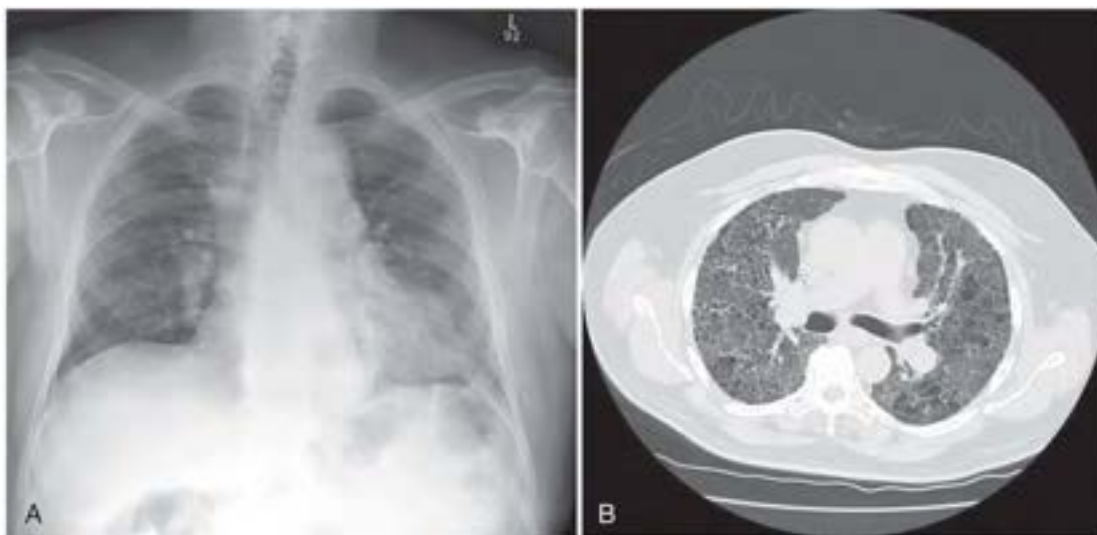


FIGURA 87-2. Radiografía posteroanterior de tórax (A) y tomografía computarizada de alta resolución (B) de pacientes con enfermedad crónica por berilio. La radiografía de tórax muestra adenopatía hiliar e infiltrados, y la tomografía computarizada muestra destrucción del espacio aéreo e infiltrados.

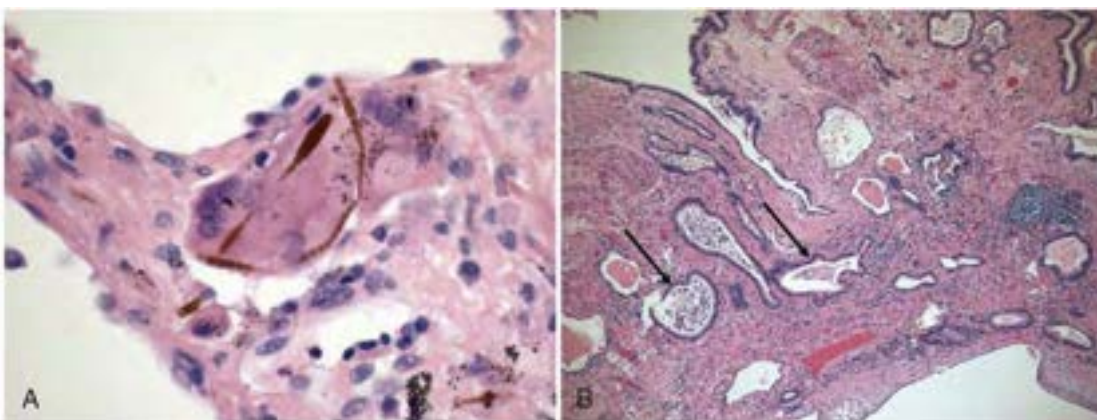


FIGURA 87-3. Histología de una biopsia pulmonar que muestra cuerpos de amianto. Cuerpos ferruginosos formados por fibras de amianto recubiertas por material de hierro-proteína-mucopolisacárido con el típico aspecto arrosariado de color dorado y marrón. Los dos cuerpos de amianto más largos del centro de la figura están dentro de una célula gigante multinucleada. (Tinción de hematoxilina y eosina, $\times 400$.) (Por cortesía del Dr. David Hwang, Toronto General Hospital.)

TABLA 87-5 TRABAJOS QUE PUEDEN PRODUCIR SILICOSIS

Minería: de superficie o en galerías excavadas (túneles)
Molinos: sílice molida para abrasivos y material de relleno
Canteras
Limpieza con chorro de arena: por ejemplo, edificios, preparación del acero para su pintura
Alfarería: trabajo con cerámica o arcilla
Afilado y pulido con ruedas de sílice
Trabajo de la piedra
Trabajo de fundición: afilado, moldeado, desconchado
Trabajo con ladrillos refractarios
Elaboración de vidrio: para pulimentarlo y como abrasivo
Trabajo con calderas: limpieza de calderas
Fabricación de abrasivos

asociación entre la silicosis y la aparición de infección micobacteriana y enfermedades del colágeno vascular, especialmente artritis reumatoide. Los pacientes con neumocinosis y artritis reumatoide pueden tener más riesgo de presentar nódulos reumatoideos pulmonares, el denominado síndrome de Caplan, y enfermedades micobacterianas.

Inicialmente se puede identificar a los pacientes de manera casual durante un programa de seguimiento médico o por la presencia de múltiples nódulos pulmonares pequeños en la radiografía de tórax, muchas veces con aumento de tamaño de los ganglios linfáticos mediastínicos, lo cual puede simular una sarcoidosis (fig. 87-4). Los nódulos pueden confluir y producir fibrosis masiva progresiva, especialmente en los campos superiores, simulando a veces una neoplasia maligna, y pueden proporcionar un resultado positivo en la tomografía por emisión de positrones debido a su actividad

metabólica. Puede haber enfisema compensador de los campos pulmonares inferiores. En el estudio de imagen del tórax, los ganglios linfáticos mediastínicos pueden tener una calcificación característica en «cáscara de huevo» en la silicosis. El tratamiento es de apoyo. Los pacientes con exposición a la sílice o al polvo de carbón pueden presentar EPOC por exposición al polvo o fibrosis difusa relacionada con el polvo. Puede plantearse el trasplante pulmonar en los pacientes que presentan neumopatía terminal.

SÍNDROMES FEBRILES AGUDOS

Diversas exposiciones laborales pueden producir síndromes respiratorios febriles agudos similares a una enfermedad respiratoria viral aguda (tabla 87-6). No se conoce por completo el mecanismo de estos síndromes, aunque se asocian a neutrofilia sistémica y activación de citocinas, muchas veces con aumento de interleucina 6 (IL-6) e IL-8.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Habitualmente, los escalofríos, la fiebre, el malestar, la tos seca y la tirantez torácica comienzan aproximadamente 6-8 h después del inicio de la exposición en el trabajo y generalmente han desaparecido al día siguiente. En ocasiones, la dificultad respiratoria y los otros síntomas respiratorios son suficientemente intensos como para que los pacientes soliciten asistencia médica urgente. Puede haber infiltrados en la radiografía de tórax, con neutrofilia e hipoxemia, lo que puede simular una neumonía aguda o una neumonitis por hipersensibilidad aguda. Los síntomas y signos generalmente desaparecen en 24-48 h sin antibióticos y reaparecen al repetirse la exposición, aunque las manifestaciones clínicas generalmente son más leves con las exposiciones diarias repetidas (p. ej., fiebre del lunes por la mañana en trabajadores de molinos de algodón). Los trabajadores con frecuencia están familiarizados con el síndrome porque muchas veces afecta a hasta el 30% de los trabajadores expuestos. Sin embargo, si el paciente no

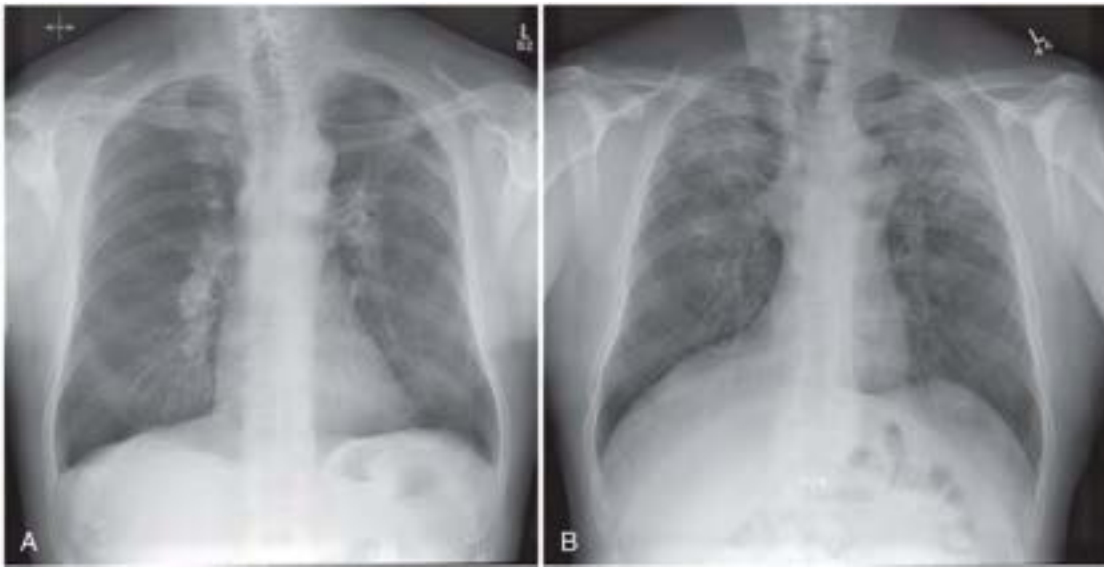


FIGURA 87-4. Radiografías posteroanteriores de tórax en dos pacientes con silicosis. A. Nódulos pequeños y calcificación en cáscara de huevo de los ganglios linfáticos hilares. B. Fibrosis masiva progresiva de los campos pulmonares superiores con enfisema compensador.

TABLA 87-6 CAUSAS LABORALES DE UN SÍNDROME FEBRIL AGUDO

SÍNDROME	CAUSA
Fiebre del humo de polímeros o fiebre de teflón	Humos de politetrafluoroetileno y de otros polímeros de fluorocarbono
Fiebre de humos metálicos	Humo de cinc por soldadura de acero galvanizado, con menos frecuencia humo de otros metales
Fiebre del molino de algodón	Polvo y endotoxinas por la contaminación bacteriana de algodón, lino y cáñamo no procesados
Fiebre del humidificador	Microorganismos que se encuentran en reservorios, como humidificadores, acondicionadores de aire y acuarios
Síndrome tóxico de polvo orgánico	Polvo de cereales, virutas de madera mohosa

sugiere un diagnóstico, es necesaria la obtención cuidadosa de datos sobre la posible exposición laboral.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es de apoyo. Si se puede eliminar la exposición causal (p. ej., limpieza de un humidificador contaminado), se podrán prevenir los síntomas. Si no se puede eliminar la causa y los síntomas son intensos, el paciente puede necesitar una reducción o un cambio de la exposición laboral.

CÁNCER DE PULMÓN DE ORIGEN LABORAL

Una duración y un nivel de exposición significativos a un carcinógeno reconocido como el amianto,¹⁵ el cromo hexavalente (como en la producción de cromato y la industria de los pigmentos), compuestos de radón solubles o gas radón, hidrocarburos aromáticos policíclicos, éteres clorometílicos, arsénico o sílice¹⁶ pueden aumentar el riesgo de cáncer de pulmón (cap. 182). Se deben investigar esos antecedentes en todos los pacientes, y la exposición a estos agentes representa un factor de riesgo a la hora de considerar la posibilidad de recomendar un cribado TC de los pacientes para descartar el cáncer de pulmón. La International Agency for Research on Cancer dispone de un listado de carcinógenos pulmonares de origen laboral y de la probabilidad de su asociación con el cáncer.¹⁷

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

88

LESIONES FÍSICAS Y QUÍMICAS DEL PULMÓN

DAVID C. CHRISTIANI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ACCIDENTES POR SUMERSIÓN: AHOGAMIENTO

DEFINICIÓN

El ahogamiento se define como el proceso por el que se experimenta una alteración respiratoria debido a la sumersión/inmersión en un líquido. El término *casi ahogamiento* se utilizó previamente para describir a los individuos que sobreviven a un accidente por sumersión, al menos temporalmente, pero se ha abandonado tras las recomendaciones del Primer Congreso Mundial sobre Ahogamiento de Ámsterdam de 2002.

EPIDEMIOLOGÍA

El número estimado de muertes anuales en todo el mundo por ahogamiento es de 400.000, principalmente en países de ingresos bajos y medios.¹ Aproximadamente 4.200 personas son tratadas al año por ahogamiento no mortal en los servicios de urgencia de EE. UU., y cerca de otras 3.400 sufren un ahogamiento mortal. El consumo de alcohol, la edad inferior a 4 años y el sexo masculino se asocian a aumento de la incidencia de ahogamiento no mortal y mortal.

BIOPATOLOGÍA

La fisiología del ahogamiento es compleja y se relaciona con dos acontecimientos diferentes: la inmersión (vía respiratoria superior sobre el agua) y la submersión (vía respiratoria superior bajo el agua). La inmersión implica respuestas cardiorrespiratorias integradas a la temperatura de la piel y corporal profunda, incluido el shock frío, la incapacidad física y la hipovolemia, como precursores del colapso y la submersión. La respuesta inicial a la sumersión/inmersión es la apnea, seguida casi invariablemente por aspiración. El laringoespasmó puede causar la aspiración de una cantidad variable de líquido hacia los pulmones. Se produce hipoxemia, hipercapnia y acidosis de forma aguda. La aspiración de agua dulce o salada causa oclusión de la vía respiratoria, reducción de la actividad del tensioactivo pulmonar, lesión alveolar directa y broncoespasmo. Varias horas o varios días después del accidente puede producirse lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), asociado a edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia respiratoria e hipoxemia grave. También puede producirse insuficiencia renal aguda. El consumo de alcohol también aumenta el riesgo de hipotermia. Los cambios de los electrolitos plasmáticos por el ahogamiento en agua dulce o salada no son clínicamente significativos.

La principal consecuencia secundaria de la hipoxemia es la lesión cerebral por anoxia. Afortunadamente, una disminución de la temperatura cerebral de 10 °C durante la inmersión reduce el consumo de trifosfato de adenosina (ATP) un 50% aproximadamente, lo que duplica el tiempo que puede sobrevivir el cerebro. La mortalidad se debe fundamentalmente a las secuelas cardiovasculares de la intensa hipoxemia precoz o tardía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación inicial de una víctima de ahogamiento es muy variable. La hipotermia, que es frecuente en ellas, puede asociarse a bradicardia o parada cardíaca por asistolia o fibrilación ventricular. La taquipnea, la taquicardia y la febrícula son típicas en pacientes no hipotérmicos. Puede haber cianosis, y un paciente que tosa puede expectorar un esputo de color rosa y espumoso. La evaluación neurológica puede mostrar agitación con o sin intoxicación o coma. Debe explorarse cuidadosamente al paciente para detectar signos de traumatismos asociados.

Los hallazgos esperables en las pruebas de laboratorio son ciertas alteraciones leves de los electrolitos independientemente de que la sumersión se haya producido en agua salada o dulce, leucocitosis moderada, ligera disminución del hematocrito en las primeras 24 h o ligero aumento en la hemoglobina libre con hematocrito estable en la sumersión en agua dulce (debido a hemólisis), hipoxemia grave y acidosis metabólica. Puede haber signos de coagulación intravascular diseminada (CID). Los cambios electrocardiográficos iniciales comprenden taquicardia sinusal y alteraciones inespecíficas del segmento ST y la onda T, que revierten a la normalidad en pocas horas. Pueden producirse arritmias ventriculares potencialmente mortales, bloqueo cardíaco completo o signos de infarto de miocardio en fases tempranas o tardías de la evolución del proceso. Las radiografías de tórax pueden ser normales inicialmente, aunque haya una alteración respiratoria grave. Pueden formarse infiltrados alveolares parcheados bilaterales que indican progresión a lesión pulmonar aguda o SDRA.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ahogamiento se realiza por el antecedente de sumersión en medio líquido con la consiguiente alteración respiratoria. Se debe explorar a los pacientes con circunstancias poco habituales en la presentación para detectar signos de traumatismo o agresión.

PREVENCIÓN

Los accidentes por ahogamiento son prevenibles en su mayor parte, especialmente en niños. El vallado de las piscinas es una estrategia eficaz para evitar el ahogamiento. La principal causa de ahogamiento en lactantes y niños pequeños es la ausencia de supervisión por parte de un adulto, y se insiste en la recomendación de la supervisión de todos los niños pequeños que se acerquen al agua en cualquier entorno. Es importante la participación del alcohol en el ahogamiento de adolescentes y adultos, y en todas las personas que participen en actividades acuáticas debería restringirse su ingesta. En niños y adultos se recomienda el uso de dispositivos de flotación personal.

TRATAMIENTO

Tto

Una vez que la víctima se ha recuperado de la sumersión, el tratamiento debe centrarse en el soporte vital básico, incluido el aviso al personal de emergencias y el establecimiento de una vía respiratoria y una reanimación cardiopulmonar adecuadas,² si es necesario (cap. 57). Si la víctima está en apnea, debe realizarse respiración de rescate de forma inmediata, incluso antes de la salida del agua. Se debe estabilizar la columna cervical si hay antecedentes de zambullida, uso de toboganes acuáticos, signos de lesión o de intoxicación por alcohol. En las demás situaciones es improbable una lesión medular (cap. 371), y las técnicas y el equipo de estabilización de la médula cervical pueden dificultar un tratamiento oportuno y eficaz. Es innecesario intentar eliminar el agua de la vía respiratoria. Las arritmias cardíacas se deben tratar mediante los protocolos de soporte vital cardíaco avanzado, que incluyen el uso de un desfibrilador automático externo cuando sea apropiado (cap. 57). La mayoría de las víctimas de ahogamiento a las que se realiza reanimación cardiopulmonar o ventilación de rescate vomitarán; si se produce un vómito, debe girarse la cabeza hacia un lado y extraer cualquier vómito visible con un dedo. Cuando se producen vómitos en pacientes que pueden tener una lesión medular, se recomiendan las técnicas de movilización en rodillo para girar al paciente hacia un lado.

Todas las víctimas de un incidente por sumersión deben ser transportadas a un hospital para una evaluación adicional, el tratamiento de una posible insuficiencia respiratoria (cap. 96) y vigilancia durante hasta 24 h. Puede ser necesaria una broncoscopia para evaluar las sibilancias localizadas o las atelectasias persistentes. No son útiles los antibióticos preventivos, pero debe tratarse con antibióticos adecuados cuando haya datos de neumonía (cap. 91). Como pueden aislarse microorganismos poco habituales en las vías respiratorias inferiores, debe intentarse identificar la flora microbiana específica perteneciente al lugar del accidente por ahogamiento. No se han llevado a cabo estudios controlados

aleatorizados sobre estrategias de ventilación específicas, pero normalmente se recomienda la ventilación con protección pulmonar (es decir, un volumen de ventilación pulmonar de 4-6 ml/kg de peso corporal ideal) con una presión telespiratoria positiva suficiente de 5-10 cmH₂O para evitar atelectasias.

El tratamiento de la lesión neurológica se centra en el tratamiento de apoyo a la vez que se minimiza la magnitud del edema cerebral. Para reducir el edema cerebral y la presión intracraneal, se puede administrar por vía intravenosa suero salino hipertónico (7,5-23% para alcanzar unos valores diana de sodio sérico de 145-155 mmol/l) o manitol (1 g/kg en un bolo de manitol al 20%, repitiendo la dosis cada 6-8 h según las necesidades para alcanzar una osmolalidad sérica inferior a 300-320 mOsm/kg), aunque no se han podido demostrar sus posibles efectos beneficiosos en estas circunstancias. La hiperventilación hasta una PaCO₂ de 34 a 36 mmHg puede ser útil. La presión intracraneal puede aumentar como consecuencia del temblor o de movimientos sin un objetivo claro, que se deben reducir. La hipotermia terapéutica a 36 °C inducida mejora el pronóstico neurológico tras la parada cardíaca (cap. 57), y las recomendaciones actuales para las víctimas por ahogamiento que siguen en coma tras el rescate indican que se debe evitar el recalentamiento hasta una temperatura central o timpánica mayor de 34 °C, y que se debe mantener una temperatura de 32-34 °C durante 24-48 h. Debe evitarse la hipertermia en todos los casos.

PRONÓSTICO

La mayoría de los ahogamientos son mortales. La tasa de mortalidad de las víctimas por ahogamiento que llegan vivas al servicio de urgencias es de aproximadamente el 25%. En cerca del 6% de las víctimas no mortales por ahogamiento persiste un déficit neurológico a largo plazo. La duración prolongada de la inmersión se asocia a un pronóstico menos favorable, y el riesgo de muerte o de déficits neurológicos graves y permanentes aumenta del 10% después de menos de 5 min de inmersión al 55% aproximadamente al cabo de 6-10 min de inmersión, casi al 90% tras 11-25 min de inmersión y casi al 150% después de más de 25 min de inmersión. Sin embargo, algunos niños pequeños que están hipotérmicos cuando son rescatados tras sumersiones de hasta 60 min se han recuperado sin lesión neurológica. Otros factores asociados a mal pronóstico son: hipotensión, apnea persistente, coma, retraso superior a 10 min en recibir apoyo vital básico y duración de la reanimación de más de 25 min.

ENFERMEDADES POR ALTITUDES ELEVADAS

DEFINICIÓN

Las alteraciones neurológicas y pulmonares debidas principalmente a la lesión hística directa por la hipoxia se producen en personas que ascienden o residen en altitudes de 2.133 m o más (tabla 88-1).³

EPIDEMIOLOGÍA

El mal de altura agudo es el síndrome de las alturas más frecuente. Se produce aproximadamente en el 20% de las personas que ascienden a altitudes de 2.133 a 2.743 m, en el 40% de 3.048 a 4.267 m, y en más del 50% por encima de los 4.267 m. Se cree que la incidencia del mal de altura crónico, también conocido como enfermedad de Monge, está entre el 5 y el 18%. Las alteraciones neurológicas más graves debidas al edema cerebral de las grandes altitudes son infrecuentes y se producen en aproximadamente en el 1-2% de las personas que ascienden a altitudes mayores de 4.572 m. El edema pulmonar de las grandes altitudes se produce en aproximadamente el 2-6% de las personas por lo demás sanas que ascienden a altitudes de 2.438 a 4.572 m. Sin embargo, la incidencia en personas con antecedentes de edema pulmonar por altitud elevada puede ser de hasta el

TABLA 88-1 SÍNDROMES DE ALTITUDES ELEVADAS

SÍNDROME	DESCRIPCIÓN CLÍNICA
Mal de altura agudo	Frecuente tras un ascenso reciente a altitudes mayores de 2.133 m; los síntomas son cefalea, anorexia y malestar; frecuente
Mal de altura crónico	Ocurre en el 5-18% de las personas que residen por encima de 3.048 m; los síntomas son cefalea, astenia, disnea y trastornos digestivos
Edema pulmonar de altitudes elevadas	Afecta al 2-6% de las personas que están por encima de los 2.896 m; los síntomas consisten en disnea, tos y taquicardia
Hemorragia retiniana de altitudes elevadas	Habitual por encima de los 4.572 m; asintomática o cambios reversibles en la visión
Edema cerebral de altitudes elevadas	Afecta al 1-2% de las personas que están por encima de los 4.572 m; los síntomas consisten en confusión, ataxia, alucinaciones, coma o muerte

60% o mayor durante los ascensos rápidos. La incidencia de hemorragia retiniana por la altitud elevada es de aproximadamente el 33% en personas que ascienden a altitudes muy elevadas (hasta 5.791 m), y se cree que es frecuente también en altitudes menores. La hemorragia retiniana de la altitud elevada no se asocia a edema cerebral por altitud elevada ni a consecuencias visuales a largo plazo.

BIOPATOLOGÍA

La hipoxemia clínicamente significativa es el factor subyacente en todas las enfermedades debidas a la altitud elevada. La disminución de la presión barométrica durante el ascenso produce una reducción de la presión alveolar de oxígeno (P_{aO_2}). Por ejemplo, la P_{aO_2} disminuye de 105 mmHg al nivel del mar a 60 mmHg a 3.048 m y a 40 mmHg a 5.486 m. Por debajo de los 60 mmHg, el oxígeno se disocia de la hemoglobina más fácilmente (v. fig. 149-1), por lo que disminuye la saturación de oxígeno y la llegada del mismo a los tejidos. El efecto es incluso más llamativo en las personas que tienen una alteración de la capacidad de difusión, como enfisema, neumopatías intersticiales e insuficiencia cardíaca. Además, el aumento del estímulo ventilatorio induce alcalosis respiratoria aguda. En el cerebro, la hipoxia tisular causa vasodilatación cerebral, mientras que el hipobarismo provoca vasoconstricción cerebral. En la hipoxemia grave, la vasodilatación es la causa probable del edema cerebral en personas susceptibles. La respuesta a la hipoxemia en los pulmones es principalmente un aumento de las presiones arteriales pulmonares por vasoconstricción pulmonar hipóxica, lo cual causa lesión reversible de los capilares pulmonares, aumento de la permeabilidad capilar y finalmente edema pulmonar. También disminuye el consumo de oxígeno, quizá por la alteración de la función mitocondrial. También se han observado alteraciones de la respiración durante el sueño, pero tienen una importancia clínica mínima o nula.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del mal de altura agudo comienzan de 2 a 3 h tras el ascenso y consisten en disnea, mareo, astenia, náuseas, anorexia, cefalea e insomnio.⁴ La mayoría de los síntomas desaparecen en 2 a 3 días, aunque puede persistir el insomnio. Los síntomas crónicos de cefalea, astenia, alteraciones del sueño, disnea y trastornos digestivos aparecen en el mal de altura crónico en los pacientes que residen a altitudes elevadas. El mal de altura crónico puede asociarse a policitemia (concentraciones de hemoglobina superiores a 21 g/dl). Los síntomas neurológicos graves por edema cerebral a altitudes elevadas son ataxia y confusión, que pueden evolucionar a coma o muerte. Los síntomas del edema pulmonar por altitud elevada que generalmente comienzan de 2 a 4 días tras el ascenso a una altitud elevada son disnea, tos y taquicardia. En la hemorragia retiniana por altitud elevada se aprecian hemorragias en llama en el fondo de ojo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la mayoría de los casos de enfermedad por altitudes elevadas se realiza por las manifestaciones clínicas en el contexto de una altitud elevada. El diagnóstico del mal de altura crónico, y de una forma más leve denominada con frecuencia mal de altura subagudo, es más difícil porque puede simular otras enfermedades cardiopulmonares, neurológicas o psiquiátricas. Los pacientes con mal de altura crónico tienen habitualmente mayores concentraciones de hemoglobina y eritropoyetina, mayor frecuencia cardíaca nocturna, menor saturación de oxígeno nocturna y mayor presión arterial sistólica y diastólica que las personas sanas que viven a altitudes similares.

PREVENCIÓN

La prevención de las enfermedades debidas a altitudes elevadas se puede lograr evitando el ascenso de personas de alto riesgo, como niños pequeños y personas con antecedentes de haber sufrido estas enfermedades. El ascenso gradual y la aclimatación son fundamentales para prevenir las enfermedades debidas a altitudes elevadas, especialmente en altitudes extremas. A altitudes de hasta 3.048 m puede tardarse 2 o 3 días o más en adaptarse a los efectos de la hipoxemia. Para los montañeros, las recomendaciones actuales son ascender no más de aproximadamente 300 m al día a altitudes superiores a 3.000 m.

Cuando es inevitable un ascenso rápido, como en los vuelos a lugares con altitudes elevadas, el inhibidor de la anhidrasa carbónica acetazolamida (62,5 o 125 mg p.o. dos veces al día)⁵ proporciona una profilaxis eficaz del mal de altura agudo, y 125 mg por la noche pueden mejorar el sueño⁶ (tabla 88-2). Otros fármacos que han demostrado su eficacia a la hora de prevenir el mal de montaña agudo en estudios controlados aleatorizados son la dexametasona (2 mg cada 6 h o 4 mg cada 12 h), la prednisolona (20 mg/día),⁷ el ibuprofeno (600 mg tres veces al día)⁸ y el sumatriptán (50 mg p.o. una vez después de la ascensión). Para prevenir el edema pulmonar por altitud elevada en personas susceptibles, se puede utilizar el agonista β -adrenérgico de acción prolongada salmeterol (125 μ g inhalados dos veces al día), el inhibidor de la fosfodiesterasa tadalafil (10 mg dos veces al día), el antagonista del calcio nifedipino (20 mg de un preparado de liberación lenta cada 8 h o 30 mg de un preparado de liberación lenta cada 12 h) y la dexametasona (8 mg dos veces al día).

TABLA 88-2 FÁRMACOS RECOMENDADOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL MAL DE ALTURA

FÁRMACO	INDICACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	POSOLÓGIA
Acetazolamida	Prevención de MAA, ECAE	Oral	62,5 o 125 mg dos veces al día Pacientes pediátricos: 2,5 mg/kg cada 12 h
	Tratamiento de MAA*	Oral	250 mg dos veces al día Pacientes pediátricos: 2,5 mg/kg cada 12 h
Dexametasona	Prevención del MAA, ECAE	Oral	2 mg cada 6 h o 4 mg cada 12 h Pacientes pediátricos: no se debe usar para la profilaxis
	Tratamiento de MAA, ECAE	Oral, i.v., i.m.	MAA: 4 mg cada 6 h ECAE: 8 mg una vez, después 4 mg cada 6 h Pacientes pediátricos: 0,15 mg/kg/dosis cada 6 h
Nifedipino	Prevención de EPAE	Oral	30 mg de versión LP cada 12 h o 20 mg de versión LP cada 8 h
	Tratamiento de EPAE	Oral	30 mg de versión LP cada 12 h o 20 mg de versión LP cada 8 h
Tadalafil	Prevención de EPAE	Oral	10 mg dos veces al día
Salmeterol	Prevención de EPAE	Inhalado	125 μ g dos veces al día [†]

*La acetazolamida puede utilizarse también en esta dosis como complemento de la dexametasona en el tratamiento del ECAE, pero la dexametasona sigue siendo el tratamiento primario para este trastorno.

†No debe utilizarse como monoterapia y solo debe emplearse en combinación con fármacos orales. ECAE, edema cerebral de altitudes elevadas; EPAE, edema pulmonar de altitudes elevadas; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; LP, liberación prolongada; MAA, mal de altura agudo.

TRATAMIENTO

Tto

En los síndromes agudos potencialmente mortales, como el edema pulmonar de las grandes alturas y el edema cerebral de las grandes alturas, el mejor tratamiento es el descenso inmediato, cuando sea posible, combinado con oxigenoterapia suplementaria y, cuando sea necesario, el uso de una cámara hiperbárica portátil. En los pacientes que presentan síntomas menos graves, el sildenafil (50 mg en una dosis única) puede aumentar la capacidad de ejercicio en zonas altas en un 10-35%.⁹ El aumento de la concentración inspirada de oxígeno en lugares de trabajo a altitud elevada también mejora la productividad y la calidad del sueño. La teofilina de liberación sostenida (300 mg al día) reduce significativamente los síntomas del mal de altura agudo en comparación con el placebo, y la acetazolamida (250 mg dos veces al día) es útil para tratar los síntomas del mal de altura agudo o crónico.¹⁰ Las formas más leves de mal de altura agudo, como la cefalea, pueden tratarse con dosis habituales de antiinflamatorios no esteroideos, como el ácido acetilsalicílico y el paracetamol.

PRONÓSTICO

Los síntomas de las enfermedades debidas a la altitud elevada responden rápidamente al descenso inmediato. Sin embargo, el edema cerebral y el edema pulmonar de las grandes alturas pueden ser mortales, especialmente en situaciones de altitudes y climatología extremas, en las que el descenso puede ser imposible.

ENFERMEDADES POR DESCOMPRESIÓN: ACCIDENTE POR DESCOMPRESIÓN, BAROTRAUMATISMO Y EMBOLIA GASEOSA ARTERIAL

DEFINICIÓN

La exposición a cambios de la presión ambiental causa un espectro de enfermedad por aumento o disminución del volumen de gas en las cavidades corporales rellenas de aire, o liberación de burbujas de gas inerte a partir de las disoluciones en los tejidos o los vasos sanguíneos. Los síntomas asociados a la disminución de la presión ambiental, que se producen la mayoría de las veces con el ascenso desde la profundidad durante el submarinismo recreativo o profesional, son conocidos como enfermedad por descompresión. Su forma más frecuente es el accidente por descompresión, que se divide

en tipo I (síntomas leves, como cansancio generalizado o dolores articulares) y tipo II (trastornos neurológicos o cardiopulmonares más graves). Las formas potencialmente mortales de enfermedad por descompresión son el síndrome de barotraumatismo pulmonar y la embolia gaseosa arterial. Durante el descenso en una inmersión, el aumento de la presión ambiental puede causar síntomas leves de dolor facial o sinusal, llamados con frecuencia «efecto de ventosa».

EPIDEMIOLOGÍA

Además de los aproximadamente 9 millones de buceadores aficionados en EE. UU., los pilotos, los astronautas y los trabajadores con aire comprimido también están expuestos a cambios en la presión ambiental que pueden producir una enfermedad por descompresión. Se estima que la incidencia anual de accidente por descompresión de tipo I o II en buceadores aficionados es de 1 caso por 5.000-10.000 inmersiones. Cada año se producen aproximadamente 1.000 episodios de enfermedades por descompresión lo suficientemente graves como para requerir tratamiento de recompresión; hasta el 10% de los mismos son mortales. Los factores de riesgo conocidos de enfermedad por descompresión son duración prolongada de la inmersión, inmersión profunda y repetida, grandes esfuerzos en la profundidad, agua fría y ascenso rápido. Existe un riesgo adicional en las personas que están sometidas a disminución de la presión ambiental tras la inmersión, como en aeronaves comerciales o privadas y al conducir en regiones montañosas.

BIOPATOLOGÍA

Los principios de las leyes de Boyle y de Henry describen las propiedades de los gases durante los cambios de la presión ambiental. La ley de Boyle afirma que el volumen de un gas varía en relación inversa a los cambios de la presión, $P_1V_1 = P_2V_2$. Durante el descenso en una inmersión, el dolor debido al «efecto de ventosa» está causado por el aumento de las presiones ambientales que no se igualan por un aumento compensatorio del volumen de gas. La presión negativa resultante causa un efecto de vacío en la máscara asociado a dilatación de los vasos sanguíneos en los tejidos adyacentes, como los vasos periorbitarios y oculares, y puede causar inflamación, dolor y hemorragias subconjuntivales. Los senos faciales, el oído medio y el conducto auditivo externo también pueden verse afectados.

El barotraumatismo en los tejidos de los senos paranasales, del oído o del pulmón puede deberse a cambios de las presiones ambientales y al aumento o la disminución resultante del volumen de gas. Durante el descenso, la disminución del volumen de un gas causa una dilatación vascular en los compartimentos sinusales y óticos, y puede causar la rotura de las membranas timpánica o del oído interno. Durante el ascenso, los espasmos respiratorios, especialmente con el uso de dispositivos de aire comprimido (buceo con escafandra autónoma), y la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva con prolongación del tiempo espiratorio y atrapamiento aéreo, alteran el equilibrio y aumentan el riesgo de barotraumatismo pulmonar (e-fig. 88-1). Si el volumen del gas en proceso de expansión causa un gradiente de presión entre los alvéolos y el intersticio pulmonar que supera la distensibilidad del pulmón, la rotura alveolar producirá enfisema intersticial pulmonar. Una mayor extensión del gas a lo largo de los tejidos pulmonares puede causar un barotraumatismo adicional, lo cual produce neumotórax, enfisema mediastínico, neumopericardio y enfisema de tejidos blandos.

La embolia gaseosa arterial, que es una consecuencia grave del barotraumatismo pulmonar, conlleva la aparición de gas libre en la circulación arterial pulmonar. Las burbujas resultantes pueden entrar posteriormente en la circulación sistémica superando el mecanismo de filtro de los capilares pulmonares o a través de un cortocircuito intracardíaco de derecha a izquierda (cap. 61), como el foramen oval permeable. Después, las burbujas pueden migrar al encéfalo, la médula espinal, el corazón, el pulmón o el riñón y producir isquemia o infarto hístico.

La ley de Henry afirma que la solubilidad de un gas en un líquido es proporcional a la presión parcial de este gas por encima del líquido. Por tanto, el aumento de la presión parcial de los gases durante el descenso hará que aumente la cantidad de gas disuelta en los capilares pulmonares. El oxígeno disuelto se utiliza durante el metabolismo corporal normal; sin embargo, el nitrógeno inerte, que es abundante en el aire inspirado, se disuelve en la sangre y los tejidos, especialmente en la grasa, en la cual es 5 veces más soluble que en el agua. Durante el ascenso, la disminución de la presión ambiental hace que los tejidos se sobresaturen con nitrógeno, y en consecuencia se libera este hacia los vasos sanguíneos y los tejidos en forma de burbujas de gas. Las burbujas de aire inducidas por la descompresión causan enfermedad por descompresión, bien por compresión mecánica de los tejidos o por embolización de diversos órganos a través de los vasos sanguíneos. Las burbujas que obstruyen los capilares o las vénulas dañan el endotelio y causan isquemia hística, la cual causa activación de mediadores de la inflamación o lesión por reperfusion hística. Aunque aún no se entiende totalmente, es probable que los efectos tóxicos debidos al aumento de presión parcial de los gases también contribuyan a los síntomas de enfermedad por descompresión, posiblemente mediante la desnaturalización de las proteínas y la liberación de ácidos grasos de las membranas plasmáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas de la enfermedad por descompresión pueden producirse entre pocos minutos y hasta 24 h o más después de la exposición a los cambios de la presión ambiental asociados a inmersiones de 6 m de profundidad o más.⁵ La gravedad de los síntomas

depende de la velocidad y la magnitud del cambio de la presión ambiental y puede variar en función del individuo. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, que pueden clasificarse en función de si están causadas por la formación de burbujas de gas nitrógeno inerte o por los efectos tóxicos localizados del gas (asociados a enfermedad por descompresión), el barotraumatismo asociado al descenso (barotraumatismo sinusal u ótico), el barotraumatismo asociado al ascenso (barotraumatismo pulmonar) o los síndromes más graves por embolia gaseosa arterial.

Los síntomas varían en función del lugar de formación de las burbujas. Por ejemplo, la enfermedad por descompresión de tipo I, también conocida como «mal de presión» o «enfermedad de los cajones», se asocia habitualmente a dolor articular leve o intenso y entumecimiento de las extremidades. También pueden producirse exantemas y linfedema. Los síntomas de la enfermedad por descompresión de tipo II pueden ser sistémicos (astenia, shock hipovolémico), cardiopulmonares (tos, dolor torácico subesternal, taquipnea, asfixia), óticos (vértigo, pérdida de audición) o neurológicos (ataxia, afasia, trastornos del lenguaje, incontinencia, confusión, cambios de personalidad, depresión, parálisis y pérdida de conciencia).

El barotraumatismo ótico, que se produce habitualmente durante el descenso, puede afectar al oído externo, medio o interno (cap. 398). Los síntomas del oído externo, como sensación de plenitud en el oído u otalgia, están causados por bloqueo del conducto auditivo externo, por ejemplo, por el uso de tapones óticos o la presencia de cerumen. Los síntomas del oído medio, como otalgia, vértigo, acúfenos, hipoacusia de conducción transitoria y parálisis del nervio facial, se producen cuando hay desequilibrio de presiones debido al bloqueo de las trompas de Eustaquio, normalmente asociado a rinitis alérgica o infecciones de las vías respiratorias superiores. El barotraumatismo del oído interno, que es la forma más grave de barotraumatismo ótico, se asocia a aumento de la presión intracanal y rotura de la membrana del oído interno. El barotraumatismo del oído interno causa sordera neurosensorial, acúfenos, vértigo, náuseas y vómitos. El barotraumatismo sinusal se produce habitualmente durante el descenso, se asocia a dolor facial y epistaxis, y se produce con más frecuencia en personas que tienen inflamación mucosa por alergias o infecciones.

El barotraumatismo pulmonar, que es la segunda causa de muerte entre los submarinistas, se debe sospechar en personas que hayan realizado una inmersión, especialmente personas de riesgo, con síntomas como dolor pleurítico, disnea o tos de inicio brusco. Los hallazgos de la exploración física son taquipnea, enfisema subcutáneo y matidez a la percusión o disminución de los ruidos respiratorios en la zona del neumotórax. La aparición de un neumotórax a tensión (cap. 92) y el neumomediastino grave pueden reducir el retorno venoso de la sangre sistémica y la precarga cardíaca, situación que se caracteriza por hipotensión y que puede producir shock o parada cardiorrespiratoria refractaria. Para su diagnóstico se recomiendan radiografías de tórax y de cuello, especialmente porque los neumotórax se deben tratar con un tubo de toracostomía antes del tratamiento de recompresión.

Como los síndromes de embolia gaseosa arterial están causados por el barotraumatismo pulmonar, es esencial realizar una valoración neurológica cuidadosa. Los hallazgos neurológicos son similares a los de un accidente cerebrovascular agudo (cap. 379), con manifestaciones de déficits motores focales o unilaterales, trastornos visuales, déficits sensitivos, trastornos del lenguaje y alteraciones cognitivas, como pérdida de conciencia. Los síntomas se producen habitualmente en los 10 min posteriores al ascenso. Los síntomas neurológicos tardíos tienen más probabilidad de deberse a un accidente por descompresión de tipo II.

PREVENCIÓN

La educación es el método más eficaz para prevenir la enfermedad por descompresión.⁶ Antes de participar en actividades de buceo, todos los individuos deben realizar un programa de entrenamiento detallado e intensivo. El aprendizaje de técnicas adecuadas de equilibrio de presiones es fundamental para prevenir la enfermedad por descompresión. Las personas con asma que deseen bucear deben ser valoradas por un médico (preferiblemente con conocimientos de medicina submarina), no tener sibilancias en la exploración física y tener una espirometría normal antes y después del ejercicio. La presencia de neumatía estructural (p. ej., quistes o ampollas pulmonares) se asocia a un aumento significativo del riesgo de neumotórax y es una contraindicación al buceo. La presencia de un cortocircuito intracardíaco de derecha a izquierda conocido, como un foramen oval permeable, no es una contraindicación absoluta al buceo, aunque se recomienda el buceo conservador y se debe advertir a los pacientes de que tienen mayor riesgo de sufrir enfermedad por descompresión.

TRATAMIENTO

Los síntomas de la enfermedad por descompresión a altitudes elevadas se deben tratar con oxígeno suplementario y vuelta a la menor altitud posible. La enfermedad grave por descompresión asociada al buceo requiere una evaluación médica inmediata por parte de personal de urgencias, con aplicación de soporte vital básico y avanzado (cap. 57) cuando haya inestabilidad hemodinámica. El neumotórax (cap. 92) se debe tratar inmediatamente mediante descom-

presión con aguja o toracostomía con tubo de tórax. Los síntomas que persisten durante más de 2 h o cuya intensidad aumenta requieren tratamiento de recompresión, preferiblemente con oxígeno al 100%, o el traslado a una instalación con cámara hiperbárica, donde deben seguirse los protocolos estándar. En los dos únicos estudios controlados aleatorizados que se han realizado para evaluar el tratamiento de recompresión se observó que la adición de tenoxicam (20 mg al día, no disponible en EE. UU.) o de una mezcla de helio-oxígeno (en lugar de oxígeno puro) permitía reducir el número de tratamientos de recompresión necesarios en submarinistas con problemas de descompresión, pero ninguna de esas medidas mejoró la eficacia global del tratamiento de recompresión. ■

PRONÓSTICO

La supervivencia de los pacientes con enfermedad por descompresión depende de la evaluación y el tratamiento médico tempranos. El tratamiento inmediato con oxígeno hiperbárico siguiendo protocolos estándar se asocia a resolución de los síntomas en el 95% de los casos. Sin embargo, los síntomas de la enfermedad por descompresión, incluso los déficits neurológicos, pueden responder al tratamiento por recompresión tras retrasos de 24 h o más.

LESIONES POR INHALACIÓN

Inhalación de humo y lesión térmica

DEFINICIÓN

En una gran proporción de las víctimas de quemaduras (cap. 103) se producen complicaciones pulmonares, causadas principalmente por la inhalación de humo, y son responsables de un elevado número de muertes en estos pacientes. Incluso aquellos que no presentan quemaduras superficiales en un incendio pueden inhalar suficiente humo como para producir lesión de los pulmones o las vías respiratorias.

EPIDEMIOLOGÍA

Las normas de edificación modernas y la amplia presencia de personal de extinción de incendios en las comunidades han reducido la importancia de los incendios como causa de muerte en EE. UU. Sin embargo, el fuego sigue provocando varios miles de muertes al año. Además, todavía se producen de forma ocasional incendios de gran tamaño con gran número de afectados, e incendios por causa natural que afectan a grandes áreas geográficas.

PATOGENIA

El humo pierde calor rápidamente conforme atraviesa la vía respiratoria superior, por lo que la lesión térmica directa con frecuencia se limita a la mucosa de la vía respiratoria supraglótica. La inhalación de vapor es una notable excepción, ya que puede producir lesión térmica a lo largo de todas las vías respiratorias. La patogenia de la inhalación de humo se complica por la gran variedad de irritantes pulmonares del humo, muchos de los cuales son tóxicos directos para las células epiteliales respiratorias o alveolares: aldehídos como acroleína, acetaldehído y formaldehído; ácidos clorhídrico, fluorhídrico y cianhídrico, y amoníaco, óxidos de nitrógeno y fosgeno.

Los irritantes pueden inducir rápidamente una inflamación neutrofílica intensa, que evoluciona durante 12-24 h tras la lesión y se caracteriza por edema y ulceración mucosa, aumento anormal de la permeabilidad de los capilares pulmonares con la consiguiente fuga capilar y alteración de la función de las células epiteliales, alveolares e inmunitarias. Puede producirse broncoespasmo y broncorrea, y estos procesos pueden causar SDRA. Además, como en los incendios se consume oxígeno, la respiración de aire hipóxico durante períodos prolongados puede potenciar otras lesiones o producir hipoxemia clínicamente significativa por sí misma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La lesión térmica de la mucosa de las vías respiratorias superiores puede causar alteraciones de las mismas, especialmente debido al edema laríngeo, en ocasiones rápidamente y a veces en las primeras 12-24 h.⁷ Las quemaduras de cara, boca y cuello pueden lesionar externamente y distorsionar estructuras de la vía respiratoria superior y producir obstrucción de las vías respiratorias, tanto subaguda como tardía. La lesión por inhalación se manifiesta principalmente por broncoespasmo y broncorrea, lo cual produce tos, disnea o sibilancias, y puede evolucionar rápidamente hacia insuficiencia respiratoria. La acumulación de secreciones, la insuficiencia de la depuración mucociliar y los mecanismos inmunitarios y la necrosis epitelial predisponen a la infección pulmonar, especialmente de 3 a 5 días tras la lesión. Las complicaciones pulmonares tardías también pueden estar causadas de forma indirecta por la formación de escaras y la restricción de la motilidad torácica.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes con lesiones evidentes por quemaduras (cap. 103), o con sospecha de las mismas, se debe valorar de forma urgente la permeabilidad de la vía respiratoria. Las quemaduras

de cabeza o cuello, la dificultad respiratoria, el estridor o el edema o el eritema visibles de la mucosa oral deben llevar a la evaluación laringoscópica inmediata de la orofaringe y la vía respiratoria supraglótica. Puede producirse hipoxemia, que puede ser lo suficientemente grave como para cumplir criterios de SDRA. Deben realizarse radiografías de tórax seriadas para determinar la evolución de la lesión pulmonar y detectar sobreinfección.

TRATAMIENTO

Tto

Si está amenazada la permeabilidad de la vía respiratoria, debe realizarse intubación endotraqueal inmediata.⁸ El retraso puede incrementar el edema y dificultar la intubación. En los pacientes que no pueden ser intubados se debe realizar una traqueostomía quirúrgica urgente. Dado el riesgo de SDRA, debe plantearse la ventilación mecánica con un objetivo de volumen corriente de 4 a 6 ml/kg de peso corporal ideal. Todos los pacientes deben recibir oxígeno suplementario para tener una concentración fraccional de oxígeno inspirado (FiO₂) elevada para revertir los efectos de la hipoxemia y la inhalación del monóxido de carbono (v. más adelante). Los datos preliminares parecen indicar que los anticoagulantes inhalados pueden mitigar el desarrollo de lesiones pulmonares agudas, aunque actualmente carecemos de estudios prospectivos debidamente diseñados.⁹ La limpieza pulmonar es fundamental para eliminar las secreciones cuando hay broncorrea y descamación epitelial. Debido al riesgo de sobreinfección es importante vigilar la aparición de signos de infección, para lo que puede ser necesaria una broncoscopia diagnóstica si se sospecha neumonía asociada a la ventilación mecánica.

PRONÓSTICO

Los pacientes que sobreviven a quemaduras y se recuperan generalmente no tienen secuelas pulmonares a largo plazo. Las traqueostomías realizadas en el momento de la lesión habitualmente se pueden retirar más adelante, a menos que las estructuras de las vías respiratorias hayan sido dañadas o alteradas. Son infrecuentes los trastornos de la función pulmonar, pero pueden manifestarse como una hiperreactividad que se ha denominado síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias.

Intoxicación por monóxido de carbono

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El monóxido de carbono es un gas incoloro e inodoro producido por la combustión de combustibles carbonados. Debido a la ubicuidad de estas sustancias, la inhalación de monóxido de carbono con frecuencia coincide con la inhalación de humo en incendios o puede producirse de forma accidental asociada al mal funcionamiento del equipo o a la eliminación inadecuada de las emisiones de calefactores, estufas, motores de combustión u otros dispositivos similares. Además, la inhalación intencionada de monóxido de carbono es un método utilizado con frecuencia en los intentos de suicidio. La inhalación de monóxido de carbono es la principal causa de muerte debida a intoxicación (cap. 102) en todo el mundo.

BIOPATOLOGÍA

El monóxido de carbono difunde fácilmente a través de la membrana alveolocapilar y se une a la hemoglobina con una afinidad muy elevada. Cuando la molécula de carboxihemoglobina resultante sufre un cambio alostérico en los lugares de unión al oxígeno, la capacidad del oxígeno ligado de disociarse y ser liberado en los tejidos periféricos se reduce mucho. Esta hipoxia hística puede causar una grave alteración funcional y lesión isquémica de los tejidos sensibles al oxígeno, especialmente encéfalo y corazón.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La intoxicación leve por monóxido de carbono puede pasar desapercibida, ya que los síntomas son inespecíficos y pueden comprender cefalea, náuseas, malestar general, astenia y mareo. En las intoxicaciones más graves, los síntomas neuropsiquiátricos pueden variar entre alteraciones mínimas de la atención y la cognición, confusión, alucinaciones o, en los casos más graves, convulsiones o coma. Los hallazgos de la exploración física, que generalmente son inespecíficos, pueden incluir taquicardia e hipertermia. Raramente se observa la piel de color «rojo cereza» típica que se considera asociada a la intoxicación por monóxido de carbono. Otras manifestaciones de las intoxicaciones graves pueden ser acidosis láctica, trastornos cardíacos con arritmias o isquemia, edema pulmonar y rabdomiólisis.

DIAGNÓSTICO

Se requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico porque los hallazgos clínicos son inespecíficos. A los pacientes que se sabe que han estado implicados en un incendio, un intento de suicidio u otras situaciones compatibles con exposiciones a monóxido de carbono se les debe medir la concentración arterial de carboxihemoglobina mediante cooximetría. Aunque la concentración no se correlaciona bien con los hallazgos clínicos o el riesgo de complicaciones, los síntomas suelen producirse cuando las concentraciones de carboxihemoglobina son del 10% o superiores.

TRATAMIENTO

Tto

Todos los pacientes deben recibir oxígeno suplementario al 100%, el cual compite con el monóxido de carbono por los lugares de unión a la hemoglobina y lo elimina gradualmente de la sangre. Si los pacientes requieren ventilación mecánica por depresión de su estado neurológico o problemas respiratorios, deben recibir oxígeno al 100% a través del tubo endotraqueal. No existen estudios controlados aleatorizados y realizados con rigor, pero las recomendaciones de la mayoría de los expertos respaldan el tratamiento con oxígeno hiperbárico a una presión de 2,5-3 atm, con lo que se puede aumentar más de 10 veces el contenido de oxígeno disuelto en la sangre.¹⁰ Debe plantearse al menos un tratamiento de aproximadamente 2 h en los casos graves para revertir los efectos de la intoxicación aguda; tres tratamientos con oxígeno hiperbárico en 24 h tras el diagnóstico reducen las secuelas neurocognitivas. Los datos experimentales en ratones señalan que la fototerapia transesofágica en longitudes de onda entre 532 y 690 nm puede duplicar la velocidad de disociación del monóxido de carbono de la hemoglobina,¹¹ mientras que otros datos muestran que la neuroglobina humana biotecnológica puede unirse al monóxido de carbono con una fuerza 500 veces mayor que la hemoglobina y podría convertirse en un antídoto para el envenenamiento por monóxido de carbono.¹² Sin embargo, ninguno de estos tratamientos está aprobado en los seres humanos.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad es muy variable en función de la gravedad de la intoxicación, pero puede aproximarse al 30% en los casos graves. Aproximadamente dos tercios de los pacientes que sobreviven a la intoxicación aguda se recuperarán sin secuelas. Sin embargo, la presencia de anomalías cerebrales agudas en las imágenes de resonancia magnética augura síntomas neuropsiquiátricos a largo plazo, como disfunción cognitiva, trastornos del estado de ánimo o del afecto, alteraciones de la memoria y otras alteraciones motoras o sensitivas, las cuales pueden producirse con frecuencia en el primer mes, pero pueden retrasarse hasta 6-9 meses.¹³

Cianuro y otros gases

BIOPATOLOGÍA

Además de monóxido de carbono e irritantes pulmonares, puede formarse gas cianuro cuando arden varias sustancias de uso habitual, especialmente plásticos y tejidos. Este gas es muy tóxico y puede causar complicaciones y la muerte rápidamente por su unión a las enzimas citocromicas con inhibición de la respiración celular.

Otros gases inhalados que pueden lesionar los pulmones en contextos laborales son amoníaco, cloruro, dióxido de nitrógeno, polvo orgánico, paraquat, fosgeno (que también se ha utilizado como arma química), dióxido de azufre y gases de metales tóxicos como cadmio y mercurio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La intoxicación por cianuro habitualmente comprende shock, acidosis láctica y coma; puede producir rápidamente la muerte antes de que estén disponibles los resultados de las pruebas de laboratorio. En las situaciones de posible exposición, una saturación elevada de oxígeno venoso indica que el cianuro está evitando que las células extraigan el oxígeno de la sangre arterial.

Otros gases inhalados que pueden causar potentes respuestas por irritación son amoníaco, cloro y dióxido de nitrógeno («neumoconiosis de los llenadores de silos»). El fosgeno es conocido por su tendencia a causar síntomas tardíos, hasta 24 h tras la exposición. Otras sustancias inhaladas pueden causar neumonitis química aguda con dificultad respiratoria (cap. 87). Un grupo variado de toxinas inhaladas puede causar síndromes de fiebre por inhalación, como los gases de metales tóxicos, gases de polímeros y aerosoles de polvo orgánico que contienen bacterias termófilas, bacterias gramnegativas y sus correspondientes endotoxinas, y componentes fúngicos. Estas inhalaciones se caracterizan por fiebre y malestar general con síntomas respiratorios leves, y también se sabe que se produce taquifilaxia con exposiciones repetidas (por lo que se denomina fiebre del lunes por la mañana en algunos entornos profesionales).

TRATAMIENTO

Tto

La intoxicación por cianuro se trata con un paquete con antídoto contra el cianuro de Taylor, que contiene ampollas de nitrato de amilo gaseoso (una ampolla de 0,3 ml cada minuto hasta que comience la perfusión de nitrato sódico) para ser inhaladas. A este tratamiento le sigue la administración intravenosa de nitrato sódico (300 mg en una sola dosis; pueden administrarse 150 mg más si reaparecen los síntomas), que convierte la hemoglobina en metahemoglobina al atraer el cianuro combinado y sin combinar. Finalmente, se trata a los pacientes con tiosulfato sódico intravenoso (12,5 g en una dosis única; se puede repetir la

mitad de la dosis original si reaparecen los síntomas), que convierte los iones de cianuro en iones de tiocianato, menos lesivos. Si existe carboxihemoglobinemia o el paciente tiene cardiopatía o neumopatía, debe utilizarse solo tiosulfato sódico debido a la toxicidad aditiva de la metahemoglobinemia.

Puede utilizarse hidroxocobalamina (5 mg por vía intravenosa en una sola dosis, puede repetirse hasta un total de 10 mg), que se une directamente al cianuro, además del tiosulfato sódico. Se piensa que es más segura que las ampollas de nitrato de amilo gaseoso porque no produce metahemoglobinemia y es más adecuada para el tratamiento prehospitalario.

El pilar del tratamiento de la inhalación de otros irritantes es retirar inmediatamente al paciente del ambiente tóxico y proporcionar cuidados de apoyo para las lesiones respiratorias. En función de la intensidad y la duración de la exposición, la mayoría de los pacientes se recuperarán completamente sin secuelas.

TOXICIDAD POR OXÍGENO

DEFINICIÓN

La insuficiencia respiratoria hipoxémica muchas veces se debe tratar con oxígeno suplementario para mantener la oxigenación de los tejidos. En algunas situaciones, como el SDRA, los pacientes pueden necesitar F_{IO_2} elevadas durante períodos prolongados para combatir la grave hipoxia. Sin embargo, desde hace mucho tiempo se sabe que el oxígeno puede ser tóxico para los pulmones cuando las concentraciones son superiores a las del aire ambiental.

BIOPATOLOGÍA

Cuando la concentración de oxígeno en las vías respiratorias es elevada, aumenta la formación de sustancias reactivas y radicales libres de oxígeno. En circunstancias normales, los mecanismos antioxidantes innatos del epitelio de las vías respiratorias y de los alvéolos son suficientes para anular el efecto de estas moléculas. Sin embargo, en algunas enfermedades graves, la exposición prolongada a concentraciones elevadas de estas toxinas puede desbordar estos mecanismos defensivos. El superóxido, el peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxilo pueden oxidar directamente los componentes celulares. La lesión celular potencia la inflamación y puede ser sinérgica con los procesos inflamatorios que ya estén ocurriendo en el pulmón enfermo; las consecuencias pueden ser edema alveolar, formación de membranas hialinas, hipoxemia y progresión a fibrosis y obliteración de estructuras alveolares y capilares. Además, la eliminación del nitrógeno de los espacios aéreos puede producir atelectasias por reabsorción si el oxígeno se elimina de la circulación más rápidamente de lo que puede ser reemplazado por la ventilación (especialmente cuando hay disequilibrio ventilación-perfusión). La hiperoxia también puede empeorar la hipercapnia mediante múltiples mecanismos, como ocurre en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que sufren retención de dióxido de carbono.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Aunque no están claros los niveles exactos de hiperoxia que causan lesión pulmonar, parece que se produce con la exposición a F_{IO_2} del 50 al 60% tras exposiciones de incluso solo 6 h de duración. Debido al alto flujo de oxígeno necesario para transportar esta F_{IO_2} , la toxicidad por oxígeno se observa principalmente en pacientes sometidos a ventilación mecánica en tratamiento por insuficiencia respiratoria hipoxémica. Este nivel de exposición puede causar una traqueobronquitis clínicamente detectable, demostrable por los síntomas de tos y disnea, así como eritema de las vías respiratorias visible macroscópicamente en la broncoscopia. Este síndrome puede alterar la depuración mucociliar y causar obstrucción por secreciones, especialmente junto con las atelectasias por reabsorción.

Los pacientes que pueden ser susceptibles de presentar toxicidad por oxígeno generalmente tienen ya un grado significativo de lesión parenquimatosa debido a otros procesos. Por tanto, aunque puede parecer que algunos pacientes desarrollan un síndrome de empeoramiento de la enfermedad del espacio aéreo, atelectasia, consolidación, hipoxemia y lesión alveolar difusa, no está claro si estos cambios están relacionados con la oxigenoterapia o si simplemente se producen como parte de la lesión pulmonar aguda debida a otras causas.

TRATAMIENTO

Tto

Como se desconoce el nivel liminar para la toxicidad por oxígeno, una recomendación general para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica (cap. 96) es que se ventile a los pacientes con la menor F_{IO_2} posible que permita restaurar una saturación de oxígeno aceptable. Generalmente se considera que una SaO_2 del 90%, correspondiente a una PaO_2 de 55-60 mmHg, es el nivel mínimo aceptable. Desgraciadamente, en situaciones de hipoxemia

extrema, como el SDRA, los pacientes con frecuencia requieren FiO_2 cercanas al 100% para lograr este nivel de oxigenación. Las maniobras para mejorar la oxigenación sin aumentar la FiO_2 son parálisis con la infusión continua de bloqueantes neuromusculares; vasodilatadores pulmonares inhalados; transfusiones de eritrocitos para mejorar el transporte de oxígeno; estrategias alternativas de ventilación, como la ventilación oscilatoria de alta frecuencia y la postura en decúbito prono; y maniobras de reclutamiento alveolar mediante aplicación de presión telespiratoria positiva o aumento transitorio de las presiones de inflado (cap. 97).

PRONÓSTICO

Los pacientes que presentan toxicidad por oxígeno en el contexto de una exposición previa a la bleomicina pueden sufrir fibrosis pulmonar residual. En otros pacientes se desconoce el efecto aditivo de la toxicidad por oxígeno sobre el pronóstico.

LESIÓN PULMONAR

Lesión pulmonar por radiación

DEFINICIÓN

Las exposiciones accidentales o laborales a la radiación (cap. 17) generalmente se caracterizan por una toxicidad sistémica mucho más importante que cualquier lesión pulmonar. En sentido estricto, lesión pulmonar por irradiación hace referencia a una neumonitis que puede avanzar hasta fibrosis pulmonar y que puede ser la consecuencia del uso terapéutico de radiaciones ionizantes, generalmente para el tratamiento de las neoplasias malignas.¹⁴

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta el 50% de los pacientes que reciben radioterapia torácica tendrán alteraciones radiológicas tras el tratamiento; la duración y la dosis del tratamiento influyen en la probabilidad de presentar lesión pulmonar. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes nunca tendrán una lesión pulmonar por irradiación significativa. Por motivos no bien conocidos, la incidencia de lesión pulmonar parece variar según el tipo de neoplasia subyacente y la modalidad de tratamiento. La frecuencia más elevada se encuentra en el cáncer de pulmón (10-20%).

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La patogenia de la lesión pulmonar por irradiación con frecuencia se divide en tres o cuatro fases en función de la evolución cronológica. Habitualmente, la fase temprana se produce inmediatamente tras la exposición y se caracteriza por lesión de las células alveolares, que causa alveolitis leve, reclutamiento de células inflamatorias, fuga capilar y edema pulmonar. Estos cambios generalmente son asintomáticos; los pacientes habitualmente no solicitan asistencia médica, aunque si se realiza una radiografía de tórax, será anormal. En la mayoría de los pacientes, estos cambios desaparecen sin progresión en 1-3 meses.

Una pequeña proporción de los pacientes avanzará hasta la siguiente fase, en la que las células alveolares se descaman y los espacios aéreos están ocupados por líquido rico en proteínas. En esta fase, denominada neumonitis por irradiación, los pacientes presentarán tos, disnea y ocasionalmente fiebre o dolor torácico pleurítico. En los casos graves hay insuficiencia respiratoria hipoxémica. Esta fase generalmente se resuelve en 3-6 meses tras la exposición y se sigue de una fase de organización, en la que desaparece el edema alveolar y los alvéolos lesionados curan. Clínicamente, los pacientes generalmente tienen mejoría sintomática durante este período. Sin embargo, esta fase también se caracteriza por proliferación de fibroblastos y depósito de colágeno en el pulmón. En una pequeña proporción de los pacientes, este proceso pasará desapercibido y causará una fibrosis significativa, con pérdida progresiva de superficie alveolocapilar y aparición de neumopatía restrictiva.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica y la evaluación radiológica son con frecuencia suficientes para el diagnóstico de la lesión pulmonar por irradiación, ya que los pacientes tienen habitualmente síntomas respiratorios y opacidades en la radiografía de tórax después de haber recibido radioterapia. La radiografía puede mostrar enfermedad de los espacios aéreos con ocupación alveolar o consolidación durante la fase de neumonitis, lo cual puede avanzar hasta un patrón intersticial con panalización y distorsión parenquimatosa en la fase crónica. Como las lesiones por irradiación afectan solo al tejido pulmonar expuesto, la radiografía puede mostrar opacidades bien delimitadas que forman líneas rectas que atraviesan diferentes regiones anatómicas del pulmón. Este hallazgo se ve raras veces (o nunca) en otras enfermedades.

El diagnóstico diferencial puede comprender neumonía, recurrencia y enfermedad maligna metastásica. En ocasiones se requiere un lavado broncoalveolar o incluso una biopsia para descartar estas posibilidades si la historia clínica y las pruebas de imagen no proporcionan un diagnóstico.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

Los corticoides como la prednisona (1 mg/kg de peso corporal/día durante 2-3 semanas, con disminución progresiva de la dosis durante varias semanas o varios meses), son el pilar del tratamiento. Los pacientes con frecuencia tienen una respuesta rápida al tratamiento, y los síntomas pueden reaparecer tras suspenderlo. Se han utilizado con éxito otros fármacos inmunodepresores en series de casos de pacientes que no respondieron a los corticoides. El tratamiento profiláctico con amifostina, un fármaco citoprotector, reduce significativamente el riesgo de neumonitis por radiación, pero no mejora la supervivencia en pacientes que reciben radioterapia por cáncer de pulmón. Se ha publicado también que las infusiones de *dixiong*, un preparado de herbolario chino, reducen la incidencia y la gravedad de la neumonitis posradiación en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas.

PRONÓSTICO

En los 2 años siguientes a la exposición inicial, la progresión generalmente se hace más lenta y los síntomas y la función pulmonar se estabilizan y mejoran. Después de este momento es infrecuente que se produzcan mejorías o empeoramientos. En los casos graves que se cronifican, los pacientes pueden tener datos de neumopatía intersticial avanzada, como hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria hipóxica.

Lesión por aspiración

DEFINICIÓN

La aspiración, que se define como la inhalación de una sustancia extraña no gaseosa hacia los pulmones, generalmente se refiere de forma específica a la inhalación del contenido gástrico o de secreciones orofaríngeas. La aspiración es un fenómeno frecuente y en la mayoría de los casos se resuelve de forma espontánea sin manifestaciones clínicas. La aspiración clínicamente significativa puede variar desde neumonitis aguda e insuficiencia respiratoria causadas por una única aspiración masiva hasta síntomas crónicos de enfermedad respiratoria producidos por aspiraciones a pequeña escala recurrentes. Estos síndromes pueden solaparse con una neumonía que se produce cuando los pulmones están expuestos a las bacterias del aparato digestivo (cap. 91).

BIOPATOLOGÍA

El elemento común de la aspiración clínicamente significativa es la alteración de los mecanismos protectores normales de la vía respiratoria. En circunstancias normales, la vía respiratoria está protegida por el mecanismo normal de la deglución, el reflejo de la tos y la anatomía de la vía respiratoria supraglótica. Sin embargo, incluso personas sanas sufren microaspiraciones a pesar de tener mecanismos protectores funcionantes. Estas secreciones son eliminadas por los mecanismos de limpieza normales del pulmón.

Cualquier alteración de estos mecanismos protectores puede producir una lesión por aspiración en los pulmones. Una alteración del nivel de conciencia puede afectar a la deglución normal y suprimir el reflejo de la tos. Incluso en pacientes con buen nivel de alerta, una lesión neurológica puede producir disfagia y la consiguiente aspiración, como en los pacientes que tienen déficits neurológicos bulbares debidos a un accidente cerebrovascular isquémico. Los pacientes con alteraciones de la anatomía de las vías respiratorias o de la orofaringe, como los pacientes que han sido tratados con cirugía o radioterapia por neoplasias malignas de cabeza y cuello, también pueden ser muy susceptibles a la aspiración de las secreciones orales.

La naturaleza del material aspirado también es un factor importante que determina si se produce o no una lesión. Los materiales con un pH inferior a 2,5, como el contenido ácido gástrico, tienen mucha más probabilidad de producir una neumonitis química significativa. Las sustancias en forma de partículas también se asocian a mayor probabilidad de producir una inflamación clínicamente significativa. Una aspiración de grandes volúmenes con distribución por todo el pulmón tiene más probabilidad de producir una neumonitis aguda y grave.

Una vez que el material ha sido aspirado a los pulmones, la lesión que se produce es similar a una quemadura química. El ácido lesiona rápidamente las células epiteliales y alveolares de las vías respiratorias; en horas, las células sufren una alteración funcional y se produce fuga capilar, lo cual causa un edema pulmonar no cardiogénico grave. En los casos graves puede producirse lesión alveolar difusa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El eponimo clásico aplicado a la neumonía por aspiración es el síndrome de Mendelsohn, que hace referencia a una aspiración única de gran volumen de contenido gástrico seguida por insuficiencia respiratoria hipoxémica progresiva que aparece en varias horas. Los pacientes pueden presentar tos, disnea, fiebre y dificultad respiratoria. La exploración física puede mostrar crepitantes difusos, sibilancias, cianosis e hipotensión. La radiografía de tórax puede mostrar un patrón de ocupación alveolar con afectación bilateral difusa o afectación de las zonas declives, especialmente del

lóbulo inferior derecho si el paciente está en posición vertical en el momento de la aspiración. En muchos pacientes, este período de deterioro agudo está seguido de estabilización y resolución en 2 o 3 días. En otros casos, el deterioro puede continuar y los pacientes pueden cumplir criterios clínicos de SDRA. Si el volumen de material aspirado es lo suficientemente grande, la aspiración inicial puede ser suficiente para causar obstrucción traqueal y asfixia.

Un pequeño porcentaje de los pacientes que mejoran inicialmente tendrá un deterioro mayor tras 2 o 3 días. Este deterioro debería inducir a realizar exploraciones para descartar una sobreinfección bacteriana.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica y la presentación son generalmente suficientes para diagnosticar una neumonitis por aspiración. Debería considerarse también la existencia de neumonía bacteriana y de otras causas de SDRA, así como edema pulmonar cardiogénico. El eritema de las vías respiratorias en la broncoscopia puede sugerir una aspiración. El lavado broncoalveolar puede contribuir a la evaluación de la presencia de infección bacteriana.

PREVENCIÓN

La prevención debe centrarse en la identificación de los pacientes con riesgo de aspiración a fin de aplicar estrategias para minimizar dicho riesgo. Los pacientes con trastornos de la deglución o alteraciones de la vía respiratoria pueden realizar tratamientos de logopedia para aprender estrategias eficaces para la deglución. Los pacientes que no lo consiguen o no son candidatos a este tratamiento pueden beneficiarse de una traqueostomía o de nutrición mediante sonda enteral, que no evitan las microaspiraciones, pero pueden prevenir las aspiraciones de grandes volúmenes. Sin embargo, el riesgo de neumonía por aspiración es el mismo en los pacientes con sondas nasogástricas y en los pacientes que llevan tubos de gastrostomía por endoscopia percutánea. En los pacientes hospitalizados, especialmente pacientes con alteración del estado mental por enfermedad o sedación, estrategias sencillas como evitar la alimentación oral y la postura de semidecúbito pueden reducir el riesgo de aspiración de forma eficaz. El uso de bloqueantes de los receptores H₂ o de inhibidores de la bomba de protones (cap. 130) puede alterar el pH gástrico para reducir el riesgo de lesión debida a secreciones ácidas.

TRATAMIENTO

Tto

Debido al carácter agudo y grave de la neumonitis por aspiración, debe prestarse atención inmediata al mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. Se deben aspirar la orofaringe y la tráquea para eliminar cualquier material que pueda obstruirlas, y se debe realizar una intubación endotraqueal si es necesario (cap. 97). Con frecuencia se realiza una broncoscopia para extraer las partículas o el material sólido residual, pero no puede eliminar las secreciones ácidas, que lesionan rápidamente las vías respiratorias y el parénquima, y después son neutralizadas. Para la hipoxia se debe administrar oxígeno suplementario cuando sea necesario. No se ha demostrado que los corticoides sean beneficiosos. Los antibióticos deben reservarse para los pacientes que parezcan haber presentado sobreinfección bacteriana (cap. 91).

PRONÓSTICO

En los pacientes con insuficiencia respiratoria grave o SDRA, la mortalidad puede ser elevada. En otros se debe esperar una mejoría en días. Si el factor subyacente que condujo a la aspiración es irreversible, los pacientes tienen mayor probabilidad de tener episodios recurrentes.

Neumonía lipóidea

DEFINICIÓN

La neumonía lipóidea es una reacción inflamatoria crónica de los pulmones debida a la presencia de sustancias lipídicas. La neumonía lipóidea exógena se debe a aspiración de aceites vegetales, animales o (más frecuentemente) minerales.

BIOPATOLOGÍA

La sustancia implicada con más frecuencia es el aceite mineral utilizado como laxante y para reducir la disfagia, bien en forma líquida o como vaselina. El aceite mineral no es irritante, por lo que cuando se introduce en la faringe puede entrar en el árbol bronquial sin desencadenar el reflejo de la tos. También dificulta, por impedimento mecánico, la acción de los cilios del epitelio de las vías respiratorias. El riesgo de aspiración de aceite mineral aumenta en pacientes debilitados o ancianos, en los que tienen enfermedades neurológicas que interfieren en la deglución y en pacientes con enfermedad esofágica. El aceite mineral aplicado en forma de gotas nasales para aliviar la sequedad nasal también puede producir neumonía lipóidea. También se

ha asociado a la inhalación de vapor de aceite mineral por parte de mecánicos de aviones y automóviles.

Los aceites minerales, que no se pueden hidrolizar en el organismo, provocan una reacción inflamatoria crónica que puede no manifestarse clínicamente hasta varios años después. En los espacios alveolares se acumulan los macrófagos, que fagocitan el aceite emulsionado. Algunos macrófagos se desintegran y liberan enzimas lisosómicas y aceite. Los tabiques alveolares se engrosan y se vuelven edematosos, y contienen linfocitos y macrófagos cargados de lípidos. En los linfáticos pulmonares y los ganglios hiliares pueden observarse gotitas de aceite. Más tarde aparece fibrosis y se destruye la arquitectura normal del pulmón. En una única muestra anatomopatológica puede verse tanto el cuadro inflamatorio precoz como el fibrótico tardío por aspiraciones repetidas durante muchos meses o años. Las lesiones nodulares pueden simular macroscópicamente un tumor, y se denominan parafinomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes están asintomáticos y acuden a la consulta médica por una alteración en la radiografía de tórax. Cuando los pacientes tienen síntomas, la tos y la disnea de esfuerzo son los más frecuentes. Puede producirse dolor torácico (en ocasiones pleurítico), hemoptisis, fiebre (generalmente febrícula), escalofríos, sudoración nocturna y pérdida de peso. Los hallazgos de la exploración física pueden ser completamente normales, pero puede encontrarse fiebre, taquipnea y matidez en la percusión torácica, sonidos respiratorios bronquiales o broncovesiculares, crepitantes y roncus. Son infrecuentes las acropaquias y el *cor pulmonale*.

DIAGNÓSTICO

En la neumonía lipóidea leve, los valores de la gasometría arterial pueden ser normales con el paciente en reposo, pero puede haber hipoxemia tras el esfuerzo. En los casos más graves se produce hipoxemia, hipocapnia y alcalosis respiratoria leve en reposo. Las pruebas funcionales pulmonares muestran un defecto ventilatorio restrictivo; la distensibilidad pulmonar está reducida. La única prueba complementaria específica es la presencia en el esputo de macrófagos con agregados de vacuolas de 5 a 50 μm de diámetro y que se tiñen de naranja oscuro con Sudán IV; las gotitas extracelulares pueden teñirse de forma similar.

En la exploración radiológica, las alteraciones más precoces son infiltrados en el espacio aéreo, la mayoría de las veces en las zonas declives del pulmón. Los infiltrados pueden ser unilaterales o bilaterales, localizados o difusos. Pueden verse broncogramas aéreos. Son infrecuentes las adenopatías hiliares y la reacción pleural. Cuando aparece la fibrosis, se produce pérdida de volumen y aparecen infiltrados lineales y nodulares. Puede formarse una lesión sólida muy similar a un carcinoma broncogénico. La tomografía computarizada de alta resolución generalmente muestra áreas consolidadas de atenuación baja y patrón «en empedrado» (fig. 88-1).

El diagnóstico diferencial es extenso, especialmente en la fase tardía, cuando deben descartarse otras múltiples causas de fibrosis pulmonar. La clave para realizar un diagnóstico correcto antes de la biopsia es el antecedente de uso crónico oral o intranasal de un producto aceitoso o lipídico, o de exposición laboral a vapores de aceites. También puede utilizarse la presencia de macrófagos cargados de lípidos en el esputo o en el líquido del lavado broncoalveolar para confirmar el diagnóstico, especialmente junto con los hallazgos típicos en la tomografía computarizada de alta resolución.



FIGURA 88-1. Neumonía lipóidea en una tomografía computarizada.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

Una vez que se ha realizado el diagnóstico y se ha detenido la aspiración, la evolución posterior es variable. Como la única manera que tiene el pulmón de eliminar el aceite mineral es mediante la expectoración, el paciente debe aprender a realizar ejercicios de tos muchas veces al día durante meses. No se ha demostrado que los expectorantes sean útiles. En algunos casos no controlados se han obtenido buenos resultados con corticosteroides sistémicos en dosis variables y durante diferentes períodos de tiempo, pero la literatura parece indicar que no se pueden recomendar de forma rutinaria para el tratamiento.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión

DEFINICIÓN

El síndrome de lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (LPAAT; cap. 167) supone la aparición rápida de dificultad respiratoria a los pocos minutos u horas tras la transfusión de hemoderivados (plasma fresco congelado, plaquetas y eritrocitos).¹⁵ El cuadro clínico inicial es indistinguible de la lesión pulmonar aguda y el SDRA debidos a otras causas, como sepsis, politraumatismo y lesión pulmonar. La LPAAT puede confundirse también con edema pulmonar por sobrecarga de volumen (cap. 52).

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la verdadera incidencia de la LPAAT; la incidencia está infraestimada debido a la dificultad para diferenciar la LPAAT de otras causas de insuficiencia respiratoria aguda y a que la evaluación diagnóstica necesaria es laboriosa y costosa. Las incidencias documentadas varían entre 1 de cada 1.000 y 1 de cada 100.000 unidades de hemoderivados transfundidos. El riesgo de LPAAT varía en función del tipo de hemoderivado transfundido, siendo los productos combinados los que se asocian a mayor incidencia. Cada año se notifican a la Food and Drug Administration de EE. UU. solo de 8 a 21 muertes por LPAAT, e incluso las estimaciones liberales que tienen en consideración la infracomunicación indicaron que el número podría ser incluso de 300 al año de una estimación de 25 millones de transfusiones en EE. UU.

BIOPATOLOGÍA

Las manifestaciones fisiológicas de la LPAAT están causadas por ocupación alveolar por líquido y proteínas. Este proceso alveolar se debe al aumento de la permeabilidad microvascular por la lesión endotelial pulmonar mediada por anticuerpos leucocíticos o por el cebado y la activación de los neutrófilos en la circulación pulmonar por sustancias bioactivas.

La LPAAT se produce con mayor frecuencia cuando el antígeno leucocítico humano (HLA) de tipo I o II o los anticuerpos del donante frente a antígenos específicos de los neutrófilos atacan a los leucocitos del receptor, lo que causa la liberación de productos lesivos oxidativos y no oxidativos. La aparición de anticuerpos contra los antígenos HLA se produce muchas veces en mujeres durante la gestación, y la mayor paridad de las donantes de sangre se asocia a aumento del riesgo de LPAAT.

Se piensa que los episodios de LPAAT que se producen en los pacientes que no tienen anticuerpos contra los antígenos HLA ni contra antígenos específicos de neutrófilos ni en el donante ni en el receptor están causados por un proceso en dos fases de cebado y activación de los neutrófilos. Los neutrófilos son cebados y secuestrados en el pulmón por entidades que se producen con frecuencia en los pacientes que precisan hemoderivados, como politraumatismo, cirugía o sepsis. Los neutrófilos cebados son activados después por los lípidos bioactivos y las citocinas almacenadas en los hemoderivados, por lo que se produce una lesión pulmonar y alveolar. Las concentraciones de estos lípidos bioactivos o de estas citocinas pueden aumentar tras el almacenamiento prolongado de los hemoderivados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la mayoría de los casos de las LPAAT se manifiestan de 1 a 2 h tras la transfusión de los hemoderivados, la taquipnea, la hipoxemia, la cianosis, la disnea y la fiebre pueden aparecer durante la transfusión o hasta 6 h después. Con frecuencia se produce hipertensión o hipotensión, en función de la gravedad de la reacción. Puede haber una cantidad abundante de líquido rosado y espumoso de edema. La auscultación pulmonar generalmente muestra crepitantes bilaterales y disminución de los sonidos respiratorios en las zonas declives del pulmón.

DIAGNÓSTICO

En las radiografías simples de tórax se encuentran infiltrados parcheados bilaterales compatibles con edema alveolar, generalmente sin derrame. La gasometría arterial muestra reducción de la PO_2 , y los estudios de laboratorio posteriores pueden mostrar trombocitopenia o leucopenia transitoria. El diagnóstico de LPAAT requiere la presencia de lo siguiente: inicio agudo de hipoxemia con PaO_2/FiO_2 inferior a 300 mmHg o saturación menor del 90% con aire ambiental durante una transfusión o en las 6 h

siguientes a la misma; infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax; ausencia de signos de hipertensión auricular izquierda; ausencia de lesión pulmonar aguda preexistente antes de la transfusión, y ausencia de relación temporal con un factor de riesgo alternativo de lesión pulmonar aguda.

El diagnóstico de «posible LPAAT» se realiza en pacientes que tienen un diagnóstico concurrente de otro factor de riesgo de lesión pulmonar aguda como lesión pulmonar directa debida a aspiración, neumonía, inhalación de tóxicos, contusión pulmonar o ahogamiento no mortal, y lesión pulmonar indirecta debida a sepsis grave, shock, politraumatismo, lesión por quemadura, pancreatitis aguda, derivación cardiopulmonar o sobredosis de drogas. La confirmación absoluta del diagnóstico precisa el estudio de anticuerpos frente a los antígenos HLA y específicos de neutrófilos, que generalmente se realiza primero en las donantes mujeres, después en los donantes varones y finalmente en el receptor.

TRATAMIENTO

Tto

La mayoría de los casos son autolimitados y se resuelven en horas o días con oxígeno suplementario y tratamiento de apoyo. Para la hipotensión se necesita reposición de volumen, con o sin fármacos vasopresores. La ventilación mecánica debe manejarse como en cualquier otro caso de lesión pulmonar aguda, con una estrategia de ventilación con volumen corriente bajo para evitar una lesión pulmonar adicional inducida por el ventilador. Debe intentarse inducir la diuresis con precaución, e incluso puede ser perjudicial debido a que las presiones de llenado intravascular son con frecuencia bajas.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la LPAAT es de aproximadamente el 5%. Si puede identificarse un donante implicado, el receptor no debe recibir ninguna otra transfusión de este donante, pero los pacientes no tienen mayor riesgo de episodios posteriores de LPAAT tras transfusiones de donantes no implicados.

Grado
A

Bibliografía de grado A

- McIntosh SE, Hemphill M, McDevitt MC, et al. Reduced acetazolamide dosing in countering altitude illness: a comparison of 62.5 vs 125 mg (the RADICAL trial). *Wilderness Environ Med.* 2019;30:12-21.
- Nieto Estrada VH, Molano Franco D, Medina RD, et al. Interventions for preventing high altitude illness: part 1. Commonly-used classes of drugs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD009761.
- Tang E, Chen Y, Luo Y. Dexamethasone for the prevention of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014;173:133-138.
- Pandit A, Karmacharya P, Pathak R, et al. Efficacy of NSAIDs for the prevention of acute mountain sickness: a systematic review and meta-analysis. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2014;4:1-7.
- Xu Y, Liu Y, Liu J, et al. Meta-analysis of clinical efficacy of sildenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor on high altitude hypoxia and its complications. *High Alt Med Biol.* 2014;15:46-51.
- Sharma S, Gralla J, Ordonez JG, et al. Acetazolamide and N-acetylcysteine in the treatment of chronic mountain sickness (Monge's disease). *Respir Physiol Neurobiol.* 2017;246:1-8.
- Bennett MH, Lehm JP, Mitchell SJ, et al. Recompression and adjunctive therapy for decompression illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD005277.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

89

SARCOIDOSIS

MICHAEL C. IANNUZZI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La sarcoidosis, una enfermedad granulomatosa sistémica de causa desconocida, se caracteriza por unas manifestaciones clínicas y una evolución variables. Más del 90% de los pacientes tienen afectación torácica con aumento del tamaño de los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares o neumopatía parenquimatosa, aunque puede estar afectado cualquier órgano. Las manifestaciones y la evolución varían desde enfermedad asintomática con resolución espontánea hasta insuficiencia orgánica e incluso la muerte.

EPIDEMIOLOGÍA

La sarcoidosis se produce en todo el mundo, afecta a personas de todos los grupos sociales y étnicos, y puede manifestarse a cualquier edad. La sarcoidosis habitualmente aparece antes de los 50 años de edad, y su incidencia alcanza un máximo a los 20-39 años. La incidencia de sarcoidosis fluctúa en todo el mundo, muy probablemente debido a las diferencias de las manifestaciones de la enfermedad y de los métodos de seguimiento utilizados. La incidencia anual de sarcoidosis es máxima en los países europeos septentrionales, donde es de 5-40 casos por cada 100.000 personas. La incidencia de Japón es de aproximadamente 1-2 casos por cada 100.000 personas. En EE. UU., la incidencia anual ajustada en afroamericanos es aproximadamente 3,5 veces mayor que en estadounidenses blancos (35,5 casos por cada 100.000 en comparación con 10,9 por cada 100.000). Independientemente del grupo étnico o racial, la sarcoidosis afecta con más frecuencia a mujeres. La baja incidencia descrita en algunas regiones como África, China, India y Rusia se puede deber a una disminución del acceso a la asistencia sanitaria, a un seguimiento mínimo y al diagnóstico erróneo de sarcoidosis como tuberculosis o lepra.

Las mujeres negras de EE. UU. tienen el mayor riesgo de presentar sarcoidosis a lo largo de toda la vida (2,7%). En hombres y mujeres de raza negra, la sarcoidosis se produce en fases más tardías de la vida, alcanza su máximo en la cuarta década y tiene más probabilidad de ser crónica y mortal. El nivel socioeconómico no afecta a la incidencia de la sarcoidosis, aunque unos ingresos bajos y otras barreras económicas a la asistencia se asocian a sarcoidosis más grave, incluso después de ajustar la edad, el sexo y la raza o el grupo étnico.

La sarcoidosis se agrega en familias.¹ Un estudio de registro escandinavo de 210 parejas de gemelos identificó un riesgo 80 veces mayor de sarcoidosis en los gemelos monocigotos comparado con un aumento de 7 veces en los dicigotos. Se produce sarcoidosis familiar en el 10% de los casos de Países Bajos, el 7,5% en Alemania, el 6% en el Reino Unido, el 4,7% en Finlandia y el 0,8% en España. En EE. UU., los pacientes con sarcoidosis tienen una probabilidad 5 veces mayor que los testigos de tener hermanos o progenitores con sarcoidosis. Sin embargo, menos del 1% de los familiares en primer grado de pacientes con sarcoidosis están afectados, por lo que el cribado para detectar la enfermedad en familiares asintomáticos es ineficaz.

BIOPATOLOGÍA

La formación y acumulación de granulomas representa la alteración anatomopatológica básica de la sarcoidosis (e-fig. 89-1). Los granulomas sarcoideos son acumulaciones muy organizadas de macrófagos y células epitelioides derivadas de macrófagos, todos ellos rodeados por linfocitos. Las células epitelioides fusionadas, que se transforman en células gigantes multinucleadas, con frecuencia se encuentran dispersas en todo el granuloma. Este aspecto estructural indica que el granuloma se ha ensamblado para contener al factor incitador.

La formación de granulomas comienza con el procesamiento, mediado por los antígenos HLA, de antígenos por los macrófagos. Después se produce activación de los linfocitos T, con expansión oligoclonal de linfocitos CD4⁺ (cooperadores-inductores). Estos linfocitos CD4⁺, principalmente del fenotipo T_H1, producen interleucina 2 (IL-2) e interferón γ (IFN- γ). Una compleja interrelación de citocinas, junto con el factor de necrosis tumoral α derivado de los macrófagos, organiza las células inflamatorias para que formen granulomas. Otros fenotipos de linfocitos T, los linfocitos T_H17 y T reguladores (Treg), ayudan a orquestar la formación, perpetuación y resolución de los granulomas sarcoideos.² La actividad de los linfocitos Treg, que puede abolir la producción de IL-2 e inhibir la proliferación de linfocitos T, es probablemente responsable de la paradoja inmunitaria que existe en la sarcoidosis. Los pacientes sufren a menudo anergia, como indica una respuesta suprimida a la tuberculina, a pesar de la inflamación granulomatosa activa. La proteína precursora del amiloide, amiloide A sérica (SAA), parece localizarse en los granulomas. Esta proteína no fibrilar poco soluble puede estimular la producción continua de citocinas T_H1 y T_H17, manteniendo así una inflamación granulomatosa crónica. Aunque la sarcoidosis es predominantemente una enfermedad causada por los linfocitos T, la presencia de hiperglobulinemia policlinal indica que también pueden intervenir los linfocitos B.

En algunos casos, los fibroblastos y el colágeno envuelven los granulomas y llevan a la fibrosis, lo que en parte puede deberse a una respuesta de curación no inflamatoria a la lesión epitelial. El proceso fibrótico altera irreversiblemente la arquitectura de los órganos y su función.

Es probable que la sarcoidosis se deba a múltiples agentes causales, y no a un único patógeno.³ Se sospecha de los antígenos transportados por el aire porque los pulmones, seguidos por los ojos y la piel, son los órganos que están afectados con más frecuencia. Hay datos a favor del origen microbiano de los antígenos porque la sarcoidosis se produce de manera esporádica en agregados y aparece en todo el mundo. Además, la sarcoidosis puede recidivar en los órganos trasplantados y aparecer en receptores de tejidos de donantes con sarcoidosis.

Hay una asociación moderada entre varias exposiciones ambientales y el riesgo de sarcoidosis, en todos los casos con valores de razón de posibilidades de aproximadamente 1,5: mohos o mildiu, olor a rancio en el puesto de trabajo, empleo agrícola e industrias que utilizan pesticidas. Métodos muy sensibles para detectar ADN y proteínas



FIGURA 89-1. Radiografía de tórax que muestra una enfermedad en estadio 1 con aumento del tamaño de los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares.

microbianas, como la reacción en cadena de la polimerasa y la espectrometría de masas, han permitido obtener posibles agentes etiológicos. Las probabilidades de detectar ácidos nucleicos de micobacterias son 10 veces más altas en los tejidos de la sarcoidosis que en los tejidos control.⁴

Se ha implicado como factores de riesgo genéticos de sarcoidosis a los genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y a genes no relacionados con el MHC y localizados en el brazo corto del cromosoma 6p.¹ Los alelos HLA-DQB1*0201 y HLA-DRB1*0301 tienen una estrecha asociación con la evolución aguda de la enfermedad y con un buen pronóstico. El haplotipo HLA-DRB1*1501/DQB1*0602 predice una evolución crónica con sarcoidosis pulmonar grave. Los estudios pangenómicos han identificado los genes candidato *ANXA11* (anexina A11), *BTNL2* (gen similar a la butirófilina 2), *Notch 4* (proteína neurogénica análoga a locus Notch 4), *Rab-23* (proteína relacionada con Ras) y el factor asociado a *XIAP* (*XAF1*).⁵

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden consultar con afectación de cualquier órgano, con o sin enfermedad intratorácica asociada. La gravedad de los síntomas y de la disfunción orgánica también es variable, y hasta el 30-50% de los pacientes no tienen síntomas en el momento del diagnóstico. Las manifestaciones clínicas también varían según la etnicidad, la raza y el sexo, además del sistema orgánico particular afectado de manera predominante.

La sarcoidosis muchas veces llama la atención por primera vez durante un cribado sistemático cuando se detectan ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares aumentados de tamaño en una radiografía de tórax (figs. 89-1 y 89-2). Los pacientes sintomáticos habitualmente refieren sudores nocturnos y adelgazamiento. La astenia, que puede estar relacionada con la inflamación, la depresión, la neuropatía de fibra pequeña y el uso de corticosteroides, sigue siendo a menudo un problema destacado y puede conducir a un deterioro de la calidad de vida.

La sarcoidosis sintomática se puede manifestar de manera insidiosa o como una enfermedad aguda. El síndrome de Löfgren, una forma aguda de la enfermedad, supone la aparición de eritema nudoso (v. fig. 411-24), artritis y adenopatías hiliares bilaterales. En el síndrome de Löfgren puede haber también fiebre y uveítis. El eritema nudoso se produce principalmente en mujeres, mientras que la artritis predomina en hombres.

Enfermedad del aparato respiratorio

Más del 90% de los pacientes tienen afectación del aparato respiratorio, en ocasiones con síntomas y a veces con alteraciones radiográficas asintomáticas. Los síntomas respiratorios más frecuentes son tos seca y disnea. El dolor torácico, cuando está presente, es vago e inespecífico.

Se produce enfermedad del aparato respiratorio superior en el 2-6% de los pacientes, y la mayoría tienen afectación de la mucosa nasal. La enfermedad grave del aparato respiratorio superior puede producir anosmia, erosión del cartilago septal y deformidad nasal. La afectación supraglótica y glótica puede causar estridor, disfonía, tos y disfagia.

La exploración del tórax muestra pocos hallazgos o es normal. Las sibilancias localizadas indican enfermedad granulomatosa endobronquial, mientras que las sibilancias difusas indican enfermedad hiperreactiva de la vía respiratoria. Pueden auscultarse crepitantes cuando hay bronquiectasias y fibrosis, y hemoptisis cuando hay bronquiectasias o enfermedad cavitada.

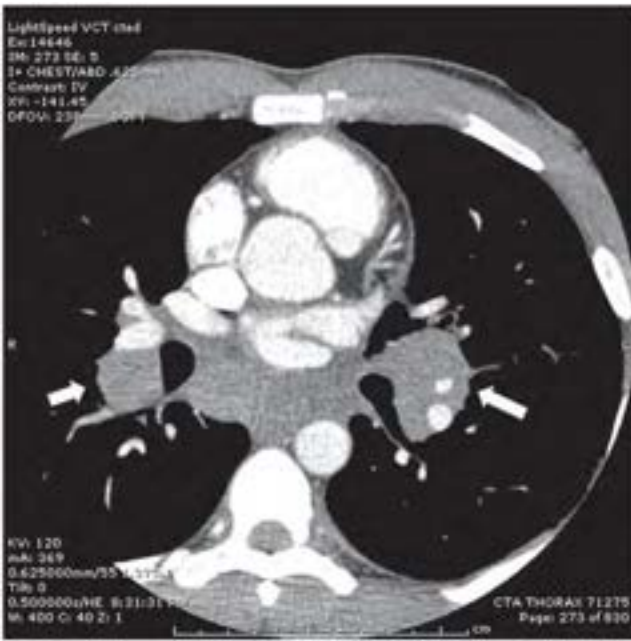


FIGURA 89-2. Tomografía computarizada de tórax que muestra una adenopatía hiliar típica, que se correlaciona con un estadio 1.



FIGURA 89-3. Tomografía computarizada de alta resolución de tórax que muestra numerosos nódulos pequeños con distribución predominantemente broncovascular.



FIGURA 89-4. Tomografía computarizada de tórax en la que se observan cambios fibróticos en los lóbulos superiores con bronquiectasias.



FIGURA 89-5. Tomografía computarizada de tórax en la que se observa fibrosis bilateral difusa a lo largo de una importante dilatación de la arteria pulmonar, presumiblemente por hipertensión pulmonar.

TABLA 89-1 ESTADIFICACIÓN EN LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Estadio 0: normal
Estadio 1: adenopatías hiliares bilaterales, a menudo con adenopatías paratraqueales derechas
Estadio 2: adenopatías hiliares bilaterales e infiltrados parenquimatosos
Estadio 3: infiltrados parenquimatosos sin linfadenopatía
Estadio 4: enfermedad parenquimatosa avanzada con fibrosis; posiblemente haya panalización, quistes, ampollas y bronquiectasias por tracción

El hallazgo radiográfico más frecuente es el aumento del tamaño de los ganglios linfáticos intratorácicos, con o sin afectación del parénquima pulmonar. Las linfadenopatías mediastínicas sin adenopatías hiliares son muy infrecuentes. El aumento del tamaño de los ganglios linfáticos hiliares habitualmente es asimétrico, y menos del 3% de los pacientes tienen aumento unilateral del tamaño. Es frecuente el aumento simultáneo del tamaño de los ganglios paratraqueales derechos y de la ventana aortopulmonar.

Tradicionalmente se subdivide la radiografía de tórax en cinco estadios (tabla 89-1),⁶ pero estos no reflejan necesariamente la gravedad ni la progresión cronológica de la enfermedad, particularmente cuando hay enfermedad extratorácica. Además, el 50-94% de los pacientes tienen linfadenopatía hiliar o mediastínica en la tomografía computarizada (TC), independientemente de su estadio en una radiografía de tórax simple.

La TC de tórax puede mostrar nódulos, opacidades en vidrio esmerilado, bronquiectasias, quistes y engrosamiento de la superficie pleural (fig. 89-3). En los casos más avanzados, los pacientes desarrollan cambios fibróticos (fig. 89-4) y signos de hipertensión pulmonar (fig. 89-5). Sin embargo, en general la TC añade poco al diagnóstico y el tratamiento, en particular en los pacientes que tienen radiografía de tórax en estadio 1. No existen pruebas de que los cambios en la TC ayuden a guiar el tratamiento. Se puede justificar la TC cuando hay hallazgos clínicos y radiográficos de tórax atípicos, cuando se encuentra una radiografía de tórax normal durante la evaluación de la sospecha de enfermedad extratorácica o cuando se sospechan complicaciones.

La sarcoidosis endobronquial puede producir estenosis bronquial y neumonía obstructiva recurrente. El derrame pleural es infrecuente en la radiografía de tórax (1-3% de los pacientes). Puede producirse hipertensión pulmonar (cap. 75) como complicación de la sarcoidosis, particularmente cuando hay fibrosis pulmonar.

Enfermedad cutánea

Se produce enfermedad cutánea en el 25-35% de los pacientes, aunque con frecuencia se diagnostican erróneamente las lesiones porque se pueden manifestar como máculas, pápulas, placas, lesiones subcutáneas, áreas de aumento o disminución de la pigmentación y ulceraciones. Las lesiones se encuentran habitualmente en la parte superior de la espalda, la nuca y las extremidades (fig. 89-6), y tienen predilección por las cicatrices y los tatuajes. La manifestación cutánea más frecuente es una erupción maculopapulosa formada por lesiones firmes, de color carne o violáceas, con predilección por los

párpados y la región perioral. Puede haber afectación del cuero cabelludo con alopecia. Las lesiones cutáneas en pacientes afroamericanos con frecuencia dejan cicatrices hiperpigmentadas y áreas pálidas o despigmentadas.

Se observa eritema nudoso en aproximadamente el 10% de los pacientes, habitualmente como parte del síndrome de Löfgren. Se manifiesta como lesiones nodulares subcutáneas dolorosas a la presión, calientes, rojas y elevadas, la mayoría de las veces en la cara anterior de las piernas, aunque a veces también en los brazos y las nalgas (v. fig. 411-24). Las lesiones persisten durante 1 a 3 semanas y pueden recidivar. Las lesiones del eritema nudoso habitualmente se caracterizan por paniculitis septal inespecífica sin

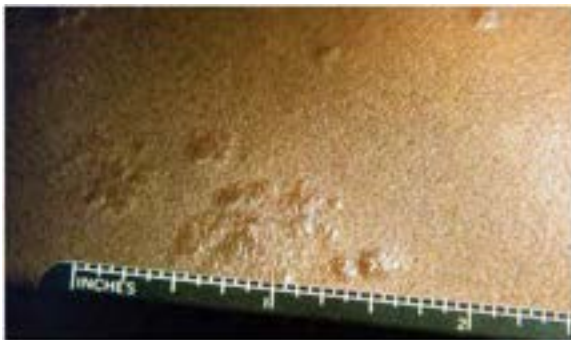


FIGURA 89-6. Lesiones cutáneas de la sarcoidosis. Pueden producirse lesiones sarcoideas en cualquier lugar. Las pápulas de este paciente tienen aspecto céreo y están localizadas en la parte superior de la espalda.



FIGURA 89-7. *Lupus pernio* es el término que se utiliza para describir las lesiones cutáneas infiltrantes que afectan a la nariz, las mejillas y las orejas en la sarcoidosis crónica.

granulomas sarcoideos, por lo que la biopsia habitualmente no es útil. El eritema nudoso se asocia a buen pronóstico, de manera que la sarcoidosis se resuelve en hasta el 85% de los pacientes en un plazo de 2 años.

El lupus pernio (fig. 89-7) está formado por placas y nódulos indurados y abultados, de color violáceo y de evolución crónica, distribuidos alrededor de la nariz, las mejillas, los labios y las orejas; es específico de la sarcoidosis. Los pacientes con lupus pernio tienen la mayoría de las veces evolución crónica, neumopatía fibrótica y enfermedad del aparato respiratorio superior.

Enfermedad ocular

Más del 25% de los pacientes tienen enfermedad ocular (cap. 395), y puede estar afectada cualquier parte del ojo y sus anexos. Las mujeres son más propensas a sufrir una afectación ocular. El ojo seco, la manifestación ocular más frecuente, no afecta generalmente a la visión. Es frecuente el aumento del tamaño de las glándulas lagrimales y la afectación de la conjuntiva; esta última supone la presencia de nódulos de color amarillo pálido con granulomas en la biopsia. Es infrecuente la enfermedad de la córnea. La uveítis anterior aguda se manifiesta con dolor, fotofobia, lagrimeo y enrojecimiento. La uveítis anterior crónica, que es más frecuente que la uveítis aguda, puede tener síntomas mínimos. La uveítis posterior, que se produce en aproximadamente el 30% de los pacientes con sarcoidosis ocular, se acompaña con frecuencia de afectación del sistema nervioso central. Pueden producirse lesiones coroidales en cualquier parte del fondo de ojo, y pueden ser multifocales. En el 10-15% de los pacientes con uveítis están alterados los segmentos anterior y posterior.

La uveítis puede ser un indicador de los signos no oculares de la sarcoidosis y puede preceder al diagnóstico de sarcoidosis en décadas. La uveítis anterior crónica puede producir cataratas y glaucoma. El síndrome de Heerfordt está formado por uveítis anterior acompañada de aumento del tamaño de las glándulas parótidas y fiebre.

TABLA 89-2 NEUROSARCROIDOSIS

Neuropatías craneales
VII: parálisis del nervio facial (unilateral, bilateral)
II: nervio óptico (unilateral y bilateral)
VIII: pérdida auditiva
Otras neuropatías craneales
Mielopatía (sensitiva y motora)
Convulsiones
Meningitis basal
Diabetes insípida central
Panhipopituitarismo
Masa intraparenquimatosa
Hidrocefalia
Neuropatía periférica

Cardiopatía

Se encuentran granulomas cardíacos en alrededor del 25% de los pacientes con sarcoidosis examinados en la necropsia, y la resonancia magnética (RM) cardíaca y la tomografía por emisión de positrones (PET) revelan una sarcoidosis cardíaca en el 25-30% de los pacientes con una sarcoidosis sistémica en EE. UU. y casi en el 60% en Japón.⁷ La sarcoidosis cardíaca puede ser la única manifestación de la sarcoidosis en alrededor del 25% de los pacientes. En la sarcoidosis cardíaca (cap. 54), los granulomas infiltran la mayoría de las veces la pared libre del ventrículo izquierdo. La siguiente alteración más frecuente es la infiltración por los granulomas sarcoideos del tabique interventricular, con afectación frecuente del sistema de conducción. Las manifestaciones cardíacas incluyen bloqueo auriculoventricular, arritmias ventriculares, disfunción ventricular izquierda y muerte súbita.⁸

Enfermedad neurológica

Se encuentran granulomas del sistema nervioso en hasta el 25% de los pacientes a los que se realiza una autopsia, aunque solo el 10% de los pacientes tienen síntomas neurológicos (tabla 89-2). En aquellos con enfermedad neurológica, los síntomas y signos neurológicos preceden al diagnóstico de la sarcoidosis en hasta el 75% de los pacientes, y pueden ser la única manifestación de sarcoidosis.

La neurosarcoidosis tiene predilección por la base del encéfalo, el hipotálamo y la glándula hipófisis.⁹ Cuando la glándula hipófisis está afectada, las anomalías más frecuentes son las deficiencias de gonadotropinas (cap. 211) y de tiotropina, así como la hiperprolactinemia. Puede producirse mielopatía en cualquier parte de la médula espinal, y conlleva mal pronóstico. La neuropatía periférica (cap. 392) se puede manifestar como mononeuropatía o polineuropatía.

Hígado y bazo

La enfermedad hepática es el doble de frecuente en afroamericanos que en estadounidenses blancos. Los síntomas de la hepatopatía son infrecuentes, aunque el dolor abdominal y el prurito son los síntomas más habituales. Refieren fiebre, adelgazamiento e ictericia menos del 5% de los pacientes que tienen enfermedad hepática. Aproximadamente el 20% de los pacientes tendrán hepatomegalia en la exploración física, y el 35% tendrán elevación de la concentración plasmática de aminotransferasas o de fosfatasa alcalina. La sarcoidosis puede producir raras veces (< 1%) hepatopatía progresiva que da lugar a hipertensión portal con hemorragia por varices; también puede haber síndrome hepatopulmonar con hipoxemia refractaria, cirrosis e insuficiencia hepática.

Se encuentra esplenomegalia en la exploración física del 5-15% de los pacientes con sarcoidosis. La esplenomegalia masiva es poco frecuente.

Huesos y articulaciones

La mayoría de los pacientes refieren artralgias, aunque solo aproximadamente el 35% llegan a tener artritis. La artritis sarcoidea aguda (cap. 259) supone la presencia de periartrosis de articulaciones grandes, particularmente de tobillos y rodillas, y habitualmente se produce con el síndrome de Löfgren. Estos pacientes muchas veces refieren dificultad para caminar por el dolor articular. La artritis sarcoidea aguda habitualmente persiste durante hasta 3 meses, aunque es autolimitada. La artritis sarcoidea crónica con infiltración granulomatosa directa de la membrana sinovial es infrecuente. La sarcoidosis ósea ocurre en el 3-13% de los pacientes y habitualmente no produce síntomas.

Metabolismo del calcio

El aumento de la actividad de la 1 α -hidroxilasa en los macrófagos que hay dentro de los granulomas y los alvéolos convierte la 25-hidroxivitamina D en la forma activa, la 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), lo que da lugar a una mayor absorción intestinal de calcio en hasta el 50% de los pacientes, y pueden causar litiasis renal (cap. 117), nefrocalcinosis con insuficiencia renal e hipercalcemia (calcio urinario > 300 mg/24 h),

con o sin hipercalcemia (cap. 232). En la sarcoidosis crónica, el 10-14% de los pacientes tienen al menos un cálculo renal sintomático.

Enfermedad renal

La enfermedad renal, distinta a la que produce la alteración de la regulación del metabolismo del calcio, se produce en menos del 1% de los pacientes. Las enfermedades renales pueden incluir nefritis intersticial granulomatosa, enfermedad glomerular, disfunción tubular renal, enfermedad vascularrenal y uropatía obstructiva. La nefritis intersticial granulomatosa es más frecuente en hombres blancos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sarcoidosis se debe basar en hallazgos clínicos y radiográficos compatibles, respaldados por datos histológicos de granulomas no caseificados en uno o más órganos, sin ninguna partícula u organismo extraño. Cuando hay un antecedente laboral compatible con exposición a berilio (cap. 87), como empleo en la industria aeroespacial, de automoción, cerámica o de ordenadores, es necesario un estudio adicional porque la enfermedad crónica por berilio no se puede distinguir clínica e histológicamente de la sarcoidosis.

Se puede hacer un diagnóstico de sarcoidosis con una certeza razonable sin confirmación histológica en pacientes que consultan con síndrome de Löfgren. En todos los demás casos se debe obtener una muestra de biopsia de un órgano afectado. Se ha de conseguir una muestra del órgano cuya biopsia sea más segura, como piel, ganglios linfáticos periféricos, glándulas lagrimales o conjuntiva.

Hasta el 65% de los pacientes tendrán granulomas en la biopsia hepática, pero los granulomas hepáticos (cap. 142) se producen con frecuencia con otros trastornos, como la infección y la hepatitis inducida por fármacos. Como resultado, el diagnóstico de la sarcoidosis no debe basarse únicamente en la detección de los granulomas hepáticos.

Si para establecer el diagnóstico hay que obtener muestras intratorácicas, el método preferido consiste en la aspiración con aguja fina de adenopatías intratorácicas bajo control ecográfico endobronquial, con un rendimiento diagnóstico del 80% o más. La ecografía endobronquial permite visualizar estructuras mediastínicas como la región subcariniana, el espacio paraesofágico y la ventana aortopulmonar. Pueden considerarse biopsias endobronquiales y transbronquiales adicionales. En términos generales, la broncoscopia y la aspiración con aguja fina bajo control ecográfico endobronquial han desbarcado otros métodos más invasivos, como la mediastinoscopia o las biopsias quirúrgicas toracoscópicas con la ayuda del vídeo.

Se observa linfocitosis con recuento granulocítico normal o bajo en una muestra de lavado broncoalveolar en más del 85% de los pacientes (cap. 79). El cociente CD4/CD8 está elevado en el lavado broncoalveolar de aproximadamente el 50% de los pacientes con sarcoidosis, aunque los hallazgos del lavado broncoalveolar son inespecíficos y no se deben utilizar para diagnosticar la sarcoidosis. Los hallazgos del lavado broncoalveolar tampoco permiten predecir el diagnóstico ni la respuesta al tratamiento con corticoides.

Los granulomas sarcoideos producen enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Aunque la concentración plasmática de ECA está elevada en el 60% de los pacientes con sarcoidosis, la utilidad de este parámetro para el diagnóstico de sarcoidosis sigue siendo escasa porque los valores predictivos positivo y negativo son de tan solo aproximadamente el 84 y el 74%, respectivamente.

A los pacientes se les debe realizar de manera sistemática un estudio funcional pulmonar, que muchas veces no se correlaciona con el estadio de la radiografía de tórax. Por ejemplo, las pruebas funcionales pulmonares pueden ser anormales incluso en pacientes con radiografía de tórax normal. La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) es habitualmente la primera alteración que se detecta y la última que se normaliza durante la remisión. Una DLCO menor del 50% del valor predicho se asocia a desaturación de oxígeno inducida por el esfuerzo y debe llevar a un estudio formal de la saturación del oxígeno con el ejercicio.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen limitación al flujo aéreo en la consulta inicial. La espirometría habitualmente indica disfunción ventilatoria restrictiva con reducción de la capacidad vital forzada (CVF) y del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM₁). Al menos el 50% de los pacientes tienen también enfermedad obstructiva de las vías respiratorias. Se encuentra hiperreactividad bronquial, que se mide por un aumento de la sensibilidad a la metacolina, en hasta el 83% de los pacientes. En aquellos que tienen hallazgos espirométricos anormales en el momento del diagnóstico, la espirometría vuelve a la normalidad en el 80%. Se han descrito alteraciones de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en cerca del 50% de los pacientes con sarcoidosis. Puede haber alteraciones como limitación ventilatoria con el esfuerzo y aumento del gradiente alveoloarterial de O₂. La CVF es la mejor prueba única para detectar afectación respiratoria y se correlaciona bien con el VEM₁, la capacidad pulmonar total y la DLCO.

Como la enfermedad ocular es frecuente y puede producir pérdida de visión, se debe realizar sistemáticamente una exploración ocular completa con lámpara de hendidura y estudio fundoscópico en la evaluación inicial y después cada año en pacientes con enfermedad sistémica activa.

Se debe realizar un electrocardiograma (ECG) en la consulta inicial. Hay que hacer un cribado para detectar síntomas cardíacos (palpitaciones, mareo y síncope) durante la

evaluación inicial y sistemáticamente durante las visitas de seguimiento si la enfermedad está activa. Cualquier síntoma cardíaco o alteración del ECG debe llevar a un seguimiento adicional de los episodios cardíacos (cap. 56) y al estudio mediante ecocardiografía (cap. 49). La biopsia endomiocárdica tiene un rendimiento diagnóstico menor del 20% porque la afectación cardíaca es parcheada y habitualmente tiene su máxima densidad en el ventrículo izquierdo y en el tabique interventricular basal, zonas en las que se evitan las biopsias endomiocárdicas. Si se sospecha afectación cardíaca, se debe realizar una PET o una RM cardíaca con contraste, por separado o simultáneamente.¹⁰ En los pacientes con arritmias, disminución del funcionamiento ventricular o afectación septal en la RM o la PET, se debe plantear la realización de estudios electrofisiológicos y evaluar la necesidad de un desfibrilador automático implantable (DAI) (caps. 59 y 60).

Un diagnóstico definitivo de neurosarcoidosis requiere una confirmación histológica de los granulomas no caseificantes en el tejido afectado. Un probable diagnóstico de neurosarcoidosis exige hallazgos compatibles en la resonancia magnética y la presentación clínica, la exclusión de otras enfermedades neurológicas y la confirmación histológica de la sarcoidosis en otro lugar. La confirmación histológica de la enfermedad en otro lugar, que puede detectarse mediante una tomografía, apoya el diagnóstico de la neurosarcoidosis. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra habitualmente inflamación linfocítica inespecífica (cap. 384). La glucosa del LCR puede ser de tan solo 14 mg/dl, con un recuento leucocítico de hasta 350 leucocitos/ μ l y una concentración de proteínas de hasta 670 mg/dl. La concentración de ECA en el LCR no es sensible ni específica. Hay elevación de las bandas de inmunoglobulinas oligoclonales en el LCR en un tercio de los pacientes, lo que dificulta la diferenciación entre sarcoidosis y esclerosis múltiple (cap. 383).

En la radiografía simple, la mayoría de las lesiones esqueléticas de la sarcoidosis se ven en los huesos pequeños de manos y pies. La RM y la PET muestran una afectación mucho mayor del esqueleto axial y de los huesos largos, y la sarcoidosis ósea puede tener un aspecto similar a la enfermedad metastásica en la PET.

Sarcoidosis inducida por fármacos y reacción similar a la sarcoidosis

Los interferones de tipo 1, IFN- α e IFN- β , que se utilizan para tratar la hepatitis viral (cap. 140), la esclerosis múltiple (cap. 383) y distintas enfermedades autoinmunitarias y neoplasias malignas, pueden aumentar las citocinas de los linfocitos T_H1, el IFN- γ y la IL-2, y raras veces (< 1-5%) producen sarcoidosis. La mayoría de los casos descritos de sarcoidosis inducida por interferón se producen en los primeros 6 meses de tratamiento y se manifiestan principalmente con afectación pulmonar y cutánea. Paradójicamente, pacientes que reciben fármacos contra el TNF- α para varias enfermedades autoinmunitarias también han sufrido sarcoidosis. También se ha informado de un síndrome similar a la sarcoidosis con la utilización de inhibidores de los puntos de control (antimuertera celular programada [PD-1]) para tratar el melanoma metastásico.¹¹

TRATAMIENTO

Tto

Como todavía no se ha identificado el agente responsable ni se han establecido firmemente los factores de riesgo genéticos, no hay ningún método para prevenir la sarcoidosis. La mayoría de los pacientes con sarcoidosis no están incapacitados por su enfermedad, por lo que la decisión de recomendar un tratamiento debe sopesar los riesgos de la utilización de corticoides (cap. 32), que son el tratamiento más frecuente, con los posibles efectos beneficiosos (tabla 89-3). La hipercalcemia, la cardiopatía y la enfermedad neurológica son indicaciones de tratamiento, y es adecuado un tratamiento inmediato siempre que esté amenazado el funcionamiento de un órgano o cuando los síntomas sean intensos. La detección de inflamación granulomatosa en la exploración física, la biopsia o el estudio de imagen, o la elevación de la concentración sérica de ECA, no es un dato indicativo de la necesidad de tratamiento.

No obstante, se recomienda tratar a aquellos pacientes que experimenten un declive progresivo de su función pulmonar, que a veces se acompaña de cambios progresivos en el diagnóstico por imagen torácico. El tratamiento recomendado inicial habitualmente es prednisona oral a una dosis de 20-40 mg al día durante 3 meses. La respuesta al tratamiento viene indicada por la mejoría de los síntomas o de medidas objetivas, como disminución del tamaño y el número de lesiones cutáneas, aumento de la CVF o disminución de las lesiones cardíacas o encefálicas detectables. Cuando hay afectación pulmonar, los esteroides mejoran los síntomas, los resultados de las pruebas funcionales pulmonares y los hallazgos de la radiografía de tórax. Si se observa una respuesta a los 3 meses, se debe reducir progresivamente la dosis de prednisona hasta 10-15 mg al día durante otros 6-9 meses, y después se debe suspender. Los corticosteroides inhalados deben usarse solo en los pacientes con hiperreactividad bronquial o tos persistente.

Debido a que puede producirse una recidiva después de suspender el tratamiento en entre el 30 y el 80% de los pacientes, hay que seguir a los pacientes de cerca durante 1-2 años tras suspender el tratamiento. Las indicaciones para reiniciar el tratamiento son las mismas que las utilizadas para iniciarlo. Cuando

TABLA 89-3 TRATAMIENTO

ÓRGANO	HALLAZGOS CLÍNICOS	TRATAMIENTO
Respiratorio	Disnea, tos persistente, CVF < 70% Tos leve, sibilancias	Prednisona, 20-40 mg/día Corticoide inhalado
Piel	Lupus pernio	Prednisona, 20-40 mg/día Hidroxicloroquina, 400 mg/día Metotrexato, 10-15 mg/semana Infliximab, 3-5 mg/kg cada 2-4 semanas
	Erupciones maculopapulosas	Corticoide tópico Hidroxicloroquina, 400 mg/día Prednisona, 20-40 mg/día
	Eritema nudoso	AINE*
Ojos	Uveítis anterior	Corticoide tópico
	Uveítis posterior	Prednisona, 20-40 mg/día
Corazón	Bloqueo cardíaco completo, arritmias ventriculares	DAI, prednisona, 20-40 mg/día
	Disminución de la FEVI (< 35%)	DAI, prednisona, 20-40 mg/día
Sistema nervioso central	Parálisis de pares craneales Mielopatía	Prednisona, 20-40 mg/día Prednisona, 40-60 mg/día y azatioprina, 150 mg/día (o metotrexato, 10-15 mg/semana o micofenolato mofetilo, 1.000-2.000 mg/día o ciclofosfamida, 1-5 mg/kg/día)
	Afectación intracerebral	Prednisona, 40-60 mg/día y azatioprina, 150 mg/día (o metotrexato, 10-15 mg/semana o micofenolato mofetilo, 1.000-2.000 mg/día, o ciclofosfamida, 1-5 mg/kg/día)
Hígado	Hepatitis colestásica	Prednisona, 20-40 mg/día
Huesos y articulaciones	Artralgias	AINE
	Artritis granulomatosa	Prednisona, 20-40 mg/día Metotrexato, 10-15 mg/semana
	Destrucción/dolor óseo	Prednisona, 20-40 mg/día Metotrexato, 10-15 mg/semana
Hipercalcemia	Litiasis renal	Prednisona, 20-40 mg/día Hidroxicloroquina, 400 mg/día

*Por ejemplo, ibuprofeno, 200-800 mg tres veces al día.

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; CVF, capacidad vital forzada; DAI, desfibrilador automático implantable; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda.

están indicados el tratamiento o el retratamiento, es poco probable que los ciclos cortos de dosis altas de esteroides (en fase aguda y reducción en unas semanas) provoquen algún beneficio sostenido. La falta de respuesta después de un ensayo de 3 meses indica que no se hace un buen cumplimiento, una dosis inadecuada de prednisona o que se trata de una enfermedad fibrótica irreversible. La enfermedad neurológica generalmente requiere mucha más dosis (80-100 mg de prednisona al día). No se ha observado ninguna diferencia en la respuesta clínica en la sarcoidosis cardíaca en la que se utilizan más de 30-40 mg al día.

A pesar de la falta de estudios aleatorizados definitivos, se han utilizado citotóxicos e inmunodepresores para tratar a aquellos pacientes que no responden a los corticoesteroides o que no toleran este tratamiento (v. tabla 89-3), y parece que tanto el metotrexato como la azatioprina tienen efectos preservadores de esteroides significativos. Los corticoesteroides deben continuarse por lo menos 1 mes después de la adición de fármacos inmunodepresores. En general son necesarios 3-6 meses de tratamiento citotóxico e inmunodepresor para determinar si se ha producido una respuesta. En los pacientes que responden, la duración del tratamiento debe ser de 9 a 12 meses. El bosentan (hasta 125 mg/día) permite reducir significativamente la hipertensión pulmonar, aunque no se ha demostrado que aumente la tolerancia al ejercicio en los pacientes con sarcoidosis.

En los pacientes que dependen de los esteroides, pero tienen una enfermedad activa, pueden ser útiles los antagonistas del TNF- α a pesar de sus posibles efectos adversos.¹² Por ejemplo, la adición de infliximab (3-5 mg/kg durante 24 semanas) puede ser eficaz en la enfermedad extrapulmonar,¹³ y el adalimumab es eficaz en el tratamiento de las lesiones cutáneas.¹⁵

Si la neurosarcoidosis no responde suficientemente a los corticoides solos, datos limitados indican que la adición de metotrexato puede ser superior a la adición de micofenolato mofetilo.¹⁴ Los datos también señalan que el infliximab podría también ser útil en la neurosarcoidosis resistente.¹⁵

Las dosis moderadas de corticoides (15-20 mg de prednisona) reducen las concentraciones plasmática y urinaria elevadas de calcio a los pocos días de iniciar el tratamiento. La ausencia de normalización del calcio plasmático en las 2

primeras semanas debe alertar al médico sobre un diagnóstico alternativo, como hiperparatiroidismo o neoplasia maligna (cap. 232). Con tratamiento, la mayoría de los pacientes con nefritis intersticial granulomatosa recuperan el funcionamiento renal, aunque muchas veces tienen insuficiencia renal crónica de gravedad variable.

Menos del 1% de los trasplantes de corazón e hígado y aproximadamente el 3% de los pulmonares se realizan en pacientes con sarcoidosis. Las tasas de supervivencia del injerto al año y a los 5 años para los trasplantes de pulmón, hígado y corazón en pacientes con sarcoidosis son comparables a los resultados obtenidos en pacientes con otros trastornos.

PRONÓSTICO

Los pacientes con síndrome de Löfgren tienen buen pronóstico, que se caracteriza por resolución espontánea con pocas consecuencias. En conjunto se produce remisión espontánea, con pocas consecuencias o ninguna, en más del 50% de los pacientes en los 3 años siguientes al diagnóstico y en dos tercios de los pacientes en una década. Después de 1 año o más de remisión sin tratamiento se produce recurrencia en menos del 5% de los pacientes. Hasta un tercio de los pacientes tienen enfermedad progresiva que da lugar a un deterioro orgánico significativo, pero menos del 5% de los pacientes mueren por la sarcoidosis. Los afroamericanos tienden a tener peor pronóstico, con enfermedad más crónica y más enfermedad extratorácica de ojos, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos extratorácicos y piel. En ausencia de lesiones extratorácicas, los pacientes con radiografías de estadio 1 tienen generalmente el pronóstico más favorable. A la hora de establecer el pronóstico, las pruebas de la función pulmonar son más fiables que la estadificación radiológica. Los pacientes con enfermedad neurológica y cardíaca tienen peor pronóstico. En la sarcoidosis cardíaca, por ejemplo, las estimaciones de supervivencia cardíaca sin trasplantes a los 1, 5 y 10 años son del 97, el 90 y el 83%, respectivamente, pero la insuficiencia cardíaca en la presentación predice un resultado peor, con una supervivencia cardíaca sin trasplantes a los 10 años de solo el 53%.



Bibliografía de grado A

- Madan K, Dhungana A, Mohan A, et al. Conventional transbronchial needle aspiration versus endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, with or without rapid on-site evaluation, for the diagnosis of sarcoidosis: a randomized controlled trial. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2017;24:48-58.
- Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest.* 2014;145:810-817.
- Pariser RJ, Paul J, Hirano S, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:765-773.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

90

BRONQUITIS Y TRAQUEÍTIS AGUDAS

RICHARD P. WENZEL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La expresión *bronquitis y traqueítis aguda* define un proceso inflamatorio de resolución espontánea (1-3 semanas) que afecta a las vías respiratorias de mayor calibre y se extiende hasta los bronquios terciarios (e-fig. 90-1). En los pacientes que presentan tos como síntoma primario (cap. 77), el diagnóstico se establece cuando no existen indicios clínicos ni radiológicos de neumonía. En la evaluación a la cabecera del paciente, la ausencia de criterios para diagnosticar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (cap. 100) debe hacernos pensar en un cuadro de bronquitis y traqueítis, siendo muy poco probable un diagnóstico de neumonía (cap. 91). El paciente cumple los criterios del SRIS si presenta más de dos de las siguientes características: temperatura inferior a 36 °C o superior a 38 °C, pulso superior a 90 latidos/min, frecuencia respiratoria por encima de 20 respiraciones/min o un recuento leucocítico inferior a 4.000 células/ μ l o superior a 12.000 células/ μ l o con más de un 10% de bandas.

La definición de bronquitis y traqueítis aguda intenta diferenciar también entre este proceso y la inflamación aguda de las vías respiratorias de menor calibre (bronquiolitis), aun cuando los síntomas acompañantes del primero pueden incluir producción de esputo,

sibilancias y disnea. En los pacientes con alteraciones que afectan fundamentalmente a las vías respiratorias de pequeño calibre cabría esperar que algunos presenten una disminución de los ruidos respiratorios en las zonas afectadas. La bronquitis y traqueítis aguda se diferencia igualmente de la bronquiectasia (cap. 84), en la que se observa una dilatación permanente de los bronquios y tos crónica. Por otra parte, el diagnóstico de bronquitis crónica (cap. 82) se reserva para aquellos pacientes que manifiestan tos prolongada y producción de esputo, por lo menos 3 meses al año durante 2 años consecutivos.

EPIDEMIOLOGÍA

La bronquitis y traqueítis aguda alcanza una incidencia de 44 casos por cada 1.000 adultos por año y afecta aproximadamente al 5% de las personas adultas cada año. Se observa una incidencia superior en otoño e invierno que en primavera y verano. En EE. UU., la bronquitis y traqueítis aguda constituye la novena enfermedad más frecuente diagnosticada por los médicos en pacientes ambulatorios.

Se cree que este trastorno es de etiología viral prácticamente en todos los casos. Sin embargo, solo se aíslan virus en el 8-37% de los pacientes. Por consiguiente, en la mayoría de los casos no se conocen las verdaderas causas de la enfermedad. No obstante, en EE. UU. al menos el 70% de los pacientes con bronquitis y traqueítis aguda recibe antibióticos antibacterianos cuando acuden al médico. Y lo que es más importante, aunque en el esputo de la mitad de los pacientes se aíslan también las mismas bacterias implicadas en la neumonía adquirida en la comunidad, se desconoce el papel que desempeñan en la biopatología de la bronquitis y traqueítis aguda o de sus síntomas concomitantes.

BIOPATOLOGÍA

Se cree que las infecciones del epitelio bronquial y traqueal inducen una respuesta inflamatoria. Desde el punto de vista histopatológico, se observa un engrosamiento microscópico acompañante de la mucosa bronquial y traqueal en las zonas inflamadas. Esos hallazgos histopatológicos coinciden también con los de los casos ocasionales de inflamación de las vías respiratorias altas que se limitan a los bronquios y la tráquea y se detectan mediante la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa marcada con ^{18}F (FDG-PET).

En diversos estudios se han detectado microorganismos patógenos específicos en más de la mitad de los pacientes con bronquitis aguda. Esos microorganismos comprenden virus respiratorios comunes, bacterias respiratorias típicas y bacterias atípicas. Existen al menos tres variables que pueden influir en la detección de microorganismos patógenos específicos: la existencia de una epidemia, la estación del año y el estado de vacunación de la población contra la gripe. Además, es probable que existan grandes variaciones en la distribución anatómica de todos los microorganismos patógenos causantes de bronquitis y traqueítis aguda, que pueden distribuirse desde la mucosa nasal hasta el epitelio bronquiolar.

Entre los virus implicados en la bronquitis y traqueítis aguda cabe destacar los virus de la gripe A y B (cap. 340), el virus paragripal (cap. 339), el virus sincitial respiratorio (cap. 338), coronavirus (cap. 342), adenovirus (cap. 341) y rinovirus (cap. 337), generalmente por este orden de mayor a menor frecuencia. También se ha identificado el metaneumovirus humano (cap. 337) como agente etiológico. En niños se ha observado una asociación entre la bronquiolititis y el virus sincitial respiratorio, el virus de la gripe, el virus paragripal y el metaneumovirus.

Entre las bacterias más implicadas en la bronquitis aguda cabe destacar *Haemophilus influenzae* (cap. 284) y *Moraxella catarrhalis* (cap. 284). También se han publicado casos de bronquiolititis grave por *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 301), aunque este microorganismo patógeno suele asociarse a neumonía o bronquitis y traqueítis aguda en los adultos. Hasta un 25% de los casos de bronquitis y traqueítis aguda pueden deberse a bacterias «atípicas»: *Bordetella pertussis* (cap. 297), *Chlamydia* (*Chlamydia pneumoniae*) (cap. 302) y *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 301).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma clínico cardinal es la tos (cap. 77) de reciente aparición. Dado que la mayoría de las infecciones respiratorias altas remite en el plazo de 1 semana, un período de tos más prolongado ayuda a considerar un posible diagnóstico de bronquitis aguda. Los pacientes suelen acudir a su médico después de 4-7 días de tos que no remite. En el caso de la bronquitis aguda, a menudo se observa una tos continuada y en ocasiones un empeoramiento de esta que dura inicialmente 1-3 semanas. Los síntomas asociados varían y pueden consistir en producción de esputo, fiebre, malestar, sibilancias y disnea. Los adultos con tos ferina pueden manifestar paroxismos de tos, tos ferina o vómitos, aunque con menos frecuencia que los niños con esta misma infección. La tos ferina no es muy frecuente y puede durar meses, pero faltan datos sobre la prevalencia de la tos ferina entre los adultos con tos crónica.¹

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con un cuadro agudo pueden no ser capaces de distinguir entre sus síntomas iniciales y los de las infecciones acompañantes muy leves de las vías respiratorias altas. Sin embargo, en la bronquitis y traqueítis aguda se observa una fase prolongada de tos que persiste más de 1-5 días, período de tiempo durante el que en una proporción importante de los pacientes se aprecia un declive significativo del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM₁) (cap. 79).

Cuando se identifican bacterias «atípicas» en los cultivos o las pruebas serológicas, los pacientes suelen recibir atención médica más tarde que aquellos con procesos víricos, y manifiestan sibilancias con más frecuencia. En algunos estudios, un 12-32% de los pacientes con tos persistente durante más de 1 semana tiene tos ferina. Sin embargo, en otros estudios solo se confirma esta infección en el 1% de esos pacientes.

Dado que un aspecto crucial de esta enfermedad es la posibilidad de que los síntomas se deban a un microorganismo que podría responder a los antibióticos, suele ser más importante diferenciar entre la etiología bacteriana y viral que identificar el microorganismo exacto causante de la infección. La medida de las concentraciones séricas de procalcitonina, que es la prohormona de la calcitonina y un marcador inflamatorio que indica una infección bacteriana, puede ayudar a guiar el inicio o la interrupción de los antibióticos antibacterianos.^{2,3} Una concentración inferior a 0,1 ng/l hace que la infección bacteriana sea muy improbable, y limitar el tratamiento a los pacientes con concentraciones superiores a 0,25 ng/l puede reducir notablemente el uso de los antibióticos sin resultados clínicos adversos⁴ en algunos entornos, pero no en los departamentos de urgencias de hospitales de EE. UU. que muestran cifras altas de adhesión a las pautas para el tratamiento de la neumonía.⁵ Si se dispone de esta prueba, la detección de concentraciones muy bajas puede ayudar al médico a evitar la prescripción de antibióticos.

En aquellos casos ocasionales en los que es importante diagnosticar la causa viral específica, existen pruebas de diagnóstico muy rápidas para la mayoría de los virus asociados a la bronquitis y traqueítis aguda. No obstante, su utilidad radica en la posibilidad de identificar un virus para el que existe un tratamiento o de evitar el uso de antibióticos antibacterianos si se identifica algún virus. No todas estas pruebas rápidas son de uso corriente; además, son caras y raras veces resultan rentables en pacientes ambulatorios.

Para diagnosticar causas bacterianas específicas, la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PRC) de los frotis o aspirados nasofaríngeos representa la forma más sencilla y sensible para diagnosticar las infecciones por *B. pertussis*, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*; la mayoría de los expertos recomienda los frotis en alginato de calcio para *B. pertussis*, ya que el algodón inhibe el crecimiento de esta bacteria. Para diagnosticar las infecciones por *Chlamydia* es preferible utilizar torundas de dacrón con asas de aluminio para obtener las muestras, ya que el algodón, el alginato de calcio y la varilla de madera pueden inhibir el crecimiento del microorganismo. Los cultivos para *M. pneumoniae* son lentos e insensibles. En general, no deben realizarse pruebas para identificar microorganismos atípicos debido tanto al coste de la PRC como a la poca sensibilidad y la lentitud de los cultivos. No obstante, si el médico sospecha que se ha producido un brote en la comunidad o es probable que se trate de tos ferina, una prueba rápida con la PRC puede resultar bastante beneficiosa.

TRATAMIENTO

Tto

Aunque es probable que menos del 50% de los casos de bronquitis aguda se deban a bacterias patógenas, en todo el mundo se utilizan antibióticos en el 50-85% de los casos y en alrededor del 45% de los pacientes ancianos con infecciones respiratorias superiores no bacterianas en EE. UU.⁶ En un metaanálisis de estudios aleatorizados sobre el uso de antibióticos antibacterianos para la bronquitis aguda, los pacientes que recibieron antibióticos tenían bastantes menos probabilidades de manifestar tos, pero sus 0,58 menos días de tos, 0,46 menos días de tos productiva y 0,64 menos días de malestar no resultaban estadísticamente significativos y generalmente quedaban contrarrestados por los efectos adversos de los propios antibióticos.⁷ Cuando se prescriben antibióticos, la azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) es probablemente superior a otras alternativas. Otra opción consiste en posponer el inicio de la antibioterapia y utilizar únicamente antibióticos en aquellos pacientes con síntomas persistentes. Esta estrategia reduce sustancialmente el consumo de antibióticos, reduce ligeramente el grado de satisfacción de los pacientes, pero no se han detectado consecuencias clínicas adversas.⁸ El uso de antibióticos también puede reducirse de manera segura mediante la educación médica, la revisión por pares y la retroalimentación.⁹ Cabe destacar que no parece que un cambio de color en el esputo permita predecir *per se* una respuesta a los antibióticos. Sobre la base de esos datos, las directrices indican que los antibióticos deben reservarse generalmente para los pacientes con una sospecha de neumonía.⁵

En pacientes con microorganismos patógenos atípicos conocidos se pueden utilizar antibióticos, pero incluso en esos casos no está claro su posible efecto sobre su evolución, excepto para limitar la diseminación de la tos ferina, especialmente durante un brote confirmado. Se cree que el tratamiento más eficaz en adultos en los que se sospecha un diagnóstico de tos ferina consiste en administrar eritromicina, 500 mg cuatro veces al día durante 14 días. Sin embargo, muchos pacientes no toleran la eritromicina, y en esos casos resulta eficaz la doxiciclina, 100 mg cada 12 h, o un macrólido más reciente como la azitromicina, 500 mg el primer día y 250 mg/día en días sucesivos. Estos dos últimos antibióticos son también activos frente a *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae*, aunque se desconoce la duración óptima del tratamiento para la bronquitis aguda. Un intervalo aceptable es de 5-14 días.

Durante la temporada de gripe, los antigripales pueden ayudar a reducir los síntomas en 1 día aproximadamente y a que los pacientes con gripe reanuden su actividad normal medio día antes. Los fármacos de primera generación amantadina y rimantadina resultan ineficaces contra los virus de la gripe A

H3N2 y no se recomienda su uso. Se pueden utilizar fármacos de segunda generación como zanamivir (dos inhalaciones de 5 mg cada una, dos veces al día) u oseltamivir (75 mg dos veces al día) durante 5 días. Hasta un 20% de los pacientes tratados con oseltamivir experimentan náuseas o vómitos.

Los antihistamínicos y los antitusivos y expectorantes que no necesitan receta no tienen ninguna utilidad aparente. Aunque algunos subgrupos de pacientes con una respuesta bronquial excesiva pueden beneficiarse de los β -agonistas, en términos generales no parece que tengan ningún efecto beneficioso. No existen datos que respalden el uso rutinario de esteroides inhalados. Los mucolíticos pueden tener un pequeño efecto beneficioso.

En resfriados experimentales por rinovirus, la administración de fármacos no esteroideos, solos o combinados con antihistamínicos, permite reducir la intensidad de los síntomas, incluida la tos. No obstante, no se ha investigado el uso generalizado de esos fármacos solos o combinados en la bronquitis y traqueítis adquirida de forma natural en la comunidad.

En los pacientes que no tienen asma (cap. 81), los corticosteroides orales no son útiles y no deben usarse. En pacientes con bronquitis aguda se pueden usar distintas medicinas alternativas como *Pelargonium sidoides* (una planta herbácea perenne muy utilizada en Europa), extractos de tomillo y de raíz de primula, y una fitomedicina obtenida a partir de aceites esenciales. Se ha comprobado que estas medicinas tienen algunos efectos beneficiosos en comparación con un placebo en la bronquitis aguda, pero se necesitan más estudios para corroborar estos resultados antes de poder prescribirlos de forma rutinaria.

Dado el uso excesivo de los antibióticos y que probablemente ese uso induzca alteraciones en la resistencia de la comunidad a los antibióticos, las medidas para reducir ese uso abusivo podrían tener importantes efectos beneficiosos a largo plazo y disminuir al mismo tiempo los costes asistenciales. Desgraciadamente, esas medidas han tenido solo unos resultados muy modestos.

PRONÓSTICO

La tos suele durar entre 10 y 14 días, un período de tiempo en el que la enfermedad limita de manera significativa y pasajera la vitalidad y la actividad social. Datos limitados sobre el pronóstico a corto y largo plazo demuestran que hasta un 20% de los pacientes manifiestan síntomas persistentes o recurrentes durante 1 mes. Los antibióticos pueden reducir en menos de 1 día la duración de los síntomas, pero hay que sopesar sus modestos efectos beneficiosos con los efectos secundarios, la aparición de resistencia a los antibióticos y los costes de este tratamiento.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:95-107.
- A2. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* 2018;379:236-249.
- A3. Smith SM, Fahey T, Smucny J, et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD000245.
- A4. de la Poza Abad M, Mas Dalmau G, Moreno Bakedano M, et al. Prescription strategies in acute uncomplicated respiratory infections: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176:21-29.
- A5. Meeker D, Linder JA, Fox CR, et al. Effect of behavioral interventions on inappropriate antibiotic prescribing among primary care practices: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:562-570.
- A6. Hay AD, Little P, Harnden A, et al. Effect of oral prednisolone on symptom duration and severity in nonasthmatic adults with acute lower respiratory tract infection: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:721-730.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

91

PERSPECTIVA GENERAL DE LA NEUMONÍA

DANIEL M. MUSER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La neumonía es un síndrome clínico que se produce cuando la infección del parénquima pulmonar causa síntomas respiratorios inferiores y cambios característicos en las imágenes del tórax. Las neumonías se clasifican con frecuencia en adquiridas en el

hospital o en adquiridas en la comunidad. La neumonía hospitalaria aparece 48 h o más después del ingreso de un paciente que no sufría ya ni estaba incubando una neumonía en el momento de dicho ingreso o lo hace al poco tiempo de abandonar el hospital. Se considera que todas las demás neumonías son adquiridas en la comunidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía es la infección aguda potencialmente mortal más frecuente en EE. UU.; cada año afecta a > 1% de la población y provoca más de 1,25 millones de hospitalizaciones. La incidencia de la neumonía es elevada en lactantes y niños pequeños, disminuye considerablemente durante la infancia, es relativamente baja en adultos jóvenes, pero empieza a aumentar a partir de los 50 años y especialmente después de los 65 años (e-fig. 91-1). Alrededor del 3% de las personas mayores de 65 años en EE. UU. tiene probabilidades de sufrir una neumonía cada año, de las cuales casi la mitad será hospitalizada, lo que dará lugar a más de 1,5 millones de hospitalizaciones anuales.¹ La neumonía bacteriana es más frecuente en pacientes mayores y también es más grave, y el riesgo de muerte aumenta en proporción directa con la edad. En general, alrededor del 7% de los pacientes hospitalizados por neumonía mueren en los siguientes 7 días, y otro 7% en los siguientes 30 días.

La neumonía bacteriana no afecta generalmente a los adultos jóvenes sanos, sino que la mayoría de los adultos, de cualquier edad, que sufren una neumonía bacteriana tienen probabilidades de tener una o más enfermedades predisponentes subyacentes (tabla 91-1). La más frecuente es una infección respiratoria viral previa, que favorece la adhesión de las bacterias a las células del epitelio respiratorio y daña los mecanismos de limpieza al interferir en la acción ciliar. La infección por el virus de la gripe (cap. 340) incrementa considerablemente la susceptibilidad a la neumonía por *Staphylococcus aureus* (cap. 272), *Streptococcus pneumoniae* (cap. 273) o *Haemophilus influenzae* (cap. 284), y estudios recientes han confirmado que la mayoría de las muertes atribuidas al virus de la gripe durante la gran pandemia de 1918-1919 se debió a sobreinfecciones bacterianas. Otras infecciones respiratorias virales, aunque sean graves, parecen tener menos probabilidades de predisponer a la neumonía bacteriana. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; cap. 82), la fibrosis quística (cap. 83) y las bronquiectasias (cap. 84) u otras anomalías estructurales del pulmón predisponen en gran medida a la neumonía bacteriana, especialmente en los pacientes que también toman corticoides. Otros factores predisponentes son el tabaquismo (cap. 29), que favorece las secreciones pulmonares y deteriora la acción ciliar; la malnutrición (cap. 203), que debilita el sistema inmunitario; la ingesta excesiva de alcohol (cap. 30), que suprime el reflejo de la tos y altera la migración de los leucocitos; los trastornos hepáticos o renales, que limitan la formación de anticuerpos y la función de los leucocitos; la diabetes mellitus, que limita la función de los leucocitos; y las deficiencias de inmunoglobulina de cualquier etiología. Se cree que la frecuencia casi 100 veces mayor de las neumonías bacterianas en adultos jóvenes que padecen el sida (cap. 366) se debe en gran medida a la producción de anticuerpos defectuosos.

Los factores que predisponen a los adultos mayores (cap. 22) a la neumonía son la disminución de los reflejos nauseoso y tusígeno, una función glótica deficiente y la disminución de las respuestas de los receptores del tipo *toll* y los anticuerpos. Estos factores son mucho más prominentes en las personas frágiles o postradas en la cama, ya sea en el hogar, en una residencia o en un hospital, que en las personas de edad avanzada saludables.

A diferencia de las neumonías bacterianas, las neumonías por virus o por micoplasmas se pueden producir a cualquier edad cuando se transmiten estos microorganismos a huéspedes sin una exposición inmunológica previa. Parece que la presencia o ausencia de inmunidad previa y la competencia general del propio sistema inmunitario constituyen los principales factores determinantes de que se produzca o no la infección. El compromiso inmunitario contribuye considerablemente a la gravedad de las neumonías causadas por el virus sincitial respiratorio (cap. 338), el virus de la gripe (cap. 340) y el virus paragripal (cap. 339), mientras que la gestación predispone a la neumonía grave causada por la gripe.

La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede identificar solo virus respiratorios o junto con una posible causa bacteriana en un 20-30% de los pacientes hospitalizados por neumonía. Dependiendo de la estación y el año, la gripe puede ser la más frecuente, seguida por el virus sincitial respiratorio y el metaneumovirus humano. El hallazgo de pruebas de una infección viral por PCR no excluye la posibilidad de que también haya una infección bacteriana secundaria (v. más adelante «Diagnóstico diferencial»).

BIOPATOLOGÍA

Existe una serie de factores de defensa del huésped que impiden la entrada de microorganismos infecciosos a las vías respiratorias inferiores. Gracias a la configuración de las vías respiratorias altas, un delgado flujo laminar de aire pasa sobre pelos y superficies adhesivas que pueden atrapar las partículas potencialmente infecciosas. La inmunoglobulina A (IgA) secretora, que constituye el 10% de las proteínas presentes en las secreciones nasales, neutraliza los virus. Las inmunoglobulinas inhiben también la colonización bacteriana. El cierre de la epiglotis impide que las partículas alimentarias penetren en la tráquea durante la deglución. La laringe impide el paso de secreciones a la tráquea y permite que se genere la presión intrapulmonar necesaria para conseguir una tos eficaz. Cuando los microorganismos evitan estos mecanismos, la acción ciliar de las

TABLA 91-1 CONDICIONES QUE INDICAN DIFERENTES CAUSAS DE NEUMONÍA

CONDICIÓN SUBYACENTE	MICROORGANISMO ASOCIADO
Aspiración/dentición defectuosa	Flora bucal microaerófila y anaerobia
Aspiración notable, persona postrada en la cama	<i>Staphylococcus aureus</i> , bacilos gramnegativos, flora bucal microaerófila y anaeróbica
Viaje al sudoeste de EE. UU.	<i>Coccidioides immitis</i>
Residencia en la cuenca del río Mississippi, exposición a murciélagos	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Exposición a pájaros	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>H. capsulatum</i>
Exposición a aves psitácidas enfermas	<i>Chlamydia psittaci</i>
Exposición a conejos	<i>Francisella tularensis</i>
Exposición a animales de granja	<i>Coxiella burnetii</i> (fiebre Q)
Gripe activa en la comunidad	Virus de la gripe, <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>
Bronquiectasias, fibrosis quística	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Aspergillus</i> , micobacterias no tuberculosas
Lesión pulmonar cavitaria	Flora bucal microaerófila y anaerobia, <i>S. aureus</i> , micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, hongos endémicos
Uso de fármacos intravenosos	<i>S. aureus</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Obstrucción endobronquial	Flora bucal microaerófila y anaerobia, bacilos gramnegativos, <i>S. aureus</i>
Antibioterapia reciente	<i>S. pneumoniae</i> resistentes a antibióticos
VIH (fase precoz)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
VIH/sida	Los microorganismos patógenos enumerados para la infección precoz por el VIH, más <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mycobacterium kansasii</i> , complejo <i>Mycobacterium avium</i> , <i>P. aeruginosa</i>
Viaje a Oriente Medio	Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio
Bioterrorismo	<i>Bacillus anthracis</i> (carbunco), <i>Yersinia pestis</i> (peste), <i>Francisella tularensis</i> (tularemia)

Sida, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. Datos tomados de Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:S27-S72.

células epiteliales los va desplazando regularmente hacia la laringe, y el reflejo de la tos los empuja más rápidamente en esa misma dirección. Las secreciones traqueobronquiales mantienen las superficies húmedas, y es probable que el surfactante pulmonar ayude a prevenir las atelectasias, que podrían dificultar la limpieza distal.

La aspiración de pequeñas cantidades de secreciones nasofaríngeas o del contenido de la boca, especialmente durante el sueño («microaspiración»), es un hecho normal. De esta manera, las bacterias que normalmente colonizan las vías respiratorias superiores, como *S. pneumoniae* (cap. 273) o *H. influenzae* (cap. 284), pueden llegar a los alvéolos, donde pueden causar una neumonía. Es llamativa una aspiración más sustancial en las personas mayores, especialmente en las que son frágiles o están postradas en la cama. Es probable que esas personas estén colonizadas por *S. aureus* o bacilos gramnegativos. La microaspiración de otros estreptococos que colonizan las vías respiratorias superiores (p. ej., *S. mitis*) o una mezcla de microorganismos microaerófilos y anaeróbicos puede ser responsable de una proporción de los casos de neumonía en los que no se encuentra ningún microorganismo causal.

Conviene distinguir entre esta aspiración de pequeñas cantidades de secreciones y la aspiración más grosera (cap. 88). La aspiración grosera se observa, por ejemplo, en personas que sufren convulsiones, que se atragantan al vomitar o que tienen merdado el reflejo del vómito debido al alcohol, las drogas o las alteraciones neurológicas. En estos casos, el síndrome clínico de la neumonía por aspiración incluye los efectos de los microorganismos y otro material gástrico aspirados, así como los del ácido gástrico acompañante.

La inhalación directa de microorganismos aerosolizados también puede causar neumonía. Este proceso es poco frecuente en la mayoría de las neumonías bacterianas, pero es muy característico de la neumonía por *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 308) y por *Bacillus anthracis* (cap. 278). Este mecanismo explica igualmente la infección por algunos virus, como el de la gripe (cap. 340), el virus sincitial respiratorio (cap. 338) y el

metaneumovirus humano (cap. 337), que se replican y se diseminan por las células que revisten las vías respiratorias inferiores, generalmente después de penetrar inicialmente por inhalación.

Las bacterias pueden acceder también a los pulmones a través de la circulación sanguínea, siendo filtradas por los mecanismos de limpieza normales del huésped, pero escapando posteriormente y causando una neumonía. La neumonía por *S. aureus* (cap. 272) se produce generalmente por diseminación hematogena, especialmente cuando existe una infección endovascular como una endocarditis. *Escherichia coli* (cap. 288) y otros bacilos gramnegativos también pueden causar neumonía por diseminación hematogena.

Cuando microorganismos potencialmente infecciosos alcanzan los pulmones, las células que revisten las vías respiratorias sintetizan sustancias que inhiben o matan los microorganismos, como la lisozima, la lactoferrina, las β -defensinas y el surfactante. Determinados componentes de la pared celular bacteriana, como los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas y los peptidoglucanos de las bacterias grampositivas, activan la cascada del complemento alternativa, opsonizando o matando directamente las bacterias. También regulan al alza los receptores de tipo toll, que a su vez ponen en marcha mecanismos de inmunidad humoral y celular y estimulan la producción de IL-7, que actúa a través de IL-7 atrayendo leucocitos polimorfonucleares. Los anticuerpos contra los componentes expresados en la superficie bacteriana refuerzan considerablemente la respuesta de defensa del huésped, siendo especialmente importantes los anticuerpos serotipo-específicos contra el polisacárido capsular bacteriano en el caso de la protección contra las infecciones neumocócicas.

Anatomía patológica

La neumonía es el resultado de la replicación y propagación de los microorganismos a través del intersticio pulmonar y de las vías respiratorias y los espacios aéreos periféricos. En la neumonía bacteriana, los microorganismos y la respuesta inflamatoria resultante, caracterizada por la liberación de citocinas y la acumulación de plasma y leucocitos en los alvéolos, son responsables de la mayoría de las manifestaciones clínicas. En la neumonía por la gripe, el virus invade directamente las células epiteliales cilíndricas, lo que provoca cambios anatomopatológicos que incluyen el daño de los cilios, la vacuolización de las células epiteliales respiratorias e incluso la descamación de toda la capa epitelial. Estos cambios generalizados, que producen un patrón intersticial difuso en la radiografía torácica, predisponen también a una invasión bacteriana secundaria. *Chlamydia pneumoniae* (cap. 302) se adhiere a unos receptores específicos y se replica en el interior de las células, formando de ese modo microcolonias que estimulan una respuesta inflamatoria y producen una neumonía focal. Los micoplasmas dañan también las células epiteliales respiratorias (cap. 301), pero en lugar de invadir las células se adhieren a su superficie, impidiendo la actividad ciliar y generando sustancias tóxicas. La neumonía bacteriana secundaria es poco frecuente en la neumonía por *Chlamydia* o *Mycoplasma*, debido probablemente a que estos microorganismos, a diferencia del virus de la gripe, no causan un daño tan grave a la función ciliar ni afectan negativamente a los fagocitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Generalmente, la neumonía se caracteriza por fiebre de comienzo agudo, una tos que se acompaña a menudo de la producción de esputo, y la detección de un infiltrado pulmonar de nueva aparición en una radiografía de tórax. En los adultos jóvenes con neumonía bacteriana son habituales una sensación de malestar intensa y aguda y la fiebre subjetiva, a menudo con escalofríos, tos y producción de esputo, o cuando menos la sensación de tener que producir esputo. Algunos manifiestan, además, dolor torácico de tipo pleurítico. Cuando el paciente produce esputo, este puede ser sanguinolento. Algunos pacientes enferman rápidamente y presentan hipoxemia y shock séptico. Sin embargo, otros, especialmente los ancianos o los adultos frágiles, pueden no toser, no producir esputo y estar afebriles cuando se les evalúa por primera vez. El aumento de la probabilidad de que los pacientes de edad avanzada tengan solo algunas o incluso pocas de estas manifestaciones específicas de la neumonía refleja en parte la reducción de la producción de citocinas y una respuesta menos vigorosa a ellas. En consecuencia, esos sujetos pueden presentar poco más que desorientación, confusión, astenia o cambios más sutiles en su estado mental. La diarrea, que se identificó como una manifestación prominente de la neumonía por *Legionella* (cap. 298), también es frecuente en el neumococo y probablemente en otras neumonías bacterianas, lo que probablemente indica una respuesta digestiva inespecífica a las citocinas circulantes.

Es más probable que la neumonía viral se presente con síntomas de las vías respiratorias superiores, como rinorrea o dolor faríngeo. Los pacientes recuerdan a menudo haber estado expuestos a alguien con una infección respiratoria. Los adultos que tienen una neumonía viral, por clamidias o por micoplasmas tienen menos probabilidades de producir esputo que los que tienen una neumonía bacteriana. Las neumonías por micoplasmas y clamidias suelen presentarse en adultos jóvenes.

DIAGNÓSTICO

Exploración física

Los pacientes más jóvenes con neumonía bacteriana o gripal generalmente parecen muy enfermos. Los que tienen neumonía viral no gripal, por *Mycoplasma* o por *Chlamydia*

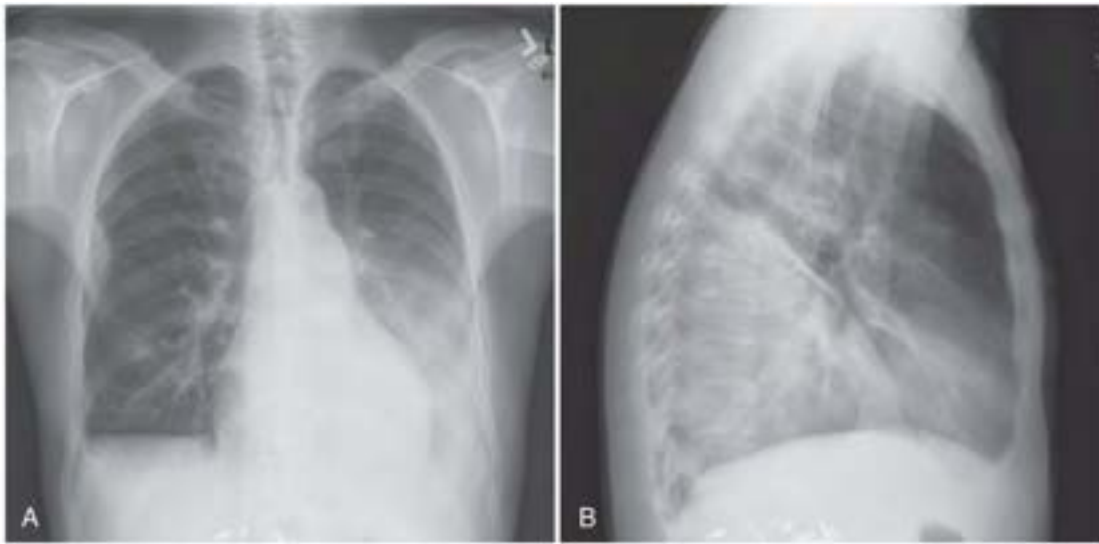


FIGURA 91-1. Neumonía neumocócica del lóbulo inferior izquierdo, tal como se puede ver en las proyecciones posteroanterior (A) y lateral (B).

(caps. 301 y 302) no suelen parecer tan enfermos. En cambio, las personas mayores y débiles suelen carecer de muchos de estos hallazgos típicos, y se muestran simplemente apáticos o confusos. Los pacientes con tuberculosis u otras formas crónicas de neumonía pueden presentar aspecto de enfermos crónicos o parecer que están relativamente bien.

La frecuencia respiratoria puede aumentar, y una frecuencia de más de 25 respiraciones/min debe preocuparnos seriamente. Una saturación de oxígeno (SaO_2) inferior al 92% indica probablemente una presión parcial de oxígeno muy baja en la sangre arterial, y una saturación reducida unida a una frecuencia respiratoria rápida indica un compromiso respiratorio grave con dificultad respiratoria inminente (cap. 96).

En la neumonía bacteriana se detectan generalmente crepitación o estertores en la zona afectada. Los ruidos respiratorios bronquiales y la egofonía deben hacernos pensar seriamente en una posible neumonía cuando aparecen, pero no son signos sensibles que permitan establecer el diagnóstico. Aproximadamente en la mitad de los casos se detecta matidez a la percusión de la zona afectada. A menudo se aprecia un frémito táctil aumentado, que resulta especialmente útil a la hora de distinguir entre un infiltrado pulmonar y un derrame pleural, en el que el frémito disminuye o desaparece. La imposibilidad de detectar el desplazamiento del diafragma mediante la percusión es indicio de derrame. Lamentablemente, la sensibilidad y la especificidad generales de la exploración física en la neumonía son bastante bajas, tal vez relacionadas con un entrenamiento inadecuado. En todos los casos, para diagnosticar la neumonía hay que recurrir a la validación radiológica.

Hallazgos radiológicos

La neumonía se diagnostica por la presencia de un infiltrado en la prueba de imagen del tórax o se excluye por su ausencia. La detección de infiltrados radiográficos puede ser sorprendentemente difícil, especialmente en los pacientes que tienen enfermedades pulmonares crónicas, son obesos o son evaluados solo con una radiografía de tórax portátil. Pueden pasarse por alto pequeñas zonas de consolidación alveolar en una radiografía de tórax, especialmente en una radiografía anteroposterior tomada al lado de la cama del paciente, pero pueden detectarse con la tomografía computarizada (TC), que es mucho más sensible. La TC también puede demostrar que las anomalías aparentes en una radiografía de tórax simple son falsos positivos. Sin embargo, en la TC de los pacientes que no tienen neumonía se suelen describir pequeñas áreas de consolidación aparente («cambios en vidrio deslustrado»). También puede utilizarse la ecografía portátil para detectar infiltrados pulmonares, pero su sensibilidad y especificidad, aunque relativamente altas,² no son suficientes para evitar la necesidad de hacer una radiografía de tórax. Hasta el 40% de los pacientes con una neumonía tienen también un derrame paraneumónico que es detectable mediante estudios especiales.

Aunque la presencia de un infiltrado pulmonar recientemente reconocido es la condición *sine qua non* para diagnosticar la neumonía, el aspecto radiográfico proporciona muy poca información sobre la etiología. La consolidación densa de un segmento o lóbulo suele ser bacteriana (fig. 91-1), especialmente debido a *S. pneumoniae* o *Klebsiella*. Otras bacterias, como *Legionella* (fig. 91-2), pueden causar un cuadro similar, pero muchas neumonías bacterianas causan infiltraciones subsegmentarias. La neumonía viral no causa una consolidación segmentaria o lobular.

La neumonía debida a la microaspiración de *S. aureus* (cap. 272) o a bacilos gramnegativos no puede distinguirse con radiografías de otras neumonías bacterianas. Aunque se dice que es más probable que estas se caviten, esa conclusión puede reflejar un sesgo de notificación. La neumonía neumocócica también causa una necrosis pulmonar, que



FIGURA 91-2. Consolidación lobular densa con broncogramas aéreos en un paciente con neumonía por *Legionella* confirmada.

es visible en una radiografía de tórax en el 2% de los casos y en la TC en el 11% de los casos (v. fig. 91-2).

Una de las pocas neumonías bacterianas con características radiológicas distintivas es la debida a la propagación hematogena de *S. aureus* (cap. 272), especialmente cuando se produce con una endocarditis o una fuente intravascular infectada (cap. 67). La neumonía hematogena por *S. aureus* causa lesiones redondas de 1-3 cm, que es probable que se caviten (fig. 91-3A y B). La neumonía subsegmentaria o «parcheada» (fig. 91-4) puede deberse a bacterias, virus, *Mycoplasma* o *Chlamydia* (caps. 301 y 302). *Pneumocystis jirovecii* (cap. 321) produce un infiltrado intersticial difuso que puede confundirse en las fases clínicas iniciales con unas marcas pulmonares muy prominentes. La aspiración de una mezcla de bacterias anaerobias, microaerófilas y facultativas procedentes de la boca puede causar neumonía, pero también puede dar lugar a la formación de un absceso pulmonar (cap. 84) con pared gruesa, nivel hídrico y consolidación periférica, especialmente en los segmentos superiores de los lóbulos inferiores o los segmentos posteriores de los lóbulos superiores. Una

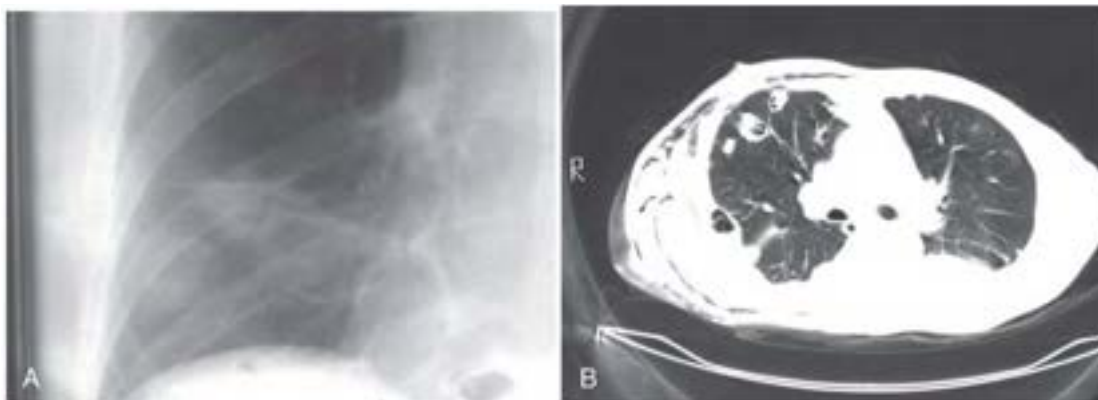


FIGURA 91-3. Neumonía hematógena por *Staphylococcus aureus*. A. La radiografía de tórax muestra las lesiones redondeadas características con cavitación. B. Las mismas lesiones confirmadas mediante una tomografía computarizada.

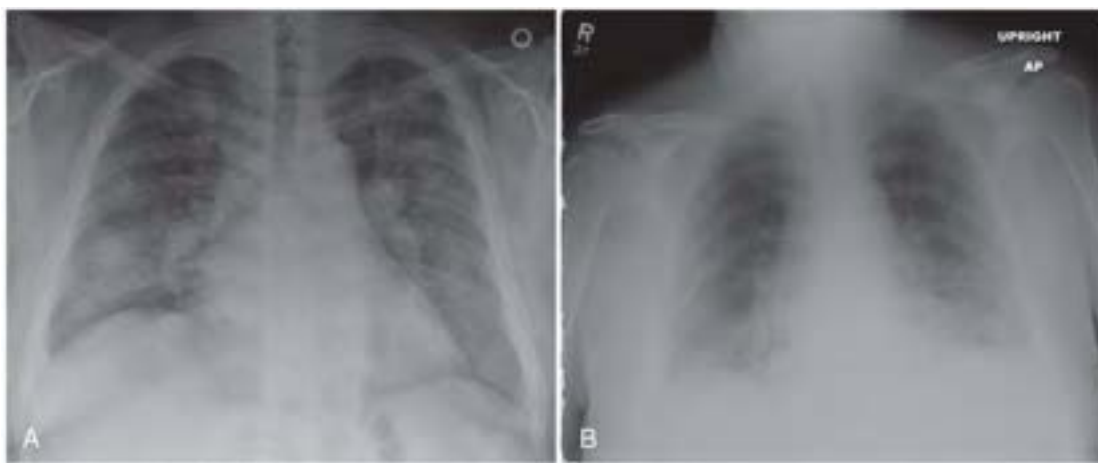


FIGURA 91-4. A. Infiltrados «parcheados» irregulares en un paciente con neumonía por coronavirus. B. La radiografía torácica de la neumonía adquirida en la comunidad demostró en última instancia que se debía a una infección por el metaneumovirus humano.

lesión cavitaria en un lóbulo superior sin nivel hídrico (especialmente si se circunscribe al segmento posterior) es indicio de tuberculosis (cap. 308), una micobacteria no tuberculosa o nocardiosis. En ocasiones, las presentaciones más agudas de la tuberculosis pueden simular una neumonía bacteriana aguda. El hongo *Aspergillus* (cap. 319) puede proliferar dentro de una cavidad, produciendo la imagen característica de un micetoma (bola de hongos) intracavitario rodeado por un arco con un halo de aire (e-fig. 91-2).

Una neumonía rápidamente progresiva de cualquier etiología puede dar lugar a infiltrados pulmonares difusos que nos hacen pensar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 96) o hemorragia alveolar difusa. Aunque el aspecto o el aumento de tamaño de los infiltrados tras la hospitalización del paciente y el inicio del tratamiento se atribuyen a menudo a la reposición de líquidos, es más probable que esa progresión refleje la respuesta inflamatoria en curso. Una TC torácica puede ayudarnos a esclarecer la naturaleza de un infiltrado y a determinar si existe un derrame o una masa, pero no suele ser necesaria en el momento de ingresar a aquellos pacientes en los que se puede obtener una radiografía torácica de calidad.

Pruebas de laboratorio

La mayoría de los pacientes con neumonía bacteriana tienen más de 11.500 leucocitos/ μl en el momento de su ingreso, y aproximadamente un tercio de los pacientes tienen más de 15.000 leucocitos/ μl . Un recuento leucocítico normal no debe tranquilizarnos, ya que en las infecciones bacterianas fulminantes pueden obtenerse recuentos de 6.000 leucocitos/ μl o menos. Cuando una infección bacteriana fulminante suprime el recuento leucocítico, las células inmaduras (en banda) están elevadas casi siempre. Aproximadamente un 40% de los pacientes que acuden al hospital con un síndrome que hace pensar en una neumonía adquirida en la comunidad, pero que no están infectados (como los pacientes con edema pulmonar o cáncer de pulmón), presentan también más de 11.500 leucocitos/ μl , de manera que un recuento leucocítico elevado no es ni mucho menos específico de la neumonía. No obstante, al margen de la neumonía bacteriana, en los procesos pulmonares agudos no son habituales recuentos superiores a 20.000 leucocitos/ μl . A menudo se observan aumentos leves e inespecíficos de las concentraciones séricas de bilirrubina, aminotransferasa y lactato deshidrogenasa

(LDH). En la neumonía por *Pneumocystis* y la infección diseminada por *Histoplasma* (caps. 316 y 321) y en los pacientes con sida pueden observarse aumentos marcados de la concentración de LDH.

Una concentración elevada de procalcitonina sérica aumenta la probabilidad de una infección bacteriana, pero una concentración baja no es suficientemente sensible para excluir tal diagnóstico. Aunque algunos ensayos con asignación aleatoria con pacientes que presentan síntomas en las vías respiratorias inferiores indicaron que un tratamiento guiado por la concentración de procalcitonina (antibióticos desaconsejados si la concentración era $\leq 0,25 \mu\text{g/l}$ y fuertemente desaconsejados si era $< 0,1 \mu\text{g/l}$) podría reducir con seguridad el uso de antibióticos, el ensayo más reciente realizado en EE. UU. no encontró ningún beneficio en los hospitales que seguían fielmente las directrices para el tratamiento de la neumonía. Además, el 25% de los pacientes con neumonía bacteriana tienen una concentración de procalcitonina normal, y hasta el 25% de los pacientes con un síndrome de neumonía, pero sin signos de infección bacteriana, tienen una concentración de procalcitonina elevada, de manera que no se puede utilizar esta prueba por sí sola para decidir el tratamiento.³⁴

Diagnóstico microbiológico

Las vías respiratorias eliminan los exudados inflamatorios mediante la acción ciliar de las células que tapizan los bronquios y la tráquea, así como mediante el reflejo de la tos. El esputo está compuesto por este exudado (plasma, leucocitos y bacterias) con una proporción mayor o menor de saliva. La presencia de grandes cantidades de un mismo tipo de bacterias (p. ej., cocos grampositivos que se asemejan a los neumococos) en una muestra inflamatoria que esté relativamente libre de células epiteliales contaminantes debe hacernos pensar seriamente en ese microorganismo como el agente etiológico de la neumonía (fig. 91-5). *Haemophilus* (cap. 284), *Moraxella* (cap. 284) y los bacilos gramnegativos (caps. 289 y 290) tienen incluso un aspecto microscópico más distintivo. En los pacientes con una neumonía neumocócica bacteriana que tosan una muestra válida y no hayan recibido antibióticos, el examen microscópico de un esputo teñido con Gram tiene una sensibilidad superior al 85% en la detección de neumococos y *H. influenzae*, pero puede ser inferior con otras bacterias. Debido a que la sensibilidad de la tinción de Gram disminuye drásticamente después de 6 h y la del cultivo después de

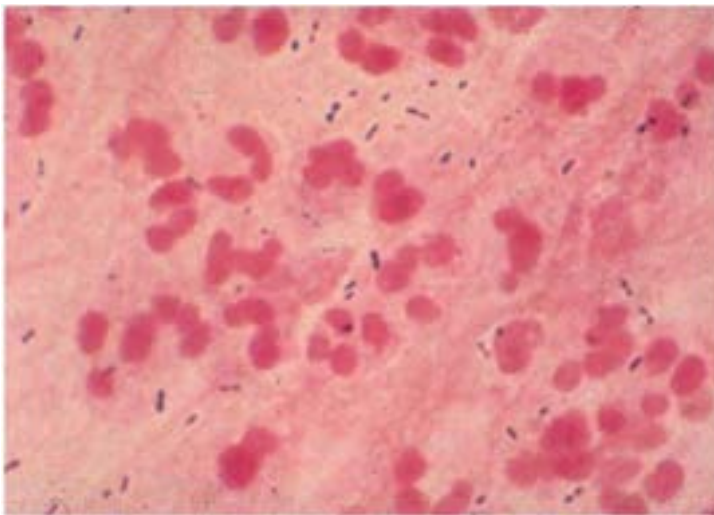


FIGURA 91-5. En la tinción de Gram del esputo de un paciente con neumonía neumocócica se identifican un gran número de leucocitos polimorfonucleares y muchos cocos grampositivos lanceolados sin células epiteliales, lo que indica que esta muestra procedía de las vías respiratorias inferiores. Esta muestra es diagnóstica de una neumonía neumocócica, aunque no se puede descartar una coinfección por un microorganismo, como un virus, que no capta la tinción de Gram.

18 h de tratamiento con antibióticos, las muestras son útiles para el diagnóstico solo si se recogen a tiempo.

El examen de una muestra de esputo teñida de Gram que tienen muchas células inflamatorias resulta igualmente útil si no se detectan bacterias. Si no se han administrado antibióticos todavía, la ausencia de microorganismos visibles puede indicar que la causa de la neumonía es una bacteria que no capta fácilmente la tinción de Gram (p. ej., *Legionella* o *Mycobacteria*), un microorganismo como *Mycoplasma* o *Chlamydia* que carece de la pared celular bacteriana característica, o un virus.

Los cultivos bacterianos permiten identificar fácilmente *Haemophilus*, *Moraxella*, *S. aureus* u otros bacilos gramnegativos cuando estos microorganismos son los causantes de la neumonía. No obstante, la detección de *S. aureus* o bacilos gramnegativos en el cultivo cuando no se han identificado al examinar al microscópico una muestra de esputo de buena calidad parece indicar que se trata de flora bucal contaminante.

La prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) permite detectar el polisacárido capsular o la pared celular neumocócica en la orina del 60-80% de los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica y en un porcentaje inferior de los pacientes con infecciones no bacteriémicas; un ELISA urinario para serotipos específicos de neumococo es sustancialmente más sensible. La prueba ELISA para el antígeno de *Legionella* en la orina solo permite detectar el serotipo de *Legionella* más frecuente, pero es positiva aproximadamente el 70% de los casos de neumonía por *Legionella* (cap. 298), siendo mayor su sensibilidad en los procesos de más gravedad. Las pruebas de detección de antígenos de *Histoplasma* (cap. 316) en orina y de *Cryptococcus* (cap. 317) en suero son positivas en pacientes con infección diseminada, pero tienen menos probabilidades de dar resultado positivo en pacientes con infiltrados pulmonares discretos.

La prueba de PCR de una muestra nasofaríngea es una técnica muy sensible para detectar la presencia de microorganismos potencialmente infecciosos,⁵ pero una PCR positiva puede indicar una colonización en lugar de una infección. Las pruebas cuantitativas de PCR en los pacientes africanos con sida y sospecha de neumonía identifican de manera fiable la neumonía neumocócica, pero aún no se ha determinado si este método puede generalizarse a los pacientes no afectados por el sida en los países desarrollados. En el caso de microorganismos que normalmente no colonizan las vías respiratorias superiores, la PCR es sensible y específica. La PCR en un hisopo faríngeo puede detectar con fiabilidad la clamidia y el micoplasma, así como 15 virus respiratorios (incluidos el virus de la gripe, el virus paragrupal, el virus sincitial respiratorio, el metaneumovirus humano, el coronavirus y el adenovirus) con una sensibilidad muy alta. Estos virus respiratorios están presentes en menos del 2% de los adultos sanos, por lo que el hallazgo de un virus respiratorio por PCR en un paciente con una neumonía indica su papel etiológico.⁶ Debido a ello, la PCR ha sustituido en general al cultivo de los virus como prueba de referencia en el diagnóstico de la infección por el virus de la gripe (cap. 340). Cabe destacar que el hallazgo de pruebas de una infección viral, especialmente debida al virus de la gripe, no excluye la posibilidad de una infección bacteriana secundaria. La PCR en el esputo permite también detectar *M. tuberculosis* (cap. 308) y actualmente forma parte de la evaluación recomendada para aquellos pacientes que pueden presentar ese diagnóstico.

En el 5-10% de los pacientes hospitalizados por neumonías adquiridas en la comunidad se detecta bacteriemia, incluidos un 20-25% de los pacientes con neumonía

TABLA 91-2 CAUSAS DE NEUMONÍA (%) EN ADULTOS HOSPITALIZADOS EN SERIES RECIENTES

SERIES	MUSER*	JAIN†	POSTMA‡
Bacterias	29	15	30
<i>S. pneumoniae</i>	9	5	16
<i>Haemophilus</i>	6	< 1	7
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	2	3
<i>Pseudomonas</i>	3	< 1	2
<i>Legionella</i>	1	1	1
<i>Mycoplasma, Chlamydia</i>	—	< 3	1
Otras	6	3	3
Micobacterias	2	1	< 1
Nocardia	1	0	0
Hongos, NPC	3	1	2
Virus	20	27	3
Rinovirus	13	9	
Coronavirus	3	2	
Metaneumovirus humano	2	4	
Gripe	1	6	3
Paragrupal	2	3	
VSR	2	3	
Ninguna causa identificada	55	62	66

*Musher DM, Roig IL, Cazares G, et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect.* 2013;67:11-18.

†Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. adults. *N Engl J Med.* 2015;373:415-427.

‡Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372:1312-1323.

NPC, neumonía por *Pneumocystis carinii*; VSR, virus sincitial respiratorio.

neumocócica, un 10-15% de los pacientes con neumonía aerógena por *S. aureus* o bacilos gramnegativos, un porcentaje mucho menor de pacientes con neumonía por *H. influenzae* no tipificable y solo en contados casos de neumonía por *Moraxella catarrhalis*. Por el contrario, los hemocultivos son positivos prácticamente en todos los pacientes con neumonía hematógena por *S. aureus*. La neumonía neumocócica también puede diagnosticarse por la presencia de antígenos urinarios específicos del serotipo.⁷

Diagnóstico diferencial

Los pacientes no buscan atención médica con una etiqueta que diga «neumonía». Más bien, tienen un síndrome que consiste en un infiltrado pulmonar recientemente reconocido junto con algunos de los siguientes hallazgos: fiebre, tos, producción de esputo, dolor torácico pleurítico, crepitanes en los pulmones y leucocitosis. El diagnóstico diferencial debe incluir las causas infecciosas y las no infecciosas.

Aunque la neumonía debida a *S. pneumoniae* (cap. 273) fue el tipo más frecuente en la primera mitad del siglo xx, la prevalencia de *S. pneumoniae* como causa de neumonía ha disminuido de manera constante desde finales de los años sesenta y continúa hasta el presente.⁸ En la actualidad, no más del 10-12% de las neumonías en adultos que conducen a la hospitalización en EE. UU. se deben a este microorganismo (tabla 91-2). Otras causas bacterianas de neumonía son *S. aureus* (cap. 272), *H. influenzae* (cap. 284) y los bacilos gramnegativos (caps. 288 y 289). *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 290), aunque es importante en los pacientes hospitalizados, es una causa menos destacada de neumonía adquirida en la comunidad.

Microorganismos bacterianos atípicos

A pesar de sus sorprendentes diferencias, *Mycoplasma* (cap. 301), *Chlamydia* (cap. 302), *Coxiella burnetii* (cap. 311) y *Legionella* (cap. 298) se agrupan como «microorganismos atípicos». Estos microorganismos tienen en común la falta de paredes celulares típicas, lo que los hace indetectables por la tinción de Gram. También responden al tratamiento con tetraciclinas, macrólidos y quinolonas. Sin embargo, estas infecciones tienen poco más en común.

Aunque *Mycoplasma* y *C. pneumoniae* (caps. 301 y 302) pueden ser causas frecuentes de neumonía en el ámbito ambulatorio, especialmente en los adultos jóvenes, causan menos del 1-2% de los casos que requieren hospitalización. La neumonía causada por estos microorganismos se caracteriza por una tos prolongada e improductiva, febrícula e infiltrados pulmonares dispersos. Se prefiere la PCR a las pruebas serológicas para el diagnóstico de las infecciones por clamidias o micoplasmas, porque los estudios serológicos sobrestiman sustancialmente la prevalencia de la infección aguda por estos microorganismos.

La neumonía por *Legionella* se comporta como una neumonía bacteriana típica y a menudo se puede rastrear hasta una fuente de agua, mientras que la neumonía por *C. burnetii* (fiebre Q) se produce a finales del verano en la zona ganadera, especialmente en

el sur de Texas y en el Medio Oeste, y se asocia a fuertes dolores de cabeza y elevación de las enzimas hepáticas.

Neumonía viral

Durante un brote de gripe, este virus se identifica en una proporción considerable de los pacientes ingresados en cuidados intensivos por neumonía. La identificación del virus de la gripe en un paciente con neumonía debe conducir a un tratamiento antiviral adecuado (cap. 336), incluso si han transcurrido más de 48 h desde la aparición de los síntomas. La infección bacteriana secundaria es frecuente, con predominio de *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *Haemophilus*. El rinovirus (cap. 337) es el virus reconocido con mayor frecuencia en los pacientes con una neumonía. El virus paragripal (cap. 339), el virus sincitial respiratorio (cap. 338), el coronavirus (cap. 342) y el metaneumovirus humano (cap. 337) están claramente implicados como causas de neumonía en los adultos hospitalizados por neumonía y pueden requerir cuidados intensivos, por lo que la gravedad de la afectación pulmonar no excluye la posibilidad de que una infección viral sea la única responsable. Se producen brotes de neumonía por adenovirus (cap. 341) en los reclutas militares. Debido a que también se detectan bacterias coinfectantes en el 20-25% de los casos de neumonía viral demostrada, la identificación de un virus por PCR en un paciente con una neumonía no prueba que el virus sea la causa o especialmente la única causa de la enfermedad. Otras características, como la anamnesis, la gravedad de la enfermedad, la producción de esputo (y, si está presente, el examen microscópico), la naturaleza del infiltrado pulmonar, el recuento de leucocitos y la concentración de procalcitonina, pueden ayudar a aclarar el diagnóstico etiológico.

Otras causas de síndrome de neumonía

Un cuadro de fiebre, tos y producción de esputo sin la presencia de un infiltrado recibe el nombre de bronquitis aguda (cap. 90). En las personas que no padecen una neumopatía crónica, la bronquitis aguda suele ser un presunto proceso viral que cura sin necesidad de tratamiento, pero las infecciones bacterianas, por ejemplo, por *H. influenzae* (cap. 284), pueden causar bronquitis en pacientes con EPOC. Una tos persistente (cap. 77) de varias semanas de duración sin fiebre ni esputo puede ser indicio de tos ferina (cap. 297) o de un síndrome postinfección viral debido, por ejemplo, a un adenovirus.

Hay claves epidemiológicas que pueden indicarnos causas infecciosas específicas inusuales de la neumonía (v. tabla 91-2). *Coccidioides immitis* (cap. 316), que puede encontrarse en regiones áridas de América, o *Histoplasma capsulatum* (cap. 316), que puede encontrarse en todo el mundo, pero especialmente en las cuencas de los ríos norteamericanos, causan una proporción variable de neumonías adquiridas en la comunidad en regiones endémicas. La exposición al ganado o la residencia al final del verano en zonas ganaderas cálidas y secas debe hacernos pensar en un *Coxiella burnetii* (fiebre Q) (cap. 311), especialmente si el paciente manifiesta cefalea intensa y presenta unas enzimas hepáticas anormales. La exposición a aves psitácidas enfermas debe hacernos pensar en *Chlamydia psittaci* (cap. 302).

Debe sospecharse la existencia de tuberculosis (cap. 308) en las personas que hayan vivido en las zonas endémicas, hayan sido encarceladas o no tengan hogar, estén tomando medicamentos inmunodepresores o estén inmunodeprimidas, especialmente los pacientes con una infección simultánea por el VIH. *Mycobacterium kansasii* (cap. 309) puede causar un síndrome idéntico en pacientes que no presentan ninguno de estos factores de riesgo. *Mycobacterium avium*, que a menudo recibe el nombre de *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) o complejo *Mycobacterium avium* (MAC), causa neumonía bilateral difusa en pacientes inmunocomprometidos (cap. 309). *Mycobacterium intracellulare* también causa neumonía en adultos, normalmente en varones con bronquiectasia (cap. 84) o cicatrices pulmonares extensas causadas por un enfisema (cap. 82) o por una tuberculosis tratada previamente. *M. intracellulare* también afecta a mujeres de mediana edad que, a pesar de la ausencia de estos factores de riesgo, tienen tos prolongada, pérdida de peso e infiltrados sutiles que pueden pasarse por alto en la radiografía de tórax. La neumonía por *Pneumocystis* (cap. 321) se produce en pacientes que están tomando corticoides.

Los pacientes con infección por el VIH están expuestos a una gran variedad de infecciones pulmonares, dependiendo del grado de inmunocompromiso (v. tabla 91-2; cap. 366). Entre los microorganismos infecciosos oportunistas cabe destacar las micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, *Pneumocystis* (cap. 321), *Histoplasma* (cap. 316) y *Cryptococcus* (cap. 317). Los pacientes con sida corren además un riesgo 50-100 veces mayor de desarrollar procesos neumocócicos.

Neumonía sin diagnóstico microbiológico

A pesar de los intensos esfuerzos con las técnicas más avanzadas, no puede establecerse un diagnóstico etiológico en más del 50% de los casos. Una posibilidad es que los llamados microorganismos microaerófilos y anaeróbicos de la boca y la faringe, especialmente estreptococos como *Streptococcus mitis* o las corinebacterias, sean los responsables.

Causas no infecciosas

Son muchos los procesos no infecciosos que pueden hacer que un paciente acuda con un síndrome que nos haga pensar en una neumonía aguda o subaguda, y entre el 15 y el 20% de los pacientes ingresados en urgencias por una sospecha de neumonía pueden no estar infectados. El edema pulmonar (cap. 52) es la causa no infecciosa más frecuente del síndrome neumónico en los pacientes de mediana edad y mayores. El diagnóstico debe

hacerse sobre la base de la anamnesis, la exploración física y los hallazgos radiográficos, con el apoyo de las concentraciones elevadas de péptido B natriurético. Los pacientes con cáncer de pulmón (cap. 182) suelen presentar fiebre y un infiltrado pulmonar, a menudo llamado neumonía postobstructiva.⁹ En la mayoría de los casos no se cree que haya infección. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 96) en respuesta a una infección no pulmonar grave suele ser indistinguible de la neumonía, porque suele presentarse con fiebre, crepitantes pulmonares, un recuento elevado de leucocitos e infiltrados pulmonares.

La neumonía organizada criptógena (cap. 85), la neumonía intersticial aguda, la neumonía eosinofílica, sarcoidosis y otras neumonías intersticiales (cap. 86) son procesos poco frecuentes que en la mayoría de los casos son diagnosticados erróneamente en un primer momento como una neumonía adquirida en la comunidad. Las hemorragias pulmonares y las vasculitis pueden producir también infiltrados pulmonares y fiebre. En la vasculitis granulomatosa asociada a ANCA (cap. 254), estos infiltrados pueden asociarse también a lesiones cavitarias. Al repasar la anamnesis del paciente se puede encontrar una historia de síntomas antiguos, y un examen minucioso de radiografías torácicas previas puede revelar la existencia de anomalías radiológicas anteriores, que podrían deberse a un proceso no infeccioso crónico. Las embolias pulmonares con infarto (cap. 74) pueden provocar dolor torácico pleurítico e infiltrados pulmonares, con esputo que contiene neutrófilos, pero pocas bacterias o ninguna. En pacientes con embolias pulmonares sépticas hay que buscar otros posibles focos de infección, como una válvula cardíaca o un dispositivo intravascular infectados.

TRATAMIENTO

Tto

Hospitalización

Varios sistemas de puntuación pueden ayudar a decidir si hay que hospitalizar a un paciente, entre ellos el índice de gravedad de la neumonía (tablas 91-3 y 91-4) y el SMART-COP (tabla 91-5). La decisión final de si un paciente debe ingresar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) puede guiarse por los riesgos de mortalidad evaluados por el índice de gravedad de la neumonía o por el algoritmo SMART-COP (tabla 91-6). Otros indicadores de una infección abrumadora que indican la necesidad de ingreso en la UCI son un recuento de leucocitos de 6.000/μl o inferior en una neumonía bacteriana (que suele verse con formas en banda aumentadas), una trombocitopenia, una hipotermia o una PO₂ menor o igual a 90 en alguien que no tiene ninguna enfermedad pulmonar subyacente.

El tratamiento de apoyo debe incluir la administración de líquidos para mantener la presión arterial (p. ej., se requiere un promedio de 4,5 l de líquidos con electrolitos en las primeras 24 h para tratar a un paciente con neumonía y shock séptico [cap. 100]), oxígeno para la hipoxemia y ventilación mecánica si no se puede lograr de otra manera un intercambio adecuado de gases (cap. 97).

TABLA 91-3 ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA

	PUNTOS ASIGNADOS POR CADA CRITERIO
CONSTANTES VITALES	
Pulso > 125/min	10
Presión arterial sistólica < 90 mmHg	20
Temperatura < 35 o > 40 °C	15
Frecuencia respiratoria > 30/min	20
ANTECEDENTES DE PROCESOS COMÓRBIDOS	
Neoplasia (activa, no cutánea)	30
Cirrosis, hepatitis crónica	20
Insuficiencia cardíaca, ictus, insuficiencia renal crónica	10
Estado mental alterado	20
DEMOGRAFÍA	
Edad	Edad (reste 10 puntos para las mujeres)
Residente en un centro asistencial	10
PRUEBAS DE LABORATORIO	
pH arterial < 7,35	30
BUN > 30 mg/dl	20
Sodio sérico < 130 mEq/l	20
Glucosa > 250 mg/dl	10
Hematocrito < 30%	10
pO ₂ < 60 mmHg o saturación de O ₂ < 90%	10
Derrame pleural en la radiografía torácica	10

Para conocer la mortalidad asociada a diferentes puntuaciones del índice de gravedad de la neumonía, véase la tabla 91-4.

BUN, nitrógeno ureico en sangre.

Datos tomados de Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-250.

TABLA 91-4 ÍNDICE DE GRAVEDAD PORT Y MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS

PUNTUACIÓN	CLASE	MORTALIDAD		
		NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD*	NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD†	NEUMONÍA NEUMOCÓCICA‡
≤ 70	II	< 1%	3%	—
71-90	III	3%	4%	3%
91-130	IV	8%	8%	21%
> 130	V	29%	22%	35%

*Cálculo original en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. (Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-250.)

†Mortalidad en pacientes ingresados por neumonía durante un período de 1 año, Veterans Affairs Medical Center, Houston (no se ha incluido a aquellos pacientes con causas no infecciosas). (Musher DM, Roig IL, Cazares G, et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect*. 2013;67:11-18.)

‡Resultados en pacientes con neumonía neumocócica documentada. (Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine [Baltimore]*. 2000;79:210-221.)

TABLA 91-5 SISTEMA DE PUNTUACIÓN SMART-COP*

	PUNTOS
Presión arterial sistólica baja (< 90 mmHg)	2
Proceso multilobular (en la radiografía torácica)	1
Albúmina baja (< 3,5 g/dl)	1
Frecuencia respiratoria elevada (≥ 25 si < 50 años, ≥ 30 si > 50 años)	1
Taquicardia (frecuencia cardíaca > 125 latidos/min)	1
Confusión de nueva aparición	1
Oxigenación baja ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg si < 50 años, < 60 mmHg si > 50 años)	2
pH arterial bajo (< 7,35)	2

*El riesgo de que el paciente necesite asistencia ventilatoria o respiratoria intensiva es bajo si la puntuación es ≤ 2 puntos, aproximadamente del 10-15% si la puntuación es 3-4 puntos, aproximadamente del 35% si la puntuación es 5-6 puntos y aproximadamente del 65% si es ≥ 7 puntos.

Datos tomados de Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Predicting the need for mechanical ventilation and/or inotropic support for young adults admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1571-1574; y Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47:375-384.

TABLA 91-6 SISTEMA DE PUNTUACIÓN DE LA NEUMONÍA CURB 65*

	PUNTOS
Confusión	1
Nitrógeno ureico en sangre elevado	1
Frecuencia respiratoria ≥ 30 /min	1
Presión arterial (blood pressure) baja (hipotensión)	1
Edad ≥ 65 años	1
Asigne 1 punto a cada una de las cinco características mencionadas. Se recomienda el ingreso en el hospital en los pacientes con 2 puntos o más y el ingreso en cuidados intensivos en los pacientes con 3 puntos o más.	

*Eccles S, Pincus C, Higgins B, et al. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g6722.

Antibioterapia

Basándonos en pruebas que demuestran que el pronóstico empeora con una hospitalización prolongada, hay que administrar antibióticos iniciales tan pronto como se considere probable el diagnóstico de neumonía, independientemente de que nos encontremos en la consulta del médico o en un servicio de urgencias.¹⁰ Las directrices para la antibioterapia empírica de las neumonías adquiridas en la comunidad en los pacientes ambulatorios (tabla 91-7) se centra en las causas infecciosas habituales de la neumonía y suelen dar buenos resultados debido a que raras veces se identifica un agente etiológico clínico.¹¹ No obstante, esto no debe hacernos descartar una cuidadosa consideración de las posibles causas no infecciosas de fiebre e infiltrados pulmonares ni unos esfuerzos razonables para intentar establecer un diagnóstico infeccioso específico.

Regímenes de antibioterapia ambulatoria

Para el tratamiento ambulatorio empírico,¹² las directrices de la Infectious Diseases Society of America y de la American Thoracic Society recomiendan

utilizar un macrólido, doxiciclina, una quinolona «respiratoria» (levofloxacino o moxifloxacino, pero no ciprofloxacino, que parece ser algo menos eficaz contra los neumococos) o un antibiótico β -lactámico con un macrólido. Estas recomendaciones se basan en el deseo de conseguir un tratamiento eficaz contra las causas bacterianas habituales de la neumonía como *S. pneumoniae* (cap. 273), *H. influenzae* (cap. 340), *M. catarrhalis* (cap. 284) y *Legionella* (cap. 298), y también contra las infecciones por *Mycoplasma* (cap. 301) o por *Chlamydia* (cap. 302).

Por otra parte, las directrices de Suecia y del Reino Unido recomiendan el tratamiento ambulatorio de la neumonía con penicilina o amoxicilina oral. Esta recomendación se basa en el hecho de que el neumococo (la causa potencialmente peligrosa más probable de neumonía) responde mucho mejor a la penicilina o la amoxicilina que a la doxiciclina o los macrólidos (a los que una proporción variable de neumococos son resistentes), mientras que a un paciente que no responde en pocos días a la penicilina o la amoxicilina se le puede cambiar a un macrólido o a la doxiciclina para tratar una posible infección por *Mycoplasma* y *Chlamydia*. En EE. UU., un tercio de *Haemophilus* y la mayoría de *Moraxella* producen β -lactamasa, razón por la que la administración de amoxicilina más ácido clavulánico constituye una elección más acertada en aquellos pacientes que tienen una neupatía subyacente. A los pacientes con neumonía y antecedentes de febrícula y tos durante más de 5-6 días hay que tratarlos con un macrólido o doxiciclina, debido a la probabilidad de que sean responsables el micoplasma o la clamidia.

Regímenes de antibioterapia intrahospitalaria

En un paciente que parece enfermo y es aconsejable hospitalizarle, el médico debe realizar un esfuerzo consciente para intentar identificar un agente etiológico. El tratamiento inicial puede ser empírico, pero la identificación de un microorganismo causante tiene al menos tres ventajas: 1) el tratamiento puede adaptarse a un microorganismo causante identificado, lo que reduce el uso excesivo de antibióticos y la exposición de los pacientes a antibióticos que no necesitan; 2) si un paciente no responde con prontitud, el médico puede saber si simplemente debe continuar con los antibióticos existentes o a cuáles debe cambiar; 3) puede seleccionarse un tratamiento alternativo apropiado para un paciente que tenga una reacción adversa a un medicamento.

La antibioterapia empírica inicial recomendada para los pacientes con neumonía que no requieren asistencia en la UCI (v. tabla 91-7) incluye una fluoroquinolona respiratoria (levofloxacino o moxifloxacino, pero no ciprofloxacino) o un β -lactámico (cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina-sulbactam), junto con un macrólido. Cualquiera de estos regímenes permite tratar la neumonía por *S. pneumoniae*, y también son eficaces contra *Haemophilus*, *S. aureus* susceptible a la metilicina, *Moraxella*, *Legionella*, *Mycoplasma* y *Chlamydia*, así como contra otros microorganismos menos frecuentes. Este tratamiento combinado parece dar lugar a una mejora clínica más rápida, pero no a una menor duración de la estancia hospitalaria ni a una menor mortalidad en comparación con la monoterapia empírica con β -lactámicos.

Para evitar el tratamiento excesivo, debe hacerse todo lo posible por limitar el tratamiento de acuerdo con los microorganismos patógenos identificados. Para evitar un tratamiento insuficiente, debe considerarse el riesgo de una posible infección por *S. aureus*, incluido SARM, especialmente en los pacientes que puedan tener gripe o el antecedente de consumo de drogas por vía intravenosa, insuficiencia renal crónica, tratamiento previo con corticoesteroides o progresión a pesar de la administración de antibióticos en forma ambulatoria. En esos pacientes, la prevalencia de esos microorganismos en la comunidad exige que se siga considerando la posibilidad de utilizar la ceftarolina como β -lactámico o de añadir vancomicina o linezolid. La ausencia del estado de portador nasal de SARM por las pruebas de PCR reduce en gran medida la probabilidad de que este microorganismo cause una neumonía.

Regímenes de antibioterapia en la UCI

A los pacientes que tienen que ingresar en la UCI hay que administrarles un β -lactámico (cefotaxima, ceftriaxona o ampicilina-sulbactam) combinado con azitromicina o una fluoroquinolona respiratoria. Cuando existe la posibilidad de una infección por *Pseudomonas* (p. ej., en pacientes que presentan neumonía con bacilos gramnegativos predominantes en el examen de esputo; pacientes

TABLA 91-7 TRATAMIENTO EMPÍRICO PARA LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**PACIENTES AMBULATORIOS***

Para síndromes que parecen indicar una neumonía bacteriana «típica» (comienzo agudo de tos, esputo, fiebre alta, recuento leucocítico elevado, consolidación segmentaria o lobular densa, concentración de procalcitonina elevada):

Amoxicilina-ácido clavulánico (500-125 mg cada 6 h durante 5-7 días); añadir azitromicina (500 mg/día por vía oral durante 3 días) si se considera la posibilidad de una infección por *Legionella*, o

Levofloxacino (750 mg/día), moxifloxacino (400 mg/día) o gatifloxacino (320 mg/día) durante 5 días

Para síndromes que parecen indicar una neumonía gripal:

Oseltamivir (75 mg dos veces al día durante 5 días); obsérvese la posible aparición de una infección bacteriana secundaria

Para síndromes que parecen indicar una neumonía viral no gripal (exposición a alguna persona con infección viral, síntomas de vías respiratorias altas, el paciente no parece muy enfermo, recuento leucocítico < 9.500, concentración de procalcitonina no elevada):

Tratamiento sintomático

Para síndromes subagudos (p. ej., tos y febrícula durante > 5 días) que parecen indicar una neumonía por *Mycoplasma* o por *Chlamydia*:

Azitromicina (500 mg/día durante 3 días) o doxiciclina (100 mg dos veces al día durante 7 días)

PACIENTES HOSPITALIZADOS

Los pacientes hospitalizados por neumonía tienen bastantes probabilidades de sufrir una infección bacteriana, razón por la que casi siempre se prescriben antibacterianos, a menos que se sospeche con bastante certeza un posible diagnóstico alternativo. En todo paciente hospitalizado se deben hacer todos los esfuerzos razonables para establecer un diagnóstico etiológico. Para el tratamiento empírico inicial:

Un β-lactámico (ceftriaxona 1 g/día) Y un macrólido (azitromicina 500 mg)

O

Una quinolona (levofloxacino 700 mg, moxifloxacino 400 mg o gatifloxacino 400 mg diarios)

Para el tratamiento inicial se utiliza la vía i.v. hasta que el paciente se estabilice clínicamente; posteriormente se cambia al tratamiento oral, adecuando dicho tratamiento a los resultados del cultivo o escogiendo el antibiótico o los antibióticos que proporcionen una protección similar. Generalmente, la antibioterapia tiene una duración total de 5-7 días (v. texto)

Si existe la posibilidad de una infección gripal:

Oseltamivir (75 mg dos veces al día durante 5 días) con observación vigilante por una posible infección bacteriana secundaria

Si la gripe se complica con una neumonía bacteriana secundaria, añádase a oseltamivir:

Ceftriaxona o cefarolina, más vancomicina o linezolid

Si existe la posibilidad de una infección por *Pseudomonas* u otro microorganismo gramnegativo:

β-lactámico antipseudomonas: piperacilina-tazobactam (4,5 g cada 6 h), cefepima 1-2 g cada 6-8 h

O

Un carbapenémico (meropenem 500 mg i.v. cada 6 h o 1 g cada 8 h, o imipenem-cilastatina 500 mg i.v. cada 6 h o 1 g cada 8 h; puede ser preferible administrar infusiones prolongadas de carbapenémicos después de una dosis de carga), más azitromicina tal como se indica anteriormente

*La decisión para el tratamiento ambulatorio de la neumonía debe tomarse después de valorar la posible necesidad de hospitalizar al paciente, y únicamente si se prevé un seguimiento estrecho de este. Si se establece una etiología viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa, debe tenerse en cuenta al tomar las decisiones terapéuticas.

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

Adaptado de Musher DM, Thorne AT. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014;371:1619-1628; y de Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S27-S72.

con EPOC en fase terminal, bronquiectasias u otras neumoopatías estructurales; o pacientes que han recibido glucocorticoides u otros fármacos inmunodepresores), hay que escoger un β-lactámico antipseudomonas o un carbapenémico (piperacilina-tazobactam, cefepima, imipenem o meropenem). No se ha demostrado el beneficio de añadir un segundo medicamento contra *Pseudomonas* (la llamada «doble cobertura»). Un principio más importante es que, una vez que se establece un diagnóstico de neumonía por gramnegativos, el tratamiento debe basarse en la dosis óptima de un antibiótico apropiado identificado mediante el antibiograma.

Corticoesteroides complementarios

Los datos sobre la eficacia de las dosis bajas de corticoesteroides (p. ej., 30 mg de metilprednisolona al día) en el tratamiento de la neumonía han sido contradictorios. Sin embargo, en dos metaanálisis recientes se llegó a la conclusión de que de 3 a 7 días de corticoesteroides pueden reducir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con una neumonía grave adquirida en la comunidad.

Evolución hospitalaria

Durante el período de hospitalización de un paciente queda patente la utilidad de los esfuerzos agresivos para intentar determinar la causa de la neumonía. La respuesta esperada al tratamiento comprende la defervescencia, la normalización de los recuentos leucocíticos y la desaparición de los signos sistémicos de infección aguda a los pocos días de haber iniciado la antibioterapia. Los infiltrados pulmonares pueden resolverse lentamente, la tos puede persistir durante semanas y la astenia puede persistir durante meses, especialmente en las personas de edad avanzada.

Es posible que los pacientes no respondan o incluso que se deterioren durante el primer o segundo días de tratamiento a pesar del tratamiento antibiótico apropiado. Otra razón para identificar el microorganismo infectante es evitar la tentación de añadir antibióticos que pueden no aportar ningún beneficio adicional y pueden tener efectos secundarios perjudiciales. En aquellos pacientes que no responden, la identificación del microorganismo causal permite sustituir los antibióticos de amplio espectro por un régimen más sencillo, permitiendo acortar de ese modo el tiempo de hospitalización, reduciendo el riesgo de complicaciones como la colitis por *Clostridium difficile* (cap. 280) y evitando posibles dudas sobre el fármaco culpable en el caso de que se produzca una reacción farmacológica adversa.

Falta de respuesta a la antibioterapia

La ausencia de respuesta a la antibioterapia plantea una serie de cuestiones (tabla 91-8). Si el paciente simplemente no mejora, puede que la antibioterapia

no sea la apropiada para el microorganismo infectante. Lo primero que hay que hacer es revisar los resultados del cultivo y el antibiograma para asegurarse de que el paciente ha recibido una dosis adecuada de un antibiótico apropiado. Cuando los pacientes muestran una respuesta parcial inicial, pero luego tienen febrícula persistente y leucocitosis, el tratamiento antibiótico puede haber sido correcto y el microorganismo causante ser sensible, pero puede haber una infección localizada como el empiema (cap. 92). Una especie de *Mycobacterium* o un microorganismo no bacteriano (p. ej., un hongo) puede ser el responsable. Además, una enfermedad no infecciosa, como el cáncer de pulmón o la embolia pulmonar, o una enfermedad inflamatoria del pulmón, como la neumonía eosinofílica o la enfermedad pulmonar intersticial (cap. 86), pueden explicar un infiltrado pulmonar recientemente reconocido que se acompaña de otros síntomas de neumonía, como la fiebre, la tos y la producción de esputo.

Cuando los antibióticos se han administrado de forma empírica y no se han obtenido cultivos, la falta de respuesta crea un difícil dilema terapéutico. En el caso de pacientes con una respuesta parcial o inadecuada al tratamiento inicial, el médico debe aplicar medidas de diagnóstico adicionales contundentes, como cultivos, una TC del tórax, una toracocentesis si hay un derrame, una broncoscopia con lavado broncoalveolar y posiblemente una biopsia transbronquial, en lugar de simplemente cambiar o añadir antibióticos.

Duración del tratamiento

Se desconoce la duración óptima que debe tener el tratamiento de la neumonía. En general, los pacientes ambulatorios con neumonía adquirida en la comunidad deben ser tratados durante 5-7 días. Los pacientes hospitalizados deben recibir tratamiento parenteral hasta alcanzar la estabilización hemodinámica y ser capaces de ingerir y absorber antibióticos orales, momento a partir del cual se les pueden administrar antibióticos orales. Entre 3 y 5 días de tratamiento parenteral y unos pocos días finales de tratamiento oral una vez que haya remitido la fiebre del paciente (temperatura < 37,2 °C) pueden ser la mejor opción para la neumonía neumocócica. Por lo general, el tratamiento para la neumonía adquirida en la comunidad de etiología indeterminada no debe sobrepasar un total de 7 días, y para la neumonía leve o moderadamente grave 3 días de tratamiento tienen la misma eficacia que 8 días.

En cambio, la neumonía debida a *S. aureus* (cap. 272) o a bacilos gramnegativos (caps. 288, 289 y 290), que tiende a asociarse a microabscesos pulmonares, requiere probablemente un tratamiento más prolongado (p. ej., 10-14 días, dependiendo de la rapidez de la respuesta). La neumonía bacteriémica por *S. aureus* se requieren 4 semanas de tratamiento debido a los posibles problemas

TABLA 91-8 RAZONES DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PARA LA NEUMONÍA

Microorganismo correcto, elección o dosis de antibiótico inapropiada
Microorganismo no sensible
Posología equivocada (p. ej., paciente con obesidad mórbida o sobrecarga hídrica)
No se ha administrado el antibiótico
Microorganismo y antibiótico correctos, pero infección localada
Empiema (lo más frecuente)
Obstrucción (p. ej., cáncer de pulmón, cuerpo extraño)
Microorganismo responsable no identificado
Causa no infecciosa
Embolia pulmonar
Neoplasia maligna
Infiltrado inflamatorio

de endocarditis, ya sea como causa o como consecuencia de la neumonía. Para la neumonía por *Legionella* (cap. 298) documentada se recomiendan 5-10 días de tratamiento con azitromicina, 14 días con una fluoroquinolona o 3 semanas con cualquiera de esos regímenes si es un paciente inmunocomprometido.

Los pacientes pueden recibir el alta hospitalaria una vez que se establecen clínicamente, no presenten ningún otro problema médico que los obligue a seguir hospitalizados y dispongan de un entorno apropiado al abandonar el hospital. Entre los marcadores conocidos de estabilidad clínica cabe destacar una temperatura de 37,8 °C o menos, una frecuencia cardíaca de 100 latidos/min o menos, una frecuencia respiratoria de 24 respiraciones/min o menos, una presión arterial sistémica de 90 mmHg o superior, una saturación de oxígeno del 90% o superior o una PO_2 de 60 mmHg o superior en el aire de la habitación (para aquellos pacientes que no dependían previamente del aporte de oxígeno suplementario) y un estado mental equiparable al inicial. Normalmente, se observa a los pacientes en un entorno intrahospitalario hasta durante 24 h después de cambiar del tratamiento intravenoso al oral, pero no existen pruebas que respalden esta práctica, y no es necesaria en aquellos pacientes que se muestran estables por lo demás.

Complicaciones infecciosas

El empiema (cap. 92) es la complicación infecciosa más frecuente de la neumonía; se debe considerar esta posibilidad en aquellos pacientes que presentan fiebre persistente y leucocitosis después de 4 o 5 días de antibioterapia apropiada para la neumonía. La repetición de la radiografía de tórax y una TC constituyen ayudas muy importantes para el diagnóstico. Pueden producirse otras infecciones pulmonares cuando la circulación sanguínea transporta bacterias a los huesos o las articulaciones (especialmente a los espacios intervertebrales), la cavidad peritoneal (si había líquido peritoneal en el momento de producirse la bacteriemia), las meninges, las válvulas cardíacas o incluso grupos musculares importantes. Esas infecciones suelen ponerse de manifiesto causando una serie de síntomas, a los que el médico debe permanecer atento en aquellos pacientes que no se recuperan tan rápidamente como cabría esperar.

Complicaciones no infecciosas

El 7-10% de los pacientes ingresados por una neumonía adquirida en la comunidad pueden sufrir un infarto de miocardio (cap. 64) o arritmias de nueva aparición, especialmente fibrilación auricular (cap. 58), y es aún más frecuente observar un agravamiento de la insuficiencia cardíaca.¹³ Estos problemas cardíacos conllevan un aumento considerable de la morbilidad y la mortalidad.

PREVENCIÓN

Las medidas generales válidas para reducir el riesgo de neumonía bacteriana consisten en mantener un buen estado de salud general, abandonar el hábito de fumar, evitar la ingestión excesiva de alcohol y controlar la glucemia en los pacientes diabéticos. La vacunación contra la gripe (caps. 15 y 340) permite reducir no solo el riesgo de gripe, sino también de todas las demás causas de neumonía, ya que la gripe predispone a las infecciones pulmonares bacterianas secundarias. Actualmente disponemos de dos vacunas neumocócicas que reducen específicamente el riesgo de neumonía neumocócica (cap. 15): una vacuna de polisacáridos que contiene polisacáridos capsulares de 23 serotipos neumocócicos diferentes y una vacuna neumocócica conjugada, en la que se han conjugado polisacáridos capsulares con una proteína inmunógena. Se ha demostrado que cada vacuna tiene una eficacia de alrededor del 75% en la reducción del riesgo de neumonía neumocócica. ■ A diferencia de la vacuna de polisacáridos, la vacuna conjugada elimina, además, los neumococos detectables en la nasofaringe de los portadores y, debido a ello, evita la diseminación de los neumococos a las personas no vacunadas. Las infecciones neumocócicas causadas por las cepas contenidas en la vacuna heptavalente han disminuido un 95% en los niños y un 85% en los adultos desde que se realizan campañas de vacunación generalizada en niños. Se ha empezado a observar ya ese mismo declive en las cepas contenidas en la vacuna 13-valente. Estas observaciones indican que el beneficio de la vacuna conjugada será limitado. Sin embargo, los serotipos no vacunales están causando ahora más casos de neumonía y contrarrestando algunos de los beneficios de la vacunación.

Se recomienda utilizar la vacuna conjugada neumocócica seguida de la vacuna de polisacáridos neumocócica en todas las personas mayores de 65 años y en las personas de 19 a 64 años inmunocomprometidas (p. ej., inmunodeficiencia congénita o adquirida, infección por el VIH, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, neoplasias hematológicas malignas, inmunodepresión iatrogénica, neoplasias malignas generalizadas y trasplantes de órganos) o que presentan condiciones que predisponen a la infección neumocócica o que exponen especialmente al paciente a posibles complicaciones (p. ej., asplenia, pérdida de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares, tabaquismo, asma, neopatías crónicas, insuficiencia cardíaca, diabetes, alcoholismo, hepatopatías crónicas).

Si los pacientes que cumplen estos criterios ya han recibido la vacuna de polisacáridos, debe administrarse la vacuna conjugada. Los pacientes que reciben la vacuna de polisacáridos neumocócicos antes de los 65 años deben recibir otra dosis al cumplir los 65 años o posteriormente, siempre que hayan pasado al menos 5 años desde la última dosis. No se recomiendan las revacunaciones múltiples después de los 65 años, aunque algunos expertos recomiendan que se repitan las dosis de la vacuna de polisacáridos 23-valente a intervalos de 7-10 años en los pacientes asplénicos y los pacientes de edad avanzada. No se recomienda administrar más de una dosis de la vacuna conjugada a un adulto.

PRONÓSTICO

En los países desarrollados, la mortalidad a los 30 días en los pacientes ambulatorios con neumonía es inferior al 2%, pero es de alrededor del 14% en los pacientes hospitalizados y se acerca al 40% en los pacientes que requieren ingreso en una UCI. El índice de gravedad de la neumonía (v. tabla 91-4) puede ayudar a predecir la mortalidad en los pacientes que requieren tratamiento hospitalario para la neumonía adquirida en la comunidad. En los pacientes con una neumonía neumocócica, un recuento de leucocitos inferior a 6.000/μl se asocia a una mortalidad superior al 65%. Los pacientes cuya neumonía se acompaña de un derrame paraneumónico tienen una estancia hospitalaria más larga y una mortalidad aproximadamente 2,5 veces mayor, incluso después de ajustar otros índices de gravedad.¹⁴

Los pacientes, especialmente los de edad avanzada, suelen recuperarse de la neumonía lentamente, y la astenia y la debilidad residuales persisten durante semanas o meses. Algunos nunca recuperan el nivel funcional que tenían antes de la neumonía. Tras la recuperación de una neumonía bacteriana que ha requerido hospitalización, la mortalidad aumenta considerablemente al año y, al menos en el caso de la neumonía neumocócica, sigue aumentando considerablemente de 3 a 5 e incluso 10 años después, presumiblemente porque la neumonía ha servido de marcador de afecciones inflamatorias u otras afecciones asociadas que limitan la duración de la vida. Existe una buena correlación entre la gravedad de la neumonía y el riesgo posterior de muerte.

NEUMONÍA POR ASPIRACIÓN

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Aunque la microaspiración es frecuente y representa la causa subyacente en la mayoría de los casos de neumonía, algunos pacientes experimentan una aspiración macroscópica del contenido orofaríngeo. En esos casos cabe destacar algunos factores sociales predisponentes como el alcoholismo, el tabaquismo, la mala higiene dental y la falta de domicilio. Entre los factores médicos predisponentes cabe citar el encamamiento, los cambios agudos o crónicos en el estado mental, los trastornos neuromusculares, la obstrucción esofágica y el reflujo esofágico grave (cap. 129).¹⁶ La neumonía por aspiración puede no ser de tipo infeccioso si se debe a los daños producidos por el ácido gástrico o a una respuesta al contenido gástrico, aparte de las bacterias. Sin embargo, en la práctica no se puede distinguir entre neumonía por aspiración infecciosa y no infecciosa, y la neumonía por aspiración de trata inicialmente como si se debiera a una infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con neumonía por aspiración pueden desarrollar inicialmente un cuadro agudo debido a la aspiración de alimentos o a los efectos irritantes agudos del ácido gástrico. No obstante, en la mayoría de los casos el deterioro clínico, los problemas de oxigenación, la fiebre, la disnea, el esputo purulento y la leucocitosis van apareciendo gradualmente a lo largo de varios días. En los casos con un absceso pulmonar, los pacientes explican que su esputo tiene un olor y un sabor desagradables. La exploración física revela generalmente malnutrición, signos de trastornos comórbidos crónicos, problemas de dentición, signos de neumatía crónica y roncus grosos en los lóbulos inferiores o en las regiones declives del pulmón.

DIAGNÓSTICO

En la radiografía torácica, la neumonía por aspiración se visualiza generalmente como un proceso bronconeumónico parenquimatoso en el segmento superior del lóbulo inferior derecho y el segmento posterior de los lóbulos superiores, aunque la aspiración puede afectar a cualquier parte del pulmón (excepto los ápices), dependiendo de la posición del paciente en el momento de producirse esta. La identificación de un absceso de paredes gruesas (cap. 84) con un nivel hídrico constituye una prueba que prácticamente permite confirmar el diagnóstico.

Microbiología

Dado que las secreciones orofaríngeas contienen grandes cantidades de bacterias aerobias y anaerobias, la neumonía por aspiración suele ser una infección polimicrobiana. El diagnóstico de la neumonía por aspiración se puede realizar examinando un esputo con tinción de Gram en el que se identifican numerosos leucocitos, pocas células epiteliales o ninguna, y cantidades abundantes de bacterias mixtas. Dado que los microorganismos causales habituales son bacterias de la nasofaringe, los cultivos de esputo no suelen ser útiles (el informe habitual habla de una flora respiratoria normal), aunque podrían demostrar la existencia de otras bacterias patógenas, como *S. aureus* o bacilos gramnegativos multirresistentes. En los cultivos de un absceso pulmonar resecado o del aspirado traqueal de los pacientes con absceso pulmonar se identifican los microorganismos bucales previsible, como estreptococos y estafilococos microaerófilos, diferentes especies de *Bacteroides*, *Fusobacteria* y *Prevotella*. También puede haber *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *H. influenzae*. Como la orofaringe de los pacientes hospitalizados y de las personas ingresadas en centros de asistencia a largo plazo suele ser colonizada regularmente por bacterias gramnegativas facultativas, *P. aeruginosa* y *S. aureus*, es probable que estos microorganismos estén también implicados en la neumonía por aspiración de esos individuos. A menos que el examen microscópico del esputo teñido con Gram muestre bacilos gramnegativos prominentes o cocos grampositivos en racimos, es probable que el hallazgo de *Enterobacteriaceae* o *S. aureus* mediante el cultivo indique una contaminación.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes procedentes de la comunidad que son hospitalizados con una neumonía por aspiración o un absceso pulmonar deben ser tratados inicialmente con ampicilina-sulbactam parenteral (1,5-3 g i.v. cada 6 h) o con clindamicina (600 mg i.v. cada 8 h) durante un período mínimo de 5 días. Los resultados de los cultivos pueden indicar que se pueden usar también otros antibióticos, pero la prevalencia de microorganismos microaerófilos y anaerobios que no pueden detectarse en los cultivos rutinarios obliga a seguir utilizando uno de estos fármacos. Una vez que el paciente se ha estabilizado, se puede cambiar a un tratamiento oral (p. ej., clindamicina 600 mg tres veces al día o ampicilina-sulbactam 750 mg tres veces al día). El tratamiento de la neumonía por aspiración dura 7-10 días, a no ser que exista cavitación, en tal caso el tratamiento debe continuar durante varias semanas o incluso hasta que no se pueda detectar la cavitación. En personas mayores que deben guardar cama (especialmente aquellos pacientes ingresados en unidades de enfermería u hospitales), el tratamiento inicial más apropiado consiste probablemente en la administración de piperacilina-tazobactam (3,375 g i.v. cada 6 h), meropenem (1 g i.v. cada 8 h) o imipenem (1 g i.v. cada 6-8 h) durante un período mínimo de 5 días, debido a la presencia probable de bacterias gramnegativas, especialmente de microorganismos multirresistentes que pueden sintetizar β -lactamasas de amplio espectro o una carbapenemasa. Si se sospecha o se confirma mediante cultivo la presencia de SARM, hay que añadir también un tratamiento apropiado para este (cap. 272). El tratamiento puede adaptarse en función de los resultados microbiológicos, pero los pacientes ancianos que sufren una neumonía por aspiración no pueden a menudo proporcionar una muestra de esputo y deben permanecer con el tratamiento antibiótico inicial durante un curso completo.

La complicación más grave y frecuente de una neumonía anaerobia o de un absceso pulmonar es el desarrollo de un empiema. La inserción de uno o más tubos torácicos suele ser tan buena como una toracostomía quirúrgica para extraer el material infectado. Desgraciadamente, los pacientes que desarrollan esta complicación no suelen estar en condiciones para someterse a una intervención agresiva, lo que genera un dilema terapéutico importante. A los pacientes con un trastorno neurológico subyacente o una neoplasia maligna se les puede introducir un tubo de alimentación por gastrostomía o yeyunostomía para suministrarles nutrición, líquidos y fármacos paliativos.

PRONÓSTICO

A no ser que se haya desarrollado un empiema, el pronóstico de la neumonía por aspiración o el absceso pulmonar depende fundamentalmente de los procesos comórbidos que hayan favorecido su aparición, más que de una posible falta de respuesta de la neumonía o el absceso.

NEUMONÍA HOSPITALARIA, NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR Y NEUMONÍA ASOCIADA A LA ASISTENCIA SANITARIA

EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía hospitalaria, la neumonía asociada al ventilador y la neumonía asociada a la asistencia sanitaria constituyen las segundas infecciones nosocomiales (cap. 266) más frecuentes en EE. UU. Las neumonías hospitalarias incrementan los costes y prolongan el tiempo de hospitalización, y representan hasta un 25% de todas las infecciones en la UCI. La neumonía adquirida en el hospital y la neumonía asociada al respirador que se produce en los primeros 2 o 3 días de hospitalización suelen deberse a las bacterias

habituales que se adquieren en la comunidad sensibles a los antibióticos, mientras que las infecciones de aparición tardía se deben con mayor frecuencia a la flora del hospital, incluidos microorganismos multirresistentes a los medicamentos (tabla 91-9). En comparación con la neumonía adquirida en la comunidad, la neumonía asociada a las residencias de ancianos suele estar causada por los mismos microorganismos patógenos, pero no presenta las mismas variaciones estacionales.¹⁷

BIOPATOLOGÍA

Cuando la neumonía aparece en los primeros días de hospitalización (incluyendo los 2-3 primeros días después de una intervención quirúrgica programada), los microorganismos causales más probables son bacterias que causan normalmente neumonías adquiridas en la comunidad, como *S. pneumoniae* y *H. influenzae* y bacterias microaerófilas y anaerobias de la boca. Posteriormente son cada vez más frecuentes *S. aureus* y bacilos gramnegativos facultativos (p. ej., *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y distintas especies de *Acinetobacter*). Muchos casos son polimicrobianos e incluyen bacterias grampositivas como *S. aureus*, sobre todo cepas de SARM, especialmente en pacientes con procesos crónicos subyacentes graves. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* y el complejo *Burkholderia cepacia* desarrollan rápidamente resistencia a numerosos tipos de antibióticos, por lo que es muy importante realizar un seguimiento y una vigilancia locales rutinarios para poder predecir la sensibilidad farmacológica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La neumonía adquirida en el hospital y la neumonía asociada al ventilador pueden cursar inicialmente con signos característicos, como fiebre, leucocitosis y esputo purulento, o con un aumento de las secreciones traqueales en un paciente intubado. A menudo resulta difícil interpretar las radiografías torácicas, aunque pueden mostrarnos la aparición o el agravamiento de infiltrados pulmonares. Una ecografía pulmonar que muestre la consolidación subpleural o los broncogramas aéreos también pueden ser útiles para hacer el diagnóstico.¹⁸ La hipoxemia es frecuente en los casos graves y puede aparecer el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 96).

Si al examen microscópico de un esputo o de secreciones traqueal teñidos con Gram no se visualizan numerosas células inflamatorias con un mismo microorganismo, puede que haya que utilizar cultivos cuantitativos de muestras obtenidas mediante broncoscopia (empleando un cepillo protegido) para determinar el microorganismo causal en los pacientes que no responden al tratamiento inicial. Un cultivo estéril de secreciones de vías respiratorias bajas sin que se haya utilizado un antibiótico nuevo en las últimas 72 h permite descartar prácticamente la mayoría de las neumonías bacterianas, aunque en estas circunstancias sigue siendo posible una infección viral o por *Legionella*.

TRATAMIENTO

Tto

Si el paciente es inestable, o si es muy posible que tenga una neumonía adquirida en el hospital, una neumonía asociada al ventilador o una neumonía asociada a la asistencia sanitaria, hay que iniciar sin demora la antibioterapia empírica (v. tabla 91-9), ya que cualquier retraso en el tratamiento antimicrobiano incrementa la mortalidad. En el caso de la enfermedad de inicio temprano en los primeros 3 o 4 días de hospitalización o después de una intervención pulmonar cruenta, el tratamiento debe seguir las directrices de la neumonía adquirida en la comunidad. Después de ese tiempo, debe considerarse como potencialmente causante la flora adquirida en el hospital. Mientras se esperan los resultados de los estudios para determinar una etiología, la elección inicial de los antibióticos debe guiarse por el conocimiento de la sensibilidad a los antibióticos de los microorganismos aislados con frecuencia en la instalación en cuestión.¹⁹

Dado que esa predicción puede resultar muy difícil, se recomienda emplear regímenes polifarmacológicos, aunque teniendo siempre en cuenta la importancia de obtener muestras de cultivo correctas para poder estrechar posteriormente el tratamiento. Entre las opciones disponibles cabe citar una cefalosporina antipseudomonas como ceftacídima o cefepima, un carbapenémico antipseudomonas (meropenem o imipenem) o un β -lactámico/inhibidor de β -lactamasa como piperacilina-tazobactam; además, se debe considerar la posibilidad de usar una fluoroquinolona antipseudomonas (ciprofloxacino) o un aminoglucósido como amikacina, gentamicina o tobramicina. Es posible que se necesiten fármacos más recientes, como la ceftacídima/avibactam, la plazomicina y otros, en entornos hospitalarios donde son frecuentes los bacilos gramnegativos más resistentes. Si existen muchas probabilidades de que se trate de *Legionella*, la fluoroquinolona debería bastar; en caso contrario, debe añadirse un macrólido como azitromicina. Por último, debe añadirse vancomicina o linezolid para el tratamiento contra SARM, a menos que se pueda descartar la presencia de este microorganismo.

Si el paciente mejora en las primeras 48-72 h, hay que considerar seriamente la posibilidad de ir reduciendo la antibioterapia en función de los resultados de los cultivos. Si los cultivos respiratorios bajos siguen siendo negativos, pero el paciente no ha mejorado, hay que descartar un posible foco infeccioso extrapulmonar, para lo que pueden ser muy útiles otros estudios radiológicos o cultivos. En la mayoría de los casos, el tratamiento antibiótico debe limitarse a 7 días; el tratamiento puede ser más corto o más largo dependiendo de la certeza del diagnóstico etiológico y de la respuesta clínica.

TABLA 91-9 ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA PARA LA NEUMONÍA HOSPITALARIA, LA NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR Y LA NEUMONÍA ASOCIADA A LA ASISTENCIA SANITARIA**GRUPO A: PACIENTES CON NEUMONÍA HOSPITALARIA O NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR, SIN FACTORES DE RIESGO EN RELACIÓN CON MICROORGANISMOS PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES Y CON NEUMONÍA DE COMIENZO PRECOZ**

MICROORGANISMOS PATÓGENOS POTENCIALES	TRATAMIENTO RECOMENDADO
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ceftriaxona, 1-2 g i.v./i.m. cada 12-24 h, máximo 2 g/día*
<i>Haemophilus influenzae</i>	O
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	Levofloxacino, 750 mg i.v. cada día, o ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 8 h, o moxifloxacino, 400 mg i.v. o por vía oral cada 24 h*
Bacilos gramnegativos entéricos sensibles a antibióticos	O
<i>Escherichia coli</i>	O
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ampicilina-sulbactam, 1,5-3 g (1-2 g de ampicilina y 0,5-1 g de sulbactam) i.v./i.m. cada 6 h, máximo 4 g de sulbactam/día, dependiendo del tipo y la gravedad de la infección*
<i>Enterobacter</i>	O
<i>Proteus</i>	O
<i>Serratia marcescens</i>	Ertapenem, 1 g i.v./i.m. una vez al día*

GRUPO B: PACIENTES CON NEUMONÍA HOSPITALARIA, NEUMONÍA ASOCIADA AL VENTILADOR O NEUMONÍA ASOCIADA A LA ASISTENCIA CLÍNICA Y CON NEUMONÍA DE COMIENZO TARDÍO O CON FACTORES DE RIESGO DE MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES

MICROORGANISMOS	TRATAMIENTO
<i>S. pneumoniae</i>	Cefalosporina antipseudomonas (ceftacídima, 2 g i.v. cada 8 h, o cefepima, 1-2 g cada 8-12 h)*
<i>H. influenzae</i>	O
<i>S. aureus</i> sensible a meticilina	Carbapenémicos antipseudomonas (meropenem, 1 g cada 8 h, o imipenem, 500 mg cada 6 h o 1 g cada 8 h)*
Bacilos gramnegativos entéricos sensibles a antibióticos	O
<i>E. coli</i>	β-lactámico/inhibidor de β-lactamasa (piperacilina-tazobactam, 4,5 g i.v. cada 6 h)*
<i>K. pneumoniae</i>	O
<i>Enterobacter</i>	Fluoroquinolona antipseudomonas (levofloxacino, 750 mg i.v. cada día, o ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 8 h)*.
<i>Proteus</i>	Esta elección está cada vez más limitada por la resistencia a los antibióticos
<i>S. marcescens</i>	más
Microorganismos patógenos multirresistentes	Vancomicina (15 mg/kg i.v. cada 12 h, con monitorización para mantener una concentración meseta de 10-15 µg/ml y dependiendo de la duración de la respuesta clínica e individualizando el tratamiento) o linezolid (600 mg i.v. cada 12 h)*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>K. pneumoniae</i> (productora de β-lactamasa de amplio espectro)	
<i>Acinetobacter</i>	
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	
<i>Legionella pneumophila</i>	

*La duración depende de la respuesta clínica y debe ser individualizada.

Datos tomados de American Thoracic Society. Modificado de Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Executive summary: management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63:575-582.**PREVENCIÓN**

La prevención de la propagación de las bacterias resistentes a los antibióticos en los hospitales hace hincapié en la preparación del personal y en el cumplimiento de las normas de desinfección de las manos con alcohol.²⁰ A los pacientes con microorganismos multirresistentes confirmados hay que aislarlos o, si eso no es posible, agruparlos con el objeto de reducir el riesgo de contaminación cruzada entre pacientes. Para reducir el riesgo de neumonía asociada al ventilador se puede elevar la cabecera de la cama del paciente, aspirar regularmente las secreciones subglóticas, permitir «descansos de sedación» a diario y valorar todos los días la posibilidad de extubar al paciente.

PRONÓSTICO

El índice de mortalidad general atribuible a la neumonía adquirida en el hospital puede ascender al 30-50%. La mortalidad se debe, en parte, a la gravedad de la neumonía y a la dificultad de proporcionar una cobertura antibiótica adecuada para algunos bacilos gramnegativos, pero depende en gran medida de las enfermedades médicas y quirúrgicas subyacentes del paciente. Entre los supervivientes, la mediana de tiempo para volver a las actividades normales es de 2-4 semanas.²¹

Grado A Bibliografía de grado A

- Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:95-107.
- Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* 2018;379:236-249.
- Eljaaly K, Alshehri S, Aljabri A, et al. Clinical failure with and without empiric atypical bacteria coverage in hospitalized adults with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017;17:1-7.
- Garin N, Genne D, Carballo S, et al. β-lactam monotherapy vs β-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1894-1901.
- Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372:1312-1323.
- Wu WF, Fang Q, He GJ. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2018;36:179-184.
- Stern A, Skalsky K, Avni T, et al. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD007720.

- Hanretty AM, Gallagher JC. Shortened courses of antibiotics for bacterial infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy.* 2018;38:674-687.
- Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12:1-18.
- Redden MD, Chin TY, van Driel ML. Surgical versus non-surgical management for pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD010651.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ENFERMEDADES DEL DIAFRAGMA, LA PARED TORÁCICA, LA PLEURA Y EL MEDIASTINO

F. DENNIS MCCOOL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DIAFRAGMA

El diafragma es el músculo principal de la ventilación. Es una estructura en forma de cúpula que separa el tórax del abdomen. Consiste en un tendón central y un componente muscular que se inserta a nivel lateral en la caja torácica a lo largo de la superficie interior de las seis costillas inferiores, a nivel anteromedial a lo largo de los cartílagos costales y a nivel posterior a lo largo de los tres cuerpos vertebrales lumbares superiores. El diafragma está innervado por el nervio frénico, que se origina en las raíces de los nervios cervicales 3 a 5.

Debilidad y parálisis del diafragma

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Cuando se activa, el diafragma se contrae y desciende en sentido caudal. El descenso del diafragma expande la porción anterior de la pared abdominal y la parte inferior de la caja torácica, disminuye la presión pleural y, por lo tanto, promueve la inflación de los pulmones. Es el músculo principal de la inspiración, y su acción constituye aproximadamente el 70% del volumen corriente inspirado en el sujeto normal. La función del diafragma puede verse afectada por trastornos que afectan al encéfalo (cap. 371), la médula espinal y los nervios periféricos (cap. 392), la unión neuromuscular (cap. 394) y el propio músculo (cap. 393). Se desconoce la incidencia y prevalencia de la parálisis y la debilidad diafragmáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La debilidad o la parálisis diafragmática puede afectar a uno o a ambos hemidiafragmas.¹ En el caso de la parálisis diafragmática unilateral, los pacientes suelen estar asintomáticos en reposo, pero pueden presentar disnea con el esfuerzo o en decúbito supino, especialmente con afecciones asociadas como la obesidad. Si están asintomáticos, la anomalía puede descubrirse de forma accidental al visualizar un hemidiafragma elevado en una radiografía de tórax.

La parálisis diafragmática bilateral es menos frecuente que la parálisis unilateral. La incapacidad resultante de la parálisis bilateral es más llamativa que la resultante de la parálisis unilateral, y la ortopnea es un síntoma especialmente destacado. Otros síntomas son la disnea con el esfuerzo o al agacharse y levantar objetos. Estos sujetos también corren un mayor riesgo de hipoventilación durante el sueño, especialmente durante el sueño con movimientos oculares rápidos (REM). En ocasiones, los pacientes pueden presentar síntomas relacionados con la hipoventilación nocturna, como despertares nocturnos frecuentes, nicturia, pesadillas vívidas, sudores nocturnos, somnolencia diurna, depresión y cefaleas matutinas.

La exploración física destaca por el uso de los músculos accesorios de la inspiración y el movimiento paradójico hacia dentro de la pared abdominal durante la inspiración, particularmente en los pacientes con una parálisis diafragmática bilateral. Este hallazgo es especialmente notable cuando estos pacientes están en decúbito supino. La percusión de la pared torácica durante la inspiración y la espiración puede detectar la ausencia del movimiento diafragmático.

DIAGNÓSTICO

Entre los trastornos que pueden causar una debilidad o parálisis unilateral del diafragma (tabla 92-1) se encuentran las lesiones traumáticas del nervio frénico, las neuropatías como la amiotrofia neurálgica (cap. 392), el herpes zóster (cap. 351), las enfermedades de la columna cervical (cap. 372), los tumores compresivos y las lesiones del nervio frénico relacionadas con la cirugía cardíaca o torácica o la ventilación mecánica prolongada. La amiotrofia neurálgica se ha vinculado al gen *SEPT9* y puede ser ocasionalmente una manifestación extrahepática de la hepatitis E (cap. 140). El diagnóstico de la disfunción diafragmática lo suele indicar la elevación de un hemidiafragma en una radiografía de tórax (fig. 92-1). El diagnóstico de la parálisis unilateral puede confirmarse mediante la realización de una «prueba de olfateo» durante la radioscopia o la ecografía, en la que se produce un movimiento paradójico (cefálico) de la cúpula hemidiafragmática durante una maniobra de olfateo.

La parálisis diafragmática bilateral es más difícil de diagnosticar que la parálisis unilateral. La radiografía de tórax suele mostrar una elevación de los dos hemidiafragmas. Este hallazgo puede interpretarse como un «esfuerzo inspiratorio pobre» o «volúmenes pulmonares bajos». Las pruebas sistemáticas de la función pulmonar (cap. 79) son inespecíficas; suelen mostrar una restricción de moderada a acentuada, con la capacidad vital y la capacidad pulmonar total reducidas a un 30-60% de los valores predichos. Una prueba más específica de la parálisis diafragmática es la medida de la capacidad vital en decúbito supino. Una disminución del 20% o más cuando se adopta el decúbito supino es compatible con una parálisis diafragmática. La presión inspiratoria estática máxima medida en la apertura de la vía respiratoria (Pimax) también se reduce al 20-30% de lo previsto en los sujetos con una parálisis diafragmática bilateral.

El diagnóstico de la parálisis diafragmática unilateral o bilateral puede confirmarse con la ecografía. La ausencia de engrosamiento del diafragma durante la inspiración indica una parálisis. Una prueba más invasora es la medida de la presión transdiafragmática (la diferencia de presión entre la cavidad torácica y la abdominal), que requiere que el paciente degluta un balón para la manometría. En la parálisis diafragmática, no hay ningún aumento de la presión transdiafragmática durante la inspiración. La electromiografía del diafragma y los estudios de conducción del nervio frénico pueden ser útiles para distinguir la neuropatía o la miopatía. Si se confirma el diagnóstico de parálisis diafragmática bilateral, hay que evaluar al paciente en busca de una hipoventilación nocturna (cap. 377). Puede ser necesario realizar una tomografía computarizada (TC) del tórax para excluir una masa mediastínica, y puede ser necesario realizar una resonancia magnética (RM) del cuello para evaluar la médula espinal y las raíces nerviosas (e-fig. 92-1).

TABLA 92-1 CAUSAS DE LA DEBILIDAD Y LA PARÁLISIS DEL DIAFRAGMA

TRAUMATISMO

Cirugía cardíaca con cardioplejia fría
Traumatismo romo
Lesión de la médula espinal
Manipulación cervical
Bloqueo de nervios escaleno y braquial

COMPRESIÓN TUMORAL

Cáncer de pulmón
Tumor metastásico del mediastino

METABÓLICAS

Diabetes
Deficiencia de vitaminas (B₆, B₁₂, folato)
Hipotiroidismo
Deficiencia de maltasa ácida

NEURITIS INFLAMATORIAS

Amiotrofia neurálgica (Parsonage-Turner)
Mononeuritis múltiple
Vasculitis
Paraneoplásico

DISTROFIAS MUSCULARES

De miembros y cinturas
Duchenne y Becker

VARIOS

Amiloidosis
Desnutrición
Lesión por radiación
Espondilosis cervical
Poliomielitis
Esclerosis lateral amiotrófica

IDIOPÁTICA

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La parálisis diafragmática bilateral puede no ser reversible a menos que la causa subyacente sea tratable. Por ejemplo, las miopatías (cap. 393) relacionadas con trastornos metabólicos pueden mejorarse corrigiendo los desequilibrios electrolíticos o restituyendo la hormona tiroidea. Las alteraciones tóxicas o metabólicas relacionadas con la diabetes, el alcohol o las infecciones virales pueden resolverse tratando la enfermedad subyacente. La parálisis diafragmática idiopática o la parálisis debida a la amiotrofia neurálgica pueden mejorar espontáneamente o resolverse completamente aproximadamente en el 60% de los sujetos, pero la recuperación puede llevar de 18 meses a 3 años. El daño del nervio frénico relacionado con la cirugía cardíaca suele resolverse espontáneamente, pero puede persistir si se secciona el nervio. En el caso de una lesión alta de la médula espinal, en la que las raíces del nervio frénico quedan intactas (lesión por encima de C3), el marcapasos del nervio frénico puede proporcionar ventilación.

La ventilación incruenta con presión positiva (NPPV) es el método preferido de tratamiento de los pacientes con una parálisis diafragmática, porque puede mejorar tanto los síntomas como los trastornos fisiológicos relacionados con la hipoventilación nocturna (e-tabla 92-1 y cap. 377). La NPPV también puede revertir la adaptación encefálica a las concentraciones altas de CO₂ al «reajustar» los quimiorreceptores en la médula hacia la normalidad. Cuando los pacientes con una parálisis unilateral tienen síntomas graves, el pliegue quirúrgico del hemidiafragma paralizado puede mejorar la capacidad vital, pero esta intervención no desempeña ningún papel en la parálisis diafragmática bilateral.

Otros trastornos diafragmáticos

La eventración del diafragma es el resultado de la atrofia localizada del músculo diafragmático o de la sustitución de una parte del diafragma por tejido fibroelástico. La eventración suele dar lugar a una elevación de la porción anteromedial derecha del diafragma. Los tumores metastásicos del diafragma suelen estar relacionados con la extensión directa del cáncer de pulmón. Los tumores primarios del diafragma son muy inusuales. Los lipomas son el tumor benigno más frecuente, y los fibrosarcomas son la neoplasia maligna más frecuente.

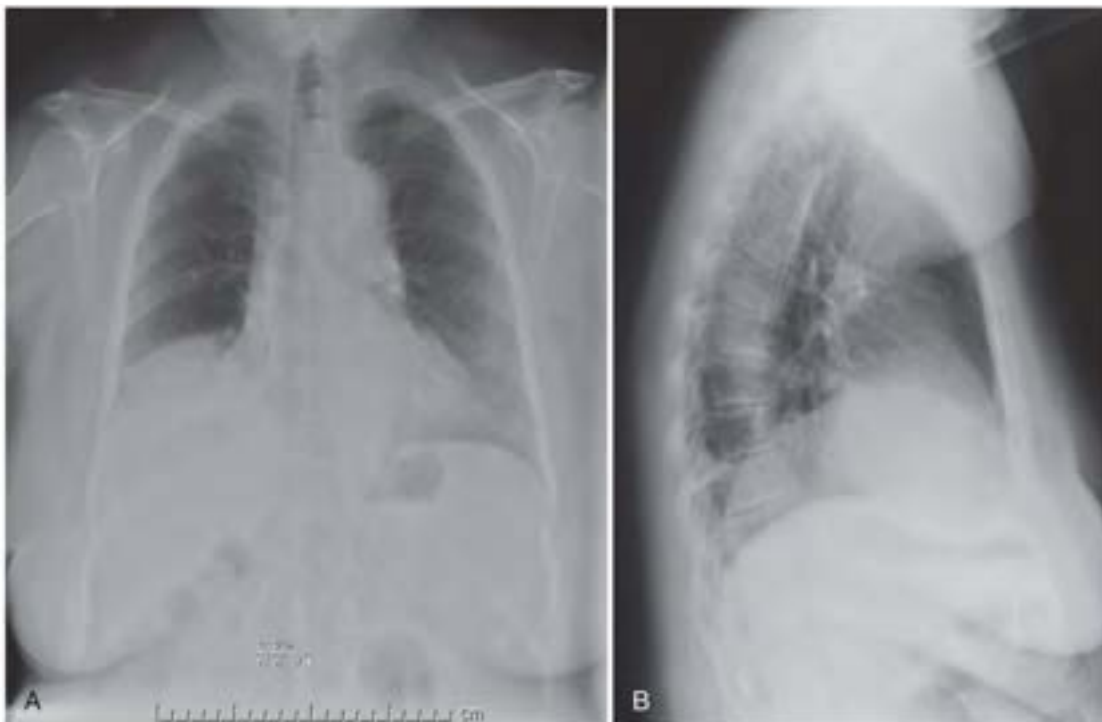


FIGURA 92-1. Paciente con una parálisis del hemidiafragma derecho como se ve en la radiografía posteroanterior del tórax (A) y en la radiografía lateral del tórax (B).

PARED TORÁCICA

La pared torácica es un componente clave de la «bomba inspiratoria» y permite mantener la ventilación alveolar normal. Consiste en las estructuras óseas de la caja torácica, las articulaciones entre las costillas y las vértebras, el diafragma, los músculos intercostales y el abdomen. Los trastornos que afectan a cualquiera de los componentes de la pared torácica pueden dificultar la respiración.

Cifoescoliosis

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La cifoescoliosis es un trastorno frecuente de la columna vertebral que afecta aproximadamente a 1 de cada 1.000 personas, de las cuales aproximadamente 1 de cada 10.000 tiene una deformidad vertebral grave. Entre las deformidades se encuentran una excesiva curvatura vertebral en los planos coronal (escoliosis) y sagital (cifosis), así como la rotación del eje vertebral. La forma más frecuente es idiopática, pero la cifosis también puede deberse a malformaciones vertebrales congénitas o a trastornos neuromusculares (cap. 394).

Una predilección familiar puede estar relacionada con la familia génica que reestructura la cromatina (*CHD7*). La cifoescoliosis suele hacerse más prominente al final de la infancia o al principio de la adolescencia, con una proporción de mujeres a hombres de 4:1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La cifoescoliosis puede clasificarse en leve, moderada o grave según el ángulo de la deformidad de la columna vertebral. En los sujetos más jóvenes con deformidades vertebrales más leves, los hallazgos físicos pueden ser sutiles. Los sujetos con una cifoescoliosis leve a moderada pueden quejarse de dolor de espalda y tener problemas psicosociales relacionados con la deformidad de la columna. Los adolescentes con una cifoescoliosis idiopática leve suelen tener una capacidad normal para hacer ejercicio, mientras que los que tienen una cifoescoliosis idiopática moderada tienen una capacidad reducida para hacer ejercicio, con limitaciones adicionales debido a la falta de acondicionamiento. En el caso de las deformidades graves, los pacientes pueden experimentar disnea con un esfuerzo mínimo o en reposo.

Los hallazgos típicos de la cifoescoliosis grave son la joroba dorsal, que se debe a la asimetría angular de las costillas y los hombros y a la presencia de unas caderas inclinadas. En la cifoescoliosis grave pueden presentarse signos de insuficiencia cardíaca derecha (cap. 52).

DIAGNÓSTICO

La cifoescoliosis grave puede diagnosticarse fácilmente en la exploración física, mientras que los grados leves o moderados de cifoescoliosis solo pueden observarse en las radiografías de tórax. La prueba de la inclinación anterior de Adams, en la que el

explorador observa la asimetría de la región torácica o lumbar mientras el paciente se inclina hacia delante a nivel de la cintura hasta que la columna vertebral queda paralela al suelo, puede ayudar a detectar deformaciones menores. El grado de deformidad de la columna vertebral debe calcularse sobre la base del ángulo de curvatura de la columna (el ángulo de Cobb) en las radiografías (e-fig. 92-2). Los ángulos de más de 100° son graves y suelen acompañarse de síntomas respiratorios, como la disnea.

La cifoescoliosis produce un deterioro respiratorio restrictivo, con la capacidad pulmonar total y la capacidad vital reducidas a tan solo un 30% de los valores predichos a medida que aumenta el grado de angulación vertebral. La edad del paciente, el grado de rotación de la columna vertebral, la presencia de debilidad en los músculos respiratorios y la afectación de las vértebras torácicas son factores que promueven el proceso restrictivo.

TRATAMIENTO

Tto

Debe alentarse a los pacientes a que sigan activos para reducir al mínimo la falta de acondicionamiento de los músculos periféricos. Además, deben instituirse medidas generales de apoyo, como la vacunación contra la gripe y el neumococo (cap. 15), el abandono del hábito de fumar (cap. 29), el mantenimiento de un peso corporal normal (cap. 207) y el tratamiento oportuno de las infecciones respiratorias. Los pacientes con una cifoescoliosis grave y ángulos de Cobb de más de 100° deben vigilarse de cerca para detectar complicaciones respiratorias e hipoventilación nocturna.

Debido a que las anomalías relacionadas con el sueño y sus efectos en la función cardiorrespiratoria son potencialmente tratables, hay que evaluar a los sujetos con cifoescoliosis en busca de una hipoventilación nocturna (cap. 377), que suele preceder a los hallazgos de la hipercapnia y la hipoxemia diurnas. Las indicaciones para instituir la NPPV son los síntomas de hipoventilación nocturna o los signos de cardiopatía pulmonar (cap. 52) con una PaCO_2 elevada diurna (≥ 45 mmHg) o una saturación nocturna de oxígeno del 88% o menos durante 5 min consecutivos mientras respiran aire ambiental. Se necesita oxígeno suplementario si la hipoxemia persiste a pesar de la corrección de la hipoventilación. La NPPV puede reducir el número y la duración de las hospitalizaciones y mejorar el intercambio de gases, los gases en la sangre durante el día, la calidad de vida y la supervivencia (v. e-tabla 92-1).

Los tratamientos quirúrgicos y médicos (corsés) son útiles en los niños y los adolescentes en crecimiento con ángulos de Cobb entre 25 y 40°, mientras que se ha utilizado la cirugía en los adolescentes con un ángulo de Cobb de más de 45°. Aunque las radiografías de cribado pueden detectar una escoliosis que de otro modo sería asintomática, no hay pruebas que apoyen el cribado de la escoliosis en los adultos.³

PRONÓSTICO

Los sujetos con una cifoescoliosis leve tienen un curso general benigno. Los pacientes con deformidades moderadas o graves tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones respiratorias. Los ángulos de Cobb de más de 120° pueden acompañarse de insuficiencia respiratoria. Los factores asociados a la progresión de la deformidad de la columna vertebral son la debilidad de los músculos inspiratorios, una gran curvatura de la columna en el momento de la presentación, la inmadurez del esqueleto y la ubicación torácica del vértice de la curva. Para un grado determinado de deformidad de la columna vertebral, las personas con debilidad de los músculos inspiratorios y cifoescoliosis son más propensas a sufrir una insuficiencia respiratoria que las personas con una cifoescoliosis y una fuerza muscular inspiratoria normal. El tratamiento con NPPV mejora el pronóstico respecto al tratamiento con oxígeno solo.

En la cifoescoliosis secundaria, la edad temprana de aparición, la progresión rápida de la curva durante el crecimiento, la progresión de la escoliosis después de la madurez esquelética, las curvas grandes en el momento de la presentación y una localización torácica en lugar de toracolumbar o lumbar del vértice de la curva son factores de riesgo de complicaciones respiratorias. Cuando aparece la cardiopatía pulmonar (cap. 52), el pronóstico es malo, y la muerte puede ocurrir antes de 1 año sin tratamiento.

Tórax en embudo**EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA**

El tórax en embudo (*pectus excavatum*) es una deformación congénita frecuente de la pared torácica que se produce aproximadamente en el 0,5-2% de la población. Se caracteriza por una depresión excesiva del esternón y de sus cartílagos costales adyacentes. Afecta más a los hombres que a las mujeres (4:1), y es frecuente un antecedente familiar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las preocupaciones estéticas son la razón habitual para buscar atención médica. El tórax en embudo produce habitualmente un mínimo deterioro respiratorio, y ocasionalmente se asocia a leves reducciones de la capacidad vital y de la capacidad pulmonar total. Los sujetos con las deformidades más acentuadas pueden exhibir una reducción leve de la capacidad máxima para el ejercicio. En la exploración física es fácil ver la depresión esternal. La excursión de la caja torácica es normal durante la inspiración. Puede haber un grado leve de escoliosis en el 40-60% de los sujetos.

El tórax en embudo se diagnostica fácilmente inspeccionando la caja torácica. En la radiografía de tórax se reduce el diámetro anteroposterior (fig. 92-2A y 2B). La gravedad de la deformidad se evalúa mejor con una TC del tórax. Una relación de diámetro transversal-anteroposterior mayor de 3,5 traduce una deformidad significativa.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Se considera la corrección quirúrgica de la deformidad en los pacientes con una relación transversal-anteroposterior de la caja torácica de más de 3-3,5 junto con síntomas de disnea o pruebas de laboratorio de restricción cardíaca o pulmonar. Sin embargo, no hay pruebas convincentes de que la corrección de la deformidad mejore la función cardiopulmonar ni la capacidad para el ejercicio. Los abordajes mínimamente invasores utilizan varillas para forzar al esternón hacia fuera de manera gradual. El pronóstico general es excelente en los sujetos que tienen deformidades leves y en los pacientes en los que se han corregido las deformidades más graves.

Tórax inestable**EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA**

El tórax inestable se produce después de un traumatismo torácico (cap. 103)⁴ en el que se han producido fracturas dobles de tres o más costillas contiguas o fracturas combinadas del esternón y las costillas. El resultado es un segmento inestable de la pared torácica, que paradójicamente se mueve hacia dentro con la inspiración y hacia fuera con la espiración. En los adultos, el tórax inestable es con más frecuencia consecuencia de un traumatismo como en la pared torácica debido a accidentes automovilísticos o caídas. Puede haber una contusión pulmonar y contribuir a la hipoxemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La capacidad vital puede reducirse de forma aguda en un 50% o más. Los cambios en la función de los músculos respiratorios relacionados con la inestabilidad pueden llevar a una insuficiencia respiratoria aguda (e-fig. 92-3). Las causas son un aumento del trabajo respiratorio (debido a un acortamiento diafragmático excesivo) combinado con un menor suministro de oxígeno al diafragma (debido a una contusión pulmonar o a la hipoventilación) y a un deterioro de la tos (debido al dolor asociado a las fracturas costales, así como al movimiento paradójico del segmento inestable). Deberían realizarse estudios diagnósticos apropiados para determinar si el paciente tiene un neumotórax o un hemotórax concomitante.

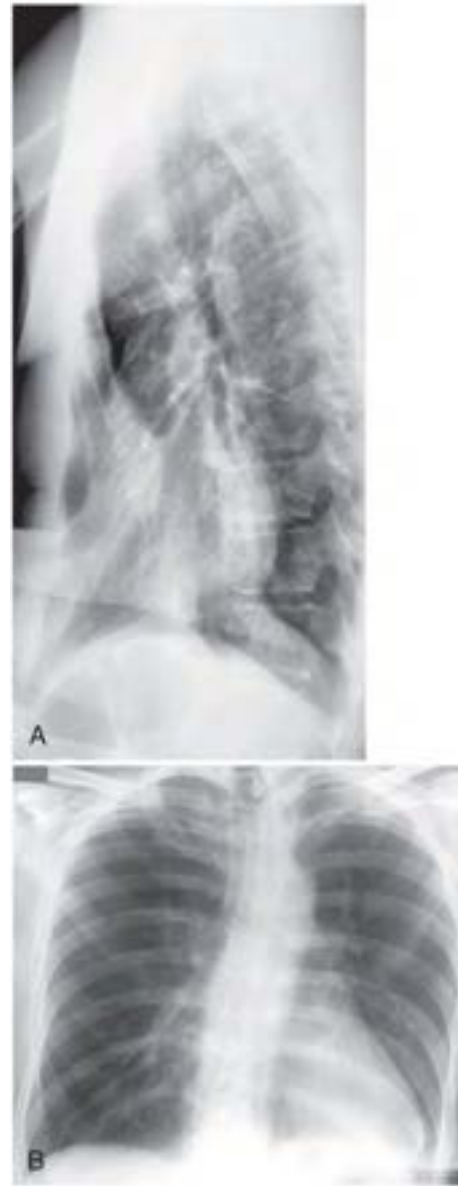


FIGURA 92-2. Deformidad de tórax en embudo. **A.** Radiografía lateral de tórax. La deformidad de tórax en embudo se caracteriza por el desplazamiento dorsal de las estructuras cardíacas y un diámetro AP estrecho del tórax que mide menos de 8 cm desde la corteza posterior del cuerpo esternal hasta la corteza anterior de las vértebras torácicas inferiores. **B.** Radiografía frontal de tórax. El borde derecho del corazón está oscurecido, imitando la enfermedad del lóbulo medio derecho. La silueta cardíaca está ligeramente rotada y desplazada hacia el hemitórax izquierdo. (Por cortesía de Paul Stark, MD.)

DIAGNÓSTICO

La inspección al lado de la cama buscando el movimiento paradójico del segmento inestable es clave para el diagnóstico. La palpación suave de la caja torácica y del abdomen puede revelar el movimiento paradójico característico del segmento inestable. Las radiografías de tórax confirmarán la presencia de múltiples fracturas costales, pero una reconstrucción tridimensional de una tomografía torácica puede mejorar la visualización de las lesiones torácicas, incluida la contusión pulmonar. El diagnóstico puede ser menos evidente en un paciente sedado y en ventilación mecánica, en el que puede no producirse el movimiento paradójico de un segmento de la caja torácica, porque las presiones alveolares y pleurales positivas actúan como una «férula neumática» y permitan un inflado uniforme de la pared torácica.

TRATAMIENTO

El tratamiento médico del tórax inestable consiste en una analgesia adecuada, la eliminación de las secreciones bronquiales y la asistencia ventilatoria mecánica si es necesario. El alivio del dolor (cap. 27), que es crucial para evitar las atelectasias y lograr una tos eficaz, puede lograrse con medicamentos orales (v. tabla 27-4), las bombas de analgésicos controladas por el paciente, los bloqueos nerviosos intercostales o la anestesia epidural. La NPPV administrada mediante mascarilla nasal o facial a los pacientes que respiran espontáneamente mejora el intercambio de gases, puede estabilizar el segmento

inestable y puede permitir la movilización temprana y el acceso a la fisioterapia. Si se produce un fallo respiratorio a pesar de la NPPV, la intubación y la ventilación con presión positiva estabilizarán el segmento inestable y mejorarán el intercambio de gases. Puede ser necesaria la fijación quirúrgica del segmento inestable en los pacientes que no pueden dejar de utilizar la ventilación mecánica, los pacientes con deformaciones importantes de la pared torácica y los pacientes que se someten a una toracotomía por lesiones concomitantes.

PRONÓSTICO

El tórax inestable es un marcador de un aumento de la mortalidad, tanto en los pacientes con traumatismos aislados de la pared torácica como en los pacientes con múltiples zonas traumatizadas, con una mortalidad general que oscila entre el 7 y el 16%. Los pacientes con un tórax inestable sin una contusión pulmonar concomitante pueden tener un deterioro restrictivo que suele resolverse, con el retorno de la capacidad vital a los valores basales en un plazo de 6 meses. Por el contrario, los pacientes que tienen tanto un tórax inestable como una contusión pulmonar concomitante muestran a menudo un deterioro de la función pulmonar que puede persistir hasta 4 años después de la lesión. Si hay una contusión pulmonar y un tórax inestable, la mortalidad aumenta aún más y puede llegar al 70%, en parte debido a la coexistencia de otras lesiones.

Espondilitis anquilosante

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La espondilitis anquilosante (cap. 249) es una enfermedad inflamatoria progresiva crónica que afecta a las estructuras ligamentosas de la columna vertebral, las articulaciones sacroilíacas y las articulaciones periféricas grandes. Afecta más a los hombres que a las mujeres, y la edad más frecuente de aparición es entre los 15 y los 25 años. Existe una predisposición génica, con una presencia del antígeno HLA-B27 en el 95% de los sujetos de raza blanca con una espondilitis anquilosante. La inflamación crónica de la columna y las articulaciones periféricas puede causar una fibrosis y una osificación de las estructuras adyacentes a la columna. La fusión de las articulaciones costovertebral y esternoclavicular produce una fijación relativa de la caja torácica en posición inspiratoria. Este movimiento limitado puede producir un deterioro respiratorio restrictivo leve con un grado de restricción proporcional a la duración y la actividad de la enfermedad, así como al grado de inmovilidad de la columna vertebral y de la caja torácica. La cifosis concomitante, que puede darse en una enfermedad avanzada o ser secundaria a la osteoporosis, perjudicará aún más a la función respiratoria. Debido a que la caja torácica es menos distensible, el diafragma se acorta en mayor grado para un determinado volumen corriente, aumentando así el trabajo realizado por el diafragma. La atrofia de los músculos intercostales secundaria a la disminución de la movilidad de la caja torácica puede causar una debilidad de los músculos inspiratorios.

La enfermedad fibroblástica del lóbulo superior, que es una de las manifestaciones extraarticulares de la espondilitis anquilosante (cap. 249), se produce aproximadamente en el 1-4% de los pacientes. Se desconoce la causa de esta enfermedad apical, pero su presencia puede reducir el intercambio de los gases. En ocasiones, los sujetos con una espondilitis anquilosante sufren una enfermedad pulmonar intersticial no apical (cap. 86). Cuando se producen estas complicaciones, puede reducirse la capacidad pulmonar, que, por lo demás, suele ser normal a pesar de una reducción pronunciada de la movilidad de la caja torácica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La espondilitis anquilosante se diagnostica cuando hay antecedentes de dolor y rigidez en la zona baja de la espalda durante más de 3 meses, una expansión limitada de la pared torácica (< 2,5 cm en el cuarto espacio intercostal), un movimiento limitado de la columna lumbar en los planos sagital y frontal, y signos radiográficos de sacroilitis. Entre los hallazgos radiográficos se encuentran las calcificaciones y las osificaciones de las vértebras y los tejidos paravertebrales. El dolor lumbar y la rigidez de la columna vertebral son los síntomas más frecuentes. Puede haber disnea a medida que la enfermedad progresa y la expansión de la pared torácica se restringe más. La exploración física puede revelar la pérdida de la flexión lateral de la columna lumbar, la sensibilidad sobre las articulaciones sacroilíacas y la cifosis. La función respiratoria puede verse aún más afectada y la cifosis puede empeorar por fracturas que afecten a la columna rígida. La intubación endotraqueal debe realizarse con precaución, porque la hiperextensión de una columna cervical rígida puede provocar una fractura debido a la afectación frecuente de la articulación cricoaritenoides.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El ejercicio y los programas de fisioterapia pueden mejorar el estado cardiorespiratorio y la movilidad de la columna vertebral. ■ Cuando la espondilitis anquilosante se trata con fármacos antiinflamatorios no esteroideos y fármacos biológicos, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral (cap. 33),

también puede mejorar la expansión de la caja torácica. Se requiere un alto índice de sospecha de una posible reactivación de una tuberculosis latente en los pacientes tratados con fármacos contra el factor de necrosis tumoral α (anti-TNF- α). Los corticosteroides no impiden la progresión de la enfermedad fibrosa, que puede complicarse con una hemoptisis importante. La cirugía torácica puede estar indicada en la hemoptisis, pero la intervención quirúrgica conlleva un riesgo importante, ya que entre el 50 y el 60% de los pacientes sufren fistulas broncopulmonares. La espondilitis anquilosante rara vez conduce a la discapacidad pulmonar, a menos que los sujetos sufran una enfermedad fibrosa.

Obesidad

La obesidad (cap. 207) puede ir acompañada de cambios en la función pulmonar o alteraciones en el control respiratorio. La obesidad reduce característicamente la capacidad de reserva funcional y el volumen de reserva espiratorio. La capacidad pulmonar total y la capacidad vital pueden ser normales o estar solo ligeramente reducidas, excepto en los casos más graves. La obesidad también puede ir acompañada de alteraciones en el control respiratorio, lo que da lugar a valores elevados de la PaCO_2 (cap. 80).

La disnea y la intolerancia al ejercicio, que son los síntomas respiratorios más frecuentes en los sujetos obesos, pueden estar relacionadas con la alteración de la mecánica de la pared torácica, la alteración del control respiratorio o la presencia de mediadores inflamatorios, como los que vinculan la obesidad con la hiperreactividad de las vías respiratorias. El aumento de la presión intraabdominal en decúbito supino reducirá aún más la capacidad residual funcional, perjudicará el vaciado de los pulmones, aumentará la presión espiratoria final y contribuirá a la ortopnea. Hay que considerar el empeoramiento de la mecánica respiratoria en decúbito supino cuando se evalúe el riesgo de la anestesia general en los pacientes obesos. La pérdida de peso (cap. 207) es el tratamiento óptimo y mejora los volúmenes pulmonares, el rendimiento de los músculos respiratorios, el intercambio de gases, la disnea y la apnea del sueño. En los sujetos con un síndrome de hipoventilación por obesidad (cap. 80), la NPPV puede revertir las anomalías del intercambio de gases.

PLEURA

La pleura es una membrana fina que cubre las superficies internas de la cavidad torácica. Consiste en una capa de células mesoteliales apoyadas por una red de tejido conectivo y fibroelástico. La pleura visceral recubre el pulmón, mientras que la pleura parietal recubre la caja torácica, el diafragma y las estructuras mediastínicas. El espacio cerrado entre la pleura visceral y la parietal se denomina espacio pleural. El suministro vascular de la superficie pleural parietal procede de la circulación sistémica, y contiene nervios sensitivos y linfáticos. Por el contrario, la pleura visceral se abastece de vasos sanguíneos de la circulación pulmonar y carece de nervios sensitivos.

Derrame pleural

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La frecuencia general del derrame pleural en una radiografía de tórax oscila entre el 0,3 y el 1%, pero varía mucho según la enfermedad subyacente. Los derrames pleurales pueden deberse a un vasto número de enfermedades y se ven con mayor frecuencia en los pacientes con neumonía (cap. 91) e insuficiencia cardíaca (cap. 52).⁵

Una pequeña cantidad de líquido en el espacio pleural forma normalmente una capa fina entre las superficies pleurales visceral y parietal, y actúa como lubricante para minimizar la fricción entre la pared torácica y el pulmón cuando se mueven una contra el otro durante la inspiración y la espiración. Hay un movimiento continuo de líquido hacia dentro y fuera del espacio pleural. Este flujo de líquido depende de las presiones oncótica e hidrostática dentro de las pleuras parietal y visceral, así como de la presión dentro del propio espacio pleural. La presión hidrostática en la pleura parietal es similar a la de la circulación sistémica (30 cmH_2O), mientras que la de la pleura visceral es similar a la de la circulación pulmonar (10 cmH_2O). En consecuencia, la mayor parte del líquido que hay en el espacio pleural se filtra desde las estructuras vasculares de mayor presión en la pleura parietal. Debido a que la presión dentro del propio espacio pleural es más subatmosférica en el vértice que en la base, la mayoría del líquido se filtra desde las zonas superiores del pulmón. El líquido se drena principalmente a través de estomas linfáticos situados en la superficie de la pleura parietal. La renovación normal de líquido dentro del espacio pleural es de 10-20 ml/día, y solo quedan 0,2-1 ml en el espacio pleural. Puede acumularse un exceso de líquido en el espacio pleural debido a la disminución de la extracción (debido a la obstrucción de los linfáticos pleurales) o al aumento de la producción (debido al aumento de la presión hidrostática, la disminución de la presión oncótica, la disminución de la presión en el espacio pleural o el aumento de la permeabilidad de la membrana pleural; tabla 92-2).

Un aumento de la presión hidrostática o una disminución de la presión oncótica darán lugar a una acumulación de líquido pleural de bajo contenido proteico caracterizado como *trasudados* (tabla 92-3). La insuficiencia cardíaca (cap. 52) puede producir trasudados al aumentar la presión hidrostática en el sistema venoso pulmonar, las atelectasias (cap. 84) pueden promover los trasudados al hacer que la presión pleural

sea más subatmosférica y, ocasionalmente, la presión oncótica puede reducirse lo suficiente como para causar trasudados (p. ej., con la hipoalbuminemia). Los cambios en la permeabilidad de la membrana pleural pueden producir derrames de alto contenido proteico, que se caracterizan como *exudados* y pueden observarse en estados malignos o inflamatorios como la neumonía, la tuberculosis o la artritis reumatoide. Los tumores pueden perturbar la integridad de la capa mesotelial o la integridad del epitelio capilar, dando lugar a derrames exudativos, o pueden bloquear el drenaje linfático ya sea mediante la interferencia en las aberturas estomales en el espacio pleural o la obstrucción de los conductos linfáticos. Los derrames pleurales también pueden deberse al movimiento transdiafragmático del líquido intraabdominal relacionado con una enfermedad hepática o pancreática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con derrames pleurales pueden estar asintomáticos, experimentar disnea o tener dolor pleurítico en el pecho que generalmente es unilateral y agudo. A veces, los derrames pueden ser lo suficientemente grandes como para contribuir a la insuficiencia respiratoria. Entre los hallazgos físicos están la matidez a la percusión en el área del derrame, junto con la disminución de los ruidos respiratorios y la ausencia del frémito táctil.

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax (cap. 78) suele ser el primer método de diagnóstico por imagen que se utiliza para detectar un derrame (fig. 92-3). El volumen de líquido en el espacio pleural debe superar los 250 ml para que pueda visualizarse en la radiografía de tórax. Cuando se produce un derrame, en la radiografía de tórax posteroanterior se observa un borrado del ángulo costofrénico (v. fig. 92-3), y en la radiografía de tórax lateral puede verse un menisco en la parte posterior (v. fig. 92-3B). También puede acumularse líquido en las fisuras menores o mayores. Ocasionalmente, las acumulaciones de líquido pleural en las fisuras mayores o menores pueden aparecer como una masa pulmonar y se denominan *seudotumores*. La elevación aparente o los cambios en el contorno del diafragma en una radiografía de tórax posteroanterior pueden traducir un derrame subpulmonar, que no distorsiona la forma general del diafragma, pero que será evidente en la placa lateral. Una radiografía de tórax en decúbito lateral puede determinar si el líquido fluye libremente o está localizado. La tomografía de tórax puede detectar cantidades mucho menores de líquido pleural y determinar si un derrame está localizado. También puede identificar anomalías

TABLA 92-2 MECANISMOS QUE PROMUEVEN LA ACUMULACIÓN DE LÍQUIDO PLEURAL

CIRCULACIÓN MICROVASCULAR

Aumento de la presión hidrostática (insuficiencia cardíaca)
Disminución de la presión oncótica (hipoalbuminemia grave)
Aumento de la permeabilidad (neumonía)

ESPACIO PLEURAL

Disminución de la presión (colapso pulmonar)

LINFÁTICO

Drenaje linfático deteriorado (derrame maligno)

DIAFRAGMA

Movimiento de líquido desde el espacio peritoneal (hidrotórax hepático)

TABLA 92-3 TRASTORNOS QUE CAUSAN EL DERRAME PLEURAL

TRASUDADOS

Insuficiencia cardíaca
Síndrome nefrótico
Hidrotórax hepático
Síndrome de la vena cava superior
Diálisis peritoneal
Atelectasia
Urinotórax

EXUDADOS

Derrames paraneumónicos
Simple
Complicado
Empiema
Infecciones
Tuberculosis
Hongos
Parásitos
Nocardia
Rotura esofágica
Neoplasia maligna
Carcinoma
Linfoma
Mesotelioma
Enfermedad metastásica

TRASTORNOS INFLAMATORIOS

Enfermedades del tejido conectivo
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Churg-Strauss (ahora llamado granulomatosis eosinofílica con polivascularitis)
Granulomatosis de Wegener (ahora denominada granulomatosis con polivascularitis)
Fiebre mediterránea familiar
Enfermedad abdominal
Absceso subdiafragmático (hepático, esplénico)
Pancreatitis, pseudoquiste pancreático
Postoperatorio
Yatrógena
Inducida por fármacos
Colocación incorrecta de la sonda de alimentación enteral
Intervenciones endoscópicas esofágicas
Varios
Exposición al amianto
Atelectasias
Derrame de colesterol
Quilotórax
Síndrome de Dressler
Síndrome de Meigs
Embolia pulmonar
Radiación
Sarcoidosis
Pulmón atrapado
Uremia
Síndrome de la uña amarilla



FIGURA 92-3. Paciente con derrames pleurales bilaterales, como se ve en la radiografía posteroanterior del tórax (A) y en la radiografía lateral del tórax (B).



FIGURA 92-4. Tomografía computarizada de tórax que muestra un derrame pleural en el mismo paciente que en la figura 92-3.



FIGURA 92-5. Derrame pleural del lado derecho visto con ecografía. La ecografía puede realizarse en la cabecera del paciente para ayudar a colocar la aguja para la toracocentesis.

pleurales y del parénquima que pueden estar causando el derrame, diferenciar entre el pulmón atelectásico y el líquido, y distinguir un derrame localizado de un absceso pulmonar (fig. 92-4). La ecografía puede detectar tan solo 5-10 ml de líquido y suele utilizarse para guiar la colocación de la aguja al realizar una toracocentesis (fig. 92-5).⁶ La tomografía por emisión de positrones (PET) que muestra la absorción de fluorodesoxiglucosa por la pleura apunta a la existencia de una neoplasia maligna pleural.

Las pruebas necesarias para diagnosticar la causa del derrame requieren una cantidad relativamente pequeña de líquido (30-50 ml). Pueden extraerse volúmenes más grandes de líquido (1-1,5 l) para intentar aliviar los síntomas. La extracción de volúmenes superiores a 1,5 l puede provocar un edema pulmonar por reexpansión. Las contraindicaciones relativas a una toracocentesis diagnóstica son una diátesis hemorrágica, un volumen muy pequeño de líquido pleural y una baja relación beneficio/riesgo.

El líquido puede clasificarse como trasudado o exudado (tabla 92-4).⁷ El líquido pleural es un exudado si se cumple uno de los siguientes criterios: la proporción de proteínas del líquido pleural con respecto al suero es superior a 0,5, la proporción de la deshidrogenasa láctica (LDH) del líquido pleural con respecto al suero es superior a 0,6 o la concentración de LDH en el líquido pleural es superior a dos tercios del valor normal de LDH en el suero. Cuando se cumplen los tres criterios, la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo superan el 98% para definir un derrame exudativo. Un exudado también puede definirse si la concentración de colesterol en el líquido pleural es superior a 45 mg/dl junto con una concentración de proteínas en el líquido pleural superior a 2,9 g/dl y una concentración de LDH superior a 0,45 el límite superior de lo normal.

TABLA 92-4 CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO PLEURAL EN LOS EXUDADOS

CRITERIOS	
Proteína	> 0,5 valor de líquido pleural/suero
LDH	> 0,6 valor de líquido pleural/suero
LDH	> ⅔ límite superior del valor en el suero normal

LDH, lactato deshidrogenasa.

TABLA 92-5 CORRELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS EXUDADOS PLEURALES CON UNA ENFERMEDAD ESPECÍFICA

PRUEBA	ENFERMEDAD
pH < 7,2	Empiema, neoplasia maligna, rotura de esófago; pleuritis reumatoide, lúpica y tuberculosa
Glucosa (< 60 mg/dl)	Infección, pleuresía reumatoide, derrames tuberculosos y lúpicos, rotura del esófago
Amilasa (> 200 µg/dl)	Enfermedad pancreática, rotura esofágica, neoplasias malignas, rotura de embarazo ectópico
FR, ANA, células LE	Enfermedades vasculares del colágeno
↓ Complemento	LES, AR
Eritrocitos (> 5.000/µl)	Traumatismo, neoplasias malignas, émbolo pulmonar
Derrame quiloso (triglicéridos > 110 mg/dl)	Tuberculosis, alteración del conducto torácico (traumatismo, neoplasia maligna)
Estudio citológico o biopsia (+)	Neoplasia maligna
ADA (> 50 µg/l)	Tuberculosis

ADA, adenosina desaminasa; ANA, anticuerpo antinuclear; AR, artritis reumatoide; FR, factor reumatoide; LES, lupus eritematoso sistémico.

Trasudados

Los derrames que se acumulan debido a cambios en las fuerzas osmóticas e hidrostáticas suelen formar trasudados. Los derrames trasudativos se deben con más frecuencia a la insuficiencia cardíaca, en la que los derrames suelen ser bilaterales o, si son unilaterales, afectan preferentemente al hemitórax derecho. Los derrames causados por la insuficiencia cardíaca suelen estar relacionados con presiones cardíacas izquierdas y derechas elevadas (cap. 52), aunque la insuficiencia cardíaca derecha por sí sola (como la que se observa en la hipertensión arterial pulmonar avanzada) rara vez causa un derrame. También pueden verse trasudados en la cirrosis (cap. 144), el síndrome nefrótico (cap. 113), el mixedema (cap. 213), la embolia pulmonar (cap. 74), la obstrucción de la vena cava superior y la diálisis peritoneal (cap. 122). En caso de cirrosis, la ascitis puede pasar del peritoneo al espacio pleural a través de pequeños defectos en el diafragma (hidrotórax hepático; v. tabla 92-3). Entre las causas inusuales de trasudados se encuentran la diálisis peritoneal y las atelectasias. Aunque la neoplasia maligna suele provocar un exudado, en ocasiones puede producir un trasudado. El urinotórax,⁸ que es una causa poco frecuente de trasudado, se debe a una obstrucción del sistema urinario. En ocasiones, la diuresis intensiva por una insuficiencia cardíaca puede elevar la concentración de proteínas en el líquido pleural lo suficiente como para que el derrame se clasifique como un exudado; en esos casos, la concentración de péptido natriurético cerebral (BNP) pro N-terminal debe ser superior a 1.500 pg/ml.

Exudados

Los derrames exudativos, que se producen debido a una alteración de la permeabilidad vascular o a la reabsorción del líquido pleural, pueden observarse en los estados inflamatorios, las infecciones o las neoplasias. El análisis del líquido pleural ayuda a distinguir entre las causas de los exudados pleurales (tabla 92-5). Sin embargo, en algunos casos, el diagnóstico definitivo puede requerir la obtención de tejido pleural mediante una biopsia con aguja guiada por TC o una biopsia pleural toracoscópica asistida por vídeo.

Derrames paraneumónicos

Los derrames paraneumónicos, que son el tipo más frecuente de derrame pleural exudativo, se producen hasta en el 40% de los pacientes con neumonía, habitualmente en los pacientes con una neumonía bacteriana (cap. 91). En un derrame paraneumónico *sin complicaciones*, el pH es generalmente mayor de 7,3, el contenido de glucosa mayor de 60 mg/dl y la LDH en el líquido pleural menor de 1.000 UI/l. Los derrames paraneumónicos no complicados suelen ser de flujo libre, no requieren drenaje y res-

ponden al mismo tratamiento antibiótico que la propia neumonía. Sin embargo, los derrames no complicados pueden pasar rápidamente a derrames complicados, a veces en 24 h. Los derrames *complicados*, que se caracterizan por un pH inferior a 7,2 y que a menudo tienen un contenido de glucosa inferior a 60 mg/dl, por lo general no responderán al tratamiento antibiótico solo, sino que precisarán drenaje para evitar la formación de un empiema, fistulas cutáneas, fistulas broncopleurales o una gruesa placa pleural (fibrotórax).

Empiema

Hay un empiema cuando se aspira pus franco del espacio pleural, cuando la tinción de Gram del líquido muestra bacterias o cuando se cultivan bacterias en el líquido. Los pacientes con un empiema se quejan a menudo de dolor pleurítico en el pecho y tienen fiebres resistentes varios días o más en el curso de su neumonía. Los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar un empiema antes y más rápidamente. La neumonía debida a la infección por *Streptococcus pneumoniae* (cap. 273) o *Staphylococcus aureus* (cap. 272) puede causar un empiema. Los pacientes que aspiran tienen un alto riesgo de sufrir un empiema causado por microorganismos anaerobios, y los pacientes con tuberculosis (cap. 308) pueden sufrir un empiema tuberculoso. Los estafilococos resistentes a la meticilina, la neumonía por especies de *Klebsiella* y las infecciones por especies de *Pseudomonas* pueden causar un empiema difícil de tratar. Las causas infecciosas poco frecuentes de derrames son las especies de *Actinomyces* (cap. 313), las especies de *Nocardia* (cap. 314), la amebiasis (cap. 331), las especies de *Echinococcus* (cap. 333) y la paragonimiasis (cap. 334).

Derrames tuberculosos

La tuberculosis (cap. 308) puede causar un derrame pleural hasta en el 30% de los pacientes que residen en lugares donde la tuberculosis es endémica. El derrame pleural no suele deberse a una infección micobacteriana directa, sino más bien a una mayor permeabilidad vascular de la membrana pleural debido a una reacción de hipersensibilidad a las proteínas micobacterianas. El líquido pleural suele ser predominantemente linfocítico, y el cultivo de bacilos acidorresistentes es negativo. Las concentraciones de adenosina desaminasa superiores a 50 U/l pueden ser útiles para identificar los derrames pleurales tuberculosos, especialmente cuando el derrame es linfocítico. Un empiema tuberculoso, que es distinto de un derrame tuberculoso, se caracteriza por la extensión directa de la infección desde los ganglios linfáticos torácicos o la propagación hematogena de la tuberculosis al espacio pleural.

Neoplasias malignas

Los derrames malignos, que pueden constituir hasta el 35% de los derrames pleurales exudativos,⁹ pueden deberse a la siembra de la pleura parietal o visceral con células malignas que modifican la permeabilidad vascular o impiden la reabsorción. Las células tumorales también pueden amplificar la producción de mediadores que promueven la fuga de líquido en el espacio pleural. En raras ocasiones, un derrame maligno puede ser trasudativo. El cáncer de pulmón (cap. 182) es la causa más frecuente de un derrame pleural maligno, y otras neoplasias malignas que pueden afectar al espacio pleural son el cáncer de mama (cap. 188), el cáncer de ovario (cap. 189), el cáncer gástrico (cap. 183) y el linfoma (caps. 176 y 177). Cuando una neoplasia maligna afecta al espacio pleural, el pronóstico es malo. Sin embargo, el hallazgo de un derrame pleural en un sujeto con una neoplasia maligna subyacente no implica necesariamente que haya un proceso maligno metastásico que afecte al espacio pleural, porque los derrames en los pacientes con una neoplasia maligna subyacente también pueden deberse a atelectasias, neumonías postobstructivas, hipoalbuminemias, émbolos pulmonares (cap. 74), obstrucciones linfáticas y complicaciones de la radiación (cap. 17) o la quimioterapia. Por esta razón, es fundamental obtener una muestra de líquido pleural en estos pacientes. El diagnóstico de derrame pleural maligno se establece mediante la demostración de células malignas en el líquido pleural. Aproximadamente el 60% de los derrames pleurales malignos pueden diagnosticarse con una toracocentesis, y el rendimiento aumenta al 80% con las toracocentesis repetidas. Una tomografía computarizada del tórax puede mostrar una masa pleural, y puede ser útil en los casos difíciles la biopsia pleural, obtenida por toracoscopeo médica o quirúrgica (cap. 93).

Trastornos inflamatorios sistémicos

Pueden observarse derrames hasta en un 15% de los pacientes con una artritis reumatoide (cap. 248), con un predominio masculino. Los derrames aparecen de manera característica después del inicio de la enfermedad, pero pueden preceder a la afectación articular. El factor reumatoide en el líquido pleural es a menudo mayor de 1:320, y la glucosa en el líquido pleural es baja (< 60 mg/dl, o la proporción de glucosa del líquido pleural en el suero es < 0,5). Otras causas de las concentraciones bajas de glucosa en el líquido pleural son los derrames o empiemas pancreatológicos complicados, los derrames malignos, la pleuresía tuberculosa, la pleuritis lúpica y la rotura del esófago, y las concentraciones más bajas se observan de forma carac-

terística en la artritis reumatoide y en el empiema. Los derrames pleurales pueden observarse en un 15-50% de los pacientes con un lupus eritematoso sistémico (cap. 250) y pueden caracterizarse por la presencia de células del lupus eritematoso, concentraciones bajas del complemento (C3 y C4) y un título de anticuerpos antinucleares en el líquido pleural superior a 1:160. La granulomatosis con polivascularitis (cap. 254), el síndrome de Sjögren (cap. 252) y la sarcoidosis (cap. 89) son causas menos frecuentes de derrames pleurales.

Pancreatitis

Los pacientes con pancreatitis o pseudoquistes pancreáticos (cap. 135) pueden presentar derrames pleurales exudativos que a menudo afectan al hemitórax izquierdo. Una concentración de amilasa en el líquido pleural mayor que el límite superior de lo normal para la amilasa sérica es compatible con el diagnóstico. Se han comunicado concentraciones sumamente altas de amilasa en los derrames debidos a fistulas pancreatopleurales. También puede verse amilasa en el líquido pleural en una rotura o neoplasia maligna esofágica. La enfermedad pancreática se asocia a la isoenzima amilasa pancreática, mientras que la neoplasia maligna y la rotura esofágica se caracterizan por el predominio de las isoenzimas de amilasa salivales.

Quilotórax

El quilotórax tiene un aspecto blanco lechoso y se caracteriza por concentraciones altas de triglicéridos (> 110 mg/dl) y quilomicrones. El quilotórax se debe a la fuga de linfa del conducto torácico al espacio pleural, lo que se relaciona con más frecuencia con una neoplasia maligna mediastínica, pero también se produce después de un traumatismo en el conducto torácico. Las principales complicaciones de un quilotórax son la malnutrición y la afectación inmunitaria cuando se agotan las grasas, las proteínas y los linfocitos por toracocentesis repetidas o el drenaje por el tubo torácico. Los derrames quilosos deben distinguirse de los pseudoquilosos, que tienen un aspecto blanco, pero carecen de quilomicrones, y son indicativos de un derrame crónico de larga duración.

Hemotórax

Un hemotórax tiene un hematocrito del líquido pleural que es al menos la mitad del hematocrito circulante. Por el contrario, un derrame pleural hemorrágico aparecerá rojo, pero tendrá un hematocrito más bajo. Un derrame hemorrágico indica a menudo un proceso maligno. Otras causas son el traumatismo, el infarto pulmonar (cap. 74), la tuberculosis (cap. 308), las enfermedades vasculares del colágeno (caps. 248 y 250) y los trastornos hematológicos. La sangre extraída del espacio pleural generalmente no coagula, mientras que la sangre debida al traumatismo de la propia toracocentesis coagulará cuando se recoja. Debido a que la sangre en el espacio pleural no coagula, puede eliminarse a través de los vasos linfáticos si el volumen es pequeño. Los hemotórax más grandes que interfieren en la función ventilatoria pueden requerir el drenaje con un tubo torácico.

Exposición al amianto

Puede producirse un derrame pleural después de la exposición al amianto. El derrame suele ser pequeño, unilateral y serosanguinolento, y generalmente contiene menos de 6.000 células/ml. El derrame tiende a resolverse en 1 año, lo que da lugar a placas pleurales que pueden calcificarse con el tiempo. En estos sujetos debe excluirse el mesotelioma maligno.

Otras causas de exudados pleurales

El síndrome de Meigs es la tríada de tumor ovárico (cap. 189), ascitis y derrame pleural. El derrame, que suele ser grande y en el lado derecho, se forma cuando el líquido pasa del abdomen al espacio pleural a través de defectos diafragmáticos. El síndrome de Meigs suele presentarse en mujeres posmenopáusicas y se resuelve tras la extirpación del tumor.

El síndrome de Dressler puede ocurrir de 3 a 30 días después de una operación cardíaca abierta o de un infarto de miocardio. El paciente suele experimentar dolor pleurítico y tiene un derrame del lado izquierdo de pequeño a moderado. El tratamiento es el mismo que el del derrame pericárdico acompañante (cap. 68).

La uremia (cap. 121), que puede causar una poliserositis con derrame, debe distinguirse del trasudado que con frecuencia se ve en el síndrome nefrótico (cap. 113). Los procesos subdiafragmáticos, como los abscesos hepáticos o esplénicos (cap. 142), pueden causar derrames. El pulmón atrapado se produce cuando un lóbulo o un segmento no pueden volver a expandirse debido a una placa pleural visceral restrictiva o a una masa endobronquial. El aumento de las presiones intrapleurales negativas asociadas al pulmón atrapado promueve la formación de un derrame. Varios fármacos, entre ellos la amiodarona, la bleomicina, el dantroleno, la hidralacina, la isoniacida, el metotrexato, la metisergida, la mitomicina, la procainamida y la procarbacin, pueden causar derrames pleurales. El tratamiento consiste en la suspensión del fármaco causal, aunque puede ser necesario un tratamiento con corticosteroides orales (cap. 239).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento debe dirigirse a la causa subyacente del derrame. El primer paso es identificar si el derrame es maligno o no maligno. Los derrames no malignos pueden tratarse con una toracocentesis si el paciente está sintomático. Si el líquido vuelve a acumularse, puede ser necesario repetir la toracocentesis. En el caso de un derrame resistente, pueden considerarse opciones, como la pleurodesis química con talco o la colocación de un catéter permanente si el pulmón subyacente no es expandible (pulmón atrapado).

Los empiemas y los derrames paraneumónicos complicados requieren un drenaje rápido mediante una toracostomía con sonda, junto con un tratamiento antibiótico adecuado.⁹ La combinación de un tratamiento intrapleural con t-PA (10 mg) y ADNasa (5 mg) puede mejorar el drenaje del tubo torácico en los pacientes con infecciones pleurales.¹⁰ Si el drenaje con tubo torácico no tiene éxito, se prefiere la cirugía torácica con asistencia de vídeo (cap. 93), y la estreptocinasa intrapleural se reserva para los pacientes que no son candidatos adecuados para la intervención. En ocasiones, el empiema requiere una toracotomía y una descortización.

Entre las opciones terapéuticas del derrame pleural maligno figuran la observación y el tratamiento de la neoplasia maligna subyacente.¹⁰ Los derrames malignos que tienden a responder a la quimioterapia generalizada son los relacionados con el cáncer de mama (cap. 188), el carcinoma microcítico del pulmón (cap. 182) y los linfomas (caps. 176 y 177) con obstrucción del drenaje linfático del espacio pleural. Las otras opciones son la pleurodesis química con talco o derivados de la tetraciclina¹¹ y la colocación de un catéter pleural permanente. Estas dos opciones son opciones iniciales equivalentes para aliviar la disnea referida por el paciente, con un tratamiento con catéteres que acortan la duración de la estancia hospitalaria,¹² pero que también producen más efectos adversos. Se produce una respuesta completa en quizás el 50% de los pacientes, pero un pH bajo del líquido pleural (< 7,2) augura una peor respuesta a la pleurodesis química. En los pacientes con derrames malignos recurrentes, la colocación tunelada de un catéter pleural permanente puede permitir la administración ambulatoria del talco a los pacientes para aumentar la probabilidad de resolución satisfactoria del derrame y el drenaje intermitente¹³ para aliviar los síntomas, y el drenaje diario a través de un catéter permanente es más eficaz que el drenaje en días alternos.¹⁴ El valor de la inyección de urocinasa intrapleural para facilitar el tratamiento de un derrame pleural maligno que no drena es incierto.¹¹

Se necesitan fármacos antiinflamatorios y corticoesteroides para los derrames inflamatorios (caps. 248 y 250). El tratamiento de los derrames quilosos puede incluir el drenaje con tubo torácico, aunque puede producirse una malnutrición de las grasas. Los intentos de disminuir la formación de quilo pueden lograrse mediante la hiperalimentación intravenosa, la disminución de la ingestión de grasa por vía oral y la ingestión de ácidos grasos de cadena media y corta, que se absorben directamente en la circulación portal. Debe considerarse la posibilidad de ligar el conducto torácico en caso de derrames quilosos traumáticos. Se ha embolizado con éxito el conducto torácico en los derrames quilosos no traumáticos.

Mesotelioma

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los mesoteliomas malignos surgen de la membrana serosa de las cavidades corporales y suelen originarse en el espacio pleural. Los pacientes suelen ser hombres, mayores de 60 años y tienen un antecedente lejano (30-40 años) de exposición al amianto por el aire o el agua. Fumar no es un factor de riesgo para el mesotelioma, pero fumar junto con la exposición al amianto aumenta el riesgo de cáncer de pulmón. El mesotelioma es poco frecuente, con aproximadamente 3.000 casos anuales en EE. UU. La incidencia anual en EE. UU. alcanzó su punto máximo a principios de la década de los noventa, con 1,5 casos por cada 100.000 habitantes, y desde entonces ha ido disminuyendo gracias a un mejor control de la exposición profesional. Sin embargo, es posible que la incidencia siga aumentando en otros países que tienen menos reglamentaciones en materia laboral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con un mesotelioma pueden quejarse de disnea, pérdida de apetito, sudores nocturnos, pérdida de peso y dolor en el pecho. Los hallazgos de la TC en el mesotelioma maligno pueden incluir el engrosamiento pleural localizado o circunferencial, diversas cantidades de placa pleural calcificada, una masa pleural y varios grados de derrame pleural (fig. 92-6). El diafragma o el parénquima pulmonar también pueden verse afectados. La concentración de ácido hialurónico en el líquido pleural puede estar elevada, pero el estudio citológico del líquido pleural no es a menudo suficiente para el diagnóstico; como resultado, con frecuencia es necesario realizar una biopsia toracoscópica guiada por vídeo y guiada por TC. Una PET-TC puede evaluar los ganglios mediastínicos con fines de estadificación. Los biomarcadores del líquido pleural, como la fibulina 3 y los péptidos solubles relacionados con la mesotelina, pueden ayudar a detectar el mesotelioma en una etapa más temprana y a distinguirlo de otras enfermedades malignas que afectan a la pleura.

Una fracción de los mesoteliomas son benignos. Los mesoteliomas benignos suelen ser grandes y a menudo pedunculados en el momento del diagnóstico.

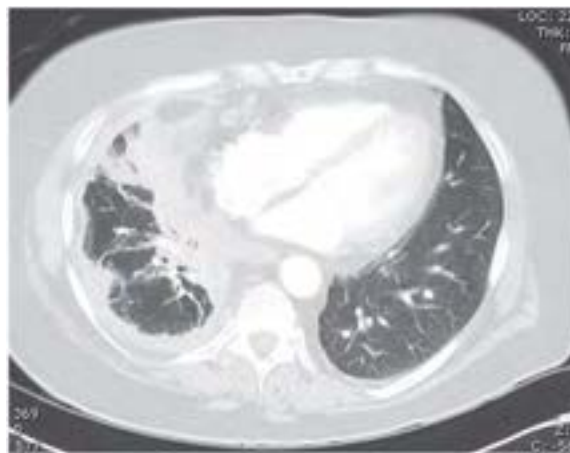


FIGURA 92-6. Angiografía por tomografía computarizada del tórax en un paciente con mesotelioma. Hay un engrosamiento difuso de la pleura y del pericardio a la derecha con un aspecto anular.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

En pacientes muy seleccionados con enfermedades localizadas y sin enfermedades asociadas, puede intentarse la resección quirúrgica o la neumonectomía radical extrapleural, aunque los beneficios son inciertos.¹² Incluso con la adición de quimioterapia,¹³ el pronóstico es malo, con una mediana de supervivencia de solo 8-12 meses.¹⁴ Los resultados preliminares indican un aumento de 4-5 meses de la esperanza de vida con el uso del nintedanib (200 mg dos veces al día), un inhibidor de la fibrosis pulmonar (cap. 86).¹⁵ El tratamiento paliativo comprende la pleurodesis con talco o la pleurotomía. Los mesoteliomas benignos deben resecarse por vía quirúrgica.

Neumotórax

Neumotórax se refiere a la acumulación de aire en el espacio pleural entre la pleura parietal que recubre la caja torácica y la pleura visceral que recubre el pulmón (v. fig. 78-15). Normalmente, la presión dentro del espacio pleural es ligeramente subatmosférica, pero algo más que una cantidad muy pequeña de aire dentro del espacio pleural causa una presión positiva que comprime el pulmón subyacente. El neumotórax espontáneo primario se produce sin que se produzca un acontecimiento precipitante en una persona sin enfermedad pulmonar subyacente, mientras que el neumotórax secundario es una complicación de una enfermedad pulmonar subyacente o de un traumatismo.¹⁶

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El neumotórax primario espontáneo es más frecuente en hombres altos, jóvenes y delgados, presumiblemente como resultado de la rotura de las bullas apicales preexistentes. Se asocia al síndrome de Marfan (cap. 244) y al síndrome de Birt-Hogg-Dubé. El neumotórax secundario puede estar asociado a una serie de enfermedades pulmonares, como el enfisema (cap. 82), la fibrosis quística (cap. 83), la inflamación granulomatosa, la neumonía necrosante, la fibrosis pulmonar (cap. 86), la enfermedad granulomatosa eosinofílica (cap. 161), la sarcoidosis (cap. 89), la neumonía necrosante y el cáncer de pulmón (cap. 182). Los pacientes con enfermedades pulmonares subyacentes que se someten a ventilación mecánica (cap. 97) pueden sufrir un neumotórax cuando las presiones locales altas alteran el tejido pulmonar, provocando así una fuga. Un traumatismo romo o penetrante (cap. 103) puede causar un neumotórax. El neumotórax catamenial se produce en pacientes que tienen una endometriosis subpleural y diafragmática (cap. 223); la rotura de los nódulos endometriales en el momento de la menstruación causa el neumotórax.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre los síntomas característicos están la disnea aguda y el dolor torácico agudo. La exploración física se caracteriza por taquicardia, taquipnea, disminución de los ruidos respiratorios, disminución del frémito táctil, un roce de fricción pleural, enfisema subcutáneo, hiperresonancia en la percusión y un desplazamiento de la tráquea hacia el hemitórax no afectado.

El diagnóstico puede hacerse obteniendo una radiografía de tórax de en posición vertical, y también puede utilizarse una evaluación rápida con una ecografía en el punto asistencial. El aire dentro del espacio pleural aparece como un área transparente en la radiografía de tórax (fig. 92-7). En el caso de un neumotórax pequeño, la transparencia se aprecia mejor en el vértice del pulmón cuando el paciente está en posición



FIGURA 92-7. Radiografía portátil anteroposterior del tórax que muestra un neumotórax en el lado derecho. Obsérvese que el pulmón derecho se ha colapsado a menos de la mitad del tamaño del hemitórax derecho. Además, hay un neumoperitoneo, que se ve como una colección de aire bajo el hemidiafragma derecho.



FIGURA 92-8. Obstrucción de la vena cava superior en un carcinoma bronquial. Obsérvese la tumefacción de la cara y del cuello y el desarrollo de la circulación colateral en las venas de la pared torácica.

vertical. Una radiografía al final de la espiración es particularmente útil para diagnosticar un neumotórax pequeño. Cuando se obtiene una radiografía portátil de tórax con el paciente en decúbito supino, como en el caso de un paciente de una unidad de cuidados intensivos, la zona transparente puede apreciarse mejor sobre la caja torácica inferior (signo del surco superior). La ecografía puede ser más sensible que la radiografía de tórax para detectar un neumotórax pequeño, especialmente en el entorno de la unidad de cuidados intensivos.

Un *neumotórax a tensión* se asocia a un desplazamiento mediastínico contralateral y a una alteración hemodinámica, generalmente porque las presiones intratorácicas altas comprimen la vena cava y la aurícula. Este mecanismo fisiológico implica una fuga continua de aire en el espacio pleural.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Si el neumotórax es pequeño (< 3 cm de aire entre el pulmón y la pared torácica en la radiografía de tórax) y el paciente no está en peligro, la mera observación puede ser suficiente. El oxígeno suplementario puede ayudar a que el aire de la pleura se reabsorba más rápidamente. Si un paciente está sintomático, hay que evacuar el aire de la pleura, preferiblemente insertando un catéter de toracocentesis en el espacio pleural y evacuando el aire con una jeringa. Si el neumotórax ocupa más del 50% del hemitórax o se produce un neumotórax a tensión, el tratamiento requiere la inserción de un tubo de toracostomía, la aspiración y el drenaje con sellado de agua. Si la fuga continúa a pesar de la toracostomía con tubo, puede sospecharse que se trata de una fístula broncopulmonar. En este caso, puede ser necesario realizar una pleurodesis química o una corrección quirúrgica, generalmente mediante cirugía torácica asistida por vídeo (cap. 93). En el neumotórax recurrente, que puede ocurrir hasta en el 50% de los pacientes con un neumotórax espontáneo primario, la pleurodesis es segura y eficaz.

MEDIASTINO

El mediastino, que es la parte central de la cavidad torácica, se encuentra entre los pulmones derecho e izquierdo. Contiene el corazón y la aorta, el esófago, la tráquea, los ganglios linfáticos, el timo y los grandes vasos. Está limitado por las dos cavidades pleurales a nivel lateral, el diafragma a nivel inferior y la entrada torácica a nivel superior.

Masas mediastínicas

BIOPATOLOGÍA

El mediastino puede dividirse en tres compartimentos: anterior, medio y posterior (e-fig. 92-4). El compartimento anterior contiene el timo, las extensiones subesternales de la tiroides, los vasos sanguíneos, el pericardio y los ganglios linfáticos. El compartimento medio contiene el corazón, los grandes vasos, la tráquea, los bronquios principales, los ganglios linfáticos y los nervios frénico y vagal. El compartimento posterior contiene las vértebras, la porción descendente de la aorta, el esófago, el conducto torácico, las venas ácigos y hemiácigos, la parte inferior del vago, la cadena simpática y los ganglios linfáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las masas mediastínicas no suelen ir acompañadas de síntomas, y la mayoría de las masas se encuentran accidentalmente en una radiografía o una TC del tórax. Sin embargo, si se presentan, los síntomas pueden estar relacionados con la compresión de las estructuras

TABLA 92-6 CAUSAS DE LAS MASAS MEDIASTÍNICAS

ANTERIOR	MEDIO	POSTERIOR
Teratoma	Quiste pericárdico	Tumor neurógeno
Timoma	Hiperplasia de los ganglios linfáticos	Tumor esofágico
Tumor de la tiroides	Tumor broncogénico	Tumor broncogénico
Bocio	Quiste broncogénico	Quiste broncogénico
Aneurisma	Aneurisma	Aneurisma
Linfoma	Linfoma	Linfoma
Tumor de la paratiroides		Meningocele
Lipoma		Quiste entérico
Hernia diafragmática de Morgagni		Divertículos esofágicos Hernia diafragmática de Bochdalek

mediastínicas normales o con efectos sistémicos. Entre los síntomas están el dolor en el pecho, la tos, la ronquera, el estridor, la disfagia, la disnea, la fiebre y los sudores nocturnos. Un tercio de los pacientes con un timoma mediastínico tienen síntomas o debilidad debido a la miastenia grave (cap. 394), y los sujetos con un linfoma mediastínico (caps. 176 y 177) pueden tener síntomas sistémicos como fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. En ocasiones, una masa puede comprimir la vena cava superior, causando una obstrucción parcial y dando lugar a un edema facial y a la dilatación de las venas del cuello y el pecho (fig. 92-8).

DIAGNÓSTICO

Cuando se identifica una masa mediante una radiografía o una TC del tórax, es obligatorio realizar una evaluación adicional. Si se sospecha un proceso benigno, puede indicarse una TC de seguimiento. Si se sospecha un proceso maligno, la evaluación radiológica puede incluir una angiografía, una tomografía por emisión de positrones o una RM. Si se sospecha un bocio, puede ser útil una gammagrafía con tecnecio. Las biopsias pueden obtenerse mediante mediastinotomía, biopsia de aspiración con aguja transbronquial guiada con ecografía o aspiración transtorácica con aguja guiada por TC. La biopsia debe evitarse si se sospecha un timoma debido a la posible siembra de células tumorales.

La evaluación y el diagnóstico diferencial de las masas mediastínicas se guían por el compartimento en el que surgen (tabla 92-6). El *compartimento mediastínico anterior* incluye lesiones como los timomas, los tumores de células germinales (teratomas), los linfomas y el tejido tiroideo intratorácico. Los timomas constituyen alrededor del 30% de las neoplasias mediastínicas en los adultos, en los que son la neoplasia primaria mediastínica anterior más frecuente. Los pacientes con un linfoma sistémico suelen tener afectación mediastínica, pero solo entre el 5 y el 10% de los pacientes con un linfoma presentan lesiones mediastínicas primarias. Los teratomas, que constituyen la mayoría de los tumores de células germinales del mediastino, son benignos, pero pueden sufrir una transformación maligna. Pueden contener células escamosas, folículos pilosos, glándulas sudoríparas, cartílagos y calcificaciones lineales; aproximadamente un tercio son malignos. Los bocios intratorácicos (cap. 213) (fig. 92-9) pueden comprimir la tráquea y causar estridor, tos, disnea y, ocasionalmente, una obstrucción de la vena cava superior. Las masas anteriores en el ángulo cardiofrénico derecho, que son inusuales y pueden estar asociadas a defectos pericárdicos u obesidad, pueden deberse a una hernia

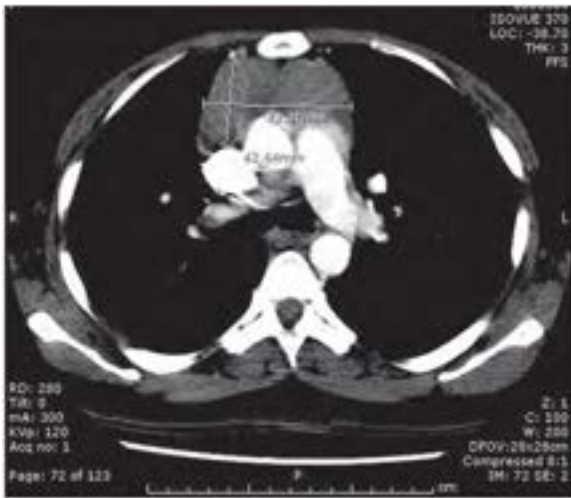


FIGURA 92-9. Tomografía computarizada del tórax de un paciente con una masa mediastínica anterior que resultó ser un bocio subesternal.

hepática o del contenido intestinal a través del agujero de Morgagni. La linfadenopatía relacionada con la sarcoidosis, el cáncer de pulmón o el linfoma es la causa de la mayoría de las masas mediastínicas medias.

Los tumores neurógenos son las lesiones más frecuentes que causan las masas mediastínicas posteriores. Muchos de estos tumores son benignos y se originan en la vaina neural o en las células ganglionares simpáticas (schwannoma o ganglioneuroma). Las masas mediastínicas posteriores también comprenden quistes, meningoceles y linfomas (caps. 176 y 177). Pueden verse el aneurisma de aorta (cap. 69) y los trastornos esofágicos (cap. 129), como los divertículos y las neoplasias en el mediastino medio o posterior. La hernia del contenido abdominal en el tórax puede dar lugar a masas mediastínicas posteriores. La hernia del contenido abdominal a través del agujero de Bochdalek da lugar a una masa en la zona posterolateral del diafragma, generalmente en el lado izquierdo; es la hernia congénita más frecuente y puede contener el bazo o un riñón. La hernia del estómago a través del hiato esofágico (cap. 129), que es el tipo más frecuente de hernia diafragmática, produce una masa posterior al corazón, a menudo con un nivel hidroaéreo.

Pueden aparecer quistes benignos en los compartimentos anterior, medio o posterior. Pueden surgir en el pericardio, los bronquios, el timo, el conducto torácico, el esófago y el estómago, y pueden producir síntomas compresivos. Los quistes pericárdicos, que a menudo se localizan en el ángulo cardiofrénico, contienen un líquido claro. Los quistes broncogénicos se producen en los compartimentos medio o posterior, y están llenos de líquido y revestidos de epitelio respiratorio; a menudo aparecen alrededor de la zona paratraqueal o la carina y no se comunican con el árbol bronquial traqueal.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de una masa mediastínica depende del trastorno subyacente. Algunas lesiones, como los timomas, los teratomas, los quistes, los tumores neurógenos y las hernias, requieren una resección quirúrgica. Otras, como el linfoma, se tratan con radiación o quimioterapia.

Mediastinitis

Las infecciones mediastínicas agudas se consideran con más frecuencia complicaciones de intervenciones quirúrgicas cardiotorácicas o torácicas, como la esternotomía, o intervenciones que afectan al esófago o al árbol traqueobronquial. La rotura del esófago o la tráquea por un traumatismo o una necrosis de tejidos puede causar una mediastinitis. El tratamiento de la mediastinitis aguda requiere antibióticos, drenaje pleural y evacuación del tejido necrosado. La mediastinitis fibrosa es una enfermedad inusual y progresiva que puede ser idiopática o deberse a una infección granulomatosa crónica (histoplasmosis), la radioterapia, una enfermedad autoinmunitaria o fármacos (como la metisergida). Los pacientes con una mediastinitis fibrosa permanecen asintomáticos hasta que las estructuras vasculares o neurológicas se ven afectadas. Cuando las estructuras respiratorias están afectadas, la presentación más frecuente es el estrechamiento traqueobronquial. El diagnóstico y el tratamiento exigen a menudo una exploración quirúrgica. El pronóstico es malo y el tratamiento ineficaz, a menos que esté relacionado con la tuberculosis (cap. 308) o con una enfermedad autoinmunitaria.

Neumomediastino

El neumomediastino se produce cuando el aire se infiltra en las estructuras mediastínicas. Las fugas de aire debidas a la rotura alveolar o, con menor frecuencia, a desgarramientos esofágicos disecan el hilio y el espacio mediastínico, porque la presión en el mediastino es más negativa que la presión en el parénquima pulmonar. La pérdida de la integridad esofágica o traqueal suele ser resultado de un traumatismo, mientras que las fugas de los alvéolos pueden ser resultado de un traumatismo, producirse espontáneamente o ser una complicación de la ventilación mecánica (cap. 97). El neumomediastino rara vez se considera una complicación de una exacerbación del asma (cap. 81), de una tos violenta o de un vómito. El neumomediastino puede presentarse como dolor de garganta, dolor en el cuello o dificultad para respirar. Una radiografía de tórax o una TC revelarán columnas de transparencia entre las estructuras mediastínicas. El aire del mediastino puede disecarse los tejidos subcutáneos del cuello y la pared torácica, donde da lugar a un enfisema subcutáneo con crepitación palpable característica. El neumomediastino espontáneo generalmente se resuelve sin tratamiento. Cuando se producen acumulaciones más graves de aire subcutáneo, puede justificarse la descompresión quirúrgica.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Cejudo P, Lopez-Marquez I, Lopez-Campos JL, et al. Exercise training in patients with chronic respiratory failure due to kyphoscoliosis: a randomized controlled trial. *Respir Care*. 2014;59:375-382.
- A2. Weinstein SL, Dolan LA, Wright JG, et al. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. *N Engl J Med*. 2013;369:1512-1521.
- A3. Pecourneau V, Degboe Y, Barnette T, et al. Effectiveness of exercise programs in ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99:383-389.
- A4. Redden MD, Chin TY, van Driel ML. Surgical versus non-surgical management for pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD010651.
- A5. Nie W, Liu Y, Ye J, et al. Efficacy of intrapleural instillation of fibrinolytics for treating pleural empyema and parapneumonic effusion: a meta-analysis of randomized control trials. *Clin Respir J*. 2014;8:281-291.
- A6. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5:CD010529.
- A7. Iyer NP, Reddy CB, Wahidi MM, et al. Indwelling pleural catheter versus pleurodesis for malignant pleural effusions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16:124-131.
- A8. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, et al. Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for malignant effusion. *N Engl J Med*. 2018;378:1313-1322.
- A9. Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L, et al. Randomized trial of pleural fluid drainage frequency in patients with malignant pleural effusions. The ASAP trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1050-1057.
- A10. Carson-Chahhoud KV, Wakai A, van Agteren JE, et al. Simple aspiration versus intercostal tube drainage for primary spontaneous pneumothorax in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD004479.
- A11. Chen JS, Chan WK, Tsai KT, et al. Simple aspiration and drainage and intrapleural minocycline pleurodesis versus simple aspiration and drainage for the initial treatment of primary spontaneous pneumothorax: an open-label, parallel-group, prospective, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1277-1282.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

93

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS Y DE INTERVENCIÓN PARA LOS TRASTORNOS PULMONARES

DAVID J. FELLER-KOPMAN Y MALCOLM M. DECAMP

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La neumología de intervención y la cirugía torácica mínimamente invasiva han modificado drásticamente el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón, el manejo de las obstrucciones de las vías respiratorias centrales y el tratamiento de los pacientes con trastornos pleurales.

BRONCSCOPIA

La broncoscopia flexible y la ecografía endobronquial han revolucionado la evaluación de los trastornos de las vías respiratorias y del parénquima pulmonar, el estudio de las adenopatías hiliares y mediastínicas y la estadificación del cáncer de pulmón. Gracias a las nuevas tecnologías, los pacientes con asma grave y enfisema pueden beneficiarse del tratamiento broncoscópico.

Ecografía endobronquial

La broncoscopia constituye un componente habitual de la evaluación y la estadificación de los pacientes con tumores torácicos. En la ecografía endobronquial con sonda convexa se emplea una sonda ecográfica curvada, incorporada al extremo del bronoscopio, para visualizar las estructuras situadas por fuera del árbol respiratorio y obtener muestras de ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos bajo visualización directa y en tiempo real. Esta técnica ha desbancado en gran medida a la mediastinoscopia como medio para la estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón¹ y el diagnóstico de la sarcoidosis (cap. 89) y determinados linfomas. La combinación de la ecografía endobronquial y la estadificación quirúrgica permite mejorar la sensibilidad a la hora de detectar metástasis ganglionares y puede reducir el porcentaje de toracotomías innecesarias del 18 al 7%.² Además, las biopsias endobronquiales guiadas con ecografía pueden proporcionar el tejido adecuado para identificar «marcadores tumorales», que ahora se requieren para guiar el tratamiento del cáncer de pulmón. También reducen las complicaciones, así como la necesidad de intervenciones adicionales para el análisis de marcadores moleculares en comparación con la aspiración con aguja transtorácica guiada con tomografía computarizada (TC).³ No obstante, conviene señalar que la ecografía endobronquial no tiene una sensibilidad del 100%, razón por la cual debe confirmarse la negatividad de las muestras no diagnósticas mediante una estadificación quirúrgica y un seguimiento clínico y radiológico.

En el caso de la ecografía endobronquial con sonda radial, se introduce una sonda ecográfica a través del conducto de trabajo del bronoscopio para visualizar posibles lesiones parenquimatosas y discriminar entre la invasión tumoral y la compresión de las vías respiratorias centrales. Cuando se utilizan bronoscopios de menor calibre y técnicas de navegación avanzadas (como la navegación electromagnética o la navegación bronoscópica virtual), esta técnica permite mejorar la utilidad diagnóstica de las muestras de ganglios pulmonares.

Termoplastia bronquial

En la termoplastia bronquial se utiliza energía de radiofrecuencia para destruir el músculo liso de las vías respiratorias de los pacientes con asma grave (cap. 81) que siguen manifestando síntomas a pesar del tratamiento médico. El paciente debe someterse a tres intervenciones bronoscópicas para poder tratar todas las vías respiratorias visibles. Durante la primera sesión se trata el lóbulo inferior derecho; durante la segunda, el lóbulo inferior izquierdo, y durante la tercera, ambos lóbulos superiores (no se trata el lóbulo medio derecho). Aunque el asma puede exacerbarse durante el período peritratamiento inmediato, esta técnica permite mejorar significativamente la calidad de vida en relación con el asma y reducir el número de días de colegio o de trabajo perdidos, además de limitar las visitas al servicio de urgencias en pacientes cuidadosamente seleccionados, durante un período de al menos 5 años. ■

Broncoscopia para la obstrucción de las vías respiratorias centrales

Diferentes procesos malignos y no malignos pueden obstruir las vías respiratorias centrales (tabla 93-1). Entre las causas malignas cabe citar el carcinoma broncogénico (cap. 182) o las metástasis de neoplasias malignas en vías respiratorias, así como la compresión extrínseca por adenopatías. Entre las causas no malignas cabe destacar el tejido de granulación que se forma tras una intubación o traqueotomía, las adenopatías por sarcoidosis (cap. 89), procesos inflamatorios como la policondritis recidivante (cap. 259), la amiloidosis (cap. 179) y causas infecciosas como la tuberculosis (cap. 308) y la papilomatosis respiratoria.

TABLA 93-1 CAUSAS DE OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS CENTRALES

NO MALIGNAS	MALIGNAS
Brida vascular congénita	Tumores primarios de vías respiratorias (p. ej., broncogénico, mucoepidermoide, carcinoide quístico adenoideo)
Cartilago	Metástasis tumorales en vías respiratorias (p. ej., broncogénico, de células renales, de mama, melanoma, de tiroides, de colon, esofágico)
Policondritis recidivante	Compresión externa
Traqueobroncomalacia	Linfoadenopatía de cualquier neoplasia maligna
Linfoadenopatías	Tumores mediastínicos (p. ej., tiroides, timo, células germinales, linfoma)
Infecciosas (p. ej., histoplasmosis, tuberculosis)	
Sarcoidosis	
Tejido de granulación asociado a vías respiratorias artificiales, estenosis de vías respiratorias, aspiración de cuerpos extraños, anastomosis quirúrgica	
Lesiones inflamatorias (p. ej., granulomatosis con polivascularitis, amiloidosis, papilomatosis)	
Compresión externa (p. ej., bocio)	
Internas	
Secreciones	
Coágulos sanguíneos	

Adaptado de Feller-Kopman D, Mehta AC, Wahidi MM. Therapeutic bronchoscopy. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al, eds. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; in press (2016).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Es muy importante sospechar siempre esta posibilidad, ya que puede producirse una obstrucción significativa de las vías respiratorias antes de que aparezcan síntomas o las anomalías características en las curvas de flujo-volumen inspiratorio y espiratorio (cap. 79). Los pacientes con obstrucción de las vías respiratorias centrales suelen manifestar disnea de esfuerzo cuando el diámetro de la luz traqueal se reduce a menos de 8 mm (diámetro normal 18-20 mm, aproximadamente) pero no desarrollan estridor, que suele ser un signo de insuficiencia respiratoria inminente y de la necesidad de intervención urgente, hasta que el diámetro traqueal disminuye por debajo de 5 mm.

Los pacientes con neoplasias malignas pueden manifestar hemoptisis (cap. 77), aunque también puede observarse en pacientes con procesos infecciosos e inflamatorios. Algunos pacientes pueden presentar inicialmente una neumonía postobstructiva que no responde adecuadamente a la antibioterapia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes manifiestan inicialmente síntomas inespecíficos, como disnea y tos.

Los pacientes que presentan factores de riesgo de obstrucción respiratoria crónica y manifiestan inicialmente síntomas indicativos de obstrucción que no responden al tratamiento convencional deben someterse a una TC de las vías respiratorias (fig. 93-1) y a una broncoscopia flexible (fig. 93-2). Dado que el cierre de las vías respiratorias puede resultar mortal, la evaluación de estos pacientes debe correr a cargo de personal con experiencia en el tratamiento de trastornos críticos de las vías respiratorias.

TRATAMIENTO

Para aliviar una obstrucción de las vías respiratorias, se necesita un equipo multidisciplinar formado por médicos expertos.⁴ Entre las técnicas para abrir las vías respiratorias cabe destacar la extracción del tejido con el cañón del bronoscopio rígido; el tratamiento con láser para vaporizar el tejido; la electrocauterización o la coagulación con plasma de argón para carbonizar el tejido y provocar su desprendimiento posterior; la antibioterapia; y el desbridamiento mecánico con pinzas o un microdesbridador. A falta de estudios aleatorizados



FIGURA 93-1. Reconstrucción tridimensional de una tomografía computarizada correspondiente a una mujer de 20 años después de un trasplante pulmonar bilateral. En la imagen se aprecia claramente una estenosis marcada a nivel de la anastomosis del bronquio principal izquierdo. Las vías respiratorias del lado derecho son normales.



FIGURA 93-2. Imagen bronoscópica de la tráquea proximal correspondiente a un hombre de 54 años con disnea y estridor. Se aprecia un estrechamiento perimetral significativo del espacio subglótico, que presumiblemente corresponde a una estenosis subglótica inducida por el reflujo gástrico.

definitivos, la elección de la técnica suele depender de la pericia y los recursos del broncoscopista.

A diferencia de los trastornos endobronquiales, el tratamiento de elección para la obstrucción respiratoria por compresión extrínseca consiste en la colocación de una endoprótesis. Dado que las endoprótesis respiratorias pueden causar complicaciones a largo plazo (como fractura de la endoprótesis, formación de tejido de granulación, infección y migración del dispositivo), constituyen fundamentalmente una medida paliativa para los procesos malignos y deben utilizarse con moderación en pacientes con obstrucción respiratoria no maligna.

PRONÓSTICO

Un tratamiento endoscópico satisfactorio puede mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes con obstrucción maligna de las vías respiratorias y conseguir que alcancen unos índices de supervivencia equiparables a los de pacientes de un estadio similar sin obstrucción de las vías respiratorias. Asimismo, los pacientes con procesos no malignos experimentan una mejoría significativa en su estado fisiológico (función pulmonar), capacidad para el ejercicio y calidad de vida.

Técnicas quirúrgicas

Cirugía abierta

La toracotomía ha sido la técnica convencional para examinar el contenido del espacio pleural, el parénquima pulmonar, el hilio pulmonar, y el mediastino y el diafragma ipsolaterales. Mediante la ventilación pulmonar selectiva (con un tubo endotraqueal de doble luz o el bloqueo de un bronquio principal), es posible colapsar y visualizar un solo pulmón. Dada la precisión y la exactitud que tienen la TC y la resonancia magnética (RM) preliminares actuales, muchas intervenciones pueden realizarse a través de incisiones dirigidas de menor tamaño, utilizando una técnica de conservación muscular que permite acceder específicamente a la patología regional.

Abordajes mínimamente invasivos

La toracosopia o la cirugía torácica asistida por vídeo (VATS) y la cirugía torácica robótica requieren entre dos y cuatro incisiones de puerto para colocar una cámara, una fuente de luz y los instrumentos en casi cualquier espacio intercostal. Con una VATS o un abordaje robótico, la recuperación es más corta que después de una toracotomía abierta, porque se secciona poco músculo o nada y no se utilizan separadores mecánicos de expansión de las costillas.

CIRUGÍA PARA LA PATOLOGÍA PULMONAR BENIGNA

Diferentes procesos pulmonares benignos se manifiestan inicialmente como lesiones parenquimatosas focales o procesos difusos para cuyo diagnóstico se requiere una biopsia tisular. A este respecto, la toracosopia ha desbancado prácticamente a la toracotomía limitada con resección en cuña. La VATS ofrece una imagen más completa del hemitórax ipsolateral, incluyendo las pleuras visceral, parietal y mediastínica, y permite acceder a todos los lóbulos pulmonares. Además, pueden identificarse nódulos a 1 o 2 cm de la pleura para poder realizar biopsias por escisión representativas.

Neumotórax espontáneo

Aunque en la mayoría de los neumotórax espontáneos (cap. 92) no se producen complicaciones, hasta un 20% de los pacientes con neumotórax experimentan complicaciones como neumotórax a tensión, fugas aéreas persistentes a pesar del tubo de drenaje o neumotórax recidivantes, ya sean ipsolaterales o contralaterales. Los pacientes que desarrollan un segundo neumotórax tienen un 70-80% de probabilidades de sufrir una tercera recidiva en un plazo de 2 años. El tratamiento quirúrgico actual para los neumotórax recidivantes consiste en la resección mediante VATS de las ampollas subpleurales responsables del neumotórax, que se combina normalmente con la abrasión mecánica de la pleura parietal o la pleurodesis química (p. ej., con 300 mg de minociclina o mediante la insuflación de talco) para inducir una reacción inflamatoria que haga que se fusionen las superficies pleurales visceral y parietal, evitando de ese modo recidivas posteriores.

Bullas gigantes

La mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen una lesión parenquimatosas difusa, pero un número reducido de pacientes con EPOC presentan bullas dominantes o gigantes que pueden ocupar un 50% o más del volumen del hemitórax y que comprimen el parénquima pulmonar relativamente preservado. Entre las indicaciones para la bullectomía cabe destacar la progresión de los síntomas con una discapacidad demostrada, una espirometría obstructiva (cap. 79) y la existencia de una lesión ampollosa única o dominante con signos radiológicos de compresión del parénquima pulmonar preservado circundante. Para eliminar la lesión ampollosa, se puede recurrir a la escisión o a la plicadura.

Procesos pulmonares malignos

Nódulos pulmonares solitarios

La mayoría de los nódulos pulmonares de pequeño tamaño (v. fig. 182-2) aparecen en la periferia del pulmón, fuera del alcance de la broncoscopia diagnóstica. En tales

casos, la biopsia por incisión mediante VATS (vídeo 93-1) de un nódulo pulmonar pequeño permite establecer un diagnóstico definitivo prácticamente en todos los casos, y generalmente es preferible a la biopsia con aguja transtorácica.⁵ Además, la toracosopia permite una estadificación simultánea de los ganglios pulmonares en caso de que se confirme la existencia de una neoplasia maligna (cap. 182). Si no existe ninguna adenopatía regional, los pacientes con lesiones malignas primarias pueden someterse a una resección definitiva en ese mismo momento.

Cáncer pulmonar primario

En pacientes con cáncer pulmonar primario, ganglios negativos y una reserva pulmonar adecuada, está indicada una lobectomía o una neumonectomía con el objeto de mejorar la supervivencia y reducir el riesgo de recidiva local. Pueden lograrse resultados oncológicos similares realizando una toracotomía abierta mediante VATS o asistencia robótica, y cualquiera de estos abordajes mínimamente invasivos se acompaña generalmente de menos complicaciones, menos dolor, una hospitalización más corta y una recuperación más rápida.⁶ Es preferible realizar una lobectomía, ya que una resección sublobular (segmentectomía o en cuña) de las neoplasias pulmonares en estadio I se ha asociado históricamente con un índice de recidiva locorregional 2 o 3 veces mayor.

Cáncer metastásico

El pulmón es un lugar frecuente de recidiva metastásica. Los tipos histológicos más frecuentes son el cáncer colorrectal (cap. 184), el adenocarcinoma renal (cap. 187), el sarcoma (cap. 192), el melanoma (cap. 193), el cáncer de mama (cap. 188) y los tumores de cabeza y cuello (cap. 181). La VATS suele ser el método diagnóstico de elección para localizar y reseccionar aquellos nódulos que son demasiado pequeños para una biopsia percutánea fiable.

La utilidad de la metastasectomía pulmonar como tratamiento para las lesiones avanzadas es motivo de controversia. Se han publicado unos índices de supervivencia a los 5 años del 20-30% en pacientes seleccionados, especialmente si el intervalo libre de enfermedad entre el momento del diagnóstico original y la aparición de metástasis pulmonares es superior a 2-3 años.

CIRUGÍA PARA PROCESOS PULMONARES AVANZADOS: CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DEL VOLUMEN PULMONAR

El enfisema (cap. 82) constituye la neumopatía progresiva crónica discapacitante más frecuente que tienen que tratar los neumólogos y los cirujanos torácicos. En pacientes aptos para ello (tabla 93-2), la cirugía de reducción del volumen pulmonar ofrece ventajas sintomáticas, fisiológicas y de supervivencia en comparación con el tratamiento

TABLA 93-2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN PARA LA CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DEL VOLUMEN PULMONAR

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Signos radiológicos de enfisema, especialmente en los lóbulos superiores
Hiperinflamación confirmado por una CPT > 100% del valor previsto y un VR > 150% del valor previsto
VEM₁ > 20 y < 45% del valor previsto (después de administrar un broncodilatador)
DLCO > 20% del valor previsto
Disnea grave
Restricción de las actividades cotidianas
Merma de la calidad de vida
Abstinencia del tabaco

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Tabaquismo activo
Bronquiectasia
Nódulo pulmonar que es necesario evaluar
Producción diaria excesiva de esputo
Toracotomía previa
Trastorno pleural obvio
Isquemia coronaria activa o inducible
Hipertensión pulmonar
FEV1 deprimida (< 45%)
Obesidad (IMC > 32)
Paciente que no puede o no desea participar en rehabilitación pulmonar
Esteroides sistémicos, ≥ 20 mg prednisona/día

CPT, capacidad pulmonar total; DLCO, capacidad de difusión del monóxido de carbono; FEV1, fracción de eyección ventricular izquierda; IMC, índice de masa corporal; VEM₁, volumen espiratorio máximo en el primer segundo; VR, volumen residual.
Adaptado de DeCamp MM Jr, McKenna RJ Jr, Deschamps CC, et al. Lung volume reduction surgery: technique, operative mortality and morbidity. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:442-446; y DeCamp MM Jr, Lipson D, Krasna M, et al. The evaluation and preparation of the patient for lung volume reduction surgery. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:427-431.

TABLA 93-3 GUÍA PARA ELEGIR ENTRE LA CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DEL VOLUMEN PULMONAR Y EL TRASPLANTE DE PULMÓN PARA LOS CASOS GRAVES DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

FACTORES A FAVOR DE LA CRVP	FACTORES A FAVOR DEL TRASPLANTE
Edad > 65 años	VEM ₁ ≤ 20% del valor previsto
Trastorno predominantemente de lóbulos superiores	DlCO ≤ 20% del valor previsto
Procesos médicos crónicos	Distribución homogénea o por el lóbulo inferior
Hepatitis B y/o C	CPT < 100% del valor previsto
Infección por el VIH	VR < 150% del valor previsto
Insuficiencia renal	PaCO ₂ > 60 mmHg
Cirrosis	PaO ₂ < 45 mmHg
Neuropatía	PM6M < 140 m o
Diabetes mal controlada	< 3 min de pedaleo sin carga en la bicicleta ergométrica
Osteoporosis	Hipertensión pulmonar
ERGE grave	Bronquiectasia
Mala motilidad esofágica	Infecciones pulmonares recurrentes
Neoplasia maligna	
Imposibilidad de mantener el seguimiento a largo plazo	
Problemas psiquiátricos que limitan el cumplimiento del tratamiento	
Apoyo social insuficiente	

CPT, capacidad pulmonar total; CRVP, cirugía de reducción del volumen pulmonar; DlCO, capacidad de difusión del monóxido de carbono; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; PM6M, prueba de la marcha de 6 minutos; VEM₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VR, volumen residual.

Adaptado de Patel N, DeCamp M, Criner GJ. Lung transplantation and lung volume reduction surgery versus transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:447-453.

médico (e-fig. 93-1) en pacientes con enfisema grave, pero que no tienen un volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM₁) inferior al 20% del valor previsto, con una distribución homogénea del enfisema en la TC o una capacidad de difusión inferior al 20% del valor previsto. No obstante, los análisis de subgrupos parecen indicar que el efecto beneficioso se consigue sobre todo en pacientes con enfisema predominante del lóbulo superior.

En los pacientes candidatos, la mayoría de los programas requiere un período preoperatorio de rehabilitación pulmonar de 6-10 semanas, seguido de una prueba de ejercicio cardiopulmonar para valorar los riesgos y las ventajas de la cirugía. Los pacientes con un enfisema predominantemente del lóbulo superior y una capacidad preoperatoria de ejercicio limitada tienen casi un 50% menos de riesgo de muerte tras la cirugía de reducción del volumen pulmonar en comparación con el tratamiento médico continuado. La cirugía de reducción del volumen pulmonar también puede reducir la presión sanguínea sistémica, permitir un aumento del peso y reducir las exacerbaciones de la EPOC.⁷ Los pacientes de alto riesgo con obstrucción marcada del flujo respiratorio (VEM₁ < 20%) deben someterse a una evaluación para un posible trasplante de pulmón, a menos que su patología se limite a los lóbulos superiores y mantengan el intercambio gaseoso de acuerdo con la capacidad de difusión (tabla 93-3).

En centros experimentados, las técnicas de resección bilateral con grapas proporcionan casi el doble de efectos fisiológicos beneficiosos que la cirugía de reducción del volumen pulmonar unilateral, sin consecuencias negativas sobre la morbilidad o la mortalidad quirúrgicas.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DEL ENFISEMA

Las técnicas endoscópicas para reducir el volumen pulmonar pueden suponer un medio menos invasivo para lograr algunos de los efectos beneficiosos de la reducción quirúrgica del volumen pulmonar en pacientes con enfisema grave.⁸ Como en el caso de la reducción quirúrgica del volumen pulmonar, estas técnicas tienen el objetivo de reducir el tamaño del tejido pulmonar sobredistendido y mal perfundido, con lo que se consigue mejorar la retracción elástica, reducir el hiperinflamamiento dinámico y redistribuir el flujo de aire hacia zonas mejor perfundidas del pulmón. Entre las opciones broncoscópicas están la inserción de válvulas unidireccionales, bobinas, vapor y tal vez la desnervación pulmonar dirigida. Aunque varios ensayos con asignación aleatoria no han mostrado beneficios significativos,⁹ estudios recientes han demostrado que la oclusión lobular unilateral con válvulas endobronquiales puede mejorar significativamente la función pulmonar, la capacidad para el ejercicio y la calidad de vida en los pacientes que tienen un enfisema heterogéneo con fisuras interlobulares intactas y sin ventilación colateral interlobular,¹⁰ así como en los pacientes que tienen un enfisema homogéneo sin ventilación colateral.¹¹ En general, las pruebas procedentes predominantemente de ensayos con asignación aleatoria apoyan los beneficios significativos sobre los síntomas durante 1 año,¹² pero no hay ningún beneficio probado sobre la mortalidad.¹³

TABLA 93-4 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE DE PULMÓN

TRASPLANTE DE UN SOLO PULMÓN	PACIENTES (%)	TRASPLANTE DOBLE DE PULMÓN	PACIENTES (%)
INDICACIONES			
EPOC	41	FQ bronquiectasias	28
Fibrosis pulmonar, sarcoidosis	43	Enfisema	26
Deficiencia de α ₁ -antitripsina	5	Deficiencia de α ₁ -antitripsina	5,4
HPP, Eisenmenger	1,2	HPP, Eisenmenger	6,1
FQ bronquiectasias	1,6	Fibrosis pulmonar, sarcoidosis	27
Repetición del trasplante	5	Repetición del trasplante	3,6
CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS			
Disfunción avanzada e intratable de órganos extrapulmonares (p. ej., corazón, hígado, riñón)			
Arteriopatía coronaria intratable mediante ICP o derivación			
Mala función VI (podría considerarse la opción de un trasplante de corazón-pulmón)			
Neoplasia maligna en un plazo de 2 años (se descarta el carcinoma epidermoide o basocelular de la piel)			
Es preferible un intervalo de 5 años libre de enfermedad			
Infección extrapulmonar incurable			
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana			
Antígeno de la hepatitis B positivo			
Hepatitis C con indicios histológicos de hepatopatía activa			
Consumo activo de sustancias adictivas (incluidos cigarrillos)			
Trastorno musculoesquelético grave que afecta al tórax			
Incumplimiento demostrado del tratamiento			
Trastorno psiquiátrico intratable que impide el cumplimiento del tratamiento			
Falta de apoyo social constante y fiable			
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS			
Edad fisiológica > 65 años			
Mal estado nutricional (< 70% del peso corporal ideal)			
Obesidad marcada (IMC > 30 kg/m)			
Osteoporosis sintomática			
Colonización por hongos, micobacterias o bacterias muy virulentos y/o muy resistentes			
Necesidad de ventilación invasiva y/o apoyo circulatorio			
Procesos médicos crónicos incontrolados (p. ej., diabetes, hipertensión arterial, ERGE)			
Estado funcional muy limitado con pocas posibilidades de rehabilitación			
Problemas psicosociales que pueden influir negativamente en el pronóstico			
Uso de corticosteroides en dosis elevadas (> 20 mg/día de prednisona)			

AC, arteriopatía coronaria; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; FQ, fibrosis quística; HPP, hipertensión pulmonar primaria; ICP, intervención coronaria percutánea; IMC, índice de masa corporal; VI, ventrículo izquierdo. Adaptado de Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult lung and heart-lung transplantation report—2017. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:1047-1059; y Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:745-755.

TRASPLANTE DE PULMÓN

En todo el mundo, más de 160 centros especializados realizan cerca de 4.000 trasplantes cada año.⁹ El trasplante de pulmón representa actualmente un tratamiento aceptado para todas las formas de neopatías avanzadas. Parece que el uso de la perfusión *ex vivo* para recuperar pulmones considerados como inapropiados para trasplantes de acuerdo con los métodos de obtención tradicionales está incrementando la disponibilidad de órganos de donantes.

Las indicaciones más frecuentes para un trasplante (tabla 93-4) son todas aquellas enfermedades o condiciones que generan una gran discapacidad en los pacientes afectados, no responden al tratamiento médico y limitan la esperanza de vida de los pacientes afectados. Con la excepción de un número reducido de casos de sarcoidosis y de linfangioleiomiomatosis, la neopatía original no suele recidivar después del trasplante de pulmón.

Tipos de procedimientos

Actualmente se utilizan cuatro tipos de trasplante pulmonar. El *trasplante de pulmón bilateral* se realiza de una forma secuencial y equivale funcionalmente a dos trasplantes de un solo pulmón completados en una misma intervención, generalmente a través de una incisión de esternotoracotomía transversal bilateral («en concha de almeja»). Con-

tituye la técnica de elección para pacientes con pulmones infectados bilateralmente y se puede utilizar también en determinados pacientes con enfisema, hipertensión pulmonar primaria y otros trastornos (v. tabla 93-4). El trasplante bilateral es la opción preferida para casi todas las indicaciones, porque un receptor de doble pulmón puede esperar una supervivencia del 50% a los 7,3 años, en comparación con los 4,6 años del receptor de un solo pulmón. Debido a ello, aproximadamente el 75% de todos los trasplantes pulmonares que se realizan en el mundo son actualmente bilaterales.

El trasplante de un solo pulmón se realiza generalmente a través de una incisión de toracotomía posterolateral. No se extirpa el pulmón contralateral, razón por la que este tipo de trasplante no se utiliza en pacientes con alteraciones pulmonares bilaterales (p. ej., pacientes con fibrosis quística o bronquiectasia) (v. tabla 93-4).

Del trasplante de corazón-pulmón solo se realizan actualmente unos 40 casos anuales. Se utiliza en pacientes con procesos pulmonares avanzados y cardiopatías concomitantes irreparables, normalmente asociadas a hipertensión pulmonar fija, y en los pacientes con síndrome de Eisenmenger (cap. 61).

El trasplante lobular de donante vivo consiste en la extracción de un lóbulo inferior de dos donantes vivos. Posteriormente, se implanta cada uno de ellos en cada hemitórax del receptor de un modo similar a un trasplante pulmonar bilateral.

Evaluación de los receptores potenciales de trasplantes

El candidato ideal para un trasplante de pulmón sufre un trastorno pulmonar que no responde al tratamiento médico, pero, por lo demás, goza de buena salud. Los pacientes que desarrollan un cuadro crítico como consecuencia de una neumopatía suelen presentar un estado nutricional desfavorable, una disfunción concomitante de órganos importantes, infecciones refractarias u otras contraindicaciones al trasplante. Las recomendaciones específicas basadas en pruebas para la derivación de un paciente para un posible trasplante varían en función de la patología subyacente.¹⁰

En EE. UU., el sistema de puntuación de asignación de pulmones se basa en la supervivencia específica previsible en función del paciente y de la enfermedad durante el período de espera y tras el injerto, lo que refleja el efecto beneficioso neto del trasplante. Las evaluaciones de este sistema, que empezó a utilizarse en 2005, indican que los tiempos de espera son más cortos, el número total de trasplantes realizados es mayor, la mortalidad durante el período de espera es menor y la supervivencia general tras el trasplante es la misma.

Problemas postrasplante

La mayoría de los problemas médicos que deben afrontar médicos y pacientes después de un trasplante de pulmón son consecuencia del órgano trasplantado, de la medicación empleada durante el trasplante y después de este, más que de la propia patología subyacente por la que se ha llevado a cabo ese trasplante. Como ejemplos cabe destacar los efectos tóxicos de la inmunodepresión, las infecciones y su profilaxis, el rechazo agudo del aloinjerto, el rechazo crónico del aloinjerto y las complicaciones extrapulmonares del trasplante.

Inmunodepresión

El régimen estándar de quimioterapia inmunodepresora tras un trasplante de pulmón consta de un inhibidor de la calcineurina como ciclosporina o tacrolímulo, un antimetabolito como azatioprina o micofenolato mofetilo, y corticosteroides (cap. 32). En más del 50% de los centros añaden un preparado de anticuerpos antilinfocíticos monoclonales o policlonales en el primer día postrasplante, y esta práctica ha permitido un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo, de la supervivencia a largo plazo.

Infecciones y profilaxis tras el trasplante de pulmón

Los receptores de trasplantes de pulmón están especialmente expuestos a infecciones bacterianas, virales, micóticas y protozoarias; las infecciones representan la principal causa de muerte durante el período postrasplante precoz. Las infecciones bacterianas son responsables de la mayoría de las muertes que se producen en los 3 meses inmediatamente posteriores a un trasplante. Aproximadamente en un tercio de los pacientes se diagnostica una neumonía durante las primeras semanas postrasplante, siendo microorganismos gramnegativos los causantes en el 75% de los casos. Los pacientes con rechazo crónico suelen experimentar colonización e infecciones recidivantes, normalmente por *Pseudomonas*.

El citomegalovirus (CMV; cap. 352) representa el principal virus potencialmente patógeno para los receptores de trasplantes de pulmón. Los pacientes seronegativos que reciben un alotrasplante de un donante seropositivo están especialmente expuestos al desarrollo de una infección por CMV clínicamente significativa. Los pacientes seronegativos que reciben un trasplante de un donante seronegativo corren poco riesgo de infección si reciben hemoderivados seronegativos. Se ha observado una asociación entre el virus de Epstein-Barr (VEB) y el desarrollo de procesos linfoproliferativos postrasplante.

Los hongos *Aspergillus* son la causa más frecuente de micosis invasiva (cap. 319). A los pacientes colonizados y a aquellos considerados de riesgo se les puede administrar anfotericina B inhalada como medida profiláctica.

Debido a la naturaleza de la quimioterapia inmunodepresora que se utiliza, los pacientes corren un riesgo elevado de infección por el protozoo *Pneumocystis jirovecii*

(cap. 321). Gracias a la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (generalmente un comprimido de doble potencia tres veces por semana por tiempo indefinido), prácticamente se han eliminado las neumonías por *Pneumocystis*.

Rechazo agudo

Desde el punto de vista histológico, la manifestación inicial de un rechazo agudo es una respuesta inflamatoria con predominio linfocítico, que suele centrarse en los vasos sanguíneos, las vías respiratorias o ambos. Por convención, el rechazo agudo se estadia histológicamente de 0 (normal) a 4 (grave), definiéndose los subtipos en función de la presencia o ausencia de inflamación de las vías respiratorias.

El riesgo de rechazo agudo de un alotrasplante es máximo en los meses inmediatamente posteriores al trasplante y va decayendo con el tiempo. Varios episodios de rechazo agudo constituyen el principal factor de riesgo del posible desarrollo posterior de un rechazo crónico.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes pueden manifestar fiebre, tos y disnea de esfuerzo. La evaluación puede demostrar estertores o roncus en la exploración torácica, un declive de la función pulmonar en la espirometría, leucocitosis, opacidades en la radiografía torácica y desaturación de esfuerzo. A menudo, las manifestaciones clínicas no se distinguen de las de una neumonía infecciosa, y la impresión clínica solo resulta exacta en el 50% los casos. La confirmación histológica mediante una biopsia transbronquial es obligatoria.

El tratamiento de un rechazo agudo consiste generalmente en la administración de dosis elevadas de corticosteroides (generalmente, 500-1.000 mg/día de metilprednisolona por vías intravenosas durante 3 días).

Rechazo crónico

BIOPATOLOGÍA

Se cree que el síndrome de bronquiolitis obliterante, también llamado disfunción crónica del aloinjerto pulmonar,¹¹ representa una manifestación de rechazo crónico. Entre los factores de riesgo cabe destacar el número de episodios de rechazo agudo y, en algunos estudios, la infección sintomática previa por CMV. Al examen histopatológico, las lesiones «iniciales» muestran inflamación y alteración del epitelio de las vías respiratorias de pequeño calibre, seguidas de la proliferación de un tejido de granulación hacia la luz de las vías respiratorias y la consiguiente obstrucción total o parcial de las mismas. Posteriormente, el tejido de granulación se organiza siguiendo un patrón estereotípico y produciendo una fibrosis que oblitera la luz de las vías respiratorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, la bronquiolitis obliterante produce síntomas inespecíficos. Generalmente se observa una disnea de esfuerzo progresiva, y en las pruebas de la función pulmonar se detectan signos de obstrucción progresiva al flujo aéreo (cap. 79). La bronquiolitis obliterante se clasifica según el VEM₁: 0 (ausencia de anomalías significativas) si el VEM₁ es superior al 80% del valor basal; 1 (leve) si el VEM₁ equivale al 65-80% del valor basal; 2 (moderada) si el VEM₁ es el 50-65% del valor basal; y 3 (grave) si el VEM₁ es inferior al 50% del valor basal. En las fases posteriores de la bronquiolitis obliterante puede desarrollarse un síndrome de bronquiectasia con tos productiva crónica y colonización de las vías respiratorias por *Pseudomonas*.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la bronquiolitis obliterante o disfunción crónica del aloinjerto pulmonar, se basa en los datos clínicos e histopatológicos. La biopsia transbronquial apenas proporciona pruebas histológicas de bronquiolitis obliterante, pero, cuando aparecen, esas pruebas resultan diagnósticas. En pacientes con un síndrome clínico compatible, la exclusión de una estenosis anastomótica y de una infección pulmonar oculta basta para establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Tto

Se han probado diferentes tratamientos para el rechazo crónico, como los corticosteroides en pulsos, los anticuerpos antilinfocíticos, la irradiación linfoide total, la fotoféresis y la administración de ciclosporina nebulizada, aunque no se ha podido establecer claramente la eficacia de ninguno de ellos. La mayoría de los pacientes con bronquiolitis obliterante experimenta un declive progresivo de la función pulmonar a pesar de la inmunodepresión.

PRONÓSTICO

La bronquiolitis obliterante constituye la principal causa de mortalidad tardía tras los trasplantes de pulmón. La mitad de los receptores de trasplante de pulmón que sobreviven hasta los 5 años desarrolla una bronquiolitis obliterante diagnosticada clínicamente o confirmada mediante biopsia.

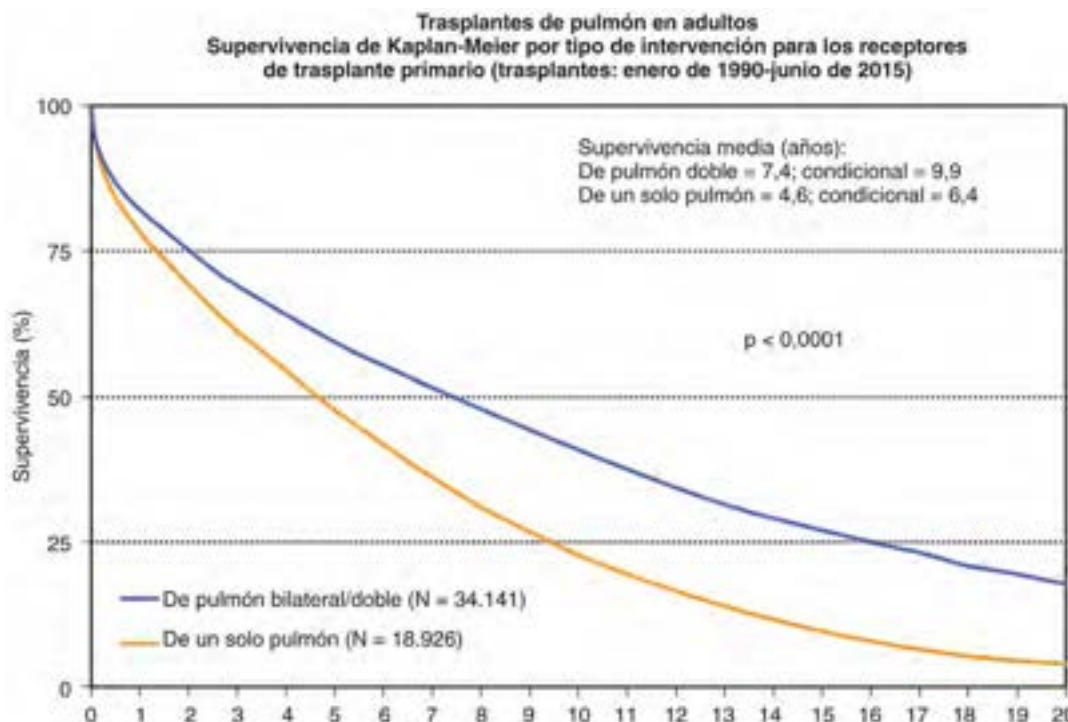


FIGURA 93-3. Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia de todos los trasplantes pulmonares en adultos comunicados al International Registry for Heart and Lung Transplantation entre 1990 y 2015. Se observa un aumento de la supervivencia estadísticamente significativo con los trasplantes pulmonares dobles. Dado que la supervivencia disminuye especialmente durante el primer año postrasplante, la supervivencia condicional (es decir, cuando el 50% de los receptores que sobreviven al menos 1 año han fallecido) ofrece una revisión más realista del tiempo de supervivencia para aquellos receptores que sobreviven al período postrasplante precoz. (Tomado de Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth adult heart transplantation report-2017; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:1037-1046.)

Complicaciones médicas extrapulmonares del trasplante de pulmón

La mayoría de las complicaciones médicas extrapulmonares que desarrollan los pacientes tras un trasplante pulmonar se deben al tratamiento inmunodepresor. Prácticamente todos los receptores de trasplantes de pulmón desarrollan una o más de estas complicaciones.

Es frecuente observar el desarrollo de osteoporosis (cap. 230) debido al uso prolongado de corticosteroides y ciclosporina. Hay que monitorizar periódicamente la densidad ósea y prescribir tratamiento farmacológico si se observa una pérdida ósea excesiva.

También es frecuente la insuficiencia renal crónica (cap. 121) como consecuencia del tratamiento con inhibidores de la calcitonina, como ciclosporina o tacrolimús; estos dos fármacos alteran el tono vascular renal e inducen un descenso medio del 50% de la filtración glomerular en los 12 primeros meses posteriores al trasplante de pulmón. También es frecuente observar hipertensión arterial sistémica como consecuencia de los corticosteroides y la ciclosporina. Los antagonistas del calcio que se utilizan a menudo para combatir la hipertensión arterial elevan las concentraciones séricas de ciclosporina; si se utiliza este tratamiento, hay que vigilar a los pacientes y ajustar la posología. Tanto los corticosteroides como el tacrolimús contribuyen al desarrollo de diabetes mellitus e hiperlipidemia.

El trasplante de órganos sólidos se asocia a una mayor incidencia de neoplasias malignas, que supuestamente se debe a la inmunodepresión farmacológica y a la alteración del sistema de vigilancia inmunitaria. Los pacientes son más propensos a desarrollar neoplasias malignas linfoproliferativas y otros tipos de cáncer. Tras el trasplante, aproximadamente el 4% de los pacientes desarrollan trastornos linfoproliferativos postrasplante; la mayoría de ellos guarda relación con el VEB. Estos síndromes pueden ser policlonales o monoclonales. A veces, una reducción de la inmunodepresión tiene efectos terapéuticos en los pacientes con síndromes policlonales. Los pacientes con trastornos monoclonales tienen un pronóstico desfavorable, y apenas responden a las modificaciones en la inmunodepresión o la quimioterapia antineoplásica. Tras un trasplante de órgano sólido, los pacientes son también más propensos al desarrollo de neoplasias malignas cutáneas, vesicales, pulmonares, cervicales y hepatobiliares.

Evolución tras el trasplante de pulmón

Actualmente, la mortalidad anual tras un trasplante de pulmón oscila entre el 7 y el 10%, debido fundamentalmente al síndrome de bronquiolitis obliterante. La mediana de la supervivencia después del trasplante de pulmón varía entre 4,6 y 7,4 años,¹² dependiendo tanto del tipo de operación realizada como de la indicación del trasplante (fig. 93-3).

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Torrego A, Sola I, Munoz AM, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD009910.
- A2. Scirba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:2178-2189.
- A3. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:1066-1073.
- A4. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, et al. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med.* 2015;373:2325-2335.
- A5. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema. Results from the IMPACT study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:1073-1082.
- A6. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A multicenter randomized controlled trial of zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:1535-1543.
- A7. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema: the REVOLENS randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:175-184.
- A8. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A multicenter randomized controlled trial of Zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:1151-1164.
- A9. van Agteren JE, Hnin K, Grosser D, et al. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD012158.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ABORDAJE DEL PACIENTE EN ESTADO CRÍTICO

DEBORAH J. COOK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EQUIPO INTERPROFESIONAL DIRIGIDO POR UN INTENSIVISTA

A diferencia de muchas otras especialidades, la medicina intensiva no se limita a una población, enfermedad, diagnóstico o sistema orgánico concretos. Los pacientes con enfermedades críticas ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) suelen requerir soporte vital avanzado, como ventilación mecánica, vasopresores, agentes inótropos o terapia de reemplazo renal. La morbilidad asociada a las enfermedades críticas abarca complicaciones de las enfermedades agudas y crónicas, secuelas nosocomiales y yatrogénicas, y deterioro de la calidad de vida. En consecuencia, los objetivos de la medicina intensiva son reducir la morbilidad y la mortalidad, mantener la función de los órganos y restablecer la salud. La atención de los pacientes en estado crítico suele seguir esta vía: reanimación, estabilización, mejora y rehabilitación. Sin embargo, los pacientes en estado crítico corren más riesgo de muerte que cualquier otra población hospitalaria.

La dotación de las UCI con médicos intensivistas que proporcionan consulta (obligada) o que se responsabilizan de la atención continuada comporta una reducción significativa de la mortalidad en las UCI y en los hospitales, y una disminución de la estancia en la UCI y en los servicios hospitalarios (comparada con otros modelos de dotación de personal). La incorporación de intensivistas a los turnos de noche parece reducir la mortalidad en cerca del 40% en las UCI con una escasa dotación diurna de personal, pero no en los centros con una dotación alta, como las UCI de hospitales docentes. Estos hallazgos subrayan el valor de la disponibilidad *in situ* de médicos capacitados que se dediquen al cribado, diagnóstico, vigilancia, tratamiento y paliación adecuados de los pacientes críticos.

Las sesiones diarias dirigidas por un médico de la UCI que coordine el trabajo del personal de enfermería, farmacia, terapeutas respiratorios, fisioterapeutas, dietistas, capellanes y otros médicos mejoran al parecer los resultados. Los estudios de observación indican que una atención estandarizada y orientada a objetivos prestada por clínicos de varias disciplinas, con roles claramente definidos, una perspectiva interprofesional y listas de comprobación de las mejores prácticas, contribuye a mejorar la calidad de las sesiones de la UCI. La medicina intensiva se puede optimizar mediante el liderazgo interprofesional, la comunicación y una cultura organizativa positiva. No obstante, aunque los procesos asistenciales puedan mejorarse, no se ha demostrado que las intervenciones polivalentes de mejora de la calidad con listas de comprobación diarias, definición de objetivos e incentivos para los clínicos reduzcan la mortalidad hospitalaria.[■]

REPOSICIÓN DE LÍQUIDOS Y LESIÓN RENAL AGUDA

Los líquidos por vía intravenosa representan un componente esencial del tratamiento en la UCI para mantener o restablecer el volumen intravascular. Las soluciones cristaloides y coloides se usan ampliamente. Los cristaloides son asequibles y baratos, mientras que los coloides suelen requerir menos volumen para lograr un objetivo fisiológico determinado.

La reposición de líquidos con suero salino fisiológico o una solución de albúmina al 4% da lugar a tasas similares de mortalidad, insuficiencia orgánica y otros resultados clínicos, pero los cristaloides podrían reducir la mortalidad de los pacientes con traumatismos craneoencefálicos (cap. 371). La reposición hídrica con hidroxietilalmidón aumenta la necesidad de terapia de reemplazo renal y aumenta la mortalidad en comparación con la infusión de cristaloides. Sobre la base de esos datos, se recomienda la reposición con soluciones cristaloides o coloidales a base de albúmina para la mayoría de los pacientes en estado crítico; las soluciones cristaloides se recomiendan a los pacientes con traumatismos craneoencefálicos, pero los almidones se desaconsejan.

Sin embargo, los cristaloides difieren en su pH, tonicidad y osmolalidad. La solución salina hipertónica no se aconseja a los pacientes habituales de las UCI. El cristaloiide isotónico más utilizado es una solución salina al 0,9% (suero fisiológico), que contiene una concentración suprafisiológica de cloruro. Otros cristaloides isotónicos, denominados cristaloides equilibrados, tienen un anión orgánico (p. ej., el lactato) y un contenido inferior de cloruro que se asemeja a su concentración en el plasma humano (p. ej., Ringer lactato). En los pacientes críticos, los cristaloides equilibrados reducen el resultado combinado de mortalidad por todas las causas, nuevo trasplante de riñón o disfunción renal persistente (comparados con el suero salino).[■]

El inicio temprano de la terapia de reemplazo renal en los pacientes en estado crítico con una lesión renal aguda no reduce la mortalidad si se compara con la terapia habitual,

que se inicia a partir de un nivel sérico de creatinina de unos 10 mg/dl.[■] Además, la terapia de diálisis intensiva no mejora la terapia de diálisis habitual, y la hemodiálisis intermitente y la terapia de reemplazo renal continua determinan resultados clínicos similares en la insuficiencia renal aguda. Conviene, asimismo, comprobar que se aplica la diálisis prescrita y que se alcanzan más medidas estandarizadas de intensidad de la diálisis. Algunos pacientes, en particular los que tienen un estado catabólico aumentado, con traumatismos o tratados con glucocorticoides, pueden requerir diálisis más de tres veces por semana para lograr una terapia adecuada (cap. 122). Ni la furosemina ni las infusiones de dopamina en dosis bajas mejoran el resultado, aunque la dopamina en dosis bajas podría mejorar la métrica de la fisiología renal de forma pasajera.

SEDACIÓN, ANALGESIA, CONTROL DE LA FIEBRE, ADMINISTRACIÓN DE OXÍGENO Y ACCESO INTRAVENOSO

La intubación endotraqueal, el cateterismo venoso central, el control del dolor postoperatorio y otros procedimientos de la UCI exigen que la mayoría de los pacientes reciban sedantes, analgésicos o ambos. Los sedantes y analgésicos se utilizan para asegurar una tolerancia continuada a la ventilación mecánica, sobre todo en pacientes con shock o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) grave. Mientras se controlen bien el dolor¹ y la ansiedad, se prefieren las inyecciones en bolo a las infusiones continuas, debido a la preocupación reciente que suscita el delirio inducido por la acumulación de medicamentos y el retraso en el destete del respirador. Si el paciente está recibiendo medicamentos en infusión, la interrupción diaria de los sedantes y analgésicos —mediante protocolos que brindan la oportunidad de observar al paciente de manera segura en un estado menos sedado— se asocia a una duración más corta de la ventilación mecánica y de la estancia en la UCI que la infusión continua. Un segundo componente clave para el tratamiento de la sedación y la analgesia es utilizar un protocolo de ajuste de la medicación y una escala de sedación controlada por el personal de enfermería; en estas situaciones, la interrupción diaria de las infusiones de sedantes quizá no aporte ningún beneficio adicional.

La administración temprana de paracetamol para tratar la fiebre debida a una probable infección en pacientes en estado crítico no afecta al número de días sin UCI.[■] Entre los pacientes críticos de las UCI médicas, la administración de oxígeno para mantener la saturación de la oxihemoglobina (SpO₂) entre el 94 y el 98% (valor conservador) se asocia con tasas menores de mortalidad, shock, insuficiencia hepática y bacteriemia que los valores de SpO₂ comprendidos entre el 97 y el 100% (grupo de control convencional).[■] En los pacientes con shock séptico, la hiperoxia lograda mediante la administración de una FIO₂ de 1 también puede aumentar el riesgo de muerte.[■]

En los pacientes adultos de las UCI, el cateterismo en la vena subclavia se asocia a un riesgo menor (un 60% más bajo) de infección hematológica y una trombosis menos sintomática, pero a un riesgo ligeramente mayor de neumotórax (1,5 frente a 0,5%) en comparación con el cateterismo venoso yugular.[■]

ENSAYOS DE RESPIRACIÓN ESPONTÁNEA

La interrupción de la ventilación se ve afectada por la sedación y la infusión de analgésicos, y viceversa. La interrupción diaria de la sedación seguida de un ensayo de respiración espontánea aumenta los días de respiración sin asistencia y acorta la estancia en la UCI y en el hospital en comparación con el tratamiento habitual de sedación más un ensayo diario de respiración espontánea. Durante el año siguiente a su reclutamiento, los pacientes a quienes se les aplicó un protocolo de «despierte y respire», que vinculaba las interrupciones diarias de la sedación con ensayos de respiración espontánea diaria, mejoraron la tasa de supervivencia en un 32%. Sobre la base de esos datos, en los pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica se recomienda una escala de tratamiento de sedantes y analgésicos implementada por el personal de enfermería con interrupción diaria de la medicación y ensayos de respiración espontánea diaria.

RESULTADOS A LARGO PLAZO ENTRE LOS SUPERVIVIENTES

Los biomarcadores de inflamación, disfunción orgánica residual y discapacidad funcional persisten en la mayoría de los supervivientes de la UCI incluso después de abandonar la unidad. Los tratamientos administrados en la UCI también dejan graves secuelas. Por ejemplo, los bloqueantes neuromusculares y los corticoesteroides podrían contribuir a la polineuropatía de enfermedades críticas. Estos problemas tienen consecuencias adversas especialmente graves para los pacientes frágiles que no se encontraban en buena forma antes del ingreso.

Aunque algunos pacientes cuidadosamente seleccionados puedan recibir el alta directa desde la unidad de cuidados intensivos,² la gran mayoría de los pacientes requieren una atención hospitalaria adicional. Si bien el alta de la UCI y del hospital constituyen hitos en la trayectoria de un paciente, las secuelas de las enfermedades críticas rara vez se resuelven por completo cuando el paciente se encuentra ingresado en un servicio regular del hospital. Por ejemplo, la debilidad muscular residual es frecuente,³ incluso 5 años después del alta de la UCI. Además, la ansiedad, el estrés postraumático y los trastornos principales del estado de ánimo se dan con frecuencia entre los pacientes y sus cuidadores durante la recuperación.⁴

TABLA 94-1 ÓRDENES DE INGRESO EN LA UCI: MODELO PARA UN PACIENTE CON SEPSIS URINARIA Y SDRA

ESTRATEGIA DE ACTUACIÓN	ÓRDENES	REVALUACIÓN
FASE AGUDA		
Ventilación mecánica	VC recomendado, 5-7 ml/kg de peso corporal ideal; CP, 16 cm; frecuencia, 12; FIO ₂ , 0,7; PEEP, 16 cm; presión meseta < 35 cm	A demanda
Líquidos de mantenimiento	Ringer lactato, 75 ml/h i.v.	A demanda
Noradrenalina	Ajustar hasta una presión arterial media > 65 mmHg	A demanda
Corticoesteroides	Hidrocortisona, 50 mg i.v. cada 6 h, mientras exista dependencia de los vasopresores	Diaria
Sedación	Midazolam, 2-8 mg/h i.v., bolo de 2-4 mg a demanda	A demanda
Analgesia	Morfina, 1-4 mg i.v. a demanda	A demanda
Transfusión de eritrocitos	Transfundir 1 unidad de concentrado de eritrocitos si la hemoglobina es < 70 g/l	A demanda
Antibióticos	Ampicilina, 2 g i.v. cada 6 h	Diaria
Cabecera de la cama	Elevación de 45° sobre la horizontal	A demanda
Antisepsia bucal	Clorhexidina, 15 ml cada 6 h	Diaria
Nutrición enteral (intestino delgado)	10 ml/h de una solución comercial equilibrada de nutrientes que aporte alrededor de 1 kcal/ml; aumentar a razón de 20 ml cada 4 h hasta 70 ml/h	Diaria
Protocolo intestinal	Individualizado para tratar el estreñimiento	A demanda
Profilaxis de la úlcera de estrés	Pantoprazol, 40 mg i.v. cada día	Diaria
Tromboprofilaxis	Dalteparina, 5.000 U s.c. cada día	Diaria
Insulinoterapia intensiva si la glucosa > 180 mg/dl	50 U de insulina en 50 ml de SF; comenzar con 0,5 U/h, repetir la glucosa cada hora durante 4 h y reevaluar; objetivo: 110-150 mg/dl	Diaria
Calibración del glucómetro	Calibrar la glucosa del glucómetro y del laboratorio central cada mañana	Diaria
Análisis	Glucosa cada 4 h una vez que se estabilice, GA con cada cambio de respirador, demás análisis según el equipo de la UCI	A demanda
Monitorización	Catéter arterial para la presión arterial sistólica, catéter venoso central para la presión venosa central y saturación venosa mixta de oxígeno, ECG, oximetría, GA, escala de sedación, sonda vesical, otros según los protocolos de monitorización de la UCI	A demanda
FASES DE ESTABILIZACIÓN Y RECUPERACIÓN		
Interrupción de la sedación	Interrupción diaria de la sedación desde las 07:00 hasta las 09:00 de la mañana; reanudación con la mitad de la velocidad de infusión anterior a las 09:00 h si es necesario; procurar interrumpir la infusión lo antes posible	Diaria
Ensayos de respiración espontánea	Ensayo de respiración espontánea cuando se cumplan los criterios de preparación para el destete	Diaria
Movilidad temprana	Fisioterapia y terapia ocupacional individualizadas y graduales	Diaria

CP, control por presión; ECG, electrocardiograma; FIO₂, fracción de oxígeno en el aire inspirado; GA, gasometría arterial; i.v., intravenoso; PEEP, presión telespiratoria positiva; s.c., subcutáneo; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SF, suero fisiológico; UCI, unidad de cuidados intensivos; VC, volumen corriente.

APLICACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA PREVENIR LAS COMPLICACIONES DE LAS ENFERMEDADES CRÍTICAS

Existe una evidencia considerable que puede guiar las intervenciones en la unidad de cuidados intensivos. No obstante, el ingreso en la UCI no aporta beneficios a todos los pacientes en estado crítico, y los intentos de aumentar el uso de las UCI por pacientes de edad avanzada no mejoran necesariamente los resultados.⁴

La campaña «Surviving Sepsis» ha permitido elaborar guías (basadas en datos) que se asocian a resultados mejores y costes más bajos.⁵ El tratamiento inicial basado en la evidencia de un paciente con sepsis y SDRA consiste en ventilación con un volumen corriente bajo, evitación de la oscilación temprana de alta frecuencia, presión telespiratoria muy positiva, infusión de sustancias inótrovas o vasopresoras, umbral restrictivo para la transfusión de eritrocitos,⁶ nutrición enteral (intestino delgado) temprana (cap. 204), evitación de antioxidantes, elevación de la cabecera de la cama, antisepsia oral con clorhexidina, tromboprofilaxis con una heparina de bajo peso molecular y terapia con insulina para evitar la hiperglucemia marcada, pero sin alcanzar la normoglucemia (caps. 96 y 97). La profilaxis de las úlceras de estrés puede reducir el riesgo de hemorragia digestiva, pero no las complicaciones generales o la mortalidad.⁷

En los adultos sometidos a ventilación mecánica, las radiografías de tórax a demanda proporcionan resultados clínicos equivalentes a los de las radiografías de rutina (pese a que esto supone un ahorro de un tercio). Más adelante, durante la fase de estabilización y recuperación de la enfermedad crítica, el tratamiento basado en la evidencia comprende la sedación dirigida mediante protocolos específicos, la interrupción diaria de la infusión de sedantes y los ensayos diarios de respiración espontánea. La administración de dexmedetomidina por vía intravenosa en dosis bajas (empezando con 0,2 µg/kg/h y ajustada según la sedación y la agitación) por la noche (de 21:30 a 06:15) ayuda a prevenir el delirio en la UCI.⁸

Las medidas de rehabilitación física realizadas en la UCI pueden aportar beneficios⁹ a corto plazo, pero no se ha demostrado que reduzcan la mortalidad. Así, por ejemplo, la movilización temprana y dirigida a objetivos en una UCI quirúrgica acorta la estancia y mejora la movilidad funcional de los pacientes en el momento del alta hospitalaria.¹⁰ Por desgracia, los beneficios de la rehabilitación con ejercicios después del alta de la UCI están menos claros.¹¹

Entre los posibles obstáculos a la aplicación de la evidencia en las UCI con un ritmo asistencial acelerado figuran la falta percibida de responsabilidad, la ambigüedad sobre

la autoridad decisoria y los errores de omisión. La difusión pasiva de la información, ya sea escrita o verbal, no suele modificar de un modo efectivo el comportamiento médico. Las estrategias más eficaces para fomentar la aplicación de las recomendaciones basadas en la evidencia son la educación interactiva, la auditoría y la retroalimentación, los recordatorios (escritos o computarizados), la participación de los líderes de opinión locales y los enfoques polivalentes. En el entorno de la UCI de pacientes hiperagudos, las órdenes médicas preimpresas facilitan (pero no dictan) la terapéutica (tabla 94-1). Por ejemplo, en una intervención estatal se formó a equipos locales de seguridad para que dirigieran la educación multidisciplinar sobre estrategias de tratamiento de los catéteres venosos centrales que disminuyen de un modo confirmado el riesgo de infección, incluida una lista de comprobación de procedimientos que incorporaba el lavado de manos, las precauciones de barrera total para la inserción del catéter, la desinfección de la piel con clorhexidina, la evitación del sitio femoral y la retirada de los catéteres innecesarios. El enfoque basado en varios métodos, como la videoconferencia, la educación, el aporte de algoritmos, la auditoría y la retroalimentación, parece aumentar la adopción de estrategias beneficiosas de tratamiento en las UCI comunitarias.

PREDICIONES, PREFERENCIAS Y CUIDADOS PALIATIVOS

El pronóstico de muchos pacientes críticos mejora una vez que están en la UCI. En otros casos, la respuesta al tratamiento se retrasa o no tiene lugar, la disfunción orgánica evoluciona, pero no se resuelve, y surgen complicaciones. A pesar de los esfuerzos del equipo multidisciplinar de la UCI, las enfermedades críticas resultan mortales para el 5-40% de los adultos. Aproximadamente el 2% de los pacientes de la UCI dados de alta hacia un servicio hospitalario general reingresan en las 48 h siguientes y alrededor del 4% lo hacen en las 120 h siguientes. Cuando se inicia un ensayo terapéutico en un paciente crítico, en particular cuando fracasa, hay que comentar abiertamente el pronóstico con la familia (cap. 3). Entre los pacientes mayores de 80 años de la UCI médica de un hospital universitario de atención terciaria, la mortalidad en la UCI fue del 46%; la mortalidad en el hospital, del 55%, y la mortalidad entre los supervivientes, del 53% a los 2 años. Alrededor del 15% de los pacientes ingresados en una UCI siguen un curso clínico que probablemente generará una charla sobre cuidados paliativos. Las familias aportan información esencial sobre la función previa del paciente y sus preferencias.

En el modelo de toma compartida de decisiones que predomina hoy en muchos entornos, estos intercambios suelen terminar en planes para abstenerse o retirar el soporte vital básico o avanzado. Los médicos y todo el equipo sanitario deben estar bien formados para comentar el pronóstico con los responsables de la toma de decisiones, atender las solicitudes potencialmente inapropiadas de tratamiento y resolver cualquier disputa.⁶ La ventilación mecánica es el soporte vital más frecuente que se administra o se retira a los pacientes en estado crítico. La retirada del respirador precede a menudo a la muerte en la UCI. Los pacientes que se someten a la retirada del respirador o que mueren durante la ventilación mecánica tienen una estancia más corta en la UCI que aquellos a los que se ha desconectado con éxito el respirador. Cuando se retiran las modalidades de soporte vital porque su mantenimiento se considera fútil, cada modalidad se puede suspender o interrumpir después de las consideraciones y precauciones oportunas (tabla 94-2). La retirada podría estar motivada por la gravedad de la enfermedad y otras características fisiológicas, pero depende, sobre todo, del modelo de soporte vital contemporáneo que presta atención a los valores del paciente y a las predicciones del médico sobre la calidad de vida futura. El estado de un paciente en el momento del alta de la UCI, en particular las órdenes para limitar el tratamiento médico ulterior, es el factor pronóstico principal de la supervivencia en el hospital. Esta complejidad subraya la necesidad de que los equipos de la UCI se especialicen en la comunicación, muestren delicadeza a la hora de conocer las preferencias de los pacientes (a menudo a través de la familia), alivien a tiempo el sufrimiento, y proporcionen a los moribundos la dignidad y la compasión que se merecen. En la sociedad plural moderna, resulta primordial prestar una asistencia competente al final de la vida, centrada en el paciente, en la familia y en su cultura, que incluya el respeto⁷ y las expresiones de espiritualidad.⁸ Las medidas de apoyo familiar también pueden reducir la estancia en la UCI. Una muerte digna en la UCI presupone, aparte de la renuncia a ciertos tratamientos, una atención mejorada conforme se acerca la muerte. Para mantener la dignidad es imprescindible comprender las perspectivas singulares del paciente sobre lo que da sentido a la vida en un medio plagado de dispositivos despersonalizadores. El objetivo es asistir a los pacientes de una manera coherente con sus valores en un momento de total vulnerabilidad en el que no pueden hablar por sí mismos.

TABLA 94-2 CONSIDERACIONES Y PRECAUCIONES PARA LA RETIRADA DEL SOPORTE VITAL

ASUNTO	RIESGOS	OTRAS CONSIDERACIONES
Interrupción de los inótropos o vasopresores	No hay riesgo de sufrimiento físico	Puede prolongar el estado moribundo, sobre todo si el paciente requiere dosis bajas y este es el único soporte vital que se retira
Retirada de los inótropos o vasopresores	No hay riesgo de sufrimiento físico	La muerte podría no ocurrir enseguida si el paciente requiere dosis bajas, sobre todo si la ventilación mecánica continúa La muerte podría ocurrir enseguida si el paciente requiere dosis altas, tanto si se retira la ventilación mecánica como si no
Destete de la ventilación mecánica	Riesgo bajo de disnea	Puede prolongar el estado moribundo, sobre todo si el paciente requiere ajustes bajos de presión o niveles bajos de oxígeno y este es el único soporte vital que se retira
Retirada de la ventilación mecánica	Riesgo de disnea	La muerte podría no ocurrir enseguida si el paciente requiere ajustes bajos de presión o niveles bajos de oxígeno La muerte podría ocurrir enseguida si el paciente requiere ajustes altos de presión o niveles altos de oxígeno Habitualmente se necesita una sedación preventiva para mitigar la falta de aire debida a los cambios rápidos en la ventilación mecánica
Extubación	Riesgo de disnea Riesgo de estridor (esteroides) Riesgo de obstrucción de las vías respiratorias (tracción mandibular) Riesgo de respiración ruidosa (glucopirrolato)	Evita las molestias y la aspiración del tubo endotraqueal Puede facilitar la comunicación oral Informar a las familias sobre los posibles signos que aparecen después de la extubación puede prepararlas y tranquilizarlas Proporciona el aspecto más natural No se aconseja si el paciente sufre hemoptisis
Retirada de la terapia de reemplazo renal	Riesgo bajo de sufrimiento físico	La muerte podría tardar varios días si esta es el único soporte vital avanzado que se retira

Reproducido con autorización de Cook D, Rocker G. Dying with dignity in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2014;370:2506-2514. Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Cavalcanti AB, Bozza FA, Machado FR, et al. Effect of a quality improvement intervention with daily round checklists, goal setting, and clinician prompting on mortality of critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1480-1490.
- Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-839.
- Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122-133.
- Yang XM, Tu GW, Zheng JL, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol*. 2017;18:1-14.
- Young P, Saxena M, Bellomo R, et al. Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2215-2224.
- Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1693-1705.
- Asfar P, Schortgen F, Boisrame-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:180-190.
- Parietti JJ, Mongardon N, Megarbane B, et al. Intravascular complications of central venous catheterization by insertion site. *N Engl J Med*. 2015;373:1220-1229.
- Guidet B, Leblanc G, Simon T, et al. Effect of systematic intensive care unit triage on long-term mortality among critically ill elderly patients in France: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1450-1459.
- Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1381-1391.
- Krag M, Marker S, Perner A, et al. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med*. 2018;379:2199-2208.
- Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, et al. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1147-1156.
- Connolly B, O'Neill B, Salisbury L, et al. Physical rehabilitation interventions for adult patients during critical illness: an overview of systematic reviews. *Thorax*. 2016;71:881-890.
- Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1377-1388.
- Connolly B, Salisbury L, O'Neill B, et al. Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD008632.
- White DB, Angus DC, Shields AM, et al. A randomized trial of a family-support intervention in intensive care units. *N Engl J Med*. 2018;378:2365-2375.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

95

MONITORIZACIÓN RESPIRATORIA EN CUIDADOS INTENSIVOS

JAMES K. STOLLER Y NICHOLAS S. HILL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La monitorización del sistema respiratorio abarca una amplia gama de técnicas de valoración, desde enfoques escasamente tecnológicos, como una exploración física minuciosa, hasta tecnologías sofisticadas para monitorizar la oxigenación y la ventilación.¹

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física puede aportar información importante sobre la ventilación y la oxigenación del paciente. La ventilación puede valorarse tomando nota de la frecuencia respiratoria (normalmente de 12 a 20 respiraciones/min en los adultos) e inspeccionando de cerca el patrón del movimiento de la pared torácica durante la inspiración y observando la utilización de la musculatura inspiratoria accesoria (p. ej., músculos escalenos, trapecios y esternocleidomastoideos). La hipopnea (respiración superficial o lenta) o la desaceleración de la frecuencia respiratoria (bradipnea) pueden indicar una disminución de la ventilación. La respiración superficial puede guardar relación con debilidad muscular (cap. 393) o con aumento de la rigidez pulmonar, la cual suele acompañarse normalmente de un incremento compensador en el cociente de la frecuencia respiratoria para mantener la ventilación. La bradipnea puede estar asociada a una supresión del impulso respiratorio (p. ej., consumo excesivo de opiáceos, desaceleración de la frecuencia respiratoria). Por el contrario, la taquipnea mantenida (p. ej., > 35 respiraciones/min en un adulto) puede indicar un incremento mantenido del trabajo respiratorio, una insuficiencia respiratoria inminente y la necesidad de asistencia mecánica, como la ventilación incruenta o la intubación y la ventilación mecánica, según la etiología de la insuficiencia respiratoria.

El signo del tripede consiste en la contracción de los músculos esternocleidomastoideos o escalenos, a menudo con una postura de sedestación e inclinación (e-fig. 95-1). Esta respuesta indica una función diafragmática inadecuada, principalmente en el contexto de enfisema con un aplanamiento diafragmático asociado, el cual puede suponer una desventaja mecánica para la contracción diafragmática. En tales casos, los pacientes pueden manifestar el signo de Hoover, que consiste en la retracción inspiratoria de la parrilla costal a la altura de la zona de aposición, donde se inserta el diafragma en la pared torácica.

La exploración física de los lechos ungueales y de los labios también puede revelar cianosis, la cual sugiere hipoxemia. La cianosis se produce cuando desciende la saturación, pero exige la presencia de 5 g de hemoglobina desaturada. De este modo, los pacientes policitémicos pueden mostrar cianosis con valores de saturación de la oxihemoglobina relativamente altos, mientras que aquellos con anemia intensa pueden no manifestarla a la vista de valores de saturación de oxihemoglobina bajos.

ANÁLISIS DE LA GASOMETRÍA ARTERIAL SISTÉMICA

La obtención de muestras de sangre arterial, bien a partir de una punción arterial percutánea o a través de un catéter arterial permanente, aporta información importante sobre la oxigenación y la ventilación del paciente, así como sobre la agudeza de los trastornos y su compensación.² La presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) refleja la ventilación, esto es, la eliminación de dióxido de carbono (CO₂). En muchos casos, aunque no en todos, la PaCO₂ es casi igual que la PaCO₂ alveolar mixta. La PaCO₂ en la sangre arterial guarda una estrecha relación con la producción metabólica de CO₂ hacia la ventilación alveolar:

$$PaCO_2 = (K)(\text{ritmo de producción de } CO_2) / (\text{ventilación alveolar } [VA]) \quad (1)$$

La presión parcial de oxígeno (PaO₂) refleja el nivel de oxigenación. Los valores de oxigenación normales quedan definidos por el gradiente de oxígeno alveoloarterial [P(A-a)O₂], el cual se calcula del modo siguiente:

$$P(A-a)O_2 = FiO_2(PB - PH_2O \text{ a una presión y una temperatura estándar}) - (PaO_2 + PaCO_2 / \text{cociente respiratorio}) \quad (2)$$

donde el cociente respiratorio es igual al número de moles de CO₂ producidos por cada mol de oxígeno consumido (generalmente ≈0,8 bajo condiciones metabólicas normales en reposo, pero variable en función de la ingesta dietética y del índice metabólico). El valor normal del gradiente de oxígeno alveoloarterial varía con la edad y la posición y puede calcularse aproximadamente mediante la ecuación simple:

$$P(A-a)O_2 = (\text{edad}/4) + 4 \quad (3)$$

Los valores normales de la PaO₂ relacionados con la edad en posición de sedestación pueden determinarse mediante la ecuación:

$$PaO_2 \text{ en sedestación} = 104,2 - (0,27 \times \text{edad en años}) \quad (4)$$

Los valores normales de la PaO₂ están por lo general en el intervalo de 70 a 95 mmHg, según la edad del paciente.

La PaCO₂ permite valorar la idoneidad de la ventilación del paciente. A nivel del mar, los valores normales de PaCO₂ oscilan entre 35 y 45 mmHg. Los valores de la PaCO₂ menores de 35 mmHg indican hiperventilación, bien en forma de cuadros respiratorios primarios (p. ej., con la ansiedad) o en respuesta a otra agresión (p. ej., hipoxemia, sepsis, hepatopatía). Del mismo modo, los valores de la PaCO₂ por encima de 45 mmHg indican hipoventilación, hipercapnia y acidosis respiratoria, bien por supresión del impulso respiratorio (cap. 80) (p. ej., exceso de opiáceos; cap. 31) o por insuficiencia respiratoria (p. ej., debilidad de la musculatura respiratoria; cap. 393).

El estudio del valor de bicarbonato (HCO₃⁻) del paciente ayuda a definir la cronicidad de los cambios en su valor de PaCO₂, mientras que el valor de bicarbonato se define por la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6,1 + \log_{10} [HCO_3^-] / 0,003 PaCO_2 \quad (5)$$

Los incrementos agudos en la PaCO₂ impulsan al riñón a retener bicarbonato (cap. 110), mientras que es de esperar que los descensos agudos en la PaCO₂, como en la hiperventilación secundaria a ansiedad o a hepatopatías, provoquen una eliminación renal de bicarbonato para intentar conservar el pH del organismo (normalmente entre 7,35 y 7,45).

El médico también puede valorar si la respuesta ventilatoria del paciente a la acidosis metabólica es apropiada o inadecuada mediante la ecuación de Winter, la cual predice la PaCO₂ esperable a la vista de un descenso del bicarbonato por una acidosis metabólica (ecuación 6). Específicamente, una PaCO₂ por encima de los valores esperables indica una respuesta ventilatoria inadecuada, mientras que un valor de PaCO₂ dentro del intervalo esperable indica una respuesta ventilatoria adecuada al desarreglo metabólico (esto es, a la acidosis).

$$PaCO_2 = (1,5[HCO_3^-] + 8) \pm 2 \quad (6)$$

Cuando el paciente está hipercápico e hipoxémico, un paso útil consiste en calcular el P(A-a)O₂ del aire ambiente para determinar si es normal o si está aumentado para la edad del paciente. De los seis mecanismos de la hipoxemia, solamente dos (hipoven-

tilación y respiración en un entorno con disminución del oxígeno ambiental, como sucede a determinadas alturas o por una mezcla gaseosa hipóxica) se asocian a un gradiente de oxígeno alveoloarterial conservado (tabla 95-1). En circunstancias clínicas a nivel del mar, la hipoxemia a la vista de un gradiente alveoloarterial normal indica que la hipoxemia del paciente se debe a hipoventilación y debería impulsar al médico a considerar las diferentes etiologías de la supresión del impulso respiratorio (cap. 80) o bien una insuficiencia respiratoria que interfiere en una respuesta ventilatoria normal (p. ej., debilidad de la musculatura respiratoria; cap. 393).

La gasometría venosa (GV) se usa cada vez más en lugar de la arterial, porque es más sencilla y segura.³ Se puede utilizar sangre venosa periférica, pero la GV central se considera más exacta. La correlación con el pH arterial ha resultado satisfactoria: el pH venoso resulta 0,03 más bajo, por término medio; la PvCO₂ y la PaCO₂ se correlacionan peor: la PvCO₂ es 3-8 mmHg más alta, por término medio, y no resulta tan fiable como la PaCO₂. La GV se considera muy poco exacta en los pacientes hipotensos y en los que tienen hipercapnia intensa, pero un valor normal de PvCO₂ permite descartar la hipercapnia.

PULSIOXIMETRÍA

La pulsioximetría es un método incruento para valorar la oxigenación de la sangre arterial.^{4,5} Se mide el porcentaje de hemoglobina que está oxigenada haciendo pasar una luz de dos longitudes de onda diferentes (660 nm [para la desoxihemoglobina] y 940 nm [para la oxihemoglobina]) a través de un tejido transportador de sangre (p. ej., dedo de la mano, lóbulo de la oreja, frente), identificando el componente pulsátil (que contiene sangre arterial y elementos tisulares de fondo) y eliminando el componente no pulsátil para aislar al componente arterial. El dispositivo puede calcular el porcentaje de hemoglobina oxigenada en un intervalo desde el 100% hasta aproximadamente el 75%. La mayoría de los médicos considera que el resultado de los pulsioxímetros es impreciso para valores de saturación menores del 70%, aunque no debe ignorarse la probabilidad de una saturación baja (fig. 95-1). Las mediciones de la pulsioximetría pueden ayudar a identificar descensos significativos en la PaO₂ por debajo de 60-65 mmHg, pero son relativamente insensibles a cambios en la PaO₂ desde 90 hasta 65 mmHg.

Los episodios prolongados de hipoxemia son frecuentes en el postoperatorio de la cirugía extracardíaca, pero no está claro si la monitorización continua sistemática mejora los resultados clínicos. De igual manera, el valor real de la pulsioximetría para la toma de decisiones en los servicios de urgencias no se ha aclarado aún.⁶

MONITORIZACIÓN DEL DIÓXIDO DE CARBONO: CAPNOMETRÍA Y MEDICIÓN TRANSCUTÁNEA DEL DIÓXIDO DE CARBONO

La fracción de CO₂ en el aire espirado puede medirse en tiempo real mediante capnometría con infrarrojos.^{6,7} A continuación pueden calcularse las presiones parciales basadas en el conocimiento de la presión atmosférica. El capnograma espiratorio (e-fig. 95-2) representa una gráfica en la que se enfrentan la PCO₂ espirada frente al tiempo o el volumen espirado, y refleja la aparición secuencial del gas desde diferentes compartimentos (p. ej., el tubo endotraqueal, las vías respiratorias centrales y finalmente los alvéolos, donde la PCO₂ está en equilibrio con la sangre capilar). La forma del capnograma aporta pistas sobre la presencia de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de manera que el vaciamiento de las

TABLA 95-1 MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE LA HIPOXEMIA Y VALORES ACOMPAÑANTES DEL GRADIENTE DE OXÍGENO ALVEOLOARTERIAL AL RESPIRAR AIRE AMBIENTE

MECANISMO/ PROCESO FISIOLÓGICO	EJEMPLO	GRADIENTE DE OXÍGENO ALVEOLOARTERIAL RESPIRANDO AIRE AMBIENTE
Desequilibrio ventilación-perfusión	Neumonía	Aumentado
Trastorno de difusión	Enfermedad pulmonar intersticial	Aumentado
Cortocircuito anatómico de derecha a izquierda	Malformación arteriovenosa pulmonar	Aumentado
Hipoventilación	Debilidad neuromuscular	Normal
Respirando menos oxígeno ambiente (p. ej., en condiciones hipobáricas [p. ej., en altitud] o respirando una mezcla de gas con disminución de la fracción de oxígeno inspirada)	Exposición a altitud	Normal
Trastorno de difusión-perfusión	Síndrome hepatopulmonar	Aumentado

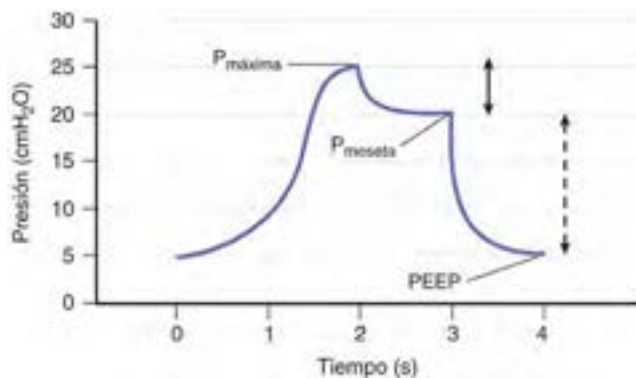


FIGURA 95-1. Representación de la maniobra de pausa inspiratoria para establecer la presión meseta (P_{meseta}). La presión en las vías respiratorias durante una ventilación mecánica con control de volumen aumenta a medida que va suministrándose el volumen corriente hasta alcanzar un valor máximo. Una vez alcanzada dicha presión, se contiene la inspiración para evitar la espiración (pausa inspiratoria), de manera que disminuye la presión hasta un valor de «meseta» de aproximadamente 20 cmH₂O. El descenso en la presión refleja la presión necesaria para vencer la resistencia de las vías respiratorias. Después de algo más de 1 s, se libera la pausa inspiratoria y desciende la presión en las vías respiratorias hasta la presión telespiratoria positiva (PEEP). La diferencia entre la P_{meseta} y la PEEP se utiliza para calcular la distensibilidad estática, dividiendo la diferencia por el volumen corriente.

áreas pulmonares con aumento del espacio muerto (v. más adelante) puede provocar que el capnograma presente un contorno ascendente (v. e-fig. 95-2A), mientras que la consecución de la denominada meseta alveolar en el capnograma normal (v. e-fig. 95-2B) indica que el gas alveolar está compuesto de una mezcla con una contribución relativamente pequeña desde áreas con aumento del espacio muerto. El valor de la $PECO_2$ medido al final de la espiración en el capnómetro (es decir, el valor más alto registrado) representa la $PEtCO_2$ telespiratoria. Merece la pena señalar que la $PEtCO_2$ siempre es menor que la $PaCO_2$ porque hay un componente normal de ventilación de espacio muerto (V_D/V_T) relacionado con el espacio muerto anatómico de las vías respiratorias de conducción (es decir, la tráquea y las vías respiratorias a la altura de los conductos alveolares y los alvéolos intercambiadores de gas). La diferencia numérica entre la $PaCO_2$ y la tensión de CO_2 espirada mixta ($PECO_2$, definida como la presión parcial del dióxido de carbono que se mediría en un balón en el cual se recogería la totalidad del volumen espirado) guarda relación con la magnitud de la ventilación del espacio muerto (esto es, áreas del pulmón que son ventiladas sin flujo sanguíneo acompañante, que normalmente es de unos 0,3 a 0,4), tal y como se define en la ecuación de Bohr:

$$V_D/V_T = (P_{aCO_2} - P_{eCO_2})/P_{aCO_2} \quad (7)$$

La diferencia entre la $PaCO_2$ y la $PECO_2$ puede ser tan baja como unos pocos milímetros de mercurio, pero las condiciones cambiantes del equilibrio entre la ventilación y la perfusión (p. ej., con la embolia pulmonar [cap. 74] o las atelectasias [cap. 84]) pueden modificar el gradiente con el tiempo. La determinación de la $PEtCO_2$ puede ser clínicamente útil para estudiar las tendencias, para ayudar a detectar una intubación esofágica, para detectar una desconexión del respirador y para detectar la presencia de perfusión durante la reanimación cardiopulmonar, pero no es un sustituto fiable de la $PaCO_2$. Además, la medición de la fracción de espacio muerto tiene valor pronóstico en los pacientes en las primeras fases del síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 96), en los que un aumento del espacio muerto guarda una relación lineal con un aumento en el riesgo de mortalidad.

La determinación transcutánea de la PCO_2 mediante sondas calentadas aplicadas a la piel representa un método incruento alternativo para estimar la PCO_2 . A pesar de las recientes mejoras técnicas, este enfoque está menos generalizado en la práctica clínica, al menos en los adultos.

CONTENIDO DE OXÍGENO ARTERIAL Y APORTE DE OXÍGENO SISTÉMICO

El contenido de oxígeno arterial (CaO_2) y venoso (CvO_2) se emplea para calcular el gasto cardíaco mediante la ecuación de Fick (ecuación 8), la cual es una alternativa para determinar el gasto cardíaco mediante el método de termodilución con un catéter de arteria pulmonar (Swan-Ganz) de flujo dirigido (cap. 51). La ecuación de Fick es:

$$\text{Consumo de oxígeno (ml } O_2/\text{min)} = \text{gasto cardíaco} \times (CaO_2 - CvO_2) \quad (8)$$

donde el contenido de oxígeno se mide en unidades de mililitros de oxígeno por 100 ml de sangre y se calcula como:

$$\text{Contenido de oxígeno} = 1,34(\text{hemoglobina})(\% \text{ saturación}) + 0,0031(PaO_2) \quad (9)$$

En condiciones normales (p. ej., con una saturación arterial del 95% y una hemoglobina de 15 g/100 ml y un consumo de oxígeno de 250 ml/min), el contenido de oxígeno arterial es aproximadamente de 20 ml/100 ml y, dado que la saturación de

oxígeno venosa mixta es aproximadamente del 75%, el contenido de oxígeno venoso central ronda los 15 ml/100 ml, con lo que la diferencia del contenido de oxígeno arteriovenoso es normal con un gasto cardíaco de aproximadamente 5 ml/100 ml.

El transporte de oxígeno sistémico define la cantidad de oxígeno suministrada a los tejidos y es igual al producto del gasto cardíaco por el contenido de oxígeno arterial:

$$\text{Transporte de oxígeno sistémico (ml/min)} = \text{gasto cardíaco} \times CaO_2 \quad (10)$$

donde el valor normal es aproximadamente de 1.000 ml/min.

MEDICIÓN DE LA VENTILACIÓN: VENTILACIÓN POR MINUTO Y VENTILACIÓN ALVEOLAR

La ventilación por minuto (V_E), que es la cantidad de gas espirado desde las vías respiratorias por minuto, es el producto de la frecuencia respiratoria por el volumen corriente espirado, medido a temperatura corporal y normalizado a la presión barométrica a nivel del mar, saturada con vapor de agua (BTPS). La BTPS es una situación estándar en la cual se realizan muchas mediciones para la mayoría de los equipos de función pulmonar y de los respiradores mecánicos. Estos dispositivos utilizan un flujómetro para medir el flujo de aire espirado e integran la señal para calcular el volumen corriente. Un método alternativo para medir el volumen corriente en una unidad de cuidados intensivos es la plétismografía de la impedancia respiratoria, la cual emplea espirales magnéticas calibradas en cinturones colocados alrededor del tórax y el abdomen para monitorizar la frecuencia respiratoria y los cambios en el volumen torácico.

La ventilación alveolar es la cantidad de gas aportada en litros por minuto hasta las zonas de intercambio gaseoso pulmonares (es decir, los alvéolos y los conductos alveolares). La porción de la ventilación por minuto que no se somete a intercambio gaseoso es la ventilación del espacio muerto (V_D) y se determina mediante la ecuación 7. La ventilación por minuto, la ventilación alveolar (V_A) y la ventilación del espacio muerto están relacionadas entre sí de la forma siguiente:

$$V_E = V_A + V_D \quad (11)$$

Los cuadros como la lesión pulmonar aguda o el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA; cap. 96), que se asocian a proporciones de espacio muerto sumamente altas, necesitan un V_E alto para alcanzar una V_A suficiente. Por el contrario, los cuadros que provocan debilidad neuromuscular (cap. 393) se asocian a volúmenes corrientes pequeños y tienen un cociente V_D/V_T alto, porque el espacio anatómico es fijo y constituye una fracción mayor del volumen corriente disminuido.

MEDICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE DIÓXIDO DE CARBONO

La medición de la producción de CO_2 se denomina a veces calorimetría indirecta, ya que proporciona un índice de la tasa metabólica y permite estimar las necesidades calóricas. Las «gráficas» metabólicas que miden simultáneamente la producción de CO_2 y el consumo de O_2 y el cociente respiratorio suelen utilizarse a menudo en la clínica para calcular las necesidades metabólicas con la finalidad de prescribir la terapia nutricional (cap. 204). La producción de CO_2 basal normal ronda aproximadamente los 200 ml/min, pero es objeto de una amplia variación porque los pacientes en estado crítico suelen presentar estados hipermetabólicos, como sepsis o el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

El cociente respiratorio aporta también una perspectiva de la composición de las tomas, ya que los hidratos de carbono dan lugar a un cociente respiratorio de 1, mientras que el de los ácidos grasos es de 0,8 y el de los aminoácidos de 0,7. Así pues, una nutrición equilibrada debería aportar un cociente respiratorio de aproximadamente 0,85. Un cociente respiratorio de 1, junto con una producción alta de CO_2 , sugieren que la proporción de hidratos de carbono en la dieta es excesiva.

MEDICIÓN DE LA DISTENSIBILIDAD RESPIRATORIA

La distensibilidad respiratoria es el cambio en el volumen del sistema respiratorio inducido por un cambio en la presión aplicada (p. ej., presión inspiratoria) y es la inversa matemática de la elastancia. La distensibilidad disminuye en cuadros como la lesión pulmonar y el SDRA (cap. 96) o la fibrosis pulmonar (cap. 86), en los que la inflamación y la cicatrización difusas alteran la estructura pulmonar y contribuyen a que aumente la «rigidez» pulmonar. La distensibilidad respiratoria estática se mide en los pacientes sometidos a ventilación mecánica con limitación de volumen al imponer una pausa respiratoria breve al final de la espiración. Asumiendo que el paciente carece de esfuerzo respiratorio espontáneo, la presión en las vías respiratorias se mide cuando el flujo de aire cesa y se denomina presión meseta (P_{meseta}). La diferencia entre esta presión y la presión telespiratoria positiva (PEEP) se considera la presión de impulso necesaria para suministrar el volumen corriente (v. fig. 95-1). La distensibilidad estática del sistema respiratorio (CR_s) se calcula entonces mediante la fórmula:

$$CR_s = \Delta V(\text{volumen corriente espirado})/\Delta P(P_{meseta} - PEEP) \quad (12)$$

Dicha distensibilidad no solo refleja el estado del pulmón, sino que también incluye contribuciones de la pared torácica y del abdomen. De este modo, los pacientes con deformidades de la pared torácica o con obesidad mórbida tienen valores de distensibilidad respiratoria

menores, incluso en ausencia de anomalías pulmonares (cap. 92). La distensibilidad respiratoria normal se sitúa entre 50 y 70 ml/cmH₂O, y los pacientes con SDRA suelen presentar valores de CRS menores de 30 cmH₂O. Si la distensibilidad respiratoria es menor de 20 o 25 cmH₂O, es difícil o imposible que pueda destetarse al paciente de la ventilación mecánica (cap. 97), ya que los requisitos de trabajo respiratorio son muy altos (v. más adelante).

MEDICIÓN DEL IMPULSO RESPIRATORIO

El centro respiratorio, localizado en el puente y la médula, regula el impulso respiratorio. La hipercapnia es un estímulo potente para la ventilación (cap. 80). Esta respuesta puede amortiguarse por la retención crónica de CO₂ o por fármacos como los opiáceos. La hipoxemia es un estímulo ventilatorio débil que se potencia por la hipercapnia y se amortigua por la hipocapnia.

De este modo, el impulso respiratorio puede considerarse como la respuesta al CO₂ en la sangre en la respuesta ventilatoria hipercápnica. En una técnica para medir el impulso respiratorio, el paciente reInhala su propio aire espirado mientras se monitoriza la ventilación por minuto y la PETCO₂; se utiliza una gráfica que relaciona la PETCO₂ con la ventilación por minuto para medir el impulso respiratorio. Sin embargo, esta técnica es poco práctica en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Otra técnica consiste en medir el vaivén negativo en la presión de las vías respiratorias durante los primeros 100 ms de la inspiración (P₁₀₀). Esta técnica obvia el problema de la respuesta ventilatoria disminuida secundaria a obstrucción de las vías respiratorias, pero puede seguir amortiguándose por algunos fármacos y todavía infravalora el impulso en los pacientes con debilidad de la musculatura respiratoria, un problema bastante frecuente en la UCI. En los pacientes en los que fracasa el intento de destete de la ventilación mecánica, una manera práctica de valorar la integridad del impulso respiratorio consiste en determinar si aumenta la frecuencia respiratoria, habitualmente en 30 o 40 respiraciones/min, a medida que la Paco₂ aumenta después de que se le haya retirado al paciente el soporte ventilatorio.

MEDICIÓN DE LA FUERZA MUSCULAR RESPIRATORIA

Desde hace bastante tiempo se sabe que la debilidad de la musculatura respiratoria es un factor que contribuye a la insuficiencia respiratoria y al fracaso en los intentos de destete de la ventilación mecánica en la UCI (cap. 97). Este hecho se ha intensificado en los últimos años, ya que cada vez es mayor la importancia que se le da a la debilidad adquirida en la UCI después de una enfermedad crónica. Sin embargo, la medición de la fuerza muscular respiratoria sigue planteando retos, debido a la necesidad de diferenciar entre una debilidad real y un rendimiento muscular reducido secundario a la incapacidad para cooperar o para ejercer un esfuerzo inspiratorio completo.

Las mediciones de la fuerza muscular respiratoria más frecuentemente empleadas son las presiones inspiratoria y espiratoria máximas (P_Imáxima o PIM y P_Emáxima o PEM).⁸ Estos valores se obtienen midiendo el cambio de presión con un manómetro cuando el paciente inspira con la fuerza máxima desde el volumen residual y espira con la fuerza máxima desde la capacidad pulmonar total. La PIM normal suele ser más negativa que -75 cmH₂O, y la PEM normal suele ser más positiva que 125 cmH₂O. Cuando el valor de la PIM es menos negativo que -20 o -30 cmH₂O, el destete de la ventilación mecánica puede resultar complicado, y valores menos positivos que 60 cmH₂O sugieren una insuficiencia para toser. No obstante, estos valores tienen un escaso valor pronóstico para el destete de los pacientes con ventilación mecánica porque muchos de ellos son incapaces de cooperar. Este problema puede solucionarse acoplando una válvula unidireccional en el extremo de un tubo endotraqueal que permite la espiración, pero no la inhalación, y a continuación se mide el esfuerzo de presión inspiratorio durante 20 o 25 s.

MEDICIÓN DEL TRABAJO RESPIRATORIO

El trabajo respiratorio es el producto de la presión y del volumen para cada respiración (v. fig. 95-2). Los componentes incluyen el trabajo necesario para vencer el retroceso elástico del pulmón y desplazar la pared del tórax y el abdomen, así como el trabajo necesario para vencer la resistencia de las vías respiratorias y la viscosidad pulmonar, y el trabajo necesario para vencer la inercia. En las enfermedades pulmonares restrictivas, el trabajo inspiratorio aumenta debido a la disminución de la elasticidad pulmonar. En las enfermedades obstructivas, el trabajo respiratorio está aumentado debido al aumento de resistencia de las vías respiratorias.

En la clínica, una forma más práctica para valorar el trabajo inspiratorio consiste en calcular el producto de la presión por el tiempo (PPT) en cmH₂O por segundo. El PPT puede calcularse utilizando la disminución de la presión en las vías respiratorias durante la inspiración, la presión esofágica (medida con un manómetro de balón esofágico) o como la presión transdiafragmática (medida mediante manómetros de balón esofágicos y gástricos) como índice del trabajo diafragmático. El trabajo puede definirse como el trabajo respiratorio por cada respiración o como trabajo respiratorio por minuto, multiplicando el trabajo de cada respiración por la frecuencia respiratoria. Los dispositivos comercializados que utilizan la manometría esofágica calculan automáticamente el trabajo inspiratorio de la respiración, el cual puede tener cierto valor para calcular la probabilidad de destete de la ventilación mecánica. Si el descenso en la presión inspiratoria necesario para alcanzar un volumen corriente adecuado es demasiado grande, el trabajo de la respiración calculado será alto, y la probabilidad de un destete satisfactorio disminuirá.

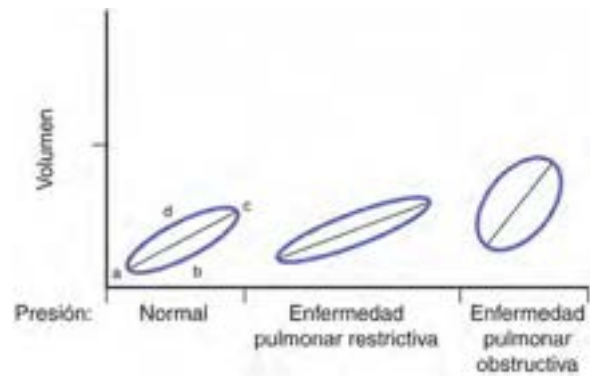


FIGURA 95-2. Curvas de presión y volumen que representan los componentes del trabajo en un individuo normal y en pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva. La línea entre a y c representa el trabajo elástico a medida que se expande el pulmón, pero el resultado neto de este trabajo es completamente nulo, ya que las fuerzas estáticas devuelven al pulmón hacia su posición neutral. La curva restrictiva está más aplanada de lo normal, ya que el pulmón es más rígido y el volumen cambia menos para un cambio concreto de presión. La curva obstructiva tiene más pendiente (p. ej., en el enfisema) porque el pulmón es más distensible y comienza la inspiración desde un volumen mayor. La curva abc representa el trabajo restrictivo durante la inspiración y la curva cda el trabajo de resistencia durante la espiración. El trabajo de resistencia durante la espiración es mayor en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva.

Grado
A

Bibliografía de grado A

A1. Schuh S, Freedman S, Coates A, et al. Effect of oximetry on hospitalization in bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:712-718.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

96

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

MICHAEL A. MATTHAY Y LORRAINE B. WARE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La insuficiencia respiratoria aguda se produce cuando una disfunción del sistema respiratorio provoca un intercambio gaseoso anormal que resulta ser potencialmente mortal. Es importante comprender cada elemento de esta definición. El término *agudo* implica un comienzo relativamente súbito (de horas a días) y un cambio sustancial de la situación basal del paciente. La *disfunción* indica que el intercambio gaseoso anómalo puede deberse a alteraciones en cualquiera de los elementos del sistema respiratorio (esto es, una anomalía del sistema nervioso central que afecte a la regulación de la respiración o una anomalía torácica musculoesquelética que afecte a la ventilación [cap. 77]), además de las propias alteraciones pulmonares. El término *respiración*, en su sentido más amplio, se refiere al aporte de oxígeno (O₂) a los tejidos metabólicamente activos para el uso de energía y la eliminación de dióxido de carbono (CO₂) desde dichos tejidos (tabla 96-1). La insuficiencia respiratoria es un fracaso del proceso de aporte de O₂ a los tejidos y de la eliminación de CO₂ desde los mismos, o de ambas. Las alteraciones en la periferia (p. ej., intoxicación por cianuro, shock circulatorio, distribución patológica del flujo sanguíneo a los órganos en la sepsis) también puede conducir a hipoxia tisular; aunque estas afecciones representan formas de insuficiencia respiratoria en el sentido más amplio, este capítulo se centra en la insuficiencia respiratoria como resultado de una disfunción pulmonar, de la pared torácica y del control de la respiración.

BIOPATOLOGÍA

El intercambio gaseoso anómalo es el signo fisiológico de una insuficiencia respiratoria aguda, que puede clasificarse de formas diversas (tabla 96-2). Aunque el intercambio gaseoso puede ser anormal por la oxigenación o por la eliminación de CO₂, casi

TABLA 96-1 ABREVIATURAS DE USO FRECUENTE EN LA FUNCIÓN RESPIRATORIA AGUDA

Cao ₂	Contenido de oxígeno en sangre arterial
Cco ₂	Contenido de oxígeno en la sangre capilar
cmH ₂ O	Centímetros de agua
CO ₂	Dióxido de carbono
CPAP	Presión positiva continua en las vías respiratorias (se utiliza cuando se aplica presión positiva durante la espiración con ventilación espontánea)
Cvo ₂	Contenido de oxígeno en la sangre venosa mixta
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FIO ₂	Fracción de oxígeno inspirado
FR	Frecuencia respiratoria
g/dl	Gramos por decilitro
GA	Gasometría arterial o análisis de gases en sangre arterial
Hbo ₂	Saturación de la hemoglobina por el oxígeno
IRA	Insuficiencia respiratoria aguda
l/min	Litros por minuto
ml/kg	Mililitros por kilogramo
ml/min	Mililitros por minuto
mmHg	Milímetros de mercurio
VPPN	Ventilación con presión positiva no invasiva
O ₂	Oxígeno
P(A-a)O ₂	Diferencia de la presión parcial de oxígeno entre el gas alveolar y la sangre arterial (diferencia de oxígeno alveoloarterial)
P/F	Cociente PaO ₂ /FIO ₂
PACO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono en el gas alveolar
PaCO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial
PAO ₂	Presión parcial de oxígeno en el gas alveolar
PaO ₂	Presión parcial de oxígeno en sangre arterial
PaO ₂ /FIO ₂	Cociente entre la presión parcial de oxígeno en sangre arterial y la fracción de oxígeno inspirada
Pcco ₂	Presión parcial de dióxido de carbono en sangre capilar
Pco ₂	Presión parcial de dióxido de carbono
Pco ₂	Presión parcial de oxígeno en sangre capilar
PCP	Peso corporal predecible
PEEP	Presión telespiratoria positiva (se utiliza cuando se aplica presión durante la espiración con ventilación mecánica)
PIO ₂	Presión parcial de oxígeno en el gas inspirado
PO ₂	Presión parcial de oxígeno
Pvco ₂	Presión parcial de dióxido de carbono en la sangre venosa mixta
Pvo ₂	Presión parcial de oxígeno en la sangre venosa mixta
Q̇	Flujo sanguíneo o perfusión
SaO ₂	Porcentaje de saturación de la hemoglobina por el oxígeno en sangre arterial
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Ṁ	Ventilación
Ṁ/Ṁ	Cociente entre ventilación y perfusión
V _T	Volumen corriente

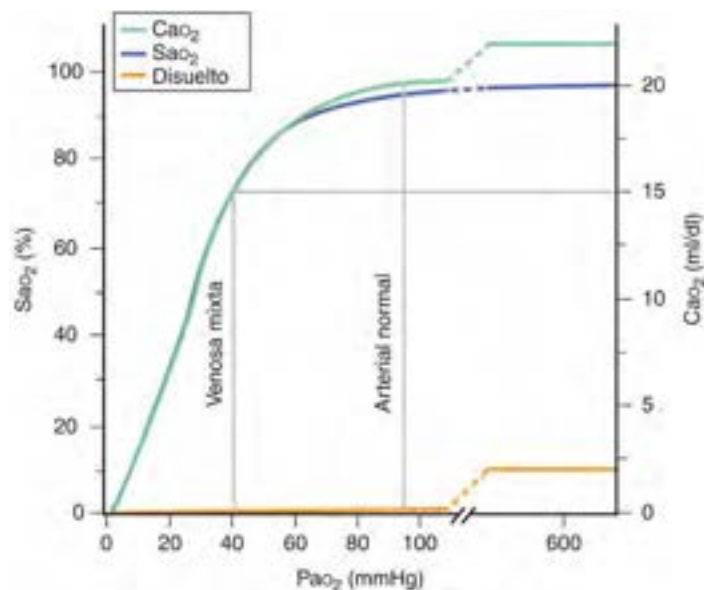


FIGURA 96-1. Curva de asociación-disociación de la oxihemoglobina. El eje para la saturación de oxígeno en la sangre arterial (SaO₂) se encuentra a la izquierda y el eje del contenido arterial de oxígeno (Cao₂) está a la derecha. El Cao₂ es la suma del oxígeno disuelto en plasma (indicado como «Disuelto» en la figura) más el oxígeno unido a la hemoglobina. Con una hemoglobina normal, la mayor parte del oxígeno se transporta en combinación con la hemoglobina y solo una parte relativamente pequeña de dicho oxígeno está disuelta en el plasma. Cuando el valor de la presión arterial parcial de oxígeno (PaO₂) se encuentra en la porción «plana» de la curva (PaO₂ ≥ 60-65 mmHg, presión parcial de dióxido de carbono arterial [PaCO₂] normal y pH normal), los aumentos adicionales de la PaO₂ tienen un efecto relativamente escaso sobre el contenido total de oxígeno. Los aumentos en la temperatura, la PCO₂, la concentración de hidrogeniones o de 2,3-difosfoglicerato provocan una desviación hacia la derecha de la curva de asociación-disociación de la oxihemoglobina.

pacientes se vuelvan vulnerables a agresiones respiratorias que podrían ser toleradas fácilmente en un individuo previamente sano.

En la insuficiencia respiratoria aguda, el contenido de O₂ de la sangre (del que disponen los tejidos para su uso) se reduce hasta un valor en el que aumenta la posibilidad de que se produzca una disfunción en los órganos terminales como resultado del suministro inadecuado de oxígeno. El valor de la presión parcial de O₂ en la sangre arterial (PaO₂), que delimita esta zona vulnerable, con frecuencia se considera el punto de la relación de disociación de la oxihemoglobina en el que los descensos adicionales de la PaO₂ provocan disminuciones bruscas de la hemoglobina que está saturada con O₂ (SaO₂) y del contenido de O₂ en sangre arterial (Cao₂). Por tanto, la insuficiencia respiratoria aguda se define a menudo en la práctica como PaO₂ menor de 55-60 mmHg (fig. 96-1). Sin embargo, conviene señalar que la curva de disociación de oxihemoglobina de la sangre total, que es la presión parcial a la que se libera el O₂ en los tejidos, es un determinante crítico de la cantidad de O₂ disponible para las células y sus mitocondrias para un valor determinado de PaO₂. Ciertos estados como la fiebre o la acidosis desplazan la curva hacia la derecha. Sin embargo, en circunstancias distintas de un ambiente extremadamente hipóxico (p. ej., intraútero o en la cima del Everest), el aumento de la capacidad para descargar O₂ a los tejidos compensa adecuadamente los pequeños descensos en la cantidad de O₂ captada por los pulmones cuando la curva de disociación de la oxihemoglobina se desplaza hacia la derecha. Con una desviación de la curva hacia la izquierda, el O₂ se une de forma más intensa a la hemoglobina, por lo que los tejidos disponen de menos cantidad.

Estas consideraciones fisiológicas y clínicas implican que cualquier definición de insuficiencia respiratoria aguda basada en un valor absoluto de PaO₂ es arbitraria. Un individuo joven, sano y en buena forma física para escalar a gran altitud, puede tener una PaO₂ inferior a 50 mmHg a causa de la disminución de la presión inspirada de O₂. Este sujeto no presenta una insuficiencia respiratoria aguda, ni siquiera aunque la PaO₂ se encuentre en valores inferiores a 40. Un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cuyo intervalo normal de PaO₂ sea de 50 a 55 mmHg no se consideraría afectado por una insuficiencia respiratoria aguda si la PaO₂ fuera de 50 mmHg. Sin embargo, si la PaO₂ habitual de un paciente fuera de 80 mmHg, un descenso repentino a una PaO₂ de 50-55 mmHg se podría asociar con un riesgo sustancial de disminución de la oxigenación potencialmente peligrosa; en este paciente se consideraría el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda.

El valor de la presión parcial arterial de CO₂ (PaCO₂) que define una insuficiencia respiratoria aguda se ha situado tradicionalmente en 45 mmHg o más si se acompaña de acidosis arterial con un pH de menos de 7.35. En la definición, la PaCO₂ está unida al pH porque en general se cree que la acidosis conduce a una disfunción tisular y a causar los síntomas. Los pacientes con EPOC grave pueden presentar una retención

siempre hay una hipoxemia significativa cuando los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda respiran aire ambiente. Si se produce una retención de CO₂ hasta un valor potencialmente mortal en estas condiciones, irá acompañada de una hipoxemia significativa (v. más adelante). El aspecto de *amenaza para la supervivencia* del cuadro sitúa el grado de intercambio gaseoso anómalo en un contexto clínico y exige un tratamiento urgente.

El diagnóstico de una insuficiencia respiratoria aguda requiere un cambio significativo en la gasometría o la saturación de oxígeno arteriales desde el estado basal. Muchos pacientes con problemas respiratorios crónicos pueden funcionar con presiones arteriales de gases que serían alarmantes en un individuo fisiológicamente normal. Con el tiempo estos pacientes que presentan lo que se denomina un fallo respiratorio crónico o una insuficiencia respiratoria crónica desarrollan mecanismos para compensar el intercambio gaseoso inadecuado. Por el contrario, este cuadro crónico hace que estos

TABLA 96-2 SISTEMAS PARA CLASIFICAR LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA HIPÓXICA FRENTE A HIPERCÁPNICA

Causas frecuentes de insuficiencia respiratoria aguda hipóxica primaria	MECANISMOS DE LA HIPOXEMIA
SDRA Neumonía Tromboembolia pulmonar Atelectasia lobular aguda Edema pulmonar cardiogéno Contusión pulmonar	P(A-a)O₂ normal* ↓ P _{IO₂} Altitud; administración inadvertida de una mezcla de gas con F _{IO₂} baja Hipoventilación Véanse anteriormente causas de insuficiencia respiratoria aguda hipercápnico-hipóxica
Causas frecuentes de insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica primaria	P(A-a)O₂ aumentada*
Enfermedad pulmonar EPOC Asma: avanzada, aguda, grave Fármacos depresores respiratorios Neuromuscular Síndrome de Guillain-Barré Miastenia grave aguda Trastornos metabólicos que provocan debilidad (hipofosfatemia, hipomagnesemia) Síndrome de hipoventilación por obesidad (con una anomalía aguda superpuesta como causa de la insuficiencia respiratoria aguda)	Desequilibrio del cociente entre ventilación y perfusión \dot{V}/\dot{Q} (en enfermedades graves, el desequilibrio \dot{V}/\dot{Q} puede actuar como un cortocircuito) Enfermedad de las vías respiratorias Vasculopatía, incluida la tromboembolia pulmonar SDRA Edema pulmonar cardiogéno Neumonía Enfermedad del parénquima pulmonar Infarto pulmonar Cortocircuito Cortocircuito intracardiaco de derecha a izquierda Cortocircuito intrapulmonar, por ejemplo, malformación A-V/traumatismo Concentración de oxígeno en sangre venosa mixta disminuida (P _{vo}) (p. ej., insuficiencia cardíaca o hipovolemia)

*Calculado usando la ecuación alveolararterial; véase la descripción en el texto.

A-V, arteriovenosa; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; F_{IO₂}, fracción de oxígeno inspirada; P(A-a)O₂, diferencia de oxígeno alveolararterial; P_{IO₂}, presión parcial de oxígeno inspirado; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; \dot{V}/\dot{Q} , cociente entre ventilación y perfusión.

crónica de CO₂, pero la compensación renal para la acidosis respiratoria les protege frente a las acidosis relacionadas con la elevación del CO₂. Sin embargo, un aumento aún mayor de la PaCO₂ puede precipitar síntomas y disfunciones en otros órganos; no obstante, incluso una acidosis respiratoria grave (pH de 7,1) parece tolerarse mejor que la acidosis metabólica con el mismo pH en la mayoría de individuos previamente sanos si la oxigenación tisular y arterial son las adecuadas.

Fisiopatología

Seis mecanismos pueden conducir a una reducción en la PaO₂: 1) una disminución de la presión parcial de O₂ inspirado (P_{IO₂}) (p. ej., a grandes altitudes o cuando se respira una mezcla con un porcentaje disminuido de O₂); 2) hipoventilación; 3) desequilibrio entre ventilación y perfusión; 4) un cortocircuito de sangre desde la circulación pulmonar hasta la sistémica, por tanto con una derivación anatómica o funcional de los alvéolos; básicamente, un cortocircuito es un desequilibrio extremo del cociente \dot{V}/\dot{Q} en el que la sangre perfunde alvéolos no ventilados y se diferencia clínicamente de otros desequilibrios de \dot{V}/\dot{Q} por la respuesta a la respiración de O₂ complementario (v. más adelante); 5) cualquier barrera para la difusión del O₂ desde los alvéolos hacia el interior de la sangre capilar, y 6) una disminución de la concentración de oxígeno en la sangre venosa mixta de la arteria pulmonar.

Si solo existe una hipoventilación, la hipoxemia resultante se asocia con una diferencia normal entre los valores de oxigenación alveolar calculados y arterial medidos [P(A-a)O₂]. En este contexto, la presencia de una PaCO₂ elevada indica procesos patológicos que afectan a la función respiratoria extrapulmonar (esto es, una depresión respiratoria central debida a una sobredosis por fármacos, enfermedades neuromusculares como el síndrome de Guillain-Barré o una afección de la pared torácica, como un volet costal; cap. 80). Por el contrario, un desequilibrio del cociente \dot{V}/\dot{Q} y un cortocircuito se asocian con una P(A-a)O₂ elevada, que puede coexistir o no con hipoventilación. El valor normal de la P(A-a)O₂ varía en función de la fracción de O₂ inspirada (F_{IO₂}), que aumenta a medida que se incrementa la F_{IO₂}.

Cuando la causa de la hipoxemia es un desequilibrio del cociente \dot{V}/\dot{Q} o un cortocircuito, algunas regiones alveolares poseen niveles aumentados de P_{CO₂} y niveles reducidos de P_{O₂}; la sangre en los vasos que perfunden a estos alvéolos refleja estas presiones de gases anómalas. El aumento resultante de la P_{CO₂} arterial (PaCO₂) puede revertirse habitualmente mediante un incremento de la ventilación global, pero este incremento de la ventilación no corrige habitualmente el descenso de la P_{O₂} (PaO₂).

El desequilibrio del cociente \dot{V}/\dot{Q} se distingue de un cortocircuito por la valoración de la respuesta de la PaO₂ a la administración enriquecida de O₂. La hipoxemia producida por un desequilibrio del cociente \dot{V}/\dot{Q} puede corregirse hasta una saturación casi completa de la hemoglobina por el O₂ en la mayoría de pacientes mediante un incremento relativamente reducido en la F_{IO₂}, como sería una elevación en la F_{IO₂} desde 0,24 hasta 0,28 mediante mascarilla facial, o 1-2 l/min de O₂ mediante gafas nasales en pacientes que presentan reanudaciones de la EPOC. Si las vías respiratorias de los alvéolos mal ventilados continúan abiertas y se administra una mezcla de O₂ enriquecida durante un lapso de tiempo adecuado (que oscila entre unos pocos minutos y alrededor de 20 min, en función del grado de desigualdad del cociente \dot{V}/\dot{Q} , el aumento de la P_{IO₂} se refleja mediante una elevación en la PAO₂ y una PaO₂ aumentada. Cuando existe un

cortocircuito (no hay ventilación, aunque sí una perfusión continua), un incremento relativamente pequeño en la F_{IO₂} tiene un efecto escaso o nulo sobre la PaO₂, e incluso los incrementos importantes en la F_{IO₂} hasta 1 solo provocan aumentos reducidos en la PaO₂ (fig. 96-2).

A efectos clínicos, las alteraciones de la difusión no suelen ser una causa importante de hipoxemia a nivel del mar porque hay tiempo suficiente para que se produzca una difusión adecuada del O₂ durante el tránsito de los eritrocitos a través del lecho capilar pulmonar, incluso aunque exista una enfermedad pulmonar grave. En presencia de anomalías de la difusión que contribuyen a la hipoxemia, el desequilibrio \dot{V}/\dot{Q} coexiste casi siempre con la derivación, y este desequilibrio es una causa importante de hipoxemia. Excepto a una gran altitud o cuando el sujeto está respirando una mezcla de gases baja en O₂, la hipoventilación, el desequilibrio del cociente \dot{V}/\dot{Q} y el cortocircuito son las causas dominantes de hipoxemia.

La sexta causa de hipoxemia arterial, una concentración reducida de oxígeno en la sangre venosa mixta, suele reflejar una reducción del gasto cardíaco, con un aumento de la extracción de oxígeno de la sangre periférica que provoca una disminución del contenido de oxígeno de la sangre que retorna al corazón. Las causas más habituales son la insuficiencia cardíaca (cap. 52) o la hipovolemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El sello distintivo de la insuficiencia respiratoria aguda de cualquier causa es la incapacidad para mantener una oxigenación adecuada o la incapacidad para mantener una PaCO₂ apropiada. Los pacientes están característicamente disneicos y taquipneicos, salvo que la insuficiencia respiratoria progresiva produzca fatiga, lo que algunas veces conduce a parada respiratoria, o que una sobredosis de un fármaco o un cuadro neuromuscular impidan una respuesta respiratoria apropiada a la hipoxemia o a la acidosis hipercápnica. La función neurológica puede deteriorarse y la hipoxemia puede precipitar una isquemia miocárdica o incluso un infarto. Además, cada causa tiene sus manifestaciones específicas propias (v. más adelante).

DIAGNÓSTICO

El médico debe marcarse tres objetivos como parte del diagnóstico de una insuficiencia respiratoria aguda: 1) confirmar la sospecha clínica de que existe esta afección; 2) clasificar el tipo de insuficiencia respiratoria aguda como hipoxemia o hipercapnia primarias (v. tabla 96.2) (esto es, hipoxemia producida por hipoventilación frente a hipoxemia producida por desequilibrio del cociente \dot{V}/\dot{Q} o por un cortocircuito), y 3) determinar la causa específica. La determinación del tipo de insuficiencia respiratoria aguda y de la causa específica son los requisitos imprescindibles para poder realizar un tratamiento óptimo.

El abordaje inicial para el diagnóstico se basa en la consideración de la información procedente de cuatro fuentes: 1) la anamnesis y la exploración física; 2) las alteraciones fisiológicas, sobre todo las alteraciones de la gasometría arterial, que ayudan a establecer los mecanismos de la hipoxemia; 3) los hallazgos de la radiografía de tórax, y 4) otras pruebas encaminadas a identificar las causas específicas. En muchos casos, el cuadro clínico que se deduce a partir de los antecedentes es tan claro que el presunto tipo de insuficiencia respiratoria aguda (y algunas veces la causa) resulta obvio, por lo que puede

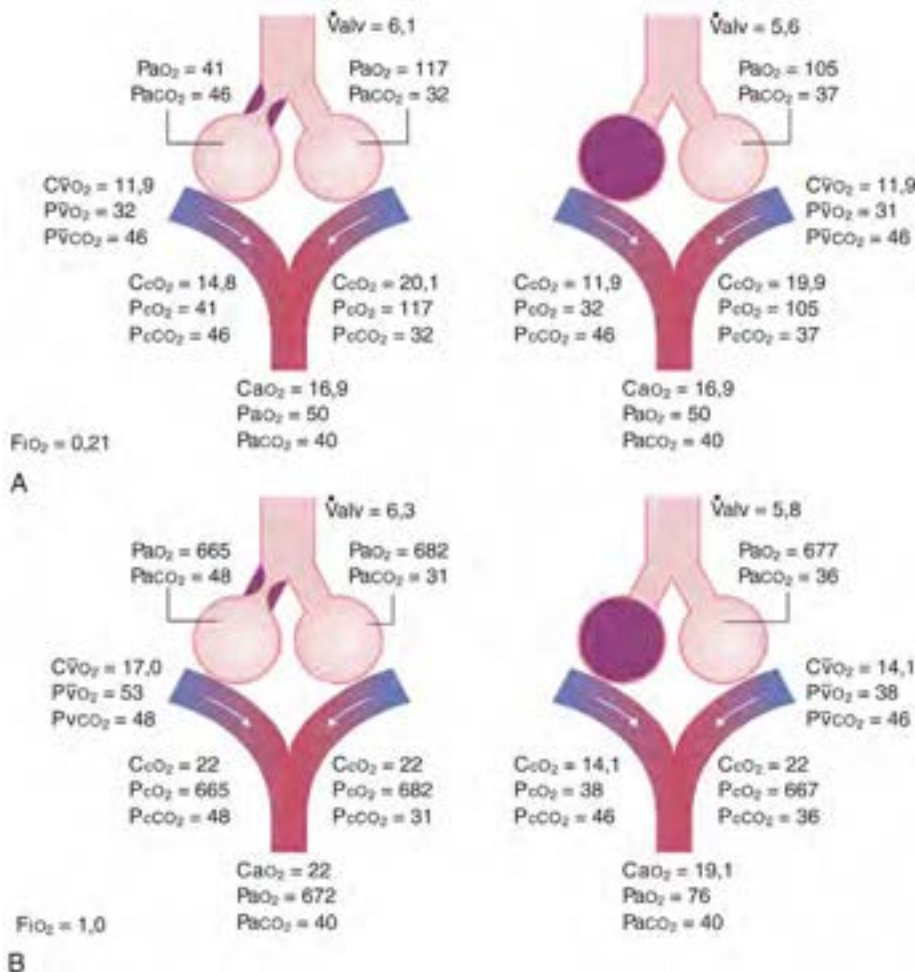


FIGURA 96-2. Oxigenación arterial. Comparación del efecto sobre la oxigenación arterial al incrementar la fracción de oxígeno inspirado (F_{IO_2}) al respirar aire ambiente ($F_{IO_2} = 0,21$) (A) al respirar oxígeno al 100% ($F_{IO_2} = 1$) (B) con un cociente ventilación-perfusión V/Q bajo (izquierda) y un cortocircuito (derecha), utilizando un modelo pulmonar bicompartimental. Un cortocircuito y una \dot{V}/\dot{Q} disminuida pueden dar lugar a una gasometría arterial idéntica (presión parcial de oxígeno en sangre arterial [P_{aO_2}] = 50 mmHg; presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial [P_{aCO_2}] = 40 mmHg); la respuesta a la administración de oxígeno suplementaria es muy distinta. La hipoxemia solo se corrige parcialmente al respirar oxígeno al 100% cuando existe un cortocircuito, porque la oxigenación arterial representa un promedio del contenido de oxígeno capilar final (C_cO_2) desde diversas partes del pulmón, no un promedio de las presiones parciales de oxígeno (presión parcial de dióxido de carbono en la sangre capilar final [P_cCO_2]). Cuando los valores de C_cO_2 están mezclados, la P_{aO_2} se determina por el contenido resultante de oxígeno en sangre arterial (C_aO_2) mediante la relación de asociación-disociación de la oxihemoglobina (v. fig. 96-1). Con una V/Q baja (como es el caso frecuente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica), un aumento en la F_{IO_2} aumenta la P_{O_2} alveolar de la unidad con V/Q baja y conlleva un aumento importante de la P_{O_2} arterial. Los valores en esta figura se generaron a partir de modelos en los que resultara la misma P_{aCO_2} (40 mmHg) para el total de las cuatro situaciones expuestas, y esta es la razón de los cambios ligeros en la ventilación alveolar (V) en algunos de los cuadros. Se presuponen varios hechos: no existe una limitación para la difusión; consumo de oxígeno = 300 ml/min y producción de CO_2 = 240 ml/min; gasto cardíaco = 6 l/min; las regiones de V/Q baja en los recuadros de la izquierda representan el 60% del gasto cardíaco de alvéolos perfundidos con una V/Q del 25% de la normalidad, y los cortocircuitos en los recuadros de la derecha representan un cortocircuito del 37% (es decir, el 37% del gasto cardíaco es para perfundir alvéolos que no son ventilados).

iniciarse el tratamiento mientras se solicitan los estudios de laboratorio que lo confirmen. En otros casos, puede solicitarse que el médico visite al paciente al detectar alguna anomalía en la radiografía de tórax, en la saturación de oxígeno o en la gasometría indicadas por otro profesional y pueden obtenerse los antecedentes pertinentes basados en estos datos. Cuando el grado de hipoxemia amenaza a la supervivencia del paciente, las decisiones terapéuticas deben tomarse de forma rápida, incluso aunque los datos disponibles sean limitados. El médico debe obtener una información actualizada continuamente y considerar la mayoría de decisiones terapéuticas como ensayos clínicos, con una monitorización cuidadosa para obtener los beneficios y los posibles efectos adversos.

Evaluación clínica

La presentación refleja a menudo uno de tres escenarios clínicos: 1) los efectos sistémicos de la hipoxemia y de la acidosis respiratoria, o de ambos; 2) los efectos locales de enfermedades primarias (p. ej., neumonía) o secundarias (p. ej., insuficiencia cardíaca) en los pulmones, y 3) los efectos extrapulmonares de un proceso patológico subyacente (p. ej., shock por sepsis). Los efectos clínicos de la hipoxemia y de la acidosis respiratoria, o de ambas, se suelen manifestar sobre todo en el sistema nervioso central (p. ej., irritabilidad, agitación, ansiedad, cambios en la personalidad, depresión del nivel de conciencia o coma) y en el sistema cardiovascular (p. ej., arritmias, hipotensión o hipertensión) (tabla 96-3). En pacientes con EPOC subyacente (cap. 82) con una insuficiencia respiratoria aguda de inicio gradual, las alteraciones del sistema nervioso central pueden ser los signos principales de presentación. La cianosis, que para ser detectable requiere que haya, como mínimo, valores de 5 g/dl de hemoglobina no saturada, puede no producirse antes de que se desarrolle una hipoxia tisular importante, sobre todo en pacientes con anemia subyacente.

Los síntomas y signos pulmonares reflejan a menudo la enfermedad respiratoria que está provocando la insuficiencia respiratoria aguda. Entre algunos ejemplos se incluyen la tos y la expectoración con neumonía (cap. 91) o el dolor torácico pleurítico secundario a una tromboembolia pulmonar con infarto (cap. 74). La disnea y la dificultad respiratoria son manifestaciones inespecíficas de la dificultad respiratoria para satisfacer una demanda aumentada a causa de enfermedades pulmonares y extrapulmonares.

Los hallazgos físicos pueden asociarse con un proceso patológico pulmonar concreto, como una neumonía (cap. 91), que a menudo produce a la auscultación respiración bronquial y crepitantes, o que causa edema pulmonar cardiogénico (cap. 52), que de ordinario se asocia con crepitantes (estertores) o un tercer tono cardíaco S_3 . Los hallazgos anormales pueden ser mínimos o nulos en pacientes con SDRA o una tromboembolia pulmonar (cap. 74).

En algunos pacientes, el cuadro clínico está dominado por la enfermedad subyacente, sobre todo por las que producen SDRA, como son la sepsis (cap. 100), la neumonía grave (cap. 91), la aspiración de contenido gástrico (cap. 88) y los traumatismos. En estas afecciones, con frecuencia la exploración física resulta inespecífica, sin signos claros, excepto, por ejemplo, la fiebre en una sepsis o en una neumonía, o la hipotensión en un shock séptico.

Valoración de las anomalías fisiológicas

La confirmación de la presencia de una insuficiencia respiratoria aguda debe realizarse mediante la gasometría en sangre arterial para responder a varias cuestiones:

¿Existe hipoxemia? La respuesta se basa en gran parte en la F_{IO_2} , la P_{aO_2} o la S_{aO_2} , y el grado de hipoxemia no solo confirma el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda sino que también ayuda a definir su gravedad.

TABLA 96-3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPOXEMIA Y LA HIPERCAPNIA

HIPOXEMIA	HIPERCAPNIA
Taquicardia	Somnolencia
Taquipnea	Letargo
Ansiedad	Intranquilidad
Diaforesis	Temblores
Alteración del estado mental	Balbuceo
Confusión	Cefalea
Cianosis	Asterixis
Hipertensión	Papiledema
Hipotensión	Coma
Bradycardia	Diaforesis
Convulsiones	
Coma	
Acidosis láctica*	

*Habitualmente indica una reducción adicional en el aporte de oxígeno por un gasto cardíaco inadecuado, anemia intensa o redistribución del flujo sanguíneo.

¿Existe hipoventilación? Si la P_{aCO_2} está elevada, hay hipoventilación alveolar.

¿Explica completamente la hipoxemia el grado de hipoventilación? Si la $P(A-a)O_2$ es normal, la hipoventilación explica completamente la presencia y el grado de hipoxemia. En esta circunstancia, las causas más probables de insuficiencia respiratoria aguda son las alteraciones del sistema nervioso central y de la pared torácica. Si la $P(A-a)O_2$ está elevada, la hipoventilación no explica completamente la hipoxemia y debe haber alguna otra afección: entre los diagnósticos más frecuentes se incluyen EPOC (cap. 82), asma grave (cap. 81), neumonía (cap. 91) y fases iniciales del SDRA.

Si existe hipoxemia sin hipoventilación, debería confirmarse una $P(A-a)O_2$ elevada, y la respuesta a la respiración de una mezcla enriquecida de O_2 respondería a esta pregunta: ¿El aumento de la $P(A-a)O_2$ es el resultado de un desequilibrio del cociente \dot{V}/\dot{Q} o de un cortocircuito? Si la hipoxemia es principalmente el resultado de una anomalía de la \dot{V}/\dot{Q} , la causa más probable es una enfermedad de las vías respiratorias, ya sea una EPOC o asma agudo grave, o una enfermedad vascular, como una tromboembolia pulmonar. Si la principal explicación para la hipoxemia es un cortocircuito efectivo (unidades pulmonares con valores \dot{V}/\dot{Q} muy bajos, pero no nulos, entonces las causas probables son procesos que rellenen los espacios aéreos (p. ej., edema pulmonar cardiogénico, edema pulmonar no cardiogénico o SDRA grave, o secreciones pulmonares purulentas en una neumonía aguda) o, con menos frecuencia, un cortocircuito anatómico intracardíaco o intrapulmonar. Las enfermedades que ocupan los espacios respiratorios deben confirmarse por hallazgos anómalos en la radiografía de tórax; si la radiografía es normal, debe evaluarse la posibilidad de cortocircuito intracardíaco (cap. 61) o de tromboembolia (cap. 74). Si se reducen la concentración de oxígeno en la sangre venosa mixta, se supervisarán las causas de la reducción del gasto cardíaco, incluida la insuficiencia cardíaca aguda o crónica o la hipovolemia.

Radiografía de tórax

En la radiografía de tórax realizada en casos de insuficiencia respiratoria aguda es probable que se detecte uno de los tres patrones siguientes (fig. 96-3): 1) normal (o relativamente normal); 2) opacidades localizadas de ocupación alveolar, o 3) opacidades difusas de ocupación alveolar. También es posible que aparezcan opacidades intersticiales difusas, aunque las enfermedades que provocan este patrón suelen tener un inicio más gradual y se asocian con insuficiencia respiratoria crónica. Si la radiografía de tórax es normal (esto es, está limpia o relativamente limpia), son más probables las enfermedades de las vías respiratorias, como EPOC y asma, o las enfermedades vasculares pulmonares, como tromboembolia pulmonar. Si existe una ocupación alveolar localizada, la principal enfermedad que debe considerarse es una neumonía, aunque la embolia y el infarto pulmonar también deberían tenerse presentes. Cuando hay anomalías de ocupación alveolar difusa (bilateral; e-fig. 96-1), las causas principales son el edema pulmonar cardiogénico y el SDRA (p. ej., como la que se observa en la sepsis, en los traumatismos, en la neumonía o tras la aspiración de contenido gástrico). La combinación de la radiografía de tórax con la interpretación de la gasometría arterial puede ser de utilidad. El hallazgo de un cortocircuito significativo puede indicar la existencia de SDRA en un paciente en quien, por otra parte, el diagnóstico no era obvio clínicamente; la radiografía de tórax debería ayudar a confirmar dicha posibilidad.

Otras evaluaciones

A todos los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda se les debería realizar un hemograma completo, con recuento plaquetario, analítica bioquímica sistemática,

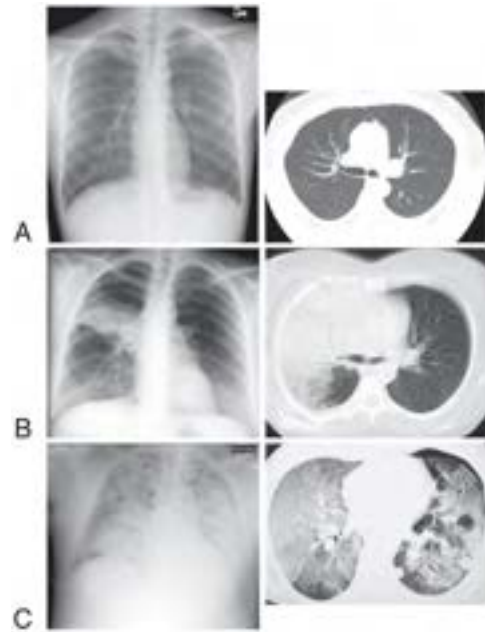


FIGURA 96-3. Radiografías de tórax (izquierda) y tomografías computarizadas (TC) (derecha) de tres de los hallazgos más habituales que provocan una insuficiencia respiratoria aguda. A. Un tórax relativamente claro, compatible con una exacerbación aguda de una enfermedad de las vías respiratorias (p. ej., asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o a una enfermedad del sistema nervioso central, o una enfermedad neuromuscular que provoque una insuficiencia respiratoria aguda. B. Una opacidad localizada de ocupación alveolar, que se observa con mayor frecuencia en una neumonía aguda. C. Opacidades bilaterales difusas de ocupación alveolar compatibles con un síndrome de dificultad respiratoria aguda o un edema pulmonar cardiogénico. La TC en la figura C demuestra la existencia de un pequeño neumotórax izquierdo y de cavidades o quistes que no son aparentes en la proyección anteroposterior de la radiografía de tórax.

tiempo de protrombina y análisis de orina para descartar posibles causas subyacentes y cuadros mórbidos simultáneos. Otro tipo de analíticas sanguíneas deberían basarse en el cuadro clínico. Algunos ejemplos son la concentración de lipasa sérica si la causa posible de un SDRA es una pancreatitis e índices tiroideos si un hipotiroidismo grave puede ser la causa de la hipoventilación. Se recomienda realizar hemocultivos cuando se sospecha una causa infecciosa como la sepsis. Se recomienda un análisis de tóxicos en la orina si cabe la posibilidad de una sobredosis de medicamentos o drogas.

Cualquier colección anómala de líquido, en especial un derrame pleural (cap. 92), generalmente debería aspirarse con fines diagnósticos. Cuando se sospecha la existencia de una neumonía están indicados los cultivos y la tinción de Gram del esputo.

Otras pruebas específicas deberían estar dirigidas por la anamnesis, la exploración física, los valores de la gasometría arterial y la radiografía de tórax. Puede estar indicada la realización de una tomografía computarizada (TC) abdominal para buscar un foco infeccioso en un paciente con sepsis y SDRA. Una TC torácica puede ayudar a definir una enfermedad pulmonar si la radiografía de tórax no es definitiva. Una TC helicoidal con una arteriografía de la circulación pulmonar puede diagnosticar una tromboembolia pulmonar (cap. 74). Puede estar indicada la realización de una TC craneal si se sospecha un ictus que afecte al centro respiratorio. En los estudios bioquímicos sanguíneos sistemáticos pueden detectarse una cetoacidosis diabética o una insuficiencia renal como causas contribuyentes.

TRATAMIENTO

Tto

Medidas generales

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda depende de su causa y del estado subyacente del paciente. En todos los casos se aplican determinados objetivos: mejoría de la hipoxemia para eliminar o reducir el riesgo grave para la supervivencia, mejoría de la acidosis si se considera que puede amenazar la supervivencia, mantenimiento del gasto cardíaco o mejoría si este se encuentra comprometido, tratamiento del proceso patológico subyacente y evitar las complicaciones predecibles.

Los métodos precisos para mejorar la hipoxemia dependen de la causa de la insuficiencia respiratoria.^{1,2} Sin embargo, un aumento de la concentración de O_2 inspirado es un elemento clave del tratamiento de casi todos los pacientes, incluso si no produce un incremento notable de la P_{aO_2} en los pacientes cuyo proceso fisiopatológico implica una proporción considerable del pulmón con índices de perfusión bajos o derivación real. Se prefiere un tratamiento más precoz. Por ejemplo, la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)

iniciada en el entorno prehospitalario puede reducir las tasas posteriores de intubación y mortalidad.¹⁴ A menudo, sin embargo, la oxigenoterapia inicial sola actúa igual que la ventilación precoz no invasiva.¹⁵ La oxigenoterapia conservadora ofrece resultados iguales a la terapia más liberal, y la SaO₂ periférica recomendada no debería exceder del 94-96%.¹⁶

El valor de la acidosis que requiere un tratamiento distinto al de la enfermedad subyacente es objeto de debate. Aunque en el pasado se había sugerido la normalización del pH arterial, la acidosis respiratoria parece ser bien tolerada en bastantes pacientes con SDRA grave, por lo que un paciente con un pH de 7,15 puede no precisar tratamiento con bicarbonato. Si la acidosis coexiste con complicaciones clínicas, como arritmias cardíacas o un nivel de conciencia disminuido sin una causa obvia, el paciente debería ser tratado. El objetivo terapéutico es aliviar o reducir las complicaciones acompañantes, al mejorar el valor de la acidosis; habitualmente no está indicada la normalización del pH (cap. 110).

Resulta de gran importancia mantener el gasto cardíaco para el suministro de O₂ en la insuficiencia respiratoria aguda, sobre todo porque la ventilación mecánica y la presión telespiratoria positiva (PEEP) pueden comprometer dicho gasto. El cateterismo de la arteria pulmonar permite medir el gasto cardíaco y las presiones de llenado, aunque la mayoría de los pacientes a quienes se colocan estos catéteres no mejoran más que los pacientes con cuadros similares a quienes no se les aplican. No obstante, el uso selectivo del cateterismo diagnóstico de la arteria pulmonar puede ayudar a determinar la causa del edema pulmonar (cardiogeno o no cardiogeno) y el fundamento fisiológico del shock (sepsis, hipovolemia o disminución del gasto cardíaco por disfunción cardíaca) en pacientes seleccionados en los que el diagnóstico no está claro.

Existen bastantes intervenciones terapéuticas que mejoran las variables fisiológicas a corto plazo y que pueden empeorar el pronóstico a largo plazo, lo cual es clínicamente importante. Por ejemplo, realizar transfusiones sanguíneas a todos los pacientes para mantener un valor de hemoglobina mayor de 10 g/dl *incrementa* la mortalidad en los pacientes en estado crítico que no han presentado un infarto agudo de miocardio y que no padecen angina inestable, incluso a pesar de que la capacidad de transporte sanguíneo de O₂ aumenta de forma aguda. La utilización de un volumen corriente relativamente importante (p. ej., 12 ml/kg del peso corporal predecible, que equivale aproximadamente a 10-10,5 ml/kg de peso corporal medido en los pacientes con cierto sobrepeso) *incrementa* la mortalidad en pacientes con SDRA cuando se compara con un volumen corriente menor (6 mg/kg de peso corporal predecible), incluso aunque aumente más la PaO₂ a corto plazo de lo que lo hace un volumen corriente menor. Cuando ya no se necesitan vasopresores para mantener la presión arterial sistémica en el SDRA, el uso liberal de los fluidos para optimizar la perfusión orgánica suele perjudicar la función pulmonar y prolonga la ventilación mecánica y los cuidados intensivos.

La mejoría en la oxigenación, en el equilibrio acidobásico y en el gasto cardíaco no aporta más que un beneficio transitorio, salvo que la enfermedad subyacente sea diagnosticada y tratada de forma apropiada. En pacientes con SDRA, una sepsis sin tratar o tratada de forma subóptima puede agravar las lesiones en el pulmón y de otros órganos a pesar de que se instaure un tratamiento de apoyo óptimo. Del mismo modo, si no se identifica y se trata la etiología precipitante de la insuficiencia respiratoria aguda en el paciente con EPOC, es probable que el tratamiento de apoyo resulte inútil. Pueden surgir complicaciones por los efectos fisiológicos de la anomalía del intercambio gaseoso y de cualquier proceso patológico que provoque insuficiencia respiratoria aguda, por la situación del estado crítico y sus repercusiones sobre la homeostasis en su contexto de tratamiento asociado (p. ej., por la privación de sueño) o por complicaciones iatrogénicas secundarias al tratamiento.

Tratamiento para mejorar la oxigenación

Una PaO₂ mayor de 60 mmHg suele resultar adecuada para obtener una SaO₂ del 90-95% y proporcionar un contenido adecuado de oxígeno en la sangre para la oxigenación tisular. La PaO₂ puede aumentarse mediante la administración suplementaria de O₂, mediante manipulación farmacológica, mediante CPAP, mediante ventilación mecánica con o sin PEEP y mediante el uso de la posición en decúbito prono. La PEEP, los tratamientos farmacológicos y la colocación adecuada del paciente se utilizan sobre todo en casos de SDRA (v. más adelante).

La elección inicial de la concentración y de la cantidad de O₂ suplementario que probablemente va a necesitarse está basada en la gravedad de la hipoxemia, el diagnóstico clínico, el mecanismo probable que provoca la hipoxemia y los sistemas de suministro de O₂ de los que se dispone. Para que la FIO₂ traqueal sea igual que la FIO₂ suministrada, el sistema de aporte de O₂ debe suministrar un flujo capaz de adaptarse a la tasa máxima de flujo inspiratorio del paciente con gas a una FIO₂ conocida. Los mezcladores de O₂ de flujo alto pueden conseguir este objetivo al suministrar gas a 80 l/min o más con cualquier FIO₂ en un paciente no intubado. Estos sistemas requieren administrar un flujo importante de O₂ (desde una unidad centralizada o desde una bombona), aunque no se dispone de ellos de forma universal. Otros sistemas para pacientes no intubados (incluidas gafas nasales, mascarillas faciales normales y mascarillas sin reinhalación y con reinhalación parcial) utilizan un regulador simple que mezcla el aire ambiente con O₂ desde una unidad centralizada o una bombona, con unos flujos resultantes que con frecuencia no se ajustan al flujo inspiratorio máximo del paciente. El paciente introduce más aire desde el ambiente, y la FIO₂ traqueal resultante o la presión parcial de oxígeno del aire inspirado (PaO₂) se desconocen. La cantidad de aire introducido depende del patrón inspiratorio

del paciente y de la ventilación por minuto. Aunque la FIO₂ resultante se desconoce, estos sistemas resultan satisfactorios si el suministro es constante y producen una saturación arterial de O₂ adecuada, según la monitorización mediante gasometría arterial o la pulsioximetría. Con las gafas nasales estándar puede suministrarse una FIO₂ traqueal de aproximadamente 0,5 y las mascarillas sin reinhalación pueden suministrar O₂ desde el 50% hasta el 100%; en ambos casos depende del patrón inspiratorio y de la tasa de flujo. Si solo existe hipoventilación o un desequilibrio del cociente V/Q, probablemente lo único que se requiera sea un incremento pequeño de la FIO₂ (p. ej., una FIO₂ de 0,24 o de 0,28 administrada por el principio de Venturi de mascarilla facial, mediante ventilación mecánica o mediante la administración de O₂ por gafas nasales a un ritmo de entre 1 y 2 l/min). En comparación, si la causa de la hipoxemia es un cortocircuito considerable o numerosas unidades pulmonares con un cociente V/Q bajo, pero no nulo, se requiere una FIO₂ bastante mayor (p. ej., > 0,7), e incluso es posible que la FIO₂ no revierta la hipoxemia. Una práctica habitual cuando se sospecha un cortocircuito significativo es administrar una FIO₂ de 1 y luego ajustarla a la baja según lo que indiquen la PaO₂ o la SaO₂ resultantes.

Se desconoce cuál es la concentración de O₂ que resulta tóxica para los pulmones en pacientes en estado crítico, aunque una lesión previa puede provocar la tolerancia a la toxicidad por O₂, mientras que la exposición previa a otros condicionantes, como la administración de bleomicina, pueden potenciar la lesión oxidativa. Una FIO₂ de 0,7 o más se considera lesiva para el pulmón humano normal. No obstante, dado que se desconoce qué concentración inferior es segura, los pacientes deberían recibir la menor FIO₂ que aporte una SaO₂ adecuada (≥ 90%). Si se requiere una FIO₂ igual o superior a 0,5-0,7 para conseguir una oxigenación adecuada, deberían considerarse las medidas descritas a continuación, especialmente PEEP o CPAP. Incluso una FIO₂ más baja, de aproximadamente 0,5, puede asociarse con una alteración de la acción cililar en las vías respiratorias y con una alteración en la eliminación bacteriana por los macrófagos alveolares, aunque se desconoce la importancia clínica de estos efectos.

Puede administrarse una concentración baja de O₂ suplementario mediante gafas nasales o una cánula nasal, que en general son bien toleradas y permiten al paciente toser, hablar, comer y beber mientras recibe O₂. Cuando la vía nasal está permeable, la P_{IO₂} no depende en gran medida de si el paciente respira por la nariz o por la boca, porque el O₂ es introducido desde la nasofaringe posterior durante una respiración por la boca. El nivel de O₂ puede ajustarse mediante el ritmo de flujo hacia las gafas nasales. En pacientes con EPOC son adecuados flujos tan bajos como del orden de 0,5-2 l/min, salvo que un cortocircuito intrapulmonar esté contribuyendo a la hipoxemia, como suele ocurrir en la neumonía aguda. Con flujos superiores a 6 l/min aproximadamente, solo puede obtenerse un aumento adicional discreto de la P_{IO₂}. Dado que el gas que fluye a través de la nariz tiene un efecto desecante e irritante, debería considerarse el uso de una mascarilla facial con tasas de flujo altas. Las máscaras faciales de O₂ que utilizan el principio de Venturi permiten la regulación de la FIO₂ y pueden ser muy útiles cuando se sospecha una EPOC y es importante evitar la retención de CO₂ que pueda asociarse con una administración de O₂ no regulada. Una FIO₂ superior a 0,5 o cercana a 1 puede administrarse a través de una mascarilla facial sin reinhalación con un reservorio de O₂. Otra alternativa para ofrecer una concentración mayor de oxígeno a un paciente que respire espontáneamente es el oxígeno nasal humidificado con un flujo alto (10-60 l/min). Este método más reciente de aporte de oxígeno proporciona un valor bajo de presión telespiratoria positiva y un aumento discreto de la eliminación de dióxido de carbono. No obstante, esa terapia solo reduce marginalmente las tasas posteriores de intubación, y se desconoce su beneficio a largo plazo.¹⁷

Si el paciente sufre una hipoxemia rebelde o una acidosis, o muestra un trabajo respiratorio intenso, entonces se planteará la intubación endotraqueal para proporcionar ventilación con presión positiva. Entre las indicaciones para colocar una vía respiratoria artificial en un paciente con insuficiencia respiratoria aguda se incluyen la protección de la vía contra la aspiración de contenido gástrico, el suministro de una FIO₂ aumentada, facilitar la ventilación mecánica y, posiblemente, ayudar en el control de las secreciones respiratorias (cap. 97).

Entre las maniobras ventilatorias que pueden aumentar la oxigenación arterial se incluyen la ventilación mecánica propiamente dicha y la administración de PEEP o CPAP; todas ellas permiten la ventilación de áreas pulmonares previamente mal ventiladas o no ventiladas. Aunque los volúmenes corrientes amplios con ventilación mecánica pueden abrir áreas de atelectasia y mejorar la oxigenación al principio, estos volúmenes corrientes más altos pueden provocar lesiones pulmonares inducidas por el ventilador, sobre todo si el pulmón ya está lesionado (cap. 97).³

La CPAP se refiere al mantenimiento de una presión positiva durante el ciclo espiratorio con respiración espontánea. La PEEP indica el mantenimiento de una presión positiva a lo largo de todo el ciclo espiratorio cuando se aplica junto con la ventilación mecánica (cap. 97). La CPAP y la PEEP pueden producir un reclutamiento de regiones pulmonares con microatelectasias que están profundizadas, pero no estaban ventiladas previamente, contribuyendo sustancialmente a la hipoxemia. La CPAP y la PEEP presentan la ventaja teórica de mantener abiertas algunas de estas zonas durante la espiración, por lo que previenen el cierre y la reapertura de unidades pulmonares, lo que puede provocar un estrés y una lesión de la pared alveolar.

Medidas de apoyo

Todo paciente con insuficiencia respiratoria aguda tiene un riesgo de presentar trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar y úlceras gástricas de

estrés. En general, se recomienda la anticoagulación profiláctica para prevenir la trombosis venosa en pacientes sin riesgo de complicaciones hemorrágicas; puede ser preferible el tratamiento mediante compresión secuencial de los miembros inferiores en pacientes con un riesgo alto (cap. 74). La nutrición es importante para mantener la fuerza necesaria para la retirada gradual del respirador. En pacientes con SDRA, la alimentación enteral limitada durante un máximo de 6 días es tan adecuada como la alimentación enteral total respecto a días sin respirador, mortalidad en 60 días y complicaciones infecciosas, y las alimentaciones limitadas producen menos intolerancia digestiva.

Se desconoce la mejor manera de prevenir las úlceras gástricas de estrés, pero la evidencia actual indica que el empleo de un antagonista H_2 es superior a la administración gástrica de sucralfato, basada en un ensayo clínico aleatorizado a gran escala y controlado que demostró una incidencia más alta de hemorragias significativas en pacientes que recibieron sucralfato que en pacientes que recibieron ranitidina. La evidencia también indica que los inhibidores de la bomba de protones pueden ser útiles en el contexto del tratamiento agudo, aunque existe la preocupación de que una supresión más completa del ácido con estos medicamentos pueda ocasionar una incidencia mayor de neumonía asociada al respirador (cap. 91).

Los datos actuales apoyan el mantenimiento de la cabecera de la cama en pacientes en estado crítico con un ángulo de 45° para reducir la aspiración y el riesgo de neumonía asociada al ventilador. Debería intentar lograrse un patrón de sueño día/noche normal, que incluya la disminución al mínimo de la actividad y la reducción de la luz directa por la noche. El paciente debería cambiar de posición con frecuencia, sentándose en una silla y, cuando sea posible, caminando distancias cortas, incluso mientras continúa recibiendo ventilación mecánica. La movilización puede favorecer la eliminación de secreciones, ayuda a mantener la función musculoesquelética, reduce el riesgo de trombosis venosa profunda y aporta beneficios psicológicos.

Para facilitar la movilización precoz y el destete del respirador se deben reducir al mínimo los sedantes y evitar las benzodiazepinas, pues pueden inducir o exacerbar el estado confusional agudo en las enfermedades críticas. El despertar diario y los ensayos de respiración espontánea durante la ventilación mecánica facilitan el destete del paciente, reducen el tiempo de conexión al respirador y mejoran la supervivencia.⁴

TABLA 96-4 PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA E INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

- Monitorizar y tratar la hipoxemia que amenace a la supervivencia (estas medidas deben ser realizadas de forma simultánea)
 - Valorar clínicamente al paciente y medir la oxigenación mediante gasometría arterial y/o pulsioximetría
 - Si el paciente está hipoxémico, iniciar oxigenoterapia suplementaria con gafas nasales (son suficientes flujos bajos [1-2 l/min]) o con mascarillas faciales de efecto Venturi (con oxígeno al 24-28%)
 - Si el paciente necesita apoyo ventilatorio, considerar la ventilación incruenta
 - Determinar si el paciente necesita ser intubado; esto es casi siempre una decisión clínica; se requiere una acción inmediata si el paciente está comatoso o gravemente obnubilado
 - Un objetivo razonable en la mayoría de los pacientes es una PaO_2 de 55-60 mmHg o una SaO_2 del 88-90%
 - Después de los cambios en la FIO_2 , comprobar la gasometría y estudiar de forma regular si aparecen signos de retención de dióxido de carbono y empeoramiento de la acidosis respiratoria
- Comenzar a corregir la acidosis que amenace a la supervivencia
 - La estrategia más eficaz es la corrección de la causa subyacente de la insuficiencia respiratoria aguda (p. ej., broncoespasmo, infección, insuficiencia cardíaca)
 - Considerar el soporte ventilatorio, sobre la base, en gran medida, de consideraciones clínicas
 - Ante una acidosis grave la utilización de bicarbonato a menudo es ineficaz y existen pocas pruebas de que reporte algún beneficio clínico
- Si se requiere apoyo ventilatorio, considerar la ventilación mecánica incruenta
 - El paciente debe tener unos reflejos de las vías respiratorias superiores intactos y estar alerta, cooperar y mantener la estabilidad hemodinámica
 - Se requiere una monitorización cuidadosa; si el paciente no tolera la mascarilla, se inestabiliza hemodinámicamente o presenta un deterioro de su estado mental o un empeoramiento de la acidosis, hay que considerar la intubación
- Tratar la obstrucción de las vías respiratorias y del proceso patológico subyacente que desencadenó el episodio de insuficiencia respiratoria aguda
 - Tratar la obstrucción de las vías respiratorias con tratamiento farmacológico: corticoides sistémicos y broncodilatadores (ipratropio y β -adrenérgicos)
 - Mejorar el aclaramiento de las secreciones: animar a toser al paciente, realizar fisioterapia respiratoria si la tos se ve dificultada y parece ser efectivo un intento
 - Tratar el proceso patológico subyacente (p. ej., antibióticos, diuréticos)
- Prevenir las complicaciones de la enfermedad y minimizar las complicaciones iatrogénicas
 - Profilaxis de tromboembolia pulmonar: utilizar compresión neumática intermitente o heparina no fraccionada en dosis bajas por vía subcutánea o heparina de bajo peso molecular si no existen contraindicaciones
 - Complicaciones gastrointestinales: administrar profilaxis para hemorragia gastrointestinal en pacientes que necesitan ventilación mecánica
 - Hemodinámica: si el paciente está siendo ventilado, monitorizar y disminuir al mínimo la auto-PEEP que puede provocar hipotensión y barotraumatismo
 - Tratar la obstrucción de las vías respiratorias subyacente
 - Disminuir al mínimo la ventilación por minuto; utilizar hipoventilación controlada
 - A veces se precisa la sedación para disminuir la frecuencia respiratoria y facilitar un tiempo espiratorio adecuado
 - Utilizar volúmenes corrientes pequeños (6-8 ml/kg/PCP); aumentar la tasa del flujo inspiratorio para disminuir el tiempo inspiratorio y alargar el tiempo espiratorio
 - Arritmias cardíacas: mantener la oxigenación y normalizar los electrolitos

FIO_2 , fracción de oxígeno inspirada; PaO_2 , presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PCP, peso corporal predecible; PEEP, presión teleespiratoria positiva; SaO_2 , saturación de oxígeno.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La epidemiología y la biopatología de la EPOC se describen en el capítulo 82.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando los pacientes con EPOC desarrollan insuficiencia respiratoria aguda, con frecuencia tienen antecedentes de disnea creciente y de expectoración productiva. La insuficiencia respiratoria aguda también puede manifestarse con cambios en el estado mental, arritmias u otras alteraciones cardiovasculares. Debe considerarse el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda en cualquier paciente con EPOC que presente cambios clínicos inespecíficos significativos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se puede confirmar con una gasometría arterial que revele hipoventilación alveolar con una $PaCO_2$ elevada y un pH acidémico. El pH resulta de utilidad para valorar si se trata de una hipoventilación parcial o exclusivamente aguda: el pH desciende aproximadamente en 0,08 por cada 10 mmHg de incremento de la $PaCO_2$ en la acidosis respiratoria aguda sin compensación renal. En comparación, en la acidosis respiratoria crónica con una compensación renal normal, el descenso del pH solo es de aproximadamente 0,03 por cada 10 mmHg de incremento de la $PaCO_2$.

TRATAMIENTO

Cuidados generales

En cuanto se confirme la insuficiencia respiratoria aguda de un paciente con EPOC, la atención se centrará en la identificación de los acontecimientos precipitantes (tabla 96-4), incluido el aumento de la resistencia de las vías respiratorias, causado por el broncoespasmo o el aumento de las secreciones, asociado a menudo a una infección viral de las vías respiratorias superiores; atelectasia, neumonía o edema pulmonar; disminución del impulso ventilatorio, secundario a la sedación excesiva; disminución de la fuerza o la función muscular, relacionada a menudo con anomalías electrolíticas, incluidas la hipofosfatemia y la hipomagnesemia; disminución de la elasticidad de la pared torácica, posiblemente relacionada con fracturas costales, derrame pleural, ileo o ascitis, o aumento de los requerimientos metabólicos de O_2 , que podrían asociarse a una infección sistémica. Algunas de estas anomalías alteran el mecanismo de la tos y disminuyen la depuración de las secreciones de las vías respiratorias.

Infecciones

El acontecimiento específico que precipita con más frecuencia la enfermedad es la infección de las vías respiratorias, y sobre todo la bronquitis aguda. El papel que desempeñan algunos virus, *Mycoplasma pneumoniae*, colonizadores crónicos de las vías respiratorias bajas como *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, y otros patógenos agudos es difícil de determinar. Las exacerbaciones agudas de una EPOC con frecuencia se deben a nuevas infecciones, más que a la reaparición de una infección a partir de una colonización ya existente. Los antibióticos acortan de forma débil la duración de la exacerbación sin un incremento significativo en la toxicidad en comparación con la administración de un placebo; se desconoce el impacto de los antibióticos sobre la aparición consiguiente de microorganismos resistentes. Sin embargo, la práctica estándar es utilizar antibióticos para tratar a los pacientes con EPOC que presentan una exacerbación lo suficientemente grave como para producir una insuficiencia respiratoria aguda y que presenten evidencias importantes de traqueobronquitis aguda (caps. 82 y 90). La neumonía puede ser responsable del 10-20% de los casos de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con EPOC. Comparados con la

población fisiológicamente sana, es más probable que los pacientes con EPOC que presentan una neumonía adquirida en la comunidad hayan sido infectados por enterobacterias gramnegativas o por *Legionella* y también es más probable que hayan sido infectados por microorganismos resistentes a antibióticos.

Otras causas precipitantes

Entre otras causas precipitantes habituales de insuficiencia respiratoria aguda se incluyen la insuficiencia cardíaca y el empeoramiento de una EPOC subyacente, a menudo relacionadas con falta de cumplimiento terapéutico. Debe considerarse asimismo la tromboembolia pulmonar, sobre todo si no se identifica ninguna otra causa de insuficiencia respiratoria aguda.

Tratamiento mecánico

La decisión de utilizar ventilación mecánica en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda debe tomarse en función de los datos clínicos y no estar dictada por unos valores concretos de la gasometría arterial. En general, si el paciente está alerta y es capaz de colaborar con el tratamiento, la ventilación mecánica no suele ser necesaria. Si se requiere ventilación asistida (cap. 97), habrá que decidir si se utiliza la ventilación con presión positiva no invasiva (VPPN) (sin intubación endotraqueal) o la intubación endotraqueal más ventilación con presión positiva. En varios ensayos clínicos se ha demostrado que debe preferirse la VPPN para los pacientes con EPOC, ya que permite reducir la mortalidad si se aplica a pacientes adecuados sin factores favorecedores de complicaciones, como un estado cognitivo muy disminuido, hipotensión o incapacidad para tolerar la mascarilla ajustada que se requiere para la VPPN. El ensayo de la VPPN requiere una estrecha vigilancia. Si la acidosis empeora ($\text{pH} < 7,25$), se reduce la conciencia o se deteriora la oxigenación, está indicada la intubación endotraqueal. La mejora del pH y la PaCO_2 en un plazo de 30 min a 2 h predice el éxito terapéutico en la mayoría de los casos. La mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda causada por una reagudización de la EPOC requieren tratamiento en una unidad de cuidados intensivos, que disponga de personal médico y de enfermería y de asistencia respiratoria adecuada (cap. 82).

PRONÓSTICO

La insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con EPOC grave se asocia con una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 6-20%. La gravedad de la enfermedad subyacente y la gravedad de la enfermedad aguda precipitante son determinantes básicos de la supervivencia hospitalaria. La mortalidad hospitalaria es más elevada si la insuficiencia respiratoria se asocia con un pH inferior a 7,25 y si el paciente necesita ventilación mecánica. Sin embargo, el pH, la PaCO_2 y otras características clínicas no pueden utilizarse para predecir de forma fiable las posibilidades de supervivencia de un paciente concreto al alta hospitalaria.

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

DEFINICIÓN

El SDRA es la aparición repentina de una lesión pulmonar difusa caracterizada por hipoxemia grave (cortocircuito) e infiltraciones pulmonares bilaterales que no se justifican por la insuficiencia cardíaca izquierda (tabla 96-5). La gravedad del SDRA se determina sobre la base de la PaO_2 dividida por la FiO_2 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, que se conoce también como P/F). Estas categorías de oxigenación requieren una ventilación con una presión telespiratoria positiva de al menos 5 cmH_2O .

Una limitación de esta definición es que no incluye a los pacientes que sufren una insuficiencia respiratoria aguda similar al SDRA, pero que no reciben ventilación con

presión positiva. Esa lesión pulmonar aguda precoz se diagnostica a pacientes que respiran espontáneamente y que muestran infiltrados pulmonares bilaterales y en quienes resulta posible estimar la FiO_2 inspirada y medir la PaO_2 .⁵ Además, la saturación de oxígeno (pulsioximetría) se puede reemplazar por la PaO_2 medida directamente en la mayoría de los casos para determinar el cociente P/F. Si se logra identificar a los pacientes con una lesión pulmonar aguda precoz antes de que necesiten ventilación con presión positiva, se les puede tratar con estrategias, como oxígeno nasal de alto flujo, que podrían reducir la progresión de la insuficiencia respiratoria aguda.

EPIDEMIOLOGÍA

El SDRA es un síndrome clínico desencadenado en general por infecciones pulmonares o no pulmonares, aspiración del contenido gástrico o traumatismos graves (tabla 96-6). La incidencia anual del SDRA es de unos 80 casos por cada 100.000 habitantes adultos en EE. UU., y se observa una frecuencia alta en las unidades de cuidados intensivos de todo el mundo.⁶ El trastorno clínico subyacente puede afectar y lesionar los pulmones de manera directa, como ocurre en la neumonía difusa o en la aspiración de contenido gástrico, o puede afectar a los pulmones de forma indirecta, como sucede en los casos de sepsis grave de origen extrapulmonar (cap. 100) o de traumatismos extratorácicos graves con shock (cap. 103).⁷ La sepsis es la causa que más habitualmente precipita el SDRA en todo el mundo. Los microorganismos varían de forma amplia, y oscilan entre bacterias gramnegativas, grampositivas y virus (p. ej., virus de la gripe H1N1 del año 2009), e infecciones por leptospirosis o paludismo. Puede ser difícil determinar si la neumonía es difusa con diseminación endobronquial y afectación de la mayor parte de los pulmones, o si una neumonía localizada ha precipitado un síndrome séptico con lesión secundaria en otras localizaciones del pulmón.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica

A pesar de la diversidad de enfermedades de base que conducen al SDRA, la respuesta pulmonar a estas agresiones genera manifestaciones clínicas, variaciones fisiológicas y anomalías morfológicas similares. Las alteraciones anatomopatológicas del SDRA son inespecíficas y se describen como un *daño alveolar difuso*. Los estudios ultraestructurales con microscopía electrónica suelen revelar lesiones endoteliales y epiteliales alveolares. El estudio histológico de rutina muestra una inflamación aguda, generalmente con predominio de neutrófilos en el líquido del edema alveolar. Las membranas hialinas están presentes en algunos pacientes, pero no en todos, y se asemejan a las de los bebés prematuros con síndrome de dificultad respiratoria de la lactancia, que se relacionan al parecer con un entorno procoagulante en los alvéolos lesionados. Las proteínas plasmáticas de gran peso molecular, incluido el fibrinógeno, se acumulan, y los factores inflamatorios determinan el depósito de fibrina. La inundación alveolar daña el surfactante, cuya cantidad y calidad resultan anómalas. El resultado es una microatelectasia, asociada en ocasiones a una disfunción inmunitaria. La resolución del SDRA depende en parte del restablecimiento de una barrera epitelial alveolar funcional capaz de eliminar el líquido edematoso alveolar mediante el transporte vectorial de fluidos dependiente del sodio. Los productos de degradación del procolágeno suelen causar fibrosis. La función pulmonar mejora con el tiempo en los que sobreviven a ciertos SDRA, pero la fibrosis revierte a menudo.

Fisiopatología

Las alteraciones fisiológicas están dominadas por la hipoxemia grave con cortocircuito, descenso de la distensibilidad pulmonar, aumento del espacio muerto pulmonar, disminución

TABLA 96-5 DEFINICIÓN DE SDRA DE BERLÍN

CRITERIOS	SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA		
Cronología	En la semana siguiente a un episodio clínico conocido o síntomas respiratorios nuevos/progresivos		
Estudio de imagen del tórax	Opacidades bilaterales, que no se justifican por completo por un derrame, colapso lobular/pulmonar o nódulos pulmonares		
Origen del edema	La insuficiencia respiratoria no se explica exclusivamente por la insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos Se necesita una evaluación objetiva (p. ej., ecocardiografía) para excluir el edema hidrostático		
Oxigenación	LEVE	MODERADO	GRAVE
	$200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH_2O	$100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

CPAP, presión positiva continua en las vías respiratorias; FiO_2 , fracción de oxígeno en el aire inspirado; PaO_2 , presión parcial de oxígeno en la sangre arterial; PEEP, presión telespiratoria positiva.

Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526-2533.

TABLA 96-6 TRASTORNOS ASOCIADOS A SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

FRECUENTES

Sepsis (infección por bacterias grampositivas o gramnegativas, virus, hongos o parásitos; cap. 100)
Neumonía difusa (bacteriana, viral, micótica; cap. 91)
Aspiración de contenido gástrico
Traumatismos (habitualmente graves; cap. 103)

MENOS FRECUENTES

Cuasi-ahogamiento (agua dulce o salada; cap. 88)
Sobredosis farmacológica
Ácido acetilsalicílico (cap. 76)
Heroína y otros opiáceos (cap. 31)
Lesión pulmonar asociada a transfusión (cap. 167)
Transfusión masiva de sangre (probablemente un marcador de traumatismo grave, pero también puede verse en la hemorragia intestinal, especialmente en pacientes con hepatopatía grave; cap. 167)
Inhalación de humo o gases corrosivos (habitualmente requiere concentraciones altas; cap. 88)
Pancreatitis aguda (cap. 135)
Embolia grasa (cap. 260)
By-pass cardiopulmonar (cap. 65)

de la capacidad funcional residual y aumento del trabajo respiratorio. Inicialmente, la P_{aCO_2} se encuentra disminuida o es normal, y en general está asociada con un incremento de la ventilación por minuto. Se cree que las alteraciones iniciales en la oxigenación se relacionan con la inundación y el colapso alveolar, que crean un cortocircuito fisiológico. En la medida en que progresa la lesión pulmonar, sobre todo en pacientes que reciben ventilación continuada, se puede desarrollar fibroproliferación; los pulmones (incluidos los alvéolos, los vasos sanguíneos y las vías respiratorias pequeñas) se remodelan y cicatrizan, lo que causa una pérdida de la microvascularización. En algunos pacientes, estos cambios pueden conducir a hipertensión pulmonar y a un aumento del espacio muerto pulmonar; a veces se requieren elevaciones importantes de la ventilación por minuto para lograr una P_{aCO_2} normal, incluso aunque estén mejorando las alteraciones en la oxigenación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los casos de SDRA tiene un inicio que coincide con el reconocimiento del proceso patológico subyacente o se produce en las primeras 72 h desde su inicio; el promedio de tiempo desde el inicio de la causa subyacente hasta el comienzo del SDRA es de 12-24 h. El cuadro de presentación clínica está dominado por la dificultad respiratoria y los consiguientes datos de laboratorio (hipoxemia grave), taquipnea, aumento de la ventilación por minuto e infiltraciones u opacidades alveolares generalizadas en la radiografía de tórax. La presentación clínica también puede reflejar manifestaciones de la enfermedad de base, como sepsis grave con hipotensión y otras manifestaciones de infección generalizada.

DIAGNÓSTICO

La clave diagnóstica consiste en separar el SDRA del edema pulmonar cardiogénico puro (tabla 96-7). No se conoce ningún dato de un análisis de sangre o lavado broncoalveolar (cap. 79) lo suficientemente específico como para diagnosticar el SDRA. Más aún, el

TABLA 96-7 CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS AL EDEMA PULMONAR CARDIÓGENO Y NO CARDIÓGENO*

EDEMA NO CARDIÓGENO (SDRA)	EDEMA CARDIÓGENO/SOBRECARGA DE VOLUMEN
ANTECEDENTES	
Sin antecedentes de cardiopatía	Antecedentes de cardiopatía
Equilibrio hídrico adecuado (dificultad para valorar después de reanimación por shock o traumatismo)	Hipertensión, dolor torácico, palpitations de nueva aparición; equilibrio hídrico positivo
EXPLORACIÓN FÍSICA	
Venas del cuello aplanadas	Venas del cuello ingurgitadas
Pulsos hiperdinámicos	Hipertrofia, elevación y discinesia del ventrículo izquierdo
Galope fisiológico	S ₃ y S ₄ ; soplos
Ausencia de edema	Edema: en el flanco, presacro, piernas
ELECTROCARDIOGRAMA	
Taquicardia sinusal, cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T	Datos de isquemia previa o actual, taquicardia supraventricular, hipertrofia del ventrículo izquierdo
RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	
Tamaño del corazón normal	Cardiomegalia
Infiltrados de distribución periférica	Infiltrados centrales o basales; congestión vascular y peribronquial
Broncogramas aéreos frecuentes (80%)	Líneas septales (líneas de Kerley), broncogramas aéreos (25%), derrame pleural
DETERMINACIONES HEMODINÁMICAS	
Presión de enclavamiento de la arteria pulmonar < 15 mmHg, índice cardíaco > 3,5 l/min/m ²	Presión de enclavamiento de la arteria pulmonar > 18 mmHg, índice cardíaco > 3,5 l/min/m ² con isquemia, puede ser > 3,5 l/min/m ² con sobrecarga de volumen
ECOCARDIOGRAFÍA	
Ecocardiografía transtorácica en la que se aprecia una fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 50%	Ecocardiografía transtorácica en la que se observa una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo
VALORES DE LABORATORIO	
Péptido natriurético de tipo B < 100 pg/ml	Péptido natriurético de tipo B > 500 pg/ml

*Estas características no son ni sensibles ni específicas. Aunque estos resultados se asocian sobre todo al tipo de edema pulmonar descrito, carecen de valor pronóstico positivo o negativo. SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

SDRA puede coexistir con una insuficiencia ventricular izquierda o una sobrecarga de volumen intravascular, y hasta un 30% de los pacientes con SDRA muestran una presión arterial pulmonar elevada en algún momento de la evolución (v. tabla 96-7).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del SDRA consiste, sobre todo, en el soporte respiratorio y el tratamiento del trastorno subyacente (fig. 96-4).^{8,9} La sepsis, una afección que predispone con frecuencia al SDRA, debe tratarse con prontitud (cap. 100).¹⁰

La infección es la causa más habitual del SDRA, por lo que es muy importante identificar el foco de infección pulmonar o extrapulmonar. El diagnóstico diferencial de la neumonía (cap. 91) se sopesará con cuidado, examinando incluso si el paciente se encuentra inmunodeprimido y, en consecuencia, resulta vulnerable a un espectro más amplio de agentes infecciosos. En el diagnóstico diferencial se barajará la neumonía por el virus de la gripe (cap. 340), el virus respiratorio sincitial (cap. 338) u otros. Los antecedentes recientes de viajes revelarán la exposición del paciente al paludismo (cap. 324), leptospirosis (cap. 307), erliquiosis (cap. 311) o infecciones fúngicas, como coccidiomycosis (cap. 316) o blastomycosis (cap. 316). Si el paciente tiene un foco abdominal de infección, entonces se precisan las pruebas diagnósticas, radiológicas y quirúrgicas pertinentes para establecer el diagnóstico y drenar la infección. Cualquier insuficiencia cardíaca izquierda o sobrecarga de volumen asociadas se tratará con prontitud (cap. 53).

Las recomendaciones actuales para la ventilación mecánica protectora del pulmón mediante intubación endotraqueal en el SDRA (tabla 96-8) hacen hincapié en utilizar volúmenes corrientes más bajos basándose en el peso corporal predecible del paciente (cap. 97).^{11,12} Este método incluye también conseguir una presión meseta en las vías respiratorias menor de 30 cmH₂O. La PEEP continúa siendo un pilar en la estrategia ventilatoria para tratar el SDRA; aunque no se ha establecido el método para determinar el valor óptimo de PEEP, los valores más altos de PEEP parecen más perjudiciales que los bajos. La PEEP puede permitir una FiO_2 menor para conseguir una oxigenación adecuada, y por tanto reducir el riesgo de toxicidad por O₂. También puede prevenir el colapso cíclico y la reapertura de unidades pulmonares, un proceso que se cree que es la causa principal de la lesión pulmonar inducida por el respirador, incluso a pesar de obtener una oxigenación adecuada con unos valores de FiO_2 relativamente bajos. Según un ensayo clínico, la administración precoz de besilato de cisatracurio (infusión rápida de 15 mg seguida de una infusión a un ritmo de 37,5 mg/h durante 48 h), un relajante neuromuscular, puede disminuir la tasa de mortalidad por SDRA en cerca de un 25% en pacientes con SDRA moderadamente grave con un P/F menor de 150 mmHg. En los pacientes con SDRA grave que no respondan al tratamiento habitual y que por lo demás tengan una esperanza de vida razonable y no presenten fallo multiorgánico, la oxigenación con membrana extracorpórea constituye un tratamiento aceptable de rescate (no totalmente probado),¹³ que se reserva a quienes lo requieran como rescate de una hipoxemia rebelde. Los datos también indican que la colocación en decúbito prono reduce la mortalidad de los pacientes con SDRA moderado o grave (P/F inicial < 150 mmHg).¹⁴

En los pacientes con SDRA, la estrategia conservadora de fluidoterapia disminuye la duración de la ventilación con presión positiva¹⁵ y puede instituirse si el paciente no se encuentra en shock (definido por la necesidad de vasopresores para sostener la presión arterial sistémica). El principio fundamental de una fluidoterapia conservadora es lograr un equilibrio negativo neto diario de 0,5-2 l, para lo cual suelen limitarse los líquidos por vía intravenosa y administrarse diuréticos al menos dos veces al día, aunque en ocasiones se precise una dosificación más frecuente. La medición de la presión arterial pulmonar o venosa central no reviste mucha utilidad para guiar el equilibrio hídrico en la mayoría de los casos.

TABLA 96-8 PROTOCOLO DE TRATAMIENTO VENTILATORIO DEL SDRA PARA EL VOLUMEN CORRIENTE Y LA PRESIÓN MESETA EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Calcular el PCP (en kg):

PCP en hombres: $50 + 0,91$ (altura en centímetros - 152,4)

PCP en mujeres: $45,5 + 0,91$ (altura en centímetros - 152,4)

Seleccionar el modo de control asistido

Ajustar el V_T inicial a 8 ml/kg del PCP

Reducir el V_T en 1 ml/kg a intervalos < 2 h hasta que el V_T = 6 ml/kg del PCP

Ajustar la FR inicial a la ventilación por minuto basal aproximada (FR máxima = 35/min)

Ajustar la tasa de flujo inspiratorio más alta que la demanda del paciente

(habitualmente > 80 l/min)

Ajustar V_T y FR aún más para conseguir los objetivos de P_{meseta} y pH

Si P_{meseta} > 30 cmH₂O: disminuir V_T en 1 ml/kg PCP (mínimo = 4 ml/kg PCP)

Si pH ≤ 7,3 aumentar FR (máximo = 35)

Si pH < 7,15 aumentar FR hasta 35; considerar la administración de bicarbonato sódico o aumentar V_T

FR, frecuencia respiratoria; PCP, peso corporal predecible; P_{meseta}, presión meseta (presión en las vías respiratorias al final del aporte del volumen corriente en condiciones de ausencia de flujo aéreo); SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; V_T, volumen corriente.

Véanse más detalles del protocolo en la página de Internet del ARDSNet (<http://www.ardsnet.org>), incluida la estrategia para el ajuste de la presión telespiratoria positiva y la fracción inspirada de oxígeno.

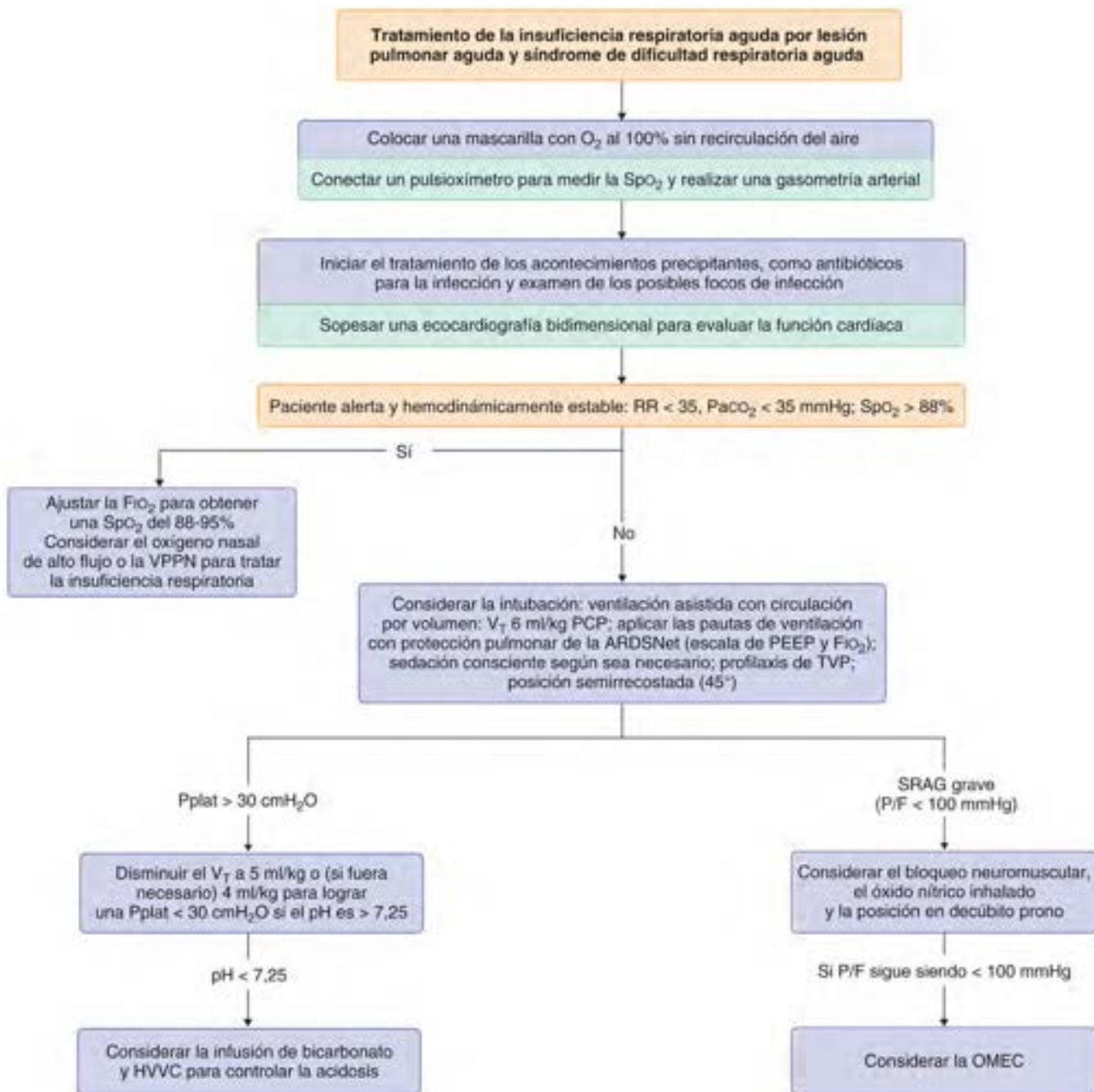


FIGURA 96-4. Manejo de la insuficiencia respiratoria aguda por lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda. HVVC, hemofiltración venovenosa continua; OMEC, oxigenación por membrana extracorpórea; PCP, peso corporal predecible; PEEP, presión telespiratoria positiva; P/F, P_{aO_2}/F_{iO_2} ; Pplat, presión meseta en las vías respiratorias; RR, frecuencia respiratoria; Sp_{O_2} , saturación arterial de oxígeno; TVP, trombosis venosa profunda; VPPN, ventilación no invasiva con presión positiva; V_T , volumen corriente.

PRONÓSTICO

El índice de mortalidad es del 30-50% y depende mucho de la gravedad de la enfermedad, de la enfermedad predisponente subyacente y de la presencia de enfermedades concomitantes. Según el grado de hipoxemia (leve, $200 \text{ mmHg} < P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300 \text{ mmHg}$; moderada, $100 \text{ mmHg} < P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200 \text{ mmHg}$; grave, $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 100 \text{ mmHg}$), las tasas de mortalidad de los pacientes hospitalizados son del 27, 32 y 45%, respectivamente, sin incluir los pacientes con enfermedades subyacentes graves, como cáncer terminal.¹⁴ Los pacientes que requieren presiones más altas mientras están intubados también presentan un pronóstico más desfavorable.¹⁵ La memoria, la fluidez verbal y la función ejecutiva están alteradas en el 13, 16 y 49% de los supervivientes a largo plazo después de un SDRA.

Insuficiencia respiratoria aguda sin enfermedad pulmonar

Se desarrolla insuficiencia respiratoria aguda sin alteraciones pulmonares (v. tabla 96-2) en pacientes con una disminución del impulso ventilatorio secundaria a disfunción del sistema nervioso central y en pacientes con una enfermedad neuromuscular grave.

El paciente prototipo con un impulso ventilatorio suprimido es aquel que ha tomado una sobredosis de sedantes o de tranquilizantes (cap. 102). El prototipo de paciente con una enfermedad neuromuscular es el que presenta un síndrome de Guillain-Barré (cap. 392). El tratamiento de ambos tipos de pacientes es de apoyo. En el paciente con sobredosis de sedantes, el umbral para la intubación con apoyo ventilatorio mecánico debería ser bajo, porque este cuadro es transitorio y debería ser rápidamente reversible cuando se haya eliminado el fármaco responsable. Además, este paciente puede requerir intubación como protección de las vías respiratorias frente a la aspiración de contenido gástrico independientemente de si se ha desarrollado insuficiencia respiratoria aguda.

Los pacientes con el síndrome de Guillain-Barré (cap. 392) u otras formas de enfermedad neuromuscular progresiva precisan una monitorización seriada de la capacidad vital, así como para toser y deglutir. En general, cuando la capacidad vital disminuye hasta menos de 10-15 ml/kg de peso corporal y se alteran los reflejos normales que protegen las vías respiratorias frente a la aspiración del contenido orofaríngeo o gástrico, se planteará la intubación y la ventilación mecánica sin tener en cuenta la P_{aCO_2} del paciente.



Bibliografía de grado A

- A1. Goodacre S, Stevens JW, Pandor A, et al. Prehospital noninvasive ventilation for acute respiratory failure: systematic review, network meta-analysis, and individual patient data meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2014;21:960-970.
- A2. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314:1711-1719.
- A3. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2018;391:1693-1705.
- A4. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015;372:2185-2196.
- A5. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320:2099-2107.
- A6. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:1335-1345.
- A7. Combes A, Hajage G, Capellier A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378:1965-1975.
- A8. Park SY, Kim HJ, Yoo KH, et al. The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis.* 2015;7:356-367.
- A9. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or dereuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2017;43:155-170.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

97

VENTILACIÓN MECÁNICA

ARTHUR S. SLUTSKY Y LAURENT BROCHARD

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La ventilación mecánica es una terapia para el sostenimiento de la vida de pacientes con insuficiencia respiratoria a través del apoyo parcial o total con un respirador (cap. 96). Los objetivos principales del soporte respiratorio son fomentar un intercambio gaseoso adecuado, mantener en reposo la musculatura respiratoria y disminuir el coste respiratorio de oxígeno. Para lograr estos objetivos, el médico puede utilizar una serie de modos de ventilación y modificar la fracción de oxígeno en el aire inspirado, la presión en la abertura de la vía respiratoria al final de la respiración y otros aspectos del patrón de volumen o presión generados por el respirador a lo largo del tiempo.¹

Las estrategias modernas de ventilación mecánica se centran en reducir al mínimo las secuelas iatrogénicas, como la hiperinsuflación (por la presión positiva endógena al final de la respiración, es decir, la auto-PEEP), la atrofia por desuso de la musculatura respiratoria y la lesión pulmonar inducida por el respirador.² Uno de los principales objetivos de las estrategias actuales es proteger el pulmón ventilado y, en cierta medida, la musculatura respiratoria. En algunos pacientes, el médico debe transigir con unos valores de la gasometría arterial situados fuera del intervalo normal para evitar estas complicaciones y aplicar valores más bajos de la ventilación por minuto o del volumen corriente.³ En muchos casos, «menos es más». Así, por ejemplo, entre pacientes en estado crítico con una estancia en la UCI ≥ 72 h, un protocolo conservador de oxigenoterapia (objetivo de PaO_2 entre 70 y 100 mmHg o saturación de oxihemoglobina arterial entre el 94 y el 98%) parece reducir la mortalidad si se compara con la terapia convencional (PaO_2 hasta 150 mmHg o valores de saturación de oxihemoglobina arterial entre el 97 y el 100%).⁴

TIPOS DE RESPIRADORES

Respiradores de presión negativa

El aporte de gas a los pulmones requiere un gradiente de presión hidrostática entre la abertura de las vías respiratorias y los alvéolos. Durante la respiración espontánea, este gradiente de presión se genera por la contracción de la musculatura respiratoria, que genera una presión pleural negativa. Algunos respiradores generan una presión negativa alrededor de la pared torácica (p. ej., coraza) o alrededor de todo el cuerpo a partir del cuello (p. ej., pulmón de hierro). El pulmón de hierro dificulta la atención de enfermería, porque rodea todo el cuerpo del paciente.

Respiradores de presión positiva

El método más utilizado para la ventilación mecánica es suministrar el gas a los pulmones con una presión positiva (VPP) aplicada a través de un tubo endotraqueal, una traqueostomía o una mascarilla de ajuste hermético. El método de ventilación con mascarilla se considera no invasivo (VNI) y se comenta a continuación.

El modo más básico de VPP es la ventilación controlada, en la que se aporta un volumen corriente preestablecido (ventilación controlada por volumen) o una presión inspiratoria preestablecida (ventilación controlada por presión), con una frecuencia predeterminada e independiente del esfuerzo del paciente. Esta forma de ventilación se suele utilizar en pacientes no capacitados para iniciar la respiración espontánea (p. ej., pacientes muy sedados o paralizados) o que necesitan soporte ventilatorio completo debido a una enfermedad pulmonar o cardiovascular extremadamente grave (p. ej., shock grave). Sin embargo, si el paciente no realiza ningún esfuerzo respiratorio, la atrofia de la musculatura respiratoria se podría instaurar bastante deprisa. Además, la respiración espontánea sumada al soporte mecánico suele proporcionar una mejor aireación e intercambio gaseoso. Por estos motivos, los médicos procuran de ordinario limitar el tiempo en que un paciente se encuentra paralizado y recibe ventilación controlada. La ventilación asistida es el término que se utiliza cuando los esfuerzos espontáneos de respiración del paciente disparan la ventilación por parte del respirador (el respirador, sin embargo, no aplica respiraciones con una frecuencia predeterminada).

Presión teleespiratoria positiva

Una característica esencial que se puede combinar con la mayoría de los modos de ventilación mecánica es el valor de la presión teleespiratoria. La presión teleespiratoria positiva (PEEP) se aplica a pacientes con enfermedades pulmonares difusas (p. ej., edema pulmonar o SDRA) para mantener abiertas las regiones alveolares colapsadas durante la inspiración, reabrir las unidades pulmonares colapsadas, redistribuir el líquido de los pulmones, aumentar la capacidad residual funcional y redistribuir la ventilación hacia las regiones en declive. Todos estos cambios pueden mejorar el equilibrio entre ventilación y perfusión, lo cual mejora la oxigenación y permite reducir la fracción de oxígeno en el aire inspirado (FI_{O_2}). Además, cuando la PEEP reabre parte del pulmón, permite una ventilación de un volumen pulmonar mayor y reduce, en consecuencia, el riesgo de lesión. La PEEP no suele mejorar la ventilación alveolar y, de hecho, podría incluso aumentar el espacio muerto por la sobredistensión de los alvéolos, con la consiguiente disminución del flujo capilar alveolar en ciertas regiones pulmonares.

Ventilación controlada por volumen y presión

La ventilación con control de volumen (o con un volumen limitado) se refiere a la ventilación mecánica con un volumen corriente preestablecido. La mayor ventaja es que el volumen corriente se preserva en gran medida, aunque cambie la mecánica pulmonar, lo que garantiza una presión parcial más constante de dióxido de carbono en la sangre arterial (PaCO_2). El posible inconveniente es que, si la mecánica pulmonar se deteriora, podrían precisarse presiones más altas para alcanzar el volumen corriente deseado y las regiones hiperinsufladas podrían causar una lesión pulmonar regional. En la ventilación controlada por volumen se suele fijar un límite superior a la presión aplicada en las vías respiratorias por razones de seguridad.

En la ventilación controlada por presión, el respirador proporciona al paciente respiraciones con una presión limitada; el volumen suministrado es la variable dependiente. El volumen corriente suministrado depende de la presión preestablecida, la frecuencia ventilatoria, el cociente entre inspiración y espiración, y la mecánica respiratoria del paciente (resistencia, distensibilidad y auto-PEEP).

En la forma más habitual de ventilación mecánica, el paciente asiste al respirador y suele activar la mayoría o todas las respiraciones. El término *ventilación mecánica asistida* (controlada por volumen o por presión) puede referirse tanto a la ventilación con un volumen limitado como a la ventilación con una presión limitada si el paciente genera una parte o la totalidad de las respiraciones. En cualquier caso, el respirador proporciona respiraciones en caso de apnea. Este modo también se conoce como ventilación asistida/controlada (A/C). Durante la ventilación asistida, el control de la presión suele considerarse más cómodo para el paciente, porque no limita la ventilación suministrada en respuesta a la demanda del paciente. El inconveniente es que el volumen corriente es más difícil de controlar, porque depende mucho del esfuerzo del paciente. Con la modalidad asistida/controlada por volumen, el volumen se controla de forma estricta, pero, aun así, se puede producir una sobredistensión local si el paciente respira con un estímulo respiratorio elevado. En este último modo, se requieren flujos máximos para minimizar el trabajo respiratorio.

Ventilación mandatoria intermitente

La ventilación mandatoria intermitente (VMI) se refiere a un modo en el que el paciente recibe del respirador algunas respiraciones preestablecidas (y, por lo tanto, obligatorias) con valores limitados de volumen o de presión, pero, además, respira espontáneamente con un soporte mínimo o nulo. Las respiraciones mandatorias son desencadenadas por el paciente y están sincronizadas (IMV sincronizada) con las respiraciones espontáneas a menudo asistidas por la ventilación con soporte de presión. Aunque este modo se hizo popular en el pasado, apenas se utiliza en la actualidad.

Ventilación con soporte de presión

La ventilación con soporte de presión es un modo de ventilación limitado por la presión y activado por el paciente. Una vez que el paciente activa el respirador creando una pequeña presión negativa o un flujo inspiratorio bajo en la abertura de la vía respiratoria, el respirador cambia al modo inspiratorio y proporciona el flujo de aire necesario para mantener el nivel preestablecido de presión. A diferencia de la ventilación con presión controlada, la inspiración termina cuando el flujo inspiratorio de aire disminuye hasta un umbral (el algoritmo específico varía de un respirador a otro y se suele regular). Este modo proporciona flexibilidad al paciente en cuanto al volumen corriente, el flujo inspiratorio y el porcentaje de tiempo permitido para la inspiración en comparación con la espiración. El volumen corriente depende del esfuerzo del paciente, la mecánica del sistema respiratorio y el nivel de presión establecido para el soporte. Se cree que al paciente le resulta cómodo. La desventaja es que resulta fácil asistir demasiado al paciente, es decir, se proporcionan respiraciones que exceden de las necesidades del paciente y que podrían ocasionar una asincronía entre este y el respirador. La ventilación con soporte de presión se ha utilizado para destetar a los pacientes, porque ofrece una forma sencilla de reducir la magnitud del soporte mecánico a medida que el paciente asume una cuota mayor del trabajo respiratorio. Se ha convertido en la modalidad más utilizada de ventilación después de unos cuantos días de ventilación mecánica.

Ventilación de alta frecuencia

La ventilación de alta frecuencia se refiere a los modos que proporcionan (como característica común) ventilación a frecuencias sustancialmente mayores que las utilizadas durante la respiración normal. Durante la ventilación de alta frecuencia, los volúmenes corrientes podrían ser menores que el espacio muerto, por lo que el transporte gaseoso adecuado tiene lugar mediante diversos mecanismos convectivos y difusivos. El interés por estas modalidades de ventilación ha disminuido entre los pacientes adultos, porque no parece mejorar, sino incluso empeorar, los resultados de la ventilación convencional de adultos con SDRA.

Ventilación asistida proporcional y asistencia ventilatoria ajustada neuralmente

Uno de los problemas de la ventilación asistida consiste en garantizar una sincronía adecuada entre el impulso respiratorio del paciente y las respiraciones generadas por el respirador. Este problema se acentúa de manera especial en los pacientes con una mecánica respiratoria muy alterada, sea por restricción u obstrucción, o en casos de una auto-PEEP significativa. Se han desarrollado y aplicado en algunos respiradores dos modalidades de ventilación, la ventilación con asistencia proporcional (VAP) y la asistencia ventilatoria ajustada neuralmente (AVAN), para tratar de resolver parcialmente esta cuestión. Aunque ambas modalidades generan una ventilación (y presión) directamente proporcional al esfuerzo instantáneo del paciente, ninguna de ellas se encuentra muy difundida.

La VAP se basa en relaciones matemáticas entre la presión, el volumen y el flujo de aire de las vías respiratorias; estas establecen que la presión aplicada por los músculos respiratorios sirve para superar la pérdida de elasticidad (es decir, la distensibilidad) y de resistencia del sistema respiratorio. Con la VAP, la presión aplicada durante la inspiración varía con el esfuerzo inspiratorio y la mecánica respiratoria del paciente. En algunos respiradores, la distensibilidad y la resistencia del paciente se calculan ahora de forma automática, lo cual facilita mucho su uso clínico.

La AVAN se aprovecha de la actividad eléctrica del diafragma (EA_{di}), medida por un conjunto de electrodos conectados a una sonda nasogástrica insertada en el esófago. El respirador suministra entonces una presión directamente proporcional a la EA_{di} (virtualmente) instantánea. Una vez que se ha insertado la matriz de electrodos, la aplicación de esta modalidad es bastante sencilla; el único parámetro que se debe establecer es el factor de proporcionalidad que vincula la EA_{di} con la presión generada por el respirador.

Soporte ventilatorio no invasivo con presión positiva

La VPP se puede aplicar a través de una mascarilla en lugar de un tubo endotraqueal. Este método, denominado no invasivo, porque el paciente no está intubado, es conceptualmente sencillo, pero requiere una aplicación y una supervisión adecuadas para su aplicación satisfactoria.⁴ Especial importancia revisten la selección de los pacientes y la formación adecuada del personal hospitalario. Los pacientes deben estar alerta, colaborar y mostrar una estabilidad hemodinámica. Los pacientes también deben tener intactos los reflejos de las vías respiratorias superiores para evitar la aspiración del material de las vías respiratorias altas hacia los pulmones, y no pueden haber sufrido ningún traumatismo facial que impida el uso de mascarillas. Una vez que se inicia la VNI del paciente, se le monitorizará con cuidado y se suspenderá la VNI si se deteriora su estado clínico, si sufre inestabilidad cardiovascular o si se prevé un riesgo de aspiración. La VNI también se puede aplicar a través de un «casco» que evita algunos de los problemas asociados con el uso de mascarillas faciales.

La VNI ofrece posibles ventajas frente a la ventilación invasiva. Es relativamente fácil de aplicar y se puede utilizar durante intervalos cortos, porque se inicia y detiene con facilidad. Las mayores ventajas residen en que se evitan las complicaciones asociadas a

la intubación y que la VNI suele resultar más cómoda y reduce la necesidad de sedación. Los pacientes sometidos a VNI se pueden comunicar verbalmente con el personal médico y la familia, probablemente duerman mejor, y pueden comer si se encuentran lo suficientemente estables como para quitarse la mascarilla durante períodos breves.

Sin embargo, la VNI adolece de varios inconvenientes. La aplicación de la VNI exige que los cuidadores pasen inicialmente más tiempo junto a la cabecera del enfermo, y la gasometría tarda más en corregirse que en los pacientes intubados y conectados al respirador. La distensión gástrica es infrecuente. Los datos apoyan, sin duda, el uso de la VNI en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; v. más adelante),⁵ y es la modalidad preferida en el edema pulmonar cardiogénico. No obstante, no se sabe con certeza si la VNI mejora los resultados de la insuficiencia respiratoria hipoxémica sin insuficiencia ventilatoria (es decir, insuficiencia respiratoria hipoxémica no hipercápnica).⁶

La PEEP sola también se puede aplicar a pacientes con respiración espontánea a través de una técnica denominada presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP). En pacientes con reagudizaciones de la EPOC, la PEEP y la CPAP evitan algunas de las consecuencias mecánicas de la auto-PEEP (v. más adelante) y reducen al mínimo el trabajo respiratorio, siempre y cuando la magnitud de la PEEP sea lo suficientemente baja como para no causar una hiperinsuflación mayor. La CPAP también alivia con gran eficacia la angustia asociada al edema pulmonar cardiogénico y posee efectos similares a los de la VNI.

La terapia con gafas nasales de alto flujo (GNAF) ofrece una alternativa interesante para los pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica.⁷ Se proporciona gas calentado y totalmente humidificado a las vías respiratorias altas con una concentración regulable de oxígeno. Esta técnica genera una ligera presión positiva, elimina el espacio muerto de las vías respiratorias altas y se ha asociado con una reducción de la mortalidad en un ensayo aleatorizado de pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda causada principalmente por neumonía. Aunque la GNAF represente una modalidad nueva y atractiva de ventilación asistida, se necesitan más estudios para averiguar qué pacientes se beneficiarán, cuál es el momento óptimo para iniciarla y qué marcadores fisiológicos o clínicos predicen su fracaso a fin de no retrasar la intubación endotraqueal.

COMPLICACIONES DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Intubación, sedación e inmovilización en la cama

La intubación endotraqueal mantiene la permeabilidad de las vías respiratorias de un paciente, actúa como conducto por donde circulan los gases del respirador hacia el paciente, evita la aspiración y facilita la limpieza pulmonar cuando aumentan las secreciones. No obstante, la intubación se puede asociar a complicaciones, como el riesgo de aspiración durante la inserción del tubo endotraqueal, la dificultad para deglutir y comunicarse, la interrupción de los mecanismos normales de defensa del huésped y el traumatismo de las vías respiratorias altas. La presión ejercida por el manguito del tubo, que proporciona un sellado neumático entre el tubo y la tráquea, puede causar isquemia en algunas zonas de la tráquea y, con el tiempo, estenosis traqueal.

Las vías respiratorias altas representan de ordinario un medio eficaz para calentar y humedecer los gases inspiratorios. El tubo endotraqueal elude este sistema natural; los gases inspiratorios no suficientemente humedecidos pueden reducir la depuración mucociliar y espesar las secreciones traqueales.

La intubación afecta a una serie de factores que aumentan la probabilidad de neumonía nosocomial (caps. 91 y 266). En condiciones normales, la tos supone un aumento de la presión en las vías respiratorias al contraerse los músculos respiratorios contra una glotis cerrada; sin embargo, este mecanismo se ve afectado por la presencia del tubo. El tubo endotraqueal con manguito ayuda a prevenir la aspiración macroscópica, pero las secreciones faríngeas que se acumulan en la parte superior del manguito a menudo rezuman hacia los pulmones. Los tubos endotraqueales suelen colonizarse por microorganismos causantes de neumonía asociada al respirador (cap. 91). Los tubos recubiertos de plata quizás reduzcan este riesgo, pero son considerablemente más caros que los convencionales y parece poco probable que se utilicen por sistema para la intubación inicial. Los tubos endotraqueales con un puerto que permite la aspiración de las secreciones situadas por encima del manguito también podrían reducir la incidencia de la neumonía asociada al respirador, aunque los estudios hayan arrojado resultados contradictorios.

Además, los pacientes despiertos a menudo no toleran bien la intubación endotraqueal y cabe siempre el peligro de que el tubo se desplace inadvertidamente, complicación de consecuencias potencialmente trágicas. La sedación se ha concebido para reducir este riesgo, así como para prevenir o tratar las disincronías o la mala interacción del paciente con el respirador. Las estrategias modernas se centran en reducir en la medida de lo posible la sedación e incluyen la movilización del paciente aun cuando esté conectado al respirador. Entre los sedantes, en los estudios se apunta que, comparada con las benzodiazepinas, la dexmedetomidina puede reducir el tiempo de conexión al respirador y la incidencia del delirio.⁸

Para disminuir la sedación, fomentar la movilización del paciente y mejorar el cuidado bucal y la alimentación, se puede realizar una traqueotomía. De todas formas, la traqueo-

tomía se asocia con sus propias complicaciones, y la traqueotomía practicada en la primera semana no ofrece mejores resultados que la espera durante unos 10-15 días mientras el paciente está conectado al respirador,⁵ en parte porque los clínicos no pueden predecir con exactitud qué pacientes requerirán un soporte ventilatorio prolongado.

Alteración hemodinámica

Los principales determinantes mecánicos de la hemodinámica cardiovascular durante la ventilación mecánica son la presión intratorácica, los cambios en el volumen pulmonar y el volumen circulatorio del paciente. El aumento del volumen pulmonar resulta beneficioso, si abre unidades pulmonares cerradas con anterioridad (se reduce así la resistencia vascular pulmonar), o perjudicial, si aumenta la resistencia vascular pulmonar (por sobredistensión pulmonar con compresión concomitante de los vasos alveolares). Una complicación de la ventilación mecánica con presiones altas es, por tanto, la sobrecarga del ventrículo derecho y el *cor pulmonale* agudo.⁶

La VPP puede afectar a la hemodinámica cardiovascular a través de su efecto sobre la presión pleural, efecto relacionado con los cambios en el volumen pulmonar y la rigidez de la pared torácica, pero que no necesariamente se refleja directamente en las mediciones de la presión de las vías respiratorias; la relación entre la presión alveolar y el volumen pulmonar depende de la mecánica del sistema respiratorio. Por ejemplo, en un paciente con una distensibilidad pulmonar baja (p. ej., SDRA), el aumento en la presión de las vías respiratorias determinará un incremento mucho menor del volumen pulmonar que en un paciente con EPOC, por lo que la elevación de la presión pleural será mucho menor en el paciente con SDRA. Por eso, los pacientes con SDRA toleran niveles relativamente más altos de PEEP que los pacientes con EPOC. Para volúmenes pulmonares muy altos, el efecto directo de la presión pulmonar sobre el corazón puede aumentar la presión pericárdica y, en consecuencia, disminuir el llenado cardíaco.

Auto-PEEP, hiperinsuflación dinámica y esfuerzos ineficaces

Un factor clave que afecta a la hemodinámica cardiovascular y a otras variables fisiológicas es el desarrollo de la auto-PEEP, definida como la diferencia entre la presión alveolar y la presión de apertura de las vías respiratorias al final de la espiración. La auto-PEEP se asocia con una hiperinsuflación dinámica, que consiste en una elevación telespiratoria del volumen pulmonar por encima del valor que se obtendría si se produjera una espiración completa hasta la capacidad residual funcional estática. Este fenómeno ocurre cuando no hay tiempo suficiente para la espiración completa. Los principales determinantes de la auto-PEEP y, por tanto, de la hiperinsuflación dinámica son el aumento de la resistencia de las vías respiratorias, la ventilación por minuto alta, el aumento de la distensibilidad respiratoria y la disminución del tiempo espiratorio.

La auto-PEEP no se detecta con mediciones de la presión en la apertura de las vías respiratorias durante el ciclo del respirador, porque la presión cae en las vías respiratorias situadas por encima del lugar de medición. Además, las mediciones de la auto-PEEP son difíciles de efectuar si el paciente respira de manera espontánea. Cuando los pacientes no realizan esfuerzos respiratorios espontáneos, la auto-PEEP se puede evaluar como la diferencia de presión entre la PEEP establecida y la presión obtenida cuando la apertura de la vía respiratoria se ocluye al final de la espiración (e-fig. 97-1). También se puede medir por el cambio en la presión meseta después de una pausa prolongada durante la ventilación ciclada por volumen. El efecto de la auto-PEEP sobre la hemodinámica cardiovascular se puede estimar con rapidez desconectando de forma transitoria el respirador (si esta medida se considera segura para el paciente) y dejando que la auto-PEEP se aproxime a un valor nulo durante una espiración prolongada. Si la auto-PEEP es inferior a 5 cmH₂O, es poco probable que cause cambios clínicos importantes en las presiones intravasculares medidas.

Si la auto-PEEP no se tiene en cuenta para interpretar la mecánica respiratoria, las mediciones de la distensibilidad respiratoria darán un valor bajo falso. La hiperinsuflación dinámica se puede medir como el volumen de gas liberado cuando se alarga 20-30 s el tiempo espiratorio de una respiración dada. Las técnicas de medición de la auto-PEEP se basan en las premisas de que no se realizan esfuerzos respiratorios y de que los alvéolos se comunican con la apertura de las vías respiratorias, lo cual facilita el equilibrio entre las presiones o la exhalación del gas atrapado. Sin embargo, estas premisas no necesariamente se ajustan en los pacientes con obstrucción grave de las vías respiratorias (p. ej., estado asmático), porque algunas vías respiratorias están completamente cerradas.

Se debe sospechar de la auto-PEEP siempre que se detecte flujo al final de la espiración o un paciente no logre activar el respirador de manera uniforme con sus esfuerzos inspiratorios. Este fallo en la activación del respirador sucede porque el paciente necesita generar una presión suficiente que supere el nivel de auto-PEEP antes de que se detecte una deflexión negativa de la presión o se genere flujo inspiratorio (el respirador recurre a cualquiera de ellas para detectar el inicio de la inspiración) en la apertura de las vías respiratorias. Estas tentativas fallidas se denominan esfuerzos ineficaces, y se producen a menudo (> 10% de los esfuerzos respiratorios) en un 25% de los pacientes sometidos a ventilación con soporte de presión, casi siempre por una asistencia excesiva.

La auto-PEEP y la hiperinsuflación dinámica asociada producen numerosas consecuencias dañinas. En un paciente que no respire de manera espontánea, la hiperinsuflación dinámica aumenta la presión pleural y la presión en la aurícula derecha, lo

cual provoca una disminución de la presión favorecedora del retorno venoso, con la consiguiente disminución del gasto cardíaco. Este efecto se intensifica en los pacientes con obstrucción de las vías respiratorias inmediatamente después de la intubación y el comienzo de la ventilación mecánica, porque los mecanismos compensatorios para mejorar el retorno venoso se alteran por los medicamentos utilizados a menudo para preparar la intubación (estos preparados reducen también el tono venoso y arterial). En estos pacientes, la auto-PEEP puede hacer que se sobrestimen además las presiones intratorácicas vasculares. Esta interpretación errónea, junto con la disminución del gasto cardíaco relacionada con la elevada presión intratorácica, podría sugerir el diagnóstico de shock cardiogénico en lugar del diagnóstico correcto de auto-PEEP.

En un paciente que respire de forma espontánea, la hiperinsuflación dinámica puede aumentar notablemente el coste respiratorio de oxígeno por dos razones. En primer lugar, el sistema respiratorio se vuelve más rígido para los volúmenes pulmonares más altos, así que se precisa más energía para completar cada ciclo de ventilación pulmonar. En segundo término, para iniciar el flujo hacia los pulmones, el paciente debe generar una presión alveolar menor que la atmosférica. Sin embargo, en caso de hiperinsuflación dinámica, el paciente tiene que generar primero un esfuerzo inspiratorio suficiente para vencer la presión telespiratoria alveolar (positiva) antes de que la presión alveolar disminuya por debajo de la presión atmosférica; esto se denomina umbral de carga inspiratoria. La hiperinsuflación también coloca al diafragma en una situación mecánica poco ventajosa.

La auto-PEEP se da más en pacientes con obstrucción de las vías respiratorias, sobre todo con una limitación del flujo espiratorio. Evitar los niveles altos de auto-PEEP es fundamental para la ventilación pulmonar de pacientes con una obstrucción grave de las vías respiratorias. El nivel de auto-PEEP suele minimizarse de manera óptima aumentando el tiempo espiratorio, disminuyendo la resistencia de las vías respiratorias (p. ej., con broncodilatadores, si procede) o disminuyendo la ventilación por minuto. El último método, llamado hipoventilación controlada, suele ser la maniobra ventilatoria más eficaz para evitar la auto-PEEP. La hipercapnia resultante suele constituir una consecuencia aceptable de este método.

Lesión pulmonar inducida por el respirador

La ventilación mecánica en sí puede causar lesiones pulmonares (e-fig. 97-2) y también provocar toxicidad por el oxígeno si se administran concentraciones elevadas de oxígeno en el aire inspirado. El barotraumatismo se refiere a las fugas de aire pulmonar, como neumotórax y neumomediastino. Con todo, también puede ocurrir una lesión mucho más sutil, un daño alveolar difuso que se presenta como edema pulmonar. En ambos tipos de lesión, el factor crítico es el grado de sobredistensión pulmonar, que se relaciona con la presión transpulmonar (P_L), la presión en la apertura de las vías respiratorias menos la presión pleural (P_{pi}).⁷ La presión esofágica (P_{es}), medida con un balón esofágico, estima la P_{pi} , aunque esta medición no se realiza por sistema en la práctica clínica.

Las presiones habituales que se miden durante la ventilación mecánica son las presiones en las vías respiratorias (referidas a la presión atmosférica). La presión inspiratoria máxima o pico (PIP) es fácil de medir, pero representa la suma de la presión requerida para vencer la resistencia al flujo más la presión necesaria para inflar los pulmones y la pared torácica. Así pues, una PIP elevada no indica necesariamente una mayor propensión a la sobredistensión. Por ejemplo, el uso de un tubo endotraqueal más pequeño aumentará la PIP, pero el peligro de sobredistensión pulmonar no será mayor del que se observaría si se ventilara al paciente con un tubo de mayor diámetro y una PIP más baja. La presión meseta (P_{plat}) es la presión en las vías respiratorias (de ordinario, la alveolar) al final de una pausa telespiratoria (en general, después de 0,2-0,5 s) y se mide con facilidad en la cabecera de la cama si el paciente está inmóvil (p. ej., ha recibido un medicamento paralizante). Dependiendo de la P_{pi} , la presión meseta guarda una relación directa con la aparición de sobredistensión. Aunque la P_{pi} varíe mucho y no se pueda definir ningún valor aislado de P_{plat} que confiera un «peligro» de lesión pulmonar, un valor máximo razonable de la P_{plat} en pacientes con SDRA sería de 30 cmH₂O.

Conviene tener en cuenta ciertas cautelas a la hora de interpretar los valores de P_{plat} y PIP en relación con los cambios de P_{pi} asociados. Si el paciente respira de manera espontánea, la P_{pi} será negativa, y puede ocurrir una sobredistensión incluso con una P_{plat} mucho más baja que 30 cmH₂O. Por el contrario, en un paciente paralizado o que no realice esfuerzos respiratorios y que tenga una pared torácica rígida (p. ej., por ascitis, obesidad o embarazo), conforme aumente la presión en sus vías respiratorias, la mayor parte de la caída de presión se disipará a través de la pared torácica, generando valores positivos de P_{pi} . En este contexto, una P_{plat} alta podría no denotar una P_L alta y, por tanto, no indicaría la mayor distensión pulmonar. Así pues, el médico que atienda a un paciente que reciba soporte ventilatorio mecánico debe interpretar las presiones medidas en las vías respiratorias dentro del contexto clínico pertinente. La medición de la P_{pi} como se ha señalado antes, ayuda a resolver estos dilemas.

Durante la ventilación mecánica, algunas áreas pulmonares podrían experimentar un reclutamiento y «desreclutamiento» cíclicos. Este proceso, de especial relevancia para los pacientes con SDRA, se ha denominado atelectotraumatismo (atelectasia cíclica) y puede causar lesiones pulmonares. Los mecanismos precisos de la lesión no están del todo claros, pero se cree que obedecen a la tensión de cizallamiento debida a la apertura y el cierre de las unidades pulmonares, la hipoxia regional en las unidades pulmonares

atelectásicas y los efectos sobre el surfactante. La prevención de este tipo de lesión justifica en parte el uso de la PEEP para mantener el reclutamiento de las unidades pulmonares durante la ventilación corriente (vídeo 97-1).

Existe evidencia de que las estrategias de ventilación asistida que fomentan la sobredistensión y la atelectasia cíclica pueden producir una respuesta inflamatoria en los pulmones (mecanismo de lesión denominado biotraumatismo) con liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Estos mediadores se translocan de los pulmones a la circulación general y podrían ocasionar una disfunción de otros órganos (e-fig. 97-3). Este concepto hace pensar que las estrategias óptimas de ventilación asistida son importantes no solo para mantener la función pulmonar, sino también para prevenir la disfunción multiorgánica (cap. 96), una afección frecuente en los pacientes muy debilitados y conectados al respirador. Esta hipótesis explicaría la disminución de la mortalidad observada en un gran ensayo aleatorizado en el que se aleatorizó a pacientes con SDRA bien una estrategia diseñada para reducir al mínimo las lesiones pulmonares inducidas por el respirador, bien la ventilación mecánica habitual.⁸

Las lesiones pulmonares también pueden ocurrir en pacientes con un estímulo respiratorio elevado. Este estímulo puede traducirse en presiones intratorácicas negativas altas que ocasionan una lesión denominada «lesión pulmonar autoinfligida por el paciente». Esa lesión puede ocurrir tanto si el paciente está conectado al respirador como si no.⁹ Esta hipótesis indica que los enfoques farmacológicos para disminuir el estímulo respiratorio podrían ayudar. La ventilación mecánica también puede provocar atrofia diafragmática,¹⁰ que dificultaría la extubación.

ESCENARIOS ESPECÍFICOS Y COMUNES DE TRATAMIENTO

Comienzo de la ventilación mecánica

El comienzo de la ventilación mecánica presupone varios pasos en la toma de decisiones clínicas (tabla 97-1). A pesar de la utilidad de estas guías, en cada paciente se deben evaluar los factores específicos que podrían modificar la recomendación o exigir una alternativa.

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Los pacientes con SDRA (cap. 96) tienen un edema pulmonar no cardiogénico, con una capacidad residual funcional reducida y una tasa de mortalidad que suele superar el 25%. Aunque pudiera aplicarse tratamiento a la enfermedad subyacente al SDRA (p. ej., antibióticos para la neumonía predisponente), no se conoce ninguna medida terapéutica eficaz que reverta directamente el daño alveolar difuso. Estos pacientes requieren ventilación mecánica como terapia de soporte vital para mejorar la oxigenación y disminuir el coste respiratorio de oxígeno hasta que sus pulmones se recuperen de la agresión primaria que provocó el daño alveolar. El objetivo terapéutico principal es proporcionar un intercambio gaseoso adecuado, procurando al mismo tiempo que los pulmones dañados no se lesionen más con la estrategia de ventilación mecánica o con la respiración espontánea. Los métodos utilizados para lograr este objetivo se denominan ventilación protectora de los pulmones o estrategias de protección pulmonar.

Estrategias de ventilación protectora de los pulmones

Los pulmones de un paciente con SDRA se caracterizan en la TC por infiltrados heterogéneos irregulares constituidos por regiones atelectásicas o consolidadas no ventiladas. Como los pulmones pesados y edematosos se comportan como una esponja, la mayoría de los pacientes muestran una zona en declive consolidada, atelectásica o llena de líquido; una zona no en declive y a menudo pequeña de aspecto normal, y una zona intermedia con algunas áreas colapsadas que se pueden reclutar y se asemejan a las regiones no en declive si se aplican valores altos de presión en las vías respiratorias de manera pasajera (estos métodos se conocen como maniobras de reclutamiento). El intercambio gaseoso mejora a menudo con volúmenes corrientes elevados, pero a expensas de una sobredistensión regional de las unidades pulmonares no afectadas por la enfermedad propiamente dicha, una estrategia de tratamiento que podría empeorar la lesión pulmonar y los resultados clínicos.

La lesión pulmonar inducida por el respirador se minimiza mediante estrategias que eviten o disminuyan la sobredistensión pulmonar regional aplicando volúmenes corrientes más bajos. Por ejemplo, el uso de volúmenes corrientes más bajos (6 ml/kg de peso corporal teórico) disminuye la mortalidad en un 22% (desde un valor absoluto del 40 hasta el 31%) en comparación con el valor de 12 ml/kg de peso corporal teórico, a pesar de que el mayor volumen corriente proporciona valores más altos de PaO_2 (fig. 97-1). Las estrategias de protección pulmonar resultan útiles en pacientes intubados y conectados al respirador por razones distintas del SDRA (p. ej., pacientes de la UCI intubados, pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor y pacientes en muerte cerebral cuyos pulmones podrían donarse para un trasplante).¹¹ Se planteará una estrategia de protección pulmonar con limitación del volumen corriente en pacientes que corran un alto riesgo de SDRA.

Presión telespiratoria positiva

La PEEP se ha utilizado tradicionalmente para mejorar la oxigenación y reducir la F_{IO_2} . Dentro del paradigma actual destinado a minimizar las complicaciones iatrogénicas de la ventilación mecánica, la PEEP es una terapia que podría minimizar las lesiones causadas

TABLA 97-1 PASOS Y DIRECTRICES PARA INICIAR LA VENTILACIÓN MECÁNICA*

- Modalidad de ventilación pulmonar
 - Pacientes no intubados*
 - VNI para pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda, si el paciente colabora y se encuentra hemodinámicamente estable
 - La VNI no se recomienda habitualmente en la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda; en estos casos se puede iniciar una oxigenoterapia de alto flujo o bien se procede a la intubación
 - Pacientes intubados*
 - Ventilación asistida/controlada con volumen limitado o VCP como modalidad inicial
 - VSP: se planteará en cuanto el esfuerzo del paciente resulte razonable, se puedan aplicar niveles de soporte de presión de 10-15, los requerimientos de ventilación pulmonar sean moderados o bajos y el paciente se sienta más cómodo durante el ensayo de VSP
- Oxigenación
 - Si se detectan infiltrados en la radiografía de tórax, comience con una F_{IO_2} de 0,8 (evite el valor de 1 si es posible), reduzca rápidamente según la SpO_2 ; PEEP: comience con 5 cmH₂O, pero aplique enseguida niveles más altos si la oxigenación es deficiente y la P_{plat} está elevada (es decir, hasta 15 cmH₂O en el SDRA grave). Adapte los valores según los requerimientos de PaO_2 o SpO_2 , F_{IO_2} y los efectos hemodinámicos; considere la «escalera» de PEEP/ F_{IO_2} (v. fig. 97-1); objetivo de $SpO_2 > 90\%$, $F_{IO_2} \leq 0,6$
 - Si se observan infiltrados en la radiografía de tórax (EPOC, asma, EP), empiece con una F_{IO_2} de 0,4 y ajústela según la SpO_2 (considere un valor inicial más alto si se sospecha claramente una embolia pulmonar)
- Ventilación pulmonar
 - Volumen corriente: comience con 8 ml/kg de PCT (v. fig. 97-1 con las fórmulas); disminuya a 6 ml/kg de PCT en unas horas si hay SDRA (v. fig. 97-1); flujo inspiratorio de 50-60 l/min
 - Frecuencia: empiece con 10-20 respiraciones/min (10-15 si no existe acidosis; 20-30 si existe acidosis o SDRA y pequeños volúmenes); ajuste el pH; pH recomendado $> 7,3$ con una frecuencia máxima de 35; se puede aceptar una $Paco_2$ más alta y un pH más bajo si la ventilación por minuto es alta
- Modificaciones secundarias
 - Disparo: en los modos espontáneos, minimizar la inactividad del diafragma
 - Evaluación de la auto-PEEP, especialmente en pacientes con una mayor obstrucción respiratoria (p. ej., asma, EPOC)
 - Relación I/E: 1:2-4, ya sea fija o en función del caudal; y auto-PEEP
- Monitorización
 - Clínica: presión arterial, ECG, observación del patrón de ventilación pulmonar, incluida una evaluación de la falta de sincronía, el esfuerzo o el trabajo del paciente ($P_{0,1}$ por debajo de 3-4 cmH₂O); evaluación del flujo de aire a lo largo del ciclo espiratorio
 - Respirador: volumen corriente, ventilación por minuto, presiones en las vías respiratorias (incluida la auto-PEEP), distensibilidad total
 - Gasometría arterial, pulsioximetría

*Dentro de este algoritmo, las decisiones dependerán del estado concreto de cada paciente. ECG, electrocardiograma; EP, embolia pulmonar; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; F_{IO_2} , fracción de oxígeno en el aire inspirado; HFOV, ventilación oscilatoria de alta frecuencia; PaO_2 , presión parcial de oxígeno en la sangre arterial; PCT, peso corporal teórico; PEEP, presión telespiratoria positiva; $P_{0,1}$, presión negativa generada después de 0,1 s contra una vía respiratoria ocluida; relación I/E, relación entre inspiración y espiración; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SpO_2 , saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría; VCP, ventilación con control de presión; VNI, ventilación no invasiva; VSP, ventilación con soporte de presión.

por la ventilación mecánica con bajos volúmenes pulmonares, pues recluta unidades pulmonares y las mantiene abiertas. Las cuestiones críticas consisten en establecer el nivel óptimo de PEEP en un paciente concreto y en determinar si los procedimientos para reclutar las unidades pulmonares y mantenerlas abiertas resultan menos nocivos que preservar esas unidades pulmonares sin reclutar. Una opción experimental es la tomografía computarizada de tórax para evaluar si se reclutan zonas pulmonares, pero esta técnica no resulta práctica para la evaluación sistemática. La respuesta de oxigenación a la PEEP también constituye una medida indirecta, pero imperfecta, de la capacidad de reclutamiento pulmonar.

No hay datos concluyentes sobre los beneficios de valores de PEEP más altos (≈ 13 cmH₂O) en comparación con los más bajos (≈ 8 cmH₂O), y los niveles de PEEP suelen individualizarse según un cuadro de PEEP/ F_{IO_2} (v. fig. 97-1). Los valores más altos de PEEP probablemente se asocian a una disminución de la mortalidad en los pacientes con SDRA y una relación PaO_2/F_{IO_2} inferior a 200 mmHg, pero no en los pacientes con cocientes PaO_2/F_{IO_2} más altos. La PEEP guiada por la presión esofágica medida con un balón esofágico para mantener la P_L positiva al final de la espiración puede aumentar la PO_2 y la distensibilidad respiratoria de manera significativa en comparación con el tratamiento guiado por un protocolo estándar. En un estudio reciente en pacientes con SDRA moderado o grave se advirtió que una estrategia basada en una maniobra de reclutamiento pulmonar con ajuste de la PEEP hasta valores relativamente altos aumentaba la mortalidad en comparación con una estrategia con una PEEP más baja.¹²

Presión de distensión (ΔP)

Se desconoce el enfoque óptimo para elegir la estrategia de protección pulmonar correcta, pero, en un metaanálisis reciente de datos de pacientes aislados, se señaló que la presión de distensión ($\Delta P = \text{presión meseta } (P_{\text{plat}}) - \text{PEEP}$) predice mejor la mortalidad en los pacientes con SDRA que el V_t , la PEEP o la P_{plat} .¹¹ La razón obedece a que ΔP es igual a $V_t/\text{distensibilidad del sistema respiratorio } (C_{RS})$, ya que $C_{RS} = V_t/(P_{\text{plat}} - \text{PEEP})$. Por lo tanto, ΔP es el volumen corriente normalizado para el volumen pulmonar disponible para la ventilación, ya que C_{RS} es un sucedáneo razonable del volumen pulmonar.

Enfoques complementarios para la ventilación mecánica de los pacientes con SDRA

Aunque el bloqueante neuromuscular cisatracurio haya reducido la mortalidad en casos de SDRA moderado o grave en un estudio realizado en 2010 y en un pequeño metaanálisis posterior,¹² en un estudio reciente¹³ no se detectó ningún cambio en la mortalidad. Dado que la muestra del estudio más reciente más que duplicaba la de todos los estudios anteriores y en aquel estudio se incluyó un grupo de control con una sedación menos intensa, que se ajusta más a la práctica actual, no se recomienda el uso sistemático de bloqueantes neuromusculares en pacientes con SDRA moderado o grave.

El decúbito prono de los pacientes con SDRA puede mejorar la oxigenación en comparación con el supino, y permite una distribución más uniforme de la presión pleural y la ventilación pulmonar, con lo que se reduce la lesión pulmonar inducida por el respirador y la FiO_2 . El decúbito prono disminuye en unos 15 puntos porcentuales la mortalidad de pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 150 mmHg.¹⁴ Un factor crítico para el uso del decúbito prono es la formación adecuada del personal médico a fin de colocar a los pacientes en un decúbito prono seguro.

Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias

La principal anomalía fisiológica de los pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias (p. ej., EPOC, asma) es el aumento en la resistencia de las vías respirato-

rias con limitación del flujo espiratorio corriente; los pacientes también pueden mostrar un aumento concomitante de la ventilación por minuto. Estos factores determinan una hiperinsuflación dinámica, que se asocia a numerosas complicaciones. Así pues, los objetivos principales del soporte ventilatorio de los pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias consisten en reducir al mínimo la auto-PEEP, proporcionar reposo a la musculatura respiratoria, mantener un intercambio gaseoso adecuado y disminuir el coste respiratorio de oxígeno, al tiempo que se reducen al mínimo las complicaciones yatrógenas de la ventilación mecánica. Estas estrategias dan tiempo para el diagnóstico y el tratamiento de la causa primaria de la reagudización (caps. 81 y 82). Cuando el paciente recibe la ayuda del respirador, es esencial agregar PEEP externa para igualar la PEEP intrínseca del paciente y disminuir el trabajo respiratorio.

Ventilación no invasiva

En pacientes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a una reagudización de la EPOC que requieren soporte respiratorio, la modalidad preferida es la VNI si el paciente se encuentra hemodinámicamente estable y no necesita intubación para proteger las vías respiratorias. Conviene elegir una mascarilla cómoda y tranquilizar al paciente, porque a algunos pacientes les cuesta tolerar la mascarilla. Esta estrategia se puede aplicar con diversas modalidades de ventilación, entre ellas el soporte de presión y la presión telespiratoria positiva. Los ajustes de la ventilación pulmonar se regulan para mejorar el intercambio gaseoso y asegurar la comodidad del paciente. A pesar de esta modalidad, algunos pacientes con EPOC requieren intubación y conexión al respirador debido a una parada cardíaca respiratoria, agitación, aumento de la expectoración, deterioro de la insuficiencia respiratoria u otros trastornos graves concomitantes.

Intubación y ventilación pulmonar

El objetivo clave después de la intubación de los pacientes con obstrucción de las vías respiratorias es minimizar los efectos perjudiciales de la hiperinsuflación dinámica. La forma más eficaz se basa en disminuir la ventilación por minuto, incluso si esta modalidad determina un aumento de la PaCO_2 , una estrategia conocida como hipercapnia

Estrategia de ventilación pulmonar para los pacientes con SDRA*

Objetivo 1: V_t/P_{plat} bajo

Inicio:
Calcular el PCT
—Varones:
50 + 2,3 (altura [pulgadas] - 60)
—Mujeres:
45,5 + 2,3 (altura [pulgadas] - 60)
Iniciar el control asistido por volumen
—comenzar con 8 ml/kg y pasar a 6 ml/kg al cabo de unas horas

Mantener la P_{plat} (basada en una pausa de 0,5 s) < 35 cmH₂O
Si la P_{plat} es > 30 cmH₂O,
↓ V_t en etapas de 1 ml/kg hasta 5 o 4 ml/kg
Si la P_{plat} es < 25 y el V_t es < 6 ml/kg, ↑ V_t en etapas de 1 ml/kg hasta alcanzar una P_{plat} > 25 cmH₂O o un $V_t = 6$ ml/kg
Si el paciente tiene una dificultad importante y/o las respiraciones se apilan, plantear ↑ V_t a 7 u 8 ml/kg, siempre que la P_{plat} sea < 30 cmH₂O[†]

Objetivo 2: oxigenación adecuada

Objetivo concreto:
 PaO_2 de 55-80 mmHg
o
 Spo_2 del 88-95%
Emplear solo las combinaciones FiO_2/PEEP mostradas a continuación para alcanzar este objetivo

- Si la oxigenación es baja, elegir una combinación FiO_2/PEEP (de la tabla FiO_2/PEEP) de la derecha
- Si la oxigenación es alta, elegir una combinación FiO_2/PEEP de la izquierda

Objetivo 3: pH arterial

Objetivo:
pH: 7,3-7,45
Algoritmo para la acidosis
Si el pH es de 7,15-7,3
• ↑ la frecuencia hasta un pH > 7,3 o una $\text{PaCO}_2 < 25$ mmHg (RR máx. = 35)
• si RR = 35 y pH < 7,3 se puede administrar NaHCO_3
Si el pH es < 7,15
• ↑ la RR a 35
• si la RR = 35 y el pH < 7,15, se puede ↑ el V_t en etapas de 1 ml/kg hasta que el pH sea > 7,15 (se podría sobrepasar el objetivo de la P_{plat})
Algoritmo para la alcalosis
Si el pH es > 7,45
• ↓ la RR hasta que la RR del paciente sea > RR fijada (RR mínima fijada = 6 rpm)

Tabla FiO_2/PEEP

FiO_2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

*Basado en el algoritmo de ARDS Network
†Si disminuye mucho la distensibilidad de la pared torácica (p. ej., ascitis masiva), podría resultar razonable o necesaria una $P_{\text{plat}} > 30$ cmH₂O (si el paciente se encuentra muy hipoxémico).

FIGURA 97-1. Estrategia de ventilación para pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) propuesta por la ARDS Network. Cuando se aplique una estrategia con un volumen corriente bajo, deben tenerse en cuenta algunas consideraciones. 1) El volumen corriente (V_t) se basa en el peso corporal teórico (PCT), no en el peso corporal real; el PCT tiende a ser un 20% más bajo que el peso real. 2) El protocolo prescribe que el V_t se reduzca a menos de 6 ml/kg de PCT si la presión meseta (P_{plat}) sobrepasa los 30 cmH₂O y permite pequeños aumentos del V_t si el paciente muestra mucha angustia o respira con gran dificultad, siempre y cuando la P_{plat} se mantenga en 30 cmH₂O o menos. 3) Como los valores arteriales de dióxido de carbono (CO_2) aumentarán, el pH bajará; la acidosis se trata con estrategias cada vez más radicales en función del pH arterial. 4) El protocolo no incluye disposiciones específicas para los pacientes con una pared torácica rígida, que en este contexto se refiere a la caja torácica y el abdomen; en esos casos, parece razonable que la P_{plat} aumente a más de 30 cmH₂O, aunque el protocolo no lo exija; en esta situación, se puede modificar el límite de P_{plat} tras analizar la presión abdominal (puede estimarse midiendo la presión vesical). FiO_2 , fracción de oxígeno en el aire inspirado; PaCO_2 , presión arterial parcial de dióxido de carbono; PaO_2 , presión arterial parcial de oxígeno; PCT, peso corporal teórico; PEEP, presión telespiratoria positiva; P_{plat} , presión meseta; RR, frecuencia respiratoria; Spo_2 , saturación de oxígeno según el pulsioxímetro; V_t , volumen corriente.

permisiva (o hipoventilación controlada). El uso prudente de la sedación permite disminuir la producción de dióxido de carbono y mejorar la sincronía entre paciente y respirador, aunque, si se evita la sedación, es posible reducir el período de ventilación mecánica y la estancia hospitalaria. Hay que tener cuidado cuando se administren paralizantes a pacientes con asma que reciban además corticosteroides, porque podría provocarse una debilidad muscular prolongada y dificultades para la extubación, aparte de demorar la recuperación tras la estancia en la UVI.

Aumentar el tiempo espiratorio mediante el uso de un flujo inspiratorio máximo más alto ayuda algo, pero no resulta tan efectivo como disminuir la ventilación por minuto. No se sabe con certeza qué nivel de P_{aCO_2} (y pH) debe tolerarse, pero mantener el pH por encima de 7,2 parece un objetivo razonable si el paciente no sufre efectos secundarios (p. ej., arritmias, aumento de la insuficiencia cardíaca derecha), aunque se han comunicado valores más bajos en estudios clínicos.

En pacientes con EPOC y respiración espontánea, la adición de PEEP externa (fija) con un valor que se sitúa justo por debajo del requerido para vencer por completo la auto-PEEP podría no aumentar la P_{plat} y disminuir el esfuerzo inspiratorio que el paciente debe generar para iniciar el flujo de aire inspiratorio. Esta estrategia no parece tan eficaz en pacientes con un estado asmático, en quienes podría aumentar la P_{plat} porque la limitación del flujo espiratorio no representa el mecanismo principal de obstrucción.

RETIRADA DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La retirada del soporte ventilatorio y la extubación deberían ocurrir lo antes posible para reducir al mínimo las consecuencias iatrogénicas de la intubación y la ventilación mecánica.¹² Sin embargo, las ventajas de la retirada temprana deben sopesarse frente a las secuelas dañinas si el paciente se deteriora y requiere una reintubación urgente. Los pacientes que no responden a la extubación y precisan una nueva intubación (alrededor del 15%) tienen una alta mortalidad, que la propia extubación fallida en cierta medida podría precipitar.

Desde el momento en que se instituye la ventilación mecánica, es importante que el clínico comience a planificar la eventual retirada del soporte ventilatorio. Un aspecto clave de este enfoque es la evaluación seriada y el tratamiento radical de los factores que contribuyen a la dependencia del respirador. La primera razón por la que se demora la extubación es la falta de control sistemático para averiguar si el paciente está listo. Para

ello se pueden efectuar ensayos sistemáticos de respiración espontánea en cuanto el paciente cumpla una serie de criterios (fig. 97-2).

La mayoría de los pacientes (entre el 60 y el 75%) serán extubados con éxito en el primer intento. En varios ensayos se ha comprobado que los protocolos aplicados por profesionales sanitarios no médicos mejoraron la atención y se asociaron a ahorros sustanciales de costes en comparación con las modalidades habituales, aunque los detalles de los protocolos eran diferentes. La estrategia que combina el despertar espontáneo, basado en una interrupción de los sedantes, con ensayos de respiración espontánea, mejora las tasas de extubación, reduce la duración de la estancia en la UCI y disminuye la mortalidad aproximadamente en un tercio.

Aparte de nuevas complicaciones o la persistencia de la agresión inicial, tres factores contribuyen a la incapacidad para el destete y prolongan el tiempo de conexión al respirador: 1) disfunción de la musculatura respiratoria en el momento del destete, que en parte podría deberse a la ventilación mecánica; 2) factores cardiovasculares y volemia, que pueden provocar un edema pulmonar inducido por el destete a través de una disfunción diastólica o una isquemia, y 3) factores neurológicos, como la sedación residual o la incapacidad para proteger las vías respiratorias.

El enfoque global para el destete se basa en un cribado con criterios de estabilidad relativamente sencillos (p. ej., mejora del proceso subyacente del enfermo), en la estabilidad hemodinámica del paciente sin necesidad de vasopresores o con una necesidad mínima de estos, y en unos requerimientos de oxígeno que puedan satisfacerse con una mascarilla facial después de la extubación. Si el paciente cumple estos criterios generales, se recomienda un ensayo de respiración espontánea (v. fig. 97-2); si el paciente supera el ensayo, se le puede extubar. No es necesario un destete gradual; es preferible examinar a diario la idoneidad del paciente para la retirada del soporte ventilatorio y, si no está listo, aplicar una modalidad cómoda de ventilación mecánica (que no fatigue al enfermo) entre una evaluación y otra. El oxígeno administrado en gafas nasales con un flujo alto reduce el riesgo de reintubación en las primeras 72 h (comparado con la oxigenoterapia convencional) en pacientes con un riesgo bajo de reintubación¹³ y es igual de bueno que la VNI para los pacientes de alto riesgo.¹⁴

A pesar de las tentativas repetidas, un pequeño grupo de pacientes (alrededor del 10-15%) seguirán dependiendo del respirador incluso después de 1 semana de tentativas de destete.¹⁵ En estos pacientes, el enfoque global basado en la movilización, la nutri-

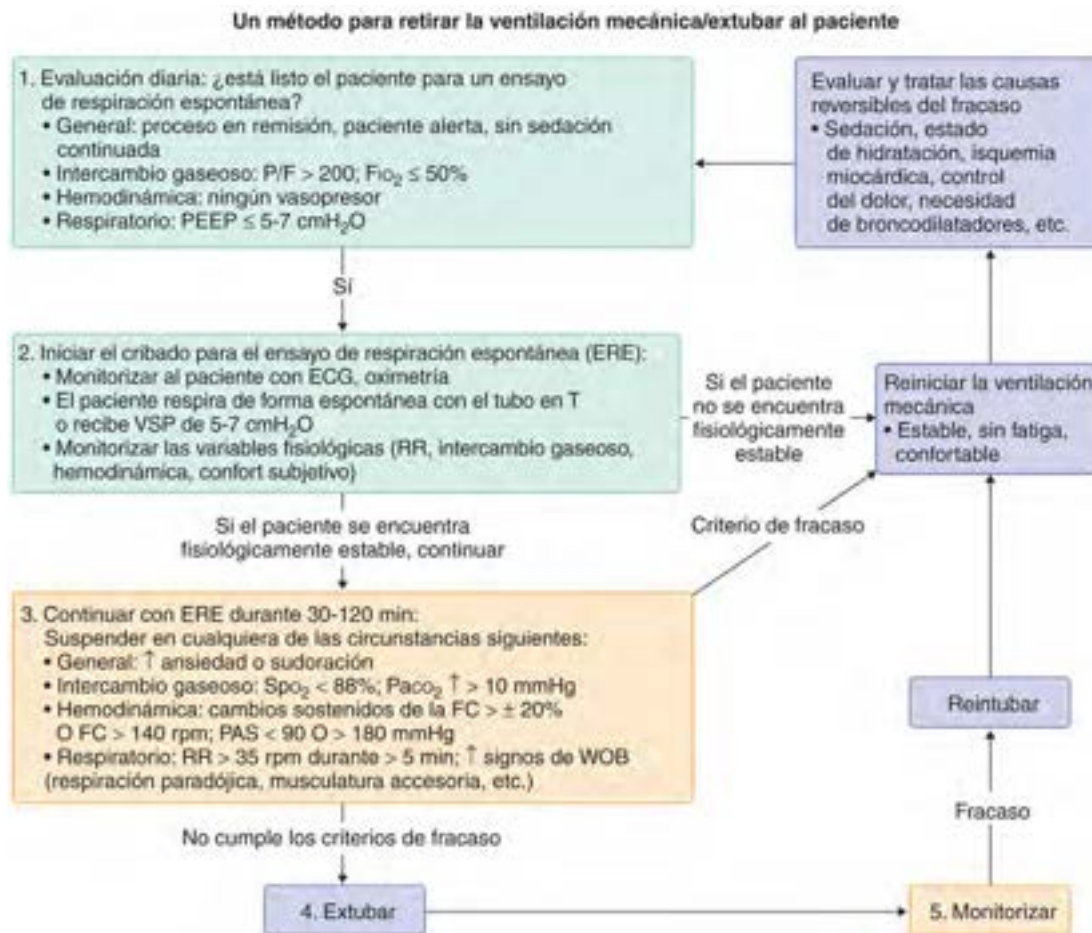


FIGURA 97-2. Algoritmo para evaluar si un paciente está listo para ser desconectado de la ventilación mecánica y extubado. ECG, electrocardiograma; FC, frecuencia cardíaca; P_{aCO_2} , presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial; PAS, presión arterial sistólica; PEEP, presión teleespiratoria positiva; P/F, relación P_{aO_2}/F_{iO_2} ; VSP, ventilación con soporte de presión; RR, frecuencia respiratoria; SpO_2 , saturación de oxígeno basada en el pulsioxímetro; WOB, trabajo respiratorio.

ción y las terapias centradas en factores psíquicos podría ser importante;¹⁴ los centros especializados en destete ayudan.¹⁵ Es posible que la rehabilitación de la musculatura respiratoria resulte útil, pero la evidencia a favor de esta medida es débil. Los ensayos con mascarillas de traqueotomía simple, en cuyo transcurso los pacientes respiran sin ayuda a través de la traqueotomía durante períodos variables antes de conectarlos de nuevo al respirador, quizá representen la opción preferida para el destete.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Girardis M, Busani S, Damiani E, et al. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1583-1589.
- A2. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1693-1705.
- A3. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, et al. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2017;45:e727-e733.
- A4. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372:2185-2196.
- A5. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1460-1468.
- A6. Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, et al. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. *JAMA*. 2013;309:2121-2129.
- A7. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2013;369:428-437.
- A8. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1335-1345.
- A9. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2013;17:1-10.
- A10. Moss M, Huang DT, Brower RG, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380:1997-2008.
- A11. Guerin C, Reigner J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2159-2168.
- A12. Hernández G, Vaquero C, González P, et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1354-1361.
- A13. Hernandez G, Vaquero C, Colinas L, et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs noninvasive ventilation on reintubation and postextubation respiratory failure in high-risk patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1565-1574.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

98

ABORDAJE DEL PACIENTE CON SHOCK

DEREK C. ANGUS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El shock, una disfunción circulatoria aguda que da lugar a una perfusión tisular inadecuada, es una urgencia médica que requiere un diagnóstico y una intervención rápidos para evitar el colapso circulatorio, el fallo orgánico multisistémico y la muerte. Las cuatro categorías principales de shock son estas: cardiogénico, distributivo, hipovolémico y obstructivo (fig. 98-1).

El shock cardiogénico (cap. 92) se debe a la insuficiencia de la bomba causada habitualmente por una isquemia aguda de miocardio, pero también por una disfunción valvular aguda, arritmias, miocarditis o rotura de la pared ventricular. El shock distributivo obedece a la pérdida del tono vasomotor periférico, casi siempre por una sepsis (cap. 100). Entre las causas más raras de shock distributivo se encuentran el shock neurológico, habitualmente secundario a una lesión medular importante (cap. 371), y la anafilaxia (cap. 238). El shock hipovolémico se debe a la pérdida del volumen circulante secundaria a deshidratación, fugas vasculares profundas (p. ej., fugas endoteliales mediadas por toxinas de la fiebre del dengue) o hemorragia (p. ej., traumatismos, hemorragia perioperatoria o digestiva, o rotura de un aneurisma aórtico). El shock obstructivo, menos habitual, está producido por la obstrucción intrínseca de un vaso sanguíneo importante, como una embolia pulmonar en silla de montar (cap. 74), o por

la compresión extrínseca, como en el taponamiento cardíaco, el estado asmático o el neumotórax a tensión.

Los pacientes también pueden presentar formas combinadas de shock. Así, por ejemplo, el shock séptico puede abarcar la pérdida del tono neurovegetativo (distributivo), una depresión miocárdica (cardiogénica) y la pérdida del volumen vascular (hipovolémica) por deshidratación y fugas vasculares.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., cada año se producen unos 500.000 casos de shock según los cálculos. El shock séptico, la causa más frecuente, representa más de 250.000 casos por año. De los 1,6 millones de adultos hospitalizados cada año con traumatismos graves (cap. 103) en EE. UU., cerca de 100.000 (6%) presentan un shock, debido sobre todo a hemorragia.¹ De los 800.000 casos anuales de infarto agudo de miocardio, alrededor de 40.000-50.000 (5%) experimentan un shock cardiogénico (cap. 99).² De los cerca de 200.000 pacientes que sufren una embolia pulmonar con repercusión clínica cada año, alrededor de 25.000 (13%) acuden con shock (o parada cardíaca). Así, más de la mitad de todos los shocks se deben a sepsis (principalmente, shock distributivo), una quinta parte a traumatismos (principalmente, shock hipovolémico), una décima parte a enfermedad arterial coronaria (shock cardiogénico) y el resto (aproximadamente 20%) a otras causas. El shock se produce en ambos sexos, en todos los grupos de edad y en todos los grupos raciales y étnicos, y su incidencia depende de la frecuencia de las enfermedades precipitantes dentro de estas poblaciones.

BIOPATOLOGÍA

El shock se define de forma clásica según su fisiopatología cardiovascular: el aporte de oxígeno a los tejidos resulta insuficiente por una disminución del gasto cardíaco (shock hipovolémico, cardiogénico u obstructivo) o una alteración del tono vasomotor (shock distributivo). Sin embargo, estos cambios macrocirculatorios suelen acompañarse de alteraciones biopatológicas importantes en las células y los lechos tisulares de los órganos vitales.

Fisiopatología cardiovascular

En el **shock hipovolémico**, la disminución de la volemia circulante reduce el retorno venoso y, por tanto, la precarga cardíaca. Conforme disminuye la precarga, el corazón se desplaza a la izquierda en la curva de Starling hasta el punto de que desciende el volumen sistólico y, por tanto, el gasto cardíaco y el aporte de oxígeno. Las reducciones del gasto cardíaco y del aporte de oxígeno son detectadas por un complejo sistema de barorreceptores y quimiorreceptores que estimulan cambios compensatorios neurovegetativos y endocrinos en el corazón y los vasos sanguíneos. El tono vasomotor periférico aumenta en los vasos arteriales y de capacidad venosa, con lo que se reduce la capacidad total y aumentan de manera efectiva el volumen circulante, el retorno venoso y la precarga. Los cambios autorreguladores selectivos también redistribuyen el flujo sanguíneo de preferencia a los órganos vitales (p. ej., el corazón y el cerebro) a expensas de los lechos vasculares esplácnico, muscular y cutáneo. Además, la estimulación simpática del corazón induce taquicardia y aumenta el inotropismo, que eleva el gasto cardíaco. Esta compensación inicial sostiene una liberación efectiva de oxígeno. Sin embargo, a medida que disminuye la volemia, la compensación falla y se produce una hipoperfusión tisular de los órganos vitales.

En el **shock cardiogénico** (cap. 99), el gasto cardíaco baja debido a un fallo primario de la bomba más que a una reducción de la precarga. Cuando predomina la insuficiencia ventricular izquierda, el edema pulmonar concomitante (cap. 52) puede provocar hipoxemia arterial, que dificulta aún más la liberación de oxígeno. Los mecanismos compensatorios periféricos y centrales se parecen a los del shock hipovolémico, con la salvedad de que el incremento del tono simpático (que aumenta la contractilidad miocárdica) surte un efecto limitado.

En el **shock obstructivo**, el mecanismo que reduce el gasto cardíaco depende de la causa: la embolia pulmonar masiva (cap. 74) aumenta la poscarga del ventrículo derecho, pero reduce la precarga del ventrículo izquierdo, mientras que el neumotórax a tensión (cap. 92) y el taponamiento cardíaco (cap. 68) reducen sobre todo el gasto cardíaco a través de una disminución de la precarga (de forma similar a lo que sucede en el shock hipovolémico). Al igual que el shock cardiogénico, el shock obstructivo puede acompañarse de una oxigenación deficiente, que dificulta aún más la oxigenación.

En el **shock distributivo**, la autorregulación del tono vasomotor periférico se altera. Así, el shock neurológico secundario a una lesión aguda de la médula (cap. 371) se debe a la pérdida del tono simpático, que determina una dilatación de los vasos de capacidad, un aumento de los cortocircuitos arteriovenosos y una pérdida de la autorregulación selectiva. La precarga se reduce, pero la poscarga también. Los mecanismos de compensación, como la taquicardia refleja, dependerán del nivel de lesión medular. Por tanto, los efectos sobre el gasto cardíaco varían (e incluso puede aumentar el gasto cardíaco), pero el aporte efectivo de oxígeno a los órganos vitales podría disminuir. El shock séptico (cap. 100) es, ante todo, una variante del shock distributivo desencadenado en principio por la liberación de mediadores circulantes con efectos locales en los vasos periféricos, que producen vasodilatación y fugas vasculares. Estos efectos limitan la autorregulación, aumentan la

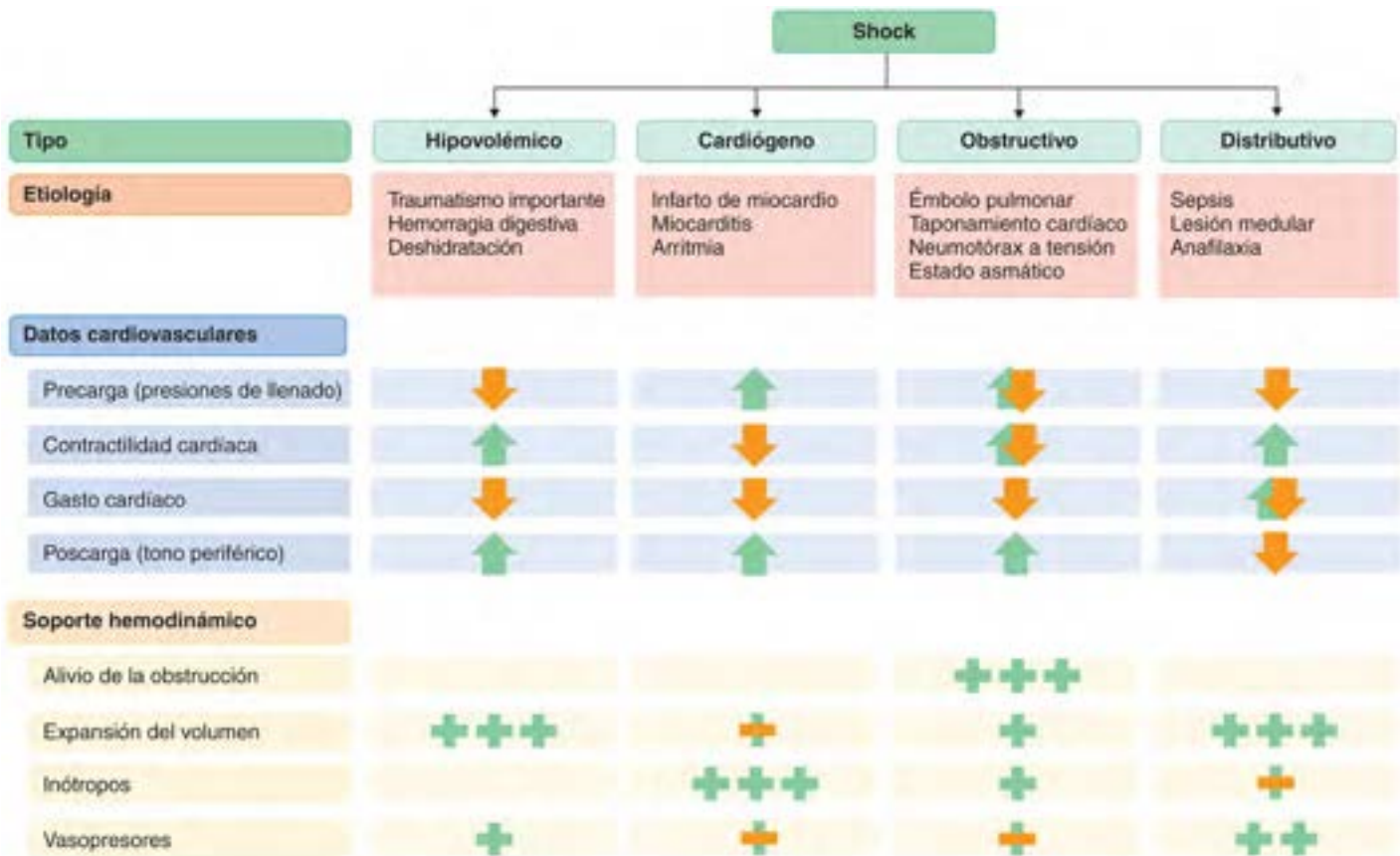


FIGURA 98-1. Causas, hallazgos cardiovasculares y soporte hemodinámico en los diferentes tipos de shock. Las flechas bidireccionales bajo los hallazgos cardiovasculares indican la variación de estos entre los pacientes con el tipo concreto de shock. El número de símbolos + bajo soporte hemodinámico indica la importancia del tratamiento. La combinación de + y - indica que la intervención podría resultar útil para algunos pacientes, aunque deba usarse con precaución.

capacidad, y reducen el volumen absoluto y efectivo de sangre circulante, es decir, disminuyen la precarga y la poscarga, y poseen un efecto variable en el gasto cardíaco. Los mediadores inflamatorios liberados en la sepsis también ejercen efectos depresores directos sobre el miocardio. Conviene señalar que, debido tanto a la redistribución deficiente del flujo como a la extracción tisular anómala de oxígeno (v. más adelante), el shock distributivo puede persistir a pesar de una oxigenación aparentemente adecuada, y la sangre que regresa de los lechos periféricos puede mostrar un contenido de oxígeno normal o elevado.

Biopatología celular y orgánica

A medida que disminuye el aporte de oxígeno, los lechos tisulares hipoperfundidos van extrayendo cada vez más oxígeno, con lo que se reduce el contenido de oxígeno venoso, pero se preserva el metabolismo aeróbico. Si se sigue reduciendo el aporte de oxígeno, las células cambian a la glucólisis y generan ácido láctico y un déficit de base. El entorno ácido facilita la disociación entre el oxígeno y la hemoglobina, y compensa en parte las secuelas de la menor oxigenación. Las células también disminuyen su actividad mitocondrial, una forma de hipometabolismo protector para disminuir la demanda de oxígeno. Sin embargo, estos mecanismos compensatorios pueden verse desbordados, y en tal caso la isquemia y la acidosis se agravan.

Cuando la isquemia produce un estrés o lesión, las células liberan moléculas que señalizan a través de receptores de patrones moleculares asociados al daño (DAMP) y estimulan a las células inmunitarias innatas (caps. 32 y 33) para que liberen una cascada de mediadores inflamatorios que alteran la función y la permeabilidad endoteliales, la coagulación y la fibrinólisis, y el reclutamiento y la actividad de los leucocitos. Estos cambios interrumpen el flujo microvascular y aumentan el edema de los tejidos y la hipoxia. La hipoxia tisular también estimula directamente la liberación de mediadores vasoactivos, como el óxido nítrico, y la adenosina, y contribuye así a la regulación vasomotora anómala. La actividad mitocondrial reducida también se podría explicar por una mala adaptación; la utilización anómala del oxígeno exacerbaría la lesión celular. Después de una isquemia prolongada, la reperfusión puede agravar estos efectos a través de las especies reactivas de oxígeno, que inducen una lesión tisular local por isquemia-reperfusion. Así pues, con independencia de la causa inicial del shock, la isquemia tisular prolongada genera cambios locales característicos del shock distributivo, y estos cambios pueden persistir durante horas o días después de las medidas de reposición. La isquemia no tratada y prolongada acaba por agotar las reservas de ATP; el resultado es que las células de los tejidos sufren un fallo bioenergético que desencadena la muerte generalizada de las células en apoptosis y necrosis.

Susceptibilidad genética

Muchas de las enfermedades que predisponen al shock tienen una etiología multifactorial que incluye un componente genético. Por ejemplo, las variantes genéticas en más de 50 locus se asocian con la enfermedad arterial coronaria, la causa principal del shock cardiígeno. Las personas con una carga genética de alto riesgo (una medida combinada de la variación a través de los 50 locus genéticos) muestran el doble de riesgo de sufrir episodios coronarios graves, como un infarto agudo de miocardio o una muerte de origen cardíaco.³ De manera análoga, el asma (cap. 81; factor de riesgo para el shock obstructivo) posee una sólida base genética y, de acuerdo con recientes estudios de asociación en todo el genoma, existe una asociación entre los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en cinco genes (gasdermina B, interleucina 33, proteína de reparación del ADN RAD50, receptor 1 de interleucina 1 y miembro 3 de la familia relacionada con la codificación de cadherinas) y la probabilidad de ingreso por reagudización asmática grave (estado asmático incluido). La susceptibilidad y el resultado del shock séptico se han vinculado también a las variaciones genéticas, como las repeticiones en tándem en número variable, en genes que intervienen en la detección de productos microbianos (p. ej., lectina 2 de unión a la manosa y receptor de tipo *tlr* [TLR] 4), la activación de la cascada inflamatoria (p. ej., factor de necrosis tumoral α) y en sucesos posteriores, como el reclutamiento de leucocitos (p. ej., factor 1 inhibidor de la migración de macrófagos) y la activación de la coagulación (p. ej., inhibidor 1 del activador del plasminógeno). Estas relaciones se encuentran, por ejemplo, bien documentadas en estudios sobre la enfermedad meningocócica de hermanos y familiares (cap. 282). Asimismo, se ha descrito una variación genética en otros componentes de la respuesta del huésped al shock, como los receptores simpáticos de la vasculatura periférica que se encargan de regular el tono vasomotor (p. ej., gen del receptor adrenérgico α 1B), la respuesta inmunitaria innata a los DAMP (p. ej., la señalización del TLR) y la activación de la inmunidad adaptativa.⁴ Estas variaciones pueden modificar la evolución y el resultado del shock, así como la respuesta terapéutica a diversos preparados, como los vasopresores adrenérgicos. No obstante, ninguna de las variaciones descritas ha dado lugar todavía a un modelo clínico específico para el tratamiento del shock.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones incipientes

Antes de que el shock se manifieste con claridad, los rasgos clínicos dominantes son los del episodio desencadenante, como el dolor torácico de un infarto agudo de miocardio

(cap. 64) o la fiebre, la tos y la producción de esputo purulento de una neumonía progresiva (cap. 91). Durante estas fases iniciales, los mecanismos compensatorios del organismo para garantizar una oxigenación adecuada solo producirán signos sutiles y síntomas inespecíficos (cap. 7). Así, la frecuencia respiratoria se elevará de forma habitual y causará una alcalosis respiratoria compensatoria de la acidosis metabólica incipiente. Las respuestas simpáticas a la hipovolemia absoluta o relativa comprenden taquicardia, posible aumento temporal de la presión arterial y vasoconstricción periférica, que puede dar lugar a una piel fría, cianosis periférica y un llenado capilar perezoso. De todas maneras, en los pacientes con un shock distributivo inminente, el deterioro del control vasomotor puede paradójicamente presentarse por calor y rubefacción en las extremidades.

Shock manifiesto

Las características cardinales del shock manifiesto son la hipotensión, junto con signos de perfusión inadecuada (tabla 98-1). De ordinario, una presión sistólica inferior a 90 mmHg o una presión arterial media inferior a 60 mmHg desbordan los mecanismos de autorregulación, y la vasoconstricción selectiva ya no logra preservar un flujo sanguíneo adecuado hacia los órganos vitales. Al disminuir la perfusión cerebral, aparecen confusión, desorientación, alteración de la conciencia o coma; los signos focales o localizadores no son característicos y hacen pensar en otro diagnóstico o en una enfermedad cerebrovascular preexistente (cap. 378) sensible a los estados de bajo flujo. La oliguria se instaura, pero podría no advertirse de inmediato. Los cambios en la piel serán más evidentes y el paciente presentará, en general, extremidades frías, húmedas y cianóticas, con una pérdida o disminución de los pulsos periféricos (cap. 7). La hipotermia es frecuente, incluso en el shock séptico.

La dependencia del metabolismo anaeróbico de los lechos hipoperfundidos da lugar a una acidosis metabólica con elevación del lactato (cap. 110) que estimula la respiración; sin embargo, a medida que el paciente se fatiga o se deteriora su estado mental, la respiración acelerada puede dar paso a una respiración agónica. Del mismo modo, aunque la taquicardia sea habitual, el empeoramiento de la hipotensión y la isquemia miocárdica en un estado de shock avanzado puede ocasionar una bradicardia paroxística. Pese a que la cianosis periférica constituya una característica temprana asidua, la cianosis central también ocurre con frecuencia en el shock cardiogénico y obstructivo. La extracción intensa de oxígeno, junto con una respiración dificultada, puede inducir una cianosis central, incluso en un shock hipotensivo o séptico. Todos los órganos se alteran, aunque no se detecten manifestaciones clínicas. Así, por ejemplo, los flujos espláncico y hepático disminuyen mucho, lo que a menudo causa íleo e isquemia hepática (cap. 134).

Shock críptico

En algunos pacientes, los signos de hipoperfusión y elevación de lactato ocurren en presencia de una presión arterial normal durante cierto tiempo, bien por una vasoconstricción pronunciada a expensas del flujo mermado y la hipoperfusión, bien porque la hipertensión previa del paciente enmascare el descenso importante de la presión arterial basal.

Shock no tratado

El tiempo que un paciente sobrevive en shock antes del diagnóstico y de la intervención terapéutica depende del estado físico previo del paciente y de la magnitud del episodio desencadenante. Por ejemplo, un paciente en shock por una hemorragia arterial intensa solo sobrevive unos minutos. Un paciente con un infarto agudo masivo de miocardio y el consiguiente shock cardiogénico solo sobrevive unas horas. Del mismo modo, el shock séptico por gramnegativos en pacientes con neutropenia inducida por la quimioterapia también puede causar la muerte en cuestión de horas. Sin embargo, otros pacientes sobreviven varios días en un estado mental alterado con hipotensión limítrofe y oliguria. Con independencia de la velocidad de deterioro, el shock no tratado progresa hacia una isquemia catastrófica, acidemia, fracaso de órganos vitales y muerte. El paciente entrará en coma, posiblemente con convulsiones típicas de una lesión cerebral anóxica; el deterioro de la isquemia miocárdica acelerará el fallo de la bomba y podrá causar una arritmia mortal, y la respiración acabará siendo agónica o apneica.

Progresión habitual del shock tratado o parcialmente tratado

El período prolongado de hipoperfusión tisular puede alterar la función de cualquier lecho de un órgano o tejido vital. Así pues, aun cuando se reanime al paciente, las secuelas que pueden surgir en las horas y días siguientes comprenden la lesión renal aguda (cap. 112), el hígado de shock (caps. 137 y 138), el íleo y la isquemia intestinal (cap. 134), la lesión cerebral anóxica (cap. 371) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 96).

DIAGNÓSTICO

Discernir si el paciente está en shock

El shock, un síndrome con múltiples causas, carece de criterios diagnósticos inequívocos. Más bien, el diagnóstico se basa en una constelación de características que no se explican

TABLA 98-1 EXPLORACIÓN FÍSICA Y DATOS SELECCIONADOS DE LABORATORIO EN ESTADO DE SHOCK

Sistema nervioso central	Delirio agudo, inquietud, desorientación, confusión y coma, que podrían obedecer a la disminución de la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos presión intracraneal). Los pacientes con hipertensión crónica o aumento de la presión intracraneal pueden encontrarse sintomáticos con una presión arterial normal. La respiración de Cheyne-Stokes se observa en la insuficiencia cardíaca descompensada grave. La ceguera puede representar la manifestación inicial o una complicación
Temperatura	La hipertermia determina una respiración tisular excesiva y mayores requerimientos sistémicos de oxígeno. Puede ocurrir una hipotermia si se reduce la oxigenación sistémica o el deterioro de la respiración celular disminuye la generación de calor
Piel	La frialdad en la región distal de las extremidades (combinación de niveles séricos bajos de bicarbonato y altos de lactato arterial) permite identificar a los pacientes con hipoperfusión. La palidez, la cianosis, la sudoración y la disminución del llenado capilar y las extremidades pálidas, oscuras, húmedas o moteadas denotan una hipoperfusión sistémica. La sequedad de las mucosas y la disminución de la turgencia de la piel indican un volumen vascular bajo. La temperatura baja en los dedos del pie se correlaciona con la intensidad del shock
Datos cardiovasculares generales	Distensión de las venas del cuello (p. ej., insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, taponamiento pericárdico) o aplastamiento de estas venas (p. ej., hipovolemia), taquicardia y arritmias. La disminución de la presión de perfusión coronaria causa a veces isquemia, disminución de la distensibilidad ventricular y aumento de la presión diastólica del ventrículo izquierdo. El soplo cardíaco en «rueda de molino» se ausculta a veces cuando ocurre un émbolo gaseoso
Frecuencia cardíaca	Habitualmente, elevada. Sin embargo, la bradicardia paradójica se da en pacientes con cardiopatías previas y hemorragia grave. La variabilidad de la frecuencia cardíaca se asocia a una evolución desfavorable
Presión arterial sistólica	En realidad, aumenta ligeramente si la contractilidad cardíaca se eleva en las fases iniciales del shock y luego desciende a medida que el shock avanza. Un episodio único de hipotensión no filiada con una presión sistólica < 80 mmHg conlleva una mortalidad hospitalaria del 18%
Presión arterial diastólica	Se correlaciona con la vasoconstricción arteriolar y puede elevarse al principio del shock para luego descender si fracasa la compensación cardiovascular
Presión del pulso	Se define como la diferencia entre la presión sistólica y diastólica, y se relaciona con el volumen sistólico y la rigidez de la aorta. Aumenta en las fases iniciales del shock y disminuye antes de que descienda la presión sistólica
Pulso paradójico	Variación exagerada de la presión arterial sistólica con la respiración (la presión sistólica disminuye > 10 mmHg con la inspiración) que se observa en el asma, el taponamiento cardíaco y la embolia gaseosa
Presión arterial media	Presión arterial diastólica + [presión de pulso/3]
Índice de shock	Frecuencia cardíaca/presión arterial sistólica. Valor normal = 0,5-0,7. La elevación persistente del índice de shock (> 1) indica un deterioro de la función ventricular izquierda (por la pérdida de sangre o de la depresión cardíaca) y se asocia a una mayor mortalidad
Sistema respiratorio	Taquipnea, aumento de la ventilación por minuto, aumento del espacio muerto, broncoespasmo, hipocapnia con progresión a insuficiencia respiratoria, lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria del adulto
Abdomen	Los estados de flujo bajo causan dolor abdominal, íleo, hemorragia digestiva, pancreatitis, colecistitis alitiásica, isquemia mesentérica e hígado de shock
Riñones	Como los riñones reciben el 20% del gasto cardíaco, un gasto cardíaco bajo reduce la filtración glomerular y redistribuye el flujo sanguíneo renal desde la corteza hacia la médula renal, causando oliguria. La poliuria paradójica de la sepsis precoz puede confundirse con una hidratación adecuada
Metabolismo	La alcalosis respiratoria es la primera anomalía acidobásica, pero, a medida que progresa el shock, se produce una acidosis metabólica. Pueden aparecer hiperglucemia, hipoglucemia e hiperpotasemia

Por cortesía de Emanuel P. Rivers, MD.

por otras causas (v. tabla 98-1). Tres principios guían el diagnóstico del shock. En primer lugar, el contexto clínico es esencial para establecer el grado de sospecha, sobre todo del acontecimiento desencadenante. En segundo lugar, dado que el shock requiere tratamiento inmediato, el énfasis debe ponerse en el diagnóstico presuntivo; en caso de duda, se supondrá que el paciente sufre un shock hasta que se demuestre lo contrario. En tercer lugar, otras afecciones (p. ej., ictus agudo [cap. 379], sobredosis o intoxicación medicamentosa [cap. 102], o cetoacidosis diabética [cap. 216]) pueden imitar al shock y, sin embargo, estar presentes de manera concomitante; su presencia no debe inferirse como prueba de la ausencia de shock.

El shock se diagnostica cuando el paciente se encuentra hipotenso (presión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial media < 60 mmHg), con signos de hipoperfusión que no se explican por otro diagnóstico. Incluso si otras enfermedades pudieran explicar las características clínicas, se presupondrá la presencia de shock hasta que se haya excluido de un modo definitivo, dada su gravedad y la necesidad de intervención inmediata. Estos valores de corte de la presión arterial reflejan la normativa para la población y resultan ciertamente arbitrarios. Así pues, los valores límite deberían interpretarse sobre la base de otros datos. Si la presión arterial es normal, pero los signos indican hipoperfusión, se analizará de inmediato el lactato sérico; los valores superiores a 2 mmol/l son desde luego compatibles con hipoperfusión y shock. No obstante, en un entorno clínico apropiado, todo paciente con niveles elevados de lactato sérico que no se expliquen por otra causa (p. ej., elevación de lactato inducida por metformina o convulsión reciente) sufre un shock. Si bien la magnitud de la hipoperfusión se correlaciona ampliamente con el nivel sérico de lactato e incluso una elevación menor dentro del intervalo normal (habitualmente < 2 mmol/l) puede presagiar un mayor riesgo de muerte, la elevación leve del nivel de lactato no resulta específica del shock. Por tanto, un valor de corte sensible, pero inespecífico, para la sospecha de shock es cualquier cifra mayor de 1 o de 1,5 mmol/l. Un criterio discriminatorio menos sensible, pero más específico, recomendado en una declaración internacional de consenso para el diagnóstico del shock séptico, exige tanto hipotensión como un valor sérico de lactato superior a 4 mmol/l para establecer el diagnóstico.⁵

Diagnóstico diferencial

Las urgencias agudas que se asemejan al shock son la alteración de conciencia debida a una serie de intoxicaciones y sobredosis medicamentosa (cap. 102), alteraciones metabólicas agudas (p. ej., hipoglucemia o cetoacidosis diabética; cap. 216), convulsiones (cap. 375), o ictus o hemorragia intracraneal sin focalidad (caps. 379 y 380). De manera análoga, la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda (cap. 96) secundaria a cualquier causa puede manifestarse como dificultad respiratoria, taquicardia y cianosis, y, por tanto, remedar el shock.

El shock está causado por un aporte insuficiente de oxígeno debido a una alteración cardiovascular, de modo que las enfermedades que alteran la relación entre el aporte y la demanda de oxígeno por otros mecanismos no representan un shock. Así, la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda (cap. 96) o la anemia grave (cap. 149) pueden causar hipoxia tisular, pero no constituyen estados de shock. Las alteraciones raras, como la intoxicación por cianuro (cap. 102), en la que el oxígeno no llega a los tejidos porque la hemoglobina no es capaz de liberarlo, o la intoxicación por monóxido de carbono (cap. 88), en la que el monóxido de carbono bloquea la unión del oxígeno a la hemoglobina de manera competitiva, no son ejemplos de shock verdadero.

Discernir el tipo de shock

La anamnesis y la exploración física proporcionan indicios poderosos sobre el tipo de shock. Si el paciente acude después de sufrir un traumatismo (cap. 103), una hemorragia digestiva (cap. 126) o diarrea intensa durante varios días (cap. 131), lo más probable es que se trate de un shock hipovolémico. Si la presentación apunta hacia un infarto agudo de miocardio (cap. 64), entonces lo más probable es un shock cardíogeno (cap. 99),

y así sucesivamente. Además de la exploración física centrada en las características de los posibles acontecimientos desencadenantes, se prestará atención al color y la turgencia de la piel, a la presencia de pulsos periféricos y a los signos que revelan una obstrucción o un fallo de la bomba, como distensión venosa yugular, taquipnea, cianosis y crepitantes basales al final de la inspiración (caps. 45 y 77). La radiografía de tórax ayuda si se observan cardiomegalia y signos de edema pulmonar (v. fig. 50-2) en el shock cardíogeno o campos pulmonares oligohémicos en una embolia pulmonar masiva o el estado asmático. De todas maneras, la técnica rápida más útil de imagen es la ecografía en la cabecera de la cama (cap. 49) para evaluar si el tamaño, el llenado y la contractilidad de las cavidades cardíacas delata un shock cardíogeno (cap. 99); si existe un derrame pericárdico (cap. 68) que indique un shock obstructivo, y si se observa un colapso de la vena cava inferior compatible con un shock hipovolémico (tabla 98-2).

TRATAMIENTO

Tto

Primera hora

Cuando se trata a un paciente en estado de shock, el objetivo es restablecer la perfusión tisular lo antes posible, tarea que suele exigir el comienzo del tratamiento antes de establecer el diagnóstico y la causa definitivos (fig. 98-2). Los primeros pasos consisten en proporcionar un aporte adecuado de oxígeno a través de una precarga, gasto cardíaco y oxigenación arterial adecuados. Por tanto, el tratamiento se inicia colocando una vía intravenosa para la administración de líquidos (hemoderivados incluidos si están indicados) y preparados vasoactivos (en general, vasopresores), así como instituyendo un soporte ventilatorio (oxígeno suplementario o ventilación mecánica [cap. 97]). Dependiendo de la situación clínica, también se recomiendan el posicionamiento óptimo (p. ej., la posición de Trendelenburg con elevación de piernas y pies para aumentar la presión venosa) y otros procedimientos de emergencia (p. ej., toracostomía con aguja para aliviar un neumotórax a tensión; cap. 92).

Acceso intravenoso

Todas las medidas terapéuticas fundamentales se aplican por vía intravenosa, de ahí la prioridad del acceso intravenoso. Si se prevé la reposición de un volumen elevado (shock hipovolémico o distributivo), la colocación de una vía intravenosa de gran calibre (p. ej., dos catéteres periféricos de calibre 16 en caso de que uno de ellos funcione mal) facilitará la reposición rápida. El cateterismo venoso central, habitualmente en una vena subclavia o yugular interna (preferiblemente bajo guía ecográfica), no facilita necesariamente una infusión más rápida, porque las vías centrales son más largas y la velocidad de infusión depende tanto del diámetro como de la longitud. No obstante, para la administración de vasopresores se prefiere el acceso central. Si se inserta una vía central para una infusión rápida, lo ideal es un catéter corto de 8,5 Fr. El acceso venoso central se obtendrá con una técnica estéril meticulosa; se puede utilizar una vena femoral, aunque el riesgo de infección aumenta.

Líquidos por vía intravenosa

La administración intravenosa de líquidos es el método principal para garantizar una precarga adecuada, el lugar de la curva de Starling (v. fig. 47-3) donde el aumento adicional de la precarga no incrementa el gasto (independencia de la precarga). Lo ideal es administrar líquidos por vía intravenosa hasta que el corazón se independice de la precarga, pero no hasta el punto de que el corazón se llene en exceso y se desplace demasiado a la derecha en la curva de Starling, con la consiguiente descompensación cardíaca, edema pulmonar y empeoramiento del aporte de oxígeno.⁶ El volumen de la embolada inicial de líquidos se escogerá de forma algo empírica, pero normalmente se utiliza una dosis de provocación de 500 ml de cristaloides (p. ej., suero salino fisiológico, solución de Ringer lactato) durante 20-30 min.⁷ Cabe destacar que, incluso en un shock cardíogeno, en el que el paciente suele tener presiones de precarga

TABLA 98-2 PROTOCOLO (RÁPIDO) PARA LA ECOGRAFÍA EN EL SHOCK*

EVALUACIÓN URGENTE	SHOCK HIPOVOLÉMICO	SHOCK CARDÍOGENO	SHOCK OBSTRUCTIVO	SHOCK DISTRIBUTIVO
Corazón	VI hipercontráctil Cavidad VI pequeña	VI hipocontráctil o dilatado	VI hipercontráctil Derrame pericárdico Taponamiento cardíaco Sobrecarga de VD Trombo cardíaco	VI hipercontráctil en la sepsis precoz, VI hipocontráctil en la sepsis tardía
Estado de los fluidos	VCI aplanada Venas yugulares aplanadas Líquido peritoneal (pérdida de líquido) Líquido pleural (pérdida de líquido)	VCI distendida Venas yugulares distendidas Edema pulmonar Líquido pleural o peritoneal (pérdida de líquido)	VCI distendida Venas yugulares distendidas Neumotórax	VCI normal o pequeña en la sepsis temprana Líquido peritoneal o pleural (pérdida de líquido)
Sistema circulatorio extracardíaco	Aneurisma abdominal Diseccción aórtica	Normal	TVP	Normal

*Datos tomados de Perera P, Mailhot T, Riley D, et al. The RUSH exam: Rapid Ultrasound in SHock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am.* 2010;28:29-56. TVP, trombosis venosa profunda; VCI, vena cava inferior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

Abordaje del paciente con sospecha de shock



FIGURA 98-2. Principios de actuación para el diagnóstico y el tratamiento del shock. Los ejemplos pretenden ser representativos. En el texto correspondiente se ofrecen más detalles. ECG, electrocardiograma; IM, infarto de miocardio; i.v., intravenoso; PA, presión arterial; UCI, unidad de cuidados intensivos;

altas, una pequeña embolada intravenosa de líquido (p. ej., 125-250 ml) mejora a veces el gasto cardíaco y la oxigenación.

Cuando el clínico esté seguro de que el llenado de los ventrículos resulta insuficiente (p. ej., hemorragia importante, deshidratación grave o shock séptico), la reposición se inicia con un gran volumen de líquido (20-30 ml/kg), administrado en embolada.⁸ Sin embargo, si existe un edema pulmonar o un shock cardiogénico evidentes, parece más prudente administrar una cantidad menor (p. ej., una embolada de 250 ml).

En general, no se observa una clara ventaja de las soluciones coloides sobre las cristaloides,⁹ por lo que se prefieren las cristaloides (más baratas). Las soluciones cristaloides tienen un volumen de distribución mayor que las coloides, por lo que la expansión efectiva del volumen intravascular es menor una vez que se han redistribuido los líquidos. Con todo, no hay pruebas de que el uso de coloides durante la reposición inicial mejore los resultados de los pacientes. Las soluciones cristaloides «equilibradas», como PlasmaLyte o la solución de Ringer lactato, tienen un contenido de cloruro inferior al del suero salino fisiológico, y el uso de esas soluciones equilibradas reduce el riesgo del resultado combinado de muerte por cualquier causa, nuevo tratamiento de reemplazo renal o disfunción renal persistente comparado con el uso de suero salino en adultos en estado crítico.¹⁰ Las soluciones de hidroxietilalmidón no se recomiendan nunca, porque se asocian con peores resultados.

Sangre y hemoderivados

El shock hemorrágico⁷ se puede clasificar según el grado de pérdida hemática (tabla 98-3). En el shock hemorrágico inducido por un traumatismo (cap. 103), las guías proponen comenzar con 1-2 l de cristaloides por vía intravenosa y aumentar la reposición en casos de hemorragia masiva mediante la administración suplementaria de plasma, plaquetas y concentrados de eritrocitos en una proporción de 1:1:1¹¹ hasta que se controle la hemorragia.¹⁰ Algunos expertos abogan por un enfoque similar frente a la hemorragia masiva no traumática, como una hemorragia digestiva alta (cap. 126), aunque los datos a favor de esta modalidad sean escasos.

En el shock séptico, los pacientes suelen encontrarse anémicos, principalmente porque la expansión considerable del volumen con los líquidos administrados por vía intravenosa provoca una anemia dilucional, aunque la hemólisis, la hemorragia inducida por la coagulopatía y la mielodepresión puedan también contribuir a la anemia con el paso del tiempo. La anemia dificulta el aporte de oxígeno, pero la transfusión de concentrados de eritrocitos a partir de una hemoglobina de 7 g/dl ofrece los mismos resultados que a partir de un valor de 9 g/dl.¹² A diferencia del shock hemorrágico, el uso sistemático de plaquetas u otros hemoderivados carece de utilidad en el shock séptico.

La transfusión de hemoderivados en un shock cardiogénico (cap. 99) corre el riesgo de exacerbar el edema pulmonar y empeorar la insuficiencia cardíaca. De ordinario, se tolera una anemia con valores de hemoglobina tan bajos como 9 g/dl antes de la transfusión (y el umbral de transfusión más bajo, por ejemplo 7 g/dl, podría resultar apropiado). Cuando se realiza una transfusión a un paciente con isquemia cardíaca y shock cardiogénico, ese paciente precisa una vigilancia cuidadosa para detectar signos de progresión de la insuficiencia cardíaca. La sangre y los hemoderivados no suelen necesitarse en un shock obstructivo.

Vasopresores

Los vasopresores (tabla 98-4) se requieren a menudo, porque no basta con los líquidos para restablecer la presión arterial, sobre todo en el shock distributivo. Los vasopresores aumentan la poscarga, por lo que, para optimizar sus efectos, se necesita una hidratación adecuada. Es posible que los vasopresores

deban iniciarse al mismo tiempo que la reposición de líquidos; después de una reposición adecuada de líquidos, a menudo se pueden reducir los vasopresores.

El vasopresor preferido en el shock distributivo es la noradrenalina,¹¹ porque es un vasoconstrictor potente con suficientes efectos β -adrenérgicos que aumentan la contractibilidad miocárdica y protegen el corazón contra el aumento de la poscarga impuesta por la vasoconstricción. La dopamina ofrece la ventaja teórica de una vasodilatación selectiva de los lechos renal y esplácnico, pero no ha conferido nefroprotección en la práctica clínica; la dopamina también ejerció más efectos secundarios que la noradrenalina en un gran estudio sobre el shock séptico.

Los resultados de la vasopresina en monoterapia no superan los de la noradrenalina en el shock séptico,¹³ pero la primera resulta útil como vasopresor de segunda línea cuando la presión arterial sigue siendo inadecuada a pesar de las dosis altas de noradrenalina. La vasopresina también puede representar una alternativa útil a la noradrenalina en un shock distributivo no séptico.¹⁴ Un preparado sintético de angiotensina II surte efectos ahorradores de los vasopresores adrenérgicos en el shock distributivo y puede constituir una alternativa útil, pero no se puede recomendar por ahora de acuerdo con los datos conocidos.¹²

Los vasopresores desempeñan un papel menor en el shock cardiogénico (cap. 99), pero podrían precisarse de forma pasajera en el shock hipovolémico u obstructivo hasta que se restablezcan el gasto cardíaco y la presión arterial. Todos los vasopresores aumentan la poscarga, lo cual puede empeorar la insuficiencia cardíaca y causar una vasoconstricción grave, que a su vez empeora la acidosis y la isquemia del tubo digestivo o las extremidades.

Otros preparados vasoactivos

Los preparados inótrupos adrenérgicos (p. ej., dobutamina) y no adrenérgicos (p. ej., milrinona) se utilizan en el shock cardiogénico (cap. 99), pero no resultan útiles en otras formas de shock. El tratamiento con vasodilatadores podría ser útil en el shock cardiogénico, pues aumenta el gasto cardíaco al reducir la poscarga sin aumentar la demanda miocárdica de oxígeno (cap. 99). No obstante, este riesgo se agrava por la hipotensión, así que no constituye un tratamiento de rutina para otras formas de shock. Ciertos datos indican que el β -bloqueo podría ser útil en algunos pacientes en quienes la hiperestimulación con preparados sintéticos causa una disfunción miocárdica similar a la de pacientes con feocromocitoma, pero la utilidad clínica de esta modalidad es objeto de especulación en este momento.

SopORTE respiratorio

Si bien la causa principal del aporte inadecuado de oxígeno es la insuficiencia cardiovascular, el suplemento de oxígeno puede aumentar el contenido de oxígeno en la sangre arterial, con lo que mejora la hipoxia tisular. Se aconseja administrar el oxígeno suplementario con mascarilla a todos los pacientes con sospecha de shock, y se pone más hincapié en la ventilación mecánica invasiva (cap. 97) con intubación endotraqueal en los pacientes con dificultad respiratoria importante o hipotensión o acidosis graves. Un paciente en estado de shock que esté luchando para respirar a pesar de los suplementos de oxígeno precisa intubación sin un ensayo de ventilación no invasiva, porque esta podría resultar difícil de aplicar, no protege las vías respiratorias y es menos eficaz que la ventilación invasiva a la hora de reducir el trabajo respiratorio, facilitar el intercambio gaseoso y reclutar los alvéolos (cap. 96). La ventilación mecánica invasiva (cap. 97) protege las vías respiratorias, reduce el riesgo de aspiración, disminuye el trabajo respiratorio (y, por tanto, la demanda de oxígeno) y mejora el intercambio gaseoso (aumenta el aporte de oxígeno y facilita la alcalosis respiratoria compensatoria). En el shock cardiogénico (cap. 99), la ventilación mecánica proporciona como beneficio añadido una mejora del reclutamiento alveolar y un aumento de la presión transmural del corazón, que reduce la poscarga cardíaca y facilita la función ventricular.

La complicación principal de la ventilación mecánica en pacientes con shock es el empeoramiento inadvertido del gasto cardíaco y la hipotensión, porque la presión intratorácica positiva asociada a la ventilación mecánica retrasa el llenado del ventrículo derecho. Esta complicación se da más en los pacientes con shock hipovolémico (quienes más dependen de la precarga), pero el shock distributivo, el shock obstructivo debido a una compresión extrínseca y algunos shocks cardiogénicos pueden depender de la precarga. Muchos sedantes utilizados de manera habitual durante la intubación, como el etomidato o las benzodiazepinas de acción corta, causan vasodilatación e hipotensión, que puede agravar este problema. Con frecuencia se requerirá una embolada intravenosa de líquidos (p. ej., 500 ml de suero fisiológico) antes o durante la intubación, junto con un uso prudente de sedantes, la evitación de la ventilación excesiva con presión positiva y un posible aumento de la dosis de vasopresores.

Posición corporal

Si el paciente se encuentra muy hipotenso, el llenado cardíaco y la perfusión cerebral se pueden aumentar colocando al paciente en decúbito o con las piernas elevadas (posición de Trendelenburg), sobre todo en casos de shock hipovolémico o distributivo. La intubación y la colocación de una vía central se simplifican asimismo en estas posiciones. No obstante, los pacientes con dificultad respiratoria intensa, en particular por edema pulmonar, no suelen tolerar el decúbito, y su hipoxemia podría empeorar. De manera análoga, hasta que se asegure la vía respiratoria, todo paciente que corra riesgo de vomitar

TABLA 98-3 CLASIFICACIÓN DEL SHOCK HEMORRÁGICO*

	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV
Pérdida de sangre (ml)	Hasta 750	750-1.500	1.500-2.000	> 2.000
% volumen	Hasta 15	15-30	30-40	> 40
Frecuencia del pulso (rpm)	< 100	> 100	> 120	> 140
Presión arterial	Normal	Normal	Disminuida	Disminuida
Presión del pulso	Normal o aumentada	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Frecuencia respiratoria (rpm)	14-20	20-30	30-40	> 35
Diuresis (ml/h)	> 30	20-30	5-15	Insignificante
Estado mental	Ansiedad mínima	Ansiedad leve	Angustia, confusión	Confusión, letargo
Reposición de líquidos	Cristaloides	Cristaloides	Cristaloides y sangre	Cristaloides y sangre

*Estimaciones para un paciente de 70 kg. Tomado de Committee on Trauma of the American College of Surgeons. *Advanced Trauma Life Support for Doctors*. Chicago: American College of Surgeons; 1997:108.

TABLA 98-4 VASOPRESORES

PREPARADO	INTERVALO DE DOSIS	VASCULATURA PERIFÉRICA		EFECTOS CARDÍACOS			USO HABITUAL
		VASOCONSTRICCIÓN	VASODILATACIÓN	FRECUENCIA CARDÍACA	CONTRACTILIDAD	ARRITMIAS	
Dopamina	1-4 µg/kg/min	0	1+	1+	1+	1+	La «dosis renal» no mejora la función renal; puede utilizarse en caso de bradicardia e hipotensión
	5-10 µg/kg/min	1-2+	1+	2+	2+	2+	
	11-20 µg/kg/min	2-3+	1+	2+	2+	3+	Gama de vasopresores
Vasopresina	0,04-0,1 unidades/min	3-4+	0	0	0	1+	Shock séptico, shock tras circulación extracorpórea, ningún beneficio sobre los resultados en la sepsis
Fenilefrina	20-200 µg/min	4+	0	0	0	1+	Shock vasodilatador; mejor preparado para la taquicardia supraventricular
Noradrenalina	1-20 µg/min	4+	0	2+	2+	2+	Vasopresor de primera línea para el shock séptico, shock vasodilatador
Adrenalina	1-20 µg/min	4+	0	4+	4+	4+	Shock rebelde, shock con bradicardia, shock anafiláctico
Dobutamina	1-20 µg/kg/min	1+	2+	1-2+	3+	3+	Shock cardiogénico, shock séptico
Milrinona	Embolada de 37,5-75 µg/kg seguida de 0,375-0,75 µg/min	0	2+	1+	3+	2+	Shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca derecha, dilata la arteria pulmonar; precaución en la insuficiencia renal

Por cortesía de Emanuel P. Rivers, MD.

sangre o contenido gástrico tiene más posibilidades de aspirar si el tratamiento se efectúa en decúbito. Además, cuando se sospecha un aumento de la presión intracraneal (p. ej., después de una hemorragia intracraneal grave [cap. 380], una insuficiencia hepática fulminante [cap. 145] o un traumatismo craneoencefálico [cap. 371]), el decúbito o la posición de Trendelenburg podrían empeorar de manera paradójica la perfusión cerebral.

Otras modalidades urgentes

En situaciones concretas se iniciarán de inmediato otras técnicas. Por ejemplo, ante un shock obstructivo secundario a taponamiento cardíaco (cap. 68), se efectuará un drenaje pericárdico urgente, y ante un neumotórax a tensión (cap. 92) se colocará un tubo torácico de manera urgente. Un paciente con traumatismo (cap. 103) puede requerir una faja pélvica u otro tipo de torniquete, una ecografía en la cabecera de la cama para evaluar una posible hemorragia intraabdominal y una tomografía computarizada o una laparotomía exploratoria urgentes, dependiendo de los hallazgos. De forma análoga, un paciente con una hemorragia digestiva alta evidente (cap. 126) precisa una endoscopia urgente. Los pacientes con shock séptico y dolor en el cuadrante superior derecho requieren antibióticos por vía intravenosa y una ecografía urgente seguida de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica si se observan conductos biliares dilatados o cálculos (cap. 146). Los pacientes con shock cardiogénico (cap. 99) precisan, en ocasiones, una intervención coronaria percutánea emergente (cap. 65). Además, los problemas que coexisten a menudo con el shock, como las convulsiones generalizadas (cap. 375), la intoxicación etílica aguda (cap. 30), la sobredosis medicamentosa (caps. 31 y 102) y la hiperglucemia (cap. 216), requieren una evaluación y un tratamiento urgentes.

Vigilancia de la idoneidad terapéutica

Después de la evaluación y el tratamiento iniciales, las horas posteriores resultan cruciales para confirmar el diagnóstico y la causa del shock, así como para vigilar la eficacia de las medidas terapéuticas. Entre los criterios simples de idoneidad terapéutica figuran el restablecimiento de la presión arterial, la mejora de los signos clínicos de hipoperfusión (p. ej., indicadores y sostenida y mejora del estado mental), y la mejora del déficit de base y la hiperlactatemia.

Por más que la presión arterial se pueda medir con el manguito de manometría, la falta de fiabilidad de este método en pacientes en estado de shock profundo obliga, en general, a colocar una vía arterial si el paciente no mejora con rapidez. No obstante, el restablecimiento de la presión arterial no significa que haya mejorado la oxigenación o que se haya restablecido la perfusión tisular. La mejora clínica y bioquímica podría retrasarse algunas horas respecto a la mejora de la oxigenación o incluso quedar enmascarada por el tratamiento médico, como la necesidad de sedantes, o por la aparición de una disfunción orgánica aguda a pesar de un tratamiento adecuado.

La colocación de un catéter arterial pulmonar permite monitorizar las presiones ventricular derecha y de enclavamiento capilar pulmonar, el volumen sistólico, el gasto cardíaco y la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta. En los estados de shock, el aporte insuficiente de oxígeno determina una mayor extracción periférica de oxígeno y una saturación baja de oxígeno en la sangre venosa que retorna a las cavidades cardíacas derechas. Sin embargo, en varios ensayos clínicos no se han obtenido resultados mejores con tratamiento guiado por un catéter colocado en la arteria pulmonar, y ya no se recomienda para el tratamiento sistemático del shock.¹³

Una manera de evaluar la idoneidad de la reposición de líquidos es determinar las respuestas a las maniobras que aumentan la precarga. Algunos ejemplos son la elevación pasiva de las piernas o la administración de carga de líquidos¹⁴ durante 30 min.

En varios ensayos multicéntricos de tratamiento orientado a los primeros objetivos, es decir, mejorar los valores de hemoglobina en la oxigenación, no se obtenido un beneficio mayor que con el tratamiento convencional. Así, por ejemplo, una presión venosa central baja indica hipovolemia, pero el tratamiento del shock séptico basado en las lecturas de la presión venosa central y los valores recomendados de la presión arterial no mejora los resultados. Por eso, las recomendaciones actuales hacen hincapié en una sospecha temprana del shock; un umbral bajo para analizar el lactato sérico; una administración rápida de antibióticos si la sepsis parece una posible causa (cap. 100), y una embolada intravenosa inicial de 20-30 ml/kg de líquidos, seguida de una vigilancia estrecha de la idoneidad de la reposición a través de la exploración clínica, análisis seriados del lactato en sangre o mediciones de la dependencia de la precarga, como una prueba de elevación pasiva de las piernas.

Tratamiento de soporte continuado

A menos que se disponga de instrucciones anticipadas del paciente para limitar la atención, el objetivo del tratamiento en el shock es salvar la vida del paciente. Los pacientes que no mejoran con rapidez suelen ingresar en una unidad de cuidados intensivos, donde se supervisa la función de los órganos vitales y se puede instituir un tratamiento adecuado de soporte.

En cuanto el paciente esté en condiciones o se contacte con la familia, se emprenderán conversaciones (esenciales) para conocer las preferencias de reanimación cardiopulmonar (cap. 7), ventilación mecánica (cap. 97) y otros aspectos de los cuidados intensivos (cap. 3). El médico debe proporcionar la mejor información posible sobre el diagnóstico, la posible evolución y el pronóstico.

PREVENCIÓN

El shock se puede prevenir evitando los acontecimientos desencadenantes (p. ej., traumatismos, sepsis, infarto de miocardio) o interviniendo enseguida si el paciente se

encuentra grave para que no evolucione hacia el shock. Muchos hospitales han instituido sistemas de alerta temprana para desplegar equipos de respuesta rápida ante pacientes con constantes vitales anómalas (cap. 7). Estos programas facilitan la evaluación y el tratamiento precoces, y mejoran además los resultados.

PRONÓSTICO

La mortalidad actual del shock se aproxima al 25%. El grado de respuesta de la presión arterial, el gasto cardíaco y las medidas de hipoperfusión, como el lactato sérico, al tratamiento facilita el pronóstico; los signos tempranos de disfunción multiorgánica predicen la necesidad de cuidados intensivos prolongados y una mayor mortalidad. El pronóstico a largo plazo de los pacientes que sobreviven varía, pero depende de la edad, el estado habitual de salud, la evolución natural del acontecimiento desencadenante y la duración e intensidad del curso interhospitalario. Curiosamente, las características agudas del propio shock (p. ej., el grado de hipotensión) predicen la mortalidad a corto plazo, pero no tanto los resultados a largo plazo.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for subclavian or femoral vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD011447.
- A2. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for internal jugular vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD006962.
- A3. Rochwerger B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161:347-355.
- A4. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378:829-839.
- A5. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:471-482.
- A6. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1381-1391.
- A7. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:509-518.
- A8. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2017;126:85-93.
- A9. Rowan KM, Angus DC, Bailey M, et al. Early goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med.* 2017;376:2223-2234.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

99

SHOCK CARDÍOGENO

STEVEN M. HOLLENBERG

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El shock cardiogénico se produce cuando el corazón es incapaz de proporcionar suficiente sangre para una perfusión adecuada de los tejidos. El shock cardiogénico es un síndrome hemodinámico definido por una hipotensión sistémica sostenida (presión arterial sistólica < 90 mmHg), una presión capilar pulmonar (PCP) mayor de 18 mmHg y un índice cardíaco menor de 2,2 l/min/m² (tabla 99-1). El diagnóstico de shock cardiogénico suele establecerse sobre criterios clínicos, esto es, hipotensión combinada con signos de hipoperfusión tisular, como oliguria, embotamiento sensorial y frialdad de las extremidades, en el contexto de una disfunción miocárdica. Para establecer el diagnóstico, es importante documentar la disfunción miocárdica y descartar o corregir factores como hipovolemia, hipoxemia y acidosis.

EPIDEMIOLOGÍA

La etiología predominante del shock cardiogénico (fig. 99-1) es la insuficiencia del ventrículo izquierdo secundaria a infarto de miocardio (IM) agudo extenso o una pérdida acumulada de función miocárdica en un paciente con un IM previo. No obstante, cualquier causa de disfunción grave del ventrículo izquierdo (VI) o del ventrículo derecho (VD) puede provocar shock cardiogénico, como la miocarditis fulminante (cap. 54), la miocardiopatía en fase terminal (cap. 54), la complicación

TABLA 99-1 DIAGNÓSTICO DEL SHOCK CARDÍOGENO

SIGNOS CLÍNICOS

Hipotensión
Oliguria
Embotamiento mental
Extremidades frías y moteadas

CRITERIOS HEMODINÁMICOS

Presión arterial sistólica < 90 mmHg o descenso > 30 mmHg desde el valor de base durante > 30 min
Índice cardíaco < 2,2 l/min/m²
Presión de enclavamiento capilar pulmonar > 18 mmHg

OTROS

Disfunción miocárdica documentada
Exclusión de hipovolemia, hipoxemia y acidosis

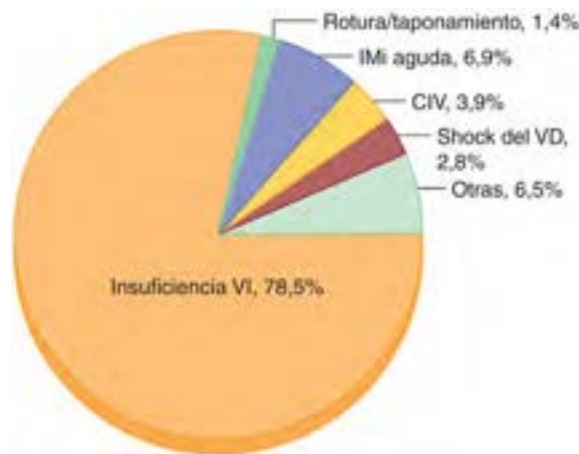


FIGURA 99-1. Causas de shock cardiogénico en los pacientes con infarto de miocardio en el registro del ensayo SHOCK. CIV, comunicación interventricular; IMi, insuficiencia mitral; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. (Modificado de Hochman JS, Buller J, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction—etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:1063-1070.)

mecánica de un IM agudo (cap. 64) o una circulación extracorpórea prolongada (tabla 99-2). La miocardiopatía inducida por estrés (síndrome de *takotsubo*) también puede manifestarse como shock cardiogénico (cap. 54). La insuficiencia valvular aguda por endocarditis (cap. 67) o rotura de cuerdas tendinosas (cap. 66), puede dar lugar a shock, al igual que el estrés fisiológico en el contexto de una estenosis valvular grave. El taponamiento cardíaco (cap. 68) y la embolia pulmonar masiva (cap. 74) con insuficiencia aguda del VD pueden desencadenar shock sin edema pulmonar. Una consideración importante es que algunos shocks cardiogénicos poseen un componente yatrógeno debido a ciertos medicamentos que exacerban la hipotensión. El diagnóstico precoz del shock inminente y la identificación de los pacientes de alto riesgo para el shock son esenciales, tanto para acelerar la intervención como para evitar tratamientos que pudieran empeorar la hemodinámica.

Después de disminuir en los dos últimos decenios, la incidencia del shock cardiogénico que complica al IM agudo parece haber aumentado por razones desconocidas. Sin embargo, la mortalidad asociada al shock cardiogénico continúa descendiendo gracias al tratamiento precoz eficaz y a la adopción generalizada de la revascularización precoz, que han mejorado los resultados.¹

Solo cerca del 25% de los pacientes que sufren un shock cardiogénico se encuentran en shock cuando acuden inicialmente al hospital; en los demás casos, el shock suele evolucionar a lo largo de varias horas. Los pacientes con un shock temprano o tardío presentan características demográficas, anamnésticas, clínicas y hemodinámicas similares.

Los factores de riesgo para el desarrollo de shock cardiogénico en el IM discurren en paralelo con los de la disfunción del VI y los de la gravedad de la arteriopatía coronaria (AC). Las características del paciente abarcan la edad avanzada, un IM anterior, la diabetes, la hipertensión, la AC de varios vasos, el IM previo o la enfermedad cardiovascular y la vasculopatía periférica. Los factores de riesgo clínicos consisten en una disminución de la fracción de eyección, infartos más grandes y la ausencia de hipercinesia compensadora en los territorios miocárdicos alejados del infarto. Entre los precursores clínicos de un shock inminente están el grado de hipotensión y de taquicardia a su llegada al hospital. Los factores que predicen la mortalidad después de un shock cardiogénico reflejan la gravedad de la lesión aguda y de los cuadros mórbidos asociados.

TABLA 99-2 CAUSAS DE SHOCK CARDIÓGENO**INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO**

Fracaso de la bomba
 Infarto extenso
 Infarto menor con disfunción previa del ventrículo izquierdo
 Extensión del infarto
 Reinfarto
 Expansión del infarto
 Complicaciones mecánicas
 Insuficiencia mitral aguda secundaria a rotura del músculo papilar
 Comunicación interventricular
 Rotura de la pared libre
 Taponamiento pericárdico
 Infarto del ventrículo derecho

MIOCARDIOPATÍA

Miocarditis
 Miocardiopatía periparto
 Insuficiencia cardíaca terminal de bajo gasto
 Miocardiopatía hipertrófica con obstrucción del infundíbulo de salida
 Miocardiopatía de estrés

CARDIOPATÍA VALVULAR

Insuficiencia mitral aguda (rotura de cuerdas)
 Insuficiencia aórtica aguda
 Estenosis aórtica o mitral con taquiarritmia u otro cuadro mórbido que provoque descompensación
 Disfunción protésica valvular

TAQUIARRITMIA**OTROS CUADROS**

Circulación extracorpórea prolongada
 Shock séptico con depresión miocárdica grave
 Traumatismos cardíacos romos o penetrantes
 Rechazo de trasplante ortotópico
 Embolia pulmonar masiva
 Taponamiento pericárdico

La angiografía coronaria suele revelar una AC de varios vasos, con estenosis del tronco izquierdo en el 30% de los casos y enfermedad coronaria de tres vasos en el 60%. La AC de varios vasos explicaría el fracaso en la aparición de una hipercinesia compensatoria en segmentos miocárdicos remotos.

BIOPATOLOGÍA

El shock cardiogénico se caracteriza por una cascada descendente en la que la disfunción miocárdica disminuye el volumen sistólico, el gasto cardíaco y la presión arterial; estos cambios comprometen la perfusión miocárdica, exacerban la isquemia y deprimen aún más la función miocárdica, el gasto cardíaco y la perfusión sistémica.² La disfunción diastólica concurrente aumenta la presión de la aurícula izquierda, lo que provoca congestión pulmonar e hipoxemia y exacerba la isquemia miocárdica y deteriora el rendimiento ventricular.

Los mecanismos de compensación comprenden la estimulación simpática, que aumenta el ritmo y la contractilidad cardíacos, es decir, el gasto cardíaco, pero también la demanda de oxígeno del miocardio. La vasoconstricción compensatoria eleva la presión arterial, pero también la poscarga miocárdica, perjudicando aún más la función cardíaca y aumentando la demanda miocárdica de oxígeno. A la vista de la falta de idoneidad de la perfusión, esta demanda aumentada puede agravar la isquemia y perpetuar un círculo vicioso que, si no se rompe, puede culminar en la muerte del paciente. La interrupción de este círculo de disfunción miocárdica e isquemia es la base de los regímenes terapéuticos para el shock cardiogénico.

Los pacientes con shock cardiogénico no siempre tienen disfunción del VI grave, por lo que a menudo hay otros mecanismos operativos. Además, la resistencia vascular sistémica no siempre está elevada, lo que sugiere que la vasoconstricción compensadora no es universal. Las respuestas inflamatorias pueden contribuir a la vasodilatación y a la disfunción miocárdica en el shock cardiogénico.

Los pacientes en shock cardiogénico pueden tener áreas miocárdicas viables, pero no funcionantes, por aturdimiento o hibernación miocárdicos. El aturdimiento miocárdico representa la disfunción postisquémica que persiste a pesar del restablecimiento del flujo sanguíneo normal. Los segmentos miocárdicos en hibernación muestran una función en reposo con un deterioro persistente debido a la intensa reducción del flujo sanguíneo coronario. Estos dos trastornos, conceptualmente diferentes, se pueden superponer. Pueden ocurrir episodios repetidos de aturdimiento miocárdico en zonas de miocardio viable que dependen de una estenosis coronaria crítica. La función contractil del miocardio en hibernación mejora con la revascularización; la gravedad del daño isquémico previo determina la intensidad del aturdimiento, lo cual proporciona la base para restablecer la permeabilidad coronaria en el shock cardiogénico. La idea de que parte del tejido miocárdico podría recuperar su función pone de relieve la importancia

TABLA 99-3 SIGNOS CLÍNICOS DEL ESTADO DE LA VOLEMIA Y DE LA PERFUSIÓN**SIGNOS Y SÍNTOMAS DE CONGESTIÓN**

Ortopnea, disnea paroxística nocturna
 Distensión yugular
 Reflujo abdominoyugular
 Estertores
 Hepatomegalia
 Edema
 Dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho

SIGNOS POSIBLES DE HIPOPERFUSIÓN

Presión del pulso estrecha
 Embotamiento
 Extremidades frías
 Disminución de la tolerancia al esfuerzo
 Disfunción hepática/renal

de las medidas de soporte hemodinámico y de reducir al mínimo la necrosis miocárdica en los pacientes en estado de shock.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exploración física se orientará para caracterizar el perfil hemodinámico del paciente (tabla 99-3) evaluando la congestión («húmeda» o «seca») y la perfusión sistémica («frío» o «caliente»). Entre los signos de congestión del lado izquierdo (cap. 52) figuran los estertores pulmonares, mientras que la distensión venosa yugular (v. fig. 45-1), el edema periférico y la ascitis denotan una congestión de cavidades derechas.

La mayoría de los pacientes con shock cardiogénico están húmedos y fríos. Suelen tener un aspecto demacrado o cianótico, con piel fría y extremidades moteadas. Los pulsos, que son rápidos y débiles, pueden ser irregulares en presencia de arritmias. Suele haber distensión venosa yugular y estertores pulmonares, aunque su ausencia no descarta el diagnóstico. Puede palparse un movimiento precordial secundario a la discinesia del VI. Los ruidos cardíacos pueden auscultarse a distancia y suele haber un tercer y un cuarto ruidos audibles. En ocasiones se ausculta un soplo sistólico de insuficiencia mitral o de una comunicación interventricular, pero puede aparecer cualquiera de estas complicaciones sin un soplo audible (cap. 64). Se pueden observar signos o síntomas de disfunción renal, hepática, intestinal y cognitiva.³

DIAGNÓSTICO

Una vez reconocidas las manifestaciones clínicas de un shock cardiogénico aparente, el médico debería confirmar su presencia y valorar su etiología, además de instaurar una terapia de soporte antes de que los órganos vitales sufran un daño irreversible. El médico debe buscar el equilibrio entre una búsqueda infatigable del diagnóstico etiológico antes de lograr la estabilización y un tratamiento empírico excesivamente intenso sin la caracterización adecuada del proceso fisiopatológico subyacente.

Debe realizarse un electrocardiograma (ECG) inmediatamente. En el shock cardiogénico secundario a IM agudo, el ECG suele mostrar sobre todo elevación del segmento ST, pero en el 25% de los casos hay depresión del ST o cambios inespecíficos. Si se sospecha IM agudo del VD, la elevación del segmento ST en las precordiales derechas modificadas puede ser diagnóstica (cap. 64). Un ECG que muestra ondas Q y bloqueo de rama puede sugerir una enfermedad terminal.

Otras pruebas diagnósticas iniciales son la radiografía de tórax, un hemograma completo, la determinación de la gasometría, de los electrolitos y de biomarcadores cardíacos. Una radiografía de tórax puede demostrar edema pulmonar o sugerir un diagnóstico alternativo, como cuando el ensanchamiento mediastínico indica disección de aorta (cap. 69).

Ecocardiografía

La ecocardiografía es una herramienta indispensable para confirmar el diagnóstico de shock cardiogénico y se realizará lo antes posible, preferiblemente con Doppler (cap. 49). La ecocardiografía da información sobre la función sistólica general y regional, la función diastólica y la enfermedad valvular, y permite diagnosticar con rapidez las causas mecánicas del shock, como la rotura de músculos papilares, la comunicación interventricular aguda, la rotura de la pared libre y el taponamiento.

Cateterismo de las cavidades derechas del corazón

Si la anamnesis, la exploración física, la radiografía de tórax y el ecocardiograma muestran una hipoperfusión sistémica, un gasto cardíaco bajo y una elevación de la presión venosa, no siempre se precisa un cateterismo cardíaco derecho para el diagnóstico. No obstante, en caso de incertidumbre, la monitorización invasiva resulta muy útil para caracterizar la hemodinámica y excluir una disminución de volumen, un infarto del ventrículo derecho y complicaciones mecánicas.

El cateterismo de las cavidades derechas resulta, sin embargo, más útil para optimizar el tratamiento en los pacientes inestables. En estos casos, las estimaciones clínicas de las presiones de llenado son poco fiables; las presiones de llenado óptimas pueden ser incluso más altas en los casos de disfunción diastólica del VI. Los cambios en la función miocárdica o las intervenciones terapéuticas, incluida la revascularización, modifican en ocasiones el gasto cardíaco y las presiones de llenado de forma brusca. La disfunción ventricular derecha concomitante suele pasar desapercibida en los pacientes con shock cardiogénico, y su importancia se subestima; el cateterismo cardíaco derecho es la vía mejor y más rápida para una evaluación hemodinámica de las cavidades cardíacas derechas en estos pacientes. La medición del gasto cardíaco y de la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta permite evaluar la función cardíaca y ayuda a seleccionar el soporte inotrópico y/o mecánico.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento inicial

La estabilización inicial del paciente con sospecha de shock cardiogénico consiste en canalización intravenosa, oxígeno suplementario y monitorización ECG continua (fig. 99-2).⁴ Muchos pacientes precisan intubación endotraqueal y ventilación mecánica (cap. 97), no solo para mejorar la gasometría arterial, sino también para reducir el trabajo respiratorio y facilitar la sedación. Deben corregirse las anomalías electrolíticas. Mitigar el dolor y la ansiedad puede disminuir el exceso de actividad simpática y reducir la demanda de oxígeno, la precarga y la poscarga. Las arritmias (cap. 58) pueden disminuir el gasto cardíaco y deben corregirse rápidamente con antiarrítmicos (v. tabla 58-6), cardioversión o electroestimulación cardíaca (cap. 60).

Cuando haya probabilidades de que la causa sea un IM agudo, debe administrarse inmediatamente ácido acetilsalicílico y heparina (cap. 64).⁵ Algunas terapias empleadas de rutina en el IM agudo (p. ej., nitratos, β -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) pueden exacerbar la hipotensión en el shock cardiogénico y se asocian a peores resultados en pacientes hipotensos. En consecuencia, estos fármacos deben evitarse en los pacientes con una situación hemodinámica inestable, hasta que se establezcan.

Debe realizarse una valoración inicial del estado hídrico y de la perfusión sistémica.⁶ La isquemia provoca disfunción diastólica, de manera que suelen necesitarse presiones de llenado altas para mantener el volumen sistólico en algunos pacientes. Otros se benefician de las infusiones rápidas predeterminadas en bolos de 100 a 200 ml de cristaloides ajustadas hasta criterios de referencia clínicos. En los pacientes que no responden rápidamente al tratamiento puede plantearse la monitorización hemodinámica cruenta para calcular la presión de llenado a la cual se mejora al máximo el gasto cardíaco. En los pacientes con infarto del VD es sumamente importante mantener una precarga adecuada.

Una vez lograda la estabilización inicial y restablecida la presión arterial adecuada, se valorará la perfusión tisular. Si esta es adecuada, pero sigue habiendo una congestión pulmonar significativa, pueden administrarse diuréticos (p. ej., furosemida por vía intravenosa en bolo de 20-40 mg). Si la perfusión tisular sigue siendo inadecuada, debería instaurarse un tratamiento inotrópico y/o soporte mecánico.

Vasopresores e inotrópicos

El mantenimiento de una presión arterial adecuada es esencial para romper el círculo vicioso de hipotensión progresiva y de una isquemia miocárdica adicional. Cuando la presión arterial sigue siendo inadecuada, puede ser necesaria la terapia con vasopresores, ajustada no solo a la presión arterial sino también a los índices clínicos de perfusión y de saturación de oxígeno venosa mixta.⁷ La noradrenalina actúa principalmente como vasoconstrictor (de 0,02 a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), solo posee un efecto inotrópico relativamente leve y aumenta el flujo coronario. Es preferible a la dopamina, que actúa tanto como inotrópico (de 3 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) como vasopresora (de 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Las infusiones de vasopresores deben ajustarse cuidadosamente en los pacientes con shock cardiogénico para mejorar al máximo la presión de perfusión coronaria con el menor aumento posible en la demanda miocárdica de oxígeno por inotropismo. La monitorización hemodinámica cruenta con una línea arterial y el cateterismo de las cavidades cardíacas derechas son aconsejables durante el ajuste inicial con fármacos vasoactivos.

Debería instaurarse una terapia con inotrópicos si la perfusión tisular sigue siendo inadecuada a pesar de la administración de noradrenalina. La dobutamina (de 2,5 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), un agonista adrenérgico β_1 selectivo, puede mejorar la contractilidad miocárdica y aumentar el gasto cardíaco. Es el fármaco de elección inicial en los pacientes con presiones arteriales sistólicas mayores de 90 mmHg, pero puede exacerbar la hipotensión en algunos pacientes y puede precipitar taquiarritmias. La milrinona (de 0,125 a 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sin dosis de carga), un inhibidor de la fosfodiesterasa, tiene menos efectos cronotópicos y arritmógenos que las catecolaminas, pero posee una semivida larga y puede provocar hipotensión; suele reservarse para situaciones en las que todos los demás preparados hayan resultado ineficaces.

Balón de contrapulsación intraaórtico (IABP)

Los IABP reducen la poscarga sistólica y aumentan la presión de perfusión diastólica sin incrementar la demanda de oxígeno, pero no mejoran de modo significativo el flujo sanguíneo distal a una estenosis coronaria crítica. A pesar de la justificación hemodinámica para su uso, en los ensayos aleatorizados no se ha detectado ninguna mejora en la mortalidad a los 30 días, 1 año o 6 años con la inserción de IABP en pacientes que sufren un shock cardiogénico y se someten a revascularización precoz por IM.⁸ Se desconoce si la inserción de un IABP podría resultar razonable en ciertos pacientes durante un período crítico del shock hasta que se emprenda el tratamiento definitivo. El fracaso del IABP para revertir la hipoperfusión es un signo de mal pronóstico, y en estos pacientes se planteará un soporte mecánico más agresivo.

Reperfusión

La terapia de soporte podría mejorar la presión arterial y el gasto cardíaco en el shock cardiogénico, pero el restablecimiento rápido del flujo miocárdico es la piedra angular del tratamiento en el shock cardiogénico secundario a IM (cap. 64). El tratamiento fibrinolítico restablece la permeabilidad de la arteria infartada y disminuye la probabilidad de progresión hacia el shock cardiogénico (v. tabla 64-6), pero resulta ineficaz una vez instaurado el shock cardiogénico.

La revascularización inmediata es la única intervención que reduce por sistema las tasas de mortalidad en los pacientes con shock cardiogénico y, de acuerdo con los ensayos aleatorizados, salva a cerca de 13 de cada 100 pacientes tratados al año.⁹ Además, la mayoría de los supervivientes presentarán un buen estado funcional.

Los resultados mejoran cuando la intervención coronaria percutánea (ICP) se realiza en las 6 h siguientes desde la aparición de los síntomas, pero los beneficios de supervivencia se siguen observando hasta 48 h después de la aparición del IM y 18 h después de la aparición del shock. En los pacientes con enfermedad de varios vasos, los datos indican que la colocación de una endoprótesis en la lesión causante ofrece los mismos resultados que una ICP inmediata sobre varios vasos, y que el riesgo de que el paciente requiera una terapia de reemplazo renal es menor.¹⁰ Los pacientes mayores de 75 años aptos para una terapia radical también parecen beneficiarse.

El IDAC tiene más probabilidades de lograr una revascularización completa y consigue tasas de supervivencia a largo plazo comparables a las de la ICP, a menudo a pesar de que la anatomía coronaria es peor y la prevalencia de diabetes es mayor. No obstante, en la clínica, la cirugía de derivación aortocoronaria resulta práctica en menos del 10% de los casos.

MANEJO DE LA VÍA DEL SHOCK CARDÍOGENO

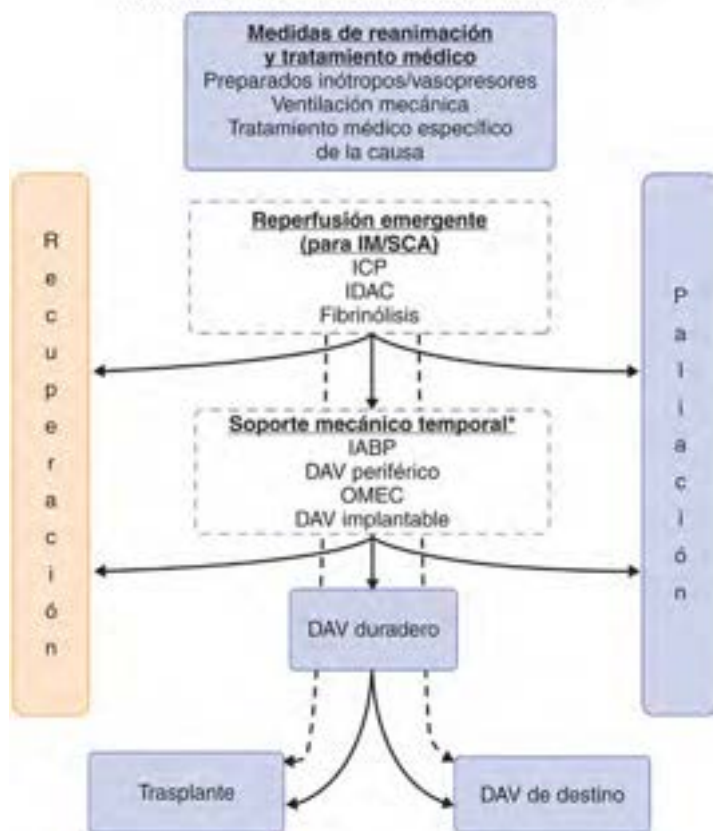


FIGURA 99-2. Posible vía de asistencia del shock cardiogénico, sala de tratamiento y profesionales sanitarios. IDAC, injerto de derivación de arteria coronaria; DAV, dispositivo de asistencia ventricular; OMEC, oxigenación por membrana extracorpórea; IABP, balón de contrapulsación intraaórtico; ICP, intervención coronaria percutánea; IM, infarto agudo de miocardio; SCA, síndrome coronario agudo. *Plantee el soporte mecánico pasajero antes de la reperfusion en casos de shock cardiaco rebelde. (Adaptado de van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e232-e268.)

Cuando el shock cardiogénico se debe a complicaciones mecánicas de un IM (cap. 64), se recomienda la cirugía siempre que sea factible. En el caso de insuficiencia mitral aguda secundaria a la rotura de músculos papilares, el soporte vasoactivo y mecánico constituye medidas pasajeras; el tratamiento definitivo consiste en una reparación o una sustitución valvular quirúrgica rápida (cap. 66). Aunque la mortalidad oscila entre el 20 y el 40%, los resultados quirúrgicos están mejorando, y la supervivencia y la función ventricular mejoran en comparación con el tratamiento médico.

La cirugía en el momento oportuno también es decisiva en los pacientes en los que el shock cardiogénico se debe a una rotura del tabique ventricular o de la pared libre. Como las perforaciones están expuestas a fuerzas de cizallamiento, el foco de la rotura puede ampliarse bruscamente. La reparación puede resultar técnicamente difícil debido a la necesidad de suturar en zonas de necrosis. La mortalidad quirúrgica oscila entre el 20 y el 50%, y es especialmente alta en las roturas inferoposteriores serpiginosas, ya que están peor delimitadas que las roturas anteroapicales. La función del VD es un determinante importante de la evolución en estos casos. No se ha llegado a un consenso sobre cuál es el momento más oportuno para realizar la cirugía, pero las normas recomiendan en la actualidad practicar la reparación quirúrgica precozmente, habitualmente en las primeras 48 h después de la rotura. La colocación de un dispositivo de oclusión del tabique puede ser de ayuda en algunos pacientes.

Soporte circulatorio

Los dispositivos mecánicos de soporte circulatorio percutáneo permiten en teoría cortar la espiral descendente de disfunción miocárdica, hipoperfusión e isquemia en el shock cardiogénico, dando así tiempo para la recuperación miocárdica.⁸ Estos dispositivos aumentan, en grado variable, la presión arterial y el gasto cardíaco, reducen las presiones de llenado y la poscarga del VI, y mejoran la perfusión coronaria. Ofrecen soporte a corto plazo como puente hasta la recuperación o el trasplante,⁹ y a veces se utilizan como tratamiento crónico si no se puede realizar el trasplante.¹⁰ Durante el shock cardiogénico en el IM agudo, estos dispositivos mejoran la función hemodinámica, pero no se ha demostrado que reduzcan la morbilidad.¹¹

La oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC) proporciona soporte cardiopulmonar tanto para el corazón como para los pulmones a través de un oxigenador de membrana y un catéter de retorno arterial. La OMEC reduce la precarga del VD y el VI, pero aumenta la poscarga del VI y puede resultar útil frente al shock cardiogénico rebelde.¹¹

La función ventricular derecha resulta clave para elegir entre las modalidades de soporte mecánico. Algunos pacientes con insuficiencia cardíaca derecha e izquierda se benefician de un soporte biventricular inicial. El ventrículo izquierdo rara vez muestra una insuficiencia exclusiva durante mucho tiempo, y la evaluación de la hemodinámica del ventrículo derecho con monitorización hemodinámica invasiva reviste importancia para optimizar las estrategias de soporte mecánico.

Tratamiento en situaciones especiales

El shock cardiogénico puede aparecer en la fase terminal de una miocardiopatía dilatada o restrictiva (cap. 54). En primer lugar, deben estudiarse los factores precipitantes reversibles. Algunos pacientes responderán al tratamiento inotrópico y conseguirán un período breve de mejoría relativa. Los candidatos adecuados deben remitirse para su estudio como candidatos para trasplante cardíaco (cap. 53) o soporte mecánico. Una bomba circulatoria de levitación magnética completa puede proporcionar una tasa de supervivencia del 85% a los 6 meses (sin cirugía del dispositivo ni ictus discapacitante) en pacientes debidamente seleccionados.¹² Los DAVI pueden usarse como un puente hasta el trasplante o hasta el tratamiento definitivo. También estaría justificada una reunión informativa con el paciente sobre sus últimas voluntades en cuanto a la asistencia en la fase terminal.

La miocarditis aguda (cap. 54) puede tener una evolución fulminante con el desarrollo de shock en el 10-15% de los casos. Los pacientes con miocarditis aguda suelen ser más jóvenes que aquellos con shock cardiogénico secundario a un IM, y suelen debutar sobre todo con disnea, en lugar de dolor torácico. La ecocardiografía suele poner de manifiesto una disfunción global del VI. En estos casos está indicado un tratamiento de soporte; algunos pacientes pueden precisar soporte circulatorio e incluso la consideración del trasplante cardíaco. No se ha comprobado que el tratamiento inmunodepresor mejore la evolución de la miocarditis fulminante.

Los pacientes con miocardiopatía hipertrófica (cap. 54) muestran a veces una obstrucción grave del tracto de salida y shock. En estos casos, los diuréticos y el tratamiento inotrópico suelen empeorar la obstrucción. La reposición cuidadosa de volumen y el uso de un agonista α puro, como la fenilefrina (0,1-0,3 mg/kg/min), permite reducir la obstrucción aumentando la poscarga y el tamaño de la cavidad.

La miocardiopatía por estrés (*takotsubo*) (cap. 54) se manifiesta por dolor torácico y cambios en el ECG similares a los del IM agudo; el diagnóstico se establece mediante la exclusión de una obstrucción coronaria significativa y la hipocinesia apical característica con preservación basal. Algunos pacientes presentan una disfunción del VI lo suficientemente grave como para producir un shock. El tratamiento es de soporte. La mayoría de los pacientes recuperan la función del VI en días o semanas, y el pronóstico a largo plazo es excelente.

La insuficiencia mitral aguda (cap. 66) se manifiesta por edema pulmonar y una disminución del gasto cardíaco anterógrado. Las causas abarcan la rotura

de músculos papilares en el IM agudo, la rotura espontánea de cuerdas tendinosas, la endocarditis infecciosa (cap. 67) y los traumatismos (cap. 103). La ecocardiografía es la técnica diagnóstica óptima. La estabilización inmediata puede consistir en un tratamiento inotrópico o vasopresor para respaldar el gasto cardíaco y la presión arterial. El tratamiento definitivo, sin embargo, consiste en la reparación o reemplazo quirúrgico de la válvula (cap. 66).

La insuficiencia aórtica aguda se debe sobre todo a endocarditis infecciosa (cap. 67) con destrucción de velos valvulares, pero también puede deberse a lesiones traumáticas (cap. 103) o a una disección aórtica aguda (cap. 69). La presión del pulso suele ser estrecha, reflejando la disminución del volumen sistólico anterógrado, y suelen estar ausentes las pulsaciones oscilantes de la insuficiencia aórtica crónica. Las medidas contemporizadoras consisten en la disminución de la poscarga, con soporte vasopresor e inotrópico, en función de las necesidades. El IABP está contraindicado y un enlentecimiento excesivo de la frecuencia cardíaca puede agravar la situación hemodinámica al prolongar la diástole. El tratamiento definitivo es quirúrgico.

PRONÓSTICO

El shock cardiogénico sigue siendo la causa más frecuente de muerte en el IM agudo. Las tasas de supervivencia están mejorando como consecuencia de los avances en las medidas de soporte y la reperfusión en pacientes adecuadamente seleccionados. La hemodinámica predice la mortalidad a corto, pero no a largo plazo.¹² La edad y el tiempo transcurrido hasta la revascularización predicen la supervivencia de forma independiente, pero los beneficios de la revascularización se observan en todos los niveles de riesgo. La supervivencia media 1 año después de la revascularización precoz es del 50-55%, y el beneficio de supervivencia se mantiene a los 6 años de seguimiento; la supervivencia a los 5 años se aproxima al 45%. La calidad de vida de los supervivientes suele ser excelente; el 83% de los pacientes se encuentran asintomáticos o solo tienen una insuficiencia cardíaca levemente sintomática. El pronóstico de los pacientes con enfermedad miocárdica no isquémica en fase terminal es muy desfavorable si no se procede al trasplante de corazón o al soporte mecánico a largo plazo.¹³

Grado A Bibliografía de grado A

- Schumann J, Henrich EC, Strobl H, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD009669.
- Rui Q, Jiang Y, Chen M, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of cardiogenic shock: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-8.
- Unverzagt S, Buerke M, de Waha A, et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD007398.
- Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, et al. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II trial. *Circulation*. 2019;139:395-403.
- Jeger RV, Urban P, Harkness SM, et al. Early revascularization is beneficial across all ages and a wide spectrum of cardiogenic shock severity: a pooled analysis of trials. *Acute Card Care*. 2011;13:14-20.
- Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2018;379:1699-1710.
- Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:278-287.
- Mehra MR, Naka Y, Uriel N, et al. A fully magnetically levitated circulatory pump for advanced heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376:440-450.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

100

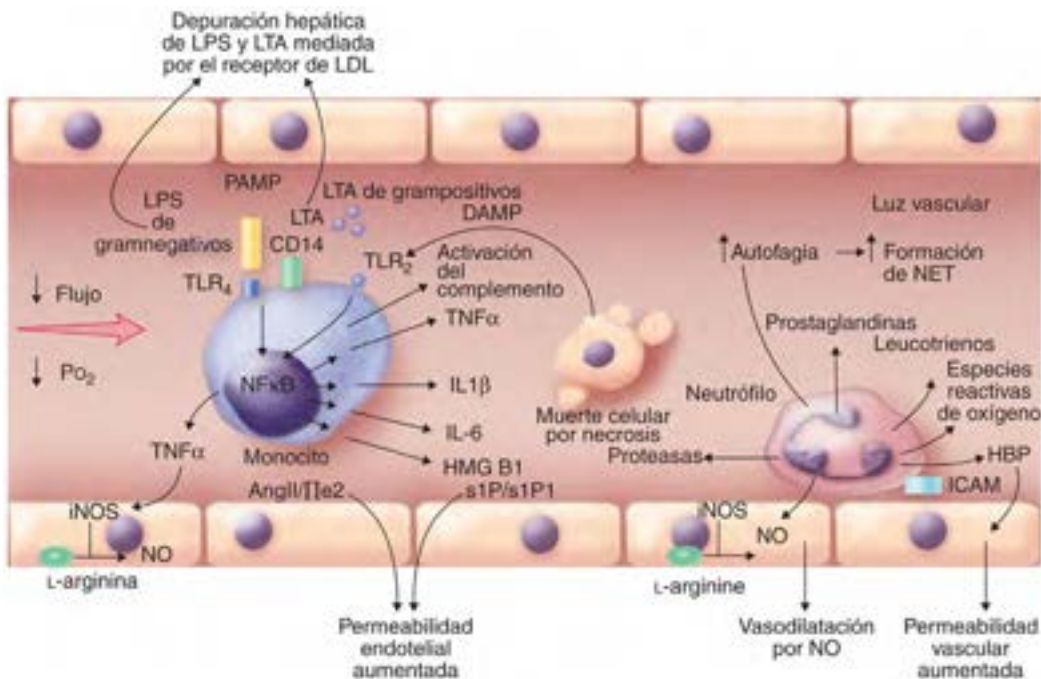
SÍNDROMES DE SHOCK RELACIONADOS CON LA SEPSIS

JAMES A. RUSSELL

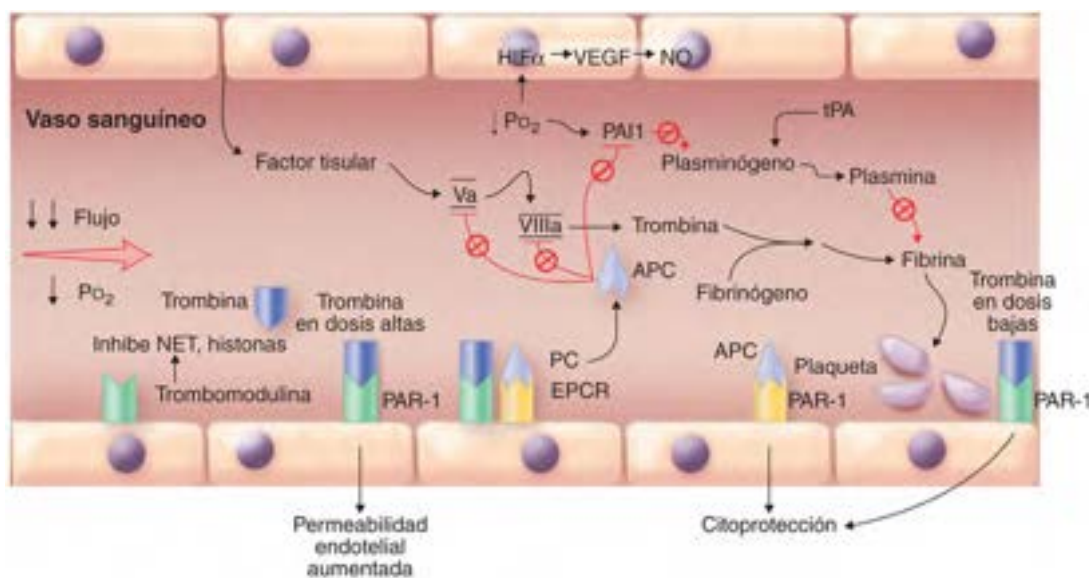
© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

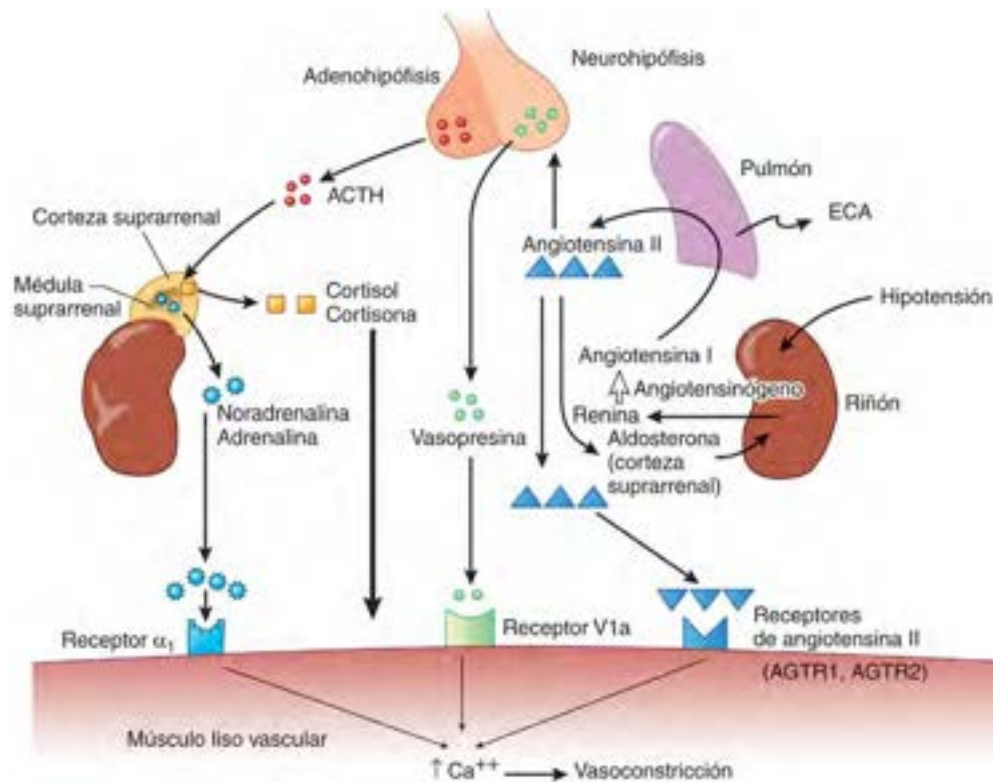
La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desajustada del huésped a la infección. La disfunción orgánica se define como un cambio agudo de dos o más puntos en la puntuación total de la escala Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)¹ (tabla 100-1). Además de la escala SOFA completa,



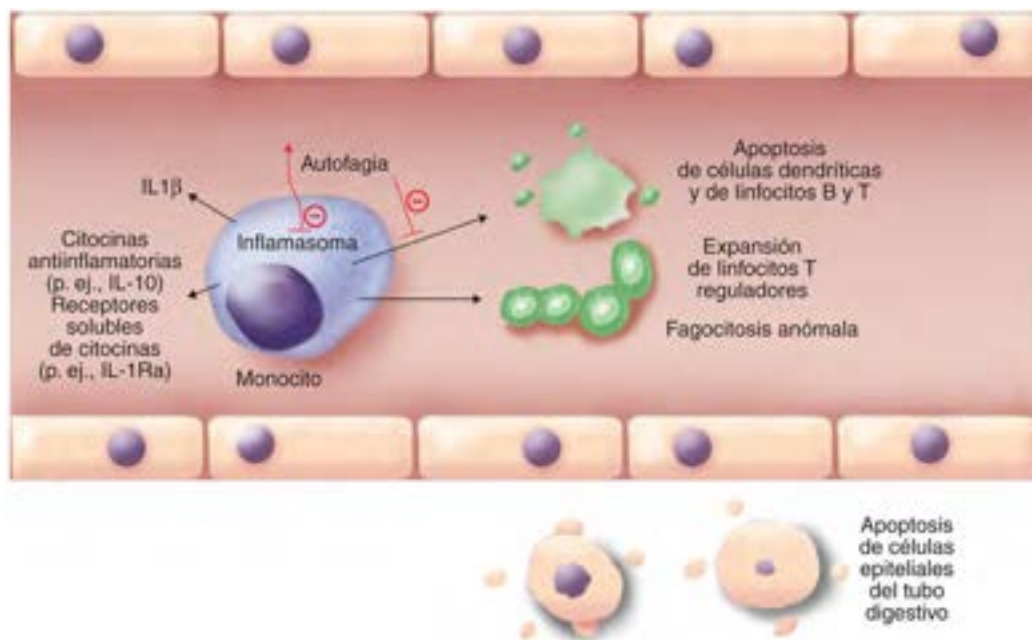
E-FIGURA 100-3. Respuestas inflamatorias a la sepsis. Las bacterias grampositivas y gramnegativas, los virus y los hongos tienen moléculas especiales en la pared celular llamadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) que se unen a receptores de reconocimiento de patrones (llamados receptores de tipo *tol* [TLR]) en la superficie de las células inmunitarias, así como a receptores de lectina de tipo C, receptores de tipo 1 de la proteína inducible por el ácido retinoico y receptores para el dominio de oligomerización de unión de nucleótidos. Los receptores para el dominio de oligomerización de unión de nucleótidos alteran los complejos de proteínas en el inflamasoma. Los lipopolisacáridos (LPS) de los bacilos gramnegativos se unen al complejo proteína-CD14 de unión al LPS. El ácido lipoteicoico (LTA) de las bacterias grampositivas y los LPS de las bacterias gramnegativas se unen a TLR-2 y TLR-4, respectivamente. La unión de TLR-2 y TLR-4 activa las vías de transducción de señales intracelulares que activan el factor nuclear κ B (NF- κ B). El NF- κ B activado se desplaza del citoplasma al núcleo, se une a los sitios de inicio de la transcripción y aumenta la transcripción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina 1 β (IL-1 β) y la interleucina 6 (IL-6). El aumento de la muerte celular por necrosis libera patrones moleculares asociados al daño (DAMP o alarminas) que se unen a los TLR y, por tanto, amplifican aún más la respuesta proinflamatoria por retroalimentación. El TNF- α , la IL-1 β y la IL-6 son citocinas proinflamatorias que activan la respuesta inmunitaria adaptativa, pero también causan daños directos e indirectos al huésped (p. ej., por la activación del complemento). La activación de la inflamación por los LPS y el LTA se compensa con la eliminación de los LPS y el LTA mediada por el receptor hepático de las lipoproteínas de baja densidad (LDLR). La sepsis incrementa la actividad de la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS), que aumenta la síntesis de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador. Las citocinas activan las células endoteliales mediante una suprarregulación de receptores, como la molécula de adhesión intercelular (ICAM), y dañan las células endoteliales mediante la activación y unión de neutrófilos, monocitos, macrófagos y plaquetas a las células endoteliales. Estas células efectoras liberan mediadores como proteasas, especies reactivas de oxígeno, prostaglandinas y leucotrienos. Las citocinas también activan la cascada de coagulación. La autofagia aumenta en los neutrófilos, con lo que se incrementa la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). La autofagia sin regulación altera la formación de NET y se asocia con una disminución de la supervivencia. La permeabilidad endotelial se incrementa por sustancias nocivas como la proteína de unión a la heparina (HBP) liberada por los neutrófilos, la interacción del receptor de la angiopoyetina 2/Tie 2 y la unión del fosfato de esfingosina 1 (S1P) a su receptor S1P1 acoplado a la proteína G.



E-FIGURA 100-4. Respuesta procoagulante en la sepsis. La sepsis inicia la coagulación estimulando el aumento del factor tisular por el endotelio. Los receptores activados por proteasas (PAR), en especial el PAR-1, vinculan las respuestas inflamatorias y de coagulación a la sepsis. La activación de los factores Va y VIIIa determina la formación de la trombina α , que convierte el fibrinógeno en fibrina. La fibrina se une a las plaquetas que se adhieren a las células endoteliales, formando trombos microvasculares. Los trombos microvasculares amplifican la lesión por la liberación de mediadores y por la obstrucción microvascular, que causa isquemia distal e hipoxia tisular. En condiciones normales, los anticoagulantes naturales –proteína C (PC), proteína S (PS), antitrombina e inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)– mitigan la coagulación, mejoran la fibrinólisis y eliminan los microtrombos. La trombina α se une a la trombosmodulina en las células endoteliales y así activa la unión del PC al receptor endotelial de PC (EPCR). La PC forma un complejo con su cofactor PS. La unión de la PC al EPCR aumenta la activación de la PC hacia PC activada (APC). La APC inactiva mediante proteólisis los factores Va y VIIIa y disminuye la síntesis del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1). La sepsis disminuye los niveles de PC, PS, antitrombina y TFPI. Los lipopolisacáridos y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) disminuyen la trombosmodulina y el EPCR, con lo que se reduce la activación de la PC. La unión al PAR-1 de la proteína C activada y la trombina en cantidad baja resulta citoprotectora, mientras que la estimulación del PAR-1 por la trombina en cantidad alta aumenta la permeabilidad endotelial. Los lipopolisacáridos y el TNF- α también inhiben el PAI-1, así que la fibrinólisis se inhibe. HIF α , factor α inducible por la hipoxia; NO, óxido nítrico; tPA, activador del plasminógeno tisular; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.



E-FIGURA 100-5. Respuesta endocrina y tratamientos del shock séptico. La interacción compleja de varios ejes endocrinos esenciales en el shock séptico abarca: 1) liberación de noradrenalina y adrenalina desde la médula suprarrenal; 2) liberación de corticotropina (ACTH) desde la adenohipófisis, con estimulación posterior de la síntesis y liberación de cortisona y cortisol por la corteza suprarrenal; 3) liberación de vasopresina desde la neurohipófisis, y 4) liberación de renina (en respuesta a la hipotensión) desde el riñón. La renina es convertida en angiotensina I por el angiotensinógeno (liberado por el hígado), y luego la angiotensina I se transforma en angiotensina II por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en los pulmones. La angiotensina II aumenta la síntesis y la liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal y la aldosterona aumenta la retención de sodio en el riñón. La angiotensina II también aumenta la liberación de vasopresina. La noradrenalina y la adrenalina se unen a los receptores α_1 -adrenérgicos; la vasopresina, a los receptores V1a, y la angiotensina II, a los receptores de la angiotensina II (AGTR1 y AGTR2), todos ellos en el músculo liso vascular. Después de la unión de los ligandos, la transducción de señales intracelulares aumenta el calcio intracelular, causando así una contracción del músculo liso vascular y una vasoconstricción. Los corticoesteroides tienen efectos cardiovasculares complejos que se comprenden de manera incompleta, pero abarcan la modulación de la densidad de los receptores α_1 y otras acciones que aumentan rápidamente la capacidad de respuesta a las catecolaminas, como la noradrenalina. Por esta razón, gran parte del tratamiento del shock séptico, como las infusiones de noradrenalina, vasopresina y posiblemente angiotensina II, así como la administración de hidrocortisona, se basa en los ejes endocrinos y en los efectos fisiopatológicos del shock séptico en la función endocrina.



E-FIGURA 100-6. Inmunodepresión en la sepsis. Los monocitos liberan citocinas antiinflamatorias, como la IL-10, y receptores de citocinas solubles antiinflamatorias, como el IL-1Ra. Los monocitos también inducen la apoptosis de las células dendríticas y los linfocitos B y T, y estimulan asimismo la expansión de los linfocitos T reguladores, aparte de alterar la fagocitosis. La inducción de autofagia es fundamental para la supervivencia y la diferenciación de los monocitos, y también inhibe la apoptosis de los monocitos y otras células. Los monocitos y los macrófagos también aprovechan la autofagia para inhibir la activación del inflamasoma y así limitar la síntesis y liberación de la IL-1 β madura.

TABLA 100-1 CRIBADO DE LA SEPSIS Y DEL SHOCK SÉPTICO

Paso 1. Cribado de la sepsis con la escala SOFA abreviada (qSOFA):

Se asigna 1 punto por cada hallazgo adverso de la siguiente manera:

1. Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm
2. Alteración de la conciencia: puntuación de la escala del coma de Glasgow inferior a 15
3. Presión sistólica ≤ 100 mmHg

Paso 2. Diagnóstico de la sepsis por un aumento de 2 puntos en SOFA:

Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA, evaluación secuencial del fracaso orgánico [relacionado con la sepsis]).

Paso 3. Diagnóstico del shock séptico de la siguiente manera:

Uso de vasopresores (p. ej., noradrenalina, adrenalina, fenilefrina) para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg MÁS lactato sérico > 18 mg/dl (2 mmol/l) a pesar de una reposición adecuada de líquidos

SEQUENTIAL (SEPSIS-RELATED) ORGAN FAILURE ASSESSMENT (SOFA, EVALUACIÓN SECUENCIAL DEL FRACASO ORGÁNICO [RELACIONADO CON LA SEPSIS])

SISTEMA	PUNTUACIÓN				
	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO ₂ /FIO ₂)	≥ 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Coagulación (recuento plaquetario $\times 10^3/\mu\text{l}$)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hígado (bilirrubina mg/dl [$\mu\text{mol/l}$])	$< 1,2$ (20)	1,2-1,9 (20-32)	2-5,9 (33-101)	6-11,9 (102-204)	> 12 (204)
Cardiovascular	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopa < 5 (o cualquier dosis de dob [*])	Dopa 5,1-15 o adre $< 0,1$ o noradre $\leq 0,1$	Dopa > 15 o adre $> 0,1$ o noradre $> 0,1$
SNC CGS [†]	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal (creat. mg/dl [$\mu\text{mol/l}$])	$< 1,2$ (100)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-400)	> 5 (440)
Diuresis, ml/d				< 500	< 200

*Las dosis de catecolamina se dan en $\mu\text{g/kg/min}$ durante al menos 1 h.

†Las puntuaciones de la escala del coma de Glasgow varían entre 3 y 15; una puntuación más alta indica una mejor función neurológica.

Adre, adrenalina; Dob, dobutamina; Dopa, dopamina; FIO₂, fracción de oxígeno en el aire inspirado; noradre, noradrenalina; PAM, presión arterial media; PaO₂, presión parcial de oxígeno.

Datos tomados de Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al; Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710.

la versión SOFA más breve y rápida, definida por una frecuencia respiratoria de 22 rpm o menos, una alteración de conciencia y una presión sistólica superior a 100 mmHg, proporciona criterios sencillos para el cribado rápido de la sepsis en la cabecera de la cama. La *bacteriemia* se define como la proliferación de bacterias en los cultivos de sangre, pero no es necesario demostrar la infección para diagnosticar la sepsis desde el principio. El *shock séptico* también se redefinió en 2016 como un subgrupo de sepsis con hipotensión persistente que requiere la administración de vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mmHg o más acompañada de un nivel sérico de lactato superior a 18 mg/dl (2 mmol/l), a pesar de una reposición adecuada de volumen.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen más de 750.000 casos de sepsis grave o shock séptico en EE. UU., y más de 19 millones en todo el mundo. La sepsis, que se diagnostica en el 6% de los ingresos hospitalarios de adultos en EE. UU.,² causa tantas muertes como el infarto agudo de miocardio, y el shock séptico y sus complicaciones representan las causas más habituales de muerte en las unidades de cuidados intensivos (UCI) no coronarias. Los costes de la atención médica asociados con la sepsis se aproximan a 20.000 millones de dólares al año solo en EE. UU. La incidencia del shock séptico aumenta a medida que los médicos realizan intervenciones quirúrgicas cada vez más radicales, los microorganismos del medio se vuelven más resistentes y aumenta la prevalencia de la alteración inmunitaria secundaria a las enfermedades y al uso de medicamentos inmunodepresores. Entre los factores de riesgo para el shock séptico figuran la edad, las enfermedades crónicas subyacentes (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer) y los inmunodepresores. Los estudios señalan que los afroamericanos tienen una incidencia de sepsis mayor que los blancos (6 frente a 3,6 por cada 1.000 habitantes) y experimentan una mayor mortalidad en las UCI (32 frente a 29%) incluso después de ajustar los niveles de pobreza. Se desconocen los mecanismos de esta aparente diferencia en el riesgo y la mortalidad por sepsis.

Las bacterias grampositivas o gramnegativas, los hongos y, muy raramente, los protozoos o las rickettsias pueden causar un shock séptico. Entre las causas cada vez más frecuentes del shock séptico destacan las bacterias grampositivas resistentes a los antibióticos, en particular *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, los enterococos resistentes a la vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y los bacilos gramnegativos resistentes.

Las infecciones que más veces causan shock séptico son la neumonía (alrededor de la mitad de los casos), la peritonitis, la pielonefritis, los abscesos (sobre todo, intraabdominales), la bacteriemia primaria, la colangitis, la celulitis, la fascitis necrosante y la meningitis. La neumonía nosocomial es la causa más habitual de muerte por infección nosocomial. Los cultivos de sangre dan un resultado positivo solo en un tercio de los

pacientes con shock séptico y el 20-30% de los casos dan un resultado negativo en los cultivos de cualquier foco.

BIOPATOLOGÍA

Al comienzo, el shock séptico activa la inflamación, como lo revelan la neutrofilia y la desviación hacia neutrófilos inmaduros y un fenotipo procoagulante (detectado por el aumento del índice normalizado internacional y la trombocitopenia) debido al aumento de la coagulación, la activación plaquetaria y la disminución de la fibrinólisis. Al cabo de varios días puede surgir un estado inmunodeprimido que contribuye a la muerte. Las diversas vías se amplifican entre sí: la inflamación desencadena la coagulación, la coagulación pone en marcha la inflamación y la hipoxia tisular amplifica tanto la inflamación como la coagulación, lo cual genera bucles de retroalimentación proinflamatoria y procoagulante positiva. Muchos mediadores esenciales para el control homeostático de la infección resultan asimismo perjudiciales para el huésped (p. ej., factor de necrosis tumoral α [TNF- α]), lo que explicaría en parte por qué los tratamientos neutralizadores de estos mediadores han resultado ineficaces hasta la fecha.

La lesión endotelial generalizada es una característica importante del shock séptico; el endotelio lesionado es más permeable. En consecuencia, el líquido edematoso rico en proteínas fluye hacia los tejidos, como los pulmones, donde produce el síndrome de dificultad respiratoria aguda. En el shock séptico, las células endoteliales dañadas liberan óxido nítrico, un vasodilatador potente. El shock séptico también daña las células epiteliales del pulmón y del intestino. La lesión epitelial intestinal aumenta la permeabilidad intestinal y la translocación epitelial de las bacterias intestinales y las endotoxinas, lo que aumenta aún más el fenotipo inflamatorio del shock séptico.

Infección precoz, respuesta inmunitaria innata, inflamación y endotelio

Las bacterias presentan endotoxinas en la superficie de las células (lipopolisacáridos [LPS] y ácido lipoteicoico [LTA] en las bacterias gramnegativas y grampositivas respectivamente), que son los principales ligandos de los receptores de la inmunidad innata, sobre todo los de varias células inmunitarias que desencadenan la respuesta inflamatoria contra la sepsis. Las endotoxinas se trasladan desde las lipoproteínas de alta densidad (HDL) hasta las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (e-fig. 100-1), se eliminan principalmente por el hígado a través de los receptores de LDL, los mismos receptores que eliminan el colesterol de las LDL, y luego se excretan de manera inocua en la bilis (e-fig. 100-2). La depuración de las endotoxinas modula la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9); una actividad reducida de la PCSK9 aumenta el reciclado de los receptores de LDL en la superficie de los hepatocitos y, con ello, la depuración de las endotoxinas hepáticas.

La defensa del huésped se organiza en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. El sistema inmunitario innato utiliza receptores de reconocimiento de patrones (p. ej., receptores de tipo *toll* [TLR], receptores de lectina de tipo C, receptores de tipo 1 similares a la proteína inducible por el ácido retinoico y receptores para el dominio de oligomerización de unión a nucleótidos) para unirse a patrones moleculares asociados a patógenos, es decir, moléculas extremadamente bien conservadas de microorganismos. El LPS de las bacterias gramnegativas y el LTA de las grampositivas se unen al TLR-4 y al TLR-2, respectivamente (e-fig. 100-3; v. e-fig. 100-2). La unión a TLR-4 y TLR-2 inicia una cascada de señalización intracelular que determina el transporte nuclear del factor nuclear de transcripción κ B (NF- κ B), el cual inicia a su vez la transcripción de citocinas como el TNF- α y la interleucina (IL) 6. Los receptores similares al dominio de oligomerización de unión de nucleótidos son importantes en la respuesta del inflammasoma frente a la sepsis. La IL-3 también amplifica la inflamación aguda y constituye una diana terapéutica potencial en la sepsis.

Las citocinas regulan las moléculas de adhesión de los neutrófilos y las células endoteliales, y la activación de los neutrófilos da lugar a una destrucción bacteriana. Sin embargo, las citocinas también dañan directamente las células endoteliales del huésped, al igual que los neutrófilos activados, monocitos y plaquetas. La inhibición de los primeros mediadores citocínicos de la sepsis, como el TNF- α y la IL-1 β , no ha tenido éxito, probablemente porque el TNF- α y la IL-1 β alcanzan un valor máximo y luego disminuyen con rapidez antes de que se pueda aplicar tratamiento clínico con estos antagonistas.

Después de la respuesta inflamatoria temprana de las citocinas, las células inmunitarias, incluidos los macrófagos y los neutrófilos, liberan mediadores tardíos, como las proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB-1). Las HMGB-1 activan los neutrófilos, los monocitos y el endotelio. A diferencia de los antagonistas del TNF- α , los inhibidores de las HMGB-1 disminuyen la mortalidad, incluso si se administran 24 h después de la inducción de una peritonitis experimental.

En muchos tejidos, la autofagia es un proceso de autodegradación para el mantenimiento celular que se potencia en las células inmunitarias, el corazón, los pulmones, los riñones y el hígado durante la sepsis. La autofagia elimina las mitocondrias dañadas de los hepatocitos, regula la activación inflamatoria de las células inmunitarias (v. e-fig. 100-3) y es un mecanismo que propicia la supervivencia de los miocardiocitos. La autofagia sin regulación se asocia con una menor supervivencia en los modelos de sepsis. Las investigaciones sobre la autofagia revelan que la modulación de la autofagia en la sepsis podría resultar beneficiosa. La respuesta inflamatoria al shock séptico varía según la carga del organismo, el genotipo del huésped, las enfermedades subyacentes y los inmunodepresores administrados con anterioridad.

Lesión endotelial

En el shock séptico es habitual una lesión endotelial generalizada que aumenta la permeabilidad endotelial con la pérdida de proteínas y líquidos al espacio intersticial. La permeabilidad endotelial es una vía final común de la lesión tisular generalizada. Las citocinas y otros mediadores inflamatorios crean brechas entre las células endoteliales al romper las uniones intercelulares, modificar el citoesqueleto o dañar directamente las células endoteliales. En la sepsis se alteran varias vías de permeabilidad endotelial, entre ellas la del receptor 1 activado por la proteasa (PAR-1) y la disgregación del complejo intercelular entre VE-cadherina, β -catenina y p120-catenina. La unión al PAR-1 de la proteína C activada y la trombina en cantidad baja resulta citoprotectora, mientras que la estimulación del PAR-1 por la trombina en cantidad alta aumenta la permeabilidad endotelial. La unión de Slit a Robo4 mantiene la integridad de los complejos intercelulares entre VE-cadherina, β -catenina, y p120-catenina, y, por tanto, preserva la permeabilidad endotelial. Entre los mediadores de la mayor permeabilidad en la sepsis se encuentran la proteína de unión a la heparina, la trombomodulina soluble, la angiopoyetina 2, el fosfato de esfingosina 1 y los péptidos natriuréticos.

La inmunidad adaptativa añade especificidad y amplifica la respuesta inmunitaria

Los microorganismos estimulan respuestas inmunitarias adaptativas (humorales y celulares) y específicas que amplifican la inmunidad innata. Los linfocitos B liberan inmunoglobulinas que se unen a los microorganismos y, por tanto, facilitan la entrada de los microorganismos en las células citolíticas naturales y los neutrófilos. En la sepsis, las células T auxiliares de tipo 1 (T_H1) suelen segregar citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β), y las células T auxiliares de tipo 2 (T_H2), citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10).

Respuesta de coagulación a la infección

El shock séptico activa el sistema de coagulación y causa una coagulopatía asociada a la sepsis (e-fig. 100-4); en última instancia, el fibrinógeno se convierte en fibrina, que se une a las plaquetas para formar trombos microvasculares. Una respuesta procoagulante intensa o sostenida al shock séptico puede determinar una coagulación intravascular diseminada (CID; cap. 166) y una lesión tisular generalizada, incluyendo la amputación de dedos y extremidades. Las tres características fundamentales de la coagulopatía asociada a la sepsis son el aumento de la actividad procoagulante, la disminución de anticoagulantes y la actividad fibrinolítica. Los trombos microvasculares amplifican la

lesión endotelial por la liberación de mediadores inflamatorios y por la hipoxia tisular debida a la obstrucción del flujo sanguíneo.

En condiciones normales, los anticoagulantes naturales (proteína C, proteína S, antitrombina e inhibidor de la vía del factor tisular) mitigan la coagulación, mejoran la fibrinólisis y eliminan los microtrombos. La trombina α se une a la trombomodulina, que activa la proteína C cuando esta se une al receptor de la proteína C endotelial (EPCR). La proteína C activada suaviza el fenotipo procoagulante, porque inactiva los factores Va y VIIIa e inhibe la síntesis del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1). La proteína C activada también disminuye la apoptosis, la activación y adhesión de los leucocitos y la producción de citocinas. La expresión endotelial de la trombomodulina se reduce en la meningococemia (cap. 282), lo cual explica en parte la CID profunda y característica del shock meningocócico.

El shock séptico reduce los niveles de los anticoagulantes naturales proteína C, proteína S, antitrombina e inhibidor de la vía del factor tisular. Además, los lipopolisacáridos y el TNF- α disminuyen la expresión de la trombomodulina y el EPCR, con lo que limitan aún más la activación de la proteína C. Los lipopolisacáridos y el TNF- α también aumentan los niveles de PAI-1, inhibiendo la fibrinólisis. El sistema de coagulación está ligado a la respuesta inflamatoria por los receptores activados por la proteasa (PAR), en particular el PAR-1.

Hipoxia tisular en el shock séptico

La hipoxia tisular activa la inflamación de manera independiente (mediante la activación de NF- κ B y citocinas, la síntesis de óxido nítrico y la activación de HMGB-1), induce la coagulación (mediante el factor tisular y el PAI-1) y activa los neutrófilos, los monocitos y las plaquetas. La hipoxia desinhibe el factor inductor 1 α inducible por la hipoxia (HIF-1 α), que regula la eritropoyetina, y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). La eritropoyetina protege el encéfalo y otros tejidos. El VEGF inhibe la fibrinólisis y aumenta la síntesis inducible de óxido nítrico, incrementando así la vasodilatación inducida por el óxido nítrico. Otros efectos nocivos del óxido nítrico son la inhibición de las acciones beneficiosas del HIF-1 α (p. ej., la síntesis suprarregulada de la eritropoyetina) durante la hipoxia. Con la hipoxia tisular también se liberan patrones moleculares asociados al daño (alarminas), es decir, ligandos para los receptores de reconocimiento de patrones descritos con anterioridad; todo ello incrementa la inflamación en el shock séptico.

Respuestas endocrinas relevantes para el soporte cardiovascular

Las interacciones complejas entre diversos sistemas endocrinos modulan el tono vascular, la frecuencia cardíaca y otras funciones no cardiovasculares, como la función inmunitaria. Los ejes principales estimulados que aumentan la producción de hormonas son la liberación de noradrenalina y adrenalina por la médula suprarrenal (cap. 215), la liberación neurohipofisaria de vasopresina (cap. 210), la liberación de corticosteroides (como la cortisona) por la corteza suprarrenal (cap. 214) y la liberación de angiotensina II por el sistema de renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (e-fig. 100-5). La noradrenalina se une a los receptores α 1, la vasopresina a los receptores V1a y la angiotensina II a los receptores de angiotensina II del músculo liso para estimular la vasoconstricción mediada por el calcio. La cortisona modula la densidad de los receptores α 1. Las deficiencias en cada uno de esos niveles hormonales y la infrarregulación de los receptores pertinentes (como el V1a) explican en parte la necesidad de que los vasopresores, como la noradrenalina (primera línea) y la adrenalina, la vasopresina y posiblemente la angiotensina II (segunda línea), aumenten el tono vascular produciendo una vasoconstricción en los pacientes que no respondan a la reposición de volumen.

Inmunodepresión y apoptosis de las células inmunitarias y epiteliales

El shock séptico puede desencadenar un estado de inmunodepresión que vena la respuesta proinflamatoria iniciada unos 3 o 4 días después del inicio del shock séptico y ocasione la muerte. Los pacientes se mueven a una velocidad diferente a través del equilibrio entre los estados proinflamatorio y antiinflamatorio/inmunodeprimido, lo cual probablemente explique la amplia variabilidad en la progresión clínica y la recuperación del shock séptico. La regulación humoral, celular y neural de la inmunidad experimenta una depresión. La inmunodepresión se delata por la anergia, la linfopenia, la disminución del nivel de CD4, la hipotermia y la infección nosocomial (e-fig. 100-6). La disfunción multiorgánica podría constituir un fenotipo inmunodeprimido debido a la apoptosis de células inmunitarias (linfocitos B y T, así como células dendríticas), epiteliales y endoteliales. Los linfocitos T CD4⁺ activados evolucionan hacia un fenotipo proinflamatorio T_H1 (TNF- α , IL-1 β) o antiinflamatorio T_H2 (IL-4, IL-10). La sepsis da lugar a la migración de un fenotipo T_H1 hacia un fenotipo T_H2 ; por ejemplo, la elevación persistente de la IL-10 se asocia a un mayor riesgo de muerte. La inmunodepresión también se instaura por la apoptosis de los linfocitos. Las citocinas proinflamatorias, las células B y T activadas y los glucocorticoides inducen una apoptosis de linfocitos, mientras que el TNF- α y las endotoxinas inducen una apoptosis de células epiteliales pulmonares e intestinales. Otras características tardías del shock séptico son la expansión de las células T reguladoras y de las células mieloides supresoras, un descenso de la inflamación y, sin embargo, una fagocitosis anómala. El ner-

vio vago activa el nervio esplénico, haciendo que los linfocitos T CD4⁺ liberen acetilcolina, que atenúa aún más la inflamación.

La muerte por enfermedad infecciosa parece tener un componente hereditario. La sepsis es un ejemplo claro de una enfermedad poligénica relacionada con la interacción entre varios genes y una agresión ambiental (infección). Los polimorfismos de un solo nucleótido de las citocinas (TNF- α , IL-6, IL-10), los factores de coagulación (proteína C, fibrinógeno β), la vía de las catecolaminas (receptor β -adrenérgico) y los genes de la inmunidad innata (CD14, TLR-1, TLR-2) se han asociado de una manera variable a un mayor riesgo de muerte por sepsis. Hasta la fecha, ninguno de estos hallazgos ha evolucionado hasta convertirse en biomarcadores diagnósticos o pronósticos de utilidad clínica.

Disfunción cardiovascular

Las características principales de la disfunción cardiovascular en el shock séptico comprenden vasodilatación, hipovolemia, disminución de la contractilidad ventricular y aumento de la permeabilidad vascular. La perfusión inadecuada y la hipoxia de los tejidos son las manifestaciones cardinales de todos los tipos de shock. Los niveles periféricos de catecolaminas aumentan de forma drástica en el shock séptico, pero la vasodilatación periférica indica una disminución de la respuesta a estos vasoconstrictores endógenos. La vasodilatación en la sepsis está mediada, sobre todo, por el aumento en la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina. El óxido nítrico se eleva por el efecto de una sintasa de óxido nítrico independiente del calcio inducida por la interacción entre las endotoxinas y las células endoteliales vasculares. La prostaciclina es liberada por las células endoteliales en respuesta tanto a las endotoxinas como a las citocinas inflamatorias. La adrenomedulina, una hormona vasodilatadora polivalente y sustancia cardiodepresora, se eleva en el shock séptico. Al principio del shock séptico, la mayoría de los pacientes muestran taquicardia sinusual y, por definición, necesidad de vasopresores debido a la disminución de la presión arterial (sistólica < 90 mmHg, descenso \geq 40 mmHg de la presión sistólica inicial o presión arterial media < 65 mmHg; v. tabla 100-1). El shock séptico es la forma clásica de shock distributivo (cap. 98), y se caracteriza por un aumento de la presión del pulso (pulsos saltones), una disminución de la resistencia vascular sistémica (piel caliente y enrojecida) e hipovolemia funcional (presión venosa yugular baja). El shock distributivo presupone una distribución anómala del flujo sistémico, en la que alternan áreas de bajo flujo (y baja saturación venosa de oxígeno) con otras de alto flujo (y alta saturación venosa de oxígeno). No obstante, cerca de un tercio de los pacientes con shock séptico presentan inicialmente hallazgos más característicos de un shock hipovolémico (presión venosa central baja y saturación venosa central de oxígeno baja), porque las características clínicas dependen del estadio y la gravedad del shock séptico, así como del grado de reposición de líquidos. Después de la reposición de fluidos, los pacientes suelen manifestar los rasgos clínicos y hemodinámicos característicos del shock distributivo clásico.

El volumen vascular y la precarga ventricular suelen disminuir en el shock séptico temprano por varias razones. En primer lugar, los pacientes muestran un descenso de la volemia debido a la disminución del aporte en de líquidos y al aumento de las pérdidas de líquidos como consecuencia de la fiebre, los vómitos y la diarrea en caso de enfermedad gastrointestinal. En segundo lugar, la pérdida de líquidos del espacio intravascular al intersticial (fuga capilar) se debe a mediadores que inducen una lesión endotelial generalizada, que aumenta la permeabilidad capilar. La mayor permeabilidad capilar determina la pérdida de líquidos edematosos ricos en proteínas por el espacio intersticial. El aumento de la permeabilidad vascular agudiza las fugas vasculares transmural para cualquier presión hidrostática transmural dada, con lo que se genera un círculo vicioso. Los pacientes más enfermos tienen un aumento mayor de la permeabilidad endotelial, pero sufren mayores pérdidas de líquidos por terceros espacios, así que necesitan más aporte de líquidos. Sin embargo, si el aporte de líquidos eleva la presión hidrostática transmural, aunque sea de manera discreta, los pacientes más enfermos presentarán una mayor fuga de líquido hacia los tejidos, con más edema orgánico, disfunción orgánica y mortalidad.

En los pulmones, el aumento de la permeabilidad es un componente clave del SDRa (cap. 96). La precarga ventricular también disminuye en el shock séptico debido a la venodilatación inducida por mediadores, como el óxido nítrico. La venodilatación aumenta la capacidad venosa y el descenso relativo del volumen, agravando así el descenso absoluto del volumen. La poscarga ventricular se reduce debido a la excesiva liberación de vasodilatadores potentes, como el óxido nítrico, la prostaglandina I₂, el difosfato de adenosina y otros.

Además de la vasodilatación anómala, los pacientes presentan una vasoconstricción microvascular concomitante. La vasoconstricción microvascular podría no manifestarse en clínica o causar hipoxia tisular, que se detecta por el aumento de las concentraciones arteriales de lactato. La vasoconstricción microvascular se debe al aumento de norepinefrina, tromboxanos y otros vasoconstrictores locales. La hipoxia focal inducida por la vasoconstricción microvascular se exagera con la obstrucción microvascular por plaquetas y leucocitos.

El desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno altera la relación global entre el aporte y el consumo de oxígeno. En condiciones normales, el consumo de oxígeno no depende del aporte dentro de un intervalo amplio. Cuando el aporte de oxígeno disminuye por debajo de un nivel crítico, el consumo de oxígeno disminuye, y aparece en un estado en el que el consumo de oxígeno depende de su aporte. Cuando los valores descienden por debajo del nivel crítico de aporte de oxígeno, el lactato arterial aumenta

por la hipoxia tisular, que explica en parte por qué los niveles séricos elevados de lactato representan un componente diagnóstico del shock séptico. La implicación clínica es que el aporte de oxígeno debe incrementarse por encima del nivel crítico (p. ej., aumentando el gasto cardíaco mediante la reposición de volumen, la infusión de dobutamina o la transfusión de eritrocitos).

La función cardiovascular se altera aún más en el shock séptico por la disminución de la contractilidad ventricular.³ Pocos minutos después de reconocer a las bacterias, los miocardiocitos segregan citocinas proinflamatorias y quimiocinas que reclutan células inflamatorias. Los miocardiocitos expresan, simultáneamente, la molécula de adhesión a la superficie celular ICAM-1, que interactúa con los filamentos intracelulares de actina reduciendo la eficiencia contráctil. La disminución de la contractilidad ventricular puede ser difícil de detectar en clínica y solo se diagnostica mediante una exploración hemodinámica o ecocardiográfica. Numerosos mediadores circulantes de la sepsis, entre ellos las endotoxinas, las citocinas (p. ej., IL-6, TNF- α) y el óxido nítrico (liberado de manera local en la circulación coronaria), disminuyen la contractilidad. Las endotoxinas emiten señales a través de los TLR para suprarregular la expresión de proteínas, por ejemplo, dos pequeñas moléculas reguladas por el calcio (S110A8 y S100A9), que determinan un descenso en el flujo de calcio dependiente de un receptor de los productos terminales de la glucación avanzada (RAGE), con lo que disminuye la fracción de eyección. La isquemia coronaria secundaria a la obstrucción microvascular es otro mecanismo de disminución de la contractilidad.

En las fases iniciales del shock séptico, los pacientes que finalmente sobreviven presentan un mayor volumen telediastólico en el ventrículo izquierdo que les ayuda a mantener el gasto cardíaco a pesar de la menor contractilidad. Por el contrario, quienes no sobreviven no aumentan el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, con lo que se altera el gasto cardíaco. En algunos pacientes con shock séptico, el SDRa concomitante causa una hipertensión pulmonar secundaria, que aumenta la poscarga del ventrículo derecho y desplaza el tabique interventricular de la derecha hacia la izquierda. Este desplazamiento septal disminuye el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo y limita aún más el gasto cardíaco.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes en shock séptico presentan una presión sistólica de 100 mmHg o menos, acompañada de una frecuencia respiratoria elevada (> 22 rpm) o un estado mental alterado. Alrededor del 80% de los pacientes se encuentran febriles, pero también puede observarse una temperatura normal o incluso hipotermia (en un 20% de los casos). En la presentación inicial, el foco infeccioso podría resultar evidente, sobre todo si los pacientes tienen manifestaciones de una infección previa, como una neumonía o una infección del sitio quirúrgico, o permanecer oculto.

La disfunción cardiovascular en el shock séptico se caracteriza por una disminución de la precarga (debido a la disminución de la ingesta, la pérdida de líquidos, los terceros espacios derivados del aumento de la permeabilidad y la venodilatación), una disminución de la poscarga y, a menudo, una disminución de la contractilidad ventricular. La disminución del volumen ventricular se detecta en clínica por la presión venosa yugular baja y desde la perspectiva hemodinámica por la disminución de la presión venosa central. La resistencia del ventrículo izquierdo, o poscarga, también suele disminuir, y se detecta clínicamente por la piel caliente y enrojecida y hemodinámicamente por la disminución de la resistencia vascular sistémica.

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial de un paciente en estado crítico debe centrarse en las vías respiratorias (necesidad de intubación), la respiración (frecuencia respiratoria, dificultad respiratoria, pulsioximetría), la circulación (frecuencia cardíaca, presión arterial, presión venosa yugular, perfusión cutánea) y el comienzo rápido de las medidas terapéuticas (fig. 100-1). La gasometría arterial y los niveles de lactato son útiles, en particular porque la elevación del lactato representa un componente del diagnóstico clínico del shock séptico.

La exploración posterior tiene por objeto determinar el foco infeccioso y el estado de la función orgánica. La neumonía (cap. 91) se sospecha por la tos, la expectoración y la dificultad respiratoria; el empiema (cap. 92), por el dolor pleurítico. Los signos de peritonitis (cap. 133), una masa abdominal (cap. 123) y el dolor en la palpación en el cuadrante superior derecho (cap. 146) indican una sepsis abdominal (cap. 123). La pielonefritis (cap. 268) parece probable en pacientes con disuria y dolor en la palpación del ángulo costovertebral. La exploración de la piel puede revelar eritema (celulitis), eritema de la vía (sepsis de la vía), dolorimiento (fascitis necrosantes; cap. 280), crepitación (mionecrosis anaeróbica), y petequias y púrpuras (meningococemia; cap. 282). La cefalea, la rigidez del cuello y los signos de meningitis hacen sospechar una meningitis (cap. 384). Los signos de focalidad neurológica son compatibles con un absceso cerebral (cap. 385).

Entre los análisis de laboratorio útiles para identificar el foco de la infección se encuentran los cultivos y las tinciones de Gram pertinentes (sangre, esputo, orina, fluidos y líquido cefalorraquídeo). Los hemocultivos dan un resultado positivo en una cifra del 30 al 40% de los pacientes con shock séptico. La radiografía de tórax facilita el diagnóstico de la neumonía, el empiema y el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

La visualización directa del corazón mediante ecocardiografía transtorácica en la cabecera de la cama permite estimar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

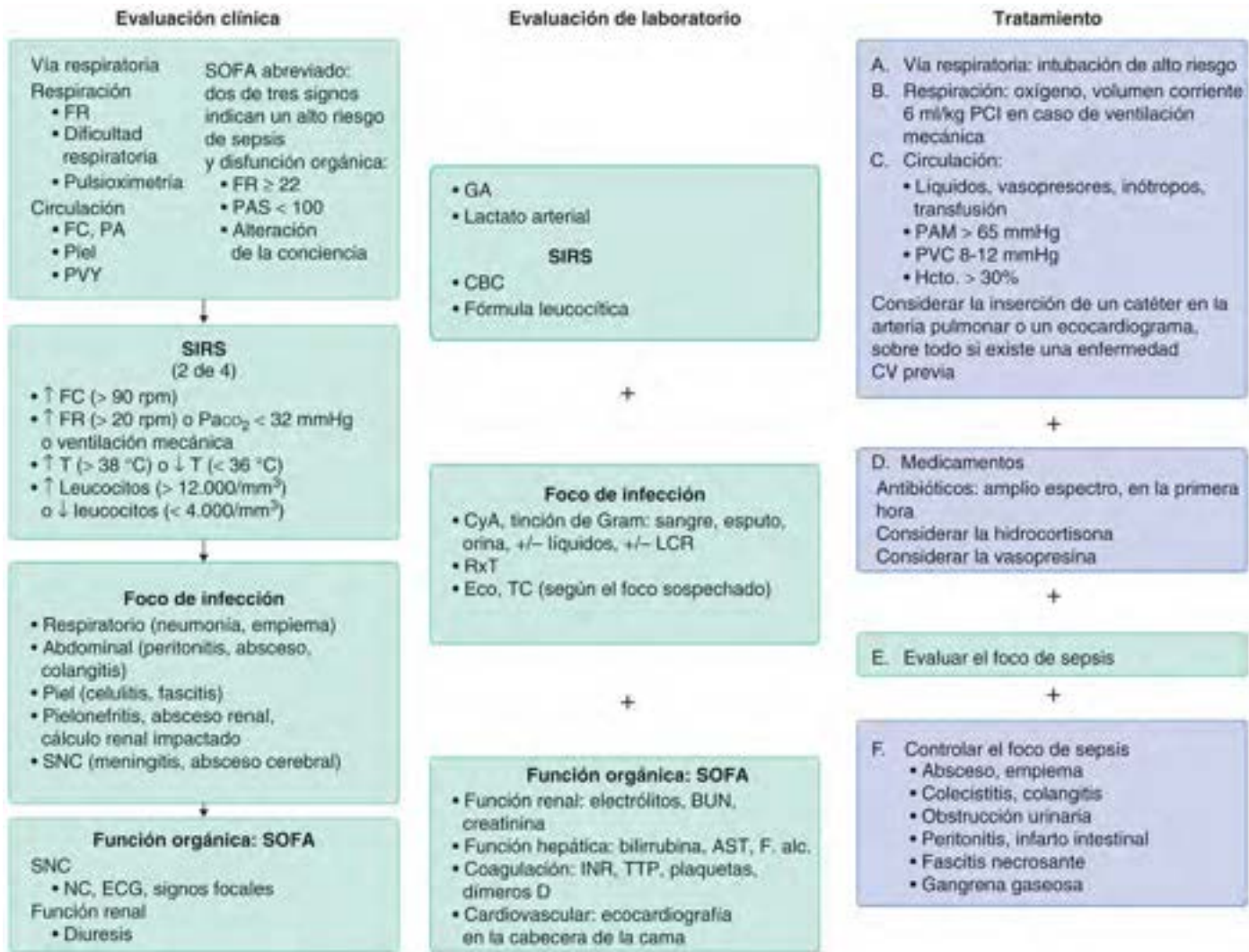


FIGURA 100-1. Algoritmo para la evaluación clínica y analítica y el tratamiento del shock séptico. AST, aspartato aminotransferasa; BUN, nitrógeno ureico en la sangre; CBC, hemograma completo; CV, cardiovascular; CyA, cultivo y antibiograma; Eco, ecografía; F. alc., fosfatasa alcalina; FC, frecuencia cardíaca; FR, frecuencia respiratoria; GA, gasometría arterial; Hcto., hematocrito; INR, índice normalizado internacional; LCR, líquido cefalorraquídeo; NC, nivel de conciencia; PA, presión arterial; $Paco_2$, presión parcial de dióxido de carbono; PAM, presión arterial media; PCI, peso corporal ideal; PVC, presión venosa central; PVY, presión venosa yugular; RxT, radiografía de tórax; Scvo₂, saturación venosa central de oxígeno; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SNC, sistema nervioso central; T, temperatura; TC, tomografía computarizada; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

de inmediato. Esta técnica también se utiliza para evaluar el volumen intravascular (se diagnóstica por el colapso de la vena cava inferior) y la disfunción valvular. Los signos ecocardiográficos de disminución de la contractilidad ventricular comprenden una disminución de las fracciones de eyección de los ventrículos derecho e izquierdo, y el aumento de los volúmenes telediastólico y telesistólico. En las fases tempranas del shock séptico, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuye, y se mantiene baja en los que no sobreviven. Entre los supervivientes, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo suele retornar a la normalidad en 5-10 días.

En un shock séptico temprano, la presión venosa central suele reducirse, pero aumenta en respuesta a la reposición de volumen. Se puede determinar la saturación venosa central de oxígeno, el gasto cardíaco y la presión de llenado ventricular. Se recomienda medir la presión venosa central en pacientes que requieran vasopresores porque su hipotensión no responde a la fluidoterapia aislada. La presión en la arteria pulmonar suele ser normal, pero a veces se elevan por la hipertensión pulmonar causada por el shock séptico. La presión de oclusión (o de enclavamiento) en la arteria pulmonar suele ser baja antes de la reposición de líquidos, pero resulta normal o elevada si el paciente sufre una cardiopatía de base (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio previo) o si la contractilidad del ventrículo izquierdo se reduce por la sepsis. El gasto cardíaco se encuentra bajo o normal antes de la reposición de líquidos y solo aumenta por encima de lo normal después de la fluidoterapia. Si la reposición de líquidos aumenta la presión venosa central y la presión de oclusión en la arteria pulmonar, pero no se eleva el gasto cardíaco, hay que sospechar una disfunción del ventrículo izquierdo.

Las constantes vitales y el recuento de leucocitos indican enseguida si el paciente tiene un SIRS. La ecografía y la tomografía computarizada del abdomen están indicadas si se sospecha una sepsis abdominal. Las pruebas de la función renal y hepática y de coagulación permiten evaluar la lesión renal aguda, la disfunción hepática y la coagulopatía asociada a la sepsis, respectivamente. Una vez establecido el foco de la sepsis, hay que

abordar su control mediante el drenaje de cualquier absceso o empiema; la corrección radiológica o quirúrgica de la obstrucción del tracto urinario, y el control quirúrgico de la peritonitis, el infarto intestinal, la colecistitis, la colangitis, la fascitis necrosante y la gangrena gaseosa.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del shock séptico se establece sobre todo con la pancreatitis aguda (cap. 135), el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 96), la neumonitis por aspiración (cap. 88), el politraumatismo (cap. 103) y la cirugía mayor reciente sin infección (cap. 405).⁴ Otras causas de shock distributivo que conviene sopesar son el shock anafiláctico (el angioedema y los habones lo apuntan; cap. 411), el shock medular (traumatismo y paraplejia recientes; cap. 371), la insuficiencia suprarrenal aguda («piel bronceada», hipopotasemia, alcalosis metabólica; cap. 214) y la insuficiencia hepática aguda o crónica reagudizada (ictericia, ascitis, encefalopatía; cap. 144).

El diagnóstico diferencial del shock séptico debe incluir las demás causas de shock: hipovolémico, cardiogénico y obstructivo (caps. 98 y 99). Los pacientes con shock hipovolémico (por pérdidas intrínsecas o extrínsecas de líquidos, hemorragia) refieren una historia compatible y signos de hipovolemia (presión venosa yugular baja) e hipoperfusión cutánea (piel fría y húmeda, cianosis periférica, llenado capilar lento). El shock cardiogénico (p. ej., infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o cirugía cardiovascular) se sospecha por la anamnesis, los signos de aumento de la presión de llenado (aumento de la presión venosa yugular, crepitaciones, S₃, edema pulmonar, cardiomegalia) y la hipoperfusión cutánea (cap. 99). Algunos pacientes con un infarto agudo de miocardio y shock cardiogénico presentan características de SIRS, con vasodilatación excesiva en ausencia de infección. El shock obstructivo (p. ej., tromboembolia pulmonar [cap. 74], taponamiento cardíaco [cap. 68], neumotórax [cap. 92]) se manifiesta de forma similar al cardiogénico.

TABLA 100-2 VARIABLES HEMODINÁMICAS, ABREVIATURAS Y VALORES NORMALES

Presión arterial: presión sistólica (PAS) (> 100 mmHg), presión diastólica, presión del pulso, presión arterial media (PAM) (> 65 mmHg)

Presión venosa central (PVC): normal, 6-12 mmHg

Presión en la arteria pulmonar (PAP): normal, 25/15 mmHg

Resistencia vascular pulmonar (RVP): normal, 150-250 dinas*s/cm⁵

$$\left(= \frac{\text{PAP} - \text{PAOP}}{\text{CO}} \times 80 \right)$$

Presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAOP) o presión de enclavamiento en la arteria pulmonar (PAWP): normal, 8-15 mmHg

Resistencia vascular sistémica (SVR): normal, 900-1.400 dinas*s/cm⁵

$$\left(= \frac{\text{PAP} - \text{CVP}}{\text{CO}} \times 80 \right)$$

Gasto cardíaco (CO): normal, 5 l/min

Índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo (LVSWI): normal, (60-100 g × metros/latidos) = (SV × [PAM - PAWP] × 0,0136)

Liberación de oxígeno (Do₂): normal, 1 l/min (= GC × [Hg × 1,38 × Sao₂] + [0,003 × Po₂])

Consumo de oxígeno (Vo₂): normal, 250 ml/min (= GC × Hg × 1,38 × [Sao₂ - Svo₂] + [0,003 × (PaO₂ - Pvo₂)])

Relación de extracción de oxígeno: normal, 0,23-0,32 (= Vo₂/Do₂)

Para ajustar las diferencias en la masa corporal, las variables hemodinámicas suelen normalizarse dividiéndolas por la superficie corporal (SC)

Índice de resistencia vascular pulmonar (PVRI): normal (= PVR/SC)

Índice de resistencia vascular sistémica (SVRI): normal (= SVR/SC)

Índice cardíaco (IC): normal, 2,5-4,2 l/min/m² (= CO/SC)

Índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo (LVSWI): normal (= LVSW/SC)

Índice de liberación de oxígeno (Do₂I): normal, 460-650 ml/min/m² (= Do₂/SC)

Índice de consumo de oxígeno (Vo₂I): normal, 95-170 ml/min/m² (= Vo₂/SC)

PREVENCIÓN

Las medidas para prevenir la sepsis consisten en el lavado de manos del cuidador antes y después del contacto con el paciente, la elevación de la cabecera de la cama, la adopción de técnicas estériles para la inserción de catéteres y, posiblemente, el uso de catéteres impregnados de antibióticos. La infección también se puede prevenir empleando sitios nuevos para los cambios de catéter, así como aislando a los pacientes con microorganismos resistentes y a los pacientes con una inmunodepresión grave.

Para evitar que la sepsis evolucione hacia un shock séptico, se requiere un diagnóstico temprano y medidas terapéuticas radicales.³ La administración temprana (en la primera hora) de antibióticos por vía intravenosa, la reposición de líquidos y la ventilación pulmonar con protección de los pulmones constituyen medidas terapéuticas esenciales en las fases iniciales del shock séptico (tabla 100-2).

TRATAMIENTO

Terapia respiratoria

Todos los pacientes en shock séptico requieren oxígeno al principio y muchos precisan ventilación mecánica, porque el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la complicación más común del shock séptico. La ventilación con protección pulmonar (ventilación mecánica que reduce al mínimo la lesión pulmonar mediante el uso de un volumen corriente relativamente bajo, por ejemplo 6-8 ml/kg del peso corporal previsto) disminuye la mortalidad por SDRA (cap. 97).

Los pacientes que reciben ventilación mecánica necesitan una sedación adecuada, pero no excesiva, porque la sedación excesiva empeora la inestabilidad hemodinámica, prolonga la ventilación mecánica y aumenta el riesgo de una neumonía nosocomial. La sedación se ajustará por medio de una exploración objetiva. La interrupción diaria de la sedación reduce la duración de la ventilación mecánica y de los cuidados intensivos. El destete de la ventilación mecánica se asocia a menudo a una sobrecarga de líquidos por la reposición previa y el descenso de la presión intratorácica. Los pacientes cuyo destete se guíe por los niveles de los péptidos natriuréticos cerebrales muestran un destete más rápido y pasan menos días conectados al respirador, porque reciben un tratamiento diurético más radical.

Terapia circulatoria

El tratamiento precoz y urgente resulta esencial,⁴ pero no es necesario que se alcancen los objetivos específicos de la hemodinámica central o del aporte de oxígeno, ni se precisa la colocación de un catéter venoso central o la administración de preparados inótropos o transfusiones de sangre.⁵ Los tratamientos habituales persiguen aumentar la perfusión y el aporte de oxígeno a los tejidos a través de un aumento de la presión arterial profundamente reducida, del gasto cardíaco insuficiente y de la saturación baja de oxígeno en la sangre arterial.

El objetivo general es lograr una presión arterial media adecuada (> 65 mmHg) y otros índices de perfusión, como la emisión de orina (> 0,5 ml/kg/h), los niveles arteriales de lactato (< 2 mmol/l), el nivel de conciencia y la perfusión cutánea. El criterio de una saturación venosa central de oxígeno superior al 70% o una depuración mínima de lactato del 10% resulta equivalente para evaluar la idoneidad de las medidas terapéuticas tempranas frente al shock séptico y para guiar el tratamiento.^{6,7}

Un valor de presión arterial media de 65-70 mmHg suele mostrar la misma eficacia como objetivo que una presión de 80-85 mmHg,⁸ aunque la presión arterial media más alta (80-85 mmHg) podría disminuir el riesgo de lesión renal aguda y la necesidad de terapia de reemplazo renal en los pacientes con hipertensión previa. Los pacientes con SDRA no muestran una evolución distinta cuando el tratamiento se guía con un catéter en la arteria pulmonar en lugar de un catéter venoso central, razón por la cual se recomienda la medición y la monitorización de la PVC en los pacientes que requieran la infusión de vasopresores. Los pacientes con SDRA tratados con una estrategia conservadora de fluidoterapia pasadas 24-48 h (comparada con una estrategia liberal de fluidoterapia) muestran una ventilación mecánica y una estancia en la UCI más cortas.

Durante las primeras 3 h se administrarán líquidos (30 ml/kg de una solución intravenosa cristalóide equilibrada, como la solución de Ringer lactato) y luego se continuarán aportando líquidos hasta lograr y mantener una presión venosa central de 8-12 mmHg con una perfusión tisular adecuada (p. ej., estado mental, diuresis). Para los adultos en estado crítico se prefieren los cristalóides equilibrados al cloruro de sodio debido a las tasas más bajas de lesión renal aguda, la menor necesidad de terapia de reemplazo renal y la menor mortalidad.⁹ No hay datos convincentes de que la albúmina resulte mejor que las soluciones cristalóides.¹⁰ Las soluciones de hidroxietilalmidón no deben usarse en el shock séptico. La reposición excesiva de líquidos se asocia a un aumento de la mortalidad por shock séptico, y la elevación de la PVC podría indicar una sobrecarga de líquidos y un mayor riesgo de edema pulmonar.

Los vasopresores (p. ej., noradrenalina, 1-50 µg/min; adrenalina, 1-30 µg/min) se añadirán si la presión arterial media es inferior a 65 mmHg a pesar de una reposición adecuada de líquidos. La noradrenalina reduce la mortalidad ligera, pero no significativamente más que la dopamina si se utiliza como vasopresor de primera línea en pacientes con shock séptico; sin embargo, la noradrenalina se asocia a una menor tasa de arritmias, sobre todo de fibrilación auricular. La noradrenalina previene también la insuficiencia renal aguda de los pacientes con shock séptico y posee al menos la misma eficacia que la vasopresina.¹¹ Estos datos acumulados indican que la noradrenalina es el vasopresor de primera línea preferido en el shock séptico.

Aunque la deficiencia de vasopresina y la regulación a la baja de los receptores de vasopresina resulten habituales en el shock séptico, la infusión de vasopresina en dosis bajas añadida a la noradrenalina no mejora significativamente los resultados de la infusión aislada de noradrenalina en el shock séptico. La vasopresina (hasta 0,03 U/min) se puede añadir a pacientes que no respondan adecuadamente a la noradrenalina para aumentar la presión arterial media y disminuir la dosis de noradrenalina. No se sabe con certeza si la infusión de vasopresina resulta beneficiosa para los pacientes con un shock menos grave.

La infusión de angiotensina II (20 ng/kg/min inicialmente, aumentando hasta un máximo de 200 ng/kg/min) puede disminuir las necesidades precoces de noradrenalina y mejorar el componente cardiovascular de la escala SOFA. Sin embargo, no reduce la mortalidad de modo significativo.¹² El levosimendán, un preparado inótropro y vasodilatador suave con propiedades antiinflamatorias, no proporciona ningún beneficio añadido a los pacientes con shock séptico.¹³

En algunos pacientes que sufren un shock séptico, el índice cardíaco es insuficiente, como se refleja en una saturación de oxígeno baja en sangre venosa mixta a pesar de una elevada presión venosa central (> 12 mmHg) debido a una disfunción cardiovascular subyacente o a una disfunción aguda del ventrículo izquierdo secundaria a la sepsis. En esos casos, para aumentar el gasto cardíaco, los clínicos pueden administrar la adrenalina sola, la noradrenalina sola o la noradrenalina más la dobutamina. Para aumentar la contractilidad del ventrículo izquierdo se planteará el uso temprano de un preparado inótropro (p. ej., dobutamina, inicialmente de 2 a 5 µg/kg/min y luego 20 µg/kg/min). Sin embargo, la combinación de noradrenalina más dobutamina en el shock séptico se asocia a una mortalidad similar a la observada con la adrenalina sola, sin que se detecten diferencias en cuanto a la disfunción orgánica.

La fiebre es habitual en el shock séptico y puede surtir efectos beneficiosos de resistencia la infección, pero también aumenta la demanda de oxígeno. La disminución de la fiebre puede reducir la necesidad de vasopresores y posiblemente el riesgo de encefalopatía séptica. El enfriamiento externo durante 48 h para mantener la temperatura corporal central entre 36,5 y 37 °C resulta seguro y podría disminuir la necesidad de vasopresores y las tasas de mortalidad a los 14 días. El enfriamiento para reducir la fiebre a valores normales parece especialmente prometedor en pacientes con shock séptico febril que

reciben dosis altas de vasopresores o preparados inótrópicos, o que presentan una taquicardia intensa.

Transfusión de eritrocitos

La anemia es habitual en el shock séptico, pero la transfusión de eritrocitos puede aumentar el riesgo de infección nosocomial y otras complicaciones, por lo que se ha generado un debate en torno al valor de hemoglobina requerido para la transfusión. El umbral de transfusión establecido en un valor de hemoglobina de 7 g/dl se muestra equivalente al umbral de 9 g/dl en términos de episodios isquémicos, necesidad de soporte vital o muerte, y ese umbral puede disminuir las transfusiones de una mediana de cuatro unidades a otra de una unidad. Los eritrocitos más frescos y compatibles disponibles no proporcionan mejores resultados que los eritrocitos habituales a los pacientes en shock séptico.

Medicamentos

Antibióticos

El foco infeccioso y los microorganismos infectantes del shock séptico no se suelen conocer al principio, y los clínicos a menudo han de seleccionar un régimen antibiótico empírico sin saber los resultados de los cultivos. Una vez obtenidas las muestras adecuadas de cultivo, un especialista en enfermedad infecciosa guiará la administración en el plazo de 1 h⁹ (y teniendo en cuenta factores del huésped, como el estado inmunitario y alérgico) de antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa, que se completará con un control del foco infeccioso basado en un diagnóstico anatómico que podría requerir estudios de imagen (caps. 264 y 265; v. fig. 100-1). El tratamiento antibiótico empírico urgente (tabla 100-3) se guiará por la mayor frecuencia de bacterias grampositivas, la posibilidad de microorganismos resistentes y las características bacteriológicas locales. En un metaanálisis, la eficacia de los preparados β -lactámicos/inhibidores de la β -lactamasa y de los carbapenémicos en el tratamiento de la sepsis pareció equivalente.

El uso de antibióticos guiado por la procalcitonina disminuye la duración de los antibióticos y también la mortalidad al cabo de 28 días y de 1 año en comparación con el tratamiento habitual. El efecto del meropenem por sí solo sobre las tasas de mortalidad y la disfunción orgánica equivale al de la combinación de meropenem y moxifloxacino. La adición de un tratamiento empírico con fluconazol no mejora los resultados en los pacientes en estado crítico sin neutropenia. La infusión continua de antibióticos β -lactámicos determina tasas de curación

clínica más elevadas 14 días después de la suspensión de los antibióticos, una consecución más idónea del objetivo farmacocinético/farmacodinámico y un mayor número de días sin respirador en comparación con un bolo intermitente de antibióticos, pero no mejora la supervivencia a los 30 días.

Los antibióticos de amplio espectro deben utilizarse durante el menor tiempo posible. Si se identifica el microorganismo causal (< 20% de los pacientes sépticos muestran cultivos negativos), el régimen antibiótico se reducirá rápidamente en 3-5 días para disminuir la aparición de microorganismos resistentes. La duración de los antibióticos dependerá de la causa del shock séptico, pero los pacientes precisan de ordinario tratamiento durante 10-14 días.

Corticoesteroides

Los corticoesteroides administrados antes que los antibióticos parecen disminuir las secuelas neurológicas de la meningitis bacteriana (sobre todo, la neumocócica) (cap. 384). Si bien los corticoesteroides en dosis altas no previenen con eficacia el shock séptico de los pacientes con sepsis, pero sin shock, la combinación de 50 mg de hidrocortisona intravenosa cada 6 h (200 mg/día) más 50 μ g de fludrocortisona (por vía oral a través de sonda nasogástrica) una vez al día durante 7 días puede mejorar la mortalidad por todas las causas al cabo de 90 días en los pacientes con shock séptico. En cambio, el tratamiento con hidrocortisona (200 mg/día por vía intravenosa) se asocia por sí solo a una menor duración del shock, pero no a una reducción de la mortalidad a los 90 días. Las guías actuales sobre la sepsis no recomiendan los corticoesteroides si se logra la estabilidad hemodinámica mediante la reposición de líquidos y los vasopresores, pero podrían añadirse corticoesteroides en dosis altas o una combinación de hidrocortisona más fludrocortisona si no se alcanza la estabilidad hemodinámica. El entusiasmo suscitado por el tratamiento esteroideo se debe atemperar por el riesgo de complicaciones, como sobreinfección, neuromiopatía, hiperglucemia, inmunodepresión y alteración en la cicatrización de las heridas.

Hiperglucemia e insulino terapia intensiva

La hiperglucemia y la resistencia a la insulina son frecuentes en el shock séptico, pero la insulino terapia intensiva para controlar la hiperglucemia no beneficia a los pacientes de las UCI médicas debido a las tasas significativamente más altas de hipoglucemia y posiblemente al aumento de la mortalidad. La insulino terapia radical para combatir la hiperglucemia que suele acompañar al tratamiento esteroideo no ofrece mejores resultados que el control habitual de la glucosa.

TABLA 100-3 POSIBLES REGÍMENES DE ANTIBIÓTICOS PARA LOS PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO*

FOCO DE SEPSIS	RÉGIMEN ANTIBIÓTICO INICIAL	RÉGIMEN ANTIBIÓTICO ALTERNATIVO
Neumonía adquirida en la comunidad	Cefalosporina de tercera generación (cefotaxima 2 g i.v. cada 6 h; ceftriaxona 2 g i.v. cada 12 h; ceftizoxima 2 g i.v. cada 8 h) <i>más</i> Fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 12 h, levofloxacino 750 mg i.v. cada 24 h, moxifloxacino 400 mg i.v. cada 24 h) <i>o</i> Macrólido (azitromicina 500 mg i.v. cada 24 h)	Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h <i>más</i> fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 12 h, levofloxacino 750 mg i.v. cada 24 h, moxifloxacino 400 mg i.v. cada 24 h) <i>o</i> Macrólido (azitromicina 500 mg i.v. cada 24 h)
Neumonía adquirida en el hospital	Vancomicina 15 mg/kg i.v. cada 8-12 h (si hay más riesgo de SARM) <i>o</i> Linezolid 600 mg i.v. cada 12 h (si hay más riesgo de SARM) <i>más</i> Carbapenémico (imipenem 0,5 g i.v. cada 6 h <i>o</i> Meropenem 1 g i.v. cada 8 h) <i>más</i> Fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 12 h, levofloxacino 750 mg i.v. cada 24 h)	Fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 12 h, levofloxacino 750 mg i.v. cada 24 h) <i>más</i> Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h <i>más</i> Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h <i>o</i> Ceftacídima 2 g i.v. cada 8 h <i>o</i> Aztreonam 2 g i.v. cada 8 h
Abdominal Peritonitis bacteriana espontánea Perforación gastrointestinal	Ceftriaxona 1 g i.v. cada 12 h Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h <i>o</i> Carbapenémico (imipenem 0,5 g i.v. cada 6 h, meropenem 1 g i.v. cada 8 h)	Moxifloxacino 400 mg i.v. cada 24 h Cefepima 1 g i.v. cada 8 h <i>más</i> Metronidazol 500 mg i.v. cada 8 h <i>o</i> Metronidazol 500 mg i.v. cada 8 h <i>más</i> fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 12 h)
Tracto urinario	Cefalosporina de tercera generación (cefotaxima 2 g i.v. cada 6 h, ceftriaxona 2 g i.v. cada 12 h, o ceftizoxima 2 g i.v. cada 8 h)	Ampicilina 2 g i.v. cada 4 h <i>más</i> Gentamicina 1.5 mg/kg i.v. cada 8 h <i>o</i> Ertapenem 1 g i.v. cada 24 h (si hay ESBL)
Fascitis necrosante	Vancomicina 15 mg/kg i.v. cada 8-12 h <i>más</i> Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h <i>más</i> Clindamicina 600 mg i.v. cada 8 h	Vancomicina 15 mg/kg i.v. cada 8-12 h <i>más</i> Ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 12 h <i>más</i> Clindamicina 600 mg i.v. cada 8 h
Bacteriemia primaria (huésped normal)	Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h <i>más</i> Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h	Carbapenémico (imipenem 0,5 g i.v. cada 6 h, meropenem 1 g i.v. cada 8 h) <i>más</i> Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h
Bacteriemia primaria (drogadictos por vía intravenosa)	Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h <i>más</i> Fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 12 h)	Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h <i>más</i> Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h

TABLA 100-3 POSIBLES REGÍMENES DE ANTIBIÓTICOS PARA LOS PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO* (cont.)

FOCO DE SEPSIS	RÉGIMEN ANTIBIÓTICO INICIAL	RÉGIMEN ANTIBIÓTICO ALTERNATIVO
Infección sanguínea relacionada con el catéter (CR-BSI) Si hay cocos grampositivos en racimos ≥ 2 cultivos de sangre	Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h +/- cefepima 2 g i.v. cada 8 h Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h	Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h +/- carbapenémico (imipenem 0,5 g i.v. cada 6 h, meropenem 1 g i.v. cada 8 h) o Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h o Ceftacidima 2 g i.v. cada 8 h o
Neutropenia febril	Cefepima 2 g i.v. cada 8 h más Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h	Aztreonam 2 g i.v. cada 8 h Aztreonam 2 g i.v. cada 8 h más Gentamicina 1,5 mg/kg cada 8 h o Cefepima 2 g i.v. cada 8 h más Gentamicina 1,5 mg/kg cada 8 h o Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h más Gentamicina 1,5 mg/kg cada 8 h o Carbapenémico (imipenem 0,5 g i.v. cada 6 h, meropenem 1 g i.v. cada 8 h) más Gentamicina 1,5 mg/kg cada 8 h Si hay alergia a los β-lactámicos: Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h más Gentamicina 1,5 mg/kg i.v. cada 8 h más Ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 12 h
Meningitis bacteriana	Ceftriaxona 2 g i.v. cada 12 h más Ampicilina 3 g i.v. cada 6 h más Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h más Dexametasona 0,15 mg/kg i.v. cada 6 h durante 2-4 días	Cocos grampositivos: vancomicina más ceftriaxona 2 g i.v. cada 12 h Diplococos gramnegativos: cefotaxima 2 g i.v. cada 4-6 h o ceftriaxona 2 g i.v. cada 12 h Bacilos grampositivos: ampicilina 3 g i.v. cada 6 h más gentamicina Bacilos gramnegativos: ceftacidima 2 g i.v. cada 8 h más gentamicina 1,5 mg/kg i.v. cada 8 h o cefepima 1 g i.v. cada 8 h Todo lo anterior más dexametasona
Celulitis [†]	Grave: Vancomicina 1,5 g i.v. cada 12 h más Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h	Moderada: Cefazolina 1-2 g i.v. cada 8 h o Ceftriaxona 2 g i.v. cada 12 h o Clindamicina 600 mg i.v. cada 8 h

*La mayoría de las dosis de antibióticos se deben ajustar si hay disfunción hepática o renal. Algunos antibióticos requieren un ajuste basado en los niveles (p. ej., gentamicina). Al seleccionar un medicamento, considere cuidadosamente los antecedentes de alergia a los antibióticos (en especial a la penicilina) del paciente.

[†]Evalúe la fascitis necrosante y considere la consulta con el cirujano; eleve la extremidad. SARM, *S. aureus* resistente a la metilina; ESBL, microorganismos gramnegativos, incluidos los productores de β-lactamasas de espectro extendido.

Disfunción renal y diálisis

La lesión renal aguda es una complicación importante del shock séptico debido a su morbilidad, mortalidad y consumo de recursos (fig. 100-2). En los pacientes en estado crítico que sufren una lesión renal aguda, la hemodiálisis (seis sesiones semanales) no resulta mejor que la hemodiálisis convencional, y la terapia de reemplazo renal intensiva tampoco ofrece mejores resultados que la terapia estándar en general o en los pacientes con sepsis.

La terapia de reemplazo renal continuado posiblemente se prefiera a la hemodiálisis intermitente en pacientes con shock séptico que continúan con inestabilidad hemodinámica.

Se desconoce cuándo debe iniciarse la terapia de reemplazo renal en los enfermos en estado crítico. En dos ensayos no se han descrito diferencias en la mortalidad,¹⁰ pero en otro se advirtió una menor mortalidad tras el inicio temprano de la terapia de reemplazo renal.¹¹

La dopamina en dosis bajas (2-4 μg/kg/min) no disminuye la necesidad de soporte renal ni mejora los resultados y, en consecuencia, no se recomienda. La acidosis láctica es una complicación asidua del shock séptico, pero la administración de bicarbonato de sodio para combatir la acidosis láctica no mejora la hemodinámica ni la respuesta a los vasopresores.

Otros tratamientos

La profilaxis de la trombosis venosa profunda con heparina de bajo peso molecular (HBPM) podría mostrarse superior a la heparina no fraccionada en dosis bajas, porque parece disminuir el riesgo de embolia pulmonar en los enfermos en estado crítico. La HBPM se recomienda a los pacientes que no tienen hemorragias activas, coagulopatía o una contraindicación para la heparina (v. fig. 100-2). La profilaxis de las úlceras por estrés con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂ reduce el riesgo de hemorragia digestiva.

La nutrición enteral resulta de ordinario más segura y eficaz que la nutrición parenteral total, pero a veces los pacientes con sepsis, cirugía o traumatismos abdominales precisan la nutrición parenteral total.¹² La alimentación trófica inicial, con un aporte del 25% de los requerimientos calóricos normales, proporciona resultados similares a los de la alimentación enteral completa después de la estabilización de los pacientes con un shock séptico. El uso de sedantes, bloqueantes neuromusculares y corticosteroides se reducirá al mínimo, porque pueden exacerbar la encefalopatía séptica y la polineuropatía o miopatía de la sepsis. Los pacientes neutropénicos quizá mejoren con el factor estimulante de las colonias de granulocitos (cap. 158). El riesgo de infección nosocomial disminuye gracias a los antibióticos de espectro reducido, al destete temprano de la ventilación mecánica, y la retirada y cambio periódicos de los catéteres (cap. 266).

PRONÓSTICO

La supervivencia y la calidad de vida después del alta hospitalaria tras un shock séptico siguen siendo más desfavorables durante al menos un decenio.¹⁰ Así, por ejemplo, la mortalidad a los 28 días del shock séptico se aproxima al 25%¹¹ en centros académicos, donde es costumbre el inicio temprano de los tratamientos adecuados (sobre todo, antibióticos). Las muertes en las primeras 72 h suelen deberse a un shock séptico rebelde a pesar las medidas progresivas de soporte vital. Las muertes diferidas (después del tercer día) obedecen, de ordinario, a una disfunción multiorgánica, a una infección nosocomial o a ambas. El número de órganos con disfunción es un indicador de mal pronóstico, en particular en pacientes que no mejoran o sufren una disfunción orgánica progresiva. Otros marcadores de pronóstico sombrío son la demora en las medidas de reposición y de tratamiento con antibióticos, la edad avanzada, la comorbilidad crónica subyacente,

B. Respiración: oxígeno, con un volumen corriente de 6 ml/kg PCI en caso de ventilación mecánica.
Destete conforme al protocolo de ARDSNet (caps. 97 y 98)

C. Circulación

- Líquidos, vasopresores, inótrópicos, transfusión; los objetivos son:
 - PAM > 65 mmHg
 - PVC 8-12 mmHg
 - Hb 70-90 g/l

Considerar la inserción de un catéter en la arteria pulmonar o un ecocardiograma, sobre todo si existe una enfermedad CV previa; los objetivos son:

- Presión de enclavamiento 8-15 mmHg
- Índice cardíaco: normal o elevado

D. Medicamentos:

- Antibióticos: espectro reducido frente a la causa de la infección. Considerar:
- Hidrocortisona (v. texto): hidrocortisona, 50 mg por vía intravenosa cada 6 h diariamente durante 7 días
- Vasopresina, 0,01-0,03 U/min por vía intravenosa

Soporte orgánico adicional

- Función renal: reemplazo renal continuado
- Profilaxis de la TVP (p. ej., heparina de bajo peso molecular [p. ej., dalteparina, 5.000 UI por vía subcutánea cada día])
- Profilaxis de las úlceras de estrés: IBP (p. ej., pantoprazol, 40-80 mg por vía intravenosa una o dos veces al día) o antagonistas H₂ (p. ej., ranitidina, 50 mg por vía intravenosa cada 8 h)
- Nutrición: se prefiere la enteral
- Sedación: intermitente con despertar diario

FIGURA 100-2. Medidas continuadas de soporte crítico y tratamiento del shock séptico. Hg, hemoglobina; NG, nasogástrico; PAM, presión arterial media; PCI, peso corporal ideal; PVC, presión venosa central; ScvO₂, saturación venosa central de oxígeno; TVP, trombosis venosa profunda.

las enfermedades críticas más graves, la elevación del lactato arterial y la necesidad de dosis altas de vasopresores. Los pacientes con un episodio de lesión renal aguda durante el shock séptico también muestran una supervivencia a largo plazo significativamente menor que quienes no lo sufren.

El creciente número de supervivientes del shock séptico pone de relieve la importancia de las secuelas a largo plazo, como depresión, disfunción cognitiva y trastorno por estrés posttraumático. Los supervivientes del shock séptico corren un riesgo de reingreso hospitalario próximo al 35% durante 6 meses, riesgo mayor que el de los pacientes dados de alta tras un infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.¹²

La calidad de vida suele verse afectada en los supervivientes de un shock séptico. Así, algunos supervivientes de un shock séptico acompañado de SDR (cap. 96) muestran una disfunción neuromuscular (debilidad) y disnea de esfuerzo u otra disfunción orgánica persistente. Por desgracia, en un ensayo de tratamiento más intensivo después del alta, comparado con el tratamiento habitual, no se advirtieron diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud mental.■

Grado A Bibliografía de grado A

- Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1233-1240.
- Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1496-1506.
- Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372:1301-1311.
- Rowan KM, Angus DC, Bailey M, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med*. 2017;376:2223-2234.
- Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583-1593.
- Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-839.
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1412-1421.
- Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:509-518.

- Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2017;377:419-430.
- Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med*. 2016;375:1638-1648.
- Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1381-1391.
- Cooper DJ, McQuilten ZK, Nichol A, et al. Age of red cells for transfusion and outcomes in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2017;377:1858-1867.
- Shiber S, Yahav D, Avni T, et al. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitors versus carbapenems for the treatment of sepsis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:41-47.
- de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:819-827.
- Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:108-120.
- Keh D, Trips E, Marx G, et al. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: the HYPRESS randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1775-1785.
- Anane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378:809-818.
- Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378:797-808.
- Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122-133.
- Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med*. 2018;379:1431-1442.
- Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2190-2199.
- Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2014;371:1673-1684.
- Schmidt K, Worrack S, Von Korff M, et al. Effect of a primary care management intervention on mental health-related quality of life among survivors of sepsis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2703-2711.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

101

TRASTORNOS POR CALOR Y FRÍO

MICHAEL N. SAWKA Y FRANCIS G. O'CONNOR

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA

La temperatura corporal se regula mediante dos procesos paralelos que modifican el equilibrio del calor corporal: el conductual (ropa, protección, actividad física) y el fisiológico (flujo sanguíneo cutáneo, sudación, escalofríos). Tanto los receptores térmicos periféricos (piel) como los centrales envían impulsos aferentes a un centro integrador del sistema nervioso central (hipotálamo, centro termorregulador) y cualquier desviación entre la variable regulada (temperatura corporal) y una variable de referencia teórica (temperatura de «punto de ajuste») produce una respuesta de pérdida o de conservación de calor.

Normalmente el ser humano regula la temperatura corporal (central) a 37 °C aproximadamente y las personas sanas aclimatadas pueden tolerar fluctuaciones dentro de un margen estrecho de 35 a 41 °C. Una temperatura corporal fuera de este margen genera morbilidad. Según una estimación, alrededor del 8% de la mortalidad mundial se atribuye a las altas o bajas temperaturas ambientales, y alrededor del 90% de estas muertes se deben al frío.¹

No existe una temperatura central única porque varía según las diferentes localizaciones corporales profundas y durante el reposo o el ejercicio físico. La temperatura sanguínea arterial, que es el mejor indicador invasivo de la temperatura central, es ligeramente menor que la encefálica. El índice no invasivo más preciso de la temperatura central es la temperatura esofágica, seguida en orden de preferencia por la temperatura rectal, en el tubo digestivo (píldora de telemetría) y oral. La temperatura en el oído (timpanica) y en el conducto auditivo) o la temperatura registrada en la arteria temporal no son fiables para una evaluación clínica. La temperatura rectal es la que se recomienda con más frecuencia, por ser fácil de medir y no depende de las condiciones medioambientales.

ENFERMEDAD TÉRMICA

DEFINICIÓN

Las enfermedades leves relacionadas con el calor son la miliaria rubra, la lipotimia térmica y los calambres por calor. La enfermedad grave por calor sigue un espectro que oscila entre agotamiento por calor, la lesión térmica y golpe de calor.

TABLA 101-1 FACTORES QUE PREDISPONEN A ENFERMEDAD GRAVE POR CALOR**FACTORES INDIVIDUALES**

Falta de aclimatación
 Mal estado de forma
 Peso excesivo
 Deshidratación
 Edad avanzada
 Edad joven
 Polimorfismos de los receptores de tipo *toll 4*

ENFERMEDADES

Inflamación y fiebre
 Infección viral o bacteriana
 Enfermedad cardiovascular
 Diabetes mellitus
 Gastroenteritis
 Exantema, quemadura solar, quemaduras previas en zonas extensas de la piel
 Convulsiones
 Tormenta tiroidea
 Síndrome maligno por psicofármacos
 Hipertermia maligna
 Rasgo drepanocítico
 Fibrosis quística

FÁRMACOS

Propiedades anticolinérgicas (atropina)
 Antiepilépticos (topiramato)
 Antihistamínicos
 Glutetimida
 Fenotiacinas
 Antidepresivos tricíclicos
 Anfetaminas, cocaína, éxtasis (3,4-metilendioxi metanfetamina [MDMA])
 Estimulantes ergógenos (p. ej., efedrina, efedra)
 Litio
 Diuréticos
 β-bloqueantes
 Etanol
 Antiinflamatorios no esteroideos

FACTORES MEDIOAMBIENTALES

Temperatura alta
 Humedad alta
 Escaso movimiento de aire
 Ausencia de sombra
 Ola de calor
 Ejercicio físico
 Ropa gruesa
 Exposiciones anteriores intensas al calor

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad térmica causa una considerable morbimortalidad a nivel mundial en la actualidad. La enfermedad grave por calor se asocia a diversos factores individuales, estados de salud, fármacos y factores medioambientales (tabla 101-1). La enfermedad térmica por esfuerzo es una de las causas principales de muerte en deportistas jóvenes, y su incidencia va en aumento en EE. UU. La enfermedad térmica típica causada por temperaturas medioambientales altas sigue siendo un problema relevante, sobre todo en personas ancianas confinadas en casas sin aire acondicionado.² La intoxicación por anticolinérgicos y simpaticomiméticos (cap. 102) puede provocar hipertermia. La hipertermia maligna (cap. 404) es un trastorno infrecuente que afecta a personas con predisposición genética. La contracción rápida y masiva del músculo esquelético por exposición a ciertos anestésicos volátiles (de ordinario halotano, sevoflurano, desflurano, isoflurano o enflurano) o relajantes musculares despolarizantes (p. ej., suxametonio) puede desencadenar elevaciones de la temperatura central muy por encima de los 43 °C. Sin embargo, algunos datos indican que los trastornos por calor tras el ejercicio extremo pueden ocasionar un síndrome similar.³ El síndrome maligno por psicofármacos (cap. 406) es una reacción hipertérmica idiosincrásica causada por rigidez del músculo esquelético, secundaria al tratamiento psicofarmacológico (p. ej., antipsicóticos, antidepresivos, antieméticos). Tanto la hipertermia maligna como el síndrome maligno por psicofármacos son potencialmente mortales sin diagnóstico inmediato e intervención rápida.

La enfermedad térmica afecta también a personas de riesgo bajo que han tomado precauciones apropiadas respecto a situaciones a las que han estado expuestas en el pasado. Antes estos casos inesperados se atribuían a deshidratación (que empeora la termorregulación y aumenta la hipertermia y el trabajo cardiovascular), pero en la actualidad se sospecha que una exposición previa al calor o un suceso concomitante (p. ej., enfermedad o lesión) pueden hacer que estas personas sean más propensas

a una enfermedad grave por calor. Una teoría señala que la lesión o la enfermedad térmica amplifican la respuesta de fase aguda y aumentan la hipertermia del ejercicio, causando enfermedad por calor grave inesperada. Otra teoría sostiene que una infección previa produce citocinas proinflamatorias que inactivan la capacidad de las células para protegerse contra el choque térmico.

BIOPATOLOGÍA

La temperatura corporal puede elevarse a través de varios mecanismos: exposición al calor ambiental (disipación de calor impedida), ejercicio físico (aumento de producción de calor), fiebre por enfermedad sistémica (punto de ajuste alto con la consiguiente activación de escalofríos) y fármacos (síndrome maligno por psicofármacos e hipertermia maligna). Además, las personas febriles experimentan una elevación notable de la temperatura central cuando se exponen a ambiente caluroso, ejercicio físico o ambos. La temperatura y la humedad ambiental, los fármacos y la sobrecarga de calor por ejercicio obligan al sistema cardiovascular a proporcionar más flujo sanguíneo a la piel, donde la sangre se acumula en vasos distensibles y calientes como los de las extremidades. Cuando el flujo sanguíneo se desvía hacia la piel, la disminución de la perfusión de los intestinos y de otras vísceras puede causar isquemia, endotoxemia y agresión oxidativa. Ciertas mutaciones frecuentes del receptor de tipo *toll 4* se asocian a una hiporrespuesta a las endotoxinas. Además, una temperatura tisular excesivamente alta (choque térmico: > 41 °C) puede producir una lesión tisular directa. La magnitud y la duración del choque térmico determinan si las células responden mediante adaptación (tolerancia térmica adquirida), lesión o muerte (apoptótica o necrótica). El choque térmico, la isquemia y las respuestas inflamatorias sistémicas causan disfunción celular, coagulopatía intravascular diseminada y síndrome de disfunción multiorgánica (e-fig. 101-1). Además, la disminución del flujo sanguíneo encefálico, combinada con alteración del metabolismo local alterado y coagulopatía, puede provocar una disfunción del sistema nervioso central.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La enfermedad leve por calor es frecuente y puede reconocerse por sus características clínicas. La miliaria rubra (exantema térmico) es consecuencia de la oclusión de los conductos de las glándulas sudoríparas ecricinas y puede complicarse por infección estafilocócica secundaria. La lipotimia térmica (síncope) es causada por insuficiencia circulatoria transitoria, como consecuencia de la acumulación de sangre en las venas periféricas, especialmente en las venas cutáneas y de las extremidades inferiores. Los calambres del músculo esquelético se producen con más frecuencia durante y después de un ejercicio intenso y, probablemente, están relacionados con deshidratación, pérdida de sodio y potasio y cansancio neurológico, más que por el propio sobrecalentamiento.

Las enfermedades graves por calor abarcan el golpe de calor, las lesiones por calor y el agotamiento por calor; algunas personas progresan a lo largo de este espectro. Los pacientes sintomáticos (p. ej., mareo, marcha inestable, ataxia, cefalea, confusión, debilidad, cansancio, náusea, vómito, diarrea) precisan una evaluación inmediata del estado mental, la temperatura central (rectal) y otras constantes vitales. Las causas más asiduas de ingreso en el hospital son los trastornos hidroelectrolíticos, la insuficiencia renal, la infección urinaria y el golpe de calor. Hasta que se demuestre lo contrario, el golpe de calor debe ser el diagnóstico operativo inicial en toda víctima del calor con alteración del estado mental.

El *agotamiento por calor* se define como síndrome de hipertermia (temperatura en el momento del episodio habitualmente ≤ 40 °C) y debilitamiento, durante o inmediatamente después del ejercicio con calor, acompañado de una disfunción tan solo leve del sistema nervioso central (cefalea, mareo, confusión leve), que desaparece rápidamente con la pertinente intervención. Es principalmente un episodio cardiovascular (gasto cardíaco insuficiente), acompañado a menudo de piel caliente sudorosa, deshidratación y colapso.

La *lesión térmica* es una enfermedad de moderada a grave, caracterizada por signos de lesión orgánica (p. ej., hígado, riñón, intestino) y tisular (p. ej., rabdomiólisis) sin síntomas neurológicos suficientes para considerarla un golpe de calor. Por lo general se asocia a una temperatura corporal por encima de 40 °C.

El *golpe de calor* es una enfermedad grave caracterizada por cambios notables del estado mental, con temperaturas corporales generalmente altas, aunque no siempre mayores de 40 °C. Sin embargo, no todos los pacientes con temperatura central superior a mayor de 40 °C padecen lesión térmica o golpe de calor; pudiendo observarse de manera transitoria una temperatura central tan alta después de ejercicio intenso con calor. Para hacer el diagnóstico de golpe de calor debe tenerse en cuenta todo el cuadro clínico, incluyendo el estado mental y las pruebas de laboratorio. El golpe de calor se diferencia a menudo en típico o por esfuerzo. El golpe de calor típico afecta principalmente a personas enfermas y deterioradas, mientras que el golpe de calor por esfuerzo se registra sobre todo en personas con apariencia sana y en buen estado de forma durante o después de ejercicio intenso (tabla 101-2). En el golpe de calor, las alteraciones neuropsiquiátricas (p. ej., confusión, desorientación, agresividad y convulsiones) aparecen pronto y en todos los pacientes, aunque remiten con facilidad mediante enfriamiento inmediato. Además, el golpe de calor puede complicarse con daño hepático, rabdomiólisis, coagulopatía intravascular diseminada, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia renal. En el golpe de calor fulminante, los pacientes presentan todas las anomalías asociadas al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (cap. 100).

TABLA 101-2 COMPARACIÓN ENTRE GOLPE DE CALOR TÍPICO Y POR ESFUERZO

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	TÍPICO	POR ESFUERZO
Edad	Niño pequeño o anciano	15-55 años
Salud	Enfermedad crónica	Habitualmente sano
Fiebre	Inusual	Frecuente
Clima prevalente	Frecuente en olas de calor	Variable
Actividad	Sedentaria	Ejercicio intenso
Fármacos	Diuréticos, antidepressivos, anticolinérgicos, fenotiacinas	Estimulantes ergógenos o cocaína
Sudoración	Ausente a menudo	Frecuente
Alteraciones acidobásicas	Alcalosis respiratoria	Acidosis láctica
Insuficiencia renal aguda	Infrecuente	Frecuente (≈15%)
Rabdomiólisis	Infrecuente	Frecuente (≈25%)
CK	Ligeramente alta	Muy alta (500-1.000 U/l)
ALT, AST	Ligeramente altas	Muy altas
Hiperpotasemia	Infrecuente	Frecuente
Hipocalcemia	Infrecuente	Frecuente
CID	Leve	Notable
Hipoglucemia	Infrecuente	Frecuente

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CID, coagulopatía intravascular diseminada; CK, creatina cinasa.

TABLA 101-3 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TÉRMICA**AGOTAMIENTO POR CALOR**

Reposo y sombra
Aflojar y quitar ropa
Decúbito supino y piernas elevadas
Enfriar la piel activamente
Líquidos por vía oral
Controlar la temperatura corporal
Controlar el estado mental

HIPERTERMIA

Proteger las vías respiratorias
Insertar al menos dos vías intravenosas gruesas
Controlar temperatura corporal; las opciones son sonda rectal, catéter en arteria pulmonar, sonda esofágica
Enfriamiento activo de la piel hasta una temperatura corporal < 39 °C
Baños de hielo o inmersión en agua fría (≈22 °C)
Humedecer con agua (evitar fricciones con alcohol)
Ventilador continuo
Exposición a medioambiente frío
Bolsas o compresas de hielo axilares o perineales
Infusión de suero salino a temperatura ambiente
Lavado gástrico o colónico con suero salino frío
Lavado peritoneal con suero salino frío
Control electrocardiográfico de arritmia
Pruebas diagnósticas seriadas*

*Electrocardiograma, radiografía de tórax, hemograma completo con diferencial, recuento de plaquetas, análisis de orina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, creatina cinasa, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, fósforo, calcio, glucosa, electrolitos, ácido úrico, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial, dímero D, fibrinógeno, gasometría arterial, cribado toxicológico.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

La enfermedad térmica puede prevenirse mediante aclimatación al calor y tolerancia térmica adquirida, mantenimiento de una hidratación adecuada y evitación de exposición al calor intenso.⁴ El aporte adecuado de líquidos es fundamental, y las soluciones de rehidratación oral deben contener sodio y otros electrolitos para restablecer el volumen tanto intracelular como extracelular.

El tratamiento de una enfermedad grave por calor, que debe comenzar sobre el terreno, consiste en enfriamiento, rehidratación y control (tabla 101-3). La prioridad debe ser empezar de inmediato el enfriamiento corporal total y continuarlo hasta que la temperatura central baje de 38,8 °C. El enfriamiento corporal reduce la temperatura de la piel, facilitando así la conducción y la convección desde la profundidad a la superficie, y disminuye el trabajo cardiovascular causando constricción arterial y venosa que dirige la sangre de vuelta al corazón. El método más efectivo es sumergir o empapar la piel en agua fría o con hielo con masaje de la piel; otros métodos eficaces son empapar la piel, con evaporación acelerada con ventiladores o uso de apósitos o compresas de hielo. Estos tratamientos no invasivos se complementan con la infusión de suero fisiológico frío (≈4 °C).⁵ El enfriamiento puede provocar escalofríos, que habitualmente son insuficientes para aumentar la temperatura corporal, por lo que no es necesario tratarlos.

En el hospital, la máxima prioridad sigue siendo el enfriamiento urgente, incluyendo el líquido intravascular frío.⁶ Los pacientes inconscientes están expuestos a riesgo de regulación inadecuada de las vías respiratorias y en ellos es a veces necesaria intubación endotraqueal para prevenir la aspiración. Debe corregirse el déficit hidroelectrolítico. Otra prioridad es reponer el volumen plasmático con suficientes líquidos isotónicos (p. ej., suero fisiológico) para mantener una perfusión adecuada, evaluada mediante control exhaustivo de la diuresis. Debe evitarse una corrección excesiva y rápida de los electrolitos séricos (p. ej., sodio). Si hay rabdomiólisis (cap. 105) y mioglobulinuria, mantener el flujo de orina ayuda a prevenir la lesión renal.

En la enfermedad térmica medioambiental o por esfuerzo, ningún tratamiento farmacológico aumenta el enfriamiento. Sin embargo, en los pacientes con hipertermia maligna debe administrarse dantroleno mediante un bolo de carga de 2,5 mg/kg por vía intravenosa, seguido de dosis en bolo de 1 mg/kg hasta que desaparezcan los signos.⁷

Debe realizarse un seguimiento exhaustivo de los pacientes para detectar posibles alteraciones metabólicas (p. ej., hiperpotasemia), insuficiencia hepática o renal, coagulopatía intravascular diseminada, arritmias cardíacas e insuficiencia respiratoria aguda. Los fármacos que evitar son los antipiréticos y los sedantes con efectos colaterales hepáticos. El loracepam (de 1 a 2 mg por vía intravenosa durante 2-5 min, que se repite si es necesario) es un sedante seguro por su escasa hepatotoxicidad y su rápido metabolismo rápido y está indicado en pacientes agresivos o con convulsiones.

PRONÓSTICO

Un solo episodio de agotamiento por calor no implica predisposición a enfermedad térmica, y la mayoría de los pacientes se recupera unas horas después del enfriamiento y la rehidratación. Sin embargo, los pacientes que llegan al hospital con un golpe de calor registran una mortalidad del 21 al 63%. Tanto en el golpe de calor típico como en el de esfuerzo, la mortalidad se correlaciona directamente con el grado y con la duración de la subida de temperatura, el retraso en el inicio del enfriamiento y el número de sistemas orgánicos afectados. Aunque la mayoría de los pacientes que sobreviven a un golpe de calor se recuperan por completo, algunos sufren daños orgánicos permanentes. La lesión neurológica con disfunción cerebelosa es el cuadro clínico más habitual. Los pacientes que se han recuperado de un golpe de calor con daño orgánico tienen una mayor mortalidad a largo plazo por enfermedades cardiovasculares, hepáticas y digestivas.

Los pacientes que han sufrido una lesión térmica o un golpe de calor no deben volver a exponerse al calor hasta recuperarse por completo, lo que puede suceder al cabo de semanas o meses, y alrededor del 10% de los pacientes con golpe de calor se mantiene intolerante al calor.

LESIÓN POR FRÍO**DEFINICIÓN**

Las lesiones por frío se diferencian en hipotermias y lesiones por frío periféricas. La hipotermia es el enfriamiento de todo el cuerpo, mientras que las lesiones por frío periféricas se localizan en las extremidades y en la piel expuesta. La hipotermia se divide en tres categorías: ligera (de ≈33 a ≈35 °C), moderada (de ≈27 a ≈32 °C) y profunda (< 27 °C). Las lesiones por frío periféricas pueden dividirse en sin congelación (eritema pernio, pie de trinchera) y con congelación. Tanto la hipotermia como las lesiones por frío periféricas se producen simultáneamente con frecuencia, y la prioridad terapéutica es el recalentamiento en la hipotermia moderada a profunda.

EPIDEMIOLOGÍA

Diversos factores individuales, estados de salud, fármacos y factores medioambientales están asociados a predisposición a la lesión por frío (tabla 101-4). En los pacientes con traumatismos (cap. 103), la hipotermia se asocia a aumento de la morbimortalidad. Los pacientes anestesiados sin calentar (cap. 404) suelen manifestar una hipotermia de 1-2 °C debido a una redistribución interna del calor corporal desde el centro hacia la periferia, por lo que debe plantearse el calentamiento para mantener la normotermia.⁸

BIOPATOLOGÍA

La exposición al frío provoca vasoconstricción periférica, para disminuir la transferencia de calor entre la profundidad y la superficie (piel, grasa subcutánea) del cuerpo. Si el

TABLA 101-4 FACTORES PREDISPONENTES A LESIÓN POR FRÍO**FACTORES INDIVIDUALES**

Ropa y protección inadecuadas
 Delgadez y poca grasa corporal
 Mal estado de forma
 Ejercicio físico exhaustivo previo
 Edad avanzada
 Edad joven
 Raza negra (hombres y mujeres)

ENFERMEDADES

Quemaduras
 Diabetes mellitus
 Hipoglucemia
 Lesiones neurológicas
 Demencia
 Insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipotiroidismo
 Congelación o pie de trinchera previos
 Fenómeno de Raynaud
 Rasgo drepanocítico
 Traumatismo
 Lesión medular espinal

FÁRMACOS

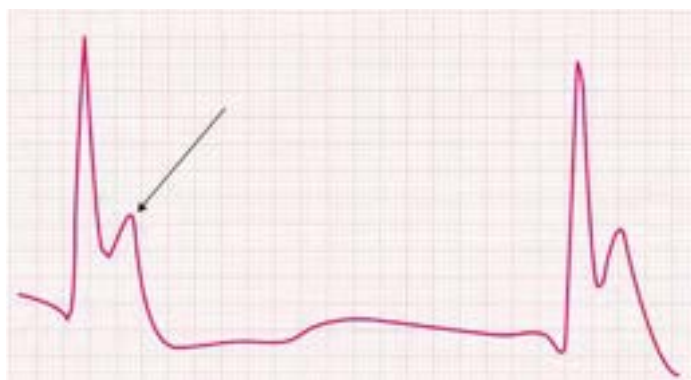
Etanol
 Anestésicos
 Antidepresivos
 Antitiroideos
 Sedantes y opiáceos

FACTORES MEDIOAMBIENTALES

Temperaturas frías
 Viento intenso
 Lluvia e inmersión
 Contacto de la piel con metales y combustibles
 Exposición al frío repetida
 Cansancio físico
 Inmovilidad
 Altura elevada y lugares con presión parcial de oxígeno baja

TABLA 101-5 HIPOTERMIA: FASES Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS

FASE	TEMPERATURA CENTRAL (°C)	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Normotermia	37	
Hipotermia ligera	35 33,8 32,7	Diuresis por frío, escalofríos intensos Ataxia, alteración de la conciencia, onda J Amnesia, dificultad para medir la presión arterial
Hipotermia moderada	31,6 30,5 30 27,8 26,6	Estupor, pupilas dilatadas Cesan los escalofríos Arritmias cardíacas, insulina inactiva Inconsciencia, probable fibrilación ventricular Arreflexia muscular
Hipotermia profunda	25,5 23,8 22,7 18,8 16,6 14,2 9	Alteraciones acidobásicas, ausencia de respuesta al dolor Edema pulmonar, hipotensión Ausencia de reflejos corneales Parada cardíaca Electrocardiograma isoelectrico Supervivencia de lactante mínima por hipotermia accidental Supervivencia de adulto mínima por hipotermia accidental

**FIGURA 101-1.** Onda J (Osborne).

frío es intenso, los tejidos subyacentes (p. ej., músculo) se contraen para engrosar la capa aislante y reducir al mismo tiempo la extensión de la profundidad del cuerpo. Esta respuesta vasoconstrictora mantiene la temperatura central, aunque a expensas de bajar la temperatura tisular periférica, lo que contribuye al desarrollo de lesiones por frío periféricas. La hipotermia disminuye la actividad enzimática, interfiere en las funciones fisiológicas (p. ej., coagulación, respiración, conducción y ritmo cardíaco), altera la expresión de citocinas y puede causar lesión celular y muerte.

El mecanismo fisiopatológico de la congelación comprende cuatro fases anatomopatológicas solapadas: pre congelación, congelación-descongelación, estasis vascular e isquémica tardía. La fase de pre congelación consiste en enfriamiento tisular acompañado de vasoconstricción e isquemia, pero sin formación de cristales de hielo. En la fase de congelación-descongelación se forman cristales de hielo intracelulares, que producen degradación de las proteínas, desplazamiento de electrolitos celulares, deshidratación celular, lisis de la membrana y consiguiente muerte celular. En la fase de estasis vascular, los vasos fluctúan entre constricción y dilatación, y la sangre puede salir de los vasos o coagularse en su interior. La fase isquémica tardía es causada por isquemia e infarto tisulares progresivos, subsiguientes a una cascada de citocinas y prostaglandinas inflamatorias, vasoconstricción intermitente con formación de trombo continua y lesión por reperfusión secundaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hipotermia es una temperatura central inferior a 35 °C, y sus manifestaciones clínicas están relacionadas con la temperatura corporal alcanzada (tabla 101-5). La onda J típica del electrocardiograma (fig. 101-1) aparece con una temperatura inferior a 33,8 °C.

El eritema pernio (sabañones) (cap. 72) está constituido por lesiones inflamatorias localizadas de la piel, habitualmente en la cara dorsal de los dedos, pero también en orejas, cara y piel sobre la superficie anterior de la pierna expuesta. El pie de trinchera se debe a exposición a frío prolongado y humedad (p. ej., calcetines o guantes húmedos), que causa dehiscencia de la piel y lesión nerviosa. A menudo va acompañado de infección y aumento de la sensibilidad al dolor.

La congelación, que efectivamente corresponde a un proceso físico real de congelación de los tejidos, se ha diferenciado tradicionalmente en congelación de primer grado (superficial, «congelación leve»), segundo grado (piel completa), tercer grado (tejido subcutáneo) y cuarto grado (tejido extenso y hueso). Los pacientes con congelación precisan evaluación quirúrgica.⁹

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

El ser humano tiene poca capacidad de aclimatación al frío, por lo que la prevención depende principalmente de evitar la exposición al frío y de una protección y una ingesta calórica adecuadas para mantener el metabolismo.¹⁰ El tratamiento de la hipotermia depende de la temperatura central (tabla 101-6). Debe quitarse la ropa húmeda al paciente y proporcionarle un aislamiento seco. Los escalofríos son un mecanismo fisiológico de recalentamiento efectivo y no deben intentar combatirse con fármacos.

Los pacientes con hipotermia moderada y profunda necesitan un recalentamiento activo.¹¹ El recalentamiento del paciente hipotérmico comprende técnicas pasivas (aislamiento para evitar una pérdida de calor adicional), centrales activas (p. ej., suero salino caliente y oxígeno humidificado) y externas (p. ej., botellas de agua caliente, mantas eléctricas). El recalentamiento a un ritmo de 0,5 a 1 °C por hora es aceptable en la mayoría de los pacientes, excepto en los que presentan traumatismos graves (porque la hipotermia dificulta la coagulación) o con parada cardíaca, que precisan un recalentamiento intensivo.

Las complicaciones más frecuentes del recalentamiento de una persona hipotérmica son el descenso térmico secundario (bajada de la temperatura central por retorno de sangre fría a la circulación desde la periferia) y el choque secundario (hipotensión por vasodilatación periférica). Otra complicación posible del recalentamiento es la fibrilación ventricular, más difícil de tratar en presencia de hipotermia moderada o profunda. Si se produce taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, debe intentarse la desfibrilación (cap. 57). Si la taquicardia ventricular o la fibrilación ventricular persisten después de una descarga, deben realizarse intentos adicionales de desfibrilación, coincidentes con el recalentamiento, pero sin esperar para calentar al paciente a una temperatura corporal concreta. Por lo general deben aplicarse las medidas de reanimación convencionales (cap. 57). El soporte vital extracorpóreo es una opción ante una parada cardíaca rebelde inducida por la hipotermia.¹²

TABLA 101-6 TRATAMIENTO DE LA HIPOTERMIA

FASE	TRATAMIENTO	RECALENTAMIENTO CORPORAL
Hipotermia ligera	Control de constantes vitales Suero salino intravenoso caliente Oxígeno Control electrocardiográfico por arritmia	Aislar Escalofríos Baño caliente Manta de calentamiento activo
Hipotermia moderada	Pruebas diagnósticas* Cuidados intensivos Anticipar infección y disfunción multiorgánica	Evitación de pérdida de calor adicional mediante recalentamiento de vías respiratorias Lavado colónico Diálisis peritoneal
Hipotermia profunda	Pruebas diagnósticas*	Recalentamiento central

*Véase la tabla 101-3. Además, lactato deshidrogenasa, lactato sérico, cortisol, tirotropina, T₃ y T₄.

El enfriamiento corporal provoca diuresis por frío, por lo que es necesario reponer el volumen plasmático para mantener una perfusión adecuada. Los pacientes deben recibir una infusión intravenosa de 250 a 1.000 ml de glucosa al 5% en suero fisiológico caliente (40-42 °C). Se desaconseja la solución de lactato sódico compuesta, porque el hígado no puede metabolizar el lactato de manera eficiente durante la hipotermia. Debe hacerse un seguimiento a los pacientes para detectar alteraciones del potasio y de la glucosa. Si la hipoglucemia, el consumo de alcohol o la intoxicación por opiáceos contribuyen a la hipotermia, está indicada la administración intravenosa de glucosa (50-100 ml de glucosa al 50%), tiamina (100 mg) o naloxona (1 a 2 mg), respectivamente.

Los tejidos congelados deben protegerse de la fricción o del traumatismo, pero no deben descongelarse hasta que pueda garantizarse el mantenimiento del calor, ya que la recongelación empeora la lesión. Se recomienda un recalentamiento suave en un baño de agua tibia (38-43 °C). El ibuprofeno se iniciará en el campo con una dosis de 6 mg/kg cada 12 h para inhibir la síntesis de prostaglandinas nocivas. La dosis se puede incrementar hasta un máximo de 2.400 mg/día (600 mg cada 6 h) si el paciente experimenta dolor. El cuidado de las ampollas suele consistir en un drenaje selectivo de las ampollas transparentes, mientras que las ampollas hemorrágicas se dejan intactas. Después del recalentamiento tisular, el inicio rápido de la trombólisis intravenosa o intraarterial se asocia a una mayor recuperación tisular después de una congelación.¹³

PRONÓSTICO

Aunque las pruebas de imagen no invasivas con pirofosfato de tecnecio o la resonancia magnética pronostican a menudo la probabilidad de viabilidad tisular, pueden pasar semanas hasta que se delimita con precisión la demarcación precisa del tejido que precisa amputación. Dado que una intervención quirúrgica prematura o innecesaria es potencial causa de morbilidad, debe consultarse a un cirujano con experiencia en la evaluación y el tratamiento de la congelación para valorar la necesidad y el momento oportuno de las amputaciones.

Síndromes hipotérmicos

El broncoespasmo inducido por ejercicio (cap. 81) es desencadenado por realización de ejercicio en aire frío, sobre todo en pacientes con asma. La livedo reticular es un moteado irregular de las extremidades expuestas al frío. La crioglobulinemia (cap. 178) se produce cuando las inmunoglobulinas (IgM, IgG) precipitan de manera reversible después de enfriarse y contribuyen a alterar el flujo sanguíneo capilar en los tejidos hipotérmicos. La urticaria por frío (caps. 237 y 411) consiste en aparición de eritema localizado y generalizado y habones en la piel expuesta al frío. La hipotermia paroxística es un descenso periódico del punto de ajuste termorregulador y a menudo se asocia a anomalías hipotalámicas. El fenómeno de Raynaud (v. fig. 72-7) es una vasoconstricción intensa con sensibilidad al dolor en las extremidades expuestas al frío.

Hipotermia por traumatismo

En los pacientes que han sufrido un traumatismo grave (cap. 103), la hipotermia involuntaria (< 34 °C) se asocia a aumento de la morbimortalidad por alteración de la coagulación, vasoconstricción periférica, depresión respiratoria y aumento del riesgo de arritmias cardíacas. Los escalofríos empeoran los problemas de perfusión, al precisar flujo sanguíneo para mantener el aumento del metabolismo en los músculos que se contraen. Los pacientes que han sufrido traumatismos están en ocasiones hipotérmicos por la pérdida de calor por las cavidades expuestas, exposición medioambiental, infusión de líquidos fríos e isquemia que disminuyen los depósitos energéticos celulares. En el tratamiento inicial de los pacientes con traumatismos hay que tomar la temperatura

corporal y aplicar medidas apropiadas, como se ha señalado anteriormente, para restablecer la temperatura normal.

HIPOTERMIA E HIPERTERMIA TERAPÉUTICAS

Hipotermia terapéutica

Entre los adultos que han sufrido una parada cardíaca extrahospitalaria (cap. 57), se ha señalado que la hipotermia terapéutica (≈33 °C durante varias horas) mejora en principio la supervivencia y los resultados neurológicos. Sin embargo, los datos acumulados en los ensayos aleatorizados no han confirmado el hallazgo original de una parada cardíaca extrahospitalaria.¹⁴ Todos los estudios recientes han resultado negativos, y también los metaanálisis. La hipotermia intrahospitalaria no mejora los resultados en los pacientes con traumatismo cerebral e hipertensión intracraneal,¹⁵ los pacientes con una parada cardíaca hospitalaria, los pacientes sometidos a una hemirransectomía descompresiva por un ictus maligno de la arteria cerebral media¹⁴ o los pacientes con un estado epiléptico convulsivo (cap. 375).¹⁶

Hipertermia terapéutica

El tratamiento mediante hipertermia (corporal total o regional) es una técnica experimental usada como complemento de la quimioterapia o la radioterapia en pacientes con cáncer avanzado. La hipertermia (40 a 43 °C) sola puede dañar o destruir las células cancerosas y, lo que es más importante, potencia la efectividad de la quimioterapia y de la radioterapia mediante reblandecimiento del tejido tumoral, disminuyendo así su presión intersticial.

El calor radiante aplicado externamente, las microondas o la circulación extracorpórea causan habitualmente hipertermia local, regional o corporal total. Las temperaturas de los tejidos se alcanzan y mantienen según el protocolo específico del cáncer, seguido de una fase de enfriamiento pasivo. Los pacientes suelen estar sedados mientras se controlan las temperaturas central y cutánea. En la hipertermia regional, se calienta la región corporal en la que está el tumor mientras se administra una perfusión o se baña en una solución caliente que contiene fármacos antineoplásicos. En la actualidad está investigándose el posible efecto beneficioso de la hipertermia regional como tratamiento complementario del cáncer de próstata avanzado.

Grado
A

Bibliografía de grado A

1. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD004128.
2. Bhattacharjee S, Baidya DK, Maitra S. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest is not associated with favorable neurological outcome: a meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2016;33:225-232.
3. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2015;373:2403-2412.
4. Cooper DJ, Nichol AD, Bailey M, et al. Effect of early sustained prophylactic hypothermia on neurologic outcomes among patients with severe traumatic brain injury: the POLAR randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320:2211-2220.
5. Neugebauer H, Schneider H, Bösel J, et al. Outcomes of hypothermia in addition to decompressive craniectomy in treatment of malignant middle cerebral artery stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2019;76:571-579.
6. Legriel S, Lemiale V, Schenck M, et al. Hypothermia for neuroprotection in convulsive status epilepticus. *N Engl J Med.* 2016;375:2457-2467.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

102

INTOXICACIÓN AGUDA

LEWIS S. NELSON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen en EE. UU. unos 4 millones de casos de intoxicaciones, sospechadas o verificadas, y unos 300.000 ingresos hospitalarios relacionados con ellas. Las muertes relacionadas con intoxicaciones se elevan en este momento a unas 70.000 anuales, y el número de muertes relacionadas con los opiáceos se ha triplicado desde 2000. Las intoxicaciones son la principal causa de muerte por lesión traumática en EE. UU., donde aproximadamente el 90% de esas muertes se deben a drogas, sobre todo

opiáceos, como la heroína, el fentanilo y analgésicos de venta con receta.¹ Sin embargo, en el mundo, los plaguicidas, los insecticidas, los cáusticos y las mordeduras de serpientes (cap. 104) también representan causas habituales, al igual que las ingestiones voluntarias de plantas tóxicas. La incidencia de autointoxicaciones recurrentes intencionadas es del 12-18% y la mayoría se produce durante los 3 primeros meses posteriores al primer intento. Los centros de toxicología prestan soporte en este ámbito y recogen datos sobre más de 2 millones de exposiciones cada año.² Todo ello recalca la necesidad de medidas reguladoras para mejorar la seguridad de los fármacos con receta, sobre todo de los analgésicos opiáceos, como una prescripción adecuada y un tratamiento intensivo de los pacientes intoxicados en el que debe incluirse una intervención psiquiátrica temprana para investigar la conducta suicida, con el fin de reducir el número de fallecimientos y de repetición de intentos (cap. 369).

DIAGNÓSTICO

A pesar de la amplia variedad de toxinas a las que puede estar expuesto un paciente, las manifestaciones clínicas de las intoxicaciones son bastante limitadas. En la mayoría de los casos, es menos importante predecir con exactitud qué toxina es responsable de la intoxicación aguda que establecer un diagnóstico diferencial, basado en una anamnesis y una exploración física minuciosas, así como en pruebas de laboratorio básicas. La identificación de un síndrome tóxico específico, o *toxíndrome*, orienta al médico hacia el diagnóstico probable, basándose solo en datos razonablemente fiables. Sobre esta base puede fundamentarse el tratamiento, que consiste en estabilización inicial, cuidados intensivos, descontaminación e incluso administración provisional de antidotos, guiándose por un conocimiento de la farmacología y de la fisiología del toxíndrome del paciente. Las medidas más avanzadas, como las aplicadas para favorecer la eliminación de tóxicos específicos, precisan habitualmente exploraciones repetidas, anamnesis adicional y pruebas de laboratorio adicionales. Sin embargo, incluso después de este abordaje, el cuadro clínico es a menudo impreciso, por exposiciones a varios tóxicos y por una evolución temporal poco definida desde la exposición inicial.

Anamnesis

Entre los detalles obtenidos sobre las exposiciones a tóxicos deberían incluirse los fármacos y otros tóxicos implicados, sus cantidades conocidas o estimadas, el tiempo y las rutas de exposición, los síntomas y signos del paciente y cualquier tratamiento ya administrado. La intoxicación puede deberse a una exposición aguda, crónica o crónica agudizada. Un *tóxico* se define como un compuesto químico capaz de lesionar un organismo biológico; esta definición abarca las toxinas, que provienen de organismos vivos (como plantas, bacterias, venenos), así como de sustancias sintéticas, como fármacos, drogas ilegales y productos industriales y otros compuestos químicos. La determinación de la cronicidad es importante, porque los síntomas y los signos de la exposición crónica (cap. 19) pueden diferir de los que se observan en una exposición aguda o en una crónica agudizada. Por ejemplo, la historia de una insuficiencia multiorgánica aguda limita los tóxicos posibles a unos pocos gases, compuestos químicos y fármacos. Debería obtenerse una lista de los fármacos de los que dispone el paciente (p. ej., la medicación que esté

tomando el paciente, el cónyuge, los familiares o los amigos), los fármacos sin receta, productos de herbolario y suplementos dietéticos, o remedios caseros y actividades laborales o de ocio. En la anamnesis laboral y del ocio deben incluirse la totalidad de las actividades laborales presentes y pasadas, así como las aficiones, centrándose en sustancias químicas, metales y gases. Las afecciones médicas conocidas pueden indicar las clases de fármacos de los que dispone el paciente. La obtención de la anamnesis, que puede ser incompleta si el paciente está confuso o ha intentado suicidarse, debería correlacionarse con las manifestaciones clínicas y con la evolución. Puede ser relevante una anamnesis más exhaustiva obtenida de familiares y de amigos, así como los hallazgos en la escena del suceso según la información del personal de los servicios de urgencias que ha transportado al paciente.

Exploración física

La exploración física debería centrarse en las constantes vitales; la exploración ocular y otorrinolaringológica, y de los sistemas nervioso, cardiopulmonar, gastrointestinal y cutáneo. Los hallazgos pueden indicar ciertos toxíndromes, que son agrupaciones de signos y síntomas habituales de la intoxicación. Entre las docenas de toxíndromes que ayudan a evaluar al paciente y a orientar el tratamiento, los causados por adrenérgicos, anticolinérgicos, colinérgicos, opiáceos e hipnóticos-sedantes son los más importantes para el tratamiento urgente de los pacientes intoxicados (tabla 102-1). Los pacientes pueden presentar algunos o todos de estos síntomas y signos; un cuadro clínico incompleto no excluye la existencia de un toxíndrome concreto, pero puede continuar siendo de ayuda para el médico a la hora de identificar la categoría correcta del tóxico implicado.

Constantes vitales

La *taquicardia*, que puede deberse a numerosos tóxicos, es más significativa en pacientes con toxíndromes anticolinérgicos y simpaticomiméticos. Sin embargo, no suele ser un hallazgo útil, al poder asociarse a ansiedad y otros cuadros sin relación con una intoxicación. En el diagnóstico diferencial de una *bradicardia* inducida por tóxicos está más limitado y debe incluirse el consumo de antagonistas de los receptores β -adrenérgicos, antagonistas de los canales del calcio de tipo L (diltiacem o verapamilo), esteroides cardioactivos, agonistas de los receptores α -adrenérgicos periféricos (p. ej., fenilefrina, cuyos efectos están mediados por reflejos de barorreceptores), α_2 -agonistas centrales como la clonidina, ácido γ -hidroxibutírico, opiáceos, hipnóticos-sedantes, baclofeno, pesticidas organofosforados y carbamatos, hongos que contengan muscarina (*Clitocybe*, *Inocybe* sp.), toxinas de origen vegetal o animal (p. ej., aconitina, andromedotoxina, ciguatoxina y veratridina, las cuales abren los canales de sodio en el miocardio), inhibidores terapéuticos de la colinesterasa (p. ej., fisostigmina) y algunos antiarrítmicos (p. ej., procainamida, flecainida y otros fármacos de las clases IA, IC y III, como amiodarona y sotalol). La bradicardia es también un signo preterminal relacionado con numerosos tóxicos, como anti depresivos tricíclicos y cianuro.

Bastantes tóxicos provocan *hipotensión* (cap. 7). Los mecanismos fisiopatológicos principales son una disminución de la resistencia vascular periférica, un descenso de la contractilidad miocárdica, hipovolemia secundaria a pérdida digestiva o cutánea

TABLA 102-1 TOXÍNDROMES Y FÁRMACOS Y TÓXICOS ASOCIADOS

TOXÍNDROME	CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME		
	CONSTANTES VITALES	ÓRGANO TERMINAL	FÁRMACOS/TÓXICOS REPRESENTATIVOS
Adrenérgico	Hipertensión, hipertermia, taquicardia, taquipnea	Agitación, arritmias, diaforesis, midriasis, convulsiones	Anfetaminas, cafeína, derivados de catinona, cocaína, efedrina, pseudoefedrina, <i>Ephedra</i> sp., fenilefrina,* cannabinomiméticos sintéticos, teofilina
Anticolinérgico	Hipertermia, taquicardia, presión arterial generalmente normal	Agitación, delirio, disminución o ausencia de ruidos intestinales, piel y mucosas secas y rubicundas, midriasis o visión borrosa, convulsiones, retención urinaria	Antagonistas del receptor H ₁ de primera generación (p. ej., difenhidramina), alcaloides de la belladona (p. ej., escopolamina, atropina) procedentes de plantas (p. ej., <i>Datura</i> spp., <i>Atropa belladonna</i> , <i>Hyoscyamus niger</i>), benztropina, anti depresivos tricíclicos, dicitolomina, relajantes musculares (p. ej., orfenadrina, ciclobenzaprina), trihexifenidilo
Colinomimético	Taquicardia o bradicardia [†]	Agitación, delirio, coma; broncorrea, broncoespasmo; diaforesis; fasciculaciones; lagrimeo; miosis; incontinencia urinaria; diarrea, vómitos; convulsiones	Carbamatos inhibidores de la colinesterasa (p. ej., fisostigmina, neostigmina), compuestos organofosforados, incluidos los plaguicidas (p. ej., diazinón, malatión) y agentes nerviosos (p. ej., somán, sarín), especies de setas <i>Inocybe</i> o <i>Clitocybe</i>
Hipnóticos-sedantes	Generalmente casi normales con benzodiazepinas, aunque puede haber bradipnea o apnea, hipotensión leve y ligera hipotermia	Ataxia, depresión del SNC, hiporreflexia, lenguaje farfullante, estupor o coma	Barbitúricos, benzodiazepinas, bromuros, hidrato de cloral, etanol, etomidato, glutetimida, meprobamato, metiprilón, propofol, zolpidem
Opioides	Bradipnea o apnea, bradicardia, hipotensión (tardía), hipotermia	Depresión del SNC; hipotonía; miosis	Codeína, fentanilo, análogos del fentanilo, heroína, hidrocodona, oxycodona, morfina, agonistas centrales α_2 (p. ej., clonidina, imidazolinás)

*Puede producirse bradicardia refleja como consecuencia de un efecto agonista α -adrenérgico puro.

[†]Dependiendo del tóxico específico, la taquicardia puede aparecer precozmente como consecuencia de un efecto nicotínico preganglionar; a medida que progresa la toxicidad, pueden predominar los efectos muscarínicos posganglionares y se desarrolla bradicardia.
SNC, sistema nervioso central.

de volumen intravascular y, en ocasiones, a arritmias. Entre las causas habituales de hipertensión (cap. 70), que generalmente se debe a vasoconstricción, con o sin aumento del inotropismo, se incluyen el consumo de anfetaminas, cocaína, efedrina y productos similares, ergóticos, fenciclidina, nicotina, fenilefrina, hormonas tiroideas, yohimbina y toxicidad crónica por plomo. La presión arterial puede aumentar de forma temprana en la intoxicación por agonistas α_2 -adrenérgicos centrales e inhibidores de la monoaminooxidasa, pero es previsible una hipotensión subsiguiente, que es más problemática.

La hipertermia (cap. 101) se produce con tóxicos que provocan agitación o una actividad psicomotora excesiva (p. ej., cocaína, fenciclidina, inhibidores de la monoaminooxidasa, estriocina), que desacoplan la fosforilación oxidativa (p. ej., salicilatos, 2,4-dinitrofenol), que aumentan el índice metabólico (p. ej., hormonas tiroideas), que alteran la sudoración (p. ej., antihistamínicos de primera generación, anticolinérgicos, fenotiacinas), que producen vasoconstricción (p. ej., anfetaminas, cocaína, efedrina) o que alteran la percepción del calor (p. ej., cocaína). Entre otros estados inducidos por tóxicos asociados a hipertermia se incluyen la hipertermia maligna y el síndrome neuroléptico maligno, el síndrome serotoninérgico, la fiebre por el humo de metales y neumonitis por aspiración. La hipotermia inducida por tóxicos suele deberse al consumo de hipnóticos-sedantes, opiáceos, barbitúricos, etanol, fenotiacinas o hipoglucemiantes (como insulina, sulfonilureas, meglitinidas) o, infrecuentemente, la fruta *blighia* inmadura. La saturación de oxígeno (v. fig. 96-1), medida mediante *pulsioximetría*, disminuye en la hipoxemia verdadera (v. tabla 96-3) o en la metahemoglobinemia (no proporcionalmente a la concentración; cap. 149), aunque puede permanecer normal o aumentada en pacientes con intoxicación por monóxido de carbono o cianuro (cap. 88).

Ojos, oídos, nariz y faringe

Los tóxicos que inducen miosis bilateral (fig. 102-1) sugieren un diagnóstico diferencial limitado que incluye α_2 -agonistas centrales, como clonidina, guanfacina y las imidazolinas; olanzapina; opiáceos; compuestos organofosforados o carbamatos; inhibidores terapéuticos de la colinesterasa (p. ej., piridostigmina); fármacos mióticos oftalmológicos tópicos (p. ej., pilocarpina, carbachol), y de forma variable, fenciclidina, fenotiacinas, etanol y algunos hipnóticos-sedantes (cap. 396). La hemorragia pontina es el diagnóstico diferencial principal no toxicológico que debe considerarse en un paciente comatoso con pupilas mióticas (cap. 380). La midriasis es un hallazgo inespecífico. Una pupila dilatada de forma unilateral puede deberse a la aplicación ocular tópica de simpaticomiméticos (p. ej., fenilefrina), antihistamínicos o anticolinérgicos (p. ej., anticolinérgicos inhalados como ipratropio o tiotropio, polvo o savia de especies *Datura*) y puede estar provocada por un parche de escopolamina situado detrás de la oreja. La incapacidad para que se contraiga la pupila con gotas oftálmicas de pilocarpina tópica al 4% apoya el diagnóstico de una dilatación pupilar debida a un midriático tóxico. Se han comunicado trastornos visuales, incluida una ceguera parcial o total, como resultado de una toxicidad sistémica con anticolinérgicos, monóxido de carbono, digital, etambutol, metanol, metilbromuro, quinina y agentes que se han asociado con un pseudotumor

cerebral, entre los que se incluyen antimicrobianos (p. ej., ampicilina, metronidazol, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, sulfamidas y tetraciclinas), glucocorticoides, plomo, litio, anticonceptivos orales, fenotiacinas, fenitoína y vitamina A. Se han producido casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica después del uso de sildenafil y de otros fármacos relacionados (cap. 221); se desconoce la relación etiológica.

Puede producirse una pérdida aguda de audición (cap. 400) como un efecto tóxico de aminoglucósidos, bromuros, cloroquina, cisplatino, carboplatino, dosis elevadas de diuréticos de asa, mostaza nitrogenada, quinina, salicilatos, vinblastina y vincristina. Las erosiones y perforaciones del tabique nasal pueden deberse a la exposición crónica a cocaína intranasal (cap. 31) o a la inhalación de vapores de cromo y níquel (caps. 87 y 88).

Signos neurológicos

Numerosos tóxicos afectan al sistema nervioso central (SNC) y pueden producir delirio con agitación, depresión o crisis epilépticas (tabla 102-2). Las características que distinguen a cada tóxico pueden ayudar a establecer el diagnóstico correcto. Los pacientes con abstinencia a opiáceos (a diferencia de después de ser administrada naloxona) están alerta y orientados, mientras que los pacientes con abstinencia al alcohol, los barbitúricos, las benzodiazepinas y a otros hipnóticos-sedantes a menudo están desorientados. Un consumo importante de paracetamol o de ibuprofeno también puede producir depresión inicial del SNC. La isoniacida y la teofilina destacan por provocar crisis epilépticas refractarias a las dosis habituales de benzodiazepinas y de barbitúricos. La piridoxina controla las crisis inducidas por isoniacida al aumentar el ácido γ -aminobutírico en el SNC, cuya síntesis está inhibida por la isoniacida. La fenitoína es relativamente ineficaz en la mayoría de las convulsiones causadas por tóxicos, probablemente por ausencia de un foco delimitado de convulsión en la mayoría mayor parte de los pacientes intoxicados. La ingestión de plantas o de hongos también puede producir depresión del SNC (p. ej., especies de *Rhododendron*, *Solanum* [dulcamara, uvas del diablo], *Taxus* [tejo] y *Sophora* [frijol de mescal]), estimulación del SNC (p. ej., *Catha edulis* [khat], *Strychnos nux vomica* [contiene estriocina], especies de *Cicuta* [cicuta acuática] y *Ephedra* [té mormón]), efectos similares a los de la atropina (p. ej., *Atropa belladonna* [solano furioso, belladonna] y especies de *Datura* [estramonio]) y efectos colinomiméticos (p. ej., el género *Nicotiana* [tabaco], *Conium maculatum* [cicuta acuática] y los hongos *Inocybe* y *Clitocybe*). Las crisis también pueden desencadenarse con muchas de estas plantas y hongos que contienen giromitrinas (p. ej., morilla falsa, especies de *Gyromitra*) y muscimol (p. ej., *Amanita muscaria*, *Amanita pantherina*).

La axonopatía distal, una degeneración primaria de los axones del sistema nervioso periférico con degeneración secundaria de la vaina de mielina, es el tipo predominante de neuropatía periférica inducida por tóxicos. Suele mostrar un inicio insidioso y obedece a la exposición crónica; a menudo se observa una recuperación lenta cuando acaba la exposición, pero los efectos clínicos pueden ser permanentes según la exposición y la extensión del daño neuronal. Entre los agentes etiológicos habituales se incluyen el monómero de

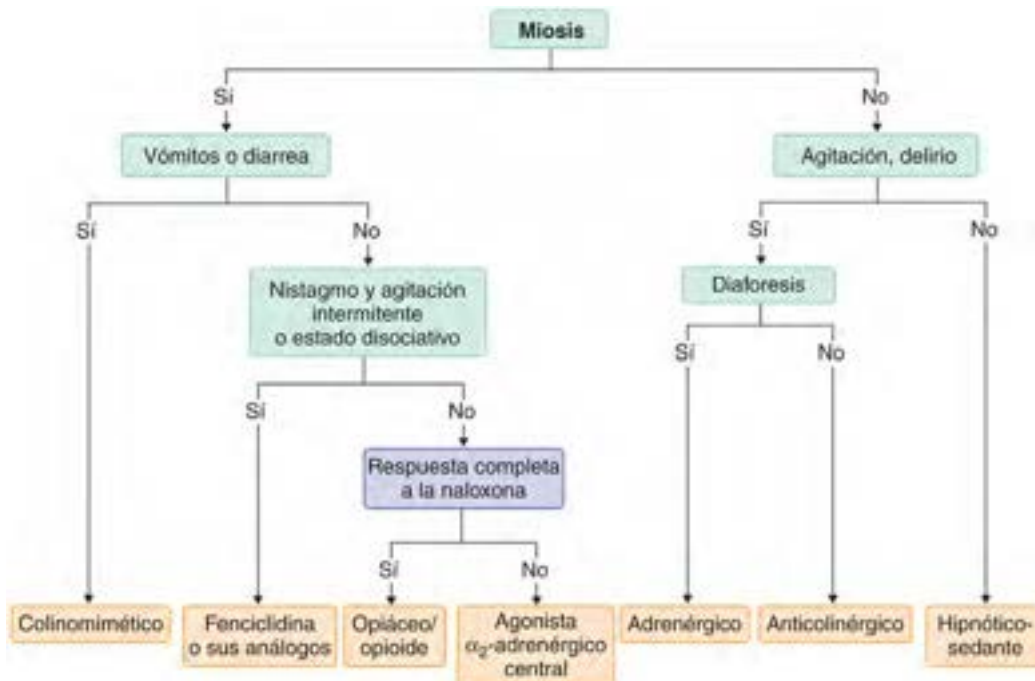


FIGURA 102-1. Algoritmo diagnóstico aplicando el tamaño de las pupilas. Recuerde que los síndromes tóxicos atípicos son frecuentes debido a la exposición a varios tóxicos, por lo que el examinador se podría confundir si se basa exclusivamente en este signo.

TABLA 102-2 EFECTOS DE LOS TÓXICOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

CATEGORÍAS DE TÓXICOS/SUSTANCIAS	EFECTOS SOBRE EL SNC		
	DELIRIO AGITADO	DISMINUCIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA	CONVULSIONES
CLASES			
Agonistas de la serotonina	+ (síndrome de la serotonina)	+	+
Alucinógenos	+	+	+ (determinadas anfetaminas)
Antagonistas del receptor β -adrenérgico	+	+	+ (teofilina/cafeína)
Anticolinérgicos	+	+	+
Antiepilépticos	+	+	+ (paradójicas con algunas sustancias)
Antipsicóticos		+	+
Inhibidores de la monoaminoxidasa	+	+	+
Opiáceos	+ (retirar, tramadol)	+	+ (meperidina, tramadol)
Hipnóticos-sedantes	+ (infrecuente, paradójico)	+	
SUSTANCIAS			
Abstinencia alcohólica, barbitúricos, benzodiazepinas, otros hipnóticos-sedantes	+		+
Abstinencia de opiáceos	+		+ (solamente en recién nacidos)
Alcaloides de <i>Ephedra</i> y sustancias similares	+	+	+
Anfetaminas, cocaína	+	+ (después de consumo excesivo)	+
Antidepresivos (no IRSS)	+ (IMAO)	+	+
Antihistamínicos (primera generación, p. ej., difenhidramina)	+	+	+
Barbitúricos		+	
Benzodiazepinas	+ (infrecuente, paradójico)	+	
Compuestos organofosforados (p. ej., diazinón, malatión) y carbamatos (p. ej., carbarilo)	+	+	+
Etilenglicol, metanol		+	+
Inhibidores de la citocromo oxidasa (p. ej., monóxido de carbono, cianuro, sulfuro de hidrógeno, ácidos)		+	+
Antidepresivos IRSS/IRS	+ (síndrome de la serotonina)	+	+
Litio	+	+	+ (infrecuentes)
Salicilatos	+ (delirio)	+	+ (a menudo preterminal)
γ -hidroxitobutirato y precursores	+ (paradójico)	+	+ (frente a mioclonía)

IMAO, inhibidores de la monoaminoxidasa; IRS, inhibidores de la recaptación de serotonina; IRSS, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina; SNC, sistema nervioso central.

acrilamida, el cloruro de alilo, el arsénico (inorgánico), la capsaicina, el disulfuro de carbono, el cloranfenicol, el cisplatino, la colchicina, el cianato, la dapsona, la didesoxicidina, la didesoxiinosina, el disulfiram, el etambutol, el etanol, el óxido de etileno, las sales de oro, el hexaclorofeno, el *n*-hexano, la hidralacina, el interferón, la isoniacida, el plomo, el mercurio, el metilbromuro, la metil-*n*-butilcetona, el metronidazol, la nitrofurantoína, el óxido nitroso, algunos compuestos organofosforados, el fenol, el platino, la podofilotoxina, los bifenilos policlorados, la piridoxina, el tacrolímulo, los taxoides, la talidomida, el talio, la vidarabina, los alcaloides de la vinca y el cloruro de vinilo. La amiodarona, el arsénico y el tricloroetileno pueden provocar una neuropatía desmielinizante, mientras que la piridoxina puede producir una neuropatía sensitiva y, en ocasiones, dolorosa. Además, la neuropatía puede tener un origen multifactorial, como la carencia de vitaminas asociada al consumo crónico de etanol (cap. 388). La transmisión neuronal puede estar alterada por los aminoglucósidos; el veneno de especies de *Latrodectus* (arañas viudas negras; v. también cap. 104 sobre envenenamiento y lesiones relacionadas), escorpiones (solo el escorpión de coraza, *Centruroides sculpturatus*, en EE. UU.) y crotalina (p. ej., serpientes de cascabel) y serpientes de la familia *Elapidae*; la brevetoxina (mariscos) y la ciguatoxina (diversos peces); los relajantes neuromusculares; la nicotina y los alcaloides relacionados; las toxinas paralizantes de mariscos; la saxitoxina (marisco); los compuestos organofosforados y los carbamatos; la tetrodotoxina (pez globo [*fugu*], pulpo de anillo azul, salamandras, tritones y otros), y la veratridina (p. ej., eléboro falso). Los nervios craneales pueden verse afectados por disulfuro de carbono, ciguatoxina, ácido domoico (marisco), veneno de elápidos, metabolitos de etilenglicol, toxinas paralizantes de marisco, escorpión de coraza, saxitoxina, tetrodotoxina, talio y tricloroetileno. Es poco probable que las mononeuropatías y las neuropatías vasculíticas se deban a tóxicos (cap. 104).

Efectos cardiopulmonares

La exploración debería centrarse en la presión arterial, la frecuencia cardíaca, las alteraciones electrocardiográficas (esto es, ritmo, conducción, despolarización y repolarización)

y los datos pulmonares, incluida la pulsioximetría. Entre los fármacos y otros tóxicos que pueden producir arritmias o alteraciones de la conducción se incluyen los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos, las butirofenonas (p. ej., haloperidol), los antagonistas de los canales del calcio de tipo L, los esteroides cardioactivos (p. ej., digoxina; bufadienólidos, que se encuentran en el veneno de sapos tóxicos y que están incorporadas en algunos afrodisíacos ilícitos, y cardenólidos, como la digoxina, que se hallan en plantas como digital, adelfas y lirios del valle), el hidrato de cloral, la cloroquina, la cocaína, los antidepresivos tricíclicos, el etanol, los hidrocarburos halogenados (p. ej., halotano, tricloroetileno), sales de magnesio y potasio, el propoxifeno, la tioridacina/mesoridacina y los antiarrítmicos y otros fármacos que afectan a los canales de sodio activados por voltaje (p. ej., bupivacaína, cloroquina, cocaína, antidepresivos tricíclicos, flecainida, mexiletina, quinidina, procainamida, propafenona) y a los canales de potasio (p. ej., antipsicóticos típicos y atípicos, cisaprida, citalopram y eritromicina [sobre todo cuando se toma simultáneamente con inhibidores del citocromo P-450 A; cap. 26], quinidina, sotalol y terfenadina). La ecocardiografía realizada a la cabecera del enfermo puede revelar una depresión de la contractilidad miocárdica como resultado de fármacos que bloquean el canal de sodio dependiente de voltaje, antagonistas de los receptores β -adrenérgicos, antagonistas de los canales del calcio, antidepresivos tricíclicos, sales de magnesio y arsénico, ciguatoxina, cianuro, etanol, sales de hierro y veneno de escorpión.

Los tóxicos pueden provocar infinidad de efectos pulmonares, incluidas irritación de las vías respiratorias, afecciones parenquimatosas, enfermedades pleurales, enfermedades vasculares y barotraumatismo. Entre los síndromes y agentes etiológicos habituales se incluyen el edema pulmonar (antagonistas de los receptores β -adrenérgicos, antagonistas de los canales del calcio, antiarrítmicos, daunorubicina y doxorubicina), el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 96; anfetaminas, cadmio, cloro, cocaína, etclorvinol, metotrexato, opiáceos/heroína, paraquat, salicilatos e inhalación de humo, cloruro de cinc, metilbromuro y metilcloruro) y la fibrosis pulmonar de evolución rápida/bronquiolitis obliterante (dióxido de nitrógeno y paraquat). En el caso de la intoxicación por compuestos organofosforados neurotóxicos e insecticidas, la insuficiencia res-

piratoria aguda es la causa primaria más frecuente de muerte, pero algunos pacientes experimentan una disfunción diferida de la unión neuromuscular (es decir, un síndrome intermedio), neumonía por aspiración y síndrome de dificultad respiratoria aguda.³

Efectos gastrointestinales

Los síntomas como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal son inespecíficos y deben ser interpretados en el contexto de otros hallazgos. Entre los agentes que producen una toxicidad grave o potencialmente letal con signos gastrointestinales tempranos se incluyen la ingestión de importantes cantidades de ácidos o alcalis; los esteroides cardioactivos, la colchicina y otros tóxicos de los microtúbulos (p. ej., podofilina, vincristina); las sales de metales como el arsénico, el hierro, las sales de mercurio o talio, las setas que contengan amanitina (*Amanita phalloides*, *Amanita virosa*, *Amanita verna*, *Lepiota chlorophyllum*), las giromitrinas (*Gyromitra esculenta*), las orellaninas (*Cortinarius orellanus*) o la norleucina alénica (*Amanita smithiana*); la nicotina; los compuestos organofosforados, y la teofilina. Puede producirse un dolor abdominal intenso y rigidez en el envenenamiento de las extremidades inferiores con especies de *Latrodectus* (arañas viudas). Puede existir hepatotoxicidad como un efecto adverso del uso terapéutico de bastantes fármacos; el paracetamol y el etanol son las causas más frecuentes de hepatotoxicidad inducida por tóxicos en EE. UU. (cap. 141).⁴ Entre otras sustancias hepatotóxicas notables se incluyen las aflatoxinas (en alimentos contaminados con *Aspergillus flavus*), los arsenicales, el tetracloruro de carbono, el sulfato de cobre, las setas con ciclopéptidos (p. ej., *Amanita phalloides*);⁵ las especies de *Ephedra* (p. ej., *ma huang*), las sales de hierro, la metanfetamina, el aceite de menta-poleo, los alcaloides pirrolicidinas (diversas especies de plantas utilizadas en té de hierbas) y las dosis crónicas excesivas de vitamina A.

Signos dermatológicos

La piel, el cabello, las uñas y las membranas mucosas deberían examinarse para comprobar la presencia de signos de drogadicción intravenosa, la presencia o ausencia de hidratación

cutánea y de las membranas mucosas, una coloración cutánea anómala, incluido eritema y cianosis; alopecia y alteraciones ungueales. Se han documentado lesiones cutáneas bullosas con la utilización crónica de barbitúricos, glutetimida, monóxido de carbono, meprobamato, metadona y ácido valproico. La cianosis puede reflejar hipoxia o metahemoglobinemia. Entre los agentes utilizados de forma habitual que pueden producir metahemoglobinemia se incluyen colorantes de anilinas, benzocaína y otros anestésicos del grupo amida, dapsona, naftaleno, nitratos, nitritos, fenazopiridina, rifampicina y sulfamidas. Puede producirse eritema cutáneo o rubefacción con anticolinérgicos, ingestión de ácido bórico, glutamato monosódico, niacina, toxicidad escombroides como resultado del consumo de pescado inadecuadamente refrigerado con un contenido en histidina elevado (p. ej., atún, *mahi-mahi*, serviola), vancomicina e interacciones entre el etanol y numerosos agentes que producen reacciones como el disulfiram o agentes similares (p. ej., disulfuro de carbono, algunas cefalosporinas, el hongo *Coprinus atramentarius*, disulfiram, griseofulvina, metronidazol o los herbicidas tiouram y tricloretileno).

Tóxicos específicos

Puede sospecharse la intoxicación por algunos tóxicos habituales por sus manifestaciones características (tabla 102-3). Estas sospechas podrían orientar hacia un diagnóstico concreto y hacia estrategias terapéuticas que complementan la descontaminación general y el tratamiento de apoyo.

Pruebas diagnósticas

Las pruebas analíticas de fármacos deben guiarse por la anamnesis y la exploración física, haciendo hincapié en aquellas que pueden influir en el tratamiento. En la mayoría de los hospitales se dispone con facilidad de pruebas rápidas de cribado de sustancias en orina, pero su valor clínico se encuentra limitado por el número de sustancias que pueden ser analizadas y por la fiabilidad de las propias pruebas. Aunque estas pruebas son útiles para una evaluación psiquiátrica posterior, son menos fiables para el diagnóstico

TABLA 102-3 FISIOPATOLOGÍA, EFECTOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO DE FÁRMACOS Y TÓXICOS ESPECÍFICOS

FÁRMACO O TÓXICO	FISIOPATOLOGÍA	EFECTOS CLÍNICOS	LABORATORIO	TERAPIA ESPECÍFICA
Anfetaminas (también las catinonas, que son una clase de amfetaminas con grupo cetónico)	Aumenta la liberación de noradrenalina y dopamina presinápticas Aumenta la liberación de serotonina (especialmente MDMA, PMA, DOB, otras amfetaminas)	Leves: euforia, disminución del apetito, comportamiento repetitivo Moderados: vómitos, agitación, hipertensión, taquicardia, midriasis, bruxismo, diaforesis Graves: hipertensión/hipotensión, arritmias, hipertermia, convulsiones, coma, insuficiencia multiorgánica, hiponatremia (SIADH), infarto/hemorragia cerebral	No es útil, bastantes falsos positivos y falsos negativos en las pruebas de cribado (v. tabla 102-4)	Cristaloides i.v. Enfriamiento externo Benzodiazepinas para controlar la agitación/convulsiones Benzodiazepinas para la hipertensión Véase IRSS/IRS para las características y el tratamiento del síndrome serotoninérgico
Antagonistas de los canales del calcio de tipo L	Bloqueo de los canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje, por tanto disminuye la entrada de calcio a las células musculares miocárdicas (verapamilo, diltiacem) y del músculo liso vascular (todos los efectos de las dihidropiridinas, excepto el predominante) Disminuyen la liberación de insulina pancreática y aumentan la resistencia a la insulina	Bradiarritmias (verapamilo y diltiacem), hipotensión, hiperglucemia Taquicardia e hipotensión (dihidropiridinas, como amlodipino, nifedipino)	ECG No hay pruebas específicas	3 g (30 ml de una solución de gluconato de calcio al 10%) durante 10 min (60 s en casos <i>in extremis</i>). Repetir al cabo de 10-20 min hasta tres veces según sea necesario Los valores de Ca ²⁺ ionizado no deberían exceder el doble de los valores normales (los casos graves serán refractarios al tratamiento con calcio) Glucagón, dosis altas de insulina y glucosa, catecolaminas y milrinona (similar al de los antagonistas β-adrenérgicos) Tratamiento de emulsión de lípidos intravenosos para verapamilo y diltiacem, incierto para dihidropiridinas; indicado solo para pacientes moribundo ⁷
Antagonistas de los receptores β-adrenérgicos	Bloquean las catecolaminas de los receptores β-adrenérgicos Antagonismo α y β del receptor adrenérgico: carvedilol, labetalol Rectificador diferido del bloqueo del canal de potasio: sotalol	Bradiarritmias (con altas dosis); contractilidad miocárdica disminuida; hipotensión; depresión respiratoria; depresión de la conciencia con convulsiones o coma (fármacos lipófilos, p. ej., propranolol); intervalo QT prolongado (sotalol)	ECG No hay pruebas específicas	Insulina regular, 1 U/kg en bolo i.v. seguida de 1 U/kg/h (más dextrosa, que suele precisarse en 20-30 min para mantener la euglucemia), con ajuste ascendente cada 10 min hasta un máximo de 10 U/kg/h. Otras opciones son: 1) glucagón, 3-5 mg i.v. en 2 min; si no hay aumentos en la PA o en la FC, puede repetirse hasta 10 mg; si es eficaz inmediatamente, comenzar una infusión continua a 2-10 mg/h; o 2) infusión de noradrenalina o de dobutamina ajustada a una PA y una FC (menos predecible) deseables Marcapasos eléctrico, BCIA o en casos refractarios tratamiento de emulsión de lípidos intravenosos ⁶

TABLA 102-3 FISIOPATOLOGÍA, EFECTOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO DE FÁRMACOS Y TÓXICOS ESPECÍFICOS (cont.)

FÁRMACO O TÓXICO	FISIOPATOLOGÍA	EFECTOS CLÍNICOS	LABORATORIO	TERAPIA ESPECÍFICA
Antidepresivos tricíclicos	Bloqueo de los canales de sodio y potasio miocárdicos Bloqueo de los receptores α -adrenérgicos y colinérgicos muscarínicos Inhibición de la recaptación de noradrenalina	Nivel de conciencia disminuido (puede producirse rápidamente), mioclonía, convulsiones, coma Toxíndrome anticolinérgico (v. tabla 102-1) Taquicardia sinusal, retrasos de conducción ventricular, arritmias ventriculares, asistolia Hipotensión	Los valores séricos no son útiles para el tratamiento	Bolos i.v. intermitentes de NaHCO_3 (1 mEq/kg) para limitar el QRS < 100 ms; la infusión de NaHCO_3 es menos efectiva; mantener el pH arterial en 7,5 porque la alcalosis y los iones sodio pueden mejorar la función cardiovascular Fármacos contraindicados: agentes antiarrítmicos tipo IA y IC, fisostigmina, flumaceniolo
Compuestos organofosforados y carbamatos (p. ej., diazinón, mevinfós, fentión, aldicarb); agentes nerviosos (p. ej., sarín); medicamentos (piridostigmina para la miastenia grave y donepecilo para la enfermedad de Alzheimer)	Inhiben la acetilcolinesterasa, por tanto se produce una estimulación excesiva de acetilcolina de los receptores nicotínicos y muscarínicos en los sistemas nerviosos motores autónomo y somático, y en el SNC	Efectos de mediación nicotínica: taquicardia, midriasis, hipertensión, delirios, coma, convulsiones, debilidad muscular, fasciculaciones Efectos muscarínicos: salivación, lagrimeo, incontinencia urinaria, vómitos, defecación, miosis, broncorrea, broncoespasmo, bradicardia	Actividad sérica (butirilcolinesterasa) o en eritrocitos (acetilcolinesterasa) < 50% de la normal (v. tabla 102-6) La recuperación clínica se produce antes de que se normalicen los valores séricos de colinesterasa	Atropina, 1-2 mg mediante un bolo i.v. inicial, duplicar la dosis cada 5 min (2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, y así sucesivamente) hasta desecar las secreciones bronquiales y lograr una oxigenación adecuada o hasta que cese el progreso; infusión continua al 10-20% de la dosis por hora estabilizadora; suspender la infusión si el paciente desarrolla signos o síntomas de toxíndrome anticolinérgico (v. tabla 102-1); reiniciar la infusión a un ritmo menor cuando cedan los signos o los síntomas Cloruro de pralidoxima 30 mg/kg (máx. 2 g) mediante bolo i.v. durante 30 min; a continuación, 8-10 mg/kg/h (máx. 650 mg/h) en infusión continua; administrar lo antes posible tras la intoxicación; continuar 12-24 h después de que se deje de necesitar la atropina y se resuelvan los síntomas ⁵ El sulfato de magnesio (4 g i.v. durante 30 min al ingreso en la UCI) puede disminuir la necesidad de atropina y de intubación y la estancia en la UCI En general, la sobredosis de medicación para el Alzheimer no precisa tratamiento
Etilenglicol/metanol (p. ej., anticongelante, limpiacristales, combustible de estufas usadas en acampadas)	Etilenglicol: los metabolitos tóxicos producen citotoxicidad en el SNC, los riñones, los pulmones, el corazón, el hígado, los músculos; la acidosis metabólica se debe a la acumulación de glicolato; el oxalato forma complejos con el calcio, por lo que puede producirse hipocalcemia Metanol: se metaboliza a ácido fórmico, el cual es responsable de la acidosis metabólica y de la inhibición del citocromo aa_3 ; entre los órganos diana se incluyen la retina, el nervio óptico y el SNC	Etilenglicol: depresión del SNC, edema cerebral, convulsiones, acidosis metabólica por hiato aniónico, insuficiencia renal con necrosis tubular aguda, edema pulmonar, miositis Metanol: náuseas, vómitos, edema cerebral, hemorragia, infartos, necrosis del tálamo y del putamen, acidosis metabólica por hiato aniónico, trastornos visuales, papiledema, disco óptico hiperémico, pupilas areactivas	Valores séricos de etilenglicol y metanol: los valores pueden ser bajos o indetectables si se ha producido un metabolismo significativo Etilenglicol: valores de calcio sérico, creatinina y BUN; análisis de orina para buscar cristales de oxalato cálcico; puede producirse hiperlactatemia falsa con ciertos analizadores utilizando la oxidasa de L-lactato, la cual tiene una reacción cruzada con los metabolitos de los ácidos glicólico y glioxílico	Ambos: fomepizol ⁸ (inhibe a la alcohol deshidrogenasa y bloquea la formación de metabolitos tóxicos), dosis de carga 15 mg/kg i.v., posteriormente 10 mg/kg i.v. cada 12 h en 4 dosis durante las 48 h siguientes, a continuación 15 mg/kg en las dosis siguientes; el intervalo de dosis es cada 12 h (cada 4 h durante la hemodiálisis con ajustes del intervalo de dosis al comienzo y al final); continuar hasta que ya no se detecten etilenglicol o metanol Ya no se recomienda el uso de etanol Hemodiálisis: iniciar si valor ≥ 25 mg/dl o acidosis metabólica con toxicidad orgánica; continuar hasta resolución de la acidosis y concentraciones indetectables de etilenglicol o metanol (si está disponible) Monitorizar la presencia de edema cerebral con una posible herniación Etilenglicol: calcio i.v. para la hipocalcemia sintomática Metanol: Metanol: ácido fólico 1-2 mg/kg (50-75 mg) i.v. cada 4 h \times 24 h; dosis extra al finalizar la hemodiálisis; continuar hasta que ya no se detecte el metanol y desaparezca la acidosis
Esteroides cardioactivos, como digoxina, bufadienólidos (tóxico de sapo venenoso) y cardenólidos (p. ej., adelfas, lirio del valle, apocinos)	Inhibe la Na^+, K^+ -ATPasa Disminución de la eferencia simpática desde el SNC Disminución de la sensibilidad del barorreceptor Aumento de la descarga vagal de acetilcolina	Bradiarritmias, incluidos bloqueo AV de segundo y de tercer grado y asistolia Ectopia ventricular, taquicardia, fibrilación Taquicardia de la unión, taquicardia auricular paroxística con bloqueo Debilidad, trastornos visuales, náuseas, vómitos	ECG Valores séricos de digoxina Potasio sérico (se produce hiperpotasemia en la intoxicación aguda y es pronóstico de mala evolución sin Fab; puede haber hipopotasemia en la intoxicación crónica debida a medicaciones concurrentes), valores de magnesio y creatinina	Corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia con infusiones de electrolitos no es útil No administrar sales de calcio Están indicados fragmentos de anticuerpos específicos para digoxina (Fab) si el paciente tiene alteraciones del ritmo, como bradicardia sinusal, bloqueo Mobitz II o bloqueo AV de tercer grado, ectopia ventricular, potasio sérico ≥ 5 mEq/l si hay sobredosis aguda, ingestión de bufadienólido o de agentes que contengan cardenólido, o insuficiencia renal Dosis provisional Crónica: 2-5 viales Aguda: 10-20 viales Dosis calculada Crónica: número de viales = valores de digoxina sérica (ng/ml) \times peso (kg)/100 Aguda: número de viales = 2 \times dosis de digoxina oral (mg) \times 0,8 Si hipopotasemia (generalmente sobredosis crónica), debe reponerse el potasio sérico

TABLA 102-3 FISIOPATOLOGÍA, EFECTOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO DE FÁRMACOS Y TÓXICOS ESPECÍFICOS (cont.)

FÁRMACO O TÓXICO	FISIOPATOLOGÍA	EFECTOS CLÍNICOS	LABORATORIO	TERAPIA ESPECÍFICA
γ -hidroxi-butarato (GHB) y sus precursores (γ -butirolactona y 1,4-butanediol)	Efecto agonista sobre los receptores GHB del SNC; acción indirecta con los receptores opioides (puede aumentar las proencefalinas); metabolizado a GABA, interacciona con receptores GABA _B ; disminuye la liberación de dopamina	SNC: pérdida rápida de conciencia, mioclonía/convulsiones, con recuperación a las 2-4 h; mioclonía (posibles convulsiones) Depresión respiratoria; bradicardia; náuseas, vómitos	No hay pruebas específicas para el tratamiento agudo. Disponibles pruebas forenses	Tratamiento de apoyo, incluido soporte respiratorio mientras sea necesario La abstinencia es similar a la abstinencia de hipnóticos-sedantes y puede tratarse con benzodicepinas o pentobarbital
IRSS/IRS	Inhiben la recaptación de serotonina Los IRS tienen más efectos (p. ej., la duloxetine inhibe la recaptación de noradrenalina, la nefazodona inhibe los receptores serotoninérgicos 5-HT ₂ , la trazodona inhibe los receptores α -adrenérgicos periféricos, la venlafaxina inhibe la recaptación de noradrenalina y de dopamina)	Vómitos, visión borrosa, depresión del SNC, taquicardia Son raras las convulsiones y el coma, excepto con el bupropión Se han descrito <i>torsades de pointes</i> con citalopram Síndrome serotoninérgico: clonos, agitación, temblor, diaforesis, hiperreflexia; hipertermia e hipertonia en casos graves	No hay pruebas específicas Si se sospecha síndrome serotoninérgico: electrólitos, BUN, glucosa, enzimas hepáticas, estudio de coagulación, gasometría, radiografía de tórax	Soporte respiratorio mientras sea necesario Benzodicepinas para la agitación y las convulsiones Síndrome serotoninérgico: considerar ciproheptadina, dosis inicial de 4-12 mg p.o., luego 2 mg p.o., cada 2 h hasta un máximo de 32 mg/día, hasta que se resuelvan los síntomas Cuidados críticos para la hipertermia, rabdomiólisis, CID, SDRA, disfunción renal y hepática, <i>torsades de pointes</i> ; el dantroleno no está indicado
Litio	Disminuye el inositol cerebral; altera la serotonina, la dopamina y la noradrenalina cerebrales; inhibe las adenilato ciclasas, incluidas las mediadas por la concentración renal y la función tiroidea inducidas por vasopresina	Toxicidad crónica generalmente más grave que la toxicidad aguda: temblor, hiperreflexia, mareos, descoordinación, clonos, confusión, ataxia y, en casos graves, convulsiones (infrecuente), coma, muerte (muy infrecuente); la recuperación puede tardar semanas y pueden persistir déficits del SNC (frecuente) Disfunción del nódulo sinusal, prolongación del intervalo QT, alteraciones de la onda T, ondas U Diabetes insípida nefrótica, hipotiroidismo e hipertiroidismo, hipercalcemia, pseudotumor cerebral Toxicidad aguda: náuseas, vómitos, diarrea y hallazgos neurológicos más leves	Valores séricos máximos: Dosis normal 2-3 h; hasta 5 h para litio de liberación mantenida Sobredosis aguda: El máximo puede diferirse \geq 4-12 h	Reabastecer el volumen intravascular, mantener la diuresis a 1-2 ml/kg/h Considerar la descontaminación digestiva con solución electrolítica de polietilenglicol en 1-2 h tras la sobredosis aguda o con fármacos de liberación mantenida Hemodiálisis ⁴ en pacientes con alteración del estado mental, ataxia, convulsiones, o coma o en pacientes con síntomas leves en el contexto de una sobredosis aguda o de insuficiencia renal Entre los tratamientos ineficaces o contraindicados están el carbón activado oral, los diuréticos y la aminofílina
Opioides (p. ej., opiáceos [naturales]: morfina, codeína; semisintéticos: heroína, oxicodona, hidrocodona; sintéticos: metadona, fentanilo [aparición reciente de análogos «ultrapotentes» del fentanilo, como el carfentanilo y el acetilfentanilo])	Efecto agonista en los receptores μ , κ y δ opiáceos en el SNC, lo que produce una hiperpolarización de la célula y una disminución en la liberación de neurotransmisores	Depresión del SNC, depresión respiratoria, miosis (v. tabla 102-1) Casi todos los pacientes fallecen por una depresión respiratoria, lo cual subraya la importancia de evaluar y tratar según la oxigenación y la ventilación pulmonar El dextrometorfano aumenta la serotonina en el SNC e inhibe los receptores de NMDA, lo que provoca alucinaciones Existe riesgo de convulsiones con tramadol, meperidina Prolongación del QTc y <i>torsades de pointes</i> con metadona	El cribado rápido de fármacos en la orina detecta la morfina, no detecta bien los opiáceos y opioides semisintéticos y no detecta opiáceos sintéticos; algunas interferencias/irrelevantes (v. tabla 102-4)	Ventilar y oxigenar Naloxona i.v., 0,04 mg dosis inicial y ajustar cada 2-3 min en pacientes con probable adicción a opioides; en pacientes que nunca han recibido opioide se empieza con 0,4 mg; repetir en dosis frecuentes y crecientes hasta 10 mg si no hay respuesta Infusión continua para los síntomas recurrentes o para la ingestión de opiáceos de liberación mantenida; administrar el 50% de la dosis que produzca el efecto deseado 15 min después de obtener el efecto inicial, después infundir dos tercios de esta dosis cada hora; el ritmo de infusión puede aumentarse o disminuirse para mantener una respiración normal y evitar los síntomas de abstinencia Tratamientos contraindicados: no debería utilizarse la naltrexona para revertir la intoxicación aguda por opiáceos ⁹

TABLA 102-3 FISIOPATOLOGÍA, EFECTOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO DE FÁRMACOS Y TÓXICOS ESPECÍFICOS (cont.)

FÁRMACO O TÓXICO	FISIOPATOLOGÍA	EFECTOS CLÍNICOS	LABORATORIO	TERAPIA ESPECÍFICA
Paracetamol	NAPQI (metabolito tóxico) se une a las células hepáticas y tubulares renales; el paracetamol induce por sí mismo una disminución transitoria en el factor de coagulación VII funcional y puede aumentar el INR	Iniciales: náuseas, vómitos, coma acidosis láctica en los casos graves Días 1-3: elevación del INR y de los valores de aminotransferasa; defensa en el CSD; aumento de la concentración de creatinina en los casos graves Días 4-14: recuperación gradual o aumento continuado en el INR y la creatinina, acidosis láctica, coma, edema cerebral, muerte	Valor potencialmente tóxico $\geq 150 \mu\text{g/ml}$ 4 h después de la ingestión* El INR puede estar elevado transitoriamente en las primeras 24 h debido a un descenso de factor VII funcional; aumentos posteriores indican necrosis hepática; unos valores de transaminasas y de bilirrubina elevados no son predictivos de insuficiencia hepática Creatinina elevada en casos graves	NAC (v. guías de dosificación en tabla 102-6); NAC puede aumentar el INR, aunque no el TTPa [†]
Salicilatos	Inhiben la ciclooxigenasa; disminuyen la formación de prostaglandinas y de tromboxano A ₂ ; estimulan el centro respiratorio bulbar del SNC y el quimiorreceptor de la zona gatillo; alteran la función plaquetaria; interrumpen el metabolismo de los hidratos de carbono; desacoplan la fosforilación oxidativa; aumentan la permeabilidad vascular	Toxicidad aguda Leve: náuseas, vómitos, diaforesis, acúfenos, hipoacusia, hiperpnea, taquipnea Moderada/grave: confusión, delirios, coma, convulsiones, hipertermia, SDRA; puede producirse la muerte a las pocas horas de una sobredosis Toxicidad crónica: la misma que la aguda, pero puede no tener diaforesis o vómitos Considerar el diagnóstico en pacientes con confusión de reciente comienzo, acidosis metabólica con hiato aniónico o lesión pulmonar aguda	Valor de salicilato sérico: agudo: tóxico $\geq 30 \text{ mg/dl}$; un valor $\geq 100 \text{ mg/dl}$ indica toxicidad potencialmente letal con un posible deterioro clínico súbito, rápido; en la toxicidad crónica, los valores pueden estar mínimamente elevados ($> 30 \text{ mg/dl}$), y la evaluación clínica es más fiable para calibrar el grado de toxicidad Gasometría arterial: alcalosis respiratoria con acidosis metabólica Acidosis metabólica por hiato aniónico TP y TTP prolongados, cetonuria, cetonemia	Múltiples dosis de carbón activado cada 2-3 h en la sobredosis aguda Hemodiálisis con hallazgos clínicos progresivos sobre todo neurológicos, hipertermia, insuficiencia renal, SDRA con cualquier nivel de salicilato moderadamente elevado o concentración de salicilato > 100 incluso con hallazgos clínicos leves

*Nomograma para evaluar la toxicidad potencial de los valores extraídos una vez transcurridas más de 4 h tras la ingestión proporcionado por Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975;55:871-876. El nomograma es válido solamente para valores extraídos después de una ingestión aguda única.

[†]La N-acetilcisteína (NAC) intravenosa ha sustituido en general a la oral en la mayor parte de los casos, en gran medida por comodidad, no tanto por eficacia. En la mayoría de las situaciones en las que se usa debe aplicarse la pauta completa de 21 h de NAC intravenosa. La NAC oral, que sigue siendo una opción razonable, puede suspenderse en pacientes con enfermedad sin complicaciones después de una dosis de carga más seis dosis de mantenimiento si la concentración de aminotransferasa hepática es normal y no se detecta paracetamol; en caso contrario debe administrarse la pauta completa.

[‡]Continuar la hemodiálisis hasta que el nivel sérico de litio sea inferior a 1 mEq/L. Repetir el análisis de los niveles 4-8 h después de la diálisis, y reiniciar la hemodiálisis si se observa un rebote significativo de los niveles o si existen manifestaciones clínicas de intoxicación por litio. Repetir este ciclo hasta que el nivel sérico de litio permanezca bajo o el paciente mantenga un buen estado clínico.

[§]En estudios aleatorizados con control de placebo sobre pralidoxima en intoxicación aguda por organofosforados, no se apreciaron diferencias de mortalidad significativas ni necesidad de intubación.

AV, auriculoventricular; BCIA, balón de contrapulsación intraaórtico; BUN, nitrógeno ureico en sangre; CID, coagulación intravascular diseminada; CSD, cuadrante superior derecho (abdomen); DOB, 4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina; ECG, electrocardiograma; FC, frecuencia cardiaca; GABA, ácido γ -aminobutírico; INR, índice normalizado internacional; IRS, inhibidor de la recaptación de la serotonina; IRSS, inhibidor de la recaptación selectiva de la serotonina; MDMA, 3,4-metilendioxi metanfetamina; Na⁺, K⁺-ATPasa, trifosfatasa de adenosina, sodio, potasio; NAC, N-acetilcisteína; NAPQI, N-acetil-p-benzoquinona imina; NMDA, N-metil-D-aspartato; PA, presión arterial; PMA, parametoxianfetamina; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; SNC, sistema nervioso central; TP, tiempo de protrombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado; UCI, unidad de cuidados intensivos.

y el tratamiento urgentes. Por ejemplo, un resultado positivo de una prueba puede no estar relacionado con la situación del paciente porque los metabolitos de la sustancia pueden ser detectables durante días después de su consumo, según la sustancia, su dosis y la frecuencia de consumo. Además, pueden existir resultados falsos positivos y falsos negativos (tabla 102-4), por lo que el resultado del cribado debe verificarse con un segundo método, como una espectroscopia de masas por cromatografía de gases. Con el fin de disminuir la incidencia de resultados falsos positivos, debería considerarse el tipo de sustancia en una población concreta al determinar las sustancias que deben comprobarse. Una prueba con una especificidad del 99% para una sustancia con una prevalencia del 0,1% en una población produciría 10 resultados falsos positivos por cada resultado verdadero positivo. También se producen verdaderos positivos irrelevantes desde el punto de vista clínico, como cuando las semillas de amapola producen un resultado positivo para opiáceos. El error a la hora de considerar estas limitaciones de las pruebas de tóxicos puede provocar que se llegue a diagnósticos erróneos.

Las concentraciones en sangre y en orina de un número limitado de fármacos y tóxicos son útiles para el diagnóstico, el tratamiento o la monitorización (tabla 102-5). Los valores umbral de ciertos tóxicos indican la necesidad de realizar tratamientos específicos: paracetamol (N-acetilcisteína), etilenglicol (fomepizol y hemodiálisis), hierro (deferoxamina), metanol (fomepizol y hemodiálisis), metahemoglobina (azul de metileno) y salicilatos (alcalinización de la orina y hemodiálisis). En la intoxicación crónica con algunos fármacos, como salicilatos o teofilina, estos tratamientos pueden estar indicados con valores de fármacos más bajos. En general, cualquier toxicidad orgánica terminal que sea evidente o previsible (basada en la cantidad de tóxico ingerido y en el tiempo requerido para producir los efectos tóxicos) es

más importante a la hora de determinar la necesidad de un tratamiento que una concentración concreta.

En el 0,3-1,9% de las intoxicaciones intencionadas se produce un consumo oculto de paracetamol con concentraciones séricas tóxicas. Dado que estos pacientes pueden estar asintomáticos hasta que se desarrolla la hepatotoxicidad y que la administración de un antídoto puede evitarla, la recomendación actual es determinar el paracetamol sérico en todos los pacientes con ingestión autolesiva intencionada.

Otras pruebas sanguíneas

La acidosis metabólica relacionada con un hiato aniónico que produce una acidosis láctica primaria puede estar causada por cianuro, sulfuro de hidrógeno, hierro, isoniácida, metformina, inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos, fenformina, acida sódica y, raramente, paracetamol con valores séricos elevados. Una acidosis metabólica por hiato aniónico no relacionado con acidosis láctica se produce con dietilenglicol, etilenglicol, antiinflamatorios no esteroideos, metanol, salicilatos y tolueno. En las intoxicaciones producidas por etilenglicol, ibuprofeno, metanol, propilenglicol y salicilatos también puede producirse acidosis láctica, aunque el valor es insuficiente para que corresponda al hiato aniónico. También puede producirse una acidosis metabólica por hiato aniónico en pacientes con agitación progresiva, hipertermia y rigidez muscular, como la producida en el síndrome neuroléptico maligno (cap. 406) o en algunos casos de rhabdomiólisis (cap. 105) secundaria a tóxicos como doxilamina, fenciclidina, estricnina, cocaína y anfetaminas. Numerosos tóxicos producen concentraciones séricas elevadas de creatinina y de urea indicativas de un deterioro de la función renal. Existe una toxicidad directa con paracetamol, aminoglucósidos, cadmio, productos chinos botánicos para

TABLA 102-4 CRIBADO CUALITATIVO DE FÁRMACOS EN ORINA: CAUSAS DE RESULTADOS ERRÓNEOS*

FÁRMACO/TÓXICO	INTERFERENCIAS/IRRELEVANTES [†]	COMENTARIOS
Anfetaminas	Amantadina, bupropión, clorpromacina, efedrina, pseudoefedrina, desoxiefedrina, alcaloides de la efedra (<i>Ephedra</i> spp.), mexiletina, fenilefrina, fenilpropranolamina, selegilina, trazodona	Muchos falsos positivos por simpaticomiméticos; el inhalador nasal (desoxiefedrina) y la selegilina causan resultados positivos en la CG-EM; se requiere confirmación quiral; los nuevos inmunoensayos han reducido las tasas de falsos positivos, pero también la sensibilidad para el grupo de amfetaminas
Antidepresivos tricíclicos	Carbamacepina, ciclobenzaprina, ciproheptadina, difenhidramina, fenotiacinas, quetiapina	
Benzodiazepinas	Oxaprocina, sertralina	La mayoría de los análisis detecta oxacepam; detección inadecuada de benzodiazepinas sin metabolito de oxacepam (p. ej., alprazolam, loracepam, triazolam)
Cocaína	Té de hoja de coca (falsos positivos clínicos, todavía se considera un uso ilícito)	Pocos positivos falsos; la orina es fiable para detectar positivos verdaderos
Fenciclidina	Dextrometorfano, difenhidramina, doxilamina, ibuprofeno, ketamina, tramadol, venlafaxina	Puede utilizarse, aunque no es muy fiable, para detectar dextrometorfano o ketamina
Opioides	Semillas de amapola (contienen morfina)	Los análisis detectan morfina; detección inadecuada de opioides semisintéticos y nula de opioides sintéticos (p. ej., fentanilo, meperidina, metadona, propoxifeno)
Tetrahydrocannabinol	Dronabinol, efavirenz, inhibidores de la bomba de protones	Un resultado positivo rara vez es clínicamente relevante; no se detectan cannabinomiméticos sintéticos (p. ej., <i>spice</i> , K2) de forma fiable

*Los adelantos en el cribado de fármacos y la variabilidad de los resultados de los inmunoanálisis deben ser tenidos en cuenta por el médico al interpretar los resultados de los cribados farmacológicos cualitativos. Se comercializan muchos análisis, por lo que se aconseja consultar con el laboratorio analítico. Los resultados positivos de las pruebas de cribado se consideran presuntos y se deben comprobar mediante CG-EM u otro método analítico avanzado.

[†]Las sustancias irrelevantes son las que dan lugar a resultados verdaderos positivos, pero clínicamente irrelevantes en las pruebas de cribado de laboratorio; varían según el método de cribado. CG-EM, cromatografía de gases-espectrometría de masa.

TABLA 102-5 VALORES FARMACOLÓGICOS CUANTITATIVOS CLÍNICAMENTE IMPORTANTES

FÁRMACO O TÓXICO	VALORES	
	TERAPÉUTICOS	TÓXICOS*
FUENTE: SANGRE O SUERO		
Ácido valproico	50-100 µg/ml	> 100 g/ml
Carbamacepina	4-12 µg/ml	> 15 µg/ml
Carboxihemoglobina	No fumadores: 0,5-1,5% Fumadores: 4-9%	> 20% [§]
Colinesterasa [‡]		
Suero (butirilcolinesterasa)	3.100-6.500 U/l	< 50% del valor normal
Eritrocitos (acetilcolinesterasa)	26,7-49,2 U/g de hemoglobina	< 50% del valor normal
Digoxina (≥ 6 h después de la dosis oral para tratamiento a largo plazo)	0,8-2 ng/ml [§]	> 2 ng/ml
Etanol	Ninguno medido	> 80 mg/dl**
Etilenglicol	Ninguno medido	> 25 mg/dl
Fenitoína	10-20 µg/ml	> 20 g/ml
Fenobarbital	15-40 µg/ml	> 40 g/ml
Hierro	50-175 µg/dl	> 350 g/dl
Litio	0,6-1,2 mEq/l	> 1,2 mEq/l ^{††}
Metahemoglobina	1-2%	> 15%
Metanol	Ninguno medido	> 25 mg/dl
Paracetamol [‡]	10-30 µg/ml	≥ 150 µg/ml 4 h después de la ingestión [†]
Plomo	< 10 µg/dl	> 25 g/dl
Salicilatos	≤ 30 mg/dl	> 30 mg/dl
Teofilina	8-20 µg/ml	> 20 g/ml
	NORMALES	TÓXICOS*
FUENTE: ORINA		
Arsénico	< 50 µg/día	> 100 g/orina de 24-h ^{††}
Mercurio	< 20 µg/l	> 20 g/l ^{††}
Talio	< 5 µg/l	> 200 g/l ^{††}

*Se indica la concentración «tóxica» como referencia. En muchos tóxicos, estar por encima de esta cifra no indica necesidad de tratamiento específico ni mal pronóstico necesariamente. Sin embargo, generalmente indica necesidad de evaluación, observación o control adicionales. De manera análoga, según el contexto clínico, los niveles inferiores al intervalo «tóxico» pueden seguir teniendo relevancia.

[†]Se han comunicado valores falsos positivos de 16-28 µg/ml en pacientes con valores de bilirrubina mayores de 17 mg/dl.

[‡]Los valores extraídos transcurridos más de 4 h desde la ingestión deben trasladarse al nomograma proporcionado por Rumack y Matthew (Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975;55:871-876) para valorar el potencial de toxicidad.

[§]Valores menores pueden ser tóxicos en las mujeres embarazadas y en aquellas con una exposición prolongada al monóxido de carbono.

[‡]Consultar los valores normales en un laboratorio de referencia; los resultados dependen del análisis.

[§]Algunos pacientes pueden precisar valores por encima del rango terapéutico para controlar los síntomas.

**La cifra de 80 mg/dl (0,08 g/dl) de alcohol es el límite legal para conducir un vehículo motorizado. Los efectos clínicos consiguientes distintos de la embriaguez son poco frecuentes para concentraciones inferiores a 200 mg/dl.

^{††}Valores menores pueden indicar toxicidad si se detectan los signos clínicos adecuados.

perder peso que contienen *Stephania tetrandra* o *Magnolia officinalis*, cromo, veneno de *Crotalus durissus*, dietilenglicol, diquat, etilenglicol, anestésicos fluorados, oro, heroína, litio (diabetes insípida), sales de mercurio, setas (*Amanita smithiana* y *Cortinari* sp.), paraquat, medios de contraste radiológico, disolventes (p. ej., tetracloruro de carbono, tricloroetileno y tetracloroetileno, tolueno) y sulfamidas. Entre las sustancias que disminuyen la perfusión glomerular mediante la reducción del flujo renal se incluyen la anfotericina, los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de angiotensina, la cocaína, la ciclosporina, el manitol (dosis crónicas excesivas), el metotrexato y los antiinflamatorios no esteroideos.

Imagen

Una tomografía computarizada craneal puede detectar un edema cerebral potencialmente letal secundario a insuficiencia hepática inducida por tóxicos, etilenglicol y metanol. Asimismo, puede detectar una hemorragia intracraneal provocada por anticoagulantes, veneno de escorpión y simpaticomiméticos (p. ej., anfetaminas, cocaína, fenilpropanolamina). En una radiografía del abdomen pueden observarse comprimidos de sulfato ferroso radiopacos, paquetes llenos de drogas en los contrabandistas de drogas ilícitas («muleros») o metales como arsénico, plomo, mercurio y talio.

Síndromes diagnósticos

Dada la infinidad de combinaciones de síntomas, signos y datos de laboratorio, el establecimiento de un diagnóstico correcto en un paciente que no puede comunicarse puede ser desalentador. Una anamnesis exhaustiva obtenida de personas que han presenciado los hechos, de amigos y del personal médico extrahospitalario puede aportar una información crucial. Además, es posible reducir las posibilidades diagnósticas mediante hallazgos que pueden delimitar el diagnóstico diferencial con una certeza moderada. Por ejemplo, si se considera a un paciente con una pérdida de conciencia súbita, acidosis metabólica por hiato aniónico y bradicardia sin hipoxia. Entre las posibles causas relevantes de la lista de tóxicos que causan acidosis metabólica con brecha aniónica (v. anteriormente), junto con una pérdida repentina de conciencia se encuentran el sulfuro de hidrógeno, el cianuro y la acida sódica.

TRATAMIENTO

Tto

Estabilización inicial

Intubación y soporte respiratorio

Debería instaurarse un tratamiento apropiado de la vía respiratoria para corregir la hipoxemia y la acidosis respiratoria, así como para protegerla frente a la aspiración pulmonar (fig. 102-2); la intubación debería plantearse si el paciente presenta depresión del nivel de conciencia y disminución del reflejo nauseoso. La intubación de secuencia rápida facilita el tratamiento de la vía respiratoria. Deberían preverse dificultades anatómicas en pacientes que han ingerido cáusticos (p. ej., quemaduras hipofaríngeas que puedan perforarse), angioedema producido por el tratamiento con un inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina o por la intoxicación por veneno de algunas serpientes de cascabel, como la serpiente de cascabel de cañaveral (*Crotalus horridus atricaudatus*) y la oriental con dorso de diamante (*Crotalus adamanteus*) (cap. 104); y por la inflamación secundaria a una lesión tisular directa (p. ej., inhalar hidrocarburos comprimidos, fumar crack) o secundaria a reacciones anafilácticas y anafilactoides. En estos casos puede estar indicada la intubación endotraqueal mediante un nasofaringoscopia flexible de fibra óptica. Puede existir hipoxemia con tóxicos que produzcan depresión del SNC, como opioides, antidepresivos, barbitúricos, hipnóticos-sedantes, agonistas centrales de los receptores α_2 -adrenérgicos (clonidina) o sustancias que produzcan una alteración neuromuscular periférica, como nicotina, compuestos organofosforados, tetrodotoxina (pez globo, pulpo de anillo azul), botulismo o envenenamiento por elápidos (serpiente de coral), serpientes de cascabel del Mojave o ciertos celentéreos (cubomedusa; cap. 104).

La acidosis respiratoria puede empeorar rápidamente la toxicidad de los antidepresivos cíclicos y los salicilatos; la sedación de estos pacientes debe ir acompañada de la colocación inmediata de una vía respiratoria y de soporte ventilatorio. Los pacientes intoxicados pueden tener un riesgo aumentado de aspiración pulmonar debido a una depresión simultánea del SNC, a la disminución de los reflejos de la vía respiratoria, a la presencia de estómago lleno y al retraso en el vaciamiento gástrico.

El suxametonio puede producir una parálisis prolongada en pacientes con intoxicación por organofosforados y puede exacerbar la hiperpotasemia de los esteroides cardioactivos (p. ej., digoxina), del ácido fluorhídrico o de la rabdomiólisis (cap. 105). Esta última se ha comunicado con adrenérgicos, doxilamina, fenciclidina, heroína, monóxido de carbono, hongos del género *Tricholoma equestre* y en la intoxicación por veneno de serpientes crotálicas, escorpiones o arañas viudas (especie *Latrodectus*); en estos casos se prefiere la administración de relajantes no despolarizantes de acción corta, como vecuronio y rocuronio.

Soporte vital avanzado

Los algoritmos estándar de los cuidados cardiovasculares de urgencia (cap. 57) deben modificarse en función de los efectos producidos por cada veneno. La atropina a menudo no revierte la bradicardia secundaria a los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos o a los antagonistas de los canales de calcio de

tipo L y ocasionalmente a los esteroides cardioactivos, y de hecho puede mermar la capacidad para una descontaminación gastrointestinal adecuada. En estos casos está indicado un tratamiento más específico con calcio intravenoso (antagonistas de los canales de calcio), dosis altas de glucagón (antagonistas de los receptores β -adrenérgicos, antagonistas de los canales de calcio) o anticuerpos Fab específicos para digoxina (glucósidos cardíacos). La terapia con glucosa e insulina en dosis elevadas puede revertir con éxito la depresión miocárdica y las alteraciones de conducción en humanos intoxicados con antagonistas de los receptores β -adrenérgicos¹⁰ y con antagonistas de los canales de calcio. El bicarbonato sódico administrado por vía intravenosa puede revertir los retrasos de la conducción cardíaca producidos por los antiarrítmicos con tasas de recuperación del bloqueo de los canales del sodio mayores de 1 s (IA y IC de la clasificación de Vaughan-Williams), cocaína, antidepresivos tricíclicos, difenhidramina y quinina. Los antagonistas del receptor β -adrenérgico están contraindicados en pacientes con síndromes miocárdicos inducidos por cocaína porque pueden producir vasoconstricción α -adrenérgica sin oposición, pero la fentolamina puede revertir los efectos agonistas de la cocaína sobre los receptores α -adrenérgicos. Las benzodiacepinas pueden revertir una taquicardia sinusal significativa secundaria a simpaticomiméticos. El calcio también puede salvar la vida en la intoxicación sistémica por ácido fluorhídrico y en la hipermagnesemia grave, y está indicado para tratar la hipocalcemia sintomática causada por la toxicidad del etilenglicol. La hipertensión inducida por fármacos puede ser transitoria; debería utilizarse nitroglicerato, fentolamina o labetalol si el tratamiento está clínicamente indicado. En los pacientes con un colapso circulatorio inducido por tóxicos rebeldes al tratamiento más intenso, se administrará una emulsión lipídica por vía intravenosa a los intoxicados por tóxicos lipófilos (p. ej., antagonistas de los canales de calcio); los dispositivos de asistencia circulatoria ayudan al paciente hasta que se elimine el tóxico suficiente (v. detalles sobre dosificación en tabla 102-6) (cap. 99).

Descontaminación

Carbón activado

Una dosis única de carbón activado sin vaciamiento gástrico previo es el método de elección para el consumo de sustancias con la capacidad para producir toxicidad entre moderada y potencialmente letal, y cuya capacidad para adsorberse por el carbón activado se conozca. La ausencia de signos y síntomas clínicos no excluye la administración de carbón activado, ya que puede diferirse la absorción del tóxico y la toxicidad. También puede administrarse carbón activado cuando el tóxico ingerido no puede ser identificado, pero es preocupante una toxicidad significativa. El carbón activado consta de productos pirólíticos que han sido limpiados especialmente para poseer una estructura porosa interna que pueda adsorber las sustancias; por tanto, se limita su adsorción sistémica. El carbón activado puede administrarse con fármacos antieméticos o administrarse a través de una sonda nasogástrica cuando sea necesario. La dosis oral es de aproximadamente 1 g/kg de peso corporal, con una dosis máxima única de 100 g. La eficacia en la prevención de la absorción del tóxico disminuye con el tiempo, por lo que debería administrarse lo antes posible tras la ingestión. Sin embargo, la eficacia comprobada del carbón activado para disminuir la concentración sanguínea de tóxicos no ha reducido la mortalidad, según reflejan los artículos publicados y los estudios aleatorizados realizados a este respecto. La decisión de administrar carbón activado debe basarse en una valoración riesgo/beneficio que tenga en cuenta el tipo de exposición, los efectos clínicos observados durante la evaluación y las posibilidades del centro y del personal sanitario. En los pacientes en los que es probable un resultado satisfactorio, no merecen la pena el riesgo y el esfuerzo asociados a la administración de carbón activado. Su uso está justificado en pacientes atendidos poco tiempo después de la exposición (de 1 a 2 h) a una cantidad elevada de una toxina problemática, que es probable que sea adsorbida por el carbón. El carbón activado no debe utilizarse en pacientes con riesgo de aspiración hasta que las vías respiratorias estén aseguradas, a fin de minimizar la aspiración; la cabeza del paciente también ha de permanecer elevada, salvo que se indique lo contrario. El carbón activado está contraindicado en pacientes con perforación intestinal, obstrucción intestinal funcional/mecánica, si ha habido ingestión de un hidrocarburo alifático puro, como gasolina o queroseno (no existe beneficio y hay un aumento del riesgo de aspiración), y en la ingestión de ácidos o álcalis cáusticos (no existe beneficio e interfiere en la endoscopia). Ciertas sustancias, como el litio, el hierro, las sales de metal y el etanol, no se adsorben de forma significativa al carbón activado, aunque tampoco se excluye su uso si el paciente ha ingerido de forma simultánea tóxicos que se adsorban al carbón activado. La aspiración pulmonar y la obstrucción intestinal secundarias al carbón activado espesado son las complicaciones más frecuentes cuando se administran múltiples dosis de carbón activado, aunque pueden evitarse interrumpiendo el tratamiento en pacientes con una función intestinal subóptima o una disminución de la eliminación fecal.

Vaciamiento gástrico

Dos métodos de vaciamiento gástrico, como la administración de jarabe de ipecacuana y el lavado orogástrico mediante una sonda de calibre grueso, ya no se utilizan. Ambas son terapias relativamente ineficaces que aumentan en potencia el riesgo de aspiración. Ningún estudio bien diseñado ha demostrado beneficios con el vaciamiento gástrico, ya sea con lavado o con jarabe de ipecacuana, cuando se comparan con el uso de carbón activado exclusivamente. Puede ser beneficioso el vaciamiento gástrico mediante lavado o pocas veces mediante jarabe de ipecacuana, y debería realizarse en pacientes que hayan ingerido tóxicos que no se adsorban al carbón activado, que se sepa que produzcan una morbilidad significativa, o para los que una descontaminación intensiva pueda ofrecer la

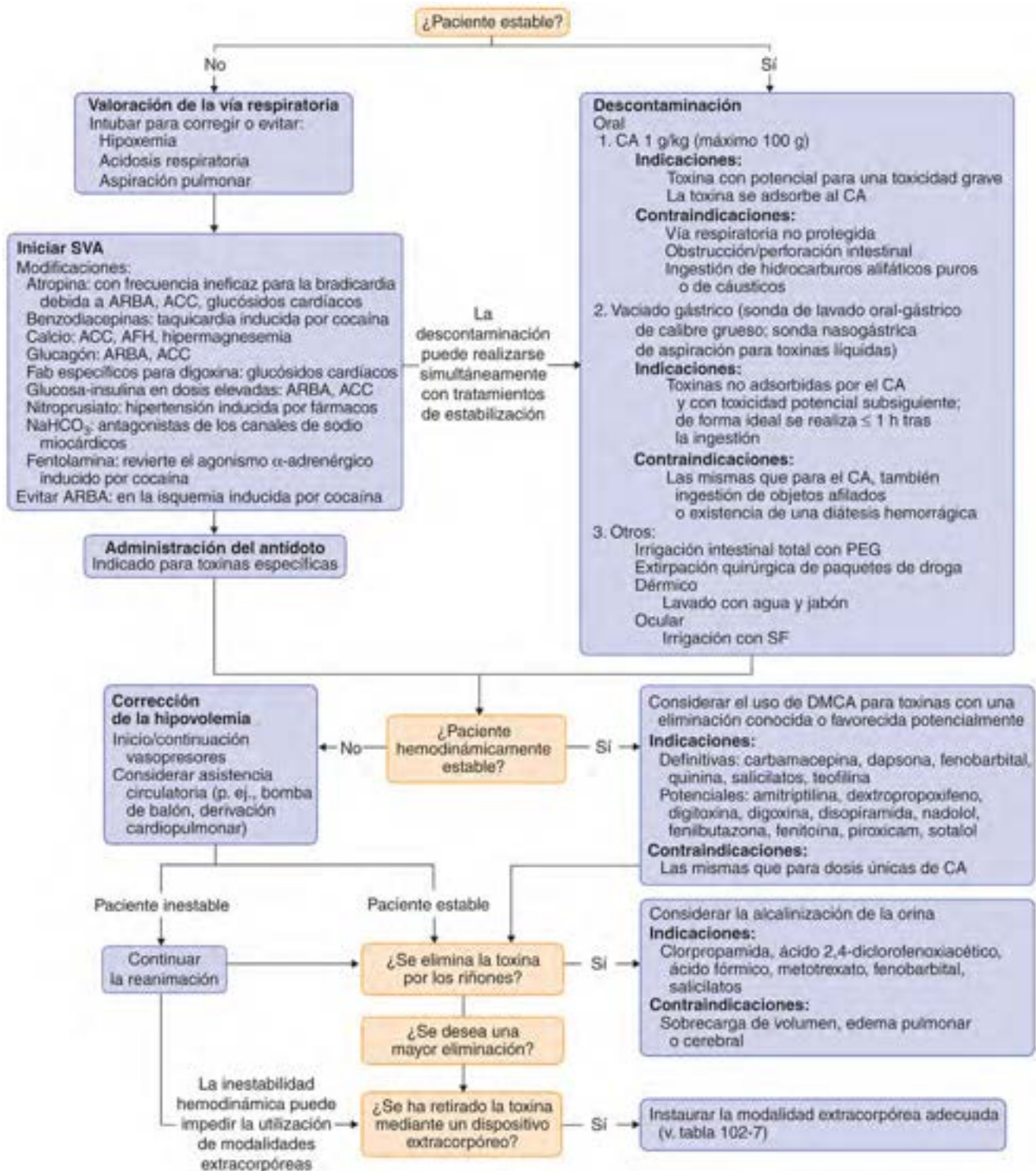


FIGURA 102-2. Algoritmo para el tratamiento de la intoxicación aguda. ACC, antagonistas de los canales de calcio de tipo L; AFH, ácido fluorhídrico; ARBA, antagonistas de los receptores β -adrenérgicos; CA, carbón activado; DMCA, dosis múltiple de carbón activado; PEG, solución de polietilenglicol no absorbible; SF, solución de salino fisiológico (0,9%); SVA, soporte vital avanzado.

mejor oportunidad de supervivencia (p. ej., colchicina, acida sódica o fluoroacetato sódico). La eliminación de un tóxico líquido, como el etilenglicol, puede lograrse mediante la aspiración del contenido gástrico a través de una sonda nasogástrica. Entre las contraindicaciones para el vaciamiento gástrico se incluyen las del carbón activado, la diátesis hemorrágica y la ingestión de objetos afilados. Puede ser necesaria la colocación de un tubo endotraqueal antes del lavado gástrico para proteger la vía respiratoria en pacientes con un descenso del nivel de conciencia y una alteración del reflejo nauseoso, pero no se requiere en todos los casos. Las principales complicaciones del vaciamiento gástrico son aspiración pulmonar, desgarros y perforaciones esofágicas, y laringoespasmos (con el lavado).

Irrigación intestinal total

Se ha recomendado la irrigación intestinal total con una solución no absorbible de polietilenglicol para el hierro y los fármacos de liberación mantenida, para sustancias que no se adsorban al carbón activado y para «mulas» humanas (con-

trabandistas que degluten drogas ilegales en paquetes, normalmente heroína o cocaína). La complicación más frecuente es el vómito, y la irrigación intestinal total está contraindicada en pacientes con perforación intestinal, obstrucción, hemorragia o inestabilidad hemodinámica o respiratoria. Se recomienda una dosis inicial de 500 ml/h administrada por vía oral o mediante sonda nasogástrica, titulándola hasta 2.000 ml/h en la medida en que el paciente la tolere; el tratamiento continúa hasta que se aclare el contenido rectal. Pocas veces es necesario tratamiento quirúrgico para extraer los paquetes en traficantes con síntomas de toxicidad por cocaína o con obstrucción; la toxicidad de la heroína suele controlarse de forma adecuada con naloxona. Nunca debería intentarse la retirada endoscópica de los paquetes de cocaína debido al riesgo de que se rompan.

Antídotos

Pocos tóxicos poseen un tratamiento específico (v. tabla 102-6). Aunque pueden ser esenciales los antídotos para tratar determinadas intoxicaciones,

TABLA 102-6 ANTÍDOTOS E INDICACIONES DE USO⁵

ANTÍDOTO	INDICACIÓN DE USO	DOSIS*	OBJETIVO FINAL DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
N-acetilcisteína (NAC) ¹¹	Paracetamol ¹⁴ Otras hepatotoxinas: tetracloruro de carbono, cloroformo, aceite de menta-poleo	Oral (total 72 h): Carga, 140 mg/kg Mantenimiento (comenzar 4 h después de la dosis de carga), 70 mg/kg cada 4 h × 17 dosis i.v. (total 21 h): Carga, 150 mg/kg durante un período de 1 h Infusión de mantenimiento, 12,5 mg/kg/h durante un período de 4 h; posteriormente, 6,25 mg/kg durante 16 h como infusión continua Es preferible la administración i.v.	Al final del tratamiento repetir los valores de AST y de APAF: si AST normal y APAF indetectable, completar el tratamiento; si AST normal y APAF detectable, continuar NAC; si AST elevada, continuar NAC Después de que el paciente haya recibido la pauta completa de NAC, si INR ≥ 2 o presenta hepatotoxicidad grave (AST > 1.000 U/l), seguir con NAC hasta INR < 2 y AST normal	Más eficaz si se inicia dentro de las primeras 8 h tras la ingestión de paracetamol; puede comenzarse en cualquier momento tras esta y es beneficioso en pacientes con hepatotoxicidad grave Una duración del tratamiento más prolongada puede ser necesaria en pacientes con concentraciones de paracetamol elevadas persistentes o hepatotoxicidad en curso Los objetivos finales de tratamiento simplificados para una facilidad en su uso El INR no es un indicador válido si se administró recientemente PFC
Ácido fólico (ácido tetrahidrofólico [leucovorina])	Metanol Metotrexato	Intoxicación por metanol: 50 mg i.v. cada 4 h Sobredosis de metotrexato: 100 mg/m ² i.v. durante 15-30 min cada 3-6 h; dosis más baja cuando se usa como «rescate» en quimioterapia	Metanol: metanol indetectable, aclaramiento de la acidosis metabólica Metotrexato: valor sérico < 1 × 10 ⁻⁸ mol/l	Terapia esencial para ambos tóxicos Escasos problemas por dosis excesiva cuando se usa para tratar la sobredosis de metotrexato Metotrexato: las ingestiones abundantes pueden precisar una dosis mayor Glucopiridasa administrada 2-4 h antes o después de ácido fólico
Antitoxina <i>Crotalidae</i> (Fab) ¹⁵ ■	Crótalos (p. ej., serpiente de cascabel y cabeza de cobre)	4-6 viales; repetir ante una situación clínica persistente o que empeore. Se recomienda repetir la dosis de 2 viales a las 6, 12 y 18 h después de la dosis inicial de antídoto	Detención de la progresión de la inflamación circunferencial y proximal Efectos sistémicos en resolución	Mejor perfil de seguridad que el de la antitoxina derivada de équidos histórica Las dosis repetidas están indicadas para la inflamación recurrente de tejidos blandos Menos efectivo para corregir trastornos hematológicos (es decir, coagulación y plaquetas)
Antitoxina, <i>Latrodectus</i> (equina) ¹⁵ ■	Araña viuda negra (<i>Latrodectus</i> spp.)	1 vial diluido en 50-100 ml de SF, infundir durante un período de 1 h; puede repetirse	Resolución de los síntomas, constantes vitales normales	La dilución y la tasa de infusión lenta son críticas para evitar reacciones anafilactoides Entre las indicaciones se incluyen dolor grave que no responda a opiáceos e hipertensión grave Puede producirse enfermedad del suero El calcio i.v. resulta ineficaz
Atropina	Carbamatos Agentes nerviosos Compuestos organofosforados	2 mg i.v., duplicar la dosis cada 5 min para lograr una impregnación de atropina y estabilidad hemodinámica; comenzar a continuación una infusión continua del 10-20% de la dosis estabilizadora a la hora	Cese de secreciones orales y pulmonares excesivas, > 80 latidos/min, presión arterial sistólica > 80 mmHg	Se duplica la dosis cada 5 min (p. ej., 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg) estimada para conseguir una impregnación por atropina en 30 min Detener la infusión si el paciente desarrolla signos o síntomas de toxíndrome anticolinérgico (v. tabla 102-1); reiniciar la infusión a un ritmo más lento cuando cedan los signos o los síntomas
Azul de metileno	Sustancias productoras de metahemoglobina	Se administran 1-2 mg/kg de peso corporal (0,1-0,2 ml/kg) de azul de metileno al 1% durante 5 min; se repite la dosis en el caso de síntomas o signos persistentes o recurrentes	Resolución de la disnea y del estado mental alterado	Utilizar si el paciente está sintomático (es decir, disneico, con alteración del estado mental) La dosis máxima no debería exceder de 7 mg/kg (0,7 ml/kg) Contraindicado en pacientes con deficiencia de G6PD; puede provocar hemólisis Algunos tóxicos (p. ej., dapsona), pueden requerir un tratamiento prolongado
Calcio, sal ¹	Antagonistas de los canales del calcio Ácido fluorhídrico Hiperpotasemia (excepto glucósidos cardíacos)	Cloruro cálcico 10%, 10 ml (1 g) durante 10 min; puede administrarse en 1 min en cuadros críticos Gluconato cálcico 10%, 30 ml (3 g) durante 10 min; puede administrarse en 1 min en cuadros críticos Toxicidad sistémica: gluconato cálcico al 10%, 1-3 g (10-30 ml) por dosis i.v. durante un período de 10 min. Repetir mientras sea necesario cada 5-10 min Toxicidad por vía tópica: cloruro de calcio al 10%, 1 g (10 ml) mezclado con lubricante hidrosoluble Gluconato cálcico al 10% 1 g i.v. (10 ml) por dosis durante un período de 10 min. Repetir mientras sea necesario cada 5-10 min	Reversión de la hipotensión; es posible que no revierta la bradicardia Revertir las manifestaciones de hipocalcemia e hiperpotasemia potencialmente letales Tópico: reversión del dolor neuropático intenso por exposición dérmica Revertir la depresión miocárdica y los retrasos de conducción	<i>Todas las indicaciones:</i> Monitorizar las concentraciones de calcio ionizado La extravasación i.v. puede provocar necrosis tisular, sobre todo con el cloruro cálcico Puede administrarse a un ritmo más rápido del indicado en situaciones que amenacen de forma inminente la supervivencia (p. ej., en 1 min) El cloruro cálcico contiene 3 veces más calcio elemental que el gluconato cálcico Puede diluirse y administrarse por vía intraarterial o i.v. con un bloqueo de Bier en la exposición de las extremidades o en quemaduras Tópico: aplicar sobre la piel bajo un vendaje oclusivo Puede precipitar arritmias ventriculares

TABLA 102-6 ANTÍDOTOS E INDICACIONES DE USO⁵ (cont.)

ANTÍDOTO	INDICACIÓN DE USO	DOSIS*	OBJETIVO FINAL DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
	Hipermagnesemia	Gluconato cálcico al 10% 1-2 g i.v. (10-20 ml) por dosis durante un período de 10 min. Repetir mientras sea necesario cada 5-10 min	Revertir la depresión respiratoria, la hipotensión y los bloqueos de conducción cardíaca	Deben instaurarse terapias simultáneas para aumentar la eliminación de magnesio
	Hipocalcemia (p. ej., etilenglicol)	Gluconato cálcico al 10% 0,5-1 g i.v. (5-10 ml) por dosis durante un período de 10 min. Repetir mientras sea necesario cada 10 min	Revertir la tetania	Corrección de la hipocalcemia sintomática; evitar la administración excesiva que pueda aumentar la producción de cristales de oxalato cálcico en la intoxicación por etilenglicol
L-carnitina	Hiperamoniemia o hepatotoxicidad incluida por valproato	100 mg/kg (máximo 6 g) i.v. a lo largo de 30 min, después 15 mg/kg i.v. a lo largo de 30 min cada 4 h (máx. 6 g/día)	Tratar hasta que se logre mejoría clínica	La levocarnitina es la forma activa Ajustar la dosis en la nefropatía terminal
Cianuro, equipo de antídoto Nitrito de amilo Nitrito sódico Tiosulfato sódico (preferible hidroxibalamina si está disponible; v. más adelante)	Cianuro	Nitrito de amilo: perlas de 0,3 ml, machacar e inhalar durante un período de 30 s Nitrito sódico al 3%: 10 ml i.v. durante un período de 10 min Tiosulfato sódico al 25%: 50 ml (12,5 g) i.v. durante un período de 10 min	Resolución de la acidosis láctica y los signos y síntomas clínicos moderados o graves: convulsiones, coma, disnea, apnea, hipotensión, bradicardia	Coordinar el nitrito de amilo con una oxigenación continuada y administrar solo cuando se haya iniciado la infusión de nitrito sódico; los nitritos pueden producir hipotensión y una metahemoglobinemia excesiva El nitrito de sodio debe ser ajustado si el paciente tiene una hemoglobina < 12 g/dl Puede repetirse la dosis de tiosulfato sódico
Deferoxamina	Sales de hierro	Empezar con 5 mg/kg/h, subir a 15 mg/kg/h i.v. (máximo 8 g/día) Leve a moderada: administrar durante 6-12 h Toxicidad grave: administrar durante 24 h	Resolución de los signos y síntomas clínicos No utilizar la coloración de la orina, que es un marcador poco fiable del aclaramiento de hierro Las pruebas de laboratorio no son fiables mientras se administra antídoto	Indicaciones: pacientes sintomáticos con letargo, dolor abdominal intenso, hipovolemia, acidosis, shock; cualquier paciente sintomático con un valor sérico máximo de hierro > 350 g/dl El tratamiento prolongado puede producir toxicidad pulmonar
Dimercaprol (BAL)	Sales de arsénico Sales de plomo Mercurio, sales elementales e inorgánicas	Arsénico inorgánico: 3-5 mg/kg i.m. cada 4 h durante 48 h y luego cada 12 h durante 7 a 10 días Plomo: 75 mg/m ² (4 mg/kg) i.m. cada 4 h durante 5 días Mercurio inorgánico: 5 mg/kg i.m., después 2,5 mg/kg i.m. cada 12 h durante 10 días o hasta que el paciente mejore clínicamente	Arsénico: arsénico en orina de 24 h < 50 µg/l Plomo: encefalopatía resuelta, valor de plomo en sangre < 100 µg/dl, y puede comenzarse tratamiento con succímero Mercurio, elemental e inorgánico: mercurio en orina de 24 h < 20 µg/l	Preparado en aceite de cacahuete; inyección i.m. dolorosa y precauciones en caso de alergia La dosis máxima en el adulto es de 3 g/día BAL se inicia 4 h antes del comienzo con CaNa ₂ EDTA concomitante para la encefalopatía por plomo La dosificación no está bien establecida para la toxicidad por arsénico y por mercurio elemental o inorgánico. No se usa para la intoxicación por mercurio orgánico Efectos adversos: inyecciones dolorosas, fiebre, diaforesis, agitación, cefaleas, sialorrea, náuseas/vómitos, hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD, quelación de metales esenciales Comprobar los valores de metales esenciales si se prolonga la quelación El succímero está reemplazando al BAL en bastantes indicaciones, excepto en la encefalopatía por plomo Los objetivos finales de tratamiento para el arsénico y el mercurio incluyen una mejoría en la situación clínica
Edetato de calcio disódico (CaNa ₂ EDTA)	Plomo	1.500 mg/m ² /24 h (máximo 3 g) mediante infusión continua	Tratamiento durante 5 días, seguido un intervalo de 2 días; repetir hasta que la encefalopatía se resuelva, valor de plomo < 100 µg/dl y pueda comenzarse el tratamiento con succímero	Uso en pacientes con encefalopatía por plomo o con un valor de plomo > 100 g/dl Administrar BAL 4 h antes de iniciar CaNa ₂ EDTA Hidratar al paciente y mantener una diuresis adecuada antes de iniciar el tratamiento Evitar tromboflebitis diluyendo en SF o en S ₅ G hasta una concentración ≤ 0,5% La sustitución de Na ₂ EDTA puede provocar una hipocalcemia fatal
Fisostigmina	Anticolinérgicos, por ejemplo, difenhidramina, estramonio (<i>Datura</i> sp.), escopolamina	1-2 mg i.v. durante un período de 5 min, puede repetirse una vez al cabo de 5 min si no hay efecto y no hay efectos colinérgicos	Reversión de los efectos anticolinérgicos	La duración del efecto es de 60-90 min Benzodiazepinas utilizadas para el tratamiento posterior de la agitación y las convulsiones; raramente se usa fisostigmina adicional (p. ej., crisis refractarias o agitación) Entre los efectos adversos se incluyen crisis, secreciones orales excesivas y bradiarritmias; contraindicada en la toxicidad por antidepressivos tricíclicos

TABLA 102-6 ANTÍDOTOS E INDICACIONES DE USO⁵ (cont.)

ANTÍDOTO	INDICACIÓN DE USO	DOSIS*	OBJETIVO FINAL DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Flumaceniolo	Benzodicepinas	0,1 mg/min i.v. hasta una dosis total de 1 mg Alternativa: 0,2 mg i.v. durante 2 min. Repetir con 0,3 mg y luego 0,5 mg. La dosis total sigue siendo de 1 mg	Reversión del coma	Uso limitado para revertir una respiración inadecuada en pacientes intoxicados por benzodicepinas Los pacientes dependientes de benzodicepinas pueden sufrir síndrome de abstinencia agudo Aumenta la presión intracraneal y el riesgo de convulsiones en presencia de un trastorno epiléptico subyacente o de ingestión de tóxicos generadores de convulsiones Monitorizar la recidiva de la sedación hasta 2 h después de la última dosis
Fomepizol	Etilenglicol Metanol	Dosis inicial: 15 mg/kg bolo i.v. 10 mg/kg i.v. 4 dosis cada 12 h (48 h) Todas las dosis posteriores: 15 mg/kg i.v. cada 12 h Cuando se realiza HD: Inicio de la HD: dosis adicional si pasan más de 6 h desde la última dosis Continuación de la HD: cada 4 h Fin de la HD (según la hora de la última dosis): < 1 h, sin dosis hasta la siguiente dosis programada inmediatamente después de finalizar la HD; 1-3 h, el 50% de la dosis; > 3 h, el 100% de la dosis	Ambos: concentración sérica < 25 mg/dl y resolución de la acidosis metabólica	Inicio inmediato si se sospecha toxicidad por alcohol sin esperar a analítica de confirmación El número de dosis no se afecta por el intervalo de tiempo entre dosis
Fragmentos de anticuerpos específicos para digoxina (Fab)	Digoxina Digital y plantas relacionadas (p. ej., adelfa, lirio del valle) Otros glucósidos cardíacos (p. ej., bufadienólidos [sapos <i>Bufo</i>])	Dosis de digoxina desconocida o valor sérico o de una fuente vegetal/sapo: toxicidad aguda, 10-20 viales; toxicidad crónica, 3-6 viales Dosis de digoxina conocida: número de viales = (mg ingeridos × 0,8) ÷ 0,5 Valor sérico de digoxina conocido: número de viales = [valor sérico (ng/ml) × peso (kg)] ÷ 100 Infusión de la dosis en 30 min	Resolución de la hiperpotasemia, bradiarritmias sintomáticas, arritmias ventriculares; bloqueo cardíaco Mobitz II o de tercer grado	Cada vial contiene 0,5 mg de digoxina o digitoxina Monitorización del ECG y de los valores de potasio Los valores séricos de digoxina no son fiables después de la administración del antídoto, salvo que se determine de forma específica la digoxina libre en suero
Glucagón	Antagonistas de los receptores β-adrenérgicos Antagonistas de los canales de calcio	Bolo de 3-5 mg i.v.; puede repetirse hasta conseguir un efecto clínico, posteriormente infusión de 2-10 mg/h	Reversión de la hipotensión y la bradicardia; reducir gradualmente la infusión	Puede precipitar vómitos; estar preparado para proteger la vía respiratoria Se produce una hiperglucemia leve Cantidades máximas de dosis desconocidas; se han comunicado bolos de dosis de hasta 30 mg La duración del efecto es de 15 min; por tanto, la infusión debe iniciarse inmediatamente
Hidroxocobalamina	Cianuro	Inicial: 5 g i.v. a lo largo de 15 min Segunda dosis: 5 g i.v. a lo largo de 15 min-2 h; dosis total máxima de 10 g Después de cada dosis de hidroxocobalamina administrar tiosulfato sódico al 25%: 50 ml (12,5 g) i.v. durante 10 min	Resolución de la acidosis láctica y signos y síntomas clínicos de moderados a graves: convulsiones, coma, disnea, apnea, hipotensión, bradicardia	Puede administrarse en bolo i.v. si el paciente está en parada cardíaca No administrar hidroxocobalamina y tiosulfato sódico por la misma vía i.v. Efectos adversos: descoloración rojiza del plasma, la orina, las mucosas, la piel; hipertensión transitoria Interferencia en análisis colorimétricos de laboratorio: Valores aumentados: bilirrubina; creatinina; glucosa; hemoglobina; magnesio; Hb total por cooximetría, COHb%, MetHb% Valores disminuidos: AST, ALT, creatinina, O ₂ Hb% por cooximetría
Insulina-glucosa (terapia euglucémica hiperinsulinémica)	Antagonistas de los canales de calcio Antagonistas de los receptores β-adrenérgicos	Insulina regular, bolo de 1 U/kg, seguido de 0,5-1 U/kg/h; ajuste hasta 10 U/kg/h según sea necesario Ajustar la dextrosa al 50% i.v. para evitar la hipoglucemia y reponer el potasio sérico según sea necesario	Reversión de la depresión miocárdica	Comenzar pronto para revertir la depresión miocárdica Monitorizar la glucosa y el potasio; puede producirse hipoglucemia durante y después del tratamiento Se produce hiperglucemia por una resistencia a la insulina inducida por antagonistas del calcio y los requerimientos iniciales de glucosa pueden ser menores de lo previsto La recuperación puede estar precedida por una normalización de los valores de glucosa con un requerimiento de glucosa aumentado para evitar la hipoglucemia

TABLA 102-6 ANTÍDOTOS E INDICACIONES DE USO⁵ (cont.)

ANTÍDOTO	INDICACIÓN DE USO	DOSIS*	OBJETIVO FINAL DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Lípidos, emulsión	Toxicidad cardíaca por anestésicos locales (p. ej., bupivacaína, ropivacaína) y otros tóxicos lipofílicos Provisional: verapamilo, diltiacem, antidepresivos tricíclicos, bupropión, propranolol y otros tóxicos lipofílicos	Usar la formulación al 20% Bolo inicial: 1,5 ml/kg i.v. en 1 min, seguido inmediatamente de una infusión de 0,25 ml/kg/min en 30-60 min Puede repetir el bolo en caso de asistolia	Recuperación de la estabilidad hemodinámica	Uso distinto de bupivacaína basado en experimentos en animales y en casos clínicos en seres humanos Utilizar si fracasan las medidas de soporte vital avanzadas; continuar con la RCP según las necesidades durante la administración del fármaco
Naloxona	Opiáceos	Adicción a opiáceos posible: 40-50 µg (0,04-0,05 mg) i.v. con aumento de dosis progresivo hasta reversión, evitando abstinencia si problema de adicción a opiáceos Adicción a opiáceos improbable: 0,4 mg por cualquier vía y subir hasta 10 mg Infusión continua: determinar dosis en bolo necesaria para revertir la depresión respiratoria; empezar la infusión con dos tercios de la dosis de reversión cada hora y aumentar para mantener respiraciones adecuadas; bolos repetidos con la mitad de la dosis de reversión 15 min después de revertir la depresión respiratoria	Inicial: reversión de la depresión respiratoria con resolución de la hipoxia e hipercapnia Final: resolución de la depresión del SNC y respiratoria Evitar el despertar rápido y completo de los pacientes dependientes de los opiáceos, ya que los efectos de la naloxona duran menos que los de la mayoría de los opiáceos, y es probable que se precise una nueva sedación con una observación prolongada	Preoxigenación del paciente con depresión respiratoria mediante una mascarilla conectada a reservorio o intubación antes de la administración Utilizar dosis más bajas en pacientes dependientes a opiáceos Algunos opiáceos (p. ej., buprenorfina) pueden requerir dosis mayores de naloxona Utilizar una infusión continua para síntomas recurrentes y por la acción prolongada de algunas formulaciones (p. ej., morfina de liberación mantenida, metadona) Puede producirse una resedación No utilizar nalmefeno o naltrexona para revertir la toxicidad aguda
Octreótido	Hipoglucemia inducida por sulfonilureas	50 mg s.c. cada 6 h	Resolución de hipoglucemia y ya no se requiere glucosa para mantener la euglucemia	Mantener la infusión de glucosa según las necesidades No es para la hipoglucemia inducida por sulfonilureas
Oxígeno hiperbárico (OHB)	Monóxido de carbono COHb > 25% independientemente de los síntomas, el 15% si está embarazada Síntomas o hallazgos graves con cualquier concentración elevada de COHb Experimental: tetracloruro de carbono, cianuro, sulfuro de hidrógeno	3 atmósferas de presión durante 60 min (25 min de O ₂ , 5 min de aire, 25 min de O ₂ , 5 min de aire), posteriormente 2 atmósferas durante 65 min (30 min de O ₂ , 5 min de aire, 30 min de O ₂), posteriormente «de superficie» a 1 atmósfera	Un tratamiento El tratamiento repetido es controvertido	Monóxido de carbono: los protocolos de tratamiento pueden variar OHB indicado para pérdida de conciencia; convulsiones; disfunción cerebelosa; deterioro cognitivo; cefaleas, náuseas y vómitos persistentes después de 4 h de terapia con O ₂ independientemente de la repetición del valor de carboxihemoglobina
Piridoxina	Etilenglicol Isoniacida Monometilhidracina (hongos <i>Gyromitra esculenta</i>)	100 mg i.v. 5 g i.v., repetir en convulsiones refractarias	Una dosis Resolución de las convulsiones	Eficacia teórica de etilenglicol en el incremento de la eliminación de metabolitos tóxicos La piridoxina puede ser necesaria incluso con benzodiazepinas para detener las convulsiones, aunque los pacientes pueden permanecer comatosos (isoniacida, hongos <i>Gyromitra</i>) Un exceso de dosificación puede producir neuropatía
Pralidoxima, cloruro	Compuestos organofosforados Gases nerviosos: sarín, VX	30 mg/kg i.v. (máx. 2 g) durante un período de 30 min, seguido de infusión continua de 8-10 mg/kg/h (máx. 650 mg/h)	Resolución de los signos y síntomas y no se requiere atropina durante más tiempo	Puede administrarse una dosis inicial durante un período de 2 min para los efectos clínicos que amenacen la supervivencia Administrar precozmente cuando se conozca el diagnóstico o exista una sospecha firme Eficacia variable, en función del organofosforado Los organofosforados liposolubles pueden requerir un tratamiento prolongado
Sodio, bicarbonato (NaHCO ₃)	Reversión de los antagonistas de los canales del sodio miocárdicos (p. ej., antidepresivos tricíclicos, cocaína, antiarrítmicos antagonistas de los canales de sodio con un $\tau_{recuperación} > 1$ s, piperidina, fenotiacinas [tioridacina, mesoridacina])	1-2 mEq NaHCO ₃ /kg mediante bolos intermitentes; repetir mientras sea necesario	Estrechamiento del QRS prolongado, resolución de arritmias ventriculares, reversión de la hipotensión	Monitorizar el pH sanguíneo (pH óptimo de 7,5 aproximadamente), evitar pH > 7,55

TABLA 102-6 ANTÍDOTOS E INDICACIONES DE USO⁵ (cont.)

ANTÍDOTO	INDICACIÓN DE USO	DOSIS*	OBJETIVO FINAL DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
	Distribución tisular alterada/eliminación potenciada de salicilatos; pueden ser usados en herbicidas clorofenoxi, ácido fórmico, metotrexato, fenobarbital	1-2 mEq NaHCO ₃ /kg, seguido de 3 ampollas (150 ml) de NaHCO ₃ (44 mEq por 50 ml) en 850 ml de S ₅ G en infusión a una tasa 2 o 3 veces la de mantenimiento normal	Salicilato sérico < 30 mg/dl y paciente clínicamente estable	Objetivo de pH en sangre: 7,5-7,55 Monitorizar pH urinario cada hora, ajustar la infusión para mantener un pH urinario de 7,5-8 (evitar pH sanguíneo > 7,55) Monitorizar GA Mantener normopotasemia para permitir la alcalinización urinaria
Succímero (DMSA)	Arsénico Plomo Mercurio, todas las formas	10 mg/kg por dosis cada 8 h durante 5 días, seguidos cada 12 h durante 14 días Descanso farmacológico durante 2 semanas, repetir si no se alcanzó el objetivo final de tratamiento	Arsénico: arsénico en orina de 24 h < 50 µg/l Plomo: resolución de la encefalopatía, síntomas gastrointestinales, neuropatía, nefropatía, artralgias y mialgias y valor de plomo en sangre < 70 µg/dl Mercurio, elemental e inorgánico: mercurio en orina de 24 h < 20 µg/l Mercurio, orgánico: objetivo final no bien establecido	Quelante oral; entre los efectos adversos se incluyen exantema, elevaciones transitorias de la AST y fosfatasa alcalina, y molestias digestivas; la quelación de metales esenciales es mínima La dosificación para el arsénico y el mercurio no está bien establecida El objetivo terapéutico final para el mercurio orgánico no está establecido; la neurotoxicidad no responde al tratamiento quelante. Se indica quelación hasta que el valor sanguíneo de mercurio esté dentro del rango de valor normal para el laboratorio de referencia
Vitamina K	Anticoagulantes antagonistas de vitamina K (p. ej., warfarina, anticoagulantes rodenticidas de acción prolongada [ARAP]) (obsérvese que no es para normalizar un INR supratrapéutico en pacientes tratados con warfarina)	Subcutáneo: fitonadiona (K ₁), 10-25 mg, repetir cada 6-12 h hasta iniciar vitamina K ₁ por vía oral Oral: 25-50 mg cada 6 h; pueden requerirse dosis mayores	El INR es normal 48-72 h después de interrumpir el tratamiento con vitamina K ₁ También puede monitorizarse la actividad del factor VII	Pueden producirse reacciones anafilactoides con la administración i.v. rápida Una hemorragia grave también puede requerir PFC, concentrado de proteína de protrombina (indicación no aprobada) o concentrados de factores Basar la decisión de tratar sobre los hallazgos de un INR elevado; no administrar vitamina K ₁ de forma profiláctica Se puede requerir tratamiento oral durante meses en la intoxicación por ARAP debido a la lipofilia del tóxico con un aclaramiento lento del organismo

*Concentraciones de dosis y tiempos de infusión no descritos. Las dosis de los fármacos pueden tener que ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

[†]Administrar la antitoxina en un entorno monitorizado; la antitoxina debe reconstituirse y luego diluirse; infundir inicialmente a un ritmo de 2 a 5 ml/h, y duplicar el ritmo de infusión cada 5 min según la tolerancia hasta administrar la totalidad a lo largo de 1 h.

[‡]Solución de cloruro cálcico al 10% = 100 mg/ml (27,2 mg/ml de calcio elemental); solución de gluconato cálcico al 10% = 100 mg/ml (9 mg/ml de calcio elemental).

[§]Véase también el capítulo 104 «Envenenamiento, mordeduras y picaduras».

⁵Dada la frecuencia relativamente escasa de uso de estos antídotos, la prudencia aconseja, cuando resulte posible, confirmar las indicaciones, alternativas y dosis de estos antídotos con un centro de toxicología o con un médico toxicólogo.

ALT, alanina aminotransferasa; APAP, acetil-*p*-aminofenol (paracetamol); AST, aspartato aminotransferasa; BAL, dimercaprol; COHb%, porcentaje de carboxihemoglobina; DMSA, ácido 2,3-dimercaptosuccínico; ECG, electrocardiograma; S₅G, salino glucosado al 5%; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; GA, gasometría arterial; Hb, hemoglobina; HD, hemodilisis; INR, índice normalizado internacional; MetHb%, porcentaje de metahemoglobinemia; O₂Hb%, porcentaje de oxihemoglobina; PFC, plasma fresco congelado; RCP, reanimación cardiopulmonar; SF, salino fisiológico; SNC, sistema nervioso central; [†]recuperación tiempo de recuperación del bloqueo farmacológico.

su uso no excluye la necesidad de un cuidado de apoyo continuo y, en algunos casos, la eliminación extracorpórea.

Potenciación de la eliminación

Los métodos para acelerar la eliminación de tóxicos, fármacos o drogas del organismo son las dosis múltiples de carbón activado por vía oral, la alcalinización urinaria y la eliminación extracorpórea. Otro método, mediante el uso de resinas orales de intercambio iónico de sulfonato de poliestireno sódico y de colestiramina, ha potenciado de forma experimental la eliminación de litio, digoxina, digitoxina y organoclorados, aunque tiene una utilidad clínica limitada.

Dosis múltiples de carbón activado por vía oral

La base racional para la administración de dosis múltiples de carbón activado por vía oral incluye la adsorción de cualquier agente tóxico que permanezca en el tracto gastrointestinal (p. ej., fármacos de liberación mantenida, fármacos con absorción retardada, como los anticolinérgicos), que interfiera en la recirculación enterohepática y enteroentérica de tóxicos y que potencie la eliminación de fármacos con una semivida larga, un volumen de distribución menor de 1 l/kg de peso corporal y unión a proteínas bajas (denominada diálisis digestiva). En las evidencias existentes se observa una eliminación potenciada de carbamecina, dapsona, fenobarbital, quinina, salicilatos y teofilina, aunque también pueden ser eficaces las dosis múltiples de carbón activado para la intoxicación por amitriptilina, dextropropoxifeno, digitoxina, digoxina, disopiramida, nadolol, fenitoína, piroxicam y sotalol. No se ha determinado en estudios clínicos comparativos amplios si la mayor eliminación provocada por dosis repetidas de carbón activado disminuye la morbilidad y/o la mortalidad, excepto con adelfa amarilla e ingestión de organofosforados, en los que no se ha constatado efecto beneficioso alguno. Las recomendaciones habituales son una dosis media de 12,5 g de carbón activado (después de una dosis inicial de 1 g/kg de peso corporal con una dosis única máxima de 100 g) cada 4-6 h después de la dosis

inicial. Las contraindicaciones para la dosis única de carbón activado se aplican también a las dosis múltiples. Las complicaciones observadas son aspiración pulmonar, obstrucción intestinal por el carbón espeso y desequilibrio electrolítico por dosis múltiples de un catártico administrado simultáneamente.

Alcalinización de la orina

La alcalinización de la orina, que aumenta la eliminación renal de ácidos débiles, se utiliza sobre todo para favorecer la eliminación de salicilatos, aunque con este método puede incrementarse la eliminación de clorpropamida, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, ácido fórmico, metotrexato y fenobarbital. La alcalinización urinaria se consigue mediante un bolo intravenoso de 1-2 mEq de bicarbonato sódico por kilogramo de peso corporal, seguido de 3 ampollas (150 ml) de bicarbonato sódico (44 mEq/50 ml) en 850 ml de suero glucosado al 5% infundido a un ritmo 2 o 3 veces superior al ritmo de mantenimiento normal. Debería comprobarse cada hora el pH urinario y la infusión debe ajustarse para mantener la orina a un pH de 7,5-8. Debería administrarse potasio de forma simultánea para evitar la hipopotasemia, lo que evita la alcalinización de la orina a causa del exceso de hidrogeniones en los túbulos distales en su intercambio con el potasio (caps. 108 y 109). El pH sérico debería ser monitorizado y mantenerse por debajo de 7,55 para evitar una alcalinización excesiva. Entre las contraindicaciones para este tratamiento se incluyen la sobrecarga de volumen y el edema cerebral o pulmonar. No se recomienda la acidificación urinaria para favorecer la eliminación de bases débiles, como las anfetaminas, debido al peligro de que precipite la mioglobina en los túbulos en pacientes con rhabdomiólisis.

Eliminación extracorpórea

Las técnicas extracorpóreas favorecen la eliminación de algunos fármacos y tóxicos, sobre todo de los que están en la sangre y no se eliminan bien.¹² Tales fármacos generalmente tienen cinéticas monocompartmentales, un volumen de distribución inferior a 1 l/kg y un aclaramiento endógeno de menos de

TABLA 102-7 TÓXICOS FRECUENTES ELIMINADOS MEDIANTE HEMODIÁLISIS

TÓXICO	INDICACIONES	COMENTARIOS
Ácido valproico	Intoxicación grave con concentración sérica > 850 mg/l	Las indicaciones clínicas abarcan: disfunción hepática, coma, sobre todo con hiperamoniemia; deterioro del estado clínico a pesar de soporte intensivo
Etilenglicol	Valor sérico \geq 50 mg/dl o valores más bajos con acidosis metabólica concomitante y evidencia de toxicidad orgánica	Innecesario habitualmente en un paciente con un aclaramiento de creatinina y un estado acidobásico normales que esté recibiendo fomepizol
Fenobarbital	Indicaciones clínicas	Rara vez necesario, salvo cuando el paciente está hemodinámicamente inestable a pesar de un tratamiento de soporte intensivo
Litio*	Indicaciones clínicas, principalmente toxicidad del SNC (p. ej., deterioro del estado mental, ataxia, coma, convulsiones)	Utilizar dialisato que contenga bicarbonato para disminuir el secuestro intracelular del litio por el intercambiador de Na^+/K^+
Metanol	Valor sérico \geq 50 mg/dl o valores más bajos con acidosis metabólica concomitante y evidencia de toxicidad orgánica	Habitualmente requerida a causa de la semivida de eliminación lenta en presencia de fomepizol (media, 52 h; rango, 22-87 h), incluso en pacientes sin acidosis metabólica o evidencia de toxicidad orgánica
Salicilatos	Toxicidad aguda: concentración sérica \geq 100 mg/dl sin anomalía clínica o < 100 mg/dl en presencia de indicación clínica Toxicidad crónica: cualquier indicación clínica	La unión a proteínas séricas disminuye al aumentar los valores tóxicos, aumentando la cantidad de salicilato libre disponible para la eliminación por HD; las indicaciones clínicas abarcan una o más de las siguientes: alteración del estado mental, convulsiones, edema pulmonar, acidosis intratable, insuficiencia renal

*La hemodiafiltración elimina el litio; se desconoce el beneficio clínico de esta técnica. HD, hemodiálisis; SNC, sistema nervioso central.

4 ml/min/kg (tabla 102-7). Para la hemodiálisis, el tóxico debe ser hidrosoluble, tener un peso molecular inferior a 500 y tener una escasa unión a proteínas. Para el tratamiento de sustitución renal continua, el tóxico debe tener un peso molecular inferior al límite de permeabilidad del filtro de la membrana. Como grupo, estas formas de eliminación son lentas y probablemente poco efectivas en pacientes con intoxicación aguda. En raras ocasiones se ha utilizado la eliminación extracorpórea para tratar la intoxicación por aminoglucósidos, atenolol, bromuro, carbamacepina, dietilenglicol, isopropanol, magnesio, metformina, metotrexato, N-acetilprocainamida, fenobarbital, procainamida, sotalol y tricloroetanol (hidrato de cloral).

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes que llega vivo al hospital sobrevive con una asistencia adecuada. Las tasas de mortalidad intrahospitalarias oscilan entre el 0,2 y el 0,5%.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Vijayakumar HN, Kannan S, Tejasvi C, et al. Study of effect of magnesium sulphate in management of acute organophosphorous pesticide poisoning. *Anesth Essays Res.* 2017;11:192-196.
- A2. Juurlink DN. Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81:482-487.
- A3. Maduwage K, Buckley NA, de Silva HJ, et al. Snake antivenom for snake venom induced consumption coagulopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD011428.
- A4. Chiew AL, Gluud C, Brok J, et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD003328.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

103

ASPECTOS MÉDICOS DE TRAUMATISMOS Y QUEMADURAS

ROBERT L. SHERIDAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los pacientes heridos o quemados son difíciles de tratar no solo por el gran número de alteraciones anatómicas posibles, sino también por las complejas cascadas fisiológicas desencadenadas por la lesión. Aunque resulten más intensas después de las quemaduras extensas, las alteraciones fisiológicas son características de todas estas lesiones. Como consecuencia de ello, las intervenciones necesarias suelen ser previsible con independencia del mecanismo de lesión.

EPIDEMIOLOGÍA

Los traumatismos son un problema de salud pública de gran magnitud. En EE. UU. cada año sufren lesiones alrededor de 2,5 millones de personas, 40.000 mueren por accidentes de tráfico, y las armas de fuego producen 78.000 heridos y 32.000 muertos. Las quemaduras y las caídas los siguen en frecuencia. En todo el mundo, las lesiones traumáticas y las quemaduras son las causas más frecuentes de muerte en niños y adultos jóvenes. En la mediana edad y la vejez, las lesiones solo son precedidas por el cáncer y las cardiopatías como causas de muerte. Muchos supervivientes a largo plazo a un traumatismo o a una quemadura presentan alto grado de discapacidad, que genera un problema especialmente complejo, debido a la escasa edad de muchas de las víctimas.

La muerte por lesión tiene una distribución trimodal. Al menos el 50% de las muertes ocurren pocos minutos después de la lesión como consecuencia de hemorragia masiva o de lesión encefálica sin posibilidad de supervivencia. Aproximadamente un tercio de las muertes sobreviven pocas horas después de la lesión y habitualmente se deben a hemorragia, anoxia o traumatismo encefálico progresivo. Este intervalo permite la oportunidad de intervención muy urgente. Las muertes tardías se producen habitualmente por disfunción multiorgánica o infección grave en los días o semanas siguientes a la lesión. La probabilidad de sobrevivir a una lesión grave es mayor en las comunidades que están más cerca de los centros traumatológicos importantes.¹

BIOPATOLOGÍA

Respuesta local temprana a la lesión

La respuesta local a una lesión contusa, penetrante, eléctrica, por aplastamiento, térmica, por onda expansiva o de otro tipo varía en virtud de la energía transferida. Todas están asociadas a cierto grado de lesión secundaria por trombosis microvascular progresiva, edema progresivo y deterioro secundario de la perfusión. Los mecanismos evitables más frecuentes están relacionados con edema progresivo bajo una escara rígida o en compartimentos faciales o con afectación lesión directa del flujo de entrada o salida.

Respuesta general temprana a la lesión

La respuesta general temprana a las quemaduras y a un traumatismo local es impulsada por la pérdida de líquido y la liberación de mediadores vasoactivos en el tejido lesionado. En las lesiones más graves, como las quemaduras en más de un 20% de la superficie corporal, se produce edema intersticial en la piel sin quemar, así como en órganos y tejidos blandos distantes. Esos efectos microvasculares a distancia, que pueden deteriorar la función de los órganos que no han sufrido lesión directa, explican la presencia frecuente de disfunción pulmonar y de otros órganos en pacientes con quemaduras extensas.

El síndrome de extravasación capilar, en el que dicha extravasación es normalmente proporcional al grado de lesión, se debe a liberación de sustancias vasoactivas por el tejido lesionado y reperfundido. Como consecuencia de ello, durante las primeras 18-24 h después de una quemadura grave, los electrolitos y las moléculas coloides grandes difunden libremente al espacio intersticial.

Respuesta local tardía a la lesión

A las 72 h del traumatismo inicial aproximadamente, los problemas locales en la herida son especialmente importantes en pacientes con daño extenso de tejidos blandos, sobre todo por quemaduras o aplastamiento, con volúmenes extensos de tejido desvitalizado. El tejido aplastado o que recibe menos flujo sanguíneo sufre una necrosis progresiva. Cuando las bacterias se multiplican durante los días siguientes, las proteasas licúan la escara y el tejido necrótico, que después se desprende y deja un lecho de tejido de

TABLA 103-1 TIPOS DE LESIONES

TIPO DE LESIÓN	IMPLICACIONES CLÍNICAS	ERRORES FRECUENTES
Contusa, por traumatismo cerrado	Lesión ósea y de tejidos blandos graduada, edema Lesión vascular o visceral oculta	Consecuencias diferidas del edema Lesión visceral inadvertida y consecuencias secundarias
Penetrante	Las lesiones óseas y de tejidos blandos varían con la energía del objeto lesivo (p. ej., cuchillo, fragmento, bala) Lesión vascular o visceral oculta	Lesión vascular o visceral inadvertida Consecuencias de lesión vascular inadvertida
Térmica	Lesión de tejidos blandos graduada (quemaduras de primer a cuarto grado) Fenómeno de extravasación capilar	Apresiasi inadecuada del fenómeno de extravasación capilar y, por tanto, reanimación insuficiente Evaluación imprecisa de la herida y reanimación excesiva Progresión local de la herida imprevista
Eléctrica	Variedad de lesión de tejidos blandos al aumentar el voltaje, y la duración y la calidad del contacto	Lesión cardíaca y muscular oculta Complicaciones por síndrome compartimental secundario
Por aplastamiento	Lesión de tejidos blandos, ósea y visceral graduada con consecuencias secundarias de edema y de reperfusión	Subestimación de gravedad de la herida Isquemia muscular inadvertida por isquemia primaria y edema por reperfusión
Onda expansiva	Gravedad de la herida graduada (tipos de lesión primario a cuaternario) Lesión visceral oculta	Subestimación de componentes secundario, terciario y cuaternario de la lesión Lesión visceral asociada inadvertida
Lesión por fragmentación	Varias penetraciones imprevisibles asociadas a lesión visceral y vascular	Lesión visceral y vascular inadvertida Traumatismo por onda expansiva asociado

granulación. En pacientes sanos con heridas y quemaduras más pequeñas (< 20% de la superficie corporal), este proceso infeccioso se tolera bien normalmente. Sin embargo, si las heridas son más grandes se produce una infección sistémica y ello explica la escasa supervivencia de los pacientes con quemaduras en más del 40% de la superficie corporal o con lesiones masivas de tejidos blandos tratados con escisión temprana de la herida incompleta.

Respuesta general hipermetabólica tardía a la lesión

Los pacientes reanimados satisfactoriamente con quemaduras extensas o con traumatismo importante sin quemadura presentan un descenso inicial del gasto cardíaco y del metabolismo. Después de una reanimación satisfactoria se produce una respuesta hipermetabólica, con aumento casi al doble del gasto cardíaco y del gasto energético en reposo durante las siguientes 24-72 h. La magnitud de esta respuesta, que es mayor en quemaduras extensas y en lesiones más graves, alcanza un punto máximo al doble de la tasa metabólica normal en personas sanas por lo demás con quemaduras en $\geq 60\%$ de la superficie corporal. La respuesta hipermetabólica se caracteriza por aumento de la gluconeogénesis, resistencia a la insulina y aumento del catabolismo proteico. Aunque no se conocen bien las causas de estos cambios fisiológicos, es posible que estén implicados en ellos la liberación de productos bacterianos, la disfunción de la barrera digestiva con translocación de bacterias y de sus productos de degradación a la circulación y el aumento de la secreción de glucagón, cortisol y catecolaminas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todas las lesiones conllevan transmisión de energía a tejido viable. Los mecanismos de lesión típicos son penetrante, contuso (por traumatismo cerrado), eléctrico, térmico, por onda expansiva y por aplastamiento (tabla 103-1), aunque son frecuentes los mecanismos combinados. Por ejemplo, muchos pacientes aplastados por el derrumbe de un edificio presentan un componente penetrante; y muchos pacientes que sufren lesiones de alto voltaje caen de una altura considerable, como un poste de la luz. En todos los mecanismos, el edema o la lesión vascular alteran la perfusión y causa lesión secundaria.

La lesión contusa es frecuente en accidentes de tráfico y caídas y suele ser multiorgánica. Las lesiones penetrantes de tejidos blandos son muy diversas (fig. 103-1), pero el problema dominante es la posibilidad de lesión oculta en estructuras vasculares, huesos o vísceras. El grado de lesión guarda relación directa con la energía del traumatismo. Por ejemplo, las armas de fuego con proyectiles de alta velocidad causan más lesión que las de menor velocidad, como consecuencia de un efecto de onda expansiva local denominado cavitación a lo largo de su trayectoria.

La lesión térmica (fig. 103-2) por cualquier mecanismo (llama, escaldadura, contacto) se asocia a lesión de tejidos blandos descrita en grados. Si las lesiones térmicas afectan más del 15% de la superficie corporal, se producen un fenómeno de extravasación capilar difusa que continúa 18-24 h después de la lesión y afecta al tejido quemado y al sano. Este fenómeno puede provocar insuficiencia cardiovascular y es la alteración fisiológica clave subyacente al estado de shock asociado a quemaduras.

La gravedad de las lesiones eléctricas (fig. 103-3) varía según el voltaje, el flujo de corriente y el tipo de contacto. Las lesiones por voltaje bajo no suelen producir secuelas a distancia, pero las de alto voltaje se asocian con frecuencia a síndromes compartimentales, complicaciones cardíacas, pigmentación urinaria y otras lesiones traumáticas.

Las lesiones por aplastamiento (fig. 103-4) comprenden lesiones de tejidos blandos directas y daño isquémico secundario a síndrome compartimental o a isquemia-reperfusión. Son frecuentes las lesiones óseas, viscerales y vasculares asociadas. Si no se extirpan los tejidos blandos necróticos, son frecuentes las complicaciones infecciosas graves.



FIGURA 103-1. La lesión penetrante se asocia a menudo a traumatismo visceral y óseo.



FIGURA 103-2. La lesión térmica tiene una profundidad variable. La evaluación inicial subestima con frecuencia dicha profundidad.

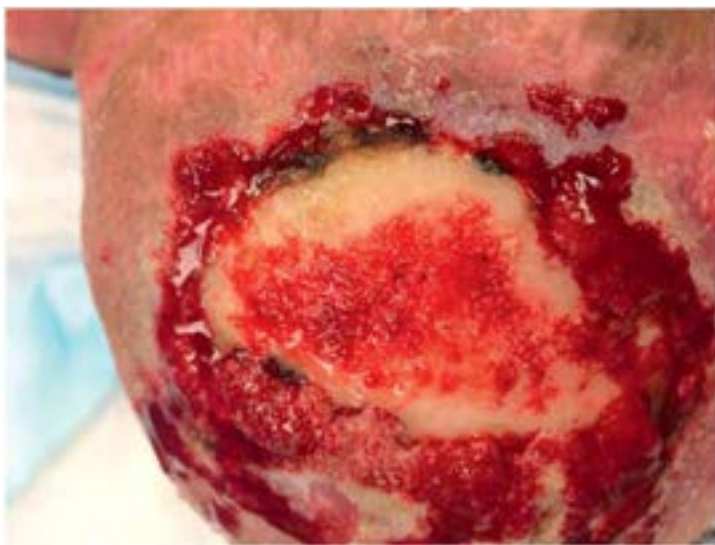


FIGURA 103-3. La lesión eléctrica puede asociarse a diversas secuelas generales, según la potencia de la corriente y el patrón de flujo.



FIGURA 103-6. La lesión por fragmentación es una forma específica de lesión penetrante asociada con frecuencia a lesiones inadvertidas.



FIGURA 103-4. La lesión por aplastamiento se asocia con frecuencia a lesión muscular profunda infravalorada.



FIGURA 103-5. La lesión por onda expansiva es una combinación de cuatro subtipos de lesión. Son frecuentes las lesiones inadvertidas.

Las lesiones por onda expansiva (fig. 103-5) son complejas y se diferencian en cuatro categorías: lesión primaria en estructuras que contienen aire y en el sistema nervioso central, lesión secundaria por restos volantes, lesión terciaria por colisiones con objetos estacionarios y lesión cuaternaria por aplastamiento asociado u otro tipo de traumatismo. Las lesiones por onda expansiva de cualquier tipo son en ocasiones poco llamativas o generan manifestaciones clínicas diferidas, y las lesiones viscerales pasan a menudo inicialmente inadvertidas.²

Por último, las lesiones por fragmentación (fig. 103-6) son penetrantes y se caracterizan por presencia de varios cuerpos extraños de diversos tamaños y energías con trayectorias imprevisibles. Igual que las lesiones por onda expansiva, al principio suele subestimarse el alcance de la lesión.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Tto

Las quemaduras y los traumatismos complejos se tratan mejor y con más rentabilidad clínica en programas de volumen alto.³ Los programas de las unidades de quemados y politraumatizados destacan la naturaleza integral del tratamiento de las lesiones, mediante implicación de la sociedad con campañas de prevención de lesiones, asistencia prehospitalaria exhaustiva, reanimación y tratamiento quirúrgico inmediato y reconstrucción y rehabilitación a largo plazo. La mayoría de estos programas comprende unidades de cuidados intensivos integradas y quirófanos especializados. El equipo interdisciplinario está formado por médicos, auxiliares, profesionales y auxiliares de enfermería, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas respiratorios, psiquiatras, asistentes sociales y administrativos. Es fundamental una coordinación y una comunicación planificada entre todos ellos.

La asistencia a pacientes con lesión multiorgánica grave es compleja y precisa un método longitudinal de cuatro fases. La fase uno, que describe la evaluación y la reanimación inicial, acaba por lo general en las primeras 24 h. La fase dos comprende la escisión inicial de la herida en pacientes quemados y la intervención quirúrgica de reanimación inicial y la estabilización de las fracturas en los pacientes politraumatizados sin quemaduras. Esta fase se solapa frecuentemente con la fase uno, aunque normalmente concluye a las 72 h. La fase tres implica el cierre definitivo de la herida por quemaduras y la conclusión del tratamiento quirúrgico de los pacientes politraumatizados. La duración de esta fase es muy diversa según la lesión, pero normalmente termina en el momento del alta. La fase cuatro describe el largo proceso en ocasiones de reconstrucción, rehabilitación y reintegración. Esta fase de la asistencia abarca con frecuencia la última parte del ingreso hospitalario agudo, la rehabilitación con el paciente hospitalizado y una parte variable del período en el domicilio.

Asistencia prehospitalaria y transporte interhospitalario

Cuando se organizan los traslados al hospital e interhospitalarios, los problemas más importantes son mantener abiertas las vías respiratorias, asegurar un acceso venoso, colocar sondas vesical y nasogástrica, conservar la temperatura corporal, administrar líquidos si el traslado dura más de 1 h, registrar las circunstancias de la lesión por parte del personal que no estará presente en el hospital receptor, intentar informar a la familia y anotar con precisión todas las intervenciones. La hipotermia (cap. 101) es un problema específico en los pacientes quemados, porque pierden calor por evaporación. Los vehículos de transporte y las zonas del departamento de urgencias receptor deben calentarse antes de

la llegada del paciente. Los apósitos iniciales para las quemaduras deben ser sábanas limpias secas mejor que apósitos húmedos. El enfriamiento a los pocos minutos de una herida que afecta a menos del 15% de la superficie corporal puede ayudar a limitar la profundidad de la quemadura sin causar hipotermia general, si bien el enfriamiento después de varios minutos suele ser inútil.

Fase uno: evaluación inicial y reanimación

Reconocimiento primario

El método organizado de evaluación inicial de los pacientes lesionados comprende el reconocimiento primario y los sucesivos. El reconocimiento primario es una inspección inicial de anomalías evidentes en las vías respiratorias y en el estado circulatorio o neurológico que justifican una intervención muy urgente. Las vías respiratorias se mantienen viables mediante intubación, si es necesario. Los neumotórax clínicamente evidentes (cap. 92) deben descomprimirse, y los hemotórax deben diagnosticarse y evacuarlos. En los casos sospechosos de taponamiento pericárdico (cap. 68), el diagnóstico suele confirmarse o descartarse mediante ecografía portátil a la cabecera del paciente. Se obtiene un acceso vascular y se inicia la reposición de líquidos. Es fundamental una valoración neurológica breve (cap. 368), que incluya puntuación en la escala del coma de Glasgow.

Reconocimiento secundario

El reconocimiento secundario comprende una exploración física mucho más detallada, de la cabeza a los pies, cuando el paciente presenta vías respiratorias viables y estabilidad hemodinámica. La exploración física debe buscar signos de traumatismo craneoencefálico cerrado, fracturas craneales y faciales y lesiones oculares y del oído, con umbral bajo para solicitar una tomografía computarizada (TC) craneal. El cuello debe estabilizarse y evaluarse en busca de una lesión. Las quemaduras se clasifican diferenciando las de primer grado, que solo afectan la epidermis; segundo grado, que afectan un espesor variable de la dermis; tercer grado, que afectan toda la dermis; o cuarto grado, que afectan grasa, músculo y hueso.

Un problema recurrente es el de las lesiones importantes que pasan inadvertidas en medio del ajetreo de la asistencia inicial, si no producen manifestaciones llamativas. Por desgracia, muchas lesiones, como el hematoma epidural y las perforaciones intestinales pequeñas, son poco patentes al principio y resultan muy graves horas o días después. La mejor manera de hacer frente a esta difícil realidad es contar con un método altamente organizado que incluya tanto una evaluación inicial detallada como una reevaluación posterior, de modo que se consideren y excluyan razonablemente todas las posibles lesiones.

Los proyectiles tienen a menudo una trayectoria imprevisible a través de los tejidos y el hueso, lo que aumenta la probabilidad de lesión inadvertida. La lesión visceral inadvertida es frecuente también en las lesiones por fragmentación, sobre todo porque muchas veces resulta poco práctico realizar una exploración quirúrgica de todas las estructuras potencialmente dañadas. La exploración selectiva es guiada por la exploración inicial y seriada y por las pruebas de imagen, cuando están disponibles.

Deben realizarse pruebas de imagen y de laboratorio apropiadas. El objetivo fundamental es analizar con atención el mecanismo de lesión y descartar todas las posibles lesiones ocultas, con un grado de confianza razonable. Las lesiones de energía alta, como quemaduras eléctricas, accidentes de tráfico y explosiones, provocan lesiones graves que pasan inadvertidas durante la evaluación inicial. La ecografía a la cabecera del paciente se ha convertido en una prueba de imagen habitual, rápida y repetible, destinada a evaluar la presencia de líquido abdominal, habitualmente sangre. La TC craneal, torácica, abdominal y pélvica está justificada si el mecanismo de lesión es indicativo de traumatismo craneoencefálico o abdominal, y las imágenes convencionales con la TC selectiva son tan buenas como las de la TC inmediata de cuerpo entero. Las pruebas de imagen rápidas han reemplazado en gran medida a la exploración quirúrgica con fines diagnósticos, excepto en pacientes inestables, en los que es necesaria exploración quirúrgica inmediata por hemorragia activa.

Lesiones torácicas

El neumotórax a tensión (cap. 92), el hemotórax, el taponamiento cardíaco (cap. 68), el tórax inestable, el neumotórax abierto y la rotura de la aorta torácica (cap. 69) figuran entre las lesiones que ponen en peligro la vida y que deben tenerse en cuenta durante los estudios primario y secundario. Es preciso obtener una radiografía de tórax en decúbito supino a todos los pacientes con traumatismos para examinar los campos pulmonares, el contorno mediastínico y la pared torácica. La lesión de la aorta torácica es normalmente una complicación mortal inmediata de una lesión grave por aceleración-desaceleración, aunque algunos pacientes presentan un hematoma mediastínico contenido que precisa diagnóstico y tratamiento médico o quirúrgico urgentes.

En caso de traumatismo cerrado hay que sospechar una contusión miocárdica, sobre todo si tienen una fractura esternal o fracturas en los arcos costales anteriores. Estas contusiones cardíacas pueden causar anomalías electrocardiográficas, arritmias ventriculares y shock cardiogénico. Las lesiones arteriales coronarias son poco frecuentes, pero puede haber desgarros y disecciones que precisan una intervención coronaria percutánea urgente parecida a la de un infarto de miocardio con elevación del ST (cap. 64).

La conmoción cardíaca es una parada cardíaca súbita (cap. 57) después de un traumatismo torácico cerrado agudo por impacto de bola de béisbol, bola de softbol, pastilla de hockey o colisión. El traumatismo se produce durante un presumible período eléctricamente vulnerable entre 15 y 30 ms antes del pico de la onda T y produce fibrilación ventricular. La muerte es casi segura a menos que la víctima reciba reanimación cardiopulmonar inmediata.



FIGURA 103-7. Ecografía abdominal focalizada para traumatismos (FAST) positiva. Se observa una acumulación de líquido que produce una banda negra entre el hígado y el riñón. El halo blanco es la grasa alrededor del riñón. Estos hallazgos son indicativos de acumulación de líquido en la bolsa de Morison. (Por cortesía de Robert H. Demling, MD.)



FIGURA 103-8. Lesión abdominal. Esta imagen de tomografía computarizada abdominal muestra una lesión en el lóbulo hepático derecho (flecha). (Por cortesía de Robert H. Demling, MD.)

Lesiones abdominales

El hígado y el bazo son los órganos intraabdominales lesionados con más frecuencia. Los signos detectados en la exploración física abarcan fracturas de las costillas inferiores, dolor o molestia en el cuadrante superior y dolor referido al hombro por irritación diafrágica. La TC es la prueba de elección. Las lesiones de alto grado requieren cirugía, pero la mayoría de las lesiones menores se tratan de forma conservadora. La ecografía abdominal selectiva posee una sensibilidad del 95% para la detección de sangre libre en el abdomen (fig. 103-7), pero no suele revelar el foco. Una alternativa en pacientes inestables o en entornos sin muchos medios es la aspiración o el lavado peritoneales diagnósticos. La TC abdominal es una técnica fiable para reconocer la lesión tanto intraperitoneal como retroperitoneal (fig. 103-8) y se prefiere a la aspiración o al lavado diagnósticos en pacientes estables.

Lesiones craneales y vertebrales

Los problemas neurológicos predominan a menudo en el pronóstico a largo plazo. La evaluación inicial del paciente con un neurotraumatismo se centra en detectar causas reversibles de elevación de la presión intracraneal o de disminución de la perfusión (cap. 371), pero la medición sistemática de la presión intracraneal no mejora el pronóstico. Aunque el pronóstico permanece casi invariable desde el momento de sufrir la lesión, no deben desaprovecharse las oportunidades de intervención temprana. Ello resulta especialmente importante para evitar una lesión neurológica secundaria, relacionada a menudo con disminución de la perfusión por hipotensión y edema cerebral.

La prevención de la lesión medular espinal (cap. 371) y la evaluación de la columna vertebral para detectar lesiones óseas o ligamentosas son otros componentes importantes de la evaluación inicial. Pueden obtenerse con

TABLA 103-2 CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO INICIAL DEL SHOCK HEMORRÁGICO*

	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV
Pérdida de sangre (ml)	≤ 750	750-1.500	1.500-2.000	≥ 2.000
Pérdida de sangre (% volumen sanguíneo)	≤ 15	15-30	30-40	≥ 40
Frecuencia cardíaca	< 100	> 100	> 120	≥ 140
Presión arterial	Normal	Normal	Baja	Baja
Prueba de relleno capilar	Normal	Positiva	Positiva	Positiva
Frecuencia respiratoria	14-20	20-30	30-40	> 35
Diuresis (ml/h)	≥ 30	20-30	5-15	Insignificante
Estado mental	Ansiedad ligera	Ansiedad moderada	Paciente ansioso y confuso	Paciente confuso y aletargado
Reposición de líquidos (regla 3:1)	Cristaloide	Cristaloide	Cristaloide + sangre	Cristaloide + sangre

*Para un adulto de 70 kg.

Tomado de Demling RH, Gates JD. Medical aspects of trauma and burn care. In: Goldman L, Schafer AJ, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2012.

rapidez imágenes con TC multidetector a fin de localizar lesiones vertebrales ocultas, y la resonancia magnética sistemática rara vez está indicada en clínica.⁴

Un método interdisciplinar de evaluación y tratamiento del dolor y de la ansiedad en los pacientes lesionados tiene efectos beneficiosos importantes a corto y a largo plazo.⁵ El abordaje convenientemente organizado facilita el tratamiento del dolor y de la ansiedad inevitables de modo organizado y uniforme, y permite a la unidad determinar la efectividad de intervenciones nuevas.

Reconocimiento terciario

El reconocimiento terciario es una exploración física repetida planificada, habitualmente 1 o 2 días después del ingreso, acompañada a menudo de pruebas de imagen localizadas.⁶ El objetivo es descartar lesiones poco llamativas que han pasado desapercibidas y que causan morbilidad considerable a largo plazo. Algunos ejemplos son las fracturas de huesos pequeños de la muñeca o del pie, desgarros profundos pequeños en el cuero cabelludo, lesiones oculares poco aparentes y algunas lesiones abdominales, sobre todo perforaciones retroperitoneales duodenales o de colon. Estas lesiones pueden convertirse en la causa principal de morbilidad a largo plazo del paciente si pasan inadvertidas durante la evaluación y el tratamiento inicial.

Problemas principales de tratamiento

Reposición de líquidos y transfusión

El objetivo clínico es administrar líquido suficiente, aunque no demasiado, para evitar la isquemia de tejidos blandos por aumento de presión bajo la escara rígida o en compartimentos musculares tensos. Debe evaluarse y tratarse apropiadamente la gravedad del shock hemorrágico (tabla 103-2).

A lo largo de los años se han elaborado diferentes fórmulas para los pacientes quemados basadas en el peso, la superficie corporal y la extensión de las quemaduras. Son recomendaciones generales y es necesario un control fisiológico con ajuste individual de las infusiones para cumplir los criterios de valoración de reanimación establecidos, como diuresis, deficiencia de bases y constantes vitales (e-tabla 103-1).⁷

En los pacientes con traumatismos y quemaduras que reciben medidas terapéuticas adecuadas, la integridad capilar suele recuperarse al cabo de 18-24 h, y los requerimientos líquidos disminuyen hasta aproximadamente 1,5 veces los de mantenimiento en la mayoría de los casos. Al disminuir la velocidad de infusión de cristaloide isotónicos, el tratamiento tópico de las heridas extensas influye mucho en los electrolitos séricos. Las heridas tratadas con antibióticos tópicos no acuosos, como la crema de sulfadiazina argéntica o la crema de acetato de mafenida, favorecen la pérdida de agua a través de la escara y provocan una necesidad de agua libre. Por el contrario, las heridas tratadas con fármacos tópicos acuosos se asocian a pérdida de electrolitos e hiponatremia secundaria (cap. 108). Debe determinarse con frecuencia la concentración sérica de potasio, calcio y magnesio (caps. 109-111 y 232) y reponerse según sea necesario. En la mayoría de los pacientes puede iniciarse la nutrición enteral (cap. 204).

Las prácticas actuales de reposición de líquidos en pacientes con traumatismos destacan la «hipotensión permisiva» inicial para disminuir la hemorragia temprana (caps. 96 y 98). En los pacientes con presión arterial sistémica entre 60 y 80 mmHg se mantiene inicialmente una hipotensión ligera (80-90 mmHg) si están alertas y bien perfundidos. Después se trasladan de inmediato al quirófano para tratamiento quirúrgico antes de alcanzar una presión arterial normal. El uso temprano de hemoderivados como plasma fresco congelado y eritrocitos en vez de cristaloide puede disminuir la coagulopatía y mejorar los resultados en pacientes con hemorragia activa. Entre los pacientes con traumatismos graves y hemorragias importantes, la administración temprana de plasma, plaquetas y eritrocitos en una relación de 1:1:1 ofrece mejores resultados que la relación 1:1:2 a la hora de lograr la homeostasia y reduce la muerte prematura por desangramiento. El uso generalizado de torniquetes y vendajes compresivos antes de la intervención quirúrgica mejora todavía más el pronóstico porque disminuye la pérdida de sangre. Ninguno de los distintos cristaloide tiene ventajas o desventajas claras para tratar la hemorragia. El ácido tranexámico (dosis de

carga de 1 g durante 10 min, después infusión de 1 g durante 8 h), que inhibe la trombólisis, empezando en las 8 h siguientes a la lesión, reduce la hemorragia en pacientes seleccionados que precisan transfusión masiva.

La pigmentación de la orina es frecuente en lesiones por voltaje alto, aplastamiento, onda expansiva o lesiones térmicas muy profundas. Es causada por mioglobina y por la hemoglobina liberadas por el músculo dañado (cap. 105) y por los eritrocitos. Para evitar una lesión tubular renal (cap. 112), deben administrarse cristaloide para lograr una diuresis de 2 ml/kg/h (cap. 105).

Técnicas de descompresión

Un elemento importante de la evaluación inicial del paciente con traumatismos o quemado es detectar y tratar los síndromes compartimentales antes de que produzcan isquemia tisular irreversible.⁸ La perfusión de las extremidades puede deteriorarse por quemaduras casi circunferenciales poco flexibles, y las cubiertas fasciales normales de los grupos musculares principales inducen en ocasiones aumento de la presión en los tejidos blandos si los músculos han sufrido una lesión por aplastamiento, térmica o eléctrica, o en presencia de fracturas graves. Las extremidades en riesgo deben cubrirse con apósitos o vendajes simples, para facilitar una valoración frecuente de temperatura, flexibilidad, movimiento voluntario, dolor con movimiento pasivo, pulsos detectables, flujo de presión baja mediante relleno capilar y señales Doppler en los vasos y las yemas de los dedos. Al valorar el relleno capilar es importante elevar la extremidad, porque incluso una extremidad moteada sin perfusión presenta relleno venoso cuando está en posición declive. Las mediciones de las presiones compartimentales pueden ser útiles en pacientes seleccionados y si superan los 30 cmH₂O se recomienda la descompresión. En la mayoría de las circunstancias la exploración clínica seriada es suficiente para determinar la necesidad de escarotomía o de fasciotomía, evitando así el riesgo de contaminación bacteriana al introducir catéteres de control de la presión a través de heridas contaminadas. Las extremidades afectadas deben descomprimirse de inmediato mediante escarotomía o fasciotomía antes de que se produzca una necrosis tisular irreversible (e-fig. 103-1).

Síndrome compartimental abdominal

Si las vísceras abdominales están muy edematosas, puede producirse un síndrome compartimental. Este síndrome, que habitualmente es causado por edema de la pared intestinal, se produce después de un traumatismo abdominal o tras una reperfusión intestinal por medidas de reanimación. Si la presión intraabdominal supera los 25 mmHg (34 cmH₂O), disminuyen el flujo sanguíneo renal, el retorno en la vena cava inferior y la movilidad diafragmática. Este síndrome se manifiesta normalmente con oliguria, hipotensión y ventilación dificultosa. El diagnóstico se realiza mediante exploración clínica y medición de la presión en la vejiga urinaria. El tratamiento consiste en laparotomía con cierre abdominal provisional.

Fase dos: tratamiento quirúrgico inicial

La fase dos comprende la escisión inicial de la herida en pacientes quemados y la intervención quirúrgica inicial de reanimación y de estabilización de las fracturas en pacientes con traumatismos sin quemaduras. Esta fase se solapa a menudo con la fase uno, aunque suele concluir a las 72 h. Puede ser necesario que un cirujano especializado en politraumatismos coordine varios equipos quirúrgicos de subespecialidad para dirigir la atención global y resolver las prioridades conflictivas.

Escisión temprana de la herida

El desbridamiento por escisión de los tejidos blandos inviables o las quemaduras profundas –durante los primeros días que siguen a la lesión y antes de que se produzca una colonización microbiana intensa– reducirá la incidencia y la gravedad de la sepsis por quemaduras, aplastamiento u otros traumatismos de los tejidos blandos.

Cirugía de control de daños

La cirugía de control de daños incluye las medidas quirúrgicas más importantes que deben aplicarse para salvar la vida del paciente; inicialmente solo se aplican las que facilitan que el paciente se encuentre más estable cuando

vuelta al quirófano para someterse al abordaje quirúrgico definitivo, a menudo más prolongado. El ejemplo más representativo es el traumatismo abdominal, en el que inicialmente se trata la hemorragia y la contaminación digestiva, dejando abierto el abdomen para llevar de nuevo al quirófano al paciente con mejor temperatura corporal y más estable 12-36 h después para realizar una anastomosis intestinal y un cierre abdominal definitivo. Este concepto puede aplicarse también al tratamiento quirúrgico de las fracturas. Si varios pacientes necesitan compartir recursos quirúrgicos limitados, acortar las operaciones individuales permite tratar más pacientes de manera urgente.⁹

Fijación temprana de las fracturas

La fijación quirúrgica temprana de las fracturas de huesos largos es beneficiosa para los pacientes lesionados, al reducir las complicaciones de la inmovilización, facilitar la rehabilitación y probablemente aminorar el estado inflamatorio sistémico y la propensión a las complicaciones tromboembólicas.

Profilaxis de las complicaciones tromboembólicas, la hemorragia digestiva y la infección

Los traumatismos provocan un estado hipercoagulable, y los pacientes con lesiones graves son propensos a presentar trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. La profilaxis con heparina de bajo peso molecular y/o con medias de compresión automática se usa de manera sistemática en la mayoría de los programas de traumatismos.

Durante la fase hipodinámica inicial, con disminución del flujo sanguíneo esplácnico, el paciente con una lesión o una quemadura grave puede sufrir una hemorragia digestiva. Esta complicación se evita mediante profilaxis farmacológica sistemática, con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂.

En los ensayos aleatorizados no se respalda el uso profiláctico de antibióticos ni siquiera en pacientes con quemaduras, excepto quizá en casos de quemaduras graves que requieran ventilación mecánica o que precisen un injerto de piel de espesor parcial. No obstante, para el manejo óptimo de los pacientes febriles resultan imprescindibles la observación cuidadosa y los cultivos inmediatos.

Cuidados intensivos del lesionado o quemado

Muchos pacientes lesionados precisan intubación provisional y ventilación mecánica (cap. 97) para facilitar la reanimación, la evaluación y el tratamiento inicial. Algunos presentan insuficiencia respiratoria (cap. 96) con necesidad de soporte prolongado con respirador.

Varios factores mecánicos y relacionados con la lesión contribuyen a la insuficiencia respiratoria en pacientes con traumatismo de la pared torácica o contusión pulmonar. En pacientes con lesiones más graves como tórax flotante, la fijación costal es una intervención útil.

En quemados, la lesión por inhalación (cap. 88) es una causa importante de insuficiencia respiratoria.¹⁰ El diagnóstico de lesión por inhalación se basa en la anamnesis y en la exploración clínica, que pone de manifiesto pelos nasales chamuscados y restos carbonosos en boca y faringe (e-fig. 103-2). La radiografía de tórax suele ser normal al principio. La lesión por inhalación se asocia en ocasiones a intoxicación por monóxido de carbono (cap. 88). El tratamiento de referencia es oxígeno al 100% a presión atmosférica actual durante 6 h, reservando el oxígeno hiperbárico para pacientes con concentración de carboxihemoglobina mayor del 30% o con cambios neurológicos.

Un 30% de los quemados con lesión por inhalación presentan neumonía (cap. 91) o traqueobronquitis (cap. 90). El síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 96) es frecuente también en los pacientes quemados y con traumatismos, sobre todo en los que presentan sepsis, neumonía e insuficiencia multiorgánica. El tratamiento antibiótico se ajusta según la tinción de Gram y los cultivos de esputo, y no debe prolongarse más de 7-10 días. La higiene pulmonar intensiva, con broncoscopia dirigida para eliminar secreciones en pacientes seleccionados, es un elemento importante del tratamiento.

Problemas metabólicos posteriores a la reanimación

En los días siguientes a una reanimación efectiva, es previsible un estado hiperdinámico caracterizado por gasto cardíaco alto y resistencia periférica baja. La extirpación del tejido necrótico, la prevención de la isquemia tisular mediante la reparación de las lesiones vasculares y el tratamiento rápido de los síndromes compartimentales reducirán la carga de tejido necrótico y disminuirán la infección que sigue a la lesión y el hipermetabolismo (e-fig. 103-3).

Se han elaborado varias fórmulas para calcular las necesidades de calorías no proteicas (e-tabla 103-2). Una estimación aproximada de las calorías necesarias se sitúa entre 25 y 35 kcal/kg/día, con el valor inferior aplicable a pacientes más estables y mayores y el superior asignable a los pacientes más jóvenes o con lesiones más graves. La administración de 2-3 g de proteínas por kilogramo y día satisface adecuadamente las necesidades de la mayoría de los pacientes lesionados.

La mejor vía de soporte nutricional es la enteral (cap. 204), empezando la alimentación con sonda durante la reanimación. Sin embargo, algunos pacientes, sobre todo los que presentan lesiones muy graves y abdominales o con una sepsis concomitante, no toleran la nutrición enteral a la velocidad adecuada y precisan nutrición parenteral complementaria para recibir todos los nutrientes necesarios (cap. 204).

La modificación segura y fiable de los elementos adversos de la respuesta hipermetabólica, en concreto el catabolismo proteico, es un objetivo difícil de conseguir. Los fármacos anabolizantes, como la hormona de crecimiento humana recombinante y los esteroides anabolizantes, ayudan a recuperar el

balance positivo de nitrógeno, pero no se usan de modo generalizado por sus complicaciones, coste y datos contradictorios respecto a la eficacia. Se han probado otros fármacos, como antitérmicos, bloqueantes β-adrenérgicos y suplementación β-adrenérgica, antiinflamatorios no esteroideos, hormona del crecimiento recombinante, factor de crecimiento similar a la insulina I y esteroides anabolizantes, aunque los datos disponibles son insuficientes para recomendar cualquiera de estos como tratamiento de referencia.

Complicaciones infecciosas e insuficiencia multiorgánica

Los pacientes lesionados están expuestos a riesgo elevado de todo tipo de complicaciones infecciosas (cap. 266). La disfunción multiorgánica y el shock séptico (cap. 100) son manifestaciones de la inflamación sistémica no controlada por infección grave.

Fase tres: tratamiento quirúrgico definitivo

La fase tres comprende cierre definitivo de las heridas por quemaduras y tratamiento definitivo de las lesiones traumáticas. En pacientes con traumatismos sin quemaduras, esta fase consiste en retirada de apósitos con vacío y cierre definitivo, cierre de heridas de fasciotomía y fijación de fracturas faciales. La duración de esta fase varía mucho según la lesión, pero habitualmente acaba con el alta hospitalaria. Por ejemplo, en pacientes quemados, esta fase de la asistencia es definida por la sustitución de membranas provisionales por injertos permanentes y el importante, pero laborioso, injerto de las manos y la cara.

Fase cuatro: rehabilitación y reintegración

La fase cuatro describe el largo proceso en ocasiones de reconstrucción, rehabilitación y reintegración.¹¹ Esta fase de la asistencia comienza con la rehabilitación del paciente hospitalizado y continúa en el domicilio. Según las características de la lesión, el proceso puede durar varias semanas, meses o incluso años. Los ejercicios pasivos de amplitud de movimiento diarios, la protección con férulas, las posiciones para evitar la deformidad y el fortalecimiento reducen la frecuencia de estas complicaciones.

El entorno de la recuperación es una consideración terapéutica importante. Los datos indican que el entorno familiar ejerce una influencia considerable en diversos aspectos de la recuperación, algunos de los cuales pueden modificarse. Es posible utilizar recursos públicos para facilitar la recuperación y son una parte importante de la planificación del alta.

REHABILITACIÓN DEL PACIENTE LESIONADO

Rehabilitación del paciente en estado crítico

El movimiento pasivo continuo, la protección con férulas y la posición para evitar la deformidad disminuyen la contracción capsular y el acortamiento de tendones y grupos musculares causados por inmovilización prolongada.

La recuperación emocional después de un traumatismo grave puede verse condicionada por una lesión neurológica o por el estrés postraumático. Estos problemas son previsibles y sus efectos adversos se atenúan mediante aplicación temprana y continua de apoyo emocional a la familia y el paciente. Lo ideal es disponer de recursos psiquiátricos, de servicios sociales y psicológicos.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Lesión eléctrica

La parada cardiorrespiratoria se debe en ocasiones a una lesión eléctrica de bajo voltaje, aunque es más frecuente con lesión eléctrica de alto voltaje. La necrosis tisular extensa puede liberar también potasio suficiente para alterar la función cardíaca. Todos los pacientes que sufren una lesión eléctrica de alto voltaje deben permanecer bajo control electrocardiográfico continuo durante 24-48 h como mínimo después de la última arritmia registrada, ya que las arritmias cardíacas reaparecen después de la reanimación o 24-48 h después de la lesión.

La necrosis muscular profunda puede pasar inicialmente desapercibida, por lo que muchos pacientes se benefician de la exploración quirúrgica seriada y del desbridamiento. La recuperación de la función después del daño nervioso eléctrico directo es infrecuente. Por el contrario, los nervios que no sufren lesión directa suelen recuperarse. En raras ocasiones, un síndrome polineurítico de inicio relativamente tardío puede causar déficits en la función de los nervios periféricos alejados de los puntos de contacto. Alrededor del 8% de los pacientes hospitalizados con lesiones eléctricas de alto voltaje graves muere y otro 22% presenta déficits neurológicos permanentes a pesar de un tratamiento apropiado. La mayoría de los pacientes con lesiones de bajo voltaje bajo, como las causadas por quemaduras por explosión eléctrica, sufren también secuelas a largo plazo, como síntomas neurológicos (pérdida de memoria, entumecimiento, cefalea, dolor crónico, debilidad) y osteomusculares (dolor, disminución del arco de movilidad, contractura).

Lesión por rayo

La parada cardiorrespiratoria es frecuente en los pacientes alcanzados por un rayo. Las «flores de Lichtenberg» son un fenómeno cutáneo evanescente que suele observarse

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

104

ENVENENAMIENTO, MORDEDURAS Y PICADURAS

STEVEN A. SEIFERT, RICHARD DART Y JULIAN WHITE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

El envenenamiento (p. ej., mordeduras de serpientes o picaduras de arañas, escorpiones y medusas) puede parecer un problema médico poco frecuente, pero afecta a millones de personas cada año y provoca cientos de miles de muertes (tabla 104-1). Por ejemplo, se calcula que el número anual de mordeduras de serpientes venenosas supera los 2,5 millones cada año y ocasiona más de 100.000 muertes, es decir, tiene una tasa de letalidad de alrededor de 1:25. Otro envenenamiento frecuente, las picaduras de medusa, afecta a más de 1 millón de personas cada año y su tasa de letalidad se aproxima a 1:10.000.

BIOPATOLOGÍA

El envenenamiento ocurre cuando un animal venenoso inyecta, casi siempre a través de una mordedura o una picadura, una cantidad significativa de veneno en el animal atacado. Un animal venenoso puede morder o picar sin inyectar el veneno suficiente como para causar efectos («mordedura seca»), por lo que no siempre aparecerán signos de envenenamiento. Algunas especies de serpientes no son venenosas porque carecen del aparato venenoso.

El veneno es una mezcla a menudo compleja de varias sustancias, incluidas las toxinas. Los venenos se pueden producir en glándulas especializadas (p. ej., serpientes venenosas, escorpiones, arañas, caracoles cónicos, peces venenosos con aguijón, rayas) o en estructuras celulares (p. ej., nematocistos de medusa), o se adquieren del medio ambiente y se concentran en glándulas/órganos específicos (p. ej., pulpos venenosos). El veneno facilita la depredación del animal o la defensa de este frente a la depredación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los envenenamientos se acompañan de alteraciones en la piel, de ordinario en el lugar de la mordedura o la picadura (fig. 104-1). Los venenos de serpientes, garrapatas, pulpos de anillos azules y caracoles cónicos son capaces todos ellos de alterar la transmisión en la unión neuromuscular y causar parálisis (tabla 104-2). Algunos escorpiones, arañas y medusas tienen venenos que causan neurotoxicidad excitadora: dolor, sudoración, efectos neurovegetativos, cardiotoxicidad y edema pulmonar. Algunos venenos de serpientes, escorpiones y orugas producen alteraciones hematológicas que ocasionan trombosis o hemorragias incoercibles. Otras serpientes, escorpiones, arañas y medusas suelen tener venenos que dañan los tejidos y posiblemente evolucionan hacia una necrosis en la zona del envenenamiento.

Los aspectos esenciales de la anamnesis comprenden la fecha, el lugar y las circunstancias de la mordedura o la picadura; si la mordedura o la picadura sucedieron una o varias veces; una descripción del animal agresor si se presencié el acto; el tipo y el momento de aplicación de los primeros auxilios; el tipo y el momento de aparición de cualquier síntoma; los antecedentes personales relevantes, y los medicamentos administrados. Algunos casos de envenenamiento (p. ej., tentativa de captura o muerte del animal infractor; colecciones de animales venenosos, múltiples picaduras de una colonia de animales marinos) obedecen a varias mordeduras o picaduras, incluso de varios animales. Se investigará cualquier síntoma de toxicidad específica (p. ej., síntomas de parálisis progresiva, neuroexcitación, miólisis, coagulopatía, cardiotoxicidad, lesión renal aguda, alergia) y efectos sistémicos (p. ej., cefalea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, colapso, convulsiones). La exploración se dirigirá de manera análoga a los efectos específicos del veneno e incluirá un examen cuidadoso del lugar de la mordedura o la picadura y una exploración neurológica metuculosa (cap. 368).

Las pruebas de laboratorio variarán en función del probable animal causante y de los probables riesgos consiguientes (p. ej., perfil de coagulación si se trata de una serpiente venenosa). Las pruebas clínicas para la identificación del veneno solo están disponibles para las mordeduras de serpientes australianas. Las pruebas hematológicas suelen consistir en un hemograma completo con recuento plaquetario y en la determinación del fibrinógeno y del índice normalizado internacional (INR). En algunos lugares, la prueba de coagulación de sangre total de 20 min ayuda.

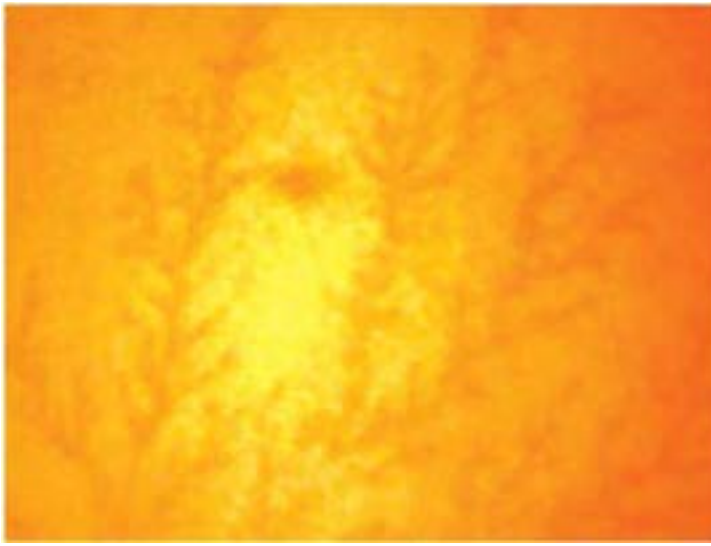


FIGURA 103-9. Las «flores de Lichtenberg» son un fenómeno cutáneo evanescente habitual en los pacientes a quienes les ha caído un rayo.

en los pacientes afectados por un rayo (fig. 103-9). También es usual el coma en fase aguda, que sin embargo suele corregirse en pocas horas. La queraunoparálisis, una parálisis causada por rayo, se caracteriza por parestesias habitualmente transitorias y parálisis que aparecen a lo largo de varios días y suelen afectar a las extremidades inferiores. También puede producir una rotura de la membrana timpánica e hipoacusia. Si se aplica reanimación cardiopulmonar inmediata, sobreviven alrededor de dos tercios de las víctimas del impacto de un rayo y los déficits neurológicos persistentes son relativamente infrecuentes.

Consideraciones en los extremos de edad

Los pacientes en los extremos de edad lesionados presentan varios problemas fisiológicos y psicosociales importantes que influyen directamente en la asistencia (e-tabla 103-3). Los ancianos no tienen la amplia reserva fisiológica de los jóvenes (cap. 22). La función cardiopulmonar puede estar deteriorada y es frecuente la vasculopatía periférica. La masa muscular y la fuerza de los músculos respiratorios suelen estar disminuidas. La menor reserva renal aumenta la sensibilidad a los fármacos nefrotóxicos. La piel está relativamente atrofiada y por consiguiente tolera peor las quemaduras y los injertos. Las necesidades nutricionales no se calculan bien con las ecuaciones habituales.

Como consecuencia de ello, una lesión grave a menudo cambia las condiciones de vida futuras de una persona anciana. Muchas lesiones son consecuencia de cambios cognitivos o funcionales (cap. 24) y a veces se asocian a episodios de síncope (cap. 56) que deben evaluarse de manera concomitante. Hay que valorar con atención la reanimación si las quemaduras son muy extensas o el traumatismo muy grave. Los datos indican que la mortalidad en pacientes mayores de 60 años, con quemaduras en más del 40% de la superficie corporal y con una lesión por inhalación concomitante se aproxima al 90%. Los pacientes pueden haber firmado un documento de voluntades anticipadas o tener familiares o representantes legales para cuestiones relativas a la atención sanitaria, a quienes se ha de consultar lo antes posible durante la asistencia (cap. 3).

Los ancianos plantean problemas psicosociales específicos en las unidades de quemados y pacientes con traumatismos. Pueden vivir solos o con un cónyuge que no asuma después del alta hospitalaria las necesidades asistenciales de la herida, de transporte o de apoyo general. En ocasiones, los hijos viven lejos o carecen de medios para prestarles apoyo. La planificación del alta puede ser difícil, con necesidad de coordinar numerosos recursos públicos, y debe iniciarse lo antes posible.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Sierink JC, Treskes K, Edwards MJ, et al. Immediate total-body CT scanning versus conventional imaging and selective CT scanning in patients with severe trauma (REACT-2): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:673-683.
- A2. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;367:2471-2481.
- A3. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:471-482.
- A4. Ramos G, Cornistein W, Cerino GT, et al. Systemic antimicrobial prophylaxis in burn patients: systematic review. *J Hosp Infect*. 2017;97:105-114.

TABLA 104-1 IMPACTO MUNDIAL ANUAL ESTIMADO DE CIERTOS GRUPOS IMPORTANTES DE ANIMALES VENENOSOS QUE AFECTAN A LOS SERES HUMANOS

GRUPO DE ANIMALES VENENOSOS	NÚMERO ANUAL ESTIMADO DE NUEVOS CASOS	NÚMERO ANUAL ESTIMADO DE CASOS MORTALES
Serpientes venenosas	> 2,5 millones	> 100.000
Escorpiones	> 1 millón	< 5.000
Insectos con aguijón	> 1 millón	> 1.000 (principalmente debido a la reacción anafiláctica al veneno del aguijón)
Medusas	> 1 millón	< 100
Arañas	> 100.000	< 100
Peces espinosos y rayas venenosos	> 100.000	< 10
Garrapatas causantes de parálisis	> 1.000	< 10
Moluscos venenosos (pulpo de anillos azules, caracoles cónicos)	< 1.000	< 10

TRATAMIENTO

Tto

El diagnóstico del envenenamiento puede resultar evidente o la mordedura/picadura no llega a sospecharse y su presentación es críptica. Muchos casos de mordeduras/picaduras venenosas solo producen efectos leves, pero los acontecimientos clínicos progresan a veces con rapidez y requieren un tratamiento igualmente precoz. El mejor abordaje pasa por presuponer que cada caso de envenenamiento puede tornarse grave y por garantizar una evaluación inicial urgente según el contexto apropiado, seguida de una revisión continuada durante el período de mayor riesgo. Conviene reevaluar a todos los pacientes en intervalos de 10-15 min durante las primeras 8-12 h para detectar cualquier síntoma, signo o anomalía de laboratorio que pudiera aparecer.

Los primeros auxilios que se prestan a un paciente envenenado antes de que reciba la atención médica definitiva influyen a veces de manera significativa en el resultado final.¹ Las mordeduras y picaduras son heridas traumáticas y requieren una limpieza minuciosa, la exploración de cuerpos extraños retenidos (p. ej., dientes, colmillos) y una profilaxis antitetánica como en cualquier herida contaminada (cap. 15). Sin embargo, muchos de los métodos de primeros auxilios que se aplican de ordinario para tratar el envenenamiento son ineficaces o peligrosos y no deberían utilizarse: torniquetes, dispositivos de aspiración, descargas eléctricas y piedras de serpiente. Las medidas útiles de primeros auxilios comprenden la inmovilización del miembro mordido y del paciente si es posible; el soporte de la vía respiratoria, la respiración y la circulación (caps. 7, 57, 96, 98) según sea necesario, y el traslado rápido a un centro médico. Para tratar mordeduras de serpiente por especies que no causan daños importantes en los tejidos locales (p. ej., serpientes australianas, serpientes marinas, serpientes coral, kraits, cobras no necróticas y serpientes de cascabel sudamericanas) y para las mordeduras de arañas embudo australianas, la técnica australiana de vendaje compresivo e inmovilización (e-fig. 104-1), consistente en envolver toda la extremidad con una venda, aplicando una presión de obs-



FIGURA 104-1. Signos clínicos de envenenamiento. A. Serpiente mordiendo un pulgar (serpiente marrón, *Pseudonaja affinis*). B. Marcas de mordeduras y arañazos en el pulgar, con una reacción local mínima (serpiente marrón, *Pseudonaja textilis*). C. Mordedura de pitón con gran número de marcas de mordeduras de colmillos (no venenosas). D. Reacción temprana a la mordedura de colmillos (víbora de Russell, *Daboia siamensis*). E. Exudación local y equimosis (víbora bufadora, *Bitis arietans*). F. Edema local de la mano mordida (serpiente mulga, *Pseudechis australis*). G. Daño incipiente de la piel situada alrededor de la mordedura (jararaca, *Bothrops jararaca*). H. Necrosis incipiente de la piel alrededor de la mordedura (víbora de Russell, *Daboia siamensis*). I. Necrosis extensa de todo el espesor de la piel días después de la mordedura (víbora de Russell, *Daboia siamensis*). J. Resúme de la sangre alrededor del acceso i.v. indicativo de una coagulopatía activa (taipán del interior, *Oxyuranus microlepidotus*). K. Hematomas extensos en el miembro mordido indicativos de coagulopatía (víbora de foseta verde, *Trimeresurus albolabris*). L. Hematomas masivos distantes del lugar de la mordedura indicativos de una coagulopatía intensa (víbora de Russell, *Daboia siamensis*). M. Quemosis indicativa de un síndrome de fuga capilar incipiente (víbora de Russell, *Daboia siamensis*). N. Ptosis bilateral incompleta indicativa de parálisis flácida neurotóxica temprana (serpiente tigre, *Notechis scutatus*). O. Ptosis bilateral incompleta más oftalmoplejía lateral indicativa de parálisis flácida neurotóxica progresiva (víbora de la muerte, *Acanthophis antarcticus*). P. Pupilas fijas y dilatadas indicativas de parálisis flácida neurotóxica progresiva por mordedura de serpiente, sin enfermedad intracraneal (serpiente tigre, *Notechis scutatus*). Q. Parálisis flácida neurotóxica completa por mordedura de serpiente que requiere intubación y ventilación mecánica (taipán, *Oxyuranus scutellatus*). R. Mioglobulinuria indicativa de rabdomiólisis sistémica grave (serpiente mulga, *Pseudechis australis*). S. Picadura de araña viuda con blanqueamiento central y eritema circundante (araña de espalda roja, *Latrodectus hasselti*). T. Diaforesis generalizada secundaria a mordedura de la araña viuda (araña de espalda roja, *Latrodectus hasselti*). (Todas las imágenes tienen copyright © Prof. Julian White y se han reproducido con autorización.)

TABLA 104-2 CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE ALGUNOS DE LOS EFECTOS PRINCIPALES DE LOS VENENOS QUE AFECTAN A LOS SERES HUMANOS Y A DETERMINADOS GRUPOS DE ANIMALES EN LOS QUE PUEDE ADVERTIRSE ACTIVIDAD

ACTIVIDAD Y DIANA DE LA TOXINA	EFFECTOS CLÍNICOS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRINCIPALES	GRUPOS DE ANIMALES
Neurotoxicidad paralítica	Parálisis flácida progresiva descendente o ascendente: presináptica, postsináptica o intrasináptica (p. ej., fasciculinas)	Tipo descendente: paresia inicial de los nervios craneales que comienza con ptosis bilateral y progresa hacia una debilidad de las extremidades, pérdida de la protección de las vías respiratorias superiores y, por último, parálisis respiratoria Tipo ascendente: ataxia inicial, parálisis progresiva y, por último, parálisis respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> Algunas serpientes (descendente) Garrapatas causantes de parálisis (ascendente) Pulpo de anillos azules (descendente) Algunos caracoles cónicos (descendente)
Neurotoxicidad excitadora	Neuroexcitación de comienzo rápido	Dolor local, sudoración, efectos de la tormenta neurovegetativa/catecolaminica, cardiotoxicidad, edema pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Algunos escorpiones Algunas arañas Algunas medusas
Miotoxicidad	Daño sistémico progresivo de los músculos esqueléticos en todo el cuerpo O adyacentes al lugar de la mordedura/picadura	Sistémico: dolor muscular, debilidad, molestia, creatina cinasa en la sangre muy elevada, mioglobinuria; posible lesión renal aguda secundaria y cardiotoxicidad hiperpotasémica Local: dolor local, edema, posible síndrome compartimental	<ul style="list-style-type: none"> Algunas serpientes
Hemostasia: procoagulante o anticoagulante/ antiplaquetario	Activación y/o consumo de componentes de la coagulación o inhibición de la coagulación	Varía según la diana de la toxina: consumo de fibrinógeno y/o plaquetas que causan diátesis hemorrágica, O inhibición de la hemostasia que causa diátesis hemorrágica, O formación de trombos con infarto embólico	<ul style="list-style-type: none"> Algunas serpientes Escorpión iraní (<i>Hemiscorpius</i>) Orugas <i>Lononia</i>
Hemorragias: pared de los vasos sanguíneos	Daño directo de la pared vascular que eleva la permeabilidad vascular	Edema local, equimosis, sangrado Daño vascular sistémico, síndrome de fuga capilar	<ul style="list-style-type: none"> Algunas serpientes
Cardiotoxinas	Daño cardíaco directo o indirecto	Colapso o insuficiencia cardíacos agudos	<ul style="list-style-type: none"> Algunas serpientes Algunos escorpiones Algunas arañas Medusa de caja
Nefrotoxinas	Daño renal directo o indirecto	Lesión renal aguda; varía desde una elevación leve de la creatinina en la sangre hasta la insuficiencia renal con anuria completa	<ul style="list-style-type: none"> Algunas serpientes Picaduras masivas de abejas y avispas
Necrotoxinas locales	Lesión progresiva de la piel/tejido local	La decoloración de la piel puede progresar hasta la formación de ampollas, y/o necrosis de la piel, y/o necrosis de los tejidos subyacentes	<ul style="list-style-type: none"> Algunas serpientes Escorpión iraní (<i>Hemiscorpius</i>) Arañas reclusas Algunas medusas Rayas
Toxinas alérgicas	Puede inducir una respuesta alérgica aguda, casi siempre durante mordeduras/picaduras posteriores	Varía desde la reacción inmunitaria local (edema, eritema, prurito) hasta la anafilaxia completa	<ul style="list-style-type: none"> Potencialmente todos los animales venenosos Problema particular de abejas, avispas y hormigas con aguijón

trucción linfática de 40-70 mmHg en la extremidad superior y de 55-70 mmHg en la inferior, seguida de una inmovilización para retrasar la absorción del veneno, obstruye el flujo linfático, pero su aplicación efectiva requiere una destreza considerable. Las picaduras de medusa de caja deben irrigarse de manera copiosa con vinagre destilado («blanco») (5-8% de ácido acético), mientras que todas las demás picaduras de medusa y de peces/rayas responden a la inmersión en agua caliente (hasta 45 °C).

Algunos tipos de envenenamiento se asocian con una coagulopatía aguda,² por lo que deben evitarse las canulaciones e inyecciones potencialmente problemáticas hasta que se haya corregido la coagulopatía. La hemólisis podría reducir la capacidad de transporte de oxígeno. El riesgo de hemorragia espontánea aumenta con un recuento plaquetario inferior a 50.000/ μ l y puede aparecer una hemorragia incoercible o trombosis con el consumo completo o casi completo de fibrinógeno. El consumo de factores de la cascada de coagulación también aumenta el riesgo de hemorragia espontánea si el INR supera 3.

En muchos casos de sospecha de envenenamiento, la administración intravenosa de una embolada de líquidos (p. ej., suero fisiológico o solución salina equilibrada, 10-20 ml/kg en la primera hora de tratamiento) resulta útil, sobre todo en pacientes con pérdidas de líquido por edema subcutáneo, diarrea o disminución de la ingesta.

Todo miembro edematoso se elevará, y se realizará una vigilancia frecuente para excluir una rhabdomiólisis grave o un síndrome compartimental agudo (cap. 103). La intervención quirúrgica se reservará para los pacientes con aumento de la presión intracompartimental a pesar de aplicar un antídoto adecuado, elevar el miembro y administrar manitol al 20% (1-2 g/kg por vía intravenosa durante 1-2 h). De manera análoga, el desbridamiento del tejido necrótico se retrasará en general hasta después de que se hayan resuelto los problemas del envenenamiento agudo y se demorará varias semanas en las picaduras de arañas reclusas.

Si el paciente sufre manifestaciones de parálisis neurotóxica, podría precisarse intubación y ventilación mecánica (cap. 97). El antiveneno quizá revierta la neurotoxicidad paralítica postsináptica, pero la administración de un anticolinérgico (neostigmina, 35 μ g/kg i.v., repetida en función de la necesidad y tolerabilidad) ayuda asimismo como tratamiento complementario. Sin embargo, el antiveneno no revierte la parálisis respiratoria causada por neurotoxinas presinápticas. La lesión renal aguda precisa en ocasiones diálisis (cap. 122) durante días o semanas, si bien la función renal se suele recuperar.

Antiveneno

El antiveneno se produce hiperinmunizando a un animal (casi siempre caballos, pero también ovejas, cabras, perros y conejos) contra el veneno, recolectando el anticuerpo y purificándolo hasta obtener el producto final. El producto puede ser una IgG entera o sus fracciones F(ab)₂ o Fab; estos productos pueden someterse además a una purificación por diversos métodos para reducir los efectos adversos.

Si se conoce la identidad del animal venenoso, se administrará un antídoto monovalente. Si se desconoce la identidad del animal, se prefiere un antídoto polivalente o una mezcla de antídotos. Si no se dispone de un antiveneno eficaz para un animal venenoso importante, se aplicarán tratamientos sin antiveneno.

Los efectos adversos del antiveneno abarcan reacciones de hipersensibilidad de tipo 1, con un inicio inmediato o precoz de prurito, erupción urticaria, sibilancias, edema laríngeo, hipotensión y otros signos de reacción anafilactoide o anafilaxia (cap. 238).³ En EE. UU. ya no se recomienda la prueba cutánea de sensibilidad al antiveneno, una práctica peligrosa y poco fiable. Las reacciones no mediadas por la IgE, de carácter inespecífico (se relacionan con la velocidad de infusión), se suelen controlar con facilidad reduciendo o deteniendo la infusión, administrando antagonistas H₁ y H₂ (p. ej., difenhidramina, 25-50 mg por vía intravenosa, y ranitidina, 25-50 mg por vía intravenosa) según la necesidad, y reiniciando la infusión a una velocidad más lenta. Las reacciones mediadas por la IgE se observan de ordinario en pacientes previamente expuestos a antivenenos o componentes del animal causal. Las reacciones mediadas por IgE, en general más graves, requieren el cese de la infusión, el tratamiento con antagonistas H₁ y H₂ (como se ha indicado anteriormente) y, posiblemente, la adición de adrenalina (cap. 238).

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III («enfermedad del suero»), con erupción, fiebre, mialgias y artralgias, puede manifestarse 5-21 días después del tratamiento con el antiveneno (cap. 235). Estos efectos se suelen controlar fácilmente con antagonistas H₁ y H₂ (v. anteriormente recomendaciones posológicas), analgesia y control de la temperatura (paracetamol, 1 g cada 6 h según sea necesario); los corticoesteroides por vía oral (p. ej., prednisona, 5-60 mg al día) ayudan cuando los demás tratamientos no alivian los signos o los síntomas.

Si se desconoce la identidad del animal, en particular si muere una serpiente venenosa, el cuadro clínico característico podría señalar a la culpable. Este proceso se mejora con los algoritmos diagnósticos disponibles en Australia y regiones de Asia (p. ej., véase http://www.toxinology.com/generic_static_files/A%20Clinician's%20Guide%20to%20Venomous%20Bites%20&%20Stings%202013.pdf).

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DE ENVENENAMIENTO

Serpientes

Las serpientes son la causa global más importante de envenenamiento humano.^{4,5} La composición del veneno no solo varía entre géneros y especies de serpientes, sino que también puede diferir entre individuos de la misma especie e incluso dentro de un mismo individuo a lo largo del tiempo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tasa de mordeduras secas varía entre las especies de serpientes, al igual que la longitud media de los colmillos, el volumen del veneno, la toxicidad del veneno y la diversidad de efectos clínicos que se observan con el envenenamiento (v. www.toxinology.com y e-tabla 104-1). Algunas especies de cobras africanas y asiáticas tienen colmillos especialmente desarrollados que les permiten escupir hacia adelante un chorro directo de veneno hasta 2 o 3 m de distancia. Apuntan de manera concreta a los ojos, donde el veneno causa un dolor instantáneo e intenso, blefaroespasmos y ceguera temporal, incapacitando así a la víctima y permitiendo que la serpiente escape. Sin un tratamiento adecuado, en particular una irrigación adecuada, la oftalmía por el escupitajo de veneno puede provocar una ceguera permanente, pero no causa envenenamiento sistémico y no requiere ningún antiveneno.

Parálisis neurotóxica

Las neurotoxinas pre- y postsinápticas del veneno de serpiente se dirigen a la unión neuromuscular y determinan una parálisis flácida descendente progresiva. En EE. UU., la mordedura de serpientes con liberación de neurotoxinas suele asociarse a las serpientes de coral (elápidos), pero algunas especies de serpientes de cascabel causan asimismo neurotoxicidad. Una vez dañado, el axón debe regenerarse, proceso que dura días o semanas. Es fundamental que se detecten los primeros signos de parálisis incipiente y que se administre un antídoto antes de que aparezcan daños más extensos que el antídoto no pueda revertir. En cambio, las neurotoxinas postsinápticas se unen al receptor de acetilcolina de la placa motora en la unión neuromuscular, fuera de la célula, por lo que el antiveneno revierte este tipo de parálisis.

Miotoxicidad

Algunos venenos de serpiente contienen miotoxinas dirigidas al músculo, ya sea por vía sistémica (principalmente el músculo esquelético) o local en el miembro mordido adyacente. Las primeras producen una miotoxicidad progresiva grave, que a menudo alcanza el máximo más de 24 h después de la mordedura, y se caracteriza por dolor muscular, rabdomiólisis y elevaciones en ocasiones masivas de los niveles séricos de creatina cinasa (> 100.000 UI/l) y mioglobinuria. Puede seguirse de una lesión renal aguda y cardiotoxicidad hiperpotasémica (cap. 105). La miotoxicidad local contribuye a la lesión de los tejidos del miembro mordido.

Coagulopatía

La coagulopatía de consumo reduce los niveles de fibrinógeno y puede provocar hemorragias, pero algunos venenos también inhiben la coagulación o interfieren en la función plaquetaria. Ciertas especies poseen además hemorraginas que dañan los vasos sanguíneos, lo cual facilita la extravasación de la sangre, el edema y la posibilidad de necrosis local o shock. La víbora de Martinica y las especies afines de *Bothrops* tienen toxinas procoagulantes que causan trombosis, con el infarto embólico consiguiente (p. ej., en el cerebro, el corazón o los pulmones).

Lesión del tejido local

Muchos venenos de serpiente causan lesiones significativas en los tejidos del lugar de la mordedura y adyacentes. La necrosis resultante, el desplazamiento de líquidos y el shock secundario representan a veces el efecto clínico más importante de la mordedura. La sobreinfección se debe, sobre todo, a especies de estreptococos y estafilococos, pero los microorganismos gramnegativos, en particular Enterobacteriaceae y enterococos, son frecuentes en Sudáfrica. El tratamiento profiláctico con amoxicilina-clavulánico no previene de manera eficaz la sobreinfección.■

Otros efectos del envenenamiento

El veneno de la víbora de Russell puede causar nefrotoxicidad directa y lesión renal aguda (cap. 112). Esta misma especie ocasiona hipopituitarismo debido a un infarto de la adenohipófisis (cap. 211) y también un síndrome de fuga capilar grave. Otras especies de serpientes determinan una lesión renal aguda secundaria (cap. 112), que suele ser reversible, pero rara vez da lugar a una necrosis cortical renal irreversible.

Tratamiento de las mordeduras de serpiente en determinadas regiones

AMÉRICA DEL NORTE

Se estima que en EE. UU. se producen entre 6.000 y 8.000 mordeduras de serpientes venenosas cada año.⁶ Las víboras de foseta (es decir, Viperidae, la subfamilia Crotalinae –que incluye las serpientes de cascabel del género *Crotalus* y *Sistrurus*– y las especies *Agkistrodon* –que incluyen la cabeza de cobre y la boca de algodón–) comprenden la gran mayoría de las mordeduras (e-fig. 104-2). Las serpientes de coral, el único elápidos nativo (principalmente de la especie *Micrurus*), son responsables de menos de 100

mordeduras al año. Cada año se producen aproximadamente 50 envenenamientos por serpientes no autóctonas, sobre todo en colecciones privadas y zoológicos.

Mordeduras de víperidos

Dada la rápida disponibilidad de un antídoto específico para cada especie de víbora nativa y el sistema de atención sanitaria tan avanzado, cada año ocurren menos de 10 muertes. Los antídotos antiviperidos (antídoto Fab, CroFabTM y otro antídoto F(ab')₂, cuya comercialización está prevista para 2018, AnavipTM) son eficaces contra todas las especies víperidas de serpientes de América del Norte, y como habitualmente resulta fácil diferenciar las mordeduras de serpientes coral, no venenosas y no autóctonas, no es necesario capturar o matar a la serpiente para su identificación. En EE. UU., se puede obtener asistencia especializada a través de los centros regionales de toxicología (1-800-222-1222).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El envenenamiento se da en un 80% de las mordeduras de víperidos y cursa siempre con lesiones tisulares que se manifiestan como edema de progresión proximal, equimosis y, a veces, amputación. El dolor varía, pero a menudo resulta intenso. El edema puede ser difícil de reconocer en ciertas regiones corporales (p. ej., el muslo), y los pacientes precisan observación durante 8-12 h para asegurarse de que no aparezcan signos locales de envenenamiento. El edema subcutáneo circunferencial de las extremidades puede alcanzar los límites elásticos de la piel e incrementar la presión sobre los tejidos. La pérdida de líquido extravascular por un edema extenso puede mermar la volemia circulante y ocasionar hipotensión o shock.

Los efectos hematológicos, entre ellos la trombocitopenia, la hipofibrinogenemia o la prolongación del INR y del tiempo de tromboplastina parcial (TTP), pueden manifestarse solos o combinados y suelen comenzar 1 o 2 h después de la mordedura para alcanzar un máximo varias horas después. Es más probable que ocurra sangrado y que este resulte más grave con las mordeduras de serpiente de cascabel, pero también puede suceder en los envenenamientos por la cabeza de cobre y la boca de algodón. Asimismo, se advierten en ocasiones otros efectos sistémicos, como náuseas, vómitos, diaforesis, hipotensión y fasciculación muscular. La fasciculación y la debilidad musculares son propias de especies del Mojave (*C. sculpturatus*), del Pacífico Sur (*C. helleri*) y otras. Rara vez evoluciona hasta una alteración respiratoria, pero puede elevar los niveles sanguíneos de la creatina cinasa. Los envenenamientos por serpientes de cascabel suelen resultar más graves que los de la cabeza de cobre o la boca de algodón.⁷ La elevación del miembro, el antiveneno y el manitol (solución al 20%, 1-2 g/kg por vía intravenosa durante 1-2 h) reducen la presión sobre los tejidos locales. La fasciotomía no suele estar indicada ni resulta beneficiosa.

TRATAMIENTO

Tto

Hay que quitar cualquier objeto de bisutería y la ropa ajustada; la región corporal mordida se inmovilizará sin apretar y se aplicarán los cuidados habituales de las heridas. Se recomienda la inmovilización de la región corporal mordida en el mismo plano que el corazón. Es posible que se necesite una reposición intensiva, pero debidamente supervisada, de líquidos, con la infusión de suero fisiológico, en función de los signos de shock (cap. 98).

El tratamiento con antiveneno se inicia de ordinario ante cualquier manifestación de envenenamiento local, trombocitopenia significativa (< 100.000/ μ l) o hipofibrinogenemia (< 100 mg/dl). La prolongación aislada del INR no suele requerir un antídoto, pero una prolongación significativa (> 6) puede constituir un marcador de hipofibrinogenemia profunda. El tratamiento intravenoso con el antídoto Fab mejora las respuestas funcionales a los 14 días (comparado con un placebo) y comporta pocos acontecimientos adversos graves.■ La dosis se

TABLA 104-3 PRUEBAS DE LABORATORIO PARA LAS MORDEDURAS DE CRÓTALOS DE NORTEAMÉRICA

Pruebas basales:

- Recuento de plaquetas, nivel de fibrinógeno, INR, TTP
- CK si hay signos de lesión muscular, fasciculación o presiones elevadas en los tejidos

Pruebas de control:

- Recuento de plaquetas, nivel de fibrinógeno, INR después de la dosis inicial del antiveneno
- Añadir dímeros D 1
- Recuento de plaquetas, nivel de fibrinógeno e INR después de cada dosis de antiveneno administrada por indicaciones hematológicas
- Nivel de fibrinógeno, INR antes del alta
- Recuento de plaquetas, nivel de fibrinógeno, INR a los 4 y 8 días del envenenamiento
- Repita según sea necesario si los valores resultan muy anómalos o se advierte una tendencia al empeoramiento

CK, creatina cinasa; INR, índice normalizado internacional; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

ajustará para controlar los síntomas y signos. La dosis inicial es de 4-6 viales de 1 g cada uno en embolada intravenosa durante 1 h, con dosis adicionales de 4-6 viales según la necesidad para controlar los síntomas o signos progresivos o que empeoren. Tras el control inicial, se administran dosis de mantenimiento de 2 viales durante 1 h (cada 6 h, hasta tres dosis adicionales). Los factores de coagulación se medirán después del tratamiento con el antiveneno, antes del alta y unos 4-8 días después (tabla 104-3). Una vez administrado el antídoto, la elevación de la región corporal mordida acelerará la desaparición del edema tisular. Sin embargo, la resolución completa y el retorno de la función se demoran varias semanas o meses. Rara vez se requiere un antídoto adicional para combatir la coagulopatía persistente, recidivante o de inicio tardío.

La Food and Drug Administration de EE. UU. ha aprobado un antiveneno F(ab')₂, eficaz contra los córalos norteamericanos (serpientes de cascabel, cabezas de cobre y bocas de algodón), que debería estar disponible a finales de 2018. En un ensayo clínico, el antiveneno F(ab')₂ redujo de manera significativa la tasa de efectos hematológicos recidivantes hasta un 5-10% en comparación con la tasa del 30% del antiveneno Fab (30%), pero todavía se desconoce su función definitiva en el tratamiento del envenenamiento por córalos norteamericanos.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 son poco frecuentes, casi siempre leves, y se relacionan con la tasa. Cuando aparecen, se debe suspender el antiveneno. Los antagonistas de los receptores H₁ (p. ej., empezando por la difenhidramina, 25-50 mg por vía intravenosa cada 4-6 h, dosis máxima diaria de 400 mg) y H₂ (p. ej., empezando con la cimetidina, 300 mg por vía intravenosa cada 6-8 h, dosis máxima diaria de 2.400 mg), y los preparados β-adrenérgicos (p. ej., salbutamol en inhalación) se ajustarán para combatir los síntomas reactivos de las vías respiratorias. Se puede administrar adrenalina según la necesidad para controlar los síntomas y signos de anafilaxia. Si todavía se considera necesario el antiveneno, puede administrarse a una velocidad de entre la mitad y la décima parte de la inicial, dependiendo de la velocidad y la gravedad de la reacción inicial. La reacción de hipersensibilidad de tipo 3 («enfermedad del suero»), casi siempre leve y tratada de manera sintomática con difenhidramina (25-50 mg por vía oral cada 6 h con o sin prednisona, 5-60 mg por vía oral cada día durante 5 días) se observa del 5 al 15% de los pacientes tratados con el antiveneno entre 5 y 21 días después del tratamiento. El antídoto F(ab')₂ se sigue de tasas similares de reacciones de hipersensibilidad.

La infección es poco frecuente, y los antibióticos no están indicados de manera profiláctica para prevenir la infección. Los efectos inflamatorios del veneno (eritema, calor, eritema linfático) pueden imitar la infección después de las primeras 24 h, y en ese momento, o si se advierte una franca necrosis, parece razonable administrar antibióticos. El espectro de microorganismos en la mordedura de serpiente, cuando se produce una infección, parece ser similar al de otras heridas contaminadas, es decir, sobre todo estreptococos y estafilococos, si bien varían con la ubicación geográfica.

Mordeduras por serpientes de coral

En virtud de su menor tamaño y sus colmillos cortos, las serpientes de coral (elápidos) causan envenenamiento solo en el 50% de las mordeduras. Los efectos locales en el envenenamiento por serpientes de coral varían: el dolor y el edema se dan en menos del 50% de los casos, por lo que su ausencia no descarta el envenenamiento.

Aproximadamente el 40% de los pacientes presentarán un edema local, pero la necrosis es rara. Los efectos sistémicos comprenden euforia, parestesia perioral, hipersalivación, náuseas y vómitos. Los efectos neurológicos abarcan una parálisis progresiva y descendente, que comienza por la musculatura bulbar (ptosis, diplopía, disfagia). Los músculos respiratorios se dañan en ocasiones y se observa insuficiencia respiratoria y muerte. A veces los síntomas tardan en aparecer, pero, en cuanto debutan las manifestaciones de los músculos bulbares, progresan con rapidez. No se necesita ningún control sistemático de laboratorio. Se dispone de una serie de antivenenos eficaces para la mayoría de las especies: (<http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/snakeframeset.html>). No se advierten efectos hematológicos.

TRATAMIENTO

Tto

Se puede plantear la inmovilización con un vendaje comprensivo o un manguito de presión arterial inflado para impedir el flujo linfático (extremidad superior, 50 mmHg; extremidad inferior, 70 mmHg) si el traslado dura mucho tiempo o se retrasa demasiado la administración del antiveneno. La técnica de inmovilización con un vendaje comprensivo no se recomienda para las mordeduras de serpientes de córalos norteamericanos, pero merece la pena frente a las mordeduras de serpientes de coral de América del Norte. Se puede administrar un antiveneno en casos de probable envenenamiento (p. ej., penetración profunda de los colmillos y período de contacto prolongado) antes de que se observen efectos neurológicos. Otra posibilidad es vigilar de cerca a los pacientes durante 24 h y abstenerse del tratamiento hasta que aparezcan signos neurológicos.

MÉXICO, AMÉRICA CENTRAL Y DEL SUR

El envenenamiento por serpientes causa más morbilidad y mortalidad en México, América Central y América del Sur que en América del Norte. Los vipéridos más importantes son especies de los géneros *Bothrops*, *Crotalus* y *Lachesis* (v. e-tabla 104-1). *Bothrops* spp., son la causa predominante de mordeduras de serpiente con relevancia médica en la mayor parte de América del Sur y Central, pueden causar edema, ampollas, necrosis, desplazamientos de líquidos y efectos sistémicos, como la coagulopatía. Varias especies de *Micrurus* (serpiente de coral) de mayor tamaño producen neurotoxicidad, que se manifiesta como una parálisis descendente que en ocasiones determina una alteración y parada respiratorias. Otros géneros de víboras de foseta (incluidos *Atractodes*, *Atropoides*, *Bothriechis*, *Cerrophidion*, *Ophryacus*, *Porthidium*) ocasionan, en particular en América Central, un envenenamiento notable similar al de *Bothrops* spp. Comparadas con las serpientes de cascabel norteamericanas, las serpientes de cascabel sudamericanas (*Crotalus* spp.) suelen causar menos edema, ampollas y necrosis, pero un envenenamiento más generalizado, sobre todo neurotoxicidad (parálisis descendente), rabdomiólisis sistémica con daño renal secundario y coagulopatía procoagulante.

EUROPA

Las serpientes europeas de relevancia médica son las víboras nativas, sobre todo en el sur de Europa y los Balcanes, pero también en zonas de Escandinavia y en el Reino Unido. Algunas especies importantes causan un envenenamiento grave, incluso mortal, sobre todo en los niños.

El edema local puede extenderse con desplazamiento de los líquidos y shock secundario, en particular en los niños. A veces, aparece una coagulopatía con sangrado y hematomas profusos. Se han notificado problemas cardíacos e incluso lesión renal aguda. El veneno de algunas poblaciones de víboras, en especial *Vipera ammodytes* y *V. aspis*, contiene neurotoxinas que causan efectos paralizantes, sobre todo en los nervios craneales (p. ej., ptosis).

Las mordeduras importantes de víboras en Europa requieren el uso de un antiveneno. La dosis depende del tipo de antiveneno, el tipo de serpiente y la gravedad del envenenamiento. El control agudo y continuado de los líquidos es importante.

ASIA

En Asia hay muchas víboras venenosas (incluidas las víboras de foseta) y elápidos; en las aguas marinas costeras habitan serpientes marinas (v. e-tabla 104-1). La mordedura de serpiente y sus consecuencias son más frecuentes en Asia que en cualquier otra región del mundo, y las mordeduras de serpiente son ante todo una enfermedad profesional de los trabajadores rurales. Algunas explicaciones comprenden la diversidad de la fauna de serpientes, el tamaño de la población humana y el alcance de la exposición rural sin acceso a una buena atención de la salud. Solo en la India, al menos 45.000 personas mueren cada año por mordeduras de serpiente. En las regiones adyacentes al delta de los ríos de Bangladés, las mordeduras de serpiente representan la segunda causa más asidua de muerte durante las inundaciones, una cifra menor que la de los ahogamientos, pero mayor que todas las enfermedades infecciosas y de otro tipo. En Myanmar, la mordedura de serpiente representa más del 70% de todos los casos de lesión renal aguda. En Sri Lanka se registran hasta 40.000 mordeduras de serpiente al año.

La variedad de síndromes de envenenamiento por serpientes permite orientar el diagnóstico, que se basa en una anamnesis y una exploración física dirigidas, así como en pruebas sencillas de coagulopatía (prueba de coagulación de la sangre total en 20 min) y de daño renal (análisis de orina con tira reactiva, medición de la diuresis horaria; e-tabla 104-2).

El antiveneno es el pilar del tratamiento, www.toxinology.com pero la disponibilidad y la calidad del antiveneno suponen a menudo un problema. Algunos antídotos regionales conllevan altas tasas de reacciones adversas, incluida la anafilaxia, por lo que se recomienda premedicación con adrenalina por vía subcutánea (0,25 ml de una solución 1:1.000, por vía subcutánea) para reducir el riesgo general. Los corticoesteroides, incluso por vía intravenosa, no resultan útiles; tampoco la administración de plasma fresco congelado para la coagulopatía debida a un envenenamiento por la víbora de Russell. ■

ÁFRICA

África es una importante región mundial para la mordedura de serpientes,⁸ pero las estadísticas epidemiológicas no son fiables. Entre los ejemplos de riesgos conocidos figuran las mordeduras de víboras escamosas en el África occidental y las mordeduras de víboras bufadoras y de cobra en gran parte del África subsahariana. En las zonas más áridas del norte de África, las picaduras de escorpión superan a las mordeduras de serpiente como causa principal de envenenamiento.

Entre las principales especies de serpientes africanas se encuentran las víboras (p. ej., víboras bufadoras y relacionadas, víboras escamosas, víboras nocturnas, víboras de arbusto, víboras cornudas del desierto, víboras cornudas persas, víboras; no hay ninguna víbora de foseta endémica en África) y los elápidos (p. ej., cobras, algunas de ellas escupidoras; serpientes de coral; mambas; serpientes de cuello anillado; cobras del desierto). Especies únicas en África y Oriente Medio son los áspides de madriguera con colmillos laterales. Ciertas serpientes africanas sin colmillos frontales producen un envenenamiento mortal (p. ej., serpientes arborícolas y de la vid). Rara vez la serpiente marina pelágica (*Pelamis platurus*) llega a las aguas costeras de África oriental.

Los efectos clínicos varían según el género y la especie (v. e-tabla 104-1). Las víboras bufadoras y las más emparentadas ocasionan hemorragias locales y rara vez una coagulopatía detectable.

TRATAMIENTO

Tto

Los principios de tratamiento son similares a los de otras regiones, pero el antiveneno no está disponible o resulta inasequible en la mayor parte del África subsahariana. Cuando se dispone de antiveneno, este resulta útil para las mordeduras de víboras escamosas, pero no siempre para combatir la coagulopatía causada por otras especies de *Echis* y *Cerastes*. En ese caso, es preferible reponer los factores de la coagulación. En los casos raros de coagulopatía grave causada por las mordeduras de serpientes arborícolas o de la vid, en particular en el último caso, para el que no se dispone de antídoto, se pueden administrar hemoderivados y concentrados de factores de coagulación.

El veneno de cobra escupidora lanzado al ojo puede causar ceguera permanente si no se trata de manera adecuada. Se requiere una irrigación copiosa urgente del ojo u ojos afectados con agua, solución salina, solución de Ringer, colirio comercial tamponado u otro líquido suave, más analgesia/anestesia según se necesite, seguida de una exploración de la lesión corneal y del tratamiento pertinente. El antiveneno no se debe instilar en el ojo. No cabe esperar un envenenamiento sistémico si se escupe el veneno hacia el ojo.

AUSTRALIA Y NUEVA GUINEA

EPIDEMIOLOGÍA

Todas las serpientes venenosas de relevancia médica en Australia y Nueva Guinea son elápidos, que dan cuenta de más de 1.000 mordeduras anuales en Australia y 3.300 en Papúa Nueva Guinea.⁹ En Australia, hasta varios centenares de pacientes precisarán un antiveneno, y de dos a cuatro pacientes morirán en principio cada año, sobre todo por un colapso cardíaco prehospitalario. En Papúa Nueva Guinea se producen hasta 900 muertes cada año, la mayoría fuera del sistema hospitalario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Cada serpiente puede tener un veneno distinto. Los efectos locales más notables son poco habituales en la mayoría de las especies, salvo el género *Pseudechis*, cuyas mordeduras producen un edema y dolor locales sin necrosis.

La combinación de los efectos sistémicos y locales se interpreta mediante algoritmos diagnósticos para poder determinar el tipo de serpiente y, en consecuencia, el tipo de antiveneno necesario. (v. http://www.toxinology.com/generic_static_files/A%20Clinician's%20Guide%20to%20Venomous%20Bites%20&%20Stings%202013.pdf). El kit de detección de veneno ayuda a determinar qué tipo de antiveneno debe usarse en un paciente con envenenamiento sistémico. Las pruebas de laboratorio han de incluir estudios de la coagulación (INR, TTP, fibrinógeno, dímeros D, recuento plaquetario, tiempo de coagulación de la sangre total), electrolitos, niveles de creatinina en el suero y de nitrógeno ureico en la sangre, y niveles de creatinina cinasa repetidos de manera seriada en casos asintomáticos durante al menos 12 h después de la mordedura de la serpiente o después de la aparición de cualquier síntoma o anomalía de laboratorio.

TRATAMIENTO

Tto

El antiveneno es el pilar del tratamiento de las mordeduras de serpiente en Australia y Nueva Guinea que causan un envenenamiento sistémico incipiente o establecido. Se prefieren los antídotos monovalentes si se llega a identificar el tipo de serpiente. Por lo demás, se dispone de un antídoto polivalente que cubre todas las especies de serpientes terrestres. Las serpientes marinas precisan un antídoto específico, pero, si no se dispone de él, el antídoto de la serpiente tigre proporciona cierto beneficio. El antiveneno suele administrarse en un vial diluido e infundido por vía intravenosa durante 20 o 30 min.

Aunque el antiveneno neutralice las toxinas circulantes, no repone los factores de coagulación consumidos, que deben reemplazarse solo si el paciente sufre una hemorragia potencialmente mortal a pesar del antiveneno. Si el paciente experimenta una anemia hemolítica microangiopática (cap. 151) con hemólisis intravascular, trombocitopenia y lesión renal aguda, podría precisar infusiones de plaquetas y diálisis.

ENCANTADORES DE SERPIENTES Y MORDEDURAS DE SERPIENTES EXÓTICAS

Toda persona expuesta regularmente a serpientes venenosas corre riesgo, aun sin mordedura, de sufrir alergia a las serpientes o a su veneno, situación que se acelera en caso de mordeduras previas. Por eso, los cuidadores y los encantadores de serpientes manifiestan en ocasiones reacciones anafilácticas importantes, incluso mortales, que eclipsan los efectos del propio envenenamiento. De manera análoga, los antivenenos desencadenan a veces alergias.

Las mordeduras por serpientes exóticas obligan en todos los casos a una consulta temprana con expertos locales (p. ej., www.toxinology.com, preferiblemente un especialista clínico de un centro regional de toxicología).

ARTRÓPODOS

Arañas

Los datos de Australia indican que las mordeduras de araña motivan casi el doble de visitas al hospital que las mordeduras de serpiente, pero muy pocas especies de arañas dañan a los seres humanos (e-fig. 104-3), y las muertes son extraordinariamente raras.

Las arañas viudas, en particular las del género *Latrodectus*, se distribuyen por todo el mundo y probablemente causan más picaduras importantes que cualquier otro grupo de arañas. El veneno contiene α -latrotoxina, una potente toxina neuroexcitadora. El envenenamiento da lugar a un síndrome clásico, denominado latrodectismo, que se caracteriza por dolor local y sudoración, seguidos en los casos más graves de afectación regional y a veces sistémica (dolor, sudoración, hipertensión y malestar generalizados) que persisten durante unos días o más. Las muertes son raras. El tratamiento del latrodectismo suscita controversia. El antídoto específico resultó eficaz en un estudio estadounidense,⁸ pero no en otro australiano.⁹ Sin embargo, como solo una minoría de los pacientes sufre latrodectismo mayor, el enfoque más adecuado consiste en aplicar primero analgésicos y reservar el antiveneno para los síntomas graves que no responden al tratamiento conservador.

Las arañas reclusas del género *Loxosceles* tienen toxinas venenosas que causan daños en los tejidos locales y necrosis (aracnoidismo necrótico), así como un envenenamiento sistémico potencialmente mortal, caracterizado por hemólisis intravascular, coagulopatía y fracaso multiorgánico. La mordedura suele ser indolora, pero la necrosis local se instala lentamente y puede extenderse. No obstante, el aracnoidismo necrótico se diagnostica a menudo en exceso en las regiones donde la araña no es indígena.¹⁰ El tratamiento es de soporte, evitando en lo posible la intervención quirúrgica, porque el desbridamiento temprano puede propagar los efectos venenosos y la necrosis. En Brasil se dispone de un antiveneno específico, pero las pruebas de su eficacia son contradictorias.

Las arañas embudo y las arañas ratón, que se limitan a Australia, portan un veneno que contiene potentes toxinas neuroexcitadoras capaces de matar a los seres humanos, si bien la mayoría de sus picaduras resultan leves. Las picaduras suelen producir dolor y la araña se queda a menudo agarrada. El paciente puede experimentar un envenenamiento sistémico rápido (en cuestión de min), parecido a una tormenta catecoláminica, y en algunos casos la muerte se produce en 60 min.¹¹ Existe un antiveneno específico muy eficaz, y no se han registrado muertes conocidas desde su uso.

La araña armada o bananera, del género *Phoneutria*, es nativa de América del Sur, en especial de Brasil, pero a veces se transporta por accidente a otras regiones. Se trata de arañas errantes grandes, cuyo veneno contiene toxinas neuroexcitadoras con efectos muy similares al latrodectismo, aunque menos graves. El dolor y la estimulación neurovegetativa dominan el cuadro clínico; el priapismo es un signo frecuente en los muchachos. En Brasil, donde las mordeduras de este género representan una de las formas más comunes de picadura de araña, existe un antídoto específico. El antiveneno se reserva para los casos más graves, y los demás casos se tratan con analgésicos y, si procede, con anestésicos locales.

La tarántula Goliath se encuentra en las selvas tropicales del norte de Sudamérica. Puede picar a los humanos, pero, cuando se produce el envenenamiento, solo causa efectos leves similares a los de una picadura de avispa. Sus pelos urticantes también determinan una irritación intensa de la mucosa.

Otras especies de arañas, principalmente las más grandes, pican a veces a los humanos y generan efectos variables, como dolor local de duración limitada. El tratamiento es de soporte y sintomático, y no se conocen antivenenos.

Escorpiones

Los escorpiones causan más casos de envenenamiento humano significativo¹² en el mundo que cualquier otro grupo de animales venenosos, excepto las serpientes. Solo en México, por ejemplo, cada año se tratan más de 300.000 picaduras de escorpión. El veneno de los escorpiones bítidos es rico en toxinas peptídicas neuroexcitadoras, sobre todo toxinas de los canales iónicos, algunas de las cuales producen un dolor sustancial. El dolor local grave e inmediato puede ir seguido de una estimulación neurovegetativa rápida con sudoración, taquicardia o bradicardia, hipertensión y, en el caso de algunas especies, cardiotoxicidad y edema pulmonar. La picadura puede resultar mortal para los niños, pero rara vez para los adultos. Los escorpiones de corteza norteamericanos pueden causar manifestaciones poco usuales, como distonía ocular, movimientos atetoides de las extremidades y disminución de la conciencia.

Muy pocas especies causan efectos letales, en particular en los niños, pero la llegada de antivenenos eficaces, administrados de preferencia por vía intravenosa,¹³ ha reducido en gran medida las tasas de letalidad. La prazosina oral (30 μ g/kg/dosis en intervalos de 3 h hasta la resolución del síndrome clínico) es útil como tratamiento complementario de los envenenamientos por *H. tamulus*.¹⁴

Hemiscorpius lepturus es un escorpión particular de Irán, donde produce casos graves y mortales. A diferencia de los escorpiones bítidos, esta especie tiene un veneno citotóxico, de efectos clínicos similares a los del veneno de la araña *Loxosceles*. Las picaduras causan un dolor local mínimo, pero, en el curso de las horas o días siguientes, se instala una necrosis local inicialmente indolora que se puede extender y se asocia a enfermedad

generalizada con hemólisis intravascular potencialmente mortal, coagulopatía y fracaso multiorgánico. En Irán se dispone de un antiveneno.

Garrapatas

Las garrapatas son artrópodos arácnidos parásitos que se alimentan de otros animales; a menudo llevan una vida compleja en la que intervienen numerosas especies huéspedes. Algunas especies de garrapatas producen un veneno que contiene neurotoxinas paralizantes, pero las garrapatas y los ácaros poseen una relevancia médica mayor como vectores de enfermedades (caps. 306, 307, 312, y 332) o como causa directa de estas.

Las garrapatas causantes de parálisis, tanto las de caparazón duro de las especies ixódicas como las de caparazón blando de las garrapatas argásidas, emiten una saliva venenosa que puede causar una parálisis flácida ascendente progresiva y potencialmente mortal. Las garrapatas más tóxicas, del género *Ixodes* de Australia, han causado más muertes que las arañas embudo o las arañas viudas en ese país. Sin embargo, la mayoría de las garrapatas paralizantes determinan una irritación local, incluso una reacción alérgica local, sin neurotoxicidad detectable. Cuando ocurre la neurotoxicidad, suele comenzar como una marcha atáxica y puede progresar hasta una parálisis más generalizada, incluida la parálisis de los músculos respiratorios. A veces, la parálisis es local, como en el caso de la parálisis de Bell (cap. 392), después de que la garrapata se agarre detrás de la oreja cerca del séptimo nervio craneal.

El tratamiento consiste en extraer todas las garrapatas adheridas mediante una búsqueda cuidadosa en el cuero cabelludo, detrás y dentro de las orejas, y en los pliegues corporales. No se dispone de antiveneno. Los pacientes con signos de neurotoxicidad precisan una observación estrecha durante 24 h (en Australia, al menos 48 h) y se les proporcionarán medidas de soporte, incluida la ventilación mecánica si está indicada.

Ácaros SARNA

La sarna humana está causada por la variante *hominis* de *Sarcoptes scabiei*. Este ácaro es un patógeno humano obligado. La sarna, cuya prevalencia mundial oscila entre el 0,2 y el 71,4% aproximadamente, es más asidua en las regiones de América Latina y del Pacífico, pero en todas las regiones del mundo, excepto en Europa y en Oriente Medio, la prevalencia sobrepasa el 10%. En todas las regiones del mundo, la infección se da con mucha más frecuencia en niños y adolescentes que en adultos.¹³

BIOPATOLOGÍA

Después de aparearse en la superficie cutánea, la hembra del ácaro surca la piel y pone huevos que eclosionan durante 3 o 4 días. Las larvas mudan al estadio adulto entre 30 y 60 días después. Los ácaros de todos los estadios pueden penetrar a través de la piel y alcanzar un número asombroso en las personas inmunodeprimidas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los adultos inmunocompetentes, la infección causa un prurito grave tanto en la piel afectada como en la no afectada, con una erupción eritematosa simétrica y papulovesicular, sobre todo en los espacios interdigitales, las muñecas, los pliegues axilares anteriores, la zona periumbilical, las aréolas en las mujeres, y el pene y el escroto en los hombres. En la sarna nodular, los pacientes presentan nódulos de color pardo rojizo que producen un intenso picor que oscilan entre 2 y 20 mm en la región axilar, la ingle, las nalgas y los genitales; estos nódulos representan una hipersensibilidad a los productos de los ácaros y no contienen ácaros. Los surcos de los ácaros, líneas serpiginosas queratósicas cortas (de 1-4 mm de longitud) con un color entre gris y blanco, son más frecuentes en las manos y los pies. La sarna en costras se manifiesta en las personas inmunodeprimidas como costras de color entre plata y blanco en cualquier región corporal, pero sobre todo en las manos y las orejas. Los pacientes mayores pueden sufrir manifestaciones sutiles, con prurito leve y pápulas en el tronco y las extremidades.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece por la identificación directa de los ácaros, las bolitas de ácaros o los huevos en el microscopio (fig. 104-2). El diagnóstico también se establece por videodermatoscopia o por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el enzoinmunoanálisis (ELISA) de los productos del ácaro o la inmunoglobulina E (IgE) específica.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

Las opciones tópicos comprenden la permetrina al 5% y el azufre precipitado del 2 al 10% en vaselina, el benzoato de bencilo del 10 al 25%, el monosulfiram del 5 al 25%, el malatión al 0,5% y la esdepaletina al 0,63%. El crotamitón tópico al 10% es un preparado antisarinoso débil, pero con un efecto antipruriginoso eficaz; también posee actividad antibacteriana. La ivermectina oral (200-400 µg/kg administrada en una sola dosis, que se repite al cabo de 10 días) representa una alternativa eficaz al tratamiento tópico, y la administración masiva de ivermectina puede controlar la sarna en zonas endémicas.¹⁴ La ropa, incluida la de cama, se lavará a máquina a 60 °C o más y luego se secará con calor.

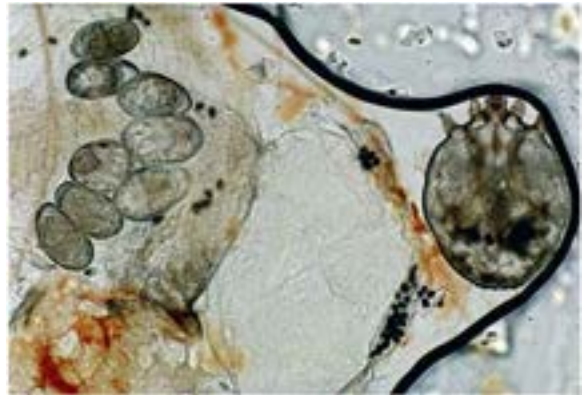


FIGURA 104-2. Preparación que muestra un ácaro adulto de la sarna, sus huevos y sus heces. (Por cortesía de Dirk M. Elston, MD.)

OTROS ÁCAROS

Los ácaros son ubicuos y causan con frecuencia una dermatitis consistente en una erupción papular, vesicular, urticarial o morbiliforme. Los ácaros llamados niguas suelen afectar a la parte inferior de las piernas, los bordes de la ropa interior y los genitales, y a veces ocasionan el síndrome peniano estival con pápulas en el glande y el escroto molestas o ruinosas, que se asemejan a una sarna. En Asia y América del Sur, las niguas son vectores del tifo de los matorrales (cap. 311). En las zonas urbanas, los ácaros de los ratones domésticos transmiten la viruela rickettsiósica (cap. 311). En las zonas endémicas, toda escara de un paciente con fiebre aguda hace sospechar sin duda una infección rickettsiósica transmitida por ácaros. La mayoría de las erupciones inducidas por ácaros se tratan de forma sintomática con corticosteroides tópicos o con alcanfor y loción mentolada.

Ciempis

Los ciempis son artrópodos con numerosas patas que poseen pinzas con colmillos y glándulas venenosas asociadas en la cabeza. Las picaduras humanas de algunas especies, sobre todo de los ciempis más grandes, provocan una reacción local dolorosa y a veces una herida en la piel que podría sobreinfectarse. El dolor dura poco, el envenenamiento generalizado es raro y casi nunca se precisa tratamiento sintomático, salvo que ocurra una infección secundaria.

Milpiés

Los milpiés son artrópodos con numerosas patas que poseen glándulas venenosas en sus segmentos corporales. El contacto con la piel humana puede seguirse de la exudación de toxinas que ocasionan irritación local dolorosa, olor residual o manchas en la piel. Estas últimas simulan una necrosis o equimosis cutánea. No se dispone de ningún tratamiento y en general tampoco se necesita.

Piojos

Los piojos, ectoparásitos obligados, causan tres síndromes: *Pediculus humanus capitis* (piojo de la cabeza), *Pediculus humanus* (piojo del cuerpo) y *Phthirus pubis* (piojo cangrejo, ladilla).

PIOJOS DE LA CABEZA

Los piojos de la cabeza afectan a un número de entre 6 y 12 millones de personas cada año en EE. UU. La prevalencia en todo el mundo es mucho mayor, sobre todo en los niños de 3-12 años. Se transmiten por contacto directo o cercano a través de bufandas y sombreros.

Se sospechará la presencia de piojos en todo niño que refiera prurito en el cuero cabelludo acompañado de adenopatías cervicales. Las liendres se observan durante la inspección visual, en particular detrás de las orejas. En el cuero cabelludo se suelen apreciar pequeñas picaduras y sangre con costras. El diagnóstico definitivo exige la presencia de al menos un piojo vivo en el cuero cabelludo.

TRATAMIENTO

Tto

La loción Ulesfia contiene alcohol bencílico que destruye el piojo por aturdimiento y oclusión de su espiráculo respiratorio. La ivermectina (loción al 0,5% con una aplicación domiciliaria durante 10 min) posee una efectividad del 95% al cabo de 1 día, del 85% a los 7 días y del 74% a los 14 días del tratamiento.¹⁴ Para infestaciones rebeldes en niños, la ivermectina oral (400 µg/kg, dos veces con un intervalo de 7 días) ofrece mejores resultados que la loción tópica de malatión al 0,5%. En entornos epidémicos, dos aplicaciones de un champú a base de extracto de neem surten una acción ovicida mayor que la dimeticona tópica.¹⁴



FIGURA 104-3. Las máculas cerúleas son manchas rojo azuladas que representan los lugares de donde se han alimentado los piojos del cuerpo. (Por cortesía de Dirk M. Elston, MD.)

PIOJOS DEL CUERPO

La infestación por piojos del cuerpo es habitual entre las personas sin hogar, así como entre refugiados o quienes viven guerras. El piojo actúa como vector de *Bartonella quintana* (causa la fiebre de las trincheras y endocarditis; cap. 299), *Rickettsia prowazekii* (causa el tifus epidémico; cap. 311) y *Borrelia recurrentis* (causa la fiebre recurrente transmitida por piojos; cap. 306).

Los piojos del cuerpo producen una erupción generalizada que se puede confundir con la dermatitis alérgica de contacto, la dermatitis atópica, un exantema viral o la sarna. El diagnóstico se realiza durante la exploración física mediante la identificación de la mácula cerúlea azulada (fig. 104-3). Este hallazgo obliga a una búsqueda pormenorizada de piojos o liendres corporales, sobre todo en las costuras de la ropa.

Los piojos mueren durante el lavado y secado en caliente de la ropa o durante el planchado. La permetrina también se puede aplicar a la ropa, pero no siempre se necesita.

LADILLAS

La infestación por ladillas es una enfermedad de transmisión sexual, a menudo asociada a la infección por clamidias (cap. 302) o gonococos (cap. 283). Los pacientes presentan un picor intenso. Se encuentran piojos y liendres en el vello del pubis, el pecho, el abdomen, las piernas y la cabeza. La infestación de las pestañas causa a veces una fteriasis palpebral.

El tratamiento consiste en preparados tópicos como los usados para la pediculosis de la cabeza. La ivermectina oral (200-400 µg/kg, repetida al cabo de 10 días) representa una alternativa.

Hemípteros: chinches

Los chinches de la cama son cada vez más conocidos en las casas, hoteles y campus universitarios, y las aves, los murciélagos y el equipaje los pueden introducir en los edificios. Se esconden en las grietas y hendiduras de las camas, sobre todo siguiendo las costuras de los colchones. El chinche tiene un color pardo rojizo y el tamaño de una garrapata pequeña (fig. 104-4). Sus picaduras, de manera característica en la cara, el cuello y los brazos, se presentan habitualmente encadenadas (fig. 104-5). El tratamiento sintomático se realiza con corticosteroides tópicos (v. tabla 407-10), pero la desinfestación requiere el lavado y secado de toda la ropa de cama en un ambiente caliente, y la colocación del colchón y de los muelles dentro de una caja de plástico con cierre de cremallera.¹⁵

INSECTOS

Los insectos muestran la mayor diversidad de especies de cualquier grupo de animales, pero hay pocos venenosos o de relevancia médica.

Insectos venenosos

Se conocen solo dos órdenes de especies venenosas con gran relevancia médica: los himenópteros (hormigas, incluidas las hormigas de fuego, las abejas y las avispas) y los lepidópteros (polillas y mariposas).

Los himenópteros poseen un aparato ovipositor modificado que opera a modo de aguijón e inyecta el veneno (producido en una glándula venenosa intraabdominal). El veneno del himenóptero contiene péptidos sumamente alergénicos, y el mayor riesgo consiste en una alergia aguda, en particular anafilaxia (cap. 238). La anafilaxia mortal por picaduras de abejas, avispas u hormigas causa tantas o más muertes que el envenenamiento verdadero



FIGURA 104-4. Las chinches tienen un color pardo rojizo y el tamaño de una garrapata pequeña. (Por cortesía de Dirk M. Elston, MD.)



FIGURA 104-5. Las picaduras de chinches suelen disponerse en un patrón característico de «desayuno, almuerzo y cena». (Por cortesía de Dirk M. Elston, MD.)

en la mayoría de los países desarrollados. Los himenópteros suelen causar efectos locales como dolor, eritema, edema, ampollas e incluso úlceras leves. Sin embargo, los ataques masivos con 500 o más picaduras ocasionan a veces un envenenamiento importante, caracterizado a menudo por hemólisis, insuficiencia renal aguda, complicaciones cardíacas y fracaso de otros órganos. El tratamiento del envenenamiento generalizado por himenópteros es de soporte y sintomático, y comienza con la extracción urgente y rápida de cualquier aguijón incrustado residual (solo en caso de ataques masivos por abejas). Si una persona refiere antecedentes de una reacción intensa de hipersensibilidad de tipo 1 (p. ej., hipotensión, edema de las vías respiratorias), deberá llevar adrenalina a los entornos donde pudiera ocurrir la exposición. No se dispone en la actualidad de antiveneno. Cualquier síntoma de anafilaxia requiere tratamiento urgente (cap. 238).

Las larvas de los lepidópteros (orugas) suponen un riesgo para los seres humanos, porque sus pelos o espinas dorsales pueden causar una irritación local intensa de la piel. Los pelos se pueden extraer aplicando cinta adhesiva o americana en la zona expuesta. El veneno de la oruga *Lonomia*, que se encuentra en la gran cuenca del Amazonas, contiene un procoagulante potente que induce una coagulopatía de consumo y provoca en ocasiones una hemorragia grave y mortal. En Brasil se dispone de un antídoto específico contra *Lonomia*.

ANIMALES MARINOS

Es probable que se produzcan frecuentes interacciones venenosas de carácter leve con los animales marinos, pero el envenenamiento grave es mucho menos habitual, y las muertes ocurren pocas veces.¹⁶ Algunas infecciones relacionadas con el envenenamiento marino se deben a microorganismos inusuales, como *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp., *Mycobacterium marinum*, *Streptococcus iniae* y otros.

Las medusas causan envenenamiento a través de su orgánulo urticante (nematocisto) ubicado en sus tentáculos o en su cuerpo principal. Cuando el cnidocilio hace contacto con una membrana biológica, activa el túbulo punzante, que se evierte e inyecta veneno en la víctima en una fracción de segundo.

Por suerte, la mayoría de los venenos de medusas causan dolor local, eritema y ampollas leves sin efectos sistémicos. Sin embargo, el veneno de las medusas puede resultar alergénico para algunas personas y ocasionar reacciones alérgicas si vuelven a picar en otro momento.

La medusa de caja (*Chironex fleckeri* y *Malo kingi*), llamada así por su forma de cubo, produce un potente veneno. Las picaduras suelen producir mucho dolor y pueden causar

la muerte por parada cardíaca a los 5 min del envenenamiento. Otras medusas también ocasionan un envenenamiento grave. Ciertas medusas grandes, como una especie australiana o del Pacífico, cuentan con millones de nematocistos, cada uno de ellos capaz de inyectar veneno en microsegundos, que entra a veces en los capilares y causa un envenenamiento generalizado rápido. Sin embargo, el área de contacto con la piel de la mayoría de las picaduras es menor y no se inyecta el veneno suficiente para causar efectos que pongan en peligro la vida. Incluso las medusas pequeñas, como la irukandji australiana, administran una dosis potencialmente letal de veneno.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la mayoría de las picaduras de medusas es de soporte y sintomático, pero la aplicación de agua caliente (a no más de 45 °C), preferentemente en forma de ducha caliente, suele proporcionar un alivio rápido y duradero. La medusa azul o carabela portuguesa se distribuye por todo el mundo. Causa dolor local y la aparición de ronchas, y se asocia con reacciones alérgicas ocasionales. El tratamiento es de soporte y sintomático (p. ej., ducha de agua caliente). No se dispone de antiveneno.

Ante una picadura de una medusa de caja, se prestará una reanimación cardiopulmonar prolongada (cap. 57) frente al colapso cardíaco, pues es probable que la cardiotoxicidad remita en 60 min. Se dispone de un antídoto, pero su eficacia en los casos graves no está clara. En los casos menos graves, está indicado el tratamiento de soporte y sintomático. Toda necrosis local de la vía del tentáculo se tratará como una quemadura.

El síndrome irukandji, causado por una picadura casi indolora, se caracteriza por la aparición de calambres musculares fuertes, sobre todo en la espalda, unos 15-60 min después de la picadura. Puede observarse sudoración, hipertensión e incluso alteración cardíaca con elevación de la troponina y edema pulmonar. La muerte es poco frecuente. No se dispone de antiveneno.

Peces y rayas con aguijón venenoso PEZ ESPINOSO VENENOSO

Muchas especies de peces han desarrollado espinas venenosas que, al perforar la piel, liberan veneno, que ocasiona un dolor local intenso e inmediato. Los efectos sistémicos son poco frecuentes. El tratamiento consiste en extraer cualquier espina residual de la herida. La inmersión en agua caliente (a no más de 45 °C) proporciona una analgesia adecuada, pero a veces se precisan analgésicos orales, incluidos los opiáceos (p. ej., oxidodona, 5-15 mg por vía oral cada 4 o 6 h) o incluso el bloqueo nervioso. Se dispone de un antídoto específico eficaz contra el pez piedra australiano.

RAYA VENENOSA

El aguijón de una raya venenosa causa un intenso dolor local, pero no un envenenamiento generalizado. El tratamiento consiste en la inmersión en agua caliente (a no más de 45 °C), pero en ocasiones se requiere analgesia parenteral (p. ej., morfina, 4-10 mg i.v. cada 4 h) o un bloqueo nervioso regional. En las heridas extensas se procede a la exploración y la eliminación de cualquier resto del aguijón, seguida de una irrigación abundante.

Moluscos venenosos

Algunas especies de pulpos venenosos tienen una neurotoxina paralizante potente, la tetrodotoxina, que provoca una parálisis flácida rápida (en 5-20 min), incluida una parálisis respiratoria, que suele persistir algunas horas. La picadura real no suele resultar dolorosa y, por tanto, pasa en ocasiones desapercibida. El tratamiento es de soporte y se centra en prestar soporte respiratorio hasta que la parálisis remita unas horas más tarde. No se dispone de antiveneno.

Los *caracoles cónicos* disparan a sus presas dardos diminutos inoculados de veneno. Los seres humanos advierten un dolor instantáneo o ningún dolor importante, y luego suele instaurarse una parálisis flácida rápida que, en los casos graves, afecta a la musculatura respiratoria. El tratamiento es de soporte. No se dispone de antiveneno.

Los *erizos de mar* poseen numerosas espinas afiladas que provocan tanto una lesión mecánica como un envenenamiento local. El resultado suele ser un dolor intenso sin efectos sistémicos. Las espinas retenidas actúan en ocasiones como nido de infección secundaria. El tratamiento es sintomático (analgesia; inmersión en agua caliente a no más de 45 °C), antibióticos si ocurre una infección secundaria, y una cuidadosa búsqueda y extracción quirúrgica de las espinas incrustadas.

Muchos corales producen cortes o abrasiones y es posible un envenenamiento local por nematocistos de coral. Los cortes causados por el coral de fuego producen un intenso dolor inmediato y una necrosis local posterior de la piel. Las heridas de los corales también se contaminan en ocasiones por microorganismos, y los restos de coral actúan como nido de infección. Aunque la lesión inicial parezca trivial, puede evolucionar hacia un problema mayor si no se le presta la debida atención. El tratamiento consiste en los cuidados habituales de la herida, la analgesia según la necesidad y los antibióticos para la infección secundaria.

Las picaduras de la *anémona de mar* pueden causar un envenenamiento con aparición rápida de dolor local intenso, que evoluciona hasta la aparición de vesículas o incluso úlceras o necrosis. El dolor persiste durante horas, días o incluso semanas. El tratamiento es sintomático y de soporte.

Envenenamiento por animales marinos ENVENENAMIENTO POR TETRODOTOXINA

La tetrodotoxina es una pequeña neurotoxina paralizante no peptídica de gran potencia. Está producida por microorganismos, y luego ciertos animales marinos la adquieren y acumulan con fines defensivos (p. ej., el pez *fugu*) o agresivos (p. ej., el pulpo de anillos azules). La cocción no destruye la tetrodotoxina, que puede permanecer en los animales contaminados que se preparan como alimento humano. La preparación competente de estos peces (es decir, la eliminación de tejidos y órganos con altas concentraciones de la toxina) reduce, pero no elimina completamente, el riesgo de intoxicación mortal.

El envenenamiento leve (grado 1) solo provoca entumecimiento perioral, parestesia y náuseas. El envenenamiento de grado 2 se caracteriza por entumecimiento facial y de la lengua, paresia leve generalizada, incoordinación y habla entrecortada. La intoxicación más grave se define por una parálisis flácida generalizada con incapacidad para el habla, pupilas fijas y dilatadas, y alteración respiratoria, a menudo con parálisis respiratoria. La progresión y la muerte suceden a veces en 60 min. El tratamiento es de soporte y se centra en el soporte cardiopulmonar hasta que se degrade la toxina en unas horas. No se conoce ningún antídoto.

INTOXICACIÓN POR CIGUATERA

La ciguatera es una pequeña toxina no peptídica, producida por los dinoflagelados y concentrada en la cadena alimentaria. El resultado es su acumulación en peces depredadores más grandes, sin ningún efecto aparente sobre ellos. Sin embargo, cuando el ser humano ingiere los peces más grandes, puede experimentar una intoxicación por ciguatera. La cocción no destruye la toxina. Los peces grandes habitualmente implicados son el tiburón, la barracuda, la lubina y otras especies depredadoras. La intoxicación por ciguatera se detecta solo cuando se produce un brote, porque el pescado parece sano y su sabor es normal.

Los primeros síntomas clínicos aparecen entre 6 y 12 h después de la ingesta.¹⁷ Los efectos gastrointestinales comprenden náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Los síntomas sistémicos, de inicio variable y con una latencia de horas, se caracterizan por mialgias, artralgias, parestesias circulares, fatiga, prurito generalizado, dolores de cabeza y sensibilidad anómala a la temperatura. Estos efectos persisten durante días o meses y se exacerban en algunos pacientes por el consumo posterior de cualquier pescado. Las muertes ocurren rara vez y se asocian a deshidratación en la fase aguda, insuficiencia cardíaca o edema cerebral.

La ciguatera es llamativamente rebelde al tratamiento y no se dispone de un antídoto específico. Se ha recomendado el manitol (una dosis de 1 g/kg por vía intravenosa), pero los resultados de los ensayos son contradictorios.¹⁸ Se ha utilizado amitriptilina (p. ej., 25 mg, por vía oral dos veces al día) con un resultado anecdótico. La indometacina (25 mg por vía oral tres veces al día) puede aliviar las artralgias.

INTOXICACIÓN POR PALITOXINA

La intoxicación por palitoxina se parece a la de la ciguatera, salvo que la toxina la producen corales zoántidos del Pacífico y el Mediterráneo. Un problema reciente en el Mediterráneo son las floraciones masivas de dinoflagelados que liberan espumas marinas (palitoxina en aerosol); estas exponen a los humanos en tierra firme y provocan irritación de la piel, disnea y obstrucción de las vías respiratorias. Algunas playas e incluso comunidades costeras se han cerrado durante estos episodios intensos de espumación.

INTOXICACIÓN POR MARISCO

La intoxicación por marisco puede obedecer a la contaminación de las pesquerías de marisco por floraciones de dinoflagelados productores de toxinas.

Las toxinas paralizantes de los *mariscos* son la saxitoxina y las gonyautoxinas. El entumecimiento (de las yemas de los dedos, los labios y la lengua), el dolor abdominal y las náuseas se instauran entre 30 y 120 min después de la ingestión, y se siguen de una parálisis flácida progresiva que puede evolucionar hacia una parálisis respiratoria completa. Los pacientes también notan vértigo, ataxia, ceguera transitoria, cefalea y dolor de espalda. No se dispone de ningún tratamiento específico. El tratamiento es sintomático y de soporte. Se han descrito muertes.

La intoxicación *neurotóxica por marisco* obedece a la brevetoxina, producida sobre todo por almejas y ostras. Las manifestaciones clínicas, que se observan varias horas después de la ingestión, consisten en efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) seguidos de parestesias e incoordinación, pero no de parálisis. La intoxicación suele ser una enfermedad autolimitada no mortal que se trata con cuidados sintomáticos y de soporte.

El envenenamiento amnésico por marisco está causado por el ácido domoico, que se acumula predominantemente en los mejillones. Los efectos gastrointestinales comienzan 6 h o más después de la ingestión, pero unos días o unas semanas más tarde algunos pacientes sufren encefalopatía, delirio, pérdida permanente de memoria y,

con menos frecuencia, hipotensión, aumento de las secreciones pulmonares, arritmias cardíacas, hemiplejía, convulsiones y coma. Se han descrito algunos casos de muerte. El tratamiento es sintomático y de soporte.

La intoxicación diarreaica por mariscos está producida por éteres policíclicos, como los derivados del ácido okadaico, que estimulan la acumulación excesiva de líquido intraintestinal. Los pacientes acuden horas después de la ingestión con manifestaciones gastrointestinales graves, que pueden persistir durante días, y deshidratación. Los síntomas simulan los de los contaminantes bacterianos (p. ej., *Vibrio parahaemolyticus* [cap. 286] y norovirus [cap. 356]). Se han descrito muertes en raras ocasiones. El tratamiento es sintomático y de soporte.

La intoxicación por escómbridos se debe a la histamina producida por la degradación de la histidina de peces muertos y almacenados en malas condiciones. La intoxicación por escómbridos es un problema de procesamiento y almacenamiento de alimentos más que una verdadera enfermedad por toxinas. Desde el punto de vista clínico, se manifiesta en la primera hora de la ingestión por erupción, refacción, taquicardia y, en casos más graves, cefalea, síntomas gastrointestinales, broncoespasmo, hipotensión, angioedema y alteración respiratoria. En condiciones normales, remite de forma espontánea en 6-12 h o, a lo sumo, en 36 h. Se han notificado algunas muertes. El tratamiento consiste en el uso de antihistamínicos (v. tabla 407-10), inhaladores β_2 -androgénicos (p. ej., salbutamol, según la necesidad), corticosteroides (v. tabla 407-10) y adrenalina por vía intramuscular (0,25 ml de una solución 1:1.000).

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Sachett JAG, da Silva IM, Alves EC, et al. Poor efficacy of preemptive amoxicillin clavulanate for preventing secondary infection from Bothrops snakebites in the Brazilian Amazon: a randomized controlled clinical trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-21.
- A2. Gerardo CJ, Quackenbush E, Lewis B, et al. The efficacy of Crotalidae polyvalent immune Fab (ovine) antivenom versus placebo plus optional rescue therapy on recovery from copperhead snake envenomation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2017;70:233-244.
- A3. Bush SP, Ruha AM, Seifert SA, et al. Comparison of F(ab')₂ versus fab antivenom for pit viper envenomation: a prospective, blinded, multicenter, randomized clinical trial. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53:37-45.
- A4. Isbister GK, Jayamanne S, Mohamed F, et al. A randomized controlled trial of fresh frozen plasma for coagulopathy in Russell's viper (*Daboia russelii*) envenoming. *J Thromb Haemost*. 2017;15:645-654.
- A5. Dart RC, Bogdan G, Heard K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a highly purified equine F(ab)₂ antibody black widow spider antivenom. *Ann Emerg Med*. 2013;61:458-467.
- A6. Isbister GK, Page CB, Buckley NA, et al. Randomized controlled trial of intravenous antivenom versus placebo for latrodectism: the second Redback Antivenom Evaluation (RAVE-II) study. *Ann Emerg Med*. 2014;64:620-628.
- A7. El-Asheer OM, Hammad EEM, Mohamad IL, et al. A randomized comparative study between intravenous and intramuscular scorpion antivenom regimens in children. *Toxicol*. 2019;159:45-49.
- A8. Rodrigo C, Gnanathasan A. Management of scorpion envenoming: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Syst Rev*. 2017;6:1-12.
- A9. Romani L, Whitfield MJ, Koroivueta J, et al. Mass drug administration for scabies control in a population with endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373:2305-2313.
- A10. Pariser DM, Meinking TL, Bell M, et al. Topical 0.5% ivermectin lotion for treatment of head lice. *N Engl J Med*. 2012;367:1687-1693.
- A11. Semmler M, Abdel-Ghaffar F, Gestmann F, et al. Randomized, investigator-blinded, controlled clinical study with lice shampoo (Licener®) versus dimethicone (Jacutin® Pedicul Fluid) for the treatment of infestations with head lice. *Parasitol Res*. 2017;116:1863-1870.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

105

RABDOMIÓLISIS

FRANCIS G. O'CONNOR Y PATRICIA A. DEUSTER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La rabdomiólisis, un síndrome clínico agudo potencialmente mortal, refleja la disolución y la desintegración del músculo estriado, con liberación del contenido celular muscular a la circulación sistémica. La mioglobulinemia y la mioglobulinuria son consecuencias frecuentes. Otras sustancias liberadas a partir de las células musculares afectadas (p. ej., calcio, potasio) pueden causar efectos sistémicos. La azoemia prerrenal, combinada con la toxicidad de la mioglobina libre en los túbulos renales, puede causar una lesión renal aguda (cap. 112), que empeora otras anomalías metabólicas. En casos extremos,

las arritmias, causadas por la liberación de potasio intracelular y de ácidos orgánicos combinada con hipocalcemia, son en ocasiones mortales.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real de la rabdomiólisis es incierta, debido a la ausencia de una definición de laboratorio o de criterios diagnósticos clínicos aceptados globalmente, pero en EE. UU. se estiman alrededor de 26.000 casos al año. El ejército estadounidense también registra más de 500 casos anuales de rabdomiólisis de esfuerzo.¹ Entre el 13 y el 67% de los pacientes con rabdomiólisis presentan lesión renal aguda, lo que supone un 5-10% de todos los casos de insuficiencia renal aguda en EE. UU.

La rabdomiólisis es un trastorno clínico complejo y multifactorial, con varias causas adquiridas y hereditarias posibles (tabla 105-1). En adultos urbanos, el consumo de alcohol o de otras drogas, la compresión muscular y el estado epiléptico son causas frecuentes de rabdomiólisis. En niños, la causa más frecuente es un traumatismo, seguido por coma hiperosmolar sin cetosis, miositis viral, distonía e hipertermia maligna. La rabdomiólisis de esfuerzo por ejercicio repetitivo es un problema también en deportistas jóvenes. Es importante recordar que va en aumento la observación de niños y adolescentes con rabdomiólisis recurrente, que probablemente presentan trastornos metabólicos hereditarios.

Fármacos, drogas e intoxicaciones

Entre las intoxicaciones, las más frecuentes por drogas ilegales son las debidas a consumo de cocaína y heroína (cap. 31), con casi un 20% de las sobredosis de cocaína complicadas con rabdomiólisis. Otras drogas ilegales como las drogas de síntesis conocidas como «sales de baño» (cuyo componente principal es la metilendioxipirovalenona) y los cannabinoides sintéticos (conocidos como *spice*) se han asociado a rabdomiólisis. Otras sustancias que provocan rabdomiólisis son alcohol (cap. 30), anfetaminas, derivados de la fenilalquilamina, antipsicóticos, cafeína y estatinas. Hasta el 10% de los pacientes que toman estatinas (cap. 195) sufren mialgias, pero las tasas notificadas de rabdomiólisis inducida por las estatinas oscilan entre 0 y 2,2 casos por cada 1.000 personas-año;² la cerivastatina es la que se asocia a las cifras más altas. Las estatinas pueden también inducir una miopatía autoinmunitaria por anticuerpos anti-HMG-CoA, caracterizada por debilidad muscular proximal y elevaciones intensas de la creatina cinasa.³ Los suplementos dietéticos, en particular los que contienen combinaciones de estimulantes, también se han asociado a rabdomiólisis por el ejercicio. La rabdomiólisis también se observa tras la corrección rápida de una hiponatremia intensa.⁴

Rabdomiólisis por el ejercicio

La rabdomiólisis puede deberse al ejercicio dentro del ámbito deportivo (p. ej., béisbol, fútbol, atletismo, lucha), militar y recreativo,⁵ pero no con una frecuencia mayor que la de un entrenamiento de alta intensidad. En una serie, 35 de 225.000 visitas a urgencias de un hospital de atención especializada fueron atendidos por rabdomiólisis de esfuerzo. La concentración media de creatina cinasa (CK) fue de 40.000 U/l, pero ningún paciente sufrió lesión renal aguda. En una revisión de casos de rabdomiólisis (definida como una CK superior a 25.000 U/l) identificados durante un período de estudio de 12 meses, el 35% (12 de 34) sufrían rabdomiólisis por el ejercicio, y 10 de los 12 casos se relacionaban con un entrenamiento de alta resistencia.⁶

Según datos de las Fuerzas Armadas, la tasa de incidencia de la rabdomiólisis por el ejercicio es mayor entre los hombres negros no hispanos (60 casos por cada 100.000 personas-año) que entre todos los demás grupos étnicos. Además, las personas con el rasgo drepanocítico muestran un riesgo ligeramente mayor de rabdomiólisis por el ejercicio que las demás.⁷ Los factores de riesgo constantes de rabdomiólisis de esfuerzo son un mal estado de forma e introducción prematura de ejercicios repetitivos de alta intensidad (p. ej., sentadillas, flexiones, abdominales). Aunque la mayoría de los casos remiten espontáneamente, sin signos de lesión muscular o renal a largo plazo, los pacientes con signos sistémicos, hallazgos clínicos generalizados o lesión renal aguda presentan con frecuencia miopatía metabólica subyacente. Es importante señalar que el 25% de todos los casos de golpe de calor en el ámbito militar entre 1980 y 2000 estaban asociados a rabdomiólisis de esfuerzo. Un 33% de los pacientes presentaron lesión renal aguda.

Las características del esfuerzo extremo del servicio militar son extrapolables a la población reclusa y al personal de servicios de emergencia. El ejercicio repetitivo sin supervisión puede causar rabdomiólisis de esfuerzo en los reclusos. En los bomberos de Nueva York, 32 de 16.506 candidatos (0,2%) fueron ingresados por rabdomiólisis de esfuerzo después de una prueba de forma física y 4 de ellos precisaron hemodiálisis. En un grupo de 50 aspirantes a ingresar en el cuerpo de policía de Massachusetts, 13 fueron hospitalizados por rabdomiólisis de esfuerzo y tenían una concentración de CK mayor de 32.000 U/l. Seis de ellos precisaron diálisis y 1 murió 44 días después por complicaciones de rabdomiólisis de esfuerzo, golpe de calor e insuficiencia renal y hepática.

BIOPATOLOGÍA

Fisiopatología

Las características comunes de todos los casos de rabdomiólisis son la lesión directa o indirecta o la destrucción de células musculares con desplazamiento de su contenido intracelular al líquido extracelular, la circulación o ambos (e-fig. 105-1). La función

TABLA 105-1 CAUSAS HEREDITARIAS Y ADQUIRIDAS DE RABDOMIÓLISIS

HEREDITARIAS	ADQUIRIDAS
Glucolíticas/glucogenolíticas, por ejemplo, enfermedad de McArdle (carencia de miofosforilasa)	Esfuerzo, por ejemplo, ejercicio, estado epiléptico, delirio, descarga eléctrica, estado asmático, reanimación cardiopulmonar (v. también tabla 105-2)
Oxidación de ácidos grasos, por ejemplo, carencia de carnitina palmitoiltransferasa II	Aplastamiento, por ejemplo, peso externo, inmovilidad prolongada, cirugía bariátrica
Ciclo de Krebs, por ejemplo, carencia de aconitasa	Isquemia, por ejemplo, oclusión arterial, síndrome compartimental, drepanocitosis, coagulopatía intravascular diseminada
Vía pentosa fosfato, por ejemplo, carencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	Extremos de temperatura corporal, por ejemplo, fiebre, golpe de calor por esfuerzo, quemaduras, hipertermia maligna, hipotermia, impacto de rayo
Ciclo de nucleótidos de purina, por ejemplo, carencia de mioadenilato desaminasa	Metabólico, por ejemplo, hipopotasemia, hipernatremia o hiponatremia, hipofosfatemia, pancreatitis, cetoacidosis diabética, acidosis tubular renal, hipertiroidismo o hipotiroidismo, estados hiperosmolares sin cetosis
Cadena respiratoria mitocondrial, por ejemplo, carencia de succinato deshidrogenasa	Fármacos o toxinas, por ejemplo, anticolinérgicos, anfetaminas, antihistamínicos, arsénico, alcohol, opiáceos, estatinas, cocaína, suxametonio, halotano, corticoides, ciclosporina, itraconazol, fenotiacinas, «sales de baño», cannabinoides sintéticos
Propensión a hipertermia maligna, por ejemplo, mutaciones (<i>RYR1</i>) hipertermia maligna familiar, distrofia miotónica, distrofias de Duchenne y Becker	Infecciones, por ejemplo, virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, herpes simple, gripe A y B, <i>Borrelia burgdorferi</i> , tétanos
Otras, por ejemplo, mioglobinuria recurrente familiar	Enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, por ejemplo, polimiositis, dermatomiositis

Modificado y reproducido con autorización de Warren JD, Blumbers PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve*. 2002;25:332-347.

celular depende en buena medida de la relación entre la concentración intracelular de calcio (Ca^{2+}) y de sodio (Na^+). La Na^+, K^+ -ATPasa sarcolémica regula la concentración extracelular de Ca^{2+} mediante intercambio de Na^+ por Ca^{2+} a través del sarcolema. Una concentración intracelular baja de Na^+ crea un gradiente que extrae Ca^{2+} activamente intercambiándolo por iones Na^+ . Este proceso mantiene la concentración intracelular de Ca^{2+} varios órdenes de magnitud por debajo de su concentración extracelular.

Cuando las células reciben carga mecánica, los canales activados por estiramiento en el sarcolema se abren originando una entrada de Na^+ y de Ca^{2+} . El exceso de Ca^{2+} intracelular activa varios procesos patológicos: contracción persistente de las miofibras, disminución del trifosfato de adenosina (ATP), producción de radicales libres, activación de moléculas vasoactivas, liberación de proteasas y, en última instancia, muerte celular. Esta va seguida de invasión de neutrófilos, que amplifican el daño mediante liberación adicional de proteasas y aumento de la producción de radicales libres. En vez de una necrosis simple, se produce una reacción miolítica inflamatoria autoalimentada.

La rabdomiólisis puede complicarse todavía más con lesión por reperfusión y síndrome compartimental. En la lesión por reperfusión, la reanudación del flujo vascular después de un período prolongado de isquemia libera neutrófilos activados en combinación con abundancia de oxígeno, lo que contribuye a la formación de radicales libres muy reactivos. La rabdomiólisis precipita con rapidez un síndrome compartimental agudo secundario, ya que la mayoría de los grupos musculares está contenida en compartimentos fasciales rígidos. La tumefacción asociada al tejido traumatizado puede aumentar también la presión intracompartimental y provocar daños adicionales por alteración del flujo sanguíneo venoso y arterial. De este modo, el síndrome compartimental también causa rabdomiólisis.

Rabdomiólisis hereditaria y adquirida

La rabdomiólisis puede ser hereditaria o adquirida (v. tabla 105-1).

Rabdomiólisis hereditaria

En pacientes con episodios recurrentes de aumento de la concentración sérica de CK por bajo nivel de estrés o de esfuerzo es necesario indagar una posible miopatía metabólica. Los defectos genéticos (p. ej., trastornos hereditarios de la glucogenólisis, glucólisis y metabolismo de lípidos y de purinas) alteran distintas vías que conducen a la formación de ATP. En una serie de 77 pacientes a los que se realizó una biopsia por mioglobinuria idiopática, el 47% tenían defectos enzimáticos. El más frecuente fue la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II y de miofosforilasa. Las mutaciones del gen del receptor 1 de la rianodina también pueden ocasionar rabdomiólisis.⁸ Las carencias de carnitina palmitoiltransferasa, maltasa ácida y lipina son otras causas comunes de rabdomiólisis. La hipertermia maligna (caps. 404 y 406) es un trastorno farmacogenético heterogéneo, potencialmente mortal, desencadenado por anestésicos volátiles en personas propensas. Cuando un paciente propenso se expone al anestésico desencadenante, la excesiva liberación de Ca^{2+} en el mioplasma origina un estado hipermetabólico manifestado por hipercapnia, taquicardia y acidosis metabólica. Aunque la predisposición genética a la hipertermia maligna puede estar vinculada con la rabdomiólisis de esfuerzo y la lesión por calor causada por ejercicio,⁹ no se ha demostrado dicha asociación.

Rabdomiólisis adquirida

Fármacos, drogas y toxinas

Los fármacos, las drogas y las toxinas, también causas frecuentes de rabdomiólisis, actúan mediante diversos mecanismos, como toxicidad directa de la membrana (p. ej., herbicidas), alteraciones metabólicas indirectas (p. ej., anticolinérgicos), isquemia (p. ej., cocaína) y agitación (p. ej., cicuta). Los fármacos y las drogas que causan rabdomiólisis

con más frecuencia son alcohol, estatinas, cocaína, anfetaminas y antipsicóticos (fenotiacinas), aunque también están implicadas drogas de diseño nuevas (*spice*, «sales de baño»). El alcohol causa rabdomiólisis mediante una combinación de mecanismos, como inmovilización, miotoxicidad directa y anomalías electrolíticas. Las estatinas, que inhiben la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, pueden inducir miotoxicidad directa y aumento prolongado de Ca^{2+} intracelular. Aunque por ahora no se conocen por completo los mecanismos subyacentes a la miopatía por estatinas, es posible que empeore por la administración concomitante de inhibidores del citocromo P-450 3A4 (p. ej., itraconazol, eritromicina, ciclosporina, danazol) y fibratos, así como por ejercicio físico, consumo excesivo de alcohol y enfermedades concurrentes. Las anfetaminas y las fenotiacinas pueden generar un cuadro clínico de rabdomiólisis mediante el síndrome de serotonina (cap. 406) y el síndrome maligno por psicofármacos (cap. 390), respectivamente. El mecanismo por el que las «sales de baño» causan rabdomiólisis puede ser toxicidad muscular directa, hipertermia grave o trastornos electrolíticos.

Infecciones

Tanto las infecciones virales como las bacterianas son posibles desencadenantes de rabdomiólisis. La invasión celular o la generación de distintas toxinas pueden precipitar una rabdomiólisis causada por infección. Los virus de la gripe A y B (cap. 340) son las causas virales más frecuentes, seguidos por el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 362), el virus de Coxsackie (cap. 355) y el virus de Epstein-Barr (cap. 353). Las bacterias que producen rabdomiólisis con más frecuencia son *Legionella* (cap. 298), seguida por *Francisella tularensis* (cap. 295) y *Streptococcus pneumoniae* (cap. 273). Se produce una lesión renal aguda en el 57% (33-100%) y en el 34% (0-100%) de los casos de rabdomiólisis bacteriana o viral, respectivamente.

Traumatismos

Los traumatismos son el motivo más habitual de rabdomiólisis. Las guerras, las catástrofes naturales y los accidentes de tráfico o laborales son causas frecuentes de «síndrome de aplastamiento» (cap. 103). Otras causas menos frecuentes de rabdomiólisis por traumatismo o compresión son intentos de liberarse de ataduras, golpes directos, maltrato infantil, tortura, inmovilización prolongada (p. ej., anestesia, coma, estupor por alcohol o drogas) y cirugía bariátrica o de otro tipo. El mecanismo principal del síndrome de aplastamiento y de rabdomiólisis inducida por compresión es la reperfusión del tejido dañado después de un período de isquemia.

La desintegración muscular ocurre como respuesta al ejercicio extenuante de personas con una forma física buena y mala, sobre todo con ejercicios excéntricos (contracciones de alargamiento, como la bajada de pesas). De cualquier forma, conviene señalar que la desintegración muscular en respuesta al ejercicio es previsible y fisiológica, mientras que la rabdomiólisis por el ejercicio representa una respuesta fisiopatológica. Algunas personas acuden con molestias musculares de inicio tardío, entre 1 y 3 días después de un ejercicio moderado o intenso. Los datos esenciales que diferencian la rabdomiólisis por el ejercicio de la desintegración muscular fisiológica y/o las molestias musculares de aparición tardía son: 1) dolor desproporcionado con respecto al previsible; 2) tumefacción de los músculos; 3) limitación significativa del arco de movimiento activo y pasivo, y 4) orina con el color como un refresco de cola.

La rabdomiólisis externa se desencadena con el ejercicio combinado con una exposición calurosa prolongada (cap. 101) y la altitud, así como tras el uso de medicamentos (p. ej., anticolinérgicos) o suplementos dietéticos (p. ej., efedra, cafeína). Puede variar desde un acontecimiento clínico menor hasta un colapso catastrófico y la muerte; los mecanismos subyacentes son de naturaleza mecánica o metabólica, pero todos se asocian a concentraciones mioplásmicas elevadas de Ca^{2+} .

TABLA 105-2 MUTACIONES/VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A RABDOMIÓLISIS DE ESFUERZO

Gen	
Receptor de la rianodina 1	<i>RyR1</i>
Mioadenilato desaminasa	<i>AMPDA1</i>
Carnitina palmitoiltransferasa II	<i>CPT2</i>
Miofosforilasa	<i>PYGM</i>
Fosfofructocinasa	<i>PFKM</i>
Fosforilasa b cinasa	<i>PHKA1</i>
Acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga	<i>ACAD9</i>
Fosfoglicerato mutasa	<i>PGAMM</i>
Fosfoglicerato cinasa	<i>PGK1</i>
Lactato deshidrogenasa	<i>LDHA</i>
Citocromo c oxidasa	<i>COX I, II y III</i>
Citocromo b (complejo III)	<i>CYTB</i>
ARNt mitocondrial	<i>Mt-RNA</i>
β-sarcoglicano	<i>SGCB</i>
ADN mitocondrial	<i>MT-CO2</i>

Varios polimorfismos genéticos y trastornos hereditarios subyacentes se asocian a rabdomiólisis de esfuerzo (tabla 105-2). Se han observado mutaciones múltiples en los genes de carnitina palmitoiltransferasa II y miofosforilasa y, aunque cada una de estas mutaciones se ha asociado a mioglobinuria por ejercicio, las mutaciones no explican por sí solas los episodios clínicos. También se han detectado en personas con rabdomiólisis externa mutaciones y variantes en el gen del receptor de la rianodina 1 (*RyR1*), frecuentes en la hipertermia maligna (cap. 404). Otros polimorfismos de nucleótido único asociadas a rabdomiólisis de esfuerzo grave están presentes en los genes que codifican la isoforma muscular de CK (*CKMM Ncol*), α-actinina 3 (*ACTN3 R577X*) o cinasa de la cadena ligera de miosina (*MYLK C37885A*). Sin embargo, los datos son insuficientes para usar estas u otras variantes en la predicción de la propensión clínica individual a la rabdomiólisis inducida por infección, toxinas, esfuerzo o fármacos/drogas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones típicas de rabdomiólisis son mialgia aguda y pigmenturia por mioglobinuria asociadas a aumento de las enzimas musculares séricas (CK en concreto). Muchas manifestaciones clínicas son inespecíficas, y la evolución y los signos clínicos, síntomas y anomalías de laboratorio iniciales dependen sin duda de la causa subyacente y de la gravedad del episodio.

La rabdomiólisis origina manifestaciones locales y sistémicas. Las manifestaciones locales, observadas por lo general en la región de los grupos musculares que son objeto de traumatismo, aparecen en las horas siguientes a este y pueden consistir en dolor muscular espontáneo y a la palpación y tumefacción. Las manifestaciones sistémicas son orina de color té, escalofríos, fiebre y malestar general. En casos extremos los pacientes sufren náuseas y vómitos, así como confusión, agitación o delirio. Siempre que se observan manifestaciones como escalofríos, fiebre, malestar general o afectación muscular extensa debe sospecharse una miopatía metabólica subyacente.

Otro posible hallazgo clínico es un síndrome compartimental, que puede afectar a grupos musculares contenidos por una fascia, especialmente en los grupos musculares de la pierna, el antebrazo y el muslo. El dolor con estiramiento pasivo del grupo muscular y las anomalías sensitivas causadas por compresión nerviosa son manifestaciones iniciales del síndrome compartimental, mientras que la ausencia de pulso como consecuencia del deterioro vascular es un hallazgo tardío. Si el síndrome compartimental no se trata en 6-8 h, puede producir lesión isquémica muscular y nerviosa irreversible.

Los hallazgos de laboratorio están relacionados con el grado de afectación muscular. Los hallazgos iniciales se relacionan con elevación de la concentración sérica de CK, mioglobina, potasio, urea y fosfato. La concentración de CK alcanza por lo general su valor máximo de 2 a 5 días después de la agresión inicial. Los niveles de CK suelen alcanzar la cima 2-5 días después del daño inicial; los niveles de 15.000-20.000 U/l se asocian a una lesión renal aguda con una probabilidad mayor que los niveles más bajos, sobre todo cuando existe un «síndrome de lesión por aplastamiento».¹⁰ En ocasiones se registra hipocalcemia por entrada y acumulación de Ca^{2+} en el tejido muscular dañado. También puede producirse una acidosis metabólica con desequilibrio aniónico por la liberación de ácidos orgánicos del músculo dañado. Con la resolución de la rabdomiólisis, el Ca^{2+} secuestrado puede volver a la circulación y causar hipercalcemia.

DIAGNÓSTICO

Concentración de creatina cinasa

Se diagnostica rabdomiólisis en presencia de signos clínicos de mionecrosis y de liberación a la circulación sistémica de contenido celular muscular, como mioglobina, creatinina, CK, ácidos orgánicos, potasio, aldolasa, lactato deshidrogenasa e hidroxibutirato deshidrogenasa. La CK-MM de músculo esquelético es abundante en el músculo esquelético y se libera como consecuencia de la destrucción muscular. En la rabdomiólisis es relativamente frecuente una concentración sérica mayor de 100.000 U/l. La CK es el marcador usado con más frecuencia para diagnosticar rabdomiólisis, puesto que permanece en la circulación más tiempo que la mioglobina y puede detectarse fácil y eficazmente. En la actualidad no hay una definición clínica ni de laboratorio de rabdomiólisis aceptada en todos los ámbitos, pero se ha propuesto un aumento de la CK de 5 a más de 50 veces el límite superior normal, así como cifras variables de aumento de la creatinina sérica. Es importante tener en cuenta que el sexo, la raza y el grado de actividad física habitual influyen en la concentración basal individual de CK. Por ejemplo, los hombres afroamericanos y los deportistas jóvenes pueden tener los valores más altos de CK basal, mientras que las mujeres no afroamericanas registran el valor más bajo. Por tanto, cuando se usa la concentración de CK para diagnosticar la rabdomiólisis, hay que tener en cuenta estos factores modificadores. En general, una cifra de CK 5 veces por encima de la normal, combinada con las manifestaciones clínicas apropiadas, se acepta como prueba de degradación muscular, potencialmente indicativa del diagnóstico de rabdomiólisis.

Análisis de mioglobina

La mioglobina debe ser el marcador más específico de rabdomiólisis porque, en ausencia de la enfermedad, no se produce mioglobinuria. Sin embargo, las pruebas de laboratorio para la mioglobina sérica o urinaria son problemáticas y no siempre coincidentes. Solo una pequeña fracción de la mioglobina liberada en la circulación llega a los glomérulos, dado que, en circunstancias normales, la mioglobina está unida a globulinas plasmáticas. En presencia de daño muscular grave, la concentración sérica de mioglobina sobrepasa la capacidad de unión de las proteínas circulantes, por lo que llega mioglobina libre a los glomérulos y finalmente a los túbulos renales. El aumento de la mioglobina sérica se produce antes que el aumento de la CK sérica, si bien la cinética de eliminación de la mioglobina sérica es más rápida que la de la CK, lo que provoca que la elevación, a menudo fugaz, de la mioglobina sérica sea un marcador menos fiable de lesión muscular. Además, el hígado metaboliza mioglobina con rapidez.

La mioglobina urinaria no es un factor predictivo oportuno ni preciso de lesión renal aguda, dado que la mayoría de los laboratorios solo determinan la mioglobina urinaria una vez al día. No obstante, puede realizarse un cribado urinario de rabdomiólisis con tiras reactivas. La porción de ortotoluidina de las tiras reactivas de orina adopta un color azul en presencia de hemoglobina o mioglobina, por lo que si el sedimento de orina no contiene eritrocitos se puede suponer, en el contexto clínico apropiado, que una lectura positiva de la tira reactiva indica presencia de mioglobina.

Otras pruebas de laboratorio

Otros hallazgos de laboratorio en la rabdomiólisis aguda pueden ser hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, acidosis metabólica (láctica), trombocitopenia y coagulopatía intravascular diseminada. No es necesaria una biopsia muscular para establecer el diagnóstico de rabdomiólisis, aunque puede confirmarlo, sobre todo en pacientes con rabdomiólisis recurrente o si el diagnóstico no está claro. La evaluación histopatológica detecta generalmente necrosis muscular, pérdida de células musculares y estrías musculares con ausencia de células inflamatorias.

Diagnóstico diferencial

Hallazgos clínicos como tumefacción muscular aguda o debilidad muscular (o ambas) con orina rojiza marrón no siempre se correlacionan con rabdomiólisis y el médico debe estar atento a interpretar oportunamente toda la información. El diagnóstico diferencial comprende trastornos que afectan a los miocitos de manera indirecta, como síndrome de Guillain-Barré y parálisis periódica. El síndrome de Guillain-Barré (cap. 392) difiere de la rabdomiólisis en que se caracteriza por una polineuropatía fulminante, habitualmente después de una infección viral. La parálisis periódica (cap. 393) se asocia con frecuencia a alteraciones electrolíticas transitorias y se distingue de la rabdomiólisis porque la mayoría de los casos se produce después de períodos de reposo o de sueño.

La mioglobinuria produce un color rojizo marrón de la orina, aunque la orina de color té (o cola) no indica siempre la presencia de mioglobina. Otras enfermedades asociadas a pigmentación de la orina son hemoglobinuria por hemólisis, nefropatía intrínseca, porfiria, glomerulonefritis aguda, «seudonefritis deportiva» y factores externos como la ingesta de remolacha y de distintos fármacos (p. ej., fenitoína, rifampicina) o suplementos dietéticos (riboflavina o vitamina B₂).

El diagnóstico de rabdomiólisis está completo cuando el médico determina la causa. Este paso, aunque se da con frecuencia durante la anamnesis y la exploración física, puede precisar una evaluación diagnóstica adicional después de iniciar el tratamiento

clínico durante la fase aguda. En pacientes con rabdomiólisis recurrente, antecedente familiar de rabdomiólisis o de hipertermia maligna, poca tolerancia al ejercicio, sin causa aparente o con una forma fulminante de rabdomiólisis, deben realizarse pruebas diagnósticas adicionales.

Entre ellas se cuentan prueba del antebrazo no isquémico mediante ejercicio isométrico al 70% de la contracción voluntaria máxima durante 30 s en condiciones no isquémicas, electromiografía, determinaciones séricas adicionales de enzimas musculares (p. ej., miopatías mitocondriales [cap. 393] y defectos del transporte de ácido grasos [cap. 393], glucogenosis [cap. 196], enfermedades asociadas a mioglobinuria), biopsia muscular para detectar miopatías metabólicas específicas y otros defectos enzimáticos o genéticos o cualquier combinación de estas pruebas diagnósticas. La prueba de ejercicio del antebrazo ayuda a identificar causas genéticas o metabólicas de rabdomiólisis. En los pacientes que han sufrido un episodio de hipertermia maligna o una enfermedad térmica por esfuerzo puede ser apropiada una prueba de contractura con cafeína y/o halotano, que evalúa la fuerza producida por muestras de biopsia muscular después de una exposición por separado a cafeína, halotano y cafeína/halotano en laboratorio (cap. 404).

PREVENCIÓN

En la actualidad no hay medidas destinadas a prevenir la rabdomiólisis causada por infecciones, fármacos y toxinas, pero es posible que en el futuro se descubran algunas. La rabdomiólisis secundaria a la sobrecarga calórica o al ejercicio se previene mejor siguiendo las directrices recomendadas para la aclimatación y la ejecución progresiva del ejercicio. Para evitar una lesión muscular adicional, debe restablecerse lo antes posible el flujo sanguíneo en las zonas isquémicas, con el fin de disminuir el daño por isquemia-reperusión.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la rabdomiólisis empieza con una anamnesis y una exploración física detalladas para identificar y tratar cualquier enfermedad subyacente. Para proteger la función renal, deben determinarse lo antes posible las constantes vitales, la diuresis y concentraciones seriadas de electrolitos y CK (tabla 105-3).¹¹ Son fundamentales una observación atenta y un tratamiento adecuado de las complicaciones tempranas y tardías y en ocasiones es necesario control en unidad de cuidados intensivos.¹²

Hidratación

La hidratación es la clave para proteger la función renal en pacientes con rabdomiólisis, y un retraso superior a 6 h en la administración de líquidos aumenta el riesgo de lesión renal aguda. La hidratación del paciente ingresado está indicada en las víctimas de síncope, traumatismo o lesión térmica por esfuerzo, así como en los pacientes con síntomas precoces moderados, elevación de la CK más que moderada o alteración de la concentración sérica de potasio, creatinina, calcio, fosfato o bicarbonato. En los adultos, el objetivo es una diuresis de 300 ml/h durante 24 h como mínimo para evitar una lesión renal aguda. La hidratación se consigue mediante administración intravenosa intensiva de líquidos isotónicos a un ritmo apropiado para conseguir una diuresis de orina de 200 a 300 ml/h hasta que la concentración de CK empiece a bajar. Si la reposición de líquidos no corrige una hiperpotasemia y una acidosis metabólica resistentes al tratamiento, es posible que esté indicada la diálisis (cap. 112). Por el contrario, los adultos con síntomas leves y una concentración de CK menor de 3.000 U/l se consideran de riesgo bajo y pueden tratarse sin ingreso hospitalario con hidratación oral intensiva, disminución de la actividad física y seguimiento exhaustivo.

Medidas terapéuticas específicas

La alcalinización de la orina disminuye la formación de cilindros y los efectos tóxicos de la mioglobina en los túbulos renales, inhibe la peroxidación de los lípidos y disminuye el riesgo de hiperpotasemia. Sin embargo, el tratamiento con bicarbonato puede hacer que el calcio precipite en los tejidos blandos y contribuye al estado hiperosmolar. El manitol es un diurético osmótico, expansor del plasma y antioxidante, aunque solo debe usarse después de lograr una función renal adecuada y utilizarse con mucha precaución en los pacientes con función cardíaca precaria. Hasta ahora no hay datos convincentes de que la adición de bicarbonato sódico o manitol sea mejor que el tratamiento solo con líquidos. El bicarbonato sódico se usa solo en pacientes con signos de acidosis sistémica, y el manitol solo ha de utilizarse si es necesario para mantener una diuresis de 300 ml/h.

El depósito de calcio, que se produce en la fase inicial de la rabdomiólisis, guarda relación directa con el grado de destrucción muscular y con la administración de calcio. Además, la corrección de la hipocalcemia al principio puede empeorar la calcificación ectópica y la hipercalemia durante la fase de resolución. Por tanto, la hipocalcemia solo debe tratarse cuando el paciente presenta síntomas clínicos, signos de tetania o hiperpotasemia grave.

TABLA 105-3 PASOS EN LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA LESIÓN RENAL AGUDA CAUSADA POR RABDOMIÓLISIS

Comprobación del estado del volumen extracelular, la presión venosa central y la diuresis*
Determinación de la concentración sérica de creatinina. La medición de otras enzimas musculares (mioglobina, aldolasa, lactato deshidrogenasa, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa) añade poca información relevante para el diagnóstico o el tratamiento
Medición de la concentración plasmática y urinaria de creatinina, potasio y sodio, la urea, el calcio total e iónico, el magnesio y el fosfato, y el ácido úrico y la albúmina.
Evaluación del estado acidobásico, hemograma y coagulación
Obtención de una tira reactiva de orina y examen del sedimento urinario
Inicio de la reposición de volumen con suero fisiológico sin demora a un ritmo aproximado de 400 ml/h (200-1.000 ml/h según el tamaño del paciente, el contexto clínico y la gravedad) y seguimiento de la evolución clínica o de la presión venosa central
Consecución de una diuresis de aproximadamente 3 ml/kg de peso/h (200-300 ml/h)
Comprobación frecuente de la concentración sérica de potasio
Corrección de la hipocalcemia solo si es sintomática (p. ej., tetania, convulsiones) o si se produce una hiperpotasemia grave
Investigación de la causa de la rabdomiólisis
Consideración del tratamiento con bicarbonato. Comprobación del pH urinario: si es < 6,5, alternar cada litro de suero fisiológico con 1 l de glucosa al 5% o salino al 0,45% más 100 mmol de bicarbonato, evitando las soluciones con potasio o lactato
Consideración del tratamiento con manitol (hasta 200 g/día con una dosis total máxima de 800 g). Comprobación de la osmolalidad plasmática y cálculo del desequilibrio osmolal plasmático (cap. 112). Suspensión si no se restablece la diuresis (> 20 ml/h) en unas pocas horas
Mantenimiento de la reposición de volumen hasta que desaparezca la mioglobinuria (orina clara o tira reactiva de orina negativa para sangre)
Consideración de diálisis si hiperpotasemia persistente (> 6,5 mmol/l) sintomática (determinada mediante electrocardiografía), aumento rápido de la concentración sérica de potasio, oliguria (< 0,5 ml de orina/kg/h durante 12 h), anuria, sobrecarga de volumen o acidosis metabólica persistente (pH < 7,1)

*En el síndrome por aplastamiento (p. ej., terremoto, derrumbe de edificio, cirugía bariátrica) inicio de reposición de volumen intensiva de inmediato antes de evacuar al paciente si la concentración de creatinina sérica > 15.000 U/l.

Modificado de Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2009;361:62-72.

Tratamiento del síndrome compartimental

El síndrome compartimental (cap. 103) es una complicación tardía bien conocida, así como una posible causa de rabdomiólisis. El síndrome compartimental es consecuencia directa de la lesión muscular asociada a aumento de la permeabilidad vascular, reposición intensiva de líquidos o restablecimiento de la reperusión. Debe sospecharse cuando los músculos están tensos y tumefactos, si la concentración de CK ha empezado a bajar y sube de nuevo o si se produce alteración vasculonerviosa. En estos casos hay que medir la presión compartimental y, si es mayor de 30 mmHg, en ocasiones está indicada una fasciotomía urgente. Sin embargo, la fasciotomía tardía (> 12 h después del inicio de los síntomas) está relativamente contraindicada, ya que puede convertir una lesión cerrada en una herida abierta que aumenta el riesgo de infección grave.

Tratamiento de la lesión por aplastamiento

En los pacientes que presentan lesión por aplastamiento (cap. 103), se recomienda hidratación intensiva *in situ* con suero fisiológico intravenoso. Si el daño es masivo, puede ser necesario amputar la extremidad para proteger el estado general del paciente. La puntuación en la escala de gravedad de la extremidad mutilada puede identificar una extremidad irrecuperable basándose en el grado de lesión ósea y de tejidos blandos, la presión arterial del paciente, la presencia de pulso detectable y la edad (v. <http://www.mdcalc.com/mangled-extremity-severity-score-mess-score/>).

Hipertermia maligna

La rabdomiólisis por hipertermia maligna (cap. 404) precisa diagnóstico rápido y tratamiento intensivo. Debe suspenderse la administración de anestésicos y el paciente debe ser tratado con entre 2,5 y 4 mg/kg de dantroleno sódico, seguido de aproximadamente 1 mg/kg cada 4 h durante 48 h para evitar el empeoramiento.

PRONÓSTICO

La consecuencia más grave de la rabdomiólisis es la lesión renal aguda, que afecta hasta al 67% de los pacientes, con independencia de la causa. Los factores predictivos del riesgo de necesitar diálisis o de muerte en pacientes con rabdomiólisis son edad superior a 50 años, concentración sérica de creatinina inicial $\geq 1,4$ mg/dl, concentración sérica de calcio inicial $< 7,5$ mg/dl, concentración sérica inicial de fosfato > 4 mg/dl, concentración sérica inicial de bicarbonato < 1 mEq/l u otra causa diferente de síncope, convulsiones, ejercicio, estatinas o miositis. El nivel inicial más alto de creatinina, no de creatina cinasa, predice la lesión renal aguda y la mortalidad.¹³ La tasa de complicaciones oscila entre el 0% en pacientes con ninguno de estos criterios y el 20% o más en pacientes con cuatro o más criterios. En el síndrome compartimental, el pronóstico desfavorable está asociado a un período isquémico de más de 6 h.

El pronóstico de los pacientes con rabdomiólisis mejora mucho si el tratamiento empieza pronto después de determinar el diagnóstico. En los episodios leves, el pronóstico suele ser excelente y el paciente reanuda habitualmente las actividades habituales

varias semanas después de que se normalice la concentración de CK. Sin embargo, algunos pacientes no recuperan la normalidad y siguen presentando cansancio extremo y dolor muscular durante el esfuerzo. Estos pacientes precisan pruebas diagnósticas adicionales (prueba de antebrazo sin isquemia, electromiografía, enzimas de miopatía, biopsia muscular; cap. 393) para determinar si existe una miopatía metabólica subyacente. Los resultados de estas pruebas diagnósticas ayudan a determinar las recomendaciones futuras, aunque la tolerancia y la respuesta del paciente al ejercicio suave o más enérgico son factores importantes. La mayoría de los expertos coincide en que la rabdomiólisis causada por estatinas se considera indicación de suspensión de su administración.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL

DONALD W. LANDRY Y HASAN BAZARI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Entre las funciones primordiales del riñón se encuentran la excreción de sustancias nitrogenadas de desecho; la excreción regulada de agua, sodio, potasio, calcio, magnesio, fosfato e hidrogeniones; y la síntesis de diversas hormonas, como el 1,25-dihidroxicolecalciferol, la eritropoyetina y la renina. La excreción de sustancias nitrogenadas de desecho depende exclusivamente de la capacidad de los riñones para producir un ultrafiltrado exento de proteínas y de células. El abordaje del paciente con nefropatía se centra sobre todo en las alteraciones de la ultrafiltración, y no así en los defectos de procesamiento de ciertos iones, moléculas, ácidos o del agua en los túbulos renales. Por ejemplo, un paciente puede presentar determinado defecto en la excreción renal de hidrogeniones (cap. 110), pero en este caso el «abordaje del paciente» va dirigido a evaluar la acidosis metabólica, una anomalía en cuyo diagnóstico diferencial hay que considerar muchas posibles causas, renales y extrarrenales. Por el contrario, los términos trastorno renal agudo (cap. 112) y enfermedad renal crónica (cap. 121) se refieren específica y exclusivamente a defectos en la función filtrante del riñón. Cuando la capacidad de filtración renal se encuentra reducida, pueden encontrarse alteradas también muchas otras funciones del riñón (p. ej., la síntesis de hormonas, la homeostasis electrolítica).

Las enfermedades tubulares primarias, como la necrosis tubular aguda (cap. 112) o las enfermedades tubulointersticiales (cap. 114), alteran también la filtración glomerular, provocando trastornos renales agudos o enfermedad renal crónica. Por el contrario, las anomalías de la ultrafiltración en las primeras fases de la enfermedad renal crónica pueden originar únicamente una disminución de la *calidad* del filtrado glomerular (p. ej., a la presencia de albuminuria), y no una reducción de la *cantidad* de filtrado rico en sustancias nitrogenadas de desecho. De forma parecida, en el síndrome nefrótico la filtración glomerular (FG) puede ser normal, independientemente de la existencia de los defectos de ultrafiltración que dan lugar a la proteinuria masiva. Estas anomalías de la filtración pueden permitir incluso el paso de células, como eritrocitos, como ocurre en el síndrome nefrítico agudo (cap. 113), con o sin intensa proteinuria. También se puede dar la situación paradójica de que exista hematuria glomerular en ausencia de albuminuria. Por ejemplo, en las formas más leves de la nefropatía por inmunoglobulinas de clase A (IgA; cap. 113), ciertos defectos del filtro glomerular hacen posible la detección en orina de un número apreciable de eritrocitos por campo de gran aumento, aunque la concentración urinaria de albúmina se encuentre dentro de los límites normales (fig. 106-1).

En este capítulo se estudia el abordaje del paciente con trastornos renales agudos, síndromes glomerulares (nefrótico y nefrítico), enfermedades tubulointersticiales, vasculitis y trastornos vasculares renales, necrosis papilar renal, y enfermedad renal crónica.

BIOPATOLOGÍA

En condiciones normales, los aproximadamente 2 millones de glomérulos renales filtran unos 180 l/día. El glomérulo renal no es simplemente un filtro, sino que se trata de un ultrafiltro que discrimina por tamaño y carga y que impide el paso al ultrafiltrado no solamente de células, sino también de proteínas de más de 60 kDa. Las proteínas más pequeñas son filtradas en grado variable y recuperadas después mediante endocitosis en el túbulo proximal, por lo que en condiciones normales la concentración urinaria de proteínas es baja. La enfermedad renal es el reflejo de anomalías cualitativas o cuantitativas del ultrafiltrado glomerular.

En los trastornos renales agudos, la FG puede irse reduciendo a lo largo de horas o días, mientras que en la enfermedad renal crónica este proceso se dilata a lo largo de meses o años. Una disminución aguda de la filtración glomerular es condición necesaria y suficiente para emitir un diagnóstico de trastorno renal agudo, pero los hallazgos anormales en orina pueden servir para averiguar la etiología de la enfermedad. La proteinuria, desde la microalbuminuria hasta las elevadas concentraciones propias del síndrome nefrótico (cap. 113), así como las células presentes en orina, desde unas pocas por campo de gran aumento hasta la piuria o la hematuria macroscópica, pueden ser la única manifestación de las fases iniciales de la enfermedad renal crónica. Según va avanzando la enfermedad, la FG se reduce cada vez más hasta que se hace precisa la diálisis o el trasplante (cap. 122) para prevenir o tratar el síndrome urémico.

DIAGNÓSTICO

Evaluación de la función renal

Aunque el método más exacto para evaluar la función renal consiste en determinar formalmente la FG con yotalamato, iohexol u otros marcadores parecidos, estas pruebas

son demasiado caras y laboriosas como para ser utilizadas en la práctica clínica diaria. En la actualidad, los métodos más utilizados para estimar la FG son la concentración de creatinina sérica, el cálculo del aclaramiento de creatinina y diversas ecuaciones en que se incluye como variable la concentración sérica de creatinina.

En principio, la creatinina presente en suero no se secreta ni se reabsorbe, por lo que la cantidad de esta que se excreta en orina por unidad de tiempo coincide con la cantidad filtrada por el glomérulo durante ese período. En consecuencia, la velocidad de aclaramiento de creatinina permite estimar con una exactitud razonable la FG. Una disminución de la FG reduce el aclaramiento de creatinina sin inducir inmediatamente la producción muscular de creatinina; en consecuencia, la concentración de creatinina sérica aumenta. La variación de la concentración sérica de creatinina a lo largo del tiempo es un índice de la evolución de la enfermedad renal y sirve para diferenciar los trastornos renales agudos de la enfermedad renal crónica. No es aconsejable emplear exclusivamente la creatinina sérica para calcular el FG, debido a la diferente velocidad de producción de creatinina por cada individuo, en función, sobre todo, de las diferencias de masa muscular. Las mujeres y las personas mayores con disminuciones significativas de la FG pueden presentar concentraciones de creatinina engañosamente bajas. Además, la forma de la curva que relaciona la FG con la concentración de creatinina sérica (fig. 106-2) pone de manifiesto que en las fases iniciales un pequeño aumento de la concentración de creatinina se corresponde con una acusada disminución de la FG, un fenómeno clínico que muchas veces no es tenido en cuenta.

Aproximación al diagnóstico

No se recomienda el cribado de adultos asintomáticos sin factores de riesgo de enfermedad renal.¹ La mayoría de los pacientes son diagnosticados al realizar pruebas de función renal debido a otras afecciones. Cuando esto suceda, se debe realizar una evaluación sistemática. Como pruebas de confirmación, se pueden emplear el cálculo de la función renal mediante el nivel de creatinina sérica y el FG (tabla 106-1) y otras pruebas (p. ej., cistatina C o determinación precisa del aclaramiento de creatinina mediante recogida de orina de 24 h).² El aclaramiento de creatinina se puede calcular determinando la concentración de creatinina en una muestra de orina de 24 h. Se debe explicar al paciente que el día en que se inicia la recolección de orina es preciso descartar la orina de la primera micción de la mañana, iniciando después la recolección y finalizándola con la primera micción del día siguiente. La ecuación utilizada para el cálculo del aclaramiento de creatinina es la siguiente:

$$ClCr = (Cr\ orina \times V) / (Cr\ plasma)$$

donde *ClCr* es el aclaramiento de creatinina; *Cr orina*, la concentración urinaria de creatinina; *V* es la velocidad del flujo urinario, y *Cr plasma*, la concentración plasmática de creatinina. El aclaramiento de creatinina sobrestima la FG en aproximadamente un 10%, debido a la secreción tubular de creatinina. El cálculo del aclaramiento de creatinina mediante una muestra de orina de 24 h puede resultar incómodo para los pacientes, y los resultados obtenidos pueden carecer de fiabilidad debido a errores en la toma de muestras.

Debido a las limitaciones logísticas y prácticas de la recolección de orina de 24 h, se han desarrollado diversas ecuaciones para estimar la FG mediante datos clínicos y de laboratorio fáciles de obtener. Hasta la fecha, las ecuaciones más utilizadas son las de Cockcroft-Gault, la del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) y la de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (v. tabla 106-1). Cuando se utiliza la de Cockcroft-Gault, las estimaciones del peso o del peso ideal pueden complicar el cálculo y la presentación de resultados. Las ecuaciones del MDRD (tanto en su forma completa como en la abreviada) se sirven de datos de laboratorio fácilmente obtenibles, pero infravaloran sistemáticamente la FG cuando las concentraciones séricas de creatinina son muy altas, lo que puede llevar a diagnósticos equivocados en casos de enfermedad renal crónica. La ecuación de la CKD-EPI parece más precisa y exacta que la del MDRD, especialmente cuando las FG son elevadas. En pacientes con concentraciones de creatinina próximas al límite superior del intervalo de referencia,³ es posible que la cistatina C sea un parámetro más exacto para estimar la FG y tenga además valor pronóstico, si bien en la mayoría de las situaciones clínicas no tiene tanta utilidad como la estimación de la FG.

Urianálisis

El análisis de orina puede ser muy útil, aunque no siempre es necesario solicitarlo en individuos asintomáticos de bajo riesgo.⁴ El color normal de la orina se debe a los urocromos, unos pigmentos que se excretan en esta. Hay muchos trastornos que confieren a la orina un color o aspecto anormal (tabla 106-2). El análisis básico de una muestra de orina se lleva a cabo mediante tiras reactivas disponibles comercialmente y un examen microscópico.

Tiras reactivas para urianálisis

La *densidad* de la orina guarda generalmente una relación lineal con la osmolalidad. No obstante, puede estar elevada debido a la presencia de sustancias de peso molecular relativamente alto como la glucosa o algunos medios de contraste. Una de las características

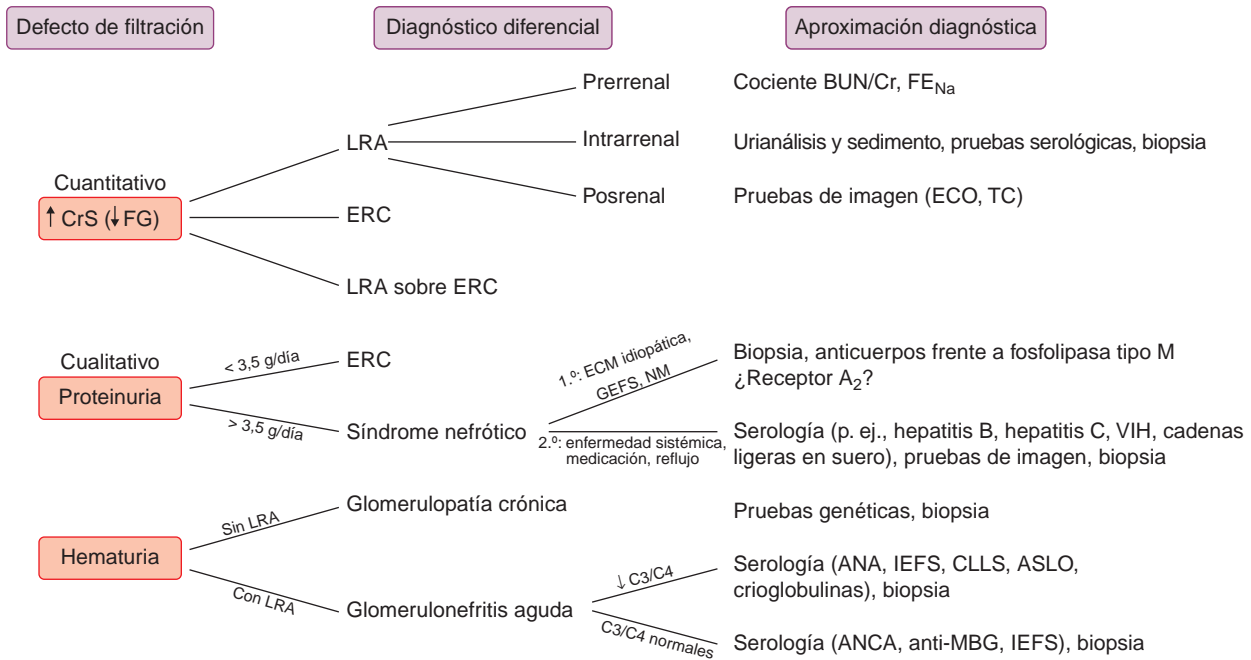


FIGURA 106-1. Perspectiva general del abordaje de las enfermedades renales. Los defectos cuantitativos de la filtración, puestos de manifiesto por una elevación de la concentración sérica de creatinina (CrS) y una disminución de la filtración glomerular (FG), hacen preciso diferenciar si se trata de una lesión renal aguda (LRA) o de una enfermedad renal crónica (ERC). A su vez, las LRA se suelen dividir en prerrenales, posrenales e intrínsecas. Los defectos cuantitativos de la filtración se manifiestan en forma de proteinuria o hematuria, pueden ocurrir sin que se vea alterada la FG, y muchas veces requieren llevar a cabo una biopsia para su diagnóstico. Las proteinurias superiores a 3,5 g/día son propias del síndrome nefrótico, que puede ser idiopático o secundario a otras enfermedades sistémicas, como las hepatitis B y C, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o la diabetes. La hematuria glomerular sin LRA es compatible con glomerulopatías crónicas, como la nefropatía por IgA, o enfermedades hereditarias, como la enfermedad de membrana basal delgada. Cuando la LRA va acompañada de hematuria se debe sospechar la existencia de glomerulonefritis aguda, que desde un punto de vista diagnóstico se puede dividir en las que cursan con concentraciones bajas de complemento (lesiones mediadas por complejos inmunitarios como la nefritis lúpica, la glomerulonefritis postinfecciosa y la glomerulonefritis con crioglobulinas) y aquellas en que estas concentraciones son normales (entre las que son típicas las glomerulonefritis rápidamente progresivas debidas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos [ANCA] o antimembrana basal glomerular [anti-MBG]). ANA, anticuerpos antinucleares; ASLO, antiestreptolisina O; BUN, nitrógeno ureico en sangre; CLLS, cadenas ligeras libres en suero; Cr, creatinina; ECM, enfermedad con cambios mínimos; ECO, ecografía; FE_{Na}, fracción de excreción de sodio; GEFS, glomerulosclerosis focal y segmentaria; IEFS, inmunoelectroforesis en suero; NM, nefropatía membranosa; TC, tomografía computarizada.

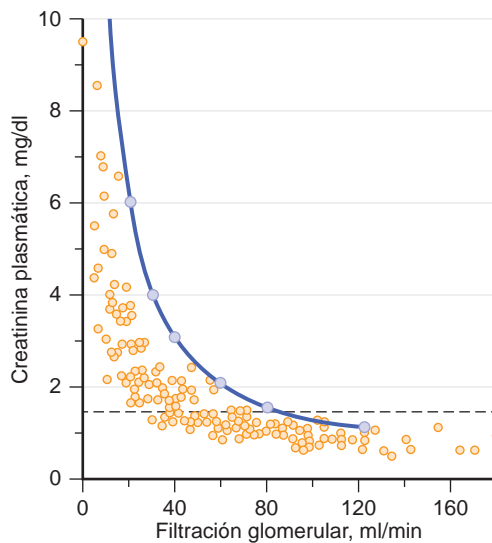


FIGURA 106-2. Relación entre creatinina plasmática y filtración glomerular determinada mediante el aclaramiento de inulina en 171 pacientes (círculos). La línea continua es una idealización de la relación entre estos parámetros si la creatinina fuera excretada exclusivamente por filtración glomerular; la línea de trazos indica el límite superior de «normalidad» (1,4 mg/dl) de la concentración de creatinina. (Modificado de Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28:830-838.)

de la enfermedad renal crónica es una densidad fija de la orina de 1,010, un fenómeno denominado isostenuria (cap. 121).

El pH urinario normal es 5, como consecuencia de la excreción neta diaria de hidrogeniones. Tras las comidas es frecuente que el pH se torne básico, debido a una «marea alcalina» que tiene por objeto contrarrestar la excreción gástrica de hidrogeniones. También presentan un pH urinario elevado los pacientes que siguen dietas vegetarianas. Los pH urinarios excepcionalmente altos pueden ser reflejo de una infección

TABLA 106-1 ECUACIONES PARA ESTIMAR LA FILTRACIÓN GLOMERULAR

COCKCROFT-GAULT
$ClCr \text{ (ml / min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal magro (Kg)} (\times 0,85 \text{ si es mujer})}{CrS \text{ (mg / dl)} \times 72}$
MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE 1
$FG = 170 \times CrS^{-0,999} \times \text{edad}^{-0,176} \times BUN^{-0,170} \times \text{albúmina}^{0,318} \times (1,18 \text{ si es afroamericano}) \times (0,762 \text{ si es mujer})$
MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE 2 (ABREVIADO)
$FG \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times CrS^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,21 \text{ si es afroamericano})$
CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION
$FG = 141 \times \text{mín (CrS/}\kappa, 1\text{)}^\alpha \times \text{máx (CrS/}\kappa, 1\text{)}^{-1,209} \times 0,993^{\text{edad}} \times (1,018 \text{ si mujer}) \times 1,159 \text{ (si es afroamericano)}$
$\kappa = 0,7 \text{ si mujer; } \kappa = 0,9 \text{ si es hombre; } \alpha = -0,329 \text{ si mujer; } \alpha = -0,411 \text{ si es hombre}$
Mín, el mínimo de CrS/κ o 1; Máx: el máximo de SCr/κ o 1. BUN, nitrógeno ureico en sangre; CrS, creatinina sérica; FG, filtración glomerular.

con microorganismos ureolíticos, como *Proteus* spp. (cap. 268). En algunas formas de acidosis tubular renal se observan pH urinarios anormalmente elevados en una situación de acidosis metabólica sistémica sin aumento del hiato aniónico (cap. 110). En la acidosis tubular renal proximal el pH urinario es alto hasta que se alcanza el umbral de reabsorción tubular para el bicarbonato, que es anormalmente bajo. A partir de este momento, el pH se reduce a 5. En la acidosis tubular renal distal, la incapacidad para crear un gradiente suficiente de hidrogeniones da lugar a un pH urinario siempre superior a 5,5. En la acidosis tubular renal de tipo 4, el pH es muchas veces igual a 5, siendo con frecuencia positiva la carga neta de la orina, lo que confirma la ausencia de cantidades importantes de amonio en ella; este defecto se ve exacerbado por la hiperpotasemia asociada.

La glucosa en orina se detecta mediante tiras reactivas impregnadas con la enzima glucosa oxidasa. La glucosuria, que se detecta en la diabetes mellitus (cap. 216), en el embarazo, al modificarse el umbral tubular de reabsorción de glucosa, y en

TABLA 106-2 ASPECTO MACROSCÓPICO DE LA ORINA

ASPECTO	CAUSA
Lechoso	Orina ácida: cristales de urato Orina básica: fosfatos insolubles Infección: pus Espermatozoides Quiluria
Rosáceo	Hematuria (> 0,54 ml de sangre/l de orina)
Espumoso	Proteinuria
Azul o verde	Infección de las vías urinarias por <i>Pseudomonas</i> Bilirrubina Azul de metileno
Rosa o rojo	Colorantes derivados de anilina de los dulces Porfirinas (ortostatismo) Sangre, hemoglobina, mioglobina Fármacos: fenindiona, fenoltaleína Antocianinuria (remolacha)
Anaranjado	Fármacos: antraquinonas (laxantes), rifampicina Urobilinogenuria
Amarillo	Mepacrina Bilirrubina conjugada Fenacetina Riboflavina
Marrón o negro	Melanina (ortostatismo) Mioglobina (ortostatismo) Alcaptonuria
Verde o negro	Fenol Lisol
Marrón	Fármacos: fenazopiridina, furazolidona, L-dopa, niridazol Hemoglobina y mioglobina (ortostatismo) Bilirrubina

Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.

enfermedades tubulares que afectan al túbulo contorneado proximal y que provocan glucosuria tubular, es un factor de riesgo independiente de mortalidad.⁵ Cuando los datos indican la existencia de una disfunción generalizada de los túbulos proximales (p. ej., glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia), nos encontramos ante el síndrome de Fanconi.

La detección de *proteínas* mediante tiras reactivas se basa en una técnica muy sensible en la que la presencia de proteínas induce un cambio de color a un pH establecido. Es especialmente sensible a la presencia de albúmina, y mucho menos a la de otras proteínas, como las cadenas ligeras de la proteína de Bence Jones (cap. 178). Un resultado de 1+ equivale a aproximadamente 30 mg/dl de albuminuria, y uno de 3+ a más de 500 mg/dl de proteinuria. Como las técnicas que utilizan tiras reactivas no son de naturaleza cuantitativa, pequeñas cantidades de proteínas en un paciente con oliguria pueden aparentar una intensa proteinuria. La excreción de cantidades anormales de albúmina a concentraciones indetectables mediante tiras reactivas se denomina *microalbuminuria*. La excreción normal de albúmina, que es inferior a 30 mg/día, se puede detectar mediante radioinmunoanálisis o enzimoimmunoanálisis. La microalbuminuria es el primer rasgo clínico detectable de la nefropatía diabética (cap. 115). Cuanto más intensa sea la proteinuria, más rápidamente se va reduciendo la FG, independientemente del valor de esta última, excepto en la enfermedad con cambios mínimos (cap. 113).

La tira reactiva para el grupo *hemo* permite detectar este último aprovechando la actividad de tipo peroxidasa de las moléculas de hemoglobina y mioglobina. La reacción se produce en presencia de hemoglobina, mioglobina o eritrocitos intactos. Las tiras reactivas de orina son muy sensibles (97%) y razonablemente específicas (75%) para la detección de la hematuria. Si la reacción frente al grupo hemo es fuertemente positiva y en el sedimento escasean los elementos formes, se debe sospechar la presencia de mioglobina, que se observa en pacientes con rhabdomiólisis (cap. 105), o de hemoglobina libre, propia de individuos con anemias hemolíticas intravasculares (cap. 151). Dado que los eritrocitos se lisan rápidamente durante el almacenamiento, sobre todo si la orina es hipotónica, es posible que su negatividad en el análisis rutinario proporcione una falsa tranquilidad tras haberse detectado en una tira reactiva. La hematuria persistente, aislada, asintomática y microscópica es un factor de riesgo independiente significativo para el desarrollo posterior de insuficiencia renal terminal.⁶ Aunque la hematuria macroscópica asintomática se asocia a cáncer en el 8 al 25% de los casos, solo en torno al 2,5% de los pacientes con tira reactiva hematuria positiva presentan cáncer, entre ellos < 0,5% de las personas de menos de 50 años.

La detección de *leucocitos* mediante tiras reactivas se basa en la presencia de esterasa leucocítica. Esta enzima suele estar presente en infecciones (cap. 268) y en trastornos que cursan con inflamación.

Sedimento urinario

En la orina pueden observarse eritrocitos, leucocitos, células tubulares, células de transición y células epiteliales escamosas. Los cilindros se forman en los túbulos y pueden contener o no células y sustancias de desecho celular.

Hematuria

Los *eritrocitos* pueden proceder de vasos intrarrenales, de los glomérulos, de los túbulos o de cualquier parte del tracto urogenital (fig. 106-3). Los eritrocitos dismórficos son células que han sufrido deformaciones a su paso por los glomérulos y el intersticio medular, lo que no ocurre con los que proceden de otras regiones del tracto genitourinario (figs. 106-4 y 106-5); estas células suelen experimentar lisis y son menos refráctiles que los eritrocitos extraglomerulares. Los eritrocitos dismórficos se suelen fragmentar y muestran muchas veces poiquilocitosis y proyecciones en forma de burbuja, lo que se ha denominado eritrocitos «Mickey Mouse». Los eritrocitos dismórficos se identifican adecuadamente mediante microcopia de contraste de fases. La presencia de una mayoría de eritrocitos dismórficos en el sedimento urinario indica que la hematuria es de origen glomerular. La presencia de cilindros hemáticos suele bastar para confirmar la presencia de glomerulonefritis.

En individuos asintomáticos con tres o más eritrocitos por campo de gran aumento en una muestra de orina recogida correctamente, está indicada habitualmente la evaluación del tracto urinario inferior y superior, independientemente de que el paciente tome o no anticoagulantes, siempre que se hayan descartado como causas la infección, la menstruación y el ejercicio vigoroso.⁷ Debe realizarse una cistoscopia para estudiar las vías urinarias bajas en pacientes mayores de 35 años o con factores de riesgo para neoplasias malignas de las vías urinarias. La evaluación de las vías urinarias altas generalmente se realiza mediante urografía por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM).⁸ Si se observan hallazgos sugestivos de enfermedad renal parenquimatosa intrínseca (eritrocitos dismórficos, cilindros eritrocíticos, proteinuria, cilindros celulares), es necesaria la evaluación nefrológica, pero no se descarta la necesidad de evaluación urológica.⁹

Piuria

Los leucocitos aparecen con mayor frecuencia en las infecciones bacterianas de las vías urinarias,¹⁰ pero algunos pacientes con piuria evidente tendrán cultivos de orina negativos. Algunas causas infecciosas de piuria estéril son: tuberculosis (cap. 308), gonorrea (cap. 283), clamidia (cap. 302), micoplasma (cap. 301) y ureaplasma (caps. 301, 268 y 269), herpes genital (cap. 350), tricomoniasis (cap. 332), infecciones micóticas (cap. 322) y esquistosomiasis (cap. 334). Incluso cuando se confirma la bacteriuria, los pacientes asintomáticos no suelen requerir tratamiento (cap. 268).¹¹

Los leucocitos también pueden aparecer en la nefritis intersticial aguda, en las infecciones por *Legionella* spp. (cap. 298) y *Leptospira* spp. (cap. 307), en la nefritis intersticial alérgica (cap. 114), en las enfermedades ateroembólicas (cap. 116), en enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis (cap. 89), en la nefritis intersticial relacionada con IgG4 y en el síndrome de nefritis y uveítis tubulointersticial (tabla 106-3). Las células mononucleares son frecuentes en los rechazos de trasplantes. Las células tubulares aparecen en muchos trastornos tubulointersticiales, así como en las lesiones isquémicas y nefrotóxicas, como el riñón del mieloma (cap. 178) o nefropatía por cilindros. Para la detección de eosinófilos son precisas tinciones especiales, siendo mucho menos sensible para ello la de Giemsa que la de Hansel (cap. 114). Los eosinófilos urinarios son característicos de la nefritis intersticial alérgica (cap. 114), pero también se observan en las enfermedades ateroembólicas (cap. 116), en la prostatitis (cap. 120) y en la vasculitis.

Cilindros y cristales

Los *cilindros* se forman en los túbulos y están compuestos de células atrapadas en una matriz hialina de proteínas de Tamm-Horsfall. Como los cilindros se forman en el parénquima renal, pueden orientar sobre el origen de los elementos celulares que contienen.

Los *cilindros hialinos* están compuestos de proteínas de Tamm-Horsfall que se forman en condiciones normales, y su número se incrementa después del ejercicio físico (fig. 106-6). Los *cilindros granulados* contienen restos de células tubulares destruidas y se observan en procesos en que existen lesiones de los túbulos (fig. 106-7). Los *cilindros granulados pigmentados* se observan en casos de rhabdomiólisis (cap. 105) con mioglobinuria o, raramente, hemoglobinuria. Los *cilindros hemáticos* (fig. 106-8) se observan ocasionalmente en la nefritis intersticial alérgica y en la nefropatía diabética, pero aparecen frecuentemente en la glomerulonefritis aguda (cap. 113). La presencia de cilindros hemáticos en un paciente con hematuria microscópica puede orientar el diagnóstico hacia una lesión glomerular. Los *cilindros leucocíticos* son habituales en la pielonefritis (cap. 268) y en infecciones no bacterianas agudas y crónicas. También se observan en otros trastornos en que se dan procesos en el parénquima renal en que intervienen de una u otra manera los leucocitos, como en la nefritis intersticial alérgica (cap. 114), las enfermedades ateroembólicas (cap. 116) y las enfermedades granulomatosas como la

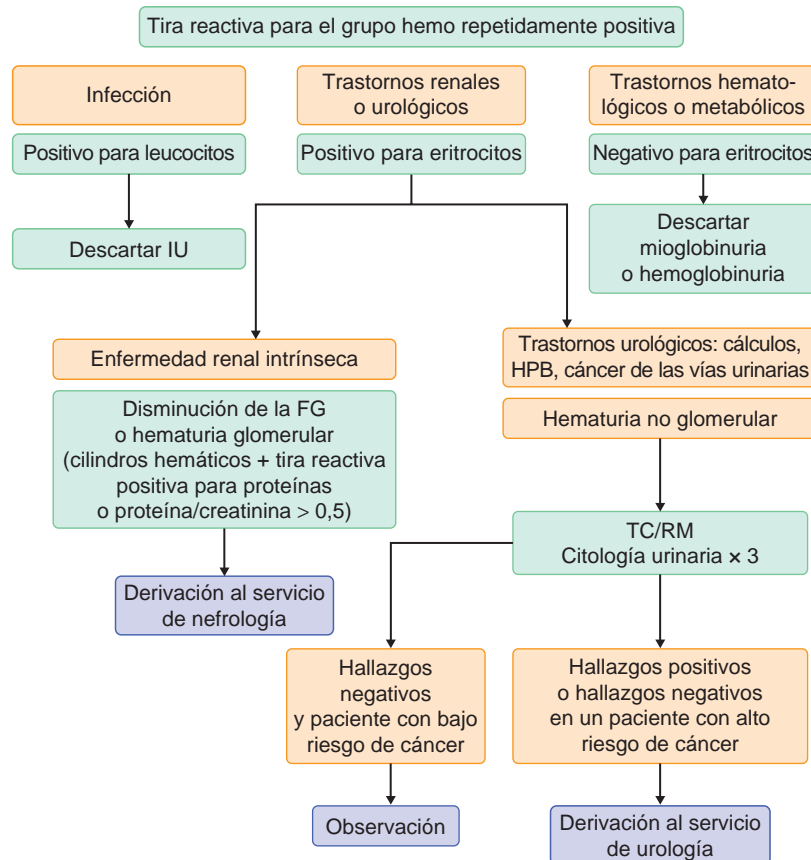


FIGURA 106-3. Algoritmo para la evaluación de la hematuria asintomática. ERI, eritrocito; FG, filtración glomerular; HPB, hiperplasia prostática benigna; IU, infecciones urinarias; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada. (Por cortesía de Ali Gharavi, MD. Modificado de Cohen RA, Brown RS. Microscopic hematuria. *N Engl J Med.* 2003;348:2330-2338).

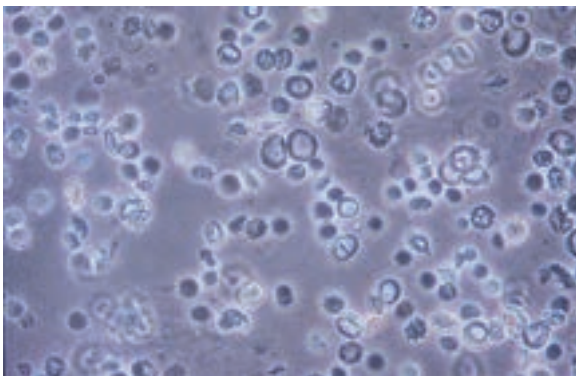


FIGURA 106-4. Eritrocitos dismórficos. Estos eritrocitos dismórficos presentan diferentes tamaños, formas y contenidos de hemoglobina, y son señal de sangrado glomerular. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

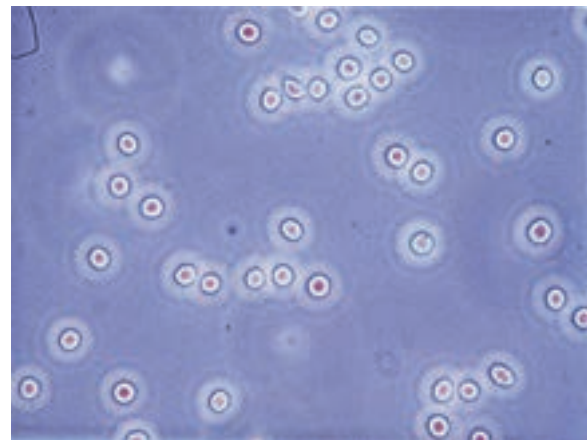


FIGURA 106-5. Eritrocitos isomórficos. Estos eritrocitos presentan tamaños, formas y contenidos de hemoglobina parecidos. Las células isomorfas implican sangrado no glomerular debido a anomalías como cálculos o papilomas o a hemorragias en los quistes en la enfermedad poliquística renal. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

sarcoidosis (cap. 89). En contadas ocasiones, los cilindros leucocíticos pueden ser una característica prominente en muchas enfermedades consideradas clásicamente glomerulares, como la nefritis lúpica (cap. 250) y la glomerulonefritis asociada a anticuerpos frente a citoplasma de neutrófilos (ANCA; cap. 254). Los cilindros de células tubulares aparecen en cualquier lesión tubular aguda, y son los cilindros celulares predominantes en la necrosis tubular isquémica aguda (cap. 112). También se observan en las lesiones por nefrotoxicidad, como las inducidas por los aminoglucósidos o el cisplatino. Algunos cilindros pueden contener simultáneamente leucocitos y células tubulares.

Los cristales pueden constituir un hallazgo normal en la orina o ser señal de procesos fisiopatológicos. Algunos cristales, como los de forma hexagonal que se observan en la cistinuria (cap. 119), siempre son patológicos (fig. 106-9). Otros, como los octaédricos de oxalato de calcio (fig. 106-10), pueden aparecer en condiciones normales o indicar una intoxicación por etilenglicol (cap. 102). Los cristales en forma de ataúd de fosfato triple están compuestos de fosfato de amonio y magnesio (fig. 106-11) y aparecen en infecciones urinarias causadas por organismos capaces de hidrolizar la urea (cap. 268). Los cristales de ácido úrico, los de urato de

sodio (fig. 106-12) y los de fosfato cálcico amorfo son muy frecuentes y no suelen implicar patología alguna.

Otros elementos

En el sedimento urinario pueden aparecer también bacterias. En el sedimento obtenido mediante centrifugación de la orina se pueden observar bacilos o cadenas de cocos, pero la mejor manera de identificar las bacterias es mediante una tinción de Gram de dicho sedimento. Otros elementos que se pueden detectar en el sedimento urinario son levaduras en gemación (muy refráctiles), tricomonas y espermatozoides.

Trastornos de los electrolitos

Los riñones regulan la homeostasis de diversos electrolitos. Los trastornos electrolíticos pueden acompañar a la insuficiencia renal o pueden reflejar alteraciones aisladas de

TABLA 106-3 CAUSAS DE PIURIA ESTÉRIL**INFECCIOSAS**

Uso activo de antibióticos
 Infección urinaria reciente tratada (en las últimas 2 semanas)
 Tuberculosis (cap. 308)
 Gonorrea (cap. 283) y clamidia (cap. 302)
 Micoplasma y ureaplasma (cap. 301)
 Herpes genital (cap. 350)
 Tricomoniasis (cap. 332)
 Infecciones fúngicas (cap. 322)
 Esquistosomiasis (cap. 334)
 Prostatitis (cap. 120)
 Balanitis
 Apendicitis (cap. 133)

NO INFECCIOSAS

Nefritis intersticial (p. ej., nefropatía por analgésicos; cap. 114)
 Litiasis urinaria (cap. 117)
 Poliquistosis renal (cap. 118)
 Manipulación actual o reciente de las vías urinarias
 Cistoscopia
 Endoscopia
 Cuerpos extraños, como mallas quirúrgicas uretrales o catéter retenido
 Neoplasias de las vías urinarias (cap. 187)
 Irradiación pélvica
 Fístulas urinarias
 Rechazo de trasplante renal (caps. 43 y 122)
 Trombosis de la vena renal (cap. 116)
 Necrosis papilar
 Cistitis intersticial (cap. 268)
 Enfermedades inflamatorias (p. ej., lupus eritematoso sistémico [cap. 250] o enfermedad de Kawasaki [cap. 254])

Adaptado de Wise GJ, Schlegel PN. Sterile pyuria. *N Engl J Med.* 2015;372:1048-1054.

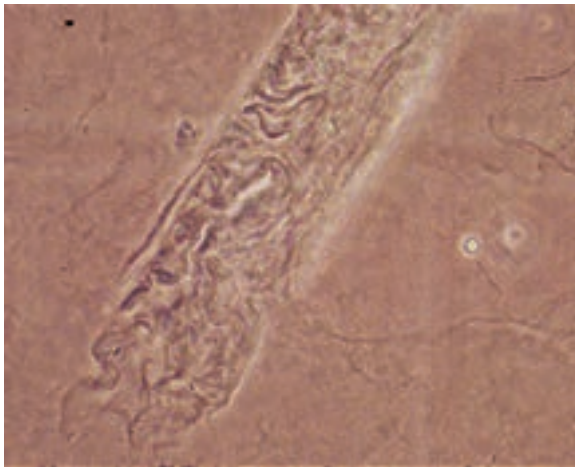


FIGURA 106-6. Cilindro hialino como los que aparecen en pequeñas cantidades en la orina normal. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

la función tubular o defectos específicos en los transportadores de iones. La integridad funcional de los túbulos renales se puede evaluar calculando la excreción fraccionada de un electrólito X.

$$FE_x = \frac{(\text{orina}_x)/(\text{plasma}_x)}{(\text{orina}_{Cr})/(\text{plasma}_{Cr})} \times 100 = \frac{(\text{orina}_x)/(\text{plasma}_{Cr})}{(\text{orina}_{Cr})/(\text{plasma}_x)} \times 100$$

Los desequilibrios en el manejo renal del sodio y el agua pueden conducir a la disminución del volumen extracelular o a la formación de edemas (cap. 108). La homeostasis del potasio está regulada principalmente en la nefrona distal, pero la ingesta alimentaria, los desplazamientos transcelulares y las pérdidas digestivas también contribuyen a su equilibrio (fig. 106-13; cap. 109). La homeostasis del calcio está regulada por las acciones de la hormona paratiroidea, la calcitonina y la vitamina D sobre los huesos, el intestino, los riñones y la paratiroides. Aunque el riñón también filtra y excreta Ca^{++} , el papel destacado de estas hormonas hace que los trastornos de hipo- e hipercalcemia se estudien dentro de la endocrinología (cap. 232). La deficiencia de magnesio (cap. 111) puede deberse a disminución de la ingesta

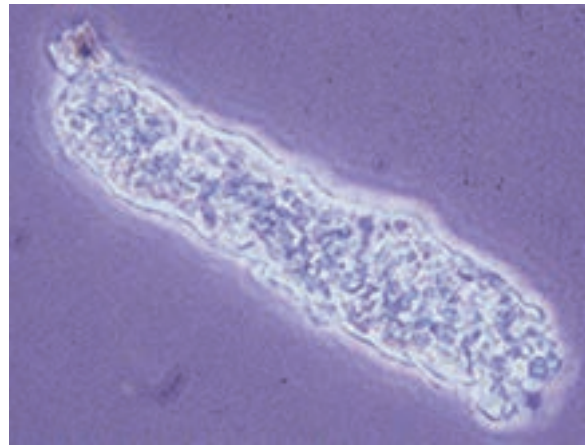


FIGURA 106-7. El número y el tamaño de los gránulos, así como su densidad en el cilindro, varían de un cilindro a otro. La presencia de eritrocitos en este cilindro puede significar que los gránulos proceden, al menos parcialmente, de eritrocitos lisados. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)



FIGURA 106-8. Un cilindro compuesto exclusivamente de eritrocitos refleja una intensa hematuria y enfermedad glomerular activa. Si la cantidad de eritrocitos en los cilindros excede los 100/ml, es posible que exista nefritis semilunar. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)



FIGURA 106-9. Típico cristal hexagonal de cistina. La presencia de un solo cristal permite diagnosticar cistinuria de forma definitiva. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

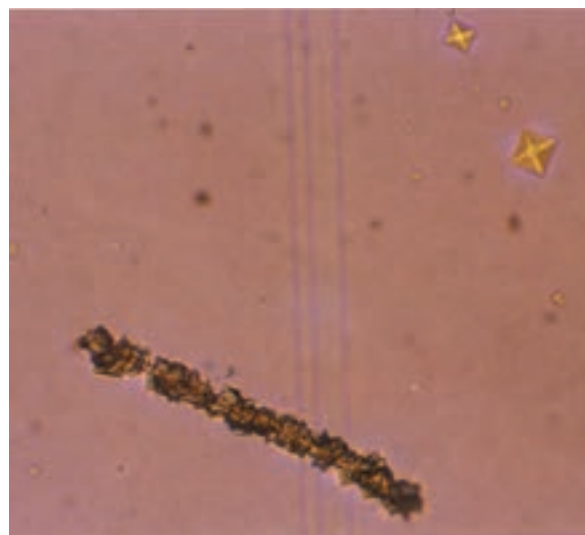


FIGURA 106-10. Cristales de oxalato. Seudocilindro de cristales de oxalato de calcio acompañado de cristales de oxalato de calcio anhidro. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

(ya sea por la dieta o por alteración de su absorción intestinal) o al aumento de las pérdidas por el tubo digestivo, los riñones o la piel. Por el contrario, la hipermagnesemia (cap. 111) aparece raramente en individuos con FG normal cuando la ingesta supera la capacidad de eliminación renal (p. ej., por abuso de antiácidos con Mg^{++} o por administración parenteral en dosis altas por preeclampsia). Como sucede con el potasio, la hiperfosfatemia (cap. 111) puede deberse a disminución de la excreción (sobre todo en la insuficiencia renal crónica), a ingesta excesiva o a redistribución de fósforo celular. La hipofosfatemia también puede ser causada por desplazamiento al compartimento intracelular, o bien por desnutrición o pérdidas renales. Un fósforo urinario elevado en presencia de hipofosfatemia sugiere un defecto del túbulo renal, hiperparatiroidismo (cap. 232) o alguna forma de raquitismo (cap. 231), y puede evaluarse determinando su fracción de excreción.

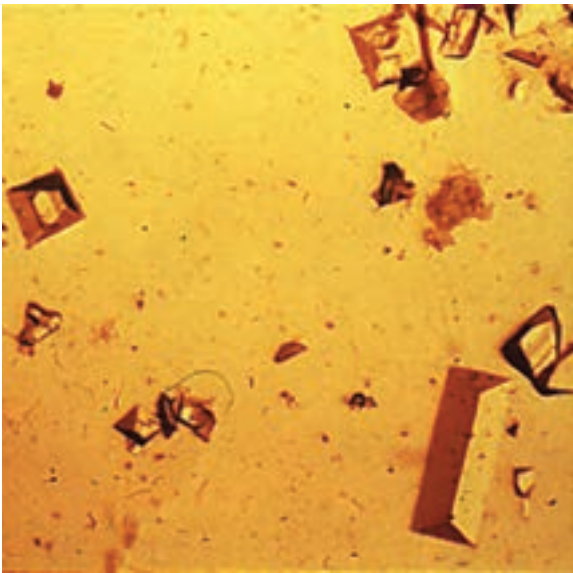


FIGURA 106-11. Cristales en forma de ataúd de fosfato de amonio y magnesio (estruvita). (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

SÍNDROMES RENALES ESPECÍFICOS

En este capítulo se estudia el abordaje del paciente con trastornos renales agudos (cap. 112), síndromes glomerulares (nefróticos y nefríticos; cap. 113), enfermedades tubulointersticiales (cap. 114), vasculitis y enfermedades vasculares renales (cap. 116), necrosis papilar y enfermedad renal crónica (cap. 121).

Trastornos renales agudos

Los trastornos renales agudos (cap. 112) son síndromes en los que la filtración glomerular se reduce en el plazo de unas pocas horas o días. La concentración de creatinina sérica se encuentra elevada tanto en la enfermedad renal aguda como en la crónica, pero una concentración creciente de esta es señal de una alteración renal aguda aislada o superpuesta a un trastorno crónico. Al tratarse de un órgano que filtra la sangre, el riñón siempre está expuesto a situaciones agudas de insuficiente perfusión arterial (cap. 116), como ocurre en las lesiones de origen prerrenal, o a la imposibilidad de expulsar la orina, como en el caso de obstrucción urinaria debida a hipertrofia prostática benigna (cap. 120). Por tanto, en los pacientes con trastornos renales agudos se han de investigar las posibles causas prerrenales, renales y posrenales. Entre los trastornos renales agudos se encuentran la necrosis tubular aguda (cap. 112), la nefritis intersticial

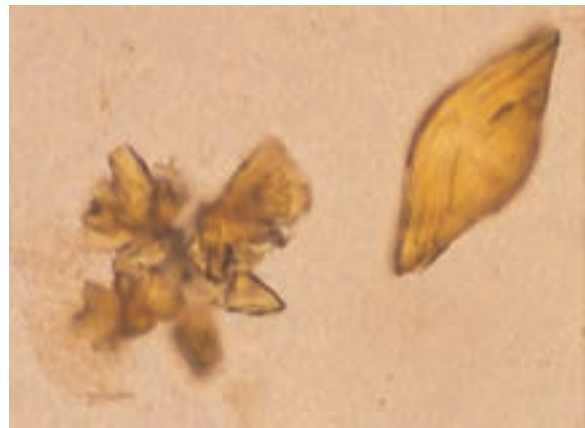


FIGURA 106-12. Cristales de urato. Cristales complejos que sugieren nefropatía aguda o nefrolitiasis por ácido úrico. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

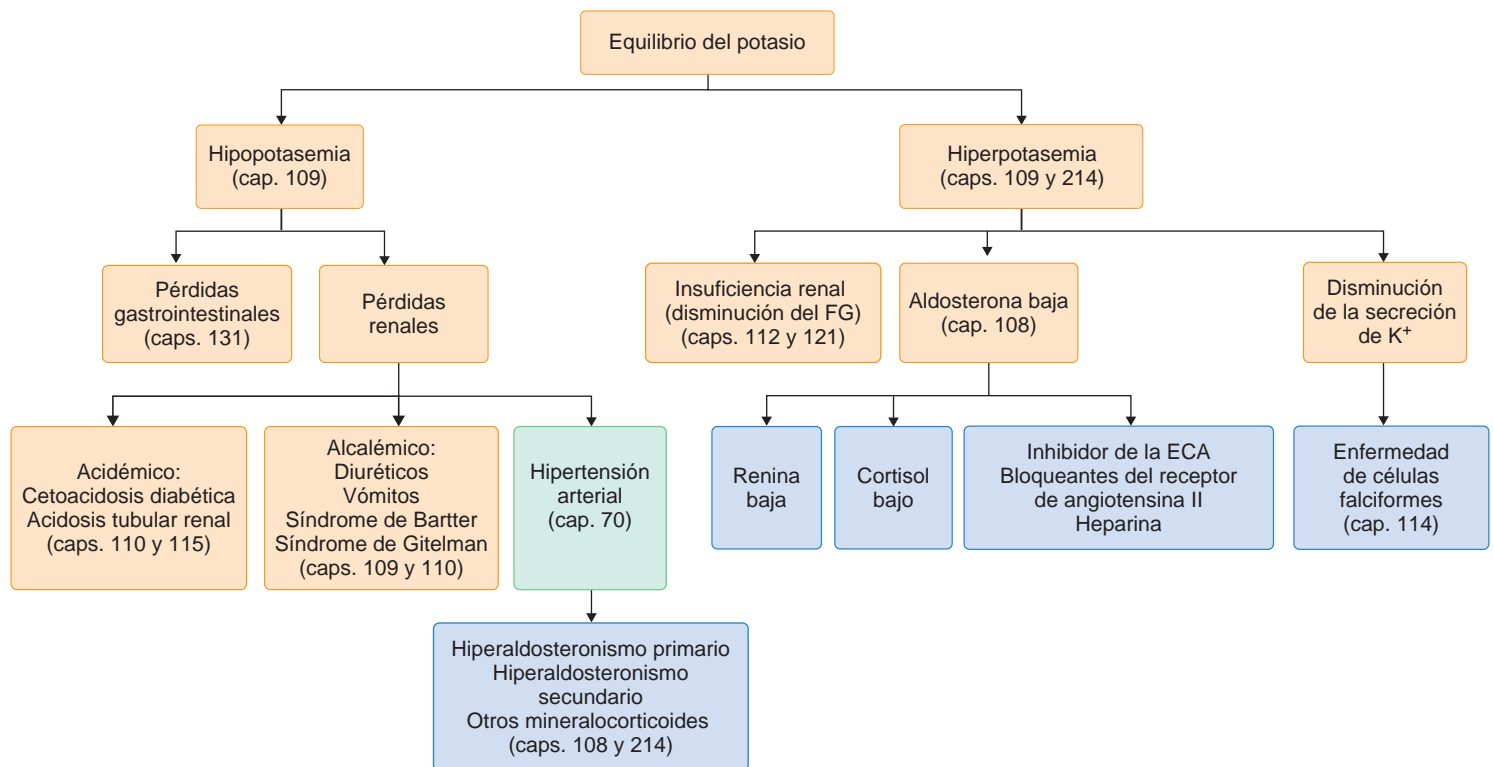


FIGURA 106-13. Regulación del equilibrio del potasio. ECA, enzima convertidora de la angiotensina; FG, filtración glomerular; GI, gastrointestinales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aguda (cap. 114), la glomerulonefritis aguda (cap. 113) y las vasculitis y enfermedades vasculares (caps. 113 y 116). La evaluación del paciente ha de ser cuidadosa y sistemática, debiendo iniciarse mediante una revisión exhaustiva de la historia clínica y una exploración física completa, todo ello seguido de las pertinentes pruebas de laboratorio y, en muchas ocasiones, de pruebas de imagen como la ecografía renal. La mayoría de los trastornos renales agudos en pacientes ingresados son debidos a causas hemodinámicas o tóxicas, por lo que es importante considerar y diferenciar bien la azoemia prerrenal y la necrosis tubular aguda.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

La concentración normal de nitrógeno ureico en sangre (BUN), que es un subproducto del catabolismo de las proteínas, es aproximadamente 10 veces mayor que la concentración de creatinina. Como el cociente BUN/creatinina suele aumentar cuando el llenado arterial es insuficiente, el BUN se utiliza como marcador del volumen circulante efectivo. En la azoemia prerrenal el cociente BUN/creatinina puede llegar a 15-20, pero se reduce hasta aproximadamente 10 en la necrosis tubular aguda. No obstante, la concentración de BUN (y, en consecuencia, el cociente BUN/creatinina) puede encontrarse elevada también en otras circunstancias, como en las dietas hiperproteicas, las hemorragias intestinales o los tratamientos con esteroides o tetraciclinas. La concentración de BUN y el cociente BUN/creatinina pueden ser bajos en pacientes con una baja ingesta de proteínas, desnutridos o con hepatopatías.

En situaciones de oliguria e insuficiencia renal aguda (cap. 112), la excreción de sodio puede resultar útil para evaluar la función tubular. La fracción de excreción de sodio (FE_{Na}) se calcula de la siguiente manera:

$$FE_{Na} = (Na \text{ orina} / Na \text{ plasma}) / (Cr \text{ orina} / Cr \text{ plasma}) \times 100$$

donde Na es la concentración de sodio (en mmol/l) y Cr es la concentración de creatinina (en mmol/l o mg/dl). En una situación de oliguria una FE_{Na} inferior al 1% suele ser señal de azoemia prerrenal, mientras que una FE_{Na} superior al 1% sugiere lesiones renales intrínsecas. Aunque este parámetro suele resultar útil, a veces se observan FE_{Na} inferiores al 1% en ausencia de trastornos prerrenales, como ocurre en situaciones de nefropatía inducida por medios de contraste (cap. 112), síndrome hepatorenal (cap. 145), uropatía obstructiva (cap. 120), nefritis intersticial (cap. 114), glomerulonefritis (cap. 113) y rhabdomiólisis (cap. 105). Por el contrario, se pueden observar FE_{Na} elevadas en situaciones en que sí que existe un trastorno prerrenal, como ocurre en los tratamientos con diuréticos, la insuficiencia suprarrenal (cap. 214), la pérdida cerebral de sal y la nefropatía por pérdida de sal (cap. 108). El valor de la FE_{Na} debe ser valorado en el contexto de la situación clínica concreta, porque hay pacientes normales o con enfermedades renales crónicas en los que puede presentar valores tanto altos como bajos. Por último, el volumen se evalúa mejor a la cabecera del paciente y no debe basarse únicamente en determinaciones de electrolitos.

Pruebas de imagen

La ecografía es la técnica de diagnóstico por imagen más utilizada en nefrología (fig. 106-14) y proporciona información acerca de obstrucciones, tamaño de los riñones, presencia de masas y textura ecogénica renal. La ecografía tiene una sensibilidad de solamente el 90% para la detección de hidronefrosis, por lo que no basta para excluir definitivamente la presencia de obstrucciones (cap. 120). Además, no sirve para detectar cálculos en los uréteres y en la vejiga, lo que limita su utilidad en este sentido (cap. 117). La ecografía sí que sirve para detectar trastornos vasculares, y las técnicas Doppler permiten analizar los índices de resistencia de los vasos renales. Estos índices de resistencia son esenciales para poder atribuir la disfunción renal a las anomalías vasculares detectadas (cap. 116).

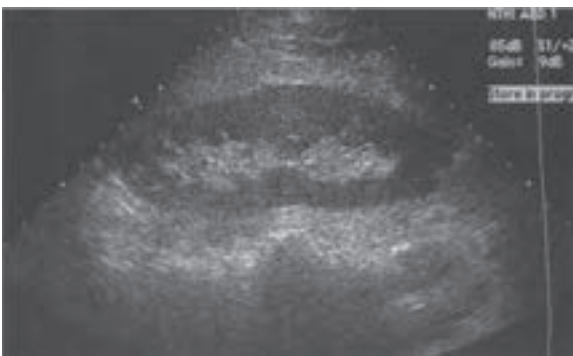


FIGURA 106-14. Hallazgos normales en la ecografía renal sagital. La corteza es hipocógena en comparación con la grasa ecogénica que contiene el seno renal. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

Un alto índice de resistencia supone la presencia de enfermedad parenquimatosa con cicatrización e implica que no es probable que una intervención directa sobre la propia enfermedad vascular sirva para mejorar el funcionamiento renal.

La técnica de elección para la detección de cálculos renales (cap. 117) es la TC, existiendo protocolos de estudio de riñones, uréteres y vejiga mediante los que es posible detectar cualquier tipo de cálculo, los cálculos no obstructivos y los que se encuentran alojados en los uréteres (fig. 106-15). Las masas renales son evaluables con TC con contraste o mediante ecografía renal. La angiografía por TC con contraste yodado sirve para detectar posibles estenosis de las arterias renales (cap. 116) con una exactitud comparable a la de la angiografía mediante RM.

Síndromes glomerulares: nefrótico y nefrítico

El síndrome nefrótico (cap. 113) se caracteriza por la presencia de proteinuria superior a 3,5 g/día/1,73 m², que va acompañada de edema, hipertensión e hiperlipidemia. Otras consecuencias son una predisposición a las infecciones e hipercoagulabilidad. En general, las enfermedades asociadas al síndrome nefrótico no provocan insuficiencia renal aguda, si bien la enfermedad con cambios mínimos, la nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la trombosis venosa renal bilateral (cap. 116) sí pueden producirla. Las causas del síndrome nefrótico idiopático primario son, en orden descendente de prevalencia, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la nefropatía membranosa, la enfermedad con cambios mínimos y la glomerulonefritis membranoproliferativa. La nefropatía membranosa se ha asociado con la presencia de anticuerpos frente a receptores de fosfolipasa A₂ de tipo M. Entre las causas secundarias del síndrome nefrótico se encuentran la nefropatía diabética (cap. 115), la amiloidosis (cap. 179) y la nefritis lúpica membranosa (caps. 113 y 250).

El síndrome nefrítico agudo es una presentación poco frecuente, pero espectacular, de la glomerulonefritis aguda (cap. 113). La característica más destacable del síndrome nefrítico es la presencia de eritrocitos dismórficos y cilindros hemáticos, aunque su ausencia no basta para descartar el síndrome. El síndrome nefrítico agudo puede ser causado por cualquiera de las glomerulonefropatías de progresión rápida con vasculitis asociada a ANCA (granulomatosis con polivascularitis, polivascularitis microscópica y granulomatosis eosinofílica con polivascularitis), glomerulonefritis por anticuerpos frente a la membrana basal glomerular (anti-MBG) y glomerulonefritis causada por complejos inmunitarios (incluidos lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia, glomerulonefritis postinfecciosa, endocarditis, nefropatía por IgA y púrpura de Henoch-Schönlein). La rápida evolución de la disfunción renal suele requerir una evaluación urgente del paciente, habitualmente en un entorno hospitalario.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

Una proteinuria (en forma de albuminuria) superior a 3,5 g/24 h es generalmente indicativa de enfermedad glomerular (cap. 113). No obstante, cantidades menores no bastan para excluirla, y la electroforesis puede resultar muy útil para determinar qué proteínas se están excretando (cap. 178). En determinadas ocasiones se observa proteinuria por desbordamiento de proteínas de bajo peso molecular, como las cadenas ligeras características de la proteinuria de Bence Jones, con concentraciones excretadas de más de 3,5 g/día, pero en ausencia de cualquier manifestación o implicación del síndrome nefrótico; el estudio electroforético de las proteínas excretadas en orina es muy útil para diferenciar



FIGURA 106-15. Excreción retardada en el riñón izquierdo debido a un cálculo distal. En la tomografía computarizada con contraste se aprecia la dilatación de la pelvis renal izquierda. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

estas entidades. La presencia de proteína de Bence Jones también se puede poner de manifiesto comparando los cocientes microalbúmina/creatinina y proteínas/creatinina, debido a la ausencia de albuminuria en presencia de una importante proteinuria. La recogida de orina se debe llevar a cabo descartando la primera micción de la mañana y recolectando a continuación toda la orina emitida durante ese día, a la que se añadirá la correspondiente a la primera micción del día siguiente.

La recogida de una muestra de orina de 24 h para determinar la excreción de proteínas es incómoda para el paciente y da lugar muchas veces a resultados inexactos. Por ello es interesante determinar las concentraciones de proteínas y creatinina en una muestra aislada de orina, lo que nos permite estimar la cantidad total de proteína excretada. Un cociente proteína/creatinina de 3 corresponde a una excreción de proteínas de aproximadamente 3 g/24 h. Utilizando este sistema, la máxima exactitud se obtiene analizando la primera orina de la mañana; por el contrario, la exactitud puede ser inadecuada en pacientes con proteinuria ortostática.

La evaluación de la función renal en presencia de proteinuria, especialmente cuando se sospecha la existencia de enfermedad glomerular, debe llevarse a cabo de forma escalonada desde la evaluación serológica no invasiva hasta llegar a una prueba que confirme definitivamente el diagnóstico, como por ejemplo una biopsia renal.¹² En algunas ocasiones es preciso establecer rápidamente un diagnóstico, por lo que la biopsia renal puede ser llevada a cabo de forma precoz.

Serología y pruebas genéticas

El título de anticuerpos antinucleares (ANA) puede ser útil en el estudio de las enfermedades glomerulares, ya sea en su forma nefrótica o nefrítica. Un título de ANA elevado (p. ej., 1:320) puede ser muy específico para el diagnóstico de nefritis lúpica (cap. 250), especialmente si va acompañado de anticuerpos frente a ADN de cadena doble o frente al antígeno Smith; en estos casos suele ser precisa la biopsia renal. Los títulos más bajos (p. ej., 1:80 o 1:40) son inespecíficos.

El título de factor reumatoide suele encontrarse elevado en pacientes con artritis reumatoide (cap. 248), pero la vasculitis no es frecuente y, cuando aparece, lo hace muy tarde. Se puede detectar factor reumatoide en algunas formas de crioglobulinemia (cap. 178); por ejemplo, las IgM y, en ocasiones, las IgG presentes en las crioglobulinemias de tipo II y III poseen actividad tipo factor reumatoide. El factor reumatoide también es un hallazgo inespecífico en la endocarditis bacteriana (cap. 67) y en la vasculitis sistémica (cap. 254).

La concentración de los componentes C3 y C4 del complemento y la dosis hemolítica al 50% del complemento (CH₅₀) se suelen determinar ante la sospecha de glomerulonefritis de evolución rápida (cap. 113). Las concentraciones del complemento suelen ser bajas en el lupus eritematoso sistémico activo (cap. 250), la glomerulonefritis postestreptocócica (cap. 113), la endocarditis (cap. 67), la glomerulonefritis membranoproliferativa, la crioglobulinemia (cap. 178), la nefritis por derivación con infección de una derivación ventriculoauricular y la glomerulonefritis asociada a abscesos viscerales. Una concentración especialmente baja de C4 en relación con C3 debe despertar la sospecha de crioglobulinemia.

En aproximadamente el 50% de los casos de nefropatía por IgA (cap. 113) y de púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 113) se detectan concentraciones elevadas de IgA policlonal mediante *inmunolectroforesis en suero*. Las elevaciones de las IgG policlonales se producen en diversas enfermedades sistémicas y constituyen un hallazgo inespecífico. La presencia de proteína monoclonal en suero debe hacer pensar en enfermedades asociadas a gammopatías monoclonales (cap. 178). En el diagnóstico diferencial se deben considerar la gammapatía monoclonal de significado incierto, el mieloma renal, los linfomas (cap. 176), la amiloidosis (cap. 179), la enfermedad por depósito de cadenas ligeras, la enfermedad por depósito de cadenas pesadas, la glomerulonefritis inmunitoide y la crioglobulinemia. Estos trastornos, con la excepción de la gammapatía monoclonal de significado incierto, se han denominado colectivamente gammapatía monoclonal de significado renal cuando afectan al riñón. La concentración de proteína monoclonal es mayor en casos de mieloma múltiple, pero incluso pequeñas cantidades de proteínas de Bence Jones en suero pueden tener importancia clínica.

Si se sospecha la existencia de mieloma, siempre se debe llevar a cabo una *inmunolectroforesis en orina*. Como en una proporción importante de los mielomas múltiples no se excretan cadenas pesadas en orina, y las cadenas ligeras en pequeñas cantidades pueden ser difícilmente detectables mediante *inmunolectroforesis en suero*, se debe llevar a cabo una *inmunolectroforesis urinaria* en busca de proteína de Bence Jones. En el mieloma de cadenas ligeras, los pacientes pueden presentar proteinuria de Bence Jones incluso en ausencia de un componente M en la *inmunolectroforesis sérica*. La proteinuria de Bence Jones puede aparecer en el mieloma renal, la amiloidosis, la enfermedad por depósito de cadenas ligeras, el linfoma y, ocasionalmente, en la gammapatía monoclonal de significado incierto. No obstante, algunos pacientes con amiloidosis sistémica AL (por cadenas ligeras) presentan una *inmunolectroforesis sérica normal* y ausencia de proteinuria de Bence Jones (cap. 178). La utilización de pruebas más sensibles para la detección de cadenas ligeras libres en suero y para la determinación del cociente entre cadenas ligeras κ y λ aumenta a su vez la sensibilidad de la detección de gammopatías monoclonales.

Las pruebas para la detección de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) han permitido detectar con mayor precocidad y certeza las causas vasculíticas de la glomerulonefritis de progresión rápida (cap. 254), especialmente de la granulomatosis con polivascularitis, la polivascularitis microscópica y la granulomatosis eosinofílica con polivascularitis, cuando su presencia se confirma mediante *enzimoinmunoanálisis*. Los anticuerpos pueden dar lugar a dos patrones de tinción diferentes: la tinción perinuclear (p-ANCA) y la tinción citoplásmica (c-ANCA). De hecho, ambos antígenos presentan una distribución citoplásmica, no siendo la tinción perinuclear, sino un artefacto debido al método de fijación. En la mayoría de los casos el antígeno de los p-ANCA es la mieloperoxidasa (MPO), mientras que el antígeno para los c-ANCA es la proteinasa 3 (PR3). Los anticuerpos frente a la MPO se asocian a polivascularitis microscópica, glomerulonefritis semilunar idiopática y síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con polivascularitis; cap. 254). Los anticuerpos frente a PR3 suelen aparecer en la enfermedad clásica de granulomatosis con polivascularitis (antiguamente denominada granulomatosis de Wegener; cap. 254).

Los anticuerpos *antimembrana basal glomerular* (anti-MBG) son autoanticuerpos frente al antígeno de Goodpasture (cap. 113), que se encuentra situado en un dominio de la cadena α del colágeno de tipo 4. El síndrome de Goodpasture se puede diagnosticar con precocidad y exactitud mediante *inmunofluorescencia*, confirmándose a continuación el diagnóstico mediante *Western blot*. La tinción para anticuerpos frente a la MBG también puede ser positiva en presencia de ANCA. Se cree que en estos casos la formación de anticuerpos frente a la MBG es un proceso secundario a la exposición al antígeno de Goodpasture como consecuencia de las lesiones glomerulares.

Las *crioglobulinas* (cap. 178) son inmunoglobulinas termolábiles. En la crioglobulinemia de tipo I son de un único tipo monoclonal. Sin embargo, en las crioglobulinemias de tipos II y III entre la mezcla de inmunoglobulinas se encuentra una que presenta actividad de tipo factor reumatoide frente a IgG. Las crioglobulinas de tipos I y II originan trastornos clínicos con más frecuencia, sobre todo si los títulos son elevados. La crioglobulinemia de tipo III suele tener menor importancia clínica. La crioglobulinemia de tipo I se observa en la macroglobulinemia de Waldenström y en el mieloma múltiple (cap. 178); la de tipo II, en la infección por el virus de la hepatitis C (caps. 139 y 140), el síndrome de Sjögren (cap. 252), linfomas (caps. 176 y 177) y el lupus eritematoso sistémico (cap. 250); y la de tipo III, en la hepatitis C (caps. 139 y 140), las infecciones crónicas y los estados inflamatorios. Cuando la crioglobulinemia va asociada a hepatitis C, el ARN del virus de la hepatitis C (VHC) se concentra en el crioprecipitado como antígeno; el diagnóstico se puede establecer mediante la determinación del ARN en el crioprecipitado a 37 °C.

La nefropatía membranosa se asocia a la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con antígeno de superficie de la hepatitis B detectable (cap. 140). La panarteritis nudosa clásica (cap. 254) se asocia ocasionalmente a la infección crónica por el VHB, generalmente en presencia de antígeno de superficie y de antígeno e. También se han detectado anticuerpos frente a los receptores de fosfolipasa A₂ de tipo M que actúan como autoanticuerpos en pacientes con nefropatía membranosa idiopática.

La seropositividad frente a la hepatitis C se ha asociado a diversas enfermedades renales, como crioglobulinemia, glomerulonefritis membranoproliferativa y nefropatía membranosa. Para su evaluación se pueden llevar a cabo determinaciones de anticuerpos y de ARN del VHC. En algunas ocasiones es preciso llevar a cabo la detección de ARN del VHC en el crioprecipitado a 37 °C.

La nefropatía asociada al VIH (cap. 113) está relacionada con el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal aguda. En presencia de estos síndromes, la serología frente al VIH y la determinación de la carga viral son pruebas que deben llevarse a cabo cuando el entorno clínico lo haga aconsejable.

La infección estreptocócica se puede confirmar como causante de glomerulonefritis postestreptocócica (cap. 113) mediante la determinación de anticuerpos frente a la ADNasa o la estreptolisina O. La infección reciente se puede confirmar mediante la titulación de muestras obtenidas durante la fase aguda y durante la convalecencia.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es una prueba bastante inespecífica para la evaluación de los trastornos renales. No obstante, una VSG elevada suele ser señal de vasculitis sistémica (cap. 254), mieloma múltiple (cap. 178) o cáncer como la causa subyacente. Sin embargo, la VSG también suele ser alta en el síndrome nefrótico (cap. 113), nefropatía diabética incluida (cap. 115).

La *secuenciación del exoma* puede detectar alteraciones patógenas y establecer un diagnóstico genético en cerca del 10% de los pacientes con insuficiencia renal crónica.¹³ Sin embargo, los adultos sanos también pueden presentar variaciones potencialmente patógenas,¹⁴ por lo que es importante que la interpretación sea cuidadosa y realizada por clínicos expertos.

Biopsia renal

No existen directrices definidas acerca de cuándo está indicada una biopsia renal. La mayoría de los nefrólogos la suele llevar a cabo en casos de adultos con síndrome nefrótico idiopático y de niños con síndrome nefrótico dependiente de esteroides o resistente a estos. Además, otra indicación muy clara es la insuficiencia renal aguda sin causa evidente. Es destacable que los pacientes que desarrollan trastornos renales en el

TABLA 106-4 PRINCIPALES CAUSAS DE ENFERMEDAD TUBULOINTERSTICIAL

Necrosis tubular aguda isquémica y tóxica
 Nefritis intersticial alérgica
 Nefritis intersticial secundaria a una enfermedad vascular del colágeno relacionada con complejos inmunitarios, como la enfermedad de Sjögren o el lupus eritematoso sistémico
 Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis, nefritis tubulointersticial con uveítis
 Nefritis intersticial relacionada con IgG4
 Lesiones tubulares relacionadas con pigmentos: mioglobinuria, hemoglobiuria
 Hipercalcemia con nefrocalcinosis
 Obstrucción tubular: fármacos como el indinavir, ácido úrico en el síndrome de lisis tumoral
 Mieloma renal o nefropatía con cilindros
 Nefritis intersticial relacionada con infecciones: *Legionella* spp., *Leptospira* spp.
 Enfermedades infiltrantes, como el linfoma

entorno hospitalario rara vez son candidatos para la biopsia. Otros hallazgos clínicos anormales, como la hematuria macroscópica o microscópica, o la proteinuria subnefrótica, muchas veces, aunque no siempre, conducen a la realización de una biopsia. La biopsia renal se suele llevar a cabo por vía percutánea con guía por ecografía o TC en tiempo real. Entre un 1 y un 2% de los pacientes sin coagulopatía subyacente desarrolla hemorragias que requieren transfusión. El abordaje transyugular se puede utilizar en pacientes con alto riesgo de hemorragia.

Enfermedades tubulointersticiales

La presentación de las enfermedades tubulointersticiales (cap. 114) varía entre un trastorno renal agudo y una disfunción renal crónica, que se manifiesta inicialmente como insuficiencia renal leve y asintomática (tabla 106-4). Muchas veces el sedimento urinario contiene cantidades pequeñas o moderadas de proteínas, generalmente menos de 1 g/día, así como leucocitos, eritrocitos, células tubulares y cilindros leucocíticos. Los cilindros hemáticos son poco frecuentes en la nefritis intersticial aguda, siendo más característicos de la enfermedad glomerular.

Vasculitis y enfermedades vasculares renales

Las enfermedades vasculares del riñón se pueden dividir entre la obstrucción de grandes vasos y la de vasos medianos o pequeños (cap. 116). Las enfermedades vasculares renales son causa frecuente de hipertensión, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal. Aproximadamente el 90% de las estenosis arteriales renales son de origen aterosclerótico, estando causado casi todo el 10% restante por la displasia fibromuscular, que es especialmente frecuente en mujeres de entre 20 y 50 años. Entre las enfermedades de los vasos arteriales de tamaño medio se encuentran la panarteritis nodosa, que se observa en pacientes con hepatitis B (caps. 139 y 140), infección por VIH (cap. 113) o, más raramente, hepatitis C (caps. 139 y 140). Los síntomas consisten en dolor abdominal, hipertensión e insuficiencia renal leve, muchas veces con un sedimento normal; entre los hallazgos diagnósticos se encuentran los microaneurismas en las bifurcaciones de las arterias de tamaño medio. Otras enfermedades que afectan a los vasos pequeños son las enfermedades ateroembólicas (cap. 116), que pueden aparecer tras la ejecución de procedimientos arteriográficos o quirúrgicos o, en raras ocasiones, espontáneamente. Este síndrome afecta típicamente a los riñones, al tracto gastrointestinal y a las extremidades inferiores, aunque cuando se ve implicado el cayado aórtico también puede afectar al sistema nervioso central.

Entre las microangiopatías trombóticas se encuentran el síndrome urémico hemolítico y la púrpura trombocitopénica trombótica (cap. 163). Esta última va asociada a un inhibidor adquirido de una proteasa que escinde múltiples del factor de von Willebrand de elevado peso molecular o al déficit congénito de dicha proteasa. El síndrome urémico hemolítico es debido a lesiones endoteliales. En el síndrome urémico hemolítico con diarrea (o típico), estas lesiones endoteliales son causadas por la toxina Shiga, que producen las cepas de *Escherichia coli* O157:H7 infectantes. En el síndrome urémico hemolítico sin diarrea (atípico), el origen de las lesiones endoteliales es una regulación anómala de la vía alternativa del complemento. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (cap. 73) puede originar trombosis y estenosis de los grandes vasos, así como microangiopatía trombótica con proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal. Si no se tratan adecuadamente, las crisis renales de la escleroderma, una manifestación de la esclerosis sistémica (cap. 251), suelen conducir a una progresión inexorable hacia la insuficiencia renal terminal.

Las vasculitis sistémicas se pueden manifestar de diversas maneras, entre las que se encuentran manifestaciones cutáneas como exantema petequeal, púrpura, gangrena digital y hemorragias en astilla. En la granulomatosis con polivascularitis (cap. 254) se producen otitis, sinusitis, epistaxis, hemoptisis y úlceras del tabique nasal. Una manifestación catastrófica del síndrome de Goodpasture (cap. 113), de la enfermedad por anticuerpos frente a la MBG o de las vasculitis asociadas a ANCA (cap. 254) es la hemorragia pulmonar. La púrpura de Henoch-Schönlein y la panarteritis nodosa clásica



FIGURA 106-16. Angiografía por resonancia magnética. La imagen frontal tridimensional muestra estenosis en la arteria renal derecha (flecha). (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. London: Mosby; 2000.)

(cap. 254) pueden cursar con dolor e hinchazón abdominal y hemorragias gastrointestinales. Las vasculitis pueden dar lugar a síntomas neurológicos, como polivascularitis microscópica (cap. 254) y crioglobulinemia (cap. 178).

DIAGNÓSTICO**Pruebas de imagen**

La resonancia magnética (RM) con angiografía mediante RM (fig. 106-16) es una prueba muy sensible para la detección de enfermedad vascular renal aterosclerótica (cap. 116), pero tiende a sobrevalorar el grado de estenosis. Sin embargo, su exactitud para la detección de la displasia fibromuscular no se conoce tan bien. La RM también sirve para el estudio de masas renales. No es precisa la utilización de medios de contraste yodados para la RM, pero sí que se utilizan medios de contraste con gadolinio para estudios vasculares relacionados con el síndrome de fibrosis sistémica nefrótica en pacientes con insuficiencia renal avanzada (cap. 251).

La arteriografía renal es la técnica de elección para la evaluación de la estenosis arterial renal (cap. 116), y también se utiliza para el estudio de las malformaciones arteriovenosas, la panarteritis nodosa y otras lesiones vasculares de los riñones. Esta técnica invasiva requiere administrar medio de contraste yodado, por lo que acarrea un cierto riesgo de ateroembolia (cap. 116). En el curso de la angiografía se pueden llevar a cabo técnicas de angioplastia terapéutica e implantación de endoprótesis.

Necrosis papilar

La necrosis aguda de las papilas renales se asocia a anemia drepanocítica (cap. 154), nefropatía por analgésicos (cap. 114), nefropatía diabética (cap. 115) y pielonefritis obstructiva (cap. 268). En la drepanocitosis (cap. 154)¹⁵ el entorno hipóxico e hipertónico de la médula interna promueve la formación de drepanocitos, y su formación crónica en los vasos rectos origina isquemia medular. El consumo masivo y prolongado de analgésicos, particularmente de la combinación de ácido acetilsalicílico, cafeína y paracetamol, está relacionado con la nefritis intersticial crónica y con predisposición a la necrosis papilar (cap. 114); se cree que la isquemia medular es debida a la inhibición por parte del ácido acetilsalicílico de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, mientras que se cree que los metabolitos de la fenacetina son directamente tóxicos. De la misma forma, parece que en la nefropatía diabética existen problemas de perfusión medular (cap. 115) y de pielonefritis obstructiva (cap. 120).

Las manifestaciones clínicas de la necrosis papilar pueden incluir dolor de costado y hematuria. Si las papilas se desprenden, la obstrucción se puede producir en la pelvis renal o el uréter del riñón afectado, y el dolor se puede desplazar desde el costado hacia la ingle. El desprendimiento papilar puede desencadenar una insuficiencia renal franca cuando existen anomalías del funcionamiento del riñón contralateral o si la obstrucción se produce a nivel de la vejiga o la uretra.

Clásicamente, la necrosis papilar se diagnostica mediante un pielograma intravenoso en el que se ponen de manifiesto los defectos del cáliz tras el desprendimiento papilar, pero en el caso de lesiones avanzadas se pueden conseguir resultados igualmente buenos con la TC con contraste. No obstante, si la papila necrosada no llega a desprenderse, el defecto es más sutil. El carcinoma de células de transición (cap. 187) puede aparecer junto con la necrosis papilar o simular esta última. Las posibles obstrucciones se deben despegar, pero por lo demás el tratamiento se limita al alivio del dolor y al mantenimiento de un buen estado de hidratación.

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica se define como la presencia de lesiones renales o de una FG inferior a 60 ml/min/1,73 m² durante al menos 3 meses, y se clasifica en cinco estadios (tabla 106-5). Las lesiones renales consisten en una serie de anomalías anatomopatológicas o de marcadores bioquímicos renales, como alteraciones de la composición sanguínea o urinaria o imágenes radiológicas anormales. La microalbuminuria se define como la excreción de entre 30 y 300 mg de albúmina en 24 h. Se calcula que un 12% de los habitantes de EE. UU. presenta una excreción urinaria de albúmina anormal, siendo mayor la frecuencia cuanto mayor es la edad. La insuficiencia renal se define como una FG inferior a 15 ml/min/1,73 m² acompañada de signos y síntomas de uremia o de la necesidad de implantar técnicas de reemplazo renal para tratar las complicaciones derivadas de la baja FG (fig. 106-17). La insuficiencia renal terminal comprende todos aquellos casos que requieren tratamiento mediante diálisis o trasplante, independientemente del valor de la FG.

Los pacientes con enfermedad renal crónica deben ser derivados a un nefrólogo. La atención debe ir dirigida a frenar la progresión de la enfermedad, a optimizar el tratamiento médico y a que la transición hacia los tratamientos de reemplazo renal sea lo más suave que sea posible (cap. 121). Entre los cuidados deben incluirse el control de la presión arterial, la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o de bloqueantes de los receptores de angiotensina, si procede, asesoramiento dietético, un control meticoloso de las concentraciones de calcio y fósforo, así como de la de hormona paratiroidea, y el tratamiento de la anemia mediante la administración de eritropoyetina y suplementos de hierro. ■ Cuando se haga necesario,

TABLA 106-5 ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA*

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	FG (ml/min/1,73 m ²)
1	Lesiones renales con FG normal o ↑	≥ 90
2	Lesiones renales con FG ligeramente ↓	60-89
3	↓ FG moderada	30-59
4	↓ FG intensa	15-29
5	Insuficiencia renal	< 15 (o diálisis)

*La enfermedad renal crónica se define como la existencia de lesiones renales o una FG < 60 ml/min/1,73 m² durante ≥ 3 meses. Las lesiones renales consisten en una serie de anomalías anatomopatológicas o de marcadores bioquímicos renales, como alteraciones de la composición sanguínea o urinaria, o imágenes radiológicas anormales. FG, filtración glomerular.

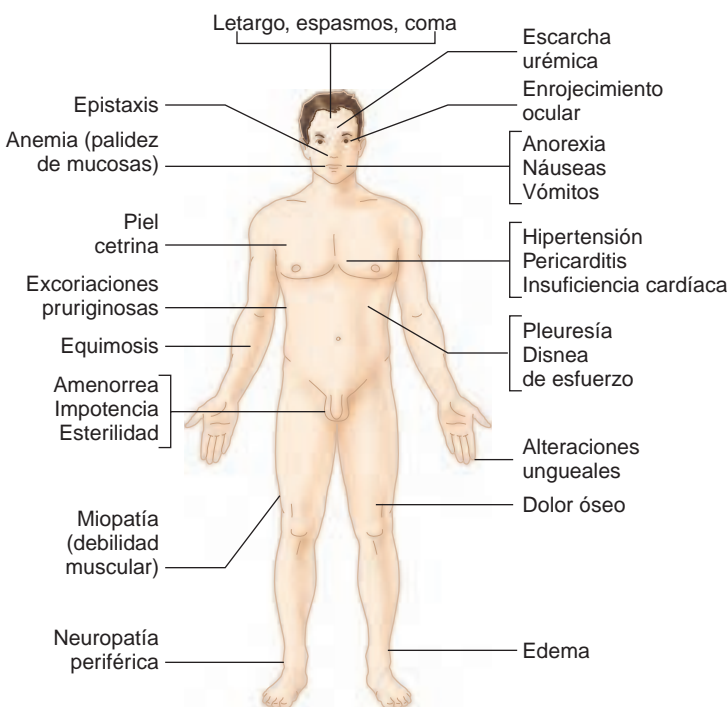


FIGURA 106-17. Síntomas y signos habituales de la insuficiencia renal crónica. (Reproducido de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

es importante derivar cuanto antes a los pacientes con enfermedad renal crónica para el establecimiento de un punto de acceso para diálisis y para ser evaluados ante un posible trasplante (cap. 122).

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1498-1505.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

107

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS RIÑONES

QAIS AL-AWQATI Y JONATHAN BARASCH

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El riñón regula la composición iónica y el volumen de los líquidos corporales, la excreción de residuos nitrogenados, la eliminación de moléculas exógenas (p. ej., muchos fármacos), la síntesis de varias hormonas (p. ej., eritropoyetina) y el metabolismo de proteínas de bajo peso molecular (p. ej., insulina). Para poder llevar a cabo adecuadamente todas esas funciones, el riñón recibe el 25% del gasto cardíaco. La anatomía macroscópica del riñón es significativa por tener un peso de 150 g aproximadamente y una característica forma de alubia con unas dimensiones aproximadas de 11 × 6 × 2,5 cm. Si se realiza una bisección, se evidencia una estructura macroscópica con una corteza externa y una médula más central que se va estrechando en múltiples papilas que corresponden a los vértices de las llamadas pirámides (fig. 107-1).

El conocimiento del riñón, sin embargo, requiere que se aprecie la intrincada microestructura que le permite realizar funciones tan complejas. Aunque el riñón es un órgano, la *nefrona* es realmente la unidad de filtración independiente de este órgano. De media, cada riñón humano está compuesto de 1 millón de nefronas esencialmente idénticas. Cada nefrona individual realiza todas las funciones del riñón, y en líneas generales todas las nefronas son independientes unas de otras porque cada una tiene su propia inervación y su propio aporte sanguíneo. La nefrona consta de dos subunidades funcionales, el glomérulo, y los túbulos y conductos (fig. 107-2). El glomérulo comienza a partir de bifurcaciones de la arteriola aferente, que es una rama distal de la correspondiente arteria renal, hasta un ovillo de capilares. Los capilares glomerulares se invaginan en un epitelio con las células epiteliales viscerales adyacentes al capilar y las células epiteliales parietales fuera de este ovillo. El espacio entre las capas de células epiteliales es el espacio urinario. El endotelio fenestrado del capilar glomerular, la membrana basal intermedia y los pedicelos de las células del epitelio visceral, llamadas podocitos, constituyen la barrera de filtración glomerular. El balance de presiones hidrostáticas y oncóticas conduce a la expulsión de un filtrado libre de proteínas dentro del espacio urinario a través de esta barrera. El espacio urinario después se prolonga con una serie de túbulos y conductos: el túbulo proximal, la rama delgada del asa de Henle, la rama gruesa del asa de Henle, el túbulo contorneado distal, el conducto colector cortical y el conducto colector medular. El conducto colector papilar se vacía a través de la papila renal en la pelvis renal y después al uréter. Los capilares glomerulares se fusionan para formar la arteriola eferente, un vaso que es sensible a la angiotensina II de un modo exquisito, y esta arteriola después se sigue de los capilares peritubulares (proximales). Este sistema permite la constricción de la arteriola eferente para regular la reabsorción tubular, como se describe más adelante.

La nefrona regula la homeostasis mediante tres acciones. Primera, en el glomérulo, las nefronas producen colectivamente hasta 120 ml/min de ultrafiltrado de la sangre. Segunda, los diferentes segmentos de la nefrona cambian la composición del filtrado por la transferencia de cerca del 99% de sus componentes (p. ej., glucosa, NaCl, agua) desde la luz a la sangre. Tercera, la secreción desde la sangre a la luz de electrolitos adicionales (p. ej., NH₄⁺, K⁺, HCO₃⁻).

Para realizar estas funciones, cada segmento de la nefrona, con la excepción de los conductos colectores, está compuesto de un solo tipo de células epiteliales cuya

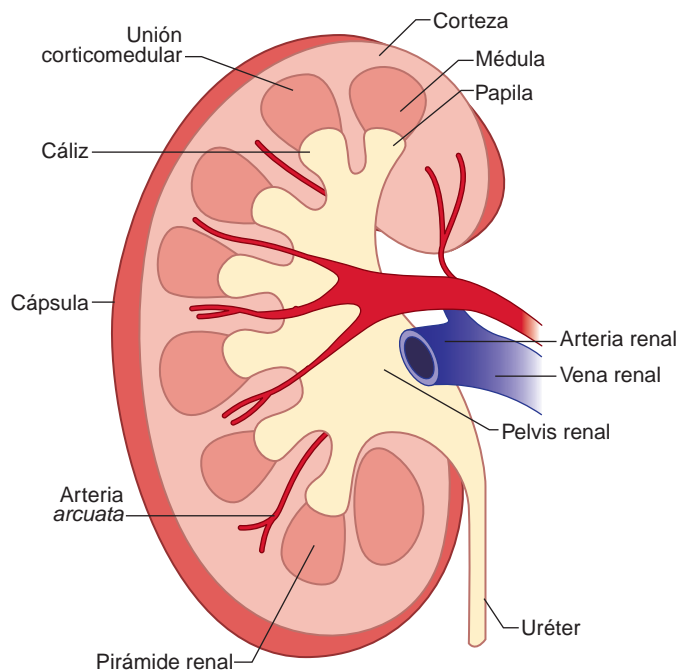


FIGURA 107-1. Sección sagital del riñón humano que representa la anatomía macroscópica y la organización.

superficie luminal o apical (orientada hacia la orina) y cuya superficie basolateral (orientada hacia la sangre) expresan de forma diferente varias proteínas y lípidos. Por ejemplo, la membrana apical tiene habitualmente microvellosidades o cilios, mientras que la membrana basolateral no los tiene. La endocitosis y exocitosis polarizadas son, con frecuencia, importantes en la regulación del número de proteínas de transporte en la superficie apical. Además, las células epiteliales están unidas unas a otras por uniones estrechas, que les confieren una característica permeabilidad iónica en la capa epitelial. En gran parte existe transporte transepitelial a través de la célula, pero el transporte también puede producirse a través de las uniones estrechas (la *vía paracelular*). Por ejemplo, el transporte de sodio comienza con la entrada por la superficie luminal bajo un gradiente electroquímico, mientras que su salida en la superficie basolateral es contra gradiente y requiere la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP). La Na^+, K^+ -ATPasa está localizada en la superficie basolateral de todo el epitelio, y todo el transporte «activo» que consume energía se acopla directa o indirectamente a ella, con la excepción del transporte de H^+ . Cada segmento tiene una diferente composición de canales, transportadores y ATPasas, y cada segmento se regula por diferentes sensores químicos y físicos; así, la «orina final» contiene los componentes que deben ser expulsados para mantener la constancia de la composición corporal.

EL RIÑÓN CONTROLA EL VOLUMEN DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR REGULANDO SU CONTENIDO EN SODIO

La filtración de 180 l/día que contienen 24.000 mEq de sodio se sigue de la reabsorción de más de 99% del sodio filtrado. Para la reabsorción del sodio se utiliza más del 90% del oxígeno consumido por el riñón. La reabsorción de sodio está regulada por receptores de volumen, que se localizan en la arteria carotídea y aumentan el estímulo β -simpático, que estimula la liberación de renina, una aspartato proteasa de las células granulares del aparato yuxtglomerular que se sitúa próximo a la arteriola aferente que irriga el glomérulo. La renina rompe el angiotensinógeno para producir angiotensina I, que se convierte, localmente, en angiotensina II. La angiotensina II se liga a los receptores de angiotensina y contrae la arteriola eferente, lo que afecta a la hemodinámica glomerular. El incremento en la presión hidrostática dentro de los capilares glomerulares conduce a la formación de un ultrafiltrado del plasma. Como la filtración va progresando, la sangre, más rica en proteínas y por tanto oncóticamente más activa en el capilar glomerular, se opone a la presión hidrostática de este hasta que se consigue una presión de equilibrio antes de alcanzar la arteriola eferente. Consecuentemente, la angiotensina II puede que no cambie la tasa de filtración glomerular (FG) de forma marcada, pero puede incrementar la reabsorción tubular al reducir la presión hidrostática y aumentar la presión oncótica en los capilares peritubulares que rodean al túbulo proximal en forma de plexo; de ese modo favorece la reabsorción de agua y solutos como la urea.

A continuación, el filtrado glomerular pasa a los túbulos. El Na^+ atraviesa la célula hacia la membrana apical por cotransportadores, contratransportadores o canales de sodio específicos de cada segmento. La membrana apical del túbulo proximal contiene

un intercambiador Na^+/H^+ (NHE_3), un transportador de glucosa acoplado al Na^+ y un cotransportador de aminoácidos y fosfato acoplados al Na^+ . Posteriormente, el Na^+ se transporta activamente por la Na^+, K^+ -ATPasa basolateral dentro del espacio paracelular; de esa manera provoca una hipertonicidad local, que causa ósmosis a través de las uniones estrechas de baja resistencia de los segmentos iniciales del túbulo proximal (e-fig. 107-1).

En la rama ascendente gruesa del asa de Henle, el Na^+ se reabsorbe por el cotransportador Na-K-2Cl . La fuerza conductora de este transportador neutro consigue que el Na^+ y el Cl^- entren en la célula, pero el K^+ se recicla a través de la membrana apical; de ese modo se produce una despolarización del potencial de membrana transepitelial. En el túbulo contorneado distal, el Na^+ se reabsorbe por el cotransportador sensible a las tiacidas, que conduce Na^+ y Cl^- en una estricta estequiometría 1:1. El Na^+ sale como siempre por la Na^+, K^+ -ATPasa, pero existe también un intercambiador Na/Ca basolateral. En este corto segmento, la mácula densa ayuda a controlar la FG regulando la liberación de renina a través de la secreción de adenosina y de prostaglandinas.

En las células principales del conducto colector, la aldosterona, que se produce en la zona glomerular de la corteza suprarrenal, es el último regulador crítico del balance de Na^+ . La aldosterona aumenta la reabsorción de los últimos 50 a 100 mEq/día del sodio restante que queda en la luz tubular, aumentando el número de canales de sodio (ENaC) abiertos, aumentando la actividad de la Na^+, K^+ -ATPasa basolateral.¹

El péptido natriurético atrial (ANP), que se libera en la aurícula en respuesta a la sobrecarga de volumen, puede contrarrestar numerosas etapas que regulan la reabsorción de sodio. El ANP aumenta la filtración en el glomérulo mediante dilatación de la arteriola aferente; de esa manera aumenta la presión capilar glomerular y disminuye la presión oncótica. Además, el ANP aumenta la excreción de sodio por inhibir la liberación de renina, la producción de aldosterona y la reabsorción tubular de sodio en el conducto colector terminal.

EL RIÑÓN CONTROLA LA OSMOLARIDAD DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES REGULANDO EL CONTENIDO DE AGUA

El agua se desplaza libremente por todas las células y compartimentos del organismo a través de canales llamados acuaporinas. La osmolaridad (concentración de agua) está regulada estrictamente para evitar que las células se hinchen o se contraigan en respuesta a los mecanismos que controlan la ingesta (sed) y la excreción de líquidos, por los cuales el riñón puede modificar la osmolaridad urinaria. En la rama ascendente gruesa, el túbulo distal y el conducto colector, hay canales que absorben sodio sin agua para diluir la orina. La reabsorción de NaCl y urea hacen que la médula sea una región con mucha osmolaridad, donde un flujo sanguíneo limitado mantiene el gradiente osmótico. Para concentrar la orina, el agua se reabsorbe del filtrado por este gradiente osmótico a medida que pasa a través de los túbulos colectores corticales y medulares.

La *hormona antidiurética* (ADH), llamada también *vasopresina*, es un componente crítico en la reabsorción de agua. Cambios de osmolaridad menores del 1% hacen que se contraigan las células de la neurohipófisis y que liberen ADH, mediante la activación de los canales TRPV1. En el riñón, la ADH se liga al receptor de vasopresina de tipo 2 en los túbulos colectores y aumenta la permeabilidad del agua por la inserción reversible de un canal de agua, llamado *acuaporina 2*, en la membrana apical.² En las situaciones de privación de agua, la orina diluida generada por la rama ascendente gruesa entra en el segmento del túbulo colector cortical sensible a la vasopresina, donde la mayor parte del agua se absorbe dentro de la corteza para aumentar la osmolaridad del filtrado urinario a 300 mOsm, equivalente a la osmolaridad del plasma. Al recorrer el conducto colector medular, esta orina se concentra y se equilibra con la osmolaridad de la médula (fig. 107-3).

EL RIÑÓN CONTROLA EL PH PLASMÁTICO REGULANDO EL CONTENIDO DE HCO_3^-

La concentración de H^+ libres en los líquidos intracelular y extracelular se mantiene alrededor de 40 nM (pH 7,4) por la excreción diaria de ácido o base en cantidades iguales a las que se generan por la ingesta diaria y por la actividad celular. La oxidación completa de los hidratos de carbono y de las grasas genera aproximadamente de 15 a 20 mol/día del ácido volátil CO_2 , y los ácidos no volátiles que se generan por el metabolismo de las dietas ricas en proteínas suponen una cantidad de 60 a 80 mEq/día. El HCO_3^- es el tampón más importante porque se consume por el ácido metabólico, y de ese modo se produce CO_2 que puede ser exhalado y porque puede ser regenerado por el riñón. Las relaciones globales de este sistema tampón se describen en la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \left[\frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \text{Pco}_2} \right]$$

donde pK_a es 6,1 y α representa el coeficiente de solubilidad de Pco_2 (que es 0,03). Como todos los tampones corporales (p. ej., el hueso, las proteínas intracelulares) están en equilibrio, los cambios en la concentración de HCO_3^- regulan el pH de los líquidos corporales.

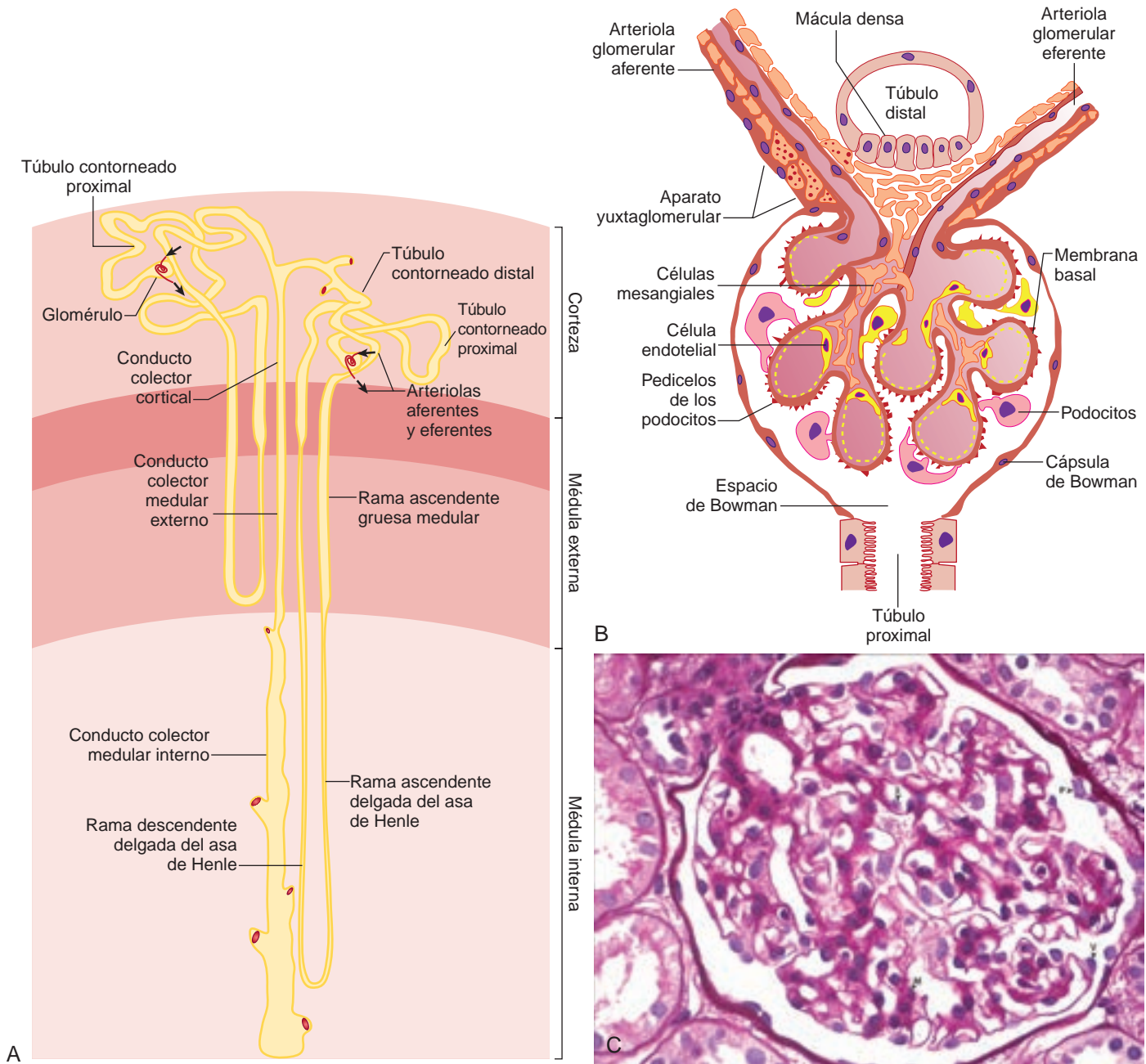


FIGURA 107-2. Estructura de la nefrona. **A.** Componentes de las nefronas corticales y yuxttaglomerulares. **B.** Anatomía del glomérulo. **C.** Microscopia de luz de un glomérulo humano. E, célula endotelial; M, célula mesangial; P, célula epitelial parietal; V, célula epitelial visceral. (C por cortesía del Dr. Glen Markowitz.)

El riñón reabsorbe alrededor de 5.000 mEq del HCO_3^- filtrado cada día. Además de esto, debe reponer el HCO_3^- perdido a consecuencia de la producción de ácidos por el metabolismo oxidativo. El túbulo proximal reabsorbe el HCO_3^- de la luz mediante la secreción de H^+ a través de un intercambiador apical Na^+/H^+ , que se estimula directamente por la angiotensina II para secretar H^+ en un intercambio estricto de $\text{Na}^+ 1:1$; de ese modo media tanto en la absorción de Na^+ como en la secreción de H^+ . Una H^+ -ATPasa también está presente en la membrana apical. El H^+ secretado se titula con HCO_3^- filtrado, y, en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica, se convierte a CO_2 y agua; de ese modo se permite la reabsorción de CO_2 . La secreción de H^+ conduce a un exceso de OH^- en la célula, que se combina con el CO_2 para producir HCO_3^- celular, que sale atravesando la membrana basolateral, a través de un cotransportador Na-HCO_3^- (e-fig. 107-2).

Dado que el túbulo proximal regula la reabsorción de bicarbonato, el conducto colector debe producir «nuevo» HCO_3^- para reemplazar aquel que se pierde en la titulación de ácidos no volátiles. Los túbulos colectores corticales contienen células intercaladas que median la secreción de H^+ células intercaladas α y células de tipo β que median la secreción de HCO_3^- , mientras que en la médula solo están presentes las células tipo α . En las células intercaladas α , la secreción de H^+ está mediada por la H^+ -ATPasa que es desplazada a la membrana apical por la fusión de vesículas apicales estimulada por el Pco_2 del entorno (fig. 107-4).

En una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica II, el exceso de OH^- se carboxila utilizando CO_2 para formar HCO_3^- . Este HCO_3^- es transportado posteriormente a través de la superficie basolateral en intercambio con Cl^- por una variante del intercambiador de aniones de la célula roja que está intercalado de forma saltada (banda 3). Por el contrario, las células β segregan HCO_3^- mediante un intercambiador Cl/HCO_3^- (pendrina) y una H^+ -ATPasa basolateral. Una H^+ , K^+ -ATPasa en el túbulo colector puede jugar también un papel en la absorción de potasio y quizás en la secreción de H^+ .

El túbulo colector es un «epitelio estrecho» que puede mantener gradientes eléctricos y de concentración. La secreción de H^+ reduce el pH del filtrado; el máximo gradiente es de 3 unidades de pH o 180 mV, pero tanto el tamaño del gradiente de pH como su potencial transepitelial de membrana pueden ser modificados para ajustar la secreción H^+ . Por ejemplo, la absorción de Na^+ por la célula principal hiperpolariza el epitelio y así controla la secreción de H^+ . La aldosterona, además de regular la absorción de Na^+ , puede estimular de forma independiente la secreción de H^+ ; por tanto, es la principal hormona que estimula la secreción ácida en el túbulo colector. Por último, la acidosis metabólica crónica convierte las células intercaladas β en células intercaladas α , por lo que aumenta el número de células secretoras de ácido y disminuye el número de células secretoras de HCO_3^- en este segmento.

El H^+ secretado titula el NH_3 y el HPO_4^{2-} urinarios. El NH_3 , que se sintetiza por la conversión de glutamina a α -cetoglutarato, se segrega dentro del túbulo proximal. En el

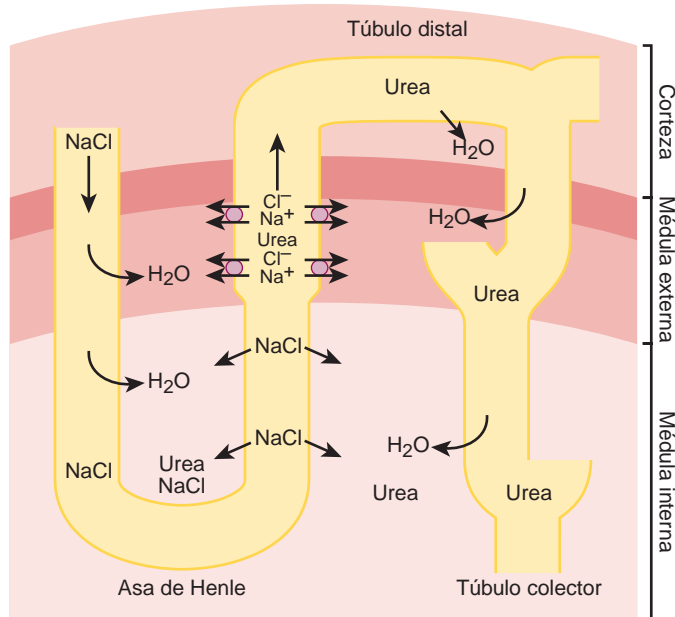


FIGURA 107-3. Regulación del contenido de agua.

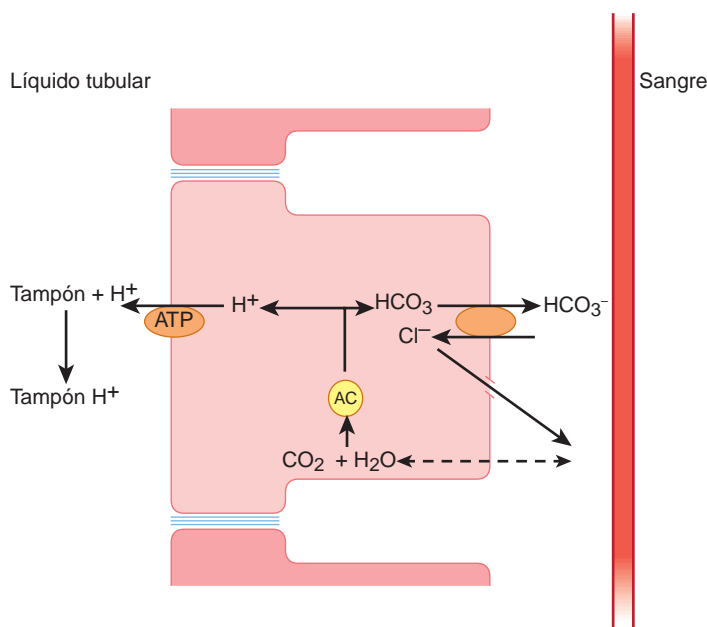


FIGURA 107-4. Mecanismo de la secreción de ácido en el conducto colector. AC, anhidrasa carbónica; ATP, trifosfato de adenosina.

asa de Henle y en los segmentos distales, el ion amonio, con una carga de protón, se transfiere al intersticio, de donde vuelve a entrar en la nefrona como gas de amonio. Una vez en la luz, el gas de amonio se convierte en amonio mediante la captación de un protón. La cantidad de NH_3 generado a partir de la glutamina aumenta por encima de 4 a 5 veces en situación de acidosis metabólica. La secreción neta de ácido es, consecuentemente, el NH_4^+ urinario más los ácidos débiles titulables (como el HPO_4^{2-}) menos el HCO_3^- urinario. Cada uno de estos componentes se regula por el riñón.

EL RIÑÓN REGULA EL POTASIO PLASMÁTICO MEDIANTE LA SECRECIÓN Y EL CONTROL DEL PH EXTRACELULAR

La concentración del potasio plasmático debe estar muy regulada porque el potencial de membrana de la mayoría de las células está regulado por la ratio de potasio intracelular/extracelular. La mayoría del potasio de la dieta se bombea al interior de las células por la Na^+, K^+ -ATPasa, pero alrededor del 90% del potasio ingerido eventualmente debe ser excretado en la orina. El K^+ se filtra, pero posteriormente se reabsorbe por el túbulo proximal y el asa de Henle. Después, el K^+ se secreta por el túbulo contorneado distal

y por las células principales a través de canales apicales de potasio que se rectifican internamente (ROMK) y canales de gran conductancia para el potasio activados por calcio (BK). El gradiente, con más K^+ en la célula que en la luz, hace que salga K^+ de la célula. La secreción se aumenta por un incremento de la entrada del K^+ en la célula principal como resultado de una elevada concentración extracelular por la acidosis metabólica y por la aldosterona. La aldosterona aumenta la síntesis de la Na^+, K^+ -ATPasa e incrementa la probabilidad de que los canales ROMK se abran. La aldosterona también aumenta la reabsorción de Na^+ por los ENaC y de ese modo hiperpolariza el potencial de membrana transepitelial, que aumenta la fuerza conductora para la secreción de potasio. Las cantidades elevadas de flujo urinario aportan un gran volumen de líquido que está esencialmente libre de K^+ y de esa manera se provee un gradiente de concentración. El flujo urinario también activa los sensores mecánicos de los flagelos que conducen a un aumento en el calcio intracelular, que alternativamente activa los canales BK. La reabsorción de potasio no está regulada con la misma amplitud que la retención de sodio, y se requiere una profunda depleción de potasio para que los riñones supriman por completo la excreción de potasio.³

EL RIÑÓN REGULA EL PO_4 Y EL CA^{2+} PLASMÁTICOS MEDIANTE LA FUNCIÓN EXCRETORA Y LA SÍNTESIS DE VITAMINA D_3

El nivel de PO_4 regula de forma crítica la concentración de Ca^{2+} sérico. Debido a que sus concentraciones plasmáticas están muy cercanas a su producto de saturación, donde está el punto de cristalización, cualquier aumento significativo en el PO_4 da lugar a la precipitación de CaPO_4 .

La concentración de PO_4 se regula por la filtración glomerular. Inicialmente, alrededor del 85% se reabsorbe por los cotransportadores NaPi-2a y NaPi-2c en el túbulo proximal. La hormona paratiroidea y el receptor heteromérico FGFR-Klotho, que liga el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), inhiben la expresión de NaPi y de ese modo incrementa la excreción de PO_4 . A la inversa, el túbulo proximal fabrica vitamina D_3 (1,25-dihidroxicolecalciferol), al capturar 25-hidroxicolecalciferol ligado a megalina, su proteína de transporte que se ha filtrado en el glomérulo, en el borde en cepillo (e-fig. 107-3), después de que la 1α -hidroxilación se estimule por niveles bajos de Ca^{2+} y de PO_4 . La 1,25-vitamina D_3 inhibe la hormona paratiroidea y estimula la reabsorción de PO_4 en el intestino y en el riñón; de ese modo contrarresta a la hormona paratiroidea y a la FGF23-Klotho. No obstante, la señal de Klotho bloquea la síntesis de 1,25-vitamina D_3 y de ese modo se sugiere que Klotho domina el control del PO_4 .

El nivel de calcio sérico también se regula por el riñón. Aproximadamente el 60% del calcio sérico se filtra, después sigue a la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y en el asa de Henle, donde la reabsorción de calcio se conduce por el potencial de membrana generado por el transportador de reciclaje Na-K-2Cl/K . Por el contrario, el calcio y el sodio se regulan de forma independiente en el túbulo contorneado distal por la hormona paratiroidea y la Klotho, que aumentan la reabsorción. El metabolismo del fosfato y del calcio se regulan por el reclamo de sodio, la hormona paratiroidea, el 1,25-dihidroxicolecalciferol y la Klotho en diferentes segmentos de la nefrona.⁴

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TRASTORNOS DEL SODIO Y EL AGUA

QAIS AL-AWQATI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

Las principales alteraciones del agua y el sodio son la hipovolemia, la hipervolemia, la hiponatremia y la hipernatremia.¹ Hasta el 15-20% de los pacientes hospitalizados pueden desarrollar hiponatremia o hipernatremia. En pacientes ambulatorios, estas alteraciones son más frecuentes en ancianos y en pacientes polimedcados. Los pacientes con una concentración sérica de sodio anormal pueden estar hipovolémicos, normovolémicos o hipervolémicos (tabla 108-1).² La hipovolemia, que puede deberse a deshidratación o hemorragia, puede causar síntomas posturales (cap. 7) o shock (cap. 98). Entre las

TABLA 108-1 PROCESOS PATÓGENOS QUE CAUSAN ALTERACIONES DE LA HOMEOSTASIS DE SODIO Y LÍQUIDOS DEL ORGANISMO

ESTADO CLÍNICO	VOLUMEN DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR	TONICIDAD DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES	PROCESO PATÓGENO
Normal	↔	↔	
Hipernatremia hipovolémica	↓	↑	Pérdida neta de agua en exceso de sodio
Normonatremia hipovolémica	↓	↔	Pérdida neta isotónica de sodio y agua
Hiponatremia hipovolémica	↓	↓	Pérdida neta de sodio en exceso de agua
Hiponatremia normovolémica	↔	↓	Ganancia neta de agua ± pérdida de sodio
Hipernatremia normovolémica	↔	↑	Pérdida neta de agua ± ganancia de sodio
Normonatremia hipervolémica	↑	↔	Ganancia neta isotónica de sodio y agua
Hiponatremia hipervolémica	↑	↓	Ganancia neta hipotónica de sodio y agua
Hipernatremia hipervolémica	↑	↑	Ganancia neta hipertónica de sodio y agua

↔, sin cambios.

causas más comunes de sobrecarga de líquidos están la insuficiencia cardíaca (caps. 52 y 53), la disfunción renal y la insuficiencia hepática, que a menudo producen edemas (v. tabla 45-7).

BIOPATOLOGÍA

Control del volumen del líquido extracelular

La regulación del volumen circulante es uno de los principales mecanismos homeostáticos del cuerpo, y las perturbaciones de esta regulación pueden causar una serie de entidades clínicas con elevada morbilidad y mortalidad. El agua representa en torno al 60% del peso corporal (fig. 108-1). Dos tercios de esta agua es intracelular, y el resto constituye el líquido extracelular. El riñón regula el contenido de cloruro de sodio (NaCl o sal) ajustando la cantidad de cloruro de sodio que excreta. Como resultado, también regula el volumen extracelular, dado que la sed y la excreción de agua regulada por los riñones mantienen la osmolalidad sérica dentro de límites estrechos. El riñón logra este objetivo al equilibrar la excreción de sal con su ingesta, a pesar de que la ingesta diaria de sal es muy variable por factores culturales, sociales y personales.

En estado de equilibrio, la excreción renal de sal es prácticamente igual a la ingesta de sal, ya que otras posibles vías de pérdida de sal del cuerpo (p. ej., glándulas sudoríparas y tubo digestivo) no contribuyen significativamente al mantenimiento del equilibrio salino. Cuando la ingesta dietética de sodio aumenta bruscamente (fig. 108-2), solo alrededor de la mitad del sodio adicional se elimina con la orina durante el primer día. El resto del incremento de sal en la dieta se retiene, y da lugar a un balance positivo de sodio. Cada día sucesivo con ingesta elevada de sodio se retiene una fracción menor del incremento de sal, debido a que la excreción de sodio va aumentando progresivamente en unos 3-5 días para adaptarse al nuevo nivel de ingesta. El peso corporal aumentará, porque el sodio retenido obligará a retener la cantidad de agua necesaria para mantener la isoosmolalidad. Este balance positivo de sodio y la expansión del compartimento de agua extracelular estimulan un aumento progresivo de la excreción de sodio, hasta que se compense el aumento de aporte. Una disminución brusca de la ingesta de sodio tampoco da lugar a una reducción similar inmediata de la excreción de sodio. Se producirá un balance negativo de sodio durante varios días y el volumen extracelular irá disminuyendo hasta que la baja ingesta de sodio se compense con una menor excreción de sodio. Se observan respuestas similares cuando se introduce una nueva fuente de sal (como líquidos intravenosos) o cuando se producen nuevas pérdidas de sal (como vómitos o diarrea).

Agua intracelular (2/3)		Agua extracelular (1/3)	
		Intersticial (2/3)	Sangre (1/3)
25	Na	140	
150	K	4,5	
15	Mg	1,2	
0,01	Ca	2,4	
2	Cl	100	
6	HCO ₃	25	
50	Phos	1,2	

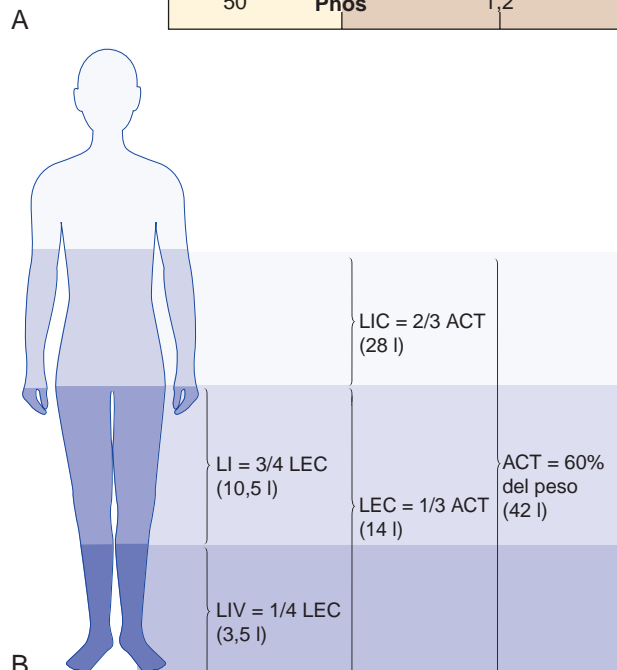


FIGURA 108-1. Composición de los compartimentos líquidos corporales. Representación esquemática de (A) la composición electrolítica de los compartimentos en humanos y (B) los compartimentos líquidos corporales. En A, las concentraciones de electrolitos se indican en milimoles por litro; las concentraciones intracelulares son los valores típicos obtenidos en el músculo. En B, las áreas sombreadas representan el tamaño aproximado de cada compartimento en función del peso corporal. En un individuo de constitución normal, el contenido total de agua corporal es de alrededor del 60% del peso corporal. Dado que la concentración de agua en el tejido adiposo es baja, el cociente entre agua y peso corporal total es menor en las personas obesas. Los volúmenes relativos de cada compartimento se indican en forma de fracciones; entre paréntesis se muestra el volumen absoluto aproximado de cada compartimento (en litros) en un adulto de 70 kg. ACT, agua corporal total; LEC, líquido extracelular; LI, líquido intersticial; LIC, líquido intracelular; LIV, líquido intravascular; (B tomado de Verbalis JG. Body water osmolality. In: Wilkinson B, Jamison R, eds. *Textbook of Nephrology*. London: Chapman & Hall; 1997:89-94. Reproducido con autorización de Hodder Arnold.)

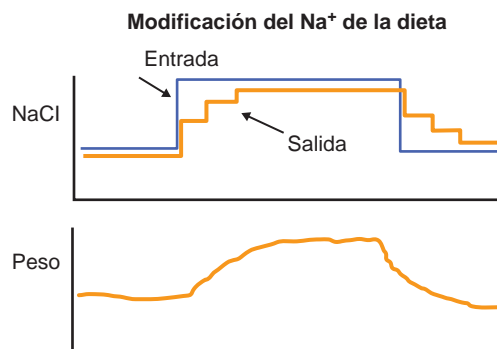


FIGURA 108-2. Evolución de la excreción de sodio y del peso en los seres humanos tras modificaciones bruscas de la ingesta diaria de sodio. Se mantiene un balance positivo de sodio durante varios días tras el incremento de la ingesta de sal. A medida que aumenta el volumen de líquido extracelular, la excreción de sodio aumenta hasta que se iguala la nueva ingesta inferior de sodio. Es esta reducción del sodio corporal y del líquido extracelular la que proporciona el estímulo para la disminución de la excreción de sodio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Mecanismos aferentes

Para que un cambio del volumen dé lugar a un cambio en la excreción de sal, se debe detectar el cambio del volumen extracelular. Las alteraciones del volumen extracelular estimulan receptores de volumen y presión que perciben cambios concomitantes del volumen intravascular, la presión arterial o la distensión de un lecho vascular particular. El aparato yuxtglomerular es un sensor de volumen renal que libera renina cuando disminuye la presión de perfusión. Además de aumentar los niveles circulantes de angiotensina II (v. más adelante), la estimulación de estos receptores conduce a alteraciones en la concentración local de angiotensina, lo que disminuye profundamente la excreción de sal. Los receptores de volumen del seno carotídeo aumentan la actividad simpática en respuesta a la hipotensión. El tono simpático aumentado de la vascularización renal disminuye la excreción de sal. Los simpáticos renales y las catecolaminas liberadas por la médula suprarrenal también estimulan la liberación de renina. Las aurículas contienen gránulos secretorios que, como respuesta al aumento del volumen extracelular, liberan péptido natriurético auricular, que aumenta la excreción de sal y produce vasodilatación periférica. La activación de los receptores de volumen ubicados en los sinusoides intrahepáticos puede desempeñar un papel en la detección de cambios de volumen y del contenido de sal.

Mecanismos eferentes

Varios de los mecanismos eferentes, como la vía de la angiotensina/renina y el péptido natriurético auricular, actúan en parte modificando la hemodinámica glomerular, lo que, a su vez, afecta a la reabsorción tubular proximal de sal y agua. La filtración glomerular es impulsada por el equilibrio de dos fuerzas contrapuestas a través de la membrana capilar glomerular: la diferencia de presión hidrostática y la diferencia de presión osmótica coloidal. El filtrado glomerular normal está casi libre de proteínas. A medida que el plasma recorre el capilar glomerular, la concentración de albúmina aumenta, lo que genera una presión oncótica que se opone a la presión hidrostática y disminuye la velocidad de filtración. Cuando la presión osmótica coloidal aumenta para compensar la presión hidrostática (situación denominada equilibrio de la presión de filtración), la filtración cesa.

Debido a que la arteriola eferente es un vaso de resistencia, la presión hidrostática peritubular es menor que la presión del capilar glomerular. Además, la presión oncótica de los capilares peritubulares es mayor que la presión hidrostática, porque se ha eliminado líquido libre de proteínas por filtración. Este equilibrio de fuerzas hidrostáticas y oncóticas en el capilar peritubular favorece la reabsorción tubular de líquido desde el espacio extracelular de los túbulos de regreso a los capilares. De este modo, cambios de la hemodinámica glomerular pueden alterar la reabsorción tubular, al cambiar la presión oncótica e hidrostática de los capilares peritubulares.

La reabsorción del líquido filtrado se produce mediante transporte activo de sodio desde la luz tubular al espacio peritubular. El túbulo proximal es bastante permeable, por lo que no puede mantener grandes gradientes de concentración o de potencial eléctrico. El sodio se escapa hacia el espacio intercelular, lo que provoca hipertonicidad local. El agua se ve arrastrada por ósmosis a través de las células y las uniones permeables. La retirada de este líquido por los capilares peritubulares depende del equilibrio de fuerzas a través de la pared de estos capilares, es decir, de la diferencia entre las presiones osmóticas coloidales e hidrostáticas. Sin embargo, dado que el capilar peritubular tiene una concentración de proteínas más alta y una presión hidrostática más baja que un capilar ordinario, estas fuerzas favorecen la reabsorción de líquido desde el espacio intercelular.

El sodio filtrado se reabsorbe pasivamente desde la luz tubular a la célula epitelial a favor de su gradiente de concentración. Luego se transporta activamente al canal intercelular lateral, que se comunica directamente con el espacio intersticial. Si la fuerza neta que impulsa la captación hacia el capilar disminuye, los cambios conductivos y/o geométricos del complejo de unión estrecha pueden favorecer una mayor «fuga de retorno» del líquido hacia la luz tubular, disminuyendo así la reabsorción neta.

En principio, la excreción de sodio puede verse alterada por cambios en la cantidad filtrada o en la cantidad reabsorbida. En la práctica, deben tenerse en cuenta tanto la filtración glomerular como la reabsorción tubular al analizar las acciones del péptido natriurético auricular y la angiotensina II.

Renina-angiotensina II-aldosterona

La renina es liberada por el aparato yuxtglomerular en respuesta a la hipotensión o a la depleción del volumen extracelular en ausencia de hipotensión. La innervación adrenérgica también estimula la liberación de renina en respuesta a los mismos estímulos. Además, la liberación de renina también es estimulada por las prostaglandinas, por la hipopotasemia y por el aumento de la cantidad de Na^+ que llega a la mácula densa. La renina convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, que, a su vez, es convertida por una enzima convertidora situada en la superficie de las células endoteliales en la hormona activa, la angiotensina II. La angiotensina II produce vasoconstricción periférica y disminuye la excreción de sal en el túbulo proximal y distal.³

La angiotensina II aumenta la reabsorción tubular proximal de Na^+ mediante la vasoconstricción de la arteriola eferente, que aumenta la fracción de filtración, lo que, a su vez, aumenta la presión oncótica del capilar peritubular, y esto, a su vez, estimula

la reabsorción de Na^+ . El aumento de reabsorción dará como resultado una mayor concentración de muchos solutos en el líquido tubular, incluida la urea. Dependiendo de su capacidad de reabsorción, estos solutos difundirán fuera del túbulo en mayor medida de lo normal. Dado que esta difusión es impulsada por una diferencia en la concentración, el nivel de nitrógeno ureico en la sangre (BUN) aumentará a un nivel más alto que el determinado por la reducción en las tasas de filtración. De hecho, el cociente de BUN:creatinina en el suero se suele elevar cuando aumentan los niveles de angiotensina. La angiotensina II también estimula el intercambiador de Na^+/H^+ , lo que aumenta la reabsorción de Na^+ a través de las células.

La angiotensina II también estimula directamente los transportadores de Na^+ de la porción gruesa ascendente, el túbulo distal y el comienzo del túbulo colector. Sin embargo, el efecto más importante de la angiotensina II sobre la reabsorción de Na^+ es estimular la liberación de la hormona esteroidea aldosterona por la zona glomerular de la corteza suprarrenal. En el túbulo colector y en el final del túbulo distal, la aldosterona aumenta el número de canales de Na^+ (y también K^+) abiertos, lo que conduce a una mayor entrada de Na^+ en la célula y, en consecuencia, a una mayor salida a la superficie basolateral a través de la $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$, que también es estimulada por la aldosterona. Se estima que el Na^+ absorbido bajo la influencia de la aldosterona es de 50-100 mEq/día, lo que equivale a menos del 0,5% del filtrado. Sin embargo, debido a que actúa sobre los últimos 50-100 mEq que han escapado a la absorción, el efecto de la aldosterona sobre la excreción renal de sal y sobre el equilibrio total de sodio del organismo es crítico. En ausencia de aldosterona, como sucede en la enfermedad de Addison (cap. 214), los pacientes desarrollarán un balance negativo de sal con depleción salina grave y shock, a menos que la ingesta compense la sal perdida.

Péptido natriurético auricular

El péptido natriurético auricular es un péptido de 28 aminoácidos que se libera de gránulos de almacenamiento de las aurículas derecha e izquierda en respuesta a una sobrecarga de volumen con distensión auricular o tras una taquiarritmia auricular. El péptido natriurético auricular inhibe la liberación de renina y, por tanto, inhibe indirectamente la producción de angiotensina II. En segundo lugar, el péptido natriurético auricular inhibe la producción de aldosterona, independientemente de la presencia de angiotensina II, hiperpotasemia o elevación de la hormona adrenocorticotropa. En tercer lugar, el péptido natriurético auricular aumenta la filtración glomerular y, por tanto, la cantidad de Na^+ susceptible de ser excretado. Por último, el péptido natriurético auricular inhibe directamente la reabsorción tubular de Na^+ en el conducto colector terminal.

Inervación renal

Los nervios renales aumentan directamente el tono de las arterias aferente y eferente, lo que reduce el flujo plasmático renal y la filtración glomerular, favoreciendo la retención de Na^+ . La estimulación de estos nervios provoca también liberación de renina y angiotensina, lo que da lugar a retención de sal. Existen también neuronas simpáticas rodeando el túbulo proximal y la porción ascendente gruesa, donde su estimulación aumenta la absorción proximal de Na^+ , aunque no se modifiquen significativamente la velocidad de filtración ni los niveles de renina y angiotensina.

Regulación de la volemia

Aunque algunas enfermedades se acompañan de pérdida de sal (p. ej., la enfermedad de Addison), la mayoría de los problemas clínicos se deben a la retención excesiva de sal. En estos casos, los pacientes con una dieta normal no excretan toda la sal ingerida y, en consecuencia, su volumen extracelular se expande, lo que se traduce clínicamente en edemas. El mecanismo principal de la retención excesiva de sal (y, por tanto, de agua) puede ser la filtración insuficiente o (más a menudo) la reabsorción tubular excesiva. La retención de sal es frecuente en la insuficiencia cardíaca (caps. 52 y 53), la cirrosis (cap. 144) y el síndrome nefrótico (cap. 113), así como en muchos síndromes que causan insuficiencia renal aguda o crónica (caps. 112 y 121).

Insuficiencia cardíaca

En la insuficiencia cardíaca (caps. 52 y 53), la disminución del gasto cardíaco activa diversos barorreceptores. Como resultado, aumenta la actividad simpática, se activa el sistema renina-angiotensina y aumentan los niveles de angiotensina II. La vasoconstricción de la arteriola eferente aumenta la presión hidrostática capilar glomerular, pero reduce el flujo plasmático renal. En la insuficiencia cardíaca temprana, se mantiene la velocidad de filtración. En la insuficiencia cardíaca grave, la velocidad de filtración puede reducirse debido a la intensa disminución del flujo plasmático renal. Sin embargo, la fracción de filtración siempre es elevada, porque la disminución del flujo plasmático siempre es mayor que la disminución de la velocidad de filtración.

La menor presión hidrostática en los capilares peritubulares (debido a la menor filtración glomerular) y el aumento de la concentración de albúmina (debido al aumento de la fracción de filtración) favorecen una mayor absorción en el túbulo proximal, que es la principal causa de retención de sal en la insuficiencia cardíaca. La angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, que, a su vez, estimula la absorción de Na^+ en la nefrona más distal.

No todos los pacientes con insuficiencia cardíaca continúan acumulando sal. Después de la retención inicial, la expansión del volumen extracelular puede restablecer el gasto cardíaco a niveles casi normales, aunque con un volumen extracelular más alto de lo normal. En este nuevo estado se desactivan en gran medida los mecanismos compensadores iniciales: los niveles de angiotensina y aldosterona disminuirán, al igual que el tono simpático. En el nuevo estado de equilibrio, la excreción de sal igualará a la ingesta de sal. Sin embargo, si la insuficiencia cardíaca empeora, debido, por ejemplo, a un mayor daño del miocardio, el ciclo se repetirá. En la insuficiencia cardíaca grave, el paciente seguirá reteniendo sal y mantendrá un alto nivel de renina-angiotensina-aldosterona a pesar de la expansión masiva del volumen extracelular. Así pues, la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca consta de dos fases. La primera es una fase de retención de sal, renina elevada, angiotensina elevada y aldosterona elevada, durante la cual el volumen extracelular se expande progresivamente. La segunda fase se caracteriza por una actividad normal del eje renina-angiotensina-aldosterona, un volumen de líquido extracelular superior al normal y equilibrio de sal.

Cirrosis

La cirrosis hepática (cap. 144) se acompaña siempre de alteraciones de la excreción de sal, con la consiguiente aparición de edemas y ascitis. La hipertensión portal provoca la trasudación de líquido a la cavidad abdominal, con la consiguiente depleción del volumen intravascular. Además, la vasodilatación periférica reduce el «volumen plasmático efectivo», con la consiguiente retención de sal.

En general, la retención de sal parece ser previa al desarrollo de ascitis o hipertensión portal. El principal estímulo es la activación de receptores de volumen localizados en los sinusoides intrahepáticos. Este aumento de presión parece enviar una señal al riñón para que retenga sal y agua, produciendo una expansión de la volemia. A la vez que el riñón está reteniendo Na^+ , la filtración glomerular y el flujo plasmático renal son normales, al igual que las concentraciones plasmáticas de renina y angiotensina. Aunque el volumen plasmático total está aumentado, la capacidad del lecho vascular visceral es mucho mayor en los pacientes cirróticos que en los individuos sanos. Si el volumen plasmático extravascular está disminuido o relativamente disminuido debido a la vasodilatación y el aumento de la capacidad visceral, el mecanismo de retención de sal es el mismo que el inducido por la simple depleción del volumen extracelular.

La ascitis (cap. 137) no se debe solo a la hipertensión portal. A medida que avanza la cirrosis, la hipertensión portal progresiva contribuye al trasudado excesivo de líquido hacia la cavidad peritoneal. Además, la albúmina secretada por los hepatocitos entra en el sistema linfático, que la lleva al conducto torácico y luego al torrente sanguíneo. Sin embargo, en la cirrosis, la arquitectura alterada de los lobulillos hepáticos hace que gran parte de la albúmina se vierta directamente al líquido ascítico. Por ello, aunque la concentración de albúmina en el líquido ascítico sea suficientemente baja como para ser clasificada como trasudado, en realidad es mucho más alta que la concentración de albúmina del líquido extravascular en otras partes del cuerpo. Además, cuando la función de síntesis hepática se deteriora y la concentración de albúmina sérica disminuye, la baja presión oncótica provoca el trasudado de líquido hacia el espacio intersticial. La depleción de volumen por cualquiera de estas causas promueve la retención de sal a través del aumento de la angiotensina II y la aldosterona.

Síndrome nefrótico y glomerulonefritis

La lesión inmunológica del glomérulo provoca proteinuria y, casi siempre, retención de sal. Cuando la proteinuria es especialmente intensa, se desarrolla un síndrome nefrótico (cap. 113).

En la mayoría de los adultos con síndrome nefrótico, el volumen plasmático parece ser normal o incluso elevado. Los niveles de renina son bajos, pero la retención de sal es probablemente el principal impulsor de la expansión del volumen plasmático. En muchos de estos pacientes, la filtración glomerular está disminuida; dado que la excreción de sal depende de que la filtración sea suficiente, es frecuente que no se pueda excretar una sobrecarga de sal en la glomerulonefritis avanzada. Sin embargo, muchos pacientes presentan retención de sal cuando la filtración glomerular es todavía normal. El aumento de permeabilidad glomerular que provoca proteinuria en estas enfermedades aumenta también la filtración de proteasas circulantes, que activan el canal de Na epitelial del túbulo colector, aumentando así la reabsorción de Na .

Interacción entre la angiotensina II y las prostaglandinas

La angiotensina II se une a los receptores del subtipo 1A en la arteriola eferente, donde activa la fosfolipasa C, provocando la liberación de trifosfato de inositol, que, a su vez, provoca la liberación de calcio intracelular que promueve la vasoconstricción. Sin embargo, otro producto de la fosfolipasa es el ácido araquidónico, que da lugar a la producción de prostaglandinas vasodilatadoras. Este fenómeno explica la retención de sal que se suele observar con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que son inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. En pacientes con depleción del volumen extracelular o con trastornos causantes de edemas, esta retención de sal puede ser más intensa y acompañarse de signos de lesión renal aguda (cap. 112).

Regulación de la tonicidad de los líquidos corporales

La tonicidad (osmolalidad) es probablemente el parámetro fisiológico más regulado, de modo que variaciones razonables de la ingesta diaria de agua no modifican la osmolalidad en más del 0,5%. El agua atraviesa libremente la mayoría de las membranas celulares, por lo que no existen gradientes osmóticos entre los distintos compartimentos líquidos del organismo. La única excepción a esta regla general es la médula renal, donde la osmolaridad es mucho más alta que en otras partes del cuerpo, para que ayude a concentrar la orina. La presencia de una gran familia de canales de agua (acuaporinas) en todas las membranas celulares permite que el agua se difunda al interior de las células cuando cambia la osmolaridad extracelular. De este modo, cuando se bebe agua en gran volumen, se reduce la osmolalidad extracelular, lo que hace que entre agua en las células. Este desplazamiento provoca un aumento del volumen celular, que generalmente es bien tolerado por los mecanismos compensadores, excepto en el caso de las células que están encerradas en compartimentos rígidos, como las del cerebro.

La concentración sérica de Na es una función del contenido de agua

La presión osmótica se mide como la suma de todos los solutos (en moles o equivalentes) en un volumen dado de líquidos corporales (en litros). El líquido corporal más fácil de medir es el plasma, y se puede obtener una buena aproximación de la presión osmótica midiendo la concentración de sodio, porque el sodio y sus contraiones (cloruro y bicarbonato) constituyen el 90% de la osmolalidad. Con solo unas pocas excepciones, una concentración normal de Na refleja una osmolalidad normal. Por ello, los estados clínicos de osmolalidad baja o alta se denominan con frecuencia hipo- e hipernatremia, respectivamente. Aunque esta nomenclatura implica que la alteración tiene que ver con el sodio, la regulación de la presión osmótica depende por completo de la regulación del contenido de agua y no del contenido de sodio. En un paciente con hiponatremia, el contenido total de sodio corporal puede ser alto, bajo o normal, pero, desde la perspectiva de la regulación osmolar, el contenido de agua es siempre alto. El contenido total de sodio de los líquidos corporales se relaciona más estrechamente con el volumen extracelular total, mientras que la concentración de sodio está relacionada con la osmolalidad o el contenido de agua.

El equilibrio entre la ingesta y la excreción de agua, y su relación con la ingesta y excreción de sodio, determinan la osmolalidad sérica. El *agua libre* es el volumen de *agua libre de sodio* cuando se le resta la solución salina isotónica. Por ejemplo, 1 l de cloruro sódico seminormal equivale a 0,5 l de solución salina normal y 0,5 l de agua libre, por lo que la infusión de 1 l de solución salina seminormal aumenta el contenido de agua libre en 0,5 l.

La tonicidad de los líquidos corporales (medida en el suero) refleja el balance entre las ganancias y las pérdidas de agua libre. Solo se regulan las pérdidas de agua libre renales; en estado de equilibrio, las pérdidas renales de agua libre deben ser iguales al aporte de agua libre menos las pérdidas de agua no renales. El aporte de agua libre equivale a la ingesta oral más el aporte intravenoso. Las pérdidas de agua libres no renales incluyen pérdidas insensibles cutáneas y respiratorias, así como cualquier pérdida de agua con las heces.

La ingesta de agua y las pérdidas no renales son muy variables

La ingesta oral varía en función de la sed y de los hábitos de cada individuo. La sed es estimulada por el aumento de la presión osmótica de los líquidos corporales, así como por estímulos no osmóticos, como la hipotensión o la depleción del volumen plasmático. Estos últimos pueden ser los estímulos dominantes, por lo que la sed, que se sacia solo con líquidos hipotónicos, puede estar estimulada incluso en presencia de hipoosmolalidad. Las pérdidas insensibles aumentan cuando sube la temperatura ambiental, con la fiebre o en presencia de lesiones cutáneas extensas, como las quemaduras (cap. 103). Estas variaciones pueden ser muy grandes; por ejemplo, la tasa máxima de sudoración es de alrededor de 1 l/h.

La producción renal de agua libre depende del volumen de orina y de la concentración urinaria de solutos. En el túbulo proximal, donde se reabsorbe más del 60% del filtrado glomerular, la permeabilidad al agua es tan alta que la presión osmótica al final del segmento es similar a la del plasma. El volumen de filtrado glomerular que llega al asa de Henle varía según la filtración glomerular y el grado de reabsorción en el túbulo proximal. A medida que el líquido fluye a través de la porción gruesa ascendente, la reabsorción activa de sal, combinada con la baja permeabilidad al agua, hace que se diluya el líquido tubular. La sal que se reabsorbe (junto con escasa agua) pasa a la médula, y se genera así un medio hiperosmolar. Este gradiente proporciona la fuerza impulsora para la reabsorción de agua en el conducto colector. Al final de la porción gruesa ascendente y el comienzo del túbulo distal, segmento denominado de dilución cortical, la reabsorción de sal, junto con la baja permeabilidad al agua, continúan reduciendo la tonicidad de la orina hasta un tercio de la plasmática. El volumen de líquido hipotónico que llega al conducto colector es de unos 25 l/día. Si el conducto colector es relativamente impermeable

al agua, gran parte de este volumen puede excretarse. En el otro extremo, si el conducto colector es totalmente permeable al agua y se mantiene el gradiente de concentración medular, el agua se reabsorbe al máximo y solo se excreta un pequeño volumen de orina concentrada (quizás 0,5 l con 1.200 mOsm/l). La arginina vasopresina, que es la hormona antidiurética humana (ADH), regula la permeabilidad del conducto colector para el agua.

La ADH se sintetiza en los núcleos supraópticos y paraventriculares, donde se empaqueta con varias neurofisininas y se almacena en la neurohipófisis. La sed está mediada por células vecinas entremezcladas con las células que sintetizan ADH. Los osmorreceptores hipotalámicos modulan la liberación de ADH en respuesta a cambios muy pequeños de la osmolalidad plasmática. Sin embargo, por debajo de cierta osmolalidad plasmática, el nivel de ADH ya no disminuye más. Este umbral, que es característico de cada individuo, representa el punto de ajuste del *osmóstat*. La ADH se libera a la circulación, donde tiene una semivida corta. La ADH activa dos tipos de receptores acoplados a las proteínas G: V1, que media la vasoconstricción del músculo liso vascular, y V2, que se expresa en las células principales del conducto colector del riñón. La membrana luminal de estas células es relativamente impermeable al agua. Sin embargo, la activación de los receptores V2 por la ADH provoca la inserción de un canal de agua específico, acuaporina 2, en la membrana luminal del conducto colector cortical y medular, lo que conduce a una mayor absorción de agua impulsada por el gradiente osmótico.

Hay otros factores que también pueden estimular la liberación de ADH. La hipotensión (cap. 70), la insuficiencia cardíaca (caps. 52 y 53), la cirrosis (cap. 144) y la depleción de volumen intravascular estimulan la liberación de ADH, al activar el seno carotídeo y los receptores auriculares izquierdos. Las disminuciones del volumen extracelular provocan un descenso del punto de ajuste del *osmóstat*, pero aumentan la pendiente de la relación entre la secreción de ADH y la osmolalidad. En comparación con una persona normovolémica, la misma osmolalidad plasmática en una persona con depleción de volumen se asocia a un nivel más alto de ADH.

Estados hipoosmolares

La hiponatremia generalmente indica hipoosmolaridad, pero hay dos excepciones. En primer lugar, en la hiperlipidemia marcada (cap. 195) disminuye la fracción acuosa de un volumen plasmático. Dado que el Na^+ está presente solo en la fase acuosa, la concentración de Na^+ será aparentemente baja (seudohiponatremia). En segundo lugar, la concentración sérica de Na^+ puede ser baja en la hiperglucemia (cap. 216); la glucosa no entra fácilmente en las células en los pacientes con diabetes y provoca la salida de agua de las células, con lo que se diluye la concentración sérica de Na^+ . Sin embargo, el suero es hiperosmolar debido a la elevada concentración de glucosa osmóticamente activa.

Al analizar cada caso de hiponatremia verdadera (hipoosmolar), se deben considerar el aporte y las pérdidas. O bien la ingesta de agua libre, menos las pérdidas insensibles, está elevada, o bien la eliminación renal de agua libre está disminuida, o ambas.

El riñón normal tiene una gran capacidad de excretar agua libre en condiciones hemodinámicas normales, de unos 20 l/día. Solo en raras ocasiones, como en la polidipsia psicógena, un paciente puede llegar a presentar hiponatremia simplemente por aumentar su ingesta de agua. El rasgo característico de la polidipsia psicógena es la coexistencia de hiponatremia y orina máximamente diluida (osmolalidad muy por debajo de 100 mOsm/kg). En la mayoría de los casos de hiponatremia, la gran capacidad renal de excretar agua libre está afectada, por lo que incluso una ingesta normal de agua puede causar hiponatremia.

Control de la dilución urinaria

Para que el riñón genere un gran volumen de orina, debe llegar al segmento de dilución un volumen de filtrado suficiente. La insuficiencia renal aguda oligoanúrica (cap. 112) y la insuficiencia renal crónica grave (cap. 121) son situaciones clínicas en las que la filtración glomerular es baja, por lo que disminuye este volumen. En la hipotensión (cap. 98), la depleción del volumen extracelular o los estados edematosos asociados a insuficiente llenado arterial, el aumento de la reabsorción tubular proximal da como resultado una disminución del volumen de filtrado que llega al segmento de dilución. Sin embargo, la disminución de este volumen es un efecto relativamente menor en comparación con la elevación simultánea de la ADH.

Para producir orina diluida, las células deben estar sanas y poseer sistemas de transporte activo potentes para reabsorber la sal sin reabsorber el agua. Para excretar grandes volúmenes de orina diluida, el túbulo debe mantenerse impermeable al agua después de que se haya producido una orina diluida. Para lograr esto, debe estar inhibida la secreción de ADH.

La ADH puede secretarse en respuesta a estímulos osmóticos o estímulos de volumen. La hipotensión, la depleción de volumen extracelular y los estados edematosos (insuficiencia cardíaca, cirrosis, nefrosis) asociados con llenado arterial insuficiente pueden causar un aumento en los niveles de ADH (tabla 108-2). La ADH también está elevada en el hipotiroidismo (cap. 213) y en el hipocortisolismo (cap. 214), especialmente cuando está causada por hipopituitarismo (cap. 211). En estos pacientes, el gasto cardíaco deprimido supone un estímulo de volumen para la secreción de ADH, a pesar de que los pacientes pueden estar eurolémicos en el

TABLA 108-2 GRUPOS DE TRASTORNOS ASOCIADOS CON HIPOOSMOLALIDAD

TRASTORNO	EJEMPLO
Depleción del volumen extracelular y depleción del volumen plasmático efectivo de los trastornos edematosos	Insuficiencia cardíaca, cirrosis, nefrosis
Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)	V. tabla 108-3
Trastornos endocrinos con euvolesmia en la exploración física	Hipotiroidismo
Aumento de ADH por fármacos	Clorpropamida
Insuficiencia renal Diuréticos tiazídicos	Aguda o crónica Hipertensión en ancianos
ADH, hormona antidiurética.	

examen físico. Algunos diuréticos (p. ej., las tiazidas) ejercen sus efectos inhibiendo la absorción de sal en el segmento de dilución cortical. La hipopotasemia grave disminuye el transporte de sodio fuera de las células del túbulo renal y, por lo tanto, disminuye la cantidad de sal que se puede reabsorber. Además, fármacos como la clorpropamida aumentan la liberación de ADH, lo que altera la excreción de agua, y también aumentan la sensibilidad del túbulo renal a la ADH. Cuando el túbulo se vuelve más sensible, puede desarrollarse hiponatremia incluso con pequeñas ingestas de agua. Por último, una serie de trastornos asociados a ADH elevada en ausencia de estímulos de volumen o farmacológicos se engloban bajo la denominación de síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH; tabla 108-3).

Hipoosmolaridad secundaria a trastornos de la volemia

En situaciones como la disminución del volumen extracelular o la disminución del volumen plasmático efectivo, como ocurre en la insuficiencia cardíaca o la cirrosis, la capacidad del riñón para producir grandes cantidades de orina diluida se ve gravemente afectada. En esta alteración intervienen dos alteraciones: la secreción de ADH a pesar de la hipoosmolaridad y, en menor medida, la llegada de una cantidad insuficiente de líquido tubular al segmento de dilución.

En estas situaciones clínicas, los mecanismos aferentes estimulan la liberación de renina y la formación de angiotensina II. El volumen de líquido que sale del túbulo proximal y pasa al asa de Henle será, por tanto, menor que el que llega al asa en estados de expansión de volumen. Así pues, la cantidad de agua libre que se puede formar y excretar será menor, aunque la función del asa de Henle sea normal. Debido a que la cantidad de sal y agua reabsorbidas en el túbulo proximal es mayor de lo normal, la concentración tubular de otras sustancias que no atraviesan las membranas con tanta facilidad como el agua también aumentará. Dado que la urea y el ácido úrico son difusibles a través de la membrana tubular, se reabsorberán mucho más, al ser mayor la diferencia de concentración a través de la membrana. Por ello, en estas situaciones, la concentración plasmática de urea y ácido úrico tiende a ser más alta de lo normal.

En todas estas situaciones (depleción del volumen extracelular, insuficiencia cardíaca y cirrosis), la secreción de ADH aumenta debido a la activación de los receptores de volumen. Estos pacientes requieren una osmolalidad más baja para suprimir la secreción de ADH y tienen niveles más altos de ADH en osmolalidades por encima del punto de ajuste. Este alto nivel de ADH, que es el factor clave para el desarrollo de hipoosmolaridad en estas situaciones, disminuirá aún más en la excreción de agua libre y acentuará la hiponatremia. La disminución del volumen de orina diluida que puede excretarse no provocará hipoosmolaridad a menos que la ingesta de agua del paciente supere la cantidad de agua excretada. Para una alteración determinada de la excreción de agua, la gravedad de la hipoosmolaridad es proporcional a la ingesta de agua. En la depleción de volumen extracelular y en la insuficiencia cardíaca se activa el mecanismo de la sed, con el consiguiente aumento de la ingesta de agua. No solo disminuye la excreción de agua, sino que también aumenta la ingesta de agua.

Enfermedad de Addison

El hipoadosteronismo se asocia típicamente a hiponatremia, debido en gran medida a que en esta enfermedad se produce una depleción del volumen extracelular. La depleción de volumen se debe a una disminución de la reabsorción de sal en el conducto colector debido a la ausencia de aldosterona. A diferencia de otros pacientes con depleción de volumen extracelular, la excreción urinaria de sodio será alta. La deficiencia de glucocorticoides también puede contribuir al desarrollo de hiponatremia (v. más adelante).

Hiponatremia inducida por tiazidas

La hiponatremia por uso de tiazidas, que es la causa más común de hiponatremia inducida por fármacos, se observa aproximadamente en el 9% de los pacientes tratados. Sin

TABLA 108-3 CAUSAS DEL SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE ADH**PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE ADH POR TUMORES**

Carcinoma broncogénico (cap. 182)
 Adenocarcinoma de páncreas (cap. 185)
 Adenocarcinoma de duodeno (cap. 184)
 Carcinoma del uréter (cap. 187)
 Linfoma no hodgkiniano (cap. 176)
 Enfermedad de Hodgkin (cap. 177)
 Timoma (cap. 394)

ENFERMEDADES PULMONARES

Tuberculosis (cap. 308)
 Neumonía (cap. 91)
 Aspergilosis cavitaria (cap. 319)
 Absceso pulmonar (cap. 84)
 Infecciones torácicas crónicas (p. ej., bronquitis; cap. 84)
 Ventilación mecánica con presión positiva (cap. 97)

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Tumor cerebral (cap. 180)
 Encefalitis (cap. 386)
 Meningitis (cap. 384)
 Absceso cerebral (cap. 385)
 Traumatismo craneal (cap. 371)
 Hemorragia subaracnoidea (cap. 380)
 Síndrome de Guillain-Barré (cap. 383)
 Lupus eritematoso sistémico (cap. 250)
 Porfiria aguda intermitente (cap. 199)
 Como respuesta al estrés (cap. 103)

INDUCIDO POR FÁRMACOS

Carbamacepina (cap. 369)
 Desmopresina (cap. 212)
 Oxitocina (cap. 212)
 Alcaloides de la vinca (cap. 169)
 Fármacos alquilantes/antimetabolitos (cap. 169)
 Interferones
 Anticonvulsivantes (cap. 375)
 Fármacos antipsicóticos (cap. 369)
 Nicotina (cap. 29)
 Ciclofosfamida (cap. 32)
 Morfina (cap. 31)
 Amitriptilina (cap. 369)
 Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (cap. 369)
 3-4-metilendioximetanfetamina (éxtasis; cap. 31)

Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)

Si la ingesta de sal es constante y la ingesta de agua es baja, la ADH no causa perturbaciones importantes. Sin embargo, si aumenta la ingesta de agua, la excreción de agua no aumenta proporcionalmente, y el agua retenida provoca un aumento de peso. La osmolalidad plasmática y, por tanto, la concentración sérica de Na^+ disminuyen. El aumento de peso se acompaña de incremento en la excreción de sal. Si la ingesta de agua vuelve a bajar, la diuresis salina se detiene. Así pues, es la retención de agua la que hace que aumente la excreción de sal.

Si se ingieren grandes volúmenes de agua en presencia de concentraciones altas de ADH, el gran volumen de orina diluida que pasa por el asa de Henle se reabsorberá por completo en el conducto colector. El agua reabsorbida será retenida y distribuida por los diversos compartimentos líquidos, reduciendo la presión osmótica de los líquidos corporales, tal como se refleja en las mediciones de la osmolalidad plasmática o de la concentración sérica de Na^+ , que serán bajas. Dos tercios del agua retenida entrará en las células y un tercio permanecerá en el espacio extracelular. Dado que el agua no es compresible, aumentará el volumen del espacio intravascular. Un aumento subclínico del volumen extracelular (el paciente parece euvoléxico en la exploración física) provocará una disminución de la reabsorción de sal. Los mecanismos son los contrarios de los que producen retención de sal en la depleción de volumen. En la expansión de volumen, se suprimen la angiotensina II y la aldosterona, el flujo plasmático renal y la filtración glomerular tienden a ser mayores de lo normal, y la fracción de filtración es más baja de lo normal. La cantidad de líquido reabsorbido en el túbulo proximal será menor, y solutos como la urea y el ácido úrico estarán más diluidos, por lo que tendrán menos tendencia a difundirse fuera del túbulo. El nivel plasmático de creatinina también será normal o algo más bajo de lo normal, al reflejar el pequeño aumento de la filtración glomerular.

El síndrome de SIADH (v. tabla 108-3)⁴ aparece cuando hay tumores que secretan ADH. En diversos trastornos pulmonares y del SNC, la secreción de ADH aumenta por razones desconocidas. Varios fármacos también pueden ser causa de SIADH.⁵

Hipoosmolalidad secundaria a trastornos endocrinos con euvolemia

Varios problemas pueden conducir a una disminución de la excreción de agua en los pacientes con hipotiroidismo (cap. 213), que generalmente presentan niveles elevados de ADH, quizás debido a una disminución en el gasto cardíaco. Sin embargo, la hipoosmolalidad con frecuencia es desproporcionada respecto a los signos clínicos de disminución del gasto cardíaco. La hormona tiroidea también parece necesaria para mantener el número de bombas de sodio en el riñón; puesto que la reabsorción de sal en la porción ascendente del asa de Henle depende del bombeo de sodio, se perderá más Na^+ en la orina.

La deficiencia de glucocorticoides, especialmente en el hipopituitarismo, provoca una mayor liberación de ADH. El gasto cardíaco está disminuido, pero, tal como sucede en el hipotiroidismo, es probable que en el aumento de la ADH contribuya también algún estímulo independiente del volumen.

Hipovolemia

La hipovolemia es una contracción del volumen intravascular que puede deberse a trastornos renales o no renales (tabla 108-4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la hipovolemia dependen de su magnitud, de la velocidad a la que se haya desarrollado y del tipo de líquido perdido. Una historia clínica detallada generalmente revelará hemorragias, poliuria, pérdidas digestivas, fármacos o sudoración excesiva. Sin embargo, la pérdida gradual de volumen, con contracción del volumen intravascular menor del 5%, puede ser asintomática y no dar lugar apenas a signos físicos. La contracción del volumen intravascular del 5 al 15% generalmente causa síntomas y signos, sobre todo mareos e hipotensión ortostática. La sed es frecuente a medida que se agrava la pérdida de volumen. Cuando la pérdida de volumen es más rápida, puede dar provocar un fracaso hemodinámico (shock hipovolémico; cap. 98).

En la exploración física, la presión venosa yugular generalmente será inferior a 5 cmH_2O , en ausencia de factores de confusión. Hallazgos como menor turgencia de la piel o del globo ocular y las membranas mucosas secas no son indicadores fiables de hipovolemia.

Además de oliguria con osmolalidad urinaria elevada y baja concentración de sodio en la orina ($< 20 \text{ mEq/l}$), puede observarse hemoconcentración con aumento del nivel de hemoglobina, a menos que el paciente esté sangrando. La urea aumentará, a menudo de forma desproporcionada respecto al aumento de la creatinina sérica. La concentración sérica de albúmina a menudo aumenta en caso de pérdidas digestivas, urinarias o cutáneas de líquidos libres de albúmina, pero disminuye cuando se produce también pérdida de albúmina (p. ej., proteinuria, enteropatía con pérdida de proteínas y quemaduras). La pérdida de líquidos hipotónicos con ingesta o reposición insuficiente de agua produce hipernatremia. Los vómitos y la hipovolemia inducida por tiazidas y diuréticos de asa se acompañan a menudo de hipopotasemia con alcalosis metabólica. En cambio, la diarrea a menudo se asocia a acidosis metabólica sin

embargo, los diuréticos están entre los medicamentos más utilizados, por lo que la cifra absoluta de pacientes afectados es enorme. La mayoría de estos pacientes son mujeres mayores; cuando desarrollan hiponatremia, generalmente va asociada a un aumento apropiado de la sed y a retención de agua en respuesta a la depleción de volumen. Al menos en el 50% de los pacientes que desarrollan este efecto adverso, la causa se ha relacionado con un polimorfismo que reduce la actividad del transportador de prostaglandinas, lo que permite que moléculas producidas normalmente por las células principales permanezcan en la orina y activen una vía de señalización que aumenta la permeabilidad para el agua. Por lo tanto, el conducto colector, que normalmente es impermeable al agua en ausencia de ADH, ahora muestra cierta permeabilidad al agua. Las tiazidas reducen la generación de agua libre, porque inhiben la reabsorción de Na^+ en el segmento de dilución. Además, la depleción de volumen leve causada por las tiazidas hace que salga menos líquido del túbulo proximal, reduciendo aún más el volumen de orina diluida generada por el riñón.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas, que son inhibitorias del efecto de la ADH sobre el conducto colector. Por lo tanto, los AINE aumentan la sensibilidad del túbulo a la ADH. Este efecto no alterará por sí solo la absorción de agua libre, salvo que aumente el nivel de vasopresina, como sucede a menudo en los pacientes con depleción de volumen. Además, las prostaglandinas aumentan también los efectos de la angiotensina II. Cuando se administran AINE a pacientes con depleción de volumen y angiotensina II elevada, se potencia el efecto de la angiotensina II, aumenta la fracción de filtración, aumenta la reabsorción tubular proximal de agua y disminuye el volumen del filtrado que llega al túbulo distal. Como resultado, disminuye la excreción de agua libre.

TABLA 108-4 CAUSAS DE HIPOVOLEMIA ABSOLUTA Y RELATIVA**RENALES****Absoluta**

- Diuréticos
- Tubulopatías hereditarias con pérdida de sodio
- Enfermedades tubulointersticiales
- Etiología postobstructiva u obstructiva parcial
- Trastornos endocrinos (p. ej., hipoadosteronismo, insuficiencia suprarrenal)

Relativa

- Síndrome nefrótico

EXTRARRENALES**Absoluta**

- Sangrado
- Pérdidas de líquido gastrointestinal (diarrea, vómitos, ileostomía o secreciones de colostomía)
- Pérdidas de líquidos cutáneos (quemaduras, sudor)
- Pérdidas de líquidos respiratorios

Relativa

- Pérdidas por tercer espacio
- Septicemia

TABLA 108-5 ESTADOS DE RETENCIÓN DE SODIO PRIMARIA Y SECUNDARIA**PRIMARIA**

- Insuficiencia renal oligúrica
- Insuficiencia renal
- Glomerulopatías, incluido el síndrome nefrótico
- Obstrucción renovascular bilateral grave
- Exceso de mineralocorticoides
- Tubulopatías hereditarias con retención de sodio

SECUNDARIA

- Insuficiencia cardíaca
- Cirrosis
- Edemas idiopáticos

Hipervolemia

La hipervolemia es la expansión del volumen, sobre todo del extravascular, debido a una retención renal primaria o secundaria de sodio (tabla 108-5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas dependen de la cantidad y de la distribución relativa del líquido acumulado. Las manifestaciones más dañinas de la hipervolemia son la hipertensión, la congestión pulmonar, el derrame pleural con afectación respiratoria, la hepatopatía congestiva, la ascitis y los edemas periféricos, que pueden ser lo bastante graves como para afectar a la integridad cutánea y predisponer a la aparición de celulitis (cap. 412).

En la exploración física, la insuficiencia cardíaca izquierda se acompaña de congestión venosa pulmonar, con crepitantes pulmonares (cap. 52), y la insuficiencia cardíaca derecha secundaria se asocia a ingurgitación venosa yugular (v. fig. 45-2), edemas periféricos, congestión hepática e incluso ascitis (v. fig. 137-4). Para que aparezcan edemas periféricos con fóvea (v. fig. 45-6) se requiere generalmente un exceso de volumen intersticial de 3 l. Los derrames pleurales generalmente indican insuficiencia cardíaca derecha e izquierda combinada (caps. 52 y 53). La insuficiencia cardíaca aislada generalmente se asocia a presiones sanguíneas sistémicas normales o elevadas. Una hipotensión relativa sugiere insuficiencia cardíaca más grave o incluso shock cardiogénico (cap. 99). Cuando la hipotensión se debe a hipertensión portal (como ocurre en la cirrosis) o a hipoalbuminemia, las manifestaciones clínicas pueden ser similares a las de la insuficiencia cardíaca derecha pura, salvo que la presión venosa yugular no estará elevada, sino disminuida.

Las pruebas de laboratorio pueden mostrar datos de enfermedad cardíaca, pulmonar o hepática. En la insuficiencia cardíaca y otros estados de sobrecarga venosa central, se observan valores elevados de péptido natriurético cerebral (BNP). Se observa hipoalbuminemia tanto en la cirrosis como en el síndrome nefrótico, aunque en esta última hay también proteinuria marcada (cap. 113). Un nivel elevado de creatinina sérica indica insuficiencia renal aguda o crónica, que puede ser intrínseca o relacionada con una insuficiencia cardíaca avanzada (síndrome cardiorrenal) o una cirrosis hepática (insuficiencia hepatorenal).

TRATAMIENTO

El tratamiento varía dependiendo de la etiología subyacente, y consiste en optimizar los parámetros hemodinámicos en la insuficiencia cardíaca (cap. 53), mejorar la función hepática (cap. 144) o tratar el síndrome nefrótico (cap. 113). Para reducir el exceso de volumen hay que conseguir un balance negativo de sodio, que puede lograrse con diuréticos, restringiendo el sodio en la dieta o, si esto falla, mediante la eliminación de líquido por ultrafiltración extracorpórea.

Diuréticos

Los diuréticos (tabla 108-6) estimulan la excreción urinaria de sodio al inhibir su reabsorción tubular (e-fig. 108-1).

Natriuréticos de asa

Los diuréticos de asa son los más potentes, incluso en pacientes con una función renal relativamente afectada. Los diuréticos de asa inducen la pérdida de sodio al inhibir la entrada acoplada de Na^+ , Cl^- y K^+ en la porción gruesa ascendente del asa de Henle, que es la responsable de la reabsorción de alrededor del 25% del sodio filtrado. Los diuréticos de asa también causan hipercalcemia, por lo que son útiles en algunos estados hipercalcémicos (cap. 232). Entre sus efectos secundarios están la hipopotasemia y la alcalosis metabólica.

Natriuréticos del túbulo distal

Los natriuréticos del túbulo distal se suelen usar en los mismos trastornos que los natriuréticos de asa, excepto en la insuficiencia renal crónica y los trastornos del

brecha aniónica. La insuficiencia suprarrenal suele ir acompañada de hiperpotasemia y acidosis metabólica leve.

Se observa también una hipovolemia intravascular relativa en la vasodilatación que suele acompañar a la sepsis (cap. 100), a pesar de que no se hayan perdido líquidos del organismo. Dichos pacientes pueden estar gravemente enfermos, pero, por lo general, tendrán extremidades cálidas, a diferencia de los pacientes con shock cardiogénico o hipovolémico verdadero (cap. 98). Sin embargo, la hipoperfusión tisular por la sepsis puede reducir el nivel de conciencia y causar oliguria, aumento de urea y creatinina, y acidosis láctica.

TRATAMIENTO**Tto****Hipovolemia absoluta**

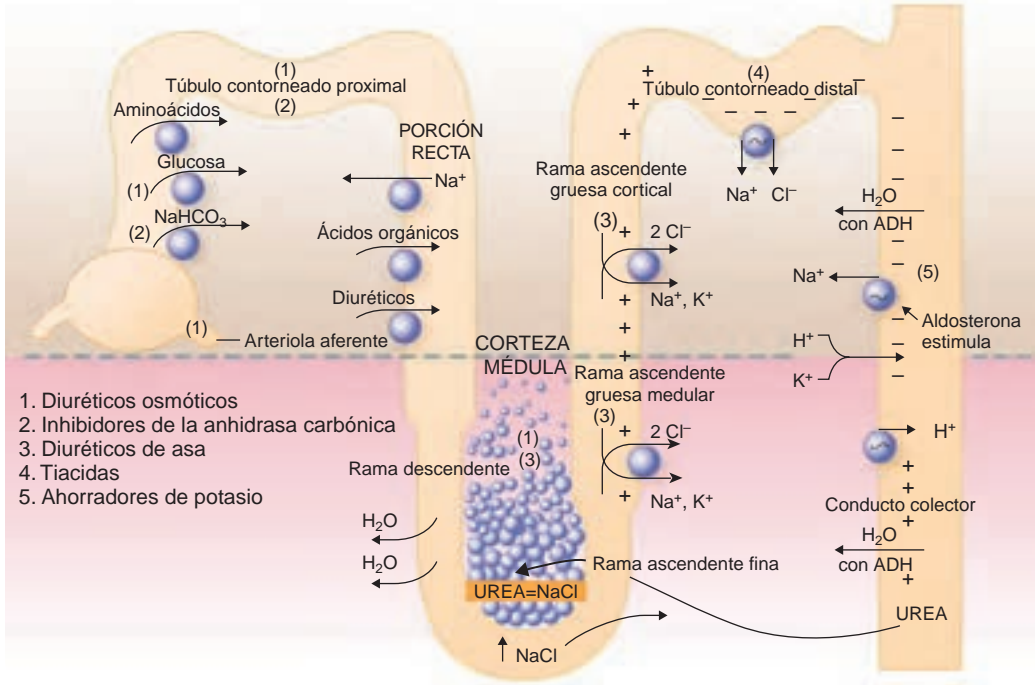
Al tratar la hipovolemia, el objetivo principal es restablecer la integridad hemodinámica y la perfusión tisular (cap. 98). El abordaje debe incluir el tratamiento de la enfermedad subyacente, siempre que sea posible, la reposición del déficit de volumen y la administración de líquidos para mantener la volemia, aunque continúe habiendo pérdidas.

La fluidoterapia a veces se comienza con una prueba diagnóstica de administración de líquidos para evaluar la respuesta de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el estado mental del paciente. Por ejemplo, si hay dudas sobre el estado de volumen del paciente, se puede administrar una dosis de prueba de 500 ml de solución salina isotónica o de solución de Ringer lactato en 20-30 min.⁶ A veces puede ser útil la monitorización hemodinámica invasiva para dirigir la reposición inicial de líquidos, pero no se recomienda la monitorización invasiva de rutina ni la reposición de líquidos con objetivos fijos.⁵

La reposición de líquidos debe guiarse por la vigilancia continua de los parámetros clínicos, mejor que por una estimación *a priori* del déficit de volumen.⁷ La infusión de 1 l de solución salina isotónica aumenta el volumen plasmático en unos 300 ml, mientras que 1 l de glucosa al 5% en agua (G_5A) se distribuye uniformemente por todos los compartimentos líquidos corporales, y solo queda el 10-15% en el compartimento intravascular.

En caso de acidosis metabólica acompañante (cap. 110), se puede agregar bicarbonato sódico hipertónico a una solución salina semiisotónica para crear una solución de reposición isotónica adecuada para corregir el trastorno acidobásico. Del mismo modo, está indicado añadir cloruro potásico en pacientes con depleción de potasio concurrente (cap. 109). La administración de coloides no es, en general, tan aconsejable como la de cristaloides para la reposición de líquidos. Sin embargo, los hemoderivados son fundamentales en caso de hemorragia y los coloides pueden ser útiles en pacientes con quemaduras (cap. 103) y en pacientes con traumatismos en el ámbito extrahospitalario. Las soluciones cristaloides equilibradas (p. ej., solución de Ringer lactato o Plasma-Lyte A) son preferibles a la solución salina normal en los pacientes críticos,⁸ pero no han mostrado un beneficio adicional en los pacientes no críticos.⁹

La hipovolemia relativa provocada por la vasodilatación periférica requiere tratar la causa subyacente, como sepsis (cap. 100) o anafilaxia (cap. 238). Mientras se instaura este tratamiento, los cristaloides isotónicos son la base del tratamiento hasta que se normalicen la resistencia vascular y la capacidad de los vasos. Estos pacientes también pueden requerir tratamiento vasoconstrictor (cap. 100).



E-FIGURA 108-1. Principales procesos de transporte a lo largo de los segmentos de la nefrona y principales lugares de acción de los diuréticos. El lugar de acción de los diuréticos se muestra mediante números entre paréntesis en cada segmento de la nefrona; los números corresponden a los de la lista de diuréticos en la parte inferior izquierda de la figura. ADH, hormona antidiurética. (Tomado de Kokko JP. Diuretics. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *The Heart*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1998.)

TABLA 108-6 DIURÉTICOS Y OTROS FÁRMACOS NATRIURÉTICOS

DIURÉTICOS DE USO HABITUAL	RANGO DE DOSIS DIARIA	REACCIONES ADVERSAS	COMENTARIOS
Tiacidas (orales)		Exantema, neutropenia, trombocitopenia, hiperglucemia, hiperuricemia	Generalmente ineficaz con FG menor de 30-40 ml/mm (metolazona, 20-30 ml/mm)
Hidroclorotiacida	25-100 mg		
Metolazona	2,5-5 mg		
Clortalidona	20-50 mg		
Diuréticos de asa (orales o intravenosos)		Ototoxicidad en dosis altas	Inicio rápido, corta duración Dosis fraccionadas si hay función renal normal; administre por vía intravenosa en situaciones aguda o si la absorción digestiva está disminuida Se pueden administrar hasta 500 mg de furosemida (o equivalente) en la insuficiencia renal grave
Furosemida	20-320 mg		
Bumetanida	1-8 mg		
Torsemida	20-200 mg		
Ahorradores de potasio		Hiperpotasemia	No muy potentes
Espironolactona	25-400 mg		
Triamtereno	25-100 mg		
Amilorida	5-20 mg		
Eplerenona	25-50 mg		
Vaptanos		Estreñimiento, aumento de la sed, hiperglucemia, hepatotoxicidad	Empleados sobre todo en la hiponatremia
Tolvaptán	15-60 mg		
Conivaptán	20-40 mg i.v.		

FG, filtración glomerular.

metabolismo del calcio. Los natriuréticos del túbulo distal bloquean el mecanismo de cotransporte de cloruro sódico a través de las membranas plasmáticas apicales del túbulo distal. Los natriuréticos tiacídicos favorecen la hipocalciuria y la retención de calcio, por lo que son útiles para controlar estados hipercalcémicos e incluso algunos tipos de nefrolitiasis (cap. 117). Al igual que los diuréticos de asa, los diuréticos tiacídicos pueden causar hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Natriuréticos del conducto colector

La espironolactona y la eplerenona compiten con la aldosterona e inhiben la absorción de sodio en el conducto colector, donde también suprimen la secreción de potasio. El triamtereno y la amilorida, que bloquean directamente la absorción de sodio por las células del conducto colector, también suprimen la secreción de potasio. En consecuencia, estos fármacos que actúan sobre el conducto colector se usan combinados con tiacidas y natriuréticos de asa para evitar la hipopotasemia, aunque, si no se emplean con cuidado, pueden provocar hiperpotasemia. La espironolactona y la eplerenona son útiles para tratar trastornos caracterizados por hiperaldosteronismo secundario (como la cirrosis con ascitis), para estimular la natriuresis en pacientes hipopotasémicos y para bloquear competitivamente los receptores de mineralocorticoides no epiteliales en pacientes con disfunción ventricular izquierda (cap. 53). La nesiritida, una versión recombinante de un péptido natriurético cerebral natural, es útil en pacientes con insuficiencia cardíaca cuando se combina con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (enalapril).[■]

Natriuréticos del túbulo proximal

Los natriuréticos del túbulo proximal se emplean muy raramente como tratamiento primario, aunque en alguna ocasión son útiles como complementos de los natriuréticos de asa cuando estos, por sí solos, no resultan lo bastante eficaces. La acetazolamida, que es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, bloquea la reabsorción proximal de bicarbonato sódico y puede provocar acidosis hiperclorémica, a diferencia del resto de natriuréticos, que actúan antes de la llegada del filtrado a la nefrona distal. La metolazona bloquea la absorción de cloruro sódico en el túbulo proximal, así como en el comienzo del túbulo distal, pero puede causar fosfatúria.

Tratamiento diurético combinado

Los pacientes con gran avidez renal por el sodio pueden ser resistentes a las dosis habitualmente recomendadas de cada diurético y pueden requerir combinaciones que actúen en distintos sitios a lo largo de la nefrona. La adición de tolvaptán (un antagonista del receptor de arginina vasopresina V2, que se administra en dosis de 15 mg una vez al día y se aumenta hasta 60 mg una vez al día) a la furosemida puede aumentar la diuresis inicial, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda (y más aún en los pacientes que también presentan hiponatremia o insuficiencia renal). Sin embargo, la adición de tolvaptán a la furosemida puede no mejorar la disnea, quizás por no ser venodilatador.[■] En estos pacientes deben vigilarse estrechamente las concentraciones plasmáticas de sodio, potasio, magnesio, calcio y fosfato.

La restricción de sodio no aumenta claramente el balance negativo de líquidos en comparación con lo que se puede lograr con furosemida sola.[■] Sin

embargo, si no se restringe el sodio en la dieta, los pacientes necesitarán dosis más altas de diuréticos y pueden volver a acumular líquido. Por tanto, puede ser útil limitar el sodio a 50-100 mmol/día, para lo cual deben evitarse la sal añadida y los alimentos ricos en sodio. Los sustitutos de sodio también pueden ser útiles, pero deben usarse con precaución para evitar la hiperpotasemia en caso de que el sustituto de la sal contenga potasio. Hay que vigilar la ingesta calórica y la nutrición para garantizar que la dieta baja en sal no cause desnutrición proteico-energética. La restricción de agua no es un tratamiento adecuado para la hipovolemia y puede ser dañina, salvo que la concentración plasmática de sodio sea inferior a 135 mmol/l o se desarrolle una hiponatremia sintomática.

Ultrafiltración extracorpórea

En una pequeña parte de los pacientes con insuficiencia renal sobreañadida o con resistencia extrema a la acción natriurética, puede ser necesaria la eliminación directa del exceso de volumen mediante ultrafiltración, hemodiálisis o diálisis peritoneal (cap. 122).

Hiponatremia

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hiponatremia, o concentración plasmática de sodio menor de 136 mmol/l, a menudo es un hallazgo incidental en análisis de rutina o bien se encuentra al estudiar otros síndromes clínicos. La hiponatremia puede ser hipertónica, isotónica o hipotónica.⁸ La hiponatremia hipertónica se debe a la acumulación de solutos eficaces que no contienen sodio, como concentraciones muy altas de glucosa en pacientes diabéticos o de manitol o glicerol exógenos. La hiponatremia isotónica no se acompaña de ninguna alteración de otros electrolitos y casi siempre se debe a una pseudohiponatremia por hiperlipidemia o hiperglobulinemia marcadas.

La hiponatremia hipotónica siempre refleja algún trastorno subyacente importante con retención anormal de agua corporal (v. tabla 108-2). La hiponatremia hipotónica se puede subclassificar en hipervolémica (p. ej., insuficiencia cardíaca [cap. 53], cirrosis con ascitis [cap. 144], insuficiencia renal avanzada [cap. 121]) o hipovolémica (cuando se produce una mayor pérdida de sodio que de agua a través del tubo digestivo [diarrea] o con la orina [p. ej., diuréticos tiacídicos], o cuando el líquido de reposición ingerido o administrado es más hipotónico que el líquido perdido).

Los síntomas de la hiponatremia hipotónica dependen de su duración, gravedad y velocidad de instauración.⁹ Cuando se desarrolla en horas o días, la hinchazón cerebral aguda o el edema cerebral pueden manifestarse por dolor de cabeza, letargo, convulsiones y disminución del nivel de conciencia, que puede llegar hasta el coma y la muerte, especialmente en mujeres entre la menarquia y la menopausia.¹⁰ Sin embargo, si la velocidad de descenso de la concentración plasmática de sodio es más gradual, la adaptación osmótica puede evitar manifestaciones clínicas graves incluso con hiponatremia grave (concentración plasmática de sodio < 120 mmol/l).

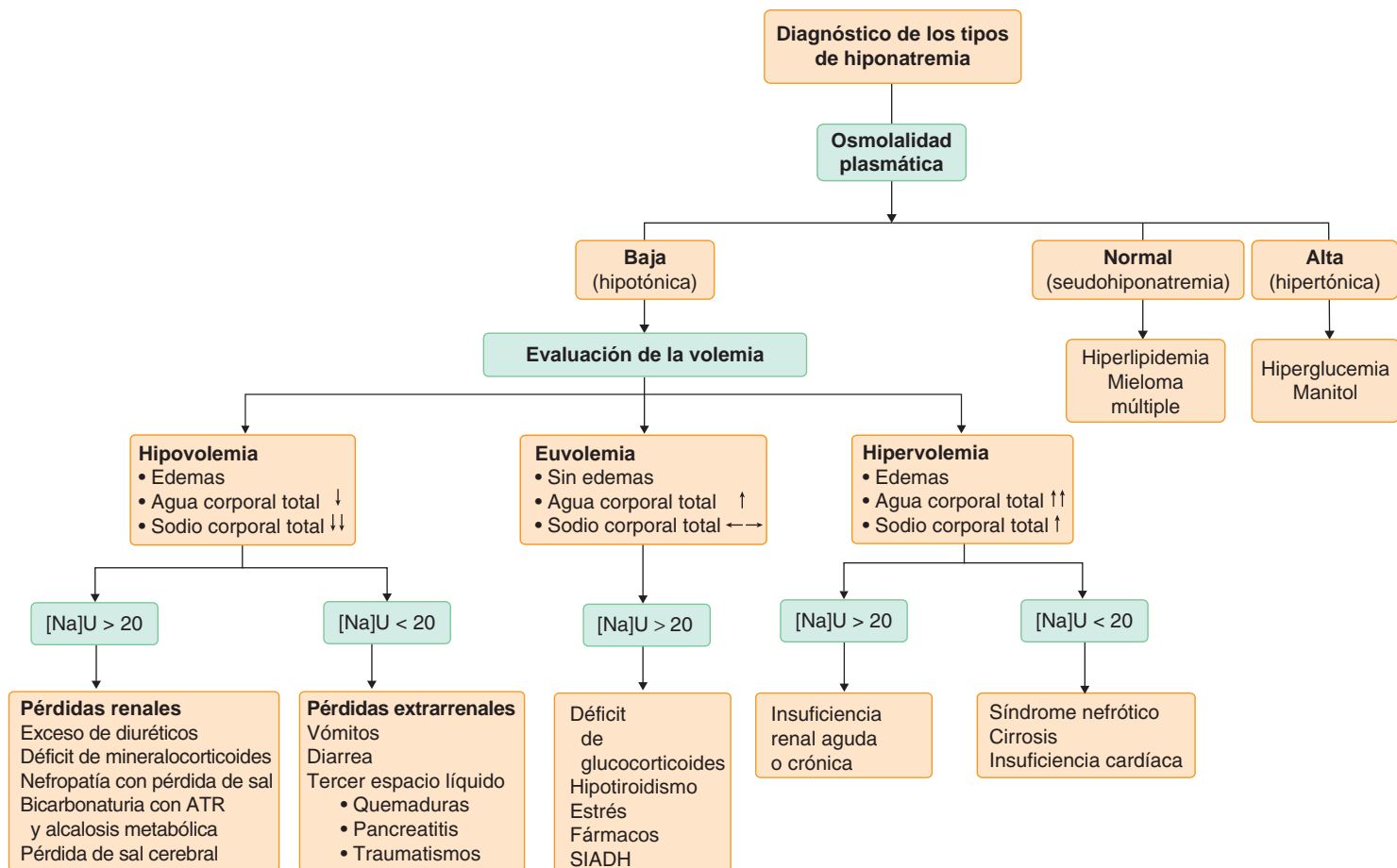


FIGURA 108-3. Enfoque diagnóstico de la hiponatremia. ATR, acidosis tubular renal; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. (Modificado de Halterman R, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Brady H, Wilcox C, eds. *Therapy in Nephrology and Hypertension*. Philadelphia: Saunders; 1999:256; and Data from Cohen DM, Ellison DH. Evaluating hyponatremia. *JAMA*. 2015;313:1260-1261.)

La evaluación cuidadosa, incluyendo la revisión de los valores previos de sodio plasmático, ayudará a determinar la velocidad de instauración y proporcionará pistas importantes sobre la etiología (fig. 108-3). En la exploración física hay que evaluar posibles signos de hipervolemia (cap. 52). Por el contrario, la hipotensión ortostática y la taquicardia sugieren hipovolemia. Deben determinarse la urea, los electrolitos plasmáticos, el nivel de glucosa y la osmolalidad, con el fin de comparar la osmolalidad plasmática medida con la calculada mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Osmolalidad plasmática (mOsm/kg)} = 2\text{Na}^+ (\text{mmol/l}) + (\text{nitrógeno ureico}[\text{mg/dl}]/2,8) + (\text{glucosa}[\text{mg/dl}]/18)$$

Otras pruebas analíticas que deben realizarse en pacientes seleccionados son pruebas de función hepática y medición de las concentraciones plasmáticas de creatinina, ácido úrico, hormona estimulante de la tiroides y cortisol; si está indicada, se debe realizar una prueba de estimulación con adrenocorticotropina (cap. 214). El aumento proporcional de la urea y la creatinina apunta a una enfermedad renal intrínseca, mientras que una elevación desproporcionada de la urea respecto a la creatinina sugiere hipovolemia con tendencia a la azoemia prerrenal (cap. 112). Por su parte, los niveles muy bajos de urea y de ácido úrico son típicos tanto del SIADH como del síndrome de pérdida de sal cerebral (v. «Hiponatremia normovolémica e hipovolémica»).

En torno al 85% de los pacientes hospitalizados con hiponatremia presentan hiponatremia verdadera, de los cuales alrededor del 25% están hipovolémicos, otro 25% tienen un estado edematoso, alrededor de un tercio están normovolémicos y el resto generalmente presentan insuficiencia renal. Dado que la concentración plasmática de sodio disminuye aproximadamente 1,6 mmol/l por cada aumento de 100 mg/dl (5,5 mmol/l) en la concentración plasmática de glucosa, una elevación acentuada de la concentración plasmática de glucosa puede causar hiponatremia hipertónica. A diferencia de la hiperglucemia, la urea elevada no altera la concentración plasmática de sodio, a pesar de que la urea contribuye a la osmolalidad plasmática medida en el laboratorio; por lo tanto, un paciente hiponatremico con una osmolalidad plasmática normal o elevada en un análisis que pueda atribuirse por completo al aumento de la urea debe considerarse que presenta una hiponatremia hipotónica.

Una discrepancia en la cual la osmolalidad medida en el plasma excede la osmolalidad calculada, incluso tras tener en cuenta la glucosa y la urea, indica la presencia de algún soluto pequeño no identificado (brecha osmolar), como un alcohol (p. ej., etanol, metanol, etilenglicol o alcohol isopropílico) o un anión orgánico de algún ácido débil, que aumentan la brecha aniónica plasmática. Dado que estas pequeñas moléculas no afectan al movimiento del agua, el equilibrio hídrico del paciente dependerá de la concentración plasmática de sodio. Sin embargo, ante una brecha osmolar elevada se debería investigar un posible envenenamiento o intoxicación, o una acidosis orgánica (cap. 110).

Una vez establecida la existencia de una hiponatremia hipotónica verdadera, la evaluación tiene como objetivo clasificar la causa en tres categorías, en función del estado de volemia del paciente (v. fig. 108-3). Las alteraciones en las pruebas de la función hepática pueden indicar la presencia de una hepatopatía y un estado de hiponatremia hipervolémica. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca es clínico, aunque puede ser apoyado por la cifra de BNP, la radiografía de tórax o el ecocardiograma (cap. 52).

En ausencia de edema clínicamente obvio, una concentración baja de sodio urinario (< 20 mmol/l) o una baja excreción fraccionaria de sodio (< 1%) respaldan el diagnóstico de hiponatremia hipovolémica secundaria a pérdidas extrarrenales o a pérdidas renales previas que ya han cesado. En la hipovolemia por pérdidas renales persistentes, la concentración urinaria de sodio puede mantenerse alta a pesar de la hipovolemia, pero la excreción fraccionaria de urea también puede ser baja (< 35%). Una alta concentración urinaria de potasio sugiere el uso de diuréticos eliminadores de potasio, mientras que la concentración urinaria de potasio será baja (< 20 mmol/l) cuando se pierde potasio debido a diarrea o vómitos.

La combinación de hiponatremia hipotónica sin hipovolemia, hipervolemia, hipotiroidismo ni insuficiencia suprarrenal, junto con concentraciones plasmáticas bajas de urea y ácido úrico, es muy sugestiva de un SIADH. La concentración urinaria de sodio generalmente es mayor de 40 mmol/l y a menudo superior a 100 mmol/L. La falta de mejoría sostenida tras una prueba de sobrecarga de volumen con sal apoya más aún el diagnóstico de SIADH e indica que habría que investigar la causa (v. tabla 108-3). Una radiografía o una tomografía computarizada de tórax pueden ayudar a identificar lesiones intratorácicas asociadas con SIADH.

Hiponatremia hipervolémica

En la hiponatremia hipervolémica hay exceso tanto de agua como de sodio, pero el exceso de agua es mayor que el exceso de sodio. Las causas más frecuentes son la insuficiencia cardíaca (cap. 52), la cirrosis descompensada (cap. 144) con ascitis (cap. 137) y la insuficiencia renal avanzada (cap. 122), similares a las de la hipovolemia sin hiponatremia. La concentración urinaria de sodio es inferior a 20 mmol/l, y la excreción fraccionaria de sodio es menor del 1% (a pesar de la obvia expansión del volumen, generalmente con edemas), salvo que se vea alterada por una natriuresis inducida por diuréticos.

Hiponatremia normovolémica e hipovolémica

Las hiponatremias normovolémica e hipovolémica pueden ser difíciles de distinguir entre sí, ya que la hipovolemia leve puede ser difícil de detectar con la anamnesis y la exploración física. La concentración urinaria baja de sodio y la excreción fraccionaria baja de sodio son típicas de la hipovolemia extrarrenal, pero la concentración urinaria de sodio generalmente está elevada cuando la hipovolemia se debe a pérdidas urinarias.

La hiponatremia hipovolémica siempre indica pérdida de sodio pasada o actual (a menudo junto con pérdida de potasio), acompañada por un menor grado de pérdida de agua, con niveles de ADH adecuadamente elevados en respuesta a la hipovolemia. En la mayoría de los casos, la pérdida de sodio produce disminución del volumen, lo que activa la sed, que hace que el paciente beba agua; dado que la liberación de ADH mediada por volumen está conservada, se desarrolla hiponatremia. La hiponatremia es una complicación frecuente de la diarrea (cap. 131) cuando el líquido diarreico es secretor y rico en electrolitos. La hiponatremia inducida por la sudoración ocurre en individuos que ingieren un gran volumen de líquidos hipotónicos, a menudo agua pura, mientras que pierden sodio con el sudor.

Entre las causas renales de hiponatremia hipovolémica (v. fig. 108-3) están la hiponatremia inducida por tiacidas y el síndrome de pérdida de sal cerebral. La hiponatremia inducida por tiacidas ocurre cuando pacientes con capacidad de dilución urinaria deteriorada excretan orina concentrada porque las tiacidas no afectan a la capacidad de la médula renal para concentrar la orina. Los pacientes tratados con tiacidas son especialmente susceptibles a la hiponatremia cuando ingieren o reciben soluciones hipotónicas que exceden su capacidad máxima de excretar agua libre de electrolitos con la orina. En la pérdida de sal cerebral, pacientes que han sufrido algún traumatismo cerebral o hemorragia intracraneal presentan una pérdida renal de sodio inapropiada; los niveles de ADH aumentan y los pacientes desarrollan hiponatremia si ingieren o se les administra un líquido hipotónico. El SIADH se caracteriza también por altas concentraciones de sodio urinario e hiponatremia, pero solo en la pérdida de sal cerebral se observa una excreción fraccionaria elevada de ácido úrico.

En la hiponatremia hipotónica normovolémica, una concentración urinaria de sodio superior a 40 mmol/l generalmente indica la presencia de un SIADH (v. tabla 108-3), aunque el hipotiroidismo (cap. 213) y la insuficiencia de glucocorticoides suprarrenales (cap. 214) pueden asociarse con hiponatremia hipotónica similar a la del SIADH, pero sin hipovolemia clínicamente evidente. El embarazo, que también se asocia con sed y con disminución del umbral osmótico para la liberación de ADH, da lugar a hiponatremia leve (cap. 226).

Otro escenario infrecuente con hiponatremia normovolémica es el síndrome de «potomanía de cerveza».¹¹ Cuando los pacientes consumen grandes cantidades de cerveza (rica en hidratos de carbono y agua, pero pobre en sodio y electrolitos), la ausencia de ingesta proteica limita la producción y excreción de urea, lo que limita la cantidad solutos urinarios no electrolitos y, por tanto, la excreción urinaria de agua. Esto, junto con los grandes volúmenes de cerveza ingeridos, da como resultado la combinación inusual de un estado hiponatrémico hipotónico normovolémico y una osmolalidad urinaria baja.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la hiponatremia varía en función de la urgencia de la situación clínica, de su causa y del diagnóstico concreto (fig. 108-4). La hiponatremia debe abordarse desde el punto de vista de la ganancia de agua libre, comparada con la eliminación de agua.¹²

El primer principio fundamental es que la velocidad de corrección debe guiarse por la edad, el sexo y el estado neurológico del paciente, así como por cualquier información sobre concentraciones plasmáticas de sodio o valores de osmolalidad recientes o pasados. Una corrección demasiado tardía de la hiponatremia puede perpetuar el edema cerebral, provocando daños neurológicos irreversibles y la muerte, sobre todo en mujeres en edad reproductiva y en pacientes cuya hiponatremia se desarrolló a un ritmo que sobrepasó la velocidad de adaptación osmótica en el cerebro. Por el contrario, una corrección demasiado rápida o una hipercorrección de la concentración de sodio hasta un nivel más alto que el necesario para proteger al paciente de las secuelas neurológicas del edema cerebral pueden provocar el devastador, y a menudo irreversible, *síndrome de desmielinización osmótica*, que se caracteriza por nivel de conciencia fluctuante, parálisis pseudobulbar, ataxia, disartria, dificultad para

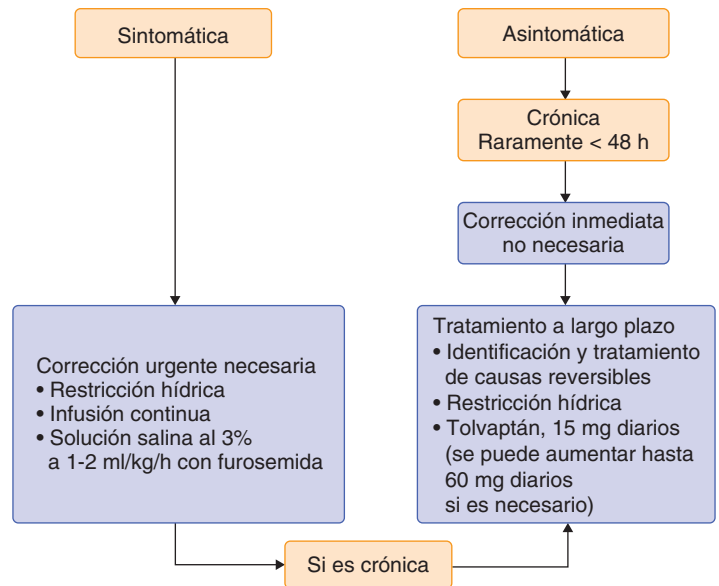


FIGURA 108-4. Tratamiento de la hiponatremia normovolémica grave. (Adaptado de Thurman J, Halterman R, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Brady H, Wilcox C, eds. *Therapy in Nephrology and Hypertension*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2003; y tomado de Berl T. Vasopressin antagonists. *N Engl J Med*. 2015;372:2207-2216.)

la deglución y alteraciones características del tronco encefálico en la resonancia magnética (RM).

El segundo principio fundamental es que es importante identificar y tratar cualquier trastorno subyacente, como la hipervolemia de la insuficiencia cardíaca (caps. 52 y 53). En pacientes hipovolémicos, la administración adecuada de líquidos puede corregir la hiponatremia.

Hiponatremia aguda

Si se sabe que la hiponatremia es aguda (< 24-48 h) y se acompaña de síntomas neurológicos graves (p. ej., convulsiones o disminución del nivel de conciencia), la corrección debe ser rápida: la infusión de 4-6 mmol/l de sodio en 4-6 h debería ser suficiente para revertir los síntomas neurológicos más graves. El incremento total de la concentración de sodio no debe superar los 6-12 mmol/l en las primeras 24 h, o 18 mmol/l en 48 h. El tratamiento se basa en la restricción de agua, y la solución salina concentrada se reserva para los pacientes sintomáticos en quienes la respuesta a los antagonistas de la vasopresina sea demasiado lenta.¹³

Hiponatremia crónica

La hiponatremia sintomática y las concentraciones de sodio por debajo de 125-130 mmol/l requieren tratamiento específico, pero se pueden tolerar grados leves de hiponatremia asintomática durante largos períodos. En los pacientes que se sabe que han desarrollado hiponatremia gradualmente o en los que no existe un registro previo, la velocidad de corrección de la concentración de sodio no debe exceder los 0,5 mmol/l/h, y el aumento total en la concentración de sodio no debe exceder los 8 mmol/l en cualquier período de 24 h, incluso (y especialmente) cuando la concentración inicial de sodio sea extremadamente baja (< 110 mmol/l), siempre que la hiponatremia no vaya acompañada de síntomas neurológicos graves. Los pacientes con hiponatremia crónica grave en el contexto de desnutrición, alcoholismo u otra enfermedad crónica son especialmente susceptibles a la desmielinización osmótica. Es fundamental monitorizar con frecuencia la concentración plasmática de sodio y la osmolalidad. Si se supera la velocidad de corrección segura, se puede prevenir la desmielinización osmótica disminuyendo esta velocidad, volviendo a una concentración plasmática de sodio más baja mediante la administración racional de soluciones hipotónicas o administrando análogos de la vasopresina (v. más adelante).

En la hiponatremia hipervolémica, el objetivo es eliminar sal y agua, pero más de esta última en términos relativos. La restricción de agua es útil, pero a menudo resulta insuficiente. El tratamiento con el antagonista del receptor V₂ de AVP tolvaptán (a partir de 15 mg una vez al día, hasta una dosis máxima de 60 mg una vez al día) aumenta el sodio en el plasma una media de 3,6 mEq/l a los 4 días y de 4,4 mEq/l a los 30 días. El tolvaptán es tan eficaz como la solución salina al 3% para corregir la hiponatremia en 48 h y, mejor aún, en 72 h. El tolvaptán también mejora los síntomas y el pronóstico en los pacientes con hiponatremia hipervolémica, incluidas la insuficiencia cardíaca descompensada y la cirrosis hepática. En la insuficiencia cardíaca descompensada aguda, el tolvaptán puede reducir la necesidad de dosis muy altas de furosemida y, por tanto, sus posibles efectos secundarios. En la hiponatremia asintomática leve a moderada (concentración sérica de sodio 121-134 mEq/l), el tolvaptán

revierte la hiponatremia y, de este modo, mejora la neurocognición más que el placebo. Los vaptanos también son útiles en estados hiponatremicos normovolémicos, como el SIADH (v. más adelante), pero deben evitarse con diligencia en los estados hiponatremicos hipovolémicos.

Hiponatremia hipotónica hipovolémica

Cuando la hipovolemia es evidente (historia clínica congruente, hipotensión ortostática, concentración baja de sodio en la orina en el contexto de pérdidas extrarrenales de líquidos, elevación de la urea plasmática desproporcionada respecto al aumento de la creatinina y concentraciones elevadas de ácido úrico), el tratamiento de elección es la solución salina isotónica. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar solución salina isotónica a estos pacientes, porque la administración de pequeños volúmenes de esta solución a veces puede inducir una disminución brusca de la osmolalidad urinaria, con diuresis acuosa acompañante y corrección demasiado rápida de la hiponatremia. Por ello, es necesario el control horario de la diuresis, la osmolalidad urinaria, la concentración plasmática de sodio y la osmolalidad plasmática. Si se observa una caída rápida de la osmolalidad urinaria acompañada de diuresis acuosa, hay que detener inmediatamente la reposición de volumen y, en algunos casos, administrar soluciones hipotónicas o incluso análogos de la vasopresina (v. más adelante) para que el aumento de la concentración de sodio se produzca a la velocidad recomendada. Cuando la hipovolemia no es evidente, pero no se puede descartar, el descenso brusco de la osmolalidad urinaria ante una prueba de sobrecarga con solución salina confirma la sospecha de hipovolemia y, al mismo tiempo, inicia el tratamiento. Por el contrario, si no se observa una respuesta de este tipo, eso indica que el diagnóstico es de hiponatremia normovolémica.

Hiponatremia normovolémica

En pacientes con hiponatremia normovolémica, el enfoque terapéutico más apropiado es abordar el hipotiroidismo (cap. 213), la insuficiencia suprarrenal (cap. 214) o el SIADH causantes. Si no se puede identificar o revertir una causa subyacente, el tratamiento tendrá como objetivo generar gradualmente un balance hídrico negativo neto. El tolvaptán oral en dosis ajustadas (comenzando con 15 mg una vez al día y aumentando hasta un máximo de 60 mg una vez al día) y un mecanismo de la sed intacto son cruciales para evitar la poliuria o la hipernatremia. En los raros casos donde sea urgente corregir la hiponatremia, se puede utilizar con precaución conivaptán intravenoso (dosis de carga de 20 mg, seguida de 40-80 mg/día en infusión continua). Sin embargo, cuando el estado de volemia sea incierto, es mejor evitar estos agentes. La hemodilisis, que puede elevar con rapidez la concentración plasmática de sodio, debe reservarse para los casos más extremos de hiponatremia aguda potencialmente mortal para la cual no se disponga de ninguna otra solución (cap. 122).

Hipernatremia

La hipernatremia (concentración plasmática de sodio superior a 144 mmol/l) siempre refleja un estado de hipertonicidad, con una concentración elevada de solutos osmóticamente activos en todos los compartimentos de líquidos corporales. En condiciones normales, las pérdidas diarias obligadas de agua son de unos 500 ml, y consisten principalmente en vapor de agua en el aire espirado y pérdidas insensibles con el sudor. La cantidad mínima de agua necesaria para mantener los solutos urinarios en disolución es de unos 500 ml/día. Sin embargo, en ambientes cálidos y secos, la sudoración puede provocar pérdidas masivas de agua de hasta 1 l/h. Si la ingesta diaria de agua es inferior a las pérdidas obligadas de agua, aumentará la presión osmótica de los líquidos corporales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Aunque la hipernatremia puede diagnosticarse como un hallazgo fortuito en el laboratorio, es más frecuente encontrarla en el contexto de alguna enfermedad subyacente grave con más alteraciones de la homeostasis de los líquidos corporales (tabla 108-7). Los pacientes con hipernatremia hipovolémica han perdido sodio y agua, pero la pérdida neta de agua es proporcionalmente mayor que la pérdida neta de sodio.

Las principales consecuencias clínicas del aumento de la tonicidad de los líquidos corporales son confusión, convulsiones, déficits neurológicos focales y nivel de conciencia progresivamente decreciente, que puede progresar al coma. En ausencia de algún problema neurológico subyacente o de alguna alteración del mecanismo de la sed, sería de esperar que el paciente se quejara de sed, a menos que la lesión neurológica hubiera alterado el nivel de conciencia. La falta de reposición de las pérdidas de líquido hipotónico suele reflejar una alteración del mecanismo de la sed, una discapacidad o enfermedad que impide que el paciente responda a la sed, o la falta de reconocimiento por parte del médico de la necesidad de reponer líquidos hipotónicos. En raras ocasiones, la alteración de la sed en pacientes que están despiertos y alerta puede deberse a lesión de los osmorreceptores hipotalámicos que controlan la percepción de la sed y la respuesta a la misma, que es un trastorno conocido como *hipodipsia primaria*. En pacientes con hipernatremia de duración suficiente como para que las células cerebrales experimenten una adaptación osmótica, se observan pocas manifestaciones clínicas o ninguna.

TABLA 108-7 CAUSAS DE HIPERNATREMIA CLASIFICADAS SEGÚN EL CONTENIDO CORPORAL TOTAL DE SODIO

Hipervolemia	Exceso de solución salina hipertónica Soluciones de bicarbonato sódico hipertónicas
Hipertonicidad con casi normovolemia	Diabetes insípida Pérdida de líquidos febril
Hipovolemia	Pérdidas gastrointestinales (diarrea, vómitos) Pérdidas cutáneas de líquidos (quemaduras, sudoración) Diuréticos de asa Diuresis osmótica Percepción alterada de la sed

Entre las causas de hipernatremia están la pérdida de la sed o el aumento de las pérdidas insensibles de agua, la diabetes insípida o la diuresis osmótica. La insuficiencia renal (cap. 122) y la nefropatía tubulointersticial (cap. 114) causan defectos de concentración relativamente leves y tienden a no acompañarse de hipernatremia significativa, siempre que un mecanismo normal pueda compensarla con facilidad.¹⁴

El diagnóstico de laboratorio de hipernatremia debe repetirse para confirmarlo y debe ser corroborado por una osmolalidad plasmática elevada. La causa subyacente generalmente es evidente a partir de la anamnesis y la exploración física.

En la hipernatremia hipovolémica con pérdidas de líquidos extrarrenales, la producción de orina suele ser inferior a 500 ml/día y la osmolalidad urinaria es la máxima para la edad (> 1.000 mOsm/kg en adultos jóvenes y va disminuyendo a > 600 mOsm/kg a los 60 años). La poliuria con osmolalidad urinaria submáxima indica alteración de la capacidad de concentrar la orina, debido a una enfermedad renal intrínseca subyacente o a diuréticos. Una osmolalidad urinaria menor de 100-200 mOsm/kg o una poliuria (> 3 l/día) combinada con excreción de solutos en la orina de 24 h menor de 600 mOsm/día sugiere diabetes insípida (v. más adelante). Por el contrario, una excreción diaria de solutos mayor de 800-1.000 mOsm/día sugiere diuresis osmótica.

La hipernatremia hipovolémica se asocia generalmente con la administración previa de soluciones que contienen sodio, y los hallazgos en la exploración física son sugestivos de expansión del volumen. En ausencia de nefropatía intrínseca subyacente o uso de diuréticos, la osmolalidad de la orina es alta, porque el estímulo hipertónico para liberar vasopresina anula los efectos de la hipervolemia.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la hipernatremia hipovolémica sintomática grave constituye un reto e incluye la corrección rápida del volumen perdido, seguida de la reposición gradual del déficit hídrico. Si la contracción del volumen es grave, el líquido de elección es, generalmente, la solución salina isotónica, y el volumen y la velocidad de administración deben guiarse por parámetros clínicos relacionados con la reversión de la hipovolemia. Tras recuperarse la perfusión tisular, la reposición adicional de líquidos tiene como objetivo corregir el déficit de agua calculado:

$$\text{Déficit corporal total de agua} = 0,4 \times \text{peso premórbido} \times ((\text{Na} / 140) - 1)$$

A diferencia de la reposición inicial de líquido isotónico, la reposición de agua debe ser gradual a lo largo de horas o días, de modo que la velocidad de reposición de agua se corresponda con la velocidad a la que los solutos intracelulares cerebrales pueden eliminarse de forma adaptativa, a menos que la hipernatremia se haya desarrollado claramente en cuestión de minutos a horas. El déficit de agua estimado debe reponerse de modo que la concentración plasmática de sodio disminuya entre 0,5 y 1 mmol/l/h, superando 6 mmol/l en 24 h, pero sin pasar de 10-12 mmol/l. Además del déficit de agua estimado, al reponer agua hay que tener en cuenta las pérdidas insensibles habituales, que son de al menos 1 l cada 24 h, a las que se deben añadir las pérdidas de agua (renales o gastrointestinales) provocadas por la enfermedad subyacente. Los pacientes a menudo requieren grandes volúmenes de agua, que pueden llegar a 5-10 l, a lo largo del período de reposición. Estas necesidades de agua pueden cubrirse bebiendo agua o mediante la administración de una solución hipotónica intravenosa, como G₃A o solución salina semiisotónica. La concentración de sodio debe controlarse al menos cada 4 h, y debe vigilarse el estado de volemia del paciente para evitar la hipervolemia.

El estado hipertónico de la diabetes no controlada con hiperglucemia (cap. 216) requiere insulina y fluidoterapia.¹⁵ Algunos pacientes hospitalizados con hipernatremia hipovolémica requieren soluciones hipotónicas combinadas con infusión continua de diuréticos de asa o incluso con eliminación extracorpórea del exceso de sodio y agua. Generalmente, una vez normalizada la concentración de sodio, cualquier paciente con el mecanismo de la sed intacto corregirá el estado hipertónico mediante la ingesta espontánea de líquidos orales.

TABLA 108-8 CAUSAS DE POLIURIA

DIURESIS ACUOSA

Diabetes insípida
Central (neurógena)
Hereditaria
Adquirida (p. ej., tumores, traumatismo, hipoxia)
Nefrógena
Hipercalemia
Amiloidosis
Fármacos (p. ej., litio, foscarnet, cidofovir, vaptanos)
Síndrome de Sjögren
Enfermedad de células falciformes
Hereditaria
Polidipsia
Primaria (p. ej., hipotalámica)
Psicógena

DIURESIS DE SOLUTOS

Sodio
Exceso de ingesta de sodio (oral, enteral, parenteral)
Pérdidas renales de sodio (p. ej., tubulopatías hereditarias, nefritis intersticial, fármacos natriuréticos)
Aniones (el sodio es generalmente el catión asociado)
Excreción de cloruro (p. ej., síndrome de Bartter, diuréticos de asa)
Excreción de bicarbonato (p. ej., bicarbonato exógeno, inhibición de la anhidrasa carbónica)
Glucosa/cetoácidos
Cetoacidosis diabética
Síndrome hiper glucémico-hiperosmolar
Glucosuria renal
Azúcares alcoholes
Sobrecarga externa (p. ej., manitol, glicerol)
Urea
Sobrecarga exógena (p. ej., urea, proteínas, aminoácidos)
Fase diurética de la lesión renal aguda
Diuresis postobstructiva
Estados hiper catabólicos
Inducida por hemoglobina/mioglobina (posrabiomólisis o reabsorción de un hematoma)
Otros
Contrastes radiológicos

embargo, puede ser peligrosa cuando el mecanismo de la sed se encuentra deprimido y se produce una hiperosmolaridad. En estos pacientes, los episodios hiperosmolares repetidos a menudo acaban provocando un daño cerebral irreversible. Si está presente desde la infancia, la diabetes insípida suele dar lugar a una dilatación masiva de la pelvis renal, los uréteres y la vejiga.

DIURESIS OSMÓTICA

Se pueden excretar grandes volúmenes de orina ante la presencia de grandes cantidades de un soluto mal reabsorbido, generalmente glucosa. Por ejemplo, cuando la concentración de glucosa en la sangre supera la capacidad del riñón de reabsorber toda la glucosa filtrada, se produce una intensa glucosuria. De hecho, la poliuria y la polidipsia son las manifestaciones iniciales más frecuentes de la diabetes mellitus (cap. 216).

Cuanta más sangre fluye a través de la médula renal, más se reduce la concentración medular. En algunas situaciones clínicas, como la expansión del volumen intravascular y la diuresis osmótica, el flujo sanguíneo medular aumenta, y se produce un «lavado» del gradiente medular. Los diuréticos osmóticos también alteran la capacidad de reabsorción de agua en el conducto colector.

También se produce diuresis osmótica tras la resolución de una obstrucción del tracto urinario. En este caso, el principal agente osmótico es la urea, aunque otros solutos retenidos también ayudan al aumento de la diuresis.

Con la disminución progresiva del número de nefronas funcionales en la insuficiencia renal, se reduce también la cantidad de solutos eliminados; por ello, la incapacidad de concentrar la orina es un signo temprano de insuficiencia renal que se manifiesta por nicturia y poliuria. El daño directo de los túbulos medulares también puede disminuir la reabsorción de sal, sobre todo en nefropatías tubulointersticiales (cap. 114) como la nefropatía por analgésicos y la enfermedad de células falciformes.

TRATAMIENTO

Tto

Las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la poliuria dependen de la causa subyacente. Dependiendo del tipo de líquidos y de fármacos utilizados al inicio de la poliuria, un porcentaje significativo de los pacientes poliúricos presentarán alteraciones del sodio y el volumen plasmáticos, por lo que el tratamiento también debe ir dirigido a corregir estas alteraciones hidroelectrolíticas acompañantes.

Poliuria

La poliuria (tabla 108-8),¹⁶ que se define como la producción de más de 3 l diarios de orina, debe distinguirse de la polaquiuria, o micción frecuente de pequeños volúmenes que, en conjunto, no superan esta cantidad diaria. La poliuria puede corresponder a una diuresis acuosa o a una diuresis de solutos.

Cuando la poliuria se acompaña de osmolalidad urinaria menor de 250 mOsm/kg, la causa habitual es un defecto de la capacidad de concentración urinaria. Este defecto puede deberse a una lesión renal intrínseca, sobre todo a la lesión intersticial (cap. 114) en la insuficiencia renal crónica o a una diabetes insípida (cap. 216).

DIABETES INSÍPIDA

La falta de liberación de ADH se denomina diabetes insípida central, mientras que la falta de respuesta a la ADH se denomina diabetes insípida nefrógena.¹⁷ En la diabetes insípida, la orina se diluye progresivamente a medida que asciende por el asa de Henle, alcanzando osmolalidades tan bajas como 100-150 mOsm/kg en el túbulo distal. En ausencia de ADH, se diluirá más en los túbulos colectores. El volumen diario de esta orina diluida puede llegar a 20 l.

La diabetes insípida central se debe a la destrucción del hipotálamo por tumor (cap. 210), por un traumatismo craneal (cap. 371), por una hemorragia (cap. 380), por un traumatismo quirúrgico o por causas congénitas. Si el área afectada es extensa, el mecanismo de la sed también se verá afectado. Algunos pacientes con diabetes insípida parcial pueden concentrar su orina, aunque no a niveles máximos.

La diabetes insípida nefrógena puede ser causada por una mutación del receptor de vasopresina V2 o el canal de agua acuaporina 2. Algunos fármacos también pueden causar diabetes insípida nefrógena.¹⁸ Por ejemplo, el litio, utilizado en el tratamiento de la psicosis maniaco-depresiva (cap. 369), suele causar poliuria, que puede ser bastante intensa. La demeclociclina, una tetraciclina usada a menudo en afecciones dermatológicas, también causa diabetes insípida nefrógena, por lo que se emplea para tratar el SIADH que no puede controlarse mediante la restricción de agua.

Clínicamente, la poliuria, que puede ser masiva, es la manifestación principal de la enfermedad. Aunque la poliuria en sí misma no es perjudicial para la salud, sí que resulta molesto para el paciente tener que eliminar más de 6 o 7 l de orina al día. Sin

Grado A Bibliografía de grado A

1. Cronhjort M, Wall O, Nyberg E, et al. Impact of hemodynamic goal-directed resuscitation on mortality in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput.* 2018;32:403-414.
2. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378:829-839.
3. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378:819-828.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
5. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, et al. Efficacy and safety of tolvaptan in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1399-1406.
6. Matsue Y, Ter Maaten JM, Suzuki M, et al. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction. *Clin Res Cardiol.* 2017;106:802-812.
7. Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, et al. Aggressive fluid and sodium restriction in acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1058-1064.
8. Toshi P, Rajan S, Kadapamannil D, et al. Efficacy of oral tolvaptan versus 3% hypertonic saline for correction of hyponatremia in post-operative patients. *Indian J Anaesth.* 2017;61:996-1001.
9. Zhang X, Zhao M, Du W, et al. Efficacy and safety of vasopressin receptor antagonists for euvolemic or hypervolemic hyponatremia: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:1-12.
10. Wang C, Xiong B, Cai L. Effects of tolvaptan in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:1-11.
11. Inomata T, Ikeda Y, Kida K, et al. Effects of additive tolvaptan vs. increased furosemide on heart failure with diuretic resistance and renal impairment—results from the K-STAR study. *Circ J.* 2017;82:159-167.
12. Verbalis JG, Ellison H, Hobart M, et al. Tolvaptan and neurocognitive function in mild to moderate chronic hyponatremia: a randomized trial (INSIGHT). *Am J Kidney Dis.* 2016;67:893-901.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TRASTORNOS DEL POTASIO

JULIAN LAWRENCE SEIFTER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El mantenimiento de la concentración de potasio, $[K^+]$, en el plasma sanguíneo dentro de un estrecho margen de normalidad, generalmente de aproximadamente 3,5 a 5 mmol/l, es fundamental para la salud. Se denomina *hiperpotasemia* al aumento de la $[K^+]$ plasmática de potasio e *hipopotasemia* a su disminución. En el cuerpo humano, el K^+ no está distribuido uniformemente en el agua corporal total. Aproximadamente dos tercios del agua corporal son intracelulares, y el K^+ es el principal catión dentro de este compartimento, donde alcanza concentraciones tan altas como 140 mEq/l. Por ello, más del 98% del K^+ se encuentra dentro de las células. El exceso de K^+ corporal total es menos frecuente que la *depleción* de K^+ , salvo que la función renal esté comprometida. Se denomina *adaptación* al K^+ a los cambios de los mecanismos reguladores resultantes del exceso o déficit de K^+ .

EPIDEMIOLOGÍA

El K^+ es ubicuo en la dieta, tanto en productos de origen animal como vegetal, por lo que evitarlo es difícil. Sin embargo, los trastornos del equilibrio del K^+ son frecuentes tanto en ambientes hospitalarios como extrahospitalarios. Las dietas ricas en K^+ y pobres en Na^+ se asocian a presión arterial más baja y reducen el riesgo de enfermedades cardiovasculares, entre ellas las cerebrovasculares y la nefropatía crónica. La hipopotasemia se asocia a una mayor mortalidad, especialmente en pacientes con cardiopatías,¹ mientras que los pacientes en diálisis con hiperpotasemia presentan una mortalidad cardiovascular más elevada. Se pueden observar ligeros descensos de la $[K^+]$ plasmática en deportistas sanos bien entrenados y durante el embarazo normal. Los pacientes con insuficiencia renal crónica (cap. 121) y diabetes con déficit de insulina (cap. 216) tienen tendencia a desarrollar hiperpotasemia cuando siguen dietas ricas en K^+ o tratamiento con medicaciones que interfieren en el sistema renina-angiotensina-aldosterona.² La desnutrición, las enfermedades digestivas, algunos diuréticos usados habitualmente y otras medicaciones pueden producir hipopotasemia. Algunas nefropatías, como las enfermedades intersticiales tubulares y la obstrucción de las vías urinarias, pueden asociarse a hiperpotasemia, mientras que otras, como el síndrome de Fanconi, provocan hipopotasemia. Algunas endocrinopatías, como la insuficiencia suprarrenal (cap. 214), causan típicamente hiperpotasemia, mientras que la hipopotasemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con adenomas suprarrenales secretores de aldosterona o con tumores con secreción ectópica de hormona adrenocorticotropa (ACTH).

BIOPATOLOGÍA

Balance del potasio

La mayoría de las células expresan adenosina trifosfatasa de sodio-potasio (Na^+,K^+ -ATPasa) en sus membranas plasmáticas celulares y, por tanto, utilizan energía metabólica en forma de ATP para generar gradientes de Na^+ y de K^+ . En consecuencia, la $[K^+]$ intracelular de potasio puede ser 35 veces mayor que la extracelular. Estos gradientes electroquímicos establecidos permiten el funcionamiento normal del músculo y el sistema nervioso, así como el transporte transcelular de solutos en los epitelios intestinal y renal. La entrada de K^+ en las células se compensa con su expulsión a través de canales y transportadores de K^+ de forma regulada y coordinada.

La cantidad corporal total de K^+ es de aproximadamente 50 mmol/kg de peso corporal, por lo que un individuo de 70 kg tiene unos depósitos de 3.500 mmol de K^+ , la mayor parte en el músculo esquelético. En comparación, todo el líquido extracelular, que representa aproximadamente el 20% del peso corporal, o 14 l en una persona de 70 kg, puede contener tan solo 50-60 mmol de K^+ . La ingesta de potasio durante una comida puede ser tan alta como el potasio extracelular total. El consumo de aproximadamente 50 a 100 mmol causaría una rápida elevación de la concentración extracelular de potasio después de las comidas si no fuera por la capacidad del potasio de distribuirse en minutos desde el espacio extracelular al espacio intracelular. El espacio intracelular, dado su gran volumen y su contenido de potasio, puede acomodar o amortiguar una carga extra de potasio sin que se observen cambios significativos en su concentración plasmática o celular. La compensación de la ingesta de potasio en la dieta con la eliminación renal se produce en cuestión de horas.

La discordancia entre las reservas corporales totales y el $[K^+]$ plasmático, debido a los desplazamientos entre los compartimentos intracelular y extracelular, es la razón por la cual la concentración plasmática de potasio no refleja adecuadamente el potasio

corporal total. Por tanto, puede existir hiperpotasemia en presencia de depleción de K^+ e hipopotasemia a pesar del exceso de K^+ .

Importancia del potasio

El potasio es fundamental para un gran número de funciones esenciales, entre las que se incluyen reacciones enzimáticas que regulan la síntesis proteica y de glucógeno, así como el crecimiento y la división celular. La habilidad que poseen las células para captar o eliminar potasio contribuye a regular el volumen celular durante períodos de estrés osmótico. Dada la magnitud relativa de las concentraciones celular y extracelular, tienden a producirse más cambios en la concentración extracelular de potasio, lo que, por tanto, influye más sobre las propiedades eléctricas a través de las membranas celulares. En las células excitables, como los miocitos cardíacos y el músculo esquelético, la relación entre las concentraciones de potasio intracelulares y extracelulares contribuye al potencial de reposo de membrana. La hipopotasemia hiperpolariza estas células y disminuye la conductancia para el potasio en algunos canales de potasio necesarios para la repolarización (cap. 55).

El aumento de la conductancia del potasio en la hiperpotasemia antagoniza la despolarización lenta normal del tejido marcapasos que se asocia normalmente a la disminución de la conductancia del potasio. Ciertos fármacos anestésicos despolarizantes del músculo, como el suxametonio, pueden potenciar los efectos de la hiperpotasemia.

El potasio es un osmol tan importante como el sodio en los líquidos corporales, y las pérdidas de potasio, como las provocadas por los diuréticos tiazídicos, son reemplazadas por sodio en el espacio intracelular, lo que contribuye a la hiponatremia inducida por diuréticos (cap. 108). Las pérdidas isoosmóticas de sales de sodio y potasio en la diarrea acuosa (cap. 131) pueden dar lugar a una depleción isotónica del volumen extracelular. Del mismo modo, si se añade cloruro potásico a una solución salina isotónica, la solución hipertónica resultante provoca que el potasio entre a las células mientras el sodio sale, contribuyendo a la hipernatremia.

El potasio es también un mediador local importante del tono vascular en los lechos musculares. Durante el ejercicio, las concentraciones locales de potasio en el líquido intersticial pueden aumentar varias veces, provocando vasodilatación local para que llegue un mayor flujo sanguíneo a los músculos que trabajan, pero también una despolarización del sarcolema que genera fatiga muscular. Muy poco de ese potasio pasa al líquido extracelular total, y por ello el ejercicio no suele provocar hiperpotasemia intensa. Un deportista entrenado desarrolla un aumento adaptativo de Na^+,K^+ -ATPasa que permite la recaptación eficiente del potasio por las células musculares. Los corredores de maratón con experiencia saben que su dieta debe contener suficiente potasio para mejorar la resistencia muscular, ya que el exceso de ejercicio durante un estado de depleción de potasio puede provocar rhabdomiólisis (cap. 105).

La excreción de potasio sigue un ritmo circadiano. Este ritmo parece un mecanismo de previsión que hace que el nivel máximo de excreción urinaria de potasio coincida con la ingesta dietética de potasio esperada. Esta relación probablemente utilice algún sensor de potasio en el tubo digestivo o en la circulación esplácnica o hepática. En seres humanos sanos, la excreción de potasio es mayor durante las horas diurnas y puede aumentar en varias veces, sin necesidad de que se produzca un cambio en la concentración sanguínea de potasio. Independientemente de la aldosterona, la relación directa entre el aumento de potasio y la excreción de sodio podría explicar la relación beneficiosa entre las dietas ricas en potasio y presiones arteriales más bajas. Además, el aumento del potasio de la dieta puede restablecer el descenso nocturno de la presión arterial, lo que podría reducir el riesgo cardíaco en pacientes hipertensos. La distribución del potasio entre los espacios extracelular e intracelular también muestra una variación circadiana que podría contribuir a las variaciones diurnas de las arritmias cardíacas y de la muerte súbita en los pacientes de riesgo.

Manejo renal del potasio

La excreción de potasio en el riñón comienza con la filtración. Debido a que la concentración de potasio extracelular es de aproximadamente 4 mmol/l, y la del sodio de 140 mmol/l, con diferencia se filtra menos potasio que sodio. El túbulo renal proximal reabsorbe potasio, sobre todo mediante la vía paracelular, durante el proceso de reabsorción de agua y sodio. En la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, el potasio se reabsorbe a través del cotransportador sodio-potasio 2 cloro (NKCC2) y también, al igual que el calcio y el magnesio, por reabsorción paracelular del catión. Este último mecanismo es consecuencia de la electropositividad luminal creada por el reciclado de potasio desde la célula hacia la luz a través de los canales de potasio medulares externos renales (ROMK). Parte del potasio que se reabsorbe en la rama ascendente gruesa vuelve a entrar en el líquido tubular al secretarse en la rama descendente delgada en un proceso llamado reciclado de potasio medular. Las elevadas concentraciones intersticiales de potasio resultantes hacen posible la excreción de potasio en el conducto colector medular al limitar su recaptación. El amonio luminal (NH_4^+) puede sustituir al potasio en la porción gruesa NKCC2; como resultado se incrementan las concentraciones de NH_4^+ en el intersticio medular provocando un aumento de la excreción neta de ácido a nivel del túbulo colector medular. En situaciones de hiperpotasemia en la orina aparece menos NH_4^+ debido a que la alta concentración de potasio luminal compite para su reabsorción con el NH_4^+

en la porción gruesa del asa. Como consecuencia, en los estados hiperpotasémicos se puede desarrollar una acidosis metabólica y la reducción de las concentraciones plasmáticas elevadas de potasio ayuda a tratar la acidosis.

En el caso de hipopotasemia, tanto por mecanismos de acidosis intracelular en el túbulo proximal como por otros mecanismos, se incrementan las enzimas glutaminasas y se produce más amonio. Este amonio produce una mayor concentración a nivel del líquido intersticial medular y por tanto incrementa la eliminación neta de ácido. La producción de amonio en la hipopotasemia podría considerarse una adaptación que permite que el potasio sea reabsorbido cuando el NH_4^+ acompaña a los aniones excretados en la orina. El aumento en la producción de amonio en ocasiones tiene un efecto deletéreo porque contribuye a nefritis tubulointersticial crónica de la hipopotasemia crónica.

Cuando el fluido tubular llega a las porciones distal y colectora, más del 90% del potasio se ha reabsorbido. Si existe depleción de potasio, aumenta la ATPasa de hidrógeno-potasio (H^+, K^+ -ATPasa) en la membrana apical de las células intercaladas del túbulo colector y permiten casi la eliminación completa de potasio en la orina. Sin embargo, la reabsorción de potasio rara vez es tan completa como la del sodio. Es poco frecuente ver concentraciones de potasio en orina por debajo de los 5-10 mmol/l. Cuando tomamos una dieta rica en potasio, a la reabsorción del 90% del potasio filtrado por la nefrona proximal y distal le sigue una secreción neta de potasio.

La secreción de potasio en el conducto colector cortical (e-fig. 109-1), que puede variar según las necesidades en hasta un 400%, está controlada por tres mecanismos principales: 1) desarrollo de una diferencia de potencial transepitelial, con luz negativa, que proporciona la fuerza impulsora para la secreción de potasio a la luz; 2) canales de potasio secretores de la membrana apical regulados, y 3) dependencia del flujo del líquido tubular. El potasio urinario refleja estrechamente el potasio secretado por la nefrona distal.

Paradoja de la aldosterona

La visión tradicional de la regulación de la secreción del potasio y, por tanto, de su excreción se ha basado en el papel central de la aldosterona, la hormona esteroidea sintetizada y secretada por la zona glomerular de la corteza suprarrenal. Los efectos renales de la aldosterona muestran una doble función de conservación del sodio y eliminación del potasio. La aldosterona es estimulada por la angiotensina II en estados hiperreninémicos y, de manera independiente, por la cantidad de potasio en la dieta. En lo que se ha denominado *paradoja de la aldosterona*, se evitan pérdidas no deseadas de potasio cuando se requiere retención de sodio (a través del estímulo de angiotensina II) para mantener el volumen extracelular. Por el contrario, se evita la retención no deseada de sodio cuando la sobrecarga de potasio estimula, por sí sola, la secreción de aldosterona. La retroinhibición que une a la aldosterona con el potasio sérico es fundamental para la regulación del potasio. El hiperaldosteronismo provoca pérdida de potasio, mientras que la hipopotasemia reduce la producción de aldosterona. La hiperpotasemia estimula la liberación de aldosterona, lo que favorece la secreción urinaria de potasio.

Mecanismo de reabsorción de sodio y fuerzas electroquímicas

El principal punto de la secreción de potasio es la nefrona distal sensible a la aldosterona, que está formada por el final del túbulo contorneado distal y las células principales del túbulo conector y el conducto colector cortical. La aldosterona regula la reabsorción de sodio mediante el canal de sodio epitelial (ENaC) apical. La reabsorción de sodio depende de las bajas concentraciones intracelulares de sodio generadas por la Na^+, K^+ -ATPasa consumidora de energía en la membrana basolateral. Tanto el aumento del Na^+ intracelular como el del K^+ extracelular estimulan la Na^+, K^+ -ATPasa. El aumento de la entrada de Na^+ a través de un mecanismo apical estimulará la Na^+, K^+ -ATPasa, haciendo que entre más potasio en las células para su secreción transepitelial.

Para optimizar la secreción de potasio, hay que desplazar sodio en grandes cantidades (dependiendo del flujo y la concentración de sodio del líquido tubular) para que se produzca reabsorción de sodio a través de los ENaC apical de las células del conducto colector cortical. Si la cantidad de sodio no es limitante, la reabsorción del catión sodio crea una diferencia de potencial transepitelial con luz negativa. La aldosterona influye sobre esta diferencia de potencial transepitelial de varias maneras. El receptor de mineralocorticoides intracelular estimula la actividad y la densidad de los canales ENaC y las enzimas Na^+, K^+ -ATPasa basolaterales. El cortisol, que normalmente está presente en mayores concentraciones que la aldosterona, posee la misma afinidad por el receptor de aldosterona y, por tanto, puede provocar un aumento de la actividad de los ENaC. Sin embargo, la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 está presente en las células principales y convierte el cortisol en cortisona inactiva.

Función de los canales secretores de potasio y flujo tubular

La secreción de potasio requiere el funcionamiento adecuado de varios tipos de canales secretores de potasio de las membranas lumbales de las células de la nefrona distal. En las membranas apicales de las células de los conductos colectores hay dos canales

de potasio predominantes. El canal de potasio medular externo renal (ROMK), localizado en la membrana apical de las células principales de los túbulos conectores y los conductos colectores corticales, es sensible a la aldosterona, es estimulado por el potasio de la dieta y probablemente favorece la secreción constitucional de K^+ en condiciones basales. La aldosterona controla la nueva síntesis y acelera el ciclado del canal ROMK a la membrana apical. La célula principal también interviene en la reabsorción de agua como respuesta a la vasopresina. Entre los factores que regulan los canales ROMK están la hormona antiurética (ADH) y el pH intracelular. El aumento de la actividad de los canales ROMK en respuesta a la ADH, junto con el efecto de la ADH de incremento de ENaC y del flujo osmótico de agua, logra la máxima concentración posible de potasio en la orina con el bajo flujo tubular que acompaña a la antiuresis. Cuando la ADH está suprimida, las concentraciones lumbales de potasio son más bajas, lo que favorece la secreción de potasio a favor de sus gradientes, pero los niveles bajos de ADH también suprimen la actividad de los canales ROMK. La acidificación celular inhibe la secreción de potasio a través de un efecto sobre los canales ROMK, lo que proporciona un mecanismo renal para la disminución de la secreción electrógena de potasio cuando es necesaria la secreción de protones en las acidosis metabólica y respiratoria. En la alcalosis, la actividad de los canales ROMK está estimulada, lo que favorece la secreción de potasio, pero el resultado puede ser una pérdida significativa de potasio.

Otros canales de potasio, conocidos como canales maxi-K o big-K, abundan en las células principales y en las células intercaladas de los conductos colectores corticales, lo que significa que las células intercaladas intervienen en la secreción de potasio. Los canales big-K están estrechamente regulados por el flujo del líquido tubular. Uno de los mecanismos por los cuales el flujo influye sobre estos canales secretores de potasio es a través de la deformación de los cilios primarios de las células principales, que desencadena un incremento secundario del calcio celular que tiene efectos directos e indirectos que estimulan la secreción de potasio por los canales BK.

Mecanismos de excreción y función normal

El cotransporte de NaCl sensible a tiacidas es independiente de la aldosterona en la porción inicial del túbulo contorneado distal, pero es inhibido por sensores en las células relacionadas con la alta ingesta de potasio, con los mecanismos sensores digestivos y con genes CLOCK relacionados con el ritmo circadiano de excreción de potasio. La disminución de la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal temprano aumentará la llegada de sodio y agua a la nefrona distal sensible a la aldosterona. Allí, en respuesta a la liberación de aldosterona estimulada por el aumento del potasio plasmático, aumentan los canales ENaC, con lo que aumenta la secreción de potasio. La regulación de la función de los canales NCC de la porción inicial del túbulo contorneado distal y de los canales ENaC depende en gran medida de una red de proteínas cinasas, entre ellas las cinasas WNK o «sin lisina».

En estados de reabsorción ávida de sodio, como los estados hipovolémicos, el síndrome hepatorenal (cap. 144) y la insuficiencia cardíaca grave (cap. 52), el suministro de sodio desde segmentos más proximales puede convertirse en el paso limitante de la secreción de potasio. En la hipovolemia, la angiotensina II estimula la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, el túbulo contorneado distal inicial y final, y el túbulo conector, por lo que llega muy poco sodio a las células principales del conducto colector cortical. Las pérdidas de potasio son menores debido a la menor llegada de sodio y un intercambio inducido por la angiotensina II en el que interviene una cinasa WNK reduce la actividad de los canales ROMK. Aunque la aldosterona continúa activando los canales ENaC de la célula principal, la disminución de la llegada de sodio y de la secreción de potasio (que favorece la reabsorción de cloro en vez de potasio) permitirá que se reabsorba más NaCl mientras se limitan las pérdidas de potasio. La llegada de sodio puede aumentar cuando disminuye la angiotensina II por la expansión del volumen extracelular, pero la disminución de la aldosterona limita la eliminación de potasio.

Cuando la aldosterona está presente en ausencia de angiotensina II, como sucede ante una carga de potasio, no se produce la estimulación previa de la reabsorción de sodio, por lo que aumenta la llegada de sodio a los segmentos distales de la nefrona sensibles a aldosterona que contienen canales ROMK, cotransportador de NaCl y ENaC. En ausencia de angiotensina II, la red de proteína cinasas WNK favorece el aumento de canales ROMK, mientras que la aldosterona aumenta la actividad de los ENaC. La consecuencia es una mayor secreción de potasio, pero la reabsorción global de sodio no aumenta porque la mayor retirada de NaCl en los tramos proximales compensa el aumento de la reabsorción de sodio a través de los canales ENaC.

Balance interno del potasio y alteraciones asociadas

Es fundamental que el proceso de tampón celular sea efectivo, ya que se produce un retraso de varias horas entre la ingesta de potasio con los alimentos y su excreción renal, y además el potasio pasa primero al líquido extracelular desde el tracto gastrointestinal (tabla 109-1).³ En esencia, los incrementos en sangre del potasio posprandial se minimizan antes de que el potasio se elimine del organismo. Un factor fundamental

TABLA 109-1 FACTORES QUE REGULAN EL BALANCE INTERNO DE POTASIO

Ritmo circadiano
 Insulina
 Actividad β -adrenérgica
 Equilibrio acidobásico
 Magnesio
 Aldosterona
 Osmolalidad
 Hormona tiroidea
 Potasio extracelular
 Sodio intracelular

en esta regulación después de las comidas es el sistema de retroalimentación en el que participan la insulina y el potasio. Un incremento del potasio sérico estimula la liberación de insulina por parte de las células β de los islotes pancreáticos. La insulina favorece el aumento de la captación de potasio por parte de las células, principalmente musculares, independientemente de su efecto en la captación de glucosa. De forma aguda, la captación de potasio se debe sobre todo al aumento de la actividad Na^+, K^+ -ATPasa, mientras que de forma crónica se produce un aumento de la abundancia de estas enzimas en las membranas plasmáticas de estas células.

El sistema simpático es otro mecanismo fundamental que regula la distribución del potasio entre el medio intracelular y el extracelular. La activación β -adrenérgica favorece la captación de potasio por parte de los adipocitos y las células musculares, especialmente a través de los receptores β_2 . Como sucede con la insulina, la captación de potasio es consecuencia del incremento de la actividad de la Na^+, K^+ -ATPasa asociado con un aumento intracelular de la adenosina monofosfato cíclico. La respuesta adrenérgica es importante en cuanto a la regulación de la concentración de potasio sérico durante el ejercicio y es independiente del efecto adicional que las catecolaminas pueden tener en la glucemia con incrementos esperables en la secreción de insulina. En deportistas de competición, el incremento mantenido en el tiempo de las enzimas Na^+, K^+ -ATPasa en las membranas celulares puede producir un descenso transitorio en las concentraciones séricas de potasio después del ejercicio. Por el mismo mecanismo, una persona sometida a una situación extrema de estrés puede tener hipopotasemia a través del efecto directo β_2 y a la acción de la insulina liberada por el incremento de la glucemia.

La fenilefrina, agonista de los receptores α -adrenérgicos, aumenta el potasio sérico. La adrenalina tiene además un efecto α -adrenérgico que se asocia con un incremento transitorio en la liberación de potasio desde el hígado antes de un período más prolongado de descenso del potasio sérico mediado por el receptor β_2 .

La acidosis metabólica aumenta los niveles de potasio más que la acidosis respiratoria; tanto la alcalosis metabólica como la respiratoria producen descenso de los niveles de potasio. La acidosis con hiato aniónico no aumenta los niveles de potasio, probablemente debido al movimiento del anión orgánico (p. ej., lactato) con protones que lo acompañan desde las células en el espacio extracelular. Por el contrario, la ingestión de sales de cloruro es la que ejerce un mayor efecto más sobre el nivel de potasio, debido a que la concentración de cloruro aumenta en el espacio extracelular. En la acidosis hiperclorémica, el cloruro entra en las células por intercambio cloruro-bicarbonato y vuelve a salir al espacio extracelular cotransportado con el potasio. La ingesta excesiva de sales cloruro de lisina o arginina está asociada con acidosis hiperpotasémica. El ácido ϵ -aminocaproico también puede causar hiperpotasemia, probablemente porque se intercambia con el potasio celular, como hacen los otros aminoácidos catiónicos.

Del mismo modo que una medición aislada del pH sanguíneo puede reflejar trastornos acidobásicos de causa mixta, también pueden coexistir muchos procesos que afectan a la concentración neta de potasio. La acidosis metabólica puede acompañarse de pérdidas diarreas o urinarias de potasio suficientes para provocar hipopotasemia. En diabéticos, la acidosis metabólica también se puede asociar a deficiencia de insulina e insuficiencia renal, por lo que puede existir hiperpotasemia a pesar de las pérdidas urinarias de potasio impulsadas osmóticamente y de la depleción del potasio total del organismo.

Las hormonas del crecimiento y tiroidea participan en la regulación del potasio, pero los pacientes que presentan alteraciones en estas hormonas generalmente no tienen cambios significativos en sus niveles de potasio. Algunos pacientes con hipertiroidismo tienen una hipopotasemia leve, quizá en relación con un aumento en la actividad simpática. Hay situaciones que se asocian a una mayor necesidad de potasio; por ejemplo, en una gestación normal las concentraciones maternas de potasio pueden descender en la medida que el feto se desarrolla.

Es frecuente que la hipomagnesemia acompañe a la hipopotasemia. Tanto el potasio como el magnesio se encuentran predominantemente dentro de las células, pero la

Na^+, K^+ -ATPasa necesita magnesio para poder funcionar. Si el magnesio es deficitario, el potasio se distribuye en mayor proporción hacia el espacio extracelular, enmascarando, por tanto, el grado de déficit de potasio. Además, la deficiencia de magnesio hace que aumenten los canales renales secretores de potasio, por lo que la depleción de potasio es difícil de corregir si no se repone antes el magnesio.

Balance externo del potasio y alteraciones asociadas

Generalmente no más del 10-20% de la excreción de potasio se realiza a través del tracto gastrointestinal, pero la excreción a través del colon está aumentada en la insuficiencia renal, fundamentalmente a través de incrementos inducidos por el potasio en la actividad Na^+, K^+ -ATPasa y en la aldosterona. En la insuficiencia renal, los mecanismos normales de la distribución del potasio adquieren una gran importancia.

Algunas situaciones que provocan las mayores pérdidas de potasio gastrointestinal son las diarreas secretoras del colon como resultado de infección o abuso de laxantes. Las enfermedades del intestino delgado, que pueden provocar diarrea líquida abundante, crean gradientes de concentración favorables para que se produzca una cuantiosa secreción de potasio por el colon. El síndrome de la diarrea acuosa e hipopotasemia se relaciona con tumores neuroendocrinos (cap. 219) que secretan péptido intestinal vasoactivo. En ocasiones, la secreción de potasio por sigma y recto provoca gran pérdida de potasio, como ocurre en pacientes con ureterosigmoidostomías. La sudoración o la salivación excesivas pueden ser otras fuentes de pérdida de potasio.

Los vómitos y la diarrea también pueden reducir la reserva de potasio. En la alcalosis gástrica, el potasio se pierde con la orina. En los trastornos tubulares renales, las pérdidas urinarias pueden superar a la ingesta cuando se excretan con la orina cantidades excesivas de productos osmóticos o aniónicos, o en pacientes que toman diuréticos.

La hiperpotasemia por exceso de aporte es poco frecuente a menos que el paciente tenga disfunción renal. Sin embargo, los pacientes con hemólisis activa, hemorragia interna o rabdomiólisis, sobre todo si la hemoglobinuria o la mioglobinuria provocan un fracaso renal agudo, rápidamente pueden desarrollar hiperpotasemia grave debido a una rápida liberación de los depósitos celulares de potasio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hipopotasemia

Las manifestaciones clínicas de la depleción de potasio incluyen hipertensión, retraso en el crecimiento y síntomas musculares como debilidad, calambres, fasciculaciones e incluso parálisis. En los casos más graves, el diafragma puede paralizarse provocando un fracaso respiratorio. Las arritmias cardíacas son un componente fundamental en las situaciones de hipopotasemia y generalmente suceden cuando desciende por debajo de 3 mmol/l o cuando aparecen simultáneamente isquemia, hipercalemia o fármacos como la digoxina. Un paciente que de forma crónica tiene unos niveles bajos de potasio (p. ej., por empleo de diuréticos) puede ser especialmente vulnerable a taquiarritmias supraventriculares y ventriculares durante períodos de estrés, como en los traumatismos craneales, o durante el síndrome coronario agudo,⁴ en el que también contribuye la isquemia cardíaca. La hipopotasemia típicamente se manifiesta en el electrocardiograma como ondas T amplias y aplanadas en respuesta a una fase prolongada de repolarización cardíaca. Las ondas U también son indicativas de este retraso en la repolarización (fig. 109-1). En el intestino, la hipopotasemia produce íleo paralítico, que puede interferir en su reposición oral.

Además de estos efectos a nivel sistémico, el riñón es especialmente sensible a la depleción de potasio. Los cambios estructurales en los glomérulos y en los túbulos producen una disminución de la filtración glomerular, un aumento a nivel proximal de la amoniogenia y de la reabsorción de bicarbonato sódico, y una excreción neta de ácido, causando así alcalosis metabólica. En el caso de la diabetes insípida nefrótica, la depleción de potasio disminuye la expresión de canales para el agua dependientes de vasopresina (acuaporina 2) en las membranas plasmáticas lumbales del túbulo colector. La hipopotasemia disminuye la secreción de insulina y puede asociarse con intolerancia a la glucosa.

Hiperpotasemia

La hiperpotasemia puede poner en peligro la vida,⁵ sobre todo si se instaura con gran rapidez. El efecto despolarizante en el potencial de membrana de reposo y la conductancia aumentada en el canal de potasio provocan los clásicos cambios electrocardiográficos de ondas T picudas y profundas que se relacionan con una repolarización rápida (fig. 109-2). Generalmente, la hiperpotasemia produce bradicardia sinusal. La parada cardíaca, la pérdida de las ondas P en el electrocardiograma y el alargamiento del intervalo QRS se ven en los casos más graves de hiperpotasemia, generalmente cuando se exceden los 6 mmol/l. El electrocardiograma, sin embargo, no es un indicador sensible para hiperpotasemia grave y la parada cardíaca puede producirse sin avisar. Al igual que en la hipopotasemia, en la hiperpotasemia grave puede haber parálisis de la musculatura esquelética, distinta a la parálisis hipopotasémica, que generalmente es de naturaleza ascendente.

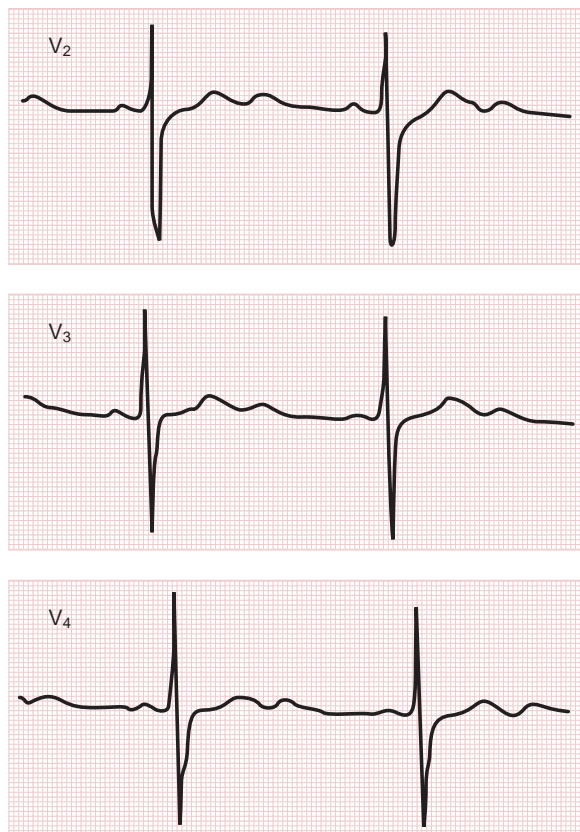


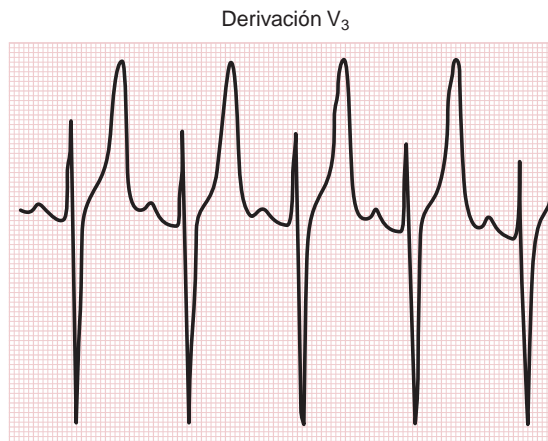
FIGURA 109-1. Manifestaciones electrocardiográficas de la hipopotasemia. La concentración de potasio en el suero es 2,2 mEq/l. El segmento ST está alargado, debido principalmente a la presencia de la onda U que sigue a la onda T, y esta se encuentra aplanada.

DIAGNÓSTICO

La primera pista para detectar una alteración en el balance del potasio suele ser el hallazgo en una analítica de una concentración de potasio alterada, no porque se sospeche dicha alteración clínicamente. Cuando la concentración de potasio se encuentra tiene un valor superior al normal, lo primero que hay que descartar es la pseudohiperpotasemia. La hemólisis producida en el tubo en el que se encuentra la muestra sanguínea suele ser causa de artefacto; en los casos de hemólisis inducida por el frío (cap. 152), es importante extraer la muestra y conservarla en un ambiente cálido. Algunos pacientes tienen pseudohiperpotasemia como resultado de un elevado recuento plaquetario, generalmente aquellos que sobrepasan 1 millón/ μ l, o en la leucemia mielógena (caps. 173 y 175); en estos casos, el potasio se libera cuando se forma un coágulo en el tubo de ensayo. La determinación del nivel plasmático de potasio evitará estos artefactos. En algunas ocasiones, los niveles de potasio sérico pueden estar aumentados por la isquemia local que se produce cuando se aplica el torniquete y por la compresión del puño al extraer la sangre.

Debemos realizar una anamnesis detallada en relación con la medicación que toma el paciente, la historia familiar y posibles fuentes de exceso o pérdidas de potasio. En la exploración física hay que centrarse especialmente en la presión arterial, el estado del volumen extracelular, el ritmo y la frecuencia cardíacos, la fuerza muscular y los reflejos.

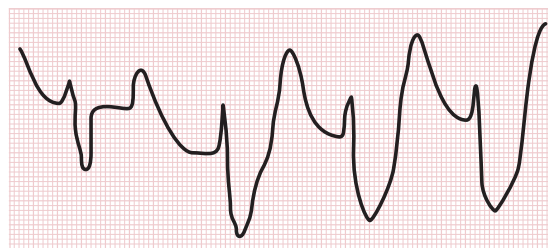
En el análisis de laboratorio se deben incluir hemograma, niveles séricos de sodio, cloro, bicarbonato, urea y creatinina. En los casos más graves hay que añadir gasometría arterial, niveles de creatinina cinasa y magnesio. También es importante realizar un electrocardiograma en las 12 derivaciones. La velocidad de excreción urinaria de potasio en la orina recogida en un tiempo determinado es el mejor método para medir la excreción de K^+ . En un paciente con hipopotasemia, una concentración urinaria de potasio mayor de 30 mEq/l sugiere pérdida renal de potasio, mientras que en las pérdidas extrarrenales las concentraciones urinarias de potasio suelen estar por debajo de 20 mEq/l. En situaciones de sobrecarga de potasio, el potasio en orina superará los 35 mEq/l, a menos que la hiperpotasemia sea secundaria a una menor excreción urinaria. Los niveles elevados de aldosterona producen una alta relación de potasio-sodio urinarios, mientras que en el hipoaldosteronismo sucede lo contrario. Dado que la reabsorción de agua dificulta la interpretación de la concentración urinaria de K^+ , se puede distinguir la pérdida o retención urinaria de K^+ en estados de hipopotasemia o hiperpotasemia determinando el cociente $[K^+]:[Cr]$ en la orina y usando un umbral de 15-20 mEq por gramo de creatinina.



A



B



C

FIGURA 109-2. Efectos de la hiperpotasemia progresiva en el electrocardiograma. Todas las ilustraciones son en la derivación V_3 . **A.** Concentración de potasio sérico ($[K^+]$) = 6,8 mEq/l; obsérvense las ondas T picudas junto con un ritmo sinusal normal. **B.** $[K^+]$ sérico = 8,9 mEq/l; obsérvense las ondas T picudas en ausencia de ondas P. **C.** $[K^+]$ sérico > 8,9 mEq/l; obsérvense la clásica onda sinusal con ausencia de ondas P, la marcada prolongación del complejo QRS y las ondas T picudas.

Trastornos hipopotasémicos

La causa más frecuente de hipopotasemia (tabla 109-2) en la práctica clínica habitual es el empleo de diuréticos tiacídicos o de asa. Los pacientes pueden tener una presión sanguínea baja, normal o alta dependiendo de su estado de volumen y de si los diuréticos se han prescrito por hipertensión o insuficiencia cardíaca. Las causas más comunes de hipopotasemia aguda son la diarrea y los vómitos (fig. 109-3).

Síndromes de hipertensión e hipopotasemia

Si las células principales renales desarrollan un gradiente eléctrico transepitelial que es mayor que la electronegatividad de la luz tubular necesaria para mantener el balance de potasio, entonces se produce una pérdida urinaria de potasio inapropiada para el nivel de potasio sérico. Debido a que de forma paralela aumentará la secreción de H^+ , es frecuente ver asociada una alcalosis metabólica. Si la alteración es debida a un incremento primario en la reabsorción de sodio, también se producirá hipertensión o expansión del volumen extracelular.

La determinación de los niveles plasmáticos de renina y aldosterona pueden ayudar a distinguir entre los distintos diagnósticos (v. tabla 109-2). El hiperaldosteronismo primario se asocia con niveles bajos de renina debido a la expansión de volumen. Una relación aldosterona-renina de 30:1, corregida en función del potasio plasmático, sugiere un tumor cortical suprarrenal primario (aldosteronoma) o hiperplasia (cap. 214). Sin embargo, estos cocientes deben emplearse con precaución, y el valor absoluto de ald-

TABLA 109-2 CAUSAS DE HIPOPOTASEMIA Y EXCRECIÓN AUMENTADA DE POTASIO

CAUSAS DE EXCRECIÓN AUMENTADA DE K ⁺ E HIPOPOTASEMIA	RENINA	ALDOSTERONA	VOLUMEN EXTRACELULAR O PRESIÓN SANGÜÍNEA	EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO
Aumento del ENaC: síndrome de Liddle	Baja	Baja	Alto	Alcalosis
Descenso de β -hidroxiesteroide deshidrogenasa: exceso aparente de mineralocorticoides, regaliz	Baja	Baja	Alto	Alcalosis
Tumor o hiperplasia suprarrenales	Baja	Alta	Alto	Alcalosis
Secreción ectópica de ACTH: síndrome de Cushing	Baja	Baja	Alto	Alcalosis
Hiperplasia suprarrenal congénita	Baja	Alta	Alto	Alcalosis
Estenosis unilateral de arteria renal	Alta	Alta	Alto	Alcalosis
Tumor secretor de renina	Alta	Alta	Alto	Alcalosis
Diuréticos:				
Tiacidas	Alta	Alta	Bajo	Alcalosis
Furosemida	Alta	Alta	Bajo	Alcalosis
Acetazolamida	Alta	Alta	Variable	Acidosis
Síndrome de Bartter	Alta	Alta	Bajo	Alcalosis
Síndrome de Gitelman	Alta	Alta	Bajo	Alcalosis
Síndrome de Fanconi	Alta	Alta	Bajo	Acidosis
ATR distal	Alta	Alta	Bajo	Acidosis

ACTH, hormona adrenocorticotrófica; ATR, acidosis tubular renal; ENaC, canal epitelial de Na⁺.

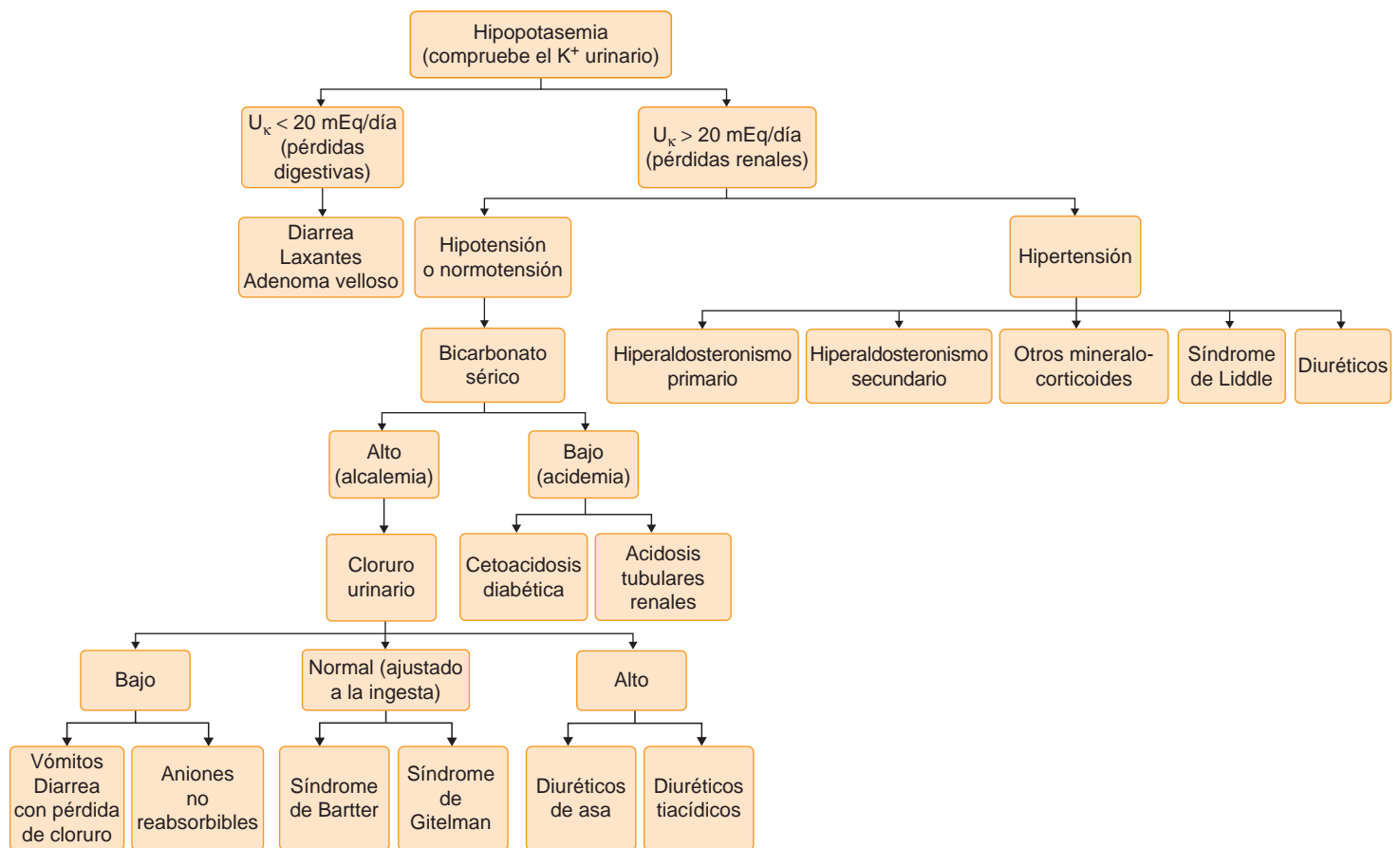


FIGURA 109-3. Causas de hipopotasemia.

terona es importante, sobre todo cuando tanto las concentraciones de renina como las de aldosterona son bajas. El aporte al túbulo de grandes cantidades de cloruro sódico en el contexto de expansión de volumen y de la no supresión de la aldosterona da como resultado hipopotasemia, que mejora con restricción de sodio y empeora con la administración intravenosa de suero salino. En la hiperplasia suprarrenal congénita (cap. 214), como en el déficit de 11β -hidroxilasa, la alcalosis hipopotásémica se asocia con una producción excesiva de andrógenos. En pacientes con tumores secretores de renina o en la estenosis unilateral de la arteria renal, los niveles elevados de renina estimulan la

secreción de angiotensina II y aldosterona, dando como resultado un incremento en la reabsorción de sodio, hipertensión y alcalosis metabólica hipopotásémica.

En algunos pacientes con exceso de producción de ACTH, como en la producción ectópica en el pulmón y otros tumores (cap. 169), el cortisol puede saturar el receptor de aldosterona y dar como resultado una alcalosis hipertensiva hipopotásémica. El paciente puede no presentar signos de síndrome de Cushing a corto plazo. En el aldosteronismo remediable por glucocorticoides, que es un trastorno familiar que se caracteriza por episodios de hipertensión e hipopotasemia, la replicación de un gen quimérico permite

TABLA 109-3 CAUSAS DE HIPERPOTASEMIA Y EXCRECIÓN DISMINUIDA DE POTASIO

CAUSAS DE EXCRECIÓN DISMINUIDA DE K ⁺ E HIPERPOTASEMIA	RENINA	ALDOSTERONA	VOLUMEN EXTRACELULAR O PRESIÓN SANGUÍNEA	EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO
ENaC disminuido Fármacos: amilorida, triamtereno, trimetoprim, litio Seudohipoaldosteronismo de tipo 1 mutación autosómica recesiva del ENaC	Alta	Alta	Bajo o normal	Normal o acidosis
Seudohipoaldosteronismo de tipo 1 mutación MR autosómica dominante	Alta	Alta	Bajo	Acidosis
Bloqueo MR: espironolactona, eplerenona, progesterona	Alta	Alta	Bajo	Acidosis
Hipoaldosteronismo: insuficiencia suprarrenal	Alta	Baja	Bajo	Acidosis
Hipoaldosteronismo hiporreninémico: AINE, β-bloqueantes, neuropatía autónoma	Baja	Baja	Bajo	Acidosis
Seudohipoaldosteronismo de tipo 2	Baja	Baja	Alto	Acidosis

AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; ENaC, canal epitelial de Na⁺; MR, receptor mineralocorticoide.

el acoplamiento del promotor de la 11β-hidroxiolasa sensible a la ACTH, con la región donde se codifica la aldosterona sintetasa.

El ácido glicirrónico, que aparece en el regaliz o licores de anís, inhibe la enzima renal 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, causando hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipertensión.⁶ Una enfermedad genética poco frecuente conocida como síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides produce los mismos efectos debido a la deficiencia de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. El síndrome provoca una relación alta de cortisol a cortisona; como resultado, la renina y la aldosterona se encuentran suprimidas por la expansión de volumen. La estimulación del cortisol por la ACTH puede desencadenar hipopotasemia.

Las mutaciones que produce la activación del ENaC provocan un incremento en la reabsorción de sodio (síndrome de Liddle; cap. 119). El síndrome puede distinguirse del hiperaldosteronismo primario o secundario por una reducción en los niveles de renina y aldosterona (v. también la fig. 110-3 para un abordaje del paciente con hipopotasemia y alcalosis metabólica).

Síndromes de hipotensión e hipopotasemia

Al contrario que en los síndromes de hipertensión e hipopotasemia, en los que un incremento en la reabsorción de sodio es el desencadenante inicial, algunas alcalosis hipopotasémicas se asocian con una depleción del volumen extracelular. Una respuesta fisiológica a la depleción de volumen puede conllevar pérdidas de potasio como resultado de una reabsorción adecuada de sodio; se objetivarán signos de depleción del volumen extracelular o de hipotensión. Las diarreas secretoras, tanto si van asociadas con acidosis hiperclorémica o alcalosis hipoclorémica; provocan una depleción del volumen extracelular y secundariamente aumentan la renina y la aldosterona; el resultado es la pérdida de potasio tanto urinaria como gastrointestinal. Sin embargo, dado que la alcalosis aumenta la secreción de potasio, las pérdidas urinarias de potasio son más intensas en la alcalosis gástrica y en otros síndromes con pérdida de cloruro asociados a alcalemia.

El empleo de diuréticos, el síndrome de Bartter (cap. 119) y el síndrome de Gitelman (cap. 119) son causas tubulares renales de depleción de volumen extracelular, hipotensión y alcalosis hipopotasémica, hipoclorémica; el sodio y el cloro se pierden en la orina, y secundariamente se produce un aumento de renina y aldosterona. El flujo urinario aumentado contribuye de manera importante a incrementar las pérdidas de potasio en cada uno de estos ejemplos. En el síndrome de Bartter existen mutaciones que afectan a la función de los NKCC2 o a los canales de cloro o de potasio que se encuentran en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, mientras que el síndrome de Gitelman se caracteriza por mutaciones que inactivan o por alteraciones en la regulación del cotransportador NaCl en el túbulo distal. La hipopotasemia en el síndrome de Gitelman puede ser causada por hiperaldosteronismo secundario, bicarbonaturia o hipomagnesemia.

La clásica acidosis tubular renal distal de tipo 1 (caps. 110 y 119) a menudo se asocia con hipopotasemia, que puede mejorar con la corrección de la acidemia. Por el contrario, la acidosis tubular renal proximal, cuando se corrige con bicarbonato, a menudo conlleva un empeoramiento de la hipopotasemia debido a un aumento en las pérdidas de bicarbonato asociado al incremento de la carga filtrada de bicarbonato.

La acetazolamida, cuando se utiliza en un paciente con alcalosis, es un potente agente potasiurético. La depleción de volumen y el hiperaldosteronismo contribuyen a las pérdidas de potasio, como lo hace el consumo de bicarbonato, que parece tener un efecto directo en la secreción de potasio.

Las toxinas tubulares que se asocian a pérdidas graves de potasio incluyen aminoglicósidos, cisplatino e ifosfamida. La anfotericina B da como resultado un consumo significativo de potasio acompañado por acidosis tubular renal. El uso simultáneo de acetazolamida en estas circunstancias puede disminuir las pérdidas de potasio hasta un 50%.

En aquellos pacientes que tengan una hipopotasemia no explicada y alcalosis con depleción de volumen es necesario medir electrolitos en orina para determinar si el cloro

urinario es bajo, como en el caso de vómitos o abuso de laxantes. Si la orina contiene cloro, deberá descartarse el uso de diuréticos; los síndromes de Gitelman o Bartter son otras posibilidades a tener en cuenta.

Entidades que cursan con hiperpotasemia

En la práctica clínica, la hiperpotasemia aguda se ve con más frecuencia en la insuficiencia renal (cap. 122), en la acidosis (cap. 110) y con el daño muscular agudo producido en la rabdomiolisis (cap. 105) (tabla 109-3). La hiperpotasemia crónica comúnmente se ve con otros fármacos que reducen la secreción de potasio y con las tubulopatías.

Síndromes hiperpotasémicos hipotensivos o normotensivos

La acidosis tubular renal de tipo 4 (cap. 110) se asocia con una incapacidad para la acidificación de la orina y está causada por enfermedades que afectan a la función de la nefrona distal, incluyendo el lupus eritematoso sistémico (cap. 250), la obstrucción del tracto urinario, la amiloidosis (cap. 179), la nefropatía asociada con el trasplante renal y de médula ósea (caps. 122 y 168) y la nefropatía por células falciformes (cap. 116). En los hombres que presentan insuficiencia renal de etiología desconocida acompañada de hiperpotasemia hay que descartar una posible obstrucción urinaria por patología prostática (cap. 120). Cada una de estas situaciones puede ir asociada con un fracaso en la capacidad de concentración de la orina (diabetes insípida nefrótica) o con acidosis metabólica hiperclorémica causada por alteración en la secreción de ácido.

El hipoadosteronismo primario selectivo o la deficiencia cortical suprarrenal completa (cap. 214) se asocian con niveles elevados de renina y de aldosterona. El hipoadosteronismo secundario puede verse en los estados hiporreninémicos producidos por los β-bloqueantes, los antagonistas de la renina o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina incrementan la renina y disminuyen la aldosterona. La heparina, incluidas tanto la de bajo peso molecular como la fraccionada (cap. 76), puede producir hiperpotasemia, incluso con pequeñas dosis subcutáneas.

Determinadas entidades pueden afectar a la diferencia de potencial transepitelial y producir hiperpotasemia, acidosis y depleción del volumen extracelular; aquí se incluyen las mutaciones que inactivan el ENaC (seudohipoaldosteronismo de tipo 1 autosómico recesivo), que pueden acompañarse de niveles elevados de renina y aldosterona. El ENaC puede ser inhibido también por diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida o triamtereno) y ciertos fármacos secretados por los transportadores catiónicos orgánicos a nivel del túbulo proximal, como el trimetoprim y la pentamidina, además de por litio. La inhibición del receptor de la aldosterona puede realizarse con espironolactona y eplerenona.

Síndromes hiperpotasémicos hipertensivos

Los AINE pueden producir hiperpotasemia, sobre todo en pacientes con enfermedad renal, disminuyendo la eliminación de sodio, aumentando la reabsorción de agua y disminuyendo la renina y la aldosterona. La hipertensión que se observa con los AINE suele ser causada por retención de agua y sal a nivel renal.

La ciclosporina o el tacrolímulo pueden provocar acidosis hiperpotasémica. En el mecanismo está implicada la inhibición de la ciclooxigenasa 2 y por tanto el hipoadosteronismo hiporreninémico. Se aprecia también una disminución en la secreción de potasio a nivel apical en el túbulo colector. El síndrome de Gordon es una alteración genética (seudohipoaldosteronismo de tipo 2) asociado a hiperpotasemia, expansión de volumen y acidosis metabólica, y responde muy favorablemente a diuréticos tiazídicos. Se debe a la activación del cotransportador de NaCl del túbulo contorneado distal sensible a tiazidas por un mal funcionamiento de la acción reguladora de la cinasa WNK.

TRATAMIENTO

Tto

En ocasiones resulta complicado determinar el estado exacto del potasio corporal total a partir de los niveles de potasio sérico, debido a que una reducción del potasio sérico de solo 1 mmol/l puede ser el reflejo de una pérdida del mismo del orden de 100 a 300 mmol.

Hipopotasemia

El objetivo del tratamiento agudo de la hipopotasemia es prevenir o controlar arritmias cardíacas potencialmente mortales y la parálisis. Los pacientes con mayor riesgo son los ancianos, pacientes con enfermedad hepática conocida o con problemas cardíacos y aquellos que tienen una caída brusca de la concentración de potasio sérico por debajo de los 2,5 mEq/l. El potasio debe atravesar el espacio extracelular antes de reponer los depósitos intracelulares, así es que resulta peligrosamente fácil reponer el potasio demasiado rápido. Debemos administrar potasio por vía oral si es posible. Si el nivel de potasio es mayor de 3 mEq/l, hemos de considerar un incremento en la dieta de alimentos ricos en potasio, y eliminar la causa subyacente de la hipopotasemia. Generalmente se empleará cloruro de potasio en una dosis de 40 a 100 mmol/día. La sal de cloruro tiene la ventaja de tratar de forma concomitante la alcalosis metabólica, pero existen otras formulaciones disponibles que incluyen citrato potásico (en el paciente acidótico) y fosfato potásico (para pacientes con déficit de fosfato). Si se administra un anión no reabsorbible que contenga potasio, como el gluconato, puede que no se reponga de forma adecuada el déficit de potasio. El potasio intravenoso se reserva para aquellos pacientes que no toleran la vía oral y para pacientes con hipopotasemia sintomática, parálisis o arritmias cardíacas. Generalmente se administra como solución de 20 a 40 mmol de potasio en 1 l de solución a una velocidad que no exceda los 10-20 mmol/h. En casos de hipopotasemia grave (< 2,5 mEq/l) y en pacientes sintomáticos, se emplean concentraciones mayores (hasta 40 mmol en 100 ml). Si el nivel de potasio es menor de 3 mmol/l o si se van a administrar más de 10 mmol/h, se recomienda monitorización cardíaca y administrarlo a través de un catéter venoso central y es mejor consultar con un especialista en nefrología y en farmacia.

En pacientes que tienen azoemia prerenal asociada con hiperglucemia o alcalosis metabólica grave, la expansión de volumen con soluciones solo de cloruro sódico puede dar como resultado pérdidas de potasio que pongan en peligro la vida, a pesar de conseguir mejorar el volumen extracelular; en estos pacientes hay que administrar suplementos de potasio de forma precoz para prevenir complicaciones.

En un paciente con hipopotasemia hay que tener cuidado cuando se administran soluciones que contienen glucosa debido a que el aumento consiguiente de insulina puede descender aún más los niveles de potasio sérico. Es crucial monitorizar volumen de diuresis y las pérdidas de potasio en orina. Si estas son abundantes, en ocasiones es recomendable añadir un diurético ahorrador de potasio (p. ej., de 5 a 10 mg de amilorida por vía oral) y tratar la causa actual de la pérdida (p. ej., diarrea). Debe reponerse el magnesio, si es necesario.

En enfermos hospitalizados, la hipopotasemia es una complicación frecuente de la administración de líquidos intravenosos. En pacientes con función renal normal, la hipopotasemia puede evitarse con una dosis de mantenimiento de potasio intravenoso. En el caso de pacientes extrahospitalarios, la hipopotasemia es un efecto secundario frecuente de la terapia con diuréticos. El potasio sérico debe mantenerse dentro del rango normal (> 3,5 mEq/l), especialmente en aquellos pacientes de alto riesgo. El tratamiento general en ellos consiste en añadir de 40 a 100 mmol de potasio al día en forma de sal de cloro, dependiendo de la respuesta de cada paciente.

Hiperpotasemia**Tratamiento urgente**

Si la hiperpotasemia es grave, el objetivo es reducir rápidamente la concentración de potasio.⁷ No obstante, si la hiperpotasemia se acompaña de arritmias cardíacas, es aconsejable el tratamiento de estas bajo monitorización antes de que el nivel sérico de potasio comience a disminuir, incluso con tratamientos energéticos. El gluconato cálcico, 10 ml de solución al 10% (8,9 mg de calcio) durante 10 a 20 min es el tratamiento de elección indicado para estabilizar los efectos eléctricos en los miocitos excitados.⁸ Otra alternativa es el cloruro de calcio (de 3 a 4 ml de una solución al 10%), pero ha de administrarse a través de un acceso venoso central porque la extravasación de la sal de cloruro puede provocar necrosis tisular.

Sin embargo, la administración de calcio no disminuye la concentración de potasio. Los mejores tratamientos son, solos o en combinación, los β -agonistas inhalados o en nebulizaciones y la insulina intravenosa con glucosa para reducir con rapidez la concentración de potasio. Una posibilidad es administrar 100 ml de glucosa al 50% sola o con 10 unidades de insulina regular; la combinación logrará, en general, una reducción significativamente mayor de la concentración sérica de potasio (0,8 mmol/l frente a 0,5 mmol/l) a los 60 min, pero alrededor del 20% de los pacientes tratados con insulina desarrollarán hipoglucemia.⁹ Otra alternativa es administrar 10 mg de insulina regular junto con una solución de glucosa al 10% durante 1 h hasta un total de 30 a 50 g en pacientes normoglucémicos. Debe vigilarse la glucemia, ya que un aumento brusco de la osmolalidad plasmática provocado por la glucosa podría empeorar la hiperpotasemia al provocar escape del potasio de las células junto con el flujo osmótico de agua. Las nebulizaciones con salbutamol (de 10 a 20 mg en 4 ml de suero salino durante 10 min) redistribuyen rápidamente el potasio, pero no deben ser el único tratamiento en este

tipo de pacientes porque algunos no responden. En determinadas situaciones se utilizan los agonistas β -adrenérgicos por vía intravenosa (p. ej., 0,5 mg de salbutamol en 100 ml de suero glucosado al 5% durante 15 min) para descender los niveles de potasio en 1 mmol/l en minutos u horas. El bicarbonato sódico en mezcla isotónica calculada para corregir el estatus acidobásico se reserva para pacientes con acidosis que requieren alcalinización, hay que tener cuidado para no producir hipocalcemia. Las complicaciones de la infusión del bicarbonato sódico incluyen hiponatremia, expansión de volumen y descenso del calcio iónico, pudiendo ocasionar tetania. Los pacientes diabéticos pueden estar deplecionados de potasio incluso aunque presenten hiperpotasemia; simultáneamente a la reposición de volumen, es necesario reponer potasio (cap. 216). La hiperpotasemia del síndrome de Gordon responde muy bien a los diuréticos tiazídicos.

Tratamiento crónico

A largo plazo, la pérdida de potasio puede mantenerse empleando resinas de intercambio catiónico.⁹ El patiomer (4,2-8,4 g dos veces al día),¹⁰ una resina de intercambio de calcio-potasio no absorbible que actúa en el colon reduciendo los niveles de potasio sérico, puede mantener los niveles de potasio normales durante al menos 1 año. Se ha utilizado con éxito en pacientes con nefropatía diabética¹¹ y en pacientes tratados con antihipertensivos retenedores de potasio.¹² Su principal efecto secundario es el estreñimiento, pero también puede producir hipomagnesemia, diarrea, náuseas, molestias abdominales y flatulencia. Para evitar posibles interacciones, no se debe tomar ningún otro fármaco oral al menos 3 h antes o después del patiomer. También es eficaz el ciclosilicato de circonio, un agente cristalino oral con alta afinidad por el potasio en el tubo digestivo, en dosis de 1,25-10 g tres veces al día,¹³ y ha sido autorizado por la FDA de EE. UU. El sulfonato de poliestireno sódico, en forma oral o como enema (cap. 122), en una dosis de 30-50 g reduce los niveles de potasio en cuestión de horas. Estas resinas también proporcionan una carga extra de sodio y se unen al calcio, dando como resultado expansión de volumen e hipocalcemia. Asimismo, estas resinas pueden interferir en la absorción de litio y de tiroxina. Una complicación grave de las resinas de sulfato de poliestireno sódico cuando se usan en combinación con sorbitol es la ulceración colónica con necrosis. Tampoco se deben dar en combinación con antiácidos que contienen aluminio porque pueden provocar precipitados que obstruyen el tracto gastrointestinal.

Si al paciente se le expande el volumen, la administración de furosemida (40-100 mg), clorotiacida (500 mg) o acetazolamida (250-500 mg) aumentará el aclaramiento renal de potasio. Si por el contrario existe depleción de volumen, la expansión con suero salino isotónico mejorará el volumen urinario y, por tanto, la excreción de potasio.

Síndromes clínicos específicos**Hipopotasemia**

Los pacientes con anemia perniciosa que reciben vitamina B₁₂ para estimular la eritropoyesis pueden llegar a deplecionar los depósitos de potasio y sufrir hipopotasemia a costa de la producción de nuevos eritrocitos. Las leucemias con alta tasa de replicación (cap. 173) pueden provocar una caída en el nivel de potasio sérico, y algunas formas de leucemia mielógena se asocian con niveles elevados de lisozima, que provoca pérdidas urinarias de potasio.

La parálisis periódica hipopotasémica familiar es un trastorno autosómico dominante causado habitualmente por mutaciones de ciertos canales de sodio del músculo esquelético dependientes del voltaje o de los canales de calcio de tipo L. Los ataques periódicos de hipopotasemia grave son desencadenados típicamente por estímulos que generalmente inducen hipopotasemia leve por entrada de potasio en las células. Entre los factores precipitantes están el aumento de los niveles de insulina tras la ingestión de hidratos de carbono o tras el ejercicio, cuando la concentración plasmática de potasio disminuye debido a la recaptación de potasio por la ATPasa. En individuos afectados, estos estímulos provocan una hipopotasemia progresiva e intensa, suficiente como para provocar una parálisis muscular por hiperpolarización del sarcolema. La causa del síndrome es un desequilibrio entre la corriente de salida del K⁺ de las células y la entrada de los cationes Na⁺ y Ca²⁺. En las mutaciones familiares, la entrada de cationes con efecto despolarizante, normalmente muy pequeña en situaciones de hiperpolarización, se incrementa y, cuando se equilibra con la corriente de salida de K⁺, da lugar a una despolarización paradójica. Esta despolarización, a su vez, inactiva el canal de sodio necesario para el potencial de acción rápida, por lo que la célula muscular deja de ser excitable. En la parálisis periódica hipopotasémica no familiar, la pérdida de la función de los canales de salida de potasio (Kir) condiciona una despolarización paradójica, la inactivación de los canales de sodio y la disminución de la excitabilidad.

La parálisis periódica familiar hipopotasémica suele presentarse clínicamente en los años de la adolescencia o comienzo de la edad adulta.¹⁰ En algunos casos familiares se puede desarrollar una miopatía proximal progresiva (cap. 393). Los pacientes asiáticos, generalmente hombres con hipertiroidismo (cap. 213), presentan una mutación que reduce la función de un canal de salida de potasio, por lo que desarrollan parálisis episódica desencadenada por comidas ricas en hidratos de carbono o por reposo tras el ejercicio. En el síndrome de Andersen, que es otra forma de parálisis periódica hipopotasémica, también están afectados los canales de potasio cardíacos, lo que puede provocar arritmias cardíacas graves.

La afección se trata con dieta rica en potasio e inhibidores de la anhidrasa carbónica, como acetazolamida (125-500 mg/día) y dichlofenamida (50-200 mg/día), que pueden reducir significativamente la frecuencia de los ataques.¹⁴

Estos fármacos funcionan, en parte, creando una acidosis hiperclorémica que compensa las pérdidas urinarias de potasio que causan. También se pueden usar bloqueantes β_2 (p. ej., propranolol, 20-40 mg dos veces al día).

Hiperpotasemia

La distribución anormal del potasio entre las células y el espacio extracelular da como resultado hiperpotasemia que se asocia con acidosis, estados deficitarios de insulina y bloqueo β_2 -adrenérgico. Aunque esto no siempre es posible, es mejor conocer los niveles de glucemia y potasio en un paciente diabético que se encuentra inconsciente antes de infundir soluciones concentradas de glucosa, debido al riesgo de agravar la hiperpotasemia.

La parálisis periódica hiperpotasémica familiar es una miopatía producida por un defecto genético en los canales de sodio dependientes del voltaje en las células musculares esqueléticas. El ejercicio o la dieta aumentan el potasio en plasma, lo que provoca una leve despolarización de la célula muscular esquelética que entonces desenmascara el defecto del canal de sodio, que inhibe la excitabilidad celular. El tratamiento consiste en hacer comidas frecuentes y administrar acetazolamida (de 125 a 500 mg).

El potasio compete con los lugares de unión de la digoxina en la Na^+, K^+ -ATPasa; por tanto, si coexiste hipopotasemia, entonces la digoxina tendrá un efecto mayor, lo que puede provocar intoxicación digitalica. En casos graves de intoxicación por digoxina se desarrolla hiperpotasemia grave debido al bloqueo generalizado de Na^+, K^+ -ATPasa.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con hipopotasemia e hiperpotasemia depende de la gravedad de la misma y de la enfermedad subyacente. Los pacientes hipertensos con cifras de potasio por encima o por debajo del intervalo de 4,1-4,7 mEq/l parecen presentar mayor mortalidad.¹¹ La mayoría de los casos son leves (concentración de potasio, 3-3,5 mEq/l). Sin embargo, la mortalidad se multiplica hasta por 10 en los pacientes hospitalizados con hipopotasemia. Se estima que la hiperpotasemia ocurre entre el 1 y el 10% de los pacientes hospitalizados, de los que un 10% tienen hiperpotasemia grave (concentración de potasio > 6 mEq/l). La hiperpotasemia se asocia con un aumento de la mortalidad (14-41%), y es la causa del fallecimiento en el 2-5% de los pacientes con enfermedad renal terminal. Los pacientes con alteraciones electrocardiográficas son los de mayor riesgo, sobre todo en la fase aguda previa a que se logre reducir la concentración de potasio.¹²

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Chothia MY, Halperin ML, Rensburg MA, et al. Bolus administration of intravenous glucose in the treatment of hyperkalemia: a randomized controlled trial. *Nephron Physiol.* 2014;126:1-8.
- A2. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, et al. Systematic review and meta-analysis of patiromer and sodium zirconium cyclosilicate: a new armamentarium for the treatment of hyperkalemia. *Pharmacotherapy.* 2017;37:401-411.
- A3. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314:151-161.
- A4. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med.* 2015;372:211-221.
- A5. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med.* 2015;372:222-231.
- A6. Sansone VA, Burge J, McDermott MP, et al. Randomized, placebo-controlled trials of dichlorophenamide in periodic paralysis. *Neurology.* 2016;86:1408-1416.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

110

TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

JULIAN LAWRENCE SEIFTER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La capacidad de regular la concentración del ion H^+ , o pH (definido como logaritmo negativo de la concentración de iones de hidrógeno), es fundamental para el funcionamiento normal del organismo. El equilibrio acidobásico puede evaluarse tanto en la

sangre arterial como en la venosa. Decimos que existe *acidemia* cuando el pH arterial es menor de 7,35. Cuando el pH está por encima de 7,45, existe *alcalemia*. Sin embargo, diversos procesos pueden inducir simultáneamente un aumento o disminución del pH; estos procesos individuales se conocen como *acidosis* o *alcalosis*. Debido a que pueden coexistir una alcalosis y una acidosis simultáneas de igual magnitud, no siempre se observa un pH anormal en las alteraciones acidobásicas. Además, dado que el pH es proporcional a la relación entre la concentración de bicarbonato en la sangre y la presión parcial de dióxido de carbono (Pco_2), el hallazgo de un nivel anormal de bicarbonato, por sí solo, no permite establecer la presencia de acidosis o alcalosis.

EPIDEMIOLOGÍA

Cualquier trastorno del equilibrio acidobásico debe alertar al médico de la posible presencia de un trastorno importante subyacente. Las acidosis con hiato aniónico se deben a trastornos metabólicos graves, que van desde la sepsis (cap. 100) o la uremia (cap. 121)¹ hasta la cetoacidosis diabética (cap. 216) o intoxicaciones graves (cap. 102). Algunas alteraciones renales, así como la diarrea (cap. 131), pueden producir acidosis hiperclorémica (tabla 110-1). Las alcalosis metabólicas a menudo se deben a diuréticos, a alteraciones tubulares renales o a la pérdida de ácido del estómago debido a vómitos o a aspiración nasogástrica (tabla 110-2). La acidosis y la alcalosis respiratorias están relacionadas con alteraciones en la ventilación, que es mayor en situaciones como la sepsis (cap. 100) y la ansiedad y menor en muchos trastornos pulmonares y con depresión del sistema nervioso central (caps. 80 y 96).

BIOPATOLOGÍA

El crecimiento, la división celular, la fertilización, y el metabolismo de las proteínas y la glucosa son ejemplos de procesos intracelulares sensibles al pH. Las células generan ácidos durante el metabolismo, y cada célula debe mantener un pH adecuado para su funcionamiento. Por ejemplo, la contractilidad cardíaca (cap. 47) disminuye cuando los miocitos cardíacos son demasiado ácidos. Los huesos y músculos se desarrollan mal en un ambiente ácido. El pH intracelular puede ser menor que el pH extracelular debido a que las células son electronegativas respecto al líquido extracelular, pero no es tan ácido como lo sería si el H^+ alcanzase un equilibrio electroquímico con el líquido extracelular, lo que implica que todas las células usan energía para perder ácido de forma activa. Las células son capaces de tamponar una sobrecarga ácida, y existen vacuolas intracelulares que pueden utilizar adenosina trifosfatasa de hidrógeno (H^+ -ATPasas) para secuestrar el exceso de ácido antes de transportarlo fuera de la célula. Los procesos de transporte

TABLA 110-1 CAUSAS DE ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA

TIPO	CAUSA
Renal con hipopotasemia	ATR proximal, tipo 2 ATR distal, tipo 1 Algunas acidosis con hiato aniónico aumentado con aclaramiento aniónico elevado
Renal con hiperpotasemia	ATR de tipo 4 Hipoaldosteronismo hiporreninémico
No renal con hipopotasemia	Diarrea Derivaciones urinarias: ureteroileostomía, ureterosigmoidostomía
No renal con hiperpotasemia	NaCl , KCl , NH_4Cl , CaCl_2 , Arg-HCl, Lys-HCl
ATR, acidosis tubular renal.	

TABLA 110-2 CAUSAS DE ALCALOSIS METABÓLICA

TIPO	CAUSAS
Alcalosis hipoclorémica renal: sensible al cloruro con concentración de cloruro urinario > 20 mEq/l	Diuréticos de asa y distales Síndrome de Bartter Síndrome de Gitelman Estatus posthipercápnico
Alcalosis hipoclorémica no renal: sensible al cloruro con concentración de cloruro urinario < 20 mEq/l	Vómitos, aspiración nasogástrica Clorhidrorrea congénita Adenoma vellosa
Alcalosis renal con expansión extracelular: resistente al cloruro con concentración de cloruro urinario > 20 mEq/l	Hiperaldosteronismo, primario y secundario a estenosis de la arterial renal unilateral Síndrome de Liddle
Alcalosis no renal, resistente al cloruro	NaHCO_3 , acetato, citrato, lactato
Otras causas de alcalosis metabólica	Excreción excesiva de aniones no reabsorbibles Hipoproteinemia

localizados en las membranas plasmáticas pueden proteger a las células de sobrecargas ácidas y alcalinas. Los mecanismos concretos pueden diferir de unas células a otras, pero son similares a los empleados por los órganos excretores que eliminan finalmente el ácido neto producido por el organismo hacia el mundo exterior.²

En enfermedades graves, el pH arterial puede disminuir por debajo de 6,8 o aumentar por encima de 7,7. El ejercicio extenuante, al aumentar la producción metabólica de lactato, puede disminuir el pH de forma transitoria, pero intensa, incluso en individuos sanos.

Al pH normal en sangre arterial, la concentración de iones de hidrógeno está en torno a los 40 nanoequivalentes (nEq) por litro, una concentración muy pequeña comparada con la concentración plasmática normal de sodio de 140 mEq/l. La concentración de ion hidrógeno en los líquidos corporales se encuentra en equilibrio con todos los múltiples ácidos débiles o tampones, como proteínas y fosfato (el principio isohídrico), pero los equilibrios acidobásicos a menudo se describen y analizan empleando el sistema $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ y la relación entre la concentración de protones (es decir, el pH) y el cociente entre HCO_3^- y CO_2 . La ecuación de Henderson-Hasselbalch es una expresión logarítmica de esta relación.

$$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$$

$$\text{pH} = \text{pK} + \log[\text{HCO}_3^-] / 0,03 (\text{P}_{\text{CO}_2})$$

En esta ecuación, el pK, es decir, el logaritmo negativo de la constante de disociación de la reacción, es 6,1; 0,03 (mM/mmHg) es el factor de solubilidad del CO_2 en disolución. El producto de $0,03 \times \text{P}_{\text{CO}_2}$ representa el CO_2 disuelto; el « CO_2 total» en el plasma es la suma del HCO_3^- , normalmente en torno a 25 mM; y $0,03 \times \text{P}_{\text{CO}_2}$, normalmente en torno a 1,2 mM. Es importante resaltar que el pH es una función del cociente entre HCO_3^- y P_{CO_2} . La concentración de HCO_3^- en el numerador está regulada por el riñón, y la P_{CO_2} está regulada por el pulmón.

Producción de ácido carbónico y eliminación de dióxido de carbono por el pulmón

El término *ácido volátil* se refiere a los aproximadamente 20.000 mmol/día de CO_2 producidos, junto con un equivalente equimolar de agua, por la respiración tisular. Este CO_2 es transportado desde los tejidos hasta el pulmón, donde es eliminado por la ventilación alveolar. La P_{CO_2} arterial en el estado de equilibrio es normalmente de 38 a 42 mmHg.

La oxidación de los hidratos de carbono, las grasas y el esqueleto de carbono de los aminoácidos da como resultado la producción de agua y CO_2 . Para mantener una situación de equilibrio, cualquier ácido o base producido al día debe ser equivalente a lo que se elimina. Si la producción de CO_2 tisular excede a la eliminación de CO_2 por los pulmones, se produce acidosis respiratoria caracterizada por una elevación de la P_{CO_2} . Si la eliminación de CO_2 excede a la producción, se desarrolla alcalosis respiratoria. La relación inversa entre la ventilación alveolar (la eliminación de CO_2) y la P_{CO_2} se demuestra por:

$$\text{Ventilación alveolar} \approx \text{eliminación de } \text{CO}_2 \div \text{P}_{\text{CO}_2}$$

La circulación tiene un papel fundamental en el transporte del CO_2 tisular a los pulmones. Este proceso depende no solo de la respiración celular, sino también del flujo capilar tisular y de la difusión del CO_2 hasta la sangre y a través de las membranas de los eritrocitos, donde puede reaccionar con la hemoglobina y otras proteínas formando compuestos carbamino o combinándose con agua para convertirse en H^+ y HCO_3^- en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica. El H^+ intracelular puede combinarse con la hemoglobina (por el efecto Bohr) y con el HCO_3^- intercambiado por el Cl^- plasmático a través de intercambiadores de aniones de los eritrocitos. La mayor parte del CO_2 tisular se transporta hasta el pulmón en forma de HCO_3^- en el plasma venoso. En comparación con la sangre arterial, la sangre venosa posee características de acidosis respiratoria. El pH venoso es normalmente unas 0,05 unidades más ácido que el pH arterial, su P_{CO_2} es de 5 a 6 mmHg superior a la de la sangre arterial, y su concentración de bicarbonato es normalmente mayor que las concentraciones arteriales.

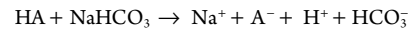
En la enfermedad, la mayoría de los cambios que tienen lugar en la P_{CO_2} a menudo son producidos por modificaciones en la ventilación alveolar más que en la producción de CO_2 . Así, la acidosis respiratoria es una consecuencia de una menor ventilación pulmonar debido a enfermedades pulmonares, del músculo esquelético o del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, si la ventilación alveolar está comprometida, el aumento de producción de CO_2 empeorará la retención de CO_2 . De forma similar, se desarrolla alcalosis respiratoria debido a hiperventilación más que por un descenso de la producción de CO_2 . En cualquiera de los casos, cuando la tasa de eliminación de CO_2 (ventilación alveolar $\times \text{P}_{\text{CO}_2}$) de nuevo se iguala con la producción de CO_2 , prevalecerá una nueva P_{CO_2} en estado de equilibrio, sin producirse retención o pérdida de ácido carbónico.

Producción de ácidos y eliminación por el riñón

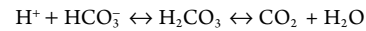
Ácido no volátil o fijo es el término empleado para denominar los ácidos no carbónicos que se forman principalmente a partir del metabolismo de las proteínas. La tasa habitual

de formación es de 1 a 2 mEq de H^+ por kilogramo de peso corporal por día. La mayoría de las dietas que contienen proteínas animales poseen una cantidad neta positiva de ácidos no volátiles, principalmente sulfatos procedentes de los aminoácidos cisteína y metionina, que contienen azufre. Otros ácidos se producen en forma de fosfatos (a partir de fosfoproteínas, fosfolípidos y fosfonucleótidos) y de ácidos orgánicos no metabolizables (p. ej., ácido úrico) y cloruro, a partir de sales de lisina, arginina e histidina.

En la ecuación de Henderson-Hasselbalch, consideremos la adición de un ácido metabólico HA (donde el anión A^- podría ser Cl^- , lactato⁻, HSO_4^- o H_2PO_4^-) a sangre que contiene Na^+ y HCO_3^- :



y



El CO_2 producido por este proceso no elevará la P_{CO_2} sanguínea si el sistema está bien ventilado, ya que la contribución del ácido metabólico representa solo una pequeña parte de la producción diaria de CO_2 . Obsérvese que la adición de protones a los líquidos corporales por estos productos finales ácidos consume bicarbonato («bicarbonato perdido»), que debe ser repuesto por los riñones mientras elimina los protones y A^- hacia la orina. El proceso de excreción neta de H^+ y A^- es equivalente a la producción de un «nuevo» HCO_3^- para reponer el HCO_3^- perdido por la adición de HA, el ácido metabólico. El riñón debe excretar cualquier carga de ácidos no volátiles (o álcalis) para mantener la concentración sérica de HCO_3^- en equilibrio, dentro del intervalo de 22 a 28 mEq/l.

Cuando la dieta exige la excreción de ácidos, el pH urinario disminuirá hasta cifras tan bajas como 5 y la orina quedará teóricamente exenta de bicarbonato. En caso de sobrecarga alcalina, por el contrario, el riñón rechazará el exceso de HCO_3^- filtrado, y el pH urinario se aproximará a una cifra máxima de 8 a 8,5. En la mayoría de los seres humanos, especialmente los que consumen proteínas animales o una dieta de «cenizas ácidas», predomina la necesidad de excreción neta de ácido. Sin embargo, algunos vegetarianos pueden consumir una dieta de «cenizas alcalinas» y deben eliminar álcalis netos para compensar la ingesta.

Riñón y bicarbonato en el equilibrio acidobásico

La misión fundamental del riñón para eliminar la excreción de ácido es reabsorber todo el HCO_3^- filtrado (e-fig. 110-1). Con una filtración glomerular normal (p. ej., ≈ 180 l/día en un adulto) y una concentración de HCO_3^- plasmático de 25 mEq/l, se filtran al día alrededor de 4.500 mEq de HCO_3^- . La pérdida incluso de una pequeña fracción de esa cantidad provocaría acidosis metabólica si no se repone con la ingesta de álcalis (HCO_3^-). Del mismo modo que la reabsorción de toda la glucosa filtrada no añade glucosa al organismo, la reabsorción de todo el HCO_3^- filtrado mantendrá una situación estacionaria, pero no satisfará la necesidad de generar nuevo HCO_3^- . Por tanto, el riñón debe realizar dos funciones: reabsorber todo el HCO_3^- filtrado y eliminar suficiente H^+ adicional (produciendo HCO_3^- en el proceso) para reemplazar las pérdidas de HCO_3^- por el ácido generado por el metabolismo celular. Los tampones urinarios son fundamentales, porque el pH urinario no puede reducirse lo suficiente como para excretar la cantidad de ácido necesaria para este propósito.

Túbulo proximal

El 80-90% de la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo proximal se acompaña de la secreción de protones que hace que el líquido luminal sea más ácido (pH $\approx 6,5$). La región luminal de las membranas de borde en cepillo de las células tubulares proximales contiene transportadores conocidos como intercambiadores Na/H (NHE3), que llevan a cabo la mayor proporción de la acidificación, y H^+ -ATPasas vacuolares, que contribuyen en menor medida. A través de la función fisiológica de la Na^+ , K^+ -ATPasa de la membrana basolateral, el Na^+ celular permanece a una concentración baja, así que el Na^+ filtrado en la luz tubular entrará en las células intercambiándose con el H^+ secretado en la luz. Este H^+ se combina rápidamente con el HCO_3^- filtrado para formar H_2CO_3 , que después se deshidrata rápidamente en la luz tubular para formar CO_2 y H_2O . Este último proceso es favorecido en gran medida por la gran superficie de las microvellosidades de las membranas y por la anhidrasa carbónica luminal (CA_{IV}). El CO_2 entra en la célula proximal por difusión a través de canales de agua apicales (acuaporina 1). El CO_2 del interior de la célula vuelve a formar HCO_3^- , en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica intracelular (CA_{II}). La célula, más alcalina tras la secreción apical de H^+ , favorece la reacción que forma HCO_3^- a partir de $\text{OH}^- + \text{CO}_2$, catalizada por la anhidrasa carbónica. El HCO_3^- es entonces transportado de vuelta a la sangre por un cotransportador electrogénico de bicarbonato sódico (NBC_{el}), que utiliza $1\text{Na} + 3\text{HCO}_3^-$, completando de este modo la reabsorción neta de Na^+ y de HCO_3^- . La estequiometría 1:3 de NBC es necesaria para aportar la energía suficiente para acoplar el Na^+ y el HCO_3^- en este proceso de reabsorción. El NBC en la membrana basolateral protege a la célula de la sobrecarga alcalina, consigue la reabsorción de HCO_3^- y estimula la reabsorción de Na^+ sin necesitar directamente más trifosfato de adenosina (ATP). El proceso completo requiere ATP mitocondrial para la bomba Na^+/K^+ , NBC y NHE3 intacto, y

también a las dos isoformas de la anhidrasa carbónica. Adicionalmente, debe haber un gradiente iónico favorable para la entrada del Na^+ en la luz tubular, secreción de H^+ y transporte basolateral de HCO_3^- . Cualquier alteración de estos factores puede afectar a la reabsorción proximal de HCO_3^- y producir pérdidas de HCO_3^- en la orina. También está claro que el proceso de acidificación en el túbulo proximal proporciona un mecanismo importante para la reabsorción de Na^+ , lo que concuerda con la observación de que la reabsorción de HCO_3^- es estimulada por la angiotensina II y por el sistema nervioso simpático en defensa del volumen extracelular.

Del 10 al 15% del HCO_3^- filtrado se reabsorbe en la porción gruesa del asa ascendente de Henle I, así que generalmente solo una pequeña cantidad del HCO_3^- filtrado llega a los segmentos más distales de la nefrona.

Túbulo colector cortical

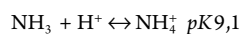
Los túbulos corticales conector y colector reabsorben menos del 10% del HCO_3^- filtrado. En las células principales, el Na^+ se reabsorbe desde la luz tubular a la célula a través del canal epitelial del sodio (ENaC), conducido interiormente a favor de potencial eléctrico y de gradiente directo. Con la reabsorción del Na^+ , la luz del túbulo es electronegativa, favoreciendo la secreción tanto de K^+ , a través de canales de potasio, como de H^+ , a través de las H^+ -ATPasa vacuolares que se encuentran en la superficie luminal de las células α -intercaladas vecinas, que son células secretoras de ácido. El H^+ secretado se combinará con el HCO_3^- restante en la luz para generar CO_2 , con la consiguiente reabsorción de CO_2 , formación de nuevo de HCO_3^- celular con la ayuda de la anhidrasa carbónica celular (CA_{II}), y después intercambio de HCO_3^- con entrada de Cl^- extracelular desde la célula a la sangre a través de los intercambiadores $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ de modo similar a los intercambiadores de aniones eritrocíticos (AE1) que participan en el transporte de CO_2 por la sangre. La nefrona distal, que tiene menos necesidades de reabsorción de bicarbonato que el túbulo proximal, carece de borde en cepillo y de anhidrasa carbónica luminal. Es en la región distal donde el pH del líquido tubular comienza a descender por debajo de 6.

Las células intercaladas β constituyen una población de células del túbulo colector que tienen polaridad inversa y secretan HCO_3^- hacia la luz tubular que intercambian con la entrada de Cl^- al interior de la célula. En estas células, las H^+ -ATPasa se encuentran en la membrana celular que se sitúa hacia el lado sanguíneo. Una concentración elevada de HCO_3^- , como la que se ve en la alcalosis metabólica o tras una ingesta rica en residuos alcalinos, producirá un aumento de la secreción de HCO_3^- por estas células a través de la pendrina, que es el intercambiador apical de aniones $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$.

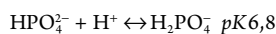
Túbulo colector medular

El túbulo colector medular continúa secretando protones dentro de la luz tubular, donde se alcanzan unos valores de pH de hasta 5. El mecanismo se basa en la función continua de las H^+ -ATPasa con un papel adicional del intercambiador K^+/H^+ dependiente de ATP, que es un miembro de la familia de las K^+ , H^+ -ATPasa que se encuentran en el estómago y en el colon.

Una vez que el HCO_3^- filtrado es completamente reabsorbido, aún se necesita al riñón para eliminar una cantidad neta adicional de equivalente ácido producida en el metabolismo. La mayoría de esta excreción de ácido se encuentra en forma de amonio (NH_4^+), que deriva de la síntesis renal de amonio a partir de la glutamina en el túbulo proximal y de la titulación del fosfato filtrado a fosfato ácido (acidez titulable).



y



Tampones urinarios

Debido a que las células del túbulo colector continúan secretando H^+ en la orina, se produce una disminución de la concentración luminal de HCO_3^- y un descenso en el pH, pero los tampones urinarios contrarrestan los H^+ . La alcalinización que se produce en las células después de secretar el H^+ da como resultado la formación de HCO_3^- celular listo para ser transportado por la circulación sanguínea. Este proceso da lugar a la generación de «nuevo» HCO_3^- , que es independiente del HCO_3^- filtrado que se reabsorbe. Este nuevo HCO_3^- generado se une al ácido eliminado y se iguala con la cantidad de ácido que se produce, la cantidad de tampón que se consume por el ácido y la cantidad de aniones ácidos que se fijan, como sulfato, fosfato y Cl^- , que acompañan al H^+ . El resultado es el mantenimiento del equilibrio acidobásico normal.

La capacidad que tiene el riñón para disminuir el pH urinario permite que los tampones capturen un protón. La excreción neta de ácido en orina se consigue no simplemente por un descenso del pH urinario, sino que en la mayoría de las ocasiones es por la titulación de estos tampones urinarios. Por ejemplo, un volumen urinario de 1 l con un pH de 5 contiene solo 10^{-5} molar de hidrogeniones, o 0,01 mmol, una cantidad insignificante comparada con la cantidad que se produce de ácido (≈ 1 mmol/kg/día). En la insuficiencia renal crónica, la incapacidad para producir el amonio suficiente para excretar el ácido neto necesario provoca un desequilibrio metabólico y una orina pobremente tamponada, aunque ácida.

Regulación de la secreción urinaria de ácido

Los mecanismos renales de acidificación urinaria son flexibles. Las H^+ -ATPasa, los intercambiadores Na^+/H^+ y $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ pueden aumentar o disminuir su capacidad para manejar los equivalentes acidobásicos, dependiendo de la situación que se presente. Los mecanismos renales de amoniogenia también se regulan con el fin de servir a las necesidades acidobásicas del individuo. Las acidosis metabólica y respiratoria aumentan la capacidad para reabsorber HCO_3^- , y también aumentan la expresión de transportadores implicados en acidificar la orina. Al mismo tiempo, se estimula la absorción de glutamina en las células proximales, y una mayor producción de amoniaco facilita la excreción de ácidos, así como la generación de nuevo HCO_3^- en la nefrona distal. La alcalosis metabólica y la alcalosis respiratoria tienen los efectos opuestos.

La amoniogenia, que tiene un papel fundamental en la excreción urinaria de ácido,³ proporciona el principal aceptor de protones. El amonio se produce fundamentalmente en la célula tubular proximal por enzimas glutaminasas que se encuentran en las mitocondrias. La producción de amonio se incrementa si existe una carga metabólica de ácido en el organismo, acidosis respiratoria e hipocalcemia. El NH_4^+ puede conservar el potasio en situaciones de hipopotasemia al servir como un catión necesario para la excreción del anión. En respuesta a la acidosis metabólica, el riñón perfectamente podría excretar cloruro con amonio y preservar la capacidad de retención de Na^+ y K^+ .

En el hígado, la acidosis también reduce la actividad del ciclo de la urea, que de otro modo consumiría NH_3 y HCO_3^- para formar carbamiloilfosfato. En la acidosis, el NH_3 produce glutamina hepática, que se transporta hasta las células del túbulo proximal, donde enzimas mitocondriales producen 2NH_3 para ayudar a la excreción urinaria neta de ácido, el aumento asociado de α -cetoglutarato proporciona un sustrato para la gluconeogenia en el túbulo proximal renal.

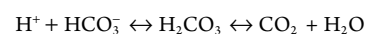
El amoniaco se secreta a nivel proximal por difusión no iónica en el líquido tubular, donde se une a un protón y forma amonio (NH_4^+), o podría formar amonio dentro de la célula tubular proximal y ser secretado por intercambio $\text{Na}^+/\text{NH}_4^+$, un modo de funcionamiento del intercambiador Na^+/H^+ . El amonio se reabsorbe en la porción gruesa del asa ascendente de Henle a través del transportador Na-K-2Cl , donde se sustituye por K^+ . Gracias al mecanismo de multiplicación de contracorriente, las concentraciones de $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ en el líquido intersticial a nivel medular son mayores que la concentración restante que se encuentra en el líquido tubular de la porción ascendente de la rama de Henle, y alcanza la región de la corteza renal, altamente perfundida, donde podría difundir a la circulación venosa sanguínea. El mecanismo de contracorriente también permite al amoniaco difundir a la luz del túbulo colector medular, donde será atrapado en forma de amonio en el líquido tubular ácido. Las células del túbulo colector también secretan NH_3 a través de la vía de las glucoproteínas que pertenecen a la familia de factor Rh, transportadores de amoniaco de los eritrocitos.

La regulación se lleva a cabo a distintos niveles. Hormonas como la angiotensina II y las catecolaminas estimulan la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal al aumentar el intercambio sodio-hidrógeno y el cotransporte NaHCO_3 . La aldosterona incrementa la H^+ -ATPasa en la célula del túbulo colector y estimula la reabsorción de Na^+ , aumentado de este modo la secreción de protones. Cuando existe un volumen bajo de líquido extracelular aumenta la reabsorción proximal de HCO_3^- , al igual que sucede en situaciones de hipopotasemia o si existe una PCO_2 alta. La hiperpotasemia (cap. 109) puede limitar el proceso de acidificación urinaria a través de varios mecanismos, entre los que se incluyen un descenso en la síntesis de amoniaco, una disminución del NH_3 que entra en el asa de Henle y participa en el mecanismo multiplicador de contracorriente, y un descenso en la secreción de H^+ por las ATPasa del túbulo colector al predominar la necesidad de secretar K^+ .

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La valoración clínica de las alteraciones del equilibrio acidobásico generalmente comienza con la medición de gases en sangre arterial (fig. 110-1 y tabla 110-3).⁴ En determinadas situaciones se puede utilizar como alternativa la sangre venosa.

Resulta útil conceptualizar los trastornos del equilibrio acidobásico como un desplazamiento del equilibrio de acción de masas hacia las variables de la derecha o de la izquierda en la siguiente relación:



La adición de CO_2 , como sucede en la acidosis respiratoria, producirá un aumento de las concentraciones de hidrógeno y de bicarbonato (lado izquierdo). La eliminación de CO_2 , como en el caso de la alcalosis respiratoria, descenderá el CO_2 , los protones y el bicarbonato (lado derecho). La adición de protones con un anión distinto al HCO_3^- , como en la acidosis metabólica, provocará una concentración aumentada de protones y una disminución de la concentración de bicarbonato. La eliminación de HCO_3^- con un catión como el Na^+ , causa también de acidosis metabólica, aumentará la concentración de protones y disminuirá más aún la de HCO_3^- . La alcalosis metabólica podría ser causada por la administración de NaHCO_3 , provocando un descenso en la concentración de protones o por la eliminación del H^+ con el cloruro, llevando de ese modo a una disminución de la concentración de protones y un aumento del HCO_3^- . Dada la relación entre la acidosis y la alcalosis metabólicas y la ganancia o pérdida de líquidos

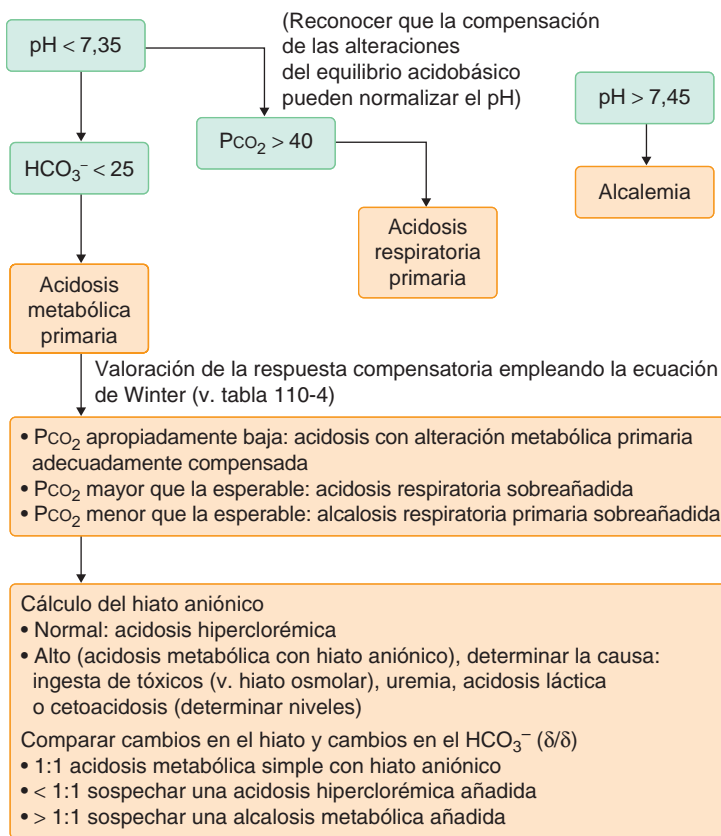


FIGURA 110-1. Evaluación de la acidemia.

TABLA 110-3 MEDICIONES DE LABORATORIO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES EN EL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

VALORACIÓN DEL pH	ACIDEMIA	ALCALEMIA
PCO ₂ elevada	Acidosis respiratoria	Alcalosis metabólica
HCO ₃ ⁻ elevado	Acidosis respiratoria	Alcalosis metabólica
PCO ₂ descendida	Acidosis metabólica	Alcalosis respiratoria
HCO ₃ ⁻ descendido	Acidosis metabólica	Alcalosis respiratoria

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA COMPENSATORIA ESPERABLE

Si se cumple lo esperado: se trata de una alteración simple con compensación o pueden ser unas alcalosis y acidosis metabólicas compensadas

No se cumple lo esperado: se trata de una alteración mixta, pero el pH indica si domina la acidosis o la alcalosis

Si predomina una alteración metabólica, una PCO₂ mayor que la prevista indica una acidosis respiratoria añadida. Una PCO₂ menor de la esperable indica una alcalosis respiratoria añadida

Si predomina la alteración respiratoria, una concentración de HCO₃⁻ mayor de lo previsto es indicativa de una alcalosis metabólica añadida. Una concentración de HCO₃⁻ menor de lo esperable es reflejo de una acidosis metabólica añadida

VALORACIÓN DEL HIATO ANIÓNICO

Elevado: acidosis metabólica, tanto si existe acidemia como alcalemia. Si existe alcalemia, puede aparecer alcalosis adicional, respiratoria o metabólica

Si el hiato es mayor que la reducción del HCO₃⁻, considerar una alcalosis metabólica o acidosis respiratoria añadidas

Si el hiato es menor que la reducción de HCO₃⁻, considerar una acidosis sin hiato o alcalosis respiratoria añadidas

TABLA 110-4 RESPUESTA COMPENSATORIA ESPERABLE FRENTE A LOS TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

ALTERACIÓN	RESPUESTA COMPENSATORIA
Acidosis metabólica	Estado de equilibrio en 12-36 h PCO ₂ esperable = 1,5 (HCO ₃ ⁻ medido) + 8 ± 2 (ecuación de Winter)
Alcalosis metabólica	Menos predecible La PCO ₂ esperable aumenta 0,5 mmHg por cada incremento de 1 mEq/l de HCO ₃ ⁻
Acidosis respiratoria Aguda	Incremento esperable de 1 mEq/l en el HCO ₃ ⁻ por cada 10 mmHg que aumenta la PCO ₂
Crónica, después de 24-36 h	Incremento esperable de 3 a 5 mEq/l en el HCO ₃ ⁻ por cada 10 mmHg que aumenta la PCO ₂
Alcalosis respiratoria Aguda	Disminución esperable de 1 a 2 mEq/l en el HCO ₃ ⁻ por cada 10 mmHg que desciende la PCO ₂
Crónica, después de 24-36 h	Disminución esperable de 5 mEq/l en el HCO ₃ ⁻ por cada 10 mmHg que desciende la PCO ₂

Cuando funcionan normalmente, los pulmones mantienen un pH normal y una PCO₂ normal durante los cambios en la producción de ácidos volátiles. Los riñones también mantienen el equilibrio en aquellas situaciones en las que se modifica la producción de ácido. Solo cuando el exceso supere a la capacidad de eliminación de una carga de ácido o álcali se producirán manifestaciones clínicas. Los pacientes con enfermedades renales o pulmonares pueden responder menos favorablemente frente a alteraciones metabólicas y respiratorias.

Cuando se desarrolla una alteración en el equilibrio acidobásico, la respuesta inicial para modular la gravedad de la situación depende de la titulación de varias parejas de tampones del organismo. Por ejemplo, el fosfato, la hemoglobina y la albúmina modifican sus concentraciones de cargas positivas y no positivas. El organismo además intentará corregir el pH extracelular, pero generalmente no consigue llegar a un pH normal. Para las alteraciones metabólicas producidas por un aumento o descenso de ácidos no volátiles, la respuesta es respiratoria; para las alcalosis y acidosis respiratorias primarias la compensación se realiza a través del riñón (tabla 110-4). La dirección del cambio en HCO₃⁻ y PCO₂ es la misma cuando la alteración primaria se compensa; así la relación HCO₃⁻/PCO₂ y el pH llegan a alcanzar valores más cercanos a la normalidad. Estas compensaciones requieren su tiempo, así que las alteraciones acidobásicas, especialmente las de causa respiratoria, se clasifican como agudas (de duración menor a 24-48 h) o crónicas.

La sangre periférica en la mayoría de las ocasiones no refleja una respuesta compensatoria completa de las alteraciones acidobásicas, con la excepción ocasional de la alcalosis respiratoria crónica. La compensación total de la acidosis metabólica produciría el gasto de grandes cantidades de energía muscular respiratoria, lo que podría limitar una respuesta prolongada. La compensación total de la alcalosis metabólica provocaría hipoventilación excesiva y efectos adversos sobre la oxigenación. Por el contrario, el SNC regula estrechamente su pH, que se corrige casi por completo en 1 o 2 días. Antes de que se produzcan los mecanismos adaptativos, la alcalemia aguda se puede asociar a vasoconstricción cerebral e isquemia, mientras que la acidemia produce vasodilatación y edema cerebral. Los cambios bruscos en la PCO₂ sanguínea afectan a los quimiosensores más rápidamente que los cambios que se producen en el HCO₃⁻, debido a que el CO₂ no iónico difunde más rápido y atraviesa antes la barrera hematoencefálica. El aumento en la concentración de CO₂ a nivel del SNC provoca la acidificación del líquido intersticial medular central que conlleva un aumento de la ventilación. El descenso de CO₂ en el SNC (alcalinización del centro respiratorio) provoca hipoventilación. Los cambios del equilibrio acidobásico se reflejan en la composición del líquido cefalorraquídeo (LCR).

En la acidosis metabólica, los quimiosensores periféricos en el cuerpo carotídeo estimulan al SNC para que aumente la ventilación y con ello se reduzca la PCO₂. El descenso de la PCO₂ periférica provoca que el CO₂ disuelto abandone el SNC por delante del HCO₃⁻; la alcalinización del líquido intersticial medular central después enlentecerá la respuesta hiperventilatoria hasta que se consiga una nueva situación de hipocapnia. Los pacientes tienen disnea o falta de aire de forma aguda, con respiraciones rápidas y superficiales. En los casos graves de acidemia metabólica, la respiración es profunda y entrecortada, llamada respiración de Kussmaul.

Cuando aumenta la concentración de bicarbonato debido a alcalosis metabólica, una respuesta hipoventilatoria, a través de los quimiosensores periféricos, provoca un aumento de la PCO₂. Como la PCO₂ aumenta, el CO₂ disuelto entrará en el LCR y acidificará el centro respiratorio. El estímulo respiratorio, en parte, antagonizará la señal periférica hasta que se alcance una situación estable de hipoventilación.

y electrolitos, podríamos considerar que los trastornos del equilibrio acidobásico son una consecuencia de desequilibrios electrolíticos.³

Cambios adaptativos

Pocos pacientes tienen solamente una alteración aislada del equilibrio acidobásico. En la mayoría de los casos se produce una compensación renal o respiratoria (o ambas) para contrarrestar el proceso primario acidobásico.

El estímulo agudo de la hipercapnia para aumentar la excreción renal neta de ácido desaparece cuando la hipercapnia permanente de la acidosis respiratoria crónica permite que se igualen la producción y la eliminación de ácido carbónico. Sin embargo, la hipocloremia persiste y está provocada por una excreción temprana y compensatoria de NH_4Cl y un bicarbonato sérico elevado, mantenido por la alta PCO_2 .

En la alcalosis respiratoria, el factor desencadenante es un descenso en la PCO_2 debido a un incremento de la ventilación alveolar. En relación con la transición de la alcalosis respiratoria aguda a crónica, los mecanismos compensatorios que en un primer momento mantuvieron un pH sistémico más cercano a la normalidad no son requeridos por más tiempo, a medida que la producción y eliminación de CO_2 llegan a igualarse. Así pues, el descenso compensatorio inicial en la excreción renal de ácido producido por un aumento en las pérdidas del NaHCO_3 se detiene, pero aún permanecen las concentraciones séricas bajas de HCO_3^- y altas de Cl^- .

En conclusión, tanto si las alteraciones en el equilibrio acidobásico son simples (alteración con compensación) o complejas (presencia de varios procesos primarios simultáneos), es útil comparar la compensación para un solo proceso que se espera obtener frente a los parámetros que se objetivan con la medición de los gases arteriales (v. tabla 110-3). Por ejemplo, si la PCO_2 es más baja de lo esperable en un paciente con acidosis metabólica simple y compensada, entonces ha de sospecharse una alcalosis respiratoria adicional que provoca que la PCO_2 descienda. Si la PCO_2 es mayor de lo esperado para un nivel bajo de bicarbonato en un paciente con acidosis metabólica, entonces coexistirá también una acidosis respiratoria.

ACIDOSIS METABÓLICA EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En la acidosis metabólica, el cambio inicial que se produce es un descenso del bicarbonato sérico. La respuesta compensatoria consiste en aumentar la ventilación para reducir la PCO_2 . El empeoramiento de la acidosis provoca un incremento de la ventilación alveolar.

La acidosis metabólica comienza con una alteración en el equilibrio entre la producción y la excreción neta de ácido (ENA) en forma de excreción de amonio urinario y excreción de fosfato ácido. Considerando la siguiente relación, donde U_x representa la concentración urinaria y \dot{V} la tasa de flujo urinario:

$$\text{ENA} = (U_{\text{NH}_4} \times \dot{V}) + (U_{\text{fosf}} \times \dot{V}) - (U_{\text{HCO}_3} \times \dot{V})$$

En situación normal, la tasa de excreción neta de ácido debe ser igual a su producción. La tasa normal de producción depende de la dieta. Si esta producción es normal, podría producirse acidosis metabólica debido a un fallo en la reabsorción de bicarbonato o a una formación insuficiente de tampones urinarios, como sucede en la insuficiencia y en las acidosis tubulares renales. También en el caso de que se produzca una cantidad excesiva de ácido o si se producen grandes pérdidas extrarrenales de bicarbonato, se sobrepasa la capacidad de adaptación máxima para la excreción neta de ácido. Las fuentes endógenas de ácido incluyen la cetoacidosis y la acidosis láctica, mientras que las exógenas provienen de productos metabólicos ácidos de la ingestión de etilenglicol o metanol. En determinadas ocasiones pueden ingerirse ácidos inorgánicos fuertes. Cuando la carga neta de ácido permanece, entonces la concentración de bicarbonato sérico desciende. Sin embargo, el mantenimiento de una concentración baja constante de HCO_3^- sérico no garantiza que exista una nueva situación de equilibrio en la que la producción neta de ácido se iguale a la excreción debido a que los sistemas tampón, por ejemplo, las sales de carbonato del hueso, pueden llegar a estar disminuidas por la retención continua de ácido, como sucede en la nefropatía crónica o en la acidosis tubular renal.

Las causas de acidosis metabólica generalmente se dividen en función de la presencia de hipercloremia o un hiato aniónico sérico elevado. El hiato aniónico sérico es la diferencia neta de cargas cuando la suma del cloruro y del bicarbonato se resta a la concentración sérica de sodio.

$$\text{Hiato aniónico} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

El hiato aniónico normal proviene de las cargas aniónicas netas no medidas asociadas fundamentalmente con la albúmina. Cuando existe acidemia, la albúmina se encuentra en una forma más protonada, que disminuye el hiato normal. En la alcalemia, el efecto del pH es incrementar el hiato que se atribuye a la albúmina. Cada 1 g/dl de albúmina aproximadamente contribuye a 2,5 mEq/l de hiato aniónico normal. El hiato aniónico puede disminuir en hipoalbuminemia o ante un aumento de cationes no medidos, como en las paraproteínas del mieloma IgG, calcio, litio o magnesio. El hiato aniónico puede ser alto en presencia de aniones no medidos, como sulfatos, bromuros, yoduros y cadenas ligeras de inmunoglobulina A del mieloma. Cuando el hiato aniónico aumenta por encima de su valor normal que es de 10 a 12 mEq/l, por un anión ácido no clorhídrico, entonces es que existe una acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado.⁶ El protón acompañante es el responsable de la disminución de la concentración de bicarbonato sérico. El grado de aumento en el hiato aniónico, algunas veces conocido como *hiato aniónico* δ , puede estimarse como la diferencia entre el hiato aniónico observado menos el valor normal de 10-12 mEq/l. De forma similar puede realizarse el cálculo del cambio de los valores de HCO_3^- , restando al HCO_3^- medido el valor normal de 25 mEq/l (el δHCO_3^-). La comparación de los dos valores (el δHCO_3^-) puede ayudar a

identificar situaciones más complejas de la alteración del equilibrio acidobásico. Si el incremento en el hiato aniónico es mayor que el descenso del HCO_3^- sérico, se pone en marcha el mecanismo adicional por el que aumenta el nivel de HCO_3^- . El paciente puede presentar asociada una alcalosis metabólica o puede estar compensando la acidosis respiratoria crónica. Si la disminución del HCO_3^- sérico es mayor que el aumento del hiato aniónico, eso indica la presencia de otro proceso que eleva el Cl^- a la vez que reduce la concentración de HCO_3^- , como una acidosis hiperclorémica o una alcalosis respiratoria sobreañadidas. En la mayoría de las acidosis con hiato aniónico, el aumento del hiato aniónico y la disminución del HCO_3^- no es en proporción 1:1 porque la excreción de aniones urinarios con Na^+ hace que la acidosis tenga un componente hiperclorémico. Por el contrario, cualquier tamponamiento del H^+ por tampones distintos al HCO_3^- reducirá el descenso del HCO_3^- en comparación con el aumento del hiato aniónico. En casos graves de acidosis con hiato aniónico, el Cl^- puede desplazarse al interior de las células, dando lugar a un hiato aniónico más alto en comparación con la disminución del HCO_3^- , es decir, a una acidosis con hiato aniónico hipoclorémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los efectos de la acidosis metabólica dependen de la rapidez de instauración y de la gravedad. Los pacientes a menudo se quejan de cansancio, náuseas, vómitos, dificultades respiratorias y disnea de esfuerzo. En los casos agudos se objetivan respiraciones profundas, en las que a menudo participan los músculos accesorios; sin embargo, la hiperventilación es menos marcada en la acidemia metabólica crónica. Esta también puede provocar vasodilatación, taquicardia e hipotensión (cap. 98). El efecto inótrofo negativo de la acidemia a nivel cardíaco produce exacerbación del shock séptico (cap. 100). La situación de estrés causada por la patología subyacente o por el aumento en la actividad corticoidea y adrenérgica que se produce en la acidemia puede elevar el recuento leucocítico en sangre periférica y causar hiperglucemia. Otros hallazgos pueden ser hiperpotasemia (cap. 109), hiperfosfatemia (cap. 111) e hiperuricemia (cap. 257), además de hipopotasemia y marcadores de lesión ósea⁷ como resultado de un descenso en la síntesis renal de la 1,25-dihidroxitamina D.

Acidosis metabólica con hiato aniónico

Diversas alteraciones pueden producir acidosis con hiato aniónico. Una regla nemotécnica para recordar las más comunes es (en inglés) *gold mark*: glicoles (etileno y propileno), oxoprolina, l-lactato, d-lactato, metanol, ácido acetilsalicílico, insuficiencia renal y cetoacidosis (ketoacidosis). Dado que algunas causas son potencialmente mortales, es necesario un diagnóstico rápido. Debe calcularse el hiato osmolar en todos los casos de acidosis con hiato aniónico (tabla 110-5), ya que los alcoholes no iónicos tóxicos no medidos que contribuyen a la osmolalidad corporal, pero no a la acidez, se oxidan dando lugar a aniones de ácidos orgánicos no medidos peligrosos que contribuyen solo al hiato aniónico. El hiato osmolar se define como la diferencia entre la osmolalidad sérica medida y la calculada. La osmolalidad sérica debe determinarse mediante la técnica del descenso en el punto de coagulación y luego debe compararse con la osmolalidad calculada:

$$\text{Osmolalidad calculada} = 2 (\text{Na}^+) + (\text{glucosa} [\text{mg/dl}] \div 18) + (\text{nitrógeno ureico en sangre} [\text{mg/dl}] \div 2,8)$$

ACIDOSIS URÉMICA

La acidosis metabólica de la enfermedad renal crónica avanzada (cap. 121) puede deberse a una fuga de HCO_3^- a nivel del túbulo, pero a menudo se presenta cuando la producción inadecuada de amonio no es capaz de facilitar la excreción de una carga normal de ácidos.⁸ Muchos pacientes con enfermedad renal pueden acidificar su orina, pero debido a la ausencia de la capacidad de amortiguar el ácido se produce una disminución de la excreción neta de dicho ácido. Muchos aniones orgánicos e inorgánicos,

TABLA 110-5 CAUSAS DE AUMENTO DEL HIATO OSMOLAR Y EL HIATO ANIÓNICO

ACIDOSIS METABÓLICA CON HIATO ANIÓNICO	HIATO OSMOLAR
Uremia	No
Acidosis láctica	Variable/No
Acidosis D-láctica	No
Cetoacidosis diabética	No
Cetoacidosis por ayuno	No
Cetoacidosis alcohólica	Si hay etanol
Etilenglicol	Sí
Metanol	Sí
Salicilatos	No
5-oxoprolinuria (paracetamol)	No

como el sulfato o el fosfato, no se eliminan con filtraciones glomerulares estimadas por debajo de los 25 ml/min y constituyen un hiato aniónico aumentado en asociación con la acidosis metabólica. El valor del hiato generalmente es inferior a los 20 mEq/l y consiste en sulfatos y fosfatos que se filtran en escasa cantidad. Los pacientes renales que producen NH_3 al máximo para equilibrar la producción diaria de ácido pueden ser incapaces de acomodar cualquier producción adicional de ácido, como la que se produce en las acidosis metabólica o respiratoria, que requeriría un aumento de la producción de amoníaco. Los pacientes con filtración glomerular escasa retendrán HCO_3^- , empeorando así la alcalosis metabólica y respiratoria. La alteración sistémica del equilibrio acidobásico con disfunción tubular prominente se atribuye a la incapacidad del riñón para secretar hidrogeniones y para reabsorber y generar HCO_3^- . Esto se aprecia muy bien en los casos de lesión renal oligúrica aguda y se exacerba en situaciones de hipermetabolismo como en las infecciones. Una acidosis metabólica significativa en un paciente con enfermedad renal crónica de etiología desconocida podría hacer sospechar la existencia de una obstrucción del tracto urinario o de enfermedades crónicas tubulointersticiales (cap. 114), incluyendo la amiloidosis (cap. 179), el mieloma (cap. 178), las enfermedades autoinmunitarias y la nefropatía por analgésicos (cap. 114).

Es importante tratar la acidosis metabólica de la enfermedad renal crónica.⁹ El mantener una concentración de HCO_3^- por encima de 20 a 22 mEq/l, administrando NaHCO_3 a un ritmo de 1 mEq HCO_3^- /kg/día, enlentece la progresión de la enfermedad renal crónica y retrasa la situación de enfermedad renal terminal,¹⁰ además de mejorar el estado nutricional del paciente.

PRONÓSTICO

En estudios sobre la población, cifras bajas de bicarbonato sérico se asocian a mayor mortalidad por cualquier causa. El riesgo relativo de muerte es unas 2,6 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal crónica y unas 1,7 veces mayor incluso en ausencia de esta.

SUPERPRODUCCIÓN DE ÁCIDOS ENDÓGENOS

Acidosis láctica

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El ejercicio físico intenso puede provocar una sobreproducción de lactato, pero la verdadera acidosis láctica se asocia a menudo a enfermedades graves, insuficiencia multiorgánica y aumento de la mortalidad. El lactato, que es el producto final de la vía anaeróbica del metabolismo de la glucosa, se forma a partir del piruvato en una reacción catalizada por la lactato deshidrogenasa:



Un cociente muy disminuido de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH)/NAD favorecerá la producción de lactato. La conversión de etanol en acetaldehído y la conversión de β -hidroxibutirato en acetoacetato utilizan NAD y producen NADH. El metabolismo del alcohol puede generar un exceso de β -hidroxibutirato y acidosis láctica.

La acidosis láctica se produce por un desequilibrio entre la producción de lactato y su aclaramiento, fundamentalmente en el hígado. La acidosis láctica, que aumenta el hiato aniónico, a menudo se debe al colapso circulatorio, la hipoxia y la disfunción mitocondrial por los cuales se incrementa el proceso de glucólisis anaerobia y la tasa de conversión de piruvato a lactato (tabla 110-6). La sepsis (cap. 100) se asocia a concentraciones elevadas de lactato debido a su escasa eliminación y a la alteración

TABLA 110-6 CAUSAS DE ACIDOSIS LÁCTICA

Shock (cap. 98): séptico (cap. 100), cardiógeno (cap. 99) o hipovolémico
Insuficiencia cardíaca avanzada (caps. 52 y 53)
Traumatismo grave (cap. 103)
Hipoxemia grave (cap. 96) con $\text{PaO}_2 < 30$ mmHg
Intoxicación por monóxido de carbono (cap. 88)
Anemia grave (cap. 149) con hemoglobina < 5 g/dl
Ejercicio vigoroso, convulsiones (cap. 375) o temblores (cap. 101)
Diabetes mellitus (cap. 216), generalmente asociada a cetoacidosis
Cáncer (especialmente linfomas [caps. 176 y 177], leucemias [caps. 173-175] y tumores sólidos)
Hepatopatía con disminución del aclaramiento de lactato (cap. 145)
Altos niveles de metformina en plasma
Inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos
Cocaína (cap. 31)
Alcoholes tóxicos, metanol, etilenglicol, dietilenglicol (cap. 102)
Propilenglicol (cap. 102)
Salicilatos (cap. 76)
Cianuro (cap. 102)
β_2 -agonistas (cap. 81)
Propofol (tras infusión prolongada a dosis altas dosis; cap. 404)
Deficiencia de tiamina en niños o adultos que reciben nutrición parenteral o en los que presentan beriberi fulminante (caps. 204 y 205)

Adaptado de Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014;371:2309-2319.

de la gluconeogénesis. La acidosis láctica también puede deberse a actividad convulsiva (cap. 375), durante la cual se libera lactato de las células musculares que han soportado un período de metabolismo anaeróbico. Otras causas son el déficit de tiamina (cap. 205), la hipofosfatemia (cap. 111), la toxicidad por isoniacida (cap. 102) y situaciones de hipoglucemia (cap. 217). La metformina puede provocar acidosis láctica, sobre todo en pacientes ancianos con disfunción cardíaca, hepática o renal.

Los antirretrovirales nucleósidos (cap. 364), entre los que se incluye la zidovudina, pueden causar acidosis láctica y una alteración en la función renal como resultado de efectos tóxicos a nivel mitocondrial. La sobredosis de ácido acetilsalicílico también provoca una alteración en la función de la mitocondria (cap. 76), al igual que la toxicidad por hipoglicina cuando se ingiere el fruto inmaduro del árbol de seso vegetal o *Blighia sapida*, llamado *ackee* (enfermedad del vómito de Jamaica). El antibiótico linezolid es otra causa de acidosis láctica.

La acidosis láctica también puede deberse a una sobreproducción de lactato, como sucede durante un esfuerzo muy intenso y en enfermedades malignas, especialmente en aquellas neoplasias con alta carga tumoral como linfomas o carcinomas metastásicos ampliamente extendidos. Las células tumorales pueden regular al alza la actividad glucolítica, haciendo que aumente la captación de glucosa por estas células y disminuya así su dependencia energética derivada de la mitocondria. Estos tumores pueden consumir gran cantidad de la glucosa y el fosfato inorgánico disponibles, provocando un síndrome de hipoglucemia, hipofosfatemia y acidosis láctica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La acidosis láctica generalmente se presenta con un pH sanguíneo de 7,35 o inferior y un HCO_3^- sérico de 20 mEq/l o inferior. Sin embargo, para hacer el diagnóstico, el nivel sérico de lactato debe medirse directamente en cualquier paciente con acidosis con brecha aniónica. También se deben obtener los niveles sanguíneos de glucosa, creatinina y nitrógeno ureico. En los casos en los que se sospeche ingesta de tóxicos (v. tabla 110-5) se debe llevar a cabo un despistaje de los mismos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la acidosis láctica se basa en la corrección de la causa subyacente. Debe incrementarse la saturación venosa central de oxígeno, con un objetivo de al menos el 70%, mediante el restablecimiento de la perfusión tisular y la ventilación. En general, la presión arterial media debe mantenerse entre 65 y 70 mmHg, la frecuencia cardíaca por debajo de 100 latidos/min y la hemoglobina por encima de 7 g/dl.

Sin embargo, el tratamiento específico para aumentar el aclaramiento de lactato no sirve de gran ayuda. Aunque puede mejorar temporalmente el pH, no mejora el estado hemodinámico y además reduce el calcio ionizado sérico en comparación con la solución salina. El bicarbonato sódico está indicado cuando el pH arterial se encuentra por debajo de 7 o si la acidemia produce un descenso inótrópico cardíaco o vasodilatación sistémica o shock. Es preferible administrar NaHCO_3 en mezcla isotónica con glucosa al 5% y agua, más que su administración en bolos hipertónicos, debido a que la última opción tiene el riesgo de producir hipernatremia y edema pulmonar. La cantidad de bicarbonato sódico que es necesario administrar para elevar el pH arterial hasta 7,2 debe calcularse multiplicando la concentración de bicarbonato deseada menos la observada por el 50% del peso corporal. Debe evitarse una corrección completa.

En aquellos pacientes con acidosis metabólica después de convulsionar (cap. 375), el lactato se metaboliza rápidamente a HCO_3^- en el riñón y el hígado, y la acidosis se resuelve en 60 min. La administración de HCO_3^- en la mayoría de los casos no es necesaria, ya que puede transformarse en alcalosis metabólica a medida que el lactato se metaboliza, lo que puede provocar un descenso en el umbral de la convulsión.

Los pacientes con sobrecrecimiento bacteriano a nivel del intestino (cap. 131) pueden presentar un cuadro de desorientación, ataxia y acidosis metabólica con hiato aniónico tras una ingesta de hidratos de carbono debido a la producción bacteriana de D-lactato. Este isómero de L-lactato de mamífero puede medirse exclusivamente por un método específico para D-lactato. El tratamiento consiste en antibióticos por vía oral y una dieta apropiada.

PRONÓSTICO

La acidosis láctica grave se asocia a una alta tasa de mortalidad. Cuando el pH en menor de 7,2, solo el 17% de los pacientes que ingresan en las unidades de cuidados intensivos son dados de alta.

Cetoacidosis diabética

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La cetoacidosis diabética se define como hiperglucemia con acidosis metabólica como resultado de la generación de aniones ácido β -hidroxibutirato (hidroxiácido) y acetoacetato (cetoácido) en respuesta a un déficit de insulina y a una elevación de

hormonas contrarreguladoras como el glucagón. Generalmente aparece en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1, pero ocasionalmente también en los diabéticos de tipo 2 (cap. 216). En una población urbana se observó que los afroamericanos de bajo nivel socioeconómico presentaban con mayor frecuencia episodios de cetoacidosis diabética.

La falta de insulina incrementa la lipólisis del tejido adiposo; los ácidos grasos libres se transportan al hígado, donde la mitocondria hepática produce cuerpos cetónicos, incluyendo acetacetato, a partir de la acetil-coenzima A. En presencia de una alta relación NADH/NAD, se produce la forma más reducida de β -hidroxibutirato.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, anorexia, polidipsia y poliuria. Los pacientes a menudo tienen respiración de Kussmaul y depleción de volumen. Entre los síntomas neurológicos destacan cansancio y letargo con depresión del sensorio. Con el tratamiento de la cetoacidosis diabética se produce un cambio en el estado acidobásico del LCR. Incluso sin la administración de bicarbonato, el pH del LCR disminuye debido a la respuesta ventilatoria para corregir la acidosis y el aumento súbito de la PCO_2 . Sin embargo, no se ha establecido una correlación entre el descenso del pH del LCR y la depresión del sensorio. También se observa cetoacidosis en casos de emaciación, en los cuales suele ser leve y no asociada a hiperglucemia.

Los cetoácidos en la orina puede acompañarse de cationes, incluyendo sodio y potasio, contribuyendo de ese modo a la depleción de volumen, de potasio, a la retención relativa de cloro y a la acidosis mixta hiperclorémica y con hiato aniónico. El HCO_3^- δ será superior al hiato aniónico δ , sobre todo si la filtración glomerular y la carga de cetoácidos son elevadas. El hiato aniónico en general será mayor cuando esté presente la insuficiencia renal debido a que los aniones adicionales no pueden ser aclarados desde el líquido extracelular.

DIAGNÓSTICO

Las tiras reactivas que contienen nitroprusiato empleadas para determinar las cetonas en orina pueden infraestimar el grado de cetosis debido a que no detectan el β -hidroxibutirato; de hecho, el test para cetona puede dar un resultado más positivo cuando el tratamiento ayuda a metabolizar el β -hidroxibutirato a acetacetato. Este problema se resuelve midiendo directamente en suero el β -hidroxibutirato. Los pacientes diabéticos tienen una mayor tendencia a la acidosis láctica debido a que el incremento en la NADH favorece la formación de lactato a partir de piruvato, y la piruvato deshidrogenasa se inhibe en ausencia de insulina.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la cetoacidosis diabética (cap. 216) consiste en la repleción de volumen, administrar glucosa si es necesario para evitar hipoglucemia y reponer el potasio (cap. 109).¹¹ El bicarbonato debería utilizarse solo si la cetoacidosis se acompaña de shock o si el pH arterial es menor de 7-7,1, evitando su administración en bolos. En ocasiones, el bicarbonato produce edema cerebral en cantidad significativa como para perder la conciencia o provocar la muerte del paciente.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con cetoacidosis diabética se recuperan. En menos del 0,5% de los que tienen coma causado por edema cerebral, la tasa de mortalidad oscila entre el 20 y el 90%. El edema cerebral puede exacerbarse por la administración de bicarbonato, por lo que se desaconseja en esta situación.

Intoxicación por salicilatos

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La intoxicación por salicilatos puede deberse a sobredosis accidental, terapéutica o a intento autolítico (caps. 76 y 102). El salicilato funciona como un desacoplador de la fosforilación oxidativa y en consecuencia se incrementa el consumo de oxígeno y aumenta la producción de CO_2 . Sin embargo, el incremento en la ventilación alveolar debido a la estimulación de los quimiorreceptores centrales supera este aumento del CO_2 .

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La manifestación clínica más frecuente es una alcalosis respiratoria combinada con acidosis metabólica con hiato aniónico, aunque también puede manifestarse solamente como una de las dos. En los niños a menudo aparece acidosis metabólica, mientras que en los adultos generalmente predomina la alcalosis respiratoria. Pueden aparecer hipoglucemia, cetoacidosis y acidosis láctica. Otras manifestaciones de la intoxicación incluyen hemorragia, fiebre, náuseas y vómitos, hiperventilación, diaforesis, acúfenos y ocasionalmente poliuria a la que sigue oliguria. En los casos graves hay convulsiones, depresión respiratoria y coma. Algunas veces en adultos se produce edema pulmonar no cardiogénico.

La alcalosis respiratoria es el resultado de un efecto estimulador directo del salicilato en el centro de control respiratorio a nivel central. La intoxicación por salicilato también aumenta la tasa metabólica. El diagnóstico se sospecha por la clínica de presentación y se confirma determinando el nivel de salicilato (caps. 76 y 102).

El tratamiento de la intoxicación por salicilato (cap. 102) está encaminado a corregir la acidosis metabólica y a eliminar el salicilato. Si predomina la acidosis metabólica, debe administrarse bicarbonato en forma de sal sódica en función del cálculo estimado del déficit de bicarbonato. Los salicilatos se eliminan con una diuresis alcalina debido a que el anión salicilato es menos reabsorbible y predomina en la orina cuando el pH de esta aumenta. La alcalinización urinaria con acetazolamida se debe utilizar con precaución debido a que la inhibición de la anhidrasa carbónica puede dañar el transporte de CO_2 desde los tejidos a la sangre y empeorar la acidosis en el centro respiratorio. En las intoxicaciones graves (aquellas con niveles de salicilato mayores a 35 mg/dl) o cuando existe fracaso renal asociado puede ser necesaria la diálisis.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la intoxicación por salicilatos es mejor si el diagnóstico es temprano y se instaura con rapidez el tratamiento, siendo la evolución favorable en la mayoría de los pacientes. Aquellos que ingieren aceite de gaulteria (metilsalicilato) pueden tener un deterioro más grave debido a la alta liposolubilidad del compuesto.

Cetoacidosis alcohólica

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La cetoacidosis alcohólica aparece en pacientes que han bebido alcohol sin ingerir alimentos. El mecanismo fisiopatológico se basa en la sobreproducción de β -hidroxibutirato y, en menor medida, al acetacetato debido a un incremento en la producción de ácidos grasos libres a partir del tejido adiposo. El alcohol inhibe la conversión de lactato a glucosa en el hígado. La oxidación de etanol incrementa la ratio de NADH a NAD^+ y favorece la producción de β -hidroxibutirato a partir de acetacetato. El daño que produce el alcohol en la mitocondria puede además aumentar la relación β -hidroxibutirato/acetacetato al prevenir la reoxidación de NADH a NAD. El metabolismo oxidativo del etanol favorece la reacción de enzimas hidrogenasas para formar β -hidroxibutirato y lactato (oponiéndose a la producción de glucosa).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La cetoacidosis alcohólica generalmente deriva de un exceso de ingesta de alcohol y puede asociarse con síndrome de abstinencia (caps. 30 y 388) y un estado hiperadrenérgico. La cetoacidosis alcohólica produce dolor abdominal, vómitos, sensación de hambre y depleción de volumen. Al contrario que en la cetoacidosis diabética, el coma no es habitual. Los niveles de glucemia generalmente se encuentran bajos o normales y el de insulina bajo, con incremento de los niveles de glucagón (que favorece la cetogénesis) y cortisol. Algunos pacientes tienen hiperglucemia debido a la respuesta aumentada de las catecolaminas.

DIAGNÓSTICO

Típicamente los pacientes tienen inicialmente un hiato osmolal elevado y los niveles de alcohol en sangre están ausentes o elevados. Un dato para el diagnóstico de la ingestión tóxica de alcohol es la presencia simultánea de una acidosis metabólica hiato aniónico y un hiato osmolal. El hiato osmolal, si es secundario a etanol, debería ser igual a la concentración de etanol en miligramos por decilitro dividido por 4,6. Si este cálculo no da como resultado el hiato esperado basado en los niveles de etanol, debe sospecharse la ingestión de otro alcohol, como metanol, isopropanol o etilenglicol (v. tabla 110-2).

Si es posible, deben determinarse directamente los niveles de etanol, etilenglicol, propilenglicol y metanol; cada uno se asocia con una acidosis metabólica. Al contrario, el isopropanol se metaboliza a acetona y provoca cetosis sin acidosis. Puede haber un hiato osmolal.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la acidosis metabólica alcohólica consiste en la repleción de volumen con una mezcla de salino normal en glucosado; la administración de tiamina (de 50 a 100 mg por vía intravenosa), el tratamiento de la hipoglucemia; además de corregir la hipofosfatemia (cap. 111), la hipopotasemia (cap. 109) o la hipomagnesemia (cap. 111) que a veces se encuentran presentes. Las alteraciones en el equilibrio acidobásico generalmente se resuelven en horas. Tanto la hipofosfatemia como el déficit de tiamina, que pueden estar presentes a partir de las 12-24 h de inicio del tratamiento en un paciente desnutrido, se exacerban por la administración de glucosa y pueden contribuir a la acidosis láctica asociada.

PRONÓSTICO

En la mayoría de los casos, el pronóstico de la cetoacidosis alcohólica es favorable. A largo plazo el pronóstico va más emparejado a otras complicaciones del abuso crónico de alcohol.

5-oxoprolinuria

La 5-oxoprolinuria es una forma adquirida de acidosis metabólica con hiato aniónico que se reconoce cada vez con mayor frecuencia en pacientes con depleción de glutatión asociada a enfermedades crónicas subyacentes, desnutrición, diabetes, alcoholismo o cáncer, sobre todo en el contexto de altas concentraciones terapéuticas o sobredosis de paracetamol. Se ha observado sin insuficiencia hepática concomitante. El glutatión, que es un tripéptido formado por glutamato, cisteína y glicina, tiene muchas funciones, entre ellas la protección frente a toxinas celulares, la lucha contra el estrés oxidativo y el transporte de aminoácidos al citosol por la vía de la γ -glutamyltranspeptidasa. Las formas hereditarias de 5-oxoprolinuria se asocian a deficiencias enzimáticas del ciclo de la γ -glutamyltranspeptidasa (síntesis de 5-oxoprolinasa y glutatión). La 5-oxoprolina se produce habitualmente mediante la liberación de los aminoácidos transportados del dipéptido γ -glutamylaminoácido. La enzima 5-oxoprolinasa vuelve a formar glutamato y lo reincorpora al ciclo en forma de glutamylcisteína. El paracetamol provoca una mayor depleción de glutatión debido a la unión de un metabolito suyo, *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI), al glutatión. Se debe considerar el tratamiento con *N*-acetilcisteína, en dosis similares a las usadas en la intoxicación por paracetamol (cap. 102), para evitar una mayor depleción de glutatión.

Etilenglicol

El etilenglicol (cap. 102) se encuentra fundamentalmente en anticongelantes y se emplea como disolvente industrial. Tiene un sabor dulce, y los pacientes en ocasiones lo ingieren como un sustituto del etanol. Aunque el etilenglicol por sí mismo no resulta especialmente dañino, sí lo son sus metabolitos, altamente tóxicos, como el glioxilato, el glicolato, el ácido oxálico y los cetoaldehídos. El ácido glicólico es el principal responsable de la acidosis metabólica que se objetiva en estos casos.

La intoxicación se caracteriza por síntomas profundos a nivel del SNC, incluyendo diplopía, convulsiones y coma, acidosis metabólica grave y fallo cardíaco, pulmonar y renal. Los pacientes a menudo están deshidratados e hipernatémicos debido a la diuresis osmótica que se produce por la excreción renal de alcohol.

El hiato aniónico elevado se atribuye a los metabolitos del etilenglicol. También está presente un hiato osmolal elevado debido al alcohol sin carga. Sin embargo, el hiato osmolal puede no estar presente si todo el alcohol se ha convertido a formas tóxicas aniónicas. Los cristales de oxalato cálcico en la orina pueden provocar obstrucción intratubular y lesión renal aguda. El tratamiento debe ir encaminado a rehidratar con salino y corregir la acidosis con NaHCO_3 , basándose en la estimación del déficit de bicarbonato. Cuando existe un hiato osmolal, debe iniciarse la inhibición competitiva de la enzima alcohol deshidrogenasa con fomepizol a una dosis de carga de 15 a 20 mg/kg por vía intravenosa en 100 ml de salino normal durante 30 min a 1 h, seguida de una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada 12 h (cap. 102). Si se emplea etanol, se deberá administrar una solución de etanol al 10% en suero glucosado al 5% con dosis de carga de 0,6 g/kg por vía intravenosa y de mantenimiento 150 mg/kg por hora en pacientes alcohólicos o a 65 mg/kg por hora en los no alcohólicos. Los niveles de etanol deben mantenerse en torno a los 100-200 mg/dl. Este tratamiento tiene como objetivo prevenir el metabolismo del glicol a productos ácidos. La hemodiálisis se emplea en casos graves. Si se realiza un diagnóstico precoz y se instaura el tratamiento adecuado, los resultados son favorables. El fracaso renal puede ser reversible.

Metanol

El metanol, o alcohol de madera, es un componente de las lacas y del líquido del limpia-parabrisas, y es altamente tóxico para el SNC después de metabolizarse a formaldehído y a ácido fórmico. Algunos líquidos de automoción contienen actualmente propilenglicol, que es una molécula menos tóxica. La papilitis óptica puede provocar ceguera. Su detección puede ser más sencilla si se ha añadido fluoresceína al líquido que contiene metanol.

El tratamiento consiste en administrar inhibidores competitivos de la alcohol deshidrogenasa, entre los que se incluyen el etanol y el fomepizol, en similares cantidades a las que se emplean en las intoxicaciones por etilenglicol, con el fin de reducir la formación de aniones ácidos y el hiato aniónico mientras se mantenga un nivel de metanol más elevado en la sangre (cap. 102). La hemodiálisis puede ser necesaria para aumentar su eliminación. El diagnóstico y tratamiento precoces se asocian a mejores resultados, aunque puede persistir la pérdida de visión. Esta forma de presentación se asocia con peor pronóstico, especialmente si la cantidad consumida excede los 30 ml. Como ocurre con el etilenglicol, la presencia simultánea de etanol puede ayudar a enlentecer el metabolismo del metanol y mejorar la evolución del paciente.

Alcohol isopropílico

La ingesta tóxica de alcohol isopropílico (cap. 102), como en el caso del alcohol de frotar, no provoca un aumento del hiato aniónico o cetoacidosis porque el metabolito

es la acetona, pero el test para cetonas es positivo y está presente un hiato osmolal elevado.

Propilenglicol

En determinadas ocasiones, a los pacientes en las unidades de cuidados intensivos se les administran altas dosis de benzodiacepinas por vía intravenosa, como loracepam o diacepam, que contienen propilenglicol en su disolución. Otros medicamentos que también incluyen este compuesto son el fenobarbital, fenitoína, nitroglicerina y esmolol. El propilenglicol se ha empleado como sustituto menos tóxico del metanol en el líquido de los limpiaparabrisas. Puede aparecer un hiato osmolal elevado y provocar sedación, fracaso en la retirada del respirador y un aumento del nivel de lactato. La oxidación del propilenglicol, un glicol de tres carbonos, da lugar a lactato y piruvato. El tratamiento, basado en un diagnóstico precoz y en la retirada del agente responsable, suele tener un pronóstico favorable en la mayoría de los casos.

Acidosis hiperclorémica (hiato aniónico normal)

Las acidosis metabólicas hiperclorémicas (v. tabla 110-1) se producen por mecanismos renales y extrarrenales y se asocian a niveles de potasio sérico bajo, normal o elevado (fig. 110-2).

ACIDOSIS METABÓLICA HIPERCLORÉMICA DE CAUSA NO RENAL ASOCIADA A UN NIVEL DE POTASIO NORMAL O ELEVADO

Las acidosis metabólicas hiperclorémicas con una concentración de potasio normal o elevada pueden aparecer como resultado de la adición de sales de cloruro como NaCl , KCl , CaCl_2 , NH_4Cl , arginina y clorhidrato de lisina, o HCl por sí mismo. Si la cantidad de Cl^- que entra en el organismo excede a la capacidad del riñón para eliminar las sales de Cl^- en la orina, se producirá entonces hipercloremia. La electroneutralidad se mantiene por un descenso en la concentración de HCO_3^- , y se continúa con una acidosis hiperclorémica. Aumenta la producción renal de NH_3 con el fin de mejorar la excreción de HCl (NH_4Cl). Puede aparecer hiperpotasemia debido a que la acidemia favorece la salida de K^+ de las células. La acidemia también inhibe la secreción de K^+ en el túbulo renal colector.

ACIDOSIS METABÓLICA HIPERCLORÉMICA DE CAUSA NO RENAL ASOCIADA A HIPOPOTASEMIA

Las acidosis hiperclorémicas con hipopotasemia se deben a una pérdida de líquido corporal que es bajo en Cl^- relacionada con el Na^+ y K^+ cuando se compara con la relación Cl^-/Na^+ del líquido extracelular. Por ejemplo, las pérdidas de Na^+ , K^+ y HCO_3^- que se producen en el síndrome del intestino corto con las deposiciones o los aniones de ácidos orgánicos producidos por las bacterias, como el butirato, provocan una diarrea colónica que produce acidosis hiperclorémica (cap. 131). Las secreciones pancreáticas (cap. 219) o las grandes pérdidas que hay en las zonas de ileostomía pueden producir pérdida de líquidos que contienen bicarbonato. Los secretagogos como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), que se asocia a neoplasias del páncreas o de la cadena simpática (cap. 219), provocan una gran cantidad de pérdidas de HCO_3^- con las deposiciones, dando como resultado una acidosis metabólica hiperclorémica hipopotasémica. Si a esto se le suma de forma concomitante una aclorhidria gástrica, aparece el síndrome conocido como *diarrea, hipopotasemia y acidosis hipoclorhídrica*. Las derivaciones urinarias, como las ureterosigmoidostomías y las derivaciones a íleon, pueden aumentar la absorción de cloruro al intercambiarse con el bicarbonato en el segmento intestinal y producir acidosis hiperclorémica. En presencia de bacterias ureolíticas, la absorción neta de NH_4Cl puede provocar acidosis hiperclorémica e hiperamonemia.

**ACIDOSIS TUBULAR RENAL DE TIPOS 1 Y 2
Acidosis tubular renal proximal**

La acidosis tubular renal provoca la pérdida de los cationes Na^+ y K^+ en la orina con el HCO_3^- más que con el Cl^- , produciendo de ese modo hipercloremia. La acidosis tubular proximal (tipo 2) se caracteriza por un descenso en el umbral de reabsorción del bicarbonato. El consumo de HCO_3^- y las pérdidas concomitantes de potasio se mantienen hasta que un nivel más bajo de bicarbonato sérico disminuye el HCO_3^- filtrado hasta un nivel en el cual la función combinada del túbulo proximal disfuncional y la nefrona distal lo pueden reabsorber por completo. En este punto, la orina pasa a ser ácida ($\text{pH} < 5,3$) y la producción neta de ácido iguala a la excreción neta de ácido, con un HCO_3^- plasmático bajo en el estado de equilibrio.

La acidosis tubular renal aislada proviene de mutaciones de transportadores específicos del túbulo proximal, como el cotransportador NaHCO_3 , o del déficit hereditario de la anhidrasa carbónica. Más frecuentemente, la acidosis tubular renal proximal se asocia con el síndrome de Fanconi o con una disfunción tubular proximal generalizada. Entre las causas se encuentran (tabla 110-7) enfermedades genéticas como la deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa (cap. 152), la cistinosis (cap. 119), la intolerancia hereditaria a la fructosa (cap. 194) y la enfermedad de Wilson (cap. 200). Hay que descartar mieloma múltiple (cap. 178) y síndrome de Sjögren (cap. 252) en los pacientes adultos. El

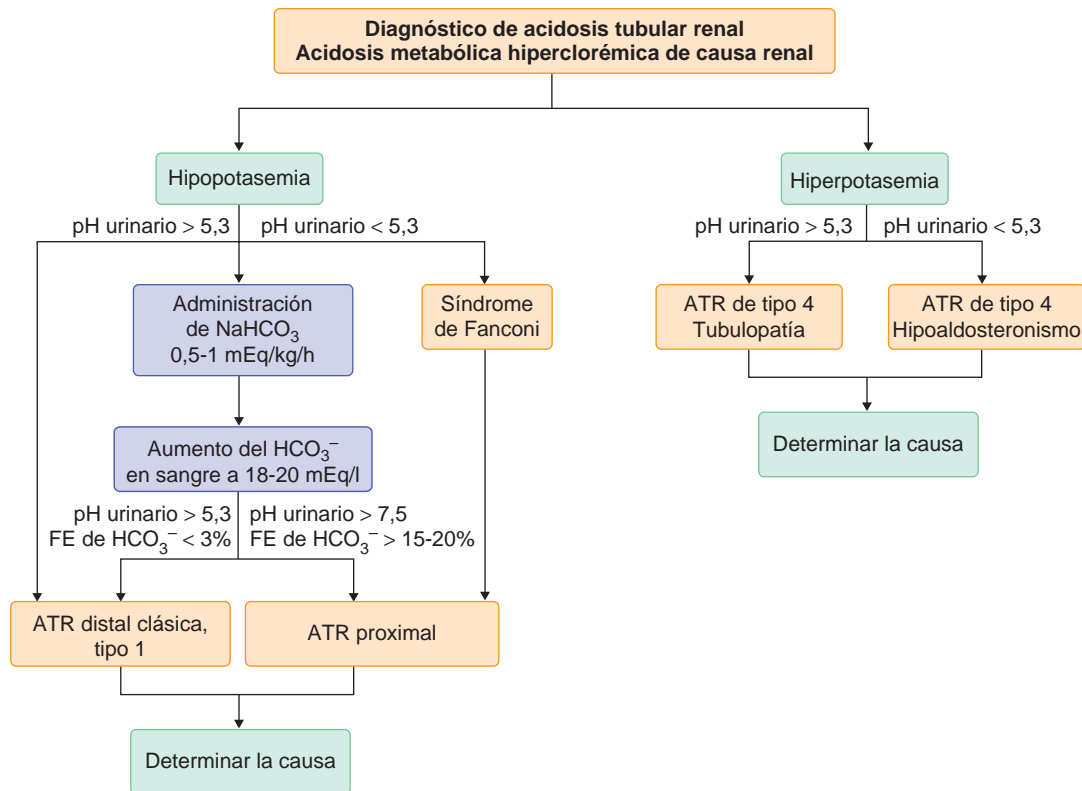


FIGURA 110-2. Evaluación del paciente con sospecha de acidosis tubular renal, acidosis metabólica hiperclorémica de origen renal. ATR, acidosis tubular renal; FE, fracción de excreción.

hiperparatiroidismo primario (cap. 232) provoca una acidosis tubular renal proximal e hipofosfatemia secundaria a la inhibición del intercambiador Na^+/H^+ y del cotransportador de fosfato sódico en el túbulo proximal por la hormona paratiroidea a través del monofosfato de adenosina cíclico. El hiperparatiroidismo es una de las pocas causas de acidosis metabólica con hipercalcemia. El cociente $\text{Cl}^-/\text{fosfato}$ en plasma puede estar elevado. La toxicidad por determinados fármacos como los aminoglucósidos, el cisplatino y la ifosfamida a veces ocasiona disfunción tubular renal proximal. El fármaco antirretroviral tenofovir, un análogo de nucleótido que inhibe la transcriptasa inversa, es una causa de síndrome de Fanconi. El síndrome puede verse también después de un trasplante renal (cap. 122).

Acidosis tubular renal distal

En la acidosis tubular renal distal (tipo 1), la falta de producción de amonio conduce a una incapacidad para excretar el ácido adecuado; por tanto, existe una retención continuada de ácido en el organismo. A menudo el grado de acidemia es grave, con niveles de pH que alcanzan valores tan bajos como 7,2; mientras que el pH urinario generalmente excede 5,3.

Se describen mutaciones similares en genes que codifican la H^+ -ATPasa vacuolar distal que causan acidosis tubular renal distal y sordera con carácter autosómico recesivo. Las mutaciones que producen defecto en el intercambiador proteico $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (AE1) dan como resultado formas autosómicas dominantes de acidosis tubular renal distal.^{12,13}

La acidosis tubular renal distal (v. tabla 110-7) también se relaciona con enfermedades autoinmunitarias, incluyendo lupus eritematoso sistémico (cap. 250) y síndrome de Sjögren (cap. 252), y enfermedades genéticas como la anemia de células falciformes (cap. 154), la enfermedad de Wilson (cap. 200), la enfermedad de Fabry (cap. 197), las enfermedades quísticas renales (cap. 118) y la eliptocitosis hereditaria (cap. 152). La hipercalcemia y la hiperoxaluria pueden producir acidosis tubular renal distal; incluso puede presentarse nefrocalcinosis y nefrolitiasis. El aumento de la reabsorción de citrato en el túbulo proximal debido a la acidosis crónica también contribuye a la hipocitraturia, que es un factor de riesgo para la aparición de nefrolitiasis cálcicas (cap. 117). La orina crónicamente alcalina constituye un factor de riesgo para la formación de cálculos puros de CaHPO_4 (brushita). La amiloidosis (cap. 179) puede manifestarse con acidemia grave y otros datos de disfunción tubular, como la diabetes insípida nefrótica. Las enfermedades tubulointersticiales crónicas (cap. 114), como la nefropatía por reflujo (cap. 119) y la obstrucción del tracto urinario pueden causar acidosis tubular renal con hipopotasemia o hiperpotasemia. La nefritis tubulointersticial aguda también puede producir una acidosis tubular renal. Fármacos como la anfotericina B pueden producir acidosis tubular renal distal hipopotasémica. El topiramato, empleado en las migrañas,

es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que puede producir acidosis tubular renal proximal y distal.

ACIDOSIS METABÓLICA HIPERCLORÉMICA DE CAUSA RENAL ASOCIADA A HIPERPOTASEMIA

La acidosis hiperclorémica con hiperpotasemia (tipo 4) indica disfunción del túbulo colector cortical, que es la región donde se produce la acidificación de la orina y las alteraciones en la secreción de potasio. Algunos pacientes con niveles elevados de potasio en sangre y acidosis hiperclorémica tienen un pH urinario por debajo de 5,3, mientras que otros tienen defectos tanto en el balance de potasio como en la acidificación urinaria. La hiperpotasemia por sí misma puede empeorar la acidosis metabólica al disminuir el acúmulo de NH_3 por el mecanismo de multiplicación de contracorriente a nivel del intersticio medular.

Entre las causas se encuentran el hipoaldosteronismo hiporreninémico, como sucede en la nefropatía diabética (cap. 115); otras enfermedades tubulointersticiales (cap. 114), generalmente con daño renal asociado; la anemia de células falciformes (cap. 154), y el empleo de fármacos como los β -bloqueantes y los antiinflamatorios no esteroideos. Pueden aparecer niveles bajos de renina y aldosterona en aquellos casos de hipertensión con expansión del volumen. La ciclosporina y el tacrolímus disminuyen las fuerzas eléctricas que permiten la secreción de K^+ y H^+ . La acidosis hiperpotasémica con niveles elevados de renina y aldosterona aparece en la insuficiencia suprarrenal (cap. 214), el hipoaldosteronismo aislado (cap. 214) y con el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, inhibidores de renina y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II. Unos niveles altos de renina y aldosterona son esperables cuando las células del túbulo colector renal son insensibles a la aldosterona, como en los casos de obstrucción al flujo urinario, anemia de células falciformes, amiloidosis y lupus eritematoso sistémico. La inhibición de la aldosterona con espironolactona o eplerenona puede provocar hiperpotasemia, al igual que la inhibición del ENaC por la amilorida, el triamtereno, el trimetoprim y el litio.

El pseudohipoaldosteronismo de tipo 1 autosómico recesivo es debido a mutaciones que inactivan el canal de sodio ENaC, mientras que en el autosómico dominante aparecen mutaciones del receptor de mineralocorticoides. Ambas provocan hipovolemia, acidosis metabólica e hiperpotasemia con aumento secundario de la renina y la aldosterona. En el síndrome de Gordon (seudohipoaldosteronismo de tipo 2), aumenta la reabsorción de Na^+ y Cl^- debido a una mayor actividad del transportador distal NaCl sensible a tiacidas, produciendo hipertensión, acidosis hiperpotasémica, expansión de volumen y, consecuentemente, niveles de renina y aldosterona disminuidos.

TABLA 110-7 CAUSAS DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL*

ATR DISTAL HIPOPOTASÉMICA (TIPO 1)

Nefropatías tubulares hereditarias
 Mutaciones genéticas de la subunidad β de la H^+ -ATPasa vacuolar
 Déficit de tipo II de anhidrasa carbónica
 Mutaciones del intercambiador Cl^-/HCO_3^- (AE1)
 Causas genéticas
 Anemia de células falciformes
 Enfermedad de Fabry
 Enfermedad de Wilson
 Eriptocitosis
 Hemoglobinuria paroxística nocturna
 Enfermedad renal quística medular
 Desórdenes autoinmunitarios
 Lupus eritematoso sistémico
 Síndrome de Sjögren
 Mieloma múltiple y amiloidosis
 Fármacos: anfotericina, cisplatino, aminoglicósidos
 Nefrocalcinosis y enfermedades que cursan con hipercalcemia
 Nefropatías tubulointersticiales
 Nefritis tubulointersticial aguda
 Nefropatía por reflujo
 Nefropatía por analgésicos

ATR PROXIMAL (TIPO 2)

Nefropatías tubulares hereditarias
 Mutaciones del cotransportador $NaHCO_3$ (NBC)
 Déficit de anhidrasa carbónica
 Disfunción tubular proximal generalizada
 Síndrome de Fanconi hereditario
 Enfermedades genéticas: cistinosis, enfermedad por depósito de glucógeno (déficit de glucosa-6-fosfatasa), enfermedad de Wilson
 Hormonales: hiperparatiroidismo, déficit de vitamina D
 Mieloma múltiple
 Lisozimuria
 Síndrome de Sjögren
 Trasplante renal
 Metales pesados: cobalto, mercurio, plomo
 Fármacos: ifosfamida, tetraciclinas caducadas, tenofovir, tacrolímus, aminoglicósidos

ATR HIPERPOTASÉMICA (TIPO 4)

Nefropatías con resistencia a la acción de la aldosterona
 Diabetes mellitus
 Amiloidosis
 Lupus eritematoso sistémico
 Uropatía obstructiva
 Hiporreninismo
 Neuropatía autónoma (diabética)
 Anemia de células falciformes
 Hipoaldosteronismo primario
 Insuficiencia suprarrenal: enfermedad de Addison
 Mutaciones tubulares: pseudohipoaldosteronismo
 Fármacos: diuréticos ahorradores de potasio, amilorida, triamtereno, espironolactona, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, litio, trimetoprim, ciclosporina, tacrolímus, inhibidores de renina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II

*La acidosis tubular renal (ATR) de tipo 3 no se clasifica en otro listado aparte debido a que es una disfunción proximal y distal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El anión, o carga, hiato urinario ayuda a diferenciar la acidosis tubular renal de la extrarrenal por pérdidas de bicarbonato (p. ej., por diarrea).¹⁴ Debido a que la respuesta renal fisiológica a la acidosis metabólica es un incremento en la amoniogenia, la orina debería contener grandes cantidades de NH_4Cl mientras el riñón conserva sodio y potasio; la carga del hiato urinario, que es $(Na^+ + K^+) - Cl^-$, debería ser altamente negativa debido al NH_4^+ no medido.

En las nefropatías como la acidosis tubular renal distal, sin embargo, el hiato aniónico urinario será cero o tendrá un valor positivo debido tanto a un fallo en el proceso de la amoniogenia o la excreción de sodio junto con potasio y bicarbonato. Con la acidosis tubular renal de tipo 2 (proximal), los pacientes a menudo tienen síndrome de Fanconi con glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria y uricosuria. En la acidosis tubular renal proximal, el pH urinario en estado de equilibrio suele ser menor de 5,3, la acidosis no es grave (p. ej., el HCO_3^- generalmente no es menor de 16) y la excreción de ácido puede igualar a la producción en esta nueva situación de equilibrio.

Al contrario que en la acidosis tubular renal proximal, la acidosis tubular renal distal (tipo 1) suele ser una afectación metabólica más grave que se acompaña en

ocasiones de hipercalcemia, nefrocalcinosis, cálculos renales de fosfato cálcico (cap. 117) y enfermedad ósea como raquitismo en niños u osteomalacia en adultos. Las acidosis tubulares renales distales y proximales generalmente pueden distinguirse a partir de una evaluación clínica detallada (v. fig. 110-2). Entre los datos útiles destacan la presencia de un pH urinario mayor de 5,3 en la acidosis tubular renal distal, pero no en la proximal durante la acidemia; una fracción excretora de bicarbonato tal alta como del 10 al 15% en la acidosis tubular renal proximal, y el descenso del potasio sérico cuando se corrige la acidosis tubular proximal, pero no en el caso de la distal.

En pacientes con un hiato aniónico sérico elevado, los aniones no medidos, como los cetoácidos y el lactato, más que el NH_4^+ , se encuentran en la orina; por tanto, un hiato aniónico urinario positivo no indica una acidosis tubular renal. En ocasiones la excreción renal rápida de ácidos orgánicos con el sodio y el potasio puede minimizar el aumento en el hiato aniónico sérico. En la acidosis metabólica de los adictos al pegamento, el hipurato, que es un producto del tolueno, se excreta rápidamente, dando así la apariencia de una acidosis metabólica sin hiato con un hiato aniónico urinario positivo. Del mismo modo, si los cetoácidos se eliminan completamente con la orina, la cetoacidosis se manifestará como una acidosis hiperclorémica en vez de como una acidosis con hiato aniónico.

TRATAMIENTO

Tto

Si es posible, el tratamiento de la acidosis metabólica debería ir encaminado a corregir la causa subyacente, por ejemplo, suspendiendo el fármaco causante, y permitir que los mecanismos homeostáticos del organismo corrijan las alteraciones en el equilibrio acidobásico.

Aquellos pacientes con un pH menor de 7,2 se tratan con infusión de bicarbonato sódico, a partir del cálculo estimado del déficit de bases en miliequivalentes, empleando la concentración de HCO_3^- sérico en miliequivalentes por litro:

$$\text{Cantidad de } HCO_3^- = (25 - [HCO_3^-]) \times \text{peso(kg)}/2$$

Este tratamiento resulta especialmente útil en pacientes con lesión renal aguda.¹⁵ De forma general, la corrección de la acidemia metabólica debería estar basada en la cantidad calculada, no administrando más del 50% de la cantidad estimada antes de recalcular. Además, esta ecuación solo se emplea para corregir el déficit; las pérdidas de 1 a 2 mEq/kg/día que se desarrollan a diario, que son equivalentes a la carga ácida diaria, deben reponerse en la acidosis tubular renal distal con $NaHCO_3$, $KHCO_3$ o sales de citrato divididas en varias tomas. A veces la acidosis tubular renal distal se acompaña de hipopotasemia y esta puede mejorar con el tratamiento. Debe evitarse el uso de citrato como sal alcalinizante en pacientes con filtración glomerular baja.

La acidosis tubular renal proximal en niños afecta a su crecimiento y se requieren grandes cantidades de bicarbonato por encima de 1 a 2 mEq/kg/día para corregir la acidosis, debido a que el álcali que se ingiere se excreta rápidamente en la orina alcalina. En adultos, el tratamiento a menudo se puede diferir en el tiempo debido a que la situación de equilibrio de la acidosis permite una excreción normal de ácido. La hipopotasemia puede empeorar con el tratamiento con bicarbonato de la acidosis tubular proximal.

En la acidosis tubular renal de tipo 4, el tratamiento de la hiperpotasemia con dieta pobre en potasio, diuréticos de asa o tiazídicos o sulfonato de poliestireno sódico a menudo mejora la acidificación urinaria sin tener que emplear sales de bicarbonato.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la acidosis tubular renal generalmente depende de la enfermedad subyacente, como en el caso del mieloma (cap. 178). En niños, determinadas entidades como la enfermedad renal quística medular (cap. 118) o la cistinosis (cap. 119) dan como resultado una insuficiencia renal en la adolescencia. Estos pacientes requieren tratamiento renal sustitutivo, incluyendo el trasplante. La acidosis metabólica crónica en los niños si no se trata bien, se asocia a raquitismo (cap. 231) y baja estatura.

ALCALOSIS METABÓLICA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En la alcalosis metabólica, la alteración fundamental es la elevación de la concentración de bicarbonato en plasma. En respuesta al incremento del pH sistémico, desciende la ventilación alveolar para aumentar la PCO_2 y en consecuencia disminuye el pH. Sin embargo, la compensación respiratoria generalmente es menos efectiva en los casos de alcalosis metabólica que en los de acidosis respiratoria. Existen varios factores que contribuyen a esta situación. El primero es el hecho de que la hipoventilación también disminuye la PO_2 , que es un potente estímulo para los quimiorreceptores periféricos para incrementar la ventilación alveolar cuando la PO_2 desciende por debajo de 60 mmHg. Un segundo mecanismo que puede producir una compensación respiratoria directamente es la acidosis intracelular en el cerebro en el contexto de hipopotasemia. En la alcalosis metabólica aguda, inicialmente de forma paradójica se produce un cambio a situación de

acidosis en el pH del LCR secundario a un aumento súbito en la PCO_2 , de forma similar se produce un pH alcalino en el LCR en la acidosis metabólica aguda, y estas situaciones activan los quimiorreceptores centrales y aumenta el impulso ventilatorio a pesar de la estimulación periférica para disminuir la ventilación alveolar. En la alcalosis metabólica crónica, el pH del LCR puede volver a la normalidad, así que el impulso respiratorio se controla exclusivamente a través de los quimiorreceptores periféricos. El resultado es que la respuesta ventilatoria a la alcalosis metabólica es altamente variable: algunos pacientes con alcalosis metabólica mantienen una PCO_2 cercana a la normalidad, y el nivel raramente supera los 60 mmHg.

La alcalosis metabólica requiere una fase de generación, en la que el HCO_3^- nuevo se añade al líquido extracelular, y una fase de mantenimiento, en la que la nueva concentración de HCO_3^- se mantiene en el tiempo. Sin la fase de mantenimiento, un riñón que mantenga normales las funciones tubular y de filtración tiene una elevada capacidad para excretar HCO_3^- , previniendo, por lo tanto, la alcalosis. El mantenimiento de una concentración elevada de HCO_3^- generalmente se produce por depleción de volumen, una filtración glomerular reducida, hipopotasemia o niveles bajos de cloruro.

Alcalosis metabólica de causa renal asociada con depleción de volumen

La alcalosis metabólica de causa renal es el resultado de una excreción urinaria excesiva de cloruro, generalmente debido al tratamiento con diuréticos que inhiben la reabsorción de Cl^- . La pérdida de Cl^- produce hipocloremia, con un incremento compensatorio en el HCO_3^- plasmático para mantener la electroneutralidad. La depleción del volumen extracelular estimula el eje renina-angiotensina-aldosterona, y los niveles elevados de aldosterona que se encuentran por encima de las tasas de flujo distal urinario dan como resultado un incremento en la excreción de K^+ e hipopotasemia. La depleción de volumen y la hipopotasemia favorecen la reabsorción proximal de HCO_3^- , perpetuando de este modo la alcalosis, y el fallo prerrenal en el flujo glomerular limita la filtración de HCO_3^- .

Existen síndromes genéticos importantes, pero poco frecuentes, que se caracterizan por el consumo del cloruro urinario, entre los que se incluyen el de Bartter y el de Gitelman. El síndrome de Bartter, de carácter autosómico recesivo, es un estado de pérdida de sal asociado con depleción de volumen extracelular y una excesiva pérdida urinaria de cloruro que produce hipopotasemia y alcalosis metabólica hipoclorémica. Secundariamente hay un aumento de los niveles sanguíneos de renina y aldosterona, además de hiperplasia celular renal yuxtglomerular. El síndrome se asemeja a los efectos que provoca la furosemida en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle; se han descrito mutaciones a nivel del cotransportador $Na-K-2Cl$, el canal de potasio medular externo renal (ROMK) y en los canales de cloro. Ya que la reabsorción de calcio se produce en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, el síndrome de Bartter (cap. 119), como la furosemida, provoca hipercalcemia y nefrocalcinosis además de poliuria, debido a la capacidad reducida de concentrar la orina.

El síndrome de Gitelman es una causa autosómica recesiva de depleción de volumen extracelular, consumo urinario de cloruro y alcalosis metabólica hipopotasémica. Es debido a mutaciones que inactivan al gen *SLC12A3* que a su vez codifica al cotransportador $NaCl$ sensible a tiacidas a nivel del túbulo renal distal. La capacidad para concentrar la orina no se ve afectada, y los pacientes tienen hipocalciuria porque la reabsorción disminuida de $NaCl$ en el túbulo distal se asocia con un descenso en la excreción de calcio. La hipomagnesemia puede ser grave.

Alcalosis metabólica de causa no renal con depleción del volumen extracelular

La alcalosis metabólica aparece como resultado de pérdidas gastrointestinales de Cl^- por vómitos, aspiración nasogástrica o diarrea secretora. En estos casos, el volumen extracelular se encuentra contraído, se desarrolla hipocloremia y los valores de cloruro en orina son inferiores a 20 mEq/l.

En el síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 219), debido a secreción ácida gástrica inducida por un exceso de gastrina, aparecen deposiciones ácidas con alto contenido en cloruro. La diarrea no provoca acidosis metabólica, salvo cuando la relación electrolítica $[(Na^+ + K^+) - Cl^-]$ en las heces es menor que el HCO_3^- plasmático.

Las gastroenteritis infecciosas, la clorhidrorrea congénita y los adenomas vellosos son causa de pérdida de cloruro con las deposiciones. La clorhidrorrea congénita es una enfermedad autosómica recesiva en la que el intercambiador apical Cl^-/HCO_3^- del intestino es defectuoso y se asocia con una infrarregulación del gen adenoma (*DRA*).

Al vomitar, el evento inicial es la pérdida de HCl. Esta secreción de HCl en la luz gástrica por parte de las células parietales es pareja a la absorción de HCO_3^- en el intercambio con cloruro a nivel de la membrana basolateral. Cuando en condiciones normales el ácido gástrico se excreta, un aumento leve del HCO_3^- sérico pasa a la orina y produce una «corriente alcalina». Con los vómitos, sin embargo, la pérdida neta de HCl genera la alcalosis. Inicialmente, este aumento de HCO_3^- se filtra a través del glomérulo y se excreta por la orina acompañado por Na^+ y K^+ ; posteriormente comienza a desarrollarse depleción de volumen. Si los vómitos continúan, la depleción del volumen extracelular empeora, cae la filtración glomerular y se limita la filtración de HCO_3^- . La depleción de volumen estimula el eje renina-angiotensina II-aldosterona, con lo que aumenta la

reabsorción proximal de líquido y HCO_3^- , y la reabsorción distal de Na^+ mediada por la acción de la aldosterona, y un incremento de la secreción de H^+ aumenta la reabsorción de HCO_3^- . Estos efectos disminuyen la pérdida renal de Na^+ a expensas de mantener la alcalosis metabólica. La bicarbonaturia y el hiperaldosteronismo provocan pérdidas significativas de K^+ , y aparece hipopotasemia. Esta hipopotasemia en este momento es por pérdidas renales, no gastrointestinales, como consecuencia de intentar mantener el volumen extracelular. La hipopotasemia además favorece una mayor reabsorción proximal de $NaHCO_3$, secreción distal de H^+ y reabsorción de K^+ , todo ello a expensas de promover la reabsorción de HCO_3^- . Cuando cesan los vómitos o la aspiración nasogástrica, se produce un nuevo estado de equilibrio, desarrollándose la aciduria paradójica de la alcalosis metabólica cuando la reabsorción de HCO_3^- es completa y la orina contiene niveles bajos de Na^+ , K^+ y Cl^- . El paciente puede estar hipovolémico, hipopotasémico y alcalémico, pero debido a que el balance acidobásico, el Na^+ y el K^+ se encuentran estrechamente unidos, generalmente se evita una depleción grave de volumen, así como la depleción de potasio y la alcalemia.

La mayoría de las alcalosis metabólicas de causa no renal con depleción de volumen se deben a pérdidas gastrointestinales. Sin embargo, algunos pacientes con fibrosis quística (cap. 83) desarrollan alcalosis hipoclorémica como consecuencia de un contenido excesivo de cloruro en el sudor en relación con la mutación del gen *CFTR*.

La glándula sudorípara, al igual que las células principales del riñón, contiene el canal de sodio epitelial sensible a aldosterona, de modo que la absorción de Na^+ a partir del conducto glandular hace que la luz sea electronegativa. Cuando la absorción de Cl^- está disminuida, como en la fibrosis quística (cap. 83), la luz se hace más negativa, por lo que disminuye la absorción de Na^+ , Cl^- y líquido, y el sudor es más salado; la mayor pérdida proporcional de Cl^- genera una alcalosis metabólica hipoclorémica.

Alcalosis metabólica de causa renal con expansión de volumen e hipertensión

Los factores renales que causan alcalosis metabólica y expansión de volumen se deben a un incremento proporcionalmente mayor en la reabsorción de Na^+ por encima del que se requiere para mantener un estado de equilibrio del balance de Na^+ , más que la pérdida primaria del anión Cl^- . Como el Na^+ se reabsorbe, la electroneutralidad se mantiene por un incremento en el HCO_3^- plasmático; el balance de Cl^- es normal, el Cl^- aparece en orina y la hipocloremia está ausente. En el riñón, la pérdida excesiva del ácido producido, como el NH_4Cl , genera una alcalosis metabólica, en la que el bicarbonato nuevo generado se produce por la secreción de protones a través de las H^+ -ATPasa en la nefrona distal. El H^+ después se combina con NH_3 para formar NH_4^+ en orina.

El Na^+ se reabsorbe independientemente del Cl^- a nivel del túbulo colector cortical gracias a células sensibles a aldosterona que tienen ENaC. Cuando el Na^+ se reabsorbe en las células principales del túbulo colector cortical, la luz tubular es electronegativa y estimula tanto la secreción de K^+ como la de H^+ por las H^+ -ATPasa electrógenas. Mientras el HCO_3^- permanece en la luz tubular, los protones que se han secretado completan su reabsorción. Otros protones adicionales que se secretan, se combinan con NH_3 y fosfatos, y llevan a la excreción neta de ácido. Cualquier incremento en el mecanismo secretor distal de H^+ producirá más ácido urinario; se generará más HCO_3^- nuevo y regresará al líquido extracelular que ahora se encuentra expandido, y se desarrollará alcalosis metabólica. El HCO_3^- plasmático aumentado se filtrará, pero en ausencia de un estímulo que incremente la reabsorción proximal de HCO_3^- fluirá distalmente para ser reabsorbido por la secreción aumentada de H^+ en el túbulo colector. Al principio la alcalosis es leve, pero la reabsorción de Na^+ que se encuentra aumentada en el túbulo colector cortical conducirá también a una mayor secreción de K^+ e hipopotasemia. La hipopotasemia aumenta la capacidad de reabsorción proximal de HCO_3^- , oponiéndose de ese modo a la expansión de volumen, así que la entrega distal de HCO_3^- disminuye. La secreción distal de H^+ más alta de lo normal titula los tampones urinarios, así que el HCO_3^- «nuevo» se forma y empeora la alcalosis. La alcalosis metabólica en los síndromes de hipermineralocorticismo se sustenta por la hipopotasemia.

Alcalosis metabólica de causa no renal asociada con volumen normal o expandido

Si un paciente alcalótico no está hipoclorémico, la electroneutralidad debe estar mantenida por depleción de un anión diferente o por una excesiva concentración de un catión. Un ejemplo de alcalosis metabólica asociada con depleción de un anión que no sea el cloruro es la alcalosis hipoproteinémica con hipoalbuminemia y un hiato aniónico pequeño. El balance de cloruro es normal y aparece el cloruro en orina.

La alcalosis también puede deberse a la adición de sales básicas que contienen aniones orgánicos. La respuesta fisiológica a la ingesta de $NaHCO_3$ es una alcalinización urinaria rápida debido a un umbral de reabsorción de HCO_3^- inalterado. Sin embargo, un exceso de HCO_3^- , como el producido al alcalinizar la orina de un paciente, expande el volumen y provoca alcalemia, sobre todo en presencia de depleción de volumen o de filtración glomerular baja. El síndrome de leche-alcalinos se asocia con hipercalcemia, alcalemia y concentración normal de cloruro; generalmente se observa en pacientes con insuficiencia renal que ingieren leche o antiácidos que contienen calcio.

Otras situaciones en las que la ingesta de sales básicas produce alcalosis metabólica incluyen la infusión de gran cantidad de sales de sodio que provienen de compuestos

orgánicos metabolizados como acetato, citrato, lactato o bicarbonato; la hiperalimentación con sales de acetato; la diálisis peritoneal crónica empleando lactato o acetato como líquido de diálisis; y las transfusiones masivas o la plasmaféresis, en las que se liberan grandes cantidades de citrato empleado como anticoagulante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La alcalosis metabólica leve por encima de un pH de 7,5 generalmente es asintomática. Cuando el pH es mayor de 7,55, la alcalosis por sí misma y su hipoventilación compensatoria en la mayoría de los casos se asocian con encefalopatía metabólica. Entre los síntomas se incluyen confusión, obnubilación, delirio y coma. Desciende el umbral para las convulsiones; aparecen tetania, parestias, calambres musculares, y también se ven otros síntomas de hipopotasemia. En aquellos pacientes que tengan asociado un calcio disminuido, estos signos pueden aparecer con valores de pH por encima de 7,45. Otros hallazgos son la hipotensión y las taquiarritmias. Aumenta la producción de lactato como resultado de una mayor glucólisis anaeróbica.

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar la causa de la alcalosis metabólica es importante distinguir si se trata de alcalosis sensible al cloro o resistente al mismo. Generalmente, la alcalosis metabólica se divide en dos categorías en función de su sensibilidad al cloro (v. tabla 110-2). La alcalosis metabólica sensible al cloro se asocia con una depleción de cloruro y del líquido extracelular, y aparece en casos de pérdidas gástricas y empleo de diuréticos. Una clave en el diagnóstico consiste en medir electrolitos en sangre. El HCO_3^- aumenta a medida que descende el cloruro sérico (alcalosis hipoclorémica). La alcalosis metabólica resistente al cloro se ve en pacientes con expansión del líquido extracelular en situaciones como el hiperaldosteronismo primario y en la hipopotasemia. En pacientes con hipopotasemia, la entrada de iones hidrógeno en las células puede producir también alcalosis metabólica.

Los vómitos, la aspiración nasogástrica y la diarrea son causas frecuentes de alcalosis metabólica. Sin embargo, el síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 219), los adenomas vellosos (cap. 184) o los VIPomas (cap. 219) pueden ser más difíciles de diagnosticar a menos que exista un alto índice de sospecha.

Los pacientes con alcalosis metabólica hipopotasémica (fig. 110-3) con presión arterial normal o baja y concentraciones de cloruro en orina alrededor de los 25 mEq/l pueden estar tomando subrepticamente diuréticos del tipo de la furosemida o las tiacidas. La detección del fármaco se documenta mediante una prueba de análisis de diurético. Si la prueba es negativa, se deben considerar los síndromes de Bartter o Gitelman (cap. 119). El síndrome de Bartter es menos frecuente, generalmente más grave y aparece en pacientes jóvenes. La presencia de hipercalcemia es sugestiva de síndrome de Bartter, mientras que la hipocalcemia y la hipomagnesemia sugieren síndrome de Gitelman.

Las causas específicas de alcalosis renal con expansión de volumen e hipertensión pueden clasificarse de acuerdo a los niveles de renina y aldosterona. El aumento primario de la renina con elevación secundaria de la aldosterona aparece en pacientes con

estenosis unilateral de la arteria renal (cap. 116), tumores renales secretores de renina (cap. 70) y en casos de hipertensión maligna (cap. 70). Una renina baja y una aldosterona elevada son características del hiperaldosteronismo primario del adenoma o la hiperplasia suprarrenal (cap. 214). La activación de los receptores de mineralocorticoides por el cortisol está limitada normalmente por su conversión en cortisona inactiva por la enzima intracelular 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2. Sin embargo, en el hiperkortisolismo y en los tumores secretores de hormona adrenocorticotropa (cap. 214) existen niveles elevados de cortisol con expansión de volumen. La inhibición de esta enzima producirá niveles bajos de renina, aldosterona y alcalosis hipopotasémica. Tanto las mutaciones genéticas (síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides) como el exceso de consumo del ácido glicirrónico que aparece en el regaliz y en bebidas que contienen anís son causa de bloqueo de esta enzima. Otra causa de hipertensión con alcalosis hipopotasémica, pero con niveles bajos de renina y aldosterona es el síndrome de Liddle (cap. 119), debido a una mutación del canal de sodio en el túbulo colector cortical (ENaC) que produce una mayor reabsorción de Na^+ .

La alcalosis metabólica puede aparecer también sin expansión de volumen cuando un anión no reabsorbible se encuentra en la luz del túbulo colector cortical. Los nitratos, sulfatos y determinados antibióticos como la nafcilina, la carbenicilina y la ticarcilina producen una secreción de K^+ y H^+ y reabsorción de Na^+ . La administración tópica de nitrato en los quemados puede producir alcalosis.

TRATAMIENTO

Tto

En pacientes con alcalosis metabólica sensible al cloro (v. tabla 110-2), el tratamiento está encaminado a aumentar la excreción urinaria de bicarbonato. En aquellos con alcalosis leve o moderada, una dieta libre en sal y la administración de cloruro potásico es efectiva en aumentar la excreción de HCO_3^- . El déficit de K^+ aproximadamente es 100 mEq por cada 1 mEq/l de descenso del potasio sérico. Si no se repone el cloruro de potasio, al mejorar la filtración y la reabsorción proximal se producirá un consumo importante de potasio a medida que se produce la bicarbonaturia y que permanecen los efectos de la aldosterona. Además, la resolución completa de la alcalosis no se conseguirá hasta que el K^+ se normalice. En un paciente con insuficiencia renal y vómitos, la elevación del HCO_3^- puede llegar a ser más grave debido a que la filtración de HCO_3^- es menor. En los casos de expansión de volumen y alcalosis, puede administrarse acetazolamida cuidadosamente mientras se monitoriza una posible pérdida potencial de K^+ . Si con ello no conseguimos el objetivo deseado, pueden administrarse soluciones de HCl (0,1 N HCl). La cantidad de H^+ a administrar, en miliequivalentes, se calcula como el producto del cambio deseado en la concentración sérica de HCO_3^- (mEq/l) por 0,5 veces el peso corporal en kilogramos. Es probable que este cálculo sobrestime la cantidad de ácido necesaria para la corrección, así que no se debe administrar más de un tercio de la cantidad antes de recalcular con el fin de evitar la acidosis metabólica. No debería marcarse

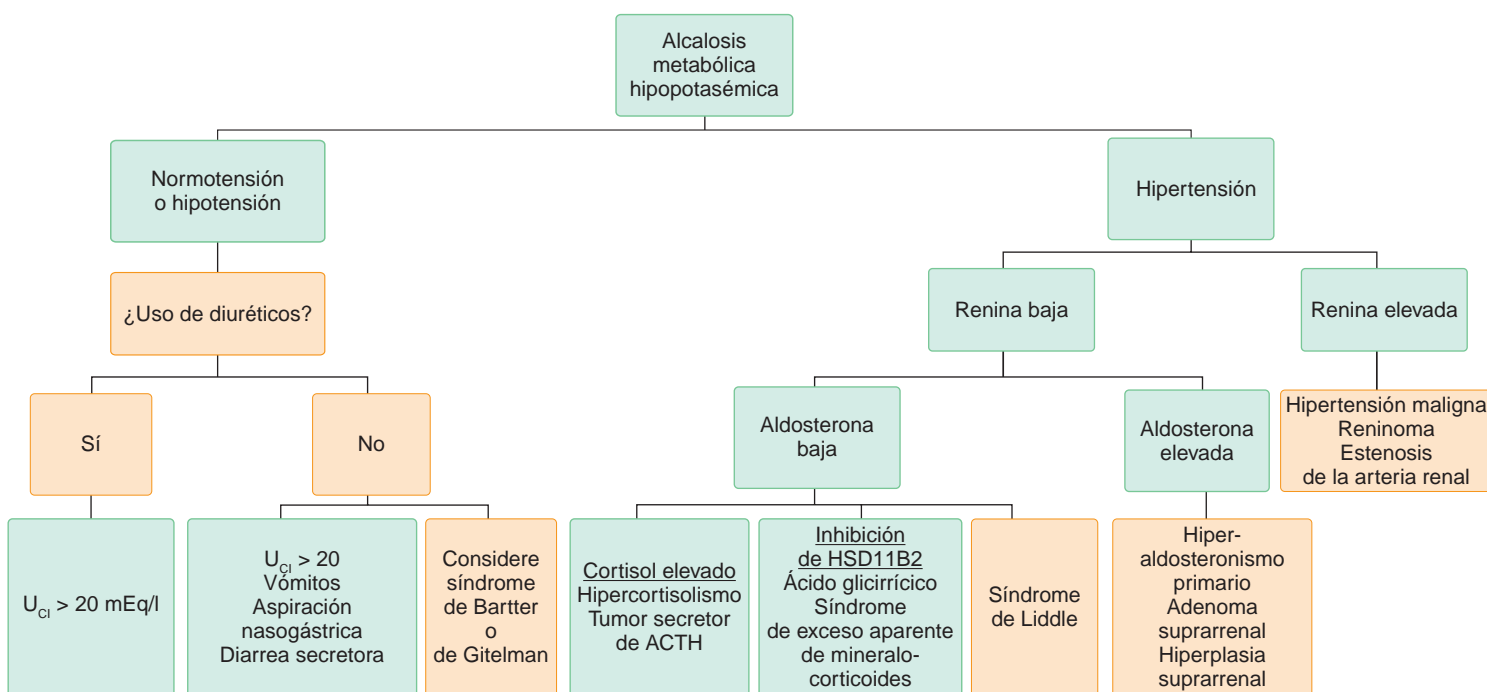


FIGURA 110-3. Evaluación del paciente con alcalosis metabólica hipopotasémica. ACTH, hormona adrenocorticotropa; HSD11B2, 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2.

como objetivo la corrección completa de HCO_3^- . En ausencia de enfermedad renal, la acetazolamida por vía intravenosa (250 a 500 mg cada 8 h) puede ser efectiva, pero en ocasiones aumenta de manera significativa las pérdidas de K^+ .

Entre los pacientes resistentes al cloro (v. tabla 110-2) se incluyen aquellos con exceso de mineralocorticoide. En ellos la alcalosis metabólica puede disminuir al reemplazar el potasio o al bloquear la reabsorción de Na^+ con antagonistas de aldosterona, como la espironolactona, comenzando con 25 mg por vía oral, o amilorida, con 5 mg de inicio. La indometacina sirve para tratar con eficacia el síndrome de Bartter (cap. 119) interfiriendo en la prostaglandina E_2 al permitir una mayor reabsorción de NaCl en la porción gruesa ascendente del asa. Los síndromes de Gitelman y Bartter responden muy bien al tratamiento con combinación de cloruro de potasio y diurético ahorrador de potasio, además de suplementos de magnesio si fuera necesario.

hipopotasemia, la hipocloremia y la hipovolemia si estuvieran presentes, para permitir que haya una adecuada excreción renal de bicarbonato.

El tratamiento con bicarbonato no está indicado para la acidosis respiratoria a menos que el pH sea inferior a 7 y que el paciente vaya a ser intubado. El tratamiento con bicarbonato desempeña un papel fundamental en pacientes con insuficiencia renal (cap. 121), en quienes no existe la posibilidad de una adecuada excreción de ácidos compensatoria.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

La acidosis respiratoria se caracteriza por una elevación primaria en la PCO_2 como reflejo de un pH arterial descendido con una elevación variable en la concentración de HCO_3^- . Generalmente se produce por un descenso en la ventilación alveolar debida a enfermedad pulmonar (cap. 96), agotamiento de la musculatura respiratoria, anomalías musculoesqueléticas de la pared torácica y alteraciones en el control de la ventilación (cap. 80).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos en la acidosis respiratoria se relacionan con el grado y duración de la misma y si se asocian o no a hipoxemia. Un aumento brusco en la PCO_2 puede provocar confusión, ansiedad, psicosis, asterixis, convulsiones y mioclonías, con depresión progresiva del nivel de conciencia y coma con una PCO_2 arterial mayor de 60 mmHg (narcosis por CO_2). La hipercapnia, que provoca un aumento del volumen y del flujo sanguíneo cerebral, ocasiona signos y síntomas de hipertensión intracraneal, incluyendo cefalea y papiledema. Otras manifestaciones de la acidosis respiratoria aguda son aquellas que se producen por la liberación de catecolaminas, como rubor cutáneo, diaforesis y mayor contractilidad miocárdica con incremento del volumen de eyección. Entre los síntomas de la hipercapnia crónica destacan astenia, letargo y confusión, además de los hallazgos que aparecen en la hipercapnia aguda.

El curso lento de algunas de estas enfermedades permite al riñón compensar de una manera adecuada aumentando la excreción de iones hidrógeno en forma de amonio y generando y reabsorbiendo bicarbonato para restaurar el pH hasta valores normales. Este proceso de compensación es máximo a partir de los 3-5 días de inicio de la acidosis respiratoria. La acidosis respiratoria crónica se acompaña a menudo de retención crónica de retención de NaHCO_3 y de edemas.

DIAGNÓSTICO

Causas potenciales de acidosis respiratoria son fármacos de acción central, ictus e infecciones; enfermedades que cursan con obstrucción de la vía respiratoria, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 82) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 96); alteración en la ventilación (cap. 80), y enfermedades neuromusculares como miastenia gravis (cap. 394) y distrofias musculares (cap. 393). La hipercapnia permisiva se ha empleado para definir a aquellos pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda cuando el daño pulmonar está en relación con la ventilación mecánica (cap. 97).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento tanto de la acidosis respiratoria aguda como de la crónica debe ir dirigido fundamentalmente a corregir la enfermedad subyacente y asegurar una ventilación adecuada. En la acidosis respiratoria aguda hay que utilizar inmediatamente medidas para mejorar la acidemia y la hipoxemia, incluyendo, si es necesario, tanto la intubación como la ventilación mecánica asistida (cap. 97). Los pacientes con coma mixedematoso requieren tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea (cap. 213).

En pacientes con acidosis respiratoria crónica compensada, la corrección de la hipercapnia de forma inmediata y completa produce en ocasiones una alcalosis metabólica posthipercápnica. Los pacientes con hipercapnia e hipoxemia crónicas deben recibir el oxígeno necesario a pesar de que aumente su PCO_2 . Esta elevación no se debe necesariamente a la pérdida del estímulo que supone la hipoxia para la ventilación, sino que puede deberse a la liberación de CO_2 de la hemoglobina en presencia de oxígeno, o a que la vasodilatación arteriolar inducida por el oxígeno aumenta la perfusión a alvéolos mal ventilados. Los pacientes que se están recuperando de una acidosis respiratoria crónica reagudizada precisan un estrecho seguimiento con el fin de corregir la

ALCALOSIS RESPIRATORIA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En la alcalosis respiratoria, un descenso inicial de la PCO_2 se refleja en un aumento del pH arterial y reducciones variables de la concentración del bicarbonato en plasma. La causa más frecuente es la hiperventilación alveolar, no una menor producción de CO_2 .

La hipocapnia aguda provoca una elevación inicial del pH del LCR y del medio intracelular a nivel cerebral. Sin embargo, esta elevación rápidamente se compensa a través de un descenso en los niveles de bicarbonato. En la alcalosis respiratoria aguda, uno de los mecanismos fundamentales de este descenso del bicarbonato parece ser la generación de lactato como resultado de la vasoconstricción, la hipoxia y el incremento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. La combinación del aumento de la demanda de oxígeno y una disminución en su liberación contribuyen a los efectos adversos que se producen en la alcalosis hipocápnica.

El flujo sanguíneo cerebral disminuye significativamente por la hipocapnia, que es un potente vasoconstrictor. En una acidosis respiratoria, el SNC se afecta inmediatamente debido a la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para el CO_2 . Además, como sucede en la acidosis respiratoria, el LCR y el pH intracelular muestran una respuesta inicial que se iguala al incremento del pH sistémico.

La compensación renal para la hipocapnia mantenida es completa a las 36-72 h. El mecanismo se apoya fundamentalmente en la reducción neta de la excreción renal de hidrogeniones, que en gran parte se lleva a cabo descendiendo la excreción de amonio y de acidez titulable. También disminuye el umbral de excreción de bicarbonato, y aparece bicarbonaturia. Como resultado, los niveles de bicarbonato disminuyen, y el pH arterial vuelve a la normalidad.

La exposición aguda a grandes altitudes (cap. 88) provoca hiperventilación inducida por la hipoxia. Su compensación requiere varios días y se caracteriza por un incremento progresivo de la hiperventilación, una disminución progresiva de la PCO_2 y una recuperación de la PO_2 . El efecto del estímulo hipóxico sobre la ventilación es modulado inicialmente por los efectos de la alcalosis, tanto periféricos como centrales. Sin embargo, al disminuir el HCO_3^- en el LCR, disminuye la inhibición del estímulo central de la ventilación. Una vez alcanzado un estado de equilibrio, el estímulo de la ventilación depende de los efectos de la hipoxemia y la alcalemia sobre los quimiorreceptores periféricos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la alcalosis respiratoria van a depender del grado y la duración de la afección que la desencadenó, pero fundamentalmente son las de la enfermedad subyacente. La hipocapnia crónica no parece asociarse con síntomas clínicos relevantes.

Los síntomas de la hipocapnia aguda con una PCO_2 inferior a 30 mmHg se atribuyen fundamentalmente a la alcalemia, e incluyen mareo, parestesias en extremidades y peribucales, confusión, asterixis, hipotensión, convulsiones y coma. Esto puede estar relacionado con el descenso de la perfusión cerebral o por disminución del calcio libre debido a que en la alcalosis aumenta la fracción de calcio que se une a proteínas. La sensación de ahogo y el dolor torácico que frecuentemente aparecen con la hiperventilación debido a dolor o por ansiedad no parecen estar relacionados con la hipocapnia.

DIAGNÓSTICO

La hiperventilación alveolar que provoca alcalosis respiratoria se ve con la hipoxemia de la enfermedad pulmonar (cap. 77), la insuficiencia cardíaca (cap. 52), en grandes alturas (cap. 88) o con la anemia. La ventilación mecánica (cap. 97) es también una causa frecuente de alcalosis respiratoria.

Otras destacables son también la estimulación primaria del quimiorreceptor central, como sucede en la sepsis (cap. 100), la cirrosis hepática (cap. 144), la intoxicación por salicilatos (caps. 76 y 102), en la corrección de la acidosis metabólica, la hipertermia (cap. 101) y el embarazo, además de la hiperventilación cortical por ansiedad o dolor. En estos casos, las señales centrales son más importantes que los quimiorreceptores periféricos hasta que el estímulo inicial desaparece.

Las enfermedades neurológicas más importantes que pueden estimular la hiperventilación alveolar son el ictus, infecciones, traumatismos o neoplasias. Pueden darse dos patrones respiratorios: hiperventilación central y respiración de Cheyne-Stokes (cap. 80). El primero se asocia a lesiones a nivel pontino-mesencefálico, es regular,

pero con aumento de frecuencia y de volumen corriente. El segundo se caracteriza por períodos de hiperventilación alternando con apnea, y aparece en pacientes con lesiones corticales bilaterales o pontinas superiores y en pacientes con insuficiencia cardíaca.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la alcalosis respiratoria debe ir dirigido a tratar la causa subyacente que provoca la alteración. El síndrome de hiperventilación es un diagnóstico de exclusión, pero pacientes que tienen síntomas como tetania y síncope, y que no tienen otras causas más graves de hiperventilación pueden ser tratados mediante mascarilla con reservorio. Puede aparecer hipofosfatemia, que en la mayoría de los casos mejora con el tratamiento de la alcalosis. Los pacientes con alcalosis respiratoria secundaria al mal de las alturas pueden pretratarse con acetazolamida para inducir acidosis metabólica; así se previene una elevación excesiva en el pH (cap. 88).

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, et al. Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol.* 2012;35:540-547.
- A2. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392:31-40.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

111

TRASTORNOS DEL MAGNESIO Y EL FÓSFORO

ALAN S. L. YU

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

METABOLISMO DEL MAGNESIO

El magnesio es un importante componente mineral del esqueleto óseo e interviene como cofactor de muchas enzimas metabólicas y en la regulación de los canales iónicos y de los transportadores en tejidos excitables.^{1,2}

Metabolismo normal del magnesio

La mayor parte del magnesio del organismo se encuentra en el hueso o a nivel intracelular, y solo el 1% se distribuye en el líquido extracelular. La concentración sérica normal es de 1,8 a 2,3 mg/dl (1,5 a 1,9 mEq/l). El aporte medio diario a través de la ingesta es de 300 mg, y se encuentra sobre todo en verduras, frutos secos, cereales de grano entero, leche y marisco. Se absorbe fundamentalmente en el yeyuno y el íleon. En el riñón, del 70 al 80% del magnesio se filtra por el glomérulo, siendo reabsorbido en gran parte a lo largo del túbulo, sobre todo en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle. En situaciones de déficit o exceso de magnesio, la reabsorción tubular renal está rigurosamente controlada para que la excreción de magnesio se ajuste en función de las necesidades.

DÉFICIT DE MAGNESIO

BIOPATOLOGÍA

El déficit de magnesio generalmente se detecta cuando la hipomagnesemia llega a ser evidente. Sin embargo, debido a que se almacena fundamentalmente a nivel intracelular, puede aparecer una depleción significativa del mismo antes de que se detecten alteraciones en sus niveles.

El déficit de magnesio puede deberse a deficiencia nutricional, malabsorción intestinal, redistribución al hueso o pérdidas cutáneas, gastrointestinales o renales (tabla 111-1). La dosis recomendada diaria es de 420 mg en hombres y 320 mg en mujeres. Aproximadamente el 25% de los individuos que consumen alcohol tienen hipomagnesemia crónica debido a la combinación de una ingesta nutricional deficitaria junto con un aumento de pérdidas a través del riñón. Puede ocurrir, aunque es poco frecuente en situaciones de malnutrición proteico-calórica, en relación con hipomagnesemia aguda cuando se reinicia una alimentación adecuada, debido a un rápido consumo del magnesio celular. La malabsorción de grasas que se produce en la enfermedad celíaca, en la enfermedad de Crohn y en la resección de intestino delgado produce déficit de magnesio debido a que los ácidos grasos libres se acumulan en la luz intestinal, donde se combinan con este mineral para formar jabones insolubles. Los inhibidores de la bomba de protones son también causa de hipomagnesemia, sobre todo en pacientes que tomen simultáneamente diuréticos. Se piensa que esto es debido a la inhibición de la absorción intestinal. Las secreciones del tubo digestivo más distales son ricas en magnesio, así que la diarrea del colon es una causa frecuente de hipomagnesemia. El sudor contiene una cantidad significativa de magnesio, y en los corredores de maratón o tras un ejercicio intenso y prolongado puede aparecer hipomagnesemia transitoria. También se pierde magnesio a través de las quemaduras cutáneas y el 40% de los pacientes con quemaduras graves están hipomagnesémicos (cap. 103).

En pacientes con hiperparatiroidismo grave (cap. 232) y con alto remodelado óseo, la captación continua de minerales por parte del hueso tras la realización de paratiroidectomía ocasiona hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia transitorias. Puede haber pérdidas renales de magnesio en la fase de recuperación de la necrosis tubular aguda o de la obstrucción del tracto urinario. La hipomagnesemia es frecuente en la diabetes mellitus (cap. 216), probablemente por una combinación de una escasa absorción intestinal causada por diuresis osmótica y una reabsorción tubular renal disminuida. La inhibición de la reabsorción de sodio en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle por diuréticos de asa y a nivel del túbulo distal por diuréticos tiacídicos provoca una inhibición de la reabsorción tubular de magnesio con la consiguiente pérdida renal del mismo. Las toxinas tubulares que son causa frecuente de pérdida renal de este mineral son el cisplatino, el carboplatino, la anfotericina B y los aminoglucósidos, que a menudo se asocian con hipopotasemia y en menor medida con acidosis tubular renal, además de los inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina y el tacrolimus, que también pueden causar hiperpotasemia. Los anticuerpos dirigidos frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico, como cetuximab y panitumumab, que se emplean para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, producen una infrarregulación en el canal del magnesio del túbulo distal, y causan hipomagnesemia grave aislada.

La hipomagnesemia congénita generalmente se produce por pérdidas renales de magnesio y se subdivide en tres entidades fundamentales, dependiendo de la coexistencia con otras alteraciones electrolíticas: síndromes de Bartter y Gitelman, que se asocian con pérdida renal de sal y alcalosis metabólica hipopotasémica; hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis, e hipomagnesemia aislada, generalmente acompañada de hipocalcemia.

TABLA 111-1 CAUSAS DE DÉFICIT DE MAGNESIO

Déficit nutricional
Alcoholismo*
Desnutrición
Síndrome de realimentación
Malabsorción intestinal*
Inhibidores de la bomba de protones
Pérdidas gastrointestinales
Diarrea colónica*
Fístula intestinal
Consumo excesivo de laxantes
Pérdidas cutáneas
Quemaduras*
Sudoración por ejercicio
Redistribución al hueso
Síndrome del hueso hambriento
Pérdidas renales
Poliuria (se incluye la diabetes mellitus)*
Expansión de volumen
Hiperaldosteronismo
Síndromes de Bartter y Gitelman
Hipercalcemia
Diuréticos tiacídicos y de asa*
Nefrotóxicos (cisplatino, anfotericina, aminoglucósidos, pentamidina, ciclosporina)*
Anticuerpos monoclonales frente al factor de crecimiento epidérmico (cetuximab, panitumumab)*

*Causas más frecuentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Generalmente, la hipomagnesemia leve y moderada es asintomática. Los síntomas más frecuentes, entre los que destacan parestesias, tetania y convulsiones son consecuencia del aumento de la excitabilidad neuronal. Estos pueden asociarse con el signo de Chvostek (contracciones de los músculos de la mejilla cuando se percute levemente el nervio facial por delante del oído) o con el signo de Trousseau (se produce espasmo del carpo al comprimir el brazo con un torniquete o manguito de presión sanguínea). Las alteraciones cardíacas varían desde cambios electrocardiográficos leves (cambios inespecíficos en la onda T, onda U, alargamiento del QT, alternancia de la repolarización) a arritmias graves como taquicardia ventricular, *torsades de pointes* y fibrilación ventricular (cap. 59).

Es muy frecuente la asociación con hipopotasemia, por dos razones: algunas de las causas de hipomagnesemia son también causa de pérdida de potasio y la hipomagnesemia por sí misma provoca pérdida renal de potasio. La hipomagnesemia grave también afecta a la secreción de la hormona paratiroidea e induce resistencia tisular a sus acciones, produciendo hipocalcemia.

DIAGNÓSTICO

La causa de la deficiencia de magnesio es a menudo obvia si revisamos la historia del paciente. En aquellos casos en los que sea difícil su diagnóstico debe recogerse una muestra de orina aleatoria para determinar la excreción fraccionaria de magnesio (FE_{Mg}).

$$FE_{Mg} = \frac{\text{Magnesio urinario} \times \text{creatinina sérica}}{0,7 \times \text{magnesio sérica} \times \text{creatinina urinaria}}$$

Si existen pérdidas extrarrenales (generalmente por diarrea, malabsorción o abuso de laxantes), la FE_{Mg} se encuentra disminuida (< 4%). Un nivel alto FE_{Mg} es indicativo de pérdida renal, a menudo secundaria a empleo subrepticio de diuréticos o a alguno de los trastornos familiares que cursan con pérdida de magnesio.

TRATAMIENTO

Tto

No está claro si ha de tratarse la hipomagnesemia leve y asintomática.³ Se recomienda reponer los depósitos de magnesio cuando los pacientes se encuentren sintomáticos, tengan alteraciones cardíacas subyacentes o convulsiones, en los casos en los que la hipomagnesemia coexista con hipocalcemia o hipopotasemia graves o ante una hipomagnesemia grave (< 1,4 mg/dl). En casos leves y en pacientes ambulatorios pueden emplearse las sales de magnesio por vía oral, como el óxido de magnesio (250 a 500 mg cuatro veces al día), pero con frecuencia producen diarrea, especialmente en dosis elevadas. Para el paciente hospitalizado se utiliza el sulfato de magnesio por vía intravenosa (de 1 a 2 g cada 6 h). Debido a que la redistribución de este mineral desde los compartimentos extracelulares a los intracelulares es relativamente lenta, la concentración de magnesio sérico puede normalizarse antes que los depósitos del organismo se repongan. Por tanto, se recomienda continuar administrándolo por vía intravenosa durante 1 o 2 días más después de conseguir la normomagnesemia. En aquellos pacientes con función renal normal, cualquier exceso de magnesio se excreta por el riñón. Los efectos adversos de la administración intravenosa de magnesio son debidos fundamentalmente a hipermagnesemia transitoria, como rubor, hipotensión y parálisis flácida. La amilorida (de 10 a 20 mg diarios por vía oral) evita la pérdida renal de magnesio en algunos pacientes con este problema, pero se desconoce el mecanismo de acción.

PRONÓSTICO

Los pacientes hospitalizados con hipomagnesemia presentan mayor tiempo de estancia y mortalidad, probablemente porque se trata de un indicador de mayor gravedad de la enfermedad. Los niveles muy bajos de magnesio sérico (< 0,7 mmol/l) también se asocian a un aumento de alrededor del 35% de la mortalidad por cualquier causa.⁴ En los pacientes con déficit de magnesio por causa autolimitada es fácil conseguir una reposición de los depósitos. Sin embargo, en pacientes con pérdidas mantenidas, como en el síndrome de Gitelman (cap. 119), resulta difícil en ocasiones mantener unos niveles adecuados solo con tratamiento por vía oral. Afortunadamente, estos individuos tienden a adaptarse a su hipomagnesemia crónica y lo toleran bastante bien.

HIPERMAGNESEMIA

La hipermagnesemia transitoria aparece en pacientes a los que se les administra una dosis alta de magnesio por vía intravenosa, como ocurre en el caso de la preeclampsia. También está descrita en individuos que han consumido altas dosis de antiácidos o laxantes que contienen este mineral, especialmente en aquellos en los que la absorción intestinal está incrementada, como en la enfermedad inflamatoria y en la

obstrucción intestinal. Sin embargo, el riñón tiene una gran capacidad para excretar el exceso de magnesio. Así, la hipermagnesemia mantenida se ve casi exclusivamente en pacientes que tienen insuficiencia renal crónica (cap. 121) que consumen excesivas cantidades de magnesio en forma de antiácidos, laxantes o enemas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La toxicidad por magnesio es una situación grave y potencialmente mortal. La hipermagnesemia leve (nivel de magnesio > 4 a 6 mg/dl) produce hipotensión, náuseas, vómitos, rubor facial, retención de orina e íleo. Por encima de 8 a 12 mg/dl aparecen parálisis muscular esquelética flácida e hiporreflexia, además de bradiarritmias, depresión respiratoria, coma o parada cardíaca. En algunas ocasiones se ve un hiato aniónico sérico negativo o disminuido.

TRATAMIENTO

Tto

La hipermagnesemia leve en un paciente con una función renal aceptable generalmente no se trata debido a que el aclaramiento renal del magnesio es rápido y la vida media normal del mismo es aproximadamente de 1 día. En situaciones de toxicidad grave, los efectos pueden antagonizarse temporalmente con la administración de sales de calcio por vía intravenosa (de 5 a 10 ml de cloruro cálcico al 10%). La excreción renal de magnesio puede incrementarse administrando furosemida (20-40 mg cada 4 h) con infusión de suero fisiológico (NaCl al 0,9% a 150 ml/h, calculado para reponer las pérdidas urinarias). En pacientes con insuficiencia renal avanzada, el método más eficaz para eliminarlo es a través de la hemodiálisis.

PRONÓSTICO

La hipermagnesemia grave es potencialmente mortal, pero los casos leves-moderados responden favorablemente al tratamiento.

METABOLISMO DEL FÓSFORO

El fósforo tiene varias acciones fundamentales. Es el principal componente de mineral óseo, participa en la formación de las membranas celulares fosfolipídicas y de los ácidos nucleicos. Forma uniones de fosfato de alta energía en compuestos como la trifosfato de adenosina (ATP), se une a proteínas a nivel postranscripcional participando de las señales intracelulares y es uno de los principales tampones en suero y orina para el mantenimiento del pH.

Metabolismo normal del fósforo

Del total del fósforo que se encuentra en el organismo, el 85% está en el hueso, el 14% en los compartimentos intracelulares y solo el 1% en el líquido extracelular. La concentración normal de fósforo en plasma es de 3 a 4,5 mg/dl (1 a 1,5 mM). La ingesta diaria es de 800 a 1.500 mg. Se encuentra en muchos alimentos, como los lácteos y derivados, la carne y los cereales, y se absorbe en el intestino delgado. El riñón excreta el exceso de fósforo, que es el principal mecanismo a través del cual el organismo regula el balance de fosfato extracelular. El 90% del fosfato sérico se filtra a través del glomérulo, y del 80 al 97% del filtrado se reabsorbe a lo largo de la nefrona, principalmente a nivel del túbulo contorneado proximal. La hormona paratiroidea favorece la excreción renal de fosfato al inhibir el cotransportador sodio-fosfato que se encuentra en el túbulo proximal, mientras que la vitamina D estimula la absorción intestinal del mismo.

HIPOFOSFATEMIA

BIOPATOLOGÍA

Entre las principales causas de hipofosfatemia se encuentran una disminución de su ingesta, alteración en la absorción intestinal, redistribución del fósforo hacia el interior celular o del hueso y pérdidas renales (tabla 111-2). También aparece en el alcoholismo (cap. 30) debido a una ingesta rica en hidratos de carbono, pobre en fosfatos, además de una pérdida renal del mismo. Los antiácidos que contienen catión divalente se unen al fosfato en la luz intestinal para formar sales insolubles, lo que impide su absorción. El déficit de vitamina D conlleva un descenso en la absorción de fosfato a nivel intestinal, produciendo hipofosfatemia. La alcalosis respiratoria, pero no la metabólica (cap. 110), puede producir hipofosfatemia transitoria. En esta alteración aumenta el pH intracelular, estimulando de ese modo la glucólisis, que produce un descenso del pool del fosfato inorgánico intracelular, lo que provoca un desplazamiento del fosfato al interior de las células.

La insulina también es un potente estímulo para la entrada del fosfato en las células. Los pacientes con cetoacidosis diabética (cap. 216) están a menudo hipofosfatémicos debido a un desplazamiento del fosfato fuera de las células en condiciones insulino-pénicas, pero el fosfato corporal total es menor como resultado de las pérdidas urinarias. El tratamiento con insulina puede desenmascarar una hipofosfatemia grave. De igual

TABLA 111-2 CAUSAS DE HIPOFOSFATEMIA

Déficit nutricional
Alcoholismo*
Alteración de la absorción intestinal
Antiácidos
Déficit de vitamina D*
Redistribución al interior celular
Alcalosis respiratoria*
Insulina*
Síndrome de realimentación (<i>refeeding</i>)
Quemaduras*
Redistribución al hueso
Síndrome del hueso hambriento
Inhibidores de la tirosina cinasa (imatinib, sorafenib, nilotinib)
Pérdidas renales
Hiperparatiroidismo*
Tubulopatías renales
Síndrome de Fanconi
Fármacos (pentamidina, foscarnet, acetazolamida, tolueno, sobredosis de paracetamol)
Síndrome de exceso de fosfatoninas
Osteomalacia oncogena
Raquitismo hipofosfatémico familiar
Eliminación extracorpórea
Hemodiafiltración venovenosa continua

*Causas más frecuentes.

TABLA 111-3 CAUSAS DE HIPERFOSFATEMIA

Ingesta de fosfato
Repleción de fosfato
Enemas y laxantes que contienen fosfato*
Aumento de la absorción intestinal
Toxicidad por vitamina D
Redistribución desde los depósitos intracelulares
Rabdomiólisis*
Síndrome de lisis tumoral
Cetoacidosis diabética
Descenso de la excreción renal
Insuficiencia renal*
Hipoparatiroidismo
Seudohipoparatiroidismo
Calcinosis tumoral familiar

*Causas más frecuentes.

$$(FE_{PO_4}) = \frac{\text{Fosfato en orina} \times \text{creatinina sérica}}{\text{Fosfato sérica} \times \text{creatinina en orina}}$$

En relación con la hipofosfatemia, la respuesta normal del riñón consiste en reducir la excreción de fosfato a menos de 100 mg/día o reducir la FE_{PO_4} por debajo del 5%. Valores superiores sugieren cualquier causa de pérdida renal de fosfato.

forma, en los pacientes desnutridos (cap. 203), que pueden tener los depósitos de fosfato deplecionados, si se hace una realimentación intensiva con sueros ricos en hidratos de carbono por vía intravenosa, puede haber una estimulación de la liberación de insulina y como consecuencia hipofosfatemia aguda. Los inhibidores de la tirosina quinasa como el imatinib, el sorafenib y el nilotinib, que se emplean en el tratamiento de determinados tumores (caps. 169 y 175), pueden causar hipofosfatemia, que parece ser debida a la inhibición de la reabsorción ósea o a un síndrome de Fanconi parcial.

La pérdida renal de fosfato generalmente se debe a una alteración en su reabsorción tubular renal a nivel proximal. En el hiperparatiroidismo primario (cap. 232), la hipercalcemia se asocia típicamente con hipofosfatemia. El síndrome de Fanconi es una alteración generalizada del funcionamiento del túbulo proximal caracterizada por hipofosfatemia que se asocia con glucosuria, aminoaciduria, hipopotasemia y acidosis tubular renal tipo II; puede estar causado por una variedad de alteraciones metabólicas hereditarias, mieloma múltiple (cap. 178), intoxicación por metales pesados (cap. 19), tratamiento con hierro intravenoso (cap. 150)⁵ y fármacos como la ifosfámid, el cidofovir y el tenofovir. Los diuréticos, especialmente los inhibidores de la anhidrasa carbónica, y agentes antimicrobianos como la pentamidina y el foscarnet pueden causar fosfatemia.

La osteomalacia oncogena es un síndrome paraneoplásico (caps. 169 y 231) asociado con tumores mesenquimatosos que secretan una variedad de factores fosfatúricos conocidos como fosfatoninas. Un fenotipo similar aparece en el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante ligado al cromosoma X; estas alteraciones hereditarias se caracterizan por un aumento de la fosfatonina circulante llamada *factor de crecimiento fibroblástico* 23. Las fosfatoninas inhiben la reabsorción tubular renal de fosfato y la 1α -hidroxilación de la 25-hidroxicolecalciferol, dando lugar a hipofosfatemia, raquitismo u osteomalacia (cap. 231), y unos niveles séricos inapropiadamente bajos de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Por último, los pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo de la función renal mediante hemodiafiltración venovenosa continua a menudo sufren depleción de fosfato y requieren reposición continua.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las complicaciones clínicas, que generalmente aparecen solo en los casos de hipofosfatemia grave (< 1 mg/dl), probablemente son debidas a la alteración en la composición de la membrana celular, la depleción de ATP (que especialmente afecta a tejidos con gran consumo energético, como el muscular cardíaco y el esquelético) y el descenso del 2,3-difosfoglicerato en los eritrocitos, con lo que se afecta la entrega de oxígeno a los tejidos. Las manifestaciones de la hipofosfatemia grave son encefalopatía, miocardiopatía dilatada, debilidad muscular generalizada que produce fracaso respiratorio, rabdomiólisis y hemólisis. La hipofosfatemia también afecta a la amoniogenia renal y disminuye la disponibilidad del tampón urinario, alterando por lo tanto la excreción renal de ácidos y produciendo acidosis metabólica. La hipofosfatemia crónica aumenta la reabsorción ósea y causa osteomalacia.

DIAGNÓSTICO

La causa de hipofosfatemia suele ser evidente con la historia y el examen físico del paciente. Si esto no es suficiente, resulta útil medir tanto la excreción de fosfato en orina de 24 h como la excreción fraccional de fosfato (FE_{PO_4}) en una muestra aislada de orina.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con hipofosfatemia leve o moderada asintomáticos y con depósitos normales de fósforo en el organismo, en los que se estén produciendo mínimas pérdidas (p. ej., un paciente con hipofosfatemia por alcalosis respiratoria aguda) no precisan tratamiento. El fosfato debe reponerse en pacientes sintomáticos, en aquellos en los que se sospeche que tienen depleción grave de los depósitos intracelulares (pacientes desnutridos o alcohólicos), cuando hay pérdidas renales o gastrointestinales continuas o en casos de hipofosfatemia grave (< 1 mg/dl). La repleción por vía oral se realiza con sales de fosfato potásico o sódico (de 1 a 2 g/día) o con leche desnatada. En los casos graves se recomienda su administración por vía intravenosa en dosis de 0,16 a 0,64 mmol/kg durante 4 a 8 h, pero está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hipercalcemia. La hipofosfatemia se puede mejorar en los pacientes en hemodiafiltración venovenosa continua mediante el uso de dializados que contengan fosfato y soluciones de reposición.⁶ Las complicaciones del tratamiento con fosfato son hipocalcemia, calcificaciones metastásicas, hipotensión, insuficiencia renal aguda y arritmias, además de hipernatremia concomitante o hiperpotasemia, dependiendo de la sal que se administre.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con hipofosfatemia responden bien al tratamiento.

HIPERFOSFATEMIA

BIOPATOLOGÍA

La pseudohiperfosfatemia puede aparecer en muestras sanguíneas que se hemolizan o que son hiperglobulinémicas, como en el caso del mieloma múltiple (cap. 178). La hiperfosfatemia verdadera se produce por una ingesta excesiva de fosfato, aumento de la absorción intestinal, redistribución desde los depósitos intracelulares o alteración en la excreción renal (tabla 111-3 y fig. 111-1). Una excesiva repleción de fosfato obviamente causa hiperfosfatemia. El fósforo contenido en laxantes y enemas en ocasiones se absorbe y produce hiperfosfatemia. La intoxicación por vitamina D o sus análogos incrementa la absorción intestinal tanto de calcio como de fósforo. Los trastornos acompañados de lisis celular masiva, como la rabdomiólisis (cap. 105) y el síndrome de lisis tumoral (cap. 169), liberan el fosfato intracelular al líquido extracelular, donde puede unirse al calcio y provocar hipocalcemia (cap. 232). Los pacientes con cetoacidosis diabética (cap. 216) suelen estar hiperfosfatémicos antes de iniciar el tratamiento, debido a la redistribución del mismo fuera de las células durante la situación de déficit de insulina. La excreción disminuida de fosfato generalmente aparece en la insuficiencia renal aguda o crónica (cap. 121). Con una dieta normal, los niveles de fosfato sérico pueden mantenerse dentro de un rango normal hasta que la filtración glomerular desciende por debajo de los 25 ml/min. Sin embargo, situaciones incluso de insuficiencia renal leve pueden predisponer a la hiperfosfatemia si existe un consumo excesivo de sustancias que contienen fosfato, como por ejemplo los laxantes.

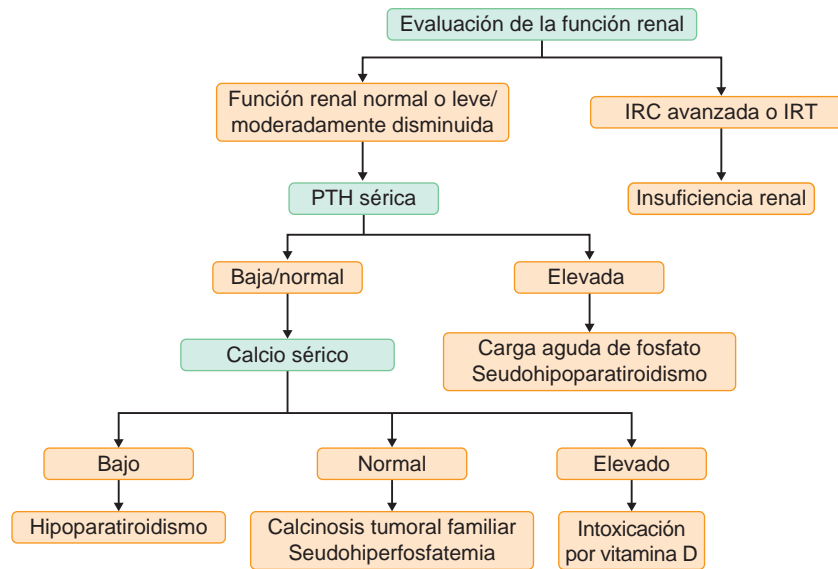


FIGURA 111-1. Abordaje diagnóstico de la hiperfosfatemia; algoritmo diagnóstico basado en la hormona paratiroidea (PTH). IRC, insuficiencia renal crónica; IRT, insuficiencia renal terminal. (Reproducido de Leaf DE, Wolf M. Physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:330-336.)

Finalmente, debido a que la hormona paratiroidea estimula la excreción de fosfato en el túbulo proximal, el hipoparatiroidismo primario (cap. 232) a menudo se asocia con hiperfosfatemia leve junto con hipocalcemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hiperfosfatemia aguda aumenta el riesgo de precipitación de fosfato cálcico con la consiguiente calcificación metastásica de tejidos blandos, incluyendo al riñón, donde provoca un fracaso renal agudo.⁷ La hipocalcemia resultante (cap. 232) da lugar a tetania, hipotensión, convulsiones y arritmias cardíacas. En la hiperfosfatemia crónica de la insuficiencia renal, los pacientes con concentraciones de fosfato sérico por encima de 6,5 mg/dl tienen una mayor mortalidad. La hiperfosfatemia en este sentido se comporta como un factor de riesgo coronario y de calcificaciones vasculares, y se asocia con un incremento en la mortalidad.

TRATAMIENTO

Tto

La hiperfosfatemia aguda en un paciente asintomático con función renal normal a menudo se resuelve espontáneamente cuando se excreta el exceso de fosfato. En pacientes sintomáticos y en los que tienen la función renal alterada, el fosfato debería ser eliminado a través de tratamiento extracorpóreo. Debido a que la movilización del fosfato desde los depósitos intracelulares es lenta, la hemodiafiltración venovenosa continua se considera más efectiva que la hemodiálisis intermitente. La hiperfosfatemia crónica (cap. 121) puede controlarse minimizando el consumo de alimentos ricos en fósforo⁸ y administrando por vía oral ligandos de fosfato como sales cálcicas (p. ej., acetato de calcio 1.334 mg con cada comida), carbonato de lantano (500 mg con cada comida) o sevelamer (800 a 1.600 mg con cada comida) (tabla 111-4).⁹ El hidróxido de aluminio (300 a 600 mg con las comidas) también es un ligando eficaz, pero un consumo prolongado puede provocar encefalopatía y osteomalacia. Los datos sugieren que los quelantes de fosfato que no contienen calcio, y especialmente el sevelamer, pueden reducir, en comparación con los que contienen calcio, la mortalidad por cualquier causa en los pacientes con insuficiencia renal crónica. El cinacalcet (30 a 180 mg/día) es un calcimimético que se emplea en pacientes con insuficiencia renal crónica para tratar el hiperparatiroidismo secundario, y también reduce la concentración de fosfato sérico y el producto calcio-fósforo, pero no reduce significativamente el riesgo de muerte o de episodios cardiovasculares graves.

PRONÓSTICO

La hiperfosfatemia aguda grave puede ser una amenaza para la vida debido a la calcificación metastásica y el fallo multiorgánico, pero generalmente responde favorablemente a un tratamiento precoz. La hiperfosfatemia crónica en pacientes con insuficiencia renal crónica (cap. 121) a menudo es resistente al tratamiento, especialmente en individuos que cumplen mal el tratamiento, y se asocia con un aumento de la mortalidad a largo plazo.

TABLA 111-4 FÁRMACOS PARA TRATAR LA HIPERFOSFATEMIA

FÁRMACO	DOSIS EMPLEADA CON CADA COMIDA	OBSERVACIONES
SALES CÁLCICAS		
Acetato cálcico	1.334 mg	El nivel de calcio aumentará alrededor de 0,5 mg/dl
Carbonato cálcico	500-1.000 mg	El nivel de calcio aumentará alrededor de 0,5 mg/dl
SALES MAGNÉSICAS		
Hidróxido de magnesio	311-622 mg	Puede producir diarrea o hipermagnesemia
Carbonato de magnesio	63-126 mg	Puede producir diarrea o hipermagnesemia
SALES DE ALUMINIO		
Hidróxido de aluminio	300-600 mg	Encefalopatía y osteomalacia si consumo prolongado
OTROS		
Clorhidrato de sevelamer	800-1.600 mg	Efectos adversos gastrointestinales
Carbonato de sevelamer	800-1.600 mg	Efectos adversos gastrointestinales
Carbonato de lantano	250-500 mg	Monitorizar niveles de cloro y bicarbonato séricos, además de ácido fólico y niveles de vitaminas D, E y K

Grado A

Bibliografía de grado A

- Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:1268-1277.
- Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:232-244.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

LESIÓN RENAL AGUDA

BRUCE A. MOLITORIS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome clínico definido como cualquier alteración funcional o estructural del riñón que se manifieste por un aumento de la creatinina (Cr) sérica de 0,3 mg/dl, o superior, en un plazo de 48 h, por un aumento de la Cr sérica de 1,5, o superior, sobre las cifras basales en un plazo de 7 días, o por un volumen urinario menor de 0,5 ml/kg/h durante 6 h (tabla 112-1). Desde el punto de vista diagnóstico, la reducción de la función renal se determina según la elevación máxima de la Cr sérica o la disminución de la diuresis si hay oliguria. El criterio de un cambio del 50% de la Cr sérica respecto de su cifra basal no debe emplearse en pacientes con un volumen basal muy bajo.

TABLA 112-1 CLASIFICACIÓN KDIGO DE LA LESIÓN RENAL AGUDA

ESTADIO	CREATININA SÉRICA	DIURESIS
1	1,5-1,9 veces la basal ○ Elevación $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$)	< 0,5 ml/kg/h durante 6-12 h
2	2-2,9 veces la basal	< 0,5 ml/kg/h durante ≥ 12 h
3	3 veces la basal ○ Elevación de la creatinina sérica hasta ≥ 4 mg/dl ($\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$) ○ Inicio de tratamiento de depuración renal ○ En pacientes < 18 años, disminución de la FGe a < 35 ml/min por 1,73 m ²	< 0,3 ml/kg/h durante ≥ 24 h ○ Anuria durante ≥ 12 h

FGe, filtración glomerular estimada; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los episodios de LRA se producen en el hospital, con una incidencia del 20% de todos los pacientes ingresados y de hasta el 50% en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos.¹ La LRA es el motivo de consulta más frecuente al servicio de nefrología hospitalario. Por el contrario, la incidencia de la LRA adquirida en el medio extrahospitalario no supera el 1%.

Las diferentes causas de LRA se dividen en líneas generales en tres categorías anatómicas: prerrenal, intrarrenal o intrínseca y posrenal (fig. 112-1).² Cada una de las categorías representa un proceso fisiopatológico específico, con unos parámetros diagnósticos y pronósticos característicos.

Uremia prerrenal

La uremia prerrenal, que es la causa más frecuente de LRA, es un resultado de la hipoperfusión renal. Supone alrededor del 60-70% de los casos adquiridos a nivel extrahospitalario y el 40% de los casos adquiridos en el hospital. En un estudio, los periodos más cortos de oliguria consecutiva asociados de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad a los 90 días fueron de 6 a 12 h de 0,3 a menos de 0,5 ml/kg/h de diuresis, más de 6 h de 0,1 a menos de 0,3 ml/kg/h, y solo 3 h de oliguria más intensa.³ La hipoperfusión se produce en situaciones patológicas que reducen el volumen intravascular efectivo, como la depleción de volumen por hemorragia, diuresis excesiva, la sepsis (cap. 100), insuficiencia cardíaca (cap. 52) o insuficiencia hepática (cap. 145). Además, los fármacos que actúan directamente para disminuir la perfusión del capilar glomerular, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), los antagonistas del receptor de la angiotensina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), también pueden causar LRA. Debe evitarse el empleo de estos fármacos en pacientes con hipoperfusión renal.

Lesión renal aguda intrínseca

Es frecuente que se produzca una LRA intrarrenal cuando una hipoperfusión grave no tratada o no tratable provoca lesión celular y LRA isquémica. Las diferentes causas de LRA intrínseca pueden implicar a cualquier parte de la vasculatura renal, nefrona o intersticio (fig. 112-2). Las lesiones isquémica y séptica son las principales causas. Las toxinas renales, como los medios de contraste y los aminoglucósidos, también pueden lesionar los túbulos de forma tanto directa como indirecta (tabla 112-2). Por fortuna, la LRA no se desarrolla en todos los pacientes expuestos a estos agentes, sino que los ancianos con diabetes mellitus, los pacientes hipotensos y aquellos con un volumen circulante efectivo reducido (insuficiencia cardíaca, quemados, cirrosis, hipoalbuminemia) son los más propensos a sufrir una lesión renal tóxica. De hecho, la incidencia de nefrotoxicidad por antibióticos aminoglucósidos aumenta del 3-5% al 30-50% en estos pacientes de alto riesgo.

La LRA secundaria a lesión del intersticio renal se denomina *nefritis intersticial aguda*. Las medicaciones implicadas con más frecuencia en la nefritis intersticial aguda son las penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas y AINE (tabla 112-3) (cap. 114). Las infecciones bacterianas y virales pueden ser agentes causantes. La nefritis intersticial se asocia también a procesos limitados al riñón, o a enfermedades autoinmunitarias sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 250), el síndrome de Sjögren (cap. 252), la crioglobulinemia (cap. 178) y la cirrosis biliar primaria (cap. 144).

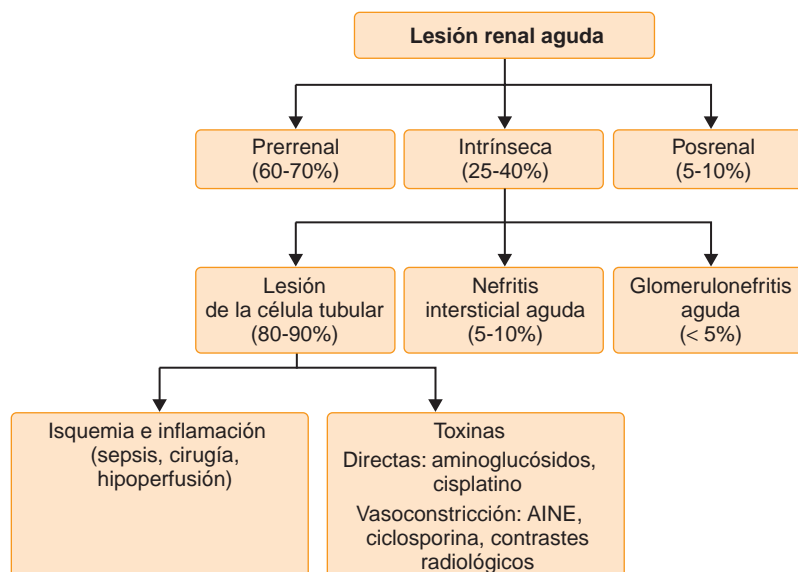


FIGURA 112-1. Principales categorías de lesión renal aguda. AINE, antiinflamatorios no esteroideos.

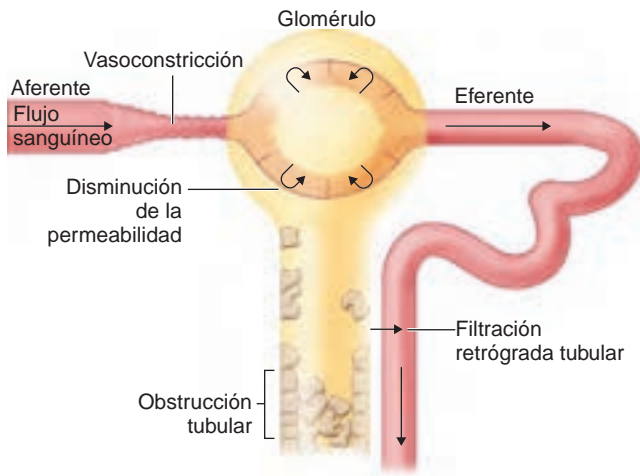


FIGURA 112-2. Mecanismos de lesión renal aguda prerenal e intrínseca. Véase el texto para las descripciones.

TABLA 112-2 TOXINAS TUBULARES RENALES FRECUENTES

Aminoglucósidos
Contrastes radiológicos
Aciclovir
Cisplatino
Sulfamidas
Metotrexato
Ciclosporina
Tacrolímús
Anfotericina B
Foscarnet
Pentamidina
Etilenglicol
Tolueno
Cocaína
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A.

TABLA 112-3 FÁRMACOS ASOCIADOS CON NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS

Penicilina
Cefalosporinas
Ampicilina
Meticilina
Nafcilina

DIURÉTICOS

Furosemida
Hidroclorotiacida
Triamtereno

OTROS ANTIBIÓTICOS O ANTIVIRALES

Sulfamidas
Vancomicina
Rifampicina
Aciclovir
Indinavir

AINE

Ibuprofeno
Naproxeno
Indometacina

AINE, antiinflamatorios no esteroideos.

Lesión renal aguda posrenal

La LRA posrenal puede ocurrir en el contexto de una obstrucción bilateral del flujo urinario o en un paciente con un riñón único cuando se obstruye su único tracto de salida urinario. En la mayoría de los casos, este tipo de obstrucción urinaria se observa en pacientes con hipertrofia prostática (cap. 120), cáncer prostático o cervical (cap. 189) o con afecciones retroperitoneales, incluida la linfadenopatía. Una obstrucción funcional también puede observarse en pacientes con vejiga neurogénica. Además, puede verse una obstrucción intraluminal en pacientes con cálculos renales bilaterales (cap. 117), necrosis papilar, coágulos sanguíneos y carcinoma vesical, mientras que una obstrucción extraluminal puede desarrollarse en relación con una fibrosis retroperitoneal, cáncer de colon y linfomas. Por último, la cristalización intratubular de compuestos como el ácido úrico, el oxalato cálcico, el aciclovir, las sulfamidas y el metotrexato, así como las cadenas ligeras del mieloma, puede causar una obstrucción tubular.

BIOPATOLOGÍA

Las causas de la LRA son diversas y puede surgir de multitud de alteraciones fisiológicas que lesionen el riñón y reduzcan la filtración glomerular (FG). La disminución de la perfusión renal y la FG puede ocurrir con o sin lesión celular, lesión tóxica, isquémica u obstructiva de la nefrona, inflamación y edema tubulointersticiales y un proceso de enfermedad glomerular primaria.

Lesión renal aguda prerenal

En la LRA prerenal, el acontecimiento precipitante es la hipoperfusión renal (v. fig. 112-2), que puede deberse a una reducción del volumen de líquido total o intravascular o a estados patológicos asociados con un volumen de líquido total o intravascular normal o incluso aumentado, pero con un descenso del volumen arterial efectivo, como la sepsis, la insuficiencia cardíaca y la cirrosis avanzada. La uremia prerenal también se divide desde el punto de vista funcional en uremia con respuesta y sin respuesta al volumen, según la respuesta a la hidratación. Por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca grave (cap. 52) un volumen intravascular adicional puede que no mejore la perfusión renal, mientras que la reducción de la poscarga puede mejorar la perfusión mediante el aumento del gasto cardíaco. En la evolución inicial de la LRA prerenal, el parénquima renal permanece intacto y funcional. Durante esta fase inicial, la FG permanece intacta, debido en gran medida a que la hipoperfusión del riñón inicia una cascada neurohormonal que ocasiona la dilatación de la arteriola aferente y la constricción de la arteriola eferente, lo que mantiene la presión de perfusión glomerular. Debido a que la uremia prerenal suele ser fácilmente reversible y la mortalidad es baja, el diagnóstico precoz y la corrección de la fisiopatología subyacente son esenciales. Sin embargo, sin una intervención médica correctora precoz, la uremia prerenal progresa, la isquemia empeora y la lesión resultante de las células epiteliales tubulares disminuye más la FG. Esta progresión desde la uremia prerenal hasta la LRA isquémica es un continuum que depende de la gravedad y la duración de la agresión fisiológica.

Lesión renal aguda intrarrenal

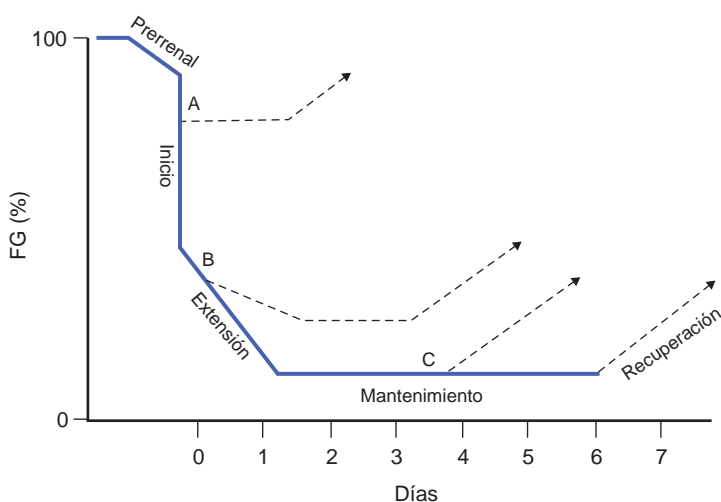
La LRA intrínseca se clasifica según la localización histológica primaria de la lesión: túbulos, intersticio, vasos o glomérulos. La lesión de la célula epitelial tubular renal, denominada comúnmente *necrosis tubular aguda* (NTA), sucede con mayor frecuencia en un contexto de isquemia, aunque los túbulos renales también pueden lesionarse por toxinas renales específicas. La isquemia puede deberse a varias situaciones clínicas diferentes, pero la patogenia subyacente común es un flujo sanguíneo renal global reducido (tabla 112-4) con progresión desde la uremia prerenal hasta la LRA isquémica en cuatro fases clínicas y celulares distintas: inicio, extensión, mantenimiento y recuperación. Cada una de estas fases engloba procesos celulares específicos y reducciones de la FG cuando los riñones responden a la agresión e intentan mantener y restablecer la función (fig. 112-3). La fase de inicio, que marca la transición desde la situación prerenal a la lesión y disfunción de la célula tubular, se caracteriza por una depleción celular intensa de trifosfato de adenosina. La lesión de la célula epitelial tubular, en especial de las células tubulares proximales, es un hecho destacado durante esta fase, aunque también se ha documentado lesión de la célula endotelial y de la célula del músculo liso vascular. Durante esta fase, gran cantidad de señales intercambiadas por las células tubulares proximales y las células endoteliales adyacentes provocan disfunción endotelial y una respuesta inflamatoria del endotelio. Leucocitos de todos los tipos intervienen en la inflamación y la lesión celular. Se ha demostrado que las células dendríticas, los macrófagos, los neutrófilos y los linfocitos desempeñan un papel lesivo o protector. La evolución del proceso varía en función del tipo celular, y los cambios del fenotipo de los macrófagos de M1 a M2 hacen que se conviertan de una forma proinflamatoria a una forma mediadora de la reparación.

Durante la fase de extensión, la congestión microvascular con hipoxia e inflamación mantenidas son más pronunciadas en la unión corticomedular renal, donde la reperfusión es limitada, debido a la disfunción endotelial a nivel capilar y de la vénula poscapilar, con adhesión de leucocitos y formación de eritrocitos en pila de monedas. La FG está en su nivel más bajo durante la fase de mantenimiento, pero las células continúan sometidas a reparación, migración y proliferación, cuando el riñón intenta

TABLA 112-4 TRASTORNOS QUE CAUSAN INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ISQUÉMICA

MECANISMO	TRASTORNO
Hipovolemia e hipotensión	Hemorragia; pérdidas digestivas, renales y dérmicas
Disminución del volumen intravascular efectivo	Insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, síndrome hepatorenal, peritonitis
Vasodilatación sistémica, vasoconstricción renal	Sepsis, síndrome hepatorenal
Enfermedad vasculorrenal de vaso grande	Trombosis o embolia de la arteria renal, pinzamiento arterial intraoperatorio, estenosis de la arteria renal, embolia de colesterol
Enfermedad vasculorrenal de vaso pequeño	Sepsis, vasculitis, ateroembolia, síndrome hemolítico urémico, hipertensión maligna, esclerodermia, preeclampsia, drepanocitosis, hipercalcemia, rechazo del trasplante
Flujo sanguíneo renal reducido	Ciclosporina, tacrolimús, IECA, ARA, AINE, contrastes radiológicos

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ARA, antagonistas del receptor de angiotensina; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

**FIGURA 112-3.** Fases de la lesión renal aguda. FG, filtración glomerular. (Tomado de Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62:1539-1549.)

restablecer la integridad celular y tubular. Por último, durante la fase de recuperación, la FG empieza a mejorar, ya que la diferenciación celular continúa y se normaliza la función celular y del órgano. Las células del túbulo proximal se reparan y las células epiteliales totalmente diferenciadas vuelven a expresar marcadores de célula troncal y a dividirse para repoblar la nefrona. Esta última fase con frecuencia se precede de un incremento de la diuresis.

El segmento S3 del túbulo proximal se localiza en la zona más externa de la región medular de la nefrona. Esta región tiene una sensibilidad especial a la reducción constante de la perfusión posterior a la agresión, y el mantenimiento o empeoramiento de la hipoxia provoca una lesión celular persistente. La lesión de la célula tubular proximal durante la fase de inicio de la isquemia renal se manifiesta primero por la formación de vesículas en las membranas apicales, con pérdida del borde en cepillo. Las células del túbulo proximal también pierden la polaridad de la membrana de la superficie y la integridad de sus uniones intercelulares estrechas. Cuando la lesión progresa, tanto las células proximales vivas como necróticas se desprenden y caen a la luz tubular, donde acaban formando cilindros en el túbulo distal. Los cilindros contribuyen al descenso de la FG por obstrucción del flujo tubular de orina, lo que impide más filtración en aquella nefrona. Además, la pérdida de la barrera de células epiteliales y de las uniones estrechas permite la retrofiltración del filtrado glomerular hacia el intersticio, lo que compromete aún más la FG (v. fig. 112-2).

Los agentes habituales que pueden causar toxicidad tubular directa (v. tabla 112-2) son los antibióticos aminoglucósidos, los contrastes radiológicos intravenosos⁴ y el cisplatino. Otros agentes, como los contrastes radiológicos, los AINE y la ciclosporina inducen vasoconstricción y reducen la perfusión renal. Además, el potencial nefrotóxico de los AINE se ve agravado por el uso simultáneo de inhibidores del sistema renina-

angiotensina-aldosterona o de diuréticos.⁵ La cocaína y los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa pueden lesionar el músculo esquelético y causar rhabdomiólisis (cap. 105), que provoca la liberación de mioglobina, una sustancia tóxica para el epitelio tubular renal. Por último, la precipitación de algunos compuestos o sus metabolitos puede causar una obstrucción intratubular; algunas sustancias de esta categoría son el aciclovir, las sulfamidas, el etilenglicol (metabolito del oxalato cálcico; cap. 102), el metotrexato y las cadenas ligeras del mieloma múltiple (cap. 178).

La sepsis es una causa muy frecuente de LRA intrínseca. Aunque las causas de LRA séptica suelen ser multifactoriales, la isquemia por mala perfusión microvascular es un factor fundamental. Curiosamente, las células tubulares proximales actúan como integrantes del sistema inmunitario innato, detectando patrones moleculares que puedan ser peligrosos y estableciendo patrones de reconocimiento de patógenos a través de receptores de tipo *toll* (TLR). La de los lipopolisacáridos es un buen ejemplo de captación en el túbulo proximal mediada por TLR4 que desencadena una señalización a través de citocinas y estrés oxidativo. La histología resultante en los seres humanos es una alteración celular dispersa con apoptosis y mínima necrosis celular que no puede explicar por completo la gravedad de la disfunción renal inducida por la sepsis. Las alteraciones de la coagulación en la microvascularización también tienen un papel importante en la disfunción renal y la isquemia.

En la LRA causada por la lesión intersticial, se observa un infiltrado inflamatorio mixto compuesto por linfocitos T, monocitos y macrófagos. Estas lesiones inflamatorias pueden tener una distribución difusa o parcheada. En ocasiones, también pueden observarse granulomas, sobre todo en las reacciones de hipersensibilidad a fármacos. La nefritis intersticial aguda que persiste y se cronifica se caracteriza por fibrosis intersticial y atrofia tubular, aunque pueden persistir focos de células inflamatorias. Este proceso puede culminar en enfermedad renal crónica e incluso terminal que requiere diálisis crónica.

Entre las causas vasculares de la LRA intrínseca se encuentran los procesos microvasculares y macrovasculares. Los trastornos microvasculares clásicos, como la púrpura trombótica trombocitopénica (cap. 163), la sepsis (cap. 100), el síndrome hemolítico urémico (cap. 163) y el síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombopenia; caps. 137 y 226), causan LRA debido a trombosis de los capilares glomerulares y oclusión microvascular. La enfermedad macrovascular como la aterosclerosis puede causar LRA secundaria a ateroembolización (cap. 116), sobre todo durante o después de un procedimiento vascular invasivo o intervencionista en un paciente con enfermedad aterosclerótica preexistente.

Una causa menos frecuente de LRA es la glomerulonefritis (cap. 113), que puede observarse en la nefritis del lupus sistémico (cap. 250), la granulomatosis con polivascularitis (cap. 254), la panarteritis nudosa (cap. 254), el síndrome de Goodpasture (cap. 113), la púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 254) y el síndrome hemolítico urémico (cap. 163). La LRA en este contexto se denomina *glomerulonefritis rápidamente progresiva* y se debe a una lesión inflamatoria glomerular o vascular directa.

Lesión renal aguda posrenal

La LRA posrenal se debe a la obstrucción del flujo luminal del filtrado glomerular. Esta obstrucción causa una fisiopatología relativamente compleja que comienza con la transmisión de presión retrógrada al espacio de Bowman del glomérulo. Intuitivamente, sería de esperar que esta presión retrógrada redujera la FG. Sin embargo, debido a la dilatación de la arteriola aferente glomerular, la FG permanece conservada en gran medida. Por desgracia, esta compensación solo es transitoria y la FG comenzará a disminuir si la obstrucción no se elimina enseguida. Si la obstrucción se mantiene 12-24 h, el flujo sanguíneo renal y la presión intratubular descienden y la perfusión escasa o nula de grandes áreas de la corteza renal provoca una reducción de la FG.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La LRA, incluso avanzada, se suele diagnosticar antes por las alteraciones observadas en los estudios de laboratorio del paciente que por síntomas o signos específicos. Las manifestaciones clínicas asociadas a la LRA suelen ser heterogéneas, suceden en una fase avanzada de la evolución y a menudo no aparecen hasta que la disfunción renal es grave. Los hallazgos clínicos de la LRA también dependen del estadio en el que se diagnostica. Los pacientes con LRA pueden referir síntomas como anorexia, astenia, náuseas y vómitos, y prurito, así como oliguria u orina de color oscuro. Además, si el paciente presenta sobrecarga de volumen, puede notar disnea de reposo o de esfuerzo.

La exploración física rigurosa con un énfasis especial en la determinación del estado de volumen y del volumen arterial efectivo es esencial. Si existe sobrecarga de volumen, se pueden encontrar ingurgitación yugular, crepitantes pulmonares y edema periférico (cap. 52). En la LRA grave pueden observarse hallazgos como asterixis, mioclonías o roce pericárdico.

DIAGNÓSTICO

Un planteamiento metódico que considere cada una de las tres categorías principales de la patogenia de la LRA asegurará que se establezca un diagnóstico acertado y un plan

terapéutico correcto. Una estrategia diagnóstica adecuada consiste en descartar primero las causas prerrenales y posrenales, y luego, si fuera necesario, comenzar una valoración de las posibles causas intrínsecas.

El análisis de laboratorio de las muestras de sangre y orina de pacientes con LRA pone de manifiesto el nivel de la disfunción,⁶ con frecuencia sugiere una causa y también puede indicar la rapidez con la que se debe iniciar un tratamiento específico. La evaluación de todos los pacientes con signos clínicos de LRA debería consistir en la determinación de electrolitos, Cr, calcio y fósforo, el análisis del nivel de nitrógeno ureico en sangre y un hemograma completo con recuento diferencial. Además, los estudios de la orina, incluidos el sodio, potasio, cloro y Cr para el cálculo de la excreción fraccionada de sodio (EF_{Na}), son esenciales. La EF_{Na} puede ayudar a diferenciar entre la LRA prerrenal y la de otros tipos al medir el porcentaje de Na filtrado que se excreta con la orina (tabla 112-5). La EF_{Na} se calcula con la fórmula:

$$EF_{Na} = \frac{\text{Na urinario} \times \text{Cr plasmática}}{\text{Na plasmático} \times \text{Cr urinaria}} \times 100$$

En algunos casos, es mejor utilizar la EF_{Cr} debido a que el sodio urinario puede estar elevado durante la alcalosis sistémica cuando un nivel de bicarbonato urinario elevado provoca la pérdida de sodio. Se debe realizar un análisis con tira reactiva y un estudio microscópico del sedimento urinario (tabla 112-6) en una muestra de orina reciente, ya que los elementos celulares relevantes que podrían indicar posibles causas se degradan deprisa con el tiempo. En la LRA temprana, la diuresis de 2 h tras la administración de la prueba de furosemida intravenosa (1 o 1,5 mg/kg) predice significativamente mejor que los biomarcadores urinarios la progresión de la LRA, la necesidad de tratamiento sustitutivo renal y la mortalidad en pacientes ingresados. Por último, también debería incluirse una ecografía renal en la evaluación inicial para determinar la presencia de obstrucción urinaria.⁷ La cuantificación de los niveles séricos y en la orina de biomarcadores estructurales, como la molécula de lesión renal 1 (KIM-1) y los marcadores inflamatorios, como la lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo (NGAL) y la interleucina 18, pueden ayudar en el diagnóstico de LRA, aunque aún no se dispone de datos concluyentes.⁸

Uremia prerrenal

La uremia prerrenal, que es la causa más frecuente de disfunción renal, suele poder determinarse por la anamnesis del paciente. Los rasgos comunes en estos pacientes son los vómitos, diarrea y una ingesta escasa. La insuficiencia cardíaca puede sugerir una

posible causa prerrenal de hipoperfusión renal secundaria a una diuresis excesiva o una exacerbación de la propia insuficiencia cardíaca. Otros fármacos que pueden disminuir la perfusión renal, como los AINE, inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina, pueden causar uremia prerrenal. Los hallazgos más frecuentes de la exploración física son la taquicardia, hipotensión sistémica u ortostática y sequedad de mucosas.

Las pruebas de laboratorio en pacientes con uremia prerrenal muestran unos niveles elevados de Cr sérica y de nitrógeno ureico en sangre (BUN). La EF_{Na} suele ser menor del 1%. Sin embargo, la EF_{Na} es menos fiable en pacientes que toman diuréticos, como furosemida, porque la natriuresis inducida por el diurético puede hacer que la EF_{Na} sea superior al 1%. Para estas situaciones clínicas, se puede utilizar la excreción fraccionada de urea que se calcula de manera similar:

$$EF_{urea} = \frac{\text{Urea urinaria} \times \text{Cr plasmática}}{\text{Urea plasmática} \times \text{Cr urinaria}} \times 100$$

Una EF_{urea} menor del 35% indica LRA prerrenal. Otras causas de EF_{Na} mayor del 1% son la presencia de un soluto no reabsorbible, como bicarbonato, glucosa o manitol. La enfermedad renal crónica, la NTA y la nefropatía obstructiva avanzada también se asocian con una EF_{Na} mayor del 1%. Por tanto, la EF_{Na} puede ofrecer una información diagnóstica fiable con respecto a la LRA solo si es menor del 1%. Por otro lado, la EF_{urea} no se ha validado para estas entidades clínicas.

Otro parámetro de laboratorio que ayuda en el diagnóstico de la LRA prerrenal es la proporción entre el BUN y la Cr sérica. Por lo general, un paciente con uremia prerrenal tendrá una proporción BUN-Cr sérica mayor de 20:1.

Lesión renal intrarrenal aguda

Los antecedentes de hipotensión o exposición a una nefrotóxica o a un fármaco son un hallazgo frecuente en pacientes con LRA intrarrenal. La nefrotóxica puede ser una toxina tubular específica que cause NTA o un fármaco que provoque una reacción alérgica, como en la nefritis intersticial aguda (v. tablas 112-2 y 112-3). La exploración física puede poner de manifiesto signos y síntomas de sobrecarga de líquidos. Es importante recordar que la NTA puede deberse a menudo a una alteración prerrenal grave persistente que hay que corregir en primer lugar para prevenir la persistencia o el empeoramiento de la lesión. La nefritis intersticial aguda puede acompañarse de un exantema. La embolia de colesterol en pacientes con enfermedad aterosclerótica grave (cap. 116) puede manifestarse clásicamente por cianosis digital y LRA; este hallazgo se observa a menudo después de una cirugía vascular invasiva o de un estudio intervencionista.

Los estudios de laboratorio mostrarán unos niveles de BUN y Cr sérica elevados en la LRA intrarrenal. La NTA y la nefritis intersticial aguda se asocian a menudo a una EF_{Na} mayor del 1%, mientras que la EF_{Na} suele ser menor del 1% en las glomerulonefritis por contrastes radiológicos, la sepsis y los trastornos vasculares. La eosinofilia periférica y los eosinófilos urinarios pueden estar presentes en la nefritis intersticial aguda, aunque estos últimos no son ni sensibles ni específicos. La eosinofilia también se asocia con la enfermedad microembólica de colesterol (cap. 116). La LRA intrarrenal tiene hallazgos específicos en el análisis del sedimento urinario que pueden ser de ayuda para hacer el diagnóstico y tomar decisiones terapéuticas (v. tabla 112-6).

Lesión renal aguda posrenal

Los antecedentes de hipertrofia prostática (cap. 120), cáncer de próstata (cap. 191), linfoma (cap. 176), cáncer cervical (cap. 189) o enfermedad retroperitoneal son habituales en pacientes con LRA posrenal. La LRA posrenal debería formar parte siempre del diagnóstico diferencial de pacientes con oliguria intensa (diuresis menor de 450 ml/día) o con anuria (diuresis menor de 100 ml/día). Sin embargo, muchos pacientes con LRA posrenal no tienen oliguria ni anuria. Aparte de una elevación de los niveles de Cr sérica y del BUN, los estudios de laboratorio suelen mostrar resultados en el rango de la normalidad. El sondaje vesical puede ser tanto diagnóstico como terapéutico en la LRA posrenal. No obstante, la ecografía renal es la prueba diagnóstica de elección, aunque puede proporcionar resultados falsos negativos en los estadios precoces de la LRA posrenal.

TABLA 112-5 VALORES DE LA EF_{Na} PARA LAS DIFERENTES CAUSAS DE LESIÓN RENAL AGUDA

ETIOLOGÍA DE LA LESIÓN RENAL AGUDA	EF_{Na}	PROPORCIÓN BUN/ CREATININA SÉRICA
Prerrenal	< 1%	> 20
Intrarrenal		< 10-15
Necrosis tubular	≥ 1%	
Nefritis intersticial	≥ 1%	
Glomerulonefritis (precozmente)	< 1%	
Trastornos vasculares (precozmente)	< 1%	
Posrenal	≥ 1%	> 20

TABLA 112-6 HALLAZGOS COMUNES EN EL ANÁLISIS DEL SEDIMENTO URINARIO EN LA LESIÓN RENAL AGUDA

CAUSA DE LESIÓN RENAL AGUDA	ANÁLISIS DE ORINA
Prerrenal	Normal o cilindros hialinos
Intrarrenal	
Lesión de la célula tubular	Cilindros pigmentados de color marrón-turbio, granulados y epiteliales
Nefritis intersticial	Piuria, hematuria, proteinuria leve, cilindros granulados y epiteliales, eosinófilos
Glomerulonefritis	Hematuria, proteinuria marcada, cilindros de eritrocitos, cilindros granulados
Trastornos vasculares	Normal o hematuria, proteinuria leve
Posrenal	Normal o hematuria, cilindros granulados, piuria

TRATAMIENTO

Tto

Las piedras angulares del tratamiento de la LRA son el reconocimiento rápido y la corrección de las causas reversibles como la hipoperfusión, evitar cualquier lesión renal adicional, así como la corrección y mantenimiento de un estado normal de volumen de líquido y electrolitos. El tratamiento preventivo o las intervenciones médicas realizadas durante las fases de inicio y extensión de la LRA ofrecen las mayores probabilidades para minimizar la extensión de la lesión (v. fig. 112-3, líneas A y B) y acelerar la recuperación renal (v. fig. 112-3, línea B). Las intervenciones aplicadas durante la fase de mantenimiento de la LRA no

han demostrado ser beneficiosas (v. fig. 112-3, línea C). Si la LRA prerrenal no se trata precozmente en la evolución del paciente o si este consulta en una fase evolutiva tardía, se puede producir NTA, que aumenta en gran medida la morbimortalidad.⁹

La uremia prerrenal en sus estadios precoces se suele poder corregir rápidamente mediante la normalización intensiva del volumen arterial efectivo, aunque se debe ser muy cuidadoso durante la reposición de volumen en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, cirrosis y sepsis. Las estrategias esenciales son la administración de volumen (p. ej., suero salino fisiológico) para alcanzar la normovolemia, mejorar el gasto cardíaco mediante la reducción de la poscarga (cap. 53) o normalizar la resistencia vascular sistémica.

La LRA posrenal secundaria a hipertrofia prostática se puede corregir a menudo con la colocación de una sonda vesical. Sin embargo, la obstrucción urinaria por un proceso neoplásico suele requerir una consulta urológica para valorar la implantación de una endoprótesis ureteral o la colocación de un catéter de nefrostomía percutánea.

La LRA intrarrenal puede ser la más compleja y difícil de tratar. La LRA causada por una glomerulonefritis (cap. 113) o una vasculitis (caps. 250 y 254) requerirá con frecuencia tratamiento inmunosupresor. Si se sospecha una nefritis intersticial aguda, se debe determinar la medicación responsable y suspenderla; un ciclo descendente de corticoides de 2 semanas, comenzando con 1 mg/kg de prednisona (hasta 60 mg) durante 3 días, se recomienda a menudo a pesar de la ausencia de datos de ensayos aleatorizados.

Otras medidas generales de soporte consisten en evitar otras nefrotoxinas y prestar una atención cuidadosa al balance de líquido del paciente mediante la monitorización diaria del peso y de las entradas y salidas. Además, los electrolitos séricos, la Cr y el BUN deberían monitorizarse al menos diariamente, o con mayor frecuencia si la función renal del paciente parece estar reducida. Los pacientes con LRA también deberían recibir una dieta baja en sodio, potasio y proteínas, que puede suspenderse cuando su función renal mejore. Un quelante de fosfato (p. ej., acetato cálcico [1.334 mg], carbonato de lantano [500 mg], sevelamer [800-1.600 mg] o hidróxido de aluminio [300-600 mg] con cada comida; v. tabla 111-4) también suele ser útil para controlar el nivel de fosfato sérico minimizando la absorción del fosfato de la dieta.

Una consulta precoz con el nefrólogo asegurará que el paciente reciba un tratamiento óptimo. Algunos pacientes precisarán hemodiálisis urgente debido a una marcada acidosis metabólica refractaria a la infusión de bicarbonato sódico, anomalías electrolíticas, como hiperpotasemia refractaria al tratamiento médico, edema pulmonar refractario al tratamiento con diuréticos y síntomas urémicos de encefalopatía, crisis comiciales y pericarditis. Sin embargo, si no hay indicaciones agudas, sigue sin estar claro cuándo se debe iniciar la diálisis en la LRA.

Según un pequeño ensayo aleatorizado sobre pacientes críticos con lesión renal aguda en estadio 2 (definida como creatinina sérica ≥ 2 veces el valor basal o urinaria $< 0,5$ ml/kg/h durante ≥ 12 h y un nivel de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos en plasma > 150 ng/ml), el inicio temprano del tratamiento sustitutivo renal redujo la mortalidad a los 90 días en comparación con el inicio tardío,¹⁰ y en un reciente metaanálisis se observó una disminución del riesgo de mortalidad de cualquier causa con el tratamiento precoz.¹¹ Sin embargo, un ensayo aleatorizado más amplio de pacientes en cuidados intensivos con lesión renal aguda en estadio 3 no mostró diferencias de mortalidad entre el inicio temprano o tardío de la diálisis.¹² Además, el abordaje demorado puede evitar la necesidad de diálisis en algunos pacientes.¹³ La instauración sistemática de diálisis con Cr 7,5 mg/dl no es mejor que el comienzo de la diálisis con un nivel de Cr de unos 10 mg/dl.¹⁴ Además, el tratamiento de soporte renal dialítico intensivo no es mejor que la diálisis estándar, y los resultados clínicos en la insuficiencia renal aguda son similares con la hemodiálisis intermitente, el tratamiento de sustitución renal continua y la diálisis peritoneal.¹⁵ También es importante comprobar que la diálisis prescrita se cumpla y que se alcancen los criterios establecidos. Algunos pacientes, sobre todo aquellos en estados hipercatabólicos, con traumatismos o tratados con glucocorticoides, pueden requerir diálisis más de tres veces por semana para lograr un tratamiento adecuado (cap. 122). Ni la furosemida ni la dopamina en dosis bajas mejoran los resultados, aunque la dopamina en dosis bajas podría mejorar transitoriamente algunos parámetros de la fisiología renal.

PREVENCIÓN

Debido al marcado incremento de la morbimortalidad asociada a la LRA, sobre todo en pacientes en estado crítico, las posibles medidas para prevenir la LRA son esenciales. Sin embargo, el primer paso de la prevención es saber qué pacientes presentan el riesgo más alto de LRA debido a una enfermedad renal conocida o a afecciones médicas concurrentes, como nefropatía crónica, diabetes, hipertensión, síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca, edad y enfermedad vascular periférica.

De todos los factores de riesgo de LRA, la presencia de enfermedad renal crónica preexistente es el más predictivo. Varios datos recientes indican la existencia de un círculo vicioso en el que intervienen la LRA y la ERC (fig. 112-4). Las medidas de vigilancia hospitalaria adecuadas consisten en evitar fármacos nefrotóxicos (p. ej., AINE y aminoglucósidos), minimizar las pruebas diagnósticas que requieran contraste

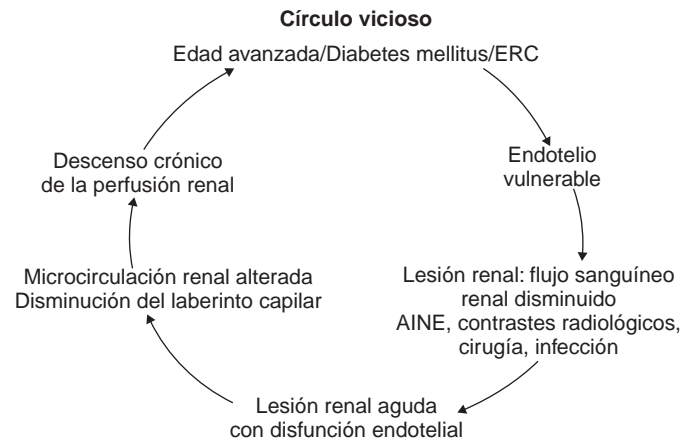


FIGURA 112-4. Existe un círculo vicioso entre la lesión renal aguda (LRA) y la enfermedad renal crónica (ERC), de modo que la ERC incrementa el riesgo de desarrollar LRA y la LRA acelera la progresión de la ERC.

radiológico, sobre todo en el paciente prerrenal, y la monitorización cuidadosa de la diuresis con determinación diaria de los niveles séricos de electrolitos y Cr después de cualquier procedimiento conocido por inducir LRA.⁹ Además, educar al paciente respecto a las nefrotoxinas comunes sin receta, como los AINE, puede disminuir el riesgo de LRA en pacientes ambulatorios.

Antes de una posible exposición nefrotóxica, una consulta precoz a un nefrólogo está justificada para este grupo de alto riesgo, con el fin de aconsejar si un fármaco o una intervención específica pueden reducir el riesgo de LRA o si puede ser preferible una medicación o procedimiento alternativo, como la resonancia magnética en lugar de la tomografía computarizada con contraste radiológico. Deben evitarse todas las posibles nefrotoxinas antes y después de tales procedimientos. La volemia y el estado hemodinámico del paciente deben optimizarse tanto antes como después del episodio.

En pacientes de alto riesgo, a menudo se realiza alguna maniobra de protección renal antes de la exposición al agente. La hidratación con cloruro sódico intravenoso puede ser útil para prevenir la LRA asociada a contrastes radiológicos.¹⁶ Ni el bicarbonato sódico intravenoso ni la acetilcisteína oral reducen el riesgo de complicaciones renales en pacientes sometidos a angiografía.¹⁷ La rosuvastatina o la atorvastatina (40 mg en el ingreso y luego 20 mg/día o 10 mg/día durante 2 días antes y 3 días después del procedimiento) pueden reducir el riesgo de LRA en pacientes con diabetes e IRC.¹⁸

En un pequeño ensayo aleatorizado, la dexmedetomidina, un agonista muy selectivo del receptor α_2 -adrenérgico (0,4 μ g/kg/h desde inmediatamente después de la inducción anestésica y continuando durante 24 h tras la cirugía), redujo significativamente la incidencia de LRA postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca valvular.¹⁹ En pacientes de cuidados intensivos que reciben soluciones cristaloides, el uso de cristaloides equilibrados (p. ej., solución de Ringer lactato) reduce el riesgo de LRA en comparación con la solución salina normal,²⁰ pero dicho beneficio no se ha demostrado para pacientes no críticos.²¹

PRONÓSTICO

Por lo general, si la LRA secundaria a causas prerrenales se diagnostica y se trata precozmente, tiene el mejor pronóstico de recuperación renal. Los pacientes con LRA prerrenal suelen volver a su nivel basal de función renal y tienen una mortalidad menor del 10%. De forma similar, los pacientes con LRA posrenal también tienen un buen pronóstico de recuperación renal si la obstrucción se diagnostica con rapidez y se trata de forma definitiva.

Por el contrario, los pacientes con LRA intrarrenal tienen una evolución renal menos previsible, y la mortalidad es del 30-80%, dependiendo de la gravedad de la lesión. Las tasas más elevadas de mortalidad corresponden a pacientes de mayor edad con LRA adquirida en el hospital e ingresados en la unidad de cuidados intensivos. Además, la mortalidad de los pacientes con LRA es incremental, y unos incrementos aparentemente moderados de Cr sérica pueden causar aumentos marcados de la mortalidad. Incluso una elevación de la Cr sérica de 0,3 mg/dl provoca un aumento significativo del riesgo de mortalidad.

La evolución clínica después de la recuperación de una NTA es la regeneración tubular posterior, con recuperación de la función renal. Sin embargo, este pronóstico es menos seguro en pacientes con enfermedad renal preexistente.¹⁰ Además, debido a la frecuente naturaleza sistémica de su enfermedad, puede que los pacientes con NTA, glomerulonefritis y vasculitis como causas de la LRA no recuperen del todo su función renal basal. La recuperación a menudo es difícil de cuantificar empleando solamente la creatinina sérica, ya que la propia pérdida de masa muscular da lugar a concentraciones más bajas de creatinina. Una edad avanzada y un nivel más alto de creatinina indican un mayor riesgo de progresión a insuficiencia renal crónica,^{11,12} probablemente

debido a la falta de reserva renal de estos pacientes y a la incapacidad para recuperar la función perdida. Los pacientes con LRA grave con necesidad de hemodiálisis pueden no recuperar su función renal, por lo que pueden necesitar hemodiálisis indefinida (cap. 122), sobre todo si tienen antecedentes de enfermedad renal crónica previa. La recidiva de la LRA es frecuente¹³ y acelera la progresión de la enfermedad renal crónica hacia la enfermedad renal crónica terminal y suele ser el principal factor que causa dicha progresión. También es importante que el nefrólogo atienda a la mayoría de los pacientes con LRA intrahospitalaria y les haga un seguimiento por si presentan progresión, hipertensión u otras alteraciones.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2190-2199.
- A2. Wang C, Lv LS, Huang H, et al. Initiation time of renal replacement therapy on patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of 8179 participants. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22:7-18.
- A3. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med*. 2018;379:1431-1442.
- A4. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122-133.
- A5. Jamale TE, Hase NK, Kulkarni M, et al. Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:1116-1121.
- A6. Liu L, Zhang L, Liu GJ, et al. Peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD011457.
- A7. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1814-1823.
- A8. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378:603-614.
- A9. Valette X, Desmeulles I, Savary B, et al. Sodium bicarbonate versus sodium chloride for preventing contrast-associated acute kidney injury in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2017;45:637-644.
- A10. Wang N, Qian P, Yan TD, et al. Perioperative effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and trial sequential analysis. *Int J Cardiol*. 2016;206:143-152.
- A11. Cho JS, Shim JK, Soh S, et al. Perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int*. 2016;89:693-700.
- A12. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-839.
- A13. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:819-828.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

113

ENFERMEDADES GLOMERULARES Y SÍNDROMES NEFRÓTICOS

JAI RADHAKRISHNAN Y GERALD B. APPEL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDADES GLOMERULARES

DEFINICIÓN

Cada *glomérulo*, la unidad filtrante básica del riñón, está constituido por un ovillo de capilares anastomosados formados por la ramificación de la arteriola aferente. De media, 1 millón de glomérulos constituyen cerca del 5% del peso de cada riñón y proporcionan casi 2 m² de la superficie filtrante del capilar glomerular. La membrana basal glomerular constituye una barrera con selectividad tanto de tamaño como de carga para el paso de macromoléculas circulantes. Una enfermedad renal que afecte a todos los glomérulos se denomina *difusa* o *generalizada*; si solo algunos glomérulos están afectados, el proceso se denomina *focal*. A nivel del glomérulo individual, un proceso es *global* si la totalidad del ovillo glomerular está afectada, y *segmentario* si solo lo está una parte del glomérulo. Se suelen utilizar los términos modificantes *proliferativa*, *esclerosante* y *necrosante* (p. ej., glomeruloesclerosis focal y segmentaria; nefritis lúpica proliferativa global difusa).

La proliferación extracapilar, o formación de semilunas, se debe a la acumulación de macrófagos, fibroblastos, células epiteliales proliferativas y fibrina dentro del espacio de Bowman. En general, la formación de semilunas en cualquier forma de lesión glomerular conlleva un pronóstico grave. Las cicatrices del tejido entre los túbulos y los glomérulos (fibrosis intersticial) también son un signo de mal pronóstico en cualquier enfermedad glomerular.

EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad, más del 10% de la población de EE. UU. tiene proteinuria o insuficiencia renal, a menudo debido a enfermedades glomerulares. Más de 600.000 estadounidenses se encuentran en programas de enfermedad renal terminal (ERT), que cuestan alrededor de 30.900 millones de dólares anuales y representan en torno al 7,1% de todo el gasto de Medicare, debido en gran parte a la afectación renal por enfermedades glomerulares (sobre todo, la nefropatía diabética). La lesión renal diabética, por sí sola, afecta a muchos millones de personas y es la causa principal de ERT en EE. UU. (cap. 115). Las enfermedades glomerulares asociadas a agentes infecciosos como el paludismo (cap. 324), la esquistosomiasis (cap. 334), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los virus de las hepatitis B y C (cap. 140) constituyen un grave problema sanitario en todo el mundo. Las manifestaciones de la lesión glomerular oscilan desde microhematuria y albuminuria asintomáticas hasta la insuficiencia renal oligúrica rápidamente progresiva. Algunos pacientes desarrollan una retención masiva de líquido y edema al comienzo de su enfermedad glomerular, mientras que otros solo presentan signos y síntomas insidiosos lentos de insuficiencia renal crónica (cap. 121).

BIOPATOLOGÍA

Diversos mecanismos comunes, como las roturas de la pared del capilar glomerular que producen hematuria y la pérdida de la barrera selectiva para partículas basada en el tamaño y la carga asociada a la proteinuria, son características de las enfermedades glomerulares. No obstante, la naturaleza de los procesos iniciadores varía entre las diferentes enfermedades glomerulares. En algunas de estas, como la diabetes y la amiloidosis, existen alteraciones bioquímicas y estructurales en la pared del capilar glomerular. En otras, la lesión renal mediada por mecanismos inmunitarios está causada por el depósito de inmunocomplejos circulantes, formación de inmunocomplejos *in situ*, los efectos localizados de anticuerpos antimembrana basal glomerular u otros mecanismos. Y en otras se observan defectos genéticos o adquiridos de los podocitos que se asocian a proteinuria y disfunción renal progresiva. El análisis genómico es cada vez más útil para dilucidar la causa de la glomerulonefritis en un paciente determinado.¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos indicativos de un origen glomerular de una enfermedad renal incluyen cilindros eritrocíticos y eritrocitos dismórficos en el sedimento urinario, así como la presencia de albuminuria intensa.² La excreción urinaria persistente de más de 500-1.000 eritrocitos por milímetro (o de más de 5 eritrocitos por campo de gran aumento en el microscopio) es patológica. Los eritrocitos dismórficos están deformados por su paso a través de la pared del capilar glomerular y los túbulos, y los cilindros eritrocíticos, que se forman cuando estos eritrocitos quedan atrapados en una matriz proteinácea en la luz de los túbulos, son también indicativos de glomerulopatía.

En una persona sana, la excreción urinaria de albúmina es menor de 30 mg/día, y el total de la excreción urinaria de proteínas es menor de 150 mg/día. Aunque los incrementos de la excreción urinaria de proteínas pueden proceder de la filtración de proteínas circulantes patológicas (p. ej., cadenas ligeras en el mieloma múltiple) o de la reabsorción tubular deficiente de proteínas normales de bajo peso molecular filtradas (p. ej., β_2 -microglobulina), la causa más común de proteinuria, y en concreto de albuminuria, es la lesión glomerular. La proteinuria asociada a enfermedad glomerular puede oscilar desde varios centenares de miligramos hasta más de 30 g diarios. En algunas enfermedades, como el síndrome nefrótico por cambios mínimos, la albúmina es la proteína predominante en la orina. En otras, como la glomerulonefritis esclerosante focal y la diabetes, la proteinuria, aunque está compuesta en gran parte de albúmina, es no selectiva y contiene muchas proteínas de peso molecular más alto.

DIAGNÓSTICO

Algunos pacientes tienen microhematuria asintomática o proteinuria que se descubren en evaluaciones de rutina. Es probable que la hematuria microscópica asociada a eritrocitos dismórficos o cilindros eritrocíticos sea de origen glomerular. Una proteinuria de rango subnefrótico puede deberse a proteinuria ortostática, ejercicio, hipertensión, enfermedad tubular o lesión glomerular.

En pacientes con alteraciones urinarias asintomáticas de origen glomerular, la lesión renal subyacente puede representar la fase temprana de una enfermedad glomerular progresiva o puede deberse a una lesión glomerular benigna, no progresiva.³ En general, si los pacientes tienen menos de 1 g de proteinuria diario o solo microhematuria glomerular, pero con una filtración glomerular (FG) normal, y ninguna evidencia de enfermedad sistémica, no es necesario realizar una biopsia renal para establecer el diagnóstico. La mayoría de estos pacientes no necesitan tratamiento inmunosupresor. El paciente puede

seguirse de cerca y la biopsia solo deberá realizarse en quienes la proteinuria se incrementa progresivamente o se evidencia un descenso de la FG.

SÍNDROME NEFRÓTICO

DEFINICIÓN

El síndrome nefrótico (tabla 113-1) se define por albuminuria mayor de 3-3,5 g/día acompañada de hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia. En la práctica, muchos clínicos recurren al término proteinuria «en rango nefrótico» con independencia de si los pacientes presentan las otras manifestaciones del síndrome nefrótico completo, que es una consecuencia de la proteinuria.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome nefrótico puede ser primario e idiopático (tabla 113-2) o puede deberse a enfermedades previas como la diabetes, la amiloidosis o el lupus eritematoso sistémico (tabla 113-3). Aunque la enfermedad de cambios mínimos es la causa más habitual de síndrome nefrótico en niños, la nefropatía membranosa idiopática⁴ y la esclerosis glomerular segmentaria y focal son las causas más frecuentes en adultos, siendo el primero más frecuente en blancos y el segundo en afroamericanos.

BIOPATOLOGÍA

La hipoalbuminemia, que se debe en gran parte a la pérdida urinaria de proteínas, también puede ser secundaria al catabolismo tubular proximal de la albúmina filtrada, la redistribución de la albúmina en el organismo y la reducción de su síntesis hepática. Como resultado, la relación entre la pérdida urinaria de proteínas, el nivel de la albúmina sérica y otras consecuencias secundarias de la albuminuria nefrótica es inexacta.

La retención de volumen y sal en el síndrome nefrótico puede ocurrir al menos a través de dos mecanismos principales diferentes. Según la teoría clásica, la hipoalbuminemia reduce la presión oncótica del plasma y la depleción de volumen intravascular resultante activa el eje renina-angiotensina-aldosterona, activación que incrementa la retención renal de sodio y líquido. Sin embargo, la retención primaria de sal en la nefrona distal también puede ocurrir con independencia del eje renina-angiotensina-aldosterona y es, probablemente, la principal razón de la retención de sal y agua en el síndrome nefrótico.

La trombosis venosa es frecuente en pacientes con síndrome nefrótico. Esto puede deberse a las pérdidas urinarias de antitrombina III, proteína C y proteína S, que previenen la trombosis, y al aumento de la síntesis de proteínas de fase aguda que favorecen la trombosis.

TABLA 113-1 COMPARACIÓN DE LOS HALLAZGOS TÍPICOS ENTRE EL SÍNDROME NEFRÓTICO Y LA NEFRITIS

SÍNDROME NEFRÓTICO	NEFRITIS
INSUFICIENCIA RENAL	
Infrecuente en la presentación	Frecuente en la presentación
PROTEINURIA	
Habitualmente alta (> 3 g/día)	Variable
HEMATURIA	
Escasa	Prominente
CILINDROS ERITROCÍTICOS EN LA ORINA	
Improbables	Probables

TABLA 113-2 CAUSAS DE SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO EN ADULTOS

CAUSA	INCIDENCIA (%)
Enfermedad de cambios mínimos	5-10
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	20-25
Nefropatía membranosa	25-30
Glomerulonefritis membranoproliferativa	5
Otras glomerulonefritis proliferativas y esclerosantes	15-30

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden presentar ganancia de peso, edema periférico cuando están sentados o de pie y periorbitario al despertar. La hipertensión es frecuente y puede haber grados variables de hematuria. La orina de 24 h (o cociente proteína/creatinina urinaria) suele mostrar una proteinuria mayor de 3-3,5 g. Los pacientes nefróticos suelen tener un estado de hipercoagulabilidad y son propensos a sufrir trombosis venosa profunda (cap. 74), émbolos pulmonares (cap. 74) y trombosis de la vena renal (cap. 116). Los pacientes con síndrome nefrótico tienen un mayor riesgo de complicaciones ateroscleróticas. La mayoría de los pacientes nefróticos tienen niveles elevados de colesterol total y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), con cifras bajas o normales de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los niveles de lipoproteína(a) también están incrementados y se normalizan con la remisión del síndrome nefrótico.

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial del paciente nefrótico consta de pruebas de laboratorio para definir si el paciente tiene un síndrome nefrótico idiopático primario (v. tabla 113-2) o una causa secundaria relacionada con una enfermedad sistémica, tóxica o un fármaco (v. tabla 113-3). Las pruebas de cribado habituales son la glucemia en ayunas y la

TABLA 113-3 SÍNDROME NEFRÓTICO ASOCIADO CON CAUSAS ESPECÍFICAS (SÍNDROME NEFRÓTICO SECUNDARIO)

ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Diabetes mellitus
Lupus eritematoso sistémico y otras colagenosis vasculares
Amiloidosis (asociada a amiloide AL o AA)

INFECCIONES

Bacterianas (postestreptocócica, sífilis secundaria y congénita, endocarditis bacteriana subaguda, nefritis de derivación ventriculoauricular cerebral)
Virales (hepatitis B, hepatitis C, infección por el VIH, mononucleosis infecciosa, infección por citomegalovirus)
Parasitarias (paludismo, toxoplasmosis, esquistosomiasis, filariasis)

RELACIONADAS CON FÁRMACOS

Oro, mercurio y metales pesados
Penicilamina
Antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores de la COX-2
Litio
Parametadiona y trimetadiona
Captopril
Heroína
Otros: probenecida, clorpropamida, rifampicina, tolbutamida, fenindiona, pamidronato

ALÉRGENOS, VENENOS E INMUNIZACIONES

NEOPLASIAS

Linfoma de Hodgkin y leucemias/linfomas (con lesión de cambios mínimos)
Tumores sólidos (con nefropatía membranosa)

ENFERMEDADES HEREDITARIAS Y METABÓLICAS

Síndrome de Alport
Enfermedad de Fabry
Drepanocitosis
Síndrome nefrótico congénito (tipo finlandés)
Trastornos de la vía alternativa del complemento (glomerulopatía C3 y enfermedad por depósitos densos)
Síndrome nefrótico familiar
Defectos genéticos de proteínas de podocitos con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, como α -actinina 4, TRPC6, podocina, formina invertida 2)
Síndrome uña-rótula
Lipodistrofia parcial

OTROS

Relacionado con el embarazo (incluye preeclampsia)
Rechazo de trasplante
Enfermedad del suero
Nefroesclerosis hipertensiva acelerada
Estenosis unilateral de la arteria renal
Obesidad mórbida-apnea del sueño
Nefropatía por reflujo

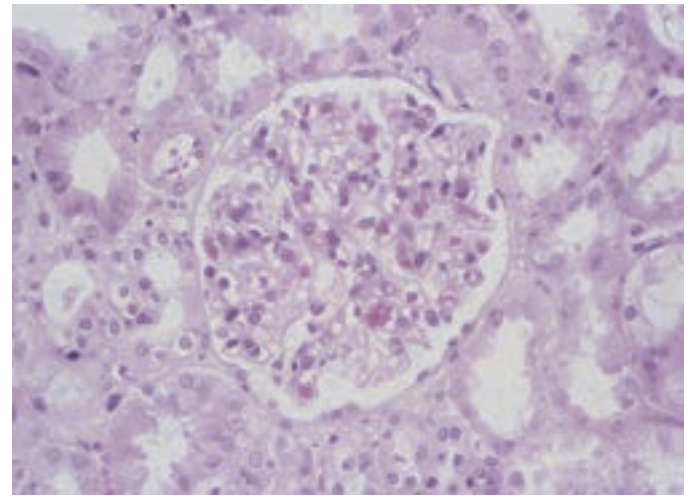
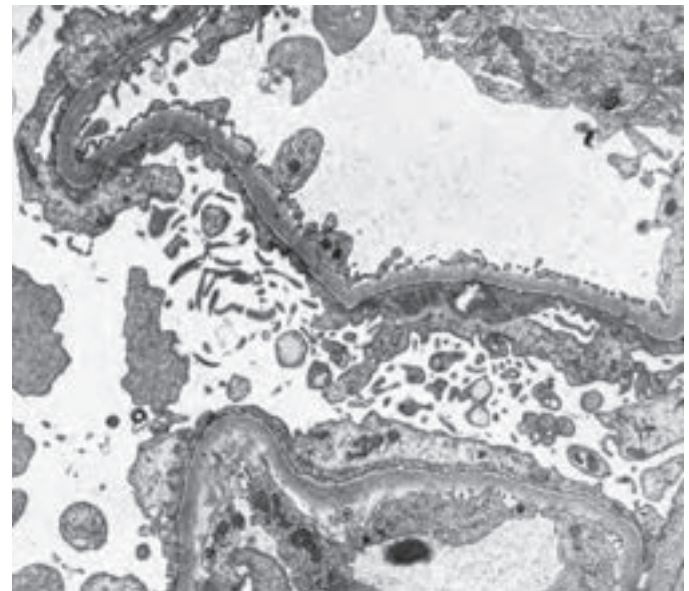
COX, ciclooxigenasa; TRPC, receptor de potencial transitorio canónico; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

TABLA 113-4 CONCENTRACIONES DEL COMPLEMENTO SÉRICO EN ENFERMEDADES GLOMERULARES**COMPLEMENTO SÉRICO REDUCIDO**

Glomerulonefritis postestreptocócica
 Endocarditis bacteriana subaguda, abscesos viscerales, nefritis por derivación
 Lupus eritematoso sistémico
 Crioglobulinemia
 Glomerulonefritis C3 y enfermedad por depósitos densos

COMPLEMENTO SÉRICO NORMAL

Diabetes mellitus
 Amiloidosis
 Síndrome nefrótico de cambios mínimos
 Glomerulosclerosis focal y segmentaria
 Nefropatía membranosa
 Nefropatía por inmunoglobulina A y púrpura de Henoch-Schönlein
 Enfermedad antimembrana basal glomerular
 Glomerulonefritis rápidamente progresiva paucimunitaria (p. ej., polivasculitis granulomatosa y polivasculitis microscópica)

**FIGURA 113-1.** Aspecto al microscopio óptico sin alteraciones llamativas de la glomerulopatía de la enfermedad de cambios mínimos. Las membranas basales glomerulares son delgadas y no existe hiperplasia glomerular.**FIGURA 113-2.** Enfermedad de cambios mínimos. Micrografía electrónica que muestra un amplio borramiento de los pedículos podocíticos, con transformación microvellosa del epitelio visceral. No se observan depósitos electrodensos (acetato de uranilo, tinción con citrato de plomo; $\times 6.000$).

hemoglobina glucosilada para la diabetes, la cuantificación de anticuerpos antinucleares para las colagenosis vasculares y la determinación de la concentración del complemento sérico, lo que detecta muchas enfermedades mediadas por inmunocomplejos (tabla 113-4). En pacientes seleccionados, las crioglobulinas, la serología de hepatitis B y C, las pruebas para el VIH, los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos anti-MBG, proteínas séricas e inmunoelectroforesis y otras pruebas pueden ser útiles.

Después de descartar las causas secundarias, con frecuencia se requiere una biopsia renal en el síndrome nefrótico del adulto. Es probable que los resultados de la biopsia en pacientes con proteinuria intensa y con síndrome nefrótico faciliten un diagnóstico específico determinen el pronóstico y orienten el tratamiento.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento depende de la causa específica. Los niveles elevados de lípidos deberían ser tratados (cap. 195). La anticoagulación oral crónica (cap. 76) con warfarina es necesaria si se producen complicaciones trombóticas y se recomienda habitualmente en pacientes con otros factores de riesgo de trombosis (p. ej., un episodio tromboembólico previo idiopático, inmovilización, insuficiencia cardíaca grave u obesidad mórbida). Se puede usar también la warfarina en pacientes con nefropatía membranosa con hipoalbuminemia ($< 2,8$ g/l) y con bajo riesgo de sangrado. No existen datos suficientes con respecto a los anticoagulantes orales de acción directa.

El edema se trata con dieta baja en sal y diuréticos de asa. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o bloqueantes de los receptores de angiotensina II a menudo reduce la proteinuria, aumenta la albúmina sérica y mejora los edemas y la hiperlipidemia. La combinación de diuréticos de asa (v. tabla 108-6) con albúmina puede ser eficaz en pacientes con edemas intensos y signos de hipovolemia.

Síndrome nefrótico idiopático
ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS

La enfermedad de cambios mínimos, que es el patrón más común de síndrome nefrótico infantil, supone solo el 5-10% de los casos de síndrome nefrótico en adultos. Un patrón histológico similar puede observarse como reacción adversa a ciertas medicaciones (antiinflamatorios no esteroideos [AINE], litio) o en asociación con ciertos tumores (p. ej., enfermedad de Hodgkin).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen presentar ganancia de peso y edema periorbitario y periférico. La proteinuria puede llegar en los pacientes adultos a una media de 10 g/día, siendo poco frecuentes los niveles subnefróticos. Alrededor del 30% de los adultos afectados son hipertensos y el 30% presentan hematuria microscópica. Sin embargo, no se produce un sedimento urinario activo con cilindros eritrocíticos. Muchos pacientes adultos tienen uremia leve o moderada, que puede relacionarse con la hipoalbuminemia y la depleción de volumen intravascular o con una reducción de la permeabilidad y la filtración glomerular. Los niveles de complemento y los resultados de las pruebas serológicas son normales.

DIAGNÓSTICO

En la enfermedad de cambios mínimos verdadera, la histopatología no suele mostrar anomalías glomerulares en la microscopía óptica (fig. 113-1). Los túbulos pueden mostrar acumulación de gotas de lípidos procedentes de las lipoproteínas absorbidas (de ahí el término más antiguo de *nefrosis lipóidea*). Las tinciones de inmunofluorescencia y la microscopía electrónica (fig. 113-2) no muestran depósitos inmunitarios. En la microscopía electrónica, la membrana basal glomerular es normal y se observa el borramiento de los pedículos de los podocitos viscerales a lo largo de casi toda la distribución del conjunto de las asas capilares. La enfermedad de Hodgkin y el timoma a veces se asocian a la enfermedad de cambios mínimos.

TRATAMIENTO

Tto

La enfermedad de cambios mínimos suele evolucionar con remisiones y recaídas, que responden típicamente a los corticoides.⁵ Cuando se trata con corticoides durante 8 semanas, el 85-95% de los niños experimentan una remisión de la proteinuria. En los adultos, la tasa de respuesta es algo menor, con un 75-85% de pacientes que responden a regímenes de prednisona diarios (1 mg/kg, máximo 80 mg) o en días alternos (2 mg/kg, máximo 120 mg), cuya dosis se

reduce después de 2 meses de tratamiento hasta un total de 5-6 meses de terapia. El tiempo necesario para lograr la respuesta clínica es más prolongado en los adultos, que solo se consideran resistentes a los esteroides si no ha habido respuesta a las 16 semanas de tratamiento. El descenso de la dosis de esteroides después de la remisión debería ser gradual a lo largo de un período de 1-2 meses. Alrededor del 40% de los adultos recidivan en 1 año. La mayoría de los clínicos tratan la primera recidiva de forma parecida que el episodio inicial. Los adultos que recaen por tercera vez o que se vuelven dependientes de corticosteroides (con imposibilidad de disminuir la dosis de prednisona sin reaparición de la proteinuria) pueden ser tratados con rituximab (1.000 mg i.v., repetidos a las 2 semanas, ciclosporina (3-5 mg/kg/día durante 4 meses), tacrolímús (0,05-0,1 mg/kg/día) o micofenolato mofetilo (750-1.000 mg, dos veces al día).[■] Todos logran tasas de remisión y recaída similares. Debido a que la ciclosporina y el tacrolímús pueden ser nefrotóxicos, se deben controlar los niveles sanguíneos mínimos y se debe mantener el nivel más bajo que consiga la remisión. La ciclofosfamida (hasta 2 mg/kg/día durante 8 semanas) se usa poco debido a su relación desfavorable entre toxicidad y eficacia.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad de cambios mínimos es excelente y la mayoría de los pacientes que tienen un descenso progresivo de dicha función en realidad presentan una glomerulosclerosis segmentaria y focal en una biopsia renal posterior. Sin embargo, más del 50% de los pacientes con enfermedad de cambios mínimos tienen recidivas y un 10-20% se vuelven corticodependientes.

GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

Alrededor de un 20% de los adultos con síndrome nefrótico idiopático presentan una glomerulosclerosis focal y segmentaria en la biopsia.⁶ La incidencia de la glomerulosclerosis focal y segmentaria se está incrementando en todas las razas, pero es especialmente frecuente en afroamericanos. Puede ser primaria (asociada a factores de permeabilidad glomerular aún por definir), genética, inducida por fármacos (p. ej., pamidronato o interferón), relacionada con infecciones virales (VIH) o secundaria a hiperfiltración glomerular (p. ej., enfermedad de células falciformes, obesidad, anomalías congénitas renales y de las vías urinarias). La glomerulosclerosis focal y segmentaria puede asociarse a defectos genéticos en las proteínas de los podocitos. Los defectos más frecuentes son: un patrón autosómico recesivo causado por mutaciones en la proteína estructural podocina y formas autosómicas dominantes, causadas por mutaciones de la proteína estructural α -actinina 4, el canal asociado al diafragma de la hendidura glomerular TRPC6 o INF2, que codifica una formina (proteína reguladora de actina). La predisposición de los afroamericanos a la glomerulosclerosis focal y segmentaria se relaciona en parte con alelos de riesgo en el gen de la apolipoproteína L1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con glomerulosclerosis focal y segmentaria idiopática suelen presentarse con proteinuria asintomática o edema. Aunque el 66% están completamente nefróticos en la presentación, la proteinuria puede variar de menos de 1 a más de 30 g/día. Se observa hipertensión en un 30-50% de los pacientes y se detecta microhematuria en alrededor de la mitad de los pacientes. La FG está disminuida en la presentación en un 20-30% de los pacientes. Los niveles de complemento y otros resultados de pruebas serológicas son normales.

DIAGNÓSTICO

La microscopia óptica muestra que solo algunos glomérulos tienen inicialmente áreas de cicatrices segmentarias (fig. 113-3). A medida que la función renal disminuye, en las muestras de biopsias repetidas se observan más glomérulos con lesiones esclerosantes segmentarias y un incremento de glomérulos totalmente escleróticos. La tinción con inmunofluorescencia muestra que la inmunoglobulina M (IgM) y el C3 suelen estar atrapados en las áreas de esclerosis glomerular. La microscopia electrónica, sin embargo, no muestra depósitos de tipo inmunitario y solo se observa un borramiento de los pedicelos de los podocitos. Las variantes histopatológicas de la glomerulosclerosis focal y segmentaria se asocian a diferencias epidemiológicas, clínicas y del pronóstico. Por ejemplo, la variante «lesión de las puntas» tiene una evolución relativamente benigna, mientras que la forma «colapsante» progresa más deprisa a insuficiencia renal.

TRATAMIENTO

Para la glomerulosclerosis focal y segmentaria primaria (idiopática), los corticoides se emplean como tratamiento inicial (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día, máximo 80 mg o 2 mg/kg cada 48 h, máximo 120 mg, según tolerancia) durante un mínimo de 3-4 meses y con reducción lenta durante los siguientes 3-6 meses si se logra la remisión. Se puede observar una remisión parcial o

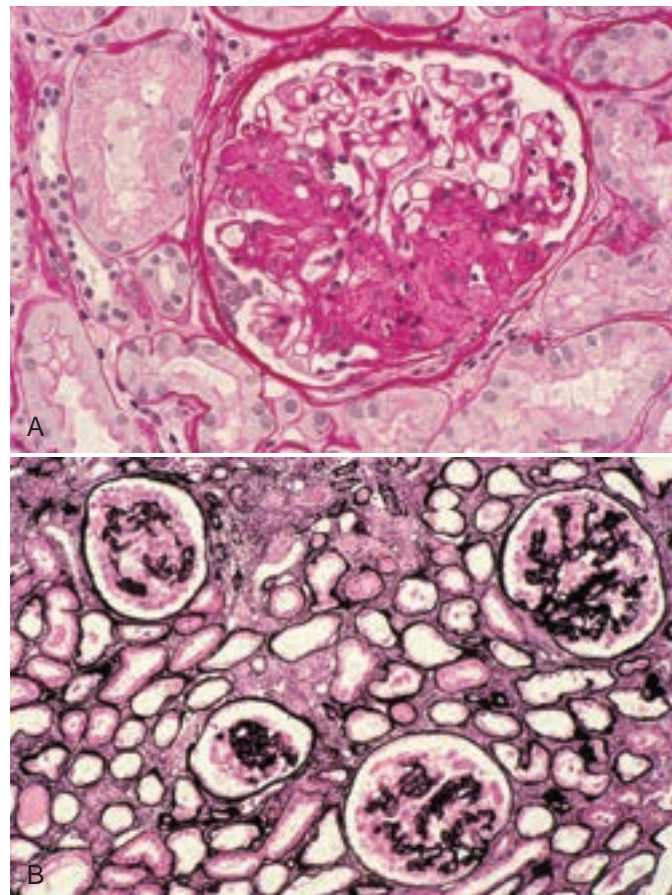


FIGURA 113-3. Glomerulosclerosis focal y segmentaria. A. Micrografía óptica de una glomerulosclerosis focal y segmentaria clásica. B. Tinción con plata de una glomerulosclerosis focal y segmentaria colapsante que muestra el colapso del ovillo glomerular.

completa en el 40-60% de los pacientes, con conservación a largo plazo de la función renal. En pacientes que recidivan después del tratamiento inicial o que son resistentes a los esteroides se emplea ciclosporina (5 a 6 mg/kg/día), que parece ser tan eficaz como la combinación de pulsos diarios de dexametasona (0,9 mg/kg por dosis [máximo 40 mg] en 2 días consecutivos semanalmente durante las primeras 8 semanas, cada 2 semanas durante las semanas 8 a 26 y luego cada 4 semanas hasta la semana 50) más micofenolato mofetilo (25 a 35 mg/kg/día, máximo 2 g/día).[■] El tacrolímús (0,05 a 0,1 mg/kg/día) es tan eficaz como la ciclosporina.[■] Por ello, se recomienda el tratamiento con ciclosporina o tacrolímús hasta 12 meses en los pacientes resistentes a esteroides que respondan, con descenso progresivo de la dosis después. Cuando se emplean estos inhibidores de la calcineurina, es necesario vigilar estrechamente la función renal y sus concentraciones séricas para evitar la nefrotoxicidad. El rituximab se ha empleado con éxito en varios estudios sobre casos con dependencia de esteroides o con recidiva frecuente, pero es menos eficaz en pacientes resistentes a esteroides. Datos experimentales en ratas sugieren que en el futuro podrían ser útiles los inhibidores del canal iónico TRPC5.⁷

PRONÓSTICO

La glomerulosclerosis focal y segmentaria no tratada suele evolucionar de forma progresiva a proteinuria y descenso de la FG. Solo una minoría de pacientes experimenta una remisión espontánea de la proteinuria, y en la mayoría de los casos que no remiten acaba por desarrollarse ERT a los 5-20 años de la presentación. Es poco probable que los pacientes con remisión mantenida de su síndrome nefrótico progresen a ERT.

La mayoría de los pacientes con formas genéticas de glomerulosclerosis focal y segmentaria son corticorresistentes, tienen una evolución progresiva y no experimentan recidivas de la glomerulosclerosis focal y segmentaria cuando reciben un trasplante renal. Sin embargo, la glomerulosclerosis focal y segmentaria recidiva en el riñón trasplantado hasta en el 30% de los casos, lo que suele asociarse a niveles elevados de un factor de permeabilidad circulante aún por definir. Los pacientes más jóvenes, aquellos con una evolución rápida hacia la insuficiencia renal y los que han sufrido una recidiva previa tienen más probabilidad de presentar una recidiva en el aloinjerto.

NEFROPATÍA MEMBRANOSA

La nefropatía membranosa es el patrón más frecuente de síndrome nefrótico idiopático en los pacientes de raza blanca.⁸ Puede asociarse también a infecciones (sífilis [cap. 303], hepatitis B y C [cap. 140]), lupus eritematoso sistémico (cap. 250), fármacos (sales de oro, AINE) y ciertos tumores (tumores sólidos y linfomas). En la mayoría de los pacientes con nefropatía membranosa idiopática el antígeno de los depósitos inmunitarios es el receptor de fosfolipasa A₂ de tipo M, que está presente en los podocitos. Algunos anticuerpos circulantes se combinan con este antígeno formando inmunocomplejos *in situ* localizados en la cara epitelial de la membrana basal y provocando proteinuria. Alrededor del 10% de los pacientes presentan autoanticuerpos circulantes frente a la trombospodina de tipo I con dominio 7A (THSD7A), pero no frente al receptor de fosfolipasa A2 de tipo M. Este antígeno se ha relacionado con la nefropatía membranosa secundaria a tumores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La nefropatía membranosa suele presentarse con proteinuria y edema. La hipertensión y la microhematuria no son infrecuentes, pero la función renal y la FG a menudo están conservadas en la presentación. A pesar del hallazgo de complemento en los depósitos inmunitarios del glomérulo, los niveles de complemento sérico son normales. La nefropatía membranosa es el patrón de síndrome nefrótico que se asocia con más frecuencia a estados de hipercoagulabilidad y a trombosis de la vena renal (cap. 116). La presencia de dolor brusco en el flanco, deterioro de la función renal o síntomas de enfermedad pulmonar en un paciente con nefropatía membranosa debería motivar una investigación en busca de trombosis de una vena renal y de embolia pulmonar.

DIAGNÓSTICO

En la microscopía óptica, las asas capilares glomerulares suelen aparecer rígidas y engrosadas (fig. 113-4), pero no existe proliferación celular. Las tinciones de inmunofluorescencia y la microscopía electrónica muestran depósitos inmunitarios densos subepiteliales a lo largo de todas las asas capilares glomerulares (fig. 113-5). La presencia de anticuerpos circulantes para el receptor de la fosfolipasa A₂ tipo M tiene una sensibilidad y una especificidad altas para la nefropatía membranosa idiopática, al igual que el hallazgo del antígeno PLA2R en los depósitos inmunitarios renales.

TRATAMIENTO

Tto

La mayoría de los estudios que han empleado solo corticoides para tratar la nefropatía membranosa no han logrado eficacia significativa en cuanto a remisión del síndrome nefrótico o preservación de la función renal. En comparación, la combinación del tratamiento con corticoides (metilprednisolona, 1 g i.v. diario durante 3 días, seguido de prednisona oral, 0,5 mg/kg/día durante 27 días, en los meses 1, 3 y 5) con tratamiento con citotóxicos por vía oral (ciclofosfamida, 2-2,5 mg/kg/día, durante 30 días los meses 2, 4 y 6) administrados en meses alternos durante 6 meses permite más remisiones y una conservación mejor de la función renal en comparación con el tratamiento sintomático.⁹ La combinación de ciclosporina (3,5 mg/kg/día, ajustando la dosis para lograr unos niveles séricos de 125-225 µg/l) más prednisona (0,15 mg/kg/día hasta un máximo de 15 mg/día) durante 6 meses también tiene más probabilidades de inducir una remisión del síndrome nefrótico en comparación con placebo o prednisona sola. La eficacia del tacrolímus ha sido similar a la de la ciclosporina. El uso de anticuerpos anti-CD20 ha logrado beneficios, tanto en ensayos no comparativos como comparativos.¹⁰ Otros fármacos usados con éxito en ensayos no comparativos o comparativos pequeños son el micofenolato mofetilo y la hormona adrenocorticotropa. Los pacientes con nefropatía membranosa presentan un riesgo más alto de desarrollar trombosis de la vena renal, especialmente cuando disminuye su concentración sérica de albúmina. Se recomienda un abordaje que tenga en cuenta riesgos y beneficios, pero no se ha establecido claramente cuándo hay que iniciar la anticoagulación.

PRONÓSTICO

En la mayoría de las series extensas, la supervivencia renal es superior al 75% a los 10 años, con una tasa de remisión espontánea del 20-30%. En general, los pacientes de mayor edad, los varones y aquellos con proteinuria intensa persistente tienen más probabilidad de progresar a insuficiencia renal y, por lo tanto, de beneficiarse del tratamiento. Los pacientes con neuropatía membranosa idiopática y niveles bajos de anti-PLA2R tienen más probabilidades de remisión espontánea que los que tienen niveles altos. La reducción del nivel circulante de anticuerpos contra PLA2R precede a la remisión en la mayoría de las personas y puede ser un predictor de remisión.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

La glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática se dividía anteriormente en tres tipos (tipo I, II y III) según la localización de los depósitos electrodenso. Ahora, sin

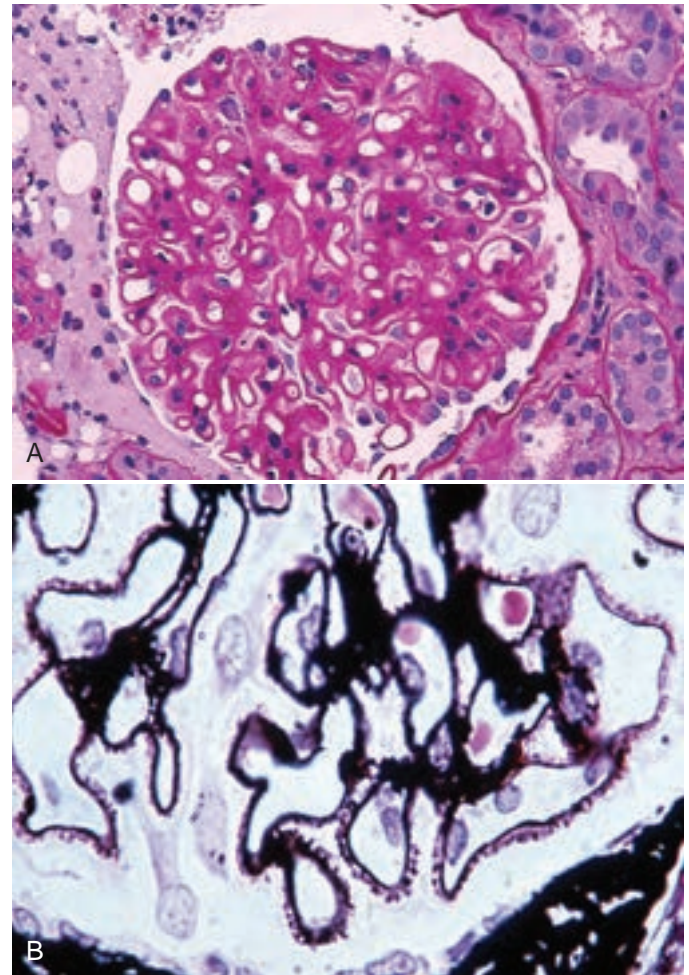


FIGURA 113-4. Nefropatía membranosa. A. Micrografía óptica de una nefropatía membranosa que muestra engrosamiento de la pared del capilar glomerular sin hiper celularidad. B. Tinción con plata de una nefropatía membranosa idiopática en la que se observa la formación de espigas a lo largo del lado externo de la membrana basal glomerular, correspondientes a proyecciones de la membrana basal entre los depósitos epimembranosos.

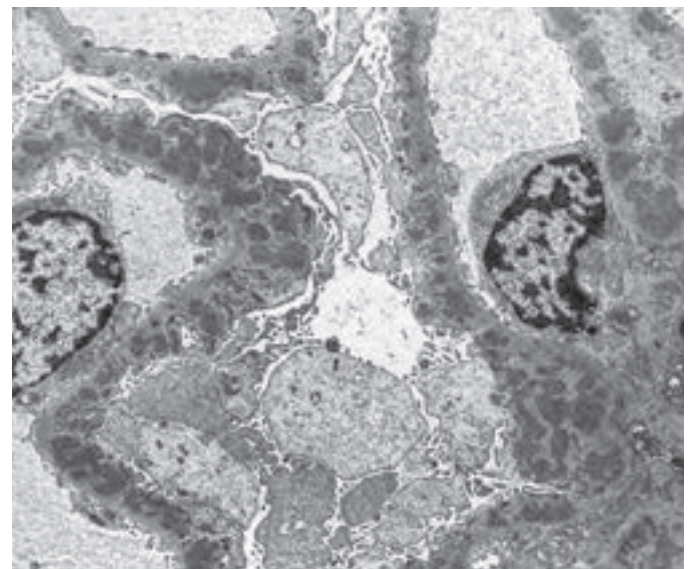


FIGURA 113-5. Glomerulopatía membranosa. En el estudio ultraestructural hay numerosos depósitos electrodenso epimembranosos estrechamente adosados, separados por espigas de membrana basal (acetato de uranilo, tinción con citrato de plomo; ×2.500).

embargo, la clasificación se basa en los hallazgos de la inmunofluorescencia y se divide en glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por inmunoglobulinas y mediada por complemento. La glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por inmunoglobulinas se asocia a enfermedades por inmunocomplejos, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 250), infecciones como la hepatitis C (cap. 140) y las gammopatías monoclonales (cap. 178). La glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complemento incluye la glomerulonefritis por la enfermedad por depósitos densos y por C3. Se puede encontrar un patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa sin depósitos de complemento ni de inmunoglobulinas en las microangiopatías trombóticas. Se ha propuesto que todos estos estímulos inducen el crecimiento de las células mesangiales glomerulares, que protruyen a lo largo de la pared del capilar glomerular y causan hendiduras de la membrana basal glomerular.

La entidad antes llamada glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II, o enfermedad de los depósitos densos, y la glomerulonefritis C3, relacionada con la anterior, son glomerulopatías poco frecuentes caracterizadas por la activación sistémica descontrolada de la vía alternativa del complemento. Algunos pacientes tienen el factor nefrítico C3, que es un autoanticuerpo que estabiliza la C3 convertasa de la vía alternativa del complemento, mientras que otros tienen deficiencias del factor H o I u otros inhibidores de la cascada alternativa del complemento. La enfermedad por depósitos densos puede asociarse a lipodistrofia parcial. Los pacientes con activación de la vía alternativa del complemento también pueden presentar una glomerulonefritis proliferativa con depósitos electrodensos distintos a los de la enfermedad de los depósitos densos. Estos pacientes presentan una glomerulonefritis por C3. De hecho, algunos de los pacientes inicialmente clasificados como portadores de una glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I presentan en realidad una patogenia más cercana a la de la enfermedad de los depósitos densos y la glomerulonefritis por C3.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática son niños o adultos jóvenes que se presentan con proteinuria o síndrome nefrítico.⁹ En la glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a inmunoglobulina se observa de forma intermitente unos niveles bajos de complemento sérico (C3 y C4), mientras que solo el nivel de C3 suele estar reducido en la enfermedad por depósitos densos. El diagnóstico de enfermedad de depósitos densos requiere una biopsia renal que muestre el componente C3 del complemento con un patrón característico en ribete alrededor de las asas capilares (fig. 113-6).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los intentos para tratar la glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática han consistido en corticoides, otros fármacos inmunodepresores, anticoagulantes y agentes antiplaquetarios. Ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz en ensayos clínicos aleatorizados en adultos, pero los corticoides han tenido cierto éxito en niños. La enfermedad de los depósitos densos y la glomerulonefritis por C3 se han tratado últimamente con eculizumab, un bloqueante del sistema de complemento, con eficacia variable. Algunos pacientes presentan remisión de la proteinuria y estabilización de la función renal con una combinación de corticosteroides y micofenolato.

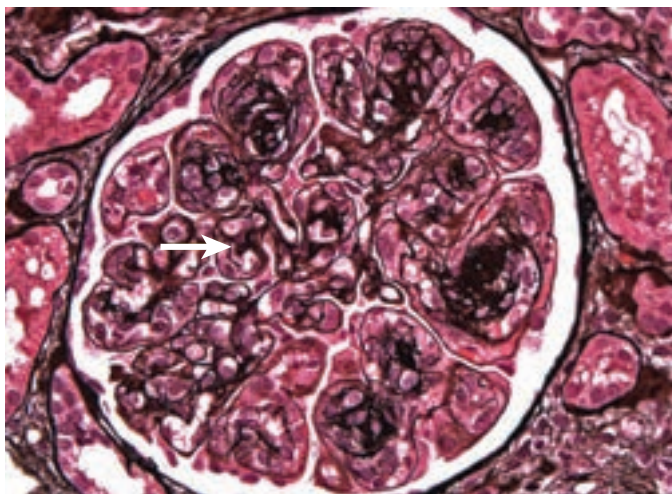


FIGURA 113-6. Glomerulonefritis membranoproliferativa con lobulación del ovillo glomerular y desdoblamiento de la membrana basal glomerular vistos mediante tinción con plata.

GLOMERULONEFRITIS AGUDA Y SÍNDROME NEFRÍTICO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En la patogenia de la glomerulonefritis pueden intervenir agentes infecciosos, como los estreptococos, y endocarditis por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*. La glomerulonefritis aguda también puede deberse al depósito de inmunocomplejos en enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 250), a una nefropatía por IgA o al efecto de anticuerpos circulantes dirigidos contra la membrana basal glomerular, como los del síndrome de Goodpasture. La lesión directa por activación de leucocitos en presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos también puede producir un síndrome nefrítico.

Los neutrófilos y los monocitos infiltrantes, así como las células glomerulares residentes, pueden lesionar el glomérulo a través de varios mediadores, como oxidantes, agentes quimiotácticos, proteasas, citocinas y factores de crecimiento. Algunos factores, como el factor de crecimiento transformante β , se han relacionado con la posible glomerulosclerosis y lesión glomerular crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con glomerulonefritis aguda presentan de manera general un cuadro nefrítico caracterizado por disminución de la FG, uremia, oliguria, hipertensión y un sedimento urinario activo (v. tabla 113-1). La hipertensión es frecuente y tiene su origen en la expansión del volumen intravascular, aunque los niveles de renina puede que no estén apropiadamente suprimidos para el grado de expansión de volumen. Los pacientes pueden presentar orina oscura, turbia o coluria asociada a un sedimento urinario activo, compuesto por eritrocitos, leucocitos y diversos tipos de cilindros, como cilindros eritrocíticos. Aunque muchos pacientes con glomerulonefritis aguda tienen proteinuria, a veces incluso en rango nefrítico, la mayoría tiene grados menores de albuminuria, sobre todo cuando la FG muestra una reducción marcada. Con independencia de la causa inductora, la glomerulonefritis aguda se caracteriza en la microscopia óptica por hiper celularidad glomerular, que puede estar compuesta por células inflamatorias infiltrantes, proliferación de células glomerulares residentes o ambas.

Nefropatía por inmunoglobulina A

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La nefropatía por IgA, que en la actualidad se reconoce como la forma más frecuente de glomerulonefritis idiopática en todo el mundo, representa el 15-40% de las glomerulonefritis primarias en partes de Europa y Asia.¹⁰ En áreas geográficas donde las biopsias renales se realizan por hallazgos urinarios más leves, se ha detectado una incidencia más elevada de IgA. En EE. UU., algunos centros describen este diagnóstico hasta en un 20% de todas las glomerulopatías primarias. Los hombres se afectan con más frecuencia que las mujeres y el pico de incidencia se sitúa entre la segunda y tercera décadas de la vida.

En la nefropatía por IgA, la mayoría de los pacientes y sus familiares directos presentan concentraciones circulantes elevadas de moléculas de IgA con deficiencia de galactosa en la región bisagra. La forma predominante de IgA está formada por IgA1 polimérica. Los pacientes, aunque no sus familiares, presentan autoanticuerpos IgG e IgA circulantes frente a la IgA con deficiencia de galactosa. Se cree que es un fenómeno de *second hit*, o segundo evento (p. ej., infección, estrés oxidativo, etc.), el que estimula la producción de estos anticuerpos; y luego los inmunocomplejos resultantes se depositan en los glomérulos, provocando una reacción inflamatoria con la consiguiente glomerulosclerosis y fibrosis intersticial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La nefropatía por IgA suele presentarse como microhematuria asintomática con o sin proteinuria (la presentación más frecuente en adultos), o como episodios de hematuria macroscópica después de una infección de vías respiratorias altas o del ejercicio (la forma más común de presentación en niños y adultos jóvenes). La hipertensión está presente en el 20-50% de todos los pacientes. El incremento de los niveles séricos de IgA, observado en el 33-50% de los casos, no se correlaciona con la evolución de la enfermedad. Los niveles séricos de complemento son normales. El diagnóstico de la nefropatía por IgA se establece mediante el hallazgo de depósitos glomerulares de IgA, que puede ser la inmunoglobulina dominante o codominante en la microscopia de inmunofluorescencia (fig. 113-7). También se observan depósitos de C3 e IgG. En la microscopia óptica, el cuadro varía desde la imagen más frecuente de proliferación mesangial leve hasta una glomerulonefritis con semilunares graves. La microscopia electrónica suele mostrar depósitos densos de tipo inmunitario en las áreas mesangial y paramesangial.

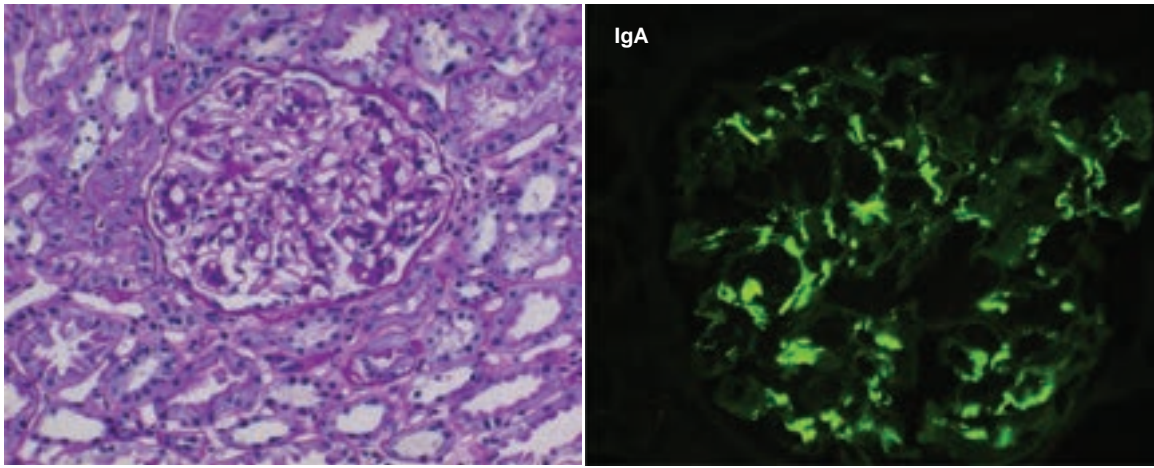


FIGURA 113-7. Nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) con proliferación de células mesangiales por microscopía óptica y depósito de IgA en la inmunofluorescencia.

TRATAMIENTO

Tto

Por lo general, los esfuerzos para tratar la enfermedad mediante la prevención de la estimulación antigénica, con antibióticos de amplio espectro (p. ej., doxiciclina), amigdalectomía y manipulaciones dietéticas (p. ej., eliminación del gluten), han sido controvertidos o infructuosos. Los ensayos clínicos en los que se han usado aceites de pescado para disminuir la proteinuria y frenar la progresión de la enfermedad han ofrecido resultados contradictorios. Algunos estudios comparativos apoyan el uso de inhibidores de la ECA y de antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) (v. tabla 70-7) para reducir la proteinuria y proteger la función renal. Ensayos comparativos aleatorizados más antiguos sugirieron que los glucocorticoides podrían reducir tanto la proteinuria como el riesgo de insuficiencia renal. Sin embargo, la adición de tratamiento inmunodepresor tras el control óptimo de la presión arterial con inhibidores de la ECA o bloqueantes de los receptores de angiotensina en pacientes con nefropatía por IgA de alto riesgo conlleva una mayor tasa de efectos adversos y puede no mejorar significativamente los resultados. Otro ensayo aleatorizado más reciente halló que los corticosteroides no proporcionaban beneficios renales y aumentaban el riesgo de infección en pacientes con nefropatía por IgA y proteinuria persistente. Los niveles de anticuerpos IgA hipogalactosilados no se redujeron en un pequeño ensayo aleatorizado de rituximab. Un posible abordaje terapéutico es la budesonida de liberación con diana en el íleon distal (16 mg por día), donde la disfunción inmunitaria de la mucosa podía ser la causa desencadenante de los complejos de IgA.¹¹ En el pequeño número de pacientes con nefropatía por IgA con semilunas se puede plantear el tratamiento con fármacos citotóxicos.

PRONÓSTICO

La evolución es variable. Algunos pacientes no muestran un descenso de la FG durante décadas y otros desarrollan síndrome nefrótico, hipertensión e insuficiencia renal.¹² Los factores predictivos de mal pronóstico de la nefropatía por IgA son la hipertensión, la proteinuria persistente superior a 0,5-1 g/día, el sexo masculino y la concentración sérica de creatinina elevada. Los datos histológicos que presagian un mal resultado son proliferación mesangial y endotelial y esclerosis o lesión tubulointersticial y formación de semilunas. Las concentraciones de IgA con deficiencia de galactosa y de anticuerpos contra estas IgA con deficiencia de galactosa guardan relación con el pronóstico renal. Las tasas de supervivencia renal se estiman en un 80-85% a los 10 años y en un 65% a los 20 años. Un porcentaje significativo de receptores de trasplante tienen una recidiva morfológica en el aloinjerto, pero la pérdida del injerto es infrecuente.

Vasculitis por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein)

La vasculitis por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein [cap. 254]) se caracteriza por una vasculitis de pequeño vaso con artralgias, púrpura cutánea y síntomas abdominales, así como una glomerulonefritis proliferativa aguda. La púrpura de Henoch-Schönlein es sobre todo una enfermedad de la infancia, aunque se producen casos a cualquier edad. Como sucede en la nefropatía por IgA, los pacientes y sus familiares presentan concentraciones elevadas de moléculas de IgA circulantes que presentan deficiencia de galactosa. Las biopsias renales son idénticas a las de la nefropatía por IgA. Algunos investigadores consideran que la nefropatía IgA y la púrpura de Henoch-Schönlein son dos caras de un espectro de la misma enfermedad patógena. Ningún agente infeccioso o alérgeno se ha definido como el causante y los niveles séricos de complemento son normales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 254) asocian hallazgos dermatológicos, digestivos, reumatológicos y renales. La afectación cutánea suele comenzar con un exantema macular que confluye en lesiones purpúricas (v. fig. 254-2) en los tobillos, piernas y ocasionalmente en brazos y nalgas. Los síntomas digestivos son retortijones, diarrea, náuseas y vómitos, con melenas y diarrea sanguinolenta en los casos más graves. Aunque las artralgias de las rodillas, muñecas y tobillos son habituales, una verdadera artritis es rara. Los síntomas que implican a diferentes órganos y sistemas pueden concurrir o aparecer por separado, y los episodios recidivantes no son infrecuentes durante el primer año. La histopatología renal de la púrpura de Henoch-Schönlein es similar a la de la nefropatía por IgA. Las biopsias cutáneas suelen mostrar angitis leucocitoclástica de pequeño vaso con depósitos inmunitarios de IgA.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Al igual que la nefropatía por IgA, no tiene un tratamiento de eficacia probada. Los episodios de exantema, artralgias y los síntomas abdominales suelen resolverse de forma espontánea. Algunos pacientes con hallazgos abdominales graves se han tratado con ciclos cortos de dosis altas de esteroides. En los pacientes con afectación glomerular grave, las modalidades utilizadas para tratar a los pacientes con nefropatía por IgA grave pueden ser beneficiosas, es decir, inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina y un tratamiento de 6 meses de corticoides. Aunque la mayoría de los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein se recuperan del todo, aquellos con una presentación nefrítica o nefrótica más grave y una lesión glomerular más intensa en la biopsia renal tienen un pronóstico desfavorable a largo plazo.

Glomerulonefritis postestreptocócica

La glomerulonefritis postestreptocócica puede ocurrir como forma epidémica o como casos esporádicos después de la infección con cepas nefritógenas de estreptococo β-hemolítico del grupo A (cap. 274).¹³ La glomerulonefritis postestreptocócica es en gran medida una enfermedad de la infancia, aunque también se han documentado casos de enfermedad grave en adultos. La enfermedad es más frecuente después de episodios de faringitis, pero puede aparecer tras infecciones estreptocócicas en cualquier otra localización, y los casos asintomáticos son más numerosos que los casos clínicos. La glomerulonefritis postestreptocócica es una enfermedad aguda por inmunocomplejos, caracterizada por la formación de anticuerpos contra estreptococos, con la presencia de inmunocomplejos y complemento en el riñón. La incidencia de glomerulopatía postestreptocócica está disminuyendo en los países desarrollados debido a la mejoría de las condiciones socioeconómicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los casos se manifiestan con hematuria, proteinuria, hipertensión y síndrome nefrítico (v. tabla 113-1) entre 10 días y varias semanas después de una infección estreptocócica. Los cultivos de la faringe y la piel de los focos sospechosos de afectación estreptocócica a menudo pueden ser negativos para el estreptococo β-hemolítico del grupo A. Es frecuente detectar títulos elevados de varios anticuerpos (p. ej., antistreptolisina O [ASLO], antihialuronidasa [AHT]), y con frecuencia existen títulos

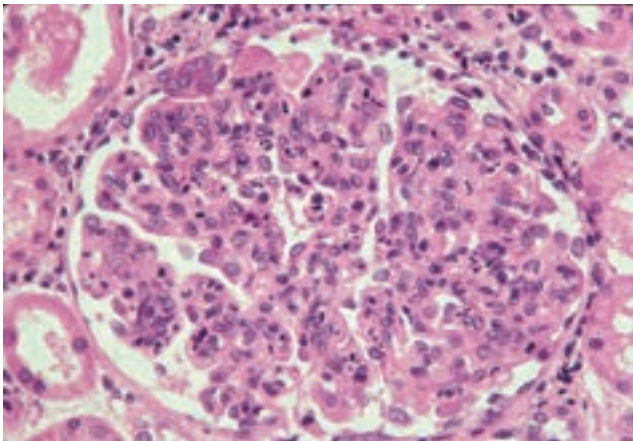


FIGURA 113-8. Glomerulonefritis postestreptocócica con un glomérulo hiper celular que ocupa el espacio de Bowman e infiltrado por polimorfonucleares y otras células.

elevados de un panel de anticuerpos de estreptozima contra antígenos estreptocócicos (como ASLO, AHT, antiestreptocinasas y anti-ADNasa), pero un cambio del título a lo largo del tiempo es más indicativo de una infección estreptocócica reciente. Más del 95% de los pacientes con glomerulonefritis postestreptocócica secundaria a faringitis y el 85% de los pacientes con infecciones dérmicas estreptocócicas presentan títulos de anticuerpos positivos. Los niveles séricos del complemento hemolítico total y los niveles de C3 se encuentran disminuidos en más del 90% de los pacientes durante el episodio de glomerulonefritis aguda.

En los pacientes con un episodio de síndrome nefrítico agudo clásico después de una infección estreptocócica documentada, un cambio del título de anticuerpos estreptocócicos y un nivel de complemento sérico disminuido, la biopsia renal añade poco al diagnóstico. En otros casos, la biopsia puede ser necesaria para confirmar o rechazar el diagnóstico. En la microscopía óptica (fig. 113-8), los glomérulos muestran un aumento marcado del tamaño y a menudo rellenan el espacio de Bowman. Los glomérulos muestran hiper celularidad debido a infiltración de monocitos y células polimorfonucleares, así como una proliferación de elementos celulares glomerulares. Las luces de los capilares suelen estar comprimidas. En ocasiones, se observa proliferación extracapilar con formación de semilunas. En la microscopía de inmunofluorescencia, hay un depósito granular grueso de IgG, IgM y complemento, sobre todo C3, a lo largo de la pared capilar. La microscopía electrónica muestra grandes depósitos subepiteliales electrodensos cupuliformes similares a la joroba de un camello a intervalos aislados a lo largo de la membrana basal glomerular.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático y se dirige a controlar la hipertensión y la retención de líquidos con fármacos antihipertensivos y diuréticos (v. tabla 70-7). En la mayoría de los pacientes, esta es una enfermedad autolimitada, con recuperación de la función renal y desaparición de la hipertensión en varias semanas. Sin embargo, la presencia de enfermedad renal subyacente, sobre todo la nefropatía diabética, se asocia con un pronóstico peor. La proteinuria y la hematuria pueden resolverse más despacio, durante un período de meses.

Glomerulonefritis con endocarditis, abscesos viscerales y otras infecciones

Los pacientes con endocarditis bacteriana aguda y crónica pueden tener varias lesiones glomerulares (cap. 67). Aunque los fenómenos embólicos pueden causar isquemia e infartos glomerulares, la glomerulonefritis por inmunocomplejos es un hallazgo frecuente. En la endocarditis por *S. viridans*, las glomerulonefritis proliferativas tanto focales como difusas son frecuentes. Con el incremento de la incidencia de endocarditis por *S. aureus*, el 40-80% de los pacientes tienen signos clínicos de una glomerulonefritis proliferativa por inmunocomplejos. La glomerulonefritis es más frecuente en la actualidad con la endocarditis bacteriana aguda que con la subaguda.

Los pacientes suelen tener hematuria y cilindros eritrocíticos urinarios, proteinuria que oscila desde menos de 1 g/día hasta niveles nefróticos e insuficiencia renal progresiva. El complemento sérico total y los niveles de C3 suelen estar disminuidos. La insuficiencia renal puede ser leve y reversible con un tratamiento antibiótico apropiado o puede ser progresiva y culminar en insuficiencia renal irreversible y diálisis.

TABLA 113-5 CLASIFICACIÓN DE LAS GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVAS («CON SEMILUNAS»)

PRIMARIAS

Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular, síndrome de Goodpasture (con enfermedad pulmonar)
Mediada por inmunocomplejos
Pauciinmunitaria (generalmente anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos-positiva)

SECUNDARIAS

Glomerulonefritis membranoproliferativa
Nefropatía por IgA, púrpura de Henoch-Schönlein
Glomerulonefritis postestreptocócica
Lupus eritematoso sistémico

TABLA 113-6 ENFERMEDADES RENALES COMÚNMENTE ASOCIADAS CON ENFERMEDADES PULMONARES

ENFERMEDAD	MARCADOR
Síndrome de Goodpasture	Anticuerpos antimembrana basal glomerular +
Vasculitis de vasos pequeños (polivasculitis granulomatosa y polivasculitis microscópica)	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos +
Vasculitis crioglobulinémica	Complemento C4 bajo, crioglobulinas séricas +
Lupus eritematoso sistémico	Anticuerpos anti-ADN +, hipocomplementemia
Síndrome nefrítico, trombosis de la vena renal, embolia pulmonar	TC de pulmón + o angio-TC +
Neumonía con glomerulonefritis por inmunocomplejos	Hipocomplementemia, inmunocomplejos circulantes
Pulmón urémico	Nivel de creatinina elevado

TC, tomografía computarizada.

También se puede producir una glomerulonefritis proliferativa por inmunocomplejos en pacientes con abscesos bacterianos viscerales profundos e infecciones, como empiema pulmonar (cap. 92) y osteomielitis (cap. 256). Las formas de glomerulonefritis aguda por inmunocomplejos también se han descrito en pacientes con neumonías bacterianas, incluido *Mycoplasma* (cap. 301), y en pacientes con infección crónica de derivaciones ventriculoauriculares cerebrales por hidrocefalia. Muchos pacientes tienen proteinuria en rango nefrótico y solamente disfunción renal leve. Con un tratamiento antibiótico apropiado, la mayoría de las lesiones glomerulares de los pacientes se curan y la función renal se recupera.

Recientemente, se ha relacionado una mayor frecuencia de glomerulonefritis proliferativa con infecciones estafilocócicas en pacientes con diabetes. Esta glomerulonefritis se asocia a depósitos inmunitarios de IgA en los glomérulos y su pronóstico es desfavorable.

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

La glomerulonefritis rápidamente progresiva engloba enfermedades glomerulares que progresan a insuficiencia renal en un período de semanas a meses (tabla 113-5). La biopsia renal muestra una extensa proliferación extracapilar, con formación de semilunas en el espacio de Bowman. Los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva primaria se pueden dividir en tres patrones según su patogenia inmunitaria: los que presentan anticuerpos frente a la membrana basal glomerular (p. ej., síndrome de Goodpasture); los que tienen depósito de inmunocomplejos (p. ej., lupus eritematoso sistémico, púrpura de Henoch-Schönlein, glomerulonefritis postestreptocócica), y los que no tienen depósitos inmunitarios ni anticuerpos antimembrana basal glomerular (los llamados pauciinmunitarios, generalmente glomerulonefritis rápidamente progresiva ANCA-positiva).

Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular

La enfermedad tiene dos picos de presentación: en la tercera década de la vida predominantemente en hombres y en mayores de 60 años sobre todo en mujeres. La enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (tabla 113-6) está

causada por anticuerpos circulantes dirigidos contra el dominio no colágeno de la cadena α_3 del colágeno tipo IV. Estos anticuerpos lesionan la membrana basal glomerular, lo que produce una respuesta inflamatoria, roturas de la membrana basal glomerular y la formación de una glomerulonefritis proliferativa y a menudo con semilunas. Si los anticuerpos antimembrana basal glomerular reaccionan de forma cruzada con la membrana basal de los capilares pulmonares y la lesionan, el paciente desarrolla hemorragia pulmonar y hemoptisis, asociación denominada *síndrome de Goodpasture*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes presentan un cuadro nefrítico (v. tabla 113-1). La función renal puede deteriorarse desde la normalidad hasta niveles que requieran diálisis en cuestión de días o semanas. Los pacientes con afectación pulmonar pueden tener una hemoptisis potencialmente mortal con disnea e infiltrados alveolares difusos en la radiografía de tórax. La anatomía patológica de la enfermedad por antimembrana basal glomerular muestra una glomerulonefritis proliferativa, a menudo con una proliferación intensa de semilunas en el espacio de Bowman. Hay un depósito lineal de inmunoglobulinas (generalmente IgG) a lo largo de la membrana basal glomerular por inmunofluorescencia (e-fig. 113-1), pero el microscopio electrónico no muestra depósitos electrondensos.

Aunque el tratamiento de esta rara enfermedad no se ha evaluado en ensayos clínicos controlados a gran escala, la terapia inmunodepresora intensiva con ciclofosfamida (p. ej., 2 mg/kg/día según tolerancia) y corticoides (p. ej., pulsos de metilprednisolona, 15-30 mg/kg hasta un máximo de 1.000 mg i.v. al día durante tres dosis, seguidos de prednisona, 1 mg/kg/día p.o. hasta un máximo de 60-80 mg/día, con reducción lenta después de alcanzar la remisión clínica) para reducir la producción de anticuerpos antimembrana basal glomerular, combinada con plasmaféresis para eliminar los anticuerpos antimembrana basal glomerular circulantes, ha tenido éxito en muchos pacientes.¹⁴ Es necesario un tratamiento precoz para prevenir la lesión renal irreversible y es necesario en pacientes con hemorragia pulmonar. La duración óptima del tratamiento no se conoce con precisión, pero se debería realizar una plasmaféresis diaria, preferiblemente hasta que los anticuerpos antimembrana basal glomerular sean indetectables, mientras que los corticoides y la ciclofosfamida deberían continuarse hasta alcanzar la remisión clínica, por lo general durante 3 meses. Los pacientes que ya precisan diálisis en el momento del tratamiento no suelen recuperar la función renal a pesar de una terapia intensiva. Las recidivas y recurrencias en los injertos renales son muy raras tras el trasplante renal.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva por inmunocomplejos

La glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada con lesión glomerular mediada por inmunocomplejos puede producirse con glomerulopatías idiopáticas, como la nefropatía por IgA/púrpura de Henoch-Schönlein y la glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática, o con enfermedades sistémicas, como la glomerulonefritis postinfecciosa, la vasculitis crioglobulinémica y el lupus eritematoso sistémico. Muchos casos de glomerulonefritis postinfecciosa con semilunas se resuelven con el tratamiento eficaz de la infección subyacente. El tratamiento de la nefritis lúpica grave se comenta más adelante.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva pauciinmunitaria y asociada a vasculitis

La glomerulonefritis rápidamente progresiva pauciinmunitaria incluye pacientes con y sin signos de vasculitis sistémica. La mayoría de los pacientes tienen ANCA circulantes que se dirigen contra los componentes de los gránulos primarios del neutrófilo. Algunos pacientes presentan una polivasculitis granulomatosa con afectación de vías respiratorias superiores e inferiores por una vasculitis granulomatosa (cap. 254) que acompaña a la glomerulonefritis pauciinmunitaria. Otros presentan una polivasculitis microscópica similar a la que antes se consideraba un subgrupo de panarteritis o presentan polivasculitis eosinofílica, antes llamada enfermedad de Churg-Strauss (cap. 254).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes suelen presentar insuficiencia renal progresiva y un cuadro nefrítico (v. tabla 113-1). Los pacientes con polivasculitis microscópica suelen tener ANCA perinucleares (anticuerpos dirigidos contra la mieloperoxidasa del granulocito) y un cuadro clínico sistémico (cap. 254) con artritis, anguitis leucocitoclástica dérmica, enfermedad pulmonar y signos constitucionales y sistémicos. Los pacientes con polivasculitis granulomatosa suelen tener ANCA citoplásmicos (anticuerpos dirigidos contra una serina proteinasa del granulocito, anti-PR3) y afectación de vías respiratorias superiores e inferiores por una vasculitis granulomatosa junto con la glomerulonefritis pauciinmunitaria (cap. 254). Sin embargo, existe un solapamiento considerable entre estos grupos, y algunos pacientes tienen tanto ANCA como anticuerpos antimembrana basal glomerular (fig. 113-9). Los pacientes con polivasculitis eosinofílica suelen tener antecedentes de asma, infiltrados pulmonares y eosinofilia circulante. Si tienen ANCA, a menudo presentan también glomerulopatía.

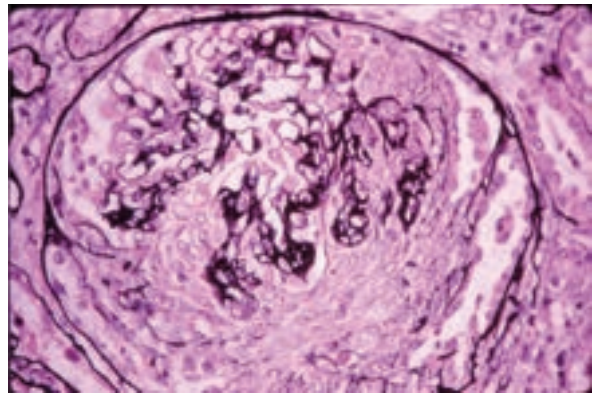


FIGURA 113-9. Glomerulonefritis con semilunas típica de la enfermedad antimembrana basal glomerular y de la glomerulonefritis pauciinmunitaria con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos-positiva.

Aunque no existe una correlación directa entre los títulos de ANCA y la actividad de la enfermedad, los pacientes con títulos elevados (sobre todo títulos elevados de anti-PR3) y aquellos con un incremento mayor reciente de los títulos son más propensos a presentar brotes de su enfermedad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Para la terapia de inducción, el tratamiento combinado con corticoides (p. ej., pulsos de metilprednisolona, 10-15 mg/kg/día hasta un máximo de 500-1.000 mg i.v. diarios, durante 3 días, seguidos de prednisona o prednisolona, 1 mg/kg/día p.o.) y ciclofosfamida (p. ej., 15 mg/kg i.v. cada 2-3 semanas o 1,5-2 mg/kg/día p.o.), con o sin plasmaféresis, ha mejorado considerablemente las tasas de supervivencia renal y del paciente (cap. 254). El rituximab, un anticuerpo monoclonal frente a linfocitos B con CD20 (375 mg/m² semanales durante 4 semanas), es tan eficaz y seguro como la ciclofosfamida a los 6 meses o más. El metotrexato se ha asociado a una tasa de recidivas más alta, por lo que no se emplea como alternativa inicial a la ciclofosfamida o el rituximab en la mayoría de los pacientes. En vasculitis renales graves la adición de plasmaféresis mejora la supervivencia renal, pero no la supervivencia del paciente. Deben administrarse pautas de mantenimiento con rituximab (500 mg a los 6, 12 y 18 meses), azatioprina (1,5 mg/kg/día), micofenolato mofetilo (1.000 mg dos veces al día) o metotrexato (20 a 25 mg/semana) durante 12 a 18 meses tras conseguir la remisión. Los corticoides deben ser disminuidos lentamente, en función de la presencia de síntomas clínicos.

Al igual que en todas las formas de glomerulonefritis rápidamente progresiva, la función renal puede deteriorarse rápidamente. En la glomerulonefritis rápidamente progresiva pauciinmunitaria, los pacientes con riesgo elevado son aquellos de edad avanzada, con afectación pulmonar grave y con insuficiencia renal grave. Los estudios no han hallado diferencias de pronóstico entre los pacientes con vasculitis sistémica o con glomerulonefritis rápidamente progresiva semilunar aislada.

ENFERMEDADES GLOMERULARES ASOCIADAS CON DEFECTOS GENÉTICOS

Como hemos descrito antes, algunos pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria presentan alteraciones de los genes que codifican las proteínas de los podocitos, los canales iónicos o los componentes mitocondriales de los podocitos. Otros pacientes, a menudo con antecedentes de nefropatías clínicas en hermanos u otros familiares, presentan otros tipos de nefritis hereditarias.

El síndrome de Alport es una forma hereditaria de glomerulonefritis que suele manifestarse con hallazgos urinarios asintomáticos. En alrededor del 85% de los casos es una afección ligada al cromosoma X con hematuria y proteinuria, asociada a menudo con hipoacusia para frecuencias agudas y anomalías del cristalino (lenticono). La mayoría de estos pacientes tienen una mutación de la cadena α_3 del colágeno tipo IV (COL4A5). Otras familias tienen diferentes patrones de herencia, sobre todo con mutaciones de las cadenas α_3 y α_4 del colágeno tipo IV (COL4A3, COL4A4). Aunque los hallazgos en la microscopía óptica varían desde lesiones mesangiales proliferativas leves hasta lesiones esclerosantes avanzadas, dependiendo del estadio de la biopsia, la microscopía electrónica suele mostrar áreas de adelgazamiento y roturas de la membrana basal glomerular con laminizaciones. Algunos pacientes con mutaciones del gen

TABLA 113-7 CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA

CLASE	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
I. NL mesangial mínima	Sin hallazgos renales
II. NL proliferativa mesangial	Enfermedad renal clínica leve; sedimento urinario mínimamente activo; proteinuria leve o moderada (nunca nefrótica), pero puede tener serología activa
III. NL proliferativa focal (< 50% de glomerulos afectados) A. Activa A/C. Activa y crónica C. Crónica	Cambios en el sedimento más activos; con frecuencia serología activa; proteinuria elevada (nefrótica en ≈25%); puede haber hipertensión; algunos evolucionan hacia el patrón de clase IV; la lesión activa requiere tratamiento, la crónica no
IV. NL proliferativa difusa (> 50% de los glomerulos afectados); todos pueden tener afectación segmentaria o global (S o G) A. Activa A/C. Activa y crónica C. Crónica	Afectación renal más grave con sedimento activo, hipertensión, proteinuria intensa (síndrome nefrótico frecuente), reducción frecuente de la filtración glomerular; serología muy activa. Las lesiones activas requieren tratamiento
V. Glomerulonefritis NL membranosa	Proteinuria significativa (con frecuencia nefrótica) con serología lúpica menos activa
VI. NL esclerosante avanzada	Glomeruloesclerosis en más del 90%; ningún tratamiento previene la insuficiencia renal

NL, nefritis lúpica.

del colágeno IV tienen microhematuria y proteinuria con solo áreas de adelgazamiento extremo de la membrana basal glomerular en la microscopía electrónica (la denominada enfermedad de membranas basales delgadas). En los varones, el síndrome de Alport suele culminar en glomeruloesclerosis progresiva y ERT. El empleo de inhibidores de la ECA (v. tabla 70-7) desde el comienzo de la proteinuria puede retrasar la progresión de la insuficiencia renal.

La enfermedad de Fabry (cap. 197), que está causada por un defecto genético recesivo de la α -galactosidasa ligado al cromosoma X, provoca el depósito de ceramida trihexosa en los riñones y otros órganos. Puede causar proteinuria progresiva e insuficiencia renal en varones y en algunas mujeres portadoras. Se asocia a telangiectasias cutáneas, por lo general en la zona del traje de baño, acroparestias, alteraciones cardíacas y anomalías oculares. La reposición con la enzima recombinante agalsidasa β intravenosa logra una mejoría clínica.

El síndrome uña-rótula, que se asocia con alteraciones esqueléticas y deformidades ungueales, es una causa infrecuente de síndrome nefrótico. Se debe a una mutación autosómica dominante del factor de transcripción LMX1B, que regula la expresión génica del colágeno, la nefrina y la podocina.

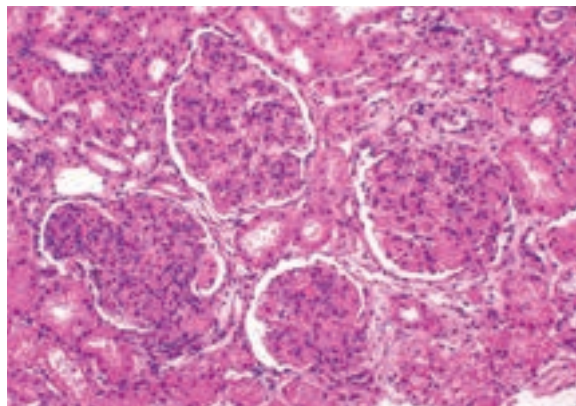
OTRAS ENFERMEDADES GLOMERULARES

Lupus eritematoso sistémico

El patrón y grado de afectación renal modifican en gran medida la evolución y el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (cap. 250). Aunque la incidencia de la enfermedad renal clínica en el lupus eritematoso sistémico varía del 15 al 75%, la evidencia histológica de la afectación renal se encuentra en la mayoría de las muestras de biopsia.

La clasificación de la nefritis lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología puede proporcionar una guía para el tratamiento y el pronóstico (tabla 113-7). En general, los pacientes de las clases I y II tienen lesiones leves que no requieren tratamiento dirigido al riñón. Todos los pacientes con lesiones de clase IV (nefritis lúpica proliferativa difusa) en la biopsia precisan alguna forma de tratamiento agresivo para su nefritis. Muchos pacientes de clase III (nefritis lúpica proliferativa focal), sobre todo aquellos con lesiones necrosantes activas y grandes cantidades de depósitos subendoteliales (fig. 113-10), también se benefician del tratamiento intensivo. Para los pacientes de clase V (nefritis lúpica membranosa), el tratamiento óptimo está menos claro y las recomendaciones varían desde un tratamiento intensivo uniforme hasta reservar dicho tratamiento para aquellos con actividad serológica o síndrome nefrótico más grave.

El tratamiento de inducción en la nefritis lúpica proliferativa grave (de clase III activa o de clase IV) normalmente se basa en una de estas dos pautas: corticoides

**FIGURA 113-10.** Nefritis lúpica proliferativa difusa con afectación de todo el glomérulo.

(prednisona hasta 1 mg/kg p.o., en dosis descendente según la respuesta clínica a lo largo de 6 a 12 meses) junto con micofenolato mofetilo diario (hasta 1.500 mg p.o. dos veces al día) o junto con inyecciones de ciclofosfamida (0,5 a 1 g/m² i.v./mes durante 6 meses o 500 mg cada 2 semanas hasta completar 6 dosis) seguidas de tratamiento de mantenimiento para prevenir agudizaciones de la enfermedad o progresión a insuficiencia renal. La adición de plasmaféresis no ha logrado mejorar los resultados. El tratamiento múltiple consistente en tacrolímús (4 mg diarios), micofenolato mofetilo (1 g diario) y prednisona oral es más eficaz que la ciclofosfamida intravenosa como tratamiento de inducción en la nefritis lúpica. La terapia de mantenimiento con micofenolato mofetilo (1.000 mg dos veces al día) o azatioprina (2 mg/kg/día) es más eficaz y menos tóxica que el tratamiento continuo con ciclofosfamida intravenosa después del período de inducción de 6 meses.

El rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, no ha demostrado ser beneficioso para provocar remisiones cuando se añade a las dosis completas de otros agentes inmunodepresores en ensayos clínicos controlados de pacientes con nefritis lúpica. Podría ser útil en casos refractarios o recurrentes, o como fármaco para evitar el uso de esteroides. De modo similar, el bloqueo coestimulante con CTLA4g no ha resultado eficaz en ensayos comparativos. Otros agentes que se investigan son los bloqueantes de moléculas coestimuladoras de linfocitos T y B, el anfrolumab (un anticuerpo contra el receptor del interferón) y fármacos anti-BLyS.

Muchos pacientes con nefritis lúpica (40-50%) producen autoanticuerpos contra ciertos fosfolípidos, incluidos anticuerpos anticardiolipina. Los pacientes que presentan trombos en el glomérulo y las arteriolas requieren anticoagulación, agentes antiplaquetarios o ambos, así como medicaciones inmunodepresoras.

Diabetes mellitus

La nefropatía diabética, que es la forma más frecuente de lesión glomerular observada en los países desarrollados, se describe con detalle en el capítulo 115.

Amiloidosis

Los depósitos renales de amiloide, ya sean de amiloide AL, AA o de formas hereditario-genéticas, se encuentran predominantemente dentro de los glomérulos, donde suelen aparecer como nódulos extracelulares eosinofílicos amorfos (cap. 179). Todo el amiloide se debe a la formación de fibrillas de proteínas con tendencia a adquirir una conformación en láminas β plegadas. Todos se tienen positivamente con rojo Congo y muestran birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada. En la microscopía electrónica, el amiloide aparece como fibrillas rígidas no ramificadas de 8-10 nm de diámetro. En la amiloidosis AL se puede detectar mediante tinción por inmunofluorescencia solo para cadenas ligeras λ o κ la sobreproducción de una cadena ligera anómala (80% λ , 20% κ). La mayoría de los pacientes presentan una proliferación clonal de células plasmáticas que típicamente no alcanza los niveles observados en el mieloma múltiple sintomático. En la amiloidosis AA, los antisueros frente a proteína AA tienen los glomérulos. Algunos pacientes con amiloidosis renal presentan formas genéticamente anormales de proteínas como transtiretina, LECT2 y lipoproteínas, lo que da lugar a la formación de fibrillas y a la aparición de depósitos de fibrillas amiloides en el riñón.

Casi el 80% de los pacientes con amiloide AL tienen enfermedad renal. Las manifestaciones renales consisten en albuminuria e insuficiencia renal. Alrededor del 25% de estos pacientes presentan síndrome nefrótico, que al final se diagnostica en la mitad de los pacientes. La afectación extrarrenal por amiloidosis puede provocar cardiopatía (cap. 54) o neuropatía (cap. 392). El diagnóstico puede realizarse mediante biopsia de otro órgano distinto del riñón (p. ej., biopsia miocárdica, rectal o del pániculo adiposo). Las estrategias terapéuticas para la amiloidosis AL renal son similares a las del mieloma

múltiple y otras discrasias de células plasmáticas: trasplante de células madre y fármacos quimioterápicos, como los inhibidores del proteosoma (bortezomib y carfilzomib), dexametasona y lenalidomida (cap. 178).

La proteína amiloide AA se suele asociar a enfermedades inflamatorias crónicas, como artritis reumatoide (cap. 248), fiebre mediterránea familiar (cap. 245), enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132), osteomielitis (cap. 256) y otras infecciones crónicas. El tratamiento se dirige al proceso inflamatorio subyacente.¹³ La terapia específica contra la enfermedad inflamatoria primaria (p. ej., tratamiento con antifactor de necrosis tumoral en la artritis reumatoide y colchicina en la fiebre mediterránea familiar) puede evitar la fibrilogenia en los pacientes con amiloide AA. El epodisato, un compuesto que inhibe la polimerización y el depósito de las fibrillas amiloides, puede frenar la progresión de la enfermedad renal en pacientes con amiloidosis AA.

Enfermedad por depósito de cadenas ligeras

La enfermedad por depósito de cadenas ligeras, como la amiloidosis AL, es un trastorno sistémico causado por la hiperproducción y el depósito extracelular de una cadena ligera de inmunoglobulina monoclonal (cap. 178). Sin embargo, los depósitos no forman láminas plegadas β , no se tiñen con rojo Congo y son granulares en lugar de fibrilares. La mayoría de los pacientes con enfermedad por depósito de cadenas ligeras tienen una enfermedad linfoplasmocítica de linfocitos B similar al mieloma múltiple (cap. 178).

La albuminuria es frecuente y la mitad de los pacientes tienen síndrome nefrótico en la presentación, a menudo acompañado de hipertensión e insuficiencia renal. En la microscopia óptica, la mayoría de los glomerulos contienen nódulos glomerulares mesangiales eosinofílicos. Algunas biopsias muestran cilindros de cadenas ligeras asociados con cilindros laminados y fracturados eosinofílicos que obstruyen los túbulos, como se observa en el mieloma. La inmunofluorescencia muestra que una sola clase de cadena ligera de inmunoglobulina (κ en el 80% de los casos) tiñe con un patrón lineal difuso la membrana basal glomerular, los nódulos y las membranas basales tubulares. El tratamiento para la mayoría de los pacientes con enfermedad por depósito de cadenas ligeras es una quimioterapia similar a la del mieloma (cap. 178).

Glomerulopatía fibrilar-glomerulopatía inmunotactoide

Algunos pacientes con enfermedad renal tienen lesiones glomerulares con depósitos de proteínas fibrilares no amiloides, de un tamaño que oscila desde 12 a más de 50 nm. Los pacientes con estas lesiones se han dividido en dos grupos. Los pacientes con estas lesiones se han dividido en dos grupos. Los pacientes con glomerulonefritis fibrilar tienen fibrillas de 20 nm de diámetro que se depositan de forma aleatoria en la membrana basal glomerular y se asocian a acumulación de proteína DNAJB9 en depósitos. La glomerulonefritis inmunotactoide es una enfermedad mucho más rara que suele asociarse a enfermedades linfoproliferativas, en la que las fibrillas son mucho más grandes (30-50 nm) y tienen una subestructura tubular. La proteinuria se observa en casi todos los pacientes, mientras que la mayoría desarrolla con el tiempo hematuria, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. En la actualidad, no hay ningún tratamiento de eficacia probada para la glomerulopatía fibrilar. En pacientes con glomerulopatía inmunotactoide es importante buscar alguna alteración previa tratable de los linfocitos B.

Nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana

La infección por el VIH (cap. 362) se asocia con varios patrones de enfermedad renal, incluidas la lesión renal aguda y una forma especial de glomerulopatía colapsante, denominada en la actualidad nefropatía asociada al VIH.¹⁶ Esta nefropatía se caracteriza por proteinuria intensa y una progresión rápida a insuficiencia renal. Con el microscopio óptico, la biopsia muestra colapso global difuso del ovillo glomerular, cambios tubulointersticiales intensos con inflamación intersticial, edema, dilatación microquística de los túbulos y cambios degenerativos tubulares marcados. La microscopia electrónica pone de manifiesto unas inclusiones tubuloreticulares en el endotelio glomerular. La utilización de inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina (v. tabla 70-7) y el tratamiento antirretroviral pueden frenar la progresión a insuficiencia renal y disminuir la proteinuria. Los corticoides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg durante 1 mes, seguida de una reducción paulatina durante varios meses) pueden ser beneficiosos en pacientes seleccionados con nefropatía asociada al VIH.

Crioglobulinemia mixta

La crioglobulinemia (cap. 178) está causada por la producción de inmunoglobulinas circulantes que precipitan con el frío y se resolubilizan con el calor. La crioglobulinemia puede asociarse con infecciones, colagenosis vasculares y enfermedades linfoproliferativas tales como el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström. Muchos pacientes en quienes se diagnosticó originalmente una glomerulonefritis debida a crioglobulinemia mixta esencial han resultado tener al final una enfermedad

renal asociada a hepatitis C. Algunos pacientes desarrollan un cuadro nefrótico agudo con insuficiencia renal aguda. La mayoría de ellos tienen proteinuria y alrededor del 20% presentan síndrome nefrótico. La mayoría de los pacientes con enfermedad renal tienen una evolución lenta e indolente caracterizada por proteinuria, hipertensión, hematuria e insuficiencia renal. La hipocomplementemia, sobre todo de los primeros componentes C1q a C4, es un hallazgo característico en la glomerulonefritis crioglobulinémica, tanto relacionada con hepatitis C como idiopática. El tratamiento de la crioglobulinemia asociada a la hepatitis C engloba el tratamiento antiviral (cap. 140). Cuando existe una enfermedad renal significativa, pueden intentarse varias combinaciones de corticoides con o sin rituximab, o ciclofosfamida o plasmáfesis.

Microangiopatías trombóticas

Varias enfermedades sistémicas, como el síndrome hemolítico urémico (caps. 116 y 163), la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT; cap. 163) y el síndrome antifosfolipídico (cap. 73), así como la microangiopatía asociada a fármacos como la mitomicina y la ciclosporina, se caracterizan por microtrombosis de los capilares glomerulares y de las pequeñas arteriolas. Los hallazgos renales pueden dominar el proceso o ser solamente parte de un cuadro más generalizado de microangiopatía.

Las manifestaciones renales de la microangiopatía trombótica pueden constar de hematuria macroscópica o microhematuria, proteinuria que suele ser menor de 2 g/día, pero que puede alcanzar niveles nefróticos, e insuficiencia renal. Los pacientes pueden tener lesión renal aguda oligúrica o no oligúrica. Además de trombosis capilares crónicas glomerulares, la histología muestra en todas las microangiopatías un patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa en la microscopia óptica sin depósitos inmunitarios ni de complemento en la inmunofluorescencia o la microscopia electrónica, áreas de lesión isquémica y proliferación de la íntima con estrechamiento luminal de arteriolas y arterias pequeñas por trombos. En todas las microangiopatías trombóticas, el tratamiento consiste en la corrección de la hipovolemia, el control de la hipertensión y la utilización de soporte con diálisis para los pacientes con insuficiencia renal grave. En la PTT asociada a un déficit adquirido o hereditario de la convertasa de von Willebrand ADAMTS-13 y en algunos otros casos, la plasmáfesis con plasma fresco congelado es beneficiosa (cap. 163). En algunos pacientes cuyo síndrome hemolítico urémico no se asocia a la toxina Shiga se observan alteraciones de la vía alternativa del sistema del complemento. Estos pacientes con un síndrome hemolítico urémico atípico podrían beneficiarse del uso de eculizumab, un bloqueante monoclonal del quinto componente del complemento (cap. 163). En el síndrome antifosfolipídico, la anticoagulación con heparina y luego con warfarina es útil (cap. 73).

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Li X, Liu Z, Wang L, et al. Tacrolimus monotherapy after intravenous methylprednisolone in adults with minimal change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1286-1295.
- A2. Chiou YY, Lee YC, Chen MJ. Cyclosporine-based immunosuppressive therapy for patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2017;33:1389-1399.
- A3. Ren H, Shen P, Li X, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide in steroid-dependent or steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a randomized controlled trial. *Am J Nephrol.* 2013;37:84-90.
- A4. Ren S, Wang Y, Xian L, et al. Comparative effectiveness and tolerance of immunosuppressive treatments for idiopathic membranous nephropathy: a network meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12:1-9.
- A5. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:348-358.
- A6. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;373:2225-2236.
- A7. Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the testing randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:432-442.
- A8. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, et al. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1306-1313.
- A9. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369:417-427.
- A10. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1771-1780.
- A11. Rathi M, Goyal A, Jaryal A, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int.* 2016;89:235-242.
- A12. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis.* 2017;70:324-336.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ENFERMEDADES TUBULOINTERSTICIALES

ERIC G. NEILSON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La nefritis intersticial se caracteriza por un infiltrado inflamatorio en el intersticio del riñón. Puede ser primaria e iniciarse a nivel tubulointersticial o aparecer como un fenómeno secundario y extenderse desde los vasos sanguíneos, incluidos los capilares glomerulares. La lesión del compartimento tubulointersticial puede deberse a fenómenos de autoinmunidad, una agresión tóxica, una infección o la exposición a un fármaco. En todos los casos, sin embargo, el proceso inflamatorio tiene un componente inmunitario que provoca la liberación de citocinas tisulares, lo que atrae linfocitos T y otros monocitos, que con el tiempo transforman el epitelio tubular en fibroblastos para producir fibrosis.

La nefritis tubulointersticial se puede dividir arbitrariamente en los tipos agudo y crónico. La forma aguda suele tener un comienzo brusco. Cuando los fenómenos desencadenantes cesan, también lo hace la nefritis, y la filtración glomerular tiende a normalizarse, con escasa lesión residual excepto en pacientes con enfermedad preexistente. La nefritis intersticial crónica es persistente y a lo largo del tiempo reduce el número de nefronas funcionantes al envolverlas y desestructurarlas, con fibrosis irreversible. La denominada nefropatía tóxica es similar a esta forma de nefritis. Algunas veces, las lesiones aguda y crónica son difíciles de distinguir, ya que la destrucción tubulointersticial global puede suceder en cuestión de semanas.

EPIDEMIOLOGÍA

La nefritis intersticial aguda aparece de manera inesperada por diversas causas en personas por lo demás sanas. En Centroamérica, por ejemplo, la nefritis intersticial crónica se ha hecho epidémica en ciertas zonas agrícolas por razones no aclaradas.¹ Alrededor del 1% de los pacientes con hematuria y proteinuria tienen una nefritis intersticial aguda, y se observa en el 1-15% de las series de autopsias. En las últimas décadas, su prevalencia ha aumentado en los mayores de 65 años, quizás debido a la exposición más frecuente a medicamentos.²

Aunque el desarrollo de una nefritis intersticial aguda se debe en gran parte a la utilización de fármacos,³ otras causas relevantes son las infecciones y enfermedades idiopáticas autoinmunitarias (tabla 114-1). Las penicilinas (menos la nafcilina y la piperacilina), cefalosporinas, fármacos similares a sulfamidas y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) encabezan la lista. Los AINE causan tanto nefritis intersticial aguda como nefropatía crónica por analgésicos. La difteria en niños (cap. 276), legionelosis (cap. 298), leptospirosis (cap. 307), histoplasmosis (cap. 316), tuberculosis (cap. 308) y los virus de ADN, como el citomegalovirus (cap. 352) y el virus de Epstein-Barr (cap. 353), son agentes reconocidos de nefritis intersticial aguda. La enfermedad antimembrana basal tubular es una causa infrecuente de nefritis intersticial autoinmunitaria. Aunque la sarcoidosis o el síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (NTIU) pueden manifestarse como una nefritis intersticial aguda en la biopsia, con frecuencia evolucionan rápidamente hacia enfermedad renal crónica.

Todas las formas de lesión renal, con independencia del origen, progresan a enfermedad renal terminal a través de una fase terminal de nefritis intersticial crónica. Además de las glomerulonefritis (cap. 113), las enfermedades quísticas (cap. 118) y la diabetes (cap. 216), una amplia variedad de enfermedades renales comienzan despacio a nivel tubulointersticial y con frecuencia no se detectan hasta fases tardías de la evolución, cuando la biopsia muestra una nefritis intersticial crónica.

La nefritis intersticial crónica primaria puede estar causada por varios procesos tóxicos, metabólicos, hematológicos, obstructivos e infecciosos. La ingestión de seis o más comprimidos al día de paracetamol, ácido acetilsalicílico o AINE, solos o en combinación, durante al menos 3 años conlleva un riesgo de nefropatía por analgésicos. Más recientemente, se han relacionado inhibidores de puntos de control inmunitario con una nefritis tubulointersticial que puede progresar a lesión renal aguda.⁴ Una anamnesis minuciosa de la exposición a fármacos o tóxicos, pruebas de imagen renales previas y los antecedentes familiares con frecuencia apuntan hacia un probable diagnóstico (tabla 114-2).

BIOPATOLOGÍA

Fisiopatología

Con independencia del origen de la inflamación renal, los riñones no fallan hasta que se desarrollan la nefritis intersticial, la fibrosis y la atrofia tubular. La nefritis inter-

TABLA 114-1 CAUSAS DE NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

FÁRMACOS

Antibióticos

Penicilinas
Rifampicina, etambutol
Sulfamidas
Vancomicina
Ciprofloxacino
Cefalosporinas
Eritromicina
Trimetoprim-sulfametoxazol
Aciclovir

Antiinflamatorios no esteroideos

Inhibidores de la ciclooxigenasa 2 selectivos y no selectivos

Diuréticos

Tiacidas
Furosemida
Triamtereno

Varios

Captopril
Ranitidina
Omeprazol
Fenobarbital
Difenilhidantoína
Valproato sódico
Carbamacepina
Alopurinol
Interferón
Interleucina 2
Ácido todo-*trans*-retinoico
Inhibidores del punto de control inmunitario

INFECCIONES

Bacterias

Legionella
Brucella
Diphtheria
Streptococcus
Staphylococcus
Yersinia
Salmonella
Escherichia coli
Campylobacter

Virus

Virus de Epstein-Barr
Citomegalovirus
Hantavirus
Virus del herpes simple
Virus de la hepatitis B

Otros

Mycoplasma
Rickettsia
Leptospira
Mycobacterium tuberculosis
Schistosoma mekongi
Toxoplasma
Chlamydia

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Enfermedad antimembrana basal tubular
Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (NTIU)
Enfermedad de Kawasaki

tial es el equivalente anatomopatológico de la progresión clínica, ya que es la vía final común hacia la lesión tisular permanente. El grado de reducción de la filtración glomerular se correlaciona con el grado de lesión intersticial. El flujo urinario se ve dificultado por la obstrucción tubular. El incremento de la resistencia vascular causa una lesión tubular progresiva y fibrosis. Una reducción neta del área transversal de los vasos peritubulares incrementa la resistencia posglomerular hasta el grado que el incremento compensador de la presión hidrostática capilar no puede normalizar por completo la filtración. La retroalimentación tubuloglomerular asume una relevancia cada vez mayor en la transición desde la glomerulonefritis aguda a la crónica cuando la autorregulación del flujo sanguíneo renal se interrumpe por la fibrosis tubulointersticial. La pérdida de la autorregulación por parte de la retroalimentación tubuloglomerular se debe a la ausencia o insensibilidad de la arteriola aferente. Quizá más significativo es el efecto de la presión intersticial sobre la sensibilidad del mecanismo de la retroalimentación. La atrofia tubular puede alterar el gradiente osmótico renal

TABLA 114-2 CAUSAS DE NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA**ENFERMEDADES HEREDITARIAS**

Mutaciones mitocondriales

ENFERMEDADES METABÓLICAS

Hipercalcemia, nefrocalcinosis

Hiperoxaluria

Hipopotasemia

Hiperuricemia

Cistinosis

Acidemia metilmalónica

FÁRMACOS Y TOXINAS

Analgésicos

Cadmio

Plomo

Alimentos vegetales para la salud, productos de herbolario

Litio

Ciclosporina, tacrolímús

Cisplatino, metotrexato

Nitrosoureas

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Rechazo del aloinjerto renal

Granulomatosis con polivascularitis

Nefropatía tubulointersticial relacionada con inmunoglobulina G4

Síndrome de Sjögren

Lupus eritematoso sistémico, vasculitis

Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (NTIU)

Sarcoidosis

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Mieloma múltiple, cadenas ligeras

Linfoma

Drepanocitosis

INFECCIONES

Pielonefritis complicada

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Virus de Epstein-Barr

Malacoplaquia

Pielonefritis xantogranulomatosa

NEFROPATÍA OBSTRUCTIVA

Tumores

Cálculos

Obstrucción del tracto de salida urinario

Reflujo vesicoureteral

VARIAS

Enfermedad vascular por envejecimiento

Hipertensión

Isquemia

Nefropatía de los Balcanes (endémica)

Nefritis por radiación

normal al disminuir el transporte de cloruro sódico a lo largo del túbulo proximal o de la rama gruesa ascendente del asa de Henle. El resultado es una escasa reabsorción de agua desde el filtrado glomerular, con hipostenuria y poliuria. Este incremento de agua y solutos en el líquido tubular causa una reducción adaptativa del proceso de filtración glomerular.

Se están descubriendo poco a poco dianas antigénicas que involucran el sistema inmunitario en la nefritis intersticial. Los fármacos actúan como haptenos, imitan las estructuras endógenas del intersticio, alteran la regulación del sistema inmunitario o actúan según una combinación de estos mecanismos. Las bacterias, los hongos y los virus pueden infectar el riñón y causar la infiltración de células mononucleares o activar receptores de tipo *toll* del epitelio tubular, que después habilitan la respuesta adaptativa inmunitaria a los fenómenos del intersticio. Las enfermedades inmunitarias específicas de los riñones, como la enfermedad antimembrana basal tubular o la nefritis intersticial espontánea, permanecen limitadas al riñón, mientras que enfermedades sistémicas se extienden a este, donde causan una nefritis intersticial crónica y persistente.

Aunque la respuesta inmunitaria adaptativa es similar a la de otros tejidos, la activación de los linfocitos T tiene un papel preponderante en la nefritis intersticial. El depósito de anticuerpos (p. ej., enfermedad antimembrana basal tubular) o inmunocomplejos a lo largo de la membrana basal tubular (p. ej., lupus eritematoso sistémico) se observa de

forma infrecuente. Los antígenos presentados por las moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad en los macrófagos, las células dendríticas y el epitelio tubular adyacente, en unión con las moléculas de reconocimiento asociativo, activan los mecanismos de los linfocitos T CD4/CD8. La actividad resultante de citocinas y proteasas lesiona los túbulos de las nefronas y las membranas basales, y provoca la formación de fibroblastos a nivel local mediante transición epitelio-mesenchimata y que estos proliferen. El factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de crecimiento fibroblástico 2 y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas son especialmente activos en esta transición. Si la nefritis persiste, la fibrogenia hace desaparecer las nefronas y causa atrofia tubular; en los estadios finales, la reacción inflamatoria sobrepasa a los factores de supervivencia, y los linfocitos y los fibroblastos desaparecen por apoptosis, lo que deja una cicatriz fibrosa acelular.

En raras ocasiones, los pacientes pueden tener una nefropatía tubulointersticial autosómica dominante causada por mutaciones en varios genes, como uromodulina (*UMOD*), factor nuclear 1β de hepatocito (*HNF1B*), renina (*REN*) y mucina 1 (*MUC1*).⁵ Se ha sospechado desde hace mucho tiempo que los virus, incluido el de Epstein-Barr, contribuyen a la nefritis intersticial crónica idiopática. Es probable que la malacoplaquia y la pielonefritis xantogranulomatosa no sean defectos de la nefrogenia, sino más bien respuestas destructivas a la inflamación bacteriana del intersticio. Las alteraciones focales de la estructura renal pueden ser un nido para infecciones asociadas con abscesos perinfrénicos, del psoas o peritoneales. Los niños con reflujo vesicoureteral pueden tener episodios crónicos o repetidos de pielonefritis, pero no está claro si es más relevante el reflujo o la infección para la progresión hacia la insuficiencia renal. Tampoco existe acuerdo sobre si la pielonefritis recidivante por sí misma produce nefritis intersticial crónica en adultos.

Anatomía patológica

Por lo general, se afectan ambos riñones, excepto en casos unilaterales de infección, obstrucción o traumatismo. La reacción inflamatoria en la nefritis intersticial aguda está constituida sobre todo por linfocitos T y monocitos, aunque pueden estar presentes neutrófilos, células plasmáticas y eosinófilos. Los linfocitos T son de un fenotipo mixto con una superioridad clara de linfocitos CD4⁺. El proceso infiltrante se asocia a edema intersticial, que aleja los túbulos entre sí y causa la edematización de los riñones. La membrana basal tubular puede estar rota en los casos más graves, pero pocas veces se observan depósitos inmunitarios mediante inmunofluorescencia.

En la nefritis intersticial crónica, el riñón adopta un aspecto irregular o contraído. Los epitelios tubulares se asientan sobre una membrana basal tubular engrosada o rota y con frecuencia están borrados frente a luces dilatadas; los túbulos acaban por desestructurarse y aparecer atróficos. El término *crónico* es relativo, debido a que los cambios fibrosos pueden observarse después de 7-10 días de inflamación mantenida. En una nefritis intersticial primaria, los glomerulos normales acaban rodeados por fibrosis periglomerular y después sufren una esclerosis segmentaria o global. El engrosamiento vascular crónico y los cambios glomerulares están presentes en los estadios avanzados de la enfermedad, por lo que determinar desde el punto de vista anatomopatológico cuál es la causa primaria puede ser difícil en algunas muestras de biopsia. La esclerosis glomerular progresiva también se produce con el envejecimiento y debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los hallazgos de la biopsia.

La formación de granulomas es una tercera categoría anatomopatológica, que puede observarse tanto en la nefritis intersticial aguda como crónica. En la nefritis intersticial granulomatosa aguda, los granulomas se encuentran dispersos y son no necróticos, con células gigantes infrecuentes. Los granulomas en la nefritis intersticial crónica contienen abundantes células gigantes y los causados por tuberculosis pueden necrosarse. Los fármacos son una causa frecuente de esta lesión en el contexto agudo y se ha descrito que la mayoría de los fármacos asociados a nefritis intersticial aguda provocan la formación de granulomas. Cuando existan numerosos granulomas en ausencia de exposición a fármacos, debería tenerse en cuenta la posibilidad de una sarcoidosis (cap. 89), granulomatosis de Wegener con polivascularitis (cap. 254), histoplasmosis (cap. 316) o tuberculosis (cap. 308), dependiendo del contexto. Los granulomas renales observados en la granulomatosis con polivascularitis casi siempre se acompañan de patología glomerular y vascular.

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La mayoría de los pacientes presentan un aumento asintomático de la concentración de creatinina sérica o anomalías en el análisis de orina, y se debe sospechar una nefritis intersticial aguda en cualquier paciente con una disminución brusca e inexplicada de la función renal.⁶ Debido a que la lesión suele ser asintomática, los pacientes pueden tener una insuficiencia renal marcada en la presentación inicial. También puede haber síntomas inespecíficos, como letargo o debilidad, y muchos presentan fiebre y oliguria debido a una lesión renal grave (cap. 112).

Varias características pueden distinguir la nefritis intersticial aguda de la necrosis tubular aguda (cap. 112) o la glomerulonefritis (cap. 113) (tabla 114-3). La fiebre

y el dolor ocasional en el flanco sobre los riñones aparecen en infecciones o en la nefritis intersticial aguda inducida por fármacos. El dolor lumbar, en ocasiones unilateral, se debe a distensión de la cápsula renal. Las reacciones alérgicas se asocian a un exantema maculopapular, fiebre y eosinofilia, pero la tríada completa se observa en menos del 33% de los pacientes, y tales signos son infrecuentes cuando los AINE causan nefritis intersticial aguda. Estos signos y síntomas de las reacciones farmacológicas se han recogido y considerado en el síndrome DRESS («drug rash» o exantema farmacológico, eosinofilia y síntomas sistémicos; cap. 411), que se asocia a nefritis intersticial en hasta el 40% de los pacientes con exposición permanente a ciertos fármacos.

La evolución de la insuficiencia renal en la nefritis intersticial aguda se desarrolla en varios días o semanas y sigue la cinética de la respuesta inmunitaria primaria. No obstante, la insuficiencia renal puede ser brusca, sobre todo en pacientes previamente expuestos al agente causal. De forma excepcional, la evolución puede ser prolongada, con reducción de la filtración glomerular a lo largo de meses si no se diagnostica el cuadro. Esta evolución prolongada es más frecuente en la nefritis intersticial inducida por diuréticos. El comienzo de la nefritis inducida por fármacos oscila de días a semanas después del inicio del tratamiento y es infrecuente que haya antecedentes de alergia. El contexto clásico para una reacción a fármacos es un paciente febril con un proceso infeccioso en el que la fiebre remite mientras se encuentra en tratamiento con antibióticos, con reaparición de la fiebre varios días después.

DIAGNÓSTICO

El análisis de orina es especialmente útil. En la mayoría de los casos, se observa una proteinuria leve o moderada y hematuria, con casos infrecuentes de hematuria macroscópica. El sedimento muestra por lo general eritrocitos y leucocitos, y los cilindros leucocíticos son frecuentes. Por el contrario, los cilindros eritrocíticos sugieren un diagnóstico glomerular. El hallazgo de eosinófilos en la orina apoya el diagnóstico de nefritis intersticial alérgica, pero el valor predictivo positivo es bajo, incluso con más del 5% de eosinófilos en la orina, y la ausencia de eosinofilia no excluye el diagnóstico de nefritis intersticial aguda.⁷

La elevación de la concentración de creatinina sérica suele ser la primera anomalía de laboratorio de insuficiencia renal. La creatinina sérica normal de 0,6-1,3 mg/dl varía con la masa muscular, la edad y el sexo. El diagnóstico precoz de una nefritis intersticial aguda requiere un alto grado de sospecha clínica, ya que el nivel de creatinina sérica puede estar solo levemente elevado incluso después de que los riñones pierdan la mitad de su función.

La magnitud de la proteinuria en la nefritis intersticial aguda es casi siempre menor de 3 g/24 h y suele ser menor de 1 g/24 h. La proteinuria en rango nefrótico no se observa a menos que exista una lesión glomerular coexistente, como una lesión de cambios mínimos, o después de la exposición a AINE. Muchos pacientes con nefritis intersticial aguda también tienen una excreción fraccionada de sodio (EF_{Na}) mayor que 1, aunque en ocasiones están oligúricos.

Las pruebas de imagen tienen escasa utilidad diagnóstica. En la nefritis intersticial aguda, el riñón suele presentar un tamaño normal o ligeramente aumentado en las imágenes ecográficas o de TC. Un incremento de la ecogenicidad cortical puede correlacionarse con infiltrados intersticiales difusos en la biopsia renal. La gammagrafía con galio no es especialmente útil debido a que otros procesos renales pueden causar captación de galio, como la glomerulonefritis de cambios mínimos, la necrosis cortical y la necrosis tubular aguda; además, una nefritis intersticial aguda puede hallarse en la biopsia de pacientes con una gammagrafía normal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En ocasiones, es difícil distinguir entre una necrosis tubular aguda u oligúrica, una nefritis intersticial aguda y una glomerulonefritis sin una biopsia. La exposición a

fármacos, especialmente antibióticos y AINE, es la responsable de la mayor parte de los casos de nefritis intersticial aguda, seguida por las infecciones y las enfermedades autoinmunitarias.⁸ Los defectos tubulares selectivos y los síndromes tubulares, como el síndrome de Fanconi adquirido proximal o una acidosis tubular renal distal pueden observarse en la nefritis intersticial subaguda o crónica, pero van en contra de una nefritis intersticial aguda.

Biopsia

Por último, el diagnóstico solo puede establecerse con certeza mediante biopsia renal, que confirma y valora la extensión de la inflamación intersticial aguda. Se debería realizar una biopsia en pacientes con insuficiencia renal aguda que tengan signos o síntomas sugerentes de un proceso intersticial y en quienes la uremia prerrenal y una necrosis tubular aguda evidente no puedan descartarse con fundamentos clínicos (tabla 114-4). En la nefritis intersticial aguda primaria, la biopsia muestra células inflamatorias, que suelen respetar los glomérulos hasta el final de la evolución (fig. 114-1A). Las lesiones que reducen la función renal a menudo son difusas, pero la lesión intersticial inducida por fármacos suele ser parcheada, comenzando en la profundidad de la corteza antes de extenderse.

TABLA 114-4 CRITERIOS PARA CONSIDERAR UNA BIOPSIA RENAL EN EL DIAGNÓSTICO DE NEFRITIS

El contexto, la anamnesis o los hallazgos clínicos no apoyan un diagnóstico de necrosis tubular aguda ni de depleción de volumen
El contexto clínico justifica un diagnóstico histológico para determinar el tipo de lesión, la extensión de la afectación o el grado de fibrosis
El paciente está lo suficientemente estable para someterse a una biopsia y recibir fármacos inmunodepresores
El médico cree que la elección del tratamiento o su duración está determinada en parte por el tipo de lesión tisular

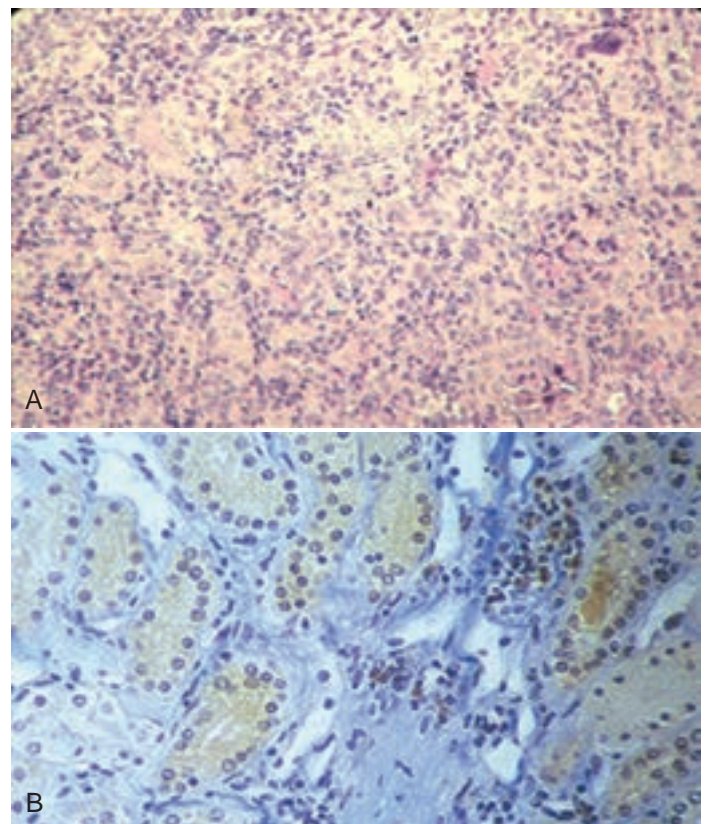


FIGURA 114-1. Nefritis tubulointerstitial en la biopsia. A. La nefritis intersticial aguda puede ser más agresiva cuando el intersticio está lleno de células mononucleares y células gigantes que destruyen casi todos los túbulos de las nefronas (hematoxilina-eosina). **B.** La nefritis intersticial crónica es un proceso más lento, con un depósito considerable de colágeno (color azul; tricrómico), desaparición de los túbulos y presencia de fibroblastos en el espacio intersticial ensanchado por la fibrosis.

TABLA 114-3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS TÍPICAS DE LA NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

Antecedentes de hipersensibilidad a fármacos o infección reciente e ingesta de antibióticos
Inicio súbito de fiebre con una duración de días o semanas
Grados variables de hipertensión
Elevación de la creatinina con una $EF_{Na} > 1$; necrosis tubular aguda o glomerulonefritis no esperada
Riñón de tamaño normal o aumentado
Hematuria con proteinuria leve (< 1 g)
Presencia de cilindros leucocíticos y leucocitos en el sedimento de orina; raras veces eosinófilos

EF_{Na} , excreción fraccionada de sodio.

TRATAMIENTO

Tto

La biopsia es esencial para confirmar la nefritis intersticial aguda, ya que la fibrosis intersticial crónica pocas veces responde a un tratamiento agresivo. La principal medida en la nefritis intersticial aguda es eliminar el fármaco inductor o tratar la infección. El cambio por derivados diferentes de un fármaco sospechoso no es adecuado.

En series observacionales no aleatorizadas, los pacientes tratados con esteroides tienden a evolucionar algo mejor.⁹ Se puede administrar prednisona (0,75-1 mg/kg p.o) durante alrededor de 1 semana. Si no hubiera mejoría, puede añadirse ciclofosfamida (1-2 mg/kg/día p.o) durante varias semanas más. En los pacientes que responden, la ciclofosfamida puede permitir evitar los corticoides, sobre todo en caso de sarcoidosis persistente. Es esencial no mantener la inmunodepresión en dosis elevadas si no hay ningún signo de beneficio, ya que los fármacos inmunodepresores en pacientes con uremia pueden dar lugar a infecciones graves e incluso al fallecimiento. Es mejor reservar estos fármacos para su utilización en el trasplante renal si la enfermedad primaria no responde.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la nefritis intersticial aguda es bueno si se diagnostica en una etapa temprana, cuando la fibrosis es mínima. La retirada precoz de los agentes agresores o el tratamiento rápido con antibióticos o fármacos inmunodepresores puede ser nefroprotector. Sin embargo, la lesión tubular renal aguda puede ser el desencadenante de una insuficiencia renal crónica.¹⁰

NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con nefritis intersticial crónica primaria suelen tener una elevación de la concentración de creatinina sérica, así como signos y síntomas de insuficiencia renal, como hematuria, hipostenuria, nicturia, astenia y náuseas. El análisis de orina muestra una densidad fija de alrededor de 1.010, glucosuria ocasional y proteinuria en rango no nefrótico (a menudo < 1 g/l), con cilindros eritrocíticos, leucocíticos y granulados. En

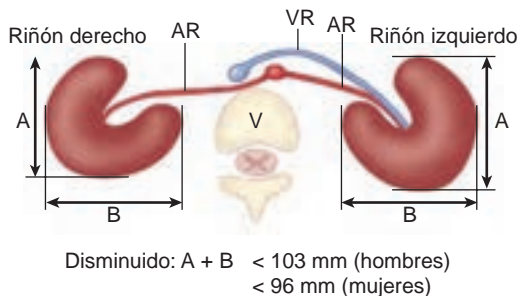
ocasiones se observa piuria y urocultivos positivos para bacterias, y puede haber grados variables de acidosis metabólica e hiperfosfatemia. La acidosis tubular es frecuente antes de que la filtración glomerular descienda por debajo de 25-30 ml/min. La anemia suele ser desproporcionada para el grado de insuficiencia renal y muchos pacientes tienen hipertensión, pero solo edema mínimo hasta etapas avanzadas de la insuficiencia renal. El síndrome de Fanconi adquirido puede observarse en pacientes con un nivel de creatinina sérica menor de 2,5 mg/dl en el contexto de exposición a fármacos, mieloma, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), exposición a plomo y nefropatía por productos de herbolario.

DIAGNÓSTICO

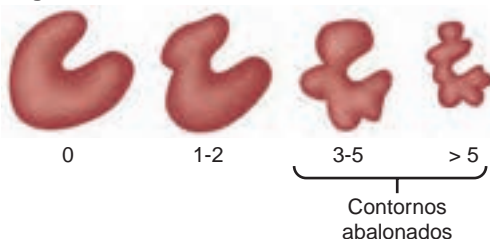
Es fundamental obtener una anamnesis dietética detallada. Al igual que para cualquier paciente con signos de insuficiencia renal, la evaluación consta de pruebas de laboratorio para determinar las posibles causas y la gravedad, como la determinación de la función renal (concentración de creatinina sérica o de nitrógeno ureico en sangre), así como concentración de electrolitos séricos, calcio, fosfato, ácido úrico y albúmina. El análisis de orina muestra una densidad fija de alrededor de 1.010, glucosuria ocasional y proteinuria (con frecuencia < 1 g/l), así como eritrocitos, leucocitos y cilindros granulados. Dependiendo del contexto clínico, la búsqueda de causas específicas puede incluir la electroforesis de proteínas séricas y urinarias, hemocultivos, y pruebas serológicas para enfermedades autoinmunitarias (p. ej., concentración de crioglobulinas, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y concentración de anticuerpos antimembrana basal glomerular [v. tabla 242-2]), o infección viral, sobre todo después de un trasplante renal (cap. 122).

En la nefritis intersticial crónica o subaguda pueden observarse ocasionalmente algunas alteraciones y síndromes tubulares, como el síndrome de Fanconi adquirido proximal (bicarbonaturia con dióxido de carbono en plasma [CO₂] < 20 mEq/l, aminoaciduria, pérdidas de fosfato, uricosuria y glucosuria) o la acidosis tubular renal distal tipo I (pH urinario > 5,6, CO₂ en plasma < 20 mEq/l, con potasio bajo o alto). Los pacientes con síndrome de Fanconi, en especial, presentan alteraciones del epitelio del túbulo proximal que afectan de forma variable a la función de los transportadores en la zona de lesión. Estos defectos tubulares se ven clásicamente, en ocasiones, en el mieloma de cadenas ligeras, la cistinosis, el síndrome de Lowe, el síndrome NTIU, la cirrosis biliar o tras la exposición a algunos fármacos, como tenofovir o ifosfamida. Los pacientes con síndrome de Fanconi desarrollan rápidamente orina alcalina (pH > 7,5) y aumento de la excreción fraccionaria de bicarbonato urinario cuando el bicarbonato sérico se eleva por encima de 20 mEq/l con una infusión intravenosa.

Volumen renal



Irregularidades



Calcificaciones papilares

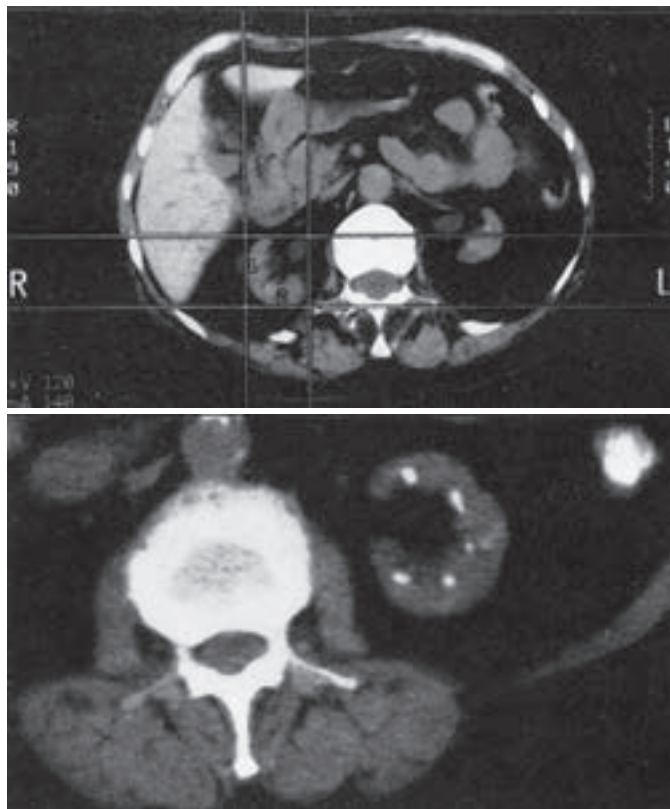


FIGURA 114-2. Cambios renales en la nefropatía por analgésicos observados mediante tomografía. La tomografía computarizada muestra cambios estructurales, con reducción del volumen, nodularidad y calcificaciones. AR, arteria renal; V, vértebra; VR, vena renal. (Tomado de Elseviers MM, De Schepper A, Corthouts R, et al. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. *Kidney Int.* 1995;48:1316.)

Las imágenes clásicas de la nefropatía por analgésicos en la TC son bastante específicas (fig. 114-2), con una reducción del tamaño global del riñón, cicatrices atróficas y un contorno cortical irregular, acompañado en ocasiones de necrosis papilar.

En la biopsia (v. tabla 114-4), la nefritis intersticial crónica se manifiesta por un infiltrado celular que acaba sustituyéndose por fibrosis tubulointersticial (fig. 114-1B). Los infiltrados de linfocitos y de escasos neutrófilos son dispersos y menos abundantes que en la nefritis intersticial aguda.

Causas específicas

Analgésicos

El paracetamol, el ácido acetilsalicílico y los AINE solos o juntos son una fuente de metabolitos tóxicos y pueden inducir isquemia medular y necrosis papilar, en ocasiones con calcificación de la papila. La probabilidad de nefropatía por analgésicos provocada por la ingesta de paracetamol solo es mucho menor que con los demás. Los tumores malignos uroteliales también son más frecuentes en este grupo de pacientes.

Nefropatía por ácido aristolóquico

El ácido aristolóquico se ha implicado como causa de la nefropatía de los Balcanes y la denominada nefropatía por hierbas chinas. Cada vez más personas toman vitaminas y preparados con plantas medicinales compradas en parafarmacias y herbolarios (cap. 34) y algunos de estos remedios contienen plantas que producen nefritis intersticial crónica.¹¹ Los pacientes que están a dieta usan a menudo estos remedios y se ven por primera vez cuando tienen ya la enfermedad en un estadio avanzado, lo que incrementa el riesgo de neoplasias uroteliales (cap. 187).

Nefropatía tubulointersticial por el virus de la inmunodeficiencia humana

La nefropatía de predominio tubulointersticial representa alrededor del 25% de las lesiones renales halladas en las biopsias de pacientes infectados por el VIH. Las biopsias muestran dos tipos de afectación: tubulopatía o nefritis intersticial. En la tubulopatía, la lesión afecta al túbulo proximal. Alrededor del 80% de los casos se deben a exposición a fármacos, sobre todo tenofovir (cap. 336), pero la infección por el VIH mal controlada es un factor de riesgo aún más importante.¹² En torno al 30% de los pacientes mejoran con el tiempo. Los pacientes con nefritis tubulointersticial presentan un infiltrado mononuclear y cargas virales más persistentes, pero solo entre un 50 y un 60% se recuperan.¹³

Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis

El síndrome de NTIU, que puede aparecer a cualquier edad pero es más frecuente en mujeres jóvenes y niños, puede ser idiopático, genético o debido a una exposición farmacológica.¹⁴ Los signos de nefritis intersticial de comienzo agudo pero que puede evolucionar hacia una insuficiencia renal crónica vienen precedidos por una panuveítis anterior unilateral o bilateral (cap. 395). Si la función renal no está muy alterada, el síndrome de Fanconi concomitante puede sugerir una afectación del túbulo proximal. Aunque no hay estudios controlados, el tratamiento con dosis variables de metilprednisolona, seguida de prednisona oral, puede ser útil en algunos pacientes. También se han empleado pautas de duración variable de inmunodepresión complementaria o con el fin de reducir la dosis de esteroides, con micofenolato mofetilo o ciclofosfamida.

Enfermedad vascular

La isquemia renal crónica debida a una enfermedad vascular puede causar nefritis intersticial, nefrosclerosis y fibrosis, que son las lesiones renales clásicas de la hipertensión no tratada (cap. 70). Se observa una lesión similar con el envejecimiento, la diabetes (cap. 115), la drepanocitosis (cap. 154) y la nefritis por radiación (cap. 17). Esta lesión tubulointersticial derivada de las enfermedades vasculares es bastante diferente de la necrosis agresiva observada con las vasculitis agudas. En pacientes que toman inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina o el tacrolímulo, la isquemia renal por vasoconstricción puede causar fibrosis intersticial, que a veces es difícil de distinguir del rechazo crónico del aloinjerto (cap. 122).

Nefritis tubulointersticial relacionada con inmunoglobulina G4

La nefritis tubulointersticial relacionada con inmunoglobulina G4 (IgG4) es un síndrome sistémico relativamente nuevo que se expresa en el riñón en forma de masas inflamatorias que contienen células plasmáticas e infiltrados intersticiales de células mononucleares. Los pacientes pueden presentar lesiones en otros órganos, como hígado, páncreas, tiroides y miocardio.¹⁵ Se pueden encontrar eosinofilia y concentraciones bajas de complemento. Las concentraciones séricas de IgG4 y las células plasmáticas tisulares están aumentadas, pero no está claro si los anticuerpos IgG4 son un biomarcador o son causales. Las lesiones renales responden en muchos pacientes muy bien al tratamiento con corticoides. La IgG4 se asocia también, por otro lado, a la nefropatía membranosa (cap. 113) y a la proteinuria de rango nefrótico.

Obstrucción

La obstrucción urinaria significativa debida a la oclusión de ambos uréteres por tumores vesicales, carcinoma de cérvix, válvulas uretrales u obstrucción del tracto de salida vesical es una causa significativa de nefritis intersticial crónica. La obstrucción completa o parcial del tracto urinario se acompaña de un descenso de la filtración glomerular y de alteraciones tubulares clásicas, como una disminución de la reabsorción de solutos, un empeoramiento de la excreción de H⁺ y K⁺ y un defecto medular de concentración resistente a la vasopresina. La obstrucción se asocia con un descenso de la filtración glomerular debido a una reducción del flujo plasmático y de la presión hidrostática asociada a la liberación de angiotensina II, leucotrienos y óxido nítrico, proceso que provoca la infiltración de células mononucleares. Varios factores de crecimiento, como el TGF-β, liberados por las células infiltrantes, pueden contribuir a la fibrosis intersticial y glomerular. La obstrucción es más común en varones que en mujeres y forma parte de la evaluación rutinaria de la insuficiencia renal mediante ecografía (caps. 112 y 120). Casi todos los riñones obstruidos se acaban infectando si la obstrucción no se remedia.

Hipercalcemia

La hipercalcemia puede disminuir la filtración glomerular debido a vasoconstricción renal, un descenso del coeficiente de ultrafiltración glomerular y depleción de volumen como resultado de un defecto de concentración resistente a la vasopresina asociado a nefrocalcinosis y depósito de calcio alrededor de las membranas basales de los túbulos distales y los tubos colectores. De forma secundaria, este depósito provoca la infiltración de células mononucleares y la muerte tubular. La nefrocalcinosis también se produce en enfermedades normocalcémicas que cursan con aumento de la absorción intestinal de calcio (sarcoidosis [cap. 89], intoxicación por vitamina D [cap. 232]), procesos osteolíticos (neoplasias o mieloma múltiple [cap. 178]) o en la acidosis tubular renal distal clásica.

Mieloma

La insuficiencia renal crónica del mieloma múltiple (cap. 178) está causada por varios mecanismos, como la nefropatía por cilindros («riñón del mieloma»), la depleción coexistente de volumen, hipercalcemia (cap. 232), nefrocalcinosis (cap. 232) y la nefropatía por ácido úrico.¹⁶ En los segmentos distales atróficos y dilatados de la nefrona, que están rodeados por células gigantes multinucleadas e infiltrados intersticiales, se forman cilindros proteináceos, que suelen contener tanto proteína de Tamm-Horsfall como cadenas ligeras patológicas. A menudo existen infiltrados intersticiales de células plasmáticas y mononucleares, calcificaciones en el intersticio y depósitos de amiloide en los vasos y los glomérulos. Las cadenas ligeras son nefrotóxicas por lesión directa de las células tubulares o por obstrucción intrarrenal debida a la formación de cilindros. En el contexto de un exceso de producción de cadenas ligeras, la capacidad de reabsorción del túbulo proximal se ve sobrepasada, lo que motiva su excreción urinaria como proteínas de Bence Jones. La elevación de la presión intratubular justifica en parte el descenso de la filtración glomerular en la nefropatía por cilindros experimental.

Toxicidad por plomo

Los análisis epidemiológicos respaldan la asociación entre el exceso de la carga de plomo (cap. 19) y la insuficiencia renal crónica. Los niveles sanguíneos de plomo reflejan solo una exposición reciente, pero no crónica, y pueden ser normales en pacientes con una carga de plomo significativa. El plomo se deposita de forma preferente en el túbulo proximal, y la presencia de inclusiones nucleares dentro de las células tubulares proximales es característica de la nefropatía por plomo.

La ingestión de licor de luz de luna, con su alto contenido en plomo, puede ser un dato relevante para el diagnóstico. En adultos, la nefropatía por plomo produce nefritis intersticial crónica, fibrosis y nefrosclerosis. La disfunción tubular proximal puede producir defectos tubulares aislados o un síndrome de Fanconi completo. Los pacientes con frecuencia presentan episodios recidivantes de gota y pueden tener hiperuricemia e hipertensión. Algunos laboratorios pueden medir la enzima ácido δ-aminolevulinico deshidratasa, que se inhibe por el plomo. Aunque los estudios con quelantes pueden confirmar la carga de plomo, esta prueba es difícil de realizar en pacientes con insuficiencia renal. Las mediciones de fluorescencia con rayos X de los depósitos de plomo en el esqueleto *in vivo* se correlacionan bien con las pruebas de quelación con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y tienen la ventaja de ser rápidas y no invasivas.

Toxicidad por cadmio

La nefropatía por cadmio (cap. 19) se observa en regiones donde la contaminación por fundiciones provoca una exposición prolongada de bajo nivel. El cadmio se une a la metalotioneína y las células tubulares proximales captan estos complejos. El hígado y el riñón son los dos órganos principales en los que se acumula el cadmio. Su semivida en el cuerpo es mayor de 10 años. Al igual que los niveles de plomo, los niveles sanguíneos de cadmio descienden después de una exposición aguda debido a un depósito tisular extenso. Una vez que se excede el umbral de depósito renal, el exceso de cadmio se excreta por la orina. La intoxicación por cadmio provoca una disfunción tubular proximal irreversible, hipercalciuria, nefrolitiasis y enfermedad metabólica ósea con dolor (denominada en Japón enfermedad del «ay-ay»).

Hiperuricemia

La hiperuricemia, sobre todo en las enfermedades mieloproliferativas tratadas de forma aguda, puede causar insuficiencia renal aguda. Muchos pacientes con insuficiencia renal crónica tienen niveles séricos de ácido úrico superiores a 10 mg/dl, atribuibles a una menor filtración glomerular y a los efectos de los diuréticos. Sin embargo, la mayoría de los estudios no han demostrado una asociación independiente de la hiperuricemia con la enfermedad intersticial crónica que no se puede atribuir a hipertensión, enfermedad vascular, cálculos o envejecimiento.

TRATAMIENTO

Tto

La nefritis intersticial crónica tiende a progresar despacio. Los factores inductores como la obstrucción, infección, fármacos o toxinas deberían eliminarse siempre que sea posible. El tratamiento es similar al de otras causas de insuficiencia renal crónica. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o los antagonistas del receptor de angiotensina II (v. tabla 70-5) se usan de forma precoz para frenar la progresión de la enfermedad, con un objetivo de presión arterial sistólica de 140 mmHg o menos (caps. 70 y 121), excepto cuando la hiperpotasemia limita su uso. El tratamiento de la acidosis debe ser precoz, con bicarbonato sódico, comenzando con 600 mg p.o tres veces al día. La anemia se trata con fármacos estimuladores de la eritropoyesis (p. ej., darbepoetina α 0,45 μ g/kg/semana para mantener una concentración de hemoglobina de 10-12 g/dl), la hiperfosfatemia con quelantes de fosfato orales (v. tabla 111-4) y el hiperparatiroidismo con calcitriol (comenzando con 0,25 μ g/día), lo que puede mejorar el estado funcional y proteger contra la pérdida ósea (caps. 121 y 122). No existe un papel claro para los fármacos inmunodepresores en el tratamiento de la nefritis intersticial crónica, excepto quizás en la sarcoidosis inicial (cap. 89).

Para ciertas causas concretas de nefritis intersticial crónica, se requieren estrategias terapéuticas específicas. En la nefropatía por analgésicos, la suspensión de los analgésicos puede ayudar a reducir la progresión. En la hipercalcemia (cap. 232), el tratamiento se dirige a la enfermedad primaria: reducción de la concentración sérica de calcio cuando sea apropiado y corrección de las alteraciones acidobásicas.

El tratamiento adecuado cuando se sospecha una nefropatía por cilindros del mieloma múltiple consiste en quimioterapia para disminuir el exceso de producción de cadenas ligeras (cap. 178), el tratamiento de la hipercalcemia (cap. 232), la alcalinización de la orina con la adición de bicarbonato a líquidos hipotónicos y evitar los contrastes radiológicos, que pueden aumentar la nefrotoxicidad de las cadenas ligeras. Los diuréticos de asa deberían utilizarse con precaución, sobre todo en la situación de depleción de volumen.

El EDTA se recomienda como tratamiento de quelación para la toxicidad por plomo (cap. 19). El objetivo de la quelación es normalizar la prueba de movilización con EDTA. En algunos pacientes, esto puede detener o revertir la progresión de la insuficiencia renal.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la nefritis intersticial crónica es muy variable y depende de la enfermedad subyacente y de las enfermedades asociadas, como la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus, cuya frecuencia aumenta en estos pacientes con el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

115

DIABETES Y RIÑÓN

RAYMOND C. HARRIS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

En el mundo industrializado, la diabetes mellitus es la primera causa de enfermedad renal terminal (ERT). A pesar de los avances en la atención a los pacientes con diabetes, tanto la incidencia como la prevalencia de ERT secundaria a diabetes siguen aumentando. En EE. UU., más del 30% de los enfermos que requieren diálisis o trasplante renal tienen

una ERT a consecuencia de una nefropatía diabética y el 40% de los nuevos casos (incidentes) de ERT son atribuibles a la diabetes. En la actualidad, más de 200.000 pacientes están siendo tratados por una ERT provocada por una nefropatía diabética.

En EE. UU., Europa y Japón, más del 90% de los pacientes diabéticos corresponden al tipo 2 y no al tipo 1, insulino pénico (cap. 216). La incidencia de afectación renal es similar, ya que más del 80% de los casos de ERT secundaria a diabetes se dan en pacientes con diabetes de tipo 2. Aunque hasta hace poco se suponía que la ERT secundaria a diabetes de tipo 2 era menos frecuente que la secundaria a diabetes de tipo 1, el seguimiento de cohortes de pacientes con diabetes de tipos 1 y 2 durante largo tiempo ha hallado un grado de afectación renal similar. Los datos demográficos de la ERT secundaria a diabetes de tipo 2 se corresponden con la prevalencia de este tipo de diabetes en la población norteamericana, con una incidencia más alta en mujeres y en afroamericanos, hispanos, nativos americanos y americanos de origen asiático, y un pico de incidencia entre la quinta y la sexta décadas de la vida.¹ Gran parte del aumento de mortalidad asociado a la diabetes de tipo 1 y 2 se debe a la prevalencia de nefropatía. Dada la epidemia global de obesidad en los países desarrollados, estamos asistiendo a un aumento de la incidencia de nefropatía diabética. El tabaquismo y el colesterol sanguíneo elevado podrían ser factores predisponentes para el desarrollo de nefropatía diabética en diabéticos de tipo 2.

BIOPATOLOGÍA

Hiperglucemia

Las secuelas metabólicas de la hiperglucemia parecen ser el principal factor para el desarrollo de la nefropatía diabética.² La hiperglucemia aumenta la generación de especies reactivas de oxígeno; depleciona la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida (fosfato); activa la vía de los polioles, lo que puede conducir a la síntesis *de novo* de diacilglicerol y a un aumento de la actividad de la proteína cinasa C; produce alteraciones de la vía de las hexosaminas; y provoca glucación no enzimática de proteínas (productos finales de la glucosilación avanzada); mecanismos, todos ellos, que han sido implicados en el desarrollo de la nefropatía diabética, así como de otras microvasculopatías diabéticas. Aunque pueden existir variaciones individuales, un mejor control de la glucosa reduce generalmente el riesgo de nefropatía y de otras complicaciones microvasculares. Por ejemplo, pacientes con mutaciones de la glucocinasa que dan lugar a hiperglucemia leve (hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}] media, 6,9%) mostraban tasas menores de proteinuria, microalbuminuria o nefropatía que pacientes con diabetes de tipo 2 de larga duración, con niveles medios de HbA_{1c} del 7,8%. Por otra parte, los estudios de intervención aleatorizados demuestran claramente que un mejor control de la glucemia disminuye el desarrollo de nefropatía en la diabetes de tipo 1, y los estudios observacionales con biopsias renales repetidas muestran que las lesiones renales de la nefropatía diabética pueden revertir con un trasplante de páncreas funcionante durante un tiempo prolongado.

Hemodinámica

Los pacientes con diabetes de tipo 1 y, en menor grado, de tipo 2, muestran un aumento de la filtración glomerular (FG), denominado hiperfiltración, que está mediado por una relajación proporcionalmente mayor de la arteriola aferente que de la arteriola eferente. Esta hiperfiltración hace aumentar el flujo sanguíneo glomerular y eleva la presión capilar glomerular. Los pacientes con diabetes mal controlada desarrollan también hipertrofia glomerular, con aumento de la superficie capilar del glomérulo. Estas alteraciones estructurales y hemodinámicas intraglomerulares pueden contribuir al desarrollo o la progresión (o ambos) del deterioro renal producido por la diabetes. Dado que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y la disminución de las proteínas en la dieta reducen esta presión capilar intraglomerular elevada en animales de experimentación, la hipótesis de la hiperfiltración proporciona una base teórica que explica el éxito de estos tratamientos para frenar la progresión de la nefropatía diabética (v. más adelante).

Hormonas y citocinas

Estudios con animales de experimentación han involucrado en el desarrollo o la progresión de la nefropatía diabética a diversas citocinas, hormonas y vías de señalización intracelular, sobre todo el factor de crecimiento transformante β , el factor de crecimiento del tejido conectivo, angiotensina II, el factor de crecimiento del endotelio vascular, la endotelina, las prostaglandinas y el óxido nítrico. Dado que estos factores también se han relacionado con diversas nefropatías no diabéticas, es probable que no sean específicos de la nefropatía diabética. Sin embargo, los fármacos que interrumpen la producción y señalización de la angiotensina II se han mostrado muy eficaces para frenar la progresión de la nefropatía diabética. Es posible también que los fármacos que interrumpen las vías intracelulares activadas por estos factores o por otras consecuencias de la hiperglucemia puedan tener aplicaciones terapéuticas en el futuro.

Genética

En la actualidad no es posible predecir qué pacientes van a desarrollar una nefropatía diabética. Aunque no hay duda de que el mal control glucémico y de la presión arterial

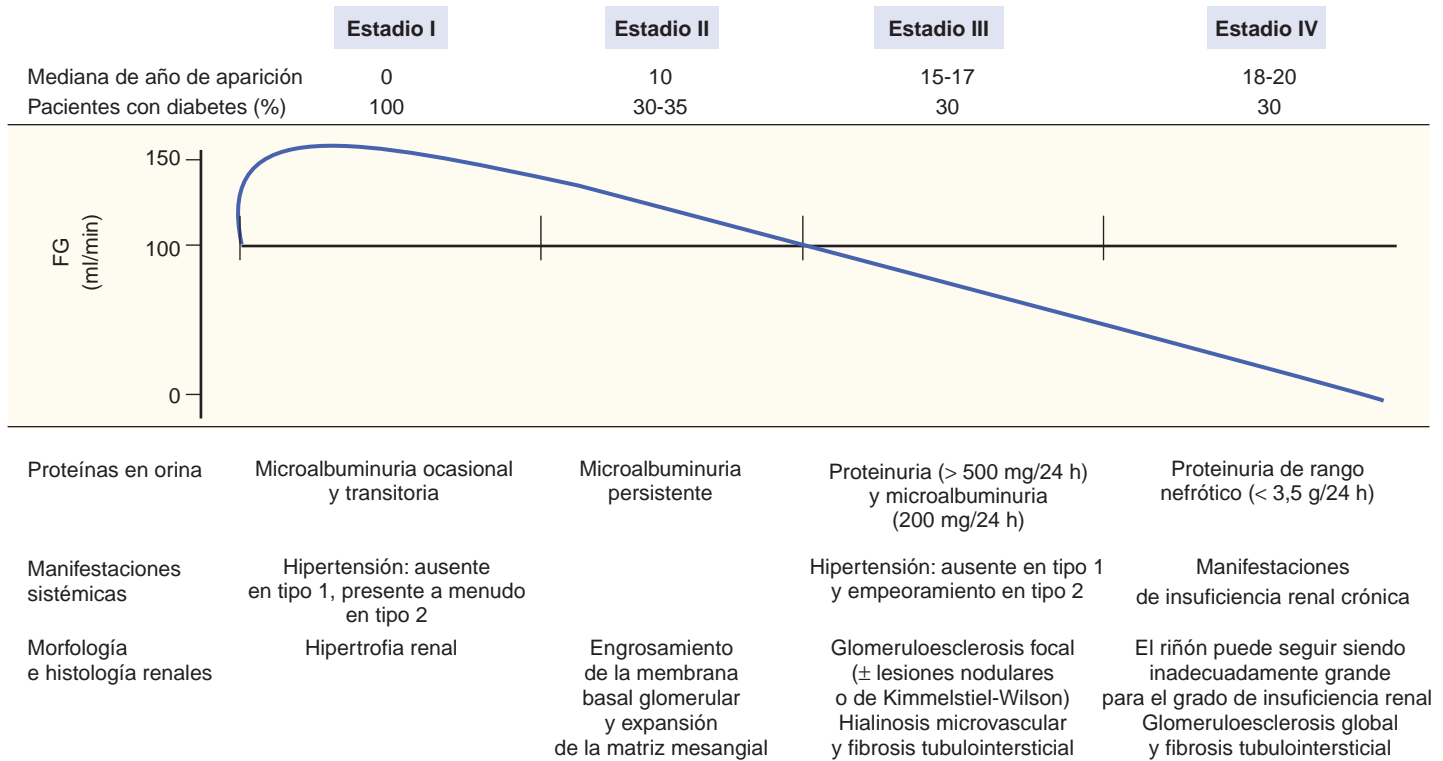


FIGURA 115-1. Estadios de la nefropatía diabética. FG, filtración glomerular.

tienen una gran influencia, hay pacientes que no desarrollan nefropatía incluso tras muchos años con hipertensión e hiperglucemia. Tanto la diabetes de tipo 1 como de tipo 2 tienden a afectar a familias. Los diabéticos de tipo 1 con hermanos afectados por una nefropatía diabética tienen un riesgo mayor del 70% de desarrollarla también. Los diabéticos de tipo 2 también parecen presentar una predisposición hereditaria al desarrollo o no de la nefropatía diabética.

Sin embargo, la nefropatía diabética es probablemente una enfermedad poligénica, y es probable que su desarrollo y progresión estén relacionados con la herencia de múltiples polimorfismos con efectos variables. Por ejemplo, los afroamericanos portadores del gen de la apolipoproteína 1 no presentan una mayor predisposición a desarrollar nefropatía diabética, pero, en caso de desarrollarla, esta progresa de forma acelerada en estos pacientes. Además, la rareza de la nefropatía en los pacientes con mutaciones de la glucocinasa podría ser mayor que la explicada por sus niveles relativamente menores de HbA_{1c}. Los estudios sugieren un efecto de programación o memoria a largo plazo en el desarrollo de la nefropatía diabética, de modo que pacientes cuya diabetes de tipo 1 estuvo mal controlada en el pasado presentarán tasas de nefropatía más altas, aunque después hayan tenido un control glucémico excelente. Estos hallazgos sugieren la posible influencia de la programación epigenética, como, por ejemplo, la expresión glomerular de enzimas de las vías glucolítica, del sorbitol, del metilglucosil y mitocondriales, en pacientes con diabetes de tipo 1 que desarrollan nefropatía diabética.³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Evolución natural

Aunque solo una minoría de los pacientes con nefropatía diabética sufre diabetes de tipo 1, la historia natural de la enfermedad se ejemplifica mejor en esta población, debido a que el momento de inicio de la diabetes es más fácil de precisar y suele producirse a edades más tempranas, lo que permite un seguimiento prolongado. Además, los diabéticos de tipo 1 generalmente no presentan inicialmente comorbilidades como hipertensión esencial, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, obesidad y otras, que se asocian a menudo a la diabetes de tipo 2 y pueden producir de forma independiente una nefropatía crónica. Sin embargo, la similitud de la progresión de la nefropatía en las diabetes de tipo 1 y de tipo 2 se pone claramente de manifiesto en los indios pimas, que presentan una fuerte predisposición genética a desarrollar diabetes de tipo 2 hacia la cuarta década de la vida y en quienes la nefropatía diabética progresa de forma similar a la observada en los diabéticos de tipo 1.

La nefropatía diabética progresa en cuatro estadios relativamente diferenciados (fig. 115-1).

Estadio I

En el estadio I, que comienza poco después de la manifestación clínica de la diabetes, el flujo sanguíneo renal y la FG aumentan hasta un 50% y los glomérulos y túbulos renales se hipertrofian en comparación con los de sujetos normales de la misma edad y peso. Aunque los pacientes con diabetes de tipo 2 también tienden a presentar elevación de la FG durante las primeras fases de su enfermedad, este aumento no es tan intenso como el observado en la diabetes mellitus insulino dependiente. En este estadio no se observa macroalbuminuria (> 300 mg/24 h), pero ocasionalmente se puede detectar microalbuminuria transitoria (30-300 mg/24 h) mediante radioinmunoanálisis, enzimoinmunoanálisis de adsorción o tiras reactivas especiales, sobre todo si es inducida por estrés, ejercicio físico, una enfermedad intercurrente o mal control glucémico.⁴ Generalmente los diabéticos de tipo 1 no presentan hipertensión en estadios precoces, aunque sí está presente en el 10 al 25% de los diabéticos de tipo 2 en el momento de las evaluaciones iniciales.

Estadio II

Aproximadamente el 30% de los pacientes con diabetes de tipo 1 progresa al estadio 2, caracterizado por microalbuminuria persistente, después de una media de unos 10 años de diabetes. Aunque la FG se mantiene normal o elevada en este estadio, la histología renal se altera, con engrosamiento de la membrana basal glomerular y tubular y expansión de la matriz mesangial. La microalbuminuria es más probable en pacientes con datos sugestivos de otras patologías microvasculares, sobre todo retinopatía proliferativa. La microalbuminuria es un indicio más específico de nefropatía en la diabetes de tipo 1 que en la de tipo 2, debido a la mayor incidencia en esta última de hipertensión, que puede por sí misma producir microalbuminuria.

Estadio III

La gran mayoría de los pacientes a quienes se detecta inicialmente microalbuminuria persistente progresa a nefropatía franca (estadio III) en 5-7 años. En este estadio, los pacientes presentan proteinuria franca (> 500 mg de proteínas totales por 24 h) y macroalbuminuria, detectables con una simple tira reactiva para proteínas urinarias. Cuando se instaura el estadio III, la FGe suele estar por debajo de las cifras normales para la edad y sigue disminuyendo al progresar la enfermedad. La presión arterial comienza a elevarse en los diabéticos de tipo 1 con nefropatía en estadio III. En diabéticos de tipo 2, que a menudo presentan hipertensión preexistente, esta suele hacerse más difícil de controlar.

La biopsia renal muestra glomeruloesclerosis difusa o nodular (Kimmelstiel-Wilson). Aunque la lesión de Kimmelstiel-Wilson se considera patognomónica de la

nefropatía diabética avanzada, solo se observa en alrededor del 25% de los pacientes. Se puede encontrar también un patrón nodular de glomerulopatía muy similar a las lesiones de Kimmelstiel-Wilson en la nefropatía de cadenas ligeras (cap. 178); las descripciones históricas de «nefropatía diabética sin hiperglucemia franca», basadas solo en estudios con microscopio óptico, se podrían corresponder en realidad con enfermedad de cadenas ligeras. También pueden observarse lesiones nodulares glomerulares en la amiloidosis (cap. 179) y en la glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II (cap. 113).

Otro rasgo patognomónico de la nefropatía diabética es la hialinosis de las arteriolas aferentes y eferentes, que puede distinguirse de la lesión arteriolar de la hipertensión esencial, que afecta solo a la arteriola aferente. En la nefropatía diabética franca, puede haber alteraciones tubulares secundarias a la hipoxia tubular que sean mediadoras del deterioro progresivo de la función renal,⁵ y la fibrosis tubulointerstitial progresiva se relaciona muy estrechamente con el declive de la función renal. La FG comienza a ser menor de lo normal, aunque la creatinina sérica puede mantenerse en cifras normales.

Estadio IV

El estadio IV, o nefropatía diabética avanzada, se caracteriza por deterioro constante de la función renal y progresión a ERT. Los pacientes presentan habitualmente proteinuria intensa o de rango nefrótico (> 3,5 g/24 h) e hipertensión sistémica, pero no tienen rastro alguno de lesiones inflamatorias glomerulares (cilindros de eritrocitos) o tubulointersticiales (leucocitos, cilindros leucocíticos). Los riñones pueden ser inadecuadamente grandes para el grado de insuficiencia renal observado. Sin embargo, algunos pacientes con diabetes de tipo 2 desarrollan enfermedad renal crónica sin proteinuria de rango nefrótico. No está claro si esta diferencia representa una disparidad fundamental en la fisiopatología de los dos procesos o se corresponde con los efectos sinérgicos de otras afecciones renales, como una nefropatía hipertensiva.

Otras complicaciones renales

Los pacientes con diabetes presentan también con mayor frecuencia otras anomalías renales y genitourinarias. Es frecuente encontrar acidosis metabólica de tipo IV (hipoaldosteronémica e hiporreninémica) con hiperpotasemia (cap. 110) en pacientes con diabetes e insuficiencia renal leve o moderada. Estos pacientes deben ser cuidadosamente vigilados por si desarrollan hiperpotasemia grave (cap. 109) en respuesta a una depleción de volumen o al uso de fármacos que interfieran en el sistema renina-angiotensina, como inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA), antiadrenérgicos β , antiinflamatorios no esteroides selectivos y no selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), y heparina, así como de diuréticos ahorradores de potasio.

Los pacientes diabéticos presentan una mayor incidencia de infecciones bacterianas y micosis del aparato genitourinario (cap. 268). Además de infecciones de las vías urinarias bajas, sufren también un mayor riesgo de pielonefritis y de formación de abscesos intrarrenales y perinfrénicos (cap. 268).

La estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal (cap. 116) es más frecuente en diabéticos de tipo 2 que en sujetos no diabéticos de la misma edad y debe sospecharse en pacientes con diabetes que presenten hipertensión refractaria o elevación rápida de las cifras de creatinina tras comenzar un tratamiento con un inhibidor de la ECA o un ARA. Otras causas de deterioro agudo de la función renal son la necrosis papilar con obstrucción ureteral por desprendimiento de una papila, la uropatía obstructiva provocada por una disfunción vesical secundaria a neuropatía autónoma y la necrosis tubular aguda inducida por medios de contraste (cap. 112). Además, los pacientes con diabetes también pueden presentar azoemia prerrenal o necrosis tubular aguda a consecuencia de una insuficiencia cardíaca, de una depleción de volumen por vómitos secundarios a gastroparesia (cap. 216) o de una diarrea secundaria a neuropatía autónoma.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de nefropatía diabética clínica se basa en tres criterios principales: la presencia de proteinuria en un período determinado, la presencia de retinopatía (90-95% en el tipo 1 y 60-65% en el tipo 2) y la ausencia de otras causas de síndrome nefrótico o insuficiencia renal.⁶ En los pacientes con diabetes de tipo 1 que desarrollan nefropatía diabética se observa proteinuria significativa a los 11-23 años del comienzo de la diabetes. Aunque la microalbuminuria no siempre progresa a proteinuria clínica en estos pacientes, siempre la precede en los pacientes que progresan. Por ello, la American Diabetes Association recomienda el cribado de microalbuminuria en todos los pacientes con diabetes de tipo 1 a los 5 años del diagnóstico y anualmente a partir de entonces. A menudo es más difícil determinar con exactitud cuándo comenzó la diabetes en los casos de tipo 2. Por ese motivo, la American Diabetes Association recomienda la determinación sistemática de la microalbuminuria en el momento del diagnóstico y 1 año después.

Estadio I	Control estricto de la glucemia Control de la PA: considerar el uso de IECA o ARA
Estadio II	Control estricto de la glucemia IECA o ARA Control de la PA Abandono del tabaco Reducción de peso Ejercicio Exploración ocular anual
Estadio III	IECA o ARA Control de la PA Restricción proteica en la dieta (a 0,8 g/kg/día de peso ideal) Medicación hipolipidemiante
Estadio IV	Tratamiento de las manifestaciones del síndrome nefrótico y de la insuficiencia renal crónica Preparación del tratamiento sustitutivo renal, incluidas la prevención de alteraciones del metabolismo de calcio y fósforo y la prevención de la anemia mediante el uso precoz de la eritropoyetina

FIGURA 115-2. Tratamiento de la nefropatía diabética. ARA, antagonista del receptor de angiotensina; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; PA, presión arterial.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Un buen control glucémico reduce la incidencia de nefropatía en los diabéticos de tipo 1 durante al menos 20 años o más, aunque no elimina por completo el riesgo (fig. 115-2).⁷ No obstante, el control glucémico estrecho con un objetivo de HbA_{1c} de 6,5% o menor en pacientes con diabetes de tipo 2 no reduce el riesgo de nefropatía respecto al tratamiento convencional con un objetivo del 7 al 7,9%.⁸

La presión arterial elevada es un factor de riesgo importante para la progresión de la nefropatía diabética, por lo que se creía que el control de la presión arterial debía ser más estricto que en la población general. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la presión arterial baja tiene efectos perjudiciales en los pacientes con nefropatía diabética, por lo que actualmente se recomienda un control más moderado de la presión arterial, con presiones sistólicas entre 130 y 140 mmHg.⁹ La restricción del sodio de la dieta a menos de 2 g por día puede lograr una reducción clínica y estadísticamente significativa de la presión arterial.¹⁰

En la nefropatía diabética latente (estadio II) y franca (estadio III), la función renal disminuye. Al disminuir la función renal, los fármacos hipoglucemiantes orales pasan a estar contraindicados. Debido al mayor riesgo de hipoglucemia prolongada, el uso de sulfonilureas está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio 3b o superior (p. ej., una FGe < 45). Dado el posible aumento del riesgo de acidosis láctica con el tratamiento con metformina en los pacientes con insuficiencia renal, actualmente no se recomienda administrarla si la creatinina sérica es mayor de 1,7, aunque esta recomendación puede estar sujeta a cambios en el futuro. Además, a medida que disminuye la FG, las necesidades de insulina pueden disminuir debido a la menor degradación y a la eliminación de la insulina por el riñón enfermo (cap. 216).

Los fármacos que interfieren en el sistema renina-angiotensina, como inhibidores de la ECA o los ARA, son los preferidos, y los antagonistas de los canales de calcio son el tratamiento de segunda línea.¹¹ Sin embargo, el tratamiento combinado con un inhibidor de la ECA y un ARA está contraindicado por el mayor riesgo de efectos secundarios. Un metaanálisis de estudios publicados sugiere que la adición de un antagonista de mineralocorticoides a un inhibidor de la ECA o a un ARA puede reducir aún más la proteinuria y la presión arterial, pero con un mayor riesgo de hiperpotasemia.¹²

Debido a la alta prevalencia de acidosis tubular renal de tipo IV (cap. 110) y de estenosis de la arteria renal (cap. 116) asociadas a nefropatía diabética, en los pacientes tratados con inhibidores de la ECA o ARA se deberían controlar estrechamente los niveles séricos de potasio y creatinina durante la primera semana de tratamiento. Si no se logra controlar la presión arterial con estos fármacos, se pueden agregar diuréticos y otros antihipertensivos, como bloqueantes β cardiosselectivos, bloqueantes α y antagonistas de los canales de calcio no dihidropiridínicos (cap. 70).¹³ Los antagonistas de los canales de calcio dihidropiridínicos inducen vasodilatación arteriolar aferente selectiva y pueden aumentar la presión

capilar intraglomerular, por lo que generalmente se reservan para pacientes que no logran controlar la presión arterial con otros fármacos. Estudios recientes indican que los análogos del péptido similar al glucagón de tipo 1, liraglutida (1,8 o 1,2 mg una vez al día, añadida a la insulina basal) y semaglutida (dosis inicial de 0,25 mg durante 4 semanas, aumentada a 0,5 mg durante 4 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 0,5 mg o 1 mg por semana), y el inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 oral canagliflozina (dosis inicial de 100 mg diarios, con aumento opcional a 300 mg a partir de las 13 semanas), pueden disminuir la progresión de la nefropatía diabética y reducir el número de episodios cardiovasculares en la diabetes de tipo 2 (cap. 216).⁸

Dado que la morbilidad y la mortalidad por enfermedad cardiovascular están significativamente aumentadas en los pacientes con nefropatía diabética, los médicos deben recomendar el abandono del hábito de fumar (cap. 29) y deben prescribir estatinas a los pacientes con hiperlipidemia (cap. 195). La American Diabetes Association recomienda restringir, dentro de lo posible, las proteínas de la dieta a 0,8 g/kg de peso ideal. Aunque una mayor restricción proteica en la dieta podría retrasar la progresión de la nefropatía diabética, hay que tener también en cuenta las necesidades nutricionales de cada paciente.

Tratamiento de depuración renal

Más del 80% de los pacientes con nefropatía diabética terminal recibe diálisis como tratamiento de depuración renal (cap. 122), siendo 5 veces más frecuente la hemodiálisis que la diálisis peritoneal (cap. 122). Debido a las patologías cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas asociadas, así como a su mayor riesgo de infecciones, la mortalidad de los pacientes con diabetes sometidos a uno de estos tipos de diálisis es 1,5 a 2 veces mayor que la de los no diabéticos, lo que se corresponde con una supervivencia a los 5 años menor del 20% en pacientes diabéticos sometidos a diálisis crónica. El pronóstico es peor en los pacientes con niveles de HbA_{1c} superiores a 8,5%.

En general, el tratamiento de un paciente con diabetes que desarrolla una ERT es similar al de un paciente no diabético (cap. 121). Los pacientes en estadio III deben ser controlados por un nefrólogo y se debe comenzar a planear una modalidad de diálisis. Aunque la diálisis se suele iniciar cuando la FG desciende por debajo de 10 ml/min, a veces es necesario comenzarla antes en pacientes diabéticos con problemas de hipertensión dependiente de la volemia o hipotensión que no puedan tratarse adecuadamente sin una terapia de sustitución renal. La uremia y la gastroparesia también pueden provocar desnutrición o vómitos recurrentes incontrolables.

Alrededor del 25% de los trasplantes renales practicados en EE. UU. se realizan en pacientes con diabetes y más del 90% de ellos corresponden a diabéticos de tipo 1, debido a su menor edad y menor frecuencia de comorbilidades macrovasculares. La supervivencia a largo plazo y la calidad de vida son superiores, en general, tras el trasplante, en comparación con la diálisis crónica. Sin embargo, las otras complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía) no mejoran con el trasplante renal aislado. El trasplante de páncreas o combinado de riñón y páncreas pueden mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes con nefropatía diabética al mejorar la neuropatía autónoma, retrasar o, quizás, corregir la retinopatía y evitar las posibles complicaciones de la administración de insulina. Sin embargo, el trasplante se ve limitado por la disponibilidad de órganos.

VASCULOPATÍAS RENALES

THOMAS D. DUBOSE, JR., Y RENATO M. SANTOS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las vasculopatías renales son lesiones arteriales y venosas que pueden afectar significativamente al funcionamiento renal al alterar la hemodinámica glomerular, la ultrafiltración y la función tubular. La estenosis de la arteria renal por aterosclerosis es una causa importante de hipertensión secundaria y se asocia a un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Además, las trombosis, las embolias o la inflamación que afectan a la microvasculatura renal o las venas renales también pueden provocar una lesión renal aguda o una insuficiencia renal crónica.

ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL

DEFINICIÓN

El estrechamiento de las arterias renales, generalmente por aterosclerosis, puede causar hipoperfusión de uno o ambos riñones. La displasia fibromuscular de las arterias renales es una causa mucho menos frecuente de estenosis de la arteria renal, aunque es importante diagnosticarla dada la alta tasa de éxito del tratamiento quirúrgico vascular renal. Otras afecciones que conducen a estenosis de la arteria renal son vasculitis (cap. 254), neurofibromatosis (cap. 389), anillos fibrosos congénitos, compresión extrínseca, lesión traumática, disección y lesión tras radioterapia (cap. 17).

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la prevalencia de estenosis de la arteria renal en la población general es relativamente baja y se distribuye de manera similar según el origen étnico, esta prevalencia aumenta significativamente con la edad y llega a ser de más del 20% en la novena década. La prevalencia es significativamente mayor en pacientes con hipertensión refractaria. La enfermedad aterosclerótica, que representa aproximadamente el 90% de todas las lesiones, es más frecuente en ancianos y en pacientes con factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo y diabetes. También es más frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria multivascular, estenosis de la arteria carótida y vasculopatía periférica.

Por el contrario, la displasia fibromuscular es más frecuente en pacientes más jóvenes, con una edad media de 52 años en el momento del diagnóstico. En general, entre el 80 y el 90% de los casos afectan a mujeres, pero la displasia fibromuscular renovascular no parece mostrar tal diferencia entre los sexos.¹ Se desconoce la prevalencia exacta de la displasia fibromuscular, aunque en un estudio de más de 2.500 potenciales donantes renales evaluados mediante angiografía por tomografía computarizada (TC) renal, la prevalencia fue del 4,4%. De este grupo, el 31% había sido diagnosticado previamente de hipertensión. La displasia fibromuscular, que es una causa importante de hipertensión tratable en pacientes jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular, se distingue de la enfermedad aterosclerótica por sus características anatómicas y angiográficas. La causa es aún desconocida, aunque hay factores genéticos, hormonales y mecánicos que podrían predisponer a este trastorno.

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de la estenosis aterosclerótica de la arteria renal es idéntica a la de la aterosclerosis en otros lechos arteriales. La displasia fibromuscular, por el contrario, incluye cuatro tipos histopatológicos distintos: fibroplasia de la capa media, que es el más frecuente y representa del 75 al 80% de los casos; fibroplasia perimedial, con engrosamiento irregular de la media; hiperplasia de la capa media, con hiperplasia del músculo liso y sin fibrosis; y fibroplasia de la íntima. A diferencia de la enfermedad aterosclerótica, que se localiza en los orificios y los segmentos proximales de las arterias renales, la displasia fibromuscular suele afectar con mayor frecuencia los segmentos medios y distales de la arteria. Además de la estenosis, entre el 20 y el 25% de los pacientes pueden desarrollar aneurismas o disección.²

La hipoperfusión renal produce dos efectos fisiopatológicos. El primero es la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que da lugar a vasoconstricción mediada por angiotensina, retención de sodio mediada por aldosterona y liberación de hormona antidiurética. El aumento del tono simpático y la retención de volumen provocan hipertensión. Estos efectos explican la eficacia de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) para controlar la hipertensión en pacientes con displasia fibromuscular.

Grado
A

Bibliografía de grado A

- Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD010137.
- Selph S, Dana T, Blazina I, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;162:765-776.
- Saran R, Padilla RL, Gillespie BW, et al. A randomized crossover trial of dietary sodium restriction in stage 3-4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:399-407.
- Nistor I, De Sutter J, Drechsler C, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease not on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:12-22.
- Sun LJ, Sun YN, Shan JP, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the progression of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*. 2017;8:609-618.
- Huang R, Feng Y, Wang Y, et al. Comparative efficacy and safety of antihypertensive agents for adult diabetic patients with microalbuminuric kidney disease: a network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12:1-22.
- Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839-848.
- Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O, et al. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Circulation*. 2018;138:2908-2918.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

El segundo mecanismo, que es más frecuente en pacientes con aterosclerosis y menos frecuente en la hiperplasia fibromuscular,³ se produce cuando hay episodios graves y repetidos de hipoperfusión que causan lesiones tubulointersticiales y microvasculares. La activación persistente del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede provocar disfunción endotelial, lesión epitelial, estrés oxidativo, inflamación y liberación de endotelinas, y activar otros mecanismos presores. Entre los factores que pueden contribuir a la lesión vascular están el tabaquismo, la edad avanzada, la dislipidemia, la diabetes y la hipertensión. La lesión crónica causada por estos mecanismos presores puede no responder a la revascularización y puede, en última instancia, provocar atrofia tubular, fibrosis intersticial e insuficiencia renal crónica progresiva.

La nefropatía isquémica se define como un deterioro de la función renal superior al esperado por la disminución de la perfusión debido a la estenosis hemodinámicamente significativa de la arteria renal. A diferencia de la perfusión cardíaca o cerebral, la perfusión renal depende, sobre todo, de la ultrafiltración glomerular y normalmente supera en más de 10 veces las necesidades metabólicas del riñón. Por lo tanto, no se produce un deterioro renal significativo hasta que se reduce gravemente la perfusión de todo el parénquima renal. Esto explica por qué no suele producirse disfunción renal en la displasia fibromuscular hemodinámicamente significativa, pero sí es frecuente en la estenosis de la arteria renal aterosclerótica, en la cual son los episodios repetidos de hipoperfusión, añadidos a los factores de riesgo aterógeno, y no la hipoperfusión *per se*, los que parecen explicar la disfunción renal acompañante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la estenosis de la arteria renal se deben sobre todo a la hipertensión renovascular y a la nefropatía isquémica. Los pacientes típicamente debutan con hipertensión resistente que no responde a dosis elevadas de múltiples fármacos antihipertensivos.

Los pacientes con displasia fibromuscular a menudo se quejan de cefalea y acúfenos pulsátiles. Debe sospecharse una displasia fibromuscular en pacientes jóvenes, especialmente mujeres, con hipertensión de reciente aparición y sin otros factores de riesgo cardíaco o antecedentes familiares de hipertensión. Dado que los pacientes con displasia fibromuscular a menudo se benefician de la revascularización de la arteria renal, se recomienda realizar una ecografía Doppler renal como prueba de cribado preferente en estos pacientes. Si la ecografía de la arteria renal muestra estenosis arterial renal significativa, debe considerarse la realización de una angiografía renal (fig. 116-1).

Los pacientes con estenosis de la arteria renal aterosclerótica pueden presentar nefropatía isquémica, hipertensión (cap. 70) o un síndrome coronario agudo (cap. 63).



FIGURA 116-1. Arteriografía selectiva de la arteria renal derecha donde se observa una displasia fibromuscular. Aspecto típico en «cuentas de collar» de la displasia fibromuscular de la capa media.

Además, la estenosis de la arteria renal es, a menudo, un hallazgo incidental en pacientes asintomáticos. En los pacientes con sospecha de estenosis de la arteria renal aterosclerótica que puedan beneficiarse de la revascularización, se debe considerar el cribado con Doppler renal, la angiografía por TC o la angiografía por resonancia magnética (RM).

DIAGNÓSTICO

Dado que las manifestaciones clínicas de la displasia fibromuscular a menudo pueden corregirse mediante intervenciones endovasculares, es fundamental diagnosticarla lo antes posible.⁴ Sin embargo, en el caso de la estenosis de la arteria renal aterosclerótica, en la cual la revascularización quirúrgica tiene un beneficio escaso o nulo, el establecimiento del diagnóstico influye principalmente sobre los posibles tratamientos médicos. La ecografía dúplex, que visualiza directamente las arterias renales y proporciona mediciones de velocidad, es sugestiva de estenosis de la arteria renal cuando las velocidades sistólicas máximas son superiores a 180 cm/s. Se trata de una excelente prueba de cribado en caso de sospecha de enfermedad fibromuscular. La angiografía por TC multidetector permite diagnosticar rápidamente la estenosis de la arteria renal, con una sensibilidad cercana al 90% y una especificidad superior al 90%,⁵ aunque la necesidad de contraste yodado limita su utilidad en pacientes con insuficiencia renal. Además, la calcificación significativa de la pared del vaso puede dificultar la estimación del grado de estenosis arterial. En pacientes con disminución leve de la función renal, se puede realizar una angiografía por RM con gadolinio (fig. 116-2), aunque está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada o terminal, debido al riesgo inaceptablemente alto de fibrosis sistémica nefrótica (cap. 251). Aunque la angiografía por RM evita la exposición excesiva a la radiación, está sujeta a más artefactos por movimientos y es menos fiable para identificar lesiones distales de la arteria renal en pacientes con sospecha de displasia fibromuscular. La displasia fibromuscular es a menudo multicéntrica, con predilección por las arterias cerebrales, además de las renales. En pacientes con enfermedad renovascular, debe considerarse el estudio de los vasos cerebrales.⁶

TRATAMIENTO

Tto

Displasia fibromuscular

En pacientes con displasia fibromuscular, el tratamiento de elección es la angioplastia con balón,⁷ incluso en pacientes que han logrado el control de la presión arterial, ya que la estenosis puede progresar a oclusión de la arteria renal. No suele ser necesaria la colocación de una endoprótesis, y las tasas de reestenosis suelen ser bajas. El seguimiento estrecho, con medición de la presión arterial y evaluación de la función renal, debe realizarse cada 3-4 meses. Tras la angioplastia mejora el control de la presión arterial en alrededor del 50% de los casos. Sin embargo, en pacientes con hipertensión persistente, se recomienda el tratamiento médico con un inhibidor de la ECA o un ARA (v. tabla 70-7).



FIGURA 116-2. Angiografía por resonancia magnética de la aorta abdominal que muestra estenosis bilateral de la arteria renal. Se observa también estenosis significativa de las arterias ilíacas.

Estenosis aterosclerótica de la arteria renal

El tratamiento principal de la enfermedad renal aterosclerótica es médico, con especial atención a la modificación de factores de riesgo, como la presión arterial (cap. 70),^{8,9} a los fármacos hipolipidémicos para la hipercolesterolemia (cap. 195) y al control glucémico en pacientes diabéticos (cap. 216). El ácido acetilsalicílico en dosis bajas (p. ej., 81 mg diarios) y las estatinas (v. tabla 195-3) probablemente sean beneficiosos. El control de la presión arterial debe incluir inhibidores de la ECA o ARA (cap. 70), que generalmente se toleran bien.¹⁰ Sin embargo, se deben controlar cuidadosamente la creatinina sérica y la filtración glomerular estimada (FGe) durante las primeras semanas después del inicio o de la modificación de la dosis de los fármacos, ya que un aumento significativo de la creatinina sérica sugiere estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en un riñón funcionalmente único. Una disminución abrupta y significativa de la FGe es una indicación absoluta para suspender el inhibidor de la ECA o el ARA y para considerar una posible revascularización renal.

Hasta la fecha, los ensayos clínicos aleatorizados sobre la revascularización renal no muestran, en conjunto, ningún beneficio significativo de la revascularización sobre el tratamiento médico respecto al control de la presión arterial, reducción de fármacos antihipertensivos, función renal, número de episodios cardiovasculares o mortalidad por cualquier causa en comparación con el tratamiento médico energético.¹¹ Sin embargo, informes de casos aislados indican utilidad clínica en pacientes muy seleccionados con hipertensión grave súbita (sobre todo si es refractaria al tratamiento médico), en pacientes con disminución rápida de la función renal (sobre todo relacionada con tratamiento con inhibidores de la ECA o ARA) y en pacientes con episodios recurrentes de edema pulmonar de inicio súbito.¹¹ Actualmente, la única indicación de clase I para la revascularización es la insuficiencia cardíaca no filiada o el edema pulmonar repentino. Aunque la revascularización puede resultar atractiva en pacientes con angina inestable (cap. 63), hipertensión maligna o resistente (cap. 70) con riñones pequeños unilaterales, estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis en un riñón único funcionalmente, los ensayos aleatorizados no han demostrado beneficio en estos pacientes.

PRONÓSTICO

Una vez ajustadas las variables iniciales, la estenosis de la arteria renal aterosclerótica sigue siendo un predictor independiente de mortalidad cardiovascular, con una tasa de mortalidad ajustada a los 4 años del 25 al 40%. Los factores asociados a mayores tasas de mortalidad son la creatinina sérica inicial elevada, la intensidad de la estenosis, el empeoramiento de la función renal, la edad, la diabetes avanzada, otras enfermedades cardiovasculares y la insuficiencia cardíaca. La mejoría o incluso la estabilización del control de la presión arterial y la de la función renal se asocian a una mayor supervivencia.

OCCLUSIÓN TROMBOEMBÓLICA DE LAS ARTERIAS RENALES

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Se puede producir una oclusión aguda de las arterias renales y de sus ramas segmentarias a consecuencia de una patología intrínseca de las arterias renales, un traumatismo abdominal o la embolización de trombos procedentes del corazón o la aorta proximal. También se puede producir trombosis como complicación de una aterosclerosis progresiva, en cuyo caso puede constituir una causa importante de deterioro funcional renal progresivo. En otros pacientes la trombosis puede asociarse a estados trombofílicos (cap. 73), como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. La trombosis también puede deberse a procesos inflamatorios, como la arteritis de Takayasu (cap. 69), la sífilis (cap. 303), la tromboangitis obliterante (cap. 72) y las vasculitis sistémicas, en especial las granulomatosis con polivascularitis (cap. 254). La trombosis se ha descrito también tras infusiones de infliximab. Se puede producir trombosis *in situ* con lesiones estructurales de las arterias renales, como la displasia fibromuscular y los aneurismas de la arteria renal. En pacientes menores de 60 años, la causa más frecuente es la trombosis traumática. Los traumatismos cerrados y las lesiones por deceleración pueden provocar trombosis aguda a consecuencia de desgarros de la íntima, contusión contra la columna vertebral o compresión por un hematoma retroperitoneal. Entre las causas yátrógenas están la manipulación durante la angiografía diagnóstica o las intervenciones de las arterias renales o de los vasos próximos a los riñones.

La embolización, que es una causa más frecuente de oclusión de la arteria renal que la trombosis *in situ*, suele ser unilateral, aunque es bilateral en el 15-30% de los casos. El infarto total del riñón es mucho menos frecuente que los infartos o la isquemia segmentarios. Alrededor del 90% de los tromboembolos que afectan a las arterias renales procede del corazón. La fibrilación auricular con embolización de un trombo auricular es la causa más frecuente (cap. 58), aunque hay casos secundarios a trombos ventriculares izquierdos (cap. 64), cardiopatías valvulares (cap. 66), endocarditis bacteriana (cap. 67),

endocarditis no bacteriana (aséptica) (cap. 67) y mixoma auricular (cap. 54). Entre las causas no cardíacas están el ateroma aórtico (cap. 69) y los trombos murales, así como los émbolos paradójicos que han pasado a través de una comunicación interauricular o de un foramen oval permeable (cap. 61).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de un infarto renal puede ser variable y el diagnóstico a menudo se confunde con procesos más comunes como un cólico renal o una pielonefritis. La oclusión de una rama primaria o secundaria de la arteria renal en un paciente con afectación previa y con circulación colateral establecida, como sucede en la estenosis de la arteria renal de larga evolución, puede producir un infarto pequeño o nulo y síntomas mínimos. La trombosis aguda y el infarto pueden producir dolor en la fosa renal de instauración súbita, fiebre, náuseas, vómitos y hematuria. El dolor puede localizarse inicialmente en el abdomen, la espalda o incluso el tórax, pero también puede estar ausente en más del 50% de los casos. La hipertensión que aparece en el infarto se debe a la liberación de renina por el parénquima renal isquémico y puede ser grave. El desarrollo de anuria sugiere afectación bilateral u oclusión de la arteria de un riñón único. El análisis de orina suele mostrar hematuria microscópica, que puede acompañarse de proteinuria leve.

Cuando se produce un infarto, generalmente se acompaña de leucocitosis. Pueden estar elevados los niveles séricos de aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y fosfatasa alcalina, aunque estos hallazgos son inespecíficos. Sin embargo, la elevación de LDH en orina es más específica, ya que su concentración generalmente es normal en procesos extrarrenales. Los niveles de urea y creatinina aumentan típicamente de forma transitoria en infartos unilaterales, aunque en caso de infarto renal bilateral o infarto de un riñón solitario puede observarse una disfunción renal más intensa y prolongada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de oclusión de la arteria renal puede establecerse de forma fiable mediante TC, con y sin contraste. La TC es precisa y rápida y puede identificar lesiones traumáticas asociadas. Se pueden hallar defectos de repleción en las arterias renales principal o segmentarias, así como falta de captación por el parénquima renal, indicadora de ausencia de perfusión (fig. 116-3). Debido al mayor riesgo de desarrollar nefropatía aguda por contrastes, la exposición a agentes de contraste intravenosos yodados constituye una contraindicación relativa y debe evitarse, si es posible, en pacientes con un nivel de creatinina de 2 mg/dl o superior o una FG estimada menor de 40 ml/min. Se deben considerar otras alternativas en pacientes con insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal aguda, diabetes mellitus o edad avanzada. La angiografía por RM tiene una alta precisión diagnóstica y puede ser preferible a la TC con contraste en pacientes ancianos y diabéticos, aunque el contraste de gadolinio está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal crónica (estadio 3b o superior). No se recomienda el renograma isotópico, la urografía excretora ni la ecografía dúplex para el diagnóstico de oclusiones agudas. Si se dispone de ella, se puede realizar una angiografía con CO₂ por parte de radiólogos vasculares expertos. La angiografía invasiva conlleva ciertos riesgos, pero en ocasiones es necesaria si el diagnóstico no está claro o si se plantea la reperfusión percutánea.

En pacientes con sospecha de oclusión embólica de la arteria renal está indicado realizar un ecocardiograma para descartar posibles trombos intracardíacos. En casos de oclusión trombótica no traumática debe investigarse la presencia de trombofilia, vasculitis o aterosclerosis progresiva.

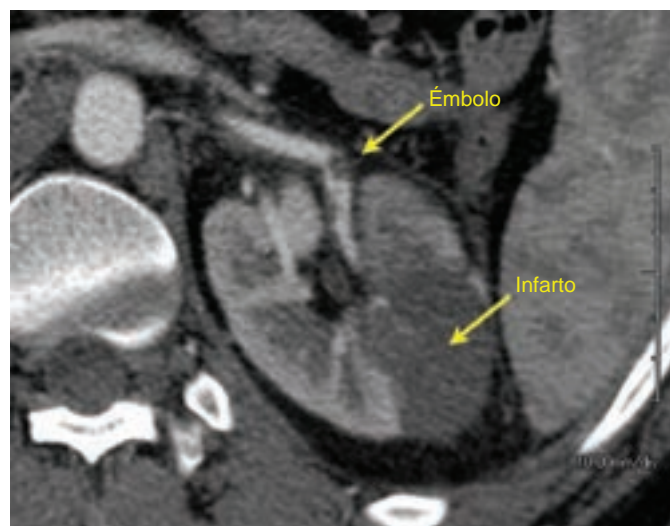


FIGURA 116-3. Tomografía computarizada que muestra un coágulo en la arteria renal principal y un infarto renal segmentario.

TRATAMIENTO

Tto

El riñón humano puede tolerar entre 60 y 90 min de isquemia caliente, aunque la presencia de circulación colateral puede permitir tiempos de isquemia más prolongados. Por ello, ante una trombosis aguda de la arteria renal es fundamental intentar lo antes posible un tratamiento para reabrir la arteria. Entre las opciones en el caso de una trombosis de la arteria renal no traumática está la anticoagulación sistémica con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (HBPM) (v. tabla 74-7) durante 7-10 días, añadiendo warfarina oral alrededor del día 3, que se prolonga durante 1 año manteniendo un índice normalizado internacional (INR) entre 2 y 3. No se ha determinado si los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (v. tabla 76-3) son igual de seguros y eficaces. Como alternativa, se puede considerar el tratamiento trombolítico intraarterial. No se recomienda la cirugía como tratamiento primario, porque la revascularización quirúrgica se asocia a una tasa de mortalidad más alta que el tratamiento médico y no mejora las tasas de recuperación renal. No obstante, se puede plantear la revascularización quirúrgica en pacientes con oclusión bilateral de la arteria renal u oclusión de la arteria renal de un riñón único. Los tratamientos endovasculares percutáneos (p. ej., trombólisis local, trombectomía y colocación de endoprótesis) también han tenido éxito en la oclusión aguda de la arteria renal, pero no se han realizado ensayos comparativos entre la intervención endovascular y el tratamiento médico.

En la trombosis traumática de la arteria renal, el tratamiento de elección es la cirugía, aunque generalmente solo logra salvar la función renal si se realiza de inmediato. En caso de oclusión yatrógena de la arteria renal por manipulaciones angiográficas o durante una angioplastia, se puede plantear la colocación de una endoprótesis intraarterial.

Los pacientes con trombosis de la arteria renal requieren también cuidados médicos rigurosos con control diligente de la presión arterial con un objetivo de entre 110/70 y 135/85 mmHg. Para alcanzar este objetivo puede ser necesario utilizar múltiples fármacos parenterales, como se recomienda en la hipertensión maligna, antes de cambiar a fármacos orales, preferiblemente una combinación de inhibidores de la ECA, ARA o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (cap. 70). También es fundamental la hidratación adecuada.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad es elevada, sobre todo en los pacientes que requieren hemodiálisis, y se relaciona con la gravedad de los trastornos subyacentes. Entre los pacientes sometidos a revascularización quirúrgica por oclusión completa de la arteria renal, la tasa de mortalidad es del 11-25%. El riesgo de enfermedad renal terminal es variable, habiéndose descrito tasas desde el 0% hasta más del 50%. La hipertensión que puede aparecer como secuela tardía de una oclusión de arteria renal tratada debe controlarse, preferiblemente, con inhibidores de la ECA, ARA o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (cap. 70).

ARTERIAS Y MICROVASCULARIZACIÓN Enfermedad ateroembólica de las arterias renales

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La embolización de cristales de colesterol es una posible complicación de la aterosclerosis generalizada.¹² Los factores de riesgo son similares a los de todas las enfermedades ateroscleróticas (cap. 46), es decir, tabaco, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y edad avanzada. La enfermedad ateroembólica parece ser más frecuente en caucásicos, aunque es posible que esté infradiagnosticada en afroamericanos debido a la dificultad para evaluar la livedo reticular en esta población.

El desencadenante más frecuente es la manipulación de un trombo de la aorta abdominal o las arterias renales durante una angiografía o una angioplastia transluminal.¹³ No es raro, por ello, que la embolización de cristales de colesterol se confunda con una nefropatía inducida por contraste. La ateroembolia puede asociarse también al tratamiento anticoagulante o trombolítico y puede acompañarse del hallazgo de cianosis en los dedos del pie en la exploración física. La ateroembolia espontánea por desprendimiento de una placa mural es poco frecuente. Los cristales de colesterol no suelen obstruir por completo el flujo arterial, pero inducen una respuesta inflamatoria seguida de proliferación endotelial, por lo que las manifestaciones clínicas pueden aparecer de días a meses después del desencadenante inicial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque pueden verse afectados todos los órganos del cuerpo (cap. 72), los riñones son los afectados con mayor frecuencia, seguidos por el bazo y el aparato gastrointestinal. Se producen, típicamente, insuficiencia renal aguda o hipertensión, y muchos pacientes progresan a enfermedad renal crónica o incluso enfermedad renal terminal. Pueden aparecer síntomas inespecíficos como fiebre, mialgias, cefaleas y pérdida de peso. Pueden detectarse signos de embolización de colesterol en la retina, los músculos

o la piel, donde a veces se observan livedo reticular (v. fig. 72-3) o dedos cianóticos. La embolización también puede provocar trastornos cerebrovasculares, pancreatitis aguda, isquemia intestinal y gangrena de extremidades.

DIAGNÓSTICO

Aunque la mayoría de los episodios ateroembólicos se diagnostica por algún cambio clínico agudo, los casos de embolización clínicamente silente, crónica o de bajo grado pueden pasar inadvertidos debido a que los pacientes con mayor riesgo de padecerlos suelen tener también otras enfermedades crónicas asociadas a insuficiencia renal, hipertensión y aterosclerosis. El análisis de orina puede no ser útil, ya que a menudo no hay presencia de cristales de colesterol, aunque es frecuente observar proteinuria leve, eosinofilia y aumento de células. La eosinofilia transitoria es frecuente y también puede haber aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), hipocromocitemia, anemia y leucocitosis. Hasta el 80% de los pacientes puede presentar niveles de creatinina por encima de 2 mg/dl.

Aunque la observación de cristales en la microvascularización renal con obstrucción de vasos se considera diagnóstica, generalmente no es necesario realizar una biopsia renal en pacientes con datos clínicos típicos, como livedo reticular y moteado violáceo de los dedos de los pies, eosinofilia y VSG elevada. Cuando existan dudas, la biopsia de la piel de la extremidad inferior, de los músculos de la pantorrilla o el muslo, o de la mucosa gástrica puede establecer el diagnóstico en más del 80% de los pacientes.

TRATAMIENTO

Tto

No existe tratamiento curativo para la enfermedad ateroembólica, por lo que lo único que se puede ofrecer es tratamiento sintomático. Se recomienda un control agresivo de la dislipidemia con estatinas (cap. 195), que pueden tener el efecto adicional de estabilizar la superficie endotelial. Los anticoagulantes no son útiles y pueden retrasar la cicatrización de lesiones ateroscleróticas ulceradas: si es posible, el tratamiento anticoagulante debe ser interrumpido. Es importante una buena hidratación para mantener la perfusión renal. La hipertensión debe tratarse con inhibidores de la ECA o con ARA y vasodilatadores, salvo que estén contraindicados (v. tabla 70-7), y la sobrecarga de volumen de líquido extracelular debe tratarse con diuréticos (v. tabla 108-6), con cuidado de evitar la hipotensión. Deben evitarse, en lo posible, los procedimientos radiológicos intravasculares y la cirugía vascular.

PRONÓSTICO

Estudios recientes sugieren que la tasa de supervivencia a 1 año es de hasta un 80%. La mayoría de los pacientes fallecen de complicaciones cardiovasculares. El control adecuado de la presión arterial durante meses o años puede lograr que la función renal se recupere lo suficiente como para evitar la diálisis. Los pacientes que desarrollan enfermedad renal terminal presentan una tasa de mortalidad significativamente más alta.

VENAS RENALES Trombosis de la vena renal

EPIDEMIOLOGÍA

La trombosis unilateral o bilateral de las venas renales principales o de sus ramas es a menudo una enfermedad casi imperceptible que puede desarrollarse en diversas situaciones, pero que acompaña sobre todo al síndrome nefrótico (cap. 113) o al carcinoma de células renales (cap. 187).¹⁴ Se han descrito también casos asociados a traumatismos, uso de anticonceptivos orales, hipovolemia, trasplante renal (cap. 122)¹⁵ y estados trombofílicos (cap. 73). La incidencia descrita de trombosis de la vena renal va del 5 al 62% en pacientes con síndrome nefrótico y se asocia típicamente a nefropatía membranosa, aunque también puede aparecer en la glomerulonefritis membranoproliferativa, la esclerosis focal glomerular, la nefropatía drepanocítica (cap. 154), la amiloidosis (cap. 179), la nefropatía diabética (cap. 115), las vasculitis renales (cap. 254) y la nefritis lúpica (cap. 250). La trombosis espontánea de la vena renal es poco frecuente en pacientes sin factores de riesgo subyacentes.

BIOPATOLOGÍA

Los factores precipitantes son alteraciones de la coagulación o la fibrinólisis (cap. 73). Los niveles de antitrombina III y plasminógeno pueden estar disminuidos debido a la excreción urinaria de antitrombina III en los pacientes con síndrome nefrótico. La trombocitosis, el aumento de la activación plaquetaria, la hiperfibrinogenemia, la inhibición de la activación del plasminógeno y los niveles circulantes alterados de proteínas S y C en el síndrome nefrótico contribuyen a la aparición de complicaciones tromboembólicas.

La trombosis de la vena renal puede verse favorecida por el flujo venoso renal lento secundario a compresión extrínseca de las venas renales por alteraciones retroperi-

toneales, como ganglios linfáticos, fibrosis, abscesos, aneurismas aórticos o tumores. La pancreatitis aguda, los traumatismos y la cirugía retroperitoneal también pueden predisponer a la trombosis de la vena renal. Los carcinomas de células renales también pueden afectar al flujo venoso cuando invaden, de forma característica, la vena renal. En adultos jóvenes también se han descrito trombosis de vena renal en el contexto de depleción grave de volumen con alteración del flujo sanguíneo renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la trombosis de la vena renal dependen de la extensión y la rapidez de desarrollo de la oclusión. Los pacientes con trombosis aguda de la vena renal pueden presentar náuseas, vómitos, dolor en la fosa renal, leucocitosis, hematuria, compromiso de la función renal y aumento del tamaño del riñón. Estas manifestaciones pueden confundirse con las del cólico renal o la pielonefritis. Los adultos con síndrome nefrótico y trombosis crónica de la vena renal pueden presentar características menos llamativas, como un gran aumento de la proteinuria o datos clínicos de disfunción tubular, como glucosuria, aminoaciduria, fosfatúria y alteración de la acidificación urinaria. La trombosis crónica de la vena renal puede detectarse en ocasiones al dar origen a una embolia pulmonar.

DIAGNÓSTICO

En la trombosis aguda de la vena renal, que se asocia habitualmente a trombofilia, la TC con contraste muestra aumento del tamaño renal, estiramiento de los cálices y compresión de los uréteres. Raramente es necesario realizar una venografía, aunque puede considerarse en casos de insuficiencia renal aguda en los que se plantee una tromboectomía o trombólisis. En la trombosis crónica de la vena renal, el trombo a veces se detecta en pruebas de imagen solicitadas por otros motivos. Los trombos asociados a carcinomas de células renales suelen extenderse a la vena cava inferior y en ocasiones incluso hasta el corazón derecho. No se recomienda realizar pruebas para la detección sistemática en los pacientes con síndrome nefrótico, aunque sí se recomienda practicar TC con contraste en pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento más aceptado para la trombosis de la vena renal, tanto aguda como crónica, es la anticoagulación con HBPM (v. tabla 74-7) o con heparina no fraccionada (v. tabla 74-6) durante 7-10 días, junto con warfarina a partir del tercer día y durante 1 año, manteniendo el INR entre 2 y 3. No disponemos por ahora de estudios que apoyen el uso de los nuevos anticoagulantes orales, por lo que la warfarina oral sigue siendo el fármaco de elección. En pacientes con factores de riesgo concomitantes, como síndrome nefrótico persistente o trombosis recidivante, la anticoagulación debe mantenerse de forma indefinida. En pacientes con un carcinoma de células renales es preferible el tratamiento a largo plazo con HBPM y no con warfarina debido a su mayor eficacia para prevenir la trombosis secundaria al cáncer (cap. 73). Puede sopesarse el tratamiento fibrinolítico en los pacientes con insuficiencia renal aguda asociada a trombosis aguda de la vena renal.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con trombosis de la vena renal depende por completo de la enfermedad subyacente con la que está asociada. La trombosis de vena renal secundaria a glomerulonefritis membranosa y síndrome nefrótico generalmente se resuelve si la enfermedad subyacente responde al tratamiento o se resuelve espontáneamente. Por el contrario, la trombosis de la vena renal secundaria a carcinoma de células renales tiene un pronóstico muy malo. Las trombosis de la vena renal asociadas a traumatismos o hipovolemia pueden resolverse con el tratamiento adecuado.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Balk EM, Raman G, Adam GP, et al. Renal artery stenosis management strategies: an updated comparative effectiveness review. AHRQ Publication No. 16-EHC026-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016. <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/renal-update/research>. Accessed February 4, 2019.
- A2. Raman G, Adam GP, Halladay CW, et al. Comparative effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2016;165:635-649.
- A3. Tuttle KR, Dworkin LD, Henrich W, et al. Effects of stenting for atherosclerotic renal artery stenosis on eGFR and predictors of clinical events in the CORAL trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1180-1188.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

NEFROLITIASIS

DAVID A. BUSHINSKY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los cálculos renales están compuestos por cristales sobre una matriz proteica. La mayoría de los cristales contienen calcio, generalmente formando complejos con oxalato, fosfato o ambos, mientras que otros cálculos están formados por ácido úrico, fosfato amónico magnésico (estruvita) o cistina, solos o en combinación. Los cálculos renales se forman cuando la saturación de sus componentes excede la solubilidad de la fase sólida en la orina.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de cálculos renales en los países industrializados supera un caso por 1.000 personas; el riesgo de padecerlos a lo largo de la vida es del 7% en mujeres y del 11% en hombres. La máxima incidencia de formación de cálculos se da en la tercera y cuarta décadas de la vida, y la prevalencia aumenta con la edad hasta aproximadamente los 70 años en hombres y los 60 años en mujeres. En EE. UU., la prevalencia de nefrolitiasis ha aumentado desde el 3% a finales de la década de los setenta a más del 5%, aumento que probablemente se deba a cambios en la dieta y otros hábitos, así como a un diagnóstico más preciso.¹ El coste económico anual de los cálculos renales se estima en más de 5.000 millones de dólares en EE. UU.

En EE. UU., las personas de raza blanca desarrollan cálculos con mayor frecuencia que otros grupos étnicos. Los cálculos son más frecuentes en climas cálidos y secos, quizás debido a que la mayor pérdida de líquidos a través de la piel y la respiración hace que la orina sea más concentrada. En muchas ocupaciones resulta incómodo acudir al cuarto de baño y estos individuos a menudo evitan ingerir líquidos para no tener que orinar, con lo cual excretan una orina más concentrada. La rehidratación insuficiente en personas que practican actividades físicas y tienen grandes pérdidas insensibles también provoca orina concentrada.

La obesidad se acompaña de un mayor riesgo de formación de cálculos renales. Los individuos de más de 100 kg o con un índice de masa corporal mayor de 30 forman cálculos con una frecuencia significativamente mayor que los individuos de 68 kg o con un índice de masa corporal entre 21 y 22,9.

El tipo de cálculo varía en distintas partes del mundo. En EE. UU., la mayoría de los cálculos son de oxalato cálcico o fosfato cálcico (> 80%), y menos del 10% corresponden a cálculos puros de ácido úrico.² Sin embargo, en el Mediterráneo y Oriente Próximo, el 70% de los cálculos son de ácido úrico. Los cálculos de fosfato amónico magnésico (estruvita) representan del 10 al 25% de los cálculos, y los cálculos de cistina constituyen el 2%.

BIOPATOLOGÍA

El hueso humano está constituido por calcio y fosfato, principalmente en forma de apatita. Cuando los seres humanos alcanzan su talla de adulto y sus esqueletos están completamente mineralizados, la cantidad neta de calcio absorbida por un individuo debe ser excretada con la orina, salvo en mujeres gestantes. Del mismo modo, el fosfato absorbido que no sea necesario para la mineralización ósea o el crecimiento celular debe ser excretado. El oxalato es un producto final del metabolismo y también debe excretarse con la orina. La necesidad de conservación de agua por un organismo terrestre, como el ser humano, hace que a menudo estos iones se excreten disueltos en cantidades relativamente escasas de orina, promoviendo así el aumento de la saturación respecto a las fases sólidas del oxalato cálcico y el fosfato cálcico. El aumento de la saturación favorece la formación de cristales de fase sólida y se expresa como el cociente entre la actividad iónica del oxalato cálcico (o fosfato cálcico) y su solubilidad. Cuando el cociente es superior a 1, lo que se denomina sobresaturación, se puede formar una fase sólida, aunque las sustancias siguen disueltas con cocientes inferiores a 1. Cuando la orina está sobresaturada, los iones pueden unirse entre sí dando lugar a una fase sólida más estable, en un proceso denominado *nucleación*. La nucleación es homogénea cuando se unen iones similares dando lugar a cristales. La nucleación heterogénea es más frecuente y más favorable termodinámicamente, y se produce cuando los cristales crecen sobre cristales distintos o sobre otros materiales, como restos celulares en la orina. Aunque el organismo humano produce inhibidores de la formación de cálculos, como la osteopontina y la proteína de Tamm-Horsfall, la sobresaturación puede superar esta inhibición, dando lugar a la formación de una fase sólida.

Cálculos de calcio

Entre el 70 y el 80% de los cálculos renales contienen calcio, a menudo formando complejos con oxalato o fosfato. Los cálculos renales que contienen calcio suelen deberse a

una excreción excesiva de calcio (hipercalcemia), de oxalato (hiperoxaluria) o de urato (hiperuricosuria), o a una excreción insuficiente de citrato (hipocitraturia).

La formación de cálculos de calcio posee un fuerte componente genético.³ Se cree que la hipercalcemia idiopática es un trastorno poligénico caracterizado por una regulación errónea generalizada del transporte del calcio en riñón, intestino y huesos, que da lugar a un aumento del calcio urinario. Una serie de polimorfismos de un solo nucleótido en genes que codifican el receptor sensor de calcio, el receptor de vitamina D y la osteopontina, entre otros, se han relacionado con la nefrolitiasis cálcica. En conjunto, 14 mutaciones monogénicas explican el 15% de las nefrolitiasis/nefrocálciosis, y los factores genéticos parecen explicar en torno al 20-35% de la variación interindividual en la excreción de iones fundamentales para la formación de cálculos.

El oxalato urinario procede del metabolismo endógeno del glicoxilato y el ácido ascórbico, así como de fuentes alimentarias como el cacao, frutos secos, té y ciertas verduras de hoja verde como las espinacas. Las tres principales causas de hiperxaluria son la ingesta excesiva de oxalato (*oxaluria alimentaria*), la absorción intestinal excesiva de oxalato (*oxaluria entérica*) que se observa paradójicamente en trastornos con malabsorción intestinal y la producción excesiva de oxalato endógeno observada en la deficiencia de ciertas enzimas hepáticas (*hiperoxaluria primaria*; cap. 194). Además, el etilenglicol, un anticongelante muy usado en automóviles, se metaboliza a oxalato y puede provocar excreción urinaria excesiva de oxalato junto con acidosis metabólica grave e insuficiencia renal (cap. 102).

La oxaluria entérica provoca niveles urinarios elevados de oxalato (60-100 mg/día). En trastornos con malabsorción gastrointestinal, como la enfermedad de Crohn (cap. 132), la celiaquía (cap. 131), derivaciones yeyunoileales (cap. 207) o la pancreatitis crónica (cap. 135), los ácidos grasos mal absorbidos se unen al calcio en la dieta, dejando así que el oxalato pase libremente al colon, donde es más probable que se absorba debido a la presencia de ácidos biliares; este exceso de oxalato se filtra posteriormente por el glomérulo y se excreta con la orina.

La hiperxaluria primaria (cap. 194) se debe a defectos en las enzimas hepáticas de la vía hepática del glicoxilato; los resultados son la producción de una cantidad sustancial de oxalato endógeno y una elevación marcada de oxalato urinario (80-300 mg/día).⁴ El oxalato se deposita en numerosos órganos, como corazón, médula ósea, músculos y parénquima renal, donde provoca insuficiencia renal, miocardiopatía y supresión de la médula ósea a edades tempranas. La hiperxaluria primaria de tipo 1, que se produce en alrededor del 80% de los casos, se debe al déficit de la enzima hepática alanina glicoxilato aminotransferasa, a causa de varias mutaciones del gen *AGXT*. La hiperxaluria primaria de tipo 2 más leve, que representa aproximadamente el 10% de los casos, se debe a la falta de reductasa de D-glicerato y reductasa de glicoxilato, a causa de mutaciones del gen *GRHPR*. La hiperxaluria primaria de tipo 3, que representa en torno al 5% de los casos, se debe a mutaciones del gen que cataliza la escisión de 4-hidroxi-2-oxoglutarato en piruvato y glicoxilato.

La nefrolitiasis y la nefrocálciosis también pueden ser consecuencia de diversos trastornos monogénicos, como la enfermedad de Dent (nefrolitiasis recesiva ligada al cromosoma X; cap. 119), el síndrome de McCune-Albright (caps. 218 y 234), la osteogenia imperfecta de tipo 1 (cap. 244) y la deficiencia congénita de lactasa (cap. 131).

El citrato inhibe la formación de cálculos al combinarse con el calcio dando lugar a un compuesto soluble que reduce el calcio disponible para unirse con el oxalato o el fosfato. El principal factor de riesgo para la hipocitraturia es una elevada ingesta de proteínas. Los hombres suelen presentar menores concentraciones urinarias de citrato que las mujeres. La acidosis tubular renal distal (cap. 110) favorece la formación de cálculos de fosfato calcio debido a la desmineralización ósea y al pH tubular alcalino.

Los cálculos de oxalato cálcico se forman sobre depósitos de fosfato cálcico denominados placas de Randall, que se localizan en las papilas renales.⁵ La formación de placas de Randall se correlaciona positivamente con la excreción urinaria de calcio y negativamente con el volumen y el pH urinarios. Estos cristales de fosfato cálcico, en forma de apatita, surgen alrededor de la porción delgada del asa de Henle y se extienden hacia el intersticio sin erosionar la luz tubular ni dañar las células tubulares. Los cristales se desplazan hacia el espacio urinario, donde forman placas de Randall, que son visibles endoscópicamente y que también pueden observarse en forma de calcificaciones medulares en la tomografía computarizada (TC). Cuando la orina está supersaturada respecto al oxalato cálcico, estos iones pueden formar un cristal que va aumentando de tamaño hasta varios milímetros o incluso 1 cm. El cálculo puede desprenderse de la placa de Randall y migrar hacia el uréter, donde puede causar irritación e incluso obstrucción.

Cálculos de ácido úrico

La incidencia de los cálculos de ácido úrico parece estar aumentando en EE. UU., en paralelo al aumento de la obesidad, que ocasiona resistencia a la insulina y un pH urinario muy bajo.⁶ El ácido úrico es más de 5 veces más soluble a un pH de 6,5 que a un pH de 5,3, pero la diarrea y las dietas ricas en proteínas animales pueden favorecer que el pH urinario sea más ácido. La mayoría de los pacientes con cálculos de ácido úrico presentan pH urinario bajo y algunos también volumen urinario bajo

o niveles elevados de ácido úrico en orina. Los formadores de cálculos de ácido úrico presentan un mayor peso corporal y una mayor incidencia de resistencia a la insulina y de diabetes mellitus de tipo 2. La resistencia a la insulina también altera la excreción urinaria de amonio, dando como resultado una mayor excreción de iones de hidrógeno en forma de ácidos titulables y un pH urinario más bajo, lo que reduce la solubilidad del amonio.

Se puede observar hiperuricosuria en pacientes que toman gran cantidad de purinas en su dieta como las que se encuentran en vísceras, marisco, algunos pescados (p. ej., anchoas, sardinas, arenques y caballas), extractos de carne (p. ej., caldos y consomés) y proteínas. Los trastornos hiperuricémicos, como la gota (cap. 257), trastornos mielo-proliferativos, síndrome de lisis tumoral y ciertos errores congénitos del metabolismo, también contribuyen al aumento del ácido úrico urinario. Fármacos como los salicilatos y la probenecida pueden ser hiperuricosúricos.

Cálculos de estruvita

Los cálculos de estruvita, también llamados *cálculos de fosfato triple*, *cálculos de fosfato amónico magnésico* o *cálculos infecciosos*, representan solo del 10 al 25% de todos los cálculos, pero constituyen la mayoría de los cálculos coraliformes, que son cálculos de gran tamaño que se extienden más allá de un único cáliz renal.⁷ Los cálculos de estruvita son mucho más frecuentes en mujeres que en hombres, en gran medida debido a la mayor susceptibilidad de estas a sufrir infecciones del tracto urinario (cap. 268). De manera similar, cualquier paciente con estasis urinaria, como los pacientes con vejiga neurógena, sondas urinarias permanentes o lesiones de la médula espinal, presenta mayor propensión a desarrollar cálculos de estruvita.

Los cálculos de estruvita se forman solo en presencia de iones de amonio y orina alcalina (pH ≥ 7), lo que solo sucede en presencia de bacterias productoras de ureasa. *Proteus* (cap. 289) es una bacteria productora de ureasa frecuente, aunque otras bacterias gramnegativas y grampositivas, como *Klebsiella* spp. y *Staphylococcus epidermidis*, además de *Mycoplasma* spp. (cap. 301) y especies de levaduras, también pueden producir ureasa. Por el contrario, *Escherichia coli* no produce ureasa.

Cálculos de cistina

La cistinuria (cap. 119), que es un trastorno autosómico dominante con penetrancia incompleta o un trastorno autosómico recesivo producido por mutaciones del gen *SLC3A1* o del gen *SLC7A9*, produce disminución de la reabsorción tubular renal y excreción urinaria excesiva de los aminoácidos dibásicos cistina, ornitina, lisina y arginina.⁸ La excreción urinaria de cistina resultante supera su solubilidad de unos 300 mg/l y permite la formación de cálculos. Aunque los individuos normales excretan entre 30 y 50 mg/día de cistina, los heterocigotos para cistinuria excretan unos 400 mg/día y los homocigotos a menudo excretan unos 600 mg/día. Por ello, los homocigotos deben excretar más de 2 l de orina cada día para evitar la formación de cálculos. La cistinuria no tiene relación con el trastorno mucho más grave llamado *cistinosis* (cap. 119), que provoca acumulación extensa de cistina intracelular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con cálculos renales a menudo presentan dolor y/o hematuria y con menor frecuencia con infecciones del tracto urinario (cap. 268) o insuficiencia renal aguda (cap. 112) por obstrucción bilateral u obstrucción unilateral de un riñón funcionante único (fig. 117-1). Muchos pacientes sufren un cólico ureteral intenso. El dolor es de comienzo súbito y de gran intensidad en la fosa renal. El dolor puede irradiar hacia delante por el abdomen y hacia abajo en dirección al pliegue inguinal, los testículos o los labios mayores mientras el cálculo desciende por el uréter hacia la unión ureterovesical. El dolor desaparece solo cuando el cálculo es expulsado o eliminado. Es frecuente la hematuria microscópica o macroscópica, y algunos pacientes pueden consultar por hematuria indolora (v. fig. 106-3). El hallazgo de un cálculo en las pruebas radiológicas no descarta otra causa. Por el contrario, incluso cálculos de gran tamaño pueden ser asintomáticos y ser descubiertos solo cuando se investigan otros síntomas no relacionados. La obstrucción provocada por los cálculos también puede ser indolora. La nefrolitiasis debe incluirse siempre en el diagnóstico diferencial de nefropatías agudas o crónicas de causa no explicada (caps. 112 y 121).

DIAGNÓSTICO

La exploración física puede sugerir la presencia de cálculos renales, pero no permite diagnosticarlos. Algunos pacientes presentan dolor a la palpación en fosa renal y en algún caso excepcional un paciente con hiperuricemia puede presentar tofos (cap. 257). Sin embargo, la exploración física sirve sobre todo para descartar otras posibles causas de dolor. Cuando se sospeche una litiasis renal, generalmente es obligado realizar un estudio radiológico.⁹ Las pruebas radiológicas pueden diferirse, sin embargo, en pacientes en quienes el diagnóstico es claro, no presentan datos sugestivos de infección, pueden comer y beber, y pueden ser tratados con analgésicos orales.

La ecografía es una forma fácil y rápida de detectar una posible obstrucción urinaria sin exponer al paciente a radiaciones ionizantes. La ecografía puede detectar cálculos renales clínicamente significativos con una sensibilidad cercana al 85% para

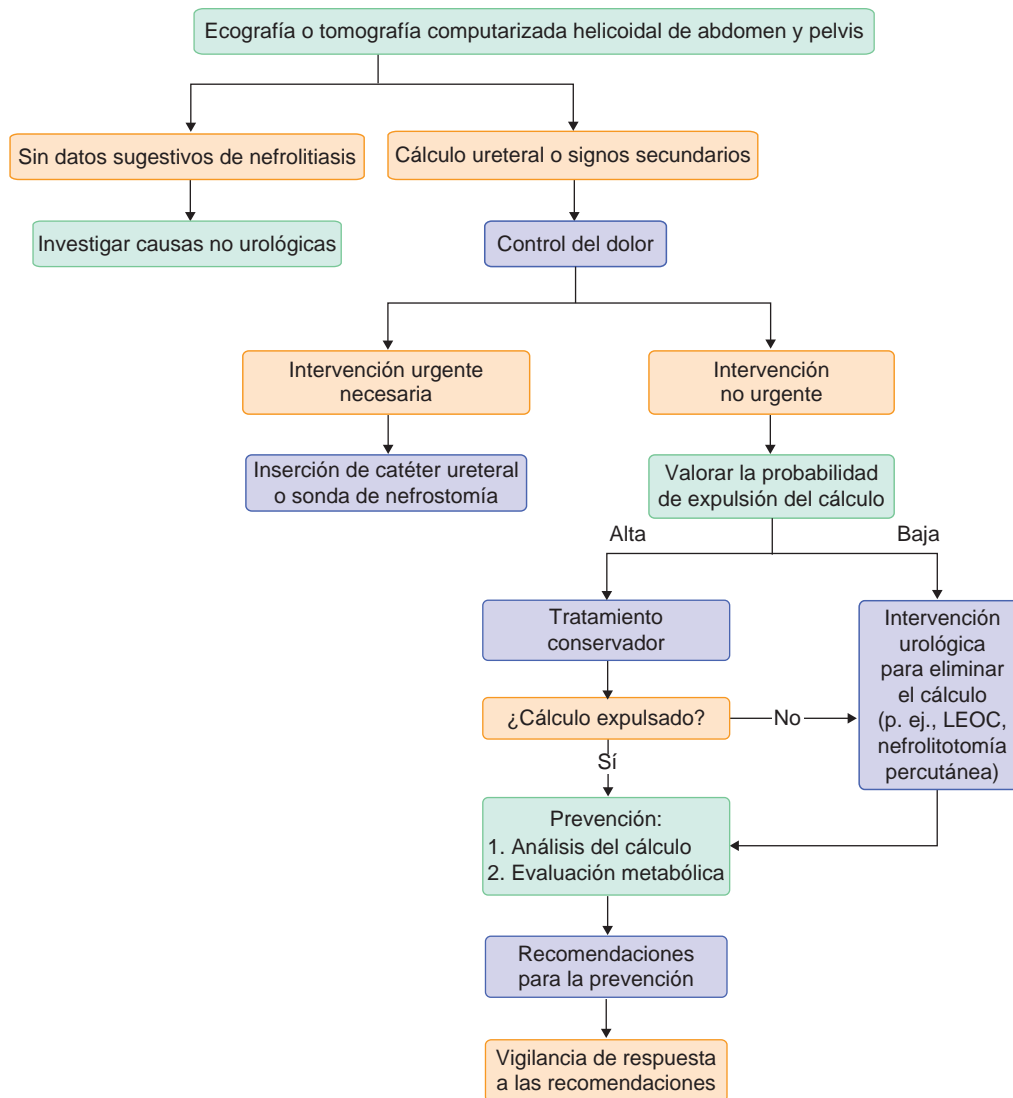


FIGURA 117-1. Algoritmo para la evaluación de una sospecha de cólico renal. LEOC, litotricia extracorpórea por ondas de choque. (Tomado de Curhan GC. Nephrolithiasis. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Textbook of Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

los cálculos ureterales causantes de síntomas agudos.¹⁰ De los pacientes que acuden a urgencias por posible nefrolitiasis, los sometidos a ecografía presentan una exposición acumulada a la radiación más baja que los aleatorizados a TC, sin que se observen diferencias significativas en cuanto a diagnósticos de alto riesgo, efectos adversos graves, escalas de dolor, reingresos o visitas a urgencias.

La TC helicoidal sin contraste radiológico puede detectar cálculos renales con una sensibilidad y especificidad que superan el 95% (fig. 117-2). También puede diferenciar, en función de la densidad del cálculo, entre cálculos que contienen calcio y cálculos de cistina o de ácido úrico. Otra ventaja de la TC helicoidal es que a menudo permite determinar la causa del dolor abdominal no provocado por cálculos (cap. 123). En ciertas situaciones, como ocurre en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que presentan cálculos inducidos por un inhibidor de la proteasa, suele ser necesario realizar una TC helicoidal con contraste, ya que estos cálculos no son radiopacos y no obstruyen el uréter.

Alrededor el 90% de los cálculos renales son radiopacos y pueden detectarse en una radiografía simple de abdomen. Sin embargo, a menudo el cálculo puede estar enmascarado por heces, vértebras o gas abdominal, por lo que la sensibilidad de la radiografía simple de abdomen es de alrededor del 55% y su especificidad, de solo un 75%. Los cálculos de ácido úrico son radiotransparentes y no pueden detectarse radiológicamente sin contraste.

La urografía intravenosa presenta una sensibilidad en torno al 75% y una especificidad mayor del 90% para la detección de cálculos renales. La urografía intravenosa también es útil para identificar anomalías estructurales de las vías urinarias como el riñón en esponja medular (cap. 118) que predispone a la formación de cálculos. Sin embargo, la urografía intravenosa a menudo no detecta cálculos renales radiotransparentes no obstructivos, ya que no crean un defecto de repleción. La urografía intravenosa expone al paciente a

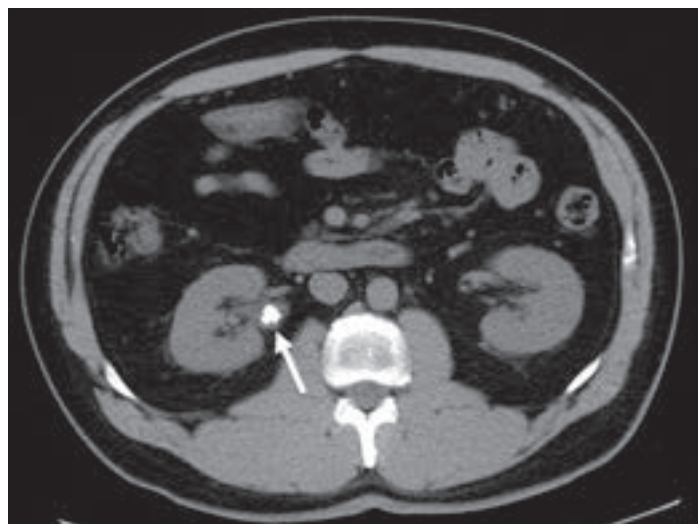


FIGURA 117-2. Tomografía computarizada (TC) helicoidal de alta resolución de la parte superior del abdomen que muestra un cálculo en la pelvis renal derecha y un cálculo de menor tamaño en el riñón izquierdo (flecha). No hay hidronefrosis. (Tomado de Curhan GC. Clinical crossroads: a 44-year-old woman with kidney stones. *JAMA*. 2005;293:1107-1114.)

más radiación que la radiografía simple, pero menos que la TC. También conlleva riesgo por el uso de contraste radiográfico, que es mayor en individuos con alguna alteración renal previa. Debido a la gran disponibilidad actual de la ecografía y de la TC helicoidal, la urografía intravenosa se indica en raras ocasiones.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento médico

Dado que el dolor del cólico renal puede ser insoportable, el control analgésico es fundamental una vez establecido el diagnóstico. Si las náuseas y vómitos impiden el uso de medicación oral, es necesario dar medicación parenteral. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) intramusculares (p. ej., diclofenaco [75 mg/3 ml]) son tan eficaces, o más, que los opiáceos en el cólico renal y se prefieren por tener menos efectos secundarios. Una opción intravenosa es el ketorolaco (30-60 mg) y una opción oral es el ibuprofeno (200-400 mg/dosis cada 4-6 h hasta una dosis máxima diaria de 1,2 g) en pacientes que pueden tolerar medicación oral. Otras opciones, cuando el ketorolaco resulta insuficiente para controlar el dolor, son la morfina (5-10 mg intravenosos [i.v.]) y la hidromorfona (1-2 mg i.v.). Se puede añadir oxicodona oral (5-15 mg cada 4 a 6 h según respuesta) al ibuprofeno para el control ambulatorio del dolor. El ondansetrón (2-4 mg i.v.) es útil si se requieren antieméticos. Dado que los AINE pueden producir insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes deshidratados o con una lesión renal previa, es fundamental una buena hidratación (p. ej., solución salina con dextrosa a 75-150 ml/h), aunque ni la fluidoterapia a gran volumen ni los diuréticos favorecen la expulsión del cálculo.

Tratamiento médico expulsivo

Los cálculos renales de 5 mm o menores tienen aproximadamente un 70% de probabilidad de ser expulsados espontáneamente, mientras que para los cálculos de 5-7 mm esta probabilidad es del 60%; para los de 7-9 mm, del 48%, y para los de 9 mm o mayores, del 25%. Cuanto más distal se localice una litiasis ureteral, más probable es que se expulse espontáneamente. Se puede intentar, con cautela, el tratamiento médico expulsivo de cálculos ureterales menores de 10 mm de diámetro durante 4 a 6 semanas si el dolor está controlado, la función renal es normal y no hay datos sugestivos de infección del tracto urinario o de obstrucción significativa. El paciente debe ser seguido estrechamente, generalmente con ecografías repetidas, cada 1-2 semanas.

El tratamiento expulsivo puede reducir el espasmo ureteral y aumentar las tasas de expulsión espontánea en alrededor del 50% de los casos. Aunque según algunos ensayos aleatorizados ni la tamsulosina diaria ni el nifedipino han resultado eficaces para reducir la necesidad de tratamiento adicional para lograr la eliminación de un cálculo en 4 semanas en pacientes con cólico ureteral tratado conservadoramente, el metaanálisis de todos los ensayos sí que demuestra un beneficio general con α -bloqueantes como la tamsulosina (0,4 mg/día por vía oral), la terazosina (2-5 mg/día por vía oral) o la doxazosina (4 mg/día por vía oral). Otras opciones son el bloqueante de los canales del calcio nifedipino (nifedipino XL, 30 mg/día o dos veces al día), un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (p. ej., tadalafilo, 10 mg/día) o un bloqueante selectivo del receptor α_1 (p. ej., silodosina, 0,4 mg/día). La silodosina es más eficaz que la tamsulosina para facilitar la expulsión de cálculos ureterales distales.

Tratamiento quirúrgico inicial

Los cálculos que causan obstrucción, infección o dolor intratable deben eliminarse rápidamente. En general, los cálculos más grandes y proximales tienen menos probabilidades de ser expulsados espontáneamente, incluso con tratamiento médico expulsivo, por lo que está indicada una intervención más temprana. Alrededor del 15% de todos los cálculos renales requieren una intervención para su eliminación.

El enfoque para la eliminación de los cálculos depende de su tamaño, localización y composición, así como de la anatomía de las vías urinarias. Las principales opciones para la eliminación de cálculos ureterales son la nefrolitotomía percutánea y la litotricia extracorpórea por ondas de choque; rara vez se requiere la cirugía abierta. La nefrolitotomía percutánea consiste en la introducción de un endoscopio flexible en las vías urinarias a través del riñón. La litotricia extracorpórea por ondas de choque enfoca ondas sonoras externas sobre el cálculo renal, haciendo que se desintegre en pequeños fragmentos que pueden expulsarse más fácilmente de forma espontánea. Los metaanálisis sugieren que la nefrolitotomía percutánea es el tratamiento de elección para la mayoría de los cálculos ureterales, ya que logra tasas mayores de eliminación de cálculos y una menor necesidad de retratamientos, aunque se asocia a más complicaciones, generalmente leves, y a una hospitalización más prolongada que la litotricia por ondas de choque.

Evaluación médica

Tras un episodio inicial de litiasis, la tasa de recurrencia en los pacientes no tratados se calcula en torno al 25% en los 5 años siguientes. En consecuencia, todo paciente que haya formado un cálculo debe ser estudiado con el objetivo de prevenir la formación de nuevos cálculos. La anamnesis debe centrarse en descubrir los factores que predisponen a la formación de cálculos. Todos los cálculos deben ser analizados para ayudar a determinar la alteración metabólica subyacente y el tratamiento.

Es fundamental una anamnesis dietética detallada, que incluya un cálculo de la ingesta de líquidos. A muchos formadores de cálculos se les indica erróneamente que eliminen todo el calcio de su dieta, práctica que no solo aumenta la formación de cálculos, sino que también pueden inducir la desmineralización ósea. Debe calcularse la ingesta de sodio, ya que la excreción de sodio obliga a excretar calcio, lo cual puede acabar condicionando una sobresaturación urinaria. La ingesta excesiva de proteínas animales aumenta la producción de ácidos metabólicos, lo que aumenta la desmineralización ósea y la calciuria.

Los trastornos hipercalcémicos, incluidas neoplasias malignas (cap. 232), hiperparatiroidismo (cap. 232) y sarcoidosis (cap. 89), a menudo provocan hipercalcemia, aumento de la sobresaturación urinaria y formación de cálculos de calcio. Trastornos digestivos con malabsorción, como la enfermedad de Crohn (cap. 132) y la celiaquía (cap. 131), o las cirugías bariátricas (cap. 207), como la resección ileal o la derivación yeyunoileal, a menudo provocan formación de cálculos de oxalato cálcico debido a la mayor absorción y excreción de oxalato y a la depleción de volumen.

Entre las medicaciones que pueden provocar formación de cálculos de calcio se encuentran los diuréticos de asa, que aumentan la excreción urinaria de calcio, así como los salicilatos y la probenecida, que aumentan la excreción urinaria de ácido úrico. Otros fármacos que pueden precipitar ellos mismos formando cálculos son el aciclovir i.v., sulfadiacina en dosis altas, triamtereno y los agentes antirretrovirales indinavir y nelfinavir. Hay además fármacos, como acetazolamida y topiramato, que inhiben la actividad de la anhidrasa carbónica tubular renal, y pueden provocar acidosis metabólica, resorción ósea, hipercalcemia, menor excreción urinaria de citrato y aumento del pH urinario, todo lo cual puede favorecer la formación de cálculos de fosfato cálcico.

El número y frecuencia de cálculos formados, la edad del paciente al desarrollar el primer cálculo, el tamaño del cálculo y su composición son también datos importantes. Los cálculos desarrollados a edades tempranas sugieren algún trastorno genético, como hiperoxaluria primaria o cistinuria. Los cálculos coraliformes de gran tamaño en pacientes ancianos están formados generalmente por estruvita. La respuesta del cálculo al tratamiento también aporta información: los cálculos de cistina no se fragmentan bien con la litotricia y los cálculos que recidivan con frecuencia en el mismo riñón sugieren una alteración anatómica unilateral.

Las pruebas básicas de laboratorio deben incluir la determinación de electrolitos séricos (sodio, potasio, cloruro y bicarbonato), creatinina, calcio, fósforo, ácido úrico, 25-hidroxivitamina D y hormona estimulante del tiroides. Si el calcio sérico se encuentra por encima del rango medio normal y el fósforo sérico por debajo, debe determinarse el nivel de hormona paratiroidea sérica.

Una densidad urinaria elevada sugiere ingesta insuficiente de líquidos. La hematuria puede indicar irritación de la superficie urotelial por un cálculo. En los formadores de cálculos pueden observarse cristales característicos (v. fig. 106-10) con mayor frecuencia que en los no formadores de cálculos. La presencia de cristales hexagonales (v. fig. 106-9) obliga a descartar una cistinuria. Los pacientes con cálculos de estruvita suelen presentar pH urinario elevado (> 7,4) debido a la descomposición de la urea en amoníaco y bicarbonato, pero un pH urinario bajo (< 5,5) aumenta la sospecha de litiasis de ácido úrico. La combinación de pH urinario elevado y bacteriuria (cap. 268) sugiere cálculos de estruvita. Debido a que la producción de ureasa puede estimular la formación de cálculos de estruvita a pesar de recuentos bajos de colonias bacterianas, el laboratorio debe identificar todas las bacterias y determinar la sensibilidad a antibióticos incluso con recuentos de colonias bajos. Si no se aíslan bacterias, deben solicitarse cultivos para *Ureaplasma urealyticum*. La combinación de pH urinario elevado (6,5-7,2) y niveles séricos de bicarbonato o potasio bajos es muy sugestiva de acidosis tubular renal distal (cap. 110).

En pacientes con cálculos recurrentes y/o con factores de alto riesgo de recurrencia, el análisis de orina de 24 h puede determinar los niveles de calcio, oxalato, citrato, sodio, urato, fósforo y creatinina, así como el cómputo de la sobresaturación respecto a oxalato cálcico, fosfato cálcico y ácido úrico (tabla 117-1). Una sobresaturación elevada debe impulsar al profesional clínico a determinar los componentes urinarios causantes de la sobresaturación y a tomar medidas para corregir estas anomalías. La cistina debe ser cuantificada también al menos una vez en todo formador de cálculos para descartar cistinuria y de manera regular en los pacientes que forman cálculos de cistina. En caso de tomar complejos multivitamínicos deben suspenderse unos 5 días antes de la recogida para evitar cualquier efecto antioxidante en la muestra urinaria.

PREVENCIÓN DE CÁLCULOS RECURRENTES

El tratamiento preventivo (fig. 117-3) se basa sobre todo en aconsejar al paciente que incremente su ingesta hídrica hasta lograr un volumen urinario mayor de 2 l al día, con lo que se reducirá la formación de nuevos cálculos en alrededor de un 50%.¹¹

Cálculos de calcio

Dado que la excreción urinaria de calcio se correlaciona directamente con la excreción urinaria de sodio, la reducción de la ingesta de sodio reducirá la excreción urinaria de calcio y la sobresaturación. Los pacientes con cálculos de calcio deben limitar la ingesta diaria de sodio a no más de 2 g/día y reducir la ingesta de proteínas animales a 0,8-1 g/kg/día.¹²

La ingesta de calcio recomendada para un hombre o mujer de 19 a 50 años es de 1.000 mg de calcio elemental por día. Diversos estudios han observado una menor formación de cálculos de calcio cuando se consumen dietas con calcio en cantidades normales, probablemente porque es necesaria una ingesta adecuada de calcio para que el calcio y el oxalato de la dieta se fijan al intestino. Se recomienda preferir los productos lácteos a los suplementos de calcio porque los estudios clínicos indican que las mujeres

que toman suplementos de vitamina D y calcio presentan un aumento significativo de la formación de cálculos.

Los pacientes con hipercalciuria persistente a menudo se benefician de la toma de diuréticos tiazídicos (p. ej., 12,5/25 mg/día de clortalidona), que reducen directamente el calcio urinario y disminuyen la formación de cálculos recurrentes en alrededor del 50%.¹³ Las tiazidas solo son eficaces si los pacientes restringen el sodio de la dieta. En pacientes con hipercolesterolemia o hiperglucemia se puede emplear indapamida (1,25-5 mg/día), que tiene menos efecto sobre estos parámetros.¹⁴ Si los pacientes desarrollan hipopotasemia se aconseja incrementar la ingesta de potasio con la dieta o administrar un suplemento de potasio. Debe prescribirse alopurinol como en la gota (300 mg diarios; cap. 257). El citrato potásico (10-40 mEq/día)¹⁵ aumenta la excreción urinaria de citrato, se une al calcio urinario y disminuye más aún la formación de cálculos recurrentes. El citrato potásico se comercializa en forma de comprimidos de matriz de cera. Se puede repetir la recogida de orina de 24 h en 1-2 meses para evaluar la respuesta al tratamiento.

Se debe aconsejar a los pacientes con hiperoxaluria de origen dietético que limiten o eviten alimentos ricos en oxalato, como el cacao, los frutos secos, el té y las verduras de hoja verde, como las espinacas. Dado que el calcio y el oxalato de los alimentos se combinan entre sí en el intestino, los pacientes deberían consumir estos alimentos junto con alimentos que contenga calcio. En el caso de la hiperoxaluria entérica, el tratamiento se dirige en primer lugar a la enfermedad subyacente y a tratar la causa de la esteatorrea (cap. 131). Debe restringirse el oxalato en la dieta y deben ingerirse en la misma comida calcio y oxalato. Una alternativa razonable a la dieta baja en oxalato es una dieta pobre en grasas, rica en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa, rica en cereales, pescado, aves, legumbres y frutos secos y que contenga menos dulces, azúcares añadidos y carne roja. Es también beneficioso aumentar la ingesta de líquidos y tomar citrato potásico.

En algunos pacientes con hiperoxaluria primaria de tipo 1, la piridoxina (vitamina B₆) puede aumentar la actividad enzimática y reducir la producción de oxalato. Estos pacientes deben ser tratados con medidas que reduzcan la precipitación del oxalato cálcico, como el aumento importante de la ingesta de líquidos y el citrato potásico

TABLA 117-1 VALORES ÓPTIMOS EN ORINA DE 24 h EN PACIENTES CON NEFROLITIASIS

PARÁMETRO	VALOR
Volumen	> 2-2,5 l
pH	> 5,5 y < 7 (no necesaria muestra de 24 h)
Calcio	< 300 mg o < 3,5-4 mg/kg en hombres; < 250 mg o < 3,5-4 mg/kg en mujeres
Oxalato	< 40 mg
Sodio	< 2.000 mg
Ácido úrico	< 800 mg en hombres; < 750 mg en mujeres
Fósforo	< 1.100 mg
Citrato	> 320 mg
Sobresaturación respecto a oxalato cálcico	< 5
Sobresaturación respecto a fosfato cálcico	0,5-2
Sobresaturación respecto a ácido úrico	0-1

Debe determinarse la creatinina urinaria para confirmar que la recogida ha sido completa. La creatinina debe ser > 15 mg/kg en hombres y > 10 mg/kg en mujeres. La sobresaturación es el cociente entre el producto de actividad iónica y su producto de solubilidad.

Abordaje de un paciente con nefrolitiasis de oxalato cálcico

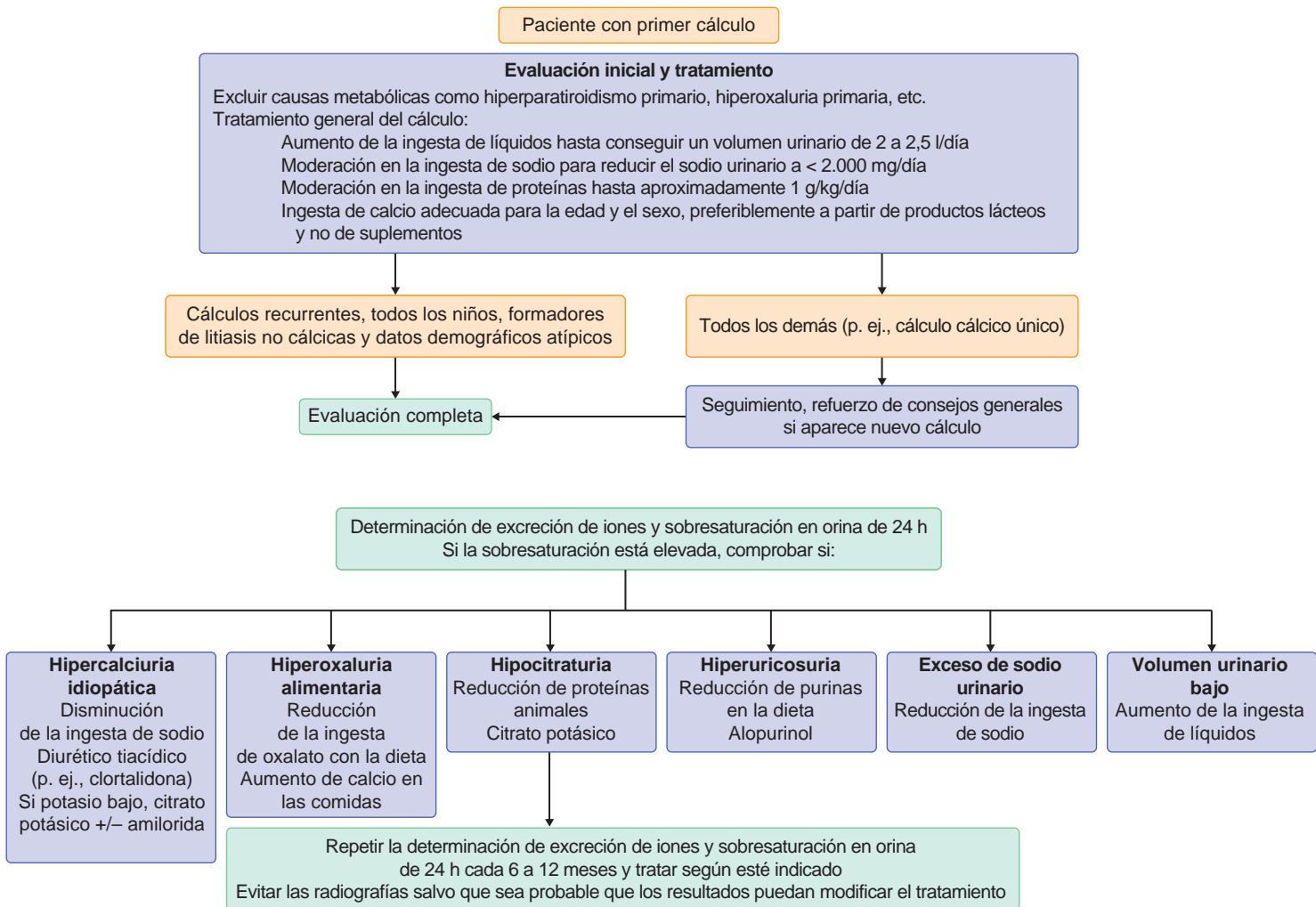


FIGURA 117-3. Abordaje de un paciente con nefrolitiasis de oxalato cálcico.

(10-40 mEq/día). Estos pacientes deben ser controlados por especialistas, ya que el tratamiento temprano y eficaz puede prevenir la insuficiencia renal. El trasplante hepático (cap. 145) puede ser curativo.

Pueden encontrarse cálculos de calcio en pacientes con hiperuricosuria. Estos pacientes a menudo excretan con la orina cantidades excesivas de ácido úrico, pero normales de calcio y oxalato. En comparación con los pacientes con cálculos puros de ácido úrico, generalmente presentan un pH urinario más alto (cerca de 5,5). No está claro el mecanismo por el que el ácido úrico favorece la formación de cálculos de calcio. El tratamiento generalmente consiste en restricción de purinas en la dieta, aumento de la ingesta de líquidos y toma de alopurinol (300 mg/día) si es necesario.

Si la moderación en la ingesta proteica no es suficiente en pacientes con hipocitraturia, se administra citrato potásico oral (10 a 40 mEq/día). Deben controlarse estrechamente los niveles séricos de potasio y bicarbonato, especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Cálculos de ácido úrico

Los cálculos de ácido úrico son radiotransparentes y, por tanto, para visualizarlos suele ser necesario emplear ecografía o TC. El tratamiento de los pacientes con cálculos de ácido úrico comienza con medidas inespecíficas como aumentar la ingesta de líquidos, llevar una dieta baja en purinas y reducir la ingesta de proteínas animales para aumentar el pH urinario. A ser posible, el pH urinario debe elevarse hasta aproximadamente 6,5 a 7, nivel que no solo previene la nueva formación de cálculos, sino que también puede disolver cálculos de ácido úrico preexistentes sin favorecer la precipitación de fosfato cálcico. Puede ser necesario administrar citrato potásico (10-40 mEq/día) para elevar suficientemente el pH urinario. Si todo ello fracasa, se puede instaurar tratamiento con el inhibidor de la anhidrasa carbónica acetazolamida (250-500 mg/día) para elevar el pH urinario. Dado que puede existir al mismo tiempo hiperuricemia, puede estar indicado el uso de alopurinol (100-300 mg/día) para reducir las concentraciones séricas de ácido úrico.

Cálculos de estruvita

Los cálculos de estruvita crecen con rapidez hasta alcanzar gran tamaño y pueden volver a formarse muy deprisa si no se eliminan por completo. El tratamiento exige la eliminación quirúrgica completa del cálculo junto con antibióticos apropiados a largo plazo (cap. 268) ajustado a los cultivos de los fragmentos litiascos obtenidos en la cirugía. Los antibióticos deben mantenerse en dosis completa hasta que la orina sea estéril y posteriormente mantenidos a bajas dosis. Deben realizar cultivos mensuales hasta que la orina sea estéril durante 3 meses consecutivos. Entonces se pueden suspender los antibióticos y se continúa con cultivos de control mensuales durante 1 año más.

Cálculos de cistina

Los cálculos de cistina, que generalmente se desarrollan en la segunda o tercera décadas de la vida, son radiopacos y pueden presentarse en forma de cálculo coraliforme o de múltiples cálculos. Debe sospecharse esta enfermedad en cualquier paciente con cálculos a edad temprana, nefrolitiasis muy recurrente y antecedentes familiares de la enfermedad. Aunque la presencia de los clásicos cristales hexagonales de cistina en la orina (v. fig. 106-9) pueden sugerir el diagnóstico, siempre que exista sospecha de la enfermedad se debe realizar una determinación cuantitativa de cistina en una muestra de orina de 24 h.

El objetivo del tratamiento es reducir la concentración urinaria de cistina por debajo de sus límites de solubilidad. Hay que aconsejar a los pacientes que beban agua en cantidad suficiente para mantener la cistina excretada en solución. También deben moderar el consumo de productos lácteos y alimentos muy ricos en proteínas que contienen grandes cantidades de metionina, una precursora de la cistina. Dado que la cistina es más soluble a pH más altos, se puede recurrir a la alcalinización urinaria con citrato potásico (10-40 mEq/día) con el fin de mantener un pH urinario entre 6,5 y 7. Existen agentes quelantes que reducen la concentración de cistina libre al formar compuestos más solubles y deben ser prescritos por un especialista debido a la incidencia elevada de efectos secundarios.

PRONÓSTICO

La tasa de recurrencia de la nefrolitiasis de oxalato cálcico es de en torno al 25% a los 5-10 años, y esta tasa es aún mayor para los cálculos de cistina, ácido úrico y estruvita. Los pacientes con cálculos renales a menudo presentan más calcificación aórtica y menor densidad ósea, lo que apoya la teoría de que existe una alteración de la regulación de la homeostasis del calcio en los pacientes formadores de cálculos cálcicos. Los pacientes con nefrolitiasis también presentan un mayor riesgo de cardiopatía coronaria y de accidente cerebrovascular.¹⁶

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med*. 2014;371:1100-1110.

- A2. Metzler IS, Smith-Bindman R, Moghadassi M, et al. Emergency department imaging modality effect on surgical management of nephrolithiasis: a multicenter, randomized clinical trial. *J Urol*. 2017;197:710-714.
- A3. Pathan SA, Mitra B, Straney LD, et al. Delivering safe and effective analgesia for management of renal colic in the emergency department: a double-blind, multigroup, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1999-2007.
- A4. Pickard R, Starr K, MacLennan G, et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:341-349.
- A5. Meltzer AC, Burrows PK, Wolfson AB, et al. Effect of tamsulosin on passage of symptomatic ureteral stones: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1051-1057.
- A6. Hollingsworth JM, Canales BK, Rogers MA, et al. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355:1-11.
- A7. Liu XJ, Wen JG, Wan YD, et al. Role of silodosin as medical expulsive therapy in ureteral calculi: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Urolithiasis*. 2018;46:212-218.
- A8. Donaldson JF, Lardas M, Scrimgeour D, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. *Eur Urol*. 2015;67:612-616.
- A9. Srisubut A, Potisat S, Lojanapiwat B, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD007044.
- A10. Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, et al. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD010057.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

118

NEFROPATÍAS QUÍSTICAS

M. AMIN ARNAOUT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El término *nefropatías quísticas* hace referencia a un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios y adquiridos caracterizados por la presencia de quistes renales unilaterales o bilaterales.¹ Cuando aparecen en forma única o en pequeño número y en ausencia de cualquier otra patología, los quistes renales se denominan *quistes simples*. Los quistes simples están presentes en aproximadamente el 50% de los individuos mayores de 40 años. Generalmente no son localizados y tienden a sobresalir en la superficie renal (fig. 118-1). Las *poliquistosis renales* (PQR), por el contrario, constituyen un grupo

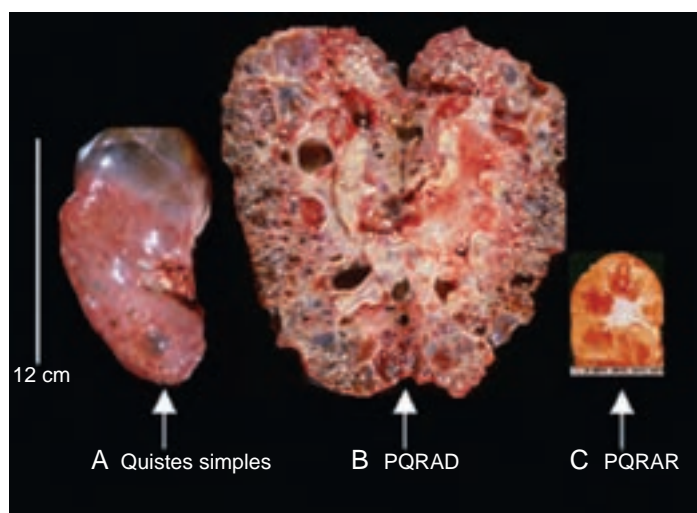


FIGURA 118-1. Anatomía patológica macroscópica de algunas nefropatías quísticas. A. Fotografía de un riñón con múltiples quistes simples. Los quistes sobresalen de la superficie de un riñón de tamaño normal. B. Corte sagital del riñón de un adulto con poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). Los múltiples quistes macroscópicos conforman un riñón aumentado de tamaño pero todavía reniforme (obsérvense los signos de hemorragia antigua dentro de algunos de los quistes). C. Corte sagital de un segmento renal de un recién nacido con poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR). El riñón está aumentado de tamaño con numerosos quistes pequeños. (Por cortesía del Dr. Robert Colvin, Massachusetts General Hospital.)

clínicamente importante de trastornos de causa genética caracterizados por quistes renales típicamente bilaterales, muy numerosos y expansivos. Las PQR se clasifican en dominantes, recesivas o ligadas al cromosoma X en función de su patrón de herencia. La PQR autosómica dominante (PQRAD), con una prevalencia de 1 de 400 a 2.000 sujetos,² es la enfermedad monogénica más frecuente en los seres humanos y provoca del 8 al 10% de todas las enfermedades renales terminales (ERT) en EE. UU. La PQRAD se desarrolla con la edad y afecta sobre todo a los adultos. La PQR autosómica recesiva (PQRAR), por el contrario, es una enfermedad infantil relativamente rara que afecta a 1 de cada 6.000 a 50.000 nacidos vivos. Existen otras nefropatías hereditarias poco frecuentes que desarrollan quistes renales y varias PQR sindrómicas (tabla 118-1). En conjunto, la PQR hereditaria afecta a ambos sexos y a todas las razas por igual, y su tratamiento supone un coste anual de más de 1.000 millones de dólares solo en EE. UU. Se denomina *nefropatía*

quística adquirida a los quistes renales bilaterales múltiples que aparecen en el 90% de los pacientes que han recibido diálisis durante 8 años o más. La nefropatía quística adquirida se asocia con un mayor riesgo de carcinoma de células renales.

POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

BIOPATOLOGÍA

La PQRAD es un trastorno sistémico caracterizado por la formación de quistes en múltiples órganos, entre ellos los riñones, otros órganos ductales y el aparato cardiovascular. Los quistes renales aparecen a partir de protuberancias de los túbulos y pueden surgir en cualquier porción de la nefrona, afectando hasta al 1% de las nefronas. Estas

TABLA 118-1 COMPARACIÓN ENTRE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS NEFROPATÍAS QUÍSTICAS

ENFERMEDAD	HERENCIA	FRECUENCIA	PRODUCTO GÉNICO	EDAD DE INICIO	ORIGEN DE LOS QUISTES	NEFROMEALIA	CAUSA DE ERT	OTRAS MANIFESTACIONES
PQRAD	AD	1:400-1.000	Policistina 1 (PC1); policistina 2 (PC2); subunidad α de glucosidasa II (GH α); DnaJB11	20-40 años	Cualquiera (incluida la cápsula de Bowman)	Sí	Sí (para PC1, PC2 o DnaJB11) No (para GH α)	Quistes hepáticos Aneurismas cerebrales Hipertensión Prolapso de la válvula mitral Cálculos renales ITU
PQRAR	AR	1:10.000-40.000	Fibrocinastina/poliductina	Primer año de vida	Nefrona distal, TC	Sí	Sí	Fibrosis hepáticas Hipoplasia pulmonar
NPQA	No	90% de los pacientes con ERT a los 8 años	Ninguno*	Años tras el comienzo de la ERT	Túbulos proximal y distal	Raramente	No	Ninguna
Quistes simples	No	50% de los mayores de 40 años	Ninguno*	Edad adulta	Cualquier localización (generalmente cortical)	No	No	Ninguna
NFT	AR	1:80.000	Nefrocistinas (NPHPI-20)	Infancia o adolescencia	TCD medular	No	Sí	Degeneración retiniana, malformaciones neurológicas, esqueléticas, hepáticas y cardíacas
NTAD-UMOD	AD	Rara	Uromodulina	Adultos	Corticomedular	No	Sí	Gota
NTAD-MUC1	AD	Rara	Mucina 1	Adultos	Corticomedular	No	Sí	Ninguna
NTAD-REN	AD	Rara	Renina	Niños	Corticomedular	No	Sí	Anemia, gota, hiperpotasemia
NTAD-HNF1 β	AD; espontánea	Rara	HFN1 β	Niños o adultos	Corticomedular	Rara	Variable	Diabetes de inicio temprano, hipoplasia pancreática, hipomagnesemia hipertiroidismo, alteraciones de la función hepática, gota, anomalías renales y urogenitales, retraso mental, riesgo de carcinoma de células renales
EMR	No	1:5.000-20.000	Ninguno*	30-40 años	TC medular	No	No	Cálculos renales
Esclerosis tuberosa	AD	1:10.000	Hamartina (TSC1), tuberina (TSC2)	Infancia	Asa de Henle, TCD	Raramente	Raramente	Carcinoma de células renales, tubérculos, convulsiones, angiomiolipomas, hipertensión
Síndrome de VHL	AD	1:40.000	Proteína VHL	20-30 años	Nefronas corticales	Raramente	Raramente	Angioma retiniano, hemangioblastoma del SNC, carcinoma de células renales, feocromocitoma
Síndrome oral-facial-digital I	XD	1:250.000	Proteína OFD1	Infancia o edad adulta	Glomérulos renales	Raramente	Sí	Malformaciones de cara, cavidad bucal y dedos, quistes hepáticos, retraso mental
PQRHH	AR	Rara	Fosfomutasa 2	Niños	Glomérulos renales	Sí	Sí	Convulsiones hipoglucémicas; ocasionalmente, quistes hepáticos
BBS	AR	1:65.000-160.000	BBS 1-18	Edad adulta	Cálculos renales	Raramente	Sí	Sindactilia y polidactilia, obesidad, distrofia retiniana, hipogenitalismo masculino, hipertensión, retraso mental

*Sin susceptibilidad genética conocida.

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; BBS, síndrome de Bardet-Biedl; DnaJB11, miembro 11 de la subfamilia B de homólogos de Dnaj; EMR, espongiosis medular renal; ERT, enfermedad renal terminal; HNF1 β , factor nuclear hepatocítico 1 β ; ITU, infección del tracto urinario; MUC1, mucina 1; NFT, nefronoptosis; NPQA, nefropatía quística adquirida; NTAD, nefropatía tubulointerstitial autosómica dominante; PQRAD, poliquistosis renal autosómica dominante; PQRAR, poliquistosis renal autosómica recesiva; PQRHH, PQR con hipoglucemia hiperinsulinémica; REN, renina; SNC, sistema nervioso central; TC, conducto colector; TCD, túbulo contorneado distal; UMOD, uromodulina; VHL, von Hippel-Lindau; XD, ligado a X dominante.

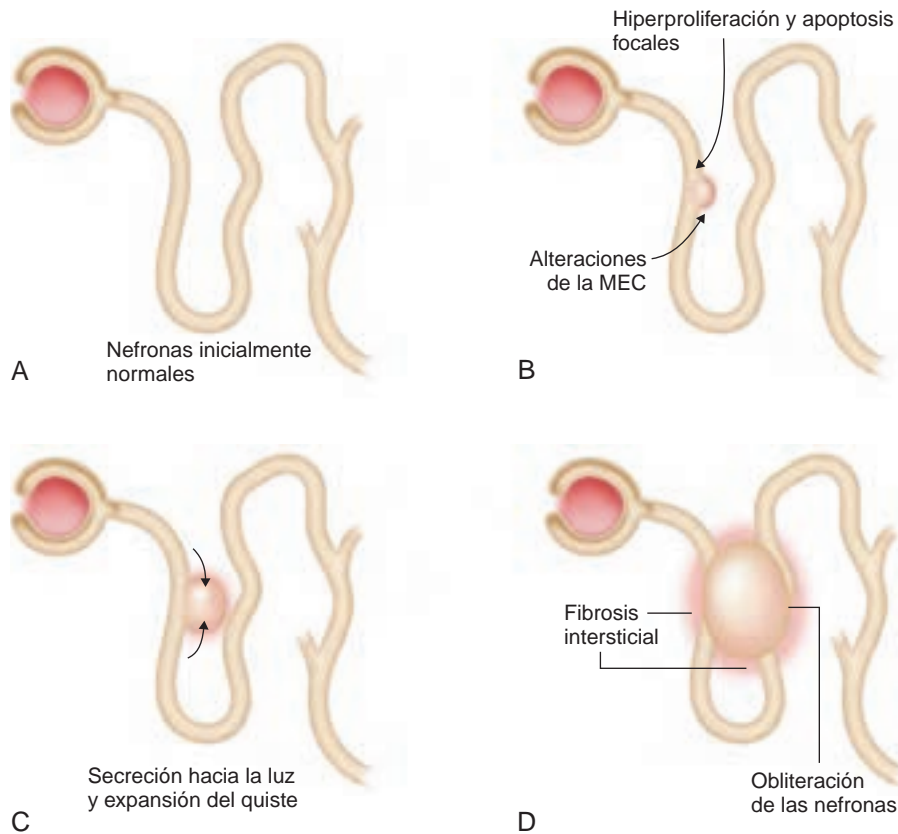


FIGURA 118-2. A a D. Pasos implicados en la formación de los quistes en la poliquistosis renal autosómica dominante. Obsérvese que este proceso ocurre cientos o miles de veces a lo largo de la evolución natural de la enfermedad. MEC, matriz extracelular.

protuberancias se expanden y con el tiempo se separan de los túbulos originales, dando lugar a quistes (fig. 118-2). El crecimiento de los quistes se debe a la proliferación de las células que revisten el quiste y a la acumulación de líquido anormal que se produce cuando la secreción de líquido impulsada por el cloruro supera a la absorción. La expansión y fibrosis del quiste (inducida por quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento derivados del epitelio quístico que atraen macrófagos y fibroblastos) provocan compresión y obstrucción de los túbulos normales no quísticos, provocando dilatación tubular proximal. Los riñones adquieren un gran volumen y la función renal disminuye progresivamente.

Genética

La PQRAD se debe a mutaciones heterogéneas de *PKD1* y *PKD2* que explican aproximadamente el 80 y el 15% de los casos, respectivamente. Las mutaciones de *GANAB* o *DNAJB11* representan menos del 1% de los casos. Las mutaciones de *GANAB*, que codifica $GII\alpha$, causan PQRAD leve y grados variables de hepatopatía poliquística. La enfermedad asociada a *DNAJB11* tiene un fenotipo híbrido entre la PQRAD y la NTAD, que se caracteriza por riñones quísticos de tamaño normal, quistes hepáticos y fibrosis progresiva que produce ERT de inicio tardío. Tanto en la PQRAD asociada a *GANAB* como a *DNAJB11*, la quistogénesis parece estar impulsada por defectos en la maduración de PC1. En una minoría de casos de PQRAD no se encuentran mutaciones demostrables en estos genes, lo que sugiere que podrían estar involucrados otros genes.³

El gen *PKD1* tiene una longitud de 54 kb y se localiza en el cromosoma 16p13.3, adyacente al gen de la esclerosis tuberosa 2 (*TSC2*). *PKD1* posee 46 exones, genera un transcrito de 14 kb y codifica una proteína de 4.302 residuos llamada policistina 1 (PC1), primer miembro descrito de una extensa familia de proteínas policistinas. La región 5' del gen *PKD1* humano (hasta el exón 33) se repite en el mismo cromosoma, dando lugar a aproximadamente seis copias de pseudogenes similares a *PKD1*, que deben distinguirse del gen *PKD1* mediante análisis mutacional directo. Hasta la fecha, se han identificado 2.323 mutaciones sin sentido a lo largo de todo el gen (<http://pkdb.mayo.edu/>), pero especialmente en la mitad 3'. Las mutaciones de la mitad 5' del gen se asocian con afectación más grave, ya que solo el 19% de los pacientes conserva una función renal normal a los 60 años de edad (frente al 40% de los pacientes con mutaciones en la mitad 3'), y es más probable que presenten aneurismas intracerebrales y roturas de aneurismas.

El gen de 68 kb *PKD2* se localiza en el cromosoma 4q13-23. Transcribe 15 exones y genera un transcrito de 5 kb, que codifica una proteína de 968 residuos denominada policistina 2 (PC2). Hasta la fecha se han identificado 278 mutaciones heterogéneas del gen *PKD2*. La aparición de un mayor número de quistes a edades tempranas en

la enfermedad por el gen *PKD1* en comparación con la del gen *PKD2* se debe probablemente a la mayor frecuencia de mutaciones en la región codificante del gen *PKD1*, que es más larga, y a la presencia de seis pseudogenes similares a *PKD1* que podrían estar implicados en conversiones y reestructuraciones génicas por recombinación.

Dado que los quistes renales se forman a partir de aproximadamente un 1% de las nefronas, se ha propuesto que la inactivación somática del alelo *PKD1* o *PKD2* normal podría ser el principal mecanismo desencadenante del quiste (modelo del segundo evento o *second hit* somático). De forma alternativa, el estado de haploinsuficiencia de *PKD1* o *PKD2* provocaría amplias fluctuaciones estocásticas del nivel del producto del gen normal, pudiendo situarlo por debajo de un umbral crítico, causante de la enfermedad, en ausencia de un segundo evento somático (modelo de haploinsuficiencia). Cada vez se descubren más datos a favor de este modelo. Sigue siendo plausible que la inestabilidad genómica asociada al estado haploide de *PKD1* o *PKD2* pudiera aumentar la probabilidad de segundos eventos somáticos, que contribuirían a la progresión de la enfermedad al conferir a los quistes una ventaja para el crecimiento o la supervivencia.

Existen amplias variaciones en el comienzo y en la gravedad de la PQRAD incluso entre miembros afectados de la misma familia. Esta variabilidad podría deberse a variaciones en la frecuencia y momento concreto de inactivación somática del alelo normal respectivo. La variabilidad en el comienzo en gravedad también podría deberse a una herencia bilineal de alelos mutantes de *PKD1* y *PKD2* o a la herencia de variantes hipomorfas o de penetrancia incompleta de uno de los genes. El mosaicismo de un progenitor en quien la mutación ha surgido *de novo* podría provocar que uno de los hijos desarrolle la enfermedad mientras que otro permanece libre de ella, a pesar de compartir un haplotipo heredado idéntico en el locus *PKD*. La herencia digénica de alelos mutantes *PKD1*, *PKHD1*, *TSC2* o *HNF1B* puede dar origen a PQRAD en la infancia.

Paradójicamente, la combinación de una inactivación condicional de las policistinas con la ablación de los cilios (al inactivar, por ejemplo, los genes ciliopáticos que codifican el componente cinesina heterotrimérica Kif3a del transporte intraflagelar [proteína IFT20]) suprime el crecimiento de los quistes renales y hepáticos en niños y adultos. Otros locus modificadores, además de los genes conocidos de esta enfermedad, así como otros factores de riesgo no genéticos (p. ej., tabaco, cafeína y hormonas sexuales masculinas), también influyen probablemente en la variabilidad de la enfermedad.

Productos génicos

El gen *PKD1* codifica PC1, que consta de un gran ectodominio modular extracelular seguido por un segmento transmembrana de 11 pasos y un corto extremo carboxiterminal citoplásmico (e-fig. 118-1). El ectodominio PC1 contiene múltiples motivos

estructurales funcionales, que también están presentes en los receptores de adhesión celular, lo que sugiere su participación en las interacciones célula-célula o célula-matriz (o ambas). La escisión de PC1 en un centro proteolítico de un receptor proximal de membrana acoplado a proteínas G situado dentro del dominio inductor de autoproteólisis del receptor acoplado a proteínas G es necesaria para su funcionamiento normal y da lugar a fragmentos N-terminal y C-terminal que se mantienen anclados. PC2, codificada por el gen *PKD2*, es una proteína de membrana multipaso que actúa como canal iónico permeable al calcio y dependiente del voltaje no selectivo, con extremos aminoterminal y carboxiterminal citoplásmicos. Sus seis segmentos transmembrana guardan similitud topológica y de secuencia con el segmento carboxiterminal con seis segmentos transmembrana de PC1. El dominio de hélice superenrollada de los extremos carboxiterminales de PC1 y PC2 interactúan entre ellos, facilitando la translocación de PC1 a la membrana plasmática y estabilizando la actividad de canal de PC2. Esta última función está regulada por la caseína cinasa 2 (*CK2β*), que se fija al dominio intracelular PLAT de la PC1.

PC1 y PC2 se expresan ampliamente en los tejidos, con cierto solapamiento congruente con su interacción directa. La expresión de PC1 es más alta en los tejidos fetales y a partir de ese momento disminuye, limitándose sobre todo al conducto colector en el riñón adulto normal. La expresión de PC1 se induce en riñones adultos lesionados. Por el contrario, la expresión renal de PC2 se mantiene a lo largo del desarrollo y es predominante en la porción ascendente gruesa y túbulo corticales distales medulares del riñón adulto normal. La PC1 se encuentra en múltiples áreas de la membrana celular, como cilios primarios, uniones de adherencia, desmosomas y uniones focales, así como en las vesículas intracelulares. La PC2 se encuentra en los cilios primarios y en la membrana basolateral, el retículo endoplásmico, el centrosoma y los husos mitóticos de las células en división. Tanto PC1 como PC2 se encuentran también en las vesículas de tipo exosoma urinarias.

Estudios experimentales han sugerido que los túbulos renales en desarrollo, con alto índice proliferativo, son más sensibles a la reducción de los niveles de PC1 o PC2 y que la intensidad de la enfermedad se modifica radicalmente dependiendo de cuándo se produzca la inactivación génica. La inactivación de *Pkd1* o *Pkd2* en ratones durante la proliferación del epitelio tubular inmaduro provoca la formación masiva de quistes y la muerte del embrión o neonato, pero, si la inactivación se produce cuando el epitelio renal ya se ha diferenciado en segmentos de nefrona reconocibles, la enfermedad resultante es leve. El mantenimiento de altos índices proliferativos en el epitelio de la nefrona distal en relación con los de la nefrona proximal podría explicar el predominio de los quistes en la nefrona distal en la PQRAD del adulto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La PQRAD tiene una presentación muy variable, incluso dentro de la misma familia. Los rasgos clínicos de la PQRAD asociada al gen *PKD2* son indistinguibles de los de la enfermedad asociada al gen *PKD1*. Sin embargo, la enfermedad por *PKD2* es más leve, con una edad media de inicio superior (alrededor de 75 años frente a 55 años para la enfermedad asociada al gen *PKD1*) debido a que se desarrollan menos quistes a edades tempranas, más que a un crecimiento más lento de los quistes. Las mutaciones del gen *GANAB* se asocian a afectación renal leve; hasta la fecha, no se han descrito correlaciones entre el tipo de mutación o su posición y la gravedad de la enfermedad.

A pesar de que la penetrancia se calcula en un 100% a los 90 años, solo la mitad de los individuos con mutaciones heterocigotas de *PKD1* o *PKD2* llegan a ser diagnosticados de PQRAD. De ellos, la mayoría se descubre en la tercera o cuarta décadas de la vida, por síntomas relacionados con la nefropatía quística. Sin embargo, la PQRAD puede desarrollarse a cualquier edad, incluso durante el primer año de vida, y puede tener una presentación extrarrenal. La nefromegalia puede dominar el cuadro clínico, con distensión, molestias o dolores abdominales; sin embargo, la nefromegalia también puede descubrirse casualmente en la exploración física o tras realizar estudios radiológicos del abdomen.

La nicturia, uno de los primeros signos de función renal alterada en la PQRAD, refleja el deterioro de la capacidad de concentración urinaria debido a la destrucción de la arquitectura renal por los quistes. La hematuria es típica, pero la proteinuria es menor que en otras muchas nefropatías. Los quistes pueden sangrar y a veces se rompen, lo que puede ocurrir espontáneamente o tras un traumatismo, provocando dolor intenso y hematuria. La anemia es menos llamativa que en otras nefropatías, probablemente debido a que la secreción de eritropoyetina se mantiene relativamente conservada. Aparecen cálculos renales (cap. 117) en el 20-36% de los pacientes, siendo los cálculos de ácido úrico algo más frecuentes que los de oxalato cálcico; entre los factores predisponentes están la estasis urinaria, la menor reabsorción de urea en la médula, el bajo pH urinario, hipocitraturia, hiperoxaluria, hipercalcemia y hipomagnesuria. La infección quística recidivante (cap. 268), generalmente por microorganismos que infectan con frecuencia las vías urinarias, se caracteriza por dolor abdominal o en fosa renal, fiebre, escalofríos, leucocitosis y, ocasionalmente, sepsis.

La afectación cardiovascular, frecuente en la PQRAD, se manifiesta por disfunción diastólica biventricular, incluso en pacientes jóvenes con presión arterial y función renal normales, aneurismas aórticos torácicos y abdominales y aneurismas

cervicocefálicos y coronarios. La hipertensión arterial está presente en alrededor del 70% de los casos antes de que aparezca la disfunción renal. El desarrollo de hipertensión a edades tempranas se asocia a un riesgo 4 veces mayor de ERT y de morbilidad cardiovascular aumentada. El riesgo de preeclampsia también es mayor que en la población general.

Se observan aneurismas intracraneales en el 4-8% de los pacientes con PQRAD asintomáticos, pero la incidencia es mayor en pacientes con antecedentes familiares de aneurismas intracraneales no rotos (riesgo del 10%) o rotos (riesgo del 20%) (cap. 380). Los aneurismas asociados a la PQRAD tienden a romperse con tamaños más pequeños y en individuos más jóvenes, como media 10 años más jóvenes que entre la población general. Aunque suelen ser clínicamente asintomáticos, hay aneurismas cerebrales intactos que pueden producir síntomas neurológicos focales y cefaleas. Por el contrario, los aneurismas que se rompen pueden provocar hemorragias subaracnoideas (cap. 380) con presentaciones aparatosas como cefalea intensa, convulsiones, alteración del nivel de conciencia y muerte. Los aneurismas aórticos y coronarios también son más prevalentes en pacientes con PQRAD, y la frecuencia de insuficiencia aórtica es mayor.

Aunque casi nunca son lo bastante graves como para causar insuficiencia hepática terminal, con la edad aparecen quistes hepáticos en el 30 al 80% de los pacientes con PQRAD, que pueden dar lugar a signos y síntomas por efecto masa, infección, hemorragia o rotura.⁴ En mujeres, la ingesta de estrógenos y la multiparidad son factores de riesgo para el desarrollo de quistes más grandes y más sintomáticos. Los quistes que se forman a veces en otros órganos, como páncreas, bazo, cerebro, ovarios, epidídimo y próstata, suelen ser asintomáticos. Pueden observarse alteraciones de los espermatozoides o de su movilidad, pero raramente provocan infertilidad masculina. Las bronquiectasias (cap. 84) son 3 veces más frecuentes, las hernias inguinales también pueden ser más prevalentes y la diverticulosis y diverticulitis del colon son más comunes en los pacientes con ERT secundaria a PQRAD.

DIAGNÓSTICO

La nefromegalia, que aparece típicamente en la tercera o cuarta décadas de la vida en personas con antecedentes familiares, y las manifestaciones extrarrenales frecuentes, como la hipertensión, son datos que hacen sospechar el diagnóstico de PQRAD. La ecografía suele confirmar el diagnóstico. Dado que solo el 75% de los afectados tienen antecedentes familiares conocidos de PQRAD, puede ser necesario el cribado de padres y abuelos asintomáticos para detectar casos de PQRAD asintomática relevante.

El diagnóstico de PQRAD puede realizarse en un sujeto asintomático mediante ecografía (fig. 118-3A). Para no confundirla con los quistes simples, frecuentes con la edad, la PQRAD se diagnostica cuando se observan al menos tres quistes renales (distribuidos en un riñón o ambos) en individuos de 15 a 29 años (sensibilidad, 0,82; especificidad, 1) o de 30 a 39 años (sensibilidad, 0,96; especificidad, 1), cuando se observan al menos dos quistes en cada riñón en individuos de 40 a 59 años (sensibilidad, 1; especificidad, 0,99) o cuando se observan al menos cuatro quistes en cada riñón en individuos de 60 años o más (sensibilidad, 1; especificidad, 1). Menos de dos quistes renales en un individuo de una familia con PQRAD de genotipo desconocido y de 40 años o más, o bien la ausencia de quistes renales en un individuo de 30 a 39 años, es suficiente para descartar la enfermedad, con valores predictivos negativos del 100 y del 99,3%, respectivamente. Una ecografía negativa es menos precisa para descartar la enfermedad en individuos menores de 30 años, por lo que se recomienda la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM). Cuando un familiar joven es evaluado como posible donante para un enfermo con PQRAD terminal, es necesario realizar una TC tridimensional o una angiografía por resonancia magnética, ya que estas pruebas pueden detectar quistes de 3 mm, a diferencia de la ecografía, que solo detecta quistes de 10 mm.

Cada vez se detectan más aneurismas cerebrales mediante RM en pacientes con PQRAD. La angiografía cerebral de cuatro vasos sigue siendo el método de referencia y a menudo se emplea en la planificación quirúrgica.

Existen pruebas comerciales para el diagnóstico de PQRAD mediante secuenciación directa del ADN que detectan mutaciones en más del 90% de los individuos afectados.⁵ La secuenciación del genoma completo podría lograr una sensibilidad y una especificidad mucho mayores que el diagnóstico, ya que permite distinguir mejor entre el gen *PKD1* y seis pseudogenes similares.⁶ Se recomienda realizar la prueba cuando los resultados de las pruebas radiológicas no sean concluyentes, en donantes jóvenes pertenecientes a una familia con PQRAD y con pruebas de imagen negativas o para facilitar el diagnóstico genético previo a la implantación.

Seguimiento de la progresión de la afectación renal

A pesar de la expansión progresiva de los quistes renales, la filtración glomerular (FG) y la creatinina sérica suelen mantenerse dentro de límites normales en los pacientes con PQRAD hasta la cuarta o la sexta décadas de la vida. Estos marcadores no son, por tanto, lo bastante sensibles para vigilar la progresión de la afectación renal, especialmente en pacientes jóvenes. La disminución del flujo sanguíneo renal es el indicador más sensible de progresión. En las fases precoces de la PQRAD, cuando la FG todavía es normal, se puede vigilar de forma fiable la progresión de la enfermedad calculando el volumen total

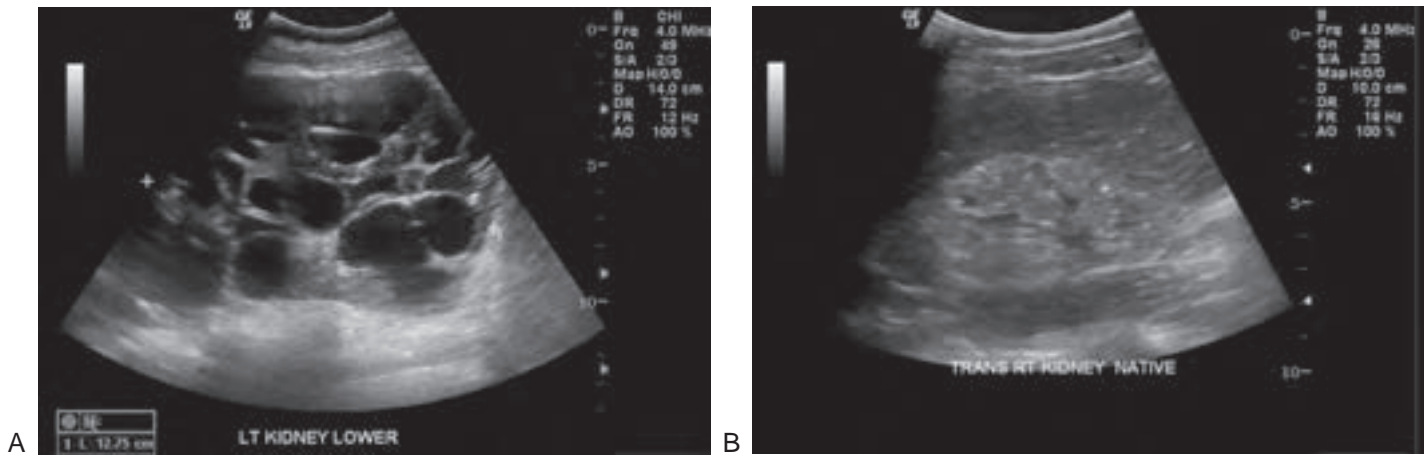


FIGURA 118-3. A. Imagen ecográfica del riñón de un paciente con poliquistosis renal autosómica dominante. B. Imagen ecográfica del riñón de un paciente con poliquistosis renal autosómica recesiva. (Por cortesía del Dr. Javier M. Romero y Jennifer A. McDowell, Massachusetts General Hospital.)

renal ajustado en función de la talla a partir de mediciones de longitud, anchura y espesor del riñón con RM, TC o ecografía. Un volumen renal basal de 600 cm^3 o superior predice el desarrollo de insuficiente renal con una precisión del 75% a los 8 años de seguimiento. Aunque la RM con contraste de gadolinio muestra con gran detalle las estructuras renales, se recomienda vigilar el volumen renal con RM sin gadolinio, especialmente en pacientes con PQRAD con FG disminuida, debido al riesgo de fibrosis sistémica nefrótica (cap. 251), que puede empeorar aún más la insuficiencia renal. El volumen renal de los pacientes con PQRAD aumenta progresivamente en la mayoría de los casos, pero a velocidades muy distintas, que oscilan desde menos del 1% anual hasta más del 10%, y la función renal disminuye al aumentar el volumen renal.⁷ Volúmenes renales superiores a 1.500 ml se acompañan a menudo de disminución de la FG y hematuria macroscópica e indefectiblemente de hipertensión arterial.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Las estrategias terapéuticas se basan en la vigilancia y el tratamiento de las complicaciones de la PQRAD y en el asesoramiento.⁸ Son fundamentales el seguimiento y el tratamiento eficaz de la hipertensión (cap. 70; v. tablas 70-5, 70-7 tablas 70-5 y 70-7), ya que los pacientes hipertensos presentan un mayor incremento anual del volumen renal, además de una mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, cardiopatía isquémica e ictus, en comparación con los normotensos. Los objetivos de control de la presión arterial son los mismos que en otras nefropatías, es decir, presión arterial de 120/80 mmHg o menos con ausencia de síntomas. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina son los fármacos antihipertensivos de primera línea en la PQRAD, con un objetivo de presión arterial de 140/90 mmHg o inferior.⁹ Sin embargo, los pacientes hipertensos con PQRAD que son jóvenes (15-49 años), se hallan en estadios 1 o 2 de la insuficiencia renal quística y no tienen diabetes mellitus ni comorbilidades cardiovasculares significativas, pueden beneficiarse de mantener presiones sanguíneas de 95/60 a 110/75 mmHg, nivel que se asocia a un aumento más lento del volumen renal total, una disminución mayor del índice de masa ventricular izquierda y una mayor reducción en la excreción urinaria de albúmina, pero no a un retraso en la reducción en la FG. La restricción de sal en la dieta también puede ser beneficiosa en el tratamiento de la PQRAD.¹⁰

El tolvaptán oral (45-90 mg por la mañana y 15-30 mg por la tarde, según tolerancia) reduce el aumento del volumen renal total y el deterioro de la función renal en pacientes con aclaramiento de creatinina normal y en pacientes con insuficiencia renal moderada y avanzada. También puede reducir el dolor renal. El efecto clínico, pequeño, pero significativo, podría deberse a proliferación celular reducida, a efectos hemodinámicos intrarrenales directos o a ambos. Sin embargo, el tolvaptán también se asocia a afectación hepática 4 veces mayor y casi el 25% de los pacientes no lo toleran.¹¹

El tratamiento de las infecciones del tracto urinario (cap. 268) y la prevención de la nefrolitiasis (cap. 117) son idénticos que en la población general y se basan en el tratamiento antimicrobiano y el aumento de la ingesta de líquidos, respectivamente. Las infecciones de los quistes renales y hepáticos responden bien a antibióticos lipófilos con capacidad de penetrar en el quiste, como ciprofloxacino, trimetoprim, clindamicina y vancomicina. La elección del antibiótico se realiza en función de las sensibilidades en los cultivos de sangre u orina.

Los quistes pueden sangrar y romperse, provocando dolor y hematuria, que generalmente se tratan de forma conservadora con reposo y analgésicos; es mejor evitar los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) debido a su acción antiagregante plaquetaria y a su posible toxicidad renal. Como alternativas pueden

emplearse paracetamol en dosis de 500 mg hasta cada 4 h en caso de dolor leve o moderado y fármacos no opiáceos como el tramadol en dosis de 50 mg hasta cada 4 h para el dolor moderado a intenso. Se pueden añadir opiáceos orales o transdérmicos (v. tabla 27-4) si es necesario. Se debe aconsejar a los pacientes con riñones agrandados que eviten los deportes de contacto y, si los riñones son muy grandes, deben evitar el uso de cinturones y cinturones de seguridad. Algunos pacientes con quistes especialmente dolorosos pueden responder a la aspiración del líquido del quiste, al destechamiento de este o a la esclerosis con etanol.

La nefrectomía está raramente indicada antes de la aparición de la ERT. Los tratamientos renales sustitutivos, incluido el trasplante renal (cap. 122), son tan eficaces, al menos, como en otras causas de ERT.¹²

El gran agrandamiento quístico del hígado observado con frecuencia en mujeres de mediana edad con PQRAD hace que sea prudente evitar la toma de estrógenos y los embarazos repetidos. La hepatectomía parcial ha logrado mejorar la calidad de vida en pacientes con hepatomegalia importante.

No se recomienda el cribado mediante angiografía por resonancia magnética en personas asintomáticas sin antecedentes familiares de aneurisma cerebral o hemorragia subaracnoidea. Si se aconseja, no obstante, en individuos con antecedentes personales o familiares¹³ y en quienes experimenten cefaleas intensas o síntomas o signos del sistema nervioso central de nueva aparición. También se puede contemplar en sujetos con ocupaciones de alto riesgo, como pilotos de avión y pacientes con ansiedad incapacitante. El riesgo de que un paciente con antecedentes familiares desarrolle un nuevo aneurisma tras una angiografía por resonancia magnética inicialmente negativa es del 2,6% tras un seguimiento medio de 9,8 años, por lo que el nuevo cribado cada 5 o 10 años puede ser suficiente en estos casos, sobre todo en pacientes con hipertensión de comienzo precoz o antecedentes de tabaquismo intenso. Los individuos asintomáticos con antecedentes familiares de aneurismas cerebrales y angiografía por resonancia magnética positiva deben ser seguidos estrechamente por un neurocirujano y vigilados mediante angiografía por resonancia magnética anual. La decisión de practicar un pinzamiento quirúrgico o una embolización endovascular debe tomarse en función de la edad del paciente, el tamaño del aneurisma y su localización, así como de los antecedentes de hemorragia cerebral previa (cap. 380).

Debe avisarse a los pacientes de que sus hijos tienen una probabilidad del 50% de heredar la mutación de la línea germinal causante de la enfermedad. El diagnóstico mediante ADN es el más útil para identificar la mutación prenatalmente o antes de la implantación. En el futuro, la mayor disponibilidad y menor coste del diagnóstico a través del ADN y el desarrollo de nuevas y prometedoras opciones terapéuticas convertirán el asesoramiento en un componente cada vez más importante de la prevención.

Tratamientos experimentales

Los esfuerzos terapéuticos se dirigen en la actualidad contra la proliferación excesiva del epitelio quístico y la secreción anómala de líquido hacia el interior de los quistes (e-fig. 118-2). El octreótido es un análogo metabólicamente estable de somatostatina que puede (a dosis de 40 mg cada 28 días) reducir la expansión de los quistes renales, aunque no hace más lenta la pérdida de función renal y también se acompaña de efectos secundarios considerables. Los inhibidores del complejo de rapamicina 1, como sirolimús y everlimús, no han resultado eficaces, y el sirolimús es poco seguro e ineficaz en pacientes con PQRAD con insuficiencia renal. El bosutinib, un inhibidor doble oval de las tirosina cinasas Src/Bcr-Abl, puede reducir el aumento del volumen renal, pero no se ha demostrado que reduzca el deterioro de la FG. Se está realizando un ensayo de fase IIa sobre el tratamiento de la PQRAD con tesevatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa multirreceptor.

PRONÓSTICO

La velocidad de progresión de la nefropatía es mayor en varones con hipertensión mal controlada, diagnosticados en edades tempranas, con mutaciones de *PKD1* (sobre todo truncamientos) y cuando el volumen renal total es mayor.¹⁴ Los quistes renales se desarrollan antes en la enfermedad por *PKD1* que por *PKD2*, aunque la velocidad de expansión es similar, lo que indica que la diferencia fenotípica básica afecta a la aparición del quiste y no a su crecimiento. Mientras que la presencia de un familiar afectado que haya desarrollado ERT a los 60 años es muy predictiva de enfermedad por *PKD1* (valor predictivo positivo, 100%; sensibilidad, 75%), el desarrollo de ERT después de los 70 años en un familiar es muy predictivo de enfermedad por *PKD2* (valor predictivo positivo, 95%; sensibilidad, 75%). Alrededor del 5% de todos los pacientes con PQRAD y aneurismas cerebrales fallecen debido a la rotura de un aneurisma.

POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La PQRAR es una enfermedad multiorgánica de la infancia caracterizada por PQR grave precoz con dilatación de los conductos colectores renales, hipertensión sistémica, disgenesia de la placa ductal biliar en recién nacidos y fibrosis del espacio porta en niños mayores.¹⁵

BIOPATOLOGÍA

La PQRAR se ha relacionado con mutaciones heterogéneas de un único gen, *PKHD1* (*polycystic kidney and hepatic disease 1*). El gen *PKHD1* se localiza en el cromosoma 6q21, posee 67 exones y abarca una región genómica de unas 470 kb; el segmento de lectura abierta más largo es de 12.222 pares de bases de longitud. El gen *PKHD1* codifica una proteína de membrana especial de tipo I, la fibrocistina/poliductina, de 4.074 aminoácidos, que consta de un gran segmento extracelular y un corto extremo carboxiterminal citoplásmico. No está clara la función fisiológica precisa de la fibrocistina/poliductina en los epitelios del conducto colector y el conducto biliar, pero se sabe que sus dominios intervienen en la motilidad y la invasión celular, en la fijación de proteínas e hidratos de carbono extracelulares, y en la catálisis de la hidrólisis de polisacáridos. Transcritos de *PKHD1* empalmados de forma alternativa codifican una proteína de membrana con dominios extracelulares variables, así como formas que carecen del segmento transmembrana. Mutaciones homocigotas de un codón finalizador de *PKHD1* se asocian a nefropatía perinatal, mientras que los pacientes con mutaciones homocigotas en codones con sentido alterado se pueden manifestar más tarde debido a que se produce algo de proteína funcional.

La fibrocistina/poliductina se expresa predominantemente en los conductos colectores corticales y medulares, y en las porciones gruesas ascendentes del asa de Henle. También se encuentra en menor medida en páncreas, hígado y pulmones, que también se ven afectados en la PQRAR. La fibrocistina/poliductina, como otras muchas proteínas cistógenas, se encuentra también en los cuerpos basales y en los cilios apicales primarios, lo que sugiere que es importante para mantener la integridad estructural de los cilios.

La pérdida de la proteína fibrocistina/poliductina hace que disminuya la PC2. Las interacciones entre fibrocistina/poliductina y PC2 pueden regular la entrada de calcio mediada por PC2. Se ha propuesto que la cistogenia de la PQRAD y la PQRAR comparten un mecanismo común y que la variabilidad del fenotipo depende del grado de expresión de PC2 en cada paciente. Sin embargo, los quistes renales pueden originarse en cualquier parte de la nefrona y se separan de ella en la PQRAD, pero se originan en la nefrona distal y permanecen unidos a ella en la PQRAD, lo que indica que probablemente existan vías de señalización adicionales, específicas de cada enfermedad y producto génico, que explicarían estas diferencias anatómicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la PQRAD puede detectarse por el descubrimiento radiológico de quistes renales antes del nacimiento o en la vida adulta, generalmente se manifiesta por masas abdominales bilaterales e insuficiencia renal en la infancia. La tasa de mortalidad es del 30%, debido a hipoplasia pulmonar grave; esta hipoplasia pulmonar probablemente se deba al oligohidramnios secundario a la nefropatía intrauterina. La hipertensión es casi universal, aparece típicamente antes de que sea evidente la insuficiencia renal y probablemente acelere el deterioro de la función renal. Pueden observarse manifestaciones de disfunción tubular renal como poliuria, enuresis, hiponatremia y acidosis metabólica hiperclorémica. También pueden producirse complicaciones relacionadas con infección y rotura de quistes, aunque la hematuria es poco frecuente. La ERT puede tardar hasta 20 años en desarrollarse y en unos pocos casos no llega a producirse.

La fibrosis hepática, secundaria a dilatación de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos, se manifiesta por colangitis ascendente recidivante (cap. 146) y por hipertensión portal con esplenomegalia y varices esofágicas. La fibrosis pancreática con repercusión clínica es rara.

DIAGNÓSTICO

La demostración mediante ecografía abdominal (fig. 118-3B) o TC de unos riñones poliústicos simétricamente alargados y que conservan su morfología reniforme (debido a dilatación microquística uniforme de los conductos colectores) y de fibrosis hepática no detectable para diagnosticar una PQRAR. A diferencia de los quistes de la PQRAD, los de la PQRAR tienden a mantener sus conexiones con las nefronas originarias.

Aparte de algún hermano afectado ocasionalmente, no suele haber antecedentes familiares. Para distinguir entre PQRAR y PQRAD, especialmente en niños o adultos jóvenes, puede ser necesaria una biopsia de hígado para documentar una fibrosis hepática no detectable de otro modo. Las pruebas de diagnóstico genético de la PQRAR son útiles para establecer un diagnóstico definitivo, sobre todo en pacientes con enfermedad de aparición tardía y también para el diagnóstico preimplantacional y prenatal.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Al no existir un tratamiento específico para la PQRAR, los objetivos terapéuticos se centran en la detección precoz y el tratamiento de complicaciones como hipertensión, infecciones de las vías urinarias o quísticas, ERT e hipertensión portal. Los pacientes con PQRAR que presentan enfermedad renal perinatal pueden requerir un trasplante de riñón al final de la niñez. El tratamiento de la hipertensión portal puede requerir un trasplante hepático o una derivación portosistémica (cap. 145). El tratamiento de la hipertensión se inicia con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina (v. tablas 70-5 y 70-7), que suelen ser eficaces. Como en todos los niños con ERT, es fundamental vigilar la nutrición y la osteodistrofia renal (cap. 121). Con la mejoría de la sensibilidad de las pruebas de diagnóstico genético, el asesoramiento genético adquirirá un papel más activo en la prevención.

PRONÓSTICO

En los pacientes con PQRAR, las tasas de mortalidad más altas se dan durante el primer año de vida. Alrededor del 50 al 80% de los pacientes que sobreviven este período viven más de 15 años.

NEFRONOPTISIS

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La nefronoptisis (NFP) es la causa genética de ERT más frecuente en la infancia y adolescencia, donde representa entre el 5 y el 15% de los casos de ERT.¹⁶ Se trata de un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones de diversos genes que codifican nefrocistinas, proteínas expresadas en el centrosoma y el cuerpo basal de los cilios primarios y también algunas en las uniones de adherencia o en las adhesiones focales de los epitelios. Mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas de al menos 20 genes conocidos (*NPHP1* a *NPHP20*) explican en torno al 30% de los casos. Se han descrito variantes infantil, juvenil y de la adolescencia en función de la edad media de aparición de la ERT. La NFP infantil se caracteriza por mutaciones del gen *NPHP2*. La forma juvenil más frecuente es la causada por el gen *NPHP1* y la forma adolescente se debe a mutaciones de *NPHP3*. Al igual que en otras nefropatías de origen genético, la progresión a ERT depende en parte del tipo y la gravedad del defecto genético.

La nefronoptisis se caracteriza anatomopatológicamente por fibrosis intersticial renal, por atrofia tubular con engrosamiento y destrucción de la membrana basal y por quistes y divertículos renales localizados sobre todo en las asas de Henle y los túbulos distales a la altura de la unión corticomedular. El tamaño renal suele ser normal o disminuido, excepto en la rara variante infantil que provoca ERT hacia los 3 años. La expresión de genes *NPHP* en localizaciones extrarrenales explica las alteraciones retinianas, neurológicas, hepáticas y esqueléticas asociadas. Cada uno de los genes *NPHP* se asocia a un fenotipo algo distinto, aunque algunos comparten fenotipos comunes, explicados por interacciones proteína-proteína entre dos o más nefrocistinas. Los síndromes cerebeloso-ocular-renal asociados con la NFP pueden incluir a veces una retinitis pigmentaria de aparición precoz, cuando el síndrome es causado por mutaciones de *NPHP5* y *NPHP6*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de presentación son poliuria, retraso del crecimiento y anemia. La poliuria aparece pronto, debido a la menor capacidad de concentración de la orina y a la pérdida de sal. El retraso del crecimiento se relaciona con la deshidratación crónica, y la aparición de ERT condiciona tanto retraso del crecimiento como anemia. La presión arterial es normal y no hay edemas antes del desarrollo de insuficiencia renal. No hay hematuria ni

proteinuria, o son mínimas. Los pacientes con mutaciones de genes *NPHP* específicos pueden presentar también defectos oculares, apraxia oculomotora, amaurosis congénita, retinitis pigmentaria, anomalías de los nervios, ataxia cerebelosa, convulsiones, fibrosis hepática, defectos esqueléticos, escoliosis, fisura palatina y transposición visceral.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se fundamenta en la sospecha clínica de la enfermedad en un niño o adolescente que presenta ERT y manifestaciones extrarrenales como movimientos oculares anómalos, retraso mental y polidactilia. El diagnóstico diferencial incluye displasia renal, PQRAD de inicio precoz, obstrucción de las vías urinarias y PQRAR. Deben practicarse ecografía abdominal, RM (sin gadolinio), electrorretinografía y evaluación neurológica y oftalmológica completa para estudiar el estado renal, hepático, retiniano y neurológico del paciente. Una ecografía renal que muestre pérdida de la diferenciación corticomedular, aumento de la ecogenicidad del parénquima y en ocasiones pequeños quistes medulares o corticomedulares en un riñón de tamaño normal o moderadamente disminuido es muy sugestiva de NFP juvenil en un niño con uremia grave. Pueden ser necesarias pruebas genéticas para establecer un diagnóstico concluyente. Si no se dispone de pruebas genéticas, puede ser necesaria la biopsia renal para buscar signos de nefritis tubulointersticial crónica que confirmen el diagnóstico.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es en buena medida sintomático y se centra en la insuficiencia renal progresiva y la necesidad de diálisis y trasplante. Es factible realizar pruebas genéticas prenatales en familias con diagnóstico genético de NFP. Las pruebas de ADN son las más útiles para identificar la mutación de la línea germinal prenatalmente o antes de la implantación.

NEFROPATÍA TUBULOINTERSTICIAL AUTOSÓMICA DOMINANTE (NEFROPATÍA QUÍSTICA MEDULAR)

La nefropatía tubulointersticial autosómica dominante (NTAD) es un grupo de trastornos genéticos caracterizados por herencia autosómica dominante, quistes medulares y pérdida lentamente progresiva de la función renal a partir de la adolescencia.¹⁷ Es menos frecuente que la NFP autosómica recesiva, con la cual comparte una serie de rasgos histológicos, como la desintegración de la membrana basal tubular, la formación de quistes tubulares, y la inflamación y la fibrosis tubulointersticiales.

Las mutaciones de cuatro genes, uromodulina (*UMOD*, *MCKD2*), mucina 1 (*MUC1*, *MCKD1*), renina (*REN*) y *HNF1B*, causan NTAD. El gen *UMOD* del cromosoma 16p12 codifica una proteína no ciliar de 85 kDa, la uromodulina, que se expresa en el lado luminal del epitelio renal de la rama ascendente gruesa del asa de Henle y de los túbulos contorneados distales tempranos. La nefropatía por uromodulina (también conocida como nefropatía hiperuricémica juvenil familiar de tipo 1, enfermedad por almacenamiento de uromodulina y nefropatía glomeruloquística) es el subtipo más frecuente y representa la mayoría de los casos de NTAD. Las mutaciones en la uromodulina dificultan el funcionamiento del transportador de Na-K-2Cl sensible a la furosemida en la membrana apical de la rama gruesa ascendente, lo que provoca pérdidas leves de sodio y contracción de la volemia, con aumento secundario de la reabsorción de urato en el túbulo proximal e hiperuricemia. La acumulación intracelular de la proteína mutante causa la muerte de las células tubulares. Los pacientes afectados no tienen una mayor incidencia de infecciones de las vías urinarias ni de cálculos renales. El gen *MUC1* del cromosoma 1q21 codifica la mucina 1, una proteína transmembrana expresada en la nefrona distal, el tubo digestivo, las vías respiratorias y la piel, sin función conocida. El fenotipo NTAD-MUC1, que se limita al riñón, representa aproximadamente el 30% de las NTAD. La gota y la hiperuricemia se manifiestan tarde, y son secundarias a la pérdida de función renal.

Las mutaciones del gen *REN*, que codifica la renina en el cromosoma 1q32.1, son causas más raras de NTAD. Las manifestaciones clínicas y analíticas son similares a las de otros estados con renina baja. La anemia, causada por la disminución de los niveles de angiotensina, precede al desarrollo de insuficiencia renal crónica. La hiperuricemia es temprana, probablemente debido a la hipotensión relativa y al aumento de la absorción proximal de ácido úrico. La acumulación de renina anormal provoca la muerte de las células tubulares e insuficiencia renal crónica.

La nefropatía por *HNF1B* se debe a mutaciones de un gen ampliamente expresado, el gen que codifica el factor de transcripción factor nuclear hepatocítico 1 β (*HNF1B*), localizado en el cromosoma 17q12 y que interviene en el desarrollo de diversos tejidos, como el riñón, el hígado, el páncreas y el aparato genital. Esta nefropatía quística puede ir acompañada de distintas manifestaciones renales y extrarrenales (v. tabla 118-1).

La función renal puede ser normal o evolucionar a ERT. Ni el tipo ni la posición de la mutación se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Los quistes corticomedulares, que están presentes en la mayoría de los adultos, no siempre se pueden visualizar en la ecografía o la TC, ya que tienden a ser muy pequeños. El diagnóstico de presunción se basa en los antecedentes familiares claros y un sedimento urinario suave con mínima proteinuria. Es necesario realizar un análisis de mutaciones para establecer el diagnóstico definitivo.

Salvo por lo que respecta al tratamiento de la hiperuricemia y la gota, cuando estén presentes (cap. 257), el abordaje de la insuficiencia pancreática (en la NTAD-HNF1B) y de la hipotensión arterial y la hiperpotasemia (en la NTAD-REN) es similar al de los pacientes con NFP.

ESPONGIOSIS MEDULAR RENAL

La espongirosis medular renal es una enfermedad poco frecuente de patogenia desconocida y caracterizada por dilataciones adquiridas congénitamente de los conductos colectores medulares internos y papilares, hipercalcemia y una leve alteración de la concentración y acidificación urinaria secundaria a disfunción tubular.¹⁸ El riñón en esponja medular no suele ser hereditario, aunque se ha descrito una herencia autosómica dominante en varias familias. Los pacientes suelen consultar por hematuria microscópica o macroscópica y cálculos renales recidivantes, generalmente en la segunda o tercera décadas de la vida. La espongirosis medular renal puede ser también un hallazgo casual en una urografía intravenosa, donde se observa una acumulación característica del material de contraste en los conductos colectores quísticos. La ERT es poco frecuente y el pronóstico a largo plazo es excelente.

OTROS SÍNDROMES QUÍSTICOS HEREDITARIOS

El síndrome de Bardet-Biedl (BBS) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por pérdida de visión; obesidad; hipertensión; distrofia de manos, riñones y genitales masculinos; retraso del desarrollo de las habilidades motoras; y problemas de conducta. Se han identificado mutaciones en al menos 14 genes BBS implicados en el mantenimiento y el funcionamiento de los cilios. En torno al 45% de los casos se deben a mutaciones de *BBS1* o *BBS10*, pero en alrededor del 25% de los casos no se ha identificado el gen defectuoso. En los riñones aparecen sobre todo quistes y dilataciones calcificadas que se diagnostican mejor con la urografía intravenosa que con la ecografía. La afectación de la función renal es frecuente y constituye una causa importante de mortalidad.

El síndrome oral-facial-digital es una ciliopatía poco frecuente que afecta al desarrollo neurológico y se caracteriza por malformaciones en cerebro, cara, cavidad bucal y dedos. Se hereda con un patrón dominante ligado a X y se debe a defectos del gen *OFD1*, que codifica la proteína *OFD1*, expresada en el centrosoma y el cuerpo basal de los cilios primarios, aunque su función no se ha determinado. Se observan quistes renales (sobre todo glomerulares) en hasta el 50% de los pacientes, todos ellos de sexo femenino; los hombres portadores de la mutación fallecen en el útero. Se ha descrito ERT en niñas y mujeres afectadas de 11 a 72 años.

La poliquistosis renal con hipoglucemia hiperinsulinémica causan mutaciones bialélicas del gen *PMM2*, que codifica la fosfomanomutasa 2, una isomerasa implicada en la síntesis de dolicol-P-oligosacáridos. La PQRHH se manifiesta en la primera infancia con convulsiones hipoglucémicas secundarias a una secreción alterada de insulina, riñones glomeruloquísticos hipertrofiados y, ocasionalmente, quistes hepáticos. La gravedad de la poliquistosis es variable y son pocos los pacientes que progresan a ERT.¹⁹

Otros trastornos autosómicos dominantes con formación de quistes son la esclerosis tuberosa y el síndrome de von Hippel-Lindau (cap. 389). En la esclerosis tuberosa, la formación de quistes suele asociarse a hipertensión; esta enfermedad puede parecerse a la PQRAD y se acompaña de una incidencia de alrededor del 5% de carcinoma de células renales. En el síndrome de von Hippel-Lindau, la formación de quistes puede asemejarse a la PQRAD, y lo que es más importante, el síndrome se asocia a una incidencia del 25% de carcinoma de células renales.

NEFROPATÍA QUÍSTICA ADQUIRIDA

La nefropatía quística adquirida se limita fundamentalmente a la población con ERT en diálisis (cap. 122). Los quistes se forman a partir de dilataciones de los túbulos proximales y distales en pequeños riñones con insuficiencia terminal, independientemente de su causa, modo de diálisis o presencia de un riñón trasplantado funcionante. Entre los factores de riesgo identificados están la duración de la ERT, la edad, el sexo masculino, la raza negra y la hipopotasemia crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La nefropatía quística adquirida suele ser asintomática, pero en ocasiones los riñones pueden alcanzar gran tamaño y ocasionar molestias abdominales y dolor. La hemorragia quística es más frecuente que la infección y se manifiesta por dolor en fosa renal, anemia o hematuria. La complicación más importante de la nefropatía quística adquirida es la degeneración maligna, dando lugar a un carcinoma de células renales (cap. 187). Los

carcinomas suelen manifestarse por hematuria y son entre 2 y 200 veces más frecuentes en pacientes con nefropatía quística adquirida que en otros enfermos en diálisis.

La nefropatía quística adquirida se diagnostica mediante ecografía o TC, al observarse quistes renales múltiples bilaterales en un paciente con insuficiencia renal crónica o ERT preexistente. A diferencia de en la PQRAD y la PQRAR, los riñones no suelen estar aumentados de tamaño y no hay antecedentes familiares de PQR. La TC o la RM renal son preferibles para detectar quistes en riñones pequeños y para detectar neoplasias malignas.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

No existe ninguna estrategia para prevenir la aparición o retrasar la expansión de los quistes renales en los pacientes en hemodiálisis, aunque los quistes pueden estabilizarse o revertirse tras un trasplante renal exitoso. La hematuria macroscópica o de nueva aparición es sospechosa de carcinoma de células renales (cap. 187), que debe ser evaluado con ecografía y TC con contraste. Cualquier indicio de formación de tabiques, material sólido o captación de contraste en un quiste es sospechoso de carcinoma y justifica plantear la nefrectomía.

PRONÓSTICO

La nefropatía quística adquirida asintomática no afecta a la supervivencia. La incidencia de carcinoma de células renales en pacientes con nefropatía quística adquirida es de aproximadamente un 0,18% anual. Aunque es menos frecuente que existan metástasis en el momento del diagnóstico en la nefropatía quística adquirida que en otros pacientes con carcinoma de células renales, las tasas de mortalidad a los 5 años son más altas, probablemente debido a la coexistencia casi invariable de ERT.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2014;371:2255-2266.
- A2. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. Effect of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease by CKD stage: results from the TEMPO 3:4 trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:803-811.
- A3. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1930-1942.
- A4. Casteleijn NF, Blais JD, Chapman AB, et al. Tolvaptan and kidney pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: secondary analysis from a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:210-219.
- A5. Myint TM, Rangan GK, Webster AC. Treatments to slow progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Nephrology (Carlton).* 2014;19:217-226.
- A6. Ruggenenti P, Gentile G, Perico N, et al. Effect of sirolimus on disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and CKD stages 3b-4. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:785-794.
- A7. Tesar V, Ciechanowski K, Pei Y, et al. Bosutinib versus placebo for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:3404-3413.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

119

NEFROPATÍAS HEREDITARIAS Y ALTERACIONES DEL DESARROLLO DEL TRACTO URINARIO

LISA M. GUAY-WOODFORD

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEFROPATÍAS HEREDITARIAS

El túbulo proximal es el responsable de la reabsorción de la mayor parte de la glucosa, aminoácidos, ácido úrico, fosfato, bicarbonato y proteínas de bajo peso molecular que se filtran. El asa de Henle y la nefrona distal reabsorben alrededor del 30% del cloruro

sódico filtrado y el 50% de los cationes divalentes filtrados. El tubo colector, sometido al control regulador de la aldosterona, realiza un ajuste fino de la reabsorción de sodio y secreta iones potasio e hidrogeniones. En el tubo colector terminal, la hormona antiurética regula la reabsorción de agua y la concentración de la orina.

Los trastornos tubulares renales hereditarios son un grupo de afecciones en las que se altera la reabsorción tubular renal normal de iones, solutos orgánicos y agua (cap. 108) debido a defectos en genes simples. Estos defectos se pueden clasificar según el segmento de la nefrona afectado (tabla 119-1).

Alteraciones de la función del túbulo proximal CISTINURIA

La cistinuria se caracteriza por la reabsorción defectuosa en el túbulo proximal de cistina y aminoácidos dibásicos, lo que da lugar al aumento de excreción de cistina y al riesgo de formación de cálculos urinarios con cistina (cap. 117).² Este rasgo autosómico recesivo tiene una prevalencia estimada de 1 cada 7.000 personas. Se han identificado dos genes de cistinuria: *SLC7A9*, que codifica el propio canal luminal de transporte, y *SLC3A1*, que codifica la subunidad reguladora del transportador. Varios estudios amplios indican que las mutaciones de *SLC3A1* son más frecuentes que las de *SLC7A9*. Las mutaciones de *SLC3A1* producen cistinuria tipo A, las de *SLC7A9* causan cistinuria tipo B y las mutaciones de ambos genes (heterocigotos compuestos) producen cistinuria tipo AB.

Aunque la gravedad de la enfermedad es similar en todos los tipos de cistinurias, la presentación clínica puede ser muy variable, y la enfermedad puede debutar desde la lactancia a la séptima década de la vida. Los cálculos de cistina son radiopacos y a menudo forman nidos para cálculos secundarios de oxalato cálcico. Los síntomas consisten en cólico renal, que se puede asociar a obstrucción y/o infección del tracto urinario. Los niños afectados se pueden identificar por los niveles elevados de cistina en orina, pero las pruebas deben realizarse después de que el transporte tubular haya madurado por completo (a los 2 años de edad). Existen pruebas genéticas, pero no se realizan habitualmente, por lo que el diagnóstico se establece sobre todo por el análisis de los cálculos y/o por el análisis cuantitativo en la orina de 24 h.

El tratamiento conservador con alcalinización de la orina e incremento de la diuresis es suficiente en muchos pacientes con cistinuria. Sin embargo, la formación recidivante de litiasis puede causar lesión renal y precisa el tratamiento con agentes tiólicos, como la D-penicilamina (dosis pediátrica, 20-40 mg/kg/día divididos en cuatro dosis; dosis de adultos, 0,5-2 g/día divididos en cuatro dosis), α -mercapto-propionilglicina (dosis pediátrica, 10-15 mg/kg/día divididos en tres dosis; dosis de adultos, 0,8-1,2 g/día divididos en tres dosis) o captopril (dosis pediátrica, 12,5 mg/kg/día divididos en dos dosis; dosis de adultos, 50 mg tres veces al día), para formar puentes disulfuro con la cistina y mantener la concentración urinaria de cistina libre por debajo de 250 mg/l.

CISTINOSIS

La cistinosis es la causa heredada más frecuente de síndrome de Fanconi renal. También afecta a los ojos, músculos, sistema nervioso central, pulmones y varios órganos endocrinos. Es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones del gen *CTNS*, que codifica la cistinosisina, un transportador lisosómico de cistina. Los defectos de este transportador provocan la acumulación de cristales intralisosómicos de cistina y una destrucción celular generalizada.

Se han descrito tres presentaciones clínicas.³ La forma más grave es la cistinosis del lactante (clásica), que se manifiesta en el primer año de vida con acidosis tubular renal, retraso del crecimiento y aparición de un síndrome de Fanconi renal, con aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia y proteinuria de bajo peso molecular. La lesión renal progresiva suele provocar insuficiencia renal terminal en la infancia. Una forma menos grave, de comienzo tardío (juvenil o intermedio) produce disfunción renal en la adolescencia y cursa con depósito de cistina en la córnea. La forma más leve, una forma ocular no nefropática, produce fotofobia, pero no problemas renales.

El tratamiento fundamental de la cistinosis es la cisteamina oral (dosis: 60-90 mg/kg/día o 1,35-1,9 g/m²/día divididos cada 6 h), un aminotiol que puede disminuir en un 90% el contenido intracelular de cistina. En los pacientes bien tratados, la cisteamina retrasa el deterioro renal funcional, mejora el crecimiento, previene el hipotiroidismo y disminuye el contenido muscular de cistina. Por ello, el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado y rápido son críticos para prevenir o retrasar de forma significativa las complicaciones de la cistinosis. En un estudio aleatorizado, la dosificación dos veces al día de bitartrato de cisteamina de liberación retardada (a aproximadamente el 70% de la dosis habitual del paciente) resultó tan eficaz como la cisteamina para reducir las concentraciones de cistina en los leucocitos en pacientes con cistinosis nefropática,⁴ que está aprobada por la Food and Drug Administration de EE. UU. y por la Agencia Europea de Medicamentos.

ENFERMEDAD DE DENT

La enfermedad de Dent es un trastorno tubular renal recesivo ligado a X caracterizado por proteinuria de bajo peso molecular, hipercalcemia con nefrocalcinosis e insuficiencia renal progresiva.⁴ La proteinuria de bajo peso molecular es la manifestación clínica más constante, pero en las otras manifestaciones de disfunción tubular

TABLA 119-1 NEFROPATÍAS HEREDITARIAS SEGÚN EL SEGMENTO DE LA NEFRONA

SEGMENTO DE NEFRONA	TRASTORNO	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS RENALES PRINCIPALES
TÚBULO PROXIMAL			
	Glucosuria renal	AR	Glucosuria aislada
	Acidosis tubular renal proximal	AR	Acidosis metabólica hiperclorémica hipopotasémica
	Deficiencia de anhidrasa carbónica II	AR	Acidosis tubular renal mixta proximal y distal
	Enfermedad de Hartnup	AR	Aminoaciduria neutra
	Intolerancia a la proteína lisinúrica	AR	Intolerancia a proteínas, aminoaciduria básica
	Cistinuria	AR	Tipo A: cálculos urinarios Tipo B: cálculos urinarios
	Cistinosis	AR	Infantil: síndrome de Fanconi renal Comienzo tardío: síndrome de Fanconi renal No nefropática: síndrome de Fanconi renal
	Raquitismo hipofosfatémico	Ligada a X AD AR	Pérdida renal de fosfato, hipofosfatemia Pérdida renal de fosfato, hipofosfatemia Pérdida renal de fosfato, hipofosfatemia
	Enfermedad de Dent	Ligada al X	Enfermedad de Dent 1: nefrocalcinosis, cálculos urinarios, proteinuria de bajo peso molecular Enfermedad de Dent 2: nefrocalcinosis, cálculos urinarios, proteinuria de bajo peso molecular
	Síndrome de Lowe	Ligada al X	Síndrome de Fanconi renal
	Intolerancia hereditaria a la fructosa	AR	Síndrome de Fanconi renal
	Tirosinemia tipo I	AR	Síndrome de Fanconi renal
	Enfermedad de Wilson	AR	Síndrome de Fanconi renal
	Síndrome de Fanconi-Bickel	AR	Síndrome de Fanconi renal con glucogenosis hepatorenal
	Hipouricemia renal	AR	Hipouricemia, nefrolitiasis e insuficiencia renal aguda inducida por el ejercicio
ASA DE HENLE			
	Síndrome de Bartter	AR AD	Tipo 1: alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica Tipo 2: alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica Tipo 3: alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica Tipo 4: alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica Tipo 5: alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica
TÚBULO DISTAL			
	Síndrome de Gitelman	AR	Alcalosis metabólica hipoclorémica hipopotasémica
	Hipomagnesemia familiar con hiper calciuria	AR	Grave pérdida renal de magnesio y calcio
	Hipomagnesemia aislada	AD	Pérdida renal de magnesio
	Síndrome SeSAME (síndrome EAST)	AR	Hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipomagnesemia
TUBO COLECTOR			
	Síndrome de Liddle	AD	Hipertensión hiporreninémica
	Hiper aldosteronismo remediable por glucocorticoides	AD	Hipertensión hiporreninémica
	Exceso aparente de mineralocorticoides	AR	Hipertensión hiporreninémica
	Seudohiperaldosteronismo de tipo 1	AR AD	AR: acidosis metabólica hiponatrémica hipopotasémica AD: acidosis metabólica hiponatrémica hipopotasémica
	Seudohiperaldosteronismo de tipo 2 (síndrome de Gordon)	AD	Hipertensión hiporreninémica con hiperpotasemia
	Acidosis tubular renal distal	AR AD	AR: acidosis metabólica hiperclorémica hipopotasémica AD: acidosis metabólica hiperclorémica hipopotasémica
	Deficiencia de anhidrasa carbónica de tipo II	AR	Acidosis tubular renal mixta proximal y distal
	Diabetes insípida nefrógena	Ligada al X AR y AD	Ligada al X: defecto de la concentración urinaria AR y AD: defecto de la concentración urinaria

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; SeSAME, convulsiones, sordera neurosensorial, ataxia, discapacidad intelectual (retraso mental) y desequilibrios electrolíticos.

proximal la variabilidad es muy amplia. Se han descrito presentaciones atípicas, como con proteinuria de rango nefrótico, con calciuria normal y con hipopotasemia. En dos tercios de los pacientes, la enfermedad se debe a mutaciones del gen *CLCN5* (Dent-1). Una pequeña proporción de los pacientes presentan mutaciones del gen *OCRL1* (Dent-2), el gen asociado al síndrome oculocerebrorenal de Lowe. La hiper calciuria disminuye al disminuir la filtración glomerular y generalmente desaparece hacia la edad de 30 años. La insuficiencia renal terminal se produce con una edad mediana de 40 años.

Alteraciones de la función del asa de Henle y del túbulo distal

TRASTORNOS DE BARTTER-GITELMAN

Los síndromes de Bartter-Gitelman son un grupo de trastornos que se caracterizan por una reducción notable del transporte de sal en la rama ascendente gruesa del asa de Henle (síndrome de Bartter) o en el túbulo contorneado distal (síndrome de Gitelman).⁵

El síndrome de Bartter es un trastorno autosómico recesivo producido por mutaciones en uno de cuatro genes: *SLC12A2*, que codifica el cotransportador sodio-potasio-

TABLA 119-2 CARACTERÍSTICAS DE LAS ACIDOSIS TUBULARES RENALES HEREDITARIAS

TRASTORNO	DEFECTO DEL TRANSPORTE RENAL	pH URINARIO MÍNIMO DURANTE LA ACIDOSIS	SUPLEMENTO ALCALINO	HAU EN LA ACIDOSIS
Acidosis tubular renal proximal	↓ Reabsorción proximal de bicarbonato	< 5,5	Niños: 10-15 mEq HCO ₃ ⁻ /kg/día	0 o +
Deficiencia de anhidrasa carbónica II	↓ Reabsorción proximal de bicarbonato y ↓ acidificación distal	Variable	Variable	0 o +
Acidosis tubular renal distal	↓ Acidificación distal	> 5,5	Adultos: 1-3 mEq HCO ₃ ⁻ /kg/día Niños: 3-6 mEq HCO ₃ ⁻ /kg/día	+ +

HAU, hiato aniónico urinario ($[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-]$); HCO₃⁻, bicarbonato. En la acidosis tubular renal, el HAU suele ser 0 o positivo, mientras que, en las acidosis metabólicas asociadas a enfermedad diarreica, el HAU es negativo.

cloruro NKCC2; *KCNJ1*, que codifica el canal del ion potasio ROMK1; *CLCNKB*, que codifica el canal basolateral del ion cloruro ClC-Kb; y *BSND*, que codifica la barttina, una subunidad reguladora necesaria para anclar el canal basolateral del cloruro a la membrana. Los defectos de estos genes causan el síndrome de Bartter de los tipos I, II, III y IV, respectivamente. Los cuatro síndromes se caracterizan por alteración del transporte de sal en la rama gruesa ascendente. Además, las mutaciones graves de aumento de función de *CASR*, el gen que codifica el receptor sensor de calcio extracelular, CaSR, puede causar un fenotipo de tipo Bartter (denominado Bartter de tipo V) que se diferencia de los otros por su transmisión autosómica dominante y la hipercalciuria hipocalcémica asociada. La mayoría de los pacientes con síndrome de Gitelman presentan defectos de *SLC12A3*, el gen que codifica el cotransportador de sodio-cloro NCCT. Sin embargo, una minoría de los pacientes con fenotipo de Gitelman presentan mutaciones de *CLCNKB*.

Los pacientes con síndrome de Bartter muestran pérdida renal de sal, hipotensión arterial, poliuria, alcalosis metabólica hipopotasémica e hipercalciuria con un riesgo variable de nefrocalcinosis. El síndrome de Bartter simula los efectos del tratamiento crónico con furosemida (e-fig. 119-1). Sin embargo, los individuos con síndrome de Gitelman presentan un trastorno que recuerda a los efectos de la administración a largo plazo de tiacidas: pérdida renal de sal más leve, presión arterial normal, alcalosis metabólica hipopotasémica, hipomagnesemia e hipocalciuria. Las diferencias clínicas entre los síndromes de Bartter y Gitelman se relacionan con la gravedad de la pérdida de sal, mientras que las diferencias fenotípicas entre los tipos I a V de Bartter se correlacionan con las funciones fisiológicas específicas de los transportadores o canales individuales en el riñón y otros órganos.

El elemento principal del tratamiento consiste en la reposición de las pérdidas de agua y sal y la suplementación de potasio para mantener unos niveles séricos superiores a 3 mEq/dl. En los pacientes con síndrome de Gitelman que presentan hipopotasemia sintomática persistente a pesar de un buen cumplimiento del tratamiento o que sufren efectos secundarios inaceptables, puede ser eficaz el tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida 10-20 mg diarios), un antagonista selectivo de aldosterona (eplerenona 150 mg diarios) o una combinación de estos fármacos.⁶ En pacientes con síndrome de Bartter perinatal (tipo I o tipo II) pueden ser útiles los antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., indometacina 2-4 mg/kg/día divididos en dos a cuatro dosis). En pacientes con síndrome de Gitelman y síndrome de Bartter tipo III, se puede necesitar un suplemento oral de magnesio para mantener unos niveles séricos superiores a 1,2 mg/dl.

Alteraciones de la función del tubo colector SÍNDROME DE LIDDLE (SEUDOALDOSTERONISMO)

El síndrome de Liddle es una forma de hipertensión autosómica dominante sensible a la sal (cap. 70) producida por una mutación de las subunidades β o γ del canal epitelial del sodio, que se expresa en la superficie apical de las células del tubo colector y desempeña un papel fundamental en el mantenimiento del equilibrio de la sal y la presión arterial.⁷ Tanto la subunidad β como la subunidad γ regulan la actividad de canal de la subunidad α. Las mutaciones de cualquiera de las subunidades reguladoras producen un aumento de la actividad del canal epitelial del sodio y síndrome de Liddle. La hipertensión grave se presenta por lo general en la infancia, con signos de alcalosis metabólica hipopotasémica que semeja un aldosteronismo primario. Sin embargo, la secreción de renina y aldosterona está suprimida en este trastorno. Las alteraciones clínicas pueden mejorar con una dieta baja en sal más diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, 5-20 mg/día o triamtereno, 100-200 mg dos veces al día), que actúa como un antagonista del canal epitelial del sodio.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL

La acidosis tubular renal distal (ATRD) se produce por un fallo de las células intercaladas α del tubo colector para excretar ácidos fijos (v. fig. 110-1).⁸ Se han descrito tanto formas autosómicas recesivas como autosómicas dominantes de ATRD. Estas alteraciones hereditarias incluyen mutaciones de genes que codifican la enzima anhidrasa carbónica II, el intercambiador cloruro-bicarbonato AE1 o subunidades de la bomba de protones

hidrógeno-adenosina trifosfatasa vacuolar (H⁺-ATPasa de tipo V). Las mutaciones del gen *SLC4A1* que codifica la proteína AE1 producen una ATRD autosómica dominante y se asocian muy pocas veces con las formas recesivas de esta enfermedad. Las mutaciones de las subunidades de la H⁺-ATPasa son las causas principales de ATRD autosómica recesiva. Las ATPasas de tipo V son complejos proteicos ubicuos de múltiples subunidades, que median el transporte de protones dependiente de ATP. En el riñón, las ATPasas de tipo V son las principales bombas de protones en la nefrona distal y participan en la secreción neta de protones (generación de bicarbonato) o en la reabsorción de protones (secreción neta de bicarbonato). Los defectos de dos genes, *ATP6B1* and *ATP6N1B*, que codifican subunidades de la H⁺-ATPasa, producen ATRD asociada o no con hipoacusia neurosensorial.

Las consecuencias clínicas consisten en acidosis metabólica hiperclorémica hipopotasémica, retraso del crecimiento, hipercalciuria, hipocitraturia, nefrocalcinosis, nefrolitiasis, raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. La ATRD clásica se puede distinguir de otras acidosis metabólicas por un pH urinario inadecuadamente alto (> 5,5), una disminución de la excreción neta de ácido, un hiato aniónico urinario positivo y una concentración baja de amonio urinario (tabla 119-2). El tratamiento con suplementos alcalinos (1-3 mEq/kg/día en adultos y 3-6 mEq/kg/día en niños) suele ser eficaz para corregir la acidosis. Al contrario que en la ATR proximal, la pérdida de potasio urinario puede mejorar con el tratamiento alcalino como única medida.

DESARROLLO DEL RIÑÓN Y EL TRACTO URINARIO

El riñón y el tracto urogenital humanos se desarrollan a partir de tres estructuras embrionarias principales: el mesénquima metanéfrico, el conducto mesonéfrico (conducto de Wolff) y la cloaca (fig. 119-1). En las semanas 4 o 5 de gestación, el brote ureteral se origina como un divertículo del conducto mesonéfrico. Las interacciones recíprocas entre las ramificaciones del brote ureteral y el mesénquima metanéfrico inducen el desarrollo renal, donde el metanefros experimenta una transformación epitelial para formar los glomérulos y los túbulos proximales y distales. Las ramificaciones del brote ureteral originan los tubos colectores, la pelvis renal, el uréter y el trigono vesical. Se cree que la nefrogenia se completa hacia la semana 36 de gestación.

De forma simultánea a los acontecimientos nefrógenos iniciales, el tabique urorectal divide la cloaca en el seno urogenital y el futuro recto. A partir del conducto mesonéfrico se desarrolla el trigono de la vejiga urinaria, que constituye la parte posterior de la pared vesical. En las semanas 5 o 6 de gestación, el segundo conducto genital (conducto mülleriano) aparece y discurre paralelo al conducto de Wolff. En los hombres, el conducto mülleriano regresa después, mientras que el conducto de Wolff da origen al epidídimo, los conductos deferentes, las vesículas seminales y el conducto eyaculador. En las mujeres, el conducto de Wolff regresa y los conductos de Müller se fusionan para formar el primordio ureterovaginal, que se une con el seno urogenital y da lugar al útero, los oviductos y la parte proximal de la vagina. El resto del alantoides forma el uraco, un cordón fibroso que conecta la vejiga con el ombligo.

ANOMALÍAS DEL TRACTO URINARIO

Las anomalías congénitas del riñón y las vías urinarias abarcan un conjunto diverso de malformaciones estructurales causadas por defectos en el desarrollo del sistema urinario.⁹ Estas anomalías se detectan aproximadamente en 1 de cada 500 ecografías fetales y representan alrededor del 20-30% de todas las anomalías identificadas en el período prenatal. Aunque los casos familiares a menudo son atribuibles a mutaciones de un solo gen, la mayoría de los casos esporádicos parecen deberse a interacciones complejas de múltiples variantes génicas y factores ambientales.¹⁰

La malformación más frecuente (~20%) es la obstrucción de la unión pieloureteral. Las anomalías del parénquima renal pueden consistir en agenesia, hipoplasia, displasia, malrotación y ectopia. Entre las alteraciones pieloureterales están el megauréter, el uréter ectópico, el riñón en herradura, la duplicidad del sistema colector y el reflujo vesicoureteral. Pueden aparecer simultáneamente anomalías de las válvulas uretrales

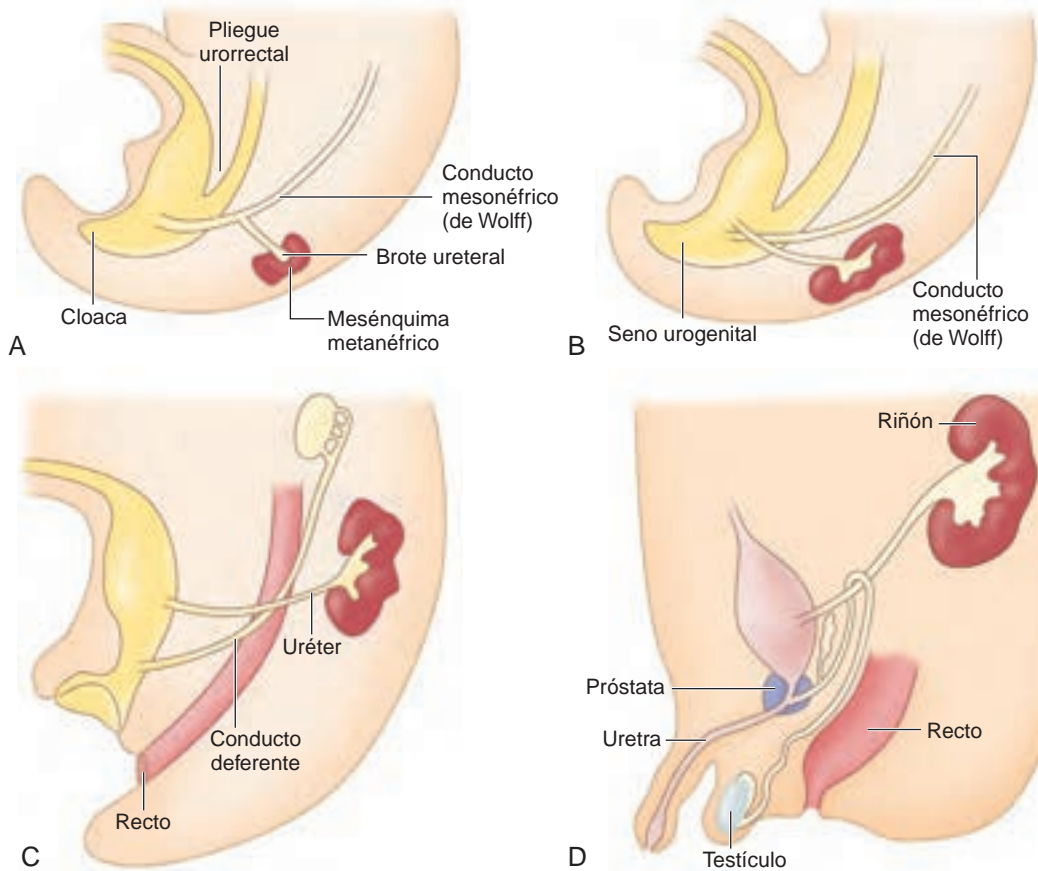


FIGURA 119-1. Fenómenos clave en el desarrollo del tracto urinario. En el embrión de 4 semanas, el brote ureteral aparece desde el conducto de Wolff (A). Las interacciones recíprocas entre las ramificaciones del brote ureteral y el mesénquima metanéfrico inducen el desarrollo del riñón. De forma simultánea, la cloaca se divide por el pliegue uorrectal en el seno urogenital y el futuro recto (B). En el embrión masculino de 8 semanas, el conducto de Wolff comienza a originar el epidídimo, las vesículas seminales y la parte caudal del conducto deferente (C). A las 9 semanas, el crecimiento axial de la columna vertebral fetal impulsa el ascenso renal desde la pelvis a su posición lumbar final. Los genitales externos se desarrollan entre las semanas 8 y 16 y los testículos comienzan su descenso en el 7.º mes de gestación (D).

posteriores. La vigilancia ecográfica prenatal ha mejorado mucho la detección y la rapidez en el inicio del tratamiento, aunque estos trastornos siguen siendo una causa importante de mortalidad infantil, así como de morbilidad en niños mayores y adultos, incluso con progresión a insuficiencia renal.

AGENESIA RENAL

La *agenesia renal* refleja un fracaso completo de la nefrogenia. La agenesia unilateral puede ocurrir como una alteración aislada o como un componente de alteraciones sindrómicas, como el síndrome de Turner (cap. 220). Como entidad aislada, la ausencia completa de un riñón aparece en 1 de cada 1.000-1.500 personas. La incidencia es más alta en hombres y su frecuencia es algo mayor en el lado izquierdo; en cerca de la mitad de los pacientes, el uréter y el hemitrigono homolaterales también están ausentes. El riñón restante suele estar aumentado de tamaño por hipertrofia compensadora, pero puede ser ectópico o presentar malrotación. Se observa reflujo vesicoureteral en el lado contralateral en alrededor del 30% de los pacientes.

La agenesia renal se suele asociar con anomalías genitales, lo que sugiere que representa un defecto del campo de desarrollo. En las mujeres, la ausencia del oviducto ipsilateral y la malformación del útero y la vagina se deben a un mal desarrollo del conducto de Müller, mientras que en hombres, las estructuras derivadas del conducto de Wolff, tales como los conductos deferentes y las vesículas seminales, a menudo están ausentes. Otras anomalías asociadas pueden afectar al sistema cardiovascular (30%), al sistema musculoesquelético (14%) y a la glándula suprarrenal (10%). Se observa agenesia renal unilateral en el 30% de los pacientes con el síndrome VACTERL, una asociación de defectos vertebrales, anales, cardíacos, traqueoesofágicos, renales y de los miembros.

La agenesia renal bilateral tiene una incidencia estimada de 1 de cada 4.000 nacimientos y se asocia con fenotipo de Potter, que consiste en hipoplasia pulmonar, una cara característica y deformidades de la columna y las extremidades. Estos niños nacen con un grado crítico de hipoplasia pulmonar que es incompatible con la supervivencia. La asociación familiar de agenesia renal uni- o bilateral, displasia renal e hidronefrosis congénita aparece en el síndrome hereditario de adislplasia renal (entrada 191830 de OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man), una rara enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable.

HIPOPLASIA RENAL

El término *hipoplasia renal* describe unos riñones pequeños con nefronas normalmente diferenciadas, pero disminuidas en número. La *oligomeganefronia* describe una forma de hipoplasia renal bilateral con una notable reducción del número de nefronas e hipertrofia asociada de los glomerulos y túbulos individuales. Esta anomalía aparece de forma esporádica como defecto aislado del desarrollo que debe diferenciarse de la atrofia renal adquirida y de trastornos genéticos, nefronoptosis y nefropatía tubulointerstitial autosómica dominante (antes conocida como nefropatía quística medular). La función renal disminuye lentamente, con progresión a enfermedad renal terminal en la segunda o tercera décadas de la vida.

DISPLASIA RENAL

La displasia renal, que se puede asociar con varias anomalías del tamaño renal, se debe a una diferenciación metanéfrica anómala que causa la presencia de elementos renales con una diferenciación anómala y/o incompleta. Los pequeños riñones displásicos suelen denominarse *aplásicos*. Los grandes riñones displásicos a menudo son quísticos; el tipo más extremo se denomina *displasia renal multiquística*.

La displasia unilateral puede ser asintomática hasta bien entrada la vida adulta. Los pequeños riñones aplásicos y los grandes riñones displásicos multiquísticos no son funcionantes y se pueden distinguir de la agenesia renal mediante pruebas de imagen. El uréter ipsilateral suele ser atrésico. Son frecuentes las malformaciones contralaterales, como obstrucción y reflujo vesicoureteral. Los riñones multiquísticos unilaterales involucionan con el tiempo y a menudo desaparecen. La aplasia unilateral y la displasia multiquística pueden ser manifestaciones de un síndrome hereditario de adislplasia renal. Los riñones displásicos multiquísticos bilaterales son incompatibles con la supervivencia neonatal.

Anomalías estructurales de los riñones y los uréteres

ECTOPIA Y MALROTACIÓN RENALES

El desarrollo del riñón metanéfrico se inicia caudalmente. A la 9.ª semana de gestación, el riñón ha ascendido a su nivel normal (L1-L3) y la pelvis renal ha rotado 90° hacia la línea media. Las alteraciones del ascenso y/o el fracaso de la rotación son frecuentes. La ectopia renal bilateral se suele asociar con fusión renal. La anomalía de fusión más

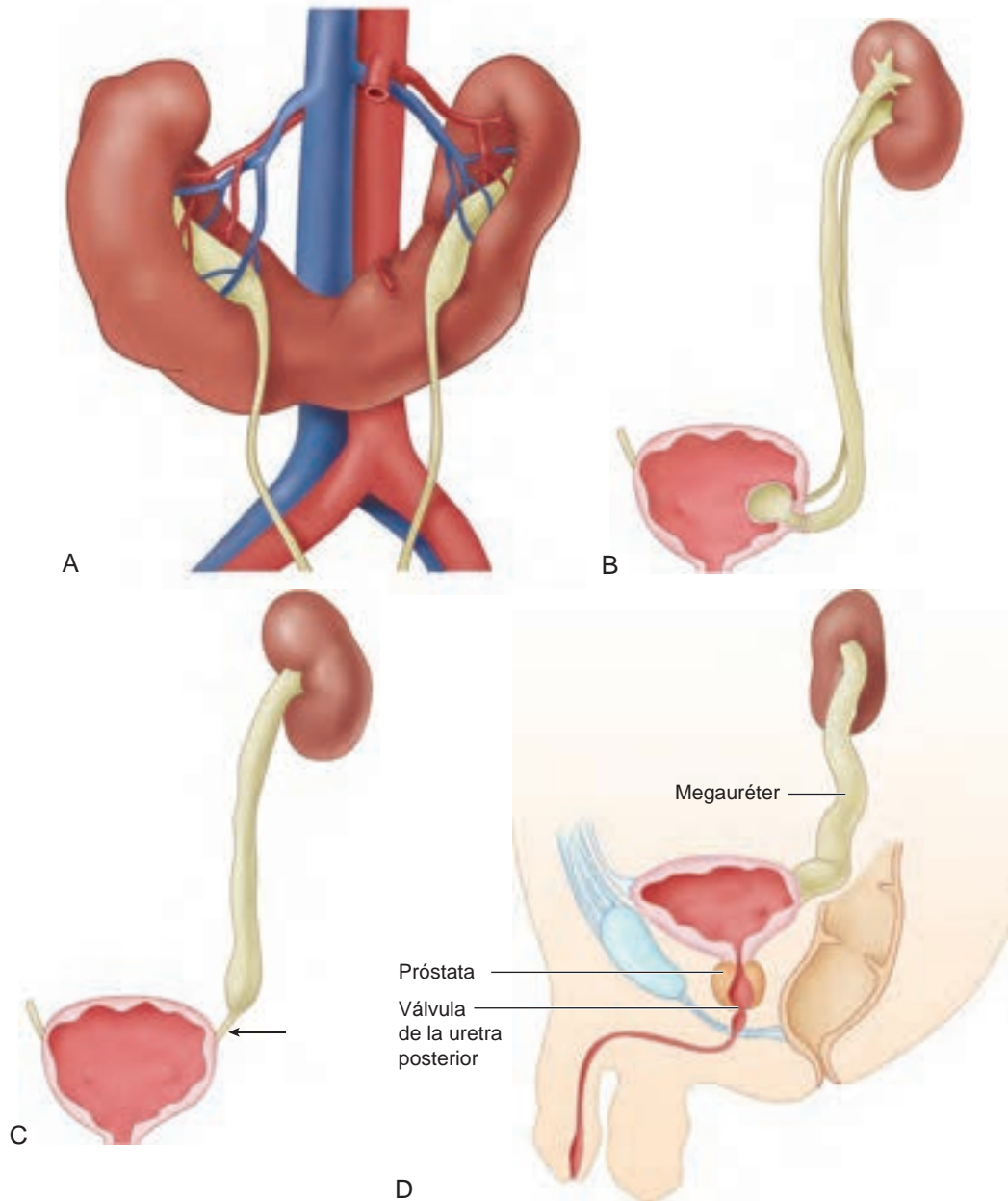


FIGURA 119-2. Alteraciones del desarrollo del tracto urinario. A. Riñón en herradura. B. Uréter ectópico asociado con ureterocele. C. Megauréter con segmento aperistáltico (flecha). D. Obstrucción del tracto de salida de la vejiga producida por válvulas de la uretra posterior.

frecuente es el riñón en herradura, que aparece en 1 de cada 500 recién nacidos con un predominio masculino 2:1. El ascenso renal está impedido por la raíz de la arteria mesentérica inferior (fig. 119-2A). Una ectopia renal cruzada puede aparecer con o sin fusión. Los riñones supernumerarios (adicionales) suelen ser ectópicos y de localización variable. Aunque casi un 33% de los pacientes con ectopia renal permanecen asintomáticos, la asociación de una pelvis renal malrotada aumenta el riesgo de hidronefrosis, infección y formación de cálculos.

ANOMALÍAS PIELOURETERALES

La obstrucción de la unión pieloureteral impide el flujo de la orina desde la pelvis renal al uréter. Es una de las anomalías del tracto urinario más frecuentes en niños y se produce en 1 de cada 500 nacidos vivos. En la obstrucción congénita de la unión pieloureteral, las alteraciones urológicas del sistema contralateral son comunes, incluidas la agenesia renal, displasia renal, displasia multiquistica y reflujo vesicoureteral. La obstrucción de la unión pieloureteral puede aparecer en adultos secundaria a compresión externa, acodamiento o estenosis del uréter proximal. La intervención quirúrgica está indicada si se existe un deterioro asociado de la función renal, pielonefritis, cálculos o dolor.

El *hidrocáliz* o *hidrocalicosis* es la dilatación de un cáliz mayor que puede aparecer por una obstrucción intrínseca, como en la estenosis infundibular, o en el contexto de una compresión extrínseca de la pelvis, como la debida a vasos o quistes parapiélicos.

En comparación, la *megacalicosis* representa una lesión displásica no obstructiva que se ve sobre todo en hombres, en quienes los cálices están dilatados y generalmente aumentados en número. La hipoplasia medular renal asociada produce malformación de las papilas renales.

Los *divertículos caliciales* son estructuras quísticas conectadas con un cáliz menor por un estrecho canal adyacente. En las pruebas de imagen, estos divertículos se suelen rellenar con material de contraste, lo que los distingue de los quistes renales parenquimatosos.

La duplicación parcial de la pelvis renal y el uréter es una anomalía común que aparece con mayor frecuencia en mujeres, suele ser unilateral y es asintomática desde el punto de vista clínico.

ANOMALÍAS URETERALES

Un *uréter ectópico* suele reflejar una duplicación renal y ureteral completa. Alrededor de un 10% son bilaterales. El uréter ectópico suele drenar el polo superior displásico de una duplicidad renal y se inserta por debajo de la unión vesicoureteral normal en la parte baja del trigono de la vejiga o en la uretra proximal. El uréter ectópico aparece con mucha mayor frecuencia en mujeres, y los sitios de inserción incluyen la vagina y la vulva, con la consiguiente incontinencia. Un uréter ectópico a menudo se asocia con un ureterocele, una dilatación quística del uréter terminal (fig. 119-2B). En los niños,

los ureterocelos se pueden asociar con infección del tracto urinario y obstrucción del cuello vesical o incluso del uréter contralateral. En los adultos, la presentación clínica suele implicar una infección asociada, cálculos ureterales o ambos.

Un megauréter, o dilatación marcada del uréter, tiene múltiples causas posibles, como la obstrucción ureteral intrínseca por un cálculo, obstrucción del tracto de salida vesical, reflujo vesicoureteral y compresión externa del uréter distal. Por el contrario, el megauréter primario se debe a una obstrucción funcional del uréter distal por un segmento sin peristaltismo (fig. 119-2C).

REFLUJO VESICoureTERAL

En el tracto urinario normal, el reflujo urinario de la vejiga hacia los uréteres se impide por un mecanismo funcional similar a una válvula a nivel de la unión vesicoureteral. La competencia de esta válvula depende de varios factores críticos, tales como la longitud intramural del uréter, la posición del orificio ureteral en la vejiga y la integridad de la musculatura de la pared vesical.

El reflujo vesicoureteral primario se produce por incompetencia de la unión vesicoureteral secundaria a una menor longitud del segmento submucoso de uréter y a la posición lateral ectópica de su orificio. La incidencia estimada es del 1-2% en niños. El agrupamiento familiar del reflujo vesicoureteral indica que en su patogenia intervienen factores genéticos. Sin embargo, no existe consenso sobre el tipo de herencia.

A medida que el uréter intramural se alarga con la edad, el reflujo vesicoureteral primario tiende a remitir o desaparecer. El reflujo vesicoureteral también puede ser secundario a un desarrollo inadecuado obstructivo del tracto urinario inferior en los niños, tal como en el síndrome de la tríada y en las válvulas de la uretra posterior, o secundario a masas que obstruyan la vejiga o la uretra (en adultos). En el reflujo vesicoureteral tanto primario como secundario, el reflujo intrarrenal puede originar el desarrollo de una nefropatía por reflujo, una lesión tubulointersticial (cap. 114) asociada con cicatrices macroscópicas en los polos renales. Además, el desarrollo de una lesión glomerular compatible con glomerulosclerosis segmentaria y focal (cap. 113) puede producir proteinuria, hipertensión y pérdida progresiva de la función renal.

Se diagnostica reflujo vesicoureteral primario en el 30 al 40% de los niños a quienes se realizan pruebas de imagen tras sufrir infecciones del tracto urinario (cap. 268). El tratamiento de estos niños ha sido controvertido tanto en lo relativo a la profilaxis antibiótica como a la corrección quirúrgica. No obstante, existe coincidencia en que las infecciones frecuentes del tracto urinario, los grados más altos de reflujo vesicoureteral y la presencia de disfunción vesical e intestinal son factores de riesgo importantes para el desarrollo de cicatrices de la corteza renal y en que las tasas de resolución espontánea del reflujo y de éxito del tratamiento quirúrgico endoscópico dependen de la disfunción vesical e intestinal.

En un ensayo aleatorizado sobre niños con reflujo vesicoureteral de grado I a IV, la profilaxis antimicrobiana no disminuyó el riesgo de nefroesclerosis, que fue significativamente más frecuente en los riñones con reflujo de grado IV que en los riñones con reflujo de bajo grado o sin reflujo. La corrección quirúrgica ha sido la base tradicional del tratamiento de los grados graves de reflujo vesicoureteral, aunque la inyección endoscópica de copolímero de poliácido-poliálcool puede corregir el reflujo vesicoureteral de grados IV y V con una tasa de éxito del 83%, comparable a la corrección quirúrgica. Se están realizando más estudios para determinar si este enfoque mínimamente invasivo, que puede repetirse si es necesario,¹¹ debería convertirse en el tratamiento de primera línea en estos pacientes.

Alteraciones del tracto urinario inferior

SÍNDROME DE LA TRÍADA (SÍNDROME DE ABDOMEN EN CIRUELA PASA, SÍNDROME DE EAGLE-BARRETT)

El síndrome de la tríada, también denominado síndrome de abdomen en ciruela pasa o síndrome de Eagle-Barrett, comprende varias anomalías, incluidas la deficiencia o ausencia congénita de la musculatura de la pared abdominal, dilatación ureteral macroscópica, engrosamiento de la pared vesical, hipoplasia prostática y ausencia de descenso testicular bilateral (criptorquidia). El síndrome completo solo se manifiesta en hombres, y los supervivientes suelen ser estériles. Los pacientes con síndrome incompleto pueden tener anomalías de la musculatura de la pared abdominal, vejiga y tracto urinario superior; el 3% de estos pacientes son mujeres. Aunque los fenómenos moleculares específicos todavía no se han definido, los defectos del desarrollo mesenquimatoso parecen causar una diferenciación deficiente de la próstata y la vejiga, aplasia del músculo liso ureteral con la consecuente ausencia de peristaltismo ureteral y grados variables de displasia renal. El 75% de los pacientes con síndrome de la tríada tienen malformaciones asociadas del sistema cardiovascular, aparato digestivo y esqueleto. En el período posnatal inmediato, el pronóstico depende de la gravedad de las anomalías extragenitourinarias. El pronóstico a largo plazo se basa en el grado de displasia renal y en el éxito del tratamiento urodinámico.

ANOMALÍAS VESICALES

La extrofia vesical se produce por un defecto del cierre de la línea media de la pared anterior inferior del abdomen, la vejiga y los genitales externos. Las anomalías se han

atribuido a un defecto primario de la diferenciación de la membrana cloacal, pero los fenómenos moleculares precisos siguen sin estar claros. En los casos graves, la extrofia vesical se puede asociar con ano imperforado y atresia rectal. Los estudios clínicos sugieren una correlación entre el éxito de la reconstrucción vesical y la conservación de la función renal a largo plazo.

En los adultos, la vejiga neurógena o neuropática (cap. 23) responde a diversas causas, como los traumatismos del sistema nervioso central, ictus, enfermedad de Parkinson, traumatismos espinales, esclerosis múltiple y lesión de nervios periféricos por cirugía o traumatismos. En los niños, el mielomeningocele (espina bífida) es la causa más frecuente de disfunción vesical neurógena. Otras formas de mielodisplasia, como la disrafia espinal (espina bífida oculta) o la agenesia sacra son etiologías menos frecuentes.

VÁLVULAS DE LA URETRA POSTERIOR

En los niños varones, las válvulas de la uretra posterior son la causa más frecuente de obstrucción del tracto de salida de la vejiga, con la consiguiente hidronefrosis y megauréter bilaterales. Sin embargo, entre todos los lactantes con hidronefrosis, solo el 10% tienen estas válvulas. La obstrucción uretral se produce por una reabsorción defectuosa de los pliegues mucosos en la uretra posterior, justo a nivel distal del *veru montanum* de la uretra prostática. Como consecuencia, se produce dilatación de la uretra proximal, hipertrofia y trabeculación de la pared vesical, reflujo vesicoureteral asociado y grados variables de displasia renal (fig. 119-2D). Las estrategias de tratamiento quirúrgico dependen de la edad del niño y del grado de insuficiencia renal asociada.¹² La supervivencia y el pronóstico renal a largo plazo dependen de la gravedad de la displasia renal asociada.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, et al. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1112-1120.
- A2. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, et al. Renal scarring in the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:54-61.
- A3. De Badiola FI, Soria R, Vagni RL, et al. Results of treatment of grades IV and V vesicoureteral reflux with endoscopic injection of polyacrylate polyalcohol copolymer. *Front Pediatr*. 2013;1:1-4.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

120

HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA Y PROSTATITIS

STEVEN A. KAPLAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA DEFINICIÓN

La glándula prostática está formada por cuatro zonas: periférica, central, transicional y estroma. También puede dividirse en lóbulos: anterior, posterior, lateral y medio (fig. 120-1). La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es un trastorno que puede producir síntomas de las vías urinarias inferiores que pueden tener un impacto negativo importante sobre la calidad de vida. Las molestias provocadas por la HBP pueden deberse a dificultades de vaciado (p. ej., retardo miccional, chorro débil, esfuerzo abdominal y micción prolongada) o a dificultad para controlar el almacenamiento urinario (p. ej., urgencia miccional, nicturia). HBP es un diagnóstico histológico definido por la proliferación del músculo liso y las células epiteliales de la zona transicional de la próstata.

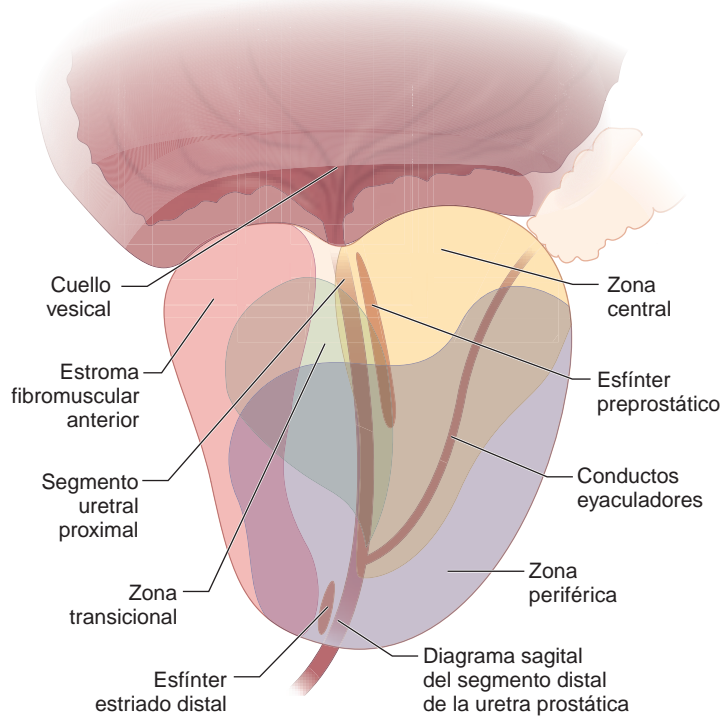


FIGURA 120-1. Anatomía de la próstata.

EPIDEMIOLOGÍA

La edad es el principal factor de riesgo de la HBP. Alrededor del 50% de los hombres mayores de 50 años y el 90% de los octogenarios desarrollan datos histológicos de HBP.¹ De ellos, en torno al 50% presentarán síntomas apreciables del tracto urinario inferior, cuya prevalencia aumenta de modo lineal entre los 40 y los 80 años.

BIOPATOLOGÍA

Cuando la vejiga se va llenando de orina, normalmente es capaz de mantener una presión intravesical baja a través de la estimulación nerviosa simpática, a pesar del aumento de volumen. Sin embargo, una próstata agrandada puede provocar síntomas del tracto urinario inferior por obstrucción directa del flujo urinario o por aumento del tono muscular prostático. Los hombres con obstrucción infravesical por HBP a menudo presentan un detrusor hiperactivo y también pueden sufrir retención urinaria. Además, cambios en la vascularización de la próstata o la vejiga urinaria pueden contribuir a la aparición de síntomas. El grado de crecimiento de la próstata, que puede contribuir (y afectar) a la intensidad de los síntomas, es muy variable. El aumento del volumen resulta típicamente de la combinación de hipertrofia estromal e hiperplasia glandular, sobre todo en la zona central. En la HBP, el volumen prostático calculado supera los 30 ml.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del tracto urinario inferior a menudo indican la presencia de obstrucción infravesical secundaria a HBP. Los síntomas pueden empeorar significativamente la calidad de vida relacionada con la salud y se clasifican en síntomas de vaciado (retardo, chorro débil, esfuerzo abdominal y micción prolongada), de llenado (polaquiuria, urgencia, nicturia, incontinencia de urgencia y micciones de pequeño volumen) o posmiccionales (goteo posmiccional, vaciamiento incompleto).² La mayoría de los pacientes con síntomas del tracto urinario inferior consultan por una combinación de estos síntomas. Los síntomas de la vejiga hiperactiva (cap. 23) y los síntomas del tracto urinario inferior secundarios a la HBP a menudo coinciden.

DIAGNÓSTICO

La evaluación debe comenzar con la revisión de los antecedentes médicos y las medicaciones del paciente. La anamnesis debe incluir cualquier causa de disfunción vesical, como enfermedades cerebrovasculares, procedimientos quirúrgicos o enfermedades prostáticas previas. Los diuréticos y algunos medicamentos sin receta, como descongestionantes nasales y antihistamínicos, pueden exacerbar los síntomas urinarios del paciente. Además, factores dietéticos como el agua, la cafeína, el alcohol y los edulcorantes artificiales pueden influir en gran medida sobre las manifestaciones clínicas, al actuar como irritantes vesicales directos o como diuréticos. Los síntomas urinarios deben ser evaluados de forma normalizada con instrumentos validados como la International Prostate Symptom Score (IPSS) (fig. 120-2) y observados a lo largo del tiempo.

Hay que realizar una exploración física abdominal, ya que el hallazgo de una vejiga palpable podría indicar la presencia de retención urinaria. La exploración física debe incluir un tacto prostático para evaluar el tamaño y la posible presencia de nódulos. El tacto rectal proporciona solo una estimación aproximada del tamaño prostático, ya que solo se palpa la mitad posterior de la glándula.³ Es importante realizar también una exploración neurológica dirigida para evaluar el estado mental del paciente, su estado de deambulación, la función neuromuscular de las extremidades inferiores y el tono del esfínter anal.

Pruebas de laboratorio

Debe realizarse un análisis de orina para descartar hematuria e infección del tracto urinario (cap. 268). Debe determinarse también el antígeno prostático específico (PSA), que puede detectar cánceres de próstata asintomáticos (cap. 191) que podrían requerir tratamiento incluso en hombres que no serían candidatos a tratamiento en caso de no presentar síntomas. Sin embargo, los resultados deben interpretarse con cautela, ya que la cifra de PSA se relaciona con el volumen prostático incluso en ausencia de cáncer. Si hay dudas diagnósticas, se deben determinar parámetros objetivos como el flujo máximo urinario, mediante flujometría, y el volumen residual posmiccional de la vejiga, mediante ecografía. Aunque no existe relación directa entre los síntomas del tracto urinario inferior y parámetros objetivos como el tamaño prostático o la velocidad del flujo, tanto el volumen prostático como los niveles de PSA suelen predecir el avance de los síntomas. La obstrucción infravesical prolongada puede progresar a vaciamiento vesical incompleto, ureterohidronefrosis bilateral y, finalmente, insuficiencia renal aguda y/o crónica.

Otras causas de disfunción vesical que deben tenerse en cuenta al estudiar hombres con síntomas del tracto urinario inferior son el cáncer vesical (cap. 187), la diabetes (cap. 216), las estenosis uretrales y los cálculos vesicales. La ausencia de hematuria indica que el cáncer vesical es poco probable, pero hay que realizar una cistoscopia en los hombres con síntomas de HBP que presenten también hematuria. Algunos trastornos neurológicos, como la enfermedad de Parkinson (cap. 381) y la esclerosis múltiple (cap. 383), también pueden provocar síntomas del tracto urinario inferior en hombres.

TRATAMIENTO

Tto

El objetivo del tratamiento de la HBP es mejorar los síntomas subjetivos y la calidad de vida, además de frenar la progresión de la enfermedad. Con el tiempo, el tratamiento quirúrgico ha ido cediendo el paso al tratamiento médico.

Los hombres con síntomas leves, es decir, con una puntuación igual o inferior a 7 en el cuestionario IPSS, solo requieren seguimiento (fig. 120-3). Algunos cambios de hábitos que pueden mejorar los síntomas son la restricción de líquidos, la micción programada y la doble micción. Los pacientes con síntomas moderados, es decir, con 8 a 19 puntos en el IPSS y poco preocupados por sus síntomas, pueden requerir solo revisiones periódicas para comprobar si se desarrollan complicaciones como retención urinaria, hematuria refractaria, infecciones u otras.

Medicaciones

Los antiadrenérgicos α , que reducen la resistencia infravesical al relajar el músculo liso uretral y posiblemente el tono del esfínter estriado, se consideran el tratamiento de primera línea de los síntomas del tracto urinario inferior del hombre (tabla 120-1). Entre sus efectos secundarios están la hipotensión ortostática, la disfunción sexual y el mareo. Todos los fármacos de este tipo deben suspenderse antes de la cirugía de cataratas para evitar el síndrome del iris flácido.

Los inhibidores de 5 α -reductasa finasterida y dutasterida también son eficaces para el tratamiento de la HBP. Estos fármacos reducen el tamaño prostático al suprimir la producción de testosterona y dihidrotestosterona. En consecuencia, estos fármacos reducen el número de episodios de retención aguda de orina y la necesidad de tratamientos quirúrgicos de la HBP, especialmente en los pacientes con próstatas de mayor volumen. Entre sus efectos secundarios están la disfunción eréctil, disminución de la libido y reducción de volumen del eyaculado.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (tadalafilo, sildenafil, vardenafilo) también mejoran los síntomas del tracto urinario inferior y las puntuaciones del IPSS en la HBP, aunque no mejoran en la misma medida el flujo máximo, y su eficacia a largo plazo no se conoce tan bien como la de los antagonistas adrenérgico α . Hasta ahora solo el tadalafilo ha sido autorizado para el tratamiento de la HBP.

Los fármacos antimuscarínicos, que bloquean los receptores colinérgicos muscarínicos de la vejiga reduciendo la hiperactividad provocada por cambios en la función del detrusor, son seguros y eficaces para el tratamiento de la HBP. Se pueden emplear tolterodina, solifenacina y fesoterodina. Otro tipo de fármacos usados para tratar los síntomas de vejiga hiperactiva son los agonistas β_3 , como el mirabegrón. El mirabegrón actúa a través de la vía nerviosa simpática y estimula los receptores β_3 , que causan relajación del músculo liso vesical.

El tratamiento farmacológico combinado puede ser útil cuando el tratamiento con un único fármaco es insuficiente. Los datos indican que la mejor combinación es la adición de un inhibidor de 5 α -reductasa a un bloqueante α -adrenérgico, aunque también es eficaz la combinación de un bloqueante

	Nin- guna	Menos de una vez de cada cinco	Menos de la mitad de veces	Aproxima- damente la mitad de veces	Más de la mitad de veces	Casi siempre	
1. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	
2. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las 2 h siguientes después de haber orinado?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	
3. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	
4. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	
5. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	
6. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	
7. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?							
	0 <input type="checkbox"/> Ninguna	1 <input type="checkbox"/> Una vez	2 <input type="checkbox"/> Dos veces	3 <input type="checkbox"/> Tres veces	4 <input type="checkbox"/> Cuatro veces	5 <input type="checkbox"/> Cinco o más veces	
Puntuación IPSS total = suma de las preguntas 1-7 = _____							
Calidad de vida relacionada con los síntomas urinarios							
¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con sus síntomas tal y como los siente ahora?							
	Feliz	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>

FIGURA 120-2. International Prostate Symptom Score (IPSS). Las siete preguntas sobre síntomas componen una escala desarrollada inicialmente por la American Urological Association. La octava pregunta sobre calidad de vida se puntúa por separado. (Tomado de Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia: the Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol.* 1992;148:1549.)

α -adrenérgico y un inhibidor de la fosfodiesterasa 5. Del mismo modo, la combinación de tamsulosina, dutasterida y un fármaco antimuscarínico (v. tabla 120-1) puede mejorar los síntomas de vejiga hiperactiva que no han mejorado del todo con la tamsulosina sola. Los preparados de *Serenoa repens*, el agente fitoterápico más utilizado, no han mejorado los parámetros urinarios durante un período de tratamiento de 12 meses en estudios aleatorizados y no se recomiendan ni siquiera como tratamiento complementario.

Tratamientos quirúrgicos

Existen diversas opciones de tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo de la HBP. Los dispositivos de apertura uretral consisten en la inserción de implantes transprostáticos mediante un cistoscopio para abrir mecánicamente la uretra prostática. Este tratamiento está limitado a pacientes con próstatas menores de 80 g y sin hipertrofia significativa del lóbulo medio. El tratamiento transuretral con vapor de agua inducido por radiofrecuencia provoca una necrosis coagulativa del tejido prostático y reduce el volumen de la próstata. Deben sopesarse las ventajas de estos procedimientos (menor riesgo de eyaculación retrógrada, estenosis, hematuria y transfusiones sanguíneas) frente al mayor riesgo de disuria, retención urinaria, recurrencia de los síntomas y necesidad de nuevos tratamientos, en comparación con la resección transuretral de la próstata.

La resección transuretral de la próstata con base electroquirúrgica, ya sea mediante abordaje monopolar o bipolar, es el tratamiento de referencia endoscópico de la HBP sintomática. Debido a los avances del tratamiento médico y a las opciones mínimamente invasivas, el número de intervenciones de resección transuretral de la próstata practicadas en EE. UU. ha disminuido, aunque sigue siendo la intervención urológica más frecuente.

La resección bipolar transuretral de próstata utiliza electrocauterio bipolar en lugar de monopolar y solución salina como irrigante. Este procedimiento reseca gran cantidad de tejido prostático de las zonas transicional y central, con menos complicaciones como hiponatremia o hemorragia perioperatoria que requieren transfusión. Es necesario realizar estudios a largo plazo para confirmar

la durabilidad de estos resultados. En pacientes con próstatas de tamaño muy agrandado (es decir, 80 g o más) las intervenciones de resección transuretral de la próstata pueden resultar demasiado prolongadas, por lo que puede ser necesario un abordaje quirúrgico abierto para lograr eliminar una cantidad suficiente del tejido prostático obstructivo.

Otros métodos quirúrgicos son las diversas técnicas de vaporización con láseres, como los de holmio o tulio, y la vaporización fotoselectiva de la próstata. Las tecnologías con láser pueden ser una alternativa eficaz a los abordajes electroquirúrgicos, aunque todavía no se ha determinado su durabilidad a largo plazo. La embolización de la arteria prostática es otro posible tratamiento, aunque se dispone de información limitada sobre su eficacia y seguridad.

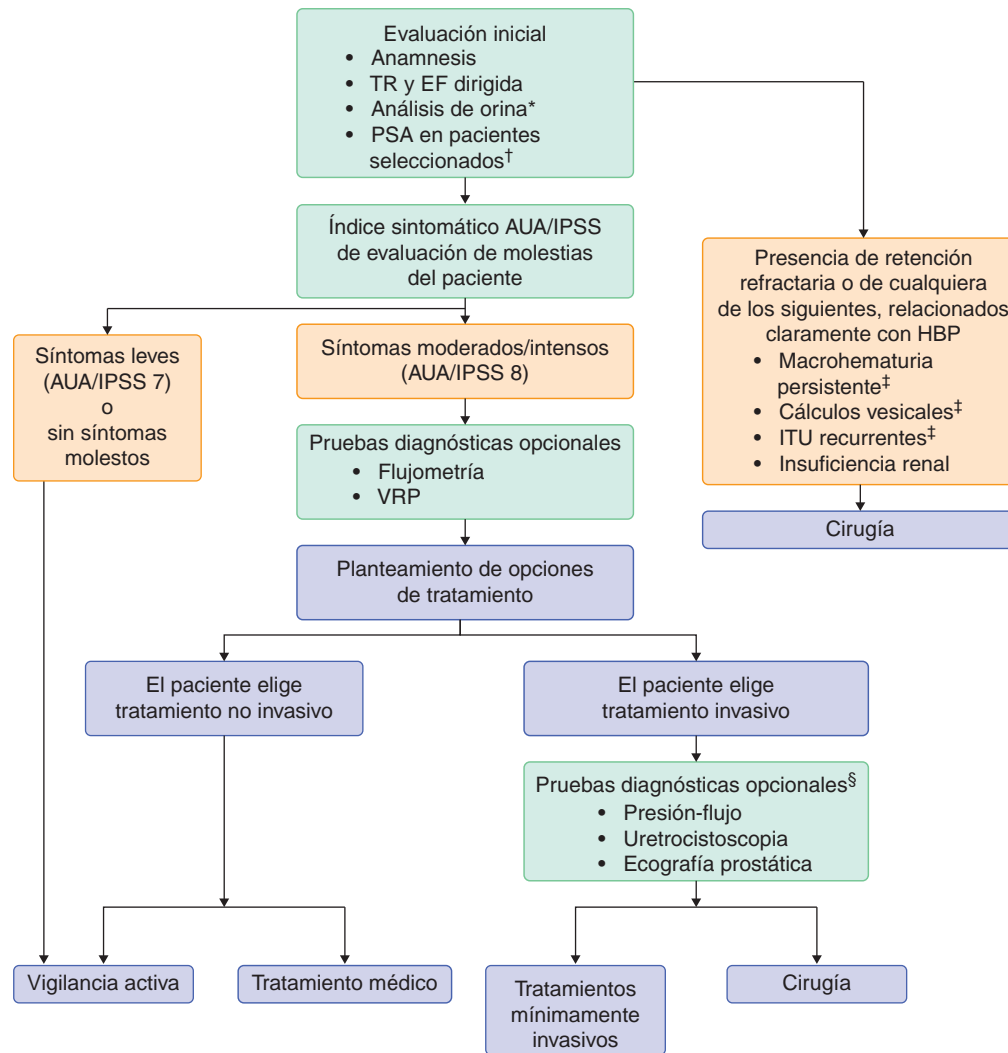
PRONÓSTICO

Con el tiempo, los síntomas de HBP suelen ir aumentando, haciendo necesario el uso de medicación o una intervención. Hay que informar a los pacientes sobre la probabilidad de progresión, la historia natural de los síntomas del tracto urinario inferior relacionados con la HBP y las opciones terapéuticas disponibles.

PROSTATITIS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El diagnóstico de prostatitis suele ser clínico, es decir, estar basado en los signos y síntomas provocados por la inflamación de la próstata. La prevalencia global de prostatitis es de alrededor del 8% y afecta a hombres de edad muy variable. La hinchazón o inflamación de la próstata, que puede deberse a distintas causas, puede tener un gran impacto sobre la calidad de vida. El actual sistema de clasificación define los distintos tipos de prostatitis en función de que sea aguda o crónica, asociada a infección o asociada a dolor pélvico (tabla 120-2).



*En pacientes con hemorragia prostática clínicamente significativa se puede emplear un ciclo de inhibidor de la 5 α -reductasa. Si el sangrado persiste, está indicada cirugía de ablación tisular.

†Pacientes con una esperanza de vida de al menos 10 años en quienes el conocimiento de la presencia de un cáncer de próstata modificaría el tratamiento o pacientes en quienes la determinación del PSA podría modificar el tratamiento de los síntomas miccionales.

‡Tras agotar otras opciones terapéuticas.

§Algunas pruebas diagnósticas se emplean para predecir la respuesta al tratamiento. Los estudios presión-flujo son útiles sobre todo en el estudio previo a la cirugía.

AUA, American Urological Association; EF, exploración física; IPSS, International Prostate Symptom Score; ITU, infección del tracto urinario; PSA, antígeno específico prostático; TR, tacto rectal; VRP, volumen residual posmiccional.

FIGURA 120-3. Algoritmo para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata (HBP). (©2003 American Urological Association Educations and Research, Inc.)

TABLA 120-1 MEDICACIONES Y DOSIS DIARIAS RECOMENDADAS EN LOS SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR DEL HOMBRE

α -BLOQUEANTES	INHIBIDORES DE 5 α -REDUCTASA	α -BLOQUEANTES E INHIBIDORES DE 5 α -REDUCTASA	ANTIMUSCARÍNICOS	INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5	ACTIVADOR DEL RECEPTOR β_3 -ADRENÉRGICO
Alfuzosina 10 mg	Dutasterida 0,5 mg	Dutasterida y tamsulosina 0,5/0,4 mg	Darifenacina 7,5, 15 mg	Tadalafilo 5 mg	Mirabegrón 25, 50 mg
Doxazosina 1-8 mg	Finasterida 5 mg		Fesoterodina 4, 8 mg	El sildenafil y el vardenafilo no han sido aprobados por la FDA para la HBP	
Tamsulosina 0,4 mg			Oxibutinina 5, 10, 15 mg		
Terazosina 1-10 mg			Oxibutinina XL 5, 10, 15 ER mg		
Silodosina 4, 8 mg			Tolterodina 1, 2 mg Tolterodina LA 2, 4 ER mg Trospio 20, 60 mg Solifenacina 5, 10 mg		

TABLA 120-2 CLASIFICACIÓN DE LAS PROSTATITIS

Denominación	CATEGORÍAS			
	I	II	III	IV
Denominación	Prostatitis bacteriana aguda	Prostatitis bacteriana crónica	Prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico (PC/SDPC) IIIa. SDPC inflamatorio IIIb. SDPC no inflamatorio	Prostatitis inflamatoria asintomática
Características	Infección aguda de la próstata	Infección recurrente o recidivante por el mismo microorganismo; no aguda	El 90% de los casos de prostatitis crónica se suponen no bacterianos; diagnóstico de exclusión Síntomas característicos Molestias o dolor en la región pélvica durante más de 3 meses en los últimos 6 meses Dolor pélvico, perineal, peniano o eyaculatorio, síntomas miccionales irritativos u obstructivos; disfunción sexual Sin infecciones del tracto urinario recurrentes documentadas; cultivos negativos repetidos La clasificación en IIIa o IIIb depende de la presencia de leucocitos en semen, orina posmasaje prostático o secreciones prostáticas	Ausencia de síntomas de prostatitis Presencia de leucocitos o células inflamatorias en tejido prostático, semen o secreciones prostáticas

Los microorganismos causantes de la prostatitis bacteriana aguda son similares a los que causan otras infecciones genitourinarias frecuentes (cap. 268) y entre ellos destacan *Escherichia coli* y *Enterococcus* spp. Alrededor del 60% de los pacientes con prostatitis bacteriana crónica presentan datos sugestivos de infección activa en las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de las secreciones prostáticas, siendo *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* y *Mycoplasma hominis* los microorganismos hallados con mayor frecuencia. No obstante, la patogenia de la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico sigue sin estar aclarada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La prostatitis bacteriana aguda (tipo I) se caracteriza por una infección aguda de la próstata. Los síntomas de presentación consisten en dolor pélvico, perineal, peniano o eyaculatorio, así como síntomas miccionales irritativos u obstructivos y disfunción sexual. Los pacientes con infecciones graves pueden presentar fiebre y escalofríos y desarrollar una sepsis (cap. 100). La prostatitis de tipo II se caracteriza por episodios recurrentes o reinfecciones por el mismo microorganismo. Estos pacientes tienden a presentar una afectación menor durante cada episodio y generalmente tienen síntomas miccionales y dolor.

La prostatitis de tipo III se caracteriza por molestias o dolor pélvico durante más de 3 de los 6 meses previos a la evaluación. Los pacientes de tipo III presentan cultivos urinarios repetidamente negativos. La clasificación en tipos IIIa o IIIb depende de la presencia de leucocitos en semen, orina posmasaje prostático o secreciones prostáticas. Los pacientes con prostatitis de tipo IV no experimentan ningún síntoma de prostatitis. Se encuentran leucocitos o células inflamatorias en el tejido prostático, el semen o las secreciones prostáticas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de prostatitis requiere anamnesis cuidadosa, exploración física y estudio de la orina. El médico debe interrogar sobre historia miccional, historia sexual, síntomas, dolor, trastornos neurológicos y cirugías pélvicas previas. El índice de síntomas de prostatitis crónica de los National Institutes of Health (NIH-CPSI), que es un cuestionario normalizado para la evaluación de la prostatitis, consta de nueve partes referidas a los tres principales ámbitos de la prostatitis: dolor, síntomas urinarios y calidad de vida (fig. 120-4). El NIH-CPSI no es específico para establecer el diagnóstico de prostatitis, pero es muy útil para valorar longitudinalmente cambios en los síntomas con el tiempo una vez realizado un diagnóstico de prostatitis. La exploración física debe incluir abdomen, genitales externos, perineo y tacto rectal. Debe prestarse especial atención a identificar zonas de molestia en la pared de la pelvis, anomalías estructurales o dolor prostático durante el tacto rectal.

Pruebas de laboratorio

Deben practicarse en todos los pacientes análisis y cultivo de orina. Históricamente se recomendaba la prueba de los cuatro vasos, con muestras de la orina vaciada inicial, de mitad del chorro, secreciones prostáticas exprimidas durante el tacto rectal y orina vaciada tras el masaje prostático. La presencia de leucocitos en la tercera muestra apoya el diagnóstico de prostatitis. Si hay leucocitos, pero no bacterias, indica inflamación compatible con prostatitis no bacteriana. Sin embargo, este método de las cuatro muestras raramente se emplea hoy día, ya que no ha demostrado ser útil como prueba diagnóstica ni para decidir el tratamiento. Se ha sustituido por un cultivo de semen o un cultivo de orina de mitad del chorro y por el estudio de una muestra de orina vaciada tras un masaje prostático.

Los métodos urodinámicos aportan mucha información en los pacientes con predominio de síntomas miccionales. La medición del volumen residual posmiccional, los estudios de presión-flujo o el estudio videourodinámico pueden detectar otros trastornos, como obstrucción prostática, obstrucción primaria del cuello vesical, micción

disfuncional, obstrucción uretral y disinergia detrusor-esfínter. En estos trastornos, a diferencia de la prostatitis, hay muchas opciones terapéuticas eficaces.

La medición del volumen urinario residual posmiccional mediante ecografía es útil para detectar el vaciado incompleto, ya que la retención urinaria puede ser un factor de riesgo para infecciones recurrentes. Un flujo urinario máximo bajo es muy sospechoso de obstrucción infravesical, hipocontractilidad del detrusor o ambos, como explicación alternativa de los síntomas del tracto urinario inferior y del bajo flujo. Sin embargo, en los pacientes con prostatitis crónica que no responden al tratamiento puede ser útil el análisis mediante PCR del semen en busca de microorganismos con requisitos especiales de cultivo (p. ej., *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *Mycoplasma* spp. y *Neisseria gonorrhoeae*). Se pueden realizar cultivos de muestras uretrales para estudiar a los pacientes con posibles enfermedades de transmisión sexual no diagnosticadas (cap. 269). Otra prueba diagnóstica es el análisis y cultivo de semen, que es útil en pacientes que refieren olor anormal en el semen o infertilidad.

La cistoscopia es complementaria al estudio urodinámico en la evaluación de la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico, especialmente antes de cualquier posible intervención quirúrgica. También debe realizarse cistoscopia en caso de hematuria o hallazgos anormales en la citología, ya que el cáncer de próstata (cap. 191) o el cáncer de vejiga (cap. 187) pueden producir síntomas similares a los del síndrome de dolor pélvico crónico.

Las pruebas de PSA deben solicitarse dentro del plan de cribado del cáncer de próstata (cap. 191), pero no tienen ningún papel específico en la evaluación de los síntomas de prostatitis. La prostatitis aguda puede aumentar las concentraciones séricas de PSA, pero estas generalmente se normalizan tras el tratamiento con antibióticos adecuados en 1-3 meses. El PSA puede estar elevado o fluctuante en pacientes con prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico. Los pacientes con prostatitis crónica no muestran un descenso tan claro del PSA tras un ciclo de antibióticos. Entre uno y dos tercios de los hombres sometidos a biopsia de próstata presentan inflamación crónica, aunque la correlación con los síntomas de prostatitis no es muy clara.

La ecografía transrectal puede identificar un absceso prostático y se recomienda, en general, en pacientes con prostatitis reiteradas o que no responden al tratamiento. No se ha establecido la posible utilidad de tomografía computarizada pélvica o de la resonancia magnética transrectal.

TRATAMIENTO

Tto

Prostatitis bacteriana aguda

Los antibióticos orales o intravenosos generalmente curan la prostatitis aguda y la progresión a prostatitis bacteriana crónica es rara. Los antibióticos de primera línea más usados son las fluoroquinolonas orales (p. ej., levofloxacino 500 mg una vez al día u ofloxacino 300 mg dos veces al día) y las sulfonamidas (p. ej., trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg dos veces al día) durante 6 semanas. Los pacientes que no toleren medicaciones orales o con signos de sepsis pueden requerir antibióticos de amplio espectro intravenosos (p. ej., ampicilina 2 g cada 6 h más gentamicina 1,5 mg/kg cada 8 h hasta que desaparezca la fiebre), seguidos de 6 semanas de tratamiento oral como el descrito anteriormente. Un absceso prostático puede requerir terapia intervencionista.⁷

Prostatitis bacteriana crónica

El tratamiento antibiótico es el pilar básico del tratamiento de la prostatitis bacteriana. Los antibióticos con buena liposolubilidad, buena cobertura de bacterias entéricas y pKa elevado son los que mejor penetran en la próstata. Entre ellos están las quinolonas, los medicamentos basados en sulfamidas,

Índice de síntomas de prostatitis crónica de los NIH (NIH-CPSI)

Dolor o malestar

1. Durante la semana pasada, ¿ha tenido usted dolor o molestia en las siguientes partes del cuerpo?

- | | Sí | No |
|--|----------------------------|----------------------------|
| a. En el área entre el recto y los testículos (perineo) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| b. En los testículos | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| c. En la punta del pene (no relacionados con orinar) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| d. Debajo de la cintura, en el área del pubis o de la vejiga | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |

2. Durante la semana pasada, ¿ha tenido usted:

- | | Sí | No |
|--|----------------------------|----------------------------|
| a. Dolor o ardor al orinar? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| b. Dolor o molestia durante o después del orgasmo (eyaculación)? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |

3. Durante la semana pasada, ¿con qué frecuencia ha tenido usted dolor o molestia en estas partes de su cuerpo?

- 0 Nunca
 1 Pocas veces
 2 Algunas veces
 3 Muchas veces
 4 Casi siempre
 5 Siempre

4. ¿Qué número describe mejor el nivel PROMEDIO de dolor o molestia, en los días que lo tuvo, durante la semana pasada?

-
- 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
- SIN DOLOR TAN FUERTE COMO USTED SE PUEDA IMAGINAR

Micción

5. Durante la semana pasada, ¿con qué frecuencia ha tenido usted la sensación de que no se le vació completamente la vejiga al terminar de orinar?

- 0 Ni una vez
 1 Menos de una de cada cinco veces
 2 Menos de la mitad de las veces
 3 Más o menos la mitad de las veces
 4 Más de la mitad de las veces
 5 Casi siempre

6. Durante la semana pasada, ¿con qué frecuencia tuvo usted que volver a orinar menos de 2 h después de haber orinado?

- 0 Ni una vez
 1 Menos de una de cada cinco veces
 2 Menos de la mitad de las veces
 3 Más o menos la mitad de las veces
 4 Más de la mitad de las veces
 5 Casi siempre

Efecto de los síntomas

7. Durante la semana pasada, ¿cuánto han impedido sus síntomas que usted hiciera las cosas que habitualmente hace?

- 0 Nada
 1 Solo un poco
 2 Algo
 3 Mucho

8. ¿Cuánto pensó en sus síntomas durante la semana pasada?

- 0 Nada
 1 Solo un poco
 2 Algo
 3 Mucho

Calidad de vida

9. ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de su vida con síntomas iguales a los que ha tenido durante la semana pasada?

- 0 Encantado
 1 Complacido
 2 En general, satisfecho
 3 Con sentimientos contrarios, confundido (igualmente satisfecho e insatisfecho)
 4 En general, insatisfecho
 5 Descontento
 6 Muy mal

Puntuación del índice de síntomas de prostatitis crónica de los NIH

Dolor: total de las preguntas 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3 y 4 = _____

Síntomas urinarios: total de las preguntas 5 y 6 = _____

Efecto sobre la calidad de vida: total de las preguntas 7, 8 y 9 = _____

FIGURA 120-4. Índice de síntomas de prostatitis crónica de los National Institutes of Health (NIH). (Modificado de Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. *Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol.* 1999;162:369-375.)

los macrólidos, las tetraciclinas y los aminoglucósidos. Las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino 500 mg dos veces al día, levofloxacino 500 mg una vez al día u ofloxacino 300 mg dos veces al día) muestran resultados equivalentes en pacientes con prostatitis crónica bacteriana y se usan habitualmente como tratamiento de primera línea. En casos en los que se sospeche que la prostatitis bacteriana crónica puede estar provocada por bacterias atípicas, como las clamidias, se pueden lograr mejores resultados con antibióticos macrólidos como la azitromicina (500 mg dos veces al día). La mayoría de los estudios demuestran que el tratamiento de 30 días es eficaz, aunque algunos médicos

prescriben 6 semanas de tratamiento, como en la prostatitis aguda, debido a que la tasa de recurrencias llega al 40% en 1 año. La administración de los antibióticos mediante inyección intraprostática o inyección anal submucosa se utiliza raramente hoy día.

Tratamientos para la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico

No se ha determinado el tratamiento óptimo para la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico. La respuesta al tratamiento a menudo

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

WILLIAM E. MITCH

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Se denomina insuficiencia renal crónica (IRC) al amplio conjunto de alteraciones clínicas que empeoran progresivamente a medida que disminuye la función renal. La IRC es el resultado de un gran número de enfermedades sistémicas que dañan el riñón o de trastornos intrínsecos renales (tabla 121-1).¹ La gravedad de la IRC se clasifica en función del grado de disminución de la filtración glomerular (FG). Una FG persistentemente inferior a 60 ml/min/1,73 m² permite identificar a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar manifestaciones clínicas a consecuencia de la pérdida progresiva de la función renal. La medición de la FG es engorrosa, ya que requiere la inyección de un marcador especial y recogidas de orina cronometradas; por ello, para evaluar la evolución de la IRC se emplean estimaciones de la FG (FGe) basadas en la creatinina sérica y en los datos demográficos del paciente (cap. 106). La progresión de la insuficiencia renal también se puede evaluar a través de los cambios en los valores séricos de cistatina C.

A diferencia de la lesión renal aguda (cap. 112), que puede repararse, con la consiguiente mejoría de la función renal, el deterioro renal rara vez se recupera en la IRC y la pérdida de función es persistente. En pacientes con IRC, cualquier pérdida adicional de función renal genera más daño y, por tanto, alteraciones clínicas más graves. De hecho, la IRC puede empeorar progresivamente, aunque el trastorno causante deje de estar activo.

La IRC provoca una serie de disfunciones clínicas que van desde alteraciones detectables solo por pruebas de laboratorio hasta un síndrome conocido como uremia. La uremia, que literalmente significa «orina en la sangre», se debe a la acumulación de iones y productos de desecho no excretados, e induce alteraciones metabólicas. Cuando los riñones ya no pueden realizar la mayoría de sus funciones, se alcanza un estado clínico denominado insuficiencia renal terminal (IRT) y se requiere diálisis o trasplante para mantener la vida (cap. 122). Antes de esta etapa, las estrategias terapéuticas tienen como objetivo mejorar los síntomas urémicos y disminuir la pérdida de la función renal para retrasar la IRT.

EPIDEMIOLOGÍA

La IRC se clasifica en cinco estadios definidos por el grado de disminución de la FGe (tabla 121-2). La ecuación más utilizada para estadificar la IRC es la de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Se estima que la prevalencia global de todos los estadios de la IRC es aproximadamente del 13% en adultos, la mayoría de los cuales presentan una FGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² (es decir, estadios 3-5).² La prevalencia de los estadios 3 o 4 de la IRC es de alrededor del 7% en EE. UU.³

TABLA 121-1 CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Glomeruloesclerosis diabética*
Nefrosclerosis hipertensiva
Glomerulopatías
Glomerulonefritis
Amiloidosis, enfermedad de cadenas ligeras*
Lupus eritematoso sistémico, granulomatosis con polivascularitis
Enfermedades tubulointersticiales
Nefropatía por reflujo (pielonefritis crónica)
Nefropatía por analgésicos
Nefropatía obstructiva (cálculos, hipertrofia prostática benigna)
Mieloma renal*
Enfermedades vasculares
Esclerodermia*
Vasculitis*
Insuficiencia renal renovascular (nefropatía isquémica)
Enfermedad renal ateroembólica*
Enfermedades quísticas
Poliquistosis autosómica dominante
Enfermedad renal quística medular

*Enfermedad sistémica con afectación renal.

es decepcionante.⁸ Los ciclos prolongados de antibióticos generalmente no son eficaces. Una opción es realizar pruebas de PCR de las secreciones prostáticas tras masaje y emplear antibióticos solo si el resultado es positivo. El tratamiento empírico actual utiliza una combinación de α -bloqueantes, antagonistas adrenérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa 5⁹ y antiinflamatorios (p. ej., ibuprofeno 400 mg tres veces al día o naproxeno 200 mg dos veces al día). Se han probado neurolépticos, como la gabapentina, pero no parecen ser más eficaces que el placebo y presentan efectos secundarios. La posible utilidad del alopurinol no se ha demostrado. Se han empleado diversos agentes fitoterápicos, pero su efecto no ha sido claro ni constante en diversos estudios.

Entre los tratamientos sintomáticos están los baños de asiento calientes y dietas especiales que eliminan alimentos muy condimentados, cafeína, alcohol y otros irritantes urinarios. Se ha empleado también psicoterapia conductual y de reducción del estrés. Los tratamientos dirigidos a mejorar la relajación y reeducar la función de los músculos del suelo pélvico pueden aliviar los síntomas en individuos muy estresados con micción disfuncional. Otras opciones son la biorregulación y la reeducación vesical. Algunos tratamientos no demostrados son el masaje de puntos gatillo combinado con relajación y estimulación electromagnética del suelo pélvico, la acupuntura y la estimulación percutánea del nervio tibial. El masaje prostático puede combinarse con otros tratamientos, pero su eficacia ha sido variable.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con prostatitis de tipo I se tratan eficazmente con antibióticos orales o intravenosos, aunque algunos casos no responden al tratamiento y progresan a prostatitis de tipo II. La historia natural de las prostatitis de tipo II, tipo III y tipo IV sigue siendo poco conocida.

Bibliografía de grado A

- Jung JH, Kim J, MacDonald R, et al. Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD012615.
- Park T, Choi JY. Efficacy and safety of dutasteride for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2014;32:1093-1105.
- Oelke M, Wagg A, Takita Y, et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in men aged ≥ 75 years: integrated analyses of pooled data from multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *BJU Int.* 2017;119:793-803.
- Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol.* 2018;25:196-205.
- Kang D, Hu C, Fu Y, et al. Combination of alpha-blocker and 5 α -reductase inhibitor for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Clin Invest Med.* 2017;40:E200-E210.
- Takeda M, Yokoyama O, Yoshida M, et al. Safety and efficacy of the combination of once-daily tadalafil and alpha-1 blocker in Japanese men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Int J Urol.* 2017;24:S39-S47.
- Zhang J, Li X, Yang B, et al. Alpha-blockers with or without phosphodiesterase type 5 inhibitor for treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2019;37:143-153.
- Yamanishi T, Asakura H, Seki N, et al. Efficacy and safety of combination therapy with tamsulosin, dutasteride and imidafenacin for the management of overactive bladder symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a multicenter, randomized, open-label, controlled trial (DlrecT study). *Int J Urol.* 2017;24:S25-S31.
- Gratzke C, Barber N, Speakman MJ, et al. Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. *BJU Int.* 2017;119:767-775.
- McVary KT, Roehrborn CG. Three-year outcomes of the prospective, randomized controlled rezum system study: convective radiofrequency thermal therapy for treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2018;111:1-9.
- Gilling P, Barber N, Bidair M, et al. WATER: a double-blind, randomized, controlled trial of aquablation vs transurethral resection of the prostate in benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2018;199:1252-1261.
- Fwu CW, Eggers PW, Kaplan SA, et al. Long-term effects of doxazosin, finasteride and combination therapy on quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2013;190:187-193.
- Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, et al. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD009071.
- Zhu Y, Wang C, Pang X, et al. Antibiotics are not beneficial in the management of category III prostatitis: a meta analysis. *Urol J.* 2014;11:1377-1385.
- MacDonald R, Brasure M, Dahm P, et al. Efficacy of newer medications for lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Aging Male.* 2018;1-11.
- Qin Z, Wu J, Tian J, et al. Network meta-analysis of the efficacy of acupuncture, alpha-blockers and antibiotics on chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Sci Rep.* 2016;6:1-11.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TABLA 121-2 PREVALENCIA DE LOS ESTADIOS DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y FRECUENCIA DE COMPLICACIONES

ESTADO	DESCRIPCIÓN	FG* (ml/min/1,73 m ²)	PREVALENCIA EN ADULTOS (PORCENTAJE)	SÍNTOMAS O SIGNOS
1	Lesión renal crónica; FG normal o aumentada	> 90	3,5	Anemia, 4% Hipertensión, 40% Mortalidad a 5 años, 19%
2	Descenso leve de la FG	60-89	3,9	Anemia, 4% Hipertensión, 40% Mortalidad a 5 años, 19%
3	Descenso moderado de la FG	30-59	7,6	Anemia, 7%
3a	Descenso leve a moderado de la FG	45-59		Hipertensión 55%
3b	Descenso moderado a grave de la FG	30-44		Mortalidad a 5 años, 24%
4	Descenso grave de la FG	15-29	0,4	Anemia, 29% Hipertensión, 77% Hiperfosfatemia, 20% Mortalidad a 5 años, 46%
5	Insuficiencia renal	< 15 o diálisis	0,1	Anemia, 69% Hipertensión > 75% Hiperfosfatemia, 50% Mortalidad a 3 años, 14%

*La fórmula para calcular la filtración glomerular (FG) en adultos con insuficiencia renal crónica (IRC) deriva de datos obtenidos en la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2001-2008):
2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology creatinine equation:
 $FG_e = 141 \times \min(SCr/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(SCr/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{age} [\times 1,018 \text{ si es mujer}] [\times 1,159 \text{ si es afroamericano}]$
 Donde SCr es la creatinina sérica (en mg/dl), κ es 0,7 para mujeres y 0,9 para hombres, α es $-0,329$ para mujeres y $-0,411$ para hombres, min es el menor de SCr/ κ o 1, y max es el mayor de SCr/ κ o 1.

Además del descenso de la FGe, la velocidad de pérdida de función renal se relaciona con el grado de albuminuria persistente. Un cociente albúmina/creatinina mayor de cero, pero menor de 30 mg/g, se define como normal o ligeramente aumentado, un cociente entre 30 y 300 mg/g está moderadamente aumentado, y un cociente mayor de 300 mg/g está gravemente aumentado.

Dos trastornos son los responsables de más del 70% de todas las IRC del adulto en EE. UU.; la diabetes mellitus (cap. 115) es la causa en el 44% de los casos, y la hipertensión (cap. 70), en el 28%. El riesgo de desarrollar una IRC también es más alto en pacientes con enfermedad cardiovascular, diabetes u obesidad. Otros factores epidemiológicos asociados a un mayor riesgo de IRC son el tabaquismo, la albuminuria, la hiperlipidemia y los antecedentes familiares de IRC.

BIOPATOLOGÍA

Cada individuo cuenta al nacer con 0,75-1,25 millones de nefronas por riñón (cap. 107). Si se pierden nefronas, no se generan nuevas, por lo que una FG disminuida indica que se ha producido una pérdida de nefronas y estima con gran precisión la función renal restante.

Entre las funciones fisiológicas y metabólicas del riñón están la regulación de la presión arterial, de las funciones endocrinas y de las concentraciones de iones en los líquidos extracelular e intracelular, así como la excreción de productos de desecho (tabla 121-3). La pérdida de estas funciones da lugar a las diversas consecuencias directas e indirectas de la IRC. Por ejemplo, la limitación de la capacidad de excretar ácidos causa hiperventilación y disminución de la PCO₂. En el músculo, la acidosis activa la degradación proteica enzimática por medio de la ubiquitina y el proteosoma, y da lugar a una pérdida de masa corporal y a una miopatía mitocondrial adquirida.⁴ Los ácidos son tamponados por el hueso, y liberan calcio y fosfatos, respuesta que conduce a la desmineralización y al desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario, que aumenta más aún la tendencia a las fracturas óseas.

En la IRC, la capacidad de excretar sodio disminuye por la pérdida de nefronas, pero las nefronas restantes responden, al menos en parte, excretando una mayor fracción del sodio filtrado en cada glomérulo. Fenómenos similares ajustan la excreción de otros iones y sustancias, lo que permite al paciente con IRC reducir la acumulación de iones y evitar alteraciones como la hipopotasemia. Sin embargo, la capacidad de lograr un equilibrio entre las entradas y la excreción es limitada; si el balance de sodio es positivo, porque las entradas de sodio superan a su excreción renal, se desarrollarán hipertensión y edemas.

Un concepto relacionado es el de estado de equilibrio. Un paciente se halla en estado de equilibrio cuando el medio interno es constante, y el aporte y la producción de un ion o compuesto igualan a su salida y metabolización. Aunque un peso constante indica que los aportes de sodio son iguales a las salidas, este estado de equilibrio no implica necesariamente que las condiciones sean normales. Por ejemplo, un paciente con claros edemas puede encontrarse en estado de equilibrio si el aporte de sodio es igual a su excreción, pero el precio que debe pagar por el estado de equilibrio es la acumulación de líquido extracelular.

TABLA 121-3 FUNCIONES DEL RIÑÓN Y ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

FUNCIÓN RENAL	CONSECUENCIAS DE LA DISFUNCIÓN
Mantenimiento de la concentración y el contenido corporal de electrolitos y el volumen de líquidos	Hiponatremia, hiperpotasemia, bajo contenido total de potasio, hipocalcemia, hiperfosfatemia, menor tolerancia a la sobrecarga de electrolitos o minerales
Regulación de la presión arterial	Hipertensión, enfermedad cardiovascular
Mediación endocrina	Anemia (eritropoyetina baja), hipertensión (activación del sistema de la renina), osteodistrofia (hiperparatiroidismo secundario), baja activación de la vitamina D, alargamiento de las semividas de las hormonas peptídicas (p. ej., insulina)
Excreción de productos de desecho	Anorexia, náuseas, depósitos de oxalatos y fosfatos en los tejidos blandos, disfunción neurológica, pérdida de proteínas musculares

La compensación más estudiada es la que estimula el hiperparatiroidismo secundario (e-fig. 121-1). En la IRC, la pérdida de nefronas deteriora la capacidad renal de excretar fosfatos, que se acumulan, y da como resultado una mayor formación de complejos de fosfato cálcico. La consiguiente disminución de las cifras de calcio iónico es captada por los receptores sensores de calcio de la glándula paratiroides, y estimula la producción y la secreción de hormona paratiroidea (PTH). El aumento de PTH es beneficioso, porque reduce la reabsorción renal de fosfato y promueve la excreción de los fosfatos acumulados. El aumento de los fosfatos circulantes también suprime la producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol), que es la forma más activa de vitamina D, y estimula los osteoclastos óseos. El resultado es que el aumento de la PTH estimula la excreción urinaria de fosfato, pero a costa del desarrollo de osteodistrofia renal.

Hipertensión

La hipertensión es casi universal en los pacientes con IRC y a menudo representa la primera manifestación clínica. La hipertensión contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular, que es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con IRC. La hipertensión de la IRC se debe en gran medida a una expansión del volumen extracelular por una dieta rica en sal, por el deterioro de la capacidad de excretar sodio y por la activación de la vasoconstricción por el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Trastornos endocrinos

Con niveles de creatinina sérica de tan solo 2,5 mg/dl se reduce la capacidad de la insulina para estimular la absorción de glucosa por los músculos y otros órganos, alteración conocida como resistencia a la insulina (cap. 216). El consiguiente aumento de los niveles de glucosa en la sangre estimula un aumento compensador de la liberación de insulina, que mantiene los niveles sanguíneos de glucosa cerca de la normalidad. La resistencia a la insulina en pacientes con IRC no diabéticos generalmente se asocia con niveles de glucosa en la sangre normales o ligeramente por encima de lo normal.

La acidosis metabólica (cap. 110) de la IRC contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina, altera la capacidad de la hormona del crecimiento para estimular el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1), y reduce los niveles circulantes de tiroxina y triyodotironina (cap. 213). En la IRC se altera la capacidad renal de degradar proteínas pequeñas. Por ejemplo, los pacientes diabéticos con IRC pueden perder progresivamente la capacidad de degradar la insulina, lo que alarga su semivida y predispone a la hipoglucemia. Además, la degradación incompleta de la PTH por el riñón dañado puede dar lugar a fragmentos que son reconocidos por el inmunoensayo de PTH y pueden conducir a un diagnóstico falso de hiperparatiroidismo.

Anemia

Casi todos los pacientes con IRC en estadio 4 presentan anemia normocítica y normocrómica (cap. 149), debido sobre todo a la alteración de la producción de eritropoyetina por las células intersticiales del riñón dañado (cap. 147). Otros factores que contribuyen a la anemia en la IRC son la semivida acortada de los eritrocitos, las hemorragias digestivas, y el déficit de vitaminas y hierro.

Osteodistrofia renal

La osteodistrofia renal afecta a casi todos los pacientes con IRC.⁵ El grado de recambio óseo se correlaciona directamente con los niveles de PTH circulante: algunos pacientes presentan recambio rápido; otros, lento, y otros presentan osteodistrofia urémica mixta, que combina rasgos del hiperparatiroidismo con déficit de mineralización (cap. 232).

La vitamina D también influye sobre el nivel de calcio circulante y el desarrollo de osteodistrofia renal. El calcitriol, la forma más activa de vitamina D (caps. 229 y 232), se produce cuando la 25-hidroxicolecalciferol 1 α -hidroxilasa en los túbulos proximales del riñón. En la IRC, esta conversión se reduce, porque la actividad osteocítica aumentada suprime la expresión de la enzima 1 α -hidroxilasa.

Acumulación de toxinas urémicas

Cuando la dieta contiene alimentos ricos en proteínas, estas se metabolizan en aminoácidos que pueden usarse para rellenar las reservas proteicas del organismo (e-fig. 121-2). Los aminoácidos no utilizados con este fin se metabolizan a urea o se convierten en productos potencialmente tóxicos, que se acumulan en la IRC. Dado que la producción de urea es directamente proporcional a la cantidad de proteína ingerida, una dieta con exceso de proteínas aumentará la producción de urea y otras toxinas urémicas. Las bacterias del colon también contribuyen a la uremia al metabolizar aminoácidos y péptidos (p. ej., el triptófano o la histidina se pueden convertir en p-cresol y en sulfato de indoxilo).

La acumulación de péptidos (también conocidos como moléculas medias) en la IRC se ha asociado con trastornos que van desde la anorexia hasta alteraciones neurológicas. Los niveles altos de ácido úrico, también relacionados con el consumo excesivo de proteínas, pueden causar gota (cap. 257). Los alimentos ricos en proteínas también suelen ser ricos en fosfato, sodio, ácidos, potasio y otros iones, por lo que las dietas hiperproteicas elevan aún más los niveles de toxinas urémicas que agravan la osteodistrofia renal inducida por fosfatos, la hipertensión dependiente del volumen y la pérdida de proteínas musculares provocada por la acidosis.

La producción de urea es directamente proporcional a la ingesta de proteínas, por lo que el nitrógeno ureico en la sangre (BUN) representa un marcador fácilmente accesible de los niveles circulantes de toxinas urémicas (e-tabla 121-1). El cociente normal entre BUN y creatinina séricos es de aproximadamente 10:1, incluso en pacientes con IRC. Cuando este cociente disminuye, indica que el paciente está haciendo dieta o limitando su ingesta de proteínas. Cuando el cociente es superior a 10, puede deberse a diversas causas: consumo excesivo de proteínas; sangrado digestivo; alguna alteración que incremente fuertemente el catabolismo (p. ej., traumatismos o administración de glucocorticoides en dosis altas), con lo cual las proteínas endógenas se catabolizan a aminoácidos y, por tanto, a urea, o depleción de volumen o trastornos hepáticos o cardíacos graves que estimulen la reabsorción activa de sodio y agua en el túbulo proximal, con la consiguiente reabsorción pasiva de urea. El objetivo de la dieta en la IRC es asegurar una ingesta suficiente para mantener las reservas corporales de proteínas y minimizar la producción de urea. Para lograr estos objetivos, se debe controlar la cantidad de proteínas en la dieta.

Progresión de la insuficiencia renal crónica

La función renal continúa disminuyendo incluso cuando las enfermedades que han dañado inicialmente el riñón ya no están activas. Esto se debe a mecanismos como la hipertensión sistémica, los trastornos hemodinámicos renales, la proteinuria y la acumulación de nefrotóxicos. La hipertensión, por sí misma, se asocia a lesión glomerular isquémica y puede provocar glomeruloesclerosis. Un mecanismo es la presión intracapilar elevada, con aumento de la filtración glomerular y del daño glomerular (cap. 113).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desafortunadamente, la pérdida progresiva de la función renal no produce signos o síntomas clínicos evidentes. Algunas situaciones en las que hay que pensar en la posibilidad de que un paciente desarrolle IRC son la presencia de hipertensión, anomalías urinarias (p. ej., hematuria o infecciones urinarias repetidas) o edemas. A medida que disminuye la FG, las alteraciones clínicas se hacen más frecuentes, pero los síntomas siguen siendo bastante inespecíficos (tabla 121-4). Algunos pacientes se quejan solo de intolerancia al ejercicio, astenia o anorexia.

Existen síndromes específicos que se asocian a proteinuria e IRC. Por ejemplo, la pérdida intensa de albúmina (> 3 g/día), los edemas y la hipercolesterolemia constituyen el síndrome nefrótico, que puede conducir a la pérdida de la proteína de unión a la vitamina D, relativamente pequeña, que se une a la 25-hidroxicolecalciferol 1 α -hidroxilasa. La proteinuria avanzada también puede asociarse con pérdida de los factores de coagulación IX, XI y XII, dando lugar a trastornos de la coagulación. Por el contrario, las pérdidas urinarias de antitrombina III pueden provocar trombosis, sobre todo cuando la inflamación aumenta los niveles de proteínas reactivas de fase aguda, incluido el fibrinógeno.

Algunos pacientes con afectación ósea renal se quejan de dolor vago y mal definido en la zona lumbar, caderas, rodillas y otros lugares. En la osteodistrofia renal avanzada, el dolor intenso, la disminución de la tolerancia al ejercicio y la inmovilización pueden aumentar el riesgo de fracturas incluso con traumatismos mínimos.

Otro síndrome clínico relacionado con la hiperfosfatemia es la calcificación vascular, que endurece las arterias/arteriolas, aumenta la presión arterial sistólica y conduce a la hipertrofia ventricular izquierda. Una manifestación aún más incapacitante son las calcificaciones en la túnica media de los vasos sanguíneos (es decir, la esclerosis de Mönckeberg), que pueden alterar la función de los pulmones, el miocardio y la piel. La calcifilaxia es la calcificación de la piel y los vasos cutáneos, que a menudo ocasiona prurito.

TABLA 121-4 COMPLICACIONES DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

SISTEMA AFECTADO	CAUSA O MECANISMO	SÍNDROME CLÍNICO
Síntomas sistémicos	Anemia, inflamación	Fatiga, astenia
Piel	Hiperparatiroidismo, depósitos de calcio-fosfato	Exantema, prurito, calcificaciones metastásicas
Enfermedad cardiovascular	Hipertensión, anemia, hiperhomocisteinemia, calcificaciones vasculares	Ateroesclerosis, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular
Serositis	Desconocido	Dolor y derrame pericárdico o pleural, líquido peritoneal
Gastrointestinal	Desconocido	Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, hemorragia digestiva
Sistema inmunitario	Disfunción leucocítica, inmunidad celular deprimida	Infecciones
Endocrino	Disfunción del eje hipotalámico-hipofisario	Amenorrea, menorragia, impotencia, oligospermia, hiperprolactinemia
Neurológico	Desconocido	Excitabilidad neuromuscular, disfunción cognitiva con progresión a coma, neuropatía periférica (síndrome de las piernas inquietas o déficits sensoriales)

DIAGNÓSTICO

Si se sospecha IRC, es importante indagar sobre posibles antecedentes de hipertensión, anomalías urinarias o tratamientos con fármacos que puedan afectar a la función renal (p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [ECA], bloqueantes de los receptores de la angiotensina y antiinflamatorios no esteroideos [AINE]; cap. 114). La anamnesis familiar debe centrarse en los miembros de la familia con enfermedades renales, diabetes, hipertensión, cálculos renales o cirugías del aparato urinario. La exploración física debe incluir determinación de la presión arterial en decúbito y de pie, en ambos brazos y piernas, además de la búsqueda de hallazgos sugestivos de IRC, como alteraciones cutáneas, prurito persistente, un riñón poliúístico palpable (cap. 118), signos de pérdida de masa corporal magra, presencia de edemas periféricos y alteraciones neurológicas.

Estadificación

La gravedad de la IRC se divide en cinco estadios en función de la disminución persistente de la FG estimada (v. tabla 121-2). Es necesario documentar una alteración de la función renal (FGe y albuminuria) en dos ocasiones un período de 3 meses para establecer la presencia de una IRC. LA FGe se calcula empleando la creatinina sérica o el nivel sérico del inhibidor de la proteasa cistatina C, junto con características como la edad, el peso corporal, el género y la raza (v. tabla 121-2). Una limitación importante del uso de la concentración sérica de creatinina como único indicador de la función renal es que puede permanecer en el rango nominal normal cuando se ha perdido ya el 50% de la función renal. Sin embargo, las mediciones repetidas de la creatinina sérica pueden estimar la velocidad de disminución o alteración de la función renal, porque los cambios a lo largo del tiempo del inverso del nivel de creatinina (1/creatinina sérica) siguen una relación lineal con la FG (v. e-fig. 121-2). Las desviaciones respecto a esa línea indican un cambio en la evolución de la IRC. Otros marcadores utilizados para estimar los cambios en la función renal no son tan precisos.

El examen microscópico cuidadoso de la orina es fundamental para diagnosticar la IRC y su progresión. La presencia de eritrocitos (v. fig. 106-4) y de cilindros eritrocíticos (v. fig. 106-8) en el sedimento urinario es compatible con glomerulonefritis, pero también puede deberse a una lesión vesical. Los cilindros granulados finos (v. fig. 106-7) y la proteinuria sugieren nefropatía diabética (cap. 115). Las muestras de orina que contienen leucocitos más cilindros granulados finos y gruesos sugieren nefritis intersticial, especialmente si hay eosinófilos en la orina.

La microalbuminuria se define como 30-300 mg de albúmina/24 h en la orina al menos en dos muestras separadas por 3 meses. La macroalbuminuria (> 300 mg/24 h) indica IRC avanzada. El cociente entre las concentraciones de albúmina y creatinina en la orina (es decir, 30-300 mg de albúmina/g de creatinina) es un sustituto razonable de la recogida de orina de 24 h.

Otras pruebas de laboratorio

Además de los valores elevados de creatinina y urea séricas, otros hallazgos sugestivos de IRC son la anemia, la acidosis metabólica (cap. 110), la hiperpotasemia (cap. 109), la hiperfosfatemia (cap. 111), la hipocalcemia (cap. 232) y la hipoalbuminemia. Deben determinarse los niveles de sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH y ácido úrico. En diabéticos deben determinarse los niveles sanguíneos de glucosa y hemoglobina A_{1c}. En pacientes con sospecha de vasculitis (cap. 254) o glomerulonefritis (cap. 113), se suelen determinar los anticuerpos antinucleares (ANA), los anticuerpos de ADN bicatenario, el complemento sérico y los niveles de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, así como pruebas para los virus de la hepatitis A, B y C.

Se deben determinar los niveles de hemoglobina y la posible deficiencia de hierro (cap. 150). Un nivel bajo de ferritina o de hierro séricos aumenta la sospecha de hemorragia digestiva. La secuenciación del exoma puede detectar variantes en alrededor del 9% de los pacientes con insuficiencia renal crónica, incluidos en torno al 17% de los pacientes con nefropatías de origen desconocido.⁶

Pruebas de imagen

La evaluación inicial debe incluir una ecografía renal y vesical para descartar obstrucción de las vías urinarias o poliquistosis renal (cap. 118). Los riñones aumentados de tamaño sugieren que la IRC podría deberse a diabetes (cap. 115), nefropatía asociada al VIH (cap. 366), enfermedades infiltrantes (p. ej., amiloidosis; cap. 179) o poliquistosis renal. Los riñones pequeños, sobre todo con adelgazamiento cortical, sugieren glomerulopatías crónicas (cap. 113) o nefropatías intersticiales (cap. 114). La diferencia de tamaño entre ambos riñones sugiere estenosis de la arteria renal (cap. 116) en el riñón menor, especialmente en pacientes hipertensos.

TRATAMIENTO

Tto

En pacientes que no son diabéticos ni están en diálisis, la presión arterial debe reducirse por debajo de 120 mmHg de presión sistólica para reducir la mortalidad general, aunque es aún más eficaz un objetivo por debajo de

140 mmHg para prevenir la progresión de la IRC. El tratamiento preferido es con un inhibidor de la ECA o un bloqueante del receptor de la angiotensina (aunque nunca los dos juntos), combinado con un diurético, aunque los diuréticos tiazídicos son ineficaces cuando la FG es menor de 20-30 ml/min (v. tabla 70-7). En pacientes con IRC y diabetes de tipo 2, los datos son menos claros, pero una presión arterial sistólica objetivo menor de 120 mmHg también puede ser preferible para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular. Para pacientes en diálisis, parece más adecuado mantener la presión sistólica por debajo de 140 mmHg.

En general, los fármacos deben iniciarse a dosis bajas (v. tabla 70-5) y la dosis debe ajustarse hasta alcanzar la presión arterial deseada. Si el tratamiento con inhibidores de la ECA o con bloqueantes del receptor de la angiotensina no controla la hipertensión o dichos fármacos causan hiperpotasemia persistente o elevación de la creatinina sérica (efecto secundario observado sobre todo en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral; cap. 116), la dosis debe reducirse en un 50%, y se debe instaurar tratamiento con amlodipino. Ante cualquier cambio inesperado del nivel de creatinina sérica, se debe comprobar si el control de la presión arterial es adecuado, si se toman fármacos que afecten negativamente a la función renal o si se ha exacerbado alguna enfermedad renal subyacente.

Los objetivos de presión arterial pueden ser difíciles de alcanzar y casi siempre exigen restringir la sal de la dieta a 2 g de sodio al día, equivalentes a 86 mEq de sodio al día en la orina de 24 h. Los diuréticos de asa se prefieren a otros diuréticos (v. tabla 108-6) en los pacientes con IRC más avanzada, debido a que mantienen el flujo sanguíneo renal, tienen pocos efectos adversos y, a diferencia de los diuréticos tiazídicos, siguen siendo efectivos incluso con FG bajas. A medida que avanza la insuficiencia renal, pueden ser necesarias dosis diarias más altas de diuréticos de asa (p. ej., 80-160 mg de furosemida por vía oral) para reducir el volumen extracelular y estimular la excreción de potasio.

La hiperpotasemia puede deberse a toma de AINE, acidosis metabólica, dieta rica en potasio o uso de diuréticos ahorradores de potasio. La reducción de alimentos ricos en potasio en la dieta y un diurético de asa (p. ej., 40 mg de furosemida cuando la creatinina sérica es inferior a 2-3 mg/dl o dosis más altas en pacientes con IRC más avanzada) pueden disminuir la concentración de potasio. Si la hiperpotasemia persiste, se puede recurrir a otras opciones, como el sulfato de poliestireno (15 mg hasta 4 veces al día) o el patiomer (8,4 mg diarios, aumentando hasta 25,2 mg al día) para aumentar la pérdida de potasio a través del tubo digestivo, o el ciclosilicato de circonio (una sustancia cristalina oral con alta afinidad por unirse al potasio en el tubo digestivo, en dosis de 1,25-10 g tres veces al día).

La acidosis metabólica debe corregirse, con el fin de evitar la pérdida de proteínas musculares y la afectación ósea, mediante la administración de bicarbonato (dos comprimidos de 650 mg dos o tres veces al día) y/o aumentar el consumo de frutas y verduras. Aumentando el nivel de bicarbonato en la sangre a 25 mg/l también se puede disminuir la velocidad de disminución de la FGe.⁷

Insuficiencia renal crónica en estadio 1 y estadio 2

Los pacientes con IRC en estadio 1 o 2 no suelen presentar síntomas urémicos, porque la función renal restante controla adecuadamente el nivel de toxinas urémicas. El tratamiento hace hincapié en reducir la presión arterial a menos de 140/90 mmHg y tratar de forma intensiva las infecciones urinarias, normalizar las glucemias en los pacientes diabéticos (cap. 216) y evitar fármacos nefrotóxicos (fig. 121-1). Se debe proporcionar asesoramiento dietético para reducir la acumulación de sodio y ácidos. Los médicos a menudo vigilan la albuminuria y estiman la progresión de la disminución de la FGe mediante cálculos repetidos de la FGe (v. e-fig. 121-2), aunque la utilidad de estas medidas es controvertida.

La restricción de sal en la dieta a tan solo 60-80 mEq/día (aproximadamente 1,5-2 g de sodio) puede reducir la presión arterial en 10/4 mmHg y se recomienda habitualmente, pero los fármacos son la clave para lograr el objetivo de presión arterial sistólica inferior a 120 mmHg (v. tabla 70-7). Una estrategia crítica es controlar el peso corporal: el aumento del peso y de los edemas indican que hay retención de sal. Por el contrario, la pérdida rápida de peso y de edemas indica que se debe reducir la dosis de diurético.

Insuficiencia renal crónica en estadio 3 y estadio 4

En los estadios 3 y 4 de la IRC deben reducirse las dosis de muchos fármacos excretados por vía renal (cap. 26). Deben tratarse las complicaciones tratables de la IRC, como la hipertensión, el hiperparatiroidismo secundario, la acidosis y los síntomas urémicos. Además del tratamiento con bicarbonato (v. anteriormente), según investigaciones recientes, el TRC101 (un captor de ácido clorhídrico no absorbible y libre de sodio) puede aumentar de forma segura el nivel de bicarbonato sérico en pacientes con IRC con acidosis metabólica y puede ayudar a detener o reducir la pérdida de proteínas musculares. Deben evitarse en la medida de lo posible pruebas radiológicas con agentes de contraste.

Muchas complicaciones de la IRC (v. tabla 121-4) requieren la modificación de la dieta. La ingesta de proteínas de la mayoría de los pacientes con IRC suele superar ampliamente la recomendada, lo que aumenta la acumulación de productos de desecho no excretados, sal y fosfatos. La dieta de los pacientes con IRC, sobre todo los que presentan complicaciones de la IRC, debería contener 0,8 g de proteína por kg de peso ideal por día. Esta ingesta mantendrá los depósitos proteicos del organismo y reducirá el riesgo de desarrollar más

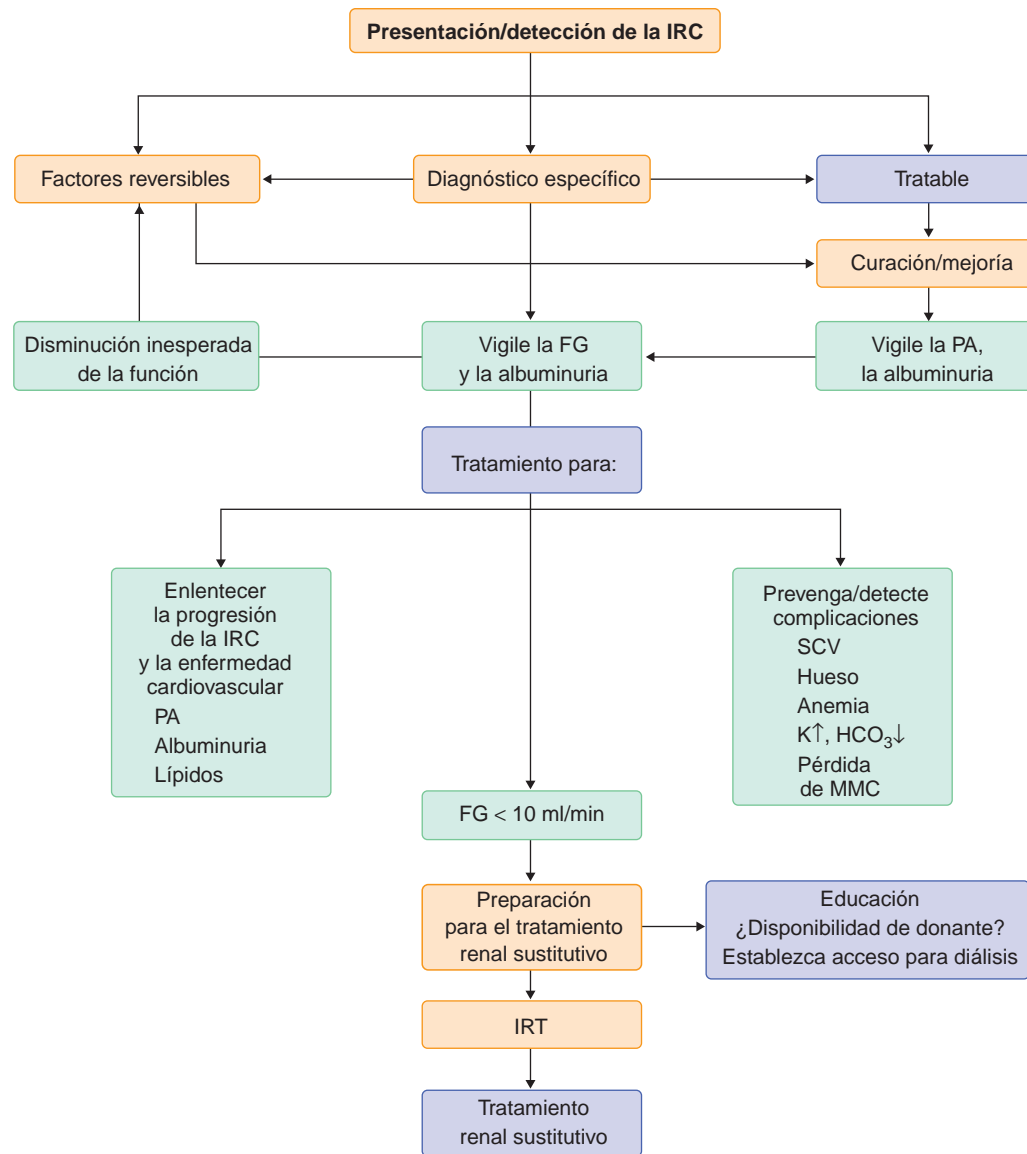


FIGURA 121-1. Tratamiento de los pacientes en los distintos estadios de la insuficiencia renal crónica (IRC). IRT, insuficiencia renal terminal; MMC, masa magra corporal; PA, presión arterial; SCV, sistema cardiovascular; FG, filtración glomerular.

complicaciones. La ingesta calórica debería reducirse a 30 o menos kcal/kg de peso corporal ideal/día en los pacientes más sedentarios; los que realicen ejercicio intenso precisan más calorías. Si los síntomas urémicos inducidos por la IRC persisten, la proteína de la dieta puede restringirse a 0,6 g de proteínas/kg/día, con tratamiento simultáneo de la acidosis metabólica.

Para que la modificación de la dieta tenga éxito es necesario el asesoramiento y el seguimiento estrecho por un dietista. El cumplimiento de la restricción de proteínas y sal se puede controlar midiendo la excreción de nitrógeno ureico y sodio en 24 h, y la idoneidad de las reservas proteicas se debe evaluar regularmente midiendo el peso corporal y los niveles séricos de proteínas. Aunque puede que las dietas hipoproteicas no retrasen la pérdida función renal, sí que reducen los síntomas urémicos y pueden retrasar la necesidad de diálisis. La mayoría de los pacientes que siguen una dieta restringida en proteínas deben recibir un suplemento diario de vitaminas hidrosolubles (cap. 205) y, en caso de documentarse deficiencia de vitaminas liposolubles, también se deben prescribir estas.

Los pacientes con IRC en estadios 3 o 4 deben ser remitidos a un nefrólogo para maximizar las medidas preventivas y para buscar trastornos tratables. Cuando se alcanza la IRC en estadio 4, un nefrólogo debe informar a los pacientes de las ventajas y desventajas de la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante renal (cap. 122).

Osteodistrofia renal

El tratamiento exitoso de la osteodistrofia renal depende de la corrección del trastorno principal, que es la acumulación de fosfatos.⁸ En pacientes con niveles de fósforo sérico inferiores a 5,5 mg/dl, se pueden detectar alteraciones del metabolismo fosfocálcico determinando la PTH intacta sérica (es decir, el valor hormonal de PTH) y el nivel de fósforo sérico después de una comida normal. Un nivel alto de PTH significa que el riñón dañado posee capacidad limitada de

excretar fosfatos, por lo que el contenido de fosfatos en la dieta debe reducirse a menos de 800 mg/día.

Si la restricción dietética por sí sola no logra mantener el fósforo sérico en 5,5 mg/dl o menos, se deben agregar «quelantes de fosfato» (v. tabla 111-4) para favorecer la eliminación intestinal de fosfato.⁹ El sevelamer (comprimidos de 400-800 mg, inicialmente 1,2 g/día en dos dosis) es el quelante de fosfato preferido en pacientes con niveles de fósforo sérico superiores a 5,5 mg/dl, porque es tan eficaz como los quelantes a base de calcio para reducir la hiperfosfatemia y se asocia a una menor mortalidad de cualquier causa.¹⁰ En pacientes con niveles de fósforo sérico superiores a 5,5 mg/dl, se recomiendan otros quelantes de fosfato (p. ej., carbonato cálcico, comenzando con uno o dos comprimidos de 500 mg con cada comida; o acetato cálcico, comenzando con uno o dos comprimidos de 667 mg con cada comida), pero la dosis no debe exceder los 2 g de calcio/día. En pacientes en estadios 3 a 5 de la IRC se pueden usar también carbonato de lantano (750 mg a 1 g/día con las comidas), citrato férrico (6-9 g/día en dos dosis) u oxihidróxido sucroférico (1,5-2 g/día en dos dosis). Si el nivel de fósforo sérico es superior a 7 mg/dl, los quelantes a base de aluminio (600 mg de solución concentrada de hidróxido de aluminio con cada comida) pueden disminuir rápidamente el nivel de fósforo sérico, pero su uso debe limitarse a 1 semana para evitar la neurotoxicidad por el aluminio.

El calcitriol, que aumenta la absorción intestinal de calcio y de fosfatos, puede prevenir el desarrollo de hiperparatiroidismo.¹⁰ El tratamiento con calcitriol (5 µg diarios) o paricalcitol (5 µg diarios) también puede reducir la proteinuria. Sin embargo, el calcitriol no debe administrarse a pacientes con niveles de fósforo sérico superiores a 5,5 mg/dl, porque la mayor absorción de fosfato intestinal mediada por la vitamina D empeorará la hiperfosfatemia y aumentará el riesgo de calcificación de los tejidos blandos. Los pacientes con niveles insuficientes de calcitriol o de 25-hidroxivitamina D₃ pueden ser tratados con 1.000 unidades/día

de colecalciferol. Se necesita una vigilancia estrecha para evitar la hipercalcemia o hipercalcemia superior a 250 mg/día, nivel que aumenta el riesgo de desarrollar cálculos renales.

El tratamiento de la calcifilaxia¹¹ consiste en la restricción agresiva de fosfatos en la dieta y el uso de quelantes de fosfato. Si el trastorno persiste a pesar de corregirse el nivel de fósforo sérico, está justificado probar el tratamiento con cinacalcet (dosis inicial de 30 mg, que se puede ir aumentando, si es necesario, para reducir la PTH). Sin embargo, para lograr corregir el hiperparatiroidismo secundario, puede ser necesaria la paratiroidectomía.

Anemia

Los suplementos orales de hierro pueden reponer las reservas de hierro en 3-4 meses, pero se asocian a efectos digestivos adversos. El hierro dextrano de bajo peso molecular intravenoso (p. ej., dos inyecciones i.v. de ferumoxitol de 500 mg, con un intervalo de 3-8 días) es un tratamiento alternativo¹² para pacientes con bajas reservas de hierro, pero se asocia a un mayor riesgo de efectos secundarios cardiovasculares. Cuando las reservas de hierro son suficientes, la anemia debe corregirse con eritropoyetina (p. ej., inyecciones semanales de darbepoetina α a 0,45 μ g/kg); la concentración objetivo de hemoglobina está entre 9 y 11 g/dl, porque, si se aumenta la hemoglobina por encima de 11 g/dl, se producen más complicaciones cardiovasculares.¹³

Ateroesclerosis

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en la IRC, incluso en los primeros estadios. Otros factores que contribuyen son la diabetes, la anemia, los niveles altos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la calcificación vascular. Las estatinas (cap. 195) pueden reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con IRC en estadio 2 o estadio 3 tempranos y, posiblemente, en pacientes con síndrome nefrótico. Los beneficios del tratamiento antiagregante en la IRC no están claros, y los riesgos de sangrado pueden superarlos.

PRONÓSTICO

La velocidad de disminución de la función renal en cada paciente puede ser muy variable incluso entre pacientes con el mismo tipo de enfermedad renal. La vigilancia del nivel de creatinina sérica y del grado de albuminuria permite estimar la pérdida progresiva de la FG.

En torno a un tercio de los pacientes con IRC en estadio 4 progresará a IRT en un plazo de 3 años (v. tabla 121-2). Se debe informar a los pacientes con disminución progresiva de la FGe acerca de las opciones de tratamiento temprano para evitar las complicaciones asociadas a la necesidad de iniciar la diálisis de forma urgente.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2812-2823.
- A2. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177:792-799.
- A3. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford 4th GF, et al. Effect of intensive blood pressure control in patients with type 2 diabetes mellitus over 9 years of follow-up: a subgroup analysis of high-risk ACCORDION trial participants. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1499-1502.
- A4. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:2096-2103.
- A5. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med.* 2015;372:211-221.
- A6. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, et al. Systematic review and meta-analysis of patiromer and sodium zirconium cyclosilicate: a new armamentarium for the treatment of hyperkalemia. *Pharmacotherapy.* 2017;37:401-411.
- A7. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med.* 2015;372:222-231.
- A8. Goraya N, Simoni J, Jo CH, et al. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2014;86:1031-1038.
- A9. Bushinsky DA, Hostetter T, Klaerner G, et al. Randomized, controlled trial of TRC101 to increase serum bicarbonate in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:26-35.
- A10. Hahn D, Esezobor CI, Elserafy N, et al. Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in predialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD011690.
- A11. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:232-244.
- A12. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88:905-914.
- A13. Su X, Zhang L, Lv J, et al. Effect of statins on kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:881-892.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Expert Consult (<https://expertconsult.inckling.com>).

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL IRREVERSIBLE

DAVID COHEN Y ANTHONY MICHAEL VALERI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La insuficiencia renal crónica (cap. 121) tiende a progresar con el tiempo a medida que la hipertensión capilar glomerular provoca hiperfiltración glomerular, que, a su vez, ocasiona una lesión progresiva, glomeruloesclerosis, fibrosis tubulointersticial y pérdida progresiva de nefronas, independientemente de la causa inicial. La insuficiencia renal terminal (IRT) irreversible y avanzada requiere tratamiento de depuración renal, que puede dividirse, a grandes rasgos, en hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal. En EE. UU., alrededor de 640.000 personas reciben algún tipo de tratamiento de depuración renal cada año.¹

El tratamiento de depuración renal debe iniciarse cuando los trastornos hidroelectrolíticos, en especial la hiperpotasemia, la acidosis o la sobrecarga de volumen ya no pueden controlarse con modificaciones dietéticas y medicaciones (cap. 121) o cuando aparecen síntomas urémicos como anorexia, náuseas, vómitos, gastritis, pericarditis o encefalopatía (tabla 122-1). Normalmente el tratamiento de depuración renal es obligado cuando la filtración glomerular estimada (FGe) es inferior a 10 ml/min, aunque puede ser necesaria con una FGe de 10 a 15 ml/min cuando hay patologías concomitantes, sobre todo la insuficiencia cardíaca, que hacen el tratamiento aún más difícil y comprometido. En un pequeño ensayo aleatorizado sobre pacientes críticos con lesión renal aguda en estadio 2 (definido por una creatinina sérica ≥ 2 veces el valor basal o una diuresis $< 0,5$ ml/kg/h durante ≥ 12 h y una concentración plasmática de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos > 150 ng/ml), el inicio temprano del tratamiento renal sustitutivo redujo la mortalidad a los 90 días en comparación con el inicio tardío. Sin embargo, un ensayo aleatorizado más amplio sobre pacientes en cuidados intensivos con lesión renal aguda en estadio 3 no halló reducción de la mortalidad y la diuresis se recuperó antes en los pacientes que no recibieron diálisis. El inicio convencional de la diálisis con una creatinina de 7,5 mg/dl no es mejor que el inicio con una cifra de creatinina aproximada de 10 mg/dl. Además, el tratamiento sustitutivo renal dialítico intensivo no es mejor que el tratamiento dialítico estándar, y la hemodiálisis intermitente y el tratamiento de depuración renal continua conducen a resultados clínicos similares en la insuficiencia renal aguda. También es importante verificar que el paciente reciba la diálisis prescrita y que se logren los objetivos deseados. Algunos pacientes, especialmente los que presentan estados hipercatabólicos, los pacientes con traumatismos y los pacientes que reciben glucocorticoides, pueden necesitar diálisis más de tres veces por semana para lograr un resultado adecuado. Ni la furosemida ni la dopamina en dosis bajas mejoran el resultado, aunque las dosis bajas de dopamina pueden mejorar temporalmente los parámetros fisiológicos renales.

La hemodiálisis se basa en la difusión a través de una membrana artificial semipermeable, mientras que la diálisis peritoneal pone la sangre y la solución de diálisis en contacto a través de una membrana biológica natural. La difusión de los solutos a favor de sus gradientes de concentración respectivos a través de una membrana semipermeable elimina los productos de desecho nitrogenados y corrige los desequilibrios de potasio, calcio, magnesio, fósforo y ácido. Además, el agua plasmática se filtra a través de la membrana y, por convección, arrastra solutos a través de la membrana en concentración aproximadamente igual a la del plasma. Las concentraciones de electrolitos en la solución de diálisis no son necesariamente fisiológicas, sino que se modifican

TABLA 122-1 INDICACIONES DE DIÁLISIS EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Encefalopatía o neuropatía urémica
Pericarditis o pleuritis
Hemorragia atribuible a la uremia
Sobrecarga de líquidos refractaria a diuréticos
Hipertensión con mala respuesta a la medicación
Hiperpotasemia persistente, acidosis metabólica, hipercalcemia, hipocalcemia o hiperfosfatemia refractaria al tratamiento médico
Desnutrición o pérdida de peso
Náuseas y vómitos persistentes

Tomado de Tolkoff-Rubin N. Treatment of irreversible renal failure. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

intencionadamente en sus concentraciones de potasio, calcio, magnesio y bicarbonato para favorecer la corrección del plasma hacia un estado fisiológico más normal. Por ejemplo, una solución de diálisis típica puede tener una concentración de potasio de 2 mEq/l y una concentración de bicarbonato de 35 mEq/l para permitir la corrección de la hiperpotasemia y de la acidosis metabólica urémica. La convección a través de la membrana de diálisis es impulsada por un gradiente de presión hidrostática aplicado a través de la membrana (hemodiálisis) o por un gradiente de presión oncótica empleando concentraciones elevadas de dextrosa o un hidrato de carbono polimérico grande, poco absorbible, en la solución de diálisis (diálisis peritoneal) para la eliminación y filtración del exceso de sal y agua del organismo.

DIÁLISIS

Hemodiálisis

La hemodiálisis convencional se realiza típicamente en una unidad ambulatoria donde los pacientes son tratados tres veces por semana durante 3 o 4 h por sesión. Las determinaciones usadas para comprobar la eficacia del tratamiento se basan en el aclaramiento de la urea (como marcador indirecto molecular de la generación y el aclaramiento de productos de desecho nitrogenados de pequeño peso molecular, < 500 Da). La medida más simple es el cociente de reducción de la urea, que es la caída porcentual del nivel de urea en la sangre en cada sesión de diálisis, con un objetivo del 65% o más, o un solo grupo de aclaramiento de urea normalizado basado en el modelo cinético de la urea monocompartmental de volumen variable ($spKt/V$) de 1,2 o superior en un programa de diálisis tres veces por semana. Pueden realizarse determinaciones más precisas para ajustar mejor la diálisis en un paciente concreto. Un protocolo más intensivo para aumentar el aclaramiento de urea con un aumento del 40% en el $spKt/V$ de 1,32 a 1,53 en un programa de tres sesiones semanales no mejora la supervivencia, quizás debido a que aumenta la probabilidad de hipotensión durante la diálisis. La hemodiálisis más frecuente, sea en un centro de diálisis o mediante hemodiálisis nocturna domiciliaria seis veces por semana, mejora resultados como las determinaciones de calidad de vida relacionada con el riñón, la presión arterial, la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y de las concentraciones séricas de fósforo, pero no ha reducido la mortalidad a 12 meses, aunque el seguimiento más prolongado (mediana de 3,6 años) mostró una reducción de la mortalidad del 46%.[■]

Los pacientes en hemodiálisis se ven expuestos a un gran volumen de solución de diálisis (típicamente de 36 a 48 l/h durante la diálisis) y deben ser protegidos frente a cantidades incluso mínimas de impurezas, como oligoelementos, bacterias y endotoxinas bacterianas, en la solución de diálisis. Por ello, las soluciones de diálisis se preparan a partir de concentrados que se diluyen con agua preparada mediante sistemas de ósmosis inversa o tanques desionizadores para eliminar cationes y aniones vestigiales, y después se pasan por filtros con poros micrométricos para eliminar bacterias y sus subproductos. La exposición a bajas concentraciones de bacterias o subproductos bacterianos puede contribuir a la inflamación crónica observada en algunos pacientes en hemodiálisis.

En enfermos críticos que estén hemodinámicamente inestables una alternativa es la hemofiltración venovenosa continua, que requiere un acceso venoso central (catéter de doble luz) y flujos sanguíneos de 150 a 300 ml/min. El agua plasmática a presión pasa por un lado de una membrana de alta permeabilidad, lo que permite eliminar tanto agua como solutos de hasta unos 60 kDa. A diferencia de la hemodiálisis, la urea, la creatinina y el fosfato se eliminan a tasas similares (aclaramiento convectivo) durante la hemofiltración, pero con un mejor aclaramiento de solutos de mayor peso molecular («moléculas medias»). El filtrado se desecha y el líquido perdido se repone parcialmente con una solución que contiene la mayoría de los componentes cristaloides del plasma a concentraciones fisiológicas. Sin embargo, no se ha demostrado con estudios aleatorizados que la hemofiltración venovenosa continua mejore la supervivencia en comparación con la hemodiálisis intermitente en pacientes con insuficiencia renal aguda.

Nuevos métodos de hemodiálisis, utilizados sobre todo fuera de EE. UU., han tratado de aprovechar la convección para aumentar la depuración de moléculas de tamaño medio empleando membranas de diálisis de alto flujo y tasas de ultrafiltración de más de 20 l de líquido por sesión de diálisis. En un amplio estudio aleatorizado esta técnica, denominada hemofiltración en línea posdilucional de alta eficacia, redujo la mortalidad por cualquier causa en un 30%.[■]

Las complicaciones más frecuentes durante la hemodiálisis son los problemas de acceso vascular, la hipotensión, los calambres musculares, las náuseas, los vómitos, la cefalea y el dolor torácico. La eliminación excesiva de líquido es la causa más frecuente de hipotensión, aunque una hipotensión persistente puede deberse a sepsis (cap. 100), isquemia miocárdica (cap. 63), taponamiento pericárdico (cap. 68), arritmias (caps. 56-59) y hemorragia activa. Una complicación poco común es la embolia aérea (cap. 74), que se manifiesta por agitación, tos, disnea y dolor torácico. El paciente debe recibir oxígeno al 100% y debe ser colocado con su lado izquierdo hacia abajo para intentar atrapar el aire en el ventrículo derecho.

Diálisis peritoneal

La diálisis peritoneal,³ que es un método alternativo de tratamiento de depuración renal, suele ser efectuado en el domicilio por parte del paciente o un familiar. El paciente lleva

un catéter de diálisis peritoneal implantado a través de un túnel creado quirúrgicamente en la pared abdominal e introducido en la cavidad peritoneal. A través del extremo del catéter, situado en la pelvis, se instila una solución de diálisis en la cavidad peritoneal y posteriormente se drena la solución. La diálisis peritoneal utiliza la membrana peritoneal, integrada por el peritoneo visceral, el tejido intersticial y los capilares mesentéricos, como filtro para la difusión de los solutos y la convección del agua plasmática. Algunas variantes son la diálisis peritoneal ambulatoria continua, que suele emplear recambios de 1,5 a 3 l de solución de diálisis peritoneal instilados en el abdomen a través de un catéter de Tenckhoff cuatro veces al día; la diálisis peritoneal automatizada, que se realiza con una máquina cicladora con ciclos nocturnos de 1,5 a 3 l de solución de diálisis que se introducen y se extraen del abdomen cuatro o cinco veces a lo largo de la noche; y la diálisis peritoneal cíclica continua, un híbrido de la diálisis peritoneal ambulatoria continua y la diálisis peritoneal automatizada que utiliza ciclos nocturnos combinados con uno o dos recambios manuales diurnos. El parámetro Kt/V es el volumen total de aclaramiento de urea (Kt) en función del volumen de distribución de la urea (V), que es aproximadamente igual al agua corporal total.

El aclaramiento de pequeños solutos es un factor predictivo clave de la supervivencia de los pacientes sometidos a diálisis peritoneal, y la función renal residual también desempeña un papel fundamental. Las recomendaciones actuales defienden un objetivo mínimo de Kt/V de urea de al menos 1,7 por semana. Hay que hacer esfuerzos por mantener la función renal residual el máximo tiempo posible evitando nefrotóxicos como fármacos antiinflamatorios no esteroideos, agentes de contraste yodados y aminoglucósidos. La prescripción de la diálisis peritoneal debe ajustarse con el tiempo en función de la disminución de la función renal residual.

PROBLEMAS MÉDICOS

El tratamiento de depuración renal se preocupa no solo de la eliminación suficiente de los productos de desecho nitrogenados, de la restauración de equilibrio electrolítico y acidobásico y del control del equilibrio hidrosalino, sino también de mantener las vías de acceso adecuadas para la diálisis, de la nutrición y del tratamiento de la anemia, las alteraciones óseas y el riesgo cardiovascular.

Vías de acceso

La vía de acceso óptimo para la hemodiálisis es una fístula arteriovenosa con vena nativa, que puede crearse mediante la anastomosis quirúrgica de la arteria radial a la vena cefálica o de la arteria braquial a las venas braquiocefálica o basílica. Si las venas de un paciente no son adecuadas, se puede recurrir a la alternativa de poner un injerto sintético entre las arterias radial, braquial o axilar y las venas braquiocefálica, basílica o axilar. Habitualmente estos injertos están hechos de un polímero sintético: el politetrafluoroetileno expandido. Con menor frecuencia, se puede obtener de forma urgente un acceso temporal con un catéter de diálisis venoso central de doble luz insertado en la vena yugular interna (preferiblemente) o en la vena subclavia (mejor la derecha que la izquierda). La vía de acceso para la diálisis debe ser vigilada periódicamente mediante Doppler para detectar estenosis que puedan reducir el flujo sanguíneo o hacerlo insuficiente, dando lugar a un aclaramiento insuficiente de la urea y, si no se tratan, a trombosis. Estas estenosis pueden tratarse mediante angioplastia transluminal percutánea, aunque a veces son necesarias endoprótesis para mantener una permeabilidad adecuada de la luz.

Nutrición

La nutrición adecuada es importante para obtener los mejores resultados del tratamiento de depuración renal. La frecuencia de hospitalización es menor cuando los pacientes ingieren al menos 1 g/kg/día de proteínas. Otro marcador del estado nutricional es la concentración sérica de albúmina, que generalmente es un predictor razonable de los resultados del tratamiento de depuración renal.

Anemia

La anemia de la IRT se debe a la menor producción de eritropoyetina por los riñones enfermos, a la menor vida media de los eritrocitos y a la posible pérdida de eritrocitos en el circuito de diálisis extracorpóreo y en aparato digestivo (por la anticoagulación intermitente durante el procedimiento de hemodiálisis). Los agentes estimulantes de la eritropoyesis deben intentar evitar las transfusiones³ manteniendo la concentración de hemoglobina, en general, por encima de 9 g/dl, pero sin sobrepasar los 11 g/dl, ya que concentraciones más altas se asocian a más complicaciones cardiovasculares. Los pacientes con deficiencia absoluta o relativa de hierro, como lo demuestra una saturación de transferrina menor del 20-25% o una concentración sérica de ferritina menor de 200, a menudo son relativamente resistentes a los agentes estimulantes de la eritropoyesis y pueden beneficiarse de la administración simultánea de un ciclo de 1 g (durante 8 a 10 sesiones de diálisis) de hierro intravenoso (sacarosa férrica, gluconato férrico o ferumoxitol).[■]

Osteopatía metabólica

La osteopatía metabólica y el desequilibrio del fósforo son frecuentes en la IRT. Las manifestaciones clínicas de la osteodistrofia renal (cap. 121) oscilan desde la

osteopatía adinámica y la osteomalacia (cap. 231) hasta el hiperparatiroidismo secundario (cap. 232) y la osteítis fibrosa quística. Los objetivos del tratamiento son lograr una concentración sérica de fósforo normal o próxima al rango fisiológico, generalmente de 2,5 a 5,5 g/dl; un producto calcio ($0,8 \times [4 - \text{concentración sérica de albúmina}] + \text{concentración sérica de calcio}$) – fósforo corregido menor de 55; y una concentración de hormona paratiroidea entre 2 y 9 veces el límite superior de la normalidad.⁴ El tratamiento consiste en la restricción del fosfato de la dieta a 750 a 1.000 mg/día de fósforo elemental, el uso de quelantes de fosfato (carbonato o acetato cálcicos, carbonato de sevelamer, carbonato de lantano y otros agentes catiónicos, magnesio o ion férrico) con las comidas para que se unan al fosfato en el intestino reduciendo su absorción (v. tabla 111-4), el uso de formas activadas de vitamina D (p. ej., calcitriol [0,5 a 4 µg i.v. o 0,5 a 1 µg p.o.], paricalcitol [1 a 15 µg i.v. o p.o.] o doxercalciferol [1 a 6 µg i.v. o 5 a 20 µg p.o.] en cada sesión de hemodiálisis) para estimular la supresión de la secreción de hormona paratiroidea en las células del paratiroides, y cinacalcet (30 a 180 mg diarios) para reducir significativamente el hiperparatiroidismo secundario en cerca del 70%,⁵ aunque esto no supone un mayor beneficio sobre la supervivencia en relación con el tratamiento con vitamina D activada únicamente. La etelcalcetida, que es un calcimimético intravenoso, administrado durante la diálisis, parece ser una alternativa al cinacalcet oral diario con la misma eficacia.⁶

Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes en diálisis. La base principal del control de la presión arterial en el tratamiento de depuración renal es alcanzar el menor peso tolerable tras la diálisis para facilitar el control de la presión arterial y mejorar la sensibilidad del organismo a los fármacos antihipertensivos. El uso general del tratamiento médico antihipertensivo es similar al empleado en otros pacientes, con la excepción de que los diuréticos no son útiles (v. tables 70-7, 70-11 tablas 70-7 y 70-11). La presión arterial interdialítica ideal u objetivo en los pacientes con IRT es probablemente de 125 a 145 mmHg de presión sistólica.

La insuficiencia renal crónica dependiente de diálisis es una indicación para el mismo tipo de tratamiento con ácido acetilsalicílico y bloqueantes adrenérgicos β empleado en los supervivientes de un infarto de miocardio (caps. 63 y 64). A menudo se recomienda el tratamiento con estatinas (cap. 195), aunque las estatinas no han demostrado reducir los episodios cardiovasculares graves ni la mortalidad general en los pacientes en diálisis a pesar de lograr una clara reducción clínica de los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad.⁷ El uso de espironolactona (25 mg diarios) puede reducir el riesgo de episodios cardiovasculares o cerebrovasculares en alrededor del 50%.⁸ Es importante el control de la diabetes (cap. 216), aunque la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis no aumenta mientras la concentración de hemoglobina A_{1c} no es de 8,5% o superior.

Amiloidosis

La amiloidosis asociada a la diálisis (cap. 179), observada típicamente en pacientes dializados durante más de 10-12 años, se debe al depósito de productos finales del catabolismo de la β₂-microglobulina en forma de fibrillas de amiloide. El síndrome clínico abarca el síndrome del túnel carpiano (cap. 392), artropatías y neuropatía autónoma (cap. 390).

Infección

La infección es la segunda causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes en diálisis. En el caso de la hemodiálisis, las vías de acceso vascular son la fuente principal de bacterias y dan lugar al 75% de todos los casos de bacteriemia. En un paciente con una posible bacteriemia relacionada con un catéter deben obtenerse muestras para cultivo del catéter y de una vena periférica. La mayoría de las infecciones de las vías de acceso vascular son producidas por estafilococos (cap. 272) y deben ser tratadas empíricamente con vancomicina (15 a 20 mg/kg o 1 g aproximadamente), al final de cada sesión de diálisis, ajustada a las concentraciones sanguíneas, a menos que en los cultivos se demuestre otro microorganismo. En pacientes con sepsis sistémica (cap. 100) e inestabilidad hemodinámica, la vía debe ser retirada inmediatamente y solo se recolocará una vez que los hemocultivos sean negativos durante al menos 48 h y haya desaparecido la fiebre. Provisionalmente, la diálisis puede realizarse a través de una vía de acceso alternativa, como un catéter no tunelado temporal. Se recomiendan ciclos prolongados de tratamiento antibiótico (4 a 8 semanas) si la bacteriemia o fungemia persiste después de retirar el catéter o en pacientes con datos sugestivos de endocarditis (cap. 67), artritis séptica (cap. 256), osteomielitis (cap. 256), absceso epidural (cap. 385) u otras infecciones metastásicas.

En el caso de la diálisis peritoneal, la infección es la razón más frecuente para tener que retirar el catéter y suspender el tratamiento. Hay que sospechar infección ante la presencia de eritema, dolor a la palpación, induración o secreción purulenta o hemática. Hay que sospechar peritonitis en pacientes con dolor abdominal y dializado turbio; la exploración física generalmente muestra dolor a la palpación abdominal, a menudo con dolor de rebote. El recuento de leucocitos en el líquido peritoneal está típicamente por

encima de 100/µl con predominio de neutrófilos, aunque pueden predominar los linfocitos en caso de infección por hongos o micobacterias. Las infecciones polimicrobianas deben hacer sospechar un divertículo perforado (cap. 133), un apéndice roto (cap. 133), isquemia intestinal (cap. 134), hernia incarcerada (cap. 133), pancreatitis (cap. 135) o enfermedades ginecológicas (caps. 189 y 223) y deber estudiarse con una tomografía computarizada urgente. *Staphylococcus epidermidis* (cap. 272) es la causa más frecuente de peritonitis, aunque el género *Pseudomonas* (cap. 290) representa del 5 al 8% de los casos. El tratamiento empírico inicial recomendado es intraperitoneal, salvo que haya datos sugestivos de bacteriemia o diseminación hematológica de la infección. Se pueden emplear vancomicina (15 a 30 mg/kg en un recambio cada 5 a 7 días, en función de las concentraciones séricas) o una cefalosporina (p. ej., cefazolina, 15 a 20 mg/kg en un recambio diario) junto con la administración intravenosa o intraperitoneal de cefalosporinas de tercera generación con actividad antipseudomonas (p. ej., ceftazidima, 1 a 1,5 g en un recambio diario) o gentamicina (0,6 mg/kg en un recambio diario) durante al menos 2 semanas.

Staphylococcus aureus (cap. 272) es el microorganismo más frecuente en las infecciones de las vías de salida y túneles. Como opciones terapéuticas se pueden emplear penicilinas resistentes a penicilinasas orales empíricas (p. ej., dicloxacilina, 250 a 500 mg dos veces al día), fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino, 250 mg dos veces al día o 500 mg diarios), trimetoprim-sulfametoxazol (p. ej., de 80/400 mg diarios a 160/800 mg dos veces al día) y cefalosporinas (p. ej., cefalexina, 500 mg dos o tres veces al día). La vancomicina debe evitarse como tratamiento de primera línea, excepto para el *S. aureus* resistente a la metilicina. La aplicación de pomada nasal con mupirocina en el punto de salida dos veces al día durante 5 días cada 4 semanas reduce significativamente la incidencia de infecciones por *S. aureus* en el punto de salida.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal en diálisis crónica depende de la edad y de las enfermedades concomitantes, sobre todo, la diabetes. En promedio, la tasa de supervivencia a los 5 años es de aproximadamente un 40-50%, y es similar para la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Las tasas de supervivencia son considerablemente menores que las de la población estadounidense de edad similar (tabla 122-2).

TRASPLANTE RENAL

El éxito del trasplante renal ha mejorado radicalmente durante las últimas décadas debido a las mejoras de las técnicas quirúrgicas y de los cuidados médicos y a medicaciones inmunodepresoras más eficaces y seguras. Aunque los receptores de trasplantes no cuentan con una esperanza de vida normal (fig. 122-1), las tasas actuales de supervivencia a los 5 años son casi del doble que las de pacientes similares que continúan en diálisis o en la lista de espera para trasplante (fig. 122-2). Varios axiomas defendidos durante largo tiempo han demostrado ser falsos, en especial la necesidad de tratamiento con corticoides a largo plazo, la imposibilidad del trasplante en caso de pruebas de histocompatibilidad positivas, la imposibilidad de trasplantar a partir de donantes ABO-incompatibles y la imposibilidad de crear tolerancia a largo plazo. A pesar de estos grandes progresos, el número de pacientes en la lista de espera supera con mucho el número de riñones disponibles, y las tasas de supervivencia a largo plazo de los riñones y de los pacientes siguen siendo decepcionantes.

EPIDEMIOLOGÍA Y DEMOGRAFÍA

En EE. UU. se realizan anualmente entre 20.000 y 21.000 trasplantes renales, incluidos trasplantes combinados de riñón-páncreas, riñón-hígado y riñón-corazón. La patología que con mayor frecuencia conduce al trasplante renal es la nefrosclerosis diabética (cap. 115), seguida por la nefrosclerosis hipertensiva (cap. 116) y otras formas de glomerulonefritis (cap. 113). La edad de los receptores de trasplantes renales varía desde lactantes hasta personas de más de 80 años, aunque la mayoría tiene de 35 a 64 años. Alrededor del 65% de los riñones trasplantados en EE. UU. procede de donantes fallecidos y el 35% restante, de donantes vivos, entre ellos familiares genéticamente relacionados y donantes no relacionados genéticamente, generalmente cónyuges o amigos. Lamentablemente, el número de donantes renales, tanto vivos como fallecidos, se ha mantenido relativamente constante, mientras que el número de pacientes en espera de trasplante sigue aumentando. El número de pacientes en la lista de espera activa es actualmente 3 veces mayor a la disponibilidad de riñones y, en consecuencia, el tiempo de espera medio para un paciente en la lista de trasplante renal es de unos 5,1 años. En torno al 10% de los nuevos pacientes en lista de espera fallece antes de transcurrir 3 años sin haber recibido un trasplante.

Tasas de éxito del trasplante renal

Para los trasplantes renales de donantes fallecidos, la tasa global de éxito al año es de alrededor del 91% y a los 10 años de casi un 50%. En los receptores de trasplantes de donantes vivos, la tasa de éxitos al año es mayor del 96% y a los 10 años de más del 60%.

TABLA 122-2 SUPERVIVENCIA ESPERADA (EN AÑOS) POR EDAD, SEXO Y MODALIDAD TERAPÉUTICA EN PACIENTES EN DIÁLISIS, PACIENTES TRASPLANTADOS (2016) Y POBLACIÓN GENERAL DE EE. UU. (2015) SEGÚN DATOS DEL USRDS Y DEL NATIONAL VITAL STATISTICS REPORT (2015)

EDAD	PACIENTES CON ERT (2016)				POBLACIÓN GENERAL DE EE. UU. (2015)	
	DIÁLISIS		TRASPLANTE		HOMBRE	MUJER
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER		
0-14	23,3	20,9	60,3	59,3	70,6	75,4
15-19	21,4	18,7	47,6	49,1	59,6	64,3
20-24	18,5	15,8	43,7	45,2	54,9	59,4
25-29	16	14	39,6	41,1	50,2	54,6
30-34	14,1	12,7	35,3	37,1	45,6	49,8
35-39	12,4	11,4	31,2	33,1	41	45
40-44	11	10,2	27,4	29,1	36,5	40,3
45-49	9,3	8,7	23,6	25,2	32	35,7
50-54	7,9	7,6	20	21,7	27,7	31,2
55-59	6,7	6,6	16,8	18,2	23,7	26,8
60-64	5,6	5,7	14	15,2	19,9	22,7
65-69	4,6	4,8	11,4	12,5	16,3	18,6
70-74	3,8	4,1	9,3	10,1	12,9	14,8
75-79	3,3	3,6	7,6*	8,3*	9,8	11,4
80-84	2,7	3			7,2	8,4
+85	2,2	2,4			3,8	4,4

*Edades 75+ combinadas.
 IRT, insuficiencia renal terminal.
 Fuente de los datos: Reference Table H.13; special analyses, USRDS ESRD Database; and National Vital Statistics Report. "Table 3. Life expectancy at selected ages, by race and Hispanic origin, and sex: United States, 2015 (2017)." Expected remaining lifetimes (years) of the general U.S. population and of period prevalent dialysis and transplant patients.

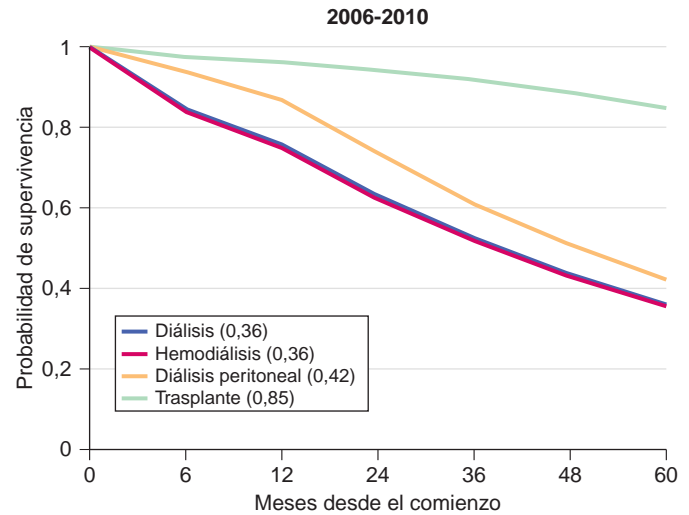


FIGURA 122-2. Supervivencia a 5 años ajustada por modalidad. (Fuente: The U.S. Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.)

neoplasias malignas. El trasplante de riñón de un donante positivo para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una opción atractiva para pacientes infectados por el VIH.⁵

Los posibles donantes deben ser capaces de entender los riesgos y beneficios de la donación renal, no pueden ser coaccionados para donar y no pueden poner como condición para la donación la recepción de dinero u otros bienes de valor. Las leyes federales prohíben la compraventa de órganos. Datos recientes indican que los donantes vivos presentan un riesgo relativo de 3,5 a 5,3 veces mayor de desarrollar IRT que sujetos sanos no donantes durante los 10 años siguientes a la donación, aunque el riesgo absoluto se mantiene por debajo del 1%.^{6,7} La hipertensión gestacional o preeclampsia también es más probable en donantes renales que en pacientes comparables que no han sido donantes.⁸

Los receptores potenciales que dispongan de un donante voluntario médica y psicosocialmente adecuado pero que presentan anticuerpos preformados contra el antígeno leucocítico humano (HLA) del donante o un grupo sanguíneo incompatible pueden recibir el trasplante con éxito a través de protocolos que emplean inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis para reducir la concentración de anticuerpos contra antígenos del HLA del donante o isoaglutininas. A pesar del gran éxito a corto plazo, la alta incidencia de rechazo mediado por anticuerpos hace que las tasas de éxito a largo plazo sean algo decepcionantes, del 60-70% a los 5 años. Una alternativa cada vez más popular es la donación cruzada, en la que se encuentran dos parejas de donante vivo y receptor inmunitariamente incompatibles, y cada donante compatible dona al otro receptor. Estas donaciones cruzadas representan en la actualidad casi el 10% de todos los trasplantes de donante vivo en EE. UU. En algunos casos se llegan a establecer cadenas más complejas con múltiples pares de donante y receptor.

La mayoría de los donantes fallecidos presentan muerte cerebral debido a traumatismos craneoencefálicos (cap. 371), catástrofes cerebrovasculares (cap. 380) o anoxia (cap. 57), pero siguen manteniendo una circulación normal. La Uniform Anatomical Gift Act de 1968 y sus revisiones posteriores equipara la muerte cerebral con el fallecimiento (cap. 2) y permite la donación de órganos una vez declarada la muerte cerebral, siempre que exista consentimiento por parte de los familiares del fallecido. Tanto los hechos relacionados con la muerte cerebral como la extracción de los órganos pueden provocar daño renal agudo, por lo que a menudo se practican biopsias renales antes de la implantación para comprobar la calidad del riñón y su longevidad potencial.

La escasez de órganos disponibles continúa condicionando el desarrollo de los trasplantes clínicos. Se ha intentado aumentar el número de órganos donados empleando riñones de menor calidad, que anteriormente se denominaban donantes fallecidos con «criterios ampliados». Las antiguas categorías de Standard Criteria Donor y Expanded Criteria Donor han sido sustituidas por un sistema de clasificación continuo de los riñones de donante fallecido: el Kidney Donor Profile Index (KDPI). Las características usadas para calcular el KDPI son la edad, el peso, la creatinina sérica, antecedentes de hipertensión, antecedentes de diabetes y causa de la muerte. Las puntuaciones más bajas del KDPI (riñones de más calidad) se asocian a un menor riesgo intrínseco calculado de insuficiencia renal (funcionamiento más prolongado esperado tras el trasplante), mientras que el trasplante de riñones con puntuaciones más altas del KDPI se asocian a tiempos calculados de supervivencia del aloinjerto más cortos. Este pronóstico facilita la toma de decisiones fundamentadas por parte de los pacientes y los médicos. El desarrollo de algoritmos para facilitar el empleo óptimo de riñones subóptimos sigue cons-

Tiempo de supervivencia esperado

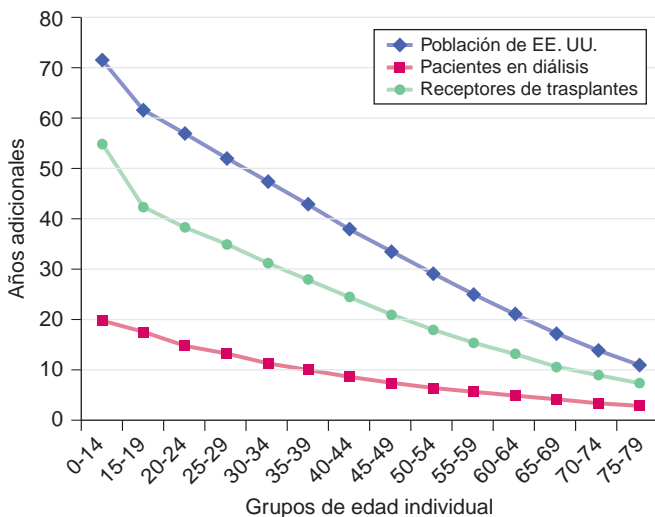


FIGURA 122-1. Esperanza de vida en la insuficiencia renal terminal comparada con la población general. (Fuente: Organ Procurement and Transplantation Network. *Concepts for Kidney Allocation*. <http://optn.transplant.hrsa.gov/SharedContentDocuments/KidneyConceptDocument.PDF>. Acceso 2 de febrero de 2015.)

Donación renal

Los posibles donantes de riñón vivos son sometidos a una evaluación exhaustiva para garantizar que la función renal ajustada en función de la edad es normal, que el riesgo quirúrgico de la nefrectomía del donante es aceptablemente bajo y que no existen problemas médicos que pudieran aumentar el riesgo de futuras nefropatías en el donante. Además, se estudia a todos los donantes para descartar infecciones transmisibles o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tituyendo un reto. Se han desarrollado también protocolos para facilitar la recuperación de órganos de donantes fallecidos después del cese de la función cardíaca (*Donation after Cardiac Death* o donantes DCD). Estos riñones funcionan tan bien como los obtenidos mediante la donación tradicional tras muerte cerebral.

¿Quién es candidato a un trasplante renal?

Todos los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada deben ser informados de la posibilidad de recibir un trasplante. Los candidatos deben someterse a una evaluación médica y psicosocial integral para determinar su idoneidad. Dado que las enfermedades cardiovasculares son frecuentes en los pacientes con IRT, se suelen realizar pruebas cardiovasculares en los pacientes mayores de 50 años o con antecedentes de diabetes (cap. 403). Los datos observados sugieren que los pacientes que reciben trasplantes de riñón de donantes vivos incompatibles respecto al HLA logran una supervivencia considerablemente mayor que los pacientes que esperan a recibir un trasplante de un donante fallecido compatible o que nunca llegan a recibir un trasplante.⁹ Hasta un 30% de los pacientes no llegan a completar su evaluación o se considera que no son candidatos adecuados para el trasplante.

Asignación

El sistema nacional para la asignación de órganos de donantes fallecidos en EE. UU. está dividido en 58 áreas, cada una con una organización responsable de la obtención y asignación de los órganos de donantes fallecidos. La distribución de estos órganos es en primer lugar local (en el área del paciente), luego regional y, por último, nacional si no existe un receptor local compatible. Los pacientes pueden ser incluidos en la lista de trasplante cuando su FGe es < 20 ml/min o cuando se inicia la diálisis. El sistema actual de asignación prioriza en gran medida a los candidatos que llevan más tiempo en la lista de espera para recibir el primer riñón compatible disponible que corresponda a su grupo sanguíneo. Cada paciente en lista de espera recibe una puntuación de supervivencia estimada postrasplante (EPTS) basada en cuatro factores: tiempo en diálisis, diagnóstico actual de diabetes, trasplantes previos de órganos sólidos y edad. Los pacientes con puntuaciones EPTS bajas (mayor supervivencia prevista después del trasplante) tienen prioridad para recibir órganos de donantes con una función prevista más larga (índice KDPI más bajo), con lo que se pone en práctica el ajuste por longevidad en la asignación renal. Se tiene también especialmente en cuenta a los niños que han entrado en la lista de espera antes de los 18 años, a los pacientes con concentraciones elevadas de anticuerpos anti-HLA (para quienes es más difícil encontrar donantes compatibles) y a los pares de donante-receptor con altos niveles de compatibilidad de su HLA.¹⁰

Inmunodepresión

A pesar de que varios estudios han observado supervivencia del injerto renal a largo plazo sin utilizar ninguna medicación en un pequeño número de pacientes cuidadosamente seleccionados sometidos a complicados regímenes de acondicionamiento,

la inmunodepresión a largo plazo sigue siendo obligatoria en casi todos los pacientes para lograr la supervivencia prolongada del injerto renal.¹¹ Los principales impulsores de la respuesta inmunitaria contra un alotrasplante y, por tanto, el principal obstáculo para la aceptación de órganos son los antígenos HLA (cap. 43). Los hermanos con HLA idéntico presentan las menores tasas de supervivencia a largo plazo y, cuanto mayor sea el grado de discordancia en los antígenos del HLA, los resultados a largo plazo son peores (cap. 43).

El tratamiento inmunodepresor puede dividirse en tres fases: inducción, mantenimiento y antirrechazo (tabla 122-3). La inducción de inmunodepresión se logra con la administración de anticuerpos antilinfocíticos durante la primera semana inmediatamente después del trasplante. Por inmunodepresión de mantenimiento se entiende la lograda con medicaciones diarias mientras el aloinjerto está funcionando. El tratamiento antirrechazo se administra para tratar episodios de rechazo agudo.

En alrededor de dos tercios de los pacientes, el tratamiento de mantenimiento habitual para la prevención a largo plazo del rechazo del aloinjerto renal es un régimen de tres fármacos: tacrolímús, micofenolato y prednisona. En un tercio de los pacientes, los esteroides se retiran durante la primera semana tras el trasplante, pero se mantiene un régimen de dos fármacos, micofenolato y tacrolímús. Los resultados parecen similares con ambos regímenes. Sin embargo, en un reciente ensayo aleatorizado, la sustitución de ciclosporina por belatacept redujo el riesgo de muerte a los 7 años por fracaso del injerto en más del 40% sin aumento de episodios adversos.¹²

El tratamiento de inducción consiste en anticuerpos antilinfocíticos policlonales o monoclonales administrados durante la primera semana después del trasplante. Alrededor del 80% de los receptores de trasplantes renales son tratados en centros que administran tratamiento de inducción, la mayoría de ellos con suero antilinfocítico policlonal obtenido a partir de conejos (generalmente una dosis total de 6 mg/kg) y los demás con basiliximab (20 mg, días 0 y 4) o alemtuzumab (30 mg dosis única). Los objetivos del tratamiento de inducción son reducir el número de episodios de rechazo agudo en las primeras semanas o meses después del trasplante, reducir el número total de episodios de rechazo agudo a largo plazo y mejorar las tasas de éxito a largo plazo.

Rechazo y tratamiento

A pesar de la disponibilidad de medicamentos inmunodepresores más eficaces y más seguros, el rechazo sigue siendo una amenaza siempre presente, y una proporción significativa de los fracasos de aloinjertos se debe, en última instancia, a lesiones mediadas por el sistema inmunitario. Clásicamente se consideran tres tipos de rechazo: hiperagudo, agudo y crónico.

El rechazo hiperagudo se produce cuando se trasplanta un riñón a un receptor pre-sensibilizado frente al donante. Los anticuerpos antidonante circulantes preformados del receptor pueden dirigirse contra los antígenos HLA, contra los antígenos del grupo sanguíneo (ABO) o contra los antígenos de células endoteliales expresados en el riñón

TABLA 122-3 MEDICACIONES INMUNODEPRESORAS EMPLEADAS EN EL TRASPLANTE RENAL

CLASE	FÁRMACOS	TIPO DE USO	MECANISMO DE ACCIÓN	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS
Esteroides	Prednisona, metilprednisolona	Inducción, mantenimiento, antirrechazo	Múltiples puntos, antiinflamatorio; inhiben la producción de múltiples citocinas	Mala cicatrización de heridas, aumento de peso, diabetes, acné, hipertensión, aspecto cushingóide
Inhibidores de calcineurina	Tacrolímús y ciclosporina	Mantenimiento	Inhibición de la calcineurina, impide la producción de interleucina 2	Nefrotoxicidad, hipertensión, diabetes mellitus
Inhibidores de la síntesis de purinas	Azatioprina	Mantenimiento	Se metaboliza a 6-mercaptopurina	Anemia, leucopenia, trombocitopenia
	Ácido micofenólico	Mantenimiento	Inhibición de la síntesis de purinas a través de la inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa, específica de la vía <i>de novo</i> de purinas de la que dependen los linfocitos	Anemia, leucopenia, trombocitopenia, teratógeno
Inhibidores de mTOR	Sirolímús, everolímús	Mantenimiento	Inhibición de mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero), bloqueo de la respuesta linfocítica a los factores de crecimiento	Mala cicatrización de heridas, proteinuria, hiperlipidemia
Bloqueo de la coestimulación	Belatacept	Mantenimiento	Proteína de fusión recombinante humana que combina la porción extracelular del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) con el fragmento Fc de la IgG humana, se une al receptor de CTLA-4 e impide la acción de CTLA-4 sobre el linfocito T y la coestimulación	Enfermedad linfoproliferativa postrasplante del sistema nervioso central
Anticuerpos deplecionantes de linfocitos T	Timoglobulinas	Inducción, antirrechazo	Suero antilinfocítico policlonal obtenido de conejos (múltiples dianas)	Reacciones infusionales, leucopenia, trombocitopenia
	Alemtuzumab	Inducción	Anti-CD52	
Anticuerpos monoclonales anti-IL2R	Basiliximab	Inducción	Bloqueo del receptor de interleucina 2 (IL2R)	Reacciones infusionales infrecuentes

del donante. El resultado es una lesión endotelial inmediata y la trombosis irreversible del trasplante. Debido a la preselección de todos los pares de donante y receptor para descartar la presencia de estos anticuerpos antidonante, el rechazo hiperagudo se produce en menos del 1% de todos los trasplantes renales.

El *rechazo agudo* se caracteriza clínicamente por un aumento de la concentración sérica de creatinina durante días o semanas, generalmente en ausencia de síntomas. En el estudio anatomopatológico, el rechazo agudo suele ser «celular» y se caracteriza por infiltrado de linfocitos T en los túbulos, el intersticio y a veces las estructuras vasculares en los casos más graves. El rechazo agudo se produce solo en el 10-15% de los pacientes trasplantados durante el primer año a partir del trasplante y en un 10% más durante el segundo año. La mayoría de los rechazos agudos se produce en los primeros 3 a 6 meses después del trasplante y son clínicamente leves, tratables y reversibles. Deben excluirse otras causas de disfunción del aloinjerto (p. ej., factores hemodinámicos como la hipotensión y la depleción de volumen, la obstrucción de las vías urinarias, nefrotoxicidad por fármacos y nefropatía por poliomavirus BK). Es necesaria la biopsia percutánea del aloinjerto para establecer el diagnóstico con certeza, para determinar el tipo y la gravedad del rechazo, y para poder tomar decisiones terapéuticas. El rechazo celular agudo debe ser tratado inmediatamente, bien con tratamiento con dosis altas de corticosteroides intravenosos en las formas más leves o con sueros antilinfocíticos policlonales en episodios de rechazo agudo resistentes a esteroides o más graves. Este tratamiento suele ser efectivo.

Entre el 10 y el 20% de los pacientes presentan rechazo agudo mediado por anticuerpos, lo que generalmente se pone de manifiesto por el depósito de C4d, que es un metabolito del componente del complemento C4, en los capilares peritubulares, acompañado por células inflamatorias en los capilares peritubulares. Este rechazo mediado por anticuerpos puede producirse solo o combinado con un rechazo celular. El rechazo mediado por anticuerpos precoz es mucho más frecuente en pacientes con antecedentes de exposición a aloantígenos a través de transfusiones, embarazo o un trasplante previo. El desarrollo de reactivos sensibles para la detección de anticuerpos antidonante circulantes ha facilitado el diagnóstico del rechazo mediado por anticuerpos. El tratamiento es más problemático y por lo general implica la plasmáferesis para eliminar anticuerpos antidonante y la administración de varios regímenes de inmunoglobulinas intravenosas. Aunque este tratamiento suele ser eficaz para revertir el rechazo agudo mediado por anticuerpos, la eliminación exitosa de los anticuerpos antidonante y la prevención de la resíntesis de aloanticuerpos son mucho más difíciles, de modo que el rechazo crónico mediado por anticuerpos es frecuente tras un episodio de rechazo

agudo mediado por anticuerpos. Se han probado también fármacos antilinfocitos B y anticélulas plasmáticas, aunque por ahora ninguno ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para este uso. A menudo se administran también corticosteroides en dosis altas y suero antilinfocítico policlonal.

El *rechazo crónico* se caracteriza por una lenta disminución de la función del injerto, generalmente durante un período de meses a años, y con frecuencia acompañada de proteinuria. Aunque puede producirse en ausencia de episodios documentados de rechazo agudo y después de muchos años de función estable del aloinjerto, el rechazo agudo precoz es un factor de riesgo importante para el desarrollo más adelante de rechazo crónico y de fracaso del aloinjerto. El desarrollo de anticuerpos específicos frente al donante parece ser un factor de riesgo para el fracaso posterior del injerto, y este tipo de anticuerpos se detecta en un alto porcentaje de los casos de disfunción crónica del injerto.¹² La biopsia muestra característicamente datos de lesión inducida por células T, lesión inducida por anticuerpos con depósitos de C4d o una combinación de los dos. En muchos pacientes con deterioro a largo plazo de la función del injerto, sin embargo, lo único que se observa es fibrosis intersticial y atrofia tubular sin apreciarse de forma clara la causa. Desafortunadamente, ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz frente al rechazo crónico.

Otras complicaciones del trasplante renal

La inmunodepresión en receptores de trasplante renal se asocia con una serie de efectos adversos, los más importantes de los cuales son la infección, las neoplasias malignas y la nefrotoxicidad.

Infección

Las infecciones que aparecen durante las primeras semanas después del trasplante son por lo general nosocomiales (cap. 266), derivadas del donante, presentes en el receptor en el momento del trasplante o resultado de complicaciones del procedimiento quirúrgico, como las infecciones de la herida, asociadas a catéteres o de las vías urinarias (cap. 268) (fig. 122-3).¹³ El siguiente es un período de 5 a 6 meses durante el cual es más probable que ocurran infecciones oportunistas o reactivaciones de infecciones latentes, como una infección por citomegalovirus (CMV) (cap. 346) o por el virus de Epstein-Barr (VEB) (cap. 346). Más adelante, cuando se disminuyen las dosis de la medicación inmunodepresora, son más frecuentes las infecciones extrahospitalarias. Este desarrollo cronológico se debe en parte a la profilaxis frente a infecciones, que se administra a todos los receptores de trasplantes renales para reducir las complicaciones

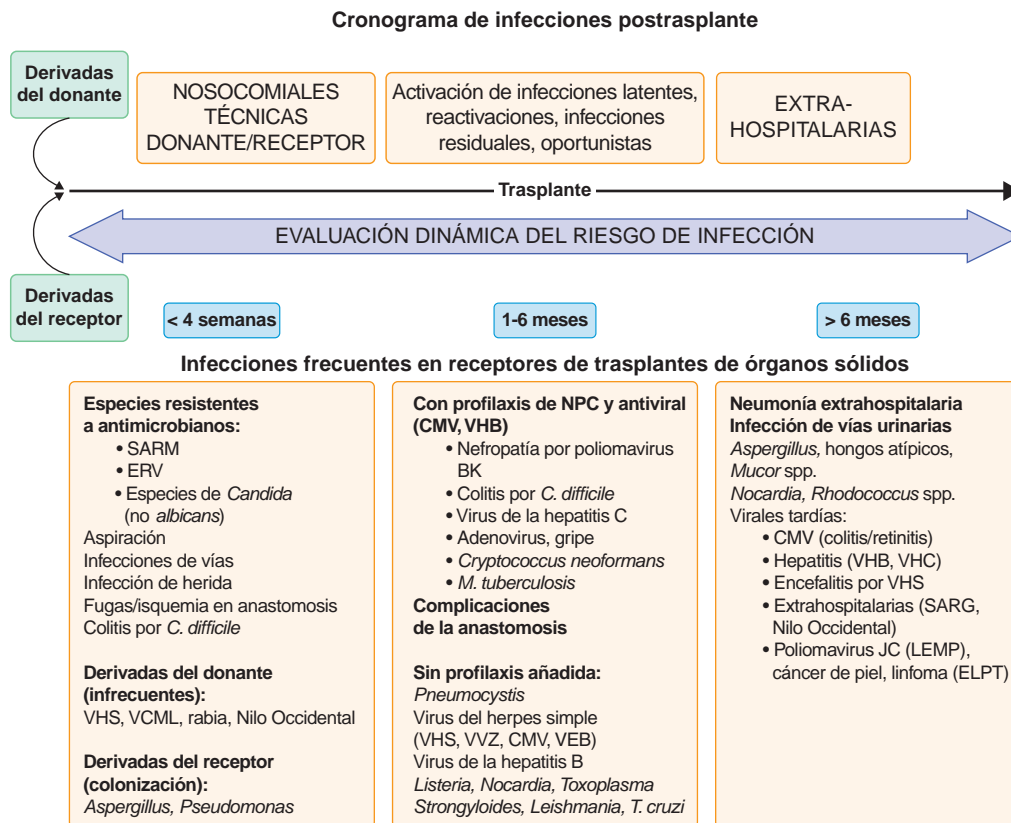


FIGURA 122-3. Cronograma de infecciones postrasplante. CMV, citomegalovirus; ELPT, enfermedad linfoproliferativa postrasplante; ERV, enterococos resistentes a vancomicina; LEMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; NPC, neumonía por *Pneumocystis*; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina; SARG, síndrome respiratorio agudo grave; VCML, virus de la coriomeningitis linfocítica; VEB, virus de Epstein-Barr; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHS, virus del herpes simple; VVZ, virus de la varicela-zóster. (Tomado de Fishman JA. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9[Suppl 4]:S3-6.)

infecciosas durante los períodos de mayor riesgo, como antibióticos perioperatorios para prevenir la infección de la herida y de las vías urinarias (cap. 268), trimetoprim-sulfametoxazol para prevenir neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (cap. 321), nistatina o clotrimazol orales para prevenir la candidiasis oral (cap. 318) y valganciclovir oral (v. tabla 336-4) para prevenir enfermedad por CMV (cap. 352). Las infecciones de las vías urinarias (cap. 268) son las infecciones bacterianas que con mayor frecuencia causan la hospitalización en los receptores de trasplante renal, y el microorganismo más frecuente es *Escherichia coli*.

Hasta un 30% de los pacientes desarrollan infección activa por poliovirus BK, que tiene tropismo por los epitelios urinarios. En el 5-10% de los pacientes, esta infección provoca tubulitis y nefritis intersticial, que pueden dañar considerablemente el aloinjerto. La nefritis por poliovirus BK a menudo es difícil de distinguir del rechazo agudo si no se emplea una tinción especial, SV40, que identifica el gran antígeno T del virus BK. Aproximadamente del 80 al 90% de la población general presenta serología que indica exposición al poliovirus BK, por lo que la infección en los receptores de trasplantes renales podría ser debida a reactivación, sobreinfección o infección primaria. Curiosamente, la nefropatía BK es muy poco frecuente en los receptores de otros tipos de trasplante de órganos, que también están inmunodeprimidos. El indicador no invasivo más importante de posible nefropatía viral BK es la viremia BK, que puede ser documentada en aproximadamente del 10 al 20% de los receptores de trasplante renal. Actualmente se estima que el 5-10% de todos los receptores de trasplante renal desarrollan nefritis y disfunción del aloinjerto inducidas por el virus BK, lo que lleva al fracaso del trasplante en aproximadamente la mitad de los pacientes con nefritis. Se recomienda la vigilancia de una posible viremia por BK o una nefropatía por virus BK. Un ciclo precoz de levofloxacino profiláctico tras el trasplante no previene la viremia por BK, y no existe ningún tratamiento antiviral eficaz. La viremia por BK y la nefropatía viral por BK deberían tratarse inicialmente con una reducción de la inmunodepresión.

La infección por CMV (cap. 346) sigue siendo una causa importante de morbilidad en los receptores de trasplante renal. El CMV está ampliamente distribuido en la población general, con tasas de seroprevalencia que van del 40 al 90%, por lo que las infecciones pueden ser debidas a reactivación, sobreinfección o infección primaria. La enfermedad por CMV puede limitarse a fiebre y malestar general, pero con frecuencia causa una morbilidad significativa, e incluso mortalidad, tras infectar el tubo digestivo, los pulmones o el hígado. La mayoría de los centros de trasplante utilizan valganciclovir oral (v. tabla 336-4) para la profilaxis frente al CMV durante 7 meses o más después del trasplante en todos los pacientes con riesgo, especialmente los receptores seronegativos que reciben trasplantes de donantes seropositivos. Otra alternativa es la vigilancia intensiva posttrasplante, reservando el tratamiento para los pacientes que desarrollen viremia. Independientemente de la estrategia inicial, en torno al 10% de los pacientes presenta activación viral más tarde y requiere tratamiento adicional. El tratamiento antiviral (caps. 336 y 346) suele ser muy eficaz.

La infección por VEB (cap. 346) también puede representar una infección primaria, una reactivación o una sobreinfección. El VEB puede causar un síndrome similar a la mononucleosis, pero lo que más preocupa en los pacientes con trasplante renal es una forma de linfoma denominada enfermedad linfoproliferativa posttrasplante (caps. 346 y 176).

Neoplasias malignas

Los receptores de trasplantes desarrollan algunas neoplasias malignas con mayor frecuencia que la población general. Entre ellas están la enfermedad linfoproliferativa posttrasplante relacionada con VEB, el sarcoma de Kaposi (cap. 366), causado por el virus del herpes humano 8 (cap. 350), y los carcinomas de cuello de útero (cap. 189) y anal (cap. 136), causados por el virus del papiloma humano (cap. 349). La enfermedad linfoproliferativa posttrasplante afecta sobre todo al aloinjerto renal, pero puede afectar a cualquier órgano, incluyendo el tubo digestivo, el pulmón y el sistema nervioso central. El tratamiento generalmente consiste en reducir la inmunodepresión y administrar quimioterapia (cap. 176). La supervivencia de los pacientes a largo plazo se acerca al 75%.

El riesgo relativo de muchos carcinomas sólidos frecuentes también aumenta prácticamente al doble, con la excepción de los cánceres de piel no melanocíticos; el riesgo absoluto sigue siendo bajo. El riesgo vitalicio de cánceres de piel no melanocíticos (cap. 193) puede llegar al 70%. Es muy recomendable realizar una revisión anual de la piel y no pasar por alto el uso de cremas de protección frente a rayos ultravioletas. Por lo demás, los receptores de trasplante deben seguir las mismas recomendaciones generales para el cribado que la población en general para el cáncer de mama (cap. 188), colon (cap. 184), próstata (cap. 191) y pulmón (cap. 182). No se sabe si es necesario reducir la inmunodepresión en pacientes que desarrollan neoplasias malignas, salvo en el caso de la enfermedad linfoproliferativa posttrasplante.

Nefrotoxicidad inducida por los inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimús), que son probablemente los medicamentos antirrechazo más efectivos utilizados en el trasplante de riñón, pueden producir, irónicamente, un deterioro crónico, generalmente leve y estable, de la FG en

casi todos los pacientes que los reciben. Algunos pacientes que experimentan una brusca elevación de las concentraciones sanguíneas del fármaco pueden presentar una nefrotoxicidad sobreañadida por ciclosporina o tacrolimús, aguda y reversible. Estos episodios agudos suelen resolverse cuando se reduce la dosis de ciclosporina o tacrolimús. Más preocupante resulta la nefrotoxicidad irreversible a largo plazo inducida por los inhibidores de la calcineurina, que puede provocar el fracaso del trasplante. Este diagnóstico suele ser difícil de demostrar, ya que los hallazgos histológicos absolutamente específicos son escasos o nulos. En consecuencia, es fundamental vigilar estrechamente la concentración de los inhibidores de la calcineurina para evitar concentraciones supratrapéuticas (con riesgo de nefrotoxicidad e infección) o subterapéuticas (riesgo de rechazo).

Diabetes de reciente aparición

A los 36 meses del trasplante, el 30 a 40% de los pacientes desarrollan intolerancia a la glucosa o diabetes franca, que puede ser causada por los corticosteroides, el tacrolimús y, en menor grado, la ciclosporina. El tratamiento es igual al de la diabetes en la población general (cap. 216), con el ajuste apropiado de las dosis de insulina y fármacos orales según la función renal. Los pacientes que desarrollan diabetes presentan peor pronóstico, con tasas más altas de episodios cardiovasculares, fracaso del injerto y muerte.

Seguimiento del paciente tras el trasplante renal

En los meses iniciales después del trasplante, los pacientes son atendidos generalmente todas las semanas. Posteriormente este intervalo se amplía normalmente a una vez al mes durante el resto del primer año y cada 2-6 meses a partir de entonces. Como pruebas de rutina se determinan la presión arterial, la función renal, las concentraciones sanguíneas de los inhibidores de la calcineurina, concentraciones de lípidos, glucemia, pruebas de poliovirus BK y proteinuria. Está indicado el análisis de reacción en cadena de la polimerasa para CMV o VEB en algunos pacientes seleccionados. También se recomienda la vigilancia de la osteopatía metabólica, determinando las concentraciones de hormona paratiroidea y vitamina D, y practicando densitometrías óseas. Es muy recomendable la vacunación frente a la gripe y el neumococo de todos los receptores de trasplante renal, aunque las vacunas vivas están contraindicadas (cap. 15).

PRONÓSTICO

Cada año fallan en torno al 6% de los trasplantes. La pérdida del aloinjerto con vuelta a la diálisis o nuevo trasplante sucede en alrededor de los 50% de los fracasos crónicos del trasplante. La causa más frecuente de pérdida progresiva de la función del aloinjerto es el rechazo crónico, aunque también puede deberse a causas no inmunitarias, como la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina, hipertensión, diabetes o glomerulopatía recurrente (tabla 122-4). Una evaluación sistemática (tabla 122-5) puede ayudar a establecer la causa.

La importancia de factores inmunitarios (o dependientes de aloantígenos) se pone de manifiesto por el hecho de que los trasplantes de donante vivo entre hermanos con HLA idénticos presentan una supervivencia del 70-80% a los 10 años, en comparación con una del 50-60% para riñones de donantes vivos familiares u otros peor emparejados y una del 40-50% total para los receptores de riñones de cadáver. Los riñones de donante fallecido con cero o unas discordancias de HLA-A, B o DR presentan una tasa de éxitos más alta (cerca del 65% a los 10 años) que los riñones de donante fallecido con dos o más antígenos discrepantes, que presentan tasas de supervivencia absolutas entre un 15 y un 30% menores.

Existen otros factores no relacionados con la inmunidad frente al aloinjerto que también se asocian a menores tasas de éxito a largo plazo. Entre ellos están la hipertensión, un riñón procedente de un donante más anciano (> 50 años), la hiperlipidemia, la diabetes mellitus, la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina, las glomerulopatías recurrentes y una respuesta inadaptable a los trastornos hemodinámicos, provocada por el flujo y la presión glomerular elevados. La toxicidad crónica por inhibidores de la calcineurina provoca IRT en al menos del 5 al 10% de los receptores de trasplantes no renales y es probable que tenga un impacto al menos comparable a largo plazo en los pacientes con trasplantes renales. Casi todas las glomerulopatías primarias (cap. 113), entre ellas la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la nefropatía membranosa, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA), pueden recidivar

TABLA 122-4 CAUSAS FRECUENTES DE DISFUNCIÓN DEL ALOINJERTO RENAL

Depleción de volumen: náuseas, vómitos, diarrea, escasa ingesta hídrica, hemorragias

Indicadas por la medicación: diuréticos, antihipertensivos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de calcineurina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Obstrucción de las vías urinarias: obstrucción infravesical, obstrucción ureteral

Estenosis de la arteria renal del trasplante

Infección: bacteriemia, infección de vías urinarias

Rechazo: mediado por células, mediado por anticuerpos

TABLA 122-5 EVALUACIÓN DE LA DISFUNCIÓN DEL ALOINJERTO RENAL

Antecedentes personales: entradas y salidas de líquidos, cambios de medicación, fiebre
Exploración física: presión arterial, frecuencia del pulso, temperatura, peso, edemas, dolor o tumefacción en la zona del aloinjerto
Pruebas de laboratorio: concentración sérica de creatinina, detección de virus BK mediante reacción en cadena de la polimerasa en orina o sangre, concentraciones de inhibidores de la calcineurina, prueba de anticuerpos antidonante, análisis de proteínas urinarias, cultivos de sangre y orina
Ecografía Doppler: para evaluar posible obstrucción de las vías urinarias o estenosis de la arteria renal del trasplante
Biopsia renal

tras el trasplante. La glomerulonefritis recurrente es una causa frecuente de proteinuria y síndrome nefrótico tras el trasplante, y puede ser la responsable de hasta un 10% de los fracasos del injerto. Por ejemplo, el fracaso del injerto es significativamente mayor en pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulosclerosis focal y segmentaria, nefropatía membranosa y nefropatía por IgA que en la poliquistosis renal del adulto.¹⁴ Ante un aloinjerto renal de larga duración que presenta deterioro progresivo de la función renal o proteinuria es necesario realizar una biopsia renal para establecer el diagnóstico y para distinguir entre causas de origen inmunitario y no inmunitario. Para mejorar las tasas de supervivencia a largo plazo de los aloinjertos, sería fundamental el descubrimiento de biomarcadores de daño actual o inminente.

En el otro 50% de los fallos, el paciente muere con un aloinjerto funcional. La causa más común de fallecimiento en estos pacientes es cardiovascular, debido a la alta prevalencia de diabetes, hipertensión e hiperlipidemia, así como a la alta carga de patología cardiovascular preexistente en los candidatos a trasplante. Aunque no existen directrices específicas para la prevención, el control o el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares después del trasplante renal, se aplican las recomendaciones generales para reducir los factores de riesgo, como el uso de estatinas (cap. 195) y de antihipertensivos para mantener la presión arterial dentro de unos límites aceptables (cap. 70). Las otras causas principales de fallecimiento a largo plazo en los receptores de trasplante renal son infecciones, sepsis y neoplasias malignas.



Bibliografía de grado A

- A1. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2190-2199.
- A2. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122-133.
- A3. Jamale TE, Hase NK, Kulkarni M, et al. Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:1116-1121.
- A4. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. Long-term effects of frequent in-center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1830-1836.
- A5. Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:487-497.
- A6. Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2019;380:447-458.
- A7. Parfrey PS, Chertow GM, Block GA, et al. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4834-4844.
- A8. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:156-164.
- A9. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD004289.
- A10. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:528-536.
- A11. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, et al. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2016;374:333-343.
- A12. Knoll GA, Humar A, Fergusson D, et al. Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2106-2114.
- A13. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD005019.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

KENNETH R. MCQUAID

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El tracto gastrointestinal (GI) luminal (esófago, estómago, duodeno, intestino delgado y grueso, y ano) y el páncreas son responsables de la digestión, la absorción de nutrientes y líquidos y el almacenamiento temporal y la excreción de los residuos no digeridos. El tracto GI presenta un revestimiento epitelial con una ingente superficie que proporciona absorción intestinal y actúa como barrera para los microorganismos. Además, el tracto GI cuenta con un importante sistema inmunitario innato y adaptativo, que actúa como interfase con los antígenos alimentarios luminales, las proteínas del huésped, las bacterias comensales y patógenas y los parásitos, y que decide qué antígenos se toleran y cuáles requieren activación inmunitaria.¹ El tracto GI también contiene un extenso sistema endocrino que regula la ingesta alimentaria, el control del peso y la homeostasis de la glucosa, así como las secreciones del estómago, el intestino y el páncreas. Por último, presenta un sistema nervioso entérico, integrado con los sistemas nerviosos autónomo y central, que controla el vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal y la defecación.²

Numerosas enfermedades, tanto del propio tracto GI como de otras localizaciones, pueden alterar la función normal, induciendo lesiones estructurales (erosión, úlcera, perforación, estenosis u obstrucción), hemorragia, inflamación, absorción y secreción de nutrientes y electrólitos anómalas o alteración de la motilidad. A pesar de su complejidad anatómica y fisiológica, el sistema GI cuenta solamente con un limitado repertorio de signos y síntomas para expresar alteraciones que pueden ser graves o clínicamente intrascendentes: dolor abdominal, pirosis, regurgitación, disfagia, odinofagia, dispepsia, náuseas y vómitos, gases y distensión abdominal, pérdida de peso, diarrea, estreñimiento, hemorragia del tracto gastrointestinal patente u oculta e incontinencia.

APROXIMACIÓN GENERAL A LOS PACIENTES CON SIGNOS Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES

La anamnesis y la evaluación física adecuadas en general limitan el diagnóstico diferencial de los motivos de consulta gastrointestinales. En consecuencia, casi siempre es posible establecer un diagnóstico específico mediante el uso prudente de los datos aportados por pruebas de laboratorio y estudios endoscópicos y de imagen (tabla 123-1).

Historia clínica

El clínico debe deducir cuál es la naturaleza del motivo de la consulta, evaluando su agudeza, gravedad, localización, irradiación, duración, patrón (uniforme o cólico; de desarrollo repentino o gradual) y relación con alimentos, comidas y deposiciones. Los síntomas que afectan al tracto GI casi siempre mejoran o empeoran con las comidas o las deposiciones. Para síntomas iniciados poco tiempo antes, es importante conocer la ingesta dietética reciente, los antecedentes de medicación, la potencial exposición a infecciones entéricas o enfermedades de transmisión sexual (cap. 269) y los viajes recientes. Resulta asimismo útil determinar si existen signos o síntomas que indiquen afectación sistémica, tales como fiebre, pérdida de peso, artralgias, fatiga, debilidad y exantema.

La mayoría de las enfermedades GI no susceptibles de tratamiento quirúrgico se manifiestan con síntomas leves o moderados que se desarrollan de forma gradual y no requieren atención inmediata. Los síntomas agudos que sí requieren valoración urgente son el dolor abdominal intenso y la hemorragia GI manifiesta (cap. 126), manifestada con hematemesis, melena o hematoquecia de gran volumen. El dolor abdominal intenso o muy intenso que se desarrolla de forma aguda durante minutos u horas hace necesaria una evaluación urgente que permita determinar si se ha de intervenir quirúrgicamente. Los vómitos o diarreas graves con signos de deshidratación precisan asimismo evaluación urgente.

Los síntomas leves o moderados, crónicos o intermitentes, que se manifiesten durante períodos prolongados pueden evaluarse con criterios de prudencia. Una proporción sustancial de las dolencias GI crónicas no tiene una base orgánica o bioquímica evidente y, en última instancia, se clasifica como trastornos GI funcionales (cap. 128). Las afecciones que han cursado a lo largo de años rara vez pueden atribuirse a trastornos estructurales fáciles de corregir. En pacientes con síntomas GI crónicos es importante deducir y abordar convenientemente los motivos por los que en ese momento se requiere evaluación, entre los cuales se cuentan la posible preocupación por enfermedad subyacente grave (en especial cáncer), el cambio en la naturaleza o la gravedad de los síntomas, los factores generadores de estrés vital y la depresión. Preguntar al paciente qué es lo que cree o teme aporta en ocasiones una perspectiva de la proporción de la dolencia que puede

ser atribuida a estos factores de amplificación, con independencia de que el problema sea de origen funcional o estructural.

Debe obtenerse un historial dietético (cap. 204). Cuando se presentan síntomas agudos de náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal, se debe repasar la ingesta de las últimas 24-48 h para buscar indicios de una posible enfermedad de origen alimentario, como la debida a la exposición a alimentos o aguas contaminadas o la presencia de síntomas similares en otras personas (cap. 267). En enfermedades crónicas o intermitentes, el repaso de las comidas y los tipos de alimentos tomados durante el día o los 2 días anteriores proporciona información sobre los hábitos alimentarios y las cantidades y los tipos de frutas y verduras, cereales integrales, fibra, grasas y productos lácteos que el paciente ha ingerido. En ocasiones se identifica una relación entre alimentos específicos y síntomas. Por ejemplo, los productos lácteos (intolerancia a la lactosa), cereales integrales, legumbres u hortalizas crucíferas, o alimentos grasos (malabsorción) pueden causar dolor, flatulencia o diarrea, en tanto una dieta baja en fibra puede causar estreñimiento crónico. Es necesario identificar posibles cambios de peso corporal, recientes o a más largo plazo. Una pérdida involuntaria superior al 5% del peso corporal durante los 12 meses anteriores ha de ser motivo de preocupación ante una posible enfermedad grave o una malnutrición significativa (cap. 203).

Es necesario determinar el número y la consistencia de las deposiciones e investigar cualquier cambio del hábito intestinal. Los signos de hemorragia GI aguda (melena o hematoquecia) o de colitis inflamatoria (sangre, moco o pus) se han de analizar igualmente. La mejora de los síntomas tras la expulsión de gases o después de una deposición es indicativa de un trastorno del colon o anorrectal.

Antecedentes médicos

Los antecedentes médicos han de repasarse a fin de detectar trastornos que pudieran causar síntomas agudos o crónicos, entre ellos alteraciones endocrinas como la diabetes (cap. 216) y la disfunción tiroidea (cap. 213), enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca (cap. 52) y enfermedad vascular periférica (cap. 71), hepatopatía crónica e hipertensión portal (cap. 144), enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson (cap. 381) y trastornos neuromusculares (cap. 368) y trastornos reumatológicos y trastornos del tejido conectivo vascular (cap. 241). Además de su efecto sobre la función del tracto GI, la gravedad de estas alteraciones debe ser tenida en cuenta cuando se valoran los riesgos de los estudios diagnósticos y, en especial, de la endoscopia. Los pacientes con insuficiencia respiratoria sintomática o avanzada (cap. 96), apnea del sueño (cap. 377), enfermedad cardíaca valvular (cap. 66), enfermedad arterial coronaria (cap. 45), insuficiencia cardíaca (cap. 52), cirrosis (cap. 144), enfermedad cerebrovascular (cap. 378), afección neuromuscular (cap. 394) o demencia (cap. 374) presentan riesgo elevado de complicaciones relacionadas con la sedación durante la endoscopia.

Es preciso obtener una lista de los medicamentos, con o sin receta, las vitaminas y los minerales y los suplementos nutricionales que el paciente toma, prestando especial atención a los que se tomen desde hace poco o a los que se hayan cambiado. Es frecuente que se tomen suplementos a base de plantas medicinales (cap. 34), que, sin embargo, no son mencionados a no ser que se pregunte expresamente por su uso. Los medicamentos son causas potenciales de odinofagia, dispepsia, náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea y estreñimiento. Debe comprobarse el posible uso de antiagregantes, como los anticoagulantes. En pacientes con hemorragia GI aguda que deban someterse a un abordaje terapéutico es necesario sopesar las ventajas y los riesgos de interrumpir o continuar la administración de estos fármacos.

Antecedentes sociales

Se han de analizar las relaciones personales del paciente, su historia laboral, calidad de vida, ingesta de alcohol (cap. 30) y consumo de tabaco (cap. 29). Esta información puede resultar muy útil para observar las interacciones, tanto verbales como no verbales, entre el paciente y su acompañante o cuidador durante la entrevista. El alcohol puede producir pirosis, dispepsia, náuseas, diarrea o hepatopatía crónica. Muchos pacientes se muestran reacios a revelar cuál es su ingesta real de alcohol si se les inquiriere directamente. En consecuencia, además de preguntarles con qué frecuencia beben (días/semana y bebidas/día), a veces aportan información idónea preguntas sobre cuál es la bebida favorita del paciente y de qué modo la adquiere y consume (localización, volumen y frecuencia). El consumo de tabaco va asociado a mayor riesgo de pirosis, úlcera péptica, enfermedad de Crohn y neoplasias malignas GI.

Los médicos deben recabar información sobre el grado en el que los síntomas influyen en la vida del paciente. La afectación GI influye a menudo en las pautas dietéticas y los hábitos intestinales, el sueño y la sensación de vitalidad. La preocupación por las intolerancias alimentarias, la incapacidad de comer y de efectuar deposiciones con comodidad, por la diarrea o los gases incontrolados y por el tenesmo o la incontinencia fecales afecta a la vida social, a las relaciones personales y sexuales, al trabajo y al estado de ánimo del paciente.

También se han de analizar los antecedentes sociales con el fin de identificar factores estresantes que precipiten o exacerben los síntomas GI, contándose entre ellos posibles conflictos conyugales o interpersonales, enfermedad personal o de un familiar, duelo por la pérdida de alguien cercano, presiones económicas y pérdida o cambio de trabajo. Al

obtener esta información conviene indicar al paciente que el estrés empeora numerosos trastornos y preguntarle si considera que ese puede ser su caso.

En pacientes ancianos, discapacitados o marginados, es importante saber cómo consiguen y preparan sus comidas y cuál es su grado de acceso al aseo y a la higiene. Para pacientes sometidos a técnicas GI, es importante determinar si existen barreras mentales, físicas o sociales que dificulten la impartición de las instrucciones previas a la realización de la técnica (p. ej., la preparación intestinal) y si hay un adulto capacitado que acompañe al paciente antes y después de la intervención y le observe en casa en caso necesario.

Antecedentes familiares

Es preciso analizar los antecedentes familiares en busca de posibles trastornos GI de componente hereditario, en especial de enfermedad celíaca (cap. 131), enfermedad intestinal inflamatoria (cap. 132) y neoplasia maligna GI, ginecológica y genitourinaria.

Exploración física

Exploración no abdominal

En la exploración no abdominal ha de valorarse el estado nutricional (cap. 204) y cualquier posible signo de afectación sistémica que dé lugar a síntomas GI o que pueda ser considerado al sopesar los riesgos y beneficios de nuevas pruebas, sobre todo de la endoscopia. En todos los pacientes han de registrarse las constantes vitales. La febrícula (hasta 38 °C) es frecuente en trastornos inflamatorios, como la gastroenteritis, la enfermedad intestinal inflamatoria, la apendicitis, la colecistitis y la diverticulitis. La fiebre alta (> 39 °C) es indicativa de sepsis, infección pélvica o intraabdominal (p. ej., por colangitis, enfermedad inflamatoria pélvica o pielonefritis) o peritonitis. La inestabilidad hemodinámica (hipotensión o taquicardia) es por su parte indicio de depleción intravascular producida por ingesta oral inadecuada, hemorragia GI o intraabdominal aguda, diarrea grave o peritonitis. El índice de masa corporal inferior a 18 es indicativo de malnutrición.

Es necesario realizar una exploración general en la que se evalúen posibles signos de pérdida de peso (emaciación grasa y muscular), malnutrición (piel seca o fina, pérdida de pelo, edema, anasarca) y carencias vitamínicas (pelagra, escorbuto). Las lesiones cutáneas a veces aportan datos sobre posibles trastornos sistémicos, como hepatopatía (ictericia, telangiectasias en araña, eritema plantar), enfermedad intestinal inflamatoria (eritema nudoso, pioderma gangrenosa), enfermedad celíaca (dermatitis herpetiforme), vasculitis y neoplasias malignas GI poco frecuentes, síndromes poliposos y tumores endocrinos pancreáticos (caps. 183, 184 y 219). En la exploración oral se debe investigar la posible presencia de candidiasis (que puede ser indicio de inmunodepresión), úlceras (inducidas por enfermedad intestinal inflamatoria, vasculitis, infección viral o carencias vitamínicas) y glositis o queilitis angular (también por carencias vitamínicas). Con la excepción de los ganglios linfáticos supraclaviculares, los ganglios linfáticos periféricos no se ven implicados en las enfermedades GI, aunque deben explorarse si se sospecha una infección sistémica o neoplasia maligna avanzada (cap. 159). La exploración de los pulmones y el sistema cardiovascular debe centrarse en la detección de alteraciones que puedan aumentar el riesgo de la sedación moderada en caso de que fuera necesaria una endoscopia (insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca) y de trastornos que aumenten el riesgo de isquemia intestinal (fibrilación auricular, valvulopatía, enfermedad vascular periférica) (cap. 134). Es preciso evaluar las extremidades, con el fin de detectar edema y medir el pulso periférico. Por último, ha de realizarse una breve valoración neurológica para detectar la potencial presencia de lesiones de masa intracraneales y otros trastornos neurológicos que pueden manifestarse con síntomas GI.

Exploración abdominal

La exploración abdominal comienza con una exploración visual del abdomen y la región inguinal para detectar la presencia de cicatrices (por cirugía o traumatismo anterior), asimetría (indicativa de masa u organomegalia), distensión (por obesidad, ascitis o ileo u obstrucción intestinal), venas periumbilicales prominentes (indicativas de hipertensión portal) o hernias (umbilical, ventral, inguinal). La exploración se desarrolla mediante auscultación seguida de percusión, y concluye con palpación, leve y profunda.

En pacientes *sin* dolor abdominal, la auscultación de los ruidos intestinales para evaluar la motilidad intestinal presenta una utilidad limitada y puede omitirse. La percusión puede realizarse antes o al mismo tiempo que la palpación leve o profunda. La percusión inicial leve y superficial del abdomen superior, medio e inferior resulta de utilidad para identificar áreas de sonido mate y timpánico, así como para localizar áreas imprevistas de dolor o sensibilidad dolorosa antes de la palpación. Una percusión más extensa aporta una información más completa sobre el tamaño del hígado y el bazo, la distensión gástrica o intestinal y la ascitis (caps. 137 y 144). Una palpación ligera y suave favorece la relajación abdominal y permite la detección de resistencia muscular (defensa), dolor a la palpación abdominal y masas superficiales en la pared abdominal o el abdomen. La palpación más profunda de los órganos abdominales (hígado, bazo, riñones, aorta) y de la cavidad abdominal puede detectar aumento de tamaño o masas anómalas. Es necesario evaluar el tamaño, la localización, la movilidad y el contenido (sólido, líquido o gaseoso) de las masas, superficiales o profundas, así como la presencia o ausencia de sensibilidad a la palpación. La coherencia de la respuesta del paciente a

la palpación, con o sin tracción, es particularmente útil en los casos en los que se sospecha de molestias abdominales funcionales crónicas. Entre las masas superficiales se cuentan hernias, ganglios linfáticos, abscesos subcutáneos, lipomas y hematomas. Las masas abdominales profundas pueden ser producidas por neoplasias (hígado, vesícula, páncreas, estómago, intestino, riñón), abscesos (apendicitis, diverticulitis, enfermedad de Crohn) o aneurismas aórticos.

La exploración del cuadrante superior derecho ha de valorar el tamaño, el contorno, la textura y la sensibilidad del hígado. El tamaño del hígado se estima por aproximación por percusión de los bordes hepáticos superior e inferior, evaluando la matidez en la línea medioclavicular. El contorno y la sensibilidad del hígado se valoran mejor indicando al paciente que contenga la respiración, por palpación profunda a lo largo del borde costal. La exploración del cuadrante superior izquierdo resulta útil para detectar la esplenomegalia (cap. 159), aunque es frecuente que un bazo de tamaño normal, o incluso uno aumentado, no pueda detectarse. La percusión del cuadrante superior izquierdo en proximidad de la décima costilla (posterior a la línea medioaxilar) puede detectar un sonido mate esplénico diferenciado del sonido timpánico gástrico o del colon. La punta de un bazo aumentado de tamaño puede palparse durante la inspiración si la persona que realiza la exploración sujeta el borde costal izquierdo con la mano derecha. Debe sospecharse una ascitis en pacientes con abdomen protuberante y flancos prominentes. Para evaluar la ascitis es necesario percutir los flancos, a fin de determinar el nivel de matidez. Si la matidez de los flancos parece aumentada, la prueba más sensible para detectar la ascitis consiste en comprobar el «cambio» de la matidez cuando el paciente pasa de la posición de decúbito supino a la de decúbito lateral.

Tacto rectal y exploraciones pélvicas

El tacto rectal resulta desagradable e incómodo, por lo que debe realizarse solo cuando sea necesario, por ejemplo, en pacientes con síntomas perianales o rectales, incontinencia, dificultad para defecar, sospecha de enfermedad intestinal inflamatoria y dolor abdominal agudo. El tacto, con o sin prueba de sangre oculta en heces, no es útil para detectar el cáncer colorrectal (cap. 184). Sin embargo, en pacientes con hemorragia GI aguda o crónica (cap. 126), es un medio rápido de valorar el color de las heces y la sangre oculta en ellas. La región perianal debe explorarse para detectar exantemas, suciedad (indicativa de incontinencia o fistula), fistulas, fisuras, acrocordones, hemorroides externas y hemorroides internas prolapsadas (cap. 136). Tras una suave inserción del dedo, se deben valorar el tono en reposo y la contracción voluntaria. A continuación, se procede a un barrido circular de la bóveda rectal para detectar por palpación posibles masas, sensibilidad o fluctuación.

Pruebas de laboratorio

Pruebas sanguíneas

Entre las pruebas sanguíneas de rutina que se realizan en la evaluación de pacientes con síntomas GI se cuentan el hemograma completo, las pruebas hepáticas (cap. 138), la química sérica y, en determinados casos, las enzimas pancreáticas y los marcadores inflamatorios. Entre las causas GI de anemia cabe mencionar la hemorragia GI aguda o crónica, la enfermedad intestinal inflamatoria, la malabsorción de nutrientes (folato, hierro o vitamina B₁₂) y la hepatopatía crónica. La microcitosis es indicativa de ferropenia debida a pérdida de sangre GI crónica o malabsorción. La macrocitosis puede atribuirse a malabsorción de folato o B₁₂, fármacos (p. ej., inmunomoduladores empleados en la enfermedad intestinal inflamatoria) o hepatopatía crónica. La elevación del recuento de plaquetas indica inflamación crónica (p. ej., por enfermedad intestinal inflamatoria) o pérdida de sangre GI con producción medular compensatoria. Por su parte, un recuento plaquetario bajo es atribuible a hipertensión portal con secuestro esplénico. Los niveles bajos de albúmina sérica se relacionan con trastornos GI crónicos que dan lugar a pérdida de peso, malabsorción de nutrientes, inflamación crónica, pérdida de proteínas a través de una mucosa GI anómala (enteropatía con pérdida de proteínas) o reducción de la síntesis hepática (p. ej., por hepatopatía crónica). Los resultados anómalos de las pruebas hepáticas pueden ser consecuencia de enfermedades hepáticas crónicas, trastornos del páncreas o las vías biliares o medicamentos (cap. 138). La amilasa y la lipasa séricas se obtienen para proceder a la valoración de la pancreatitis (cap. 135) en pacientes con dolor abdominal agudo. La elevación de los marcadores inflamatorios, como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva, no es específica, aunque resulta de utilidad en el tratamiento de pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (cap. 132).

La ferritina sérica refleja el hierro corporal total y puede estar reducida en pacientes con pérdida de sangre GI crónica o malabsorción intestinal (p. ej., en la enfermedad celíaca). Los trastornos de malabsorción que dan lugar a esteatorrea pueden en ocasiones carencias de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) (cap. 131). El índice normalizado internacional sérico está a veces elevado en pacientes con colestasis debida a malabsorción de vitamina K o en pacientes con hepatopatía crónica debida a disminución de la función de síntesis hepática. La B₁₂ sérica puede estar disminuida en pacientes con gastritis autoinmunitaria (anemia perniciosa), cirugía de derivación gástrica o malabsorción por proliferación bacteriana en el intestino delgado o enfermedad del íleon terminal (p. ej., enfermedad de Crohn).

TABLA 123-1 ABORDAJE DE SIGNOS Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES FRECUENTES

	DOLOR ABDOMINAL	HEMORRAGIA GI	DIARREA	ESTEATORREA	ESTREÑIMIENTO
Antecedentes (determinar los siguientes)	Duración: aguda o crónica Inicio: repentino, en 1-2 h o gradual Carácter: visceral (vago o sordo, repentino o espasmódico, difuso) o parietal (intenso, bien localizado, empeora con el movimiento) Localización: superior, media o inferior; irradiación Síntomas asociados: vómitos, hematemesis, diarrea, hematoquecia, melena, estreñimiento normal o resistente, ictericia Episodios previos Otras enfermedades	Aguda o crónica (duración); intermitente o continua; cantidad; hematemesis, melena o hematoquecia; dolor asociado y localización; síntomas de anemia (p. ej., disnea, dolor torácico o aturdimiento); medicamentos utilizados, en especial ácido acetilsalicílico, AINE y anticoagulantes; episodios previos; factores de riesgo de hepatopatía crónica (alcohol, hepatitis)	Aguda (< 2 semanas) o crónica (duración); fiebre, pérdida de peso o dolor abdominal; carácter de las heces, número de deposiciones/24 h, acuosa o sanguinolenta, volumen abundante o escaso, cambio en el volumen con las comidas, heces grasas; antecedentes dietéticos (en especial, lactosa); antecedentes de EII, enfermedad pancreática; cirugía intestinal, DM; cambios recientes en la medicación o uso de antibióticos; brotes en la comunidad o síntomas similares en miembros de la familia; exposición potencial a alimentos contaminados; ancianos con inmunodepresión; riesgo de VIH o enfermedad de transmisión sexual	Duración; pérdida de peso; número de deposiciones, consistencia (grasa), presencia de sangre; dolor abdominal; flatulencia; antecedentes de ingesta excesiva de alcohol, hepatopatía crónica, pancreatitis, dismotilidad intestinal, cirugía, DM; antecedentes de propensión a la formación de hematomas, ceguera nocturna, dolor óseo, osteoporosis, dermatitis herpetiforme	Agudo o crónico (duración), edad, número de deposiciones por semana, dificultades para defecar (esfuerzo, evacuación incompleta, manipulación digital), distensión o malestar abdominales, sangre en heces, pérdida de peso; ingesta de fibra y líquidos en la dieta; enfermedad crónica (DM, neuromuscular, endocrina); cirugías abdominales; medicamentos; deterioro de la movilidad
Hallazgos físicos (evalúe los elementos siguientes)	Fiebre, FC, PA Aspecto: calmado, agitado, inmóvil Inspección: piel, distensión, hernias Ruidos intestinales: presentes, ausentes, intensos Percusión y palpación: organomegalia, masas (absceso), sensibilidad focal, defensa Signos peritoneales: dolor agudo con tos, agitación, percusión, palpación ligera	FC, PA, hallazgos ortostáticos; dolor abdominal, presente o no; signos de hepatopatía crónica e hipertensión portal (pueden indicar presencia de varices); ictericia, angiomas en araña, hepatoesplenomegalia, ascitis; examen de aspirado nasogástrico para detectar sangre («posos de café» o sangre roja); examen de heces para detectar sangre (hemocultivo) y determinar el color (melena, sangre marrón o roja)	FC, PA, hallazgos ortostáticos, fiebre, consunción, presencia de sensibilidad abdominal o masa; enfermedad perianal; síntomas extraintestinales de EII, (p. ej., úlceras orales, artritis o eritema nudoso)	Consunción, presencia o ausencia de masa o sensibilidad abdominal; exantema (carencias vitamínicas) o equimosis excesivas (deficiencia de vitamina K), ictericia o signos de hepatopatía crónica	Valoración de la movilidad y los trastornos médicos crónicos; distensión abdominal; heces palpables en el cuadrante inferior izquierdo; exploración rectal para localizar posibles heces impactadas, fisura anal, prolapso rectal, descenso del suelo pélvico con el esfuerzo, rectocele
Pruebas de laboratorio	HC, BUN, Cr, glucosa, amilasa, lipasa, pruebas hepáticas (ALT, AST, bilirrubina, fosfatasa alcalina), albúmina, INR, análisis de orina, β-HCG en orina	HC, BUN, Cr, pruebas hepáticas, INR, tipo y compatibilidad cruzada	HC, BUN Cr, glucosa, electrolitos, pruebas hepáticas, albúmina, proteína C reactiva Casos seleccionados: consideración de cromogranina A sérica, VIP, calcitonina, gastrina, glucagón, heces para cultivo, huevos, parásitos; consideración de peso, grasa y electrolitos fecales, evaluación de laxantes	HC, glucosa, pruebas hepáticas, albúmina electrolitos, anticuerpos de enfermedad celíaca (anti-tTG o antiendomisiales); valoración de absorción de vitaminas (A y D) y minerales e INR (K es liposoluble), folato, hierro, calcio, fosfato, B ₁₂ ; elastasa y detección de presencia de grasa en heces; cuantificación de grasa fecal; prueba del aliento de hidrógeno para detectar sobrecrecimiento bacteriano	HC, Chem-7, calcio, magnesio, fosfato, PFT; los pacientes con estreñimiento grave pueden someterse a estudios de tránsito de colon o manometría con expulsión de balón
Endoscopia	EGD, colonoscopia	EGD, colonoscopia, enteroscopia, estudio con cápsula inalámblica	Colonoscopia (con inspección del íleon) con biopsias; EGD con biopsias duodenales; estudio con cápsula inalámblica	EGD con biopsias duodenales	Colonoscopia en caso de cambios recientes en el hábito intestinal
Diagnóstico por imagen	TC o ecografía; angiografía; enterografía de intestino delgado	Gammagrafía con eritrocitos marcados, angiografía	Enterografía de intestino delgado: TC, RM o bario (enfermedad de Crohn); gammagrafía de receptores de somatostatina	TC abdominal (calcificaciones pancreáticas, dilatación biliar)	Generalmente no necesario; RM o defecografía

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ALT, alanina transaminasa; AST, aspartato transaminasa; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; Cr, creatinina; DM, diabetes mellitus; EGD, esofagogastroduodenoscopia; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; FC, frecuencia cardíaca; GI, gastrointestinal; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}; HC, hemograma completo; HCG, gonadotropina coriónica humana; 5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético; INR, índice normalizado internacional; KCl, cloruro de potasio; PA, presión arterial; PFT, pruebas de función tiroidea; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; TC, tomografía computarizada; tTG, transglutaminasa tisular; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Modificado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

NÁUSEAS Y VÓMITOS	DISFAGIA	ODINOFAGIA	PIROSIS Y REGURGITACIÓN	ANOREXIA	PÉRDIDA DE PESO
Náuseas con o sin emesis; agudos o crónicos (duración), intermitentes o constantes, presencia o ausencia de dolor abdominal intenso; enfermedades comórbidas, en especial úlcera péptica y trastornos endocrinos (DM), cardíacos, psiquiátricos; medicamentos; antecedentes de consumo excesivo de alcohol	Orofaringea o esofágica, para sólidos o líquidos, aguda o crónica (duración), intermitente o progresiva, síntomas de ERGE presentes o ausentes; pérdida de peso; antecedentes de impactaciones alimentarias, alergias, alteraciones atópicas, cambios cutáneos, manos frías (fenómeno de Raynaud)	Duración del dolor al deglutir; inmunodepresión subyacente (p. ej., VIH, infección, DM); ingestión de cáusticos; uso de fármacos causantes de lesiones tóxicas (en especial AINE, KCl, bisfosfonatos, hierro, antibióticos, zidovudina)	Duración de los síntomas; localización; relación con las comidas o con alimentos específicos; síntomas nocturnos; disfagia o dolor torácico; manifestaciones extraesofágicas: tos, ronquera, asma	Aguda o crónica (duración); asociación a diferentes alimentos; enfermedad psiquiátrica (p. ej., depresión, demencia); trastornos médicos crónicos o no diagnosticados (p. ej., DM, enfermedad tiroidea o suprarrenal, EPOC, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia renal, neoplasia maligna, infección por VIH); uso de medicamentos	Aguda o crónica (duración); edad, magnitud total (> 5% resulta significativa); intencionada o no; aumento o disminución del apetito; rápida o gradual; cambio en la actividad física; documentada o no documentada; fiebre o sudoración; anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, esteatorrea, sangre en heces; dolor abdominal; antecedentes o síntomas de enfermedad médica crónica, neurológica o psiquiátrica; medicamentos; consumo de alcohol y drogas
Agudos con dolor abdominal intenso: evaluación de obstrucción GI, pancreatitis, isquemia mesentérica, apendicitis, cólico biliar u otras alteraciones causantes de peritonitis Agudos sin dolor abdominal: evaluación de embarazo, medicamentos, intoxicación alimentaria, gastroenteritis infecciosa, enfermedad del SNC, íleo postoperatorio Crónicos: evaluación de medicamentos, obstrucción crónica de la salida gástrica (por úlcera o neoplasia maligna), deterioro de la motilidad GI (gastroparesia), otros trastornos médicos crónicos, alteraciones intracraneales, enfermedades psiquiátricas (bulimia)	En general normales. Es necesario evaluar la orofaringe y el cuello para detectar linfadenopatías y masas; evaluación de la piel para comprobar posibles cambios esclerodérmicos	En general normales; evaluación de la orofaringe para detectar aftas, lesiones herpéticas, lesiones cáusticas; exploración general para hallar signos de inmunodepresión subyacente	En general normales, a no ser que se presenten manifestaciones extraesofágicas	Consunción; fiebre; signos de bulimia (p. ej., pérdida del esmalte dental, ulceraciones y callosidades en los nudillos); masas abdominales, ganglios linfáticos hipertrofiados	Consunción; malnutrición, mala dentición o dentadura postiza mal ajustada; tiromegalia; EPOC o insuficiencia cardíaca; masas abdominales; ganglios linfáticos hipertrofiados; masas pélvicas en mujeres; neuropatía diabética; signos de depresión, demencia o bulimia
β -HCG, HC, electrolitos séricos, BUN, Cr, glucosa, HbA _{1c} , pruebas hepáticas, albúmina, PFT, cortisol	HC, eosinofilia o IgE elevada en algunos pacientes con esofagitis eosinofílica	HC, prueba de VIH, glucosa en ayunas	Generalmente normal	HC, Chem-7, pruebas hepáticas, albúmina, prueba de VIH, PFT	HC, Chem-7, HbA _{1c} , PFT, pruebas hepáticas, proteína C reactiva o VSG, calcio, fosfato, albúmina, prueba de VIH, cortisol matutino
EGD para descartar obstrucción de la salida gástrica	EGD con biopsias o dilatación, estudio de la motilidad esofágica	EGD con biopsias	EGD (para detectar esofagitis erosiva o esófago de Barrett); registro ambulatorio de pH/impedancia	Orientada a la detección de la enfermedad subyacente (p. ej., si se sospecha de una causa GI; puede ser útil la EGD o la colonoscopia con biopsias)	Orientada a la detección de la enfermedad subyacente (p. ej., si se sospecha de una causa GI; puede ser útil la EGD o la colonoscopia con biopsias)
TC abdominal; en casos crónicos se consideran también la TC craneal, el estudio del vaciamiento gástrico y la enterografía de intestino delgado	Esofagografía (tránsito de bario) que muestra estenosis, anillo de Schatzki, masas	Generalmente no necesario	Generalmente no necesario	Orientado a la detección de la enfermedad subyacente (p. ej., si se sospecha de una causa GI, la TC abdominal puede resultar útil)	Orientado a la detección de la enfermedad subyacente (p. ej., la TC torácica o abdominal puede resultar útil)

Las pruebas especializadas de laboratorio que resultan útiles para el diagnóstico de enfermedades concretas son el antígeno de *Helicobacter pylori* en las heces de los pacientes con enfermedad ulcerosa duodenal o dispepsia, los anticuerpos inmunoglobulina A (IgA) contra la anticuerpos antitransglutaminasa tisular en la celiacía, los anticuerpos contra los antígenos microbianos y los marcadores autoinmunitarios en la enfermedad inflamatoria intestinal (anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*, anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos con patrón perinuclear) y CA-19-9 en las neoplasias malignas pancreatobiliares. Por su limitada sensibilidad y especificidad, estas pruebas no son útiles para la detección selectiva, aunque contribuyen a diferenciar determinadas situaciones en las que los resultados pueden modificar la probabilidad diagnóstica.

Examen de las heces

La prueba de sangre oculta en heces se emplea para evaluar la anemia ferropénica en la pérdida de sangre GI aguda o crónica. En pacientes con diarrea aguda la evaluación de los leucocitos fecales o el cultivo de patógenos habituales son pruebas de rutina y, en ciertos pacientes, están justificadas las pruebas para la identificación de parásitos (*Giardia*, *Entamoeba histolytica*), *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* O157:H7 u otros microorganismos específicos. En muchos contextos clínicos, pruebas diagnósticas moleculares disponibles comercialmente permiten el cribado de pacientes con diarrea aguda, frente a un conjunto de bacterias, virus y parásitos, y se obtienen resultados en un plazo de entre 1 y 5 h.³ Para diferenciar las causas de la diarrea crónica (cap. 131), es necesario remitir al laboratorio muestras de heces para la valoración de electrolitos, leucocitos y grasa fecal.⁴

Endoscopia y radiología

Los estudios de endoscopia (cap. 125) y radiología (cap. 124) desempeñan un papel destacado en la evaluación y el tratamiento de numerosos trastornos GI. La manometría esofágica y el control del pH y la impedancia esofágicos pueden ser útiles para evaluar la pirosis, el reflujo y otros síntomas esofágicos (cap. 129). La manometría anorrectal se emplea a su vez en pacientes con incontinencia fecal y disfunción defecatoria (cap. 136). Las pruebas en el aire espirado se utilizan en el diagnóstico de la infección por *H. pylori* (prueba de la ureasa en el aliento; cap. 130), de la intolerancia a la lactosa y de la proliferación bacteriana en el intestino delgado (prueba del aliento de hidrógeno con lactulosa o glucosa; cap. 131).

El diagnóstico de un trastorno GI funcional se establece después de descartar los trastornos orgánicos, mediante evaluación clínica y pruebas diagnósticas limitadas y dirigidas. Es conveniente evitar el «exceso de pruebas». En este contexto, la atención ha de centrarse en hallar una «causa» de los síntomas, a fin de establecer una estrategia de afrontamiento y adaptación satisfactoria.

DOLOR ABDOMINAL

El dolor abdominal, síntoma frecuente en los pacientes, tanto en la consulta como en el servicio de urgencias, puede ser benigno y autolimitado o bien el síntoma de presentación de una enfermedad grave, de potencial riesgo vital. El dolor abdominal crónico, presente durante meses o años, en ausencia de otras dolencias orgánicas, es casi siempre de origen funcional y no requiere evaluación urgente. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con dolor abdominal agudo intenso requieren una evaluación completa pero de urgencia, que detecte con rapidez una afección aguda de tratamiento quirúrgico (cap. 133).

BIOPATOLOGÍA

La estimulación de las vísceras abdominales huecas es mediada por fibras aferentes esplánicas, en la pared muscular, el peritoneo visceral y el mesenterio, que son sensibles a la distensión y la contracción. Los nervios aferentes viscerales están organizados de forma laxa, inervan diversos órganos y penetran en la médula espinal a diferentes niveles. En consecuencia, el dolor visceral es indefinido o sordo y difuso. Cuando refieren la localización del dolor, los pacientes a menudo mueven la mano sobre el abdomen superior, medio o inferior. En la mayoría de los casos el dolor visceral es uniforme, aunque también puede haber dolor espasmódico intermitente o «cólico», como consecuencia de las contracciones peristálticas producidas por obstrucción parcial o completa del intestino delgado, el uréter o las trompas de Falopio. A diferencia de lo que sucede en la inervación visceral, el peritoneo parietal está inervado por una densa red de fibras nerviosas que sigue una distribución vertebral de T6 a L1. Las fibras del dolor del peritoneo parietal son estimuladas por el estiramiento o la distensión de la cavidad abdominal o el retroperitoneo, por irritación directa debida a infección, pus o secreciones (p. ej., por rotura de una víscera), o por inflamación causada por contacto entre el peritoneo parietal y un órgano adyacente inflamado (como en la apendicitis). El dolor parietal es agudo, bien tipificado e indicado por el paciente en una localización precisa, a menudo señalándola con un dedo.

Los órganos digestivos (hígado, sistema biliar, páncreas y tracto GI) se forman en el desarrollo embriológico a partir de estructuras de la línea media que presentan inervación bilateral. En consecuencia, es característico que el dolor visceral GI se localice a lo largo de la línea media abdominal.

Dolor abdominal agudo

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

La anamnesis debe determinar la evolución temporal, el carácter y la localización y el patrón de radiación del dolor (tabla 123-2). El dolor abdominal intenso que comienza repentinamente, en segundos o minutos, indica un episodio de consecuencias potencialmente muy graves, como rotura esofágica, úlcera péptica o víscera perforada, rotura de embarazo ectópico, rotura de aneurisma aórtico, isquemia mesentérica aguda o infarto de miocardio. El dolor que evoluciona a lo largo de 1 o 2 h es compatible con un trastorno inflamatorio de progresión rápida, (p. ej., colecistitis, apendicitis, pancreatitis), obstrucción aguda de una víscera (obstrucción del intestino delgado, que en ocasiones está relacionada con adherencias de la cirugía intraperitoneal previa;⁵ cólico ureteral) o isquemia de un órgano producida por irrigación sanguínea estrangulada (vólvulo, hernia estrangulada, torsión ovárica). Un dolor menos intenso desarrollado a lo largo de varias horas suele corresponder a una alteración médica más que quirúrgica, por ejemplo, debida a trastornos del tracto GI superior (dispepsia), trastornos intestinales (gastroenteritis, enfermedad intestinal inflamatoria), procesos hepáticos (hepatitis, absceso), trastornos urinarios (cistitis, pielonefritis) e infecciones ginecológicas. No obstante, no se deben pasar por alto posibles alteraciones susceptibles de tratamiento quirúrgico que en ocasiones son de evolución lenta, como la colecistitis (cap. 146), la apendicitis o la diverticulitis (cap. 133) y los abscesos intraabdominales.

El carácter del dolor proporciona información importante sobre si los síntomas son debidos a estimulación visceral o a estimulación parietal (peritonitis). En ocasiones los pacientes con peritonitis refieren dolor localizado intenso o irritación con actividades o maniobras que producen estiramiento o desplazamiento del peritoneo parietal, tales como caminar, moverse en la cama o toser. Por ello, tienden a mantenerse inmóviles a fin de evitar la estimulación dolorosa. Por el contrario, para obtener alivio de sus síntomas, los pacientes con dolor visceral pueden moverse o caminar agitados o intentar defecar.

La localización del dolor en el abdomen superior, medio o inferior es un indicador poco específico pero importante de cara al diagnóstico (fig. 123-1). El dolor visceral que afecta al abdomen superior (esófago, estómago, duodeno proximal, conducto biliar, vesícula biliar, páncreas) se suele manifestar en el epigastrio. El dolor originado en el abdomen medio (intestino delgado, apéndice, colon ascendente, colon transversal proximal) se presenta en una localización periumbilical. Por su parte, el derivado del abdomen inferior (colon transversal distal, colon izquierdo, recto) se localiza en la línea media, entre el ombligo y la sínfisis del pubis. Los órganos intraabdominales pares, como los riñones, los uréteres, los ovarios y las trompas de Falopio, presentan inervación unilateral, lo que hace que el dolor se localice en el lado del órgano afectado. A medida que determinadas alteraciones quirúrgicas evolucionan, el carácter y la localización del dolor pasan de tener un patrón visceral a presentar uno parietal. Así, la colecistitis (cap. 146) en fase inicial puede presentarse con dolor epigástrico difuso en la línea media, que se transforma en dolor penetrante en el cuadrante superior derecho cuando se desarrolla la irritación del peritoneo. Análogamente, la apendicitis (cap. 133) suele comenzar con un dolor periumbilical indefinido y difuso que evoluciona a dolor agudo bien localizado en el cuadrante inferior derecho cuando sobreviene la peritonitis.

La anorexia, los vómitos, la diarrea, la distensión y el estreñimiento son cuadros frecuentes en los trastornos tanto médicos como quirúrgicos. Aunque son inespecíficos, la ausencia de cualquiera de ellos es un indicador contrario a un posible trastorno quirúrgico o médico de urgencia, ya que las dolencias graves suelen dar lugar a estimulación refleja o a inhibición del peristaltismo gástrico e intestinal. Los vómitos son, asimismo, frecuentes en los trastornos médicos y quirúrgicos que afectan al tracto GI superior, como la gastroenteritis aguda, la pancreatitis, la obstrucción gástrica o del intestino delgado o la afección de las vías biliares. El dolor previo al inicio de los vómitos es característico de los trastornos quirúrgicos, mientras que lo inverso es propio de las alteraciones médicas (p. ej., intoxicaciones alimentarias, gastroenteritis). El dolor abdominal con diarrea significativa suele corresponder a enfermedades médicas (p. ej., gastroenteritis, enfermedad intestinal inflamatoria). Aunque el estreñimiento por sí solo es un síntoma inespecífico, la ausencia de deposiciones y gases es compatible con obstrucción intestinal completa o con íleo paralítico.

Cuando el dolor abdominal agudo va acompañado de ictericia, ello constituye prácticamente siempre una indicación de trastorno hepatobiliar (cap. 138), como obstrucción de los conductos biliares (coledocolitiasis, carcinoma pancreático, colangiocarcinoma), complicaciones de la colecistitis aguda, hepatitis aguda (viral, isquémica) y neoplasia maligna hepática. La posibilidad de colangitis ha de ser considerada y descartada en todos los pacientes que presentan dolor abdominal e ictericia, en especial si el paciente padece fiebre, escalofríos, hipotensión, estado mental alterado o leucocitosis. La hematemesis con dolor en el abdomen superior puede ser indicio de desgarro de Mallory-Weiss, gastritis alcohólica o enfermedad ulcerosa péptica. La hematoquecia con dolor abdominal suele ser consecuencia de trastornos médicos como la gastroenteritis infecciosa o la enfermedad intestinal inflamatoria, aunque también se debe en ocasiones a colitis isquémica o isquemia mesentérica. La hematuria macroscópica puede asociarse a cistitis (cap. 268) o a cálculos ureterales (cap. 117). El dolor abdominal con pérdida de peso se relaciona con enfermedad intestinal inflamatoria, isquemia mesentérica crónica

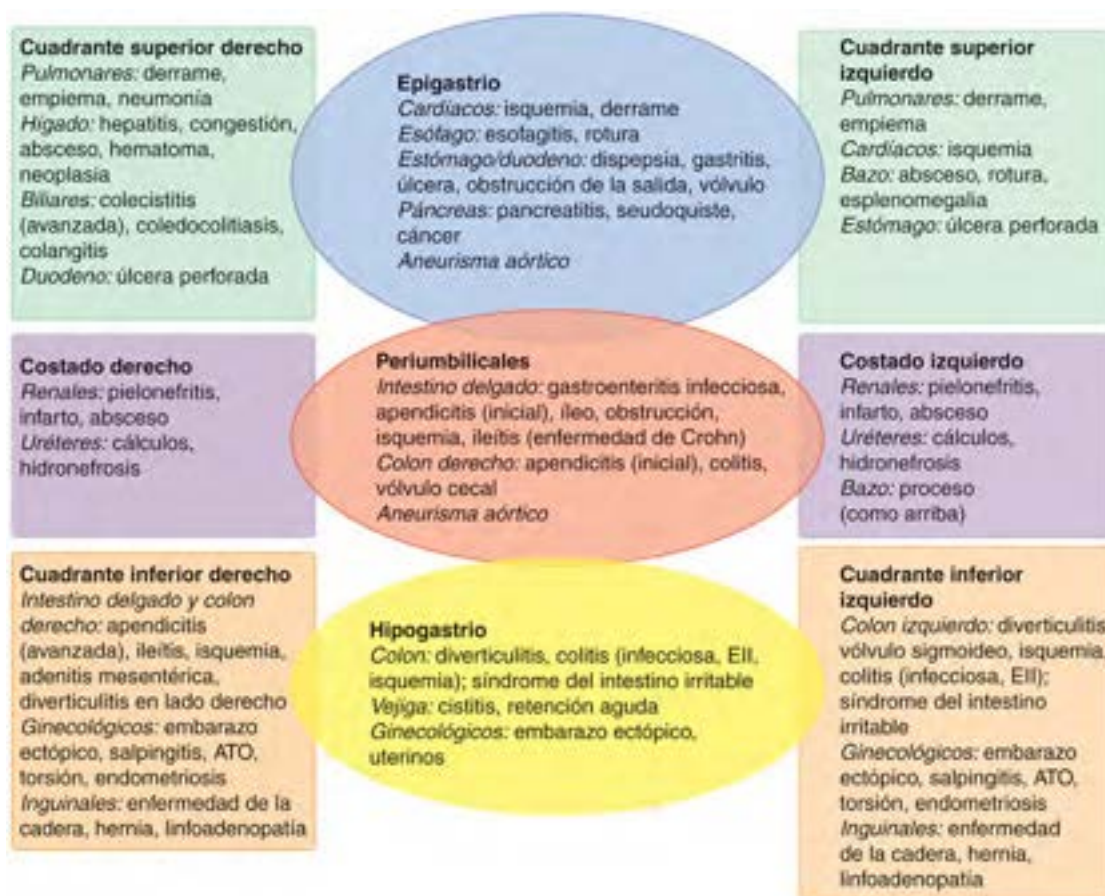
TABLA 123-2 MANIFESTACIONES TÍPICAS DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE DOLOR ABDOMINAL AGUDO Y CRÓNICO

TRASTORNO	LOCALIZACIÓN	CALIDAD	INICIO	FACTORES AGRAVANTES O DE ALIVIO	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
Enfermedad ulcerosa péptica (cap. 130)	Epigástrica, ocasionalmente CSD, en ocasiones poco frecuentes CSI	Dispepsia: molestia dolorosa leve o moderada, dolor urente, espasmódico; plenitud posprandial	Días	Alivio variable con antiácidos; mejora, empeoramiento o ausencia de relación con las comidas	Recurrentes; factores asociados (p. ej., <i>Helicobacter pylori</i> , ácido acetilsalicílico, AINE)	Anemia, endoscopia superior, prueba de <i>H. pylori</i>
Pancreatitis aguda (cap. 135)	Epigástrica, irradia al centro de la espalda (ocasionalmente CSD o CSI)	Difusa, constante, punzante, penetrante	1-2 h	Dolor agravado por los alimentos; mejora al tumbarse y con opiáceos	Náuseas y vómitos intensos; ruidos intestinales reducidos o ausentes; factores asociados (p. ej., alcohol, cálculos biliares)	Amilasa y lipasa elevadas, TC
Colecistitis aguda (cap. 146)	Epigástrica, con posterior desplazamiento a CSD; puede irradiar a la derecha	Gradual, constante, en aumento, moderada o grave	Horas	Puede presentarse tras una comida grasa; mejora con opiáceos y cirugía	Náuseas, algunos vómitos, fiebre	Recuento leucocítico elevado, ecografía o TC
Apendicitis aguda (cap. 133)	Periumbilical, con posterior desplazamiento a CID	Inicialmente indefinida; gradual, incremento continuo hasta dolor intenso y localizado	Horas	Dolor no provocado; mejora con opiáceos y cirugía	Anorexia, náuseas, estreñimiento resistente, vómitos ocasionales, fiebre en fase avanzada	Recuento leucocítico elevado, ecografía o TC
Diverticulitis (cap. 133)	CII o suprapúbica	De moderada a grave, constante o espasmódico, penetrante o sordo, localizado	De horas a días	Dolor no provocado; mejora con opiáceos y antibióticos o cirugía	Anorexia, náuseas, distensión, estreñimiento, heces sueltas; alivio parcial con expulsión de flatulencias o deposición; fiebre en fase avanzada	Recuento leucocítico elevado, TC
Rotura de víscera y peritonitis (cap. 133)	Difusa	Dolor intenso	De minutos a horas	Empeora con tos o movimiento; mejora al tumbarse o con opiáceos o cirugía	Fiebre, anorexia, náuseas, vómitos; ausencia de ruidos intestinales; sensibilidad dolorosa a la percusión y a la palpación ligera, rebote, defensa y rigidez (en fase avanzada); paciente reacio al movimiento	Recuento leucocítico elevado, TC
Isquemia intestinal (cap. 134)	Intestino delgado: periumbilical; colon proximal (derecho): periumbilical o en el CID; colon distal: CII	Dolor punzante intenso desproporcionado para los hallazgos físicos	Minutos	Isquemia crónica: el dolor aparece después de comer; isquemia aguda: generalmente dolor no provocado; mejora con opiáceos, disolución de trombo, colocación de endoprótesis, resección quirúrgica	Náuseas, diarrea sanguinolenta; factores asociados (p. ej. hipotensión, arritmias cardíacas)	Recuento leucocítico elevado; TC o RM con angiografía o colonoscopia (isquemia de colon)
Hernia estrangulada (cap. 133)	Localizada	Dolor penetrante, localizado e intenso; espasmódico o constante	De minutos a horas	Antecedentes de hernia anterior; dolor no provocado; mejora con opiáceos y descompresión, por ejemplo mediante cirugía	Anorexia, náuseas, vómitos, ausencia de deposiciones o flatulencias en caso de obstrucción; ruidos intestinales variables, hiperactivos en fase inicial en caso de obstrucción, pero ausentes en la fase avanzada, en especial con peritonitis	Recuento leucocítico elevado, TC, ecografía
Obstrucción de los intestinos delgado o grueso (cap. 133)	Intestino delgado: periumbilical; colon proximal (derecho): periumbilical o en abdomen derecho; colon distal (izquierdo): CII	Fase inicial: dolor difuso, cólico, espasmódico; fase avanzada: constante y mejor localizado	De horas a días	Dolor agravado por el alimento; mejora con opiáceos, descompresión con SNG o cirugía	Distensión, anorexia, náuseas, vómitos; ausencia de deposiciones o flatulencias; intestino delgado: aumento de los ruidos intestinales hiperperistálticos (fase inicial) o abdomen silencioso (fase avanzada); intestino grueso: ruidos intestinales variables; factores asociados (p. ej., hernia, cirugía previa)	TC
Absceso abdominal (cap. 133)	Dolor localizado sobre el absceso, generalmente en CII o CID	Gradual, intenso, constante	Días	El dolor puede agravarse con el movimiento; mejora con drenaje del absceso	Fiebre, anorexia, náuseas, masa abdominal	Recuento leucocítico elevado, TC
Hepatitis aguda (cap. 139)	CSD	Sordo o intenso; localizado	Días	Empeora con la inspiración profunda	Ictericia, anorexia, náuseas; hígado aumentado de tamaño y sensible a la palpación; factores asociados (p. ej., alcohol, infección)	Resultados anómalos de las pruebas hepáticas
ERGE (cap. 129)	Subesternal o epigástrica	Urente, corrosivo	De días a años	Dolor provocado por comidas abundantes o grasas y posición de decúbito supino; alivio con antiácidos	Dolor recurrente; puede haber regurgitación, disfagia o manifestaciones extraesofágicas (p. ej., asma, tos crónica, laringitis)	Endoscopia superior (generalmente normal), registro ambulatorio de pH/impedancia
Dispepsia no ulcerosa (funcional) (cap. 128)	Epigástrica	Molestia de leve a moderada, dolor urente, corrosivo, plenitud posprandial	Años	El dolor puede empeorar con las comidas; no se diferencia de forma fiable de la enfermedad ulcerosa a partir de la anamnesis solamente	Otros síntomas de trastornos funcionales (SII, fibromialgia, dolor pélvico)	EGD normal

TABLA 123-2 MANIFESTACIONES TÍPICAS DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE DOLOR ABDOMINAL AGUDO Y CRÓNICO (cont.)

TRASTORNO	LOCALIZACIÓN	CALIDAD	INICIO	FACTORES AGRAVANTES O DE ALIVIO	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
SII (cap. 128)	Variable; generalmente en abdomen inferior	Indefinido, espasmódico; sensación de urgencia fecal	Años	El dolor puede ser precipitado por factores dietéticos o estrés; asociado a cambios en las características intestinales (p. ej., frecuencia, forma, dificultad para defecar); alivio con deposiciones	Plenitud y distensión abdominal	Sigmoidoscopia, colonoscopia y TC normales, aunque no suelen ser necesarias para el diagnóstico
Pancreatitis crónica (cap. 135)	Epigástrica o periumbilical, irradia al centro de la espalda	Dolor intenso, localizado	De días a años	Dolor agravado por el alimento; mejora con opiáceos	Anorexia, náuseas, vómitos; factores asociados (p. ej., alcohol); DM (en enfermedad avanzada)	La amilasa y la lipasa pueden ser normales; la TC puede mostrar calcificaciones, conducto pancreático dilatado o pseudoquiste; aumento de la grasa fecal y disminución de la elastasa fecal en caso de insuficiencia pancreática
Enterocolitis inflamatoria o infecciosa (caps. 133 y 267)	Intestino delgado: periumbilical; intestino grueso: lados izquierdo o derecho del abdomen sobre el colon; recto: tenesmo	Espasmódica	De horas a días	Mejora con las deposiciones y el tratamiento de la causa subyacente	Náuseas, vómitos, diarrea sanguinolenta; factores asociados (p. ej., infecciosos: transmisión alimentaria, EII: duración prolongada, antecedentes familiares)	Estudios fecales para cultivo, colonoscopia con biopsias

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; CID, cuadrante inferior derecho; CII, cuadrante inferior izquierdo; CSD, cuadrante superior derecho; CSI, cuadrante superior izquierdo; DM, diabetes mellitus; EGD, esofagogastroduodenoscopia; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; RM, resonancia magnética; SII, síndrome del intestino irritable; SNG, sonda nasogástrica; TC, tomografía computarizada.

**FIGURA 123-1.** Diagnóstico diferencial del dolor abdominal por su localización inicial. ATO, absceso tuboovárico; EII, enfermedad intestinal inflamatoria.

o neoplasias malignas GI avanzadas. En mujeres, la falta de un período menstrual, el dolor en los anejos, el manchado o los calambres pueden ser indicativos de embarazo, embarazo ectópico o aborto espontáneo. El dolor agudo entre ciclos menstruales suele ser producido por folículos ováricos o por rotura de quistes en el cuerpo lúteo.

El dolor pélvico con fiebre, escalofríos o secreción cervical es indicio de enfermedad inflamatoria pélvica.

Los antecedentes médicos y la revisión de sistemas aportan pistas sobre posibles afecciones sistémicas y extraabdominales que se presenten con dolor abdominal. Los

síndromes coronarios agudos (cap. 63), la insuficiencia cardíaca (cap. 52), la neumonía (cap. 91) o el empiema pleural producen dispepsia, dolor epigástrico o en los cuadrantes superiores derecho e izquierdo, náuseas y vómitos. Los trastornos metabólicos tales como uremia (cap. 121), diabetes con hiperglucemia o cetoacidosis (cap. 216), hipercalcemia (cap. 232) o insuficiencia corticosuprarrenal aguda (cap. 214) producen dolor, náuseas, vómitos y diarreas. La porfiria intermitente aguda (cap. 199) y la fiebre mediterránea familiar (cap. 259) pueden causar episodios recurrentes de dolor intenso y peritonitis, a veces diagnosticada de forma errónea y que da lugar a intervenciones quirúrgicas innecesarias. Otras causas de dolor abdominal agudo son el síndrome de abstinencia de drogas (cap. 31), las picaduras de insectos o reptiles (cap. 104) y las intoxicaciones por plomo o arsénico (cap. 19).

Exploración física

La exploración física debe identificar las enfermedades de riesgo vital que requieren evaluación quirúrgica urgente. No obstante, debe ser ordenada, cuidadosa y completa. Si el encargado de realizarla palpa de inmediato la localización de máximo dolor, es poco probable que el paciente se relaje y coopere en el resto de la exploración.

En primer lugar, es necesario observar al paciente e inspeccionar el abdomen. La mayoría de los pacientes se mantienen calmados, cooperadores y con capacidad de movimiento durante la exploración. Si el paciente se retuerce de dolor o está agitado es posible que el dolor se deba a distensión visceral (p. ej., por cólico renal u obstrucción intestinal), mientras que es probable que los que se mantienen inmóviles padezcan una peritonitis. El leve movimiento de la cama o la tos pueden inducir dolor intenso y localizado en pacientes con dolor parietal, no en los casos de dolor visceral. La auscultación ha de realizarse antes de la palpación o la percusión, de modo que la actividad intestinal no se vea alterada. Un abdomen silencioso, con la excepción de crujidos o tintineos poco frecuentes, es indicativo de peritonitis o íleo. Los ruidos peristálticos fuertes que se producen en sincronía con dolor abdominal apuntan a la posibilidad de una obstrucción intestinal. La leve percusión sobre el abdomen superior, medio o inferior permite determinar cualquier localización de sensibilidad focal a la palpación indicativa de peritonitis. La palpación ligera ha de realizarse con uno o dos dedos (no con toda la mano), comenzando en una posición alejada de la localización en la que el paciente sitúa el dolor y aproximándose de manera gradual a ella. A continuación, se procede a una ligera palpación profunda de todo el abdomen, también gradual. En la palpación es conveniente intentar localizar un posible aneurisma aórtico abdominal (cap. 69). La exploración también debe incluir los conductos inguinal y femoral, el ombligo y las cicatrices quirúrgicas, a fin de detectar posibles signos de hernias incarceradas. La presencia de sensibilidad focal a la palpación indica irritación del peritoneo parietal. Durante la palpación puede registrarse tensión voluntaria o involuntaria de la pared muscular («defensa»). Comprimiendo suave pero firmemente el abdomen con una mano, la defensa voluntaria suele ceder, permitiendo que la exploración continúe. La defensa involuntaria persistente apunta a una posible peritonitis con contracción refleja de la pared muscular. En pacientes con sospecha de peritonitis no se recomiendan pruebas de «sensibilidad de rebote», ya que causan un dolor significativo y no suelen ser necesarias para el diagnóstico. Cuando en la presentación hay indicios patentes de que se trata de un trastorno GI no grave pero el paciente muestra una significativa sensibilidad a la palpación, resulta útil emplear el estetoscopio para aparentar que se están escuchando los ruidos intestinales, pero en realidad se reproduce la presión de la palpación. En pacientes con ansiedad, con dolencias funcionales o que buscan una ganancia secundaria, se suele apreciar una significativa diferencia entre la reacción a la palpación y la mostrada a la presión ejercida con el estetoscopio. En la mayoría de los pacientes con dolor abdominal agudo, es aconsejable proceder a un tacto rectal, a fin de evaluar la sensibilidad o la fluctuación indicativas de absceso perirrectal y valorar las heces para detectar en ellas signos de sangre macroscópica u oculta. Las mujeres con dolor en el abdomen inferior han de someterse a exploración a cargo de un médico experimentado que evalúe una posible enfermedad ginecológica. Ciertos hallazgos específicos o muy manifiestos apuntan a diagnósticos concretos (tabla 123-3).

Grupos de población especiales

Una mayor pericia es necesaria para la evaluación de pacientes en los que los signos y síntomas pueden ser mínimos hasta que la enfermedad está muy avanzada. Entre ellos se cuentan los ancianos (cap. 22) y quienes padecen demencia (cap. 374), trastornos psiquiátricos (cap. 369) o lesiones de la médula espinal. Un diagnóstico al ingreso de «estado mental alterado», «retardo del desarrollo», «estreñimiento resistente» o «fiebre de origen desconocido» puede estar fundamentado en alteraciones intraabdominales graves. Los trastornos que pueden ser pasados por alto en ancianos son la perforación intestinal, la obstrucción intestinal, la colecistitis, la diverticulitis, el vólvulo, la isquemia mesentérica y el aneurisma aórtico abdominal. En pacientes con hepatopatía crónica, la presencia de ascitis enmascara en ocasiones los signos y síntomas de trastornos quirúrgicos graves como colecistitis, apendicitis y diverticulitis. Incluso en presencia de perforación, los signos de peritonitis en ocasiones están ausentes, debido a que el líquido de ascitis separa el peritoneo visceral del parietal. Análogamente, las poblaciones inmunodeprimidas, expuestas a riesgo de complicaciones infecciosas,

TABLA 123-3 SIGNOS FÍSICOS EN PACIENTES CON DOLOR ABDOMINAL AGUDO

SIGNO	DESCRIPCIÓN	DIAGNÓSTICO
Signo de Murphy	Cese de la inspiración durante la exploración del cuadrante superior derecho	Colecistitis aguda
Signo de McBurney	Sensibilidad dolorosa entre la espina iliaca superior anterior y el ombligo	Apendicitis aguda
Signo de Cullen	Coloración azulada periumbilical	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia pancreática Rotura de aneurisma aórtico abdominal
Signo de Grey Turner	Coloración azulada en los costados	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia pancreática Rotura de aneurisma aórtico abdominal
Signo de Kehr	Dolor intenso en el hombro izquierdo	Rotura esplénica Rotura de embarazo ectópico
Signo obturador	Dolor con rotación de la cadera derecha flexionada	Apendicitis
Signo del psoas	Dolor con elevación de la pierna recta contra resistencia (lado derecho)	Apendicitis

relacionadas con fármacos y yatrogénas, pueden manifestar escasos hallazgos físicos o anomalías analíticas. Debido a las limitaciones de la evaluación clínica en estas poblaciones más vulnerables, existe en ellas un umbral bajo para el uso de las técnicas de imagen abdominal.

Desarrollo de dolor abdominal en el hospital

Cuando se registra dolor de nuevo desarrollo en un paciente hospitalizado, este suele ser causado por un número limitado de alteraciones. Las complicaciones posteriores a intervenciones y técnicas pueden causar perforación, infección o hemorragia (intraabdominal, retroperitoneal o en órganos sólidos). La derivación de flujo de sangre esplácnica en pacientes con dolencias médicas o quirúrgicas graves es, en ocasiones, motivo de gastritis por tensión, isquemia mesentérica no oclusiva o colecistitis alitiásica. El íleo adinámico o la pseudoobstrucción aguda de colon son habituales en pacientes en estado crítico o postoperatorios y se manifiestan con dolor abdominal difuso y distensión. La colitis por *C. difficile* (cap. 280) es causa frecuente de dolor, diarrea y distensión, en especial en pacientes bajo tratamiento antibiótico. El estreñimiento (cap. 127) es un problema frecuente en pacientes hospitalizados, que puede pasar desapercibido hasta que se desarrollan dolor y distensión. Finalmente, cabe puntualizar que numerosos fármacos inducen dispepsia y dolor abdominal.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes con dolor abdominal agudo es necesario obtener un hemograma completo con recuento diferencial. La leucocitosis está presente en la mayor parte de las enfermedades de tratamiento quirúrgico (fig. 123-2). En mujeres en edad de procrear se requiere una prueba de embarazo. Los valores séricos de electrolitos y las concentraciones de glucosa, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina valoran la hidratación, el equilibrio acidobásico y la función renal. La química hepática y las enzimas pancreáticas suelen obtenerse en la mayoría de los pacientes y en especial en los que presentan dolor abdominal superior, ictericia o vómitos. Una elevación de la concentración de aspartato o alanina aminotransferasa puede ser indicativa de coledocolitiasis con obstrucción biliar aguda (cap. 146), pancreatitis aguda por cálculos biliares (cap. 135) o un proceso hepatocelular (cap. 139). La ictericia dolorosa con elevación significativa de la concentración de fosfatasa alcalina suele ser reflejo de colestasis producida por obstrucción biliar extrahepática (cap. 146). Los niveles de amilasa y lipasa están elevados en la mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda, aunque también se registran elevaciones menores en casos de viscera perforada o isquemia mesentérica (cap. 134). En el análisis de orina pueden identificarse piuria, hematuria o bacteriuria por cálculos ureterales (cap. 117) o infección de las vías urinarias (cap. 268).

Técnicas de imagen

La ecografía es la técnica preferida en caso de sospecha de embarazo y para evaluar otros trastornos ginecológicos agudos, como el absceso tuboovárico, un quiste del cuerpo lúteo roto o una torsión ovárica. También se prefiere para la evaluación de la sospecha de colecistitis aguda (cap. 146) y cálculos ureterales con hidronefrosis y para la evaluación a la cabecera de la cama de pacientes inestables. En la mayor parte de los

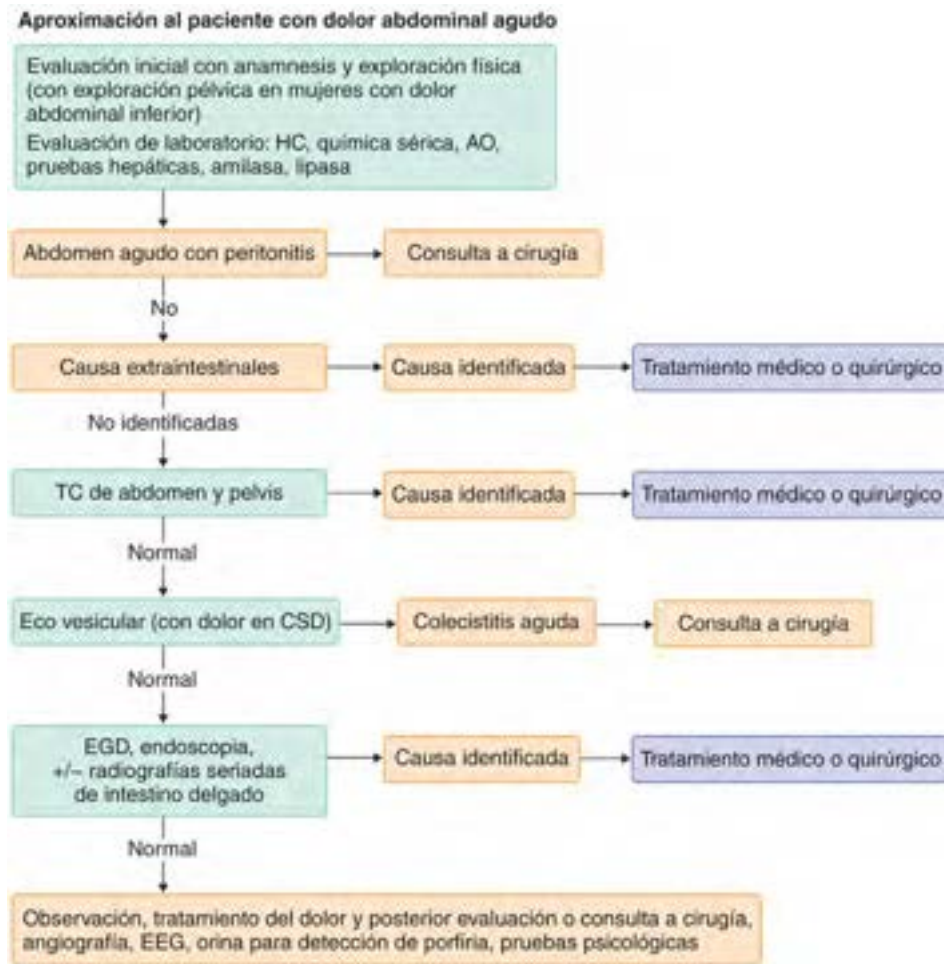


FIGURA 123-2. Aproximación al paciente con dolor abdominal agudo. AO, análisis de orina; CSD, cuadrante superior derecho; Eco, ecografía; EEG, electroencefalografía; EGD, esofagogastroduodenoscopia; HC, hemograma completo; TC, tomografía computarizada.

demás contextos, la tomografía axial computarizada (TC) abdominal con contraste oral e intravenoso (cuando es posible) es la opción preferida, que puede proporcionar un diagnóstico definitivo hasta en el 90% de los pacientes con dolor abdominal intenso agudo⁵ (cap. 124). La TC abdominal puede resultar falsamente negativa en las fases iniciales de la pancreatitis aguda, isquemia mesentérica, colecistitis, apendicitis y diverticulitis,⁶ sobre todo si se realiza sin contraste.

TRATAMIENTO

Tto

Una vez que el diagnóstico está claramente establecido, se inicia el tratamiento del trastorno subyacente. Para la apendicitis aguda no complicada diagnosticada por TC, los antibióticos son una alternativa a la cirugía de urgencia,⁷ que, sin embargo, se asocian a una tasa de reingreso o cirugía del 25-35% en el siguiente año. En consecuencia, en EE. UU., el consenso tiende a ser favorable a la cirugía urgente.⁷ En pacientes con diverticulitis, los antibióticos son el tratamiento de primera línea habitual (cap. 133).⁸ En pacientes con dolor abdominal inespecífico y un diagnóstico no definido, la laparoscopia temprana es útil a efectos diagnósticos, si bien sus resultados en lo que respecta a tasas de complicaciones, rehospitalización y duración del ingreso no son mejores que cuando se mantiene una estrategia de observación.

Dolor abdominal crónico

El dolor abdominal crónico o recurrente presente durante meses o años puede ser debido a una causa estructural (orgánica), aunque la mayoría de los pacientes presentan un trastorno funcional, por ejemplo, síndrome del intestino irritable (cap. 128). Entre las causas orgánicas frecuentes de dolor abdominal crónico se cuentan fármacos con efectos secundarios GI, enfermedad ulcerosa péptica (cap. 130), enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132), pancreatitis crónica (cap. 135), enfermedad de las vías biliares (cap. 146), cánceres GI (caps. 183 y 184) y endometriosis (cap. 223). El médico debe

diferenciar a los pacientes con síntomas o signos de enfermedad orgánica, en los que está justificada una ulterior investigación diagnóstica, de aquellos con probable afectación funcional (fig. 123-3). Aunque los trastornos funcionales se producen en todos los grupos de edad, los síntomas suelen comenzar antes de los 40 años. Los signos de «alarma», que sugieren un posible trastorno intestinal y que son incompatibles con los trastornos funcionales son fiebre, dolor intenso, pérdida de peso significativa, ictericia, disfga progresiva, vómitos recurrentes, dolor nocturno o diarrea y heces sanguinolentas o prueba de sangre oculta en heces positiva. En los trastornos funcionales, los valores de laboratorio deben ser normales. En consecuencia, una evaluación en la que no se detectan anemia, leucocitosis o concentraciones alteradas de hierro, albúmina, proteína C reactiva o vitaminas A, D o B₁₂ parece ser contraria a la detección de una enfermedad estructural u orgánica.

En pacientes de menos de 50 años con sospecha de trastorno funcional y sin signos de alarma (p. ej., antecedentes familiares de cáncer de colon o enfermedad intestinal inflamatoria o anomalías en pruebas de detección selectiva sanguíneas) se han de reducir al mínimo las pruebas ulteriores y se ha de prestar atención sobre todo a los síntomas, el afrontamiento y los cambios en el estilo de vida (cap. 128). En pacientes con enfermedad orgánica, las pruebas a menudo incluyen una combinación de endoscopia GI superior, colonoscopia y ecografía o TC.

GASES Y DISTENSIÓN ABDOMINAL

Ercutos

Los eructos, debido a la liberación voluntaria o involuntaria de gas desde el esófago o el estómago, suelen producirse durante una comida o después de la misma. Casi en todos los casos se deben a deglución de aire, que se ve favorecida por comer rápido, beber bebidas gaseosas, masticar chicle o fumar. En el estómago, el gas también puede ser producido por fármacos antiácidos, en especial el bicarbonato sódico, que neutraliza rápidamente los ácidos gástricos y libera dióxido de carbono. Los eructos rara vez son reflejo de una disfunción GI grave, aunque en ocasiones son más frecuentes en pacientes con reflujo gastroesofágico (cap. 129), dispepsia funcional (cap. 128) o gastroparesia (cap. 127). Los eructos supragástricos crónicos, excesivos y repetidos constituyen un trastorno funcional causado por la ingestión pasajera de aire en el esófago (debido a la

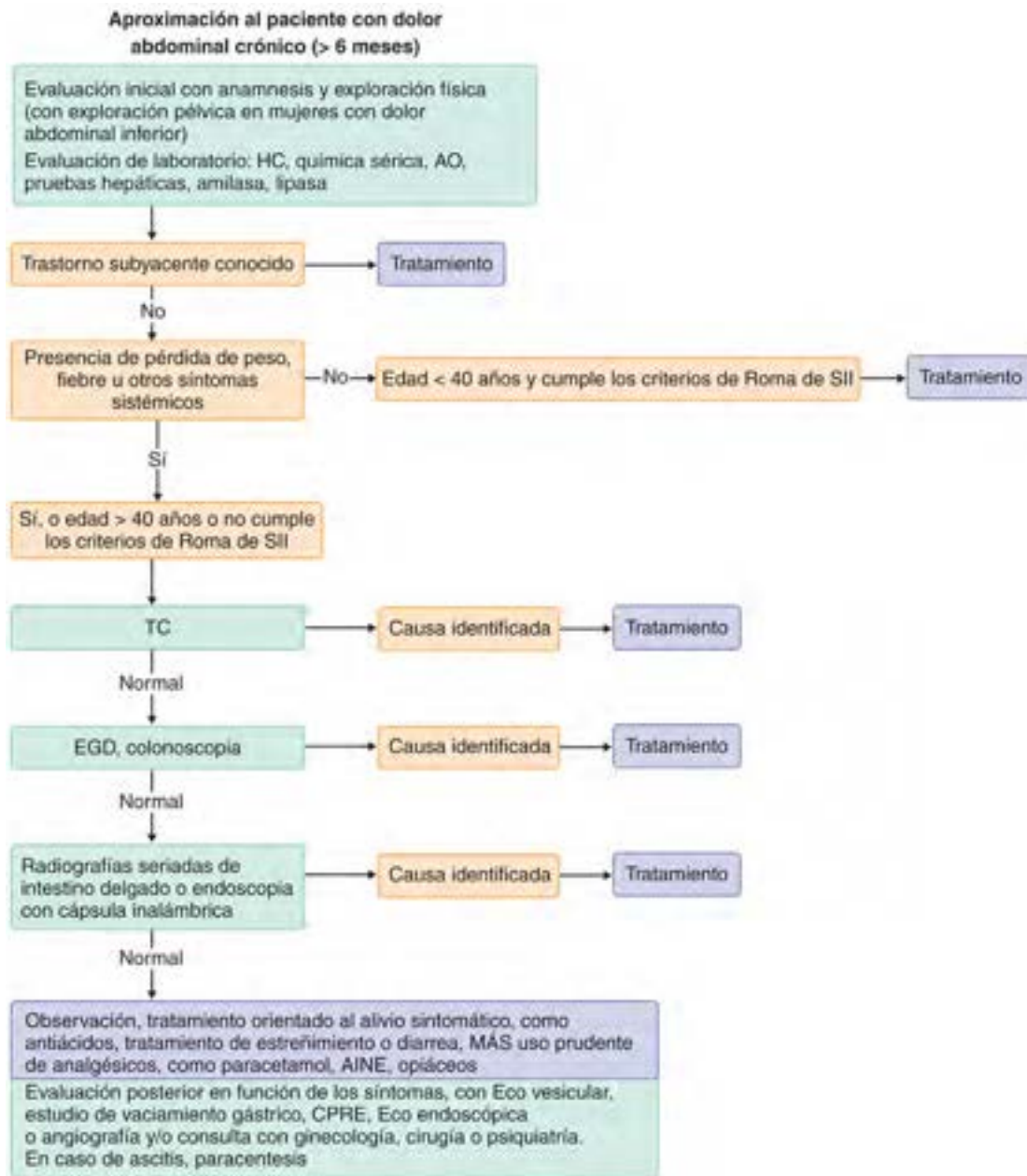


FIGURA 123-3. Aproximación al paciente con dolor abdominal crónico. AINE, antiinflamatorios no esteroideos; AO, análisis de orina; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; Eco, ecografía; EGD, esofagogastroduodenoscopia; HC, hemograma completo; SII, síndrome del intestino irritable; TC, tomografía computarizada.

contracción subconsciente del diafragma y a la relajación del esfínter esofágico superior) con su expulsión consiguiente; se tratan mediante modificación conductual.

Flatulencias

Las flatulencias o «gases» son productos normales de la digestión. Los adultos sanos emiten flatulencias de 10 a 20 veces diarias y excretan hasta 1.500 ml a través de ellas. En consecuencia, es difícil distinguir a los pacientes con una producción de gas anómala o excesiva de los que simplemente se alarman ante una producción normal. El aumento de las flatulencias con diarrea es en ocasiones indicio de trastornos de malabsorción, en afecciones como la enfermedad celíaca (cap. 131), la insuficiencia pancreática (cap. 135) y la proliferación bacteriana en el intestino delgado (cap. 131).

Las flatulencias de los adultos sanos provienen de dos fuentes: el aire deglutido y la fermentación bacteriana en el colon de oligosacáridos fermentables, disacáridos y monosacáridos y polioles, es decir, hidratos de carbono de cadena corta que se absorben de manera incompleta en el intestino delgado y dan lugar a la producción de dióxido de carbono o metano en el colon. Las sustancias citadas anteriormente comprenden la lactosa (productos lácteos), la fructosa, los fructanos, los polioles y los galactooligosacáridos. La fructosa está presente en la fruta, sobre todo en las manzanas y peras, y es uno de los componentes principales de los jarabes de maíz tan extendidos como edulcorantes. Entre los polioles se encuentran el sorbitol, un azúcar natural de las frutas con hueso (melocotones, albaricoques, ciruelas) y un edulcorante habitual que se añade a los caramelos sin azúcar,

así como la trehalosa, presente en las setas. Los fructanos y los oligosacáridos están contenidos en muchas crucíferas (repollo, brócoli, coliflor, coles de Bruselas, nabos, colinabos), ajo, cebollas, legumbres (judías, soja, lentejas, guisantes), pasta y cereales integrales.⁹

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con antecedentes de flatulencias de duración prolongada en ausencia de otros síntomas o signos de enfermedad GI pueden ser sometidos a un tratamiento conservador. En la mayoría de los casos los síntomas mejoran evitando las bebidas gaseosas, el chicle, los edulcorantes con sorbitol y fructosa y las verduras y hortalizas productoras de gases. La deficiencia de lactasa puede confirmarse mediante una prueba de aliento para lactosa. La enfermedad GI subyacente es indicada por el comienzo reciente de las flatulencias junto con otros síntomas de afección orgánica, como pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea, distensión y resultados anómalos de la analítica (cap. 131). Un análisis de grasas fecales positivo confirma la malabsorción y justifica nuevas investigaciones (v. tabla 131-6). La sospecha de proliferación bacteriana en el intestino delgado puede confirmarse por prueba del aliento para carbohidratos o bien puede tratarse con antibióticos.

Hinchazón y distensión

La hinchazón y la distensión son síntomas habituales en los pacientes que presentan trastornos GI funcionales (cap. 128). Como síntomas crónicos aislados casi nunca son causados por una enfermedad estructural grave. La hinchazón funcional puede ser causada por aumento de la sensibilidad a los incrementos menores de gases intestinales o por deterioro del tránsito de los gases, siempre que el volumen total de gases intestinales se mantenga dentro de límites normales. La aparición aguda de distensión junto con síntomas de alarma, como calambres abdominales, pérdida de peso, náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea, justifica una evaluación más en profundidad para detectar posibles trastornos relacionados con obstrucción intestinal (cap. 133) o malabsorción (cap. 131). La rifaximina (550 mg tres veces al día durante 2 semanas) se emplea para tratar la hinchazón funcional, el dolor y las heces sueltas o acuosas; aunque los cambios dietéticos y conductuales y tranquilizar al paciente también son recursos eficaces. En personas que no cumplen los criterios establecidos para el síndrome del intestino irritable, los probióticos no han demostrado efecto beneficioso para los síntomas de hinchazón y distensión.

PÉRDIDA DE PESO INVOLUNTARIA

La pérdida de peso no intencionada de más de un 5% con respecto al peso basal en un período de 12 meses se relaciona a menudo con una dolencia médica o psiquiátrica grave subyacente. Rara vez es el único signo de presentación en los trastornos médicos, aunque a menudo se detecta durante la evaluación clínica de otros motivos de consulta. La pérdida de peso crónica en ancianos suele ser producida por depresión, demencia, dificultad de masticación o deglución, neoplasia maligna, medicamentos, alcoholismo o limitaciones físicas y sociales para obtener, preparar y tomar los alimentos (tabla 123-4) (cap. 21). En ciertos pacientes ancianos se registra una pérdida de peso gradual debida

a la disminución de la masa corporal magra. En pacientes jóvenes, la causa más habitual de la pérdida de peso son los trastornos alimentarios (cap. 206) y endocrinológicos (caps. 213 y 214), o alteraciones GI crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132) o la enfermedad celíaca (cap. 131). En patologías médicas crónicas, la pérdida de peso involuntaria suele deberse a una combinación de disminución del apetito (anorexia) y niveles variables de caquexia. Como ejemplo pueden citarse la neoplasia maligna avanzada, las infecciones crónicas (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], tuberculosis), la insuficiencia cardíaca, las enfermedades crónicas de riñón e hígado, la enfermedad pulmonar terminal y la insuficiencia suprarrenal. La pérdida de peso que tiene lugar con apetito normal o mayor de lo habitual es indicativa de aumento del metabolismo y del gasto energético, como consecuencia de trastornos endocrinos como la diabetes mal controlada (cap. 216), el hipertiroidismo (cap. 213) o los trastornos GI inducidos por malabsorción de los alimentos (cap. 131). Las alteraciones GI crónicas que producen estrechamiento progresivo u obstrucción del esófago (cáncer, acalasia), el estómago (cáncer, úlcera péptica con obstrucción de la salida gástrica), el intestino delgado (enfermedad de Crohn) o la circulación arterial (isquemia mesentérica crónica) son potenciales causas de pérdida de peso por disfagia, vómitos o dolor posprandial, que limitan la capacidad de ingerir suficientes calorías.

DIAGNÓSTICO

La causa de la pérdida de peso (v. tabla 123-4) suele resultar evidente en función de la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio de rutina, entre las que se cuentan el hemograma completo, los electrolitos, los valores químicos hepáticos, la tirotopina, el análisis de orina y, si procede, la serología del VIH (fig. 123-4). En pacientes fumadores, que tienen síntomas respiratorios o que tienen más de 40 años es necesario obtener una radiografía de tórax. Los signos de deshidratación o malnu-

TABLA 123-4 CAUSAS DE PÉRDIDA INVOLUNTARIA DE PESO

ALTERACIÓN	CALIDAD	DURACIÓN	SÍNTOMAS AGRAVANTES O ATENUANTES	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
PÉRDIDA DE PESO DEBIDA A CAUSAS GASTROINTESTINALES					
Neoplasia maligna GI y neoplasia hepatobiliar (caps. 183-186)	Progresión rápida	Meses	Mejora con tratamiento oncológico (p. ej., cirugía, RT, quimioterapia)	Disfagia (esofágica); anorexia, náuseas, vómitos (obstrucción gástrica o del intestino delgado o grueso); sangre visible u oculta en heces; hábitos intestinales alterados, ictericia o hepatomegalia (obstrucción biliar, tumor hepático, enfermedad metastásica); anemia ferropénica	HC, PSH, ferritina, CEA, CA-19-9, AFP, EGD, colonoscopia, TC abdominal, PET
Malabsorción (cap. 131) (absorción inadecuada de nutrientes por insuficiencia pancreática, trastornos de la mucosa del intestino delgado o proliferación bacteriana)	Progresiva, lenta	De meses a años	Diarrea o esteatorrea, flatulencia excesiva; empeora al comer y remite con régimen de NPO	Generalmente asociada a aumento del apetito; puede haber anemia (hierro, B ₁₂ , folato), osteoporosis u osteomalacia (vitamina D, calcio, fósforo); equimosis fáciles (vitamina K), ceguera nocturna (vitamina A)	Heces de 72 h para evaluar la presencia de grasa fecal; elastasa fecal; vitaminas A y D e INR; calcio, ferritina, B ₁₂ , albúmina; anticuerpos de enfermedad celíaca (p. ej., anticuerpos anti-tTG, o antiendomiales); EGD con biopsia de intestino delgado; prueba del aliento para detectar proliferación bacteriana
Enfermedad inflamatoria intestinal (en especial enfermedad de Crohn) (cap. 132)	Progresiva, lenta	Meses	Comer produce dolor, calambres, aumento de la diarrea y urgencia fecal; mejora con dieta baja en residuos o régimen de NPO	Heces sanguinolentas, calambres y dolor abdominales, enfermedad perianal, manifestaciones extraintestinales (p. ej., úlceras orales, uveítis, eritema nudoso, artralgias)	HC, albúmina, VSG, CRP, colonoscopia con biopsias, enterografía por TC o RM, estudio con cápsula inalámbrica
Trastornos de la motilidad GI (cap. 127)	Intermitente, lenta	Años	Empeoran al comer	Puede haber náuseas, vómitos, distensión, diarrea o estreñimiento	EGD y colonoscopia, estudio de vaciamiento gástrico, enterografía por TC o RM, biopsias intestinales quirúrgicas de grosor completo
Cirrosis (cap. 144)	Consunción muscular con edema, por lo que el peso puede aumentar	De meses a años	Empeora con ingesta de sal o líquidos	Ascitis, edema periférico	Biopsia hepática
Isquemia intestinal crónica (cap. 134)	Progresiva	De meses a años	Empeoran al comer	Temor a comer; dolor abdominal posprandial, náuseas; enfermedad aterosclerótica asociada	Angiografía por TC o RM
PÉRDIDA DE PESO SECUNDARIA A CAUSAS NO GASTROINTESTINALES					
Ingesta calórica mala o inadecuada debida a factores sociales (cap. 203)	Intermitente o progresiva, aguda (en hospitalizados) o crónica	De días a meses o años	Frecuente en ancianos y adolescentes; acentuada por mala dentición o dentadura postiza mal ajustada	El paciente tomará comida si dispone de ella	Revisión del historial dietético y de cómo se adquiere y se prepara la comida

TABLA 123-4 CAUSAS DE PÉRDIDA INVOLUNTARIA DE PESO (cont.)

ALTERACIÓN	CALIDAD	DURACIÓN	SÍNTOMAS AGRAVANTES O ATENUANTES	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
Medicamentos	Intermitente o progresiva	Meses	El cuadro empeora con los medicamentos; remite al suspender el uso del fármaco causante	Anorexia, náuseas, vómitos	Revisión del perfil farmacológico
Neoplasia maligna no GI	Progresiva	Meses	Mejora con tratamiento oncológico (p. ej., RT, quimioterapia)	Anorexia, náuseas, vómitos; dolor; enfermedad metastásica	Calcio, cortisol; TC para evaluar la enfermedad subyacente, PET
Trastornos endocrinos: DM, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal (caps. 213, 214 y 216)	DM: aumento o disminución del apetito, saciedad precoz; hipertiroidismo: aumento del apetito	De meses a años	Empeora en caso de enfermedad crónica	DM: gastroparesia, neuropatía, retinopatía, nefropatía Insuficiencia suprarrenal: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	Glucosa sérica, PFT, cortisol
Infecciones crónicas, como el VIH y TB (caps. 308 y 366)	Progresiva, rápida	Meses	Mejoran con tratamiento dirigido y acetato de meggestrol	Náuseas, anorexia, otras infecciones	Prueba del VIH, PPD, cultivos, biopsias si son necesarias
Trastornos inflamatorios sistémicos	Progresiva, lenta	De meses a años	Mejora con tratamiento dirigido o acetato de meggestrol	Artritis, exantema, vasculitis	ANA, RF, VSG, CRP
Insuficiencia renal crónica (cap. 121)	Progresiva, lenta; el edema puede producir aumento de peso	De meses a años	Mejora con diálisis o acetato de meggestrol	Náuseas, anorexia, ganancia de peso	BUN, Cr, aclaramiento de creatinina de 24 h
EPOC o insuficiencia cardíaca avanzadas (caps. 52 y 82)	Progresiva, lenta	De meses a años	Mejora con oxígeno y tratamiento específico	Fatiga, disnea, edema, consunción	Pruebas de función pulmonar o ecocardiografía bidimensional
Enfermedad psiquiátrica: depresión, enfermedad maniaco-depresiva (cap. 369)	Progresiva, lenta	De meses a años	Depresión frecuente en ancianos; apatía; fase maniaca asociada a hiperactividad y reducción de la ingesta	Pruebas psicológicas	
Trastornos alimentarios psicógenos: anorexia nerviosa, bulimia (cap. 206)	Intermitente o progresiva	De meses a años	Empeoran ante factores estresantes	Rechazo de alimentos, pérdida del esmalte dental, callos y úlceras en proceso de cicatrización en las manos	Pruebas psiquiátricas
Consumo de drogas (alcohol, opiáceos, estimulantes del SNC)	Intermitente o progresiva	Meses	Remite con la suspensión del consumo	Anorexia, náuseas, vómitos	Entrevista minuciosa, los pacientes suelen tender a negar o minimizar el consumo

AFP, α -fetoproteína; ANA, anticuerpo antinuclear; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; CEA, antígeno carcinoembrionario; Cr, creatinina; CRP, proteína C reactiva; DM, diabetes mellitus; EGD, esofagogastroduodenoscopia; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GI, gastrointestinal; HC, hemograma completo; INR, índice normalizado internacional; NPO, nada por boca; PET, tomografía de emisión de positrones; PFT, pruebas de función tiroidea; PPD, derivado de proteína purificada; PSOH, prueba de sangre oculta en heces; RF, factor reumatoide; RM, resonancia magnética; RT, radioterapia; SNC, sistema nervioso central; TB, tuberculosis; TC, tomografía computarizada; tTG, transglutaminasa tisular; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VSG, velocidad de sedimentación globular. Modificado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

trición grave requieren evaluación de las carencias nutricionales (cap. 203) y soporte nutricional (cap. 204).

Los demás síntomas y signos obligan a bajar otras pruebas diagnósticas. La pérdida de peso con aumento del apetito justifica la valoración de la función tiroidea (cap. 213), la intolerancia a la glucosa (cap. 216) y la malabsorción (cap. 131). La sospecha de malabsorción debe confirmarse mediante análisis positivo de grasa fecal. Los síntomas GI indicativos de obstrucción o neoplasia maligna GI oculta se evalúan mediante endoscopia GI superior, serie radiográfica GI superior, colonoscopia o TC abdominal. El estudio psiquiátrico está justificado en pacientes con signos de depresión, demencia inicial o trastornos alimentarios. Hasta en el 25% de los casos no se encuentra causa alguna para explicar la pérdida de peso.

NÁUSEAS Y VÓMITOS

La *náusea* es una sensación desagradable de necesidad inminente de vomitar. Por su parte, el *vómito* es la expulsión forzada por la boca del contenido gástrico, como consecuencia de una contracción retrógrada del duodeno y el antro, con compresión de la musculatura toracoabdominal. Las náuseas y los vómitos pueden ser causados por numerosos trastornos GI y no GI, pero se clasifican en función de su cronicidad y de la presencia de dolor abdominal. Los vómitos agudos *con* dolor abdominal intenso son indicativos de enfermedad grave, que puede requerir intervención quirúrgica. Entre las posibles enfermedades se cuentan la obstrucción GI (cap. 133), la isquemia mesentérica (cap. 134), la pancreatitis (cap. 135), el cólico biliar (cap. 146) o los trastornos que inducen peritonitis (cap. 133), como apendicitis o víscera perforada. Los vómitos agudos *sin* dolor abdominal son mayoritariamente producidos por fármacos (incluidos los quimioterápicos), mareo (cap. 400),¹⁰ intoxicación alimentaria (cap. 267),

gastroenteritis infecciosa (cap. 267), hepatitis (caps. 139 y 140), hemorragia GI superior, íleo postoperatorio o enfermedad aguda del sistema nervioso central. Las náuseas y los vómitos crónicos recurrentes *con* dolor abdominal son habitualmente debidos a trastornos GI que dan lugar a obstrucción parcial o intermitente del estómago o del intestino delgado, en tanto que las náuseas y los vómitos crónicos *sin* dolor abdominal se asocian a deterioro del vaciamiento gástrico o de la motilidad intestinal, o bien a causas no GI, entre las que se cuentan los fármacos, el embarazo, los trastornos intracraneales, la cardiopatía, la enfermedad endocrinológica, los trastornos del laberinto, las enfermedades psiquiátricas (comprendida la bulimia), gastroparesia y las alteraciones funcionales. Las náuseas y los vómitos crónicos idiopáticos pueden deberse a pérdida de células intersticiales de Cajal, con la consiguiente disritmia gástrica, similar a la observada en la gastroparesia. Los vómitos de alimento no digerido tomado horas antes apuntan a una posible obstrucción gástrica o gastroparesia. Por último, la distensión abdominal o la emesis feculenta indican posible obstrucción del intestino delgado.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los casos de vómitos agudos *sin* dolor abdominal son autolimitados y no requieren evaluación (fig. 123-5). Es necesario descartar los síntomas relacionados con la medicación y el embarazo. Cuando los vómitos son intensos es necesario valorar los electrolitos séricos. La hiperglucemia puede causar gastroparesia. La elevación de los valores químicos hepáticos y las enzimas pancreáticas se asocia a enfermedad hepatobiliar o pancreática. En pacientes con dolor abdominal agudo y vómitos, se obtiene una radiografía simple o una TC abdominal para detectar indicios de obstrucción intestinal, víscera perforada o enfermedad pancreatobiliar. Ante casos de vómitos crónicos de origen incierto, el objetivo debe ser diferenciar los trastornos GI estructurales, los de

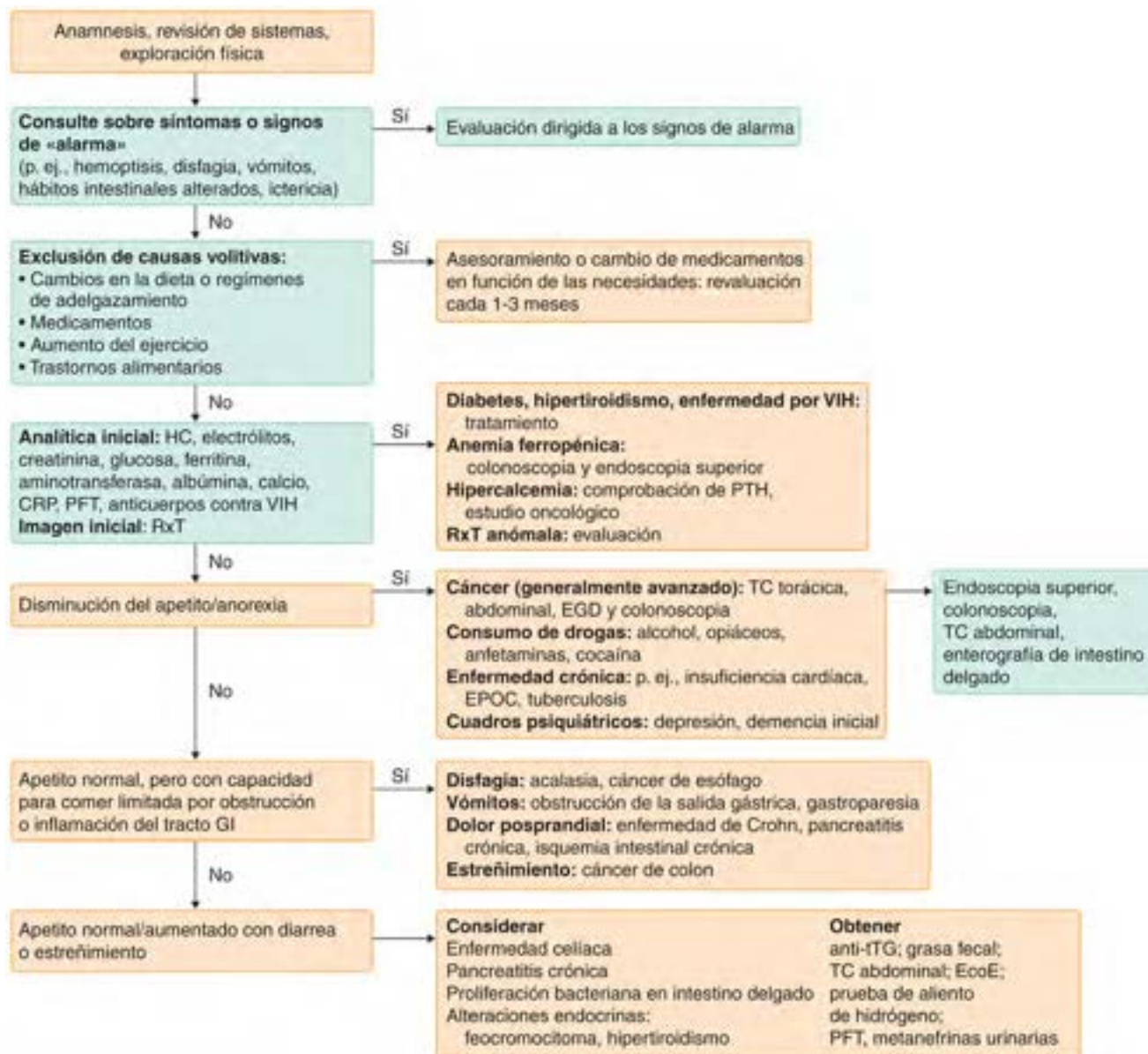


FIGURA 123-4. Aproximación al paciente con pérdida de peso involuntaria superior al 5%. CRP, proteína C reactiva; EcoE, ecografía endoscópica; EGD, esofagogastroduodenoscopia; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GI, gastrointestinal; HC, hemograma completo; PFT, pruebas de función tiroidea; PTH, hormona paratiroidea; RxT, radiografía de tórax; TC, tomografía computarizada; tTG, transglutaminasa tisular; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

la motilidad GI y los no GI. Pueden estar indicados la esofagogastroduodenoscopia, la enterografía, los estudios radiológicos con cortes transversales de abdomen, los estudios de motilidad y la TC o la resonancia magnética craneales.

TRATAMIENTO

Tto

El abordaje del tratamiento médico de las náuseas y los vómitos depende de su causa (tabla 123-5). Los pacientes tratados con quimioterapia moderadamente emetógena reciben con frecuencia un antagonista de los receptores de 5-HT₃ y dexametasona; en los regímenes altamente emetógenos se añade aprepitant, rolapitant, talidomida o potencialmente olanzapina. Para pacientes con regímenes levemente emetógenos o que presentan vómitos por otras causas, el alivio sintomático suele conseguirse con monoterapia o tratamiento combinado con anticolinérgicos, antagonistas de los receptores de dopamina o antagonistas de los receptores de 5-HT₃.¹¹

OTROS PROCESOS GASTROINTESTINALES

La pirosis, la regurgitación esofágica, la disfagia, la odinofagia y el dolor torácico no cardíaco son signos de afectación del esófago (cap. 129). La *dyspepsia*, caracterizada por síntomas abdominales superiores o epigástricos (ardor, dolor, saciedad precoz, plenitud

posprandial), molestos, intermitentes y moderados o leves, puede deberse a úlcera péptica (cap. 130) o enfermedad esofágica (cap. 129) o puede ser de origen funcional (cap. 128). Un abordaje diagnóstico ordenado (fig. 123-6) ayuda a diferenciar las distintas causas, a evitar pruebas innecesarias y a minimizar los síntomas.

La diarrea, que fisiopatológicamente se define como un aumento del peso de las heces de más de 200 g/día, se asocia a malabsorción de sustancias osmóticamente activas o a aumento de la secreción intestinal de electrolitos y agua. No obstante, en la práctica clínica, las heces se pesan pocas veces y el término *diarrea* se refiere más al aumento de la fluidez o la frecuencia de las deposiciones (más de tres al día). Es importante distinguir la diarrea aguda y la crónica (cap. 131), ya que sus tratamientos son diferentes. En adultos jóvenes con diarrea crónica, las principales causas son el síndrome del intestino irritable (cap. 128), la enfermedad intestinal inflamatoria (cap. 132), la colitis microscópica (cap. 131), la diarrea por ácidos biliares, la malabsorción, ciertos fármacos y aditivos alimentarios, y la diabetes (cap. 216).

El estreñimiento (cap. 127), el síntoma digestivo más frecuente, afecta al 15% de la población. El término puede hacer referencia a menos de tres deposiciones por semana, a heces duras o apelmazadas o a dificultad para defecar, caracterizada por esfuerzo, sensación de obstrucción o evacuación incompleta o necesidad de realizar manipulaciones manuales para favorecer la evacuación. El estreñimiento se relaciona con alteraciones sistémicas que ralentizan el tránsito a través del colon, tales como enfermedad neuromuscular, trastornos endocrinos o anomalías electrolíticas. También se asocia a lesiones que obstruyen el paso de las heces a través del colon distal o del anorrecto, como neoplasias, estenosis, prolapso y aganglionosis (enfermedad de Hirschsprung). El estreñimiento

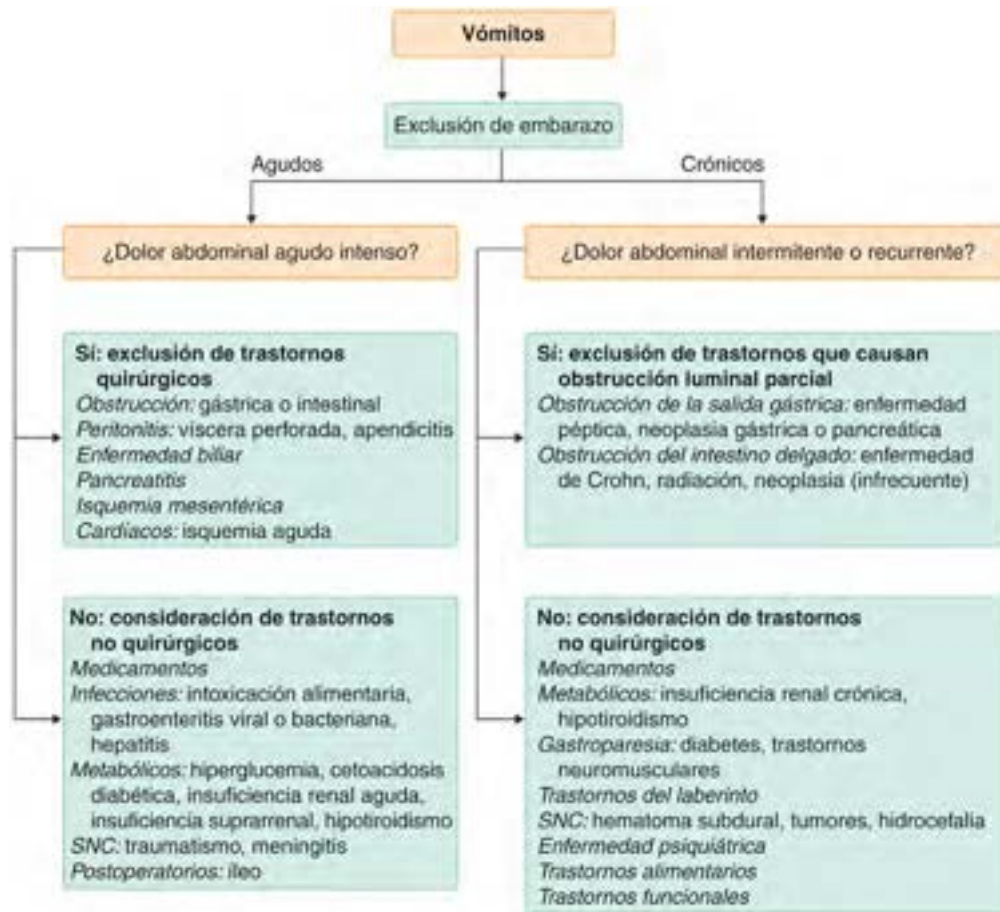


FIGURA 123-5. Aproximación al paciente con vómitos. SNC, sistema nervioso central.

TABLA 123-5 TRATAMIENTO MÉDICO DE NÁUSEAS Y VÓMITOS

FÁRMACO	INDICACIONES HABITUALES	DOSIS HABITUAL (INTERVALO)	VÍA	COMENTARIOS
ANTICOLINÉRGICOS-ANTIISTAMÍNICOS				
Efectos secundarios: sedación, mareo, delirio, visión borrosa, glaucoma, broncoespasmo, taquicardia, retención de orina. Evite el consumo simultáneo de alcohol o depresores del SNC; utilícelos con precaución en ancianos				
Parche de escopolamina	Cin.	1,5 mg/72 h	Parche	
Dimenhidrinato	Cin.	50 mg (50-100 mg) cada 4-6 h	p.o., i.m., i.v.	Máximo 400 mg/24 h
Ciclicina	Cin., TGINV	50 mg cada 8 h	p.o., i.m.	Máximo 200 mg/24 h
Meclocina	Cin., V	25-50 mg cada 24 h	p.o.	
Difenhidramina	TGINV	25-50 mg cada 6 h 50-100 mg cada 6 h	p.o., i.v. i.m.	
Olanzapina	QT	10 mg cada 24 h los días 1-4	p.o.	Efectos secundarios: sedación, hiperglucemia, ganancia de peso
Prometacina	TGINV, NVPO, Cin.	25 mg (12,5-25 mg) cada 6-12 h 25 mg (12,5-50 mg) cada 4-6 h	p.o., p.r., i.v., i.m.	Derivado de la fenotiacina que carece de efectos antidopaminérgicos significativos. Evite la extravasación perivascular o la inyección subcutánea (necrosis tisular grave)
Trimetobenzamida	TGINV, NVPO	200 mg cada 6-8 h	i.m.	
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA				
Efectos secundarios: síntomas neuromusculares (extrapiramidales): agitación, inquietud, movimientos involuntarios, distonía, tortícolis, laringoespasmo, rasgos parkinsonianos				
Proclorperacina	TGINV, NVPO, QT	5-10 mg cada 6-8 h 25 mg cada 12 h	p.o., i.v., i.m., p.r.	Dosis máxima de 20-40 mg/24 h; evite la inyección subcutánea (irritación)
Metoclopramida	TGINV QT	10 mg (10-20 mg) cada 6-8 h 1-2 mg/kg antes y 2 h después de la QT	p.o., i.v., i.m. i.v.	Escasa eficacia a estas dosis. Las dosis elevadas no son frecuentes por la disponibilidad de regímenes del QT más seguros y eficaces; uso con difenhidramina para reducir los efectos adversos
Droperidol	NVPO	2,5 mg (1,25-5 mg) en preinducción y cada 4-6 h cuando sea necesario	i.v., i.m.	Puede inducir prolongación de la QT y torsades de pointes; su uso se limita a pacientes que no responden a otros fármacos
CORTICOIDES				
Dexametasona	NVPO QT	4-8 mg una vez en preinducción 8-20 mg el día 1; 8 mg los días 2-4	p.o., i.v. p.o., i.v.	Más beneficiosa cuando se usa con otros fármacos (p. ej., AR de la 5-HT ₃ , AR de la neurocinina 1)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 123-5 TRATAMIENTO MÉDICO DE NÁUSEAS Y VÓMITOS (cont.)

FÁRMACO	INDICACIONES HABITUALES	DOSIS HABITUAL (INTERVALO)	VÍA	COMENTARIOS
BENZODIACEPINAS				Utilizados para reducir la ansiedad y los vómitos anticipatorios
Loracepam	QT	1-2 mg cada 4-6 h	p.o., i.v.	
CANNABINOIDES				Pueden estimular el apetito; los efectos secundarios adversos (sedación, mareo, disforia, boca seca) limitan su uso
Dronabinol	TGINV, QT	5-10 mg cada 6-8 h	p.o.	
Nabilona	TGINV, QT	1-2 mg cada 12 h	p.o.	
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE 5-HT₃				Prevención de NVPO: administración i.v. inmediatamente antes de la inducción de la anestesia Prevención de vómitos inducidos por QT: administración de 30 min (i.v.) a 1 h (p.o.) antes de la QT
Ondansetrón	NVPO	4 mg una vez	i.v.	
		4-8 mg	p.o.	
	QT, NVRad	8 mg una vez, 8 mg dos veces al día	p.o.	
Granisetron	QT, NVRad	1 mg dos veces al día	p.o.	
		1 mg una vez	i.v.	
Dolasetron	QT, NVPO	100 mg una vez al día	Solo p.o.	
Palonosetrón	QT	0,25 mg dosis única	i.v.	
		0,5 mg	p.o., 1-3 días	
	NVPO	0,075 mg	i.v.	
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA NEUROCININA 1				Uso exclusivo en combinación con un AR de la 5-HT ₃ o dexametasona
Aprepitant	QT altamente emetógena	125 mg el día 1 80 mg los días 2-3	p.o.	
Rolapitant	180 mg 1-2 h antes de la QT	p.o.		
Fosaprepitant		150 mg el día 1	i.v.	80 mg de aprepitant p.o. los días 2-3
Combinación netupitant 300 g/palonosetrón 0,5 mg	1 cápsula 1 h antes de la QT	p.o.		
REGÍMENES ANTIEMÉTICOS PARA QUIMIOTERAPIA				
QT levemente emetógena	Opción 1	8 mg de dexametasona	i.v. o p.o.	Solo una dosis
	Opción 2	Antagonista de los receptores de dopamina		Solo una dosis
	Opción 3	AR de 5-HT ₃		Solo una dosis
QT moderadamente emetógena		Día 1: AR de la 5-HT ₃ u 8 mg de dexametasona con o sin AR de neurocinina 1	i.v. o p.o.	Días 2-3: continuación con el AR de 5-HT ₃ y/o los 8 mg de dexametasona para reducir la emesis retardada
QT altamente emetógena		Día 1: AR de 5-HT ₃ más 12 mg de dexametasona más AR de neurocinina 1 más olanzapina	i.v. o p.o.	Días 2-4: olanzapina y dexametasona 8 mg p.o./día; si se administra aprepitant el día 1, se continúa con 80 mg los días 2-4. Los regímenes pueden variar

AR, antagonista de receptor; Cin., cinetosis; 5-HT₃, serotonina o 5-hidroxitriptamina 3; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; NVPO, náuseas y vómitos postoperatorios; NVRad, náuseas y vómitos inducidos por radiación; p.o., vía oral; p.r., vía rectal; QT, quimioterapia; SNC, sistema nervioso central; TGINV, trastornos gastrointestinales asociados a náuseas y vómitos; V, vértigo.

Modificado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

inducido por opioides es cada vez más común, debido a la epidemia de uso de estos fármacos (cap. 31).¹² No obstante, la mayoría de los pacientes no presentan una causa aparente y se consideran casos de estreñimiento idiopático, funcional o crónico,¹³ para los que el bisacodilo (5-15 mg/día) es superior al placebo y, como promedio, tan bueno o mejor que el picosulfato sódico, la prucaloprida o el velusetrag.

La hemorragia GI (cap. 126) puede ser aguda y clínicamente aparente (manifiesta) o crónica, lenta y clínicamente inaparente (oculta). La localización de la hemorragia oculta se describe como superior o inferior, según su fuente sea proximal o distal al ligamento de Treitz (duodeno distal). La hemorragia GI superior, 3 veces más frecuente que la inferior, se manifiesta con emesis sanguinolenta (hematemesis), vómitos en posos de café y, en la mayoría de los casos, heces negras (melenas). Entre las causas habituales de hemorragia significativa se cuentan la úlcera péptica, las varices esofágicas, los desgarrados de Mallory-Weiss, la gastritis erosiva o la esofagitis y las ectasias vasculares.¹⁴ La hemorragia GI inferior importante se manifiesta por volumen significativo de heces sanguinolentas de color marrón o rojo intenso (hematoquecia). Aunque el 80-90% de los pacientes con hematoquecia presentan origen inferior de la hemorragia, la hemorragia GI superior masiva también es causa de este síntoma. Aproximadamente el 95% de las hemorragias GI inferiores significativas se originan en el colon, mientras el 5% lo hace en el intestino delgado. La hemorragia GI inferior es más frecuente en personas de más de 50 años, y la diverticulosis es la responsable del 60% de los casos; el resto se deben a isquemia, neoplasias, úlceras, ectasias vasculares o hemorroides. En pacientes de

menos de 50 años, la hemorragia suele atribuirse a enfermedad intestinal inflamatoria, hemorroides o colitis infecciosa.¹⁵

El término sangre oculta en heces hace referencia a la pérdida de sangre GI de pequeño volumen, no aparente para el paciente, pero detectable mediante pruebas específicas. La hemorragia oculta crónica puede dar lugar a una anemia ferropénica. Para localizar la fuente de la hemorragia oculta se utilizan la endoscopia superior y la colonoscopia. Las causas más comunes son neoplasia gastroesofágica o de colon, esofagitis o gastritis erosiva, enfermedad ulcerosa o ectasias vasculares. En pacientes con carencia de hierro recurrente y pérdida de sangre oculta en los que el origen no se detecta por endoscopia superior o inferior, se procede a endoscopia con videocápsula, enterografía por TC o enteroscopia, a fin de localizar una posible pequeña fuente intestinal (ectasia vascular, úlcera o neoplasia).¹⁶

La incontinencia fecal (cap. 136) depende de diversos factores, tales como heces sólidas o semisólidas, reservorio rectal elástico y distensible, capacidad de percepción de la plenitud rectal, esfínter anal interno (músculo involuntario innervado por el sistema nervioso entérico) intacto, esfínter anal externo y músculo puborrectal (músculos voluntarios innervados por el nervio pudendo) intactos y capacidad mental y física para ir al servicio cuando es necesario. La incontinencia menor, que afecta al 10% de la población de más de 70 años, se caracteriza por la incapacidad de controlar las ventosidades o por la filtración de materia fecal, que ensucia la zona perianal y la ropa interior. Tiende a ser intermitente y a producirse después de las deposiciones, al toser, levantar peso o expeler gases, o cuando las heces son sueltas. La incontinencia mayor se caracteriza, por su parte,

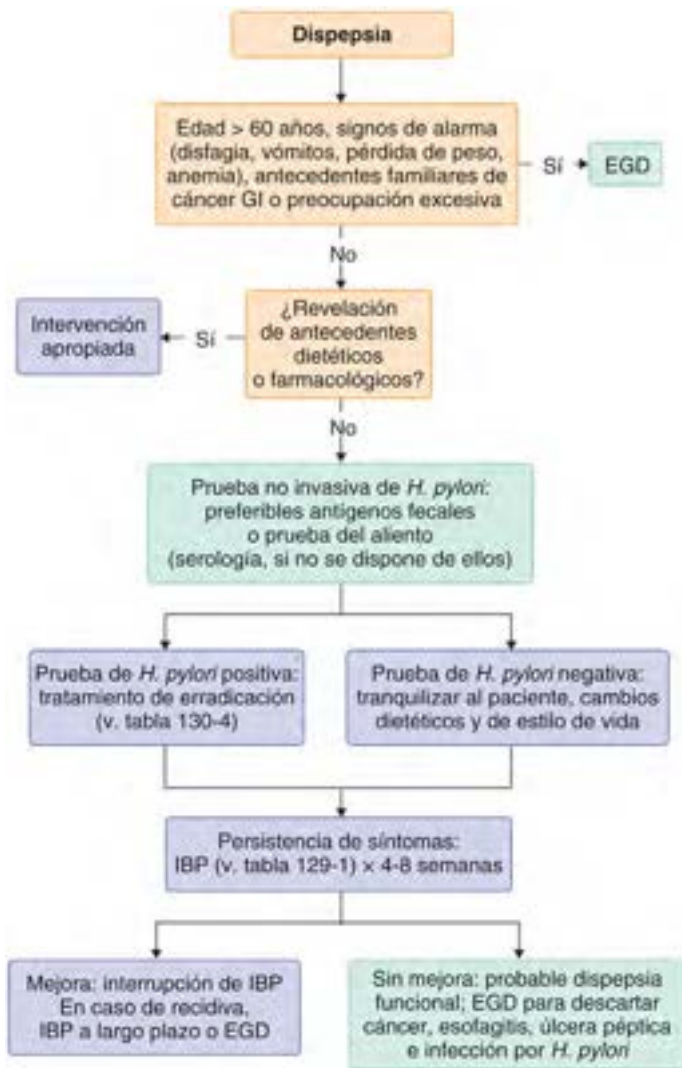


FIGURA 123-6. Aproximación al paciente con dispepsia. EGD, esofagogastroduodenoscopia; GI, gastrointestinal; IBP, inhibidor de la bomba de protones.

por incapacidad parcial o completa de controlar de manera fiable las deposiciones, con la consiguiente expulsión involuntaria de las heces; requiere uso de pañales. Afecta a menos del 1% de la población y casi siempre se asocia a trastornos del sistema nervioso central, que dan lugar a disminución de la conciencia de las necesidades intestinales, neuropatía o lesión de los esfínteres anales.

Grado A Bibliografía de grado A

- Lehtimäki TT, Valtonen H, Miettinen P, et al. A randomised clinical trial of routine versus selective CT imaging in acute abdomen: impact of patient age on treatment costs and hospital resource use. *Eur J Radiol.* 2017;87:1-7.
- Podda M, Cillara N, Di Saverio S, et al. Antibiotics-first strategy for uncomplicated acute appendicitis in adults is associated with increased rates of peritonitis at surgery. A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials comparing appendectomy and non-operative management with antibiotics. *Surgeon.* 2017;15:303-314.
- Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2017;153:936-947.
- Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2016;55:897-906.
- Major G, Pritchard S, Murray K, et al. Colon hypersensitivity to distension, rather than excessive gas production, produces carbohydrate-related symptoms in individuals with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017;152:124-133.
- Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2016;151:1113-1121.
- Ringel-Kulka T, McRorie J, Ringel Y. Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the benefit of the probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in non-patients with symptoms of abdominal discomfort and bloating. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:145-151.
- Hesketh PJ, Schnadig ID, Schwartzberg LS, et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy. *Cancer.* 2016;122:2418-2425.

- Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2016;375:134-142.
- Zhang L, Qu X, Teng Y, et al. Efficacy of thalidomide in preventing delayed nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLOG1302 study). *J Clin Oncol.* 2017;35:3558-3565.
- Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, et al. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2017;66:1611-1622.
- Nee J, Zakari M, Sugarman MA, et al. Efficacy of treatments for opioid-induced constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:1569-1584.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

124

TÉCNICAS DE IMAGEN DIAGNÓSTICA EN GASTROENTEROLOGÍA

MARC S. LEVINE Y RICHARD M. GORE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Diversas modalidades de imagen diagnóstica son útiles para evaluar las enfermedades gastrointestinales (GI) y del sistema hepatopancreatobiliar. Las modalidades de imagen transversal, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), están ampliamente disponibles para la evaluación de los órganos gastrointestinales tanto huecos como sólidos. Otras pruebas de imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la combinación PET-TC, son útiles también para la estadificación de tumores gastrointestinales malignos en el abdomen y en otras localizaciones. Aunque el papel de los estudios radioscópicos con bario convencionales para evaluar la enfermedad GI (en especial la del colon) ha disminuido a lo largo de las dos últimas décadas, las técnicas radioscópicas continúan siendo útiles para evaluar una amplia diversidad de enfermedades GI (sobre todo las que afectan a la faringe y al esófago), y los estudios radioscópicos con medios de contraste hidrosolubles son útiles para evaluar posibles fugas después de la cirugía GI.

RADIOGRAFÍAS ABDOMINALES

Las radiografías abdominales son menos sensibles y específicas que la TC para detectar anomalías importantes en el abdomen. Sin embargo, las radiografías convencionales tienen como ventajas su amplia disponibilidad, su bajo costo y su portabilidad, que permiten una fácil adquisición de imágenes en pacientes con dolor abdominal, síntomas obstructivos o signos clínicos de abdomen agudo (cap. 133). La combinación de radiografías con haz horizontal en decúbito supino y en bipedestación o decúbito lateral facilita el diagnóstico de la obstrucción o el íleo de intestino delgado o colon, el vólvulo (fig. 124-1A), el aire intraperitoneal libre (neumoperitoneo), el intestino isquémico o necrótico con aire intramural (neumatosis), el aire en los conductos biliares (neumbilia) y el gas venoso portal. Las radiografías abdominales seriadas son de particular utilidad para evaluar a pacientes hospitalizados con obstrucción o íleo intestinal en evolución. En pacientes demasiado enfermos o debilitados como para mantenerse en pie o echados sobre un costado, las radiografías abdominales en decúbito supino tienen una sensibilidad superior al 50% para la detección de signos indirectos de aire libre, como gas en ambos lados de la pared intestinal (signo de Rigler), acumulaciones lineales de gas en el espacio subhepático, acumulaciones triangulares de gas en el receso posterior de la fosa hepatorenal (bolsa de Morison) y gas que reviste el ligamento falciforme (fig. 124-1B). Las radiografías abdominales también se usan para identificar gas extraluminal en abscesos abdominales, gas en la pared intestinal o el sistema venoso portal en pacientes con isquemia intestinal, o calcificaciones anómalas, como cálculos renales (cap. 117), apendicolitos o cuerpos extraños radiopacos, por ejemplo, agujas o esponjas retenidas tras cirugía abdominal. Cuando estos signos están presentes en las radiografías abdominales, puede obtenerse una TC para conseguir información más detallada sobre la gravedad y el alcance de la enfermedad.

TÉCNICAS RADIOSCÓPICAS

Aunque el papel de la radioscopia con contraste ha cambiado de forma drástica durante las tres últimas décadas, las exploraciones radioscópicas continúan siendo importantes



FIGURA 124-1. Anomalías en radiografías abdominales. A. Una radiografía abdominal en decúbito supino muestra un colon sigmoide masivamente dilatado, extendido de la pelvis al abdomen superior en configuración de «U invertida» (flechas negras). Este aspecto es característico de un vólvulo sigmoideo. También se observa un fibroide uterino calcificado (flecha blanca) en la pelvis. B. Radiografía abdominal en decúbito supino varios días después de una cirugía abdominal, que muestra una densidad lineal delgada (flechas) en el cuadrante superior derecho, secundaria a gas que reviste el ligamento calciforme, por neumoperitoneo postoperatorio. También se aprecia una fila de grapas cutáneas, así como un drenaje quirúrgico.

pruebas diagnósticas para pacientes con un amplio espectro de enfermedades GI. La esofagografía con bario es una prueba no invasiva, poco costosa y ampliamente disponible que puede evaluar de manera simultánea la función de deglución, la disfagia, la motilidad esofágica (cap. 129), el reflujo gastroesofágico y varias anomalías estructurales de la faringe y el esófago en pacientes con disfagia o síntomas de reflujo (fig. 124-2A).¹ El estudio baritado puede complementar una cuidadosa exploración de oídos, nariz y garganta y, en ocasiones, es una alternativa a la endoscopia, la manometría esofágica y la monitorización del pH esofágico durante 24 h en pacientes seleccionados. Una esofagografía modificada, o prueba de deglución de bario modificada, junto con el concurso de un foniatra, es también útil para evaluar a los pacientes con posible aspiración por trastornos neurológicos, como accidente cerebrovascular (cap. 379) y enfermedad de Parkinson (cap. 381), y para el desarrollo de estrategias de deglución destinadas a prevenir o minimizar la aspiración.

Los estudios de tránsito esofagogastroduodenal con doble contraste pueden detectar diversos trastornos benignos que afectan al estómago y al duodeno, como úlceras gástricas y duodenales (cap. 130) y tumores benignos o malignos (cap. 183), en pacientes con dolor epigástrico, dispepsia u otros signos y síntomas GI superiores (fig. 124-2B). Cuando, en estudios con doble contraste, se detectan una úlcera duodenal (secundaria a *Helicobacter pylori* o a antiinflamatorios no esteroideos) o una úlcera gástrica de aspecto inequívocamente benigno, resulta razonable instaurar un tratamiento médico basado en los hallazgos radiográficos, sin necesidad de endoscopia. No obstante, si en los estudios baritados se detectan una úlcera gástrica u otras lesiones equívocas o sospechosas de posible tumoración maligna, debe procederse a endoscopia y biopsia para establecer un diagnóstico más definitivo. Los pacientes debilitados o demasiado mayores para tolerar las maniobras necesarias para la exploración con doble contraste pueden valorarse mediante técnica de contraste único, de menor precisión diagnóstica; sin embargo, este estudio suele aplicarse para identificar principalmente anomalías anatomopatológicas mayores.

Los estudios baritados de intestino delgado (también conocidos como de tránsito de intestino delgado) son pruebas diagnósticas útiles para evaluar los siguientes cuadros: enfermedad de Crohn (cap. 132) u otros trastornos inflamatorios en pacientes con dolor abdominal o diarrea (fig. 124-2C); tumor o divertículo de Meckel (cap. 133) en pacientes con hemorragia digestiva de bajo grado; adherencias u otras causas de obstrucción de bajo grado o parcial en pacientes con náuseas y vómitos recurrentes, pero sin obstrucción significativa en la TC; enfermedad celíaca (cap. 131) y sus complicaciones (p. ej., úlceras yeyunoileales, adenocarcinoma, linfoma), u otras anomalías del intestino delgado en pacientes con malabsorción.

En la moderna práctica de la radiología, los enemas opacos se aplican con mucha menos frecuencia que otros estudios baritados, y los enemas opacos de doble contraste ya no se emplean para el cribado sistemático del cáncer de colon (cap. 184). Sin

embargo, el enema opaco con contraste es un medio diagnóstico para pacientes con sospecha de obstrucción colónica (fig. 124-2D), invaginación o fistulas. La proctografía de evacuación se efectúa con frecuencia para valorar diferentes anomalías funcionales en pacientes con trastornos de la evacuación (cap. 136), aunque la RM es otra alternativa en estos casos.

Los estudios radioscópicos con medios de contraste hidrosolubles se emplean a menudo para valorar la posible perforación del tubo digestivo y para definir su sitio de origen en pacientes con signos y síntomas clínicos de fugas, en particular tras cirugía bariátrica u otras formas de cirugía GI. Cuando los estudios con contraste hidrosoluble no detectan una fuga en pacientes con sospecha clínica de perforación del tubo digestivo superior, el examen debe repetirse con bario de alta densidad, a fin de aumentar la sensibilidad para la detección de fugas.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Recientes avances en la tecnología de la TC multidetector permiten una colimación más fina y un tiempo de escaneo más rápido, que proporcionan imágenes multifásicas de alta resolución del tubo digestivo y los órganos abdominales sólidos. Estos desarrollos de *hardware*, combinados con avances en el *software* de imagen tridimensional y con la disponibilidad de sistemas de almacenamiento de datos más baratos, proporcionan nuevas oportunidades de interpretación a cargo de expertos de imágenes que permiten identificar todo el espectro de los trastornos GI infecciosos, inflamatorios, hemorrágicos y neoplásicos del tórax, el abdomen y la pelvis.²

En pacientes con abdomen agudo, la TC es la principal prueba de imagen para la detección de apendicitis (cap. 133) (fig. 124-3), diverticulitis (cap. 133) (fig. 124-4), obstrucción intestinal (fig. 124-5), vólvulo, pancreatitis (cap. 135), isquemia intestinal, formación de abscesos, perforación, apendicitis (o apendicitis) epiploica, infarto epiploico, y trombos y émbolos vasculares viscerales (cap. 134). Por su rapidez, precisión y ausencia de invasividad, la TC también ha asumido un papel central en la evaluación de los pacientes con traumatismos torácicos y abdominales (cap. 103).³

La TC es el principal medio de diagnóstico de enfermedad neoplásica primaria y metastásica de hígado, páncreas, bazo, riñones, glándulas suprarrenales y ganglios linfáticos. Por su superior resolución espacial y su capacidad de obtener imágenes de la pared intestinal, los ganglios linfáticos y el mesenterio adyacente, la TC es asimismo el principal medio de estadificación de las neoplasias malignas esofágicas, gástricas, duodenales, de intestino delgado y colorrectales (fig. 124-6). También es la modalidad de imagen más usada para valorar la respuesta de un tumor al tratamiento.

La angiografía por TC ha revolucionado el ámbito de la imagen vascular y ha reemplazado a la angiografía con catéter diagnóstica para numerosas indicaciones, como detección de aneurismas y diseciones aórticas (cap. 69); definición de trombos, émbolos, aneurismas y estenosis vasculares viscerales, tanto arteriales como venosas (cap. 134), así

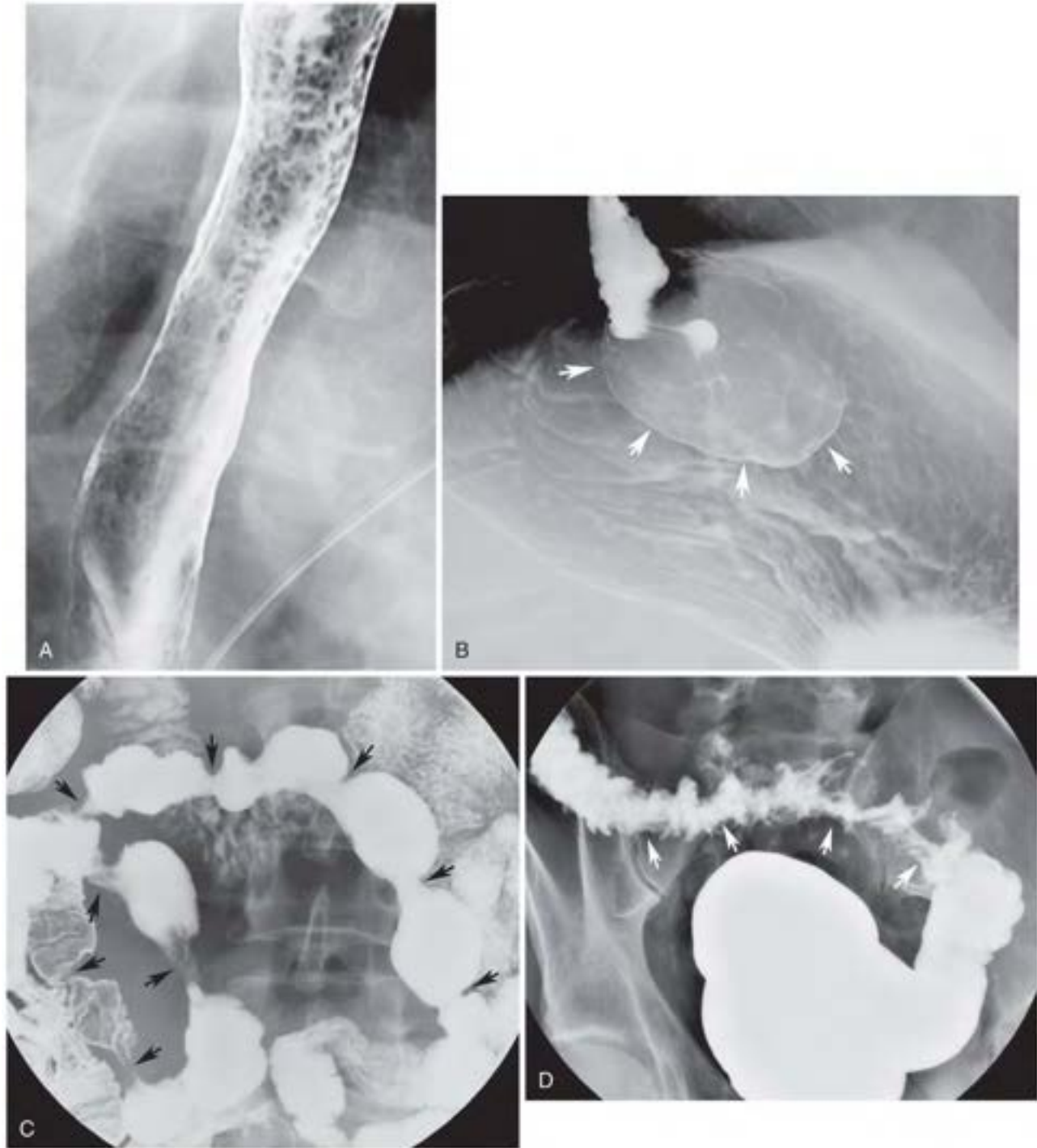


FIGURA 124-2. Anomalías en estudios baritados radioscópicos. A. Imagen puntual oblicua posterior izquierda en bipedestación, obtenida de una esofagografía con doble contraste, que muestra múltiples lesiones de tipo placa en el esófago torácico superior, debidas a esofagitis por *Candida*. En el contexto clínico apropiado, este hallazgo es virtualmente diagnóstico de candidiasis esofágica. B. Imagen puntual lateral izquierda de una exploración gastrointestinal superior con doble contraste que muestra una masa submucosa lisa (*flechas*) en la cara superior del estómago proximal, secundaria a un tumor estromal gastrointestinal (TEGI). C. Imagen puntual en decúbito supino de un tránsito del intestino delgado, que muestra múltiples estenosis segmentarias cortas (*flechas*) en el ileon distal, por enfermedad de Crohn. D. Proyección en decúbito prono del colon distal de un enema opaco con contraste simple, que muestra un largo segmento de estrechamiento (*flechas*) en el colon sigmoide, con pliegues distorsionados y divertículos unidos, secundarios a diverticulitis crónica. Estos pacientes habitualmente presentan síntomas crónicos de obstrucción, y en general es necesaria la resección segmentaria del colon enfermo.

como de los cambios inflamatorios en la vasculatura mesentérica (cap. 134); aportación de una hoja de ruta preoperatoria para pacientes candidatos a resección de neoplasias malignas hepáticas, biliares y pancreáticas,⁴ incluyendo la detección del atrapamiento vascular y la invasión por el tumor, y localización de la hemorragia digestiva aguda (cap. 126), cuando la causa del sangrado queda sin diagnosticar tras una endoscopia GI superior y una colonoscopia.⁵

La enterografía por TC es una técnica en la que imágenes de alta resolución dinámicas del intestino delgado se obtienen mientras este es distendido con medios de contraste neutros, como el agua y el polietilenglicol. Esta técnica se usa principalmente para determinar la causa de la hemorragia GI oculta y valorar la obstrucción crónica de intestino delgado de bajo grado y los síntomas abdominales idiopáticos, así como para

evaluar a pacientes con enfermedad de Crohn conocida o sospechada.⁶ La colonografía por TC combina la evaluación bidimensional y la tridimensional del colon para detectar pólipos (e-fig. 124-1) y cánceres colorrectales (cap. 184).⁷

RESONANCIA MAGNÉTICA

Con los avances tecnológicos (p. ej., el aumento de la fuerza magnética y la mejora de la tecnología de bobinas), las secuencias de pulso avanzadas (p. ej., de imagen ponderada por difusión) y la mejora de los medios de contraste, la RM se ha convertido en una poderosa herramienta de imagen de primera línea frente a numerosos retos diagnósticos abdominales. La técnica ofrece contraste y resolución temporal superiores sin radiación ionizante. Las limitaciones de la RM abdominal comprenden tiempos de



FIGURA 124-3. Hallazgos de tomografía computarizada (TC) en la apendicitis. TC axial que muestra un apéndice dilatado (flechas) que contiene apendicolitos y líquido. Se aprecia hiperrealce de la pared apendicular.



FIGURA 124-5. Hallazgos de tomografía computarizada (TC) en una obstrucción del intestino delgado causada por cáncer de colon recurrente. La TC frontal muestra un tumor seroso (flecha amarilla) causante de obstrucción y dilatación (doble flecha roja).



FIGURA 124-4. Hallazgos de tomografía computarizada (TC) en la diverticulitis del sigmoide. La TC frontal muestra engrosamiento del colon sigmoide, vasos rectos congestionados en el mesocolon sigmoide y un absceso pericólico (flechas) que ha fistulizado a la pared pélvica anterolateral. Un quiste hallado de modo fortuito está presente en el polo inferior del riñón derecho.

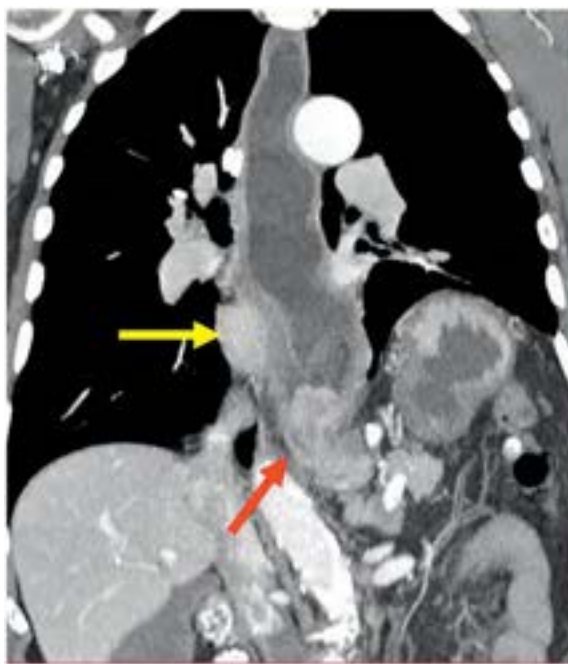


FIGURA 124-6. Estadificación por tomografía computarizada (TC) de cáncer de la unión gastroesofágica. TC frontal que muestra un adenocarcinoma primario de la unión gastroesofágica (flecha roja) con metástasis (flecha amarilla) a los ganglios linfáticos mediastínicos.

exploración más largos, mayor costo, artefactos de RM y las precauciones relativas a su uso en pacientes con dispositivos intracardíacos (p. ej., marcapasos, desfibriladores) (cap. 60) o con claustrofobia.

Tras la administración intravenosa de medios de contraste de reserva de sangre o basados en gadolinio específicos de hepatocitos, la RM ofrece el mejor medio no invasivo de detectar y tipificar lesiones hepáticas focales y metástasis hepáticas (cap. 186) (fig. 124-7). Quistes hepáticos, hamartomas de conductos biliares, hemangiomas, hiperplasia nodular focal, lipomas hepáticos y malformaciones arteriovenosas también

se diagnostican de modo fiable con RM. Los pacientes con insuficiencia renal no deben recibir medios de contraste con gadolinio, por el riesgo de desarrollo de fibrosis nefrótica (cap. 251), que afecta a la piel, las articulaciones, los ojos o a órganos internos.⁸

Las imágenes hepáticas creadas por RM se ven profundamente influidas por la presencia de grasa y hierro. En consecuencia, la RM es un excelente medio de detectar y cuantificar la cantidad de grasa hepática en pacientes con esteatosis hepática (cap. 143) (e-fig. 124-2) y de definir y determinar el grado de depósito de hierro en la hemosiderosis y la hemocromatosis (cap. 201).

La elastografía por RM (e-fig. 124-3) está ganando una creciente aceptación como medio de diagnóstico no invasivo y de estadificación de la fibrosis hepática en pacientes con esteatosis, hepatitis y cirrosis (cap. 144). Esta técnica representa cuantitativamente

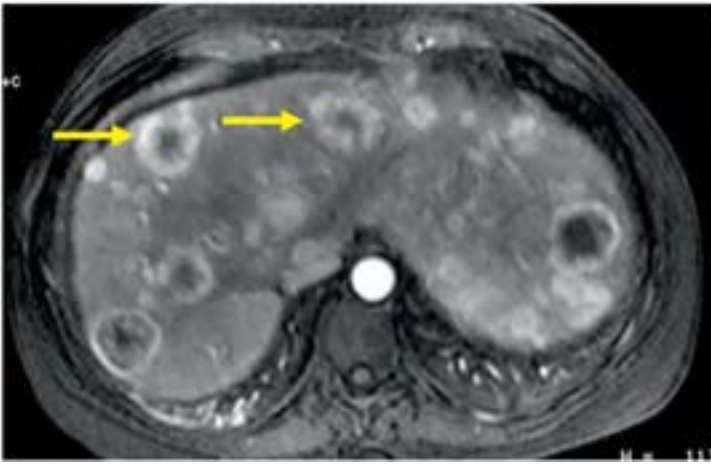


FIGURA 124-7. Hallazgos de resonancia magnética (RM) en metástasis hepáticas hipervasculares múltiples. RM axial, realizada con contraste del hígado, que muestra múltiples lesiones hepáticas hipervasculares (flechas) en un paciente con un tumor neuroendocrino pancreático.

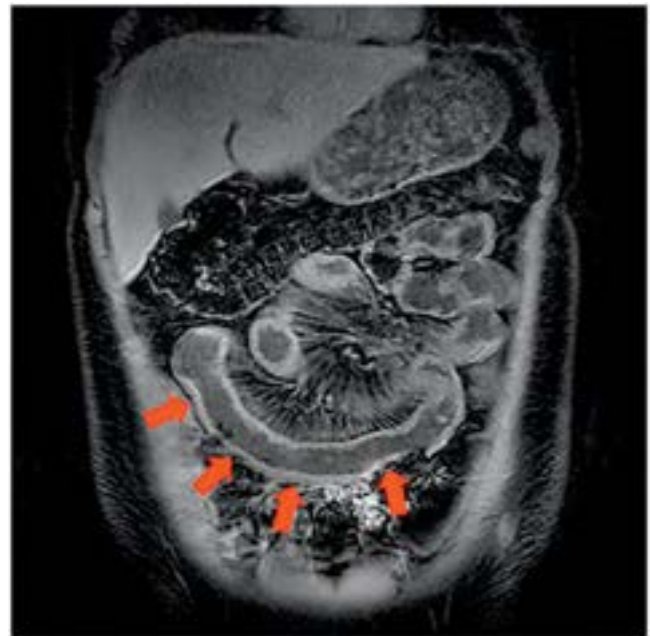


FIGURA 124-9. Hallazgos de enterografía por resonancia magnética (RM) en la enfermedad de Crohn activa. La RM frontal muestra engrosamiento mural (flechas) en el yeyuno distal, con hiperrealce de la mucosa y congestión de los vasos rectos que irrigan el segmento intestinal enfermo.



FIGURA 124-8. Colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) en un caso de coledocolitiasis. La imagen frontal de la CPRM muestra un defecto de intensidad de baja señal (flecha) en el colédoco distal, secundario a un cálculo ductal causante de dilatación biliar intra- y extrahepática.

en imágenes la consecuencia directa de la fibrosis hepática, es decir, la rigidez aumentada del parénquima hepático. La elastografía por RM también proporciona mapas cuantitativos de la rigidez tisular a lo largo de extensas áreas del hígado y es un recurso prometedor para la valoración longitudinal de la respuesta hepática al tratamiento antiviral o antifibrótico.⁹

La colangiopancreatografía por RM (CPRM) se ha convertido en el principal medio para evaluar de manera no invasiva los sistemas ductales biliar (cap. 146) y pancreático (cap. 135), y ha reemplazado en buena medida a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) diagnóstica. Las indicaciones más significativas para esta exploración comprenden los diagnósticos de coledocolitiasis (fig. 124-8), obstrucción ductal biliar y pancreática, colangitis esclerosante, colangiocarcinoma, y tumores quísticos benignos y malignos de hígado y páncreas.

Dada la precisa discriminación de los tejidos blandos y la ausencia de radiación ionizante (esta última es particularmente importante en pacientes jóvenes y que requieren exámenes secuenciales múltiples), la enterografía por RM se ha convertido en el medio no invasivo preferido de valorar la enfermedad de Crohn que no precisa atención urgente (cap. 132) (fig. 124-9). La técnica permite evaluar la actividad y el estadio de la enfermedad, la eficacia del tratamiento y la presencia de cambios fibroestenóticos inflamatorios activos, fistulizantes, reparadores y regenerativos.¹⁰

La RM desempeña un papel clave en el tratamiento de pacientes con cáncer rectal (caps. 136 y 184). Puede utilizarse para evaluar el alcance de la invasión en la grasa mesorrectal y (con imagen ponderada por difusión) para determinar si hay adenopatía en la grasa mesorrectal o las paredes laterales pélvicas.¹¹

ECOGRAFÍA

Aunque la TC y la RM se han convertido en las técnicas no invasivas dominantes de evaluación de las enfermedades abdominales, la ecografía continúa siendo el principal medio de valoración de la vesícula biliar (cap. 146) y es una prueba de primera línea para niños y mujeres embarazadas.

En pacientes con hepatopatía difusa, la ecografía se usa para la detección selectiva del carcinoma hepatocelular, aunque es menos sensible que la TC o la RM. La esteatosis hepática produce una ecogenicidad hepática proporcional, a grandes rasgos, al grado histopatológico de la esteatosis. El hígado cirrótico muestra heterogeneidad y desorganización de la arquitectura hepática, nodularidad en la superficie del hígado, atrofia del lóbulo hepático derecho, hipertrofia del lóbulo caudado y del segmento lateral del lóbulo izquierdo, acentuación de las fisuras y signos de hipertensión portal, como esplenomegalia, ascitis y varices.

Las ecografías Doppler dúplex, color y de potencia se usan para diagnosticar la hipertensión portal (cap. 144), las varices, la trombosis vascular, la transformación cavernosa de la vena porta (e-fig. 124-4) y los aneurismas, así como para valorar la permeabilidad de la vasculatura hepática y mesentérica en pacientes con sospecha de isquemia mesentérica (cap. 134), receptores de trasplante hepático y pacientes que se han sometido a colocación de una derivación portosistémica intrahepática transyugular (DPIT).

La ecografía es menos sensible y específica que la TC y la RM para detectar y caracterizar las lesiones hepáticas focales benignas y malignas y las metástasis hepáticas (cap. 186). En el futuro, medios de contraste intravasculares, no aprobados aún para su uso en EE. UU., pueden mejorar la precisión de la ecografía en estos pacientes.

La ecografía, que es el patrón de referencia para el diagnóstico no invasivo de la colecistitis (cap. 146) y la colelitiasis (fig. 124-10), es altamente precisa, puede aplicarse en la cabecera del paciente y no requiere uso de radiación ionizante. Los hallazgos ecográficos de la colecistitis aguda no complicada comprenden cálculos biliares, a menudo impactados en el conducto quístico o el cuello de la vesícula biliar; engrosamiento mural (> 3 mm); aspecto en triple capa de la pared de la vesícula biliar; definición difusa de la vesícula biliar; dolor localizado con máxima sensibilidad en la palpación en ella (signo de Murphy ecográfico); líquido pericolecístico, y distensión de la vesícula biliar.

Las aplicaciones de la ecografía se han ampliado, incluyendo la capacidad de introducir un transductor ecográfico en los instrumentos endoscópicos. Estos avances han dado lugar al desarrollo de modalidades de ecografía endoscópica GI superior y transrectal, así como a abordajes ecográficos intravasculares, endovaginales e intraoperatorios.

ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL

PANKAJ JAY PASRICHA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

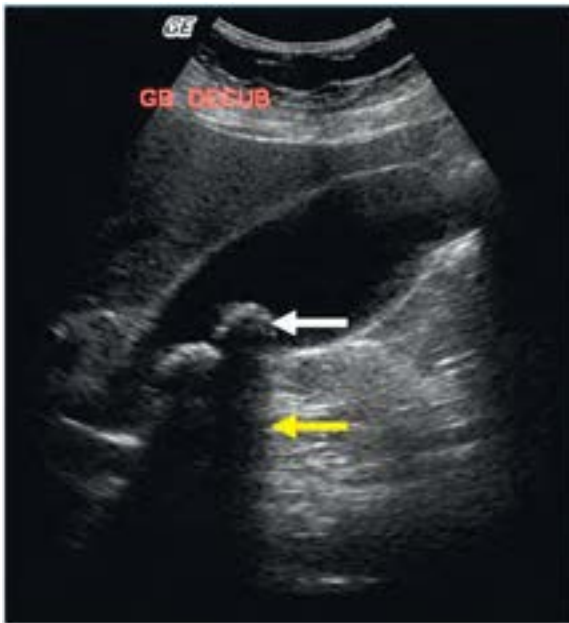


FIGURA 124-10. Hallazgos ecográficos en la coleditiásis. Ecografía sagital en decúbito lateral izquierdo que muestra cálculos biliares (flecha blanca) junto a una sombra acústica (flecha amarilla).

MEDICINA NUCLEAR (GAMMAGRAFÍA)

La imagen de PET aprovecha el hecho de que un análogo de la glucosa, la [F-18]2-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG), se acumula intracelularmente en el tejido maligno. La PET-TC utiliza la PET y la TC en un sistema combinado que produce una imagen fusionada que proporciona información biológica y anatómica. La información metabólica de la PET referida al tejido tumoral con frecuencia aporta datos más sensibles y específicos sobre el alcance del tumor maligno que los de la información anatómica sola. La PET-FDG es un método bien aceptado de estadificación de diversos tumores malignos, entre ellos los cánceres esofágicos (cap. 183), de colon (cap. 184), rectales y anales (e-fig. 124-5), así como los estromales gastrointestinales (cap. 183).¹²

La PET-RM combina las singulares capacidades de caracterización tisular de la RM con la información funcional y molecular de la PET, incorporando potenciales ventajas con respecto a otras modalidades de imagen. Por ejemplo, la PET-RM hace que los pacientes que necesitan ambas técnicas para la estadificación tumoral puedan someterse a ellas en una sola cita y una única sesión de imagen. En pacientes con tumores neuroendocrinos, como los carcinoides (cap. 219) y los insulinomas (cap. 217), la gammagrafía con octreótido-indio 111 es útil para el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento.

La gammagrafía con eritrocitos marcados con tecnecio 99m es una técnica sensible no invasiva que detecta la hemorragia digestiva (cap. 126), con capacidad para identificar tasas de pérdida de sangre de apenas 0,1 ml/min. Aunque la TC y la CPRM son las principales pruebas de imagen para evaluar la vesícula biliar y las vías biliares, la gammagrafía hepatobiliar puede resultar útil en pacientes con colecistitis alitiásica y fugas biliares (cap. 146).

TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS

La radioscopia, la TC y la ecografía sirven para guiar diversas intervenciones abdominales, las más comunes de las cuales son aspiración de masas con aguja fina y con aguja gruesa, drenaje de abscesos, intervenciones biliares y colocación de sondas de gastrostomía y gastroeyunales. En pacientes con abscesos postoperatorios o abscesos causados por apendicitis o diverticulitis perforadas (cap. 133), la TC puede emplearse en el drenaje de abscesos, haciendo a menudo innecesaria la intervención quirúrgica.

En pacientes con neoplasias primarias o metastásicas no resecables que afectan al hígado, y en pacientes con tumores hepáticos que sean malos candidatos a la cirugía (cap. 186), la ablación percutánea guiada por TC o ecografía (usando alcohol, ablación térmica o crioablación) se ha convertido en una modalidad terapéutica de uso creciente. La quimioembolización con microesferas liberadoras de fármaco que contienen doxorubicina y la radioembolización con itrio 90 son otras alternativas, que proporcionan un mayor efecto citotóxico e isquémico a nivel local, con menor toxicidad sistémica.¹³

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

IMPORTANCIA Y USO DE LA ENDOSCOPIA

Los avances tecnológicos en la imagen endoscópica mínimamente invasiva y el tratamiento con ella han transformado la medicina en las últimas décadas. Por su notable accesibilidad, el tracto gastrointestinal (GI), tal vez más que ningún otro sistema orgánico, se ha visto beneficiado. Las principales ventajas de las técnicas endoscópicas en relación con la radiografía de contraste para evaluar las enfermedades del tracto alimentario son la visualización directa, que permite una valoración más precisa y sensible de las lesiones mucosas; la posibilidad de obtener muestras de biopsia; y la capacidad de proceder, de forma selectiva, pero crítica, a intervenciones terapéuticas. Estas ventajas hacen de la endoscopia la técnica de elección en la mayoría de los casos en los que se sospechan lesiones gastrointestinales (GI) (tabla 125-1). No obstante, aún se mantiene una importante función de técnicas radiológicas, como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) e incluso la tradicional radiografía con contraste, en particular cuando se sospechan distorsiones extrínsecas o intrínsecas de la anatomía, como vólvulo, invaginación, estenosis sutiles o cambios postoperatorios complicados (cap. 124).

INSTRUMENTOS Y TÉCNICAS

Endoscopia luminal convencional e inalámbrica

El endoscopio gastrointestinal moderno es como una videocámara con un dispositivo de acoplamiento de carga en su punta. El propio endoscopio está unido a una fuente de luz y a un procesador de vídeo y la imagen se representa en uno o más monitores. El cable endoscópico no solo transporta los elementos ópticos para la visualización, sino que también dispone de conductos con diversas funciones, como la insuflación de aire, la irrigación de agua, la aspiración o el paso de dispositivos diagnósticos y terapéuticos. Sin embargo, algunas formas de endoscopia ya no requieren un cable luminoso. La cápsula endoscópica, una cápsula de plástico desechable del mismo tamaño que una pastilla vitamínica grande, contiene un chip de videoimagen, baterías y un transmisor de radio que envía las imágenes de manera inalámbrica a un dispositivo que porta el paciente a modo de cinturón. Al terminar el procedimiento, se descarga la información en un ordenador y la cápsula es eliminada de manera inocua con las heces. La cápsula endoscópica ha facilitado el estudio sistemático del intestino delgado en toda su extensión, toda una proeza, que resultaba a veces imposible con la instrumentación convencional. Se han concebido variantes de la cápsula endoscópica para el estudio de imagen del esófago y del colon. Aunque la utilidad de estas cápsulas aún no se ha establecido, la colonoscopia con cápsula puede desempeñar una destacada función en el futuro en los programas de cribado del cáncer colorrectal.¹

Las técnicas de biopsia óptica (entre ellas la microscopia confocal, la tomografía de coherencia óptica y diversas variantes de espectroscopia) permiten obtener imágenes microscópicas de las células de la superficie y de las capas más profundas, lo que proporciona una visión histológica virtual en tiempo real.² Además, con el uso de sondas selectivas se puede, en teoría, visualizar la función y la forma (fig. 125-1), lo cual añade una dimensión nueva al diagnóstico en el futuro.

Imagen de órganos auxiliares: colangiografía y pancreatografía retrógrada endoscópica

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) utiliza un endoscopio de visión lateral que accede a la segunda parte del duodeno, donde se introduce un pequeño catéter en el conducto colédoco o en el pancreático con el fin de inyectar medio de contraste radiográfico bajo control radioscópico. La canulación y la consecución de imágenes satisfactorias se alcanzan en un 95% de los casos en manos expertas. En determinadas circunstancias, también puede introducirse un endoscopio de calibre fino en el conducto que se desea explorar (colangioscopia o pancreatoscopia) para visualizar directamente y tomar muestras de tejido de las lesiones intraductales (como el colangiocarcinoma), así como para ayudas al tratamiento (extracción o disolución de cálculos o ablación por radiofrecuencia de tumores).

Imagen mural y transmural: ecografía endoscópica

Un importante avance registrado en las últimas décadas ha sido el desarrollo de la ecografía endoscópica, en la punta de un endoscopio flexible o, con menos frecuencia, con una sonda ecográfica independiente, insertada a través del conducto de un endoscopio normal. La ecografía endoscópica permite obtener imágenes de lesiones del espesor de

TABLA 125-1 TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS Y APLICACIONES GENERALES

TÉCNICA ENDOSCÓPICA	APLICACIONES TERAPÉUTICAS
ENDOSCOPIA LUMINAL	
Técnicas frecuentes Esofagogastroduodenoscopia Colonoscopia, sigmoidoscopia flexible	Hemostasia Reparación luminal (dilatación, ablación, colocación de endoprótesis) Extirpación de una lesión (p. ej., polipectomía, ablación de la mucosa) Provisión de acceso (gastrostomía y yeyunostomía endoscópica percutánea)
Técnicas menos frecuentes Enteroscopia, endoscopia con cápsula	Fortalecimiento de barrera (técnicas antirreflujo)
IMAGEN PANCREATOBILIAR	
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	Extirpación de lesión (cálculo) Reparación luminal (dilatación, colocación de endoprótesis) Provisión de acceso (esfinterectomía) Drenaje (bilis, pseudoquiste pancreático)
IMAGEN TRANSLUMINAL	
Ecografía endoscópica	Bloqueo analgésico Liberación de agentes terapéuticos (experimental)

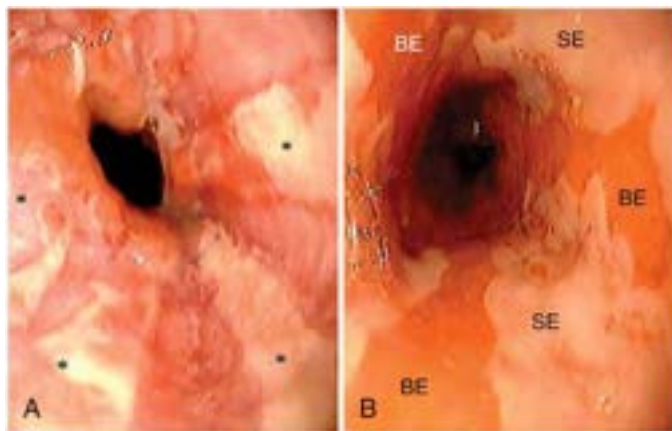


FIGURA 125-1. Esofagitis por reflujo grave (A) con eritema mucoso y úlceras lineales con exudados amarillos (*asteriscos*). Se cree que estos cambios conducen con el tiempo a esófago de Barrett (B), en el que el epitelio escamoso (SE) blanco normal es reemplazado por epitelio cilíndrico rojo (BE). Las imágenes de ejemplo corresponden a pacientes diferentes.

la pared intestinal y de los ganglios linfáticos adyacentes, estructuras vasculares y órganos vecinos, como el páncreas. También ha sustituido con frecuencia a la ecografía o la TC abdominales, para convertirse en el método de primera opción para guiar la aspiración con aguja fina y las biopsias tisulares de lesiones sospechosas.

COMPLICACIONES Y PREPARACIÓN PREENDOSCÓPICA

La endoscopia diagnóstica es una técnica esencialmente segura y bien tolerada (tabla 125-2), pero pueden presentarse complicaciones graves que deben ser cuidadosamente explicadas al paciente durante el proceso de consentimiento informado.³ En general, antes de la endoscopia no son necesarias pruebas hematológicas, radiografías ni electrocardiogramas, a no ser que la anamnesis y la exploración física detalladas indiquen posibles problemas hematológicos, cardiovasculares o pulmonares/de las vías respiratorias (cap. 403). Las mujeres en edad fértil han de ser consultadas sobre la posibilidad de embarazo y sometidas a las pruebas pertinentes en cualquier caso. Las directrices sobre anestesiología generalmente establecen que los pacientes no deben tomar líquidos durante al menos 2 h, ni sólidos durante al menos 6 h, antes de la intervención. La preparación intestinal no suele ser necesaria, salvo para la colonoscopia (y la endoscopia con cápsula). Una pauta de dosis dividida (con una dosis tomada la noche anterior y la otra 4 o 5 h antes de la intervención) se considera, en general, superior a las demás.

TABLA 125-2 COMPLICACIONES DE LA ENDOSCOPIA

COMPLICACIÓN DE LA ENDOSCOPIA	INCIDENCIA (%)	PROFILAXIS ESPECÍFICA
COMPLICACIONES GENERALES		
Complicaciones relacionadas principalmente con la sedación (depresión cardiovascular y respiratoria después de la técnica, aspiración)	0,6-0,7	Protección de las vías respiratorias en caso de hemorragia gastrointestinal alta masiva Evaluación médica previa a la técnica, control durante y después de la técnica Consulta a anestesiología en pacientes de alto riesgo
Perforación	0,1-0,3 (endoscopia alta) 0,14-0,25 (colonoscopia)	Ninguna (excepto desarrollo cuidadoso de la técnica)
Hemorragia	0,3 (endoscopia alta) 0,7-2,5 (polipectomía)	Cuidadosa valoración de riesgos y beneficios Suspensión o reducción del uso de anticoagulantes antes de realizar técnicas de alto riesgo
Bacteriemia y complicaciones infecciosas (endocarditis, ascitis bacteriana)	< 0,1	Antibióticos para pacientes con riesgo de endocarditis (con válvulas artificiales, derivaciones pulmonares-sistémicas o antecedentes de endocarditis), con injertos vasculares sintéticos y con ascitis bacteriana (cirróticos)
Muerte	0,6 (endoscopia alta) 0,2 (colonoscopia)	
COMPLICACIONES ASOCIADAS A TÉCNICAS ESPECIALIZADAS		
Pancreatitis (CPRE)	3-20	Indometacina rectal
Colangitis (CPRE)	0,1-2	Antibióticos previos a la técnica
Infecciones de heridas (GEP)	3-4	Antibióticos previos a la técnica

CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; GEP, gastrostomía endoscópica percutánea.

La endoscopia diagnóstica, incluso con biopsias de la mucosa, presenta un riesgo lo suficientemente bajo como para que no sea necesario suspender el uso de medicamentos anticoagulantes. De manera similar, los pacientes sometidos a colonoscopia de cribado pueden continuar tomando ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos. En técnicas programadas de alto riesgo, la decisión de retirar los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios debe individualizarse,⁴ aunque el tratamiento «puente» rara vez está indicado (cap. 403).⁵ Para pacientes con hemorragia aguda, es posible considerar el tratamiento de inversión o la reposición de plaquetas (caps. 162 a 166).

La frecuencia y la gravedad de las complicaciones aumentan con técnicas más avanzadas, como la CPRE, en la que hasta el 5% de los casos provocan pancreatitis. Una endoprótesis pancreática a corto plazo es una medida preventiva razonable en casos de alto riesgo. La indometacina rectal profiláctica (dos supositorios de 500 mg inmediatamente después de la conclusión de la intervención) también reduce la incidencia de la pancreatitis post-CPRE en casi un 50%,⁶ y en la actualidad es la pauta estandarizada, si bien su eficacia en el entorno comunitario puede ser menor de lo que indican los ensayos clínicos aleatorizados.

La endoscopia GI alta puede efectuarse con anestesia oral sola, aunque casi todas las modalidades de endoscopia que se practican en EE. UU. se realizan bajo sedación consciente (con una combinación de benzodiazepinas y opioides) o bajo sedación profunda con propofol (cap. 404). Aunque el propofol induce una sedación más rápida y profunda, con recuperación en menos tiempo, aumenta sustancialmente el costo, sobre todo por la necesidad de monitorización anestésica. Además, puede aumentar el riesgo de perforación durante la colonoscopia, presumiblemente porque el paciente no sea capaz de señalar el dolor ante una lesión inminente de la pared del órgano.⁵

Las complicaciones infecciosas de la CPRE comprenden colangitis, colecistitis, infección o absceso pancreático y, con menor frecuencia, infecciones sistémicas, como la endocarditis. Los pacientes en los que el drenaje de la estasis biliar puede no conseguirse de manera fiable, o que están inmunodeprimidos, son particularmente sensibles, y la profilaxis antibiótica (p. ej., piperacilina en dosis de 4 g tres veces al

día, comenzando 1 h antes de la intervención y continuando hasta que el drenaje es completo) es importante en la prevención de esta complicación. Una amenaza más compleja es la infección resistente a múltiples fármacos debida a falta de desinfección de todos los componentes del endoscopio, a pesar de cumplir con los métodos de desinfección estándar. Los avances en el diseño de endoscopios pueden abordar esta cuestión en un futuro próximo.

INDICACIONES ESPECÍFICAS

La mayoría de las indicaciones de endoscopia gastrointestinal se basan en los síntomas de presentación del paciente (p. ej., disfagia, hemorragia o diarrea). En ciertos casos, en cambio, la endoscopia es necesaria para evaluar lesiones específicas detectadas mediante otras técnicas de imagen diagnósticas, por ejemplo, úlceras gástricas o pólipos de colon hallados en un tránsito baritado. Por último, la endoscopia de valoración selectiva (detección selectiva endoscópica) se realiza con frecuencia en personas asintomáticas, en función de su posible riesgo de padecer alteraciones frecuentes y previsibles, tales como cáncer de colon (v. más adelante).

Implícita en la decisión de realizar una endoscopia está la premisa de que debe servir como orientación para la futura estrategia de tratamiento. En la evaluación de los síntomas gastrointestinales, varias son las preguntas que deben plantearse tanto el médico que remite al paciente para el procedimiento como el endoscopista. Cabe citar entre ellas qué pacientes necesitan ser sometidos a endoscopia, cuándo ha de realizarse, qué es lo que debe buscar el endoscopista o qué tratamiento endoscópico ha de plantearse, si es el caso.

Reflujo gastroesofágico y pirosis

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE; caps. 129 y 130) es un trastorno muy frecuente en la población general. El hecho de que su síntoma cardinal, la pirosis, sea relativamente específico de esta alteración justifica un planteamiento empírico del tratamiento, que incluya una combinación de modificaciones en el estilo de vida y la administración de fármacos, sean estos prescritos con o sin receta. Así pues, la endoscopia no es necesaria para establecer el diagnóstico de ERGE. En realidad, los hallazgos normales de la endoscopia no descartan el diagnóstico de ERGE, ya que la sensibilidad global de la endoscopia en esta enfermedad es del orden del 70%. Si es necesario, puede estar indicada una valoración complementaria mediante manometría esofágica ambulatoria y monitorización ambulatoria del pH para establecer el diagnóstico. Sin embargo, hay diversas circunstancias en las que la realización de una endoscopia puede considerarse para casos de reflujo, incluidos los de los pacientes que presentan síntomas de alarma («banderas rojas»), tales como disfagia, odinofagia, regurgitación, pérdida de peso, hemorragia gastrointestinal o vómitos frecuentes (v. fig. 125-1). Estos síntomas son indicativos a veces del desarrollo de una complicación relacionada con ERGE (esofagitis erosiva, estenosis o adenocarcinoma) u otros trastornos que puedan enmascararse bajo la forma de esta enfermedad (cáncer esofágico, lesiones gastroduodenales de tipo canceroso o úlcera péptica). Otro grupo de pacientes candidatos a la endoscopia son aquellos que presentan síntomas graves, persistentes o frecuentes de esofagitis y que, en consecuencia, son propensos a posibles complicaciones, tales como la estenosis o el esófago de Barrett (cap. 129). Si se detecta un fragmento de longitud significativa de esófago de Barrett (en especial > 3 cm) (v. fig. 125-1), se recomienda generalmente alguna forma de endoscopia de vigilancia periódica, ya que estos pacientes presentan un riesgo elevado de desarrollo de adenocarcinoma (cap. 129).⁶ Para pacientes cuya displasia de alto grado, asociada a esófago de Barrett, plantea un serio riesgo de futuro cáncer, la ablación endoscópica (con radiofrecuencia, crioterapia, electrocauterización, coagulación con plasma de argón o terapia fotodinámica) o la resección *en bloque* de la mucosa pueden aminorar la probabilidad de progresión de displasia de bajo grado a alto grado⁵ y proporcionar una alternativa potencialmente curativa a la esofagectomía quirúrgica.⁷

Ciertas técnicas endoscópicas constituyen una alternativa a la funduplicatura quirúrgica cuando el reflujo no responde satisfactoriamente al tratamiento conservador.⁸ Se trata de métodos que, por ejemplo, proporcionan energía térmica al esfínter esofágico inferior o que estrechan el área «valvular» gastroesofágica.

La pirosis de los pacientes inmunodeprimidos suele denotar una infección esofágica por un microorganismo oportunista, como *Candida albicans*, citomegalovirus o virus del herpes simple. Dado que la mayoría de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y esofagitis padecen candidiasis, en ocasiones está justificada la administración de un ciclo de tratamiento antifúngico. No obstante, los pacientes que no respondan a este planteamiento deben, en la mayor parte de los casos, someterse a endoscopia y biopsia para establecer un tratamiento más específico.

Disfagia

La disfagia (cap. 129) puede considerarse con frecuencia orofaríngea, en función de los signos clínicos de regurgitación nasal, aspiración laríngea o dificultad para hacer que el bolo alimentario abandone la cavidad oral. Estos síntomas suelen asociarse a una lesión en el sistema nervioso central o periférico. La videofluoroesofagografía (deglución de bario modificado o cinesofagografía) es la técnica de elección, ya que permite obtener

una evaluación plano por plano de la rápida secuencia de acontecimientos que se registra en el paso del bolo alimentario de la boca al esófago.

No obstante, en otros pacientes, la disfagia en el cuerpo esofágico puede estar causada por procesos tanto malignos como benignos (estenosis pépticas secundarias a reflujo, anillo de Schatzki) y alteraciones de la motilidad. La exploración endoscópica se considera obligatoria en todos los pacientes que presentan disfagia esofágica. La esofagografía con contraste también puede resultar de utilidad para guiar a las endoscopias que se prevé que resulten complicadas (p. ej., en un paciente con divertículo o estenosis compleja), detecta posibles trastornos de la motilidad y, en ocasiones, permite hallar estenosis que no se aprecian en la endoscopia (el diámetro de la sonda es del orden de los 10 mm o menos, mientras que ciertas estenosis sintomáticas suelen ser considerablemente más anchas).

Los tumores esofágicos que no son resecables pueden ser paliados por medios térmicos (cauterio o láser), pero las endoprótesis metálicas expandibles se han convertido en el procedimiento paliativo de elección para la mayor parte de los pacientes con cáncer esofágico sintomático. Las lesiones benignas del esófago, tales como estenosis o anillos, también pueden dilatarse endoscópicamente, en general con excelentes resultados. Por último, algunas alteraciones de la motilidad, como la acalasia, pueden ser tratadas en endoscopia mediante el uso de dilatadores de balón grandes para el esfínter esofágico inferior, o, para pacientes de alto riesgo, mediante inyección local de toxina botulínica. La miotomía endoscópica perioral utilizando una técnica de tunelización submucosa desde el interior del esófago es en la actualidad una alternativa a la miotomía quirúrgica para el tratamiento de la acalasia,⁹ aunque comporta riesgo a largo plazo de enfermedad por reflujo esofágico.

Dispepsia

La dispepsia (cap. 128), que es una forma crónica o recidivante de dolor o molestia localizada en el abdomen superior, es una alteración frecuente, producida por diversos trastornos, entre los que se cuentan la úlcera péptica, la esofagitis por reflujo, los cálculos biliares, la dismotilidad gástrica y, menos frecuentemente, el cáncer gástrico o esofágico. No obstante, hasta un 60% de los pacientes con dispepsia crónica (> 3 meses) pertenecen a la denominada categoría de los trastornos funcionales, en la que no existe explicación estructural o bioquímica definida para los síntomas. En el caso de que sea necesario realizar una prueba diagnóstica, en ocasiones con obtención de biopsias para la detección de *H. pylori*, la endoscopia es claramente el procedimiento de elección (fig. 125-2), con una precisión del orden del 90% (muy superior al 65% de la radiografía de doble contraste). Dado que la dispepsia es un trastorno recidivante y que los pacientes que no responden al tratamiento empírico casi siempre acaban siendo sometidos a una endoscopia en última instancia, numerosos especialistas en gastroenterología optan por la endoscopia precoz, aunque solo sea para poder tranquilizar al paciente sobre la normalidad de su exploración.

Hemorragia gastrointestinal alta

La enfermedad ácido-péptica (que incluye úlceras, erosiones y gastritis; cap. 130), la hemorragia varicosa (cap. 144) y los desgarros de Mallory-Weiss (cap. 129) son responsables de la mayoría de los casos de hemorragia gastrointestinal alta (cap. 126). Otras lesiones menos frecuentes, pero también significativas, son los angiomas, la ectasia vascular gástrica («estómago de sandía») y la más infrecuente lesión de Dieulafoy (producida por una arteria superficial que erosiona la mucosa intestinal). Por último, los cánceres gastrointestinales superiores se asocian de forma ocasional a hemorragias significativas. La endoscopia, cuya hemorragia es posible localizar en el 95% de los casos, es obligatoria en todos los pacientes que presentan este tipo de hemorragia, con la excepción de los enfermos terminales en los que el resultado de la misma puede no tener la importancia suficiente para intervenir *a posteriori*. El aspecto endoscópico de las lesiones hemorrágicas además puede ayudar a predecir el riesgo de resangrado, lo que facilita la selección y el tratamiento. En la mayor parte de los casos, la hemorragia puede ser controlada de manera eficaz durante la fase inicial de la exploración endoscópica.

En general, la endoscopia ha de llevarse a cabo solamente después de la correspondiente estabilización de los parámetros hemodinámicos y respiratorios. La función del lavado gástrico antes de la endoscopia es objeto de controversia. Algunos endoscopistas prefieren realizarlo ocasionalmente si utilizan una sonda de calibre ancho, mientras que otros prefieren evitar este método de preparación, por temor a generar algún tipo de artefacto. La mayor o menor inmediatez de la endoscopia subsiguiente al lavado depende de dos factores: la gravedad de la hemorragia y el nivel de riesgo del paciente. Los pacientes con hemorragia activa, persistente o grave (> 3 unidades de sangre) deben ser sometidos a endoscopia urgente. En este tipo de pacientes, la endoscopia se realiza preferentemente en la unidad de cuidados intensivos, debido a que presentan un especial riesgo de aspiración y pueden requerir intubación de emergencia para protección respiratoria y ventilación. Los pacientes con una hemorragia más lenta o inactiva pueden ser sometidos a endoscopia de forma «semiprogramada» (generalmente en un plazo de 12-20 h), aunque en ocasiones se puede proceder a la endoscopia antes incluso en este tipo de pacientes estables (eventualmente en el propio servicio de urgencias), con el fin de que la selección sea más fiable y la gestión de recursos eficaz.

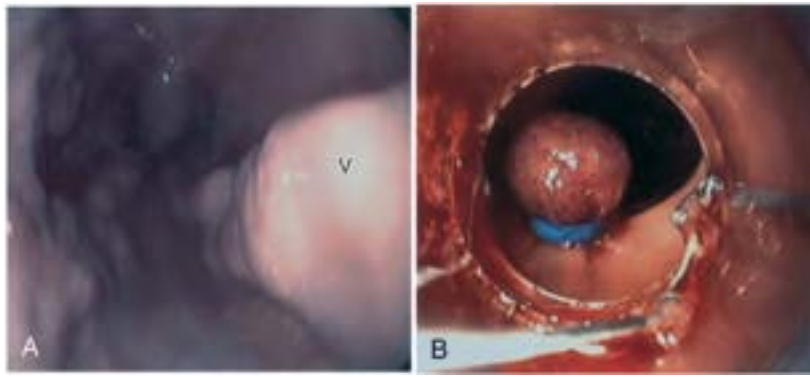


FIGURA 125-2. Imagen endoscópica de varices esofágicas (A) en la pared del esófago (V). B. Imagen de una variz ligada endoscópicamente mediante una banda.

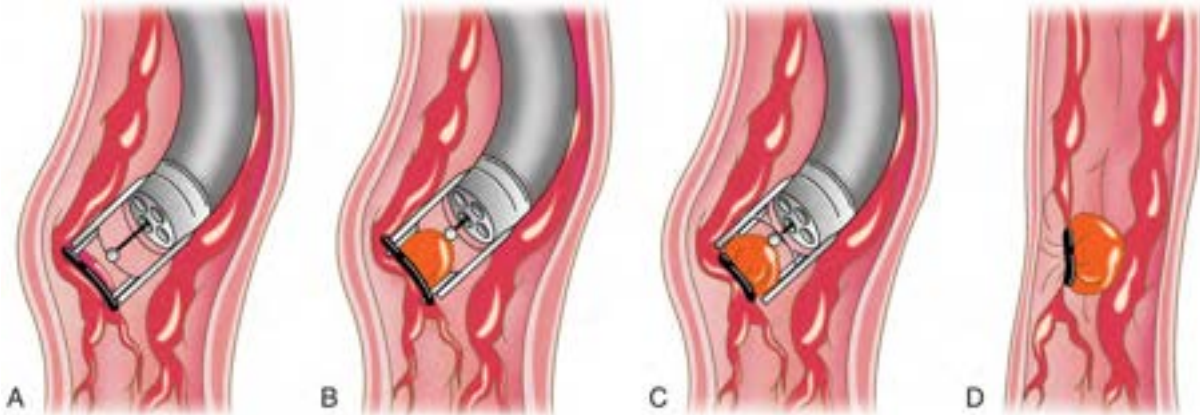


FIGURA 125-3. Técnica de ligadura endoscópica de varices. A. El endoscopio, al que se fija un dispositivo de ligadura, es puesto en contacto con la variz justo por encima de la unión gastroesofágica. B. Se aplica succión, retrayendo la mucosa que contiene la variz hacia el espacio vacío creado al final del endoscopio por el dispositivo de ligadura. C. Se tira del cable de tracción, colocando la banda alrededor del tejido aspirado. D. Ligadura completada.

Los vasos sangrantes no varicosos pueden ser tratados por diferentes medios, que incluyen inyección de diferentes tipos de sustancias (adrenalina, solución salina, agentes esclerosantes), coagulación térmica (por láser o por electrocauterización) y procedimientos mecánicos (pinzado). En EE. UU. la opción más generalizada para tratar una úlcera péptica sangrante es una combinación de inyección de adrenalina diluida y electrocoagulación. La hemostasia inicial se alcanza en un 90% de los casos o más. El resangrado, que puede darse hasta en un 20% de las hemorragias, responde aproximadamente en la mitad de las ocasiones a un segundo abordaje endoscópico. Los pacientes que continúan sangrando (que suelen ser los que presentan úlceras de grandes dimensiones en la pared posterior del bulbo duodenal) son habitualmente tratados mediante intervención endoscópica guiada por Doppler, angiografía (con embolización del vaso sangrante) o cirugía.

La hemorragia varicosa (cap. 144) también es tratada de manera eficaz mediante endoscopia, con tasas de resultados satisfactorios similares a las del tratamiento de la úlcera sangrante (v. fig. 125-2). La hemostasia mediante ligadura con bandas (fig. 125-3) ha sustituido a los antiguos métodos de escleroterapia debido a un menor número de efectos secundarios. Incluso si la hemostasia endoscópica inicial resulta satisfactoria, la prevención del resangrado a largo plazo requiere un programa de sesiones endoscópicas sucesivas, hasta la confirmación de la completa obliteración de la variz o varices. Los pacientes que no responden al tratamiento endoscópico son considerados candidatos a derivación portosistémica intrahepática transyugular (DPIT). En pacientes con grandes varices esofágicas que nunca han sangrado, los β -bloqueantes se consideran la primera opción de tratamiento, aunque la ligadura con bandas endoscópicas puede ser útil en determinados pacientes.

Hemorragia gastrointestinal baja aguda

La causa más frecuente de hemorragia gastrointestinal baja aguda (cap. 126) es la angiodisplasia (fig. 125-4), seguida por la diverticulosis, las neoplasias y la colitis. En aproximadamente el 10% de los pacientes que presentan hematoquecia, una pequeña lesión intestinal es la responsable del proceso. Los pacientes con afectación hemodinámica pueden necesitar antes una endoscopia alta para descartar una lesión GI superior (habitualmente pospilorica) que sangre tan intensamente que curse como hematoquecia. La colonoscopia de urgencia no es mejor que la retardada (después de que la hemorragia se ha aminorado o detenido y de que el paciente se ha sometido a la



FIGURA 125-4. Telangiectasia mucosa (malformación arteriovenosa) en el colon. El paciente se presentó con hematoquecia. La lesión fue posteriormente cauterizada por medios endoscópicos.

purga intestinal apropiada) en términos de resangrado o mortalidad, aunque aumenta la probabilidad de hallar estigmas de sangrado reciente en alrededor de 3 veces. Si no se puede identificar el foco hemorrágico agudo mediante la endoscopia gastrointestinal alta y baja, para localizar la fuente se prefiere la cápsula endoscópica a la angiografía.

Hemorragia gastrointestinal oculta o anemia ferropénica

La pérdida de sangre fecal normal suele ser de menos de 2 o 3 ml/día. La mayor parte de las pruebas estándar para sangre oculta en heces detectan solamente pérdidas sanguíneas de 10 ml/día o más. Así pues, aun en el caso de que el resultado de este tipo de pruebas sea negativo, los pacientes con anemia ferropénica y sin otras posibles fuentes de pérdida de sangre han de ser sometidos a una evaluación gastrointestinal completa superior e inferior que, en la mayoría de los casos, descubre una lesión gastrointestinal. Aunque la mayor parte de las lesiones que producen una hemorragia gastrointestinal franca también pueden cursar con una pérdida de sangre oculta, la hemorragia oculta casi

nunca debe atribuirse a diverticulosis o hemorroides. La endoscopia con cápsula se ha convertido en el procedimiento de elección en pacientes con hemorragia gastrointestinal oculta (que presenten hallazgos normales en la endoscopia alta o baja) si se sospechan posibles lesiones de la mucosa del intestino delgado. Una contraindicación relativa es la sospecha de estrechamiento o estenosis del intestino delgado. Los hallazgos de la endoscopia con cápsula pueden dar paso a la consideración de una posible enteroscopia que utiliza endoscopios especiales con los que se puede, en teoría, acceder a todo el intestino delgado y se puede proceder a la obtención de biopsias y/o el tratamiento de las lesiones sospechadas.¹⁰

Neoplasias colorrectales

La colonoscopia es la prueba más sensible para la detección de masas en el intestino grueso o colon que puedan sospecharse en función de datos clínicos o radiográficos. No obstante, el mayor impacto de la endoscopia en el ámbito de la neoplasia colorrectal (cap. 184) se centra en el campo de la detección selectiva y la prevención. La secuencia de progresión de adenoma a carcinoma en el cáncer colorrectal constituye una opción única en lo que a profilaxis se refiere. Así pues, si los programas de detección selectiva pueden identificar a los pacientes con pólipos y estos pólipos son eliminados, el cáncer puede prevenirse en gran medida. Las técnicas seguras y eficaces para proceder a una polipectomía son varias y se diferencian en función del tamaño, la localización y la presencia de pedículo (fig. 125-5). La colonoscopia es una medida que se recomienda actualmente para la detección selectiva de pacientes con un nivel medio de riesgo, es decir, para cualquier persona mayor de 50 años, cada 10 años, hasta los 75. Entre los 76 y los 85 años, la decisión de realizar la endoscopia es del propio paciente; a partir de los 85 años no se recomienda. Se extirpan los pólipos adenomatosos y se inscribe al paciente en un programa de vigilancia con revisiones colonoscópicas periódicas, según la naturaleza y el número de las lesiones iniciales. Además, otras poblaciones de pacientes, como los que padecen colitis ulcerosa de larga duración (cap. 132) que afecta a todo el colon, también son candidatas a una vigilancia endoscópica más frecuente, por su mayor riesgo de desarrollo de cáncer de colon. La colonografía por TC (cap. 124), que implica construcción digital del aspecto endoluminal del colon a partir de los datos de la TC abdominal, realizada cada 5 años, es un método alternativo para el cribado del cáncer de colon, aunque pasa por alto los pólipos más pequeños.■ Cualquier anomalía detectada en la colonografía por TC requiere seguimiento colonoscópico. Otras opciones comprenden la sigmoidoscopia flexible cada 5 o 10 años o la colonoscopia con cápsula cada 5 años.¹¹

Diarrea crónica

La endoscopia puede servir de valiosa ayuda en la evaluación de pacientes con diarrea persistente (cap. 131). El momento adecuado para la realización de la endoscopia en estos pacientes depende con frecuencia de las características clínicas de la enfermedad. Los pacientes con diarrea sanguinolenta deben someterse a una endoscopia baja, para determinar si existe una enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132). En la mayoría de los pacientes con diarrea crónica, la endoscopia se realiza a menudo cuando las pruebas de rutina iniciales no permiten establecer un diagnóstico específico. En función de la presentación clínica, es posible recurrir a endoscopia tanto alta como baja. Es posible que un paciente con sospecha de un proceso de malabsorción requiera una endoscopia alta, con biopsias yeyunales o duodenales, con el fin de detectar una enfermedad celíaca u otras enfermedades menos frecuentes, como linfoma o enfermedad de Whipple. Por su parte, los pacientes que padecen diarrea de etiología secretora deben ser sometidos a una endoscopia con biopsias para detectar una enfermedad inflamatoria intestinal manifiesta u otras variantes más sutiles, como la colitis microscópica o linfocítica, cuyo diagnóstico requiere un cuidadoso examen de las muestras de biopsia.



FIGURA 125-5. Polipectomía endoscópica. A. Un asa (S) se pasó a través del endoscopio y se colocó alrededor del pólipo (P). B. A continuación, se aplicó un cauterio y el pólipo fue guillotinado, dejando un defecto mucoso limpio.

La endoscopia desempeña una función cada vez más importante en el abordaje y el diagnóstico de la enfermedad intestinal inflamatoria. La evidencia de mejora en una exploración endoscópica de seguimiento puede complementar la valoración de los síntomas en la determinación del éxito del tratamiento. La endoscopia permite identificar y dilatar estenosis, con o sin inyección de un antiinflamatorio (p. ej., un corticoesteroide). La ecografía endoscópica permite, asimismo, la presencia y la actividad de fistulas, así como guiar el tratamiento (p. ej., con pegamento de fibrina), y colocar endoscópicamente clips, suturas o incluso endoprótesis. Con estas técnicas también es posible tratar de manera satisfactoria fugas o perforaciones por otras causas (p. ej., por cirugía o neoplasia maligna).

Indicaciones diversas

La endoscopia alta es un método relativamente rápido y no invasivo de extracción de cuerpos extraños ingeridos accidental o deliberadamente. En este caso, el tiempo de la extracción resulta esencial, ya que los objetos suelen estar más allá del alcance de recuperación endoscópica cuando llegan al intestino delgado. Cualquier cuerpo extraño que produzca síntomas ha de ser extraído, al igual que los que en potencia puedan ser peligrosos, como las pilas o los objetos con bordes agudos. En general, es improbable que los objetos de más de 2,5 cm de anchura o 13 cm de longitud salgan del estómago, y por ello también han de ser extraídos. En ocasiones, los pacientes que presentan alimento impactado en el esófago deben ser sometidos igualmente a extracción endoscópica (fig. 125-6). Este tipo de trastorno se relaciona casi siempre con algún problema funcional o estructural subyacente (cap. 129), que ha de someterse a evaluación diagnóstica una vez que el problema agudo ha sido controlado.

Debido a la relativamente escasa correlación entre las lesiones orofaríngeas y la lesión visceral más distal, la endoscopia alta urgente está recomendada en general en pacientes con ingesta de sustancias corrosivas (cap. 102). La endoscopia permite diferenciar a los pacientes en grupos de alto o bajo riesgo de complicación, con el consiguiente establecimiento de pautas de monitorización y tratamiento.

La obstrucción maligna de la luz gastrointestinal, incluida la de esófago (fig. 125-7), píloro, duodeno y colon, actualmente puede ser paliada de forma segura y eficaz endoscópicamente por medio de endoprótesis metálicas expandibles, lo que evita la cirugía. La colonoscopia resulta igualmente de utilidad en casos de dilatación colónica pseudoobstruiva (o no obstruiva) o de síndrome de Ogilvie. Este tipo de pacientes presentan riesgo de rotura de colon cuando los diámetros superan los 9-12 cm, y es frecuente que sea necesaria una descompresión colonoscópica, a menudo con carácter de urgencia.

Un importante avance en el ámbito de la alimentación enteral lo constituye la introducción de la gastrostomía endoscópica percutánea (GEP), técnica relativamente rápida, sencilla y segura, que prácticamente ha hecho desaparecer la implantación quirúrgica de sondas gástricas. La indicación más habitual para estas técnicas es la necesidad de mantener la nutrición en pacientes con deterioro neurológico de la deglución o con cáncer de cabeza y cuello. Los pacientes con esperanza de vida corta no son buenos candidatos para la GEP y pueden ser tratados mediante sondas nasointerales. Por otra parte, a pesar de que intuitivamente podría parecer lo contrario, las evidencias de que la GEP altere los resultados clínicos o nutricionales o mejore de forma significativa la calidad de vida son escasas, cuando no nulas. En una variante de la GEP (GEP-Y) se hace pasar un tubo largo por el tubo gástrico, atravesando el píloro, y orientado hacia el yeyuno. La GEP-Y no evita la aspiración, aunque resulta eficaz en pacientes con un deterioro significativo del vaciado gástrico. Sin embargo, en la GEP-Y es habitual la migración retrógrada del tubo, que es



FIGURA 125-6. Bolo alimentario impactado en un paciente joven en el que se detectó un esófago anillado en la endoscopia. Se trata de una presentación característica, que puede ser congénita o adquirida, secundaria a esofagitis inducida por reflujo o eosinofílica.

necesario sustituir con frecuencia. En estos casos, puede considerarse la colocación directa de la sonda de yeyunostomía, bien endoscópicamente o bajo guía radiológica o por laparoscopia.

Sospecha de enfermedad biliar

La valoración diagnóstica de pacientes con colestasis se inicia con el intento de diferenciar las etiologías obstructivas de las hepatocelulares. Las causas más habituales de ictericia obstructiva (cap. 146) son los cálculos en el conducto colédoco y los tumores de los conductos pancreáticos y biliares. La CPRE es el proceso elegido, porque es más sensible y específica que la ecografía, la TC o la RM. La CPRE también permite la visualización de la región ampollar y la realización de esfinterotomía. Sin embargo, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), también tiene una sensibilidad y una especificidad excelentes; dada su relativa seguridad, es adecuada para el cribado de los pacientes con escasa probabilidad de enfermedad. Si la probabilidad de una lesión clara es más alta, entonces la CPRE sigue constituyendo el método preferido debido a sus posibilidades terapéuticas.

De los aproximadamente 600.000 pacientes al año que se someten a colecistectomía en EE. UU. (cap. 146), entre el 5 y el 10% se pueden presentar con cálculos en el conducto biliar, antes o después de cirugía. La eliminación endoscópica de cálculos, que es eficaz en el 90% de los casos o más, suele requerir una esfinterotomía (fig. 125-8). Este procedimiento a menudo es suficiente para tratar cálculos pequeños en los conductos biliares, mientras que los de dimensiones mayores suelen requerir otras técnicas adicionales, como la litotricia mecánica, electrohidráulica o por láser, que puede llevarse a cabo mediante endoscopia con o sin el uso de colangioscopio.¹² Además de la enfermedad litiasica, la esfinterotomía puede curar los casos de estenosis papilar. Al ensanchar el acceso al colédoco, la esfinterotomía facilita el paso de endoprótesis y otros dispositivos hacia la vía biliar. La colocación endoscópica de endoprótesis metálicas permanentes como tratamiento de las obstrucciones biliares malignas ofrece mejores resultados que las técnicas radiológicas y quirúrgicas. Si la colecistectomía se ve complicada por una fuga biliar, el tratamiento suele consistir en colocación de una endoprótesis de plástico. En pacientes considerados demasiado frágiles para la colecistectomía



FIGURA 125-7. Masa maligna de grandes dimensiones en la unión gastroesofágica, tal como se aprecia en la endoscopia.

laparoscópica, la colocación endoscópica con guía ecográfica de una prótesis de aposición luminal, que conecta la vesícula con el estómago o el duodeno (y, en consecuencia, previene la oclusión por cálculos), puede evitar ulteriores ataques de colecistitis.¹³

Neoplasias pancreáticas

La EE es probablemente la mejor técnica no combinada para el diagnóstico de los tumores pancreáticos (cap. 185), en especial los tumores neuroendocrinos pequeños (cap. 219), con una sensibilidad próxima al 95% (fig. 125-9). También es la técnica de elección para la visualización de lesiones submucosas y otras lesiones murales del tracto gastrointestinal (precisión global del 65-70%), así como para la estadificación de diversos tumores gastrointestinales (precisión global del 90% o más), en especial en casos de cáncer esofágico y pancreático. La neurectomía del plexo celiaco dirigida mediante EE parece ser eficaz para el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer pancreático, aunque no parece funcionar tan bien en pacientes con pancreatitis crónica.

Enfermedad pancreática no maligna

La CPRM ha reemplazado a la CPRE como técnica de elección ante pancreatitis agudas o recidivantes (cap. 135) sin un factor de riesgo evidente, de acuerdo con la anamnesis o el estudio sistemático de laboratorio. La visualización puede detectar variantes congénitas (páncreas *divisum*, páncreas anular) o tumores intraductales. La pancreatografía confirma el diagnóstico en los casos de pancreatitis crónica, casi siempre por consumo excesivo de alcohol, aporta información valiosa sobre la gravedad de la enfermedad y detecta lesiones ductales susceptibles de tratamiento endoscópico o quirúrgico. Las medidas diagnósticas complementarias comprenden la recogida y el análisis de bilis o jugo pancreático en el duodeno. Los cristales en la vía biliar (la denominada microlitiasis) ocasionan pancreatitis en algunos casos, incluso sin necesidad de cálculos macroscópicos. Si el caso es más larvado, para establecer la alteración exocrina y confirmar, en consecuencia, el daño pancreático crónico, vale la pena recoger y analizar el contenido de electrolitos del jugo pancreático tras la estimulación con secretina.

En la pancreatitis aguda (cap. 135), causada por obstrucción debida a cálculos biliares, la CPRE urgente en la fase temprana de la enfermedad, puede detectar y eliminar los cálculos del conducto colédoco. Análogamente los pacientes que presentan una pancreatitis aguda latente que no parece mejorar de forma satisfactoria con tratamiento conservador pueden requerir el uso de CPRE, para la identificación y el tratamiento de cualquier posible lesión obstructiva en el conducto pancreático o en el conducto biliar distal.

El drenaje endoscópico de un pseudoquistes mediante endoprótesis metálicas de aposición luminal ofrece resultados comparables a los de las técnicas quirúrgicas o radiológicas. Para la necrosis pancreática compartimentada, que representa un factor de riesgo de sepsis sistémica e insuficiencia multiorgánica, la colocación de endoprótesis guiada por ecografía endoscópica, que facilita la necrosectomía y el drenaje al estómago, se está configurando como una alternativa eficaz al desbridamiento quirúrgico.

La endoscopia terapéutica en la enfermedad pancreática crónica se halla aún en fase de evolución. En determinados pacientes con pancreatitis crónica, la mejora de la obstrucción ductal (p. ej., mediante extracción endoscópica de cálculos o dilatación de estenosis) puede dar lugar a un alivio del dolor a corto o medio plazo, aunque no sea tan eficaz como la cirugía a largo plazo. Los pacientes que presentan interrupciones ductales (p. ej., los afectados por ascitis pancreática) en ocasiones son tratados de manera satisfactoria mediante implantación endoscópica de una endoprótesis. La papilotomía pancreática resulta igualmente de utilidad para determinados pacientes afectados de pancreatitis recurrente, como la debida a casos en los que se considera que el páncreas *divisum* pueda estar implicado en el proceso.



FIGURA 125-8. Esfinterotomía biliar y extracción de cálculo del conducto biliar. A. Imagen colangiográfica retrógrada endoscópica que muestra cálculos (flecha) en el conducto colédoco distal. B. Imagen endoscópica de un esfinterótomo en el conducto biliar, con el cable cortando el techo de la ampolla (esfínter). C. Un cálculo es extraído del conducto biliar mediante una cesta introducida por endoscopia.

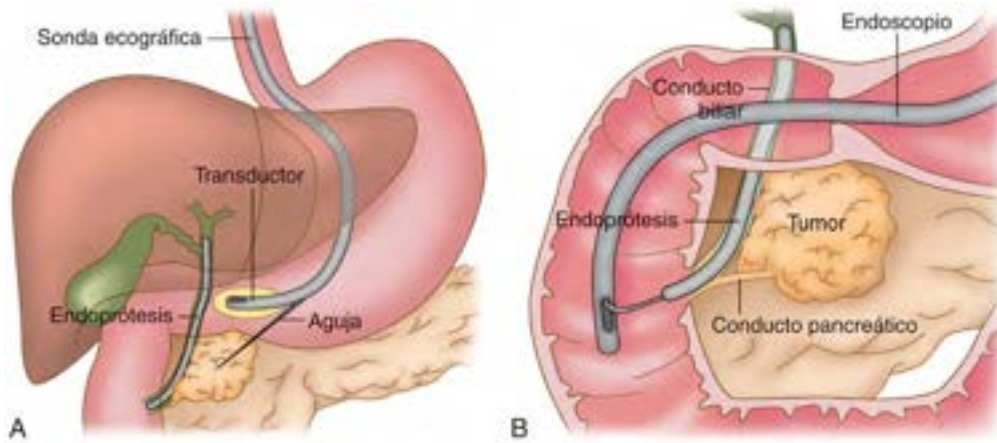


FIGURA 125-9. Biopsia de una masa pancreática guiada mediante ecografía endoscópica (A), y colocación de una endoprótesis en una estenosis del conducto colédoco de origen neoplásico mediante colangiografía retrógrada endoscópica (B). (Tomado de Brugge WR, Van Dam J: Pancreatic and biliary endoscopy. *N Engl J Med.* 1999;341:1808-1816. Copyright ©1999 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

TÉCNICAS EN DESARROLLO Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Hay gran interés por extender estos abordajes endoscópicos no invasivos al tratamiento de la obesidad y de los trastornos metabólicos, como la diabetes de tipo 2 (cap. 216). La mejora de la resistencia a la insulina inducida por la cirugía de derivación gástrica (cap. 207), por ejemplo, se ha reproducido, al menos parcialmente, por la colocación endoscópica de una manga que reviste el duodeno e impide que el alimento entre en contacto con su mucosa. La gastrectomía con manga quirúrgica también puede ser emulada con dispositivos de sutura endoscópica, con resultados iniciales prometedores. Los balones intragástricos, algunos de los cuales se colocan con ayuda endoscópica, pueden dar lugar a una modesta pérdida de peso.¹⁴

Otra área en desarrollo es la cirugía endoscópica transluminal por orificios naturales (NOTES), en la que el endoscopista o cirujano introduce un endoscopio a través de un orificio natural (boca, vagina o conducto anal), atraviesa la pared de la víscera y accede a la cavidad peritoneal para realizar intervenciones diagnósticas o terapéuticas. Este controvertido planteamiento puede hacerse extensivo a la resección y extirpación endoscópica de tumores grandes, aunque en ocasiones requiere el cierre de fugas reales o potenciales. Otra posibilidad es obtener biopsias de espesor total del intestino, para permitir el análisis sistemático de los cambios en nervios y músculos en los trastornos de la motilidad intestinal.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Yong JW, Yang LX, Ohene BE, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:1-12.
- A2. Patai Á, Solymosi N, Mohacsi L, et al. Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2017;85:1144-1156.
- A3. Qumseya BJ, Wani S, Gendy S, et al. Disease progression in Barrett's low-grade dysplasia with radiofrequency ablation compared with surveillance: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:849-865.
- A4. Seth A, Khan MA, Nollan R, et al. Does urgent colonoscopy improve outcomes in the management of lower gastrointestinal bleeding? *Am J Med Sci.* 2017;353:298-306.
- A5. Leung WK, Ho SS, Suen BY, et al. Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1370-1376.
- A6. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, et al. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2013;381:1185-1193.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

HEMORRAGIA DIGESTIVA

THOMAS O. KOVACS Y DENNIS M. JENSEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANTECEDENTES

La hemorragia digestiva (HD) se puede manifestar en clínica por un sangrado franco de los tramos altos (esófago, estómago y duodeno) o bajos (colon) o de lugares poco accesibles (en general, intestino delgado) del tubo digestivo. Otra posibilidad es que el sangrado oculto se detecte por una anemia ferropénica (cap. 150) o por el resultado positivo de la sangre oculta en heces (cap. 184).

La HD es un problema clínico frecuente en todo el mundo y se sigue asociando a una morbimortalidad importante. La tasa anual de hospitalización por HD alta (HDA) varía entre 30 y 100 pacientes por 100.000, es decir, en EE. UU. se producen cada año unos 400.000 ingresos hospitalarios por una HDA aguda no debida a varices esofágicas. De acuerdo con un informe sustentado en una base de datos estadounidense de pacientes ingresados, en los años 2001-2009, los ingresos por HDA descendieron en más del 20%. La HD baja (HDB) es más rara, tiene una incidencia de 6 a 20 por 100.000 y también ha disminuido en el último decenio. La incidencia de HDB se eleva sustancialmente con la edad (200 por 100.000 a los 80 años) y su frecuencia es mayor que la de la HDA en la tercera edad. En conjunto, entre los pacientes ingresados por HD, el 40% se localiza en los tramos altos, el 25% en los bajos y el 35% en un lugar no definido. Las tasas de mortalidad de la HDA son altas (del 3,5 al 7%) en EE. UU.

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HDA se produce en un lugar proximal al ligamento de Treitz. Estos pacientes suelen presentar hematemesis (vómitos de sangre o de material en «posos de café») o melena (heces negras como el alquitrán). Alrededor de la mitad de los pacientes de una serie amplia manifestaron hematemesis y melena; un 30%, solo hematemesis; y un 20%, solo melena. No obstante, en ocasiones la única manifestación de una úlcera sangrante es la hematoquecia (emisión de sangre roja o coágulos por el recto) y en el 15% de todos los pacientes que acuden por hematoquecia el origen del sangrado es alto.¹ La causa más habitual de la HDA aguda es la enfermedad ulcerosa péptica, que da cuenta del 40% de los casos. Otras causas frecuentes son las varices esofágicas y gástricas (fig. 126-1) y la esofagitis erosiva (v. fig. 126-1). El sangrado por varices, que ocurre en el seno de la hipertensión portal, se expone en el capítulo 144. Otras lesiones, como los desgarros de Mallory-Weiss (fig. 126-2; cap. 129), la angiodisplasia, el estómago en sandía, los tumores y la lesión de Dieulafoy, se dan con menos frecuencia que la úlcera péptica (tabla 126-1). La mortalidad del sangrado no ulceroso es similar a la del ulceroso entre los enfermos de alto riesgo, por lo que todas las causas de HDA contribuyen a su morbilidad y al costo de su atención.



FIGURA 126-1. Variz esofágica sangrante en la unión gastroesofágica. (Por cortesía de Pankaj Jay Pasricha, MD.)



FIGURA 126-2. Imagen endoscópica en retroflexión de un desgarro de Mallory-Weiss de la unión gastroesofágica.

TABLA 126-1 CAUSAS DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA GRAVE EN UN CENTRO HOSPITALARIO

DIAGNÓSTICO	%
Úlcera péptica (gástrica o duodenal)	38
Varices gástricas o esofágicas	16
Esofagitis erosiva	13
Tumores de los tramos altos del tubo digestivo	7
Angiomas de los tramos altos del tubo digestivo*	6
Desgarro de Mallory-Weiss	4
Erosiones gástricas o duodenales	4
Lesión de Dieulafoy	2
Otro†	2
No se detecta ninguna causa en los tramos altos del tubo digestivo‡	8

*Los angiomas de esta región comprenden la angiectasia simple o múltiple, el estómago en sandía y la telangiectasia de Osler-Weber-Rendu.

†Otras lesiones consistieron en anastomosis quirúrgicas, úlceras de Cameron, fistulas aortoentéricas y hemofilia.

‡No se detectó ninguna causa en el esófago, el estómago o el duodeno, si bien el 2% presentaba focos de sangrado bucal, nasal o faríngeo.

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial comprende una anamnesis, el registro de las constantes vitales, la exploración física (incluido el tacto rectal) y el lavado nasogástrico para tratar de esclarecer si el origen de la melena y de la hematoquecia está en los tramos altos. Hay que interrogar al paciente para diagnosticar el posible foco hemorrágico. Así, se sospechará un sangrado por úlcera péptica (cap. 130) si el enfermo toma ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a diario. Si sufre o se sospecha una hepatopatía, se pensará fundamentalmente en un sangrado asociado a hipertensión portal (como varices o gastropatía hipertensiva portal; cap. 144). El consumo intensivo de alcohol o los vómitos apuntan hacia un desgarro de Mallory-Weiss (cap. 129). La presencia de un tubo de alimentación o de una sonda nasogástrica crónica y la historia de enfermedad por reflujo gastroesofágico obligan a sospechar una esofagitis erosiva grave (cap. 129).

El médico debe comprobar las constantes vitales y prestar atención a los signos de hipovolemia, como hipotensión, taquicardia y cambios ortostáticos. En la piel se analizará la presencia de petequias (v. fig. 163-2), púrpura (v. fig. 410-17), angiomas en araña y eritema palmar (v. fig. 137-2) y se explorará el abdomen en busca de ascitis (v. fig. 137-4), hepatomegalia o esplenomegalia, indicativos de una posible hipertensión portal. El dolor durante la palpación o la detección de una masa denotan, en ocasiones, un tumor intraabdominal.

La colocación sistemática de una sonda nasogástrica u orogástrica no se recomienda para pacientes con HDA.² No obstante, este tipo de sondas pueden ser útiles en determinados pacientes para localizar el sangrado en el tubo digestivo superior en pacientes con hematoquecia, con inestabilidad hemodinámica y con ausencia de signos patentes de HDA, ayudar a limpiar la sangre gástrica, a fin de obtener una mejor visualización endoscópica, y minimizar el riesgo de aspiración.

Se extraerá una muestra de sangre periférica para las pruebas habituales de hematología, química, función hepática y coagulación y para la tipificación y pruebas de compatibilidad cruzada (cap. 167). La concentración de hemoglobina y el hematocrito no siempre reflejan las pérdidas hemáticas, porque el equilibrio con los líquidos extravasculares tarda de 24 a 72 h en alcanzarse. Un recuento plaquetario bajo denota hepatopatía crónica, dilución, reacción medicamentosa o un trastorno hematológico. En una HDA, el nitrógeno ureico en sangre suele aumentar más que la creatinina, debido a la mayor absorción intestinal de urea tras la descomposición de las proteínas de la sangre. Sin embargo, se trata de un fenómeno equívoco en caso de insuficiencia renal o de tránsito rápido de la sangre. En las hepatopatías crónicas y entre los enfermos que toman warfarina o acenocumarol, el índice normalizado internacional se eleva.

TRATAMIENTO

Tto

Fase aguda

Las medidas de reposición de líquidos deben iniciarse al mismo tiempo que la exploración en el servicio de urgencias y se mantendrán durante el ingreso. Se recomienda colocar un catéter intravenoso de gran calibre (14 o 16 G) e infundir suero salino fisiológico a la velocidad necesaria para mantener la estabilidad hemodinámica.³ La estrategia restrictiva de transfusión (limitar las transfusiones de eritrocitos solo si la hemoglobina es < 7 g/dl, con un objetivo postransfusional de 7 a 9 g/dl) se prefiere a la estrategia liberal porque reduce la mortalidad a los 45 días y el resangrado entre los enfermos con una HDA aguda.⁴ Estos resultados pueden generalizarse a pacientes con HDA no anémicos,⁵ pero no a pacientes hipotensos con hemorragia grave o con enfermedad cardiovascular asociada, en los que se recomienda un objetivo de hemoglobina de entre 9 y 10 g/dl. Las pautas generales aconsejan, asimismo, usar tantos hemoderivados como se necesiten para mantener un recuento plaquetario por encima de 50.000/μl y un índice normalizado internacional inferior a 2. Para evitar la aspiración, causante de morbilidad considerable, se planteará la intubación endotraqueal de los pacientes con una hematemesis activa o alteraciones de conciencia.

Evaluación y tratamiento endoscópicos

La endoscopia permite identificar el foco de sangrado y realizar hemostasia terapéutica en la mayoría de las ocasiones. Si un enfermo tiene signos de hemorragia activa (hematemesis de sangre roja en el lavado nasogástrico o inestabilidad hemodinámica), se le someterá cuanto antes a una endoscopia urgente (en menos de 12 h) tras la reposición de líquidos. La administración intravenosa de un procinético (bien 250 mg de eritromicina o 10 mg de metoclopramida) de 30 a 60 min antes de la endoscopia ayuda a movilizar la sangre fuera del estómago, en dirección al intestino delgado, mejorando la visualización endoscópica.

Aparte de localizar el foco hemorrágico, el estudio endoscópico aporta información pronóstica y estratifica el riesgo de resangrado sobre la base de la presencia, o ausencia, de estigmas de sangrado reciente (tabla 126-2).⁵ Además de los estigmas endoscópicos, otros factores clínicos y analíticos que auguran un mal pronóstico son una edad avanzada, el comienzo de la hemorragia dentro del hospital, la comorbilidad médica (especialmente la enfermedad hepática, renal y maligna), el shock, las coagulopatías, la presencia de sangre reciente en

el lavado nasogástrico y la necesidad de varias transfusiones de sangre. Los sistemas de puntuación clínica, como la escala de Rockall (tabla 126-3), se basan en la información clínica y en los signos endoscópicos para predecir la evolución.

El objetivo del tratamiento endoscópico es detener el sangrado agudo y reducir el riesgo de recidiva. Casi todos los tratamientos endoscópicos se diseñaron para la hemorragia por úlcera péptica, pero pueden aplicarse a otras causas no ulcerosas, en las que la fuente del sangrado proviene de las arterias subyacentes. Las modalidades de tratamiento pasan por la inyección (adrenalina o esclerosantes), la termocoagulación (con una sonda multipolar/bipolar o calor) y la compresión mecánica (clips hemostáticos). La terapia con inyección resulta eficaz, segura y barata, pero a veces no basta para la hemostasia definitiva si se usa sola. Si se combina la inyección de adrenalina con la termocoagulación o los hemoclips, más del 95% de los pacientes con un sangrado activo logra la hemostasia, y las tasas de resangrado descienden en más del 50%.⁴ Un dispositivo mayor, con clip sobre el endoscopio, puede ser útil para pacientes que vuelven a sangrar después de la hemostasia inicial.⁵

El tratamiento endoscópico se reserva para las lesiones con estigmas de resangrado de alto riesgo (p. ej., sangrado arterial activo, vaso visible sin sangrado o un coágulo adherido) o con un riesgo moderado, como el rezumado de sangre sin coágulo o vaso visible no sangrante asociados.⁷ No está indicado

para estigmas de bajo riesgo (úlceras con una base limpia o mancha pigmentada plana), que comportan el riesgo más bajo de resangrado (fig. 126-3). Ciertas causas de HDA, como las erosiones y neoplasias gástricas o duodenales, no suelen ser susceptibles de tratamiento endoscópico y requieren el tratamiento médico o quirúrgico pertinentes.

La hemorragia recurrente tras tratamiento endoscópico eleva directamente la mortalidad, aumenta la necesidad de transfusiones y prolonga la hospitalización. Los factores predictivos independientes de hemorragia recurrente tras un tratamiento endoscópico satisfactorio comprenden inestabilidad hemodinámica, enfermedad concomitante, localización duodenal posterior y úlcera de gran tamaño.⁸ Los pacientes con estas características de úlcera de alto riesgo pueden beneficiarse de un triaje y un tratamiento posthemostasia más agresivo.

El uso de una sonda endoscópica Doppler para detectar flujo sanguíneo bajo los estigmas de una HDA no varicosa reciente constituye un medio más objetivo de estratificar el riesgo de los pacientes con hemorragia ulcerosa, así como un método seguro y eficaz de mejorar los resultados. La persistencia de una señal Doppler positiva tras tratamiento endoscópico se correlaciona con resangrado, y la hemostasia endoscópica guiada con Doppler reduce de modo significativo las tasas de resangrado a 30 días, en comparación con la hemostasia estándar guiada visualmente.⁹ Los pacientes con flujo de sangre arterial residual tras la hemostasia endoscópica tienen tasas de resangrado significativamente superiores a las de los pacientes en los que dicho flujo se obstruye de manera satisfactoria.

Tratamiento médico

La causa más habitual de HDA es la enfermedad ulcerosa péptica, y la causa más frecuente de esta última en países desarrollados es el consumo de AINE. Hay que interrumpir el ácido acetilsalicílico y los AINE de los pacientes con úlceras pépticas sangrantes, salvo que exista alguna contraindicación (p. ej., profilaxis secundaria de accidentes cerebrovasculares). Los pacientes con una infección documentada por *Helicobacter pylori* recibirán tratamiento combinado con antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones (cap. 130). Una vez documentada la erradicación de *H. pylori*, no es necesario mantener el tratamiento antisecretores salvo que el paciente también precise AINE o anticoagulantes.

Los inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 129-1) constituyen la base del tratamiento médico para la hemostasia y curación de las lesiones pépticas. La supresión del ácido fomenta la agregación plaquetaria y la formación de coágulos y reduce el riesgo de nuevo sangrado. Los inhibidores de la bomba de protones, administrados en altas dosis por vía intravenosa (en bolo seguido de infusión continua [p. ej., pantoprazol, 80 mg, seguidos de 8 mg/h durante 72 h]), reducen las tasas de resangrado y la mortalidad de los pacientes con estigmas de hemorragia reciente de alto riesgo, una vez lograda la hemostasia endoscópica satisfactoria. Si el paciente muestra estigmas de alto riesgo, este mismo régimen o un tratamiento intermitente con inhibidores de la bomba de protones en dosis altas puede ser igual de eficaz.¹⁰ Los pacientes con estigmas de riesgo bajo o nulo se tratan con un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., esomeprazol o pantoprazol, 40 mg dos veces al día) por vía oral; en estos casos puede plantearse el alta temprana. El tratamiento preendoscópico con inhibidor

TABLA 126-2 ESTIGMAS ENDOSCÓPICOS DE LA HEMORRAGIA ULCEROSA RECIENTE

ASPECTO ENDOSCÓPICO	FRECUENCIA (%)	RIESGO DE RESANGRADO (%)	RIESGO DE RESANGRADO TRAS LA HEMOSTASIA ENDOSCÓPICA (%)*
Sangrado arterial activo	12	80-90	15-30
Vaso visible no sangrante	22	40-50	15-30
Coágulo adherido	10	30-35	0-5
Rezumado de la sangre sin ningún otro estigma	14	10-20	0-5
Mancha plana	10	5-10	— [†]
Base ulcerosa limpia	32	3	— [†]

*El riesgo de sangrado disminuye con la administración de un inhibidor de la bomba de protones una vez obtenida la hemostasia endoscópica.

[†]No se recomienda la hemostasia endoscópica ante estos estigmas.

Tomado de Kovacs TO, Jensen DM. Endoscopic therapy for severe ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011;21:681-696.

TABLA 126-3 SISTEMA COMPLETO DE CALIFICACIÓN DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA DE ROCKALL

VARIABLE	0 PUNTOS	1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS
Edad (años)	< 60	60-79	> 80	—
Shock				
Frecuencia del pulso (latidos/min)	< 100	> 100	—	—
Presión sistólica	> 100	> 100	< 100	—
Comorbilidades	Ninguna	—	Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, otra enfermedad importante	Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, cáncer metastásico
Estigmas endoscópicos de hemorragia reciente	Ningún estigma o mancha oscura en la base de la úlcera	—	Sangre en los tramos altos del tubo digestivo, coágulo adherido, vaso visible, sangrado activo	—
Diagnóstico	Desgarro de Mallory-Weiss o ninguna lesión	Todos los demás diagnósticos	Lesiones malignas	—
PUNTUACIÓN ANTES DE LA ENDOSCOPIA	MORTALIDAD (%)	PUNTUACIÓN DESPUÉS DE LA ENDOSCOPIA	TASA DE RESANGRADO (%)	MORTALIDAD (%)
0	0,2	0	4,9	0
1	2,4	1	3,4	0
2	5,6	2	5,3	0,2
3	11	3	11,2	2,9
4	24,6	4	14,1	5,3
5	39,6	5	24,1	10,8
6	48,9	6	32,9	17,3
7	50	7	43,8	27
—	—	8+	41,8	41,1

Tomado de Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1996; 38:316-321.



FIGURA 126-3. Algoritmo para el tratamiento de la hemorragia digestiva alta de causa no varicosa. IBP, inhibidor de la bomba de protones; i.v., vía intravenosa.

de la bomba de protones no modifica los resultados clínicos, pero puede disminuir los estigmas de la hemorragia reciente y la necesidad de intervención endoscópica. Por eso, ante un paciente con una probable hemorragia ulcerosa se puede aplicar un bolo intravenoso de inhibidores de la bomba de protones mientras se aguarda la endoscopia, por más que este tratamiento no deba reemplazar ni postergar la endoscopia.

La modalidad de tratamiento óptimo para los pacientes con un sangrado asociado a úlcera péptica, que reciben antiagregantes o anticoagulantes, suscita controversia. En pacientes que sufren una úlcera péptica sangrante mientras reciben dosis bajas de ácido acetilsalicílico y se someten a una hemostasia endoscópica satisfactoria y a un tratamiento intravenoso con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones, la incidencia de resangrado ulceroso a los 30 días (10 frente a 5%) entre los pacientes con las dosis bajas de ácido acetilsalicílico duplica la de los que no las toman. Sin embargo, quienes siguieron con la dosis baja de ácido acetilsalicílico presentaron una tasa de mortalidad significativamente menor que la del grupo placebo, debido al número más bajo de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares. De acuerdo con las recomendaciones actuales, los pacientes con HDA que precisan profilaxis cardiovascular secundaria deben reanudar cuanto antes el tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, porque los riesgos cardiovasculares sobrepasan (en general, en un plazo de 7 días) los gastrointestinales y han de continuar con los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., esomeprazol o pantoprazol, 40 mg al día). Los pacientes con úlceras pépticas idiopáticas (sin *H. pylori* ni AINE) precisan tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones.

TABLA 126-4 FUENTES COLÓNICAS MÁS FRECUENTES DE HEMATOQUECIA GRAVE EN UNA SERIE DE 486 CASOS (EXPRESADOS COMO PORCENTAJE DEL ORIGEN COLÓNICO)*

Diverticulosis	32%
Hemorroides internas	13%
Colitis isquémica	12%
Úlceras rectales	8%
Angioplastia, angiectasia, angiomas o telangiectasias por radiación del colon	7%
Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, otra colitis	6%
Úlcera pospolipectomía	5%
Otro origen de tramos bajos del tubo digestivo	6%

*Son causas menos frecuentes las úlceras o suturas anastomóticas quirúrgicas, la colopatía por antiinflamatorios no esteroideos, las metástasis, la colopatía por hipertensión portal, el linfoma y la endometriosis. Modificado de Jensen DM. Management of patients with severe hemochezia—with all current evidence available. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2403-2406.

facilita el diagnóstico diferencial. La historia de diverticulosis (v. figs. 133-5 y 133-6) despierta la sospecha de sangrado diverticular (cap. 133). Los retortijones seguidos de diarrea sanguinolenta hacen pensar en una colitis isquémica (v. fig. 134-2). La polipectomía reciente aumenta la probabilidad de sangrado pospolipectomía.

Tras la reposición de líquidos, la mayoría de los casos requiere una colonoscopia, aunque la sigmoidoscopia o anoscopia flexible supone una alternativa si la probabilidad de sangrado anorrectal o distal del colon es alta (fig. 126-4). La colonoscopia resulta determinante para detectar el foco luminal de sangrado y para la potencial hemostasia de las lesiones susceptibles de tratamiento.¹⁰ Una colonoscopia urgente en las primeras 12 h del ingreso mejora el rendimiento diagnóstico¹¹, pero no reduce, según se ha comprobado, la tasa de resangrado. Para preparar bien el colon y visualizar su mucosa se necesita un purgado intestinal con 6 l o más de una solución de polietilenglicol antes de la intervención. El tratamiento colonoscópico (v. fig. 126-4) de los focos hemorrágicos con estigmas de sangrado se basa en los mismos métodos (adrenalina y bien termocoagulación o hemoclips) que la HDA.¹² Además, durante la colonoscopia es posible coagular las angiectasias y tomar biopsias de los focos hemorrágicos.

Si no se detecta el origen de la hemorragia en la colonoscopia, está indicada una endoscopia alta. Si el resultado de ambas es negativo, la vía preferida para examinar un foco de hemorragia en el intestino delgado es la endoscopia capsular (cap. 125), si se dispone de ella en el centro.¹³ Otra posibilidad, si persiste el sangrado o si es demasiado

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La hemorragia digestiva baja se refiere al sangrado por el colon y la región anorrectal. La HDB grave tiene una incidencia anual de 20 por 100.000 habitantes, mucho más baja que la HDA. Se trata de pacientes habitualmente mayores que acuden con hematoquecia y, de ordinario, sin alteraciones ortostáticas. En caso de ortostatismo se sospechará un sangrado masivo desde los tramos altos, que se da en el 15-20% de las hematoquecias graves. La causa más habitual de hemorragia colorrectal grave es la diverticulosis (cap. 133). Otras causas frecuentes son las hemorroides internas (cap. 136), la colitis isquémica (cap. 134), las úlceras rectales (cap. 136) y el sangrado diferido por úlceras pospolipectomía (mediana de 8 días, intervalo de 5 h a los 17 días) después del procedimiento (tabla 126-4). La hemorragia se detiene y no recidiva en la mayoría de los casos. La tasa global de mortalidad de la HDB oscila entre el 2 y el 4%.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con hematoquecia requieren una obtención cuidadosa de la anamnesis, una exploración física y un estudio de laboratorio análogo al de la HDA.⁹ La anamnesis

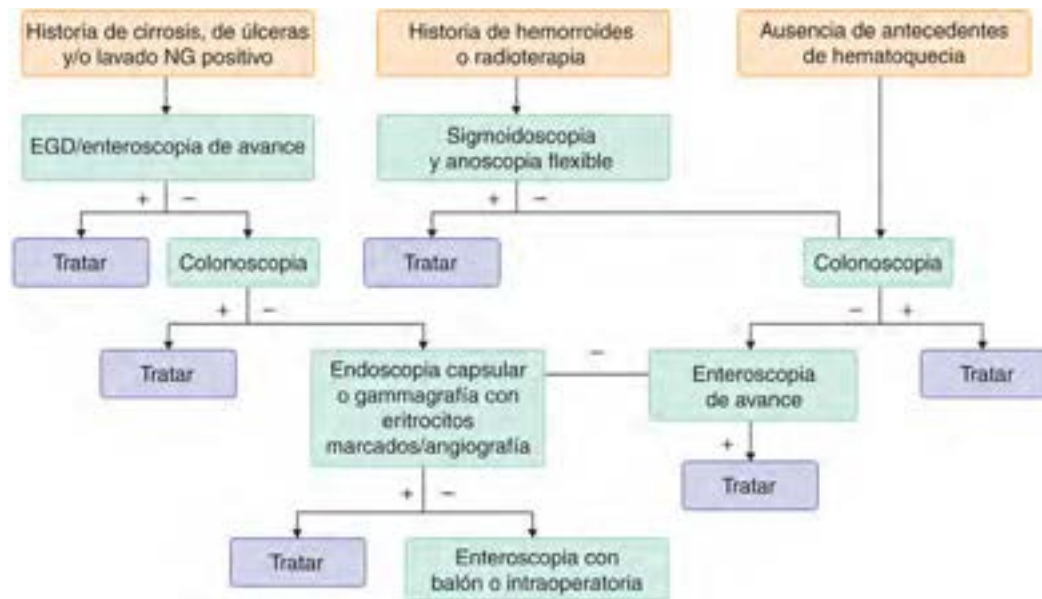


FIGURA 126-4. Algoritmo para el tratamiento de la hematoquecia grave. EGD, esofagogastroduodenoscopia; NG, nasogástrico.

rápido para efectuar la colonoscopia, consiste en una gammagrafía con eritrocitos marcados o una angiografía. La gammagrafía con eritrocitos facilita la localización si la velocidad de sangrado es de 0,1 ml/min como mínimo. La angiografía ofrece la ventaja de tratar el foco hemorrágico mediante embolización del vaso sangrante. Sin embargo, se requiere una velocidad mayor de sangrado (como mínimo, 0,5 ml/min). Ni las gammagrafías con eritrocitos ni la angiografía permiten detectar estigmas no hemorrágicos y habitualmente ninguna de ellas ofrece el diagnóstico etiológico.

TRATAMIENTO

Tto

Rara vez se precisa la cirugía para la hemostasia de una HDB, porque en la mayoría de las ocasiones, el sangrado es autolimitado o se controla fácilmente con el tratamiento médico o endoscópico. Las indicaciones fundamentales de la cirugía son las lesiones malignas (caps. 136 y 184), las lesiones con sangrado difuso que no responden al tratamiento médico (como la isquemia; cap. 134) y una hemorragia diverticular recurrente (cap. 133). Si el foco de sangrado se puede localizar en el preoperatorio en una zona concreta del colon, es posible proceder a una resección segmentaria más que a la colectomía subtotal. En pacientes con HDB tratados con ácido acetilsalicílico, la continuación con el uso del fármaco se asocia a mayor riesgo de HDB recurrente, pero a menor riesgo de episodios cardiovasculares graves y muerte.¹⁴



FIGURA 126-5. Lesión de Dieulafoy.

HEMORRAGIA DIGESTIVA OCULTA Y DE ORIGEN DESCONOCIDO

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La hemorragia digestiva de origen desconocido es un sangrado persistente o recidivante, a pesar de la evaluación inicial negativa, que incluye endoscopia alta, enteroscopia de avance (que avanza más en el intestino delgado), colonoscopia y estudio radiológico del intestino, por ejemplo, por tránsito del intestino delgado o enterografía por TC o RM.¹⁵ Estas hemorragias de origen desconocido se pueden clasificar como francas (melenas, deposiciones de color rojo oscuro o hematoquecia) u ocultas (resultado positivo de la prueba de sangre oculta en heces, casi siempre en el seno de una anemia ferropénica).

En la mayoría de las series amplias de pacientes hospitalizados se ha considerado de origen desconocido el 5% de las hemorragias digestivas francas; el 75% de estos casos sangraba por un lugar del intestino delgado situado fuera del alcance del endoscopio (exploración de tramos altos) o del colonoscopia. Las angiectasias (v. fig. 125-4) son la fuente más habitual de hemorragia por el intestino delgado, seguidas de las úlceras y los tumores (tabla 126-5). Otras causas de hemorragia digestiva de origen desconocido son las lesiones situadas dentro del alcance de los endoscopios tradicionales que no se reconocen, sin embargo, como foco hemorrágico (p. ej., una gran hernia de hiato con las lesiones denominadas úlceras de Cameron en la endoscopia, o hemorroides internas en la colonoscopia) y lesiones con sangrado intermitente como la de Dieulafoy (fig. 126-5),¹⁶ que es un vaso submucoso aberrante sin úlcera.

La ferropenia (cap. 150) tiene una prevalencia del 2 al 5% entre los hombres adultos y las mujeres posmenopáusicas. Puede deberse a pérdidas hemáticas francas u ocultas

TABLA 126-5 LESIONES DETECTADAS EN EL INTESTINO DELGADO DE 488 PACIENTES DURANTE UNA ENDOSCOPIA CON DOBLE BALÓN POR HEMORRAGIA DIGESTIVA DE ORIGEN DESCONOCIDO

LESIÓN	FRECUENCIA (INTERVALO)
Ninguna	40% (0-57)
Angiectasias	31% (6-55)
Ulceraciones	13% (2-35)
Neoplasias malignas	8% (3-26)
Otras	6% (2-22)

Tomado de Rajir GS, Gerson L, Das A, et al. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2007;133:1697-1717.

(p. ej., lesiones del tubo digestivo, menorragia), malabsorción de hierro (celiaquía, gastritis atrófica) y destrucción eritrocítica (hemólisis). Debe sospecharse ante un paciente con un volumen corpuscular medio disminuido, una ferritina baja o una saturación de transferrina reducida.

DIAGNÓSTICO

Los enfoques para detectar la hemorragia digestiva franca y oculta de origen no conocido se asemejan (fig. 126-6). En el caso de la hemorragia franca recidivante se repetirá la

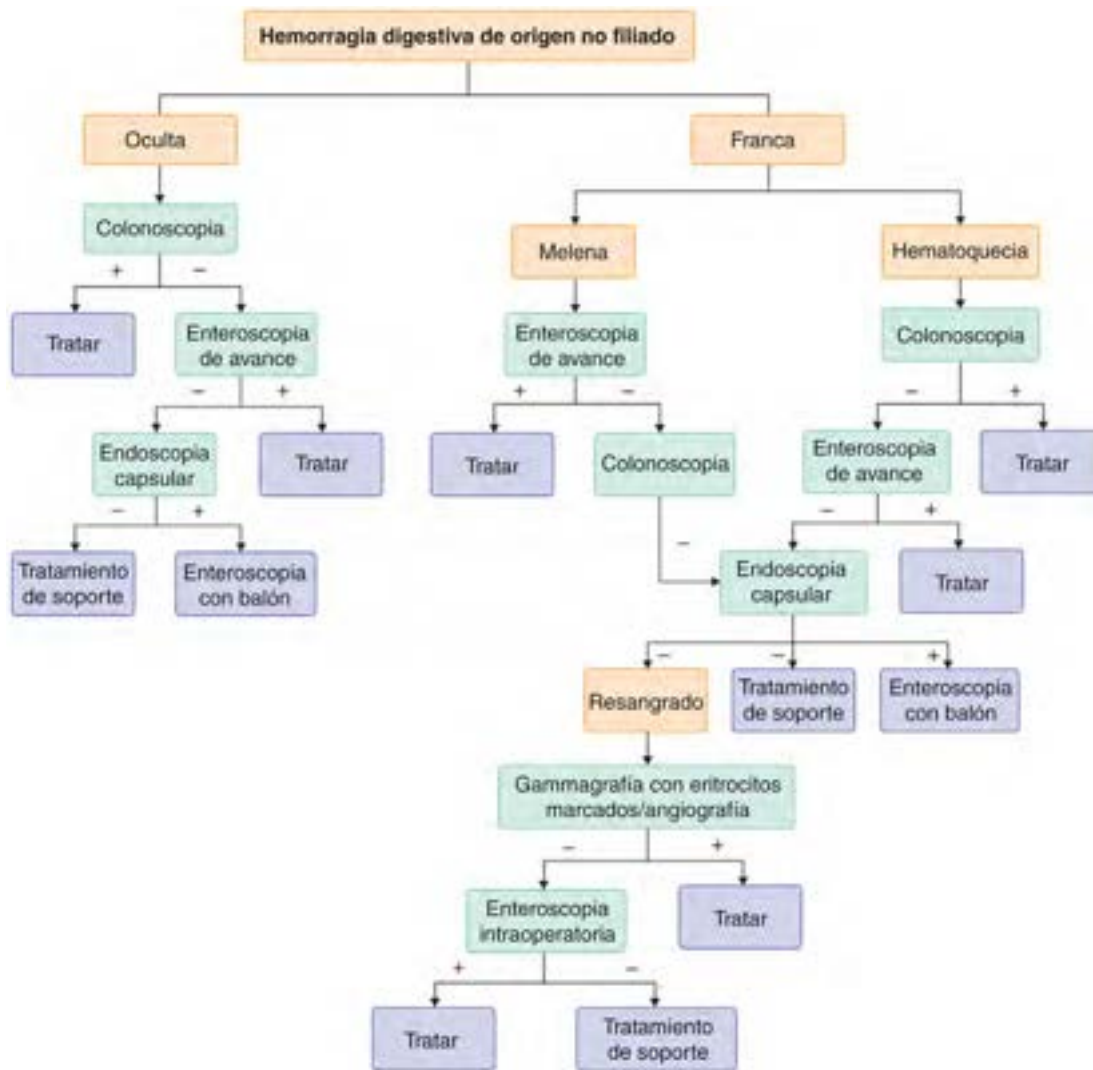


FIGURA 126-6. Algoritmo para el tratamiento de la hemorragia digestiva de origen no filiado.

endoscopia alta, la enteroscopia de avance y la colonoscopia; el tipo de hemorragia dictará qué técnica endoscópica ha de aplicarse en primer lugar. Si existe hematoquecia, se procederá primero a la colonoscopia más anoscopia. Si hay melena, se realizará una enteroscopia de avance del intestino delgado. Si la primera técnica no da resultado, el examen proseguirá por el extremo opuesto. Si el resultado de la segunda prueba es negativo, se realizará una endoscopia capsular (cap. 125).¹⁷ Si se detecta una hemorragia del intestino delgado con la endoscopia capsular, se continuarán las tentativas para el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia mediante una enteroscopia profunda (utilizando un tubo de recubrimiento con balón que se desliza todavía más dentro del intestino delgado) o la enteroscopia intraoperatoria. Todos estos enteroscopios largos facilitan el diagnóstico y la hemostasia. Si la endoscopia capsular no es diagnóstica y el sangrado recidiva con rapidez, se recurrirá a la gammagrafía con eritrocitos marcados o a la angiografía para localizar el foco y facilitar la enteroscopia intraoperatoria posterior.

Ante una hemorragia digestiva oculta, se realizará primero una colonoscopia porque la prueba de sangre oculta en heces se diseñó para cribar el cáncer colorrectal (cap. 184). Luego se continuará con una endoscopia alta y enteroscopia de avance si la colonoscopia es normal. Por último, el algoritmo resulta igual que para el sangrado franco; no obstante, si el resultado de la endoscopia capsular fuera negativo, los esfuerzos se centrarán en las medidas de soporte más que en estudios complementarios.

Anemia ferropénica

La evaluación de la anemia ferropénica (cap. 150) desde la perspectiva gastrointestinal está indicada ante un hombre adulto, cualquiera que sea su edad, o una mujer posmenopáusica. Las mujeres que aún no han atravesado la menopausia requieren un estudio gastrointestinal si se han descartado causas evidentes o potenciales de ferropenia o pérdidas hemáticas, como menorragia crónica. La colonoscopia es la primera técnica

y se sigue de la endoscopia superior y de la enteroscopia de avance si el resultado de la primera es negativo. Se tomarán muestras de biopsia del duodeno para descartar una celiaquía (cap. 131). En ausencia de otras fuentes potenciales de anemia ferropénica, es necesario tratar *H. pylori*, si está presente, ya que la infección por esta bacteria reduce la absorción de hierro, y puede producir microerosiones que sangran.¹⁸ Si ninguna de las tres técnicas endoscópicas ofrece resultados, se aplicará una endoscopia capsular¹⁹ y, si este estudio resultara negativo, se investigarán causas no digestivas de la ferropenia (cap. 150).

Grado
A

Bibliografía de grado A

- A1. Jairath V, Kahan BC, Gray A, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet*. 2015;386:137-144.
- A2. Vergara M, Bennett C, Calvet X, et al. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10. CD005584.
- A3. Jensen DM, Kovacs TOG, Ohning GV, et al. Doppler endoscopic probe monitoring of blood flow improves risk stratification and outcomes of patients with severe nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*. 2017;152:1310-1318.
- A4. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1755-1762.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

MICHAEL CAMILLERI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los trastornos de la motilidad son consecuencia de un deterioro del control neuromuscular del tracto gastrointestinal. Entre los síntomas asociados a ellos se cuentan las náuseas recurrentes o crónicas, los vómitos, la distensión y las molestias abdominales y el estreñimiento o la diarrea en ausencia de obstrucción intestinal.

BIOPATOLOGÍA

Fisiología normal Control neuroentérico

La función motora del tracto gastrointestinal depende de la contracción de las células de músculo liso y de su integración y modulación por parte de los nervios entéricos y extrínsecos y por las células intersticiales de Cajal. El control neural extrínseco de la función motora gastrointestinal se centra en el flujo parasimpático eferente craneal y sacro (excitador de los músculos no esfinterianos) y la inervación simpática toracolumbar (que excita los esfínteres e inhibe los músculos no esfinterianos). El flujo eferente craneal se produce predominantemente por medio del nervio vago, que inerva el tracto gastrointestinal desde el estómago hasta el colon derecho. La inervación parasimpática del colon es aportada por las fibras vagales que cursan a lo largo de las ramas ileocólicas de la arteria mesentérica superior y la inervación parasimpática de S2 a S4 al colon distal. Las fibras simpáticas dirigidas al estómago y al intestino delgado parten de las vértebras comprendidas entre T5 y T10 de la médula espinal. La inervación simpática del colon surge de los niveles de T11 a L3 de la médula espinal. Los ganglios prevertebrales desempeñan un importante papel en la integración de los impulsos aferentes entre el intestino y el sistema nervioso central y en el control reflejo de las vísceras abdominales.

El sistema nervioso entérico es un sistema nervioso independiente constituido por aproximadamente 100 millones de neuronas organizadas en plexos ganglionarios. El plexo mientérico o plexo de Auerbach, de mayor tamaño, está situado entre las capas de músculo longitudinal y circular de la muscular externa, y contiene neuronas responsables de la motilidad intestinal. Por su parte, el plexo submucoso, o de Meissner, controla la absorción, la secreción y el flujo sanguíneo mucoso. El sistema nervioso entérico desempeña asimismo una función destacada en la función aferente visceral.

Las células intersticiales de Cajal son células marcapasos activas espontáneas que coordinan la contracción muscular y perciben las distorsiones. Forman un sistema marcapasos no neural, sobre todo en la interfase entre las capas musculares circular y longitudinal del intestino y también dentro de las propias capas musculares y actúan como intermediarias entre el sistema nervioso entérico neurógeno y el sistema de control miógeno. La actividad de control eléctrico se propaga por interneuronas de los segmentos intestinales contiguos mediante la activación neuroquímica por transmisores de carácter excitador (p. ej., acetilcolina, sustancia P) o inhibitorio (p. ej., óxido nítrico, somatostatina).

Motilidad gástrica y del intestino delgado

Las funciones motoras del estómago y el intestino delgado se tipifican en función de diferentes patrones de actividad motora en el período de ayuno y en el posprandial (e-fig. 127-1). El período de ayuno, o interdigestivo, se caracteriza por un fenómeno motor cíclico, el llamado complejo motor migratorio interdigestivo. En individuos sanos, se completa un ciclo de dicho complejo cada 60-90 min. El complejo presenta tres fases: un período de inactividad (fase I), otro de actividad de presión intermitente (fase II) y un frente de actividad (fase III), durante el cual el estómago y el intestino delgado se contraen con frecuencias más altas (3 por minuto en el estómago, 12 por minuto en el duodeno y 8 por minuto en el íleon). Otra pauta motora característica en el intestino delgado distal es el complejo migratorio mayor, o contracción energética, que activa el vaciado del residuo del íleon al colon en bolos.

Al ingerir alimento, el estómago proximal le da paso por medio de una reducción del tono mediada vagalmente, facilitando así la ingestión de alimento, sin aumento de la presión. Los líquidos son evacuados del estómago según un patrón exponencial, y la velocidad de vaciamiento varía con el contenido calórico y la

viscosidad. El tiempo medio de vaciado para líquidos no nutrientes en individuos sanos suele ser de menos de 20 min. Por su parte, los sólidos son retenidos de manera selectiva en el estómago, donde son sometidos a digestión ácida y péptica, así como a un proceso de «batido» o triturado por la acción de intensas fuerzas de cizallamiento de líquidos en el antro. Las partículas de alimento digeribles son vaciadas cuando su tamaño se reduce por trituración hasta menos de 2 mm. El vaciamiento gástrico de sólidos se caracteriza por un período inicial de latencia, seguido de una fase de vaciado lineal posterior a dicha latencia. La secreción de las hormonas que intervienen en el proceso motor y digestivo (p. ej., la gastrina, para la secreción ácida; la colecistocinina, para la contracción de la vesícula biliar y la secreción biliar y pancreática; y la insulina, el glucagón y las incretinas, como el péptido similar al glucagón 1, para la regulación de la glucosa) se ve integrada con la llegada del alimento o quimo a diferentes niveles del intestino, con el fin de garantizar su digestión óptima y la señal de saciedad.

El intestino delgado transporta los sólidos y los líquidos aproximadamente a la misma velocidad. Como consecuencia de la fase de latencia en el transporte de sólidos desde el estómago, los líquidos suelen llegar al colon antes que los sólidos. El quimo pasa del íleon al colon en bolos intermitentes impulsados por contracciones.

En el período posprandial, el complejo motor migratorio interdigestivo es reemplazado por un patrón irregular de amplitud y frecuencia variables. Dicho patrón, que favorece la mezcla, la digestión y la absorción, se observa en las áreas gastrointestinales que están en contacto con el alimento. La frecuencia máxima de las contracciones en esta fase es inferior a la de la fase III del complejo motor interdigestivo, y la duración de esta actividad contráctil posprandial es proporcional al número de calorías consumidas (aproximadamente 1 h por cada 200 kcal ingeridas). Los segmentos del intestino delgado que no están en contacto con el alimento mantienen las pautas motoras interdigestivas.

El vómito se caracteriza por una secuencia típica de episodios motores, que incluyen contracciones del estómago, los músculos abdominales y el diafragma. Esta secuencia va seguida de inmediato en el intestino delgado proximal por una respuesta contráctil propagada y rítmica similar al complejo motor migratorio.

Motilidad colónica

El colon normal se caracteriza por presentar una serie de contracciones de corta duración (fásicas) y una contractilidad o tono «de fondo». Las contracciones fásicas no propagadas desempeñan una función destacada en la segmentación del colon en haustras, que compartimentan el colon y facilitan la mezcla, la retención de residuos y la formación de heces sólidas. Las contracciones propagadas de mayor amplitud, caracterizadas por un valor de dicha amplitud superior a 75 mmHg, una propagación a lo largo de una distancia de unos 15 cm y una velocidad de movimiento de entre 0,15 y 2,2 cm/s, contribuyen a los movimientos de la masa contenida en el colon. En personas sanas, estas contracciones se producen como media cinco o seis veces al día, en su mayor parte después de tomar alimento, y entre las 6 de la mañana y las 2 del mediodía.

El tránsito colónico es un proceso discontinuo, lento la mayor parte del tiempo y rápido de forma ocasional. El residuo puede quedar retenido durante períodos prolongados en el colon derecho, mientras que un movimiento de masa puede evacuar el contenido al colon sigmoide en segundos. El movimiento del contenido del colon se ve estimulado por la alimentación (respuesta gastrocólica). En personas sanas el tiempo de tránsito boca-ciego es de unas 6 h, mientras que el tiempo de tránsito a través del colon derecho, el colon izquierdo y el sigmoide es de unas 12 h para cada uno. Al aumentar la ingestión de fibra dietética el tiempo medio de tránsito colónico disminuye, la frecuencia de las deposiciones aumenta y la consistencia de las heces es más blanda. La disminución de la ingesta calórica hace que el tránsito colónico sea más lento, mientras que una comida (generalmente > 500 kcal, especialmente una comida rica en grasas) estimula la función motora colónica y la propulsión del contenido del colon. La obstrucción del orificio de salida en personas con disfunción del suelo pélvico, o con supresión voluntaria de la defecación, se asocia con frecuencia a un tránsito colónico lento y disminución de la respuesta motora a la alimentación.

La reabsorción de líquido también influye en el tránsito gastrointestinal.¹ Aproximadamente 9 l de líquido entran en el intestino por la ingesta oral y las secreciones endógenas. El intestino delgado libera en torno a 1,5 l de líquido al colon, donde la mayor parte de él es reabsorbido, quedando un máximo de unos 200 ml de agua en las heces normales. En un período de 24 h, en el colon pueden llegar a reabsorberse a hasta 3 l de líquido, aunque la velocidad de flujo ileocólico o de motilidad colónica supera con creces la capacidad del colon o la función de reabsorción.

Defecación y continencia

La defecación normal requiere una serie de acciones coordinadas del colon, el recto, el suelo pélvico y los músculos del esfínter anal (fig. 127-1). El llenado del recto con un volumen de apenas 10 ml ya llega a percibirse, aunque el recto puede acoger hasta 300 ml antes de experimentar una sensación de plenitud y de que se desarrolle la urgencia de defecación. La distensión del recto da lugar a la relajación del esfínter anal interno (reflejo inhibitorio rectoanal) y a la contracción simultánea del esfínter anal externo para mantener la continencia. En la zona de transición anal puede percibirse la diferencia entre heces líquidas, sólidas y gases.

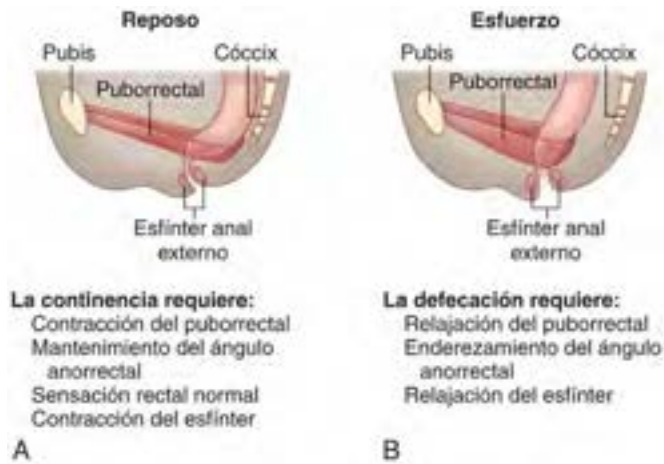


FIGURA 127-1. Funciones del suelo pélvico y anorrectal durante la continencia y la defecación. Vista sagital de la pelvis en posiciones de reposo (A) y esfuerzo (B). Las funciones coordinadas del suelo pélvico (puborrectal) y del esfínter anal son esenciales para la continencia y la defecación.

ENFERMEDADES POR TRÁNSITO LENTO A TRAVÉS DEL ESTÓMAGO Y EL INTESTINO DELGADO

BIOPATOLOGÍA

Las alteraciones de la motilidad gastrointestinal (tabla 127-1) son consecuencia de trastornos del sistema nervioso extrínseco, del sistema nervioso entérico, de las células intersticiales de Cajal (o marcapasos intestinales) o del músculo liso. Los patrones neuropáticos se caracterizan por una amplitud normal, aunque con contracciones descoordinadas, mientras que las miopatías se caracterizan por contracciones de baja amplitud (con una media de menos de 40 mmHg en el antro y menos de 10 mmHg en el intestino delgado). Los trastornos de tipo combinado se dan en la esclerosis sistémica (cap. 251), la amiloidosis (cap. 179) y la citopatía mitocondrial (cap. 393), que inicialmente pueden manifestarse con pautas neuropáticas y, más tarde, con rasgos miopáticos al progresar la enfermedad.

Entre los defectos genéticos que dan lugar a dismotilidad congénita cabe citar las anomalías del *RET*, el gen que codifica el receptor de la tirosina cinasa, y las alteraciones del sistema de la endotelina B. Las células de la cresta neural migran desde la cresta vagal y sacra hasta el intestino en desarrollo y, con el tiempo, colonizan todo el conducto alimentario en desarrollo y sus anejos. La endotelina B causa el retraso en la maduración de las células de la cresta neural migratorias, lo que facilita la colonización de todo el intestino por células nerviosas. Otras anomalías que dan lugar a dismotilidad congénita afectan a factores implicados en la transcripción, como el *Sox10*, que potencia la maduración de los precursores neurales, y el *Kit*, marcador de las células intersticiales de Cajal. Las alteraciones del *RET*, de la endotelina B y del *Sox10* se asocian con el cuadro fenotípico conocido como enfermedad de Hirschsprung, mientras que las del *KIT* se relacionan con la estenosis hipertrófica idiopática del píloro y el megacolon congénito. Las mutaciones *C-KIT* se asocian a los tumores del estroma gastrointestinal (cap. 183). En algunos pacientes con seudoobstrucción intestinal crónica, las mutaciones en *RAD21* (un gen de reparación del ADN) alteran la capacidad de su producto para regular genes como *RUNX1* (un factor de transcripción) y *APOB* (una lipoproteína).

Trastornos neuropáticos extrínsecos

Entre los procesos neuropáticos extrínsecos se cuentan la vagotomía, los traumatismos, la enfermedad de Parkinson (cap. 381), la diabetes (cap. 216), la amiloidosis (cap. 179) y el síndrome paraneoplásico habitualmente asociado normalmente a carcinoma pulmonar de células pequeñas (cap. 182). Otro problema «neuropático» frecuente en la práctica clínica es el derivado de los efectos sobre el control neural de medicamentos tales como los agonistas α_2 -adrenérgicos, los análogos del péptido similar al glucagón 1, los opiáceos y los anticolinérgicos.

El daño a los nervios del sistema autónomo por traumatismos, infección, neuropatía y neurodegeneración puede dar lugar a trastornos motores, secretores y sensoriales, que la mayoría de las veces son causa de estreñimiento. Los pacientes que presentan lesiones de la médula espinal (cap. 371) por encima del nivel de los segmentos sacros padecen retraso del tránsito colónico proximal y distal, atribuible a deservación parasimpática. En tales pacientes, la motilidad y el tono colónicos en ayunas son normales, aunque la respuesta a la ingestión de alimentos se encuentra generalmente reducida o ausente. Las lesiones de la médula espinal que afectan a los segmentos sacros y el daño de los nervios eferentes que parten de estos segmentos perturban la integración neural de la expulsión rectosigmoidea y el control del esfínter anal. En pacientes con este tipo de lesiones, se

TABLA 127-1 CLASIFICACIÓN DE LA GASTROPARESIA Y LA SEUDOObSTRUCCIÓN

TIPO	NEUROPÁTICO	MIOPÁTICO
Infiltrante	Esclerosis sistémica progresiva Amiloidosis	Esclerosis sistémica progresiva Amiloidosis Lupus eritematoso sistémico Síndrome de Ehlers-Danlos Dermatomiositis
Familiar	Neuropatías viscerales familiares	Miopatías viscerales familiares Miopatías metabólicas
Idiopático	Miopatía de víscera hueca esporádica	Seudoobstrucción intestinal idiopática
Neurológico	Porfiria Intoxicación por metales pesados Tumor del tronco del encéfalo Enfermedad de Parkinson Esclerosis múltiple Sección medular completa	Miotonía Otras distrofias
Infeccioso	Enfermedad de Chagas Citomegalovirus Virus de Norwalk Virus de Epstein-Barr	
Inducido por fármacos	Antidepresivos tricíclicos Opiáceos Anticolinérgicos Antihipertensivos Dopaminérgicos Vincristina Laxantes	
Paraneoplásico	Cáncer pulmonar de células pequeñas Síndrome carcinoide	
Postoperatorios	Posvagotomía con o sin piloroplastia o resección gástrica	
Endocrino	Diabetes mellitus Hipotiroidismo o hipertiroidismo Hipoparatiroidismo	

registra pérdida de la actividad contráctil en el colon izquierdo y disminución del tono y la sensibilidad rectales, que puede dar lugar a dilatación colorrectal e impactación fecal. La enfermedad de Parkinson (cap. 381) y la esclerosis múltiple (cap. 383) se asocian a menudo a estreñimiento.

Trastornos neuropáticos entéricos e intrínsecos

Los trastornos del sistema nervioso entérico o de las células intersticiales de Cajal suelen ser consecuencia de algún proceso infeccioso, degenerativo, inmunitario o inflamatorio. La gastroparesia inducida por virus (p. ej., rotavirus, virus Norwalk [cap. 356], citomegalovirus [cap. 352] o virus de Epstein-Barr [cap. 353]) se asocia a infiltración del plexo mientérico con células inflamatorias. En la seudoobstrucción intestinal crónica idiopática, en la que no se registra alteración del control neural extrínseco, la degeneración de las células intersticiales de Cajal, la inflamación o la infección por virus del herpes simple pueden verse implicadas.

Trastornos del músculo liso

Las alteraciones del músculo liso dan lugar a significativos trastornos del vaciamiento gástrico y del tránsito a través del intestino delgado y el colon. En orden decreciente de prevalencia, estos trastornos incluyen esclerosis sistémica (cap. 251), amiloidosis (cap. 179), dermatomiositis (cap. 253), distrofia miotónica (cap. 393) y trastornos musculares metabólicos (cap. 393). Las alteraciones de la motilidad pueden ser consecuencia de procesos metabólicos como el hipotiroidismo (cap. 213) y el hiperparatiroidismo (cap. 232), aunque los pacientes que las presentan suelen padecer con más frecuencia estreñimiento. La esclerodermia puede dar lugar a dilatación general o focal, divertículos de boca ancha y retraso del tránsito en el estómago, el intestino delgado y el colon. La amplitud de las contracciones se reduce y el sobrecrecimiento bacteriano puede causar esteatorrea o neumatosis intestinal. La encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial, o miopatía visceral familiar de tipo II, es una alteración autosómica recesiva que en ocasiones se presenta con insuficiencia hepática en recién nacidos, con convulsiones o diarrea en lactantes y con insuficiencia hepática o seudoobstrucción intestinal crónica en adultos.

Gastroparesia y pseudoobstrucción

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de la gastroparesia² y la pseudoobstrucción intestinal crónica³ son similares e incluyen náuseas, vómitos, saciedad precoz, molestias abdominales, distensión, sensación de plenitud y anorexia. Los casos graves, que afectan sobre todo a pacientes con trastornos del músculo liso, pueden acompañarse de una considerable dilatación y de adelgazamiento con pérdida de las reservas minerales y vitamínicas. La diarrea y el estreñimiento indican que el trastorno de la motilidad se extiende más allá del estómago. Los vómitos pueden provocar neumonía por aspiración (cap. 88) o desgarras esofágicos de Mallory-Weiss (caps. 126 y 129), y los pacientes con trastornos generalizados de la motilidad presentan a veces función de deglución anómala o tránsito colónico retardado.

En estos casos resulta esencial la obtención de una historia familiar y farmacológica detallada. La revisión de los sistemas puede poner de manifiesto una enfermedad del colágeno vascular (p. ej., esclerodermia) o alteraciones del control neural autónomo extrínseco, tales como mareo ortostático, dificultades de erección o eyaculación, infecciones recurrentes de las vías urinarias, sequedad en boca, ojos o vagina, dificultades de acomodación visual con luz intensa y ausencia de sudoración.

En la exploración física, el chapoteo de succusión es indicativo de estasis, generalmente en el estómago. Las manos y la boca pueden mostrar signos del fenómeno de Raynaud o esclerodermia (cap. 251). Las pruebas de respuesta pupilar (a la luz y de acomodación), los movimientos oculares externos, la presión arterial en posición tendida y en pie, y las características generales de neuropatía periférica, sirven para identificar a los pacientes que presenten un trastorno neurológico asociado (p. ej., neuropatía diabética) o con distrofia oculogastrointestinal, típica de las citopatías mitocondriales (v. «Trastornos del músculo liso», en este capítulo).

El diagnóstico diferencial incluye obstrucción mecánica, trastornos gastrointestinales funcionales, anorexia nerviosa y síndrome de rumiación. Este último es una enfermedad relativamente frecuente, que suele estar infradiagnosticada y que se presenta con esfuerzos de regurgitación tempranos posprandiales (de 0 de 30 min) o con comida sin digerir después de prácticamente todas las comidas.

DIAGNÓSTICO

Un trastorno de la motilidad del estómago o del intestino delgado debe sospecharse siempre que se aspiren volúmenes importantes en el estómago, especialmente después del ayuno nocturno, o cuando se aprecien restos de alimento sólido sin digerir o grandes volúmenes de líquido en la esofagogastroduodenoscopia. No obstante, el diagnóstico requiere documentación de vaciamiento gástrico retardado de una comida sólida digerible. El médico debe evaluar la agudeza de los síntomas y el estado de hidratación y nutrición del paciente. Los objetivos de la evaluación se centran en determinar qué regiones del tracto digestivo son las que presentan un funcionamiento inadecuado y si los síntomas son debidos a neuropatía o a miopatía (fig. 127-2). Los pasos esenciales a este respecto son los que se enumeran a continuación:

1. *Sospechar y descartar la obstrucción mecánica.* En pacientes sintomáticos con pseudoobstrucción, las radiografías simples del abdomen suelen mostrar asas dilatadas en el intestino delgado con niveles asociados de aire-líquido. La obstrucción mecánica debe descartarse mediante endoscopia gastrointestinal superior y estudios de imagen del intestino delgado, incluido un tránsito del intestino delgado, una enterografía por tomografía computarizada y la enteroclis por resonancia magnética. Debe evitarse la cápsula endoscópica por el posible riesgo de retención de esta. El tránsito baritado indica en ocasiones la presencia de un trastorno motor, en especial si se observan dilatación importante, dilución de bario o alimento sólido retenido en el estómago. No obstante, estos estudios rara vez sirven para determinar la causa, excepto en el caso de la esclerosis sistémica y la citopatía mitocondrial, que se caracterizan por megaduodeno, múltiples divertículos en el intestino delgado y neumatosis intestinal.
2. *Valorar la motilidad gástrica e intestinal.* Una vez descartados los diagnósticos de obstrucción mecánica y otras patologías como la enfermedad de Crohn (cap. 132), ha de obtenerse un perfil del tránsito del estómago o el intestino delgado. La prueba preferida es el estudio del vaciamiento gástrico, en el que la ingestión de una comida sólida radiomarcada se sigue de una gammagrafía a las 0, 1, 2, 3, 4 y 6 h.⁴ Otra alternativa es medir el vaciamiento gástrico a través de una prueba del aliento de isótopos estables. Si la causa del trastorno de la motilidad es obvia, como en el caso de la gastroparesia en un paciente con diabetes mellitus de larga duración, no suele ser necesario proceder a nuevas pruebas diagnósticas. Si, en cambio, la etiología no está clara, la manometría gastroduodenal, mediante tubo con múltiples luces con sensores en el estómago distal y el intestino delgado proximal, permite diferenciar un proceso neuropático (con contracciones de amplitud normal, pero patrones de contractilidad anómalos) de un proceso miopático (con contracciones de baja amplitud en los segmentos afectados, normalmente < 10 mmHg en el intestino delgado). Una cápsula de motilidad inalámbrica también puede valorar la amplitud de la contracción si el intestino no está dilatado más de 5 cm.
3. *Identificar la patogenia (v. tabla 127-1).* En pacientes con causas neuropáticas de origen incierto, las pruebas deben servir para evaluar una posible disfunción autó-

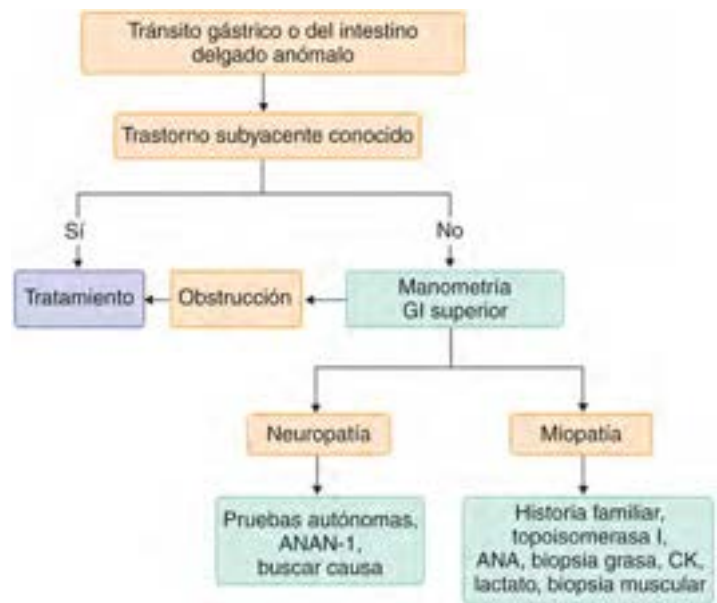


FIGURA 127-2. Diagrama de flujo que esquematiza los pasos del diagnóstico de la gastroparesia idiopática y de la pseudoobstrucción intestinal. ANA, anticuerpo antinuclear; ANAN-1, anticuerpo antinuclear neuronal de tipo 1; CK, creatina cinasa; GI, gastrointestinal.

noma (cap. 393), medir los autoanticuerpos antinucleares neuronales de tipo I y otros autoanticuerpos asociados a síndromes paraneoplásicos, y considerar la posibilidad de una lesión del tronco del encéfalo. En pacientes con trastornos miopáticos de causa incierta, la evaluación ha de centrarse en la amiloidosis (electroforesis de inmunoglobulinas, aspirado de grasa o biopsia rectal; cap. 179), la esclerosis sistémica (topoisomerasa I; cap. 251) y la enfermedad tiroidea (cap. 213). En contextos apropiados, se han de descartar asimismo la porfiria (cap. 199) y la enfermedad de Chagas (cap. 326). En casos refractarios puede procederse a la derivación a un centro especializado en el que se realicen pruebas genéticas o se obtenga una biopsia de espesor completo del intestino delgado (e-fig. 127-2) con el fin de identificar trastornos metabólicos musculares y citopatías mitocondriales. La diabetes mellitus (cap. 216) se asocia a gastroparesia, piloroespasmo, pseudoobstrucción gastrointestinal, diarrea, estreñimiento e incontinencia fecal.⁵ Todas estas manifestaciones pueden ser debidas a control glucémico deficiente, disfunciones autónomas o cambios en la estructura y función de las células intersticiales de Cajal y el sistema nervioso entérico. Los pacientes pueden encontrarse malnutridos con carencias vitamínicas. La prevalencia del estreñimiento es del 22% en pacientes diabéticos con neuropatías y, en cambio, es solo del 9,2% en los diabéticos que no presentan esta enfermedad, un porcentaje que no resulta significativamente distinto del registrado en controles no diabéticos.

4. *Identificar las complicaciones de los trastornos de la motilidad, incluido el sobrecrecimiento bacteriano, la deshidratación y la malnutrición.* En pacientes con diarrea, es importante valorar el estado nutricional y descartar el sobrecrecimiento bacteriano por cultivo de aspirados del intestino delgado o prueba del aliento de glucosa marcada con hidrógeno (cap. 131). El sobrecrecimiento bacteriano es relativamente infrecuente en los trastornos neuropáticos, mientras que se detecta más a menudo en los miopáticos, tales como la esclerodermia, que se asocia con frecuencia a dilatación o contracciones de baja amplitud. A veces se utiliza un ensayo empírico de antibióticos (v. más adelante) en vez de recurrir a las pruebas habituales.

TRATAMIENTO

Tto

La rehidratación, la repleción de electrolitos y la administración de suplementos nutricionales resultan especialmente importantes durante las exacerbaciones agudas de la gastroparesia y la pseudoobstrucción intestinal crónica.⁶ Las medidas nutricionales iniciales comprenden suplementos bajos en fibra con adición de hierro, folato, calcio y vitaminas D, K y B₁₂, a los niveles habitualmente recomendados. En pacientes con síntomas más graves puede ser necesaria la suplementación enteral o parenteral. Si se prevé que la suplementación enteral vaya a ser necesaria durante más de 3 meses, se recomienda el uso de una sonda de yeyunostomía. Estos tubos se pueden colocar con la ayuda de un endoscopio. Las sondas de gastrostomía deben evitarse en pacientes con gastroparesia, excepto para proceder a purgado. El síndrome de rumiación se trata mediante abordajes conductuales, como respiración diafragmática en el período posprandial inicial.

Tratamiento médico

En el tratamiento de los trastornos neuromusculares de la motilidad es creciente el uso de medios farmacológicos para los que, no obstante, no se dispone de evidencias de alcance que demuestren su eficacia en el caso de las alteraciones miopáticas, excepto en el caso, poco frecuente, de la distrofia miotónica que afecte al estómago o en el de la esclerosis sistémica del intestino delgado. Pequeños ensayos aleatorizados han identificado beneficios sintomáticos de metoclopramida y domperidona en comparación con placebo en pacientes con gastroparesia.⁷ La metoclopramida es un antagonista de la dopamina, con propiedades procinéticas y antieméticas. Los efectos antieméticos se deben en parte a la acción antagonista de la anti-5-hidroxitriptamina de tipo 3 (HT₃). La duración recomendada del tratamiento con metoclopramida es de 3 meses; si se prolonga el tratamiento, pueden aparecer temblor y síntomas de tipo parkinsoniano. Está disponible en forma de comprimidos, o pastillas de absorción rápida, en forma de jarabe o como preparación parenteral y suele tomarse por vía oral 30 min antes de las comidas y al acostarse. Las dosis usuales están comprendidas entre 5 y 10 mg cuatro veces al día, aunque hay pacientes que experimentan efectos colaterales (cambios de humor, ansiedad) con dosis relativamente bajas (de 30 a 40 mg/día). La Food and Drug Administration de EE. UU. recomienda su uso solo en pacientes que no responden a otros tratamientos y durante períodos de menos de 3 meses.

La domperidona (10 a 20 mg, tres veces al día, antes de las comidas) es otro antagonista de la dopamina aprobado en algunos países, pero no en EE. UU., donde se puede administrar a través de una solicitud de medicamento en investigación a la Food and Drug Administration y al comité de revisión institucional local. Su eficacia se parece a la de la metoclopramida, pero la incidencia de somnolencia es menor y la de movimientos involuntarios, mucho menor. Los pacientes con polimorfismos genéticos específicos del gen del citocromo P-450 3A4, que codifica la enzima que metaboliza la domperidona, pueden sufrir arritmias cardíacas inducidas por este fármaco. En clínica, conviene modificar la dosis si el paciente sufre insuficiencia renal o hepática o ingiere medicación que inhibe la enzima citocromo P-450 3A4 (cap. 26). Ninguna guía recomienda el cribado genético.

La eritromicina, antibiótico macrólido que estimula los receptores de la motilina en dosis elevadas (de 250 a 500 mg) y los mecanismos colinérgicos en dosis bajas (de 40 a 80 mg), da lugar a un vaciamiento rápido de los sólidos del estómago. Acelera el vaciamiento gástrico en la gastroparesia, aumenta la amplitud de las contracciones antrales y mejora la coordinación antroduodenal. La eritromicina es más eficaz si se administra por vía intravenosa (3 mg/kg cada 8 h en infusión lenta) durante las exacerbaciones agudas de gastroparesia. En el caso de la eritromicina oral, los fenómenos de tolerancia y los efectos secundarios gastrointestinales desaconsejan a menudo su uso durante períodos de más de 1 mes, si bien a veces la eritromicina líquida es bien tolerada en dosis de 40 a 80 mg tres veces al día antes de las comidas. Dada la disponibilidad limitada de medicación para el tratamiento a largo plazo, a veces se utilizan medicamentos antiguos como la piridostigmina (30 a 60 mg cada 6 h).

El octreótido (50 µg s.c. al acostarse), análogo cíclico de la somatostatina, induce una pequeña actividad intestinal que se asemeja a la fase III del complejo motor migratorio interdigestivo. Retrasa el vaciamiento gástrico, reduce la motilidad gástrica posprandial e inhibe el tránsito en el intestino delgado. El fármaco parece resultar útil en el tratamiento de los síndromes de vaciamiento rápido asociados a un tránsito acelerado. Puede administrarse por la noche antes de dormir para inducir la actividad del complejo motor migratorio, para impulsar los residuos hacia el colon y para evitar el sobrecrecimiento bacteriano. Si su administración se hace necesaria durante el día, el octreótido se combina a menudo con un procinético oral para «normalizar» la velocidad de vaciamiento gástrico.

Los antieméticos, entre los que se cuentan la difenhidramina (25 mg p.o. hasta dos veces al día durante un período de hasta 3 meses), la prometacina (dosis oral o en supositorio de 25 mg hasta dos veces al día) y la metoclopramida (de 5 a 10 mg p.o. hasta tres veces al día durante un período de hasta 3 meses), pueden emplearse en el tratamiento de las náuseas y los vómitos en pacientes con gastroparesia y seudoobstrucción intestinal. Los antagonistas de la serotonina 5-HT₃ (p. ej., ondansetrón, en dosis de 4 u 8 mg) o antagonistas de NK₁ (p. ej., aprepitant) más costosos, no han demostrado ser más eficaces que las opciones económicamente más asequibles en estos pacientes. La nortriptilina no resulta eficaz frente a la gastroparesia idiopática. La relamorelina, agonista experimental del receptor de grelina (administrada en dosis de 10 µg s.c. una o dos veces al día) puede acelerar el vaciamiento gástrico y mejorar los síntomas de gastroparesia en pacientes diabéticos.⁸ El aprepitant (125 mg/día durante 4 semanas) también parece eficaz contra la gastroparesia y los trastornos relacionados.⁹

El tratamiento antibiótico está indicado en pacientes con sobrecrecimiento bacteriano sintomático documentado. Aunque no se han realizado ensayos clínicos formales al respecto, es práctica habitual utilizar diferentes antibióticos durante ciclos de entre 7 y 10 días al mes, en un intento de evitar las resistencias bacterianas. Entre los antibióticos habituales se cuentan la doxiciclina, en dosis de 100 mg dos veces al día; el metronidazol, 250 mg tres veces al día; el ciprofloxacino, 250 mg dos veces al día; y el trimetoprim-sulfametoxazol de doble potencia, 2 comprimidos dos veces al día, y la rifaximina, en dosis de 275 mg dos veces al día. El uso de antibióticos en pacientes con diarrea y malabsorción de grasas secundaria a sobrecrecimiento bacteriano da lugar a una sensible mejora de los síntomas.

Tratamiento quirúrgico

La descompresión quirúrgica rara vez es necesaria en pacientes con seudoobstrucción crónica. No obstante, la enterostomía de lavado (yeyunostomía) es eficaz para aliviar la distensión abdominal y la sensación de plenitud, así como en la reducción de la frecuencia con la cual es necesario recurrir a intubación nasogástrica y a hospitalización para tratar las exacerbaciones agudas, si se compara con la situación previa a la colocación de la sonda. El acceso al intestino delgado mediante enterostomía también aporta un medio para suministrar nutrientes y ha de ser tomada en consideración en pacientes con síntomas intermitentes. El tratamiento quirúrgico también ha de ser valorado en los casos en los que el trastorno de la motilidad se localice en una porción reseccable del intestino: se considerarán la gastrectomía completa, en pacientes con síndrome de estasis quirúrgica posgástrica, y la colectomía con ileorrectostomía, en casos de estreñimiento no tratable asociado a seudoobstrucción colónica crónica.

La estimulación eléctrica gástrica, tratamiento que ha sido debidamente aprobado para uso compasivo, puede mejorar los síntomas en algunos pacientes con gastroparesia grave, aunque los datos sobre su eficacia no son concluyentes y su uso está limitado a unos pocos centros en EE. UU. La inyección botulínica del píloro, seguida de cirugía plástica si es satisfactoria, es un tratamiento prometedor para casos problemáticos.⁹ En la actualidad, el trasplante de intestino delgado queda limitado a pacientes con insuficiencia intestinal que presentan hepatopatía reversible inducida por nutrición parenteral total, o con sepsis que constituya una amenaza para la vida o en su forma recurrente relacionada con el uso de catéteres. El trasplante aislado de intestino delgado se asocia a mayores tasas de injerto satisfactorio y supervivencia del paciente y a menos complicaciones por rechazo o infección.

ENFERMEDADES POR TRÁNSITO RÁPIDO A TRAVÉS DEL ESTÓMAGO Y EL INTESTINO DELGADO

Síndrome de vaciamiento rápido y vaciamiento gástrico acelerado

El síndrome de vaciamiento rápido (*dumping*) y el vaciamiento gástrico acelerado son secundarios de forma característica a la vagotomía troncal y a los procedimientos de drenaje gástrico (cap. 130) o funduplicatura para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (cap. 129). Con la generalización del uso de la vagotomía supraselectiva y la llegada de los tratamientos eficaces para inhibir la secreción de ácido, este tipo de problemas se ha hecho cada vez menos frecuente. Un contenido calórico elevado (generalmente en carbohidratos) en la fase líquida del alimento evoca una respuesta insulínica rápida con hipoglucemia secundaria. Este tipo de pacientes también pueden presentar un empeoramiento de la contractilidad antral y estasis gástrica de sólidos, lo que, paradójicamente, puede dar lugar a un cuadro clínico de gastroparesia (para sólidos) y de vaciamiento rápido (para líquidos).

El tratamiento del síndrome de vaciamiento rápido y del vaciamiento gástrico acelerado se centra en la importancia de recursos de tipo dietético, como el hecho de evitar las bebidas líquidas con alto contenido en nutrientes y, posiblemente, en la adición de goma guar o pectina para retardar el vaciado gástrico de los líquidos. En ocasiones poco frecuentes, el tratamiento farmacológico con octreótido, en dosis de 25 a 100 µg por vía subcutánea antes de las comidas, es necesario para retrasar el tránsito intestinal e inhibir la respuesta hormonal que da lugar a la hipoglucemia.

Dismotilidad asociada a tránsito rápido del intestino delgado

El tránsito rápido del material a través del intestino delgado puede darse en el marco de un síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea (cap. 128), de diarrea posvagotomía (cap. 131), de síndrome de intestino corto (cap. 131), de diarrea diabética (cap. 131) o de diarrea carcinoide (cap. 219). Con la excepción del síndrome del intestino irritable, estas enfermedades pueden producir diarrea grave y dar lugar a pérdidas importantes de líquidos y electrolitos. La resección ileal o la enfermedad de la malabsorción de ácidos biliares idiopática pueden deberse a la incapacidad del íleon distal para absorber los ácidos biliares como consecuencia de la rapidez del tránsito y del escaso tiempo de contacto con la mucosa ileal. Esta afección puede dar lugar a secreción colónica y diarrea secundaria. El tránsito acelerado se puede confirmar mediante estudios gammagráficos.

Los objetivos del tratamiento se centran en restaurar la hidratación y la nutrición y en disminuir la velocidad del tránsito del intestino delgado. Entre las intervenciones dietéticas se cuenta evitar el consumo de bebidas hiperosmolares, sustituyéndolas por soluciones de rehidratación isoosmolares o hipoosmolares. El contenido de grasas en la dieta debe reducirse aproximadamente a 50 g/día para evitar la liberación al colon de la grasa no absorbida. Asimismo, deben corregirse todas las posibles deficiencias electrolíticas y nutricionales de calcio, magnesio, potasio y vitaminas hidrosolubles y liposolubles. En pacientes con menos de un 1 m de intestino delgado residual, puede no ser posible mantener la homeostasis de líquidos y electrolitos sin recurrir al soporte parenteral. En pacientes con segmentos residuales de mayor longitud, la nutrición oral, la farmacoterapia y los suplementos son casi siempre eficaces.

El opioide loperamida (en dosis de 4 mg 30 min antes de las comidas y al acostarse hasta alcanzar una dosis total de 16 mg/día) anula la respuesta motora a la ingesta de alimento y mejora los síntomas, aunque en ocasiones es ineficaz y también puede dar

lugar a efectos secundarios (p. ej., hipotensión). La fijación de ácidos biliares (p. ej., con colestiramina [4 g tres veces al día] o colesevelam [1,875 g dos veces al día]) está indicada en pacientes con malabsorción, sospechada o confirmada. La clonidina (0,1 mg al día en comprimido oral o parche dérmico) o antagonistas de 5-HT₃ (p. ej., ondansetrón, 4-8 mg tres veces al día) se añaden raramente al tratamiento con loperamida. Por su parte, el octreótido (50 µg s.c. tres veces al día 5 min antes de las comidas) puede usarse en pacientes en los que los agentes orales resultan ineficaces o son mal tolerados. Los antagonistas de 5-HT₃ (p. ej., alosetrón, en dosis orales de 0,5 a 1 mg hasta dos veces al día) resultan eficaces en el tratamiento de la diarrea carcinóide y del síndrome del intestino irritable con diarrea predominante, aunque debe reservarse para pacientes con diarrea grave resistente y la dosis debe ajustarse para evitar el estreñimiento.

TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD COLÓNICA

Estreñimiento

EPIDEMIOLOGÍA

El estreñimiento es un problema clínico frecuente, presente en aproximadamente el 20% de la población. En EE. UU. el porcentaje de personas que refieren la necesidad de realizar esfuerzos excesivos para el desarrollo de los movimientos intestinales alcanza el 40%.⁹

BIOPATOLOGÍA

En el estreñimiento funcional, el tránsito es normal y no hay trastornos de la evacuación. Los pacientes que lo padecen pueden experimentar dolor asociado al propio estreñimiento y pueden darse casos de solapamiento con un síndrome del intestino irritable con predominio de estreñimiento (cap. 128). En pacientes con estreñimiento por tránsito lento adquirido, no asociado a dilatación colónica, el número de células intersticiales de Cajal en las diferentes capas del colon se ve reducido en relación con el registrado en los controles.

El megarrecto y el megacolon idiopáticos pueden ser tanto congénitos como adquiridos y en ellos se sospecha un posible defecto en el sistema nervioso entérico. En el megacolon, el segmento dilatado muestra una contractilidad fásica normal pero un tono colónico disminuido, con hipertrofia del músculo liso y fibrosis de la muscular de la mucosa, el músculo circular y las capas musculares longitudinales.

Los defectos adquiridos del sistema nervioso entérico pueden dar lugar a estreñimiento en la enfermedad de Chagas (cap. 326), producida por infección del *Trypanosoma cruzi* y que da lugar a la destrucción de neuronas mientéricas. También se han notificado casos de aganglionosis adquirida con anticuerpos antineuronales circulantes, con o sin neoplasia asociada.

DIAGNÓSTICO

Es esencial distinguir un trastorno de la evacuación, también llamado obstrucción funcional del orificio de salida (tabla 127-2), del estreñimiento causado por tránsito lento o por otras causas. En un centro hospitalario de nivel avanzado, cerca del 25%

de los 1.411 pacientes con estreñimiento presentaba empeoramiento de la función de evacuación y el resto presentaba estreñimiento asociado a tránsito normal (en tal caso llamado estreñimiento funcional) o a tránsito colónico retardado (denominado entonces estreñimiento por tránsito lento). La tipificación de los pacientes con estreñimiento (fig. 127-3) se basa en la medición del tránsito con marcadores radiopacos o gammagrafía.

TABLA 127-2 SIGNOS CLÍNICOS INDICADORES DE UN TRASTORNO DE LA EVACUACIÓN

HISTORIA

Esfuerzo prolongado para expulsar las heces
Asunción de posturas inhabituales en el retrete para facilitar la expulsión de las heces
Apoyo en el perineo o digitación del recto o la vagina para facilitar el vaciamiento rectal
Incapacidad para expulsar el líquido de un enema
Estreñimiento tras colectomía subtotal para tratarlo

TACTO RECTAL (CON EL PACIENTE EN DECÚBITO LATERAL IZQUIERDO)

Inspección

Ano «prolapsado» hacia fuera en los intentos de simular el esfuerzo durante la defecación
El conducto anal desciende < 1 cm o > 4 cm durante los intentos de simular el esfuerzo durante la defecación
El perineo se abomba hacia abajo durante el esfuerzo y la mucosa rectal se prolapsa a través del ano

Palpación

El elevado tono del esfínter anal en reposo impide la penetración suave del dedo de exploración (en ausencia de afectación perianal que produzca dolor, p. ej., fisura anal)
La presión del esfínter anal durante la contracción voluntaria es mínimamente superior a la presión en reposo
El perineo desciende < 1 cm o > 4 cm durante los intentos de simular el esfuerzo durante la defecación
El músculo puborrectal palpable a través de la pared rectal posterior es sensible a la palpación
Prolapso de la mucosa palpable durante el esfuerzo
«Defecto» en la pared anterior del recto, indicativo de rectocele

MANOMETRÍA ANORRECTAL Y EXPULSIÓN DEL BALÓN (CON EL PACIENTE EN DECÚBITO LATERAL IZQUIERDO)

Tono en reposo medio del esfínter anal > 80 cmH₂O o presión de contracción > 240 cmH₂O
Fracaso en la expulsión del balón a pesar de la adición de 200 g de peso

RADIOGRAFÍA ABDOMINOPÉLVICA

Área de gas rectal > 9 cm²

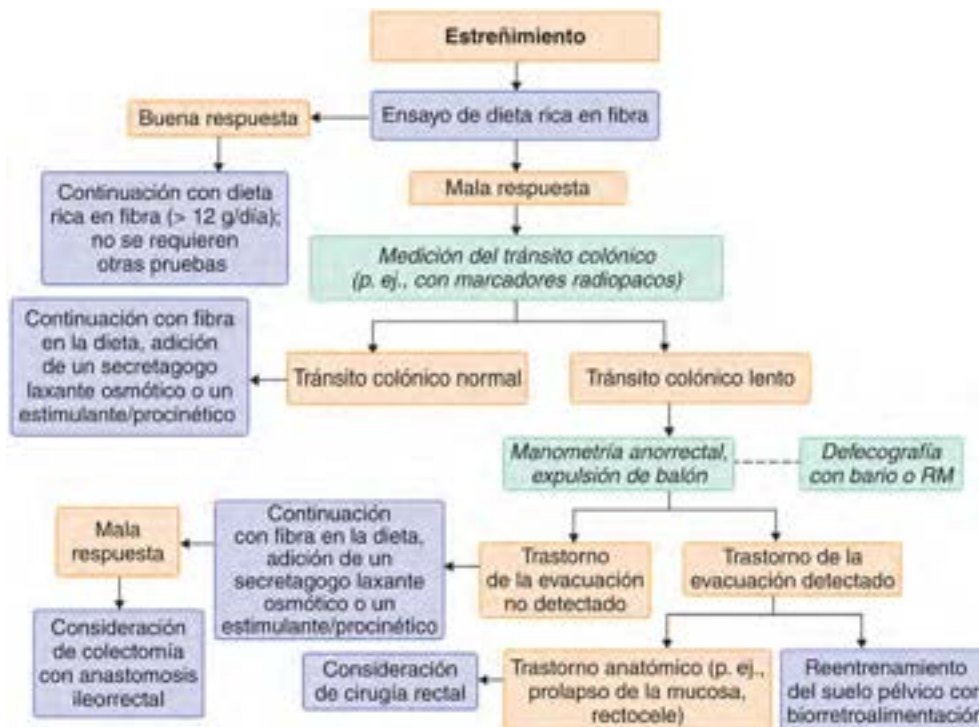


FIGURA 127-3. Algoritmo de tratamiento del estreñimiento.

TABLA 127-3 TRATAMIENTOS PARA EL ESTREÑIMIENTO CRÓNICO**ESTREÑIMIENTO IDIOPÁTICO****Agentes formadores de masa**

Psilio (10 g/día), metilcelulosa, policarbófilo cálcico, dextrina de trigo

Sustancias no absorbidas

PEG 3350 (17 g/día)

Lactulosa (20 g/día)

Hidróxido de magnesio (1 g/día)

Estimulantes

Bisacodilo (5-10 mg/día)

Sena (8,6 mg, 2 comprimidos/día)

Prucaloprida (1-2 mg/día)

Fármacos secretores

Lubiprostona (24 µg dos veces/día)*

Linaclotida (72, 145 o 290 µg/día)

Plecanatida (3 mg/día)

ESTREÑIMIENTO INDUCIDO POR OPIOIDES**Antagonistas de los receptores opioides**

Naloxegol (12,5-25 mg/día)

Naloxona/oxicodona (20/40 mg)

Metilnaltrexona (0,15 mg/kg s.c. cada 2 días durante 2 semanas o 4,5 mg orales/día)

*También indicada para el estreñimiento inducido por opioides.

PEG 3350, polietilenglicol con electrolitos.

Adaptado de Wald A. Constipation: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2016;315:185-191; and Nelson AD, Camilleri M. Chronic opioid induced constipation in patients with nonmalignant pain: challenges and opportunities. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;8:206-220.**TRATAMIENTO**

Tto

La ingesta de fibra diaria media es del orden de 12 g/día. En pacientes con estreñimiento asociado a tránsito normal una ingesta de 12 a 30 g/día resulta eficaz para aliviar el estreñimiento. Sin embargo, en los que padecen estreñimiento por tránsito lento, estreñimiento inducido por fármacos o trastornos de la evacuación, un suplemento de 30 g de fibra al día no produce mejora alguna. Un segundo paso consiste en añadir un laxante osmótico, como una sal de magnesio o una solución de polietilenglicol, para potenciar la retención luminal de líquidos por la acción de fuerzas osmóticas, para aumentar la fluidez y para facilitar el transporte aboral del contenido del colon. Las soluciones de polietilenglicol se emplean con frecuencia como tratamiento de primera línea.¹⁰ Si estas medidas no son suficientes, puede añadirse un agente procinético o estimulante, como el bisacodilo (de 5 a 10 mg cada 1 o 2 días) (tabla 127-3).¹¹

Nuevos medicamentos que aceleran el tránsito colónico comprenden la prucaloprida (1-2 mg/día), beneficiosa para el estreñimiento crónico,¹² la lubiprostona (24 µg dos veces al día), un activador del canal del cloro, y la linaclotida (72, 145 o 290 µg/día al día) o la plecanatida (3 mg),¹³ agonistas de la guanilato ciclasa C, que inducen secreción de cloruro y líquidos.¹⁴ Estos fármacos, al igual que el naloxegol (antagonista periférico de los opioides µ en dosis de 12,5 o 25 mg/día),¹⁵ la metilnaltrexona (0,15 mg/kg s.c. cada 2 días durante 2 semanas),¹⁶ la naldemedina (0,2 mg/día)¹⁷ y la combinación de oxicodona con naloxona (esta desplaza a la oxicodona de los receptores opioides µ en el intestino) son eficaces en el estreñimiento inducido por opiáceos como complicación de la enfermedad avanzada o el dolor no canceroso.¹¹

Cuando estos planteamientos no funcionan, el paciente ha de ser evaluado de nuevo para descartar un posible trastorno de la evacuación. Si este se detecta, los programas de tratamiento de biorretroalimentación con relajación muscular de los esfínteres anales y el suelo de la pelvis da lugar a una tasa de curación del estreñimiento del 70% o más. La respuesta a este programa de tratamiento se ve influida por las enfermedades comórbidas, tales como la posible coexistencia de trastornos de la alimentación o de diagnósticos de tipo psicológico o psiquiátrico.

Tratamiento quirúrgico

En pacientes cuyo estreñimiento no está asociado a un trastorno de la evacuación y que no responden a los tratamientos médicos más agresivos (incluidas las combinaciones aquí citadas), la colectomía subtotal con ileorrectostomía resulta eficaz para hacer que el estreñimiento remita. La colectomía laparoscópica con ileorrectostomía puede dar lugar a una tasa de resultados satisfactorios similar, con una menor morbilidad que la registrada en el caso de la colectomía abierta con ileorrectostomía.

Enfermedad de Hirschsprung**DEFINICIÓN**

La enfermedad de Hirschsprung se da en 1 de cada 5.000 nacidos vivos. Se caracteriza por la existencia de un segmento localizado de estrechamiento en el colon distal, debido a un fallo en el desarrollo a nivel local de los nervios intrínsecos del plexo mientérico.¹²

BIOPATOLOGÍA

En la enfermedad de Hirschsprung y en la pseudoobstrucción intestinal crónica, se ha detectado un déficit relativo de células intersticiales de Cajal KIT positivas. La mayoría de los casos familiares y esporádicos de enfermedad de Hirschsprung se asocian a mutaciones del oncogén *RET*, pero también se han descrito mutaciones de *EDNRB*, *GDNF* y *EDN3*. La enfermedad de Hirschsprung está bien caracterizada desde el punto de vista histológico, por la ausencia de células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso y por la presencia de troncos nerviosos hipertrofiados en el espacio que normalmente ocupan las células ganglionares. La deficiencia de los receptores del factor de crecimiento nervioso también contribuye a la disfunción de las capas musculares del colon en la enfermedad de Hirschsprung. Se cree que el estrechamiento y el defecto de relajación en el segmento aganglionar se deben a la carencia de neuronas que contienen óxido nítrico sintasa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Hirschsprung suele diagnosticarse al nacer debido a la incapacidad para eliminar el meconio o a la presencia de megacolon, aunque también puede identificarse durante la niñez por la presencia de retención fecal, estreñimiento o distensión abdominal. La aparición de síntomas o el diagnóstico después de los 10 años son infrecuentes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en el característico estrechamiento focal del colon, en la ausencia de reflejo inhibitorio rectoanal (la relajación de la presión del esfínter anal en reposo durante la distensión de un balón en el recto depende de la preservación natural y la maduración de los nervios intrínsecos en el intestino distal) y de la existencia de una muestra de biopsia rectal profunda que presente ausencia de neuronas submucosas con troncos nerviosos hipertrofiados.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento se centra en la escisión del segmento intestinal afectado o en un procedimiento de invaginación mediante el cual el intestino normal se anastomosa al recto, justo por encima de los esfínteres anales.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Camilleri M, McCallum RW, Tack J, et al. Efficacy and safety of relamorelin in diabetics with symptoms of gastroparesis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2017;153:1240-1250.
- Pasricha PJ, Yates KP, Sarosiek I, et al. Aprepitant has mixed effects on nausea and reduces other symptoms in patients with gastroparesis and related disorders. *Gastroenterology*. 2018;154:65-76.
- Nelson AD, Camilleri M, Chirapongathorn S, et al. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2017;66:1611-1622.
- Shin A, Camilleri M, Kolar G, et al. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT₄ agonists (prucalopride, velusetrag or naranopride) in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:239-253.
- Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and tolerability of guanylate cyclase-C agonists for irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:329-338.
- Miner Jr PB, Koltun WD, Wiener GJ, et al. A randomized phase III clinical trial of plecanatide, a uroguanylin analog, in patients with chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:613-621.
- Nee J, Zakari M, Sugarman MA, et al. Efficacy of treatments for opioid-induced constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1569-1584.
- Mehta N, O'Connell K, Giambone GP, et al. Efficacy of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation: a meta-analysis and systematic review. *Postgrad Med*. 2016;128:282-289.
- Hale M, Wild J, Reddy J, et al. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:555-564.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES FUNCIONALES: SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE, DISPEPSIA, DOLOR TORÁCICO ESOFÁGICO Y PIROSIS

EMERAN A. MAYER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

El síndrome del intestino irritable, la dispepsia funcional, el dolor torácico funcional de probable origen esofágico y la pirosis funcional se caracterizan por síntomas dolorosos y molestias crónicas y recidivantes referidos a la parte baja del abdomen, epigastrio y parte alta del abdomen y región retroesternal, respectivamente. Pertenecen a la familia de trastornos gastrointestinales (GI) funcionales (también conocidos como trastornos de las interacciones cerebrointestinales), que abarca un amplio espectro de alteraciones crónicas a menudo superpuestas y comunes a la población tanto adulta como pediátrica.¹ Al no existir ningún biomarcador específico de estas enfermedades, cada uno de los síndromes se clasifica según los síntomas y la ausencia de otros trastornos que los expliquen. A pesar de su pronóstico benigno, estas enfermedades merman la calidad de vida relacionada con la salud igual que las enfermedades orgánicas, como mínimo. La eficacia de los tratamientos farmacológicos es limitada y, por este motivo, su tratamiento incluye terapias cognitivo-conductuales, dietéticas y la medicina alternativa (cap. 34).

BIOPATOLOGÍA

A pesar del progreso en el esclarecimiento de los factores contribuyentes, la fisiopatología de los trastornos GI funcionales se sigue sin entender del todo. Un consenso creciente sugiere alteraciones en las interacciones bidireccionales entre el cerebro y el tubo digestivo (eje cerebrointestinal), con contribuciones variables de los factores periféricos (microbiota intestinal y sus metabolitos, activación inmunitaria de la mucosa, motilidad, ácidos biliares) y centrales (mayor percepción de las señales viscerales por el sistema nervioso central y respuesta aumentada al estrés). La señalización alterada del sistema nervioso al tubo digestivo a través del sistema nervioso autónomo puede modular la función esofagogastrointestinal, así como la composición microbiana y la función del intestino. Actualmente, cada trastorno GI funcional se define por criterios sintomáticos que abarcan diferentes subgrupos de pacientes con distintos patrones de disregulación del eje cerebrointestinal determinantes de anomalías variables en la motilidad, secreción, función inmunitaria o sensibilidad de las vísceras GI. Pese a esta heterogeneidad, estos trastornos comparten ciertos rasgos, como una mayor prevalencia femenina, una mayor sensibilidad al estrés, una mayor percepción de las señales viscerales, la coexistencia frecuente de trastornos psiquiátricos y de dolor crónico y la respuesta a tratamientos farmacológicos y no farmacológicos de carácter central.

Mayor percepción del dolor visceral

Del 30 al 70% de los pacientes con trastornos GI funcionales presentan una percepción anómala de los estímulos viscerales aferentes («hipersensibilidad visceral»), de modo que estímulos habitualmente inocuos, como las contracciones fisiológicas, las distensiones por el alimento o el gas, la estimulación química del intestino (sales biliares, moléculas señalizadoras microbianas), estómago o esófago (ácido clorhídrico, ácidos biliares), determinan una sensación de dolor o molestia. El estímulo puede consistir en la actividad peristáltica espontánea u obedecer a la distensión por el contenido luminal, sean alimento ingerido, líquidos, gas o heces. La hipersensibilidad visceral se acompaña, en ocasiones, de una sensación visceral que se refiere de forma anómala a una región corporal concreta, a menudo atípica y de mayor extensión, si se compara con la del resto de las personas. Muchos pacientes indican también una mayor percepción del dolor somático y estímulo auditivo, consistente con alteraciones generales en los sistemas de procesamiento sensorial y modulación.

Alteración de la capacidad de respuesta al estrés

Un rasgo esencial de todo trastorno GI funcional, que puede contribuir de manera decisiva a su génesis y a su exacerbación, es la respuesta autónoma y neuroendocrina anómala a los estresores psicosociales. Así, los episodios estresantes ocasionan, con más facilidad, dolor abdominal y alteran los hábitos intestinales de los pacientes con

síndrome del intestino irritable, en comparación con los controles sanos; el estrés se ha correlacionado con los síntomas intestinales y las visitas al médico. Los pacientes con trastornos GI funcionales describen un mayor número de episodios vitales estresantes que los controles sanos, incluida una mayor frecuencia e intensidad de acontecimientos adversos en las primeras etapas de la vida.

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

DEFINICIÓN

El síndrome del intestino irritable se caracteriza por dolor abdominal crónico y recurrente, asociado con la defecación o cambios del hábito intestinal; el diagnóstico exige, además, la ausencia de enfermedad orgánica detectable que pueda explicar la sintomatología² (tabla 128-1). Ante su elevada prevalencia en la población general, este síndrome puede coexistir con síndromes gastrointestinales orgánicos, por ejemplo, colitis ulcerosa (cap. 132), colitis microscópica y colágena (cap. 132) y celiaquía (cap. 131). Como consecuencia de esta comorbilidad, ciertos pacientes con colitis refieren una intensidad sintomática desproporcionada respecto al grado de inflamación de la mucosa, y muchos pueden continuar con síntomas similares a los del síndrome del intestino irritable una vez que se ha tratado satisfactoriamente la enfermedad inflamatoria intestinal u otro tipo de colitis. Por ejemplo, se estima que en torno al 40% de los pacientes con enfermedad de Crohn y el 30% de los pacientes con colitis ulcerosa con procesos en remisión cumplen los criterios diagnósticos de Roma para el síndrome del intestino irritable por dolor abdominal asociado a los hábitos intestinales alterados.³

Basándose en el hábito intestinal predominante autorreferido, el síndrome del intestino irritable se subdivide en síndrome del intestino irritable con diarrea, síndrome del intestino irritable con estreñimiento o síndrome del intestino irritable con hábitos intestinales mixtos. Otro subgrupo es el del síndrome del intestino irritable postinfeccioso, que incluye a pacientes con síntomas persistentes a pesar de la resolución de uno o más episodios de gastroenteritis bacteriana. Cuando los pacientes no cumplen los criterios de ninguno de estos subtipos, se incluyen en la categoría de síndrome del intestino irritable inespecífico.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome del intestino irritable es un trastorno frecuente y su prevalencia oscila entre el 5 y el 15% en todo el mundo. Como sucede con muchos trastornos relacionados de dolor funcional, se da más en las mujeres, con un cociente mujer:hombre en encuestas poblacionales de 2:1 a 2,5:1. En general, se admite que este síndrome aparece entre los 30 y los 50 años, pero también se observa a menudo entre los niños, si bien los síntomas se han atribuido tradicionalmente a un dolor abdominal recidivante.

La carga socioeconómica del síndrome del intestino irritable es considerable; estos pacientes se toman el triple de bajas laborales que los sujetos sin el síndrome; cerca del 8% se jubila prematuramente a causa de los síntomas. Se cree que el síndrome del intestino irritable da cuenta del 12% de las consultas en atención primaria y del 19% de las consultas a los gastroenterólogos. En EE. UU., el síndrome del intestino irritable genera 1.600 millones de dólares en costos directos y 19.200 millones de dólares en costos indirectos cada año.

TABLA 128-1 CRITERIOS DE ROMA IV PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

- Dolor abdominal recurrente (por lo menos, 1 día a la semana, de media, en los 3 últimos meses) con síntomas desde, al menos, 6 meses antes y asociado a dos o más de los siguientes criterios:
 - Relacionado con la defecación
 - Asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones
 - Asociado con un cambio en la forma (aspecto) de la deposición
 Síntomas que respaldan, de manera acumulativa, el diagnóstico de síndrome del intestino irritable
 - Frecuencia anormal de deposiciones: ≤ 3 deposiciones por semana o > 3 deposiciones al día
 - Forma anormal de las heces: heces voluminosas/duras o sueltas/acuosas
 - Esfuerzo para defecar
 - Urgencia defecatoria
 - Sensación de defecación incompleta
 - Emisión de moco
 - Meteorismo o sensación de distensión abdominal
- Ausencia de síntomas de alarma:
 - Síntomas a la edad ≥ 50 años
 - Pérdida involuntaria de peso
 - Hematoquecia o melena
 - Dolor nocturno o paso de heces
 - Anemia
 - Masa abdominal palpable o linfadenopatía
 - Prueba positiva para sangre oculta en las heces
 - Antecedentes familiares de cáncer colorrectal o enfermedad inflamatoria intestinal
 - Celiaquía

BIOPATOLOGÍA

El síndrome del intestino irritable es el trastorno GI funcional más frecuente y mejor estudiado. No existe acuerdo general sobre su fisiopatología, aunque cada vez es más aceptada la pauta de que se trata de un trastorno de las interacciones cerebrointestinales,⁴ con anomalías periféricas y centrales interrelacionadas.

Alteraciones de la motilidad y de las secreciones gastrointestinales

La motilidad GI del 25 al 75% de los pacientes con síndrome del intestino irritable se diferencia de manera cuantitativa, pero no cualitativa, de la de los controles sanos, aunque las diferencias halladas no resultan suficientemente fiables para tomarlas como marcadores diagnósticos. Por ejemplo, el 45% de los enfermos con síndrome del intestino irritable diarreico muestra un tránsito acelerado por el colon, así como contracciones propulsivas de gran amplitud con más frecuencia que en los controles. Estas ondas propulsivas de gran amplitud se correlacionan con los retortijones abdominales y podrían representar el mecanismo subyacente de la urgencia, diarrea e incontinencia fecal de este subgrupo de pacientes. En cambio, el 25% de los enfermos con síndrome del intestino irritable con estreñimiento presenta un tránsito lento por el colon. El 30% de los enfermos, cuyo dolor abdominal se exacerba después de las comidas, muestra respuestas exageradas o prolongadas de la motilidad del colon a la ingesta (respuesta gastrocólica). Entre los posibles factores que contribuyen a las variaciones del ritmo intestinal cabe citar la disregulación del sistema nervioso autónomo, las anomalías en la secreción y absorción intestinales de agua y electrolitos y en la síntesis y secreción de los ácidos biliares.

La activación de las contracciones y secreciones del intestino posterior inducida por el estrés agudo está mediada por vías parasimpáticas sacras; los pacientes con síndrome del intestino irritable tienen una activación mayor de estas vías en respuesta a los estresores intensos del laboratorio. La suprarregulación crónica de la actividad simpática y parasimpática sacra puede determinar cambios neuroplásticos en los mecanismos de las dianas periféricas intestinales, incluido el sistema nervioso entérico.

La permeabilidad intestinal se ve influida por el espesor del moco intestinal y la tensión de la capa epitelial. La evidencia avala la permeabilidad intestinal aumentada en un subgrupo de pacientes con síndrome del intestino irritable, aunque la relación con los síntomas no está clara. Los metabolitos de la microbiota intestinal, las infecciones GI y el estrés psicológico crónico debilitan la función de la barrera epitelial, y una dieta baja en fibra puede determinar el adelgazamiento de la capa de moco en personas propensas.

Las células enterocromafines de la cara basolateral del epitelio intestinal liberan serotonina en respuesta a señales lumbales, como ácidos biliares, tránsito del contenido intestinal y productos microbianos. La serotonina estimula los nervios aferentes vagales y las neuronas entéricas que intervienen en la secreción y motilidad. Los ácidos grasos de cadena corta y los ácidos biliares secundarios producidos por los microbios intestinales también estimulan la síntesis de serotonina. Una liberación excesiva de serotonina por parte de las células enterocromafines después de una comida puede contribuir a aumentar la motilidad y la secreción en pacientes con síndrome del intestino irritable con diarrea.

Subgrupos de pacientes con síndrome del intestino irritable muestran alteraciones de la composición microbiana intestinal, incluyendo disminución de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y relaciones aumentadas entre Firmicutes y Bacteroidetes. La disbiosis del intestino delgado (sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado) quizás contribuya a la sintomatología de algunos pacientes, sobre todo de los que tienen predominio de meteorismo, en cuyo caso el tratamiento con antibióticos no reabsorbibles alivia de manera transitoria los síntomas.

Las alteraciones en la síntesis y secreción de los ácidos biliares pueden incrementar la secreción de líquidos y los patrones de motilidad. Los alimentos que pueden desencadenar los síntomas son los productos lácteos, los productos derivados del trigo y los azúcares fermentables.

Genética

De acuerdo con ciertos estudios sobre pacientes con síndrome del intestino irritable existe una agregación familiar, y del 22 al 57% de los trastornos GI funcionales muestra posibilidad de herencia genética. Los estudios de asociación de los genes candidatos señalan la posible asociación con los polimorfismos de los genes relacionados con los sistemas señaladores del eje cerebrointestinal, como la fisiología de los ácidos biliares, la serotonina, la noradrenalina y el factor liberador de corticotropina. Los factores epigenéticos, incluida la influencia del estrés en edad temprana y de los metabolitos microbianos intestinales, están identificados como un modulador importante del riesgo de desarrollar síndrome del intestino irritable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS**Síntomas**

La mayoría de los enfermos atendidos por médicos de atención primaria presenta síntomas leves, y la mayor parte de los atendidos por gastroenterólogos, síntomas moderados o graves. La localización de los síntomas abdominales del síndrome del intes-

tino irritable varía mucho, aunque el dolor suele referirse a la parte baja del abdomen. El dolor, que ocurre sobre todo cuando el paciente está despierto, suele agravarse con las emociones o el estrés, la falta de sueño o la toma de alimentos, pero estos factores agravantes no se dan en todos los casos. Los síntomas abdominales se relacionan, por definición, con la defecación, y la mayor parte de los pacientes observan al menos una mejoría temporal con las deposiciones.

Los pacientes con síndrome del intestino irritable, incluso aquellos con una sintomatología leve, sufren más síntomas psicológicos y trastornos psiquiátricos (cap. 369), como trastornos de ansiedad (p. ej., trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de angustia y síndrome de estrés postraumático), depresión, somatización, hipocondría y fobias. La prevalencia de los trastornos psiquiátricos coexistentes puede elevarse hasta el 40% o incluso hasta más del 90% entre los enfermos que acuden a centros de atención terciaria y es más baja en las consultas de atención primaria.

Los enfermos con síndrome del intestino irritable exhiben una prevalencia de fibromialgia (cap. 258) y migraña (cap. 370) 3 o más veces mayor que la de los pacientes sin este síndrome. Además, el síndrome del intestino irritable coexiste a menudo con el síndrome de fatiga crónica y el 60% o más de estos últimos enfermos manifiestan síntomas de intestino irritable. La cistitis intersticial, la prostatitis crónica (cap. 120), el dolor pélvico crónico y los trastornos temporomandibulares también se asocian a menudo con este síndrome.

Estas asociaciones entre el síndrome del intestino irritable y otros trastornos y síntomas se producen más entre las mujeres; no obstante, todos los pacientes con este síndrome acuden a los médicos de atención primaria con problemas no GI 3 veces más que las personas sanas. Además, a menudo refieren síntomas extraintestinales, como dispareunia, fatiga, pérdida de energía, impotencia, polaquiuria, dolor de espalda y dismenorrea.

DIAGNÓSTICO

Los criterios de Roma IV (v. tabla 128-1) permiten establecer el diagnóstico del síndrome del intestino irritable sin necesidad de pruebas complementarias extensas.⁵ Se barajarán otros diagnósticos si los síntomas despiertan al paciente del sueño, no guardan relación con la defecación ni con la ingesta de alimentos, son constantes o no se alivian con ninguna intervención fisiológica. El adelgazamiento involuntario es raro en el síndrome del intestino irritable, salvo entre los pacientes con depresión (cap. 369) o trastornos de la alimentación (cap. 206), y su presencia obliga a investigar una causa orgánica de base. Otros rasgos que suscitan preocupación y alarma, por la posible existencia de un diagnóstico diferente y grave, son las deposiciones sanguinolentas, la anemia y los antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer de colon o celiaquía.

La revisión cuidadosa de la medicación y de los suplementos dietéticos revela, a veces, el agente etiológico, ya que muchos medicamentos bajo receta producen estreñimiento y ciertos suplementos dietéticos dan lugar a la ingestión inadvertida de laxantes. Algunos elementos de la dieta rara vez causan síntomas de síndrome del intestino irritable, pero la malabsorción de lactosa se puede evaluar a través de la anamnesis o de un breve ensayo de una dieta sin lactosa y debe excluirse un trastorno celíaco (cap. 131). La evaluación psicosocial breve ayuda a detectar factores de riesgo para el dolor crónico, como episodios traumáticos en las primeras etapas de la vida o somatización, así como factores que pueden desencadenar o exacerbar los síntomas, del tipo de ansiedad, depresión y estrés vital importante.

En el síndrome del intestino irritable, la exploración física suele ser normal si bien, en ocasiones, se provoca dolor con la palpación del abdomen, sobre todo en el cuadrante inferior izquierdo, o bien un colon sigmoide palpable y doloroso. El tacto rectal de los pacientes con síndrome del intestino irritable con predominio de estreñimiento y disfunción defecatoria asociada a veces denota una contracción paradójica del músculo puborrectal o un descenso menor del suelo pélvico cuando se estimula la deposición.

Pruebas diagnósticas

El estudio diagnóstico de una persona menor de 50 años que cumple los criterios de Roma IV y que, por lo demás, se encuentra sana debe ser mínimo y estar guiado por la presentación concreta (fig. 128-1). Sigue existiendo controversia en torno a la solicitud de un hemograma con velocidad de sedimentación o de estudios de la función tiroidea; pero no resulta rentable obtener estos análisis en todos los casos de sospecha de síndrome del intestino irritable.⁶ El cribado serológico de la celiaquía (cap. 131) se solicitará a los pacientes con un síndrome con predominio diarreico o mixto, a aquellos con antecedentes familiares de celiaquía y a los que presenten síntomas desencadenados por alimentos que contengan gluten. Para pacientes con diarrea persistente, debe realizarse una prueba de aliento (cap. 131) para evaluar la malabsorción de hidratos de carbono. La biopsia de colon en busca de una colitis colágena o microscópica (cap. 131) se planteará en caso de diarrea grave y persistente. En pacientes con estreñimiento y una exploración rectal que indique posible disineria del suelo pélvico, debe recomendarse una manometría anorrectal. El inicio de los síntomas después de los 50 años y la presencia de sangrado rectal o adelgazamiento inesperado constituyen indicaciones de la colonoscopia para descartar un cáncer colorrectal (cap. 184). Las molestias abdominales bajas que ocurren con la menstruación o que se asocian al adelgazamiento exigen una

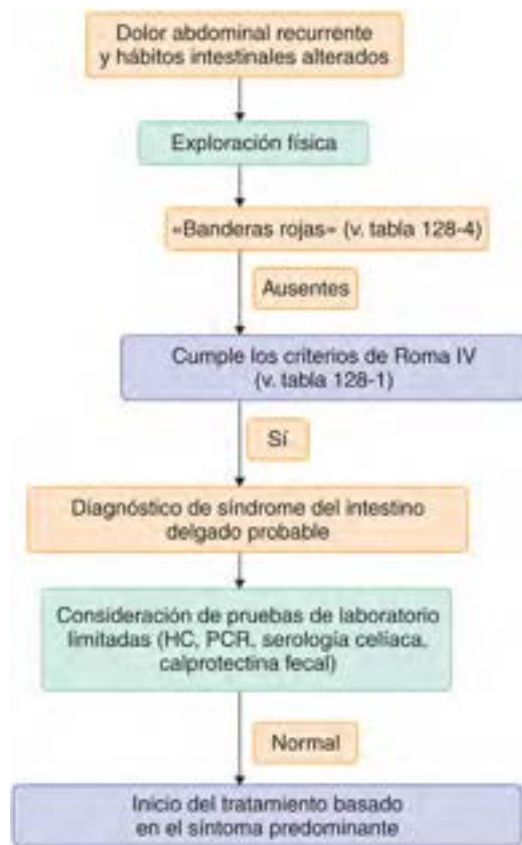


FIGURA 128-1. Algoritmo para el diagnóstico del síndrome del intestino irritable. Los pacientes con síndrome del intestino irritable presentan dolor abdominal recurrente y hábitos intestinales alterados. Inicialmente, debe obtenerse una historia clínica detallada para evaluar otras alteraciones con presentaciones similares. La exploración física en pacientes con síndrome del intestino irritable suele ser normal, aunque algunos pacientes pueden presentar en ocasiones dolor abdominal leve, habitualmente localizado en el abdomen inferior. En pacientes con estreñimiento crónico debe efectuarse una exploración rectal, con objeto de evaluar la disinergia del suelo pélvico. En pacientes cuyos síntomas son acordes con los criterios de Roma IV y no presentan síntomas de alarma («banderas rojas»; v. tabla 128-4), el diagnóstico de síndrome del intestino irritable es muy probable, pero no puede confirmarse hasta que se descarten otros diagnósticos. El médico puede, a continuación, solicitar un número limitado de pruebas de laboratorio, para excluir otros cuadros similares al síndrome del intestino irritable. El tratamiento debe iniciarse con prontitud, basándose en los síntomas predominantes del paciente. CRP, proteína C reactiva; HC, hemograma completo.

exploración ginecológica. Si los síntomas de diarrea tienen una evolución corta, vale la pena descartar una giardiasis (cap. 330) o una infección por especies de *Campylobacter* (cap. 287), pero no está indicado el análisis fecal de todos los pacientes con diarrea.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del síndrome del intestino irritable con predominio diarreico o con hábitos intestinales mixtos abarca las enfermedades inflamatorias intestinales (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colágena o microscópica) (caps. 131 y 132), la celiacía (cap. 131), las infecciones y el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (cap. 131), los síndromes de malabsorción (incluida la intolerancia a la lactosa) (cap. 131), la malabsorción de sales biliares (cap. 131) y la insuficiencia pancreática (cap. 135) o los tumores malignos (incluidos los tumores neuroendocrinos [cap. 219] y el adenocarcinoma colorrectal [cap. 184]). El diagnóstico diferencial del síndrome del intestino irritable con predominio de estreñimiento comprende la inercia colónica, las manifestaciones GI de la enfermedad de Parkinson, la pseudoobstrucción, la contracción paradójica del suelo de la pelvis o la obstrucción de la salida pélvica por causas estructurales como el prolapso rectal, el rectocele o una enfermedad de Hirschsprung de segmento corto.

TRATAMIENTO

Tto

Principios generales

El objetivo del tratamiento sintomático es normalizar el hábito intestinal y reducir el dolor abdominal, en parte ofreciendo al paciente una explicación biológica plausible de sus síntomas y tranquilizándolo, puesto que los síntomas son reales y el pronóstico favorable. Las modificaciones dietéticas y del estilo de

vida pueden ser útiles y deben considerarse como abordaje de primera línea. La medicación específica se dirige a los síntomas particulares, como estreñimiento, diarrea y dolor abdominal (tabla 128-2).

Relación médico-paciente y educación del paciente

Las relaciones médico-paciente revisten la máxima importancia para el tratamiento del síndrome del intestino irritable y de otros trastornos GI funcionales.⁷ A muchos pacientes les han dicho con anterioridad que todos sus síntomas eran «inventados» y han despreciado sus molestias. El médico debe escuchar y entender el trastorno y las preocupaciones del paciente, porque este pide al médico que valide su sintomatología como real. El enfermo con un trastorno GI funcional suele visitar al médico cuando experimenta un nuevo brote de los síntomas habituales; conviene identificar los factores desencadenantes, sobre todo los estresores psicosociales y, en menos ocasiones, las infecciones gastrointestinales.

Hay que ofrecer al paciente una explicación minuciosa de sus síntomas y de su relación con alteraciones en las interacciones cerebriointestinales, que incluya la evolución natural del trastorno y su pronóstico favorable. Los enfermos a los que no se informa debidamente realizan más visitas a los centros de atención sanitaria, mientras que, cuando se explica la información diagnóstica y pronóstica, suelen disminuir los síntomas. Luego, el médico fijará objetivos realistas a corto y largo plazo, como métodos que se adapten a los síntomas no susceptibles de tratamiento. A menudo, el paciente se beneficia si participa en su tratamiento; por ejemplo, puede llevar un diario sintomático. Aparte de que otorga al enfermo una sensación de control, este diario sintomático ayuda a detectar creencias erróneas, así como hábitos de vida o factores dietéticos que exacerban los síntomas; los cambios de los hábitos, basados en esta información, pueden aliviar la sintomatología.

Modificación dietética

Muchos pacientes con este tipo de trastornos funcionales, sobre todo aquellos con síndrome del intestino irritable y dispepsia funcional, se quejan de que ciertos alimentos exacerban sus síntomas. Otros refieren que los síntomas se desencadenan por cualquier tipo de alimento, incluso un sorbo de agua. La sensibilidad percibida hacia los alimentos guarda relación con una serie de factores, como las respuestas condicionadas de miedo por la ansiedad anticipatoria, la ingesta de alimentos en general, el volumen de la comida o la sensibilidad a ciertos nutrientes. Por ejemplo, la fibra de salvado insoluble habitualmente agrava los síntomas, pero la fibra soluble en forma de cáscara de psilio (*psyllium*) es a menudo beneficiosa.⁸ Una dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) reduce de manera eficaz los síntomas de intestino irritable en algunos pacientes,⁹ aunque el uso a largo plazo de este tipo de dietas es poco práctico y se asocia a efectos negativos para la salud.¹⁰ Ciertos pacientes con síndrome del intestino irritable refieren que los síntomas se exacerban con los alimentos muy grasos, los productos lácteos, los alimentos que producen gas, los alimentos que contienen gluten, el alcohol y la cafeína. Es importante que el paciente sepa que no existe ninguna dieta universal que mejore los síntomas a largo plazo.⁸ De cualquier forma, el ensayo terapéutico de una dieta sin lactosa o sin gluten ayuda en algunas ocasiones, incluso si no existe una intolerancia a la lactosa evidente o una celiacía documentable. No obstante, si estas modificaciones de la dieta no reducen de forma sistemática los síntomas, el paciente debería volver a tomar los alimentos excluidos.

Tratamiento farmacológico

Medicación frente a las alteraciones del ritmo intestinal y el meteorismo

El tratamiento farmacológico del síndrome del intestino irritable debe planearse en función del síntoma predominante del paciente. En el síndrome del intestino irritable con estreñimiento, los laxantes osmóticos (p. ej., polietilenglicol o lactulosa) o los estimulantes secretores (p. ej., lubiproston [8 mg dos veces al día] o linaclotida [290 µg al día])¹¹ pueden ser útiles. Los suplementos dietéticos de fibra suelen incrementar los síntomas de gas, flatulencia y meteorismo y no deben emplearse como tratamiento de primera línea.

Para el síndrome del intestino irritable con diarrea suele administrarse loperamida (generalmente 4-8 mg/día), que reduce la urgencia y las deposiciones incontrolables. La eluxadolina (75 mg dos veces al día) es también eficaz, aunque se deben usar dosis inferiores en pacientes con colecistectomía previa.¹² El antagonista de los receptores 5-HT₃ alosetrón (0,5 a 1 mg por vía oral dos veces al día) es eficaz en clínica, pero solo se administrará a los pacientes con diarrea grave que no respondan a los demás tratamientos debido a sus efectos secundarios poco frecuentes, pero potencialmente graves.

La manipulación de la flora intestinal con antibióticos (rifaximina, 550 mg tres veces al día durante 2 semanas)¹³ ayuda en algunos casos, sobre todo si hay síntomas de meteorismo y diarrea, y la repetición de la dosis de rifaximina también ha demostrado ser efectiva. No obstante, no debe administrarse rifaximina como primera medida o como tratamiento prolongado, ya que se desconocen sus efectos a largo plazo sobre la microbiota intestinal. La evidencia clínica respalda el uso de probióticos y prebióticos¹⁴ y de aceite de menta frente a los síntomas no dolorosos, pero la tasa de respuesta es baja. Algunos pacientes utilizan laxantes de origen vegetal, como el aloe o los productos de la raíz de ruibarbo.

Antidepresivos y psicoterapia

Las dosis bajas de antidepresivos tricíclicos (p. ej., nortriptilina, amitriptilina o imipramina, empezando con dosis tan bajas como 5 mg y aumentando de forma

TABLA 128-2 MEDICACIÓN EMPLEADA PARA TRATAR EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE (SII)*

SÍNTOMAS Y MEDICACIÓN	DOSIS INICIAL	DOSIS RECOMENDADA	EFECTOS SECUNDARIOS FRECUENTES O GRAVES	GRADO DE EVIDENCIA		APROBADO POR LA FDA	
				PARA EL SÍNTOMA	PARA EL SII	PARA EL SÍNTOMA	PARA EL SII
ESTREÑIMIENTO							
Laxantes[†] y estimulantes de la secreción[‡]							
Polietilenglicol 3350	17.000 mg/día	70.000 mg/día	Diarrea, meteorismo, retortijones	+++	-		
Lactulosa	10.000-20.000 mg/día	20.000-40.000 mg/día	Diarrea, meteorismo, retortijones	+++	-		
Lubiprostona		8 µg, dos veces al día	Náuseas, diarrea, cefalea, dolor y molestias abdominales	+++	++	Sí [§]	Sí
Linaclotida		145.000 mg/día	Diarrea, dolor abdominal, meteorismo	+++	+++	Sí	Sí
DIARREA							
Eluxadolina		75-100 mg, dos veces al día	Estreñimiento, disfunción del esfínter de Oddi, pancreatitis	++	+	Sí	Sí
Loperamida	2 mg		Estreñimiento	+++		Sí	
Alosetrón	0,5-1 mg dos veces al día		Estreñimiento, colitis isquémica (rara)	-	+++	No	Sí [¶]
METEORISMO							
Antibióticos							
Rifaximina		550 mg tres veces al día durante 14 días	Dolor abdominal, diarrea, alteración del gusto	+	++	No	Sí
Antiespasmódicos							
Aceite de menta		1-2 cápsulas, tres veces al día	Pirois náuseas, vómitos	+	+	No	No
Probióticos**							
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624		1 cápsula al día	Ninguno	+	+	No	No
<i>Bifidobacterium animalis</i>		1 envase dos veces al día					
DOLOR							
Antidepresivos tricíclicos^{††}			Sequedad de boca, mareos, aumento de peso				
Amitriptilina	10 mg al acostarse	10-75 mg al acostarse		++	+	No	No
Desipramina	10 mg al acostarse	10-75 mg al acostarse		++	+	No	No
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina^{‡‡}			Disfunción sexual, cefalea, náuseas, sedación, insomnio, mareos, sudoración, síntomas de abstinencia				
Paroxetina		10-60 mg/día		-	+	No	No
Citalopram		5-20 mg/día		+	+	No	No
Fluoxetina		20-40 mg/día		+	-	No	No
Inhibidores no selectivos de la recaptación^{§§}			Náuseas, sequedad de boca, cefalea, mareos				
Duloxetina	30 mg/día	60 mg/día		++	-	Sí	No

*Esta no es una lista exhaustiva, pero contiene la medicación fundamental, de la que existe evidencia extraída de estudios clínicos bien diseñados acerca de su eficacia frente a los síntomas globales del síndrome del intestino irritable o frente a síntomas aislados (p. ej., estreñimiento, diarrea o dolor y molestias abdominales). En la columna sobre evidencia, + denota cierta evidencia proveniente de, al menos, un estudio controlado; ++, una evidencia moderada de varios estudios controlados o de metaanálisis de estos estudios; +++, una evidencia sólida de estudios clínicos bien diseñados y controlados; y -, ninguna evidencia. FDA, Food and Drug Administration de EE. UU.

[†]Existen multitud de laxantes osmóticos e irritativos, incluidas fibras, de carácter publicitario.

[‡]La lubiprostona está aprobada por la FDA para tratar el estreñimiento crónico (24 µg dos veces al día) y el estreñimiento por síndrome del intestino irritable (8 µg dos veces al día) en mujeres ≥ 18 años.

[§]La linaclotida está aprobada por la FDA para tratar el estreñimiento crónico (145 µg/día) y el síndrome del intestino irritable con estreñimiento (290 µg/día).

[¶]El uso de alosetrón está restringido, debido a sus efectos secundarios, a mujeres con síndrome del intestino irritable grave con predominio de diarrea que no responda a otra medicación. La rifaximina es un fármaco aprobado por la FDA para la diarrea por síndrome del intestino irritable, en dosis de 550 mg tres veces al día durante 14 días. Los pacientes que experimentan recidiva pueden volver a ser tratados hasta 2 veces más con la misma pauta.

^{**}Existen muchos probióticos de venta sin receta, que no se enumeran. Align es un probiótico con efecto beneficioso sobre los síntomas del síndrome del intestino irritable de acuerdo con un estudio aleatorizado y controlado de alta calidad.

^{††}Se dispone de multitud de antidepresivos tricíclicos con efectos secundarios y perfiles de efectos secundarios distintos. En la lista aparecen los dos antidepresivos tricíclicos prescritos con más frecuencia.

^{‡‡}Existen muchos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Solo se enumeran los que han sido evaluados en ensayos aleatorizados para el síndrome del intestino irritable.

^{§§}Se dispone de varios inhibidores no selectivos de la recaptación, incluyendo venlafaxina, desvenlafaxina y levomilnaciprán. No obstante, ninguno de ellos se ha evaluado en ensayos aleatorizados para el síndrome del intestino irritable.

gradual hasta un máximo de 75 mg al acostarse, si se toleran) se usan con frecuencia para tratar el síndrome del intestino irritable basándose en datos según los cuales uno de cada cuatro enfermos se beneficia. El efecto terapéutico tarda desde unos días hasta 2 semanas; si no se obtiene ningún efecto beneficioso con 75 mg una vez al día o si aparecen efectos secundarios importantes, se suspenderá el tratamiento. La amitriptilina ayuda sobre todo a los pacientes en los que predominan el dolor abdominal y la diarrea y a aquellos con problemas del sueño, pero, si aparecen efectos secundarios, se ensayarán otros tricíclicos.

Para mejorar el cumplimiento terapéutico al máximo y disminuir los efectos secundarios, se informará al paciente sobre la justificación del tratamiento elegido (es decir, el objetivo es tratar el dolor y no los síntomas psiquiátricos) y se le informará del riesgo mucho más bajo de efectos secundarios con las dosis bajas, en comparación con las dosis psiquiátricas plenas.

Si el tratamiento se dirige contra la depresión o los trastornos de ansiedad asociados, se ensayará un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). En estos casos, se planteará una combinación de un antidepresivo tricíclico en dosis bajas con un ISRS en dosis terapéuticas plenas (v. tabla 128-2) o bien el uso de un inhibidor no selectivo de la recaptación (IRSN) como la duloxetina, el milnaciprán o la venlafaxina.⁹

La terapia cognitivo-conductual basada en la relajación, el cambio de las creencias y el autocontrol puede reducir los síntomas gastrointestinales de la mitad de los enfermos como mínimo. Las formas nuevas de terapia cognitivo-conductual, como la terapia de contacto mínimo o la terapia asistida por Internet, con o sin medicación adicional, son rentables si se encuentran accesibles. La eficacia de la hipnoterapia se ha documentado en varios estudios controlados.

PRONÓSTICO

La evolución natural del síndrome del intestino irritable se caracteriza por períodos de exacerbación seguidos de la correspondiente remisión, pero casi la mitad de los enfermos acaba asintomática. Los pacientes con trastornos psiquiátricos asociados tienen menos probabilidad de experimentar una remisión en los síntomas de este síndrome.

DISPEPSIA FUNCIONAL

El diagnóstico de la dispepsia funcional, al igual que el de otras enfermedades de esta naturaleza, se basa en síntomas superiores específicos (tabla 128-3 y e-tabla 128-1) en ausencia de enfermedad orgánica. Estos síntomas consisten en dolor epigástrico, ardor epigástrico, plenitud posprandial y saciedad precoz. También puede aparecer meteorismo abdominal y náuseas, aunque son menos específicos y no se consideran síntomas cardinales de la dispepsia funcional. Los síntomas se solapan con las manifestaciones atípicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERG; cap. 129), y en los estudios previos sobre la dispepsia funcional es posible que se haya incluido, por error, a enfermos con síntomas atípicos de ERG.

De acuerdo con los criterios de Roma IV, la dispepsia funcional comprende dos síndromes diferenciados, que pueden solaparse en la práctica clínica. La mayoría de los pacientes se clasifican como afectados por síndrome de dificultad posprandial, que se define como plenitud posprandial molesta y saciedad precoz, siempre relacionadas con las comidas. Un síndrome de dispepsia funcional menos frecuente es el síndrome de dolor epigástrico, definido como dolor y ardor epigástricos recurrentes. El síndrome de dolor epigástrico puede dividirse en síndrome de dificultad posprandial relacionado con las comidas y síndrome de dolor epigástrico no relacionado con las comidas (v. e-tabla 128-1). Cabe destacar que la dispepsia es un síntoma abdominal, que debe distinguirse de la pirosis (v. más adelante), que se percibe en el tórax y es atribuible al esófago. La utilidad clínica de estos subgrupos suscita polémica, puesto que ambas entidades se superponen a menudo en un mismo paciente. Más aún, la correlación entre la fisiopatología con ciertos patrones sintomáticos distintivos no se ha confirmado.

EPIDEMIOLOGÍA

La dispepsia funcional es un trastorno común, con una prevalencia del 3 al 10% según los criterios de Roma IV y hasta del 40% si se aplican otros menos rigurosos. Los datos indican que menos del 15% de los pacientes con dispepsia funcional son diagnosticados

realmente de manera correcta. Por ejemplo, a muchos pacientes se les asignan otros trastornos gastrointestinales, como la ERGE, a pesar de que no responden al tratamiento de supresión ácida. La carga socioeconómica de la dispepsia funcional es considerable; estos enfermos sufren el triple de bajas laborales que los pacientes con úlcera duodenal. En el Reino Unido, del 2 al 5% de las visitas de atención primaria y más del 10% de los gastos en medicación de atención primaria están ligados a la dispepsia funcional. Casi la mitad de las personas con dispepsia funcional solicita asistencia sanitaria para estos síntomas en algún momento de su vida. En EE. UU., el diagnóstico, el tratamiento y el absentismo laboral asociados a la dispepsia funcional cuestan 18.400 millones de dólares al año, según los cálculos.

El dolor o la molestia en la parte alta del abdomen generalmente se relacionan con la parte alta del tubo digestivo, pero realmente la «dispepsia» quizás se relacione con una alteración intestinal. Un tercio de los enfermos con dispepsia funcional presentan síntomas simultáneos de síndrome del intestino irritable y aproximadamente el 40% de los pacientes con este síndrome también notifican síntomas de dispepsia funcional, lo que sugiere mecanismos fisiopatológicos compartidos. Es más, no es rara una transición a lo largo del tiempo entre estos dos síndromes en un mismo enfermo. Esta transición de pacientes entre categorías diagnósticas diferentes hace dudar de la noción según la cual estas entidades sintomáticas constituyen, en realidad, síndromes fisiopatológicos diferentes. Comparados con los pacientes con una enfermedad GI orgánica que no pone en riesgo la vida, aquellos con dispepsia funcional presentan puntuaciones más altas de ansiedad, pero no de depresión o neuroticismo.

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de la dispepsia funcional no se conoce bien y se han propuesto mecanismos tanto centrales como periféricos. Es verdad que la mayor percepción de los estímulos gástricos fisiológicos puede resultar un mecanismo esencial, pero aún se desconoce la importancia del ácido gástrico, las infecciones agudas y crónicas de la mucosa gástrica y la dismotilidad gastroduodenal. Hasta la fecha, las tentativas para clasificar los subtipos de dispepsia funcional sobre la base de alteraciones fisiopatológicas o sobre los síntomas predominantes han resultado vanas.

Los pacientes con altos niveles de ansiedad es más probable que sean diagnosticados de dispepsia funcional, mientras que la depresión no es un factor de riesgo. La hipersensibilidad visceral es frecuente en la dispepsia funcional, al igual que en el síndrome del intestino irritable; a menudo los pacientes refieren dolor y molestias con un volumen de distensión gástrica menor que los controles sanos o los pacientes con dispepsia de causa orgánica. Se ha descrito también una sensibilidad química a la capsaicina. Es probable que el aumento sensorial central de los estímulos dolorosos y no dolorosos contribuya a la hipersensibilidad gástrica hallada. Así, la presencia de lípidos en el duodeno acrecienta la sensibilidad de los pacientes con dispepsia funcional a la distensión con un balón gástrico, en comparación con los controles. Esta modulación anómala de los umbrales de percepción gástrica a la distensión por los lípidos presentes en una zona distante respalda la noción de un mecanismo central y se corresponde con la observación clínica de que los alimentos grasos empeoran los síntomas de estos enfermos. Además, casi la mitad de los pacientes con dispepsia funcional presenta patrones alterados de referencia viscerosomática del dolor en respuesta a la distensión con un balón gástrico. Algunos pacientes son hipersensibles al ácido intraduodenal o intraanal.

En un pequeño subgrupo de pacientes, la infección crónica por *Helicobacter pylori* (cap. 130) quizá se relacione con la dispepsia funcional. Aproximadamente el 20% de los enfermos con dispepsia funcional experimenta los síntomas después de un episodio agudo de una gastroenteritis presuntamente viral o bacteriana o de una infección por *Giardia* (cap. 330).

Las alteraciones de la motilidad gastroduodenal, incluyendo el retraso del vaciamiento gástrico, se dan en algunos casos de dispepsia funcional, si bien la escasa concordancia entre los síntomas y la dismotilidad se opone a un vínculo fisiopatológico. La ansiedad, la depresión, la somatización y el estrés contribuyen a la intensidad de los síntomas y a su impacto en la calidad de vida.

La agregación familiar comunicada de dolor abdominal en pacientes con dispepsia funcional puede implicar un posible papel de factores genéticos o patógenos asociados a las primeras etapas de la vida. La eosinofilia duodenal y la infiltración de mastocitos son también potenciales factores contribuyentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Se sospecha que la dispepsia es funcional a partir de una historia clínica compatible con los criterios de Roma IV (v. tabla 128-3 y e-tabla 128-1) y de la ausencia de signos de alarma (tabla 128-4).¹⁰ La presencia de ansiedad, en particular de ansiedad asociada a los síntomas y los síntomas del síndrome del intestino irritable aumentan la probabilidad de una dispepsia funcional. Los antiinflamatorios no esteroideos, el alcohol y ciertos alimentos pueden inducir síntomas dispépticos. Los antecedentes psicosociales desvelan, a veces, estresores subyacentes que contribuyen a los síntomas.

La exploración física suele ser normal, salvo por dolor durante la palpación del epigastro. Contrariamente a la gastroparesia, no es característico el bazuqueo indicativo de un retraso del vaciamiento gástrico. Para confirmar el diagnóstico de dispepsia funcional

TABLA 128-3 CRITERIOS DE ROMA IV PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL*

1. Uno o más de los siguientes síntomas molestos:
Plenitud posprandial
Saciedad precoz
Dolor epigástrico
Ardor epigástrico
2. Ausencia de pruebas de enfermedad estructural (contrastada por endoscopia alta) que puedan explicar los síntomas

*Estos criterios deben satisfacerse durante los 3 últimos meses, y el inicio de los síntomas ha de remontarse hasta 6 meses antes del diagnóstico por lo menos.

E-TABLA 128-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ROMA IV PARA SUBGRUPOS DE PACIENTES CON DISPEPSIA FUNCIONAL*

SÍNDROME DE DIFICULTAD POSPRANDIAL

Uno o dos de los síntomas molestos siguientes al menos 3 días por semana:

1. Plenitud posprandial (lo suficientemente intensa como para afectar a las actividades usuales)
2. Saciedad precoz

CRITERIOS SINTOMÁTICOS

1. También pueden estar presentes dolor o ardor epigástrico posprandial, meteorismo epigástrico, eructos excesivos y náuseas
2. Los vómitos justifican la consideración de otro diagnóstico
3. La pirosis no es un síntoma dispéptico, pero a menudo coexiste
4. Los síntomas que son aliviados por la evacuación de heces o gases en general no deben considerarse parte de la dispepsia

SÍNDROME DE DOLOR EPIGÁSTRICO

Debe incluir al menos uno de los siguientes síntomas molestos al menos 1 día a la semana:

1. Dolor epigástrico (lo suficientemente intenso como para afectar a las actividades usuales)
2. Ardor epigástrico (lo suficientemente intenso como para afectar a las actividades usuales)

CRITERIOS SINTOMÁTICOS

1. El dolor puede ser inducido por ingestión de una comida, aliviado por ella o producirse en ayunas
2. También pueden estar presentes meteorismo epigástrico posprandial, eructos excesivos y náuseas
3. Los vómitos persistentes es probable que indiquen otro trastorno
4. La pirosis no es un síntoma dispéptico, pero a menudo coexiste
5. El dolor no cumple los criterios de dolor biliar
6. Los síntomas que son aliviados por la evacuación de heces o gases en general no deben considerarse parte de la dispepsia

*Los criterios deben haberse cumplido durante los últimos 3 meses, con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico.

TABLA 128-4 SÍNTOMAS DE ALARMA ASOCIADOS A NEOPLASIA MALIGNA GASTROINTESTINAL SUBYACENTE

Pérdida de peso involuntaria
 Dispepsia de nuevo desarrollo después de los 55 años
 Disfagia
 Vómitos persistentes
 Cualquier hemorragia gastrointestinal manifiesta, hematemesis o melena
 Antecedentes familiares de cáncer esofágico o gástrico
 Anemia ferropénica
 Masa abdominal o ganglio linfático palpable

se requiere una endoscopia alta para excluir malignidad, gastropatía, úlceras pépticas y esofagitis. No obstante, si no hay ningún signo de alarma, las pruebas invasivas solo están indicadas para una minoría de los pacientes con síntomas, por ejemplo, los mayores de 50 años con síntomas de reciente comienzo o cambiantes o los casos con mala respuesta al tratamiento inicial. La detección de *H. pylori* (cap. 130) se puede realizar a través del antígeno fecal, la prueba de aliento con urea marcada o una biopsia gástrica.

Diagnóstico diferencial

Las causas orgánicas frecuentes de dispepsia son la enfermedad por reflujo gastroesofágico (cap. 129) y la enfermedad ulcerosa péptica (cap. 130). Cerca del 30% de los enfermos con dispepsia funcional muestra un retraso leve o moderado del vaciamiento gástrico, que, sin embargo, resulta más característico en caso de gastroparesia diabética o idiopática (cap. 127). Los vómitos diferidos de alimentos sin digerir son típicos de estas formas de gastroparesia, pero no de la dispepsia funcional. Los cánceres gástricos y esofágicos (cap. 183) también pueden manifestarse por síntomas de dispepsia, aunque muchas menos veces. Los trastornos pancreatobiliares (caps. 135 y 146) (incluida la pancreatitis crónica o el cáncer de páncreas) también remedan la dispepsia en alguna ocasión.

TRATAMIENTO

Tto

La infección por *H. pylori*, si está presente, debe erradicarse (cap. 130) y a continuación se revisa la sintomatología.¹¹ Si los síntomas se resuelven tras la erradicación de *H. pylori* y la respuesta al tratamiento persiste, los pacientes tienen dispepsia asociada a *H. pylori*. Debido a que del 10 al 15% de los enfermos con dispepsia funcional responde al tratamiento supresor de ácido, las

modalidades de tratamiento de primera línea comprenden los antagonistas de los receptores de histamina (H_2) (p. ej., famotidina, 20 mg dos veces al día) y los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, 20 mg al día).¹² Los pacientes jóvenes que responden bien a un ensayo con inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 129-1) o la erradicación de *H. pylori* (v. tabla 130-4) no precisan más estudios, salvo que se detecten signos de alarma.

Sin embargo, una parte mayoritaria de los pacientes no responde al tratamiento de supresión ácida. Si los síntomas persisten, deben considerarse los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas (p. ej., amitriptilina, desipramina o imipramina, de 10 a 50 mg al acostarse) (fig. 128-2), ya que entre el 60 y el 70% de los pacientes con dispepsia funcional responden a ese tratamiento.¹² Si el enfermo sufre una depresión o ansiedad concomitantes, se barajará la combinación de dosis bajas de un tricíclico con dosis plenas de un ISRS o el uso de un IRSN (v. tabla 128-2).¹²

No se han investigado los beneficios de la terapia cognitivo-conductual, la hipnosis y la acupuntura frente a la dispepsia funcional en estudios de alta calidad. Sin embargo, estas terapias parecen razonables si el enfermo no responde a la farmacoterapia. Los procinéticos, como la domperidona o la acotiamida, poseen un beneficio incierto y no están aprobados en esta indicación por la Food and Drug Administration de EE. UU.

Pronóstico

Como ocurre con todos los trastornos funcionales, el pronóstico de la dispepsia funcional es benigno. No obstante, un porcentaje alto de los pacientes (del orden del 40%) continúan teniendo dispepsia persistente, alrededor del 40% desarrollan otra enfermedad GI funcional y solo el 20% alcanzan la completa resolución de los síntomas.

DOLOR TORÁCICO FUNCIONAL DE PROBABLE ORIGEN ESOFÁGICO Y PIROSIS FUNCIONAL

DEFINICIÓN

El dolor torácico funcional de probable origen esofágico (tabla 128-5) es un dolor crónico e inexplicable en la línea torácica media. Para efectuar el diagnóstico, hay que descartar las causas cardíacas, el reflujo gastroesofágico (caps. 45 y 129) y trastornos de la motilidad esofágica conocidos (acalasia, esclerodermia). La pirosis funcional se define como malestar o dolor retroesternal ardiente que persiste durante al menos 3 meses, sin que exista ERGE ni un trastorno de la motilidad esofágica.¹³

EPIDEMIOLOGÍA

El dolor torácico funcional es bastante frecuente y las tasas de prevalencia se elevan hasta el 25%, distribuyéndose por igual entre ambos sexos. Parece que la prevalencia disminuye con el envejecimiento. La mayoría de los pacientes que acuden al médico por

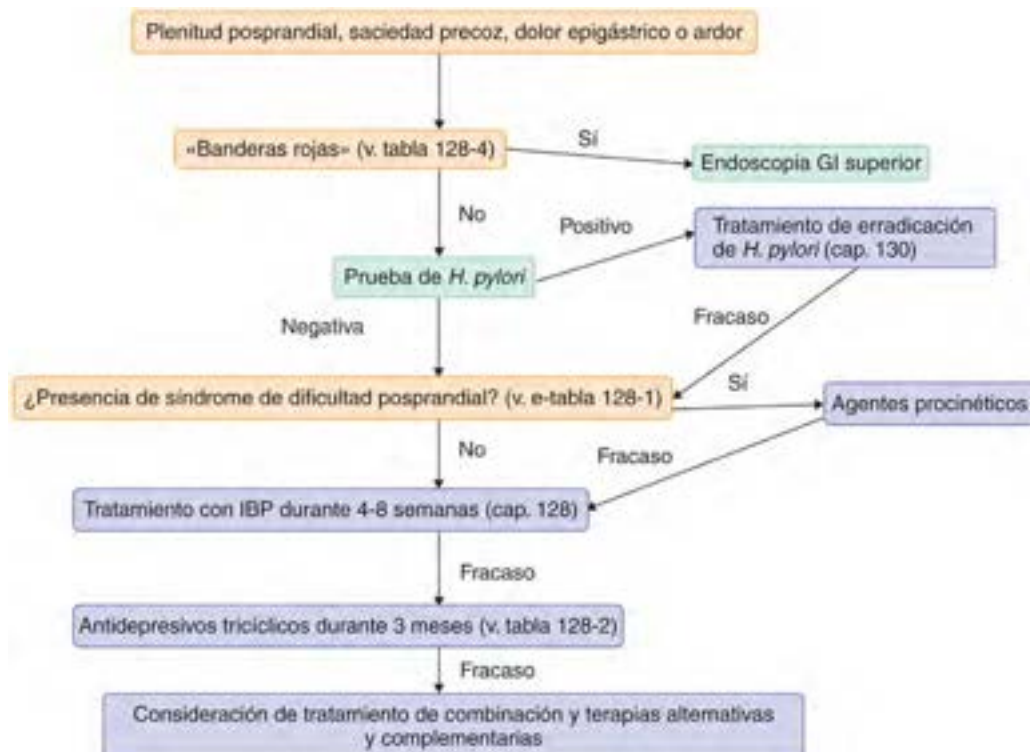


FIGURA 128-2. Algoritmo para la dispepsia funcional. Abordaje recomendado para pacientes que presentan dolor epigástrico, plenitud posprandial y saciedad precoz, que cumplen los criterios diagnósticos de Roma IV para la dispepsia funcional y que carecen de síntomas de alarmas (v. tabla 128-4). En un contexto de fracaso del tratamiento, el médico debe reevaluar todos los hallazgos clínicos y de laboratorio, a fin de determinar si otras pruebas diagnósticas pueden aportar beneficios para valorar en el paciente causas alternativas de los síntomas.

TABLA 128-5 CRITERIOS DE ROMA IV PARA EL DIAGNÓSTICO DEL DOLOR TORÁCICO FUNCIONAL DE PROBABLE ORIGEN ESOFÁGICO*

Deben incluir todos los siguientes:

- Dolor o molestia retroesternal en el tórax; deben descartarse las causas cardíacas
- Ausencia de síntomas esofágicos asociados, como pirosis o disfgia
- Ausencia de evidencia de que el reflujo gastroesofágico o la esofagitis eosinofílica son la causa del síntoma
- Ausencia de trastornos esofágicos motores importantes (p. ej., acalasia/obstrucción del flujo de salida esofágico-gástrico, espasmo esofágico difuso, esófago en martillo hidráulico, peristaltismo ausente)

*Estos criterios deben satisfacerse durante los 3 últimos meses, y los síntomas se habrán iniciado como mínimo 6 meses antes del diagnóstico, con una frecuencia de, al menos, una vez por semana.

un dolor torácico agudo (v. tabla 45-2) presenta un dolor de origen extracardiaco y, en muchas ocasiones, es un dolor torácico funcional. Los factores de riesgo para el dolor torácico funcional no están bien definidos, pero comprenden una edad relativamente joven, adversidades durante la infancia y antecedentes de otros trastornos gastrointestinales funcionales. Una vez que aparecen los síntomas, persisten durante más de 6 meses en más de la mitad de los pacientes. No obstante, incluso después del diagnóstico inicial, muchos pacientes con dolor crónico son sometidos a pruebas diagnósticas cardíacas reiteradas y prescindibles. Algunos enfermos con un dolor torácico funcional exhiben crisis asociadas de ansiedad o angustia, pero es rara la derivación formal para el tratamiento psicológico. Comparados con los enfermos con un dolor torácico conocido de causa cardíaca, aquellos con dolor funcional experimentan una merma mayor de la calidad de vida relacionada con la salud en los dominios de salud mental y vitalidad. Estos datos hacen pensar en un vínculo entre la alteración psíquica y el dolor torácico funcional, al menos en un subgrupo de pacientes.

La *pirosis funcional* está descrita en el 20% de los enfermos estudiados en un centro de referencia terciario por pirosis refractaria a los inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, se ignora su prevalencia en la población general.

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del dolor torácico funcional y de la pirosis funcional no se conoce bien, aunque la hipersensibilidad visceral, la alteración de la motilidad esofágica y los factores psicológicos podrían contribuir. Un elevado número de casos muestra una sensibilidad mayor a la distensión esofágica con un balón. A menudo, estos hallazgos enfermos perciben más la infusión intraesofágica de ácido. El origen de estos hallazgos no está claro y se ha atribuido a alteraciones en el procesamiento central de las señales sensoriales del esófago (incremento sensorial central). Además, un subgrupo de los pacientes con dolor torácico funcional muestra alteraciones de la motilidad esofágica, más hipersensibilidad visceral o no. La mayor contracción de la musculatura esofágica se ha considerado largo tiempo el origen del dolor torácico, aunque esta hipótesis no se haya demostrado de manera reproducible en ningún estudio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con dolor torácico funcional refieren un dolor característico de la isquemia miocárdica o un dolor con características atípicas para la isquemia (caps. 45 y 62). El dolor suele localizarse en la zona retroesternal, pero está descrita su irradiación al brazo y al cuello. No se desencadena por el esfuerzo y persiste en ocasiones durante horas. Algunas veces, la nitroglicerina administrada en la fase aguda alivia a los pacientes con un espasmo esofágico concomitante. El enfermo describe la molestia con adjetivos variados y estas descripciones no se diferencian de las de una angina de pecho.

Los pacientes con pirosis funcional, que, a diferencia de la dispepsia, se siente en el pecho en lugar de en el abdomen, se quejan de ardor característico casi siempre desencadenado por la toma de alimentos y el estrés psicosocial y refractario al tratamiento supresor del ácido con inhibidores de la bomba de protones. Por definición, el estudio endoscópico y la monitorización del pH esofágico resultan negativos.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes que acuden con un dolor torácico (cap. 45) sospechoso de angina (cap. 62) requieren una evaluación cardíaca inmediata. Si el estudio cardíaco inicial es negativo, las causas del dolor torácico funcional se clasifican en función de los datos de la historia clínica (tabla 128-6); la repetición de las pruebas cardíacas ante un dolor recidivante posee un rendimiento escaso. Las manifestaciones clínicas, como la asociación con ciertos alimentos o la localización del dolor, permiten diferenciar las causas inducidas por el ácido de las no asociadas a este. Los pacientes con un dolor llamativo en la pared torácica que se acentúa con la palpación o cuyo dolor varía con el movimiento suelen experimentar un dolor osteomuscular más que esofágico (cap. 45). El resto puede tener un dolor de origen esofágico (cap. 129) y se divide en los casos con síntomas de alarma, del tipo de adelgazamiento, disfgia progresiva o anemia, y los casos sin síntomas de

TABLA 128-6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL DOLOR TORÁCICO FUNCIONAL

CAUSAS ESOFÁGICAS ORGÁNICAS

Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Acalasia
Esofagitis inducida por virus o por medicamentos
Esofagitis eosinofílica

CAUSAS NO GASTROINTESTINALES

Dolor torácico de origen cardíaco
Dolor en la pared torácica
Enfermedad pulmonar
Crisis de angustia

alarma. La endoscopia alta está indicada si existen signos de alarma, pero su rendimiento es menor en caso contrario.

TRATAMIENTO

Tto

Muchos pacientes con un dolor torácico o pirosis funcionales presentan una ERGE (cap. 129) atípica y se les debe administrar inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, 20 mg al día) de prueba.¹⁴ Si el enfermo responde a un ciclo de inhibidores de la bomba de protones administrados diariamente durante 1-2 semanas, es probable que sus síntomas guarden relación con el ácido y precise tratamiento de ERGE. Si la respuesta es equívoca, se puede prolongar la prueba con los inhibidores de la bomba de protones durante 4-8 semanas y plantear una endoscopia o una monitorización del pH durante 24 h.

Si el paciente no responde a un inhibidor de la bomba de protones, puede existir un trastorno de la motilidad esofágica o hipersensibilidad visceral. Los trastornos de la motilidad esofágica (cap. 129), como las contracciones de gran amplitud («esófago en cascanueces») o el espasmo esofágico difuso, se detectan mediante manometría esofágica de alta resolución por más que la concordancia entre los síntomas y los datos de la manometría resulte baja y obligue a efectuar esta prueba solo en casos seleccionados tras el consejo del gastroenterólogo.

Los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas (p. ej., amitriptilina, imipramina o desipramina, 10 a 50 mg al día) pueden aliviar el dolor torácico y la pirosis funcionales, sobre todo de los pacientes con posible hipersensibilidad visceral. Hay que abordar los síntomas psíquicos asociados por vía farmacológica (adición de un IRSR al antidepresivo tricíclico o ensayo con un IRSN [v. tabla 128-2]) o mediante un enfoque cognitivo-conductual. Incluso sin un diagnóstico psiquiátrico específico, la respiración abdominal, la reducción del estrés basada en el *mindfulness* o la terapia cognitivo-conductual pueden ser beneficiosas.

La hipervigilancia y el miedo a una cardiopatía del paciente con dolor torácico funcional debe afrontarse de manera explícita y hay que subrayar la importancia del estudio cardíaco negativo. Si el dolor torácico funcional responde a un ensayo con inhibidores de la bomba de protones, el paciente deberá mantener este tratamiento o recibir medicación alternativa supresora del ácido. La duración óptima del tratamiento se desconoce, si bien parece razonable retirar la medicación a modo de prueba y observar si el paciente permanece asintomático durante unos meses.

PRONÓSTICO

La evolución natural del dolor torácico funcional no se conoce bien, probablemente porque la mayoría de los pacientes se someten a estudio cardíaco y luego dejan de evaluarse sus síntomas. No obstante, tanto el dolor torácico funcional como la pirosis funcional poseen un pronóstico favorable, por más que los síntomas persistan y sigan mermando la calidad de vida en algunos casos.

Grado
A

Bibliografía de grado A

1. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(suppl 1):S2-S26.
2. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, et al. A randomized controlled trial comparing the low FOD-MAP diet vs. modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1824-1832.
3. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;146:67-75.
4. Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, et al. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:499-509.
5. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med.* 2016;374:242-253.

- A6. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151:1113-1121.
- A7. Schumann D, Klose P, Lauche R, et al. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2018;45:24-31.
- A8. Kulak-Bejda A, Bejda G, Waszkiewicz N. Antidepressants for irritable bowel syndrome—a systematic review. *Pharmacol Rep*. 2017;69:1366-1379.
- A9. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11. CD011194.
- A10. Ford AC, Luthra P, Tack J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66:411-420.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

129

ENFERMEDADES DEL ESÓFAGO

GARY W. FALK Y DAVID A. KATZKA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANATOMÍA Y FISIOLÓGIA NORMALES

El esófago, que presenta una longitud media de 27 cm, es un tubo muscular hueco, formado por las capas mucosa, submucosa y muscular y que carece de capa serosa. La mucosa es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado que experimenta una transición a epitelio cilíndrico en la unión gastroesofágica. La capa muscular del esófago está compuesta por músculo estriado en el tercio superior y por músculo liso en los dos tercios inferiores. Estos componentes musculares están dispuestos como una capa circular interna y una longitudinal externa. Entre las capas musculares circular y longitudinal se sitúa el plexo de Auerbach (mientérico), mientras que el plexo de Meissner se localiza en la submucosa e inerva la capa muscular de la mucosa. El esófago está unido por un esfínter esofágico superior proximal y un esfínter esofágico inferior distal. El esfínter esofágico superior contiene contribuciones funcionales precedentes del músculo constrictor inferior de la faringe proximalmente y del cricofaríngeo distalmente. Por su parte, el esfínter esofágico inferior es anatómica e histológicamente indistinguible del esófago inferior. La irrigación de la porción cervical procede de ramas de la arteria tiroidea inferior. El segmento intratorácico del esófago recibe su irrigación de las arterias bronquiales y de ramas directas de la aorta, mientras que su porción abdominal es irrigada por las arterias gástrica izquierda y frénica inferior. El drenaje venoso sigue la irrigación arterial en las porciones cervical y abdominal, mientras que el esófago torácico drena al sistema ácigos y hemiacigos. De forma análoga, el drenaje linfático del esófago es segmentario, de modo que la porción cervical drena a los ganglios linfáticos cervicales profundos, la porción torácica lo hace a los ganglios mediastínicos superiores y posteriores y la porción abdominal drena a los ganglios linfáticos gástricos y celíacos.

Las funciones motoras del esófago se centran en el transporte del bolo alimentario desde la orofaringe hasta el estómago y en evitar que el alimento retroceda al propio esófago una vez que ha pasado al estómago. El esfínter esofágico superior y el tercio esofágico proximal componen la primera porción del órgano. El esfínter esofágico superior, que mide aproximadamente de 2 a 4 cm de longitud, está innervado por abajo por el nervio laríngeo recurrente y por arriba por el plexo faríngeo. Las capas musculares cierran la luz esofágica y acortan el esófago a fin de facilitar el transporte hacia delante a través del esófago proximal. Una vez que el alimento atraviesa dicho esófago proximal pasa a sus dos tercios distales, donde el peristaltismo se consigue mediante contracción muscular secuencial mediada por la interacción de neurotransmisores inhibidores y excitadores. El peristaltismo puede ser primario, es decir, iniciado por una deglución, o secundario, si es estimulado por reflujo del contenido gástrico. Aunque los mecanismos locales se encargan del control de la mayor parte de la función motora esofágica, la aferencia vagal es importante en el esófago distal, en el que las miopatías del músculo liso y neuropatías autónomas pueden inducir disfunción. El esófago distal está separado del estómago por el esfínter esofágico inferior, de unos 4 o 5 cm de longitud y funcionalmente diferenciado, ya que mantiene una zona de alta presión tónica. Este esfínter se relaja casi por completo tras la deglución a fin de permitir el paso de alimento y, a continuación, recupera su tono para actuar como barrera contra el reflujo. Asimismo,

se relaja transitoriamente con fenómenos normales, como los eructos o el vómito. El nervio vago, la acetilcolina y el óxido nítrico influyen en el tono, aunque el tono del esfínter esofágico inferior se ve afectado por el diafragma crural cuando el esófago atraviesa el hiato diafragmático.

Pruebas de función esofágica

Entre las pruebas de función esofágica se cuentan la esofagografía con bario, la manometría esofágica de alta resolución y la prueba de impedancia esofágica. La esofagografía con bario (cap. 124) aporta información tanto anatómica como fisiológica sobre lesiones lumbinales, tales como neoplasias malignas, úlceras, divertículos, hernia de hiato y estenosis; sobre lesiones intramurales, como leiomiomas, y sobre lesiones extrínsecas, como las producidas por compresión vascular (aorta, aurícula derecha, arteria subclavia) o lesiones sólidas (neoplasia pulmonar, adenopatía), que ejercen presión sobre el esófago. La radiología es también una excelente herramienta para el estudio de los patrones de motilidad como el peristaltismo, con material de contraste líquido o sólido, y para la visualización precisa del modo en el que el bolo alimentario pasa a través del esófago, en vez de considerar la afectación de la función ante los cambios de presión o impedancia.

La manometría esofágica de alta resolución mide los cambios de presión generados por la contracción de la pared esofágica y los cambios de tono a través de varios sensores que registran de manera simultánea la presión desde la faringe hasta el esfínter esofágico inferior. La impedancia esofágica detecta el movimiento del bolo intraluminal a través de la conductancia registrada entre electrodos introducidos a través de un catéter; la conductancia depende de la sustancia que está en contacto con cada electrodo. El aire, que es un mal conductor de la corriente eléctrica, dará valores de impedancia elevados, mientras que los líquidos deglutidos o refluídos, que son excelentes conductores de la electricidad, generarán señales de baja impedancia. A partir de tales mediciones, la dirección y velocidad del transporte del aire y el bolo alimentario ayudan a evaluar la función peristáltica y el reflujo de contenido gástrico ácido y no ácido. La impedancia también puede reflejar la permeabilidad mucosa esofágica específica de sitio, proporcionando una mejor perspectiva de la integridad de la mucosa y de la enfermedad en alteraciones inflamatorias o metaplásicas.

Síntomas de enfermedad esofágica

El síntoma más frecuente de enfermedad esofágica es la pirosis, definida como sensación de ardor subesternal. El dolor torácico sin pirosis característica se registra en numerosas alteraciones esofágicas, como el reflujo gastroesofágico, y en trastornos del movimiento, como la acalasia. Sin embargo, el dolor esofágico e incluso la pirosis pueden resultar indistinguibles de una angina cardíaca (cap. 45), por lo que se ha de prestar atención cuando un paciente expuesto a riesgo de enfermedad arterial coronaria refiere pirosis por primera vez.

La disfagia, o dificultad para deglutir, es otro síntoma destacado de la enfermedad esofágica. La disfagia solo con alimentos sólidos tiende a presentarse en el caso de lesiones estructurales, que causan constricción esofágica, mientras que la disfagia tanto con sólidos como con líquidos es más habitual en los trastornos de la motilidad. En general, los pacientes con disfagia orofaríngea refieren una sensación de «adherencia» del alimento en la garganta o incapacidad para hacer avanzar el bolo alimentario de la boca a la faringe. Asimismo, refieren la necesidad de efectuar varios movimientos de deglución hasta que consiguen hacer pasar el bolo. Dado que los pares craneales que suelen controlar la fase inicial de la deglución también son responsables de otras funciones, entre los síntomas asociados a la disfagia orofaríngea cabe mencionar la salivación, la disartria (por disfunción lingual), la regurgitación nasal (por ausencia de sellado de las fosas nasales) o la tos con aspiración (por ausencia de elevación y cobertura del vestíbulo laríngeo). La disfagia inducida por anomalías en el cuerpo del esófago es referida en ocasiones al tórax o el cuello, por lo que su localización no se correlaciona con la de la enfermedad. La disfagia da lugar asimismo a una amplia diversidad de adaptaciones conductuales, tales como alimentación lenta, aversión a ciertas comidas, evitación de alimentos sólidos duros o ingesta de gran cantidad de líquido con las comidas sólidas.

La regurgitación, otro síntoma esofágico característico, puede describirse como sensación de que el alimento retrocede hacia el tórax o, de manera más evidente, hasta la boca. Cuando la regurgitación se produce al principio de la comida, puede ser indicio de lesión proximal. Si tiene lugar al final de la comida, se correlaciona con alguna anomalía de la motilidad, como la acalasia.

La impactación de alimento es un síntoma esofágico extremo. Cuando sobreviene en la orofaringe, los pacientes pueden desarrollar el denominado síndrome «del asador», en el que el bolo alimentario compactado obstruye o comprime la tráquea. En lesiones esofágicas más distales, la impactación puede producirse en cualquier momento de la comida, generalmente por causas mecánicas. Los pacientes experimentan dolor torácico súbito y sensación de adherencia del alimento, generalmente sólido, como carne, verduras y hortalizas crudas o bolas de arroz pegajosas. Si la impactación es completa, los pacientes que no pueden tragar las secreciones están expuestos a riesgo de aspiración, ruptura y perforación esofágicas.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

DEFINICIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico al esófago produce síntomas o complicaciones problemáticas.

EPIDEMIOLOGÍA

Se cree que la ERGE, definida como al menos un episodio semanal de pirosis o regurgitación ácida, presenta una prevalencia que oscila entre el 10 y el 20% en los países occidentales y se sitúa en torno al 5% en los asiáticos. La prevalencia también tiende a ser mayor en Norteamérica que en Europa, y, en este continente, es más alta en los países septentrionales que en los meridionales. Entre los factores de riesgo de ERGE se cuentan la obesidad, sobre todo la obesidad central, y, posiblemente, la edad avanzada. También se ha detectado un componente genético, ya que la ERGE es más frecuente en pacientes con antecedentes familiares, y también es más común en gemelos monocigotos que en dicigotos.

BIOPATOLOGÍA

El esófago está protegido de los efectos perjudiciales del contenido gástrico refluído por una barrera antirreflujo en la unión gastroesofágica, por los mecanismos de aclaramiento esofágico y por los factores de defensa epitelial. La barrera antirreflujo está constituida por el esfínter esofágico inferior, el diafragma crural, el ligamento frenoesofágico y el ángulo de His, como consecuencia del cual la entrada del esófago en el estómago es oblicua. La unión del esfínter esofágico inferior al diafragma crural determina un aumento de la presión durante la inspiración y cuando se eleva la presión intraabdominal. La perturbación de los mecanismos normales de defensa induce cantidades patológicas de reflujo.

El reflujo del contenido gástrico del estómago al esófago tiene lugar en personas sanas, si bien en ellas el contenido gástrico refluído es eliminado a través de un proceso desarrollado en dos etapas: la eliminación del volumen refluído por medio del peristaltismo y la neutralización de pequeñas cantidades de ácido residual por la débil alcalinidad de la saliva. En personas sanas normales, el reflujo fisiológico se registra sobre todo cuando el esfínter esofágico inferior se relaja de manera transitoria en ausencia de deglución, debido a un reflejo de mediación vagal que es estimulado por la distensión gástrica. En pacientes con ERGE, la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior o una presión en reposo baja del mismo puede generar regurgitación, en especial cuando aumenta la presión intraabdominal.

Una hernia de hiato, que determina la separación espacial axial y vertical entre los efectos mutuamente potenciadores de los pilares diafragmáticos y el esfínter esofágico inferior, predispone a episodios de reflujo incrementando la amplitud de la abertura de la unión gastroesofágica y disminuyendo la presión del esfínter esofágico inferior. El resultado de ello es una mayor exposición del esófago a los ácidos y contenidos gástricos, con más episodios de reflujo durante la relajación fisiológica transitoria de dicho esfínter y/o el incremento de la presión gástrica. Las hernias también actúan como depósito del contenido gástrico cuando los mecanismos normales de aclaramiento esofágico producen atrapamiento de líquidos en el saco herniario. Este contenido puede refluir al esófago cuando el esfínter esofágico inferior se relaja durante la deglución subsiguiente.

Las personas normales también disponen de una bolsa de ácido no taponada en el cardias gástrico que escapa a los efectos de taponamiento de las comidas en el período posprandial. Esta región es una fuente de reflujo posprandial y puede explicar la inflamación crónica detectada en el cardias y la porción distal del esófago. Esta bolsa de ácido es más común y larga en los enfermos con reflujo, si se compara con las personas sanas. El desplazamiento de la bolsa de ácido hacia la hernia de hiato parece aumentar, además, el reflujo ácido de los pacientes con ERGE.

El aumento de la grasa intraabdominal, que acompaña a la obesidad, eleva la presión intragástrica, que aumenta el gradiente de presión gastroesofágica y la frecuencia de relajación transitoria del esfínter esofágico inferior, predisponiendo así a la migración del contenido gástrico hacia el esófago. Además, la obesidad favorece la separación espacial del diafragma crural y del esfínter esofágico inferior, predisponiendo a las personas obesas a la hernia de hiato. El síndrome metabólico (cap. 216), que se asocia con obesidad, también fomenta el daño esofágico en la ERGE de forma independiente.

Los mecanismos de defensa normales basados en el peristaltismo y la saliva también pueden verse deteriorados. La disfunción peristáltica se asocia a una mayor gravedad de la esofagitis y el aclaramiento peristáltico ineficaz puede registrarse cuando la amplitud de las contracciones esofágicas es inferior a los 20 mmHg. La producción de saliva se deteriora por numerosos mecanismos, tales como el consumo de tabaco y el síndrome de Sjögren (cap. 252).

La mucosa esofágica presenta diversos revestimientos protectores. Una primera barrera preepitelial está constituida por una pequeña capa de agua inerte combinada con bicarbonato procedente de la saliva deglutida y de las secreciones de las glándulas submucosas. Una segunda defensa epitelial está constituida por las membranas celulares y las uniones intercelulares estrechas, tampones celulares e intercelulares y los transportadores iónicos de membrana celular. El revestimiento postepitelial de defensa está formado por la irrigación sanguínea del esófago. La pepsina ácida y acidificada en el líquido de reflujo son los factores esenciales que dañan las uniones intercelulares, incrementan la permeabilidad intracelular y dilatan los espacios intercelulares. Si una cantidad suficiente de líquido de reflujo difunde a los espacios intercelulares, es posible que se produzca daño celular. Los síntomas y signos de ERGE se desarrollan cuando el epitelio defectuoso entra en contacto con el ácido de reflujo, la pepsina u otros contenidos gástricos nocivos. Además del efecto perjudicial directo del ácido, la pepsina y la bilis refluídos, los jugos gástricos de reflujo estimulan la secreción por parte de las células epiteliales esofágicas de quimiocinas que atraen células inflamatorias al esófago, con el consiguiente deterioro de la mucosa esofágica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas clásicos de la ERGE son pirosis y regurgitación de ácido. Entre los atípicos se cuentan el dolor torácico, la disfagia y la odinofagia. Entre las manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo se cuentan la tos (cap. 77), la laringitis (cap. 401), el asma (cap. 81) y las erosiones dentales, pero estos síntomas son más fácilmente atribuibles a la ERGE si van acompañados de signos y síntomas clásicos de enfermedad por reflujo (fig. 129-1).¹ Otras asociaciones que no responden de manera fiable a la supresión ácida y, por lo tanto, no están claramente relacionadas con la ERGE son faringitis, sinusitis, otitis media y fibrosis pulmonar idiopática.

Cuando el excesivo contenido gástrico supera a los factores protectores de la mucosa en el esófago, es posible que la esofagitis se manifieste en forma de erosiones o ulce-



FIGURA 129-1. Clasificación de Montreal de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). (Tomado de Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900-1920.)

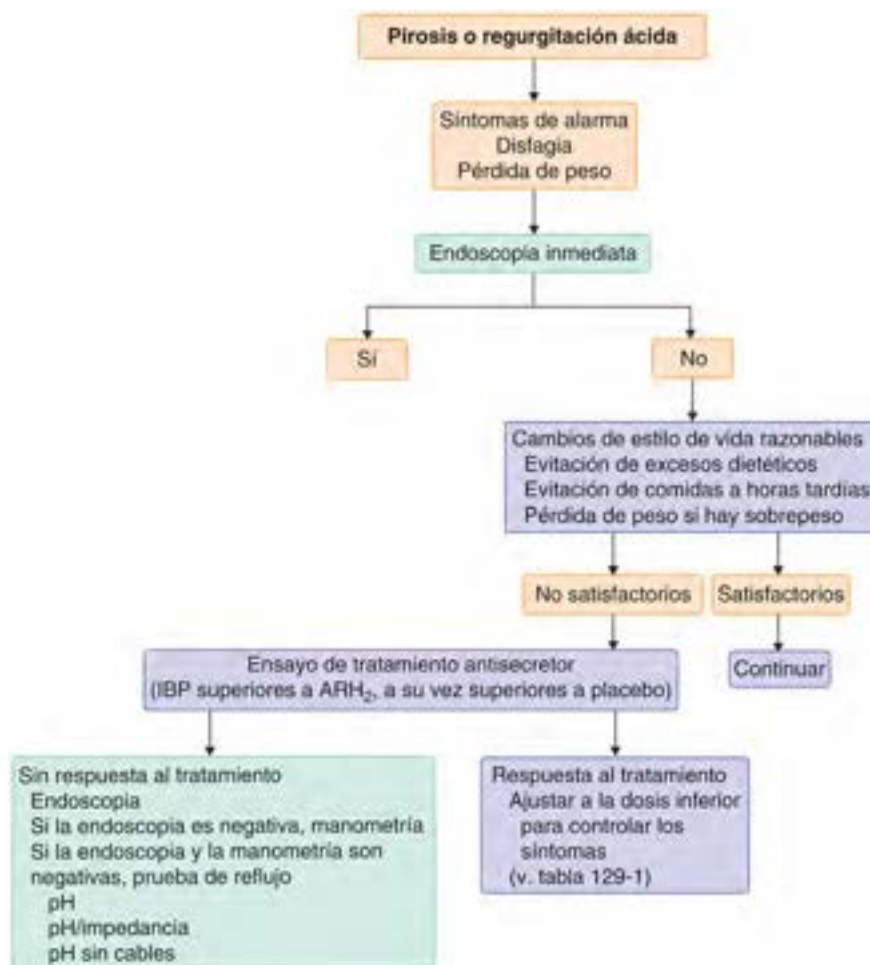


FIGURA 129-2. Algoritmo para el tratamiento de los síntomas de pirosis o regurgitación. La cirugía está indicada solo para pacientes que no toleran el tratamiento antisecretor o que presentan síntomas en curso, sobre todo regurgitación si se ha documentado reflujo. ARH₂, antagonista de los receptores de histamina 2; IBP, inhibidor de la bomba de protones. (Basado en Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1392-1413.)

raciones en el conducto esofágico, y puede aparecer asimismo fibrosis con estenosis, metaplasia cilíndrica (esófago de Barrett) o adenocarcinoma esofágico (cap. 183). Sin embargo, en torno a dos tercios de las personas afectadas por síntomas de reflujo no presentan evidencia de lesión esofágica en la endoscopia.

DIAGNÓSTICO

Cuando la ERGE se asocia con signos y síntomas clásicos, como pirosis o regurgitación ácida, que responden al tratamiento antisecretor, no está justificada ninguna otra evaluación diagnóstica.²

La endoscopia diagnóstica sí procede, en cambio, en personas que no responden a las 4-8 semanas de tratamiento o registran síntomas de alarma o signos tales como disfagia, pérdida de peso (v. fig. 123-4), anemia, hemorragia gastrointestinal o pirosis persistente (fig. 129-2). La endoscopia permite la detección de una posible esofagitis erosiva y de complicaciones tales como estenosis péptica (fig. 129-3) y esófago de Barrett (fig. 129-4). La biopsia mucosa, fundamental en este tipo de pruebas, descarta trastornos potencialmente similares a la ERGE, como la esofagitis eosinofílica. No obstante, la mayoría de los pacientes no presentan daño en la mucosa en la endoscopia, con independencia de que estén o no bajo tratamiento antisecretor.

La manometría esofágica permite descartar la acalasia en los pacientes con síntomas compatibles. Las pruebas de reflujo esofágico se pueden efectuar mediante monitorización transnasal del pH durante 24 h, dispositivos acoplados a la luz esofágica durante 48 h o con una monitorización combinada de la impedancia y pH durante 24 h. Las pruebas de pacientes que no reciben tratamiento antisecretor documentan la exposición anómala del esófago al ácido y establecen la relación entre los síntomas y los episodios de reflujo. Las pruebas para personas bajo tratamiento de supresión ácida deben considerarse solo en casos de ERGE establecida, y en los que la monitorización del pH por impedancia permite determinar la relación, si la hay, entre síntomas y episodios de reflujo, favoreciendo la exclusión de la ERGE como causa de los síntomas persistentes. El tránsito baritado carece de utilidad para el estudio diagnóstico de los pacientes con enfermedad por reflujo.



FIGURA 129-3. Tránsito baritado de una estenosis péptica. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

TRATAMIENTO

Aunque la evitación de los alimentos y las bebidas que generan síntomas, como el alcohol, el café y las comidas muy condimentadas, o también de las cenas a horas tardías, puede tener un efecto fisiológico, no se dispone de datos recabados de ensayos clínicos que corroboren este planteamiento. Por otra

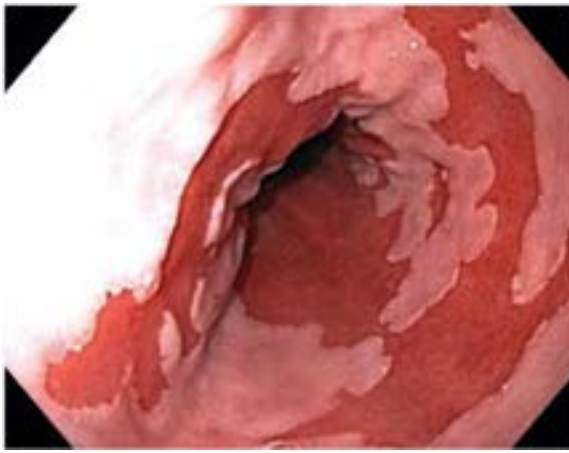


FIGURA 129-4. Aspecto endoscópico del esófago de Barrett. Obsérvese el aspecto blanquecino de la mucosa escamosa normal, desplazada por encima del final verdadero del esófago. La mucosa intermedia aparece de color rosa-salmón.

parte, la elevación de la cabecera de la cama, a menudo con un dispositivo de cuña, en pacientes que experimentan regurgitación o pirosis nocturnas parece una medida lógica. Dada la asociación entre obesidad y síntomas de ERGE, la pérdida de peso debe contemplarse en cualquier posible programa terapéutico en los pacientes obesos.³

La inhibición de la secreción gástrica (tabla 129-1) es la base del tratamiento agudo de la ERGE, en el que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) resultan más eficaces que los antagonistas de los receptores de histamina (H_2), tanto en lo que respecta a la curación de la esofagitis como en lo referido al control de los síntomas. Por ejemplo, una pauta de tratamiento de dos veces diarias con un inhibidor de la bomba de protones produce una cicatrización endoscópica más rápida, pero no una resolución más rápida de los síntomas, en comparación con una pauta de una sola vez al día. Sin embargo, la curación de la esofagitis es más previsible que la mejora de los síntomas de pirosis, incluso con empleo de IBP. No existen diferencias sustanciales en la eficacia del tratamiento entre los diferentes IBP.

Dada la cronicidad de los síntomas de reflujo, el tratamiento de mantenimiento con inhibidores de la bomba de protones se precisa de ordinario a largo plazo y resulta obligado en los casos de esofagitis erosiva. Las dosis deben ser ajustadas al nivel mínimo necesario para el control de los síntomas. Los datos que apoyan la utilización de los IBP en el tratamiento de los síndromes de ERGE extraesofágicos son poco concluyentes, aunque en algunos pacientes, generalmente aquellos cuyos síntomas van acompañados de acidez estomacal y regurgitación ácida, ejerce un efecto beneficioso. El perfil de seguridad de los IBP es excelente, si bien pueden presentar efectos adversos a corto plazo, como cefaleas y diarrea. El uso prolongado de IBP se asocia a diversas consecuencias adversas, como carencia de vitamina B_{12} , infección por *Clostridium difficile*, neumonía adquirida en la comunidad, fractura de cadera, enfermedad ósea metabólica y proliferación bacteriana en el intestino delgado.⁴ No obstante, la magnitud del riesgo planteado parece ser baja.

Aunque los IBP son superiores a los antagonistas de los receptores de H_2 para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo y también para el alivio a corto plazo, estos últimos son superiores al placebo y resultan de utilidad en pacientes que no toleran los IBP. No existen datos de alta calidad que corroboren la habitual práctica de utilizar metoclopramida, bien en monoterapia o como complemento del tratamiento de supresión ácida. Además, sus significativos efectos adversos contravienen la utilización de este fármaco en pacientes con ERGE.⁵

La cirugía antirreflujo constituye una opción ante una esofagitis documentada si el paciente no tolera los IBP o no responde a ellos o regurgita grandes volúmenes. La operación laparoscópica antirreflujo⁶ ofrece el mismo resultado que el tratamiento mantenido con IBP para curar la esofagitis y tratar la ERGE crónica de los pacientes que responden inicialmente a esta medicación. Sin embargo, en pacientes con regurgitación persistente a pesar del tratamiento con IBP, para aliviar los síntomas es mejor la cirugía laparoscópica que el tratamiento médico continuado,⁷ aunque entre el 15 y el 20% de los pacientes presentan síntomas recurrentes lo suficientemente graves como para justificar otra intervención.⁷ También la cirugía tiene una serie de complicaciones graves que pueden mermar la calidad de vida, como disfagia, lesión del nervio vago, síndrome de flatulencia y diarrea. Se están investigando las intervenciones endoscópicas frente a la ERGE, pero, por el momento, no se han incorporado a la práctica sistemática.

PRONÓSTICO

Los pacientes con ERGE en general responden bien a las medidas antirreflujo conservadoras y al tratamiento con IBP. Cuando es necesaria cirugía, el pronóstico suele ser excelente.

TABLA 129-1 FARMACOTERAPIA DE LOS TRASTORNOS ESOFÁGICOS

FÁRMACO	DOSIS
ANTIÁCIDOS: LÍQUIDOS (PARA TAMPONAR EL ÁCIDO Y AUMENTAR LA PEEI)	
Por ejemplo, antiácidos de magnesio-aluminio (capacidad de neutralización ácida, 25 mEq/5 ml)*	15 ml cuatro veces al día, 1 h después de las comidas y al acostarse, o según sea necesario
ALGINATO SÓDICO, BICARBONATO SÓDICO Y CARBONATO CÁLCICO (PARA REDUCIR EL REFLUJO MEDIANTE UNA BARRERA MECÁNICA VISCOSA Y TAMPONAR EL ÁCIDO)	
Al(OH) ₃ , NaHCO ₃ , trisilicato de Mg, ácido algínico	2-4 comprimidos cuatro veces al día y al acostarse o cuando sea necesario
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE H₂ (PARA REDUCIR LA SECRECIÓN DE ÁCIDO)	
Cimetidina	400 mg dos veces al día o 200 mg cuatro veces al día
Ranitidina	150 mg dos a cuatro veces al día o 10 ml cuatro veces al día; dosis de mantenimiento, 150 mg dos veces al día o 10 ml dos veces al día
Famotidina	20-40 mg dos veces al día o 2,5-5 ml dos veces al día
Nizatidina	150 mg dos veces al día
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (PARA REDUCIR LA SECRECIÓN DE ÁCIDO Y EL VOLUMEN GÁSTRICO)[†]	
Omeprazol	20-40 mg/día; dosis de mantenimiento, 20 mg/día
Lansoprazol	15-30 mg/día; dosis de mantenimiento, 15 mg/día
Pantoprazol	40 mg/día; dosis de mantenimiento, 40 mg/día
Rabeprazol	20 mg/día; dosis de mantenimiento, 10-20 mg/día
Esomeprazol	20-40 mg/día; dosis de mantenimiento, 20 mg/día
Dexlansoprazol	30-60 mg/día; dosis de mantenimiento, 30 mg/día

*Los pacientes con reflujo no suelen ser hipersecretores de ácido gástrico, por lo que las dosis terapéuticas de antiácidos se basan en su capacidad (normal) para tamponar una tasa de secreción ácida basal aproximada de entre 1 y 7 mEq/h (media, 2 mEq/h) y unas tasas de secreción ácida máxima estimulada por las comidas de entre 10 y 60 mEq/h (media, 30 mEq/h).

[†]El tratamiento con dosis elevadas consiste en la administración dos veces al día de la dosis diaria habitual. Al(OH)₃, hidróxido de aluminio; H₂, histamina; Mg, magnesio; NaHCO₃, bicarbonato de sodio; PEEI, presión del esfínter esofágico inferior.

Estenosis pépticas

Las estenosis esofágicas son complicaciones reconocidas de la ERGE, en especial en pacientes de edad avanzada con síntomas de reflujo de larga duración, si bien los estudios basados en la población indican que la incidencia de las estenosis de nuevo desarrollo o recurrentes está disminuyendo. Se cree que las estenosis pépticas son consecuencia de una inflamación grave, que da lugar a fibrosis, formación de cicatrices, acortamiento esofágico y pérdida de la distensibilidad de la luz.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas característicos son disfagia para sólidos, con o sin antecedentes de síntomas de pirosis o regurgitación de ácido. Las estenosis pueden diagnosticarse mediante tránsito baritado o endoscopia alta, si bien las esofagografías con bario (v. fig. 129-3) presentan una mayor sensibilidad en la detección de lesiones sutiles, en especial si se realizan con un medio de provocación sólido, como una píldora impregnada de bario. Sin embargo, las estenosis pépticas deben ser diferenciadas de otras muchas causas de estrechamiento luminal, como pastillas, intubación con sonda nasogástrica previa, neoplasia, infección, radiación, anastomosis quirúrgica, algunas enfermedades sistémicas, sustancias cáusticas y compresión extrínseca. Como consecuencia de ello, la biopsia endoscópica y la citología son fundamentales en la diferenciación de las causas benignas y malignas de estenosis.

TRATAMIENTO

La dilatación endoscópica, que continúa siendo la base del tratamiento, ha de realizarse de manera gradual hasta conseguir un diámetro luminal que sea lo suficientemente amplio para aliviar los síntomas, en general de 13 mm o superior. Una vez efectuada la dilatación, se debe administrar tratamiento crónico con IBP (v. tabla 129-1). Para estenosis pépticas recalcitrantes, la inyección de triamcinolona en la estenosis ofrece mejores resultados que la inyección de placebo en pacientes tratados mediante dilatación con balón y posterior administración de IBP.

Tto

PRONÓSTICO

La dilatación endoscópica suele aliviar los síntomas, aunque en una minoría significativa de pacientes es necesario realizarla de forma repetida.

Esófago de Barrett

El esófago de Barrett, trastorno adquirido que es consecuencia de una lesión grave de la mucosa esofágica, consiste en un cambio metaplásico en el revestimiento del esófago distal, donde el epitelio escamoso normal es reemplazado por epitelio cilíndrico. La alteración tendría escasa importancia de no ser por su reconocida asociación con el adenocarcinoma de esófago (cap. 183). No obstante, el riesgo de cáncer en pacientes con esófago de Barrett es bajo.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que el esófago de Barrett está presente en el 5-15% de los pacientes que se someten a endoscopia para evaluar los síntomas de ERGE. Los estudios de población sugieren que la prevalencia del esófago de Barrett es del 1,3-1,6%, si bien el 45% de los pacientes afectados no presentan síntomas de reflujo. Se trata de una enfermedad que afecta predominantemente a hombres de raza blanca de mediana edad, si bien el 25% de los casos se dan en mujeres o en personas de menos de 50 años. La prevalencia del esófago de Barrett aumenta hasta alcanzar una meseta entre la séptima y la novena décadas de vida. Entre los factores de riesgo se cuentan los episodios frecuentes y prolongados de reflujo, el tabaquismo, el sexo masculino, la edad avanzada y la obesidad masculina de patrón central.

BIOPATOLOGÍA

El esófago de Barrett se produce como consecuencia de una lesión grave de la mucosa esofágica. De manera característica, el esófago se expone a una mayor cantidad de ácido, de acuerdo con la monitorización del pH durante 24 h, y de bilis; y estos pacientes casi siempre tienen hernia de hiato, típicamente más larga y asociada a mayores defectos que los observados en pacientes sin esófago de Barrett. No obstante, no está clara la razón por la que algunos pacientes con ERGE desarrollan esófago de Barrett y otros no, ni tampoco cuál es la célula de origen de la metaplasia cilíndrica. Los posibles motivos son la desdiferenciación de epitelio escamoso en epitelio cilíndrico o la estimulación de células madre, de la capa basal del epitelio esofágico, de glándulas submucosas esofágicas, de cardias gástrico, células madre embrionarias residuales en la unión gastroesofágica o de médula ósea. El factor de transcripción CDX2, que puede inducirse por el ácido y las sales biliares, parece desempeñar una misión en la aparición del epitelio cilíndrico en la porción distal del esófago y la unión gastroesofágica. Un pequeño grupo de pacientes muestra una predisposición hereditaria hacia el esófago de Barrett, aunque la genética de la enfermedad no se comprende de forma completa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El desarrollo de síntomas de reflujo a edad temprana, el incremento de la duración de los síntomas de reflujo, la mayor gravedad de los síntomas de reflujo nocturno y los antecedentes de complicaciones de la ERGE, como esofagitis, ulceración, estenosis y hemorragia, aumentan la probabilidad de padecer esófago de Barrett. Sin embargo, los pacientes que lo padecen son difíciles de distinguir clínicamente de los que presentan ERGE no complicada por esófago con revestimiento cilíndrico. Paradójicamente, los pacientes con esófago de Barrett pueden experimentar deterioro de la sensibilidad a la perfusión de ácido esofágico en comparación con los afectados por ERGE no complicada.

DIAGNÓSTICO

Endoscópicamente, el esófago de Barrett se caracteriza por el desplazamiento de la unión escamocilíndrica, que pasa a ser proximal a la unión gastroesofágica, definida como borde proximal de los pliegues gástricos (v. fig. 129-4). El diagnóstico se establece cuando una biopsia determina que la unión escamocilíndrica está desplazada 1 cm o más en sentido proximal a la unión gastroesofágica y si se detecta metaplasia intestinal, caracterizada en parte por la presencia de células caliciformes que contienen mucina.

La unión precisa entre el estómago y el esófago puede resultar difícil de determinar en la endoscopia, por presencia de hernia de hiato o inflamación o por la naturaleza dinámica de la propia unión gastroesofágica. Si la unión escamocilíndrica está por encima del nivel de la unión gastroesofágica según se define por el borde proximal de los pliegues gástricos, es necesario obtener muestras de biopsia para confirmar la presencia de metaplasia cilíndrica.

La metaplasia intestinal o de epitelio cilíndrico puede observarse en el cardias de personas sanas y también en las afectadas por enfermedad por reflujo crónica, y la prevalencia de la misma en una unión gastroesofágica de aspecto normal varía entre el 5 y el 36%. Se han referido displasia y riesgo aumentado de carcinoma en pacientes con metaplasia intestinal de la unión gastroesofágica o del cardias, aunque la magnitud de dicho riesgo parece ser mucho menor que la registrada en el esófago de Barrett.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes diagnosticados de esófago de Barrett requieren endoscopias de control a intervalos regulares (fig. 129-5). Es habitual que estos pacientes estén preocupados por el riesgo de cáncer, que suelen sobreestimar; además, deben hacer frente a elevadas primas para contratar seguros de vida y pueden recibir información contradictoria sobre el mejor modo de tratar el trastorno que padecen.⁸

Los IBP (v. tabla 129-1), que son la base del tratamiento médico del esófago de Barrett, alivian notablemente los síntomas y curan la esofagitis. No obstante, estos fármacos (incluso en dosis altas) no producen más que una ligera regresión de la histología de Barrett, posiblemente porque el alivio de los síntomas de reflujo no es necesariamente equivalente a la normalización de la exposición al ácido esofágico. De hecho, la exposición a ácido anómala persiste en aproximadamente el 25% de los casos de esófago de Barrett, aunque tomen IBP dos veces al día. La importancia del control completo de la exposición a ácido en pacientes con esófago de Barrett no se conoce, si bien los datos indican que un tratamiento eficaz protege frente a la aparición del cáncer.⁹ Por ejemplo, la combinación de tratamiento con dosis altas de IBP más ácido acetilsalicílico (300-350 mg diarios) reduce la progresión a displasia de alto grado, adenocarcinoma o muerte en pacientes con metaplasia de Barrett. La cirugía antirreflujo alivia los síntomas de ERGE y las indicaciones quirúrgicas son las mismas que las de los enfermos de ERGE sin esófago de Barrett. Sin embargo, la cirugía no debe contemplarse como el medio mejor de prevención del cáncer.

Las actuales directrices prácticas, basadas en datos observacionales, recomiendan la vigilancia endoscópica de los pacientes con esófago de Barrett documentado, con la finalidad de detectar la displasia y el cáncer en un estadio precoz y potencialmente curable.¹⁰ Antes de incorporarse a un programa de vigilancia, los pacientes han de ser asesorados sobre los posibles riesgos y beneficios, entre los que se cuentan las limitaciones de la endoscopia de vigilancia y la importancia de cumplir con los intervalos de control adecuados. Otras consideraciones son la edad, la probabilidad de supervivencia a 5 años y la capacidad de tolerar las intervenciones endoscópicas y quirúrgicas para el tratamiento precoz del adenocarcinoma esofágico.

Una vez que se ha controlado la inflamación inducida por la ERGE mediante tratamiento antsecretor, deben obtenerse biopsias sistemáticas de cuatro cuadrantes a intervalos de 2 cm a lo largo de toda la longitud del segmento de Barrett. Las zonas de la mucosa con anomalías, en especial en un contexto de displasia de grado alto, deben ser resecaadas endoscópicamente. Los intervalos de vigilancia, que dependen de la presencia y el grado de displasia, se basan en un conocimiento limitado de la biología del adenocarcinoma esofágico. Los pacientes sin displasia precisan vigilancia cada 3-5 años después de un estudio inicial negativo. Si se detecta una displasia de bajo grado, el diagnóstico deberá confirmarlo, en primer lugar, un anatomopatólogo experto en este campo, dada la enorme variabilidad en la interpretación de estas biopsias por unos observadores y otros. Una vez confirmada, se aconseja tratamiento intensivo con IBP (v. tabla 129-1) para reducir la inflamación y la regeneración, que podría dificultar la interpretación anatomopatológica. Luego, se planifica una nueva endoscopia a los 6 meses del diagnóstico inicial. Si se confirma de nuevo la displasia de bajo grado, las opciones pasan por una vigilancia cada 6 a 12 meses o la ablación con radiofrecuencia, si bien esta última reduce significativamente el riesgo de evolución hacia una displasia de alto grado o adenocarcinoma durante los 3 años siguientes.¹¹

Si se encuentra una displasia de alto grado, el diagnóstico deberá confirmarlo un anatomopatólogo gastrointestinal experto. Si se confirma la displasia de alto grado, en lugar de la cirugía o de la vigilancia continuada, hoy se recomienda la terapia de ablación endoscópica con ablación por radiofrecuencia, la resección endoscópica de la mucosa o una combinación de ambas.¹¹ Ante una displasia de alto grado con anomalías visibles se aconseja la resección endoscópica de la mucosa para el diagnóstico y la estadificación óptimos.¹² La cirugía (esofagectomía) se reserva solo para los pacientes que no responden a la ablación endoscópica o si el cáncer está más allá del estadio T1a (cáncer intramucoso).

PRONÓSTICO

El riesgo de que un paciente con esófago de Barrett desarrolle un adenocarcinoma de esófago se estima, en la actualidad, en un 0,1 a un 0,3% al año;¹³ por eso, la mayoría de estos casos jamás llega a sufrir un adenocarcinoma de esófago, sino que fallece por otras causas. Los datos observacionales indican que el ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos y las estatinas se asocian a un riesgo reducido de progresión neoplásica, pero no hay ningún dato de estudios clínicos que respalde su uso sistemático.

ESOFAGITIS
Esofagitis eosinofílica

La esofagitis eosinofílica probablemente es causada por una respuesta inmunitaria o antigénica aberrante a alimentos y aeroalérgenos que inducen inflamación crónica con eosinofilia densa de la mucosa esofágica. La enfermedad es más frecuente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, aunque los adultos de mediana edad también resultan a menudo afectados. La prevalencia estimada es de 0,5-1 caso por cada 1.000 personas.¹⁴ En ocasiones los pacientes tienen antecedentes personales y familiares de otros tras-

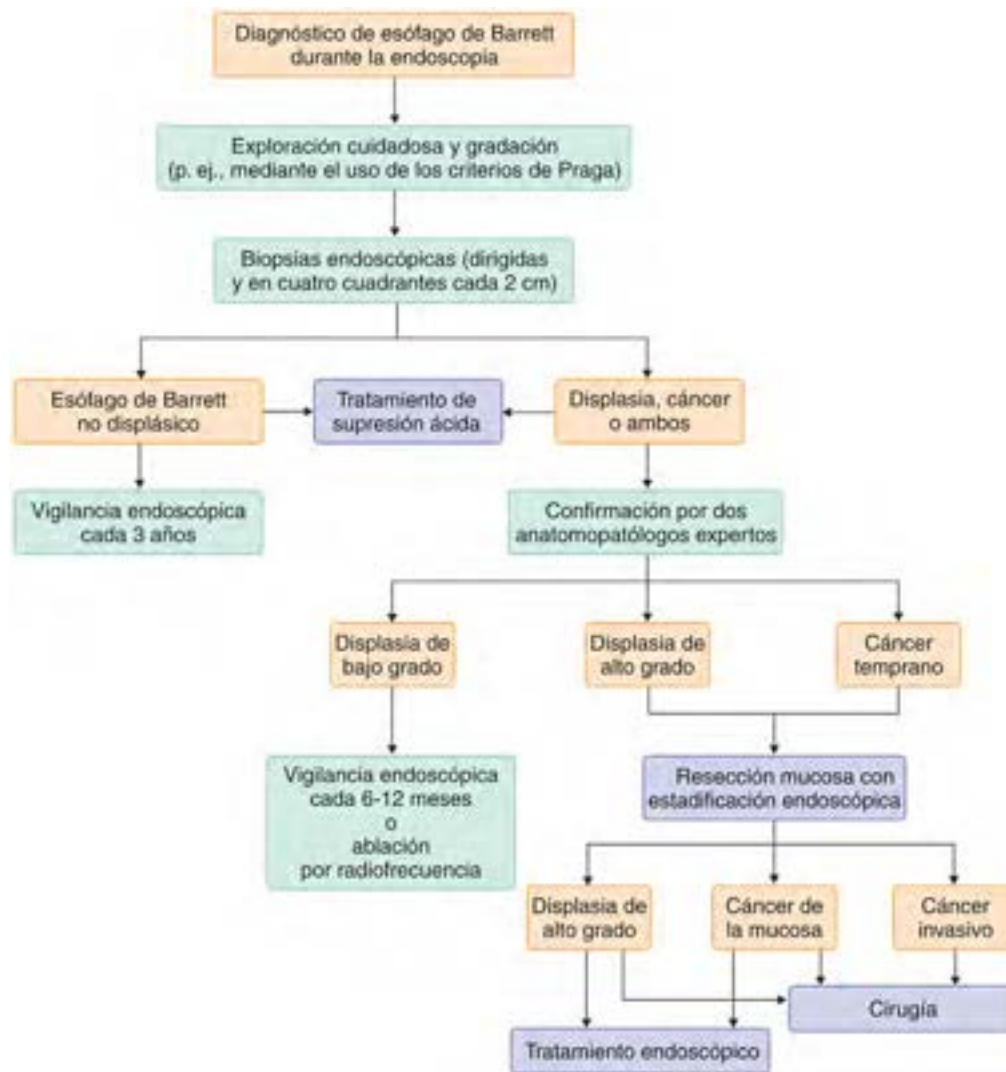


FIGURA 129-5. Algoritmo de tratamiento propuesto para pacientes con esófago de Barrett. (Tomado de Sharma P. Barrett's esophagus. N Engl J Med. 2009;361:2548-2556, Fig. 3.)

tornos alérgicos. La existencia de perfiles genéticos anómalos en casi el 50% de los niños afectados por este trastorno sugiere una posible predisposición genética.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los niños se presentan con incapacidad para desarrollarse, náuseas, vómitos, dolor abdominal y síntomas de dispepsia, mientras que los adultos exhiben una presentación con disfagia para alimentos sólidos, impactación de alimento o dolor torácico. El síndrome de Boerhaave (v. más adelante) también puede ocurrir en esta enfermedad. El diagnóstico se establece por los signos clásicos en la endoscopia, como los surcos lineales, los exudados blancos y la presencia de varios anillos (fig. 129-6), junto con biopsias que demuestren un infiltrado eosinofílico (tabla 129-2) en ausencia de ERGE. La gravedad de la alteración y la respuesta al tratamiento pueden valorarse con criterios tanto endoscópicos como histológicos.¹⁵

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Las modalidades de tratamiento de la esofagitis eosinofílica¹⁶ consisten en las dietas de eliminación,¹⁷ 2 meses de IBP, 2 meses de corticoides tópicos (como fluticasona deglutida, 880 µg dos veces al día, o suspensión de budesonida, 1 mg dos veces al día) u, ocasionalmente, en un ciclo de 1 mes con corticoides sistémicos (p. ej., prednisona, comenzando con 40 mg y reduciéndola de forma gradual a continuación). Los pacientes también pueden someterse a una evaluación formal de alergias (cap. 235) solo si hay alergias extraesofágicas concomitantes. Otra opción consiste en proceder a instaurar una dieta con eliminación empírica de 4 o 6 alimentos, a saber, proteína de leche de vaca (caseína), soja, trigo, huevo, cacahuets y otros frutos secos, y marisco. Se puede administrar una dieta elemental si la enfermedad es grave, sobre todo en la infancia. La mayoría de los pacientes se recuperan tras el tratamiento, aunque el tratamiento indefinido con suspensión de budesonida está ganando aceptación para evitar las complicaciones fibrosantes de la enfermedad no tratada.



FIGURA 129-6. Aspecto endoscópico ondulado (anillado) del esófago en la esofagitis eosinofílica.

Esofagitis inducida por pastillas

Las pastillas (tabla 129-3) pueden causar lesiones esofágicas al producir una solución ácida cáustica (p. ej., ácido ascórbico y sulfato ferroso) o una solución alcalina cáustica (p. ej., alendronato, pilas de botón ingeridas accidentalmente), al poner una solución hiperosmolar en contacto con la mucosa esofágica (p. ej., cloruro potásico) o al inducir

TABLA 129-2 DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

- Hallazgos demográficos y endoscópicos característicos
- Síntomas clínicos de disfunción esofágica
- *Al menos 15 eosinófilos por campo de gran aumento*

TABLA 129-3 MEDICAMENTOS HABITUALMENTE ASOCIADOS A ESOFAGITIS O LESIÓN ESOFÁGICA**ANTIBIÓTICOS**

Tetraciclina
Doxiciclina
Clindamicina
Penicilina
Rifampicina
Cloxacilina

ANTIVIRALES

Zalcitabina
Zidovudina
Nelfinavir

BISFOSFONATOS

Alendronato
Etidronato
Pamidronato

QUIMIOTERÁPICOS

Dactinomicina
Bleomicina
Citarabina
Daunorubicina
5-fluorouracilo
Metotrexato
Vincristina
Crizotinib

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Ácido acetilsalicílico
Naproxeno
Ibuprofeno

OTROS FÁRMACOS

Quinidina
Cloruro potásico
Sulfato ferroso
Ácido ascórbico
Complejos multivitamínicos
Teofilina

toxicidad farmacológica directa sobre la mucosa esofágica (p. ej., tetraciclina). Dado que el contacto prolongado es una parte esencial del desarrollo de lesión, entre los factores que predisponen a la esofagitis inducida por pastillas se cuentan barreras anatómicas tales como las estenosis, un cayado aórtico prominente que comprima el esófago o una ingestión inadecuada de la pastilla por falta de ingestión de líquido o por postura inapropiada (p. ej., por tumbarse inmediatamente después de tomarla). Los fármacos que producen este trastorno con mayor frecuencia son las tetraciclinas y sus derivados, aunque también están implicados otros como los antiinflamatorios no esteroideos, los bisfosfonatos, el sulfato ferroso, la quinidina y el cloruro potásico.

Los pacientes suelen referir odinofagia grave de inicio agudo. Los hallazgos radiográficos o endoscópicos pueden ser una úlcera definida o una esofagitis difusa. En general el tratamiento es de soporte, con suspensión de la medicación hasta que la lesión remita. Aunque habitualmente se recomienda tratamiento de supresión ácida, no existen pruebas concluyentes de su efecto beneficioso. Los pacientes han de recibir instrucciones detalladas para que eviten tumbarse inmediatamente después de tomar los medicamentos y para que los tomen con una cantidad idónea de líquido, a fin de evitar este tipo de lesión. En ocasiones poco frecuentes, la lesión inducida por pastillas produce estenosis e incluso fistulas.

Lesión cáustica

Las lesiones esofágicas cáusticas, de efectos potencialmente devastadores, pueden ser producidas por soluciones altamente alcalinas, como la de hidróxido sódico, o por soluciones fuertemente ácidas, como la de ácido sulfúrico. Los productos más comunes que contienen este tipo de sustancias son los limpiadores, domésticos o

industriales, aunque las sustancias corrosivas también están presentes en suavizantes de pelo, limpiadores de hornos e inodoros y pilas de botón. Los pacientes han de ser sometidos a endoscopia de urgencia para determinar el grado de la lesión, lo que ayuda a establecer el pronóstico a largo plazo. No existen evidencias concluyentes que apoyen el uso de esteroides o antibióticos. Numerosos pacientes en los que se producen este tipo de lesiones padecen enfermedad a lo largo del resto de su vida, con estenosis crónicas que requieren dilataciones frecuentes e incluso reconstrucción esofágica. En pacientes con lesión inicial grave aumenta de modo considerable el riesgo de cáncer esofágico.

TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS**Disfunción orofaríngea**

Los músculos cricofaríngeo o constrictor faríngeo inferior están formados por músculo estriado e inervados por neuronas motoras superiores, el tronco del encéfalo y la corteza cerebral. Los trastornos primarios tanto miopáticos como neuropáticos pueden dar lugar a disfunción. La causa neurológica más frecuente de disfagia orofaríngea es el accidente cerebrovascular (cap. 379). Otros trastornos neuropáticos que también afectan a la función son la miastenia grave (cap. 394), los tumores del tronco del encéfalo (cap. 180), la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 391), la enfermedad de Parkinson (cap. 381), la enfermedad de Alzheimer (cap. 374), el síndrome pospoliomielitis (cap. 355), el síndrome de Guillain-Barré (cap. 392) y el botulismo (cap. 280). Los trastornos miogénos que causan disfunción comprenden síndromes paraneoplásicos mediados por anticuerpos (cap. 169), enfermedad tiroidea (cap. 213), miopatías primarias (cap. 393), como la dermatomiositis y la miositis con cuerpos de inclusión, y fármacos que producen miopatías, como las estatinas y la amiodarona.

Los pacientes con anomalías orofaríngeas experimentan disfagia, a menudo acompañada de tos en el período posprandial, ronquera y neumonía por aspiración. El tratamiento se centra en la causa miopática o neurológica subyacente y terapia para la deglución, si bien el pronóstico a menudo es malo, debido a las limitadas opciones terapéuticas.

Acalasia

La acalasia, que es el prototipo de enfermedad de la motilidad esofágica, se caracteriza por la relajación insuficiente del esfínter esofágico inferior acompañada de la pérdida del peristaltismo esofágico.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La acalasia se puede registrar en pacientes de prácticamente cualquier edad, de lactantes a nonagenarios, aunque en general es más habitual que se presente entre los 30 y los 60 años. La prevalencia en EE. UU. es de 10 por 100.000, y es igual la distribución por razas y sexos. La fisiología de la acalasia revela muy probablemente una plexopatía mientérica autoinmunitaria mediada por anticuerpos en el esfínter esofágico inferior y una neuropatía generalizada en el cuerpo esofágico. El episodio desencadenante no se conoce con precisión, aunque se piensa en una posible causa viral. La lesión del esfínter esofágico inferior da lugar a un déficit selectivo relativo del óxido nítrico. Ante esta pérdida del principal neurotransmisor inhibitorio funcional, el esfínter pierde su capacidad de relajación. El proceso neuroquímico que conduce al aperistaltismo no se conoce con precisión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas característicos de la acalasia son disfagia con sólidos y líquidos, regurgitación y dolor torácico. Algunos pacientes presentan síntomas más sutiles, como pirosis, probablemente causada por estasis esofágica del contenido alimentario ácido, pérdida de peso y neumonía por aspiración. En tal contexto, el diagnóstico suele retrasarse.

El diagnóstico de acalasia se basa en la manometría esofágica y el tránsito baritado. La apariencia radiográfica clásica es la dilatación esofágica, con estasis de material de contraste y aspecto de «pico de loro» del esfínter esofágico inferior (fig. 129-7).¹⁸ La manometría identifica presiones residuales elevadas en el esfínter esofágico inferior y contracciones simultáneas o ausencia completa de contracciones peristálticas. Se está estudiando si los sistemas de clasificación basados en los hallazgos manométricos predicen la respuesta. Se recomienda la realización de endoscopia para descartar causas secundarias de acalasia, como cáncer en la unión gastroesofágica. En ocasiones los pacientes se presentan con esófago masivamente dilatado y con una significativa retención de alimento. Radiográficamente, estos pacientes desarrollan un esófago «sigmoideo», similar en la placa a la imagen del colon sigmoide.

La acalasia puede ser una presentación paraneoplásica de ciertas neoplasias malignas, y, en particular, del carcinoma pulmonar de células pequeñas (cap. 182). En estos pacientes, el tumor produce anticuerpos antineuronales (anti-Hu) que median la plexopatía autoinmunitaria del esfínter esofágico inferior y que dan lugar a un síndrome idéntico a la acalasia primaria. Algunos tumores, como el cáncer gástrico proximal, pueden metastatizar o extenderse directamente al esfínter esofágico inferior, produciendo un cuadro similar al de la acalasia, posiblemente debido a compresión extrínseca o infiltración tumoral.



FIGURA 129-7. Esófagografía de un paciente con acalasia idiopática. Obsérvese el esófago dilatado con nivel hidroaéreo y ahusamiento gradual que da lugar a una deformidad «en pico de loro» en el área del esfínter esofágico inferior (flecha). (Por cortesía de Marc Levine, MD.)



FIGURA 129-8. Esófagografía con contraste de bario que muestra un esófago «en sacacorchos» en un paciente con espasmo esofágico difuso. El paciente presentaba disfagia, dolor torácico y hallazgos endoscópicos normales. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

TRATAMIENTO

Tto

Las opciones terapéuticas para reducir la obstrucción funcional al nivel del esfínter esofágico inferior incluyen inyección intraesfínteriana de toxina botulínica, dilatación neumática, miotomía quirúrgica y miotomía endoscópica perioral.¹⁹ La inyección de toxina botulínica durante la endoscopia reduce los síntomas y mejora el vaciamiento esofágico en hasta el 90% de los pacientes. Dado que es característico que los síntomas recidiven pasados entre 6 y 24 meses, este tratamiento es más adecuado para pacientes que no son candidatos a otros abordajes más definitivos o para confirmar el diagnóstico de acalasia cuando los criterios clínicos, radiográficos y manométricos no son concluyentes.

En la dilatación neumática, un balón neumático de 30-40 mm se inserta radioscópicamente en la luz del esfínter esofágico inferior. A continuación, el balón se infla para desgarrar las fibras musculares de dicho esfínter. En general, una dilatación neumática consigue una remisión de los síntomas de 5 años de duración en el 70% de los pacientes, mientras que 3 dilataciones resultan satisfactorias en el 90% de los pacientes. El inconveniente de esta intervención es el riesgo de perforación, que se produce en el 2% de los pacientes, incluso si es realizada por personal experimentado.

Un tercer abordaje es la miotomía de Heller, que actualmente se suele realizar por laparoscopia. Esta miotomía larga comienza al menos 2 cm por debajo del esfínter esofágico inferior y se extiende hasta unos 6 cm por encima del esfínter. Se procede a realizar una funduplicatura laxa para prevenir el reflujo gastroesofágico. La tasa de éxito a 5 años se sitúa en torno al 90%. Los estudios controlados y aleatorizados indican que la dilatación neumática o la miotomía de Heller ofrecen resultados clínicos comparables a lo largo de 2 años.²¹

La miotomía endoscópica perioral es una alternativa emergente a la miotomía laparoscópica. Los resultados iniciales, que incluyen datos de seguimiento a 5 años, son alentadores,²⁰ aunque el reflujo de observa aproximadamente en el 50% de los pacientes. En consecuencia, debe tenerse en cuenta este aspecto al elegir entre los abordajes endoscópico y laparoscópico.

En pacientes con dilatación masiva, la disfunción esofágica puede justificar una esofagectomía total, ante el riesgo de presentación de síntomas de potencial riesgo vital como pérdida de peso continuada, neumonía por aspiración continuada o compresión traqueal. En pacientes con un síndrome paraneoplásico subyacente, el tratamiento del tumor puede contribuir a mejorar el cuadro. En estos casos se ha empleado toxina botulínica, con resultados positivos en casos aislados.

PRONÓSTICO

Ninguno de los abordajes es curativo y todos los disponibles son paliativos. Los síntomas recurrentes pueden relacionarse con miotomía incompleta, hernia o fallo de la funduplicatura, estenosis esofágicas, esófago de Barrett o con la simple evolución natural de la enfermedad. Los pacientes con acalasia también presentan predisposición a padecer carcinoma epidermoide de esófago, aunque la evidencia actual no respalda el cribado del cáncer.

Espasmo esofágico difuso

El espasmo esofágico difuso se registra en menos del 5% de los pacientes sometidos a manometría para tratamiento de síntomas de dolor torácico, disfagia o ambos. La fisiopatología del espasmo esofágico difuso no se conoce con precisión, aunque se sabe que una carencia de óxido nítrico en el cuerpo esofágico puede dar lugar a pérdida del control del peristaltismo esofágico, a presiones elevadas y a contracciones de velocidad rápida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

De forma característica, los pacientes presentan síntomas de dolor torácico intermitente (cap. 128), disfagia o ambos. En la ecografía endoscópica, es posible que los pacientes muestren engrosamiento de las capas musculares circular y longitudinal. Desde el punto de vista manométrico, el espasmo esofágico difuso se define como contracciones rápidas y prematuras en al menos el 20% del total de degluciones, acompañadas de un peristaltismo normal. Radiográficamente, este espasmo se caracteriza por la presencia de un esófago «en sacacorchos» con múltiples contracciones simultáneas que obstruyen la luz (fig. 129-8).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento de los pacientes afectados por esta enfermedad supone un desafío, ya que en los ensayos clínicos realizados no se ha constatado la existencia de ningún tratamiento eficaz. Se puede probar un tratamiento empírico con fármacos que relajen el músculo liso o aumenten el contenido de óxido nítrico, como la hiosciamina (0,125 mg por vía sublingual), los antagonistas de los canales del calcio (nifedipino, 10 mg por vía sublingual), la nitroglicerina (0,3 mg por vía sublingual) y el sildenafil (50 mg por vía oral). La inyección de toxina botulínica en el cuerpo esofágico ha arrojado resultados contradictorios. Los antidepresivos, en especial los tricíclicos en dosis bajas (p. ej., imipramina, 10-50 mg antes de acostarse), han obtenido algunos resultados satisfactorios. Para pacientes con disfagia, las opciones en lo que respecta al esfínter incluyen inyección de toxina botulínica y dilatación neumática, mientras que la cirugía no está indicada, a no ser que haya evidencia de acalasia. Los primeros resultados de la miotomía endoscópica perioral son alentadores. En general, estos trastornos son complejos de tratar, pero no suponen un riesgo vital para el paciente.

Otros trastornos de la motilidad

El esófago en martillo neumático y el peristaltismo hipertensivo son diagnósticos manométricos recién descritos que corresponden al antiguo esófago en cascanueces. Ambos se caracterizan por contracciones peristálticas de gran amplitud y poseen un significado clínico incierto. A menudo merece la pena el tratamiento antisecreto con IBP (v. tabla 129-1).

La relajación incompleta aislada del esfínter esofágico inferior, también conocida como obstrucción del flujo de salida de la unión esofagogástrica, puede constituir una variante de la acalasia y debe tratarse como tal en pacientes con disfagia. Esta entidad también presenta en ocasiones anomalías estructurales y vasculares en proximidad de la unión gastroesofágica. Todo paciente con datos manométricos de contracciones de baja amplitud, ausencia de contracciones o contracciones con pausas importantes muestra un peristaltismo débil, como es habitual en los casos de ERGE grave.

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES

Barras del cricofaríngeo

Una barra del cricofaríngeo, que es causada por una impresión prominente del músculo cricofaríngeo, es reflejo de la incapacidad para relajar al máximo el esfínter esofágico superior durante el flujo de bario, con descenso sostenido de la distensibilidad. La disminución de la superficie transversal de dicho esfínter probablemente es causada por fibrosis. Este trastorno puede ser asintomático o ir acompañado de síntomas de disfagia orofaríngea con alimentos sólidos. El tratamiento de los pacientes sintomáticos suele ser dilatación de gran calibre o miotomía quirúrgica, y la respuesta es, en general, excelente.

Divertículos esofágicos

Los divertículos esofágicos se encuentran en menos del 1% de los estudios radiográficos gastrointestinales superiores y son responsables de menos del 5% de los casos de disfagia. Pueden presentarse en tres localizaciones: por encima del esfínter esofágico superior, en el esófago medio y por encima del esfínter esofágico inferior.

El *divertículo de Zenker* es una bolsa que protruye en sentido posterior sobre el esfínter esofágico superior (fig. 129-9). Esta protrusión se produce a través de una región triangular conocida como triángulo de Killian, limitada por encima por fibras del músculo constrictor inferior y, por debajo, por el músculo cricofaríngeo. Se cree que es causado por aumento de la presión hipofaríngea resultante de una reducción de la distensibilidad y del deterioro del mecanismo de apertura del esfínter esofágico superior. Los divertículos pequeños pueden ser asintomáticos, aunque el aumento de su tamaño se asocia a sensación de globo faríngeo, disfagia para sólidos y líquidos, regurgitación de alimento no digerido, halitosis y aspiración. Aunque los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento, cuando hay síntomas está indicada la cirugía abierta o endoscópica. Tras la cirugía, el pronóstico es excelente.



FIGURA 129-9. Radiografía baritada del divertículo de Zenker (flechas) y el cricofaríngeo (punta de flecha). (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

Los *divertículos medioesofágicos*, que son evaginaciones focales en la mitad del esófago, se cree que están relacionados con alguna anomalía subyacente de la motilidad esofágica. Una tuberculosis previa podría explicar estos divertículos. Entre sus síntomas característicos cabe mencionar la disfagia, con o sin regurgitación, y el diagnóstico se suele establecer mediante radiografía con contraste de bario. La diverticulectomía con miotomía se reserva para pacientes sintomáticos.

Los *divertículos epifrénicos* son hernias en la mucosa y la submucosa que se forman a través de las capas musculares en los 10 cm distales del esófago. Normalmente son causados por obstrucción funcional del esfínter esofágico inferior inducida por anomalías subyacentes de la motilidad esofágica, como acalasia o espasmo esofágico difuso, pero también puede estar asociada a obstrucción mecánica, producida por un leiomioma, cirugía previa, estenosis, tumor estenosante o membranas. Los divertículos epifrénicos pueden ser asintomáticos o producir disfagia, regurgitación, odinofagia, dolor torácico, pirosis o aspiración. El diagnóstico se establece tradicionalmente mediante radiografía con contraste de bario (fig. 129-10), aunque se recomienda la endoscopia para descartar una posible causa estructural de obstrucción, y la manometría esofágica para evaluar las anomalías de la motilidad subyacentes. Los pacientes asintomáticos no necesitan tratamiento; en cambio, los sintomáticos responden bien a diverticulectomía quirúrgica, reparación del defecto de la pared esofágica y alivio de la obstrucción subyacente, generalmente mediante miotomía y funduplicatura parcial.

Anillos y membranas

Los anillos esofágicos son áreas concéntricas de estrechamiento, generalmente en el esófago distal. El *anillo de Schatzki* (fig. 129-11) es un estrechamiento fino, fijo, circular y de tipo membranoso que se forma en la unión gastroesofágica, generalmente en el borde proximal de una hernia de hiato. Su causa puede ser congénita, secundaria a un pliegue de mucosa redundante o bien estar relacionada con reflujo gastroesofágico. Suelen desarrollarse síntomas cuando el anillo da lugar a una luz de 13 mm de diámetro o menos. Los síntomas clásicos son la disfagia intermitente y la impactación de alimentos sólidos. La mejor técnica diagnóstica es la radiografía con contraste de bario, en especial para anillos de más de 13 mm de diámetro que pueden haber pasado desapercibidos en la endoscopia. El tratamiento se basa en el uso de dilataores de calibre grande, de al menos 18 mm de diámetro. La administración a largo plazo de IBP (v. tabla 129-1) puede prevenir las recidivas. La mayoría de los pacientes sufren recidivas si se procede solo a dilatación.

Los *anillos musculares*, que se localizan varios centímetros por encima de la unión escamocilíndrica, están compuestos de mucosa, submucosa y músculo. El tránsito baritado y la endoscopia ponen de manifiesto una constricción focal de diámetro variable. El tratamiento óptimo es objeto de controversia. La dilatación solamente produce un alivio temporal y otros posibles abordajes son la inyección de toxina botulínica y la administración de anticolinérgicos.

Las *membranas esofágicas* son áreas membranosas excéntricas finas de estrechamiento, que pueden aparecer en cualquier parte del esófago, aunque son más frecuentes en la región proximal del mismo (fig. 129-12). La patogenia de las membranas no se conoce, si bien se asocian a diversas enfermedades sistémicas, tales como trastornos cutáneos ampollosos, enfermedad del injerto contra el huésped crónica y anemia ferropénica.



FIGURA 129-10. Tránsito baritado de un divertículo epifrénico esofágico. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)



FIGURA 129-11. Tránsito baritado de un anillo de Schatzki. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)



FIGURA 129-12. Tránsito baritado de una membrana esofágica. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

Hernia de hiato

La hernia de hiato se produce por herniación de elementos de la cavidad abdominal a través del hiato diafragmático. La hernia deslizante, o de tipo I, en la que la unión gastroesofágica se desplaza por encima del hiato diafragmático, es la más común. Las hernias de hiato de tipo I no suelen asociarse a síntomas o producen pirosis o regurgitación ácida. El tratamiento es el mismo que el de la ERGE.

En la hernia de tipo II, o paraesofágica verdadera, que es infrecuente, la unión gastroesofágica está en su localización normal, pero el fondo y partes de la curvatura mayor del estómago se hernian hacia el mediastino a lo largo del esófago. En la hernia de tipo III o paraesofágica mixta, la unión gastroesofágica y una parte significativa del estómago se hernian hacia el mediastino. Los dos tipos de hernias paraesofágicas se presentan con síntomas de molestias posprandiales, tales como dolor epigástrico, dolor torácico, plenitud subesternal, disnea, náuseas o vómitos. En hernias de hiato grandes en las que al menos un tercio del estómago está en el tórax puede haber anemia ferropénica. Las erosiones gástricas lineales en la parte superior de los pliegues gástricos a nivel del diafragma se han mencionado como causa de pérdida de sangre crónica. Las hernias paraesofágicas asintomáticas no requieren cirugía, mientras que en las sintomáticas la

intervención quirúrgica sí está justificada, dado el riesgo de estrangulación, hemorragia, perforación u obstrucción.

EL ESÓFAGO EN LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Esclerodermia

Hasta el 90% de los pacientes con esclerodermia (cap. 251) presentan afectación esofágica, lo que hace que sea la anomalía gastrointestinal más común en la enfermedad.²¹ Los signos manométricos y radiológicos clásicos son la ausencia de peristaltismo de los dos tercios distales del esófago y la hipotensión o dilatación del esfínter esofágico inferior en la manometría o radiografía, respectivamente. Solo un tercio de los pacientes con esclerodermia tienen estos signos clásicos, que se deben inicialmente a una neuropatía y posteriormente a una miopatía. La manifestación clínica cardinal es el reflujo gastroesofágico grave. También puede retrasarse el vaciamiento gástrico. La retención esofágica intensa determina, a veces, una esofagitis por *Candida*. La dilatación (en la radiografía) o hipotensión (en la manometría) del esfínter esofágico inferior apunta sin duda a este diagnóstico. El tratamiento con IBP es la base del abordaje terapéutico (v. tabla 129-1). Los cambios del estilo de vida, como la ingesta de comidas pequeñas y frecuentes y la evitación de las comidas durante la noche, reducen los síntomas gástricos. La cirugía antirreflujo puede exacerbar la disfagia al crear una zona de alta presión funcional en el esófago distal, por lo que está generalmente contraindicada. Desafortunadamente, numerosos pacientes padecen ERGE crónica y están expuestos a riesgo de desarrollo de esófago de Barrett y estenosis de repetición.

Amiloidosis

La amiloidosis (cap. 179) puede producir disfunción del músculo liso y el sistema nervioso autónomo, con afectación esofágica similar a la de la esclerodermia. Los pacientes experimentan disfagia y reflujo gastroesofágico grave, como consecuencia del aperistaltismo esofágico y de la presencia de un esfínter esofágico inferior hipotenso. La disfagia no solo puede ser consecuencia de los cambios en la motilidad, sino también de rigidez esofágica difusa y de pérdida de distensibilidad debida a la infiltración amiloide de la pared del esófago. En ocasiones poco frecuentes se desarrolla un patrón similar al de la acalasia. Las manifestaciones esofágicas de la amiloidosis no mejoran con ningún tratamiento salvo el de la enfermedad subyacente, con administración de dosis altas de IBP dos veces al día.

Otras enfermedades sistémicas

La dermatomiositis (cap. 253) afecta principalmente al músculo estriado de la orofaringe y al esófago proximal, aunque en ocasiones el esófago distal pierde la función peristáltica normal. Los síntomas pueden ser orofaríngeos o esofágicos dependiendo de la localización de mayor afectación muscular. A veces la disfagia es un síntoma de presentación inicial de la dermatomiositis, y el esófago se ve afectado en un porcentaje de casos comprendido entre el 10 y el 50%. El tratamiento se dirige contra la miositis generalizada, ya que no hay abordaje terapéutico específico para el esófago. En ocasiones el tratamiento de la deglución atípica resulta de utilidad. El retorno de la deglución suele retrasarse después de la recuperación de otros síntomas relacionados con el músculo estriado.

La afectación esofágica en el *lupus eritematoso sistémico* (cap. 250) no es tan importante como en la esclerodermia, la dermatomiositis o la enfermedad mixta del tejido conectivo. La disfagia se registra en menos del 15% de los pacientes y presenta una posible correlación con disminución de la salivación por síndrome de Sjögren secundario o reducción del peristaltismo esofágico. Otras causas de síntomas esofágicos en pacientes con lupus eritematoso sistémico son ERGE, úlceras esofágicas, infección esofágica y esofagitis inducida por medicamentos. La *enfermedad de Behçet* (cap. 254) produce úlceras esofágicas en menos del 15% de los pacientes afectados. Es característico que las úlceras se localicen en el tercio medio del esófago y a menudo se asocian a otras úlceras en el estómago, el íleon o el colon. Entre las lesiones esofágicas infrecuentes se cuentan las estenosis, las varices y las fistulas que conectan con la tráquea. Tales complicaciones pueden ser gravemente debilitantes.

La afectación esofágica en la *enfermedad de Crohn* (cap. 132) es poco habitual, aunque se ha descrito en un 1-2% de los pacientes. Ocasionalmente se registra enfermedad esofágica aislada. Las úlceras son las manifestaciones más comunes, aunque también se han descrito estenosis, fisuras, fistulas esofagobronquiales, abscesos mediastínicos y lesiones aftoides. Es característico que los pacientes refieran disfagia y odinofagia. El tratamiento y el pronóstico son los de la enfermedad de Crohn subyacente.

En el *síndrome de Ehlers-Danlos* (cap. 244) las hernias de hiato son comunes y es posible que se registren también defectos esofágicos estructurales, tales como divertículos epifrénicos gigantes, megaesófago y rotura esofágica espontánea.

Trastornos cutáneos que afectan al esófago

El *liquen plano* (cap. 409) afecta a menudo al esófago.²² La enfermedad suele desarrollarse entre la cuarta y la séptima década de vida. Histológicamente, las lesiones presentes en un porcentaje de pacientes comprendido entre el 25 y el 50% muestran un infiltrado inflamatorio linfocítico característico y queratinocitos basales

apoptóticos conocidos como cuerpos de Civatte. Lo habitual es que las lesiones aparezcan en la mucosa oral y en la lengua, si bien la enfermedad también puede manifestarse en otras áreas de la boca, el esófago, la conjuntiva, la nariz, la laringe, el estómago, la vejiga y el ano. La mayoría de los pacientes son asintomáticos o experimentan síntomas menores, aunque los pacientes con liquen plano esofágico grave a menudo desarrollan estenosis y pueden presentarse con disfagia, odinofagia y pérdida de peso. Las estenosis son típicamente proximales, aunque pueden ser de longitud y localización variables, y en ocasiones afectan a la mayor parte del cuerpo del esófago. Los pacientes pueden presentarse con liquen plano esofágico en ausencia de enfermedad extraesofágica. Los hallazgos endoscópicos, que pueden ser sutiles e inespecíficos, incluyen mucosa erosionada, anomalías focales hiperémicas y placa o pápulas submucosas. Los corticoides sistémicos en dosis elevadas, comenzando con al menos 40 mg de prednisona con reducción gradual durante 1 o 2 meses, a veces resultan adecuados, aunque al disminuir la dosis son habituales las recidivas. Se han ensayado también los esteroides, tacrolímús y metotrexato, por vía tóptica. La dilatación y la administración intralesional de corticoides pueden aliviar los síntomas asociados a estenosis, aunque los síntomas reaparecen a menudo en menos de 1 año, por lo que se hace necesaria la repetición de la dilatación. Raramente las lesiones esofágicas del liquen plano pueden ser malignas.

Los pacientes de *pénfigo vulgar* (cap. 410) que experimentan exacerbaciones agudas pueden presentar síntomas gastrointestinales superiores (disfagia, odinofagia o ardor retroesternal) en el 80% de los casos y lesiones de pénfigo esofágico constatadas mediante biopsia en el 50% de los casos. Es poco frecuente que el pénfigo vulgar quede limitado al esófago. El pénfigo paraneoplásico (cap. 410), descrito en la mayoría de los casos en relación con una enfermedad linforreticular, también afecta al esófago. Como las lesiones cutáneas, las lesiones esofágicas pueden ser ampollas flácidas o erosiones, aunque también pueden aparecer como líneas longitudinales rojas a lo largo de todo el esófago. Al igual que el pénfigo cutáneo y el oral, el pénfigo esofágico suele tratarse con corticoides.

En el *penfigoide membranoso mucoso* (penfigoide cicatricial; cap. 410), el esófago es la localización más habitual de la afectación gastrointestinal, si bien la enfermedad esofágica se registra en menos del 15% de los pacientes. La enfermedad esofágica puede presentarse hasta 10 años después del inicio de la enfermedad y a veces es la única presentación de la misma. Los pacientes refieren disfagia y odinofagia. Es característica la presencia de erosiones, estenosis, bullas o membranas. El tratamiento suele ser el mismo que el de la enfermedad cutánea.

En la *epidermólisis bullosa distrófica* (cap. 410), entre el 70 y el 95% de los pacientes desarrollan estenosis o estrechamientos esofágicos. Los estrechamientos son especialmente frecuentes en niños con epidermólisis bullosa distrófica recesiva, mientras que menos del 10% de los pacientes afectados por el patrón dominante de la enfermedad ha desarrollado estrechamientos a los 50 años de edad.

● INFECCIONES ESOFÁGICAS

Virus del herpes simple

La esofagitis por virus del herpes simple (VHS; cap. 350), generalmente producida por el VHS-1, es una enfermedad bien conocida en pacientes con inmunodepresión, que, no obstante, también puede afectar a personas inmunocompetentes. Es prototípica la presentación con odinofagia grave. La endoscopia y la radiología suelen mostrar numerosas úlceras y mucosa friable, predominantemente en el esófago distal. En las biopsias de mucosa se observan cuerpos de inclusión intranucleares característicos. Dependiendo de la gravedad de la afectación esofágica y del estado de salud subyacente del paciente, el tratamiento puede consistir en aciclovir intravenoso en dosis de 5 mg/kg cada 8 h durante 7 días, o aciclovir oral en dosis de 400 mg cinco veces al día durante 7 días, combinado con tratamiento sintomático.

Candidiasis

La candidiasis esofágica es frecuente en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con deterioro de la inmunidad celular debido a neoplasias hematológicas, tratamiento de inmunodepresión o diabetes mellitus.²³ La candidiasis esofágica también se registra en pacientes inmunocompetentes que están tomando corticosteroides y en individuos con estasis esofágica significativa, como los que padecen acalasia o esclerodermia avanzadas. La presentación característica de este tipo de candidiasis consta de síntomas de odinofagia, disfagia y dolor torácico. En la endoscopia se detectan placas mucosas amarillo-blanquecinas, dispersas o coalescentes (fig. 129-13). Dada la alta prevalencia de candidiasis esofágica en pacientes con el VIH, algunos médicos recomiendan el tratamiento de los pacientes con el VIH sintomático de forma empírica, reservando la endoscopia para los síntomas refractarios. La candidiasis orofaríngea leve se trata con clotrimazol tóptico (1 comprimido de 10 mg cinco veces al día durante un ciclo de entre 7 y 14 días) o nistatina (600.000 unidades cuatro veces al día durante entre 7 y 10 días), en tanto que el fluconazol oral (100 mg diarios durante 7-14 días) se emplea en la candidiasis orofaríngea y esofágica moderada o grave. El fluconazol y el desoxicolato de anfotericina B por vía intravenosa (cap. 315) son opciones apropiadas para la candidiasis esofágica grave y la toxemia o para pacientes que no toleran el tratamiento oral.

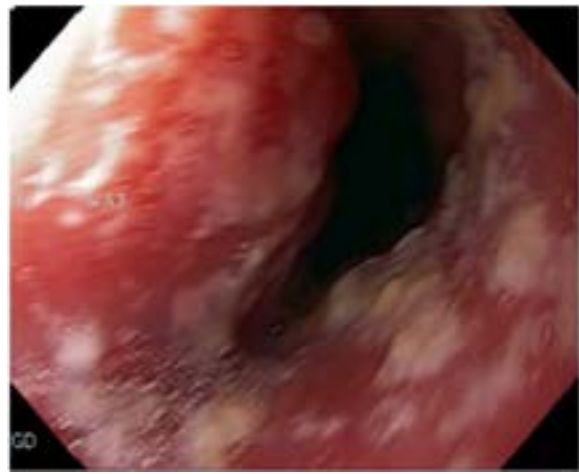


FIGURA 129-13. Esofagitis por *Candida*.

Citomegalovirus

La infección por citomegalovirus (CMV; cap. 346) del esófago se registra casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes infectados por el VIH con recuentos bajos de CD4 son los afectados más habitualmente, aunque la infección también afecta a receptores de trasplantes bajo inmunodepresión o pacientes de cáncer inmunodeprimidos. Es característica la presencia de odinofagia grave con signos radiográficos o endoscópicos de úlceras esofágicas. El tratamiento suele consistir en ganciclovir intravenoso (5 mg/kg una o dos veces al día durante 10-14 días) o foscarnet (90 mg/kg cada 8-12 h hasta que se produzca la curación).

Esofagitis bacteriana

La infección bacteriana del esófago es poco frecuente, aunque se puede producir en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en los que presentan neutropenia y neoplasia maligna. Los pacientes se presentan con dolor torácico u odinofagia, o ambos, y la endoscopia pone de manifiesto lesiones extensas, generalmente en el esófago distal. La biopsia y la tinción de Gram detectan inflamación aguda y crónica y bacterias, habitualmente grampositivas, sobre todo estreptococos del grupo *viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y organismos del género *Bacillus*. El tratamiento consiste en los antibióticos adecuados administrados por vía parenteral.

Virus del papiloma humano

Las infecciones esofágicas por el virus del papiloma humano (VPH; cap. 349) suelen ser asintomáticas. Las lesiones por el VPH se encuentran con mayor frecuencia en el esófago medio o distal, donde aparecen como máculas eritematosas, placa blanca, nódulos o lesiones vegetativas polilobuladas. El diagnóstico se establece por detección histológica de coilocitosis (núcleo atípico rodeado por un anillo), presencia de células gigantes o tinciones inmunohistoquímicas. No suele ser necesario tratamiento, aunque las lesiones más grandes en ocasiones han de ser extirpadas por endoscopia. Otros tratamientos, como el uso de interferón, bleomicina y etopósido, han dado resultados variables. La infección por el VPH aumenta el riesgo de padecer carcinoma epidermoide (cap. 183), aunque el valor de la vigilancia en este contexto no se conoce.

● TRASTORNOS ESOFÁGICOS MIXTOS

Urgencias esofágicas

SÍNDROME DE BOERHAAVE

El síndrome de Boerhaave, o rotura espontánea del esófago, es un desgarro completo transmural de la pared esofágica. Una súbita elevación de la presión intraesofágica durante un vómito forzado suele ser la causa en la mayor parte de los casos. Es más habitual el desgarro en el tercio inferior del esófago, de 2 a 3 cm en sentido proximal a la unión gastroesofágica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clásica consiste en vómito, dolor torácico inferior y enfisema subcutáneo. Otros posibles hallazgos son derrames pleurales, en especial en el lado izquierdo, taquipnea, rigidez abdominal, fiebre e hipotensión. Dado que se trata de un cuadro infrecuente y que no siempre se refieren antecedentes de vómito, la rotura solo se reconoce a veces tras el desarrollo de mediastinitis.

En la radiografía de tórax se pueden observar ensanchamiento del mediastino, derrame pleural unilateral, hidroneumotórax y neumomediastino. La esofagografía, en general con un agente hidrosoluble, revela extravasación, aunque a veces se dan

falsos negativos. La tomografía computarizada (TC) con contraste oral, tal vez la mejor opción diagnóstica, pone de manifiesto típicamente la presencia de aire en el mediastino.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El resultado del tratamiento depende de la precocidad de la detección del trastorno y de la enfermedad subyacente. El abordaje clásico se centra en la reparación quirúrgica, junto con la administración de antibióticos de amplio espectro y soporte nutricional, en especial si el diagnóstico se establece en las primeras 24 h. El tratamiento conservador agresivo, con drenaje percutáneo, antibióticos parenterales de amplio espectro y nutrición también ha arrojado resultados satisfactorios. En casos seleccionados, la inserción endoscópica de endoprótesis metálicas autoexpandibles o sobre los clips de alcance constituye una opción a estos abordajes. Sin tratamiento, la tasa de mortalidad puede llegar al 100%.

DESGARRO DE MALLORY-WEISS

El desgarro de Mallory-Weiss (v. fig. 129-2) se produce en la mucosa, a menudo en la unión gastroesofágica, y generalmente es causado por vómitos o náuseas intensos. El síndrome es más habitual en alcohólicos. Aproximadamente en el 85% de los casos se asocia a hemorragia gastrointestinal superior aguda, que hace necesaria la transfusión en el 70% de los pacientes y requiere intervención de urgencia en el 10%. La mortalidad es del 5% y se parece a la de la úlcera sangrante grave. La mayor parte de los desgarros remiten espontáneamente en un plazo de 48 h.

PERFORACIÓN YATRÓGENA

La perforación esofágica puede producirse como consecuencia de diversas causas yatrógenas, tales como endoscopia, dilatación, ecoendoscopia, cirugía o ingestión de un cuerpo extraño. Entre los síntomas típicos cabe citar el dolor torácico, con o sin dolor abdominal, el enfisema subcutáneo y fiebre. El diagnóstico se puede hacer inmediatamente en el momento de la endoscopia o la radiografía. Las radiografías de tórax pueden mostrar neumomediastino, enfisema subcutáneo, hidrotórax o hidroneumotórax. El tránsito con gastrografía puede poner de manifiesto una fuga, en tanto que la TC torácica detecta la presencia de aire mediastínico. Las perforaciones agudas son urgencias de riesgo vital que justifican el cierre inmediato antes de la contaminación del mediastino. En la perforación aguda producida durante una endoscopia, las grapas o endoprótesis endoscópicas son una posible opción. Otra posibilidad es el tratamiento conservador para perforaciones contenidas con mínima contaminación mediastínica, pleural o peritoneal, y sin signos obvios de sepsis. En general, el pronóstico es bueno si la perforación se reconoce y se trata pronto, preferiblemente en un plazo de 12 a 24 h.

CUERPOS EXTRAÑOS

La impactación de alimentos o cuerpos extraños es una causa de urgencia gastrointestinal frecuente. La impactación de carne suele ser habitual en adultos, aunque son muchos los objetos que pueden ser ingeridos de forma accidental, por ejemplo, pilas, monedas y fragmentos de hueso. Numerosos pacientes presentan una anomalía esofágica subyacente, como anillo de Schatzki, estenosis, esofagitis eosinofílica, tumor o acalasia. La presentación clínica comprende disfagia, odinofagia, sensación de cuerpo extraño, dolor torácico, salivación excesiva y dificultad para manejar las secreciones. Se recomienda la extracción endoscópica inmediata o el avance suave del bolo de alimentos con protección simultánea de las vías respiratorias, ya que una impactación prolongada puede dar lugar a la penetración en la pared esofágica, seguida de perforación y mediastinitis.

VARICES ESOFÁGICAS

Las varices esofágicas se describen en el capítulo 144.

FÍSTULAS ESOFÁGICAS

Las fístulas traqueoesofágicas son debidas a muy diferentes causas, tales como traumatismos, esofagitis infecciosa, necrosis tras intubación endotraqueal prolongada, cáncer de esófago y radioterapia. Es común que los pacientes se encuentren en estado crítico, por lo que no suelen tolerar la cirugía. Una posible opción terapéutica son las endoprótesis metálicas.

Las fístulas auriculoesofágicas son una inusual complicación de la ablación por radiofrecuencia (cap. 60) para tratar la fibrilación auricular. Su presentación clínica es inespecífica e incluye disfagia, fiebre, leucocitosis, bacteriemia, hemorragia intestinal masiva y shock séptico. El diagnóstico precisa de un elevado índice de sospecha y se ve facilitado por la TC torácica. Es necesario el abordaje quirúrgico. Si el reconocimiento y el tratamiento se concretan de manera precoz el pronóstico es excelente; en caso contrario es muy negativo.

Anomalías congénitas

ATRESIA ESOFÁGICA Y FÍSTULA TRAQUEOESOFÁGICA

Los niños con anomalías esofágicas congénitas sobreviven y alcanzan la edad adulta en caso de que sean operados de forma satisfactoria. De adultos, estos pacientes suelen padecer reflujo gastroesofágico, que hace necesario el tratamiento con IBP. Las estenosis en anastomosis quirúrgicas previas son habituales, y también es frecuente que sea necesario proceder a dilatación endoscópica periódica.

MUCOSA GÁSTRICA HETEROTÓPICA (PARCHE DE ENTRADA)

La mucosa gástrica heterotópica, constituida por áreas de epitelio cilíndrico gástrico, está presente en el 4,5% de los adultos y suele detectarse accidentalmente en endoscopias de rutina. Es característica la presencia de un parche de epitelio cilíndrico rojo de un tamaño variable de entre pocos milímetros y pocos centímetros, inmediatamente por debajo del cricofaríngeo. Los parches de entrada suelen asociarse a ronquera, dolor de garganta y sensación de globo faríngeo. También se han dado casos de estenosis, úlceras y poco frecuentes de transformaciones malignas. Las opciones terapéuticas comprenden el uso de IBP (v. tabla 129-1) y la ablación endoscópica.

OTROS TRASTORNOS ESOFÁGICOS CONGÉNITOS

Los quistes de duplicación, que pueden localizarse en cualquier punto del esófago, se forman en continuidad con la luz esofágica o separados de ella. Entre los síntomas, que se presentan inicialmente en la edad adulta, se cuentan la disfagia por compresión luminal, el dolor torácico y la regurgitación. El tratamiento es quirúrgico.

La disfagia lusoria es causada por una arteria subclavia derecha aberrante, que se origina a partir del cayado aórtico derecho y produce compresión parcial del esófago al pasar al lado izquierdo. Los pacientes suelen referir disfagia. En general, esta alteración se detecta de manera accidental en las radiografías con contraste de bario, en las que se visualiza como impresión diagonal transversal en la unión de los tercios proximal y medio del esófago. La cirugía rara vez está indicada, debido a la complejidad de la intervención y a la dificultad para establecer una relación clara entre hallazgos radiográficos y síntomas.

Grado A

Bibliografía de grado A

1. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5. CD002095.
2. Zhang H, Yang Z, Ni Z, et al. A meta-analysis and systematic review of the efficacy of twice daily PPIs versus once daily for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:1-8.
3. Richter JE, Kumar A, Lipka S, et al. Efficacy of laparoscopic Nissen fundoplication vs transoral incisionless fundoplication or proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;154:1298-1308.
4. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018;392:400-408.
5. Qumseya BJ, Wani S, Gendy S, et al. Disease progression in Barrett's low-grade dysplasia with radiofrequency ablation compared with surveillance: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:849-865.
6. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, et al. Budesonide oral suspension improves symptomatic, endoscopic, and histologic parameters compared with placebo in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2017;152:776-786.
7. Baniya R, Upadhaya S, Khan J, et al. Laparoscopic esophageal myotomy versus pneumatic dilation in the treatment of idiopathic achalasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:241-248.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

130

ENFERMEDAD PÉPTICA ÁCIDA

ERNST J. KUIPERS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades pépticas ácidas pueden afectar al esófago (cap. 129), el estómago y el duodeno. Los síntomas dispépticos también se producen en pacientes que no presentan anomalías endoscópicas y conforman la denominada *dispepsia no ulcerosa* (cap. 128).

DEFINICIONES

Las úlceras gástrica y duodenal suelen desarrollarse en áreas de mucosa inflamada. Esta inflamación, denominada *gastritis*, *duodenitis* o *bulbitis*, en ocasiones puede reconocerse por signos endoscópicos de edema y eritema de la mucosa, aunque es necesaria una evaluación microscópica de la biopsia endoscópica para establecer un diagnóstico definitivo de inflamación de la mucosa.

La gastritis suele clasificarse en virtud de criterios endoscópicos e histológicos, con predominio de granulocitos en la gastritis activa y de células mononucleares en la gastritis crónica. La gastritis también se clasifica en función del segmento de estómago afectado: predominante en antro, predominante en cuerpo o pangastritis. Por último, la ausencia o presencia de estadios premalignos de lesión de la mucosa, como consecuencia de la inflamación prolongada, define la distinción entre gastritis no atrófica y atrófica, respectivamente. La endoscopia de alta definición, combinada con el aumento y el realce de imágenes, permite la adecuada visualización de los signos de gastritis, atrofia y metaplasia intestinal. Los rasgos característicos de gastritis comprenden nodularidad antral, ausencia de vénulas de conexión y pliegues gástricos agrandados. A veces, la mucosa presenta un típico aspecto de empedrado en miniatura, denominado *gastritis nodular* (particularmente frecuente en niños colonizados por *Helicobacter pylori*), o pliegues muy agrandados sin evidencia de cáncer, que definen la *gastritis hipertrófica*. La desaparición de los pliegues gástricos y el realce de la vasculatura mucosa son propios de la *gastritis atrófica*. La atrofia puede ir acompañada de *metaplasia intestinal*, que se muestra como parches grises blanquecinos (con endoscopia de luz blanca) o líneas de color azul claro en la superficie mucosa (imagen de banda estrecha).

Una *úlcera péptica* es un defecto mucoso que presenta un diámetro de al menos 0,5 cm y que penetra en la capa muscular de la mucosa. Los defectos mucosos de menores dimensiones se denominan *erosiones* (fig. 130-1). Las úlceras gástricas se subdividen en proximales, localizadas en el cuerpo del estómago, y distales, situadas en el antro y el ángulo del estómago. Aparecen sobre todo a lo largo de la curvatura menor, en particular en la mucosa del área de transición entre el cuerpo y la zona antral. Esta zona de transición a menudo se encuentra en el área del ángulo, pero puede desplazarse proximalmente. Las úlceras duodenales se suelen desarrollar en la pared anterior o posterior del bulbo duodenal (fig. 130-2) u, ocasionalmente, en ambas (úlceras «enfrentadas» o «que se besan»). Las lesiones distales al bulbo duodenal se denominan *úlceras pos-bulbares*. Los pacientes que previamente se han sometido a resección gástrica (técnicas de Billroth I o II) o a un *bypass* gástrico (cap. 207) pueden desarrollar ulceración en

la anastomosis (*úlcera anastomótica o marginal*). Sin embargo, las úlceras posteriores a la técnica de Billroth II se localizan predominantemente en la mucosa yeyunal, en la unión entre las asas aferente y eferente. Otras úlceras pépticas pueden aparecer en localizaciones de mucosa gástrica metaplásica o heterotópica, por ejemplo, en un divertículo de Meckel, en el recto o en un esófago de Barrett. Los pacientes con hernia de hiato grande pueden desarrollar ulceraciones gástricas llamadas *úlceras de Cameron*, en la hernia. Las *úlceras de Dieulafoy*, que son pequeños defectos mucosos sobre una arteriola intramural, pueden causar hemorragia grave. Aunque estas lesiones aparecen en todo el tracto gastrointestinal, dos tercios de ellas se producen en el estómago.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial de la gastritis es reflejo de la prevalencia del *H. pylori*. La colonización con esta bacteria está casi siempre asociada a gastritis crónica activa, que persiste tanto tiempo como el individuo permanezca colonizado, y solo desaparece lentamente en un plazo de 6-24 meses después de la erradicación de la bacteria. Se estima que 4.400 millones de personas en todo el mundo están colonizadas con *H. pylori*. La colonización ocurre, de ordinario, en la primera década de la vida y se mantiene después de forma indefinida. Las elevadas tasas de colonización de los países en vías de desarrollo determinan una alta prevalencia de gastritis por *H. pylori* (a menudo $\geq 75\%$) en todos los grupos etarios, incluidos los niños. La presión colonizadora en la infancia de los países occidentales ha descendido de manera llamativa en los últimos decenios, creando un fenómeno de cohorte natal en la prevalencia de la gastritis por *H. pylori* que, en la actualidad, afecta a menos del 20% de los adultos jóvenes y a una cifra del 40 al 60% de las personas mayores. Según estudios recientes, este descenso en la prevalencia de *H. pylori* en la infancia puede verse ralentizada por factores tales como el uso cada vez mayor de guarderías. Con todo, el descenso de *H. pylori* en las poblaciones de los países desarrollados ha sido inexorable.

Aunque la úlcera péptica está estrechamente relacionada con la gastritis y la duodenitis por *H. pylori*, la epidemiología de la enfermedad ulcerosa ha venido mostrando notables variaciones cronológicas, incluso en los tiempos en los que la distribución de *H. pylori* era ubicua. La incidencia de la úlcera péptica aumentó considerablemente en los países occidentales a finales del siglo XIX y principios del XX y ha ido disminuyendo a lo largo de los últimos 40 años, aunque aún es un trastorno frecuente. Se cree que la reducción de esa incidencia, asociada a la reducción del número de ingresos hospitalarios y de cirugía por úlcera péptica, es reflejo de la disminución en la prevalencia de la colonización gástrica por *H. pylori*. También es resultado de la aplicación generalizada de tratamientos de erradicación, que disminuyen la incidencia de las úlceras recurrentes en pacientes con *H. pylori* positivo y el uso generalizado de fármacos de supresión ácida. No obstante, la incidencia de los ingresos hospitalarios por complicaciones ulcerosas y la mortalidad por úlcera han mostrado un descenso mucho menos marcado tanto en EE. UU. como en otros países debido a que la reducción de las úlceras asociadas a *H. pylori* en personas jóvenes tiene parcialmente como contrapartida el aumento de las úlceras asociadas a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en personas de edad avanzada.

En el mundo occidental, las úlceras duodenales son más frecuentes que las gástricas. Se trata de una enfermedad que se presenta predominantemente entre los 20 y los 50 años, mientras que la úlcera gástrica suele registrarse en pacientes de más de 40 años. La incidencia de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal oscila entre 1 y 2 de cada 1.000



FIGURA 130-1. Imagen endoscópica de una gastritis erosiva no complicada. La erosión aparece como una pequeña discontinuidad superficial de la mucosa con una base de color negro (flecha).



FIGURA 130-2. Imagen endoscópica de una úlcera en la pared anterior del bulbo duodenal. La úlcera presenta una base limpia, con un vaso visible que aparece como una mancha protruida de color rojo oscuro próxima al borde inferior de la úlcera. La mucosa circundante está inflamada e hinchada.

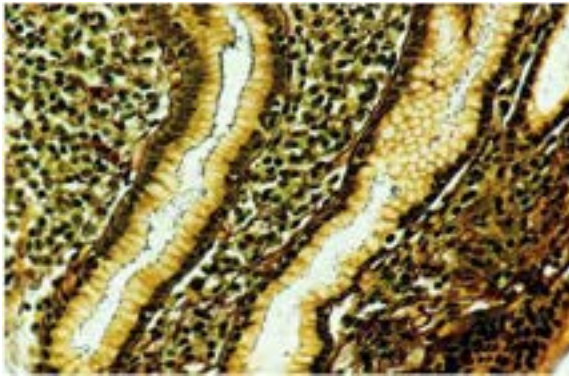


FIGURA 130-3. Mucosa gástrica colonizada con *Helicobacter pylori*, que aparece en forma de bacilos curvados en la superficie de la mucosa.

personas al año. Aunque la prevalencia de la colonización por *H. pylori* es prácticamente idéntica en las personas de ambos sexos, dos tercios de los pacientes son hombres. Más del 50% de los pacientes presentan úlceras de repetición en los 12 meses siguientes a la curación si no son tratados. El tratamiento de mantenimiento con supresores de ácido reduce esta tasa, pero solo las medidas terapéuticas que eliminan la causa subyacente de la úlcera permiten prevenir las recaídas.

BIOPATOLOGÍA

Helicobacter pylori

La mayor parte de las úlceras pépticas se asocian a *H. pylori* (fig. 130-3). Sin embargo, muchas personas positivas para *H. pylori* no presentan síntomas específicos ni padecen úlcera. El riesgo estimado de desarrollo de la enfermedad en los pacientes con una colonización persistente por *H. pylori* oscila entre el 5 y el 15%, es decir, de 3 a 8 veces superior que en las personas negativas para *H. pylori*. El riesgo de aparición de úlcera en presencia de *H. pylori* viene determinado por la combinación de varios factores relacionados con el huésped y la bacteria. Entre los factores relacionados con el huésped cabe citar la respuesta inmunitaria, el consumo de tabaco y el estrés. Estudios pangenómicos de asociación han hallado una relación entre polimorfismos del gen del receptor de tipo *toll* y el gen interleucina $1\beta^2$ con prevalencia de *H. pylori*. Esta relación podría explicar, en parte, la variación en el riesgo de colonización por *H. pylori* y, en consecuencia, el riesgo de la enfermedad asociada, incluida la úlcera péptica. Los factores bacterianos que mejoran la inflamación de la mucosa y aumentan el riesgo de úlcera son la producción elevada del producto *VacA*, que refleja la presencia del genotipo *s1m1*; una gran inducción de citocinas debido a la presencia de genes del islote de patogenicidad *cag*; y una mayor adherencia al epitelio gástrico como consecuencia de la expresión bacteriana de *babA* y de *oipA*.

Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico

Otra causa frecuente de úlcera gastroduodenal es el uso de AINE. Al menos entre el 2 y el 4% de la población utiliza a diario ácido acetilsalicílico, derivados del ácido acético (diclofenaco, indometacina, sulindaco) o derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno). El riesgo de la enfermedad ulcerosa depende de la dosis y de la duración. A los 14 días de ese tipo de tratamiento, aproximadamente el 5% de los pacientes desarrollan erosiones o úlceras. En pacientes que prolongan el tratamiento durante 4 semanas o más, esta proporción aumenta hasta el 10%, pero muchos son clínicamente asintomáticos. La presencia concomitante de infección por *H. pylori* incrementa la incidencia de las úlceras relacionadas con AINE.

El riesgo de úlcera durante la toma de AINE es mayor para los pacientes de más de 60 años, aquellos con antecedentes de úlcera, los que toman corticoides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antagonistas de la aldosterona, y los que sufren enfermedades asociadas importantes. Entre los pacientes que toman anticoagulantes, del tipo de la warfarina o los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores de la trombina y del factor Xa) o que sufren enfermedades asociadas graves, es más fácil que la úlcera inducida por AINE produzca una hemorragia gastroduodenal con peligro para la vida.

En función de sus tipos de actividad, los AINE se dividen en inhibidores de las ciclooxigenasas 1 (COX-1) y 2 (COX-2) (cap. 27). La enzima COX-1 está implicada en la producción de prostaglandinas, que intervienen en la regulación celular normal. La enzima COX-2, también participante en la producción de prostaglandinas, es inducida por las respuestas inflamatorias. La mayoría de los AINE presenta un efecto inhibitorio de la COX no selectivo, en tanto que los inhibidores selectivos de la COX-2 se asocian a menos úlceras gastroduodenales, si bien su uso ha sido limitado, debido a los efectos adversos coronarios que producen (cap. 27). La importante correlación entre AINE y úlcera y el riesgo de úlceras de repetición con su uso continuado requiere que los pacientes con úlcera sean minuciosamente evaluados en lo que respecta a la utilización de AINE.

Enfermedad ulcerosa en pacientes negativos para *Helicobacter pylori* o no relacionada con AINE

La presencia de *H. pylori* y AINE es responsable en la mayoría de las series de entre el 80 y el 95% de los casos de enfermedad ulcerosa. El resto se suelen definir como casos de enfermedad péptica ácida idiopática, *H. pylori* negativos o no relacionados con AINE. La proporción de enfermedad ulcerosa idiopática está aumentando a nivel mundial a medida que la prevalencia de *H. pylori* disminuye. Además, es probable que algunas úlceras en pacientes positivos para *H. pylori* no fueran causadas por la bacteria. Este principio es compatible con el hecho de que algunos pacientes positivos para *H. pylori* con enfermedad ulcerosa desarrollen úlceras de repetición tras la erradicación del microorganismo y, en consecuencia, presenten presumiblemente una enfermedad de tipo idiopática. No se sabe si el aumento del diagnóstico es simplemente proporcional a la reducción del número de úlceras asociadas a *H. pylori* o si refleja un verdadero incremento de la incidencia de úlceras idiopáticas.

En pacientes con enfermedad ulcerosa idiopática, los indicios específicos de la causa subyacente son aportados por la historia médica, que incluye enfermedades comórbidas y uso de fármacos; el aspecto endoscópico de la úlcera, y los signos histológicos de los márgenes de la úlcera y su entorno. En la mayoría de los casos, estos datos iniciales pueden servir de orientación para posteriores estudios diagnósticos (tabla 130-1).

Enfermedad ulcerosa maligna

Las úlceras gastroduodenales pueden ser consecuencia de una enfermedad maligna subyacente. En el estómago, estos tumores se relacionan con adenocarcinoma gástrico y, ocasionalmente, con linfomas de tejido linfoide asociados a mucosa (MALT) (cap. 183). Las úlceras malignas en el duodeno pueden ser debidas a carcinomas duodenales primarios o a cánceres pancreáticos penetrantes. Los cánceres de duodeno mantienen cierta asociación con síndromes de poliposis, en particular con la poliposis adenomatosa familiar y, en menor medida, con la poliposis asociada a MYH y el síndrome de Peutz-Jeghers (cap. 184). Tanto en el estómago como en el duodeno, la enfermedad ulcerosa también puede ser causada por tumores metastásicos, incluidos cánceres de mama, colon, tiroides o riñón, o por melanoma, linfoma diseminado o sarcoma de Kaposi. Las úlceras malignas son típicamente irregulares en su forma y con bordes sobreelevados, aunque también pueden aparecer como planas o deprimidas. Los actuales endoscopios de alta resolución y gran aumento permiten la visualización de la estructura mucosa alterada que rodea a la úlcera, incluidos los cambios en el patrón microvascular. Los adenomas gástricos primarios a menudo aparecen en áreas mucosas con cambios metaplásicos atróficos e intestinales. Para establecer un diagnóstico definido de neoplasia maligna son necesarias numerosas muestras de biopsia, generalmente de los bordes de la úlcera.

Trastornos inflamatorios sistémicos

Un escaso número de úlceras gastroduodenales se deben a enfermedades inflamatorias sistémicas y, en particular, a la enfermedad de Crohn (cap. 132). Con frecuencia, los pacientes con enfermedad de Crohn que afecta al tracto gastrointestinal proximal presentan úlceras múltiples, que se caracterizan por su forma longitudinal irregular. Las úlceras en el duodeno se desarrollan sobre los pliegues de Kerckring. Los pacientes con úlceras duodenales causadas por enfermedad de Crohn no presentan de forma invariable evidencias de enfermedad en otras partes del tracto digestivo y, por otra parte, las pruebas hematológicas no siempre indican en ellos la presencia de un trastorno intestinal inflamatorio activo. La detección de inflamación ulcerosa en otras localizaciones del tracto digestivo, en particular en el íleon terminal y el colon, prestan un consistente apoyo al diagnóstico de enfermedad de Crohn, al igual que los granulomas no caseosos en las muestras de biopsia. Sin embargo, la ausencia de granulomas no descarta el diagnóstico de enfermedad de Crohn, ni su presencia tampoco es específica, dado que se asocian también a gastritis por *H. pylori* y a otras afecciones, en particular a sarcoidosis (cap. 89). La sarcoidosis también produce enfermedad ulcerosa gastroduodenal.

Entre otros trastornos inflamatorios que pueden producir gastritis o úlceras gastroduodenales cabe citar varias formas de vasculitis que afectan al sistema mesentérico, en particular la enfermedad de Behçet (cap. 254), la púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 254), la arteritis de Takayasu (caps. 69 y 254), la panarteritis nudosa (cap. 254), el lupus eritematoso sistémico (cap. 250), el síndrome de Churg-Strauss (cap. 254) y la polivascularitis granulomatosa (cap. 254). La gastroenteritis linfocítica, en estrecha correlación con la enfermedad celíaca (cap. 131), puede dar lugar a úlcera duodenal y a la posterior formación de una red estenótica. La enfermedad ulcerosa puede darse también en pacientes con policitemia vera (cap. 157), posiblemente en correlación con la disminución del flujo sanguíneo mucoso. La vasculitis subyacente a la enfermedad ulcerosa debe tenerse en cuenta en pacientes con úlcera crónica o recurrente en los que se hayan descartado otras causas. La flebitis linfocítica, un trastorno inflamatorio vasculítico poco frecuente que afecta a las venas mesentéricas, puede ser causa de úlcera gástrica. La amiloidosis sistémica (cap. 179), que afecta a la pared del estómago, en ocasiones desencadena una úlcera gástrica. Se han descrito casos poco frecuentes de úlcera duodenal en presencia de páncreas anular o bandas congénitas que obstruyan el duodeno descendente.

TABLA 130-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA

ORIGEN	ALTERACIÓN	FRECUENCIA*	PRUEBA DIAGNÓSTICA	HALLAZGOS
Microorganismos	<i>Helicobacter pylori</i>	Muy común	Pruebas de <i>H. pylori</i>	Bacterias, enzimas, antígenos, anticuerpos
	<i>Helicobacter heilmannii</i>	Poco frecuente	Histología	Gastritis
	<i>Treponema pallidum</i>	Muy poco frecuente	Histología	Bacterias espirales, gastritis
	Infección micobacteriana	Muy poco frecuente	Serología	Anticuerpos
			Histología, pruebas de respuesta inmunitaria, radiografía de tórax	Bacterias ácido-alcohol resistentes, granulomas, respuesta inmunitaria, infiltrado pulmonar
	Citomegalovirus, virus del herpes simple de tipo 1; virus de Epstein-Barr	Poco frecuente	Histología, serología	Inclusiones virales, anticuerpos
Uso de fármacos/ drogas	AINE, ácido acetilsalicílico	Muy común	Historia, pruebas de orina	Uso de AINE
	Bisfosfonatos	Poco frecuente	Historia	Uso de bisfosfonatos
	Corticoides	Poco frecuente	Historia	Uso de corticoides, enfermedad comórbida
	Anfetaminas, cocaína	Poco frecuente	Historia, prueba de drogas	Consumo de drogas
	Anticoagulantes, coagulopatía	Poco frecuente	Endoscopia	Úlcera tras hemorragia intramural
Neoplasia maligna	Cáncer gástrico	Común	Histología	Neoplasia maligna
	Cáncer duodenal	Poco frecuente	Histología, TC	Neoplasia maligna
	Cáncer pancreático	Común	Histología, TC	Neoplasia maligna
	Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa	Poco frecuente	Histología	Neoplasia maligna
	Cáncer metastásico	Poco frecuente	Histología	Neoplasia maligna
Síndromes de gastritis	Gastritis eosinofílica	Poco frecuente	Histología	Infiltración eosinofílica
	Gastritis linfocítica	Poco frecuente	Histología, valoración selectiva de enfermedad celíaca	Infiltración linfocítica, atrofia vellosa
Síndromes por hipersecreción de ácido	Síndrome de Zollinger-Ellison	Poco frecuente	Gastrina sérica, prueba de secretina	Hipergastrinemia extrema, prueba de secretina positiva
	Hiperfunción de células G antrales	Muy poco frecuente	Gastrina sérica, prueba de secretina	Hipergastrinemia moderada, prueba de secretina negativa
	Antro gástrico retenido	Muy poco frecuente	Antecedentes médicos, gastrina	Resección Billroth II, hipergastrinemia
	Mastocitosis sistémica	Muy poco frecuente	Histología de áreas afectadas	Infiltración de mastocitos
	Leucemia mielógena crónica	Muy poco frecuente	Evaluación de la leucemia	Leucemia
Isquemia	Oclusión vascular mesentérica	Común	Angiografía	Enfermedad vascular
	Policitemia vera	Poco frecuente	Hemograma	Policitemia
Tipos de úlcera específicos	Úlcera de Cameron	Común	Endoscopia	Úlcera en hernia de hiato grande
	Úlcera marginal	Común	Endoscopia	Úlcera en anastomosis
	Úlcera de Dieulafoy	Común	Endoscopia	Foco hemorrágico aislado con mínima discontinuidad de la mucosa
Inflamación sistémica	Enfermedad de Crohn	Común	Histología, ileocolonoscopia	Inflamación, granulomas
	Vasculitis	Poco frecuente	Histología, evaluación sistémica	Vasculitis, signos de enfermedad sistémica
	Amiloidosis gástrica	Muy poco frecuente	Histología	Depósito de amiloide
Otras alteraciones	Úlcera por estrés	Bastante frecuente en pacientes de unidades de cuidados intensivos	Endoscopia	—
	Radioterapia/quimioterapia	Poco frecuente	Endoscopia, historia	—

*Frecuencia como causa de enfermedad ulcerosa péptica.

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; TC, tomografía computarizada.

Síndromes hipergastrinémicos

Las úlceras pépticas a veces son consecuencia de la hiperacidez gástrica crónica relacionada con la hipergastrinemia. El trastorno hipergastrinémico más importante es el síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 219), afección caracterizada por una significativa hiperacidez, que da lugar a enfermedad ulcerosa péptica grave debida a un tumor endocrino productor de gastrina. Los pacientes afectados suelen presentar úlceras duodenales bulbares y posbulbares, refractarias al tratamiento convencional de supresión del ácido. El diagnóstico puede confirmarse por la presencia de unas concentraciones elevadas de gastrina sérica en ayunas (generalmente, pero no siempre, con un aumento ≥ 10 veces y > 1.000 pg/ml). En ocasiones se observan concentraciones de gastrina similares en pacientes tratados de úlcera crónica con dosis elevadas de inhibidores de la bomba de protones. Para diferenciar los casos pueden realizarse pruebas de secretina: en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, una inyección de secretina (1 U/kg) da lugar a un incremento de la concentración de gastrina sérica de más de un 50%, o concentraciones de 120 pg/ml o superiores en pacientes con una concentración de gastrina en ayunas inferior a 10 veces lo normal. Se pueden realizar algunas pruebas de imagen, como tomografía computarizada (TC), resonancia magnética, gammagrafía con isótopos, ecografía endoscópica, endoscopia con videocápsula o enteroscopia asistida con balón, para detectar el tumor primario, que a menudo está localizado en el páncreas o en el intestino delgado proximal. En ciertos pacientes, el síndrome de Zollinger-Ellison se desarrolla como parte de una neoplasia endocrina múltiple (cap. 218), particularmente en asociación con hiperparatiroidismo. Otros síndromes de hiperacidez hipergastrinémica

ca son el síndrome de antro gástrico retenido (v. más adelante) y la hiperfunción de las células G antrales. En esta última, las concentraciones de gastrina sérica en ayunas están solo moderadamente elevadas y no aumentan tras la inyección de secretina, aunque responden en cambio de forma exagerada a las comidas, dando lugar a hiperacidez. Cuando el trastorno se da en un paciente positivo para *H. pylori*, el tratamiento de erradicación puede resultar curativo. Sin embargo, algunos pacientes con hiperfunción de células G son negativos para *H. pylori*.

Isquemia

La estenosis u oclusión del tronco celiaco o la arteria mesentérica superior (cap. 134) también puede producir ulceraciones de la mucosa del tracto digestivo proximal (fig. 130-4). Estas úlceras suelen darse entre pacientes mayores con una aterosclerosis grave o factores de riesgo para ello, aunque también pueden darse en personas más jóvenes con obstrucción mesentérica debida a otras causas, así como en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica marcada. Las úlceras isquémicas tienden a remitir lentamente y a recidivar. En la endoscopia puede apreciarse palidez de la mucosa, acorde con la disminución del flujo sanguíneo que llega a ella. La isquemia mesentérica superior se asocia a menudo a dolor abdominal superior, que puede ser desencadenado por una comida o por la actividad física. Estos síntomas hacen que, en ocasiones, los pacientes reduzcan su ingesta alimentaria y, consecuentemente, pierdan peso antes de su presentación clínica. La prevalencia de la isquemia mesentérica superior con enfermedad ulcerosa secundaria no se conoce, en parte debido a su presentación variable, que incluye



FIGURA 130-4. Imagen endoscópica de una úlcera gástrica irregular en la pared posterior y la curvatura menor en un paciente con isquemia mesentérica crónica producida por estenosis subtotal del tronco celíaco.

historia gradual de síntomas, falta de pruebas diagnósticas estandarizadas y fiables y escasa familiaridad de los médicos con el trastorno. La evaluación diagnóstica incluye una ecografía dúplex para valoración del flujo vascular y una angiografía convencional o por TC de las arterias afectadas. Las pruebas convenientemente validadas para valorar la perfusión de la mucosa gastrointestinal no están muy extendidas, pero se encuentran en fase de investigación técnicas de medición directa de la saturación de oxígeno en la mucosa durante la endoscopia.

Úlceras por estrés

Los pacientes que padecen una alteración médica grave, como traumatismo importante, sepsis, quemaduras extensas, traumatismo craneoencefálico o fallo multiorgánico, pueden desarrollar úlceras por estrés en el estómago o el duodeno. Entre los principales factores de riesgo de este tipo de úlcera en pacientes con enfermedad grave se cuentan la ventilación mecánica, la coagulopatía y la hipotensión, aunque factores tales como la insuficiencia hepática o renal y el uso de fármacos ulcerógenos pueden contribuir también al desarrollo de úlceras. Este tipo de úlceras aparecen con independencia de la colonización por *H. pylori*. Las asociadas a lesión craneal se conocen como úlceras de Cushing, mientras que las vinculadas a quemaduras extensas se denominan úlceras de Curling. En el pasado las úlceras de estrés eran frecuentes en los pacientes de unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, las mejoras en la asistencia general en estas unidades, que incluyen medidas como asistencia respiratoria y hemodinámica, inhibición de ácidos y atención más adecuada a la nutrición, han reducido la incidencia de este tipo de úlceras, que en la actualidad solo afectan al 1-2% de este tipo de pacientes. Las úlceras de estrés pueden ser asintomáticas, aunque también pueden dar lugar a complicaciones, en especial a hemorragia.

Otros factores

Úlcera de Cameron

Los pacientes con hernia de hiato (cap. 129) de dimensiones considerables pueden presentarse con úlceras gástricas proximales, a las que se denomina *úlceras de Cameron*, que aparecen a nivel del hiato, donde el estómago es comprimido. Estas úlceras suelen ser asintomáticas, aunque en ocasiones dan lugar a hemorragia, oculta o manifiesta. Durante la endoscopia gastrointestinal alta, los pacientes con hernia de hiato grande y anemia ferropénica han de ser sometidos a una minuciosa inspección en posición normal y en retroversión, para detectar la posible presencia de úlceras de Cameron.

Úlcera anastomótica o marginal

En ocasiones, los pacientes que han sido sometidos a gastrectomía parcial desarrollan úlceras recidivantes, a menudo localizadas en la anastomosis o en el interior del yeyuno, en posición inmediatamente opuesta a la anastomosis. En concreto, la isquemia y la inflamación crónica motivadas por el reflujo biliar pueden producir este tipo de úlceras. Si se descarta un cáncer en la biopsia, el tratamiento consiste en la supresión del ácido y la erradicación de *H. pylori*, si procede. Las úlceras anastomóticas tras la cirugía gástrica bariátrica se relacionan, al parecer, con isquemia local. No guardan una clara correlación con *H. pylori*, y la erradicación preoperatoria de *H. pylori* no parece disminuir su incidencia. Sin embargo, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede reducir su incidencia. La enfermedad ulcerosa péptica puede también asociarse al síndrome del antro gástrico retenido; el antro no se extirpa completamente del duodeno desconectado durante la gastrectomía parcial. Como luego tampoco se expone al ácido y, por lo tanto, no experimenta una infrarregulación fisiológica, el antro sigue segregando gastrina a pesar de unos valores de ácido normales o incluso elevados. También pueden producirse úlceras marginales tras la cirugía bariátrica de derivación gástrica en Y de Roux.

Otros microorganismos

La colonización por *Helicobacter heilmannii* (antes conocido como *Gastrospirillum hominis*) probablemente es de origen zoonótico y con frecuencia se asocia a gastritis leve y, a veces, a enfermedad ulcerosa transitoria. La úlcera también puede ser consecuencia de una sífilis secundaria (cap. 303), infección por micobacterias (cap. 308), infección por virus herpes simple de tipo 1 (cap. 374), virus de la varicela-zóster (cap. 351), infección por citomegalovirus (cap. 352) o virus de Epstein-Barr (cap. 353).

Alcohol

El consumo de alcohol, importante a corto plazo o moderado-importante a largo plazo, da lugar en ocasiones a signos de gastritis, aguda o crónica. No existe evidencia de que este tipo de gastritis implique riesgo significativo de úlcera péptica, aunque el alcohol aumenta el riesgo de hemorragia en los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica.

Síndromes hiperhistamínicos

De forma similar a lo que sucede en los síndromes hipergastrinémicos, la elevación persistente de la histamina también da lugar a hiperacidez, debida a la estimulación crónica de las células parietales. Se observan concentraciones altas de histamina en dos síndromes poco frecuentes. La *mastocitosis sistémica* (cap. 240) se caracteriza por proliferación de mastocitos en la médula ósea, la piel, el hígado, el bazo y el tracto gastrointestinal, a menudo asociada a liberación de histamina y de otras sustancias vasoactivas, espontánea o activada por algún desencadenante (p. ej., alcohol). Con frecuencia, los pacientes con mastocitosis sistémica presentan síntomas gastrointestinales, como dolor, diarrea y pérdida de sangre. La úlcera se debe a hipersecreción crónica de ácido gástrico. Entre los posibles indicios diagnósticos se cuentan síntomas de prurito, urticaria o exantema. La médula ósea y los infiltrados de mastocitos del órgano afectado llevan una mutación *C-kit* específica y expresan CD2 y CD25. La hipersecreción de histamina que da lugar a úlcera péptica también se observa en la *leucemia mieloide crónica* (cap. 175) con basofilia.

Otros fármacos y drogas

Los bisfosfonatos por vía oral, muy utilizados en el tratamiento de la osteoporosis (cap. 230), pueden inducir erosiones y ulceraciones gástricas en el 3-10% de los pacientes tratados. El riesgo de enfermedad ulcerosa aumenta de forma sinérgica si se toman AINE, si bien ello es probablemente independiente de la colonización por *H. pylori*. Aunque el tratamiento con corticoides también puede verse complicado por una úlcera péptica, el riesgo relativo está solo ligeramente elevado, excepto en pacientes que presentan enfermedades comórbidas graves, sean sometidos a tratamientos prolongados o con dosis elevadas, o bien hayan padecido úlceras con anterioridad. Los demás pacientes que sean tratados con corticoides no presentan riesgo importante de úlcera, por lo que no requieren medidas de prevención. De manera análoga, el uso de antagonistas de la aldosterona también conlleva un mayor riesgo de úlcera péptica y sangrado ulceroso, posiblemente relacionado con una alteración en la cicatrización de la mucosa.

Los consumidores de anfetaminas y cocaína en forma de crack (cap. 31) con frecuencia padecen enfermedad ulcerosa, a menudo con perforación, probablemente debido a insuficiencia vascular. La quimioterapia, sobre todo si se aplica mediante infusión intraarterial en dosis elevadas en el sistema celíaco, puede verse complicada por enfermedad ulcerosa. Los pacientes tratados con anticoagulantes y los tratados de otras coagulopatías en ocasiones poco frecuentes desarrollan un hematoma intramural del tracto gastrointestinal. Dependiendo de su localización, estos hematomas pueden causar obstrucción, aunque en ocasiones también dejan grandes úlceras cuando se rompen y se abren a la luz. La radioterapia de la parte superior del abdomen también se complica a veces por una úlcera isquémica crónica, en especial como una complicación tardía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad péptica ácida (tabla 130-2) no siempre permiten predecir las distintas presentaciones morfológicas que se encuentran en la endoscopia. En realidad, una úlcera silente solo se reconoce cuando se presenta de forma brusca con alguna complicación, las más de las veces perforación o hemorragia, o, de manera accidental, cuando se realizan pruebas diagnósticas por otras razones. Sin embargo, la presentación típica de la enfermedad péptica ácida se produce con episodios recurrentes de dolor. El dolor se localiza de forma casi invariable en el epigastrio, aunque puede irradiar hacia la espalda o, con menos frecuencia, hacia el tórax u otras regiones del abdomen (v. tabla 130-2). Algunos pacientes describen el dolor como urente o punzante, mientras que otros refieren una sensación de vacío en el estómago, calificada como *hambre dolorosa*. Realmente el dolor puede remitir con la ingestión de alimento, y reaparecer en el período posprandial. No obstante, el momento en el que el dolor se manifiesta, correlacionado con los efectos de alivio producidos por el alimento, es más bien inespecífico, y puede registrarse también en pacientes con dispepsia funcional y sin úlcera. El dolor epigástrico nocturno que despierta al paciente varias horas después de una cena tardía es un rasgo más significativo como manifestación de dolor ulceroso.

Además de dolor durante los episodios sintomáticos, los pacientes pueden referir sensación de ardor retroesternal (pirosis) o regurgitación ácida a la garganta, ambos síntomas asociados a reflujo gastroesofágico (cap. 129), que es agravado por hiperacidez

TABLA 130-2 SÍNTOMAS Y SIGNOS CLAVE DE LA ÚLCERA PÉPTICA**ÚLCERA NO COMPLICADA**

Sin síntomas («úlcera silente» hasta en un 40% de los casos)
 Dolor epigástrico
 El dolor puede irradiarse a la espalda, el tórax, otras partes del abdomen (más probable hacia arriba, menos hacia abajo)
 Dolor nocturno (más específico), «hambre dolorosa» aliviado con las comidas o continuo (menos específico)
 Náuseas
 Vómitos
 Pirosis (se asemeja o se asocia a reflujo gastroesofágico)

ÚLCERA COMPLICADA

Dolor abdominal intenso
 Shock
 Rigidez de abdomen en tabla (con rebote y otros signos de irritación peritoneal)
 Aire intraperitoneal libre
 Hemorragia
 Hematemesis y/o melena
 Cambios hemodinámicos, anemia
 Historia previa de síntomas de úlcera (80%)
 Obstrucción del tracto de salida gástrico
 Saciedad, incapacidad de ingerir alimento, eructos
 Náuseas, vómitos (y trastornos relacionados)
 Pérdida de peso

o por vaciamiento gástrico retardado. También se presentan náuseas y vómitos, aunque estos son síntomas poco específicos. La presencia de diarrea significativa puede ser indicativa de un posible síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 219), si bien la diarrea también se asocia al consumo de cantidades importantes de antiácidos que contengan magnesio. En pacientes no tratados, los síntomas tienden a ser intermitentes, con exacerbaciones diarias de dolor, que se pueden prolongar de 2 a 8 semanas, separadas por prolongados intervalos asintomáticos. Durante los períodos de remisión, los pacientes suelen encontrarse bien y pueden incluso tomar comidas abundantes o picantes sin aparentes molestias.

Exploración física

La exploración física no suele revelar datos de importancia. Si se ha registrado una hemorragia significativa (cap. 126), el paciente puede presentarse con palidez o estar incluso hipovolémico (cap. 98). Siempre es útil consultar sobre las características de las heces, ya que la hemorragia relacionada con úlcera se manifiesta a veces no solo con hematemesis evidente, sino con formas menos patentes de melena (heces negras). Si ocurre un sangrado masivo por la úlcera, con un tránsito intestinal rápido de la sangre, el paciente podría también evacuar sangre roja por el recto. Cuando un paciente presenta perforación aguda, normalmente se desarrolla un dolor epigástrico y abdominal intenso y en el afectado se aprecia un sufrimiento evidente. Es característica la contracción intensa de los músculos abdominales, aparente a la palpación, además de la presencia de rebote y otros signos de irritación peritoneal. En presencia de grandes cantidades de aire intraabdominal, la percusión pone en ocasiones de manifiesto hipertimpanismo sobre el hígado.

DIAGNÓSTICO

Cuando un paciente se presenta con síntomas compatibles con enfermedad ulcerosa, el diagnóstico debe plantearse a través de dos vías diferenciadas pero complementarias: la confirmación de la alteración anatómica y la investigación de su causa (tabla 130-3). En la mayoría de los casos es aconsejable seguir ambas vías de manera simultánea, aunque en ocasiones puede omitirse la verificación anatómica, con la consiguiente reducción de costos, y proceder a un tratamiento basado en la causa probable.

Diagnóstico anatómico

La endoscopia digestiva alta (cap. 125) es la herramienta fundamental para el estudio de los pacientes con sospecha de enfermedad péptica ácida. La técnica permite detectar una gastritis erosiva (v. fig. 130-1) o una úlcera en la pared gástrica o bien en el bulbo duodenal (v. fig. 130-2). Debido a la alta prevalencia y a la mejoría de los síntomas de dispepsia, la endoscopia no suele llevarse a cabo de inmediato, sino que se limita a aquellos pacientes que presentan síntomas persistentes o recurrentes. Sin embargo, la endoscopia inmediata está indicada en pacientes con síntomas de alarma, en particular pérdida de peso, disfagia, anorexia, vómitos significativos, anemia o signos de hemorragia oculta o franca.

La exploración endoscópica, que es la prueba diagnóstica de referencia, presenta sensibilidad y especificidad elevadas para la detección de la enfermedad ulcerosa. Las localizaciones más comunes de una úlcera péptica son el estómago y el bulbo duodenal,

TABLA 130-3 VÍAS Y HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS EN LA ENFERMEDAD ULCEROSA**VÍA 1: DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO**

Gastroduodenoscopia
 Contraste de bario (alternativa inferior)
 Ecografía endoscópica (solo en determinados casos)
 Tomografía computarizada (útil en casos seleccionados)

VÍA 2: DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO**Pruebas para la detección de *Helicobacter pylori***

Estudio histológico de la mucosa gástrica con las tinciones adecuadas
 Anticuerpos séricos
 Prueba de antígeno en heces
 Prueba de aliento con urea-carbono 13

Úlcera asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos

Antecedentes de ingestión de medicamentos
 Agregación plaquetaria reducida
 Identificación molecular de fármacos, profármacos, metabolitos (prueba compleja, costosa)

Síndromes hipersecretorios ácidos

Elevación de la gastrina sérica
 Pruebas de provocación de gastrina (secretina intravenosa, comida)
 Análisis de jugo gástrico (titulación del ácido)

aunque también pueden darse casos en el esófago, el intestino delgado y el divertículo de Meckel revestido de mucosa gástrica heterotópica. La ecografía endoscópica permite asimismo detectar un componente submucoso no sospechado o el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, que se da en casos de neoplasia gástrica, en especial linfoma y linitis plástica (cap. 183). Las úlceras en la pared dorsal del bulbo duodenal, en particular en la transición del bulbo a la porción descendente posbulbar del duodeno, son más difíciles de visualizar. En ocasiones requieren la utilización de un endoscopio de visión lateral, particularmente cuando es necesario un tratamiento endoscópico. Otras regiones en las que las úlceras gastroduodenales pueden pasar desapercibidas son el cardias y el ángulo gástrico. Las lesiones de Dieulafoy pueden ser difíciles de diagnosticar al caracterizarse por defectos mucosos pequeños y hemorragia intermitente. Algunos pacientes requieren más de una endoscopia, preferiblemente durante la hemorragia aguda, para localizar la lesión. La endoscopia también resulta útil para determinar la presencia de trastornos concomitantes, incluidas esofagitis y duodenitis, o para la detección de complicaciones como hemorragia o vaso visible (v. fig. 130-2); para la obtención de muestras de biopsia, para evaluación histológica o detección de *Helicobacter pylori* (v. fig. 130-3), o para las potenciales intervenciones terapéuticas.

En casos poco habituales, como una posible estenosis que bloquee el avance del endoscopio, está indicado el tránsito baritado convencional (cap. 124). Si se sospecha una enfermedad neoplásica subyacente, son necesarios estudios adicionales mediante ecoendoscopia o TC. El endoscopista debe obtener muestras de biopsia de todas las úlceras y en especial de aquellas que presenten aspecto sospechoso, a fin de descartar posibles enfermedades neoplásicas subyacentes. Dado que la probabilidad de carácter maligno en las úlceras duodenales es menor, no se suelen solicitar biopsias salvo en caso de sospecha específica de neoplasia maligna.

Diagnóstico etiológico

El diagnóstico puede orientarse hacia el establecimiento de la causa de la úlcera. El primer paso es determinar si *H. pylori* está presente, ya que este es el principal factor de riesgo de enfermedad ulcerosa y puede contribuir al desarrollo de úlceras producidas por AINE y otras causas desencadenantes.³

Pruebas de detección de *Helicobacter pylori*

En poblaciones con alta prevalencia de *H. pylori*, casi todos los pacientes con úlcera péptica son positivos para *H. pylori*, por lo que las pruebas diagnósticas suponen un escaso valor añadido, excepto en el caso de que sean necesarias pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. La prevalencia de la bacteria se mantiene elevada entre los inmigrantes de los países en vías de desarrollo, donde la mayor parte de la población se convierte en positiva para *H. pylori* en su juventud. En los países occidentales, aproximadamente el 50% de las personas de más de 65 años están colonizadas por *H. pylori*, si bien esta prevalencia disminuye hasta menos del 20% en menores de 30 años. En personas jóvenes la proporción de pacientes con úlcera negativos para *H. pylori* es mayor que la registrada en pacientes mayores, lo que hace que la prueba de detección de *H. pylori*, seguida del correspondiente tratamiento en pacientes positivos, resulte más atractiva que el tratamiento empírico.

La presencia de *H. pylori* puede constatarse mediante cuatro procedimientos diferentes: biopsias gástricas, suero, heces o prueba de aliento. El primer método, las *biopsias*

de mucosa gástrica, es el procedimiento estándar cuando la endoscopia se realiza inicialmente para establecer el diagnóstico. La tinción de hematoxilina y eosina de rutina es sensible y específica para la detección de *H. pylori*. No obstante, la precisión de la técnica puede verse afectada por errores en la toma de muestras, la inadecuada orientación de la muestra o el tratamiento reciente con inhibidores de la bomba de protones o antibióticos. La presencia de *H. pylori* en biopsias mucosas gástricas también puede valorarse mediante pruebas de ureasa rápida, de alto valor predictivo positivo, aunque se registran falsos negativos en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones o antibióticos, o en pacientes con gastritis atrófica y metaplasia intestinal pronunciadas. Por último, las biopsias pueden cultivarse para detectar *H. pylori* cuando es importante valorar la resistencia antimicrobiana en pacientes con enfermedad recurrente tras un tratamiento antibiótico previo.

Una segunda opción es la *serología*, que es una prueba sencilla, poco costosa y precisa, aunque su valor predictivo es menor en áreas en las que la prevalencia de *H. pylori* es baja. La serología no es útil para confirmar si la bacteria ha sido erradicada con antibióticos, ya que pueden pasar 6 meses, o incluso 1 o 2 años, hasta que los anticuerpos frente a *H. pylori* disminuyan hasta niveles indetectables.

Una tercera opción es la *prueba de los antígenos de H. pylori en heces*, cuya exactitud se parece a la de la prueba serológica normalizada. Por último, la *prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 o carbono 14*, que se basa en la actividad de ureasa de *H. pylori*, es una prueba no invasiva y relativamente sencilla, que, no obstante, resulta más costosa que las de heces o sanguíneas. Aunque la prueba normalmente se negativiza desde el momento en el que se inicia el tratamiento, se recomienda realizarla en un plazo mínimo de 6 a 8 semanas después de finalizar el tratamiento antibiótico para reducir los falsos negativos.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE se suelen considerar como supuesta causa de úlcera, en función de la información obtenida del paciente. La valoración del uso de AINE en un paciente que se presenta con úlcera resulta en ocasiones compleja, tanto porque son medicamentos que se toman con frecuencia y de manera intermitente como por la amplia variedad de fármacos de este grupo que pueden obtenerse sin receta en la mayoría de los países. La utilización de AINE se suele evaluar mediante una anamnesis detallada, centrándose no solo en los fármacos actuales o recientes ni sobre todo en los tratamientos con medicamentos de acceso no controlado y sin receta, sino también en síntomas de dolor, por ejemplo, musculoesquelético. En ocasiones es útil recabar información de otras personas, como familiares, médicos de familia o farmacéuticos. Si se sospecha un uso oculto de AINE, pueden determinarse directamente las concentraciones séricas o urinarias de ácido acetilsalicílico y derivados de AINE o, en el caso del ácido acetilsalicílico, es posible proceder a la valoración indirecta, mediante un examen de agregación plaquetaria, aunque no se trata de pruebas comunes en la práctica clínica.

Síndromes hipersecretorios

Los síndromes hipersecretorios no relacionados con *H. pylori* ni AINE son causas poco frecuentes de enfermedad ulcerosa que se diagnostican mediante pruebas especiales (v. tabla 130-3). El síndrome de Zollinger-Ellison debe considerarse como causa probable en pacientes con úlceras múltiples, particularmente en localizaciones poco habituales, como las distales al bulbo duodenal, y cuando haya diarrea, infrecuente en la enfermedad ulcerosa péptica relacionada con *H. pylori*. Los síndromes hipergastrinémicos (síndrome de Zollinger-Ellison, hiperplasia de células G antrales) se diagnostican mejor mediante determinación de las concentraciones séricas de gastrina, tanto basales como tras estimulación con secretina intravenosa (detección de gastrinoma) o con una comida de prueba (detección de hiperplasia de células G antrales). Cuando se detectan precozmente, los gastrinomas pueden ser reseables (cap. 219).

El análisis del jugo gástrico por aspiración cuantificada de jugo gástrico a través de una sonda nasogástrica (tanto basal como tras estimulación con pentagastrina subcutánea) está indicado solo en dos circunstancias poco habituales: en pacientes que presentan concentraciones séricas de gastrina elevadas indicativas de síndrome de Zollinger-Ellison o hiperplasia de células G antrales, pero que presentan respuestas equívocas a las pruebas de provocación gástrica estándar; y en pacientes que presentan signos indirectos de hipersecreción gástrica (como pliegues hipertrofiados, abundante líquido claro en la endoscopia), con concentraciones de gastrina normales y pruebas de provocación negativas, pero que aún se mantienen hipersecretorios, como en el caso de los pacientes con úlcera recurrente, a pesar de haberse sometido a vagotomía, con o sin antrectomía. Se considera que la prueba es positiva cuando la producción de ácido basal es mayor de 15 mEq/h, o mayor de 5 mEq/h en pacientes postoperatorios.

El diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison se confirma mejor con un análisis del jugo gástrico que muestre una producción de ácido basal superior a 15 mEq/h, asociado a una concentración de gastrina sérica en ayunas superior a 1.000 pg/ml en presencia de un pH gástrico inferior a 2. Para evitar el engorroso análisis gástrico, puede resultar adecuada una determinación de pH que ponga de manifiesto un pH en ayunas de 2 o menos. Cuando las concentraciones de gastrina oscilan entre 100 y 1.000 pg/ml y el pH intragástrico es superior a 2, un incremento de la gastrina sérica de más de 200 pg/ml después de una prueba de estimulación con secretina es indicativo del diagnóstico. La

elevación de la concentración de gastrina sérica por sí sola no es suficiente para establecer el diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison, debido a que la gastrina sérica tiende a aumentar en el tiempo en caso de gastritis atrófica y también puede estar muy incrementada en pacientes sometidos a tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

Otras causas

En enfermos en los que la úlcera gastroduodenal no pueda atribuirse a colonización con *H. pylori*, uso de AINE o síndrome hipersecretor, el establecimiento de un diagnóstico etiológico definido puede requerir una evaluación más completa, comenzando por una historia médica que se oriente hacia la intervención de otros agentes ulcerógenos y la presencia de síntomas que sugieran una posible enfermedad sistémica subyacente. El paso siguiente ha de ser la evaluación de las muestras de biopsia de los bordes de la úlcera y del antro, el cuerpo y el duodeno. Es posible que las muestras de biopsia pongan de manifiesto signos patentes o de sospecha de neoplasia maligna, en particular de adenocarcinoma (cap. 183) o linfoma. En tales casos, la evaluación diagnóstica ulterior ha de incluir la estadificación de la neoplasia maligna. De forma alternativa, las biopsias pueden proporcionar evidencia de otros trastornos infecciosos, tipos específicos de gastritis, celiacía, isquemia, amiloidosis o trastorno inflamatorio sistémico. Estos datos pueden combinarse con indicios proporcionados por la evaluación endoscópica, incluido el carácter y la localización de la úlcera, los signos de isquemia y los signos de inflamación en otras localizaciones. Una evaluación más detallada debe dirigirse hacia la posible presencia de trastornos sistémicos y puede incluir radiografía de tórax, angiografía, ileocolonoscopia y TC abdominal.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los síntomas similares a los de la úlcera comprende numerosos trastornos de los órganos abdominales superiores, incluidas las enfermedades malignas del estómago (cap. 183), el duodeno (cap. 184), el páncreas (cap. 185) o las vías biliares (cap. 186). El diagnóstico diferencial de los síntomas abdominales altos incluye también enfermedades hepáticas y cálculos biliares (cap. 146), pancreatitis (cap. 135) y trastornos de la motilidad (cap. 127). En numerosos pacientes con síntomas dispépticos abdominales altos no es posible identificar causas subyacentes. Dentro de este grupo de etiologías «no ulcerosas» o de dispepsia funcional, en ocasiones son característicos los síntomas de reflujo gastroesofágico, ulcerosos o de dismotilidad. Algunos pacientes (en general el 5%) se benefician de la erradicación de *H. pylori*, con una leve disminución de los síntomas de dispepsia a lo largo de un período de entre 12 y 24 meses. Sin embargo, la dispepsia funcional no es una causa confirmada ni ampliamente aceptada para el tratamiento de *H. pylori*. Si el tratamiento se considera en un caso determinado, tanto el médico como el paciente deben estar preparados para afrontar la posible persistencia de los síntomas a pesar de la erradicación de la bacteria, así como a la posible aparición de *H. pylori* resistente a los antimicrobianos, lo que a veces da lugar a una espiral de varios ciclos terapéuticos con la intención de erradicar los microorganismos resistentes.

En-torno diagnóstico: presentación clínica aguda o inicial

Los pacientes jóvenes (≤ 45 años) sin síntomas de alarma, o con signos tales como anemia, pérdida rápida de peso u otras evidencias de enfermedad grave, no requieren necesariamente endoscopia, ya que la enfermedad maligna es improbable. Cuando un paciente que vive en una parte del mundo con prevalencia relativamente alta de infección por *H. pylori* ($> 10\%$ de la población positiva) es atendido por un médico, puede iniciarse un planteamiento de prueba y tratamiento con una determinación del antígeno en heces de la bacteria, una prueba de aliento de urea o una prueba serológica para *H. pylori*. Pese a su práctica habitual, jamás se ha documentado, sin embargo, que el planteamiento de prueba y tratamiento mejore la evolución, salvo que exista una enfermedad ulcerosa péptica confirmada en la endoscopia. Si la prueba *H. pylori* es positiva, se puede tratar al paciente con la medicación correspondiente para erradicar *H. pylori* (v. más adelante) y observarlo durante 4 a 6 semanas. Si un paciente con síntomas dispépticos está tomando un AINE, por vía oral o parenteral, la primera modalidad terapéutica consiste en suspender esta medicación y prescribir un inhibidor de la bomba de protones durante 4-6 semanas. Si el resultado de *H. pylori* es negativo y el enfermo no toma ningún AINE o no mejora tras la retirada de esta medicación, está indicada una endoscopia para averiguar si existe una úlcera.

Sin embargo, lo habitual es que los gastroenterólogos suelen proceder directamente a la endoscopia. Si no se aprecian anomalías aparentes o si el estudio endoscópico pone de manifiesto una «gastritis» sin úlcera evidente, puede obtenerse una biopsia para confirmar la presencia de *H. pylori* mediante examen histológico o prueba de ureasa. Si se detecta *H. pylori*, se puede aplicar tratamiento de erradicación. No obstante, la eficacia en la erradicación de *H. pylori*, como alivio de los síntomas dispépticos funcionales, solo se alcanza en un número de casos de un 5 a un 13% mayor que con el placebo; el tratamiento de erradicación aumenta el riesgo de los síntomas de reflujo (cap. 129), sobre todo entre los pacientes asiáticos.

Si en el examen endoscópico se detecta una úlcera, su localización condicionará el enfoque subsiguiente. Una úlcera en el bulbo duodenal supone solo una remota posibilidad de lesión maligna y no requiere ser examinada mediante biopsia. En cambio, la biopsia es obligada en caso de que la endoscopia localice una lesión ulcerosa gástrica,

dado que la enfermedad gástrica maligna puede dar lugar en primera instancia a manifestaciones clínicas similares y, morfológicamente, se asemeja en ocasiones a la enfermedad ulcerosa benigna. Incluso en el caso de que la valoración histológica no identifique un proceso maligno, se recomienda repetir la endoscopia aproximadamente 1 mes después del tratamiento para verificar la cicatrización y tomar una biopsia de la cicatriz.

TRATAMIENTO

Tto

Úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*

A menudo las úlceras asociadas a *H. pylori* remiten de forma espontánea, aunque el tratamiento de supresión ácida acelera la curación y mejora los síntomas. Un ciclo de 4 semanas de tratamiento de supresión ácida cura el 70-80% de las úlceras, porcentaje que llega a aumentar hasta el 90% tras 8 semanas. Si la infección por *H. pylori* persiste, las úlceras remiten en un porcentaje de pacientes comprendido entre el 50 y el 90% en un plazo de 12 a 24 meses. Dicho porcentaje se reduce al 20-30% con mantenimiento de la supresión ácida y llega a menos del 5% con erradicación de *H. pylori*.⁴ El tratamiento de erradicación es, pues, obligado (tabla 130-4).⁴ El éxito del tratamiento de erradicación depende mucho de la observancia terapéutica y de la resistencia a los antimicrobianos.⁵ La resistencia de *H. pylori* al metronidazol varía entre el 20 y el 80% en el mundo. La resistencia a la claritromicina está aumentando y oscila entre el 10 y el 50% en muchas regiones, debido a la difusión de los macrólidos para tratar las infecciones respiratorias altas. La resistencia a la amoxicilina y la tetraciclina ocurre pocas veces y no se suele destacar en la práctica clínica. La resistencia al levofloxacino era muy infrecuente hace una década, pero ahora oscila entre el 10 y el 50% en muchas regiones del mundo. Ante este aumento mundial de la prevalencia de resistencia a los antimicrobianos se siguen modificando los regímenes para erradicar *H. pylori*.

El régimen convencional es el tratamiento empírico «triple» durante 14 días.^{6,7} Este tratamiento continúa siendo una pauta estándar para regiones y poblaciones con una resistencia a la claritromicina inferior al 15%, como las del norte de Europa y Norteamérica. Se combina un inhibidor de la bomba de protones con dos antibióticos, en general combinaciones de amoxicilina, un nitroimidazol, y claritromicina, que se sustituye a veces por levofloxacino. La dosis doble del inhibidor de la bomba de protones (dosis equivalente a 40 mg de omeprazol dos veces al día) aumenta también las tasas de erradicación en un 10% y es el tratamiento preferido. Para pacientes en los que este tratamiento fracasa, un ciclo de 14 días de tratamiento cuádruple (v. más adelante) erradica *H. pylori* en un 80% adicional de pacientes (fig. 130-5). La adición de cápsulas de probióticos al tratamiento triple estándar parece acelerar la resolución de los síntomas y aumenta la erradicación de *H. pylori*.⁸

Debido al aumento de la prevalencia de la resistencia antimicrobiana, se están recomendando cada vez más los tratamientos «cuádruples» iniciales⁹ o el tratamiento antibiótico guiado por antibiograma,¹⁰ en detrimento del «tratamiento triple» inicial, por su mejor eficacia de primera línea. El tratamiento cuádruple basado en bismuto consiste en un inhibidor de la bomba de protones, un compuesto de bismuto y dos antibióticos, en general tetraciclina y nitroimidazol (v. tabla 130-4). Este régimen erradica el *H. pylori* entre el 80 y el 95% de los casos. Los tratamientos cuádruples sin bismuto se basan en un inhibidor de la bomba de protones más tres antibióticos, que suelen administrarse durante 14 días (v. tabla 130-4). Las tres formas de tratamiento cuádruple sin bismuto (secuencial, híbrida y concomitante) se diferencian en la pauta de dosificación de

los antibióticos. El tratamiento secuencial consiste en un inhibidor de la bomba de protones más amoxicilina, que suele administrarse durante 5 días, seguido de un inhibidor de la bomba de protones más claritromicina y nitroimidazol durante 5 días más. El tratamiento secuencial de 10 días posee la misma eficacia que el tratamiento triple de 14 días.¹¹ El tratamiento híbrido comienza con la misma combinación de inhibidor de la bomba de protones más amoxicilina durante 5 días y prosigue con amoxicilina durante los 5 días siguientes junto con claritromicina y metronidazol. Para el tratamiento concomitante se administran estos mismos fármacos de forma simultánea durante 14 días y es el más eficaz, sobre todo si se ha administrado durante 14 días con un inhibidor de la bomba de protones en dosis de 40 mg, dos veces al día.

La continuación del tratamiento de supresión ácida después de la administración de antibióticos es necesaria solo en casos en los que los síntomas persistan o en casos de enfermedad ulcerosa complicada hasta que se haya confirmado la erradicación de *H. pylori*. La constatación de la eficacia terapéutica debe retrasarse al menos 1 mes tras el final del tratamiento a fin de evitar falsos negativos relacionados con la supresión temporal del microorganismo sin que se haya producido la erradicación. Cuando es necesario realizar una nueva endoscopia (p. ej., en una úlcera gástrica que requiere repetición del examen histológico para descartar una posible neoplasia maligna), la nueva valoración selectiva de *H. pylori* puede realizarse en muestras de biopsia gástrica para examen histológico, cultivo o prueba de ureasa. Si no hay indicaciones clínicas para repetir la endoscopia, el estado de la bacteria se determina mediante una prueba de aliento con urea-¹³C, antígeno de *H. pylori* en heces o serología repetida. La determinación serológica se basa en una disminución de más del 40 o 50% en los niveles de inmunoglobulina G en los primeros 6 meses siguientes al tratamiento, en comparación con los valores anteriores al mismo; en condiciones ideales, la muestra previa al tratamiento (congelada) y la posterior al tratamiento deberían examinarse de manera simultánea en el mismo laboratorio con la misma técnica.

Tras la erradicación satisfactoria de *H. pylori* el riesgo de infección recurrente en la mayoría de la población es menor al 1% por año. En una parte minoritaria de los pacientes, las úlceras recidivan, bien por reinfección, bien por presencia de otro factor ulcerógeno, en especial el uso de AINE. El tratamiento cuádruple con quinolonas (que incluya bismuto) durante 10 días o más es un excelente abordaje de segunda línea para pacientes que no responden al tratamiento inicial.¹²

Enfermedad relacionada con uso de antiinflamatorios no esteroideos

En pacientes diagnosticados de enfermedad péptica ácida mientras están tomando AINE o ácido acetilsalicílico, el primer paso es interrumpir esta medicación. La supresión ácida con un inhibidor de la bomba de protones (en dosis similares a las empleadas para *H. pylori*) da lugar a la remisión del 85% de las úlceras gástricas y a más del 90% de las duodenales inducidas por AINE en 8 semanas de tratamiento; mientras que la supresión de ácido con un antagonista de los receptores de histamina 2 (H₂), equivalente a 300 mg de ranitidina, dos veces al día (v. tabla 129-1), determina la curación de aproximadamente el 70% de las úlceras en un plazo de 8 semanas. El misoprostol, un agente protector de la mucosa (200 mg cuatro veces al día) tiene un efecto similar a los bloqueantes de la H₂. El tratamiento debe prolongarse al menos durante 8 semanas, y es necesario un tratamiento de mantenimiento en pacientes que continúan tomando AINE. Las úlceras gástricas, las lesiones de mayores dimensiones y las recidivantes se curan más despacio.

TABLA 130-4 PERSPECTIVA GENERAL DE LOS ANTIBIÓTICOS USADOS PARA LA ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

TIPO DE FÁRMACO	FÁRMACO	DOSIS DEL TRATAMIENTO TRIPLE*	DOSIS DEL TRATAMIENTO CUÁDRUPLE† BASADO EN BISMUTO	DOSIS DEL TRATAMIENTO CUÁDRUPLE‡ SIN BISMUTO
De supresión ácida	Inhibidor de la bomba de protones	40 mg dos veces al día [§]	20-40 mg dos veces al día [§]	20-40 mg dos veces al día [§]
Antimicrobianos estándar	Compuesto de bismuto		2 comprimidos dos veces al día	
	Amoxicilina	1 g dos veces al día	1 g dos veces al día	1 g dos veces al día
	Metronidazol [¶]	500 mg dos veces al día	500 mg tres veces al día	500 mg dos veces al día
	Claritromicina	500 mg dos veces al día		500 mg dos veces al día
	Tetraciclina		500 mg cuatro veces al día	
Antimicrobianos de rescate	Levofloxacino	500 mg dos veces al día	500 mg dos veces al día	500 mg dos veces al día
	Rifabutina	150 mg dos veces al día		
	Furazolidona	100 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día	
	Doxiciclina		100 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día
	Nitazoxanida		500 mg dos veces al día	500 mg dos veces al día

*El tratamiento triple consta de un inhibidor de la bomba de protones o compuesto de bismuto, con dos de los antibióticos citados, normalmente administrados de 7 a 14 días.

†El tratamiento cuádruple basado en bismuto consiste en un inhibidor de la bomba de protones más una combinación de un compuesto de bismuto y dos antibióticos, y se administra generalmente de 7 a 14 días.

‡El tratamiento cuádruple sin bismuto consiste en un inhibidor de la bomba de protones más tres antibióticos y suele administrarse durante 10 días, prolongándose a veces hasta 14. Las tres formas de tratamiento cuádruple sin bismuto difieren en las pautas de dosificación de los antibióticos: 1) el tratamiento secuencial se basa en amoxicilina durante la primera mitad del ciclo y en metronidazol y claritromicina durante la segunda; 2) el tratamiento híbrido comienza con amoxicilina en la primera mitad y prosigue con amoxicilina, claritromicina y metronidazol en la segunda; 3) el tratamiento concomitante combina estos tres antibióticos a lo largo de 10 a 14 días. A veces se utilizan otras combinaciones de antibióticos.

§Dosis del inhibidor de la bomba de protones equivalente a 20-40 mg de omeprazol dos veces al día. (Véase la tabla 129-1 para las dosis de otros inhibidores de la bomba de protones.)

||Subsalicilato o subcitrate de bismuto.

¶Una alternativa es tinidazol en dosis de 500 mg dos veces al día.

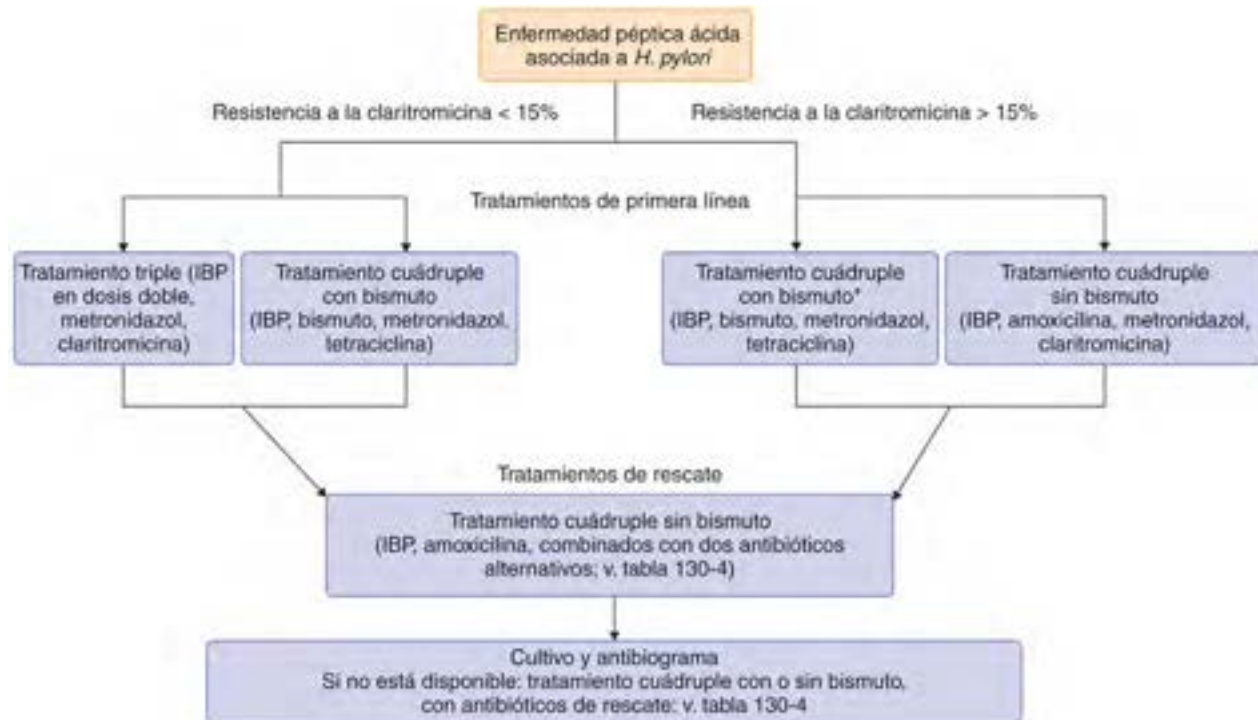


FIGURA 130-5. Abordaje de la enfermedad péptica ácida asociada a *H. pylori*. Véanse el texto y la [tabla 130-4](#) para consultar información sobre la duración del tratamiento. IBP, inhibidor de la bomba de protones. *Tratamiento preferido si hay resistencia a la claritromicina > 15%.

La aparición de una úlcera durante el tratamiento con AINE indica una posible relación causal, aunque los pacientes también pueden someterse a pruebas de *H. pylori*. En sujetos positivos para *H. pylori* cabe la posibilidad de tomar en consideración el tratamiento de erradicación, si bien no hay parámetros clínicos evidentes que distinguen entre estos factores etiológicos.

Enfermedad ulcerosa idiopática

Los pacientes con enfermedad ulcerosa idiopática, en la que las causas subyacentes no se conocen a pesar de proceder a una minuciosa evaluación de las mismas, se tratan principalmente mediante supresión ácida, generalmente con un inhibidor de la bomba de protones, ya que están expuestos a riesgo importante de recidiva. Una vez que la causa se ha identificado y se ha tratado adecuadamente, se puede suspender la supresión ácida si no existen factores de riesgo adicionales de enfermedad ulcerosa, como tratamiento con AINE o infección por *H. pylori*. Si no se aclara la causa de la úlcera idiopática y hay dudas sobre la idoneidad de las pruebas diagnósticas de *H. pylori*, se puede plantear un tratamiento empírico de erradicación, sobre todo si hay signos histológicos de gastritis crónica activa sin ninguna otra explicación. Si guarda relación con una infección no detectada por *H. pylori*, la gastritis debería desaparecer lentamente después de un tratamiento de erradicación satisfactorio.

PREVENCIÓN

Prevención primaria

En pacientes con síntomas de dispepsia se plantea a veces una estrategia de prueba y tratamiento para la colonización por *H. pylori*, aunque no hay un modo específico de prevenir la enfermedad ulcerosa asociada a *H. pylori*. En cambio, la prevención primaria de la úlcera asociada a AINE es profusamente recomendada para pacientes de alto riesgo, por úlcera previa, enfermedad concomitante grave o uso de warfarina o corticoides en dosis elevadas, así como para pacientes críticos en unidades de cuidados intensivos. Los bloqueantes de H_2 (a una dosis equivalente a 300 mg de ranitidina dos veces al día; v. [tabla 129-1](#)) previenen parcialmente la enfermedad ulcerosa duodenal durante el tratamiento con AINE, pero no tienen efecto en la prevención de las úlceras gástricas más que en dosis elevadas (equivalentes a 40 mg de famotidina dos veces al día). Los inhibidores de la bomba de protones (a una dosis equivalente a 20 mg de omeprazol una vez al día; v. [tabla 129-1](#)) y el misoprostol (en dosis variables de 400 a 800 mg/día) protegen parcialmente contra las úlceras tanto gástricas como duodenales durante el uso de AINE. El misoprostol y los inhibidores de la bomba de protones son igualmente eficaces, aunque el cumplimiento del tratamiento es menor en el caso del misoprostol como consecuencia de sus efectos adversos. Los pacientes deben ser advertidos de la importancia del cumplimiento, ya que menos de un 80% del cumplimiento en gastroprotección se asocia a un riesgo de desarrollo de enfermedad ulcerosa superior al doble que el de los pacientes en los que el cumplimiento es correcto. Durante el tratamiento

con ácido acetilsalicílico en dosis bajas está indicada la prevención primaria para esos mismos grupos de riesgo, por medio de un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista de los receptores de H_2 . Para la prevención de las úlceras de estrés en pacientes en unidades de cuidados intensivos, son preferibles los inhibidores de la bomba de protones.

Prevención secundaria

La prevención secundaria de la úlcera asociada a *H. pylori* es obligada y se centra en la erradicación bacteriana satisfactoria. Las pruebas destinadas a verificar el estado de colonización de *H. pylori* tras el tratamiento de erradicación están indicadas en pacientes con enfermedad ulcerosa complicada previa o con síntomas persistentes o recurrentes después de dicho tratamiento, así como en pacientes que no hayan completado el ciclo terapéutico.

La prevención secundaria de la enfermedad ulcerosa relacionada con AINE se consigue de manera preferente mediante suspensión de la administración de los fármacos. En pacientes que han de continuar tomándolos, se recomienda cambiar a un inhibidor selectivo de la COX-2 en combinación con un inhibidor de la bomba de protones, a una dosis equivalente a 20 mg de esomeprazol dos veces al día, en especial en el caso de pacientes con enfermedad ulcerosa complicada. Esta combinación se asocia a menor riesgo de complicaciones de úlcera péptica secundaria que el tratamiento con el inhibidor de la COX-2 solo.

La prevención secundaria de las úlceras recurrentes en pacientes que toman ácido acetilsalicílico depende del estado de colonización de *H. pylori*. En pacientes positivos para *H. pylori*, la erradicación de la bacteria es tan eficaz como los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de las úlceras recurrentes. Los pacientes negativos para *H. pylori* requieren un tratamiento de supresión ácida, a una dosis equivalente a 20 mg de esomeprazol dos veces al día. La prevención secundaria de la enfermedad ulcerosa idiopática consiste fundamentalmente en tratamiento de mantenimiento con un inhibidor de la bomba de protones y abordaje terapéutico de la enfermedad subyacente. Si se duda de la exactitud en la evaluación diagnóstica de *H. pylori*, se puede plantear un ciclo empírico de tratamiento de erradicación.

Complicaciones Hemorragia

La hemorragia (cap. 126), que es la complicación más frecuente de la enfermedad ulcerosa péptica, se registra aproximadamente en 1 de cada 6 pacientes con úlcera en el curso de su enfermedad ulcerosa activa. Las úlceras producidas por AINE son responsables de una gran parte de estas hemorragias. Así, la úlcera péptica es la principal causa de hemorragia gastrointestinal alta no varicosa, y es responsable del 40-60% de los casos en la mayoría de las poblaciones. La hemorragia se asocia a un riesgo del 5-15% de reaparición del sangrado y de hasta el 10% de mortalidad. La hemorragia

TABLA 130-5 PARÁMETROS DE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA DE ROCKALL, BLATCHFORD Y AIMS65*

CATEGORÍAS EVALUADAS	PARÁMETROS PARA LA PUNTUACIÓN	SISTEMA DE ROCKALL [†]		SISTEMA DE BLATCHFORD [‡]		AIMS65 [§]		
		PARÁMETRO	PUNTUACIÓN	PARÁMETRO	PUNTUACIÓN	PARÁMETRO	PUNTUACIÓN	
Edad	Edad (años)	60-79	1	N/P	—	> 65	1	
		≥ 80	2					
Estado clínico	Presión arterial sistólica	< 100	2	100-109	1	≥ 90	1	
				90-99	2			
				< 90	3			
		Frecuencia cardíaca	> 100	1	> 100	1	N/P	—
		Melena	N/P	—	Presente	1	N/P	—
		Síncope	N/P	—	Presente	1	N/P	—
		Alteración del estado de conciencia	N/P	—	N/P	—	Presente	1
Comorbilidad	Comorbilidad	Cualquier comorbilidad importante	2	Hepatopatía	2	N/P	—	
		Insuficiencia renal o hepática, neoplasia maligna diseminada	3	Insuficiencia cardíaca	2			
Parámetros de laboratorio	Urea en sangre, mmol/l	N/P	—	6,5-7,9	2	N/P	—	
				8-9,9	3			
				10-24,9	4			
				> 25	6			
	Hemoglobina, g/dl	N/P	—	—	Hombres: 12-13	1	N/P	—
					Mujeres: 10-12	1		
				Hombres: 10-12	3			
				Hombres y mujeres: < 10	6			
	INR	N/P	—	N/P	—	> 1,5	1	
	Albúmina	N/P	—	N/P	—	< 3 g/dl	1	
Endoscopia	Diagnóstico endoscópico	Ningún foco o desgarro de Mallory-Weiss	0	N/P	—	N/P	—	
		Neoplasia maligna de los tramos altos del tubo digestivo	2					
		Cualquier otro diagnóstico	1					
	Estigmas endoscópicos de hemorragia reciente	Ninguno/solo puntos oscuros	Sangre/coágulo/vaso	0	N/P	—	N/P	—
2								

*Los sistemas de Blatchford (Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet*. 2009;373:42-47) y AIMS65 (Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, et al. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:1215-1224) son sistemas de puntuación previos a la endoscopia; el sistema de Rockall (Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38:316-321) tiene un componente previo y otro posterior a la endoscopia. El sistema de Blatchford es una herramienta que facilita la decisión sobre el alta temprana de pacientes seleccionados con realización posterior de una endoscopia en régimen ambulatorio. La puntuación de Rockall ayuda a evaluar el riesgo de resangrado y mortalidad. El sistema AIMS65 predice la mortalidad.

[†]Puntuaciones anteriores y posteriores a la endoscopia. El riesgo bajo se define como una puntuación ≤ 2, el riesgo alto se define como una puntuación ≥ 6.

[‡]El riesgo bajo se define como una puntuación de 0.

[§]El riesgo bajo se define como una puntuación ≤ 1, y el alto, como una puntuación ≥ 2.

INR, índice normalizado internacional; N/P, no procede.

TABLA 130-6 RESULTADOS DE LA ENDOSCOPIA EN PACIENTES CON ÚLCERA SANGRANTE

RESULTADO ENDOSCÓPICO	CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA*	RIESGO DE HEMORRAGIA RECURRENTE (%)
Hemorragia activa	Hemorragia arterial	80-90
	Hemorragia babeante	10-30
Estigmas de hemorragia reciente	Vaso visible no sangrante	50-60
	Coágulo adherente	25-35
	Mancha pigmentada plana	0-8
Ausencia de signos de hemorragia	Base de la úlcera limpia	0-12

*Las características de la úlcera determinan el riesgo de recurrencia de la hemorragia durante el seguimiento.

El aspecto de la úlcera determina la necesidad de tratamiento endoscópico y el riesgo de reaparición del sangrado (tabla 130-6) y mortalidad. Las úlceras con «base limpia» y las que presentan manchas planas pigmentadas tienen bajo riesgo de nueva hemorragia y no requieren tratamiento endoscópico. Por el contrario, las úlceras con hemorragia activa o estigmas de sangrado reciente, en particular en un vaso visible o un coágulo adherente, requieren tratamiento para detener la hemorragia y reducir el alto riesgo de recurrencia.

El tratamiento endoscópico puede dar lugar a una reducción a un tercio de los episodios de recurrencia hemorrágica y de la necesidad de intervención quirúrgica y a una disminución del 40% en la mortalidad. Las modalidades de tratamiento incluyen inyección

puede producirse en forma de secuencia continua a partir de un episodio agudo grave asociado a shock hemodinámico y a elevada mortalidad o en forma de pérdida de sangre lenta e intermitente, que da lugar a una anemia crónica. Aproximadamente el 80% de los pacientes con úlceras sangrantes refieren antecedentes de enfermedad sintomática previa y del 20-30% han sufrido una hemorragia previa. La valoración de la magnitud de la hemorragia es de una importancia capital para determinar la necesidad de transfusión y el tratamiento subsiguiente (tabla 130-5). Los niveles iniciales de hematocrito pueden inducir a error y es probable que estén reducidos debido a la hemodilución. La hemorragia rápida suele hacerse aparente en función de los signos clínicos (palidez, presión sistólica ≤ 100 mmHg, pulso ≥ 100 latidos/min). En estos casos está indicada la reanimación inmediata con líquidos destinada a evitar el colapso circulatorio. La transfusión es necesaria en pacientes con anemia pronunciada. La transfusión restrictiva utilizando un umbral de hemoglobina de 70-80 g/l se asocia a menos transfusiones y menor riesgo de resangrado y mortalidad. La mortalidad está particularmente relacionada con complicaciones de la hemorragia, como aspiración y exacerbación de enfermedades subyacentes, tales como enfermedades pulmonares, cardiovasculares, renales y hepáticas. En ocasiones poco frecuentes, los pacientes pueden realmente perder sangre hasta morir, en especial cuando se ve afectada una gran arteria, por ejemplo, cuando una úlcera en la parte posterior del bulbo duodenal perfora la arteria gastroduodenal. Por eso, la detención de este tipo de hemorragia constituye una urgencia médica.⁸

El tratamiento inicial está orientado hacia la estabilización hemodinámica. La endoscopia es la base del mismo y ha de realizarse de forma urgente o en las primeras 24 h desde la presentación en casos de alto riesgo, sobre todo en pacientes hemodinámicamente inestables, que requieren transfusión o que presentan enfermedades concurrentes más graves.⁹ La endoscopia puede llevarse a cabo para confirmar el origen de la hemorragia y, si es necesario, aportar el tratamiento adecuado para detener el sangrado y prevenir la recurrencia del mismo.

de adrenalina o de un esclerosante, termocoagulación y presión mecánica con clips. La termocoagulación puede llevarse a cabo por contacto directo, por ejemplo, con una sonda térmica, o por un método sin contacto, por ejemplo, mediante coagulación con plasma de argón. La eficacia de estos métodos es, en general, equiparable, excepto por el hecho de que la inyección de adrenalina por sí sola resulta inferior a otras modalidades, aunque en cambio puede ser de utilidad en combinación con cualquiera de ellas. Si se halla un coágulo adherente, es necesario intentar eliminarlo con flujo de agua o con un asa a fin de valorar la base ulcerosa subyacente y proceder al tratamiento de los posibles vasos visibles subyacentes a fin de reducir el riesgo de reaparición del sangrado.

La administración preendoscópica de tratamiento intravenoso con inhibidores de la bomba de protones (a una dosis equivalente a 80 mg de esomeprazol, seguida por infusión continua de 8 mg/h hasta la endoscopia) reduce la hemorragia y la necesidad de tratamiento endoscópico urgente, pero no tiene ningún efecto sobre la necesidad de transfusión, la reaparición de la hemorragia o la muerte. En los pacientes con hemorragia activa o signos de sangrado reciente, el tratamiento endoscópico debe ir seguido de administración intravenosa de un bolo de un inhibidor de la bomba de protones a una dosis equivalente a 80 mg de esomeprazol durante 30 min, seguida por infusión continua a una dosis equivalente de esomeprazol de 8 mg/h durante 72 h, con el fin de disminuir la reaparición de la hemorragia y la necesidad de ulteriores intervenciones. El tratamiento oral o intravenoso intermitente a intervalos de 6-12 h, con una dosis diaria acumulada equivalente a 80-160 mg de esomeprazol, puede ser igualmente eficaz, aunque son necesarias más evidencias en pacientes de países occidentales. Otros abordajes como el uso de ácido tranexámico, vasopresina, somatostatina y octreótido deben considerarse experimentales (cap. 126). Una segunda endoscopia no está indicada como procedimiento de rutina, aunque puede considerarse en casos de muy alto riesgo, en especial cuando existen dudas sobre la idoneidad de la visualización o el tratamiento iniciales.

En torno al 70-80% de las recurrencias hemorrágicas se producen en los 3 primeros días y en general se tratan con repetición de la endoscopia. Si esta no consigue detener la hemorragia o evitar la recurrencia, la cirugía y la radiología intervencionista son opciones equivalentes. La cirugía incluye el suturado de la úlcera y la oclusión de la arteria de alimentación, que suele ser la gastroduodenal. La radiología intervencionista emplea la angiografía para insertar espirales en el vaso responsable en el lugar de la hemorragia. La experiencia observacional registrada en un solo centro indica que cada uno de estos métodos es de eficacia equiparable cuando es realizada por profesionales experimentados, por lo que la elección depende de la disponibilidad y la capacidad a nivel local.

El riesgo de muerte por hemorragia gastrointestinal alta puede estimarse mediante cinco parámetros clínicos y endoscópicos (v. tabla 130-5). En numerosos estudios, la mortalidad de pacientes con úlcera péptica sangrante fue inferior al 2% en los pacientes con una puntuación de 2 o menos, del 10% en los que tenían puntuaciones de entre 3 y 5, y de más del 46% en los que presentaban 6 puntos o más. El tratamiento de los pacientes que se recuperan tras una hemorragia por úlcera péptica es similar al de los pacientes con úlceras no complicadas. La erradicación de *H. pylori* proporciona una excelente protección contra la recurrencia y el resangrado. Las úlceras por AINE se tratan preferentemente mediante la suspensión de su uso o, si ello no es viable, mediante la combinación de un inhibidor de COX-2 y un inhibidor de la bomba de protones, a una dosis equivalente a 20 mg de esomeprazol dos veces al día. En pacientes con antecedentes de hemorragia ulcerosa y enfermedad cardiovascular concomitante que precisa tratamiento antiagregante, la combinación de ácido acetilsalicílico en dosis bajas

y un inhibidor de la bomba de protones en dosis equivalentes a 20 mg de esomeprazol dos veces al día se asocia a menor riesgo de úlcera complicada que el que presenta el clopidogrel en monoterapia. Cuando un paciente que requiere tratamiento antiagregante se presenta con una úlcera sangrante, dicho tratamiento ha de mantenerse o reanudarse lo antes posible si el riesgo de que se produzca un episodio cardiovascular es superior al planteado por la hemorragia recurrente.

Perforación

La perforación puede manifestarse como un episodio agudo en el que el contenido gástrico se vierte a la cavidad peritoneal o, de forma más gradual, por penetración lenta de la úlcera en los tejidos adyacentes. Una perforación libre aguda da lugar a dolor abdominal súbito e intenso asociado a espasmo muscular, que produce rigidez en tabla del abdomen y otras manifestaciones de irritación peritoneal. Es frecuente el shock hemodinámico secundario. El diagnóstico clínico puede confirmarse en aproximadamente el 80% de los casos mediante radiografía torácica simple con el paciente en pie (fig. 130-6). Si persisten las dudas, es posible realizar una TC. La leucocitosis y la elevación de la proteína C reactiva se desarrollan con rapidez, y puede registrarse una hiperamilasemia leve. El tratamiento se inicia con la corrección de los desequilibrios hemodinámicos y de líquidos y electrolitos. La aspiración nasogástrica resulta útil y se suelen administrar también antibióticos como profilaxis (p. ej., 1 g de amoxicilina-clavulánico cada 8 h por vía intravenosa). A no ser que exista contraindicación expresa, la cirugía de urgencia suele estar indicada,¹⁰ aunque a veces son preferibles planteamientos más conservadores. Dado el éxito en la consecución de la curación a largo plazo de las úlceras mediante erradicación de *H. pylori* e interrupción del uso de AINE, la sutura de la úlcera perforada puede resultar adecuada y permite evitar una vagotomía más radical, con o sin resección gástrica.

Intratubilidad

Intratubilidad es un término aplicado exclusivamente al paciente con úlcera persistente incluso después de un tratamiento intensivo y prolongado con inhibidores de la bomba de protones. Los síntomas pueden estar o no presentes. Estos casos, poco frecuentes, pueden ser consecuencia de seguimiento inadecuado del tratamiento recomendado, uso oculto de medicamentos ulcerógenos u otras enfermedades (p. ej., enfermedad de Crohn, isquemia, infección bacteriana por agentes distintos de *H. pylori* o infecciones virales). La vagotomía quirúrgica y la piloroplastia casi siempre pueden evitarse mediante la identificación de alguno de los factores mencionados y el establecimiento del correspondiente diagnóstico.

La enfermedad péptica ácida relacionada con consumo de alcohol o bisfosfonatos ha de tratarse mediante la interrupción de la ingestión del agente desencadenante. El tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison requiere dosis elevadas de inhibidores de la bomba de protones y/o cirugía (cap. 219). Por su parte, la enfermedad de Crohn (cap. 132), la vasculitis (cap. 254), la sarcoidosis (cap. 89), la policitemia vera (cap. 157), la amiloidosis (cap. 179) y otras causas poco frecuentes de úlcera han de tratarse sobre la base del abordaje terapéutico de la enfermedad subyacente. Las úlceras de estrés y las de Cameron se tratan mediante supresión ácida intensa (p. ej., 20 mg de omeprazol dos veces al día).

Estenosis

La obstrucción del tracto de salida gástrico en la actualidad es una complicación poco habitual de la enfermedad ulcerosa, dada la generalización de la detección y el tratamiento precoces de esta enfermedad. La mayoría de los pacientes que desarrollan una obstrucción clínicamente significativa han padecido una úlcera en el bulbo duodenal y/o el canal pilórico. El edema y la inflamación pueden desempeñar una función importante y, ocasionalmente, algún paciente con enfermedad activa se presenta con síntomas de obstrucción del tracto de salida gástrico, tales como náuseas, vómitos y estasis gástrica, sin estenosis cerrada crónica. El tratamiento debe basarse en tres elementos clave. El primero es la aspiración mediante sonda nasogástrica y lavado gástrico para eliminar los residuos retenidos en el estómago, seguida de inmediato por endoscopia. Este paso facilita el diagnóstico preciso. Si cuando el tubo se pinza se reanudan los vómitos, en ocasiones es necesario mantener durante varios días la succión nasogástrica. El segundo paso es un tratamiento antisecretores intenso mediante inhibidores de la bomba de protones por vía intravenosa, en dosis equivalentes a un bolo de 80 mg de esomeprazol a lo largo de 30 min, seguido de infusión continua a 8 mg/h. Por último, es necesario proceder al tratamiento de la enfermedad ulcerosa subyacente, generalmente mediante erradicación de *H. pylori* e interrupción del uso de AINE. Si el tratamiento inicial resuelve la situación clínica y el paciente puede volver a comer, con frecuencia no es necesario instaurar un nuevo tratamiento específico de la estenosis del tracto de salida. No obstante, si la cicatriz aparece fibrosa y tirante, en ocasiones es necesario recurrir a la dilatación endoscópica con balón o la cirugía.

PRONÓSTICO

La mayoría de las úlceras pépticas cura de manera espontánea en cuestión de semanas o meses. Sin embargo, si no se trata adecuadamente el trastorno de base, un porcentaje elevado de ellas recidivará. Las úlceras iniciales y recidivantes pueden ocasionar complicaciones. Las cuatro complicaciones fundamentales son la refractariedad terapéutica, la perforación, la hemorragia y la estenosis. Cada una de estas situaciones exige una



FIGURA 130-6. Radiografía torácica simple de un paciente en decúbito supino con úlcera perforada. La imagen muestra aire libre bajo el diafragma.

modalidad específica de tratamiento. Los pacientes con una enfermedad ulcerosa complicada corren particular riesgo de complicaciones recurrentes y precisan una evaluación cuidadosa para la prevención secundaria. En pacientes que toman tratamiento de supresión ácida a largo plazo, en especial con inhibidores de la bomba de protones, están aumentados los riesgos de neumonía adquirida en la comunidad y carencia de vitamina B₁₂ (caps. 155 y 205).¹¹

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Du LJ, Chen BR, Kim JJ, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2016;22:3486-3495.
- A2. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4. CD003840.
- A3. Lü M, Yu S, Deng J, et al. Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2016;11:1-26.
- A4. Liou JM, Fang YJ, Chen CC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2016;388:2355-2365.
- A5. Lopez-Gongora S, Puig I, Calvet X, et al. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2447-2455.
- A6. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6. CD009034.
- A7. Yeo YH, Hsu CC, Lee CC, et al. Systematic review and network meta-analysis: comparative effectiveness of therapies for second-line *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34:59-67.
- A8. Yang M, He M, Zhao M, et al. Proton pump inhibitors for preventing non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal toxicity: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:973-980.
- A9. Chan FK, Kyaw M, Tanigawa T, et al. Similar efficacy of proton-pump inhibitors or H₂-receptor antagonists in reducing risk of upper gastrointestinal bleeding or ulcers in high-risk users of low-dose aspirin. *Gastroenterology*. 2017;152:105-110.
- A10. Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med*. 2018;44:1-11.
- A11. Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiovascular diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet*. 2017;389:2375-2382.
- A12. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:231-241.
- A13. Odotayo A, Desborough MJ, Trivella M, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:354-360.
- A14. Vergara M, Bennett C, Calvet X, et al. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10. CD005584.
- A15. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1755-1762.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

131

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON DIARREA Y MALABSORCIÓN

CAROL E. SEMRAD

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

La frecuencia normal de defecación oscila entre tres deposiciones a la semana y tres al día. Como síntoma, la diarrea puede describirse como una disminución de la consistencia de las heces (aumento de su fluidez), deposiciones efectuadas con sensación de urgencia y molestias abdominales o aumento en la frecuencia de las deposiciones. La consistencia se define como la correlación entre el agua fecal y la capacidad de captación de agua de los sólidos insolubles de las heces, que están compuestos de masa bacteriana y fibra ingerida en la dieta. Dada la dificultad que implica medir la consistencia de las heces, y debido a que su contenido es predominantemente agua (del 60 al 85%), el peso de las heces puede ser un sustituto válido de la consistencia.

Como signo, la diarrea se define como el peso o volumen de heces medido en un período de 24-72 h. El peso de las heces diarias de niños y adultos es de menos de

200 g, y un peso superior se convierte en una definición realmente objetiva de la diarrea. No obstante, esta definición no concuerda con un 20% de los síntomas diarreicos en pacientes que eliminan heces sueltas que no alcanzan ese peso al día.

Las diarreas agudas son las que persisten durante menos de 2 o 3 semanas o, más ocasionalmente, entre 6 y 8 semanas. La causa más común de diarrea aguda es la infección. Por su parte, las diarreas crónicas persisten como mínimo 4 semanas, y, más habitualmente, de 6 a 8 semanas o más. Existen cuatro mecanismos de diarrea: la osmótica (por malabsorción), la secretora, la exudativa y la de motilidad alterada. Dado que numerosas enfermedades diarreicas se deben a más de uno de dichos mecanismos, resulta de utilidad clínica clasificar la diarrea como malabsortiva (grasa), acuosa e inflamatoria.

EPIDEMIOLOGÍA

La diarrea es la segunda causa de mortalidad en el mundo y resulta particularmente problemática para ancianos y para niños menores de 5 años en los países en vías de desarrollo. Los trastornos diarreicos infecciosos producen aproximadamente 525.000 defunciones infantiles al año en todo el mundo, a pesar de la mejora en el uso de las soluciones de rehidratación oral y los suplementos de zinc y de vitamina A. La infección por rotavirus (cap. 356) es la causa más frecuente de diarrea mortal en la infancia, si bien la introducción de la vacuna contra el rotavirus monovalente oral ha reducido significativamente la tasa de mortalidad en los países desarrollados y en vías de desarrollo de un modo significativo.

Los norovirus han superado a los rotavirus como primera causa de gastroenteritis con necesidad de atención médica en EE. UU. Cada año, cerca de 48 millones de norteamericanos sufren esta enfermedad transmitida por los alimentos que causa unos 130.000 ingresos y 3.000 muertes al año, sobre todo en la tercera edad. Los patógenos principales causantes de diarrea generan cada año un costo estimado, entre atención sanitaria y bajas laborales, de 14.000 a 16.000 millones de dólares.

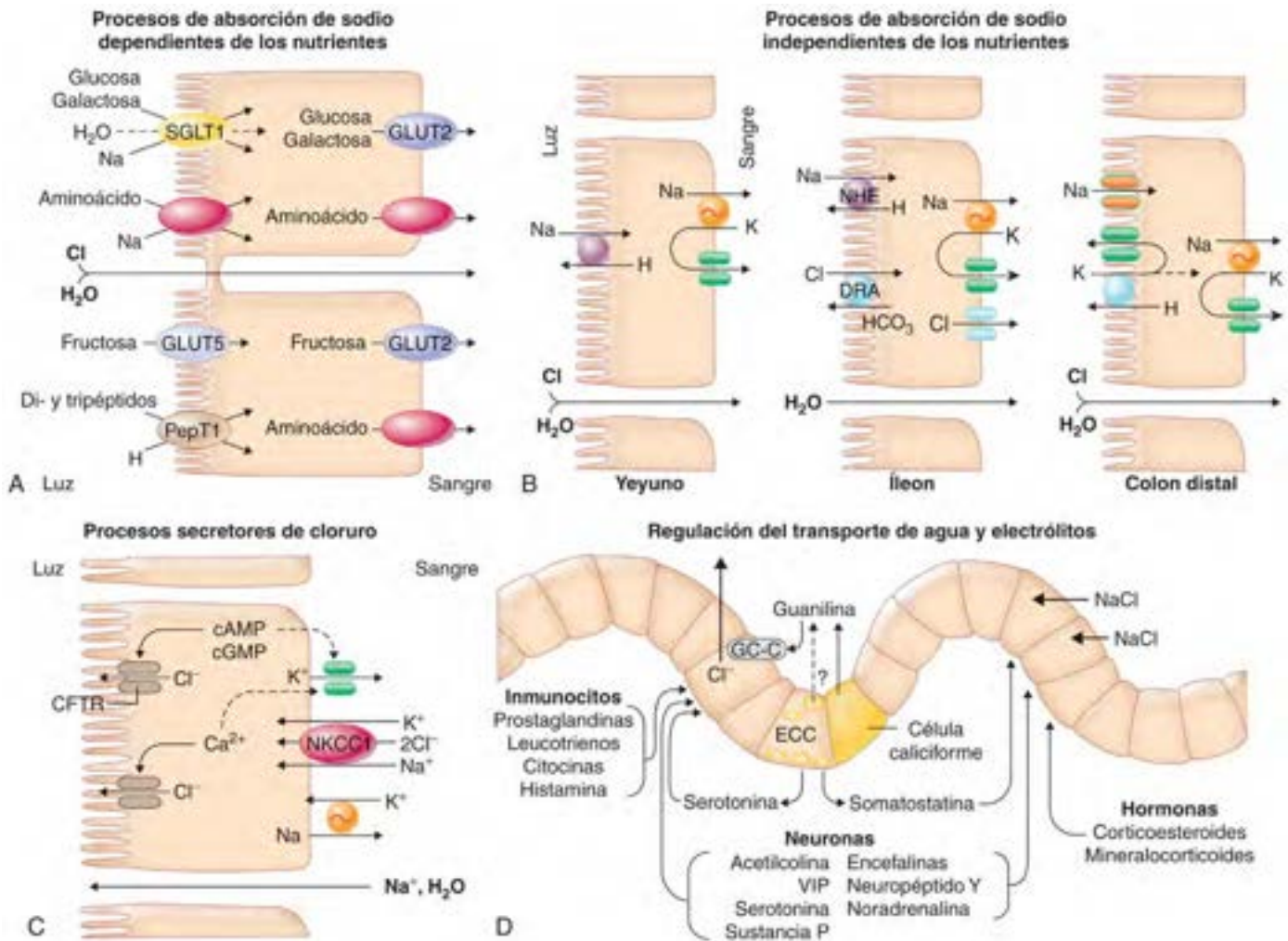
BIOPATOLOGÍA

Transporte de líquidos y electrólitos

Con independencia de que una persona ingiera un alimento hipotónico, como pueda ser un bistec y agua, o hipertónico, como un vaso de leche y un bollo, el volumen de la ingesta se ve aumentado por las secreciones gástricas, pancreáticas, biliares y duodenales. El duodeno permeable convierte este alimento en prácticamente isotónico, con un contenido en electrólitos similar al del plasma cuando alcanza el yeyuno proximal. Cuando la papilla intestinal avanza hacia el colon, la concentración de Na⁺ en el líquido luminal permanece constante, pero la de Cl⁻ se reduce hasta 60 o 70 mmol/l, en tanto que el bicarbonato (HCO₃⁻) aumenta hasta una concentración similar, como consecuencia de los mecanismos de transporte de Cl⁻ y HCO₃⁻ en el enterocito y de la secreción de HCO₃⁻ en el íleon (e-fig. 131-1A y B). En el colon, el K⁺ es secretado y los mecanismos de transporte de Na⁺ del colonocito, junto con la baja permeabilidad epitelial, extraen el Na⁺ y el líquido de las heces. Como resultado de ello, el contenido de Na⁺ de las heces disminuye hasta entre 30 y 40 mmol/l; el K⁺ aumenta de 5 a 10 mmol/l en el intestino delgado hasta 75-90 mmol/l; y los cationes divalentes poco absorbibles, como el Mg²⁺ y el Ca²⁺, se concentran en las heces, en valores de 5 a 100 mmol/l. La concentración de aniones en el colon cambia de manera drástica, debido a que la degradación bacteriana de los hidratos de carbono (es decir, almidones no absorbidos, azúcares y fibra) da lugar a la formación de ácidos grasos de cadena corta que alcanzan concentraciones de 80 a 180 mmol/l. Con el pH del colon, estos están presentes en forma de aniones orgánicos, como acetato, propionato y butirato. En un contexto de malabsorción de hidratos de carbono, la generación de concentraciones elevadas de estos ácidos grasos de cadena corta puede hacer que el pH de las heces disminuya hasta valores del orden de 4 o menos. La osmolaridad de las heces es aproximadamente la misma que la del plasma (de 280 a 300 mOsm/kg H₂O) cuando son evacuadas.

A nivel celular, el transporte de Na⁺ por el epitelio de la luz a la sangre (por azúcares acoplados a Na⁺ y transporte de aminoácidos en el intestino delgado, por proteínas de intercambio Na⁺/H⁺ en el intestino delgado y el colon proximal y por canales de Na⁺ [ENaC] regulados por aldosterona en el colon distal) crea un gradiente osmótico favorable a la absorción (v. e-fig. 131-1A y C). El transporte de cloruro por el epitelio de la sangre a la luz (por el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística [RCFQ] y por el canal de cloruro activado por calcio en el intestino delgado y el colon) crea un gradiente osmótico para la secreción (v. e-fig. 131-1B). Normalmente, en el intestino hay un estado de absorción neta, regulado por nervios adrenérgicos extrínsecos y neuropéptidos y hormonas proabsortivas (v. e-fig. 131-1D). La estimulación de la secreción por parte de neurotransmisores, hormonas y mediadores inflamatorios (tabla 131-1) puede contrarrestar este equilibrio. La heterocigosis para la mutación con cambio de sentido (c.2519G→T) de GUCY2C en el cromosoma 12 produce diarrea familiar al incrementar la señalización GC-C.

La diarrea se debe fundamentalmente a alteraciones en el transporte de líquidos y electrólitos intestinales y, en menor medida, a la función del músculo liso. Cada 24 h entran en el duodeno de 8 a 10 l de líquido. La dieta aporta 2 l de dicho líquido, mientras que el resto procede de las secreciones salivales, gástricas, hepáticas, pancreáticas e intestinales. El intestino delgado absorbe normalmente de 8 a 9 l (80%) de estos líquidos



E-FIGURA 131-1. Mecanismos de transporte intestinal de agua y electrólitos. A. El sodio es absorbido por procesos de transporte dependientes e independientes de los nutrientes, en el intestino delgado, y por un canal del sodio (ENaC), en el colon. Los intercambiadores Na^+/H^+ (NHE) y $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (DRA) son inhibidos por agentes que elevan el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) o el calcio intracelulares. B. Secreción de cloruro por las células de las criptas intestinales. El cloruro puede secretarse activamente a través del intestino delgado y el colon. Los mediadores intracelulares de la secreción (AMPc, GMPc, Ca^{2+}) abren los canales de Cl^- apicales (reguladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística [CFTR], canal del cloruro activado por calcio [TMEM16]) y los canales del K^+ basolaterales. El cloruro pasa de las células de las criptas a la luz intestinal, favoreciendo el desplazamiento de Cl^- de la sangre a las células por acción del cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (NKCC1). El bicarbonato (HCO_3^-) también puede ser secretado por el canal de CFTR. C. Absorción de sodio intestinal. El sodio es activamente absorbido en las células vellosas del intestino delgado y las superficiales del colon. La sodio-potasio-adenosinatrifosfatasa (Na^+/K^+ -ATPasa), presente en la membrana basolateral celular, mantiene una baja concentración celular de Na^+ y un interior celular electronegativo, que favorecen el paso de Na^+ a través de la membrana apical, de la luz a la célula. En el intestino delgado, la glucosa y la galactosa son absorbidas con sodio y agua en la membrana apical por el transportador del ligando sodio-glucosa (SGLT1). Diversos portadores de aminoácidos dependientes del sodio, algunos con solapamiento de especificidades de sustrato, transportan aminoácidos catiónicos, aniónicos y neutros a las células vellosas. Los dipéptidos y tri péptidos son transportados por un portador de oligopéptidos acoplado al hidrógeno, *PepT1*, que es conducido por iones de hidrógeno luminales generados por el intercambiador Na^+/H^+ . La fructosa es absorbida por el transportador de glucosa facilitativo (GLUT5). D. Regulación del transporte intestinal de agua y electrólitos. Normalmente, el intestino está en estado de absorción neta bajo control de los nervios adrenérgicos extrínsecos desde el sistema nervioso simpático. La guanilina, el ligando natural del receptor de toxinas de *Escherichia coli* estable (guanilato ciclasa unida a membrana [GC-C]), puede ser importante en la regulación de la secreción de cloruro local. El tono normal del intestino es modificado por el sistema nervioso entérico, las células endocrinas e inflamatorias en la mucosa intestinal mucosa y las hormonas circulantes. El sistema nervioso entérico libera diversos neurotransmisores, algunos de los cuales estimulan la secreción de cloruro (p. ej., péptido intestinal vasoactivo [VIP], acetilcolina), y otros que promueven la absorción de sodio (p. ej., encefalinas, neuropéptido Y). Las hormonas producidas localmente a partir de células enterocromafines (CEC) en el epitelio intestinal y los mediadores inflamatorios liberados por inmunocitos afectan a los enterocitos y los nervios próximos. Las hormonas circulantes (p. ej., aldosterona, glucocorticoides) aumentan la absorción de sodio en el intestino. Los glucocorticoides también inhiben la liberación de ácido araquidónico y la producción de prostaglandinas por células inflamatorias. DRA (SLC26), regulado a la baja en el adenoma; NHE (SLC9), intercambiador sodio-hidrógeno.

ya deja 1,5 l para su absorción en el colon. Del líquido restante, el colon absorbe todo excepto 100 ml. La diarrea puede ser debida a un aumento de la secreción por parte del intestino delgado o el colon si se supera la capacidad de absorción diaria máxima (4 l) de este último. Alternativamente, si el colon está afectado por una enfermedad y no puede absorber ni tan siquiera los 1,5 l que normalmente presenta el intestino delgado, también se produce diarrea.

Las diarreas acuosas pueden ser consecuencia de mecanismos osmóticos, secretores o inflamatorios. Con la ingestión de solutos mal absorbidos (p. ej., Mg^{2+}) o no absorbibles (polietilenglicol, lactulosa o, en casos de deficiencia de lactasa, lactosa), la fuerza osmótica de los solutos da impulso al agua y, en segunda instancia, a los iones sodio y

cloruro, a la luz intestinal. Una considerable proporción de la osmolaridad de las heces deriva del soluto no absorbido. Esta diferencia entre la osmolaridad de las heces y la suma de los electrolitos presentes en ellas es la causa de la diarrea osmótica.

La secreción activa de cloruro o la absorción inhibida de sodio, que también crean un gradiente osmótico favorable al desplazamiento de líquido de la sangre a la luz, explica la fisiopatología de las diarreas secretoras. Los agentes que incrementan en los enterocitos la adenosina monofosfato cíclico (AMPc) (p. ej., las toxinas del cólera o las prostaglandinas), la guanosina monofosfato cíclico (GMPc) (p. ej., la toxina estable de *Escherichia coli*) o el calcio ionizado intracelular (Ca^{2+}) (p. ej., la acetilcolina) (v. tabla 131-1), inhiben la absorción de Na^+ no nutriente y estimulan la secreción de Cl^- (v. tabla 131-1 y e-fig. 131-1B y D).

Las diarreas inflamatorias, que pueden ser acuosas o sanguinolentas, se caracterizan por lesión de los enterocitos, atrofia vellosa e hiperplasia de las criptas. Las membranas de los enterocitos dañados del intestino delgado presentan disminución de la actividad de disacaridasa y péptido-hidrolasa, mecanismos de transporte de azúcares o aminoácidos asociados a Na^+ reducidos o ausentes, y transportadores de absorción de cloruro sódico también reducidos o ausentes. Por su parte, las células de las criptas hiperplásicas mantienen su capacidad de secreción de Cl^- (y tal vez de HCO_3^-). Cuando la inflamación es grave, la lesión o ulceración vascular inmunomediada permite que sangre, pus y proteínas se filtren desde los capilares y los vasos linfáticos (por exudado), contribuyendo así a la diarrea. La activación de linfocitos, fagocitos y fibroblastos libera varios mediadores inflamatorios que dan lugar a secreción intestinal de cloruro (v. e-fig. 131-1D). También se liberan a la sangre interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF), que causan fiebre, anorexia y malestar general.

TABLA 131-1 ESTÍMULOS DE LA SECRECIÓN INTESTINAL

AGENTE	MEDIADOR INTRACELULAR	ENFERMEDAD DIARREICA RELACIONADA
Cólera, toxina termolábil de <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia</i>	AMPc	Diarrea del viajero, regiones endémicas
Toxina termoestable de <i>E. coli</i>	GMPc	
Rotatoxina (NSP4)	¿?	Gastroenteritis viral
Serotonina, PAF	Ca	Inflamatoria, alérgica
PG, leucotrienos	AMPc, Ca	Bacterias entéricas invasoras*, enfermedades inflamatorias intestinales
PG	AMPc	Adenoma vellosa
Histamina	Ca	Alergias intestinales, mastocitosis, intoxicación por escombroides
VIP	AMPc	VIPoma, ganglioneuromas
5-HT, sustancia P, bradicinina	Ca	Carcinoma maligno
Calcitonina	¿?	Carcinoma medular tiroideo
Acetilcolina	Ca	Insecticidas, intoxicación por gases nerviosos, fármacos colinérgicos
Ácido ricinoleico	AMPc, Ca	Abuso de laxantes†
Cafeína	AMPc	Café, sodas, té

*Especies de *Shigella*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* enteroinvasiva, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium perfringens*.

†También fenoltaleína, antraquinonas, bisacodilo, dioctilsulfosuccinato sódico y sena.

5-HT, 5-hidroxitriptamina, AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; Ca, calcio; GMPc, monofosfato de guanosina cíclico; PAF, factor activador de plaquetas; PG, prostaglandina; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

DIARREA AGUDA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente el 80% de las diarreas agudas son debidas a infecciones por virus, bacterias y parásitos. Las restantes son debidas a ingestión de medicamentos con capacidad osmótica, que estimulan la secreción de líquidos intestinales, dañan el epitelio intestinal o contienen azúcares poco absorbibles o no absorbibles (p. ej., sorbitol) o, con menor frecuencia, a impactación fecal, inflamación pélvica (p. ej., por apendicitis aguda [cap. 133]) o isquemia intestinal (cap. 134).

Diarrea infecciosa originada por alimentos o agua

La mayoría de las diarreas infecciosas se adquieren por transmisión fecal-oral a partir de agua, alimentos o contacto de persona a persona (tabla 131-2). A menudo, los pacientes con diarrea infecciosa refieren náuseas, vómitos y calambres abdominales asociados a diarrea acuosa, malabsortiva o con sangre, y fiebre (disentería). Como se ha podido documentar utilizando métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la mayor parte de los brotes de gastroenteritis aguda no bacteriana, en EE. UU. y en otros países, son causados por norovirus (agente Norwalk; cap. 356). Los rotavirus (cap. 356) causan diarrea predominantemente en lactantes, en general en los meses de invierno, aunque también pueden dar lugar a diarrea aguda no estacional en adultos, sobre todo

TABLA 131-2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIARREA INFECCIOSA AGUDA Y DE LA ENFERMEDAD INFECCIOSA TRANSMITIDA POR ALIMENTOS

VEHÍCULO	PATÓGENOS CLÁSICOS
Agua (y alimentos lavados con ella)	<i>Vibrio cholerae</i> , norovirus (Norwalk), <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i>
Alimentos	
Aves	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , especies de <i>Shigella</i>
Carne de vacuno, zumos de fruta no pasteurizados	<i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica
Carne de cerdo	Tenias
Pescado y marisco (incluidos <i>sushi</i> y pez gefilte)	<i>V. cholerae</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> y <i>Vibrio vulnificus</i> ; especies de <i>Salmonella</i> y <i>Shigella</i> ; virus de la hepatitis A y B; tenias; <i>Anisakis</i>
Queso, leche	Especies de <i>Listeria</i>
Huevos	Especies de <i>Salmonella</i>
Alimentos con mayonesa y dulces con crema	Intoxicaciones alimentarias por estafilococos y clostridios
Arroz frito	<i>Bacillus cereus</i>
Bayas frescas	Especies de <i>Cyclospora</i>
Verduras o frutas en conserva	Especies de <i>Clostridium</i>
Coles	<i>E. coli</i> enterohemorrágica, especies de <i>Salmonella</i>
Contagio de animales a personas (contacto con mascotas y ganado)	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>E. coli</i> enterohemorrágica y especies de <i>Giardia</i>
Contacto de persona a persona (incluidas las relaciones sexuales)	Todas las bacterias y todos los virus y parásitos entéricos
Guarderías	<i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Cryptosporidium</i> y especies de <i>Giardia</i> ; virus; <i>Clostridium difficile</i>
Hospitalización, antibióticos o quimioterapia	<i>C. difficile</i>
Piscinas	Especies de <i>Giardia</i> y <i>Cryptosporidium</i>
Viajes al extranjero	<i>E. coli</i> de diversos tipos: especies de <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Giardia</i> y <i>Cryptosporidium</i> ; <i>Entamoeba histolytica</i>

Modificado de Powell DW. Approach to the patient with diarrhea. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al, eds. *Textbook of Gastroenterology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.

ancianos.¹ Los mecanismos de estas diarreas incluyen disminución de la absorción de líquidos, por destrucción de los enterocitos vellosos y estimulación de la secreción de líquidos por la rotatoxina NSP4, y activación viral del sistema nervioso entérico. El virus del Ébola (Filoviridae) infecta las células endoteliales, los macrófagos y las células dendríticas. Se desconoce el mecanismo de la diarrea acuosa masiva.

En EE. UU., las enfermedades bacterianas transmitidas por alimentos son debidas sobre todo a *Salmonella* (cap. 292), *Campylobacter jejuni* (cap. 287), *E. coli* O157:H7 (cap. 288) y, con menor frecuencia, *Shigella* (cap. 293). La incidencia de la infección por *Vibrio* está aumentando por el consumo de marisco crudo. Los brotes de *E. coli* O157:H7 se han producido en granjas-escuela para niños o por consumo de carne picada poco hecha o verduras de hoja verde. Estas bacterias suelen invadir la parte distal del intestino delgado y el colon, donde se multiplican intracelularmente y lesionan el epitelio. La diarrea es inducida por estimulación de la secreción intestinal por parte de mediadores inflamatorios, por disminución de la absorción a través del epitelio dañado y por exudado de proteínas a la luz intestinal. Las especies del género *Shigella* y *E. coli* enterohemorrágica producen una toxina similar, la «toxina Shiga», que es citotóxica para las células epiteliales intestinales y causa inflamación, daño celular y diarrea con sangre y pus.

En parques acuáticos se han registrado brotes de infección por *Cryptosporidium* (cap. 329). Este parásito produce diarrea al adherirse y fundirse con las membranas celulares epiteliales en el intestino delgado, con el consiguiente daño a las células. Entre los organismos específicos del marisco se cuentan *Vibrio parahaemolyticus* (cap. 286), causante de diarrea acuosa o con sangre, y *Vibrio vulnificus*, que produce también diarrea acuosa y, en especial en pacientes con enfermedades hepáticas, puede dar lugar a una septicemia de pronóstico letal. La ingestión de carne contaminada por carbunco (cap. 278) produce fiebre, dolor abdominal difuso y heces sanguinolentas y vómitos. El agente causante del carbunco invade la mucosa intestinal; y el microorganismo, o la toxina del carbunco, producen inflamación, ulceración y necrosis.

Además de las infecciones entéricas, ciertas infecciones sistémicas (p. ej., la hepatitis viral [cap. 139], la listeriosis [cap. 277], la legionelosis [cap. 298]), micoplasma e infecciones emergentes (p. ej., por hantavirus [cap. 357], el síndrome respiratorio agudo grave [SRAG; cap. 342] o la gripe aviar [cap. 340]) pueden ser causa de diarrea importante o manifestarse a través de ella.

Intoxicaciones alimentarias y ambientales

Las intoxicaciones alimentarias se producen por acumulación de toxinas en los alimentos como consecuencia del crecimiento de microorganismos productores de toxinas, entre los más habituales de los cuales se cuentan *Staphylococcus aureus* (cap. 272), *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* (cap. 280) y *Clostridium botulinum* (cap. 280). La diarrea suele ser de inicio rápido, en general antes de 4 h desde la ingestión, y a menudo se asocia a vómitos. Las toxinas naturales también son responsables de la intoxicación por consumo de hongos (*Amanita*) (cap. 102), que también puede producir insuficiencia hepática y renal.

Las intoxicaciones ambientales pueden deberse a metales pesados (arsénico de los raticidas, oro, plomo, mercurio) que interfieren en la producción de energía por parte de las células. El arsénico (cap. 19) en dosis elevadas produce, además, colapso cardiovascular. Las intoxicaciones por insecticidas (organofosforados y carbamatos) suelen afectar a personas que trabajan en el campo o son debidas al consumo de plantas o infusiones contaminadas (cap. 102); la diarrea, el exceso de salivación y las secreciones pulmonares son debidas a secreción de cloruro estimulada por acetilcolina en el intestino y otros epitelios. Los pacientes a menudo presentan vómitos y calambres abdominales asociados.

El pescado y el marisco son fuentes frecuentes de intoxicaciones alimentarias, en especial peces de aleta y moluscos bivalvos. La mayor parte de estas toxinas producen combinaciones variables de síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y neurológicos (hormigueo y quemazón peribucales, rubor facial, sudoración, cefalea, palpitaciones y mareo) en un plazo de pocas horas después de la ingestión del pescado (cap. 104). Síntomas similares son referidos por los pacientes afectados por la llamada intoxicación escombroides, causada por la ingestión de carne en mal estado de pescados como el atún, la dorada, el pez espada o la caballa, que produce importantes cantidades de histamina (cap. 104).

Los dinoflagelados marinos (algas) producen toxinas que causan una intoxicación paralizante o diarreica por ingestión de marisco y ciguatera (cap. 104). Los brotes esporádicos de intoxicaciones diarreicas, conocidas como «mareas rojas», tienen lugar cuando los moluscos bivalvos ingieren dinoflagelados productores de saxitoxinas (bloqueantes de los canales del calcio sensibles al voltaje) y ácido okadaico (toxina liposoluble que inhibe la serina y la treonina proteína fosfatasa 1 y 2A). La ingestión de moluscos contaminados por los humanos produce diarrea y síntomas neurológicos. Las saxitoxinas producen síntomas predominantemente neurológicos (intoxicación paralizante, neurotóxica o amnésica), mientras que el ácido okadaico causa manifestaciones sobre todo gastrointestinales (intoxicación diarreica).

El paso a la cadena alimentaria de otra especie de dinoflagelado (*Gambierdiscus toxicus*) a pescados como la caballa, la serviola, el pargo, el mero o la barracuda, da lugar a la acumulación de ciguatoxina (cap. 104), causante de una intoxicación por pescado llamada ciguatera. La ciguatoxina activa los canales del sodio sensibles al voltaje, generando síntomas neurológicos y gastrointestinales. En EE. UU., los pescados del área del estuario del Albarrele-Pamlico, en la costa este, pueden ingerir dinoflagelados tóxicos causantes de la intoxicación por *Pfiesteria piscicida*. Las toxinas de estos dinoflagelados producen

náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y síntomas neurológicos, tales como debilidad, mialgia, prurito, parestesias peribucales e inversión de la percepción de la temperatura, y alteraciones psiquiátricas y pérdidas de memoria. Los síntomas neurológicos pueden persistir durante meses o años. La intoxicación que produce el *fugu* o pez globo se debe a la tetrodotoxina, bloqueante de los canales del calcio sensibles a voltaje, que induce síntomas neurológicos, parálisis respiratoria y, en ocasiones, la muerte.

Diarrea del viajero

Los habitantes de Norteamérica que viajan a países en desarrollo o que realizan viajes en avión o se embarcan en cruceros están expuestos a alto riesgo de diarrea infecciosa aguda. Las causas habituales de diarrea del viajero (cap. 270) son norovirus, *E. coli* enterotóxica o enteroagregativa, *Shigella* y *Giardia*.² La toxina de *E. coli* termoestable se une a la guanilato ciclasa en el borde en cepillo de la membrana del enterocito, en el que causa un aumento del GMPc intracelular. La toxina de *E. coli* termolábil, similar a la del cólera, se une al monosialogangliósido GM₁ en la membrana con borde en cepillo, dando lugar a la activación de la adenilato ciclasa y a la elevación del AMPc intracelular. El AMPc y el GMPc estimulan la secreción de cloruro intestinal e inhiben la absorción de sodio y cloruro independiente de los nutrientes. La absorción de sodio-glucosa no se ve afectada, lo que constituye la base del tratamiento de rehidratación. La toxina del cólera se une de manera permanente a la adenilato ciclasa, hasta que se produce el intercambio natural del epitelio intestinal, en un plazo de 5-7 días, lo que determina una secreción persistente y una diarrea intensa. La secuenciación del ADN para detectar secuencias genómicas de aislados de *Vibrio cholera* hace pensar en su introducción humana como causa de brotes recientes. La mayoría de los seis casos anuales de cólera notificados, por término medio, en EE. UU. se asocian a viajes.

Diarreas asociadas a antibióticos

Los antibióticos son causa frecuente de diarreas contraídas en el ámbito hospitalario que aparecen en aproximadamente el 20% de los pacientes que son tratados con antibióticos de amplio espectro, y aproximadamente el 30% de dichas diarreas son causadas por *Clostridium difficile* (cap. 280). Recientemente se han desarrollado cepas de esta bacteria que inducen elevación de las concentraciones de las toxinas A y B y de una toxina binaria. Estas cepas se asocian a incremento de la incidencia y la gravedad de las infecciones por *C. difficile*, incluyendo un tipo de colitis fulminante que puede ser causa de colectomía o incluso de la muerte de la persona infectada. Las toxinas A y B producidas por esta bacteria causan diarrea. En modelos animales se ha observado que la IL-8, la sustancia P y el leucotrieno B₄ median la secreción de fluido intestinal estimulada por toxina A. *C. difficile* puede, pues, dar lugar a diarrea grave, colitis pseudomembranosa o megacolon tóxico.

Diarreas hospitalarias (nosocomiales)

La diarrea es la enfermedad nosocomial más frecuente en pacientes hospitalizados o ingresados en residencias de asistencia continuada. Entre las causas frecuentes se cuentan la diarrea asociada a antibióticos, la infección por *C. difficile*, los fármacos, la impactación fecal, la alimentación por sonda y las enfermedades subyacentes. Los laxantes y antiácidos que contienen magnesio y la lactulosa son desencadenantes de diarreas osmóticas. Los laxantes con bisacodilo producen diarrea secretora. Las formulaciones líquidas de ciertos medicamentos también son posibles desencadenantes (diarrea por elixir), debido a las elevadas cantidades de sorbitol u otros azúcares no absorbibles (p. ej., manitol) utilizadas para endulzar los elixires. Los pacientes a los que les son administrados estos fármacos líquidos por sonda pueden llegar a recibir hasta 20 g de sorbitol al día. Una causa de diarrea importante, aunque poco conocida es la alimentación (por sonda) enteral (cap. 204), particularmente en pacientes en estado crítico, que a menudo desarrollan diarrea. Los factores implicados pueden ser, en este caso, la dismotilidad, el aumento de la permeabilidad intestinal y el bajo contenido en sodio de las fórmulas enterales.

Entre los pacientes ingresados en centros de salud mental y residencias de ancianos se registran tasas elevadas de diarrea infecciosa nosocomial (p. ej., por *C. difficile* y, menos frecuentemente, por *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli* hemorrágica, *Giardia* y *Entamoeba histolytica*). La diarrea infecciosa, el 50% o más de cuyos casos se debe a *C. difficile*, también es frecuente en centros de asistencia a enfermos agudos. Las infecciones graves por *C. difficile* también se han notificado en mujeres durante el parto. Si no se lleva a los enfermos hospitalizados comida procedente del exterior, la probabilidad de infección nosocomial producida por *Salmonella* o *Shigella* es muy escasa. Los pacientes inmunodeprimidos son igualmente susceptibles de infecciones virales nosocomiales (rotavirus, norovirus, adenovirus y virus de Coxsackie).

Diarrea relacionada con el tratamiento del cáncer y otros medicamentos

La radioterapia abdominal o de todo el cuerpo casi siempre determina un aumento de la frecuencia de las deposiciones, a menudo líquidas. La quimioterapia contra el cáncer con amsacrina, azacitidina, citarabina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, floxuridina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, metotrexato, plicamicina, IL-2 y resveratrol puede causar diarrea leve o moderada. Los inhibidores de punto de control inmunitario causan diarrea hasta en el 40% de los pacientes sometidos a este tratamiento.

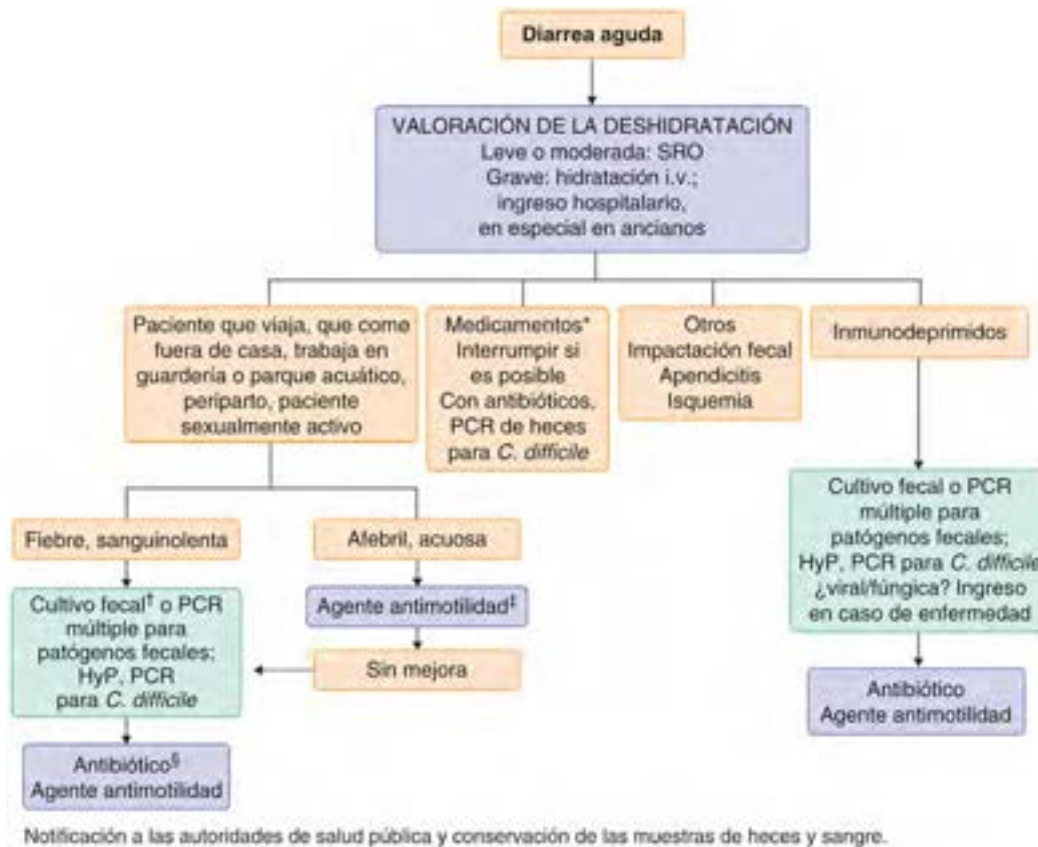


FIGURA 131-1. Abordaje del diagnóstico de la diarrea aguda. *Más de 700 medicamentos producen diarrea, pudiendo citarse entre ellos: la cafeína, los inhibidores de la proteasa, los inhibidores del punto de control inmunitario, las preparaciones tiroideas, la metformina, el micofenolato mofetilo, el sirolimús, los fármacos colinérgicos, la colchicina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la bomba de protones, bloqueantes de la histamina 2, los derivados de 5-ASA, los inhibidores y los bloqueantes de los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina, el bisacodilo, la sena, el aloe, las antraquinonas y los fármacos que contengan magnesio o fósforo. †Solicitud específica de cultivo para *Yersinia*, *Plesiomonas*, *Escherichia coli* enterohemorrágica serotipo O157:H7 y *Aeromonas* en caso de sospecha, o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple para los patógenos. ‡En caso de alto grado de sospecha de infección por *Clostridium difficile* o infección bacteriana invasiva, se debe esperar al coprocultivo y a las pruebas de toxinas o PCR antes de comenzar. El racecadotril tiene efectos antisecretores, sin paralización de la motilidad intestinal y puede utilizarse si se halla disponible. §No recomendado para pacientes con diarrea sanguinolenta por *E. coli* O157:H7. CX, cultivo; HyP, huevos y parásitos; SRO, solución de rehidratación oral; tratamiento i.v., rehidratación intravenosa.

El irinotecán (CPT-11) o el oxaliplatino y la combinación de 5-fluorouracilo y leucovorina son causas frecuentes de diarrea acuosa grave.

El olmesartán, un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA), produce una diarrea intensa debido a una enteropatía parecida al espúe. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden producir dolor abdominal y diarrea por angioedema visceral. La colchicina, la neomicina, el metotrexato y el ácido paraaminosalicílico dañan la membrana enterocítica. La colestiramina, el colestipol y el colesvelam se unen a las sales biliares y, a veces, causan una diarrea malabsortiva, sobre todo entre pacientes con resección ileal. El tratamiento con sales de oro ocasiona inflamación intestinal y diarrea.

Diarrea de guardería

En EE. UU., más de 7 millones de niños acuden a guarderías, en las que es muy elevada la prevalencia de diarrea, y las infecciones secundarias de miembros de la familia se producen en un 10-20% de los casos. La mayoría de los brotes se debe a rotavirus o norovirus. Menos frecuentes son *Shigella* (cap. 293), *Giardia* (cap. 330) y *Cryptosporidium* (cap. 329).

Diarrea del corredor

La diarrea afecta al 10-25% de las personas que realizan ejercicio intenso, sobre todo si son mujeres corredoras de maratón o triatletas. Algunos deportistas padecen asociación con dolores cólicos, tenesmo fecal, náuseas o vómitos. La fisiopatología de la diarrea del corredor es desconocida. La liberación de secretagogos intestinales, en especial prostaglandinas, hormonas o isquemia pueden verse implicadas.

DIAGNÓSTICO

La diarrea acuosa aguda puede deberse a infecciones, toxinas alimentarias o medicamentos, o bien puede ser indicio del comienzo de una enfermedad crónica (fig. 131-1; v. tablas 131-1 y 131-2). La prueba de PCR múltiple es un método rápido y sensible de detectar patógenos bacterianos, virales y parasitarios, pero que no distingue las partículas de los microorganismos vivos ni proporciona sensibilidad antibiótica. El abordaje diagnóstico en pacientes con fiebre y diarrea acuosa o sanguinolenta debe centrarse

en las pruebas de PCR múltiple fecal para detección de patógenos³ o en coprocultivos para detección de *Campylobacter*, *Salmonella* y *Shigella* spp. El coprocultivo de rutina no está indicado cuando la diarrea se produce después de 3-5 días de hospitalización, excepto en pacientes con neutropenia, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o signos de infección enteral. En pacientes con antecedentes de uso reciente de antibióticos, hospitalización o periparto, se debe realizar una PCR o cultivo de heces para detección de toxina de *C. difficile*. Entre los organismos que causan diarrea pero que no son sometidos a pruebas de rutina por los laboratorios microbiológicos se cuentan *Yersinia*, *Plesiomonas*, *E. coli* enterohemorrágica serotipo O157:H7, *Aeromonas*, *Cyclospora*, microsporidios y *Vibrio* no cólera. Parásitos como *Giardia*, *Cryptosporidium* y *Strongyloides* pueden resultar difíciles de detectar en heces, aunque pueden diagnosticarse mediante pruebas antigénicas en heces o biopsia intestinal.

TRATAMIENTO

Tto

Entre los objetivos del tratamiento de la diarrea cabe citar, cuando proceda, la reposición de líquidos, el uso de fármacos antidiarreicos, el soporte nutricional y el tratamiento antimicrobiano. Dado que la muerte en pacientes con diarrea aguda se produce por deshidratación, la primera tarea ha de ser la valoración del grado de deshidratación y la reposición de las carencias de líquidos y electrolitos.

Reposición de líquidos

Los pacientes con deshidratación grave deben tratarse con Ringer lactato o solución de salino intravenosos, con potasio y bicarbonato adicional, según las necesidades. Las soluciones de rehidratación oral, empleadas con profusión en la reposición de pérdidas de líquidos y electrolitos causadas por diarrea, resultan eficaces porque contienen sodio, azúcares y, con frecuencia, aminoácidos que utilizan transportadores de la captación de sodio dependientes de los nutrientes. En pacientes conscientes con deshidratación de leve a moderada, la solución de rehidratación oral es tan eficaz como la intravenosa en la reposición de las pérdidas de líquidos y electrolitos. En lactantes y niños, las soluciones de rehidratación oral pueden administrarse en volúmenes de 50 a 100 ml/kg durante

4 o 6 h; en general, los adultos necesitan beber 1.000 ml/h. Las soluciones de osmolaridad reducida (75 mmol/l de Na^{2+} , osmolaridad de 245 mmol/l frente a 90 mmol/l de Na^{2+} , osmolaridad de 311 mmol/l en soluciones estándar) son mejor toleradas y resultan más eficaces en la diarrea no cólica, si bien pueden producir hiponatremia en pacientes con diarrea de gran volumen, particularmente en niños. Aunque son eficaces en la rehidratación del paciente, las soluciones con base de glucosa empeoran en ocasiones la diarrea. A diferencia de las soluciones con base de glucosa, las soluciones con base de polímeros de arroz disminuyen la diarrea en las víctimas de cólera. El arroz es digerido para formar numerosos monómeros de glucosa que ayudan a la absorción de las secreciones intestinales. Estas soluciones pueden no reducir el volumen de heces en la diarrea aguda, pero rehidratan de manera eficaz al paciente, aunque esta continúe. Una vez conseguida la rehidratación, se administran soluciones de rehidratación oral a tasas iguales que la pérdida de heces y las pérdidas insensibles hasta que la diarrea cesa.

Reducción de la diarrea

El subsalicilato de bismuto (525 mg por vía oral cada 30 min a 1 h para 5 dosis, que pueden repetirse el día 2) resulta seguro y eficaz en las diarreas infecciosas bacterianas. Los opiáceos y los anticolinérgicos no se recomiendan para las diarreas infecciosas bacterianas, ya que paralizan la motilidad intestinal y predisponen al incremento de la colonización, la invasión y la excreción prolongada de organismos infecciosos. El opiáceo loperamida es seguro en la diarrea aguda o la diarrea del viajero, siempre que no se administre a pacientes con disentería (fiebre alta con sangre o pus en las heces) y, sobre todo, cuando se administra con antibióticos eficaces concomitantes. Una combinación de loperamida (2 mg por vía oral cuatro veces al día) y simeticona (125 mg por vía oral cuatro veces al día) puede reducir los calambres abdominales y la duración de la diarrea del viajero. El racecadotril (100 mg por vía oral tres veces al día en adultos; 1,5 mg/kg de peso corporal por vía oral tres veces al día en niños), un inhibidor de la encefalinasa intestinal que es antisecreto, pero no paraliza la motilidad intestinal, resulta eficaz en el tratamiento de la diarrea aguda en niños y adultos. La diarrea asociada a nutrición enteral (cap. 204) con frecuencia puede tratarse con pectina (4 g/kg de peso corporal al día) o, si no hay contraindicaciones, con loperamida (2 mg por vía oral cuatro veces al día durante entre 3 y 7 días, hasta una dosis máxima de 16 mg/día). La diarrea no es motivo para la retirada de la alimentación por sonda a no ser que el volumen de heces sea mayor de 1 l/día.

Los ansiolíticos (p. ej., 2 mg de diazepam por vía oral de dos a cuatro veces al día) y antieméticos (p. ej., 12,5 a 25 mg de prometacina por vía oral una o dos veces al día) que reducen la percepción sensorial suelen hacer que los síntomas sean más tolerables y su uso resulta seguro. Ciertos alimentos o sustancias derivadas de los mismos (plátanos verdes, pectinas [almidones resistentes a la amilasa], cinc) aminoran la cantidad o la duración de la diarrea en niños. Los almidones resistentes a la amilasa no absorbidos son metabolizados en el colon formando ácidos grasos de cadena corta que favorecen la absorción de líquidos. La suplementación con cinc (20 mg de cinc elemental por vía oral una vez al día) resulta eficaz en la prevención de recidivas de diarrea en niños malnutridos. La carencia de cobre es una potencial complicación del tratamiento prolongado con cinc.

Los probióticos no aportan beneficio a los niños con diarrea aguda,¹³ mientras que ensayos aleatorizados extensos no se han notificado en adultos.

Antibióticos

Mientras el médico espera los resultados del coprocultivo para orientar el tratamiento específico (cap. 271), las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino en dosis de 500 mg por vía oral dos veces al día durante 1-3 días, o levofloxacino en dosis de 500 mg por vía oral durante 1-3 días) son el tratamiento de elección cuando los antibióticos están indicados (v. fig. 131-1). El trimetoprim-sulfametoxazol (1 comprimido de doble potencia por vía oral dos veces al día durante 5 días o dos comprimidos de potencia simple por vía oral dos veces al día durante 5 días) es el tratamiento de segunda línea. Si el complejo de síntomas indica una posible infección por *Campylobacter*, debe añadirse azitromicina (500 mg/día por vía oral durante 3 días). Con independencia de la causa de la diarrea infecciosa, los pacientes inmunodeprimidos, los que presentan prótesis valvulares, vasculares u ortopédicas, los que padecen anemias hemolíticas congénitas (especialmente si la salmonelosis está involucrada) y los de muy corta edad o los ancianos deben ser tratados con antibióticos.

Determinadas diarreas infecciosas pueden tratarse con antibióticos, entre ellas las asociadas a shigelosis (cap. 293), cólera (cap. 286), enterocolitis pseudomembranosa (cap. 280), infecciones parasitarias (caps. 329 a 331) y enfermedades de transmisión sexual (cap. 269). El tratamiento de la infección por el serotipo O157:H7 de *E. coli* no se recomienda en la actualidad, ya que los antibióticos utilizados en el momento presente no parecen resultar de utilidad y la incidencia de complicaciones (síndrome hemolítico urémico) puede ser mayor después de la antibioterapia. Los antibióticos no son eficaces para la diarrea viral o la criptosporidiosis.

Para la diarrea del viajero, ciprofloxacino (500 mg por vía oral dos veces al día durante 3 días) es una opción terapéutica eficaz. El antibiótico no absorbible rifaximina (200 mg por vía oral tres veces al día o 400 mg dos veces al día durante 3 días) es seguro y eficaz para la diarrea del viajero contraída en México, aunque en ocasiones no es eficaz contra las infecciones por *Campylobacter* y *Shigella*.

Se han generado cepas resistentes a fluoroquinolonas y a trimetoprim-sulfametoxazol de *Shigella*, *E. coli*, *Salmonella*, *Campylobacter* y *C. difficile*. La azitromicina (500 mg por vía oral el día 1 y 250 mg/día por vía oral durante 4 días) puede ser una opción eficaz contra las cepas resistentes de *Shigella* y *Campylobacter* y para la diarrea del viajero contraída en México.

Si existe base epidemiológica para sospechar una infección por *C. difficile*, deben prescribirse metronidazol (250 mg por vía oral cuatro veces al día o 500 mg por vía oral tres veces al día durante 10 días) o vancomicina oral (de 125 a 250 mg por vía oral cuatro veces al día durante 10 días).⁴ En pacientes con infección recurrente por *C. difficile*, la inmunoterapia con bezlotuxumab (anticuerpo monoclonal contra la toxina B de *C. difficile*, administrado en dosis única de 10 mg/kg por vía intravenosa [i.v.] infundida durante 1 h) disminuye las tasas de recidiva.¹⁴ El trasplante de microbiota fecal es más eficaz que la vancomicina para tratar recidivas, con tasas de resolución del 90%, muy superiores a las del 30% de la vancomicina.¹⁵ La diarrea inducida por antibióticos no asociada a *C. difficile* suele ser leve y autolimitante y en general remite espontáneamente o en respuesta a tratamiento con colestiramina (4 g por vía oral cuatro veces al día durante 2 semanas).

El tratamiento de la diarrea leve o moderada inducida por quimioterapia o radiación incluye loperamida (2 mg por vía oral cuatro veces al día) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (p. ej., naproxeno en dosis de 250 a 500 mg por vía oral dos veces al día). El octreótido constituye una opción eficaz en pacientes con diarrea grave, en dosis de hasta 700 µg/día por vía subcutánea (s.c.).

PREVENCIÓN

La vacunación contra los rotavirus (cap. 356) reduce el riesgo de infección y muerte y generalmente da lugar a síntomas más leves en los infectados.¹⁶ Las personas que viajan a países de alto riesgo (Centroamérica y determinadas áreas de Latinoamérica, África, Asia, Oriente Medio) deben evitar el consumo de agua corriente, hielo o carne, pescado y verduras crudos. La vacuna por vía oral del cólera contra la toxina B recombinante y células enteras muertas (rBS-WC) resulta eficaz en la prevención de la cepa O1 El Tor y parcialmente eficaz contra las cepas de *E. coli* enterotoxigénica. La vacuna del cólera se recomienda para los trabajadores que prestan ayuda humanitaria a los enfermos y para el personal sanitario que trabaja en países en los que la enfermedad es endémica, así como para las personas con inmunodepresión, enfermedad crónica o hipoclorhidria. Para detener los brotes de cólera en países endémicos, las comunidades vulnerables deben ser vacunadas y tener acceso a agua potable limpia.¹⁷ La rifaximina (de 200 a 1.100 mg/día orales durante 2 semanas) es eficaz para reducir el riesgo de diarrea del viajero en México y se recomienda para quienes presentan alto riesgo de complicaciones de salud.¹⁸ La combinación de rifaximina más loperamida es mejor que cualquiera de las dos solas. El subsalicilato de bismuto (525 mg por vía oral cuatro veces al día durante 3 semanas) es igualmente eficaz. Muchos deportistas que pueden ser candidatos a padecer diarrea del corredor emplean loperamida y AINE como profilaxis, aunque no se ha confirmado su eficacia en este contexto. Los probióticos (p. ej., lactobacilos y bifidobacterias) por vía oral no previenen con eficacia la diarrea aguda asociada a los antibióticos.

DIARREA AGUDA PERSISTENTE

La diarrea persistente durante más de 2 semanas se desarrolla en alrededor del 3% de las personas que viajan a países en desarrollo. Entre sus causas comunes se cuentan infecciones parasitarias (p. ej., *Giardia* [cap. 330], *Cryptosporidium* [cap. 329]) y bacterianas (p. ej., *E. coli* enteroagregativa [cap. 288], *Shigella* [cap. 293] y *Salmonella* [cap. 292]). La evaluación debe incluir cultivo de patógenos bacterianos y métodos de detección de infecciones bacterianas, virales y protozoarias (p. ej., PCR múltiple), así como microscopía para detección de infecciones protozoarias. El tratamiento antimicrobiano provisional puede administrarse a pacientes que han regresado recientemente de países en desarrollo, aunque es preferible administrarlo basándose en los resultados de las pruebas de laboratorio.⁵

DIARREA CRÓNICA

Se estima que en torno al 5% de la población estadounidense padece diarrea crónica y que aproximadamente el 40% de las personas que la padecen son mayores de 60 años. Las causas de diarrea crónica son las diarreas infecciosas o inflamatorias persistentes, los síndromes de malabsorción y las diarreas acuosas (tabla 131-3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con malabsorción (tabla 131-4) pueden acudir con diversas manifestaciones gastrointestinales o extraintestinales (tabla 131-5). La malabsorción importante de grasas e hidratos de carbono suele inducir una diarrea crónica, retortijones abdominales, gas, flatulencia y pérdida de peso. La esteatorrea (grasa en las heces) se manifiesta por deposiciones oleosas, malolientes, difíciles de limpiar del inodoro. Las deposiciones pueden ser grandes y voluminosas (p. ej., insuficiencia pancreática) o acuosas (p. ej., sobrecrecimiento bacteriano, enfermedades de la mucosa). Las personas con malabsorción también sufren manifestaciones por las carencias de vitaminas y minerales. La disnea puede deberse a la anemia por carencia de hierro, cobre, ácido fólico o vitamina

TABLA 131-3 CAUSAS DE LA DIARREA CRÓNICA

Diarrea infecciosa persistente (v. tabla 131-2)
Diarrea de Brainerd
Síndromes malabsortivos (v. tablas 131-4 y 131-6)
Causas frecuentes
Cirugía de derivación gástrica
Síndrome de vaciamiento rápido (<i>dumping</i>)
Pancreatitis crónica
Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
Carencia de lactasa
Enfermedad celíaca
Infección (<i>Giardia lamblia</i> , relacionadas con el VIH/sida)
Esprúe tropical
Enfermedad de Crohn
Enteritis por radiación
Diarrea acuosa
Diarrea osmótica
Carencia de disacaridasas
Fosfato/sulfato de magnesio y de sodio
Sorbitol, fructosa
Alcohol
Facticia
Diarrea acuosa funcional (síndrome del intestino irritable)
Secretora pura
Tumores secretores de hormonas (VIPoma, carcinoide, gastrinoma, cáncer medular de tiroides)
Mastocitosis sistémica
Adenoma vellosa
Idiopática
Diarrea inflamatoria
Enfermedad inflamatoria intestinal
Gastroenteritis eosinofílica
Colitis microscópica (colágena o linfocítica)
Alergia a alimentos
Sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

B₁₂. Las manifestaciones de malabsorción de calcio, magnesio o vitamina D comprenden parestesias y tetania secundaria a hipocalcemia o hipomagnesemia, así como dolor óseo por fracturas relacionadas con osteomalacia u osteoporosis. Las parestesias y la ataxia son manifestaciones de la carencia de cobalamina y vitamina E. De forma alternativa, la neuropatía se podría explicar por malnutrición o carencia de cobre. La dermatitis herpetiforme (cap. 410) es una erupción ampollosa, urente y pruriginosa en las superficies de extensión y en las nalgas asociada a la enfermedad celíaca.

Las diarreas inflamatorias se manifiestan por fiebre y dolor abdominal o edema que denota una pérdida crónica de proteínas. El paciente tiene varias deposiciones sanguinolentas, de escaso volumen, junto con tenesmo, lo que denota una proctitis, o bien sufre una diarrea grave como consecuencia de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) o de una enfermedad celíaca. Las manifestaciones generales de la enfermedad inflamatoria intestinal abarcan poliartritis migratoria, sacroilitis, eritema nudoso, piodermia gangrenosa, vasculitis leucocitoclástica, uveítis y úlceras aftosas bucales.

DIAGNÓSTICO DE LA DIARREA CRÓNICA

La anamnesis y la exploración física detalladas facilitan el diagnóstico del 25 al 50% de los casos de diarrea crónica (fig. 131-2; v. tabla 131-1).⁶ En adultos jóvenes con diarrea crónica, las principales causas son síndrome del intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis microscópica, diarrea por ácidos biliares, malabsorción, fármacos, aditivos alimentarios, enfermedad tiroidea y diabetes mellitus. La tasa diagnóstica se eleva hasta el 75% si se añade un coprocultivo y el examen de huevos y parásitos, la determinación de la grasa fecal y la sigmoidoscopia o colonoscopia flexible con biopsia. El 25% restante de las diarreas crónicas precisan un estudio exhaustivo y, en ocasiones, el ingreso para llegar al diagnóstico.⁷

La emisión de 10 a 20 deposiciones diarias, sin respuesta al ayuno, denota diarrea secretora (fig. 131-3).⁸ Los antecedentes de úlcera péptica hacen pensar en gastrinoma (cap. 219) o mastocitosis sistémica (cap. 240). La exploración física ayuda solo si se aprecia la tiromegalia del carcinoma medular (cap. 213), la rubefacción cutánea de los tumores neuroendocrinos y la mastocitosis sistémica, el dermatogrfismo de la mastocitosis sistémica o el eritema necrolítico migratorio del glucagonoma (cap. 219). La disfunción neurovegetativa (p. ej., hipotensión postural, impotencia, sudoración gustativa) se da casi siempre en la diarrea diabética.

El estudio de la malabsorción comienza por una investigación cuidadosa del ritmo intestinal y una descripción de las heces, adelgazamiento, viajes, tolerancia a los alimentos o leche, enfermedades digestivas, pancreáticas o hepáticas, cirugía abdominal, radioterapia o quimioterapia, antecedentes familiares y consumo de medicamentos y alcohol.

TABLA 131-4 CAUSAS DE MALABSORCIÓN

MECANISMO DE MALABSORCIÓN	ALTERACIONES
Deterioro de la mezcla	Gastrectomía total/parcial Cirugía de derivación gástrica
Deterioro de la lipólisis	Pancreatitis crónica Cáncer pancreático Deficiencia congénita de lipasa o colipasa Gastrinoma
Deterioro de la formación de micelas	Hepatopatía grave Sobrecrecimiento bacteriano Enfermedad de Crohn Resección ileal Gastrinoma
Deterioro de la absorción por las mucosas	Deficiencia de lactasa Abetalipoproteinemia Giardiasis Enfermedad celíaca Esprúe tropical Agammaglobulinemia Amiloidosis Relacionadas con sida Enteritis por radiación Enfermedad del injerto contra el huésped Enfermedad de Whipple Gastroenteritis eosinofílica Fármacos Linfoma Enteritis autoinmunitaria Síndrome del intestino corto
Deterioro de la aportación de nutrientes	Linfangiectasia congénita Linfoma Tuberculosis Pericarditis congestiva Insuficiencia cardíaca congestiva grave
Desconocido	Hipoparatiroidismo Insuficiencia suprarrenal Hipertiroidismo Síndrome carcinoide

Sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

TABLA 131-5 SECUELAS CLÍNICAS DE LA MALABSORCIÓN DE NUTRIENTES, AGUA Y ELECTRÓLITOS

NUTRIENTE MAL ABSORBIDO	MANIFESTACIÓN CLÍNICA
Proteínas	Caquexia, edema
Hidratos de carbono y grasas	Diarrea, retortijones abdominales y flatulencia, pérdida de peso y retraso del crecimiento
Líquidos y electrolitos	Diarrea, deshidratación
Hierro	Anemia, queilosis, estomatitis angular
Calcio y vitamina D	Dolor óseo, fracturas, tetania
Magnesio	Parestesias, tetania
Vitamina B ₁₂ y ácido fólico	Anemia, glositis, queilosis, parestesias, ataxia (solo vitamina B ₁₂)
Vitamina E	Parestesias, ataxia, retinopatía
Vitamina A	Ceguera nocturna, xerofalmía, hiperqueratosis, diarrea
Vitamina K	Equimosis
Riboflavina	Estomatitis angular, queilosis
Cinc	Dermatitis, hipogeusia, diarrea
Selenio	Miocardopatía
Ácidos grasos esenciales	Dermatitis
Cobre	Anemia, deterioro mental, neuropatía

Análisis de sangre

Las determinaciones (v. fig. 131-2) de hierro, ácido fólico, vitamina B₁₂, tiempo de protrombina (vitamina K) y otras vitaminas liposolubles (A, E y D) en la sangre facilitan el estudio de la malabsorción. Se solicitarán pruebas específicas de anticuerpos si se sos-

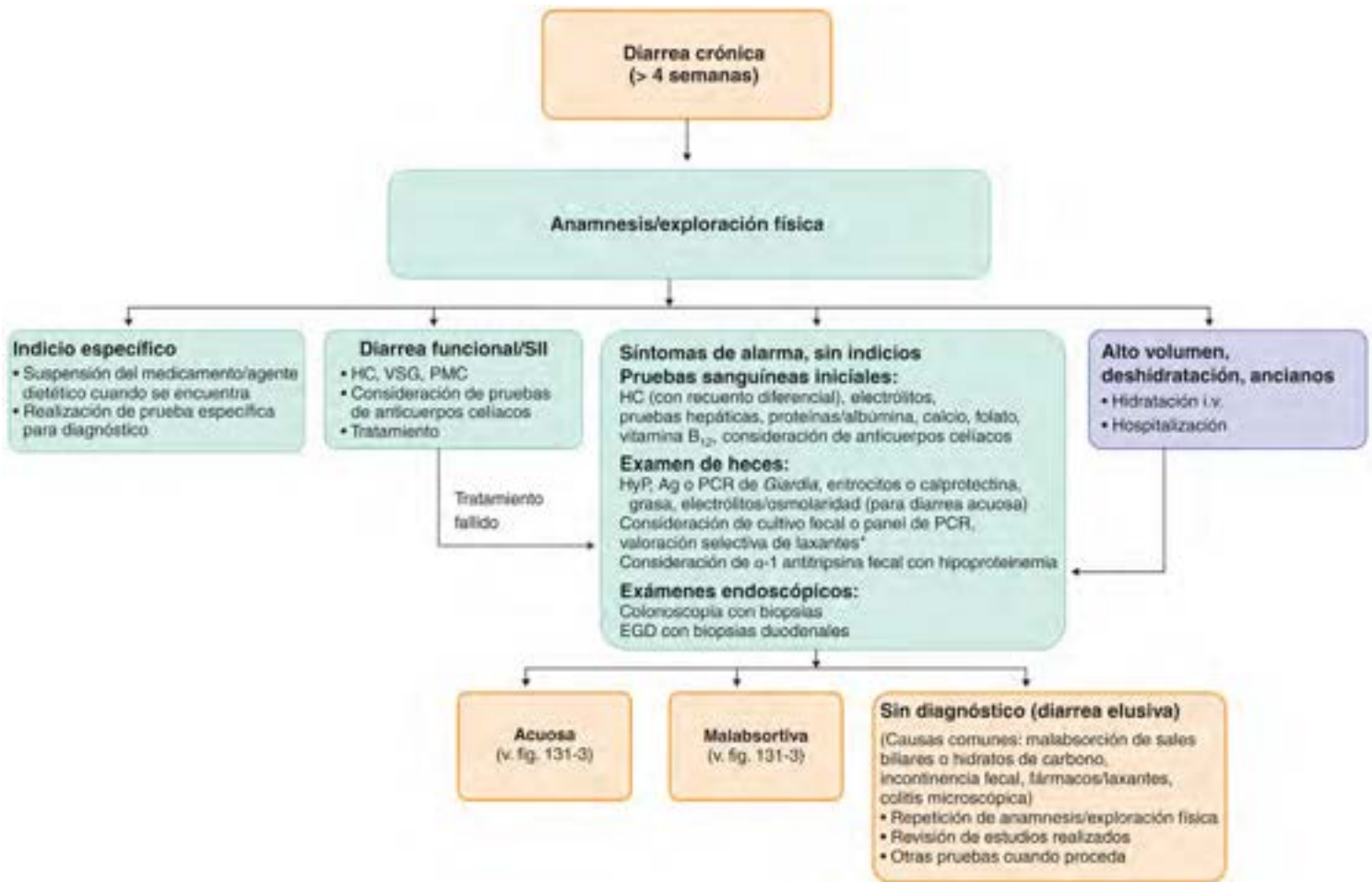


FIGURA 131-2. Abordaje inicial de la diarrea crónica. *Proceda a coprocultivo en pacientes inmunodeprimidos; realice una valoración selectiva de laxantes en caso de sospecha de uso abusivo de los mismos. Ag, antígeno; EGD, esofagogastroduodenoscopia; HC, hemograma completo; HyP, huevos y parásitos; i.v., intravenoso; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PMC, panel metabólico completo; VSG, velocidad de sedimentación globular.

pecha una enfermedad celíaca (v. más adelante). Los hallazgos de leucocitosis, eosinofilia, velocidad de sedimentación globular elevada o proteína C reactiva, hipoalbuminemia o disminución de las proteínas totales en suero o en sangre periférica denotan una diarrea inflamatoria, cuyo rasgo patognomónico es la presencia de sangre, macroscópica u oculta, y leucocitos o calprotectina (una proteína leucocítica no degradable) en la deposición.

Pruebas de imagen

La malabsorción se sospecha si se aprecia calcificación pancreática en una radiografía simple de abdomen (cap. 124). Ciertas enfermedades (p. ej., cirugía gástrica previa, fistulas gastrocómicas, asas ciegas de anastomosis intestinales anteriores, estenosis de intestino delgado, divertículos múltiples en el yeyuno, alteraciones de la motilidad intestinal causantes de sobrecrecimiento bacteriano) se detectan con la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) del abdomen tras administrar contraste por vía oral o en el estudio esofagogastroduodenal tradicional y estudios del intestino delgado con bario. La TC o la enterografía por RM, basadas en el uso de un contraste neutro por vía oral para realzar la pared intestinal, muestran en ocasiones signos diagnósticos de una enfermedad inflamatoria intestinal avanzada o alteraciones que indican linfoma, gastroenteritis eosinofílica o enterocolitis por radiación. La gammagrafía de los receptores de somatostatina con octreótido marcada con indio 111 ayuda a localizar los gastrinomas, los tumores endocrinos pancreáticos y los tumores carcinoides.

Endoscopia y biopsia

La endoscopia alta con biopsia duodenal distal está indicada si las pruebas serológicas de enfermedad celíaca resultan positivas o hay indicios diagnósticos de malabsorción en la mucosa del intestino delgado (cap. 125). La biopsia del intestino delgado casi siempre resulta anómala si se detectan títulos muy altos de anticuerpos IgA (inmunoglobulina A) contra transglutaminasa tisular (TGt) (más de 10 veces el intervalo normal) y hay anticuerpos antiendomiso (EMA). Algunos pacientes con enfermedad celíaca pueden sufrir una enfermedad segmentaria de la mucosa y precisan enteroscopia con biopsia yeyunal para el diagnóstico. Se utilizan la endoscopia inalámblica con videocápsulas (cap. 125) y la enteroscopia asistida por balón para diagnosticar enfermedades de los tramos más distales del intestino delgado. La colonoscopia está indicada para detectar adenomas vellosos, colitis microscópicas, mastocitosis o una enfermedad inflamatoria

intestinal temprana en pacientes con una diarrea acuosa intensa o poco clara. La colonoscopia también puede revelar una pigmentación parda, indicativa de melanosis del colon por el consumo crónico de laxantes antracénicos. La úlcera del íleon terminal revela a veces una enfermedad intestinal infecciosa o inflamatoria.

Otras pruebas de laboratorio

Malabsorción

Si la diarrea crónica es el síntoma de presentación, se solicitarán un examen de huevos y parásitos en las heces y una PCR, o un análisis de identificación antigénica de *Giardia* en las heces mediante inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA). La determinación de la grasa fecal con una dieta rica en grasas (70 a 100 g/día) es la mejor prueba para cribar la malabsorción (tabla 131-6). Si el resultado de la grasa fecal es negativo, se planteará una malabsorción selectiva de hidratos de carbono u otras causas de la diarrea acuosa. Si el resultado es positivo, se ampliará el estudio según la sospecha clínica concreta. Si se baraja una insuficiencia pancreática, se solicitará un estudio de imagen del páncreas; si se sospecha un sobrecrecimiento bacteriano, se cultivará un aspirado intestinal o se solicitará una prueba del aliento. Las pruebas con contraste del intestino delgado ayudan a detectar anomalías estructurales que predisponen al sobrecrecimiento bacteriano (tabla 131-7). Si se piensa en una lesión proximal de la mucosa, se obtendrán varias muestras de biopsia duodenal. Si no hay ningún indicio, la enterografía por TC o RM facilita la detección de enfermedades de la mucosa en los tramos intermedios y distales del intestino delgado. Algunas personas con enfermedad celíaca acuden por una deficiencia selectiva de nutrientes sin diarrea. En estos casos están indicadas las pruebas de los anticuerpos anti-TGt y la biopsia intestinal. Si el paciente con diarrea grave o malnutrición está ingresado, se suele efectuar un estudio más directo con coprocultivo, análisis de huevos y parásitos y determinación de la grasa fecal; un estudio de imagen abdominal, y una biopsia del intestino delgado y colon.

Diarrea acuosa

Las pruebas del aliento que analizan la excreción respiratoria de H_2 y metano tras la administración de hidratos de carbono evalúan la malabsorción de hidratos de carbono o el sobrecrecimiento bacteriano (v. tabla 131-6).

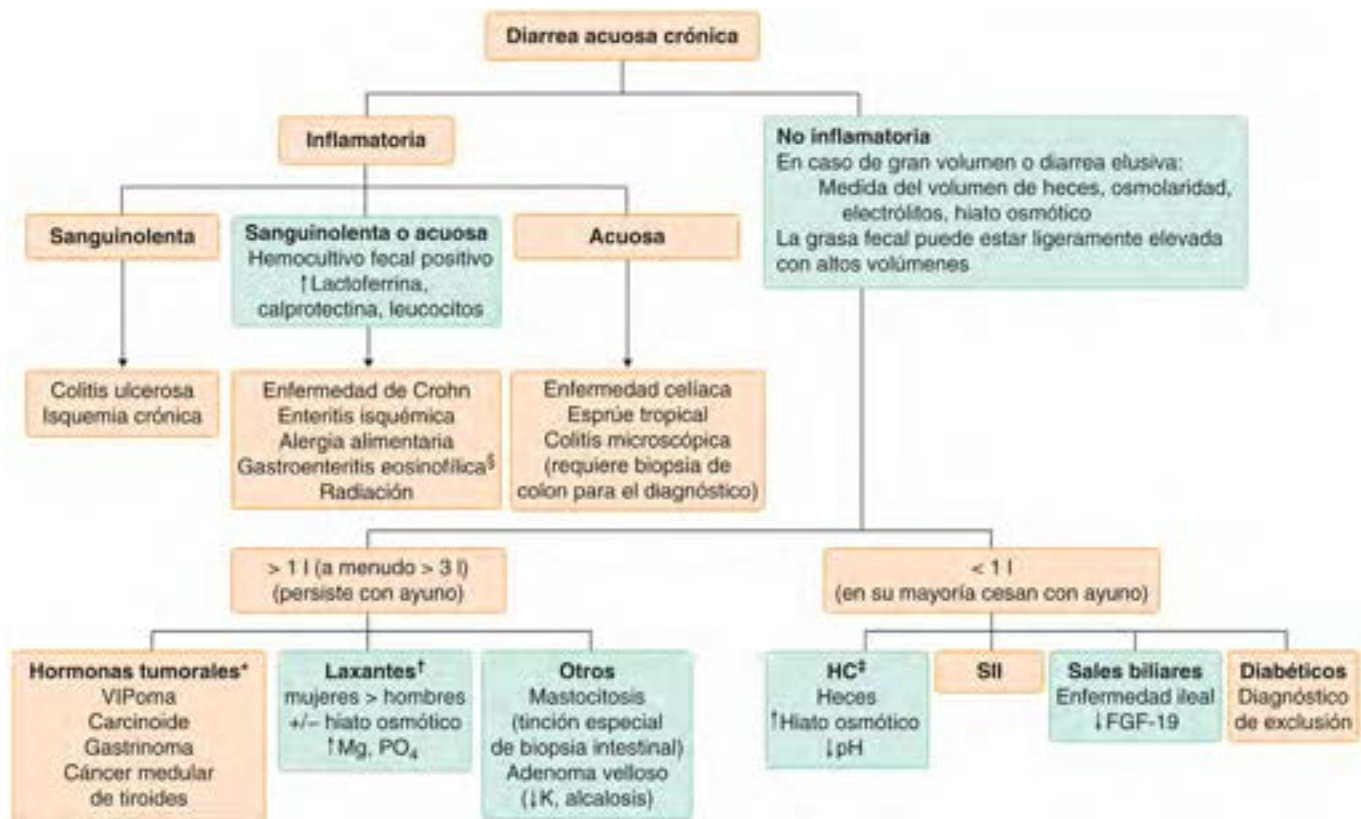


FIGURA 131-3. Enfoque de la evaluación de las diarreas acuosas. Numerosas diarreas obedecen a más de un mecanismo (p. ej., osmótica, secretora o inflamatoria). Otras posibles causas son fármacos, postoperatorio (vagotomía, funduplicatura de Nissen, colecistectomía), hipertiroidismo y consumo de alcohol. *VIPoma: «cólera pancreático» con > 3 l diarios de eliminación de heces, nivel elevado de VIP. Carcinoide: nivel elevado de ácido 5-hidroxiindolacético, OctreoScan positivo. Gastrinoma: nivel de gastrina elevado, prueba de estimulación de secretina positiva, diarrea por alto volumen de secreción ácida. Cáncer medular tiroideo: concentración elevada de calcitonina. [‡]El volumen de heces puede ser alto o bajo dependiendo de la dosis ingerida, puede responder al ayuno. [§]La malabsorción de hidratos de carbono (HC) puede deberse a deficiencia de lactasa, fructosa en la dieta, sorbitol en dulces para diabéticos o medicamentos líquidos. [¶]Para el diagnóstico puede ser necesaria una biopsia de grosor completo. FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; SII, síndrome del intestino irritable.

TABLA 131-6 PRUEBAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA MALABSORCIÓN*

PRUEBA	COMENTARIOS
PRUEBAS GENERALES DE ABSORCIÓN	
Prueba de grasa en heces cuantitativa	Prueba de referencia para la malabsorción de grasas. Requiere ingestión de una dieta rica en grasas (70-100 g) durante 2 días antes y durante la toma de muestras. Se recogen las heces durante 2-3 días. Normalmente, se excretan < 7 g/24 h con una dieta alta en grasas. Pueden registrarse anomalías límite de 8-14 g/24 h en diarreas secretoras u osmótica que no están causadas por malabsorción. Si la ingesta de grasas es inadecuada, se obtienen resultados falsos negativos. Pueden obtenerse resultados falsos positivos si se ingiere la grasa no absorbible olestra o se administran laxantes de aceites minerales o supositorios rectales (p. ej., manteca de cacao) al paciente antes de recoger las deposiciones
Prueba de grasa en heces cualitativa	Tinción de Sudán de una muestra de heces. Numerosas gotas de grasa por campo de aumento medio ($\times 40$) constituyen un resultado de prueba positiva. El método de resonancia magnética nuclear determina el porcentaje de grasa en heces (lo normal es un valor < 20%). La prueba depende de una adecuada ingesta de grasa (100 g/día). Hay niveles elevados de sensibilidad (90%) y especificidad (90%) con malabsorción grasa > 10 g/24 h. La sensibilidad disminuye cuando la excreción fecal de grasa oscila entre 6 y 10 g/24 h
Prueba del aliento de hidrógeno	La de mayor utilidad en el diagnóstico de la deficiencia de lactasa. Se administra una dosis oral de lactosa (25 g) tras medir los niveles basales de H ₂ en aliento. La única fuente de H ₂ en los mamíferos es la fermentación bacteriana. La lactosa no absorbida es metabolizada por las bacterias colónicas, dando lugar a un exceso de H ₂ en el aliento. Un <i>pico tardío</i> (a las 3-6 h) > 20 ppm de H ₂ exhalado tras la ingestión de lactosa es indicativo de malabsorción de lactosa. También puede realizarse la prueba para medir la absorción de otros hidratos de carbono (p. ej., sacarosa, glucosa, fructosa)
PRUEBAS ESPECÍFICAS DE MALABSORCIÓN	
Pruebas de función pancreática	
Prueba de estimulación de secretina	Es la prueba de referencia de la función pancreática. Requiere intubación duodenal con un tubo de doble luz y obtención de jugo pancreático en respuesta a la secretina i.v. Permite la medición de bicarbonato (HCO ₃ ⁻) y enzimas pancreáticas. Es sensible en lo que respecta a la función pancreática, pero resulta laboriosa e invasiva
Prueba de elastasa 1 fecal	Prueba de heces para evaluar la función pancreática. Igual sensibilidad que la de estimulación de secretina para el diagnóstico de insuficiencia pancreática moderada o grave. No es fiable en caso de insuficiencia leve. Se dan falsos positivos con volumen aumentado de heces y enfermedades de la mucosa intestinal
Pruebas de sobrecrecimiento bacteriano	
Cultivo cuantitativo de aspirado del intestino delgado	Prueba de referencia para el sobrecrecimiento bacteriano. Un valor de unidades formadoras de colonia (UFC)/ml superior a 10 ⁵ en el yeyuno es indicativo de sobrecrecimiento bacteriano. Requiere una toma de muestras especial de anaerobios, rápido cultivo en placas de anaerobios y aerobios, y precauciones para evitar la contaminación orofaríngea. Se dan falsos negativos en caso de divertículos yeyunales focales y cuando el sobrecrecimiento es distal al punto aspirado
Prueba del aliento de hidrógeno	La prueba de aliento de 50 g de glucosa tiene una sensibilidad del 90% para el crecimiento de 10 ⁵ bacterias de tipo colónico en el intestino delgado. Si hay sobrecrecimiento bacteriano, el exceso de H ₂ se excreta con el aliento. Un nivel temprano de hidrógeno (< 90 min) > 20 ppm indica crecimiento bacteriano. La especificidad aumenta cuando se utiliza una gammagrafía nuclear simultánea para definir el tiempo de tránsito al ciego. En pacientes con tránsito rápido se producen resultados falsos positivos. Se dan falsos negativos en presencia de organismos no productores de hidrógeno. La determinación concomitante de metano en el aliento mejora la sensibilidad de la prueba

TABLA 131-6 PRUEBAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA MALABSORCIÓN (cont.)

PRUEBA	COMENTARIOS
Pruebas de enfermedad de la mucosa	
Biopsia de intestino delgado	Se obtiene para establecer un diagnóstico específico cuando hay sospecha elevada de enfermedad intestinal. Se obtienen varias muestras de biopsia (4-5) para optimizar el rendimiento diagnóstico. Las muestras de biopsia duodenal distales suelen ser adecuadas para el diagnóstico, aunque en ocasiones es necesaria una enteroscopia con muestras de biopsia yeyunal. La biopsia de intestino delgado proporciona un diagnóstico específico para algunas enfermedades (p. ej., infección intestinal, enfermedad de Whipple, abetalipoproteinemia, agammaglobulinemia, linfangiectasias, linfoma, amiloidosis). En otras afecciones, como la enfermedad celíaca y el esprúe tropical, las muestras de biopsia presentan hallazgos característicos, pero el diagnóstico se establece por serología celíaca positiva o en función de la mejora tras un tratamiento específico
Prueba de función ileal	
Prueba de ⁷⁵ SeHCAT	Se trata de una prueba de la absorción de ácidos biliares. Siete días después de la ingestión de ácido homocólico conjugado con taurina radiomarcado con selenio sintético (⁷⁵ SeHCAT), la retención corporal total es medida con un dispositivo de recuento gammagráfico. El resultado se expresa como fracción de la ingestión basal. Los valores de retención inferiores al 10% son anómalos e indican malabsorción de ácidos biliares, con una sensibilidad del 80-90% y una especificidad del 70-100%. La dosis de radiación es equivalente a la de una radiografía simple de tórax. Las enfermedades hepáticas y el sobrecrecimiento bacteriano pueden dar resultados falsos. Su uso no está aprobado en EE. UU.

*No todas esas pruebas son fácilmente accesibles. Una sospecha significativa de cualquier enfermedad justifica un estudio completo y prolongado y la realización de la prueba de mejor rendimiento diagnóstico. En algunos casos, un tratamiento empírico, como la eliminación de la dieta de la lactosa en un paciente con intolerancia a la lactosa, pero por lo demás sano, es pertinente sin la realización de ninguna otra prueba.

TABLA 131-7 ANOMALÍAS FAVORECEDORAS DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

ESTRUCTURALES
Asas intestinales ciegas
Anastomosis terminolateral intestinal
Resección de la válvula ileocecal
Divertículos de duodeno y yeyuno
Estenosis (enfermedad de Crohn, enteritis por radiación)
Bridas (postoperatorias)
Fístulas gastroyeyunocólicas
MOTORAS
Esclerodermia
Diabetes mellitus
Seudoobstrucción idiopática
HIPOCLORHIDRIA
Gastritis atrófica
Inhibidores de la bomba de protones
MISCELÁNEA
Estados de inmunodeficiencia
Pancreatitis
Cirrosis
Insuficiencia renal crónica

El diagnóstico de tumores endocrinos, como carcinoides, gastrinoma, VIPoma, carcinoma medular del tiroides, glucagonoma, somatostatina y mastocitosis sistémica se establece por la elevación de las cifras en la sangre de serotonina, cromogranina A o ácido 5-hidroxiindolacético en orina, así como de la concentración sérica de gastrina, péptido intestinal vasoactivo, calcitonina, glucagón, somatostatina, histamina o prostaglandinas (cap. 219). La gammagrafía de los receptores de somatostatina ha resultado una prueba sensible y útil para el diagnóstico y evaluación de los tumores carcinoides y gastrinomas (cap. 219).

Diarrea inflamatoria

La sangre oculta en heces, los leucocitos y la calprotectina constituyen pruebas útiles de la inflamación intestinal. La videoendoscopia capsular del intestino delgado revela, en ocasiones, úlceras en tramos distales del intestino delgado que no se aprecian con la endoscopia alta o baja convencional ni se detectan en el estudio radiográfico habitual con contraste de bario. Sin embargo, los pacientes con enfermedad de Crohn o que reciben tratamiento con AINE corren mucho riesgo de retener la cápsula en el intestino delgado, sobre todo si hay antecedentes de síntomas obstructivos. La prueba más sensible de la enteropatía perdedora de proteínas es la determinación de las pérdidas intestinales de proteínas en las heces de 24 h o el aclaramiento de α_1 -antitripsina.

Estudio de las heces en la diarrea de origen desconocido

El estudio de las heces representa un complemento valioso para el diagnóstico etiológico de la diarrea. Las deposiciones voluminosas y grasientas de la esteatorrea y las sanguinolentas de la inflamación intestinal resultan características. En las heces recogidas (v. tabla 131-6) se analizan el peso, el volumen, la grasa, los electrolitos (Na^+ , K^+ , Cl^-), la

osmolalidad y el pH y se analiza la posible presencia de laxantes (SO_4^{2-} , PO_4^{2-} , Mg^{2+}). Se puede analizar la emetina (componente de la ipecacuana), el bisacodilo, el aceite de ricino y la antraquinona en las heces y en la orina.

La malabsorción de hidratos de carbono reduce el pH fecal debido a la fermentación de los hidratos de carbono hacia ácidos grasos de cadena corta en el colon. Un pH fecal inferior a 5,3 suele denotar una malabsorción por hidratos de carbono, mientras que en los síndromes malabsortivos generales el pH de las heces suele exceder de 5,6 y, habitualmente, es mayor de 6.

El hiato osmótico fecal normal, que es la diferencia entre la osmolalidad fecal (o 290 mOsm) y el doble de la concentración fecal de Na^+ y K^+ , varía entre 50 y 125. En las diarreas secretoras, la capacidad del colon para regular las concentraciones electrolíticas se ve desbordada y el hiato osmótico fecal desciende por debajo de 50; la concentración de electrolitos fecales prácticamente se asemeja a la plasmática (las concentraciones de Na^+ suelen ser > 90 mmol/l, y las de $\text{K}^+ < 10$ mmol/l), salvo por la mayor concentración de HCO_3^- (en general > 50 mmol/l). En la diarrea osmótica, la presencia de solutos sin carga o de cationes no determinados en la luz del colon atrae el agua, reduce las concentraciones fecales de Na^+ (habitualmente < 60 mmol/l) y K^+ y determina un hiato osmótico fecal mayor de 125. Las heces con concentraciones de Na^+ de entre 60 y 90 mmol/l y un hiato osmótico calculado de entre 50 y 100 se dan en las anomalías secretoras y malabsortivas. Los pacientes con diarrea inducida por Mg^{2+} son diagnosticados por los valores fecales de Mg^{2+} superiores a 50 mmol/l. Las diarreas inducidas por el anión sodio (Na_2SO_4 , Na_2PO_4) remedian la diarrea secretora por el alto contenido fecal de Na^+ (> 90 mmol/l), pero no hay hiato osmótico; esta diarrea se diagnostica determinando la concentración fecal de Cl^- porque estos aniones desplazan el Cl^- fecal disminuyendo el valor fecal de Cl^- (habitualmente < 20 mmol/l). Una osmolalidad fecal baja indica una contaminación de las heces por orina diluida o agua en el caso de la diarrea facticia.

CAUSAS ESPECÍFICAS DE DIARREA CRÓNICA

Diarreas infecciosas prolongadas y persistentes

Las diarreas infecciosas prolongadas (> 2 semanas) pueden deberse a infecciones recurrentes o persistentes. Estas diarreas suelen afectar a niños expuestos a agua potable en condiciones poco seguras en países en desarrollo, a pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o que padecen inmunodepresión por otras razones o a personas que han realizado viajes recientemente. La diarrea infecciosa de repetición o prolongada puede dar lugar a malnutrición grave y muerte (tasa de mortalidad del 50%). El tratamiento infantil incluye soporte nutricional con suplementos de vitamina A (200.000 UI por vía oral dos veces al año) y cinc (20 mg de cinc elemental al día por vía oral durante 14 días). La afectación grave puede requerir nutrición parenteral total.

En pacientes con sida, la diarrea prolongada puede ser causada por agentes tratables, como *E. histolytica*, *Giardia* o *Strongyloides*, o por organismos difíciles de tratar o no tratables, como *Cryptosporidium*, *Isospora belli* o microsporidios. En estos casos, el tratamiento más eficaz es el antirretroviral, destinado a mejorar el sistema inmunitario (cap. 364).

En las personas que regresan de viajes a países en desarrollo con diarrea infecciosa que persiste durante más de 3 o 4 semanas, las heces deben someterse a cultivo y a examen de huevos y parásitos. En pacientes con antecedentes recientes de uso de antibióticos, se han de realizar también pruebas de detección de toxina de *C. difficile* o PCR. Cualquier microorganismo específico que sea identificado debe ser convenientemente tratado. Cuando el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol o con una fluoroquinolona no es satisfactorio, puede probarse con tetraciclina (en dosis de 250 mg por vía oral cuatro veces al día durante entre 7 y 10 días), doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día entre 7 y 10 días) o metronidazol (250 mg por vía oral tres veces al día durante entre

7 y 10 días). Después de documentar una diarrea infecciosa, el 25% de los pacientes experimentan dolor, distensión abdominal, tenesmo rectal, sensación de evacuación incompleta y heces sueltas durante 6 meses o más. Algunos de estos pacientes padecen enfermedad celíaca, por lo que, en este contexto, está justificada la detección selectiva (v. más adelante). Cuando no se halla ninguna otra causa, se considera que estos pacientes presentan un síndrome del intestino irritable postinfeccioso.

Se han referido brotes esporádicos de diarrea intensa y prolongada, a menudo de más de 1 año de duración. Esta forma de diarrea prolongada se denomina *diarrea de Brainerd* y el organismo que la causa aún no ha sido identificado. Su tratamiento es complejo; la colestiramina (4 g por vía oral tres veces al día) puede resultar de utilidad.

Síndromes malabsorativos

La malabsorción se debe a múltiples enfermedades, fármacos (p. ej., el inhibidor de la lipasa orlistat; cap. 207) y productos nutricionales (la grasa no absorbible olestra) que afectan a la digestión intraluminal, la absorción mucosa o la liberación de nutrientes a la circulación sistémica (e-fig. 131-2; v. tabla 131-4). La grasa de la dieta es el nutriente más difícil de absorber. Las heces grasas (esteatorrea) son el signo característico de la malabsorción, cuya mejor forma de diagnóstico es la realización de una prueba de grasa en heces. La malabsorción no siempre produce diarrea. Pueden aparecer signos de deficiencia mineral o vitamínica en pacientes sin diarrea. Una minuciosa historia clínica resulta básica para orientar las pruebas posteriores para confirmar la sospecha de malabsorción y establecer un diagnóstico específico (fig. 131-4). Los objetivos del tratamiento se centran en corregir o tratar la enfermedad subyacente y reponer las pérdidas de agua, electrolitos y nutrientes.

Trastornos que afectan a la digestión intraluminal

La mayor parte de la digestión y la absorción de nutrientes tiene lugar en el intestino delgado (v. e-fig. 131-2). Los hidratos de carbono y la mayor parte de las proteínas de la dieta son hidrosolubles y fácilmente digeribles por las enzimas pancreáticas. Las proteasas pancreáticas (tripsinógeno, quimotripsinógeno, procarboxipeptidasas) son secretadas por las células acinares en formas inactivas. La separación del tripsinógeno de la tripsina por acción de la peptidasa enteropeptidasa (enterocinasa) del borde de cepillo duodenal permite a la tripsina escindir el tripsinógeno restante y otras proteasas, para que asuman sus formas activas.

La mayoría de las grasas de la dieta (triglicéridos de cadena larga, colesterol, y vitaminas liposolubles) son insolubles en agua; antes de ser absorbidas por la mucosa intestinal, han de experimentar lipólisis e incorporación a las micelas mixtas. La lipasa pancreática, en presencia de su cofactor, la colipasa, separa los triglicéridos de cadena larga para formar ácidos grasos y monoglicéridos. Los productos de la lipólisis interactúan con las sales biliares y los fosfolípidos para formar micelas mixtas, que también incorporan colesterol y vitaminas liposolubles (D, A, K y E) en sus centros hidrófobos. El bicarbonato secretado

por las células de los conductos pancreáticos es fisiológicamente importante para neutralizar el ácido gástrico, debido a que la actividad enzimática pancreática y la formación de micela de sales biliares son óptimas a un pH luminal comprendido entre 6 y 8.

ALTERACIONES DE LA MEZCLA

Las alteraciones quirúrgicas, como la gastrectomía parcial con gastroyeyunostomía (anastomosis Billroth II) o la cirugía de derivación gastrointestinal para la obesidad, dan lugar a la liberación de secreciones biliares y pancreáticas al intestino en puntos alejados de la entrada del contenido gástrico. Este desequilibrio puede dar lugar a deterioro de la lipólisis y de la formación de micelas, con la consiguiente malabsorción de grasa. La derivación del duodeno también afecta a la absorción de hierro, folato y calcio. El tránsito rápido a través del yeyuno contribuye a aumentar la malabsorción de nutrientes. Los individuos que presentan este tipo de trastornos presentan, además, anastomosis quirúrgicas que predisponen al sobrecrecimiento bacteriano.

SÍNDROME DE VACIAMIENTO GÁSTRICO RÁPIDO

Después de las intervenciones quirúrgicas esofágicas (esofagectomía distal, miotomía para tratar la acalasia), gástricas (funduplicatura de Nissen, reparación de hernia de hiato, gastroyeyunostomía) y bariátricas (Y de Roux, derivación gástrica con cruce duodenal), la liberación no regulada de azúcares concentrados y alimento al duodeno y el yeyuno se traduce en alteración del control de la insulina, mala digestión, movimientos osmóticos de líquidos a la luz intestinal y tránsito rápido, que hace que el tiempo de contacto intestinal sea insuficiente para la absorción de nutrientes. Los pacientes presentan diarrea grave, malabsorción, calambres abdominales, gases y pérdida de peso. En algunos casos también hay sudoración, mareo y función cognitiva alterada por hipoglucemia posprandial.

Una prueba de tolerancia a la glucosa modificada que muestra hipoglucemia tardía (de 120 a 180 min) y elevación temprana (30 min) del hematocrito, con aumento de la frecuencia de pulso, es indicativo de síndrome de vaciamiento rápido en pacientes con síntomas compatibles. Un estudio baritado del intestino delgado para valorar el tiempo de tránsito puede ser útil para el diagnóstico.

El tratamiento se realiza con una dieta pobre en alimentos azucarados repartida en seis tomas diarias de pequeño volumen. La administración de pectina (15 g con cada comida) retrasa a veces el vaciamiento gástrico. Si el paciente no responde a las medidas dietéticas, los síntomas de vaciamiento rápido mejoran con un análogo de la somatostatina de corta acción (p. ej., octreótido, 25 a 200 µg s.c., tres veces al día) o con la preparación intramuscular (10 a 20 mg al mes), que se tolera mejor. Si se observa una hipoglucemia reactiva que aparece de 1 a 3 h después de las comidas (*dumping* tardío), los inhibidores de la hidrolasa α -glucosidasa (p. ej., acarbosa, en dosis de 50 a 100 mg por vía oral tres veces al día) ayudan al bloquear la absorción de hidratos de carbono en el intestino delgado. La alimentación continua con sonda también resulta eficaz.

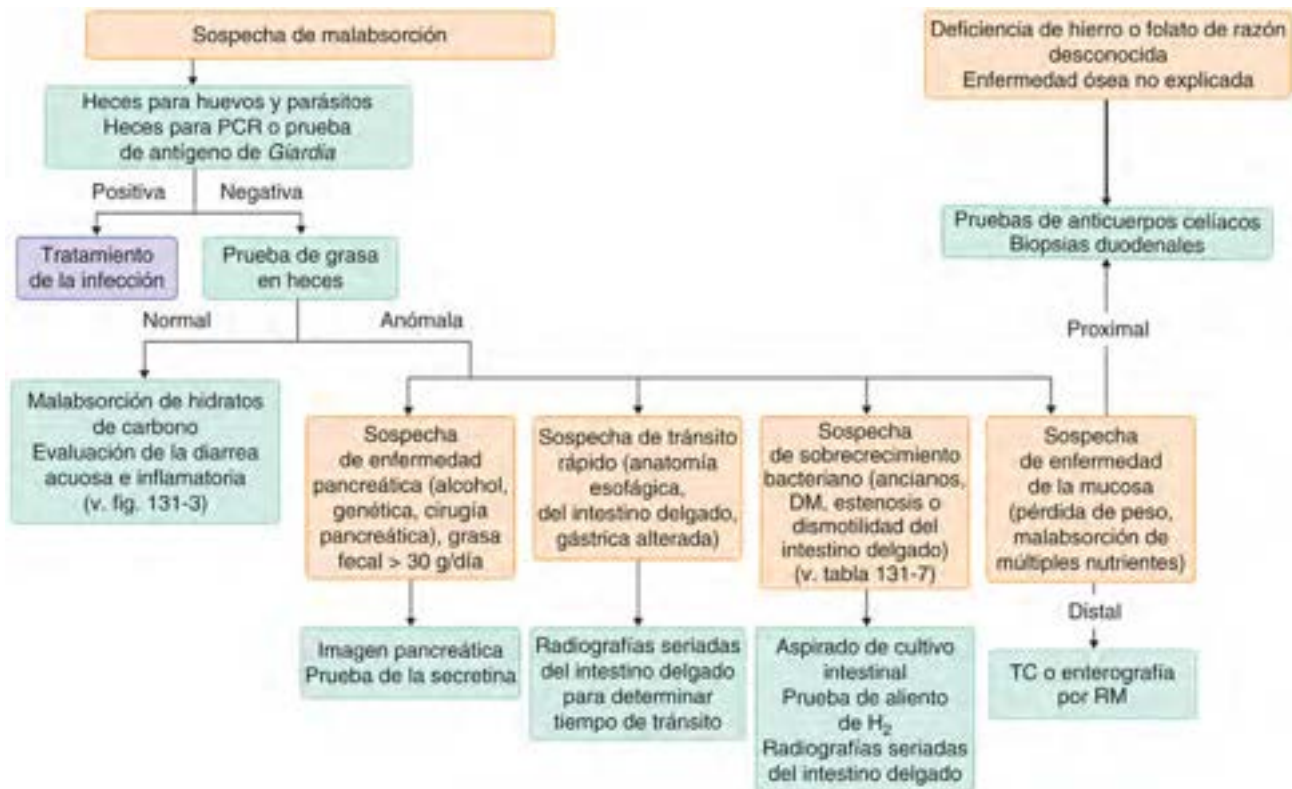
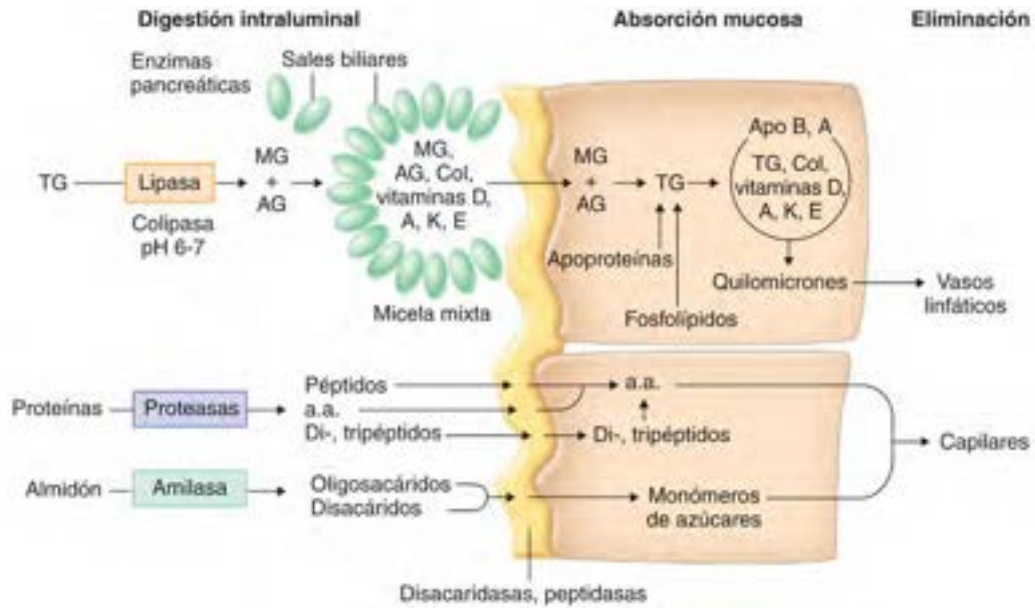


FIGURA 131-4. Enfoque del diagnóstico de malabsorción. DM, diabetes mellitus; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.



E-FIGURA 131-2. Fases de la digestión intestinal y la absorción de grasas, proteínas e hidratos de carbono de la dieta. A, apolipoproteínas B y A; a.a., aminoácidos; AG, ácidos grasos; ApoB, Col, colesterol; MG, monoglicéridos; TG, triglicéridos.

DETERIORO DE LA LIPÓLISIS

Una deficiencia de lipasa pancreática puede ser causada por ausencia congénita de la misma o por destrucción de la glándula pancreática debida a pancreatitis relacionada con consumo de alcohol, fibrosis quística o cáncer de páncreas. La lipasa pancreática puede, asimismo, ser desnaturalizada por exceso de secreción de ácido gástrico (p. ej., por gastrinoma; cap. 219). En estos casos, la desnaturalización de la lipasa se puede evitar mediante el tratamiento con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (p. ej., 60 mg/día de omeprazol por vía oral) para bloquear la secreción de ácido.

PANCREATITIS CRÓNICA

La pancreatitis crónica (cap. 135) es la causa más común de insuficiencia pancreática y deterioro de la lipólisis. En EE. UU., la principal causa de pancreatitis crónica es el consumo excesivo de alcohol. Por el contrario, la pancreatitis tropical (nutricional) es más común a nivel mundial. La malabsorción de grasas no se produce hasta que más del 90% del páncreas se ha destruido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los afectados de malabsorción por causas pancreáticas presentan de forma característica heces voluminosas, con mucha grasa (generalmente > 30 g de grasa al día), dolor abdominal y diabetes, aunque algunos se presentan con diabetes en ausencia de síntomas gastrointestinales. Las heces no suelen ser acuosas, porque los triglicéridos no digeridos forman grandes gotas de emulsión con escasa fuerza osmótica y, a diferencia de los ácidos grasos, no estimulan la secreción de agua y electrolitos en el colon. El déficit de vitaminas liposolubles se observa solo de forma ocasional, presumiblemente debido a que la lipasa gástrica y pancreática residual genera los suficientes ácidos grasos como para que se produzca cierta formación de micelas. En casos graves puede haber malabsorción de proteínas subclínica, manifestada por la presencia de fibras de carne no digerida en las heces, y malabsorción de hidratos de carbono también subclínica, que determina la deposición de heces flotantes por la presencia de gas en ellas. Cuando se produce, la pérdida de peso se debe en la mayor parte de los casos a una disminución de la ingesta oral para evitar el dolor abdominal o la diarrea y, más ocasionalmente, a malabsorción. La reposición de enzimas pancreáticas y los analgésicos constituyen el pilar del tratamiento de la pancreatitis crónica (v. tabla 135-5).

DIAGNÓSTICO

Entre el 30 y el 40% de los individuos con pancreatitis crónica relacionada con consumo de alcohol presentan calcificaciones en las radiografías abdominales. La prueba de grasas fecales, cualitativa o cuantitativa, es positiva en los pacientes que presentan una destrucción pancreática de más del 90%. Las pruebas no invasivas de función pancreática no son lo suficientemente sensibles para detectar una insuficiencia leve o moderada, por lo que es preferible la prueba de estimulación de secretina (v. tabla 131-6), si puede llevarse a cabo.

DETERIORO DE LA FORMACIÓN DE MICELAS

La concentración de sales biliares en la luz intestinal puede disminuir hasta niveles inferiores a los de la concentración crítica (2 o 3 mmol/l) necesaria para la formación de micelas, como consecuencia de la reducción de la síntesis de sales biliares (enfermedad hepática grave), la disminución de la liberación de sales biliares (colestasis) o la eliminación de las sales biliares lumbales (sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad del íleon terminal o resección ileal, tratamiento con colestiramina o hipersecreción ácida). La malabsorción de grasas debida a deterioro de la formación de micelas no suele ser tan grave como la asociada a deficiencia de lipasa pancreática, presumiblemente debido al hecho de que los ácidos grasos y los monoglicéridos forman estructuras laminares, que pueden, en cierta medida, ser absorbidas. No obstante, la malabsorción de vitaminas liposolubles (D, A, K y E) en ocasiones es significativa, ya que la formación de micelas es necesaria para su absorción.

Disminución de la síntesis y el aporte de sales biliares

La malabsorción se presenta a veces en individuos con enfermedad hepática colestásica u obstrucción de los conductos biliares, así como en pacientes ocasionales que se han sometido a colecistectomía previa.⁹ Las consecuencias clínicas de la malabsorción se observan con mayor frecuencia en mujeres aquejadas de cirrosis biliar primaria, debido a la naturaleza prolongada de la enfermedad. Aunque estas personas pueden desarrollar esteatorrea, la osteoporosis o, con menor frecuencia, la osteomalacia es la presentación más frecuente. La causa de la enfermedad ósea en este tipo de pacientes no se conoce bien y en ocasiones no se relaciona con carencia de vitamina D. La enfermedad ósea se trata con suplementos de calcio (y vitamina D, si está documentada la carencia de la misma), ejercicios de carga y bisfosfonatos (p. ej., alendronato, 10 mg/día por vía oral o 70 mg por vía oral una vez a la semana).

Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

En la luz del intestino delgado superior de sujetos sanos, solo se pueden obtener cultivos de un pequeño número de lactobacilos, enterococos, aerobios grampositivos o anaerobios facultativos. La motilidad y el ácido son los dos factores más importantes para el manteni-

miento del número de bacterias en esta parte del intestino delgado. Cualquier alteración que produzca estasis local o recirculación del contenido luminal del colon favorece el desarrollo de una flora predominantemente «colónica» (coliformes y anaerobios, como *Bacteroides* y *Clostridium*) en el intestino delgado (v. tabla 131-7). Las bacterias anaerobias afectan a la formación de micelas debido a la liberación de colilamidasa, que dan lugar a la desconjugación de las sales biliares. Es más probable que estas sales biliares desconjugadas, de pK_a alto, se presenten en su forma protonada en el intervalo normal de pH del intestino delgado superior, comprendido entre 6 y 7, y pueden ser absorbidas pasivamente. Como consecuencia de ello, la concentración de sales biliares disminuye en la luz intestinal y puede llegar a reducirse hasta por debajo del nivel crítico de concentración micelar, lo que determina malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles. En caso de sobrecrecimiento bacteriano generalizado también puede haber carencia de vitamina B₁₂ y malabsorción de hidratos de carbono. Las bacterias anaerobias ingieren esta vitamina y liberan proteasas, que degradan las disacaridasas de la membrana en borde de cepillo. Aunque las bacterias anaerobias usan la vitamina B₁₂, también sintetizan folato. Los afectados por sobrecrecimiento bacteriano suelen presentar unas concentraciones séricas de vitamina B₁₂ bajas, mientras que las de folato serán normales o elevadas. Ello ayuda a diferenciar el sobrecrecimiento bacteriano del espúe tropical, en el que la vitamina B₁₂ y el folato presentan concentraciones bajas por la disminución de la captación de la mucosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las personas con sobrecrecimiento bacteriano pueden presentarse con diarrea, dolores cólicos abdominales, gas y distensión abdominal, anorexia, pérdida de peso y signos y síntomas de carencias de vitamina B₁₂ y vitaminas liposolubles. La diarrea acuosa se produce debido a la carga osmótica de hidratos de carbono no absorbidos y a la estimulación de la secreción colónica por los ácidos grasos no absorbidos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano ha de considerarse en ancianos y en pacientes con predisposición a los trastornos subyacentes (v. tabla 131-7).¹⁰ El sobrecrecimiento puede asociarse a síndrome del intestino irritable. La identificación de valores superiores a 10⁵ UFC/ml en un cultivo de aspirado del intestino delgado es la pauta de referencia para el diagnóstico, aunque no es una prueba fácilmente accesible. Las pruebas no invasivas de sensibilidad y especificidad comparables al cultivo intestinal son la prueba de aliento de hidrógeno (glucosa) y la prueba de aliento de metano. En personas con concentraciones bajas de vitamina B₁₂, la prueba de Schilling, si está disponible, antes y después de la antibioterapia en ocasiones resulta diagnóstica (cap. 155).

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos del tratamiento se centran en corregir la alteración estructural o de la motilidad, erradicar la bacteria causante y proporcionar soporte nutricional. La administración de agentes reductores de la acidez ha de interrumpirse, si es posible. El tratamiento con antibióticos debe basarse en los resultados del cultivo siempre que sea posible; en caso contrario, se recurre al tratamiento empírico. La rifaximina (400 mg por vía oral tres veces al día) es eficaz,¹¹ aunque lo es menos en personas con un asa intestinal excluida (ciega). La tetraciclina (250 a 500 mg por vía oral cuatro veces al día), doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día) o un antibiótico de amplio espectro eficaz contra aerobios y anaerobios entéricos (ciprofloxacino, 500 mg por vía oral dos veces al día; amoxicilina/clavulánico, 250 a 500 mg por vía oral tres veces al día; cefalexina, 250 mg por vía oral cuatro veces al día con metronidazol, 250 mg por vía oral tres veces al día) deben administrarse en ciclos de 14 días. Los agentes procinéticos, como metoclopramida (10 mg por vía oral cuatro veces al día) o eritromicina (de 250 a 500 mg por vía oral cuatro veces al día) pueden probarse en el tratamiento de los trastornos de la motilidad del intestino delgado, pero a menudo no son eficaces. El octreótido (50 µg s.c. cada día) mejora la motilidad y reduce el sobrecrecimiento bacteriano en personas con esclerodermia. Si la anomalía estructural o la alteración de la motilidad no pueden corregirse, el paciente queda expuesto a riesgo de malnutrición y deficiencias de vitamina B₁₂ y vitaminas liposolubles. En estos pacientes a veces es necesario recurrir a tratamiento cíclico (de 1 a 3 semanas de cada 4 o 6) con antibióticos rotatorios, para prevenir episodios de recurrencia de sobrecrecimiento bacteriano. Si son necesarios suplementos calóricos, pueden administrarse triglicéridos de cadena media, ya que no dependen de la formación de micelas para su absorción. También pueden evaluarse los tratamientos mensuales con vitamina B₁₂ y suplementos de vitaminas D, A, K, E y calcio.

ENFERMEDAD ILEAL

La enfermedad del íleon terminal suele ser debida a enfermedad de Crohn, que puede dar lugar también a resección ileal, aunque también se relaciona en ocasiones con enteritis por radiación, espúe tropical, tuberculosis, infección por *Yersinia* o malabsorción idiopática de sales biliares. Estas enfermedades dan lugar a pérdida de sales biliares en el colon.

Las consecuencias clínicas de la malabsorción de sales biliares se relacionan directamente con la longitud del íleon terminal afectado por enfermedad o resección. En un adulto, si está afectado un segmento de menos de 100 cm, se produce diarrea acuosa debido a la estimulación de la secreción de líquido en el colon por parte de las sales biliares no absorbidas. La diarrea por sales biliares responde al tratamiento con colestiramina (de 2 a 4 g con las comidas).[■] Si más de 100 cm de íleon están afectados o son reseccionados, la pérdida de sales biliares en el colon (> 3 g/día) excede la capacidad de aumento de la síntesis de sales en el hígado, las reservas de las mismas disminuyen y la formación de micelas se ve alterada. Como consecuencia de ello se produce esteatorrea, y la secreción intestinal inducida por los ácidos grasos actúa de forma sinérgica con la secreción inducida por ácidos biliares, dando lugar a diarrea. El tratamiento se centra en una dieta baja en grasas, vitamina B₁₂ (de 300 a 1.000 µg s.c. una vez al mes o 2 mg/día por vía oral), suplementos dietéticos de calcio (500 mg por vía oral dos o tres veces al día, procediendo al control del calcio en orina de 24 h para comprobar la idoneidad de la dosis) y un suplemento múltiple de vitaminas y minerales. Para la diarrea se administra un agente que reduzca la motilidad. Los fijadores de sales biliares hacen que la diarrea empeore. Puede procederse a la valoración selectiva de las deficiencias de vitaminas liposolubles (vitaminas A y E, 25-OH vitamina D y tiempo de protrombina) y de la enfermedad ósea (densitometría ósea, calcio sérico, hormona paratiroidea intacta, calcio en orina de 24 h).

Tres complicaciones a largo plazo de la pérdida crónica de sales biliares y la malabsorción de grasas son los cálculos renales, la enfermedad ósea (osteoporosis y osteomalacia) y los cálculos biliares. Los cálculos renales de oxalato se forman como consecuencia del exceso en la absorción de oxalato libre en el colon. El oxalato libre se genera cuando los ácidos grasos no absorbidos se fijan al calcio luminal, que no está así disponible para fijarse al oxalato. En ocasiones, estos cálculos pueden evitarse con una dieta baja en grasa y en oxalatos y con suplementos de calcio. La enfermedad ósea es causada por el deterioro de la formación de micelas, con la consiguiente disminución de la absorción de vitamina D. La exposición al sol durante todo el año reduce la incidencia de esta complicación. A las personas susceptibles se les deben administrar suplementos de vitamina D (50.000 U por vía oral de una a tres veces por semana) y de calcio (500 mg por vía oral dos o tres veces al día). No obstante, los niveles de vitamina D y calcio sérico y urinario deben controlarse para establecer la respuesta al tratamiento, ya que un exceso de vitamina D puede resultar tóxico. Los mecanismos de formación de cálculos biliares en este tipo de personas no están claros. Los cálculos pigmentarios son los más frecuentes.

Trastornos que alteran la absorción de la mucosa

BIOPATOLOGÍA

Los nutrientes son absorbidos en toda la longitud del intestino delgado, con excepción del hierro y el folato, que son absorbidos en el duodeno y el yeyuno proximal, y de las sales biliares y la cobalamina (vitamina B₁₂), que se absorben en el íleon distal. La eficacia de la captación de nutrientes en la mucosa se ve condicionada por la cantidad de células vellosas absorptivas, por la presencia de hidrolasas funcionales y de proteínas específicas de transporte de nutrientes en la membrana de borde en cepillo, y por el tiempo de tránsito. Este último determina el tiempo de contacto del contenido luminal con la membrana de borde en cepillo e influye en la eficacia de la captación de nutrientes a través de la mucosa.

La malabsorción de la mucosa puede deberse a carencias específicas (por lo general, congénitas), de enzimas de borde en cepillo o transportadores de nutrientes, o a enfermedades generalizadas que afectan a la mucosa del intestino delgado o dan lugar a su resección o su derivación quirúrgica. En estas afecciones generales, los nutrientes mal absorbidos dependen de la localización de la lesión intestinal (proximal, distal o difusa) y de la gravedad de la lesión. En ellas, el principal mecanismo de malabsorción es la disminución de la superficie de absorción disponible. Algunas afecciones (infección, enfermedad celíaca, esprúe tropical, alergias alimentarias y EICH) se caracterizan por inflamación intestinal y aplanamiento de las vellosidades. Otras, en cambio, quedan tipificadas por ulceración (yeyunitis ulcerativa, diarrea por AINE, enfermedad de Crohn), infiltración (amiloidosis) o isquemia (enteritis por radiación, isquemia mesentérica).

Los ácidos grasos de cadena larga son transportados a través de la membrana microvellosa de las células epiteliales vellosas por la proteína de transporte de ácidos grasos FATP4. Las sales biliares de las micelas mezcladas permanecen en la luz intestinal y son absorbidas en el íleon distal por cotransporte dependiente de sodio. Los oligosacáridos y los oligopéptidos más grandes (productos de la digestión de enzimas pancreáticas), la sacarosa y la lactosa, son hidrolizados a continuación por la acción de enzimas presentes en la membrana de borde en cepillo de las células epiteliales vellosas, antes de ser absorbidos. Aunque solo los azúcares monómeros (glucosa, galactosa, fructosa) pueden ser captados en la membrana celular epitelial apical, los dipéptidos y tripéptidos también son captados por la célula con facilidad.

Las vitaminas hidrosolubles son fácilmente absorbidas en el intestino delgado. En cambio, las liposolubles, los minerales y la cobalamina se absorben con mayor dificultad, ya que requieren formación de micelas (vitaminas D, A, K y E), una carga divalente (magnesio, calcio, hierro) o sitios determinados para su captación en el intestino (hierro, cobalamina). El calcio se absorbe mejor en el intestino delgado proximal, por un canal del calcio dependiente de la vitamina D (TRPV6). El magnesio es absorbido en

el intestino delgado por miembros de la familia de receptores de potencial transitorio (TRPM6 y TRPM7). Se han detectado mutaciones de TRPM6 en la hipomagnesemia hereditaria, un trastorno raro. El hierro ferroso es transportado a las células del epitelio intestinal por un transportador de iones metálicos acoplados a protón (Nramp2), que presenta especificidad por el Fe²⁺ y por otros cationes divalentes (Zn²⁺, Mn²⁺, Co²⁺, Cd²⁺, Cu²⁺, Ni²⁺ y Pb²⁺). La absorción de calcio y hierro no hemo se ve reforzada por la solubilización con ácido clorhídrico. Los compuestos intraluminales como los oxalatos, los fitatos y los ácidos grasos de cadena larga se fijan al calcio y el magnesio, disminuyendo su absorción. Las personas con enfermedad mucosa grave o con síndrome del intestino corto que presentan una alta excreción fecal pierden magnesio y cinc a través de las secreciones endógenas.

Los folatos (caps. 155 y 205) son tanto ingeridos con la dieta como producidos por bacterias en el colon. Los folatos aportados por la dieta son absorbidos en el intestino delgado proximal por medio de un transportador de folato reducido (RFC1). Su carencia puede ser causada por una ingesta deficitaria o por malabsorción secundaria a enfermedad intestinal o fármacos. Las cobalaminas (caps. 155 y 205) abundan en los alimentos que contienen proteínas animales (carnes, mariscos, huevos, leche). La deficiencia de cobalamina (vitamina B₁₂) en los países industrializados es poco habitual por una mala ingesta dietética, y más bien es debida a la incapacidad para absorberla. Esta incapacidad se relaciona con falta de factor intrínseco, consumo de cobalamina por sobrecrecimiento de bacterias anaerobias en la luz del intestino delgado, enfermedad del íleon o resección del mismo, o deficiencia de transcobalamina II. La cobalamina se encuentra en grandes cantidades en el hígado (de 2 a 5 mg) y es reabsorbida de la bilis a través de la circulación enterohepática, por lo que las dosis diarias se limitan a menos de 1 µg. Para que se desarrolle una carencia de cobalamina tras eliminarla de la dieta suelen pasar hasta 10 o 12 años, si bien, en caso de síndrome de malabsorción, puede presentarse más rápidamente (en un período de entre 2 y 5 años). Si la falta de ácido gástrico da lugar a malabsorción de la cobalamina alimentaria, el tratamiento con suplementación de cianocobalamina oral (cap. 155) resulta eficaz.

DEFICIENCIA DE LACTASA

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia adquirida de lactasa es la causa más frecuente de malabsorción selectiva de hidratos de carbono. La mayor parte de las personas, excepto las de origen noreuropeo, comienzan a ver disminuida la actividad de lactasa en torno a los 2 años de edad. La prevalencia de la deficiencia de lactasa es mayor (del 85 al 100%) en personas de origen asiático, africanos o indios nativos norteamericanos.

BIOPATOLOGÍA

La persistencia o no de la actividad de la lactasa se asocia con un polimorfismo de un solo nucleótido C/T₋₁₃₉₁₀ que se encuentra en el gen de la lactasa en el locus cromosómico 2q21-22. La hipolactasia se asocia al genotipo C/C₋₁₃₉₁₀ en diversos grupos étnicos. El mecanismo a través del cual esta variante regula a la baja el gen de la lactasa no se conoce, aunque los estudios funcionales al respecto parecen indicar que se ven implicadas alteraciones dependientes del genotipo en los niveles de ARN mensajero.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los adultos con deficiencia de lactasa presentan como síntomas característicos gases, distensión abdominal y diarrea tras la ingestión de leche o derivados lácteos, aunque sin pérdida de peso. La lactosa no absorbida es osmóticamente activa, lo que da lugar a la liberación de agua e iones a la luz intestinal. Al alcanzar el colon, las bacterias metabolizan la lactosa a ácidos grasos de cadena corta, dióxido de carbono e hidrógeno gaseoso. Los ácidos grasos de cadena corta son transportados con el sodio a las células epiteliales del colon, facilitando la reabsorción de líquidos en él. Si la capacidad de reabsorción de ácidos de cadena corta en el colon se ve superada, se produce diarrea osmótica (v. más adelante el análisis de la malabsorción de hidratos de carbono en diarreas acuosas).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la deficiencia de lactasa adquirida puede establecerse mediante tratamiento empírico con una dieta libre de lactosa, que da lugar a la remisión de los síntomas; por prueba de aliento de hidrógeno tras administración oral de lactosa; o mediante pruebas genéticas. Numerosas enfermedades intestinales dan lugar a deficiencia de lactasa reversible. Se cuentan entre ellas la gastroenteritis viral, la enfermedad celíaca, la giardiasis y el sobrecrecimiento bacteriano.

ENFERMEDAD CELÍACA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad celíaca es un trastorno crónico inflamatorio del intestino delgado precipitado por la ingestión de trigo, centeno y cebada en individuos genéticamente predispuestos.¹¹ La prevalencia en la población general mundial es de aproximadamente el 1%. Entre los grupos de alto riesgo de enfermedad celíaca se cuentan los parientes de primer grado y las personas con diabetes mellitus de tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, enfermedad hepática autoinmunitaria y síndromes de Down, Turner

o Williams. En torno al 5% de los pacientes diagnosticados de síndrome del intestino irritable o de colitis microscópica (linfocítica) padecen enfermedad celíaca.

BIOPATOLOGÍA

Los factores genéticos y ambientales son importantes en el desarrollo de la enfermedad celíaca, y hay algunos datos recientes que indican relación con infección previa por reovirus. Cerca del 15% de los familiares en primer grado de los sujetos afectados sufren enfermedad celíaca. La predisposición se ha cartografiado en la región del antígeno leucocítico humano (HLA)-D del cromosoma 6. Más del 90% de los europeos septentrionales con enfermedad celíaca presentan el heterodímero DQ2 codificado por los alelos DQA1*0501 y DQB1*0201, en comparación con la cifra del 20 al 30% de los controles. Un grupo menor de celíacos porta el HLA-DQ8. Muchos alelos no HLA identificados en los estudios de asociación en todo el genoma justifican una pequeña fracción del riesgo genético. Casi todos estos genes participan en las respuestas inmunitarias adaptativa e innata. Se han detectado variantes solapadas en la diabetes, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn.

La fracción proteica del gluten del trigo, soluble en alcohol, las gliadinas y las prolaminas similares del centeno y la cebada, causan inflamación intestinal en personas susceptibles. La avena, que contiene vitaminas ricas en glutamina, pero no así en prolina, rara vez es tóxica. Las gliadinas y las prolaminas similares con alto contenido en prolina son relativamente resistentes a la digestión por parte de las proteasas humanas. Entre los sujetos con enfermedad celíaca se han identificado muchos péptidos de gliadinas y prolamina que estimulan los clones de linfocitos T intestinales restringidos por HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Mediante extensos cribados de los linfocitos de la sangre se han identificado tres péptidos inmunodominantes de prolaminas del trigo, cebada y centeno entre los celíacos con el alelo DQ2; los péptidos dominantes difieren entre los celíacos con DQ8. La proteína DQ2 expresada en células que presentan el antígeno carga positivamente los receptáculos de unión. La TgT (autoantígeno reconocido por el EMA) puede favorecer la inflamación intestinal por desamidación de determinados residuos de glutamina en la gliadina y prolaminas similares, para dar lugar a ácido glutámico con carga negativa. En la forma desamidada, la mayor parte de los péptidos de la gliadina presentan una mayor afinidad de unión por DQ2 y son estimuladores más potentes de las células T sensibilizadas al gluten. La atrofia de las vellosidades puede ser consecuencia de la inflamación desencadenada por el γ -interferón liberado por las células T CD4 restringidas por DQ2 o DQ8 en la lámina propia. Los linfocitos intraepiteliales también pueden producir directamente la muerte de las células epiteliales bajo la influencia de la IL-15 liberada por los enterocitos sometidos a estrés.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad celíaca suele manifestarse en etapas tempranas de la vida, en torno a los 2 años de edad (después de que el trigo se incorpore a la dieta), o, más tarde, entre la segunda y la cuarta décadas de vida, aunque puede aparecer a cualquier edad. Su primera manifestación puede producirse tras cirugía abdominal o tras un episodio de diarrea infecciosa.¹²

Los adultos celíacos en EE. UU. a menudo presentan anemia u osteoporosis sin diarrea, junto con otros síntomas gastrointestinales. Otras manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca son exantema (dermatitis herpetiforme), trastornos neurológicos (neuropatía periférica, ataxia, epilepsia), trastornos psiquiátricos (depresión, paranoia), trastornos reproductivos (infertilidad, aborto espontáneo), baja talla, hipoplasia del esmalte dental, hepatitis crónica y pancreatitis.

Las personas con afectación mucosa significativa se presentan con diarrea acuosa, pérdida de peso o retraso del crecimiento y manifestaciones clínicas asociadas a deficiencias de vitaminas y minerales. La carencia de cobalamina es más frecuente de lo que antes se creía (se da en el 10% de los pacientes) y se suele corregir por sí misma con una dieta sin gluten. Los individuos sintomáticos requieren suplementos de vitamina B₁₂. La diarrea se desarrolla por diversos mecanismos, incluidos la disminución de la superficie de absorción de agua y electrolitos, el efecto osmótico de los nutrientes lumenales no absorbidos, el aumento de la superficie para la secreción de cloruro (hiperplasia de las criptas) y la estimulación de la secreción de líquidos intestinales por los mediadores inflamatorios y los ácidos grasos no absorbidos. Algunos pacientes presentan alteración de la secreción de enzimas pancreáticas, debida a reducción en la liberación de colecistocinina mucosa o a sobrecrecimiento bacteriano, que pueden contribuir al desarrollo de diarrea. Las personas no celíacas con hipersensibilidad al gluten manifiestan síntomas intestinales y extraintestinales relacionados con el trigo que se parecen a los de la enfermedad celíaca, pero sin inflamación intestinal y marcadores serológicos de la enfermedad celíaca. Los agentes causales pueden ser oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) o proteínas de trigo, con o sin gluten (inhibidores de la amilasa-tripsina).

DIAGNÓSTICO

El cribado de rutina para la enfermedad celíaca no se recomienda.¹³ No obstante, en grupos de alto riesgo sintomáticos, el cribado con una prueba de anticuerpos IgA anti-TGt, es una estrategia de alta rentabilidad.¹⁴ Los títulos altos (con aumentos > 10 veces) de anticuerpos IgA anti-TGt/EMA resultan virtualmente diagnósticos de enfermedad

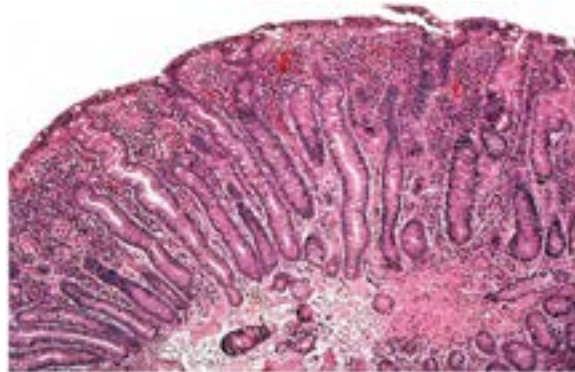


FIGURA 131-5. Aspecto de biopsia intestinal con vellosidades aplanadas, criptas hiperplásicas y linfocitos intraepiteliales aumentados. (Por cortesía de John Hart, MD.)

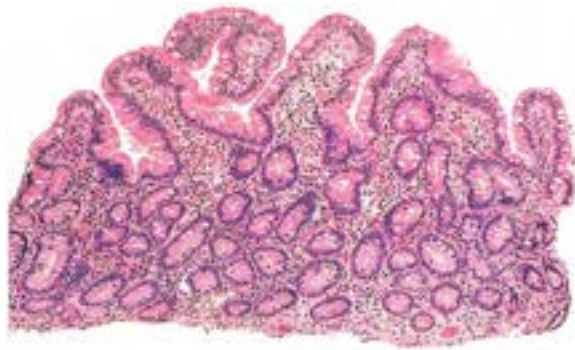


FIGURA 131-6. Regeneración de las vellosidades tras el comienzo de una dieta sin gluten. (Por cortesía de John Hart, MD.)

celíaca. Los anticuerpos IgA frente a EMA, detectados por inmunofluorescencia indirecta, resultan muy sensibles (90%) y específicos (95 a 99%) para la enfermedad celíaca activa en los laboratorios experimentados. La prueba ELISA que detecta los anticuerpos contra TGt posee la misma sensibilidad que la prueba EMA, pero es menos específica. La prueba inmunofluorométrica de anticuerpos IgA e IgG contra gliadina desamidada (un péptido γ -gliadina sintético biotinilado en el que la glutamina es reemplazada por ácido glutámico) posee una sensibilidad y especificidad cercanas a la de los anticuerpos IgA anti-TGt.

Los pacientes con una enfermedad leve pueden presentar un estudio negativo de anticuerpos. Los sujetos con deficiencia selectiva de IgA (presente hasta en el 3% de los celíacos) tienen un resultado negativo en las pruebas de anticuerpos IgA anti-TGt, péptido gliadínico y EMA. En estos pacientes, los anticuerpos IgG contra gliadina desamidada, con una sensibilidad y una especificidad cercanas a la de los anticuerpos IgA anti-TGt, son útiles en el diagnóstico. Si el resultado es equívoco (pruebas serológicas negativas y resultado equívoco de la biopsia o pruebas serológicas positivas y resultado normal de la biopsia), la genotipificación HLA permite descartar el diagnóstico de enfermedad celíaca entre personas que carecen del gen DQ2 o DQ8.

El diagnóstico de enfermedad celíaca se confirma por las alteraciones características de la biopsia duodenal y su mejora cuando se instituye una dieta sin gluten (figs. 131-5 y 131-6). Los niños no requieren biopsia si muestran un incremento 10 veces mayor en los anticuerpos IgA anti-TGt, una prueba EMA positiva, un genotipo positivo HLA y síntomas gastrointestinales característicos.¹⁵ No obstante, esta estrategia no se ha convalidado para adultos, para cuyo diagnóstico se recomienda una biopsia. El aplanamiento de la mucosa se observa en la endoscopia en forma de pliegues duodenales festoneados o reducidos. Los rasgos característicos de la biopsia son vellosidades ausentes o romas, hiperplasia de criptas, aumento de linfocitos intraepiteliales e infiltración de la lámina propia por células plasmáticas y linfocitos. En algunos casos, el único hallazgo anómalo en la biopsia es el aumento de linfocitos intraepiteliales. La presencia de mucosa hiperplásica es indicativa de enfermedad intestinal irreversible (terminal).

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en una dieta libre de gluten de por vida. Los cereales de trigo, centeno y cebada deben quedar excluidos de la dieta, mientras que el arroz y el maíz son tolerados. La avena, si no tiene restos de trigo, también es tolerada en la mayoría de los casos. La remisión lo más rápida posible a un dietis-

TABLA 131-8 DOSIS DE VITAMINAS Y MINERALES UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE LA MALABSORCIÓN

VITAMINA	DOSIS ORAL	DOSIS PARENTERAL
Vitamina A*	A hidrosoluble, 25.000 U/día [†]	
Vitamina E	E hidrosoluble, 400-800 U/día [†]	
Vitamina D [‡]	25.000-50.000 U/día	
Vitamina K	5 mg/día	
Ácido fólico	1 mg/día	
Calcio [§]	1.500-2.000 mg de calcio elemental/día Citrato cálcico, 500 mg de calcio/comprimido [†] Carbonato cálcico, 500 mg de calcio/comprimido [†]	
Magnesio	Solución de gluconato de magnesio [†] 1-3 cucharaditas (12-36 mEq de magnesio) en 1-2 l de SRO o de bebida isotónica tomados a lo largo del día Cloruro de magnesio hexahidrato, [†] 100-600 mg de magnesio elemental/día	2 ml de solución al 50% (8 mEq), dosis total, i.m. en ambas nalgas
Cinc	Gluconato de cinc [†] 20-50 mg de cinc elemental/día	
Hierro	150-300 mg de hierro elemental/día Complejo hierro-polisacáridos [†] Sulfato o gluconato de hierro	Sacarosa férrica [¶] Complejo de gluconato férrico de sodio [¶] Hierro dextrano (como el calculado para la anemia) (i.v. o i.m. [¶] ; cap. 150)
Vitaminas del complejo B	1 comprimido de megadosis/día	
Vitamina B ₁₂	2 mg/día	1 mg i.m. o s.c. al mes**
Cobre	Sulfato de cobre 2-3 mg/día	1-2 mg i.v./día

*Controle el nivel de vitamina A para evitar la toxicidad, en especial en pacientes con hipertrigliceridemia.

[†]Forma mejor absorbida o con menos efectos secundarios.

[‡]Controle los niveles de calcio sérico y vitamina 25-OH D para evitar la toxicidad.

[§]Controle el calcio en orina de 24 h para valorar la idoneidad de la dosis.

^{||}Si la excreción intestinal es alta ha de administrarse cinc adicional. Controle la carencia de cobre con dosis elevadas.

[¶]El tratamiento parenteral ha de administrarse en un entorno ambulatorio supervisado ante el riesgo de reacciones potencialmente mortales. Menor riesgo de reacciones mortales que con hierro dextrano.

**Para la deficiencia de vitamina B₁₂, 1 mg i.m. o s.c. dos veces por semana durante 4 semanas; a continuación, una vez al mes.

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; s.c., subcutáneo; SRO, solución de rehidratación oral.

ta registrado con conocimientos en la dieta sin gluten o a un grupo de apoyo para celíacos o una página web de reputación reconocida es crucial, destinada a fomentar el seguimiento de la dieta. Debido a la posible deficiencia secundaria de lactasa, también es recomendable una dieta libre de lactosa hasta que los síntomas remitan. La enfermedad celíaca se asocia a riesgo aumentado de hospitalización por infecciones gripal y neumocócica,¹⁶ por lo que se recomienda la vacunación contra ambas. En las personas con enfermedad celíaca mayores de 30 años ha de realizarse una densitometría ósea, ya que el 70% de ellas padecen osteopenia u osteoporosis. Los pacientes con diarrea y pérdida de peso deben someterse a valoración selectiva de posibles carencias de vitaminas y minerales. Las deficiencias de vitaminas y minerales deben ser corregidas (tabla 131-8) y las mujeres en edad gestante han de recibir suplementos de ácido fólico. A menudo la masa ósea mejora solamente con una dieta sin gluten. Los pacientes con carencia de vitamina D o calcio han de ser tratados con suplementos (cap. 205), controlando la dosis en función de los niveles de vitamina 25-OH D y con un análisis de orina de 24 h para la determinación del calcio.

La mayoría de los pacientes con atrofia vellosa seronegativa no tienen enfermedad celíaca. La mayor parte de tales pacientes experimentarán mejora espontánea a pesar de seguir tomando gluten.¹⁷

PRONÓSTICO

El 90% de los pacientes con enfermedad celíaca tratados mediante dieta sin gluten experimentan mejora de los síntomas en un plazo de 2 semanas. La principal causa de mala respuesta a la dieta es el mantenimiento de la ingesta de gluten. Otras posibilidades son una infección intestinal no diagnosticada (v. más adelante), un diagnóstico alter-

nativo (p. ej., consumo de ARA sobre todo por pacientes mayores con enteropatía de tipo esprúe, pero serología negativa para la enfermedad celíaca, agammaglobulinemia [diagnosticada por hipogammaglobulinemia y falta de células plasmáticas en la biopsia del intestino delgado], enteritis autoinmunitaria [diagnosticada mediante anticuerpos antienterocitos positivos y apoptosis de las criptas o pérdida de células calciformes en la biopsia de intestino delgado]), sobrecrecimiento bacteriano, insuficiencia pancreática, colitis microscópica u otras alergias alimentarias (leche de vaca, proteína de soja). Hasta el 40% de los pacientes con enfermedad celíaca que experimentan una mejoría sintomática presentan una recuperación histológica incompleta con la dieta libre de gluten; en estos pacientes, los síntomas y la histología mejoran con una dieta más rigurosa. Un pequeño porcentaje de pacientes con síntomas graves y enteropatía no mejora a pesar de la dieta sin gluten estricta. En tales pacientes está indicada la repetición de la biopsia intestinal. En algunos casos se observa deposición de colágeno bajo la superficie epitelial (esprúe colágeno) o una población policlonal de linfocitos intraepiteliales (enfermedad celíaca refractaria de tipo I). Otros padecen yeyunitis ulcerativa o una población monoclonal de células T intraepiteliales con fenotipo aberrante, o bien reordenamientos del gen receptor- γ de células T clonales (enfermedad celíaca refractaria de tipo II), lo que constituye un factor predictivo de linfoma de células T asociado a enteropatía (cap. 176), indicativo de mal pronóstico. La endoscopia con videocápsula y la enteroscopia asistida con balón ayudan a establecer este diagnóstico. Los pacientes con esprúe colágeno, enteritis autoinmunitaria o enfermedad celíaca refractaria de tipo I responden a menudo al tratamiento con prednisona (de 20 a 40 mg/día por vía oral) o budesonida (9 mg por vía oral al día).

Los pacientes con enfermedad celíaca tienen más posibilidades de sufrir otras enfermedades autoinmunitarias, como diabetes de tipo 1, tiroiditis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, vitiligo y pancreatitis. Curiosamente un tercio de los pacientes con ataxia esporádica idiopática tienen anticuerpos antitransglutaminasa 6, compatibles con enfermedad inducida por el gluten.

Los enfermos celíacos presentan un riesgo aumentado de padecer linfoma de células B (cap. 176), carcinomas del tracto gastrointestinal (adenocarcinomas esofágico, de intestino delgado y colónico) y también aumento de la mortalidad. La dieta libre de gluten estricta mantenida durante toda la vida reduce estos riesgos. El linfoma de células T intestinal es infrecuente, aunque debe sospecharse en personas que experimenten dolor abdominal, recaída de los síntomas tras la respuesta inicial a la dieta libre de gluten o enfermedad celíaca refractaria.

ESPRÚE TROPICAL

El esprúe tropical es una enfermedad inflamatoria del intestino delgado asociada a sobrecrecimiento de bacterias, predominantemente coliformes. Afecta a personas que viven en áreas tropicales o que viajan a ellas, en especial las de la India, Sudeste Asiático, Puerto Rico y otras zonas del Caribe. Con la expansión del turismo y la economía global, esta podría representar una causa poco conocida de enteropatía o confundirse con la enfermedad celíaca. Los afectados presentan de forma característica diarrea y anemia megaloblástica secundaria a carencias de vitamina B₁₂ y folato, aunque algunos pacientes solo padecen anemia. La biopsia intestinal muestra atrofia vellosa subtotal y parcheada en el intestino delgado proximal y distal, que puede deberse al efecto de las toxinas bacterianas sobre la estructura intestinal o a los efectos secundarios de la carencia de vitamina B₁₂ en el intestino (intestino megaloblástico). El diagnóstico se fundamenta en la historia, la documentación de deficiencia de vitamina B₁₂ o folato y la presencia de anomalías en el informe de biopsia. El tratamiento consiste en un ciclo prolongado de tetraciclina (250 mg por vía oral cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día), ácido fólico (5 mg/día por vía oral) y, si hay una carencia asociada, inyecciones de vitamina B₁₂ (1.000 μ g por semana) hasta que remitan los síntomas. El 20% recidiva o se reinfecta, sobre todo las personas nativas de los trópicos.

GIARDIA LAMBLIA

La infección por *Giardia lamblia* (cap. 330), la más común en EE. UU. entre las protozoarias, produce malabsorción en personas infectadas con numerosos trofozoitos, sobre todo en huéspedes inmunocomprometidos o con déficit de IgA. La malabsorción se registra cuando numerosos organismos cubren el epitelio y dan lugar a inflamación de la mucosa, lo que determina el aplanamiento de las vellosidades y la disminución de la superficie de absorción. La prueba de heces para detección de huevos y parásitos en esta fase con frecuencia es negativa por la fijación de los organismos al intestino delgado proximal. El diagnóstico puede establecerse PCR, por ELISA de captura de antígeno en heces o por biopsia duodenal.

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La diarrea, la malabsorción y la consunción son frecuentes en enfermos de sida, aunque se registran cada vez con menor frecuencia a medida que mejoran los tratamientos antirretrovirales (cap. 366). En pacientes que reciben antirretrovirales de gran actividad, es más probable que la diarrea se deba a los inhibidores de la proteasa que a infección entérica.

La malabsorción suele deberse a infección por criptosporidios, complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, *I. belli* o microsporidios. La enteropatía por sida (término usado

cuando no se identifica ningún organismo) también da lugar a malabsorción. Entre los mecanismos de la malabsorción y la diarrea se cuentan la atrofia vellosa, el aumento de la permeabilidad intestinal, el tránsito rápido del intestino delgado (en pacientes con infección protozoaria) y la lesión ultraestructural de los enterocitos (en la enteropatía por sida). En los pacientes con sida y diarrea, los resultados de las pruebas de determinación de grasa fecal a menudo son anómalos. Los niveles de albúmina sérica, vitamina B₁₂ y cinc con frecuencia son bajos. La carencia de vitamina B₁₂ es producida sobre todo por enfermedad del íleon, aunque la reducción del factor intrínseco y de la transcobalamina II puede contribuir a su desarrollo. El tratamiento de la malabsorción debe centrarse en la restauración del sistema inmunitario, actuando sobre la infección por el VIH subyacente con antirretrovirales. Si es posible, se debe proceder al tratamiento antibiótico del organismo agresor. Cuando este no puede ser erradicado, se registran diarrea crónica y malabsorción. El tratamiento en estos casos se basa en la administración de agentes antimotilidad y en una dieta libre de lactosa y baja en grasas. El tratamiento de reposición de las enzimas pancreáticas puede probarse en pacientes con infección por el VIH que toman antirretrovirales de elevada actividad o análogos nucleosídicos y que padecen malabsorción de grasas de origen oculto. Cuando son necesarios suplementos calóricos, se toleran mejor los suplementos orales líquidos predigeridos ricos en triglicéridos de cadena media (semielementales). Se ha de proceder a la valoración selectiva de las deficiencias de vitaminas y minerales y a su correspondiente tratamiento.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple (caps. 133 y 259), causa poco frecuente de malabsorción, se manifiesta por síntomas gastrointestinales asociados a otros síntomas sistémicos, como fiebre, dolor articular o alteraciones neurológicas.¹⁸ En torno a un tercio de los pacientes presenta afectación cardíaca, y la más habitual es la endocarditis con cultivo negativo. Ocasionalmente los afectados por la enfermedad presentan enfermedad ocular o neurológica sin síntomas gastrointestinales. Los hombres, en particular los de raza blanca, suelen verse afectados más a menudo que las mujeres. El organismo responsable de la enfermedad de Whipple es un actinomiceto grampositivo, *Tropheryma whipplei*. La epidemiología y la patogenia de la enfermedad no se conocen con precisión. La prevalencia de la enfermedad es mayor en personas que trabajan en granjas que en otras áreas profesionales, lo que sugiere la posibilidad de que el organismo causante viva en los suelos terrosos. Utilizando la PCR, se ha detectado *T. whipplei* en aguas residuales y en muestras de biopsia duodenal, jugos gástricos, saliva y heces de personas sin enfermedad clínica. No se sabe si esto último se debe a la existencia de un estado portador o de formas no patógenas del organismo. Los posibles factores implicados en la enfermedad son los defectos inmunitarios, IL-16, y la asociación con el gen *HLA-B27*. La biopsia de intestino delgado muestra vellosidades aplanadas e infiltración de la lámina propia con grandes macrófagos, que presentan tinción positiva con ácido peryódico de Schiffy están llenos de microorganismos. Es importante diferenciar estos macrófagos de los macrófagos infectados por complejo *M. avium-intracellulare*, que presentan tinción ácido-alcohol resistente positiva y se hallan en enfermos de sida. El tratamiento se basa en un ciclo prolongado con antibióticos de amplio espectro (p. ej., ceftriaxona 2 g/día i.v. o meropenem 1 g i.v. tres veces al día; a continuación 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol por vía oral dos veces al día durante 1 año). Se producen recidivas, aunque el tratamiento inicial con ceftriaxona o meropenem parenteral parece que baja su incidencia.

ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED

La diarrea se registra con frecuencia después de un trasplante alogénico de células madre o de médula ósea (cap. 168). Inmediatamente después del trasplante, la diarrea es producida por los efectos tóxicos del tratamiento citorreductor en el epitelio intestinal. Entre los 20 y los 100 días siguientes al trasplante, en cambio, la diarrea suele deberse a EICH o a infección. Clínicamente, los pacientes de EICH se presentan con exantema cutáneo, colestasis hepática, mucositis bucal, anorexia, náuseas, vómitos, calambres abdominales y diarrea. El diagnóstico de EICH en el tracto gastrointestinal puede establecerse por biopsia del estómago, el intestino delgado o el colon. En casos leves, la mucosa aparece normal en la endoscopia, aunque en la biopsia se puede detectar apoptosis de las glándulas gástricas o de las células de las criptas. En casos graves, la denudación del epitelio intestinal da lugar a diarrea y malabsorción y con frecuencia requiere soporte nutricional parenteral. El octreótido (en dosis s.c. de 50 a 250 µg tres veces al día) resulta útil para limitar el volumen de heces. El tratamiento de la EICH se realiza con corticoides y globulina antitimocítica, combinada con soporte nutricional parenteral hasta recuperar la función intestinal.

SÍNDROME DEL INTESTINO CORTO

La malabsorción producida por la resección o derivación quirúrgica del intestino delgado se denomina síndrome del intestino corto. Las causas más habituales en EE. UU. son la resección masiva del yeyuno como consecuencia de estrangulación intestinal, el vólvulo o isquemia (mesentérica o tras cirugía intraabdominal) y la exclusión del yeyuno durante la cirugía de derivación gástrica. El síndrome del intestino corto por la enfermedad de Crohn y la enteritis por radiación es ahora menos habitual gracias a la mejora de los tratamientos farmacológicos y de la radioterapia. La gravedad de la malabsorción

depende de la localización y la extensión de la resección, la capacidad de hiperplasia adaptativa, dilatación y elongación y la función del intestino residual. Los mecanismos de malabsorción tras resección del intestino delgado incluyen reducción de la superficie de absorción, disminución de la concentración de las sales biliares lumbales, tránsito rápido y sobrecrecimiento bacteriano. La resección yeyunal limitada suele ser mejor tolerada, ya que la absorción de sales biliares y vitamina B₁₂ se mantiene normal. La resección ileal se tolera peor, dadas las consecuencias de la pérdida de sales biliares y la limitada capacidad del yeyuno para la hiperplasia adaptativa. La hiperplasia adaptativa del intestino delgado residual después de la resección depende de los nutrientes, las secreciones endógenas (jugo pancreático y biliar), los factores locales (péptidos trébol, prostaglandinas, poliaminas), hormona de crecimiento y factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico [EGF], factor de crecimiento similar a la insulina 1 [IGF-1], factor de crecimiento transformante α [TGF-α], IL-11). El péptido glucagonoide 2 (GLP-2) producido por las células L del íleon terminal y del colon es un fuerte estimulador de la hiperplasia adaptativa del yeyuno en respuesta a las comidas. En sistemas de cultivo se han desarrollado satisfactoriamente organoides epiteliales con la tecnología de las células madre intestinales, pero la regeneración intestinal aún no se ha logrado.

Cuando se preservan menos de 100 cm de yeyuno, el colon desempeña un importante papel en la recuperación calórica y la reabsorción de líquidos. Los hidratos de carbono mal absorbidos son digeridos por las bacterias del colon para formar ácidos grasos de cadena corta, que también son absorbidos en el colon.

TRATAMIENTO

Tto

La nutrición parenteral puede evitarse por medio de una dieta rica en hidratos de carbono complejos, soluciones de rehidratación oral y agentes reductores del ácido y antimotilidad.¹⁹ En comparación, los individuos con menos de 100 cm de yeyuno y sin colon tienen elevadas excreciones yeyunales y con frecuencia necesitan líquidos intravenosos o nutrición parenteral para sobrevivir. Estos individuos pierden sodio, cloruro, bicarbonato, magnesio, cinc y agua a través del flujo de la ostomía. Las modificaciones de la dieta deben incluir componentes dietéticos ricos en sales y nutrientes administrados en comidas pequeñas. Una solución de rehidratación oral con una concentración de sodio entre 75 y 90 mmol/l se absorbe mejor. Son necesarias dosis orales de vitaminas y minerales superiores a las habitualmente recomendadas en EE. UU. (v. tabla 131-8). La vitamina B₁₂ debe administrarse por vía parenteral (de 500 a 1.000 µg s.c. mensualmente). Las carencias de magnesio a menudo son difíciles de reponer con magnesio oral, debido a su efecto osmótico en la luz del intestino. Una preparación de magnesio líquido añadida a una solución de rehidratación oral e ingerida a lo largo del día puede minimizar las pérdidas de líquido inducidas por magnesio. Los agentes antimotilidad potentes, como la tintura de opio (de 0,5 a 1 ml por vía oral cuatro veces al día) o morfina en solución con 20 mg/ml (1 ml por vía oral cuatro veces al día), con frecuencia son necesarios para hacer más lento el tránsito y conseguir que el tiempo de contacto para la absorción de nutrientes sea el mayor posible. El alto volumen de la eliminación en la yeyunostomía puede reducirse inhibiendo las secreciones endógenas con un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, 40 mg por vía oral 1 o dos veces al día, o lansoprazol, 30 mg por vía oral una o dos veces al día), y en casos graves, con octreótido (de 100 a 250 µg s.c. tres veces al día; si ello resulta eficaz, se debe pasar a una dosis mensual equivalente de acción prolongada). El efecto positivo de este fármaco puede, no obstante, verse reducido con dosis superiores a 300 µg/día, por su potencial para inhibir la adaptación intestinal y para afectar a la secreción de enzimas pancreáticas.

En los casos más graves deben administrarse suplementos calóricos mediante alimentación por sonda o nutrición parenteral nocturna. El tratamiento con hormona del crecimiento (0,1 mg/kg/día s.c.) con o sin glutamina (30 g/día por vía oral) durante 4 semanas, reduce las necesidades de nutrición parenteral en pacientes sometidos a resecciones intestinales masivas. La teduglutida (0,05 mg/kg/día s.c.), un análogo del péptido 2 similar al glucagón, que estimula la hiperplasia adaptativa en el intestino remanente tras resección, reduce la necesidad de nutrición parenteral. El trasplante de intestino delgado se planteará si un sujeto precisa nutrición parenteral para sobrevivir y experimenta después una hepatopatía progresiva o problemas para el acceso venoso.²⁰

PRONÓSTICO

Entre las complicaciones a largo plazo se cuentan la enfermedad ósea, los cálculos renales (cálculos de oxalato si está presente el colon, y de urato en caso de yeyunostomía), los cálculos biliares, el sobrecrecimiento bacteriano, las carencias de vitaminas liposolubles, la carencia de ácidos grasos esenciales y la acidosis D-láctica.

Alteraciones que afectan a la liberación de nutrientes a la circulación sistémica

Los lípidos insolubles (presentes en los quilomicrones) son excitados a través de la membrana basolateral de las células epiteliales a los vasos linfáticos intestinales. Desde allí pasan a los vasos linfáticos mesentéricos y a la circulación general a través del conducto torácico. Los azúcares monómeros, los aminoácidos y los ácidos grasos

de cadena media son transportados a través de la membrana basolateral de las células epiteliales intestinales a los capilares y a la circulación portal. Los azúcares monómeros son transportados a través de dicha membrana por la isoforma del transportador de glucosa facilitador (GLUT2) y los aminoácidos por transportadores facilitadores para los mismos (v. e-fig. 131-1C).

APECTACIÓN DEL DRENAJE LINFÁTICO

Las enfermedades que producen obstrucción linfática intestinal, como la linfangiectasia congénita primaria (fallo en la conexión de los vasos linfáticos intestinales), y las enfermedades que pueden dar lugar a linfangiectasia secundaria (linfoma, tuberculosis, sarcoma de Kaposi, fibrosis retroperitoneal, pericarditis constrictiva o insuficiencia cardíaca grave) dan lugar a malabsorción de grasas. El aumento de la presión en los vasos linfáticos intestinales produce extravasación y, a veces, rotura de los mismos, con salida de la linfa a la luz intestinal y pérdida de lípidos, gammaglobulinas, albúmina y linfocitos. El diagnóstico de linfangiectasia se establece mediante biopsia intestinal, aunque su causa específica en ocasiones es difícil de determinar. Los afectados por linfangiectasias presentan malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles, así como pérdida de proteínas que pasan a la luz intestinal. La presentación más habitual es el edema hipoproteínico. El tratamiento nutricional incluye dieta baja en grasas y suplementos de triglicéridos de cadena media, que son absorbidos directamente a la circulación portal. Si se registran carencias de ellas, también pueden administrarse vitaminas liposolubles.

MALABSORCIÓN Y DIARREA CONGÉNITAS

Diversos trastornos congénitos, en su mayoría autosómicos recesivos, alteran la digestión de nutrientes, el transporte de células epiteliales o la arquitectura epitelial vellosa. Estos trastornos suelen manifestarse en las primeras semanas de vida y son potenciales objetivos del tratamiento con células madre.²¹

Las mutaciones en azúcares disacaridasas comprenden deficiencias de lactasa (inhabitual), sacarosa-isomaltasa, maltasa-glucoamilasa y trehalasa (enzima que digiere la trehalosa contenida en setas). Estos trastornos se caracterizan por diarrea osmótica cuando el azúcar causante es introducido en la dieta. El diagnóstico se establece a partir de un valor bajo de pH fecal (por conversión del azúcar mal absorbido en ácidos grasos de cadena corta por las bacterias colónicas), de actividad enzimática reducida en la biopsia duodenal y de pruebas genéticas. El tratamiento consiste en aportar en la alimentación fuentes alternativas de hidratos de carbono. La deficiencia congénita de enterocinasa (enteropeptidasa) produce malabsorción de proteínas grave, debida a incapacidad para activar el tripsinógeno y otras proteasas pancreáticas en la luz intestinal. El tratamiento consiste en administrar enzimas pancreáticas suplementarias.

Los defectos en las proteínas de transporte epitelial incluyen malabsorción congénita de glucosa-galactosa (mutación en el gen *SGLT1*), que da lugar a malabsorción grave de hidratos de carbono. Las diarreas por cloruro y sodio congénitas son trastornos autosómicos recesivos infrecuentes causados por mutaciones en el intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (SLC26) epitelial y en el intercambiador Na^+/H^+ (SCL9, GUCY2C), respectivamente. Estos trastornos causan polihidramnios materno y asas intestinales llenas de líquido intrauterinas, así como diarrea grave al nacer. El diagnóstico en el recién nacido se establece por presencia de concentraciones de cloruro fecal altas y alcalosis metabólica en la diarrea por cloruro congénita, y de concentraciones de sodio fecal altas y acidosis metabólica en la diarrea por sodio congénita, además de por pruebas genéticas.

La abetalipoproteinemia se debe a defectos en la formación de quilomicrones y exocitosis en la membrana basolateral de las células epiteliales intestinales, necesarias para la liberación de lípidos a la circulación sistémica. Las mutaciones en la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTTP), el gen de la apolipoproteína B y el SARIB (que activa la proteína de recubrimiento de las vesículas en el retículo endoplásmico) provocan retención de quilomicrones en las células epiteliales. Los niños con este trastorno padecen malabsorción de grasas y las consecuencias de la carencia de vitamina E (retinopatía y degeneración espinocerebelosa). Las pruebas bioquímicas muestran bajas concentraciones plasmáticas de apolipoproteína B, triglicéridos y colesterol. Las anomalías de los lípidos de membrana causan acantosis de eritrocitos (células buriladas). La biopsia intestinal, que es diagnóstica, se caracteriza por congestión de las células epiteliales con gotículas de lípidos. El tratamiento consiste en dieta baja en grasas, con contenido de triglicéridos de cadena media y dosis altas de vitaminas hidrosolubles, en especial de vitamina E.

Las mutaciones de pérdida de función homocigotas en el gen que codifica la CD55 causan enteropatía perdedora de proteínas, a menudo acompañada de linfangiectasia intestinal primaria, edema por hipoproteínemia y malabsorción. Los afectados presentan a veces infecciones recurrentes y enfermedad tromboembólica angiopática.

Los defectos en la estructura de la célula epitelial vellosa se manifiestan al nacer, con malabsorción grave. La enfermedad de inclusión de microvellosidades se debe a defectos en el transporte de proteínas celulares intraepitelial y polarización epitelial. Se han identificado mutaciones en los genes de la proteína motora miosina de tipo 5 (MYO5B) y la sintaxina-3 (STX3). La enteropatía en penacho se caracteriza por enterocitos desorganizados en las puntas de las vellosidades (penachos). Se han identificado mutaciones en *EpCAM* y *SPINK2*, indicativas de trastornos en la formación de uniones herméticas. La mayoría de los lactantes con estos trastornos requieren nutrición parenteral o trasplante de intestino delgado para sobrevivir.

DIARREA ACUOSA

La diarrea acuosa puede deberse a mecanismos osmóticos, secretores, inflamatorios o, a menudo, combinados (v. fig. 131-3).

Ingestión de solutos no absorbibles o poco absorbibles DIARREAS POR FOSFATO/SULFATO DE MAGNESIO Y SODIO

El fosfato y el sulfato de magnesio son sales minerales mal absorbidas. Las personas que toman cantidades significativas de antiácidos a base de magnesio o suplementos multi-minerales/multivitamínicos de elevada potencia, o las que toman a escondidas laxantes que contienen magnesio o laxantes aniónicos no absorbibles, como Na_2PO_4 (fosfato neutro) o Na_2SO_4 (sal de Glauber o de Carlsbad), pueden desarrollar importantes diarreas acuosas inducidas osmóticamente, en ocasiones de gran volumen.

DIARREA POR SORBITOL Y FRUCTOSA

Los alimentos dietéticos, la goma de mascar, los caramelos y los fármacos en forma de elixir endulzados con sorbitol, un hidrato de carbono no absorbible, en ocasiones producen diarrea. El excesivo consumo de peras, ciruelas pasas, melocotones y zumo de manzana, que también contienen sorbitol y fructosa, un azúcar poco absorbible, también pueden determinar la aparición de diarrea. La mayor parte de los refrescos se endulzan actualmente con jarabe de maíz, que contiene fructosa, y pueden ser causantes de diarrea cuando se toman en concentraciones elevadas.

Tránsito intestinal rápido

Una pequeña cantidad de los hidratos de carbono ingeridos con la dieta no son absorbidos en el intestino delgado normal. Las dietas de alto contenido en hidratos de carbono y bajas en grasas pueden dar lugar a un vaciamiento gástrico rápido y a una aceleración de la motilidad del intestino delgado, con la malabsorción de hidratos de carbono y la diarrea osmótica consiguientes. El tiempo rápido de tránsito orocecal también se da en la tirotoxicosis (cap. 213). Debido a la producción de gases H_2 y dióxido de carbono por las bacterias del colon, los síntomas de exceso de gas abdominal y dolores cólicos abdominales pueden ser síntomas predominantes.

Diarrea por ácidos biliares

La malabsorción ileal de ácidos biliares da lugar a estimulación de la secreción de líquidos colónicos y a diarrea acuosa. Existen tres tipos de diarreas inducidas por malabsorción de ácidos biliares. Las de tipo 1 son consecuencia de enfermedades graves (p. ej., enfermedad de Crohn), resección o derivación del íleon distal, que hacen que las sales biliares escapen a la absorción (v. anteriormente). La diarrea de tipo 2 es congénita, en ocasiones poco frecuentes como consecuencia de un defecto en el transportador de ácido biliar con sodio intestinal, pero, más habitualmente, debido al aumento de la producción de sal biliar asociada a la disminución de los niveles de factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19), un factor de crecimiento fibroblástico intestinal, que normalmente regula a la baja la síntesis de sales biliares en el hígado y aumenta la concentración en sangre de $7\text{-}\alpha$ -hidroxi-4-colesteno-3-ona (C4), un marcador de la síntesis de ácidos biliares en la sangre. El resultado de ello es el aumento de la producción de sales biliares, que llega a superar la reabsorción de las mismas en el íleon. La de tipo 3 es causada por diferentes trastornos, entre los que se cuentan la colecistectomía previa, la enfermedad celíaca, la insuficiencia pancreática, la colitis microscópica, el sobrecrecimiento bacteriano, la cirugía gástrica o la vagotomía. Entre los mecanismos propuestos cabe citar los problemas en la reserva de sales biliares, el aumento de su producción, la disminución de su reciclado o la saturación de la absorción.

La diarrea por ácidos biliares primaria (tipo 2) se considera en la actualidad responsable hasta del 30% de los casos de síndrome del intestino funcional o irritable con diarrea crónica (cap. 128).²² El diagnóstico se establece por pruebas con ácido homocólico conjugado con taurina marcado con selenio 75 ($^{75}\text{SeHCAT}$) (v. tabla 131-6), una muestra de heces de 48 h para evaluar los ácidos biliares con una dieta alta en grasas o un análisis de sangre que mida las concentraciones de FGF19 y C4.²³

TRATAMIENTO

Tto

La diarrea de los tipos 1 y 2 a menudo responde a colestiramina (2-4 g orales de dos a cuatro veces al día), colestipol (5 g orales dos o tres veces al día), o al quelante de sales biliares colesevelam, más potente y mejor tolerado (un comprimido oral de 625 mg de dos a seis veces al día). El ácido obeticólico (25 mg orales al día), un agonista del receptor X farnesol que estimula la producción de FGF19, puede aminorar la frecuencia de la diarrea por ácidos biliares.²⁴ El uso crónico de fijadores de sales biliares lleva implícito un potencial riesgo de carencia de vitaminas liposolubles. Aunque muchos pacientes con diarrea de tipo 3 responden a la colestiramina o al colesevelam, otros no lo hacen. En estos pacientes, el uso de fármacos que alteran la motilidad intestinal, como los opiáceos (p. ej., loperamida 2 a 4 mg por vía oral de dos a cuatro veces al día) o los anticolinérgicos (p. ej., sulfato de hiosciamina 0,125 a 0,250 mg por vía oral de dos a cuatro veces al día) puede resultar positivo.

DIARREAS SECRETORAS VERDADERAS

Las enfermedades endocrinas que producen diarreas secretoras (v. fig. 131-3) comprenden los tumores carcinoides (cap. 219), los gastrinomas (cap. 219), los vipomas pancreáticos (cap. 219) y el carcinoma medular de tiroides (cap. 213). La diarrea también se da en el 60-80% de los pacientes afectados de mastocitosis sistémica (cap. 240). La diarrea por gastrinoma se distingue por el hecho de que es causada por grandes volúmenes de secreción de ácido clorhídrico, que superan la capacidad de reabsorción del colon, y por la mala digestión de las grasas, como consecuencia de la inactivación del pH de la lipasa pancreática y la precipitación de las sales biliares.

Adenomas vellosos

Los adenomas vellosos grandes (de 4 a 18 cm), particularmente en el recto y, de manera ocasional, en el colon sigmoide, producen una diarrea secretora de 500 a 3.000 ml/24 h caracterizada por hipopotasemia, heces ricas en cloruro y alcalosis metabólica. El incremento del número de células calcificadas y de las prostaglandinas E₂ es responsable de la diarrea. La pérdida de cloruro en las heces y la alcalosis metabólica también se registran en la clorurorrea congénita, causada por un defecto en el transportador de Cl⁻/HCO₃⁻ intestinal. La alcalosis metabólica diferencia estas dos diarreas de la mayoría de las restantes, que suelen inducir acidosis metabólica. El adenoma vellososo se diagnostica en general mediante colonoscopia. La indometacina (25-100 mg/día por vía oral), un antagonista de las prostaglandinas, reduce la diarrea en algunos casos. La resección es curativa.

Diarrea relacionada con diabetes mellitus

En pacientes diabéticos es más frecuente el estreñimiento que la diarrea. La diarrea acuosa de gran volumen, a menudo con incontinencia nocturna, se registra en el 20% de los pacientes con diabetes de tipo 1 mal controlada. Estos pacientes suelen presentar neuropatía, nefropatía y retinopatía concomitantes. La diarrea se debe en estos casos a diferentes causas, como enfermedad celíaca, incontinencia anal, sobrecrecimiento bacteriano relacionado con dismotilidad, fármacos (metformina, carbosa) y neuropatía autónoma. Si no se halla una causa específica, suele resultar de utilidad la clonidina (dosis inicial de 0,1 mg por vía oral dos veces al día con ajuste gradual lento hasta un máximo de 0,5 a 0,6 mg por vía oral dos veces al día). Los pacientes con neuropatía a menudo presentan deterioro de la función del esfínter anal. La loperamida en dosis altas (4 mg por vía oral cuatro veces al día) puede mejorar la incontinencia.

Diarrea alcohólica

La diarrea relacionada con el consumo de alcohol (cap. 30) puede relacionarse con tránsito intestinal rápido, disminución de la secreción biliar y pancreática, carencias nutricionales como las de folato o vitamina B₁₂, o nefropatía entérica asociada a consumo de alcohol. El consumo masivo a veces da lugar a diarrea aguda, aunque también puede ser crónica y acuosa y persistir durante días o semanas. El proceso suele remitir con abstinencia de consumo de alcohol, nutrición adecuada y reposición de las carencias vitamínicas.

Diarrea autoinducida (facticia)

En aproximadamente el 30% de los pacientes atendidos en los centros de tercer nivel se registra diarrea crónica por abuso de laxantes. La diarrea suele ser intensa y acuosa, a menudo con síntomas nocturnos. Algunos pacientes presentan dolor abdominal, pérdida de peso, náuseas, vómitos, miopatía hipopotasémica y acidosis. El volumen de las heces oscila entre los 300 y los 3.000 ml diarios, dependiendo de la dosis de laxante ingerida. En EE. UU., el agente causal más frecuente es el bisacodilo. Otros posibles desencadenantes son las antraquinonas (sena, cáscara sagrada, aloe, ruibarbo) o los laxantes osmóticos (fosfato neutro, sales de Epsom o citrato de magnesio). Ciertos pacientes toman grandes cantidades de diuréticos causantes de diarrea, como furosemida y ácido etacrínico.

Más del 90% de los pacientes que abusan de los laxantes son mujeres con trastornos alimentarios subyacentes, como la anorexia o la bulimia nerviosa (cap. 206), o mujeres de mediana edad que presentan historias médicas complejas y que en buena parte de los casos trabajan o han trabajado en el ámbito de la asistencia sanitaria. En pacientes con diarrea de origen desconocido ha de procederse a la valoración selectiva de laxantes en las heces y la orina (v. más adelante) con el fin de descartar este síndrome, antes de proceder a una evaluación médica más amplia de otras posibles causas de diarrea crónica.

Diarrea secretora idiopática crónica

En un pequeño subconjunto de pacientes con diarrea secretora no se encuentra causa alguna que la produzca, aunque se proceda a una evaluación minuciosa. Estos casos se designan como diarrea secretora idiopática crónica. En la mayoría de los pacientes, la diarrea remite en un plazo de 6 a 24 meses, lo que indica una posible diarrea postinfecciosa o de Brainerd. Si no se alcanza ningún diagnóstico después de proceder a pruebas completas y de investigar un posible consumo abusivo oculto de laxantes, está justificado un ensayo terapéutico con fármacos fijadores de sales biliares (p. ej., colestiramina 4 g por vía oral antes de las comidas tres veces al día o colesevelam, más potente, en comprimidos de 625 mg de dos a seis veces al día) u

opiáceos (p. ej., loperamida 2 mg por vía oral cuatro veces al día, o hasta una dosis máxima diaria de 16 mg).

DIARREAS INFLAMATORIAS

La diarrea debida a inflamación se caracteriza por heces acuosas o sanguinolentas, leucocitos fecales y pérdida de proteínas en las heces (v. fig. 131-3).

Enfermedad inflamatoria intestinal

Véase el capítulo 132.

Gastroenteritis eosinofílica

La gastroenteritis eosinofílica es un trastorno de etiología desconocida cada vez más reconocido, que se caracteriza por infiltración de eosinófilos en las capas mucosas, musculares o serosas del tracto gastrointestinal.²⁵ Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan antecedentes atópicos. La infestación por nematodos (cap. 335) ha de descartarse antes de establecer este diagnóstico. La diarrea se produce en un 30-60% de los casos de enfermedad de la mucosa. Los pacientes con afectación de la capa muscular a menudo presentan dolor abdominal, náuseas y vómitos, indicativos de obstrucción de la salida gástrica o intestinal. En la mayoría de los pacientes hay eosinofilia periférica. La enfermedad puede afectar a todo el tracto gastrointestinal, desde el esófago hasta el ano, o puede limitarse a un segmento del mismo. Cuando la afectación es difusa, los pacientes pueden presentar esteatorrea, enteropatía perdedora de proteínas y pérdida de sangre.

El tratamiento incluye dieta de eliminación basada en pruebas de alergia o dieta elemental. La budesonida (9 mg orales al día) o la prednisona (0,5-1 mg/kg orales al día) son muy eficaces, aunque las recidivas son frecuentes cuando los corticoides se retiran gradualmente. Los fármacos antieosinofílicos dirigidos (p. ej., tratamientos anti-IL-5) están investigándose.

Colitis microscópica (colágena y linfocítica)

Estas dos alteraciones, conjuntamente conocidas como *colitis microscópicas*, pueden corresponder o no a una única enfermedad o a variantes de la misma.²⁶ La colitis linfocítica presenta igual prevalencia en hombres y mujeres, mientras que la colitis colágena es 10 veces más frecuente en mujeres de mediana edad o ancianas. Este tipo de trastornos se relacionan con enfermedad autoinmunitaria o con uso de AINE. En personas con enfermedad celíaca se registra un aumento de la prevalencia (5%) de la colitis microscópica. Estas colitis pueden clasificarse como diarreas inflamatorias o secretoras. Se ha establecido una relación epidemiológica con medicamentos como AINE, bloqueantes de los receptores H₂, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina y el tabaquismo. Los niveles aumentados de prostaglandinas lumbales pueden ser los desencadenantes de la diarrea. Las infecciones entéricas, la hipersensibilidad alimentaria y la bilis intraluminal se han propuesto como posibles activadores de la liberación de prostaglandinas a partir de linfocitos.

Los antidiarreicos, como la loperamida (2 mg por vía oral cuatro veces al día), constituyen el pilar del tratamiento para la diarrea leve, que suele seguir una evolución benigna y autolimitada. La budesonida (entre 4,5 y 9 mg por vía oral al día) es el tratamiento más eficaz. Si el paciente no tolera o no responde, una alternativa es el subsalicilato de bismuto (8 comprimidos masticables de 260 mg por vía oral al día). Los pacientes con enfermedad refractaria precisan corticoides (p. ej., prednisona, 40 mg/día por vía oral), un ensayo de azatioprina o anticuerpos anti-TNF- α .

Alergia alimentaria

Las alergias o sensibilidades a los alimentos, en especial a la leche de vaca y a la proteína de soja, son una causa contrastada de enterocolitis en niños, y se registra una frecuencia estimada en torno al 5%. Se producen dolores cólicos abdominales, diarrea y, en ocasiones, vómitos poco después de la ingestión del alérgeno (cap. 238). El papel desempeñado por las alergias alimentarias que producen diarrea en el adulto es menos conocido, debido a la falta de una prueba diagnóstica fiable. Las pruebas de alergia presentan una mala correlación con la alergia intestinal. Entre los alérgenos alimentarios más comunes se cuentan la leche, la soja, los huevos, el marisco, los frutos secos y el trigo. Las dietas con eliminación secuencial pueden ser diagnósticas y terapéuticas.

ENTERITIS POR RADIACIÓN

Los pacientes sometidos a radiación pélvica por neoplasias malignas del tracto urogenital femenino o de la próstata en el hombre pueden desarrollar enterocolitis crónica por radiación, de 6 a 24 meses después de someterse a una dosis de radiación total de más de 40 o 60 Gy (caps. 17 y 133). No obstante, los síntomas llegan a manifestarse hasta 20 años después del tratamiento. Las anomalías de desarrollo precoz incluyen el aumento de los mediadores inflamatorios, el incremento de la estimulación colinérgica del tejido intestinal y la apoptosis de células endoteliales que precede a la de células epiteliales. Los últimos hallazgos indican que la lesión vascular es el episodio principal. La diarrea puede ser producida por malabsorción de ácidos biliares si el ileon está dañado, por sobrecrecimiento bacteriano si la radiación causa pequeñas estenosis o derivación en el intestino, o por inflamación crónica del intestino delgado y del colon inducida por radiación. El tránsito rápido también contribuye a la malabsorción y la diarrea.

TRATAMIENTO

Tto

Con frecuencia el tratamiento no es satisfactorio. Los antiinflamatorios (sulfasalacina, corticoides) y los antibióticos se han probado con escaso éxito. La colestiramina (4 g por vía oral tres veces al día) y los AINE (p. ej., naproxeno en dosis de 250 a 500 mg por vía oral dos veces al día) pueden resultar de utilidad, al igual que los opiáceos (2 mg por vía oral de loperamida cuatro veces al día o 3 mg por vía oral de loperamida-*N*-óxido dos veces al día).

GASTROENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS

La pérdida grave de proteínas en el tracto gastrointestinal puede ser causada por enfermedades mucosas como linfangiectasias, obstrucción linfática, infección parasitaria o bacteriana, gastritis (cap. 130), cáncer gástrico, colitis colágena, enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132), enfermedad celíaca, sarcoidosis (cap. 89), linfoma (cap. 176), tuberculosis (cap. 308), enfermedad de Ménétrier (cap. 183), gastroenteritis eosinofílica y alergias alimentarias. Diversas enfermedades extraintestinales, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 250), la insuficiencia cardíaca (cap. 52) y la pericarditis constrictiva (cap. 68) también pueden ser posibles agentes causales. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (cap. 250) se presentan en ocasiones con enteropatía perdedora de proteínas como única manifestación de la enfermedad. El tratamiento se centra en la enfermedad subyacente.

OTRAS ENFERMEDADES

La trombosis mesentérica aguda arterial o venosa se manifiesta con diarrea aguda con sangre. En cambio, la isquemia vascular mesentérica crónica (cap. 134) lo hace con diarrea acuosa. La tuberculosis (cap. 308) y la histoplasmosis (cap. 316) gastrointestinales también dan lugar a diarrea, que puede ser con sangre o acuosa, al igual que sucede en ciertas enfermedades inmunitarias, como el síndrome de Behçet y el de Churg-Strauss. Todas estas enfermedades pueden ser erróneamente diagnosticadas como enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132). En ocasiones, la enterocolitis neutropénica, una ileocolitis que se da en pacientes con neutropenia y leucemia, es producida por *C. difficile*.

TRATAMIENTO DE LA DIARREA CRÓNICA

Tto

Tratamiento antidiarreico

Los agentes antidiarreicos son de dos tipos: los que se utilizan en las diarreas leves o moderadas y los empleados en las diarreas secretoras graves. Un importante inconveniente de los opiáceos, los antidiarreicos más habitualmente prescritos, es que carecen de efecto antisecretor. En cambio, actúan disminuyendo la motilidad intestinal, permitiendo un mayor tiempo de contacto con la mucosa para mejorar la absorción de líquidos. La excepción es el racecadotril, un inhibidor de las encefalinas, que bloquea la secreción de líquido intestinal sin afectar a la motilidad.

Los agentes formadores de masa (*psyllium*, 7 g en 250 ml de agua por vía oral hasta cinco veces al día, y metilcelulosa de 3 a 6 comprimidos dos veces al día con 300 ml de agua) actúan uniéndose al agua y aumentando la consistencia de las heces. Se ha demostrado que la pectina se caracteriza por su actividad proabsortiva. Esos agentes son de utilidad en pacientes con incontinencia fecal. Los subsalicilatos de bismuto (524 mg por vía oral cada hora, hasta 8 dosis diarias) presentan leves efectos antisecretores y antimotilidad y son eficaces y seguros en las diarreas leves.

Los opiáceos resultan adecuados para los síntomas de las diarreas leves o moderadas. El paregórico, la tintura de opio desodorizada, la codeína y el difenoxilato con atropina han sido reemplazados en buena medida por la loperamida. Esta no atraviesa la barrera hematoencefálica y mantiene un elevado metabolismo de primer paso en el hígado, presenta una buena relación terapéutico-tóxica y carece esencialmente de potencial adictivo. Su uso resulta seguro en adultos, incluso en dosis totales de hasta 24 mg/día. La dosis habitual es de 2 a 4 mg, de dos a cuatro veces al día. En ocasiones, los opiáceos son perjudiciales en caso de diarrea grave, ya que pueden acumularse grandes volúmenes de líquido en la luz intestinal (tercer espacio) y la excreción fecal ya no resulta una referencia fiable para la reposición de pérdidas de líquido. Estos efectos antimotilidad constituyen un problema en las diarreas infecciosas, ya que la estasis puede favorecer la invasión bacteriana y retardar el aclaramiento de microorganismos del intestino. Los opiáceos y los anticolinérgicos también son peligrosos en la enfermedad intestinal inflamatoria o en la infección por *C. difficile* graves, en las que pueden hacer que se desarrolle un megacolon.

Los antidiarreicos que se emplean en el tratamiento de diarreas secretoras e inflamatorias graves suelen presentar perfiles de efectos secundarios importantes. La octreótido, un análogo de la somatostatina (dosis inicial de 100 a 600 µg

s.c. en 2-4 dosis divididas al día; dosis máxima de 1.500 µg diarios) atenúa la diarrea en el síndrome carcinoide y los tumores neuroendocrinos, debido a que inhibe la secreción hormonal del tumor. También es eficaz en el síndrome de vaciamiento gástrico rápido y en las diarreas relacionadas con quimioterapia. El octreótido de acción prolongada (de 20 a 30 mg por vía intramuscular cada mes) se encuentra disponible para ser administrado una vez al mes. El octreótido puede suprimir la secreción enzimática pancreática agravando la diarrea; asimismo es de utilidad limitada en la diarrea por síndrome del intestino corto o por sida. Los agentes como la fenotiacina y los bloqueantes de los canales del calcio tienen efectos antisecretores leves, aunque sus efectos secundarios limitan su uso. La clonidina (dosis inicial de 0,1 mg por vía oral dos veces al día, con ajuste lento hasta una dosis máxima de 0,5-0,6 mg dos veces al día) es el agente más útil para tratar la diarrea por abstinencia de opiáceos y, a veces, en pacientes con diarrea diabética. La hipotensión postural limita su utilidad, en especial en diabéticos. El alosetrón (0,5 mg por vía oral dos veces al día durante 4 semanas; dosis máxima de 1 mg por vía oral dos veces al día) también puede estar justificado en casos de síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea grave. Las asociaciones a colitis isquémica y estreñimiento grave condicionan su uso. La indometacina (de 250 a 500 mg por vía oral dos veces al día), bloqueante de la ciclooxigenasa que inhibe la producción de prostaglandinas, es útil en el tratamiento de las diarreas producidas por radiación aguda, sida o adenoma vellosos del recto o el colon. Ocasionalmente resulta de utilidad en tumores neuroendocrinos y alergias alimentarias. Para la gastroenteritis eosinofílica, los corticoides (20-40 mg/día por vía oral de prednisona durante 7-10 días) son la base del tratamiento, aunque el cromoglicato disódico (200 mg por vía oral cuatro veces al día) también es útil en ocasiones. Las dietas de eliminación de alimentos no suelen ser eficaces. El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal se expone en el capítulo 132.

Grado
A

Bibliografía de grado A

- Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, et al. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2018;379:2015-2026.
- Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med*. 2018;379:2002-2014.
- Wilcox MH, Gerdung DN, Poxtan IR, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017;376:305-317.
- Kelly CR, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165:609-616.
- Soares-Weiser K, Maclehoose H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11. CD008521.
- Severe K, Rouzier V, Anglade SB, et al. Effectiveness of oral cholera vaccine in Haiti: 37-month follow-up. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94:1136-1142.
- Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med*. 2017;24:S57-S74.
- Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:604-616.
- Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:923-939.
- Münch A, Bohr J, Miehke S, et al. Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled, 12-month trial. *Gut*. 2016;65:47-56.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

132

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

GARY R. LICHTENSTEIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal engloba dos trastornos inflamatorios idiopáticos crónicos: la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Las características clínicas, endoscópicas e histológicas son clave para el diagnóstico de estas enfermedades, aunque no existe un hallazgo particular absolutamente diagnóstico de una enfermedad u otra. La ulceración de la mucosa en la enfermedad de Crohn puede ser transmural y aparecer en

cualquier localización del tracto gastrointestinal, aunque lo hace sobre todo en el íleon distal y en el colon proximal. El signo característico de la colitis ulcerosa es la ulceración continua que comienza en el recto y se limita al colon. Aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan «enfermedad inflamatoria intestinal indeterminada», término que se utiliza cuando no se puede diferenciar la colitis de Crohn de la colitis ulcerosa.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad inflamatoria intestinal ocurre en todo el mundo, pero la incidencia máxima se da en Norteamérica, el Reino Unido y norte de Europa. Los datos apuntan un alza en la incidencia y prevalencia a lo largo del tiempo en las distintas regiones del mundo, aunque la prevalencia de la colitis ulcerosa sigue siendo algo mayor que la de la enfermedad de Crohn.¹ En Norteamérica, la colitis ulcerosa tiene una incidencia estimada de 19,3 por 100.000 personas/año y en Europa de 24,3 por 100.000; la prevalencia en Norteamérica se aproxima a 285 por 100.000 personas y en Europa hasta 500 por 100.000. La incidencia de la enfermedad de Crohn en Norteamérica llega a 20,2 por 100.000 personas/año y en Europa a 12,7 por 100.000, mientras que la prevalencia se aproxima a 320 por 100.000 en Norteamérica y en Europa.²

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se dan a cualquier edad, si bien la incidencia máxima se registra entre la segunda y la cuarta décadas de la vida; en el séptimo decenio aparece un segundo pico. La razón entre sexos de estas dos enfermedades no revela ninguna preferencia particular.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son trastornos poligénicos complejos, de modo que los antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal constituyen un factor de riesgo. Ambos trastornos se registran en todos los grupos étnicos y socioeconómicos, aunque su incidencia es mayor en la población caucásica y en la de origen judío del este europeo (askenazíes). En Norteamérica y en el Reino Unido, sin embargo, la incidencia de la enfermedad de Crohn en afroamericanos y afrocaribeños parece acercarse a la registrada en la población de raza blanca. Los estudios realizados en migrantes que residen en el Reino Unido procedentes de ciertos países en desarrollo del sur de Asia sugieren un aumento de la prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal en las generaciones siguientes, presumiblemente debido a las influencias ambientales.

El consumo de tabaco se asocia a un peor pronóstico en pacientes con enfermedad de Crohn, pero a un mejor curso de la enfermedad en la colitis ulcerosa. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) parecen asociarse con enfermedad inflamatoria intestinal de nueva aparición y a exacerbaciones de la enfermedad. Se ha sugerido que la apendicectomía para una indicación inflamatoria podría tener un papel protector frente al desarrollo de colitis ulcerosa. La dieta no afecta de forma clara al curso de la enfermedad inflamatoria intestinal.

BIOPATOLOGÍA

Aunque no se conoce el desencadenante de la enfermedad inflamatoria intestinal, las tres principales vías que probablemente la activan son la predisposición genética, la desregulación inmunitaria y un desencadenante ambiental. Una posible explicación sería que la incapacidad innata del sistema inmunitario para eliminar los antígenos microbianos, combinada con un aumento de la permeabilidad epitelial intestinal a los antígenos, conduce a una respuesta inmunitaria de adaptación más activa de lo normal.

Genética

Entre un 5 y un 20% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen un miembro de su familia con la misma enfermedad. Los parientes de primer grado presentan un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal entre 10 y 15 veces mayor. La tasa de concordancia de desarrollo de enfermedad de Crohn en gemelos idénticos, hermanos y parientes de primer grado es del 50%, del 0-3% y del 5-10% respectivamente. La colitis ulcerosa sigue patrones genéticos similares, pero con tasas de riesgo ligeramente más bajas. El 20% de los pacientes con antecedentes familiares positivos de enfermedad inflamatoria intestinal presentarán un tipo de enfermedad discordante: un miembro de la familia con enfermedad de Crohn y otro con colitis ulcerosa.

Se han asociado a la enfermedad inflamatoria intestinal más de 200 locos de susceptibilidad génica, al menos 30 específicos de la enfermedad de Crohn y más de 20 específicos de la colitis ulcerosa.³ Es posible que algunos de estos genes se correlacionen con la gravedad de la enfermedad. El primer gen que se descubrió que estaba asociado a la enfermedad de Crohn fue *NOD2/CARD15*, que se localiza en el cromosoma 16 (16q12) y se expresa en células de Paneth del epitelio intestinal, macrófagos y células dendríticas. Este gen está implicado en la expresión de un receptor intracelular sensible al muramilo-dipéptido, un componente del peptidoglicano de las bacterias grampositivas. La activación de *NOD2* conduce a la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B), que media en la transcripción de numerosas citocinas proinflamatorias. Una mutación en el dominio rico en leucina de la proteína *NOD2*, que interactúa con el lipopolisacárido bacteriano, conduce a un fallo en la activación de NF- κ B y está asociado al desarrollo de enfermedad de Crohn.

El gen *ATG16L1* del cromosoma 2 y el gen *IRGM* del cromosoma 5 se han asociado también a una mayor susceptibilidad frente a la enfermedad de Crohn. Ambos son miembros de una familia de genes que intervienen en la autofagia, un proceso autónomo por el

que se mantiene la homeostasis celular y el recambio de los orgánulos, así como en el procesamiento de los patógenos intracelulares, la presentación subsiguiente de los antígenos y la regulación de la señalización celular. Los polimorfismos genéticos del receptor 4 de tipo *tol* se asocian tanto a enfermedad de Crohn como a colitis ulcerosa. Los polimorfismos genéticos del receptor de la interleucina 23 (IL-23) están asociados a colitis ulcerosa y a un riesgo variable de enfermedad de Crohn. La presencia de una mutación de sentido erróneo en una adenilato ciclasa 7 (*ADCY7*) confiere un alto riesgo de colitis ulcerosa.⁴ La proteína codificada por la *ADCY7* es miembro de una familia de 10 enzimas que convierten el ATP en AMPc. Cada una de ellas tiene pautas de expresión específicas de tejido propias. La *ADCY7* es expresada en células hematopoyéticas. En estas células, el AMPc modula funciones inmunitarias innatas y adaptativas, como la inhibición de la citocina proinflamatoria factor de necrosis tumoral (TNF) α . La pérdida de función de la *ADCY7* reduce la producción de AMPc, originando una respuesta inflamatoria excesiva que predispone a la colitis ulcerosa. Los polimorfismos de clase II del antígeno leucocítico humano (HLA), especialmente en moléculas HLA-DR, pueden suponer un riesgo aumentado de colitis ulcerosa, y posiblemente también de enfermedad de Crohn. El gen *OCTN1* (que se localiza en el cromosoma 5q31) y el gen *DLG5* (localizado en el cromosoma 10) se asocian también con la enfermedad de Crohn. El *DLG5*, que codifica una proteína estructural importante para el mantenimiento de la integridad epitelial en distintos órganos, puede interactuar con el gen *NOD2/CARD15* e incrementar la susceptibilidad en relación con la enfermedad de Crohn. El gen *OCTN1* codifica para un canal iónico y también aumenta el riesgo de enfermedad de Crohn; las mutaciones en este gen pueden interrumpir los canales iónicos a través de la alteración funcional de los transportadores catiónicos y de la señalización célula-célula en el epitelio intestinal.

La posibilidad de que los genes de predisposición puedan vincularse a fenotipos clínicos es objeto de una intensa investigación. Un estudio a gran escala observó que tres locos (*NOD2*, *MHC* y *MST1 3p21*) se asociaban a enfermedad intestinal inflamatoria manifestada como enfermedad de Crohn ileal, enfermedad de Crohn colónica o colitis ulcerosa, más que a las definiciones clásicas de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.⁵ La enfermedad inflamatoria intestinal se ha asociado, asimismo, al síndrome de Turner (cap. 220), la glucogenosis de tipo Ib (cap. 196) y el síndrome de Hermansky-Pudlak (triada de albinismo, defectos de la agregación plaquetaria y acumulación de un pigmento ceroides en los tejidos) (cap. 164). La enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a diversas enfermedades con una predisposición genética conocida, como la espondilitis anquilosante (cap. 249), la psoriasis (cap. 409), la atopía (cap. 235), el eccema (cap. 409), el esprúe celíaco (cap. 131), la fibrosis quística (cap. 83), la colangitis esclerosante primaria (cap. 146), la esclerosis múltiple (cap. 383), las enfermedades tiroideas autoinmunitarias (cap. 213), la anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 151), la cirrosis biliar primaria (cap. 146), la miastenia grave (cap. 394) y el síndrome de Cogan (cap. 254).

FISIOPATOLOGÍA

Es probable que distintos microorganismos intervengan también en el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal. En diversos modelos animales de colitis, esta no se desarrolla en un medio estéril, pero puede aparecer inducida después de la introducción de bacterias comensales. Por ejemplo, la infección por helmintos protege a ratones con mutaciones *Nod2*, que de otro modo serían sensibles a la enfermedad de Crohn, inhibiendo la colonización por una especie inflamatoria de *Bacteroides*.⁶ El desvío del tránsito fecal fuera de la inflamación mucosa activa, como en una ileostomía, ayuda a aliviar la inflamación en la enfermedad de Crohn. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa afectan preferentemente al íleon terminal y el colon, que contiene la concentración más alta de bacterias, cerca de 10^{12} microorganismos por gramo de contenido luminal. Los antibióticos, especialmente los de cobertura anaeróbica de amplio espectro, son de gran ayuda en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Más recientemente, diversos polimorfismos genéticos asociados a sensibilidad del medio microbiano intestinal y desencadenamiento de una respuesta inmunitaria han sido relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal.

Tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa son el resultado de una desregulación innata del sistema inmunitario, que activa las células T y desencadena una respuesta humoral. Las células T_H17 , que se encuentran activadas en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa, son estimuladas por la IL-23, producida por células presentadoras de antígenos.

Patología Enfermedad de Crohn

Como resultado de una alteración en la regulación del sistema inmunitario, los pacientes con enfermedad de Crohn desarrollan úlceras aftosas, que son úlceras mucosas superficiales. Al avanzar la enfermedad, la ulceración se torna más profunda, transmural y menos evidente; puede dar lugar a un patrón serpiginoso y aparecer en cualquier punto desde la boca hasta el ano, según una distribución no continua. La localización más frecuente de la ulceración es la región ileocecal. En algunos pacientes, la enfermedad crónica conduce a la formación de estructuras fibróticas y aproximadamente el 30% de los pacientes desarrollan fístulas en el curso de su enfermedad.

En la enfermedad de Crohn temprana, los hallazgos histopatológicos se caracterizan por un infiltrado inflamatorio agudo en la lámina propia, con criptitis y abscesos

crípticos. Más adelante en el proceso de la enfermedad, la arquitectura de las criptas se altera, con aparición de infiltrado linfocítico y acortamiento y ramificación de las criptas. Los granulomas no caseificantes, que pueden encontrarse hasta en un 15% de las muestras de biopsia endoscópica y hasta en un 70% de las muestras quirúrgicas, no son específicos de la enfermedad de Crohn, pero ayudan a confirmar el diagnóstico cuando existen otras características típicas.

Las muestras quirúrgicas también pueden mostrar inflamación transmural de la pared intestinal y proliferación grasa sobre la superficie serosa.

Colitis ulcerosa

En la colitis ulcerosa leve, la mucosa tiene un aspecto granular, hiperémico y edematoso. Al agravarse la enfermedad, la mucosa se ulcera y las úlceras pueden extenderse a la lámina propia. La colitis ulcerosa comienza en el recto y se extiende en sentido proximal según un patrón continuo, pero afecta solo al colon. Pueden formarse pseudopólipos debido a la regeneración epitelial tras ataques agudos recurrentes. En la enfermedad crónica, la mucosa colónica en ocasiones pierde el patrón normal de pliegues, el colon se acorta y es posible que muestre cierto estrechamiento.

En la colitis ulcerosa temprana, los hallazgos histopatológicos se caracterizan por necrosis epitelial, un infiltrado inflamatorio agudo en la lámina propia y abscesos crípticos. En la enfermedad crónica, se observan un infiltrado linfocítico predominante y una alteración de la arquitectura de las criptas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la enfermedad inflamatoria intestinal son diversos y pueden ser consecuencia de la localización de la enfermedad, de la duración de la misma y de alguna complicación anatómica de la enfermedad, como estenosis y fístulas en la enfermedad de Crohn (tabla 132-1).

Síntomas

Enfermedad de Crohn

El ileon terminal resulta afectado en alrededor del 70% de los pacientes con enfermedad de Crohn.⁷ La enfermedad ileal primaria se registra en el 30% de los pacientes, mientras que la enfermedad ileocólica se presenta en el 40%. Los síntomas pueden incluir dolor abdominal, de forma típica en el cuadrante inferior derecho, diarrea, hematoquecia y fatiga. Si la enfermedad es más grave, pueden existir fiebre y pérdida de peso. Algunos pacientes se presentan con síntomas obstructivos, como dolor abdominal, distensión abdominal y náuseas.

Solo alrededor del 5% de los pacientes desarrollan enfermedad de Crohn en el tracto gastrointestinal superior y menos del 2% de los pacientes registran enfermedad de Crohn esofágica. Los individuos con enfermedad de Crohn del tracto gastrointestinal superior pueden presentar disfagia, odinofagia, dolor torácico o ardor epigástrico. La enfermedad gastroduodenal se registra en el 0,5-4% de los pacientes y suele presentarse junto con enfermedad distal. Los síntomas pueden incluir dolor abdominal superior. La enfermedad yeyunal aislada es infrecuente; si está afectado el yeyuno, existe también afectación del intestino delgado distal. Hasta un 30% de los pacientes presenta enfermedad perianal (cap. 136), que puede incluir el desarrollo de fístulas, abscesos, fisuras y colgajos cutáneos. Los síntomas de enfermedad perianal incluyen dolor y secreción. Si existe un absceso puede presentarse fiebre.

Las fístulas, que son trayectos internos que pueden aparecer en cualquier punto del tracto gastrointestinal y conectar varios puntos, se forman en el 20-40% de los pacientes

con enfermedad de Crohn. La enfermedad de Crohn penetrante también puede causar abscesos intraabdominales y perianales debido a una fístula con un extremo ciego o a perforación intestinal. Las fístulas externas, que se presentan con síntomas de salida de líquido por una abertura cutánea, pueden ser enterocutáneas o perianales. Las fístulas internas pueden ser enteroentéricas, rectovaginales o enterocólicas. Los pacientes se presentan con dolor abdominal persistente, fiebre y un absceso en dicha localización.

Colitis ulcerosa

Como ocurre en la enfermedad de Crohn, los síntomas y signos de la colitis ulcerosa dependen de la extensión y de la gravedad de la enfermedad. En el momento del diagnóstico, entre un 14 y un 37% de los pacientes presentan pancolitis, entre un 36 y un 41% muestran enfermedad de extensión más allá del recto y entre un 44 y un 49% presentan proctosigmoiditis. Los síntomas son hematoquecia, diarrea, tenesmo, producción excesiva de moco, urgencia defecatoria y dolor abdominal. En el marco de la proctitis o de la proctosigmoiditis, los pacientes pueden presentar estreñimiento con dificultad para la defecación. En los casos de afectación colónica más extensa y grave, los pacientes muestran también pérdida de peso y fiebre. También es posible que los pacientes presenten náuseas y vómitos debidos al dolor abdominal, fatiga por anemia y edema periférico por hipoalbuminemia.

Exploración física

Los signos de la exploración física son representativos del tipo de enfermedad, así como de su localización y gravedad. En la enfermedad de Crohn pueden aparecer úlceras orales. La localización de la sensibilidad dolorosa abdominal suele reflejar la localización de la afectación intestinal. En la enfermedad de Crohn, el dolor a la palpación abdominal suele localizarse de forma característica en el cuadrante inferior derecho y puede incluir plenitud o una masa, dependiendo de la gravedad de la inflamación. Los signos peritoneales aparecen cuando la enfermedad de Crohn penetrante causa perforación intestinal. La exploración rectal en ocasiones revela colgajos cutáneos, hemorroides, fisuras y fístulas.

Manifestaciones extraintestinales

La artropatía, que es la manifestación extraintestinal más frecuente (tabla 132-2), afecta a entre un 10 y un 20% de los individuos.⁸ Las artralgias periféricas, la artritis, la espondilitis anquilosante (cap. 249) y la sacroilitis pueden exacerbarse con síntomas gastrointestinales. Los trastornos dermatológicos, como el eritema nudoso (entre un 10 y un 15%; v. fig. 411-24) y el piodermia gangrenosa (1-2%; cap. 245) se desarrollan hasta en un 15% de los pacientes. Los trastornos oculares, especialmente la uveítis y la epiescleritis (cap. 395) se presentan en un 5-15% de los casos. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal también presentan un riesgo del 10% de cálculos renales, especialmente de oxalato cálcico (cap. 117), en el marco de la malabsorción grasa de la enfermedad de Crohn en el intestino delgado. Los cálculos de ácido úrico pueden aparecer en caso de depleción grave de volumen. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente los que tienen colitis ulcerosa, presentan un riesgo aumentado de colangitis esclerosante primaria, del 2 al 7,5% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sufren colangitis esclerosante y del 70 al 80% de los afectados por colangitis esclerosante experimentan una enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 146).

Complicaciones extraintestinales

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal son susceptibles de sufrir complicaciones extraintestinales por la propia enfermedad o por los medicamentos utilizados para su tratamiento. Entre las complicaciones se incluyen la osteoporosis, la osteomalacia, las complicaciones artríticas, los episodios tromboembólicos, la enfermedad pulmonar y las complicaciones renales, dermatológicas y neurológicas. La osteoporosis se registra en alrededor del 15% de los pacientes y el tratamiento con corticoides (cap. 32) representa el principal factor de riesgo; la necrosis avascular de la cadera y la artritis

TABLA 132-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE CROHN Y DE LA COLITIS ULCEROSA

CARACTERÍSTICAS	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Pico de edad de inicio (años de edad)	15-30, segundo pico en la séptima década	20-40, segundo pico menor después de la séptima década
Distribución por géneros (M/H)	1,2/1	1/1
Sitios potenciales de afectación gastrointestinal	Esófago a ano	Colon
Áreas alternas de afectación	+	—
Inflamación transmural	+	—
Tipo de ulceración	Generalmente discreta	Continua
Fístula	+	—
Estenosis	+	—
Enfermedad perianal (fisura, colgajos cutáneos)	+	—

TABLA 132-2 COMPLICACIONES EXTRAINTESTINALES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

COMPLICACIONES	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Trastornos oculares (uveítis, epiescleritis)	+	+
Artropatía	+	+
Úlceras orales	+	—
Trastornos de la piel (piodermia gangrenosa, eritema nudoso)	+	+
Nefrolitiasis	+	+
Colangitis esclerosante primaria	+	+
Trastornos óseos (osteoporosis, osteomalacia)	+	—
Enfermedad tromboembólica	+	+
Deficiencia de B ₁₂	+	—

séptica son complicaciones inusuales de los corticoides o los inmunodepresores. La queilitis puede ser consecuencia de la anemia ferropénica (cap. 150). Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan un riesgo incrementado de enfermedad tromboembólica, especialmente en el marco de la enfermedad intestinal activa, incluso en comparación con otras enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide y la enfermedad celíaca. La amiloidosis secundaria con afectación renal es una de las secuelas de la inflamación crónica. El asma es la enfermedad pulmonar más frecuente asociada a la enfermedad de Crohn. Los pacientes también tienen riesgo de neuritis óptica y esclerosis múltiple (cap. 383), así como de neuropatía periférica (cap. 392) por deficiencia de vitamina B₁₂, que puede registrarse como resultado de una absorción deficiente por enfermedad activa del intestino delgado o resección quirúrgica.

DIAGNÓSTICO

Cuando la diarrea (cap. 131) es el síntoma predominante, la evaluación inicial debe incluir antecedentes médicos completos, pruebas de colitis infecciosa (cap. 131) y pruebas de cribado para trastornos endocrino-metabólicos como el hipertiroidismo (cap. 213) y la hipocalcemia (cap. 232). Las infecciones por microorganismos como *Salmonella* (cap. 292), *Shigella* (cap. 293), *Amoeba* (cap. 331), *Giardia* (cap. 330), *Escherichia coli* O157:H7 (cap. 288) y *Campylobacter* (cap. 287) pueden cursar acompañadas de diarrea sanguinolenta, dolores cólicos abdominales y un aspecto de la mucosa en la endoscopia idéntico al de la colitis ulcerosa. Son necesarios estudios de heces para diagnosticar o excluir estas infecciones. Si la hematoquecia y el dolor abdominal son los síntomas predominantes, el diagnóstico diferencial es amplio (tabla 132-3).

Evaluación diagnóstica Evaluación endoscópica

En pacientes con síntomas que sugieren enfermedad inflamatoria intestinal y sin evidencia de infección que explique sus síntomas, la evaluación endoscópica es esencial. La colonoscopia es la prueba endoscópica inicial para pacientes que se presentan con síntomas del tracto gastrointestinal bajo, como diarrea y hematoquecia, excepto en presencia de síntomas peritoneales agudos graves. La colonoscopia hasta el ileon terminal es importante si existe un diagnóstico potencial de enfermedad inflamatoria intestinal. Las pruebas por imagen del intestino delgado (como una enterografía por tomografía computarizada [TC] o un tránsito de intestino delgado) también pueden ser necesarias para determinar si existe enfermedad del intestino delgado o para conocer la distribución de la enfermedad. La endoscopia mediante cápsula resulta de utilidad si todas las demás pruebas radiológicas y endoscópicas no han sido diagnósticas, aunque persista la sospecha de enfermedad de Crohn del intestino delgado. Los hallazgos realizados mediante endoscopia con cápsula deben ir seguidos de una endoscopia para la obtención de biopsias. La endoscopia con cápsula ha de llevarse a cabo si la enfermedad de Crohn se ha complicado por una estenosis conocida del intestino delgado.

Enfermedad de Crohn

Los hallazgos endoscópicos tempranos de la enfermedad de Crohn son pequeñas úlceras mucosas superficiales, también llamadas úlceras aftosas. Al avanzar la gravedad de la enfermedad, la ulceración se torna más profunda y puede ser redonda, lineal o serpiginosa. El aspecto «en empedrado» de la mucosa se debe a la intersección de úlceras transversales y longitudinales, con áreas de mucosa normal (fig. 132-1). Las áreas de ulceración, que aparecen intercaladas de manera característica con áreas normales, pueden observarse en cualquier punto desde el esófago hasta el ano, pero son más frecuentes en la región ileocecal. La enfermedad colónica aislada se registra en el 25% de los pacientes y el 60% presentará afectación rectal, lo que da lugar a que, en ocasiones, resulte difícil la diferenciación respecto de la colitis ulcerosa.

El diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal depende de un examen histopatológico preciso, de ahí la importancia de la biopsia de las zonas dañadas. Los hallazgos de infiltrado inflamatorio en la lámina propia y distorsión de la arquitectura criptica apoyan el diagnóstico (fig. 132-2). El diagnóstico de enfermedad de Crohn se realiza únicamente en función del examen histopatológico si se observan granulomas no caseificantes, aunque pocas veces se encuentran granulomas en las biopsias endoscópicas. El diagnóstico de enfermedad de Crohn suele basarse en una combinación de información recabada de los hallazgos histopatológicos, la colonoscopia y las técnicas de imagen del intestino delgado. Un patrón discontinuo de ulceración, úlceras en el intestino delgado o tracto gastrointestinal superior o presencia de fístulas apoyan el diagnóstico de enfermedad de Crohn. La ulceración de colon y de intestino delgado se registra en otros trastornos, como infecciones que pueden no detectarse en estudios sistemáticos de heces (como *E. coli* enterohemorrágica), trastornos vasculares, enterocolitis inmunorrelacionada, neoplasias, diverticulitis, radiación y medicamentos como los AINE (v. tabla 132-3).

Colitis ulcerosa

El diagnóstico de colitis ulcerosa se basa en los hallazgos endoscópicos (vídeo 132-1) e histopatológicos. De forma temprana en el proceso patológico, los pacientes desarrollan eritema mucoso difuso, con pérdida del patrón vascular mucoso normal. En la enfermedad leve, la mucosa puede tener un aspecto granular y edematoso. Al agravarse



FIGURA 132-1. Imagen endoscópica «en empedrado» de la enfermedad de Crohn.

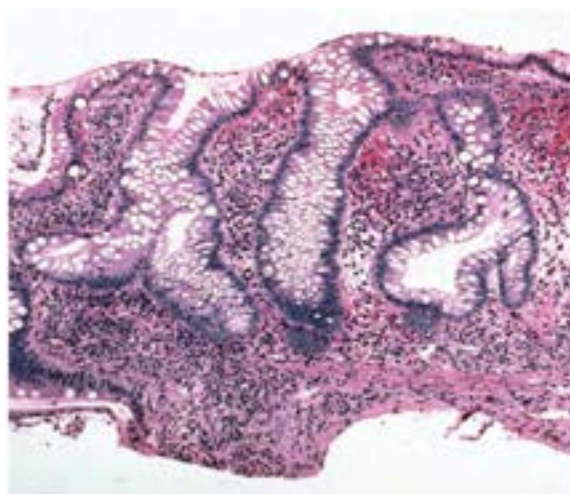


FIGURA 132-2. En la colitis ulcerosa, la histopatología de biopsia colónica muestra características de distorsión de criptas e infiltración linfocítica en la mucosa. (Modificado de AGA Institute GastroSlides 2010.)

TABLA 132-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ILEÍTIS Y COLITIS

INFECCIONES	MEDICACIÓN/TOXINAS
Bacterianas	Antiinflamatorios no esteroideos
<i>Aeromonas</i>	Suplementos de enzimas pancreáticas:
<i>Campylobacter jejuni</i>	colopatía fibrosante
<i>Chlamydia</i> (proctitis)	Preparados intestinales de fosfato
<i>Clostridium difficile</i>	de sodio
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Radiación
<i>Salmonella</i>	INFLAMATORIAS
<i>Shigella</i>	Apendicitis
<i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica	Enfermedad diverticular
<i>Yersinia</i>	Gastroenteritis eosinofílica
Virales	Yeyunoileitis ulcerosa no granulomatosa
Citomegalovirus	(enfermedad celíaca)
Virus del herpes simple (proctitis)	NEOPLASIA
Virus de la inmunodeficiencia humana	Carcinoma primario o metastásico
Fúngicas	Linfoma
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Micosis fungoide
Parasitarias	Histiocitosis maligna
<i>Entamoeba histolytica</i>	MISCELÁNEA
Helmintos	Amiloidosis
ALTERACIONES VASCULARES	Sarcoidosis
Vasculitis y collagenosis	Endometriosis
Enfermedad de Behçet	Abscesos tuboováricos
Síndrome de Churg-Strauss	
Púrpura de Henoch-Schönlein	
Lupus eritematoso sistémico	
Panarteritis nudosa	
Isquemia	

Modificado de Aberra FN, Lichtenstein GR. Crohn disease. In: Talley NJ, Kane SV, Wallace MD, eds. *Practical Gastroenterology and Hepatology: Small and Large Intestine*. Wiley-Blackwell; 2010:225-235.

la enfermedad, la mucosa se torna más friable, sangra fácilmente por contacto y puede ulcerarse (fig. 132-3). Los hallazgos endoscópicos, que comienzan en el recto y se extienden en sentido proximal según un patrón continuo, afectan solo al colon. El término «ileitis retrógrada» describe el efecto de «salpicadura» de la colitis ulcerosa y no debe tomarse como un daño real del íleon terminal por la colitis ulcerosa. En ocasiones se forman pólipos debido a la regeneración epitelial después de ataques recurrentes en pacientes con enfermedad de larga duración. Se cree que la presencia de pseudopólipos es un marcador de enfermedad más grave. Con enfermedad crónica, la mucosa colónica puede perder su patrón de pliegues normal, y el colon puede acortarse y aparecer estrechado. Una cuidadosa observación endoscópica, que incluya el patrón vascular observado y la eventual presencia de hemorragia y úlcera, permite valorar la gravedad de la colitis ulcerosa y el control de la respuesta al tratamiento.

Aspectos como la distorsión de las criptas, la inflamación mucosa continua de inicio en el recto, la ausencia de granulomas y la ausencia de enfermedad del intestino delgado son compatibles con la colitis ulcerosa. Es posible que, de forma temprana en el proceso patológico, no se realicen los hallazgos inflamatorios crónicos, como la distorsión de las criptas, y en tal caso es más difícil realizar el diagnóstico.

Radiología

Las imágenes radiológicas son esenciales y deben obtenerse siempre que se sospeche enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente la enfermedad de Crohn. La enterografía con TC y la enterografía con resonancia magnética (RM) han sustituido a los estudios baritados (como el tránsito gastroduodenal, el tránsito del intestino delgado o el enema opaco) en el diagnóstico del alcance, la gravedad y el tipo (estenosis y fístulas) de la enfermedad de Crohn. La enterografía por TC o RM también es útil para detectar abscesos abdominales y perineales.

Hallazgos de laboratorio

La anemia puede ser consecuencia de enfermedad crónica, pérdida de sangre o deficiencias nutricionales de hierro, folato o vitamina B₁₂. Un recuento leucocítico con una ligera elevación es indicativo de enfermedad activa, mientras que una elevación marcada sugiere un absceso o alguna otra complicación supurativa. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva son marcadores séricos inflamatorios inespecíficos que se utilizan normalmente para monitorizar la actividad de la enfermedad. La hipoalbuminemia es indicativa de malnutrición y es frecuente en la enfermedad activa. La enfermedad ileal o la resección de más de 100 cm de íleon distal dan lugar a una disminución de la concentración sérica de vitamina B₁₂ debida a malabsorción.

Marcadores serológicos

Los marcadores serológicos resultan de ayuda, pero no pueden utilizarse de manera independiente para diagnosticar la enfermedad inflamatoria intestinal. Los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), que son anticuerpos frente a una levadura, están presentes en el 40-70% de los pacientes con enfermedad de Crohn y en menos del 15% de los pacientes con colitis ulcerosa. La combinación de títulos elevados de IgG e inmunoglobulina A (IgA) ASCA es altamente específica de enfermedad de Crohn, oscilando entre un 89 y un 100%. Existen anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares (pANCA) en el 20% de los pacientes con enfermedad de Crohn, sobre

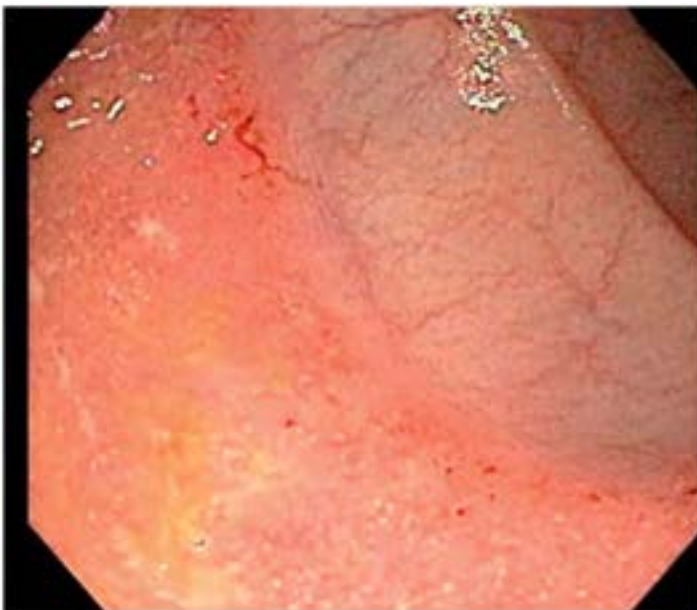


FIGURA 132-3. Imagen endoscópica de la colitis ulcerosa.

todo con enfermedad predominante de colon, y en el 55% de los pacientes con colitis ulcerosa. La enfermedad pANCA-negativa y ASCA-positiva se asocia a una sensibilidad del 55% y a una especificidad del 93% para la enfermedad de Crohn. Los anticuerpos antimicrobianos anti-I2 (proteína procedente de *Pseudomonas fluorescens* relacionada con la enfermedad de Crohn), anti-Cbir1 (antígeno similar a la flagelina) y anti-OmpC (porina C de membrana externa de *E. coli*) también se asocian a la enfermedad de Crohn.

TRATAMIENTO

Tto

El objetivo del tratamiento médico es reducir la inflamación y, en consecuencia, inducir y mantener la remisión clínica, mientras que simultáneamente cura la mucosa. Los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal incluyen las categorías de 5-aminosalicilatos (5-ASA), antibióticos, corticoides, inmunomoduladores y biológicos (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, vedolizumab, natalizumab y ustekinumab; tabla 132-4). El tratamiento médico específico elegido se basa en la localización, la extensión (enfermedad no penetrante y no estenosante, enfermedad estenosante y enfermedad penetrante y fistulizante), la gravedad de la enfermedad y el pronóstico futuro (fig. 132-4; v. fig. 132-3). Los pacientes con enfermedad de alto riesgo (alto potencial de futura cirugía o futuras complicaciones, como fístulas o abscesos) o de alta actividad patológica se consideran candidatos a terapia biológica.⁹ También puede utilizarse tratamiento médico de soporte, como medicamentos antidiarreicos y antiespasmódicos.

Categorías de tratamiento médico

5-aminosalicilato

El 5-ASA, que actúa como antiinflamatorio tóxico en la luz intestinal, se utiliza para tratar la colitis entre leve y moderada y como terapia de mantenimiento en pacientes en remisión.¹⁰ La sulfasalacina es la combinación de una sulfapiridina con 5-ASA; el 5-ASA es responsable de la propiedad antiinflamatoria de este fármaco, mientras que la sulfapiridina es el portador que permite que el 5-ASA sea liberado en el colon. Otras fórmulas orales de 5-ASA permiten que este sea liberado en el intestino en virtud de diferentes mecanismos. La mesalacina se libera en el intestino según un modelo de liberación por pH, mientras que la sulfasalacina, la olsalacina y la balsalacina se liberan en el intestino por clivaje bacteriano de un enlace covalente entre el 5-ASA y un prófarmaco. Los supositorios y enemas de 5-ASA resultan también eficaces para inducir y mantener la remisión de la colitis ulcerosa que afecta al recto y al sigma.¹¹ Los efectos adversos asociados al 5-ASA son poco comunes, incluyéndose entre ellos náuseas, dispepsia, pérdida de pelo, cefalea, empeoramiento de la diarrea y reacciones de hipersensibilidad.

Corticoides

Los corticoides se emplean fundamentalmente para tratar los brotes de colitis ulcerosa y de enfermedad de Crohn. Las fórmulas orales pueden utilizarse para la enfermedad leve o moderada, mientras que los corticoides sistémicos se utilizan para la enfermedad moderada o grave.

La budesonida con cubierta entérica, una fórmula de liberación ileal dependiente del pH, es un corticoide oral con elevada actividad tóxica y baja biodisponibilidad sistémica (10%). La budesonida con cubierta entérica está indicada para el tratamiento de la enfermedad de Crohn ileocecal leve o moderada. La budesonida MMX se libera en el colon y se comercializa para tratar la colitis ulcerosa con actividad leve o moderada. La espuma de budesonida se administra por vía rectal con un aplicador en el colon, para la colitis ulcerosa leve o moderadamente activa, limitada al recto y el colon sigmoide. Los corticoides orales como la prednisona y la metilprednisolona se utilizan para la enfermedad moderada o grave, comenzando por dosis comprendidas entre 40 y 60 mg/día durante 1 o 2 semanas, luego se suele reducir durante un período de 8 a 12 semanas. La metilprednisolona intravenosa se utiliza para la enfermedad grave, con dosis comprendidas también entre 40 y 60 mg/día. Cuando los síntomas están controlados, los corticoides sistémicos no están recomendados debido a sus importantes efectos secundarios y a su falta de eficacia para mantener la remisión (cap. 32).

Inmunomoduladores

En pacientes que siguen presentando sintomatología a pesar del tratamiento con 5-ASA o que presentan colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn grave de moderada a grave, pueden utilizarse análogos de la tiopurina (6-mercaptopurina y azatioprina);¹² para la enfermedad de Crohn moderada o grave también puede utilizarse el metotrexato.¹³ Estos inmunomoduladores tienen un inicio de acción lento, por lo que a menudo requieren varios meses de administración antes de alcanzar sus efectos beneficiosos, por lo que se usan principalmente para el mantenimiento de la remisión. La azatioprina, el prófarmaco de la 6-mercaptopurina, se prescribe de forma característica a la dosis de 2 a 3 mg/kg/día; la dosis equivalente de 6-mercaptopurina es de 1,5 mg/kg/día. Un inconveniente de los análogos de la tiopurina es la lenta respuesta clínica, que puede no ser manifiesta hasta pasadas 12 semanas. Sus efectos secundarios son reacciones alérgicas, pancreatitis, mielodepresión, náuseas, infecciones, hepatotoxicidad y neoplasias malignas, especialmente linfoma. El recuento leucocítico y la química hepática deben controlarse de manera regular. El metotrexato, que es un antagonista del ácido fólico, se administra en dosis de 25 mg por vía intramuscular (i.m.) o

TABLA 132-4 TRATAMIENTOS MÉDICOS PARA LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

FÁRMACO	DOSIS	SITIO DE LIBERACIÓN
5-AMINOSALICILATOS		
Sulfasalacina	2-6 g/día	Colon
Mesalacina	2,4-4,8 g/día	Íleon distal, colon
Olsalacina	1-3 g/día	Colon
Balsalacida	6,25 g/día	Colon
Mesalacina	2-4 g/día	Duodeno, yeyuno, íleon, colon
Mesalacina, enema, supositorio	4 g/día (enema) 1 g/día (supositorio)	Recto/sigmoide Recto
Mesalacina, supositorio	1 g/día (supositorio)	Recto
CORTICOIDES		
Budesonida	Inducción: 9 mg p.o. al día Mantenimiento: 6 mg p.o. al día	Intestino delgado
Budesonida (MMX)	Inducción: 9 mg p.o. al día	Colon
Prednisona	0,25-0,75 mg/kg p.o. al día	Sistémico
Metilprednisolona	40-60 mg i.v. al día	Sistémico
INMUNOMODULADORES		
6-mercaptopurina	1,5 mg/kg/día	Sistémico
Azatioprina	2,5 mg/kg/día	Sistémico
Metotrexato	Inducción: 25 mg s.c. cada semana × 4 meses Mantenimiento: 15-25 mg s.c. cada semana	Sistémico
Tofacitinib	10 mg p.o. dos veces al día × 8 semanas; a continuación de 5 a 10 mg p.o. dos veces al día × 8 semanas más y después 10 mg dos veces al día durante al menos 8 semanas; seguidos de 5 o 10 mg dos veces al día, dependiendo de la respuesta terapéutica	Sistémico
Ciclosporina	2-4 mg/kg/día i.v.	Sistémico
BIOLÓGICOS		
Infliximab	Inducción: 5 mg/kg i.v. semanas 0, 2, 6 Mantenimiento: 5-10 mg/kg i.v. cada 8 semanas	Sistémico
Adalimumab	Inducción: 160 mg s.c. semana 0, 80 mg semana 2 Mantenimiento: 40 mg s.c. semanas alternas	Sistémico
Golimumab	Inducción: 200 mg s.c. semana 0 y 100 mg semana 2 Mantenimiento: 100 mg s.c. cada 4 semanas	Sistémico
Certolizumab pegol	Inducción: 400 mg s.c. semanas 0, 2, 4 Mantenimiento: 400 mg s.c. cada 4 semanas	Sistémico
Natalizumab	300 mg i.v. cada 4 semanas	Sistémico
Vedolizumab	Inducción: 300 mg i.v. semanas 0, 2 y 6 Mantenimiento: 300 mg i.v. cada 8 semanas	Sistémico
Ustekinumab	Inducción: intravenoso: hasta 55 kg: 260 mg; de más de 55 kg a 85 kg: 390 mg; más de 85 kg: 520 mg Mantenimiento: 90 mg s.c. cada 8 semanas	

i.v., intravenoso; p.o., oral; s.c., subcutáneo.

**FIGURA 132-4.** Algoritmo de tratamiento de la colitis ulcerosa.

subcutánea (s.c.) una vez a la semana durante 16 semanas para la enfermedad de Crohn y de 15 a 25 mg i.m. o s.c. una vez a la semana para mantener la remisión.

El tofacitinib (inhibidor no selectivo oral de la familia de las Janus cinasas) tiene un inicio de actividad más rápido y está aprobado por la FDA para el tratamiento de la colitis ulcerosa de moderada a grave,¹ en dosis de 10 mg orales dos veces al día durante al menos 8 semanas y, a continuación, de 5 a 10 mg dos veces diarias, con interrupción de la medicación si no se consigue un beneficio terapéutico adecuado en 16 semanas. Los efectos secundarios incluyen activación del herpes zóster no sistémico, lípidograma anómalo y potencial riesgo de linfoma.

Antibióticos

No se conoce el mecanismo exacto del efecto beneficioso de los antibióticos de amplio espectro en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Entre los posibles mecanismos responsables se incluyen la eliminación de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, la erradicación de un desencadenante antigénico mediado por bacterias y potenciales propiedades inmunodepresoras (p. ej., metronidazol). El papel fundamental de los antibióticos se da en la enfermedad de Crohn, en la que el metronidazol (10-20 mg/kg/día durante 4-8 semanas), el ciprofloxacino (500 mg por vía oral [p.o.] dos veces al día durante 4-8 semanas) o ambos representan terapias de inducción fundamentales para las fistulas perianales. El metronidazol puede constituir también un útil tratamiento coadyuvante en la enfermedad de Crohn colónica y para prevenir las recidivas postoperatorias de la enfermedad de Crohn. Además, la nueva formulación de rifaximina con recubrimiento entérico puede ser útil frente a la enfermedad de Crohn leve o moderada.

Fármacos biológicos

Fármacos antifactor de necrosis tumoral α

El tratamiento con anticuerpos monoclonales, dirigido contra el factor de necrosis tumoral α (anti-TNF- α), incluye el infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano IgG1 aprobado para tratar la enfermedad de Crohn moderada o grave, la enfermedad de Crohn fistulizante y la colitis ulcerosa moderada o grave que no responde al tratamiento convencional. El adalimumab y el certolizumab pegol han recibido la autorización para tratar la enfermedad de Crohn moderada o grave sin respuesta al tratamiento convencional, y el adalimumab y el golimumab cuentan con la autorización para tratar la colitis ulcerosa moderada o grave refractaria al tratamiento convencional. El adalimumab y el golimumab son anticuerpos IgG1 completamente humanos que se autoinyectan por vía subcutánea. El certolizumab pegol, un fragmento Fab quimérico pegilado contra TNF- α , también se administra por vía subcutánea.

En pacientes con enfermedad de Crohn temprana, la aplicación puntual y el incremento gradual de un tratamiento anti-TNF- α basado en los síntomas y los biomarcadores (p. ej., calprotectina fecal $\geq 250 \mu\text{g/g}$ de heces, valor de proteína C reactiva $\geq 5 \text{ mg/l}$, índice de actividad de la enfermedad de Crohn ≥ 150

[e-tabla 132-1] o uso de prednisona en la semana anterior) dan lugar a mejores resultados clínicos y endoscópicos que las decisiones orientadas en función de los síntomas por sí solas.² No obstante, antes de considerar el tratamiento anti-TNF es necesario ponderar los riesgos y beneficios en cada paciente, dados los potenciales riesgos de infección y neoplasia maligna.

Otras moléculas

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 de origen humano que se une a la subunidad α_4 de las integrinas $\alpha_4\beta_1$ y $\alpha_4\beta_7$, que se expresan sobre todos los leucocitos, excepto los neutrófilos. El natalizumab inhibe las interacciones entre las integrinas α_4 de la superficie de los leucocitos y las moléculas de adhesión de las células endoteliales vasculares en el tracto gastrointestinal, impidiendo en consecuencia la adhesión y el reclutamiento de leucocitos. El natalizumab está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada o grave que es resistente a otros tratamientos, pero existen estrictas directrices para la prescripción de natalizumab debido a su riesgo asociado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (cap. 346).

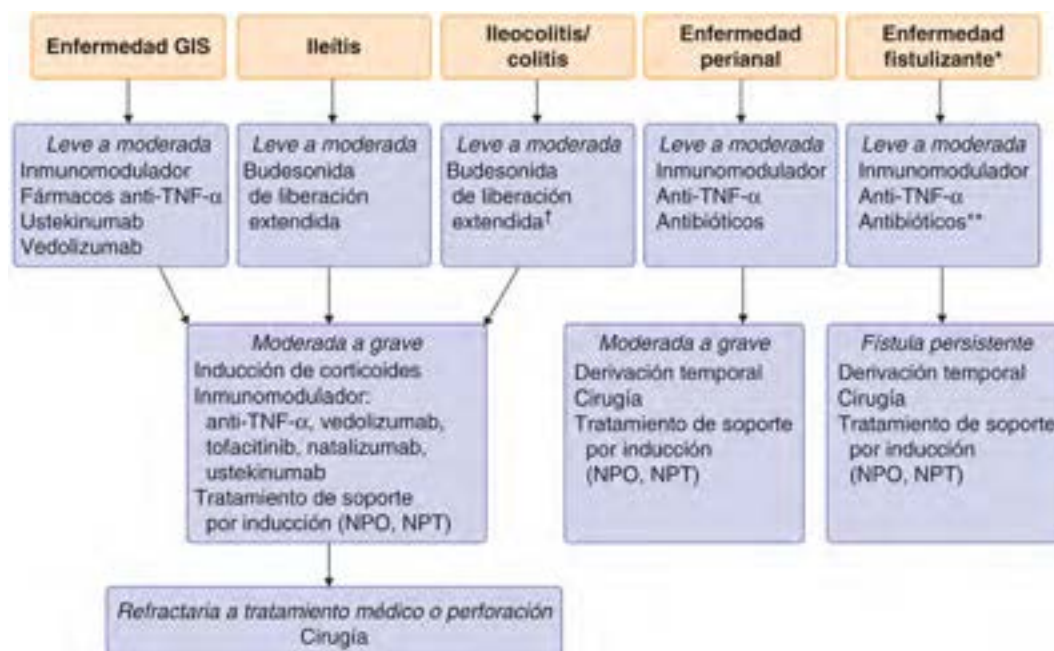
Otra pequeña molécula de adhesión, el vedolizumab, ha recibido la aprobación para tratar a los pacientes con colitis ulcerosa moderada o grave y a los pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada o grave si no se obtiene una respuesta adecuada a uno o más tratamientos convencionales (corticoides, inmunomoduladores o bloqueantes de TNF). Esta molécula posee selectividad intestinal y no se asocia a ninguna alteración de la inmunovigilancia del sistema nervioso central, por lo que el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva parece muy bajo.

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal contra la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23. Cuando se utiliza como tratamiento de inducción intravenosa en pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a intensamente activa y como terapia de mantenimiento subcutánea, puede inducir y mantener la remisión clínica.³

Tratamiento médico de la enfermedad de Crohn

Enfermedad de Crohn leve o moderada

La sulfasalacina, en dosis de 3 a 6 g/día, es superior al placebo en el tratamiento de la enfermedad de Crohn colónica e ileocólica activa, con índices de respuesta que oscilan entre un 45 y un 55% para la enfermedad leve o moderada, aunque su eficacia no está clara para la enfermedad aislada de intestino delgado (fig. 132-5). La mesalacina no se cree que sea eficaz para la inducción de remisión y para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn. En un estudio aleatorizado de fase 2 sobre pacientes con enfermedad de Crohn moderadamente activa, el tratamiento con 800 mg de rifaximina de liberación intestinal diferida, dos veces al día, durante 12 semanas indujo la remisión del 63% de los pacientes, en comparación con el 43% de los controles y ocurrieron pocos acontecimientos adversos. Para la enfermedad de Crohn leve o moderada que afecta al intestino delgado distal o al colon proximal, la budesonida con recubrimiento entérico (9 mg/día) proporciona una tasa de respuesta de cerca del 70% después de 8 semanas y es considerablemente más eficaz que la



*Debe descartarse el absceso antes de iniciar el tratamiento médico.

†Afectación del colon proximal.

**Localización perianal.

FIGURA 132-5. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad de Crohn. GIS, gastrointestinal superior; NPO, nada por boca; NPT, nutrición parenteral total; TNF- α , factor de necrosis tumoral α .

mesalacina (4 g/día) para la enfermedad colónica derecha e ileal distal. Como agente de mantenimiento en dosis de 3 a 6 mg, los efectos de la budesonida disminuyen y desaparecen en 1 año. La inmunodepresión combinada temprana con un antagonista anti-TNF- α y un antimetabolito es más eficaz que el tratamiento convencional y que cualquier fármaco en monoterapia.¹⁴

La enfermedad de Crohn del tracto gastrointestinal superior (yeyunal, duodenal, gástrica y esofágica) es infrecuente, de modo que se dispone de escasos ensayos clínicos de valoración de tratamientos para dicha localización. Debido a que los medicamentos de acción local, como los 5-ASA y la budesonida, no son liberados en dichas localizaciones, los inmunodepresores sistémicos (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato, infliximab, adalimumab y certolizumab pegol, natalizumab y ustekinumab) son los pilares del tratamiento.

Enfermedad de Crohn moderada o grave

Los pacientes con enfermedad moderada o grave en ocasiones son tratados inicialmente con corticoides sistémicos, pero estos no deben utilizarse como terapia de mantenimiento. Los productos biológicos se pueden usar inicialmente como tratamiento en pacientes con enfermedad de alto riesgo o actividad grave de la enfermedad. Las opciones para inducir una remisión o mantener una remisión inducida por esteroides son la administración de 6-mercaptopurina, azatioprina, metotrexato, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y ustekinumab. El infliximab (5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas y luego cada 8 semanas), solo o combinado con azatioprina (2,5 mg/kg/día), surte más efecto que la azatioprina sola y se prefiere un tratamiento combinado de partida (corticoides, azatioprina diaria e infliximab) a la reserva de esta modalidad para los pacientes sin respuesta a los corticoides más la azatioprina o con una enfermedad agresiva. El tratamiento de combinación con infliximab y azatioprina aumenta significativamente las concentraciones valle de infliximab sérico, y las concentraciones valle séricas superiores se correlacionan con remisión y curación mucosa. El tratamiento con infliximab también reduce la necesidad de hospitalización y cirugía.¹⁵ Un metaanálisis indica que adalimumab o infliximab más azatioprina son los dos tratamientos más eficaces para la inducción y el mantenimiento de la enfermedad de Crohn.¹⁶ Una nueva potencial alternativa puede ser el filgotinib (inhibidor selectivo de la Janus cinasa 1, en dosis de 200 mg una vez al día).¹⁷ El beneficio del uso de estos fármacos en combinación, en comparación con su uso en monoterapia individual, debe ser valorado en el contexto del potencial riesgo de tratamiento a largo plazo.

Cerca de la mitad de los pacientes con enfermedad de Crohn tratada durante, al menos, 1 año con infliximab y un antimetabolito experimenta una recidiva en el primer año después de retirar el infliximab. Los enfermos que no responden al tratamiento convencional, ni siquiera a un preparado anti-TNF, pueden optar al tratamiento con vedolizumab, ustekinumab o natalizumab.

En los casos de enfermedad de Crohn grave, los pacientes han de ser hospitalizados, no se les debe dar nada por boca, deben ser rehidratados con líquidos intravenosos y debe administrárseles corticoides por vía parenteral. Los pacientes que responden a los corticoides parenterales deben pasar a ser tratados con dosis altas de corticoides orales (prednisona, de 40 a 60 mg/día), reduciendo gradualmente la dosis de prednisona. Los pacientes con enfermedad de Crohn grave y que no responden a corticoides parenterales en 3-5 días deben ser considerados para su tratamiento con infliximab o bien para cirugía. Un tratamiento de nutrición parenteral total (cap. 204) puede ser de ayuda como terapia coadyuvante.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Un tercio de los pacientes con enfermedad de Crohn presentan fistulas (cap. 136), y las perianales son las más frecuentes. Las fistulas internas asintomáticas rara vez requieren tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor debe excluirse un absceso concomitante, que puede registrarse en caso de fistula. Puede ser necesaria la cirugía. El tratamiento médico depende de la localización y de las complicaciones asociadas.

Las fistulas enterocutáneas de alto gasto en el marco de la afectación del intestino delgado proximal pueden dar lugar a la salida de más de 500 ml/día, y pueden ser causa de una grave depleción de volumen. El tratamiento inicial requiere reposición de volumen. En el postoperatorio, suele quedar una abertura fistulosa en el área de la herida y es obligado proteger la piel en fase de curación frente a una posible infección causada por el drenaje bien de la bolsa de ostomía, bien del catéter utilizado para una fistula de alto gasto. Las fistulas de alto gasto pocas veces se cierran de manera espontánea y suelen requerir cierre quirúrgico. Las fistulas de bajo gasto pueden tratarse inicialmente con azatioprina (o 6-mercaptopurina), metotrexato o agentes anti-TNF- α (infliximab, adalimumab o certolizumab).

Las fistulas perianales se clasifican en fistulas simples y complejas (cap. 136). Una fistula simple se localiza por debajo de la línea dentada (es decir, de la mayor parte del esfínter anal) y tiene un solo trayecto. Una fistula compleja atraviesa la región interesfinteriana (localización alta), transesfinteriana o supraesfinteriana y puede tener múltiples trayectos. Las fistulas simples responden bien al tratamiento médico, inicialmente con metronidazol (10 a 20 mg/kg/día p.o. durante 4-8 semanas) y ciprofloxacino (500 mg p.o. dos veces al día durante 4-8 semanas) para la fistula y también necesitará tratamiento adicional de la enfermedad mucosa concurrente. El tratamiento con inmunomoduladores o agentes anti-TNF- α también resulta beneficioso. El ustekinumab y el vedolizumab también son beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante. Los pacientes con fistulas, pero sin enfermedad de Crohn de mucosa rectal, suelen responder bien a una fistulotomía, mientras que los pacientes con afectación mucosa se benefician en mayor medida de empleo de sedal o seton en lugar de la fistulotomía. Las fistulas

complejas suelen requerir una combinación de tratamiento quirúrgico y médico. En caso de enfermedad intratable, la derivación colónica o ileal permite la curación rectal y perianal; en los casos graves, puede ser necesaria una proctocolectomía.

En las fistulas rectovaginales relacionadas con la enfermedad de Crohn, antes de la cirugía suele considerarse el tratamiento médico mediante antimetabolitos o fármacos anti-TNF- α . Pueden plantearse abordajes quirúrgicos como la fistulotomía y la cirugía de colgajo de avance mucoso.

Las fistulas enterovesicales o colovesicales pueden tratarse con agentes antimetabolitos o anti-TNF- α , o con ambos, aunque la infección recurrente del tracto urinario es una indicación para la cirugía. La cirugía suele suponer la resección del segmento intestinal afectado y el cierre del defecto vesical.

Las fistulas internas asintomáticas, como las fistulas enteroentéricas, no requieren intervención quirúrgica, pero puede considerarse el tratamiento con un inmunomodulador y/o con un agente biológico. Las fistulas internas, como las cologástricas y las coloduodenales, pueden causar síntomas importantes, debido a la derivación de parte del intestino. Si el tratamiento médico fracasa o se forma un absceso, se recomienda la cirugía.

Tratamiento médico de la colitis ulcerosa

La orientación de la decisión sobre qué tratamiento es apropiado para un paciente específico con colitis ulcerosa depende de distintos factores, como la distribución anatómica de la enfermedad, la intensidad de su actividad y su riesgo (pronóstico). Al tomar la distribución anatómica de la colitis ulcerosa como guía para determinar el tratamiento, existen varias opciones, como supositorios, enemas de retención, espuma tópica, tratamiento por vía oral y tratamiento parenteral. Los supositorios son eficaces para tratar la proctitis en los 20 cm distales del colon. La espuma tópica y los enemas son eficaces para la colitis distal y del lado izquierdo. La terapia oral y la terapia parenteral son eficaces para todas las localizaciones de la enfermedad.

Proctitis

Para la proctitis ulcerosa activa, el 5-ASA tópicos (enema y supositorio) en combinación con tratamiento oral ofrece mejores resultados que el tratamiento oral por sí solo.¹⁰ El 5-ASA tópico es superior a los corticoides tópicos para el tratamiento de la proctitis ulcerosa activa; el tratamiento con 5-ASA rectal produce una respuesta más rápida cuando se administra junto con 5-ASA oral. Si el 5-ASA falla, pueden utilizarse también espumas, supositorios o enemas de corticoides.¹⁸ Los enemas de retención con corticoides o 5-ASA se utilizan para la enfermedad activa por encima de la flexura esplénica (es decir, el recto, el colon sigmoide y el colon descendente). Otro abordaje de la proctitis o de la colitis distal consiste en un aminosalicilato oral, aunque puede no producirse respuesta evidente hasta pasadas 3 o 4 semanas. Además, la budesonida de liberación diferida (budesonida MMX) y la espuma de budesonida tópica,¹⁹ aplicada una vez al día, son útiles frente a la proctosigmoiditis ulcerosa leve o moderadamente activa y tiene menos efectos secundarios de naturaleza esteroidea que los corticoides convencionales.

Colitis extensa

En pacientes con colitis ulcerosa de actividad leve o moderada que se extiende proximal a la flexura esplénica, el fármaco inicial de elección es un 5-ASA oral; la eficacia crece al aumentar las dosis. Incluso con una enfermedad más extensa, los suplementos de 5-ASA oral con enemas o supositorios de 5-ASA pueden ayudar a reducir los síntomas de tenesmo resultantes de la afectación rectal, y la budesonida MMX proporciona un beneficio suplementario. En pacientes con más de cinco o seis deposiciones al día, en pacientes en los que se busca una respuesta más rápida o en pacientes que no han respondido a 3 o 4 semanas de 5-ASA, el tratamiento de elección es la prednisona oral. Los pacientes con diarrea grave, síntomas sistémicos o cantidades importantes de sangre en heces deben comenzar por 40 mg/día; la mayoría de los pacientes responden a los corticoides orales en pocos días. Una vez controlados los síntomas, puede reducirse gradualmente la prednisona en 5 mg cada 1 o 2 semanas. Los pacientes que respondan a la prednisona oral y a los que se les puede retirar el fármaco por completo deben mantenerse con 5-ASA.

Si los pacientes con colitis ulcerosa grave no empiezan a responder a los corticoides en dosis equivalentes a 60 mg de metilprednisolona i.v. en 3-5 días o no responden completamente en 7 o 10 días, las opciones son colectomía, infliximab o ciclosporina.¹¹ En varios estudios de fase 3, el tofacitinib (un inhibidor de las cinasas Janus recién aprobado de administración oral en dosis de 10 mg, dos veces al día) mejoró los síntomas de pacientes con una colitis ulcerosa con una actividad moderada o intensa y fue capaz de mantener la remisión.¹² Para los pacientes cuya enfermedad se exacerba al retirar los corticoides o al bajar su dosis, la continuación de la corticoterapia a altas dosis es el error terapéutico más frecuente. Si un paciente experimenta brotes de la enfermedad al reducir la dosis del esteroide, se debe ensayar un inmunomodulador (azatioprina o 6-mercaptopurina), el tofacitinib, el infliximab, el adalimumab, el golimumab o el vedolizumab. Si el paciente precisa una dosis considerable (> 15 mg/día de prednisona) durante más de 6 meses, se planteará un ensayo con un inmunomodulador, el infliximab, el adalimumab, el golimumab o el vedolizumab para mantener la remisión¹³ y se efectuarán tentativas para reducir la dosis del corticoide.

El trasplante microbiano fecal es una opción experimental para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Hasta la fecha, los datos referidos a él son alentadores, pero no concluyentes.¹³

La indicación más frecuente para la hospitalización en pacientes con colitis ulcerosa es la diarrea intratable, aunque la pérdida de sangre también es frecuente. Los pacientes con colitis ulcerosa activa grave han de ser evaluados por posible megacolon tóxico mediante TC o radiografía abdominal. Los medicamentos antidiarreicos y anticolinérgicos están contraindicados en pacientes con colitis ulcerosa grave debido al riesgo de megacolon tóxico. Los pilares del tratamiento de la colitis ulcerosa grave son la rehidratación con líquidos intravenosos y los corticoides intravenosos (hidrocortisona, 300 mg/día; prednisolona, 60-80 mg/día; o metilprednisolona, 40-60 mg/día). La nutrición parenteral total (cap. 204) puede ser necesaria en pacientes con malnutrición. Los pacientes con signos peritoneales o signos de infección sistémica deben ser tratados con antibióticos parenterales (cap. 133). Los pacientes que no mejoran en 7-10 días han de ser considerados para una posible colectomía, un ensayo de ciclosporina intravenosa o un ensayo de infliximab.

Terapia de mantenimiento

Los aminosalicilatos reducen la enfermedad recurrente en pacientes con colitis ulcerosa y esencialmente todos los pacientes deben recibir terapia de mantenimiento con preparados 5-ASA originales o más recientes. Los corticoides no son eficaces como terapia de mantenimiento y no deben utilizarse. La azatioprina, la 6-mercaptopurina, el tofacitinib, el infliximab, el adalimumab (160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y luego 40 mg cada 2 semanas) y el golimumab son eficaces para la terapia de mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa que no ha respondido a 5-ASA.

Tratamiento quirúrgico

Enfermedad de Crohn

La resección quirúrgica no cura la enfermedad de Crohn y es probable que se registren recidivas después de la resección, de modo que el abordaje debe ser conservador en términos de extensión de resección intestinal. Con todo, cerca del 50% de los pacientes con enfermedad de Crohn son sometidos a cirugía en un plazo de 10 años desde el diagnóstico. El fracaso del tratamiento médico es una causa frecuente de resección en pacientes con enfermedad de Crohn, pero las complicaciones (p. ej., obstrucción, fístula y absceso) a menudo son indicaciones para la resección. En el caso de enfermedad de Crohn del intestino delgado, el procedimiento quirúrgico más frecuente es la resección segmentaria por obstrucción o fístula; la incidencia de una recidiva lo suficientemente grave como para requerir cirugía repetidamente después de la resección ileal o ileocólica es de alrededor del 25% al cabo de 10 años y del 35% al cabo de 15 años. En pacientes con enfermedad colónica extensa que incluye el recto, el procedimiento de elección es la proctocolectomía total con ileostomía de Brooke (terminal). La colectomía total con anastomosis anal de bolsa ileal no es apropiada en la colitis de Crohn, debido a que la recidiva de la enfermedad de Crohn en el segmento ileal de la nueva bolsa requeriría repetir la operación, con la consiguiente pérdida de un segmento largo del íleon. La monoterapia anti-TNF parece ser la estrategia más eficaz para la profilaxis postoperatoria de la enfermedad de Crohn. ■

Colitis ulcerosa

En la colitis ulcerosa, la colectomía es un procedimiento curativo. Alrededor del 40% de los pacientes con colitis ulcerosa extensa son sometidos en algún momento a una colectomía, generalmente porque su enfermedad no ha respondido debidamente al tratamiento médico. La colectomía de urgencia puede ser necesaria en pacientes con megacolon tóxico o un ataque fulminante grave sin megacolon tóxico. La operación estándar para la colitis ulcerosa es una proctocolectomía y una ileostomía de Brooke. La alternativa quirúrgica más popular es la proctocolectomía con anastomosis anal de bolsa ileal; en este procedimiento, se forma una bolsa con los 30 cm terminales del íleon y el extremo final de la misma se saca a través del canal anal. La anastomosis ileoanal se complica en ocasiones por inflamación de la bolsa ileal (denominada *pouchitis*), que puede ser tratada con antibióticos (habitualmente metronidazol, 500 mg tres veces al día o 20 mg/kg/día, o ciprofloxacino, 500 mg dos veces al día durante 2 semanas). La decisión a favor o en contra de la colectomía y entre los distintos tipos de cirugía depende de la edad del paciente, de las circunstancias sociales y de la duración de la enfermedad, y esta decisión requiere la consulta a un experto. Cuando otras indicaciones sean equívocas, el riesgo de neoplasia maligna (v. más adelante) puede ser una indicación para la colectomía.

Complicaciones

Enfermedad de Crohn

Abscesos

Los abscesos, que son complicaciones frecuentes en la enfermedad de Crohn, son el resultado de la extensión de una úlcera o fisura mucosa a través de la pared intestinal y hasta el tejido extraintestinal. La salida del contenido intestinal a través de una fisura hasta la cavidad peritoneal da lugar a un absceso. Se registran abscesos en el 15-20% de los pacientes con enfermedad de Crohn, especialmente en el íleon terminal. Las manifestaciones características de un absceso intraabdominal son fiebre, dolor abdominal, sensibilidad abdominal y leucocitosis. La TC es la modalidad preferida para el diagnóstico del absceso intraabdominal. Está indicada la antibioterapia de amplio espectro, incluyendo cobertura anaerobia. En pacientes con enfermedad de Crohn el drenaje percutáneo de los abscesos puede mejorar el cuadro clínico, pero no proporciona una terapia adecuada, debido a la comunicación persistente entre la cavidad del absceso y la luz intestinal. Para el tratamiento definitivo suele ser necesaria la resección del intestino afectado.

Obstrucción

La obstrucción es una complicación frecuente de la enfermedad de Crohn, especialmente en el intestino delgado, y es una indicación principal para la cirugía. En la enfermedad de Crohn, el engrosamiento mucoso debido a inflamación aguda, hiperplasia muscular y formación de cicatriz como resultado de inflamación previa, o por adherencias puede causar obstrucción del intestino delgado. La obstrucción también puede producirse por impacción de un bolo de alimento fibroso en una estenosis estable y de larga duración. La obstrucción se pone de manifiesto por dolor abdominal de tipo espasmo y diarrea que empeora después de las comidas y se resuelve con el ayuno. Las estenosis pueden evaluarse mediante enterografía por TC, enterografía por RM, estudios con contraste oral, enema de bario o colonoscopia, dependiendo de la localización anatómica. Los corticoides (p. ej., metilprednisolona, de 40 a 60 mg/día i.v., o hidrocortisona, de 200 a 300 mg/día i.v., durante 5-14 días) son de utilidad si la inflamación aguda es un componente importante del proceso obstructivo, pero no si la obstrucción se debe a fibrosis. Un error frecuente en el tratamiento de la enfermedad de Crohn es el tratamiento inadecuado con ciclos largos de corticoides en pacientes con síntomas obstructivos por lesiones anatómicas fijas. Si la obstrucción no se resuelve mediante aspiración con sonda nasogástrica y corticoides, se hace necesaria la cirugía.

Enfermedad perianal

La enfermedad perianal es una complicación potencialmente discapacitante de la enfermedad de Crohn. Las ulceraciones en el canal anal pueden confluir y dar lugar a la formación de una fístula (cap. 136). Los orificios fistulosos se registran con mayor frecuencia en la piel perianal, pero pueden aparecer en la ingle, la vulva o el escroto. Las fístulas se producen acompañadas de drenaje de material seroso o purulento. Si la fístula no drena libremente, se produce acumulación local de pus (absceso perianal), con enrojecimiento, dolor e induración. El dolor de un absceso perianal se exagera por presión local al defecar, sentarse o caminar el paciente. La manifestación física característica de un absceso es el enrojecimiento con dolor en el examen digital; también puede existir fluctuación. La enfermedad de Crohn perianal grave persistente puede dar lugar a destrucción del esfínter anal y a la consiguiente incontinencia fecal. Una adecuada evaluación de la enfermedad perianal requiere en general exploración proctoscópica bajo anestesia. La RM o la TC de sección transversal pueden definir la presencia y la extensión de los abscesos perianales. Los objetivos del tratamiento en caso de enfermedad perianal son el alivio de los síntomas locales y la preservación del esfínter. La enfermedad limitada puede abordarse con baños de asiento y metronidazol, pero la mayor parte de los casos requieren también un adecuado drenaje externo. La azatioprina, el infliximab, el adalimumab o el certolizumab pegol pueden ser útiles para la curación de la enfermedad perianal, aunque la enfermedad puede reactivarse al interrumpir la administración del fármaco. Las células madre derivadas de tejido adiposo expandidas alogénicas constituyen un tratamiento experimental de las fístulas perianales complejas en pacientes cuya enfermedad de Crohn no responde a tratamientos convencionales, biológicos o ambos.

Colitis ulcerosa

Una de las complicaciones más importantes de la colitis ulcerosa es el megacolon tóxico, que es la dilatación del colon hasta un diámetro superior a los 6 cm y que se asocia a empeoramiento del estado clínico del paciente y al desarrollo de fiebre, taquicardia y leucocitosis. La exploración física puede revelar hipotensión postural, sensibilidad dolorosa abdominal sobre el área de distribución del colon y ausencia o hipoactividad de ruidos intestinales. Los agentes que reducen la motilidad gastrointestinal, como los antiespasmódicos y los agentes antidiarreicos, tienen la capacidad para desencadenar o exacerbar el megacolon tóxico. El tratamiento médico está diseñado para reducir la probabilidad de perforación y para devolver al colon su actividad motora normal lo antes posible. No se administrará al paciente nada por boca y se iniciará la succión nasogástrica. Deben administrarse líquidos intravenosos para reponer agua y corregir las anomalías electrolíticas. Antes de que se produzca una peritonitis como resultado de una perforación, se administran antibióticos de amplio espectro, como por ejemplo: ampicilina-sulbactam, en dosis de 1 g de ampicilina más 0,5 g de sulbactam, de 1,5 a 3 g cada 6 h durante 5-14 días; 500 mg/día i.v. de levofloxacino más 500 mg de metronidazol i.v. u oral dos veces al día; 500 mg de cefazolina i.v. tres veces al día más 500 mg de metronidazol i.v. o p.o. dos veces al día; o trimetoprim-sulfametoxazol, de 8 a 10 mg/kg/día i.v. u oral en dos o cuatro dosis divididas, más 500 mg de metronidazol i.v. o p.o. dos veces al día durante aproximadamente 7 días o hasta la mejora de los síntomas. Los corticoides parenterales se administran en una dosis equivalente a más de 40-60 mg de prednisona al día. Entre los signos de mejoría se encuentran la disminución del perímetro abdominal y la reanudación de los ruidos intestinales. Indican deterioro el desarrollo de dolor a la palpación en el rebote, el aumento del perímetro abdominal y el colapso cardiovascular. Si el paciente no empieza a mostrar signos de mejoría clínica en las primeras 24-48 h de tratamiento médico, el riesgo de perforación aumenta de manera importante, y está indicada la colectomía quirúrgica.

Seguimiento

Cáncer de colon, displasia y vigilancia colonoscópica

El riesgo de cáncer colorrectal comienza a aumentar después de 8 años de enfermedad y sigue creciendo en los años siguientes.¹⁴ La incidencia de adeno-

carcinoma rectal es un 60-100% más alta entre las personas con enfermedad inflamatoria intestinal que en la población general y se ha mantenido estable a lo largo del tiempo. Los pacientes con colitis ulcerosa extensa presentan un marcado aumento del riesgo de cáncer de colon, los pacientes con enfermedad del lado izquierdo muestran un riesgo intermedio y los pacientes con colitis ulcerosa de larga duración corren riesgo de cáncer colorrectal incluso si sus síntomas han sido relativamente leves o la enfermedad ha estado inactiva durante 10-15 años.

Los cánceres de colon pueden ser submucosos y pueden pasar desapercibidos en una colonoscopia. El cáncer de colon en pacientes con colitis ulcerosa se asocia sobre todo a cambios displásicos en la mucosa, a menudo en múltiples localizaciones dentro del colon. Si bien los datos más recientes indican que casi todas las displasias son visibles, no todas se detectan mediante inspección visual, por lo que se precisa un examen microscópico de las biopsias.

Las actuales directrices prácticas recomiendan la colonoscopia con biopsias aleatorias en pacientes con colitis ulcerosa de evolución larga, de inicio 8 años después de la presentación de la enfermedad y que se repite cada 1 o 2 años.¹⁵ Si la muestra presenta displasia, se recomienda la colectomía.

El riesgo de cáncer de colon en pacientes con colitis de Crohn es similar al riesgo en pacientes con colitis ulcerosa de extensión similar. En pacientes con colitis de Crohn se recomienda también la colonoscopia de vigilancia.

Embarazo

La fertilidad en mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal suele mantenerse normal o hallarse solo mínimamente reducida y la incidencia de partos prematuros, nacidos muertos y defectos del desarrollo en la descendencia de mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal, salvo complicaciones fetales, arroja una probabilidad algo mayor cuando la enfermedad de la mujer está clínicamente activa, a pesar del tratamiento médico. Una proctocolectomía previa o la presencia de una ileostomía no es un impedimento para que se complete con éxito el embarazo, pero las mujeres sometidas a cirugía de anastomosis anal de bolsa ileal con proctocolectomía total muestran una fertilidad marcadamente reducida.

Si la enfermedad de una mujer es inactiva en el momento de la concepción, es probable que se mantenga inactiva durante el embarazo. La colitis ulcerosa que es activa en el momento de la concepción tiende a empeorar. En pacientes con enfermedad de Crohn activa en el momento de la concepción, el grado de actividad sigue siendo el mismo en dos tercios de las mujeres; en el tercio restante, algunas pacientes mejoran clínicamente y el resto sufren deterioro.

La sulfasalacina no daña al feto, pero las mujeres embarazadas tienen mayores requerimientos de ácido fólico y la sulfasalacina interfiere en la absorción de folato por inhibición competitiva de la enzima yeyunal conjugasa de ácido fólico. Por consiguiente, las mujeres que están tomando sulfasalacina y que están embarazadas o están considerando un embarazo deben tomar suplementos de folato (1 mg dos veces al día) como garantía de que el feto recibe cantidades adecuadas para su normal desarrollo. El uso de corticoides por parte de las mujeres embarazadas con enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a una tasa aumentada de rotura prematura de las membranas y a una tasa más alta de labio leporino. En general, parece ser que el riesgo para la gestación del tratamiento con sulfasalacina o corticoides es menor que el riesgo de permitir que la actividad de la enfermedad quede sin tratamiento.

La mayor parte de los datos sobre la teratogenicidad de la azatioprina y de la 6-mercaptopurina en el embarazo derivan de la literatura médica sobre trasplantes y contemplan dosis más altas de las utilizadas habitualmente para la enfermedad inflamatoria intestinal. Entre los efectos fetales referidos en la población sometida a trasplante se encuentran las malformaciones congénitas, la inmunodepresión, la prematuridad y el retraso en el crecimiento. No se conocen completamente los riesgos de dichos medicamentos en la enfermedad inflamatoria intestinal, dado que solo un reducido número de estos pacientes ha sido estudiado formalmente.

Aunque el componente Fc del anticuerpo IgG1 de infliximab, adalimumab y golimumab atraviesa la placenta, estos fármacos se consideran seguros durante el embarazo. El componente Fc de certolizumab es IgG4 y no atraviesa la placenta en la misma cuantía. Sin embargo, no se conocen totalmente los riesgos de los distintos fármacos, ya que hasta ahora se ha estudiado tan solo a un número relativamente bajo de pacientes. De manera similar, el vedolizumab y el ustekinumab se creen seguros durante el embarazo, aunque son necesarios más datos sobre más pacientes y un seguimiento más prolongado para establecer recomendaciones en firme.

PRONÓSTICO

Colitis ulcerosa

Los brotes y las remisiones recurrentes caracterizan la colitis ulcerosa. Un ataque inicial rápidamente progresivo da lugar a graves complicaciones graves en alrededor del 10% de los pacientes. La recuperación completa después de un ataque aislado puede registrarse en otro 10% de pacientes, algunos de los cuales pueden haber tenido una infección aguda no detectada, en lugar de una verdadera colitis ulcerosa. La probabilidad de que un paciente con enfermedad clínicamente inactiva se mantenga en situación de remisión

durante el año siguiente es del 80 al 90%. En comparación, los pacientes con enfermedad clínicamente activa tienen una probabilidad de recaída del 70% durante el año siguiente.

Los pacientes que se presentan con proctitis ulcerosa tienen el mejor pronóstico general y solo alrededor del 5% de los pacientes con proctitis requerirán colectomía en su vida. Las complicaciones graves son muy infrecuentes, pero la enfermedad se extenderá por el colon en sentido proximal hasta en el 50% de los pacientes. La mortalidad relacionada con la colitis ulcerosa ha disminuido de manera importante desde la introducción de los corticoides, y los estudios recientes sugieren que las tasas de supervivencia a largo plazo para pacientes con colitis ulcerosa son similares a las de la población general.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn presenta de forma característica remisiones y recaídas. Un paciente con enfermedad de Crohn clínicamente activa tiene una probabilidad del 70 al 80% de padecer la enfermedad activa durante el año siguiente, mientras que el 80% de los pacientes en remisión mantendrán tal estado durante el año siguiente. Durante un período de 4 años, en torno al 25% de los pacientes presentará enfermedad activa de forma persistente después del diagnóstico, el 25% se mantendrá en remisión y un 50% presentará un curso fluctuante, con años de remisión y años de enfermedad clínicamente activa. Aproximadamente un 75-80% de todos los pacientes con enfermedad de Crohn luminal y fistulizante requerirá intervención quirúrgica para su enfermedad y un 50% de ellos requerirá cirugía a los 6 meses del diagnóstico. La tasa de una segunda intervención quirúrgica por enfermedad de Crohn luminal oscila entre un 25 y un 38% en 5 años, y un 40-70% requerirá una nueva intervención en 15 años.

En pacientes con enfermedad de Crohn la tasa de mortalidad es más alta, entre 1,3 y 1,5 veces mayor que la de la población general, independientemente de si presentan afectación de intestino grueso o delgado o de ambos. Esta mortalidad elevada, que es más notable en los primeros años después del diagnóstico, suele estar relacionada con complicaciones de la enfermedad de Crohn (p. ej., cáncer colorrectal, shock, depleción de volumen, malnutrición proteico-calórica y anemia). Se desconoce si el uso agresivo de inmunomoduladores y la terapia biológica alteran el curso natural de la enfermedad.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Wang Y, Parker CE, Feagan BG, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;5. CD000544.
- A2. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4. CD000543.
- A3. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11. CD004118.
- A4. Chande N, Townsend CM, Parker CE, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10. CD000545.
- A5. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8. CD003459.
- A6. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1723-1736.
- A7. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:2779-2789.
- A8. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1946-1960.
- A9. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:1825-1834.
- A10. Costa J, Magro F, Caldeira D, et al. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2098-2110.
- A11. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015;148:344-354.
- A12. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389:266-275.
- A13. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. *Gastroenterology.* 2015;148:740-750.
- A14. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut.* 2014;63:433-441.
- A15. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160:704-711.
- A16. Archer R, Tappenden P, Ren S, et al. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2016;20:1-326.
- A17. Singh S, Garg SK, Pardi DS, et al. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015;148:64-76.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS Y ANATÓMICAS DEL INTESTINO, EL PERITONEO, EL MESENTERIO Y EL EPIPLÓN

JOHN F. KUEMMERLE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES CONGÉNITAS

Divertículo de Meckel

El divertículo de Meckel, la anomalía congénita más frecuente del tubo digestivo, está presente en una cifra del 2 al 3% de las personas y es más habitual entre los hombres. El divertículo de Meckel se produce cuando no se cierra el conducto onfalomesentérico o vitelino durante el desarrollo; este conducto comunica el saco vitelino fetal con el primordio intestinal. El divertículo, situado en el borde antimesentérico, suele localizarse en los 100 cm proximales a la válvula ileocecal y, de ordinario, tiene un tamaño de 1 a 10 cm. Casi la mitad de los divertículos de Meckel contienen tejido heterotópico, por lo común gástrico o pancreático, pero generalmente no ambos.¹ La presencia de tejido heterotópico se correlaciona con la aparición de complicaciones sintomáticas, y el riesgo a lo largo de la vida se aproxima al 6%.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las complicaciones del divertículo de Meckel abarcan el sangrado, la obstrucción, la diverticulitis y la perforación. El sangrado puede darse si la mucosa gástrica heterotópica produce ácido, causante de ulceración ileal. La obstrucción se debe a la formación de un vólvulo alrededor del divertículo, a la invaginación del divertículo en el intestino o a la herniación del divertículo y del intestino adyacente. Pueden producirse hernias inguinales, crurales y umbilicales. La inflamación repetida y crónica del cuello diverticular y del ileon circundante también determina una fibrosis y una obstrucción intestinales. Las complicaciones más habituales son el sangrado intestinal en la infancia y la obstrucción en la vida adulta.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del divertículo de Meckel no resulta sencillo. En casos de sangrado se efectúan estudios radioisotópicos con pertechnetato de sodio (^{99m}Tc) porque la mucosa gástrica normal y la heterotópica captan dicho radioisótopo (fig. 133-1). Esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad altas en la infancia, pero los falsos positivos y negativos aumentan en la vida adulta. La enfermedad de Crohn (cap. 132) y otras enfermedades inflamatorias del ileon pueden dar un resultado positivo falso. El tránsito baritado del intestino delgado no ayuda, por regla general, porque el divertículo no se llena de contraste. La enteroclisia aumenta el rendimiento de la imagen baritada al incrementar la presión y el llenado del divertículo. Con la angiografía se visualiza la arteria vitelina residual proveniente de la arteria mesentérica superior o de una de sus ramas; este vestigio nutre directamente el divertículo o el ileon adyacente. La endoscopia capsular (cap. 125) y la enteroscopia con doble balón del intestino delgado permiten detectar el divertículo de Meckel durante el estudio de un sangrado de origen desconocido.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento del sangrado, la obstrucción o la perforación asociados a un divertículo de Meckel consiste en la resección quirúrgica abierta o laparoscópica del divertículo y, quizá, del ileon adyacente ulcerado y sangrante.² La resección quirúrgica de un divertículo de Meckel descubierto de manera casual en el quirófano por otro motivo suscita controversia, dado el riesgo bajo de complicaciones a lo largo de la vida, si bien puede plantearse ante hombres jóvenes, pacientes con grandes divertículos o pacientes con sospecha de tejido heterotópico. El pronóstico, después de la identificación y tratamiento, resulta excelente porque, una vez extraído el divertículo, desaparece el riesgo de complicaciones.

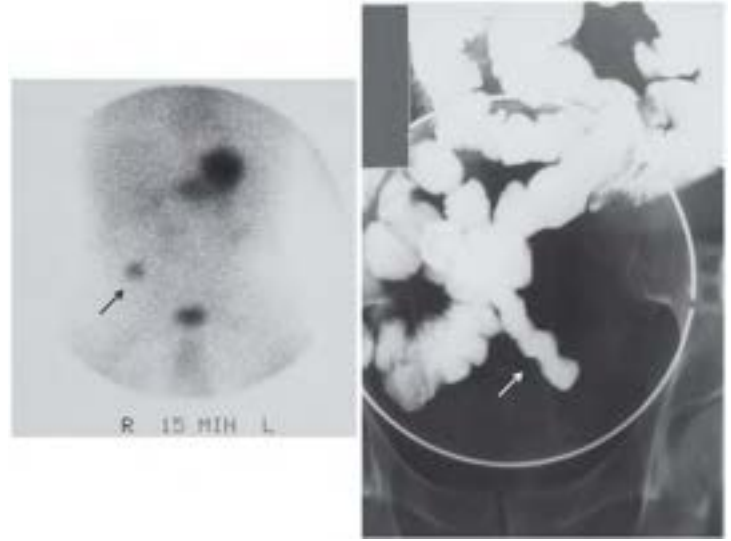


FIGURA 133-1. Divertículo de Meckel. Esta gammagrafía con ^{99m}Tc pertechnetato muestra la captación del radioisótopo por un divertículo de Meckel (flecha del panel izquierdo) y por el estómago y la vejiga. El tránsito baritado del mismo paciente también revela el divertículo de Meckel (flecha del panel derecho).

Atresia y estenosis intestinales, malrotación, gastroquisis y onfalocele

Los trastornos congénitos de atresia y estenosis intestinales, malrotación, gastroquisis y onfalocele suelen manifestarse en las fases iniciales de la vida: lactancia e infancia; en ocasiones, se establece el diagnóstico de estenosis o malrotación de un adulto. Si se exceptúa la estenosis pilórica, estas anomalías comportan una morbimortalidad importante a largo plazo, incluso después de la corrección quirúrgica. Los enfermos con malrotación o gastroquisis suelen presentar complicaciones de la operación, del tipo de bridas, obstrucción intestinal o hernias de la pared abdominal. Los pacientes con atresia intestinal y el consiguiente síndrome de intestino corto muestran, además, una morbimortalidad significativa relacionada con la insuficiencia intestinal y la necesidad de nutrición parenteral total a largo plazo.

TRASTORNOS ESTRUCTURALES ADQUIRIDOS

Vólvulo

El vólvulo intestinal, torsión patológica del intestino alrededor del mesenterio, puede obstruir el intestino proximal. Debido a que el mesenterio está involucrado, las posibles complicaciones incluyen daño vascular, necrosis intestinal, perforación intestinal y peritonitis. Las regiones más vulnerables al vólvulo son el colon sigmoideo, el ciego y, a veces, el colon transverso; la incidencia anual es de 2 a 6 casos por 100.000 según los cálculos. El vólvulo sigmoideo es más común en los hombres, con un máximo en la novena década de vida, mientras que el cecal es más común en las mujeres, que habitualmente suelen presentarlo en la séptima década de vida. Los ancianos ingresados en centros y residencias son los más expuestos a riesgo. El vólvulo del intestino delgado es raro entre los adultos estadounidenses, pero puede obedecer a anomalías previas, como malrotación o bandas congénitas de Ladd.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El vólvulo se presenta con los síntomas y signos de la obstrucción intestinal aguda (cap. 123), incluido un dolor desproporcionado frente a los signos de la exploración física. Suele haber náuseas y vómitos. Otras veces la presentación es más insidiosa o intermitente, con estreñimiento, uso de laxantes y una dilatación ya conocida del colon. Los signos físicos comprenden distensión abdominal, timpanismo durante la percusión, rebote, defensa y rigidez. El dolor progresivo y con la palpación, denota a veces isquemia y perforación del colon.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del vólvulo del colon se realiza mediante una radiografía de abdomen, que revela un colon distendido, desaparición de las haustras y el signo característico del «tubo doblado», con el vértice en el hipocondrio derecho (fig. 133-2A) o el signo «omega» (fig. 133-2B). Si hay un vólvulo cecal, se aprecia dilatación del ciego en el hipogastrio o el hipocondrio izquierdo. La radiografía con contraste hidrosoluble permite identificar el punto de obstrucción causado por el vólvulo.

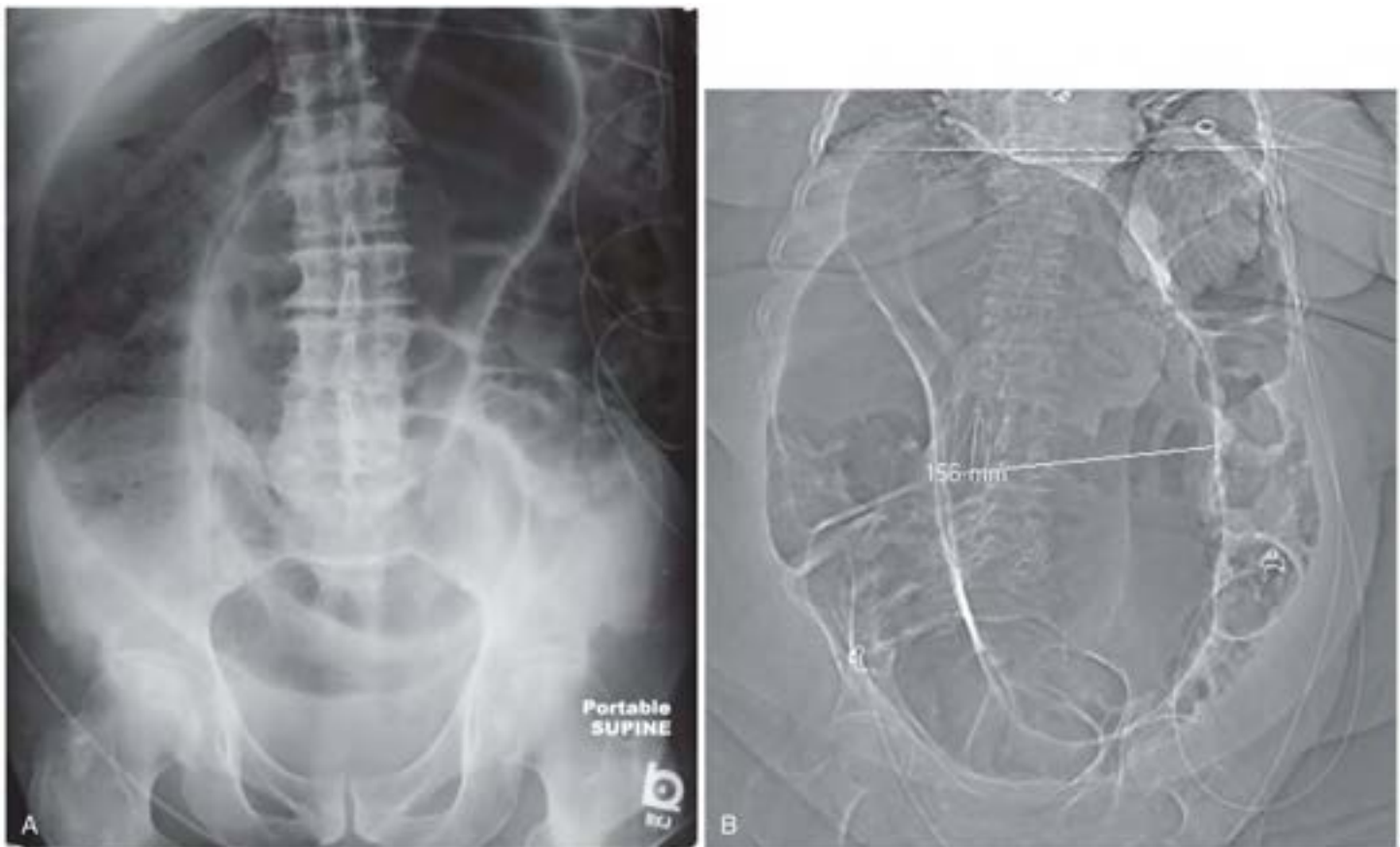


FIGURA 133-2. Vólvulo sigmoideo. El vólvulo se aprecia en la radiografía simple de abdomen. A. Signo de «tubo interno doblado». B. Signo de «omega» o «grano de café».

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los pacientes con vólvulo del colon precisan dieta absoluta, así como descompresión mediante sonda nasogástrica (NG) y una reposición de volumen con los líquidos necesarios. Si no hay una obstrucción completa ni signos de isquemia o perforación, se puede proceder a una colonoscopia urgente en pacientes con colon sigmoideo para intentar reducir el vólvulo; en el 75% de los casos se consigue el éxito.³ La intervención quirúrgica está indicada si el vólvulo afecta al ciego, el colon transverso, el intestino delgado o tras la reducción colonoscópica de un vólvulo sigmoideo, debido al riesgo de recidiva. La tasa de mortalidad del vólvulo sigmoideo alcanza el 9%; la del cecal, el 7%; y la del sigmoideo y cecal combinado o la del colon transverso, el 17%.

Invaginación

La invaginación intestinal se produce cuando se introduce un segmento del intestino dentro del intestino distal adyacente, causando obstrucción e isquemia. La invaginación suele afectar solo al intestino delgado, pero hay casos de invaginación del intestino delgado dentro del colon. Aunque constituye una causa frecuente de obstrucción del intestino delgado en la infancia, sobre todo tras la vacunación frente al rotavirus (cap. 356), se da poco en los adultos y justifica tan solo el 5% de las obstrucciones del intestino delgado.⁴ Así como pocas veces se descubre la causa de la invaginación pediátrica, esta se detecta en un 90% de las invaginaciones del adulto. Las causas precipitantes características en los adultos son los pólipos del intestino delgado, los tumores benignos (como leiomiomas y neurofibromas), los tumores malignos, la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132), las bridas postoperatorias, el divertículo de Meckel y las sondas o tubos de alimentación.⁵

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes acuden con síntomas de obstrucción intestinal parcial, es decir, dolor, náuseas y vómitos, y algunos sufren diarrea con sangrado oculto o franco. El cuadro clínico resulta confuso si el enfermo describe síntomas intermitentes después

de un episodio con resolución espontánea. En la exploración se palpa, en ocasiones, una masa. La evacuación de heces en «jalea de grosella» es característica de la invaginación, sobre todo de la infantil.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele establecerse mediante tomografía computarizada (TC), que muestra una lesión característica en forma de diana o salchicha con atenuación alternante, alta y baja, representativa de los segmentos intestinales invaginados. No obstante, dada la presentación confusa de la invaginación del adulto, para un estudio adecuado hay que combinar las radiografías simples con el tránsito y el enema opaco.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las invaginaciones del colon adulto se tratan por vía quirúrgica, dada la alta probabilidad de que la causa sea una neoplasia maligna. Para la invaginación del intestino delgado, un ensayo aleatorizado mostró que la reducción hidrostática es superior a la reducción neumática en niños.⁶ Se ha intentado este enfoque en los adultos en los que no existe una lesión causal importante. No obstante, muchos adultos con invaginación del intestino delgado presentan una causa conocida, de modo que el tratamiento consiste, sobre todo, en la intervención quirúrgica con resección intestinal, que no solo resuelve la obstrucción, sino que facilita el diagnóstico de la lesión causal. Si se puede diagnosticar y corregir la causa predisponente, el pronóstico es favorable y las tasas de recidiva resultan bajas. Si no se puede corregir la causa subyacente, por ejemplo ante una neurofibromatosis (cap. 389) o bridas, la invaginación puede recidivar.

Hernias

Desde el punto de vista anatómico, las hernias contienen la víscera herniada, el saco herniario (pared interna de la hernia revestida por peritoneo) y el anillo. La hernia externa se produce cuando la víscera se sale del abdomen y la interna cuando se encuentra en un lugar anómalo dentro de la cavidad abdominal. Las hernias secundarias se producen en lugares previos de incisión o lesión. El 90% de todas las hernias son incisionales, inguinales o umbilicales. Las hernias son frecuentes y afligen al 5% de la población a lo largo de la vida. La incidencia acumulativa de las hernias inguinales alcanza el 43% en los hombres y el 6% en las mujeres a lo largo de la vida. En cambio, las hernias crurales, umbilicales e incisionales son 2 veces más comunes en el sexo femenino.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS HERNIAS ESPECÍFICAS

Tto

Las *hernias epigástricas* ocurren en zonas de debilidad congénita de la línea media, entre la apófisis xifoides y el ombligo, a lo largo de la línea alba. Las pequeñas hernias epigástricas pueden resultar asintomáticas o difíciles de reconocer, mientras que las más voluminosas se presentan en forma de nódulos, a veces dolorosos. Puede haber varias hernias. El diagnóstico se realiza mediante un examen físico complementado con ecografía o TC. Si la hernia produce síntomas o complicaciones, se repara en el quirófano.

Las *hernias umbilicales* se asocian a obesidad, multiparidad y ascitis. Se presentan como una masa voluminosa palpable en el ombligo. Es frecuente la incarceration del intestino delgado o del epiploón, y en un tercio de las ocasiones se produce una estrangulación. Las hernias umbilicales se reparan en el quirófano cuando producen síntomas o se asocian a complicaciones, con reparación de malla preferible a la reparación de sutura, pero hay que controlar la ascitis para reparar satisfactoriamente la hernia.

Las *hernias inguinales* producen un bulto en esta región, sobre todo durante las maniobras de Valsalva. Las hernias inguinales directas aparecen en una zona de debilidad de la base del triángulo de Hesselbach, mientras que las indirectas se sitúan lateralmente a este triángulo. Tanto unas como otras se sitúan encima del ligamento inguinal. Las hernias crurales se producen debajo del ligamento inguinal, en el conducto femoral. El dolor suele ser leve; no obstante, un dolor más intenso o cólico hace pensar en una incarceration o estrangulación. Durante la palpación puede detectarse una hernia inguinal que aumenta de tamaño con la bipedestación o tras el aumento de la presión intraabdominal, con una maniobra de Valsalva por ejemplo, si bien la palpación resulta complicada en los pacientes obesos. Si el caso no está claro, se solicita una TC. El diagnóstico diferencial de un bulto inguinal abarca, además, las adenopatías, lipomas u otros tumores, la torsión de un testículo no descendido y los abscesos. Las hernias crurales se reparan después de su diagnóstico inicial, debido al riesgo de estrangulación. La estrangulación solo se puede detectar de manera fiable en el quirófano, por lo que si hay síntomas más graves se precisa una intervención quirúrgica precoz.

La observación expectante es una opción razonable para hombres con hernias inguinales mínimamente sintomáticas, aunque la mayoría de los hombres son derivados en último término a cirugía, principalmente por dolor, en un plazo de 10 años.⁸ El tratamiento de las hernias inguinales sintomáticas es quirúrgico, en la actualidad mediante técnicas abiertas con malla o de reparación laparoscópica, que, al parecer, proporcionan resultados equivalentes. La reparación abierta puede realizarse con anestesia local, mientras que la laparoscópica, que en general causa menor dolor postoperatorio y una más pronta recuperación de las actividades normales, requiere anestesia general y comporta menor riesgo de lesión intraabdominal importante.

Las *hernias pélicas* se producen a través de un suelo pélvico debilitado y se dan 6 veces más en las mujeres, sobre todo con el envejecimiento. La forma más habitual es la hernia a través del agujero obturador; otras variantes, menos habituales, son la hernia a través del agujero ciático o las hernias perineales a través de la musculatura del suelo de la pelvis. La hernia del obturador suele originar una obstrucción intestinal aguda. Puede palparse una masa dolorosa cerca del conducto obturador durante el tacto rectal o vaginal. La mitad de los pacientes refiere dolor en la cara interna del muslo durante la rotación interna de la cadera. El diagnóstico se facilita mediante la TC. El tratamiento es quirúrgico.

Las *hernias incisionales* aparecen después del 1 al 4% de las incisiones de laparotomía. Estas hernias causan molestias abdominales crónicas, sobre todo durante las maniobras que elevan la presión intraabdominal. La reparación suele realizarse con malla protésica, que parece ofrecer mejores resultados que la reparación quirúrgica⁷ y es también útil para la profilaxis ante una futura hernia incisional en el momento de la laparotomía en la línea media.■

Son menos frecuentes las hernias lumbares (que afectan más al sexo masculino, tras operaciones por traumatismos), las hernias de Spigel a través de la línea semilunar de los ancianos y las hernias internas que se producen cuando un órgano intraperitoneal protruye dentro de otro compartimento del abdomen. Algunas hernias aparecen por defectos creados en el quirófano o tras un defecto congénito (p. ej., paraduodenal, pericecal o a través del agujero de Winslow). Hasta el 15% de las hernias internas tiene lugar a través de defectos mesentéricos o epiploicos. La mayoría de los enfermos acude con síntomas intermitentes de dolor y obstrucción o estrangulación intestinales. Los estudios radiológicos proporcionan una ayuda variable. El diagnóstico diferencial ha de incluir el vólvulo, las bridas y los tumores. El diagnóstico se puede hacer mediante estudios de bario y TC. La cirugía está indicada para reducir la viscera herniada y cerrar cualquier defecto.

INFLAMACIÓN DEL INTESTINO Y DEL COLON

Apendicitis

La apendicitis es la enfermedad intraabdominal más frecuente que requiere cirugía urgente. Su prevalencia a lo largo de la vida llega al 8,7% entre los hombres y al 6,9%

TABLA 133-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA APENDICITIS AGUDA

CAUSAS QUIRÚRGICAS

Obstrucción intestinal
Invaginación
Colecistitis aguda
Adenitis mesentérica (en especial, tras infección por adenovirus; cap. 341)
Diverticulitis de Meckel
Diverticulitis del colon derecho

CAUSAS UROLÓGICAS

Nefrolitiasis derecha
Pielonefritis derecha

CAUSAS GINECOLÓGICAS

Embarazo ectópico o tubárico
Quiste ovárico roto o torsionado
Salpingitis o absceso tuboovárico derechos

CAUSAS MÉDICAS

Enterocolitis por *Yersinia* (cap. 296) o *Campylobacter* (cap. 287)
Ileítis de Crohn
Neumonía
Cetoacidosis diabética
Neuralgia herpética (sobre todo del 10.º y 11.º nervios dorsales)
Porfiria
Colitis tuberculosa

entre las mujeres. Las tasas de apendicectomía a lo largo de la vida son más altas: 12% en el sexo masculino y 23% en el femenino, porque a veces cuesta confirmar el diagnóstico por una vía no invasiva y porque, cuando existe una sospecha elevada, se suele operar al enfermo.⁸ Aproximadamente uno de cada tres pacientes sufre una obstrucción luminal del apéndice vermiforme, generalmente por un apendicolito y otras veces por hiperplasia linfática o tumores, incluido el carcinóide (cap. 219). La apendicitis gangrenosa casi siempre se asocia a obstrucción luminal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial de la apendicitis es extenso (tabla 133-1). Las pautas actuales de diagnóstico comprenden una anamnesis característica y signos de dolor abdominal, dolor localizado durante la palpación u otros signos de apendicitis aguda, como incremento del dolor en la fosa ilíaca derecha con la tos, dolor con la flexión y rotación interna de la cadera, dolor con la extensión pasiva de la cadera derecha y acentuación del dolor en la fosa ilíaca derecha durante la palpación de la fosa ilíaca izquierda. Los signos analíticos de inflamación son leucocitosis (más de 10.000 leucocitos/ μ l y habitualmente menos de 18.000), salvo que haya ocurrido perforación, desviación a la izquierda y marcadores elevados como proteína C reactiva o procalcitonina. El uso de un recurso estandarizado, la escala de apendicitis para adultos (tabla 133-2), puede reducir las pruebas de imagen y los ingresos hospitalarios.■ No obstante, ninguna de estas pruebas es lo suficientemente precisa para establecer o descartar el diagnóstico de apendicitis en pacientes con una puntuación de probabilidad intermedia. La prueba diagnóstica preferida es la TC multidetector, preferiblemente con dosis baja, TC de 2 mSv, que tiene valores de sensibilidad y especificidad de al menos un 94%,■ tal vez mayores, y también detecta la perforación (figs. 133-3 y 133-4). La ecografía en la cabecera del paciente es útil si es positiva, aunque un resultado negativo no descarta el diagnóstico.⁹ Incluso la ecografía experta es menos sensible y específica, con un 83 y un 93%, respectivamente, que la TC, pero es útil cuando la TC está contraindicada, como en embarazadas o en caso de sospecha de embarazo ectópico. La resonancia magnética no es mejor que la TC.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Si se sospecha una apendicitis aguda, debe realizarse una consulta urgente con el cirujano y la apendicectomía. Es preferida la apendicectomía laparoscópica, en lugar de la abierta, por sus tasas menores de complicación postoperatoria y la reinstauración más rápida de la alimentación y la actividad habituales. La administración preoperatoria de antibióticos (p. ej., cefotetán, 2 g por vía intravenosa, o cefoxitina, 2 g por vía intravenosa seguida de tres dosis postoperatorias, o de ticarcilina-clavulánico) reduce las complicaciones infecciosas de una apendicitis por otra parte no complicada. La perforación apendicular acrecienta el riesgo de mortalidad desde el 0,0002 hasta el 3% y aumenta la tasa de morbilidad desde el 3 hasta el 47%, por lo que tradicionalmente se admite que una laparotomía negativa constituye un compromiso aceptable si no existe una verdadera apendicitis.

TABLA 133-2 PUNTUACIÓN DE APENDICITIS EN ADULTOS

	VARIABLE	VALOR
Síntomas y hallazgos	Dolor en el CID	2
	Desplazamiento del dolor	2
	Dolor en la palpación en el CID	
	Mujer de 16-49 años	1
	Todos los demás	3
	Defensa	
	Leve	2
	Moderada o intensa	3
Laboratorio	Leucocitosis (leucocitos/ μ l)	
	≥ 7.200 y < 10.900	1
	≥ 10.900 y < 14.900	2
	≥ 14.000	3
	Proporción de neutrófilos (%)	
	≥ 62 y < 75	2
	≥ 75 y < 83	3
	≥ 83	4
	CRP (mg/l) y síntomas < 24 h	
	≥ 4 y < 11	2
	≥ 11 y < 25	3
	≥ 25 y < 83	5
≥ 83	1	
CRP (mg/l) y síntomas > 24 h		
≥ 12 y < 53	2	
≥ 53 y < 152	2	
≥ 152	1	
Puntuación total	≤ 10 , baja probabilidad	
	11-15, probabilidad intermedia	
	≥ 16 , alta probabilidad	

CID, cuadrante inferior derecho; CRP, proteína C reactiva.

Tomado de Sammalkorpi HE, Mentula P, Leppäniemi A. A new adult appendicitis score improves diagnostic accuracy of acute appendicitis—a prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:114. Calculadora en línea: <http://www.appendicitisscore.com/>.

**FIGURA 133-4.** Apendicitis. La tomografía computarizada revela una apendicitis complicada con perforación y absceso (flecha). (Por cortesía de Charlene Prather, MD.)**FIGURA 133-5.** Diverticulitis sigmoidea. Aspecto colonoscópico de la diverticulosis sigmoidea.**FIGURA 133-3.** Apendicitis. La tomografía computarizada muestra un apéndice inflamado, con un diámetro mayor de 1 cm (flecha), compatible con una apendicitis aguda no complicada.

Un planteamiento no quirúrgico, basado en antibióticos para tratar la apendicitis no complicada, reduce la morbilidad quirúrgica de base, a expensas de un riesgo de rotura del 2% y de apendicitis gangrenosa del 1%, con necesidad de reingreso o cirugía a 1 año cifrada en el 25-30%.¹⁰ En EE. UU., el consenso es favorable a la apendicectomía

quirúrgica, excepto en pacientes con complicaciones quirúrgicas previas o que desean decididamente evitar la cirugía.¹⁰

La apendicectomía inmediata ante un apéndice perforado y abscesificado determina resultados parecidos a la estrategia de drenaje percutáneo guiado por ecografía o TC, administración intravenosa (i.v.) de antibióticos y apendicectomía laparoscópica unas 10 semanas más tarde. Ante una perforación, la administración de una dosis diaria de ceftriaxona y metronidazol durante 7-10 días surte el mismo efecto que el tratamiento con tres dosis.

Más del 15% de los enfermos experimentan complicaciones y el 3% de los pacientes de apendicitis perforada fallecen. La apendicitis no perforada tratada en el quirófano rara vez se complica. El pronóstico de los pacientes apendicetomizados por una posible apendicitis no confirmada depende de la existencia de una enfermedad de base, como la enfermedad de Crohn (cap. 132) o un tumor carcinóide (cap. 219).

Diverticulitis del colon

Los divertículos del colon son pseudodivertículos, desde el punto de vista técnico. Se forman al herniarse la mucosa y submucosa del colon a través de la muscular propia del colon. La diverticulosis origina un espectro de problemas, entre otros, diverticulitis, que consiste en la infección del divertículo, o sangrado diverticular, que se manifiesta por una hemorragia digestiva baja aguda (cap. 126). La enfermedad diverticular (fig. 133-5 y e-fig. 133-1) aflige al 10% de los adultos de mediana edad y su prevalencia aumenta hasta un 80% en la tercera edad.¹¹

Los divertículos del colon se forman en el lugar donde la arteria nutricia, los vasos rectos, penetra la túnica muscular propia. La diverticulosis de la población occidental

suele afectar al colon izquierdo y se ha atribuido al bajo contenido de fibra de las dietas occidentales típicas, si bien algunos estudios epidemiológicos recientes cuestionan esta hipótesis. La diverticulosis puede ocurrir en cualquier lugar del colon y, en las poblaciones asiáticas, se da más en el lado derecho.

El riesgo de diverticulitis a lo largo de la vida llega hasta el 25%. Al parecer, la diverticulitis se produce cuando el material impactado en el divertículo comprime la perfusión sanguínea y ocasiona una microperforación. La diverticulitis se puede complicar con una perforación libre, absceso o fístula.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las diverticulosis del colon cursa de forma asintomática. El enfermo con diverticulitis suele acudir con dolor localizado, fiebre y anorexia. El dolor se irradia a la espalda, el flanco o la región suprapúbica. Las náuseas y los vómitos, el estreñimiento o la diarrea y los síntomas urinarios están presentes en grado variable. En la exploración generalmente se aprecia dolor con la palpación de la fosa iliaca izquierda, a veces con defensa localizada o una masa palpable. Los signos de rebote o peritoneales obligan a sospechar una perforación libre. El sangrado diverticular visible se produce pocas veces en el seno de una diverticulitis aguda. Hay leucocitosis. Si el divertículo con inflamación aguda se encuentra adyacente a la vejiga, puede aparecer piuria estéril.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la diverticulitis aguda se confirma, en el contexto pertinente, por la leucocitosis y la presencia de divertículos en el colon en la ecografía o TC con inflamación localizada de la pared del colon y de la grasa pericólica en el lugar de la diverticulitis aguda. La TC también permite detectar la perforación libre, un absceso o la fístula (fig. 133-6). Dado el mayor riesgo de perforación, están contraindicadas las pruebas invasivas, como el enema opaco o la colonoscopia, si se baraja el diagnóstico de una diverticulitis aguda. El diagnóstico diferencial de la diverticulitis aguda comprende la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132), la gastroenteritis, la apendicitis y el cáncer de colon (cap. 184) con perforación.

TRATAMIENTO

La diverticulitis perforada con rotura de materia fecal vertida a todo el peritoneo es una urgencia quirúrgica de potencial riesgo vital. Para la diverticulitis con peritonitis purulenta, pero no fecal, tres ensayos aleatorizados en los que se comparaban el lavado peritoneal laparoscópico y la resección quirúrgica hallaron resultados contradictorios en lo que respecta a cuál es la mejor alternativa.

Tto

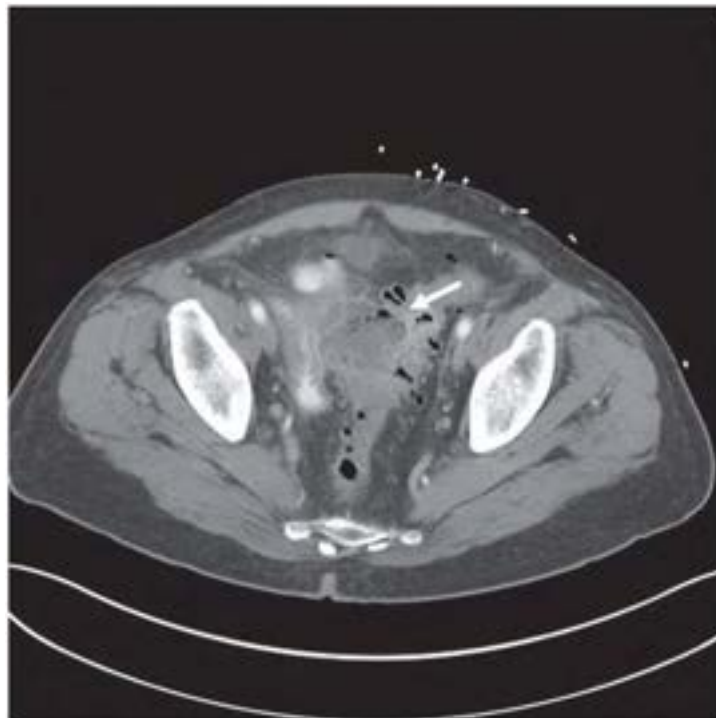


FIGURA 133-6. Diverticulitis. La tomografía computarizada revela una diverticulitis aguda con perforación. Se aprecia un absceso (flecha) que se manifiesta como una colección de fluido y llena de aire.

Los pacientes con diverticulitis y formación de abscesos focales se tratan con drenaje guiado por TC percutáneo y posterior cirugía, en general laparoscópica, habitualmente después de 6 semanas. La diverticulitis aguda no complicada se puede tratar con antibióticos.¹² Un ciclo de antibioterapia oral de 7 a 10 días de duración (p. ej., ciprofloxacino, 750 mg dos veces al día, y metronidazol, 500 mg cuatro veces al día), posiblemente después de la administración de una dosis i.v. única de antibióticos, surte el mismo efecto y resulta tan seguro como el ingreso hospitalario para la antibioterapia i.v. Los pacientes que toleran una dieta líquida pueden recibir tratamiento ambulatorio, incrementando gradualmente la dieta. Aquellos que no toleran ningún alimento han de ingresar en el hospital para la administración i.v. de líquidos y antibióticos (p. ej., levofloxacino, 750 mg al día, y metronidazol, 500 mg cada 6 h, o piperacilina-tazobactam, 3,375 g cada 6 h). Para las infecciones de los divertículos y otras infecciones intraabdominales que han tenido un tratamiento quirúrgico adecuado, una antibioterapia de duración fija de unos 4 días proporciona resultados similares a los de ciclos más largos aplicados hasta después de la resolución de las anomalías fisiológicas (de unos 8 días).

Los riesgos asociados a un episodio de diverticulitis no complicada son bajos y la tasa de mortalidad es inferior al 1%, pero la diverticulitis complicada, definida como la asociada a abscesos, fístulas, perforación libre u obstrucción, comporta una morbilidad mayor del paciente ingresado (hasta el 25%) y una mortalidad de hasta el 5%. Es más, estos riesgos aumentan con el segundo episodio de diverticulitis complicada. Lo habitual, si un paciente sufre de dos a tres episodios de diverticulitis complicada, o incluso solo uno si es joven, es recomendar la colectomía segmentaria programada. No obstante, la evidencia reciente revela que el riesgo de diverticulitis complicada tras la convalecencia de una diverticulitis no complicada solo llega al 5% y es, en realidad, menor, no mayor, tras los episodios sucesivos de diverticulitis no complicada. En consecuencia, la cirugía profiláctica generalmente no se ha recomendado ante una diverticulitis no complicada que pueda tratarse de forma conservadora. Más recientemente, no obstante, un ensayo reducido, pero aleatorizado, observó que la cirugía programada es preferible en pacientes con tres o más episodios de diverticulitis aguda en 2 años o con síntomas abdominales persistentes durante más de 3 meses después de un episodio confirmado de diverticulitis en el lado izquierdo.

La diverticulitis aguda se puede complicar por colitis o estenosis tardías. Cerca del 40% de los casos de diverticulitis complicada experimenta una morbilidad importante; la tasa de mortalidad roza el 6%, pero solo llega al 2% si no hay perforación. No hay pruebas convincentes de que una dieta rica en fibra prevenga la enfermedad diverticular recidivante ni de que deban recomendarse o evitarse cualquier alimento en particular.

Otros trastornos inflamatorios intestinales ÚLCERAS DEL INTESTINO DELGADO

La mayoría de las úlceras idiopáticas primarias se localizan en la porción central o distal del íleon y son de carácter solitario o múltiple. Se precisa una anamnesis cuidadosa para descartar otras causas precipitantes de úlceras en el intestino delgado, que incluye la exposición a medicamentos y otras enfermedades generales (tabla 133-3). Estas úlceras se diferencian, mediante examen anatomopatológico, de la enfermedad de Crohn o de la yeyunoileítis ulcerosa crónica, por la ausencia de granulomas. Los estudios con contraste baritado, incluida la enteroclisia, permiten diagnosticar el trastorno, y la enterografía por TC o resonancia magnética también ayudan. Si no hay obstrucción intestinal, la prueba de elección suele ser una endoscopia capsular. El tratamiento con antiinflamatorios o inmunodepresores no ha surtido efecto. El tratamiento suele dirigirse a las com-

TABLA 133-3 CAUSAS DE ÚLCERAS EN EL INTESTINO DELGADO

CATEGORÍA	CAUSAS
Ácido	Divertículo de Meckel, síndrome de Zollinger-Ellison
Inducida por medicamentos	Cloruro de potasio, AINE, antimetabolitos
Idiopática	Úlcera primaria, enfermedad de Behçet
Infeciosa	Tuberculosis, fiebre tifoidea, <i>Yersinia</i> , sobreinfección por <i>Strongyloides</i>
Inflamatoria	Enfermedad de Crohn, LES, yeyunoileítis crónica
Metabólica	Uremia
Neoplásica	Histiocitosis maligna, linfoma, adenocarcinoma
Radiación	Enteritis por radiación
Vascular	Insuficiencia vascular mesentérica, vasculitis, arteritis

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; LES, lupus eritematoso sistémico.



FIGURA 133-7. Enteropatía inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Aspecto de una úlcera yeyunal (flecha) causada por la toma de AINE en la endoscopia capsular inalámbrica.

plicaciones, como la perforación y obstrucción, y se basa en la resección quirúrgica segmentaria. Sin embargo, el riesgo de recidiva ulcerosa es alto.

Las ulceraciones yatrógenas son frecuentes y se producen por antiinflamatorios no esteroideos (AINE), preparaciones de cloruro potásico, medicación vasoactiva, antimetabolitos y cocaína. La endoscopia capsular inalámbrica facilita el diagnóstico (fig. 133-7). La lesión por los AINE se parece a la enfermedad de Crohn: daño transmural y riesgo de aparición de estenosis. El tratamiento persigue evitar el agente nocivo, en la medida de lo posible. Un reciente ensayo aleatorizado demostró que la adición de un inhibidor de la bomba de protones a un AINE no selectivo en realidad eleva el riesgo a corto plazo de lesión del intestino delgado inducida por fármacos.■

Diversos trastornos generales también se manifiestan por ulceraciones del intestino delgado. Los pacientes con enfermedad de Crohn (cap. 132) pueden sufrir úlceras en cualquier tramo del tubo digestivo. El lupus eritematoso sistémico (cap. 250), la artritis reumatoide (cap. 248), la esclerodermia (cap. 251), la panarteritis nudosa (cap. 254) y la púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 254) también producen úlceras en el intestino delgado que se atribuyen a la microtrombosis o vasculitis. La vasculitis mesentérica se manifiesta por náuseas, vómitos, fiebre y hemorragia digestiva.

La enfermedad de Behçet (cap. 254) es un proceso generalizado que ocasiona úlceras intestinales, habitualmente en la región ileocecal, en menos del 1% de los casos. Los síntomas se parecen a los de la enfermedad de Crohn, pero, en el análisis anatomopatológico, las úlceras de la enfermedad de Behçet son profundas y no presentan inflamación circundante ni granulomas. El tratamiento óptimo de esta enfermedad aún se desconoce. Los pacientes suelen recibir tratamiento inmunomodulador (cap. 254), mientras que la cirugía se reserva para las complicaciones relacionadas con la úlcera.

La *sarcoidosis* (cap. 89) pocas veces afecta al intestino. Su presentación se asemeja a la de la enfermedad de Crohn, con úlceras en el intestino delgado y grueso y granulomas no caseosos. Los enfermos acuden, por lo común, con náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y enteropatía con pérdida de proteínas. El tratamiento se dirige al control de la enfermedad generalizada.

Mycobacterium tuberculosis (cap. 308) suele afectar al ileon distal y al ciego. La evolución oscilante remedia los síntomas y la localización de una enfermedad de Crohn. El diagnóstico se sospecha por los antecedentes de exposición, sobre todo en las regiones endémicas, y se confirma mediante colonoscopia más biopsia, tinciones y cultivo. El tratamiento es el mismo que el de la tuberculosis diseminada (cap. 308).

La infección por *Histoplasma capsulatum* (cap. 316) se manifiesta por ulceraciones y masas polipoideas, que simulan tumores, en general en casos de inmunodepresión. Los pacientes acuden con diarrea, sangrado y obstrucción. En la biopsia se aprecian granulomas que deben diferenciarse de los de la enfermedad de Crohn, la tuberculosis y la sarcoidosis. El tratamiento se basa en el control de la infección generalizada.

La *enterocolitis* o *tifitis neutropénica* (e-fig. 133-2) es una inflamación del intestino (o del colon), habitualmente en la fase de neutropenia, que ocurre de 10 a 14 días después de una quimioterapia de inducción con dosis altas. Se caracteriza por dolor en la fosa iliaca derecha, distensión y diarrea, a veces hemorrágica. Se trata de signos inespecíficos, parecidos a los de la colitis asociada a *Clostridium difficile* (cap. 280) y a la colitis isquémica (cap. 134). El diagnóstico se basa en los signos característicos de la TC: engrosamiento de la pared intestinal; distensión del intestino, sobre todo del ciego; y alteraciones inflamatorias asociadas. El tratamiento es conservador, mediante reposo intestinal y descompresión, si hay dilatación, así como antibióticos de amplio espectro. Muchas veces se emplean factores estimulantes de los leucocitos para revertir la neutropenia (cap. 158). El tratamiento de la hemorragia es de soporte, con transfusiones y corrección de cualquier coagulopatía. La cirugía está indicada si hay una hemorragia incoercible o perforación. Los síntomas remiten enseguida cuando desaparece la neutropenia.

ANGIOEDEMA VISCERAL

El angioedema visceral puede ser idiopático o bien una complicación de la carencia hereditaria o adquirida del inhibidor de la C1 esterasa (cap. 237), la hipocomplementemia, ciertos medicamentos (en particular, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) o alimentos. Los enfermos con angioedema gastrointestinal suelen presentar dolor y distensión del abdomen, náuseas, vómitos y diarrea. Algunos también muestran signos de edema en las mucosas, habones, sibilancias o disnea. Asimismo, en algunos casos, se aprecian en la TC asas de intestino delgado engrosadas y llenas de líquido, así como ascitis. Los síntomas se producen, de ordinario, de forma intermitente y persisten durante 1 a 3 días para recidivar, a veces, con periodicidad. El diagnóstico se establece por la retirada del medicamento o alimento responsables, los valores reducidos de C4 en el suero, la cantidad baja de C1 esterasa o la disminución de su actividad funcional. La carencia del inhibidor de la C1 esterasa se trata satisfactoriamente con inhibidores de C1 (cap. 237).

ENTERITIS POR RADIACIÓN

El intestino delgado o grueso puede sufrir lesión por radiación (caps. 17 y 131) tras el tratamiento de tumores ginecológicos, urológicos, rectales o retroperitoneales. La lesión aguda, que ocurre en el transcurso del tratamiento, se acompaña de náuseas, diarrea y molestia abdominal o rectal. El riesgo depende de la dosis de radiación. La lesión crónica suele aparecer entre 6 meses y 2 años después del tratamiento y se manifiesta por obstrucción intestinal progresiva secundaria a la inflamación y fibrosis continuadas. Los enfermos con proctitis por radiación acuden por dolor y sangrado rectales y, en ocasiones, diarrea.

La lesión por radiación aguda suele limitarse espontáneamente a la fase de tratamiento, si bien evoluciona hacia la lesión crónica del intestino delgado en un 5% de los casos y hasta un 15% de los enfermos experimentan proctitis por radiación crónica. En los estudios baritados o TC se aprecia la enteritis por radiación y las estenosis. En la endoscopia se ve el patrón característico de neovascularización telangiectásica en la proctitis por radiación.

De la tercera parte a la mitad de los casos sufre sangrado, que puede ser leve e intermitente o más cuantioso. Las probabilidades de remisión del paciente que no precisa transfusión llegan al 70%, pero se reducen hasta el 20% entre aquellos con enteritis por radiación crónica que requieren alguna transfusión; estos últimos presentan una tasa elevada de morbilidad e incluso de mortalidad. Entre las opciones menos cruentas de tratamiento se encuentran los enemas de sucralfato. La coagulación endoscópica con plasma de argón proporciona beneficio, según sugieren varios estudios con pequeños tamaños muestrales.

El enfoque algorítmico, que resalta, como ya se señaló con anterioridad, ciertas medidas específicas frente a cada síntoma concreto, mejora la evolución si se compara con la asistencia clínica habitual.■ La cirugía, necesaria hasta en un tercio de los casos de estenosis o sangrado, comporta una tasa elevada de complicaciones y debe evitarse en la medida de lo posible.¹³

ENFERMEDADES PERITONEALES

Peritonitis

La peritonitis, una inflamación local o generalizada del peritoneo visceral y parietal, puede ser primaria o secundaria. La peritonitis primaria del adulto es la infección espontánea del líquido ascítico de un enfermo con cirrosis (cap. 144), sin que exista un foco intraabdominal claro. El empleo de tratamiento supresor de la secreción ácida gástrica triplica, al parecer, el riesgo de la peritonitis bacteriana espontánea entre los cirróticos ingresados.

La peritonitis secundaria surge cuando la enfermedad o la lesión del intestino determina una contaminación bacteriana tras una perforación visceral (p. ej., enfermedad ulcerosa péptica, apendicitis, diverticulitis, traumatismo penetrante o causada por un procedimiento diagnóstico), daño yatrógeno (p. ej., diálisis peritoneal [cap. 122] o contaminación quirúrgica), enfermedades granulomatosas (p. ej., tuberculosis o infecciones fúngicas) o exposiciones no sépticas o a sustancias químicamente irritantes (p. ej., bilis u orina no infectadas o bario usado como contraste).



FIGURA 133-8. Peritonitis. Esta tomografía computarizada de un paciente con peritonitis revela engrosamiento de la pared duodenal por perforación de una úlcera duodenal (flecha) detectada en la exploración quirúrgica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El dolor abdominal es el signo patognomónico de la peritonitis; su inicio puede ser repentino si ocurre una perforación visceral o más insidioso si la causa es granulomatosa o química. Los enfermos con peritonitis suelen permanecer en decúbito supino con las rodillas flexionadas y una respiración superficial. En la exploración del abdomen se observa distensión y dolor con la palpación, defensa localizada o generalizada y rigidez. Los síntomas asociados comprenden fiebre, náuseas, vómitos y leucocitosis con desviación a la izquierda. En algunos casos de peritonitis bacteriana aparece un shock séptico rápido (cap. 100).

La peritonitis granulomatosa tiene una presentación más insidiosa, y el 70% de los enfermos presentan síntomas durante 4 meses antes del diagnóstico. Los síntomas generales consisten en fiebre, malestar, anorexia y pérdida de peso. Hay dolor difuso durante la palpación del abdomen. No siempre existe leucocitosis.

Los pacientes con peritonitis tuberculosa suelen tener un resultado positivo de la prueba cutánea de tuberculina o infiltrados en la radiografía de tórax. El líquido peritoneal contiene, de ordinario, muchas proteínas (< 3 g/dl), poca glucosa (< 30 mg/dl) y más leucocitos de lo habitual (< 250 células/μl); las tinciones y cultivos del líquido no ayudan, pero las pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa pueden proporcionar el diagnóstico. El aspecto laparoscópico de la peritonitis tuberculosa es característico: masas fibrosas en el peritoneo parietal y granulomas.

La radiografía simple de abdomen revela signos de íleo paralítico, y el aire libre debajo del diafragma en las proyecciones en bipedestación confirma la perforación visceral. La TC posee más sensibilidad, entre el 70 y el 100%, que la radiografía simple a la hora de detectar el aire libre y, además, indica a veces la causa (fig. 133-8).

La apendicitis y la perforación de la úlcera duodenal (cap. 130) son causas frecuentes entre los pacientes jóvenes, mientras que, entre los de mayor edad, los divertículos perforados y el cáncer (cap. 184) resultan más habituales. El embarazo tubárico y un absceso tuboovárico roto son consideraciones obligadas ante una mujer joven (caps. 269 y 283). La peritonitis secundaria suele obedecer a una flora bacteriana mixta: *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella mirabilis*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* spp. y estreptococos anaerobios.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento de la peritonitis supurativa aguda se basa en la reposición inmediata y adecuada de líquidos por vía i.v. y la administración i.v. de antibióticos de amplio espectro. Entre estos se encuentran: piperacilina-tazobactam, 3,375 g cada 6 h; ampicilina-sulbactam, 3 g cada 6 h; ciprofloxacino, 400 mg

cada 12 h, con metronidazol, 1 g cada 12 h; levofloxacino, 750 mg cada 24 h; cefepima, 2 g cada 12 h, con metronidazol, 1 g cada 12 h; o imipenem-cilastatina sódica, 500 mg cada 6 h. El diagnóstico precoz y la intervención quirúrgica resultan esenciales ante una peritonitis aguda por perforación visceral. El pilar del tratamiento de la peritonitis tuberculosa es un régimen con varios medicamentos durante 6 meses como mínimo (cap. 308).¹⁴

La peritonitis química aséptica se puede complicar con una infección bacteriana secundaria. Su tratamiento se parece al de la peritonitis supurativa aguda y hay que intervenir para controlar el foco de contaminación peritoneal.

El pronóstico de la peritonitis depende de su causa y de la rapidez del tratamiento. La tasa de mortalidad es baja, hasta del 15%, si el paciente presenta una causa susceptible de corrección, como un apéndice perforado y no ha experimentado fracaso multiorgánico antes del tratamiento, pero se eleva hasta el 50% en la peritonitis infecciosa postoperatoria.

PERITONITIS COMO COMPLICACIÓN DE LA DIÁLISIS PERITONEAL AMBULATORIA CRÓNICA

La complicación más frecuente de la diálisis peritoneal ambulatoria crónica es la peritonitis infecciosa por contaminación bacteriana (cap. 122), que suele deberse a una mala técnica. A diferencia de la peritonitis supurativa aguda polimicrobiana, la que complica este tipo de diálisis suele ser monomicrobiana, por cocos grampositivos en la mayoría de los casos y por especies gramnegativas en el resto. Es rara la peritonitis fúngica. Sus síntomas parecen más leves que los de otros tipos de peritonitis y muchos pacientes acuden con un dolor abdominal difuso, febrícula y leucocitosis. El líquido de intercambio suele estar turbio y a veces constituye el único signo de la infección. El diagnóstico se basa en estos signos físicos, una solución de diálisis turbia con menos de 100 leucocitos/μl y el cultivo positivo de la solución que revela el microorganismo en cuestión. El tratamiento se realiza con antibióticos por vía intraperitoneal. Hay que retirar el catéter de diálisis si no se observa una respuesta adecuada al tratamiento, existe una peritonitis fúngica o tuberculosa o se produce una infección concomitante de la piel. El riesgo de peritonitis puede reducirse con un uso prudente de profilaxis con vancomicina intravenosa y nistatina o fluconazol orales.¹⁵

BRIDAS

Las bridas peritoneales, la causa más habitual de obstrucción intestinal,¹⁵ pueden producirse en cualquier momento después de una laparotomía. Los pacientes con infección intraabdominal, isquemia y peritonitis corren más riesgo. Se caracteriza por una obstrucción intestinal completa o incompleta, que suele manifestarse por cólico abdominal, náuseas y vómitos (incluidos vómitos feculentos), distensión abdominal y ausencia de emisión de ventosidades o heces. La obstrucción se diagnostica en la radiografía simple o en la TC por la presencia de dilatación intestinal y niveles hidroaéreos con el intestino distal a la obstrucción descomprimido (fig. 133-9). El tratamiento de las obstrucciones intestinales pasa por la descompresión con una sonda nasogástrica y la reposición de líquidos. El tratamiento conservador se puede intentar ante una obstrucción intestinal parcial o si el paciente ha sufrido numerosas laparotomías previas, lo cual complica la exploración quirúrgica. No obstante, se precisa una laparotomía urgente para liberar las bridas antes de que ocurra una isquemia intestinal. Ante un paciente con dolor abdominal crónico se evitará la exploración quirúrgica para liberar bridas si no existen signos claros de obstrucción por esta causa. Un enfermo con bridas postoperatorias puede acabar con una obstrucción intestinal y sufrir bridas recurrentes a pesar de la liberación quirúrgica.

CARCINOMATOSIS PERITONEAL Y ASCITIS MALIGNA

La carcinomatosis peritoneal surge cuando una neoplasia maligna se extiende por la cavidad peritoneal y acaba envolviendo las vísceras. La causa puede ser un tumor primario de la cavidad peritoneal (p. ej., mesotelioma y sarcoma), la diseminación de una neoplasia maligna intraabdominal (p. ej., tumores del estómago, colon, páncreas, ovario o sistema neuroendocrino), linfomas, propagación metastásica de enfermedades malignas extraabdominales (p. ej., tumores de mama, pulmón o melanoma) y pseudomioma peritoneal (un trastorno raro con implantes peritoneales gelatinosos provenientes de neoplasias mucinosas del apéndice o del ovario).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación de la carcinomatosis peritoneal es inespecífica: dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, malestar general y pérdida de peso. La ascitis es el signo más frecuente. La ascitis maligna ocurre poco y da cuenta de menos del 10% de las ascitis.

La ecografía permite documentar la ascitis, pero para identificar la carcinomatosis y el origen de la causa se prefiere la TC (fig. 133-10). Puede efectuarse una paracentesis diagnóstica para el recuento de células, cultivo y estudio citológico. Un gradiente entre la albúmina sérica en el líquido ascítico inferior a 1,1 mg/dl denota una ascitis maligna,



FIGURA 133-9. Obstrucción del intestino delgado. En esta tomografía computarizada se aprecia la dilatación del intestino delgado lleno de líquido (flecha blanca) y un colon no dilatado (flecha negra) de un enfermo con obstrucción del intestino delgado por bridas descubiertas durante la exploración quirúrgica.

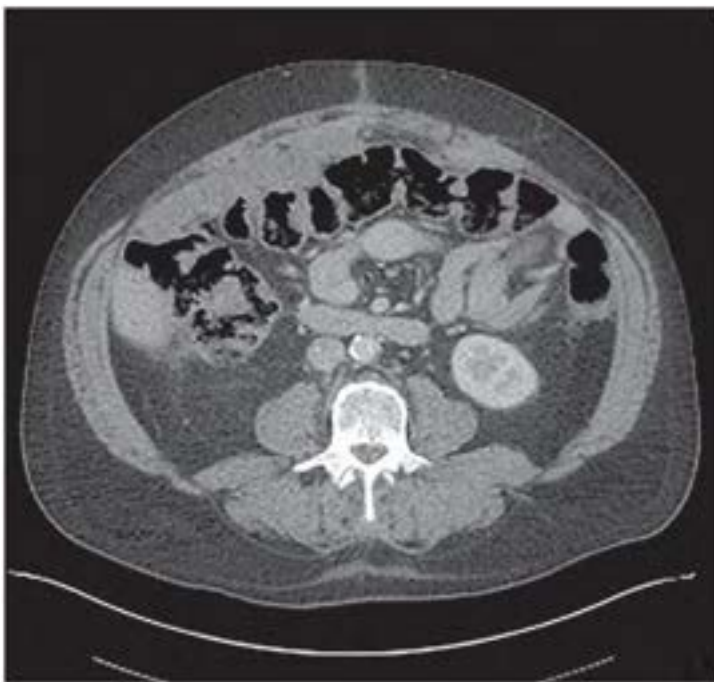


FIGURA 133-10. Carcinomatosis. Una tomografía computarizada muestra carcinomatosis peritoneal en un paciente con cáncer de colon.

aunque el diagnóstico diferencial incluya además la ascitis pancreática (cap. 135), el síndrome nefrótico (cap. 113) y la tuberculosis peritoneal. La laparoscopia permite visualizar el implante tumoral característico adosado al peritoneo. La biopsia y las tinciones pertinentes revelan la presencia de mesotelioma (caps. 92 y 182) al detectar ácido hialurónico en la tinción con azul alciano de una muestra con una tinción negativa del antígeno carcinoembrionario y sin mucina en la tinción con ácido peryódico de Schiff. En cambio, los carcinomas no contienen ácido hialurónico, sino mucina, y muestran una tinción positiva para el antígeno carcinoembrionario.

TABLA 133-4 ENFERMEDADES MESENTÉRICAS

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PRIMARIA

Paniculitis
Mesenteritis retráctil

QUISTES

Congénitos
Traumáticos
Neoplásicos
Infecciosos

TUMORES

Tumores benignos
Lipoma
Leiomioma
Hemangioma
Tumores malignos
Liposarcoma
Leiomiomasarcoma
Rabdomiosarcoma
Metástasis
Fibromatosis mesentérica

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento suele ser paliativo debido a la presentación tardía de la enfermedad. La ascitis maligna responde mal a los tratamientos diuréticos y a veces se requiere una paracentesis terapéutica repetida. Según indican los datos recientes, la cirugía citorreductora y la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica aportan cierto beneficio.

ENFERMEDADES DEL MESENTERIO Y EPIPLÓN

El diagnóstico diferencial de las enfermedades mesentéricas y epiploicas abarca una serie de enfermedades raras, entre otras, inflamaciones, quistes y tumores benignos o malignos (tabla 133-4).

La *paniculitis mesentérica* se produce a edades medianas o avanzadas y posee una ligera predilección masculina. Los síntomas suelen consistir en dolor abdominal inespecífico, pérdida de peso, náuseas, vómitos y febrícula, aunque algunos pacientes acuden con abdomen agudo. En la mayoría de los casos se advierte una masa palpable. El diagnóstico se puede confirmar en la TC. Hay que biopsiar la lesión para descartar una causa maligna, pero, en general, no es posible la resección completa. Se ha descrito una mejoría significativa de los síntomas de este proceso, de ordinario autolimitado, con la progesterona, los corticoides, la azatioprina o la ciclofosfamida, pero no hay evidencia para recomendar su uso generalizado.

Los *quistes y tumores sólidos mesentéricos y epiploicos* son trastornos raros. La presentación se caracteriza por una constelación sintomática inespecífica. Se diagnostican por TC. La resección quirúrgica proporciona el diagnóstico definitivo e indica si existe un trastorno benigno o maligno.

La *fibromatosis mesentérica* (tumores desmoides) es un trastorno no inflamatorio raro que puede asociarse a adenomatosis familiar del colon (cap. 184) y síndrome de Gardner (cap. 184). Los tumores fibromatosos tienen alta agresividad local y se manifiestan como masas intraabdominales estables o de crecimiento rápido. Se advierte una tasa alta de recidiva tras la resección quirúrgica incompleta, en caso de enfermedad multicéntrica o cuando las precipita el propio traumatismo quirúrgico.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Xie X, Wu Y, Wang Q, et al. A randomized trial of pneumatic reduction versus hydrostatic reduction for intussusception in pediatric patients. *J Pediatr Surg.* 2018;53:1464-1468.
- A2. Kaufmann R, Halm JA, Eker HH, et al. Mesh versus suture repair of umbilical hernia in adults: a randomised, double-blind, controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2018;391:860-869.
- A3. Jairam AP, Timmermans L, Eker HH, et al. Prevention of incisional hernia with prophylactic onlay and sublay mesh reinforcement versus primary suture only in midline laparotomies (PRIMA): 2-year follow-up of a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390:567-576.
- A4. Andersson M, Kolodziej B, Andersson RE. Randomized clinical trial of Appendicitis Inflammatory Response score-based management of patients with suspected appendicitis. *Br J Surg.* 2017;104:1451-1461.
- A5. LOCAT Group. Low-dose CT for the diagnosis of appendicitis in adolescents and young adults (LOCAT): a pragmatic, multicentre, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:793-804.

- A6. Podda M, Cillara N, Di Saverio S, et al. Antibiotics-first strategy for uncomplicated acute appendicitis in adults is associated with increased rates of peritonitis at surgery. A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials comparing appendectomy and non-operative management with antibiotics. *Surgeon*. 2017;15:303-314.
- A7. Biondo S, Golda T, Kreisler E, et al. Outpatient versus hospitalization management for uncomplicated diverticulitis: a prospective, multicenter randomized clinical trial (DIVER Trial). *Ann Surg*. 2014;259:38-44.
- A8. van de Wall BJ, Stam MA, Draaisma WA, et al. Surgery versus conservative management for recurrent and ongoing left-sided diverticulitis (DIRECT trial): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:13-22.
- A9. Washio E, Esaki M, Maehata Y, et al. Proton pump inhibitors increase incidence of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injury: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:809-815.
- A10. Andreyev HJ, Benton BE, Lalji A, et al. Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:2084-2092.
- A11. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015;372:1996-2005.
- A12. Campbell D, Mudge DW, Craig JC, et al. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4. CD004679.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

134

ENFERMEDADES VASCULARES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

CHARLES J. KAHN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ISQUEMIA INTESTINAL

La isquemia intestinal puede deberse a varios trastornos que inducen disminución de la irrigación del intestino. La propia lesión, así como su presentación, tratamiento y pronóstico, varían en función de la agudeza, el vaso o vasos espláncnicos afectados, la presencia o ausencia de circulación colateral, el segmento intestinal afectado y su longitud, y de si está afectada la circulación arterial o venosa. El reconocimiento y el tratamiento inmediatos son esenciales para la mejora de los resultados de los pacientes.¹

EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor de 1 de cada 1.000 ingresos hospitalarios está relacionado con la isquemia intestinal. Esta puede ser oclusiva o no oclusiva, y se diferencia también en aguda o crónica, arterial o venosa y del intestino delgado o el colon. Los factores de riesgo de isquemia intestinal comprenden edad avanzada y alteraciones que predisponen a enfermedad arterial (p. ej., aterosclerosis, displasia fibromuscular, aneurisma aórtico abdominal, traumatismo, vasculitis), embolia (p. ej., arritmias cardíacas, cardioversión, insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, discinesia, cardiopatía valvular, infarto de miocardio reciente, cateterismo cardíaco, trombo intracardiaco o embolia ateromatosa por colesterol), estados de flujo bajo (sepsis, gasto cardíaco reducido, fármacos vasoconstrictores) y trombosis patológicas (estados hipercoagulables o de hiperviscosidad, hipertensión portal, traumatismos, neoplasias malignas, inflamación).

BIOPATOLOGÍA

El flujo sanguíneo al sistema digestivo es suministrado en buena parte por el eje celiaco, la arteria mesentérica superior y la arteria mesentérica inferior. Del eje celiaco surgen la arteria gástrica izquierda, la arteria hepática común y la arteria esplénica. Estas arterias y sus ramas (gastroduodenal, gastroepiploica derecha y pancreatoduodenal superior) irrigan partes del esófago (también irrigado por las arterias aorta, intercostal derecha, bronquial, tiroidea inferior, gástrica corta y frénica izquierda), el estómago, el duodeno, el páncreas y el hígado. La arteria mesentérica superior irriga la mayor parte del intestino delgado y el colon derecho por medio de las arterias pancreatoduodenales inferiores (anterior y posterior), la cólica media, la cólica derecha y las arterias ileocólicas. La arteria mesentérica inferior irriga el colon izquierdo, a través de la arteria cólica izquierda, y el recto proximal, por medio de la arteria rectal

superior. El colon distal recibe irrigación arterial de la arteria iliaca interna. Los vasos colaterales conectan los tres sistemas principales: las arterias mesentéricas superior e inferior pueden comunicarse a través de la arteria marginal de Drummond, que discurre a lo largo del borde mesentérico, los meandros de la arteria mesentérica (arco de Riolano) y la arteria anastomótica central. El eje celiaco y la arteria mesentérica superior están conectados por la arcada pancreatoduodenal (formada a partir de la rama pancreatoduodenal superior del eje celiaco y la rama pancreatoduodenal inferior de la arteria mesentérica superior), el arco de Barkow y el arco de Bühler. Los vasos colaterales varían de persona a persona, aunque, en general, el estómago, el duodeno y el recto tienen ramas colaterales extensas y, por ello, son más resistentes a los episodios isquémicos. En cambio, la flexura esplénica y el colon descendente tienen colaterales más limitadas, que crean áreas «límitrofes» más vulnerables a la isquemia en los estados de flujo sanguíneo bajo.

El flujo sanguíneo al intestino es regulado por el sistema nervioso simpático, la angiotensina II, la vasopresina y las prostaglandinas. En condiciones normales, el flujo sanguíneo intestinal es responsable de alrededor del 10% del gasto cardíaco, porcentaje que puede aumentar hasta el 25% en estado posprandial. El intestino se adapta a una reducción del 75% del flujo sanguíneo durante hasta 12 h, ya sea por causas arteriales, venosas, oclusivas o no oclusivas. Esta adaptabilidad se debe a que solo una fracción de los capilares mesentéricos está abierta en circunstancias normales, y el intestino responde al flujo sanguíneo reducido aumentando el flujo capilar y la eficacia de la extracción de oxígeno. Sin embargo, la reducción prolongada e intensa del flujo sanguíneo puede producir vasoconstricción mesentérica generalizada, que disminuye el flujo a través de las ramas colaterales, induciendo isquemia, potencialmente irreversible, aunque se corrija la causa subyacente. La liberación reducida de oxígeno y nutrientes al intestino produce lesión isquémica. La reperfusión también puede lesionar el intestino incluso cuando la duración del episodio es relativamente breve. Estos ataques son mediados por radicales de oxígeno, síntesis endotelial reducida de óxido nítrico y aumento de la respuesta inflamatoria celular. En etapas tempranas, el daño afecta a la mucosa intestinal, aunque puede progresar a necrosis transmural.

Isquemia mesentérica aguda

La isquemia mesentérica aguda del intestino delgado se considera una urgencia médica, en la que el retraso en la identificación y el tratamiento puede causar la muerte en un período de tiempo breve. La isquemia mesentérica aguda debe distinguirse de la isquemia de colon, que suele tener mejor pronóstico. Las categorías de la isquemia mesentérica aguda comprenden la embolia o la trombosis de la arteria mesentérica superior, la isquemia mesentérica no oclusiva, la isquemia segmentaria focal y la trombosis venosa mesentérica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un alto índice de sospecha es fundamental para que el diagnóstico pueda establecerse antes de que el intestino sufra un daño irreversible. Un síntoma cardinal es el dolor abdominal (cap. 123), habitualmente desproporcionado en relación con el dolor en la palpación abdominal generado en la exploración física.² El dolor puede ser periumbilical o difuso. En general, la isquemia mesentérica aguda debe considerarse en pacientes de edad avanzada que desarrollan dolor abdominal de inicio rápido en un contexto de arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, cateterismo aórtico retrógrado o hipotensión. También debe sospecharse en pacientes más jóvenes con estados hipercoagulables (cap. 73) o que toman sustancias vasoactivas (cap. 31) y con dolor abdominal persistente de causa desconocida. Otras características de la presentación comprenden fiebre, náuseas y vómitos, diarrea y distensión abdominal. En pacientes ancianos, los síntomas de presentación pueden ser inespecíficos, por ejemplo, asociados a estado mental alterado.

La pauta y la rapidez del inicio de los síntomas a menudo ofrecen indicios sobre la etiología. Los pacientes con embolia pueden presentar dolor abdominal repentino y esfuerzo al defecar, mientras que un inicio y una evolución más graduales se suelen observar en la trombosis venosa mesentérica. En la isquemia mesentérica no oclusiva, el dolor puede estar ausente o no ser un rasgo dominante. La hemorragia gastrointestinal oculta es común en la isquemia mesentérica aguda; no así la manifiesta (a diferencia de lo que sucede en la isquemia de colon); su detección suele ser indicativa de desarrollo tardío y de mal pronóstico asociado a infarto intestinal. Si la isquemia mesentérica aguda progresa, los signos abdominales pueden hacerse más patentes, con dolor en la palpación, distensión y hallazgos peritoneales.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de laboratorio pueden ser al principio normales y, en general, carecen de fiabilidad suficiente para establecer un diagnóstico precoz. El dímero D es un marcador inicial sensible que, no obstante, tiene tasas elevadas de falsos positivos.³ Pueden registrarse leucocitosis (> 15.000/ml con desviación neutrofílica) y elevaciones en las concentraciones de amilasa sérica, fosfato, lactato deshidrogenasa, creatina cinasa, aminotransferasas y lactato, que, sin embargo, se suelen asociar a una fase más tardía de la enfermedad y carecen de la sensibilidad y la especificidad suficientes.

Las radiografías simples resultan habitualmente reveladoras en la isquemia mesentérica aguda temprana. Al progresar la lesión isquémica, las anomalías comprenden íleo, signo de huella dactilar (por hemorragias submucosas), neumatosis lineal o gas venoso portal. Aunque estos hallazgos son inespecíficos, su presencia se correlaciona con peor pronóstico; las radiografías simples son útiles para descartar otros trastornos. La ecografía Doppler en general no se recomienda, ya que solo permite evaluar las partes proximales del eje celiaco y la arteria mesentérica superior, y no es fiable en la valoración de la isquemia mesentérica no oclusiva. Las imágenes de tomografía computarizada (TC) del abdomen y la pelvis pueden ser normales en la isquemia mesentérica aguda temprana o revelar engrosamiento de la pared intestinal, hemorragias submucosas, trombosis venosa mesentérica, infiltración mesentérica, neumatosis o gas venoso portal en casos más avanzados (fig. 134-1).

La TC con contraste estándar es más útil para el diagnóstico de la trombosis venosa mesentérica, mientras que suele resultar de menor utilidad para diagnosticar la isquemia mesentérica aguda. La angiografía por TC es la modalidad diagnóstica de elección, con una sensibilidad y una especificidad del orden del 95%,⁴ y permite la evaluación concomitante de otras estructuras abdominales. La angiografía por TC debe realizarse sin contraste oral, debido al riesgo de ocultar los vasos mesentéricos y retrasar el diagnóstico. La angiografía por resonancia magnética (RM) también tiene una alta precisión diagnóstica y, en ocasiones, es preferible para pacientes hipersensibles al colorante de contraste yodado, aunque su disponibilidad es menor que la de la angiografía por TC y su realización lleva más tiempo que la de esta. Las angiografías por TC y RM tienen un buen rendimiento para la isquemia mesentérica aguda oclusiva, mientras que son menos fiables para la isquemia mesentérica no oclusiva. El método de referencia para el diagnóstico y la clasificación específica de la isquemia mesentérica aguda es la angiografía mesentérica selectiva, que también tiene aplicaciones terapéuticas para la administración de medicamentos o la colocación de endoprótesis. Sin embargo, dada su amplia disponibilidad y su facilidad de realización, la angiografía por TC ha reemplazado en buena medida a la angiografía convencional en el diagnóstico primario de la isquemia mesentérica aguda.

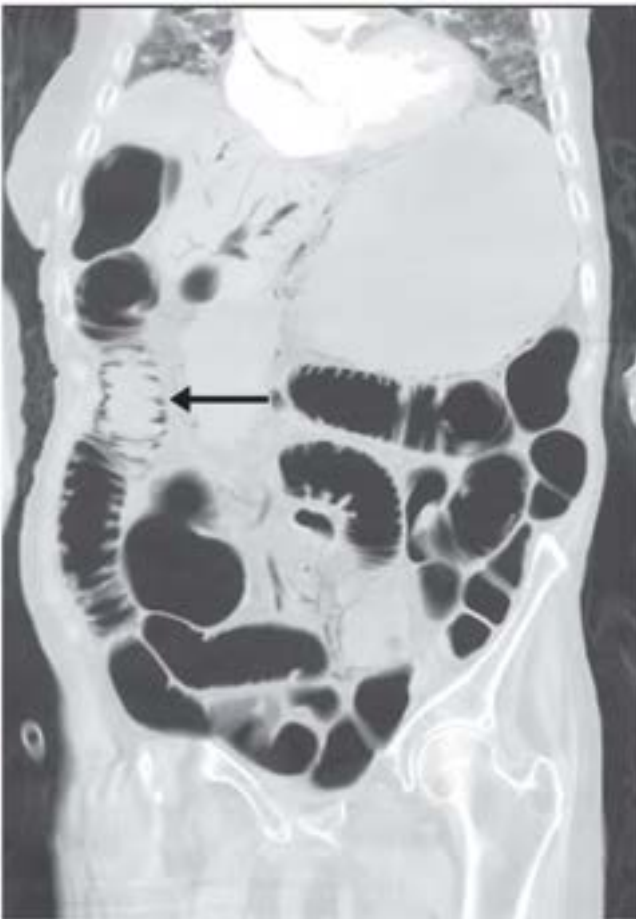


FIGURA 134-1. Neumatosis (flecha) y gas venoso portal intrahepático en un paciente con arritmias cardíacas y una pequeña isquemia intestinal. (Tomado de Gore RM, Yaghami V, Thakrar KH, et al. Imaging in intestinal ischemic disorders. *Radiol Clin North Am.* 2008;46:845-875.)

TRATAMIENTO

Tto

La isquemia mesentérica aguda arterial que afecta al intestino delgado se asocia a una elevada mortalidad (superior al 70% si hay infarto intestinal). El diagnóstico y el tratamiento tempranos son esenciales,⁵ y los pacientes se benefician del enfoque multidisciplinario (fig. 134-2).

El abordaje inicial para todos los pacientes comprende reposición de líquidos intravasculares, antibióticos de amplio espectro con cobertura para gramnegativos y anaerobios, destinados a prevenir la sepsis secundaria a translocación bacteriana desde el intestino (p. ej., una cefalosporina de tercera generación o una fluoroquinolona más metronidazol y piperacilina-tazobactam; v. tabla 271-4), y atención a factores precipitantes subyacentes, como insuficiencia cardíaca (cap. 53) o arritmias cardíacas (caps. 58 y 59). La presencia de hallazgos peritoneales o de datos de imagen indicativos de necrosis intestinal transmural ha de dar paso a una laparotomía exploratoria urgente. Si es viable, la angiografía preoperatoria resulta útil, porque ayuda a adecuar el abordaje quirúrgico y se asocia a reducción significativa de la morbimortalidad postoperatoria, en particular para la isquemia mesentérica aguda oclusiva. Dependiendo del subtipo de isquemia mesentérica y de la gravedad de la afectación del paciente, la cirugía puede incluir embolectomía, trombectomía, resección del intestino necrótico y derivación vascular. La papaverina (60 mg en bolo seguidos de 30-60 mg/h en infusión continua durante entre 12 y 48 h) es un inhibidor de la fosfodiesterasa utilizado pre- y postoperatoriamente para la isquemia mesentérica aguda oclusiva (embolia y trombosis de la arteria mesentérica superior) y como modalidad de tratamiento primario para la isquemia mesentérica no oclusiva, a fin de minimizar la vasoconstricción esplácnica y de reducir el riesgo de lesión por reperfusión. Las opciones para pacientes seleccionados con isquemia mesentérica aguda oclusiva que no necesitan cirugía comprenden trombólisis y colocación de endoprótesis endovasculares.⁶ La atención a largo plazo incluye abordaje de los factores predisponentes (p. ej., abandono del consumo de tabaco, tratamiento hipolipemizante), tratamiento de por vida con ácido acetilsalicílico en pacientes sometidos a cirugía y tratamiento antiagregante plaquetario dual (normalmente con ácido acetilsalicílico más clopidogrel), en pacientes sometidos a intervención endovascular (cap. 65).

PRONÓSTICO

La isquemia mesentérica aguda causante de infarto intestinal se asocia a una tasa de mortalidad superior al 70%, aunque el diagnóstico y el tratamiento precoces mejoran significativamente los resultados. Las tasas de supervivencia a 2 años están próximas al 90% utilizando abordajes multidisciplinarios y multimodales intensivos.

SÍNDROMES DE ISQUEMIA MESENTÉRICA AGUDA ESPECÍFICOS

Trombosis de la arteria mesentérica superior

Se estima que la trombosis de la arteria mesentérica superior causa más del 50% de los casos de isquemia mesentérica aguda. Puede producirse en un contexto de una isquemia mesentérica crónica sintomática (v. más adelante) en entre el 20 y el 50% de los casos. Los pacientes que la sufren habitualmente refieren dolor abdominal posprandial, pérdida de peso y sitofobia (miedo a comer) durante varios meses antes del episodio trombotico agudo. La enfermedad aterosclerótica que afecta a otros lechos vasculares (coronario, carotídeo, arterial periférico) es común, y los factores de riesgo se solapan con los de la aterosclerosis en general (edad, consumo de tabaco, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia). La localización más habitual de la trombosis se sitúa inmediatamente distal al origen de la arteria mesentérica superior. El diagnóstico puede establecerse mediante angiografía por TC o RM, aunque la angiografía con catéter mesentérico selectiva se emplea a menudo para dirigir y administrar el tratamiento. La papaverina (p. ej., 60 mg en bolo seguidos de 30-60 mg/h en infusión continua durante entre 12 y 48 h) se administra en la arteria mesentérica superior para aliviar la vasoconstricción esplácnica refleja. El tratamiento trombolítico (con activador del plasminógeno tisular infundido a 0,5-1 mg/h), con o sin angioplastia y colocación de endoprótesis endovascular, es una opción en casos seleccionados, aunque la mayoría de los pacientes precisan trombectomía quirúrgica e injerto de derivación.

Embolia de la arteria mesentérica superior

La embolia de la arteria mesentérica superior es responsable de alrededor del 30% de los casos de isquemia mesentérica aguda. Suele deberse a trombos murales auriculares o ventriculares izquierdos, debidos, por ejemplo, a fibrilación auricular, que tienden a alojarse inmediatamente distales al origen de la arteria mesentérica superior (e-fig. 134-1). Algunos pacientes con émbolos menores (distales al arranque de la arteria ileocólica) o con oclusión incompleta pueden ser candidatos a tratamiento trombolítico con activador del plasminógeno tisular, administrado con un catéter insertado en proximidad del émbolo, con objeto de lisar el material del coágulo

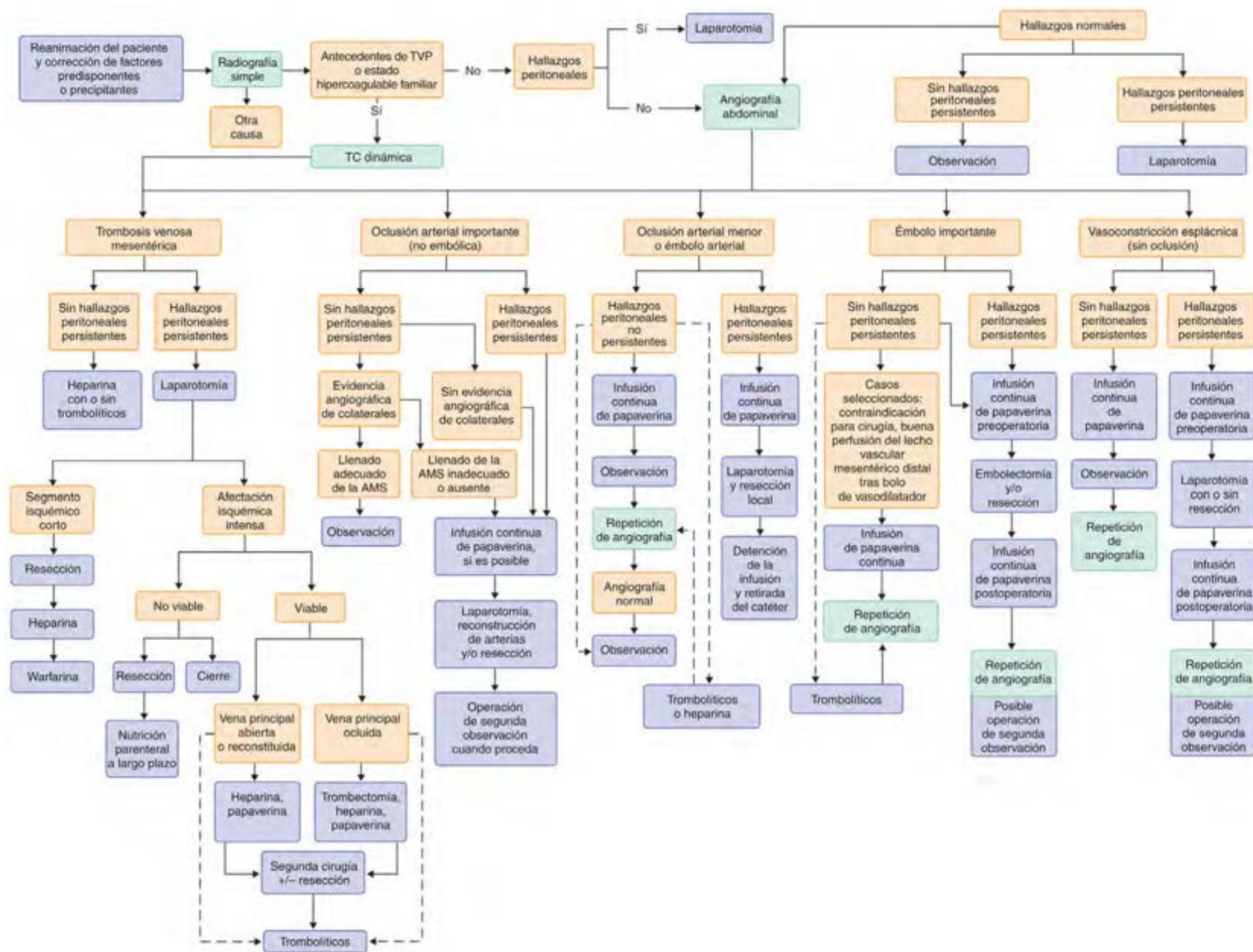


FIGURA 134-2. Algoritmo para el manejo de pacientes con sospecha de isquemia mesentérica aguda: diagnóstico y tratamiento. Las líneas continuas indican un plan de manejo aceptado; las discontinuas indican uno alternativo. AMS, arteria mesentérica superior; TC, tomografía computarizada; TVP, trombosis venosa profunda. (Tomado de American Gastroenterological Association Medical Position guidelines on intestinal ischemia. *Gastroenterology*. 2000;118:951-953 [algoritmo correcto en *Gastroenterology*. 2000;119:281].)

y aliviar el dolor abdominal. Los émbolos que se forman proximales al arranque de la arteria ileocólica se denominan mayores, y los pacientes que los presentan suelen requerir laparotomía, al igual que los pacientes con hallazgos peritoneales. Las intervenciones quirúrgicas, como la embolectomía y la resección intestinal, dependen de los hallazgos operatorios. Algunos pacientes requieren cirugía de segunda observación en 24 h para reevaluar la viabilidad del intestino delgado y la idoneidad de la resección. La papaverina se usa de modo similar al del tratamiento de la trombosis de la arteria mesentérica superior. Los pacientes con embolia de la arteria mesentérica superior pueden beneficiarse de la anticoagulación sistémica (con heparina no fraccionada) para prevenir la propagación de coágulos y la ulterior embolización distal, aunque este beneficio debe sopesarse en relación con el riesgo de hemorragia. Si se realiza la cirugía, la anticoagulación se reinstaura en 24 h postoperatoriamente. Los pacientes con fibrilación auricular y episodios embólicos generalmente requieren anticoagulación a largo plazo (cap. 58).

Isquemia mesentérica no oclusiva

La isquemia mesentérica no oclusiva causa en torno al 10% de los casos de isquemia mesentérica aguda. El síndrome se debe a vasoconstricción esplácnica, que inicialmente tiene lugar como mecanismo protector durante el bajo flujo sanguíneo arterial al intestino, como el observado en los pacientes con arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, shock, sepsis, quemaduras, pancreatitis, hemorragia, diálisis y vasoespasmos debido a sustancias vasoactivas (p. ej., cocaína, digoxina, vasopresina o anfetaminas). En pacientes con isquemia mesentérica no oclusiva, la vasoconstricción esplácnica persiste a pesar de la corrección del episodio precipitante, lo que da lugar a isquemia intestinal. El dolor abdominal no es en ocasiones un rasgo destacado y, a menudo, es enmascarado por otras características clínicas, como la inestabilidad cardiovascular. Dada la fisiopatología subyacente, el patrón de asistencia estándar para la isquemia mesentérica no oclusiva se centra en el diagnóstico por angiografía mesentérica selectiva y el tratamiento con infusión continua de papaverina (v. anteriormente) en la arteria mesentérica superior, para revertir la vasoconstricción esplácnica. La infusión se mantiene hasta que la angiografía (generalmente repetida a diario) muestra que la vasoconstricción se ha resuelto (figs. 134-3A y 134-3B). La exploración quirúrgica con resección del intestino necrótico está indicada en presencia de hallazgos peritoneales.

Isquemia segmentaria focal

La isquemia segmentaria focal tiene mejor pronóstico que otras formas de isquemia mesentérica aguda, porque la longitud del intestino afectado y el alcance de la necrosis suelen ser más limitados. Entre sus causas se cuentan émbolos ateromatosos (cap. 72), vasculitis (v. más adelante), hernias estranguladas (cap. 133), radioterapia (cap. 17) y uso de anticonceptivos orales (cap. 225). Algunos pacientes desarrollan enteritis crónica con estenosis, que puede simular la enfermedad de Crohn. El tratamiento consiste en resección quirúrgica del intestino afectado.

Trombosis venosa mesentérica

La trombosis venosa mesentérica, causante de alrededor del 10% de los casos de isquemia mesentérica aguda, presenta formas agudas y subagudas, diferenciadas en

función de la duración desde el inicio de los síntomas.⁷ Los pacientes con trombosis venosa mesentérica subaguda pueden presentar síntomas fluctuantes (dolor abdominal, náuseas, distensión, diarrea), persistentes durante semanas o meses. Muchos pacientes presentan estado hipercoagulable, hereditario o adquirido (tabla 134-1), o hipertensión portal. La vena mesentérica superior, a menudo con afectación de las venas portales y esplénicas, es la trombosada con más frecuencia, mientras que la vena mesentérica inferior rara vez se ve involucrada. Los síntomas de presentación en la trombosis aguda son similares a los de las formas arteriales de isquemia mesentérica aguda, sobre todo en lo que respecta al dolor, desproporcionado en relación con los

TABLA 134-1 TRASTORNOS Y FACTORES ASOCIADOS A TROMBOSIS VENOSA MESENTÉRICA

ESTADOS PROTROMBÓTICOS (CAP. 73)

- Deficiencia de antitrombina
- Deficiencia de proteína C
- Deficiencia de proteína S
- Factor V Leiden
- Mutación en el gen de la protrombina G20210A
- Anticuerpos antifosfolipídicos
- Hiperhomocisteinemia
- Anticonceptivos orales
- Embarazo
- Neoplasias

INFLAMACIÓN Y SEPSIS INTRAABDOMINALES

- Peritonitis
- Pancreatitis
- Diverticulitis
- Enfermedad intestinal inflamatoria
- Apendicitis
- Colecistitis

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS

- Hemoglobinuria nocturna paroxística
- Policitemia vera
- Trombocitopenia esencial
- Drepanocitosis

CIRROSIS HEPÁTICA

- Hipertensión portal
- Escleroterapia varicosa

OTROS

- Cirugía abdominal
- Traumatismo abdominal cerrado

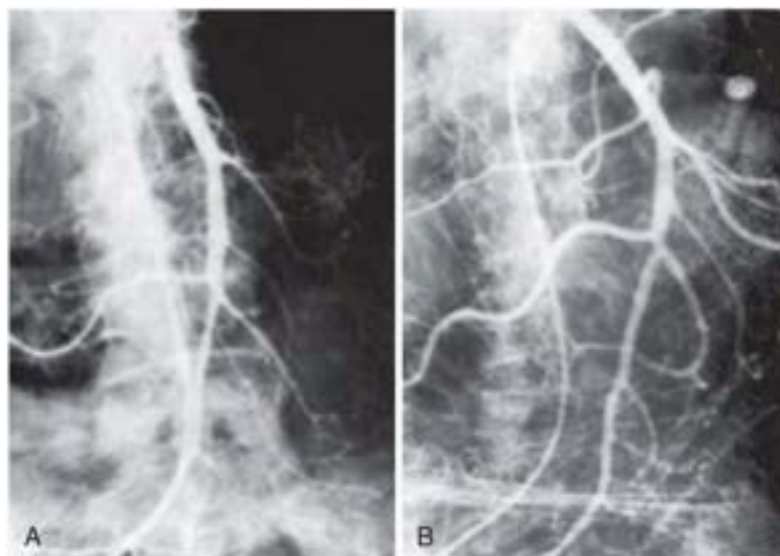


FIGURA 134-3. Placas seleccionadas de angiografía mesentérica superior. A. Vasoconstricción difusa característica de la isquemia mesentérica no oclusiva. B. La infusión intraarterial de papaverina (30-60 mg/h) produjo vasodilatación.

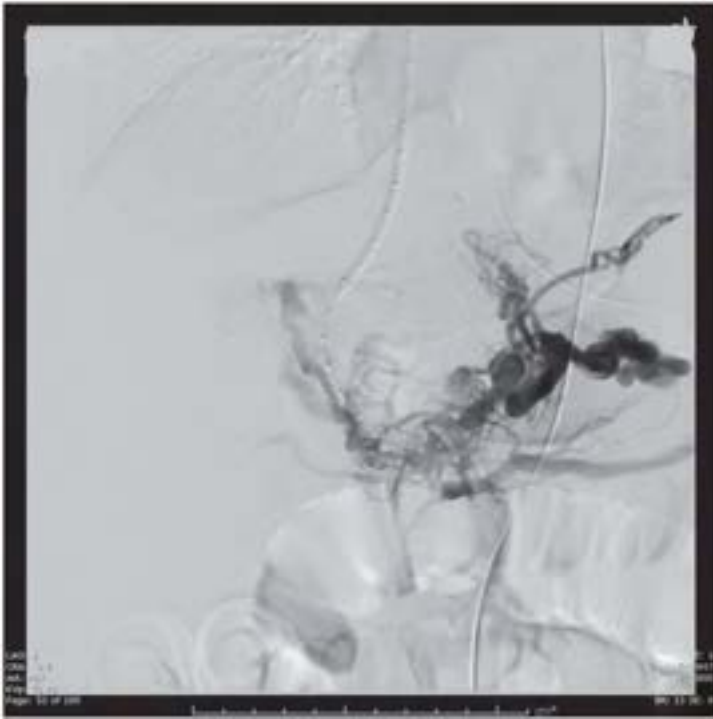


FIGURA 134-4. Angiografía mesentérica selectiva de un paciente con trombosis venosa mesentérica superior y trombosis venosa portal extrahepática.



FIGURA 134-5. Angiografía por tomografía computarizada de un paciente que tenía isquemia mesentérica crónica y fue tratado con colocación de endoprótesis endovasculares en el eje celiaco y la AMS. Se observa enfermedad aterosclerótica extensa.

hallazgos de la exploración física. La hemorragia digestiva, si está presente, suele ser indicativa de infarto intestinal.

La TC con contraste i.v. tiene una precisión superior al 90% en el diagnóstico de la trombosis venosa mesentérica y es la modalidad de elección, por su disponibilidad y su fácil realización. Sus hallazgos incluyen engrosamiento y realce de la pared intestinal, distensión, mesenterio borroso, bordes de la pared intestinal indiferenciados, ascitis de nuevo desarrollo y agrandamiento de la vena mesentérica superior, con trombo intraluminal. La venografía por RM tiene una precisión diagnóstica muy alta, pero es menos accesible, de realización más prolongada y más costosa. La angiografía mesentérica selectiva ayuda a establecer el diagnóstico y guiar el tratamiento (fig. 134-4), si bien no suele ser necesaria cuando la TC estándar es diagnóstica.

El tratamiento sigue principios similares a los de la isquemia mesentérica aguda arterial: reposición de líquidos, antibióticos con cobertura para gramnegativos y anaerobios (p. ej., una cefalosporina de tercera generación o una fluoroquinolona más metronidazol y piperacilina-tazobactam; v. tabla 271-4), evitación de vasoconstrictores y anticoagulación sistémica con heparina (v. tabla 74-6). La presencia de hallazgos peritoneales u otros indicios de sospecha de infarto intestinal requiere laparotomía, con o sin resección intestinal, e infusión de papaverina. Determinados pacientes pueden beneficiarse del tratamiento trombolítico. Los pacientes con trombosis venosa mesentérica y un estado hipercoagulable subyacente (cap. 73) deben recibir tratamiento de anticoagulación de por vida, con warfarina o un anticoagulante más reciente (cap. 76);⁸ de no ser así, se cree que un ciclo de 3 a 6 meses de anticoagulación puede ser adecuado. El pronóstico de la trombosis venosa mesentérica es generalmente mejor que el de las variantes arteriales de la isquemia mesentérica aguda.

La trombosis venosa mesentérica crónica se diferencia de las formas aguda y subaguda; los pacientes pueden presentar hemorragia digestiva por varices esofágicas o gástricas, debidas a trombosis de las venas portales o esplénicas, en ausencia de síntomas en el momento del episodio trombotico inicial. El tratamiento se orienta al control de la hemorragia y la hipertensión portal subyacente.

Isquemia mesentérica crónica

La isquemia mesentérica crónica, casi siempre provocada por enfermedad aterosclerótica de los vasos mesentéricos, generalmente afecta a los orígenes de al menos dos de las tres arterias mesentéricas principales (eje celiaco, arteria mesentérica superior, arteria mesentérica inferior) (fig. 134-5). Los factores de riesgo son los mismos que los de la aterosclerosis (cap. 46), incluidos edad, consumo de tabaco, hipertensión, diabetes e hiperlipidemia, y son muchos los pacientes con enfermedad aterosclerótica que afecta a otros lechos vasculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un síntoma distintivo es el dolor posprandial en el abdomen superior o medio, que se inicia en los 30 min siguientes a la comida, incrementando su intensidad y con remisión gradual en 1-3 h. Puede haber pérdida de peso por sitofobia; otros síntomas son náuseas, vómitos, meteorismo, diarrea y estreñimiento. El síndrome puede progresar con el tiempo y, en ocasiones, los episodios de dolor se hacen más prolongados y no relacionados con la comida, lo que indica agravamiento del estrechamiento vascular y mayor riesgo de trombosis aguda. La aparición de dolor súbito intenso en un paciente con isquemia mesentérica crónica conocida o sospechada es indicativa de isquemia mesentérica trombotica aguda. Asociaciones infrecuentes son úlceras gastroduodenales idiopáticas que no cicatrizan con supresión ácida, signos de atrofia vellosa en la biopsia de intestino delgado y vaciamiento gástrico retardado. Los hallazgos físicos en pacientes con enfermedad avanzada pueden incluir caquexia o un soplo abdominal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de isquemia mesentérica crónica puede resultar complejo: la prevalencia de la aterosclerosis es alta en pacientes de edad avanzada, y el dolor abdominal no se debe en ocasiones a enfermedad oclusiva vascular. Es posible que modalidades de imagen como la angiografía por TC revelen estenosis en los vasos mesentéricos, pero no determinen si hay isquemia. La ecografía Doppler permite detectar estenosis en las caras proximales del eje celiaco y la arteria mesentérica superior. Velocidades de flujo aumentadas de al menos 200 cm/s (eje celiaco) y 275 cm/s (arteria mesentérica superior) se asocian a una estenosis de al menos el 70%.⁹ Las angiografías por TC y por RM son útiles para detectar estenosis arteriales, pero no son lo bastante sensibles para descartar la isquemia mesentérica crónica, cuando la probabilidad previa a la prueba es alta. La prueba de ejercicio con tonometría gástrica, que mide el gradiente de PCO₂ arterial gástrico (un aumento tras el ejercicio es indicativo de isquemia), ha mostrado resultados prometedores, pero no está disponible de manera generalizada. La angiografía mesentérica selectiva continúa siendo un pilar de la evaluación, ya que el diagnóstico requiere presencia de síntomas clínicos, oclusión de al menos dos de los tres vasos mesentéricos principales y exclusión de otras potenciales causas de dolor abdominal posprandial (p. ej., cáncer, gastroparesia, vólvulo, obstrucción intestinal, enfermedad pancreatobiliar, hernias paraesofágicas).

TRATAMIENTO

Tto

En pacientes con síntomas compatibles con isquemia mesentérica crónica, hallazgos angiográficos apropiados y sin otras potenciales causas, la revascularización quirúrgica es el tratamiento de elección. La angioplastia mesentérica, con o sin colocación de endoprótesis, es una opción en determinados pacientes y se asocia a menores tiempos de hospitalización y morbilidad.¹⁰ No obstante, la cirugía es más eficaz, ya que se asocia a mejores tasas de permeabilidad a largo plazo y menor riesgo de síntomas recurrentes.¹¹

Isquemia de colon

La isquemia de colon es el más común de los síndromes isquémicos del intestino. Se diagnostica en el 10-20% de los pacientes que acuden al hospital con hemorragia digestiva inferior, y su incidencia se estima en alrededor de 16 de cada 100.000 personas-año en la población general. La isquemia de colon también se llama «colitis isquémica», aunque en ella no hay una fase inflamatoria que se encuentre de manera sistemática, por lo que se prefiere la denominación de isquemia de colon. La isquemia de colon engloba un espectro de lesiones, constituido por colopatía reversible (la más común, con una incidencia de en torno al 50%), colitis transitoria, colitis crónica, estenosis, gangrena y colitis universal fulminante. La mayoría de los casos se dan en pacientes de edad avanzada (> 60 años), en los que la causa más frecuente es la hipoperfusión no oclusiva transitoria de un segmento colónico, a menudo sin causa aparente. Aunque los pacientes de edad avanzada son propensos a la isquemia de colon en áreas «límitrofes» del colon (flexura esplénica-colon descendente), un patrón segmentario de afectación es común, más habitualmente en el colon izquierdo. En pacientes más jóvenes, la isquemia de colon puede deberse al uso de sustancias vasoactivas (p. ej., cocaína, metanfetaminas), vasculitis o estados hipercoagulables (tabla 134-2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con isquemia de colon presentan un cuadro agudo de dolor abdominal, a menudo en el cuadrante inferior izquierdo, asociado a necesidad imperiosa de defecar, diarrea y hematoquecia. También se puede producir expulsión de heces de color rojo oscuro, aunque la hemorragia rara vez es tan intensa como para requerir transfusión. Los pacientes pueden tener fiebre y taquicardia. La exploración física habitualmente revela dolor en la palpación sobre la parte afectada del colon, así como distensión abdominal. Los pacientes con isquemia de colon del lado derecho aislada tienden a experimentar un dolor más intenso, que enmascara la hemorragia. Como en la isquemia mesentérica aguda, la presencia de hallazgos peritoneales obliga a una inmediata consulta quirúrgica. Alrededor del 25% de los casos de isquemia de colon son de isquemia del lado derecho aislada, que puede complicar los estados de bajo flujo, como la hipotensión y la sepsis, la nefropatía crónica y hemodiálisis, presumiblemente secundarios a desviaciones de líquido intravascular.

DIAGNÓSTICO

Ninguna prueba concreta puede diagnosticar de manera concluyente la isquemia de colon, pero el diagnóstico puede establecerse con un uso acertado de las modalidades diagnósticas en el contexto clínico apropiado. El diagnóstico diferencial incluye enfermedad intestinal inflamatoria (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; cap. 132), colitis infecciosa (cap. 131) y obstrucción mecánica debida a cáncer colorrectal (cap. 184), impactación fecal o estenosis.

Las pruebas de laboratorio pueden ser normales, aunque la presencia de leucocitosis y concentraciones hemáticas elevadas de nitrógeno ureico y lactato deshidrogenasa son indicativas de una evolución más grave. Las radiografías simples pueden ser normales o mostrar signo de huella digital. Una TC con contraste i.v., útil para descartar otras posibilidades diagnósticas y para valorar la gravedad y la distribución del proceso isquémico, puede mostrar edema colónico segmentario e inflamación con o sin infiltrado inflamatorio pericólico (fig. 134-6). Sin embargo, estos hallazgos son inespecíficos y también están presentes en la enfermedad intestinal inflamatoria, la colitis infecciosa y la diverticulitis. La colonoscopia es la prueba de elección para diagnosticar la isquemia de colon, ya que permite la visualización directa de la biopsia de la mucosa y la valoración de la distribución y gravedad del proceso patológico. La mayoría de los hallazgos colonoscópicos son inespecíficos (eritema, edema, úlceras parcheadas segmentarias, hemorragias subepiteliales), aunque la presencia de un «signo de línea única» (e-fig. 134-2) en el colon izquierdo es un indicador fiable de isquemia de colon. La angiografía visceral habitualmente no es necesaria. No obstante, los pacientes con isquemia de colon del lado derecho aislada tienden a experimentar una evolución más agresiva, porque la arteria mesentérica superior irriga el lado derecho del colon y la mayor parte del intestino delgado, de modo que la isquemia confinada al colon derecho puede ser un episodio centinela de la isquemia que afecta al intestino delgado (e-fig. 134-3).

TABLA 134-2 TRASTORNOS Y MEDICAMENTOS ASOCIADOS A ISQUEMIA DE COLON

CARDIOVASCULARES

Ateroesclerosis
Fibrilación auricular
Enfermedad cerebrovascular
Insuficiencia cardíaca congestiva
Cardiopatía isquémica
Hipertensión
Hipotensión
Enfermedad vascular periférica
Shock

PULMONARES

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

GASTROINTESTINALES

Estreñimiento
Diarrea
Síndrome del intestino irritable

OTRAS ALTERACIONES MÉDICAS

Diabetes
Trastornos reumatológicos

CIRUGÍA

Cirugía abdominal
Cirugía cardiovascular (incluida la aórtica)
Ileostomía
Laparoscopia

MEDICAMENTOS Y DROGAS

Medicamentos inductores de estreñimiento
Inmunomoduladores (antifactor de necrosis tumoral α , interferón)
Drogas ilegales (anfetaminas, cocaína)
Antibióticos
Inhibidores del apetito
Quimioterápicos (incluidos los taxanos)
Descongestivos (incluida la pseudoefedrina)
Diuréticos
Alcaloides del cornezuelo
Tratamientos hormonales (incluidos los anticonceptivos)
Laxantes
Psicótrópos
Serotoninérgicos (incluido el alosetrón)

Adaptado de Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, et al. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am J Gastroenterol.* 2015;110:18-44.

A diferencia de los pacientes con isquemia de colon izquierdo, los que presentan isquemia de colon derecho aislada han de someterse a una angiografía por TC o una angiografía tradicional, con objeto de evaluar la circulación mesentérica para detectar una posible oclusión de la arteria mesentérica superior.

TRATAMIENTO

Tto

La isquemia de colon suele ser autolimitada, y sus síntomas, en general, se resuelven en 2 o 3 días con medidas de soporte, entre ellas reposición de volumen, reposo intestinal, corrección de trastornos causantes de hipoperfusión, como la hipotensión sistémica, evitación de medicamentos vasoconstrictores y uso de antibióticos de amplio espectro (p. ej., una cefalosporina de tercera generación o una fluoroquinolona más metronidazol y piperacilina-tazobactam; v. tabla 271-4) con cobertura de gramnegativos y anaerobios, en especial en pacientes con isquemia de colon grave (fig. 134-7). La cirugía se reserva para pacientes con signos y síntomas de gangrena, perforación o hemorragia masiva. Los pacientes con síntomas persistentes tienen una mayor incidencia de complicaciones, como gangrena, perforación, colitis ulcerante segmentaria y estenosis. Las estenosis, que pueden formarse durante semanas o meses, requieren, en ocasiones, resección quirúrgica.

VASCULITIS

La vasculitis (cap. 254) puede afectar al tracto gastrointestinal, habitualmente en asociación con afectación sistémica.¹² Las manifestaciones gastrointestinales, que dependen del tamaño de los vasos afectados, comprenden dolor abdominal, náuseas o vómitos,



FIGURA 134-6. Isquemia de colon. Hay engrosamiento mural (flechas) del colon descendente proximal y edema submucoso. (Tomado de Gore RM, Yaghami V, Thakrar KH, et al. Imaging in intestinal ischemic disorders. *Radiol Clin North Am.* 2008;46:845-875.)

diarrea y hemorragia manifiesta. El proceso isquémico suele deberse a depósito de inmunocomplejos, que da lugar a la activación del complemento y a la consiguiente inflamación, que puede más tarde inducir isquemia segmentaria focal. En general, el tratamiento requiere fármacos inmunodepresores (cap. 32) o resección quirúrgica, en determinadas situaciones.

Vasculitis de vasos grandes y medianos

La enfermedad de Takayasu y la arteritis de células gigantes (cap. 69) rara vez afectan a la circulación mesentérica.¹³ La arteritis de Takayasu afecta de manera mayoritaria a mujeres jóvenes de origen asiático y se ha asociado a colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (cap. 132).

Vasculitis de vasos medianos y pequeños

La *panarteritis nudosa* (cap. 254) es el diagnóstico subyacente más común en las vasculitis que afectan al tracto gastrointestinal. La enfermedad se caracteriza por microaneurismas segmentarios, más frecuentes en el intestino delgado que en el colon. Entre los posibles órganos afectados se cuentan vesícula biliar, bazo, hígado y páncreas. El síndrome se asocia a infección por hepatitis B crónica (cap. 140) en alrededor del 50% de los pacientes. El dolor abdominal es el síntoma más frecuente, aunque se han referido hemorragia digestiva y perforación.

La *granulomatosis eosinofílica con eosinofilia* (cap. 254) se caracteriza por asma, glomerulonefritis, eosinofilia e inflamación granulomatosa. El tracto gastrointestinal está afectado en casi la mitad de los pacientes. Dolor abdominal y hemorragia son los síntomas más comunes.

La *tromboangitis obliterante* (enfermedad de Buerger; cap. 72) habitualmente afecta a hombres jóvenes fumadores de cigarrillos. La afectación mesentérica es infrecuente y suele manifestarse por oclusiones distales de la circulación mesentérica.

El *síndrome mucocutáneo ganglionar febril infantil* (enfermedad de Kawasaki; cap. 254) es una vasculitis necrosante que puede afectar a niños de corta edad y causa dolor abdominal, íleo, obstrucción y perforación. La *papulosis atrófica maligna* (enfermedad de Degos) es una inhabitual enfermedad vascular oclusiva, que afecta sobre todo a la

Algoritmo para el tratamiento de pacientes con sospecha de isquemia de colon

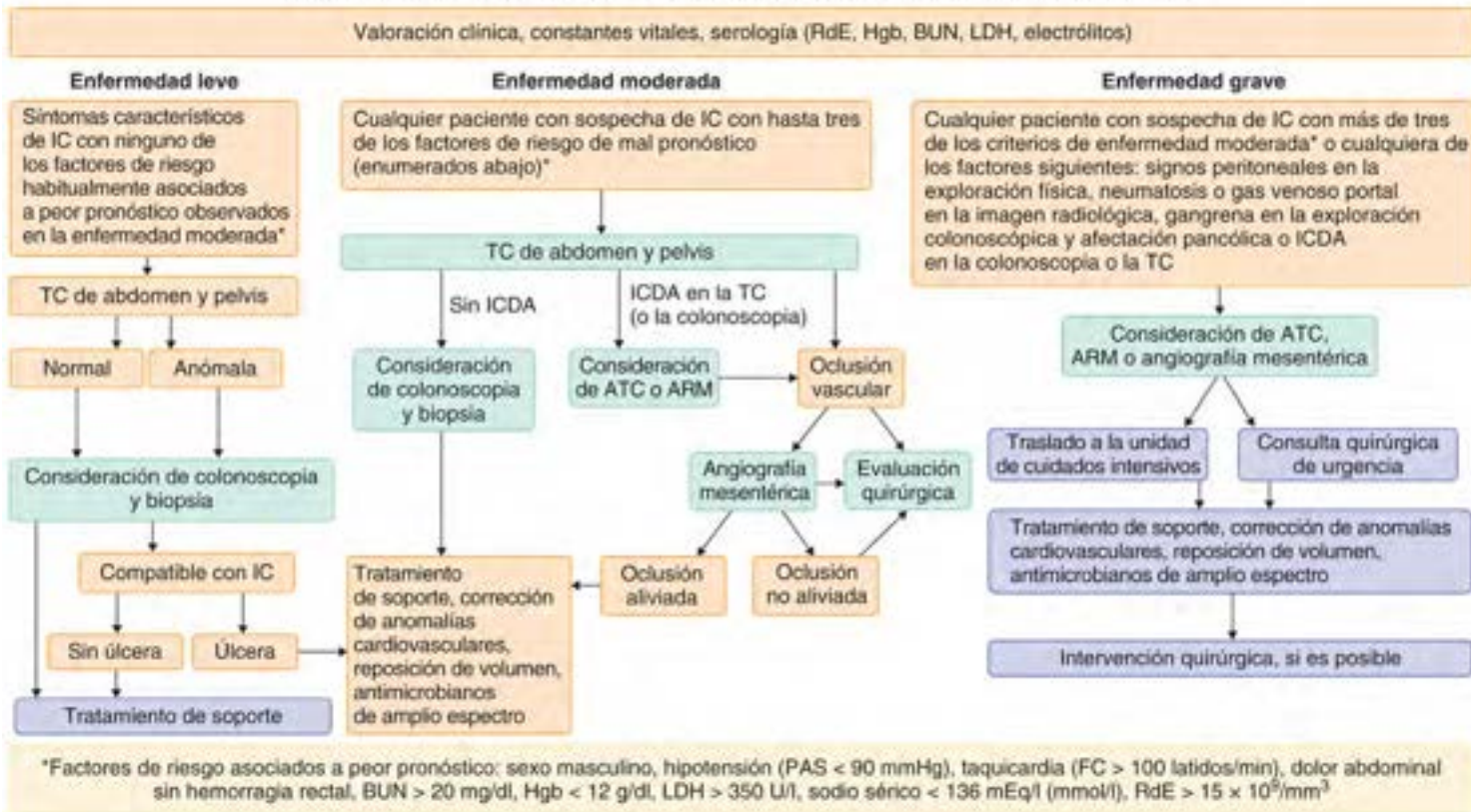


FIGURA 134-7. Algoritmo de la isquemia de colon. Diagnóstico y tratamiento de la isquemia de colon (IC) basados en la gravedad de la enfermedad. ARM, angiografía por resonancia magnética; ATC, angiografía por tomografía computarizada; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; Hgb, hemoglobina; ICDA, isquemia de colon derecha aislada; LDH, lactato deshidrogenasa; RdE, recuento de eritrocitos; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada. (Tomado de Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, et al. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia [CI]. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:18-44.)

piel y el intestino. En ella puede haber perforación espontánea debida a isquemia y su pronóstico es malo.

Vasculitis de vasos pequeños

El *lupus eritematoso sistémico* (cap. 250) se asocia a múltiples manifestaciones gastrointestinales. La vasculitis lúpica que afecta a los vasos mesentéricos puede presentar un síndrome clínico de isquemia segmentaria focal o isquemia mesentérica crónica, aunque algunos pacientes desarrollan una significativa hemorragia digestiva. La vasculitis mesentérica por lupus exige reconocimiento y tratamiento inmunodepresor rápidos.

La *enfermedad de Behçet* (cap. 254) se caracteriza por úlceras orales y genitales, con vasculitis de vasos tanto grandes como pequeños. Sus manifestaciones gastrointestinales comprenden dolor abdominal, diarrea, hemorragia franca y perforación por úlceras profundas. El área ileocecal es la más afectada.

La *púrpura de Henoch-Schönlein* (cap. 254) habitualmente afecta a niños con púrpura palpable, artritis y dolor abdominal. Su causa es el depósito de inmunocomplejos de inmunoglobulina A en las paredes de los vasos sanguíneos. La afectación gastrointestinal es frecuente y, habitualmente, se manifiesta con dolor y sangrado por hemorragias mucosas o submucosas. La *vasculitis por hipersensibilidad* rara vez afecta a los vasos espláncnicos y se asocia a diversos fármacos, compuestos químicos e infecciones.

ANOMALÍAS Y TRASTORNOS VASCULARES

Las anomalías vasculares del tracto gastrointestinal son comunes, en especial en edades avanzadas. La *angiectasia* (también llamada ectasia vascular) es un término general que hace referencia al proceso en virtud del cual un vaso sanguíneo se alarga o se dilata. El término *angiodisplasia* se ha utilizado indistintamente para aludir a la angiectasia, aunque se prefiere este último, porque la lesión no es displásica. La *telangiectasia* es similar, pero este término se emplea habitualmente en el contexto de los trastornos sistémicos, como la telangiectasia hemorrágica hereditaria y la esclerodermia. Una *malformación arteriovenosa* es una lesión congénita, mientras que el *angioma* es una neoplasia vascular que puede ser benigna (hemangioma) o maligna (angiosarcoma).

Angiectasia

La angiectasia es la anomalía vascular más frecuente del tracto gastrointestinal, y su prevalencia aumenta con la edad. Las angiectasias se forman en arteriolas, vénulas y capilares mucosos y submucosos de pared delgada y distorsionados. Se localizan más habitualmente en el ciego y el colon ascendente, pueden ser únicas o múltiples y a veces se hallan simultáneamente en el intestino delgado y el estómago. Sus asociaciones comprenden insuficiencia renal crónica (cap. 121), enfermedad de von Willebrand (cap. 164) y estenosis aórtica (cap. 66).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las angiectasias son asintomáticas y se detectan de forma accidental en la endoscopia. No obstante, algunas producen hemorragia indolora, que puede ser oculta o franca (hematoquecia, melena, hematemesis). El sangrado suele ser recurrente y leve, si bien alrededor del 15% de los pacientes desarrollan hemorragia masiva.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece con mayor frecuencia en la endoscopia, bien de manera accidental bien durante los estudios para detectar anemia o hemorragia digestiva (fig. 134-8). Las lesiones pueden ser difíciles de distinguir en pacientes hipovolémicos o que han recibido petidina como sedación. En este último caso, puede considerarse la naloxona para revertir el efecto del opioide y mejorar la visualización. Las angiectasias del intestino delgado más allá del alcance de los endoscopios requieren endoscopia con videocápsula o enteroscopia del intestino delgado asistida por balón para establecer el diagnóstico y el tratamiento (cap. 126).

TRATAMIENTO

Tto

Las angiectasias halladas accidentalmente en la endoscopia o la colonoscopia en personas asintomáticas no requieren intervención. Las modalidades endoscópicas, que pueden controlar de manera eficaz la hemorragia por angiectasias, incluyen la electrocoagulación bipolar, la coagulación con plasma de argón (e-figs. 134-4A y 134-4B) y la aplicación de hemoclips. En algunos pacientes se produce resangrado, lo que obliga a repetir la intervención. Cuando la hemostasia endoscópica no es factible, por hemorragia activa o localización de la lesión inaccesible, la angiografía visceral puede ser diagnóstica y terapéutica, al permitir la embolización de la lesión sangrante. La talidomida tiene propiedades antiangiogénicas y se ha notificado su eficacia en algunos pacientes con hemorragia por angiectasias intestinales resistente al tratamiento.

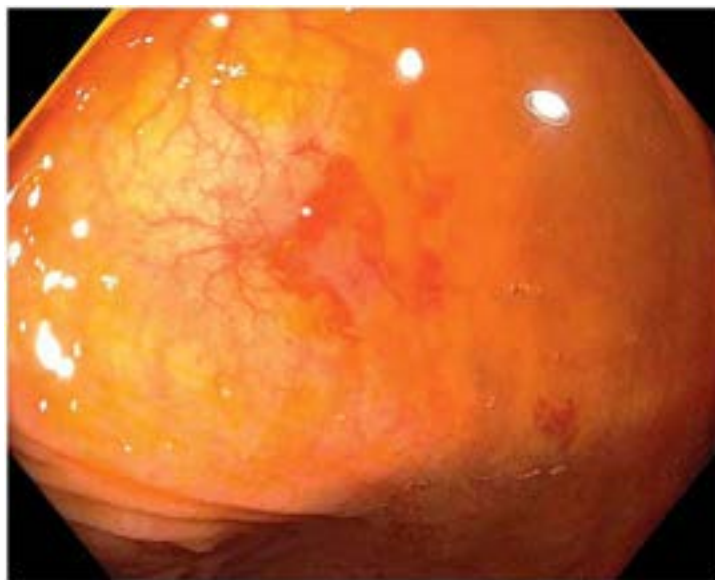


FIGURA 134-8. Angiectasia colónica.



FIGURA 134-9. Hemorragia súbita por una lesión de Dieulafoy en el estómago de un paciente con melena.

Lesión de Dieulafoy

La lesión de Dieulafoy consiste en una arteria submucosa persistentemente grande con un defecto mucoso que la cubre. Suele hallarse en la porción proximal del estómago, a 6 cm o menos de la unión gastroesofágica, aunque también se han comunicado casos en el esófago, el intestino delgado, el colon y el recto. Sus manifestaciones clínicas comprenden hemorragia franca (cap. 126), que puede ser súbita, masiva y recurrente (fig. 134-9). En algunos pacientes, el diagnóstico se retrasa a veces, porque la protuberancia vascular puede ser sutil y difícil de visualizar en la endoscopia.

El tratamiento endoscópico es habitualmente eficaz. Las opciones incluyen inyección, electrocoagulación, coagulación con plasma de argón, ligadura con banda y aplicación de hemoclips.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria

La telangiectasia hemorrágica hereditaria, también conocida como enfermedad de Osler-Weber-Rendu (cap. 164), es un trastorno endoscópico dominante. En general, los pacientes presentan telangiectasias visibles en los labios y las membranas mucosas, así como telangiectasias no visibles en el tracto gastrointestinal y otros órganos. El espectro de síntomas varía con la edad: los niños afectados tienden a tener frecuentes epistaxis, mientras que la hemorragia digestiva franca recurrente predomina en los grupos de

edad más avanzada. Las telangiectasias en los labios (v. fig. 164-2), la mucosa bucal y la lengua son altamente indicativas del diagnóstico. La mayoría de los pacientes tienen melena recurrente (a veces mezclada con sangre deglutida de la epistaxis), y algunos se hacen dependientes de las transfusiones. El diagnóstico se basa en criterios clínicos (epistaxis, telangiectasias, lesiones viscerales, telangiectasia hemorrágica hereditaria en un familiar de primer grado) y puede confirmarse mediante pruebas genéticas. El abordaje endoscópico es la base del tratamiento, en particular con lesiones hemorrágicas activas.

Otras ectasias

Los pacientes con *síndrome de Turner* (cap. 222), *esclerodermia* (cap. 251) y *síndrome CREST* (cap. 251) pueden también presentar telangiectasias gastrointestinales. En pacientes con hipertensión portal (cap. 144), las ectasias vasculares afectan a vénulas y capilares en el estómago (*gastropatía congestiva*), el intestino delgado (*enteropatía congestiva*) y el colon (*colopatía congestiva*). En el estómago, las ectasias y la trombosis pueden dar lugar al llamado estómago en sandía, en el que las estrías eritematosas, similares a las rayas de una sandía, son visibles por endoscopia en el antro y radian hacia el píloro, e incluso hacia el cardias gástrico. La hemorragia oculta es frecuente y puede haber melena. Si la reposición de hierro no es adecuada por sí sola, la coagulación con plasma de argón es el tratamiento de elección.

Fístulas aortoentéricas

Tras la cirugía abdominal de un aneurisma aórtico abdominal (cap. 69), puede desarrollarse una *fístula aortoentérica*, a menudo por infección del injerto. Habitualmente, las fístulas se comunican con la tercera o la cuarta porción del duodeno y pueden formarse varios años después de la cirugía. Como consecuencia de ellas, es posible una hemorragia digestiva masiva o incluso mortal. Cuando se produce una hemorragia digestiva en pacientes que se han sometido a cirugía aórtica abdominal previa, la evaluación debe incluir una endoscopia alta urgente, para descartar otro origen definitivo de la hemorragia. La TC ayuda al diagnóstico, que debe sospecharse en un contexto clínico apropiado. Si no se encuentra de manera concluyente un origen hemorrágico alternativo, está indicada la cirugía exploratoria.

Una *fístula auriculoesofágica* puede ser causada por lesión térmica del corazón o el esófago. Ejemplos de los factores precipitantes son las técnicas de ablación por radiofrecuencia para tratar arritmias (cap. 60) o el esófago de Barrett (cap. 129).

Síndrome de compresión de la arteria celiaca

El síndrome de compresión de la arteria celiaca, también llamado síndrome del ligamento arqueado mediano, es un raro y poco conocido síndrome pseudoisquémico. La mayoría de los pacientes son jóvenes y, por lo demás, sanos. El dolor abdominal superior posprandial y la diarrea pueden deberse a compresión extrínseca del eje celiaco por el ligamento arqueado mediano del diafragma o por presión sobre el propio ganglio celiaco. La sitofobia puede dar lugar a una considerable pérdida de peso, y algunos pacientes presentan un soplo epigástrico, que se intensifica con la espiración. La angiografía visceral sirve para avalar el diagnóstico, aunque los pacientes asintomáticos en ocasiones también muestran en la angiografía un soplo localizado, e incluso compresión del eje celiaco. El tratamiento quirúrgico es una opción si los pacientes presentan síntomas por lo demás idiopáticos, compatibles con el síndrome.

Síndrome de la arteria mesentérica superior

El síndrome de la arteria mesentérica superior se debe a compresión del duodeno por la arteria mesentérica superior, como consecuencia del estrechamiento del ángulo entre la arteria mesentérica superior y la aorta. La consiguiente obstrucción mecánica puede inducir una rápida pérdida de peso por obstrucción de la salida gástrica, que produce dolor abdominal y vómitos posprandiales. Las pruebas de imagen suelen mostrar evidencia de obstrucción en la tercera porción del duodeno, con un punto de corte y dilatación proximal. El tratamiento de la alteración subyacente (con nutrición adecuada y ganancia de peso) puede ser curativo, si bien a veces es necesaria la cirugía.

Hemangiomas

Los hemangiomas son tumores vasculares poco frecuentes, habitualmente benignos, que pueden desarrollarse en todo el tracto gastrointestinal, a menudo en el recto o el colon. Pueden ser únicos o múltiples, y se clasifican como cavernosos, capilares o mixtos. Los hemangiomas rectales cavernosos tienden a ser grandes y sangran con profusión, mientras que los de colon pueden producir hemorragia oculta, de desarrollo lento. Los hemangiomas pequeños se pueden tratar endoscópicamente, mientras que las lesiones grandes o múltiples requieren a menudo resección quirúrgica. Entre las neoplasias vasculares malignas inhabituales se cuentan los *angiosarcomas* y los *hemangioendoteliomas*.

Proctopatía por radiación

Una lesión mediada por radiación frecuente del tracto gastrointestinal es la proctopatía por radiación (cap. 131), habitual en pacientes tratados de cáncer de próstata. Los pacientes con proctopatía por radiación aguda (en las primeras 6 semanas de tratamien-

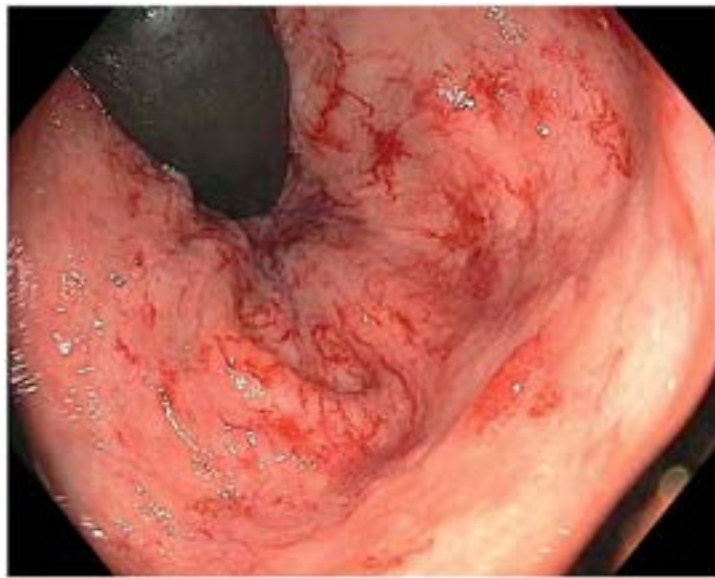


FIGURA 134-10. Proctopatía por radiación. Imagen retroflexionada del recto, que muestra múltiples ectasias vasculares grandes y serpiginosas, en un paciente con hematoquecia y antecedentes de radioterapia por cáncer de próstata.

to) pueden presentar tenesmo y diarrea, mientras que los afectados por proctopatía por radiación crónica (con inicio entre 6 y 24 meses después del tratamiento) presentan a menudo hematoquecia significativa. La endoscopia revela fibrosis mucosa y proliferación de ectasias vasculares, que son el origen del sangrado (fig. 134-10). La coagulación con plasma de argón es habitualmente un tratamiento eficaz de la hemorragia.

ENFERMEDAD VASCULAR HEPÁTICA Y ESPLÉNICA

Las anomalías de las arterias y las venas hepáticas y esplénicas afectan a menos de 1 persona de cada 2.000.¹⁴

Síndrome de Budd-Chiari

El síndrome de Budd-Chiari se debe a cualquier proceso que interfiera en el flujo de salida normal a través de la vena hepática, como pericarditis constrictiva (cap. 68) y enfermedad venooclusiva (cap. 141). Su causa más común es la trombosis de una, dos o las tres venas hepáticas principales, con o sin extensión del trombo e incluso con oclusión del flujo a la vena cava inferior.¹⁵ Más del 50% de los casos de síndrome de Budd-Chiari se relacionan con un estado hipercoagulable (cap. 73), como los derivados de mutación génica en el factor V (Leiden), síndrome por anticuerpos antifosfolípidicos, deficiencia de proteínas C o S, deficiencia de antitrombina III, un trastorno mieloproliferativo crónico (p. ej., policitemia vera [cap. 157], trombocitopenia esencial [cap. 157], metaplasia mieloide [cap. 157]), hemoglobinuria nocturna paroxística y otros trastornos con estado hipercoagulable (cap. 73). Otras causas comprenden neoplasias malignas (compresión directa o invasión de las venas hepáticas), infecciones (absceso hepático), embarazo, trastornos inflamatorios (p. ej., sarcoidosis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad del tejido conectivo), obstrucción membranosa (mallas) de la vena cava inferior o trombosis espontánea, asociados todos ellos al estado hipercoagulable (cap. 73).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de Budd-Chiari habitualmente progresa de manera gradual durante semanas o meses, en los que los pacientes desarrollan hepatomegalia, dolor abdominal superior y ascitis. Pocos pacientes tienen una presentación aguda con encefalopatía, ictericia, ascitis e insuficiencia hepática.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes presentan solo elevaciones inespecíficas leves o moderadas de las concentraciones séricas de aspartato y alanina aminotransferasa. El análisis de mutaciones en *JAK2* puede detectar un trastorno mieloproliferativo crónico. Si la causa no está clara, son apropiados los cribados de factor V Leiden, síndrome por anticuerpos antifosfolípidicos, deficiencia de proteínas C o S o deficiencia de antitrombina III. La ecografía Doppler hepática es la prueba diagnóstica inicial de elección. La TC con contraste o la angiografía por RM pueden detectar ausencia de flujo venoso hepático o trombosis venosa (o ambos). El diagnóstico se confirma por venografía hepática (v. fig. 134-7), que también sirve para orientar el tratamiento.

TRATAMIENTO

Tto

El abordaje incluye diagnóstico y tratamiento de trastornos subyacentes, anticoagulación (heparina intravenosa; v. tabla 74-6) para prevenir la propagación de trombos, y tratamiento de la ascitis (p. ej., con diuréticos; cap. 144). Para restaurar el flujo venoso hepático, la mayoría de los pacientes precisan técnicas radiológicas intervencionistas, como angioplastia, colocación de endoprótesis o derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares. Si las técnicas endovasculares no tienen éxito, una derivación quirúrgica puede drenar las venas portales y/o mesentéricas a la vena cava inferior. El trasplante hepático (cap. 145) puede considerarse en la insuficiencia hepática o la cirrosis fulminante (o en ambas). La mayoría de los pacientes necesitan anticoagulación de por vida con warfarina o con un anticoagulante oral más reciente (cap. 76), incluso después de un trasplante hepático.

PRONÓSTICO

La supervivencia a 5 años es de más del 80%, aunque alrededor del 50% de los pacientes sufren una hemorragia importante, a menudo relacionada con el tratamiento invasivo.

Trombosis venosa portal

Las causas más habituales de trombosis venosa portal aguda son cirrosis, estados hipercoagulables, neoplasia maligna intraabdominal, trastornos inflamatorios (p. ej., pancreatitis, enfermedad de Crohn) e intervenciones médicas (p. ej., esplenectomía, colecistectomía, gastrectomía, trasplante hepático, derivación portosistémica intrahepática transyugular).¹⁶ Como en el síndrome de Budd-Chiari, muchos pacientes presentan una mutación en *JAK2*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas comprenden hipertensión portal con hemorragia varicosa y ascitis (cap. 144). El dolor abdominal y la diarrea pueden indicar isquemia intestinal a medida que el trombo se extiende a la vena mesentérica superior. Fiebre, escalofríos y dolor en la palpación hepática sugieren pyleflebitis, que puede provocar sepsis sistémica. El diagnóstico habitualmente se establece por ecografía Doppler o angiografía por TC o RM.

TRATAMIENTO

Tto

La anticoagulación con warfarina o enoxaparina¹⁷ se recomienda durante al menos 3 meses y debe continuarse de forma crónica en pacientes con factores de riesgo persistentes de trombosis o en los que el trombo se extiende a las venas mesentéricas. La pyleflebitis suele requerir antibióticos parenterales intravenosos (p. ej., piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato, carbapenem o una cefalosporina de tercera generación más metronidazol durante al menos 6 semanas; v. tabla 271-4) guiados por los resultados del hemocultivo durante al menos 2 semanas.

En pacientes con cirrosis complicada por trombosis venosa portal aguda o crónica, se recomienda endoscopia, para diagnosticar y tratar las varices esofágicas (cap. 125).

Los pacientes con trombosis venosa portal crónica pueden ser asintomáticos, aunque con frecuencia presentan hipertensión portal e hiperesplenismo. La colangiopatía biliar es una posible causa de ictericia, que requiere colocación de endoprótesis biliar. Tras el tratamiento de las varices, los pacientes no cirróticos se benefician en ocasiones de la anticoagulación crónica (cap. 74) cuando presentan factores de riesgo de trombosis en curso. La derivación portosistémica intrahepática transyugular es más eficaz que la ligadura con banda endoscópica más propranolol en la prevención de hemorragia varicosa futura en estos pacientes (cap. 144).¹⁸

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad de pacientes tratados son inferiores al 10%.

Trombosis venosa esplénica

La trombosis venosa esplénica suele deberse a tumor (p. ej., cáncer pancreático), pancreatitis o traumatismo. A menudo se desarrollan varices gástricas aisladas y esplenomegalia. La función hepática y la presión portal son normales. La ecografía Doppler, la RM y la TC ayudan a establecer el diagnóstico. En pacientes sintomáticos, la esplenectomía es el tratamiento de elección.

Enfermedad arterial hepática y esplénica

La enfermedad arterial hepática no oclusiva (*hepatitis isquémica*) se desarrolla si la irrigación arterial del hígado es inadecuada, habitualmente como consecuencia de un shock grave o sostenido (cap. 98), hipotensión, hipovolemia o sepsis. Las concen-

traciones de aminotransferasa suelen elevarse de forma aguda, por encima de 1.000 U/l, y recuperan su valor basal en un 40-60% al día tras el restablecimiento del flujo arterial hepático adecuado.

La trombosis de la arteria hepática es extremadamente inhabitual, excepto después de un trasplante hepático (cap. 145), en el que puede presentarse con pruebas de función hepática anómalas, lesión de conductos biliares (p. ej., estenosis biliar, colangitis, absceso hepático) o insuficiencia hepática. La ecografía Doppler y la angiografía confirman el diagnóstico. Con frecuencia, los pacientes requieren colocación de endoprótesis biliar con drenaje de posibles abscesos, seguida de reconstrucción quirúrgica de la arteria hepática o de repetición del trasplante hepático.

Los aneurismas arteriales esplénicos o hepáticos son causados habitualmente por aterosclerosis, vasculitis, traumatismo, hipertensión portal, pancreatitis, infección o embarazo. Las manifestaciones clínicas comprenden dolor abdominal y hemorragia intraabdominal. Los aneurismas arteriales hepáticos pueden producir hemobilia. El diagnóstico se establece por angiografía. Los aneurismas sintomáticos (generalmente de 1 cm o más en la arteria hepática y de 2 cm o más en la arteria esplénica) requieren cirugía. Los aneurismas de la arteria esplénica descubiertos durante el embarazo presentan una mayor probabilidad de hemorragia y deben tratarse, generalmente mediante radiología intervencionista.

Las fistulas de la arteria hepática a la vena porta se observan de manera ocasional en la telangiectasia hemorrágica hereditaria, o como consecuencia de traumatismo o neoplasia maligna. La hipertensión portal resultante produce dolor abdominal, ascitis y hemorragia digestiva. La afectación de la arteria hepática puede dar lugar a estenosis biliares e infección hepatobiliar. En estas fistulas a veces son necesarios embolización radiográfica, cirugía o trasplante de hígado.

Trastornos vasculares diversos

El *síndrome de nevo azul en tetina de goma* se caracteriza por malformaciones cutáneas de color morado-azul oscuro, que afectan al tracto gastrointestinal, sobre todo al intestino delgado. Puede producirse hemorragia digestiva, pero el tratamiento endoscópico está en general contraindicado, porque las lesiones afectan en ocasiones a todo el espesor del intestino. Suele ser necesaria resección quirúrgica.

En el síndrome de *Klippel-Trénaunay* se observan hemangiomas cutáneos en vino de Oporto, hemihipertrofia y venas varicosas. La forma de *Parkes Weber* incluye fistulas arteriovenosas; la afectación gastrointestinal es infrecuente.

En el *síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV* (cap. 244) se desarrollan isquemia y perforación de intestino delgado, así como rotura arterial. Los pacientes con *seudoxantoma elástico de tipo I* (cap. 244) están expuestos a riesgo de hemorragia gastrointestinal o intraperitoneal, al igual que los pacientes con *aneurismas arteriales viscerales* debidos a aterosclerosis, fibrodysplasia, vasculitis, traumatismo, hipertensión portal, pancreatitis o embarazo.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Lv Y, Qi X, He C, et al. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2018;67:2156-2168.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

135

PANCREATITIS

CHRIS E. FORSMARK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PANCREATITIS AGUDA

DEFINICIÓN

La pancreatitis aguda es un episodio aislado de lesión celular e inflamación en el páncreas, en general con síntomas de dolor abdominal, náuseas y vómitos. El cuadro va acompañado de elevaciones de las concentraciones séricas de amilasa o lipasa y/o evidencia radiográfica de inflamación, edema o necrosis pancreáticos. Aunque el páncreas puede recuperar su función y su aspecto normales después de un episodio, la

recuperación no es, en ocasiones, completa si la necrosis es sustancial. En pacientes con episodios recurrentes, puede haber un cambio de inflamación, necrosis y apoptosis agudas a inflamación y fibrosis crónicas, características de la pancreatitis crónica. Las pancreatitis aguda y crónica forman una secuencia continua, y, en ocasiones, es difícil diferenciar la pancreatitis recidivante aguda de la que evoluciona a pancreatitis crónica.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la pancreatitis aguda en EE. UU. se estima comprendida entre los 5 y los 30 casos por cada 100.000 habitantes,¹ con alrededor de 275.000 ingresos hospitalarios anuales, lo que convierte a la enfermedad en el tercer diagnóstico de alta gastrointestinal más frecuente en los hospitales estadounidenses. El costo de la asistencia a estos pacientes se sitúa entre 4.000 y 6.000 millones de dólares al año. La incidencia de la pancreatitis aguda está aumentando en EE. UU. y en muchos otros países, debido al creciente uso de pruebas diagnósticas y a la también creciente prevalencia de cálculos biliares y otros factores de riesgo en el contexto de la epidemia de obesidad.

BIOPATOLOGÍA

La pancreatitis aguda está causada por la activación prematura de enzimas digestivas en las células acinares pancreáticas. El calcio intracelular aumentado y la activación de la transición del tripsinógeno a tripsina parecen ser los pasos iniciales críticos, y a continuación la tripsina activa otras proteasas en el interior de la glándula.² Estas enzimas activadas producen lesión celular y necrosis. La necrosis puede afectar al páncreas, así como a la grasa y a las estructuras circundantes, y dar lugar a extravasación de líquido a los espacios retroperitoneales adyacentes (pérdidas en el «tercer espacio»). Aunque la necrosis es frecuente, a menudo se produce una necrosis suficiente como para ser visible en una tomografía computarizada realizada con contraste (TC), que suele definir la llamada pancreatitis necrosante aguda, diferenciada de la pancreatitis intersticial, más leve, en la que la necrosis no es visible en la TC. Además del daño local, la liberación de citocinas proinflamatorias y enzimas digestivas activadas a la circulación sistémica puede generar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y fracaso orgánico, que incluye hipotensión, insuficiencia renal y síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 96). Los cálculos biliares (cap. 146) y el alcohol (cap. 30) son responsables conjuntamente hasta del 75% del total de los casos de pancreatitis aguda, si bien sus causas varían por edad y sexo, y la causa es desconocida en una significativa proporción de casos (tabla 135-1).

TABLA 135-1 CAUSAS DE PANCREATITIS AGUDA

ETIOLOGÍA	EJEMPLOS
Cálculos biliares	Colelitiasis (cap. 146) Microlitiasis
Fármacos y toxinas	Alcohol etílico y metílico (caps. 30 y 102) Tabaco (cap. 29) Azatioprina, 6-mercaptopurina, pentamidina, didanosina, sulfamidas, tiacidas, aminosalicilatos, ácido valproico y otros Veneno de escorpión (cap. 104) Insecticidas organofosforados (cap. 102)
Metabólica	Hiperlipidemia (cap. 195) Hipercalcemia (cap. 232)
Traumatismo	Post-CPRE (cap. 125) Traumatismo contuso o penetrante Postoperatorio
Obstrucción del conducto pancreático	Estenosis benigna del conducto pancreático Estenosis benigna de la ampolla (p. ej., por enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, divertículo) Adenoma o adenocarcinoma de la ampolla (cap. 186) Adenocarcinoma ductal pancreático (cap. 185) Neoplasia mucinosa papilar intraductal (cap. 185)
Infecciones	Citomegalovirus (cap. 346), parotiditis (cap. 345), rubéola (cap. 344), Coxsackie B (cap. 355), <i>Candida</i> (cap. 318), histoplasmosis (cap. 316), <i>Ascaris</i> (cap. 335)
Genética	Mutaciones en <i>PRSS1</i> Mutación en <i>CFTR</i> Mutación en <i>SPINK1</i> Otras mutaciones
Pancreatitis autoinmunitaria	Tipo 1 Tipo 2
Pancreatitis idiopática	
CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.	

Colelitiasis (cap. 146)

El paso de un cálculo biliar a través de la ampolla de Vater con obstrucción del conducto pancreático es el episodio inicial de la pancreatitis litiasica. Solo alrededor del 5% de todos los pacientes con cálculos biliares desarrollan pancreatitis, y los que presentan cálculos más pequeños (≤ 5 mm), que pueden atravesar el conducto cístico y alcanzar la ampolla, son los expuestos a mayor riesgo. La microlitiasis, definida como presencia de diminutos cálculos biliares y/o barro biliar, no visibles fácilmente en las pruebas de imagen de rutina, es, con frecuencia, la causa de la afección en pacientes a los que inicialmente se les asignó un cuadro de pancreatitis idiopática aguda.

Alcohol (cap. 30)

Antes del desarrollo de una pancreatitis suelen ser necesarios más de 5 años de ingesta de alcohol, promediando más de entre cinco y ocho bebidas alcohólicas al día, si bien la mayor parte de las personas con ese nivel de ingesta no la desarrollan. En este contexto se han propuesto diversos cofactores, como una dieta alta en grasas, mutaciones genéticas coexistentes y consumo de tabaco. La evidencia es mayor en lo que respecta a este último. Llegado el tiempo en el que los pacientes presentan un primer episodio de pancreatitis alcohólica aguda, la mayoría de ellos ya registran evidencias subyacentes de pancreatitis crónica. El máximo de pancreatitis alcohólica se produce entre los 20 y los 50 años, y la patología es mucho más frecuente en los hombres. El mecanismo de la lesión pancreática alcohólica consta de una combinación de toxicidad directa, estrés oxidativo y alteraciones de la secreción de enzimas pancreáticas.

Fármacos, toxinas y factores metabólicos

La pancreatitis inducida por fármacos es una manifestación infrecuente y, en general, idiosincrásica. Aunque son muchos los medicamentos que se han relacionado con ella, la evidencia más convincente se asocia a la 6-mercaptopurina y la azatioprina (hasta un 4% de tasas de ataques), así como a otros fármacos, como didanosina, pentamidina, ácido valproico, furosemida, sulfamidas y aminosalicilatos. Las toxinas que producen pancreatitis aguda incluyen el alcohol metílico, los insecticidas organofosforados y el veneno de ciertos escorpiones.

Las concentraciones séricas de triglicéridos superiores a 500 mg/dl, y habitualmente mayores de 1.000 mg/dl, pueden inducir pancreatitis aguda, aunque el mecanismo implicado no se conoce. La hipercalcemia es una causa muy poco común de pancreatitis aguda.

Traumatismo

El traumatismo yatrógeno en el páncreas y el conducto pancreático durante la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE; cap. 125) es una causa común de pancreatitis, con un riesgo promedio inferior al 5% en pacientes con cálculos simples o neoplasia maligna en el colédoco.

Los traumatismos penetrantes o contusos, que pueden oscilar entre una contusión ligera y una lesión por aplastamiento importante, e incluso por sección transversal de la glándula, pueden provocar pancreatitis. La presentación aguda es la pauta habitual, aunque algunos pacientes con lesión leve muestran presentación subaguda o crónica. La lesión isquémica de la glándula puede producirse tras técnicas quirúrgicas, sobre todo de circulación extracorpórea, y causa pancreatitis grave.

Obstrucción del conducto pancreático

Además de los cálculos biliares y la microlitiasis y la obstrucción del conducto pancreático por un adenocarcinoma ductal pancreático (cap. 185), un adenoma o carcinoma de la ampolla o, con menor frecuencia, una neoplasia mucinosa papilar intraductal pueden causar pancreatitis aguda. El diagnóstico de obstrucción del conducto pancreático suele establecerse con resonancia magnética (RM) con colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) o con ecoendoscopia (ecografía endoscópica). Las estenosis benignas del conducto pancreático en la ampolla de Vater se asocian a enfermedad celíaca (celiaquía) (cap. 131), enfermedad de Crohn duodenal (cap. 132) y divertículo periampular. La evidencia actual no indica que la disfunción del esfínter de Oddí o la división pancreática sean causas primarias de pancreatitis aguda.

Infecciones

Ascaris lumbricoides (cap. 335) causa pancreatitis por obstrucción del conducto pancreático, ya que los helmintos migran a través de la ampolla de Vater. Entre los virus que pueden infectar directamente las células acinares pancreáticas, causando pancreatitis, se cuentan el citomegalovirus (cap. 352), el virus de Coxsackie B (cap. 355), el adenovirus (cap. 355) y el virus de la parotiditis (cap. 345).

Pancreatitis autoinmunitaria

Se han identificado dos formas de pancreatitis autoinmunitaria (PAI).³ La presentación más frecuente es la ictericia obstructiva que simula un adenocarcinoma pancreático o una pancreatitis crónica. Ambos se tratan en el epígrafe «Pancreatitis crónica».

Genética

Las mutaciones en el gen del tripsinógeno catiónico (PRSS1), que se ha identificado en el gen de familias con pancreatitis hereditaria, son más frecuentes en asociación a pancreatitis crónica, si bien a veces se detectan al principio de la evolución de la pancreatitis aguda. Múltiples mutaciones y polimorfismos adicionales se relacionan con la pancreatitis tanto aguda como crónica. Estos genes afectados comprenden el regulador de la conductancia de la fibrosis quística (CFTR), el inhibidor de la serina proteasa de tipo kazal 1 (SPINK1), el de la quimotripsina C, el receptor sensor del calcio, los de las claudinas y otros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor abdominal, las náuseas y los vómitos son los síntomas distintivos de la pancreatitis aguda. El dolor abdominal se suele situar en el epigastrio y a menudo irradia a la espalda. El dolor es continuo, alcanza su intensidad máxima en 30-60 min y persiste durante días. Estos síntomas característicos pueden quedar enmascarados en pacientes que presentan delirio, fracaso multiorgánico o coma.

La exploración física suele detectar taquicardia. En los casos más graves se observan hipotensión, taquipnea, disnea y febrícula. Puede haber confusión, delirio y, muy ocasionalmente, incluso coma. El abdomen está a menudo distendido, con ruidos abdominales disminuidos. La sensibilidad dolorosa en la palpación del abdomen, epigástrica o más difusa, es característica, mientras que el rebote y la defensa son inhabituales. En ocasiones se nota matidez en la percusión en los campos pulmonares inferiores debido a derrame pleural. De manera infrecuente, en la exploración física se aprecian equimosis en el costado o el área lumbar (signo de Grey-Turner) o en la región umbilical (signo de Cullen), que se forman cuando el líquido y la sangre fluyen a estos espacios desde el retroperitoneo. A veces hay ictericia en caso de obstrucción biliar por un cálculo. La presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (cap. 100) es predictiva de una pancreatitis más grave. Taquicardia, disnea, taquipnea, hipotensión ortostática, derrame pleural, desaturación de oxígeno o shock indican pérdidas más importantes en el tercer espacio, mayor probabilidad de diversas complicaciones y peor pronóstico. La pancreatitis más grave se caracteriza por necrosis pancreática y peripancreática más sustancial, mayores acumulaciones de líquido peripancreático y mayor disfunción de órganos peripancreáticos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de pancreatitis aguda lo indican las características clínicas y lo confirman estudios de laboratorio y de imagen, que descartan otros trastornos intraabdominales importantes y ayudan a definir la gravedad y la causa más probable de la pancreatitis.

Dicho diagnóstico de pancreatitis aguda requiere al menos dos de los tres criterios siguientes: dolor abdominal compatible con pancreatitis, amilasa o lipasa séricas de al menos tres veces el límite superior de normalidad y signos compatibles con pancreatitis aguda en el estudio de imagen (TC con contraste, RM o ecografía). Los pacientes con pancreatitis leve no presentan complicaciones locales o sistémicas, en los afectados por pancreatitis moderada dichas complicaciones persisten durante menos de 48 h, y en los que padecen pancreatitis grave se registra fracaso orgánico persistente durante más de 48 h.

Pruebas de laboratorio

Amilasa y lipasa

La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda tienen elevaciones de las concentraciones séricas de amilasa o lipasa a las pocas horas del inicio de los síntomas. La lipasa suele preferirse a la amilasa como prueba diagnóstica, por su mayor especificidad. Aunque la elevación en más de tres veces el límite superior de normalidad es el valor de corte recomendado para diagnosticar la pancreatitis aguda, hasta el 25% de los casos pueden no alcanzar este umbral.⁴ Las concentraciones de lipasa tienden a mantenerse elevadas durante más tiempo que las de amilasa, pero ambas disminuyen gradualmente a lo largo de varios días. Las elevaciones en más de 3 veces el límite superior de normalidad son más específicas de la pancreatitis aguda. Los valores de amilasa y lipasa son a veces normales en los pacientes con pancreatitis aguda, en especial si la medición se retrasa varios días tras el inicio de los síntomas, y la hipertriglicéridemia puede interferir en la precisión de la medición. Ambas enzimas se eliminan por el riñón, y la insuficiencia renal puede determinar una falsa elevación del nivel de estas enzimas hasta cinco veces el límite superior de la normalidad en ausencia de pancreatitis.

Las concentraciones de amilasa y lipasa pueden estar asimismo elevadas en otras alteraciones que simulan una pancreatitis aguda, como isquemia e infarto intestinales (cap. 134), obstrucción intestinal (cap. 133), colecistitis (cap. 146) y coledocolitiasis (cap. 146). Los valores de amilasa se elevan también por embarazo ectópico, salpingitis aguda y diversas alteraciones extraabdominales, como parotiditis (cap. 345), cáncer de pulmón (cap. 182) y traumatismo craneal (cap. 371).

En algunos pacientes, solo está elevada la concentración de amilasa o la de lipasa. Las mediciones seriadas de amilasa o lipasa en pacientes con pancreatitis aguda establecida no son útiles para la toma de decisiones clínicas. En pacientes con ataques recurrentes de pancreatitis, el valor máximo de amilasa o lipasa tiende a disminuir de forma progresiva.

Otras pruebas de laboratorio

En la pancreatitis grave puede haber leucocitosis, azoemia y hemoconcentración. La falta de normalización del nitrógeno ureico en la sangre (BUN) o del hematocrito con la reposición de líquidos se asocia a mayores pérdidas en el tercer espacio y a peor pronóstico. En ocasiones se desarrollan hiperglucemia, hipocalcemia e hipertriglicéridemia leve. Las elevaciones en las concentraciones de alanina aminotransferasa en más de 3 veces el límite superior de normalidad son más indicativas de colestiasis, si bien cualquier elevación importante en los valores de bioquímica hepática elevan la probabilidad de que esta esté presente (cap. 146).

Determinación de la etiología

Para identificar la causa de la pancreatitis aguda, la anamnesis debe centrarse en el consumo de alcohol y tabaco, el eventual cólico biliar previo, los antecedentes farmacológicos y familiares, y los posibles traumatismos recientes. Dado que la colestiasis es la principal causa de pancreatitis aguda, responsable de entre el 40 y el 50% de los casos, todos los pacientes deben someterse a una exploración ecográfica abdominal para detectar cálculos biliares. La pancreatitis litiasica debe sospecharse si en los estudios de imagen se observan cálculos o un conducto biliar dilatado, o si los valores de bioquímica hepática mejoran en pocos días.

Una minuciosa anamnesis, a menudo con confirmación de los familiares, contribuye a diagnosticar la pancreatitis alcohólica, responsable de alrededor del 20% de los casos, así como la pancreatitis inducida por fármacos o toxinas y la traumática. Los valores de bioquímica sérica ayudan a identificar casos inusuales provocados por hipertriglicéridemia grave (> 1.000 mg/dl).

Si estos abordajes iniciales no son reveladores, la ecoendoscopia (o la RM con CPRM) permite detectar cálculos biliares pequeños, microlitiasis o causas malignas o premalignas subyacentes (sobre todo en pacientes de más de 40 años). Los estudios más especializados, como las pruebas genéticas, suelen reservarse para pacientes que han sufrido ataques múltiples de pancreatitis idiopática.

En el 25% de los pacientes en los que no se ha identificado una causa tras una evaluación inicial básica, la microlitiasis es la explicación subyacente más común. Con evaluación y pruebas adicionales solo en torno al 10% de los pacientes se clasifican en última instancia como afectados por pancreatitis idiopática, más común en mujeres, sobre todo de edad avanzada, que en hombres.

Estudios de imagen

Los estudios de imagen se utilizan no solo para establecer el diagnóstico, sino también para determinar la causa y el pronóstico. En la mayoría de los pacientes, la ecografía y la TC se usan de manera complementaria.

La *ecografía abdominal* permite confirmar la presencia de pancreatitis aguda, documentando el aumento de tamaño del páncreas, el edema o las colecciones de líquido peripancreático asociadas. La visualización del páncreas puede verse limitada por la constitución corporal o la superposición de gas intestinal. Es importante reseñar que la ecografía es más precisa en la identificación de cálculos biliares en la vesícula o de un colédoco dilatado en pacientes con pancreatitis litiasica.

En cambio, la *TC* tiene mayor precisión que la ecografía en la confirmación del diagnóstico de pancreatitis aguda y en la documentación de la presencia de necrosis pancreática y colecciones de líquido peripancreático, pero menos en la identificación de cálculos biliares. La *TC* es también particularmente útil para descartar trastornos intraabdominales que pueden simular una pancreatitis aguda. En una *TC* con contraste intravenoso, el parénquima pancreático que se opacifica continúa siendo viable, mientras que el que no lo hace se considera necrótico (fig. 135-1). El grado de necrosis del páncreas tiene cierta importancia pronóstica, aunque no se suele apreciar con claridad en la *TC* hasta al menos 3 días después de la presentación de la enfermedad. La *TC* no se solicita de manera rutinaria para todos los pacientes con pancreatitis aguda, pero debe realizarse si el diagnóstico no está claro y en pacientes que tienen un primer ataque, enfermedad grave o complicaciones sistémicas, o bien si la enfermedad tarda en mejorar.

La *resonancia magnética (RM)* es equivalente a la *TC* en cuanto a su capacidad para documentar la pancreatitis aguda, identificar la necrosis y diagnosticar o descartar otras enfermedades que pueden simular una pancreatitis aguda. Además, la CPRM es sensiblemente mejor que la *TC* en la identificación de cálculos biliares. En pacientes en estado crítico, la *RM* es más difícil de realizar que la *TC*.

La *CPRE* y la ecoendoscopia son esenciales tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la pancreatitis aguda. La ecoendoscopia, que se emplea sobre todo para establecer la causa cuando la evaluación inicial es poco reveladora, resulta especialmente precisa para la identificación de una neoplasia maligna subyacente, lesiones premalignas, como el adenoma de la ampolla, cálculos biliares pequeños o microlitiasis. La *CPRE* no se usa para el diagnóstico, pero puede ser muy útil a efectos terapéuticos.

Determinación de la gravedad

La pancreatitis grave se caracteriza por fracaso del páncreas y por complicaciones pancreáticas locales, como necrosis, colecciones de líquidos o pseudoquistes. La disfunción del órgano puede ser única o múltiple, de inicio temprano o tardío, y progresiva, persistente o transitoria. En la pancreatitis grave aguda, como parte de la respuesta sistémica



FIGURA 135-1. Tomografía computarizada que muestra una extensa área del páncreas sin realce con contraste intravenoso (flecha), compatible con necrosis pancreática.

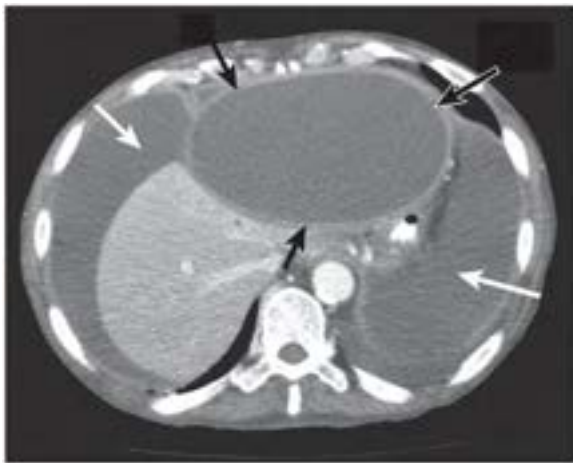


FIGURA 135-2. Se observa un pseudoquistes de gran tamaño (flechas negras). Además, se aprecia ascitis que rodea el hígado (flechas blancas), debida a una fuga del pseudoquistes (ascitis pancreática).

inflamatoria, los cuadros más frecuentes son insuficiencia renal, insuficiencia pulmonar e insuficiencia circulatoria.

Durante el ataque agudo, colecciones de líquidos mal delimitadas alrededor del páncreas se dirigen a varios espacios retroperitoneales y peritoneales. La mayoría de este líquido inflamatorio se resolverá, aunque parte se acumulará formando una colección de líquido más redondeada y circunscrita, llamada pseudoquistes (fig. 135-2). De modo similar, áreas de necrosis pancreática y parapancreática formarán en último término una pared circundante, comenzando a ablandarse y licuarse y constituyendo en realidad una «necrosis pancreática compartimentada». Este proceso suele llevar varias semanas. Es importante distinguir los pseudoquistes de la necrosis pancreática compartimentada. En la TC parecen similares, pero son fáciles de diferenciar mediante RM o ecoendoscopia, ya que las colecciones necróticas contienen material tanto sólido como líquido. Los mayores grados o cantidades de necrosis se correlacionan generalmente con un elevado riesgo de resultado adverso, en particular si la infección se desarrolla en tejido necrótico desvitalizado. Muchos de los pacientes con necrosis pancreática pueden no desarrollar fracaso orgánico. En cualquier caso, este es bastante infrecuente en ausencia de necrosis pancreática.

Estratificación del riesgo

Diversas características clínicas identifican a los pacientes con mayor riesgo, entre ellos los de mayor edad, los obesos y los que presentan enfermedades concomitantes más graves o más numerosas. En particular, la obesidad incrementa de forma drástica el riesgo de padecer una pancreatitis más grave. Características clínicas adicionales que pueden ser predictivas comprenden la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sobre todo si persiste durante más de 48 h, y los datos de laboratorio compatibles con

hipovolemia intravascular (hematocrito o BUN elevados). Además de contar con esta estimación cualitativa del pronóstico, se han desarrollado sistemas de puntuación de múltiples factores, con objeto de ayudar a orientar a los profesionales clínicos en el calibrado del pronóstico, sin que exista, sin embargo, evidencia de que estos complejos sistemas de puntuación sean superiores al criterio clínico experimentado. Ninguno se utiliza de manera generalizada, salvo, en ocasiones, en grandes centros de referencia.

TRATAMIENTO

Tto

Medidas generales de soporte

La mayoría de los pacientes se recuperan en algunos días, aunque no suele ser posible identificarlos en el momento del ingreso. Una breve estancia protocolizada en el servicio de urgencias permite que algunos de los pacientes con pancreatitis aguda muy leve sean dados de alta en 24 h.⁵

Inicialmente se recomienda para todos los pacientes una dieta absoluta. El control del dolor requiere con frecuencia opiáceos por vía parenteral, y la hidromorfona (en dosis divididas de 1 a 2 mg i.v. cada 4-6 h, con posterior ajuste según las necesidades) es, en general, la opción preferida. Los pacientes con pérdida en el tercer espacio significativa, a menudo incrementada por ingesta oral inadecuada previa o pérdida de líquidos por vómitos, presentarán evidencia de hipovolemia intravascular. Incluso en la pancreatitis leve, las pérdidas de líquido pueden ser sustanciales. La reposición de líquidos (cap. 98) apropiada se recomienda en todas las directrices de consulta, si bien los datos sobre tipo, ritmo y objetivos de la fluidoterapia son limitados.⁶ En general, la reposición de líquidos suficiente debe llevarse a cabo en las primeras 24 h desde el ingreso para corregir la presión arterial y el pulso, reducir el hematocrito y el BUN hasta valores normales, y asegurar una diuresis de al menos 0,5 ml/kg/h. Aunque los datos de ensayos aleatorizados no son concluyentes, las directrices de consulta recomiendan solución de Ringer lactato, en general de 200-250 a lo largo de las 12-24 h iniciales, reduciendo a continuación si el paciente muestra signos tempranos de sobrecarga de líquidos. Es importante destacar que una infusión demasiado rápida del líquido empeora los resultados, principalmente aumentando el riesgo de insuficiencia respiratoria por sobrecarga de líquidos, pero también de fracaso orgánico, insuficiencia cardíaca y síndrome compartimental abdominal.

En ocasiones es necesario el tratamiento de náuseas y vómitos, para el que se prefieren, en general, los antagonistas de la 5-HT₃ (v. tabla 123-5). La succión nasogástrica rara vez es necesaria.

Los pacientes con pancreatitis leve o moderada pueden tomar alimento cuando sienten que son capaces de tolerarlo (p. ej., alimentación enteral, si es necesaria), incluso antes de que las concentraciones enzimáticas se hayan normalizado por completo o de que el dolor esté ausente. Iniciar la alimentación oral en las 48 h siguientes a la hospitalización es tan seguro como comenzarla más tarde, y reduce también la duración de la estancia hospitalaria.⁴ No es necesario empezar con una dieta de líquidos claros: la alimentación puede iniciarse con una dieta sólida pobre en grasa como primera comida.

En pacientes con pancreatitis más grave (basándose en el fracaso orgánico temprano, pérdidas de líquido en el tercer espacio sustanciales o enfermedades concomitantes), es apropiado el ingreso en una unidad de cuidados intermedios o en una unidad de cuidados intensivos (UCI). El atento control del fracaso orgánico progresivo, las complicaciones metabólicas y el estado de líquidos es fundamental en estos pacientes. En pacientes con pancreatitis grave, la nutrición enteral (alimentación oral o con sonda) es más segura y menos costosa que la nutrición parenteral total, que debe emplearse muy ocasionalmente. En pacientes cuya enfermedad parece lo bastante grave como para que no sean capaces de comer durante entre 5 y 7 días, es posible considerar la alimentación con sonda. Como alternativa, una opción razonable es esperar hasta 5 días para ver si los pacientes con pancreatitis grave aguda pueden comer, reservando la alimentación con sonda para lo que no puedan comer después de esos 5 días.⁴ En pacientes a los que se les da alimentación con sonda, es indiferente que la sonda sea nasogástrica, nasoduodenal o nasoyeyunal. Por otra parte, no hay evidencia de que las fórmulas elementales o semielementales sean mejores que las fórmulas poliméricas estándar.

Tratamiento de las complicaciones

En la mayoría de los pacientes con una pancreatitis aguda de tipo litiásico, el cálculo biliar responsable ha pasado ya al duodeno, pero los que presentan cálculos persistentes o múltiples corren mayor riesgo de colangitis y (posiblemente) de pancreatitis grave. Las actuales directrices de consulta recomiendan la CPRE urgente en pacientes cuya pancreatitis litiásica es complicada por evidencia de colangitis (p. ej., fiebre, ictericia, dolor en el cuadrante superior derecho) y CPRE precoz para los pacientes con evidencia de persistencia del cálculo biliar (p. ej., cálculo persistente visible en el estudio de imagen, ictericia, dilatación persistente de la vía biliar o deterioro de la bioquímica hepática 48 h después del ingreso).^{7,8} La CPRE temprana se considera para pacientes con pancreatitis grave, manifestada por un fracaso orgánico temprano y progresivo, pero que no presentan colangitis ni sospecha firme de cálculo. No obstante, los datos no avalan los beneficios de esta intervención.⁴ En pacientes con pancreatitis aguda, la intervención endoscópica precoz no tiene ninguna otra función.

TABLA 135-2 COMPLICACIONES DE LA PANCREATITIS AGUDA

COMPLICACIÓN	EJEMPLOS
Complicaciones sistémicas	Hipotensión y shock Síndrome de dificultad respiratoria del adulto Insuficiencia renal aguda Coagulación intravascular diseminada Hipocalcemia Hipertrigliceridemia Hiperglucemia Encefalopatía y coma
Hemorragia digestiva	Úlcera de estrés Seudoaneurisma
Complicaciones locales (pancreáticas)	Colección de líquido peripancreático aguda Seudoquiste (infectado y estéril) Colección necrótica aguda Necrosis pancreática compartimentada (infectada y estéril) Obstrucción duodenal y biliar

Las complicaciones sistémicas (tabla 135-2) de la pancreatitis aguda grave incluyen algunas que se parecen a las observadas en otros pacientes de la UCI (p. ej., neumonía asociada al respirador, sepsis de la vía), así como los problemas metabólicos específicos que aparecen en este contexto.⁹ La hiperglucemia es frecuente y contribuye a tasas más elevadas de infección. En una pancreatitis grave, las cifras de calcio iónico suelen ser normales, pero la hipocalcemia es común, debido a la disminución de la concentración de albúmina sérica. No se requiere tratamiento si no se detecta ningún signo de hipocalcemia, como tetania o signo de Chvostek (cap. 232). La hipertrigliceridemia leve es común, pero la hipertrigliceridemia subyacente no produce pancreatitis aguda, salvo que la concentración de triglicéridos sobrepase los superiores a 1.000 mg/dl. Las concentraciones de triglicéridos descienden de inmediato si el paciente se somete a una dieta absoluta.

Las infecciones en pacientes con pancreatitis aguda incluyen infecciones urinarias, neumonía, infecciones de la vía e infección por *C. difficile*. La asistencia de enfermería de alta calidad, la estrategia antibiótica apropiada y la cuidadosa atención a catéteres y vías pueden minimizar estas infecciones. Por otro lado, los pacientes con pancreatitis necrosante sufren necrosis pancreática infectada, que suele ocurrir en 2-3 semanas desde el inicio de la enfermedad y va precedida de fiebre, leucocitosis y dolor abdominal de intensificación progresiva. Los microorganismos responsables suelen ser bacilos gramnegativos y otros miembros de la flora intestinal, aunque *Staphylococcus aureus* también reviste importancia. Si se sospecha una necrosis infectada, se solicitará una TC con contraste. El hallazgo de gas en la colección necrótica es un signo, específico, pero no sensible, de necrosis infectada. La aspiración con aguja fina, dirigida por TC, del área necrótica puede realizarse para obtener una muestra de cultivo y tinción de Gram, que, sin embargo, no es necesaria en pacientes cuyas características clínicas, como fiebre, leucocitosis y agravamiento del dolor abdominal, son firmemente indicativas de necrosis pancreática infectada. Los antibióticos con penetración apropiada en la necrosis (p. ej., imipenem/cilastatina 500 mg i.v./cada 8 h, meropenem 500 mg i.v./cada 8 h o metronidazol 500 mg i.v./cada 8 h más ciprofloxacino 400 mg i.v./cada 8 h o ceftacídima 500 mg i.v./cada 8 h; v. tabla 271-4) deben iniciarse si la infección se sospecha o se documenta, ajustando el régimen específico al microorganismo, si se conoce. El uso de antibióticos intravenosos debe mantenerse durante varias semanas para permitir que el material necrótico se delimite, empiece a licuarse y quede encapsulado. Si los pacientes sufren sepsis, parece razonable la colocación de un drenaje percutáneo en la colección para estabilizar al paciente. Cuando esta necrosis compartimentada está lo bastante licuada como para permitir abordajes menos invasivos, pueden aplicarse tratamientos percutáneos, endoscópicos o de cirugía mínimamente invasiva. Estos últimos son preferibles y de morbilidad relativamente baja, en tanto que los abordajes mínimamente invasivos endoscópicos pueden dar lugar a una morbilidad incluso menor.¹⁰ El drenaje quirúrgico abierto debe evitarse.

Las colecciones de líquido alrededor del páncreas (colecciones de líquido peripancreático agudas) son comunes en la pancreatitis aguda y no requieren tratamiento específico. La mayoría se resuelven espontáneamente, aunque algunas maduran formando un pseudoquiste encapsulado. Es importante distinguir un pseudoquiste (en general, fuera de los confines del páncreas y lleno de líquido) de un área de necrosis (en general, interna a los confines del páncreas y formada por una mezcla de material sólido y líquido). Aunque la necrosis infectada tiene una sustancial repercusión en el pronóstico, los antibióticos profilácticos no reportan beneficio.¹¹ El tratamiento tampoco es necesario para los pseudoquistes asintomáticos, aunque sean grandes, mientras que sí está indicado para pseudoquistes que producen dolor abdominal, obstruyen una víspera hueca circundante o se asocian a infección o hemorragia. Un pseudoquiste puede tratarse de manera satisfactoria mediante procedimientos percutáneos, endoscópicos o de cirugía mínimamente invasiva, y la elección entre ellos depende del conocimiento y la experiencia en la intervención a nivel local.

La hemorragia puede quedar delimitada dentro del pseudoquiste o bien alcanzar el intestino por el conducto pancreático, si el pseudoquiste está en comunicación con él. En algunos pacientes, la hemorragia en el pseudoquiste puede deberse a un pseudoaneurisma de una arteria visceral próxima; este tipo de hemorragia suele ser masiva. Una hemorragia digestiva idiopática o una súbita caída sin explicación del hematocrito en un paciente con pancreatitis o un pseudoquiste requieren una TC urgente, seguida de embolización si se identifica un pseudoaneurisma.

Prevención de la pancreatitis recidivante

La prevención de las recidivas requiere un conocimiento preciso de su causa precipitante. Es importante insistir en la abstinencia del consumo de alcohol y tabaco, con indicación de los recursos apropiados para facilitarla. La colecistectomía previene ulteriores ataques de pancreatitis litiasica y debe realizarse en la hospitalización inicial.¹² En pacientes con presunta pancreatitis aguda «idiopática», una colecistectomía empírica puede considerarse, si se han descartado eventuales causas alternativas, ya que en muchos de estos pacientes la colelitiasis es la etiología.¹³ En pacientes con pancreatitis litiasica, pero que no son buenos aspirantes a cirugía, la esfinterotomía biliar endoscópica proporciona una protección razonable frente a ataques posteriores. El control de los lípidos séricos previene, asimismo, ataques ulteriores de pancreatitis hiperlipidémica. El tratamiento de las lesiones que obstruyen el conducto pancreático, como estenosis y adenomas de la ampolla, previene igualmente la recidiva.

El riesgo de pancreatitis post-CPRE se reduce con una cuidadosa selección de los pacientes, el uso de supositorios de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante la intervención¹⁴ o la colocación de endoprótesis temporales de pequeño calibre en el conducto pancreático.

PRONÓSTICO

Más del 80% del total de pacientes con pancreatitis aguda se recuperan pronto sin desarrollar pancreatitis grave. La mortalidad suele deberse a fracaso multiorgánico, bien por la propia pancreatitis aguda o bien por infecciones intrahospitalarias, como la infección de colecciones de líquido pancreáticas o de tejido pancreático necrótico. El fracaso orgánico precoz (en las primeras 24 h desde el ingreso), el fracaso multiorgánico y el fracaso del órgano persistente o progresivo (más allá de las 48 h desde el ingreso) se asocian a hospitalización prolongada, ingreso en la UCI, necesidad de cirugía y muerte. La mortalidad global es del orden del 2%, si bien alcanza hasta el 30% en pacientes con enfermedades concomitantes más graves (en particular, en obesos) y en pacientes que desarrollan necrosis pancreática, infección o fracaso orgánico. Aunque la asistencia de alta calidad en la UCI disminuye la mortalidad, ningún tratamiento específico ha demostrado hasta el momento que reduzca estos riesgos.

Para los pacientes con pancreatitis alcohólica aguda, la mortalidad a largo plazo es unas 4 veces mayor que la de la población general, casi siempre por alteraciones relacionadas con el alcohol. Por otras causas, la mortalidad presenta una mínima elevación con respecto a la de la población general.

PANCREATITIS CRÓNICA

DEFINICIÓN

La pancreatitis crónica es un síndrome asociado a un amplio espectro de factores predisponentes de riesgo y desencadenantes ambientales. Generalmente, evoluciona después de episodios de pancreatitis aguda recurrente, y la transición entre las formas aguda y crónica es a menudo difícil de identificar.¹⁰ Sus rasgos habituales incluyen dolor abdominal, insuficiencia exocrina y/o endocrina, y evidencia de imagen de atrofia pancreática, calcificación o conducto pancreático dilatado. La progresión de la pancreatitis crónica es variable, pero el cuadro a menudo culmina con fibrosis pancreática irreversible y generalizada, con inflamación crónica y daño de nervios, conductos, ácidos e islotes.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la pancreatitis crónica sintomática en los países occidentales es de entre 25 y 30 de cada 100.000 personas, con una incidencia estimada de entre 4 y 14 casos/100.000. En EE. UU., la pancreatitis crónica es la causa de unas 125.000 visitas ambulatorias y 25.000 hospitalizaciones anuales. Es interesante el hecho de que la prevalencia de los signos histológicos de pancreatitis crónica en los estudios de autopsia se aproxima al 5%, lo que indica que muchas personas experimentan algún daño crónico en el páncreas como consecuencia del envejecimiento normal, otras enfermedades (p. ej., diabetes) o la exposición a toxinas (p. ej., por tabaquismo o consumo de alcohol), por más que, a lo largo de la vida, no manifiesten ningún síntoma o signo de pancreatitis crónica.

BIOPATOLOGÍA

Varios polimorfismos y mutaciones genéticas pueden predisponer a la pancreatitis crónica, y diversos desencadenantes ambientales e inmunitarios dan inicio a la enfermedad. Episodios de inflamación aguda, clínicos o subclínicos, en último término alteran

el medio inflamatorio del páncreas, con desplazamiento a inflamación crónica, lesión celular, muerte celular, activación de las células estrelladas del páncreas y progresión a fibrosis. Este proceso se autoperpetúa y da lugar al característico daño histológico.

Los mecanismos del dolor de la pancreatitis crónica son complejos. El daño de los nervios nociceptivos pancreáticos y la interacción neuroinmunitaria promovidos por el estado inflamatorio crónico constituyen la principal causa del dolor, si bien el dolor crónico produce hiperalgesia visceral, de la médula espinal y central.

Alcohol y tabaco

El alcohol causa alrededor del 50% del total de casos de pancreatitis crónica en EE. UU. El riesgo depende de la dosis, aunque en general requiere una ingesta sostenida de 4 o 5 bebidas alcohólicas al día durante más de 5 años. La mayoría de las personas (el 95%) que consumen esta elevada cantidad de alcohol no desarrollan pancreatitis crónica, lo que apunta a importantes cofactores como factores de riesgo genéticos y consumo de cigarrillos. El tabaquismo, que aumenta el riesgo de pancreatitis crónica en 2 o 3 veces, con efecto dependiente de la dosis, se estima que es responsable de un 25% del riesgo atribuible de pancreatitis crónica, y que la continuación del consumo de tabaco tras el diagnóstico acelera la evolución de la enfermedad. Este riesgo parece ser sinérgico, por lo que la combinación de alcohol y tabaco supone un efecto superior al aditivo.

Genética

La pancreatitis hereditaria es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por aparición temprana de pancreatitis aguda y crónica, desarrollo de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, y un alto riesgo de adenocarcinoma ductal de páncreas (cap. 185). Según parece, las mutaciones del gen del tripsinógeno (*PRSS1*) determinan una ganancia de función, de forma que el tripsinógeno mutante, una vez activado a tripsina, resulta difícil de inactivar. Esta tripsina, si por su cuantía desborda los mecanismos protectores habituales, puede activar otras enzimas pancreáticas, produciendo daño glandular y, en última instancia, pancreatitis crónica. Uno de los mecanismos protectores es el inhibidor de la tripsina llamado SPINK1. Las mutaciones de pérdida de función en *SPINK1* predisponen a pancreatitis crónica. Las mutaciones relevantes del regulador de la conductancia en la fibrosis quística (*CFTR*) dan lugar a fibrosis quística (cap. 83), que puede asociarse a pancreatitis crónica y atrofia del páncreas, dependiendo de la localización de la mutación. Ciertas mutaciones de *CFTR* predisponen a la pancreatitis crónica sin ocasionar las manifestaciones sinopulmonares de la fibrosis quística clásica. Diversos polimorfismos genéticos adicionales en los genes del receptor detector de calcio, la quimotripsina C y otros también se asocian a pancreatitis crónica. Con excepción del *PRSS1*, estos polimorfismos predisponen a la pancreatitis crónica y pueden actuar como genes modificadores, aunque no son causa suficiente para el desarrollo de la enfermedad.

Obstrucción del conducto pancreático

La obstrucción crónica del conducto pancreático por trastornos benignos, premalignos y malignos puede provocar pancreatitis crónica, generando en la glándula flujo retrógrado desde la obstrucción. Ejemplos de ella son enfermedades duodenales causantes de obstrucción en la ampolla (enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, adenoma o carcinoma), así como estenosis del conducto pancreático benignas (tras pancreatitis grave, cirugía pancreática o traumatismo abdominal) y malignas (adenocarcinoma ductal pancreático, neoplasias mucinosas papilares intraductales).

Otras causas

La *pancreatitis autoinmunitaria* es una enfermedad que suele presentarse como una masa en el páncreas, con ictericia obstructiva, que simula un cáncer, aunque también se manifiesta como pancreatitis crónica y, rara vez, aguda.¹¹ Dado que el cáncer es más frecuente que la pancreatitis autoinmunitaria, debe descartarse (habitualmente mediante ecoendoscopia). La pancreatitis autoinmunitaria de tipo 1 (también llamada enfermedad relacionada con IgG4) se caracteriza por edema difuso del páncreas, elevación de la IgG4 en el suero y afectación de otros órganos, en especial con estenosis biliares, inflamación de las glándulas salivales, fibrosis retroperitoneal y lesiones renales. Histológicamente, estos órganos están infiltrados por células inflamatorias crónicas, en especial por células plasmáticas portadoras de IgG4 en su superficie. Las concentraciones séricas de IgG4 están también elevadas. La pancreatitis autoinmunitaria de tipo 2 se limita al páncreas y no se asocia a elevaciones de IgG4.

Aunque la mayoría de las pancreatitis crónicas suceden a múltiples episodios de pancreatitis aguda, un solo ataque agudo grave que cause una sustancial necrosis pancreática puede provocar una estenosis ductal o destruir la suficiente cantidad de glándula como para producir una insuficiencia exocrina y endocrina. Otras enfermedades que ocasionan ataques repetidos de pancreatitis pueden conducir a una pancreatitis crónica. Por ejemplo, la *hipertrigliceridemia* causa pancreatitis aguda recurrente, que desemboca en pancreatitis crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más habitual es el dolor abdominal, responsable del gran efecto negativo sobre la calidad de vida. Puede ser episódico o constante, y generalmente se presenta en

TABLA 135-3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA PANCREATITIS CRÓNICA*

ESTRUCTURALES	FUNCIONALES
Biopsia	Prueba hormonal (secretina)
Ecoendoscopia	Elastasa fecal
Resonancia magnética con colangiopancreatografía por resonancia magnética, con o sin infusión de secretina	Concentración sérica de tripsina Grasa fecal Nivel de glucemia
Tomografía computarizada	
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	
Ecografía	
Radiografía simple de abdomen	

*Enumeradas en orden aproximado de sensibilidad decreciente.

el epigastrio, con irradiación a la espalda. Algunos pacientes presentan un episodio de pancreatitis aguda, para después desarrollar evidencia de pancreatitis crónica, mientras que otros muestran una pancreatitis crónica en su primera presentación. Si el dolor es episódico, el paciente puede clasificarse como afectado por pancreatitis aguda o por un brote agudo de pancreatitis crónica. Cuando el dolor es intenso, aparecen náuseas y vómitos. El dolor empeora, mejora o se estabiliza a lo largo del tiempo. Hasta el 5% de los pacientes no experimentan dolor, sino insuficiencia pancreática exocrina (esteatorrea, pérdida de peso) o endocrina (diabetes mellitus). La enfermedad tiende a progresar con el tiempo, aun cuando se erradique la causa original (p. ej., alcohol). En ocasiones, el dolor se autoperpetúa, incluso aunque el tratamiento tenga éxito.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede sospecharse por las características clínicas, pero debe confirmarse mediante pruebas que identifican el daño estructural del páncreas o la alteración de su función (tabla 135-3).¹² Las concentraciones séricas de amilasa o lipasa no son útiles para el diagnóstico de la pancreatitis crónica. El valor sérico del tripsinógeno (también llamado tripsina) es anormalmente bajo en pacientes con pancreatitis crónica lo bastante avanzada como para causar esteatorrea, aunque a veces es normal en pacientes con un nivel de avance menor de la enfermedad. Las concentraciones séricas de glucosa están elevadas en pacientes con insuficiencia endocrina.

La pancreatitis crónica es una enfermedad lentamente progresiva y pueden pasar años sin que se aprecien daño glandular visible (p. ej., en la TC) o insuficiencia funcional (p. ej., con esteatorrea o diabetes mellitus). La exactitud de todas las pruebas diagnósticas es mayor si la enfermedad está muy avanzada y, para todas ellas, es menor en las etapas iniciales.¹³

Desde un punto de vista práctico, el diagnóstico se establece en la mayor parte de los pacientes por TC o RM. El desafío diagnóstico se centra en los pacientes que presentan un síndrome de dolor intenso indicativo de pancreatitis crónica, pero que muestran una TC o una RM normales o mínimamente anómalas. En ellos, la RM con CPRM-secretina o la ecoendoscopia son las mejores opciones, salvo que se disponga de una prueba de función pancreática basada en la secretina. La CPRE no debe emplearse solo a efectos diagnósticos.

Alrededor del 20% de los pacientes con pancreatitis crónica no muestran ninguna causa clara, y estos casos son más frecuentes en las mujeres. Algunos pacientes pueden tener mutaciones genéticas subyacentes y otros pueden consumir de manera oculta alcohol y/o tabaco. Se diferencian dos formas generales de pancreatitis idiopática crónica. En la primera, el dolor es el rasgo predominante, y el inicio de la enfermedad se produce en la edad adulta joven. En el segundo, el comienzo tiene lugar en la mediana edad y las insuficiencias exocrina y endocrina, en vez del dolor abdominal, son las principales manifestaciones clínicas. A medida que se identifican más polimorfismos genéticos, es menor la prevalencia relativa de la pancreatitis idiopática.

Pruebas de la estructura pancreática

Las radiografías simples de abdomen revelan en ocasiones calcificaciones pancreáticas difusas o locales en pacientes con pancreatitis crónica avanzada. Pese a su especificidad para la pancreatitis crónica, estos signos se detectan solo después de años de enfermedad.

La ecografía abdominal tiene una precisión restringida, porque el gas superpuesto a menudo limita la capacidad de visualizar el páncreas. Un conducto pancreático anómalo, las calcificaciones pancreáticas, la atrofia glandular o las alteraciones de la textura ecogénica se registran en alrededor de un 60% de los pacientes.

La TC es la prueba diagnóstica más usada para la pancreatitis crónica y permite obtener imágenes de gran calidad del páncreas y del conducto pancreático. Los signos característicos comprenden dilatación de la vía pancreática, calcificaciones ductales o parenquimatosas y atrofia (fig. 135-3). Estas alteraciones estructurales tardan años en aparecer, de modo que la TC resulta poco precisa en las etapas iniciales o en las pancreatitis crónicas menos avanzadas. Al igual que la TC, la RM proporciona imágenes detalladas del páncreas, y la adición de la CPRM facilita una evaluación incluso mejor

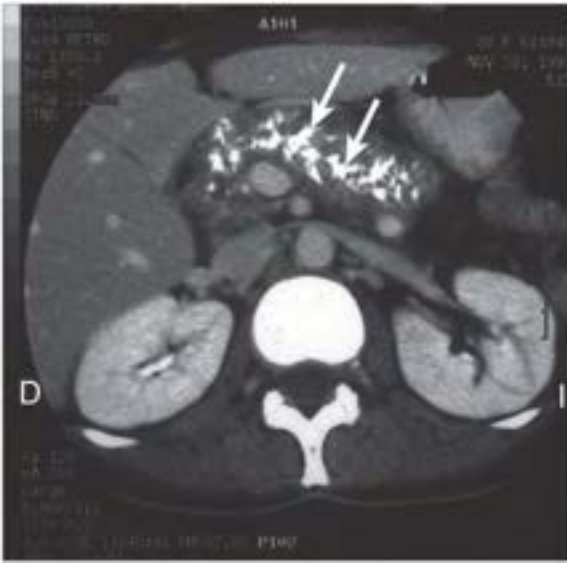


FIGURA 135-3. Tomografía computarizada que muestra una calcificación pancreática en un paciente con pancreatitis crónica de larga duración (flechas).



FIGURA 135-5. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica que muestra un conducto pancreático muy irregular, con áreas de dilatación y estenosis, en un paciente con pancreatitis crónica (flechas).



FIGURA 135-4. Ecoendoscopia en un paciente con pancreatitis crónica que muestra un conducto pancreático dilatado (marcas en el borde del conducto principal).

de la morfología del conducto pancreático. La secretina puede administrarse en el momento de la CPRM, ya que facilita la visualización del conducto pancreático. La RM con CPRM-secretina es más sensible que la TC para detectar los cambios tempranos de la pancreatitis crónica.¹⁴

La ecoendoscopia ofrece imágenes muy detalladas del parénquima y del conducto pancreáticos (fig. 135-4). Un resultado normal de la ecoendoscopia básicamente descarta una pancreatitis crónica, mientras que una anomalía importante en ella es altamente compatible con la pancreatitis crónica. La CPRE ofrece las imágenes más detalladas del conducto pancreático, así como la oportunidad de aplicar un tratamiento (v. más adelante). Las alteraciones del conducto comprenden dilatación, irregularidad, cálculos ductales y estenosis (fig. 135-5). No obstante, la CPRE comporta riesgo de pancreatitis, por lo que solo debe usarse cuando esté planificado un tratamiento.

Pruebas de función pancreática

La cuantificación de la grasa en las heces recogidas durante 72 h, durante la toma de una dieta rica en grasa, permite documentar la esteatorrea, pero apenas se realiza. El análisis cualitativo de la grasa con tinción de Sudán de una muestra fecal ofrece escasa sensibilidad y especificidad. Las concentraciones fecales de elastasa pancreática disminuyen en la pancreatitis crónica avanzada y la esteatorrea. Una elastasa fecal inferior a 100 µg/g de heces apunta a una pancreatitis crónica avanzada. Esta prueba se puede efectuar si el paciente recibe tratamiento con enzimas pancreáticas.

En una de las pruebas de la función pancreática, se introduce un tubo hasta el duodeno, donde se recogen las secreciones pancreáticas durante 1 h, en alícuotas de 15 min, y se analiza en ellas la concentración de bicarbonato tras una dosis suprafiológica de secretina. Un estudio normal se define con al menos una de las muestras con una concentración máxima de bicarbonato de 80 mEq/l o más. Esta prueba se hace anómala en la pancreatitis antes que cualquier otra en el proceso de la enfermedad, por lo que es más adecuada para diagnosticar la pancreatitis crónica temprana. No obstante, la prueba no es muy accesible ni se utiliza mucho.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del dolor comienza con decididas medidas destinadas a conseguir que los pacientes dejen de consumir alcohol y tabaco.

Tratamiento del dolor

Muchos pacientes necesitan analgésicos. Es apropiado empezar con los menos potentes (como tramadol en dosis de 50-100 mg cada 6 h). En la mayoría de los casos es apropiado añadir un fármaco complementario, como un antidepresivo tricíclico (p. ej., amitriptilina, comenzando con 50 mg por la noche, o nortriptilina, comenzando con 10 mg, también por la noche), un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina o un inhibidor combinado de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, con la dosis de inicio habitual (v. tabla 369-5). Evidencias limitadas avalan el uso de la pregabalina (comenzando con 75 mg dos veces al día), que puede combinarse con algún otro antidepresivo. Los antioxidantes (mezclas de selenio, vitaminas E y C, β-caroteno y metionina) también ejercen un efecto beneficioso sobre el dolor en determinados pacientes con deficiencias preexistentes.¹⁶

El agravamiento súbito del dolor requiere la investigación de complicaciones específicamente tratables, como pseudoquistes, obstrucción de un órgano hueco circundante (p. ej., duodeno o conducto biliar) o carcinoma superpuesto. Una TC o una RM de buena calidad son en general suficientes para descartar estas posibilidades. Estas pruebas de imagen ayudan también a elegir el tratamiento adecuado. Los pacientes con un conducto dilatado (generalmente > 5 mm) son los mejores aspirantes a tratamiento endoscópico y quirúrgico. Los pacientes sin dilatación del conducto no son adecuados para la mayor parte de los abordajes endoscópicos y quirúrgicos, por lo que deben enfocarse al tratamiento médico (tabla 135-4). Por desgracia, a menudo el dolor persiste a pesar del tratamiento. Un bloqueo del plexo celiaco con bupivacaína puede efectuarse de forma relativamente fácil y segura, aunque la consecución de un alivio sustancial del dolor es impredecible y se obtiene solo durante semanas o meses.

Otros tratamientos médicos

El tratamiento con enzimas pancreáticas se utiliza habitualmente para tratar la insuficiencia exocrina y, en ocasiones, el dolor, aunque se carece de evidencia sobre su eficacia a este último respecto. La pancreatitis autoinmunitaria responde con prontitud al tratamiento con esteroides¹⁷ (en general, 40 mg de prednisona diarios durante 4 semanas, con posterior disminución a 5 mg/semana durante las 7 semanas siguientes), si bien son comunes las recidivas, sobre todo en pacientes con obstrucción biliar. La continuación con prednisona, con dosis de 5-7,5 mg diarios durante 3 años, puede reducir de manera significativa la tasa de recidivas. ■

TABLA 135-4 TRATAMIENTO DEL DOLOR

Tratamiento médico	Analgésicos y agentes complementarios Tramadol 50 mg, 1-2 dosis tres veces al día <ul style="list-style-type: none"> Amitriptilina, iniciando con 50 mg por la noche Nortriptilina, iniciando con 10 mg por la noche ISRS (p. ej., citalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina) en las dosis de inicio recomendadas (v. tabla 369-5) Gabapentina, iniciando con 100 mg por la noche Pregabalina, iniciando con 75 mg dos veces al día Antioxidantes <ul style="list-style-type: none"> Mezcla característica que contenga vitamina C (1.000 mg), vitamina E (300 UI), selenio (500 µg), metionina (2 g) y β-caroteno (10.000 UI) en la dosis diaria total
Neurólisis	Neurólisis guiada por ecoendoscopia
Tratamiento endoscópico	Endoprótesis Extracción de cálculos, litotricia
Tratamiento quirúrgico	Pancreatoyeyunostomía (operación de Puestow modificada) Resección pancreática parcial (operación de Whipple, resección de la cabeza del páncreas con preservación del duodeno, otras opciones) Pancreatectomía total con autotrasplante de islotes

ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina; TC, tomografía computarizada.

Tratamiento endoscópico y litotricia

La CPRE se usa para dilatar estenosis y colocar endoprótesis en ellas. Los cálculos ductales, si no son demasiado grandes ni están impactados, también se pueden extraer. La litotricia de los cálculos de mayor tamaño es necesaria, casi siempre, para disgregar el cálculo hasta fragmentos de tamaño manejables. La CPRM es útil en pacientes con obstrucción dominante en la cabeza pancreática con dilatación ductal retrógrada. Desde el punto de vista técnico, esta modalidad surte efecto en más del 80% de los pacientes seleccionados cuidadosamente; el dolor desaparece en el 70-80% de las ocasiones, aunque el tratamiento suele requerir varias intervenciones endoscópicas.

Tratamiento quirúrgico

En general, la cirugía requiere un conducto pancreático dilatado y es, en cierta medida, más eficaz y duradera que el tratamiento endoscópico. En este contexto, la cirugía implica descompresión del conducto pancreático, resección del páncreas o una combinación de ambos. La intervención más habitual, la técnica de Puestow modificada, pasa por la incisión longitudinal del conducto pancreático desde el cuerpo del páncreas hasta un punto lo más cercano posible al duodeno; este conducto se recubre con un asa de intestino delgado desfuncionalizada para drenarlo. En el momento de la cirugía, se inciden las estenosis ductales y se pueden extraer los cálculos del conducto. La intervención es relativamente sencilla si el conducto pancreático está dilatado (> 5 mm). El alivio del dolor a corto plazo es adecuado (> 80%), y alrededor del 50% de los pacientes obtienen un alivio prolongado. Otra intervención quirúrgica contra el dolor es la resección pancreática parcial, casi siempre de la cabeza glandular. Estas operaciones, que comprenden la pancreatoduodenectomía clásica (operación de Whipple), así como diversas variaciones de la resección de la cabeza pancreática con preservación del duodeno, proporcionan el mismo alivio del dolor a corto plazo, así como mayor alivio a largo plazo, que la técnica de Puestow modificada, aunque tal vez con mayor morbilidad. La pancreatectomía total, asociada en general a autotrasplante de cultivo de células de los islotes, se ha realizado en un reducido número de centros, aunque en general se considera una opción de último recurso, ya que el desarrollo de diabetes mellitus es frecuente tras la intervención y, además, el alivio del dolor no es sistemático.

Insuficiencia exocrina

La esteatorrea y la digestión defectuosa solo aparecen cuando se pierde el 90% de la secreción enzimática del páncreas, pasados al menos 5-10 años de la enfermedad. El paciente puede notar pérdida de peso y observar heces oleosas, y no siempre presenta diarrea. Los pacientes con pancreatitis crónica e insuficiencia exocrina digieren mal las grasas, las proteínas y los hidratos de carbono, pero la digestión defectuosa de las grasas es, en general, la más intensa (incluyendo la de las vitaminas liposolubles, en particular la vitamina D). El diagnóstico de insuficiencia exocrina habitualmente lo indican síntomas como heces oleosas o flotantes y pérdida de peso. El análisis de las heces recogidas durante 72 h es el método más preciso para documentar la esteatorrea y calibrar la eficacia del tratamiento, si bien rara vez se realiza. La alternativa óptima al análisis de la grasa en las heces de 72 h son las características clínicas y una elastasa fecal inferior a 100 µg/g, unidas a una respuesta adecuada al tratamiento de reposición enzimática.

El tratamiento de reposición de enzimas pancreáticas (tabla 135-5) puede normalizar la absorción de grasas y vitaminas hidrosolubles, mantener la nutrición y el peso normales, y prevenir complicaciones como la osteoporosis. Se dispone de cápsulas con recubrimiento entérico y de comprimidos sin él. Las enzimas

TABLA 135-5 TRATAMIENTO ENZIMÁTICO DE LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

PRODUCTO	FORMULACIÓN	CONTENIDO DE LIPASA/ CÁPSULA O COMPRIMIDO
Zenpep	Porcina con recubrimiento entérico	3.000; 5.000; 10.000; 15.000; 20.000; 25.000; 40.000
Creon	Porcina con recubrimiento entérico	3.000; 6.000; 12.000; 24.000; 36.000
Pancreaze	Porcina con recubrimiento entérico	4.200; 10.500; 16.800; 21.000
Pertzye	Porcina con recubrimiento entérico con bicarbonato	4.000; 8.000; 16.000
Viokace	Comprimido de origen porcino sin recubrimiento entérico*	10.440; 20.880

*Debe coadministrarse con un antagonista H₂ (p. ej., ranitidina 150 mg dos veces al día) o un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol 20 mg/día).

se identifican en función del contenido de lipasa del comprimido o la cápsula, aunque todas ellas contienen también proteasas y amilasa. El objetivo del tratamiento enzimático es administrar, como mínimo, el 10% de la producción pancreática normal con cada comida (90.000 unidades USP de lipasa/comida). La mayoría de los pacientes continúan produciendo algunas enzimas (incluida lipasa gástrica), por lo que puede no ser necesario prescribir la dosis completa de 90.000 unidades USP con cada comida. Parece razonable empezar con una dosis de entre 40.000 y 50.000 unidades.

Si se opta por preparaciones sin recubrimiento entérico, es necesario un tratamiento concomitante con un antagonista H₂ (p. ej., ranitidina 150 mg dos veces diarias o equivalente) o un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol 20 mg diarios o equivalente), con objeto de evitar la desnaturalización de las enzimas. Este cotratamiento no es necesario con preparaciones con recubrimiento entérico. Las enzimas deben fraccionarse durante las comidas (en general, durante e inmediatamente después de ellas). Los suplementos de vitamina D (de 400 a 1.000 UI diarias) y calcio (de 1 a 1,5 g diarios) están indicados, debido al riesgo de osteoporosis (cap. 230) y osteopenia. Se recomiendan mediciones periódicas de concentraciones de vitaminas liposolubles y pruebas periódicas de densidad mineral ósea. En general, el tratamiento satisfactorio de reposición enzimática se define como ganancia de peso, reducción o ausencia de sustancias oleosas visibles en las heces y corrección de las concentraciones de vitaminas liposolubles. El fracaso del tratamiento enzimático suele obedecer a la administración de dosis insuficientes. El aumento de la dosis hasta la completa de 90.000 unidades USP con las comidas y el fomento del cumplimiento son medidas adecuadas como primer paso. En EE. UU. no se dispone de productos genéricos, por lo que el costo puede ser una importante causa de falta de cumplimiento. Algunos pacientes pueden no responder por la presencia de una segunda alteración que también cause malabsorción, por ejemplo, proliferación bacteriana en el intestino delgado.

Insuficiencia endocrina

Como en la insuficiencia exocrina, la diabetes mellitus (cap. 216) es una complicación muy tardía de la pancreatitis crónica, que se manifiesta años o décadas después del inicio de la enfermedad. A diferencia de lo que sucede en la diabetes mellitus de tipo 1, la destrucción de todo el islote, que define lo que se ha dado en llamar diabetes mellitus de tipo 3C, disminuye la secreción tanto de insulina como de glucagón.¹⁸ La ausencia de glucagón aumenta el riesgo de que un tratamiento con insulina excesivamente agresivo produzca hipoglucemia. Así pues, en la mayoría de los pacientes, el tratamiento con insulina no se dirige a un control excesivamente riguroso de la glucosa. Desgraciadamente, estos pacientes están expuestos a un riesgo similar de complicaciones microvasculares que el de los demás pacientes con diabetes.

Complicaciones

Seudoquistes pancreáticos: los pseudoquistes, si se detectan en casos de pancreatitis crónica, suelen estar maduros y disponer de una cápsula visible que los rodea. Como en la pancreatitis aguda, los pseudoquistes benignos de la pancreatitis crónica no requieren tratamiento si no producen síntomas y no están infectados. No obstante, algunas estructuras quísticas situadas dentro del páncreas y alrededor de él son neoplasias quísticas (cap. 185), no pseudoquistes. Los pseudoquistes sintomáticos precisan drenaje, mientras que las neoplasias requieren resección. Las características que indican una neoplasia quística comprenden un quiste con una pared gruesa o nodular, un quiste con múltiples tabicaciones internas o un quiste presente en un paciente sin antecedentes de pancreatitis. Cualquier combinación de tales características debe dar lugar a una investigación más a fondo, generalmente con ecoendoscopia y aspiración.

Los pseudoquistes sintomáticos pueden tratarse con técnicas endoscópicas, percutáneas o quirúrgicas, con igual eficacia. En la mayoría de los centros, el dre-

ENFERMEDADES DEL RECTO Y EL ANO

ROBERT D. MADOFF Y GENEVIEVE B. MELTON-MEAUX

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

naje guiado por ecoendoscopia se está convirtiendo en el abordaje de primera línea, con excelentes resultados a corto y a largo plazo. Las complicaciones de los pseudoquistes incluyen infección, hemorragia (comentada anteriormente) y rotura. Los pseudoquistes pueden experimentar fugas al compartimento peritoneal (ascitis pancreática) o al tórax (derrame pleural de origen pancreático). Los pacientes suelen presentar distensión abdominal o disnea, más que dolor abdominal. La concentración de amilasa en el líquido excede por lo general las 4.000 U/l. El tratamiento endoscópico, mediante la colocación de una endoprótesis a través de la conexión entre el pseudoquiste y el conducto pancreático, es muy eficaz en esta situación.

Neoplasia maligna: la pancreatitis crónica representa un importante factor de riesgo de adenocarcinoma ductal pancreático (cap. 185), con un valor de riesgo a lo largo de la vida del orden del 4%, de entre 8 y 16 veces superior al de la población general.¹⁹ El riesgo de cáncer es mucho mayor en pacientes con pancreatitis hereditaria, en los que asciende a entre el 40 y el 70%. Otras causas genéticas y el consumo de tabaco también elevan el riesgo de neoplasia maligna pancreática secundaria, como lo hace asimismo la diabetes mellitus de tipo 3C. En un páncreas ya enfermo, a veces es difícil visualizar el cáncer.

PREVENCIÓN

En la actualidad no existen métodos fiables para prevenir la pancreatitis crónica. Los pacientes expuestos a riesgo de padecer la enfermedad, como los miembros de familias con pancreatitis hereditaria o los que presentan predisposiciones genéticas importantes, deben evitar el alcohol y el tabaco. De manera similar, los pacientes con pancreatitis crónica establecida tienen igualmente que evitarlos, ya que aceleran la progresión.

PRONÓSTICO

Con un seguimiento prolongado de entre 10 y 20 años, se determina que la mayoría de los pacientes desarrollan insuficiencia exocrina o endocrina. La mortalidad global está aumentada entre 3 y 6 veces en relación con la de los controles equiparados por edad. Los pacientes en los que la causa de la enfermedad es la edad avanzada o el consumo de tabaco o alcohol presentan mayor riesgo de mortalidad. En conjunto, la tasa de supervivencia a 10 años se aproxima al 70%, y la de supervivencia a 20 años es de alrededor del 45%. La muerte no suele deberse a la propia pancreatitis, sino a neoplasia maligna, complicaciones postoperatorias y complicaciones asociadas al alcohol (cap. 30) o el tabaco (cap. 29).

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Vaughn VM, Shuster D, Rogers MAM, et al. Early versus delayed feeding in patients with acute pancreatitis: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2017;166:883-892.
- A2. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1983-1993.
- A3. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5: CD009779.
- A4. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307:1053-1061.
- A5. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2018;391:51-58.
- A6. Lim CL, Lee W, Liew YX, et al. Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2015;19:480-491.
- A7. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:1261-1268.
- A8. Rätty S, Pulkkinen J, Nordback I, et al. Can laparoscopic cholecystectomy prevent recurrent idiopathic acute pancreatitis? A prospective randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 2015;262:736-741.
- A9. Yang C, Zhao Y, Li W, et al. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs administration is effective for the prevention of post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatol.* 2017;17:681-688.
- A10. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2017;66:487-494.
- A11. Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, et al. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3: CD007884.
- A12. Diener MK, Huttner FJ, Kieser M, et al. Partial pancreateoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial. *Lancet.* 2017;390:1027-1037.
- A13. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017;66:1354-1355.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ANATOMÍA

Recto

El recto y el conducto anal conforman la porción final del intestino posterior. En general, el colon cursa distalmente hacia el recto a nivel del promontorio sacro, donde las tenias del colon se desdoblán para formar una capa muscular longitudinal continua y extenderse de 12 a 18 cm en sentido distal. El peritoneo reviste los dos tercios superiores del recto por delante y generalmente algo menos a los lados. El recto y el mesenterio están rodeados posteriormente de una fascia endopélvica, y este paquete anatómico contiene las estructuras linfovascuales pertinentes que deben extirparse de forma íntegra durante la cirugía del cáncer rectal. El recto también posee dos o tres curvaturas dentro de su luz, creadas por pliegues de la submucosa denominados válvulas de Houston. La segunda válvula suele tomarse como guía aproximada de la cavidad intraperitoneal en el plano anterior.

La irrigación del recto proviene de la arteria mesentérica inferior proximalmente y de las arterias ilíacas internas distalmente. La mesentérica inferior termina como arteria rectal (hemorroidal) superior y perfunde el recto y el tercio superior del conducto anal. Además, las arterias ilíacas internas emiten las arterias rectales (hemorroidales) medias y las arterias rectales (hemorroidales) inferiores (la inferior a través de la arteria pudenda interna) que nutren la porción distal del recto y el conducto anal. Casi todo el recto drena hacia el plexo venoso hemorroidal superior y después hacia la vena mesentérica inferior y el sistema portal y venoso. En cambio, la porción caudal del recto y el conducto anal drenan en la circulación venosa general por vía de las venas rectales inferior y media que llegan a las venas ilíacas internas y la vena cava inferior. Como norma, el drenaje linfático del recto sigue la irrigación arterial a través de los ganglios mesentéricos inferiores y linfáticos ilíacos internos. Como consecuencia de la irrigación y el drenaje duales del recto, la diseminación pulmonar metastásica se produce antes y con mayor frecuencia en los cánceres rectales que en los de colon. La inervación del recto depende del plexo simpático y del parasimpático. Los nervios simpáticos se originan en los tres primeros segmentos lumbares de la médula, y el parasimpático, en las tres raíces caudales de los nervios sacros.

Conducto anal

El conducto anal, que comienza a la altura del músculo *elevador del ano* y se extiende hasta la abertura de los márgenes anales, tiene una longitud aproximada de 2,5 a 5 cm y está rodeado de los músculos esfinterianos interno y externo del ano. La unión anorrectal, fácil de apreciar durante el tacto rectal, es el punto en el que el recto se angula posteriormente a partir del eje del conducto anal. El esfínter interno, que da cuenta de casi el 70% del tono anal en reposo, es una prolongación de la capa de músculo circular liso interno del recto. El músculo esfínter externo contiene músculo esquelético y está sujeto al control voluntario. La línea dentada (pectínea) se localiza proximalmente a unos 2 cm de los márgenes anales (abertura anal). Las hemorroides se clasifican como internas o externas según su ubicación relativa proximal o distal a la línea dentada.

La túnica mucosa sufre cambios histológicos a lo largo del conducto anal. En el plano superior, el conducto anal se compone de epitelio cilíndrico que remeda el del recto. Entre 1 y 2 cm por encima del plano de la línea dentada existe una zona de transición donde se encuentran células epiteliales cilíndricas, cuboidales, transicionales y escamosas. De esta mezcla de células deriva el término «basaloide», que se relaciona con los cánceres del conducto anal y marca el límite proximal para la vigilancia del cáncer anal. El epitelio escamoso distal a esta línea se extiende hasta los márgenes del ano y la piel perianal, añadiendo, en última instancia, folículos glandulares y pilosos que remedan la piel de otros lugares del cuerpo. Las glándulas anales infectadas representan una causa frecuente de absceso anal y fístula. Debajo de la línea dentada, el drenaje linfático generalmente va a los ganglios inguinales. El esfínter anal externo está inervado por fibras de S4 y por el nervio rectal inferior a través del nervio pudendo. Esta sensibilidad somática desaparece de 1 a 2 cm por encima de la línea dentada, lo que explica por qué algunos procedimientos, como la ligadura de las hemorroides, se pueden realizar en la consulta sin anestesia.

ENFERMEDADES ANORRECTALES ESPECÍFICAS

Hemorroides

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Se estima que, cada año, 10 millones o más de estadounidenses, entre el 5 y el 12% de los adultos, experimentan síntomas asociados a las hemorroides; estas personas generan más de 1 millón de consultas anuales. No obstante, la incidencia y prevalencia verdaderas



FIGURA 136-1. Hemorroides internas y externas irreductibles de grado 4.

de las hemorroides son desconocidas, ya que numerosas alteraciones anorrectales atribuidas a «hemorroides» son en realidad causadas por otros trastornos.¹

A pesar de la noción extendida de que las hemorroides suponen siempre una anomalía, en realidad son estructuras normales que se reconocen incluso en el feto. Las hemorroides son cojinetes vasculares formados por tejido conectivo, músculo liso y arteriolas y venas. Desde el punto de vista funcional, pueden contribuir a la continencia fecal global al actuar como tapón maleable que mejora el sellado del conducto anal.

Las hemorroides *no* son varices rectales, que son una entidad diferente que puede formarse habitualmente en un contexto de hipertensión portal. La *enfermedad hemorroidal* es un término más adecuado que describe el estado patológico de las hemorroides que generan los síntomas. El componente arteriolar de las hemorroides explica por qué el sangrado hemorroidal suele adoptar un color rojo brillante y puede resultar copioso. Los factores causales de los síntomas hemorroidales abarcan el estreñimiento, la diarrea, una edad avanzada, el embarazo y los esfuerzos prolongados con la defecación. Con el tiempo, el estiramiento del conducto anal daña el tejido de soporte y determina un desplazamiento interior de los cojinetes vasculares. Aunque no se haya establecido de forma rigurosa ninguno de estos factores precipitantes, cada uno de ellos puede incrementar la presión abdominal u obstruir el retorno venoso, ocasionando ingurgitación y aumento de tamaño de los cojinetes vasculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El síntoma más frecuente de las hemorroides internas es la emisión de sangre de color rojo brillante. Este sangrado suele ser indoloro y, de ordinario, se aprecia en el papel o la toallita higiénicos. La cantidad de sangre varía, pero los enfermos pueden describir goteo o chorreo de la sangre en la taza del retrete. La emisión de sangre oscura o mezclada con la deposición hace pensar en un foco más proximal. Las hemorroides internas se clasifican según los síntomas que ocasionan. A medida que aumentan de tamaño las hemorroides internas, también se asocian con una redundancia de la mucosa rectal que protruye desde el ano con la defecación.² Las hemorroides tempranas sangran sin prolapsar (grado 1). La protrusión inicial se reduce de forma espontánea (grado 2), pero la más avanzada exige la reducción digital (grado 3) y, en la forma final, se torna irreductible (grado 4) (fig. 136-1). Las hemorroides internas carecen de sensibilidad y no producen prurito, pero pueden ocasionar picor por el manchado perianal asociado o el depósito de moco motivado por el prolapsos de la mucosa. Además, algunos enfermos refieren una presión o incomodidad anal, una secreción de moco, la presencia de tejido adicional en los márgenes del ano (es decir, prolapsos de la mucosa) o una sensación de evacuación incompleta.

Los sujetos con síntomas anorrectales acuden, en general, quejándose de «hemorroides» o son derivados con este diagnóstico por otros médicos. Es verdad que puede haber hemorroides, pero no suelen ser el origen de la molestia. Por eso, resulta siempre incorrecto —y a veces peligroso— que el médico efectúe este diagnóstico sin una evaluación adecuada. Por suerte, la exploración inicial es sencilla y el diagnóstico correcto suele sospecharse simplemente por la historia y se confirma con una exploración visual y endoscópica limitada. Las hemorroides internas se ven de forma óptima con un anoscopio ranurado.

El sangrado rectal no debe nunca atribuirse exclusivamente a las hemorroides, incluso cuando estas son visibles; se precisa, como mínimo, una sigmoidoscopia flexible para descartar enfermedades de carácter proximal. Si los síntomas resultan más preocupantes o existe un alto riesgo (p. ej., antecedentes personales o familiares de cáncer colo-



FIGURA 136-2. Hemorroide externa trombosada.

TABLA 136-1 HEMORROIDES INTERNAS: GRADUACIÓN Y TRATAMIENTO

GRADO	SÍNTOMAS Y SIGNOS	TRATAMIENTO
1	Hemorragia Ningún prolapsos	Modificaciones dietéticas* Ligadura con banda Coagulación con infrarrojos Escleroterapia (inyección)
2	Prolapsos con reducción espontánea Sangrado, escape	Ligadura con banda Coagulación con infrarrojos Modificaciones dietéticas Escleroterapia (inyección) Ligadura de la arteria hemorroidal con Doppler
3	Prolapsos con necesidad de reducción digital Sangrado, escape	Hemorroidectomía quirúrgica Ligadura con banda Modificaciones dietéticas Ligadura de la arteria hemorroidal con Doppler
4	Prolapsos irreductibles Estrangulación	Hemorroidectomía quirúrgica Hemorroidectomía urgente

*Las modificaciones dietéticas consisten en el consumo de fibra, salvado o *psyllium* y agua. Estos cambios de la alimentación resultan siempre adecuados para combatir las hemorroides y prevenir las recidivas después de la colocación de una banda o de la cirugía (o de ambas).

rectal, sangrado persistente a pesar de realizar un tratamiento adecuado, personas mayores de 50 años no cribadas), se realizará una exploración completa del intestino grueso mediante colonoscopia. La creciente incidencia de los cánceres de colon y recto (cap. 184) en personas de menos de 50 años pone de relieve el hecho de que los síntomas rectales idiopáticos requieren una minuciosa evaluación a cualquier edad, y no deben ser atribuidos simplemente a «hemorroides».

Las hemorroides externas suelen ser asintomáticas y deben diferenciarse de los acrocordones perianales que, a veces, dificultan la higiene. Las hemorroides externas se tornan sintomáticas cuando se trombosan, produciendo dolor y edema agudos (fig. 136-2). Las hemorroides externas trombosadas, que suelen diagnosticarse mediante inspección simple del ano, aparecen como un abultamiento externo, cubierto de anodermo y piel, con trombosis subyacente que da un aspecto morado. Algunos pacientes acuden con una trombosis circunferencial extensa que requiere una consulta urgente con el cirujano.

TRATAMIENTO

Las hemorroides de grado 1 responden, de ordinario, a la manipulación dietética aislada, basada en un incremento de la fibra, adición de suplementos y aumento de la ingestión de agua (tabla 136-1). El objetivo, que no siempre se logra alcanzar, es de 25 a 30 g de fibra y ocho vasos diarios de agua. Los pacientes a menudo precisan un suplemento de fibra dietética para alcanzar la ingesta de fibra recomendada. Las hemorroides más avanzadas precisan tratamiento específico, casi siempre ambulatorio. La técnica más popular y sencilla es la ligadura con banda: se coloca una diminuta banda de goma (diámetro interno de aproximadamente 1 mm) alrededor de una determinada cantidad de mucosa ductal redundante y de la hemorroide que prolapsa, bastante por encima de

la línea dentada. El tejido estrechado por la banda se esfacela a los 7-14 días, episodio ocasionalmente precedido de sangrado rectal, que puede ser significativo en casos raros. El resultado de la cirugía consiste en un efecto de pexia en la hemorroide prolapsada y la ligadura de parte del flujo sanguíneo a la propia hemorroide. Las bandas se pueden volver a colocar a las 3-4 semanas hasta que se controlen el sangrado y la protrusión. Las bandas que se colocan demasiado cerca de la línea dentada pueden producir un dolor intenso y deben extraerse de inmediato. No se debe efectuar la ligadura con bandas de enfermos con alto riesgo de hemorragia como consecuencia de coagulopatías intrínsecas o del tratamiento anticoagulante, pues el riesgo de hemorragia aumenta tras la intervención. Tratamientos alternativos para las hemorroides internas moderadas comprenden escleroterapia con inyecciones y coagulación con infrarrojos, que pueden practicarse ambas en la consulta. Otro abordaje alternativo es la ligadura de la arteria hemorroidal guiada por Doppler, tras la cual las tasas de recidiva son de entre el 5 y el 15%. Las hemorroides recurrentes son menos frecuentes tras la ligadura de la arteria hemorroidal que tras la ligadura con banda elástica, aunque la primera es más dolorosa. Las hemorroides externas trombosadas que no han respondido al tratamiento conservador también pueden tratarse por escisión en la consulta bajo anestesia local o, si así lo requieren el tamaño o la localización, por escisión en quirófano.

La hemorroidectomía quirúrgica se precisa solo en una minoría de casos con enfermedad avanzada. Las indicaciones para la hemorroidectomía son el prolapso irreductible, un componente externo sustancial y el fracaso de los tratamientos más conservadores. La modalidad más habitual es la hemorroidectomía escisional, que suele efectuarse de forma ambulatoria. La hemorroidopexia con grapas es un método más moderno consistente en reseca un anillo de mucosa rectal, proximal a las hemorroides internas, empleando una grapadora circular. Esta técnica comporta menos dolor postoperatorio y un período de discapacidad más corto, pero sus inconvenientes (que incluyen una tasa más alta de recidivas que la cirugía convencional y un riesgo pequeño, aunque inquietante, de complicaciones importantes, del tipo de dolor crónico, fistula rectovaginal y sangrado por la línea de las grapas) la convierten generalmente en una alternativa menos atractiva.

generales graves y pacientes con alto riesgo de infección endovascular (p. ej., con cortocircuitos cardíacos o prótesis valvulares). Si el paciente no mejora después de la incisión y el drenaje, está indicada la revisión quirúrgica inmediata, ya que puede existir un absceso residual que siga requiriendo drenaje.

Fístula anal

EPIDEMIOLOGÍA

Una fístula anal, que es la forma crónica de un absceso perianal en la que el trayecto de la glándula anal infectada a la cavidad del absceso no cicatriza adecuadamente, puede registrarse en el 30-50% de los pacientes después de un absceso perianal.³ Esto suele manifestarse por uno o más trayectos crónicos desde el conducto anal hasta la piel perianal. La incidencia de las fístulas anales se aproxima a 8,6 por 100.000. Las fístulas son 2 o 2 veces más comunes en el sexo masculino.

BIOPATOLOGÍA

Después del drenaje de un absceso perianal, el orificio interno –el lugar de la línea dentada en el que se originó la glándula infectada– puede mantenerse permeable, dejando un foco de infección recurrente, así como un trayecto desde la glándula anal interna hasta la cavidad de absceso y su sitio de drenaje. Las fístulas anales múltiples o atípicas obligan a sospechar el diagnóstico de enfermedad de Crohn, que puede ser confinado a la región perianal en un 10% de las ocasiones.

Las fístulas anales se caracterizan por su relación con el complejo esfinteriano. La fístula más sencilla y frecuente (aproximadamente 70%) es la interesfinteriana, situada en el plano entre los músculos esfínteres interno y externo. Las fístulas transesfinterianas (aproximadamente 20-25%), que atraviesan los esfínteres interno y externo, se clasifican como bajas, si solo atraviesan la parte distal del esfínter externo, o altas, si atraviesan las porciones más proximales del esfínter externo. Las fístulas supraesfinterianas se originan en la línea dentada y saltan sobre todo el complejo esfinteriano. Las fístulas extraesfinterianas poseen orificios internos alejados de la línea dentada; la mayoría se origina a partir de un absceso pélvico causado por una rotura apendicular (cap. 133), diverticulitis (cap. 133) o enfermedad de Crohn (cap. 132). La fístula en herradura tiene orificios externos que se sitúan a ambos lados del plano sagital medio; en general, dispone de una abertura interna única en la parte posterior de la línea media.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las fístulas anales se presentan a veces como abscesos recurrentes en el mismo lugar que el original o como un drenaje purulento persistente, y en ocasiones intermitente, de una zona abscesificada que no termina de curar. Algunos pacientes creen que la zona lleva varias semanas o más curada antes de experimentar la misma sensación de «forúnculo» (boil) en la zona, con rotura espontánea y alivio de los síntomas.

El diagnóstico de la fístula anal se establece por la historia clínica y por la visualización de un orificio externo en la piel perianal. A veces se palpa el trayecto fibroso de la fístula desde la piel hasta el conducto anal. En otras ocasiones se ve un orificio interno en la anoscopia, pero no es necesario identificarlo para efectuar el diagnóstico de sospecha.

Absceso perianal

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Diversos espacios superficiales y profundos, alrededor del recto y del conducto anal, contienen normalmente tejido areolar laxo que puede constituir un espacio potencial de infección perianal. El absceso perianal es una enfermedad frecuente, pero no se ha documentado bien su incidencia. Cerca del 80% de los abscesos perianales son producidos por infecciones de las glándulas anales que llegan hasta la piel; no obstante, otras causas son las infecciones simples de la piel, los traumatismos, la enfermedad inflamatoria intestinal, la cirugía anorrectal, las neoplasias malignas y la inmunodepresión.²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los enfermos acude refiriendo dolor y edema perianales con o sin eventos antecedentes como traumatismo. En la mayor parte de las ocasiones se aprecia eritema localizado, dolor con la palpación y fluctuación en la exploración física. Sin embargo, estos signos suelen faltar en abscesos en ciertas localizaciones, como el absceso interesfinteriano en el plano situado entre los músculos esfínterianos interno y externo, así como los localizados en el supraelevador e isquiorrectal profundo. Estos abscesos se sospecharán aún por los antecedentes de dolor progresivo y fiebre y por el dolor perianal durante la palpación en el examen físico.

Como ocurre con cualquier trastorno anal que provoca dolor agudo, se debe evitar, en principio, el tacto rectal. De la misma manera, está contraindicada la instrumentación en la consulta con un anoscopio o proctoscopio, porque estas exploraciones ocasionan un intenso dolor y aportan normalmente poca o ninguna información diagnóstica. Si no se establece la causa del dolor agudo en la consulta, está indicada una exploración inmediata bajo anestesia. La tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) o la ecografía endorrectal pueden proporcionar una información valiosa, particularmente en entornos de enfermedad oculta, recurrente o compleja.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del absceso perianal consiste en la incisión y drenaje inmediatos, generalmente en régimen ambulatorio. Los abscesos grandes o profundos (p. ej., posnatal o en herradura) se exploran mejor en el quirófano bajo sedación. Tras incisión y drenaje, los antibióticos (p. ej., 7 días de metronidazol oral, 500 mg cada 8 h, y ciprofloxacino, 500 mg cada 12 h, además de la atención estándar) pueden reducir la tasa de formación de fístula subsiguiente. Los antibióticos se recomiendan especialmente en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con el VIH mal controlada o con diabetes mellitus, receptores de trasplantes y pacientes sometidos a quimioterapia), pacientes con celulitis extensa o síntomas

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de las fístulas anales es quirúrgico. Muchas fístulas se curan dejándolas abiertas para que desaparezca el foco original de infección del orificio interno. El trayecto fistuloso cura de forma secundaria. No obstante, esta técnica separa el músculo esfínteriano y aumenta el riesgo de incontinencia fecal en función de la cantidad de músculo dañado. En general, las fístulas interesfinterianas y transesfinterianas bajas se pueden dejar abiertas de un modo seguro si el paciente tiene una continencia basal normal y no existen factores predisponentes a la diarrea (p. ej., colitis) o recidiva de las fístulas (p. ej., enfermedad de Crohn). El mecanismo anterior del esfínter es relativamente corto y está expuesto a lesión que sigue al parto vaginal; por eso, la fistulotomía de fístulas anteriores debe barajarse con cuidado en las mujeres.

Si se reconoce una fístula alta o compleja, el primer paso suele consistir en la colocación de un sedal, sutura u otro material (en la actualidad, un bucle vascular de Silastic) que se pasa a través del trayecto fistuloso fuera del ano y se fija sobre sí mismo. El sedal garantiza que el orificio externo de la fístula no cicatrizará sobre él, con lo que las probabilidades de recidiva del absceso disminuyen mucho. Al cabo de unas semanas, el trayecto suele haber cicatrizado alrededor del sedal y se torna fibrótico; las modalidades de tratamiento para eliminar el orificio interno comprenden la reparación endorrectal con colgajo de avance y la ligadura del trayecto fistuloso interesfinteriano. Como las fístulas asociadas a la enfermedad de Crohn tienden a ser múltiples y recidivantes, se evita la fistulotomía, salvo en las fístulas más superficiales. En general, los pacientes con enfermedad de Crohn son los que más se benefician de los sedales de drenaje a largo plazo y del tratamiento conservador de la enfermedad de base (fig. 136-3).



FIGURA 136-3. Fístulas de la enfermedad de Crohn. Hay varios sedales de Silastic con diversos trayectos adicionales de drenaje y signos de la cirugía previa.



FIGURA 136-4. Fisura anal. Este desgarro longitudinal se produce justo dentro del margen anal.

Fisura anal

EPIDEMIOLOGÍA

Las fisuras anales pueden producirse a cualquier edad, pero suelen afectar a adultos jóvenes. La distribución por sexos es equivalente.

BIOPATOLOGÍA

La fisura anal, que es un desgarro longitudinal o una ulceración del anodermo, se produce justo dentro de los márgenes anales (fig. 136-4). La fisiopatología de las fisuras anales se basa en la hipertonia del esfínter anal interno. Las fisuras anales se dan de forma característica en la línea media, casi siempre en el plano posterior, si bien el 15% se sitúan delante o delante y detrás. Las fisuras que se salen de la línea media pueden representar una fisura habitual, pero suelen exigir exploración bajo anestesia con la toma de muestras para cultivo, biopsia y examen anatomopatológico para descartar otras causas como un cáncer anal, enfermedad de Crohn, sífilis, infección por el VIH, leucemia o tuberculosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con fisuras anales suelen acudir con dolor que sigue a un brote de estreñimiento o un período de diarrea excesiva. El enfermo refiere un dolor anal intenso con la deposición que persiste durante horas o incluso hasta que se exagera con la siguiente defecación. En ocasiones se produce un sangrado leve rojo brillante, casi siempre en forma de estrías sobre la deposición o el papel higiénico. Así como la fisura anal aguda es una hendidura superficial de la piel perianal y el anodermo, la fisura anal crónica, que debe persistir, por definición, entre 6 y 8 semanas, como mínimo, se asocia a una hemorroide «centinela» (así llamada porque su presencia debe señalar la existencia de una fisura) y una papila anal hipertrofiada justo proximal a la fisura de la línea dentada, así como lagrimeo y ulceración más extensos. Las fisuras consolidadas pueden tener márgenes fibróticos con «bordes enrollados» del anodermo y fibras visibles del esfínter anal interno en su base.

La mayoría de las fisuras se detectan con facilidad en la exploración física aplicando una tracción antagónica en las nalgas. En general, no se precisa ninguna exploración adicional cuando se detecta una fisura anal clásica. En principio, el tacto rectal y la endoscopia deben diferirse hasta que el paciente se haya curado para no causarle dolor. De todas maneras, hay que aconsejar al paciente una sigmoidoscopia flexible posterior para descartar lesiones proximales.

TRATAMIENTO

Tto

Todos los tratamientos se dirigen contra la hipertonia del esfínter anal interno. Cerca del 40% de las fisuras cura con la suplementación de fibras y el aumento del aporte de líquidos, incluida la gran mayoría de fisuras agudas. Se recomienda, asimismo, la toma de baños de asiento para el alivio sintomático, sobre todo que sigue a la deposición.

Existen dos modalidades farmacológicas que potencian el efecto de la dieta y los baños de asiento: los relajantes esfinterianos por vía tópica y la inyección de toxina botulínica. La nitroglicerina tópica (0,2-0,8%) o un bloqueante tópico de los canales de calcio, como el gel de diltiacem (2%), aplicado externamente alrededor del orificio anal de dos a cuatro veces al día, reducen el tono del

esfínter y suelen facilitar la curación. Estos dos fármacos poseen una eficacia parecida, pero la nitroglicerina tiene un inconveniente porque produce cefalea, aturdimiento o síncope por vasodilatación generalizada en un 25% de los casos. Parece que la inyección de toxina botulínica en el esfínter anal interno favorece la cicatrización, con tasas de recidiva similares a las de los tratamientos tópicos. En general, estas medidas más conservadoras, por desgracia, apenas mejoran los resultados del placebo a la hora de curar las heridas crónicas y la mitad de los enfermos experimenta recidivas.

Si fracasa el tratamiento conservador o si el enfermo no es capaz de cumplirlo, una medida adecuada y generalmente segura, fácil de ejecutar bajo anestesia local por vía ambulatoria, es la esfinterotomía interna lateral. La recuperación después de una esfinterotomía interna lateral es rápida y en más del 90% de los casos se produce la curación de la fisura. La esfinterotomía, como tratamiento de primera línea, proporciona tasas más altas de curación, menos recaídas y menos efectos secundarios que la nitroglicerina por vía tópica, así como menos síntomas, mayor satisfacción y ninguna diferencia en la continencia a largo plazo. No obstante, un porcentaje pequeño de pacientes sometidos a esfinterotomía sufre escapes leves o incluso incontinencia franca. Así pues, la esfinterotomía debe «personalizarse» para ajustar la cantidad de esfínter anal interno, de acuerdo con el tamaño de la fisura y la cantidad total de esfínter anal interno, de modo que pueda mantenerse el suficiente músculo esfinteriano. Cuando estos pacientes presentan fisuras resistentes al tratamiento, un ensayo de inyección de toxina botulínica, potencialmente en unión de un relajante esfinteriano tópico, es con frecuencia una buena alternativa.

Prurito anal

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia notificada del prurito anal varía desde el 1 hasta el 5% en la población general y probablemente sea mucho mayor. Los hombres suelen afectarse más que las mujeres (4:1), y el trastorno es más habitual entre la cuarta y sexta décadas de la vida. El prurito primario o idiopático da cuenta del 50 al 90% de todos los casos de prurito anal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El prurito anal o picor perianal es un síntoma muy frecuente, pero no constituye ninguna enfermedad en sí misma. La causa más habitual probablemente sea la falta de higiene perianal, exacerbada muchas veces por el rascado que produce excoriación de la piel y más inflamación. Entre las causas secundarias cabe citar las enfermedades dermatológicas, infecciosas, generalizadas y de la parte baja del tubo digestivo, así como los irritantes locales. Algunas de estas fuentes son las hemorroides con prolapso, las fístulas anales, la incontinencia anal y enfermedades específicas de la piel como la dermatitis de contacto, la psoriasis, el liquen escleroso, las neoplasias intraepiteliales escamosas (anteriormente llamada enfermedad de Bowen) y la enfermedad de Paget perianal (adenocarcinoma intraepidérmico).

El diagnóstico suele basarse en la anamnesis —picor refractario a pesar del ensayo de varios medicamentos que no precisan receta— y en la exploración física, con la que se descartan otros focos evidentes de prurito.⁴ La intensidad de este trastorno se clasifica como estadio 0, piel normal; estadio 1, piel eritematosa e inflamada; estadio 2, piel liquenizada; y estadio 3, piel liquenizada, así como arrugas toscas y, a menudo, ulceraciones.

TRATAMIENTO

Tto

El ensayo terapéutico de tratamiento sintomático empírico surte efecto en más del 90% de los casos. Las modalidades pasan por una mejora de la higiene, la evitación de los alérgenos de contacto potenciales (p. ej., jabones y tratamientos tópicos accesibles sin receta) y el uso de talco para absorber la humedad excesiva o una crema de barrera como el óxido de cinc. El rascado mecánico perpetúa el ciclo de inflamación y debe evitarse en todos los casos. Algunos enfermos mejoran absteniéndose de ciertos alimentos, incluidas las bebidas con cafeína, alcohol, leche, chocolate y tomates. Los esteroides tópicos de acción débil, como la hidrocortisona al 1%, resultan en ocasiones valiosos, y los preparados más potentes de esteroides suelen ser contraproducentes y deben evitarse si no existe una indicación dermatológica específica. La colocación de un trocito de algodón absorbente en el margen anal ayuda a eliminar la humedad y recoger el material drenado antes de que establezca contacto prolongado con la piel. Otras medidas complementarias son el secado de la piel perianal con un secador de pelo después del baño y la sustitución del papel higiénico por toallitas hipoalergénicas sin detergentes, desodorantes o alcohol. Hay que obtener biopsias de la piel y consultar al dermatólogo si se sospecha un trastorno dermatológico primario o si la irritación perianal no cura con el tratamiento conservador.

Incontinencia fecal

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La emisión involuntaria de heces o ventosidades es un problema relativamente frecuente que, cuando es intenso, lleva a la marginación y la debilitación social. Cerca del 2% de los estadounidenses refiere síntomas de incontinencia, y la prevalencia es más común en mujeres y considerablemente mayor entre los enfermos que acuden a atención primaria o al especialista en gastroenterología.⁵ Casi la mitad de los pacientes estadounidenses que viven en residencias de ancianos sufre incontinencia fecal. Ciertos factores, como la vergüenza, la negación y el grado de los síntomas, impiden determinar la prevalencia verdadera. Los pacientes que presentan incontinencia fecal suelen padecer también incontinencia urinaria (cap. 23), y hasta el 25% de las mujeres con incontinencia fecal presenta, al menos, un trastorno asociado del suelo de la pelvis.

La continencia normal depende de la interacción coordinada entre varias vías neurales diferentes y las estructuras pélvicas y perineales. Además, algunos factores, como la motilidad intestinal, la consistencia de las heces, la eficacia en la deposición, el estado cognitivo y la integridad del esfínter intervienen en la regulación normal. La alteración esfinteriana asociada al parto vaginal es una causa frecuente que afecta, de ordinario, a las mujeres jóvenes; muchas mujeres incontinentes que acuden en etapas posteriores de la vida sufren una lesión del esfínter que ya no pueden compensar. Otras causas de incontinencia son el fecaloma, la lesión quirúrgica o traumática del esfínter, el prolapso rectal, los trastornos neurológicos (p. ej., neuropatía diabética, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, lesión cerebral o medular), diarrea crónica, demencia, alteración de la movilidad y acceso dificultado a los aseos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La incontinencia es un síntoma y no una enfermedad, por lo que el diagnóstico se basa exclusivamente en la anamnesis. La evaluación concreta del enfermo con incontinencia puede abarcar una manometría anal, la ecografía anal, pruebas del nervio pudiendo y

la defecografía. La ecoendoscopia anal, generalmente una prueba útil, delimita con exactitud la anatomía del esfínter y detecta sus defectos de manera fiable. Algunos enfermos con incontinencia fecal pueden sufrir trastornos asociados, como una evacuación alterada, el prolapso de estructuras pélvicas o la incontinencia urinaria, por lo que se procederá al estudio uroginecológico cuando proceda.

TRATAMIENTO

Tto

La incontinencia leve suele responder con adición de un suplemento de fibra para hacer las heces menos líquidas y el uso de un preparado antiperistáltico, como la loperamida (2 a 4 mg hasta cuatro veces al día) para tratar la diarrea. A veces, también la biorretroalimentación surte efecto.⁶

Si el sujeto presenta alteración esfinteriana, se suele observar una mejoría considerable tras la reparación quirúrgica (fig. 136-5). Otra alternativa es la estimulación del nervio sacro, que requiere introducción de una derivación eléctrica en el agujero S3 e implantación de un estimulador eléctrico. La estimulación del nervio sacro es sumamente eficaz frente a la incontinencia fecal: el 40% de los pacientes recupera la continencia y otro 45% obtiene una mejoría al cabo de 36 meses. Otra posible futura modalidad menos cruenta, que no requiere implante es el uso de estimulación del nervio tibial posterior.

Si el paciente sufre un defecto del esfínter, una opción es la estimulación del nervio sacro y otra la inyección transanal de dextranómero de ácido hialurónico esterilizado bajo la mucosa. Estas inyecciones aportan volumen al tejido perianal y facilitan su coaptación. En consecuencia, el tratamiento con inyección es más eficaz en pacientes con una pequeña cantidad de fugas y sin pérdida completa del control de las deposiciones. Después de dos sesiones terapéuticas, con cuatro inyecciones cada una, la incontinencia fecal reportada disminuye en un 50%, pero muchos pacientes precisan una repetición de las inyecciones. Este tratamiento no se aplicará a pacientes inmunodeprimidos o que hayan recibido radioterapia con anterioridad, ni a aquellos con prolapso rectal o con enfermedad inflamatoria intestinal.

Se barajará la creación de un orificio de colostomía si el paciente sufre una incontinencia refractaria grave. A pesar del rechazo inicial, casi todos los pacientes recuperan el control de la función intestinal y refieren una mejoría considerable de la calidad de vida.

Prolapso rectal

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El prolapso rectal es la protrusión de todo el espesor del recto más allá del esfínter anal. Se da en el 1% de los adultos mayores de 65 años, y las mujeres representan cerca del 90% de los casos. El prolapso está producido por una invaginación rectal interna que acaba acentuándose y luego progresa para que todo el grosor de la pared rectal protruya al exterior. Los factores de riesgo son la multiparidad, los antecedentes de cirugía pélvica, un índice de masa corporal más alto, la diarrea o el estreñimiento crónicos con esfuerzos significativos, los trastornos del tejido conectivo y las enfermedades neurológicas. Los prolapso no corregidos también se siguen, con frecuencia, de incontinencia fecal por el estiramiento mecánico del complejo esfinteriano que ocasiona una lesión de los nervios pudendos por distensión, con pérdida franca de material fecal cuando la mucosa rectal se prolapsa externamente.



FIGURA 136-5. Algoritmo para la incontinencia fecal. (Adaptado de Madoff RD, Parker SC, Varma MG, Lowry AC. Fecal incontinence in adults. *Lancet*. 2004;364:621-632.)



FIGURA 136-6. Prolapso de la mucosa rectal. La manifestación clínica fundamental del prolapso rectal es una masa que protruye desde el recto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La manifestación clínica principal del prolapso rectal es la masa que protruye a través del recto (fig. 136-6).⁷ La protrusión se produce en general con la deposición, pero, a medida que pasa el tiempo, también puede aparecer con la tos o el estornudo y, al final, de manera espontánea. Cerca del 75% de los pacientes refiere molestias leves de incontinencia fecal y del 15 al 65% síntomas de «estreñimiento», a menudo provocados por tentativas vanas para evacuar el recto invaginado. Otros síntomas asociados son la secreción crónica de mucosidad, las molestias pélvicas y el sangrado leve. Rara vez el enfermo acude por un prolapso incarcerado o estrangulado que exige una intervención urgente.

El diagnóstico del prolapso rectal se confirma en la exploración física. El prolapso de todo el espesor, caracterizado por pliegues concéntricos de mucosa en el recto, debe separarse del prolapso circunferencial de la mucosa, que se distingue por los pliegues radiales. El prolapso se detecta, a menudo, de manera óptima pidiendo al paciente que realice un esfuerzo de defecación en la taza del retrete. Los estudios complementarios no modifican, en principio, el tratamiento, pero la colonoscopia debe realizarse para ayudar a descartar otras lesiones. La defecografía se utiliza principalmente para el diagnóstico de la invaginación rectal interna y las alteraciones asociadas del suelo de la pelvis, como el rectocele y el enterocele.

TRATAMIENTO

Tto

Las medidas conservadoras no corrigen el prolapso rectal, por lo que solo se plantearán para los pacientes con prolapso leve y mínimamente sintomáticos o que no pueden someterse a la cirugía. Las técnicas quirúrgicas siguen uno o ambos principios básicos de reparación del prolapso: fijación del recto al sacro y resección o plicatura del intestino redundante. Los abordajes transabdominal (laparoscópico o abierto, con malla o sin ella) y transperineal ofrecen resultados favorables, si bien la vía abdominal se asocia a tasas de recidiva a largo plazo más bajas. Además del tradicional abordaje posterior de la rectopexia, la rectopexia ventral con malla (biológica o no absorbible) implica movilización en sentido anterior del recto, sutura a este de la malla, también en sentido anterior, y, a continuación, fijación de la malla al sacro. La rectopexia ventral ayuda a corregir los rectoceles y, potencialmente, se asocia a menos estreñimiento postoperatorio.⁸

Virus del papiloma humano

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El virus del papiloma humano (VPH), que produce la infección más frecuente transmitida por vía sexual, es una causa de displasia y cáncer del ano. Cerca de 40 subtipos del VPH causantes de infecciones anogenitales se dividen en tipos de bajo riesgo (p. ej., 6 y 11), causantes de verrugas anales (condiloma acuminado), y tipos de alto riesgo (p. ej., tipos 16, 18 y 33), causantes de displasia y cáncer del ano. La infección por el VPH se asocia a cánceres del cuello uterino, vulva, vagina y pene y algunos enfermos presentan displasia o cáncer asociados al VPH en varios lugares. Aproximadamente el 90% de los cánceres anales obedece a la infección por el VPH.

La incidencia del cáncer anal está aumentando sin cesar desde 0,6 por 100.000 habitantes en 1973 hasta 1 por 100.000 en 2001 y 1,8 por 100.000 en 2014. Solo en EE. UU., se calcula que en la actualidad cada año 8.200 personas desarrollan cáncer de ano y que aproximadamente 1.100 morirán por esta causa.⁹ Estas tendencias epidemiológicas se han atribuido a un incremento especialmente rápido de los cánceres anales entre hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, sobre todos los infectados



FIGURA 136-7. Condiloma anal. Puede darse en forma de verrugas aisladas o como una masa confluente.

por el VIH. La prevalencia de la infección anal por el VPH, incluidos los serotipos de alto riesgo, es alta en las poblaciones de riesgo (trabajadores del sexo, adictos a drogas por vía intravenosa, receptores de trasplantes, hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, y hombres y mujeres infectados por el VIH). Además, la displasia anal es habitual en las poblaciones de riesgo, como lo refleja la prevalencia de displasia anal de alto grado, del 30 al 50%, entre los hombres seropositivos (VIH) que mantienen relaciones sexuales con otros hombres y recibieron atención en las consultas especializadas de Nueva York y San Francisco. Otros factores de riesgo asociados a displasia y cáncer de ano son los antecedentes de displasia o neoplasia maligna genital (cuello uterino, vagina y vulva) relacionada con el VPH, las enfermedades previas contagiadas por vía sexual, el coito con recepción anal, la presencia de varias parejas sexuales y el consumo de cigarrillos.

Verrugas anales

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las verrugas anales pueden manifestarse en la piel perianal y dentro del conducto anal. Son lesiones elevadas, epitelizadas (cuando salen al exterior) y de base estrecha. El espectro de aspecto de dichas lesiones varía de verrugas individuales dispersas a una masa de verrugas confluente (fig. 136-7).

TRATAMIENTO

Tto

Las verrugas externas se tratan con podofilina o imiquimod por vía tópica, pero las extensas suelen precisar escisión quirúrgica o fulguración. Las verrugas no tratadas rara vez evolucionan hacia tumores de Buschke-Löwenstein, es decir, condiloma acuminado gigante, localmente invasivo, que contiene a menudo cáncer *in situ* o invasivo. Las verrugas anales, sobre todo las de los pacientes de alto riesgo, auguran un alto riesgo de recidiva, que puede progresar a displasia y cáncer anal,⁹ y suelen precisar varios tratamientos para su erradicación.

Cáncer anal

El cáncer anal es casi siempre manifestación de infección por el virus del papiloma humano (VPH) (cap. 349), en especial por los VPH 16 y 18.¹⁰ Otros cánceres anales significativos, aunque menos frecuentes, son el adenocarcinoma, el melanoma y la enfermedad de Paget.

El cáncer anal es un trastorno común en la población VIH-positiva, en especial en hombres con relaciones homosexuales. En EE. UU., el cáncer anal es casi 20 veces más frecuente en individuos VIH-positivos que en la población no infectada por el virus. No obstante, su incidencia ha ido disminuyendo, en torno a un 7% anual, desde 2008,¹¹ presumiblemente por la mejora de los tratamientos antirretrovirales. Otros factores de riesgo independientes son bajos recuentos mínimos de CD4 y consumo de alcohol y tabaco.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas más frecuentes del cáncer anal son el sangrado, el dolor y la masa palpable.¹² El cáncer puede verse externamente como una masa ulcerada o palparse dentro del conducto anal. Las lesiones de displasia anal se manifiestan como verrugas anales o lesiones pigmentadas y planas o resultan invisibles a simple vista. Se visualizan de manera óptima con el microscopio anal tras la aplicación tópica de ácido acético al 3-5% (v. más adelante). Para el diagnóstico se precisa la biopsia.

La palpación minuciosa de los ganglios linfáticos inguinales es fundamental para detectar la presencia de adenopatías con repercusión clínica, pero la estadificación correcta de las neoplasias malignas del conducto anal exige una TC de tórax, abdomen y pelvis. El tamaño de la lesión primaria ha de medirse; como complemento, en algunos casos, se efectúa una ecoendoscopia anal o RM para explorar el tamaño y la profundidad de la lesión, así como la posible participación del esfínter.

La terminología del cáncer anal es compleja, pero la inmensa mayoría de los tumores (incluidos los carcinomas epidermoides, cloacógenos y basaloides) constituye variantes del carcinoma epidermoide. La terminología de las lesiones anales escamosas preinvasivas resulta aún más equívoca, pues existen diversos términos para hablar de la misma lesión histológica. Los términos *displasia anal*, *neoplasia intraepitelial anal* y *lesión intraepitelial escamosa* difieren ligeramente, pero a menudo se usan de manera indistinta. La lesión intraepitelial escamosa se divide en los grupos de bajo grado y alto grado; la neoplasia intraepitelial anal se clasifica de manera análoga como grado 1, 2 y 3; los grados 2 y 3 corresponden a lesiones de alto grado. El carcinoma epidermoide *in situ* se corresponde con la lesión intraepitelial escamosa de alto grado y la neoplasia intraepitelial anal de grado 3.

El carcinoma epidermoide del ano se clasifica en dos grupos según su localización: cánceres de los márgenes anales (se extienden desde el orificio anal en una distancia de hasta 5 cm) y cánceres del conducto anal. Los tumores que se ven externamente, pero se extienden hasta el conducto anal se consideran lesiones del conducto anal.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del paciente con displasia anal suscita controversia. Muchos expertos recomiendan el cribado y el tratamiento basándose en el aplicado al cáncer de cuello uterino (cap. 189), que es otra enfermedad asociada al VPH. El cribado de las personas de alto riesgo con tinción de Papanicolaou del ano y el estudio del ano con un microscopio de alta definición (análogo a la colposcopia del cuello uterino) se aplican cuando se observa una citología anómala. Con esta técnica se pueden identificar las lesiones displásicas y proceder a su ablación focal o tratamiento tópico con imiquimod o 5-fluorouracilo. Las tasas notificadas de respuesta completa varían de manera significativa (≈30-80%), y los efectos secundarios (dolor, irritación y ulceración) obligan a veces a retirar el tratamiento. La displasia más extensa exige la ablación en el quirófano dirigida por microscopio.

Hoy, la quimiorradioterapia es el tratamiento convencional de primera línea de cáncer epidermoide del conducto anal.¹³ Los protocolos actuales de radioterapia se basan en una radioterapia con haz externo de 45 Gy en 25 sesiones, con un refuerzo sobre el tumor primario y los ganglios inguinales afectados hasta completar una dosis total de 54 a 59 Gy. La quimioterapia convencional consiste en 5-fluorouracilo (1.000 mg/m² en 24 h, en infusión continua durante 96 h, comenzando los días 1 y 29), combinado con mitomicina C (en general, 10 mg/m² en bolo intravenoso los días 1 y 29). La resección abdominoperineal con colostomía permanente se reserva para los tumores que no responden a la quimiorradioterapia y los que recidivan. De manera análoga, la disección ganglionar inguinal solo está indicada si las adenopatías inguinales no responden a la quimiorradioterapia.

Los cánceres epidermoides tempranos del margen anal se pueden tratar mediante extirpación local si es posible obtener un margen satisfactorio sin dañar el esfínter anal y si no hay signos de propagación ganglionar. Los tumores más avanzados de los márgenes anales se tratan mediante quimiorradioterapia, según se ha descrito para los del conducto anal. La quimiorradioterapia combinada representa el tratamiento primario de la mayoría de los carcinomas epidermoides del conducto anal.

PREVENCIÓN

Además de su demostrada eficacia en la prevención de la neoplasia cervicouterina en mujeres, la vacunación contra el VPH parece ser eficaz en la prevención de las lesiones genitales externas y la neoplasia intraepitelial en hombres no infectados por el VIH. Aunque son necesarios más estudios de validación, se ha establecido que el uso de una vacuna contra el VPH redujo la neoplasia intraepitelial anal en alrededor del 50% en un ensayo aleatorizado realizado en hombres con relaciones homosexuales.¹⁴ En hombres infectados por el VIH, la vacunación contra el VPH parece segura, aunque su eficacia en la prevención de la neoplasia intraepitelial o el cáncer anales está por demostrar.¹⁵

Las actuales directrices del Advisory Committee on Immunization Practices recomiendan vacunación sistemática contra el VPH a los 11 o 12 años de edad, aunque la vacuna puede administrarse comenzando a los 9 años, tanto en niños como en niñas (cap. 15).¹⁴ La vacunación tardía está recomendada en mujeres de edades comprendidas entre los 13 y los 26 años no vacunadas previamente, en hombres de entre 13 y 21 años, y en personas que no hayan completado la serie vacunal. Para hombres de entre 22 y 26 años, la vacuna tardía contra el VPH se recomienda para los que mantienen relaciones homosexuales y para los inmunodeprimidos (incluidos los infectados por el VIH). Aunque no disponible a escala mundial, la vacuna 9-valente proporciona mayor cobertura que la tetravalente y la bivalente.

Otras enfermedades anorrectales de transmisión sexual

Algunas enfermedades de transmisión sexual (cap. 269) de la región anorrectal se dan más entre las personas que practican el coito con recepción anal. Los agentes causales habituales son *Treponema pallidum* (cap. 303), *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 283), *Chlamydia trachomatis* (cap. 302), virus del herpes simple (cap. 350) y VIH (cap. 360). Otros patógenos de transmisión sexual son *Shigella* (cap. 293), *Campylobacter jejuni* (cap. 287), *Haemophilus ducreyi* (cap. 285), *Calymmatobacterium granulomatis* (cap. 300), *Entamoeba histolytica* (cap. 331), *Giardia lamblia* (cap. 330) y *Isospora belli* (cap. 332).

La presentación es muy variable, desde un curso asintomático hasta dolor anal, prurito, secreción, fiebre, retortijones y diarrea sanguinolenta. Se requiere la sospecha clínica seguida de las pruebas específicas pertinentes para establecer el diagnóstico correcto, y el clínico debe plantearse la posibilidad de una infección simultánea. El tratamiento se dirige a la infección específica.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Brown SR, Tiernan JP, Watson AJM, et al. Haemorrhoidal artery ligation versus rubber band ligation for the management of symptomatic second-degree and third-degree haemorrhoids (HubBLE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:356-364.
- Xu L, Chen H, Lin G, et al. Transanal hemorrhoidal dearterialization with mucopexy versus open hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids: a meta-analysis of randomized control trials. *Tech Coloproctol*. 2016;20:825-833.
- Ghahramani L, Minaie MR, Arasteh P, et al. Antibiotic therapy for prevention of fistula in-ano after incision and drainage of simple perianal abscess: a randomized single blind clinical trial. *Surgery*. 2017;162:1017-1025.
- Forte ML, Andrade KE, Lowry AC, et al. Systematic review of surgical treatments for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2016;59:443-469.
- Emile SH, Elfeki HA, Youssef M, et al. Abdominal rectopexy for the treatment of internal rectal prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2017;19:O13-O24.
- Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365:1576-1585.
- Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in human immunodeficiency virus-infected adults aged 27 years or older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1339-1346.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPÁTICA

PAUL MARTIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El hígado posee diversas funciones fundamentales, como el metabolismo de los productos de los alimentos ingeridos, la producción de aminoácidos para formar proteínas, la detoxificación de los fármacos ingeridos, la conversión de las sustancias nitrogenadas presentes en el intestino en urea, la formación de factores de coagulación, el metabolismo de la bilirrubina, el procesamiento de los lípidos absorbidos por el intestino y la excreción de sus productos como bilis. El hígado también almacena glucógeno, que es una fuente de glucosa, y ayuda a controlar las infecciones bacterianas al eliminar bacterias del torrente sanguíneo. Estas diversas funciones reflejan las actividades de los hepatocitos, las células de las vías biliares denominadas colangiocitos, las células de Kupffer y los fibroblastos portales.

El hígado posee un aporte sanguíneo doble: el 70% proviene de la vena porta, encargada del drenaje del intestino, y el resto depende de la arteria hepática. Tras la llegada al hígado, la sangre portal rica en nutrientes pasa a través de los sinusoides hepáticos en contacto estrecho con los hepatocitos que los tapizan antes de drenar en la vena hepática. Los hepatocitos detoxifican, metabolizan y sintetizan los productos de la digestión. La bilirrubina, que es producida por la degradación de los eritrocitos y de otras hemoproteínas por las células reticuloendoteliales principalmente en el hígado y el bazo, es transportada a los hepatocitos unida a la albúmina, y es solubilizada por los hepatocitos para la excreción biliar.

Las hepatopatías pueden causar pérdida de la actividad hepatocelular, con disminución de las funciones de síntesis, excreción y detoxificación. La disfunción hepatocítica resulta en la alteración de la producción de factores de coagulación, albúmina y otras proteínas, así como en la disminución de la producción endógena de lípidos. La lesión hepatocítica de diferentes etiologías, como virus, alcohol, enfermedades autoinmunitarias o toxicidad farmacológica, se acompaña de la salida de enzimas celulares a la circulación sistémica (cap. 138). La coagulopatía, la disminución de la albúmina sérica y la hiperbilirrubinemia se observan en las lesiones hepatocelulares más graves. La hipertensión portal se debe a la alteración del flujo sanguíneo intrahepático de baja presión desde la circulación portal a la circulación venosa sistémica, debida a la fibrosis hepática. La hipertensión portal da lugar a la acumulación de ascitis abdominal y al desarrollo de colaterales venosas portosistémicas con derivación portosistémica, lo que resulta en la formación de varices y encefalopatía hepática. Las patologías vasculares, como la trombosis de la vena porta, pueden producir hipertensión portal sin enfermedad hepática parenquimatosa.

La diversidad de las funciones hepáticas, su complicada vasculatura y su íntima relación con el árbol biliar contribuyen a las manifestaciones divergentes de la enfermedad hepática. A menudo, el motivo de consulta indica si la causa es difusa, como una hepatitis viral aguda con daño extenso de los hepatocitos manifestada por malestar general o fatiga, o localizada, por ejemplo, una obstrucción biliar por un cálculo en el colédoco manifestada como un dolor abdominal intenso. Los pacientes pueden presentar numerosos síntomas, como náuseas y anorexia, debido a enfermedades hepatocelulares, acompañados de molestias en el hipocondrio derecho debido al estiramiento de la cápsula hepática por la inflamación y el edema de las células parenquimatosas. Los pacientes con hepatopatías más avanzadas, como la cirrosis descompensada (cap. 144), pueden presentar disfunción hepatocítica sustancial con ictericia y coagulopatía, además de hipertensión portal con ascitis y varices hemorrágicas sangrantes. Muchos de los pacientes que presentan síntomas o signos hepáticos pueden presentar enfermedades extrahepáticas; por ejemplo, un hígado agrandado y doloroso a la palpación puede deberse a enfermedades sistémicas, como insuficiencia cardíaca con congestión hepática, en vez de a una enfermedad hepática primaria. En los pacientes cirróticos, la presentación inicial de una hepatopatía no diagnosticada previamente puede ser una complicación importante, como una hemorragia varicosa, que a su vez puede precipitar una encefalopatía hepática y otras características de la descompensación hepática franca.

HISTORIA

Los pacientes con hepatopatías solicitan asistencia médica por diversos motivos, desde el descubrimiento accidental de alteraciones de las pruebas bioquímicas hepáticas hasta la cirrosis descompensada. Muchos de los síntomas relacionados con las enfermedades hepáticas, como el cansancio, son inespecíficos, por lo que a no ser que la enfermedad hepática se considere en el diagnóstico diferencial, el reconocimiento del origen hepático de estos síntomas puede verse retrasado.

En la práctica clínica, las enfermedades hepáticas asintomáticas se manifiestan con frecuencia como alteraciones en las pruebas bioquímicas hepáticas durante el estudio para contratar un seguro de vida, una exploración física anual o un intento de donación de sangre.¹ Es importante preguntar cuándo se han hecho análisis bioquímicos hepáticos para determinar si la disfunción hepática es de larga evolución o más reciente. En un paciente con disfunción hepática se debe preguntar acerca de la presencia de malestar general, anorexia, cansancio y cambios en el peso corporal. La ictericia (cap. 138) es la manifestación evidente de una posible hepatopatía. Antes que la ictericia escleral, los pacientes pueden notar que sus deposiciones son más claras o su orina más oscura. La ausencia de estos cambios sugiere que la hiperbilirrubinemia no conjugada se debe a hemólisis en vez de una hepatopatía intrínseca. No es infrecuente que un paciente no se dé cuenta de su ictericia hasta que esta es percibida por otras personas.

El dolor abdominal (cap. 123) relacionado con las hepatopatías puede tener diversas causas. Los cálculos biliares sintomáticos (cap. 146) pueden manifestarse con un cuadro agudo de molestias importantes en el epigastrio o en el hipocondrio derecho, a menudo tras una comida copiosa y asociado frecuentemente con náuseas y vómitos. El dolor a menudo es continuo en vez de tipo cólico y puede irradiarse extensamente, incluso al tórax o a la espalda. Un paciente puede no ser capaz de lograr una postura que alivie el dolor, que puede durar varias horas. El dolor más persistente, especialmente si se asocia con pérdida de peso e ictericia, debe suscitar la sospecha de que la obstrucción del conducto biliar se debe a una neoplasia maligna. El dolor también es frecuente en las hepatopatías parenquimatosas en ausencia de enfermedad de las vías biliares. Muchos pacientes con enfermedades hepatocelulares crónicas, como la hepatitis C crónica (cap. 140) o las hepatopatías grasas no alcohólicas (cap. 143), presentan molestias vagas en el hipocondrio derecho que no se asocian con factores agravantes o mitigantes particulares. El dolor abdominal, que puede ser grave, también es frecuente en las hepatitis virales agudas (cap. 139), así como en la congestión hepática que se debe a la hipertensión retrógrada en la insuficiencia cardíaca o en la oclusión de la vena hepática, como en el síndrome de Budd-Chiari (cap. 134).

El cansancio, la anorexia y el malestar general pueden estar presentes tanto en las hepatopatías agudas como en las crónicas. En las agudas, como en la hepatitis viral aguda (cap. 139), las hepatopatías inducidas por fármacos (cap. 141) o la presentación aguda de una hepatitis autoinmunitaria (cap. 140), los pacientes pueden presentar cansancio importante, náuseas y malestar general con pérdida de apetito y una gran pérdida de peso asociada. El asco a los cigarrillos se considera una característica de la hepatitis viral aguda. El cansancio también es importante en las hepatopatías crónicas, como en la hepatitis C crónica (cap. 140). El prurito es una característica destacada de las enfermedades colestásicas, como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante o las reacciones farmacológicas colestásicas, en especial cuando los pacientes presentan una ictericia franca; sin embargo, el prurito también se presenta en las hepatopatías parenquimatosas crónicas, principalmente en la hepatitis C crónica y en la hepatitis viral aguda. La facilidad para las equimosis en los pacientes con hepatopatías refleja la coagulopatía y la trombocitopenia.

En un paciente con disfunción hepática, la fiebre se observa en los pródromos de la hepatitis A aguda, así como en la hepatitis alcohólica y en las hepatopatías de origen farmacológico. En un paciente en el que se sospeche una obstrucción biliar, la fiebre sugiere una colangitis bacteriana o una colecistitis aguda. En un paciente con hepatopatía, lo más frecuente es que la ascitis sea un signo de cirrosis e hipertensión portal. Los pacientes refieren un aumento de perímetro abdominal, que puede verse precedido por edema en los tobillos. La ganancia de peso debida a la retención de líquidos puede verse enmascarada por la pérdida concomitante de masa muscular. La aparición de ascitis en ausencia de antecedentes de hepatopatía sugiere una patología vascular, como la oclusión de la vena hepática (cap. 134), o una causa no hepática de ascitis, como el síndrome nefrótico o la insuficiencia cardíaca. La acumulación de ascitis en un paciente con una hepatopatía puede ser sutil, con un aumento lentamente progresivo de la circunferencia de la cintura, o puede ser más rápida, como en los pacientes cirróticos que reciben líquidos de reanimación tras sufrir una hemorragia gastrointestinal. Aunque la ascitis en un paciente con una enfermedad hepática implica la presencia de cirrosis, la ascitis también puede complicar las hepatopatías agudas graves, como la hepatitis alcohólica y la hepatitis viral, en las que sugiere un mal pronóstico.

La encefalopatía hepática (cap. 144), un trastorno neuropsiquiátrico de los pacientes con enfermedades hepáticas, puede presentarse con manifestaciones que oscilan desde las alteraciones cognitivas leves al coma profundo. Entre los síntomas precoces se encuentran las alteraciones de los patrones del sueño, con insomnio nocturno y somnolencia durante el día. La encefalopatía más avanzada puede dar lugar a alteraciones de la memoria, confusión y dificultad para acometer las tareas cotidianas. Sin embargo, la aparición reciente de confusión o coma en un paciente con hepatopatía no siempre debe atribuirse a un cuadro de encefalopatía hepática hasta que no se hayan descartado otras causas, como la sobredosis de sedantes o un hematoma subdural. Los factores precipitantes importantes de la encefalopatía hepática en un paciente cirrótico son la hemorragia gastrointestinal, la infección bacteriana (p. ej., peritonitis bacteriana espontánea), los desequilibrios electrolíticos y la insuficiencia renal, que deben ser excluidos durante la evaluación clínica inicial. En un paciente con insuficiencia hepática aguda, el coma debido a edema cerebral puede ser indistinguible de la encefalopatía

hepática avanzada, a no ser que la elevación de la presión intracraneal produzca un edema de papila.

La hemorragia gastrointestinal debida a varices suele ser abundante y a menudo es de comienzo repentino. Clásicamente cursa con hematemesis o melenas (cap. 126) y frecuentemente la hipotensión postural coexistente o el presíncope indican una importante pérdida de sangre. El aumento de la concentración de proteínas en el intestino puede causar un cuadro de encefalopatía hepática. Aparte de las varices, se debe considerar la gastropatía portal como otra causa de hemorragia gastrointestinal en los pacientes con hepatopatías (cap. 126).

FACTORES DE RIESGO DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Un aspecto importante de la historia clínica es la identificación de los posibles factores de riesgo de las enfermedades hepáticas. La historia debe incluir una serie de preguntas dirigidas acerca del consumo de alcohol, incluyendo la frecuencia y el patrón del consumo (cap. 30). Se debe indagar acerca de la edad de inicio del consumo de alcohol y si dicho consumo ha aumentado con el tiempo. También debe preguntarse a los familiares acerca de su percepción de la ingesta alcohólica del paciente y si esta ha causado dificultades en las relaciones personales o en el rendimiento laboral. Otros datos indicativos del consumo abusivo de alcohol son las condenas por conducir bajo sus efectos, los accidentes con vehículos de motor y los síntomas físicos de dependencia del alcohol (cap. 30). Puede ser preciso realizar preguntas con más cautela para conocer si el paciente utiliza drogas ilegales, debido especialmente al rechazo social de estas actividades. No es infrecuente que un paciente en el que se sospeche una hepatitis viral admita fumar marihuana o esnifar cocaína, pero no utilizar drogas por vía intravenosa. Con la mayor frecuencia diagnóstica de hepatopatías grasas no alcohólicas como causa de disfunción hepática (cap. 143), se debe valorar la presencia de enfermedades coexistentes, como la diabetes mellitus, la hiperlipidemia o la ganancia de peso.²

Se debe valorar la ingesta de fármacos, con receta médica o sin ella, ya que la hepatopatía inducida por estos es una causa importante de disfunción hepática aparentemente criptógena y no se limita a los fármacos con finalidad terapéutica (cap. 141).³ Cada vez aumenta más el consumo de productos de herbolario y «naturales» (cap. 34) para remediar diversas enfermedades, y los pacientes pueden olvidar mencionar su uso porque no consideran que estos productos presenten efectos secundarios o pueden percibir que el médico no aprueba su utilización. Al igual que ocurre con el alcohol, es importante cuantificar la cantidad de medicación ingerida y a lo largo de cuánto tiempo. Los antecedentes sociales deben incluir detalles acerca de viajes recientes y contacto con pacientes con hepatitis viral, ya sea en el ámbito laboral, familiar o mediante relaciones sexuales. También es importante preguntar acerca de la práctica de actividad física intensa que pueda resultar en la elevación de la concentración de aminotransferasa de origen no hepático.

VALORACIÓN DE LA DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

El diagnóstico diferencial de un paciente con enfermedad hepática depende en gran parte de la presentación, como la ictericia o la ascitis. Sin embargo, en muchos pacientes, la valoración temporal de hallazgos más sutiles, como la elevación de las aminotransferasas, es difícil de determinar. Se deben revisar los resultados de análisis sanguíneos previos para determinar si la disfunción hepática es antigua o más reciente. La disfunción hepática de menos de 6 meses de duración se considera aguda, y las alteraciones que persisten más de 6 meses es poco probable que se resuelvan espontáneamente. Si el paciente ha sido sometido a una colecistectomía, es importante determinar la indicación. Los cálculos biliares silentes detectados de forma casual se consideran, a veces, la causa de las anomalías bioquímicas de un paciente con hepatopatía parenquimatosa y pueden motivar una operación innecesaria. La trombocitopenia debida a hipertensión portal en un paciente con cirrosis desconocida puede haber sido estudiada en el pasado sin haber llegado a un diagnóstico firme.

REVISIÓN DE OTROS SISTEMAS

A pesar de prestar atención a los síntomas relacionados con el hígado, es importante no pasar por alto otras pistas, enfermedades asociadas y complicaciones. Los síntomas de sequedad ocular y bucal son frecuentes en la colangitis biliar primaria (cap. 146); esta enfermedad hepática también se asocia con cuadros de esclerodermia florida y síndrome CREST (cap. 251). La disnea en un paciente con disfunción hepática puede reflejar una insuficiencia cardíaca con congestión hepática (cap. 52). Otra posibilidad es el síndrome hepatopulmonar (cap. 144), con el síntoma característico de platipneadisa (a menudo con opresión torácica) que empeora en la posición vertical debido al agravamiento de la descoordinación entre la ventilación y la perfusión, secundaria a la derivación intrapulmonar. Un hidrotórax en una cirrosis descompensada puede producir disnea, al igual que un enfisema en los pacientes con hepatopatía debida al déficit de α_1 -antitripsina. El antecedente de una menopausia prematura es frecuente en las mujeres de mediana edad con cirrosis, al igual que la disminución de la libido y de la potencia sexual en los hombres cirróticos. En las hepatitis virales son frecuentes las artralgias, y la hemocromatosis (cap. 201) puede presentarse con afectación de las

articulaciones interfalángicas proximales o condrocalcinosis de las rodillas; la hiperpigmentación cutánea y la diabetes mellitus son otras características de esta enfermedad. La osteopenia acelerada se produce en muchas enfermedades hepáticas, como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria y la cirrosis alcohólica; la osteopenia puede verse agravada por el uso de corticoides en la hepatitis crónica autoinmunitaria activa. La neuropatía periférica alcohólica (cap. 388) puede presentarse con dolor, así como con parestesias. El temblor y la falta de atención en un paciente más joven con disfunción hepática sugieren una enfermedad de Wilson (cap. 200). La diarrea y la hemorragia rectal en un paciente con hepatopatía colestásica indican la asociación con una enfermedad intestinal inflamatoria (cap. 132).

ANTECEDENTES FAMILIARES

En los antecedentes familiares se debe incluir una indagación no solo acerca de los familiares con enfermedades hepáticas, sino acerca de las enfermedades extrahepáticas. Las enfermedades hepáticas hereditarias (v. más adelante), como la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis, pueden presentarse en varios hermanos. En el déficit de α_1 -antitripsina, algunos miembros de la familia pueden sufrir principalmente un enfisema en lugar de cirrosis. Asimismo, la insuficiencia renal en un familiar de un paciente con quistes hepáticos sugiere una enfermedad poliquística del adulto (cap. 118). Los antecedentes familiares de enfermedad intestinal inflamatoria pueden ser una pista sugestiva de colangitis esclerosante primaria en un paciente con alteraciones bioquímicas hepáticas de tipo colestásico. Los antecedentes en los pacientes en los que se sospeche una hepatopatía alcohólica pueden revelar la presencia de alcoholismo en otros miembros de la familia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Estado general

Ante un paciente con sospecha de enfermedad hepática hay que resistirse, por todos los medios, a la tentación de palpar de inmediato el abdomen y despreocuparse, en consecuencia, otros posibles indicios diagnósticos de interés. Además de buscar la ictericia, la observación inicial debe determinar si existe atrofia muscular, estigmas cutáneos de enfermedades hepáticas, distensión abdominal y edema periférico. Los signos vitales pueden reflejar la circulación hiperdinámica característica de la cirrosis, con taquicardia de reposo, presión de pulso amplia y presión arterial baja debido a la vasodilatación periférica. El fetor hepático, descrito como un olor dulzón, debe detectarse durante la espiración de un paciente cirrótico y debe diferenciarse de la halitosis, más frecuente y debida a la mala higiene dental.

Hallazgos mucocutáneos

La ictericia (fig. 137-1) se confirma mejor explorando la esclerótica o, si es necesario, bajo la lengua, donde la elastina retiene bilirrubina. La coloración grisácea de la piel en la hemocromatosis puede ser más evidente en los pliegues cutáneos inguinales o axilares. La acantosis *nigricans* se observa en la esteatosis hepática no alcohólica (cap. 143). El anillo de Kayser-Fleischer (v. fig. 200-2), debido al depósito de cobre en la membrana de Descemet, es un círculo pardo alrededor de la periferia del iris y puede precisarse una exploración con lámpara de hendidura para ser detectado; siempre debe ser buscado en un paciente en el que se sospeche la enfermedad de Wilson (cap. 200). Los problemas dentales son característicos en los alcohólicos o en los usuarios de drogas, y las caries dentales excesivas pueden deberse a la disminución de la producción de saliva que se ve en los pacientes con síndrome seco. En ocasiones es posible observar tumefacción de la glándula parótida en los pacientes alcohólicos. En el síndrome hepatopulmonar pueden observarse cianosis y dedos en palillo de tambor. La atrofia del músculo temporal y la piel facial en «papel moneda», debido a la atrofia con telangiectasias, son signos de hepatopatía avanzada. Los xantelasmas, por el depósito de lípidos, pueden observarse



FIGURA 137-1. Ictericia escleral.



FIGURA 137-2. Eritema palmar.



FIGURA 137-4. Ascitis.



FIGURA 137-3. Cabeza de medusa. En la fotografía se observa una cabeza de medusa acentuada por una gran cantidad de ascitis en un paciente que está siendo preparado para un trasplante hepático. Se observa un extenso plexo venoso que emana de la región umbilical e irradia a través de la pared abdominal anterior. Obsérvese la gran vena que atraviesa inferiormente a lo largo del costado derecho (flechas). Se trata de la vena epigástrica superficial, que drena en la vena ilíaca externa. (Tomado de Henseler KP, Pozniak MA, Le FT, et al. Three-dimensional CT angiography of spontaneous portosystemic shunts. *Radiographics*. 2001;21:691-704.)

en la piel de los párpados y la región periorbitaria de los pacientes con hepatopatías colestásicas. Los nevos en araña faciales o torácicos no son patognómicos de las enfermedades hepáticas, en especial en las mujeres, pero son sugestivos si se encuentran presentes en cantidades abundantes. El eritema palmar (fig. 137-2) puede ser normal en las mujeres, pero en los hombres es indicativo de una enfermedad hepática. La contractura de Dupuytren (v. fig. 143-1), la retracción de la fascia palmar con la contractura posterior de las palmas y los dedos, puede ser un signo de hepatopatía alcohólica, aunque también puede observarse en pacientes con epilepsia o diabetes mellitus, así como en individuos que tienen contracturas relacionadas con el trabajo. Las Petequias y la equimosis reflejan la alteración de la producción de factores de coagulación y el hiperesplenismo en las hepatopatías avanzadas. En las enfermedades hepáticas avanzadas también pueden observarse puntos blancos en las uñas. En el tórax y las extremidades de los pacientes con enfermedades hepáticas colestásicas pueden observarse marcas de rascado por prurito; el respeto del centro de la espalda puede dar lugar a un área menos pigmentada con forma de mariposa, debido a que los pacientes no pueden alcanzar dicha zona con sus uñas.

Exploración abdominal

La distensión abdominal con ascitis y la dilatación de las venas colaterales debido a la hipertensión portal son los signos floridos de las hepatopatías avanzadas. La cabeza de medusa (*caput medusae*) (fig. 137-3) en la región periumbilical indica la recanalización de la vena umbilical debida a hipertensión portal.

La percusión del abdomen confirma la presencia de la ascitis (fig. 137-4). La matidez móvil se debe al desplazamiento de la ascitis a la porción más dependiente del abdomen. El sujeto es examinado en posición de decúbito supino y el abdomen es percutido desde la línea media, hacia los lados izquierdo o derecho. La variación de sonido timpánico a sonido mate indica un cambio de aire a líquido, y la localización del cambio determina la superficie de esa acumulación líquida. A continuación, el explorador debe percutir más

allá del punto en el que la matidez se percibe y se ha de pedir al paciente que se gire hacia el examinador. Con el sujeto de costado, el examinador percute de nuevo en el mismo punto donde el sonido timpánico cambió a matidez. Si dicho punto presenta ahora un carácter timpánico, se ha detectado una matidez móvil como resultado del movimiento de los límites entre aire y líquido; este hallazgo corrobora la presencia de ascitis. A efectos confirmatorios, esta maniobra ha de realizarse secuencialmente sobre cada costado. Una onda líquida puede percibirse colocando el borde medial de la mano sobre el abdomen y percutiendo las paredes abdominales izquierda o derecha. La onda resultante será percibida por la primera mano. En los pacientes con ascitis crónica es frecuente encontrar edema escrotal y hernias en la pared abdominal. El dolor a la palpación abdominal en un paciente con ascitis es indicativo de peritonitis (p. ej., peritonitis bacteriana espontánea o tras perforación de una víscera hueca). Sin embargo, se debe destacar que el dolor a la palpación abdominal con frecuencia está ausente, incluso ante una peritonitis bacteriana espontánea.

El hígado es mate a la percusión. La percusión del hipocondrio derecho puede determinar el tamaño del hígado, que normalmente es de 6 a 12 cm en la línea claviclar media. El tamaño del hígado puede disminuir en los pacientes con cirrosis, mientras que en la congestión hepática secundaria a insuficiencia cardíaca, en las hepatopatías grasas no alcohólicas y en las cirrosis colestásicas se detecta hepatomegalia (fig. 137-5). La mejor forma de explorar el hígado es con el paciente en posición de decúbito supino, los brazos en paralelo a los costados y las rodillas flexionadas, para relajar los músculos abdominales. La palpación debe comenzar en el cuadrante inferior derecho y dirigirse hacia arriba en dirección a la caja torácica, hasta localizar la posición del borde hepático. En condiciones normales dicho borde es liso y, en ocasiones, ligeramente sensible a la palpación. En general, cuando el hígado se percibe hasta 2 cm por debajo del borde costal derecho, es considerado normal, pero un hígado de tamaño normal puede ser desplazado hacia abajo por otras patologías, como el enfisema. En personas delgadas, el borde hepático puede percibirse en la inspiración profunda, incluso cuando su tamaño es normal.

El hígado puede palparse duro e irregular, como en la cirrosis, o ligeramente doloroso a la palpación, aumentado de tamaño y liso, como en la hepatitis viral aguda, en la hepatitis alcohólica o en la congestión hepática como ocurre en la insuficiencia cardíaca derecha. El hígado puede extenderse más allá de la línea media, y el lóbulo izquierdo se percibe en ocasiones en el epigastrio. Cuando la localización del borde hepático es dudosa, la prueba de rascado puede resultar útil.⁴ Dicha prueba se realiza colocando la campana del estetoscopio en el cuadrante superior derecho sobre la caja torácica y rascando la superficie de la pared abdominal desde el centro del abdomen hacia el hígado; el ruido del rascado se ve amplificado en el área en la que se asienta el hígado. En presencia de ascitis, el borde del hígado puede ser detectado ejerciendo una presión súbita con las puntas de los dedos bajo la caja torácica.

La palpación de la vesícula biliar sugiere la existencia de una obstrucción del sistema biliar, mientras que el dolor a la palpación durante la inspiración (signo de Murphy) sugiere una colecistitis aguda. El dolor importante a la palpación hepática acompañado de hepatomegalia se observa en los pacientes con un absceso hepático (cap. 142).

La esplenomegalia (cap. 159) se sospecha por la matidez a la percusión entre las costillas 9.^a y 11.^a en la línea medioaxilar izquierda. La palpación de la punta del bazo implica hipertensión portal en un paciente con hepatopatía crónica, aunque un bazo aumentado de tamaño también puede detectarse en una hepatitis viral aguda y en enfermedades infiltrantes que afectan tanto al hígado como al bazo (v. tabla 159-5). Es obligatorio realizar una exploración rectal si se sospecha una hemorragia gastrointestinal por la presencia de melenas, anemia o encefalopatía hepática sin explicación.

Exploración física completa

La presencia de estertores y elevación de la presión venosa yugular sugieren que la congestión hepática es secundaria a una insuficiencia cardíaca o a una enfermedad pericárdica. La pérdida de los caracteres sexuales secundarios en las enfermedades hepáticas

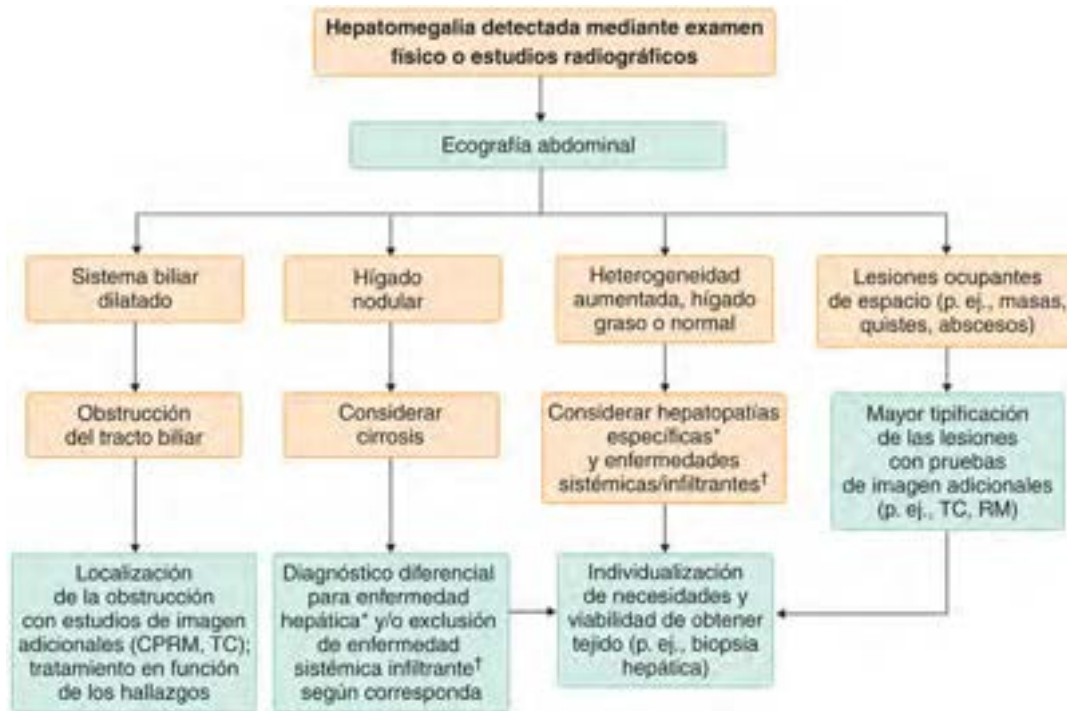


FIGURA 137-5. Enfoque diagnóstico de la hepatomegalia. *Entre las enfermedades a descartar se encuentran la hepatitis viral, las hepatopatías inducidas por alcohol o drogas, la esteatohepatitis, la enfermedad hepática autoinmunitaria y los trastornos metabólicos como la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de α_1 -antitripsina. †Entre las enfermedades sistémicas e infiltrantes se encuentran la amiloidosis, el linfoma, la sarcoidosis y los procesos infecciosos como la tuberculosis diseminada y la fungemia. CPRM, colangiopancreatografía por resonancia magnética; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

TABLA 137-1 APROXIMACIÓN A LOS TRASTORNOS HEPÁTICOS FRECUENTES

PRESENTACIÓN	SÍNTOMAS FRECUENTES	SIGNOS FÍSICOS FRECUENTES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	DIAGNÓSTICOS FRECUENTES
Ascitis	Distensión y dolor abdominal, edema de tobillos	Matidez en el costado Matidez móvil Oleada de líquido	Ecografía Doppler Paracentesis diagnóstica Análisis de orina	Cirrosis Síndrome de Budd-Chiari Insuficiencia cardíaca Síndrome nefrótico
Encefalopatía hepática	Trastornos del sueño, desorientación, confusión, coma	Asterixis Deterioro de la actividad mental Fetor hepático	Amoniaco sérico Hemocultivos Sangre oculta en heces Creatinina y electrolitos séricos	Cirrosis descompensada Insuficiencia hepática aguda Otras encefalopatías metabólicas (renal, respiratoria)
Masa hepática	Ninguno o dolor abdominal	Soplo o roce hepático	α -fetoproteína Ecografía TC RM Biopsia	Lesiones benignas: hemangioma, adenoma, hiperplasia nodular focal Lesiones malignas: carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, metástasis
Dolor abdominal	Náuseas, vómitos, fiebre	Dolor a la palpación del hipocondrio derecho Vesícula biliar palpable Signo de Murphy	Ecografía Gammagrafía con HIDA Paracentesis en caso de existir ascitis	Cólico biliar Colecistitis aguda Congestión hepática Metástasis hepáticas

HIDA, ácido iminodiacético hepatobiliar; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

se caracteriza por la pérdida del vello axilar y púbico, así como por la feminización de la complexión corporal en los hombres. También puede producirse atrofia testicular. El edema periférico es frecuente en la cirrosis descompensada y puede presentarse antes de que la ascitis sea evidente.

Entre las alteraciones neuropsiquiátricas pueden encontrarse cambios sutiles en la personalidad o una encefalopatía hepática más manifiesta. La apraxia constructiva (p. ej., la incapacidad para dibujar una estrella de cinco puntas o escribir de forma legible) en un paciente plenamente consciente es un hallazgo característico de la encefalopatía hepática. La asterixis, que se caracteriza por una serie de movimientos de flexión y extensión de las muñecas,⁵ se aprecia colocando al paciente con los brazos extendidos, las manos en dorsiflexión máxima y los dedos separados durante al menos 15 s. El temblor es inespecífico (cap. 382), pero también es frecuente en la cirrosis avanzada.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (tabla 137-1)

Pruebas de laboratorio

En la evaluación inicial de enfermedad hepática se deben realizar una serie de análisis de sangre que pongan de manifiesto la necroinflamación hepática (aminotransferasas

séricas), la disfunción colestásica de la vía biliar (fosfatasa alcalina, γ -glutamiltanspeptidasa), la función excretora (bilirrubina) y la función de síntesis (factores de coagulación, albúmina) (cap. 138). En la disfunción hepatocelular causada por la hepatitis viral (cap. 139), la concentración de aminotransferasas se encuentra aumentada, siendo la elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) mayor que la de la aspartato aminotransferasa (AST). En la hepatitis alcohólica (cap. 143), la elevación de la AST es mayor que la de la ALT. En los pacientes con obstrucción biliar o enfermedades hepáticas colestásicas (cap. 146), como en la cirrosis biliar primaria o en las reacciones medicamentosas colestásicas, la bilirrubina, y generalmente la concentración de fosfatasa alcalina, se encuentran elevadas. La alteración de la función de síntesis da lugar a la disminución de la concentración de albúmina sérica a lo largo de días o semanas. El tiempo de protrombina, expresado como el índice normalizado internacional (INR), es una prueba más sensible de la función de síntesis hepática y aparece prolongado al cabo de algunas horas después de producirse una lesión hepática. La hipertensión portal debida a cirrosis o fibrosis hepática avanzada resulta en la disminución del recuento plaquetario secundaria a hipersplenismo. Aunque estos patrones generales de disfunción hepática resultan útiles en la evaluación inicial de una enfermedad hepática, son inespecíficos. Por

ejemplo, un paciente con una alteración principalmente hepatocelular con frecuencia presenta una elevación de la concentración de bilirrubina y de la fosfatasa alcalina y una disminución de la concentración sérica de albúmina en caso de que la lesión sea grave. De cualquier modo, estos análisis deberían revelar un patrón predominante de la anomalía y orientar el estudio diagnóstico ulterior a través de pruebas serológicas y de imagen del abdomen. Después de una anamnesis y una exploración física meticulosas, así como de unas pruebas de función hepática, se escogerá y orientará con cuidado el estudio de imagen del abdomen.⁶

Pruebas de imagen abdominales

Las radiografías abdominales simples por lo general no desempeñan un papel importante en la evaluación del paciente con sospecha de enfermedad hepática. Una excepción es el paciente con dolor abdominal intenso en el que es importante descartar la perforación de una víscera hueca que sería sugerido por la presencia de aire libre infrafragmático.

La ecografía debe ser la exploración inicial en los pacientes con ictericia obstructiva. Puede confirmar la presencia de dilatación de los conductos biliares en los pacientes con obstrucción biliar y a menudo puede identificar la causa, como una masa pancreática o un cálculo biliar alojado en el conducto biliar común. La ecografía también puede determinar si el parénquima hepático presenta alteraciones difusas, como en los pacientes con hepatitis viral aguda; puede identificar zonas hiperecogénas en el hígado de pacientes con hepatopatías grasas no alcohólicas, o puede demostrar ecos más irregulares en la cirrosis. Además de confirmar la presencia de ascitis, la ecografía puede identificar otros signos de hipertensión portal, como la esplenomegalia o las varices intraabdominales. La ecografía Doppler puede valorar el flujo sanguíneo a través de los vasos hepáticos y portales. El estudio ecográfico puede identificar masas hepáticas y diferenciar una masa quística de una lesión sólida (v. más adelante). Con la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) se observan más detalles de los vasos, las masas y las estructuras vasculares hepáticas. La sensibilidad de la ecografía, la TC con contraste y la RM a la hora de evaluar las lesiones hepáticas focales es similar.⁷ La RM puede proporcionar un colangiograma detallado, lo que ayuda a evitar la práctica de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, más invasiva, en muchos pacientes en los que se sospecha una obstrucción o una enfermedad del conducto biliar (caps. 124 y 125).

La elastografía transitoria evalúa la fibrosis hepática midiendo la rigidez del hígado por la propagación de las ondas de cizalla a través del tejido hepático y ha reemplazado en gran medida a la biopsia hepática.⁸ Además de medir la rigidez del hígado, la elastografía transitoria detecta el grado de atenuación por la grasa y, en consecuencia, también la esteatosis hepática. Una nueva aplicación de la elastografía hepática es la medición de la fibrosis combinada con la ecografía convencional. La elastografía basada en la resonancia magnética se prefiere en presencia de ascitis u obesidad.⁹

Biopsia hepática

Aunque la biopsia de hígado haya constituido la prueba definitiva para evaluar la gravedad de la inflamación hepática y la fibrosis en la enfermedad hepatocelular difusa, su uso ha disminuido en gran parte por la disponibilidad de la elastografía transitoria.¹⁰ No obstante, conserva un papel importante en el diagnóstico de la hepatitis autoinmunitaria y la hepatotoxicidad por medicamentos. Sin embargo, debido a sus posibles complicaciones, como la hemorragia intraabdominal, la biopsia solo se recomienda cuando las pruebas menos invasivas no han logrado un pronóstico o un diagnóstico definitivo, o cuando se necesita información adicional para lograr el diagnóstico definitivo, como la determinación cuantitativa del cobre hepático en la enfermedad de Wilson o el hierro hepático en la hemocromatosis (v. más adelante). La biopsia hepática con guía radiológica también está indicada si los métodos no invasivos no permiten calificar una masa hepática como benigna o maligna.

Las mediciones de presión por vía transyugular están indicadas en los pacientes con hipertensión portal con presentaciones atípicas (p. ej., cuando no está claro si la causa es la enfermedad hepática) o para ajustar medicaciones para reducir la presión portal. La presión venosa hepática libre se mide tras introducir un catéter bajo radioscopia en la vena hepática. El catéter se introduce más hasta que se «enclava» en una pequeña vénula hepática. La vénula se ocluye con un pequeño balón y se mide la presión de la vena hepática ocluida, que refleja la presión sinusoidal hepática. El gradiente de presión portal, obtenido sustrayendo la medición de la presión libre de la medición de la presión ocluida, es normalmente inferior a 5 mmHg. Las varices se forman cuando el gradiente es superior a 10 mmHg, mientras que la ascitis y la hemorragia varicosa se presentan solo cuando el gradiente supera los 12 mmHg. El abordaje transyugular también aumenta la seguridad de la biopsia hepática en presencia de ascitis, coagulopatía o trombocitopenia cuando la biopsia cutánea percutánea estándar es peligrosa. La endoscopia está indicada para la detección selectiva de varices en cualquier paciente en el que se sospeche una cirrosis para determinar la necesidad de profilaxis frente a la hemorragia.

ABORDAJE DE LAS ASCITIS DE RECIENTE COMIENZO

Las tres causas principales de ascitis en EE. UU. son la cirrosis (85%; cap. 144), las neoplasias malignas peritoneales (7%) y la insuficiencia cardíaca (3%; cap. 53); el síndrome nefrótico (cap. 113) y la tuberculosis (cap. 308) dan cuenta del resto. La paracentesis

diagnóstica es la primera prueba de elección: tiene una baja tasa de complicaciones, como fuga de líquido ascítico (en el 5% de los pacientes con cirrosis) y hemorragias o infecciones (menos del 2%). Un gradiente entre la albúmina sérica y ascítica (definido como la concentración sérica de albúmina menos la concentración ascítica) de 1,1 g/dl o superior denota hipertensión portal con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 90%. Si el valor de las proteínas en el líquido ascítico es inferior a 2,5 g/dl, la causa más probable de la hipertensión portal es la cirrosis. Si el valor de las proteínas en el líquido ascítico es superior a 2,5 g/dl, la causa más probable de la hipertensión portal (v. tabla 144-3) es la insuficiencia cardíaca, y este diagnóstico se puede confirmar por la elevación de la proteína natriurética cerebral (cap. 52). Si el gradiente es inferior a 1,1 g/dl y las proteínas del líquido ascítico se encuentran bajas, lo más probable es que la causa sea maligna. La ascitis maligna también suele asociarse a un recuento ascítico de leucocitos superior a 500/μl. La peritonitis bacteriana espontánea (cap. 133) se diagnostica por un recuento ascítico de neutrófilos de 250 células/μl o más si se descartan las causas secundarias de peritonitis.¹¹

MASA HEPÁTICA

Una masa hepática se puede descubrir en diversas circunstancias y suele constituir un hallazgo casual en un estudio de imagen del abdomen con otra indicación. Inicialmente hay que averiguar si la masa es quística o sólida (fig. 137-6).¹²

Quistes hepáticos

Casi todos los quistes hepáticos son benignos y de detección casual. Los quistes hepáticos simples suelen ser solitarios y asintomáticos, pero los de mayor tamaño provocan molestias abdominales. La ecografía, habitualmente diagnóstica, revela un espacio anecoico lleno de líquido, una pared imperceptible y un realce acústico posterior (fig. 137-7A y B). Algunos signos preocupantes, como la presencia de síntomas o el tamaño creciente, obligan a descartar un cistoadenoma. El cistoadenoma se muestra como una masa hipoeoica de paredes irregulares y con tabiques. Está indicada la resección hepática, puesto que pueden malignizarse.

Los quistes hepáticos múltiples denotan, a veces, una enfermedad poliquística del adulto de carácter autosómico dominante. La poliquistosis hepática puede asociarse a la renal (cap. 118) o no. La poliquistosis hepática aislada se relaciona con mutaciones del gen *PRCKSCH*, que codifica la subunidad β de la enzima glucosidasa 2, y de Sec63, parte de un gran complejo proteico que interviene en el transporte de las proteínas en el retículo endoplásmico. La enfermedad poliquística hepática de los adultos es de carácter asintomático, por más que algunos pacientes perciban un dolor sordo en el hipocondrio derecho, plenitud, una sensación de masa y un aumento del perímetro abdominal. La rotura de un quiste, el sangrado en el interior de un quiste, la infección o la torsión de un quiste ocasionan un dolor intenso. En la exploración física se detecta hepatomegalia, caquexia por adelgazamiento y ascitis. Conforme aumentan el número y el tamaño con la edad, los quistes pueden tornarse palpables. En la ecografía se ven varios quistes llenos de líquido, sin ecos internos, salvo que sangren o se infecten. Las intervenciones indicadas frente a los síntomas comprenden la aspiración o la resección. De ordinario, la poliquistosis hepática no produce ninguna alteración clínica del hígado y su pronóstico depende de la gravedad de la poliquistosis renal concomitante. No obstante, en ocasiones, los quistes grandes, sintomáticos o sangrantes obligan a sopesar el trasplante de hígado,¹³ generalmente combinado con el de riñón (cap. 122) para combatir los quistes y la insuficiencia renales asociados.

La enfermedad de Caroli, una rara anomalía congénita con dilatación quística del árbol biliar intrahepático, se acompaña de colangitis y cálculos biliares. Muchos pacientes acaban desarrollando un colangiocarcinoma (cap. 146). La colangiopancreatografía por resonancia magnética revela dilataciones intrahepáticas, con conductos normales en el intervalo, y un colédoco normal. La colangitis se trata por vía endoscópica, aunque, al final, algunos precisen resección o trasplante de hígado.

Masa hepática sólida

La mayoría de las masas hepáticas sólidas cursan de forma asintomática; algunos enfermos refieren molestias vagas en el hipocondrio derecho. El comienzo brusco de un dolor más intenso denota una complicación, del tipo de hemorragia o rotura. La aproximación a una masa hepática sólida (fig. 137-8) depende de la presencia o ausencia de una hepatopatía crónica de base, por ejemplo, una hepatitis viral crónica, y de la posibilidad de una neoplasia maligna extrahepática con metástasis en el hígado. Si existe una hepatopatía crónica, se considerará que la masa sólida constituye un hepatocarcinoma primario (cap. 186) mientras no se demuestre lo contrario. En cambio, una lesión sólida sin ninguna hepatopatía de base tiene más posibilidades de resultar benigna y ser un hallazgo casual. Los adenomas hepáticos benignos están descritos con frecuencia entre mujeres jóvenes y de mediana edad y no se acompañan de disfunción hepática. Con los estudios modernos de contraste se suele establecer un diagnóstico radiológico fiable de la naturaleza de la masa hepática sólida. Algunos ejemplos relevantes son el llenado periférico inicial y la retención del contraste por el hemangioma (v. fig. 137-8A, B y C), el llenado arterial rápido del hepatocarcinoma con posterior «lavado» del contraste durante la fase venosa portal (v. fig. 186-4) o

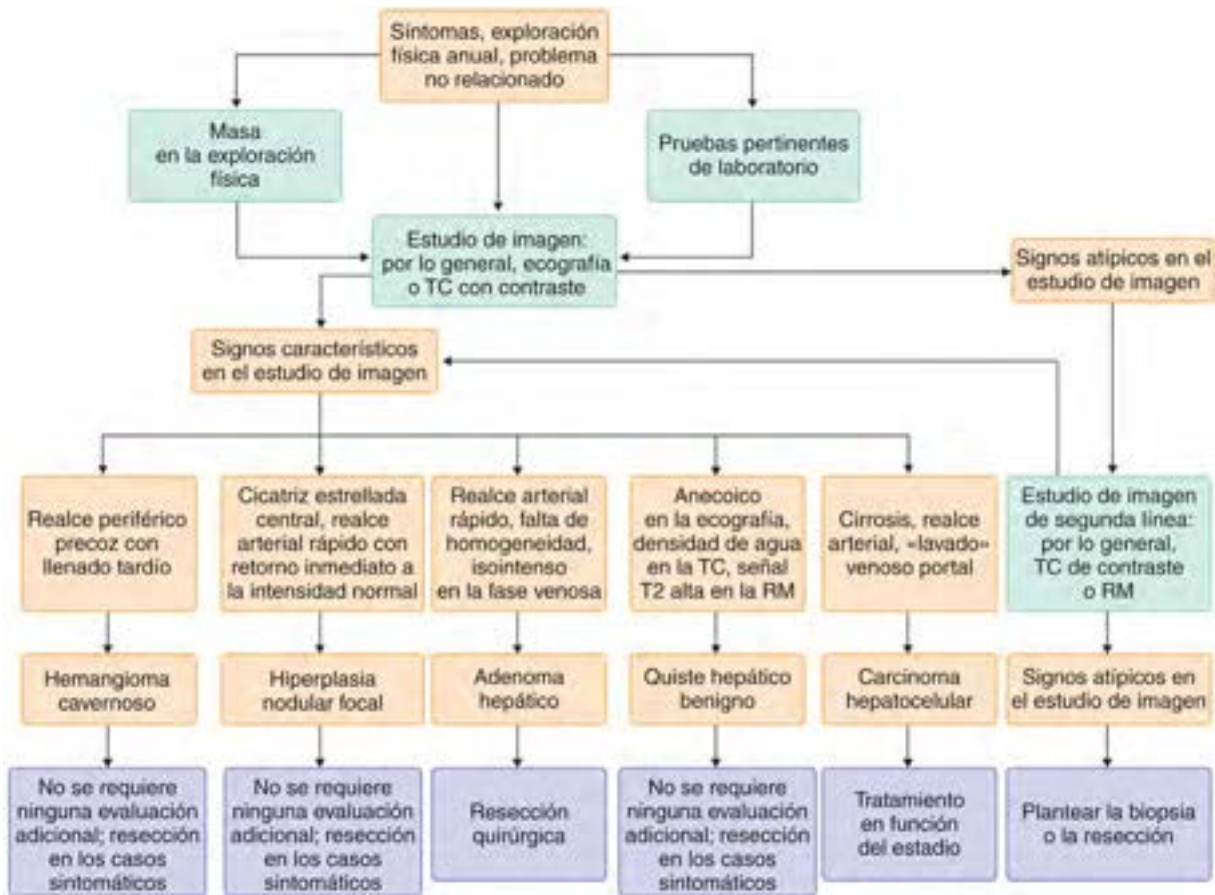


FIGURA 137-6. Método para evaluar al paciente con una masa en el hígado. Este diagrama de flujo ofrece un algoritmo para el estudio y tratamiento de las masas hepáticas frecuentes. RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada. (Tomado de Roberts LR. Liver and biliary tract tumors. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

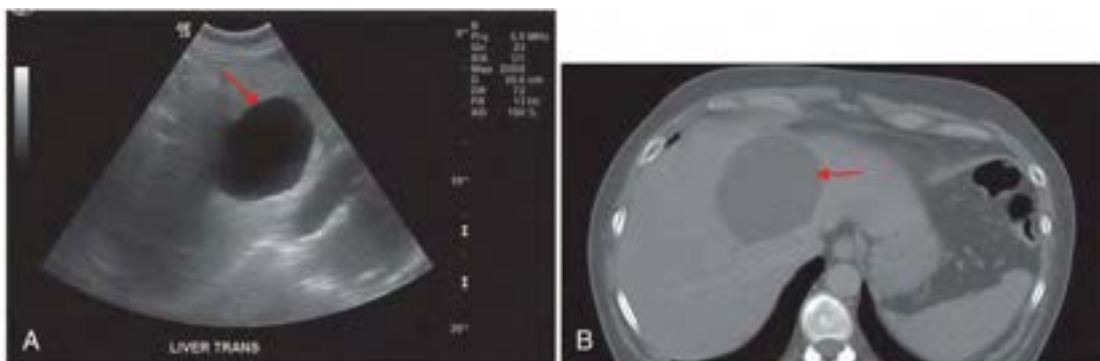


FIGURA 137-7. Quiste hepático simple. A. En la ecografía se aprecian un contenido claro y una pared imperceptible (flecha). B. En la tomografía computarizada, el quiste hepático simple se caracteriza por la ausencia de tabicación y una pared imperceptible (flecha). (Por cortesía del Dr. B. Madrazo.)

la cicatriz central característica de la hiperplasia nodular focal (fig. 137-8D). Si no se puede determinar de manera adecuada la etiología benigna con un método no invasivo, podría precisarse una biopsia.

Los hemangiomas hepáticos representan la masa sólida benigna más frecuente. Se trata de una lesión hiperecoica. En la TC de contraste o en la RM se observa un aspecto hipervascular característico. Por lo común, no se requiere intervención a menos que se asocie claramente a síntomas abdominales, experimente un aumento de tamaño o se complique, por ejemplo, con una rotura.

Los adenomas hepáticos (cap. 186) son tumores epiteliales benignos del hígado asociados con el uso de anticonceptivos orales con un mayor contenido de estrógenos. En la ecografía, estos adenomas son hiperecoicos, como consecuencia de su contenido de grasa; algunos, no obstante, resultan anecoicos después del sangrado. La TC de contraste y la RM revelan un realce arterial y una intensidad variable de la señal como reflejo de la posible esteatosis y hemorragia. Para el diagnóstico se precisa una biopsia. Las complicaciones potenciales de los adenomas, sobre todo si miden más de 5 cm, comprenden la hemorragia y rotura espontáneas, así como

la transformación maligna, rara. La retirada de los anticonceptivos orales puede reducir su tamaño. Si el adenoma hepático mide más de 5 cm, está indicada su resección profiláctica.

La hiperplasia nodular focal, una lesión benigna caracterizada por una cicatriz central, supuestamente constituye una respuesta hiperplásica a una malformación vascular. La identificación de la cicatriz por ecografía, TC o RM resulta diagnóstica (v. fig. 137-8D). Se aconseja observación si no hay síntomas.

La hiperplasia regenerativa nodular se caracteriza por múltiples nódulos regenerativos de 1 a 3 mm, agrupados en torno a tríadas portales. Acompañan a diversos trastornos generales, en particular autoinmunitarios, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso diseminado y la polimialgia reumática, enfermedades neoplásicas como los síndromes mieloproliferativos, y medicamentos, incluidas las tiopurinas. Los síntomas, cuando aparecen, reflejan la hipertensión portal asociada. Se diagnostica mediante biopsia, que revela hepatocitos hipertrofiados, aglomerados alrededor del centro de los nódulos, con una atrofia periférica. El tratamiento se dirige a la hipertensión portal asociada (cap. 144).

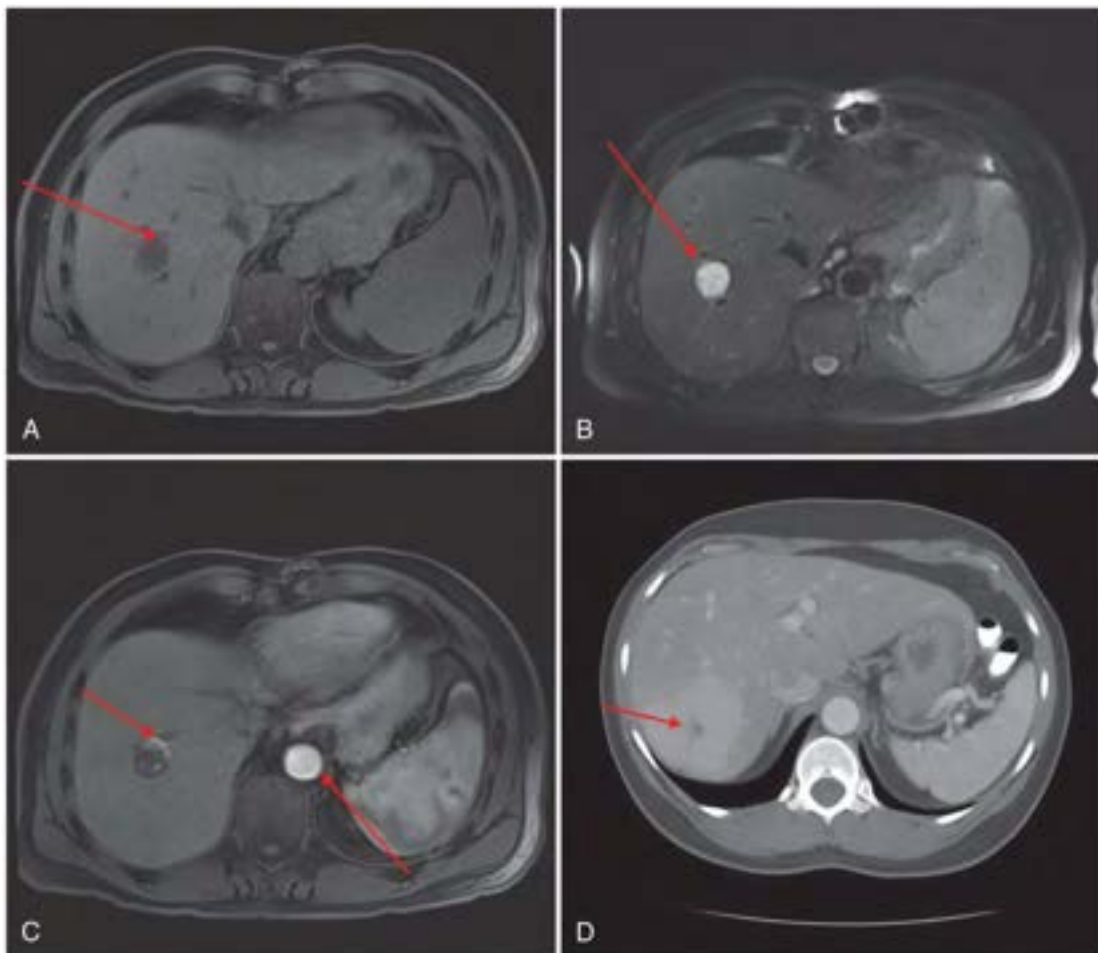


FIGURA 137-8. Masa hepática sólida. A. Este hemangioma se visualiza como una masa sólida (flecha) en la fase T1 de la resonancia magnética (RM). B. El hemangioma de la imagen T2 se caracteriza por una alta densidad de la señal (flecha). C. Este hemangioma se rellena lentamente (flecha corta) desde la periferia tras la administración intravenosa del contraste (flecha larga). D. La hiperplasia nodular focal se caracteriza por una cicatriz central (flecha) en la fase venosa tardía de la TC con contraste. (Por cortesía del Dr. B. Madrazo.)

El hepatocarcinoma (cap. 186) es una complicación frecuente de la cirrosis de cualquier causa y de la hepatitis B crónica, incluso sin cirrosis. En general, los pacientes presentan signos de cirrosis con disfunción hepática. Hoy se aconseja la vigilancia preventiva de cribado del hepatocarcinoma a las personas de riesgo, de manera que el tumor se detecta cada vez más en una fase asintomática y potencialmente curable. El hepatocarcinoma aparece como una masa sólida en la ecografía. Dado que predomina la vascularización arterial, en comparación con la del parénquima hepático sano, el hepatocarcinoma capta enseguida el contraste administrado por vía intravenosa y luego lo «lava» en las imágenes de TC o RM (v. fig. 186-4). La α -fetoproteína en el suero se eleva en un 60% de las ocasiones. Las modalidades terapéuticas dependen del tamaño del tumor y de la gravedad de la hepatopatía asociada.

PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPÁTICA HEREDITARIA

La hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, la fibrosis quística y la deficiencia de α_1 -antitripsina son las principales enfermedades hereditarias del hígado adulto. Estos trastornos deberán sospecharse por sus manifestaciones extrahepáticas o bien detectarse durante el estudio de una disfunción hepática no filiada.

La hemocromatosis hereditaria (cap. 201), la enfermedad hepática hereditaria más frecuente, suele obedecer a mutaciones del gen *HFE* (ubicado en el cromosoma 6p22.2), casi siempre en C282Y y H63D. Cerca de 1 de cada 250 personas con ascendencia en Europa del Norte muestra homocigosis para C282Y, la principal mutación *HFE*, pero solo una minoría experimenta las manifestaciones fenotípicas.¹⁴ Las anomalías bioquímicas hepáticas, cuando aparecen, son inespecíficas. El diagnóstico definitivo se confirma por la detección del estado homocigoto o heterocigoto compuesto (C282Y/H63D) para C282Y. La RM o la TC confirman el exceso de hierro hepático. No se requiere una biopsia de hígado para el diagnóstico, pero se aconseja si la ferritina sérica sobrepasa 1.000 $\mu\text{g/l}$, porque es probable que el paciente sufra cirrosis. El hierro se acumula en los hepatocitos, pero no en las células de Kupffer, siguiendo un gradiente periportal-pericentral (fig. 137-9). En cambio, la sobrecarga secundaria de hierro se acumula en las células de Kupffer en estados tales como la eritropoyesis ineficaz. La determinación

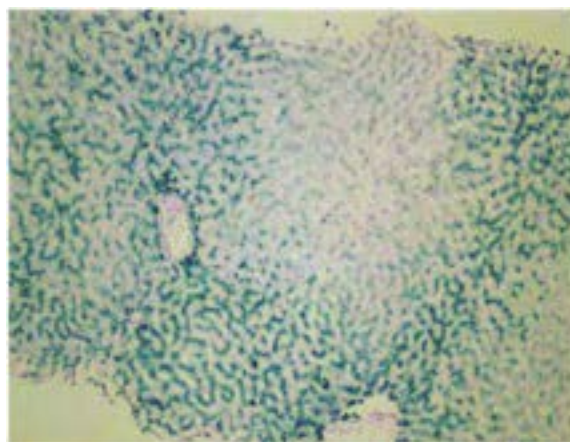


FIGURA 137-9. Biopsia hepática de hemocromatosis (tinción con azul de Prusia de Perls para el hierro). Se observa una distribución periportal del hierro depositado, sobre todo en las células parenquimatosas (hepatocitos). (Tomado de Bacon BR. *Inherited and metabolic disorders of the liver*. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

cuantitativa del hierro en el tejido hepático, calculada como micromoles de hierro/gramo de peso hepático seco/edad, confirma el diagnóstico. La hemocromatosis se trata mediante flebotomía (cap. 201).

La deficiencia de α_1 -antitripsina, producida por mutaciones hereditarias de este inhibidor de la serina proteasa, impide su salida de los hepatocitos, donde su acumulación ocasiona inflamación, fibrosis y cirrosis.¹⁵ La deficiencia de la α_1 -antitripsina circulante da lugar a un enfisema panlobulillar (cap. 82), incluso entre los no fumadores. Esta

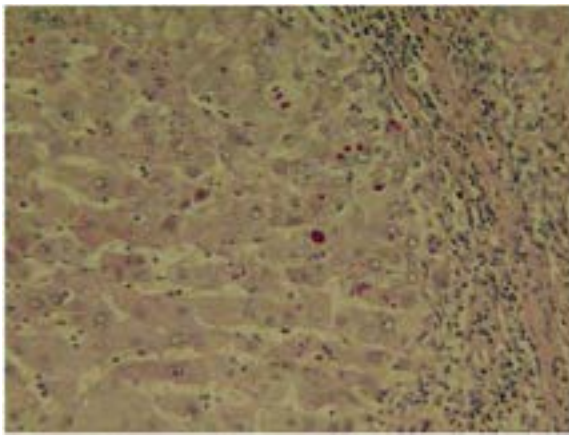


FIGURA 137-10. Biopsia hepática en la deficiencia de α_1 -antitripsina. En la tinción con ácido peryódico de Schiff se observan glóbulos de α_1 -antitripsina resistentes a la diastasa, con un característico color magenta en la periferia del lobulillo. (Tomado de Bacon BR. *Inherited and metabolic disorders of the liver*. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

enfermedad es más común en personas de ascendencia europea. Sigue una herencia autosómica recesiva, de tipo codominante, porque cada alelo aporta la mitad de la α_1 -antitripsina circulante. Se han detectado multitud de alelos del gen del inhibidor de la proteinasa (Pi): MM se asocia con valores normales circulantes de α_1 -antitripsina, mientras que los alelos anómalos más frecuentes S y Z comportan valores reducidos. Los homocigotos PiZZ, con la deficiencia más intensa de α_1 -antitripsina, solo presentan un 15% de los valores normales circulantes y propenden a las enfermedades del hígado y de los pulmones. La enfermedad hepática ofrece una distribución bimodal: la hepatitis y la ictericia colestásica neonatales se manifiestan en las épocas iniciales de la vida, mientras que la cirrosis lo hace en la vida adulta. Solo un tercio de los adultos con el fenotipo PiZZ experimentan cirrosis, es decir, otros cofactores intervienen en la progresión de la enfermedad. Algunos fenotipos de la deficiencia de α_1 -antitripsina (p. ej., PiMZ o PiSZ) aumentan el riesgo de hepatopatía, mientras que las variantes nulas se caracterizan por enfermedades pulmonares, pero no hepáticas. Esta enfermedad se sospechará ante valores bajos de la α_1 -1 globulina en una electroforesis de las proteínas; el diagnóstico se confirma por la presencia de una baja concentración de α_1 -antitripsina en el suero, seguida del análisis Pi para determinar el fenotipo. En general, las anomalías en las pruebas de función hepática son inespecíficas, si bien la cifra de albúmina puede estar disminuida y el INR prolongado si existe cirrosis. La biopsia hepática, que revela la magnitud de la fibrosis, se caracteriza por glóbulos resistentes a la diastasa, que se tiñen con el ácido peryódico de Schiff (PAS), en la periferia del lobulillo (fig. 137-10). No se conoce ningún tratamiento específico de la enfermedad hepática, por más que la infusión intravenosa semanal de concentrados de la proteína α_1 -antitripsina, aprobada por la Food and Drug Administration de EE. UU., podría evitar la progresión de la enfermedad pulmonar al restablecer la concentración sérica y alveolar de α_1 -antitripsina.

La enfermedad de Wilson (cap. 200) es la acumulación excesiva de cobre en los tejidos hepáticos y extrahepáticos debido a un trastorno hereditario en el transporte del cobre desde los hepatocitos hacia la bilis.¹⁶ Las manifestaciones hepáticas abarcan hepatitis crónica y cirrosis, casi siempre en la cuarta década de la vida, aunque pueden manifestarse después.¹⁷ Un hallazgo característico de la manifestación fulminante de la enfermedad de Wilson es la hemólisis, con valores anormalmente bajos de la fosfatasa alcalina, ictericia y coagulopatía. En general, los pacientes presentan elevación de las aminotransferasas sin hemólisis en el momento inicial. El diagnóstico suele establecerse por la elevación de los niveles de cobre en orina de 24 h y el descenso de la ceruloplasmina en el suero; no obstante, si el caso no está claro, la cuantificación del contenido hepático elevado de cobre mediante biopsia resulta definitiva. La quelación del cobre evita la progresión de la enfermedad.

La fibrosis quística (cap. 83) suele estar dominada por complicaciones pulmonares, por más que la enfermedad hepática represente una causa esencial de morbilidad y mortalidad para los adultos.¹⁸ La cirrosis biliar (cap. 146) puede deberse a una viscosidad anómala de la bilis entre los pacientes con elevación de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina. El ácido ursodesoxicólico mejora los resultados de las pruebas bioquímicas, pero no influye en la evolución. La cirrosis descompensada puede requerir un trasplante de hígado (cap. 145).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ICTERICIA O ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS HEPÁTICAS

KEVIN M. KORENBLAT Y PAUL D. BERK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ICTERICIA E HIPERBILIRRUBINEMIA DEFINICIÓN

La ictericia, del griego *ikteros*, es la coloración amarillo-anaranjada de la piel, la esclerótica y las membranas mucosas como consecuencia de la elevación de la concentración plasmática de bilirrubina. La hiperbilirrubinemia leve puede ser clínicamente indetectable, pero la ictericia se hace patente cuando la concentración plasmática de bilirrubina excede de 3-4 mg/dl, según cuáles sean la pigmentación del paciente, las condiciones de observación y la fracción de bilirrubina que se encuentre elevada. La hiperbilirrubinemia puede obedecer a una disfunción hepatocelular (hiperbilirrubinemia pura) o a la mayor producción de bilirrubina o a defectos hereditarios o adquiridos de aspectos concretos del procesamiento hepático de la bilirrubina.

BIOPATOLOGÍA

Metabolismo de la bilirrubina Producción de bilirrubina

La bilirrubina es el producto de degradación del grupo hemo de las hemoproteínas, un tipo de proteínas implicadas en el transporte o el metabolismo del oxígeno (e-fig. 138-1). Los adultos sanos producen unos 4 mg de bilirrubina por kilogramo de peso corporal al día. Entre el 70 y el 90% de la bilirrubina procede de la hemoglobina de los eritrocitos, que a su vez son secuestrados y destruidos por las células fagocíticas mononucleares en el sistema reticuloendotelial, sobre todo en el bazo, el hígado y la médula ósea. El resto deriva fundamentalmente del ciclo metabólico de hemoproteínas no hemoglobínicas, como la mioglobina, el citocromo P-450, la catalasa y la peroxidasa, principalmente en el hígado; una fracción menor es reflejo de la eritropoyesis ineficaz, que consiste en la destrucción prematura de eritrocitos de nueva formación en la médula ósea. La bilirrubina es algo más que un subproducto de una vía de degradación; actúa también como antioxidante endógeno¹ en las células extrahepáticas donde se produce.

La conversión en dos fases del hemo en bilirrubina comienza con la apertura de la molécula de hemo en el carbono del puente α por acción de la enzima microsómica *hemo oxigenasa*, proceso que da lugar a la formación de cantidades equimolares de monóxido de carbono y tetrapirrol verde biliverdina. Esta sustancia atóxica e hidrosoluble es el principal metabolito del hemo excretado en aves, reptiles y anfibios. Como la biliverdina no atraviesa la placenta, su reducción a bilirrubina en los mamíferos por acción de una segunda enzima, la *biliverdina reductasa*, permite su eliminación transplacentaria del feto a la circulación materna, del cual puede ser excretado por el hígado materno. La bilirrubina no conjugada producida en la periferia es transportada al hígado en el plasma. Debido a su insolubilidad en medios acuosos, se mantiene en solución por medio de una unión estrecha, aunque reversible, a la albúmina. Diversos compuestos, entre los que se cuentan salicilatos, sulfamidas, furosemida y agentes de contraste radiográfico, desplazan competitivamente a la bilirrubina de sus sitios de fijación en la molécula de albúmina, fenómeno que tiene escasa significación clínica, excepto en el caso de los recién nacidos, en los que el aumento de la concentración de bilirrubina no fijada eleva el riesgo de quernictero.

Disposición de la bilirrubina en el hígado

Una de las principales funciones del hígado es la excreción de la bilirrubina producida en el organismo (v. e-fig. 138-1), ya que su microanatomía especializada potencia la extracción de compuestos fuertemente fijados a proteínas de la circulación. El traslado hepático de bilirrubina de la sangre a la bilis se produce a través de cuatro pasos diferenciados: 1) captación de bilirrubina no conjugada, mediante transporte facilitado y, en menor medida, por difusión; 2) fijación intracelular, sobre todo a determinadas proteínas citosólicas de la familia de la glutatión-S-transferasa; 3) conversión de bilirrubina no conjugada en monoglucuronidos y diglucuronidos de bilirrubina por una isoforma de la uridina 5'-difosfato (UDP)-glucuroniltransferasa, designada como UGT1A1, codificada por el complejo del gen *UGT1*, y 4) transferencia de los monoglucuronidos y diglucuronidos de bilirrubina a la bilis, por acción de un transportador dependiente del trifosfato de adenosina (ATP) de la membrana canalicular,

designado como proteína 2 asociada a multiresistencia a fármacos (MRP2), o transportador de anión orgánico multiespecífico canalicular (MOATc). MRP2/MOATc está codificado por el gen *ABCC2*, un gen de la superfamilia de genes transportadores de la casete de unión al ATP (ABC). Los genes ABC transportan moléculas a través de las membranas intracelulares y extracelulares. Esta superfamilia está dividida en siete subfamilias. El MRP2/MOATc es miembro de la familia génica MRP, de la cual otros integrantes bombean fuera de las células fármacos conjugados, así como medicamentos anticancerosos no modificados.

La conjugación de la bilirrubina no conjugada a monoglucuronidos y diglucuronidos de bilirrubina es un proceso esencial que aumenta en gran medida la solubilidad en agua de la bilirrubina, favoreciendo su eliminación del cuerpo y, al mismo tiempo, reduciendo su capacidad para difundirse a través de las membranas biológicas, incluida la hematoencefálica. En lactantes, la reducción de la capacidad de conjugación de la bilirrubina da lugar a una hiperbilirrubinemia no conjugada (ictericia fisiológica del recién nacido). Cuando es grave, esta hiperbilirrubinemia puede inducir toxicidad irreversible del sistema nervioso central. La fototerapia mediante exposición a luz en el espectro azul (390-470 nm) convierte la bilirrubina en fotoisómeros hidrosolubles que son fácilmente excretados en la bilis, protegiendo así al sistema nervioso central de la toxicidad. Los síndromes de Gilbert y de Crigler-Najjar de tipos 1 y 2 se caracterizan por hiperbilirrubinemia no conjugada. En cambio, el síndrome de Dubin-Johnson, que es causado por defectos hereditarios del MRP2/MOATc, queda tipificado por una hiperbilirrubinemia conjugada o mixta. La pérdida de función de las proteínas OATP1B1 y OATP1B3 de transporte de iones y compuestos orgánicos a través de la membrana causa el síndrome de Rotor, que también se caracteriza por hiperbilirrubinemia conjugada o mixta.

Circulación enterohepática y excreción de la bilirrubina

La bilis normal contiene una media de menos del 5% de bilirrubina no conjugada, el 7% de monoconjugados y el 90% de diconjugados de bilirrubina. Tras su secreción canalicular, la bilirrubina conjugada pasa por el aparato gastrointestinal sin ser reabsorbida ni por la vesícula biliar ni por la mucosa intestinal. Aunque parte de la bilirrubina llega a las heces, la mayor parte de ella es convertida en urobilinógeno y compuestos relacionados por bacterias del íleon y el colon, donde el urobilinógeno es reabsorbido, regresa al hígado a través de la circulación portal y es reexcretado a la bilis en un proceso de recirculación enterohepática. Cualquier parte de este urobilinógeno que no sea captada por el hígado alcanza la circulación sistémica, desde la cual es aclarada por los riñones. La excreción urinaria normal de urobilinógeno es de 4 mg/día o menos. La hemólisis aumenta la carga de bilirrubina que entra en el intestino y, en consecuencia, la cantidad de urobilinógeno formado y reabsorbido. La enfermedad hepática reduce la extracción hepática de bilirrubina, como consecuencia de ello, los niveles plasmáticos de urobilinógeno aumentan y se incrementa su cantidad excretada en la orina. La colestasis grave, la obstrucción del conducto biliar o los antibióticos de amplio espectro, que reducen o eliminan la conversión bacteriana de bilirrubina en urobilinógeno, disminuyen significativamente la formación y la excreción urinaria de urobilinógeno.

La bilirrubina no conjugada no suele alcanzar el intestino, excepto en recién nacidos o a través de vías alternativas poco definidas, en presencia de hiperbilirrubinemia no conjugada grave (p. ej., en el síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1). En tales circunstancias, la bilirrubina no conjugada es reabsorbida en el intestino, con el consiguiente incremento de la hiperbilirrubinemia.

Medición de la bilirrubina en plasma

La concentración de bilirrubina plasmática total en adultos normales es de menos de 1-1,5 mg/dl, en función del método de medición utilizado. Las técnicas analíticas modernas muestran que el plasma normal contiene principalmente bilirrubina no conjugada, habiendo solo trazas de formas conjugadas. Los laboratorios clínicos suelen cuantificar la bilirrubina plasmática mediante una reacción en la que el pigmento es desacoplado por un reactivo diazo, como el ácido sulfanílico diazotado, para dar lugar a la formación de azodipirroles, cuantificables por espectrofotometría. Los conjugados de bilirrubina reaccionan con facilidad (bilirrubina de reacción «rápida» o «directa»). En cambio, la bilirrubina no conjugada reacciona lentamente, debido a que el punto de ataque por parte del reactivo diazo está protegido por un enlace de hidrógeno interno. En consecuencia, la medición cuidadosa de la bilirrubina plasmática total requiere la adición de un acelerador, como etanol o urea, para romper este enlace interno y garantizar la reacción completa de toda la bilirrubina no conjugada.

La bilirrubina de reacción «indirecta» se calcula sustrayendo de la reacción directa de la total. Aunque los médicos suelen equiparar la fracción de reacción directa de la bilirrubina en plasma con la conjugada y la fracción indirecta con la no conjugada, ello no deja de ser una mera aproximación, y la interpretación incorrecta de las fracciones directa e indirecta como reflejos de la bilirrubina conjugada y no conjugada, respectivamente, puede dar lugar a errores, en especial en el diagnóstico de las hiperbilirrubinemias hereditarias. En la práctica, entre el 10 y el 20% de la bilirrubina del plasma normal da lugar a una reacción diazo rápida (directa), incluso aunque más del 95% de la bilirrubina

total en el plasma normal sea no conjugada. Así, para casi cualquier concentración de bilirrubina total, una fracción de reacción directa de menos del 15% de la bilirrubina total puede considerarse como no conjugada en su totalidad. Cuando la fracción de reacción directa es mayor del 15%, una simple prueba de orina con tira reactiva para bilirrubinuria puede aclarar la situación. La bilirrubina no conjugada no se excreta por la orina con independencia de la magnitud de su concentración, ya que su fijación a la albúmina es demasiado firme para una filtración glomerular adecuada y no es secretada por los túbulos. El mecanismo de transporte canalicular para la excreción de conjugados de bilirrubina es especialmente sensible a las lesiones. En consecuencia, en la enfermedad hepática parenquimatosa o en la obstrucción mecánica de los conductos biliares, los conjugados de bilirrubina del interior del hepatocito o del tracto biliar pueden refluir a la circulación sanguínea y dar lugar a hiperbilirrubinemia conjugada, mixta o, con menor frecuencia, pura. La bilirrubina conjugada, que normalmente está escasamente ligada a la albúmina, es filtrada con facilidad en el glomérulo. Incluso pequeños niveles de hiperbilirrubinemia conjugada inducen bilirrubinuria, que *siempre* resulta ser un hallazgo patológico. En la hiperbilirrubinemia conjugada prolongada, parte de la bilirrubina conjugada está enlazada *covalentemente* con la albúmina, y produce lo que se conoce como fracción de bilirrubina δ . Aunque la bilirrubina δ da lugar a una reacción diazo directa, no es filtrable por el glomérulo y no aparece en la orina, sino que desaparece lentamente del plasma, con una vida media de entre 14 y 21 días, que es la de la albúmina a la que está unida. La bilirrubina δ es responsable de la velocidad, en ocasiones lenta, a la que la bilirrubinemia conjugada (directa) se va reduciendo a medida que la hepatitis mejora o que la obstrucción biliar se va atenuando. Aunque la bilirrubina δ no es fácil de medir, su presencia puede deducirse cuando persiste un nivel elevado de bilirrubina directa tras la remisión de la bilirrubinuria.

La bilirrubinometría transcutánea es otro método para determinar la bilirrubina de los lactantes con ictericia neonatal. Se basa en la determinación de la luz reflejada a partir de la transmisión percutánea de la luz visible y, desde el punto de vista conceptual, se asemeja a la pulsioximetría.

Cinética de la bilirrubina

La concentración plasmática de bilirrubina no conjugada ($[BNC]$) refleja el equilibrio entre la tasa de producción de bilirrubina (TPB) y el aclaramiento hepático de bilirrubina (A_{BR}) según la relación:

$$[BNC] \approx TPB/A_{BR}$$

El A_{BR} es análogo al aclaramiento de creatinina en las pruebas de función renal; se trata de una medida de la velocidad a la que la bilirrubina es aclarada del plasma, y constituye una prueba cuantitativa de valoración de la función hepática. Esta ecuación indica que la $[BNC]$ aumenta en relación lineal con los incrementos de la TPB y según una relación hiperbólica con la disminución del A_{BR} , proporcionando una base para la clasificación de las hiperbilirrubinemias no conjugadas en función de su patogenia.

Aumento de la producción de bilirrubina

El aumento en la producción de bilirrubina y la consiguiente hiperbilirrubinemia no conjugada pueden deberse a hemólisis, destrucción acelerada de eritrocitos fundidos, reabsorción de hematomas o eritropoyesis ineficaz (p. ej., por intoxicación por plomo, anemias megaloblásticas relacionadas con carencias de ácido fólico o vitamina B_{12} , anemia sideroblástica, porfiria eritropoyética congénita o enfermedades mieloproliferativas o mielodisplásicas). En tales contextos, los resultados de otras pruebas hepáticas suelen ser normales y la hiperbilirrubinemia es ligera, excediendo rara vez los 4 mg/dl; los valores más altos suponen disfunción hepática concomitante. No obstante, tras una transfusión de sangre o después de la reabsorción de hematomas masivos causados por traumatismos, el aumento de la carga de bilirrubina puede ser transitoriamente suficiente para dar lugar a una ictericia manifiesta. Las causas de la hemólisis son múltiples (caps. 151 y 152). Además de en trastornos sanguíneos específicos, la hemólisis leve se da en numerosas enfermedades adquiridas. En el marco de la enfermedad sistémica, que puede dar lugar a cierto grado de disfunción hepática, la hemólisis genera un componente de hiperbilirrubinemia conjugada, además de una concentración elevada de bilirrubina no conjugada. La hemólisis prolongada da lugar a la formación de cálculos biliares pigmentados que contienen sales cálcicas de bilirrubina (cap. 146).

Disminución del aclaramiento hepático de bilirrubina

Disminución de la captación de bilirrubina

La captación de bilirrubina por los hepatocitos se debe tanto al transporte facilitado como a la difusión pasiva. La disminución de la captación de bilirrubina hepática contribuye también a la hiperbilirrubinemia no conjugada del síndrome de Gilbert, aunque la principal base molecular de este es la reducción en la conjugación de bilirrubina.

Deterioro de la conjugación de bilirrubina

La causa más frecuente de disminución del aclaramiento de bilirrubina es la reducción en la actividad de conjugación de la bilirrubina. La conjugación de bilirrubina con ácido

glucurónico es catalizada por una UDP-glucuronosiltransferasa específica, designada como UGT1A1 y codificada por el complejo génico *UGT1*. El gen *UGT1A1* se origina por un ensamblado alternativo de una variante del exón 1, específica de la bilirrubina, a la que se designa como exón A₁, con cuatro exones comunes (del exón 2 al 5) que codifican el extremo carboxilo-terminal compartido de todas las proteínas codificadas por *UGT1*. La región promotora suele contener un constructo génico de tipo secuencia A(TA)_nTAA TATA.

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON HIPERBILIRRUBINEMIA

La hiperbilirrubinemia y la ictericia pueden deberse a trastornos aislados del metabolismo de la bilirrubina, enfermedad hepática u obstrucción del tracto biliar. La ictericia es el signo más visible de las enfermedades hepatobiliares de diferentes causas (tabla 138-1).

Trastornos genéticos de la conjugación de bilirrubina

Las hiperbilirrubinemias hereditarias (tabla 138-2) constituyen un grupo de cinco síndromes en los que la hiperbilirrubinemia se produce como anomalía bioquímica aislada, sin evidencia de necrosis hepatocelular ni colestasis.

SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR Y SÍNDROME DE GILBERT

Los síndromes de Crigler-Najjar de tipos 1 y 2 y el síndrome de Gilbert son formas hereditarias de hiperbilirrubinemia no conjugada que obedecen, sobre todo, a mutaciones de *UGT1A1* conocidas desde hace más de dos decenios. En el síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1 no hay prácticamente actividad enzimática, mientras que los

pacientes con Crigler-Najjar de tipo 2 presentan una actividad enzimática del 10% de la normal, porcentaje que en el síndrome de Gilbert oscila entre el 10 y el 33%. Ello determina concentraciones de bilirrubina de 18 a 45, de 6 a 25 y de 1,5 a 4 mg/dl, respectivamente (v. tabla 138-2). Dado que la actividad enzimática de *UGT1A1* debe estar reducida a menos del 50% de lo normal para dar lugar a hiperbilirrubinemia no conjugada, la expresión fenotípica de las mutaciones en esta enzima requiere homocigosidad o heterocigosidad doble. Cada uno de estos trastornos es heredado como rasgo autosómico recesivo. La mayoría de los casos de Crigler-Najjar de tipo 1 y 2 también se originan por mutaciones estructurales homocigotas o doblemente heterocigotas dentro de la región codificadora. En los países occidentales, los pacientes con síndrome de Gilbert son típicamente homocigotos para la mutación del promotor A(TA)_nTAA; este polimorfismo se denomina *UGT1A1**28. En algunos pacientes japoneses afectados por el síndrome de Gilbert se han observado mutaciones estructurales en el exón 1 de *UGT1A1* que inducen leves reducciones en la actividad enzimática de *UGT1A1*. Hasta la fecha, se han identificado al menos 130 mutaciones diferentes en el *UGT1A1* asociadas a la hiperbilirrubinemia hereditaria, incluidas las vinculadas al Crigler-Najjar de tipo 1 y 2. En otros estudios realizados en pacientes con hiperbilirrubinemia no conjugada también se han identificado mutaciones y polimorfismos en varias regiones adicionales del *UGT1A*, incluida su región promotora, en la proteína SCLO1B1 transportadora de solutos y en las enzimas hemo oxigenasa y biliverdina reductasa A, que influyen en las concentraciones séricas de bilirrubina.² Los genotipos complejos resultantes comportan no solo riesgo de hiperbilirrubinemia, sino también de susceptibilidad a la toxicidad farmacológica asociada a la glucuronidación y quizá a algunos otros beneficios sutiles.

TABLA 138-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA Y LA ICTERICIA

TRASTORNOS AISLADOS DEL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

Hiperbilirrubinemia conjugada

Aumento de la producción de bilirrubina

Ejemplos: hemólisis, eritropoyesis ineficaz, transfusión sanguínea, reabsorción de hematomas

Reducción de la captación hepatocelular

Ejemplos: fármacos (p. ej., rifampicina)

Reducción de la conjugación

Ejemplos: síndromes de Gilbert y Crigler-Najjar, ictericia fisiológica del recién nacido, ictericia por leche materna, inhibidores de la proteasa del VIH

Hiperbilirrubinemia conjugada o mixta

Reducción del transporte canalicular: síndrome de Dubin-Johnson

Disminución de la recaptación de conjugados de bilirrubina: síndrome de Rotor

ENFERMEDAD HEPÁTICA

Disfunción hepatocelular aguda o crónica

Lesión hepatocelular aguda o subaguda

Ejemplos: hepatitis viral A, B, C, E; hepatotoxinas (p. ej., etanol, paracetamol, envenenamiento por hongos [*Amanita phalloides*]), fármacos (p. ej., isoniácida o diclofenaco), enfermedades metabólicas (p. ej., enfermedad de Wilson, síndrome de Reye), relacionadas con el embarazo (p. ej., hígado graso agudo del embarazo, HELLP), isquemia hepática (p. ej., shock)

Enfermedad hepatocelular crónica

Ejemplos: hepatitis B, B + D, C y E, hepatotoxinas (p. ej., cloruro de vinilo, vitamina A), esteatosis hepática alcohólica y no alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad metabólica (enfermedad de Wilson, hemocromatosis, deficiencia de α_1 -antitripsina)

Trastornos hepáticos con colestasis pronunciada

Trastornos colestásicos familiares

Trastornos monogénicos

Ejemplos: colestasis intrahepática recurrente benigna, colestasis intrahepática familiar progresiva

Trastornos colestásicos familiares de patogenia desconocida

Ejemplos: síndrome de Aagaens, neurohepatopatía de los indios navajos, colestasis de los indios de Norteamérica

Trastornos infiltrantes difusos

Ejemplos: enfermedades granulomatosas (p. ej., infecciones fúngicas y micobacterianas, sarcoidosis, linfoma, por fármacos), amiloidosis, neoplasias malignas infiltrantes

Inflamación de los conductillos biliares intrahepáticos y/o los conductos portales

Ejemplos: colangitis biliar primaria, rechazo de aloinjerto hepático, enfermedad del injerto contra el huésped, por fármacos (p. ej., clorpromacina, eritromicina)

Otros trastornos:

Ejemplos: presentación atípica de hepatitis viral o alcohólica, colestasis intrahepática del embarazo, ictericia por anticonceptivos, estrógenos, esteroides anabólicos, colestasis postoperatoria, colestasis por sepsis, nutrición parenteral total, daño hepático inducido por fármacos (amoxicilina-clavulanato)

OBSTRUCCIÓN DE LOS CONDUCTOS BILIARES

Coledocolitiasis

Ejemplos: cálculos de colesterol, cálculos pigmentarios

Enfermedades de los conductos biliares

Inflamación, infección

Ejemplos: colangitis esclerosante primaria, sida, colangiopatía, por quimioterapia arterial hepática, estenosis postoperatorias

Neoplasias (p. ej., colangiocarcinoma)

Compresión extrínseca del árbol biliar

Neoplasias

Ejemplos: carcinoma pancreático, linfadenopatía metastásica, hepatoma

Pancreatitis con o sin formación de pseudoquistes

Hipertrofia vascular (p. ej., aneurisma, transformación cavernosa de la vena porta)

HELLP, hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y recuento plaquetario bajo; sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 138-2 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

CARACTERÍSTICA	SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR		SÍNDROME DE GILBERT	SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON	SÍNDROME DE ROTOR
	TIPO I	TIPO II			
Incidencia	Muy infrecuente	Infrecuente	Hasta el 12% de la población	Infrecuente	Muy poco frecuente
Bilirrubina sérica total (mg/dl)	18-45 (en general > 20), no conjugada	6-25 (en general ≤ 20), no conjugada	Típicamente ≤ 4 en ausencia de ayuno o hemólisis; en su mayoría no conjugada	Típicamente 2-5, menos frecuente ≤ 25; alrededor del 60% de reacción directa	Generalmente 3-7, en ocasiones ≤ 20; alrededor del 60% de reacción directa
Defecto(s) en el metabolismo de la bilirrubina*	Actividad conjugante de la UGT1A1 de bilirrubina significativamente reducida: trazas o ausente	Actividad conjugante de la UGT1A1 de bilirrubina reducida: ≤ 10% de la normal	Actividad conjugante de la UGT1A1 de bilirrubina típicamente reducida al 10-33% de la normal; disminución de la captación de la bilirrubina en algunos casos; hemólisis leve hasta en el 50% de los pacientes	Deterioro de la secreción canalicular de bilirrubina conjugada por mutación de MRP2/MOATc	Deterioro de la secreción hepática o el almacenamiento de bilirrubina conjugada por alteración en la recaptación de conjugados de bilirrubina debida a mutaciones simultáneas de OATP1B1 y OATP1B3
Pruebas hepáticas de rutina	Normales	Normales	Normales	Normales	Normales
Ácidos biliares séricos	Normales	Normales	Normales	Generalmente normales	Normales
Respuestas farmacológicas/características especiales†	Sin respuesta al fenobarbital	El fenobarbital reduce la bilirrubina a ≤ 75%	El fenobarbital reduce la bilirrubina, a veces a su valor normal	Aumento de la concentración de bilirrubina con estrógenos; patrón diagnóstico de isómeros de coproporfirina en orina (el valor total es normal, con el isómero I incrementado a ≥ 80% del total)	Patrón característico de excreción de coproporfirina en orina (total aumentado ≤ 2,5 veces en ≈ 65% de los casos, aunque el isómero I es siempre < 80% del total)
Características clínicas principales	Querníctero durante la lactancia si no se trata; puede aparecer más tarde, a pesar del tratamiento	Infrecuente desarrollo tardío de querníctero con el ayuno	Ninguna	Hepatoesplenomegalia ocasional	Ninguna
Morfología/histología hepática	Normal	Normal	Normal; en ocasiones, aumento del pigmento lipofusina	Hígado macroscópicamente negro; pigmento centrolobular irregular oscuro	Normal
Fracciones de bilirrubina biliar‡	> 90% no conjugada	La fracción mayor es monoconjugada (media del 57%)	Predominantemente diconjugada, aunque con aumento de la monoconjugada (media del 23%)	Conjugados mixtos; se han notificado aumentos de diconjugados	Conjugados aumentados
Herencia (todas autosómicas)	Recesiva	Recesiva	Mutación promotora recesiva; mutación de sentido erróneo a menudo dominante	Recesiva; en raras ocasiones en algunas familias es dominante	Recesiva
Diagnóstico	Hallazgos clínicos y de laboratorio; ausencia de respuesta al fenobarbital	Hallazgos clínicos y de laboratorio; respuesta al fenobarbital	Hallazgos clínicos y de laboratorio; genotipo promotor; biopsia hepática raramente necesaria	Hallazgos clínicos y de laboratorio; biopsia hepática innecesaria si se dispone de estudios de coproporfirina	Hallazgos clínicos y de laboratorio; análisis de coproporfirina en orina
Tratamiento	Fototerapia o estaño-protoporfirina a corto plazo; trasplante de hígado como tratamiento definitivo	Considere el fenobarbital si el valor de partida de la bilirrubina es ≥ 8 mg/dl	Innecesario	Evite estrógenos; no es necesario otro tratamiento	No es necesario el tratamiento

*UGT1A1 es la isoforma específica de bilirrubina de la familia UGT1 de uridina difosfato glucuronosiltransferasas.

†La bromosulfaleína (BSP) se utilizó tradicionalmente para distinguir entre los síndromes de Dubin-Johnson y Rotor sobre la base de la velocidad de eliminación del colorante de la circulación.

‡Bilirrubina en bilis normal: < 5% es bilirrubina no conjugada, con una media del 7% de monoconjugados de bilirrubina y el 90% de diconjugados.

Síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1

El síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1 se caracteriza por una marcada hiperbilirrubinemia no conjugada que aparece en el período neonatal, persiste a lo largo de la vida y no responde al fenobarbital. La mayoría de los pacientes (tipo 1A) presentan defectos en la conjugación con glucurónido en una serie de sustratos, además de la bilirrubina, como consecuencia de mutaciones en uno de los exones comunes (del 2 al 5) del complejo *UGT1*. En un subconjunto menor de pacientes (tipo 1B), una mutación en el exón A1 específico de la bilirrubina limita el defecto de conjugación de esta. Existen 59 mutaciones del gen *UGT1A1* estructuralmente distintas que pueden ser causa del síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1. Su rasgo común es que todas ellas codifican proteínas con actividad enzimática nula o presente solo en trazas.

Antes de que se dispusiera de la fototerapia, la mayoría de los pacientes con Crigler-Najjar de tipo 1 morían por encefalopatía bilirrubínica (querníctero) durante la lactancia o la primera infancia. El tratamiento óptimo para pacientes neurológicamente

intactos incluye: 1) en torno a 12 h al día de fototerapia desde el nacimiento y durante la infancia, en ocasiones complementadas con transfusión de intercambio en el período neonatal; 2) uso de estaño-protoporfirina para atenuar los episodios transitorios de hiperbilirrubinemia, y 3) trasplante de hígado precoz, antes de que se inicie el daño cerebral.³ La plasmaféresis puede controlar temporalmente los incrementos bruscos de la bilirrubina.

Síndrome de Crigler-Najjar de tipo 2

En el síndrome de Crigler-Najjar de tipo 2, las concentraciones de bilirrubina plasmática son más bajas que en el tipo 1 y pueden reducirse hasta 3-5 mg/dl con fenobarbital. Se han identificado 48 mutaciones distintas del gen *UGT1A1* asociadas a este tipo de síndrome. Todas ellas codifican una bilirrubina-UDP-glucuronosiltransferasa, con reducción significativa de la actividad transferasa, no obstante, detectable. Aunque es mucho menos frecuente en casos de Crigler-Najjar de tipo 2, el querníctero se ha regis-

trado en todos los grupos de edad y está típicamente asociado a factores que elevan temporalmente la concentración plasmática de bilirrubina por encima del valor de referencia (p. ej., ayuno o enfermedad intercurrente). Por ello, a menudo se recomienda el tratamiento con fenobarbital; una dosis única a la hora de acostarse suele mantener concentraciones plasmáticas de bilirrubina seguras.

Síndrome de Gilbert

El síndrome de Gilbert es la hiperbilirrubinemia hereditaria más común, con una prevalencia genotípica del 12% y una prevalencia fenotípica del 7% o inferior. Su alta prevalencia podría explicar la frecuencia de la hiperbilirrubinemia leve no conjugada en los receptores de trasplantes de hígado y por qué los estudios de los niveles de bilirrubina en toda la población suelen mostrar un sesgo hacia los valores más altos. En la mayoría de los casos, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina son inferiores a 3 mg/dl, aunque se dan también valores tanto inferiores como superiores, con aumentos de hasta 2 o 3 veces en casos de ayuno o enfermedad intercurrente. La distinción fenotípica entre el síndrome de Gilbert y un estado normal es a veces imprecisa. El fenobarbital tiene capacidad para inducir la actividad de las enzimas hepáticas, normalizando así tanto la concentración de bilirrubina como el A_{BR} . En el síndrome de Gilbert parecen ser normales el metabolismo farmacológico oxidativo y la absorción, transporte y eliminación de la mayor parte de los xenobióticos que son metabolizados por glucuronidación. Una significativa excepción al respecto es el agente antitumoral irinotecán (CPT-11), cuyo metabolito activo (SN-38) es glucuronizado específicamente por *UGT1A1*. En pacientes con síndrome de Gilbert, el CPT-11 puede dar lugar a diarrea intratable, mielodepresión u otros graves efectos tóxicos. No se han descrito acontecimientos adversos significativos después de prescribir muchos otros fármacos, metabolizados mediante glucuronidación, a sujetos con síndrome de Gilbert. El síndrome de Gilbert no se asocia a ninguna enfermedad, pero se conocen publicaciones aisladas en las que se describe una asociación del alelo *UGT1A1*28* con un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares y de determinadas neoplasias, asociación atribuida a los efectos vasodilatadores y antioxidantes de la bilirrubina y de la hemooxigenasa.

HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA EN EL PERÍODO NEONATAL

La mayor parte de los recién nacidos presentan una hiperbilirrubinemia no conjugada leve entre 2 y 5 días después del parto, debido a la inmadurez hepática y a los bajos niveles de *UGT1A1*. Los valores máximos de bilirrubina suelen ser de menos de 5-10 mg/dl, y los niveles recuperan los valores normales en un plazo de 2 semanas, una vez que los mecanismos de procesamiento de bilirrubina maduran. La prematuridad, con o sin hemólisis, se asocia a niveles elevados de bilirrubina, que pueden requerir fototerapia. El esteroide progestágeno $3\alpha, 20\beta$ -pregnandiol, así como ciertos ácidos grasos presentes en la leche materna (no en suero) de algunas madres, inhibe la conjugación de bilirrubina y da lugar a una excesiva hiperbilirrubinemia (ictericia por leche materna). En cambio, la hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitoria (síndrome de Lucey-Driscoll) es causada por un inhibidor de *UGT1A1* presente en el suero materno.

HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA O MIXTA

Dos trastornos hereditarios fenotípicamente similares, pero diferentes desde el punto de vista de su mecanismo, son los síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor, que se caracterizan por hiperbilirrubinemia conjugada o mixta, con valores normales de otras pruebas hepáticas estándar (v. tabla 138-2). El síndrome de Dubin-Johnson es consecuencia de cualquiera de las distintas mutaciones que afectan al gen que codifica el transportador de anión orgánico canalicular ATP-dependiente MRP2/MOATc. Las personas con síndrome de Rotor exhiben una alteración simultánea de los dos genes que codifican los polipéptidos OATP1B1 y OATP1B3, transportadores de aniones orgánicos, que median en la recaptación, por los hepatocitos situados al final del canalículo biliar de la bilirrubina conjugada o secretada a los sinusoides a través del transportador de excreción sinusoidal ABC33 localizado en los hepatocitos situados al principio. El proceso de secreción seguido de la recaptación también interviene en la disposición de los metabolitos farmacológicos y se cree que impide la saturación local de los hepatocitos con conjugados de bilirrubina y fármacos.

A pesar de la hiperbilirrubinemia conjugada, los pacientes con síndrome de Rotor no sufren colestasis y se diferencian, mediante pruebas no invasivas, de las personas sanas y de aquellas con un síndrome de Dubin-Johnson por el incremento, entre doble y quintuple, de la excreción total de coproporfirina en la orina (v. tabla 138-2). Otra característica distintiva es el pigmento entre gris y negro que se acumula en los gránulos lisosómicos citosólicos en el síndrome de Dubin-Johnson y que otorga al hígado un aspecto negro característico. Ambos síndromes poseen un pronóstico benigno sin un tratamiento específico. Estos dos síndromes comportan un pronóstico benigno sin ningún tratamiento específico.

AFECTACIÓN DEL HÍGADO Y EL TRACTO BILIAR

La ictericia es un signo frecuente de disfunción hepatobiliar generalizada, tanto aguda como crónica. La enfermedad hepatobiliar ictericia es fácilmente distinguible

de los trastornos aislados del metabolismo de la bilirrubina, ya que el aumento en la concentración plasmática de esta se produce en asociación con otros marcadores de lesión hepatobiliar (fig. 138-1). Entre las hepatopatías, pueden diferenciarse aquellas en las que la lesión primaria es consecuencia de la inflamación y la necrosis hepatocelular, de la inhibición del flujo biliar (colestasis) o de una combinación de las dos. Los trastornos colestásicos pueden subdividirse en aquellos debidos a la obstrucción mecánica del flujo de la vía biliar y los debidos a colestasis intrahepática, que pueden ser secundarios a una multitud de enfermedades entre las que se encuentran síndromes colestásicos familiares y enfermedades infiltrantes, otras enfermedades neoplásicas e inflamatorias y daño hepático inducido por medicamentosas (v. tabla 138-1).

Síndromes de colestasis familiar

La secreción biliar, esencial para la eliminación de los desechos metabólicos y la solubilización y absorción posterior de determinados nutrientes, es un proceso complejo, que genera gasto energético y en el que tres transportadores ABC (ATP8B1, ABCB11 y ABCB4) desempeñan una función esencial. El ATP8B1, también conocido como transportador en la colestasis intrahepática familiar 1 (FIC1), es una flipasa de fosfatidilserina que transporta la fosfatidilserina desde la capa externa (canalicular) a la interna (citoplásmica) de la membrana citoplásmica canalicular; el ABCB11, también conocido como bomba exportadora de sales biliares (BSEP) o hermana de la glucoproteína P (SPGP), transporta sales biliares del interior de los hepatocitos hacia la bilis a través de la membrana canalicular. La ABCB4 (proteína 3 asociada a multiresistencia farmacológica [MDR3]) es una flopasa de fosfatidilcolina (lecitina) que transporta la fosfatidilcolina desde la capa citoplásmica a la canalicular de la membrana canalicular. Una función esencial de ATP8B1 y ABCB4 es mantener un estado fisicoquímico adecuado de la membrana canalicular, regulando el equilibrio entre los fosfolípidos constituyentes de la membrana.

Los síndromes de colestasis pediátrica familiar abarcan dos clases de trastornos, cada uno de los cuales se divide en subtipos. La colestasis familiar progresiva de los tipos 1, 2 y 3 es el resultado de mutaciones homocigotas graves de los transportadores ATP8B1, ABCB11 y ABCB4/MDR3, respectivamente. El ATP8B1 está codificado por el gen *FIC1*, mientras que los demás lo están por genes que comparten un nombre similar al del transportador. Estos tres trastornos se heredan con un patrón autosómico recesivo. En los tipos 1 y 2, los niveles de γ -glutamiltanspeptidasa (GGT) están reducidos a pesar de la elevación de la fosfatasa alcalina. En cambio, en el tipo 3 se produce una elevación de la GGT y de la fosfatasa alcalina. A diferencia del defecto selectivo de transporte de bilirrubina del síndrome de Dubin-Johnson, la hiperbilirrubinemia conjugada en estos síndromes obedece a una insuficiencia generalizada en la secreción de bilis por la membrana canalicular. Las mutaciones recién descritas del gen que codifica la proteína TJP2 de las uniones estrechas, el receptor nuclear FXR y la proteína miosina Vb se han asociado a los otros subtipos 4, 5 y 6, respectivamente.⁴

La colestasis intrahepática recurrente benigna es una enfermedad autosómica recesiva rara que se caracteriza por episodios recidivantes de malestar general, prurito e ictericia, de inicio en la infancia o en la vida adulta y con una duración variable de semanas a meses. Los intervalos entre los episodios pueden extenderse meses o años. Los tipos 1 y 2 se deben a mutaciones en ATP8B1 y ABCB11. Este trastorno benigno no progresa hacia hepatopatía crónica ni cirrosis y se produce una remisión completa entre un episodio y otro. El tratamiento de los episodios colestásicos es sintomático.

Defectos de conjugación adquiridos

En la hepatitis avanzada o en la cirrosis (caps. 140 y 144) se produce una pequeña reducción de la capacidad de conjugación de la bilirrubina. No obstante, en este contexto, la conjugación queda más preservada que otros aspectos del metabolismo de la bilirrubina, como la excreción canalicular. Ciertas perturbaciones farmacológicas y metabólicas también determinan reducciones adquiridas de la conjugación de bilirrubina. La hiperbilirrubinemia no conjugada relacionada con la inhibición selectiva de *UGT1A1* se da con varios inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (p. ej., indinavir, atazanavir). Diversos fármacos (p. ej., pregnandiol y los antibióticos cloranfenicol y gentamicina) pueden ser causa de hiperbilirrubinemia no conjugada por inhibición de *UGT1A1*. En los casos en los que se da esta circunstancia, la hiperbilirrubinemia es mayor en pacientes con síndrome de Gilbert subyacente.

Ictericia en el embarazo

La ictericia del embarazo (cap. 226) abarca cualquier hepatopatía sucedida durante la gestación. Las alteraciones propias de la gestación consisten en una elevación, generalmente discreta y autolimitada, de las aminotransferasas y de la bilirrubina durante el primer trimestre, de ordinario entre pacientes con hiperémesis gravídica. La colestasis intrahepática del embarazo, que se produce durante los trimestres segundo y tercero, se asocia a muerte intrauterina y remite de forma espontánea tras el parto. Las mutaciones y las variaciones de secuencia en los genes que codifican los transportadores biliares, en particular *ABCB4* y *ABCB11*, están descritas en algunos de estos casos, no en todos. El hígado graso agudo del síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetas bajas) se asocia a preeclampsia en el tercer trimestre (cap. 226). El hígado

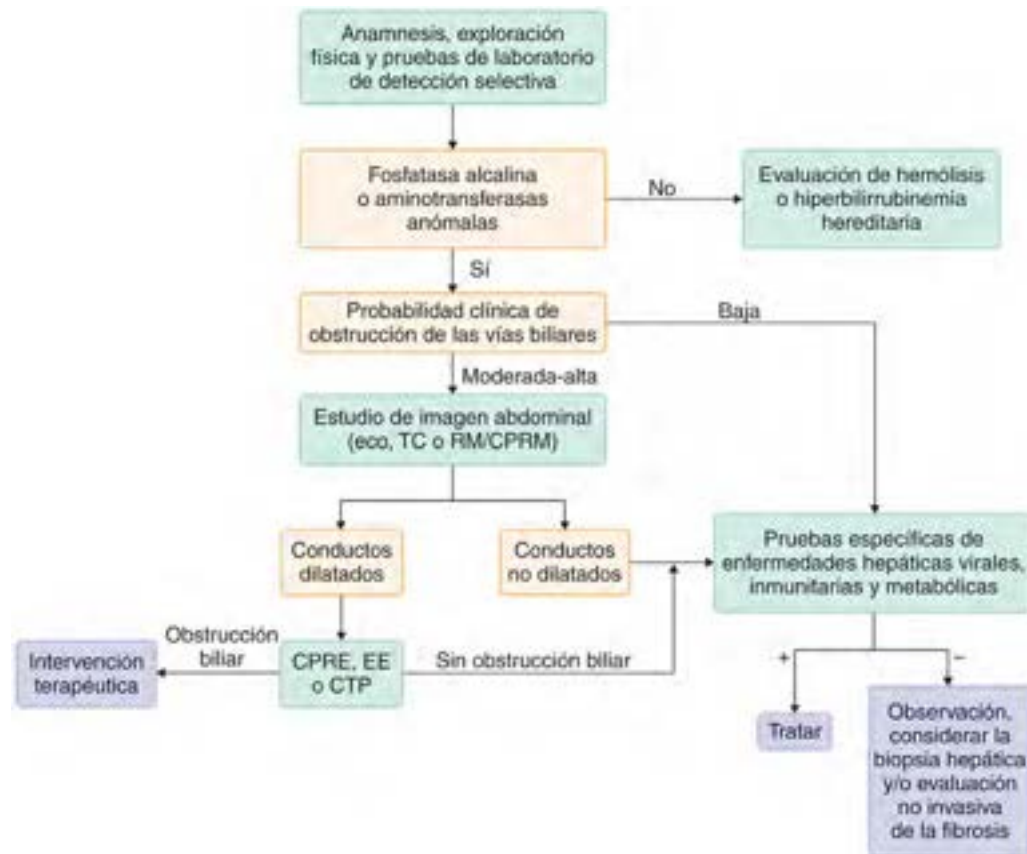


FIGURA 138-1. Algoritmo diagnóstico para la evaluación de la hiperbilirrubinemia y otras alteraciones de las pruebas hepáticas y de los signos y/o síntomas indicativos de hepatopatía. CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CPRM, colangiopancreatografía por resonancia magnética; CTP, colangiografía transhepática percutánea; eco, ecografía; EE, ecografía endoscópica; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada. (Modificado de Lidofsky SD, Schar Schmidt BF. Jaundice. In: Feldman M, Schar Schmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:227.)

graso agudo puede simular una insuficiencia hepática fulminante, y para que la madre se recupere es imprescindible adelantar el parto.

Ictericia postoperatoria

Este síndrome multifactorial puede ser causado por un aumento en la producción de bilirrubina (p. ej., por lisis de eritrocitos transfundidos o reabsorción de hematomas), por disminución del aclaramiento hepático (p. ej., por bacteriemia, endotoxemia, nutrición parenteral o hipoxia perioperatoria) o por ambos. La hiperbilirrubinemia, que es el rasgo bioquímico más significativo, va acompañada a menudo de un aumento de varias veces el valor normal de las concentraciones de fosfatasa alcalina, la GGT o ambas. Como máximo, las aminotransferasas presentan elevaciones de escasa magnitud, y la función sintética suele ser normal. El diagnóstico diferencial incluye la obstrucción biliar (cap. 146) o la lesión hepatocelular relacionada con el shock, la lesión por anestesia (cap. 141) o la hepatitis viral (caps. 139 y 140). La resolución de la ictericia postoperatoria (cap. 405) suele ir paralela al estado postoperatorio general.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico preciso y la distinción entre patologías agudas y crónicas dependen muchas veces de la adecuada selección e interpretación de las pruebas de laboratorio y los estudios de imagen pertinentes. Las pruebas empleadas en la evaluación inicial de la enfermedad hepática se encuadran en dos áreas: 1) pruebas indicativas de lesión, como las de liberación de enzimas intracelulares, y 2) pruebas que miden, o al menos reflejan, el estado funcional real. Las pruebas orientadas a la detección de una lesión por lo general no valoran la funcionalidad del hígado, por lo que no deben ser denominadas pruebas de función hepática. Las pruebas hepáticas deben seleccionarse con atención y han de ser interpretadas dentro de un contexto clínico global. En algunas situaciones específicas, las determinaciones seriadas resultan útiles para la evaluación del curso de la enfermedad y los efectos del tratamiento.

Pruebas de enzimas séricas

Los niveles de enzimas hepáticas hallados en plasma ofrecen una medición del ciclo metabólico o la lesión del hepatocito. Las enzimas liberadas durante el metabolismo normal del hepatocito se consideran la base principal de los niveles circulantes normales.

La lesión y la muerte celulares activan las fosfolipasas, que crean agujeros en la membrana citoplásmica incrementando la liberación del contenido intracelular.

Aminotransferasas

Las aminotransferasas (antes llamadas transaminasas) catalizan la transferencia del grupo α -amino del aspartato (aspartato aminotransferasa [AST]) o la alanina (alanina aminotransferasa [ALT]) al grupo α -ceto del α -cetoglutarato, con fosfato de piridoxal (vitamina B₆) como cofactor. Los métodos de laboratorio que valoran la actividad aminotransferasa requieren suplementos con vitamina B₆ para evitar la actividad falsamente disminuida en los pacientes con déficit de esta vitamina.

Los niveles séricos normales, que se establecen localmente a partir de muestras obtenidas de poblaciones sanas, varían mucho entre las distintas poblaciones, pero suelen establecerse en 40 UI/l o menos (v. apéndice). Los valores pueden superar las 1.000 UI/l en caso de lesión aguda del hepatocito, como en el caso de infección viral (cap. 139) o exposición a toxinas (cap. 141). La ALT es una enzima puramente citosólica. Distintas formas de AST están presentes en el citosol y la mitocondria, y AST se localiza también en la membrana citoplásmica. La expresión de la isoforma mitocondrial y su exportación fisiológica desde el hepatocito son reguladas al alza por etanol. Los niveles circulantes de AST y ALT están elevados en la mayor parte de las enfermedades hepáticas, y el grado de actividad de aminotransferasas observado en plasma refleja de modo aproximado la actividad del proceso de la enfermedad en curso. Hay, no obstante, algunas excepciones. Son raras las concentraciones de aminotransferasas que superen las 200-300 UI/l, incluso en los casos más graves de hepatitis alcohólica (cap. 143). En la esteatosis hepática no alcohólica pueden observarse valores normales de ALT en un número considerable de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica activa, fibrosis o incluso cirrosis. En cambio, una concentración de aminotransferasas de 1.000 UI/l o más está presente a menudo incluso con alteraciones histológicas leves en la hepatitis viral aguda (cap. 139), o bien se registra poco después de una obstrucción biliar aguda, como en el caso, por ejemplo, de la expulsión de un cálculo biliar (cap. 146). A la inversa, los niveles de aminotransferasas pueden disminuir en el curso de una necrosis hepática masiva, dado que, en este caso, la extensión de la lesión hepática es tal que apenas se mantiene una pequeña actividad enzimática. En raras ocasiones, los autoanticuerpos frente a la AST producen complejos enzima-autoanticuerpos, denominados macroenzimas, que experimentan un aclaramiento retrasado de la circulación.

Los niveles de aminotransferasas resultan útiles de varias formas. En primer lugar, proporcionan una prueba relativamente específica de cribado de la enfermedad hepatobiliar, incluido el diagnóstico de una hepatitis B o C crónica no sospechada con anterioridad. Aunque los niveles de AST puedan aumentar con la enfermedad de otros órganos (en particular, el miocardio y el músculo esquelético), la fuente del aumento de la actividad de las aminotransferasas a menudo se aclara examinando el contexto clínico. Los niveles de aminotransferasas sirven también para vigilar la actividad de una hepatopatía parenquimatosa aguda o crónica y su respuesta al tratamiento, aunque la magnitud de las elevaciones de las aminotransferasas no siempre se correlaciona con la gravedad detectada en la biopsia de enfermedades hepáticas como la hepatitis C crónica, la enfermedad hepática asociada al alcohol y la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Por ejemplo, los niveles de aminotransferasas también son normales en casos de cirrosis avanzada (cap. 144), en la que tienen un valor pronóstico limitado. Por último, en ocasiones proporcionan indicios diagnósticos. Así, los niveles de AST equivalentes a 15 veces o más los valores normales no son frecuentes en la obstrucción crónica del conducto biliar a no ser que exista una colangitis concomitante, en tanto que los niveles de AST que superen 6 veces o más el límite máximo de la normalidad son inusuales en casos de enfermedad hepática alcohólica, en ausencia de otras causas. En la mayoría de las enfermedades del hígado, la relación entre AST y ALT es de 1 o menos. Sin embargo, dicha relación es superior a 2 o más en el hígado graso alcohólico y la hepatitis alcohólica (cap. 143), lo que refleja el aumento de la síntesis y la secreción de AST mitocondrial en el plasma, y la pérdida selectiva de actividad de ALT, causada a su vez por la deficiencia de piridoxina, habitual en el alcoholismo. Una relación AST/ALT elevada también se da en la hepatitis fulminante relacionada con enfermedad de Wilson (caps. 137 y 200).

Fosfatasa alcalinas

Las fosfatasa alcalinas son enzimas de amplia distribución (p. ej., en hígado, conductos biliares, intestino, huesos, riñones, placenta y leucocitos), que catalizan la liberación de ortofosfato a partir de sustratos éster con pH alcalino. El nivel de actividad sérica normal en adultos depende en buena medida del método de medición, la edad y el sexo. Dos métodos actualizados actualmente presentan límites normales superiores de 85 y 110 UI/l (v. apéndice). Los niveles séricos superiores al intervalo de referencia son normales en los niños y durante el embarazo. En el hueso, la fosfatasa alcalina participa en el depósito de hidroxiapatita en el osteoide. En otras localizaciones, incluido el hígado, la actividad de la fosfatasa alcalina puede facilitar el movimiento de las moléculas a través de las membranas celulares. La actividad sérica de la fosfatasa alcalina suele reflejar principalmente las isoenzimas hepáticas y óseas, aunque la forma intestinal puede ser responsable de entre el 20 y el 60% del total después de ingerir una comida grasa y se observan elevaciones sustanciales en las personas con grupos sanguíneos B u O. En la última fase del embarazo se registra una sustancial contribución placentaria al nivel de fosfatasa alcalina. La isoenzima Regan, una variante que parece idéntica a la forma placentaria, se asocia con hepatocarcinomas (cap. 186), cáncer de pulmón (cap. 182) y otras neoplasias.

Las elevaciones de la fosfatasa alcalina sérica en la enfermedad hepatobiliar colestásica son el resultado de dos mecanismos diferentes: el incremento de la síntesis y secreción de la enzima y la solubilización, a partir de la superficie apical canalicular de los hepatocitos y de la superficie luminal de las células epiteliales biliares, debida al aumento de las concentraciones de ácidos biliares que se produce en la colestasis. La actividad de la fosfatasa alcalina sérica puede también verse intensificada en los trastornos óseos (p. ej., en la enfermedad de Paget [cap. 233], la osteomalacia [cap. 231] o las metástasis óseas [cap. 192]) o durante el desarrollo óseo acelerado de los niños, las fases finales del embarazo o la insuficiencia renal avanzada (cap. 121) y, de forma ocasional, en presencia de neoplasias malignas que no afecten a los huesos o el hígado. El origen de la elevación es a menudo evidente, aunque, cuando no es así, métodos tales como la estabilidad térmica o la separación electroforética permiten diferenciar la fosfatasa alcalina hepatobiliar de sus otras formas. Una alternativa es la medición de los niveles séricos de GGT o 5'-nucleotidasa (5'-NT), que tienden a equipararse a los niveles de fosfatasa alcalina en la enfermedad hepatobiliar, pero que no suelen estar aumentados en la enfermedad ósea. Con una semivida sérica de aproximadamente 1 semana, los niveles séricos de fosfatasa alcalina pueden permanecer elevados durante días o semanas después de la remisión de una obstrucción biliar. Este retraso resulta especialmente engañoso cuando va acompañado de hiperbilirrubinemia prolongada de reacción directa, como consecuencia del retraso en el aclaramiento de la bilirrubina δ .

En muchos trastornos del parénquima hepático, entre los que se cuentan la hepatitis y la cirrosis, se producen ligeros aumentos de la actividad de la fosfatasa alcalina (< 3 veces los valores normales). En ausencia de enfermedad ósea, incrementos de mayor alcance (3-10 veces los valores normales) suelen ser indicativos de obstrucción del flujo biliar. Aunque los niveles más elevados son reflejo en general de obstrucción del conducto biliar común, también pueden observarse elevaciones por la obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos por enfermedades infiltrantes debidas a trastornos granulomatosos (sarcoidosis [cap. 89], infección por micobacterias [caps. 308

y 309], neoplasias malignas (linfoma, colangiocarcinoma o tumores metastásicos) o amiloidosis (cap. 179).

Otras enzimas hepáticas

La 5'-nucleotidasa (5'-NT) es una enzima de la membrana plasmática que separa el ortofosfato de la posición 5' en la molécula de pentosa o la de fosfato de adenosina o inosina. La leucina aminopeptidasa (LAP) es una peptidasa celular ubicua. Los niveles séricos de ambas enzimas suelen estar aumentados en la colestasis. En consecuencia, su principal utilidad es la de confirmar si un nivel elevado de fosfatasa alcalina es de origen hepatobiliar. Las dos pueden estar elevadas en las últimas fases del embarazo normal.

La GGT está presente en numerosos tejidos. Su actividad sérica aumenta en la enfermedad hepatobiliar, aunque también después de sufrir un infarto de miocardio, en las enfermedades neuromusculares, pancreáticas (incluso en ausencia de obstrucción biliar) o pulmonares, en la diabetes y durante la ingestión de etanol y otros inductores de enzimas microsómicas. No obstante, debido a que los niveles séricos de GGT suelen ser normales en la enfermedad ósea, la enzima puede ser útil para confirmar el origen hepático de la elevación de la fosfatasa alcalina. Se han propuesto mediciones de GGT como pruebas de valoración sensibles para la enfermedad biliar y como medio de control de la abstinencia en el consumo de alcohol. Dada su baja especificidad, muchas personas que presentan resultados positivos en esta prueba no presentan hepatopatía identificable en estudios posteriores. La GGT no parece tener ventajas evidentes sobre la LAP o la 5'-NT en lo que respecta a la identificación del origen de la elevación de la fosfatasa alcalina, excepto en caso de embarazo. En determinados trastornos poco frecuentes, los niveles séricos de GGT pueden ser normales, aunque los de fosfatasa alcalina hepatobiliar estén elevados. Entre dichos trastornos se cuentan la colestasis intrahepática del embarazo y los síndromes de colestasis familiar.

Los niveles de lactato deshidrogenasa a menudo están elevados en la isquemia hepática y en otros trastornos que determinan una necrosis hepática. Por lo demás, esta es una enzima demasiado ubicua en otros tejidos corporales como para revestir utilidad diagnóstica.

Pruebas basadas en el aclaramiento de metabolitos y fármacos

Una función destacada del hígado es la eliminación de diferentes metabolitos y toxinas de la sangre. En la enfermedad hepática, el aclaramiento de dichas moléculas puede verse deteriorado por pérdida de células del parénquima, disminución de la secreción de bilis, obstrucción biliar, reducción de la captación o el metabolismo celulares, o flujo sanguíneo hepático disminuido o heterogéneo. Los niveles séricos de los metabolitos producidos con una velocidad relativamente constante (p. ej., la bilirrubina) pueden constituir indicadores muy útiles de la función hepática.

Bilirrubina

El diagnóstico diferencial de la hiperbilirrubinemia (v. anteriormente) incluye la enfermedad hepática generalizada, los trastornos hereditarios del metabolismo de la bilirrubina (p. ej., síndromes de Gilbert, de Crigler-Najjar, de Dubin-Johnson y de Rotor) y las alteraciones no hepáticas (p. ej., hemólisis). Los niveles más elevados de bilirrubina se correlacionan con un peor pronóstico en la mayoría de las hepatopatías crónicas.

Amoníaco

El amoníaco, un subproducto del metabolismo de los aminoácidos, es eliminado de la sangre por el hígado y convertido en urea a través del ciclo de Krebs-Henseleit, para ser excretado a continuación por los riñones (cap. 107). En un marco de derivación portosistémica, de disfunción hepática grave, los niveles de amoníaco aumentan. Aunque las mediciones de amoníaco en sangre se utilizan principalmente para confirmar el diagnóstico de encefalopatía hepática, los niveles séricos de amoníaco no se correlacionan bien con la gravedad de la encefalopatía (cap. 144). La correlación puede ser algo mayor si la medición se realiza rápidamente sobre una muestra de sangre arterial congelada. Los niveles elevados también se registran cuando la producción de amoníaco es incrementada por acción de la flora intestinal (p. ej., tras una comida de alto contenido proteico o por una hemorragia gastrointestinal), por el riñón (como respuesta a alcalosis metabólica o hipopotasemia) o en ciertos trastornos genéticos poco frecuentes que afectan a la vía de la síntesis de urea.

Pruebas que reflejan la función de síntesis hepática

Pruebas de coagulación

Tiempo de protrombina

El tiempo de protrombina (TP) refleja las concentraciones plasmáticas de factores de las vías extrínseca y común, es decir, de los factores VII, X y V, y de la protrombina y el fibrinógeno. En la mayoría de los casos, un TP prolongado es debido a carencia de vitamina K, enfermedad hepática o el uso terapéutico de anticoagulantes similares a la warfarina. La vitamina K, liposoluble, se halla en numerosos alimentos y es también sintetizada por las bacterias intestinales (cap. 166). La carencia de esta vitamina puede ser consecuencia de ingesta insuficiente en la dieta o de estados de malabsorción,

incluida la malabsorción causada por la colestasis, y también se da en casos de supresión antibiótica de la flora intestinal, sobre todo en pacientes que reciben una reposición inadecuada de vitamina K.

De forma característica, las semividas de los factores de coagulación son inferiores a 1 día. El factor VII, que presenta la semivida más corta, suele ser el que primero y de forma más significativa ve reducido su nivel durante períodos de síntesis hepática defectuosa. Dado que el TP depende del nivel de factor VII, responde rápidamente cuando se producen cambios en la función sintética hepática. Por tanto, es útil para la monitorización de la evolución de las hepatopatías agudas, ya que una prolongación significativa o creciente del TP puede indicar un mal pronóstico (caps. 144 y 145). Cuando un TP anómalo se debe solamente a carencia de vitamina K, suele normalizarse en un plazo de entre 24 y 48 h después de la correspondiente repleción parenteral. Sin embargo, cuando la disminución de la síntesis de factores de coagulación es reflejo de una disfunción del hepatocito, la respuesta a la vitamina K puede ser escasa o nula.

Aunque la prolongación del TP con la hepatopatía suele aceptarse como un indicio de un defecto en la síntesis de los factores de la coagulación, la síntesis de proteínas procoagulantes y anticoagulantes se altera en las enfermedades hepáticas.⁵ Las consecuencias fisiológicas de este reequilibrio de la coagulación pueden preservar la respuesta coagulante. La prolongación del TP obedece también en ocasiones a coagulación intravascular diseminada (cap. 166), que siempre ha de ser tenida en cuenta en un contexto de insuficiencia hepática aguda o de hepatopatía crónica terminal.

Tiempo de tromboplastina parcial

Esta prueba refleja el estado de los factores de las vías intrínseca y común, es decir, todos los factores de coagulación clásicos excepto el VII, y en consecuencia es complementaria del TP. Resulta de especial utilidad en la detección de anticoagulantes circulantes (cap. 166), aunque, no obstante, no añade información significativa a la evaluación de la función de síntesis hepática.

Albúmina

La albúmina se produce solamente en el hígado. Su concentración plasmática es reflejo del equilibrio entre su tasa de síntesis (100-200 mg/kg/día) y su semivida plasmática de unos 21 días. La tasa de síntesis se ve afectada por el estado nutricional del paciente, los niveles de hormonas tiroideas y glucocorticoides, la presión osmótica coloidal del plasma, la exposición a hepatotoxinas (p. ej., alcohol) y la presencia de trastornos sistémicos o enfermedad hepática. Numerosas afecciones incrementan las pérdidas de albúmina y reducen su vida media plasmática. Se cuentan entre ellas el síndrome nefrótico (cap. 113), la enteropatía con pérdida de proteínas (cap. 131), las quemaduras graves (cap. 103), la dermatitis exfoliativa y la hemorragia gastrointestinal grave (cap. 126). En la cirrosis con ascitis (cap. 144), la hipoalbuminemia es indicativa de reducción de la síntesis o redistribución en el líquido ascítico. Así pues, una disminución de la concentración de albúmina sérica puede considerarse con seguridad como indicio de disfunción de la síntesis hepática solo en los casos en los que estos otros factores no están presentes.

Pruebas hematológicas para enfermedad hepática

En hepatopatías agudas de moderadas a graves pueden observarse grados variables de citopenia en las tres líneas celulares. El hallazgo más frecuente es la trombocitopenia debida a hiperesplenismo, que puede ser un marcador indirecto de hipertensión portal. La anemia puede deberse a hemólisis leve o depresión medular. La supresión de la médula ósea puede ser producida por etanol o fármacos, y la anemia aplásica tiene una asociación, infrecuente, pero reconocida, con la hepatitis viral aguda (caps. 139 y 156). El síndrome de Zieve (anemia hemolítica con hipertrigliceridemia) es una complicación poco habitual, pero bien caracterizada, de la hepatopatía alcohólica grave (cap. 143). También puede existir leucopenia leve, a menudo con linfocitos atípicos. La hepatopatía crónica, en especial cuando es colestásica, va acompañada a veces de células en diana en el frotis de sangre periférica. Estas células en diana son eritrocitos con una membrana celular expandida, que es reflejo de anomalías en los lípidos séricos. Las células en espuela (acantocitos), observadas sobre todo en la cirrosis alcohólica avanzada, reflejan un incremento aún mayor del colesterol de membrana.

Pruebas para enfermedades hepáticas específicas

Los pacientes con hallazgos relacionados con enfermedades hepáticas parenquimatosas, agudas o crónicas presentan una probabilidad aumentada de quedar incluidos dentro de una de las tres categorías siguientes: hepatitis viral o tóxica, incluyendo hepatopatía grasa alcohólica; enfermedad hepática autoinmunitaria; o trastorno metabólico hereditario o adquirido (cap. 137). Se dispone de pruebas específicas de antígenos virales, ácidos nucleicos y anticuerpos para los virus convencionales de la hepatitis como A, B, C, D (agente δ) y E, cuyas formas crónicas se observan cada vez más en los pacientes inmunodeprimidos (caps. 139 y 140), así como para los virus de Epstein-Barr (cap. 353), citomegalovirus (cap. 352) y virus del herpes simple (caps. 350 y 351), que son causas confirmadas, aunque poco usuales, de hepatopatía. Entre las principales enfermedades autoinmunitarias del hígado se cuentan la colangitis biliar primaria (cap. 146), la hepatitis autoinmunitaria (cap. 140), la colangitis esclerosante primaria (cap. 146) y

diversos síndromes de solapamiento. El punto de partida para el establecimiento de un diagnóstico dentro de esta categoría es la búsqueda de autoanticuerpos específicos en suero, incluyendo los anticuerpos contra los epítomos del complejo piruvato deshidrogenasa, que son prácticamente diagnósticos de colangitis biliar primaria (cap. 146) y la de anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimicrosomas de hígado y riñón, que sugieren uno de los subtipos de hepatitis autoinmunitaria (cap. 140). Los trastornos metabólicos hereditarios de mayor prevalencia que afectan al hígado son la hemocromatosis (cap. 201), la deficiencia de α_1 -antitripsina y la enfermedad de Wilson (cap. 200). La esteatosis hepática no alcohólica (cap. 143) es la enfermedad hepática metabólica adquirida más frecuente.

Biopsia hepática

La biopsia hepática puede resultar de gran ayuda para el diagnóstico de enfermedades parenquimatosas difusas o localizadas, incluidas hepatitis crónica, cirrosis y neoplasia maligna primaria o metastásica del hígado. El valor de la biopsia de hígado en la hepatitis aguda o en la ictericia colestásica aguda es fundamentalmente pronóstico, ya que los cambios histológicos en este ámbito a menudo son inespecíficos. Sin embargo, la hepatitis tóxica (cap. 141), relacionada con determinados fármacos, presenta en ocasiones rasgos diagnósticos. La biopsia hepática para valoración de enfermedad difusa puede realizarse por vía percutánea, tras localización del hígado en el examen físico o mediante visualización ecográfica. Cuando han de tomarse muestras de lesiones específicas, como tumores, la biopsia puede ser guiada con ecografía o estudio radiológico, o bien efectuarse bajo visualización directa durante la laparoscopia. Entre las contraindicaciones, relativas o absolutas se cuentan coagulopatía, obstrucción biliar de grado elevado, sepsis biliar, ascitis y enfermedad pleural derecha.

Aunque la biopsia hepática siga representando la norma para evaluar la histología hepática en las enfermedades difusas (cap. 137), el carácter invasivo de la técnica y la inquietud que suscitan los errores de muestreo han hecho que se recurra cada vez más a los estudios no invasivos de la rigidez del hígado para medir la fibrosis hepática. Por ejemplo, la resonancia magnética o las formas de elastografía basadas en la ecografía permiten predecir la probabilidad de descompensación clínica y de supervivencia.⁶

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ICTERICIA O ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS HEPÁTICAS

Anamnesis, exploración física y pruebas de laboratorio iniciales

Los pacientes con enfermedad hepática pueden presentar ictericia u otros signos o síntomas, aunque en ocasiones la patología se detecta en pacientes asintomáticos en los que se observan resultados anómalos de las pruebas hepáticas realizadas durante evaluaciones de rutina. Con independencia de la modalidad con la que el paciente acceda a la atención médica, la aproximación diagnóstica (v. fig. 138-1) se inicia con la obtención de una detallada historia y un minucioso examen físico (cap. 137), así como con la realización de estudios de laboratorio de detección selectiva (con hemograma completo, medida de la concentración de bilirrubina en plasma y determinaciones de los niveles de AST, ALT y fosfatasa alcalina, y del TP), con el fin de formular un primer diagnóstico diferencial. El principal objetivo de la evaluación inicial se centra en distinguir de forma expeditiva una hepatopatía de una obstrucción biliar extrahepática, en parte debido al hecho de que esta puede requerir una rápida intervención endoscópica o quirúrgica. Una selección adecuada de pruebas de laboratorio de segundo nivel y de pruebas de imagen da lugar a un diagnóstico definitivo en la mayor parte de los pacientes.⁷ La cuidadosa selección de las pruebas, en especial en lo que respecta a las de imagen, optimiza la probabilidad de establecer un diagnóstico correcto y protege al paciente de molestias, riesgos y gastos innecesarios.⁸

Si el paciente se encuentra asintomático y las pruebas hepáticas son normales excepto en lo que se refiere a la bilirrubina, debe considerarse la posibilidad de hemólisis o de un trastorno aislado del metabolismo de la bilirrubina. Si los signos, síntomas y resultados de las pruebas de laboratorio son indicativos de enfermedad hepatobiliar, ciertos patrones de hallazgos ayudan a distinguir la hepatopatía intrínseca de la obstrucción biliar (tabla 138-3). El dolor abdominal en el cuadrante superior derecho acompañado de aumento predominante de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica sugiere una posible obstrucción biliar (cap. 146), como también lo hacen los antecedentes de cirugía biliar previa, las cicatrices en el cuadrante superior derecho o la presencia de una masa abdominal. La fiebre y los escalofríos, indicios de colangitis, refuerzan esta conclusión. La incidencia de los cálculos biliares y las neoplasias malignas aumenta con la edad, aunque factores de riesgo tales como la obesidad o la pérdida de peso reciente e importante inducida por dieta aumentan el riesgo de litiasis biliar. Otros factores de riesgo (p. ej., exposición a hepatitis, transfusiones, consumo de drogas por vía intravenosa, consumo del alcohol, determinados medicamentos o antecedentes familiares de enfermedades genéticas) y una elevación predominante de las aminotransferasas séricas favorecen el diagnóstico de enfermedad hepática parenquimatosas. Los signos físicos de cirrosis (p. ej., angiomas en araña, ginecomastia, ascitis o esplenomegalia) apuntan hacia un diagnóstico de enfermedad parenquimatosas crónica.

A pesar de que estos patrones son en general válidos, son muchas las excepciones a ellos que pueden presentarse. En concreto, los trastornos parenquimatosos que cursan

TABLA 138-3 ICTERICIA OBSTRUCTIVA FRENTE A ENFERMEDAD HEPÁTICA COLESTÁSICA

CARACTERÍSTICA	INDICATIVO DE ICTERICIA OBSTRUCTIVA	INDICATIVO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA PARENQUIMATOSA
Anamnesis	Dolor abdominal Fiebre, escalofríos Cirugía biliar previa Heces acólicas	Anorexia, malestar, mialgias, indicadoras de pródromo viral Exposición conocida de infección Inyección de drogas o uso intranasal de cocaína Exposición a hepatotoxinas conocidas Antecedentes familiares de ictericia
Exploración física	Fiebre alta Sensibilidad abdominal Masa abdominal palpable Cicatriz abdominal	Ascitis Otros signos de hepatopatía (p. ej., venas abdominales prominentes, ginecomastia, angiomas en araña, asterixis, encefalopatía, anillos de Kayser-Fleischer)
Estudios de laboratorio	Elevación predominante de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina séricas Tiempo de protrombina normal o que se normaliza con administración de vitamina K Elevación de la amilasa sérica	Elevación predominante de aminotransferasas séricas Tiempo de protrombina prolongado que no se corrige con administración de vitamina K Pruebas sanguíneas indicativas de enfermedad hepática específica

con anomalías colestásicas en las pruebas funcionales remedan a veces una obstrucción biliar. Tanto la fosfatasa alcalina como la GGT suelen estar elevadas en pacientes con colestasis. La combinación de fosfatasa alcalina elevada y GGT normal indica que la primera procede del hueso. A la inversa, una elevación aislada de la GGT puede darse como consecuencia del consumo de determinados fármacos (p. ej., difenilhidantoína) o de alcohol, aun en ausencia de enfermedad hepática. Dada la amenaza para la vida del paciente que supone una infección en el ámbito de una obstrucción del tracto biliar no tratada, esta posibilidad ha de ser tenida en cuenta y descartada si no se ha establecido un diagnóstico alternativo definitivo.

Estudios de imagen

Si se sospecha obstrucción extrahepática, es posible determinar su localización y su naturaleza en casi todos los pacientes (v. fig. 138-1). Un planteamiento inicial razonable es el basado en la realización de un estudio no invasivo (cap. 124), con ecografía o colangiopancreatografía por RM (CPRM), para determinar si está dilatado el sistema biliar intrahepático o extrahepático, o ambos, lo que implica la presencia de una obstrucción mecánica. Por su menor costo, la ausencia de exposición a radiaciones, la portabilidad y la comodidad de su uso, la ecografía suele considerarse la técnica de elección, sobre todo si se sospechan cálculos. La CPRM ofrece una resolución más precisa, incluso de la estenosis de los conductos intrahepáticos característica de la colangitis esclerosante primaria. No obstante, todas estas técnicas pueden fracasar en la detección de conductos dilatados, sobre todo en pacientes con cirrosis. Por otro lado, un nivel escaso de dilatación ductal es común en pacientes con colecistectomía previa, sin que ello implique la presencia de una obstrucción. Si se observan conductos dilatados, el árbol biliar debe ser examinado mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o colangiografía transhepática percutánea (CTP) (cap. 125). La CPRE consiste en colocar un endoscopio en el duodeno, insertar un catéter a través de la ampolla de Vater e inyectar un medio de contraste en el colédoco distal o el conducto pancreático o en ambos. La CTP se basa, en cambio, en el paso percutáneo de una aguja a través del parénquima hepático hasta un conducto biliar periférico, seguido de inyección de un medio de contraste en el árbol biliar a través de dicho conducto. La elección de la técnica más adecuada debe basarse en la localización sospechada de la obstrucción (proximal o distal); en la presencia de coagulopatía o los antecedentes de cirugía gastroduodenal previa, que pueden descartar la CTP o la CPRE, respectivamente; en la probable necesidad de abordajes terapéuticos (p. ej., implantación de una endoprótesis o esfinterectomía endoscópica), y en la pericia del personal disponible. La ecografía endoscópica (EE) es una técnica complementaria que permite proceder a un análisis ecográfico interno del páncreas, los conductos biliares extrahepáticos y los ganglios linfáticos y vasos sanguíneos regionales. La EE combinada con aspiración con aguja fina permite obtener muestras de alteraciones en áreas tales

como los conductos biliares y el páncreas, en los que la consecución de muestras por medios percutáneos es generalmente complicada.

Selección de pruebas de imagen

La ecografía hepática es la prueba de detección selectiva ideal para evaluar la arquitectura hepática y valorar la modularidad de la superficie del hígado y las lesiones parenquimatosas de tipo masa, así como para descartar la obstrucción biliar. La ecografía es relativamente barata en comparación con otras pruebas de imagen, está disponible fácilmente y evita la radiación ionizante. La identificación de masas en el estudio ecográfico motiva con frecuencia la realización de estudios de imagen transversales con TC o resonancia magnética. Si en las pruebas de imagen se observan signos de obstrucción biliar o si a pesar de los hallazgos en las pruebas de imagen se sigue considerando su existencia, la colangiografía directa mediante CPRE o CTP, que ofrece posibilidades tanto terapéuticas como diagnósticas, puede ser una opción apropiada. Si la obstrucción se considera posible, pero no muy probable, se debe realizar una prueba de imagen no invasiva, como la CPRM. Las instalaciones radiológicas pueden presentar diferentes niveles de capacidad y su personal puede servir de ayuda a la hora de seleccionar el mejor método para cada paciente.

Un paciente aparentemente sano con una única anomalía aislada en los niveles de aminotransferasas o fosfatasa alcalina requiere una cuidadosa evaluación, destinada a identificar cualquier enfermedad subyacente, evitando al mismo tiempo la realización de pruebas innecesarias. Con frecuencia, a pesar de proceder a una evaluación exhaustiva, no se encuentran patologías significativas. Entre las causas de las alteraciones de las pruebas enzimáticas se cuentan el consumo de alcohol, la hepatitis C crónica, la enfermedad hepática no alcohólica por depósito de grasa, la enfermedad ósea y la lesión muscular.

Anomalías asintomáticas de aminotransferasas

Los datos epidemiológicos indican que hasta el 25% de los adultos estadounidenses asintomáticos presentan una alteración leve o moderada de los niveles de aminotransferasas. El descubrimiento accidental de tales anomalías es la forma actualmente más habitual de detección de enfermedades hepáticas. Aunque hasta un tercio de estos pacientes no presentan elevaciones en pruebas posteriores, en muchos otros se confirma la presencia de esteatohepatitis (cap. 143) o hepatitis C crónica (cap. 140). Las evaluaciones subsiguientes solo están indicadas en pacientes en los que las anomalías persisten (fig. 138-2). La valoración selectiva inicial debe incluir la consecución de una historia detallada de exposición a hepatotoxinas (alcohol, fármacos con o sin receta, productos de herbolario, agentes químicos o exposición ocupacional). Si el resultado anómalo corresponde a una prueba de AST, su origen hepático debe ser confirmado mediante determinación de la ALT. Si el nivel de ALT es normal, es probable que el origen sea muscular o la elevación pueda reflejar la presencia de una macroenzima. Si la concentración de ALT es anormal, el paciente ha de someterse a evaluación serológica para detectar una posible hepatitis B, C y (al menos, entre los pacientes inmunodeprimidos) E, así como marcadores de la enfermedad hepática autoinmunitaria y marcadores serológicos de enfermedades metabólicas hereditarias. Las alteraciones de la AST causadas por esteatosis inducida por alcohol pueden normalizarse tras algunas semanas de abstinencia. Si los resultados anómalos persisten durante entre 6 y 12 meses sin causa aparente, es conveniente obtener una biopsia.

En el otro extremo del espectro, los niveles bajos de ALT (< 17 UI/l) se asocian a un aumento a largo plazo de la mortalidad, tanto general como por enfermedad coronaria conocida.⁹ El presunto vínculo causal es que esos niveles representan marcadores de fragilidad (cap. 22).

Elevación asintomática de la fosfatasa alcalina

En muchos pacientes, la elevación aislada del nivel de fosfatasa alcalina no se relaciona con causas hepáticas; así sucede en casos de embarazo o enfermedad ósea. El origen de la elevación de la fosfatasa alcalina se averigua determinando las fracciones constituyentes (fig. 138-3). Es altamente probable un origen hepático si la GGT muestra también un valor anómalo. Los estudios serológicos deberían incluir una prueba de anticuerpos antimitocondriales; un resultado positivo hace pensar en una colangitis biliar primaria. Una detallada historia permite identificar a los pacientes que presentan riesgo de colestasis relacionado con fármacos o toxinas. Los restantes pacientes con niveles anómalos persistentes de fosfatasa alcalina han de someterse a ecografía hepatobiliar o a otra prueba de imagen no invasiva. La observación de conductos biliares intra- o extrahepáticos dilatados debe dar paso a una visualización directa del tracto biliar mediante CPRE o CPT. La detección de una masa intrahepática debe dar lugar a una completa valoración para descartar una posible neoplasia maligna (cap. 186). La obstrucción biliar también puede producirse por enfermedades malignas, incluida la afectación linfomatosa del tejido linfático del hilio hepático. Las enfermedades infiltrantes, incluidas la esquistosomiasis y la hepatitis granulomatosa (cap. 142), han de ser también tenidas en cuenta. En ausencia de signos de obstrucción biliar o de una causa identificable por métodos no invasivos, se debe considerar la práctica de una biopsia hepática para completar la evaluación del paciente con alteraciones colestásicas de las pruebas hepáticas. Las elevaciones asintomáticas de los niveles de fosfatasa alcalina y GGT se asocian asimismo a un mayor riesgo de muerte cardiovascular.¹⁰

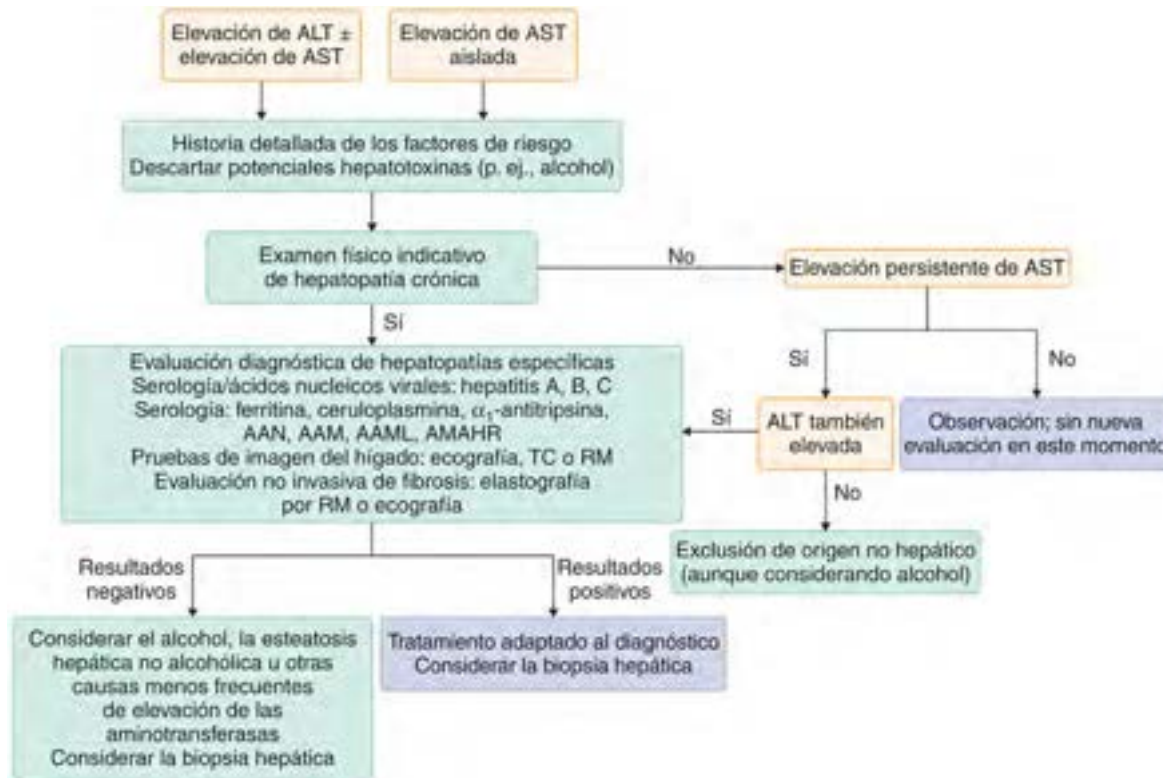


FIGURA 138-2. Método para la evaluación de los niveles séricos elevados aislados de alanina aminotransferasa (ALT), de aspartato aminotransferasa (AST) o de ambos en pacientes asintomáticos. AAM, anticuerpos antimitocondriales; AAML, anticuerpos antimúsculo liso; AAN, anticuerpos antinucleares; AMAHR, anticuerpos antimicrosomas de hígado y riñón; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

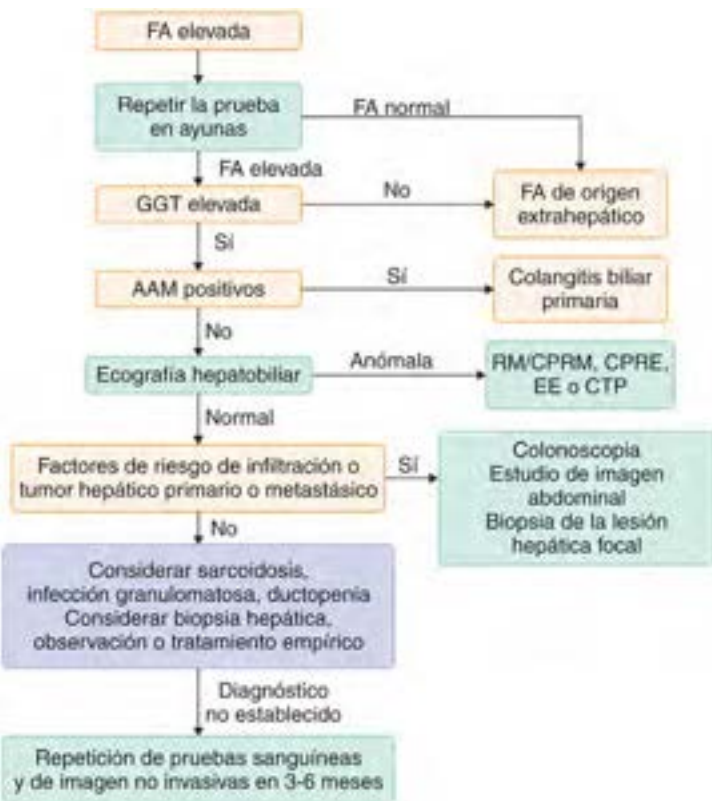


FIGURA 138-3. Método para la evaluación del paciente asintomático con niveles séricos elevados aislados de fosfatasa alcalina (FA). En casos con un alto índice de sospecha de enfermedad de las vías biliares (p. ej., colangitis esclerosante), puede estar indicada incluso aunque el estudio ecográfico sea normal. AAM, anticuerpos antimitocondriales; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CPRE, colangiopancreatografía por resonancia magnética; CTP, colangiografía transhepática percutánea; EE, ecografía endoscópica; GGT, γ -glutamiltanspeptidasa; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

HEPATITIS VIRAL AGUDA

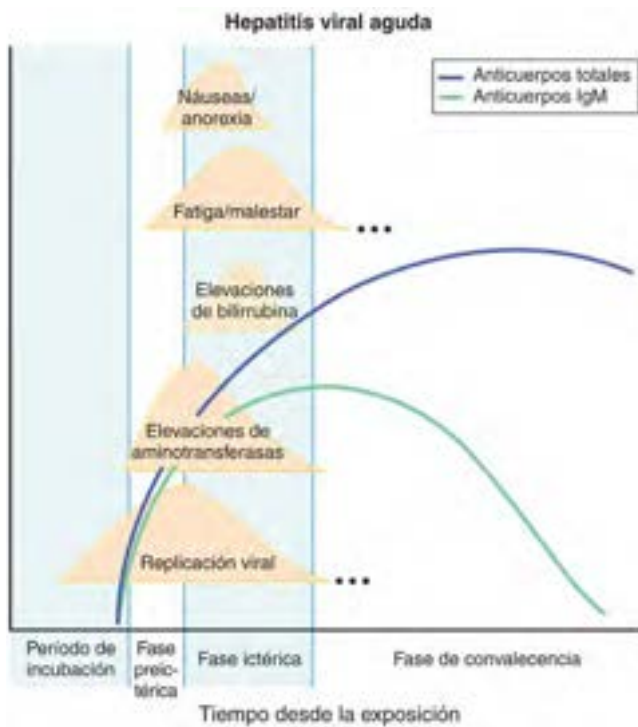
JEAN-MICHEL PAWLITSKY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La infección por virus hepatótrofos produce un episodio agudo de inflamación hepática, conocido como *hepatitis aguda*, que puede evolucionar a la eliminación espontánea del agente infeccioso o a su persistencia, lo que a su vez da lugar a una infección crónica por un subgrupo de estos virus. Cinco virus de la hepatitis son responsables de la gran mayoría de casos de hepatitis aguda (tabla 139-1): el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis D o virus δ (VHD), que es un viroide defectivo que utiliza el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) como envoltorio, y el virus de la hepatitis E (VHE). Otros virus pueden producir una enfermedad hepática inflamatoria, entre los que se encuentran miembros de la familia de los virus del herpes simple, como el citomegalovirus humano, el virus de Epstein-Barr o el virus del herpes simple. Se desconoce hasta qué punto otros virus, como el parvovirus B19 o el virus del herpes simple humano 6, también pueden producir hepatitis aguda. El cuadro de los pacientes que presentan un síndrome de hepatitis viral aguda, pero con pruebas virológicas negativas se denomina hepatitis no A-E, que quizás pueda ser debido a virus hepatótrofos que aún no han sido identificados. La incidencia mundial de la hepatitis viral aguda está disminuyendo debido a la mejora global de la higiene y al desarrollo y uso de vacunas eficaces frente al VHB y, en menor medida, el VHA y quizás en un futuro, frente al VHE.

TABLA 139-1 VIRUS RESPONSABLES DE LA HEPATITIS VIRAL AGUDA Y PROBABILIDAD DE EVOLUCIÓN CRÓNICA

VIRUS	EVOLUCIÓN A HEPATITIS VIRAL CRÓNICA
Hepatitis A	Nunca
Hepatitis B	De > 90% (adquisición perinatal) a < 1% (infección en adultos)
Hepatitis C	50-80%
Hepatitis D o δ	Del 2% (coinfección) al 90% (sobreinfección)
Hepatitis E	En ocasiones en pacientes inmunodeprimidos
Otros virus	Pueden evolucionar a infección crónica, no asociada con hepatitis crónica
Citomegalovirus humano	
Epstein-Barr	
Herpes simple	
Virus del herpes simple humano 6	
Parvovirus B ₁₉	

**FIGURA 139-1.** Evolución típica de la hepatitis viral aguda. IgM, inmunoglobulina M.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA HEPATITIS VIRAL AGUDA

BIOPATOLOGÍA

La hepatitis viral aguda se caracteriza por la necroinflamación hepática. Como ninguno de los virus hepatótrofos es citopático, la lesión hepática se debe a una intensa reacción citotóxica mediada por células T frente a los hepatocitos infectados que expresan antígenos virales en su superficie. Las citocinas proinflamatorias, los linfocitos citolíticos espontáneos y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos también parecen desempeñar un papel en la necroinflamación hepática. La eliminación inmunitaria exitosa puede conseguir la eliminación viral, que puede asociarse o no con inmunidad de por vida en función del agente infeccioso. La reacción inmunitaria en ocasiones es tan potente que el paciente sufre una hepatitis fulminante o subfulminante que precisa un trasplante hepático (cap. 145). En algunos pacientes (la proporción varía en función del virus responsable de la hepatitis aguda), la respuesta inmunitaria fracasa y evoluciona a la infección crónica (cap. 140).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras la infección tiene lugar un período de incubación de días a semanas, dependiendo del agente causal (fig. 139-1). Este período de incubación se caracteriza generalmente por síntomas inespecíficos, como fatiga, náusea, pérdida de apetito, síntomasseudogripales y/o dolor en el hipocondrio derecho (tabla 139-2). El período de incubación a menudo se caracteriza por leucopenia y linfocitosis relativa. Los síntomas mediados por mecanis-

TABLA 139-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HEPATITIS VIRAL AGUDA

FASES DE LA INFECCIÓN	DURACIÓN*	MANIFESTACIONES*
Inoculación	2-20 semanas	Virus detectable en sangre Concentraciones de aminotransferasas y bilirrubina normales Anticuerpos no detectables
Preictérica	3-10 días	Síntomas inespecíficos: fatiga, anorexia, náuseas, dolor vago en el hipocondrio derecho Pico de títulos virales Las concentraciones de aminotransferasas comienzan a elevarse Reacción parecida a la enfermedad del suero (≈10-20% de los casos) con exantema, urticaria, artralgias, fiebre
Ictérica	1-3 semanas	Aparece la ictericia; se observa coluria y acolia Los síntomas inespecíficos empeoran Puede existir pérdida de peso, disgeusia y prurito Puede aparecer hepatoesplenomegalia Las concentraciones de aminotransferasas son típicamente > 10 veces los valores normales Aparecen los anticuerpos Los títulos virales disminuyen Manifestaciones extrahepáticas raras (meningitis aséptica, encefalitis, convulsiones, parálisis flácida ascendente, síndrome nefrótico, artritis seronegativa)
Recuperación	Hasta 6 meses	Los síntomas desaparecen gradualmente Aumenta la concentración de anticuerpos Las concentraciones de aminotransferasas y bilirrubina se normalizan
Crónica	Tras 6 meses	Véase el capítulo 140

*Varía según los virus.

mos inmunitarios son el exantema, la urticaria, las artralgias, el edema angioneurótico y la fiebre, que están presentes en el 10-20% de los pacientes durante la fase preictérica.

En la fase aguda de la enfermedad, los síntomas son muy variables, desde formas asintomáticas a subictéricas, ictericas o graves y fulminantes. La forma icterica, que no es infrecuente, se caracteriza por fatiga, anorexia, náuseas, disgeusia, ictericia, coluria, acolia y pérdida de peso. En la exploración física se observa ictericia y dolor a la palpación hepática. Puede existir hepatoesplenomegalia. En las pruebas de laboratorio, la hepatitis viral aguda se caracteriza por la elevación de la concentración de bilirrubina sérica total y directa, y de aminotransferasas, que a menudo se encuentran en valores 10 veces superiores al límite normal máximo. La hepatitis aguda colestásica suele asociarse con prurito e ictericia prolongada y fluctuante. Después de 1-3 semanas de media, los signos clínicos y las alteraciones de las pruebas de laboratorio mejoran progresivamente y vuelven a la normalidad. Sin embargo, algunos pacientes pueden sufrir una recidiva antes de la curación definitiva.

Las formas fulminantes de hepatitis viral aguda se caracterizan por signos de insuficiencia hepática (cap. 145), como cambios de personalidad, conducta agresiva, trastornos del sueño y encefalopatía hepática. El coma puede aparecer con rapidez, y pueden producirse hemorragias extensas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hepatitis aguda debe sospecharse ante una elevación de la concentración sérica de aminotransferasas, que generalmente se encuentran a unos niveles 10 veces superiores al límite superior de la normalidad (tabla 139-3). Las concentraciones de bilirrubina total y directa se encuentran elevadas si la hepatitis es icterica o subictérica. La concentración de fosfatasa alcalina puede encontrarse elevada en caso de hepatitis colestásica.

Las pruebas serológicas y posteriormente las moleculares identifican el agente causal. En general no se precisa practicar una biopsia hepática ni técnicas incruentas para evaluar la inflamación y la fibrosis del hígado. Todos los casos de hepatitis aguda deben ser notificados a las autoridades sanitarias nacionales, autonómicas o locales tan pronto como sea posible tras su diagnóstico.

TRATAMIENTO

Además del tratamiento antiviral específico de la hepatitis C, los pacientes con hepatitis viral aguda deberían evitar el consumo de alcohol y de paracetamol. Las relaciones sexuales deben evitarse si la pareja carece de protección (es decir, no vacunada contra el VHB). En los pacientes con hepatitis fulminante o subfulminante se debe proporcionar medidas de soporte en una unidad de cuidados intensivos y valorar el trasplante hepático (cap. 145).

TABLA 139-3 PRUEBAS DE LABORATORIO ANTE UNA SOSPECHA DE HEPATITIS VIRAL AGUDA

EVALUACIÓN GENERAL

Alanina aminotransferasa
Aspartato aminotransferasa
Fosfatasa alcalina
Índice normalizado internacional (INR)

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE PRIMERA LÍNEA

IgM anti-VHA
HBsAg, IgM anti-HBc
Anticuerpos anti-VHC
ARN del VHC

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE SEGUNDA LÍNEA

IgM anti-VHA presente: ninguna
HBsAg e IgM anti-HBc presentes: antígeno del VHD, anticuerpos anti-VHD
ARN del VHC presente con o sin anticuerpos anti-VHC: ninguna
Ausencia de marcadores virológicos: véase la [figura 139-3](#)

HBc, núcleo (*core*) de la hepatitis B; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina M; VHA, virus de la hepatitis A; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHD, virus de la hepatitis D.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende del grado de prolongación del tiempo de protrombina, así como del grado de elevación de la concentración de bilirrubina y lactato. La concentración de factor V inferior al 40% o la presencia de cualquier signo de encefalopatía son indicaciones para hospitalizar al paciente. La muerte es sumamente rara y solo se produce en los casos fulminantes. Otros signos de mal pronóstico son el empeoramiento persistente de la ictericia, la ascitis y la disminución aguda del tamaño del hígado. La concentración sérica de aminotransferasas y del genoma viral carecen de valor pronóstico.

HEPATITIS A

DEFINICIÓN

El patógeno

El VHA es un miembro de la familia Picornaviridae, género *Hepatovirus*. La partícula viral de la hepatitis A consiste en una nucleocápside icosaédrica no recubierta de 27 nm, que expresa el antígeno de la hepatitis A y contiene su genoma en una cadena de ARN con una longitud de aproximadamente 7,5 kb. En el ser humano se han descrito tres genotipos diferentes del VHA (genotipos I, II y III). El genotipo I es el más frecuente a nivel mundial. En primates no humanos se han identificado otros genotipos. En la actualidad se desconoce hasta qué punto los diferentes genotipos se asocian con distintos tipos clínicos de la infección.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el VHA posee una distribución mundial, y las infecciones pueden ser esporádicas o presentarse en brotes epidémicos.¹ La incidencia de casos agudos y la seroprevalencia varían en función de la higiene, las condiciones de salubridad, las viviendas y los estándares socioeconómicos de una región, observándose seroprevalencias tan bajas como aproximadamente el 13% en Suecia y hasta del 100% en muchos países en vías de desarrollo. En los países en vías de desarrollo, la infección se produce generalmente a edades más tempranas, y la mayoría de la población ha sufrido exposición y está protegida después de los 10 años de edad. Sin embargo, en los países desarrollados, la infección puede producirse a cualquier edad, y la prevalencia de pacientes inmunes expuestos aumenta lentamente con la edad. En EE. UU., según los Centers for Disease Control and Prevention, la incidencia de hepatitis aguda ha disminuido desde 12 casos/100.000 habitantes en 1995 a 0,5 casos/100.000 habitantes en 2012.

El VHA suele transmitirse por vía fecal-oral, más frecuentemente de forma directa de persona a persona o a través de la ingesta de alimentos o bebidas contaminadas con heces. Se han descrito casos de transmisión por transfusiones sanguíneas y casos aislados de aparente transmisión perinatal. En el grupo de alto riesgo de contraer una hepatitis A aguda se encuentran los viajeros que se desplazan a países en vías de desarrollo, los niños que acuden a guarderías o sus padres, los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, los usuarios de drogas por vía parenteral, los pacientes que reciben productos del plasma para la hemofilia y los residentes en asilos.

BIOPATOLOGÍA

El genoma sirve como ARN mensajero y contiene un único marco de lectura abierto que codifica proteínas virales estructurales y no estructurales. Tras la unión a un receptor específico de la superficie de los hepatocitos, el virus penetra en las células y es desprovisto de su envoltura. Los acontecimientos posteriores que tienen lugar exclusivamente

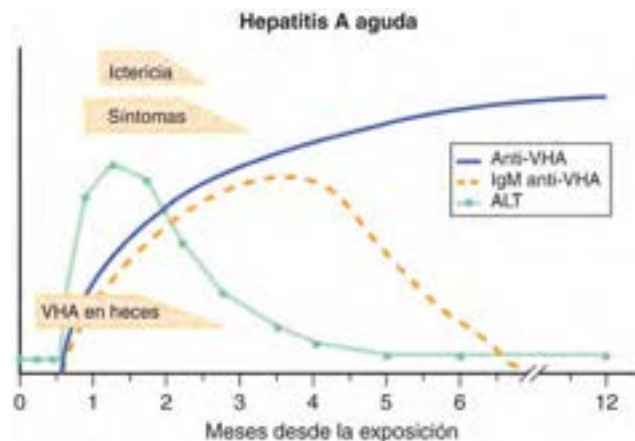


FIGURA 139-2. Evolución serológica de la hepatitis A aguda. ALT, alanina aminotransferasa; IgM, inmunoglobulina M; VHA, virus de la hepatitis A.

en el citoplasma incluyen la translación de un único marco de lectura abierto en una poliproteína que es posteriormente procesada para generar las proteínas virales maduras; la replicación en un complejo de replicación unido a la membrana que genera nuevos genomas virales, que posteriormente son utilizados para la producción de proteínas virales y el ensamblaje de partículas virales, y el empaquetado de los nuevos genomas formados en partículas nuevas que son exportadas fuera de las células. El virus es secretado en la bilis y, en menor medida, al suero.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Típicamente, el período de incubación es de 15-45 días (v. [tabla 139-2](#)). En la mayoría de los casos, la infección aguda sigue un curso leve y pasa desapercibido. La incidencia de casos sintomáticos icterícos aumenta con la edad a la que se produce la infección. La hepatitis A aguda puede precisar hospitalización en los adultos hasta en el 13% de los casos,² y en el 10% de los pacientes evoluciona de modo prolongado a lo largo de 6-9 meses. La hepatitis A es la causa más frecuente de hepatitis colestásica recidivante.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hepatitis A aguda se basa en la detección de inmunoglobulinas M (IgM) anti-VHA en el suero mediante inmunoanálisis. Los niveles séricos de IgM alcanzan sus valores máximos durante el segundo mes de la infección ([fig. 139-2](#)). El ARN del VHA puede detectarse transitoriamente en las heces y en otros líquidos corporales mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) 3-10 días antes del comienzo de la enfermedad y durante 1-2 semanas después; sin embargo, las pruebas para la detección del ARN del VHA no suelen ser necesarias. Cuando la infección se resuelve, la IgM anti-VHA desaparece tras 4-12 meses, pero la IgG anti-VHA persiste de por vida y confiere protección completa y duradera frente a la infección.

TRATAMIENTO

Como la infección por el VHA es autolimitada, no es preciso administrar ningún tratamiento antiviral específico. En los casos graves, los pacientes pueden precisar hospitalización. Si la función hepática se deteriora, puede ser preciso valorar el trasplante hepático, que es la única opción terapéutica para la insuficiencia hepática aguda (cap. 145).

PREVENCIÓN

Las vacunas frente al VHA (cap. 15) se componen de antígenos purificados del virus de la hepatitis A inactivado, obtenido de células en cultivo. Se recomienda administrar dos dosis de la vacuna con intervalos de 6-18 meses. Todas las vacunas son muy inmunógenas y prácticamente todas las personas sanas vacunadas desarrollan anticuerpos protectores frente al VHA. Los pacientes con hepatopatías crónicas también responden a la vacunación, pero pueden producir títulos más bajos de anticuerpos anti-VHA. La pauta de vacunación acelerada, administrando la vacuna los días 0, 7 y 21, también resulta efectiva y se recomienda cuando se planea un viaje a zonas endémicas. Las vacunas frente al VHA son bien toleradas y tras su administración no se han descrito efectos adversos graves; se pueden administrar con seguridad con otras vacunas o inmunoglobulinas sin comprometer la aparición de anticuerpos protectores. También se dispone de vacunas combinadas frente al VHA y el VHB. Las tasas de seroconversión son más bajas en los pacientes inmunodeprimidos.

La vacunación frente al VHA está recomendada en los pacientes no inmunizados que planean viajar a países endémicos, profesionales sanitarios, hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, personas que estén en contacto con pacientes con hepatitis A y pacientes con hepatopatías crónicas.³ Los programas de vacunación infantil consiguen una disminución significativa de la infección por el VHA, lo que justifica su uso como parte de los esfuerzos por controlar la enfermedad en los países endémicos. Antes de la vacunación pueden realizarse pruebas serológicas para detectar IgG anti-VHA en los adultos nacidos en países endémicos y en personas mayores de 50 años nacidas en áreas industrializadas, ya que las personas en las que se detectan IgG están protegidas y no deben ser vacunadas. Para la profilaxis posterior a la exposición, tanto la vacunación contra el VHA como la inmunoglobulina poseen una eficacia del 98%, y la vacunación ofrece la ventaja de prevenir los casos secundarios.⁴ La vacuna contra el VHA y la inmunoglobulina se administran habitualmente juntas en este contexto.

Los estudios de seguimiento a largo plazo tras la vacunación completa frente al VHA demuestran que los títulos anti-VHA disminuyen bruscamente durante el primer año tras la vacunación, pero permanecen detectables en casi todos los pacientes durante al menos 10 años. Los títulos protectores anti-VHA persisten durante al menos 27 años tras la vacunación exitosa de niños y adultos jóvenes.

PRONÓSTICO

La hepatitis A aguda suele resolverse sin complicaciones en 3-4 semanas y nunca se cronifica. Se han descrito elevaciones prolongadas de las concentraciones séricas de aminotransferasas. También se han observado recidivas semanas después de la infección aguda. Los cuadros prolongados pueden presentarse en los niños y en los pacientes inmunodeprimidos.

La hepatitis A colestásica es rara y tiene buen pronóstico, con recuperación completa en pocas semanas. La hepatitis A fulminante es rara, presentándose en menos del 0,1% de los casos, pero su incidencia y mortalidad aumentan cuanto mayor sea la edad del paciente en el momento de contraer la infección. En EE. UU., el 4% de todos los casos de hepatitis fulminante se debe a la infección por el VHA. En términos globales, la mortalidad de la hepatitis A aguda es del 1,8% en los pacientes de más de 50 años. En los pacientes con hepatitis B crónica, la sobreinfección por el VHA se asocia con una morbilidad 6-23 veces mayor.

HEPATITIS B AGUDA

DEFINICIÓN

El patógeno

El VHB es un miembro de la familia Hepadnaviridae, género *Hepadnavirus*. El virión infeccioso, la partícula Dane, tiene un diámetro de 42-47 nm. Posee una envoltura y una cápside o núcleo (*core*) que contiene el genoma de ADN circular parcialmente bicatenario y la polimerasa del VHB. El genoma del VHB es el más pequeño de los virus humanos conocidos, con aproximadamente 3.000 nucleótidos.

EPIDEMIOLOGÍA

Dos mil millones de personas en todo el mundo han estado en contacto con el VHB y aproximadamente 250 millones de personas sufren la infección crónica. En EE. UU., aproximadamente el 0,5% de la población presenta una infección crónica. Los viriones del VHB se producen y circulan en cantidades muy abundantes en los pacientes infectados, que son muy contagiosos. La transmisión de las infecciones agudas por el VHB tiene lugar por medio de cuatro rutas principales: 1) transmisión sexual, que es la forma principal en las áreas industrializadas; 2) transmisión perinatal de madre a hijo, que se asocia con una tasa muy elevada (> 90%) de infección crónica y es la vía principal de transmisión del VHB en Asia; 3) transmisión horizontal a través de contacto interpersonal no sexual, frecuente en jóvenes en África y asociada con evolución a cronicidad en el 15% de los casos, y 4) transmisión percutánea por sangre y hemoderivados, materiales médicos o quirúrgicos contaminados o inyección de drogas por vía parenteral.

En los países industrializados, entre los grupos de alto riesgo de sufrir infección por el VHB se encuentran las personas nacidas en áreas en las que el VHB es endémico, incluyendo inmigrantes y niños adoptados; la población no vacunada en la infancia y cuyos padres nacieron en regiones en las que el VHB es endémico; los contactos domésticos y sexuales de pacientes HBsAg positivos; las personas que en algún momento han consumido drogas por vía parenteral; las personas con múltiples contactos sexuales o antecedentes de enfermedades de transmisión sexual; los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres; los reclusos en prisiones; los pacientes infectados con el VHC o el VIH; los pacientes sometidos a diálisis renal; los receptores de sangre o hemoderivados antes de 1987, y los profesionales sanitarios.

BIOPATOLOGÍA

El genoma del VHB contiene cuatro marcos de lectura abiertos solapados que codifican diversas proteínas virales estructurales y no estructurales. El gen pre-S/S codifica las tres proteínas de superficie –pequeña (S, del inglés *small*), mediana (M) y grande (L, del inglés *large*)– que expresan el HBsAg. El gen pre-C/C codifica la proteína del núcleo (del

inglés *core*) que expresa el antígeno del núcleo de la hepatitis B (HBC) y la proteína e de la hepatitis B (HBe), una proteína no estructural secretada que desempeña un papel en la tolerancia inmunitaria a la replicación del VHB. El gen P codifica la polimerasa del VHB, cuyas dos unidades –una transcriptasa inversa y una ARNasa H– codifican dos enzimas que participan en la replicación del VHB. Por último, el gen X codifica la proteína X, un transactivador que participa en la replicación del VHB y que posee propiedades oncogénicas. La sangre de los pacientes infectados no solo contiene virus infecciosos, sino también una gran cantidad de envolturas vacías, no infecciosas, del VHB.

El complejo ciclo vital del VHB consta de múltiples etapas: fijación al polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio, la principal molécula receptora del VHB en la superficie de los hepatocitos; la internalización; la fusión y la liberación en el citoplasma celular de la nucleocápside que contiene el genoma ADN del VHB y la molécula polimerasa asociada; el transporte al núcleo, donde tiene lugar la pérdida de la cápside y se libera el genoma ADN; la transformación del genoma viral por la polimerasa viral en un ADN circular cerrado covalentemente, que es la forma episómica responsable de la persistencia del genoma del VHB en el núcleo de los hepatocitos infectados; la generación de ARN pregenómico, que sirve de molde para la transcripción inversa que genera la cadena larga de ADN; la degradación del ARN pregenómico por la actividad de la ARNasa H de la polimerasa viral; la actividad de la ADN polimerasa dependiente de ADN de la unidad de la transcriptasa inversa, que sintetiza la cadena corta complementaria de ADN en nucleocápsides de nueva formación, y, por último, la gemación en el retículo endoplásmico, la maduración y la exportación de los nuevos viriones formados.

Los 10 genotipos del VHB (A a J), que se diferencian en aproximadamente el 8% de su secuencia de nucleótidos genómicos, poseen distribuciones geográficas diferentes y pueden asociarse con diferentes cursos clínicos. El genotipo A predomina en Europa Occidental y del Norte, mientras que el genotipo D es el más frecuente en los países mediterráneos y de Europa del Este. En la población no asiática de EE. UU., el genotipo A predomina en los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, mientras que el genotipo D es el más frecuente en los usuarios de drogas por vía parenteral. En Asia y en los inmigrantes asiáticos que viven en países industrializados predominan los genotipos B y C. En Asia, el genotipo C se asocia con una mayor incidencia de hepatopatía grave y carcinoma hepatocelular en comparación con el genotipo B, debido quizás a que este genotipo se propaga antes que los otros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Típicamente, el periodo de incubación es de 30-150 días. La ictericia aparece en hasta un tercio de los adultos con hepatitis B aguda, pero en la mayoría de los casos es indetectable.⁵ Entre los pacientes sintomáticos (v. tabla 139-2), las manifestaciones son parecidas a las de las hepatitis virales agudas de otras etiologías.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la hepatitis B aguda deben identificarse cuatro marcadores: el HBsAg, los anticuerpos totales anti-HBc, la IgM anti-HBc y los anticuerpos anti-HBs (tabla 139-4). La hepatitis B aguda se caracteriza por la presencia simultánea de HBsAg e IgM anti-HBc (fig. 139-3). Los anticuerpos totales anti-HBc también se encuentran presentes, no así los anticuerpos anti-HBs. Durante la fase de convalecencia, los pacientes pierden el HBsAg antes de que aparezcan anticuerpos anti-HBs; presentan anticuerpos aislados anti-HBc, y el diagnóstico se basa en la presencia de IgM anti-HBc. La recuperación se caracteriza por la aparición de anticuerpos anti-HBs. La presencia de anticuerpos totales anti-HBc y anti-HBs caracteriza la recuperación de la hepatitis B aguda. La concentración de IgG anti-HBc permanece elevada durante el resto de la vida del paciente, mientras que la concentración de anticuerpos anti-HBs puede fluctuar y, a veces, volverse indetectable después de varios años. La valoración cuantitativa del HBsAg puede resultar útil durante la evolución de la hepatitis B aguda porque si su concentración no disminuye con rapidez, es probable que la enfermedad evolucione a

TABLA 139-4 PERFILES SEROLÓGICOS OBSERVADOS EN LAS DIFERENTES FASES DE LA HEPATITIS B AGUDA AUTOLIMITADA

FASE DE LA INFECCIÓN	ANTICUERPOS			
	HBsAg	IgM ANTI-HBc	TOTALES ANTI-HBc	ANTI-HBs
Incubación	+	+/-	+/-	-
Hepatitis aguda	+	+	+	-
Convalecencia	-	+	+	-
Recuperación	-	-	+	+

HBc, núcleo (*core*) de la hepatitis B; HBs, superficie de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina M.

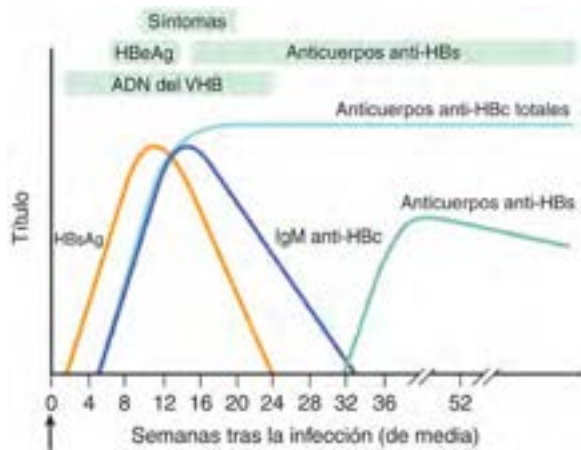


FIGURA 139-3. Cinética de los marcadores del virus de la hepatitis B (VHB) durante la hepatitis B aguda autolimitada. La flecha indica la infección. HBc, núcleo (core) de la hepatitis B; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBs, superficie del virus de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina M.

la forma crónica. Los pacientes que 6 semanas después del inicio de la infección siguen presentando ADN del VHB o del HBeAg pueden evolucionar a la forma crónica de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Tto

La infección aguda por el VHB generalmente no precisa tratamiento antiviral y el cuadro se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes. En conjunto, el tratamiento antiviral no reduce la mortalidad al cabo de 1 año.⁴ Sin embargo, se recomienda tratamiento antiviral con un análogo de los nucleósidos o de los nucleótidos (en la actualidad, entecavir [0,5 mg al día] o tenofovir [tenofovir disoproxil fumarato, 245 mg al día, o tenofovir alafenamida, 25 mg al día] hasta que remitan los signos de gravedad) a los pacientes con hepatitis B aguda grave, caracterizada por coagulopatía o síntomas persistentes o ictericia llamativa durante más de 4 semanas, a fin de prevenir la progresión hacia una insuficiencia hepática aguda y de evitar el trasplante subsiguiente de hígado o la muerte.⁵ El tratamiento se iniciará antes de que aparezcan signos de insuficiencia hepática aguda. El tratamiento antiviral no hace que se cronifique la hepatitis B.⁷

PREVENCIÓN

Como no toda la población ha sido vacunada, los pacientes conocedores de que están infectados por el VHB deberían tomar medidas para evitar la transmisión de la infección a otras personas. Para ello, sus contactos sexuales y domésticos deberían vacunarse, deben utilizar métodos de barrera durante las relaciones sexuales, no deben compartir instrumentos como cepillos de dientes, maquinillas de afeitar y peines, deben limpiar las manchas de sangre con detergente o lejía y no deben donar sangre, órganos o semen.

La prevención de la infección por el VHB se basa en la vacunación. Muchos países han implementado programas de vacunación universales de los lactantes. La población de alto riesgo (p. ej., profesionales sanitarios, pacientes sometidos a diálisis, familiares y contactos sexuales de portadores del VHB, mujeres embarazadas y hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres) deben ser estudiados para descartar la infección por el VHB mediante valoración del HBsAg y los anticuerpos anti-HBs. La población seronegativa debería vacunarse.⁸

La vacunación consiste en la administración de HBsAg recombinante en tres inyecciones administradas a los 0, 1 y 6 meses en los adultos. En los recién nacidos, los niños y los adolescentes se administran dosis más bajas con los mismos intervalos. Los adultos sometidos a diálisis requieren cuatro inyecciones administradas a los 0, 1, 2 y 6 meses. La vacunación frente al VHB produce una respuesta neutralizante intensa, caracterizada por la presencia de anticuerpos anti-HBs aislados con títulos elevados. Un título mayor que 10 UI/l se considera protector. La tasa de seroconversión es superior al 90% en los individuos sanos. La vacuna contra el VHB es bien tolerada. Las reacciones en el punto de inyección entre el primer y el tercer día, así como las reacciones generales leves, son frecuentes y transitorias. Las pruebas posvacunación para valorar los anticuerpos anti-HBs y documentar la seroconversión no se recomiendan de modo rutinario. Sin embargo, las personas que siguen teniendo riesgo de infección por el VHB, como los lactantes de madres con positividad del HBsAg, los profesionales sanitarios, los

pacientes sometidos a diálisis y los contactos sexuales de portadores del VHB, deben ser estudiados para determinar la respuesta a la vacunación.

El 3-10% de los vacunados responde mal o no responde, especialmente los fumadores, los pacientes obesos y los pacientes de edad avanzada. Los que no responden deben recibir otro ciclo entero de vacunación, a menudo con una dosis mayor. Otras opciones son la aplicación intradérmica y la coadministración de adyuvantes y citocinas. De uno a dos tercios de los vacunados pierden los anticuerpos anti-HBs a los 10-15 años. Se desconoce si estos pacientes siguen manteniendo la protección. Por tanto, los pacientes que sigan siendo población de riesgo deben recibir una dosis de refuerzo en caso de haber desaparecido los anticuerpos anti-HBs.

Cuando una persona no inmunizada o un paciente vacunado con títulos de anti-HBs inferiores a 10 UI/l entre en contacto con materiales contaminados con el VHB (p. ej., agujas) o tenga relaciones sexuales con una persona infectada por el VHB, se recomienda la inmunización activo-pasiva (es decir, infusión de inmunoglobulina antihepatitis B) más inmunización activa (vacunación) en las 48 h siguientes a la exposición. En los pacientes con títulos de anticuerpos anti-HBs entre 10 y 100 UI/l, la vacunación sola es suficiente y si los títulos son superiores a 100 UI/l, no es necesario ningún tratamiento.

El tenofovir disoproxil fumarato (245 mg por vía oral al día desde la 24.^a-28.^a semana de gestación hasta 12 semanas después del parto) reduce de forma sustancial la transmisión materno-filial del VHB en madres con una carga viral elevada (> 200.000 UI/ml) o niveles altos de HBsAg (> 10.000 UI/ml).⁹ Sin embargo, esta práctica inveterada quizá no resulte necesaria en entornos en los que el bebé reciba la inmunoglobulina del VHB más la vacuna contra el VHB al nacer, así como la vacuna en los meses 1, 2, 4 y 6.¹⁰

Los lactantes nacidos de madres con positividad para el HBsAg deben recibir inmunoglobulina antihepatitis B y ser vacunados dentro de las 12 h siguientes tras el parto; esta pauta reduce la tasa de transmisión vertical del VHB del 95% a menos del 5%. La cesárea no es necesaria si se realiza inmunización activo-pasiva. Las madres de los lactantes vacunados pueden amamantarlos, y la lactancia materna no está contraindicada durante el tratamiento con tenofovir.

PRONÓSTICO

La hepatitis fulminante es más frecuente en la infección aguda por el VHB que en otros tipos de hepatitis viral aguda, con una incidencia de aproximadamente del 0,1%. Los factores asociados con una evolución desfavorable de la hepatitis B aguda son la edad avanzada, el sexo femenino y quizás algunas cepas de virus. Todavía se debate si la infección por una cepa mutante *precore* se asocia con cuadros más graves o fulminantes.

Entre los pacientes infectados al nacer, la tasa de recuperación espontánea tras una infección aguda por el VHB es menor del 5%, mientras que las infecciones en los adultos se resuelven espontáneamente en el 95-99% de los casos. La resolución espontánea confiere inmunidad de por vida, que suele caracterizarse por la presencia de anticuerpos anti-HBs y anti-HBc. Estos pueden volverse indetectables varios años tras la resolución, pero los pacientes producen anticuerpos protectores con rapidez si vuelven a exponerse al VHB.

HEPATITIS C AGUDA

DEFINICIÓN

El patógeno

El VHC es un miembro de la familia Flaviviridae, género *Hepacivirus*. El genoma consiste en una molécula de ARN monocatenaria, lineal, positiva, cuyo extremo 5' contiene un punto de entrada ribosómico interno que participa en el traslado de poliproteínas; el genoma también incluye un único marco de lectura abierto y una región corta 3' no codificadora que participa en la replicación. El genoma está contenido en una cápside o centro proteico, rodeado a su vez por una envoltura de una bicapa lipídica; la entrada del virus en las células diana está mediada por dos glucoproteínas virales insertadas.

EPIDEMIOLOGÍA

El VHC se encuentra presente en todos los continentes y se estima que 71 millones de personas sufren infección crónica por este virus. En los países industrializados, la incidencia de infección por el VHC ha disminuido considerablemente por su detección selectiva en sangre y a las medidas para evitar las infecciones virales en las personas que se inyectan drogas. Sin embargo, de acuerdo con los Centers for Disease Control and Prevention, en EE. UU. siguen registrándose aproximadamente 17.000 nuevos casos anuales de hepatitis C aguda. En Francia, cada año se producen aproximadamente 2.500 nuevas infecciones, la mayoría entre consumidores de drogas intravenosas. La incidencia y prevalencia del VHC son más elevadas en los países en vías de desarrollo, donde la principal ruta de infección son las intervenciones médicas o quirúrgicas inseguras; en estos países tan solo el 50% de los hemoderivados son estudiados para la detección selectiva de anticuerpos anti-VHC, y aproximadamente el 40% de todas las inyecciones se administran utilizando material reutilizable. La prevalencia estimada en Egipto, del 9%, es la más elevada del mundo, debido a las campañas inseguras de inyecciones para

el tratamiento de la esquistosomiasis en la década de los cincuenta y posterior transmisión de persona a persona. Aunque la incidencia de hepatitis C aguda ha disminuido en ese país durante los últimos 15 años, hasta el 10% de los casos de hepatitis aguda siguen debiéndose al VHC.

El VHC se transmite casi exclusivamente por medio de la sangre infectada. La detección selectiva con fines preventivos con inmunoanálisis enzimáticos muy sensibles, y más recientemente mediante pruebas de ácidos nucleicos, ha eliminado prácticamente por completo el riesgo de infección por el VHC postransfusional (riesgo teórico: 1 por cada 2 millones de donaciones en EE. UU., y 1 por cada 8 millones de donaciones en Francia). Como resultado, la ruta principal de transmisión del VHC en los países industrializados es en la actualidad la inyección de drogas, que es responsable del 60-80% de los casos nuevos.⁹ La incidencia de la infección por el VHC en personas que se inyectan drogas es de 39 casos por cada 100 personas/año. En este contexto, en los países industrializados el encarcelamiento es un factor de riesgo importante de contraer la infección por el VHC.

La transmisión nosocomial a través del uso de materiales descontaminados incorrectamente o por medio de las manos o guantes contaminados de trabajadores sanitarios es responsable de una cantidad considerable de nuevas infecciones en todo el mundo. El VHC puede transmitirse también a través de tatuajes, *piercings* o acupuntura si no se tienen en cuenta las precauciones estándar. Aunque la infección por el VHC puede contraerse tras una exposición accidental por el pinchazo de una aguja, el riesgo de infección es bajo (< 1%), y la prevalencia en los trabajadores sanitarios es solo ligeramente superior a la de la población general. El VHC puede transmitirse en el ámbito doméstico por compartir instrumentos como tijeras, maquinillas de afeitar y peines. La transmisión sexual es rara, pero se han descrito brotes de hepatitis aguda en comunidades de hombres que tienen relaciones sexuales de alto riesgo con otros hombres. El riesgo de transmisión del VHC de madre a hijo es menor del 5% y suele relacionarse con la exposición a la sangre materna en el período perinatal. Las cesáreas no están recomendadas y la lactancia materna no está contraindicada. Los posibles factores asociados con una tasa de transmisión más elevada son el nivel de viremia del VHC y el uso de drogas por vía intravenosa por parte de la madre. En el 10-30% de los casos no se observa un factor de riesgo aparente para la infección por el VHC, lo que sugiere la existencia de otras fuentes posibles de hepatitis C adquirida en la comunidad.

BIOPATOLOGÍA

La entrada del VHC en las células está mediada por varias moléculas receptoras, entre ellas glucosaminoglucanos, CD81, el receptor depurador B1, la claudina 1 y la ocludina. A la entrada la sigue un proceso de fusión. La decapsidación de las nucleocápsides virales libera ARN genómico libre en el citoplasma celular, donde junto con el ARN nuevamente sintetizado sirve de ARN mensajero para la síntesis de la poliproteína del VHC. El procesamiento postranslacional de la poliproteína del VHC resulta en la generación de 10 proteínas, entre las que se encuentran 3 proteínas estructurales (la proteína del núcleo, o *core*, y las dos glucoproteínas de la envoltura) y 7 proteínas no estructurales. La replicación del virus de la hepatitis C tiene lugar en el complejo (o «tela membranosas») que asocia proteínas del virus, componentes celulares y hebras nacientes de ARN. Es catalizada por el ARN polimerasa dependiente del ARN. La formación de las partículas virales comienza por la interacción de la proteína del *core* con el ARN genómico. Las partículas virales recién formadas abandonan la célula huésped a través de vías secretoras preexistentes.

Los análisis filogenéticos de las cepas del VHC aisladas en varias regiones del mundo han identificado ocho genotipos principales del VHC, designados del 1 al 8 (los genotipos 1 a 6 son los de mayor prevalencia en todo el mundo). Estos tipos del VHC engloban a una gran cantidad de subtipos, identificados por letras minúsculas (1a, 1b, etc.). Las secuencias de nucleótidos de los genotipos se diferencian un 31-34% y sus secuencias de aminoácidos, aproximadamente un 30%; por el contrario, las secuencias de nucleótidos de los subtipos se diferencian un 20-23%, observándose diferencias importantes en regiones genómicas específicas. La elevada prevalencia y la diversidad de genotipos de las cepas 3 y 6 del VHC en Asia y de las cepas de genotipos 1, 2, 4 y 5 en África indican que estos tipos y subtipos se originaron y diversificaron en estas regiones. En los países industrializados se ha introducido una pequeña cantidad de genotipos del VHC, entre los que se encuentran los tipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a y 4a, y se transmiten con rapidez entre la población expuesta. Los subtipos 1a y 1b son los predominantes en todo el mundo. Los genotipos más comunes en EE. UU. son el 1a y el 1b (≈75%), el 2a y el 2b (≈15%), y el 3a (≈7%). El genotipo 3a es el más prevalente en Europa Occidental, donde representa hasta el 35% de los casos, especialmente entre las personas que se inyectan drogas. El genotipo 4 es muy prevalente en Oriente Medio y África. Su incidencia y prevalencia están aumentando en los usuarios de drogas intravenosas en los países industrializados. El genotipo 5 es raro fuera de Sudáfrica, y el genotipo 6 lo es fuera del Sudeste Asiático. El genotipo 7 se identificó en África central, y el 8, en Punjab, India. Las infecciones por diferentes genotipos no difieren en sus manifestaciones clínicas, progresión o gravedad de la enfermedad, aunque el genotipo 3 puede estar asociado con resultados más adversos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El ARN del VHC es detectable en el suero 3-7 días después de la exposición. La concentración de ARN del VHC aumenta rápidamente durante las primeras semanas, seguida del aumento de los niveles de aminotransferasas séricas 2-8 semanas después de la exposición. Los anticuerpos anti-VHC aumentan en etapas posteriores de la evolución de la hepatitis C aguda y pueden no estar presentes al inicio de los síntomas o cuando aumenta la concentración de aminotransferasas séricas.

Tras el período de incubación, que varía de 15 a 120 días, la hepatitis C aguda suele permanecer asintomática y no es diagnosticada. Pueden existir síntomas inespecíficos como fatiga, fiebre baja, mialgias, náuseas, vómitos o prurito. La ictericia se presenta en tan solo el 20-30% de los pacientes, generalmente 2-12 semanas tras la infección. La concentración de aminotransferasas séricas suele superar en 10 veces el límite superior de la normalidad en la fase aguda, incluso cuando no existen síntomas. Se han descrito casos de hepatitis C fulminante, pero parecen ser excepcionales en ausencia de otra hepatopatía crónica subyacente.

DIAGNÓSTICO

Cuando se sospeche una hepatitis C aguda, se deben estudiar los anticuerpos anti-VHC mediante inmunoanálisis enzimático y el ARN del VHC mediante una técnica de biología molecular sensible (es decir, un análisis de ARN del VHC con un límite inferior de detección ≤ 50 UI/ml). Pueden observarse cuatro perfiles de marcadores, en función de la presencia o ausencia de algún marcador (tabla 139-5). La presencia de ARN del VHC en ausencia de anticuerpos anti-VHC es muy indicativa de infección aguda por el VHC, que será confirmada por la seroconversión (es decir, la aparición de anticuerpos anti-VHC) unos días o semanas después. Los pacientes con infección aguda pueden presentar ARN del VHC y anticuerpos anti-VHC en el momento del diagnóstico; en este caso, es difícil distinguir la hepatitis C aguda de la exacerbación aguda de la hepatitis C crónica o la hepatitis aguda de otra causa en un paciente con hepatitis C crónica.

La hepatitis C aguda es muy poco probable si no existen anticuerpos anti-VHC y ARN del VHC o si existen anticuerpos anti-VHC sin ARN del VHC (fig. 139-4). Sin embargo, los pacientes del segundo grupo deben ser estudiados de nuevo en unas pocas semanas porque el ARN del VHC puede ser indetectable temporalmente debido al

TABLA 139-5 PATRONES DE LOS MARCADORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) Y SU SIGNIFICADO DURANTE LA HEPATITIS C AGUDA

ANTICUERPOS ANTI-VHC	ARN DEL VHC	DIAGNÓSTICO
–	–	Ausencia de hepatitis C aguda
–	+	Hepatitis C aguda
+	–	Probablemente no se trate de una hepatitis C aguda (repita las pruebas en unas pocas semanas)
+	+	Distinción difícil entre hepatitis C aguda y crónica

VHC, virus de la hepatitis C.

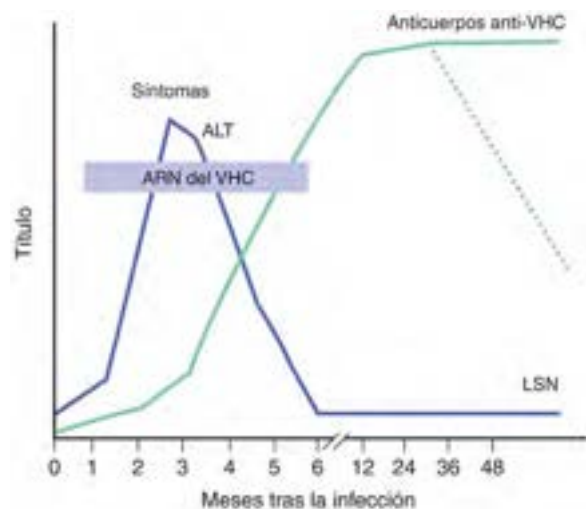


FIGURA 139-4. Cinética de los marcadores del virus de la hepatitis C (VHC) durante la hepatitis C aguda autolimitada. ALT, alanina aminotransferasa; LSN, límite superior de la normalidad.

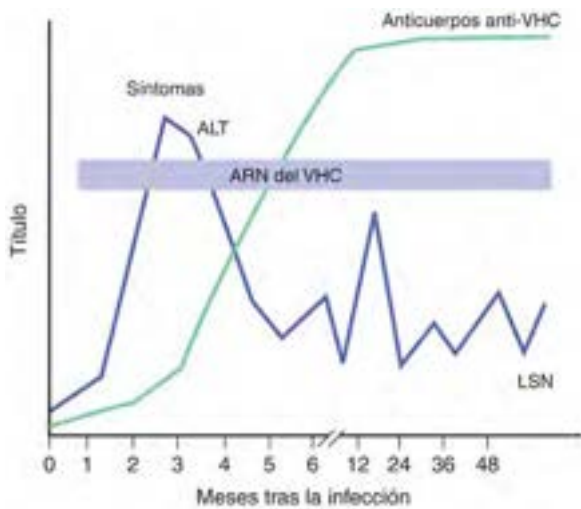


FIGURA 139-5. Cinética de los marcadores del virus de la hepatitis C (VHC) durante la hepatitis C aguda que evoluciona a la infección crónica. ALT, alanina aminotransferasa; LSN, límite superior de la normalidad.

control parcial, transitorio de la replicación viral antes de que la infección se cronifique (fig. 139-5). Aparte de estos casos, la presencia de anticuerpos anti-VHC en ausencia de ARN del VHC suele observarse en los pacientes que se han recuperado de una infección pasada por el VHC. Sin embargo, este patrón no puede diferenciarse de un resultado falso positivo en un inmunoanálisis enzimático y su prevalencia exacta es desconocida.

TRATAMIENTO

Tto

Debe sopesarse el tratamiento de la hepatitis C aguda no solo porque previene la infección crónica por el VHC, que podría ocasionar secuelas clínicas graves, sino también porque la viremia del VHC se asocia a riesgo de transmisión del VHC a otras personas, sobre todo de los grupos de alto riesgo.¹⁰ Si bien el 20-50% de los pacientes eliminarán el virus de manera espontánea sin tratamiento,¹¹ el tratamiento inmediato resulta costo-efectivo,¹² porque proporciona tasas más altas de eliminación del virus, en particular porque los pacientes asintomáticos suelen cumplir peor la revisión necesaria con miras a programa el correspondiente tratamiento diferido.¹²

Los pacientes con hepatitis C aguda precisan tratamiento durante 8 semanas con una combinación oral de antivirales de acción directa. Las opciones comprenden la asociación en dosis fijas, una vez al día, de sofosbuvir (400 mg) y ledipasvir (90 mg) para los genotipos 1, 4, 5 y 6; la asociación en dosis fijas (dos comprimidos por la mañana) de ombitasvir (12,5 mg) y paritaprevir (75 mg) potenciado con ritonavir (50 mg) más dasabuvir (250 mg dos veces al día) para el genotipo 1b; la asociación en dosis fijas (una vez al día) de grazoprevir (100 mg) y elbasvir (50 mg) para los genotipos 1b y 4; la asociación en dosis fijas (una vez al día) de sofosbuvir (400 mg) y velpatasvir (100 mg) para todos los genotipos, o la asociación en dosis fijas (tres comprimidos por la mañana) de glecaprevir (100 mg) y pibrentasvir (40 mg) para todos los genotipos (v. tabla 140-5).^{13,14} La curación de la infección por el VHC debe evaluarse por la desaparición del ARN del VHC del suero o del plasma a las 12 y 24 semanas después del tratamiento, porque se han notificado recaídas tardías. Se está examinando la posibilidad de aplicar un tratamiento más corto.

Tras la exposición accidental por medio de un pinchazo, no se recomienda ni la administración de inmunoglobulina ni la profilaxis postexposición. Los pacientes deben ser controlados mediante pruebas de detección del ARN del VHC y la valoración de la concentración de aminotransferasas justo tras la exposición, en la segunda semana y 4 y 6 meses después. Los pacientes en los que se diagnostique la infección deben tratarse como ha sido expuesto anteriormente.

PREVENCIÓN

La prevención de la transmisión del VHC se basa en precauciones estándar como la detección selectiva en la sangre y los hemoderivados, la aplicación de medidas de higiene estándar en las intervenciones médicas y quirúrgicas, y el uso seguro de jeringuillas y materiales para la preparación de drogas por parte de los usuarios de dichas sustancias. Los programas de intercambio de agujas y los programas educativos respecto al riesgo del consumo de drogas (incluido el consumo de cocaína intranasal) y de transmisión por compartir el material de inyección son importantes. Estas intervenciones, combinadas con un tratamiento eficaz de la hepatitis crónica (cap. 140), podrían erradicar la hepatitis C aguda en el futuro.¹⁵

No se dispone de vacuna profiláctica frente al VHC ni estará disponible próximamente.

PRONÓSTICO

Aproximadamente el 50-80% de los pacientes son incapaces de eliminar el VHC espontáneamente y evolucionan a la infección crónica. La recuperación espontánea es más frecuente si la infección se adquiere al nacer ($\approx 50\%$) y si la hepatitis aguda es sintomática. Se desconoce si el genotipo influye en la tasa de recuperación. Otros factores asociados con mejores tasas de recuperación espontánea son el sexo femenino, la disminución precoz de los niveles de ARN del VHC y las concentraciones elevadas de aminotransferasas o bilirrubina. Los pacientes que se recuperan espontáneamente pueden conservar anticuerpos anti-VHC detectables durante años o décadas, pero no están protegidos frente a la reinfección por el VHC.

HEPATITIS D O δ AGUDA

DEFINICIÓN

El patógeno

El VHD, un satélite del VHB, puede transmitirse únicamente a los pacientes que sufren infección aguda o crónica por el VHB. Su genoma único, circular, de cadena negativa de ARN, de aproximadamente 1.700 nucleótidos, se pliega en condiciones nativas en una estructura con forma de bastón casi complementaria que contiene una ribozima. El genoma del VHD codifica una única proteína estructural, la proteína de la hepatitis D (HD), que expresa el HDAg. El virión infeccioso del VHD de 36 nm contiene la proteína HD y el genoma, ambos recubiertos por la envoltura de HBsAg derivada de cubiertas vacías del VHB.

EPIDEMIOLOGÍA

El 5% de los portadores crónicos del VHB, 15-20 millones de personas en todo el mundo, también están infectados con el VHD. La prevalencia de la infección por el VHD en los pacientes infectados por el VHB varía según la región geográfica, ya que se transmite principalmente a través de la exposición parenteral. Como resultado, su prevalencia es relativamente más elevada en los usuarios de drogas inyectables con positividad del HBsAg en los países occidentales, donde aproximadamente el 8-12% de los pacientes con positividad del HBsAg están infectados con el VHD. En términos comparativos, la prevalencia del VHD ha disminuido sustancialmente en el sur de Europa, debido probablemente a la universalidad de los programas de vacunación frente al VHB, la mejora en las condiciones sanitarias y domésticas, y la implementación de precauciones estándar para evitar la infección por el VIH. La incidencia del VHD está aumentando en Rusia, Europa del Este, Japón e India.

BIOPATOLOGÍA

El VHD utiliza la ARN polimerasa II del huésped para su replicación, siguiendo el modelo circular ondulante. En el interior de las células, el ARN del VHD se asocia con múltiples copias de la proteína HD para formar un complejo de ribonucleoproteína. Este complejo es exportado por la envoltura del VHB, que contiene las tres proteínas de la cubierta del VHB, en el aparato de Golgi antes de ser secretado.

El VHD cuenta con ocho genotipos (VHD-1 a VHD-8), que difieren por lo menos en un 20% de sus secuencias de nucleótidos. Los genotipos del VHD se pueden segregar en 2 a 4 subgenotipos, que se diferencian por lo menos en un 10% de sus secuencias de nucleótidos. El VHD-1 es el genotipo más prevalente en el mundo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El VHD puede adquirirse a la vez que el VHB (coinfeción) o en un portador crónico del HBsAg (sobreinfección). La coinfección se caracteriza por uno o dos episodios de hepatitis aguda, dependiendo de las cantidades respectivas del VHB y el VHD presentes en el inóculo; la hepatitis aguda puede variar de leve a fulminante. Por el contrario, cuando los portadores crónicos del VHB sufren una sobreinfección por el VHD, la hepatitis D aguda suele ser grave, a menudo fulminante y generalmente se vuelve crónica.

DIAGNÓSTICO

Los tres marcadores de la infección por el VHD son los anticuerpos totales anti-HD, la IgM anti-HD y el ARN del VHD. Este último puede detectarse y cuantificarse mediante PCR en tiempo real. Se debe analizar a todos los pacientes HBsAg-positivos; el diagnóstico de la infección por el VHD se basa en la presencia de anticuerpos anti-HD.

En los pacientes con una coinfección por el VHB-VHD que remita de forma espontánea, el ARN del VHD y la IgM anti-HD solo aparecen de forma transitoria y a menudo pasan desapercibidos. El IgM anti-HBc indica una infección aguda concomitante por el VHB.

En la sobreinfección por el VHD de un portador crónico del HBsAg no se encuentran IgM anti-HBc. El ARN del VHD se encuentra en el suero o el plasma antes y durante el episodio agudo, mientras que los anticuerpos totales anti-HD y la IgM anti-HD se

encuentran presentes durante la fase aguda. Los anticuerpos anti-HD y algunas veces la IgM anti-HD continúan en niveles elevados si la enfermedad se vuelve crónica.

TRATAMIENTO

Tto

No se conoce ningún tratamiento con un efecto probado frente a la hepatitis D aguda.¹⁶

PREVENCIÓN

La forma más eficaz de prevenir la infección por el VHD es la vacunación frente al VHB, porque las personas protegidas frente al VHB no pueden infectarse con el VHD. Los portadores crónicos del HBsAg deben mantener medidas conductuales y sanitarias estándar para evitar la sobreinfección por el VHD.

PRONÓSTICO

De los pacientes que sufren coinfección aguda por el VHB y el VHD, solo alrededor del 2% se vuelven portadores crónicos del VHD. Por el contrario, cuando la infección por el VHD es adquirida por un portador crónico del VHB, alrededor del 90% también se vuelven portadores crónicos del VHD.

HEPATITIS E AGUDA

DEFINICIÓN

El patógeno

El VHE es un miembro del género *Orthohepevirus* de la familia Hepeviridae. El VHE es un virus pequeño, no encapsulado. Su genoma consiste en una molécula de ARN monocatenaria, de sentido positivo. Se han descrito ocho genotipos del VHE (1 a 8); los genotipos 1 y 2 parecen afectar exclusivamente al ser humano, mientras que los genotipos 3 a 8 parecen ser de origen animal, aunque también pueden infectar a los humanos.

BIOPATOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión del VHE tiene lugar principalmente por la ruta fecal-oral. El VHE es endémico en la mayoría de los países en vías de desarrollo del mundo, donde las infecciones agudas son esporádicas o tienen lugar durante epidemias extensas relacionadas con la contaminación del agua potable.¹⁷ Los datos de seroprevalencia revelan que un tercio de la población mundial ha sido infectada por el VHE.¹⁸

El genotipo 1 se ha aislado principalmente en Asia y el Norte de África, mientras que el genotipo 2 se ha aislado en casos de América Central y los países del África Occidental. No se conoce ningún reservorio animal para estos genotipos y la transmisión parece relacionarse con la contaminación de la comida o el agua potable. En los países industrializados no se han aislado los genotipos 1 y 2 del VHE. Los genotipos 3 y 4 del VHE son endémicos en varias especies de animales salvajes y domésticos, y la transmisión zoonótica parece ser la principal ruta de transmisión en Europa, EE. UU. y Asia. Los casos diagnosticados de hepatitis E aguda han aumentado continuamente en Europa Occidental y en América del Norte en los últimos años, y se han descrito seroprevalencias elevadas del VHE en poblaciones de riesgo especiales, como en carniceros o granjeros. La transmisión puede verse favorecida por el consumo de carne cruda y el contacto directo con animales infectados. Se cree que actualmente es la causa más frecuente de hepatitis viral aguda en todo el mundo. Además, la infección aguda por el VHE puede observarse en pacientes inmunodeprimidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación es de 3-8 semanas. La infección por el VHE solo produce síntomas leves, inespecíficos en la mayoría de los casos, especialmente si la infección se adquiere a edades tempranas. Los individuos inmunocompetentes eliminan el virus de manera espontánea. El pico de la viremia tiene lugar al principio de la infección, mientras que el pico de actividad de las aminotransferasas se alcanza aproximadamente 6 semanas después de la infección. La enfermedad grave es más frecuente en las mujeres embarazadas y en los pacientes con hepatopatías crónicas subyacentes, que en raras ocasiones puede progresar a la insuficiencia hepática fulminante. Algunos pacientes con síndrome de Guillain-Barré (cap. 392) habían sufrido una hepatitis E aguda previa.¹⁹ Se han notificado infecciones crónicas en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en receptores de trasplantes de órganos.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con una hepatitis aguda requieren un análisis de la hepatitis E. El diagnóstico de la hepatitis E aguda se basa en la detección de los anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis E, que aparecen en un plazo de 6 semanas y persisten durante 3 a 12 meses. Por desgracia, ningún análisis ha sido aprobado por la Food and Drug Administration

de EE. UU. También se puede detectar el ARN del virus de la hepatitis E en las heces, el suero o el plasma, donde su presencia es pasajera. Los IgG contra el virus de la hepatitis E suelen persistir de forma indefinida tras la infección aguda.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la hepatitis E aguda no se recomienda porque la gran mayoría de los pacientes se recupera espontáneamente.²⁰ Los casos graves y fulminantes deben remitirse a unidades especializadas, en las que la monoterapia con ribavirina puede resultar satisfactoria.

PREVENCIÓN

Mejorar la higiene pública y comer carne bien cocida son las mejores defensas contra la hepatitis E. Los viajeros que lleguen a zonas del mundo con bajos niveles de higiene, en particular las mujeres embarazadas, extremarán la cautela cuando beban agua y coman alimentos no cocidos. En China está a punto de ser aprobada una vacuna profiláctica basada en proteínas recombinantes del VHE; su eficacia sigue siendo del 87% a los 4,5 años.²¹

PRONÓSTICO

Los casos agudos pueden ser graves en los pacientes de edad avanzada, y los casos fulminantes son frecuentes entre las mujeres embarazadas infectadas durante las epidemias a gran escala de origen hídrico. Las tasas globales de letalidad oscilan desde el 0 hasta el 10% y menos del 1% de los casos de hepatitis aguda mortal en EE. UU. se atribuyen a la hepatitis E. Los genotipos 3 y 4 del VHE son menos virulentos que los genotipos 1 y 2. Los casos esporádicos en los países industrializados suelen ser benignos. El VHE por lo general no da lugar a cuadros crónicos, pero los pacientes inmunodeprimidos pueden transformarse en portadores crónicos.

OTROS TIPOS DE HEPATITIS VIRAL AGUDA

La infección por miembros de la familia Herpesviridae, como el citomegalovirus (cap. 352), el virus de Epstein-Barr (cap. 353)²¹ y el virus del herpes simple (cap. 350), debe ser tenida en consideración en el diagnóstico diferencial de los episodios poco claros de elevación de las enzimas hepáticas en ausencia de marcadores de hepatitis aguda de origen viral, especialmente en los pacientes inmunodeprimidos. Por ejemplo, la infección por citomegalovirus puede asociarse con la pérdida del injerto tras el trasplante hepático (cap. 145). El parvovirus B19 (cap. 347) puede persistir en el hígado y empeorar la hepatopatía en los pacientes con hepatitis B crónica y quizás en los pacientes con infección crónica por el VHC. La variante A del virus del herpes simple humano 6 se ha relacionado con la hepatitis sincitial de células gigantes.

Hepatitis no A-E

Algunos raros pacientes desarrollan una hepatitis aguda de supuesta etiología viral, pero en ellos no se observan marcadores de virus conocidos causantes de hepatitis. Algunos de estos casos pueden deberse a variantes de virus conocidos causantes de hepatitis, en especial del VHB, que no son detectados por los métodos serológicos y moleculares habituales. Sin embargo, no puede excluirse la existencia de otros virus hepatótrofos desconocidos.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Mantzoukis K, Rodríguez-Perálvarez M, Buzzetti E, et al. Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;CD011645.
- Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med.* 2016;374:2324-2334.
- Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *N Engl J Med.* 2018;378:911-923.
- Deterding K, Gruner N, Buggisch P, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:497-506.
- Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med.* 2015;372:914-922.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

HEPATITIS VIRAL Y AUTOINMUNITARIA CRÓNICA

JEAN-MICHEL PAWLOTSKY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La hepatitis crónica se define por la necroinflamación crónica del hígado y obedece a causas diversas, entre ellas los virus hepatótrofos, la autoinmunidad, el alcohol (cap. 143), los trastornos metabólicos (cap. 137) y otros factores poco comunes. La infección crónica por los virus de la hepatitis representa, con mucho, la primera causa de hepatitis crónica en el mundo; hay más de 300 millones de personas que sufren una infección crónica por los virus de las hepatitis B (VHB) o C (VHC). Las hepatitis B y C crónicas constituyen la causa principal de cirrosis (cap. 144) y de hepatocarcinoma (cap. 186) en el mundo y dan cuenta de más de 1 millón de muertes al año. La infección crónica por el VHB se asocia a veces a una infección por el virus de la hepatitis D (VHD). El virus de la hepatitis A no produce hepatitis crónica. El virus de la hepatitis E (VHE) no suele ocasionar hepatitis crónica, excepto en pacientes inmunodeprimidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas clínicos de la hepatitis viral y autoinmunitaria crónica son de ordinario inespecíficos, y muchos pacientes se encuentran asintomáticos. Puede haber fatiga, trastornos del sueño y dolor en el cuadrante superior derecho. A menudo, el diagnóstico se establece por las anomalías hepáticas detectadas en los análisis de sangre durante un chequeo rutinario o el estudio de un problema no relacionado o con motivo de una donación voluntaria de sangre. Los síntomas más avanzados comprenden falta de apetito, náuseas, pérdida de peso, debilidad muscular, picor, orinas oscuras e ictericia. Algunos pacientes evolucionan hacia una cirrosis florida (cap. 144) con sus manifestaciones clínicas características. En caso de cirrosis se aprecia debilidad, pérdida de peso, hinchazón abdominal, edema, hematomas, hemorragia digestiva y encefalopatía hepática con confusión mental. Otros signos son angiomas en araña, eritema palmar (v. fig. 137-2), ascitis (v. fig. 137-4), edema y excoriaciones de la piel.

DIAGNÓSTICO

Los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) suelen elevarse (en general, de 2 a 5 veces el límite superior de la norma), pero a veces se mantienen normales durante largos períodos en pacientes con hepatitis B o C crónica. El nivel de ALT suele exceder el de AST. Ambos pueden elevarse hasta 10-25 veces el límite superior de la norma durante las agudizaciones. Las pruebas biológicas permiten establecer el diagnóstico (tabla 140-1).

Los niveles de fosfatasa alcalina y de γ -glutamiltanspeptidasa suelen estar mínimamente elevados salvo que exista cirrosis. Los niveles séricos de bilirrubina y albúmina y el tiempo de protrombina resultan normales a menos que el paciente sufra una cirrosis

TABLA 140-1 DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS CRÓNICA

DIAGNÓSTICO	PRUEBAS DE CRIBADO	PRUEBAS DE CONFIRMACIÓN
Hepatitis B crónica	HBsAg	ADN del VHB, HBeAg
Hepatitis C crónica	Anticuerpos anti-VHC	ARN del VHC
Hepatitis D crónica	Anticuerpos anti-VHD	ARN del VHD
Hepatitis autoinmunitaria	AAN (anti-LKM1)	Exclusión de otras causas y patrones de enfermedad clínica
Hepatopatía inducida por medicamentos	Anamnesis	Reexposición, si fuera necesaria y se considerara segura
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina	Concentración urinaria de cobre
Hepatitis criptógena	Exclusión de otras causas	

AAN, anticuerpos antinucleares; anti-LKM1, anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón de tipo 1; HBeAg, antígeno de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHD, virus de la hepatitis D.

avanzada. Los niveles séricos de inmunoglobulina se encuentran ligeramente elevados o normales en la hepatitis viral crónica, pero a veces se elevan mucho en la hepatitis autoinmunitaria. Los resultados que denotan la presencia de fibrosis avanzada son un recuento plaquetario inferior a 160.000, niveles de AST superiores a los de ALT, elevación de la bilirrubina sérica, disminución de la albúmina sérica, prolongación del tiempo de protrombina, elevación de los niveles de α -fetoproteína y presencia de altos niveles de globulina.

La ecografía hepática permite examinar la textura y el tamaño del hígado y el bazo, descartar masas hepáticas y evaluar la vesícula biliar, los conductos biliares intrahepáticos y el flujo venoso portal. La tomografía computarizada y la resonancia magnética del hígado ayudan cuando se detecta una masa o cualquier otra anomalía en la ecografía.

La biopsia hepática ha resultado esencial para el diagnóstico y para averiguar la gravedad de la enfermedad. La necrosis hepatocelular se caracteriza de ordinario por una degeneración eosinofílica o abalonada de todo el parénquima –en particular, del área periportal–, puntiforme o en sacabocados. La fibrosis también suele comenzar en las regiones periportales y puede unir zonas portales adyacentes o zonas portales y centrales (fibrosis en puente), distorsiona la arquitectura hepática y provoca cirrosis e hipertensión portal. El grado histológico de la hepatitis crónica se averigua combinando las puntuaciones de necrosis e inflamación periportal, necrosis e inflamación lobulillar e inflamación portal.

Los métodos no invasivos (como la elastografía hepática transitoria o las imágenes de radiación acústica por impulso de la fuerza) y los marcadores serológicos han mostrado hace poco su exactitud para la evaluación de la fibrosis leve y la cirrosis, sin que resulte necesaria la biopsia hepática, especialmente en los pacientes con hepatitis C crónica. Se utilizan también mucho en pacientes con hepatitis B crónica. Sin embargo, estas pruebas poseen una menor exactitud para separar la fibrosis moderada de la avanzada y sus resultados podrían depender de la inflamación hepática continuada, por lo que la biopsia hepática sigue representando el método de referencia en la hepatitis crónica de etiología no viral. Así, por ejemplo, la biopsia hepática permite excluir otras causas de hepatitis crónica, como la hepatopatía alcohólica, el hígado graso y la esteatohepatitis (cap. 143), la hepatopatía inducida por fármacos (cap. 141), la colangitis esclerosante (cap. 146), la sobrecarga de hierro (cap. 201) y la enfermedad venooclusiva (cap. 134); cada una de ellas puede coexistir con una hepatitis viral o autoinmunitaria.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La infección crónica por el VHB no se puede curar, pero, por lo general, se controla con los antivirales apropiados. La infección por el VHC se cura: más del 95% de los pacientes con acceso a los nuevos tratamientos se curan. La hepatitis autoinmunitaria responde a la inmunodepresión con corticoesteroides y azatioprina.

HEPATITIS B CRÓNICA

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 292 millones de personas, es decir, el 4% de la población mundial, son portadores crónicos del VHB.¹ Dos mil millones de personas (una de cada tres personas) han estado en contacto con el virus. En Norteamérica, Europa occidental y septentrional, y Australia, menos del 2% de la población es portadora del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). En EE. UU., la prevalencia se aproxima al 0,4%; es decir, 1,25 millones de estadounidenses se encuentran infectados. En Europa oriental, Sudamérica, la cuenca del Mediterráneo y el subcontinente indio, la prevalencia de la portación crónica de HBsAg se sitúa entre el 2 y el 8%. En las zonas altamente endémicas, con una tasa de portación crónica del HBsAg superior al 8%, figuran China, el Sudeste Asiático, el África subsahariana y las poblaciones autóctonas del extremo norte de América.

El VHB es la causa principal de cáncer primario de hígado (hepatocarcinoma; cap. 186) en el mundo, cada año se atribuyen al VHB unos 350.000 nuevos casos. El hepatocarcinoma se da más en presencia de cirrosis, pero el VHB tiene propiedades oncogénicas por sí mismo, y el hepatocarcinoma se observa en pacientes con el VHB sin cirrosis.

BIOPATOLOGÍA

El VHB no es un virus citopático. Más bien, el daño hepático de la hepatitis B crónica es consecuencia de la respuesta inmunitaria local en la fase de eliminación inmunitaria. En concreto, el daño hepático se relaciona con las células T citotóxicas que reconocen y destruyen los hepatocitos infectados que expresan en su superficie los antígenos del VHB y con la producción local de citocinas. La inflamación crónica desencadena la fibrogenia mediante una activación de las células hepáticas estrelladas. La proteína X de la hepatitis B también puede activar directamente la fibrogenia. El resultado es

que muchos pacientes con hepatitis B crónica presentan una fibrosis progresiva, que evoluciona a veces hacia la cirrosis.

La tasa de cronicidad después de una infección aguda por el VHB sobrepasa el 95% entre los bebés infectados al nacer. Este riesgo disminuye a medida que aumenta la edad de la infección, y es inferior al 5% entre los adultos infectados. La infección crónica por el VHB se define como la portación del HBsAg durante más de 6 meses después de un episodio agudo. La portación crónica del HBsAg suele evolucionar a través de tres fases: inmunotolerancia, eliminación inmunitaria e inactividad.

La fase de inmunotolerancia suele ser breve si la infección tiene lugar en la edad adulta, pero persiste durante años o decenios en los pacientes infectados al nacer o durante la primera infancia. En la etapa de inmunotolerancia, la respuesta inmunitaria del huésped «tolera» la infección por el VHB y no causa inflamación del hígado o destrucción de los hepatocitos. La fase de inmunotolerancia se caracteriza por la presencia del antígeno «e» de la hepatitis B (HBeAg), niveles muy altos del ADN del VHB en la sangre, niveles séricos o plasmáticos normales de aminotransferasas y actividad inflamatoria mínima o nula en la biopsia hepática. Sin embargo, estos pacientes muestran respuestas inmunitarias detectables contra los antígenos del VHB, el aspecto histológico del hígado no es estrictamente normal y se aprecia un alto nivel de integración del ADN del VHB, así como una expansión clonal de los hepatocitos, lo que indica que la hepatocarcinogénesis está ya en marcha.

La fase de eliminación inmunitaria se caracteriza por una respuesta inmunitaria activa que causa lesiones necroinflamatorias y desencadena la fibrogenia hepática y la fibrosis progresiva. Los niveles de ALT y AST se elevan, pero los del ADN del VHB bajan más que durante la fase de inmunotolerancia y fluctúan bastante. La fase de eliminación inmunitaria tiene una duración variable, desde unas pocas semanas hasta varios decenios. El HBeAg, cuando está presente, define la hepatitis B crónica HBeAg-positiva. El HBeAg se puede eliminar y reemplazar por los anticuerpos anti-HBe, y en tal caso se habla de seroconversión frente al HBe. La seroconversión anti-HBe podría fomentar la replicación persistente del VHB y la inflamación crónica, definida como una hepatitis B crónica con negatividad del HBeAg, o el estado de portador inactivo del HBsAg. Los pacientes con hepatitis B crónica HBeAg-positiva se encuentran infectados por un virus salvaje y secretan la proteína HBe. Los pacientes con hepatitis B crónica HBeAg-negativa se encuentran infectados por los llamados virus mutantes «precore», que no producen la proteína HBe porque tienen un codón de parada en el gen pre-C, o por los virus mutantes promotores del «core», que producen cantidades considerablemente menores de proteína HBe. Dada la prevalencia del genotipo D del VHB en los países europeos y africanos mediterráneos, la hepatitis B crónica HBeAg-negativa/anti-HBe-positiva es de 7 a 9 veces más frecuente que la enfermedad HBeAg-positiva en estos lugares.

La fase de portación inactiva de HBsAg es el resultado de una eliminación inmunitaria satisfactoria que da lugar a la seroconversión anti-HBe. Los niveles de ALT y AST son normales, el ADN del VHB es indetectable o se sitúa en niveles muy bajos, y los pacientes sin cirrosis previa presentan unas imágenes histológicas hepáticas normales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con hepatitis B crónica suelen hallarse asintomáticos. El síntoma más habitual es la fatiga, pero a menudo se observan trastornos del sueño, problemas de concentración y dolor en el cuadrante superior derecho. Los análisis de la hepatitis B crónica se caracterizan por niveles elevados de aminotransferasas; y los niveles de ALT pueden fluctuar de manera sustancial durante la fase de eliminación inmunitaria. También se advierte una colestasis moderada, con niveles ligeramente elevados de fosfatasa alcalina y γ -glutamiltansaminotransferasas, sobre todo en los enfermos cirróticos.

La hepatitis B crónica HBeAg-negativa sigue un curso habitualmente más grave que la HBeAg-positiva. La incidencia anual de la seroconversión anti-HBe espontánea entre los pacientes HBeAg-positivos es del 8-12% en la fase de eliminación inmunitaria; la seroconversión anti-HBe sigue a menudo a un rebote transitorio de ALT. Algunos de estos pacientes evolucionan hacia la portación inactiva de HBsAg, mientras que otros experimentan una hepatitis B crónica HBeAg-negativa, con niveles elevados de ALT y un nivel de ADN del VHB superior a 2.000 UI/ml.

La incidencia anual de la cirrosis varía del 2 al 10% en los pacientes con hepatitis B crónica; la incidencia acumulada se aproxima al 20% a los 5 años. El riesgo de cirrosis es de 2 a 4 veces mayor en los pacientes HBeAg-negativos que en los HBeAg-positivos. La incidencia anual del hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis B crónica varía del 1% si no hay cirrosis al 2-8% en caso de cirrosis, y las tasas más altas se dan en pacientes de edad avanzada. Los pacientes con cirrosis (cap. 144), hepatocarcinoma (cap. 186) o ambos manifiestan los signos característicos asociados a estos trastornos. En raras ocasiones, la hepatitis B crónica se asocia a manifestaciones extrahepáticas, como glomerulonefritis (cap. 113), más común en niños, y panarteritis nodosa (cap. 254), sobre todo en adultos.

DIAGNÓSTICO

Los marcadores serológicos utilizados para diagnosticar la hepatitis B crónica (tabla 140-2) son HBsAg, anticuerpos anti-HBs, anticuerpos totales anticore (HBe) e inmunoglobulina M anti-HBe (IgM), HBeAg y anticuerpos anti-HBe. Los marcadores moleculares abarcan el ADN del VHB; los análisis basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real o en la amplificación mediada por transcripción (TMA) representan la mejor manera de detectar y cuantificar el ADN del VHB.²

La infección crónica por el VHB se define como la persistencia del HBsAg en el suero durante más de 6 meses después del episodio agudo. La mayoría de los sujetos con anticuerpos anti-HBe únicamente no muestran viremia. Sin embargo, algunas personas con un resultado positivo del análisis de los anticuerpos anti-HBe, pero no de HBsAg o anti-HBs, presentan viremia; en estos casos, las sustituciones de ciertos aminoácidos de algunos virus en la secuencia de HBsAg hacen que el HBsAg resulte indetectable con los ensayos de inmunoenjuño actuales. La replicación tan baja del VHB en el hígado de otras personas impediría la detección del ADN del VHB en la sangre (hepatitis B «oculta»). Se recomienda el cribado de personas de alto riesgo y tal vez de todas las personas en una ocasión (junto con los análisis del VHC y el VIH).

Los niveles séricos o plasmáticos de ALT y del ADN del VHB son marcadores importantes de la gravedad y el pronóstico. La evaluación de la gravedad, incluido el grado de necroinflamación y el estadio de la fibrosis, se ha basado tradicionalmente en la biopsia hepática (fig. 140-1), pero, en la mayoría de los casos, los marcadores serológicos, la elastografía transitoria o las imágenes de radiación acústica por impulso de la fuerza han reemplazado a la biopsia hepática en la evaluación de la gravedad de la hepatitis B crónica previa al tratamiento.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los pacientes con hepatitis B crónica deben vacunarse de la hepatitis A, abstenerse del alcohol y evitar los inmunodepresores a menos que sea absolutamente necesario. Los pacientes infectados por el VHB que necesiten corticosteroides, rituximab u otro tipo de quimioterapia frente a otros trastornos deben recibir entecavir (0,5 mg/día), tenofovir disoproxil fumarato (245 mg/día) o tenofovir alafenamida (25 mg/día) durante el tratamiento y hasta 12 meses después de su cese como profilaxis contra la reactivación de la hepatitis B.

Los objetivos terapéuticos consisten en suprimir la replicación del VHB, reducir la actividad histológica de la hepatitis crónica, y disminuir el riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma.³ La infección por el VHB no se logra erradicar por completo debido a la persistencia del ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc) en el núcleo de los hepatocitos infectados. En consecuencia, el tratamiento persigue reducir al mínimo los niveles de ADN del VHB —a ser posible, por debajo del límite de detección de los ensayos de PCR en tiempo real o TMA (10-15 UI/ml)— para que el grado de supresión viral facilite la remisión bioquímica, una mejora histológica y la prevención de complicaciones.

Para el tratamiento de la hepatitis B crónica se dispone de dos tipos diferentes de medicamentos: el interferón α (IFN- α) pegilado y los análogos de los nucleósidos/nucleótidos. El IFN- α 2a pegilado, administrado por vía subcutánea en dosis de 180 μ g/semana durante 48 semanas, mejora varios marcadores de la infección por el VHB tanto en pacientes HBeAg-positivos (tabla 140-3) como HBeAg-negativos (tabla 140-4). El IFN- α 2b pegilado (1,5 μ g/kg) es muy similar al IFN- α 2a y lo utilizan

TABLA 140-2 PERFILES DE MARCADORES VIROLÓGICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

	HBsAg	Ac. ANTI-HBs	HBeAg	Ac. ANTI-HBe	Ac. ANTI-HBe		ADN DEL VHB
					IgM	TOTAL	
Hepatitis crónica							
HBeAg-positiva	+	—	+	—	—*	+	$> 2 \times 10^4$ UI/ml
HBeAg-negativa	+	—	—	+	—*	+	$> 2 \times 10^3$ UI/ml
Portador inactivo	+	—	—	+	—	+	$< 2 \times 10^3$ UI/ml
Reactivación	+	—	+/-	+/-	+/-	+	$> 2 \times 10^3$ UI/ml

*El IgM anti-HBe se puede detectar en títulos bajos.

Ac, anticuerpos; Ag, antígeno; HBe, antígeno «core» de la hepatitis B; HBe, antígeno e de la hepatitis B; HBs, antígeno de superficie de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina M; VHB, virus de la hepatitis B.

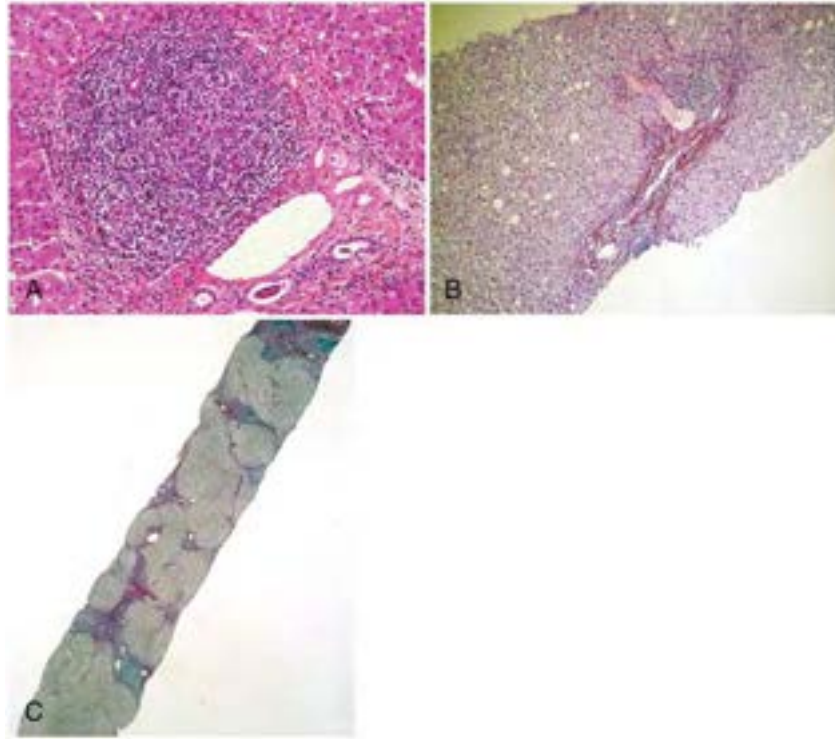


FIGURA 140-1. Biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis C crónica. A. Nódulo linfóide con centro germinal; hepatitis de interfase mínima (hemateína y eosina, 200 aumentos). B. Fibrosis leve, puntuación de Metavir F1 (rojo sirio-hemalum, 100 aumentos). C. Fibrosis extensa, puntuación Metavir F3 (rojo sirio-hemalum, 20 aumentos). (Por cortesía del Prof. Elie-Serge Zafrani, Department of Pathology, Henri Mondor Hospital, Créteil, France.)

TABLA 140-3 RESULTADOS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA HBeAg-POSITIVA A LOS 6 MESES DEL TRATAMIENTO CON IFN- α PEGILADO (PEGIFN- α) DURANTE 48 O 52 SEMANAS Y A LAS 48 O 52 SEMANAS DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS/NUCLEÓTIDOS

	GRUPOS DE CONTROL/ PLACEBO	PEGIFN- α		ANÁLOGO DE LOS NUCLEÓSIDOS/NUCLEÓTIDOS		
		PEGIFN- α 2A 180 μ g UNA VEZ POR SEMANA	PEGIFN- α 2B 100 μ g UNA VEZ POR SEMANA	ENTECAVIR 0,5 mg AL DÍA	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 245 mg AL DÍA	TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg AL DÍA
Seroconversión anti-HBe	4-6%	32%	29%	21%	21%	10%
ADN del VHB < 60-80 UI/ml	0-17%*	14%	7%	67%	76%	64% [†]
Normalización de ALT [‡]	7-24%	41%	32%	68%	68%	72%
Eliminación de HBsAg	0-1%	3%	7%	2%	3%	1%

*Los niveles de ADN del VHB se evaluaron mediante varios análisis moleculares con diferentes límites inferiores de detección.

[†]La definición de normalización de ALT varía entre los diferentes estudios.

[‡]El límite inferior de detección/cuantificación del ADN del VHB difirió en los distintos estudios (< 29 UI/ml en los estudios con tenofovir alafenamida).

Ag, antígeno; ALT, alanina aminotransferasa; HBe, antígeno e de la hepatitis B; HBs, antígeno de superficie de la hepatitis B; IFN, interferón; VHB, virus de la hepatitis B.

Modificado de EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370-398.

muchos hepatólogos, aunque no se encuentre actualmente aprobado para la hepatitis B. Los efectos secundarios más frecuentes del IFN- α comprenden síntomas pseudogripales después de las inyecciones, fatiga, anorexia, pérdida de peso y alopecia. Los efectos secundarios más preocupantes son la neutropenia, la trombocitopenia, la ansiedad, la irritabilidad, la depresión y la ideación suicida.

Los análogos de los nucleósidos (p. ej., entecavir) requieren tres fosforilaciones para activarse, mientras que los análogos de los nucleótidos (p. ej., tenofovir) solo requieren dos. Estos medicamentos se administran por vía oral (p.o.) una vez al día en las siguientes dosis: 0,5 mg de entecavir, 245 mg de tenofovir administrado como el profármaco tenofovir disoproxil fumarato, o 25 mg de tenofovir administrado como el profármaco tenofovir alafenamida. Todos surten beneficios a corto plazo sobre diversos marcadores de infección por el VHB en pacientes HBeAg-positivos (v. tabla 140-3) y HBeAg-negativos (v. tabla 140-4). El entecavir y el tenofovir se utilizan porque son los inhibidores más potentes de la replicación del VHB, ¹⁰ y los que menos probabilidades ofrecen de seleccionar las variantes resistentes del VHB. Estos medicamentos se suelen tolerar bien. Con el tenofovir disoproxil fumarato rara vez se observan alteraciones de la función renal y una disminución de la densidad mineral ósea; estos efectos secundarios no se advierten con el tenofovir alafenamida, porque el compuesto activo se concentra en el hígado.

El tratamiento de los pacientes se planteará cuando sus niveles de ADN del VHB excedan de 2.000 UI/ml y/o sus niveles séricos de ALT resulten anormales si la biopsia hepática o la evaluación no invasiva revelan una necroinflamación activa moderada o grave, fibrosis o ambas. Los pacientes con un nivel de ADN del VHB superior a 20.000 UI/ml y ALT mayor que el doble del límite alto de la norma precisan tratamiento con independencia del grado de fibrosis. Las indicaciones de tratamiento también se basan en la edad, el estado de salud del paciente y la disponibilidad de antivirales en los distintos países. Los pacientes en la fase de inmunotolerancia y los que tienen una hepatitis leve en la biopsia hepática (o marcadores no invasivos) no deben ser tratados, pero precisan vigilancia de los niveles de ALT y del ADN del VHB. Los pacientes con cirrosis compensada y ADN del VHB detectable necesitan tratamiento, incluso si sus niveles de ALT son normales, sus niveles de ADN del VHB se encuentran por debajo de 2.000 UI/ml o concurren ambas circunstancias. Los pacientes con cirrosis descompensada requieren un tratamiento antiviral urgente.

Cabe considerar dos estrategias de tratamiento: IFN- α pegilado durante 48 semanas o tratamiento oral prolongado con análogos de los nucleósidos/nucleótidos. No parece que su combinación mejore la tasa de respuesta virológica sostenida después del tratamiento.

El IFN- α pegilado puede inducir una respuesta virológica sostenida, definida como una seroconversión anti-HBe sostenida (eliminación del HBeAg, que se ve

TABLA 140-4 RESULTADOS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA HBeAg-NEGATIVA A LOS 6 MESES DEL TRATAMIENTO CON IFN- α PEGILADO (PEGIFN- α) DURANTE 48 SEMANAS Y A LAS 48 O 52 SEMANAS DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS/NUCLEÓTIDOS

	PEGIFN- α		ANÁLOGO DE LOS NUCLEÓSIDOS/NUCLEÓTIDOS		
	GRUPOS DE CONTROL/PLACEBO	PEGIFN- α 2A 180 μ g UNA VEZ POR SEMANA	ENTECAVIR 0,5 mg AL DÍA	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 245 mg AL DÍA	TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg AL DÍA
ADN del VHB < 60-80 UI/ml	0-20%*	19%	90%	93%	94%†
Normalización de ALT [‡]	10-29%	59%	78%	76%	83%
Eliminación de HBsAg	0%	4%	0%	0%	0%

*Los niveles de ADN del VHB se evaluaron mediante varios análisis moleculares con diferentes límites inferiores de detección.

†La definición de normalización de ALT varía entre los diferentes estudios.

‡El límite inferior de detección/cuantificación del ADN del VHB difirió en los distintos estudios (< 29 UI/ml en los estudios con tenofovir alafenamida).

Ag, antígeno; ALT, alanina aminotransferasa; HBe, antígeno e de la hepatitis B; HBs, antígeno de superficie de la hepatitis B; IFN, interferón; VHB, virus de la hepatitis B.

Modificado de EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370-398.

reemplazado por anticuerpos anti-HBe) y un nivel de ADN del VHB por debajo de 2.000 UI/ml después de un ciclo de tratamiento de 48 semanas; a veces se advierte un rebote de ALT cuando un paciente con respuesta satisfactoria al tratamiento elimina el HBeAg. El tratamiento con IFN- α pegilado se puede considerar una modalidad inicial de tratamiento de los pacientes con hepatitis B crónica HBeAg-positiva o HBeAg-negativa leve o moderada. En la práctica, debería reservarse para los pacientes con la máxima probabilidad de respuesta virológica sostenida fuera del tratamiento: pacientes HBeAg-positivos con altos niveles basales de ALT (más de 3 veces el límite superior de la norma) y niveles de ADN del VHB inferiores a 2×10^6 UI/ml. El tratamiento con IFN- α pegilado está contraindicado en pacientes con cirrosis avanzada y en pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes infectados por los genotipos A y B del VHB suelen responder mejor al tratamiento con IFN- α que los infectados por los genotipos C y D, pero el valor predictivo del genotipo del VHB es escaso en un caso determinado. Los pacientes que no logran una respuesta virológica sostenida después de un solo ciclo de IFN- α pegilado son candidatos al tratamiento con análogos de los nucleósidos/nucleótidos.

El tratamiento prolongado con análogos de los nucleósidos/nucleótidos está indicado en la mayoría de los pacientes con hepatitis B crónica. Como monoterapia de primera línea se recomienda el tenofovir (se comercializa como tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida) o el entecavir, que son los medicamentos más potentes con un perfil de resistencia óptimo. El ADN del VHB se debe suprimir hasta niveles indetectables (< 10-15 UI/ml) con un análisis sensible basado en la PCR en tiempo real o en la TMA. Si el nivel de ADN del VHB se reduce, pero sigue siendo detectable en un paciente que cumple los requisitos, puede añadirse el otro preparado; sin embargo, se desconoce la seguridad a largo plazo de la combinación de tenofovir y entecavir. Cuando los pacientes HBeAg-positivos seroconvierten para convertirse en anti-HBe-positivos o HBeAg-negativos, eliminan el HBsAg (con o sin seroconversión anti-HBs), por lo que el tratamiento debe mantenerse por lo menos 12 meses más. En los demás casos, el tratamiento se continuará de manera indefinida; la adherencia terapéutica reviste mucha importancia.

Los rebotes virológicos –definidos por una elevación posterior del nivel de ADN del VHB de 1 log o más por encima del nadir– en los pacientes que reciben entecavir o tenofovir se deben exclusivamente al incumplimiento terapéutico. El rebote virológico suele ir seguido, unas semanas después, de un rebote bioquímico con una elevación por encima de la norma de los niveles de ALT previamente normales. Si un paciente experimenta resistencia a cualquier análogo de los nucleósidos/nucleótidos que no sea el entecavir o el tenofovir, el cambio al tenofovir (tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida) y la posible adición de entecavir representan las únicas estrategias eficaces, aunque se desconoce la seguridad a largo plazo de la combinación de tenofovir y entecavir. En los pacientes con resistencia a la lamivudina, la telbivudina o el entecavir, el tratamiento se cambiará a tenofovir. Los pacientes con resistencia al adefovir pasarán a recibir tenofovir y se añadirá entecavir si hay mesetas de ADN del VHB. Los pacientes con multiresistencia recibirán la combinación de tenofovir y entecavir. La combinación de tenofovir y emtricitabina, un análogo de los nucleósidos similar a la lamivudina, en un solo comprimido (aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH, pero no por el VHB) también supone una opción válida en los casos de resistencia a cualquiera de estos fármacos.

En los pacientes con cirrosis, la única opción es el tratamiento con análogos de los nucleósidos/nucleótidos. En los pacientes con una enfermedad descompensada, el tratamiento antiviral eficaz con entecavir o tenofovir suele estabilizar el estado del paciente y retrasar o evitar además la necesidad de un trasplante de hígado. Si fuera necesario el trasplante, la administración después del trasplante de inmunoglobulinas anti-VHB en combinación con el entecavir o el tenofovir previene la reaparición del VHB en la gran mayoría de los casos. Los pacientes con un riesgo bajo de recidiva pueden suspender las inmunoglobulinas anti-VHB, pero deben continuar la monoprofilaxis con entecavir o tenofovir.

PRONÓSTICO

Cada año, el 0,5% de los portadores inactivos de HBsAg eliminan de manera espontánea el HBsAg y la mayoría adquieren anticuerpos anti-HBs. Puede haber reactivaciones en portadores inactivos del VHB, sobre todo si sufren una inmunodepresión, como sucede durante el tratamiento de otros trastornos con corticosteroides, rituximab u otros quimioterapéuticos. Las reactivaciones del VHB suelen evolucionar de manera subfulminante.

El riesgo de cirrosis (cap. 144) en la hepatitis B crónica es del 2-10% por año y se asocia de manera significativa a niveles mayores de ADN del VHB, una edad más alta, el consumo de alcohol, la coinfección por otros virus hepatotópicos y la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La incidencia acumulativa de descompensación hepática se aproxima al 15-20% a los 5 años en pacientes con cirrosis compensada. Las complicaciones de la cirrosis, como el hepatocarcinoma, figuran entre las causas principales de mortalidad en los pacientes infectados por el VHB, y la incidencia anual de muerte es del 3-4%. Sin embargo, en los pacientes tratados con entecavir/tenofovir de modo prolongado, la supervivencia actual a los 8 años se asemeja a la de la población general.⁴

La probabilidad de sufrir hepatocarcinoma (cap. 186) es del 1% anual en los pacientes sin cirrosis y del 2-8% anual en los que tienen cirrosis, y se asocia de manera significativa a niveles mayores de ADN del VHB, sexo masculino, edad avanzada, reversión de un estado anti-HBe-positivo a otro HBeAg-positivo y coinfección por otros virus hepatotópicos. Los portadores del VHB con riesgo de hepatocarcinoma precisan un cribado cada 6-12 meses mediante ecografía y medición de los niveles de α -fetoproteína.

El aspecto histológico del hígado, incluida es la necroinflamación y la fibrosis, mejora en los pacientes con hepatitis B crónica que reciben tratamiento prolongado con análogos de los nucleósidos/nucleótidos y que mantienen niveles reducidos de ADN del VHB. Además, los riesgos de cirrosis, descompensación cirrótica y hepatocarcinoma disminuyen de manera significativa, pero no desaparecen, en comparación con los pacientes no tratados, sobre todo si el paciente sufre ya una cirrosis o refiere antecedentes familiares de hepatocarcinoma.

HEPATITIS C CRÓNICA

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que el VHC, presente en todos los continentes, causa una infección crónica a 71 millones de personas. Se estima que la prevalencia de la infección crónica por el VHC, que varía según la región geográfica, es del 1% en EE. UU. (afecta a 3,5 millones de personas), el 1% en toda América, el 1,5% en Europa y el 1% en el Sudeste Asiático, África y la región del Pacífico occidental. La mayor prevalencia se da en Egipto (el 9% en total, pero hasta el 40% en ciertas zonas rurales), donde la infección se propagó al principio a través de las inyecciones intramusculares para la esquistosomiasis durante las campañas de tratamiento lanzadas hace varios decenios. El virus de la hepatitis C causa más muertes en EE. UU. que el VIH, ya que la mayoría de los casos no están diagnosticados, y causa unas 400.000 muertes al año en todo el mundo.

BIOPATOLOGÍA

La infección aguda por el VHC se cronifica en un 50-80% de los casos, dependiendo de la edad de infección (niños frente a adultos, respectivamente). Ni siquiera los pacientes que se recuperan de forma espontánea y mantienen anticuerpos detectables contra el VHC están protegidos frente a la reinfección. La persistencia de la infección guarda relación con una respuesta cualitativa y cuantitativa anómala de las células T CD4⁺ auxiliares y de los linfocitos T citotóxicos que no logra erradicar la infección. La plasticidad de los genomas virales explica la coexistencia de poblaciones estrechamente relacionadas, pero genéticamente diferentes, de virus en equilibrio en el entorno replicativo del paciente.

Esta diversidad genética permite la selección de poblaciones virales variantes que se generan de forma constante por los cambios oportunos en el entorno de replicación.

La infección crónica por el VHC causa lesiones necroinflamatorias de diversa gravedad, a veces asociadas a la esteatosis, es decir, la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos. El VHC no es un virus citopático. El daño hepático de la hepatitis C crónica se relaciona con la acción de los efectores inmunitarios que reconocen y destruyen los hepatocitos infectados que expresan en su superficie los antígenos del VHC y con la producción local de diversas citocinas y quimiocinas. La inflamación crónica desencadena la fibrogenia mediante una activación de las células hepáticas estrelladas. La fibrosis progresa con un ritmo no lineal que suele ser mayor en la tercera edad, en los hombres y en caso de ingesta crónica de alcohol, coinfecciones virales o inmunodepresión. La gravedad de la hepatitis crónica es independiente del nivel de ARN del VHC y del genotipo del VHC. Esta inflamación crónica y la progresión de la fibrosis predisponen a la cirrosis (cap. 144), presente en el 20% de los pacientes infectados por el VHC, y al hepatocarcinoma (cap. 186), cuya tasa de incidencia alcanza el 1-5% anual en los pacientes con cirrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hepatitis C aguda (cap. 139) suele cursar de manera asintomática y, por tanto, no se diagnostica. El síntoma más común asociado a la infección crónica del VHC es la fatiga, pero puede pasar desapercibido durante años. Los niveles de ALT se elevan de forma moderada y fluctúan; a veces se mantienen normales durante semanas o meses a pesar de la hepatitis activa en la biopsia. Algunos pacientes con cirrosis manifiestan una colestasis moderada. Los pacientes con cirrosis (cap. 144), hepatocarcinoma (cap. 186) o ambos manifiestan los signos característicos asociados a estos trastornos.

El VHC es la causa principal de crioglobulinemia mixta de tipo II y de tipo III (cap. 178). En el 50-70% de los casos se observan niveles bajos de crioglobulinas circulantes, que contienen ARN del VHC, anticuerpos anti-VHC, factor reumatoide y niveles bajos de complemento, mientras que en el 70% de los casos se advierte una elevación del factor reumatoide (cap. 248). Menos del 1% de los pacientes infectados por el VHC experimentan síntomas de vasculitis crioglobulinémica (cap. 254), entre ellos fatiga, mialgias, artralgias, erupciones (púrpura, urticaria, vasculitis leucocítica), neuropatía y glomerulonefritis membranoproliferativa. La crioglobulinemia puede resultar grave y originar una enfermedad renal terminal o neuropatías graves; la crioglobulinemia prolongada se ha relacionado con los linfomas no hodgkinianos de células B (cap. 176).

Algunos pacientes infectados por el VHC presentan títulos bajos de anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso, que carecen, sin embargo, de relevancia clínica. Se ha señalado que el VHC desencadena síntomas de porfiria cutánea tarda (cap. 199), y se ha propuesto una asociación con el liquen plano (cap. 409).

DIAGNÓSTICO

La infección crónica por el VHC se define como la persistencia del ARN del VHC durante más de 6 meses. La hepatitis C crónica se diagnostica por la presencia simultánea de anticuerpos anti-VHC y de ARN del VHC. La replicación detectable del VHC en ausencia de anticuerpos anti-VHC se da casi exclusivamente en pacientes

profundamente inmunodeprimidos, en hemodiálisis o con agammaglobulinemia. La estrategia para el cribado del VHC varía en las diferentes regiones según la prevalencia local. En EE. UU. se recomienda el cribado del VHC en personas de alto riesgo y el cribado único en todas las personas nacidas entre 1945 y 1965 (cap. 12). Las pruebas diagnósticas rápidas con sangre total (pinchazo en el dedo) o saliva, así como la sangre total extraída (manchas de sangre seca) mediante pinchazo en el dedo, podrían mejorar el acceso al cribado. El nivel de replicación del VHC no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática o con el riesgo de progresión a la cirrosis o al hepatocarcinoma.

Se debe determinar el genotipo del VHC, que reviste importantes implicaciones terapéuticas. Las pruebas de laboratorio suelen revelar niveles elevados de factor reumatoide monoclonal y de crioglobulinas.

TRATAMIENTO

Tto

La infección crónica por el VHC se cura con la terapia antiviral. El objetivo terapéutico es lograr una respuesta virológica sostenida, definida como un valor indetectable del ARN del VHC a las 12-24 semanas de la finalización del tratamiento (análisis sensible del ARN del VHC con un límite inferior de detección de 10-20 UI/ml). La respuesta virológica sostenida se corresponde con la curación definitiva de la infección.

Todos los pacientes con una infección persistente por el VHC, tanto si se han expuesto ya al tratamiento como si no, precisan tratamiento con independencia de la gravedad de la enfermedad hepática o de las manifestaciones extrahepáticas, excepto en situaciones muy poco habituales en las que se advierte alguna contraindicación para la medicación oral frente al VHC. Se requiere una evaluación no invasiva de la fibrosis hepática antes del tratamiento para identificar a los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis que necesitarán un seguimiento posterior por la posible aparición de hepatocarcinoma. Antes de iniciar el tratamiento se requiere también una evaluación cuidadosa de las interacciones medicamentosas (www.hep-druginteractions.org).

Los regímenes de tratamiento se basan en combinaciones de antivirales para administración oral (cap. 336), que proporcionan una respuesta virológica sostenida en más del 95% de las ocasiones. Los medicamentos contra el VHC pertenecen a cuatro clases: análogos de los nucleótidos (sofosbuvir), inhibidores de la proteasa (paritaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir), inhibidores de NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, velpatasvir, elbasvir, pibrentasvir) y un inhibidor no nucleósido de la polimerasa del VHC (dasabuvir). Estos medicamentos, que se comercializan de manera independiente (sofosbuvir, daclatasvir, dasabuvir) o en asociaciones en dosis fijas de dos o tres fármacos en un solo comprimido (tabla 140-5), son seguros y bien tolerados; el dolor de cabeza y la fatiga constituyen los efectos secundarios notificados con más frecuencia. Las formulaciones genéricas de los medicamentos contra el VHC se comercializan en los países con ingresos bajos y medios y se pueden utilizar, siempre que el proveedor cumpla y garantice los controles de calidad.

El tratamiento de la hepatitis C crónica se guía por el genotipo del VHC del paciente, la presencia de cirrosis compensada o descompensada, y la exposición

TABLA 140-5 OPCIONES DE TRATAMIENTO SIN INTERFERÓN PARA PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA POR GENOTIPOS*

RÉGIMEN TERAPÉUTICO [†]	GENOTIPO 1A	GENOTIPO 1B	GENOTIPO 2	GENOTIPO 3	GENOTIPO 4	GENOTIPO 5	GENOTIPO 6
Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas
Glecaprevir 100 mg/pibrentasvir 40 mg [‡]	8-12 semanas	8-12 semanas	8-12 semanas	8-16 semanas	8-12 semanas	8-12 semanas	8-12 semanas
Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voxilaprevir 100 mg [§]	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas
Sofosbuvir 400 mg + daclatasvir 60 mg	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas
Sofosbuvir 400 mg/ledipasvir 90 mg	8-12 semanas ^{¶**}	8-12 semanas ^{**}	No	No	12 semanas	12 semanas	12 semanas
Grazoprevir 100 mg/elbasvir 50 mg	12-16 semanas ^{††}	8-12 semanas ^{**}	No	No	12-16 semanas ^{**}	No	No
Ombitasvir 12,5 mg/paritaprevir 75 mg/ritonavir 50 mg + dasabuvir 250 mg ^{‡‡}	12-24 semanas ^{††}	8-12 semanas ^{**}	No	No	No	No	No
Ombitasvir 12,5 mg/paritaprevir 75 mg/ritonavir 50 mg ^{‡‡}	No	No	No	No	12 semanas	No	No

*La elección y la duración del tratamiento dependen de la enfermedad hepática (fibrosis avanzada o cirrosis frente a fibrosis leve o moderada) y de la exposición previa al interferón α pegilado y a la ribavirina y/o a los antivirales orales.

[†]La posología es de un comprimido una vez al día, excepto cuando esté indicado.

[‡]Tres comprimidos una vez al día.

[§]Reservado para el tratamiento de primera línea de pacientes infectados por el genotipo 3 con cirrosis y para el retratamiento de pacientes previamente expuestos a preparados orales anti-VHC, en particular inhibidores de la proteína no estructural 5A (NS5A).

^{||}Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir: dos comprimidos una vez al día, dasabuvir: un comprimido dos veces al día.

[¶]Se administrará durante 12 semanas junto con 1.000 mg de ribavirina a pacientes con un peso < 75 kg, 1.200 mg de ribavirina a pacientes con un peso \geq 75 kg con el genotipo 1A previamente expuestos a Peg-IFN- α y ribavirina.

^{**}El tratamiento se puede acortar a 8 semanas en los pacientes sin cirrosis.

^{††}Se administrará durante 16 semanas junto con 1.000 mg de ribavirina a pacientes con un peso < 75 kg, 1.200 mg de ribavirina a pacientes con un peso \geq 75 kg y los genotipos 1a y 4 con ARN del VHC > 800.000 UI/ml.

^{‡‡}Se administrará durante 12 semanas a pacientes no cirróticos, durante 24 semanas a pacientes cirróticos junto con 1.000 mg de ribavirina si el peso es < 75 kg, 1.200 mg de ribavirina si el peso es \geq 75 kg y el genotipo es 1a.

previa al IFN- α pegilado y a la ribavirina o a los medicamentos orales contra el VHC. Los pacientes infectados por el VHC pueden recibir tratamiento con uno de siete regímenes⁵⁹ (v. tabla 140-5): asociación en dosis fijas de sofosbuvir y ledipasvir en un solo comprimido; asociación en dosis fijas de paritaprevir potenciado con ritonavir y ombitasvir, con dasabuvir o sin él; combinación de sofosbuvir y daclatasvir; asociación en dosis fijas de grazoprevir y elbasvir; y asociaciones en dosis fijas de dos fármacos pangenotípicos (es decir, activos contra todos los genotipos del VHC) aprobados de manera más reciente: sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir.

Si se comercializan las combinaciones pangenotípicas (sofosbuvir/velpatasvir o glecaprevir/pibrentasvir), se preferirán como opciones de tratamiento de primera línea, con independencia del genotipo del VHC, debido a su eficacia, seguridad y tolerabilidad, así como a la posibilidad de su aplicación sin ribavirina. El sofosbuvir/velpatasvir debe administrarse durante 12 semanas a pacientes con hepatitis C crónica sin cirrosis o con cirrosis compensada. La adición de ribavirina en función del peso (1.000 mg si el peso es < 75 kg, 1.200 mg si el peso es \geq 75 kg) o el uso de la combinación triple de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir se recomiendan a pacientes infectados por el genotipo 3 del VHC y con una cirrosis compensada. Si el paciente no muestra una respuesta virológica sostenida después del tratamiento con regímenes orales contra el VHC, la repetición de la combinación triple de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir durante 12 semanas puede proporcionar una tasa elevada de respuesta virológica sostenida para todos los genotipos del VHC. Si no se dispone de esta última combinación, otros regímenes de retratamiento comprenden la combinación de sofosbuvir y grazoprevir/elbasvir o la combinación de sofosbuvir y grazoprevir/elbasvir. Estos diferentes regímenes recomendados se especifican en la tabla 140-5.

Con los regímenes actuales de medicación oral anti-VHC, la ribavirina ya no es necesaria en la mayoría de los casos. Cuando la ribavirina está indicada, pero no se puede utilizar por alguna contraindicación (anemia, enfermedad coronaria o cerebrovascular importante, o insuficiencia renal) o por mala tolerancia, se recomienda un tratamiento de 24 semanas sin ribavirina. Como la ribavirina es teratogena, resulta esencial si los hombres y las mujeres llevan un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y hasta por lo menos los 6 meses siguientes.

El riesgo de hepatopatía avanzada aumenta de modo significativo en pacientes con otras causas asociadas de enfermedad hepática; por eso, los pacientes con hepatitis C crónica deben abstenerse de consumir alcohol y vacunarse de las hepatitis A y B, a menos que concurren otras contraindicaciones (cap. 15).

Pacientes coinfectados por el VIH

Las indicaciones de tratamiento y la respuesta virológica al tratamiento de los pacientes con una infección asociada por el VIH son las mismas que si no coexistiera esta infección. La única diferencia es la posible interacción con los antirretrovirales.

Pacientes con cirrosis descompensada o recidiva de la hepatitis C después del trasplante de hígado

En los pacientes con cirrosis descompensada, los inhibidores de la proteasa están contraindicados, así que estos pacientes recibirán una combinación de sofosbuvir más velpatasvir (todos los genotipos) o una combinación de sofosbuvir más ledipasvir (genotipos 1, 4, 5 o 6) más ribavirina dosificada según el peso. Si el paciente sufre una cirrosis descompensada y está indicado el trasplante de hígado (cap. 145) y tiene una puntuación MELD (modelo para la hepatopatía terminal) inferior a 20 (v. tabla 144-2), probablemente se beneficiará de la curación de la hepatitis C antes del trasplante. En los pacientes con hepatopatías más graves (puntuación MELD > 20) se recomienda el trasplante seguido del tratamiento de la reinfección del injerto con sofosbuvir y velpatasvir (todos los genotipos) o con sofosbuvir y ledipasvir (genotipos 1, 4, 5 o 6).¹⁰

PRONÓSTICO

La eliminación espontánea del VHC en pacientes con hepatitis C crónica es excepcional. El nivel de ARN del VHC carece de utilidad pronóstica en la hepatitis C crónica. Se estima que, si no se administra tratamiento, el 20% de los pacientes con hepatitis C crónica experimentan cirrosis (cap. 144) tras una media de 20 años de progresión. La cirrosis permanece compensada durante muchos años en la gran mayoría de los pacientes, pero la descompensación ocurre con una tasa anual del 2-5% en los pacientes cirróticos. Tras la primera descompensación, la tasa anual de mortalidad relacionada con la hipertensión portal, la insuficiencia hepatocelular y el hepatocarcinoma es del 10%, con una tasa de supervivencia del 50% a los 5 años. El riesgo de muerte aumenta con la edad avanzada, el sexo masculino y la gravedad de la cirrosis.

El hepatocarcinoma (cap. 186) es raro en pacientes con hepatitis C crónica sin cirrosis. En los pacientes con cirrosis, la incidencia anual del hepatocarcinoma es del 2-4%, y aumenta entre los que tienen cirrosis compensada. El VHC se ha convertido en la causa más habitual de hepatocarcinoma en la mayoría de los países industrializados.

Después del tratamiento satisfactorio contra el VHC, el riesgo de hepatocarcinoma desaparece entre los pacientes sin cirrosis u otras causas de enfermedad hepática. El

riesgo se reduce considerablemente, pero no desaparece en los pacientes con cirrosis, sobre todo en presencia de otras causas de enfermedad hepática.¹¹ Las recaídas tardías en pacientes que han logrado una respuesta virológica sostenida suelen consistir en reinfecciones de personas con conductas de alto riesgo.

HEPATITIS D CRÓNICA

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el VHD solo ocurre en portadores de HBsAg. Solo el 2% de los pacientes con una coinfección aguda por el VHD y el VHB experimentan una hepatitis D crónica. Sin embargo, entre los portadores crónicos del VHB sobreinfectados por el VHD, el 90% de los pacientes se convierten en portadores crónicos del VHD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hepatitis D crónica suele ser grave y más del 80% de los pacientes sufren cirrosis. En comparación con quienes solo padecen una hepatitis B crónica, los pacientes con infección crónica por el VHB y el VHD tienen una probabilidad triple de presentar hepatocarcinoma y doble de morir.

DIAGNÓSTICO

Los marcadores de la infección por el VHD deben examinarse al menos una vez en cada portador crónico de HBsAg. Los anticuerpos totales anti-HD permanecen en niveles altos en la infección crónica por el VHD, y el ARN del VHD está presente. Aunque todos los portadores crónicos del VHD también sean portadores crónicos de HBsAg, los portadores crónicos del VHD suelen mostrar niveles bajos o indetectables de ADN del VHB, porque el VHD inhibe la replicación del VHB.

TRATAMIENTO

Tto

El IFN- α 2a pegilado (180 μ g una vez por semana) o el IFN- α 2b pegilado (1,5 μ g/kg una vez por semana) durante 48 semanas son la única terapia antiviral probada frente a la infección crónica por el VHD. La tasa de respuesta virológica con el tratamiento se aproxima al 50%,¹² pero solo el 25% de los pacientes presentan un ARN del VHD indetectable a las 24 semanas del tratamiento. El tratamiento de mayor duración podría aumentar las tasas de respuesta virológica.

PREVENCIÓN

La infección crónica por el VHD se previene mejor con la vacuna del VHB, porque las personas protegidas contra el VHB no se pueden infectar por el VHD. Los portadores crónicos de HBsAg extremarán las precauciones habituales de higiene y de conducta para evitar la sobreinfección por el VHD. Una vez producida la infección aguda por el VHD, no se dispone de ninguna estrategia de prevención secundaria.

HEPATITIS E CRÓNICA

La infección por el VHE suele ser una enfermedad aguda autolimitada, si bien en los países desarrollados causa una infección crónica con cirrosis rápidamente progresiva en los receptores de trasplantes de órganos, los pacientes con neoplasias hematológicas que requieren quimioterapia y las personas inmunodeprimidas infectadas por el VIH, ya sea por un virus latente reactivado por la inmunodepresión o por un virus transmitido en el momento del trasplante. Casi todos los casos de infección crónica se han dado en pacientes inmunodeprimidos.¹³ Cerca de 1 de cada 3.000 donantes de sangre en Inglaterra muestra positividad para el ARN del VHE –por más que suele observarse seronegatividad a pesar de la viremia– y puede transmitir la infección a más del 40% de los receptores de sus hemoderivados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hepatitis E aguda se basa en la detección de anticuerpos IgM anti-VHE. El ARN del VHE también se detecta en la sangre o en las heces, donde su presencia es transitoria. Los pacientes inmunodeprimidos, como los receptores de trasplantes de órganos sólidos, con hepatitis E crónica albergan anticuerpos anti-VHE reiteradamente positivos y ARN del VHE en la sangre.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

No se conoce ningún tratamiento validado de la infección crónica por el VHE.¹⁴ La ribavirina (600 mg/día) se ha utilizado en pequeñas series de casos. La reducción del nivel de inmunodepresión facilita la eliminación del virus por un tercio de los pacientes. Aún no se ha determinado si los candidatos a trasplante o a tratamientos inmunodepresores necesitan la vacunación para prevenir la infección crónica por el VHE.

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

La hepatitis autoinmunitaria es un trastorno hepático inflamatorio crónico caracterizado por la presencia de autoanticuerpos en el suero, altos niveles de inmunoglobulinas en el suero y una asociación frecuente con otras enfermedades autoinmunitarias.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La hepatitis autoinmunitaria se manifiesta de ordinario entre los 15 y los 25 años o entre los 45 y los 60 años, y es más frecuente en las mujeres. La tasa de incidencia se aproxima a 1,7 de cada 100.000 habitantes y año. Junto con la cirrosis biliar primaria (cap. 146) y la colangitis esclerosante primaria (cap. 146), la hepatitis autoinmunitaria es una de las tres hepatopatías autoinmunitarias más importantes.

Se cree que la hepatitis autoinmunitaria obedece a reacciones autoinmunitarias contra hepatocitos normales de personas genéticamente predispuestas o expuestas a desencadenantes no identificados de un proceso autoinmunitario dirigido contra los antígenos hepáticos. Se han descrito asociaciones con locus de las categorías del antígeno leucocítico humano (HLA) I B8 y II DR3 y DR52a. Entre los asiáticos, la hepatitis autoinmunitaria se asocia al HLA DR4.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hepatitis autoinmunitaria tiende a ser más grave en su etapa inicial que las hepatitis B o C crónicas y progresa hacia una hepatopatía terminal si no se trata con inmunodepresores. Aunque a veces se diagnostique por la elevación de las aminotransferasas séricas en un chequeo de rutina, la mayoría de los pacientes acuden con fatiga e ictericia.¹⁵ Las elevaciones de la bilirrubina o la fosfatasa alcalina denotan una enfermedad más grave o avanzada. Los pacientes suelen presentar marcadas elevaciones de la γ -globulina, en concreto de la inmunoglobulina G, en el suero, así como autoanticuerpos dirigidos contra componentes celulares no específicos de ningún órgano.

La hepatitis autoinmunitaria de tipo 1 (clásica) se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, antiactínicos y frente a los receptores de asialoglucoproteínas en títulos de 1:80 o superiores ($> 1:20$ en los niños). La hepatitis autoinmunitaria de tipo 2 se caracteriza por elevaciones similares de los anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón de tipo 1 y los anticuerpos anticitosólicos de hígado de tipo 1, pero sin anticuerpos antinucleares o antimúsculo liso. La biopsia hepática muestra rasgos característicos de todas las hepatitis crónicas, excepto los infiltrados de células plasmáticas. El diagnóstico diferencial de la hepatitis autoinmunitaria incluye la lesión hepática inducida por medicamentos (cap. 141).

TRATAMIENTO

Tto

Los síntomas clínicos y las anomalías en las pruebas de función hepática de la hepatitis autoinmunitaria suelen responder enseguida a la prednisona.¹⁶ El tratamiento de inducción se basará en la prednisona o la prednisolona (0,5-1 mg/kg/día). Si la respuesta inicial es buena, se añadirá azatioprina de manera gradual hasta alcanzar 1-2 mg/kg/día, comenzando 2 semanas después del inicio de los esteroides, mientras se reduce de forma paulatina la dosis de los esteroides. El micofenolato mofetilo se puede administrar en lugar de la azatioprina si el paciente no tolera esta última. La dosis de inmunodepresión se individualizará para alcanzar y mantener niveles normales de ALT e inmunoglobulina G. Como alternativa, se puede iniciar un ensayo con ciclosporina, tacrolímus, infliximab, metotrexato o ciclofosfamida, si bien la eficacia de estos medicamentos no se ha demostrado en los ensayos clínicos.¹⁷ Después de 3 años o más de remisión, se puede retirar con cuidado el tratamiento, aunque se han notificado brotes graves e incluso mortales semanas o meses más tarde.

PRONÓSTICO

El pronóstico guarda casi siempre relación con el estadio histológico de la enfermedad. Los pacientes que responden inicialmente al tratamiento evolucionan de forma satisfactoria durante muchos años. Los pacientes que progresan hacia una hepatopatía terminal requieren un trasplante de hígado (cap. 145).¹⁸

ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA CRIPTÓGENA

La enfermedad hepática crónica criptógena se refiere a la hepatitis crónica o cirrosis de causa desconocida tras haber descartado las hepatitis B, C, D y E; la hepatitis autoinmunitaria; la esteatohepatitis (cap. 143); la enfermedad hepática alcohólica (cap. 143); la hepatitis inducida por medicamentos (cap. 141), y las enfermedades hepáticas hereditarias y metabólicas (cap. 137). Las pruebas para excluir estos trastornos comprenden los niveles séricos de α_1 -antitripsina, hierro y ceruloplasmina, y, si fuera necesario, las concentraciones de cobre en la orina y el hígado. En sus estadios finales, la esteatohepatitis no alcohólica se asocia a poca o ninguna grasa.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381:468-475.
- Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBsAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:196-206.
- Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBsAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:185-195.
- Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD012143.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1879-1888.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1889-1898.
- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1483-1493.
- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1594-1603.
- Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1604-1614.
- Dore GJ, Conway B, Luo Y, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: the MALACHITE-1/II trials. *J Hepatol*. 2016;64:19-28.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370:211-221.
- Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;163:1-13.
- Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2599-2607.
- Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373:2618-2628.
- Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2608-2617.
- Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med*. 2018;378:354-369.
- Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:417-426.
- Forns X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1062-1068.
- Wyles D, Poordad F, Wang S, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology*. 2018;67:514-523.
- Bouliere M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med*. 2017;376:2134-2146.
- Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373:705-713.
- Triantos C, Kalafateli M, Nikolopoulou V, et al. Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:663-673.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

141

ENFERMEDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR TOXINAS Y FÁRMACOS

WILLIAM M. LEE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La hepatotoxicidad inducida por toxinas y fármacos, definida como cualquier grado de lesión hepática producida por un fármaco o una sustancia tóxica, es una causa frecuente de lesión aguda del hígado y responsable de más del 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda con encefalopatía hepática en EE. UU. Se han comunicado casos de hepatotoxicidad relacionados con múltiples fármacos, aunque su número puede considerarse bajo si se tiene en cuenta el volumen de medicamentos prescritos.

EPIDEMIOLOGÍA

Se dispone de pocos datos sobre la epidemiología de la enfermedad hepática inducida por toxinas y fármacos. Dado que solo se notifican menos del 10% de los casos reales, la incidencia real de las enfermedades hepáticas inducidas por toxinas y fármacos puede ser difícil de determinar, excepto en poblaciones relativamente cerradas. Así, por ejemplo, la tasa de incidencia de la insuficiencia hepática aguda definitiva inducida por medicamentos es de 1,6 por cada millón de personas-año, y el paracetamol representa, con mucho, la causa principal de insuficiencia hepática aguda inducida por medicamentos en EE. UU.¹ En las zonas en vías de desarrollo, la enfermedad hepática inducida por medicamentos es mucho menos habitual, porque se utilizan menos medicamentos de prescripción obligatoria. Alrededor del 20% de los casos diagnosticados de hepatotoxicidad se atribuyen a los suplementos herbarios y dietéticos.² En un centro médico terciario, las lesiones hepáticas inducidas por medicamentos representan alrededor del 10% de los casos de hepatitis aguda grave.³

BIOPATOLOGÍA

El hígado es esencial para el metabolismo de las sustancias exógenas. La mayoría de los fármacos y los xenobióticos atraviesan el borde en cepillo intestinal, debido a que son lipófilos. La *biotransformación* es el proceso a través del cual los agentes terapéuticos lipófilos se convierten en más hidrófilos por la acción del hígado, dando así lugar a la excreción de dichos fármacos en la orina o la bilis. En la mayoría de los casos, la biotransformación convierte un compuesto no polar en polar a través de diversos pasos. En primer lugar, actúan las vías oxidativas (p. ej., la hidroxilación) mediadas por los citocromos (conocidos por su acrónimo inglés, CYP) P-450 (cap. 26). La siguiente fase es, de forma característica, la esterificación, mediante la cual se forman sulfatos y glucuronidos, en un proceso que da lugar a la adición de compuestos altamente polares a los grupos hidroxilo. Estos dos pasos enzimáticos se conocen como *fase I* (oxidación de CYP) y *fase II* (esterificación). Otras importantes vías afectan a la glutatión-S-transferasa, las enzimas acetilantes y la alcohol deshidrogenasa, aunque las principales vías metabólicas para la mayor parte de los agentes farmacológicos implican a los CYP y su subsiguiente esterificación.

Patogenia

Los detalles precisos de la patogenia de la lesión hepática no están claros en la mayoría de los fármacos. Un mismo fármaco puede producir efectos tóxicos a través de diversas vías. Un principio general establece que los metabolitos inestables de alta energía del fármaco primario, resultado de la activación del CYP, se fijan a las proteínas o al ADN celulares, interrumpiendo la función de la célula. Tal vez, el mejor ejemplo lo constituye el paracetamol. Aunque se trata de un medicamento de uso generalizado como analgésico no narcótico, el paracetamol tomado en grandes cantidades causa una profunda necrosis centrilobulillar. La vía metabólica del paracetamol comprende reacciones de fase I y II, desintoxicación de glutatión y formación de intermediarios reactivos (e-fig. 141-1). La presencia de alcohol, que compite por el CYP P-450 2E1, no solo inhibe la formación de *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI), sino que también induce a la enzima, de modo que su semivida es enlentecida y existe más enzima presente. Tras interrumpir la ingesta de alcohol, la formación de NAPQI aumenta por la presencia de la enzima inducida y la falta de competición del alcohol. La toxicidad es un proceso dinámico y puede ser más pronunciada en las 24 h posteriores a la interrupción del consumo de alcohol. La glucuronidación y la sulfatación se producen en el paso desintoxicante inicial, debido a que el compuesto primario contiene un grupo hidroxilo. La capacidad de glucuronidación y sulfatación supera con creces las necesidades diarias, por lo que incluso los pacientes con patología hepática muy avanzada mantienen una capacidad de glucuronidación adecuada, lo que explica el motivo por el cual no se observa un aumento de la toxicidad en pacientes cirróticos que toman paracetamol.

Genética**Polimorfismo enzimático**

Aunque el paracetamol ejerce un efecto de toxina relacionado con la dosis, la escasa frecuencia de la toxicidad farmacológica del mismo (1 caso por cada 10.000 pacientes) es indicativa de la importancia de los factores ambientales y de los relacionados con el huésped (tabla 141-1). Desde el punto de vista genético, las variables isoenzimáticas del CYP pueden explicar en parte la variación individual observada en la respuesta a los fármacos. Un ejemplo de ello es la debrisoquina, antihipertensivo comercializado en Europa, que es hidroxilado por el CYP2D6, isoforma ausente por completo en el 5% de las personas normales. La falta de CYP2D6 prolonga en gran medida la semivida del compuesto primario en los individuos afectados. Otro ejemplo es el fenómeno de la acetilación rápida, comparada con la lenta, que afecta a diferentes grupos étnicos y que se ha correlacionado con la variación en el metabolismo de la isoniacida. No obstante, la mayor parte de las variantes genéticas conocidas que se producen con más frecuencia no pueden explicar la formación de un intermediario tóxico solo en un individuo inusual.⁴

La mayoría de los fármacos son compuestos orgánicos de pequeño tamaño, que no es probable que generen una respuesta inmunitaria. Aunque algunas reacciones

TABLA 141-1 FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN EL DESTINO METABÓLICO DE LOS FÁRMACOS**EDAD**

Los ancianos parecen verse afectados más a menudo. Para determinados medicamentos (paracetamol, halotano, isoniacida), los adultos son más susceptibles que los niños, mientras que para otros (ácido acetilsalicílico, ácido valproico) lo son menos

ALCOHOL: INGESTA AGUDA Y CRÓNICA

La inducción de CYP2E1 afecta a los fármacos que se metabolizan por esta vía, entre los que se cuentan el paracetamol y la isoniacida

SEXO

Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia, aunque se desconoce la razón

EMBARAZO

Los efectos de los fármacos durante el embarazo han sido poco estudiados

HEPATOPATÍA PREEXISTENTE

La hepatopatía puede *proteger* contra las reacciones idiosincrásicas y puede *reforzar* la toxicidad de las hepatotoxinas dependientes de la dosis (p. ej., en el paracetamol)

ENFERMEDAD RENAL

La desaparición más lenta del compuesto primario da lugar a concentraciones más elevadas del mismo y afecta al P-450 (p. ej., en el caso del refuerzo de la toxicidad de la tetraciclina en la enfermedad renal)

CIERTOS ALIMENTOS

El pomelo contiene una sustancia desconocida que interfiere en el metabolismo de ciertos fármacos

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

Las interacciones entre fármacos son causas habituales de efectos adversos (p. ej., el valproato y la clorpromacina juntos pueden agravar la colestasis)

FACTORES GENÉTICOS

Polimorfismos enzimáticos (p. ej., agravamiento de la hepatopatía por fenitoína en pacientes con actividad defectiva de la epoxi-hidrolasa) o fenotipos de HLA (p. ej., susceptibilidad a la nitrofurantoína)

farmacológicas tóxicas se asocian a una respuesta alérgica evidente, en la mayor parte de los casos ello no sucede. Sin embargo, en ocasiones se ven implicados mecanismos inmunitarios no asociados con reacciones alérgicas sistémicas de la inmunoglobulina E (IgE) o con hipersensibilidad cutánea. Algunos estudios indican que los productos del metabolismo del CYP P-450 intermediarios, muy reactivos, que se forman en el interior de los microsomas, se enlazan covalentemente a la propia enzima, para formar un aducto fármaco-hapteno que inhabilita a la enzima y da lugar a lesión celular. A continuación, la haptenización genera una respuesta inmunitaria dirigida contra el antígeno o neoantígeno de nueva formación. Se ha demostrado que los P-450 se transfieren a la membrana plasmática, favoreciendo que el aducto fármaco-P-450 se convierta en objetivo de un subsiguiente ataque citolítico. No se ha aclarado si los objetivos de ese ataque son estos aductos o bien péptidos menores procesados y presentados por los esquemas de clase I y II del complejo de histocompatibilidad principal. La asociación entre neoantígenos, autoanticuerpos y fármacos hepatotóxicos presupone la intervención de un mecanismo inmunitario, al igual que la latencia, que es el retraso entre la primera ingestión y la aparición de toxicidad.

Independientemente de si un determinado fármaco produce o no necrosis significativa, los aductos P-450-fármaco pueden originar una respuesta inmunitaria. Cualquier subsiguiente aducto P-450-fármaco presente en la superficie del hepatocito evoca una ulterior respuesta. Las respuestas pueden ser mediadas por anticuerpos o desarrollarse como consecuencia del ataque citolítico directo por parte de células T cebadas. Los componentes específicos genéticamente determinados de la respuesta inmunitaria son en ocasiones importantes. Un haplotipo específico de los antígenos leucocíticos humanos (HLA) se ha asociado a la hepatitis inducida por la asociación amoxicilina-clavulánico y se han identificado otros polimorfismos que codifican una mayor susceptibilidad. No obstante, es poco probable que se detecte un único polimorfismo en la mayoría de las reacciones hepatocelulares, incluso si se caracteriza el fenotipo de la lesión, por ejemplo, como ocurre con la isoniacida. Por cada paciente con lesión grave causada por fármacos hay con frecuencia una población más extensa que presenta elevación asintomática de las aminotransferasas, que remite a pesar de que el medicamento siga utilizándose, y a los que en ocasiones se alude como casos de *respuesta adaptativa*.

Otros mecanismos

En la colestasis inducida por medicamentos, el episodio fundamental puede ser la alteración en los canales específicos de transporte de los hepatocitos o de los colangiocitos. Los esteroides estrógenos o andrógenos producen diversas alteraciones en el transporte

TABLA 141-2 CAUSAS MÁS FRECUENTES DE LESIÓN HEPÁTICA IDIOSINCRÁSICA INDUCIDA POR FÁRMACOS

TIPO DE FÁRMACO	%	FÁRMACOS ESPECÍFICOS*	%
Antimicrobianos	32	Amoxicilina-clavulanato	8
Suplementos herbarios y dietéticos	12	Isoniacida	4
Fármacos cardiovasculares	7	Nitrofurantoina	4
Fármacos con acción sobre el sistema nervioso central	7	Sulfametoxazol/trimetoprim	3
Antineoplásicos	4	Minociclina	2
Analgésicos	3	Cefazolina	2
Inmunomoduladores	2	Azitromicina	2
Fármacos endocrinos	2	Ciprofloxacino	1
Antirreumáticos	1	Levofloxacino	1
Fármacos gastrointestinales	1	Diclofenaco	1

*Se excluyen los suplementos herbarios y dietéticos.

Adaptado de Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. 2015;148:1340-1352.

por la membrana canalicular que afectan, entre otros, a la bomba canalicular de sales biliares. El desacoplamiento específico de la respiración mitocondrial inducido por algunos fármacos puede determinar esteatosis microvesicular y acidosis láctica.

Fármacos hepatotóxicos

Aunque son pocos los efectos tóxicos relacionados con la dosis, la mayoría de los fármacos implicados en la hepatopatía producen una toxicidad idiosincrásica e impredecible (tabla 141-2). El uso de suplementos de herbolario y dietéticos y la toxicidad causada por ellos parecen estar aumentando en EE. UU.⁵ Los más habituales son los suplementos de los culturistas que contienen esteroides andrógenos y producen una colestasis grave; los productos adelgazantes pueden ocasionar una lesión hepatocelular de gravedad variable y, en ocasiones, incluso la muerte.

Fármacos intrínsecos (dependientes de la dosis)

El paracetamol (v. más adelante) y otros pocos agentes parecen tener un claro efecto dosis-respuesta, aunque los efectos idiosincrásicos también desempeñan un papel destacado (tabla 141-3). Algunas toxinas, como la α -amanitina producida por hongos del género *Amanita*, causan lesiones relacionadas con la dosis.⁶ La intoxicación por *Amanita* se produce tras la ingestión de *Amanita phalloides* (capuchón mortal) o *Amanita virosa* (agárico mortal). El efecto tóxico dependiente de la dosis sobre el hígado se atribuye a la anatoxina, un componente de los hongos que ve reforzado su efecto tóxico por sufrir recirculación hepática; el efecto tóxico es ejercido en cada uno de los ciclos de recirculación a través del hígado.

Reacciones idiosincrásicas

Las reacciones farmacológicas se registran entre 1 de cada 1.000 y 1 de cada 200.000 pacientes. Las características de estas reacciones idiosincrásicas incluyen la de presentarse de modo infrecuente, con intervalos de tiempo variables entre la exposición inicial y la reacción, y con grados variables de gravedad en los individuos afectados. Se dan también semejanzas como los llamados «efectos de clase» (fármacos similares presentan rasgos similares) (tabla 141-4), un patrón coherente para cada fármaco, y el hecho de que la reexposición a un agente suele dar lugar a una reacción más grave, con menor tiempo de latencia que el observado en el caso de la exposición inicial.

Los antibióticos,^{7,8} los anticonvulsivantes y los antiinflamatorios no esteroideos se asocian con mayor frecuencia a hepatopatía inducida por fármacos, en tanto que las estatinas,⁹ las hormonas, los antihipertensivos, la digoxina y los antiarrítmicos rara vez se ven implicados en estos procesos. Las reacciones idiosincrásicas son tan poco usuales que algunos fármacos continúan siendo empleados, si su eficacia o su exclusividad hacen que el riesgo pueda ser asumible. Un ejemplo de ello es la isoniacida, que se cuenta entre los pocos agentes implicados en lesión hepática inducida por fármacos en los países en vías de desarrollo. De los individuos que son tratados con isoniacida como agente único para la profilaxis de la tuberculosis, entre el 15 y el 20% pueden presentar niveles elevados de aminotransferasas, pero solo entre el 0,1 y el 1% desarrollan necrosis hepática grave (cap. 308). Esta tasa se considera elevada en comparación con la incidencia de las reacciones idiosincrásicas, pero resulta aún baja teniendo en cuenta que la isoniacida, dado su nivel de eficacia, es un medicamento esencial. Los fármacos que precisan dosis relativamente altas, superiores a 100 mg/día, y los que poseen una gran lipofilia se asocian a más daño hepático, no aquellos que se emplean en dosis más bajas.

TABLA 141-3 FÁRMACOS Y TOXINAS EN LOS QUE SE OBSERVA UN EFECTO DE DOSIS-RESPUESTA

FÁRMACO O TOXINA	RESPUESTA
Amiodarona	Dosis total en el tiempo
Anticonceptivos orales	El uso prolongado causa adenomas hepáticos
Bromfenaco	La toxicidad se produce solo tras un uso extensivo
Ciclofosfamida	Relacionada con la dosis, empeora con elevaciones previas de la ALT
Ciclosporina	Colestasis con niveles sanguíneos tóxicos, fenotipo CYP3A
Cocaína	Colapso vascular relacionado con la dosis
Metotrexato	Aminotransferasa/fibrosis; dosis única/dosis total
Niacina	Dosis elevadas producen colapso vascular
Paracetamol	Dosis total, única frente a puntos de tiempo múltiples
Tetraciclina	Dosis total, disfunción renal
Toxinas (fósforo amarillo, tetracloruro de carbono, toxina de <i>Amanita</i> , toxinas bacterianas)	Dosis total

ALT, alanina aminotransferasa.

TABLA 141-4 TIPOS DE REACCIONES A TOXINAS Y FÁRMACOS

TIPO DE REACCIÓN	TOXINAS O FÁRMACOS IMPLICADOS
Autoinmunitarias (ataque a los marcadores de la superficie celular)	Lovastatina, metildopa, nitrofurantoina
Colapso vascular (lesión isquémica)	Cocaína, éxtasis, ácido nicotínico
Colestásicas (ataque a los conductos biliares)	Esteroides anabólicos, carbamacepina, clorpromacina, estrógenos, eritromicina
Enfermedad venooclusiva (endotelitis de las células endoteliales sinusoidales)	Busulfano, ciclofosfamida
Esteatohepatitis (disfunción mitocondrial: β -oxidación y cadena respiratoria)	Amiodarona, maleato de perhexilina, tamoxifeno
Fibrosis (la activación de las células estrelladas induce fibrosis)	Metotrexato, exceso de vitamina A
Granulomas (estimulación de macrófagos)	Alopurinol, diltiacem, nitrofurantoina, quinidina, sulfamidas
Hepatocelulares (daño del retículo endoplásmico liso y de la superficie celular inmunitaria)	Paracetamol, intoxicación por <i>Amanita</i> , diclofenaco, isoniacida, lovastatina, nefazodona, trazodona, venlafaxina
Inmunoalérgicas (ataque de células citotóxicas a determinantes de superficie)	Halotano, fenitoína, sulfametoxazol
Mixtas (v. anteriormente)	Amoxicilina-clavulánico, carbamacepina, ciclosporina, productos de herbolario, metimazol
Oncógenas (formación de adenomas hepáticos)	Anticonceptivos orales, agentes androgénicos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Alrededor de la mitad de los casos se dan dentro de los 30 días siguientes al inicio del tratamiento farmacológico, y el 80%, dentro de los 90 días siguientes.¹⁰ A pesar de los niveles muy elevados de aminotransferasas, los pacientes pueden presentar síntomas escasos o inespecíficos. Entre los rasgos clínicos se cuentan náuseas, fatiga, dolor ocasional en el cuadrante superior derecho y síntomas inespecíficos semejantes a los de otras formas de hepatitis (cap. 139). A veces se registran fiebre o faringitis (propias sobre todo de las reacciones a fenitoína). No se perciben hallazgos físicos específicos que puedan despertar sospechas de posible toxicidad farmacológica, excepto ocasionales exantemas. Los pacientes que desarrollan ictericia están expuestos a riesgo de un desenlace grave o fatal y, si continúan tomando el medicamento a pesar de la ictericia, quedan expuestos a un elevado nivel de riesgo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en una elevación de las aminotransferasas carente de otra explicación; no hay biomarcadores diferenciales del diagnóstico.¹¹ Los niveles anómalos de aminotransferasas al usar un fármaco nuevo deben levantar sospechas en relación con

una posible reacción inducida por dicho fármaco, por lo que su administración debe interrumpirse de inmediato, sin esperar a realizar otras pruebas destinadas a confirmar o descartar el diagnóstico. La interrupción rápida del uso del medicamento ante el primer indicio de hepatopatía previene la mayor parte de las lesiones hepáticas mortales.

La evaluación del paciente con sospecha de reacción farmacológica debe orientarse a la consecución de un cronograma que resuma todos los fármacos y productos curativos de origen vegetal que el paciente haya tomado. Los agentes responsables suelen haberse comenzado a usar entre 5 y 90 días antes de la aparición de los síntomas. Los signos de hepatitis viral (caps. 139 y 140), cálculos biliares (cap. 146), hepatopatía alcohólica (cap. 143), embarazo (cap. 226), insuficiencia cardíaca derecha grave (cap. 52) o un período de hipotensión (cap. 98) deben dirigir el enfoque terapéutico hacia cada uno de estos cuadros. Con menos frecuencia, la lesión hepática es causada por citomegalovirus (cap. 352), virus de Epstein-Barr (cap. 353) o virus del herpes simple (caps. 350 y 351), sobre todo en personas sometidas a inmunodepresión. El diagnóstico es más seguro si todas estas causas pueden ser descartadas, si se cumple la relación temporal y si el paciente mejora tras la interrupción de la administración del fármaco. La biopsia hepática solo es de valor relativo, ya que el cuadro histológico de la mayor parte de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos no es diferente del de la hepatitis viral (cap. 139). No obstante, las muestras de biopsias tomadas de forma ocasional en los casos confusos pueden poner de manifiesto eosinófilos o granulomas, lo que es compatible con una reacción a fármacos.

Tipos de reacciones a medicamentos

Aunque la mayor parte de las lesiones hepáticas implican necrosis/apoptosis directa del hepatocito (lesión hepatocelular), algunos fármacos lesionan principalmente los conductos o canaliculos biliares y dan lugar a colestasis, sin deterioro significativo de los hepatocitos. Otros medicamentos afectan a las células sinusoidales o presentan un patrón particular de lesión hepática que afecta a múltiples tipos de células (tipo mixto). Otro posible enfoque de las reacciones a fármacos se centra en los cambios histológicos y en los tipos de células afectados (e-fig. 141-2; v. tabla 141-4).

Reacciones hepatocelulares

Las reacciones hepatocelulares son el tipo más común de hepatopatía inducida por fármacos, siendo responsables del 90% de los casos (tabla 141-5). Se caracterizan por un patrón de resultados de las pruebas séricas hepáticas que refleja lesión hepatocelular. La mejoría suele ser rápida tras la interrupción del uso del medicamento (en un plazo de entre 1 y 2 meses), y la hepatopatía aguda y fulminante con encefalopatía hepática se da solamente en unos pocos casos aislados.

Entre los hallazgos histológicos se cuentan necrosis e infiltración celular. La primera puede ser zonal (p. ej., inducida por paracetamol o tetracloruro de carbono) o difusa (p. ej., inducida por halotano), y la respuesta inflamatoria está constituida por linfocitos o eosinófilos. La necrosis masiva da lugar a insuficiencia hepática aguda y muerte.

La toxicidad por paracetamol es la forma más frecuente de insuficiencia hepática aguda en EE. UU. y es, además, el ejemplo mejor estudiado de toxicidad directa sobre el hepatocito.¹² La incidencia de la intoxicación por paracetamol varía dentro de amplios márgenes en las distintas áreas del mundo, pero en conjunto está cada vez más extendida y es cada vez más frecuente. La lesión hepática puede producirse tras una sobredosis por intento de suicidio (cap. 102). También se da cuando se usan dosis muy altas del medicamento, o incluso con dosis terapéuticas para el alivio del dolor. La toxicidad se ve reforzada cuando los pacientes están en ayunas o cuando son consumidores crónicos de alcohol, debido a la inducción de enzimas y a la depleción de glutatión por efecto del alcohol y el ayuno. En comparación, la ingesta aguda de alcohol puede tener un efecto protector contra la toxicidad del paracetamol durante el período de ingestión de alcohol. A continuación, un aumento de rebote del CYP2E1 disponible da lugar a un incremento de la toxicidad en las 12 h siguientes a la ingestión, debido a la inducción de enzimas (v. e-fig. 141-1). Los pacientes que toman una sobredosis de paracetamol de forma no intencionada pueden en ocasiones evolucionar incluso peor que los que intentan suicidarse, ya que pueden tardar en requerir tratamiento, aunque los suicidas suelen ingerir dosis mayores. La mejor opción ante una sobredosis aguda es el acceso a atención médica lo antes posible y el uso de N-acetilcisteína, un antídoto eficaz. En cualquier caso, una quinta parte de los intentos de suicidio con paracetamol se asocian a lesión hepática grave y el consiguiente riesgo de muerte.

Los valores extremadamente elevados de aminotransferasas (a menudo > 6.000 UI/l y que a veces llegan a 30.000 UI/l) que se observan en pacientes que han intentado suicidarse y en los que han recibido una sobredosis de paracetamol de forma no intencionada ayudan a diferenciar estos casos de los de hepatitis viral y de otras lesiones debidas a fármacos. Esta impronta de la lesión hiperaguda (valores altos de aminotransferasas y bajos de bilirrubina) es casi patognomónica del daño por el paracetamol, que puede pasar inadvertido si no se realiza una anamnesis cuidadosa. La disponibilidad de antídoto otorga especial relevancia a este diagnóstico. El antídoto N-acetilcisteína (cap. 102) puede administrarse mediante sonda nasogástrica al ingreso y durante las 72 h siguientes para proporcionar un sustrato al glutatión. El tratamiento estándar consiste en N-acetilcisteína intravenosa, con una dosis inicial de 140 mg/kg en 300 ml de dextrosa al 5% administrada durante 1 h, seguida de una dosis de 70 mg/kg de dextrosa al 5% administrada durante 1 h cada 4 h durante un total de 48 h. También puede administrarse una de carga de 140 mg/kg p.o., seguida de 70 mg/kg cada 4 h hasta un total de

TABLA 141-5 SISTEMA DE PUNTUACIÓN PARA LA VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD DE LAS REACCIONES HEPATOCELULARES

FACTOR	PUNTUACIÓN*
RELACIÓN TEMPORAL ENTRE EL INICIO DEL USO DEL FÁRMACO Y EL INICIO DE LA ENFERMEDAD	
Tratamiento inicial: 5-90 días; ciclo de tratamiento posterior: 1-15 días	+2
Tratamiento inicial: < 5 o > 90 días; ciclo de tratamiento posterior: > 15 días	+1
Desde la interrupción del uso del fármaco: ≤ 15 días [†]	+1
EVOLUCIÓN	
Disminución de la ALT ≥ 50% con respecto al máximo en 8 días	+3
Disminución de la ALT ≥ 50% con respecto al máximo en 30 días	+2
Si se continúa con el fármaco, resultados no concluyentes	0
FACTORES DE RIESGO	
Consumo de alcohol [‡]	+1
Ausencia de consumo de alcohol [‡]	0
Edad ≥ 55 años	+1
Edad < 55 años	0
FÁRMACO CONCOMITANTE	
Fármaco concomitante con tiempo de inicio indicativo	-1
Fármaco concomitante del que se sabe que es hepatotóxico con tiempo de inicio indicativo	-2
Fármaco concomitante con otros signos de afectación (reexposición)	-3
NÚMERO DE CAUSAS NO FARMACOLÓGICAS	
Hepatitis A, B o C; obstrucción biliar; alcoholismo (AST ≥ 2 × ALT); hipotensión reciente; infecciones por CMV, VEB o VHS descartadas	+2
4 o 5 causas descartadas	+1
< 4 causas descartadas	-2
Causa no farmacológica altamente probable	-3
INFORMACIÓN PREVIA SOBRE LA HEPATOTOXICIDAD DEL FÁRMACO EN CUESTIÓN	
Mención en el prospecto	+2
Publicación de casos sin indicación en el prospecto	+1
Reacción desconocida	0
REEXPOSICIÓN	
Positiva (la ALT se duplica con el fármaco solo) [§]	+2
Compatible (la ALT se duplica; rasgos combinados) [§]	+1
Negativa (aumento de la ALT, pero ≤ 2 × LSN) [§]	-2
No efectuada	0

*Causalidad altamente probable (puntuación > 8), probable (puntuación 6-8), posible (puntuación 3-5), improbable (puntuación 1-2) o descartada (puntuación ≤ 0).

[†]Para reacciones colestásicas, ≤ 30 días.

[‡]Para reacciones colestásicas, consumo de alcohol o embarazo.

[§]Para reacciones colestásicas, sustituir la fosfatasa alcalina (o bilirrubina total) por ALT.

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CMV, citomegalovirus; LSN, límite superior de la normalidad; VEB, virus de Epstein-Barr; VHS, virus herpes simple.

Modificado de Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1323-1330; and Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs. II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1331-1336.

17 dosis (72 h). Las tasas de supervivencia esperadas son superiores al 80%, aunque en ocasiones se requiere trasplante de hígado.

Reacciones colestásicas

Se han descrito reacciones colestásicas para numerosos fármacos.¹³ La colestasis se define como la incapacidad de la bilis para alcanzar el duodeno y sus síntomas habituales son ictericia y prurito. La *colestasis pura* sin signos de necrosis hepatocelular se observa casi exclusivamente en pacientes que toman anticonceptivos orales, esteroides anabólicos o antagonistas de las hormonas sexuales, como el tamoxifeno. La *hepatitis colestásica* aguda

se caracteriza histológicamente por colestasis (canalículos dilatados y gránulos pardos en el citoplasma de los hepatocitos), cierto grado de necrosis de las células hepáticas y lesión del conducto biliar, e infiltración inflamatoria con leucocitos polimorfonucleares. Entre los fármacos que dan lugar a este tipo de reacciones se cuentan la carbamacepina, el trimetoprim-sulfametoxazol, el captopril y los suplementos dietéticos para culturistas que contienen compuestos andrógenos.

En general, la colestasis inducida por medicamentos tarda más tiempo en desaparecer que la hepatotoxicidad inducida por fármacos. En algunos casos, ciertos segmentos del árbol biliar intrahepático pueden ser destruidos de forma progresiva, en lo que constituye el llamado síndrome del conducto biliar evanescente, que se presenta tras un ciclo prolongado (> 6 meses) de colestasis inducida por fármacos. El resultado es un estado de colestasis crónica similar a la cirrosis biliar primaria (cap. 146). Unos 30 fármacos se han relacionado con el síndrome de conducto biliar evanescente, incluidos el levofloxacino y, en ocasiones, otros antibióticos. En pacientes tratados con quimioterapia de fluoruridina intraarterial, para metástasis hepática de cáncer colorrectal, se ha observado en ocasiones un síndrome similar a la colangitis esclerosante, con ictericia producida por estenosis intrahepáticas y extrahepáticas en los conductos biliares.

Reacciones inmunoalérgicas

Los medicamentos pueden asociarse también a determinadas reacciones alérgicas. Un mecanismo combinado tóxico-inmunitario se ve implicado en la lesión hepática producida por halotano, un hidrocarburo anestésico fluorado que, tras exposiciones múltiples, da lugar a lesiones hepáticas graves, potencialmente mortales (cap. 404). Otros hidrocarburos fluorados, entre los que se cuentan el isoflurano y el desflurano, en ocasiones inducen la misma respuesta. Aunque el uso del halotano nunca ha llegado a abandonarse, ha quedado limitado por la introducción de otros agentes más seguros. Son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad, con fiebre, eosinofilia y exantema. El halotano puede dar lugar a fiebre, eosinofilia y anticuerpos antimitocondriales. Se han observado casos de citotoxicidad directa y toxicidad inmunomediada, en coherencia con la apreciación de que la toxicidad grave por halotano se registra cuando hay exposiciones repetidas a él. Aunque los signos de lesión suelen identificarse en el plazo de 1 semana desde la primera exposición, el intervalo de toxicidad se ha reducido y la lesión es cada vez más grave con cada nueva exposición, en un proceso que da lugar al establecimiento de una reacción inmunitaria.

La fenitoína (cap. 375) induce desarrollo simultáneo de fiebre, exantema, linfadenopatía y eosinofilia. Los mecanismos responsables de esta reacción alérgica y hepatotóxica combinada no se conocen, pero la lenta remisión de la enfermedad parece indicar que el alérgeno permanece en la superficie del hepatocito durante semanas o meses. Un cuadro concomitante similar a la mononucleosis es con frecuencia confundido con una enfermedad viral o una faringitis estreptocócica. Si el uso de fenitoína no se interrumpe de inmediato a pesar de los signos de hepatitis, pueden presentarse una erupción de Stevens-Johnson grave inducida por el medicamento (caps. 410 y 411) y fiebre prolongada. Como para cualquier otro agente terapéutico, el rápido reconocimiento de la presencia de una reacción tóxica y la inmediata interrupción de la administración son esenciales para limitar el daño hepático. Los signos sistémicos de reacción alérgica no son en ocasiones evidentes, incluso aunque haya eosinofilia o granulomas en la biopsia hepática.

Esteatohepatitis

El hígado graso (cap. 143) relacionado con el síndrome metabólico se observa cada vez más en EE. UU. y en otros países. La diferenciación entre este trastorno y una esteatosis reciente causada por una reacción medicamentosa resulta a veces difícil. Además, ciertos fármacos, como las estatinas, se asocian con elevaciones de las aminotransferasas independientes de la esteatosis hepática. Como norma general, las estatinas causan daño hepático importante en muy pocas ocasiones y no deben suspenderse si el paciente sufre hipercolesterolemia, ni siquiera en presencia de hígado graso (cap. 195). La esteatosis hepática (cap. 143) puede presentarse según un patrón macrovesicular o microvesicular. La esteatosis macrovesicular, la forma más frecuente, se caracteriza por una única vacuola de grasa que llena el hepatocito y desplaza el núcleo a la periferia celular. Esta modalidad suele ser causada por consumo de alcohol, diabetes u obesidad. Algunos fármacos, como los corticoides o el metotrexato, inducen también estos cambios hepáticos. La amiodarona (caps. 58 y 59) se ha asociado a un cuadro similar a la hepatitis alcohólica, con ocasional progresión a cirrosis. La fisiopatología del proceso implica acumulación de fosfolípidos en el hígado, los ojos, el tiroides y la piel. El tratamiento primario se centra en la interrupción del uso del fármaco con posterior observación, aunque la semivida de la amiodarona es larga. El tamoxifeno, que se ha empleado en regímenes a largo plazo para la prevención del cáncer de mama recurrente (cap. 188), también se ha relacionado con cuadros de esteatohepatitis con evolución a cirrosis.

En la esteatosis microvesicular, los hepatocitos contienen numerosas vesículas pequeñas de grasa que no desplazan al núcleo. El ácido valproico, un anticonvulsivante (cap. 375), produce hepatotoxicidad, bien como resultado del depósito de grasa microvesicular en un cuadro similar al síndrome de Reye, bien en una manifestación crónica más indolente, asociada con acumulación de grasa macrovesicular. La toxicidad es más grave y frecuente en niños. Estas lesiones se asocian con disrupción en el ADN mitocondrial, con el consiguiente metabolismo anaeróbico que da lugar a acidosis láctica en los casos más

graves. En algunos pacientes existen lesiones concomitantes macro- y microvesiculares, estando estas últimas asociadas a un peor pronóstico. También puede haber necrosis hepatocelular. El hígado graso agudo del embarazo (caps. 138 y 226) y el síndrome de Reye son dos ejemplos de hepatopatía grave debida a esteatosis microvesicular.

Entre los fármacos implicados en la esteatosis microvesicular se cuentan el valproato, la tetraciclina y la flaruridina. El ácido acetilsalicílico en niños se ha relacionado con casos de síndrome de Reye, aunque la incidencia de esta patología se ha visto disminuida de forma radical desde que se generalizaron las campañas de prevención del uso infantil del medicamento.

Efectos de los esteroides sexuales

Los esteroides anabólicos, como la metiltestosterona, son a veces causa de colestasis. Los andrógenos o estrógenos dan lugar en cambio a peliosis hepática y a tumores, benignos o malignos. Los anticonceptivos orales (cap. 225) pueden inducir colestasis, adenomas hepáticos o síndrome de Budd-Chiari (trombosis venosa hepática). Los antiandrógenos que se emplean en el tratamiento del cáncer de próstata (cap. 191), tales como la flutamida y la nilutamida, y medicamentos antihipofisarios, como el acetato de ciproterona, también se han relacionado con lesiones hepáticas.

Otras reacciones a fármacos

Otras reacciones a fármacos menos graves y que afectan al hígado son las reacciones granulomatosas, la fibrosis, la lesión isquémica y la lesión hepática autoinmunitaria crónica (v. tabla 141-4). La observación del tipo de reacción puede ser de utilidad para determinar el posible agente etiológico, ya que numerosos medicamentos presentan un perfil de lesión específico.

Un patrón de enfermedad venooclusiva con obstrucción de las vénulas intrahepáticas, congestión sinusoidal y necrosis se observa a menudo en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (cap. 168) que reciben quimioterapia con ciclofosfamida o busulfano. Los síntomas, entre los que se cuentan ascitis de acumulación rápida, hepatomegalia dolorosa e ictericia, se desarrollan poco después del comienzo del tratamiento de quimioterapia. El oxaliplatino puede producir una lesión de las vénulas portales que origina hiperplasia nodular regenerativa e hipertensión portal irreversible. En casos muy poco frecuentes, ciertos preparados a base de plantas (cap. 34), como los alcaloides de la pirrolidina (presentes en los géneros *Crotalaria* y *Senecio*, que forman parte del té de Jamaica conocido como «infusión de matorral») pueden dar lugar a enfermedad venooclusiva.

Las toxinas se asocian a lesión directa de los hepatocitos, según una pauta dependiente de la dosis. Disolventes orgánicos como el tetracloruro de carbono y el tricloroetileno (cap. 102) dan lugar a lesión centrilobulillar. Por su parte, el fósforo amarillo presente en petardos y raticidas es una causa poco habitual de lesión hepática, bien por contacto accidental o bien por exposición intencionada. Los síntomas de la intoxicación son en estos casos similares a los de otras formas de hepatitis.

La intoxicación por setas (cap. 102), debida a la ingestión de *A. phalloides* y otras especies afines, suele darse en aficionados inexpertos a la recogida de setas y presenta una pauta de correlación con la dosis. Los efectos muscarínicos asociados, que incluyen diarrea grave, vómitos y sudoración profusa, son predominantes en los momentos subsiguientes a la ingestión. Si no se administran antídotos (v. más adelante), el cuadro da lugar a una insuficiencia hepática. El pronóstico de recuperación espontánea es malo. En ocasiones, un trasplante de hígado puede salvar la vida del paciente.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las lesiones hepáticas inducidas por toxinas y fármacos incluye prácticamente todo el espectro de las patologías del hígado. Algunos casos atribuidos con anterioridad a medicamentos se han relacionado ahora con una hepatitis E no sospechada con anterioridad (cap. 140).¹⁴ Dado que el cuadro clínico de la lesión hepática inducida por fármacos comprende variantes tanto hepatocelulares como colestáticas, debe mantenerse un elevado índice de sospecha, aun en el caso de que los indicios de lesión inducida por fármacos no sean en principio evidentes.

Para las hepatotoxinas dosis-dependientes, el diagnóstico es más fácil de establecer que en el caso de las reacciones idiosincrásicas. Los niveles séricos de paracetamol, una detallada anamnesis y el registro de las alteraciones bioquímicas (niveles elevados de aminotransferasas) sirven para detectar una posible sobredosis de paracetamol, mientras que el diagnóstico de intoxicación por *Amanita* depende de la historia, de los síntomas de gastroenteritis (reacciones muscarínicas) y de la identificación positiva de las setas consumidas.

En el caso de las reacciones idiosincrásicas a fármacos, el diagnóstico resulta a menudo más complejo. Un formulario de informe estandarizado conocido como RUCAM (acrónimo de Roussel-Uclaf causality assessment method; v. tabla 141-5), desarrollado por un panel internacional, ofrece un sistema fiable de evaluación. Las pautas en él contenidas resumen los pasos que un clínico experimentado debe seguir para evaluar la probabilidad de que las reacciones a fármacos tengan lugar. Los métodos de valoración de causas suelen incluir la relación temporal, la evolución después de la cesación del fármaco, los factores de riesgo, los fármacos concomitantes, la investigación de causas no farmacológicas (hepatitis viral), la información previa referida al fármaco y la

respuesta a la reexposición, que típicamente no es necesaria. Recientemente, la Drug-Induced Liver Injury Network patrocinada por los National Institutes of Health (NIH) se ha servido de un sistema de opinión de expertos para definir los fenotipos, que, sin embargo, aún no es aplicable para uso clínico de rutina.

TRATAMIENTO

Tto

La rápida interrupción del fármaco sospechoso es obligatoria. Se recomienda suspender el consumo de alcohol, aunque se desconoce su relación con la evolución del daño.¹⁵ También han de emplearse, cuando proceda, los antidotos contra el paracetamol (*N*-acetilcisteína) y la intoxicación por *Amanita* (se recomiendan penicilina administrada en dosis por vía intravenosa de 300.000 a 1 millón de U/kg/día, aunque no se dispone de ensayos controlados al respecto). El tratamiento de soporte general oscila entre medidas tales como monitorización intensa y tratamiento de pacientes con encefalopatía hepática secundaria a insuficiencia hepática aguda (cap. 144). La *N*-acetilcisteína constituye el antidoto habitual frente a la intoxicación por paracetamol, pero puede mejorar la evolución de algunos casos de insuficiencia hepática aguda no asociados al paracetamol, como la lesión hepática grave inducida por los medicamentos. El trasplante de hígado (cap. 145) se realiza en más del 50% de los pacientes con insuficiencia hepática aguda inducida por fármacos, dado que la tasa de supervivencia en esta situación sin proceder a trasplante es inferior al 20%. La reexposición al medicamento se asocia a una tasa de mortalidad del 10-15% y debe evitarse.¹⁶

PRONÓSTICO

Entre pacientes con una lesión hepática idiosincrásica grave inducida por medicamentos y definida por un nivel de bilirrubina de 2,5 mg/dl o superior o un INR superior a 1,5, el 10% mueren o se someten a un trasplante de hígado,¹⁷ y el 17% sufren una lesión hepática crónica.

ORIENTACIONES FUTURAS

La investigación farmacogenómica puede permitir que la propia información genética del paciente oriente o controle las reacciones idiosincrásicas a fármacos. Inicialmente, la información genética se concentrará con toda probabilidad en las enzimas con alelos variables asociados a bajo metabolismo, tales como el CYP1A2 o el CYP2C19 para isoniácida, CYP2C9 para piroxicam o CYP2D6 para nortriptilina. Una importante prioridad es el seguimiento de todos los fármacos para identificar aquellos cuya hepatotoxicidad no se ha apreciado con anterioridad.

PREVENCIÓN

Es razonable considerar una reacción medicamentosa ante un episodio de hepatitis aparentemente inexplicable, en especial si se ha iniciado un tratamiento con un nuevo fármaco en los 3 meses anteriores. Lo prudente es no iniciar tratamientos con fármacos nuevos que hayan sido comercializados hace menos de 1 año, en especial si no presentan ventajas específicas con respecto a otras formulaciones ya existentes. Los médicos han de intentar inculcar a sus pacientes una actitud de prevención en lo que respecta a las posibles lesiones hepáticas inducidas por fármacos, en especial en el caso de los compuestos de hepatotoxicidad conocida. El control de los niveles de aminotransferasas con periodicidad mensual está indicado para hepatotoxinas conocidas como las de isoniácida o diclofenaco, aunque es poco probable que sean prácticas cuando las reacciones adversas son muy poco frecuentes, por ejemplo, de 1 de cada 50.000 pacientes. Debido a que muchas reacciones a fármacos se desarrollan en un plazo de días, la monitorización no ofrece garantías adecuadas. La mayor parte de las reacciones mortales a fármacos pueden prevenirse si el agente que las causa deja de administrarse de inmediato, en cuanto se detectan los primeros signos de enfermedad.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Chiew AL, Glud C, Brok J, et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2. CD003328.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

142

ENFERMEDADES HEPÁTICAS BACTERIANAS, PARASITARIAS, FÚNGICAS Y GRANULOMATOSAS

K. RAJENDER REDDY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES DEL HÍGADO

Las infecciones del hígado pueden deberse a diversos patógenos, como bacterias, hongos, amebas, protozoos, helmintos, espiroquetas y rickettsias. Las manifestaciones de estas infecciones son muy variables; algunas son genéricas a todas las infecciones, mientras que otras son específicas de algunas de ellas. La epidemiología puede variar y depende de la región geográfica del mundo. En las áreas endémicas, resulta fundamental considerar la infección por *Entamoeba histolytica* (cap. 331) en el diagnóstico diferencial de un absceso hepático (tabla 142-1).

Infecciones bacterianas ABSCESO HEPÁTICO PIÓGENO

DEFINICIÓN

El absceso hepático piógeno es la acumulación focal de material bacteriano purulento y residuos necroinflamatorios. Puede ser único o múltiple y estar causado por uno o varios tipos de bacterias aerobias y/o anaerobias.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global del absceso hepático piógeno se estima en aproximadamente 1,1-2,3 por cada 100.000 personas-año, mientras que en EE. UU. se ha informado de que la incidencia es de 3,6 por cada 100.000 habitantes aproximadamente y ha ido aumentando. La obstrucción biliar, por una enfermedad benigna o maligna, es la responsable del 50-60% de los abscesos hepáticos piógenos, mientras que la piemia portal, debida a apendicitis u otras infecciones intraabdominales (p. ej., diverticulitis), es la causa de cerca del 20% de los casos.¹ Estudios realizados en Asia, donde la causa principal de los abscesos hepáticos piógenos es *Klebsiella pneumoniae*, han sugerido la existencia de una correlación con las neoplasias colorrectales subyacentes, algunas de ellas presentes en el momento del diagnóstico; no obstante, se señaló también el riesgo, entre 5 y 8 veces mayor, de nuevos cánceres colorrectales en los 3 años siguientes al diagnóstico.² Con todo, no está claro que estos hallazgos puedan extrapolarse a otras regiones del mundo.

BIOPATOLOGÍA

Las bacterias pueden acceder al hígado a través del sistema portal a partir de infecciones en áreas drenadas por el sistema mesentérico en el sistema portal, como apendicitis. Otros mecanismos causantes de abscesos hepáticos piógenos son la colangitis bacteriana secundaria a la obstrucción de causa benigna o maligna y las infecciones hepáticas debidas a bacteriemia sistémica, causadas por ejemplo por una infección de la cavidad bucal. El absceso hepático piógeno también puede deberse a traumatismos penetrantes o contusos, como los casos raros producidos por la ingesta de un palillo de dientes o una espina de pescado, que pueden causar una perforación intestinal, fistulas hepáticas y la formación posterior de un absceso. Los abscesos hepáticos pueden producirse en un hígado trasplantado debido al compromiso vascular causado por la trombosis de la arteria hepática y las estenosis isquémicas del conducto biliar.

Los abscesos hepáticos piógenos pueden ser producidos por múltiples microorganismos. El más frecuente, *Klebsiella pneumoniae* (cap. 289), a menudo se asocia con enfermedades de las vías biliares. Otros aerobios causantes pueden ser *Escherichia coli*, estreptococos del grupo D, estreptococos β -hemolíticos y *Staphylococcus aureus*. La infección anaerobia a menudo se observa en las infecciones del colon. Otras causas menos frecuentes de abscesos hepáticos son *Actinomyces*, *Nocardia asteroides*, *Yersinia pseudotuberculosis* y *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi* o *Salmonella paratyphi*, *Candida albicans* y *Bartonella henselae*. Lo más frecuente es que de un absceso hepático se aísle un único microorganismo, pero hasta en un tercio de los pacientes pueden aislarse múltiples microorganismos. La falta de identificación de microorganismos en un absceso puede deberse al tratamiento antibiótico previo o al cultivo inadecuado para anaerobios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas asociados con un absceso hepático consisten típicamente en fiebre, dolor en hipocondrio derecho, escalofríos, náuseas, vómitos, pérdida de peso

TABLA 142-1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ABSCEOS BACTERIANOS Y AMEBIANOS

	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	FACTORES DE RIESGO	SÍNTOMAS	HALLAZGOS DE LABORATORIO	CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Absceso hepático bacteriano	50-70 años Hombres = mujeres	Infección bacteriana reciente, obstrucción biliar, diabetes mellitus	Fiebre, escalofríos, malestar, anorexia, diarrea, tos, dolor torácico pleurítico, dolor en HCD	Leucocitosis, anemia, elevación de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina, hipoalbuminemia, hemocultivos positivos (50%)	Multifocal (50%), generalmente en el lóbulo derecho, bordes irregulares	Aspirado (70-80% positivo)	Drenaje percutáneo y antibióticos
Absceso hepático amebiano	18-50 años Hombres > mujeres	Ingesta de alcohol, HLA-DR3, sexo oral y anal, aparatos de enema contaminados, viaje o residencia en áreas endémicas	Fiebre, dolor en HCD espontáneo o a la palpación, anorexia, pérdida de peso, colitis raramente	Leucocitosis, no eosinofilia, anemia leve, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la VSG, serología positiva	Absceso único (80%), generalmente en el lóbulo derecho, realce de la pared en la TC con contraste i.v.	El aspirado (en el que raramente se observan trofozoítos) puede descartar una infección bacteriana secundaria, serología positiva y factores de riesgo	Metronidazol y yodoquinol

HCD, hipocondrio derecho; HLA, antígeno leucocítico humano; i.v., intravenoso; TC, tomografía computarizada; VSG, velocidad de sedimentación globular.

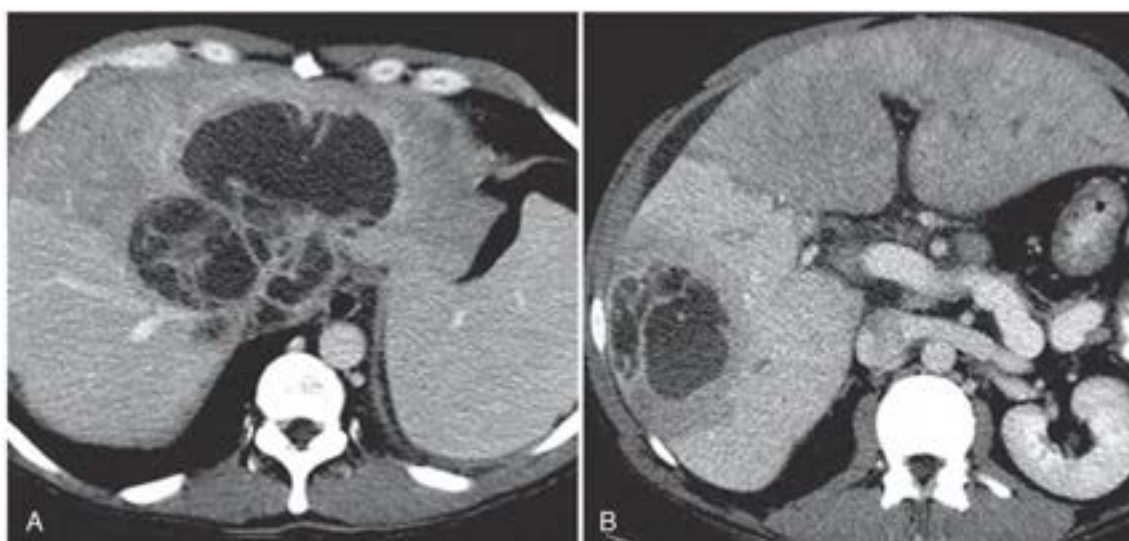


FIGURA 142-1. A y B. Tomografía computarizada de un absceso hepático piógeno. (Por cortesía del Dr. Chalermrat Bunchorntavakul, Bangkok, Thailand.)

e ictericia. La presentación puede ser aguda o indolente. En aproximadamente el 50% de los pacientes existe bacteriemia asociada, y cerca del 15% de los pacientes puede desarrollar shock séptico.³ Cerca del 10% de los pacientes sufren infecciones metastásicas en otros lugares.

DIAGNÓSTICO

Para alcanzar el diagnóstico correcto es preciso un alto grado de sospecha clínica, por lo que en ocasiones se ve retrasado. Sin embargo, con la gran disponibilidad de pruebas radiológicas, el diagnóstico se alcanza pronto por lo general. Las dos causas frecuentes de abscesos hepáticos son los abscesos piógenos y los amebianos, y su distinción es importante porque su pronóstico y tratamiento son diferentes. En pocas ocasiones, los abscesos amebianos pueden sufrir infecciones bacterianas sobre añadidas.

El diagnóstico de un absceso se basa en un conjunto de datos clínicos, bacteriológicos y radiológicos.⁴ La ecografía y la tomografía computarizada (TC) son las pruebas radiológicas más utilizadas para diagnosticar la cavidad de un absceso de modo fiable, ya sea en caso de una lesión única o múltiples (fig. 142-1A y B). La TC es la modalidad diagnóstica preferida para el absceso y su sensibilidad excede del 90%. Si existe una obstrucción concurrente de las vías biliares, también puede ser diagnosticada mediante estas pruebas de imagen. Los abscesos son múltiples en aproximadamente el 50% de los pacientes. En la TC, la lesión se observa como una acumulación de fluidos con bordes irregulares y edema en la pared de la cavidad. Un inconveniente de esta prueba de imagen es la ausencia de rasgos específicos que ayuden a diferenciar un absceso piógeno de otras etiologías infecciosas (es decir, amebas u hongos). Otro inconveniente es que el absceso en las fases muy tempranas puede no estar bien formado y presentar características más indicativas de una masa sólida. En los estudios de imagen no invasivos es imprescindible distinguir el absceso de un tumor o de un quiste simple. Varios episodios, como el sangrado dentro del quiste, una calcificación, una necrosis y el sangrado dentro del tumor, pueden dificultar la distinción. El hallazgo de lesiones periféricas más pequeñas

(< 2 cm) en torno a un absceso central (signo del racimo) ayuda a descartar una neoplasia hepática. La calcificación indica la presencia de hemorragia en un tumor, pero también puede observarse en la pared de un quiste equinocócico. Entre las características radiológicas inespecíficas se encuentran la elevación del hemidiafragma derecho, la atelectasia del lóbulo pulmonar inferior derecho y la efusión pleural derecha, que se observan en hasta el 30% de los pacientes con abscesos hepáticos piógenos. La resonancia magnética (RM) y las gammagrafías con leucocitos marcados no son de mucha utilidad para el diagnóstico de un absceso hepático.

Los cultivos microbianos resultan fundamentales. Además de hemocultivos, se debe obtener material mediante aspiración percutánea de la cavidad del absceso, guiada por ecografía o TC, y dicho material debe cultivarse en medios para microorganismos aerobios y anaerobios, así como para amebas en caso de sospechar un absceso amebiano. Los hemocultivos solo son positivos en aproximadamente el 50% de los casos. En cerca del 15-20% de los casos se identifican múltiples microorganismos en la cavidad del absceso, pero en el 20-50% de los casos los cultivos son negativos a pesar de emplear técnicas de cultivo apropiadas.

TRATAMIENTO

Tto

Para un resultado exitoso deben administrarse de inmediato antibióticos de amplio espectro, así como identificar y tratar la fuente de la infección.⁵ Una vez identificada la bacteria causal, el régimen antibiótico se adaptará de la manera conveniente. La recomendación dependerá del cultivo y de los patrones prevalentes de resistencia bacteriana. Se puede administrar monoterapia con un β-lactámico o un inhibidor de β-lactamasas como ampicilina-sulbactam (3 g por vía intravenosa [i.v.] cada 6 h) o piperacilina-tazobactam (3,375 o 4,5 g i.v. cada 6 h) o ticarcilina-clavulanato (3,1 g i.v. cada 6 h), o una cefalosporina de tercera generación, como la ceftriaxona (1 g i.v. diarios o 2 g i.v. cada 12 h en infecciones

del sistema nervioso central) más metronidazol (500 mg i.v. cada 8 h). Pautas alternativas consisten en la administración de una fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 12 h, o levofloxacino, 500-750 mg i.v. diarios) más metronidazol (500 mg i.v. cada 8 h), y monoterapia con un carbapenémico, como imipenem-cilastatina (500 mg i.v. cada 6 h), meropenem (1 g i.v. cada 8 h), doripenem (500 mg i.v. cada 8 h) o ertapenem (1 g i.v. diario). La duración del tratamiento depende en parte de la respuesta al mismo. Como media, parece razonable mantener el tratamiento 4-6 semanas, y las 2-4 últimas semanas puede administrarse por vía oral. Los abscesos difíciles de drenar o los que tardan en mostrar signos radiológicos de resolución precisan ciclos más largos de tratamiento. Se debe destacar que las alteraciones radiológicas se resuelven más lentamente que las alteraciones clínicas y bioquímicas, por lo que se debe prestar atención a estas últimas como guías para modificar el tratamiento.

En ocasiones es posible resolver con éxito los abscesos piógenos pequeños, múltiples, solo con antibióticos, pero la mayoría de los pacientes necesitarán el drenaje de los abscesos. Se recomienda el drenaje percutáneo⁶; el tratamiento posterior depende del tamaño y el número de abscesos. Los abscesos de hasta 5 cm de diámetro se pueden controlar con una aspiración única. Los abscesos mayores se controlan mejor mediante drenaje con catéter⁷ hasta que la producción sea menor de 20-25 ml al día, momento en el cual se puede retirar el catéter. El drenaje quirúrgico rara vez está indicado gracias a los avances en el drenaje percutáneo y se reserva para los abscesos localizados y para los que no responden al drenaje percutáneo y a los antibióticos. La obstrucción biliar se trata mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o colangiografía transhepática (cap. 146) con drenaje biliar. El tratamiento y el drenaje biliar apropiado de los abscesos que se presentan en hígados trasplantados pueden ser difíciles debido al carácter difuso de las estenosis biliares.

PRONÓSTICO

Los abscesos de menos de 10 cm pueden tardar hasta 16 semanas en resolverse, mientras que los mayores de 10 cm pueden tardar de media otras 6 semanas más en resolverse. La mortalidad asociada con un absceso hepático piógeno se relaciona con la edad avanzada y con comorbilidades como la cirrosis, la diabetes, la insuficiencia renal crónica y las neoplasias malignas. La ictericia es un signo de muy mal pronóstico. En los países desarrollados, la tasa de mortalidad es del 2-12%.

INFECCIONES BACTERIANAS HEPÁTICAS SIN FORMACIÓN DE ABSCESO

Las infecciones bacterianas hepáticas también pueden causar infecciones más difusas sin que se forme un absceso definido. Entre los microorganismos implicados se encuentran *Listeria monocytogenes* (cap. 277), *Yersinia enterocolitica* (cap. 296), *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi* (cap. 292), *Legionella* (cap. 298), *Ehrlichia* (cap. 311) y gonococos (cap. 283). No existen rasgos característicos asociados con estas infecciones, y estos microorganismos no producen abscesos necesariamente. Los pacientes con hepatopatías crónicas presentan un riesgo superior de sufrir infecciones por *Listeria*. Los pacientes con infección activa por *Yersinia* pueden presentar afectación hepática secundaria con o sin abscesos hepáticos. Las infecciones gonocócicas diseminadas (cap. 283) pueden causar perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), que puede presentarse con dolor espontáneo y a la palpación en el hipocondrio derecho.

La bacteriemia sistémica puede causar diversos trastornos hepatobiliares, que pueden variar desde la elevación de las concentraciones séricas de las aminotransferasas y la fosfatasa alcalina (cap. 138) a colestasis asociada a la sepsis con aparición de ictericia. Ciertos microorganismos alteran la función normal del hígado después de entrar en la circulación, en particular *E. coli*, las especies de *Klebsiella*, *Streptococcus pneumoniae* y *S. aureus*. De ordinario, si el paciente sufre ictericia, los focos de bacteriemia comprenden neumonía, infección urinaria e infección del tejido blando, pero los microorganismos pueden provenir de muchos otros lugares. Las alteraciones bioquímicas hepáticas asociadas con la bacteriemia pueden relacionarse con factores como la inestabilidad hemodinámica y la hipoperfusión hepática, así como a la infección. La insuficiencia renal asociada, la carga de bilirrubina derivada de una transfusión de sangre y los fármacos pueden complicar esta situación. La evolución de la colestasis puede prolongarse desde varios días hasta algunas semanas, pero típicamente se resuelve con la curación de la infección sistémica. La colestasis relacionada con las infecciones sistémicas carece de tratamiento, pero es importante descartar la colestasis inducida por fármacos, que puede presentarse como consecuencia de uno o más de los antibióticos administrados.

Enfermedades fúngicas del hígado

Si se exceptúa la candidiasis hepatoesplénica, es raro detectar micosis con repercusión clínica en el hígado. Habitualmente, las demás infecciones fúngicas se manifiestan también por granulomas hepáticos, pero sin la fiebre alta y oscilante característica de la candidiasis hepatoesplénica. Para confirmar el diagnóstico, se precisan cultivos del tejido.

CANDIDIASIS HEPATOESPLÉNICA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La candidiasis hepatoesplénica está causada típicamente por *Candida albicans*, pero en ocasiones se han notificado casos producidos por otras especies como *C. tropicalis*,

C. parapsilosis, *C. glabrata* y *C. krusei*. Se produce como parte de una candidiasis diseminada (cap. 318), con más frecuencia entre pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos o de células madres hematopoyéticas⁷ o con leucemia aguda, y raramente en pacientes con linfoma, anemia aplásica y sarcoma. Gracias a la difusión de la profilaxis antimicótica en las fases tempranas de la enfermedad, la candidiasis hepatoesplénica solo aparece en el 1-2% de los pacientes con leucemia aguda, en particular con leucemia linfoblástica aguda, más que con leucemia mieloide aguda. La candidiasis hepatoesplénica se debe supuestamente al traslado de especies de *Candida* desde el aparato gastrointestinal hacia el torrente sanguíneo como resultado de la neutropenia prolongada y alteraciones en la integridad de la mucosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La candidiasis hepatoesplénica se presenta con picos de fiebre elevada y persistente en un paciente previamente neutropénico que ya ha recuperado la normalidad en el recuento de neutrófilos. La fiebre puede acompañarse de dolor en el hipocondrio derecho, náuseas, vómitos y anorexia.

Los pacientes típicamente presentan elevación de la concentración de fosfatasa alcalina y menor frecuencia de las aminotransferasas, la bilirrubina y los leucocitos. En la TC, la prueba de imagen de elección, se observan clásicamente múltiples áreas de radiotransparencia que representan microabscesos en el hígado, el bazo y los riñones. Si la TC no es diagnóstica, pero la sospecha clínica sigue siendo elevada, se debe realizar una RM. El diagnóstico definitivo suele establecerse con la biopsia hepática: se aprecian múltiples granulomas y a veces levaduras e hifas con tinciones especiales. No obstante, a menudo la biopsia no revela ningún indicio de la infección, sobre todo si se han empleado antimicóticos. Si bien la biopsia es la única manera de establecer el diagnóstico definitivo, en muchos casos no se precisa, puesto que las manifestaciones clínicas, analíticas y radiológicas de la enfermedad casi siempre resultan suficientes para establecer el diagnóstico específico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El pilar es el tratamiento antimicótico. En pacientes con estabilidad clínica se puede utilizar el fluconazol oral (400 mg por vía oral cada día). En pacientes en situación aguda se recomienda una formulación lipídica de anfotericina B (3-5 mg/kg por vía intravenosa cada día) o una equinocandina durante varias semanas. Las opciones entre las equinocandinas abarcan: caspofungina (70 mg en dosis de carga y luego 50 mg i.v. al día), anidulafungina (200 mg en dosis de carga y luego 100 mg i.v. al día) o micafungina (100 mg i.v. al día). Después de varias semanas con esta medicación, se puede pasar al fluconazol oral, 400 mg al día, o al voriconazol (6 mg/kg i.v. cada 12 h durante las primeras 24 h, luego 3-4 mg/kg i.v. cada 12 h o 200 mg por vía oral cada 12 h) o al posaconazol (i.v.: 300 mg por vía intravenosa 9-12 h el día 1, luego 300 mg por vía intravenosa cada día o 300 mg por vía oral 9-12 h el día 1, luego 300 mg por vía oral cada día) si el aislado se muestra resistente al fluconazol. El tratamiento se mantendrá hasta que las lesiones remitan en las TC de control (normalmente, en los 6 meses siguientes). Los pacientes que reciban quimioterapia o trasplantes de células madre corren más riesgo de sufrir una candidiasis hepatoesplénica; por esta razón, los pacientes con antecedentes de candidiasis hepatoesplénica requieren profilaxis con fluconazol (400 mg por vía oral cada día) para evitar la recaída.

PRONÓSTICO

Se han logrado buenos resultados en la candidiasis hepatoesplénica cuando se administra un tratamiento prolongado con antifúngicos.

OTRAS ENFERMEDADES FÚNGICAS

Existen otras infecciones fúngicas que dañan el hígado, aunque ocurre en pocas ocasiones. La infección por *Coccidioides immitis* a menudo es asintomática, pero puede producir una hepatitis fúngica caracterizada por la elevación de la fosfatasa alcalina y el desarrollo de granulomas hepáticos. Las infecciones hepáticas por *Cryptococcus neoformans* son raras, pero tienen una prevalencia alta en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), en los que normalmente causan hepatomegalia. En el caso de los pacientes no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la criptococosis diseminada puede resultar de forma menos frecuente en una hepatitis granulomatosa focal que clínicamente puede simular una hepatitis viral o presentarse como una ictericia obstructiva secundaria a una colangitis esclerosante. *Histoplasma capsulatum* infecta a pacientes que inhalan el hongo, pero la mayoría de los casos son subclínicos. En la histoplasmosis hepática sintomática, dos tercios de los pacientes presentan hepatomegalia, y en algunos también existe esplenomegalia. Histológicamente, la histoplasmosis puede producir granulomas múltiples distribuidos difusamente por todo el hígado, aunque un hallazgo más frecuente es el infiltrado linfohistiocítico portal. *Paracoccidioides brasiliensis* infecta con mayor frecuencia a hombres adultos, y en los estudios autópsicos se observa afectación hepática en hasta el 50% de los pacientes que fallecen como consecuencia de esta infección. Algunos pacientes pueden presentar hepatomegalia o ictericia, aunque

esta última se observa en menos del 6% de los pacientes. Las concentraciones de aminotransferasas a menudo se encuentran elevadas en las fases tempranas de la enfermedad, mientras que los cambios en las concentraciones de fosfatasa alcalina o bilirrubina suelen ocurrir en etapas más avanzadas. La biopsia puede poner de manifiesto lesiones que varían de granulomas pequeños a infiltración difusa por levaduras y fibrosis, a menudo con afectación del conducto biliar. En todos estos casos se precisan cultivos de hongos para establecer el diagnóstico definitivo.

Infecciones hepáticas por parásitos, protozoos y helmintos

ABSCESO HEPÁTICO AMEBIANO

EPIDEMIOLOGÍA

Entamoeba histolytica presenta una distribución mundial en aquellas zonas donde las barreras entre las heces humanas, los alimentos y el agua no son las adecuadas.⁸ Después del paludismo es la segunda causa más importante de muertes por enfermedades parasitarias en todo el mundo, estimándose el número de fallecimientos anuales en 40.000-100.000. En EE. UU., la mayor parte de los casos de amebiasis se producen en inmigrantes de áreas endémicas y en pacientes que viven en estados que lindan con México. Los viajeros a zonas endémicas también son población de riesgo; la ingestión de quistes amebianos y la colonización del aparato gastrointestinal puede producirse años antes del desarrollo de un absceso hepático. Los abscesos hepáticos amebianos afectan principalmente a hombres de 18-50 años de edad, pero también son más frecuentes en mujeres posmenopáusicas, lo que indica que existe un efecto protector hormonal. Otros factores de riesgo son el consumo de alcohol, el antígeno leucocítico humano (HLA)-DR3, el sexo oral y anal, y los aparatos para administrar enemas contaminados.

BIOPATOLOGÍA

Entamoeba histolytica posee un ciclo vital simple que consiste en formas quísticas (forma infecciosa) y trofozoítos (forma móvil asociada con la enfermedad); solo infecta a humanos y a algunos primates no humanos. Una vez ingeridos, los quistes maduran en la luz intestinal a trofozoítos. El desarrollo de colitis amebiana no es esencial para la formación de un absceso hepático. Los trofozoítos de *E. histolytica* penetran a través de la mucosa y la submucosa y acceden a la circulación portal. *E. histolytica* bloquea las vénulas portales intrahepáticas. Cuando los trofozoítos alcanzan el hígado, crean un único absceso, que consiste en regiones bien delimitadas de hepatocitos muertos, células licuadas y residuos celulares que se rodean de un anillo de tejido conectivo, pocas células inflamatorias y trofozoítos amebianos. El parénquima hepático adyacente no se encuentra afectado. Dado el pequeño número de amebas en relación con el tamaño del absceso, se cree que *E. histolytica* puede producir la muerte de los hepatocitos sin que medie contacto directo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden presentar abscesos hepáticos amebianos meses o años después de haber viajado a una región endémica, por lo que para establecer el diagnóstico resulta fundamental obtener una historia detallada de los viajes. La enfermedad debe sospecharse en los pacientes con antecedentes apropiados de viajes, fiebre y dolor importante en el hipocondrio derecho, ya sea espontáneo o a la palpación. La ictericia es muy rara. Los síntomas suelen ser agudos (duración < 10 días) pero pueden ser crónicos, con anorexia y pérdida de peso. Los pacientes con cuadros agudos suelen presentar una enfermedad multifocal, mientras que los pacientes con una evolución más indolente suelen presentar una lesión solitaria. Las pruebas de laboratorio suelen poner de manifiesto leucocitosis sin eosinofilia, anemia leve, elevación de la concentración de fosfatasa alcalina y aumento de la velocidad de sedimentación globular.

DIAGNÓSTICO

Aunque algunos pacientes con abscesos hepáticos amebianos sufren colitis amebiana concurrente, la mayoría no presentan síntomas intestinales, por lo que el estudio microscópico de las heces en búsqueda de trofozoítos y quistes de *E. histolytica* suele ser negativo. El diagnóstico se basa en la identificación de una lesión ocupante de espacio en el hígado y una serología amebiana positiva. Tanto la TC como la ecografía son muy sensibles (fig. 142-2), pero ninguna técnica proporciona una especificidad absoluta para el diagnóstico de los abscesos hepáticos amebianos. Las pruebas serológicas son muy sensibles (> 94%) y específicas (> 95%). En los primeros 7-10 días tras la infección pueden obtenerse resultados falsos negativos, pero si se repiten las pruebas, generalmente serán positivas. La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa del aspirado del absceso ha resultado útil para establecer el diagnóstico en los viajeros que retornan de áreas endémicas. La aspiración de la lesión puede ser necesaria para excluir infecciones bacterianas primarias o secundarias.

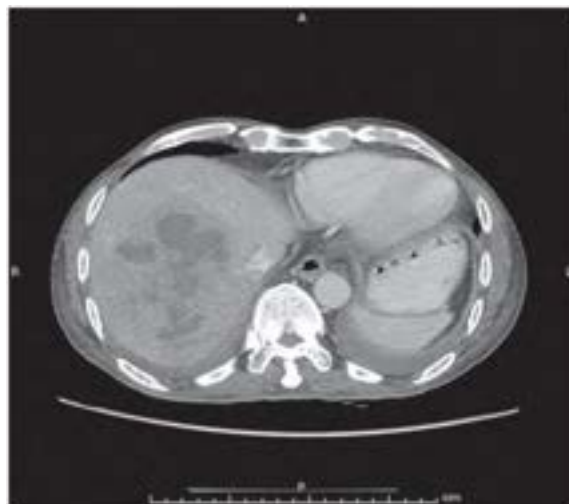


FIGURA 142-2. Tomografía computarizada de un absceso hepático amebiano. (Por cortesía del Dr. Chalermrat Bunchornratavakul, Bangkok, Thailand.)

al día), administrado durante 5 días, también surte efecto. Las alternativas comprenden el ornidazol (0,5 g dos veces al día durante 5-10 días) y la nitazoxanida (500 mg dos veces al día durante 10 días). No se precisa drenaje, ni siquiera de grandes abscesos de 5-10 cm, excepto si el paciente no responde en un plazo de 5 días. El absceso suele disminuir un 50% en 1 semana, pero el tiempo medio para lograr la resolución radiológica es de 3-9 meses. La repetición de las pruebas de imagen en un paciente que está logrando una mejoría clínica puede dar lugar a preocupaciones y tratamientos innecesarios.

El tratamiento también debe dirigirse a la eliminación de todos los quistes de la luz intestinal en los pacientes con signos de infección intraluminal. El yodoquinol es el tratamiento recomendado (650 mg/8 h p.o. durante 20 días) para evitar la colonización continuada y la posible recurrencia del absceso hepático. Entre los regímenes alternativos para el tratamiento de la infección intraluminal figuran la paromomicina (25-30 mg/kg por vía oral al día, repartidos en tres dosis, durante 7 días) o el furato de diloxanida (500 mg por vía oral tres veces al día durante 10 días). La tasa total de mortalidad del absceso amebiano es del 1-3%, mientras que, si se diagnostica y trata a tiempo, resulta inferior al 1%.

OTRAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS PROTOZOARIAS

Además de por *E. histolytica*, el hígado también puede verse afectado por otros protozoos, como especies de *Cryptosporidium* (cap. 329), *Toxoplasma gondii* (cap. 328), *Leishmania* (cap. 327), *Plasmodium* (cap. 324) y *Babesia microti* (cap. 332) (tabla 142-2).

INFECCIONES POR HELMINTOS

Equinococosis y enfermedad por quistes hidatídicos

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La equinococosis quística humana (cap. 333) es una zoonosis causada por el cestodo larvario *Echinococcus granulosus*. A menudo se denomina enfermedad por quiste hidatídico por los quistes acuosos que caracterizan a la infección.

La enfermedad sigue siendo endémica en las áreas del mundo donde se explota el ganado ovino, como África, los países europeos de la cuenca del Mediterráneo, Oriente Medio, Asia, Sudamérica, Australia y Nueva Zelanda. Los perros son los huéspedes definitivos de *E. granulosus* y las ovejas son los principales huéspedes intermedios, aunque los yaks, las cabras y los camellos son otros huéspedes intermedios importantes. Los humanos son únicamente huéspedes accidentales cuando ingieren alimentos o agua contaminados fecalmente con huevos. El contacto humano con perros pastores ovejeros que están en contacto frecuente con el ganado es un factor de riesgo importante de contraer la infección.

El ciclo de la enfermedad comienza cuando una tenia adulta infecta el intestino del huésped definitivo (generalmente los perros). La tenia adulta a continuación produce huevos, que son eliminados con las heces del huésped. Los huéspedes intermedios se infectan tras ingerir los huevos del parásito en los alimentos contaminados con las heces. En el interior del huésped intermedio los huevos eclosionan y liberan pequeños embriones en forma de gancho (denominados oncosferas), que viajan por el torrente sanguíneo y finalmente terminan alojándose en el hígado, los pulmones o los riñones, donde evolucionan a quistes hidatídicos. En el interior de los quistes crecen miles de larvas de tenias, la fase siguiente en el ciclo vital del parásito.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El metronidazol (500-750 mg por vía oral tres veces al día) suele ser el tratamiento de primera línea. La mejoría clínica se observa a menudo en un plazo de 72-96 h, pero el tratamiento se mantendrá durante 7-10 días. El tinidazol (2 g

Tto

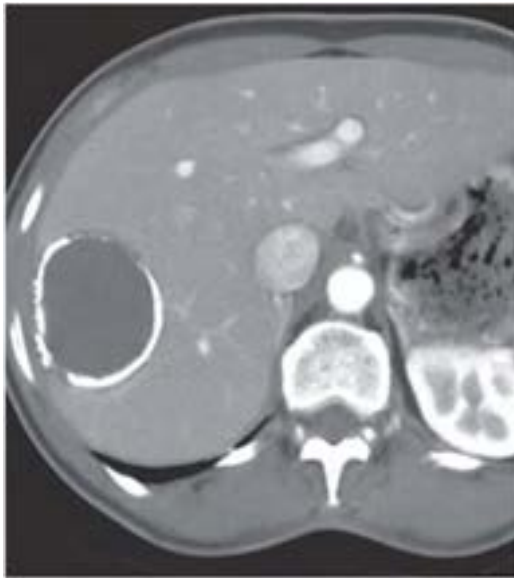


FIGURA 142-3. Tomografía computarizada de un quiste equinocócico hepático. (Por cortesía del Dr. Chalermrat Bunchorntavakul, Bangkok, Thailand.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección inicial es asintomática, pero un quiste hidatídico hepático que aumenta de tamaño puede causar dolor abdominal, náuseas, hepatomegalia o una masa palpable. Los pacientes pueden presentar síntomas tales como dolor leve en el hipocondrio derecho, exantemas urticariformes y episodios de prurito. Si el quiste se rompe, pueden surgir complicaciones graves. Los quistes que se perforan en el peritoneo pueden dar lugar a la aparición de quistes extrahepáticos e inducir una reacción alérgica que produce un aumento de eosinófilos en la sangre, urticaria pruriginosa y anafilaxia sistémica. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los quistes se rompen en los conductos biliares, donde pueden causar ictericia colestásica, colangitis o dolor biliar.

DIAGNÓSTICO

En la TC o la ecografía (fig. 142-3), los quistes hidatídicos a menudo son grandes con un aspecto escamoso, que se denomina arena hidatídica. En la TC también pueden observarse múltiples formaciones quísticas hijas o un quiste de densidad líquida con áreas focales periféricas de calcificación. El líquido es de densidad variable dependiendo de la cantidad de residuos proteínicos que contenga.

Los quistes hepáticos hidatídicos pueden diagnosticarse mediante análisis serológicos, la reacción de Weinberg, pero esta prueba puede proporcionar resultados falsos negativos hasta en el 38% de los casos. La técnica de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) puede ser más sensible. La eosinofilia no es una característica, a no ser que el quiste se rompa; de hecho no suelen encontrarse alteraciones en las pruebas bioquímicas en sangre.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento farmacológico abarca el antiparasitario albendazol (15 mg/kg/día, repartidos en dos dosis, hasta un máximo de 400 mg por vía oral dos veces al día) durante 1-3 meses, aunque a veces se administre durante 6 meses. Sin embargo, el tratamiento con albendazol solo no resulta eficaz, por lo que el drenaje es esencial para el tratamiento eficaz de los quistes hidatídicos.⁹ Los quistes sin quistes hijas se pueden drenar por vía percutánea; en un ensayo aleatorizado se comprobó que el drenaje percutáneo mediante punción, aspiración, inyección y nueva aspiración de las soluciones escolicidas se asociaba a una tasa de desaparición de quistes similar a la del drenaje quirúrgico abierto y a menos efectos secundarios, siempre que los pacientes recibieran tratamiento, como el albendazol, desde 1 semana antes de la cirugía hasta 4 semanas después para reducir al mínimo el riesgo de hidatidosis secundaria en caso de salpicadura. La clorhexidina, el peróxido de hidrógeno, el alcohol al 80% o la cetrímidia al 0,5% son escolicidas preferidos sobre la solución salina hipertónica o el formol.

No obstante, los quistes complicados suelen requerir cirugía. Por ejemplo, si el quiste se comunica con el árbol biliar, la inyección de agentes escolicidas conlleva un riesgo casi universal de producir una colangitis esclerosante secundaria y está contraindicado. En estos casos, el quiste debe tratarse quirúrgicamente, bien sea mediante quistectomía o mediante resección hepática.¹⁰

El pronóstico suele ser bueno, siendo de esperar la curación completa tras el tratamiento quirúrgico o percutáneo exitoso. Sin embargo, en el 2-25% de los casos puede producirse diseminación, dependiendo de la localización de los quistes y de la experiencia del cirujano. La tasa de mortalidad de la intervención es del 0,5-4% por los mismos motivos.

Esquistosomiasis

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La esquistosomiasis es una infección producida por trematodos. Los individuos *Schistosoma* (cap. 334) producen fibrosis periportal y cirrosis hepática debido al depósito de huevos en las pequeñas vénulas portales. *S. mansoni* y *S. japonicum* producen hepatopatías. La infección por *S. mansoni* se observa principalmente en regiones de Sudamérica, África y Oriente Medio. La infección por *S. japonicum* se observa en Extremo Oriente, principalmente en China y Filipinas. Aunque la infección primaria no se observa en EE. UU., unos 200 millones de personas pueden estar infectadas en todo el mundo, por lo que se trata de un problema sanitario internacional importante y muy prevalente en los inmigrantes.

Los humanos se infectan al entrar en contacto con agua que contiene los esquistosomas en fase infecciosa (cercarias). Tras penetrar por la piel, las larvas migran a los pulmones y de aquí a las vénulas mesentéricas, la vejiga urinaria o los uréteres. Las larvas liberan huevos en las vénulas mesentéricas y los huevos acceden al hígado a través de la vena porta, donde terminan alojándose en las ramas terminales de las vénulas portales. Los huevos depositados producen una inflamación granulomatosa y las lesiones curan por medio de fibrosis periportal. *S. japonicum* es más virulento que *S. mansoni* porque sus infecciones producen 10 veces más huevos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección inicial se presenta con prurito debido a la penetración cutánea de las larvas. Varias semanas después, los pacientes sufren un cuadro de fiebre, diarrea, escalofríos, cefalea o urticaria. En esta etapa, los pacientes presentan eosinofilia. Durante los siguientes 5-15 años se desarrolla una fibrosis hepática periportal que da lugar a un cuadro de hipertensión portal presinusoidal, esplenomegalia (cap. 159) y varices gastroesofágicas (cap. 129). Sin embargo, con *S. japonicum* la progresión puede ser mucho más rápida, existiendo un intervalo corto entre las fases aguda y crónica de la enfermedad. La función hepática suele estar bien conservada, y los pacientes generalmente presentan hematemesis debido a la rotura de varices gastroesofágicas.

DIAGNÓSTICO

Los huevos de esquistosomas típicamente presentan espinas laterales o terminales y son fáciles de detectar en la exploración microscópica de las heces o en una biopsia rectal. La seroconversión tiene lugar a las 4-8 semanas tras la infección, pero no se puede diferenciar una infección activa de una exposición antigua. Las técnicas moleculares e inmunodiagnósticas modernas, más sensibles y específicas (entre otras, los sistemas de inmunoadsorción ligados a enzima sumados a la reacción en cadena de la polimerasa) que detectan el ADN de los esquistosomas en las heces o en el suero y el plasma permiten diagnosticar la esquistosomiasis en todos los estadios de la enfermedad clínica, no solo cuando los gusanos adultos están produciendo huevos. Las técnicas de imagen revelan una calcificación extensa con el aspecto característico en «caparazón de tortuga» a lo largo de las triadas portales, que refleja el agrupamiento y calcificación de los huevos en estos lugares. La biopsia hepática puede revelar un huevo de *S. mansoni* junto con alteraciones granulomatosas intensas del tracto portal (e-fig. 142-1).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El praziquantel (en toma única de 40 mg/kg si la infección se debe a *S. haematobium*, *S. mansoni* o *S. intercalatum* y en dos tomas divididas de 60 mg/kg si la produce *S. japonicum* o *S. mekongi*) es el tratamiento preferido y surte efecto en el 70-100% de los casos. No obstante, se puede administrar una segunda dosis de 6 a 12 semanas después, sobre todo a los pacientes con eosinofilia, títulos elevados de anticuerpos o síntomas persistentes.¹¹ A pesar del tratamiento, entre el 5 y el 20% de los pacientes experimentan una fibrosis hepática importante.¹² El tratamiento de la hipertensión portal puede ser necesario. La tasa de mortalidad es del 0,05% para la infección grave por *S. mansoni* y del 1,8% para la infección grave por *S. japonicum*. La hemorragia por varices esofágicas es la complicación más grave. La infección crónica puede evolucionar a un carcinoma hepatocelular.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS GRANULOMATOSAS

Los granulomas, que se encuentran en hasta el 15% de las biopsias hepáticas, pueden ser un hallazgo casual o deberse a una gran variedad de enfermedades hepáticas (tabla 142-3). Un granuloma consiste en la acumulación de células epiteloides, incluyendo macrófagos transformados, células mononucleares y otras células inflamatorias. Los granulomas pueden presentar necrosis (caseificante) asociada, como en la tuberculosis (cap. 308), o puede ser no necrosante (no caseificante), como en la sarcoidosis (cap. 89). Además, los granulomas con anillo de fibrina se caracterizan por una vacuola rodeada por un anillo de necrosis fibrinoide rodeada a su vez por linfocitos e histiocitos, como sucede en la fiebre Q.

TABLA 142-2 INFECCIONES PARASITARIAS QUE AFECTAN AL HÍGADO

	CARACTERÍSTICAS	ÁREAS ENDÉMICAS	FACTORES DE RIESGO Y ÁREAS ENDÉMICAS	PRINCIPALES MANIFESTACIONES HEPÁTICAS
PRINCIPALES PROTOZOOS				
<i>Entamoeba histolytica</i>	Los quistes ingeridos evolucionan a trofozoitos invasivos que colonizan el colon y, ocasionalmente, se difunden al hígado a través de la circulación portal	México, regiones de Centroamérica y Sudamérica, India y ciertas áreas de África	Sexo masculino, ingesta de alcohol, HLA-DR3, sexo oral y anal, y aparatos de enemas contaminados	Los abscesos hepáticos amebianos se desarrollan como respuesta tisular a la invasión de trofozoitos con manifestaciones agudas y crónicas (v. texto)
OTROS PROTOZOOS				
<i>Cryptosporidium</i> spp. y microsporidios	Los quistes ingeridos evolucionan a trofozoitos en la mucosa intestinal	Distribución mundial	Sida	Infección del tracto biliar con obstrucción y colangitis
<i>Toxoplasma gondii</i>	Ingestión de ovoquistes en suelos o aguas contaminadas, o en carne infectada; difusión sistémica de taquizoitos a través de la circulación	Distribución mundial	Consumo de carne poco cocinada, contacto con el suelo y viajes fuera de EE. UU., Europa o Canadá	Inmunocompetentes: asintomáticos o hepatomegalia y elevaciones leves de las PFH Inmunocomprometidos: ocasional hepatitis manifiesta
<i>Leishmania</i> spp.	La picadura de flebótomos transmite los promastigotos; proliferación en el sistema reticuloendotelial	Distribución mundial	Niños de 10 años o menos y adultos inmunocomprometidos Contacto con flebótomos	Hepatoesplenomegalia, de meses a años después de la infección
<i>Plasmodium</i> spp.	La picadura de mosquito (<i>Anopheles</i>) transmite esporozoitos	Múltiples regiones por todo el mundo	Exposición a las picaduras del mosquito <i>Anopheles</i>	La proliferación en los hepatocitos produce hepatomegalia, elevación de las enzimas e ictericia
<i>Babesia microti</i>	La picadura de garrapata transmite el agente, que parasita a los eritrocitos	Europa	La asplenia es un riesgo de insuficiencia hepática fatal, en especial en la babesiosis bovina	Leves elevaciones de las enzimas hepáticas
PRINCIPALES HELMINTOS				
<i>Schistosoma</i> spp.	Las cercarias de agua dulce penetran en la piel y, a través de la circulación, llegan a la vena porta	<i>S. mansoni</i> se encuentra en Sudamérica, África y Oriente Medio <i>S. japonicum</i> se encuentra en Extremo Oriente (principalmente China y Filipinas)	Contacto con agua dulce que contiene cercarias de esquistosomas	Obstrucción progresiva del flujo sanguíneo presinusoidal, fibrosis periportal, hipertensión portal, varices, ascitis, esplenomegalia
<i>Echinococcus granulosus</i>	Huevos de pequeñas tenias (3-7 mm) en heces de huéspedes cánidos; los huevos ingeridos producen oncosferas larvianas que migran al hígado y forman quistes en ovejas, humanos y otros huéspedes intermediarios	Distribución mundial, se halla especialmente en áreas de explotación de ganado ovino (África, los países europeos de la cuenca del Mediterráneo, Oriente Medio, Asia, Sudamérica, Australia y Nueva Zelanda)	Ingestión de alimentos o aguas contaminadas fecalmente con huevos y contacto entre el hombre y perros pastores ovejeros	Infección inicial asintomática Los quistes hepáticos aumentan de diámetro de 1 a 5 cm al año y producen dolor abdominal variable, hepatomegalia y eosinofilia variable Ocasional rotura de quistes, infección bacteriana secundaria
<i>Echinococcus multilocularis</i>	Huevos de pequeñas tenias en heces de zorros; la ingestión de huevos produce oncosferas en el hígado de roedores, humanos y otros huéspedes intermediarios	Endémico en el hemisferio norte	La exposición humana crece con el aumento de la población de zorros	Metacestodos que colonizan el hígado como una masa similar a un tumor constituida por pequeñas vesículas
<i>Fasciola</i> spp.	Duelas con forma de hoja de hasta 13 × 30 mm procedentes de la ingesta de quistes; las duelas se desenquistan en el duodeno, migran directamente a través de la pared intestinal a la cavidad peritoneal y pasan directamente al hígado (u ocasionalmente atraviesan la piel)	Distribución mundial	Consumo de agua dulce o plantas acuáticas contaminadas por ganado colonizado	Las duelas adultas viven en el conducto biliar común y en el hepático, causando obstrucción y produciendo engrosamiento de los conductos, dilatación y fibrosis del árbol biliar proximal
<i>Opisthorchis</i> spp. y <i>Clonorchis sinensis</i>	Duelas de 8-25 mm derivadas de quistes ingeridos; el parásito sale del quiste en el duodeno y migra hacia las vías biliares	<i>Opisthorchis</i> spp.: Sudeste Asiático, Europa Central y del Este (especialmente Siberia) <i>C. sinensis</i> : China, Japón, Vietnam, Corea	Consumo de pescado de agua dulce o cangrejos de río crudos, en escabeche, desecados, ahumados o en salazón, procedentes de Extremo Oriente o, en el caso de <i>Opisthorchis felineus</i> , de Rusia y Europa Oriental	Agudas: típicamente asintomáticas Crónicas: dolor abdominal, fiebre, anorexia, hepatomegalia sensible, en ocasiones eosinofilia Secuelas tardías: obstrucción biliar intermitente, colelitiasis, colecistitis, colangitis, abscesos bacterianos secundarios, colangiocarcinoma

SÍNTOMAS Y SIGNOS	HALLAZGOS DE LABORATORIO	CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Fiebre, dolor en HCD, dolor importante a la palpación hepática	Leucocitosis sin eosinofilia, anemia leve, elevación de la FA sérica y de la VSG	La ecografía, la TC y la RM pueden detectar el absceso, pero no siempre pueden diferenciar los amebianos de los piógenos En la TC o en la RM, el absceso amebiano en ocasiones aparece «frío» con un borde brillante	Pruebas de imagen, serología, prueba de antígenos en heces (la evaluación microscópica de heces no ofrece buenos resultados)	Metronidazol (500-750 mg orales tres veces al día × 7-10 días) o tinidazol (2 g diarios × 5 días) Yodoquinol (650 mg p.o. tres veces al día × 20 días) o paromomicina (25-30 mg/kg p.o. al día en 3 dosis divididas × 7 días) o furato de diloxanida (500 mg p.o. 3 veces al día × 10 días), también necesarios para erradicar la colonización intestinal
Véase el capítulo 329	Véase el capítulo 329	Véase el capítulo 329	Véase el capítulo 329	Véase el capítulo 329
Véase el capítulo 328	Véase el capítulo 328	Véase el capítulo 328	Véase el capítulo 328	Véase el capítulo 328
Véase el capítulo 327	Véase el capítulo 327	Véase el capítulo 327	Véase el capítulo 327	Véase el capítulo 327
Véase el capítulo 324	Véase el capítulo 324	Véase el capítulo 324	Véase el capítulo 324	Véase el capítulo 324
Véase el capítulo 332	Véase el capítulo 332	Véase el capítulo 332	Véase el capítulo 332	Véase el capítulo 332
La infección inicial se presenta con prurito; las presentaciones tardías consisten en fiebre, diarrea, escalofríos, cefaleas o urticaria Hematemesis por la rotura de varices gastroesofágicas	Eosinofilia y esplenomegalia; la seroconversión se produce en 4-6 semanas	Calcificación extensa con el aspecto típico en «caparazón de tortuga» a lo largo de los tractos portales	Biopsia rectal, biopsia hepática, exploración microscópica de las heces	Praciquantel (dosis única de 40 mg/kg para infecciones por <i>S. haematobium</i> , <i>S. mansoni</i> o <i>S. intercalatum</i> ; 2 dosis divididas de 60 mg/kg para infecciones por <i>S. japonicum</i> o <i>S. mekongi</i>) con una segunda dosis 6-12 semanas después en caso de ser necesario
El aumento de tamaño del quiste hidatídico puede causar dolor abdominal, náuseas, hepatomegalia o una masa palpable Dolor leve en el HCD, urticaria y episodios de prurito	Reacción de Weinberg positiva (falsos negativos en el 38% de los casos) o ELISA Cuando los quistes se rompen, se observa eosinofilia	En la ecografía o la TC, los quistes aparecen escamosos, en ocasiones hay formaciones quísticas hijas o calcificación focal periférica; el líquido es de densidad variable	Pruebas de imagen, reacción de Weinberg o ELISA	Albendazol (15 mg/kg/día, repartidos en dos dosis, hasta un máximo de 400 mg, p.o. 2 veces al día × 1-3 meses; hasta 6 meses si es necesario); los quistes sin quistes hijos se pueden drenar por vía percutánea; los quistes complicados, incluidos los que se comunican con el árbol biliar, suelen requerir tratamiento quirúrgico
Véase el capítulo 333	Véase el capítulo 333	Véase el capítulo 333	Véase el capítulo 333	Véase el capítulo 333
Agudas: fiebre, dolor abdominal, eosinofilia Crónicas: obstrucción biliar sintomática, eosinofilia variable	Pruebas serológicas: hemaglutinación, fijación del complemento, ELISA y contrainmunolectroforesis Con frecuencia existe anemia, leucocitosis, eosinofilia, elevación de la FA e hipergammaglobulinemia	La TC es la técnica más útil: en el hígado se observan nódulos hipodensos o tractos tortuosos; también puede existir engrosamiento de la cápsula hepática, hematoma subcapsular y calcificación parenquimatosa	Serología, estudio de heces	Triclabendazol, 10 mg/kg una o dos veces
La infección crónica cursa con dispepsia, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, fiebre, hepatomegalia y urticaria La presentación aguda cursa con enfermedad del suero, cálculos pigmentarios intrahepáticos y edema facial Otras complicaciones raras son colangitis, pancreatitis e ictericia obstructiva	Anemia, leucocitosis, eosinofilia, elevación de la FA e hipergammaglobulinemia	La ecografía puede detectar duelas en el árbol biliar En la TC se observan pequeños nódulos hipodensos	Serología, examen de heces	Praciquantel, 75 mg/kg/día p.o. 3 veces al día × 2 días

TABLA 142-2 INFECCIONES PARASITARIAS QUE AFECTAN AL HÍGADO (cont.)

	CARACTERÍSTICAS	ÁREAS ENDÉMICAS	FACTORES DE RIESGO Y ÁREAS ENDÉMICAS	PRINCIPALES MANIFESTACIONES HEPÁTICAS
<i>Toxocara</i> spp.	Infección por nematodos que se disemina para producir una larva migratoria visceral tras la ingestión de materia contaminada por heces de perro o gato	Mayor prevalencia en el Sudeste de EE. UU.	Consumo de alimento contaminado que contenga huevos; distribuido sobre todo en EE. UU.	Con frecuencia, causa asintomática de eosinofilia (descartando <i>Trichinella</i> , <i>Strongyloides</i> , filarias, uncinarias y esquistosomas) La hepatomegalia es frecuente, aunque en el cuadro predominan las manifestaciones no hepáticas
OTROS HELMINTOS				
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Los huevos ingeridos se desarrollan para formar larvas que migran a los pulmones; son expectoradas con la tos y deglutidas; se desarrollan para formar nematodos de 15 a 30 mm de longitud en el intestino delgado	Distribución global con prevalencia más elevada en África, Sudamérica, India y Extremo Oriente; el 20% de la población mundial está colonizada	Consumo de alimentos o agua contaminados fecalmente, especialmente en niños pequeños	La colonización suele ser asintomática con eosinofilia La migración biliar de los gusanos puede causar obstrucción biliar sintomática, colangitis, colecistitis y absceso hepático bacteriano secundario
<i>Capillaria hepatica</i>	Los huevos ingeridos se desarrollan para formar larvas en la mucosa intestinal; las larvas migran al hígado a través del flujo sanguíneo portal y dan lugar a nematodos de vida efímera	La infección humana es poco frecuente	Consumo de alimentos contaminados con heces de roedores	Fiebre, eosinofilia y hepatomegalia; focos subsiguientes de fibrosis hepática, granulomas y calcificación en las áreas afectadas
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Los huevos ingeridos se desarrollan para formar nematodos de 1,5 a 2,5 mm que invaden la vasculatura hepática, los vasos linfáticos y el tracto biliar	Áreas tropicales y subtropicales, incluyendo el Sudeste de EE. UU. y en regiones del sur y el este de Europa	Consumo de alimentos contaminados con material que contenga huevos, infección por el HTLV-1 y en pacientes inmunodeprimidos	Enfermedad hepática en un contexto de inmunodepresión: ictericia y dolor abdominal; la eosinofilia es infrecuente

CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; ELISA, técnica de inmunoadsorción ligada a enzimas; FA, fosfatasa alcalina; HCD, hipocondrio derecho; HLA, antígeno leucocítico humano; HTLV, virus linfotropo de células T humano; PFH, prueba de función hepática; p.o., vía oral; RM, resonancia magnética; sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TC, tomografía computarizada; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Un granuloma diagnosticado casualmente requiere una evaluación mínima. Se debe descartar la tuberculosis. La sarcoidosis también debe ser considerada porque es la causa más frecuente de granulomas en EE. UU. Se deben estudiar los anticuerpos antimitocondriales para descartar la cirrosis biliar primaria (cap. 144). Se debe interrumpir el uso de fármacos potencialmente causales (v. tabla 142-3).

Sarcoidosis

La sarcoidosis (cap. 89), la causa más frecuente de hepatitis granulomatosa en EE. UU., afecta a todos los grupos raciales y étnicos y se presenta en todas las edades. En los pacientes con sarcoidosis, el hígado es el tercer órgano más frecuentemente afectado, después de los ganglios linfáticos y los pulmones; aproximadamente el 50-65% de los pacientes con sarcoidosis presentan granulomas no caseosos en la biopsia hepática. El granuloma clásico se encuentra principalmente en las tríadas portales, con un grupo de células epitelioides grandes y a menudo con células gigantes multinucleadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La afectación hepática de la sarcoidosis a menudo es subclínica y solo una minoría de los pacientes presentan prurito, fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia, ictericia colestásica o hipertensión portal.¹³ En algunos pacientes, la lesión granulomatosa y la destrucción de los conductos biliares interlobulares producen ductopenia y un cuadro histológico similar al de la cirrosis biliar primaria (cap. 146). En otros pacientes, la lesión de los conductos biliares de mayor tamaño puede dar lugar a un síndrome que simula una colangitis esclerosante primaria (cap. 146). Otros pacientes pueden presentar lesiones hepáticas focales indicativas de una neoplasia maligna.

Los pacientes típicamente presentan elevación importante de la concentración sérica de fosfatasa alcalina. Las concentraciones de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) también se encuentran característicamente elevadas, pero este dato no resulta útil para diferenciar la sarcoidosis de otras hepatopatías crónicas, como la cirrosis biliar primaria, en la que también puede estar elevada. La presencia de granulomas no caseificantes en un paciente con sospecha clínica de sarcoidosis generalmente establece el diagnóstico. Sin embargo, los granulomas no se correlacionan con las pruebas de función hepática o la duración de la enfermedad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

En general, la sarcoidosis hepática no precisa ser tratada, excepto en los pacientes con otras indicaciones para instaurar tratamiento (cap. 89). Los corticoides mejoran los resultados de las pruebas de función hepática, pero no alivian la hipertensión portal, y en las biopsias seriadas a menudo se observa poca mejoría. La sarcoidosis que produce hipertensión portal y fibrosis puede terminar precisando un trasplante hepático (cap. 145), aunque la sarcoidosis puede recurrir en el nuevo órgano.

Otras hepatopatías granulomatosas

Además de la sarcoidosis, otra causa importante de hepatopatía granulomatosa es la tuberculosis (cap. 308). La tuberculosis miliar, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, es una causa frecuente de granulomas hepáticos, y los pacientes presentan hepatomegalia y/o alteraciones de las pruebas de función hepática. La presencia de granulomas caseificantes en la biopsia junto con una prueba positiva al derivado de proteína purificado (PPD) y la presencia de tuberculosis pulmonar activa ayudan a establecer el diagnóstico. Otras micobacterias que pueden producir hepatopatía granulomatosa son *M. avium-intracellulare*, *M. genavense* y *M. scrofulaceum* (cap. 309).

Otras causas de hepatopatías granulomatosas son las infecciones zoonóticas, como la enfermedad por arañazo de gato (cap. 299), la fiebre Q (cap. 311) y la brucelosis (cap. 294). La enfermedad por arañazo de gato, que afecta principalmente a los niños, se debe a la infección por *Bartonella henselae*, y los gatos son el principal reservorio del microorganismo. Los pacientes típicamente presentan linfadenopatías asociadas con fiebre persistente de origen desconocido, dolor abdominal y pérdida de peso. *B. henselae* puede identificarse mediante la tinción de Warthin-Starry, o con una prueba de imagen, en la que se observan defectos dispersos en el hígado. La fiebre Q está causada por *Coxiella burnetii*, una rickettsia intracelular gramnegativa. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero los pacientes pueden presentar síntomas autolimitados pseudo-gripales, neumonía y hepatitis. En la biopsia hepática pueden observarse granulomas con

SÍNTOMAS Y SIGNOS	HALLAZGOS DE LABORATORIO	CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Véase el capítulo 335	Véase el capítulo 335	Véase el capítulo 335	Véase el capítulo 335	Véase el capítulo 335
Los pacientes sensibilizados durante la fase pulmonar presentan síntomas pseudoasmáticos, hemoptisis, dolor torácico y cianosis En ocasiones cursa con urticaria y otras reacciones alérgicas Los pacientes en la fase intestinal presentan alteraciones cognitivas y nutricionales con dolor abdominal, hepatomegalia, colangitis e ictericia obstructiva	Leucocitosis con eosinofilia En ocasiones existe hiperbilirrubinemia	A veces puede observarse el movimiento de los gusanos en el árbol biliar En las pruebas de imagen transversales puede observarse un patrón «en ojo de buey»	Examen de heces, pruebas de imagen y CPRE (vídeo 142-1)	Albendazol, 400 mg una vez
Lo más frecuente es observar fiebre persistente, eosinofilia y hepatomegalia También puede cursar con esplenomegalia, anorexia, náuseas, vómitos, sudoración nocturna y alteraciones en el ritmo intestinal	Anemia, eosinofilia, elevación moderada de las enzimas hepáticas, aumento de la VSG e hipergammaglobulinemia	En la ecografía se observan áreas hiperecogénas inespecíficas en los espacios portales	Heces y biopsia hepática	Mebendazol, 200 mg/12 h × 20 días
Urticaria recurrente, dolor abdominal, diarrea y tos; ictericia leve y hepatomegalia en ausencia de esplenomegalia	Eosinofilia e hipoalbuminemia Los pacientes pueden presentar elevación de las enzimas hepáticas	Para el diagnóstico no se utilizan pruebas de imagen	Serología y examen de heces	Ivermectina (dosis única, 200 µg/kg p.o. × 1-2 días) o Albendazol (400 mg p.o. 2 veces al día × 7 días)

TABLA 142-3 CAUSAS DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRANULOMATOSA

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES Y PROPIAS
Sarcoidosis	Signos de sarcoidosis pulmonar, granulomas en biopsias de otros órganos, elevación de la concentración de ECA
Infecciones bacterianas <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Otras micobacterias (<i>M. avium-intracellulare</i> , <i>M. leprae</i> , <i>M. mucogenicum</i> , <i>M. bovis</i>) Otras bacterias (brucelosis, listeriosis, melioidosis, tularemia, yersiniosis, bartonellosis, fiebre Q, sífilis, psitacosis)	Granulomas caseosos en la biopsia, respuesta PPD o prueba de liberación de interferón γ positivas, tuberculosis pulmonar activa VIH, antecedentes de exposición Fiebre, antecedentes de exposición
Infecciones virales (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, hepatitis C, hepatitis B, hepatitis A)	Serología para exposición aguda o reciente
Infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, nocardiosis, candidiasis)	Fiebre, inmunodepresión
Infecciones parasitarias (esquistosomiasis, <i>Ascaris lumbricoides</i> , toxoplasmosis, leishmaniosis visceral)	Viajes a regiones endémicas, pruebas serológicas positivas
Cirrosis biliar primaria	Mujer, AAM positivos, IgM elevada
Neoplasias malignas (enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, carcinoma de células renales)	Signos de neoplasia maligna en los riñones o la médula ósea
Reacciones a fármacos (alopurinol, clorpropamida, fenilbutazona, sulfonamidas, carbamacepina, gliburida, quinidina, quinina, diltiacem, hidralacina, rosiglitazona, fenitoína, metildopa, procainamida, amoxicilina-ácido clavulánico, mebendazol, mesalacina, paracetamol, piracinamida, halotano, isoniácida, norfloxacin)	Antecedentes de exposición
Toxinas (berilio, sulfato de cobre, dióxido de torio)	Antecedentes de exposición previa
Miscelánea (talco, enfermedad de Crohn, angeítis granulomatosa (anteriormente granulomatosis de Wegener), tras derivación yeyunoileal, lipogranulomas por aceite mineral, rechazo de un aloinjerto hepático, enfermedad granulomatosa crónica)	Antecedentes de consumo de drogas por vía i.v., antecedentes de trasplante hepático, diarrea

AAM, anticuerpo antimitocondrial; ECA, enzima convertidora de la angiotensina; IgM, inmunoglobulina M; i.v., intravenosa; PPD, derivado de proteína purificada; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

anillo de fibrina (en forma de *donut*) sobre el fondo de una hepatitis reactiva inespecífica y esteatosis. La brucelosis, que no es frecuente en EE. UU., está producida por al menos cuatro especies de brucelas: *B. abortus*, *B. suis*, *B. melitensis* y *B. canis*. La enfermedad cursa con fiebre elevada, sudoración profusa, malestar, artralgias, fatiga, dolor abdominal, anorexia y cefaleas. Los pacientes a menudo presentan hepatomegalia. Las anomalías bioquímicas hepáticas son inespecíficas y se caracterizan por elevación de los niveles

séricos de aminotransferasas y fosfatasa alcalina. Los granulomas producidos por esta infección son típicamente menores que los debidos a la sarcoidosis o la tuberculosis, y el diagnóstico definitivo puede alcanzarse mediante pruebas serológicas.

Es importante tener en cuenta que los granulomas hepáticos se forman naturalmente como consecuencia de la respuesta inmunitaria, por lo que pueden observarse en infecciones en las que existe afectación hepática. Muchas de las enfermedades indicadas se

pueden manifestar como enfermedad hepática granulomatosa (v. tabla 142-3): listeriosis (cap. 277), yersiniosis (cap. 296), candidiasis (cap. 318), histoplasmosis (cap. 316), coccidioidomicosis (cap. 316) y esquistosomiasis (cap. 334). Las infecciones por virus (p. ej., citomegalovirus, virus de las hepatitis A, B y C), la cirrosis biliar primaria (cap. 144), las enfermedades malignas y algunas reacciones a medicamentos (cap. 141) se han relacionado causalmente con la enfermedad granulomatosa hepática.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Kulhari M, Mandia R. Prospective randomized comparative study of pigtail catheter drainage versus percutaneous needle aspiration in treatment of liver abscess. *ANZ J Surg.* 2019;89:E81-E86.
- A2. Bammigatti C, Ramasubramanian NS, Kadhiravan T, et al. Percutaneous needle aspiration in uncomplicated amebic liver abscess: a randomized trial. *Trop Doct.* 2013;43:19-22.
- A3. Nasseri-Moghaddam S, Abrishami A, Taefi A, et al. Percutaneous needle aspiration, injection, and re-aspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1:CD003623.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

143

ESTEATOHEPATITIS ALCOHÓLICA Y NO ALCOHÓLICA

NAGA P. CHALASANI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La hepatopatía alcohólica y la hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA), que representan claramente dos de las formas más frecuentes de enfermedad hepática, pueden evolucionar a la cirrosis, el cáncer hepático, la insuficiencia hepática y la muerte. Aunque estas dos enfermedades presentan diferentes factores de riesgo y evoluciones naturales, en ambos casos (tabla 143-1) los hepatocitos se caracterizan por la esteatosis macrovesicular, que consiste en la acumulación de triglicéridos en forma de un glóbulo citoplásmico de gran tamaño, que desplaza al núcleo. En la esteatosis microvesicular, la acumulación de grasa citoplásmica tiene lugar en forma de múltiples glóbulos pequeños con un núcleo central (intacto).

HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

DEFINICIÓN

El consumo excesivo de alcohol (cap. 30) produce la hepatopatía alcohólica y puede empeorar significativamente otras enfermedades hepáticas, como la hepatitis viral (cap. 140) y la hemocromatosis (cap. 201). Aunque la mayoría de los consumidores de alcohol no lo hacen en cantidades excesivas ni sufren consecuencias físicas ni sociales, algunos alcohólicos consumen una cantidad de alcohol suficiente, y debido posiblemente a otros factores predisponentes, desarrollan una hepatopatía alcohólica. Esta engloba a una variedad de hepatopatías crónicas que varían del hígado graso alcohólico a la hepatitis alcohólica y la cirrosis.

TABLA 143-1 CAUSAS FRECUENTES DE ESTEATOSIS MACROVESICULAR Y MICROVESICULAR

ESTEATOSIS MACROVESICULAR	ESTEATOSIS MICROVESICULAR
Obesidad, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico y dislipidemia (hepatopatía grasa no alcohólica)	Síndrome de Reye
Consumo excesivo de alcohol	Medicaciones (valproato, fármacos antirretrovirales, tetraciclina intravenosa)
Hepatitis C (genotipo 3)	Golpe de calor
Enfermedad de Wilson	Hígado graso agudo del embarazo
Lipodistrofia del adelgazamiento extremo	Síndrome HELLP
Derivación yeyunoileal	Errores congénitos del metabolismo (déficit de lecitina-colesterol aciltransferasa, enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, enfermedad de Wolman)
Nutrición parenteral	
Medicaciones (amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticoides, antipsicóticos)	

HELLP, hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y recuento plaquetario bajo.

La hepatopatía grasa alcohólica se produce en casi el 90% de los que consumen cantidades excesivas de alcohol (una media de más de 6 bebidas al día), pero solo algunos pacientes sufren los cuadros graves de hepatitis y cirrosis alcohólicas. La predisposición genética y los factores ambientales probablemente contribuyen a la patogenia de la hepatitis alcohólica aguda y de la cirrosis alcohólica, pero no se han definido claramente estos factores. Casi el 50% de los pacientes con hepatitis alcohólica sufren una cirrosis preexistente (cap. 144), y los que todavía no presentan una cirrosis poseen un riesgo elevado de desarrollarla, especialmente si siguen consumiendo alcohol.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia real de la hepatopatía alcohólica es desconocida, pero se cree que casi el 1% de los norteamericanos adultos sufren una hepatopatía alcohólica. Se piensa que incluso esta cifra infravalora el problema porque las formas más leves de hepatopatía alcohólica son asintomáticas y a menudo pasan desapercibidas. Se ha estimado que la hepatopatía alcohólica es la responsable del 40% de las muertes por cirrosis y del 28% de todas las muertes relacionadas con enfermedades hepáticas. Es la segunda indicación más frecuente de trasplante hepático en EE. UU. una vez que se logra la abstinencia del alcohol. Basándose en el aumento de la frecuencia del consumo de alcohol, sobre todo el consumo de alto riesgo, es probable que la incidencia de la hepatopatía alcohólica en la población estadounidense aumente significativamente en el futuro.¹

BIOPATOLOGÍA

Los mecanismos responsables de la lesión hepática por alcohol pueden clasificarse en los debidos a los efectos del alcohol directamente sobre los hepatocitos y los secundarios a efectos mediados por las células de Kupffer. Entre los mecanismos específicos de los hepatocitos se encuentran la alteración del estado redox inducida por reacciones de la alcohol y la aldehído deshidrogenasa, el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica causada por la inducción de las enzimas CYP2E1, el sistema de transferencia de electrones mitocondrial, y los efectos del alcohol sobre los factores de transcripción nucleares AMP cinasa y SREBP-1c, la formación de aductos de proteínas y la alteración del metabolismo de la metionina y el folato con el estrés resultante del retículo endoplásmico. El consumo crónico de alcohol aumenta la permeabilidad del intestino y la endotoxemia portal resultante activa las células de Kupffer. Las células de Kupffer activadas liberan diversos mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1), las interleucinas 1, 6, 8 y 10, y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). El TNF- α ejerce múltiples efectos biológicos y produce apoptosis de los hepatocitos, mientras que el TGF- β 1 y el PDGF desempeñan papeles importantes en la activación de las células estrelladas, la producción de colágeno y la fibrosis hepática.

Entre los factores de riesgo conocidos del desarrollo de hepatopatía alcohólica (tabla 143-2), el factor aislado más importante es la cantidad de alcohol consumido. Por motivos desconocidos, solo el 30-35% de los pacientes con consumos importantes y prolongados de alcohol desarrollan una hepatitis alcohólica, y menos del 20% evolucionan a la cirrosis. El riesgo es más elevado en las mujeres; por ejemplo, el riesgo de cirrosis alcohólica aumenta tras 10 años de consumo de alcohol en cantidades superiores a 60-80 g/día en los hombres, mientras que en las mujeres puede aparecer con cantidades ligeramente superiores a 20 g/día. Además, la incidencia máxima de hepatopatía alcohólica en las mujeres se presenta aproximadamente una década antes que en los hombres. El tipo de bebida alcohólica consumida puede no ser tan importante, pero los licores y la cerveza pueden ser más hepatotóxicos que el vino. Los grupos étnicos hispanos e indios americanos pueden ser más propensos a sufrir hepatopatías alcohólicas más graves. La obesidad y la malnutrición calórico-proteica, en la que los micronutrientes y la capacidad antioxidante se encuentran reducidos, también son factores predisponentes importantes.

Los polimorfismos en los genes asociados con el metabolismo de los lípidos (PNPLA3) y del alcohol (alcohol y aldehído deshidrogenasa y enzimas citocromo

TABLA 143-2 FACTORES DE RIESGO DE LA HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA Y DE LA HEPATOPATÍA GRASA NO ALCOHÓLICA (HGNA)

HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA	HGNA
MAYORES	MAYORES
Cantidad y duración del consumo de alcohol	Obesidad
Sexo femenino	Diabetes de tipo 2
Factores genéticos	Dislipidemia
Malnutrición calórico-proteica	Síndrome metabólico
MENORES	MENORES
Tipo de bebida	Síndrome del ovario poliquístico
Ingesta excesiva de alcohol ocasional	Hipotiroidismo
Obesidad	Apnea obstructiva del sueño
Etnicidad: hispanos	Hipopituitarismo
	Hipogonadismo



FIGURA 143-1. Contractura de Dupuytren. (Tomado de Gudmundsson KG, Jonsson T, Arngimsson R. Guillaume Dupuytren and finger contractures. *Lancet*. 2003;362:165-168.)

P-450) y la alteración en la regulación de la producción de citocinas (p. ej., TNF- α) también pueden influir sobre la susceptibilidad genética. Los genes candidatos de la cirrosis relacionada con el alcohol son *PNPLA3*, *TM6SF2* y *MBOAT7*.² En los pacientes con otras formas de hepatopatía crónica (p. ej., hepatitis viral B o C), el consumo de alcohol concomitante agrava de manera importante la lesión hepática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con hepatopatía alcohólica pueden presentar signos y síntomas del alcoholismo subyacentes, así como relacionados con la enfermedad hepática. Entre los estigmas del alcoholismo crónico se encuentran el eritema palmar (v. fig. 137-2), los nevos en araña, la ginecomastia bilateral, la atrofia testicular, el aumento de tamaño parotídeo bilateral y las contracturas de Dupuytren (fig. 143-1). Las características clínicas de la enfermedad hepática dependen de la etapa en la que se encuentre la hepatopatía alcohólica, es decir, si se trata de un hígado graso alcohólico o de una hepatopatía más avanzada, como una hepatitis alcohólica o una cirrosis.

Los pacientes con hepatopatía grasa alcohólica suelen encontrarse asintomáticos, pero algunos pacientes pueden presentar anorexia, fatiga, molestias en el hipocondrio derecho y hepatomegalia dolorosa a la palpación. Estos pacientes también pueden presentar signos bioquímicos de alcoholismo y hepatopatía alcohólica con macrocitosis, así como elevación de las concentraciones de aspartato aminotransferasa (AST) y γ -glutamiltanspeptidasa (GGT). Los pacientes con hepatopatía grasa alcohólica típicamente no presentan ictericia, ascitis o esplenomegalia.

Los pacientes con hepatitis alcohólica pueden presentar un cuadro más florido con malestar importante, fatiga, anorexia, fiebre, signos de malnutrición calórico-proteica y de hepatopatía descompensada, como ictericia, coagulopatía, ascitis y encefalopatía. No obstante, estas manifestaciones clásicas de la hepatitis alcohólica aguda no están presentes de forma universal. En la exploración física típicamente se observan al menos algunos signos del alcoholismo crónico, y la ictericia (v. fig. 137-1), la ascitis (v. fig. 137-4) y la esplenomegalia son frecuentes. Las pruebas de laboratorio típicamente presentan alteraciones. Entre las anomalías hematológicas frecuentes se encuentran la leucocitosis con predominancia de neutrófilos, la anemia macrocítica (cap. 155), la trombocitopenia (cap. 163) y la prolongación del tiempo de protrombina. Las pruebas bioquímicas hepáticas (cap. 138) se encuentran alteradas, con elevación de la AST y de la proporción entre la AST y la alanina aminotransferasa (ALT), la fosfatasa alcalina, la GGT y la bilirrubina total, pero la concentración sérica de albúmina se encuentra disminuida. La AST raramente supera las 300 U/l. Las alteraciones electrolíticas séricas, como la hipopotasemia (cap. 109), la hipomagnesemia (cap. 111), la hipocalcemia (cap. 232) y la hipofosfatemia (cap. 111), son frecuentes. Los pacientes con cirrosis alcohólica presentan el mismo cuadro clínico observado en otros tipos de cirrosis (cap. 144), pero también presentan las características típicas del alcoholismo crónico subyacente, incluyendo desgaste muscular significativo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hepatopatía alcohólica depende en gran parte de los antecedentes de consumo excesivo de alcohol y la presencia de hepatopatía.³ Aunque las alteraciones de las pruebas de laboratorio no son específicas de la hepatopatía alcohólica, pueden ser indicativas en el contexto de un consumo de alcohol excesivo. Una proporción AST/ALT superior a 2 es típica de las hepatopatías alcohólicas y los valores de ALT superiores a 150-200 U/l son muy raros en las hepatopatías alcohólicas. Resulta fundamental realizar pruebas serológicas para descartar hepatitis virales crónicas coexistentes (cap. 140). Los dilemas diagnósticos surgen cuando el paciente niega el consumo excesivo de alcohol ante un cuadro clínico indicativo de hepatopatía alcohólica. Las entrevistas con familiares preguntando específicamente acerca del consumo de alcohol pueden resultar útiles para determinar con certeza dicho consumo. Los niveles séricos y urinarios del etilglucuronido y del etilsulfato representan marcadores sensibles y específicos del consumo reciente de alcohol, pero no se miden por sistema en la práctica clínica. En las pruebas de imagen hepática, mediante ecografía, tomografía

computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), se observan cambios consistentes con esteatosis hepática o formas más avanzadas de enfermedad hepática, como cirrosis e hipertensión portal. Las pruebas de imagen también son importantes para excluir otras formas de hepatopatía, como neoplasias malignas y obstrucción biliar. Entre los hallazgos específicos de la hepatopatía alcohólica en las pruebas de imagen se encuentran el aumento de tamaño del lóbulo caudado, la mayor visualización de la escotadura hepática posterior derecha y el respeto focal de la grasa o la distribución geográfica de la grasa.

Como el tratamiento de la hepatitis alcohólica puede ser nocivo para los pacientes que sufren otras enfermedades hepáticas, es importante excluir otras enfermedades hepáticas predominantes o coexistentes, como la hepatitis viral crónica (cap. 140) y la hepatopatía inducida por fármacos, especialmente el paracetamol (cap. 141), mediante la historia clínica, análisis de sangre o biopsia, en caso necesario. La hiperferritinemia generalmente es un reactante de fase aguda, más que un signo de enfermedad por sobrecarga de hierro, de modo que su concentración suele volver a los valores normales cuando la lesión hepática aguda se resuelve.

La biopsia hepática es fundamental para distinguir la hepatopatía alcohólica de otros trastornos, caracterizar el tipo de hepatopatía alcohólica y determinar si el paciente presenta un hígado graso o una hepatitis alcohólica más avanzada.⁴ Las características histológicas del hígado graso alcohólico consisten en la presencia de esteatosis macrovesicular, que predominantemente afecta a la zona centrolobulillar (zona 3). En la hepatitis alcohólica, la biopsia hepática es más florida y presenta esteatosis macrovesicular, infiltración neutrofílica lobulillar, hialina de Mallory, degeneración baloniforme de los hepatocitos y fibrosis perivenular. En general, los pacientes con hepatitis alcohólica también presentan signos histológicos de enfermedad hepática crónica en forma de fibrosis más avanzada (fibrosis periportal o en puente o cirrosis).

TRATAMIENTO

Tto

La abstinencia total, la medida terapéutica más importante, es obligatoria para la mejoría de los signos clínicos e histológicos de la hepatopatía alcohólica. Sus beneficios son inequívocos, incluso en los pacientes con descompensación grave. Sin embargo, la abstinencia a largo plazo es difícil de lograr, por lo que se debe considerar la actuación de un equipo multidisciplinar que proporcione asesoramiento y tratamiento farmacológico. El disulfiram no se utiliza con frecuencia debido a su baja tolerancia y a su hepatotoxicidad. Los antagonistas de opioides, como la naltrexona (50 mg/día, durante al menos 6 meses o más tiempo), el nalmefeno (20 mg/día como mantenimiento) y el acamprosato (2 comprimidos de 333 mg/8 h durante 1 año), pueden ayudar a mantener la abstinencia cuando se utilizan como parte de un abordaje multidisciplinar (cap. 30).

La hepatopatía grasa alcohólica no requiere tratamiento específico aparte de la abstinencia. Los pacientes con hepatitis alcohólica, sin embargo, presentan aumento de la mortalidad a corto y largo plazo y deben recibir tratamiento aparte de la abstinencia obligatoria.⁵ Si los resultados de la biopsia hepática del paciente son consistentes con una hepatitis alcohólica y no existen signos de otras enfermedades hepáticas inflamatorias, como hepatitis C (cap. 140), debe administrarse prednisolona (40 mg/día durante 4 semanas) a pacientes con hepatitis alcohólica grave seleccionados cuidadosamente que presenten una puntuación mayor de 32 en el índice de función discriminante de Maddrey ($4,6 \times$ [tiempo del protrombina del paciente - tiempo de protrombina control] + concentración de bilirrubina total) y encefalopatía, y que no presenten hemorragia gastrointestinal o infección sistémica. Los estudios sugieren que una puntuación superior a 21 en el sistema MELD (modelo para enfermedades hepáticas en fase terminal) (v. tabla 144-2) puede sustituir al sistema de puntuación de Maddrey para guiar la utilización de prednisolona. Este tratamiento parece reducir la mortalidad al cabo de 1 mes,⁶ pero probablemente no lo haga más tarde.⁷ La adición de N-acetilcisteína intravenosa (en dosis de 150, 50 y 100 mg por kilogramo de peso en 250, 500 y 1.000 ml de una solución de glucosa al 5% durante un periodo de 30 min, 4 y 16 h, respectivamente, en el día 1; y en dosis de 100 mg por kilogramo y día en 1.000 ml de una solución de glucosa al 5% entre los días 2 y 5) al tratamiento con prednisolona parece ofrecer mejores resultados que la prednisolona sola porque reduce significativamente la mortalidad al cabo de 1 mes y también, aunque no de manera significativa, tras 6 meses.⁸ A pesar del beneficio de la pentoxifilina (400 mg, tres veces al día durante 28 días) en la hepatitis alcohólica grave,⁹ demostrado en algunos estudios aleatorizados, la prednisolona surte más efecto que la pentoxifilina¹⁰ y la asociación de pentoxifilina más prednisolona no mejora los resultados de esta última sola.¹¹

Todos los pacientes con hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica deben ser estudiados para descartar la malnutrición calórico-proteica y se deben tratar el déficit de micronutrientes. Se debe valorar la nutrición parenteral en los pacientes hospitalizados con descompensación grave (cap. 204).

Las complicaciones, como la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea, la encefalopatía, la hemorragia por varices, el síndrome hepatorenal, la osteoporosis y el síndrome hepatopulmonar, pueden presentarse en los pacientes con cirrosis alcohólica descompensada y deben tratarse cuidadosamente (cap. 144). El trasplante hepático es una opción razonable en los pacientes con cirrosis alcohólica descompensada y datos observacionales revelan que el trasplante precoz de hígado puede mejorar la supervivencia de los pacientes con hepatitis alcohólica grave, refractaria al tratamiento conservador. Sin embargo, para cumplir los requisitos

de inclusión generalmente se necesitan 6 meses de abstinencia y un gran apoyo social (cap. 145). Los pacientes con cirrosis alcohólica presentan riesgo de sufrir un carcinoma hepatocelular (cap. 186) y deben ser evaluados mediante pruebas de imagen cada 6 meses y determinación de la concentración sérica de α -fetoproteína. También pueden presentar riesgo de sufrir neoplasias malignas extrahepáticas, principalmente cánceres de cabeza y cuello, pulmón y esófago. La inyección de colagenasa de *Clostridium histolyticum* puede reducir la gravedad de la contractura de Dupuytren y mejorar de manera importante el rango de movimiento.

PRONÓSTICO

La hepatopatía grasa alcohólica suele ser reversible tras una abstinencia total de varios meses. La supervivencia de los pacientes con hepatitis alcohólica ha mejorado en la última década, pero alrededor del 20% de los pacientes mueren en los 6 meses posteriores a la presentación. Entre los factores que predicen un resultado desfavorable figuran la gravedad de la enfermedad, cuantificada mediante sistemas como la puntuación MELD (caps. 144 y 145), la gravedad de la fibrosis y la infiltración neutrofílica en la biopsia hepática, y el consumo continuado de alcohol.⁶ Algunos datos también señalan un pronóstico menos favorable entre pacientes homocigotos para la variante rs738409:G del gen *PNPLA3*.

HEPATOPATÍA GRASA NO ALCOHÓLICA

DEFINICIONES

Histológicamente, la HGNA se parece a la hepatopatía alcohólica, pero se presenta en pacientes sin consumo importante de alcohol. El consumo medio de alcohol de más de dos bebidas al día en los hombres y más de una bebida al día en las mujeres generalmente no es consistente con el diagnóstico de HGNA. Además, la definición de HGNA excluye a los pacientes con antecedentes de exposición a fármacos esteatógenos, como la amiodarona, el metotrexato o el tamoxifeno.

La HGNA engloba a un conjunto de características histológicas hepáticas que varían desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la cirrosis. En la esteatosis simple, el estudio histológico pone de manifiesto la presencia de esteatosis macrovesicular sin degeneración baloniforme de los hepatocitos o fibrosis hepática. La EHNA, que es una forma más avanzada de HGNA, se caracteriza histológicamente por la esteatosis macrovesicular, la degeneración baloniforme de los hepatocitos y la fibrosis sinusoidal.

EPIDEMIOLOGÍA

La HGNA es una de las causas más frecuentes de elevación de las enzimas hepáticas y de hepatopatía crónica en el mundo occidental. Su incidencia en los adultos y los niños está aumentando rápidamente debido a la frecuencia cada vez mayor de la obesidad (cap. 207), la diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 216) y el síndrome metabólico. Su prevalencia es alta en ciertos grupos de pacientes; por ejemplo, casi el 80% de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y el 90% de los pacientes con obesidad mórbida presentan signos de HGNA en las pruebas de imagen. Se estima que casi un tercio de los adultos en los países occidentales presentan HGNA y aproximadamente el 5% de los adultos pueden sufrir una EHNA.⁷ Estos datos se comparan razonablemente bien con otros datos que indican que la prevalencia de la cirrosis relacionada con la HGNA es de aproximadamente el 2%. El riesgo de sufrir HGNA es superior en los hispanos y los caucásicos, mientras que su prevalencia es sorprendentemente baja en los afroamericanos.

BIOPATOLOGÍA

Los principales factores de riesgo de sufrir una HGNA son la obesidad, la diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 216), el síndrome metabólico y la dislipidemia (v. tabla 143-2). Otras comorbilidades asociadas con la HGNA son el síndrome del ovario poliquístico (cap. 222), el hipotiroidismo (cap. 213), el hipopituitarismo (cap. 211), hipogonadismo (cap. 221) y la apnea del sueño (cap. 377).

La resistencia a la insulina/hiperinsulinemia y las concentraciones excesivas de ácidos grasos no esterificados en el interior de los hepatocitos son dos defectos importantes que se observan en los pacientes con HGNA.⁸ La entrada excesiva de ácidos grasos no esterificados en los hepatocitos resulta en esteatosis macrovesicular, que es principalmente de localización centrilobulillar.

Además, los pacientes con HGNA presentan aumento de la lipogenia intrahepática *de novo*. Aunque los pacientes con HGNA esterifican energicamente los ácidos grasos libres en triglicéridos neutros, los ácidos grasos libres intrahepatocíticos son considerados los mediadores primarios de la lesión celular (lipotoxicidad). En el contexto de la esteatosis hepática, los factores que favorecen la lesión y la inflamación celular y la fibrosis son el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico, la apoptosis, las adipocitocinas y la activación de las células estrelladas. Las fuentes del estrés oxidativo son las mitocondrias y los microsomas. Las adipocitocinas que desempeñan un papel importante en la patogenia de la HGNA son la adiponectina y el TNF- α . Se desconoce por qué algunos pacientes con HGNA presentan EHNA, mientras que otros pacientes con un perfil de factores de riesgo comparable presentan únicamente una esteatosis simple. Existe una relación consistente e importante entre los polimorfismos genéticos *PNPLA3* y la gravedad de la esteatosis y otras características histológicas de la HGNA. Otros genes implicados son *GCKR*, *TM6SF2* y *MBOAT7*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HGNA a menudo es asintomática, pero en raras ocasiones puede cursar con fatiga y dolor en el hipocondrio derecho. En la exploración física puede existir hepatomegalia, eritema palmar (v. fig. 137-2) y nevos en araña. Si la enfermedad hepática se encuentra avanzada, será posible observar características de la insuficiencia hepática, como la ascitis, la encefalopatía y los vasos abdominales colaterales. La esteatosis hepática es benigna, con un riesgo mínimo de evolucionar a la cirrosis, mientras que la EHNA es progresiva y puede dar lugar a cirrosis (cap. 144) e insuficiencia hepática (cap. 145). La histología hepática empeorará hasta en el 20% de los pacientes con EHNA y evolucionará a la cirrosis en 10-15 años. Se cree que la obesidad grave, la edad avanzada y la diabetes son factores de riesgo de progresión de la enfermedad. La progresión de esta durante las fases iniciales puede identificarse únicamente mediante biopsias hepáticas repetidas, pero en las etapas avanzadas, los signos y síntomas de hipertensión portal (p. ej., vasos colaterales abdominales y recuento plaquetario bajo) indican el desarrollo de cirrosis. Los pacientes con cirrosis secundaria a la EHNA presentan riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular (cap. 186). Los pacientes con HGNA presentan riesgos metabólicos graves que les hacen más propensos a sufrir aterosclerosis, y la enfermedad de las arterias coronarias es la causa aislada más frecuente de muerte en los pacientes con HGNA.

DIAGNÓSTICO

La HGNA suele sospecharse cuando las concentraciones de aminotransferasas se encuentran elevadas en un paciente asintomático que presenta factores de riesgo metabólicos (obesidad, diabetes y síndrome metabólico) o cuando en las pruebas de imagen hepáticas (ecografía, TC o RM) obtenidas por otro motivo se observa infiltración grasa (fig. 143-2).⁹ El diagnóstico de HGNA precisa que no existan antecedentes de consumo excesivo de alcohol, pasado o presente, ni exposición a fármacos esteatógenos ni signos de otras causas de enfermedad hepática, como hepatitis viral B o C. La elevación de las concentraciones de aminotransferasas, aunque frecuente, no es necesaria para el diagnóstico de HGNA. A diferencia de la hepatopatía alcohólica, las concentraciones de ALT son más elevadas que las de AST, pero raramente superan las 250 UI/l. Por lo general, las concentraciones de AST y ALT carecen de importancia diagnóstica o pronóstica. La hiperferritinemia leve es frecuente y no debe confundirse con la hemocromatosis hereditaria (cap. 201). De modo similar, la positividad baja de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso) no es infrecuente y no debe confundirse con una enfermedad hepática autoinmunitaria (cap. 140). Como la esteatosis es frecuente en los pacientes con la enfermedad de Wilson (cap. 200), la concentración de ceruloplasmina se debe determinar como parte del estudio diagnóstico en personas con menos de 45 años.

La presencia de un hígado graso en el estudio ecográfico posee un valor predictivo positivo de solo el 77% y un valor predictivo negativo de solo el 67% cuando se compara con la biopsia hepática. La resonancia magnética del abdomen es más exacta, pero su alto costo limita su utilidad en la práctica habitual. Como ninguna de estas pruebas de imagen distingue la esteatosis simple de la EHNA ni detecta la cirrosis hasta que la fibrosis hepática ha causado nódulos hepáticos o hipertensión portal manifiesta, se precisa la biopsia hepática para establecer la presencia de EHNA o de cirrosis. Las indicaciones más frecuentes de la biopsia hepática percutánea entre pacientes con HGNA son la elevación persistente de las aminotransferasas, la imposibilidad de descartar una causa concurrente o alternativa (p. ej., sobrecarga de hierro o hepatopatía autoinmunitaria) y la sospecha clínica de EHNA y fibrosis avanzada. En la EHNA, el análisis histológico del hígado revela esteatosis, inflamación, degeneración abalonada y fibrosis (fig. 143-3).¹⁰

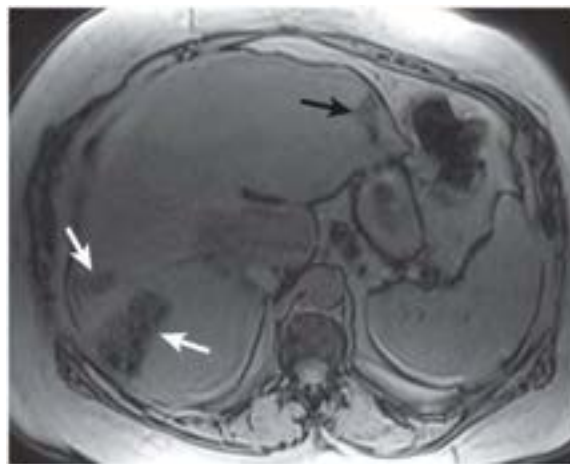


FIGURA 143-2. Resonancia magnética de una hepatopatía crónica correspondiente a una hepatopatía grasa no alcohólica. Las imágenes fuera de fase potenciadas en T1 muestran infiltración grasa de diferentes morfologías en el lóbulo derecho (flechas blancas) y en el lóbulo izquierdo (flecha negra). (Por cortesía del profesor Kumar Sandrasegaran, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Ind.)

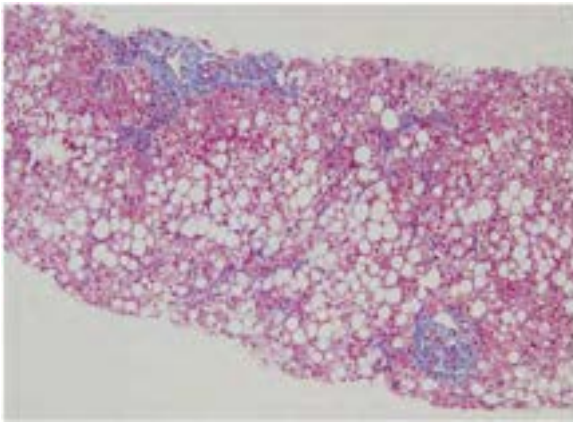


FIGURA 143-3. Biopsia hepática de un caso de esteatohepatitis no alcohólica en la que se observa aumento de la grasa y cirrosis incipiente. (Por cortesía de la red ASH Clinical Research.)

Sin embargo, los datos histológicos aislados no permiten separar de manera fiable la EHNA de la hepatitis alcohólica, puesto que estas dos entidades muestran rasgos microscópicos llamativamente similares. La elastografía transitoria controlada por vibración, que se puede realizar ahora en el lugar de atención, proporciona una estimación de la fibrosis hepática en la HGNA en la práctica clínica.¹¹

TRATAMIENTO

Tto

La modificación del estilo de vida con restricciones dietéticas y ejercicio regular es el método terapéutico de primera elección para la HGNA.¹² El adelgazamiento, una dieta baja en azúcares libres y el aumento del ejercicio físico reducen la grasa hepática, mejoran el control de la glucosa y la sensibilidad a la insulina y pueden mejorar los rasgos histopatológicos. Por lo general se recomienda que los pacientes con HGNA pierdan un 10% de su peso corporal de modo gradual, aunque este objetivo sea difícil de lograr. Si se dispone de los recursos necesarios, el abordaje multidisciplinar con tratamiento conductual, consejos dietéticos y control por un nutricionista profesional y un experto en ejercicio es más exitoso que el abordaje farmacológico (cap. 207).

Las opciones de farmacoterapia¹³ comprenden la vitamina E (800 UI de α -tocoferol administradas cada día durante 2 años), que mejora las enzimas hepáticas y los hallazgos histológicos de forma significativa en la EHNA y la HGNA. Las estatinas (p. ej., atorvastatina, 20 mg al día) con o sin vitaminas C y E pueden mejorar los resultados de las pruebas hepáticas y reducir la HGNA posterior. La liraglutida (un agonista del péptido 1 afin al glucagón en dosis de 1,8 mg al día por vía subcutánea) puede fomentar una remisión histológica segura de la EHNA, pero aún no se ha evaluado en estudios a largo plazo.

Las tiazolidinedionas sensibilizadoras de la insulina (pioglitazona y rosiglitazona) mejoran la esteatosis, la inflamación, la degeneración ablonada y quizá la fibrosis, pero con el efecto secundario de un incremento del peso corporal de casi 5 kg en promedio. Por desgracia, este aumento de peso, frecuente con las tiazolidinedionas, puede anular los beneficios histológicos que aportan.

Los suplementos de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 han ofrecido resultados prometedores en pequeños estudios controlados. El tratamiento con pentoxifilina (400 mg tres veces al día) puede mejorar las enzimas hepáticas y los hallazgos histológicos del hígado en personas con EHNA.

El ácido obeticolico (un agonista de FXR), el elafibranor (un agonista de PPAR α/γ), el cenicriviroc (un antagonista combinado de CCR2 y CCR5) y el selonsertib (un inhibidor de la ASK-1) han proporcionado resultados prometedores en pequeños ensayos de adultos con EHNA y actualmente se están ensayando en estudios más amplios. En un estudio de prueba del concepto sobre adultos con EHNA, se ha comunicado que un factor de crecimiento fibroblástico 19 (FGF19) obtenido por ingeniería molecular y administrado durante 12 semanas mejora de manera llamativa la grasa hepática.

Los pacientes con HGNA suelen presentar una dislipidemia que aumenta en exceso el riesgo de enfermedad arterial coronaria; esta dislipidemia (cap. 195) debe combatirse de forma radical con estatinas y otros hipolipidemiantes que se pueden administrar de manera segura a los pacientes con HGNA y EHNA. La cirugía bariátrica del intestino anterior mejora de manera significativa los signos histológicos y hepáticos de los sujetos con obesidad mórbida y EHNA u otras enfermedades metabólicas importantes asociadas, pero el médico debe descartar la presencia de hipertensión portal antes de ofrecer este tipo de cirugía. El trasplante hepático puede realizarse en pacientes con cirrosis descompensada debido a EHNA seleccionados cuidadosamente (cap. 145), pero la recurrencia durante el período postrasplante es frecuente.¹⁵

PREVENCIÓN

Las medidas para evitar la HGNA consisten en mantener un peso corporal óptimo, realizar ejercicio de modo regular y tratar las comorbilidades metabólicas asociadas, como la diabetes y la dislipidemia. Evitar el consumo de grasas saturadas, la ingesta de cantidades elevadas de fructosa y el consumo de alcohol puede reducir el desarrollo de una HGNA.

PRONÓSTICO

La esteatosis aislada suele ser benigna, mientras que la esteatohepatitis a menudo es progresiva. La fibrosis hepática en la biopsia también se asocia de manera independiente a insuficiencia hepática y mortalidad a largo plazo.¹⁶ Un tercio de los pacientes con HGNA pueden presentar remisión en un plazo de 7 años, casi siempre como consecuencia de un adelgazamiento moderado. Sin embargo, los datos acerca del riesgo y los factores de riesgo de progresión de la HGNA y la EHNA a la cirrosis y la insuficiencia hepática son escasos.

Como la HGNA a menudo coexiste con uno o más componentes del síndrome metabólico, su presencia se acompaña de un pronóstico general a largo plazo reservado. Las complicaciones a largo plazo en los pacientes con esteatosis simple se deben generalmente a las enfermedades cardiovasculares y la aterosclerosis, y no a la insuficiencia hepática (cap. 145).¹⁷

Los pacientes con EHNA también presentan riesgo de evolucionar a la insuficiencia hepática y desarrollar un cáncer hepático (cap. 186), además del riesgo significativamente superior de sufrir enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, de los pacientes con EHNA en la biopsia inicial, un tercio o más desarrollan fibrosis progresiva a lo largo de un intervalo medio de seguimiento de alrededor de 5 años. Los factores predictivos de progresión son la edad avanzada, la diabetes y la presencia de balonización y fibrosis en la biopsia hepática. En EE. UU., la HGNA ocupa ahora el segundo lugar, detrás de la hepatitis C, como motivo de inclusión en la lista de trasplantes de hígado.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Lee YS, Kim HJ, Kim JH, et al. Treatment of severe alcoholic hepatitis with corticosteroid, pentoxifylline, or dual therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51:364-377.
- A2. Pavlov CS, Varganova DL, Casazza G, et al. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD001511.
- A3. Singh S, Murad MH, Chandar AK, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015;149:958-970.
- A4. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, et al. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:845-854.
- A5. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, et al. Corticosteroids reduce risk of death within 28 days for patients with severe alcoholic hepatitis, compared with pentoxifylline or placebo—a meta-analysis of individual data from controlled trials. *Gastroenterology.* 2018;155:458-468.
- A6. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1033-1041.
- A7. Kenneally S, Sier JH, Moore JB. Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4:1-12.
- A8. Schwimmer JB, Ugalde-Nicalo P, Welsh JA, et al. Effect of a low free sugar diet vs usual diet on non-alcoholic fatty liver disease in adolescent boys: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321:256-265.
- A9. Sato K, Goshu M, Yamamoto T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition.* 2015;31:923-930.
- A10. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2015;47:4-11.
- A11. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387:679-690.
- A12. Dong Y, Lv Q, Li S, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41:284-295.
- A13. He L, Liu X, Wang L, et al. Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:1-9.
- A14. He XX, Wu XL, Chen RP, et al. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2016;11:1-22.
- A15. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:956-965.
- A16. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology.* 2016;150:1147-1159.
- A17. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology.* 2018;67:1754-1767.
- A18. Harrison SA, Rinella ME, Abdelmalek MF, et al. NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;391:1174-1185.
- A19. Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet.* 2019;392:2705-2717.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

LA CIRROSIS Y SUS SECUELAS

GUADALUPE GARCIA-TSAO

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La cirrosis, que puede ser el estadio final de cualquier tipo de enfermedad crónica del hígado, es un proceso difuso, caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura normal en un conjunto de nódulos estructuralmente anómalos (fig. 144-1). Estos nódulos «regenerativos» carecen de una organización lobular normal y están rodeados de tejido fibroso. El proceso afecta a todo el hígado y normalmente se considera irreversible. Aunque desde el punto de vista histológico la cirrosis es un diagnóstico de «todo o nada», clínicamente puede clasificarse en función de su estado como compensada o descompensada. Esta última se define en función de la presencia de ascitis, hemorragia varicosa, encefalopatía o ictericia, que son complicaciones debidas a las dos principales consecuencias de la cirrosis: la hipertensión portal y la insuficiencia hepática.

EPIDEMIOLOGÍA

Debido a que muchos pacientes con cirrosis son asintomáticos hasta que se produce la descompensación, la prevalencia y la incidencia reales de la cirrosis en la población son difíciles de valorar. La prevalencia de la hepatopatía crónica o de la cirrosis a nivel mundial se calcula que puede ser de 100 casos (con un rango comprendido entre 25 y 400) por cada 100.000 personas, aunque varía dentro de amplios márgenes en función del país o la región geográfica.

La cirrosis es una importante causa de morbilidad y mortalidad, tanto a nivel mundial como en EE. UU. Según la Organización Mundial de la Salud, unas 800.000 personas mueren anualmente de cirrosis. En EE. UU., la cirrosis es responsable de unas 32.000

mueres al año, con una tasa de mortalidad de 10,3 por cada 100.000 personas, lo que la convierte en la 12.^a causa de muerte a nivel global. Es importante destacar a este respecto que, en EE. UU., la hepatopatía crónica y la cirrosis constituyen la sexta causa de muerte en personas de 25 a 44 años y la quinta entre las de 45 a 64 años. Dado que la enfermedad hepática crónica afecta a la población en sus años de vida más productivos, el cuadro tiene un efecto significativo en la economía, como consecuencia de las muertes prematuras, la enfermedad y la discapacidad que origina.

Cualquier hepatopatía crónica puede evolucionar a cirrosis (tabla 144-1). La hepatitis C viral crónica y la hepatopatía alcohólica son las causas más frecuentes de cirrosis, seguidas de la esteatohepatitis no alcohólica y la hepatitis B crónica (caps. 140 y 143). Hay otras causas de cirrosis, entre las que se cuentan hepatopatías colestásicas y autoinmunitarias, como la colangitis biliar primaria (cap. 146), la colangitis esclerosante primaria (cap. 146), la hepatitis autoinmunitaria (cap. 140) y enfermedades metabólicas, como la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de α_1 -antitripsina (cap. 137). Una vez que todas las causas potenciales se han investigado y descartado, la cirrosis se considera «criptógena». Actualmente se considera que numerosos casos de cirrosis criptógena se asocian a esteatohepatitis no alcohólica (cap. 143).

BIOPATOLOGÍA

Fibrosis hepática y cirrosis

La característica patógena que subyace a la fibrosis y la cirrosis hepática es la activación de las células estrelladas del hígado. Dichas células, conocidas como *células de Ito* o *perisinusoidales*, se localizan en el espacio de Disse, entre los hepatocitos y las vénulas endoteliales sinusoidales. Normalmente, las células estrelladas hepáticas son quiescentes y actúan como la principal localización de reserva de retinoides (vitamina A). Como respuesta a la lesión, las células estrelladas pierden sus depósitos de vitamina A, proliferan, desarrollan un retículo endoplásmico rugoso prominente y secretan matriz extracelular (colágenos de tipo I y III, proteoglicanos sulfatados y glucoproteínas). Además, se convierten en miofibroblastos hepáticos contráctiles.

A diferencia de otros capilares, los sinusoides hepáticos carecen de membrana basal. Las células endoteliales sinusoidales presentan ellas mismas grandes fenestraciones (100-200 nm de diámetro) que permiten el paso de moléculas de gran tamaño, con pesos

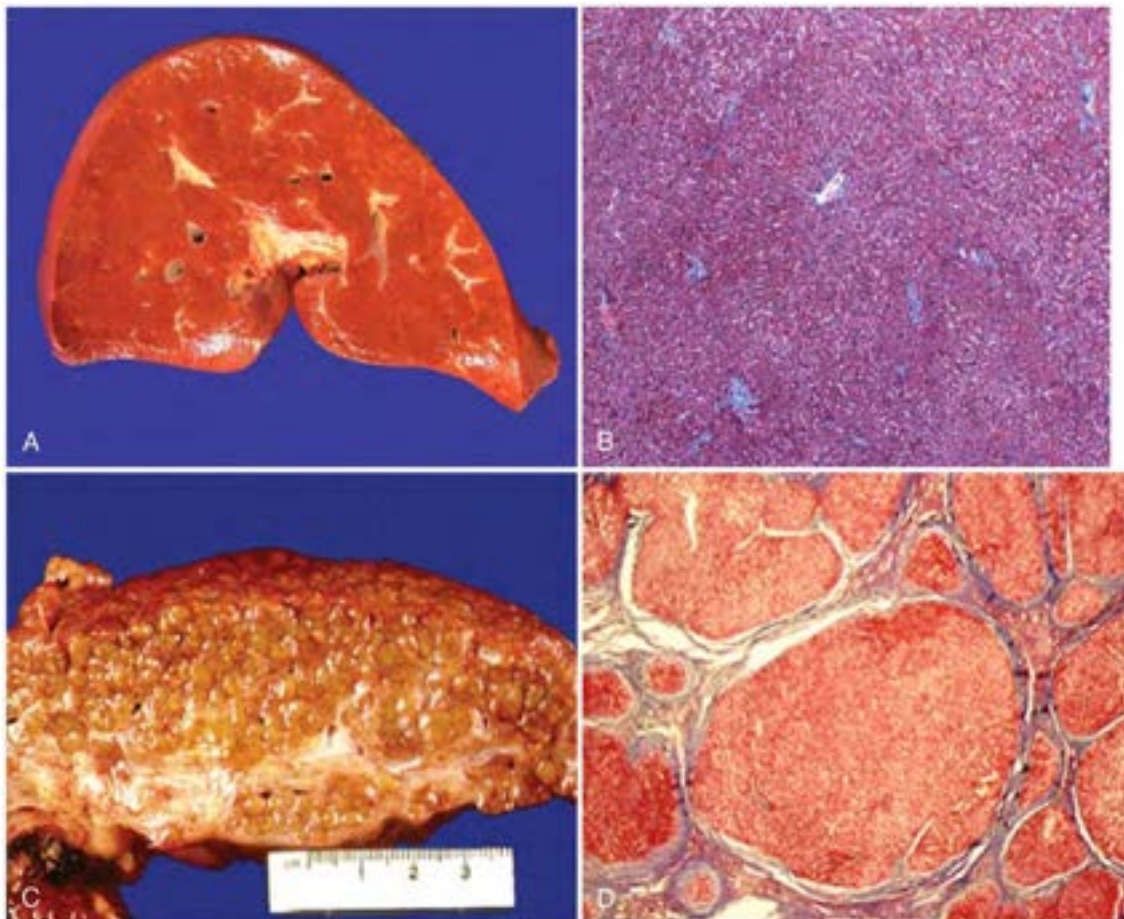


FIGURA 144-1. Imágenes macroscópica y microscópica de un hígado normal y uno cirrótico. A. Imagen macroscópica de un hígado normal con superficie lisa y textura homogénea. B. Microscópicamente, los sinusoides hepáticos están organizados y las estructuras vasculares presentan una distribución normal. C. Imagen microscópica de un hígado cirrótico. El hígado presenta una coloración pardo-anaranjada con superficie irregular y textura nodular. D. Microscópicamente, la arquitectura está desorganizada y hay nódulos regenerativos rodeados de tejido fibroso.

moleculares de hasta 250.000 Da. Como sucede en la cirrosis, el depósito de colágeno en el espacio de Disse da lugar a la defenestración de las células endoteliales sinusoidales («capilarización» de los sinusoides), alterando el intercambio entre el plasma y los hepatocitos, y dando lugar a una disminución del diámetro sinusoidal, posteriormente exacerbada por la contracción de las células estrelladas.

Complicaciones de la cirrosis

Las dos principales consecuencias de la cirrosis son la hipertensión portal, con el consiguiente estado circulatorio hiperdinámico, y la insuficiencia hepática (fig. 144-2). El desarrollo de varices y ascitis es una consecuencia directa de la hipertensión portal y el estado circulatorio hiperdinámico, mientras que la ictericia se desarrolla debido a la incapacidad del hígado para excretar bilirrubina (por la insuficiencia hepática). La encefalopatía deriva en cambio tanto de la hipertensión como de la insuficiencia. Por su parte, la ascitis puede verse complicada por infección, que en este caso de denomina *peritonitis bacteriana espontánea*, y por insuficiencia renal funcional, a la que se designa como *síndrome hepatorenal*.

Hipertensión portal y estado circulatorio hiperdinámico

En la cirrosis, la hipertensión portal es consecuencia tanto de un aumento de la resistencia al flujo portal como de un incremento del flujo de entrada venoso portal. El meca-

nismo inicial es el aumento de la resistencia vascular sinusoidal (fig. 144-3) secundario a: 1) depósito de tejido fibroso y subsiguiente compresión por parte de los nódulos regenerativos (componente fijo), que, en teoría, podría responder a los antifibróticos y mejorar si remitiera el proceso etiológico de base, y 2) vasoconstricción activa (componente funcional), que es sensible a la acción de vasodilatadores como el nitroprusiato y que es causado por una deficiencia en el óxido nítrico (NO) intrahepático, así como por la actividad intensificada de los vasoconstrictores.

Al inicio del desarrollo de la hipertensión portal, el bazo aumenta de tamaño y secuestra plaquetas y otras células sanguíneas, dando lugar al consiguiente hiperesplenismo. Por otra parte, los vasos que normalmente drenan al sistema portal, como la vena coronaria, invierten el sentido del flujo y derivan la sangre del sistema portal a la circulación sistémica. Estas colaterales portosistémicas son insuficientes para descomprimir el sistema venoso portal y ofrecen una resistencia adicional al flujo portal. A medida que se desarrollan las ramas colaterales, un aumento del flujo de entrada portal, que produce vasodilatación esplácnica, mantiene el estado de hipertensión portal. La vasodilatación arteriolar esplácnica es, a su vez, secundaria a un aumento de la producción de NO. Así pues, la paradoja de la hipertensión portal consiste en que una deficiencia de NO en la vasculatura intrahepática da lugar a vasoconstricción y aumento de la resistencia, en tanto que la sobreproducción de NO en la circulación extrahepática induce vasodilatación e incremento del flujo portal.

Además de la vasodilatación esplácnica, hay también vasodilatación sistémica que, al causar una reducción efectiva del volumen sanguíneo arterial, desencadena la activación de sistemas neurohumorales (sistema renina-angiotensina-aldosterona), retención de sodio, expansión del volumen plasmático y desarrollo de estado circulatorio hiperdinámico. Dicho estado hiperdinámico mantiene la hipertensión portal, dando lugar a la formación y crecimiento de varices, y desempeña, además, una función destacada en el desarrollo de otras complicaciones de la cirrosis.

Varices y hemorragia varicosa

La complicación de la cirrosis que es consecuencia más directa de la hipertensión portal es el desarrollo de colaterales portosistémicas, las más importantes de las cuales son

TABLA 144-1 CAUSAS DE CIRROSIS

PRINCIPALES FACTORES CAUSANTES DE CIRROSIS
Hepatitis C crónica
Hepatopatía alcohólica
Enfermedad de hígado graso no alcohólica
Hepatitis B crónica
OTRAS CAUSAS DE CIRROSIS (< 2% DE TODOS LOS CASOS)
Enfermedades hepáticas colestásicas y autoinmunitarias
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Hepatitis autoinmunitaria
Obstrucción biliar intrahepática o extrahepática
Obstrucción mecánica
Atresia biliar
Fibrosis quística
Trastornos metabólicos
Hemocromatosis
Enfermedad de Wilson
Deficiencia de α_1 -antitripsina
Enfermedades de almacenamiento de glucógeno
Abetalipoproteinemia
Porfiria
Obstrucción del flujo de salida venoso hepático
Síndrome de Budd-Chiari
Enfermedad venooclusiva
Insuficiencia cardíaca derecha
Fármacos y toxinas
Derivación intestinal
Cirrosis infantil de India

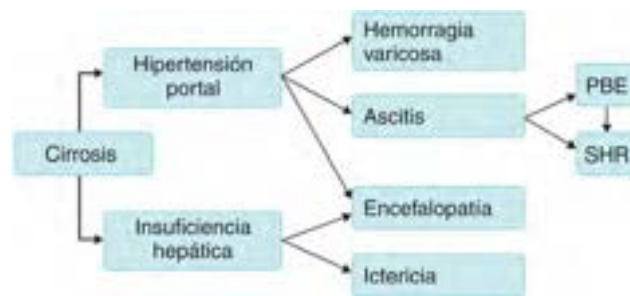


FIGURA 144-2. Complicaciones de las cirrosis derivadas de la hipertensión portal o de la insuficiencia hepática. Las varices y la hemorragia varicosa son consecuencia directa de la hipertensión portal. La ascitis es consecuencia de la hipertensión portal sinusoidal y puede complicarse por infección (peritonitis bacteriana espontánea [PBE]) o por disfunción renal (síndrome hepatorenal [SHR]). La encefalopatía hepática es debida a derivación portosistémica (es decir, a hipertensión portal) e insuficiencia hepática. La ictericia solo es consecuencia de insuficiencia hepática.

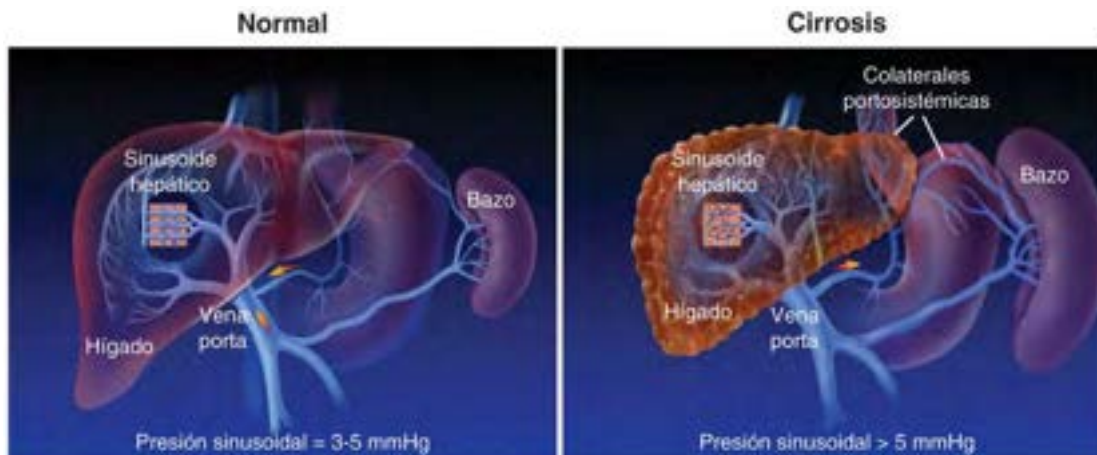


FIGURA 144-3. La presión sinusoidal hepática aumenta en la cirrosis. La vasculatura intrahepática del hígado sano (izquierda) es distensible y el gradiente de presión en las venas hepáticas, una medida de la presión sinusoidal, alcanza 5 mmHg o menos. La arquitectura sinusoidal se distorsiona en el hígado cirrótico (derecha) por los nódulos regenerativos y la fibrosis que aumentan la resistencia intrahepática y generan hipertensión portal, esplenomegalia y colaterales portosistémicas; el gradiente de presión en las venas hepáticas excede de 5 mmHg. Las complicaciones de la cirrosis aparecen cuando este gradiente aumenta por encima de 10 a 12 mmHg.

aquellas que se establecen por dilatación de las venas coronarias y gástricas, y que forman varices gastroesofágicas. La formación inicial de las colaterales esofágicas depende de una presión portal umbral, establecida clínicamente por un gradiente de presión venosa hepática de 10-12 mmHg, por debajo del cual las varices no se originan.

El desarrollo del estado circulatorio hiperdinámico da lugar a posterior dilatación y crecimiento de varices y, en última instancia, a su ruptura, con la correspondiente hemorragia varicosa, una de las más temidas complicaciones de la hipertensión portal. La tensión en una variz determina la posible ruptura de la misma y es directamente proporcional a su diámetro y a la presión intravaricosa, e inversamente proporcional al espesor de la pared de la variz.

Ascitis y síndrome hepatorenal

En la cirrosis, la ascitis (acumulación de líquido intraperitoneal) es secundaria a hipertensión sinusoidal y retención de sodio. La cirrosis produce hipertensión sinusoidal por bloqueo del flujo venoso hepático de salida, tanto anatómicamente, por fibrosis y desarrollo de nódulos regenerativos, como funcionalmente, por aumento del tono vascular postsinusoidal. De forma similar a lo que sucede en la formación de las varices gastroesofágicas, es necesario un umbral de gradiente de presión venosa hepática de 12 mmHg para la formación de la ascitis. Además, la retención de sodio da lugar a repleción del volumen intravascular y permite la generación continuada de ascitis. La retención de sodio es consecuencia de la vasodilatación que es en su mayor parte debida al aumento de la producción de NO, ya que la inhibición de dicho NO en animales de experimentación incrementa la excreción urinaria de sodio, reduce los niveles plasmáticos de aldosterona y reduce la ascitis. Con la progresión de la cirrosis y la hipertensión portal, la vasodilatación se hace más pronunciada, con la consiguiente activación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y nervioso simpático, lo que da, a su vez, lugar a una mayor retención de sodio (ascitis refractaria), a retención de agua (hiponatremia) y a vasoconstricción renal (síndrome hepatorenal).

Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea, que es una infección del líquido ascítico, se da en ausencia de perforación de una víscera hueca o en un foco inflamatorio abdominal, como sucede en caso de absceso, pancreatitis aguda o colecistitis. La translocación bacteriana, o migración de las bacterias de la luz intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos y otras localizaciones extraintestinales, es el principal mecanismo implicado en la peritonitis bacteriana espontánea. El deterioro de las defensas inmunitarias locales y sistémicas es un elemento destacado en el favorecimiento de la translocación bacteriana y, junto con la derivación de la sangre de las células de Kupffer hepáticas a través de las colaterales portosistémicas, hace que la bacteriemia transitoria sea más prolongada, con la consiguiente colonización del líquido ascítico. La peritonitis bacteriana espontánea se registra en pacientes con mecanismos de defensa contra la ascitis deteriorados, como sucede en el caso de un bajo nivel de complemento en el líquido ascítico. Otro factor que promueve la translocación bacteriana en la cirrosis es el sobrecrecimiento bacteriano intestinal atribuido a una reducción de la motilidad intestinal y del tiempo de tránsito intestinal. Las infecciones, en especial por bacterias gramnegativas, pueden precipitar una disfunción renal por empeoramiento del estado circulatorio hiperdinámico.

Encefalopatía

La encefalopatía hepática es una disfunción encefálica causada por insuficiencia hepática, derivación portosistémica o ambas.¹ El amoníaco, una toxina que es normalmente eliminada por el hígado, desempeña un papel clave en su patogenia. En la cirrosis, el amoníaco se acumula en la circulación sistémica por la derivación de sangre a través de las colaterales portosistémicas y por la disminución del metabolismo hepático (es decir, por la insuficiencia hepática). La presencia de grandes cantidades de amoníaco en el cerebro daña las células cerebrales de soporte, o astrocitos, y origina los cambios estructurales característicos de la encefalopatía (astrocitos tipo II del Alzheimer). El amoníaco induce una regulación al alza de los receptores benzodiazepínicos de tipo periférico de los astrocitos, los estimuladores más potentes de la producción de neuroesteroides. Estos son, por su parte, los principales moduladores del ácido γ -aminobutírico, que induce depresión cortical y encefalopatía hepática. Otras toxinas, como el manganeso, también se acumulan en el cerebro, particularmente en el globo pálido, donde causan deterioro de la función motora. En la patogenia de la encefalopatía también pueden estar implicadas otras toxinas, aún no descubiertas.

Ictericia

La ictericia (cap. 138) en la cirrosis es reflejo de la incapacidad del hígado para excretar bilirrubina y es por tanto una de las consecuencias de la insuficiencia hepática. No obstante, en enfermedades colestásicas que dan lugar a cirrosis (como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante o el síndrome del conducto biliar evanescente), la ictericia se relaciona más probablemente con una lesión de tipo biliar que con insuficiencia hepática. Otros indicadores de insuficiencia hepática, como la presencia de encefalopatía o la prolongación del índice normalizado internacional, ayudan a establecer el desencadenante más probable de la hiperbilirrubinemia (cap. 138).

Complicaciones cardiopulmonares

El estado circulatorio hiperdinámico determina en última instancia una insuficiencia cardíaca por baja resistencia periférica, con disminución de la utilización periférica de oxígeno, una complicación que se ha denominado *miocardiopatía rírrica*. La vasodilatación a nivel de la circulación pulmonar produce hipoxemia arterial, el signo patognomónico del síndrome hepatopulmonar. Los capilares pulmonares normales presentan un diámetro de 8 μ m y los eritrocitos (de algo menos de 8 μ m) pasan a través de ellos célula a célula, facilitando así la oxigenación. En el *síndrome hepatopulmonar*, los capilares pulmonares se dilatan hasta un diámetro de 500 μ m, por lo que el paso de los eritrocitos por los capilares pulmonares puede producirse con múltiples células a la vez. Como consecuencia de ello, numerosos eritrocitos no se oxigenan, lo que es causa del equivalente a una derivación de izquierda a derecha.

Por su parte, la *hipertensión portopulmonar* se registra cuando el lecho pulmonar queda expuesto a sustancias vasoconstrictoras que pueden ser producidas en la circulación esplácnica y derivar al metabolismo en el hígado. El resultado de ello es la hipertensión pulmonar reversible. Sin embargo, dado que estos factores dan lugar a proliferación endotelial, vasoconstricción, trombosis *in situ* y obstrucción de los vasos, es posible que el proceso determine una hipertensión pulmonar irreversible.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la cirrosis varían dentro de amplios márgenes, dependiendo del estadio de la enfermedad, y pueden ir desde cuadros asintomáticos sin signos de hepatopatía crónica a casos de pacientes con confusión, ictericia, atrofia muscular y ascitis. La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una fase inicial, llamada de cirrosis *compensada*, seguida de una fase de progresión rápida en la que se desarrollan complicaciones de la hipertensión portal o la disfunción hepática (o ambas), denominada de cirrosis *descompensada* (fig. 144-4).² En la fase compensada, la función de síntesis del hígado suele preservarse y la presión portal, aunque elevada, no llega al umbral necesario para la aparición de varices o ascitis. A medida que la enfermedad progresa, la presión portal aumenta y la función hepática se deteriora, con el consiguiente desarrollo de ascitis, hemorragia gastrointestinal (GI) hipertensiva portal, encefalopatía e ictericia.³ La presentación de cualquiera de estas complicaciones clínicamente detectables caracteriza la transición de la fase compensada a la descompensada. La progresión a la muerte del paciente puede verse acelerada por el desarrollo de otras complicaciones, tales como hemorragia GI recurrente, deterioro renal (ascitis refractaria, síndrome hepatorenal), síndrome hepatopulmonar y sepsis (peritonitis bacteriana espontánea). El desarrollo de carcinoma hepatocelular (cap. 186) puede acelerar la evolución de la enfermedad en cualquiera de sus fases (v. fig. 144-4). La transición de un estadio compensado a uno descompensado se da a una velocidad del 5-7% al año. El tiempo medio de descompensación, o aquel en el que la mitad de los pacientes con cirrosis compensada pasan a padecer un cuadro descompensado, es de unos 6 años.

Cirrosis compensada

En esta fase, la cirrosis es en la mayoría de los casos asintomática y se diagnostica durante la valoración de una hepatopatía crónica, o accidentalmente, durante la realización de rutina de un examen físico, un análisis bioquímico o pruebas de imagen debidas a otros motivos, o bien durante una endoscopia en la que se observan varices gastroesofágicas o durante una cirugía abdominal en la que se detecta un hígado nodular. Los únicos síntomas son muchas veces fatiga inespecífica, pérdida de peso, disminución de la

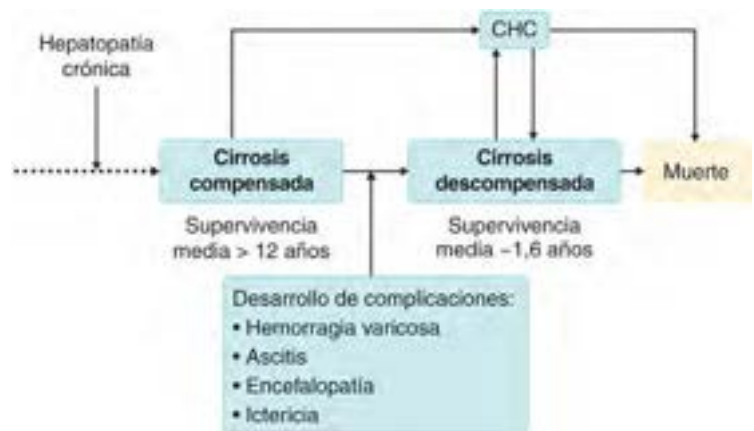


FIGURA 144-4. Evolución natural de la cirrosis. Cualquier enfermedad hepática crónica puede derivar en cirrosis. Inicialmente, esta será compensada (supervivencia media > 12 años), pero una vez que se desarrollan complicaciones (ascitis, hemorragia varicosa, encefalopatía, ictericia), el proceso se hace descompensado (supervivencia media de 1,6 años). El carcinoma hepatocelular (CHC) puede aparecer en cualquier fase y precipitar la descompensación y la muerte.

masa muscular, disminución del deseo sexual o trastornos del sueño. En torno al 40% de los pacientes con cirrosis compensada presentan varices esofágicas. Las varices gastroesofágicas no sangrantes son asintomáticas y su presencia (sin hemorragia) no denota descompensación.

Cirrosis descompensada

En esta fase hay ya signos de descompensación, tales como ascitis, hemorragia varicosa, ictericia, encefalopatía hepática o cualquier combinación de ellas. La ascitis, que es el signo más habitual de descompensación, está presente en el 80% de los casos de cirrosis descompensada.

Hemorragia varicosa

Las varices gastroesofágicas aparecen en aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis de diagnóstico reciente. La prevalencia de las varices se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y oscila entre el 40% de los pacientes cirróticos del grupo A de Child (tabla 144-2) y el 85% registrado en los del grupo C de Child.

Tanto el desarrollo de varices como el crecimiento de varices pequeñas se producen a una velocidad del 7-8% al año. La incidencia de una pequeña hemorragia varicosa en pacientes con varices pequeñas es de cerca del 5% anual, mientras que en las medianas y grandes la incidencia se aproxima al 15% al año. Las varices grandes, la hepatopatía grave y la presencia de marcas rojas en las varices son factores predictivos independientes de la hemorragia varicosa. La hemorragia por varices gastroesofágicas puede manifestarse con hematemesis patente, melena o ambas (cap. 126).

Ascitis e hiponatremia

La ascitis es la causa más frecuente de descompensación de la cirrosis y evoluciona a una velocidad del 7-10% al año. Los síntomas más frecuentes asociados a la ascitis son aumento del perímetro abdominal, referido a menudo por el paciente como presión del cinturón o las prendas de vestir en la cintura, y ganancia de peso reciente. Cuando está presente en cantidades escasas o moderadas, la ascitis puede identificarse en la exploración por la presencia de abombamiento y matidez de los costados y matidez móvil (cap. 137).

La hiponatremia, que se define como una concentración sérica de sodio inferior a 130 mEq/l (cap. 108), está presente en una cuarta parte de los enfermos con cirrosis y ascitis. Sin embargo, los enfermos cirróticos no suelen manifestar síntomas neurológicos importantes de hiponatremia, probablemente porque esta suele establecerse de forma gradual. De cualquier modo, la hiponatremia es un marcador de la gravedad de la cirrosis y se asocia a una peor calidad de vida y a la aparición de encefalopatía hepática.

El síndrome hepatorenal es un tipo de alteración prerrenal del riñón de los pacientes con cirrosis y ascitis.⁴ Representa el extremo del espectro de las anomalías causantes de la ascitis cirrótica y es el resultado de la vasodilatación periférica máxima, así como

de la activación máxima de las hormonas causantes de la retención hidrosalina y de la intensa vasoconstricción de las arterias renales. Pueden diferenciarse dos tipos de síndrome hepatorenal, en función de sus características clínicas y su pronóstico. El síndrome hepatorenal de tipo 1 consiste en una nefropatía aguda en la que se registra una elevación del nivel sérico de creatinina en un período de 2 semanas. El síndrome hepatorenal de tipo 2 presenta una progresión más lenta y se asocia a ascitis refractaria a los diuréticos. Los pacientes con síndrome hepatorenal suelen presentar una ascitis tensa, que responde mal a los diuréticos, aunque no hay signos ni síntomas específicos que tipifiquen esta patología.

Peritonitis bacteriana espontánea

En torno a un tercio de los pacientes cirróticos son ingresados por infecciones bacterianas, o bien las contraen durante la hospitalización, siendo la más frecuente de ellas la peritonitis bacteriana espontánea. Los dos factores predictivos más importantes del desarrollo de una infección bacteriana son la gravedad de la hepatopatía y el ingreso por hemorragia GI. Las manifestaciones clínicas más usuales de la peritonitis bacteriana espontánea son fiebre, ictericia y dolor abdominal. En la exploración física son característicos la sensibilidad abdominal, con o sin rebote, el íleo o ambos. Con todo, hasta un tercio de los enfermos con peritonitis bacteriana espontánea no manifiestan, al principio, ningún síntoma abdominal ni infeccioso,⁵ sino, más bien, encefalopatía, lesión renal aguda o signos de shock.

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática, que es la manifestación neuropsiquiátrica de la cirrosis, evoluciona a una velocidad del 2-3% al año. La encefalopatía hepática asociada a cirrosis presenta un desarrollo gradual y rara vez es mortal. Se manifiesta por un amplio espectro de anomalías neurológicas y psiquiátricas que oscilan desde alteraciones subclínicas hasta el coma. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por alteraciones de la conciencia y el comportamiento, que pueden ir desde inversión del patrón sueño-vigilia y olvidos frecuentes (grado 1) a confusión, comportamiento agresivo y desorientación (grado 2); a letargo y desorientación profunda (grado 3), o a coma (grado 4). En el examen físico, las primeras fases solo pueden percibirse temblores distales, aunque el signo característico de la encefalopatía hepática es la presencia de asterixis (cap. 145). Además, los pacientes aquejados de encefalopatía hepática presentan un olor dulzón característico en el aliento, al que se denomina *fetor hepático*.

Complicaciones pulmonares

El síndrome hepatopulmonar se asocia a disnea del ejercicio, que da lugar en ocasiones a una extrema debilidad. En el examen físico pueden apreciarse dedos en palillo de tambor, cianosis y arañas vasculares. El síndrome hepatopulmonar está presente en un porcentaje del 5-10% de los pacientes que están a la espera de un trasplante de hígado.

La hipertensión portopulmonar se manifiesta también con disnea por ejercicio, síncope y dolor torácico. En la exploración destacan un segundo ruido acentuado y un soplo ventricular izquierdo (cap. 75).

TABLA 144-2 LOS DOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE LA CIRROSIS MÁS UTILIZADOS

1. ESCALA DE CHILD-TURCOTTE-PUGH (CTP) (RANGO, 5-15)			
PARÁMETROS	PUNTOS ASIGNADOS		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Grado 1-2 (o fácil de tratar)	Grado 3-4 (o refractaria)
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado 1-2 (o inducida por un factor precipitante)	Grado 3-4 (o espontánea)
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Tiempo de protrombina (segundos > control) o INR	< 4 < 1,7	4-6 1,7-2,3	> 6 > 2,3
Clasificación CTP: Child A: puntuación de 5-6; Child B: puntuación de 7-9; Child C: puntuación de 10-15			
2. ESCALA DE MODELO PARA HEPATOPATÍAS TERMINALES (MELD) (RANGO, 6-40)			
$[0,957 \times \text{LN}(\text{creatinina en mg/dl}) + 0,378 \times \text{LN}(\text{bilirrubina en mg/dl}) + 1,12 \times \text{LN}(\text{INR}) + 0,643] \times 10$			
MELD-Na se calcula primero determinando la puntuación MELD tradicional (MELD ₍₀₎); si la puntuación MELD ₍₀₎ inicial es de 12 o mayor, la puntuación se corrige incorporando el valor sérico de sodio			
$[\text{MELD}_{(0)} + 1,32 \times (137 - \text{Na}) - [0,033 \times \text{MELD}_{(0)} \times (137 - \text{Na})]$			
INR, índice normalizado internacional; LN, logaritmo natural.			

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cirrosis ha de considerarse en cualquier paciente con hepatopatía crónica. Los pacientes asintomáticos con *cirrosis compensada* no siempre presentan los signos característicos de cirrosis, y la exploración física, así como las pruebas de laboratorio pueden resultar completamente normales. Para el diagnóstico suele precisarse la confirmación histológica mediante una biopsia hepática, que constituye la «referencia». Sin embargo, la biopsia es una técnica invasiva sujeta a error de muestreo y la presencia de cirrosis se confirma, a menudo, de forma incruenta a través de una combinación de los biomarcadores séricos, las técnicas de imagen y la medición de la rigidez hepática.

Examen físico

En el examen físico, los signos más importantes de cirrosis son atrofia muscular que afecta sobre todo a las regiones musculares bitemporales y a las eminencias tenar e hipotenar; angiomias en araña, en especial en el tronco, la cara y las extremidades superiores, y eritema palmar, que afecta también a las eminencias tenar e hipotenar y a las puntas de los dedos. Aunque la atrofia muscular es un marcador de insuficiencia hepática, los angiomas y el eritema palmar son marcadores de vasodilatación y circulación hiperdinámica. Los hombres pueden presentar pérdida de vello en el tórax y el abdomen, ginecomastia y atrofia testicular. Las Petequias y equimosis están presentes como consecuencia de una posible trombocitopenia o de un tiempo de protrombina prolongado. En la mayoría de los casos de cirrosis alcohólica se produce contractura de Dupuytren, que es un engrosamiento de la fascia palmar. Un signo patognomónico de cirrosis es el hallazgo en la exploración abdominal de un lóbulo hepático derecho pequeño, con un alcance de unos 7 cm a la percusión, y un lóbulo izquierdo palpable, nodular y de consistencia aumentada. En ocasiones también hay esplenomegalia, indicativa de hipertensión portal. La circulación colateral en la pared abdominal (*caput medusae*) también puede desarrollarse, como consecuencia de la

mencionada hipertensión portal. La ausencia de cualquiera de estos hallazgos físicos no descarta la posible cirrosis.

Pruebas de laboratorio

Los resultados de pruebas de laboratorio indicativas de cirrosis incluyen alteraciones de los niveles séricos, a veces mínimas, de albúmina o bilirrubina, o elevación del índice normalizado internacional. Los hallazgos de laboratorio más sensibles y específicos en lo que respecta a la indicación de cirrosis en el marco de una hepatopatía crónica es el recuento plaquetario bajo ($< 150.000/\mu\text{l}$), debido a la hipertensión portal y el hiperesplenismo. Otros marcadores séricos que con frecuencia están alterados son los niveles séricos de aspartato aminotransferasa, γ -glutamyltranspeptidasa, ácido hialurónico, α_2 -macroglobulina, haptoglobina, inhibidor tisular de la metaloproteína 1 y apolipoproteína A. Las combinaciones de estas pruebas han servido para predecir la presencia de cirrosis, pero no resultan tan precisas como los estudios de imagen.

Estudios de imagen

Las pruebas confirmatorias de imagen incluyen TC, ecografía y RM. Entre los hallazgos compatibles con cirrosis se cuentan perfil nodular del hígado, hígado pequeño, con o sin hipertrofia del lóbulo izquierdo o caudado, esplenomegalia y, sobre todo, identificación de vasos colaterales intraabdominales, indicativos de hipertensión portal (fig. 144-5). Conforme aumenta la fibrosis, el hígado se torna rígido y esta rigidez se puede determinar mediante ultrasonido (elastografía transitoria, visualización de la fuerza de radiación acústica de los impulsos) o resonancia magnética. La medición de la rigidez hepática, una técnica incruenta nueva, parece útil para el diagnóstico de la cirrosis y para la exclusión de su presencia. Estas pruebas se están difundiendo cada vez más, y los hallazgos característicos en estas pruebas de imagen, junto con un cuadro clínico compatible, son indicativos de la presencia de cirrosis. En tales casos, la biopsia hepática no es necesaria, a no ser que el grado de inflamación u otros rasgos requieran de ulterior investigación.

En la cirrosis descompensada, la detección de ascitis, hemorragia varicosa o encefalopatía en el marco de una hepatopatía crónica determina con seguridad el diagnóstico de cirrosis. En este caso tampoco es necesaria la biopsia hepática. Los pacientes con cirrosis descompensada a menudo presentan malnutrición, atrofia muscular más grave que en otras fases, arañas vasculares más numerosas e hipotensión y taquicardia, como consecuencia del estado circulatorio hiperdinámico.

Medición de la presión portal

Las mediciones directas de la presión portal requieren la realización de un cateterismo de la vena porta, resultan complejas y pueden dar lugar a complicaciones. El cateterismo de la vena hepática, con medición de la presión de enclavamiento y la presión libre, es el método más sencillo, seguro y reproducible y el más empleado para la medición indirecta de la presión portal. Las mediciones de presión portal se expresan en función del gradiente de presión de la vena hepática: se trata del gradiente entre la presión venosa hepática de enclavamiento, que es una medida de la presión sinusoidal, y la presión libre de la vena hepática o la vena cava inferior, que se emplea como punto de referencia cero interno. En un paciente con signos clínicos

de hipertensión portal (p. ej., varices), el gradiente de presión venosa hepática es útil para el diagnóstico diferencial de la causa de la hipertensión portal: será normal (3-5 mmHg) en causas prehepáticas, como la trombosis venosa portal (cap. 134) y en las intrahepáticas, excepto en las presinusoidales, como en la esquistosomiasis (cap. 334), pero será en cambio anómala (≥ 6 mmHg) en las causas sinusoidales de hipertensión portal, tales como la cirrosis, y en las causas postsinusoidales, como la enfermedad venooclusiva. En pacientes con cirrosis viral o alcohólica compensada, un gradiente de presión venosa hepática ≥ 10 mmHg (hipertensión portal «clínicamente significativa») permite predecir el desarrollo de descompensación. Su reducción mediante tratamiento farmacológico es un factor pronóstico positivo en pacientes de cirrosis. El gradiente de presión en las venas hepáticas superior a 20 mmHg predice, en casos de hemorragia por varices, la recidiva del sangrado y prelude, a veces, la muerte. Según algunos datos, el tratamiento guiado por monitorización de la presión de la vena hepática puede mejorar la supervivencia al prevenir un nuevo sangrado por varices. ■

Complicaciones de la cirrosis

Varices y hemorragia varicosa

La endoscopia GI superior (cap. 125) continúa siendo el principal método para diagnosticar varices y hemorragia varicosa. Las varices pueden ser pequeñas (venas rectas, mínimamente elevadas por encima de la superficie mucosa del esófago), medias (venas tortuosas que ocupan menos de un tercio de la luz del esófago) o grandes (que ocupan más de un tercio de la luz esofágica). El diagnóstico de hemorragia varicosa se establece cuando la esofagogastroduodenoscopia diagnóstica pone de manifiesto alguno de los elementos siguientes: hemorragia activa en una variz, signo de «pezón blanco» sobre una variz, coágulos sobre una de ellas o varices que no pueden presentar otra posible fuente de hemorragia.

Ascitis

La causa más común de ascitis es la cirrosis, que es responsable del 80% de los casos. La neoplasia maligna peritoneal (p. ej., metástasis peritoneal de un tumor GI o un cáncer de ovario), la insuficiencia cardíaca (cap. 52) y la tuberculosis peritoneal (caps. 308) son responsables en conjunto del 15% restante. El método inicial menos costoso e invasivo para confirmar la presencia de ascitis es la ecografía abdominal.

La paracentesis diagnóstica es un procedimiento seguro que ha de aplicarse a todos los pacientes con ascitis de desarrollo reciente, incluso a aquellos que padecen coagulopatías. La guía mediante ecografía debe emplearse en pacientes en los que la percusión no permite localizar la ascitis y en aquellos en los que un primer intento de paracentesis no permitió obtener líquido. En el líquido de los pacientes con ascitis de desarrollo reciente se han de evaluar la albúmina (con estimación simultánea de la albúmina sérica), las proteínas totales y el recuento de polimorfonucleares (PMN), y deben realizarse cultivos bacterianos y citología. El recuento de PMN y el cultivo bacteriano resultan útiles para descartar una posible infección (ya sea una peritonitis bacteriana espontánea o secundaria), mientras que la evaluación citológica es necesaria cuando se sospecha de carcinomatosis peritoneal. Dependiendo del entorno clínico, pueden realizarse otras pruebas adicionales con el líquido. Cabe citar entre ellas la determinación de los niveles de glucosa y lactato deshidrogenasa (cuando se sospeche de peritonitis bacteriana secundaria), frotis y cultivo de bacilos acidorresistentes (cuando se sospecha de tuberculosis peritoneal) y determinación del nivel de amilasa (si se sospecha de ascitis pancreática).

El gradiente de albúmina sérica-ascítica y los niveles de proteínas en el líquido de ascitis resultan también de utilidad para el diagnóstico de la ascitis (tabla 144-3). El mencionado gradiente se correlaciona con la presión sinusoidal y estará por consiguiente elevado ($> 1,1$ g/dl) en pacientes en los que la fuente de ascitis es el sinusoide hepático (p. ej., con ascitis por cirrosis o cardíaca). Los niveles de proteínas en el líquido ascítico son marcadores indirectos de la integridad de los sinusoides hepáticos: los sinusoides normales son permeables y «rezuman» proteínas, mientras

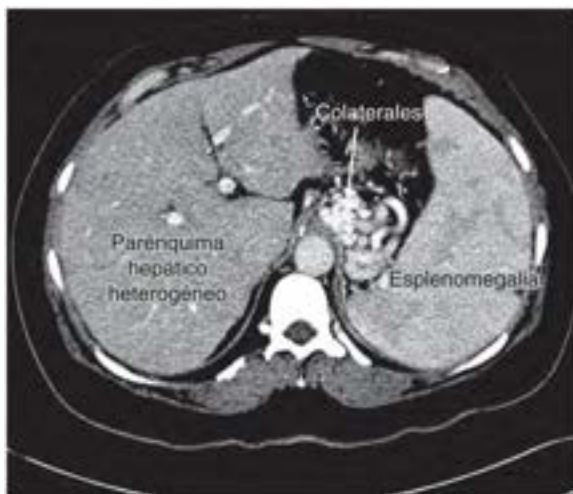


FIGURA 144-5. Tomografía computarizada de un paciente con cirrosis compensada. El parénquima hepático es heterogéneo, existe esplenomegalia y se debe destacar la presencia de colaterales portosistémicas.

TABLA 144-3 USO DEL GRADIENTE DE ALBÚMINA SÉRICA-ASCÍTICA Y LOS NIVELES DE PROTEÍNAS TOTALES EN EL LÍQUIDO DE ASCITIS PARA DIAGNOSTICAR LA CAUSA DE LA ASCITIS

ENFERMEDAD	GRADIENTE DE ALBÚMINA SÉRICA-ASCÍTICA*	NIVEL DE PROTEÍNAS TOTALES EN ASCITIS†
Cirrosis	Alto	Bajo
Ascitis maligna	Bajo	Alto
Ascitis cardíaca	Alto	Alto

*Alto es más de 1,1 g/dl; bajo es menos de 1,1 g/dl.

†Alto es más de 2,5 g/dl; bajo es menos de 2,5 g/dl.

que los sinusoides cirróticos están «capilarizados» y no pierden tantas proteínas. Las tres causas principales de ascitis, cirrosis, neoplasia maligna peritoneal o tuberculosis e insuficiencia cardíaca, pueden diferenciarse con facilidad combinando los resultados del gradiente de albúmina sérica-ascítica y del contenido de proteínas totales en la ascitis. La ascitis cirrótica presenta de forma característica niveles elevados del gradiente y bajos de proteínas, la ascitis cardíaca da lugar a niveles altos tanto de gradiente como de proteínas y la ascitis secundaria a neoplasia maligna peritoneal suele presentar niveles bajos de gradiente y altos de proteínas. Los valores altos del péptido natriurético de tipo B en el suero poseen mucha precisión para el diagnóstico de la ascitis secundaria a insuficiencia cardíaca.

Síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal es un diagnóstico de exclusión, pero normalmente los pacientes presentan ascitis que no responde a diuréticos y, a menudo, tienen hiponatremia. El diagnóstico diferencial incluye factores que empeoran la vasodilatación, tales como sepsis, uso de vasodilatadores o paracentesis de gran volumen no acompañada de infusión de albúmina; factores que hacen disminuir el volumen arterial efectivo, como la hemorragia gastrointestinal, las pérdidas de líquido por sobrediuresis o diarrea (a menudo inducidas por sobredosis de lactulosa); factores que inducen vasoconstricción renal, como los antiinflamatorios no esteroideos, y agentes nefrotóxicos, como los aminoglucósidos. Por consiguiente, el diagnóstico del síndrome hepatorenal solo puede efectuarse después de que se hayan suspendido los diuréticos, se haya excluido o tratado cualquier trastorno que empeore el estado hemodinámico del paciente cirrótico y se haya aumentado el volumen intravascular con albúmina.

Peritonitis bacteriana espontánea

Un elevado índice de sospecha y un diagnóstico precoz son los elementos clave del tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea. La paracentesis diagnóstica debe realizarse en todos los pacientes que presenten síntomas o signos de peritonitis bacteriana espontánea, incluyendo encefalopatía de causa desconocida y disfunción renal. Dado que la peritonitis bacteriana espontánea es a menudo asintomática y adquirida con frecuencia en la comunidad, la paracentesis diagnóstica ha de efectuarse siempre que un paciente con cirrosis sea hospitalizado, con independencia de la causa de su ingreso.

El diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea se establece a partir de un recuento de PMN en líquido ascítico $> 250/\mu\text{l}$. Las bacterias pueden aislarse en el líquido ascítico solo en un 40-50% de los casos, incluso cuando se utilizan métodos sensibles, tales como la inoculación directa en una botella de hemocultivo. La peritonitis bacteriana espontánea suele ser una infección monobacteriana, generalmente con un microorganismo entérico gramnegativo. Sin embargo, la difusión de la profilaxis antibiótica en la cirrosis ha incrementado la prevalencia de infecciones por microorganismos multiresistentes. En ocasiones muy poco habituales, anaerobios u hongos son los causantes del proceso. Su presencia, así como las infecciones polimicrobianas, deben suscitar sospechas de posible peritonitis bacteriana secundaria.

Encefalopatía hepática

El diagnóstico de encefalopatía hepática manifiesta es fundamentalmente clínico y se basa en una anamnesis y exploración física que revelen alteraciones de la conciencia y de la conducta, así como la presencia de asterixis. Los valores de amoníaco en sangre resultan poco fiables y el grado de encefalopatía hepática se correlaciona mal con ellos. No obstante, las concentraciones elevadas ($> 150 \mu\text{mol/l}$) indican encefalopatía hepática y ayudan a evaluar a los pacientes con trastornos neurocognitivos de origen desconocido. Los test psicométricos y el electroencefalograma, donde suelen apreciarse ondas lentas generalizadas, así como ondas trifásicas, se utilizan con frecuencia en investigación, pero no tanto para el diagnóstico clínico. La encefalopatía hepática mínima o subclínica, presente hasta en el 80% de los cirróticos, se diagnostica solo por los resultados anómalos de los test psicométricos y neuropsicológicos de atención (p. ej., test de conexión de números, test de dígitos y símbolos) y la función psicomotora (p. ej., prueba de inserción de clavijas en un tablero ranurado). El cribado de la encefalopatía hepática mínima entre los enfermos cirróticos apenas se recomienda porque las pruebas diagnósticas no están estandarizadas y se desconocen los beneficios del tratamiento.

Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar

Los criterios para el establecimiento de un diagnóstico de síndrome hepatopulmonar son la presencia de hipoxemia arterial, con una PaO_2 inferior a 80 mmHg o un gradiente de oxígeno arterial alveolar superior a 15 mmHg, junto con signos de derivación vascular pulmonar en la ecocardiografía de contraste (cap. 49), o una gammagrafía con macroagregados de albúmina marcados con tecnecio 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) que muestre una derivación anómala de radiactividad al cerebro. La hipertensión pulmonar se diagnostica por la existencia de una presión arterial pulmonar media superior a 25 mmHg en el cateterismo del corazón derecho, en el supuesto de que la presión de enclavamiento capilar pulmonar sea inferior a 15 mmHg.

TRATAMIENTO

Tto

En un planteamiento ideal, el tratamiento de la cirrosis debería enfocarse hacia la interrupción o reversión de la fibrosis. Aunque, los fármacos antifibróticos no han demostrado que puedan revertir la fibrosis de una forma eficaz ni mejorar el pronóstico de los pacientes cirróticos, la erradicación de los virus de las hepatitis C o B se ha asociado a la regresión de la fibrosis. Actualmente, el tratamiento de la cirrosis compensada se orienta hacia la prevención del desarrollo de descompensación por medio de: 1) tratamiento de la hepatopatía subyacente (p. ej., con tratamiento antiviral para la hepatitis C o B) para reducir la fibrosis y prevenir la descompensación; 2) medidas que eviten los factores que empeoran la enfermedad hepática, como el alcohol, los fármacos hepatotóxicos y las infecciones virales superpuestas, y 3) valoración selectiva de las varices (para prevenir la hemorragia varicosa) y el carcinoma hepatocelular (para tratarlo en la fase precoz de su desarrollo) (fig. 144-6).⁶ Los probióticos quizás reduzcan el riesgo de ingreso por encefalopatía hepática y el deterioro clínico de la cirrosis avanzada, pero estable.⁷ El tratamiento de la cirrosis descompensada se centra en los episodios descompensantes específicos y en la opción de realizar un trasplante hepático. Hay cada vez más datos de que se pueden aplicar diversos tratamientos a la misma complicación de pacientes con perfiles de riesgo diferentes, basándose sobre todo en la gravedad de la enfermedad (v. tabla 144-2).

Varices y hemorragia varicosa

La reducción de la presión portal disminuye el riesgo de desarrollo de varices y hemorragia varicosa, así como el de ascitis y muerte.⁷ Los bloqueantes β -adrenérgicos no selectivos (propranolol, nadolol) reducen la presión portal induciendo vasoconstricción esplácnica y disminuyendo el flujo de entrada venoso portal. En pacientes con cirrosis y varices medias o grandes que no hayan sangrado previamente, los β -bloqueantes reducen de forma significativa el riesgo de una primera hemorragia varicosa.⁸ Las modalidades de tratamiento han abarcado el propranolol (en dosis iniciales de 20 mg por vía oral dos veces al día) y el nadolol (en dosis iniciales de 20 mg por vía oral cada día); la dosis se ajusta para obtener una frecuencia cardíaca en reposo de 50 a 55 latidos/min, siempre que la presión arterial sistólica no disminuya por debajo de 90 mmHg.⁹ Los bloqueantes β -adrenérgicos también pueden disminuir el riesgo de aparición de ascitis. La ligadura endoscópica de varices (v. fig. 125-3), tratamiento cuyo objetivo es obliterar las varices colocando anillos de goma sobre las columnas varicosas, posee, como mínimo, la misma utilidad que los β -bloqueantes no selectivos tradicionales para prevenir el primer sangrado por varices. La ligadura carece de efecto sobre la presión portal y puede motivar una hemorragia secundaria a úlceras inducidas por la ligadura. El carvedilol (un β -bloqueante no selectivo de propiedades vasodilatadoras en dosis de 12,5 mg/día) se ha mostrado superior a la ligadura y ha reducido la presión portal de pacientes que no respondían al propranolol,¹⁰ no obstante, se desaconseja su uso en pacientes con ascitis debido a su efecto vasodilatador. Parece razonable empezar el tratamiento con propranolol o nadolol y recurrir a la ligadura si el paciente no lo tolera o tiene alguna contraindicación para el uso de β -bloqueantes. Si el enfermo se encuentra compensado, se podría administrar carvedilol siempre que no tolere el propranolol o el nadolol.

El cribado con endoscopia debe repetirse cada 2 o 3 años en pacientes que no presenten varices, cada 1 o 2 años en los que las tengan de pequeño tamaño y con menor frecuencia en los que padezcan enfermedad descompensada, de manera que pueda instaurarse un tratamiento eficaz antes de que las varices aumenten de tamaño y se constituyan en potencial causa de hemorragia.

Los pacientes con cirrosis y hemorragia varicosa requieren reanimación en una unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, ha de evitarse la sobretransfusión, ya que podría dar lugar a recurrencia de la hemorragia.¹¹ La concentración de hemoglobina debe mantenerse en valores de 8 g/dl. En tal contexto deben emplearse antibióticos como profilaxis, no solo para prevenir la infección, sino para evitar el sangrado recurrente y la muerte. El antibiótico recomendado es el norfloxacino en dosis orales de 400 mg dos veces al día durante entre 5 y 7 días, aunque la administración intravenosa de ceftriaxona en una dosis de 1 g/día durante 5-7 días es preferible en los pacientes con hepatopatía avanzada (malnutrición, ascitis, encefalopatía e ictericia) o en los que ya están recibiendo profilaxis con norfloxacino.

El enfoque terapéutico específico más eficaz en el control de la hemorragia varicosa activa es la combinación de un vasoconstrictor y tratamiento endoscópico. Entre los vasoconstrictores de uso seguro se cuentan la terlipresina, la somatostatina o dos análogos de esta, el octreótido y el vapreótido. Estos medicamentos pueden comenzar a administrarse en el momento del ingreso y prolongarse durante un período de entre 2 y 5 días. El vasoconstrictor actualmente más utilizado en EE. UU. es el octreótido, aplicado en dosis de un bolo intravenoso de 50 μg , seguido de infusión a 50 $\mu\text{g/h}$. La ligadura de las varices esofágicas es el tratamiento endoscópico preferido para controlar el sangrado por varices. Si el sangrado continúa a pesar de los vasoconstrictores y la ligadura, la colocación de una endoprótesis esofágica como puente hacia un tratamiento más definitivo parece una medida más eficaz y segura que el taponamiento con balón, aunque quizá no reduzca la mortalidad.¹²

La derivación portosistémica intrahepática transyugular (DPIT) suele aconsejarse a los pacientes que no responden al tratamiento estándar (fig. 144-7). La colocación presintomática de DPIT (24 a 48 h después del ingreso) se asocia a

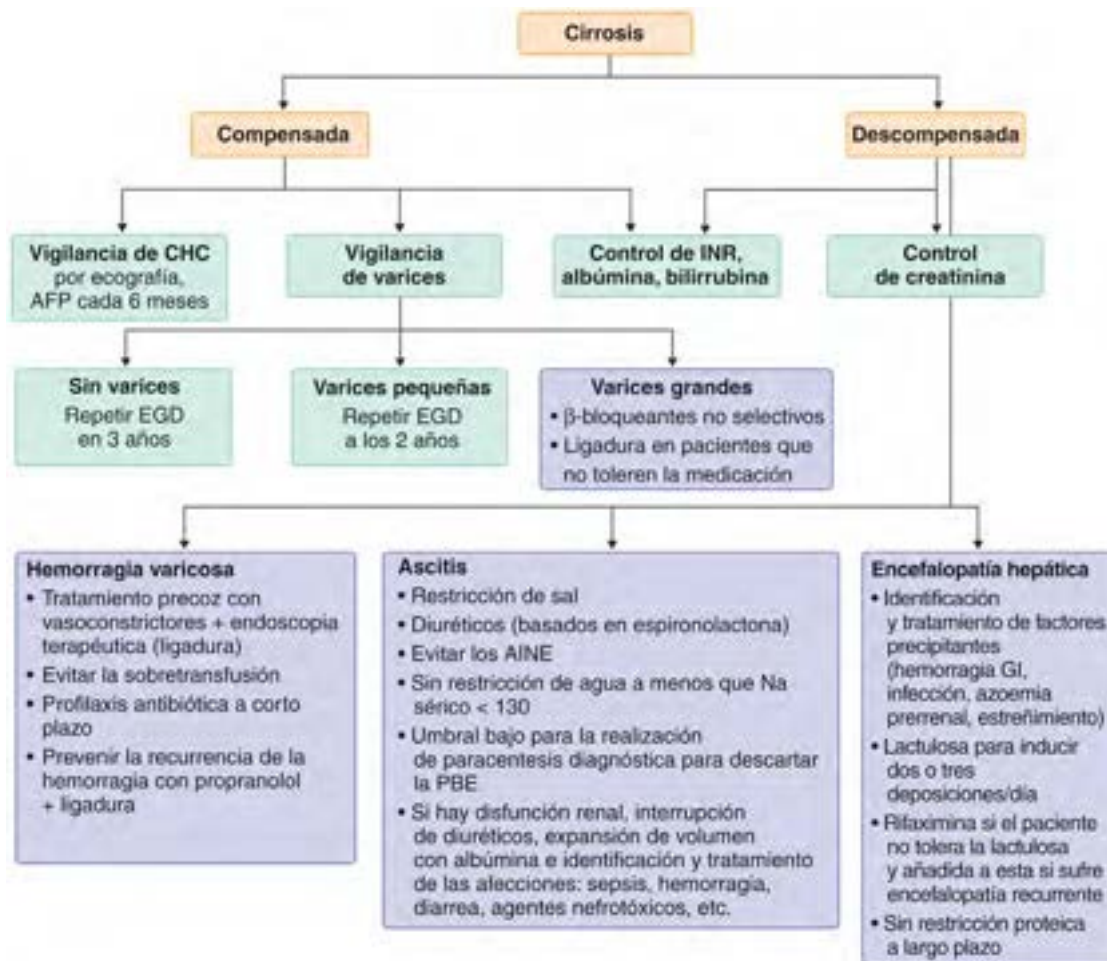


FIGURA 144-6. Resumen del tratamiento de la cirrosis compensada y descompensada. AFP, α -fetoproteína; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; CHC, carcinoma hepatocelular; EGD, esofagogastroduodenoscopia; GI, gastrointestinal; INR, índice normalizado internacional; Na, sodio; PBE, peritonitis bacteriana espontánea.



FIGURA 144-7. Derivación portosistémica intrahepática transyugular (DPIT). Esta derivación la insertan los radiólogos intervencionistas y consiste en una endoprótesis metálica expandible (casi siempre recubierta de politetrafluoroetileno) que comunica una rama de la vena porta (vena a alta presión) con otra de la vena hepática (vena a baja presión). Esta derivación descomprime el sistema portal y las colaterales portosistémicas, por lo que se aplica para tratar a pacientes seleccionados con cirrosis y hemorragia varicosa. La derivación también descomprime los sinusoides hepáticos y, por esta razón, también se usa para tratar la ascitis refractaria.

una menor tasa de fracasos y a una mejora significativa de la supervivencia de los enfermos con alto riesgo de fracaso, que son aquellos con un estadio C de Child (puntuación de 10-13) y aquellos con un estadio B de Child que presentan varices con sangrado activo en la endoscopia. Así pues, debe plantearse la DPIT presintomática «precoz» en las subpoblaciones de alto riesgo con hemorragia varicosa.⁸ Es verdad que los enfermos con cirrosis y coagulopatía (prolongación

del índice normalizado internacional o disminución del recuento plaquetario) tienen más probabilidades de no responder a la hemostasia del sangrado varicoso o de sangrar con las intervenciones (ligadura, paracentesis, DPIT, cirugía), pero ni el factor VII recombinante ni el eltrombopag se han mostrado útiles en los estudios aleatorizados y, en consecuencia, ninguno de ellos se recomienda.

Tras el control de la hemorragia, la tasa de recurrencia a 1 año sin tratamiento es muy elevada, del orden del 60%. Por tanto, el tratamiento para prevenir esta recurrencia ha de instaurarse antes de que el paciente sea dado de alta. El tratamiento recomendado es una combinación de β -bloqueantes no selectivos (propranolol o nadolol) y ligadura endoscópica de las varices.⁹ La dosis de los β -bloqueantes ha de ser la máxima que se tolere, y la ligadura endoscópica debe repetirse cada 2-4 semanas hasta que las varices queden eliminadas. Si se coloca la DPIT durante el episodio de hemorragia aguda por varices no se precisan β -bloqueantes ni ligadura, pero sí un estudio Doppler periódico de la derivación para evaluar su permeabilidad.

El tratamiento de derivación, ya sea quirúrgico o mediante la colocación radiológica de una DPIT, debe aplicarse en pacientes en los que la hemorragia varicosa persista o se reproduzca, a pesar del tratamiento combinado con fármacos y endoscopia. Ambos tipos de derivaciones son igualmente efectivas, y la elección depende de la experiencia local. Aunque las endoprótesis sin revestimiento de la DPIT se obstruyen con frecuencia, las nuevas endoprótesis con revestimiento de politetrafluoroetileno se asocian a menores tasas de oclusión y de encefalopatía hepática. En un ensayo aleatorizado, las endoprótesis cubiertas previnieron el nuevo sangrado por varices con más eficacia que los β -bloqueantes en pacientes cirróticos, pero produjeron algunos acontecimientos adversos más y no prolongaron la supervivencia ni mejoraron la calidad de vida.¹⁰

Ascitis

La restricción de sal y la administración de diuréticos conforman la base del tratamiento de la ascitis. La ingesta de sodio en la dieta debe limitarse a 2 g/día. No se recomienda una dieta más restrictiva, dado que podría comprometer el estado nutricional.

La administración de espironolactona, más eficaz que los diuréticos de asa, debe iniciarse en dosis de 100 mg/día (una vez al día por la mañana). La dosis ha de ajustarse cada 3 o 4 días hasta alcanzar una dosis eficaz máxima de 400 mg/día. La furosemida, en dosis crecientes desde 40 hasta 160 mg/día, se puede

iniciar al mismo tiempo que la espironolactona si existe ascitis a tensión o bien añadir después si la pérdida de peso es insuficiente o si surge hiperpotasemia con la espironolactona sola. El objetivo es alcanzar una pérdida de peso de 1 kg en la primera semana y de 2 kg/semana a continuación. No obstante, la dosis de los diuréticos debe reducirse si la pérdida de peso es superior a 0,5 kg/día en los pacientes que no presentan edema periférico, o a 1 kg/día en pacientes con edema periférico. Entre los efectos secundarios del tratamiento con diuréticos se cuentan hiponatremia hipovolémica, hiperpotasemia, disfunción renal, encefalopatía y, con espironolactona, ginecomastia dolorosa. La adición prolongada de albúmina humana (40 g dos veces por semana durante 2 semanas y luego 40 g por semana) a la espironolactona y la furosemida mejora de manera significativa la supervivencia a 18 meses.[■]

En un porcentaje del 10-20% de los pacientes con ascitis refractaria a los diuréticos, un planteamiento terapéutico razonable es la paracentesis de gran volumen, destinada a la eliminación de todo o casi todo el líquido ascítico, más albúmina en dosis de 6-8 g intravenosos por litro de líquido ascítico extraído, en especial cuando se extraen de una sola vez más de 5 l. La frecuencia de la paracentesis de gran volumen está condicionada por la rapidez con la que la ascitis vuelva a acumularse. La DPIT con endoprótesis sin revestimiento ha resultado más eficaz que la paracentesis en la prevención de la ascitis recurrente, aunque se asocia a una tasa más elevada de encefalopatía. En pacientes que requieren paracentesis de gran volumen frecuentes (más de dos al mes), la DPIT con endoprótesis revestidas con politetrafluoroetileno puede mejorar la supervivencia.[■] La derivación peritoneovenosa, utilizando un tubo de silicona implantado subcutáneamente que transfiera la ascitis de la cavidad peritoneal a la circulación sistémica, puede emplearse en pacientes que no sean candidatos adecuados para la DPIT o el trasplante de hígado. Las bombas automáticas que conducen el líquido ascítico a la vejiga disminuyen la necesidad de paracentesis de gran volumen y mejoran la calidad de vida de los pacientes con ascitis sin posibilidad de tratamiento conservador.[■]

Hiponatremia

Se aconseja restringir los líquidos a 1,5 l al día en caso de hiponatremia grave (concentración sérica de sodio < 130 mEq/l), pero el seguimiento de esta recomendación es escaso. Los antagonistas de los receptores V2, como el tolvaptán, en ocasiones aumentan eficazmente la excreción de agua libre y los niveles séricos de sodio de los pacientes cirróticos con hiponatremia, pero no han surtido ningún efecto global sobre la supervivencia ni se encuentran aprobados en esta indicación debido a su potencial hepatotoxicidad. La hiponatremia es un marcador de la disfunción neurológica y de una mayor mortalidad, de modo que el uso breve de tolvaptán (15 mg/día, aumentando hasta 30-60 mg/día en caso de necesidad) podría estar indicado solo como puente hasta el trasplante hepático, si este parece inminente (cap. 145).

Síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal es una alteración funcional del riñón motivada por alteraciones hemodinámicas secundarias a la hepatopatía terminal y a la hipertensión portal grave y comporta una alta mortalidad, a pesar del tratamiento específico. Por esta razón, la documentación de un síndrome hepatorenal, en ausencia de azoemia prerrenal o de necrosis tubular aguda, constituye una prioridad para el trasplante (cap. 145). Las terapias específicas para el síndrome hepatorenal que se han utilizado en la fase de transición al trasplante incluyen vasoconstrictores (terlipresina, noradrenalina, octreótido más midodrina) más albúmina, DPIT y diálisis extracorpórea de albúmina, método experimental de diálisis por hemofiltración que utiliza un dializado de albúmina.⁹ La pauta con la que se ha acumulado una mayor experiencia es con la administración de terlipresina, que utilizada en dosis de 0,5 a 2 mg por vía intravenosa cada 4-6 h consigue una mayor tasa de mejoría del síndrome hepatorenal en comparación con la administración de placebo.[■] Dado que la terlipresina aún no está disponible en EE. UU., la combinación que más se utiliza en ese país es la de octreótido (de 100 a 200 µg subcutáneos tres veces al día) más midodrina (de 7,5 a 12,5 mg orales tres veces al día), con dosis ajustadas para obtener un aumento de al menos 15 mmHg en la presión arterial media. La mejora puede ser clínicamente perceptible en el día 7 del tratamiento.

Peritonitis bacteriana espontánea

El tratamiento antibiótico empírico con una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima en dosis de 2 g por vía intravenosa cada 12 h, o ceftriaxona, en dosis de 2 g por vía intravenosa cada 24 h), ha de instaurarse tan pronto como se establezca el diagnóstico y antes de disponer de los resultados del cultivo. La duración mínima del tratamiento debe ser de 5 días. La respuesta a la antibioterapia empírica recomendada es significativamente menor entre los pacientes con infecciones de carácter yatrogénico (es decir, sucedidas entre pacientes que han acudido a una institución sanitaria en los últimos 3 meses) y particularmente reducida en las infecciones nosocomiales (es decir, las que aparecen transcurridas más de 48 h después del ingreso) porque obedecen, en mayor cuantía, a microorganismos multiresistentes. En este caso, se deben administrar al principio antibióticos de espectro más amplio (p. ej., vancomicina-tazobactam, imipenem, ertapenem [cap. 100]) que luego se modifican según los resultados del cultivo y del antibiograma. Es conveniente evitar los aminoglucósidos, por su elevada incidencia de toxicidad renal en pacientes cirróticos.

La paracentesis diagnóstica repetida debe efectuarse 2 días después del inicio del tratamiento antibiótico, ya que para entonces el número de neutrófilos PMN en el líquido ascítico debería haberse reducido en más del 25% con respecto a los niveles iniciales. La falta de respuesta debe llevar de inmediato a nuevas investigaciones que permitan descartar una peritonitis secundaria. La disfunción renal asociada a la peritonitis bacteriana espontánea puede prevenirse mediante administración intravenosa de albúmina, en especial en pacientes que presentan signos de disfunción renal (nitrógeno ureico en sangre > 30 mg/dl y/o creatinina > 1 mg/dl), o niveles séricos de bilirrubina superiores a 4 mg/dl en el momento del diagnóstico. La albúmina en dosis de 1,5 g por kilogramo de peso corporal en el momento del diagnóstico, repetida al tercer día en una dosis intravenosa de 1 g por kilogramo de peso corporal, puede reducir el riesgo de insuficiencia renal y de mortalidad aguda. No obstante, esta posología empírica no debe sobrepasar los 100 g por dosis y no reduce la mortalidad a los 3 meses en los pacientes cirróticos con infecciones distintas a la peritonitis bacteriana espontánea.[■]

La administración de antibióticos no absorbibles (o poco absorbibles) puede prevenir el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea u otras infecciones en casos de cirrosis, al eliminar los organismos gramnegativos intestinales. Sin embargo, el uso generalizado de norfloxacino profiláctico se asocia a una mayor tasa de infecciones por organismos resistentes a antibióticos. La profilaxis antibiótica a largo plazo con norfloxacino por vía oral en dosis de 400 mg/día puede estar justificada solo en dos grupos: los pacientes que se han recuperado de un episodio previo de peritonitis bacteriana espontánea y los pacientes con ascitis con una concentración de proteínas menor de 1 g/l con alteración grave de la función hepática y circulatoria, evidenciada por la presencia de ictericia, hiponatremia o alteración de la función renal.

Encefalopatía hepática

El tratamiento de la encefalopatía hepática manifiesta empieza por la exclusión de otras causas de alteración cognitiva. Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento se dirige a identificar y tratar el factor precipitante y reducir la concentración de amoniaco.¹⁰ Entre los factores precipitantes se encuentran infecciones, diuresis exagerada, hemorragia digestiva, aporte elevado de proteínas por vía oral y estreñimiento. Los opiáceos y los sedantes contribuyen a la encefalopatía hepática al deprimir directamente la función cerebral. La DPIT es un precipitante habitual de encefalopatía hepática y a veces hay que reducir la derivación u ocluirarla. Entre los preparados que disminuyen la producción intestinal de amoniaco, la opción preferida para tratar la encefalopatía manifiesta episódica es la lactulosa (15 a 30 ml por vía oral dos veces al día, ajustando la dosis para obtener dos a tres deposiciones blandas al día).¹¹ No obstante, la solución de polietilenglicol 3350 y electrolitos (4 l por vía oral o con sonda nasogástrica durante 4 h) puede inducir una respuesta clínica más rápida. Otros preparados son los antibióticos no absorbibles por vía oral, como la rifaximina (550 mg dos veces al día), la neomicina (500 mg a 1 g tres veces al día) y el metronidazol (250 mg de dos a cuatro veces al día). Los fármacos que aumentan la fijación del amoniaco en el hígado, como L-ornitina-L-aspartato, benzoato y glicerol fenilbutirato, se encuentran en fase de investigación.

Una vez que ha remitido el episodio de encefalopatía manifiesta se aconseja profilaxis secundaria con lactulosa. Si se ha detectado el factor precipitante y se controla bien o si mejoran la función del hígado o el estado nutricional, se puede suspender la profilaxis. La rifaximina, junto con la lactulosa, ayuda a prevenir nuevas recidivas de los pacientes con una encefalopatía recurrente. El cambio de las proteínas dietéticas animales por proteínas vegetales ayuda en casos de encefalopatía recidivante o persistente, pero no es necesario restringir las proteínas ni debe fomentarse como medida crónica. Los métodos experimentales permiten diseñar la microbiota intestinal de los ratones para reducir la actividad de la ureasa, pero se desconoce si esta vía se puede aplicar a los humanos.¹²

Complicaciones pulmonares

El síndrome hepatopulmonar rara vez remite de forma espontánea, y su tratamiento médico no ofrece buenas perspectivas.¹³ No suele recomendarse la DPIT. El único tratamiento viable es el trasplante hepático (cap. 145).

Por comparación, el trasplante hepático está indicado solo en un subgrupo de pacientes con hipertensión portopulmonar. De hecho, una presión arterial pulmonar media superior a 45 mmHg es contraindicación absoluta de trasplante hepático. Se debe sopesar el uso de vasodilatadores en estos casos (cap. 75).

Tratamiento quirúrgico

Trasplante hepático

El trasplante hepático ortotópico (cap. 145), que constituye el tratamiento definitivo de la cirrosis, está indicado cuando el riesgo de muerte por hepatopatía es superior al de muerte por el propio trasplante, lo que queda determinado por una puntuación en la escala de Child-Pugh de 7 o más (v. tabla 144-2) o de 15 o más en el modelo para enfermedades terminales del hígado (MELD). MELD y MELD-Na (v. tabla 144-2), que evalúan el riesgo de mortalidad a 3 meses, se emplean para estimar la prioridad del trasplante hepático. El número de donantes fallecidos es menor que el de pacientes que están a la espera de un trasplante hepático. Como resultado, en EE. UU., del 15 al 20% de los pacientes que esperan una donación fallecen antes de que puedan ser trasplantados.

PREVENCIÓN PRIMARIA

El tratamiento de la enfermedad hepática subyacente, antes del desarrollo de la cirrosis, es una de las principales estrategias de prevención primaria. Debido a que las causas más habituales de cirrosis se relacionan con pautas de comportamiento de riesgo, tales como consumo de drogas por vía parenteral (cap. 31), consumo de alcohol (cap. 30), obesidad y relaciones sexuales sin protección, los programas de prevención primaria orientados al abandono del consumo de alcohol, la reducción del riesgo de infección por virus de hepatitis, la reducción de peso o las campañas de vacunación contra la hepatitis B también son importantes estrategias preventivas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la cirrosis depende de su grado de evolución. Los pacientes con cirrosis compensada solo mueren por cirrosis cuando la enfermedad cursa a sus formas descompensadas. La tasa de supervivencia a 10 años de pacientes que se mantienen en fase compensada es de en torno al 90%. En general, la probabilidad de descompensación a 10 años es del 50%. Estudios iniciales de cohorte en pacientes con cirrosis compensada muestran una supervivencia media para el total de los pacientes, incluidos aquellos en los que se desarrolla descompensación con el tiempo, de unos 10 años, mientras que la supervivencia media tras la descompensación es de unos 2 años. La supervivencia resulta aún más baja entre los enfermos con ascitis refractaria, hiponatremia o hemorragia varicosa recurrente, sobre todo entre aquellos ingresados con una descompensación aguda, cuya mortalidad a los 28 días ronda el 30% y se correlaciona con el número de órganos que entran en fallo. El carcinoma hepatocelular se desarrolla a una tasa bastante constante, del 3% al año, y se asocia a un peor pronóstico, cualquiera que sea la fase en la que se manifiesta.

Los factores de predicción de supervivencia son ligeramente distintos en los pacientes compensados y en los descompensados. Los parámetros de hipertensión portal (varices, esplenomegalia, recuento plaquetario, γ -globulinas) adquieren una mayor importancia en los casos compensados, mientras que la disfunción renal, la hemorragia y el carcinoma hepatocelular son factores predictivos más importantes en casos descompensados.¹⁴ En la práctica clínica, la escala de Child-Pugh es aplicable a todos los pacientes cirróticos, en tanto que la MELD se emplea en pacientes descompensados para determinar la prioridad de trasplante hepático (v. tabla 142-2).

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Villanueva C, Graupera I, Aracil C, et al. A randomized trial to assess whether portal pressure guided therapy to prevent variceal rebleeding improves survival in cirrhosis. *Hepatology*. 2017;65:1693-1707.
- A2. Viramontes Horner D, Avery A, Stow R. The effects of probiotics and symbiotics on risk factors for hepatic encephalopathy: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:312-323.
- A3. Kerbert AJ, Chiang FW, van der Werf M, et al. Hemodynamic response to primary prophylactic therapy with nonselective beta-blockers is related to a reduction of first variceal bleeding risk in liver cirrhosis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:380-387.
- A4. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, et al. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:557-568.
- A5. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11-21.
- A6. Escorsell A, Pavel O, Cardenas A, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: a multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;63:1957-1967.
- A7. Albillos A, Zamora J, Martinez J, et al. Stratifying risk in the prevention of recurrent variceal hemorrhage: results of an individual patient meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66:1219-1231.
- A8. Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + beta-blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology*. 2016;63:581-589.
- A9. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2417-2429.
- A10. Bureau C, Thabut D, Oberti F, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology*. 2017;152:157-163.
- A11. Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, et al. Alfapump® system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: a multicenter randomized controlled study. *J Hepatol*. 2017;67:940-949.
- A12. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Vasoactive agents for hepatorenal syndrome: a mixed treatment comparison network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *J Gen Intern Med*. 2018;33:97-102.
- A13. Thévenot T, Bureau C, Oberti F, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol*. 2015;62:822-830.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y TRASPLANTE DE HÍGADO

GREGORY T. EVERSON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En EE. UU., se realizan cada año unos 7.500 trasplantes de hígado a través de 150 programas; el 95% de los donantes de hígado ya han fallecido y el 5% se encuentran vivos. Cerca de 14.000 pacientes están apuntados en listas de espera, porque los receptores que necesitan un trasplante de hígado superan con creces al número de donantes. La tasa de mortalidad en lista de espera se aproxima a 100-120 muertes por 1.000 pacientes-año.

La supervivencia a los 5 años de los pacientes trasplantados entre 2008 y 2015 era del 80% (fig. 145-1), y las mejoras recientes en los resultados a corto plazo obedecen en gran medida a los avances en la cirugía y los cuidados postoperatorios.¹ En cambio, la ausencia de mejoras adicionales a partir de los 3 meses se debe a complicaciones a largo plazo, como la hepatitis C recidivante (cap. 140), la enfermedad autoinmunitaria recidivante (cap. 140), el rechazo crónico del aloinjerto, la disfunción renal (cap. 121), la hipertensión (cap. 70) y la diabetes mellitus (cap. 216). El tratamiento antiviral de acción directa de la hepatitis C crónica debería mejorar el resultado a largo plazo de los pacientes con hepatitis C, pero la mejora de la supervivencia a largo plazo de otros pacientes pasa por un mejor manejo de las complicaciones crónicas.

CRITERIOS GENERALES DE SELECCIÓN

Sin duda, la indicación más frecuente del trasplante de hígado es la cirrosis no colestásica (tabla 145-1). La terapia antiviral de acción directa de la hepatitis C ha reducido de forma drástica las nuevas inscripciones y ha aumentado las retiradas de las listas de espera para trasplante de pacientes con hepatitis C crónica. El resultado es que la cirrosis alcohólica, la esteatohepatitis hepatitis no alcohólica y la cirrosis criptógena (probablemente debida a una esteatohepatitis no alcohólica) se están convirtiendo en las indicaciones principales del trasplante de hígado. Con independencia de que el hígado sea donado por un sujeto fallecido o vivo, en el momento de la evaluación se abordarán tres cuestiones fundamentales.^{2,3}

1. ¿Está indicado el trasplante de hígado? Es necesario que el enfermo presente una insuficiencia hepática, complicaciones de la hepatopatía o un trastorno metabólico que se traten de manera óptima con el trasplante de hígado y frente a los que no exista ningún tratamiento alternativo.
2. ¿Se conoce alguna contraindicación para el trasplante (tabla 145-2)? Hay que identificar las enfermedades asociadas que pueden mermar seriamente el resultado del injerto o la evolución del paciente.
3. ¿Podrá el paciente tolerar y cumplir el régimen inmunodepresor, así como el tratamiento postrasplante? La incapacidad para afrontar los rigores del cuidado posterior al trasplante podría determinar la pérdida del injerto y la muerte del receptor.

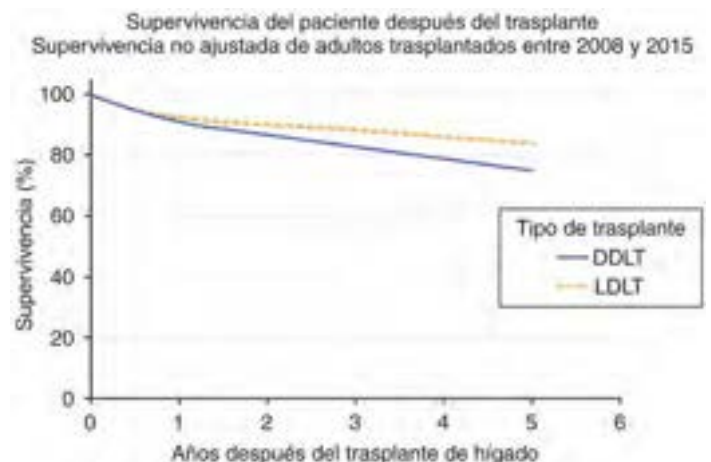


FIGURA 145-1. Datos de la Organ Procurement and Transplantation Network: tasas de supervivencia de Kaplan-Meier entre pacientes que recibieron un trasplante de hígado entre 2008 y 2015, basadas en datos de la Organ Procurement and Transplantation Network (hasta el 20 de abril de 2018). DDLT, trasplante de hígado de un donante fallecido; LDLT, trasplante de hígado de un donante vivo.

TABLA 145-1 INDICACIONES DEL TRASPLANTE DE HÍGADO

CATEGORÍA	PORCENTAJE DE PACIENTES DE LA LISTA (N = 14.163)	
Cirrosis no colestásica		73%
Alcohólica	(23%)	
Hepatitis C más alcohol	(4%)	
Hígado graso no alcohólico	(14%)	
Criptógena	(5%)	
Autoinmunitaria	(4%)	
Hepatitis B	(3%)	
Otra	(1%)	
Enfermedad hepática colestásica		9%
Colangitis esclerosante primaria	(5%)	
Cirrosis biliar primaria	(3%)	
Otra	(1%)	
Neoplasias malignas (sobre todo, hepatocarcinoma)		7%
Insuficiencia hepática aguda		2%
Enfermedades metabólicas		2%
Atresia biliar		1%
Otra (p. ej., síndrome de Budd-Chiari) o desconocida		6%

Datos tomados del Organ Procurement and Transplantation Network a 16 de noviembre de 2017. <https://optn.transplant.hrsa.gov>.

TABLA 145-2 CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE DE HÍGADO

Abuso activo de sustancias e incapacidad para cumplir la rehabilitación
Apoyo social insuficiente, disfunción psicosocial extrema, psicosis activa u otra enfermedad psicosocial que imposibilite al paciente el cumplimiento de los cuidados peritrasplante y postoperatorios
Enfermedad cardiorrespiratoria activa inestable
Enfermedad coronaria isquémica sintomática no susceptible de revascularización
Hipertensión pulmonar grave (PAP media > 45 mmHg a pesar de las intervenciones farmacológicas)
Neoplasia maligna incurable activa
Neoplasia maligna extrahepática metastásica
Hepatoma con invasión macrovascular, metástasis extrahepáticas o sobrepasar los criterios de Milán o de la UCSF sin que se pueda rebajar el estadio
Colangiocarcinoma con biopsia transperitoneal percutánea (posible siembra desde la biopsia), diámetro tumoral > 3 cm o diseminación extrahepática
Sepsis activa, no controlada ni tratable u otra enfermedad infecciosa grave
Infección por el VIH activa con enfermedad definitoria de sida, títulos elevados del ARN del VIH, recuento muy bajo de CD4 o ausencia de respuesta a TARGA
Anomalía anatómica o trombosis vasculares extensas que impidan el trasplante de hígado

PAP, presión en la arteria pulmonar; sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TARGA, terapia antirretroviral de gran actividad; UCSF, Universidad de California, San Francisco; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

Evaluación médica

Ciertos componentes de la evaluación médica se aplican a todos los receptores potenciales. La serología viral establece si existe infección activa o si ha habido exposición previa o vacunación frente a los virus de la hepatitis (cap. 140), el virus de Epstein-Barr (cap. 353), el citomegalovirus (cap. 352) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 364). La colonoscopia se recomienda a todos los pacientes mayores de 50 años para descartar cáncer o pólipos en el colon (cap. 184) y a todos aquellos con colangitis esclerosante primaria (cap. 146) para una posible colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn (cap. 132). La exploración cardiorrespiratoria (caps. 45, 62 y 79) se aplica a los pacientes mayores de 50 años y a cualquiera con factores de riesgo para la enfermedad arterial coronaria, por ejemplo, hipertensión, hipercolesterolemia, antecedentes familiares relevantes, consumo de cigarrillos o diabetes. El cateterismo cardíaco (cap. 51) está indicado ante una prueba de esfuerzo positiva para confirmar y delimitar la extensión de la enfermedad coronaria. La ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son útiles para examinar el árbol biliar (cap. 138), descartar un hepatocarcinoma (cap. 186) o un colangiocarcinoma (cap. 186) y determinar la permeabilidad de las principales estructuras vasculares, como la arteria hepática, el tronco celiaco, la arteria esplénica, la vena porta y la vena mesentérica superior (cap. 134).

El principio fundamental para plantear el trasplante de hígado es que la supervivencia teórica del paciente con el trasplante ha de exceder la supervivencia previsible sin él. Este principio, para un trasplante de hígado de un donante fallecido, se cumple con una puntuación MELD (modelo de hepatopatía terminal) de 15 aproximadamente (v. tabla 144-2). Además, ciertas complicaciones de la cirrosis (cap. 144), como ascitis, peritonitis bacteriana

espontánea, encefalopatía, hemorragia varicosa descontrolada, caquexia nutricional, retraso del crecimiento y aparición de hepatocarcinoma (cap. 186), acortan la supervivencia. La evaluación inmediata y la inclusión en la lista para el trasplante están indicadas ante todo paciente con un índice MELD de 15 o más o cualquiera de las complicaciones citadas.

Otras complicaciones que no se consideran potencialmente mortales pueden requerir un trasplante de hígado. Algunos ejemplos son la alteración del metabolismo óseo causante de osteopenia y fractura (caps. 230 y 231), la nutrición inadecuada, la atrofia muscular, la fatiga extrema, la escasa capacidad de concentración y el prurito intratable.

Como la disponibilidad de hígados donantes es limitada, los centros de trasplante deben seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de éxito. Las personas mayores, los enfermos obesos y los que no presentan buena forma física, así como los que sufren enfermedades vasculares o una diabetes mellitus de larga evolución, son malos aspirantes al trasplante de hígado.

Evaluación quirúrgica

Las tres fases de la cirugía son la disección del hígado nativo, la fase anhepática y la revascularización del injerto. La disección del hígado nativo, que se caracteriza por una disección metódica y el control inmediato de los vasos sangrantes, se complica si existe obesidad mórbida, hipertensión portal importante, trombosis portal, cirugía previa de derivación portosistémica o cirugía previa del abdomen. La fase suele durar de 1 a 2 h y las pérdidas hemáticas oscilan entre 0 y 5 unidades de sangre.

Durante la fase anhepática, que suele extenderse de 1,5 a 3 h y comporta unas pérdidas hemáticas de 0 a 5 unidades de sangre, se interrumpe por completo la vascularización hepática y se extirpa el hígado nativo. Hacia el final de la fase anhepática se anastomosan los vasos; las venas hepáticas del donante suelen injertarse en la vena cava del receptor con una única anastomosis cava. Los receptores con una coagulopatía grave, caquexia y carencias nutricionales propenden al sangrado excesivo y a las complicaciones metabólicas.

Una vez retiradas las pinzas venosas, los enfermos afrontan el riesgo de fibrinólisis primaria o coagulopatía de consumo. La anastomosis arterial se suele efectuar tras el despinzamiento para acortar el período de isquemia caliente.

Evaluación psicosocial

El enfermo remitido para trasplante de hígado puede referir antecedentes de abuso de alcohol, medicamentos o sustancias. La evaluación psicosocial es importante porque ayuda a establecer el riesgo de recidiva después de la operación. En los pacientes con cirrosis alcohólica, casi todos los centros de trasplante exigen un período mínimo documentado de abstinencia de 6 meses y la inscripción en programas de educación o rehabilitación. Un paciente con hepatitis alcohólica grave, mal pronóstico, apoyo social adecuado y voluntad para cumplir la abstinencia de alcohol y la rehabilitación podría constituir una excepción a la directriz de los 6 meses. Otros aspectos fundamentales de la evaluación psicosocial son: 1) evaluar cualquier enfermedad psiquiátrica de base (cap. 369), su gravedad y su tratamiento; 2) definir y establecer el apoyo social y psicológico del posible receptor, incluyendo a la familia, los amigos y otras personas cercanas, y 3) en caso de trasplante de hígado de un donante vivo, evaluar al posible donante vivo.

Asignación de prioridades: modelo para la hepatopatía terminal (MELD)

La priorización de los aspirantes estadounidenses al trasplante de hígado y la asignación de los hígados de donantes fallecidos se basa en el índice MELD o MELD-Na (v. tabla 144-2), que varía desde 6 (pronóstico óptimo) hasta 40 (pronóstico desfavorable). La tasa de mortalidad a los 3 meses se eleva desde el 10% para un índice MELD de 20 hasta el 60% para un índice MELD de 35 y llega al 100% si el índice MELD excede de 40. La supervivencia del paciente no mejora con el trasplante de hígado de un donante fallecido si el índice MELD es inferior a 15. En consecuencia, habría que ampliar la oferta de hígados donados por personas fallecidas si ningún paciente local presenta un índice MELD de 15 o más. Además, la regla SHARE 35 permite compartir un hígado donante con un paciente de la misma región con una puntuación de 35 o más. Los pacientes con una insuficiencia hepática aguda o los trasplantados con fracaso del injerto por trombosis de la arteria hepática tienen un índice MELD de 40 y la categoría de máxima prioridad. Este sistema de asignación ha mejorado las tasas de trasplante y no ha alterado la mortalidad en las listas de espera ni después del trasplante. Entre los pacientes con cirrosis (cap. 144), la hiponatremia (cap. 108) se asocia a síndrome hepatorenal, ascitis y muerte por hepatopatía. La hiponatremia es un indicador predictivo independiente de la mortalidad hasta una puntuación MELD de 30. Por eso, el índice MELD se ajusta hoy a la concentración sérica de sodio para asignar el hígado de los donantes fallecidos (MELD-Na). Otras excepciones son los pacientes con síndrome hepatorenal (cap. 144), síndrome portopulmonar (cap. 144), colangiocarcinoma (cap. 146), fibrosis quística (caps. 83 y 137), polineuropatía amiloide familiar (cap. 179) y hiperoxaluria primaria (cap. 194) (e-tabla 145-1).

INDICACIONES DEL TRASPLANTE ESPECÍFICAS POR ENFERMEDAD

Insuficiencia hepática aguda

La insuficiencia hepática aguda se define como una lesión hepática de menos de 26 semanas de duración, un índice normalizado internacional de 1,5 o más y un estado

de conciencia alterado en ausencia de enfermedad hepática crónica, excepto si existe una enfermedad de Wilson (cap. 200), una hepatitis B adquirida de forma vertical o una hepatitis autoinmunitaria. Las causas principales de insuficiencia hepática aguda en EE. UU. son la toxicidad por paracetamol (cap. 141), los suplementos dietéticos, los medicamentos a base de hierbas (cap. 141), la hepatitis viral aguda (cap. 139), la hepatitis autoinmunitaria (cap. 140), la enfermedad de Wilson, la intoxicación por setas (caps. 102 y 141), la isquemia hepática aguda (cap. 134), el síndrome de Budd-Chiari, el hígado graso agudo del embarazo (asociado a veces con el síndrome HELLP: hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, recuento plaquetario bajo; caps. 151 y 226) y la infiltración maligna del hígado (cap. 186). Sin embargo, el 5% de los casos obedecen a una causa desconocida a pesar del estudio exhaustivo.⁴ La lesión hepática aguda grave sin encefalopatía hepática evoluciona en menos ocasiones hacia una insuficiencia hepática tributaria de trasplante si se relaciona con una intoxicación por paracetamol (comparada con otras causas).⁵

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con criterios de insuficiencia hepática aguda deben ser trasladados a una unidad de cuidados intensivos para incrementar la vigilancia; luego hay que contactar con un centro de trasplante hepático por si hubiera que llevar allí al paciente.⁶

Los tratamientos específicos comprenden la *N*-acetilcisteína para combatir la toxicidad hepática del paracetamol (caps. 102 y 141), la *N*-acetilcisteína más silibina o penicilina G para tratar la intoxicación por setas (caps. 102 y 141), la *N*-acetilcisteína y la eliminación del medicamento nocivo si hay toxicidad inducida por medicamentos (cap. 141), los análogos de los nucleósidos/nucleótidos para tratar la hepatitis B (cap. 140), el aciclovir frente a la hepatitis por virus del herpes o de la varicela-zóster (caps. 350 y 351), la diálisis y la quelación del cobre en la enfermedad de Wilson (cap. 200), los corticoides para la hepatitis autoinmunitaria (cap. 140), la inducción del parto ante un hígado graso agudo del embarazo y el cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular para el síndrome de Budd-Chiari. Además, todas las causas de insuficiencia hepática aguda pueden determinar una serie de complicaciones generales.

Un aspecto clave del tratamiento general de los enfermos con insuficiencia hepática aguda es la vigilancia y tratamiento de la encefalopatía. La encefalopatía progresiva de la insuficiencia hepática aguda se asocia, de forma característica, a edema cerebral y elevación de la presión intracraneal (PIC). Esta elevación es rara entre pacientes con una encefalopatía de grado I (confusión leve) o II (estado agitado), pero se da del 25 al 35% de los casos con encefalopatía de grado III (estupor) y del 65 al 75% con un grado IV (coma, pero con respuesta al dolor profundo). La lesión cerebral irreversible es más probable si la PIC excede de 50 mmHg y la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos PIC) es inferior a 40 mmHg durante más de 2 h. El trasplante de hígado puede estar contraindicado en estas circunstancias.

Como el amoníaco puede contribuir a la patogenia del edema cerebral, se aconseja lactulosa (20 g entre cada 4 y 6 h),⁷ rifaximina (550 mg dos veces al día) o ambas, en particular para los grados más bajos de encefalopatía.⁷ Ante una encefalopatía de grado III/IV se requieren intubación, ventilación mecánica, elevación de la cabecera de la cama, sedación (p. ej., propofol en dosis inicial de 0,005 mg/kg/min por vía intravenosa [i.v.], con una dosis de mantenimiento de 0,005 a 0,05 mg/kg/min i.v., que se puede aumentar en incrementos de 0,005 mg/kg/min cada 5 min) y parálisis (cisatracurio, en dosis inicial de 0,1 a 0,2 mg/kg i.v., con una dosis de mantenimiento de 1 a 3 µg/kg/min i.v.). Las crisis convulsivas (cap. 375) se tratan con fenitoína (dosis inicial de 15 mg/kg i.v., con dosis de mantenimiento de 3 mg/kg cada 12 h i.v.), propofol (dosis de carga de 1 mg/kg i.v., de 3 a 7 mg/kg/h i.v. como mantenimiento), pentobarbital (dosis de carga de 13 mg/kg i.v., de 2 a 3 mg/kg/h i.v. como mantenimiento) o midazolam (dosis de carga de 0,2 mg/kg i.v., de 0,1 a 0,25 mg/kg/h i.v. como mantenimiento). Se puede administrar levetiracetam (500 [hasta 1.500] mg cada 12 h i.v.) si la función renal está preservada. Es aconsejable colocar un transductor intracraneal para monitorizar la PIC, pero está contraindicado si existe una coagulopatía de base grave. La PIC elevada precisa en ocasiones tratamiento con manitol (de 0,5 a 1 mg/kg entre cada 4 y 6 h i.v.), hiperventilación (hasta un pH de 7,45), pentobarbital (dosis descrita anteriormente) e hipotermia (de 32 a 34 °C). El objetivo de estas intervenciones es mantener la PIC por debajo de 20 mmHg. Los corticoides no mejoran el edema cerebral ni reducen la PIC en la insuficiencia hepática aguda, y no se aconseja su uso.

Los pacientes con insuficiencia hepática aguda corren más riesgo de padecer infecciones bacterianas y fúngicas. Las más habituales son la infección del acceso o el catéter vascular, la neumonía (cap. 91) y las infecciones urinarias (cap. 268). La ventilación mecánica prolongada, la diálisis, las técnicas invasivas y el uso de varios antibióticos aumentan el riesgo de una micosis (cap. 266). Se precisan cultivos seriados de sangre, orina y esputo y una radiografía de tórax periódica cada 2 días. En estos momentos no se aconseja profilaxis antibiótica ni tratamiento antifúngico.

El intercambio de plasma puede reducir la respuesta inflamatoria generalizada.⁸ La infusión de solución salina hipertónica y la hipotermia leve no han surtido efecto.

Además de la elevación del índice normalizado internacional, muchos enfermos sufren trombocitopenia por una coagulopatía de consumo (cap. 166). Sin embargo, la transfusión profiláctica de factores de la coagulación o de plaquetas ha de restringirse para el control de la hemorragia o la preparación de técnicas cruentas.

Los pacientes con insuficiencia hepática aguda presentan una resistencia vascular sistémica reducida y una presión arterial media baja. En los pacientes con PIC elevada, el descenso de la presión arterial media puede mermar la presión de perfusión y el flujo sanguíneo cerebrales. El objetivo del tratamiento vasopresor es mantener una presión de perfusión cerebral entre 60 y 80 mmHg. El tratamiento de la hipotensión para mantener una presión arterial media superior a 75 mmHg puede incluir cristaloides que contengan dextrosa, albúmina, noradrenalina y vasopresina (cap. 98). Es crítica la vigilancia cuidadosa de la volemia y hay que evitar la sobrecarga de volumen que podría empeorar el edema cerebral.

La insuficiencia renal aguda (cap. 112) es frecuente en los casos de insuficiencia hepática aguda, sobre todo causados por el paracetamol, una intoxicación por setas o una enfermedad de Wilson. El tratamiento de sustitución renal se aplicará, cuando se precise, en forma de diálisis venovenosa continua (cap. 122). Hay que evitar la hemodilisis intermitente debido a sus efectos hemodinámicos negativos.

La hipoglucemia es una complicación habitual de la insuficiencia hepática aguda que debe evitarse y combatirse mediante infusiones continuas de glucosa. A veces se precisan suplementos de fosfato, magnesio y potasio (cap. 109). La nutrición enteral (cap. 204) se iniciará pronto, y la nutrición parenteral (cap. 204) se emprenderá si está contraindicada la nutrición enteral.

Selección para el trasplante de hígado

Las variables clínicas asociadas a una probabilidad baja de recuperación espontánea son: encefalopatía grave, edad avanzada, ciertas causas (hepatitis B, hepatitis inducida por medicamentos, enfermedad de Wilson), ictericia de larga evolución, necrosis masiva en la biopsia hepática y disminución llamativa del volumen hepático en el estudio radiológico. La supervivencia sin trasplante de los pacientes con insuficiencia hepática aguda se aproxima al 50% en la intoxicación por paracetamol, hepatitis A, hígado de shock e hígado graso agudo del embarazo/HELLP, pero es inferior al 25% en todos los demás casos. Las indicaciones para la inclusión en la lista de trasplante dependen de la gravedad de la enfermedad, pero varían según los países (tabla 145-3).

El trasplante por insuficiencia hepática aguda da cuenta de solo el 2% de todos los trasplantes. Cerca del 45% de los pacientes con insuficiencia hepática aguda se encuentran en lista de espera, el 10% fallece mientras aguarda el trasplante, un 5% mejora sin trasplante y el 30% acaba recibiendo un trasplante. Las tasas de supervivencia globales 1 y 5 años después del trasplante alcanzan el 79 y el 71%, respectivamente, pero se elevan más entre los pacientes con intoxicación aguda por paracetamol y disminuyen entre aquellos con encefalopatía grave antes del injerto. Se puede plantear el trasplante de hígado de donante vivo y el trasplante auxiliar, pero su uso suscita controversia.

Insuficiencia hepática crónica

La cirrosis alcohólica (cap. 144), actualmente la indicación principal de trasplante de hígado en EE. UU., sigue suscitando controversia, porque muchos pacientes que se abstienen por completo del alcohol se recuperan hasta el punto de no precisar el trasplante. A los aspirantes al trasplante se les exige, de ordinario, una rehabilitación

TABLA 145-3 CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATOS AL TRASPLANTE DE HÍGADO POR INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

KING'S COLLEGE, LONDRES, REINO UNIDO

Intoxicación por paracetamol
 Acidosis (pH < 7,3), o
 INR > 6,5 más creatinina > 3,4 mg/dl
 Otras causas de insuficiencia hepática aguda
 INR > 6,5, o
 Cualquiera de los tres siguientes:
 Edad < 10 años o > 40 años
 Hepatitis no A, no B o enfermedad inducida por medicamentos
 Duración de la ictericia antes de la encefalopatía > 7 días
 INR > 3,5
 Bilirrubina > 17,5 mg/dl

HÔPITAL PAUL-BROUSSE, VILLEJUIF, FRANCIA

Para todas las causas de insuficiencia hepática aguda:
 Encefalopatía hepática, y
 Factor V < 20% del intervalo normal si el paciente es menor de 30 años, o
 Factor V < 30% del intervalo normal si el paciente tiene 30 años o más

INR, índice normalizado internacional.

de 6 meses como mínimo y la documentación de la abstinencia del alcohol mediante análisis de orina o de sangre. Los factores de riesgo para el incumplimiento y la vuelta al consumo de alcohol son el abuso de varias sustancias, el apoyo social escaso, el desempleo y los trastornos psiquiátricos. Sin embargo, los pacientes correctamente seleccionados y cumplidores alcanzan resultados excelentes después del trasplante, pese a que entre el 8 y el 33% vuelvan a beber algo. Las tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años después del trasplante oscilan entre el 81 y el 92%, el 78 y el 86% y el 73 y el 86%, respectivamente.

El trasplante por hepatitis alcohólica genera aún más controversia. En un estudio no aleatorizado de siete unidades de trasplante de hígado francesas se indicaba que, si se selecciona cuidadosamente a los pacientes con hepatitis alcohólica grave, el trasplante puede ofrecer beneficios sustanciales: tasa de supervivencia del 77% a los 2 años frente al 23% sin el trasplante. A pesar de la falta de confirmación por parte de ensayos controlados más amplios, un número cada vez mayor de casos de hepatitis alcohólica grave se someten a trasplante de hígado.

La esteatohepatitis no alcohólica (cap. 143) se ha erigido en una indicación cada vez más asidua de trasplante de hígado y se prevé que supere la prevalencia tanto de la hepatitis C crónica como de la enfermedad hepática alcohólica en las listas de espera de EE. UU.^{8,9} A pesar de las dudas sobre la enfermedad metabólica subyacente y del mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y malignas, las tasas actuales de supervivencia al cabo de 1, 3 y 5 años se asemejan a las de otros receptores de trasplante. El riesgo mayor de mortalidad cardiovascular después del trasplante en la esteatohepatitis no alcohólica se compensa por el menor riesgo de fracaso del injerto.

La cirrosis (cap. 144) secundaria al virus de la hepatitis C (cap. 140) sigue siendo una indicación frecuente del trasplante de hígado en EE. UU., pero su frecuencia está disminuyendo, porque la terapia antiviral eficaz evita la progresión a cirrosis. La hepatitis C recidiva siempre en el aloinjerto hepático de los receptores con viremia en el momento del trasplante de hígado y se asocia a la pérdida temprana del injerto y la muerte del paciente, pero la terapia antiviral de acción directa (cap. 140), ya sea antes o después del trasplante,¹⁰ reduce con mucha eficacia las recidivas y erradica el virus de la hepatitis C después del trasplante si este recidivara. El régimen actual más común (combinación de ledipasvir, sofosbuvir y ribavirina) induce tasas de respuesta virológica sostenida del 90% en pacientes con cirrosis descompensada y en receptores de trasplantes con hepatitis C recidivante y fibrosis avanzada o cirrosis.¹¹

Con la llegada de regímenes antivirales eficaces, los resultados del trasplante en pacientes con hepatitis B (cap. 140) se sitúan ahora entre los mejores de cualquier indicación, con una supervivencia del 87% a los 3 años. En EE. UU., antes del trasplante, los posibles receptores reciben monoterapia con tenofovir o entecavir, que se continúa de manera indefinida después del trasplante.

Los enfermos con hepatocarcinoma (cap. 186) son candidatos al trasplante de hígado, salvo que presenten tumores voluminosos, tumores multicéntricos, invasión macrovascular o propagación extrahepática. De acuerdo con los criterios de Milán, se recomienda el trasplante para un hepatocarcinoma solitario con un diámetro menor de 5 cm o para una cifra de hasta tres hepatocarcinomas si ninguna lesión alcanza un diámetro superior a 3 cm. La supervivencia de los pacientes que satisfacen estos criterios de Milán después del trasplante se parece a la de aquellos que reciben el injerto por otras indicaciones. Según los criterios de la Universidad de California, San Francisco (UCSF), se aconseja el trasplante ante un tumor solitario de menos de 6,5 cm de diámetro o ante una cifra de hasta cinco tumores con un diámetro acumulativo total inferior a 8,5 cm. La quimioembolización transarterial y otros tratamientos locoregionales que «rebajan» el estadio de los criterios de la UCSF hasta los de Milán proporcionan un resultado del trasplante similar al de los pacientes que cumplen los criterios de Milán desde el principio.

La rara variante fibrolaminar del hepatocarcinoma solo da cuenta del 0,85% de todos estos tumores. Si se compara con los casos de hepatocarcinoma típico, la edad de los enfermos con carcinoma fibrolaminar es menor (edad media de 39 frente a 65 años), el sexo es más veces femenino (52 frente a 26%) y se aprecia una predilección por la raza blanca (85 frente a 57%). El carcinoma fibrolaminar se caracteriza por bandas anchas de fibrosis, por no guardar ninguna relación con la cirrosis, por un crecimiento lento y por una resección más sencilla. Las tasas de recidivas del carcinoma fibrolaminar después del trasplante se parecen a las del hepatocarcinoma habitual, pero los enfermos con carcinoma fibrolaminar tienen una supervivencia mayor a los 5 años.

El colangiocarcinoma (cap. 186), en ausencia de enfermedad hepática o biliar, suele afectar a pacientes mayores con enfermedades asociadas importantes y no constituye una indicación para el trasplante de hígado. Sin embargo, el colangiocarcinoma de pacientes más jóvenes con una enfermedad biliar de base, por ejemplo, colangitis esclerosante primaria (cap. 146), se puede considerar una indicación del trasplante si no se aprecia invasión vascular, linfática ni neural durante la estadificación. Las tasas de supervivencia a los 2 y 5 años del trasplante de los enfermos con colangiocarcinoma limitado a la región perihiliar del hígado y tratado mediante quimiorradioterapia adyuvante son del 78 y del 65%, respectivamente. Los factores asociados a la recidiva temprana y a una menor supervivencia son un diámetro tumoral superior a 3 cm, la práctica de una biopsia transperitoneal percutánea del tumor, la presencia de metástasis en el momento de la cirugía y los antecedentes de una neoplasia maligna previa.

Menos del 10% de los casos de tumor que se tratan mediante trasplante corresponden a otras neoplasias malignas primarias del hígado –hemangioendoteliomas epitelioides, hemangiosarcomas y hepatoblastomas–. El hemangioendotelioma epitelioides suele considerarse un tumor de curso lento y la supervivencia notificada después del trasplante es favorable. En cambio, el hemangiosarcoma recidiva siempre, de modo que está contraindicado el trasplante.

El trasplante de hígado debería limitarse, en el caso de los enfermos con metástasis hepáticas por tumores endocrinos primarios, como un tumor carcinóide (cap. 219), un gastrinoma, un insulinooma, un glucagonoma o un VIPoma (caps. 217 y 219), a las metástasis confinadas al hígado que no respondan a la quimioterapia, el tratamiento ablativo local, la resección quirúrgica o la hormonoterapia. La norma es la recidiva tumoral, incluso si se selecciona cuidadosamente al paciente; la supervivencia a los 5 años del trasplante es del 52%, pero la supervivencia sin enfermedad a los 5 años solo llega al 30%.

La supervivencia media de los pacientes con cirrosis biliar primaria (cap. 144) y una bilirrubina sérica superior a 10 mg/dl es de tan solo 1,4 años. En cambio, la supervivencia actuarial de estos mismos pacientes con el trasplante de hígado alcanza el 83, 78 y 67%, a 1, 5 y 10 años después del injerto, respectivamente. Es cierto que la cirrosis biliar primaria puede recidivar en el aloinjerto, pero rara vez determina un fracaso del injerto, un nuevo trasplante o la muerte.

Las tasas actuariales de supervivencia al cabo de 1, 2, 5 y 10 años del trasplante de hígado entre los enfermos con colangitis esclerosante primaria son del 94, 92, 86 y 70%, respectivamente. La colangitis esclerosante primaria recidiva a un ritmo aproximado del 4% al año después del trasplante, y la colangitis esclerosante primaria recidivante progresa en ocasiones y exige un nuevo trasplante.

Hasta un 30% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria acaban con un colangiocarcinoma. Este infiltra de modo difuso los conductos biliares, el parénquima hepático, los elementos neurales, los vasos linfáticos y los tejidos circundantes. El colangiocarcinoma que complica la colangitis esclerosante primaria, tanto antes como después del trasplante, disminuye la supervivencia, pero el pronóstico resulta excelente si el tumor se detecta durante el estudio de vigilancia por imagen, se trata mediante quimiorradioterapia adyuvante y luego se extirpa junto con el hígado explantado durante el trasplante.

La supervivencia 1 año después del trasplante de los pacientes con hepatitis autoinmunitaria (cap. 140) oscila entre el 83 y el 92%, y la tasa de supervivencia a los 10 años es del 75%. El 17% de los pacientes recidivan al cabo de 4,6 ± 1 años y algunos casos con hepatitis autoinmunitaria recidivante requerirán un nuevo trasplante.

El trasplante de hígado en la hemocromatosis (cap. 201) proporciona tasas de supervivencia al cabo de 1, 3 y 5 años parecidas a las de todas las demás indicaciones. Todo enfermo de hemocromatosis que aspire al trasplante de hígado requiere cribado de hepatocarcinoma y también una evaluación cardiológica completa. Se desconoce si la flebotomía previa al trasplante mejora la supervivencia.

Los pacientes con deficiencia de α_1 -antitripsina (cap. 137) ZZ ($n=50$) o SZ ($n=23$) muestran resultados excelentes con el trasplante. La evaluación pulmonar es imprescindible, ya que un tercio de los adultos con deficiencia de α_1 -antitripsina sometidos a trasplante acaban sufriendo una enfermedad respiratoria obstructiva importante que suele estabilizarse o mejorar después del trasplante, pero que, en ocasiones, progresa a pesar de este.

El trasplante de hígado rara vez está indicado en la poliquistosis hepática, si bien alivia notablemente los síntomas de distensión abdominal, saciedad precoz y molestias afines. El resultado del trasplante es mejor entre aquellos con poliquistosis hepática aislada que con una poliquistosis hepática en el seno de una poliquistosis renal (cap. 118), lo que subraya la morbimortalidad mayor que comporta la enfermedad quística de los riñones.

La hiperxaluria primaria se hereda de manera autosómica dominante y el trasplante se precisa para eliminar la fuente de hiperproducción de oxalato y detener la progresión de la enfermedad renal. En caso de polineuropatía amiloidea familiar, una amiloidosis sistémica hereditaria y mortal causada por una mutación localizada del gen de la transtiretina, el trasplante de hígado detiene la producción de la variante amiloidógena de la transtiretina, frena la progresión de la enfermedad y mejora significativamente la supervivencia.

El trasplante de hígado se plantea para un número cada vez mayor de enfermos infectados por el VIH, debido a la coinfección con el virus de la hepatitis C. Los criterios de selección comprenden la ausencia de sida o enfermedad definitiva de sida, un recuento CD4 adecuado, cifras bajas del VIH y ausencia de resistencia a la terapia antirretroviral de gran actividad. La tasa de supervivencia global de los pacientes con coinfección por el VIH/virus de la hepatitis C a los 3 años del trasplante es del 60%, en comparación con el 79% de los mono infectados por el virus C.

FACTORES DE RIESGO PARA UNA EVOLUCIÓN DESFAVORABLE DEL TRASPLANTE DE HÍGADO

La supervivencia tras el trasplante de los enfermos mayores de 60 años se reduce en un 10% por infecciones, complicaciones cardíacas, enfermedades neurológicas y enfermedades malignas. La supervivencia también es menor entre aquellos con cardiopatía isquémica, diabetes, tabaquismo persistente o enfermedad pulmonar obs-

tractiva crónica, por más que los enfermos con carencia de α_1 -antitripsina sometidos a trasplante de hígado mejoren de la función respiratoria. La supervivencia del injerto suele mejorar en los trasplantes con un grupo ABO compatible¹² y es algo mayor si el donante tiene muerte cerebral que si se efectúa una donación controlada después de una muerte de origen cardíaco.¹³ La preservación normotérmica del hígado donante se prefiere en principio a la criopreservación.■

TRASPLANTE DE HÍGADO DE DONANTE VIVO EN ADULTOS

El trasplante de hígado de un donante vivo constituye una opción de actuación inmediata ante un paciente adulto con hepatopatía terminal.¹⁴ En Asia, el trasplante de hígado de donante vivo constituye ya la forma más habitual; allí, las barreras culturales han limitado la donación de hígados de cadáver; sin embargo, en EE. UU., este tipo de trasplantes solo representa el 5% de la totalidad de injertos de hígado para adultos. Se puede utilizar el lóbulo izquierdo o el lóbulo derecho para los adultos, aunque la mayoría de los expertos estadounidenses prefieren el derecho. Con esta técnica se extrae el hígado nativo entero del receptor y se reemplaza por el lóbulo derecho del hígado del donante vivo (fig. 145-2).

La mayor ventaja clínica del trasplante de hígado de un donante vivo es el descenso en la mortalidad del receptor, sobre todo porque se reduce la mortalidad previa al trasplante de pacientes que, de otra manera, languidecerían en la lista de espera. En cambio, la supervivencia a corto y largo plazo después del trasplante es prácticamente la misma cuando el donante es una persona viva que cuando se obtiene el hígado de una persona fallecida.

El mayor inconveniente del trasplante de hígado de un donante vivo es la seguridad del donante. Casi todos los donantes toleran sin problemas la hepatectomía derecha, pero de un 10 a un 20% experimenta complicaciones importantes, como fuga biliar e infección, y la tasa de mortalidad entre los donantes vivos es del 0,2%. La calidad de

vida de la mayoría de los donantes retorna al valor basal antes de 6 meses, pero son frecuentes ciertas molestias y dolores abdominales leves. Más del 90% de los miembros de los pares donante-receptor señalan que han retomado sus actividades previas a la donación al cabo de 1 año.

EVOLUCIÓN DEL RECEPTOR DESPUÉS DEL TRASPLANTE DE HÍGADO

Los receptores de un trasplante de hígado de un donante fallecido o vivo afrontan una serie de complicaciones en distintos momentos después del trasplante (fig. 145-3). La lesión del injerto en los 3 primeros días suele obedecer al fracaso primario de funcionamiento o a una trombosis de la arteria hepática. Son causas menos corrientes de disfunción del injerto en este período el rechazo hiperagudo, la trombosis de la vena porta y la obstrucción de la vena cava inferior. La disfunción del injerto entre los 3 y los 14 días obedece casi siempre a un rechazo celular agudo, hepatitis C recidivante, trombosis de la arteria hepática, fuga biliar o colangitis. En esta fase, la trombosis de la vena porta, la hepatotoxicidad medicamentosa y la colestasis funcional constituyen causas poco habituales. Entre los 14 días y los 3 meses, la disfunción del injerto está provocada, de ordinario, por el rechazo del aloinjerto, una hepatitis C recidivante, complicaciones biliares, hepatitis por citomegalovirus y hepatotoxicidad medicamentosa. Las trombosis vasculares rara vez se manifiestan a partir de los 3 primeros meses y la recidiva de la hepatitis B (entre los pacientes no tratados) suele demorarse más allá del primer mes.

La forma más grave de disfunción temprana del injerto es el fallo primario de funcionamiento, que se caracteriza por una insuficiencia hepática aguda (encefalopatía, ascitis, coagulopatía, inestabilidad hemodinámica), elevación de las enzimas hepáticas y aparición de fallo multiorgánico (fracaso renal y complicaciones pulmonares). El fallo funcional primario se da solo en el 1% de los receptores de un hígado de donante vivo porque el injerto se implanta rápidamente después de su extracción del donante; la cifra

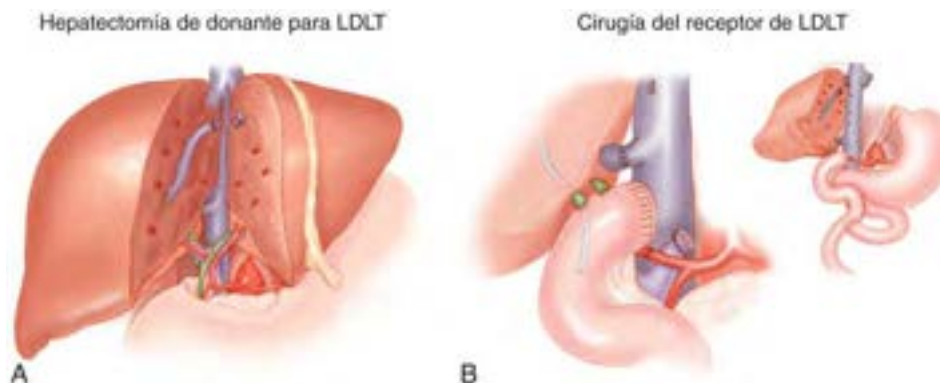


FIGURA 145-2. Hepatectomía de donante vivo emparentado (A) e implantación ortotópica del injerto del lóbulo derecho (B). LDLT, trasplante de hígado de donante vivo.

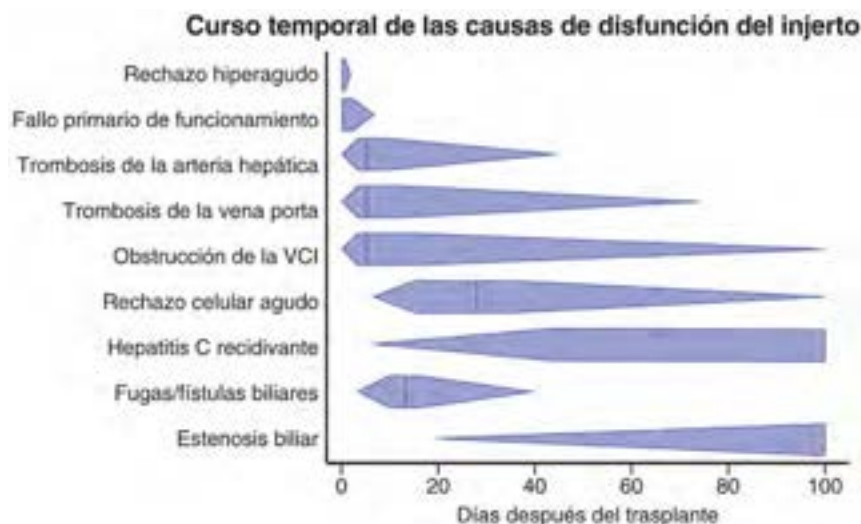


FIGURA 145-3. El curso temporal de la disfunción del injerto varía según la causa. El rechazo hiperagudo se produce pocas veces (incompatibilidad ABO), pero se da en las primeras horas o días. El fallo primario de funcionamiento, la trombosis vascular y las fugas biliares constituyen acontecimientos tempranos, y los episodios de rechazo agudo comienzan a partir de los 7 primeros días. La hepatitis C recidivante puede empezar pronto, pero, en general, se manifiesta después de las 2 o 3 primeras semanas. Las estenosis biliares evolucionan más despacio y suelen ocurrir tardíamente. VCI, vena cava inferior.

en los receptores de un hígado de un donante fallecido representa el 7-8,5%. Del 20 al 45% de los receptores experimentan una hemorragia postoperatoria, incluidos el 5-15% que requieren una reintervención por hemorragia. La hemorragia ocupa el segundo lugar como causa de muerte, después de las infecciones.

La trombosis de la arteria hepática, que complica del 3 al 10% de los trasplantes de hígado de los adultos, es una de las primeras causas de insuficiencia del injerto en el período postoperatorio inmediato y se manifiesta por fiebre, bacteriemia de origen biliar y elevación súbita de las enzimas hepáticas. El estudio inicial idóneo de la arteria hepática se realiza con una ecografía Doppler seguida de angiografía si el resultado es positivo. En general, se precisa una revascularización urgente para que sobreviva el injerto.

Trombosis de la vena porta

La trombosis de la vena porta, menos habitual que la de la arteria hepática, se manifiesta por insuficiencia hepática e hipertensión portal. La hipertensión portal se puede tratar mediante trombolectomía radiológica, trombólisis, colocación de endoprótesis en caso de estenosis subyacente de la vena porta o cirugía descompresiva con derivación; no obstante, hay que plantear la revascularización o un nuevo trasplante si hay una disfunción hepática importante.

La obstrucción del flujo de salida por las venas hepáticas se manifiesta en clínica por disfunción hepática, coagulopatía e ictericia o incluso por hepatomegalia y ascitis. La obstrucción crónica con preservación de la función de un injerto se trata, a veces, de manera conservadora con diuréticos, estudio radiológico de las anastomosis venosas y angioplastia o colocación de endoprótesis en las estenosis, pero la obstrucción aguda del flujo de salida constituye un trastorno que pone en peligro el injerto y la vida y precisa una revisión urgente de las anastomosis.

Las complicaciones, fugas y estenosis de la vía biliar ocurren en el 5-30% de todos los trasplantes de hígado, casi siempre en el primer trimestre. La gammagrafía biliar diagnóstica las grandes fugas biliares, pero si la fuga es pequeña y contenida se precisa una colangiografía. Las estenosis biliares anastomóticas están localizadas en la coledocostomía o coledocoenterostomía, mientras que las estenosis isquémicas son múltiples y difusas. El paciente puede presentar ictericia, colangitis o elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas. La coledocolitiasis complica a veces las estenosis. La prueba de referencia para diagnosticar las estenosis biliares, así como para el tratamiento mediante dilatación y colocación de endoprótesis, es la colangiografía. La revisión quirúrgica se reserva para los enfermos en quienes estas intervenciones fracasan; no obstante, las estenosis por isquemia difusa pueden exigir un nuevo trasplante.

El rechazo, que tiene lugar en el 15-30% de los trasplantes de hígado, suele manifestarse al principio de manera aguda en los 30 primeros días. Todo rechazo agudo que se produzca a partir de ese momento obliga a sospechar niveles subterapéuticos de la medicación inmunodepresora, interacciones medicamentosas que afectan a la inmunodepresión o incumplimiento del régimen terapéutico por el enfermo. Casi todos los enfermos se encuentran asintomáticos, aunque algunos experimentan fiebre, malestar general, dolor abdominal y empeoramiento de la hipertensión portal, con las manifestaciones clínicas correspondientes. Para el diagnóstico es imprescindible una biopsia hepática. Los signos clásicos corresponden a una infiltración inflamatoria mixta por linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos, así como una colangitis destructiva no supurativa y endotelialitis (fig. 145-4). El tratamiento se basa en dosis

pulsátiles de metilprednisolona (1 g i.v. al día durante entre 1 y 3 días) seguidas de un ciclo oral de prednisolona con reducción gradual. Si el enfermo no responde a los corticoides, se puede utilizar rescate con preparados antilinfocitos T como la timoglobulina. En ciertas ocasiones, si el rechazo agudo está mediado por los linfocitos B, se necesitan una plasmaféresis y preparados antilinfocitos B (p. ej., rituximab, de 100 a 375 mg/m² por semana hasta completar dos o tres dosis). Es rara la pérdida del injerto por un rechazo agudo.

El rechazo crónico del aloinjerto ocurre en el 2-3% de los trasplantes de hígado. El paciente puede encontrarse asintomático en las primeras etapas o presentar ictericia o prurito más tarde. Las pruebas de laboratorio revelan elevación colestásica de las enzimas hepáticas, por ejemplo, de la fosfatasa alcalina o de la γ -glutamyltransferasa, y de la bilirrubina. La biopsia hepática revela escasa inflamación, fibrosis portal y destrucción de los conductos biliares intralobulillares e interlobulillares. El rechazo crónico responde mal al tratamiento inmunodepresor y suele progresar hacia la pérdida del injerto, con necesidad de un nuevo trasplante, y, en última instancia, hacia la muerte.

Infecciones

La mayoría de las complicaciones infecciosas del trasplante de hígado se producen en los 3 primeros meses del trasplante (fig. 145-5). Las infecciones bacterianas y mucocutáneas herpéticas (cap. 350) o candidiásicas (cap. 318) dominan el período inmediato después del trasplante. Otras infecciones virales (como las causadas por citomegalovirus [cap. 352], virus de Epstein-Barr [cap. 353], virus de la varicela-zóster [cap. 351] y adenovirus [cap. 341]), la infección por *Pneumocystis jirovecii* (cap. 321) o las infecciones por hongos tienden a producirse o activarse tras los primeros 30 días. El virus C de la hepatitis comienza a replicarse inmediatamente después del trasplante si el paciente muestra viremia en ese momento y la hepatitis recidivante puede aparecer ya a los 7 días, aunque suele hacerlo pasados 30. El tratamiento con regímenes antivirales de acción directa erradica con suma eficacia la infección recidivante por el virus de la hepatitis C después del trasplante. Las estrategias actuales con los análogos de los nucleósidos/nucleótidos y la inmunoglobulina de la hepatitis B (cap. 140) han erradicado prácticamente la hepatitis B recidivante.

Del 80 al 90% de los adultos que reciben un trasplante de hígado muestran pruebas serológicas de exposición previa al citomegalovirus. Los receptores con una serología positiva para el citomegalovirus o que reciben hígado de un donante con positividad para el citomegalovirus corren riesgo de presentar un síndrome por citomegalovirus (enfermedad seudogripal) o una hepatitis por citomegalovirus. Esta última requiere una biopsia de hígado para su diagnóstico (e-fig. 145-1). El riesgo mayor se da entre receptores sin citomegalovirus que reciben el hígado de un donante con citomegalovirus (riesgo de enfermedad por citomegalovirus del 60% aproximadamente). La profilaxis con valganciclovir (900 mg por vía oral al día) durante los primeros 90 días del trasplante reduce eficazmente el riesgo de esta enfermedad.

Medicación inmunodepresora

La medicación inmunodepresora es regulada por los expertos del centro de trasplante de hígado del paciente.¹⁵ Sin embargo, el médico de atención primaria debe conocer la medicación inmunodepresora de mantenimiento habitual, su vigilancia y algunos de los efectos tóxicos más frecuentes (tabla 145-4). El eje de la mayoría de los regímenes inmunodepresores de mantenimiento es un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina y tacrolímus) o mTOR (sirolímus y everolímus). Estos inmunodepresores se metabolizan

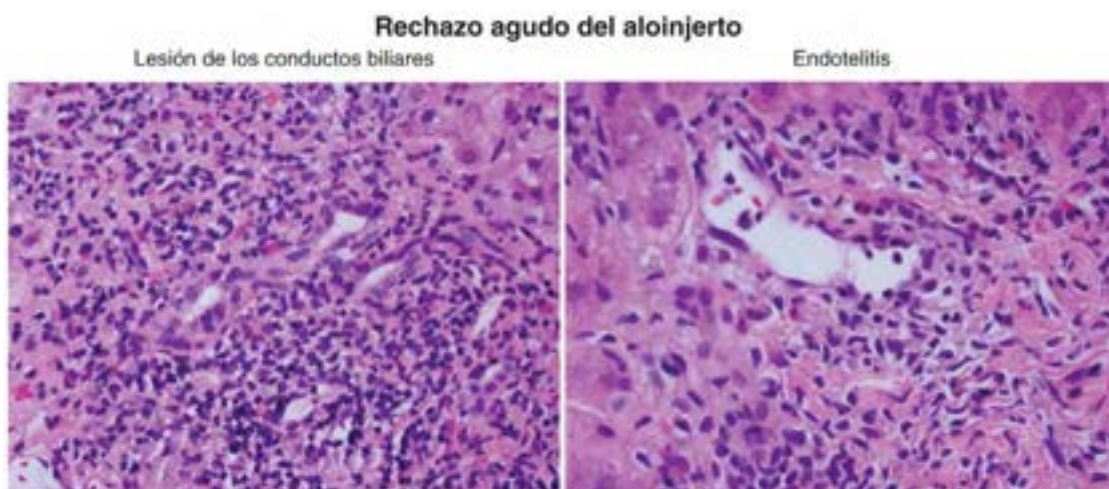


FIGURA 145-4. Aspecto histológico del rechazo agudo del aloinjerto hepático (tinción con hematoxilina-eosina). La respuesta inflamatoria inmunitaria se centra alrededor de la tríada portal y los rasgos característicos son un infiltrado celular mixto (eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas, linfocitos), la colangitis linfocítica y la endotelitis.

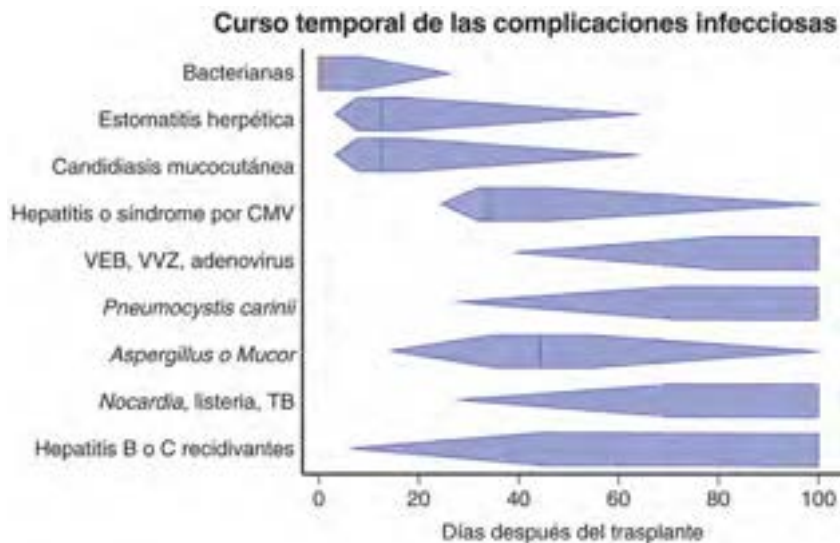


FIGURA 145-5. El curso temporal de las complicaciones infecciosas varía según el tipo de infección. Las infecciones bacterianas y virales o candidiásicas mucocutáneas se producen pronto y la mayoría de las demás aparecen después de las 2 o 3 primeras semanas. CMV, citomegalovirus; TB, tuberculosis; VEB, virus de Epstein-Barr; VVZ, virus de la varicela-zóster.

TABLA 145-4 MEDICACIÓN INMUNODEPRESORA: VIGILANCIA Y EFECTOS SECUNDARIOS ADVERSOS

TIPO	DOSIS	VIGILANCIA	EFECTOS ADVERSOS
Ciclosporina*	100-200 mg dos veces al día	Niveles sanguíneos [†]	Nefrotoxicidad [‡] Neurotoxicidad [§] Hipertensión
Tacrolímús	1-2 mg dos veces al día	Niveles sanguíneos [†]	Nefrotoxicidad Neurotoxicidad Diabetes mellitus [¶]
Prednisona	5-20 mg cada día	Clínica	Hipertensión Diabetes mellitus [¶] Neurotoxicidad Retención hídrica
Azatioprina	50-200 mg cada día	Hemograma completo	Neutropenia Trombocitopenia Anemia
Micofenolato**	500-1.500 mg dos veces al día	Hemograma completo	Neutropenia Aumento del riesgo de VHS, CMV en relación con la dosis ^{††} Síntomas gastrointestinales
Sirolímús ^{‡‡}	1-3 mg cada día	Niveles sanguíneos	Neutropenia Trombocitopenia Hiperlipidemia Trombosis vascular
Everolímús ^{‡‡}	1-2 mg dos veces al día	Niveles sanguíneos	Neutropenia Trombocitopenia Hiperlipidemia

*Existen distintas formas de ciclosporina. Los efectos adversos adicionales del uso prolongado de la ciclosporina comprenden hirsutismo, hiperplasia gingival y dislipidemia.

[†]Las dosis de ciclosporina y tacrolímús se ajustan sobre todo según la concentración plasmática mínima (valle). Existen diferentes métodos para medir los niveles de ciclosporina y tacrolímús. El intervalo terapéutico difiere según el método empleado y el análisis de sangre total o plasma.

[‡]La nefrotoxicidad depende de la dosis y de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina o tacrolímús.

[§]La neurotoxicidad incluye parestias, neuropatía y crisis convulsivas. La neurotoxicidad parece más común con el tacrolímús que con la ciclosporina.

^{||}Existen diversas formas de tacrolímús. Otros efectos adversos del uso prolongado de tacrolímús son hirsutismo, hiperplasia conjuntival y dislipidemia.

[¶]La incidencia de diabetes mellitus disminuye con la retirada de esteroides. La monoterapia con tacrolímús se acompaña más veces de diabetes que la monoterapia con ciclosporina.

**El micofenolato de mofetilo y el ácido micofenólico son inhibidores de la inosina 5'-monofosfato deshidrogenasa y se utilizan como ahorradores de esteroides o ahorradores de inhibidores de la calcineurina.

^{††}El riesgo de infección por CMV bajo la inmunodepresión con micofenolato depende de la dosis y alcanza el máximo con dosis de 3 g/día o más.

^{‡‡}El sirolímús y el everolímús son inhibidores de mTOR, la diana de rapamicina de los mamíferos. CMV, citomegalovirus; VHS, virus del herpes simple.

por la enzima hepática CYP3A4, vía para la metabolización de casi el 60% de la medicación de prescripción habitual. La coadministración de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, eritromicina, telaprevir y boceprevir) con ciclosporina, tacrolímús, sirolímús o everolímús aumenta la concentración plasmática de estos últimos y el riesgo de toxicidad. Los inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan [hipérico] y ketoconazol) reducen las concentraciones plasmáticas y aumentan el riesgo de rechazo. En cambio, los corticoides poseen un valor incierto cuando se añaden a los regímenes inmunodepresores modernos.■

Aspectos generales del tratamiento

El receptor de un injerto de hígado precisa vigilancia y tratamiento continuados para mantener su salud y bienestar generales. Hay que prestar especial atención a los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, obesidad, dislipidemia, consumo de cigarrillos), vigilar la función renal, ajustar la medicación inmunodepresora, supervisar las interacciones entre medicamentos, vigilar la salud ósea mediante densitometrías cada 2 años y cribar o vigilar el cáncer. Los enfermos que reciben medicación inmunodepresora corren un riesgo tardío de infección y, si hay fiebre, hay que evaluar siempre cualquier infección viral, bacteriana, bacteriana atípica (p. ej., tuberculosis) y micótica.

La enfermedad linfoproliferativa asociada al virus de Epstein-Barr después del trasplante es una complicación poco habitual, pero grave, con una incidencia del 0,9 al 2,9% (caps. 176 y 353). Las manifestaciones habituales de presentación comprenden fiebre y adenopatías. El tratamiento inicial consiste en reducir el régimen inmunodepresor, pero a veces se precisan otros tratamientos, como rituximab o quimioterapia (cap. 176).

Grado A Bibliografía de grado A

1. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;5:CD003044.
2. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016;64:69-78.
3. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature.* 2018;557:50-56.
4. Fairfield C, Penninga L, Powell J, et al. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4:CD007606.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA Y LOS CONDUCTOS BILIARES

EVAN L. FOGEL Y STUART SHERMAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TABLA 146-1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA FORMACIÓN DE CÁLCULOS BILIARES

FACTORES NO MODIFICABLES	FACTORES MODIFICABLES
Envejecimiento	Embarazo y paridad
Sexo femenino	Obesidad
Etnia	Dieta hipercalórica pobre en fibra
Genética, antecedentes familiares	Ayuno prolongado
	Medicación: clofibrato, estrógenos, octreótido
	Escasa actividad física
	Adelgazamiento rápido
	Hipertrigliceridemia, lipoproteínas de alta densidad disminuidas
	Síndrome metabólico
	Estasis de la vesícula
	Enfermedad o resección del íleon terminal
	Nutrición parenteral total, estado de ayuno

VESÍCULA BILIAR

Cálculos biliares

EPIDEMIOLOGÍA

La colelitiasis es una de las enfermedades más frecuentes del aparato digestivo y una de las más costosas para el sistema sanitario estadounidense, donde el costo directo anual se estima en 15.000 millones de dólares. Cada año, en EE. UU., se diagnostica colelitiasis a más de 1 millón de personas y actualmente se realizan más de 750.000 colecistectomías al año. La prevalencia entre los adultos norteamericanos y europeos representa del 10 al 15% y las mujeres se afectan 2 veces más. Los cálculos de colesterol se producen pocas veces entre personas menores de 20 años, pero se observa un incremento brusco, con cada decenio, hasta los 70 años, sobre todo entre las mujeres. Aproximadamente el 20% de las mujeres y el 10% de los hombres presentan cálculos biliares antes de los 60 años. En conjunto, alrededor del 12% de los norteamericanos, es decir, 36 millones de hombres y mujeres, tienen cálculos biliares.

La prevalencia máxima de los cálculos en EE. UU. se da entre las mujeres de origen mexicano (26%), seguidas de las mujeres blancas (17%) y afroamericanas (14%). La prevalencia es extraordinariamente alta entre los norteamericanos nativos, sobre todo entre las mujeres. También las personas chilenas y bolivianas de ascendencia india sufren muchos cálculos biliares, y el cáncer asociado a la colelitiasis es el cáncer gastrointestinal más frecuente en estos países.

Es probable que los factores ambientales y la predisposición genética interactúen favoreciendo la formación de cálculos biliares. El embarazo podría contribuir al predominio de los cálculos de colesterol de las mujeres más jóvenes, ya que se asocia a un vaciamiento anómalo de la vesícula, inducido por la progesterona, y a un aumento de la saturación biliar de colesterol mediado por los estrógenos. La prevalencia de los cálculos biliares de las mujeres nulíparas es aproximadamente una décima parte de las múltiparas (1,3 frente a 13%). La administración exógena de estrógenos en forma del tratamiento de sustitución hormonal y los anticonceptivos orales también fomentan los cálculos. Otros fármacos, como los análogos de la somatostatina, la ceftriaxona y el clofibrato, se han asociado igualmente a una mayor incidencia de colelitiasis.

El principal factor de riesgo para los cálculos de colesterol es la obesidad. Las personas obesas presentan una secreción elevada de colesterol biliar, en relación con la secreción de ácidos biliares y lecitina, lo que explica la sobresaturación biliar. Sin embargo, el adelgazamiento rápido comporta, asimismo, un mayor riesgo de colelitiasis. Por su parte, la menor absorción ileal de ácidos biliares secundaria a la resección quirúrgica o a la derivación o a una inflamación activa (p. ej., enfermedad de Crohn) incrementa la probabilidad de colelitiasis. Seguir una dieta mediterránea se asocia a un riesgo más bajo de cálculos biliares.¹

BIOPATOLOGÍA

Formación de cálculos biliares

Los cálculos biliares representan la incapacidad para mantener ciertos solutos biliares, en particular el colesterol y las sales de calcio, en un estado solubilizado. Los cálculos se clasifican según su contenido de colesterol como cálculos de colesterol o de pigmento. Los cálculos de pigmento se subclasifican como negros o pardos. Casi todos los cálculos de colesterol contienen sales de calcio en el centro, y los cálculos puros de colesterol son raros (10%). Del 70 al 80% de los cálculos biliares de casi todas las poblaciones norteamericanas contienen colesterol,² y los cálculos de pigmento negro dan cuenta prácticamente del 20-30% restante. Los posibles locus de susceptibilidad genética a la colelitiasis son los del metabolismo y transporte del colesterol, así como de la sulfonilación de los ácidos biliares o de los hidroxiesteroides.³

El colesterol de la bilis normal es soluble y forma micelas mixtas con una concentración óptima de sales biliares y fosfolípidos. Si la concentración es desproporcionada, se sobresatura la bilis y el exceso de colesterol se precipita en forma de cristales monohidratados que, junto con el bilirrubinato, se introducen en un gel mucinoso de la vesícula para crear una arenilla o barro biliares que se agrega y forma el cálculo.

Los cálculos pigmentarios negros representan un porcentaje menor, se componen de bilirrubinato cálcico polimerizado que se precipita porque excede la solubilidad del calcio y de la bilirrubina no conjugada. Aparte del envejecimiento, los cálculos de

pigmento negro se dan más entre personas con trastornos generadores de un exceso de bilirrubina no conjugada (p. ej., hemólisis crónica de las hemoglobinopatías, cirrosis, eritropoyesis ineficaz), sometidas a nutrición parenteral total (cap. 204) o con una enfermedad ileal. Los cálculos de pigmento negro se parecen al alquitrán, no se acompañan, de ordinario, de una bilis infectada y se localizan casi exclusivamente en la vesícula biliar.

En cambio, los cálculos pigmentarios pardos tienen una textura tosca y se forman fundamentalmente en los conductos biliares como consecuencia de una infección por bacterias que liberan β -glucuronidasa, hidrolizando el ácido glucurónico de la bilirrubina. La hidrólisis de los fosfolípidos también aumenta, precipitándose así el calcio, la bilirrubina y los ácidos grasos libres y dando lugar, además, a la formación de cálculos de pigmento pardo. Los cálculos pigmentarios pardos representan del 30 al 90% de los cálculos biliares de las poblaciones asiáticas, pueden producirse en todo el árbol biliar y se acompañan, a menudo, de colangiohepatitis piógena.

Ciertos enfermos con colelitiasis experimentan alteraciones de la contractilidad vesicular. La disfunción de la vesícula puede obedecer a la propia colelitiasis o a una infiltración excesiva de colesterol en el músculo liso de la vesícula, pero la evidencia revela que la propia estasis de la vesícula fomenta igualmente la aparición de cálculos. En respuesta a la estimulación nerviosa entérica, la vesícula normal expulsa del 10 al 20% de su contenido al duodeno. La presencia posprandial de grasa en el intestino estimula aún más la contractilidad de la vesícula, que está mediada por el sistema nervioso entérico y la colecistocinina. La estasis vesicular suele evidenciarse entre los enfermos con factores de riesgo para la colelitiasis, como obesidad, embarazo, adelgazamiento rápido y ayuno prolongado (tabla 146-1). Más aún, la dismotilidad de la vesícula constituye un factor independiente de riesgo para la recidiva de la colelitiasis entre los pacientes que han recibido tratamiento mediante litotricia con ondas de choque extracorpóreas.

Colecistitis litíásica aguda

La complicación más habitual de la colelitiasis es la colecistitis aguda, que afecta al 15-20% de los enfermos sintomáticos. La colecistitis aguda se produce cuando un cálculo se enclava en la unión entre la vesícula y el conducto cístico, alterando el flujo de salida y el vaciamiento de la vesícula. El grado de inflamación y la progresión de la colecistitis aguda dependen de la duración y de la magnitud de la obstrucción. En los casos más graves, este proceso causa isquemia y necrosis de la pared vesicular. En la mayoría de las ocasiones, el cálculo se desenclava de forma espontánea y la inflamación va remitiendo de manera gradual. La colecistitis aguda es un proceso fundamentalmente inflamatorio, más que infeccioso, pero la mitad de los enfermos sufren bacteremia secundaria, casi siempre por *Escherichia coli*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la colelitiasis varía desde un estado asintomático hasta complicaciones mortales. Entre los sujetos con colelitiasis asintomática, los riesgos anuales aproximados son estos: dolor biliar en el 1%, colecistitis aguda en el 0,3%, coledocolitiasis sintomática en el 0,2% y pancreatitis por colelitiasis en el 0,04-1,5%. Sin embargo, estos porcentajes individuales bajos corresponden a un número verdaderamente elevado de pacientes sintomáticos, habida cuenta de la frecuencia de los cálculos biliares. En conjunto, del 1 al 2% de los sujetos con colelitiasis asintomática experimentan síntomas o complicaciones graves cada año con este motivo.

La mayoría de los cálculos cursan de manera asintomática y se detectan en un estudio de imagen realizado por otra razón. La vesícula se llena y vacía con normalidad, y los cálculos permanecen dentro de la vesícula sin obstruir el conducto cístico. Sin embargo, con el tiempo, los cálculos asintomáticos pueden tornarse sintomáticos y manifestarse como cólico biliar por la impactación del cálculo en el cuello de la vesícula o en el

conducto cístico. Este tipo de dolor se suele denominar cólico biliar, aunque la mayoría de los enfermos refieren, en realidad, un dolor constante, por la obstrucción del conducto cístico y el incremento progresivo de la tensión en la pared de la vesícula, más que el dolor paroxístico del cólico típico. El dolor se localiza, de ordinario, en el hipocondrio derecho o en el epigastrio y suele irradiar al dorso y a la escápula derecha. Es verdad que el cólico biliar ocurre, de manera clásica, tras ingerir una comida grasa, pero su relación con las comidas solo se da en la mitad de las ocasiones y, con frecuencia, el dolor aparece más de 1 h después de la toma de alimentos. El dolor dura casi siempre entre 1 y 5 h y, a veces, persiste hasta 24 h. Todo dolor de más de 24 h obliga a sospechar una inflamación aguda o una colecistitis. Los episodios de cólico biliar generalmente ocurren menos de una vez por semana. Los demás síntomas, como náuseas y vómitos, acompañan a cada episodio en un 60 a 70% de las ocasiones. La flatulencia y los eructos también se producen en la mitad de los casos. La fiebre y la ictericia se dan mucho menos en el cólico biliar simple. Algunos enfermos con colelitiasis experimentan dolor continuo, sobre todo en la espalda o en el hipocondrio izquierdo, más que un dolor episódico, y en estos casos hay que plantear otras causas.

Colecistitis litiásica aguda

Los pacientes con colecistitis aguda suelen presentar dolor en hipocondrio derecho, parecido al del cólico biliar, aunque no suele remitir, sino que dura varios días y se acompaña, a menudo, de náuseas, vómitos, anorexia y fiebre. En la exploración física suele apreciarse fiebre baja, con dolor y defensa localizados durante la palpación del hipocondrio derecho. El signo de Murphy, el cese de la inspiración durante la palpación profunda del hipocondrio derecho, es un dato clásico de la colecistitis aguda. Un tercio de los enfermos presentan en el hipocondrio derecho una masa palpable, que suele corresponder al epiplón migrado hacia la zona que rodea la vesícula, en respuesta a la inflamación. Puede haber ictericia leve (cifra de bilirrubina < 6 mg/dl). La ictericia importante es rara en la colecistitis aguda y, si aparece, obliga a sospechar cálculos en el colédoco, colangitis u obstrucción del conducto hepático común por una inflamación pericolecística intensa debida a la impactación, en la bolsa de Hartmann, de un gran cálculo que obstruye mecánicamente la vía biliar (es decir, síndrome de Mirizzi; fig. 146-1).⁴ El síndrome de Mirizzi, que afecta al 0,1% de los pacientes con cálculos biliares y al 0,7-4% de los pacientes colecistectomizados, puede provocar una inflamación crónica, compresión de conductos biliares asociada a ictericia clínica (Mirizzi de tipo A), necrosis y fibrosis. En última instancia, se observa en ocasiones una fístula colecistocolédociana (Mirizzi de tipo B). La fiebre alta denota una colangitis ascendente, casi siempre con infección bacteriana (fig. 146-2). La colecistitis aguda puede coexistir con una coledocolitiasis o sus complicaciones de colangitis aguda y pancreatitis por colelitiasis.

DIAGNÓSTICO

La *ecografía abdominal* es la técnica de imagen apropiada para reconocer los cálculos biliares (fig. 146-3). Las ondas ultrasónicas no penetran en los cálculos y se aprecia una sombra acústica detrás de ellos, lo que facilita su diagnóstico. Los cálculos que flotan de manera libre en la vesícula se desplazan hacia una posición declive cuando

el paciente cambia de posición durante la ecografía. Si se dan estas dos características, el valor predictivo positivo de la ecografía roza el 100%. No obstante, la presencia de ecos sin sombra acústica podría obedecer a pólipos de la vesícula. En ocasiones no se detectan los cálculos biliares por la falta de contraste de la bilis alrededor de ellos, como puede suceder cuando un cálculo se impacta en el conducto cístico o cuando la vesícula se llena de cálculos. Los pequeños cálculos no proyectan una sombra acústica. El íleo con aumento del gas abdominal, como ocurre en la colecistitis o pancreatitis agudas (cap. 135), limita a veces la visualización de la vesícula. En conjunto, la tasa de falsos negativos de la ecografía, en lo que a la detección de cálculos se refiere, es inferior al 5%, pero se eleva hasta el 15% en la colecistitis aguda. La ecografía también revela una dilatación de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. La dilatación ductal puede indicar una obstrucción del colédoco por los cálculos, estenosis distales o una obstrucción maligna (caps. 185 y 186).

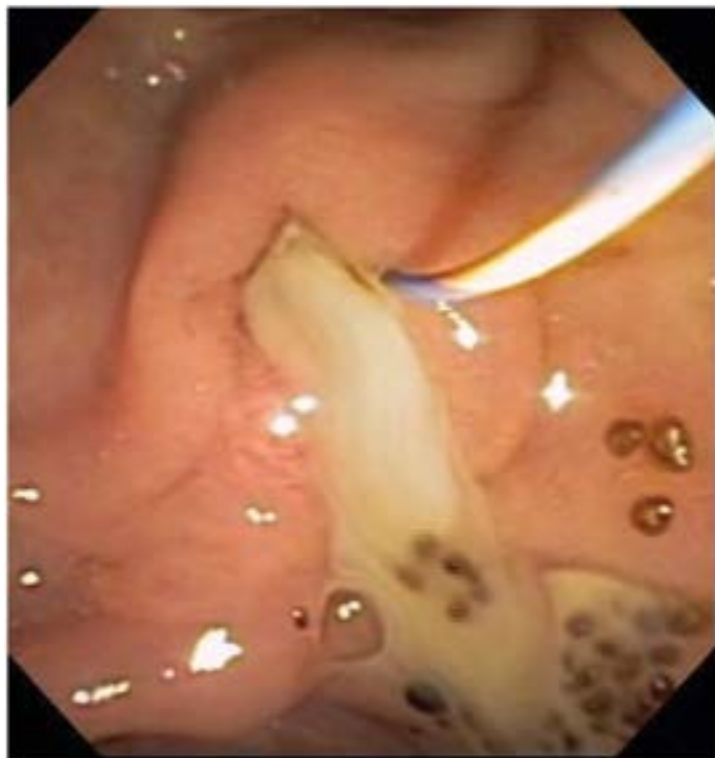


FIGURA 146-2. Imagen endoscópica de pus saliendo por el orificio biliar de un paciente que sufría colangitis ascendente secundaria a coledocolitiasis (obsérvense varios cálculos pequeños en el duodeno).



FIGURA 146-1. En la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica se observa una estenosis de la vía biliar que define el síndrome de Mirizzi de tipo A con un gran cálculo (flechas) en la zona proximal del conducto cístico, que causa una compresión extrínseca del colédoco.



FIGURA 146-3. Ecografía en la que se aprecia un cálculo biliar. (Tomado de Afdhal N. Diseases of the gallbladder and bile ducts. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:1017.)

La ecografía posee una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de la colecistitis aguda. Aparte de la presencia de los cálculos, los datos reveladores de colecistitis aguda comprenden el engrosamiento de la pared vesicular (> 4 mm) y la presencia de líquido pericolecístico. El dolor localizado directamente encima de la vesícula (signo ecográfico de Murphy) también hace pensar en una colecistitis aguda.

La *gammagrafía biliar* es un estudio incruento, anatómico y funcional del hígado, la vesícula biliar, los conductos biliares y el duodeno, aunque ha sido sustituido en general por la ecografía, salvo en circunstancias especiales, como la detección de una posible fuga biliar oculta tras la colecistectomía o un trastorno funcional de la vesícula (v. más adelante). Para esta técnica se inyectan por vía intravenosa derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio 99m (^{99m}Tc), que son captados por el hígado y excretados con la bilis. Estas gammagrafías hepatobiliares con ácido iminodiacético (HIDA) proporcionan información funcional sobre la capacidad del hígado para excretar sustancias radiactivas hacia un árbol biliar no obstruido. El isótopo ha de ser captado por el hígado, la vesícula, el colédoco y el duodeno en el plazo de 1 h. Si no se visualiza la vesícula biliar 1 h después de inyectar el radioisótopo y se rellenan el colédoco y el duodeno, quiere decir que hay una obstrucción del conducto cístico, lo que, en una situación clínica aguda, posee una alta sensibilidad (95%) y especificidad (95%) para la colecistitis aguda, aunque son frecuentes los falsos positivos en caso de estasis vesicular (p. ej., pacientes críticos, nutrición parenteral total). La captación lenta del isótopo por el hígado denota una enfermedad parenquimatosa. El llenado de la vesícula y de los conductos biliares, asociado a un llenado tardío o nulo del intestino, hace pensar en una obstrucción de la papila mayor.

La *tomografía computarizada (TC) del abdomen* resulta menos sensible para el diagnóstico de la colelitiasis que la ecografía y está indicada sobre todo para detectar las complicaciones de la colelitiasis, por ejemplo, la colecistitis aguda, la coledocolitiasis, la pancreatitis y el cáncer de la vesícula. En cambio, la *radiografía simple de abdomen* aporta poco al estudio de los cálculos biliares, puesto que solo el 15% contiene suficiente calcio para mostrarse radiopaco. Sin embargo, la radiografía simple ayuda al diagnóstico de otras causas de dolor abdominal agudo (p. ej., perforación visceral, obstrucción intestinal). En raras ocasiones, la radiografía revela una calcificación de la pared de la vesícula (fig. 146-4) en la colecistitis crónica o signos como neumobilia o íleo (asociado a la colelitiasis en la colecistitis aguda).

La TC también suele realizarse para evaluar a cualquier enfermo agudo con dolor abdominal. Permite detectar la colelitiasis, el engrosamiento de la pared de la vesícula, el líquido y el edema pericolecísticos y la presencia de aire en la vesícula o en su pared (colecistitis enfisematosa), aunque su sensibilidad para estos trastornos suele ser mucho menor que la de la ecografía.

La resonancia magnética posee mucha sensibilidad para el diagnóstico de la colelitiasis y los cálculos del colédoco, pero omite los que miden menos de 3 mm. La ecoendoscopia ofrece una visualización excelente de la vesícula biliar y de los cálculos vesiculares. La recogida endoscópica de bilis para el análisis de los cristales ayuda a detectar la microlitiasis que no se observa en la ecografía transabdominal.

El estudio de laboratorio en la colecistitis muestra leucocitosis leve, con 12.000 a 15.000 leucocitos/ μl . Sin embargo, muchos pacientes presentan un recuento leucocítico normal. Toda leucocitosis mayor de 20.000 leucocitos/ μl obliga a sospechar una complicación de la colecistitis, del tipo de gangrena, perforación o colangitis. También se han observado elevaciones leves de la bilirrubina, fosfatasa alcalina, aminotransferasas y amilasa en el suero en la colecistitis aguda.

TRATAMIENTO

Cálculos biliares silentes

Cuanto más tiempo permanezcan silentes los cálculos, menos probabilidad hay de que produzcan síntomas. En una serie amplia, el 20% de los pacientes con cálculos biliares inicialmente silentes experimentaron acontecimientos (el 8%, no complicados; el 12%, complicados) tras una mediana de 17 años. Los riesgos aumentaron en las mujeres y en los pacientes con varios cálculos o un cálculo de más de 10 mm.⁵ Casi todos los enfermos mostrarán síntomas de la enfermedad antes de sufrir alguna complicación grave. Así pues, la colecistectomía profiláctica no suele estar indicada en caso de colelitiasis asintomática.

De cualquier modo, la colecistectomía profiláctica debe plantearse en determinados grupos de enfermos, incluso si no hay cálculos en la vesícula. La vesícula en porcelana, con calcificación de la pared vesicular, comporta un riesgo de malignización del 5% o mayor, valor suficientemente alto como para justificar la colecistectomía. Los pacientes con un conducto común largo entre los conductos biliar y pancreático (es decir, anomalías en la unión de los conductos pancreatobiliares; v. más adelante) corren, asimismo, un riesgo importante de sufrir cáncer de la vesícula y precisan una colecistectomía profiláctica. La colecistitis aguda es un trastorno potencialmente mortal de los enfermos inmunodeprimidos, razón por la cual suele recomendarse una colecistectomía profiláctica antes del trasplante de algún órgano importante o en ese mismo momento. Los



FIGURA 146-4. Radiografía simple de abdomen con una vesícula en porcelana. Obsérvese la calcificación de la pared vesicular.

datos también respaldan la colecistectomía de todo paciente sometido a cirugía bariátrica para adelgazar, aun cuando no exista colelitiasis, puesto que el riesgo de aparición de cálculos con necesidad de colecistectomía durante la fase de adelgazamiento rápido, en el primer año que sigue a la operación, roza el 30%. La colecistectomía profiláctica añade un riesgo de morbimortalidad mínimo a casi todas las operaciones bariátricas y está claramente indicada entre los pacientes con colelitiasis. Algunos enfermos con cálculos silentes en la vesícula también se benefician de la colecistectomía profiláctica. Entre los enfermos con drepanocitosis (cap. 154), por ejemplo, la colecistitis puede precipitar una crisis con un elevado riesgo operatorio. Los cálculos biliares grandes (> 3 cm) se asocian más veces a colecistitis aguda y carcinoma de la vesícula. Las vesículas biliares que contienen cálculos de más de 3 cm de diámetro corren un riesgo 10 veces mayor de sufrir una enfermedad maligna que las que tienen cálculos menores de 1 cm, de modo que la colecistectomía profiláctica podría estar asimismo indicada en estos pacientes.

Cálculos biliares sintomáticos de pacientes ambulatorios

Si bien el tratamiento conservador inicial seguido de la cirugía programada parece razonable en pacientes con síntomas leves,⁶ la cirugía precoz en las primeras 24 h suele preferirse en caso de cólico biliar no complicado. La cirugía mayor ambulatoria es tan eficaz y segura como la cirugía del paciente ingresado. Más del 90% de las colecistectomías se efectúan por vía laparoscópica y el 3% de estas intervenciones programadas se convierten en una técnica abierta en el quirófano. Las contraindicaciones para la cirugía laparoscópica son el sangrado importante y una cirrosis en clase C de Child (cap. 144). Algunos enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardíaca graves no toleran el neumoperitoneo necesario para la cirugía laparoscópica, y las operaciones previas sobre el epigastrio aumentan la dificultad o incluso impiden la laparoscopia. Son raras las complicaciones graves de la colecistectomía laparoscópica, la incidencia de fugas por los conductos biliares es del 0,6-1,5% y la de lesiones importantes de los conductos biliares, del 0,3-0,6%. Estos riesgos exceden los de la cirugía abierta, pero la tasa global de mortalidad (< 0,3%) es menor con la cirugía laparoscópica y la recuperación postoperatoria resulta mucho más cómoda. Los resultados de la colecistectomía laparoscópica en los centros con un volumen bajo o alto son similares.⁷

Colecistitis litiasica aguda de pacientes ingresados

En los pacientes con un ataque agudo de colecistitis que motive el ingreso hospitalario está indicada la estabilización con líquidos por vía intravenosa (según sea necesario), antibióticos de amplio espectro (p. ej., piperacilina-tazobactam, 3,375 g cada 6 h; o ceftriaxona, 1 o 2 g una vez al día, más metronidazol, 500 mg cada 6 h; o levofloxacino, 500 mg una vez al día, más metronidazol) y analgésicos por vía parenteral (v. tabla 27-4). La duración de la antibioterapia se ajusta según la mejora clínica.

La colecistectomía laparoscópica precoz en los 3 días desde el inicio de los síntomas representa el tratamiento de elección de la colecistitis aguda,

salvo que existan contraindicaciones. Este tipo de cirugía reduce significativamente la morbilidad, la estancia hospitalaria y el plazo de retorno al trabajo, comparado con la cirugía abierta. Sin embargo, la tasa de conversión a una intervención abierta es del 25%, frente a la tasa del 3% de la cirugía laparoscópica programada. Si el nivel de bilirrubina es inferior a 4 mg/dl y no hay signos de colangitis (es decir, riesgo intermedio de que exista un cálculo en la vía biliar), la colecistectomía inicial con colangiografía intraoperatoria reduce la estancia y las pruebas de imagen de la vía biliar –comparada con la evaluación endoscópica secuencial del colédoco seguida de cirugía– sin aumentar la morbilidad.

En los pacientes de alto riesgo cuyo estado médico impida la colecistectomía, la colecistectomía percutánea facilita un drenaje rápido de la vesícula biliar. Sin embargo, si no se observa una clara mejoría en 24 h con dicho drenaje y los antibióticos adecuados, está indicada una laparotomía, porque la ausencia de mejora tras el drenaje percutáneo suele obedecer a una gangrena o perforación de la vesícula biliar. Si la colecistectomía surge éxito y el episodio agudo remite, el paciente puede optar por la colecistectomía o la extracción percutánea de los cálculos y la retirada del tubo de colecistotomía. Si el conducto cístico está permeable, la colocación de una endoprótesis guiada por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para drenar la vesícula biliar resulta igual de eficaz y puede reducir la estancia hospitalaria.⁸ El drenaje con una endoprótesis metálica colocada mediante ecoendoscopia entre la vesícula biliar y el tracto alimentario ofrece tasas de respuesta superiores al 90%, con mejores puntuaciones de dolor y tasas menores de reintervención que el drenaje percutáneo.

Las modalidades no quirúrgicas de tratamiento de la colelitiasis se usan muy poco en la actualidad por su escasa eficacia y por la extensa difusión de la colecistectomía laparoscópica. Se puede plantear el tratamiento de disolución de los cálculos por vía oral (p. ej., ácido ursodesoxicólico, 15 mg/kg/día) ante pacientes con cálculos biliares de colesterol, pero los cálculos solo se disuelven por completo en un 40% de las ocasiones y recidivan hasta en la mitad de los pacientes en los 5 años siguientes a la retirada del tratamiento. Por eso se precisa, de ordinario, un tratamiento indefinido. La infusión directa de disolventes orgánicos (éter metilbutílico) en la vesícula también resulta eficaz solo para los cálculos de colesterol; la tasa de recidiva se parece a la del tratamiento de disolución por vía oral. Se puede plantear la litotricia con ondas de choque extracorpóreas para un cálculo único radiopaco de cualquier tipo con un diámetro de 0,5 a 2 cm, pero solo un pequeño porcentaje de los enfermos asintomáticos satisfacen estos criterios. En consecuencia, este tratamiento se limita a un grupo extremadamente selecto de pacientes.

PREVENCIÓN

La actividad física moderada y la dieta (rica en fibras, con evitación de los ácidos grasos saturados) reducen el riesgo de colelitiasis. La administración diaria de colecistocinina (3,5 µg) a pacientes que reciben nutrición parenteral total prolongada evita, en ocasiones, la formación de arenilla biliar. El ácido ursodesoxicólico por vía oral (15 mg/kg/día) previene de manera beneficiosa la colelitiasis durante el adelgazamiento rápido y en casos de tratamiento prolongado con somatostatina. No hay datos suficientes sobre la prevención secundaria (es decir, pacientes que ya tienen cálculos biliares) que respalden el uso de ninguna medida conservadora.

Complicaciones de la colecistitis litíásica aguda

Entre las complicaciones de la colecistitis aguda se encuentran el empiema de la vesícula, la colecistitis enfisematosa y la gangrena causante de perforación de la vesícula. Cada una de estas complicaciones comporta una morbimortalidad importante y exige, en consecuencia, una intervención quirúrgica inmediata. Del 1 al 2% de los enfermos con colecistitis aguda sufren la perforación de la vesícula hacia una víscera hueca adyacente, creándose una fístula colecistoentérica; los lugares más habituales son el duodeno (79%) y la flexura hepática del colon (17%). El episodio de colecistitis aguda suele remitir después de la descompresión espontánea de la vesícula una vez formada la fístula. Si un cálculo biliar de gran tamaño llega desde la vesícula hasta el intestino delgado, puede ocasionar una obstrucción mecánica de este último denominada íleo litíásico. El íleo litíásico se da en un 10-15% de las fístulas colecistoentéricas. Los enfermos con íleo por un cálculo biliar presentan signos y síntomas de obstrucción intestinal: náuseas, vómitos y dolor abdominal. En la radiografía de abdomen se aprecia una pequeña distensión intestinal y niveles hidroaéreos y, en ocasiones, indicios del origen de la obstrucción (neumbilia o un cálculo biliar calcificado a distancia de la vesícula). El tratamiento inicial del íleo litíásico consiste en aliviar la obstrucción. Este objetivo se logra, casi siempre, extrayendo el cálculo mediante enterotomía, si bien el cálculo también se puede extraer por endoscopia, dependiendo de su ubicación.

Colecistitis alitiásica aguda

La colecistitis alitiásica aguda, que da cuenta del 5 al 10% de todas las colecistitis agudas, suele afectar a pacientes en estado crítico después de traumatismos, quemaduras, nutri-

ción parenteral prolongada o cirugía mayor extrabiliar (p. ej., reparación de aneurisma abdominal, cirugía extracorpórea). Se ignora todavía la causa de la colecistitis alitiásica aguda, pero se ha atribuido a la estasis de la vesícula con un aumento de la colonización bacteriana e isquemia.

Los síntomas y signos de la colecistitis alitiásica aguda se parecen a los de la colecistitis litíásica aguda, es decir, dolor espontáneo y con la palpación del hipocondrio derecho, fiebre y leucocitosis. A menudo, la enfermedad tiene una evolución más fulminante que la de la colecistitis litíásica aguda y progresa más veces hacia la gangrena, el empiema o la perforación. Si se exceptúa la ausencia de cálculos, los signos ecográficos y de la TC se parecen a los de la colecistitis litíásica, es decir, engrosamiento de la pared de la vesícula y líquido pericolecístico. En la gammagrafía biliar no se rellena la vesícula, pero los falsos positivos (ausencia de llenado de la vesícula sin una colecistitis alitiásica aguda) llegan hasta el 40%.

Se aconseja la colecistectomía urgente una vez establecido el diagnóstico o si la sospecha clínica es elevada, dado que el riesgo de gangrena, perforación o empiema excede del 50%. De ordinario se requiere una colecistectomía, más que una colecistotomía, por más que la colecistotomía percutánea o la colocación endoscópica de una endoprótesis en la vesícula se aconseje a los pacientes que no pueden operarse. La tasa de mortalidad de la colecistitis alitiásica aguda alcanza hasta el 40%, sobre todo por las enfermedades asociadas de estos pacientes.

Trastorno funcional de la vesícula biliar

Algunos pacientes presentan síntomas característicos de cólico biliar sin ningún signo de colelitiasis en la ecografía. Si el resto del estudio –por ejemplo, la bioquímica hepática, las cifras de amilasa y lipasa, la TC e incluso una endoscopia digestiva alta– es normal, se barajará el diagnóstico de un trastorno funcional de la vesícula. La biopatología no se conoce bien, pero es posible que la epidemia de obesidad haya aumentado la acumulación de grasa –colecistoesteatosis– en las paredes vesiculares de la población, reduciendo la capacidad de la vesícula para vaciarse. Ciertos pacientes sufren una obstrucción intermitente a la salida de la vesícula, por espasmo del conducto cístico, mala coordinación entre la contracción de la vesícula y el esfínter de Oddi o dismotilidad de la vesícula. En la gammagrafía con ^{99m}Tc-HIDA estimulada con colecistocinina se infunde colecistocinina por vía intravenosa, una vez llenada la vesícula del radioisótopo marcado con ^{99m}Tc, y se calcula la fracción de eyección de la vesícula 20 min más tarde. Toda fracción de eyección inferior al 35% a los 20 min se considera patológica; la mayoría de estos enfermos muestran signos histopatológicos de colecistitis crónica, pero una fracción de eyección baja de la vesícula no resulta específica de un trastorno funcional (tabla 146-2). La eficacia de la colecistectomía laparoscópica suscita controversia en estos casos; sin embargo, la Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons la aconseja. El porcentaje de pacientes colecistectomizados por un trastorno funcional de la vesícula en EE. UU. ha aumentado en los últimos 15 años desde menos del 5% hasta más del 20%.

Tumores de la vesícula biliar

Benignos

Los pólipos de colesterol no son verdaderas neoplasias, sino más bien proyecciones de la mucosa de la vesícula biliar, llenas de colesterol, que sobresalen a la luz. Estos pólipos representan la mitad de todas las lesiones polipoideas de la vesícula, suelen medir menos de 1 cm, se detectan de ordinario de manera casual en los estudios de imagen como defectos inmóviles de llenado, no producen habitualmente síntomas, salvo que se asocien a cálculos, y no se malignizan.

La adenomiosis consiste en una capa muscular hipertrofiada de la vesícula con divertículos de la mucosa denominados senos de Rokitansky-Aschoff. Este estado puede afectar de manera local a la vesícula, sobre todo al fondo, donde se manifiesta como una lesión hemisférica con una depresión central; de manera segmentaria, en forma de estenosis anular; o de manera difusa por toda la pared de la vesícula. No está totalmente clara su causa, pero quizá se deba a un trastorno de la motilidad de la vesícula.

TABLA 146-2 ESTADOS EN LOS QUE PUEDE DETECTARSE UNA FRACCIÓN DE EYECCIÓN BAJA DE LA VESÍCULA

Trastorno funcional de la vesícula (colecistitis alitiásica crónica)
Obstrucción del conducto cístico
Disfunción del esfínter de Oddi
Personas asintomáticas sanas
Diabetes
Embarazo
Cirrosis
Obesidad
Enfermedad celíaca
Medicación (opiáceos, antagonistas del calcio, anticonceptivos orales, benzodiacepinas, antagonistas de los receptores de la histamina 2)

La adenomiosis aislada causa síntomas biliares y puede progresar hacia un cáncer de la vesícula, por lo que se aconseja la colecistectomía profiláctica.

Los adenomas de la vesícula son tumores epiteliales benignos con potencial maligno y suelen manifestarse como defectos de llenado solitarios, inmóviles, en la ecografía. Los pólipos menores de 0,5 cm deben someterse a un seguimiento con pruebas de imagen, concretamente ecografía, cada 12 meses, con independencia de su número total. No obstante, los pólipos de mayor tamaño albergan a veces un carcinoma *in situ*, de modo que cuando el pólipo es mayor de 1 cm o el paciente es mayor de 50 años y manifiesta síntomas biliares se aconseja la colecistectomía.

Malignos

El cáncer de vesícula es la neoplasia maligna más frecuente del árbol biliar y el quinto cáncer más común del aparato digestivo: cada año se diagnostican en EE. UU. 7.000 casos nuevos (2,5 casos/100.000 habitantes). La edad habitual de comienzo es la sexta o séptima décadas de la vida y con un predominio femenino de 3:1. El cáncer de vesícula es más común entre los norteamericanos nativos, mexicanos, nativos de Alaska e hispanos de América, así como en los residentes de Israel, Chile y norte del Japón.

El cáncer de vesícula, probablemente por la inflamación crónica, se asocia estrechamente a los cálculos biliares, que se detectan en más del 90% de los enfermos. Por otro lado, solo el 1% de los pacientes con cálculos biliares sufren un carcinoma de la vesícula. Los quistes del colédoco comportan un mayor riesgo de neoplasias malignas en todo el árbol biliar, incluida la vesícula, probablemente por el incremento de la estasis, la inflamación crónica y la infección. Entre los pacientes con quistes del colédoco se recomienda la escisión de los extrahepáticos para evitar un cáncer de la vía biliar. En cambio, la esfinterotomía biliar aislada puede resultar suficiente para un quiste extrahepático de tipo III.

Cerca del 90% de los cánceres de vesícula son adenocarcinomas (90%, escirros; 5%, papilares; y 5%, coloides). Los demás son cánceres anaplásicos o de células escamosas. Estos tumores se propagan mediante extensión local e invasión directa de las estructuras vecinas, incluidos el conducto hepático común, el hígado, el duodeno y el colon. La linfa drena los ganglios linfáticos adyacentes y la enfermedad se disemina al hígado y a la superficie peritoneal.

La mayoría de los pacientes (80%) acuden con dolor abdominal de menos de 1 mes de evolución y difícil de distinguir de los síntomas del cólico biliar o de la colecistitis aguda. Muchas veces se acompaña de náuseas y vómitos (50%) y adelgazamiento (40%); la ictericia (30%) es un signo pronóstico desfavorable, que suele denotar una afectación del hilio hepático por el tumor. Hasta el 20% de los cánceres de la vesícula se detectan en la colecistectomía practicada por coledolitiasis, mientras que en el 1% de las colecistectomías se observan cánceres incidentales.

El diagnóstico preoperatorio resulta complicado porque los resultados analíticos pueden ser normales o inespecíficos, incluso si la enfermedad avanzada se manifiesta por hipoalbuminemia y anemia. No existe ningún marcador tumoral fidedigno. Los resultados de las pruebas hepáticas se alteran cuando el tumor o las adenopatías periportales se acompañan de obstrucción biliar. La ecografía posee una sensibilidad del 75 al 80% para la detección del cáncer de vesícula, y los signos varían desde una masa luminal compleja hasta el engrosamiento de la pared de la vesícula, una masa polipoidea o cálculos biliares.⁹ Las imágenes transversales de la TC o de la resonancia magnética detectan la extensión de la enfermedad, incluso las metástasis regionales y remotas. La ecoendoscopia ayuda a establecer el grado de invasión local y afectación ganglionar, pero rara vez se precisa para el estudio preoperatorio. La CPRE está indicada solo en los pacientes con signos clínicos de obstrucción biliar si se plantea la colocación de una endoprótesis para paliar la ictericia.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con cálculos biliares mayores de 3 cm corren un riesgo 10 veces mayor de cáncer de la vesícula, por lo que se planteará la colecistectomía profiláctica, incluso ante casos asintomáticos. La vesícula en porcelana, con calcificación difusa de la pared, es otra indicación de la colecistectomía del enfermo asintomático, debido al mayor riesgo de cáncer. La colecistectomía también está indicada ante un pólipo de la vesícula mayor de 1 cm, quistes del colédoco diferentes al tipo III, anomalías de la unión pancreatobiliar y adenomiosis vesicular.

Las tasas de reseccabilidad del cáncer vesicular varían entre el 15 y el 30%. Cuando el tumor no se extiende más allá de la lámina propia de la pared de la vesícula biliar (T1a), la colecistectomía simple puede resultar curativa –tasa de supervivencia cercana al 100% a los 5 años–. Los tumores que afectan a la capa muscular propia (T1b) pueden acceder al sistema linfático y asociarse a metástasis ocultas. Las recomendaciones actuales para los cánceres pT1b comprenden una estadificación quirúrgica completa con laparoscopia, linfoadenectomía portal, evaluación de los márgenes del conducto quístico y escisión parcial del hígado central. Los tumores que penetran en el espesor de la pared de la vesícula (estadio II/III) precisan una resección más extensa (colecistectomía,

hepatectomía central parcial, disección ganglionar). Los tumores en estadio II (sin invasión más allá de la serosa de la vesícula) se asocian a una tasa de supervivencia a los 5 años hasta del 60-80%, mientras que los del estadio III alcanzan una supervivencia a los 5 años del 25%. La supervivencia mediana de la enfermedad irresecable (estadio IV) suele ser inferior a 6 meses. No se ha demostrado que la radioterapia surta efecto, mientras que los regímenes de quimioterapia conllevan tasas de respuesta aproximadas del 20% en la enfermedad irresecable (muy parecidas a las de los regímenes para el cáncer de páncreas [cap. 185]). Debido a la presentación tardía de la enfermedad y a la propagación tumoral en el momento del diagnóstico, la tasa de supervivencia a los 5 años es inferior al 10%.

CONDUCTOS BILIARES

Cálculos del colédoco

BIOPATOLOGÍA

Los cálculos del colédoco, o coledocolitiasis, se clasifican como primarios o secundarios. Los cálculos primarios aparecen de nuevo en el interior del conducto biliar, mientras que los secundarios se producen en la vesícula y pasan después al colédoco. Más del 85% de todos los cálculos del colédoco son secundarios en el mundo occidental. Los cálculos primarios ocurren, habitualmente, en trastornos asociados a la estasis biliar (p. ej., estenosis biliares benignas, colangitis esclerosante, quistes del colédoco, divertículos periampulares), que fomentan el sobrecrecimiento bacteriano con la desconjunción subsiguiente de la bilirrubina y la descomposición de los lípidos biliares, todo lo cual determina la aparición de cálculos pigmentarios pardos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cálculos del colédoco se descubren de manera casual en el 5-12% de los casos al realizar el estudio de una coledolitiasis o de una probable colecistitis. Resulta difícil saber si los cálculos presentes en el colédoco son asintomáticos cuando el paciente acude solo con dolor biliar, puesto que el dolor puede originarse por cálculos provenientes de la vesícula o del colédoco. Más de la mitad de los pacientes con cálculos retenidos en el colédoco experimentan síntomas recidivantes a lo largo de un período de seguimiento de 6 meses a 13 años y el 25% de ellos sufren complicaciones graves.

Los síntomas y signos clínicos habituales de los cálculos del colédoco consisten en dolor en epigastrio o hipocondrio derecho, fiebre e ictericia (la denominada tríada de Charcot). El dolor puede ser leve o intenso y los episodios graves deben separarse de otros trastornos potencialmente mortales. Ciertos pacientes acuden con una ictericia indolora y adelgazamiento, que remeda una enfermedad pancreatobiliar maligna (cap. 185).

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con colangitis, acompañada o no de pancreatitis (cap. 135), suelen tener una elevación de las aminotransferasas en el suero. La bilirrubina sérica casi siempre es inferior a 15 mg/dl en la coledocolitiasis, porque la mayoría de los cálculos del colédoco producen una obstrucción biliar incompleta e intermitente. En casos inusitados, las aminotransferasas séricas se elevan muchísimo (hasta 2.000 UI/l), simulando una hepatitis viral aguda.

Pese a que la ecografía constituye la prueba inicial más habitual ante la sospecha de cálculos en la vesícula biliar, su sensibilidad para la detección de los cálculos del colédoco es baja (25-60%), en parte porque el colédoco no siempre se dilata con una obstrucción aguda. La TC revela cálculos calcificados en el colédoco (fig. 146-5) y su sensibilidad solo es un poco mayor en este caso. De todas maneras, la TC ayuda a detectar otras posibles causas de obstrucción biliar (p. ej., masa) y complicaciones locales, como un absceso hepático (cap. 142). La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) y la ecoendoscopia detectan los cálculos del colédoco con una precisión parecida a la de la CPRE (fig. 146-6). Dados los riesgos potenciales relacionados con la intervención, hoy la CPRE se reserva a los pacientes con una enfermedad biliar confirmada o altamente probable que pueda requerir una intervención terapéutica.

TRATAMIENTO

Tto

Habida cuenta de las graves complicaciones potenciales de la coledocolitiasis (es decir, colangitis, pancreatitis),¹⁰ en general se precisa un tratamiento específico, con independencia de los síntomas. Del 85 al 90% de los cálculos del colédoco se pueden extraer mediante CPRE –dilatación habitual con balón y extracción con cesta tras la esfinterotomía endoscópica biliar–; la tasa de complicaciones, entre otras, pancreatitis, sangrado, colangitis, colecistitis y perforaciones, es menor del 10%. La dilatación endoscópica de la desembocadura biliar en el duodeno sin esfinterotomía reduce algunas complicaciones agudas,

pero aumenta el riesgo de pancreatitis y puede motivar nuevas intervenciones posteriores.¹¹

De ordinario, un 10-15% de los cálculos del colédoco que no se logran extraer con la CPRE convencional miden más de 1,5 cm, están impactados o se ubican encima de una estenosis.¹² Entre los tratamientos alternativos se encuentran el uso de balones de dilatación de gran diámetro (de 12 a 18 mm) y la fragmentación mediante litotricia mecánica o electrohidráulica. Cuando no se logren extraer por completo los cálculos mediante endoscopia, hay que colocar endoprótesis para asegurar un drenaje biliar adecuado e impedir la recidiva sintomática mientras se aguarda el tratamiento ulterior. La colocación de endoprótesis biliares de larga duración está también indicada si el paciente sufre enfermedades asociadas graves que impidan la cirugía o la endoscopia repetida.

En condiciones ideales, los enfermos con cálculos concomitantes en la vesícula y el colédoco han de tratarse mediante una colecistectomía laparoscópica y exploración del colédoco en la misma sesión, antes que con una CPRE seguida de colecistectomía.¹³ Sin embargo, solo una minoría de los cirujanos son capaces de proceder a la exploración laparoscópica satisfactoria del colédoco, por lo que casi siempre se recomienda la exploración abierta del colédoco si no surte efecto el abordaje endoscópico y laparoscópico.

Complicaciones de los cálculos en el colédoco

La *colangitis* es una enfermedad potencialmente mortal causada por la infección bacteriana de la bilis obstruida. Si la presión intraductal se eleva lo suficiente como para que refluyan las bacterias o las endotoxinas a la sangre, se produce toxicidad sistémica. Del 80 al 90% de las colangitis agudas obedecen a coledocolitiasis y el resto, a estenosis biliares benignas (p. ej., colangitis esclerosante primaria, pancreatitis crónica, lesión postoperatoria del colédoco o estrechamiento en una anastomosis) o una obstrucción biliar maligna, casi siempre tras la instrumentación endoscópica y colocación de endoprótesis. En algunas regiones del mundo, la obstrucción biliar por parásitos (p. ej., *Ascaris*; cap. 335) se manifiesta como colangitis. Las bacterias más habituales son bacilos gramnegativos y estreptococos, pero los enterococos son frecuentes en caso de oclusión de endoprótesis biliares. El tratamiento antibiótico inmediato (p. ej., ceftriaxona por vía intravenosa, de 1 a 2 g una vez al día; ampicilina-sulbactam, de 1,5 a 3 g cada 6 h; piperacilina-tazobactam, 3,375 g cada 6 h; ciprofloxacino, 400 mg dos veces al día, o levofloxacino, 500 mg por vía oral una vez al día) es esencial y, en general, permite el tratamiento conservador con descompresión biliar endoscópica en un plazo de 24 a 48 h.¹⁴ De cualquier modo, si no se

aprecia mejoría en unas horas, está indicada la descompresión urgente. Las ventajas de la CPRE comprenden la posibilidad de delimitar la causa de la obstrucción, la obtención de bilis para cultivo y la descompresión rápida y definitiva del árbol biliar mediante la extracción del cálculo o la colocación temporal de una endoprótesis si no se extrae el cálculo. No está indicada la colocación sistemática de endoprótesis si se logra extraer el cálculo, a menos que se dude de la idoneidad del drenaje biliar.

La pancreatitis biliar aguda da cuenta de hasta la mitad de los casos de pancreatitis aguda en los países occidentales (cap. 135). La mayoría de los enfermos responden de inmediato a las medidas conservadoras, pero algunos experimentan una pancreatitis grave. La CPRE temprana con esfinterotomía biliar y extracción del cálculo (fig. 146-7) parecería una opción terapéutica atractiva, pero la CPRE temprana no reduce la mortalidad ni las complicaciones, salvo que exista una obstrucción biliar o colangitis. Tras la recuperación del episodio de pancreatitis biliar se aconseja la colecistectomía laparoscópica con colangiografía intraoperatoria, a ser posible durante el mismo ingreso hospitalario para evitar nuevos episodios.¹⁵ Si se detecta un cálculo en el colédoco en la colangiografía intraoperatoria, se puede proceder a la exploración laparoscópica o abierta del colédoco, con extracción del cálculo, que proporciona un resultado muy satisfactorio en manos experimentadas, o bien a una CPRE postoperatoria para extraer cualquier cálculo retenido.¹⁶

PREVENCIÓN

Hasta el 25% de los enfermos experimentan una coledocolitiasis recidivante, conserven o no la vesícula, pero todavía se ignora qué porcentaje de estos cálculos recidivantes representan, en verdad, cálculos residuales no detectados de un episodio anterior. Los factores de riesgo para la recidiva de la coledocolitiasis comprenden un conducto biliar extrahepático dilatado (≥ 13 mm) y divertículos periampulares, probablemente porque se incrementa la estasis biliar. La detección y el tratamiento de las estenosis biliares, la estenosis papilar y los cálculos biliares de pacientes con la vesícula *in situ* resultan fundamentales para prevenir las recidivas. Por desgracia, ninguno de los tratamientos profilácticos ha surtido efecto, aunque el ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/día) parece disminuir el riesgo de cálculos biliares durante el adelgazamiento.

Estenosis biliares benignas

Las estenosis postoperatorias de los conductos biliares extrahepáticos se producen después del 0,25 al 1% de las colecistectomías. La mayoría de estas lesiones se manifiestan por anomalías de las pruebas de función hepática, ictericia obstructiva y colangitis de 2 a 3 meses después de la cirugía, aunque a veces la presentación se retrase. La colangiografía revela, de ordinario, un estrechamiento corto y liso cerca del muñón del conducto cístico con dilatación ductal proximal (fig. 146-8). Las estenosis hay que redilatarlas por norma y las endoprótesis se deben cambiar en intervalos de 3 a 4 meses durante 8 a 12 meses hasta que la luz estenosada quede prácticamente tan abierta como el conducto biliar que la sigue. Cerca del 80% de los enfermos obtienen buenos resultados. Las endoprótesis metálicas autoexpandibles cubiertas son tan buenas como varias endoprótesis plásticas a la hora de resolver las estenosis; para lograr la remisión se necesitan menos intervenciones de CPRE.¹⁷ Sin embargo, algunos acaban precisando una derivación bilioentérica. Las estenosis con una longitud superior a 2 cm, aquellas con clips firmemente insertados a través del conducto o las asociadas con segmentos ductales resecaos exigen una intervención quirúrgica.

Las estenosis intrapancreáticas del colédoco, que se dan del 3 al 46% de los enfermos con pancreatitis crónica, pueden determinar una cirrosis biliar secundaria o colangitis recidivantes. La intervención está claramente indicada ante las complicaciones de colangitis e ictericia, casi siempre mediante CPRE y colocación de endoprótesis. Si no hay colangitis ni ictericia, suele aconsejarse la reparación quirúrgica o la descompresión biliar endoscópica con colocación de varias endoprótesis de plástico (fig. 146-9),

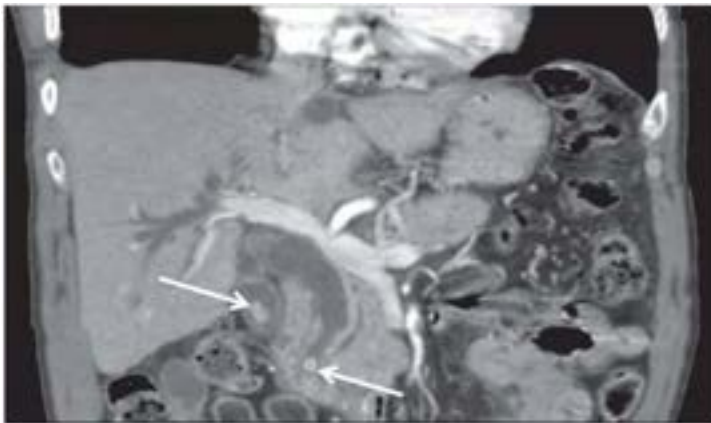


FIGURA 146-5. Tomografía computarizada de cálculos biliares calcificados y un cálculo distal en el colédoco.

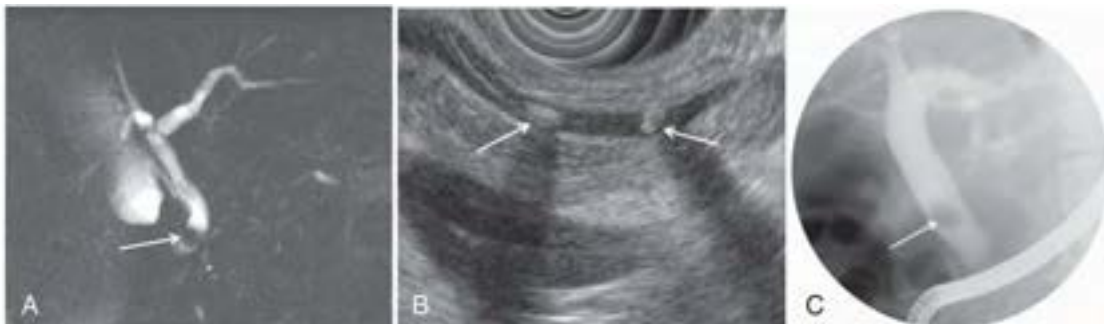


FIGURA 146-6. Cálculos en el colédoco observados mediante colangiopancreatografía por resonancia magnética (A), ecografía endoscópica (B) y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (C).

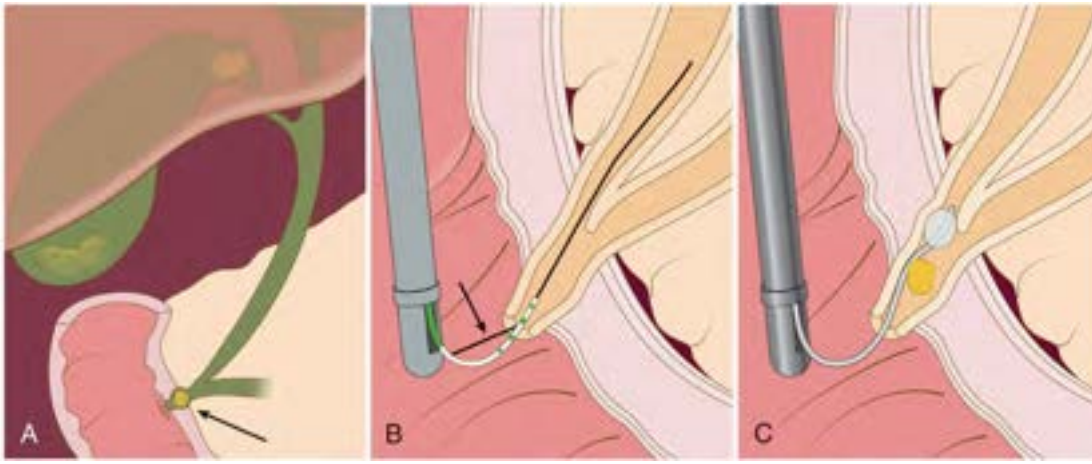


FIGURA 146-7. A. Un cálculo, impactado en la porción distal del colédoco, está produciendo una pancreatitis biliar; se observan también cálculos en la vesícula. B. Esfinterotomía biliar. C. Extracción posterior del cálculo mediante arrastre con balón.

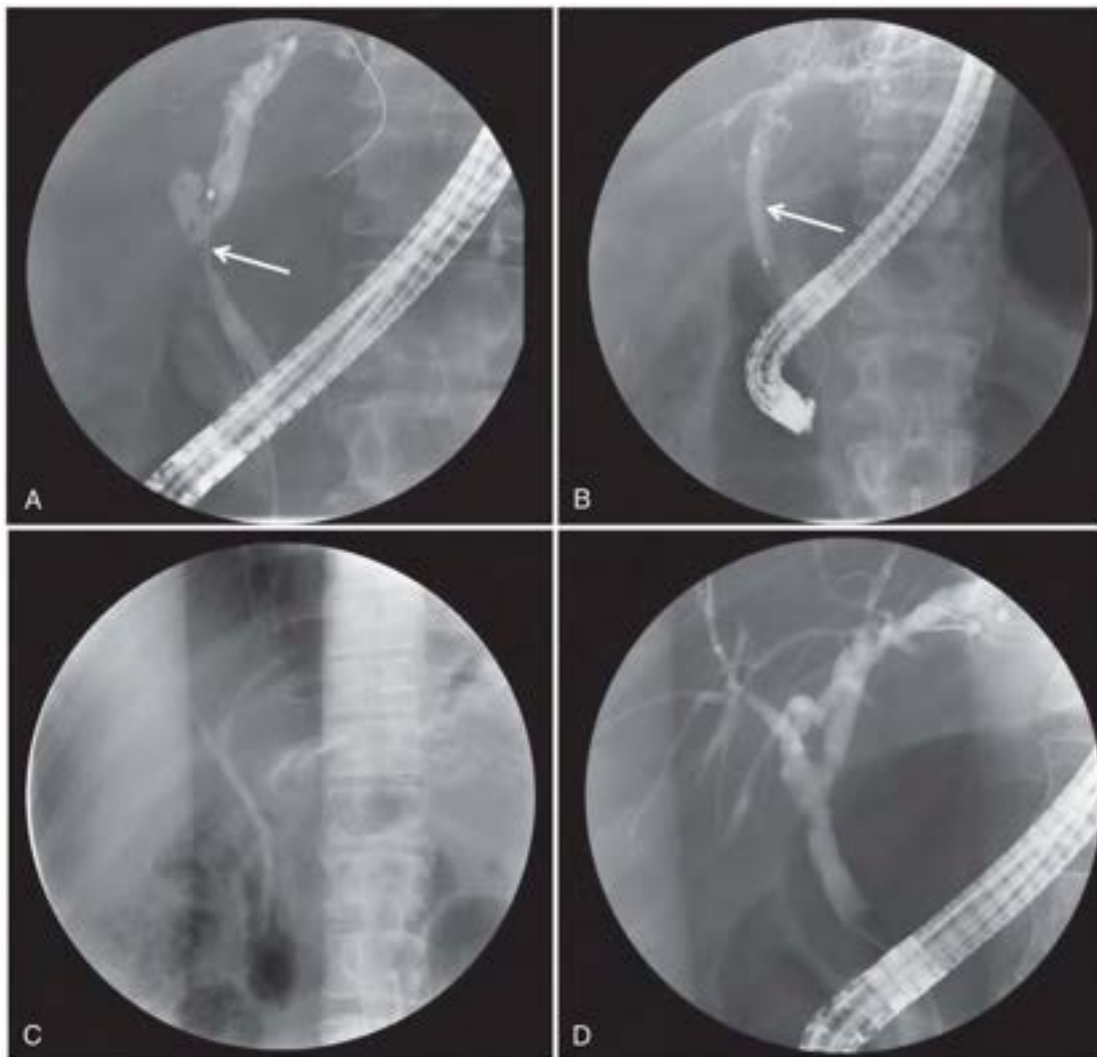


FIGURA 146-8. Imágenes de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica de un paciente que acudió con ictericia indolora 8 meses después de la colecistectomía. A. Estenosis benigna del colédoco. B. Dilatación con balón de la estenosis. C. Colocación de varias endoprótesis. D. Desaparición de la estenosis al cabo de 1 año.

siempre que la fosfatasa alcalina alcance sistemáticamente más del doble del límite alto de la normalidad durante un período de observación de 6 meses. Las estenosis biliares que complican el trasplante de hígado (cap. 145) suelen tratarse de manera similar con buenos resultados.

COLANGIOHEPATITIS ORIENTAL

La colangitis recidivante con hepatoliasis tiene una prevalencia mayor del 10% en algunas regiones de Asia oriental, sobre todo en Taiwán, debido a la infección por *Ascaris*

lumbricoides (cap. 335) y *Clonorchis sinensis* (cap. 334). Este trastorno da lugar a estenosis locales y dilatación del árbol biliar intrahepático. La estasis biliar y la infección bacteriana subsiguiente explican la formación de cálculos pardos. Casi todos los pacientes sufren colangitis recidivantes, pero también puede aparecer un colangiocarcinoma. El diagnóstico se establece por ecografía o TC. El tratamiento se basa en la administración intravenosa de líquidos y antibióticos. Habitualmente, el tratamiento preferido suele ser la extracción endoscópica de los cálculos, pero en ocasiones se precisan la resección quirúrgica localizada y antibióticos adaptados a los microorganismos cultivados.



FIGURA 146-9. Imágenes de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica de un paciente con antecedentes de abuso de alcohol que acudió por prurito y presentaba una elevación llamativa de la concentración de fosfatasa alcalina. A. Se detecta una estenosis lineal de la porción distal del colédoco (flecha). B. Se han colocado cuatro endoprótesis a través de la estenosis.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

DEFINICIÓN

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad colestásica crónica que se caracteriza por inflamación fibrótica de los segmentos de los conductos biliares intra- y extrahepáticos.¹³ Da lugar a un estrechamiento progresivo de la luz ductal y, en última instancia, se manifiesta por episodios recidivantes de colangitis ascendentes o, por el contrario, progresa hacia una cirrosis biliar secundaria con las complicaciones consiguientes. El colangiocarcinoma (cap. 186) es una complicación temible, con una incidencia del 25 al 40% en la autopsia o el trasplante de hígado.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia real de la colangitis esclerosante primaria se ignora, pero, de acuerdo con los cálculos actuales, se da en entre 0,2 y 8,5 por 100.000 habitantes en EE. UU. La prevalencia en poblaciones con enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132) es mucho más alta. Existe un predominio masculino de 2:1, y la edad al diagnóstico es de 32 a 40 años por término medio. Sin embargo, se ha descrito colangitis esclerosante en lactantes, niños y ancianos.

BIOPATOLOGÍA

La causa de la colangitis esclerosante primaria y los mecanismos responsables de su progresión se desconocen. Sin embargo, se sospechan causas autoinmunitarias y genéticas por su frecuente asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal y la mayor prevalencia del haplotipo HLA B8, DR3. Casi dos tercios de los enfermos con colangitis esclerosante primaria sufren colitis ulcerosa o colitis de Crohn y rara vez se asocia a enfermedad de Crohn limitada al intestino delgado. No obstante, tan solo del 1 al 13% de los enfermos con colitis son diagnosticados de colangitis esclerosante primaria en algún momento de su vida. Los familiares en primer grado de los enfermos con colangitis esclerosante primaria corren un riesgo de 9 a 39 veces mayor de sufrir la enfermedad.

El examen anatomopatológico de las zonas estenosadas de los segmentos de los conductos biliares revela un engrosamiento difuso con un infiltrado por células inflamatorias. Los rasgos más característicos de la biopsia consisten en proliferación de los conductos biliares, fibrosis periductal, inflamación periductal y destrucción de los conductos biliares. La colangitis obliterante con un infiltrado por células inflamatorias crónicas y fibrosis periductal en «capas de cebolla» se asocia estrechamente a la colangitis esclerosante primaria, pero pocas veces se observa en las muestras de biopsia. Dada la naturaleza segmentaria de la enfermedad y la posible ausencia de afectación intrahepática importante, el aspecto histológico de la colangitis esclerosante primaria varía y puede remedar una obstrucción biliar extrahepática, una hepatitis crónica activa o, en pocas ocasiones, una cirrosis biliar primaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi todos los pacientes con colangitis esclerosante primaria se encuentran asintomáticos en el momento de la presentación y son identificados tras el estudio de una fosfatasa alcalina elevada (cap. 138).¹⁴ En conjunto, el 90% tiene una fosfatasa alcalina elevada, con elevación leve e inconstante de las aminotransferasas séricas. La fatiga, la anorexia, el malestar general y el adelgazamiento se ven con frecuencia, pero se atribuyen a veces de manera errónea a la enfermedad inflamatoria intestinal. El enfermo presenta signos

o síntomas de hepatopatía colestásica, como prurito, dolor epigástrico y fiebre. La bilirrubina sérica solo se eleva en el 40% de los pacientes en el momento de la presentación. Algunos enfermos muestran anemia, hipoalbuminemia o hipergammaglobulinemia; la prolongación del índice normalizado internacional hace pensar en una obstrucción biliar o en una disfunción de la síntesis. Cerca del 90% de los casos tienen anticuerpos perinucleares contra el citoplasma de los neutrófilos que, no obstante, resultan inespecíficos y también se observan en la colitis ulcerosa (cap. 132) y en la hepatitis autoinmunitaria (cap. 140). Los anticuerpos antinucleares o antimúsculo liso se dan en el 25% de los casos, pero no son específicos; la positividad de los anticuerpos antimitocondriales apunta al diagnóstico de colangitis biliar primaria.

DIAGNÓSTICO

Se precisa la colangiografía para diagnosticar la colangitis esclerosante primaria (fig. 146-10).¹⁵ En general, se prefiere la CPRM, aunque puede estar indicada la CPRE si la primera no resulta concluyente, sobre todo si la enfermedad se confina a los pequeños conductos intrahepáticos. La utilidad de la biopsia es imprecisa, dada la naturaleza segmentaria de la enfermedad y la superposición de los rasgos histológicos con otros trastornos. Las estenosis multifocales difusas suelen resultar cortas y los segmentos normales o dilatados interpuestos otorgan un aspecto arrosariado. Otros datos habituales de la colangiografía son pseudodivertículos, irregularidades murales y cálculos y arenilla biliares. Las causas secundarias de colangitis esclerosante abarcan obstrucción (postoperatoria, colangiopatía autoinmunitaria, coledocolitiasis y colangitis piógena recidivante), isquemia (infusión del quimioterápico 5-fluorouracilo en la arteria hepática, radioterapia y hemoglobinuria paroxística nocturna) y neoplasias (colangiocarcinoma, hepatocarcinoma, linfoma y metástasis).

TRATAMIENTO

Tto

La colestasis crónica de la colangitis esclerosante primaria se puede tratar con colestiramina (de 4 a 8 g/día), ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/día), rifampicina (de 300 a 600 mg/día) o fenobarbital (de 30 a 120 mg/día) con un éxito moderado. Las carencias de vitaminas liposolubles (cap. 205) han de corregirse. La prevalencia de la osteoporosis (cap. 230) en la colangitis esclerosante primaria oscila entre el 4 y el 10%, de modo que se precisa una densitometría ósea en el momento del diagnóstico y después cada 2 o 3 años. La suplementación con vitamina D y calcio por vía oral parece razonable incluso si no existe una carencia sintomática. El tratamiento con bisfosfonatos (cap. 230) se reserva para los pacientes con osteoporosis confirmada. Lamentablemente, ningún tratamiento conservador detiene la progresión de la enfermedad; el ácido ursodesoxicólico, la D-penicilamina, los corticoides, la ciclosporina, el metotrexato y la colchicina se han mostrado ineficaces y no mejoran la supervivencia ni retrasan el tiempo hasta el trasplante de hígado. Se ignora si el tratamiento endoscópico repetido, para mantener la permeabilidad de la vía biliar, mejora los resultados.¹⁶

El trasplante de hígado (cap. 145) es el único tratamiento potencialmente curativo. Las tasas de supervivencia al cabo de 1 y de 5 años rondan el 90 y el 80%, respectivamente. La colangitis esclerosante primaria puede recidivar en el 15-20% de los enfermos que reciben un trasplante de hígado.



FIGURA 146-10. Colangiopancreatografía por resonancia magnética, en la que se aprecian los rasgos colangiográficos característicos de la colangitis esclerosante primaria. Obsérvense el segmento estenotizado del colédoco (flecha), las estenosis difusas y los segmentos dilatados de varios conductos biliares intrahepáticos con el clásico aspecto «arrosariado».

PRONÓSTICO

La historia natural de la colangitis esclerosante primaria varía y no se conoce bien. Los enfermos asintomáticos presentan un pronóstico mucho más favorable que los sintomáticos y las tasas actuariales de supervivencia a los 10 años llegan al 80 y 50%, respectivamente. La mediana de la supervivencia hasta la muerte o el trasplante de hígado de los enfermos sintomáticos es de 9 años, frente a 12-18 años para todos los pacientes con colangitis esclerosante primaria, al margen de los síntomas. Al parecer, la elevación de la bilirrubina sérica y la hepatomegalia se correlacionan con un pronóstico desfavorable, mientras que el aspecto colangiográfico, la presencia o ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal y la edad del paciente no lo hacen. El colangiocarcinoma (cap. 186) es una complicación temible de la colangitis esclerosante primaria y el riesgo resulta mayor, en principio, para aquellos con colitis ulcerosa de larga evolución y cirrosis.

Quistes del colédoco y anomalía en la unión de los conductos pancreatobiliares

Los quistes del colédoco son anomalías poco frecuentes del árbol biliar que se manifiestan por la dilatación quística de los conductos intrahepáticos o extrahepáticos (o ambos). Su incidencia es de 1 por 100.000 a 150.000 nacimientos en las poblaciones occidentales y 1 por 1.000 en las asiáticas. Existe un predominio femenino de 3:1 a 4:1. Estos quistes (e-fig. 146-1) suelen afectar solo al árbol biliar extrahepático, pero pueden presentarse como divertículos de la vía biliar extrapancreática, afectar únicamente a la porción intraduodenal del colédoco o manifestarse como múltiples quistes intrahepáticos y extrahepáticos (tabla 146-3). La anomalía de la unión de los conductos pancreatobiliares (e-fig. 146-2) se asocia con frecuencia a los quistes del colédoco, pero puede darse de manera aislada, sobre todo en las poblaciones asiáticas.

Los enfermos con coledocoloceles suelen experimentar cólico biliar, colangitis, ictericia o pancreatitis no filiada. El reflujo biliar también determina pancreatitis aguda o predispone a los cánceres de la vía biliar.

La colangiografía, a ser posible mediante CPRE, es la referencia diagnóstica, pero la CPRM también delimita la anatomía de manera incruenta. Ante el mayor riesgo de aparición de cánceres de la vía biliar, suele aconsejarse como tratamiento la resección de los quistes (incluida la colecistectomía), que no elimina completamente el riesgo.¹⁷

TABLA 146-3 CLASIFICACIÓN DE LOS QUISTES DEL COLÉDOCO

TIPOS	DESCRIPCIÓN	PORCENTAJE DE QUISTES DEL COLÉDOCO
I	Dilatación fusiforme, segmentaria y difusa, del colédoco	50-80%
II	Divertículo del colédoco	2%
III	Dilatación de la porción intraduodenal del colédoco	1,4-5%
IVa	Múltiples quistes intrahepáticos y extrahepáticos	15-35%
IVb	Múltiples quistes extrahepáticos	
V (enfermedad de Caroli)	Dilataciones solitarias o múltiples de los conductos intrahepáticos	20%

Fístula biliar

La fístula biliar representa una lesión de un conducto biliar y suele constituir una complicación de la colecistectomía, la exploración del colédoco, una lesión quirúrgica inadvertida de la vía biliar o una infección local. En raras ocasiones, las fístulas biliares se deben a una enfermedad biliar no tratada de larga duración. Tras la difusión de la colecistectomía laparoscópica ha aumentado la incidencia de lesiones de los conductos biliares, incluida la fístula biliar, pero sigue resultando inferior al 0,5% en la mayoría de las series publicadas.

Las fugas postoperatorias por los conductos biliares suelen manifestarse en la semana siguiente a la operación, y los enfermos acuden con dolor abdominal (90%), hipersensibilidad (80%), fiebre (75%), náuseas y vómitos (50%) e ictericia (40%). Pocas veces se detecta clínicamente ascitis. Las pruebas bioquímicas casi siempre resultan inespecíficas: elevación variable de los analitos hepáticos en el suero y del recuento leucocítico.

Si se sospecha una fístula biliar, suele solicitarse una ecografía o una TC de abdomen en busca de biloma o una gammagrafía hepatobiliar para diagnosticar la fuga. Sin embargo, la CPRE es la prueba más sensible para detectar las fístulas biliares. Las modalidades de tratamiento de las fugas biliares abarcan los drenajes o endoprótesis biliares colocados por vía percutánea o endoscópica y el drenaje y reparación quirúrgicos de la fuga.

Síndromes de los conductos biliares evanescentes

El síndrome de los conductos biliares evanescentes se caracteriza por la escasez de conductos biliares intrahepáticos, una fosfatasa alcalina elevada y colestasis. Las causas son la colangitis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, la hepatitis autoinmunitaria (cap. 140), la enfermedad del injerto contra el huésped, el rechazo crónico del trasplante de hígado (cap. 145), la isquemia, la quimioterapia intrahepática, la toxicidad farmacológica (p. ej., ampicilina, amoxicilina, flucloxacilina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, cotrimoxazol), la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 366), la sarcoidosis (cap. 89) y la histiocitosis. El ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg) puede incrementar el flujo biliar, pero el trastorno progresa de manera inexorable hacia la cirrosis biliar, que en última instancia requiere un trasplante de hígado.

COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

La colangitis biliar primaria, anteriormente conocida como cirrosis biliar primaria, es una colangiopatía autoinmunitaria obliterante que afecta a los conductos biliares de pequeño y mediano tamaño y que evoluciona lentamente a lo largo de un decenio aproximadamente. Al obliterarse los conductos, el enfermo presenta colestasis, fibrosis y, al final, insuficiencia hepática.¹⁸

EPIDEMIOLOGÍA

Cerca del 95% de las colangitis biliares primarias afectan a mujeres y la edad de inicio varía entre los 20 y los 60 años. La incidencia de la enfermedad parece estar aumentando. La incidencia anual estimada en EE. UU. es de 4,5 por 100.000 habitantes y año para las mujeres y de 0,7 para los hombres. Dada la limitada esperanza de vida de los enfermos afectados, la prevalencia de la colangitis biliar primaria ajustada por edades y sexos se aproxima a 65 por 100.000 en las mujeres y a unos 12 por 100.000 en los hombres.

BIOPATOLOGÍA

Aunque el mecanismo de destrucción progresiva de los pequeños conductos interlobulillares se desconozca, la colangitis biliar primaria se considera una enfermedad autoinmunitaria. Los estudios pangenómicos revelan una asociación con HLA, la interleucina

12A y variantes de la interleucina 12RB2, lo que hace pensar que la señalización a través de la interleucina 12 reviste importancia. La enfermedad progresa despacio y acaba produciendo una cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática. Los signos histológicos clásicos son granulomas no caseosos y escasez de conductos biliares en los tractos portales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más habituales son fatiga (50%), que puede resultar debilitante y no se relaciona con el grado de la hepatopatía de base, y prurito (30%), si bien la mitad de los enfermos se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico. Muchos enfermos acuden inicialmente al dermatólogo por prurito, que se puede advertir por primera vez durante el embarazo y persiste tras el parto.

Los síndromes autoinmunitarios asociados con la colangitis biliar primaria son la disfunción autoinmunitaria del tiroides (cap. 213), el síndrome de Sjögren (cap. 252), el fenómeno de Raynaud (cap. 251) y la enfermedad celíaca (cap. 131). La malabsorción de vitamina D también puede determinar una enfermedad ósea metabólica (caps. 230 y 231).

DIAGNÓSTICO

El primer indicio de la colangitis biliar primaria es la elevación de la fosfatasa alcalina en el suero, que debe confirmarse por la elevación de la γ -glutamyltranspeptidasa (cap. 138). Los anticuerpos antimitocondriales poseen una sensibilidad y especificidad superior al 95% si el título excede de 1:40 y se positivizan incluso antes de que aparezca ninguna manifestación clínica o bioquímica de la enfermedad.¹⁹ En cambio, la bilirrubina no suele elevarse hasta una fase tardía de la enfermedad y casi toda la elevación es a base de la bilirrubina conjugada. El total de inmunoglobulinas suele ser normal, aunque a veces se eleva la inmunoglobulina M.

La ecografía del árbol biliar resulta determinante para confirmar la ausencia de enfermedad extrahepática. A veces, se precisa una biopsia de hígado para confirmar el diagnóstico, sobre todo en los casos sin anticuerpos mitocondriales, y también para estadificar la enfermedad.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico (de 12 a 15 mg/kg) mejora la bilirrubina sérica, la fosfatasa alcalina y el colesterol y surte un efecto variable sobre el prurito.²⁰ Por desgracia, no alivia la fatiga, no reduce la mortalidad ni retrasa la necesidad del trasplante de hígado. Si el paciente no responde al ácido ursodesoxicólico, el ácido obeticólico en una dosis diaria de 10 mg puede reducir de manera significativa los niveles de alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina y γ -glutamyltranspeptidasa, pero se desconoce su efecto en resultados clínicos, como la insuficiencia hepática y la necesidad de trasplante de hígado. El tratamiento con bezafibrato mejora también los resultados de la química hepática y el prurito, pero no se ha demostrado que reduzca la mortalidad relacionada con el hígado o la mortalidad general.

No está demostrado que los esteroides, la colchicina, la azatioprina o el metotrexato proporcionen un beneficio claro. Los bisfosfonatos (cap. 230) suelen prescribirse para la enfermedad ósea metabólica acompañante, pero su utilidad se desconoce. El trasplante de hígado (cap. 145) está indicado en la enfermedad refractaria. El pronóstico después del trasplante es excelente y las tasas de supervivencia a los 2 y 5 años alcanzan el 80 y el 70%, respectivamente. No obstante, los estudios indican una recidiva del 8 al 40% en el hígado trasplantado.

PRONÓSTICO

Hasta dos tercios de los enfermos asintomáticos acaban sufriendo síntomas en 2-4 años. La presencia de numerosos puentes de fibrosis o cirrosis en la biopsia comporta un pronóstico desfavorable. El pronóstico también depende de la bilirrubina y la albúmina séricas, el índice normalizado internacional, una edad avanzada y la presencia de edema periférico. El 25% de los enfermos presentan insuficiencia hepática en los 10 años siguientes al diagnóstico y la mediana de supervivencia después del diagnóstico es de 12 a 15 años.

Tumores de los conductos biliares BENIGNOS

Los tumores benignos de los conductos biliares son extraordinariamente raros si se comparan con los malignos y mucho menos habituales que los tumores benignos de la vesícula. Se pueden dividir en tres tipos histológicos (papilomas, adenomas, cistoadenomas), son solitarios o múltiples y suelen detectarse casualmente durante la evaluación de una dilatación de los conductos biliares o de efectos de llenado intraductal. El enfermo puede encontrarse asintomático o mostrar síntomas de obstrucción biliar. El tratamiento suele consistir en la resección quirúrgica de los conductos biliares y una

reconstrucción mediante hepatoyeyunostomía. Aunque benignos, estos tumores tienden a recidivar después de su extirpación y algunos se malignizan.

COLANGIOMIOMA

El colangiomioma se expone en el capítulo 186.

Tumores ampollares

Las lesiones ampollares benignas detectadas en los estudios endoscópicos o radiológicos son la mucosa gástrica heterotópica, el lipoma o un cálculo impactado en el colédoco. Los tumores primarios de la ampolla de Vater pueden ser premalignos o malignos, pero la inmensa mayoría (> 95%) son adenomas o adenocarcinomas. La prevalencia de los adenomas ampollares en una serie de autopsias resultó del 0,04 al 0,12%, pero aumenta entre los enfermos con síndromes hereditarios de poliposis (cap. 184), en los que los adenomas ampollares afectan hasta el 80% de los sujetos y se malignizan en un 4%.

Las lesiones ampollares malignas consisten, de ordinario, en adenocarcinomas, si bien se han detectado, asimismo, metástasis de cáncer de mama, cánceres de células renales y melanoma. Los tumores carcinoides (cap. 219) y otros tumores neuroendocrinos se producen pocas veces. Los adenomas ampollares probablemente siguen una secuencia de adenoma a carcinoma parecida a la del adenocarcinoma colorrectal (cap. 184) y el riesgo de transformación hacia carcinoma varía entre el 25 y el 85%.

Los pacientes con lesiones ampollares pueden experimentar cólico biliar, ictericia obstructiva, pancreatitis o dolor inespecífico en el epigastrio, con fluctuación de los analitos hepáticos en el suero o sin ella, malestar general y anorexia. Sin embargo, las lesiones ampollares se descubren a menudo en las imágenes transversales o durante una endoscopia alta realizada por otro motivo.

Las modalidades de actuación frente al adenoma ampollar comprenden la observación con biopsias de seguimiento y las tentativas de resección completa de la lesión por vía endoscópica o quirúrgica. La vigilancia del adenoma ampollar en el contexto de la poliposis adenomatosa familiar parece razonable si la lesión es pequeña (< 1 cm) y asintomática, pero se prefiere la resección si se detectan rasgos histológicos avanzados (p. ej., naturaleza vellosa, displasia). La resección quirúrgica ha constituido el tratamiento de referencia de los tumores ampollares. Las modalidades terapéuticas abarcan la pancreatoduodenectomía, con una elevada tasa de morbilidad y complicaciones incluso mortales, y la escisión transduodenal, que comporta altas tasas de recidiva. La supervivencia a los 5 años tras la pancreatoduodenectomía oscila entre el 64 y el 80% para los casos sin enfermedad ganglionar y entre el 17 al 50% para aquellos con afectación ganglionar. Existen datos limitados respecto del tratamiento adyuvante, de beneficio incierto. Suele tratarse a estos pacientes de forma similar a aquellos con un adenocarcinoma de páncreas resecado (cap. 185). Los enfermos que presentan enfermedad resecable suelen recibir una quimioterapia combinada de gemcitabina (1.000 mg/m²) más cisplatino (25 mg/m²), administrada cada una en los días 1 y 8, cada 3 semanas hasta completar ocho ciclos. Se pueden insertar endoprótesis biliares paliativas si la esperanza de vida es reducida.

Ante un adenoma ampollar pequeño, localizado y claramente benigno, la resección endoscópica supone una alternativa al tratamiento quirúrgico si el paciente está bien seleccionado (e-fig. 146-3). Se ignora si la resección endoscópica es eficaz frente a adenomas mayores o con mayor riesgo. Por último, las tasas de recidiva tras la papilectomía endoscópica rozan el 20%, lo que subraya la necesidad de un cuidadoso seguimiento endoscópico.

Disfunción del esfínter de Oddi

La disfunción del esfínter de Oddi es una obstrucción benigna, no litiasica, al flujo de la bilis o de las secreciones pancreáticas a través de la unión pancreatobiliar. Se puede manifestar en clínica por dolor, pancreatitis (cap. 135), anomalías de la bioquímica hepática o alteraciones de las enzimas pancreáticas. El dolor poscolecistectomía se asemeja al cólico biliar preoperatorio del paciente en el 10-20% de los casos, como mínimo.

El estudio de los pacientes con una posible disfunción del esfínter de Oddi comprende una bioquímica hepática sérica convencional, amilasa y lipasa en suero y ecografía o TC del abdomen. Las muestras para determinar las enzimas séricas se deben extraer, en la medida de lo posible, durante los brotes de dolor. Es frecuente la elevación discreta (menos del doble del límite superior de la normalidad) en la disfunción del esfínter de Oddi, mientras que se observan anomalías más intensas en caso de cálculos biliares, tumores y enfermedad hepática parenquimatosa. La TC y la ecografía de abdomen resultan casi siempre normales, aunque a veces se observen alteraciones en las enzimas hepáticas o pancreáticas o dilataciones del colédoco o del conducto pancreático. Se puede plantear la CPRE y la manometría del esfínter de Oddi si el enfermo muestra signos objetivos de enfermedad pancreática o biliar (alteración de las enzimas hepáticas o pancreáticas o dilatación del colédoco o del conducto pancreático) o síntomas clínicos relevantes o incapacitantes y en los casos en los que se planifique la ablación definitiva del esfínter si se detecta que su función es anómala. Cuando se objetivan signos de enfermedad pancreática o biliar, ya no se recomienda la CPRE ni la manometría. ■

El tratamiento conservador con espasmolíticos inespecíficos (p. ej., dicyclomina, de 10 a 20 mg cada 6 h; hiosciamina, 0,375 mg cada 12 h) o miorrelajantes (p. ej., nifedipino,

60 mg al día) durante 1 mes se puede plantear a los pacientes con dolor pancreatobiliar (acompañado o no de alteraciones de las enzimas hepáticas, amilasa o lipasa) o con dilatación del colédoco o del conducto pancreático. Si la respuesta del paciente no es satisfactoria, la CPRE y la esfinterotomía endoscópica mejoran el dolor del 55 al 95% de los enfermos con alteraciones analíticas o en el estudio de imagen del abdomen. Por otro lado, solo el 25% de los pacientes sin signos objetivos de enfermedad pancreática o biliar mejoran con la esfinterotomía.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Loozen CS, Oor JE, van Ramshorst B, et al. Conservative treatment of acute cholecystitis: a systematic review and pooled analysis. *Surg Endosc.* 2017;31:504-515.
- A2. Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for uncomplicated biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD007196.
- A3. Vaughan J, Gurusamy KS, Davidson BR. Day-surgery versus overnight stay surgery for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD006798.
- A4. Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD005440.
- A5. Gutt CN, Encke J, Koninger J, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg.* 2013;258:385-393.
- A6. Iranmanesh P, Frossard JL, Mugnier-Konrad B, et al. Initial cholecystectomy vs sequential common duct endoscopic assessment and subsequent cholecystectomy for suspected gallstone migration: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:137-144.
- A7. Ahmed O, Rogers AC, Bolger JC, et al. Meta-analysis of outcomes of endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy for the management of acute cholecystitis. *Surg Endosc.* 2018;32:1627-1635.
- A8. Stokes CS, Gluud LL, Casper M, et al. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1090-1100.

- A9. Singh AN, Kilambi R. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with gallbladder stones with common bile duct stones: systematic review and meta-analysis of randomized trials with trial sequential analysis. *Surg Endosc.* 2018;32:3763-3776.
- A10. Teoh AY, Cheung FK, Hu B, et al. Randomized trial of endoscopic sphincterotomy with balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy alone for removal of bile duct stones. *Gastroenterology.* 2013;144:341-345.
- A11. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:1261-1268.
- A12. El Nakeeb A, Ezzet H, Askar W, et al. Early versus late cholecystectomy after clearance of common bile duct stones by endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective randomized study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2016;26:202-207.
- A13. Gao YC, Chen J, Qin Q, et al. Efficacy and safety of laparoscopic bile duct exploration versus endoscopic sphincterotomy for concomitant gallstones and common bile duct stones: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:1-10.
- A14. Coté GA, Slivka A, Tarnasky P, et al. Effect of covered metallic stents compared with plastic stents on benign biliary stricture resolution: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:1250-1257.
- A15. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;375:631-643.
- A16. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med.* 2018;378:2171-2181.
- A17. Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:2101-2109.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

HEMATOPOYESIS Y FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICOS

KENNETH KAUSHANSKY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La hematopoyesis es el proceso por el que las células madre de la médula ósea se desarrollan en todos los tipos celulares presentes en la sangre (eritrocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, plaquetas, linfocitos T y B, así como células NK [natural killer, citolíticas naturales]) (fig. 147-1). La regulación del número de cada tipo celular está sometida a un estrecho control por factores de crecimiento hematopoyéticos, que ejercen efectos antiapoptóticos, proliferativos y diferenciadores sobre las células madre hematopoyéticas, progenitoras y madurativas de la sangre. Muchas de estas glucoproteínas se sintetizan en la actualidad mediante tecnología de ADN recombinante y se encuentran entre los tratamientos de más éxito en la medicina moderna.

CÉLULAS MADRE Y PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Las células madre hematopoyéticas representan una de cada 10^5 - 10^6 células de la médula, no se distinguen por su morfología de otros progenitores o linfocitos pequeños, pero pueden purificarse hasta lograr una población homogénea usando sus características físicas y las combinaciones de anticuerpos monoclonales (incluidos los CD34⁺) contra las proteínas de la superficie celular.¹ Las dos características fundamentales de una célula madre hematopoyética son su capacidad para diferenciarse en todos los tipos de células sanguíneas y su capacidad de autorrenovación. La decisión de autorrenovarse o diferenciarse es un proceso estocástico, en el estadio de células madre y en los estadios posteriores de diferenciación de progenitores multipotentes o unipotentes, que puede estar influenciada por varias moléculas celulares extrínsecas (factores de crecimiento y proteínas del estroma) e intrínsecas (factores de transcripción). Las células madre hematopoyéticas residen en microambientes especializados (nichos) dentro de la médula ósea. Las complejas y variadas poblaciones de células estromales que conforman el nicho de células madre perivasculares clave incluyen las células endoteliales, las abundantes células reticulares [CAR] CXCL12, las células madre mesenquimatosas positivas para nestina y los megacariocitos, y transmiten señales que permiten el mantenimiento, la autorrenovación y la capacidad de repoblación multilineal a largo plazo de las células madre.²

La hematopoyesis clonal con mutaciones somáticas, que puede detectarse mediante secuenciación del ADN, se encuentra cada vez más con la edad (proceso que actualmente se denomina hematopoyesis monoclonal de significado indeterminado [CHIP]) y se asocia a un aumento del riesgo de cáncer hematológico y mortalidad de todas las causas.³ Algunos genes que están mutados en pacientes con cánceres mieloides se encuentran mutados con frecuencia en personas en apariencia sanas; estas mutaciones pueden representar los acontecimientos precoces característicos durante el desarrollo de los cánceres hematológicos⁴ e incluso pueden asociarse a la aparición de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.^{5,6} Las evidencias derivadas de la recapitulación de los cambios genéticos en pacientes con CHIP sobre ratones modificados genéticamente sugiere que la inflamación desregulada en los monocitos/macrófagos afectados explica el exceso de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular descrito en este tipo de pacientes.⁷

EXPANSIÓN DE LAS CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS: FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

Muchos factores de transcripción regulan el número de células madre y su estado de diferenciación. Se han identificado varios interruptores moleculares que determinan el destino de las células hematopoyéticas.

Igual de relevante para la hematopoyesis es un grupo de factores de crecimiento hematopoyéticos, que comparten homología estructural y se unen a proteínas transmembrana no redundantes de tipo I pertenecientes a la familia del receptor de citocinas. Muchas de estas proteínas son reguladores fisiológicos de una estirpe específica de células sanguíneas (p. ej., la eritropoyetina, el factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF] y la trombopoyetina); otras parecen representar actividades redundantes promotoras del crecimiento hematopoyético de moléculas esenciales para otras funciones biológicas (p. ej., la interleucina 3 [IL-3], la interleucina 11 [IL-11], y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]).

La eritropoyetina se produce principalmente en los riñones, y en menor medida en el hígado, y actúa sobre los progenitores eritroides de la médula para potenciar su supervivencia, proliferación y diferenciación. Los niveles de eritropoyetina son inversamente proporcionales a las concentraciones sanguíneas de hemoglobina, como se refleja en

la presión de oxígeno renal. En presencia de hipoxia tisular (renal), el factor de transcripción inducido por hipoxia (HIF) 1 α se estabiliza frente a la destrucción mediada por proteosoma y dirige la transcripción de eritropoyetina mediante la unión a un elemento crítico sensible a la hipoxia localizado en la región 3' no traducida del gen. La eliminación genética de la eritropoyetina o de su receptor da lugar a muerte embrionaria, lo que determina que, aunque otras citocinas puedan influir en la eritropoyesis, la producción de eritrocitos es absolutamente dependiente de la hormona.

El G-CSF estimula la producción de neutrófilos a partir de sus progenitores de la médula ósea (fig. 147-2). Los niveles de la hormona también se relacionan inversamente con el número de neutrófilos, pero están regulados sobre todo por estímulos inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la IL-1 α , que actúan sobre las células endoteliales, los fibroblastos y los macrófagos. De manera similar a la acción de la eritropoyetina sobre los progenitores eritroides, el G-CSF actúa para aumentar la supervivencia, proliferación y diferenciación de los progenitores de neutrófilos. Además, la citocina activa funcionalmente las células maduras que ayuda a producir. La eliminación genética del G-CSF o de su receptor en ratones reduce los niveles de neutrófilos al 25% de lo normal. Esta es la única hormona conocida que ejerce este gran impacto en la granulocitopoyesis.

La trombopoyetina es el principal regulador de la producción de plaquetas y se sintetiza en el hígado y por las células estromales de la médula. Las concentraciones plasmáticas de la hormona se relacionan en condiciones normales de forma inversa con la masa plaquetaria y se regulan por el nivel de recaptación de las plaquetas envejecidas, mediado por el receptor Ashwell-Morrell de los hepatocitos; la inflamación, mediada por la IL-6; la eliminación de TPO, por las plaquetas circulantes, y por la inhibición mediante retroalimentación de la transcripción del gen de la trombopoyetina en las células estromales medulares por las proteínas de los gránulos de las plaquetas.⁸ Igual que sucede con la eritropoyetina y el factor estimulador de las colonias de granulocitos, la trombopoyetina estimula la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de su linaje correspondiente, los megacariocitos y sus precursores, y prepara a las plaquetas maduras para que respondan a los agonistas de la activación plaquetaria. Sin embargo, a diferencia de las otras dos citocinas, la trombopoyetina tiene también efectos importantes no redundantes sobre la célula madre hematopoyética.⁷ La eliminación genética de la trombopoyetina o su receptor en ratones o las mutaciones sin sentido o de sentido erróneo en el gen del receptor de la trombopoyetina en las personas condicionan que la cantidad de plaquetas sea un 10% de la normal aproximadamente, con reducción de las células madre, lo que culmina en una anemia aplásica en los niños cuando tienen 1-2 años de vida.

Las quimiocinas también regulan la hematopoyesis. Los ligandos de las quimiocinas CXCR2 y CXCL4 influyen sobre la supervivencia y la autorrenovación de las células madre hematopoyéticas,⁹ igual que lo hace la transmisión de señales por el interferón α , que fomenta la maduración de las células madre hematopoyéticas embrionarias.¹⁰ Otros sistemas citocina-receptor son fundamentales para uno o más aspectos de la hematopoyesis y la función de las células sanguíneas maduras, e incluyen IL-7, clave para la producción de todos los tipos de linfocitos; IL-5, el regulador principal de la producción de eosinófilos; IL-4, responsable del cambio de clase de inmunoglobulina en los linfocitos B; IL-15, esencial para la diferenciación de las células citolíticas naturales normales, e IL-2, una citocina activadora de los linfocitos.

Otra clase de citocinas y receptores que influye en la hematopoyesis se ejemplifica por el receptor c-kit, un miembro de la familia de receptores tirosina cinasa de proteínas de superficie, y su ligando específico, el factor de células madre (también denominado factor *steel* o ligando de kit). Aunque el receptor c-kit es distinto desde el punto de vista estructural de los miembros de la familia de receptores de citocinas hematopoyéticas (mencionado anteriormente), el factor de células madre tiene una relación estructural con las citocinas que se unen a los miembros de la familia del factor de crecimiento hematopoyético. La eliminación genética del factor de células madre o del receptor c-kit produce una eliminación casi completa de las células madre hematopoyéticas, los precursores eritroides y los basófilos y mastocitos. Otros dos miembros hematopoyéticos de esta familia de citocinas y receptores son el ligando Flt3 y su receptor Flt3, que influyen sobre la formación de las células dendríticas, y el factor estimulador de las colonias de macrófagos y su receptor, c-Fms, que resulta clave para la producción de monocitos.

Los mecanismos moleculares por los cuales los factores de crecimiento hematopoyéticos afectan a la supervivencia, proliferación y diferenciación de las células sanguíneas se comprenden cada vez mejor. La unión del ligando específico a cada uno de los receptores de citocinas hematopoyéticas activa una o más tirosina cinasas, ya sean cinasas citoplásmicas ancladas de la familia Janus (JAK) para la familia de receptores de citocinas hematopoyéticas, o la cinasa intrínseca de las citocinas que emplean el receptor de la clase de receptores tirosina cinasa (factor de células madre, ligando Flt3 y factor estimulante de colonias de macrófagos). Después de la activación, estas cinasas fosforilan residuos de tirosina en los dominios citoplásmicos de cada receptor, proporcionando sitios de unión para las moléculas de señalización intermedia citoplásmica que poseen dominios de homología Src (SH)2. Entre las proteínas mejor caracterizadas que contienen dominios SH2 que se unen a receptores hematopoyéticos se encuentran los factores de transcripción naciente, como los transductores de señal y las proteínas activadoras de la transcripción (STAT), las proteínas adaptadoras, como Grb2, Gab1, tensina 2 y SHC, las fosfatasa, por ejemplo, SHP1 y SHP2; y la subunidad reguladora (p85) de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K). Cuando se unen a uno o más de los residuos fosfotirosina recién inducidos del receptor de citocina o de la

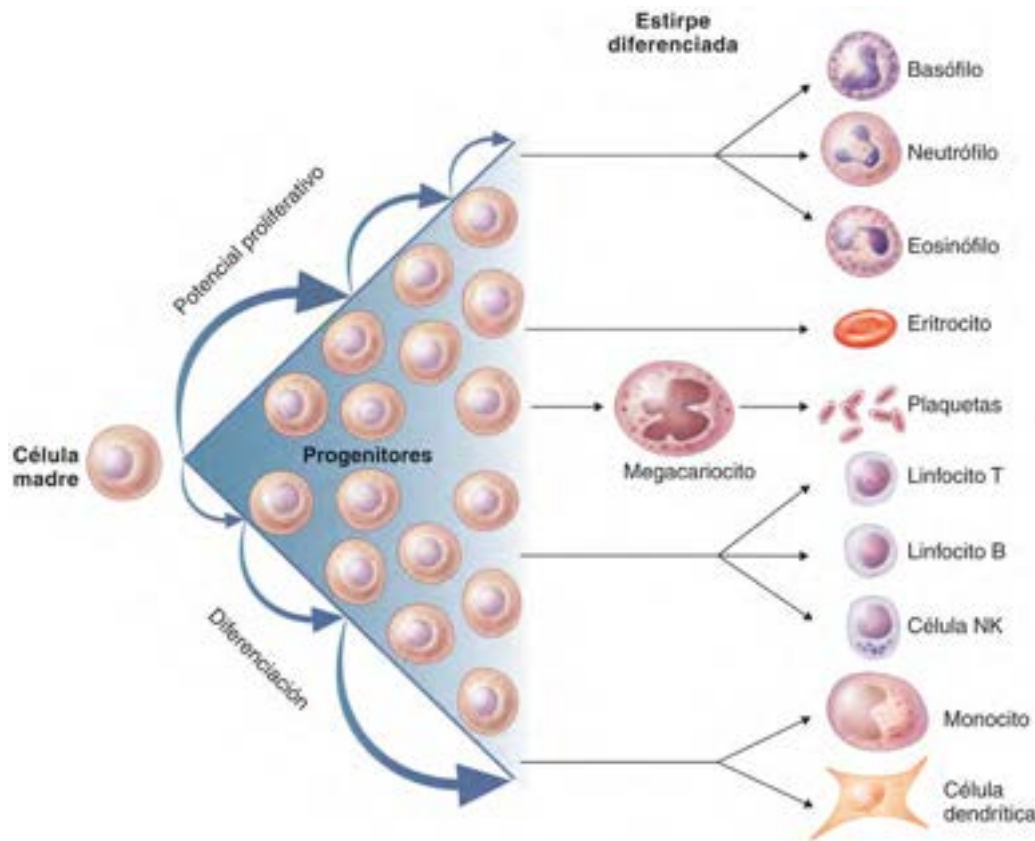


FIGURA 147-1. Modelo jerárquico de la linfohematopoyesis. NK, citolítica natural.

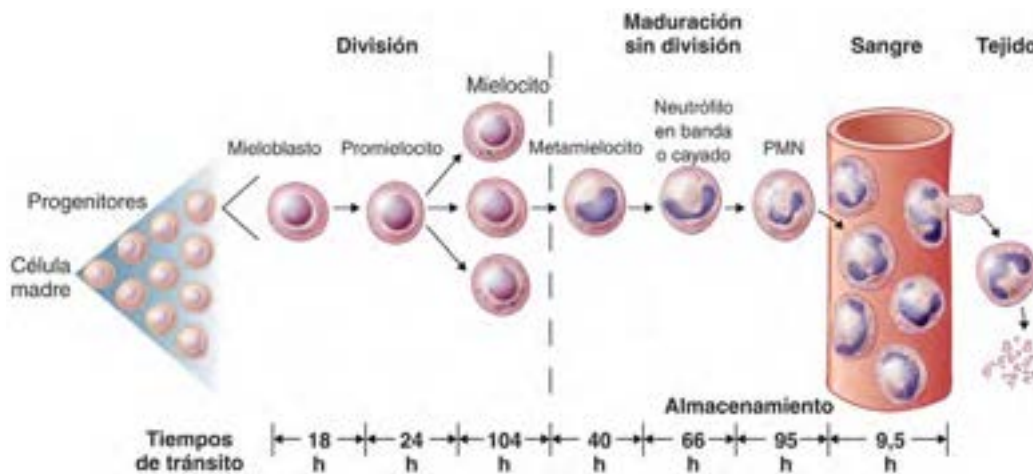


FIGURA 147-2. Sistema de producción de neutrófilos. PMN, leucocito polimorfonuclear.

tirosina cinasa receptora, estas moléculas secundarias son fosforiladas, ya sea por la JAK o por otras cinasas, lo que las convierte en competentes para unirse a moléculas adicionales (p. ej., los adaptadores que en última instancia activan a Ras y PI3K p85 que se une a su subunidad cinasa [p110]) o se activan como factores de transcripción (p. ej., STAT). Entre las moléculas efectoras subsiguientes que se activan a continuación se encuentran diversas cinasas, moléculas transportadoras y factores de transcripción, que al final permiten la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de las células hematopoyéticas.

USOS CLÍNICOS DE LAS CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS Y DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

El desarrollo clínico de la eritropoyetina, el G-CSF y los agonistas de los receptores de la trombopoyetina (TRA) representa uno de los mejores ejemplos del aprovechamiento de la tecnología del ADN recombinante para lograr beneficios terapéuticos.

Los pacientes con insuficiencia renal, inflamación generalizada o trasplante de médula ósea, así como los que reciben quimioterapia antioncológica sufren diversos grados de anemia, a menudo muy debilitante. La administración de fármacos estimuladores de la eritropoyesis condiciona de forma casi invariable una rápida respuesta de reticulocitos con corrección de la anemia. Muchos pacientes se sienten mejor cuando la concentración de hemoglobina alcanza 10 g/dl. Los ensayos clínicos han demostrado la eficacia de estos fármacos en pacientes con insuficiencia renal y con cáncer, aunque algunos análisis recientes han planteado dudas sobre su seguridad en algunas situaciones. Por ejemplo, los pacientes que recibieron dosis más altas de estos fármacos para la anemia secundaria a insuficiencia renal acabaron necesitando diálisis con mayor frecuencia y sufrieron más complicaciones cardiovasculares, como infarto de miocardio y accidente cardiovascular, que los pacientes con bajos niveles de la hormona suficientes para mantener su hemoglobina sanguínea en cifras de 10 g/dl o inferiores. Los pacientes tratados con eritropoyetina para el cáncer también presentaron mayores recidivas de sus tumores que quienes no recibieron la hormona.

Los únicos pacientes que demostraron en general una mala respuesta fueron los que tenían inflamación grave (cap. 149). En general, la eritropoyetina es un fármaco seguro y eficaz para la anemia secundaria a una amplia gama de afecciones, pero su uso y la dosis deben planificarse cuidadosamente.

Muchos pacientes sometidos a terapia citotóxica antioncológica desarrollan una neutropenia intensa, por lo que tienen un riesgo considerable de sufrir infecciones potencialmente mortales. Los ensayos clínicos de G-CSF recombinante en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva para la leucemia y los tumores sólidos dieron lugar a la aprobación del fármaco por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en pacientes sometidos a quimioterapia de intensidad suficiente para producir una neutropenia grave (cap. 158). El uso del medicamento se asocia con un retorno más rápido de los neutrófilos a niveles seguros si se administra poco después de completar la quimioterapia responsable, pero no en el nadir de la producción de neutrófilos, y da lugar a un menor riesgo de infecciones graves. Sin embargo, el uso de G-CSF no ha mejorado la supervivencia en pacientes con cualquier tipo de tumor. Al igual que el uso de la eritropoyetina en pacientes con cáncer, la administración de G-CSF en algunos pacientes que reciben quimioterapia citotóxica antioncológica (p. ej., para el cáncer de mama) se ha asociado con un aumento estadísticamente significativo de la recidiva del cáncer, aunque este hallazgo es controvertido.

La trombopoyetina se clonó y se caracterizó en 1994 y pasó enseguida a la fase de ensayos clínicos siguiendo el modelo del uso del G-CSF en pacientes sometidos a quimioterapia antioncológica. Los resultados iniciales con la hormona intacta y con una versión truncada que incluía solo el dominio de unión al receptor fueron desiguales, y el uso de la forma truncada del fármaco, administrada a donantes voluntarios sanos para mejorar los rendimientos de aféresis de plaquetas, dio lugar a que un número significativo de personas desarrollasen anticuerpos contra el fármaco, que presentaban reacción cruzada con su trombopoyetina nativa, dando lugar a trombocitopenia grave. Esta experiencia condujo a los dos fabricantes de trombopoyetina a interrumpir los ensayos clínicos. En su lugar se han desarrollado varias moléculas pequeñas para uso clínico que se ligan al receptor de la trombopoyetina y estimulan la trombopoyesis. Dos de estos fármacos han sido aprobados por la FDA para su uso en pacientes con trombocitopenia autoinmunitaria grave: uno es un péptido que contiene cuatro péptidos de unión al receptor de trombopoyetina insertados en un soporte de inmunoglobulina y el otro es una pequeña molécula orgánica que está biodisponible por vía oral y se une a un sitio con especificidad espacial en el receptor de la trombopoyetina. El uso de cada fármaco se traduce en una alta tasa de respuesta de las plaquetas hasta llegar al rango normal en pacientes con trombocitopenia autoinmunitaria grave (cap. 163) que eran refractarios a las terapias convencionales. Inicialmente, se pensaba que, aunque los agonistas del receptor de la trombopoyetina estimularían la producción de plaquetas en mayor medida que su destrucción inmunitaria, no modificarían la fisiopatología de la PTI y por eso sería preciso administrarlos durante prolongados períodos de tiempo. Se han descrito cada vez más casos de PTI extremadamente refractaria que ya no necesitan un agonista del receptor de la trombopoyetina (ART) tras un número variable de meses de tratamiento, lo que sugiere que estos fármacos pueden modificar la respuesta inmunitaria en estos pacientes. Además de como tratamiento de los pacientes con PTI, los ART han sido aprobados para los pacientes con trombocitopenia secundaria al tratamiento con interferón de la infección por el virus de la hepatitis C y los pacientes con una anemia aplásica. Se están analizando otras indicaciones clínicas.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Amato L, Addis A, Saulle R, et al. Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. originators in adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2018;31:321-332.
- A2. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;CD003407.
- A3. Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, et al. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;CD009297.
- A4. Gurion R, Belnik-Plitman Y, Gafter-Gvili A, et al. Colony-stimulating factors for prevention and treatment of infectious complications in patients with acute myelogenous leukemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;CD008238.
- A5. Tarantino MD, Busnel JB, Blanchette VS, et al. Romiplostim: a phase 3, randomized, double-blind placebo-controlled study. *Lancet.* 2016;388:45-54.
- A6. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomized, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386:1649-1658.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

BARBARA J. BAIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Gracias al desarrollo de instrumentos automatizados sofisticados para contar y caracterizar las células sanguíneas, los frotis de sangre periférica teñidos con la técnica de Romanowsky (Wright-Giemsa o May-Grünwald-Giemsa) se realizan ahora solo en una minoría de las muestras de sangre recibidas en un laboratorio de hematología. No obstante, el frotis de sangre sigue siendo esencial por varias razones: 1) permite verificar el resultado de un instrumento automatizado; 2) proporciona un diagnóstico específico inmediato, o 3) indica una estrecha gama de posibilidades diagnósticas, lo que permite llevar a cabo una investigación dirigida en lugar de indiscriminada.¹⁻³ Un frotis de sangre puede proporcionar un diagnóstico rápido en casos en los que la rapidez es crucial, como en la leucemia promielocítica aguda, la púrpura trombocitopénica trombótica o el linfoma de Burkitt y ciertas infecciones.^{4,5} A veces un frotis proporciona información inesperada que es útil en el tratamiento del paciente.⁶⁻⁹

Por lo general, los frotis de sangre los interpreta inicialmente un técnico de laboratorio. En algunos países es habitual que los médicos estudien las muestras de sangre de sus propios pacientes debido a que el médico tiene la responsabilidad final de integrar toda la información y hacer un diagnóstico. Sin embargo, la interpretación de un frotis de sangre puede ser difícil, y un hematólogo o hematopatólogo de laboratorio experimentado tiene un papel esencial en la interpretación de los frotis que pueden haber sido examinados inicialmente por un técnico de laboratorio. La microscopía digital es una opción práctica para la evaluación por parte de expertos y la clasificación de los frotis de sangre periférica en lugares que no disponen de personal experto en el propio centro.¹⁰

Es fundamental que, cuando se solicite un hemograma, el médico proporcione toda la información esencial necesaria para interpretar el hemograma y cualquier frotis asociado. Con independencia de si el médico examina el frotis de sangre, este debe ser capaz de interpretar el informe escrito emitido por el laboratorio. Para ello, el médico debe estar familiarizado con los términos generalmente utilizados por el personal de laboratorio y la posible relevancia de las anomalías descritas. Los aspectos fundamentales de estos términos se ilustran en las figuras 148-1 a 148-20.

RAZONES PARA REALIZAR UN FROTIS DE SANGRE

El frotis de sangre puede solicitarlo un médico o bien realizarlo un hematólogo o un técnico de laboratorio. Los hallazgos clínicos que deben motivar la solicitud de un frotis de sangre se resumen en la tabla 148-1.

Los técnicos de laboratorio y los hematólogos pueden realizar un frotis de sangre que no haya sido solicitado por el médico si los datos clínicos indican la posibilidad de una anomalía hematológica significativa. Sin embargo, también es probable que evalúen un frotis de sangre en respuesta a las anomalías reveladas por un instrumento automatizado. Estas anomalías pueden ser cuantitativas o cualitativas. Entre las anomalías cuantitativas

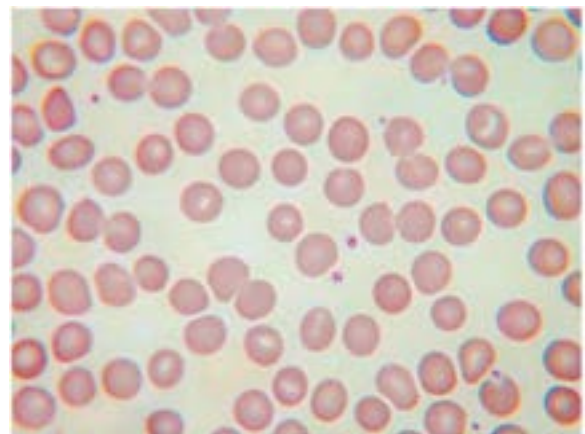


FIGURA 148-1. Frotis de sangre periférica normal. Estos eritrocitos normales se describen como *normocíticos* (es decir, de tamaño normal) y *normocromáticos* (es decir, sus características tincionales son normales). Los eritrocitos normales son discos bicóncavos, por lo que tienen un área central pálida que no supera un tercio del diámetro celular. También se observan plaquetas normales dispersas ($\times 1.000$).

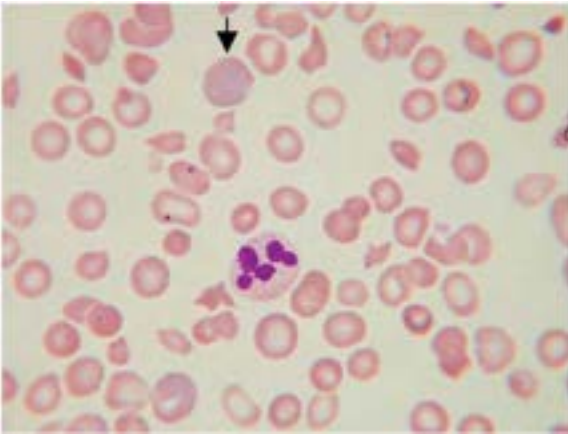


FIGURA 148-2. Frotis que muestra anomalías múltiples. Se observan *anisocitosis*, definida como un aumento de la variación del tamaño celular; *poiquilocitosis*, definida como un aumento de la variación de la forma celular; y *policromasia*, definida como la presencia de eritrocitos con un tono azulado en su citoplasma, lo que indica que se trata de células jóvenes recientemente liberadas de la médula ósea, en las que la policromasia se debe a la presencia de ARN. Las *células policromáticas* son eritrocitos con un tono azulado; debido a que las células policromáticas son más grandes que los eritrocitos maduros normales, se denominan *macroцитos policromáticos* (flecha). El frotis también muestra dos células que contienen *cuerpos de Howell-Jolly* de color púrpura azulado; estas inclusiones son restos nucleares ($\times 1.000$).

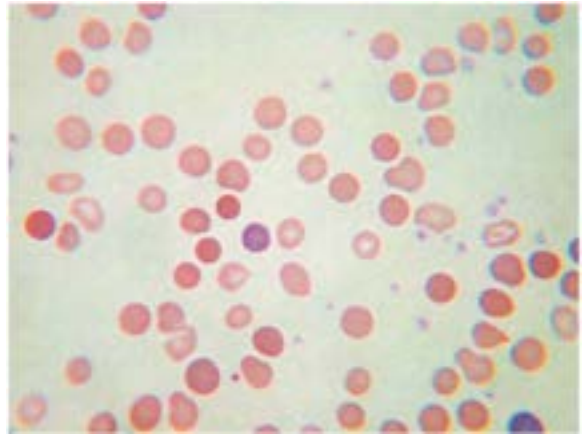


FIGURA 148-5. Esferocitosis hereditaria. Un *esferocito* es un eritrocito que carece de la palidez central debido a su forma esférica. En la esferocitosis hereditaria, suele haber células en las que la palidez central está reducida en lugar de ausente, y pueden tener una forma intermedia entre un esferocito y un *discocito*, que es un eritrocito con la forma normal de disco bicóncavo ($\times 1.000$).

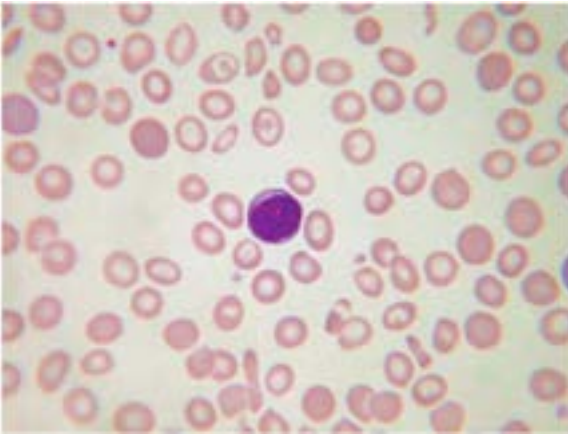


FIGURA 148-3. Eritrocitos microcíticos de un paciente con talasemia menor (heterocigosidad para la β -talasemia). En un frotis de sangre, un *microcito* se puede definir como una célula con un diámetro menor que el del núcleo de un linfocito pequeño normal. También se observan células que presentan *hipocromía*, un área de palidez central que es más grande que un tercio del diámetro del eritrocito. Además, hay dos *células en diana*, con un área hemoglobinizada en el centro del área de palidez ($\times 1.000$).

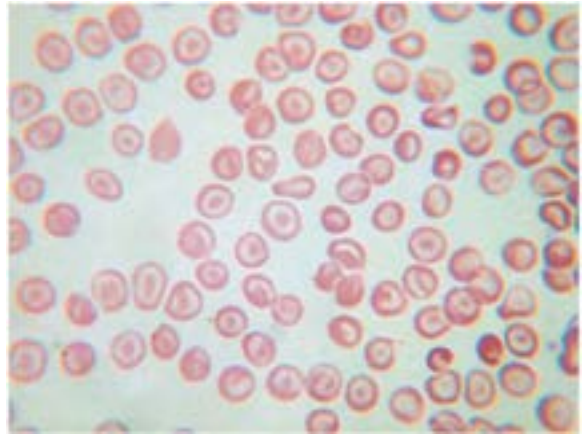


FIGURA 148-6. Células en diana. Una *célula en diana* es un eritrocito con un área hemoglobinizada en el medio del área normal de palidez central ($\times 1.000$).

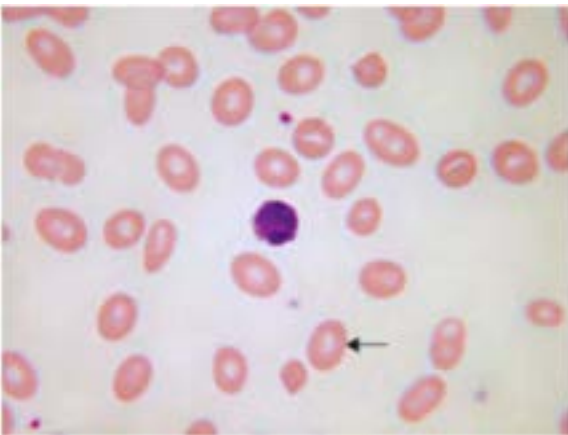


FIGURA 148-4. Anemia macrocítica. Un *macrocito* se identifica en un frotis de sangre como una célula cuyo diámetro es considerablemente mayor que el del núcleo de un linfocito pequeño. Además, en este frotis se observan *macroцитos ovals* (denominados también *macroovalocitos*), definidos como células más grandes de lo normal y de forma oval (flecha). Tienen una relevancia diagnóstica considerable, pues son característicos de la anemia megaloblástica; también pueden observarse en la diseritropoyesis ($\times 1.000$).

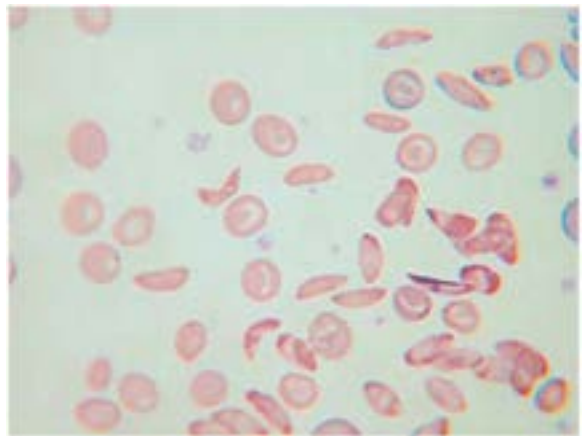


FIGURA 148-7. Células drepanocíticas. Una *célula drepanocítica* tiene forma de hoz o de media luna debido a la polimerización de la hemoglobina S. Estas células no solo se ven en la anemia drepanocítica (homocigosidad para la hemoglobina S), sino también en los estados heterocigotos compuestos, como la drepanocitosis/enfermedad por hemoglobina C y la drepanocitosis/ β -talasemia, que también provoca drepanocitosis. Este frotis también muestra células en diana y células en forma de barco con un menor grado de polimerización de la hemoglobina S que en una célula drepanocítica clásica ($\times 1.000$).

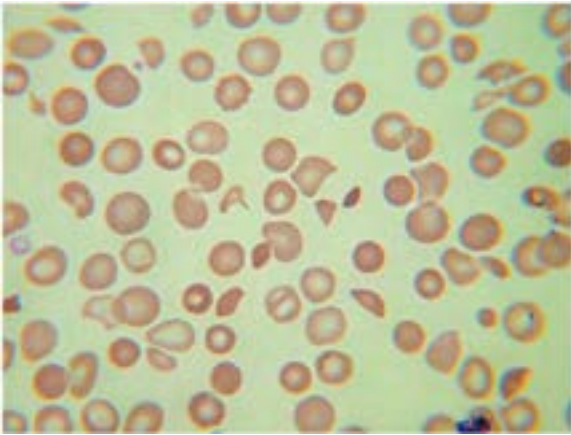


FIGURA 148-8. Fragmentación de los eritrocitos. Los *fragmentos de eritrocitos* o *esquistocitos* son fragmentos de dichas células. Además de pequeños fragmentos angulares, puede haber *microesferocitos*, células de menor tamaño y de forma esférica (denominados también *esferoesquistocitos*), y *queratocitos*, células con dos o cuatro proyecciones similares a cuernos. Los queratocitos pueden producirse por la eliminación de un cuerpo de Heinz y también por fragmentación de los eritrocitos. Algunos esquistocitos se llaman *células en casco* por su morfología típica. Los esquistocitos se observan en las anemias hemolíticas microangiopáticas y en la hemólisis mecánica ($\times 1.000$).

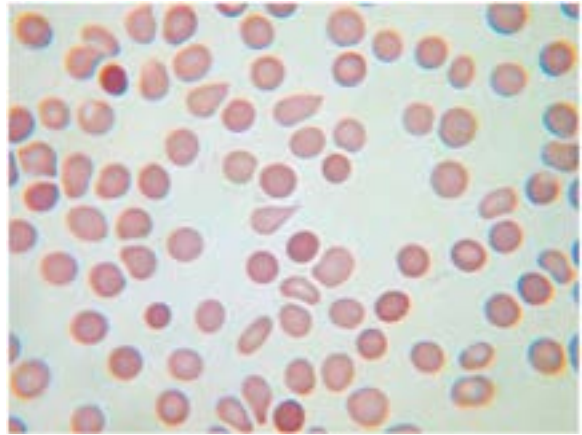


FIGURA 148-11. Poiquilocitos en lágrima. Los *poiquilocitos en lágrima*, o *dacrociocitos*, son eritrocitos en forma de lágrima; son característicos de la mielofibrosis primaria, pero también aparecen en la mielofibrosis secundaria a infiltración de médula ósea y la anemia megaloblástica ($\times 1.000$).

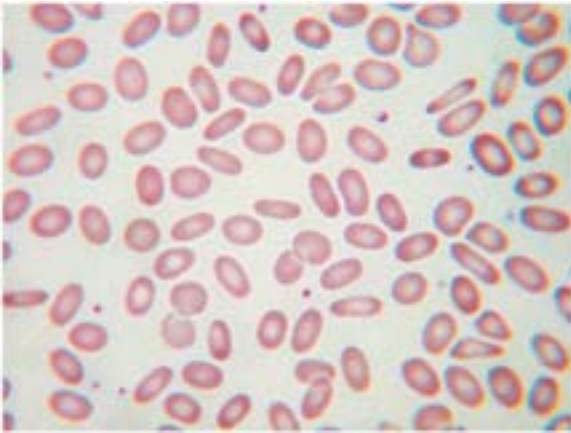


FIGURA 148-9. Eliptocitosis hereditaria. Un *eliptocito* es un eritrocito elíptico. Cuando se observan en la cantidad presente en este frotis, indican la existencia de una eliptocitosis hereditaria; una cantidad menor se observa en otras afecciones, como la anemia ferropénica, en la que suelen denominarse *células en lápiz* ($\times 1.000$).

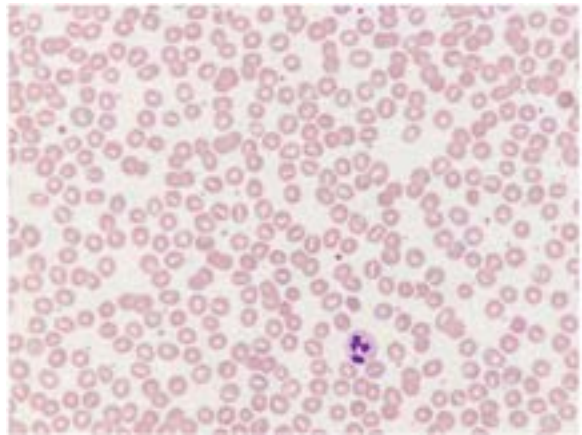


FIGURA 148-12. Estomatocitosis. Un *estomatocito* es una célula que parece tener un estoma central en forma de boca o de hendidura. Entre las causas menos frecuentes se encuentra la estomatocitosis hereditaria. El alcohol y el tratamiento con hidroxycarbamida (hidroxiurea) son etiologías más habituales ($\times 400$).

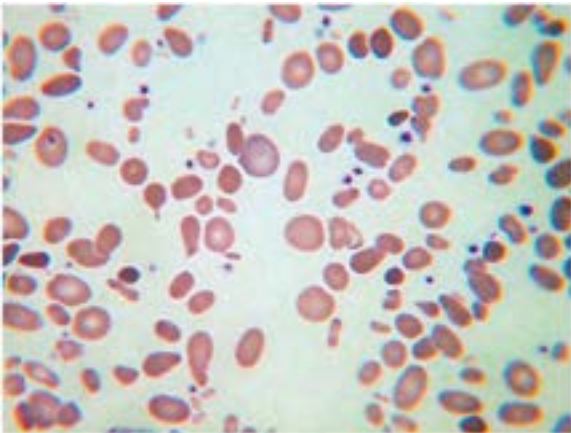


FIGURA 148-10. Piropoiquilocitosis hereditaria. Este frotis muestra una poiquilocitosis llamativa, con eliptocitos, microesferocitos y otros fragmentos, así como células en lágrima. Esta enfermedad congénita, que se relaciona con la eliptocitosis hereditaria, suele deberse a la herencia de dos genes mutados distintos procedentes de ambos progenitores y se caracteriza por la presencia de una anemia hemolítica grave ($\times 1.000$).

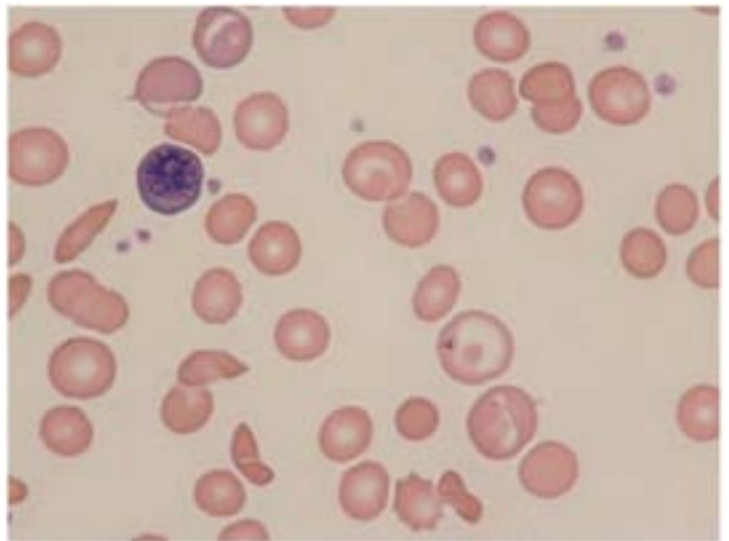


FIGURA 148-13. Cúmulo de cuerpos de Pappenheimer en un diancico en una anemia drepanocítica. Un *cuerpo de Pappenheimer* es una inclusión eritrocítica que contiene hierro. Es más pequeño y más angular que un cuerpo de Howell-Jolly y se tiñe de azul marino y no de púrpura. Los cuerpos de Pappenheimer aparecen tras la esplenectomía, en otras situaciones que cursan con hipoesplenismo y en las anemias sideroblásticas. El frotis muestra además algunas células con forma de barca, un eritrocito nucleado, macrocitos policromáticos y un estomatocito policromático ($\times 1.000$).

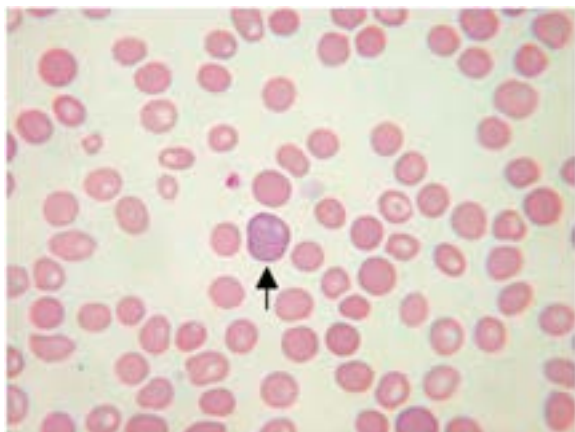


FIGURA 148-14. Punteado basófilo. En el *punteado basófilo*, denominada también basofilia puntiforme, se observan puntos finos (como en este caso) o gruesos de color púrpura dispersos por todo el eritrocito (*flecha*). Son una característica muy inespecífica que aparece en el rasgo talasémico, el saturnismo, la deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa y la diseritropoyesis en general ($\times 1.000$).

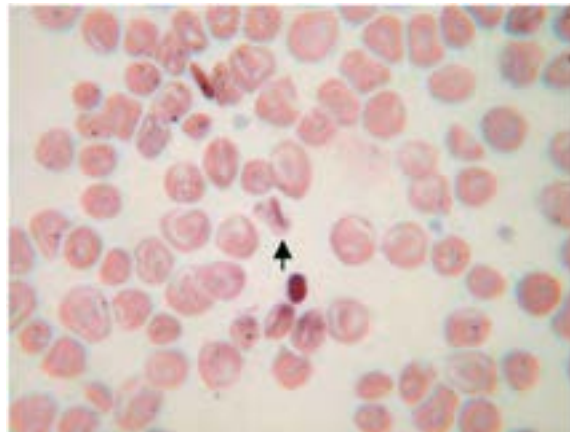


FIGURA 148-17. Hemoglobina C homocigota. Se observan tres *cristales de hemoglobina C*, uno marcado con una *flecha*. Los cristales de hemoglobina C suelen tener seis lados, con un eje mayor que tiene bordes paralelos. También puede verse en los pacientes heterocigotos compuestos para la drepanocitosis/hemoglobina C y en la hemoglobina C/talasemia β^0 ($\times 1.000$).

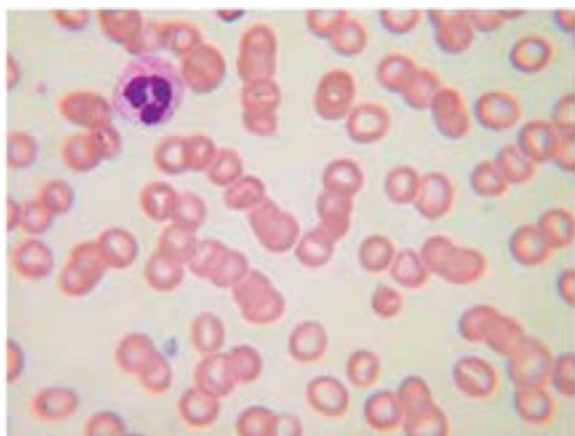


FIGURA 148-15. Formación de pilas de monedas o *rouleaux*. Las *pilas de monedas* son acumulaciones de eritrocitos que suelen compararse con columnas de monedas. Se deben a un aumento de las globulinas de alto peso molecular en el plasma, bien debido a un cambio reactivo, o bien a la secreción de una paraproteína en una neoplasia de células plasmáticas ($\times 1.000$).

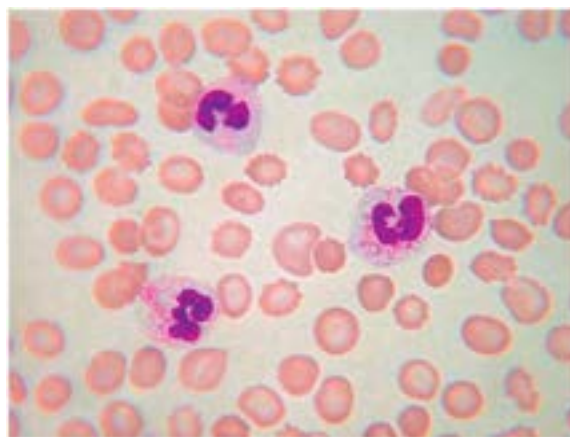


FIGURA 148-18. Granulación tóxica. La *granulación tóxica* hace referencia a una tinción densa de gránulos azurófilos de los neutrófilos. Cuando se acompaña de vacuolización de los neutrófilos, suele ser indicativa de infección, pero también puede asociarse a la inflamación, la lesión tisular, la administración de factor estimulador de las colonias de granulocitos y el embarazo normal. En raras ocasiones es consecuencia de una leucemia neutrofílica aguda o una reacción leucemoide en un mieloma múltiple ($\times 1.000$).

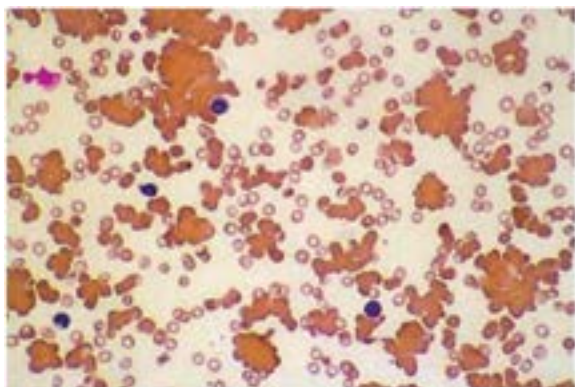


FIGURA 148-16. Aglutinación de eritrocitos. Los *aglutinados de eritrocitos* son agregados irregulares de estas células, como se observa en la infección por *Mycoplasma pneumoniae*. También aparecen en otras infecciones, como la mononucleosis infecciosa y en la enfermedad por hemaglutininas frías crónica ($\times 100$). (Por cortesía de Jean Schaefer.)

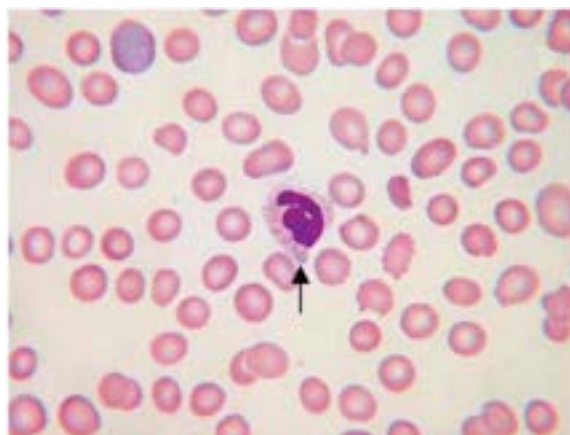


FIGURA 148-19. Cuerpo de Döhle. Un *cuerpo de Döhle* (*flecha*) es una inclusión amorfa de color azul-grisáceo pálido situada cerca de la membrana celular de un neutrófilo. Estos cuerpos pueden deberse a infección e inflamación. Se observan inclusiones similares, pero distintas (más grandes y más angulares) en la anomalía de May-Hegglin ($\times 1.000$).

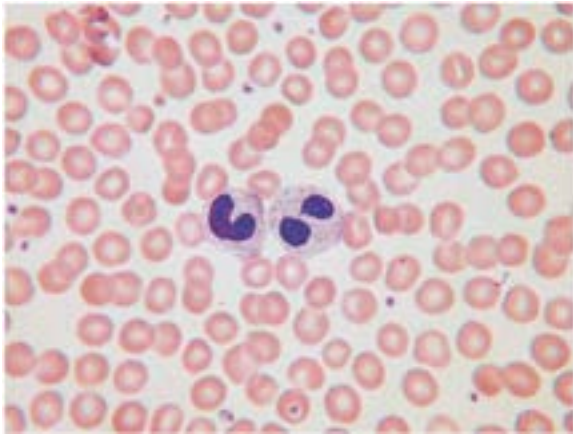


FIGURA 148-20. Anomalía de Pelger-Huët. Una anomalía de Pelger-Huët es una anomalía citológica de los neutrófilos en los que existe una hipobulbulación de los núcleos y un aumento de la compactación de la cromatina. Los núcleos pueden tener una forma similar a un cacahuete o a unos quevedos, como en este ejemplo. La anomalía de Pelger-Huët es hereditaria, pero se observan neutrófilos similares a los de Pelger en los síndromes mielodisplásicos, en los que los neutrófilos también pueden ser hipogranulares ($\times 1.000$). También puede tratarse de un fenómeno adquirido reversible en respuesta a fármacos específicos, incluidos el tacrolímulo y el micofenolato mofetilo.

TABLA 148-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SUGESTIVAS DE LA NECESIDAD DE UN FROTIS DE SANGRE

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	RAZÓN PARA REALIZAR UN FROTIS DE SANGRE
Linfoadenopatía o esplenomegalia	Puede ser indicativa de mononucleosis infecciosa o de otra afección reactiva, o bien de leucemia o linfoma
Anemia clínicamente evidente	Ayuda en el diagnóstico diferencial
Equimosis o tendencia a las hemorragias, incluidas las hemorragias retinianas inexplicadas	Puede confirmar una trombocitopenia o mostrar plaquetas de morfología anómala (que pueden tener una función defectiva); en ocasiones muestra leucemia aguda u otra afección que provoca insuficiencia de la médula ósea
Lesión renal aguda	Deberían confirmarse o descartarse el síndrome hemolítico-urémico y la púrpura trombocitopénica trombótica
Ictericia e hipertensión en una mujer embarazada	Puede mostrar esquistocitos, lo que respalda el diagnóstico de síndrome HELLP
Dolor óseo	Puede indicar un mieloma múltiple, infiltración de la médula ósea o drepanocitosis
Dolor torácico o abdominal inexplicado o esplenomegalia aguda infantil	Posible drepanocitosis
Hiperbilirrubinemia inexplicada	Evaluación de una posible hemólisis

HELLP, hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, recuento de plaquetas bajo.

que requieren evaluación hay que citar la anemia, la policitemia, la macrocitosis, la microcitosis, la neutrofilia, la linfocitosis, la eosinofilia, la trombocitopenia y la trombocitosis.

Los instrumentos automatizados modernos son capaces de «marcar» la presencia de anomalías cualitativas que requieren estudiar un frotis de sangre para su confirmación o para mayor aclaración. Las «marcas» se generan en respuesta a la impedancia eléctrica o las características de dispersión de luz de las células individuales. Algunos instrumentos dependen de las reacciones citoquímicas de las células o de la capacidad de las células para polarizar la luz. La mayoría de los instrumentos pueden indicar la posibilidad de la presencia de células blásticas, linfocitos reactivos o atípicos de otro tipo, precursores de granulocitos o eritrocitos nucleados. Algunos instrumentos permiten contar los eritrocitos nucleados. Los instrumentos que utilizan una reacción citoquímica frente a la peroxidasa para ayudar a identificar los neutrófilos, los eosinófilos y los monocitos pueden marcar la aparición de células grandes sin teñir (es decir, peroxidasa-negativas); estas células pueden indicar una deficiencia hereditaria inocua de peroxidasa, pero a veces son células linfomatosas, linfocitos reactivos o células blásticas leucémicas. Los instrumentos suelen marcar la posibilidad de un recuento plaquetario erróneo, como cuando hay una superposición de tamaño entre las plaquetas y los eritrocitos, o cuando las características de dispersión de la luz sugieren la presencia de agregados de plaquetas (una causa posible de pseudotrombocitopenia). En general se debería considerar que el aumento del recuento

de basófilos es un signo de alerta porque a menudo representa una pseudobasofilia, que se relaciona con células de una leucemia o un linfoma. Algunos instrumentos alertan al operador del instrumento sobre la presencia de posibles parásitos del paludismo.

Las directrices internacionales de consenso indican qué resultados de los instrumentos automatizados requieren una revisión del frotis de sangre. La necesidad de dicha revisión viene determinada en parte por el hecho de que la muestra sea la primera que se obtiene de ese paciente y de si ha habido un cambio significativo de un resultado previamente validado (lo que se denomina *comprobación δ*). Los ordenadores de laboratorio pueden programarse para indicar cuándo un resultado cumple los criterios para la revisión del frotis.

Las mediciones automatizadas de los eritrocitos pueden, en cierta medida, reemplazar al estudio del frotis de sangre.¹¹ Un aumento de la dispersión del tamaño de los eritrocitos indica la presencia de anisocitosis. Una disminución del volumen corpuscular medio suele ser un indicador fiable de microcitosis. Una reducción de la concentración de hemoglobina corpuscular media indica hipocromía (para la mayoría de los instrumentos, sin embargo, esta medida es menos sensible que el ojo humano en la detección de hipocromía). Un aumento del volumen corpuscular medio suele indicar macrocitosis, pero se debe estudiar un frotis tanto para confirmar que el resultado no es un artefacto como para dilucidar la causa. Algunos instrumentos pueden medir la concentración de hemoglobina en las células individuales y, por tanto, marcar la presencia de células hiperdensas; sin embargo, aún es preciso realizar un frotis de sangre para distinguir los esferocitos de las células irregularmente contraídas, drepanocitos y otras células con un aumento de la concentración de hemoglobina. La mayoría de los instrumentos producen un histograma de la distribución del tamaño de los eritrocitos, y algunos hacen lo mismo para la distribución de la concentración de hemoglobina; cualquiera de estas representaciones gráficas puede mostrar eritrocitos dismórficos (es decir, dos poblaciones celulares).

FROTIS DE SANGRE EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ANEMIA

Anemias microcíticas

En las anemias microcíticas (cap. 150), el recuento automatizado es fundamental y permite distinguir entre deficiencia de hierro y heterocigosidad talasémica. En la deficiencia de hierro, al principio hay una anemia normocítica normocrómica, y solo cuando la deficiencia se hace más grave aparece la microcitosis. Por el contrario, en la heterocigosidad para la β -talasemia, por lo general hay una concentración de hemoglobina normal o casi normal, pero el recuento de eritrocitos está aumentado y hay una marcada microcitosis (volumen corpuscular medio bajo), junto con una reducción paralela de la hemoglobina corpuscular media. El frotis de sangre proporciona información adicional que puede apuntar a un diagnóstico o al otro. Es más probable que la deficiencia de hierro se asocie con hipocromía y eliptocitos («células en lápiz»), mientras que en la heterocigosidad para la β -talasemia hay microcitosis, la hipocromía es menos marcada y es más probable que haya células diana y punteado basófilo. Los pacientes con α -talasemia que implica la eliminación de dos genes α ($-\alpha/-\alpha$) o ($-\alpha/\alpha$) tienen índices eritrocíticos similares a los que presentan heterocigosidad para β -talasemia; en este caso, el frotis de sangre no suele proporcionar ninguna información adicional útil para el diagnóstico, aunque las personas con α -talasemia no causada por delección, debida a la presencia de hemoglobina Constant Spring, tienen un punteado basófilo prominente. Cuando existe una delección de un único gen α , el hemograma es o menos anómalo o normal, y el frotis de sangre no proporciona ninguna información adicional útil para el diagnóstico. Sin embargo, el frotis de sangre es un suplemento útil del hemograma a la hora de sugerir un diagnóstico de enfermedad de la hemoglobina H (cap. 153). El hemograma muestra anemia, microcitosis marcada (volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media bajos) y normalmente una reducción de la concentración de hemoglobina corpuscular media. El frotis suele mostrar una poiquilocitosis marcada, además de la microcitosis, y puede haber policromasia, que se correlaciona con un recuento de reticulocitos elevado. La anemia ferropénica también debe distinguirse de la anemia de las enfermedades crónicas. Los recuentos sanguíneos pueden ser muy similares, pero la microcitosis es menos frecuente en la anemia de las enfermedades crónicas y el frotis suele mostrar características de inflamación, tales como una mayor formación de pilas de monedas (*rouleaux*), tinción de fondo (como resultado de un aumento de las proteínas plasmáticas) y a veces neutrofilia. Otras anemias microcíticas infrecuentes que deben distinguirse de la deficiencia de hierro son la anemia sideroblástica congénita (cap. 150) y el saturnismo. En la anemia sideroblástica congénita, el frotis es dismórfico, con una población de microcitos hipocrómicos y otra de células normocíticas normocrómicas. En el saturnismo, la presencia de punteado basófilo y de policromasia en un paciente con microcitosis puede sugerir el diagnóstico. En ocasiones, un frotis de sangre periférica indica por vez primera que una aparente microcitosis en realidad es fruto de una fragmentación de los eritrocitos.¹²

Anemias macrocíticas

El frotis de sangre puede ser esencial para distinguir una macrocitosis verdadera de una macrocitosis facticia debida a la presencia de aglutinación de eritrocitos (v. fig. 148-16).

TABLA 148-2 CARACTERÍSTICAS ÚTILES PARA DETERMINAR LA CAUSA DE LA ANEMIA MACROCÍTICA

CAUSA	CARACTERÍSTICAS DEL FROTIS
Anemia megaloblástica (deficiencia de vitamina B ₁₂ o de ácido fólico)	Macroцитos ovals, poiquilocitos en lágrima, neutrófilos hipersegmentados; cuando son graves, anisocitosis y poiquilocitosis marcadas, que pueden incluir fragmentos de eritrocitos
Exceso de etanol	Células en diana y estomatocitos; anisocitosis y poiquilocitosis menos que en la anemia megaloblástica
Hepatopatía	Células en diana y estomatocitos
Síndromes mielodisplásicos, incluidas las anemias sideroblásticas	Otras características displásicas, como neutrófilos hipogranulares e hipolobulados; si la eritropoyesis es sideroblástica, aparece una población de células microcíticas hipocrómicas y de cuerpos de Pappenheimer
Anemia hemolítica crónica	Policromasia; en ocasiones existen poiquilocitos característicos (p. ej., células contraídas de forma irregular si existe una hemoglobina inestable)

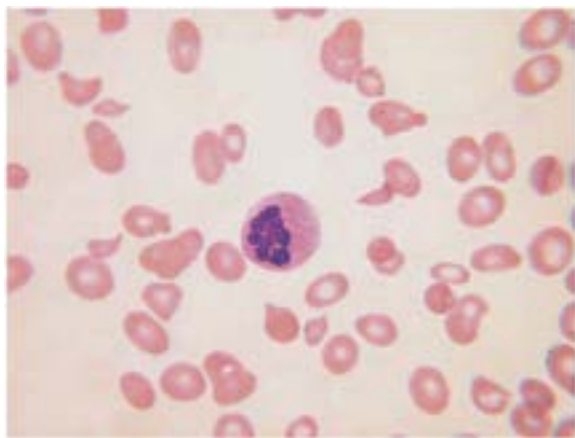


FIGURA 148-21. Neutrófilos hipersegmentados. Un neutrófilo hipersegmentado es el que tiene un núcleo con más de cinco lóbulos, como se observa en este caso de anemia megaloblástica. Se dice que hay hipersegmentación de los neutrófilos cuando aumenta el número de neutrófilos con cinco lóbulos o si aumenta la mediana de lóbulos. Los neutrófilos hipersegmentados deben ser distinguidos de los macropolicitos, en los que aumenta el número de lóbulos porque se duplica el contenido de ADN ($\times 1.000$).

Las características diagnósticas que pueden sugerir la causa de la macrocitosis se muestran en la tabla 148-2.

El frotis es fundamental a la hora de evaluar la posibilidad de una anemia megaloblástica (cap. 155) (fig. 148-21; v. fig. 148-4). A veces los análisis de vitamina B₁₂ y del folato son normales a pesar de una deficiencia, y solo las características del frotis de sangre sugieren el diagnóstico verdadero e indican la necesidad de más estudios.

Anemia normocítica normocrómica

El frotis de sangre solo es útil en ocasiones para determinar la causa de una anemia normocítica normocrómica. Los signos de inflamación pueden estar presentes en la anemia de las enfermedades crónicas. El aumento de la formación de pilas de monedas y la tinción de fondo también puede indicar un mieloma múltiple. La policromasia sugiere la posibilidad de que existan eritrocitos jóvenes como consecuencia de una pérdida de sangre o hemólisis reciente. Un pequeño número de acantocitos puede indicar hipotiroidismo o anorexia nerviosa. La presencia de rasgos displásicos, como neutrófilos hipogranulares y pseudo-Pelger, sugiere un síndrome mielodisplásico.

Anemias hemolíticas

La presencia de policromasia y macrocitosis sugiere la posibilidad de hemólisis, cuyas causas específicas se indican por la presencia de varios poiquilocitos, como se muestra en la tabla 148-3.

La distinción entre esferocitos y células irregularmente contraídas es relevante; ambos son células densas con ausencia de palidez central, pero el diagnóstico diferencial es muy diferente. El reconocimiento de las características de lesión oxidativa es esencial en el diagnóstico de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), porque a veces un análisis para G6PD realizado durante un episodio hemolítico agudo es normal (cap. 152). Además de las células irregularmente contraídas, puede haber

TABLA 148-3 CARACTERÍSTICAS DEL FROTIS DE SANGRE QUE SUGIEREN UNA CAUSA ESPECÍFICA DE ANEMIA HEMOLÍTICA HEREDITARIA O ADQUIRIDA

CARACTERÍSTICAS DEL FROTIS DE SANGRE	AFECIONES SUGERIDAS
Esferocitos	Esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia hemolítica aloinmunitaria (p. ej., reacción transfusional hemolítica diferida, enfermedad hemolítica del recién nacido), anemia hemolítica inmunitaria inducida por fármacos, sepsis por <i>Clostridium perfringens</i>
Eliptocitos	Eliptocitosis hereditaria
Macroцитos ovals más estomatocitos	Ovalocitosis del Sudeste Asiático
Células contraídas de forma irregular	Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, lesión oxidativa por sustancias químicas o fármacos en personas con las enzimas de los eritrocitos normales (p. ej., administración de dapsona), insuficiencia hepática por enfermedad de Wilson (liberación de cobre del hígado), hemoglobina inestable, homocigosidad para hemoglobina C
Células drepanocíticas y en forma de barco	Drepanocitosis (p. ej., anemia drepanocítica o estados heterocigotos compuestos como drepanocitosis/C, drepanocitosis/D-Punjab, drepanocitosis/O-Árabe, drepanocitosis/ β -talasemia)
Células en diana	Homocigosidad para hemoglobina C, otras hemoglobinopatías, xerocitosis hereditaria
Estomatocitos	Estomatocitosis hereditarias
Acantocitos	Insuficiencia hepática (anemia hemolítica con acantocitos)
Punteado basófilo	Saturismo, deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa
Fragmentos de eritrocitos (esquistocitos)	Anemia hemolítica microangiopática (incluido el síndrome hemolítico-urémico, la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome HELLP y algunas veces la hemólisis asociada con la coagulación intravascular diseminada), anemia hemolítica mecánica (p. ej., válvula protésica cardíaca defectuosa, hemoglobinuria de la marcha)
Eritrofagocitosis	Hemoglobinuria paroxística <i>a frigore</i>
Agglutinados de eritrocitos	Hemólisis inducida por crioglobulinas aguda o crónica

HELLP, hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, recuento de plaquetas bajo.

células fantasma, células semifantasma («células blíster») e incluso cuerpos de Heinz que protruyen de los eritrocitos y que se confirman en una preparación de cuerpos de Heinz. La observación de estas características es una indicación para repetir el análisis cuando el episodio hemolítico agudo ha cedido.

EVALUACIÓN DE LA TROMBOCITOPENIA, LA TROMBOCITOSIS Y LA MORFOLOGÍA PLAQUETARIA

El frotis de sangre es esencial para validar el hemograma siempre que un recuento automatizado muestre una trombocitopenia (p. ej., un recuento $< 60 \times 10^9/l$) (cap. 163). Debe hacerse rápidamente antes de modificar el tratamiento del paciente, como por retrasar la cirugía o iniciar estudios diagnósticos adicionales. Nunca se debe administrar una transfusión de plaquetas por una trombocitopenia inesperada sin confirmación microscópica del recuento. Un recuento de plaquetas bajo de causa facticia suele deberse a la agregación plaquetaria *in vitro* (cap. 162) y en ocasiones deriva del satelitismo plaquetario, posiblemente también con la fagocitosis de plaquetas. Para detectar de forma fiable los agregados, deben evaluarse los bordes y la cola del frotis. La presencia de bandas de fibrina también sugiere la activación de la coagulación y un recuento erróneo de plaquetas.

Si se confirma un recuento bajo de plaquetas, el frotis puede aportar pistas sobre la causa (cap. 163). Las plaquetas gigantes (figs. 148-22 y 148-23) aparecen en diversas trombocitopenias hereditarias, como el síndrome de Bernard-Soulier y los trastornos relacionados con MYH9 (la anomalía de May-Hegglin y trastornos relacionados).¹³ Las plaquetas pequeñas son menos frecuentes, pero son un rasgo del síndrome de Wiskott-Aldrich y de un trastorno familiar de las plaquetas con tendencia al desarrollo de tumores malignos mieloides. Las plaquetas agranulares aparecen en el síndrome de las plaquetas grises, y las plaquetas con un número menor de gránulos más grandes de lo normal se observan en el síndrome de Jacobsen/Paris-Trousseau. La presencia de inclusiones de May-Hegglin (inclusiones parecidas a los cuerpos de Döhle; v. fig. 148-19) en los neutrófilos indica que la causa de la trombocitopenia es una mutación en

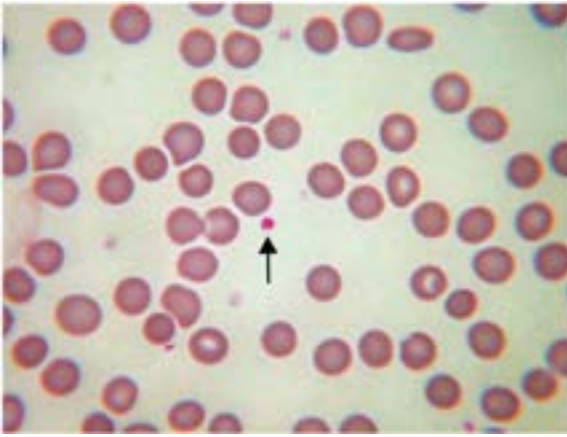


FIGURA 148-22. Plaqueta de tamaño normal (flecha). Las plaquetas tienen gránulos normales, aunque no se observa en esta microfotografía ($\times 1.000$).

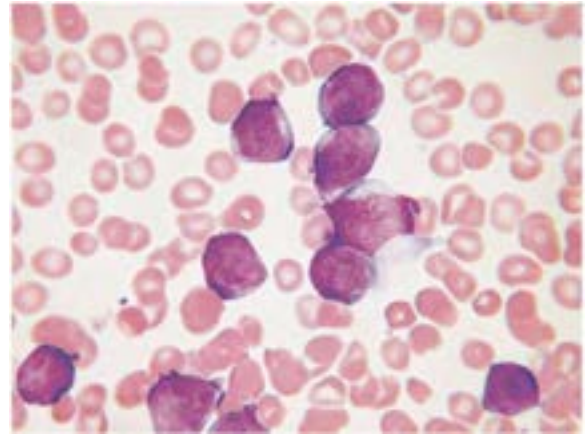


FIGURA 148-24. Leucemia linfoblástica aguda. Se observan muchas células blásticas agranulares con una proporción elevada núcleo-citoplasma. Las plaquetas aparecen en menor número ($\times 1.000$).

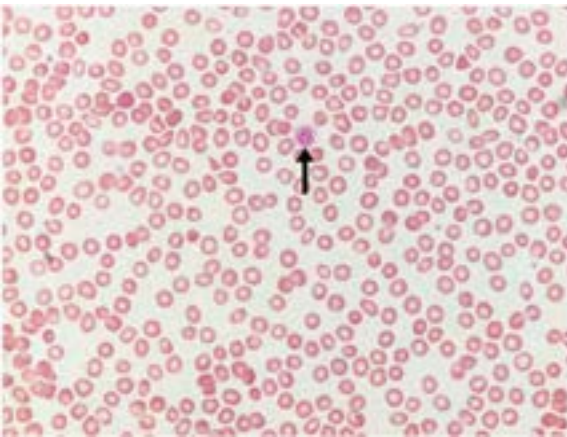


FIGURA 148-23. Plaqueta gigante (flecha). Las plaquetas gigantes son tan grandes o más que los eritrocitos normales. Las plaquetas gigantes pueden indicar un aumento del recambio plaquetario o un defecto hereditario o adquirido de la trombopoyesis ($\times 1.000$).

MYH9. En las trombocitopenias adquiridas, el aumento del recambio de las plaquetas se suele acompañar por la presencia de plaquetas grandes, mientras que la insuficiencia de la médula ósea se asocia con plaquetas de tamaño normal. Se debe buscar la presencia de fragmentos de eritrocitos para confirmar o descartar un diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica y de síndrome urémico hemolítico atípico en cualquier paciente que parezca tener una trombocitopenia de comienzo reciente; debido a que las transfusiones de plaquetas suelen estar contraindicadas en estas afecciones, el frotis debe estudiarse antes de plantear la transfusión de plaquetas. A veces, un frotis identifica un paludismo no sospechado a nivel clínico.¹⁴ El frotis de cualquier paciente que parezca tener una trombocitopenia grave de comienzo reciente debe evaluarse cuidadosamente en busca de signos de leucemia promielocítica aguda; las células leucémicas pueden ser poco frecuentes en la sangre circulante. Las manifestaciones hemorrágicas y un bajo recuento de plaquetas también pueden ser indicativos de la septicemia meningocócica; en algunos pacientes, se ven microorganismos en el frotis de sangre, lo que confirma el diagnóstico; en otros pacientes, solo se detectan cambios tóxicos llamativos en los neutrófilos.

La trombocitosis también debe confirmarse mediante frotis. Un recuento elevado de forma facticia puede deberse a la presencia de fragmentos de eritrocitos (anemia hemolítica microangiopática o mecánica, quemaduras o calentamiento accidental *in vitro* de la muestra de sangre), fragmentos de leucocitos (en la leucemia aguda y, con menor frecuencia, en el linfoma), precipitados de crioglobulinas, o microorganismos (sobre todo, especies de *Candida*). Si el recuento se confirma, el frotis de sangre puede ser útil para indicar una causa probable (p. ej., características de hipoesplenismo o presencia de basofilia en un trastorno mieloproliferativo).

A veces es necesario examinar un frotis para confirmar que un recuento de plaquetas aparentemente normal es válido. Esto siempre debe realizarse en pacientes con leucemia aguda y leucocitosis; la presencia de fragmentos de leucocitos de un tamaño similar a las plaquetas puede sugerir que el recuento de plaquetas está a un nivel seguro, cuando en realidad es peligrosamente bajo. Si se tiene en cuenta el cociente de las plaquetas

frente a otras partículas de tamaño similar, es posible corregir el recuento. Cualquier recuento inesperadamente normal debe confirmarse; por ejemplo, el aumento repentino del número de plaquetas automatizado en un paciente que recibe tratamiento por una neoplasia hematológica puede deberse a la colonización fúngica de una vía intravenosa permanente con diseminación al torrente sanguíneo.

LEUCOCITOSIS Y LEUCOPENIA

El hallazgo de leucocitosis no es necesariamente una indicación para realizar un frotis de sangre (cap. 158). Por ejemplo, este hallazgo sería de esperar en un paciente con infección o después de una intervención quirúrgica o de un traumatismo, en tal caso no es necesario un frotis. Sin embargo, una leucocitosis inesperada requiere un frotis. Es raro que la elevación se deba a artefactos, pero puede ocurrir como resultado de la crioglobulinemia, la hiperlipidemia o la presencia de especies de *Candida*. En general resulta fácil diferenciar los cambios reactivos de la leucemia en función de la morfología en el caso de la leucocitosis neutrofílica, pero puede resultar más difícil en la linfocitosis. En la leucocitosis reactiva, suele haber granulación tóxica y cuerpos de Döhle (v. figs. 148-18 y 148-19). La vacuolización es especialmente característica de la infección bacteriana, y puede haber algo de desgranulación de neutrófilos. Se debe advertir al hematólogo de los cambios inducidos por el factor estimulante de colonias de granulocitos para que no se confundan con una respuesta a la infección; esta citocina puede causar granulación tóxica, cuerpos de Döhle, vacuolización y presencia de macropolicitos (neutrófilos gigantes) y precursores circulares de los neutrófilos. Los cambios típicos de la leucemia se analizan más adelante.

La leucopenia (cap. 158) suele requerir un frotis para confirmar y aclarar la causa. La excepción es cuando se trata de un hallazgo esperado en un determinado contexto clínico, por ejemplo, cuando un paciente ha recibido quimioterapia reciente. En raras ocasiones, una leucopenia aparente se debe a un artefacto, por la agregación de neutrófilos mediada por un autoanticuerpo o por cambios inducidos por una infección en las moléculas de adhesión de la membrana de superficie de los leucocitos.

Con algunos de los instrumentos automatizados, es necesario confirmar que la neutropenia es real. Si el recuento automatizado se basa en la citoquímica de la peroxidasa, la presencia de una deficiencia hereditaria dará lugar a una neutropenia aparente asociada con un aumento de células grandes, no teñidas (es decir, peroxidasa-negativas). El gráfico de dispersión es característico, pero debido a que las mismas características podrían deberse a una leucemia aguda con neutropenia y células blásticas circulantes, se necesita un frotis para su confirmación.

LEUCEMIAS Y LINFOMAS

El frotis de sangre es fundamental en el diagnóstico de leucemias y linfomas. Los linfoblastos de la leucemia linfoblástica aguda suelen ser células agranulares de tamaño medio con un citoplasma relativamente escaso (fig. 148-24), mientras que en la leucemia mieloide aguda, las células blásticas suelen ser más grandes y con un citoplasma más abundante que puede contener gránulos o bastones de Auer (fig. 148-25). Las células blásticas mieloides varían de aspecto en función de si son mieloblastos o monoblastos. Los mieloblastos suelen ser de tamaño mediano y pueden tener abundantes gránulos, gránulos escasos o ningún gránulo visible; pueden contener bastones de Auer. Los monoblastos son células mucho más grandes con citoplasma abundante que contienen pocos gránulos y, muy raramente, bastones de Auer. Los megacarioblastos están presentes en algunos pacientes y en ocasiones presentan características citológicas distintivas debido a su tendencia a formar ampollas citoplásmicas o a desarrollar gránulos similares a los de las plaquetas.

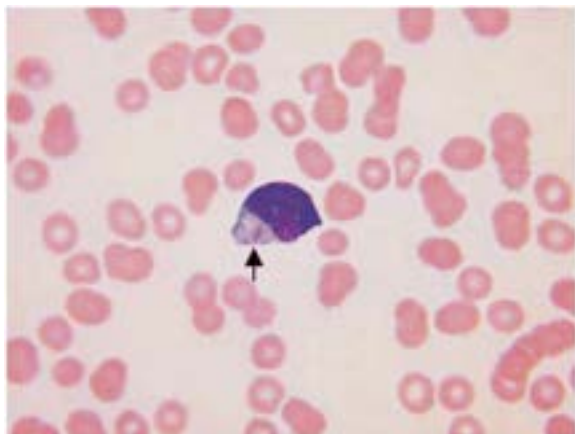


FIGURA 148-25. Bastón de Auer. Un bastón de Auer (flecha) es una inclusión en forma de bastón en el citoplasma de las células de estirpe mieloide formada por la cristalización de los constituyentes de los gránulos azurófilos. Estos bastones solo se observan en la leucemia mieloide aguda y en los síndromes mielodisplásicos de alto grado. Suelen observarse en las células blásticas, pero en ocasiones aparecen en las células en maduración ($\times 1.000$).

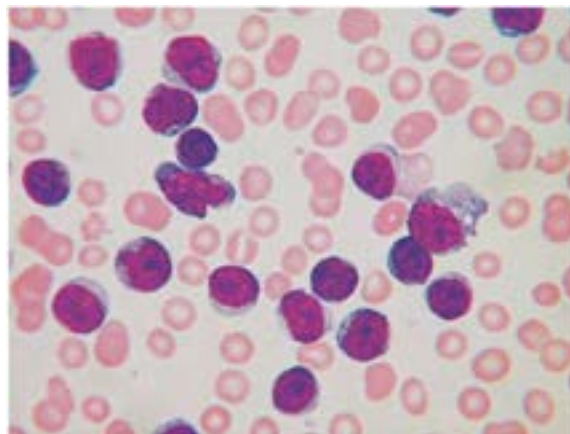


FIGURA 148-27. Leucemia linfocítica crónica. Se observa una gran cantidad de linfocitos pequeños maduros bastante monótonos con agrupamiento de la cromatina. Las células de frotis (células manchadas), que son reflejo de la fragilidad mecánica de las células, son características, pero no se observan en esta microfotografía ($\times 1.000$).

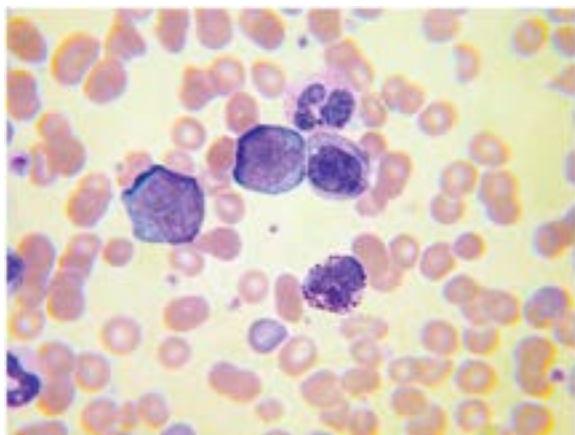


FIGURA 148-26. Leucemia mieloide crónica. En esta imagen se observan mieloblastos, un mielocito, un basófilo y un neutrófilo segmentado ($\times 1.000$).

TABLA 148-4 OBSERVACIONES DEL FROTIS DE SANGRE ACCIDENTALES, PERO CON RELEVANCIA CLÍNICA

OBSERVACIÓN	POSIBLE RELEVANCIA
Acantocitos	Abetalipoproteinemia, neuroacantocitosis (incluye la coreoacantocitosis, el fenotipo de McLeod, la enfermedad parecida a la de Huntington 2 y la neurodegeneración asociada a la pantotenato cinasa)
Cuerpos de Howell-Jolly, células en diana y acantocitos	Hipoesplenismo (congénito, esplenectomía previa, enfermedad celíaca, amiloidosis)
Precipitados de crioglobulinas	Hepatitis C, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström
Linfocitos vacuolados	Enfermedades metabólicas hereditarias
Parásitos (p. ej., parásitos del paludismo, <i>Babesia</i> , microfilaria, tripanosomas, <i>Leishmania</i>)	Infección parasitaria
Hongos (<i>Candida</i> spp., <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Penicillium marneffei</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Malassezia furfur</i>)	Infección fúngica diseminada o, en el caso de <i>Candida</i> , colonización de una vía intravenosa permanente
Bacterias (p. ej., neumococos, meningococos, <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>Anaplasma</i> , <i>Yersinia pestis</i>)	Infección bacteriana
Frotis de sangre leucoeritroblástico	Infiltración de la médula ósea (p. ej., neoplasia maligna metastásica)

El frotis de la leucemia mieloide crónica es muy característico (fig. 148-26), en el que las células más numerosas son los mielocitos y los neutrófilos maduros. También se observan eosinófilos y basófilos. Las características displásicas suelen estar ausentes. En la leucemia mieloide crónica atípica negativa para el cromosoma Filadelfia, la monocitosis es más frecuente y se observan características displásicas. La leucemia mielomonocítica crónica se caracteriza por un aumento de los mielocitos, algunos de ellos inmaduros, con discretas características displásicas y escasos precursores de granulocitos. La leucemia neutrofilica crónica y la reacción leucemoide ante una neoplasia de células plasmáticas muestran rasgos hematológicos parecidos y se tienen que diferenciar con pruebas complementarias.¹⁵

La leucemia linfocítica crónica también tiene un frotis de sangre muy característico, con un aumento de linfocitos pequeños y maduros de aspecto más bien uniforme. La cromatina suele estar irregularmente compactada, creando un efecto de mosaico (fig. 148-27). El número de células frotis (o manchadas) casi siempre está aumentado, pero no son patognomónicas.

El linfoma en fase leucémica a menudo tiene características citológicas que ayudan al diagnóstico. El linfoma folicular, el linfoma de Burkitt y el linfoma esplénico de la zona marginal pueden tener características distintivas.

DETECCIÓN CASUAL DE ANOMALÍAS SIGNIFICATIVAS DESDE EL PUNTO DE VISTA CLÍNICO

A veces, el estudio de un frotis de sangre revela información inesperada, pero con relevancia clínica. Se muestran algunos ejemplos en la tabla 148-4. La detección de microorganismos es especialmente probable en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), los casos de hipoesplenismo⁶ y los pacientes

con sepsis, pero a veces se detectan en pacientes sin anomalías inmunitarias que solo tienen síntomas triviales. Se debería señalar que los microorganismos en los frotis de sangre a veces representan contaminantes, sobre todo si las muestras se han obtenido por punción de la piel o del cordón umbilical y si ha habido un retraso en la realización del frotis.

CONCLUSIÓN

A pesar de los avances significativos en otros métodos de diagnóstico, el frotis de sangre sigue siendo muy útil en el diagnóstico hematológico. A veces es fundamental, ya sea porque ofrece un diagnóstico muy rápidamente o porque proporciona información que no está disponible de otra forma.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

APROXIMACIÓN A LAS ANEMIAS

ROBERT T. MEANS, JR.

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Se define anemia como una reducción significativa del volumen de los eritrocitos del organismo. El eritrocito es un disco bicóncavo anucleado, de unas 8 μm de diámetro, constituido por varias enzimas y sustancias químicas rodeadas por una bicapa lipídica. El principal componente del eritrocito es la hemoglobina. Un eritrocito normal contiene 30-40 μg de hemoglobina. La hemoglobina es una molécula muy especializada, diseñada de forma óptima para el transporte de oxígeno de los pulmones a los tejidos periféricos a través de la circulación y para la retirada del dióxido de carbono desde los tejidos periféricos al pulmón para su espiración. Luego se repite el ciclo. Los eritrocitos se generan en la médula ósea a partir de precursores eritroides (cap. 147) y sobreviven unos 120 días en la circulación antes de ser eliminados por el sistema reticuloendotelial.

Medir de forma directa la masa de eritrocitos resulta complejo y por eso se emplean diversas medidas sustitutas para definir anemia en la clínica. Las más habituales son la concentración de hemoglobina de la sangre y el hematocrito. El recuento de eritrocitos por unidad de volumen se informa en los estudios analíticos convencionales, pero es raro usarlo para definir la anemia. Hematocrito es un nombre derivado del tubo graduado en el que se centrifuga la sangre. El porcentaje de la columna de sangre representado por los eritrocitos comprimidos mediante centrifugación (llamado volumen de células concentradas) es la cantidad que se representa físicamente mediante el hematocrito. Los valores de este parámetro determinados con técnicas basadas en la centrifugación se emplean principalmente en entornos con recursos limitados, en los que no se cuenta con dispositivos de recuento celular electrónicos. En los laboratorios en los que los recuentos de sangre completa se realizan con dispositivos electrónicos, el hematocrito se calcula como el valor correspondiente al producto del recuento de eritrocitos y el volumen corpuscular medio de los mismos, datos ambos que se miden de forma directa. Dado que la concentración de hemoglobina se mide directamente en lugar de calcularse, muchos médicos prefieren emplear la hemoglobina para definir la anemia.

BIOPATOLOGÍA

Anemia y distribución del oxígeno

La función de la hemoglobina es llevar oxígeno a los tejidos. El aporte de oxígeno a los tejidos depende del flujo de la sangre, del contenido en hemoglobina de la misma medido en la concentración de hemoglobina y del gradiente entre el contenido de oxígeno arterial y venoso (ecuación de Fick). El efecto de la anemia sobre el contenido de hemoglobina de la sangre es claramente aparente y también influye sobre los otros elementos de la ecuación de Fick.

En la anemia grave asociada a una pérdida de volumen de sangre o en la anemia grave con volumen conservado, es típico que aumente la frecuencia cardíaca y el flujo se derive de la periferia hacia órganos críticos, como el encéfalo, el hígado, los riñones y la circulación coronaria para garantizar el aporte de oxígeno.

El gradiente arterial/venoso de oxígeno está afectado también por la anemia. La figura 149-1 muestra una curva de disociación de la oxihemoglobina de forma sigmoidea normal. Cuando la curva de disociación de la oxihemoglobina se desplaza hacia la derecha, la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno se reduce, de forma que se necesita una mayor presión parcial de oxígeno para conseguir un grado de saturación de hemoglobina determinado y el oxígeno se libera con más facilidad hacia los tejidos. En la anemia, la principal causa de desplazamiento a la derecha es el aumento de la concentración intracelular de 2,3-difosfoglicerato (DPG, llamado también 2,3-bisfosfoglicerato), un producto del metabolismo de los eritrocitos. Es posible inducir un desplazamiento a la derecha por la hipertermia, la hipercapnia o la acidosis. Las situaciones contrarias pueden ocasionar un desplazamiento a la izquierda, de forma que el oxígeno se une con mayor avidez a la hemoglobina (mayor afinidad).

Metahemoglobina

La hemoglobina está compuesta por dos cadenas de globina α y dos β a las que se une de forma covalente un anillo de porfirina que contiene hierro. El desplazamiento del átomo de hierro en relación con el plano del anillo de porfirina produce cambios en la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina. El hierro de la hemoglobina normal se encuentra en forma reducida ferrosa (Fe^{2+}). Cuando se oxida el hierro de la hemoglobina a la forma férrica (Fe^{3+}), deja de ser capaz de ligarse al oxígeno y se llama metahemoglobina. En circunstancias normales, los eritrocitos contienen un sistema enzimático basado en el citocromo b_5 , que rápidamente reduce el hierro de la metahemoglobina a estado ferroso.

Se produce metahemoglobinemia cuando este sistema falla. Puede ser un trastorno congénito o puede producirse como consecuencia de la exposición a tóxicos, quizá

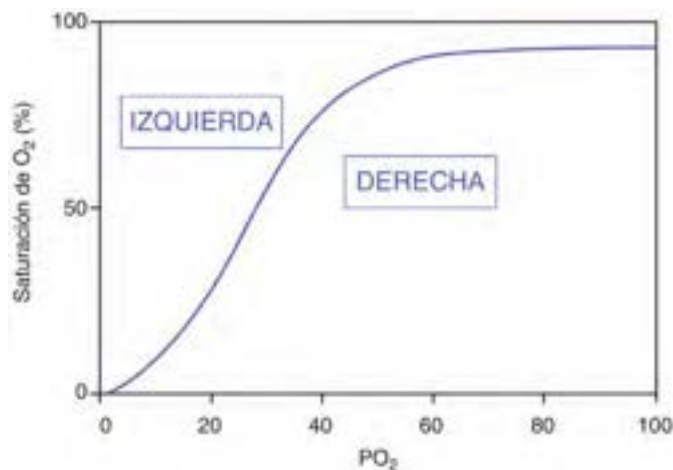


FIGURA 149-1. Curva de disociación de la oxihemoglobina. Se indica el desplazamiento a la derecha y la izquierda. La curva representa el porcentaje de hemoglobina en forma saturada (cargada de oxígeno) en el eje vertical como función de la presión ambiental de oxígeno en el eje horizontal. El desplazamiento a la derecha de la curva indica una menor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, que facilita la suelta de oxígeno por la hemoglobina para aportarlo al tejido hipóxico que atraviesa.

TABLA 149-1 CAUSAS DE METAHEMOGLOBINEMIA

CONGÉNITAS*

Deficiencia de citocromo b_5 reductasa

Tipo I: deficiencia exclusiva de enzimas eritrocíticas

Tipo II: deficiencia enzimática generalizada (características neurológicas persistentes)

ADQUIRIDAS

Anestésicos locales

Benzocaína
Lidocaína
Procaína
Fenazopiridina

Antiinfecciosos

Dapsona
Nitrofurantoína
Primaquina
Sulfonamidas

Nitratos/nitritos

Nitrato de amilo
Nitrito de isobutilo
Nitroglicerina

Otros fármacos

Paracetamol
Rasburicasa
Zopiclona

Otros compuestos

Tintes derivados de anilina
Henna (2-hidroxi-1,4-naftoquinona)
Fenilhidroxilamina

*Las M-hemoglobinas congénitas se parecen a nivel clínico y funcional a las metahemoglobinas, pero son distintas desde una perspectiva bioquímica y genética.

en relación con una deficiencia subclínica de citocromo b_5 . La tabla 149-1 resume las causas frecuentes de metahemoglobinemia. Existen también mutaciones en los genes de la globina que producen variantes de hemoglobinas (hemoglobina M) en las cuales el hierro se estabiliza en estado férrico.

Los pacientes con concentraciones de metahemoglobina superiores al 10% muestran cianosis (decoloración azulada de la piel) con una saturación normal de oxígeno en la gasometría arterial. La pulsioximetría puede ser imprecisa en la metahemoglobinemia. La sangre arterial en esta situación clínica tiene un color achocolatado, que no se vuelve rojo tras la exposición al oxígeno. Sin embargo, la adición de cianato potásico (KCN) a la muestra de sangre condiciona que la sangre se vuelva roja en la metahemoglobinemia, algo que no sucede con las hemoglobinas M. La mayor parte de los analizadores de gasometría, sobre todo hospitalarios, permiten cuantificar la metahemoglobina.

Los pacientes con metahemoglobinemia congénita normalmente se encuentran bien, aunque las concentraciones de metahemoglobina alcancen un 30-40% por adaptación, y principalmente sufren el problema estético o social derivado de la cianosis. El ácido ascórbico (vitamina C) puede ser útil o puede emplearse azul de metileno. Por el contrario, la metahemoglobinemia aguda por exposición a tóxicos puede amenazar la supervivencia. Se produce obnubilación o cefalea cuando las concentraciones de

metahemoglobinemia alcanzan un 20%. Cuando se supera un 40%, aparecen confusión, alteraciones de la conciencia y disnea. En concentraciones superiores al 50-60%, se puede producir un coma e incluso la muerte. El tratamiento de la metahemoglobinemia aguda es el azul de metileno en dosis de 1-2 mg/kg, aunque pueden necesitarse dosis más altas de 6-7 mg/kg. Las hemoglobinas M no necesitan tratamiento.

Regulación de la producción de eritrocitos

El principal regulador de la producción de eritrocitos es la eficacia del transporte de oxígeno. Esta necesidad clave puede explicar por qué la concentración de hemoglobina o el hematocrito se controlan dentro de un margen de la normalidad relativamente estrecho en comparación con el recuento de leucocitos o plaquetas, en los que el límite superior de la normalidad puede ser el doble o el triple del límite inferior de la normalidad. El mediador que traduce la necesidad de oxígeno periférico en la producción de eritrocitos es la hormona eritropoyetina. Tras el nacimiento, el principal lugar de producción fisiológica de eritropoyetina es el riñón, aunque el hígado conserva cierta capacidad limitada de producción y las neoplasias originadas en otros tejidos y órganos pueden secretar eritropoyetina de forma no regulada. La anemia determina una reducción de la tensión de oxígeno en la corteza renal, induciendo el factor de transcripción HIF (factor inducible por la hipoxia), que, a su vez, regula al alza la producción de eritropoyetina. La eritropoyetina se liga a receptores específicos en los progenitores eritroides en la médula, con el consiguiente aumento de la producción de eritrocitos. Cuando la corrección de la anemia normaliza la tensión de oxígeno en la corteza renal, la producción de eritropoyetina se normaliza a niveles basales. La hipoxia ambiental o la escasa oxigenación de la sangre por una comunicación derecha-izquierda también estimulan la producción de eritropoyetina. Este mecanismo justifica la eritrocitosis que se encuentra en personas que residen a gran altura y en pacientes con una cardiopatía cianógena no corregida.

Un aporte adecuado de otros factores, como el hierro, la vitamina B₁₂ o el folato, es necesario para la generación de eritrocitos, pero no la regula; un exceso de hierro, B₁₂ o folato no provoca policitemia cuando no existe un aumento de la eritropoyetina. La producción de eritrocitos experimenta cierta regulación mediante retroalimentación por la disponibilidad de hierro a través del eje eritroferona/hepcidina/ferroportina (cap. 150).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas

En general, los síntomas de la anemia son inespecíficos y muy dependientes del estado general del paciente y de las enfermedades asociadas. La anemia de aparición rápida, como se describe en la hemólisis aguda masiva o tras un sangrado agudo, suele ser más sintomática que la derivada de una escasa producción de eritrocitos o un sangrado digestivo lento. En estos dos casos, el volumen total de sangre se conserva y el aparato cardiovascular cuenta con tiempo para adaptarse a los cambios en el hematocrito. La conservación del volumen de sangre y la adaptación cardiovascular explican por qué los pacientes, incluso ancianos, que sufren anemias de desarrollo lento, como la deficiencia de B₁₂, tradicionalmente desarrollan síntomas con concentraciones de hemoglobina o valores del hematocrito muy inferiores a los descritos tradicionalmente en los pacientes con anemia ferropénica por sangrado. Es más probable que un paciente con una enfermedad arterial coronaria o una bronconeumopatía crónica obstructiva desarrolle síntomas por anemia que un individuo sin estos trastornos, aunque tengan la misma concentración de hemoglobina.

Los síntomas frecuentes de la anemia incluyen fatiga, pero es típico que no se asocie disnea. Pueden aparecer palpitaciones o sensación de que el corazón late muy rápidamente o se va a salir del tórax; esta sensación se deriva de una frecuencia cardíaca más rápida con aumento de la fracción de eyección para conseguir mantener el transporte de oxígeno. Los síntomas de los síndromes anémicos secundarios a otras enfermedades (como la anemia de la inflamación asociada a la artritis reumatoide) vienen dominados por los síntomas de la propia enfermedad asociada. La pica, que es el deseo de ingerir sustancias no nutritivas, como hielo, es muy específica de la deficiencia de hierro. El síndrome de las piernas inquietas puede ser manifestación también de la deficiencia de hierro.

Hallazgos físicos

Los pacientes anémicos pueden presentar palidez, pero es difícil apreciarlo en algunos casos la primera vez que se ve al paciente por la amplia variabilidad en la pigmentación cutánea de los individuos sanos; sin embargo, su presencia en las mucosas permite no tener en cuenta la otra variable. Puede encontrarse palidez en otros trastornos que se asocian a derivación de la sangre de la periferia hacia órganos críticos. Cuando se valora una anemia, la palidez de la conjuntiva o de los pliegues de la palma resulta más específica que la de otros lugares. La palidez conjuntival suele indicar una concentración de hemoglobina inferior a 9 g/dl, y cuando los pliegues palmares no se hacen más prominentes cuando se tira hacia abajo de los dedos extendidos, extendiendo la palma, se debe sospechar que la hemoglobina no supera 7-8 g/dl. Pueden aparecer taquicardia y un soplo de eyección sistólica por la anemia y la adaptación cardiovascular a la misma. Puede aparecer edema periférico en algunos casos de anemia moderadamente grave, lo que refleja una insuficiencia cardíaca de alto gasto y pérdida de presión oncótica

en relación con un menor número de células sanguíneas. En raras ocasiones pueden aparecer hemorragias retinianas en la exploración del fondo de ojo cuando la anemia es grave. Todas estas manifestaciones vasculares y cardíacas de la anemia se resuelven cuando se corrige la anemia.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

El primer paso en la valoración de cualquier anemia es confirmar que el paciente está anémico mediante la determinación de la concentración de hemoglobina o el hematocrito (tablas 149-2 y 149-3). Existen una serie de elementos de la anamnesis y la exploración que permiten orientar las pruebas de laboratorio posteriores y que se resumen en las tablas 149-4 y 149-5. La duración de la anemia ayuda a diferenciar las causas congénitas de las crónicas o agudas. Dado que la deficiencia de hierro es la etiología más frecuente de la anemia en clínica, se debe preguntar siempre sobre los antecedentes del tipo de dieta

TABLA 149-2 MEDIDAS DE LOS ERITROCITOS NORMALES

MEDIDA	VALORES NORMALES
Concentración de hemoglobina	12-16 g/dl, mujer 13,5-17,5 g/dl, hombre
Hematocrito	36-48%, mujer 40-52%, hombre
Recuento de eritrocitos	4-5,4 × 10 ⁶ /μl, mujer 4,5-6 × 10 ⁶ /μl, hombre
Volumen corpuscular medio (VCM)	81-99 fl
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	30-34 pg
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	30-36 g/dl
Anchura de la distribución del tamaño de los eritrocitos (RDW)	
RDW-CV	12-15%
RDW-DE	37-47 fl
Porcentaje de reticulocitos*	0,5-1,5%
Recuento absoluto de reticulocitos	20.000-100.000/μl
Índice de producción de reticulocitos	0,5-2,5%

*Se aplican los mismos valores al recuento de reticulocitos corregido. RDW-CV, coeficiente de variación del RDW; RDW-DE, desviación estándar del RDW.

TABLA 149-3 DEFINICIÓN DE LOS ÍNDICES DE LOS ERITROCITOS Y PARÁMETROS DE LOS RETICULOCITOS

Volumen corpuscular medio (VCM) =	$\frac{\text{Hematocrito}}{\text{Recuento de eritrocitos}}$
Hemoglobina corpuscular media (HCM) =	$\frac{\text{Concentración de hemoglobina}}{\text{Recuento de eritrocitos}}$
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) =	$\frac{\text{HCM}}{\text{VCM}} \times \frac{\text{Concentración de hemoglobina}}{\text{Hematocrito}}$
Recuento absoluto de reticulocitos =	porcentaje de reticulocitos × recuento de eritrocitos
Recuento de reticulocitos corregido (hematocrito) =	porcentaje de reticulocitos × $\frac{\text{Hematocrito}}{42}$
Recuento de reticulocitos corregido (hemoglobina) =	porcentaje de reticulocitos × $\frac{\text{Concentración de hemoglobina}}{15}$
Índice de producción de reticulocitos (IPR) =	$\frac{\text{Recuento de reticulocitos corregido (hematocrito)}}{\text{Factor de maduración}}$

RANGO DEL HEMATOCRITO	FACTOR DE MADURACIÓN
36-45%	1
26-35%	1,5
16-25%	2
Menos de un 16%	2,5

Es preciso ajustar el hematocrito, el recuento de eritrocitos y la concentración de hemoglobina a unidades comunes para calcular los índices eritrocíticos.

TABLA 149-4 ANAMNESIS MÉDICA EN EL ABORDAJE DE LA ANEMIA**GENERAL**

Duración (toda la vida; crónica; intermitente; aguda)

Transfusión de sangre previa

Antecedentes familiares de anemia

DATOS SUGESTIVOS DE UNA DEFICIENCIA DE HIERRO/ PÉRDIDA DE SANGRE

Cambios en el hábito intestinal (melenas, hematoquecia, diarrea)

Otro sangrado

Intervenciones quirúrgicas

Pica (hielo)

Síntomas por piernas inquietas

DATOS SUGESTIVOS DE HEMÓLISIS

Ictericia (episódica, mantenida, antecedentes familiares)

Hemoglobinuria

Colelitiasis/colicistectomía en los primeros años adultos

DATOS SUGESTIVOS DE UNA ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA SISTÉMICA

Púrpura/petequias

Infecciones recidivantes, incluida candidiasis oral

DATOS QUE SUGIEREN TRASTORNOS SISTÉMICOS ASOCIADOS A ANEMIA

Enfermedades reumatológicas/del colágeno vascular (anemia de la inflamación crónica [AIC])

Nefropatía (anemia de la uremia)

Infecciones (recientes o crónicas, AIC)

Endocrinopatía (anemia asociada a deficiencia endocrina)

Tumores malignos (AIC)

Pérdida de peso (AIC; también inespecífica)

TABLA 149-5 HALLAZGOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA DURANTE LA VALORACIÓN DE LA ANEMIA**FACTORES QUE PUEDEN CONTRIBUIR A SOBRESTIMAR O INFRAESTIMAR EL GRADO DE ANEMIA**

Edema/anasarca

Otros signos de insuficiencia cardíaca congestiva

Hipotensión ortostática/mala turgencia de la piel

DATOS QUE SUGIEREN DEFICIENCIA DE HIERRO/ PÉRDIDA DE SANGRE

Heces positivas para hemo

Telangiectasias

DATOS QUE SUGIEREN HEMÓLISIS

Ictericia

Esplenomegalia

Hipersensibilidad en el hipocondrio derecho

Abombamiento frontal (hemoglobinopatía/talasemia)

DATOS SUGESTIVOS DE DEFICIENCIA DE B₁₂/FOLATO

Glositis

Reducción de la sensibilidad vibratoria/propiocepción

DATOS SUGESTIVOS DE UNA ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA SISTÉMICA

Púrpura/petequias

Muguet oral

Esplenomegalia

Linfoadenopatías

(vegetariana o vegana) y de sangrado. En las mujeres siempre se debería interrogar sobre el número de embarazos previos y si se administraron suplementos de hierro durante los mismos. Cada niño nacido a término representa una inversión de 800 mg de hierro materno (cap. 150). La ictericia persistente sugiere una hemólisis activa, y la episódica es frecuente en pacientes con anemias hemolíticas congénitas, tanto las derivadas de defectos metabólicos, como la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), como de defectos de la membrana del eritrocito, como la esferocitosis hereditaria. Los antecedentes de colelitiasis en los primeros años adultos sugieren trastornos hemolíticos congénitos. Los antecedentes de trastornos reumatológicos o inflamatorios crónicos plantean una posible anemia de la inflamación (cap. 150). Los antecedentes de petequias o aparición fácil de hematomas o de infecciones de repetición hacen plantearse un posible trastorno hematopoyético, pero no limitado a la estirpe eritroide. Los antecedentes familiares de anemia pueden ser útiles en la medida que sean específicos. Un diagnóstico específico, como la drepanocitosis o la talasemia, resulta claramente útil. De forma parecida, los antecedentes familiares de episodios de ictericia tras una enfermedad menor sugieren anemia hemolítica congénita. Por el contrario, un antecedente de un trastorno parecido en la madre, las tías o las hermanas de una mujer con una sospecha de deficiencia de hierro no resulta especialmente útil para el diagnóstico de la anemia.

Exploración física

Algunos hallazgos físicos pueden orientar la evaluación de la anemia aportando pistas sobre síndromes específicos, trastornos de base o sangrado (v. tabla 149-5). La evidencia de sangrado obliga a descartar una deficiencia de hierro. Las petequias, la púrpura o el

muguet sugieren alteraciones en las plaquetas o los linfocitos y deben hacer sospechar un trastorno medular generalizado, no limitado a la estirpe eritroide. El abombamiento del frontal (prominencia de la frente por expansión de la médula ósea en el cráneo) se describe en las anemias hemolíticas congénitas, pero puede ser una variante de la normalidad; en general, los adultos con una anemia hemolítica y este hallazgo físico son diagnosticados en los primeros momentos de la vida. Los hallazgos neurológicos de una deficiencia de B₁₂ suelen obligar a una exploración más exhaustiva que la realizada como parte de la exploración física convencional (cap. 155).

Hemograma completo

El hemograma completo habitual que se realiza en los sistemas automatizados mide varios parámetros de forma directa y calcula otros, pero, como mínimo, incluye recuento leucocítico, recuento de eritrocitos, concentración de hemoglobina y hematocrito, recuento plaquetario e índices eritrocíticos, que se describen a continuación. Muchos de estos sistemas también realizan un recuento diferencial de los leucocitos y una descripción semicuantitativa de las alteraciones de los eritrocitos. En los capítulos 158 y 163 se describe la reducción del recuento de leucocitos y plaquetas. La tabla 149-2 muestra los valores típicos. Los clínicos deberían familiarizarse con los valores normales específicos de los laboratorios a los que recurren.

El hematocrito y el recuento de eritrocitos son concentraciones, igual que la concentración de hemoglobina, lo que implica que un cambio del volumen plasmático puede aumentarlos o disminuirlos en relación con el volumen total de eritrocitos real. Un ejemplo de una anemia (reducción significativa de la concentración de hemoglobina o hematocrito) asociada a un volumen de eritrocitos normal o levemente aumentado se produce en el segundo trimestre del embarazo normal. Por el contrario, es posible que exista una concentración de hemoglobina o un hematocrito elevado con un volumen de eritrocitos normal o disminuido en la deshidratación o el síndrome de fuga capilar.

Es posible describir los eritrocitos con unos parámetros denominados índices eritrocíticos, que normalmente se calculan en la mayor parte de los dispositivos electrónicos de recuento celular. Incluyen el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (v. tabla 149-3). Otro parámetro que se calcula de forma automática en la mayor parte de los sistemas de recuento electrónicos es la anchura de distribución de los eritrocitos (RDW), que representa el coeficiente de variación de la curva de distribución de los tamaños de los eritrocitos (RDW-CV) o la desviación estándar de la curva de distribución de la anchura de los eritrocitos (RDW-DE), y es un marcador de la anisocitosis y de la poiquilocitosis de los eritrocitos (variación de tamaño y forma, respectivamente).

Las determinaciones de los parámetros de los eritrocitos varían entre los laboratorios en función del equipo empleado y la población empleada para determinar el rango normal. Por ejemplo, los valores normales de los eritrocitos en los pacientes que viven a gran altura son más altos que en las personas normales que viven a nivel del mar, porque la menor presión del oxígeno ambiental condiciona un aumento de la producción de eritropoyetina. La tabla 149-2 muestra los valores normales típicos. Estos son distintos en neonatos, niños y adultos, y después de la pubertad también en hombres y mujeres. La diferencia de la concentración de hemoglobina, hematocrito y recuento de eritrocitos normal entre los hombres y mujeres adultos se atribuye a la acción de la testosterona, que sensibiliza a los progenitores eritroides a la eritropoyetina.

Recuento de reticulocitos

Los eritrocitos recién liberados de la médula ósea que han perdido los núcleos, pero conservan todavía parte del material nuclear en el citoplasma, se llaman reticulocitos. Tradicionalmente, los reticulocitos se median en frotis usando tinciones supravitales, pero actualmente se miden ya mediante tecnología de citometría de flujo incorporada en los sistemas de recuento electrónico. En la tinción habitual de un frotis de sangre periférica con Wright-Giemsa, los reticulocitos son ligeramente más grandes que los eritrocitos, tienen escasa o nula zona pálida central y muestran una tinción más grisácea (policromática) en el citoplasma. La actividad de los reticulocitos en una muestra determinada puede expresarse de distintas formas (v. tabla 149-3), todas ellas basadas en el principio de que la respuesta de reticulocitos de la médula ante la anemia varía en función del grado de la misma. El recuento no corregido de reticulocitos, que en ocasiones se llama porcentaje de reticulocitos, representa el porcentaje de los eritrocitos que son reticulocitos. Sin embargo, un recuento de reticulocitos no corregido de un 2% sería totalmente normal si el paciente tiene un hematocrito del 42% y sería claramente inadecuado si este fuera del 20%. Los otros parámetros de los reticulocitos son un esfuerzo de ajustar este valor no corregido en función del grado de anemia. El ajuste más sencillo y empleado es expresar el recuento de reticulocitos como recuento absoluto de reticulocitos, que es el porcentaje de reticulocitos multiplicado por el de eritrocitos. El más complejo es el índice de producción de reticulocitos (IPR), que corrige el recuento de reticulocitos en función del grado de anemia y luego lo ajusta por un factor que compensa la liberación de los reticulocitos menos maduros hacia la circulación en circunstancias de anemia más grave.

Los recuentos de reticulocitos son útiles para la aproximación inicial a una anemia, porque distinguen la infraproducción de eritrocitos de las secundarias a una producción adecuada o excesiva, con acortamiento de la supervivencia en la circulación. Durante

el tratamiento de la anemia, el aumento del recuento de reticulocitos puede predecir la respuesta al tratamiento antes de los aumentos de la concentración de hemoglobina o el hematocrito. Como alternativa, la falta de aumento del recuento de reticulocitos en el momento esperado puede predecir el fracaso del tratamiento actual y obligar a modificarlo.

Frotis de sangre periférica

Incluso en esta época de análisis hematológico electrónico más sofisticado, que incluye la capacidad del software del ordenador que permite la descripción de los eritrocitos, sigue siendo útil que un médico con conocimientos de la situación clínica del paciente valore el frotis de sangre periférica. En el capítulo 148 se analiza en detalle el frotis de sangre periférica y su valoración. En las anemias hemolíticas congénitas, pueden verse cambios morfológicos característicos de las alteraciones de la membrana de los eritrocitos (esferocitos, eliptocitos, etc.). Los eritrocitos «hendididos» y «en araña» presentes en los defectos del metabolismo oxidativo de los eritrocitos no se suelen identificar, salvo que un médico los valore de forma directa. La anemia sideroblástica se caracteriza como anemia microcítica (v. más adelante), pero con frecuencia se asocia a un VCM normal, porque el clon sideroblástico no es lo bastante voluminoso como para alterar el tamaño medio de los eritrocitos. Encontrar una población dimorfa de eritrocitos es un dato significativo para sospechar este trastorno, pero puede encontrarse también en la deficiencia de hierro tratada. Los macroovalocitos y los neutrófilos hipersegmentados son un dato altamente específico de la deficiencia de B₁₂.

Estudios de médula ósea

El aspirado y la biopsia medular se necesitan para el diagnóstico de muchos trastornos medulares primarios que cursan con anemia. En general, es más probable indicar este tipo de estudios en las anemias por defecto de producción en lugar de en las asociadas a una respuesta de reticulocitos adecuada o aumentada. La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), que puede incluir elementos de hemólisis y de insuficiencia medular, es posiblemente una excepción. Los trastornos que exigen un estudio medular para diagnosticarlos en este momento incluyen la anemia aplásica y la aplasia de eritrocitos pura, los síndromes mielodisplásicos y las anemias asociadas a la sustitución medular (linfoma, leucemia, mielofibrosis, mieloma o metástasis de cánceres). Es raro que se necesite el estudio medular para valorar la situación del hierro, dada la existencia de otras herramientas diagnósticas (cap. 150). En el estudio de la médula ósea como parte del diagnóstico de la anemia, se debería incluir el aspirado y la biopsia, y de forma habitual se debería realizar una tinción con azul de Prusia para valorar los depósitos de hierro y posibilitar la identificación de los sideroblastos en anillo. También se debería realizar una citometría de flujo para fenotipificar las poblaciones mieloides o linfoides/células plasmáticas, así como una citogenética convencional cuando se sospeche un trastorno clonal. Si clínicamente se sospecha una enfermedad específica asociada a una alteración molecular, se debería realizar una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una hibridación *in situ* fluorescente (FISH) para la alteración sospechada. Es posible también realizar estudios moleculares en la sangre periférica para detectar el parvovirus en los casos de sospecha de aplasia pura de eritrocitos. Un descubrimiento más reciente es que se pueden identificar alteraciones clonales de la hematopoyesis en las pruebas moleculares en sangre periférica, sobre todo en ancianos.^{1,2} Es posible que estas pruebas eviten la realización de estudios medulares en algunas poblaciones seleccionadas.³

APROXIMACIÓN ANALÍTICA INICIAL A LA ANEMIA

El abordaje tradicional para valorar la anemia ha sido un hemograma completo con índices y recuento de reticulocitos, que permite clasificar la anemia y luego realizar las pruebas específicas en función del recuento de reticulocitos y el VCM, asociados a los datos de la anamnesis y la exploración física y el estudio del frotis de sangre periférica. Este abordaje es adecuado e intelectualmente válido en cualquier momento, pero, sobre todo, en pacientes ingresados o en consultas hospitalarias. En la práctica ambulatoria de primaria son otros pagadores los que pueden decidir qué pruebas de laboratorio se realizan en laboratorios de referencia externos. Las consecuencias de estas políticas son que el resultado de los hemogramas o el recuento de reticulocitos pueden no estar disponibles el día de la consulta, y la revisión personal del frotis de sangre periférica supone un complejo reto. En esta situación práctica es razonable incluir un estudio del estado del hierro dentro de la valoración analítica inicial de una anemia. La anemia por deficiencia de hierro y la asociada a la inflamación (llamada también de trastornos crónicos) pueden ser diagnosticadas con estas pruebas y son las dos causas más frecuentes de la anemia (cap. 150). La anemia por deficiencia de hierro y asociada a la inflamación pueden ser tanto microcíticas como normocíticas, y es posible que se necesite la determinación del hierro en casi todos los casos que no se asocian a un aumento de la respuesta de reticulocitos. En la tabla 149-6 se resume este abordaje.

ANEMIAS ASOCIADAS A UN AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE RETICULOCITOS

Cuando la anemia se asocia a un aumento de la producción de reticulocitos tras ajustar en función de ella, se debe plantear un sangrado o una hemólisis. Existen ciertas situa-

TABLA 149-6 VALORACIÓN INICIAL DE LA ANEMIA

PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL*

Anamnesis y exploración física
Hemograma completo con índices
Recuento de reticulocitos
Revisión de un frotis de sangre periférica
PACIENTES AMBULANTES
Anamnesis y exploración física
Hemograma completo con índices
Recuento de reticulocitos
Revisión de frotis de sangre periférica (cuando sea posible)
Valoración del hierro para la anemia ferropénica/anemia de la inflamación
Concentración de hierro sérico
Capacidad de transporte de hierro sérico total y porcentaje de saturación de la transferrina
Concentración de ferritina sérica

*Este abordaje se aplicaría también en pacientes ambulatorios con capacidad de realizar pruebas hospitalarias.

ciones en las que el sangrado o la hemólisis pueden no acompañarse de una respuesta de reticulocitos adecuada; estas situaciones indican típicamente una limitación asociada de la producción de eritrocitos, como la deficiencia de hierro o folato.

Anemia por pérdida de sangre

Los síntomas generados por la hemorragia aguda dependen de la rapidez y el volumen de sangre que se pierde y, de forma secundaria, del origen del mismo. Dependen en gran medida de los efectos de la hipovolemia. La hipovolemia y la pérdida de capacidad de transporte de oxígeno por los eritrocitos pueden alterar el aporte de oxígeno a los tejidos. La sangre se deriva de forma preferente a los órganos críticos, como el corazón, el encéfalo, los riñones y el hígado, por lo que se aleja de la piel y los músculos.

En los momentos iniciales de un sangrado agudo se produce un agotamiento del plasma y los eritrocitos en su proporción relativa. Como consecuencia, la concentración de hemoglobina y el hematocrito no sufren cambios agudos. Cuando se expande el volumen intravascular, bien con rapidez por aporte de coloides o cristaloides exógenos intravenosos en los pacientes traumatológicos o de forma más lenta mediante la redistribución endógena del plasma desde el espacio extravascular, la concentración de hemoglobina y el hematocrito empezarán a bajar horas o días después para poner de manifiesto la auténtica magnitud de la pérdida de volumen de eritrocitos circulantes. Por tanto, en este contexto, inicialmente se infraestima el grado de pérdida de sangre con los recuentos de sangre. Otro aspecto que complica todavía más la situación en un traumatismo agudo es la activación de citocinas y la «coagulopatía de los traumatismos». Por este motivo, se han desarrollado protocolos de transfusión en traumatología, en los que se administran concentrados de eritrocitos, plasma fresco congelado y concentrados de plaquetas en una relación específica para tratar de recuperar el estado fisiológico con la máxima rapidez posible.⁴

Los hallazgos clínicos dependen del volumen y el origen del sangrado. El sangrado digestivo puede producir hematemesis, melenas y/o hematoquecia, en función de la localización y la velocidad del sangrado. La concentración de nitrógeno ureico en la sangre (BUN) aumentará (de forma desproporcionada a la creatinina), incluso en una hemorragia digestiva relativamente modesta, por la degradación y absorción de la proteína hemoglobina. Cuando un paciente desarrolla un hematoma grade, intracavitario o entre los planos tisulares, puede aparecer hiperbilirrubinemia y, en ocasiones, una ictericia clínica, asociadas a cierto aumento de BUN, por degradación de la hemoglobina extravascular. La hemorragia puede asociarse a trombocitosis reactiva y, en ocasiones, a leucocitosis.

El tratamiento de una hemorragia masiva es la transfusión (cap. 167) y la corrección de la causa del sangrado. En las hemorragias agudas de bajo volumen, cuando la concentración de hemoglobina se equilibra en un punto que no afecta al transporte de oxígeno en ese paciente concreto, se puede dejar al paciente recuperarse solo mediante la movilización de sus propios depósitos de hierro. Cuando existe miedo sobre la idoneidad de las reservas de hierro, se podrían administrar suplementos de hierro. No está clara la utilidad del hierro intravenoso en este contexto.

Las hemorragias crónicas raramente tienen una magnitud que determine desplazamientos agudos de volumen y los síntomas tan espectaculares asociados a la hemorragia aguda. El recuento de reticulocitos sigue siendo alto de forma adecuada hasta que se agota el hierro, porque se utiliza para aumentar la eritropoyesis, momento en el cual se reduce la respuesta de reticulocitos, y la concentración de hemoglobina y el hematocrito empiezan a disminuir. La reducción del VCM comienza poco después de que la concentración de hemoglobina y el hematocrito se reduzcan por debajo del rango normal.

Anemia por hemólisis

La hemólisis indica una reducción de la supervivencia de los eritrocitos en la circulación que no se debe a un sangrado. En este sentido, cierta reducción de la supervivencia de los eritrocitos es un elemento de muchos síndromes hematológicos. Así, la reducción

TABLA 149-7 HALLAZGOS ANALÍTICOS GENERALES EN LA ANEMIA HEMOLÍTICA**HALLAZGOS SUGESTIVOS DE HEMÓLISIS**

Frotis de sangre periférica
 Policromasia
 Morfología anormal de los eritrocitos
 Aumento de los reticulocitos (ajustado para la anemia)
 Aumento de la bilirrubina sérica (indirecta/no conjugada)
 Aumento de la lactato deshidrogenasa sérica
 Ligero incremento de la aspartato aminotransferasa sérica

HALLAZGOS QUE CONFIRMAN LA HEMÓLISIS

Disminución de la haptoglobina sérica (menor en la hemólisis intravascular)
 Aumento de la hemoglobina plasmática
 Aumento del urobilinógeno
 Hemoglobinuria (hemólisis intravascular)
 Hemosiderinuria (hemólisis intravascular; crónica o recidivante)

TABLA 149-8 ETIOLOGÍAS DE LA ANEMIA HEMOLÍTICA**EXTERNAS A LOS ERITROCITOS**

Hipersplenismo
 Inmunitarias
 Autoinmunitarias
 Aloinmunitarias
 Microangiopáticas
 Microangiopatía trombótica
 Púrpura trombocitopénica trombótica
 Síndrome urémico hemolítico (típico/atípico)
 Fragmentación mecánica
 Valvulopatía cardíaca (nativa y protésica)
 Hemólisis por la marcha (hemoglobinuria de las marchas)
 Hipertensión maligna
 Hemangioma gigante/Kasabach-Merritt
 Lesiones térmicas
 Infecciones
 Paludismo (fiebre de las aguas negras)
 Sepsis por clostridios
 Babesiosis
 Tóxica/metabólica
 Sustancias químicas
 Arsénico
 Cobre
 Plomo
 Venenos
 Mordedura de serpiente
 Picadura de araña (reclusa parda)

DEFECTO DE MEMBRANA

Adquirido
 Hemoglobinuria paroxística nocturna
 Anemia con acantocitos
 Congénito
 Defecto de proteínas de la membrana del eritrocito
 Esferocitosis hereditaria, trastornos similares

DEFECTO INTERNO

Hemoglobinopatía
 Síndromes drepanocíticos
 Otros síndromes por hemoglobinopatía
 Síndromes talasémicos
 Alteraciones metabólicas de los eritrocitos
 Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, trastornos similares
 Hipofosfatemia (adquirida)

de la supervivencia de los eritrocitos es un componente de la anemia presente en las nefropatías, la anemia de la inflamación y la anemia de las hepatopatías (distinta de la anemia con equinocitos). En ocasiones, se encuentra una morfología hemolítica microangiopática en la coagulación intravascular diseminada. Sin embargo, estos trastornos no se consideran «anemias hemolíticas» en el mismo sentido que los trastornos que se analizan en esta sección. Los trastornos que se comentan aquí son los que tienen la hemólisis como principal causa de la anemia y cuyos detalles específicos se analizan en los capítulos 151, 152, 153 y 154.

La tabla 149-7 resume los estudios analíticos que plantean la sospecha de anemia hemolítica y los que la confirman. Estos no son específicos de ninguna causa de anemia hemolítica. La distinción entre la hemólisis extravascular (que incluye la hemólisis en el bazo) e intravascular es útil para comprender la fisiopatología de estos procesos, pero no lo es de forma absoluta en cuanto al diagnóstico. Aunque la haptoglobina suele ser más baja en la hemólisis intravascular, en general está reducida

en la extravascular también. La hemoglobinemia y la hemoglobinuria son específicas de la hemólisis intravascular.

La tabla 149-8 enumera las causas de hemólisis, usando una famosa clasificación que distingue las causas en: 1) totalmente externas al eritrocito (p. ej., inmunitarias, mecánicas o tóxicas); 2) defectos intrínsecos de la membrana del eritrocito (p. ej., esferocitosis hereditaria o anemia con acantocitos), y 3) procesos principalmente relacionados con el metabolismo de los eritrocitos o alteraciones de la hemoglobina. Los defectos enzimáticos que producen hemólisis se relacionan típicamente con el metabolismo oxidativo y, sobre todo, con el estrés oxidativo, como el ocasionado por los fármacos. Los síndromes de las anemias hemolíticas específicas se analizan en los capítulos 151 a 154. El objetivo de esta sección es esbozar una aproximación general a las anemias hemolíticas, que se puede aplicar en los capítulos dedicados a los síndromes específicos.

La figura 149-2 refleja la aproximación al diagnóstico de las distintas variantes de síndrome de anemia hemolítica. En este proceso, el análisis de un frotis de sangre periférica es extremadamente importante y posiblemente aporte información relevante. La identificación de los característicos cambios microangiopáticos de la púrpura trombocitopénica trombótica permite orientar de forma inmediata un tratamiento que puede salvar la vida del paciente. De forma parecida, los defectos congénitos en las proteínas intrínsecas de la membrana de los eritrocitos producen rasgos morfológicos específicos, que permiten orientar con rapidez un diagnóstico confirmable. Si la morfología de la sangre periférica es normal o solo muestra unos pocos esferocitos, se tendrá que realizar un estudio para descartar la causa inmunitaria de la hemólisis. En general, las anemias hemolíticas autoinmunitarias se asocian a un resultado anormal de la prueba de antiglobulina directa (Coombs). En los pacientes con antecedentes de transfusiones o embarazo con transfusión fetomaterna, se puede plantear otro mecanismo de anemia hemolítica inmunitaria y se debería solicitar la detección selectiva de anticuerpos (llamada prueba de antiglobulinas indirecta). Si los resultados fueran negativos, se deberían descartar causas metabólicas o tóxicas para la hemólisis.

Una hemólisis mantenida de cualquier causa aumenta la demanda de ácido fólico, y es razonable aportar suplementos de 1 mg/día de folato a los pacientes con hemólisis crónica. En los países que no refuerzan los alimentos normalmente con ácido fólico, puede ser necesario un suplemento más alto. Durante el embarazo aumentan las necesidades de folato, y se recomienda un nivel de aporte superior al recomendado de 0,8 mg/día cuando el paciente tiene una hemólisis crónica. La hemólisis principalmente extravascular no se suele asociar a un aumento de las necesidades de hierro, porque el hierro derivado de la hemoglobina de los eritrocitos hemolizados se recicla por el sistema reticuloendotelial. En la hemólisis intravascular, el sistema haptoglobina/hemopexina de reciclaje del hierro hemo se ve sobrepasado con facilidad, y pueden necesitarse aportes suplementarios de hierro.

ANEMIAS ASOCIADAS A UNA RESPUESTA INADECUADA DE LOS RETICULOCITOS (ANEMIAS POR INFRAPRODUCCIÓN)

La inmensa mayoría de las anemias que afectan a adultos se asocian a una menor producción de eritrocitos. Un abordaje útil para valorar estas anemias es clasificarlas en función del VCM como microcíticas, normocíticas o macrocíticas (tabla 149-9). Una limitación de este abordaje es que el VCM empleado para este modelo se basaba en el estudio de un frotis de sangre periférica y no necesariamente en el valor del VCM medido que se obtiene con los sistemas de recuento electrónicos. Ya se ha comentado que en la anemia sideroblástica existe una población dimorfa de eritrocitos microcíticos y normocíticos. Cuando existe inflamación o aumento de las inmunoglobulinas séricas (policlona o monoclonal), la formación de tapones de eritrocitos («pilas o rouleaux») cuando atraviesan el orificio del sistema de recuento puede incrementar de forma artefactual el VCM medido.

Anemias microcíticas

Las anemias microcíticas comparten en su patogenia un defecto en la síntesis de hemoglobina celular. Estos defectos pueden afectar a la globina, como sucede en las hemoglobinopatías y las talasemias, o a la síntesis de la molécula hemo. La intoxicación por plomo suprime la ferroquelatasa e interfiere en la síntesis del anillo de porfirina del hemo. La anemia de la inflamación (anemia de las enfermedades crónicas) es típicamente normocítica, pero puede asociarse a una ligera reducción del VCM. En general, en la anemia de la inflamación no se encuentra un VCM inferior a 75 fl. Los valores más bajos de VCM se encuentran en las hemoglobinopatías y las talasemias. Una RDW normal en una anemia microcítica suele representar una hemoglobinopatía o una talasemia más que una deficiencia de hierro. Las anemias microcíticas se analizan en detalle en el capítulo 150.

Anemias macrocíticas

Las anemias macrocíticas son un contenedor de diagnósticos y mecanismos fisiopatológicos variados.⁵ Como se ha comentado antes, la inflamación o la hipergammaglobulinemia pueden ocasionar un artefacto de laboratorio que se traduce en un aumento del VCM medido. El aumento del VCM en la reticulocitosis no es un artefacto de laboratorio, dado que los reticulocitos son más grandes que los eritrocitos maduros. La

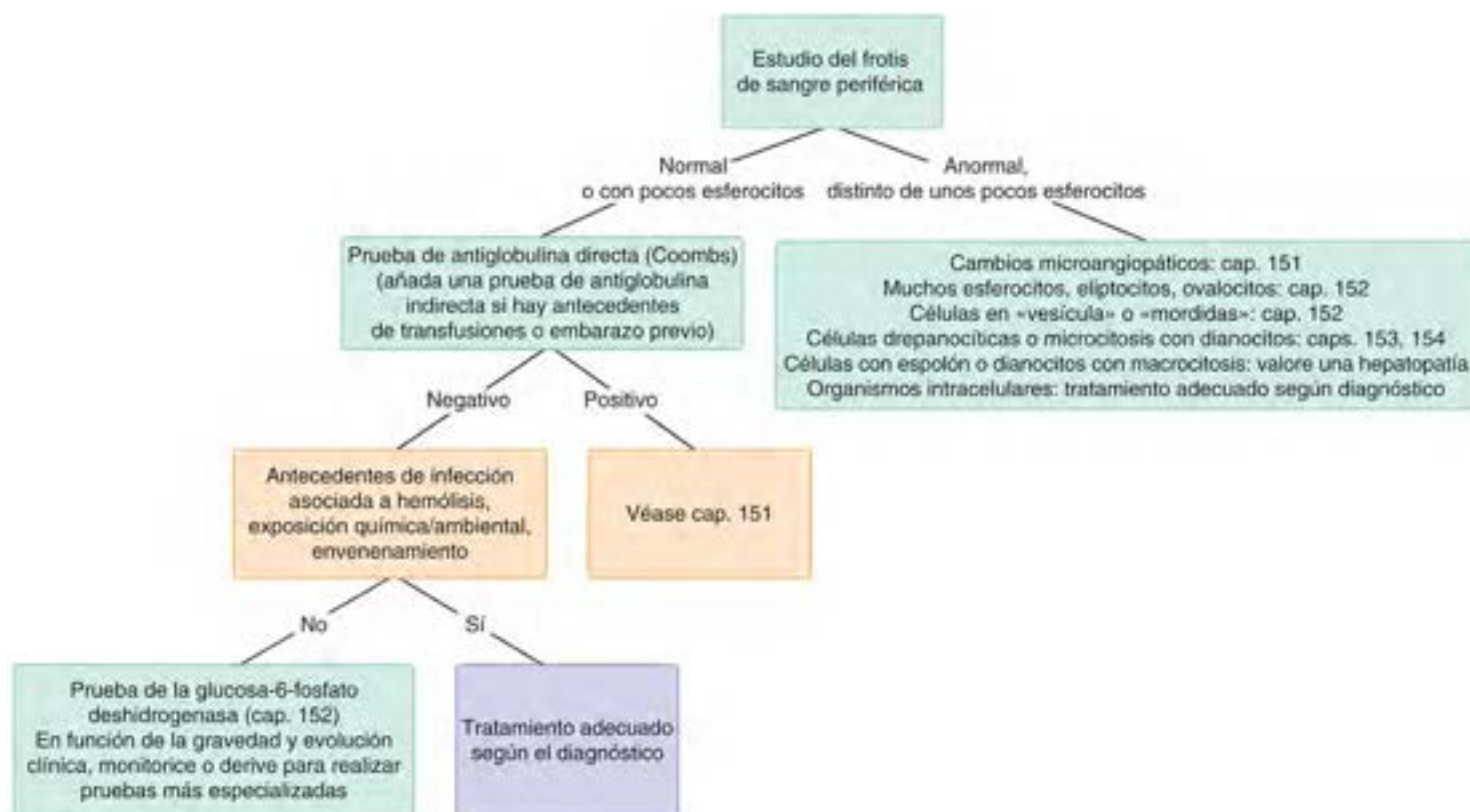


FIGURA 149-2. Aproximación al diagnóstico de la hemólisis, comenzando con el estudio de un frotis de sangre periférica (cap. 148).

TABLA 149-9 CLASIFICACIÓN DE LA ANEMIA EN FUNCIÓN DEL VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO (VCM)

MICROCÍTICA: DEFECTOS EN LA SÍNTESIS DE HEMOGLOBINA CELULAR

Anemia por deficiencia de hierro
Hemoglobinopatía*
Talasemia
Anemia sideroblástica (congénita)
Anemia de la inflamación (algunos casos)
Intoxicación por plomo

NORMOCÍTICA

Anemia por deficiencia de hierro (precoz)
Drepanocitosis: homocigota o rasgo drepanocítico
Anemia de la inflamación (la mayor parte de los casos)
Anemia de los ancianos no explicada
Anemia de la insuficiencia renal
Anemia fisiológica del embarazo
Anemia de la deficiencia endocrinológica

Hipotiroidismo: la mayor parte de los casos
Insuficiencia suprarrenal
Deficiencia de andrógenos

Sustitución medular
Aplasia pura de eritrocitos
Anemia aplásica (muchos casos)

MACROCÍTICA

Artefactos de laboratorio
Inflamación
Hipergammaglobulinemia
Reticulocitosis
Anemia de la hepatopatía
Alcohol
Anemia del hipotiroidismo (algunos casos)

Deficiencia de cobre
Insuficiencia medular primaria
Anemia de Diamond-Blackfan
Síndrome mielodisplásico (incluida la anemia sideroblástica adquirida)
Anemia aplásica (algunos casos)
Anemia megaloblástica
Deficiencia de cobalamina (B₁₂)
Deficiencia de folato
Tratamiento con hidroxiurea

*La drepanocitosis homocigota (SS), el rasgo drepanocítico (AS) y el rasgo de la hemoglobina C son normocíticos. Los síndromes drepanocíticos heterocigotos compuestos son microcíticos, igual que la drepanocitosis-talasemia.

hepatopatía o el abuso de alcohol se suelen asociar a una anemia ligeramente macrocítica. Aunque la anemia del hipotiroidismo se asocia habitualmente a un VCM normal, en ocasiones se describe macrocitosis y con frecuencia se clasifica como anemia macrocítica. Los síndromes que se han descrito antes suelen asociarse a un VCM inferior a 105-115 fl.

Otras anemias macrocíticas son consecuencia de alteraciones en la síntesis del ADN. Entre ellas se incluyen las clásicas anemias megaloblásticas derivadas de la deficiencia de cobalamina (B₁₂) y folato, así como los trastornos que cursan con una insuficiencia medular primaria, como los síndromes mielodisplásicos o la anemia de Diamond-Blackfan. Estos síndromes se asocian típicamente a alteraciones en otras estirpes celulares. El fármaco inmunodepresor hidroxiurea también ocasiona una llamativa macrocitosis como efecto esperado. En los trastornos que cursan con insuficiencia medular primaria, el VCM normalmente es inferior a 110 fl. La anemia megaloblástica puede asociarse a un VCM extremadamente alto; cuando el VCM supera 115 fl, aumenta la probabilidad de deficiencia de cobalamina o folato. La hidroxiurea también puede aumentar el VCM a niveles parecidos. La deficiencia de cobre puede confundirse con la deficiencia de cobalamina, dado que también produce alteraciones neurológicas, pero el VCM es inferior a 110 fl típicamente. Estos trastornos se analizan en los capítulos 155, 156 y 172.

Anemias normocíticas

Las anemias normocíticas representan también un grupo de trastornos mixto. En algunos casos se deben a un fracaso medular primario, como en la aplasia pura de eritrocitos o en la anemia aplásica. La mayor parte de los restantes casos son una anemia asociada a otros trastornos sistémicos.⁶

La anemia por deficiencia de hierro en estadios precoces, como la anemia del sangrado agudo, se asocia a un VCM normal. Cuando se agotan las reservas de hierro, comienza el proceso de eritropoyesis con hierro agotado. En el momento en que los eritrocitos producidos en estas condiciones se convierten en la mayor proporción de la población total de eritrocitos, se empieza a reducir el VCM. La aplasia pura de eritrocitos cursa como una anemia normocítica normocrómica aislada con una llamativa reticulocitopenia. En los pacientes con una anemia aislada y un recuento de reticulocitos del 0,1% o inferior o un recuento absoluto de reticulocitos inferior a 10.000/μl, se debería realizar un estudio de médula ósea para evaluar este diagnóstico.

La anemia de la inflamación, que es el síndrome de anemia normocítica más frecuente tras un sangrado agudo o deficiencia inicial de hierro, se aborda en el capítulo 150.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS CON ANEMIA ANEMIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL

La anemia aparece de forma casi invariable en la insuficiencia renal importante y empieza cuando la filtración glomerular estimada (FGe) se reduce por debajo de 45 ml/1,73 m²

de superficie corporal. La anemia es una complicación menos frecuente de la poliquistosis renal por la secreción de eritropoyetina por los quistes.

El principal factor patógeno en la anemia de la insuficiencia renal es la deficiencia de eritropoyetina. El uso de eritropoyetina recombinante (fármacos estimulantes de la eritropoyesis) ha mitigado de forma importante este problema, aunque, incluso en la época de la eritropoyetina, un 48% de los pacientes en situación de prediálisis y un 28% de los hemodializados tienen valores del hematocrito inferiores al 30%. Otros mecanismos que contribuyen a la anemia de la insuficiencia renal son la supresión de la respuesta de los progenitores eritroides a la anemia y el acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos. Este acortamiento se debe a varios mecanismos, entre otros la menor capacidad de regular el estrés oxidativo celular, los efectos de los metabolitos tóxicos acumulados en la uremia y la peroxidación de los lípidos de la membrana.

Los eritrocitos son normocíticos y normocromáticos. A veces se encuentran equinocitos. El recuento de reticulocitos está disminuido para el grado de anemia. Las concentraciones de eritropoyetina no suelen ayudar para establecer el diagnóstico, porque se pierde la habitual relación de retroalimentación entre la concentración de hemoglobina/hematocrito y la secreción de eritropoyetina. Un FGe < 45 ml/min/1,73 m² de superficie es la principal condición «permisiva» para la anemia de la insuficiencia renal.

TRATAMIENTO

La anemia de la insuficiencia renal se trata con eritropoyetina recombinante o con un análogo de eritropoyetina.■ Para evitar las complicaciones derivadas de una sobrecorrección e incluso de una corrección adecuada con fármacos estimuladores de la eritropoyesis (como convulsiones, hipertensión acelerada o trombosis), el tratamiento no se inicia hasta que la concentración de hemoglobina sea inferior a 10 g/dl y se interrumpe cuando se consigue una hemoglobina diana de 11-12 g/dl. Se debería valorar la administración de suplementos de hierro cuando la saturación de transferrina sea inferior al 30%, o la concentración de ferritina sérica, a 500 ng/ml. Los efectos de la hepcidina alteran la absorción de hierro en la insuficiencia renal,⁷ y puede ser más eficaz administrar hierro intravenoso que suplementos de hierro oral.⁸ La resistencia al tratamiento con eritropoyetina suele reflejar una deficiencia de hierro con inflamación asociada; la deficiencia de folato puede contribuir también a la resistencia a la eritropoyetina.

ANEMIA DE LA HEPATOPATÍA

La mayoría de los pacientes con una hepatopatía crónica tienen una anemia leve. El volumen total de sangre aumenta típicamente en la cirrosis y otras hepatopatías crónicas un 10-15%, pero puede expandirse incluso hasta un 30%. La dilución de la masa de eritrocitos por aumento del volumen plasmático es un elemento clave de la anemia de la hepatopatía.

La concentración de hemoglobina en la cirrosis es típicamente de 10-12 g/dl. Los eritrocitos suelen ser macrocíticos, con un valor promedio de VCM de 107 fl. El alcoholismo crónico e incluso los consumos en atracón de alcohol sin una patología hepática establecida también producen una leve macrocitosis, aunque el VCM suele ser inferior a 105 fl. Aunque los alcohólicos tienen un mayor riesgo de sufrir una deficiencia de folato en la dieta, la deficiencia de folato no es típicamente la causa de estos cambios. Pueden identificarse dianocitos. Los dianocitos de las hepatopatías tienen un aumento de diámetro, que los distingue de los dianocitos pequeños de las hemoglobinopatías y la talasemia. El recuento de reticulocitos suele estar cerca de los niveles adecuados para el grado de anemia. Puede aparecer una marcada reticulocitosis en la anemia con acantocitos o al recuperarse de una ingesta intensa aguda de alcohol.

El principal factor patógeno en la anemia de las hepatopatías es un acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos. Muchos factores contribuyen, de los que posiblemente el más importante sea la alteración en la composición de lípidos de la membrana de los eritrocitos. El secuestro esplénico o las alteraciones del metabolismo oxidativo son otros factores implicados. Además, pueden participar la supresión de los progenitores eritroides por el alcohol, la deficiencia de folato en la dieta o el sangrado digestivo y la posible deficiencia de hierro. La anemia con acantocitos, que es una secuela morfológicamente evidente de las alteraciones en la composición de los lípidos de los eritrocitos en las hepatopatías, puede asociarse a una prominente reticulocitosis. La existencia de más de un 5% de acantocitos en la población de eritrocitos se asocia a una reducción de la supervivencia en las hepatopatías.

No es preciso un tratamiento específico de la anemia de la hepatopatía no complicada, salvo recomendar una buena nutrición y el abandono del alcohol. Se debería evaluar la posible hemorragia y la deficiencia de hierro o folato concomitantes en estos casos.

ANEMIA DE LA DEFICIENCIA ENDOCRINOLÓGICA

La anemia de los trastornos endocrinos, como el hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal o androgénica, es «adaptativa» en cierto sentido, dado que refleja una

adaptación a una regulación a la baja del metabolismo basal. Estos diagnósticos se deberían plantear cuando se hayan descartado otras causas más importantes de anemia, como la deficiencia de hierro o la insuficiencia renal. Menos de un tercio de los casos de anemia asociada al hipotiroidismo son macrocíticos, porque la anemia de la deficiencia endocrinológica es normocítica. La anemia de la insuficiencia suprarrenal puede verse enmascarada por la contracción de volumen. La anemia puede ser el único hallazgo en la deficiencia de andrógenos. El tratamiento de la alteración de base corrige la anemia asociada a deficiencias endocrinológicas.

ANEMIA FISIOLÓGICA DEL EMBARAZO

En el embarazo es normal que disminuya la concentración de hemoglobina. A partir de la séptima semana de embarazo, la masa de eritrocitos comienza a expandirse hasta un 15-25% por encima de los niveles basales previos al mismo. Aproximadamente al mismo tiempo, se empieza a expandir el volumen plasmático de forma desproporcionada, hasta alcanzar un 40-50% por encima de los niveles basales durante las semanas 16 a 24.⁹ Esta anemia por dilución con aumento de la masa de eritrocitos se llama «anemia fisiológica del embarazo». Una anemia normocítica con una concentración de hemoglobina superior a 11 g/dl al final del primer trimestre o 10 g/dl en los trimestres segundo y tercero de un embarazo no complicado pueden considerarse consecuencia de la anemia fisiológica del embarazo sin necesidad de más estudios. Unas concentraciones de hemoglobina más bajas o una anemia microcítica o macrocítica exigen una valoración adicional. Los factores que con más probabilidad contribuyen a la anemia del embarazo son la deficiencia de hierro o folato, secundaria al aumento de las necesidades de ambos compuestos durante el mismo. Cuando no existe una deficiencia de base o un aumento de las necesidades por hemólisis, la dosis de 0,8 mg diarios de folato recomendada para la profilaxis de los defectos del tubo neural resulta suficiente para evitar deficiencias de folato durante el embarazo en los países en que se administran suplementos de forma habitual. En otras circunstancias pueden necesitarse dosis más altas.■ Aunque, en general, las guías no recomiendan administrar suplementos de hierro de forma habitual durante el embarazo, se realiza con bastante frecuencia en EE. UU., y estas pacientes tienen menos probabilidades de sufrir una deficiencia de hierro en el embarazo y el posparto.

ANEMIA DEL ENVEJECIMIENTO

La frecuencia de anemia aumenta en ambos sexos a partir de los 50 años. A los 65 años, aproximadamente un 10% de los hombres y las mujeres tienen anemia. La prevalencia de anemia es el triple al cuádruple en los afroamericanos de más de 65 años frente a las personas de origen caucásico europeo, pero solo está ligeramente elevada en los latinos. Sin embargo, los valores de hemoglobina/hematocrito medios específicos para el sexo en ancianos son casi idénticos a los de la población global. La anemia contribuye a la fragilidad y la morbilidad de los ancianos.

El aumento de la frecuencia de anemia con el envejecimiento refleja, en parte, un deterioro por la edad de la función renal, la acidez gástrica y la testosterona en los hombres, y también un aumento de la frecuencia de otras patologías.¹⁰ Cuando se valoran poblaciones amplias de ancianos anémicos, aproximadamente un tercio tienen deficiencia de hierro, vitamina B₁₂ y/o folato (con predominio de la deficiencia de hierro); un tercio tienen anemia de la inflamación y/o de la insuficiencia renal (la frecuencia de la primera triplica a la de la segunda), y el último tercio se asocia a otras etiologías, entre las que la más importante es la anemia normocítica descrita como «anemia inexplicada del envejecimiento». Los estudios sobre esta entidad sugieren que se trata del análogo dependiente de citocinas/hepcidina de la anemia de la inflamación/anemia de las enfermedades crónicas. No se necesita un tratamiento crónico. En ancianos con una anemia persistente no explicada y alteraciones de otras estirpes celulares o macrocitosis leve, se debería solicitar un estudio medular o un análisis molecular para detectar trastornos clonales, como los síndromes mielodisplásicos.



Bibliografía de grado A

- Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:CD010590.
- Obeid R, Schon C, Wilhelm M, et al. The effectiveness of daily supplementation with 400 or 800 microg/day folate in reaching protective red blood folate concentrations in non-pregnant women: a randomized trial. *Eur J Nutr.* 2018;57:1771-1780.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ANEMIAS MICROCÍTICAS E HIPOCRÓMICAS

CLARA CAMASCHELLA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANEMIAS MICROCÍTICAS HIPOCRÓMICAS

El concepto de anemia microcítica hipocrómica se define de forma analítica para incluir todas las anemias caracterizadas por eritrocitos pequeños con bajo contenido de hemoglobina por una reducción de la síntesis de hemo o globina. Las anemias microcíticas hipocrómicas más frecuentes son la asociada a deficiencia de hierro y los síndromes talasémicos (cap. 153), mientras que otras causas más infrecuentes son las anemias sideroblásticas congénitas. La anemia de la inflamación crónica (cap. 149) suele ser normocítica y normocrómica; cuando es prolongada o se asocia a una deficiencia absoluta de hierro, puede volverse hipocrómica y microcítica. La [tabla 150-1](#) recoge una clasificación amplia de las anemias microcíticas hipocrómicas.

Anemia por deficiencia de hierro

DEFINICIÓN

La deficiencia de hierro sin anemia alude a una reducción de la cantidad total de hierro, sobre todo de los depósitos, con conservación del hierro para la eritropoyesis. La anemia por deficiencia de hierro indica una reducción más grave de la cantidad total de hierro corporal que produce anemia.

EPIDEMIOLOGÍA

La anemia por deficiencia de hierro es el tipo más frecuente de anemia en todo el mundo. Se estima que, de los pacientes con anemia (> 2.000 millones en todo el mundo), más de la mitad sufren una anemia por deficiencia de hierro.¹ La máxima prevalencia se observa en los países en vías de desarrollo por una ingesta de hierro insuficiente en la dieta y/o por las infestaciones por gusanos intestinales que producen sangrado crónico. Sin embargo, incluso en los países de alto nivel económico es frecuente encontrar en la práctica clínica deficiencia de hierro asociada o no a anemia. La mayor parte de los individuos afectados son niños y jóvenes y/o mujeres embarazadas.

BIOPATOLOGÍA

Dadas sus propiedades de intercambio de electrones por interconversión de la forma ferrosa a la férrica, el hierro realiza funciones esenciales en el transporte de oxígeno, la producción de energía, la reparación del ADN y la proliferación celular. En los hombres adultos normales, el hierro corporal total representa unos 4 g y se distribuye como muestra la [figura 150-1](#). La absorción intestinal de hierro es de solo 1-2 mg diarios. Dado que no existe un mecanismo de excreción, la mayor parte del hierro se recicla por macrófagos, que destruyen los eritrocitos senescentes. Para mantener la homeostasis del hierro intracelular, se realiza una regulación coordinada tras la transcripción de la captación de hierro a través del receptor de transferrina, el almacenamiento en la ferritina y la excreción a través de la ferroportina a nivel del ARN mensajero gracias a la función de las proteínas reguladoras del hierro (IRP1 e IRP2). El péptido hepático hepcidina regula la homeostasis del hierro a nivel sistémico (cap. 201).

La hepcidina se liga al único sistema de exportación de hierro celular, la ferroportina, induce su internalización y degradación, e inicia de este modo la absorción intestinal y

el reciclado de hierro de los macrófagos en el contexto de un mecanismo homeostático fundamental. La expresión hepática de hepcidina se regula al alza por las proteínas morfógenas óseas (BMP), sobre todo BMP6 y BMP2, a través de la vía de transmisión de señales SMAD, en respuesta al aumento del hierro plasmático o tisular. La hepcidina también se regula al alza por las citocinas proinflamatorias, sobre todo las interleucinas 6 (IL-6) e IL-1 β , con la finalidad de inducir una hipoferrremia y limitar el crecimiento de los patógenos. La producción de hepcidina se interrumpe para facilitar la eritropoyesis en la deficiencia de hierro, la hipoxia y cuando se expande la eritropoyesis, por ejemplo, tras un sangrado o por estimulación de la eritropoyetina. Los mediadores de la supresión de la expresión de hepcidina son la matriptasa 2, la proteasa transmembrana hepática 6 codificada por TMPRSS6, que regula a la baja la transmisión de señales BMP-SMAD y la eritroferona, miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF), liberada por los eritroblastos en maduración sometidos a estimulación por la eritropoyetina.² Además de regular la homeostasis del hierro sistémico, el eje hepcidina-ferroportina puede tener efectos autónomos locales. El efecto más importante se produce sobre el corazón, aunque todavía no se comprenden por completo los mecanismos implicados.

Los enterocitos duodenales absorben con facilidad el hemo de la dieta a través de un receptor; dentro de los enterocitos, el hierro se recupera a través de la hemo oxigenasa. Los eritrocitos absorben el hierro distinto del hemo de forma menos eficiente a través de un mecanismo complejo bien estudiado. En la membrana apical, el *transportador de metales divalente 1* (DMT1) capta el hierro de la luz tras la reducción del hierro férrico a ferroso operada por la feroreductasa DCYTB y favorecida por un pH local bajo. En el interior de los enterocitos se puede emplear el hierro, almacenarlo en la ferritina o exportarlo a través de la ferroportina, en función de las necesidades del cuerpo. El hierro almacenado en la ferritina duodenal se pierde del cuerpo cuando se descaman las células mucosas hacia la luz. Esta descamación representa un mecanismo indirecto de control del hierro. La cantidad de hierro exportada al plasma por la ferroportina duodenal se controla al final por la hepcidina. La expresión duodenal de DMT1, DCYTB y ferroportina aumenta por el *factor inducible por hipoxia 2 α* (HIF-2 α). Dado que la hepcidina se regula a la baja en la hipoxia, la absorción de hierro aumenta mucho por los efectos combinados del aumento de la absorción intestinal de hierro y su liberación de los sitios de depósito en los macrófagos y hepatocitos.

A pesar de los potentes mecanismos homeostáticos, la deficiencia de hierro es extremadamente frecuente.^{3,4} La [tabla 150-2](#) resume los factores etiológicos de la deficiencia de hierro. Además del aumento de la demanda en niños, jóvenes y mujeres embarazadas, las causas principales de deficiencia de hierro/anemia ferropénica son una ingesta insuficiente de hierro, una absorción inadecuada del mismo y sangrados crónicos. Pueden coexistir múltiples causas. Entre las causas emergentes se encuentran la insuficiencia cardíaca crónica y la obesidad. Esta última puede empeorar por el tratamiento quirúrgico (cirugía bariátrica), que reduce la superficie para la absorción de hierro y/o el número de células gástricas secretoras de HCl.

La deficiencia de hierro suele ser adquirida. Sin embargo, una variante genética infrecuente, la *anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro* (ADHRH), se debe a una producción demasiado alta de hepcidina, por mutaciones con *pérdida de función* de TMPRSS6, con la consiguiente reducción en la eficiencia de la inhibición de la transmisión de señales por SMAD. La susceptibilidad genética al desarrollo de una deficiencia de hierro se ha atribuido a variaciones genéticas de TMPRSS6. Sin embargo, la falta de respuesta al hierro oral se suele deber más a un defecto en la absorción por un trastorno digestivo. La susceptibilidad genética puede ser importante para la donación de sangre. En estudios amplios sobre donantes de sangre, se ha demostrado que las variantes genéticas de TMPRSS6 asociadas a unas bajas concentraciones de hepcidina pueden proteger a las mujeres donantes de desarrollar una deficiencia de hierro. Algunas anemias hereditarias poco frecuentes están asociadas a mutaciones en los sistemas de transporte de hierro, incluida la transferrina y el DMT1, o en los genes que codifican las proteínas implicadas en el reciclaje del hierro, como la ceruloplasmina. Producen una eritropoyesis deficiente en hierro, pero son «atípicas», porque a menudo existe una discrepancia del hierro y la transferrina en comparación con la deficiencia de hierro clásica.

Otro tipo de deficiencia de hierro es la *deficiencia de hierro funcional*, que puede aparecer cuando las necesidades excesivas de hierro superan a las reservas normales, como se ve tras un tratamiento con fármacos estimuladores de la eritropoyesis en dosis altas. Además, se produce una *eritropoyesis con limitación de hierro* cuando el aporte de hierro para la eritropoyesis se reduce independientemente de las reservas de hierro, como sucede en presencia de concentraciones altas de hepcidina. El hierro puede ser limitante en la recuperación de una hemorragia aguda, como ocurre tras una cirugía mayor, posiblemente por el aumento de las necesidades y la inflamación asociada.

Es frecuente la deficiencia de hierro sin anemia,⁵ y existe evidencia de que la falta de hierro puede resultar lesiva para los tejidos extraeritropoyéticos. Por ejemplo, los estudios animales y los datos clínicos indican que el corazón depende mucho del hierro, y puede aparecer una deficiencia de hierro en los miocitos incluso sin anemia, sobre todo en los corazones que sufren insuficiencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como la anemia por deficiencia de hierro evoluciona con lentitud, los pacientes, sobre todo jóvenes, pueden tolerar bien incluso una grave. En los ancianos, los síntomas cardiovasculares, como la disnea, la angina o la insuficiencia cardíaca, pueden indicar anemia.⁶ Es

TABLA 150-1 CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS MICROCÍTICAS HIPOCRÓMICAS

TIPO	MECANISMO	RASGOS GENERALES
Deficiencia de hierro	Producción defectiva de hemo	Adquirida, frecuente en todo el mundo
Anemia microcítica atípica	Transportadores de hierro defectuosos	Hereditaria, rara
Síndromes talasémicos	Defectos en la síntesis de globina	Hereditaria, frecuente en algunas áreas
Anemias sideroblásticas congénitas	Defectos en la producción de hemo o del complejo hierro-azufre	Hereditaria, rara
Anemia de la inflamación	Eritropoyesis limitada por hierro	Frecuente, principalmente normocítica

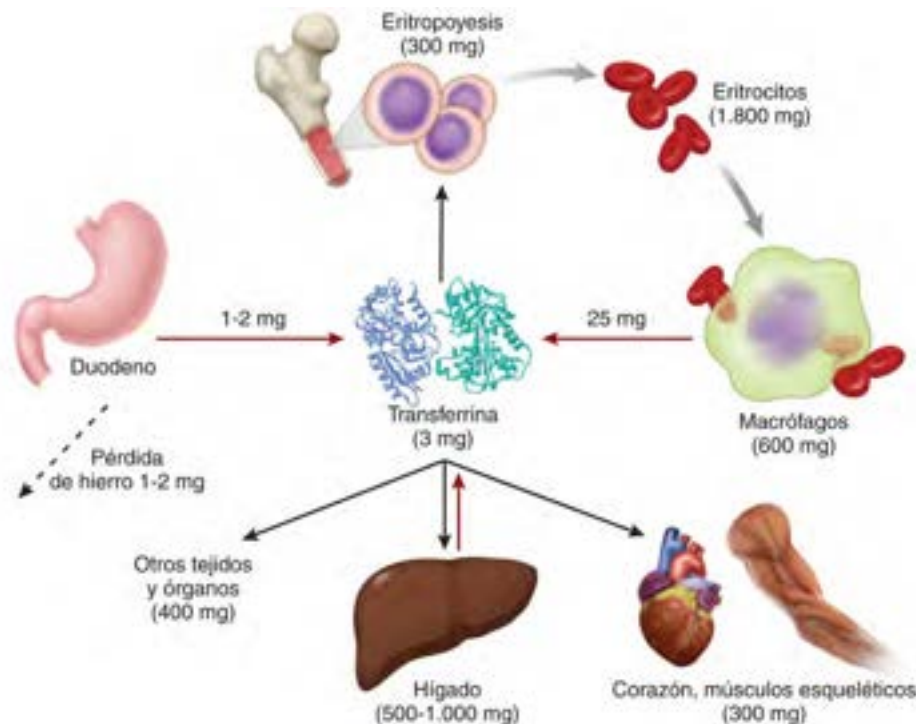


FIGURA 150-1. Distribución de hierro en el cuerpo. Representación esquemática de la distribución de hierro en el cuerpo. La proteína transportadora de hierro, transferrina, lleva el hierro a todos los órganos. Entre paréntesis se muestra el contenido medio de hierro en los distintos tejidos/órganos de un hombre adulto. La mayor parte del hierro se consume para la síntesis de hemoglobina en los eritrocitos. El reciclaje de hierro de los macrófagos, que elimina los eritrocitos envejecidos mediante fagocitosis, aporta la mayor parte del hierro útil. La absorción duodenal del hierro se limita a 1-2 mg diarios y se corresponde con las pérdidas fisiológicas diarias.

frecuente la fatiga, pero es inespecífica; la palidez es un signo avanzado. Por este motivo, la anemia por deficiencia de hierro se suele sospechar o diagnosticar a partir de los datos analíticos, que muestran una anemia microcítica con hierro sérico bajo y ferritina baja.

En la deficiencia de hierro avanzada, la falta de hierro tisular en las células epiteliales puede producir sequedad de boca, glositis, estomatitis angular, uñas frágiles o en cuchara (coiloniquia), disfagia por redes esofágicas (webs; síndrome de Plummer-Vinson) y pérdida del cabello. La deficiencia de hierro determina fatiga e intolerancia al ejercicio en el músculo, y pueden deteriorarse los síntomas de la insuficiencia cardíaca crónica. La irritabilidad y la falta de concentración pueden ser síntomas neurológicos inespecíficos, mientras que la «pica», que se asocia a la ingesta de arcilla, tiza, papel o hielo (pagofagia), puede afectar a niños y mujeres, sobre todo en países en vías de desarrollo. El síndrome de las piernas inquietas puede indicar también una deficiencia de hierro.

Existe discusión sobre los síntomas de la deficiencia de hierro cuando no aparece anemia. La deficiencia de hierro puede provocar una deficiencia de enzimas esenciales que dependen del mismo y también ocasionar fallos en la función de los citocromos y la producción de energía, pero los síntomas, como la fatiga y la debilidad, son inespecíficos. En la insuficiencia cardíaca crónica sistólica, los efectos positivos del hierro intravenoso sobre los síntomas y el rendimiento físico de los pacientes, aunque no tengan anemia, sugieren que el corazón es especialmente sensible a la deficiencia de hierro.

DIAGNÓSTICO

La ferritina sérica baja es el indicador más fiable de la deficiencia de hierro. Los puntos de corte propuestos son variables según las guías existentes,⁷ y oscilan desde menos de 12 a menos de 30 $\mu\text{g/l}$. Un valor de ferritina sérica inferior a 15 $\mu\text{g/l}$ muestra una alta especificidad (99%), con baja sensibilidad (59%) como marcador diagnóstico de la deficiencia de hierro; un punto de corte inferior a 30 $\mu\text{g/l}$ conserva una alta especificidad, pero mejora la sensibilidad (92%) y se adopta como criterio único de una deficiencia absoluta de hierro. El hierro sérico está reducido, la transferrina y la capacidad total de transporte de hierro están aumentadas, y la saturación de transferrina es baja, en general inferior al 16%. El recuento de reticulocitos es bajo, como reflejo de una menor producción de eritrocitos. En el frotis de sangre periférica, los eritrocitos son pequeños y pálidos de forma anormal (fig. 150-2). El volumen corpuscular medio (VCM) y la hemoglobina corpuscular media (HCM) están reducidos. En las fases precoces o en los pacientes tratados con hierro se encuentra una notable variabilidad del tamaño de los eritrocitos, que se mide en la anchura de la distribución del volumen de eritrocitos (RDW), por la coexistencia de eritrocitos pequeños y de tamaño normal. Otros marcadores automatizados, como el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos y el contenido de hemoglobina en los reticulocitos, indican cambios precoces en la producción de eritrocitos⁸ y se emplean especialmente para valorar la deficiencia de hierro inducida por eritropoyetina en la nefropatía crónica (NC), pero la experiencia en otros contextos es limitada.

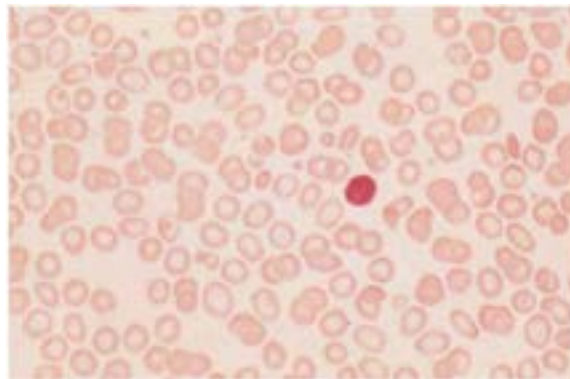


FIGURA 150-2. Frotis de sangre periférica en una anemia ferropénica. La mayor parte de los eritrocitos son pequeños e hipocrómicos, con un área central pálida que supera la mitad del diámetro celular.

El recuento de leucocitos es normal, mientras que las plaquetas pueden estar ligeramente aumentadas. La valoración del depósito de hierro en la médula ósea con la tinción de Perls, que antes se consideraba la prueba de referencia para la deficiencia de hierro, ya no suele emplearse en nuestros días. Las protoporfirinas eritrocíticas están aumentadas en la deficiencia de hierro y pueden emplearse como herramienta para la detección selectiva. El aumento del receptor de transferrina soluble, que es la porción del receptor que se libera hacia la circulación cuando no está ligada a la transferrina diférrica, refleja la expansión de la eritropoyesis y la baja cantidad de hierro ligado a la transferrina en la deficiencia de hierro.

Identificar la causa de la deficiencia de hierro es parte esencial del procedimiento diagnóstico. En las personas con un aumento de las necesidades de hierro, en general no se recomienda un estudio extenso, salvo que no responda al tratamiento. Es preciso un estudio amplio en los pacientes de mediana edad o ancianos con defectos de la absorción y pérdidas de sangre por el tubo digestivo, aunque no se asocien a anemia, para descartar posibles lesiones, como úlceras pépticas, angiodisplasia o incluso cánceres ocultos. Siempre se debe tener en consideración la posibilidad de que coexistan múltiples causas.

No existe un acuerdo completo sobre las pruebas intensivas y el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando no se asocia a anemia. Se deben tener en consideración la edad, el sexo, los síntomas y la comorbilidad en cada caso, y personalizar el abordaje diagnóstico-terapéutico.

TABLA 150-2 PRINCIPALES FACTORES ETIOLÓGICOS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO Y LA ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO

ETIOLOGÍA	TRASTORNO
Aumento de las necesidades de hierro	Lactancia, adolescencia Embarazo: segundo y tercer trimestres Posparto Tratamiento con fármacos que estimulan la eritropoyesis
Ingesta inadecuada de hierro	Malnutrición, dietas inadecuadas (exceso de fitatos o tanatos) Vegetarianos, veganos
Absorción intestinal de hierro insuficiente	<i>Factores quirúrgicos</i> Gastrectomía, derivación duodenal, cirugía bariátrica <i>Factores médicos</i> Enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, infección por <i>Helicobacter pylori</i> , gastritis atrófica <i>Fármacos</i> Inhibidores de la bomba de protones, bloqueantes de los receptores de la histamina de tipo 2 <i>Hereditarios</i> Anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro (ADHRH) Todos los trastornos que cursan con exceso de hepcidina (v. trastornos inflamatorios)
Sangrado crónico	<i>Causas digestivas</i> Cualquier sangrado por lesiones malignas o benignas; infestación por gusanos <i>Causas genitourinarias</i> Hemorragia uterina, hematuria, hemólisis intravasculares (p. ej., hemoglobinuria paroxística nocturna) <i>Causas sistémicas</i> Defectos con sangrado (p. ej., telangiectasia hereditaria hemorrágica) Nefropatía crónica (hemodiálisis) Donantes de sangre habituales <i>Fármacos</i> Corticoesteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Múltiples mecanismos asociados a la inflamación y el aumento de las concentraciones de hepcidina	Nefropatía crónica Enfermedad inflamatoria intestinal Insuficiencia cardíaca crónica Obesidad
Sangrado agudo	Recuperación de una cirugía mayor

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La anemia por deficiencia de hierro se debería distinguir de otras anemias microcíticas hipocrómicas. Los rasgos de la α - y β -talasemia se diagnostican por la anamnesis familiar, el análisis de la hemoglobina (electroforesis) o la detección de las mutaciones en el gen de la globina. Las concentraciones de hierro y ferritina sérica son normales/altas en los síndromes talasémicos. Las anemias sideroblásticas congénitas muestran signos de sobrecarga de hierro, que se traducen en aumento del hierro y la ferritina séricos y presencia de sideroblastos en anillo en los frotis de médula ósea teñidos con Perls. La reducción del hierro sérico en presencia de una ferritina alta es típica de la anemia de los trastornos inflamatorios crónicos (v. más adelante). Las concentraciones del receptor de transferrina soluble no están aumentadas en estos últimos procesos. La determinación de hepcidina sérica, que suele ser baja e incluso indetectable en la deficiencia de hierro, puede resultar de utilidad en el diagnóstico de la ADHRH, que es el único trastorno que cursa con una deficiencia absoluta de hierro asociada a concentraciones de hepcidina normales/altas. Se debería descartar la inflamación midiendo la concentración normal de la proteína C reactiva. El diagnóstico de deficiencia de hierro en un contexto de inflamación se comenta a continuación (v. «Anemia de las enfermedades crónicas o anemia de la inflamación»).

TRATAMIENTO

Existen varias recomendaciones para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro propuestas por distintas sociedades científicas, como se ha comentado recientemente.⁹ Existe acuerdo general en que el tratamiento de elección de la mayor parte de los pacientes es el hierro oral, una opción sencilla y rentable. El tratamiento tradicional son las sales de hierro, como el sulfato o el fumarato de hierro, en dosis de 60-200 mg de hierro elemental diarios, que se deben administrar en dosis divididas. El objetivo es recuperar la hemoglobina normal y rellenar

TABLA 150-3 INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON HIERRO INTRAVENOSO**INDICACIONES ACEPTADAS**

- Intolerancia al hierro oral
- Refractoriedad al hierro oral, incluida la anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro (ADHRH)
- Necesidad de recuperación rápida: por ejemplo, anemia grave del embarazo
- Sangrado crónico no susceptible de tratamiento con hierro oral
- De forma concurrente con fármacos estimuladores de la eritropoyesis en las nefropatías crónicas
- Trastornos digestivos (enfermedad inflamatoria intestinal, brote agudo)
- Como sustituto de las transfusiones de sangre cuando el paciente no las acepta

INDICACIONES NOVEDOSAS PROPUESTAS

- Deficiencia de hierro en la insuficiencia cardíaca crónica
- Anemia perioperatoria (estrategia de ahorro de transfusiones)
- Anemia de la nefropatía crónica antes del tratamiento con fármacos estimuladores de la eritropoyesis
- Anemia persistente tras la administración de fármacos estimuladores de la eritropoyesis en los pacientes oncológicos tratados con quimioterapia

las reservas agotadas; el tratamiento con hierro se debería suspender solo cuando la ferritina se normalice y se corrija la causa de la deficiencia de hierro.

El tratamiento oral se asocia a varios problemas: la absorción de la sal de hierro es baja (alrededor del 10-20% de la dosis administrada); por tanto, la cantidad relevante de hierro no absorbido podría ser tóxica para la mucosa intestinal y ocasionar efectos secundarios. Es frecuente que los pacientes presenten náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y un gusto metálico, lo que reduce el cumplimiento del tratamiento. Esto supone una desventaja si se necesita un tratamiento prolongado (> 2 meses) para rellenar los depósitos con hierro oral. Por este motivo se emplea una dosis mejor tolerada de 60 mg/día cuando aparecen efectos secundarios. Además, se ha puesto en duda el protocolo de administrar dosis divididas. Se ha demostrado que el incremento de hepcidina inducido por la primera dosis de hierro disminuye la velocidad de absorción de las dosis posteriores. A partir de esta evidencia, se ha propuesto un tratamiento en días alternos para mejorar la respuesta hematológica y la tolerabilidad del fármaco.¹⁰ Actualmente existen evidencias limitadas en las mujeres jóvenes con deficiencia de hierro sin anemia.

Los trastornos intestinales o las cirugías digestivas previas producen falta de respuesta al hierro oral; el tratamiento del trastorno de base puede mejorar la absorción de hierro. La falta de respuesta al hierro oral se describe también en trastornos asociados a altas concentraciones de hepcidina (p. ej., ADHRH, descrita antes). Se dice que algunos compuestos, como el hierro liposómico oral, se absorben por un mecanismo independiente de la hepcidina. Aunque han resultado prometedores en estudios pequeños, es preciso demostrar su utilidad en ensayos clínicos más extensos.

La única alternativa a la administración oral es la intravenosa, que tiene una biodisponibilidad más rápida, permite corregir la anemia con mayor rapidez y permite estimar una dosis exacta. La tabla 150-3 resume las indicaciones establecidas y propuestas del hierro intravenoso. Existen varios compuestos: sacarosa férrica y gluconato férrico para infusiones repetidas de dosis bajas y dextrano-hierro de bajo peso molecular y carboximaltosa férrica para suplementar la dosis de reposición en una o unas pocas infusiones.^{11,12}

El hierro intravenoso resulta más eficaz que el oral en la inflamación porque evita el efecto de la hepcidina. Los ensayos clínicos han demostrado que, en la insuficiencia cardíaca crónica sistólica, la corrección de la deficiencia de hierro con hierro intravenoso mejora los síntomas del paciente, aumenta el rendimiento físico y la calidad de vida, y mejora el pronóstico de la enfermedad,⁷ independientemente de la anemia. En la anemia inducida por quimioterapia, el hierro intravenoso resulta más eficaz que el oral. Los ensayos clínicos controlados sobre el hierro intravenoso en la NC dializada y no dializada han confirmado su seguridad y eficacia.¹³ En los pacientes sometidos a hemodiálisis, se ha demostrado que un régimen de dosis altas de hierro intravenoso administrado de forma proactiva es mejor que uno de dosis bajas administrado de forma reactiva y condicionó una menor necesidad de fármacos estimuladores de la eritropoyesis.¹⁴ Se propone sustituir el hierro por una vía intravenosa para prevenir y tratar el sangrado agudo tras una cirugía mayor y también como estrategia para ahorrar transfusiones.¹⁴

Las desventajas de la administración intravenosa incluyen que es preciso el ingreso hospitalario, una plantilla dedicada y el costo. Las reacciones leves a moderadas frente a la infusión, como prurito, urticaria, enrojecimiento de la piel, mialgias y dolor lumbar, son frecuentes, aunque fáciles de controlar. Las reacciones anafilácticas, que antes eran más frecuentes con la infusión de hierro dextrano de alto peso molecular, fármaco que ya no se comercializa, son excepcionales con los compuestos actuales. Las contraindicaciones al hierro intravenoso incluyen las infecciones concomitantes, la atopía grave y los antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves. Los efectos secundarios a largo plazo por acumulación de hierro y susceptibilidad a las infecciones no se han analizado,

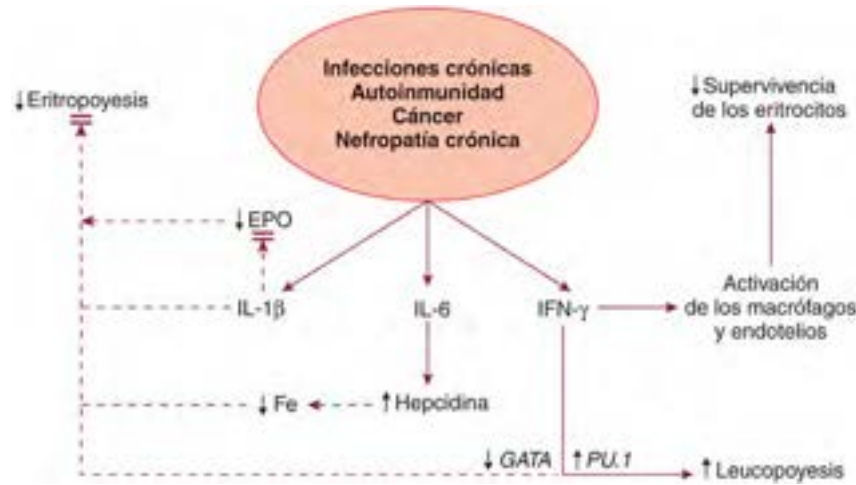


FIGURA 150-3. Anemia de la inflamación: patogenia molecular. Representación esquemática del mecanismo que explica la anemia en las enfermedades crónicas o anemia de la inflamación. Se muestran las principales citocinas proinflamatorias elaboradas y sus efectos sobre la eritropoyetina (EPO), la eritropoyesis y la hepcidina. El acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos, que se muestra a la derecha, es prevalente en las formas agudas. GATA1 es el principal activador de la transcripción de los genes eritroides; PU.1 es el activador de los genes mieloides. Véanse detalles en el texto. Las líneas sólidas indican activación y las líneas de puntos reflejan inhibición.

y también falta por definir la cantidad total de hierro que puede administrarse de forma segura, sobre todo en pacientes con trastornos inflamatorios.

Existen recomendaciones para el tratamiento de las infrecuentes anemias microcíticas atípicas secundarias a trastornos genéticos del metabolismo del hierro y la síntesis del hemo.¹⁵

PREVENCIÓN

Se recomienda la prevención primaria para evitar la anemia por deficiencia de hierro en los grupos de pacientes con alta prevalencia de este cuadro (p. ej., gestantes y niños). Se recomienda administrar 60 y 30 mg de hierro elemental oral diarios o cada 2 días en adultos y niños, respectivamente. La profilaxis habitual con hierro oral se asocia a riesgo de agravar el paludismo en las regiones africanas endémicas, donde la administración de hierro a los niños afectados siempre se debe acompañar de tratamiento del paludismo.

Si las reservas de hierro están llenas, según refleja la normalización de la ferritina, y se elimina la causa de la deficiencia de hierro, no será precisa la profilaxis secundaria.

PRONÓSTICO

El tratamiento adecuado con hierro oral o intravenoso controla la deficiencia de hierro y la anemia secundaria a deficiencia de hierro, y un solo ciclo de tratamiento será suficiente para recuperar las concentraciones de hemoglobina y ferritina si la causa es reversible. La reparación de la deficiencia de hierro tras el tratamiento suele indicar que persiste la causa, algo que se debería investigar de forma intensa. Si no existe una causa corregible (p. ej., en los trastornos hemorrágicos, como la telangiectasia hemorrágica hereditaria), se recomienda un seguimiento regular mediante hemograma y ferritina sérica cada 3-6 meses.

Anemia de las enfermedades crónicas o anemia de la inflamación

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La anemia de la enfermedad crónica o anemia de la inflamación es una variante multifactorial de anemia que se asocia a una amplia gama de trastornos, que incluyen infecciones crónicas, enfermedades reumatológicas, nefropatía crónica (NC), enfermedad inflamatoria intestinal, cánceres hematológicos y sólidos, insuficiencia cardíaca crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.¹⁶ También explica parte de la anemia de los ancianos. La anemia de la inflamación es la segunda anemia más frecuente a nivel mundial y la primera entre los pacientes ingresados en el hospital. Las variantes agudas de la anemia de la inflamación se producen en las unidades de cuidados intensivos, secundarias a sepsis, quemaduras extensas o politraumatismos.

BIOPATOLOGÍA

La anemia de la inflamación se asocia a un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, regulación al alza de la hepcidina y desregulación de la homeostasis del hierro. Los mecanismos patogénicos son múltiples e incluyen la deficiencia relativa de eritropoyetina, la amortiguación de la respuesta eritropoyética, el secuestro del hierro por los macrófagos, la eritropoyesis con restricción de hierro y el acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos. Los distintos mecanismos juegan un papel variable en función del trastorno; por ejemplo, en la NC predomina la deficiencia de eritropoyetina,

y en las formas agudas predomina un acortamiento de la vida de los eritrocitos por una eritrofagocitosis excesiva e incontrolada. La anemia en los trastornos malignos hematológicos (linfoma y mieloma) y los tumores sólidos (cáncer de ovario y colon) resulta incluso más compleja; a menudo se encuentra en el cáncer inflamación asociada a sangrado o toxicidad medular inducida por quimioterapia, malnutrición o infecciones concomitantes. La anemia de la inflamación puede coexistir con una deficiencia absoluta de hierro por sangrado, como es frecuente en las enfermedades inflamatorias intestinales o el cáncer de colon.

La IL-6 y los lipopolisacáridos aumentan la expresión de hepcidina a través de la transmisión de señales del receptor de IL-6 y JAK/STAT3, lo que produce hipoferrremia y retención del hierro en los macrófagos. Además, la IL-1 puede aumentar la hepcidina tanto de forma directa como indirecta por estimulación de la IL-6. Existe una intercomunicación entre la vía inflamatoria de la IL-6 y BMP/SMAD para aumentar la expresión de hepcidina.¹⁷

El TNF- α y la IL-1 β producidas por los monocitos de la sangre periférica reducen la respuesta eritropoyética, mientras que el interferón γ (IFN- γ), secretado por los linfocitos T activados y las células citolíticas naturales (NK), derivan la eritropoyesis a leucopoyesis al suprimir el factor de transcripción eritroide esencial GATA1 y regular al alza el factor de transcripción mieloides-linfoide PU.1 en las células progenitoras comunes. Además, el IFN- γ aumenta la activación endotelial y de los macrófagos y, en consecuencia, el proceso de eritrofagocitosis (fig. 150-3). La mayor parte de los mecanismos son adaptativos; la leucocitosis es una defensa frente a los patógenos, y la hipoferrremia inducida por la hepcidina altera el crecimiento de los gérmenes extracelulares.¹⁸ Cuando no existe hepcidina, no se observa hipoferrremia, pero sigue apareciendo una anemia leve, lo que indica que la anemia de la inflamación solo depende parcialmente del hierro y la hepcidina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas se corresponden con las del trastorno de base. La anemia suele ser moderada (8-10 g/dl) y asintomática. Sin embargo, puede agravarse por la deficiencia de hierro asociada, sobre todo en la NC y la enfermedad inflamatoria intestinal. La anemia puede empeorar el pronóstico del trastorno de base.

La anemia suele ser normocítica y normocrómica. Una ferritina sérica alta como consecuencia de la inflamación y la retención de hierro por los macrófagos, asociada a un hierro y una capacidad de transporte de hierro total (o concentraciones de transferrina) bajos a normales, con una reducción de la saturación porcentual de transferrina, sugiere inflamación. El aumento de la proteína C reactiva asociado a una elevación de las concentraciones de ferritina sugiere inflamación. El receptor soluble de la transferrina (sTfR), aumentado en la deficiencia de hierro o cuando se expande la eritropoyesis, puede ayudar a distinguir la anemia de la inflamación y la asociada a deficiencia de hierro. En general, el sTfR se encuentra aumentado en la deficiencia de hierro asociada o no a inflamación. El índice sTfR/log de ferritina se considera el mejor indicador para distinguir la anemia de la inflamación (cociente aproximado: 1) de la deficiencia de hierro en la anemia o la inflamación (cociente superior a 2) (tabla 150-4). En la práctica, el diagnóstico de la deficiencia de hierro en los trastornos inflamatorios se basa en un punto de corte arbitrario de ferritina (< 100 μ g/l) o saturación porcentual de la transferrina (< 20%) cuando la ferritina supera 100 μ g/l (habitualmente entre 100 y 300). Esto ha sido apoyado por las recomendaciones de expertos y sociedades científicas, y confirmado en la práctica por la respuesta a la administración terapéutica de hierro, sobre todo en la NC y la insuficiencia cardíaca.

TABLA 150-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ANEMIAS MICROCÍTICAS HIPOCRÓMICAS EN FUNCIÓN DE LOS DATOS ANALÍTICOS

TIPO DE ANEMIA	HIERRO SÉRICO	TIBC	SATURACIÓN DE TRANSFERRINA (%)	FERRITINA SÉRICA (µg/l)	sTfr	ÍNDICE sTfr/FERRITINA
Deficiencia de hierro	Reducido	Aumentado	Reducida (< 16)	Reducida (< 15)	Aumentado	Aumentado (> 2)
Anemia de la inflamación (AI)	Reducido	Reducido o normal	Reducida (< 30)	Aumentada (> 200)	Normal	Reducido (< 1)
Deficiencia de hierro y AI	Reducido	Reducido	Reducida (< 20)	Reducida o normal (< 100)	Normal o aumentado	Aumentado (> 2)
Anemia sideroblástica	Aumentado	Normal	Aumentada (> 45)	Aumentada (> 200)	Normal o aumentado	NA

sTfr, receptor soluble de la transferrina; TIBC, capacidad total de unión al hierro.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la enfermedad de base, si es posible, debería corregir o mejorar la anemia. En los demás casos se debería tratar la anemia sintomática. Pueden emplearse hierro y agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) en casos seleccionados. La máxima experiencia sobre su uso deriva del tratamiento de los pacientes con NC.

Los ensayos clínicos sobre este proceso demostraron que la administración de hierro intravenoso, asociado o no a AEE, es mejor que la de hierro oral para corregir la anemia. Además, los datos sugieren que el uso de hierro intravenoso puede reducir la dosis necesaria de AEE o retrasar su necesidad. En la enfermedad inflamatoria intestinal se debería optar por el hierro intravenoso cuando exista un brote de la enfermedad, porque el hierro oral se tolera peor y puede incluso agravar las lesiones mucosas.¹⁹

Las indicaciones de los AEE fuera de la NC son limitadas. Se emplean en pacientes seleccionados con síndromes mielodisplásicos y en pacientes oncológicos tratados con quimioterapia. Las recomendaciones son emplear la mínima dosis de AEE que permita evitar las transfusiones de sangre. Se debería valorar la adición de hierro cuando los AEE solos sean ineficaces para mantener una saturación de transferrina del 20% o superior y una ferritina sérica de 100 µg/l o superior. En esta deficiencia de hierro funcional, el hierro intravenoso es más eficaz que el oral. No se recomiendan los AEE en los pacientes oncológicos fuera de la quimioterapia por el aumento del riesgo de complicaciones trombóticas y por un temor más teórico que real a los efectos adversos sobre la progresión de la enfermedad y el pronóstico.

No existen recomendaciones específicas sobre cuándo iniciar los suplementos de hierro intravenoso o cuándo suspenderlos. La ferritina, que varía con la deficiencia de hierro, no puede emplearse como biomarcador para orientar el tratamiento.

Se debería corregir cualquier deficiencia concomitante de folato o vitamina B₁₂. Las transfusiones de sangre están indicadas solo para aliviar los síntomas relacionados con la anemia, pero se deberían evitar como tratamiento crónico por los riesgos asociados a ellas.

Se están desarrollando tratamientos experimentales que antagonizan la hepcidina (p. ej., quelantes, anticuerpos) o sus efectos sobre la ferroportina. Sin embargo, es poco probable que este tratamiento de forma aislada corrija una anemia de la inflamación multifactorial.

TABLA 150-5 CLASIFICACIÓN DE LA ANEMIA SIDEROBLÁSTICA*

TIPO	MECANISMO	GEN
ANEMIA SIDEROBLÁSTICA CONGÉNITA		
Anemia sideroblástica ligada a X	Defectos en la producción de hemo	ALAS2
Anemia sideroblástica/ataxia ligada a X	Defecto en la exportación del complejo azufre-hierro	ABCB7
Anemia sideroblástica recesiva	Defecto en la importación de glicina mitocondrial Defectos en la biogénesis del complejo azufre-hierro	SLC25A38 GLRX5
ANEMIA SIDEROBLÁSTICA ADQUIRIDA		
Clonal		
ARSA y ARSA-T	Alteraciones en el <i>splicing</i> de múltiples genes	SF3B1 [†]
Metabólico/farmacológico/tóxico		
Deficiencia de B ₆	Defectos en la síntesis del hemo	
Alcohol	Defectos en el metabolismo del hemo	
Isoniacida, cicloserina	Antagonismo de piridoxina	
Intoxicación por plomo [‡]	Defectos en la síntesis del hemo	
Deficiencia de cobre	¿?	

*Variantes sindrómicas no recogidas.

[†]Mutaciones somáticas.

[‡]Trabajadores con exposición al plomo.

ABCB7, exportador del casete de unión al ATP B7; ALAS2, δ-aminolevulinato sintasa 2; GLRX5, glutarredoxina 5; ARSA, anemia refractaria con sideroblastos en anillo; ARSA-T, ARSA con trombocitosis; SF3B1, subunidad 1 del factor de *splicing* 3; SLC25A38, transportador de solutos 25A38.

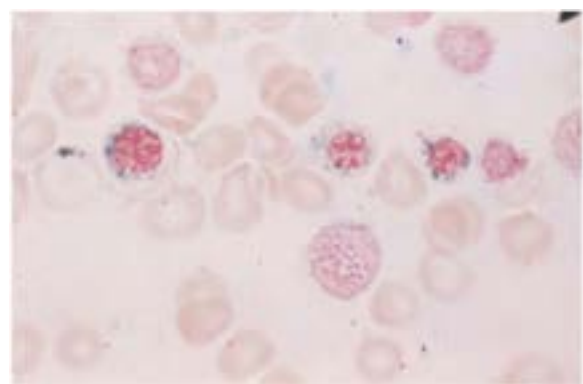


FIGURA 150-4. Sideroblastos en anillo. Tinción con azul de Prusia del hierro de la médula ósea que revela sideroblastos en anillo, que son eritroblastos con anillos perinucleares de mitocondrias cargadas de hierro.

La variante genética más frecuente (aproximadamente un 40%) de las anemias sideroblásticas ligadas a X se debe a mutaciones de sentido erróneo en el gen que codifica la enzima mitocondrial específica eritroide δ-aminolevulinato sintasa 2 (ALAS2), que cataliza el primer paso de la biosíntesis del hemo a partir de glicina y succinato. Los hombres afectados son heterocigotos y presentan concentraciones de hemoglobina variables. En consecuencia, pueden debutar en la infancia o durante la vida adulta. En este último caso, la microcitosis ayuda en el diagnóstico diferencial con las formas adquiridas. Las mujeres portadoras no suelen estar afectadas, y las pocas que debutan con anemia tienen

Anemias sideroblásticas

El término *anemia sideroblástica* se emplea para las anemias congénitas y adquiridas en las que una alteración en la utilización del hierro por los eritroblastos condiciona la eritropoyesis sea ineficaz y se produzcan grados variables de sobrecarga de hierro sistémico. Una característica de la anemia sideroblástica es la existencia de sideroblastos en anillo en la médula ósea, eritroblastos con gránulos gruesos azules en la tinción de Perls, que se relacionan con depósitos patológicos de hierro en las mitocondrias. La distribución perinuclear de los mismos explica el aspecto «en anillo» (fig. 150-4). La tabla 150-5 muestra una clasificación simplificada de la anemia sideroblástica.

Las variantes congénitas son trastornos mitocondriales hereditarios y pueden ser no sindrómicas o sindrómicas en función de que la mutación afecte también a tejidos no hematológicos. Las variantes no sindrómicas tienen mutaciones en proteínas o enzimas implicadas en la biogénesis del hemo o del complejo hierro-azufre; son hipocrómicas y microcíticas. Las variantes sindrómicas debidas a mutaciones de los componentes de la síntesis de proteínas mitocondriales o de la cadena respiratoria mitocondrial son extremadamente infrecuentes, muestran manifestaciones pleótropas, suelen ser normocíticas o macrocíticas y no se analizan en este capítulo. Las variantes adquiridas son los trastornos mielodisplásicos clonales (cap. 172) o mielodisplásicos-mieloproliferativos (cap. 157). Algunas variantes metabólicas no clonales poco frecuentes se deben al alcohol o a la exposición a drogas o toxinas. Habitualmente, las anemias sideroblásticas adquiridas que típicamente se asocian a mielodisplasia (cap. 172) presentan eritrocitos macrocíticos.

una inactivación parcial del cromosoma X en la estirpe hematopoyética y se suelen diagnosticar en la edad adulta.

Las mutaciones de *ALAS2* son heterogéneas, suelen ser de sentido erróneo y se acumulan cerca del dominio catalítico. El tipo de mutación puede tener importancia para el tratamiento; los pacientes con mutaciones cerca o dentro del sitio de unión del cofactor (5'-piridoxal fosfato) responden al tratamiento con piridoxina, mientras que las demás son refractarias a este tratamiento.

Las variantes recesivas (aproximadamente un 15%) se deben a mutaciones en el transportador de solutos 25A38 (*SLC25A38*) o, de forma excepcional, en el gen de la glutarredoxina 5 (*GLRX5*). *SLC25A38* codifica un transportador de aminoácidos mitocondrial que parece importar glicina, un sustrato esencial para la formación del ácido aminolevulínico. *GLRX5* participa en la biogénesis del complejo hierro-azufre. La anemia es grave y suele depender de las transfusiones desde la infancia.

Las lesiones patógenas presentes en todas las variantes son una menor utilización del hierro eritroide para la síntesis del hemo, depósitos de hierro mitocondriales, daño oxidativo y muerte celular. Esto determina una eritropoyesis ineficaz y una sobrecarga secundaria de hierro. Dada la regulación coordinada del hemo y la globina, un hemo bajo reduce la traducción de la globina, lo que explica la microcitosis y la hipocromía.

Todas las variantes hereditarias suelen tener más de un 15% de sideroblastos en anillo, en los que el depósito de hierro cubre más de un tercio del ribete nuclear. El VCM y la HCM están reducidos, y la RDW, aumentada. Las mujeres con formas ligadas a X y portadoras de mutaciones sin sentido pueden tener eritrocitos normocíticos o macrocíticos. El diagnóstico de las anemias sideroblásticas hereditarias necesita pruebas genéticas para identificar la mutación del gen correspondiente.

Dentro de las anemias sideroblásticas ligadas a X, unos pocos casos con anemia leve se asocian a ataxia cerebelosa no progresiva por mutaciones en el exportador del casete de unión al trifosfato de adenosina B7 (*ABCB7*), un gen que codifica un transportador mitocondrial posiblemente implicado en la exportación de los complejos hierro-azufre al citosol.

Las variantes adquiridas metabólicas (p. ej., alcoholismo, sobre todo asociado a deficiencias nutricionales, o derivadas de la exposición a fármacos tuberculostáticos, como isoniacida o cicloserina, o por una deficiencia de cobre, que aparece en pocos pacientes sometidos a nutrición parenteral o cirugía bariátrica) suelen ser normocíticas o macrocíticas. El mecanismo de acumulación de hierro mitocondrial puede derivar del bloqueo de la síntesis del hemo y/o el antagonismo de sulfato de piridoxal.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con mutaciones de *ALAS2* pueden responder a la piridoxina (vitamina B₆). Si se ignora la mutación, se debería realizar un tratamiento de prueba con vitamina B₆ (100-200 mg diarios durante 2-3 meses). Los pacientes que responden deberían seguir recibiendo dosis bajas de piridoxina durante toda la vida (10-50 mg/día). Los pacientes que no responden pueden necesitar transfusiones regulares de sangre. Los pacientes con mutaciones *SLC25A38* no responden a la piridoxina y dependen de las transfusiones desde la lactancia. Algunos se han curado con un trasplante de médula ósea alogénico (cap. 168). La leve anemia de los pacientes con anemia sideroblástica y ataxia no exige tratamiento.

Los pacientes con una eritropoyesis ineficaz y/o que se someten a transfusiones regulares de sangre tienen riesgo de sobrecarga de hierro. Se debería empezar el tratamiento con quelantes del hierro (en general, cuando las concentraciones de ferritina son > 1.000 µg/l) para evitar la toxicidad por esta sustancia. El deferasirox oral se ha convertido en el tratamiento de elección en los pacientes transfundidos. El uso de quelantes orales en pacientes no transfundidos no está dentro de las indicaciones. Se deberían emplear quelantes de hierro en los pacientes con sobrecarga de hierro, porque en unos pocos casos se corrige parcialmente la anemia al agotar el hierro.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136:1374-1383.
- A2. Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. PIVOTAL Investigators and Committees. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2019;380:447-458.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNITARIAS E INTRAVASCULARES

MARC MICHEL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las anemias hemolíticas son trastornos caracterizados por un acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos maduros en la sangre periférica donde la velocidad de destrucción de los mismos supera la capacidad de la eritropoyesis medular de mantener unas concentraciones normales de hemoglobina y hematocrito. Según la causa, la hemólisis y la destrucción acelerada de los eritrocitos pueden ocurrir en la vasculatura (hemólisis intravascular) y/o en el hígado o el bazo (hemólisis extravascular). La anemia hemolítica puede ser consecuencia de un defecto intrínseco (intracorpúscular) y con frecuencia de origen genético de la membrana de los eritrocitos o de alguno de sus elementos constituyentes (estructura de la hemoglobina o maquinaria enzimática). Otra opción es que la anemia hemolítica sea consecuencia de una alteración extrínseca (extracorpúscular) y típicamente adquirida que ataque la membrana del eritrocito (inmunitaria, infecciosa, tóxica) (tabla 151-1).

La anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI) es una enfermedad autoinmunitaria adquirida infrecuente en la cual los autoanticuerpos frente a antígenos autologos de la membrana de los eritrocitos determinan su destrucción acelerada.¹ El diagnóstico de AHAI se basa en un resultado positivo de la prueba de antiglobulina directa (PAD), llamada también prueba de Coombs, y en la ausencia de cualquier otra causa hereditaria o adquirida de hemólisis. En la AHAI, la hemólisis es principalmente extravascular, pero pueden existir algunos rasgos de hemólisis intravascular concomitante al comienzo. Además de la AHAI, pueden existir otras causas de anemia hemolítica de mecanismo inmunitario no mediada por autoanticuerpos, incluidas algunas anemias hemolíticas inducidas por fármacos o reacciones hemolíticas tras una transfusión por presencia de aloanticuerpos o por otros mecanismos más complejos (cap. 180). La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal de la sangre infrecuente, adquirida, pero potencialmente mortal, y que tiene manifestaciones variadas, en la que los eritrocitos son anormalmente vulnerables a la activación del complemento. La consiguiente hemólisis intravascular crónica es la característica de la variante hemolítica clásica de la enfermedad, en la que la liberación de hemoglobina libre explica muchas de sus manifestaciones clínicas.

TABLA 151-1 PRINCIPALES CAUSAS DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS

INTRACORPUSCULAR	EXTRACORPUSCULAR
TRASTORNOS DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO Hereditarios <ul style="list-style-type: none"> Esfereocitosis hereditaria Eliptocitosis hereditaria Estomatocitosis hereditaria Adquiridos <ul style="list-style-type: none"> Hemoglobinuria paroxística nocturna HEMOGLOBINOPATÍAS Defectos cualitativos de la hemoglobina <ul style="list-style-type: none"> Drepanocitosis Hemoglobinas inestables Defectos cuantitativos de la hemoglobina <ul style="list-style-type: none"> β-talasemia α-talasemia ALTERACIONES DE LAS ENZIMAS DE LOS ERITROCITOS <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia de G6PD Deficiencia de piruvato cinasa Otras: deficiencia de pirimidina 5' nucleotidasa 	INMUNITARIAS <ul style="list-style-type: none"> AH autoinmunitaria Aloinmunización Reacción hemolítica a la transfusión tardía AH inducida por fármacos MECÁNICA <ul style="list-style-type: none"> Púrpura trombocitopénica trombótica Síndrome urémico hemolítico típico o atípico Otras microangiopatías Síndrome HELLP Disfunción de válvula cardíaca protésica (hemólisis asociada a válvula) Acantocitosis INFECCIOSA <ul style="list-style-type: none"> Paludismo Babesiosis, <i>Clostridium perfringens</i>, bacterias grampositivas TÓXICA <ul style="list-style-type: none"> Exógenas: quemaduras térmicas; cobre industrial; intoxicación por plomo; picadura de arañas; mordedura de serpientes; ingesta de setas Endógenas: enfermedad de Wilson (sobrecarga de cobre) Por fármacos

G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; AH, anemia hemolítica; HELLP, hemólisis, aumento de enzimas hepáticas, plaquetopenia.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA

EPIDEMIOLOGÍA

La AHAI puede afectar a niños (sobre todo menores de 5 años) y adultos, y se estima que su incidencia anual global (no ajustada por edad) es de 1-3 por cada 100.000 habitantes. En los niños se suelen afectar más los hombres, pero en los adultos, la relación mujer/hombre es 1,5-2. La mayor parte de los adultos afectados superan los 40 años de edad, y la incidencia máxima se produce en la séptima década. Esta distribución de edad puede guardar relación con el aumento de la frecuencia de trastornos linfoproliferativos malignos en ancianos, que condiciona un aumento relacionado con la edad de las AHAI secundarias a linfomas. La mayor parte de los casos de AHAI son esporádicos, pero, en ocasiones, se asocian a una inmunodeficiencia primaria hereditaria de base, sobre todo en niños. La AHAI suele aparecer como una citopenia inmunitaria aislada, pero en ocasiones se asocia de forma concomitante o secuencial a una trombocitopenia inmunitaria (TPI) y/o a una neutropenia autoinmunitaria en presencia de un síndrome de Evans. Entre las AHAI, las denominadas AHAI calientes (wAHAI; v. «Diagnóstico» y «Clasificación de la AHAI») representan un 70-80% de todos los casos y casi un 90% en los niños. La hemoglobinuria paroxística por frío (HPF) es un subtipo muy poco frecuente de AHAI que afecta de forma casi exclusiva a niños. Esta entidad contrasta con la enfermedad por crioaglutininas (ECA), que es casi exclusiva de adultos por encima de los 50 años. La AHAI puede ser primaria (o idiopática) o asociarse a una enfermedad o trastorno de base (AHAI secundaria).

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la AHAI es un proceso complejo en múltiples pasos, en el que participan no solo los autoanticuerpos, sino también diversos efectores del sistema inmunitario, incluido el sistema del complemento y los macrófagos, junto con los linfocitos B y T. Aunque los mecanismos que provocan la hemólisis se han aclarado en parte (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos y citotoxicidad dependiente del complemento como mecanismos principales), los mecanismos que determinan la pérdida de la autotolerancia distan mucho de ser comprendidos y se han extrapolado principalmente a partir de modelos murinos.

Los autoanticuerpos frente a los eritrocitos de tipo inmunoglobulina G (IgG) median la destrucción de los eritrocitos fuera de la sangre circulante (hemólisis extravascular). Por el contrario, cuando los componentes líticos del sistema del complemento intervienen en el proceso, la destrucción de los eritrocitos suele ocurrir de forma directa en la circulación (hemólisis intravascular) y/o el hígado.

En la wAHAI, el autoanticuerpo frente a los eritrocitos es principalmente del isotipo IgG₁, que puede unirse al receptor Fcγ de los macrófagos y, por eso, la hemólisis extravascular sucede principalmente en el sistema retículoendotelial del bazo. Los autoantígenos de las membranas de los eritrocitos antagonizados por los autoanticuerpos son, por orden de frecuencia decreciente: 1) péptidos del sistema Rhesus (en un tercio de los casos aproximadamente); 2) proteína de la banda 3, y 3) glucoforina A, una glucoproteína de la membrana de los eritrocitos. En otros casos, los anticuerpos son específicos frente a antígenos del sistema de los grupos sanguíneos Kell o Duffy, y de forma muy infrecuente frente a los antígenos ABO. En menos de un 10% de los casos de wAHAI no se encuentra ninguna especificidad. A diferencia de lo que sucede en la wAHAI, las crioaglutininas son autoanticuerpos IgM que reaccionan a temperaturas frías con polisacáridos de la superficie de los eritrocitos, principalmente con los antígenos i e I, y con menos frecuencia con la glucoproteína Pr y los polisacáridos sialilados.² Las crioaglutininas asociadas a la infección por *Mycoplasma pneumoniae* tienen una especificidad anti-I, mientras que las vinculadas con la mononucleosis infecciosa son específicas anti-i. En la ECA, las crioaglutininas son casi siempre anticuerpos IgM monoclonales anti-I con una cadena pesada VH4-34, una forma de cadena pesada de la superficie que se liga al antígeno que facilita la unión a los polisacáridos.

DIAGNÓSTICO

Síntomas clínicos

Los síntomas clínicos de la AHAI son los propios de la anemia (p. ej., cansancio inusual, disnea de esfuerzo, taquicardia) y/o los que derivan de una hemólisis activa (ictericia asociada o no a orina oscura, sobre todo cuando existe hemólisis intravascular). En los pacientes con crioaglutininas de alta afinidad, la exposición al frío puede precipitar también episodios de acrocianosis por aglutinación masiva de los eritrocitos en los capilares de las manos, de los pies e incluso de la punta de la nariz y las orejas. Puede aparecer una esplenomegalia leve sobre todo en la wAHAI, mientras que la esplenomegalia es infrecuente en la ECA, salvo que se asocie a un linfoma B de base.

Pruebas de laboratorio generales

Las características habituales de la anemia hemolítica incluyen el incremento de las concentraciones de bilirrubina indirecta y lactato deshidrogenasa (LDH) séricas, con reducción de la haptoglobina, aunque son inespecíficas. Los signos analíticos de la destrucción intravascular de los eritrocitos (hemoglobinemia, hemoglobinuria y hemosiderinuria) son infrecuentes en la AHAI. Cuando se reconoce la anemia hemolítica, el diagnóstico de AHAI suele resultar relativamente sencillo y se basa en la identificación de los autoanticuerpos frente a los eritrocitos mediante la PAD (prueba de Coombs), y

posteriormente se deben descartar otras causas de anemia hemolítica. Es esencial realizar un estudio detallado de un frotis de sangre periférica, recordando que se puede observar un aumento del número de esferocitos (sobre todo, microsferocitos) aproximadamente en un 30-40% de los casos de AHAI (cap. 148).

Prueba de antiglobulina directa (Coombs)

La PAD que detecta los eritrocitos revestidos por anticuerpos es clave para el diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmunitaria.³ La prueba de antiglobulina indirecta (Coombs) evalúa la presencia de anticuerpos incompletos en el suero del paciente. El reactivo de antiglobulina convencional contiene anticuerpos para determinar la presencia de las cuatro clases de IgG y los componentes del complemento (habitualmente C3 y C4).

Una PAD positiva debe interpretarse con precaución cuando no existan otros rasgos de AHAI. No son raros los falsos positivos de la misma. La incidencia descrita de pruebas de antiglobulina positivas en los donantes de sangre normales y las poblaciones generales de pacientes hospitalizados es muy variable, desde 1 de cada 100 a 1 de cada 15.000. Las diferencias en la técnica empleada para realizar esta prueba explican esta variabilidad. La principal causa de falsos positivos de la PAD es una adhesión inespecífica con baja avided del IgG sérico a los eritrocitos. Los falsos negativos de la PAD en la verdadera AHAI son infrecuentes (aproximadamente un 5% de todas las AHAI) y suelen deberse a autoanticuerpos de baja afinidad que se diluyen de forma espontánea de la superficie de los eritrocitos *in vitro*, a los anticuerpos IgA o a una cantidad de anticuerpos que revisten los eritrocitos por debajo del límite de detección de la prueba de antiglobulinas. El diagnóstico de AHAI negativa en la PAD se puede plantear solo tras descartar otras posibles causas de anemia hemolítica hereditaria y adquirida.

Clasificación de la AHAI: anemia hemolítica autoinmunitaria fría y caliente

Tras establecer el diagnóstico de AHAI, resulta esencial clasificar el tipo de AHAI del que se trata.¹ En función del patrón de la PAD y la temperatura óptima en la que el autoanticuerpo reacciona con los eritrocitos humanos, la AHAI (fría y caliente) se subdivide en cuatro principales subtipos: 1) wAHAI; 2) AHAI fría (cAHAI; que incluye la enfermedad por crioaglutininas); 3) AHAI de tipo mixto, y 4) la excepcional HPF. La inmensa mayoría de los autoanticuerpos que reaccionan en frío se llaman «crioaglutininas», mientras que las hemolisinas frías son mucho menos frecuentes. Un pequeño porcentaje (aproximadamente un 5%) de los pacientes pueden presentar autoanticuerpos que reaccionan en frío y en caliente, lo que indica una AHAI mixta. Es muy importante diferenciar la cAHAI y la wAHAI, porque los mecanismos de la lesión de los eritrocitos, la principal localización de la hemólisis y el abordaje terapéutico son distintos. La tabla 151-2 resume los principales rasgos de los distintos tipos de AHAI.

En la wAHAI, que supone un 70-80% de todos los casos de AHAI en adultos, el patrón de la PAD puede ser exclusivamente positivo para IgG o serlo para IgG y C₃. Los autoanticuerpos son principalmente del isotipo IgG₁ y se ligan y reaccionan de forma óptima con los eritrocitos a una temperatura de 37 °C (intervalo, 35-40 °C). En la wAHAI, la hemólisis es principalmente extravascular y se produce principalmente en el bazo. Por otro lado, en la AHAI por autoanticuerpos fríos, que representa un 15-20% de las AHAI, el patrón habitual de la PAD es negativo para IgG y positivo para C₃, y se detectan crioaglutininas circulantes en el suero en un título significativo (es decir, > 1/64). Los anticuerpos fríos son casi exclusivamente del isotipo IgM, que pueden activar la vía clásica del complemento, pero raras veces se encuentran fijados sobre la membrana de los eritrocitos *in vitro*, porque se diluyen con rapidez *ex vivo* antes de poder realizar la determinación. Los anticuerpos fríos reaccionan típicamente con los eritrocitos a temperaturas inferiores a 30 °C (óptimo 4 °C) y determinan grados variables de hemólisis extravascular, más en el hígado que en el bazo. En algunos casos poco frecuentes de AHAI (aproximadamente un 5-10%), denominados AHAI de tipo mixto, los autoanticuerpos (principalmente del isotipo IgM) pueden reaccionar con los eritrocitos en una amplia gama de temperatura (amplitud térmica de 4-37 °C). Por último, la HPF es un subtipo muy infrecuente de AHAI que afecta de forma casi exclusiva a niños. Se debe a una hemolisina IgG que reacciona con los eritrocitos autólogos a una temperatura baja (2-10 °C) y que se puede detectar exclusivamente mediante la prueba de Donath-Landsteiner, que solo se encuentra disponible en unos pocos laboratorios. Además de estos cuatro subtipos definidos de AHAI, las anemias hemolíticas inducidas por fármacos se deben considerar una entidad diferente (v. más adelante). Además de distinguir entre wAHAI y cAHAI, las AHAI se clasifican en primaria (o idiopática) o secundaria, en función de la presencia o ausencia de una enfermedad o trastorno de base que potencie la desregulación inmunitaria. Como media, un 50-60% de las wAHAI son secundarias (v. trastornos asociados en tabla 151-3) y, por eso, en el momento del diagnóstico se deben solicitar unas pruebas mínimas en todos los casos para determinar una posible enfermedad o trastorno de base (tabla 151-4). Es importante recordar que una wAHAI en apariencia primaria puede anteceder en muchos años al diagnóstico de un linfoma no hodgkiniano, y por eso se debe seguir a los pacientes con una wAHAI después de la remisión.

En lo que respecta a las AHAI por autoanticuerpos fríos, en niños y adultos jóvenes estas suelen ser secundarias a una infección bacteriana (infección por *M. pneumoniae*) o viral (virus de Epstein-Barr o citomegalovirus), mientras que en los adultos que superan los 50 años, aunque es infrecuente, la ECA es con diferencia la causa principal

TABLA 151-2 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS DISTINTAS AHAI

TIPO DE AHAI	EPIDEMIOLOGÍA/TIPO DE HEMÓLISIS	FRECUENCIA DE AHAI SECUNDARIA	ISOTIPO DE AUTOANTICUERPOS	TEMPERATURA ÓPTIMA	PATRÓN DE LA PAD ELUIDO	ESPECIFICIDAD DE LOS AUTOANTICUERPOS (ANTÍGENOS DIANA)
AHAI caliente	~70-80% de todas las AHAI Adultos > niños (edad media 3 años), sobre todo hemólisis EV, inicio subagudo (en raras ocasiones abrupto con hemólisis IV asociada)	~50% de los casos (v. tabla 151-3)	IgG >> IgA, IgM	37 °C	IgG ± C _{3d}	IgG Antígenos del sistema Rh, banda 3, glucoforina A
Síndromes por crioglobulinas	~20-30% de todas las AHAI en adultos Edad > 50 años Hemólisis EV ± IV	Principalmente, gammapatía monoclonal IgM κ secundaria en el 90% de los casos ± rasgos de un trastorno linfoproliferativo clonal B definido	IgM >>> IgA o IgG Título de crioglobulinas > 1/500	4 °C	C ₃	Negativo Antígeno I > i >> Pr
AHAI fría transitoria	Niños, adultos jóvenes Hemólisis IV	Infecciones (<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , virus de Epstein-Barr, etc.)	IgM policlonal Título de crioglobulinas ≥ 1/64	4 °C	C ₃	Negativo Antígenos I > i
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Niños (raro), excepcional en adultos Hemólisis IV aguda	Infecciones (<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , virus)	IgG (hemolisina de Donath-Landsteiner)	> 30 °C	C ₃	Negativo Antígenos P + c (hemolisinas bifásicas)
AHAI mixta	Adultos Principalmente hemólisis EV	Principalmente linfoma B	IgG, IgM ± AF ~ 1/500	Amplio rango (4-37 °C)	IgG ± C ₃	IgG Polirreactividad

AHAI, anemia hemolítica autoinmunitaria; PAD, prueba de antiglobulina directa; EV, extravascular; Ig, inmunoglobulina G; IV, intravascular.

TABLA 151-3 PRINCIPALES TRASTORNOS O CUADROS ASOCIADOS A LA ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA CALIENTE

Trastornos hematológicos y síndromes linfoproliferativos:

- Leucemia linfática crónica*, leucemia linfoblástica aguda†, leucemia LGG
- Linfoma B*, linfoma de Hodgkin
- Linfoma T angioinmunoblástico
- Enfermedad de Castleman
- Mielodisplasias, mielofibrosis

Tumores sólidos: timoma/quiste dermoide ovárico/carcinoma

Enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias

- Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido
- Artritis reumatoide
- Colitis ulcerosa, anemia perniciosa/tiroditis
- Miastenia grave
- Hepatitis autoinmunitaria, hepatitis de células gigantes*
- Sarcoidosis
- Fascitis eosinofílica

Infecciones:

- Virus: virus de Epstein-Barr*, hepatitis C, citomegalovirus
- Bacterias: tuberculosis/brucelosis/sífilis/babesiosis

Fármacos

Inmunodeficiencias primarias

- Inmunodeficiencia variable común
- Síndrome hiper-IgM⁺, SLPA[†]
- Deficiencia de CTLA-4[†] o LRBA[†]
- Síndrome IPEX[†], síndrome APECED[†]

Otros

- Embarazo
- Tras un trasplante de médula ósea alogénico o un trasplante hepático o de intestino delgado*
- Enfermedad de Rosai-Dorfman

*Enfermedades que también pueden asociarse a anemia hemolítica autoinmunitaria fría.

†Casi exclusiva de la infancia.

SLPA, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario; APECED, poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmunitaria; CTLA-4, proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos; IgM, inmunoglobulina M; IPEX, síndrome de desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado a X; LGLG, linfocitos granulares grandes; LRBA, proteína de anclaje que responde a los lipopolisacáridos y parecida a beige.

de la cAHAI. Aunque durante mucho tiempo la ECA se ha considerado una variante primaria (es decir, idiopática) de AHAI, actualmente se reconoce que un 90% de los casos se asocian a una gammapatía monoclonal IgM u otros rasgos de trastorno linfoproliferativo clonal B. Por tanto, la ECA se debería considerar más un auténtico trastorno linfoproliferativo caracterizado por la expansión clonal de los linfocitos B, con algunos rasgos ligeramente distintos de los encontrados en la macroglobulinemia de Waldens-

TABLA 151-4 PRUEBAS RECOMENDADAS EN LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNITARIAS CALIENTES

1. Anticuerpos antinucleares (± anticuerpos anti-ADN si ANA positivo)
2. Anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico*
3. Electroforesis de proteínas séricas e inmunolectroforesis
4. Inmunofenotipado de los linfocitos periféricos (citometría de flujo)
5. TC torácica, abdominal y pélvica (si no existe un LES evidente de SAF)
6. Biopsia medular: recomendada en pacientes con hipogammaglobulinemia y/o gammapatía monoclonal y/o linfadenopatías patológicas en la TC

*Sobre todo si hay antecedentes de trombosis venosa y/o arterial previa o de abortos de repetición en mujeres y de forma sistemática antes de una esplenectomía.

ANA, anticuerpos antinucleares; LES, lupus eritematoso sistémico; SAF, síndrome antifosfolípido; TC, tomografía computarizada.

tröm (cap. 178) o el linfoma linfoplasmocítico en la médula ósea (cap. 176). La anemia hemolítica no suele ser muy grave en los pacientes con ECA, y clásicamente se agrava por la exposición al frío o las infecciones.

ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNITARIA INDUCIDA POR FÁRMACOS

Existen varios mecanismos mediante los que un fármaco puede inducir una anemia hemolítica, y las verdaderas AHAI por fármacos son infrecuentes. Muchos fármacos o metabolitos de fármacos pueden inducir anticuerpos frente a ellos. Los fármacos que forman enlaces covalentes con las proteínas de las membranas de los eritrocitos pueden unir los anticuerpos frente a los fármacos con la superficie del eritrocito, y esto determina un resultado positivo de la PAD y, en algunos casos, inicia una destrucción mediada por anticuerpos de los eritrocitos. Otros fármacos, como las cefalosporinas, pueden ligarse a las membranas de los eritrocitos y captar IgG de forma inespecífica del plasma. En estos casos no se encuentran anticuerpos frente al fármaco. El diagnóstico de anemia hemolítica de mecanismo inmunitario inducida por fármaco se debería plantear cuando los pacientes que toman un fármaco sospechoso desarrollan una hemólisis aguda mediada por complemento, solo presentan componentes del complemento detectables en la superficie de los eritrocitos o su suero reacciona con los eritrocitos en presencia del fármaco sospechoso. Algunos fármacos pueden inducir autoanticuerpos verdaderos frente a los eritrocitos. La fludarabina, un análogo del nucleósido purina empleado como tratamiento de la leucemia linfática crónica, y los anticuerpos monoclonales frente al factor de necrosis tumoral α (infiximab y adalimumab), los linfocitos T (alemzumab), la integrina α4 (natalizumab) y el receptor de interleucina 2 (daclizumab) también tienen esta propiedad, cuya causa se ignora. Es importante recordar que no existe ninguna forma de distinguir de forma definitiva la AHAI inducida por fármacos de la AHAI primaria. Recientemente se han descrito varios casos de citopenias inmunitarias, incluida la wAHAI, inducidos por los inhibidores del punto de control inmunitario (anticuerpos anti-CTLA-4; anticuerpos monoclonales frente a PD1 y PDL1), empleados en el tratamiento del cáncer.⁵

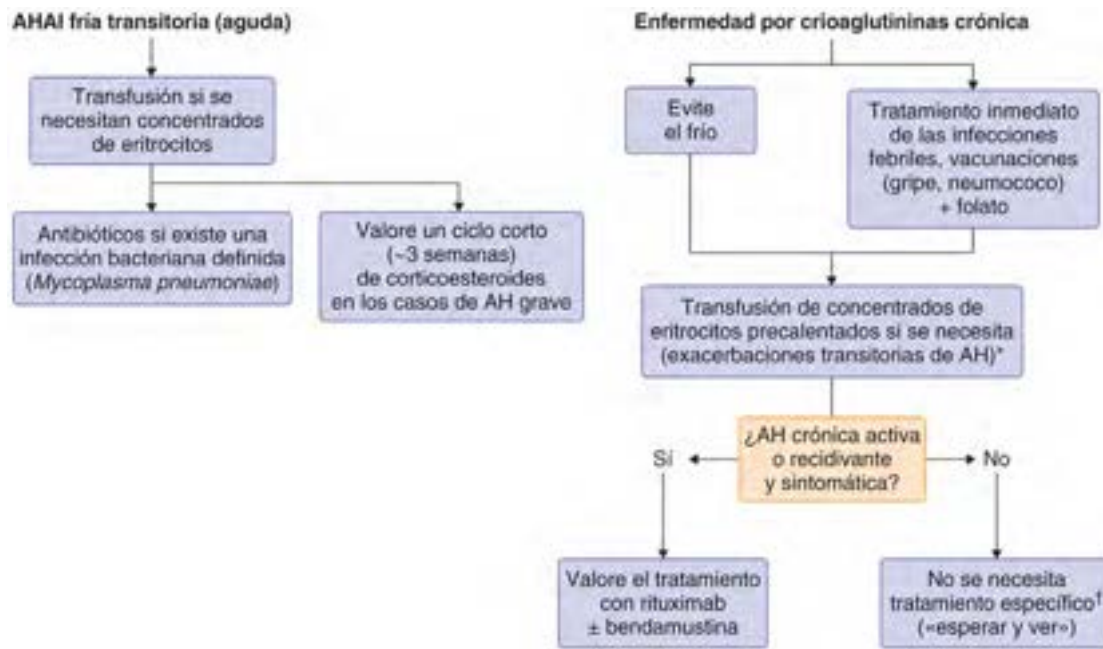


FIGURA 151-1. Algoritmo propuesto para el tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunitarias (AHAI) frías. *Se puede plantear el uso transitorio de los fármacos estimuladores de la eritropoyetina fuera de indicación, †salvo que el trastorno linfoproliferativo clonal B de base exija un tratamiento específico. AH, anemia hemolítica.

TRATAMIENTO

Tto

Durante mucho tiempo, el tratamiento de la AHAI ha sido empírico, basado en estudios retrospectivos no controlados. Sin embargo, en esta última década, la existencia de mejores datos ha aportado más evidencias para mejorar el tratamiento.^{6,7}

Cuidados de soporte y transfusiones

Independientemente del tipo de AHAI, los suplementos de ácido fólico (5-10 mg/día) están indicados en los pacientes con una AHAI activa y aumento de la eritropoyesis para prevenir su agotamiento, que se podría malinterpretar como un fracaso del tratamiento. Las transfusiones de eritrocitos están indicadas también en pacientes con síntomas discapacitantes de anemia y/o trastorno cardiovascular importante de base (p. ej., enfermedad arterial coronaria o insuficiencia cardíaca). Aunque los pacientes más jóvenes pueden tolerar una concentración de hemoglobina estable de tan solo 6 g/dl, en general se recomienda mantener una concentración de hemoglobina de al menos 8 g/dl en los pacientes con comorbilidades graves. Es importante que el médico responsable del tratamiento comprenda que no se debe negar la transfusión de sangre a ningún paciente con una AHAI sintomática por una «incompatibilidad de grupo». Se debería informar al banco de sangre sobre el estado del paciente. De hecho, el resultado positivo en la PAD casi siempre interfiere en las pruebas de compatibilidad, de forma que el papel del banco de sangre es suministrar concentrados de eritrocitos que sean lo menos incompatibles en relación con la especificidad de los autoanticuerpos de los pacientes. Es esencial una estrecha comunicación y colaboración entre el clínico y el especialista en medicina transfusional para reducir los riesgos asociados a la transfusión en los pacientes con una AHAI. Como los eritrocitos transfundidos pueden destruirse por los autoanticuerpos de los pacientes, se debe evitar la transfusión rápida de grandes volúmenes de eritrocitos, porque puede tener graves consecuencias. El riesgo aumenta si el paciente tiene aloanticuerpos inducidos por transfusiones previas del embarazo. Por eso no se deberían administrar unidades de concentrados de eritrocitos a una velocidad superior a 1 ml/kg/h. En ocasiones se realiza un intercambio de plasma en pacientes con una AHAI con riesgo de muerte, pero no existen evidencias publicadas que apoyen su eficacia o seguridad.

Aunque no está apoyado por datos basados en la evidencia fuertes, en la cAHAI y la ECA se recomienda transfundir concentrados de eritrocitos precalentados, que no se debe posponer (fig. 151-1). Además del cuidado de soporte, está justificado usar antibióticos en los casos de neumonía por *M. pneumoniae*. En ocasiones se puede plantear un ciclo corto de corticoesteroides en los casos de cAHAI grave secundarios a una infección viral (virus de

Tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunitarias por frío transitorias (agudas)

En los casos de cAHAI transitoria inducida por una infección, el comienzo suele ser abrupto y el grado de anemia puede ser profundo, en ocasiones con riesgo de muerte, lo que obliga a la transfusión de concentrados de eritrocitos precalentados, que no se debe posponer (fig. 151-1). Además del cuidado de soporte, está justificado usar antibióticos en los casos de neumonía por *M. pneumoniae*. En ocasiones se puede plantear un ciclo corto de corticoesteroides en los casos de cAHAI grave secundarios a una infección viral (virus de

Epstein-Barr) para reducir la duración de la anemia, pero esta práctica no está consensuada ni se basa en la evidencia.

Tratamiento de la enfermedad crónica por crioglobulinas

El tratamiento de la ECA ha sido durante mucho tiempo solo de soporte y sintomático (v. fig. 151-1). Evitar la exposición al frío sigue siendo la clave del tratamiento de la ECA, sobre todo para evitar los síntomas circulatorios inducidos por el frío, pero esta medida a menudo no resulta suficiente para evitar los episodios de hemólisis. En los casos de infección y otras reacciones de fase aguda, se produce un aumento de las concentraciones de C3 y C4, porque aumenta su producción, lo que agrava la citotoxicidad dependiente del complemento frente a los eritrocitos autólogos y aumenta la hemólisis. En consecuencia, se recomienda el tratamiento inmediato de las infecciones y otras enfermedades, además de la prevención de la infección por gripe y/o neumococo mediante vacunación, en los pacientes con una ECA. En caso de agravarse la hemólisis y anemia grave, se debe valorar la transfusión de concentrados de eritrocitos precalentados, porque los pacientes con una ECA suelen ser ancianos con comorbilidades importantes. Aunque la ECA se suele considerar un trastorno linfoproliferativo relativamente indolente y lentamente progresivo de pronóstico relativamente bueno, en algunos pacientes con episodios repetidos de hemólisis activa se puede producir una dependencia de las transfusiones.

En los pacientes con una ECA activa o hemólisis fría que necesitan tratamiento, se ha demostrado una escasa eficacia de una serie de monoterapias y, por eso, se deberían evitar, porque todas se asocian a una importante toxicidad. Entre ellas destacan los corticoesteroides, los alquilantes, el interferón α , la ciclofosfamida, el clorambucilo y la cladribina. Dado que la hemólisis ocurre principalmente en el hígado, se debería evitar la esplenectomía en los pacientes con una ECA. En los pacientes dependientes de las transfusiones con un recuento de reticulocitos normal o solo ligeramente elevado, puede ser útil un uso transitorio de un fármaco que estimule la eritropoyesis fuera de indicación como estrategia para ahorrar transfusiones. El intercambio de plasma puede tener utilidad temporal en los casos de hemólisis grave y/o como preparación para cirugías que necesiten exposición al frío, como la de corazón-pulmón. En los pacientes con episodios activos o recidivantes de anemia hemolítica por frío sintomática, se puede administrar rituximab, solo o combinado con fludarabina,⁸ o incluso mejor todavía con bendamustina.⁹ La figura 151-1 propone un algoritmo de tratamiento de la enfermedad por crioglobulinas crónica. Por último, como la actividad hemolítica de las crioglobulinas depende del complemento, la eficacia de los inhibidores del complemento, como TNT001 (anti-C1s) o eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado frente a C5 autorizado para la HPN, se ha valorado para la ECA en estudios preliminares, y se ha demostrado cierta eficacia prometedora.

Tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunitaria calientes primarias

Tratamiento de primera línea: corticoesteroides

Las wAHAI primarias suelen tener una evolución crónica y, salvo unos pocos pacientes con una hemólisis compensada leve con una concentración de hemo-

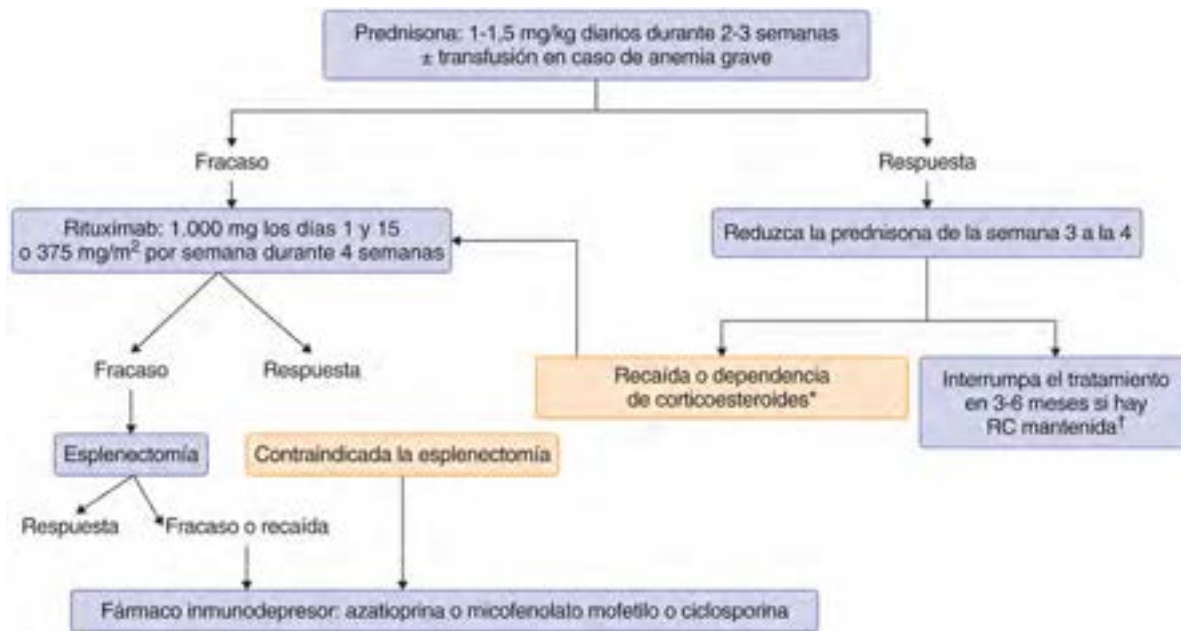


FIGURA 151-2. Algoritmo propuesto para el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmunitaria reactiva caliente primaria en adultos. *Necesidad de mantener prednisona diaria en dosis superiores a 10 mg para mantener al menos una remisión parcial (es decir, concentración de hemoglobina ≥ 10 g/dl con incrementos al menos de 2 g en relación con el valor basal). †Remisión completa (RC), concentración de hemoglobina > 12 g/dl sin hemólisis.

globina normal o casi normal, el tratamiento suele ser necesario (fig. 151-2).⁷ A diferencia de lo que sucede en la ECA, los corticoesteroides son la clave del tratamiento de la wAHAI y deben emplearse como opción de primera línea. Las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) tienen escasa eficacia en la wAHAI y se deberían valorar (en dosis de 2 g/kg en 2 días) como posible tratamiento de rescate para los casos de AHAI grave dependientes de transfusiones que no responden a corticoesteroides. El régimen de corticoesteroides se suele basar en prednisona o prednisolona orales con una dosis diaria inicial de 1-2 mg/kg. En analogía con otras enfermedades autoinmunitarias, se puede valorar el uso de metilprednisolona intravenosa en dosis de 250-1.000 mg/día durante 1-3 días en los casos de anemia grave, aunque ningún ensayo clínico ha demostrado una mayor eficacia. La dosis inicial de prednisona oral se suele mantener durante 3-4 semanas y luego se va reduciendo de forma progresiva si se consigue al menos una respuesta parcial. No existe consenso sobre la duración total del tratamiento, pero, como la probabilidad de recaída temprana es alta cuando se suspende el tratamiento de forma prematura, se deberían mantener los corticoesteroides al menos 3 meses tras conseguir una respuesta completa (que se define como una normalización de la hemoglobina sin evidencia de hemólisis activa). Salvo en los niños, no se recomienda usar prednisona en días alternos antes de suspender el tratamiento. Los corticoesteroides pueden tardar entre unos días y 2 semanas en ser eficaces, de forma que al principio de la AHAI pueden ser necesarias transfusiones de sangre, sobre todo en casos de anemia grave en niños pequeños o ancianos para mantener una concentración de hemoglobina «segura». Tras 2-3 semanas de tratamiento con corticoesteroides, se observa una respuesta clínicamente significativa en un 80-85% de los casos. Salvo los escasos pacientes que tienen una refractariedad real a los corticoesteroides, el principal problema que tienen que afrontar los clínicos en el tratamiento de los pacientes con una wAHAI es que aproximadamente un 50-60% de ellos son dependientes de los corticoesteroides para suprimir la hemólisis. Por tanto, se producirán brotes de wAHAI semanas después de suspender los corticoesteroides e incluso durante el tratamiento cuando la dosis diaria de prednisona se reduce por debajo de un umbral, que suele oscilar entre 10 y 15 mg diarios, una dosis que se asocia a varios efectos adversos a largo plazo. En general, se puede considerar que solo un tercio de los pacientes están en remisión completa sin tratamiento al año de comenzar la enfermedad.

Tratamiento de segunda línea

Rituximab

La eficacia del rituximab, el anticuerpo monoclonal quimérico frente al antígeno CD20 de los linfocitos B, fue probada inicialmente en la wAHAI refractaria de niños, con tasas de respuesta que llegaron al 100% en algunos estudios. En adultos, se demostró también una eficacia significativa de este compuesto en la wAHAI primaria en dos ensayos controlados aleatorizados, con una frecuencia de respuesta global del 75% al año.⁸ La dosis habitual es de 375 mg/m² en infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas, pero pueden emplearse otras pautas de tratamiento, como dosis fijas de 1.000 mg cada 15 días, como se usa en la artritis reumatoide. La seguridad suele ser buena, aunque pueden encontrarse en raras ocasiones casos de neutropenia de aparición tardía e infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Un estudio de cohortes retrospectivo ha demostrado también la eficacia y la seguridad relativa del rituximab en las citopenias inmunitarias asociadas al lupus eritematoso sis-

témico.⁸ En conjunto, los datos publicados apoyan con claridad, siempre que sea posible, el uso de rituximab (fuera de indicación) como tratamiento de segunda línea precoz y antes de la esplenectomía en pacientes con una wAHAI que tengan poca o nula respuesta a los corticoesteroides y ancianos con comorbilidades, como diabetes, que tengan alto riesgo de desarrollar efectos secundarios por los corticoesteroides. Cuando se administra rituximab antes de la esplenectomía, se debería vacunar al paciente frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* de tipo B y/o *Neisseria meningitidis* siempre que sea posible 2 semanas antes de administrar el fármaco, porque puede ser necesaria la esplenectomía posteriormente (v. recomendaciones específicas en cap. 159).

Esplenectomía

La esplenectomía ha sido durante mucho tiempo la opción de segunda línea preferida como tratamiento de la wAHAI primaria. La frecuencia de respuestas mantenidas tras la esplenectomía es aproximadamente del 60-70%, pero todavía no se dispone de factores predictores claros de respuesta. El riesgo perioperatorio de la esplenectomía laparoscópica es bajo y aceptable con una mortalidad inferior al 1%. Las complicaciones más temidas, incluso tras una laparoscopia, siguen siendo la posible sepsis fulminante, poco frecuente, pero impredecible, y las potenciales complicaciones tromboembólicas postoperatorias, sobre todo en las venas esplánicas. Por eso se recomienda administrar heparina de bajo peso molecular perioperatoria en los pacientes con una wAHAI sometidos a esplenectomía y, sobre todo, en los que tengan anticuerpos antifosfolípidicos positivos. Se discute cuándo es mejor realizar la esplenectomía, porque actualmente se dispone de alternativas como el rituximab, al menos en algunos países. En los niños menores de 5-7 años se debería evitar o retrasar la intervención lo máximo posible, mientras que en adultos se debe plantear en las primeras fases de la enfermedad cuando no haya respuesta a los corticoesteroides (o se necesiten dosis altas inaceptables para mantener una remisión al menos parcial) y al rituximab.

Danazol

En los pacientes que dependen de los corticoesteroides, puede ser útil administrar danazol, un análogo atenuado de los andrógenos, en dosis de 400-800 mg/día como estrategia para ahorrar corticoesteroides en adultos que necesitan más de 15 mg de prednisona diaria para mantener la remisión. Sin embargo, como tiene efectos secundarios androgénicos frecuentes, su uso está limitado en las mujeres y su posible toxicidad hepática también dificulta el uso a largo plazo en hombres.

Otras líneas terapéuticas

Inmunodepresores y citotóxicos

En los pacientes con una wAHAI que no hayan respondido a la esplenectomía y el rituximab, el tratamiento se basa principalmente en la experiencia y en los datos publicados de tipo principalmente retrospectivo, en contraste con los ensayos prospectivos controlados de comparación. Se han publicado series de casos cortas que indican la eficacia de la azatioprina, la ciclofosfamida y, en menor grado, la ciclosporina y el micofenolato mofetilo. La selección del fármaco depende de la relación eficacia/seguridad individualizada para cada caso. Estos fármacos deberían reservarse para pacientes que no hayan respondido al rituximab y la esplenectomía o que no sean candidatos adecuados para la esplenectomía.

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

DEFINICIÓN

La HPN es un trastorno hematológico clonal infrecuente con riesgo de muerte, que tiene manifestaciones variopintas y se debe a una mutación somática adquirida del gen de fosfatidilinositol glucano (*PIG-A*).⁹ En las células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales, la mutación de *PIG-A* condiciona una deficiencia de los anclajes glucosilfosfatidilinositol (GPI) y las proteínas ancladas al GPI, incluidas las proteínas reguladoras del complemento CD55 y CD59, que normalmente se expresan en la superficie de los eritrocitos. Por ese motivo, los eritrocitos de la HPN son muy vulnerables a la activación del complemento en su superficie (sobre todo si existe fiebre, acidosis o hipoxia) y a la formación del complejo de ataque de membrana (MAC) (cap. 44).¹⁰ La consiguiente hemólisis intravascular crónica es la característica de la variante hemolítica clásica de esta enfermedad, y la liberación de hemoglobina libre contribuye a la mayor parte de las manifestaciones clínicas del trastorno (disfagia, dolor abdominal de repetición, disfunción eréctil).

EPIDEMIOLOGÍA

La HPN puede aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente entre los 10 y los 50 años. La edad media en el momento del diagnóstico es 34 años (mediana 40 años), y la relación mujer/hombre se aproxima a 1. La supervivencia mediana tras el diagnóstico es de unos 20 años. Se trata de un trastorno infrecuente con una prevalencia estimada en la población de 1 de cada 10⁵-10⁶. No existen diferencias por sexos, y los antecedentes familiares de HPN son muy infrecuentes.

BIOPATOLOGÍA

La HPN se debe a una mutación somática que produce un defecto de la membrana del eritrocito. La enfermedad comienza en una única célula progenitora hematopoyética cuando el gen *PIG-A* del brazo corto del cromosoma X activo adquiere una mutación. El gen *PIG-A* codifica *PIG-A*, una enzima esencial para la síntesis del GPI. La localización de *PIG-A* en el cromosoma X permite que una sola mutación del gen afecte a la síntesis del GPI. Este lípido forma normalmente un enlace peptídico con el extremo C terminal de los aminoácidos de numerosas proteínas, anclándolas a la membrana del eritrocito. Los estudios de genética molecular indican que el clon de la HPN regula al alza los genes que hacen que el clon de la HPN sea resistente a la apoptosis y el ataque inmunitario. La mutación de la célula progenitora hematopoyética afecta a *PIG-A* en las células hematológicas de todas las estirpes. Se han identificado casi 150 mutaciones distintas de *PIG-A*. La mayor parte de ellas inactivan *PIG-A* y determinan la pérdida total de GPI en los descendientes de la célula progenitora portadora. Los eritrocitos con una pérdida completa de GPI se llaman *eritrocitos HPN III*, y los que tienen una deficiencia parcial se llaman *eritrocitos HPN II*. La coexistencia de eritrocitos HPN II y III en el mismo paciente indica que existen dos clones mutantes. Un pequeño número de células progenitoras hematopoyéticas en las personas normales portan la mutación *PIG-A*; no tienen ventaja proliferativa y persisten en pequeña cantidad. En la sangre normal, la frecuencia de células con deficiencia de *PIG-A* es aproximadamente 1 de cada 50.000 eritrocitos. A diferencia de lo que sucede en los pacientes con HPN, las células deficientes de los sujetos normales se originan en células hematopoyéticas afectadas. La existencia de células con deficiencia de *PIG-A* en personas normales sugiere que la HPN no solo se basa en una mutación de *PIG-A*, sino que se necesita un segundo paso, quizá una mutación, que posibilita la expansión del clon mutado.

Consecuencias funcionales de la deficiencia de GPI

El inhibidor de la membrana de la hemólisis reactiva (CD59 o protectina) y CD55, un inhibidor de la C3 convertasa, son dos de las muchas proteínas que las GPI anclan en condiciones normales a los eritrocitos. Impiden la polimerización de C9, que es el paso final en el ensamblaje del MAC que comienza con la degradación de C5 a C5b. Las deficiencias de CD59 y CD55 permiten un ensamblaje ilimitado del MAC sobre la superficie del eritrocito, de forma que se inicia una hemólisis intravascular. Diversos factores inespecíficos, como la reducción del pH de la sangre, pueden activar el complemento. La hemoglobinuria matutina que sucede en algunos casos de HPN posiblemente es consecuencia de una sutil acidificación de la sangre durante el sueño.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la situación clásica, algunos pacientes con HPN se levantan por la mañana y tienen una micción oscura. Los paroxismos típicos de hemoglobinuria suceden sobre una base de hemólisis intravascular crónica de baja intensidad, que produce una hemosiderinuria constante en la HPN. Aproximadamente un tercio de los casos evolucionan a una anemia aplásica (cap. 156).¹¹ La transformación a una leucemia mielóide aguda es infrecuente. Otros rasgos clínicos son dolor abdominal, disfagia y disfunción eréctil. La posible base de estos síntomas es la limpieza por parte de la hemoglobina plasmática libre del óxido nítrico endógeno, un regulador del tono vasomotor y del músculo liso. Aproximadamente en un tercio de los casos se produce trombosis venosa en sitios poco frecuentes y se puede producir trombosis de las venas esplánicas intraabdominales, con afectación de las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o las venas portales, o con menos frecuencia las venas cerebrales. La esplenomegalia es infrecuente; la hepatomegalia y la ascitis sugieren complicaciones por trombosis de las venas intraabdominales. La hemosiderinuria es consecuencia de la hemólisis intravascular crónica. Son frecuentes los signos

sutiles o francos de lesión medular (leucopenia y trombocitopenia). La magnitud de la destrucción de los eritrocitos en la HPN depende del número de eritrocitos con HPN en la sangre, la concentración de GPI en la membrana de los eritrocitos (las células HPN III no tienen GPI) y la activación en superficie del complemento. La anemia se suele agravar por la deficiencia de hierro causada por la pérdida crónica urinaria de hierro en forma de hemosiderinuria. Una anemia hemolítica negativa en la PAD asociada a deficiencia de hierro debe hacer sospechar una HPN.¹² La base de la tendencia a desarrollar una trombosis venosa no está clara. Se ha vinculado con la hipercoagulabilidad causada por la liberación de materiales protrombóticos en las membranas de los eritrocitos y las plaquetas (también anormales en la HPN) y la alteración de la fibrinólisis. El atrapamiento del óxido nítrico por la hemoglobina plasmática libre puede causar también lesiones en las células endoteliales y determinar la agregación plaquetaria.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HPN se debe sospechar en una anemia hemolítica intravascular adquirida negativa para la Coombs y se puede establecer mediante la demostración en citometría de flujo de una deficiencia de CD59 en los eritrocitos.^{13,14} Otro reactivo útil en citometría de flujo es la aerolisina, una proteína bacteriana que se une al anclaje de GPI. Los datos sugieren que la variante aerolisina fluorescente (FLAER) es el reactivo más fiable y mejor para el estudio de los antígenos relacionados con GPI en los leucocitos y útil para diagnosticar la HPN.¹⁵

El tamaño del clon de la HPN se suele correlacionar con el grado de hemólisis intravascular.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la HPN clásica ha sido durante mucho tiempo solo de soporte con transfusiones regulares y anticoagulación en los casos con trombosis. El eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado frente a C5, reduce los signos de hemólisis intravascular, las exigencias de transfusiones y la incidencia de trombosis en la HPN.■ En la HPN se suele administrar una dosis de 600 mg semanales durante 4 semanas, seguidas 1 semana después de una dosis de 900 mg y luego dosis de 900 mg cada 15 días. El bloqueo del complemento no siempre es completo. Antes de ser tratados con eculizumab, todos los pacientes deberían ser vacunados contra los meningococos A, B y C, y en muchos países se recomienda también una profilaxis prolongada con penicilina oral. Más allá de la anemia hemolítica dependiente de transfusiones, la aparición de trombosis por la enfermedad es un indicador importante para el eculizumab en los pacientes con una HPN combinada con la anticoagulación. El ravulizumab, que es un nuevo inhibidor del complemento que se liga también a C5, tiene una semivida terminal mucho más prolongada que el eculizumab y se puede administrar cada 8 semanas en lugar de cada 2.■

REACCIONES HEMOLÍTICAS POR TRANSFUSIONES

La causa de las reacciones hemolíticas por transfusiones (cap. 167) es una lisis intravascular de los eritrocitos del donante por anticuerpos (aloanticuerpos o isoanticuerpos) del receptor, que se unen a uno o más de los antígenos de los grupos sanguíneos en las células transfundidas. Los isoanticuerpos del receptor pueden ser anticuerpos anti-A o anti-B naturales o pueden ser inducidos por transfusiones o embarazos previos. Independientemente de que sean IgM o IgG, los isoanticuerpos activan el ensamblaje de los componentes líticos del complemento en la superficie de los eritrocitos del donante. La rápida formación de una gran cantidad de fragmentos de C3a y C5a produce hipotensión y broncoespasmo. La insuficiencia renal es una consecuencia de la hipotensión prolongada y grave; la principal lesión renal es la isquemia cortical renal secundaria a la derivación de la sangre lejos de los riñones. La propia hemoglobina no es nefrotóxica. Los signos y los síntomas de una reacción hemolítica por transfusión son inespecíficos e incluyen fiebre, lumbalgia, urticaria, disnea, hipotensión y evidencia de coagulación intravascular diseminada. Estos signos inespecíficos aparecen y empeoran durante la administración de la transfusión. Se deben adoptar medidas inmediatas para detener la transfusión, remitir la sangre transfundida y una muestra de la sangre del paciente al banco de sangre, y solicitar la determinación de hemoglobina libre en el plasma y la orina. Se debe hidratar al paciente para prevenir la insuficiencia renal.

OTRAS CAUSAS DE HEMÓLISIS INTRAVASCULAR

Los trastornos en los que las alteraciones vasculares (p. ej., hemólisis por válvula), las toxinas (p. ej., las mordeduras de serpientes venenosas), las infecciones (p. ej., paludismo, babesiosis, sepsis por clostridios) o los fármacos causan lesiones en los eritrocitos, condicionan pérdida de fragmentos de la membrana y al final fragmentación de los mismos en partículas que liberan hemoglobina libre, deben formar parte del diagnóstico diferencial de la hemólisis intravascular (v. tabla 151-1). La mayor parte de estos trastornos son evidentes en la anamnesis y la exploración física, y el tratamiento se centra en la causa de base de la hemólisis.



Bibliografía de grado A

- A1. Berentsen S, Randen U, Vagan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood*. 2010;116:3180-3184.
- A2. Berentsen S, Randen U, Oksman M, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood*. 2017;130:537-554.
- A3. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2013;163:393-399.
- A4. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of Rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol*. 2017;92:23-27.
- A5. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, et al. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD010340.
- A6. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133:530-539.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

152

ANEMIAS HEMOLÍTICAS: DEFECTOS DE LA MEMBRANA Y METABÓLICOS DEL ERITROCITO

PATRICK G. GALLAGHER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El eritrocito maduro difiere de todas las demás células del organismo. Al carecer de núcleo, ADN, ARN y ribosomas, no puede sintetizar ARN, ADN ni proteínas. No se divide, no tiene mitocondrias, no puede realizar el ciclo de Krebs y carece de un sistema de transporte de electrones para la fosforilación oxidativa. Después de la enucleación, el reticulocito (precursor de los eritrocitos maduros) sale de la médula ósea y entra en la circulación equipado con una dotación completa de enzimas, transportadores, moléculas de señalización y todas las demás proteínas necesarias para desempeñar las funciones esenciales de los eritrocitos a lo largo de su vida.

La membrana de los eritrocitos solo representa alrededor del 1% de su peso total, aunque desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis normal de estas células a través de una serie de mecanismos, como la retención de los compuestos vitales y la eliminación de desechos metabólicos, la regulación del metabolismo de los eritrocitos y el

pH, así como la captación de hierro necesaria para la síntesis de hemoglobina (Hb) durante la eritropoyesis. La membrana mantiene un exterior resbaladizo para que los eritrocitos no se agreguen ni se adhieran a las células endoteliales. El esqueleto de la membrana, una red de proteínas situadas en la superficie interna del eritrocito, proporciona la resistencia y la flexibilidad necesarias para mantener la forma normal y la deformabilidad del eritrocito.

Las principales funciones del metabolismo de los eritrocitos maduros son el mantenimiento de un suministro adecuado de trifosfato de adenosina (ATP), la producción de sustancias reductoras que actúan como antioxidantes y el control de la afinidad por el oxígeno de la Hb mediante la producción de cantidades adecuadas de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Debido a que el eritrocito maduro ha perdido su capacidad para llevar a cabo la fosforilación oxidativa, su energía procede de la glucólisis anaeróbica mediante la vía de Embden-Meyerhof, por glucólisis oxidativa a través del cortocircuito de la hexosa monofosfato, y por medio de mecanismos de reciclado de nucleótidos.

MEMBRANA DEL ERITROCITO

La membrana de los eritrocitos está compuesta de una bicapa lipídica y un esqueleto situado bajo su membrana cortical (fig. 152-1), y proporciona la deformabilidad y la estabilidad necesarias para soportar sus viajes a través de la circulación. En un ciclo circulatorio a través del cuerpo, un eritrocito se somete a fuerzas de cizallamiento elevadas en el sistema arterial, a unos cambios considerables de tamaño y de forma en la microcirculación con diámetros capilares de tan solo 7,5 μm y a fluctuaciones marcadas de tonicidad, pH y P_{O_2} .¹

Lípidos de membrana

Los lípidos de la membrana eritrocítica se distribuyen de manera asimétrica a través de la membrana bicapa, lo que refleja un estado de equilibrio estacionario que implica un constante intercambio de fosfolípidos entre las dos hemicasas de la bicapa. Los glucolípidos y el colesterol se intercalan entre los fosfolípidos en la bicapa con sus ejes longitudinales perpendiculares al plano de la misma. Los glucolípidos, situados en la mitad externa de la bicapa con sus residuos de hidratos de carbono extendidos en la fase acuosa, presentan varios antígenos relevantes de los eritrocitos y desempeñan otras funciones significativas. Los fosfolípidos están organizados de forma asimétrica, con los fosfolípidos de colina, fosfatidilcolina y esfingomielina situados sobre todo en la mitad exterior de la bicapa, y los aminofosfolípidos (fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina [PS]) en la mitad interior de la misma. En estados patológicos, como la talasemia, la drepanocitosis y la diabetes, la pérdida de la asimetría de fosfolípidos con la externalización de la PS activa la coagulación de la sangre mediante la conversión de protrombina en trombina y facilita la unión de los macrófagos a los eritrocitos, marcándolos para su destrucción. Los eritrocitos maduros son incapaces de sintetizar ácidos grasos, fosfolípidos o colesterol *de novo* y dependen del intercambio de lípidos y la acilación de ácidos grasos como mecanismos de reparación y renovación de los fosfolípidos.

Proteínas de membrana

Las proteínas de membrana se clasifican como *integrales* (que penetran o cruzan la bicapa lipídica e interactúan con el núcleo lipídico hidrófobo) o *periféricas* (que interactúan con las proteínas integrales o con los lípidos en la superficie de la membrana, pero no penetran en el núcleo de la bicapa). Las proteínas integrales de membrana son las glucoforinas, las proteínas Rh, los antígenos Kell y Duffy y las proteínas de transporte, como la banda 3 (AE1, intercambiador de aniones 1, SLC4A1), Na^+/K^+ -ATPasa, Ca^{2+} -ATPasa y Mg^{2+} -

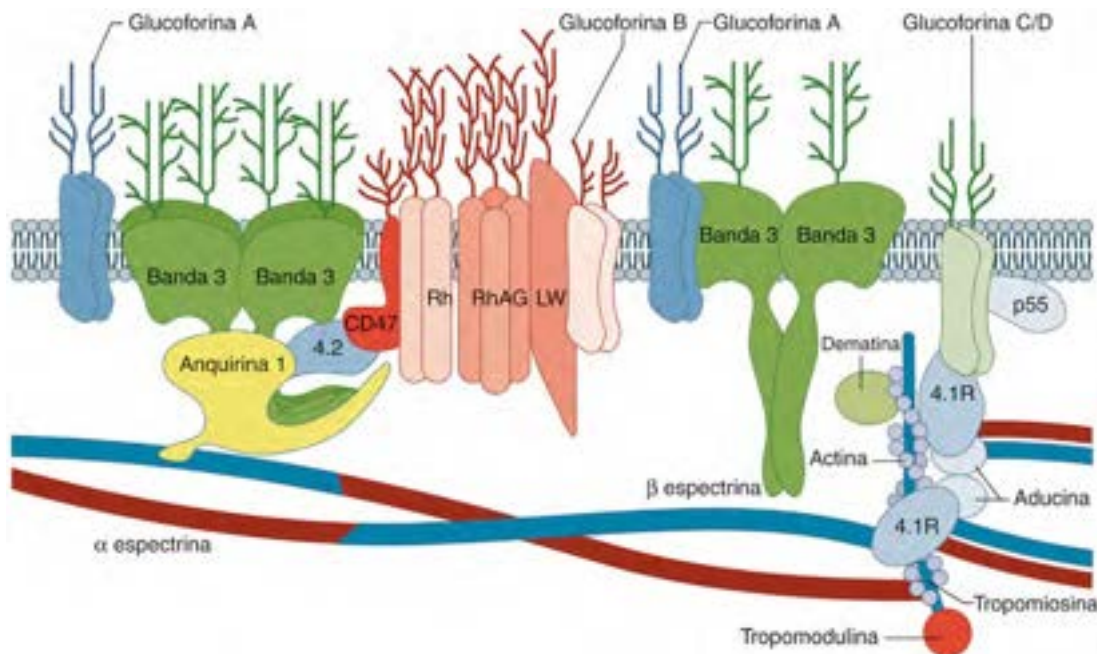


FIGURA 152-1. Membrana del eritrocito. Se muestra un modelo de las principales proteínas de la membrana del eritrocito: α - y β -espectrina, anquirina, banda 3 (intercambiador aniónico), 4.1 (proteína 4.1) y 4.2 (proteína 4.2), actina y glucoforina. (Tomado de Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008;372:1411-1426.)

ATPasa. Numerosos receptores y antígenos de membrana están presentes en las proteínas integrales de membrana. Las proteínas periféricas de membrana están en la cara citoplásmica e incluyen enzimas tales como la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa y las proteínas estructurales del esqueleto de la membrana basadas en espectrina-actina.

Proteínas integrales de membrana

La banda 3 es la principal proteína integral de los eritrocitos y tiene dos funciones principales: el transporte de iones y el mantenimiento de las interacciones proteína-proteína. La banda 3 media el intercambio cloro-bicarbonato y proporciona un sitio de unión para las enzimas glucolíticas, la Hb y las proteínas del esqueleto anquirina, proteína 4.1 y proteína 4.2. Una única cadena de *N*-glucano unida a una asparagina en el dominio que atraviesa la membrana de la banda 3 está compuesta de unidades *N*-acetil-D-lactosamina dispuestas en una forma lineal no ramificada en los eritrocitos fetales (antígeno i) y de un modo ramificado en las células adultas (antígeno I).

Las glucoforinas son la siguiente familia más abundante de las proteínas integrales de membrana. Proporcionan la mayor parte de la carga superficial negativa requerida por los eritrocitos para evitar que se adhieran entre sí y a la pared vascular. Participan en la señalización transmembrana y tienen receptores para *Plasmodium falciparum*, varios virus y bacterias, así como diversos antígenos de grupo sanguíneo.

Proteínas periféricas de membrana

La espectrina es el principal componente del esqueleto de la membrana. Consta de dos subunidades, α - y β -espectrina, que tienen relación estructural, pero son distintas desde el punto de vista funcional. La espectrina es muy flexible y adopta diversas conformaciones, una propiedad inusual que puede ser fundamental para la flexibilidad normal de la membrana. El esqueleto de la membrana basado en espectrina está unido a la membrana citoplásmica a través del complejo de unión actina-proteína 4.1, mediante interacciones espectrina-anquirina, y a través de la unión de un complejo multiproteico que contiene proteínas Rh, glucoproteínas asociadas a Rh, CD47, LW, glucoforina B y proteína 4.2 a la anquirina. La proteína 4.1 (una proteína necesaria para la estabilidad normal de la membrana) interactúa con la espectrina, la actina y otras proteínas de la membrana del eritrocito. La anquirina sirve como proteína de unión principal para la adhesión de alta afinidad de la espectrina a la membrana interna a través de interacciones con el dominio citoplásmico de la banda 3. La proteína 4.2 es una proteína periférica de membrana que ayuda a unir el esqueleto a la bicapa lipídica a través de interacciones con la anquirina y la banda 3.

Los trastornos de la membrana de los eritrocitos se deben a alteraciones de la cantidad o calidad (o ambas) de las proteínas individuales y de sus interacciones dinámicas. La alteración de las interacciones verticales entre proteínas de la membrana, es decir, la unión espectrina-anquirina-banda 3 o la interacción banda 3-proteína 4.2, causa un desacoplamiento entre el esqueleto y la membrana de la bicapa lipídica. Esto provoca inestabilidad de la membrana, con pérdida de lípidos y de algunas proteínas integrales de membrana, lo que causa una pérdida de superficie de la membrana y un fenotipo de esferocitosis. La alteración de las interacciones horizontales de las proteínas del esqueleto de la membrana, incluida la alteración de la autoasociación de la espectrina o las interacciones entre proteínas del complejo de unión, causa una inestabilidad de la membrana, altera su deformabilidad y sus propiedades mecánicas y origina un fenotipo de eliptocitosis.

Los trastornos de la membrana de los eritrocitos también son consecuencia de la alteración de la permeabilidad a los cationes o de la alteración de la hidratación de los eritrocitos (v. más adelante «Síndromes de estomatocitosis hereditaria»).

TRASTORNOS DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO

Las anemias hemolíticas debidas a defectos en la membrana de los eritrocitos constituyen un grupo destacado de anemias hereditarias. La esferocitosis hereditaria, la eliptocitosis hereditaria y la piropoiquilicosis hereditaria son los trastornos más comunes de este grupo.² Varios estudios clínicos detallados llevados a cabo hace años se han completado en la actualidad con estudios bioquímicos y genéticos, lo que ha proporcionado una mejor comprensión de la patogenia de estas enfermedades y de la biología normal de la membrana de los eritrocitos.

Esferocitosis hereditaria

DEFINICIÓN

La esferocitosis hereditaria es un grupo de trastornos caracterizados por la presencia de eritrocitos esféricos en el frotis de sangre periférica (fig. 152-2A). Este grupo de enfermedades se caracteriza por una heterogeneidad clínica, de laboratorio y genética.

EPIDEMIOLOGÍA

La esferocitosis hereditaria afecta a alrededor de 1/2.000-3.000 personas con antepasados del norte de Europa. Es una enfermedad que aparece en todo el mundo, pero es mucho más frecuente en personas de raza blanca que en aquellas con ascendencia africana.

BIOPATOLOGÍA

El defecto fundamental en la esferocitosis hereditaria es la pérdida de superficie de la membrana eritrocítica debido a defectos en las proteínas de dicha membrana, incluidas

la α -espectrina, la β -espectrina, la anquirina, la banda 3 y la proteína 4.2. Los defectos cualitativos o cuantitativos de una o más de estas proteínas de membrana causan inestabilidad de la membrana, la cual, a su vez, ocasiona una pérdida de dicha membrana. En alrededor del 66% de los pacientes con esferocitosis hereditaria, la herencia es autosómica dominante. En el resto de los pacientes, la herencia es no dominante por una mutación *de novo* o autosómica recesiva. Los casos con herencia autosómica recesiva se deben a defectos en la α -espectrina o en la proteína 4.2. Se han descrito casos raros de esferocitosis hereditaria homocigota, que han culminado en la muerte fetal o en una anemia hemolítica grave. En la mayoría de las ocasiones, las mutaciones de la esferocitosis hereditaria son «privadas», es decir, cada persona tiene una mutación única, lo que implica que la esferocitosis hereditaria carece de ventaja evolutiva selectiva.

El bazo desempeña un papel fundamental, aunque secundario, en la fisiopatología de la esferocitosis hereditaria. La destrucción esplénica de esferocitos poco deformables es la causa principal de la hemólisis que sufren los pacientes con esferocitosis hereditaria. Los eritrocitos anómalos quedan atrapados en la microcirculación del bazo y son ingeridos por los fagocitos. Además, el ambiente del bazo es hostil a los eritrocitos, con niveles bajos de pH, de glucosa y de concentración de ATP, así como con altas concentraciones de radicales libres tóxicos producidos por los fagocitos adyacentes, todo lo cual contribuye al daño de la membrana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de los síndromes de esferocitosis son muy variables.^{3,4} La tríada clásica de la esferocitosis hereditaria consiste en anemia, ictericia y esplenomegalia. En raras ocasiones, los pacientes pueden tener una anemia hemolítica grave que debuta en la vida intrauterina o poco después del nacimiento, y continúa hasta el primer año de vida. Estos pacientes pueden requerir múltiples transfusiones de sangre y, en algunos casos, una esplenectomía durante la infancia. Muchos pacientes con esferocitosis hereditaria no se detectan durante la infancia. En estos pacientes, el diagnóstico de esferocitosis hereditaria no se establece hasta que se evalúan con posterioridad por trastornos no relacionados o cuando se producen complicaciones relacionadas con la anemia o hemólisis crónica. Aunque la vida de un eritrocito en estos pacientes puede reducirse a tan solo 20-30 días, compensan de forma adecuada la hemólisis con un aumento de la eritropoyesis medular.

La hemólisis crónica da lugar a la formación de cálculos biliares de bilirrubinato (cap. 146), que es la complicación más frecuente en pacientes con esferocitosis hereditaria. Aunque los cálculos biliares se han observado en fases precoces de la infancia, la mayoría aparecen en adolescentes y adultos jóvenes. Se debería realizar una ecografía de rutina periódica para detectar los cálculos biliares, incluso en pacientes asintomáticos.

Otras complicaciones de la esferocitosis hereditaria son las crisis aplásicas, hemolíticas y megaloblásticas. Las crisis aplásicas se producen después de la supresión viral de la médula ósea y se presentan con anemia, ictericia, fiebre y vómitos. El agente etiológico más común en estos casos es el parvovirus B19 (cap. 347). Las crisis hemolíticas, por lo general asociadas con las enfermedades virales y que se producen antes de los 6 años de edad, suelen ser leves y cursan con ictericia, esplenomegalia y una disminución del hematocrito. Las crisis megaloblásticas se producen en pacientes con esferocitosis hereditaria que tienen mayores demandas de folato, como las pacientes embarazadas, los niños en edad de crecimiento o los pacientes que se recuperan de una crisis aplásica.

Entre las manifestaciones infrecuentes de la esferocitosis hereditaria hay que citar la ulceración cutánea, la gota, la dermatitis crónica de las piernas, la miocardiopatía, la disfunción de la médula espinal, los trastornos del movimiento y la eritropoyesis extramedular. En los pacientes con esferocitosis hereditaria grave no tratada puede observarse un retraso del crecimiento y signos atribuibles a la hematopoyesis extramedular, como deformidades de las manos y del cráneo.

DIAGNÓSTICO

La esferocitosis hereditaria puede debutar a cualquier edad, por lo general con anemia, hiperbilirrubinemia o anomalías en el frotis de sangre. Al evaluar a un paciente con sospecha de esferocitosis hereditaria, se debe prestar especial atención a los antecedentes familiares, con preguntas sobre la anemia, la ictericia, la coleditiasis y la esplenectomía. Las pruebas de laboratorio iniciales deben incluir un hemograma completo con un frotis de sangre periférica, recuento de reticulocitos, prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs) y bilirrubina sérica. Cuando el frotis de sangre periférica o los antecedentes familiares sugieren una esferocitosis hereditaria, se debe realizar el análisis mediante citometría de flujo de eritrocitos marcados con eosina-5-maleimida (unión a EMA) o una prueba de fragilidad osmótica incubada o (v. más adelante). En raras ocasiones, se requieren pruebas adicionales especializadas para confirmar el diagnóstico.

En general, las pruebas de laboratorio en la esferocitosis hereditaria ofrecen resultados heterogéneos. La morfología eritrocítica (cap. 148) es característica, pero no diagnóstica (v. fig. 152-2A). En los pacientes típicos de esferocitosis hereditaria, el frotis de sangre muestra esferocitos fácilmente identificables carentes de palidez central. Algunos pacientes presentan solo unos pocos esferocitos en el frotis de sangre periférica, mientras que otros tienen numerosos esferocitos pequeños y densos, con una morfología eritrocítica aberrante. Se han identificado hallazgos morfológicos específicos en pacientes con ciertos defectos de proteínas de membrana, tales como eritrocitos pinzados (banda 3) o acantocitos esferocíticos (β -espectrina). Al examinar un frotis en un caso de sospecha de esferocitosis, se debe realizar un frotis de alta calidad con los eritrocitos bien separados y algunas células con palidez central en el campo de exploración, porque los

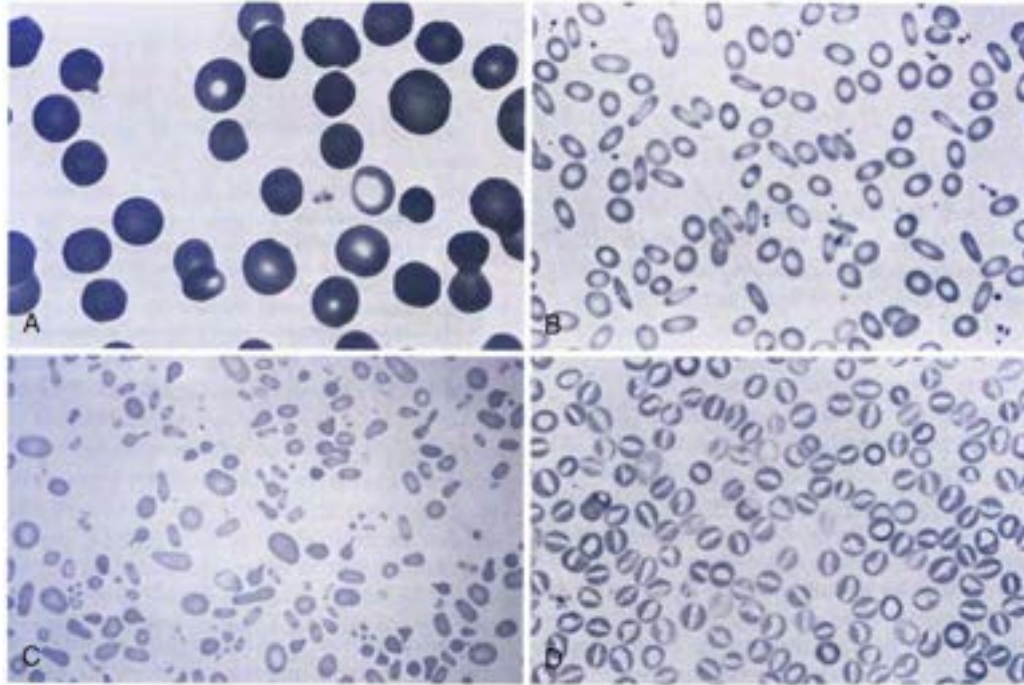


FIGURA 152-2. Frotis de sangre periférica en trastornos de la forma del eritrocito. **A.** Esferocitosis hereditaria. Se observan esferocitos característicos carentes de palidez central. **B.** Eliptocitosis hereditaria. Se observan eliptocitos lisos en forma de puro. **C.** Piroipoiquilocitosis hereditaria. Se observa una microcitosis pronunciada, fragmentación de los eritrocitos y eliptocitos. **D.** Estomatocitosis hereditaria.

TABLA 152-1 TRASTORNOS CON ESFEROCITOS EN EL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

Esferocitosis hereditaria
Anemia hemolítica autoinmunitaria
Lesiones térmicas
Anemias hemolíticas microangiopáticas y macroangiopáticas
Hepatopatía
Septicemia por clostridios
Reacciones transfusionales con hemólisis
Intoxicación con ciertos venenos de serpientes, arañas e himenópteros
Hipofosfatemia grave
Anemias con cuerpos de Heinz
Incompatibilidad ABO (en recién nacidos)

esferocitos son un artefacto común en los frotis de sangre periférica. Otros trastornos con esferocitos en el frotis de sangre periférica se muestran en la [tabla 152-1](#).

La concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) está aumentada (entre 34,5 y 38) debido a la deshidratación celular relativa. El volumen corpuscular medio (VCM) suele ser normal o ligeramente reducido. Muchos contadores de células proporcionan un histograma de CHCM que se considera lo suficientemente preciso para identificar a casi todos los pacientes con esferocitosis hereditaria.

En un eritrocito normal, un exceso de membrana en relación con el volumen celular confiere a la célula su forma discoide característica y le proporciona una superficie abundante. En los esferocitos, hay una disminución de su superficie en relación con el volumen celular, lo que motiva su forma anómala. Este cambio se refleja en la mayor fragilidad osmótica de estas células. La fragilidad osmótica se analiza mediante la adición de concentraciones cada vez más hipotónicas de suero salino a los eritrocitos. Los eritrocitos normales son capaces de aumentar su volumen hinchándose, pero los esferocitos, que ya tienen un volumen máximo para su superficie, estallan a concentraciones salinas mayores de lo normal. Alrededor del 25% de las personas con esferocitosis hereditaria tendrán una fragilidad osmótica normal en sus eritrocitos recién extraídos, con la curva de fragilidad osmótica próxima al número de esferocitos que se ven en el frotis de sangre periférica. Sin embargo, después de la incubación a 37 °C durante 24 h, los eritrocitos de la esferocitosis hereditaria pierden superficie de la membrana más fácilmente de lo normal debido a que sus membranas se han convertido en permeables e inestables. Por tanto, la incubación acentúa el defecto en los eritrocitos de la esferocitosis hereditaria y pone de manifiesto el defecto de fragilidad osmótica, por lo que la prueba de fragilidad osmótica incubada es la técnica estándar para el diagnóstico de esferocitosis hereditaria ([fig. 152-3, panel inferior](#)). Cuando el bazo está presente, una subpoblación de eritrocitos muy frágiles que han sido acondicionados por el bazo forma la cola de la curva de fragilidad osmótica. Esta cola

desaparece después de la esplenectomía. La prueba de fragilidad osmótica tiene una baja sensibilidad, de modo que hasta un 20% de los casos leves de esferocitosis hereditaria no se detectan después de la incubación. Es poco fiable en los pacientes que tienen un pequeño número de esferocitos y en los que han sido transfundidos recientemente. Es anómala en otras afecciones en las que existen esferocitos.

La unión a eosina-5-maleimida es una prueba basada en la citometría de flujo que se emplea en el diagnóstico de la esferocitosis hereditaria.^{5,6} La EMA es un colorante fluorescente que se liga a las proteínas de la banda 3 y las relacionadas con el Rh de la membrana del eritrocito. En la esferocitosis hereditaria, la fluorescencia media de los eritrocitos teñidos con EMA es menor comparada a la del control porque se reducen las proteínas de la banda 3 y otras relacionadas, que típicamente están reducidas a aproximadamente un 65% de las normales (v. [fig. 152-3, panel superior](#)). Aunque los defectos primarios de la proteína de la banda 3 solo aparecen aproximadamente en un 25% de los pacientes con esferocitosis hereditaria, también se observa una menor intensidad de la fluorescencia en las membranas de los eritrocitos de los pacientes con esferocitosis hereditaria con defectos de otras proteínas de membrana, como la anquirina y la espectrina. Se cree que este efecto es atribuible a la transmisión de los efectos a largo plazo de los defectos de las proteínas mutantes a través de la red de la membrana, y esto condiciona en último término la intensidad de unión de EMA a la banda 3. La unión a EMA muestra una buena sensibilidad y especificidad y es una técnica rápida y sencilla.

Se dispone de pruebas especializadas para el estudio de los casos difíciles o de aquellos en los que se desea obtener información adicional. Entre las pruebas útiles para estos fines se incluyen los estudios estructurales y funcionales de las proteínas de membrana de los eritrocitos, como la cuantificación de proteínas, la digestión triptica limitada de espectrina y el transporte de iones. La deformabilidad de la membrana puede analizarse con un ectacitómetro.

El diagnóstico genético de esferocitosis hereditaria se ha generalizado, y los costos a él asociados continúan disminuyendo. El papel preciso del diagnóstico molecular está evolucionando. Los paneles de secuenciación de nueva generación podrían convertirse en un abordaje rentable del diagnóstico molecular de la anemia hemolítica hereditaria, en especial cuando los antecedentes familiares no sean informativos o cuando las pruebas de laboratorio no identifiquen el proceso hemolítico causal.⁷ En casos difíciles, como aquellos en los que hay dependencia de las transfusiones, las pruebas genéticas pueden ser diagnósticas. Algunos expertos recomiendan pruebas genéticas para verificar el diagnóstico antes de la esplenectomía.

Otros hallazgos de laboratorio en la esferocitosis hereditaria son manifestaciones de la hemólisis activa. El aumento de la bilirrubina sérica, de la lactato deshidrogenasa y del urobilinógeno urinario y fecal, así como la disminución de haptoglobina sérica reflejan una mayor destrucción de eritrocitos.

Después de diagnosticar una esferocitosis hereditaria en un paciente, se debe evaluar a los familiares para detectar la presencia de la enfermedad. Esto puede tener gran relevancia epidemiológica, sobre todo en pacientes de edades extremas. El diagnóstico prenatal de esferocitosis hereditaria se ha establecido en algunos casos, pero pocas veces es necesario.

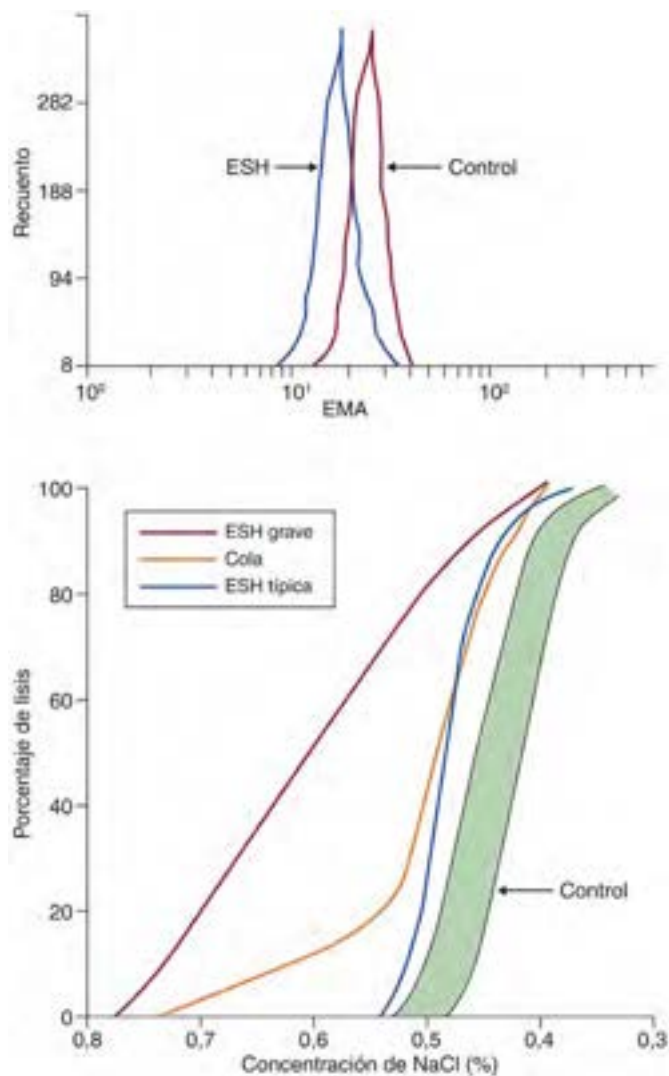


FIGURA 152-3. Pruebas para la esferocitosis hereditaria. *Panel superior.* Unión a eosina-5-maleimida (EMA). Histograma de la fluorescencia de los eritrocitos marcados con EMA de un control normal y de un paciente con esferocitosis hereditaria (ESH) típica. Se observa una menor fluorescencia en los eritrocitos de la ESH. *Panel inferior.* Curvas de fragilidad osmótica en la ESH. La *región sombreada* corresponde a valores normales. Se muestran los resultados representativos de la esferocitosis típica y grave. Es frecuente encontrar una cola, que representa los eritrocitos frágiles acondicionados por el bazo, en los pacientes con esferocitosis antes de la esplenectomía. (Tomado de Gallagher PG. Abnormalities of the erythrocyte membrane. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:1349-1352.)

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El secuestro y la destrucción en el bazo son los principales determinantes de la supervivencia de los eritrocitos en los pacientes con esferocitosis hereditaria. La esplenectomía cura o alivia la anemia en la mayoría de los pacientes, lo que reduce o elimina la necesidad de transfusiones. El riesgo de colestiasis también se reduce casi a los niveles de la población general. Después de la esplenectomía, los esferocitos permanecen en la sangre periférica, pero su vida media casi se normaliza.

En el pasado, la esplenectomía se realizaba de forma rutinaria en todos los pacientes con esferocitosis hereditaria. Sin embargo, el riesgo de infección grave tras la esplenectomía, la aparición de neumococos resistentes a penicilina y el creciente reconocimiento del mayor riesgo de la enfermedad cardiovascular (sobre todo trombosis, hipertensión pulmonar y riesgo aumentado de aterosclerosis) tras la esplenectomía, han motivado una reevaluación del papel de la esplenectomía en el tratamiento de la esferocitosis hereditaria (cap. 159). Además, con la creciente globalización, el bazo ha recobrado un papel significativo en la protección de las personas que viven o viajan a regiones geográficas con enfermedades parasitarias como el paludismo o la babesiosis. Si se plantea la esplenectomía, los profesionales sanitarios, el paciente y los familiares deben revisar y sopesar los beneficios de la esplenectomía frente a los riesgos inmediatos y a largo plazo del procedimiento. Teniendo en cuenta los riesgos y beneficios, un enfoque razonable consiste en esplenectomizar a todos los pacientes con esferocitosis grave y a todos los que presenten signos o síntomas significativos

de anemia, como retraso del crecimiento, alteraciones esqueléticas, úlceras en las piernas y tumoraciones de hematopoyesis extramedular. Otros candidatos para la esplenectomía son los pacientes de edad avanzada con esferocitosis hereditaria que presentan un compromiso vascular de los órganos vitales. Aún existe controversia sobre si los pacientes con esferocitosis hereditaria moderada y compensada deben ser sometidos a esplenectomía por una anemia asintomática.⁸

Cuando la esplenectomía está indicada, la intervención laparoscópica se ha convertido en el método de elección. Esta técnica causa menos molestias postoperatorias, una reanudación más rápida de la dieta y las actividades preoperatorias, una hospitalización más corta, menos costos y cicatrices más pequeñas. Incluso los bazos masivos se pueden extirpar por vía laparoscópica debido a que el bazo se coloca en una bolsa grande, se fragmenta durante la operación y se elimina a través de catéteres de aspiración. La esplenectomía parcial, que se recomendó en un principio para lactantes y niños pequeños con anemia grave asociada a los trastornos de la membrana eritrocítica como procedimiento paliativo de la hemólisis y la anemia, manteniendo una función inmunitaria residual del bazo, se está sugiriendo en la actualidad por parte de algunos autores para la mayoría de los pacientes con esferocitosis hereditaria.⁹ Las recomendaciones, que reflejan los cambios en las opiniones actuales sobre el tratamiento quirúrgico, incluyen: 1) preferencia por el abordaje laparoscópico; 2) realización de la esplenectomía después de los 6 años de edad en condiciones ideales; 3) ausencia de indicación de profilaxis ampliada de la trombosis tras la esplenectomía por una esferocitosis hereditaria, y 4) evitar la esplenectomía en los pacientes con algunas variantes de estomatocitosis hereditaria por el aumento del riesgo de tromboembolia venosa.

Antes de la esplenectomía (cap. 159), los pacientes deben vacunarse contra el neumococo, *Haemophilus influenzae* de tipo B y el meningococo. La atención postesplenectomía comprende el asesoramiento de los pacientes o los familiares sobre la solicitud de asistencia médica inmediata en caso de enfermedad febril, sobre la profilaxis si va a viajar a áreas endémicas de paludismo y sobre la importancia de la asistencia médica después de mordeduras de perros o gatos. El uso de antibiótico de rutina después de la esplenectomía para la prevención de la sepsis neumocócica es objeto de controversia, y se carece de datos favorables o contrarios a su prescripción. Numerosos profesionales prescriben profilaxis diaria con penicilina durante 2 años postesplenectomía. Antes de la esplenectomía, y después si la hemólisis no remite, para prevenir la deficiencia de folato, los pacientes con esferocitosis hereditaria deben tomar ácido fólico (1 mg/día por vía oral).

Eliptocitosis hereditaria y trastornos relacionados

DEFINICIÓN

La eliptocitosis hereditaria se caracteriza por la presencia de eritrocitos elipticos u ovales en forma de puro en los frotis de sangre periférica de las personas afectadas (fig. 152-2B).

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha estimado que la eliptocitosis hereditaria afecta a alrededor de 1 de cada 2.000-4.000 personas. La verdadera incidencia de la eliptocitosis hereditaria se desconoce, debido a que su gravedad clínica es heterogénea y muchos pacientes están asintomáticos. Es común en los afroamericanos y las personas de ascendencia mediterránea, probablemente porque los eliptocitos confieren cierta resistencia al paludismo. En algunas partes de África, la incidencia de la eliptocitosis hereditaria se aproxima a 1/100.

BIOPATOLOGÍA

El principal defecto en la eliptocitosis hereditaria es la debilidad mecánica o la fragilidad del esqueleto de la membrana eritrocítica. En la eliptocitosis hereditaria se han descrito defectos cualitativos y cuantitativos en varias proteínas de la membrana eritrocítica, entre otras, la α -espectrina, la β -espectrina, la proteína 4.1 y la glucoforina C. La mayoría de los defectos se producen en la espectrina, la principal proteína estructural del esqueleto de la membrana de los eritrocitos. Los heterodímeros de $\alpha\beta$ -espectrina se autoasocian en tetrámeros y oligómeros de orden superior que son esenciales para la estabilidad de la membrana de los eritrocitos, así como para la forma y la función eritrocíticas. La mayoría de los defectos que se producen en la espectrina alteran la capacidad de los dímeros de espectrina para autoasociarse en tetrámeros y oligómeros, lo que altera el esqueleto de la membrana. Los defectos estructurales y funcionales de la proteína 4.1 parecen interrumpir el contacto espectrina-actina en el esqueleto de la membrana. Las variantes C de la glucoforina también son deficientes en la proteína 4.1. La biopatología precisa de cómo se forman los eliptocitos en estos síndromes no está clara.

Desde el punto de vista genético, la eliptocitosis hereditaria es heterogénea, con múltiples locus génicos. Se ha descrito una amplia variedad de mutaciones en los genes de la α -espectrina, la β -espectrina, la proteína 4.1 y la glucoforina C, incluidas mutaciones puntuales, deleciones e inserciones génicas y defectos de procesamiento del ARN mensajero. Se han identificado varias mutaciones en una serie de personas con un mismo trasfondo genético, lo que sugiere un «efecto fundador» para estos mutantes, que apoya la hipótesis de que ha habido una selección genética para la eliptocitosis, porque estos eritrocitos confieren cierta resistencia al paludismo. La mayoría de los casos de eliptocitosis hereditaria se heredan con un patrón autosómico dominante, con pocos casos de mutaciones *de novo*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la eliptocitosis hereditaria es heterogénea y oscila desde portadores asintomáticos hasta pacientes con una anemia intensa y potencialmente mortal. La mayoría de los pacientes con eliptocitosis hereditaria están asintomáticos y se diagnostican por casualidad al realizar pruebas para enfermedades no relacionadas. Se han identificado portadores asintomáticos que poseen el mismo defecto molecular que un familiar suyo afectado por eliptocitosis hereditaria, pero con frotis de sangre periférica normal. La vida media de los eritrocitos, que es normal en la mayoría de los pacientes, solo está reducida en alrededor del 10% de los pacientes. Este subconjunto de pacientes con eliptocitosis hereditaria que tienen una menor vida media de los eritrocitos presenta hemólisis, anemia, esplenomegalia e ictericia intermitente. Muchos de estos pacientes tienen padres con eliptocitosis hereditaria típica y, por tanto, son homocigotos o heterocigotos compuestos para los defectos heredados de cada uno de los padres. Los síntomas pueden variar entre los miembros de una misma familia y, de hecho, pueden variar en un mismo paciente en diferentes momentos.

Piropoiquilocitosis hereditaria

La piropoiquilocitosis hereditaria es una causa poco frecuente de la anemia con una morfología característica de los eritrocitos en el frotis de sangre periférica (fig. 152-2C) y produce un cuadro morfológico similar al observado en pacientes con quemaduras graves. Los pacientes suelen debutar en la infancia con anemia intensa y hallazgos de eliptocitosis, poiquilocitosis, picnocitosis y fragmentación de eritrocitos en el frotis de sangre periférica. La microesferocitosis es común, y el VCM suele ser muy bajo (50-70 fl). La mayoría de los pacientes son de ascendencia africana. Al menos un tercio de los pacientes con piropoiquilocitosis hereditaria tienen un progenitor o un hermano/a con eliptocitosis hereditaria típica, ya que comparten mutaciones comunes en el sitio de autoasociación de la espectrina. Los pacientes con piropoiquilocitosis hereditaria tienden a presentar hemólisis grave y anemia en la lactancia que mejoran gradualmente, con evolución hacia eliptocitosis hereditaria típica en una etapa posterior.

DIAGNÓSTICO

La presencia de eliptocitos en forma de puro en el frotis de sangre periférica es el sello de la eliptocitosis hereditaria (v. fig. 152-2B). El número de estos eliptocitos normocromicos y normocíticos varía de unos pocos al 100%, y la probabilidad de hemólisis no se correlaciona con el número de eliptocitos presentes. También se pueden observar ovalocitos, esferocitos, estomatocitos y células fragmentadas. En algunos casos, los picnocitos pueden ser prominentes. Los eliptocitos pueden aparecer asociados con otros trastornos, como anemias megaloblásticas, anemias microcíticas hipocrómicas (anemia ferropénica y talasemia), síndromes mielodisplásicos y mielofibrosis; sin embargo, los eliptocitos suelen representar menos de un 33% de los eritrocitos en estas afecciones. La anamnesis y las pruebas de laboratorio adicionales suelen aclarar el diagnóstico de estos trastornos. En los casos típicos, la fragilidad osmótica incubada es normal, pero en la eliptocitosis hereditaria y la piropoiquilocitosis hereditaria graves se produce un aumento de la fragilidad osmótica incubada y se reduce la unión a EMA.

Otros hallazgos de laboratorio en la eliptocitosis hereditaria son similares a los observados en otras anemias hemolíticas y son marcadores inespecíficos del aumento de producción y destrucción de eritrocitos. El recuento de reticulocitos suele ser inferior al 5%, pero puede ser mayor cuando la hemólisis es grave.

Al igual que en la esferocitosis hereditaria, se dispone de pruebas de laboratorio especializadas para estudiar las membranas de los eritrocitos de los pacientes con eliptocitosis hereditaria y piropoiquilocitosis hereditaria. Estos estudios no suelen ser necesarios para establecer el diagnóstico de la eliptocitosis hereditaria y la piropoiquilocitosis hereditaria, pero pueden ser útiles en el estudio de casos problemáticos y para esclarecer los defectos moleculares subyacentes.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con eliptocitosis hereditaria pocas veces requieren tratamiento. En pocos casos, se pueden requerir transfusiones de eritrocitos. En los casos graves de eliptocitosis hereditaria y piropoiquilocitosis hereditaria, la esplenectomía se ha usado como método paliativo, debido a que el bazo es el sitio del secuestro y la destrucción de eritrocitos. Muchos médicos creen que las mismas indicaciones de la esplenectomía en la esferocitosis hereditaria deben aplicarse a pacientes con eliptocitosis hereditaria o piropoiquilocitosis hereditaria sintomáticas. Después de una esplenectomía, los pacientes con eliptocitosis hereditaria o piropoiquilocitosis hereditaria experimentan un aumento del hematocrito, una reducción del recuento de reticulocitos y una mejora de los síntomas clínicos. Deben seguirse pautas postesplenectomía similares a las indicadas para la esferocitosis hereditaria.

Los pacientes deben ser vigilados en busca de signos de descompensación durante las enfermedades agudas. Se deberían realizar ecografías periódicas para detectar una colelitiasis. En pacientes con una hemólisis significativa se debe administrar folato diariamente.

Síndromes de estomatocitosis hereditaria

La hidratación de los eritrocitos depende sobre todo de la concentración intracelular de los cationes monovalentes. Un aumento neto de iones sodio y potasio provoca una entrada de agua, formando *estomatocitos* (fig. 152-2D) o *hidrocitos*, mientras que una pérdida neta de sodio y potasio produce eritrocitos deshidratados, o *xerocitos*. Se han publicado muchas descripciones de anemias hemolíticas congénitas o familiares asociadas con anomalías de la permeabilidad a cationes y, en algunos casos, se ha descrito una alteración de la hidratación de los eritrocitos.¹⁰ Estas alteraciones van de la hidrocitosis grave a la xerocitosis grave. En muchos casos, las bases moleculares de este grupo de trastornos no se conocen. Una característica inusual de los síndromes de estomatocitosis es una predisposición a la trombosis después de la esplenectomía. La estomatocitosis adquirida se ha asociado con el alcoholismo agudo y la enfermedad hepato-biliar, la administración de alcaloides de la vinca, las neoplasias y las enfermedades cardiovasculares. La estomatocitosis también se observa a veces como un artefacto de procesamiento.

ESTOMATOCITOSIS HEREDITARIA SOBRESHIDRATADA (HIDROCITOSIS)

Este grupo de trastornos se caracteriza por la presencia de estomatocitos, eritrocitos con un área de palidez central en forma boca (estoma) en el frotis de sangre periférica (v. fig. 152-2D), hemólisis grave, macrocitosis (110-150 fl), concentración elevada de sodio en los eritrocitos, concentración reducida de potasio y aumento total del contenido de Na⁺ y K⁺. El exceso de cationes incrementa el contenido celular de agua, lo que da lugar a unas células grandes con fragilidad osmótica y con una CHCM baja (24-30%). La gravedad clínica de la estomatocitosis hereditaria sobrehidratada es variable; algunos pacientes presentan hemólisis y anemia, mientras que otros están asintomáticos. En subgrupos aislados de pacientes con hidrocitosis, se han identificado mutaciones de sentido erróneo en la glucoproteína asociada a Rh (*RHAG*) y en la banda 3 (*SLC4A1*).

ESTOMATOCITOSIS HEREDITARIA DESHIDRATADA (XEROCITOSIS)

Los frotis de sangre de pacientes con estomatocitosis hereditaria deshidratada presentan unos eritrocitos contraídos y espiculados, un número variable de estomatocitos y células diana. La mayoría de los pacientes tienen una morfología eritrocítica casi normal, con solo unas pocas células diana y algún equinocito o estomatocito ocasional. El VCM (95-115 fl) y la CHCM están aumentados y la fragilidad osmótica está reducida (es decir, hay resistencia a la lisis osmótica). La anomalía bioquímica característica es una reducción de la concentración de potasio y del contenido total de cationes monovalentes. Se han encontrado mutaciones que se heredan de forma dominante de *PIEZO1*, en la mayoría de los pacientes con xerocitosis. Las proteínas *PIEZO* son subunidades formadoras de poros de los canales recientemente identificadas, que intervienen en la transducción mecánica en las células de los mamíferos. La asociación de las variantes *PIEZO* con cambios en la hidratación de los eritrocitos sugiere que estas proteínas desempeñan un papel importante en la homeostasis de volumen de estas células. En unos pocos pacientes con xerocitosis hereditaria se han hallado mutaciones en canales Gardos, codificadas por *KCNN4*, importantes en la patogenia de la deshidratación de los eritrocitos en la drepanocitosis.

SÍNDROMES INTERMEDIOS Y VARIANTES DE LA ESTOMATOCITOSIS HEREDITARIA

La hidrocitosis y la xerocitosis son los extremos de un amplio espectro de defectos de permeabilidad de los eritrocitos. De hecho, se han descrito familias con características de ambas afecciones. Algunos pacientes con defectos graves de permeabilidad tienen un grado escaso o nulo de hemólisis. La proporción de estomatocitos y el grado de entrada de sodio no se correlacionan entre sí, ni se correlacionan con la magnitud de la hemólisis o la anemia.

METABOLISMO DEL ERITROCITO

Las principales funciones del eritrocito (transporte e intercambio de gases) se mantienen sin cambios netos de estado de energía. Sin embargo, varias funciones críticas de los eritrocitos dependen de la producción y el gasto de energía. A medida que los eritrocitos envejecen, la utilización de la glucosa y los niveles de ATP disminuyen, lo que reduce la deformabilidad de la membrana y, en última instancia, acorta su vida media. Los niveles más bajos de potasio, más altos de sodio y la disminución de los lípidos de membrana también se observan en los eritrocitos envejecidos con deficiencia de ATP.

Los eritrocitos no realizan fosforilación oxidativa y no almacenan glucógeno, por lo que deben catabolizar constantemente la glucosa de la sangre a través de la vía de Embden-Meyerhof y de la vía alternativa de la hexosa monofosfato como fuente de energía (fig. 152-4). Los eritrocitos incorporan la glucosa del plasma mediante transporte facilitado, de modo que los niveles de glucosa en el eritrocito se equilibran con rapidez con las variaciones de sus niveles sanguíneos. La glucosa es el hidrato de carbono preferido del eritrocito, pero la fructosa y la manosa se metabolizan casi con la misma facilidad. En el interior del eritrocito, la glucosa es convertida en glucosa-6-fosfato o en fructosa por el sorbitol. La glucosa-6-fosfato sigue una de tres vías: 1) la mayoría (~90%) entra en la vía de Embden-Meyerhof, donde se convierte en lactato, piruvato y ATP; 2) una cierta cantidad (~5-10%) entra en el cortocircuito de la hexosa monofosfato para

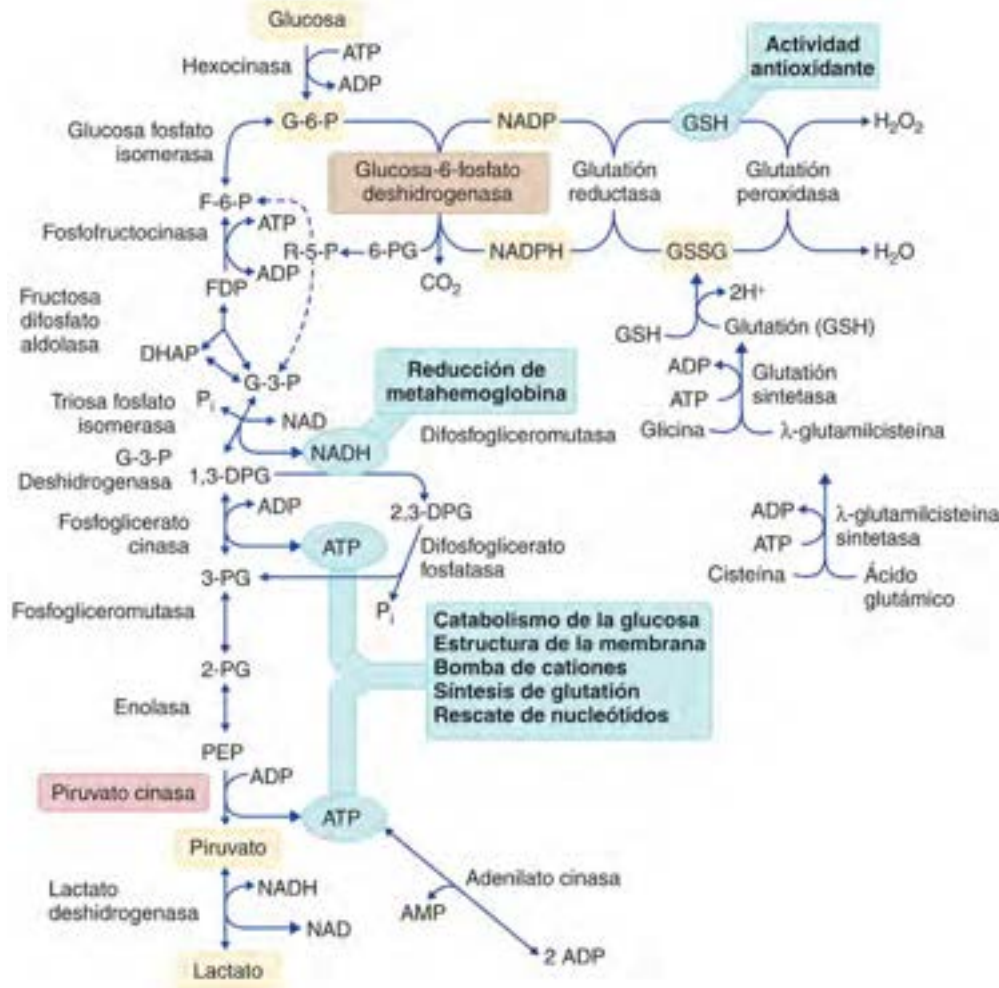


FIGURA 152-4. Vías del metabolismo energético del eritrocito. La glucosa-6-fosfato puede degradarse de forma anaerobia a lactato por la vía de Embden-Meyerhof, o de forma oxidativa a través del cortocircuito de la hexosa monofosfato. La pentosa fosfato (R-5-P) puede volver a entrar en la glucólisis anaerobia en forma de fructosa-6-fosfato (F-6-P) y gliceraldehído-3-fosfato (G-3-P) después de su conversión por enzimas de la vía terminal de la pentosa fosfato, o como producto de la degradación de la adenosina o la inosina. El 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) puede sintetizarse en lugar de trifosfato de adenosina (ATP) por derivación de la triosa a través del cortocircuito de Rapoport-Luebering. El glutatión se puede sintetizar directamente a partir de los aminoácidos que lo constituyen; su ciclado a partir de las formas oxidadas (GSSG) a las reducidas (GSH) depende de la producción del cofactor de piridina reducido (NADPH). ADP, difosfato de adenosina; DHAP, dihidroxiacetona fosfato; FDP, fructosa-1,6-difosfato; NAD, dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADP, dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato; NADPH, dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato reducido; PEP, fosfoenilpiruvato.

producir productos intermedios reducidos y ribulosa 5-fosfato (esta última entra en la vía de Embden-Meyerhof), y 3) una pequeña fracción (< 1%) se convierte en glucosa-1-fosfato y luego en glucógeno.

Vía de Embden-Meyerhof

La vía de Embden-Meyerhof de la glucólisis es la principal fuente de ATP, 2,3-DPG y dinucleótido de nicotinamida y adenina, en su forma reducida (NADH) en los eritrocitos (v. fig. 152-4). Los eritrocitos generan la mayor parte de la energía a través de la vía de Embden-Meyerhof, seguida por el almacenamiento como fosfatos de alta energía tales como ATP o como energía reductora en forma de nucleótidos de glutatión o piridina (NADH y dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato, en su forma reducida [NADPH]). Esta vía metaboliza alrededor del 90% de la glucosa de los eritrocitos, de modo que el catabolismo de 1 mol de glucosa produce 2 moles de ATP y 2 moles de lactato. Dos moles de ATP por mol de glucosa metabolizada parece una cantidad insignificante en comparación con el ciclo de Krebs del metabolismo intermediario, en el que un mol de glucosa metabolizada produce 38 moles de ATP. Sin embargo, esta producción de ATP es adecuada para renovar el 150-200% del total del ATP eritrocítico cada hora.

La vía de Embden-Meyerhof también es la fuente principal de NADH, un cofactor necesario para la NADH metahemoglobina reductasa, que mantiene el hierro del hemo en estado reducido. Sin esta reacción, el hierro del hemo se oxida a metahemoglobina, que no es un transportador de oxígeno funcional.

Por último, el cortocircuito de Rapoport-Luebering de la vía de Embden-Meyerhof (v. fig. 152-4) produce 2,3-DPG, un compuesto que se encuentra en altas concentraciones en los eritrocitos, pero en bajos niveles en otras células. Una vez formado, en condiciones fisiológicas de pH y de concentraciones de solutos, el 2,3-DPG se une reversiblemente a tetrámeros de desoxihemoglobina con mayor afinidad que a la oxihemoglobina.

Al unirse a desoxihemoglobina, aumenta alostéricamente la liberación del oxígeno restante unido a la Hb, lo que incrementa la capacidad de los eritrocitos para liberar oxígeno cerca de los tejidos que más lo necesitan.

Cortocircuito de la hexosa monofosfato (vía de la pentosa fosfato)

En el cortocircuito de la hexosa monofosfato (v. fig. 152-4), la glucosa-6-fosfato se oxida, tras lo que se producen varias reacciones para producir fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato, compuestos intermedios en la ruta glucolítica. El cortocircuito de la hexosa monofosfato es la fuente principal de NADPH del eritrocito, de modo que se producen 2 moles de NADPH por cada mol de glucosa metabolizada. El NADPH es necesario para la reducción del glutatión oxidado y de algunos grupos sulfhidrilo de proteínas.

Los eritrocitos maduros sintetizan grandes cantidades de glutatión reducido. El glutatión protege a los eritrocitos de oxidantes, incluido el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), aniones superóxido (O₂⁻) y radicales hidroxilo (OH), que son subproductos de la oxidación del hemo por el oxígeno. Los oxidantes también son producidos por los fagocitos activados (p. ej., durante la infección) y por los eritrocitos después de la exposición a determinados agentes. Cuando se acumulan oxidantes, lesionan las proteínas y los lípidos celulares. La desintoxicación del H₂O₂ se mejora de forma significativa por la glutatión peroxidasa. El glutatión se convierte en glutatión oxidado y disulfuros mixtos con los tioles de las proteínas. Los niveles de glutatión se restauran por la glutatión reductasa. En este proceso, el NADPH se oxida a dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato (NADP), que estimula el cortocircuito de la hexosa monofosfato para regenerar el NADPH. Después del estrés oxidativo, la hipoxia o la acidosis, los eritrocitos pueden aumentar la cantidad de glucosa metabolizada a través del cortocircuito de la hexosa monofosfato hasta 10-20 veces para generar una mayor cantidad de glutatión reducido. El estrecho acoplamiento entre el metabolismo del glutatión con el cortocircuito de la hexosa monofosfato protege a los eritrocitos maduros del estrés oxidativo.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ERITROCITOS

La *anemia hemolítica no esférica congénita* suele incluir los trastornos eritrocíticos que no se deben a defectos de la membrana del eritrocito o de la hemoglobina, las enfermedades de mecanismo inmunitario u otras enfermedades tales como la hemoglobinuria paroxística nocturna. La anemia hemolítica no esférica congénita es un grupo heterogéneo de trastornos asociados con diversas anomalías metabólicas de los eritrocitos, como enzimopatías del metabolismo de la glucosa, el glutatión y los nucleótidos. Al igual que los trastornos de la membrana, la heterogeneidad clínica, bioquímica y genética es típica de las enzimopatías. La hemólisis puede desarrollarse como resultado de deficiencias o disfunciones enzimáticas o de antioxidantes (p. ej., anomalías de sustrato o de unión a cofactor), alteración de las características de activación o de inhibición, o disminución de la estabilidad o de la actividad específica.

El frotis de sangre periférica en la anemia hemolítica no esférica congénita, con la excepción de la deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa, no muestra alteraciones destacadas. La fragilidad osmótica de los eritrocitos frescos es normal. La respuesta a la esplenectomía es variable. La herencia es heterogénea. Una metulosa historia familiar es importante y puede ser de ayuda para determinar el diagnóstico. Las manifestaciones del defecto metabólico suelen limitarse a los eritrocitos, pero a veces pueden afectar a células no eritroides.

El diagnóstico definitivo de las alteraciones metabólicas de los eritrocitos depende de los análisis cualitativos o cuantitativos de la actividad enzimática concreta o de la identificación de la mutación genética específica mediante análisis de ADN. Los resultados de los análisis enzimáticos deben interpretarse con precaución porque: 1) solo se estudian los eritrocitos que sobreviven en la sangre periférica, y el medio metabólico de estas células no es necesariamente comparable con el de las ya hemolizadas; 2) las condiciones de análisis enzimático *in vitro* no reflejan con precisión el entorno *in vivo*; 3) las transfusiones antes del análisis pueden ocultar el defecto metabólico subyacente, y 4) la contaminación por leucocitos puede producir resultados erróneos. Por último, puede que la actividad enzimática promedio no refleje con precisión la actividad en las subpoblaciones de los eritrocitos. Esto es especialmente cierto cuando hay reticulocitosis, que puede producir una elevación artificial de la actividad enzimática media debido a los mayores niveles de enzimas presentes en los reticulocitos.

Trastornos de la vía de Embden-Meyerhof

Los defectos de la vía de Embden-Meyerhof se heredan de forma autosómica recesiva y la hemólisis suele verse solo en homocigotos o heterocigotos compuestos. Los heterocigotos, cuyos eritrocitos contienen cantidades inferiores a las normales de la enzima mutante, son normales desde el punto de vista clínico. Una excepción es la deficiencia de fosfoglicerato cinasa, un trastorno ligado al cromosoma X con hemólisis, que solo afecta a hombres. En este grupo de trastornos, la hemólisis es crónica, no suele verse influenciada por fármacos u otros agentes causales y se atribuye a los bajos niveles eritrocíticos de ATP. La esplenomegalia debida al atrapamiento de los eritrocitos mutantes es común. El ambiente hostil del bazo contribuye a la menor vida media de los eritrocitos. Cuando se realizan análisis enzimáticos diagnósticos específicos, la determinación de los intermediarios glucolíticos puede ayudar en el diagnóstico, porque las concentraciones de compuestos intermedios se incrementan en los pasos metabólicos previos a un defecto y disminuyen en los posteriores al mismo.

DEFICIENCIA DE PIRUVATO CINASA

La deficiencia de piruvato cinasa supone alrededor del 90% de los defectos hereditarios de la vía de Embden-Meyerhof y es la segunda enzimopatía hereditaria más común de los eritrocitos asociada con anemia después de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (v. más adelante). La deficiencia de piruvato cinasa se observa en todo el mundo, pero es más común en personas de ascendencia del norte de Europa.

BIOPATOLOGÍA

La piruvato cinasa cataliza la conversión de fosfoenolpiruvato (PEP) a piruvato, lo que produce ATP. Una piruvato cinasa deficiente o defectiva reduce los niveles eritrocíticos de ATP, lo que altera muchos procesos celulares, como la señalización y el mantenimiento del contenido de agua e iones. Esto motiva una falta de energía y deshidratación. Los catabolitos de los pasos metabólicos previos se acumulan en los eritrocitos, como el 2,3-DPG, que desplaza la curva de disociación del oxígeno a la derecha, lo que aumenta la oxigenación tisular y mejora algunos de los efectos fisiológicos de la anemia. Al principio, los reticulocitos con deficiencia de piruvato cinasa mantienen la capacidad de utilizar la fosforilación oxidativa para producir ATP, soslayando su defecto. Esta capacidad se pierde a medida que los reticulocitos maduran y está muy reducida en el ambiente hipóxico del bazo.

La deficiencia de piruvato cinasa se hereda de forma autosómica recesiva. Los pacientes afectados son homocigotos o heterocigotos compuestos para los defectos de piruvato cinasa. Los heterocigotos no muestran anomalías clínicas o presentan una hemólisis insignificante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de piruvato cinasa son heterogéneas y oscilan desde una anemia asintomática hasta una forma hemolítica dependiente de

transfusiones.¹¹ Los pacientes con una afectación más grave debutan en la lactancia o la primera infancia con anemia, ictericia y esplenomegalia. En ocasiones, los pacientes pueden pasar inadvertidos hasta etapas posteriores de la vida, cuando aparecen las complicaciones relacionadas con la anemia y la hemólisis crónica, como colelitiasis o crisis aplásica, o cuando el diagnóstico se realiza durante la evaluación del paciente por otra enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El frotis de sangre periférica muestra eritrocitos normocíticos y normocromáticos, a veces con espículas (fig. 152-SA). También pueden observarse poiquilocitos y acantocitos. La reticulocitosis es frecuente. La fragilidad osmótica de los eritrocitos frescos suele ser normal. Algunos pacientes presentan una población de células con fragilidad osmótica después de la incubación.

La fluorescencia del NADH es una prueba de cribado usada a menudo para la deficiencia de piruvato cinasa. La sangre del paciente se mezcla con PEP y NADH, se incuba y se deposita en papel de filtro, tras lo que se mide la fluorescencia. El análisis enzimático directo, que usa PEP como sustrato para la piruvato cinasa, realizado en un hemolizado sin leucocitos, es la prueba de referencia para el diagnóstico de la deficiencia de esta enzima. La prueba detecta a todos los pacientes que la padecen, excepto a los pocos que presentan variantes de la enzima termolábiles disfuncionales, sin deficiencia enzimática. Los leucocitos deben eliminarse cuidadosamente de las muestras, ya que contienen una actividad de piruvato cinasa más de 300 veces superior a la de los eritrocitos. El diagnóstico genético de la deficiencia de piruvato cinasa está en la actualidad ampliamente disponible. El diagnóstico molecular resulta particularmente útil en pacientes después de que se hayan sometido a una transfusión, cuando se desea un diagnóstico prenatal y cuando el envío y la preparación de muestras impide el análisis enzimático directo. Para precisar en mayor medida el diagnóstico utilizando técnicas moleculares, salvo que el paciente sea homocigoto para una mutación perjudicial, se requiere estudio del ADN parental, con objeto de detectar si las variantes detectadas son *cis* o *trans*, a fin de establecer un diagnóstico más preciso.

TRATAMIENTO

Tto

La mayoría de los pacientes solo requieren un tratamiento expectante, con transfusiones muy ocasionales, como en los episodios aplásicos.¹² En los casos graves, los pacientes pueden depender de las transfusiones. En estos casos, la esplenectomía suele reducir la hemólisis y mejora la anemia. Después de la esplenectomía, algunos pacientes desarrollan una reticulocitosis intensa, de hasta el 50-70%. Esta reticulocitosis paradójica se atribuye a una mayor supervivencia de los reticulocitos después de la eliminación del ambiente esplénico hostil.

OTROS TRASTORNOS DE LA VÍA DE EMBDEN-MEYERHOF

Se han descrito otras anomalías de la vía de Embden-Meyerhof. La deficiencia de hexocinasa es muy poco frecuente, con una gran variabilidad fenotípica de los casos notificados. Los pacientes con formas graves presentan una anemia desde la lactancia y pueden requerir transfusiones de sangre. La deficiencia de glucosa fosfato isomerasa (GPI) es la tercera enzimopatía hemolítica más común. Esta deficiencia suele debutar en la lactancia o la primera infancia con una anemia hemolítica moderada o grave. Algunos casos poco frecuentes de deficiencia de GPI se pueden complicar también con síntomas neurológicos. La deficiencia de fosfofructocinasa puede afectar a los eritrocitos, al músculo o a ambos. Suele debutar en la adolescencia con miopatía de esfuerzo. Se ha descrito una anemia hemolítica en casos aislados de deficiencia de 2,3-difosfoglicerato mutasa y de deficiencia de fosfoglicerato cinasa.

Trastornos del metabolismo de los nucleótidos

Los eritrocitos maduros carecen de la capacidad de sintetizar nucleótidos de purina y pirimidina *de novo*. Sin embargo, pueden elaborar algunos nucleótidos a través de vías alternativas.

DEFICIENCIA DE PIRIMIDINA 5'-NUCLEOTIDASA

La pirimidina 5'-nucleotidasa degrada los nucleótidos de pirimidina del ARN a citidina y uridina, que pueden difundirse fuera de la célula. En la deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa, se acumulan ARN no difusibles parcialmente degradados, lo que ocasiona el llamativo punteado basófilo característico de los eritrocitos con deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa (fig. 152-SB). Esta acumulación de nucleótidos de pirimidina inhibe el transporte de glutatión oxidado fuera de los eritrocitos, lo que eleva los niveles de glutatión eritrocítico. Desde el punto de vista clínico, el paciente tiene una anemia hemolítica y esplenomegalia leves o moderadas. La causa de la hemólisis sigue sin conocerse. Por lo general, la esplenectomía no mejora la hemólisis ni la anemia.

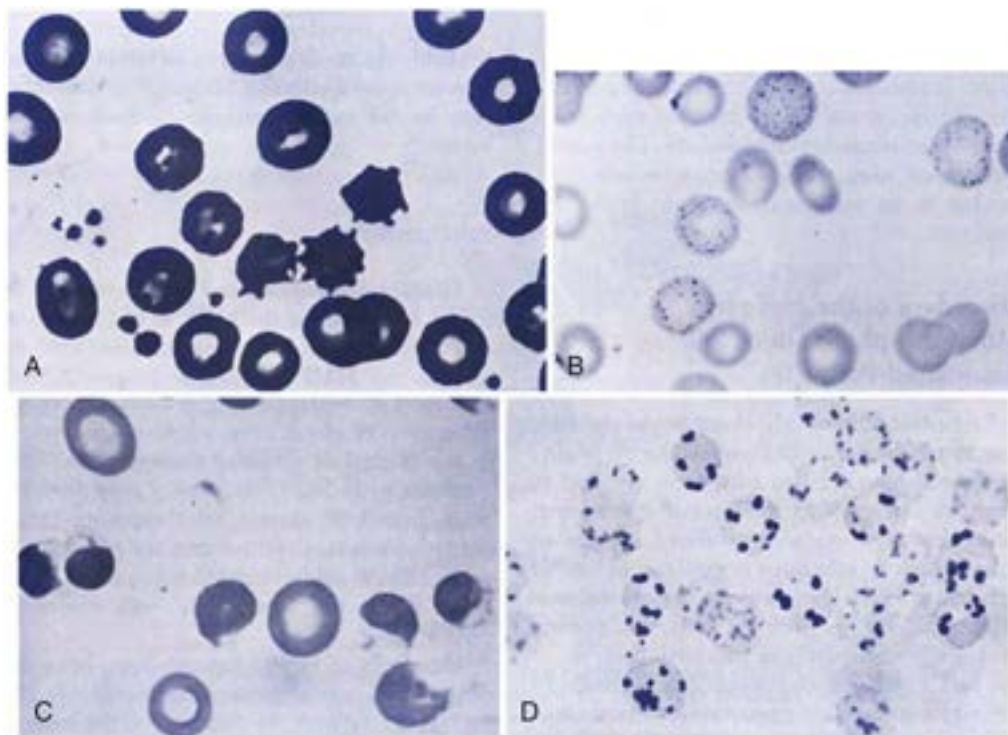


FIGURA 152-5. Frotis de sangre periférica en las enzimopatías eritrocíticas. A. Deficiencia de piruvato cinasa. B. Deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa. C. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). D. Cuerpos de Heinz en la deficiencia de G6PD. (B, tomado de Paglia DE. Disorders of erythrocyte glycolysis and nucleotide metabolism. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, eds. *Blood: Principles and Practice of Hematology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1995:1877-1896.)

Trastornos del cortocircuito de la hexosa monofosfato (vía de la pentosa fosfato) y de las vías asociadas

Los trastornos del cortocircuito de la hexosa monofosfato o de las vías metabólicas del glutatión (v. fig. 152-4) comprometen la capacidad de los eritrocitos para responder adecuadamente al estrés oxidativo. En el eritrocito normal, el glutatión desintoxica los oxidantes producidos por diversos agentes e infecciones. En los eritrocitos con deficiencia de G6PD, debido a la incapacidad para generar NADPH, los niveles de glutatión son insuficientes, por lo que la célula es susceptible al estrés oxidativo. La oxidación de grupos sulfhidrilo de la Hb da lugar a la producción de metahemoglobina y de precipitados intracelulares de Hb, denominados *cuerpos de Heinz*. Los cuerpos de Heinz (fig. 152-5D), que suelen visualizarse en el frotis de sangre periférica con tinciones supravitales como el violeta de metilo, se adhieren a la membrana de los eritrocitos y la lesionan. Inducen la agregación de las inmunoglobulinas y la proteína banda 3, lo que marca el eritrocito para la opsonización por los fagocitos y la eliminación definitiva de la circulación. Los cuerpos de Heinz son eliminados de los eritrocitos circulantes por el bazo y suelen visualizarse en los frotis de los pacientes después de la esplenectomía. Los «eritrocitos mordidos» son eritrocitos con invaginaciones localizadas, posiblemente en el sitio de lesión o eliminación de los cuerpos de Heinz, y se observan durante los episodios hemolíticos agudos (cap. 148). Además de las lesiones causadas por la formación de cuerpos de Heinz, los eritrocitos con deficiencia de glutatión se someten a la peroxidación de los fosfolípidos de membrana y al entrecruzamiento oxidativo de la espectrina, lo que reduce la deformabilidad de la membrana y favorece aún más su atrapamiento por el bazo.

DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA

La deficiencia de G6PD es la enfermedad hereditaria más común del metabolismo de los eritrocitos y afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo.¹³ La alta prevalencia de este trastorno se atribuye a la selección genética, porque los eritrocitos con deficiencia de G6PD tienen una ventaja selectiva frente a la invasión por el parásito del paludismo, *Plasmodium falciparum*.¹⁴

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La G6PD es el paso inicial y el limitante de la velocidad en el cortocircuito de la hexosa monofosfato (v. fig. 152-4), que convierte el NADP en NADPH. El NADPH es necesario para la síntesis de glutatión, un constituyente esencial en la prevención de la lesión celular oxidativa. Los pacientes con deficiencia de G6PD pueden desarrollar anemia hemolítica aguda después de la exposición al estrés oxidativo. Pese a que la G6PD es una enzima ubicua, las células eritroides son especialmente susceptibles al estrés oxidativo debido a que el cortocircuito de la hexosa monofosfato es su única fuente de NADPH.

Se han descrito cientos de variantes de G6PD, pero solo unas pocas son frecuentes. Las variantes se clasifican en función de las características bioquímicas, la movilidad

electroforética, la capacidad de utilizar análogos del sustrato, la Km del NADP y de la G6PD, su perfil de actividad según el pH y su estabilidad térmica. La enzima normal, Gd^B, está presente en el 99% de los estadounidenses de raza blanca y en el 70% de los afroamericanos. Una variante de la normalidad, Gd^{A+}, que aparece en el 20% de los afroamericanos, tiene una movilidad electroforética más rápida que Gd^B. Gd^{A-}, la variante más común asociada a hemólisis, se encuentra en alrededor del 10% de los afroamericanos y en muchos africanos. Gd^{A-} tiene una capacidad catalítica menor comparada con Gd^{A+}. Gd^{Med} es la segunda variante más común asociada con hemólisis y es frecuente en la zona del Mediterráneo, India, y el Sudeste Asiático, con una prevalencia de hasta un 5-50%. Gd^{Med} presenta una actividad catalítica muy reducida. Gd^{Canton}, una variante común en las poblaciones asiáticas, produce un síndrome clínico similar a Gd^{A-}.

La actividad de Gd^B disminuye a medida que los eritrocitos normales envejecen, con una semivida de unos 60 días. A pesar de tener unos niveles muy bajos o nulos de G6PD, los eritrocitos más envejecidos mantienen la capacidad de producir NADPH y conservan una respuesta de glutatión al estrés oxidativo. La variante Gd^{A-} tiene una semivida de solo 13 días, por lo que los eritrocitos jóvenes tienen una cantidad normal de actividad enzimática, mientras que los más viejos son muy deficitarios. Debido a esta heterogeneidad de los niveles de G6PD, las personas con la variante Gd^{A-} tienen una hemólisis solo limitada después de la exposición oxidante.

Se han descrito más de 100 mutaciones del gen *G6PD*, localizado en Xq28.¹⁵ La mayoría de las mutaciones son sustituciones de aminoácidos que influyen en la cinética y/o la estabilidad enzimática. También se han descrito casos excepcionales de deleciones y de mutaciones de corte y empalme. Debido a que la deficiencia de G6PD está ligada al cromosoma X, afecta sobre todo a hombres. Los hombres solo tienen un alelo de G6PD y expresan un único tipo de G6PD. Las mujeres pueden expresar uno o dos tipos de G6PD. La hipótesis de Lyon especifica que solo un cromosoma X está activo en una célula concreta, por lo que cada célula en una mujer heterocigota puede ser normal o deficiente. En las mujeres que son heterocigotas para la deficiencia de G6PD, la actividad media de G6PD puede ser normal o presentar una reducción leve, moderada o grave, dependiendo del grado de lionización. Los eritrocitos con deficiencia de G6PD en las mujeres heterocigotas son susceptibles al mismo estrés oxidativo que los eritrocitos deficientes de G6PD en los hombres, pero el grado global de hemólisis suele ser menor, porque hay una población más pequeña de células vulnerables.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La deficiencia de G6PD se divide en cinco clases según la gravedad clínica y el grado de deficiencia enzimática. La clase I se caracteriza por una anemia hemolítica no esferocítica congénita sin causa precipitante y una deficiencia grave de G6PD. En la clase II se produce una hemólisis intermitente y una deficiencia grave de G6PD. La clase III se caracteriza por hemólisis después del estrés oxidativo y una deficiencia leve de G6PD. Las clases II y III representan en conjunto más del 90% de las variantes de G6PD. Las

clases IV y V no producen sintomatología clínica. Los síndromes clínicos más relevantes de la deficiencia de G6PD son la anemia hemolítica aguda, la ictericia neonatal y, pocas veces, la anemia hemolítica no esferocítica congénita.

La anemia hemolítica aguda es la presentación clínica más llamativa de la deficiencia de G6PD, con hemólisis intravascular aguda después de la exposición a un estrés oxidativo. Entre los tipos de estrés oxidativo hay que citar la ingestión de ciertos fármacos como los compuestos que contienen primaquina o sulfá, la exposición al naftaleno (bolitas de naftalina), la ingestión de habas o una infección, siendo esta última la causa más común de la hemólisis. En la **tabla 152-2** se enumeran los fármacos que deben evitarse en pacientes con deficiencia de G6PD. Los síntomas de presentación consisten en irritabilidad, fiebre, náuseas, dolor abdominal y diarrea en las 48 h tras la exposición al oxidante. Después, aparece hemoglobinuria, ictericia y anemia. El bazo y el hígado pueden estar aumentados de tamaño y con sensibilidad dolorosa. Los casos con anemia grave pueden precipitar una insuficiencia cardíaca congestiva. Los hallazgos de laboratorio consisten en anemia normocítica normocromática, con anisocitosis y reticulocitosis. Se pueden observar poiquilocitos y eritrocitos mordidos. Sin embargo, los cuerpos de Heinz, un hallazgo clásico en la deficiencia de G6PD, son un hallazgo inconstante, porque estas células lesionadas se eliminan rápidamente de la circulación en el bazo. Otros signos de laboratorio pueden ser la hemoglobinuria y la presencia de Hb libre en la sangre.

Otro síndrome de deficiencia de G6PD con relevancia clínica es la ictericia neonatal. La ictericia pocas veces está presente al nacer, y la máxima incidencia de aparición se produce en el segundo o el tercer día de vida. La gravedad de la hiperbilirrubinemia es variable. Puede ser grave y dar lugar a querníctero o incluso al fallecimiento. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la hiperbilirrubinemia se puede tratar bien con fototerapia. En la ictericia neonatal, se debe señalar que la anemia muy pocas veces es grave. La etiología de la ictericia neonatal sigue siendo controvertida. La ictericia neonatal es mayor en los lactantes con deficiencia de G6PD que también tienen un polimorfismo del gen de la uridina difosfoglucuroniltransferasa (*UDPGT1*) asociado con el síndrome de Gilbert.

La anemia hemolítica no esferocítica crónica se asocia con las variantes poco frecuentes de deficiencia de G6PD, por lo general las enzimas mutantes incapaces de mantener la producción basal de NADPH. El cuadro puede debutar en el período neonatal, cuando la ictericia neonatal se acompaña de anemia en los hombres. El grado de anemia crónica en la anemia hemolítica no esferocítica congénita debida a deficiencia de G6PD es variable. Algunos pacientes compensan la hemólisis, mientras que otros requieren transfusiones intermitentes. En los casos más graves hay una dependencia de las transfusiones.

DIAGNÓSTICO

La reacción de la G6PD (glucosa-6-fosfato + NADP⁺ → 6-fosfogluconolactona + NADPH + H⁺) reduce el NADP⁺ a NADPH. La formación de NADPH y NADH puede observarse directamente debido a que emiten luz en el espectro visible cuando se iluminan con luz ultravioleta de onda larga. Basándose en esta observación, se han ideado varias pruebas de cribado sencillas que se realizan con la luz ultravioleta de onda larga barata; las pruebas rápidas tienen una sensibilidad muy alta. Sin embargo, estas pruebas son semicuantitativas y clasifican una muestra como normal o deficiente. No son fiables después de un episodio hemolítico agudo y no suelen detectar a las mujeres heterocigotas. Las pruebas de cribado con resultado positivo deben confirmarse mediante un análisis espectrofotométrico o con estudios de ADN debido al riesgo de resultados falsos positivos.

El análisis definitivo de la enzima depende de la medición espectrofotométrica directa de la producción de NADPH. Aunque esta prueba es más sensible que las técnicas de cribado, aún requiere que haya un 20-30% de células con deficiencia de G6PD para obtener un resultado anómalo. La sensibilidad se puede aumentar mediante la comparación del nivel de deficiencia de G6PD con los niveles de otras enzimas eritrocíticas dependientes de la edad, sobre todo cuando la prueba se realiza cerca de un episodio hemolítico agudo. La prueba de cianuro-ascorbato mide la capacidad de los eritrocitos para evitar la oxidación de la Hb por el ascorbato. Cuando se usan eritrocitos intactos, puede detectarse un 10-15% de células deficitarias, por lo que esta prueba es útil para el diagnóstico de mujeres heterocigotas y de hombres tras un episodio hemolítico. Esta prueba también detecta otras alteraciones del cortocircuito de hexosa monofosfato o del metabolismo del glutatión. Las pruebas genéticas pueden realizarse en casos difíciles o cuando se desee un diagnóstico molecular.

TRATAMIENTO

Tto

El mejor tratamiento para las personas con anemia hemolítica aguda es una prescripción cuidadosa de medicamentos y evitar los agentes causales (v. **tabla 152-2**).¹⁶ Fuera de los episodios hemolíticos agudos, estos pacientes no requieren ningún tratamiento especial. Los episodios de anemia hemolítica aguda se tratan prestando atención especial a las complicaciones hematológicas, cardiopulmonares y renales de la hemólisis. El tratamiento de la ictericia neonatal no difiere del que se recomienda para otras causas de hiperbilirrubinemia

TABLA 152-2 FÁRMACOS QUE DEBEN EVITAR LOS PACIENTES CON DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA*

ANTIPALÚDICOS

Primaquina (las personas con la variante africana A⁻ pueden tomar una dosis reducida, bajo vigilancia)

Pamaquina

Cloroquina (puede usarse bajo vigilancia cuando sea precisa para profilaxis o tratamiento del paludismo)

SULFAMIDAS Y SULFONAS

Sulfanilamida

Sulfapiridina

Sulfadimidina

Sulfacetamida

Acetil sulfisoxazol

Salicilazosulfapiridina

Dapsona

Sulfoxona

Glucosulfona sódica

Trimetoprim-sulfametoxazol

OTROS ANTIBIÓTICOS

Nitrofuranos (nitrofurantoína, furazolidona, nitrofurazona)

[Ácido nalidíxico]

Cloranfenicol

Ácido *p*-aminosalicílico

ANALGÉSICOS

Ácido acetilsalicílico: se pueden usar dosis moderadas

Acetofenetidina

Alternativa segura: paracetamol

ANTIHELMÍNTICOS

β-naftol

Estibofeno

Niridazol

VARIOS

Análogos de la vitamina K (se puede administrar 1 mg de menaftona a los bebés)

Naftaleno (bolitas de naftalina)

Probenecida

Dimercaprol (BAL)

Azul de metileno

Arsina[†]

Fenilhidracina[†]

Acetilfenilhidracina[†]

Azul de toluidina

Mepacrina

*Las personas con cualquier forma de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) deben evitar los fármacos en negrita. Además, deberían evitar los fármacos en redonda las personas con deficiencia de G6PD y de origen mediterráneo, asiático y de Oriente Medio. Las sustancias en redonda y entre corchetes solo se aplican a personas con la variante africana A⁻.

[†]Estos fármacos o sustancias químicas pueden causar hemólisis en personas sanas si se administran en dosis altas. Otros muchos fármacos pueden producir hemólisis en determinadas personas.

neonatal. En la anemia hemolítica no esferocítica congénita, el tratamiento es expectante. Se debe evitar la exposición a estrés oxidativo. Las transfusiones de sangre pueden ser necesarias durante los episodios hemolíticos agudos. En los casos graves de anemia hemolítica no esferocítica congénita, la esplenectomía puede mejorar la anemia.

Trastornos del metabolismo del glutatión

Los defectos del metabolismo del glutatión pueden asociarse con hemólisis. Los eritrocitos de los pacientes que carecen de glutatión sintetasa o de γ-glutamylcisteína sintetasa, enzimas que intervienen en la síntesis de glutatión, tienen niveles muy bajos de glutatión. Desde el punto de vista clínico, estos trastornos se asemejan a la deficiencia de G6PD. Existe una anemia hemolítica crónica leve o moderada con una mayor susceptibilidad al estrés oxidativo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TALASEMIAS

MARIA DOMENICA CAPPELLINI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las talasemias, o, de forma más general, los síndromes talasémicos, son un grupo heterogéneo de anemias hemolíticas hereditarias caracterizadas por una producción deficiente o nula de una de las cadenas de globina de la hemoglobina. Esto provoca una síntesis desequilibrada de la cadena de globina, que es el sello distintivo de todos los síndromes talasémicos.

EPIDEMIOLOGÍA

En conjunto, las talasemias constituyen el trastorno monogénico más frecuente en el mundo. El número estimado de portadores supera los 270 millones, y más de 300.000 niños nacen cada año con uno de los síndromes talasémicos o una de las variantes estructurales de la hemoglobina. La frecuencia extremadamente alta de trastornos de la hemoglobina en comparación con otras enfermedades monogénicas refleja la selección natural mediada por la resistencia relativa de los portadores frente al paludismo por *Plasmodium falciparum*. Otros factores que pueden estar involucrados son la práctica generalizada de matrimonios consanguíneos, el aumento de la edad materna en los países más pobres, así como la deriva genética y el efecto fundador. Por estas razones, las talasemias son más frecuentes en el sureste y el sur de Asia, en Oriente Medio, en los países del Mediterráneo y en el norte y el centro de África. Sin embargo, como resultado de las recientes migraciones masivas desde Oriente Medio, África y el Sudeste Asiático, las talasemias ahora se encuentran en todo el mundo.

BIOPATOLOGÍA

Los eritrocitos adultos normales contienen un 97% de hemoglobina adulta (HbA: $\alpha_2\beta_2$), con alrededor de un 2,5% del componente menor HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) y una pequeña cantidad de hemoglobina fetal (HbF: $\alpha_2\gamma_2$). Debido a que el tetrámero estable $\alpha_2\beta_2$ es el componente fundamental de la hemoglobina después del nacimiento, hay dos formas principales de talasemia: α -talasemia y β -talasemia. Como la síntesis de la cadena β solo se activa por completo después del nacimiento, se deduce que las β -talasemias no se expresan como una enfermedad en la vida intrauterina, sino que se manifiestan a medida que disminuye la síntesis de cadena γ durante el primer año de vida. Por el contrario, debido a que las cadenas α son compartidas tanto por la hemoglobina fetal como por la adulta, las α -talasemias se manifiestan en ambos períodos.

Dado que el conocimiento sobre su base genética y los mecanismos fisiopatológicos han evolucionado, los síndromes talasémicos se pueden clasificar ahora a nivel genético y a nivel clínico (tabla 153-1).^{1,2}

TABLA 153-1 CLASIFICACIONES GENÉTICA Y CLÍNICA DE LAS TALASEMIAS		
	GENÉTICA	CLÍNICA
α -talasemias	α^0 α^+ Deleción ($-\alpha$) No deleción (α^T)	α -menor Enfermedad HbH Hidropesía fetal
β -talasemias	β^0 β^+ Variante con HbA ₂ elevada HbA ₂ normal Silente Dominante No asociada al grupo del gen β	β -menor Talasemia intermedia Talasemia mayor
$\delta\beta$ -talasemia	$(\delta\beta)^0$ $(\delta\beta)^+$ $(\delta\gamma\delta\beta)^0$	$\delta\beta$ -menor Talasemia intermedia
PHHF	Deleción No deleción No asociada al grupo del gen β	Aumento silente de HbF

HbA, hemoglobina adulta; HbF, hemoglobina fetal; HbH, hemoglobina H; PHHF, persistencia hereditaria de hemoglobina fetal.

Genética

En la hemoglobina humana normal se observan seis tipos diferentes de cadenas de globina (α , β , γ , δ , ϵ , ζ) en las diferentes etapas del desarrollo. En el embrión muy precoz, la síntesis de hemoglobina se limita al saco vitelino y a la producción de hemoglobina Gower 1 ($\zeta_2\epsilon_2$), Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$) y Portland ($\zeta_2\gamma_2$). Posteriormente, alrededor de las 8 semanas de gestación, el hígado fetal se encarga de su producción y sintetiza sobre todo HbF ($\alpha_2\gamma_2$) y una pequeña cantidad (< 10%) de HbA. Entre las 18 semanas y el nacimiento, el hígado se sustituye progresivamente por la médula ósea como principal sitio de producción de eritrocitos. Esto se acompaña en las etapas posteriores de la gestación de un cambio recíproco en la producción de HbF y HbA; esto continúa hasta que, al final del primer año, la producción de HbF se ha reducido a menos del 2%. Los genes de globina están codificados en grupos génicos diferentes. El grupo α (ζ , α_2 , α_1) se encuentra en el telómero del cromosoma 16, y el grupo β (ϵ , γ , δ , β) se sitúa en el cromosoma 11p15.5. En ambos grupos, los genes están alineados en dirección 5' a 3' en el orden en que se expresan durante el desarrollo. Ambos conjuntos de genes están regulados por elementos similares a un potenciador (sitio hipersensible [HS]-40 para el grupo α , y región de control de locus para el grupo β) que se encuentran a cierta distancia en el extremo 5' del grupo. La deleción de estos elementos potenciadores inactiva cualquier gen de globina relacionado. Hay dos genes o alelos α (α_2 y α_1) que difieren en unos pocos nucleótidos en el intrón 2 y la región 3' no traducida, pero producen productos proteicos idénticos. La producción del gen α_2 es 2 o 3 veces superior a la del gen α_1 .

La región situada alrededor de un sitio hipersensible de la ADNasa 1 a 40 kilobases (kb) en sentido 5' del gen de la ζ -globina (HS-40) es el principal regulador de la expresión génica de la α -globina. El grupo β contiene un único gen pseudo- β ; el potenciador del grupo β consta de cinco elementos marcados por el sitio hipersensible de ADNasa 1 específico de la serie eritroide dispuesto a 6-20 kb en sentido 5' del gen de la ϵ -globina, cada uno de los cuales contiene varios sitios de unión a factores de transcripción específicos de la serie eritroide y de otro tipo. En conjunto, estos elementos se denominan región de control de locus, y cada elemento contribuye a la actividad de la región de control de locus global. Además, hay un sitio hipersensible específico de la serie eritroide a unas 20 kb en sentido 3' del gen de la β -globina; cuando el grupo está activado, los sitios hipersensibles en sentido 5' y en sentido 3' se disponen en estrecha proximidad con los promotores génicos para activar su transcripción.

Los genes de globina individuales comparten muchas características generales: consisten en tres exones codificantes de secuencias separados por dos intrones en posiciones idénticas, pero de longitud variable, con una longitud total de unos 1.500 nucleótidos. Esta estructura se ha conservado en gran medida a lo largo de la evolución. Las regiones 5' que flanquean el primer exón contienen un número de determinadas secuencias que son necesarias para especificar la iniciación correcta de la transcripción. Una secuencia TATA se encuentra a 30 pares de bases en dirección 5' del sitio de iniciación, junto con uno o más sitios CCAAT a 70 pares en sentido 5'. Los promotores génicos también contienen una secuencia CACCC o CCGCCC que se une al factor de tipo Krüppel de la serie eritroide (EKLF) 1, y algunos tienen sitios de unión para el factor de transcripción eritroide GATA-1. En modelos, las mutaciones introducidas en tales secuencias reducen el nivel de la transcripción.

Todas las talasemias tienen un patrón similar de herencia: en la mayoría de los casos, los defectos génicos se transmiten de forma autosómica mendeliana. Por tanto, las variedades graves y sintomáticas suelen deberse a la interacción de más de un determinante genético. La herencia de la α -talasemia es más complicada, porque implica a los productos de los pares asociados de los genes α ($\alpha\alpha$) (v. «Manifestaciones clínicas»).

Bases moleculares de las talasemias

Las α - y β -talasemias se dividen en trastornos en los que no se producen las cadenas de los cromosomas afectados (α^0 y β^0) y aquellos en los que se reduce la producción de la cadena (α^+ y β^+). Para las α -talasemias, los defectos moleculares más comunes son las deleciones de uno o ambos genes α , que se designan $-\alpha$ y $-\alpha$, respectivamente. Se cree que el gen α ha surgido por entrecruzamiento entre dos genes α desalineados en el cromosoma homólogo, lo que puede dar lugar a cromosomas con un gen α único ($-\alpha$) o triplicado ($\alpha\alpha\alpha$) de la α -globina. Hasta el momento, se han descrito más de 20 deleciones diferentes que afectan a ambos genes α , debido a la recombinación ilegítima o no homóloga. Las longitudes de deleción varían de 5,2 a más de 40 kb, y las más frecuentes son las del Sudeste Asiático, el Mediterráneo y Filipinas, designadas $-\alpha_{SEA}$, $-\alpha_{MED}$ y $-\alpha_{FIL}$, respectivamente. Los tipos de α -talasemia (α^T) sin deleción son mucho menos comunes que las formas con deleción; en la mayoría de los casos se deben a mutaciones de un solo oligonucleótido en las regiones de la secuencia del gen α que son críticas para la expresión normal. Debido a que la expresión del gen α_2 es 2 o 3 veces mayor que la del gen α_1 , no es sorprendente que la mayoría de los mutantes sin deleción afecten predominantemente a la expresión del gen α_2 . Las mutaciones pueden afectar al codón de iniciación o a las señales de corte y empalme, causar desplazamientos del marco de lectura o introducir codones de terminación prematura. Existen al menos cinco variantes de nucleótido único que afectan al codón de terminación natural (TAA) del gen de la α_2 -globina. Entre ellos, la hemoglobina Constant Spring ($\alpha^{CS}\alpha$) es la más común y la más estudiada. Por último, hay una serie de variantes de la α -globina que son tan ines-

tables que sufren una degradación postsintética rápida. En tales situaciones, existe un exceso de cadenas β dentro del eritrocito, y los pacientes portadores de estas variantes de la cadena α , por definición, tienen α -talasemia. Hasta la fecha, se ha demostrado que 17 variantes α inestables producen el fenotipo de α -talasemia en mayor o menor medida.

Al igual que las α -talasemias, las β -talasemias se clasifican como β^0 (en la que no se produce globina β) y β^+ (en la que se produce algo de globina β , pero menos de lo normal). En algunos casos, los defectos en la producción de cadena β son tan leves que se designan β^{++} . Hasta el momento, se han descrito más de 300 mutaciones talasémicas diferentes del gen de la globina β ; la mayoría son mutaciones puntuales en el gen o en la secuencia adyacente inmediata. Se han descrito unas pocas mutaciones de la β -talasemia que se segregan independientemente del grupo génico de la β -globina, y se supone que implican a factores reguladores de la transcripción. La distribución de los alelos es muy variable de una población a otra, pero dentro de cada población, solo unos pocos alelos son comunes. Las formas sin delección de β -talasemia suponen la mayoría de los alelos de β -talasemia. Se puede consultar una lista actualizada de estas mutaciones en la página de Internet de Globin Gene Server (<http://globin.cse.psu.edu>). Se incluyen las mutaciones de la transcripción, las mutaciones de procesamiento del ARN y las que afectan a la traducción.

Las delecciones simples del gen de la β -globina son poco frecuentes y varían en tamaño de 290 pares de bases a más de 60 kb. La delección de 619 pares de bases en el extremo 3' del gen β es relativamente común en las poblaciones de Sind y Punjab en India y Pakistán. Las delecciones restantes están restringidas a familias únicas y son necesariamente β^0 talasemias; hay que destacar que se asocian con niveles inusualmente altos de HbA₂ en los heterocigotos. Las grandes delecciones que afectan a todo el grupo génico de la β -globina ($\epsilon\gamma\delta\beta$)⁰ son infrecuentes y se limitan a familias individuales. Por último, algunas variantes muy inestables de la cadena β pueden manifestarse como una forma dominante de β -talasemia.

Las $\delta\beta$ -talasemias y la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHF) se deben a delecciones que afectan a diversas partes del locus de la β -globina. Estas delecciones se compensan parcialmente por un incremento de la expresión de los genes γ , lo que eleva el nivel de HbF. La longitud de la delección explica las diferentes formas de $\delta\beta$ -talasemia, incluidos tanto los genes $\epsilon\gamma\delta\beta$ o $\epsilon\gamma$ solamente, y varía de 9 a 100 kb. La hemoglobina Lepore es un híbrido de las cadenas δ y β resultantes de un entrecruzamiento entre los dos genes desalineados; esta hemoglobina se sintetiza de forma ineficaz y da lugar a una forma de $\delta\beta$ -talasemia. Las delecciones de los genes δ y β también son la base molecular de muchas formas de PHHF que, sin embargo, suelen tener mayores niveles de producción compensatoria de HbF que las $\delta\beta$ -talasemias. Otras PHHF se deben a mutaciones puntuales en la región promotora 5' desde el sitio de comienzo de la transcripción en los genes $\epsilon\gamma$ o $\epsilon\delta$ que alteran la unión de uno o más factores de transcripción; se denominan PHHF sin delección. Los estudios genéticos han identificado tres locus principales de rasgos cuantitativos que suponen el 20-50% de la variación habitual de los niveles de HbF en pacientes con β -talasemia y drepanocitosis, así como en los adultos sanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas (la expresión fenotípica) de los síndromes talasémicos son muy variables y dependen del grado de desequilibrio de la cadena de globina.⁴

α -talasemias

Como ya se ha mencionado, existen dos clases principales de α -talasemias: α^0 , en la que ambos genes α están inactivados ($-/-$), y α^+ , en la que solo un gen del par es defectivo debido a una delección α o a una mutación ($-\alpha$ o $\alpha\alpha^T$). El espectro clínico de las α -talasemias se correlaciona bien con el número de genes α afectados, es decir, de la normalidad a la pérdida de los cuatro genes. La herencia de un alelo normal ($\alpha\alpha$) con uno de los alelos α^+ o α^0 produce, en la mayoría de los casos, una α -talasemia menor ($-/\alpha\alpha$, $-\alpha/\alpha\alpha$, $-\alpha^T/\alpha\alpha$, $\alpha^T\alpha/-\alpha$, $-\alpha/-\alpha$). En general, los portadores de dichos genotipos tienen niveles más bajos de hemoglobina total, de volumen corpuscular medio y de hemoglobina corpuscular media, pero un recuento de eritrocitos mayor de lo normal. Las mayores diferencias se observan en la hemoglobina corpuscular media, que suele ser menor de 26 pg. El frotis de sangre periférica es variable y muestra diversos grados de hipocromía, con algunos dianocitos y poiquilocitos ocasionales (cap. 148). Es posible que los portadores de α^0 -talasemia ($-/-\alpha\alpha$), generen algunas inclusiones de HbH en los eritrocitos (β_4). Los portadores de las formas sin delección ($\alpha\alpha^T/\alpha\alpha$) muestran cambios hematológicos un poco más marcados que los portadores de las formas con delección. La constitución de la hemoglobina de los portadores adultos de α^+ o α^0 -talasemia es indistinguible de la normal, pero tiene niveles ligeramente menores de HbA₂. En el período neonatal pueden detectarse trazas de hemoglobina de Bart (γ_4) en una gran proporción de recién nacidos con α -talasemia, y los niveles disminuyen durante los primeros 6 meses después del nacimiento. Las α -talasemias son comunes en las zonas donde también existe una incidencia elevada de β -talasemias. Por tanto, puede haber una herencia conjunta de los rasgos de α - y β -talasemia e incluso mejorar los parámetros hematológicos. En algunos casos, para proporcionar consejo genético en las familias en las que existen ambas talasemias (α y β), la determinación del genotipo es esencial. La Hb^{CT} mutante inestable provoca una reducción intensa de la expresión

de α_2 -globina en el cromosoma afectado; por tanto, los portadores y sobre todo los homocigotos tienen un fenotipo más grave que la α -talasemia menor, pero no tanto como la mayoría de los casos de la enfermedad por HbH.

La enfermedad por HbH se debe con mayor frecuencia a la interacción de la α^+ y α^0 talasemia. No resulta sorprendente que la mayoría de los pacientes procedan del sureste de Asia, el Mediterráneo y Oriente Medio. La enfermedad por HbH es un diagnóstico que se atribuye a pacientes mayores de 6 meses con un desequilibrio de globina suficiente para producir niveles detectables de HbH (> 1-2%) en la sangre periférica, junto con cuerpos de inclusión (tetrámeros β_4) en sus eritrocitos en el frotis periférico. Los fenotipos clínicos abarcan un amplio espectro, desde manifestaciones clínicas leves hasta talasemia intermedia y se incluyen en las denominadas talasemias no dependientes de transfusiones.⁵ Las características predominantes de la enfermedad por HbH son una anemia microcítica hipocrómica, con ictericia y hepatoesplenomegalia. Debido a que el mecanismo principal de la anemia es la hemólisis en lugar de la diseritropoyesis, solo unos pocos pacientes tienen evidencia clínica de una expansión de la eritrona. La complicación más común de la enfermedad por HbH es el desarrollo de hiperesplenismo debido a esplenomegalia grave. Otras complicaciones son la colelitiasis, las úlceras en las piernas, un mayor riesgo de infección, la deficiencia de ácido fólico y un mayor riesgo de trombosis venosa, sobre todo después de la esplenectomía. Los niveles de hemoglobina varían de 3 a 12 g/dl en las diferentes series, y puede haber fluctuaciones después de la exposición a un fármaco oxidante, una infección o una aplasia transitoria, posiblemente debido a una infección viral intercurrente. En raras ocasiones, los pacientes con enfermedad por HbH requieren transfusiones de sangre periódicas. La anemia se asocia con reticulocitosis y cambios talasémicos típicos de los índices eritrocíticos. La cantidad relativa de HbH varía del 1 al 40%. Los valores de HbA₂ siempre están disminuidos. El frotis de sangre periférica muestra hipocromía con anisopoiquilocitosis variable, dianocitos y punteado basófilo. El rasgo característico de la enfermedad por HbH es que siempre es posible generar múltiples inclusiones en los eritrocitos después de la incubación con azul de cresilo brillante. La médula ósea muestra una hiperplasia eritroide marcada.

La forma más grave de la α -talasemia es la hidropesía fetal, en la que existe una delección de los cuatro genes de la α -globina (genotipo $-/-$). Se considera un trastorno mortal. No obstante, en estos últimos años, la mejora de las intervenciones intrauterinas y de los cuidados intensivos perinatales ha dado lugar a algunos casos de supervivencia a la hidropesía fetal por hemoglobina de Bart. Debido a que las cadenas de la α -globina están ausentes durante la gestación, la hemoglobina de Bart (γ_4) se convierte en la hemoglobina dominante. Debido a que la hemoglobina de Bart tiene una afinidad muy alta por el oxígeno, es incapaz de transportar oxígeno a los tejidos, y las consecuencias intrauterinas son una anemia progresiva grave, una eritropoyesis muy ineficaz con marcada eritropoyesis extramedular, organomegalia masiva, insuficiencia cardíaca, hipoalbuminemia intensa y edema. Los lactantes con síndrome de hidropesía fetal mueren en el período intrauterino (30-40 semanas de gestación) o poco después de nacer. Los niveles de hemoglobina oscilan de 3 a 20 g/dl; el frotis de sangre periférica se caracteriza por anisopoiquilocitosis marcada, grandes macrocitos hipocrómicos y abundantes eritrocitos nucleados. La hemoglobina se compone casi por completo de hemoglobina de Bart (80-90%), con algún resto de HbH y Portland. Las madres de estos lactantes suelen tener antecedentes de mortalidad neonatal. Sin atención médica, las mujeres portadoras de estos fetos pueden tener complicaciones en el parto y el posparto (p. ej., retención de placenta, eclampsia, sepsis) (cap. 226).

Se han descrito varios casos de α -talasemia asociada con retraso mental (el denominado síndrome ATR-16). Estas afecciones se deben sobre todo a delecciones amplias (1-2 megabases) del extremo del cromosoma 16 que engloban el grupo génico de la α -globina. Sin embargo, varios casos no tenían delecciones u otras anomalías aparentes del grupo génico de la α -globina. Se ha demostrado que estos pacientes, con un fenotipo peculiar caracterizado por retraso mental profundo, facies dismórfica, anomalías genitales y α -talasemia, tienen un trastorno situado en el cromosoma X (síndrome ATR-X).

β -talasemias

Las β -talasemias constituyen un considerable grupo heterogéneo de trastornos de la síntesis de la hemoglobina, que se caracterizan por la menor producción de las cadenas β de la hemoglobina adulta.⁶ La clasificación clínica engloba la talasemia mayor (dependiente de transfusión), la talasemia intermedia (de gravedad intermedia, no dependiente de transfusión) y la talasemia menor (asintomática) (fig. 153-1; v. tabla 153-1). La gravedad de las manifestaciones clínicas se correlaciona bien con el grado de desequilibrio de las cadenas de globina: dependiendo de los defectos genéticos de la β -globina y su interacción, la producción de cadenas de β -globina se reduce cuantitativamente a grados diversos, mientras que la síntesis de α -globina continúa de forma normal, lo que da lugar a la acumulación de un exceso no concordante de cadenas de α -globina en los precursores eritroides. Las cadenas de α -globina libres son incapaces de formar tetrámeros estables, de modo que precipitan en los precursores eritroides, formando cuerpos de inclusión que lesionan la membrana de los eritrocitos y causan una destrucción prematura de los precursores eritroides en la médula ósea (eritropoyesis ineficaz). La eritropoyesis ineficaz pone en marcha una secuencia de acontecimientos responsables de la expansión de la médula ósea, anemia, hemólisis, esplenomegalia y

	Talasemia mayor más probable	Talasemia intermedia más probable
Clinica		
Edad de presentación (años)	< 2	> 2
Concentración de Hb (g/dl)	< 7	7-10
Hepato-/esplenomegalia	Grave	Moderada-grave
Hematología		
HbF (%)	> 50	10-50 (puede alcanzar el 100%)
HbA ₂ (%)	> 3,5	< 4
Genética		
Padres	Ambos portadores de HbA ₂ elevada β-talasemia	Uno o ambos portadores atípicos: β-talasemia con HbF elevada, HbA ₂ límite
Molecular		
Tipo de mutación de la cadena β	Grave	Leve/silente
Herencia conjunta de α-talasemia	No/infrecuente	Sí
Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal	No	Sí
δβ-talasemia	No	Sí
Polimorfismo Gy XmnI	No	Sí

FIGURA 153-1. A. Clasificación clínica de las β-talasemias, de la β-talasemia menor a la β-talasemia mayor, en función de la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con una β-talasemia menor son asintomáticos, mientras aquellos con la variante más grave, que es la β-talasemia mayor, dependen de transfusiones. Entre ambos extremos existe un amplio espectro de fenotipos clínicos, que se llaman talasemias intermedias porque muestran diferentes interacciones genéticas y se caracterizan por una anemia moderada o grave independiente de las transfusiones. B. Criterios propuestos para diferenciar la talasemia mayor de la talasemia intermedia en el momento de la presentación. HbA, hemoglobina adulta; HbF, hemoglobina fetal.

aumento de la absorción de hierro. Cualquier factor que reduzca el grado de desequilibrio entre las cadenas y la magnitud del exceso de cadenas α, como la herencia conjunta de la α-talasemia o una habilidad innata para incrementar la hemoglobina fetal, mejorará la expresión clínica de la enfermedad (fig. 153-2).

Las principales formas de β-talasemia (denominada aún en ocasiones anemia de Cooley) son trastornos en los que el paciente solo puede mantenerse con vida mediante transfusiones de sangre periódicas. Esta afección suele deberse al estado homocigoto o al estado heterocigoto compuesto para las mutaciones graves del gen β (β⁰). Las formas típicas de talasemia mayor se manifiestan durante el primer año de vida, durante el cual las cadenas γ se dejan de producir, pero no se sustituyen por la síntesis de cadenas β. Estos lactantes, si no se tratan, son incapaces de mantener un nivel de hemoglobina superior a 5 g/dl y muestran deformidades marcadas de los huesos y retraso del crecimiento. En una reciente clasificación clínica, se consideran «pacientes con talasemia dependientes de transfusiones». La facies adquiere un aspecto «talasémico» debido a la prominencia frontal del cráneo y la protrusión de la mandíbula y los pómulos.⁷ La magnitud del aumento de la eritropoyesis puede originar masas extramedulares, que suelen originarse en el esternón y las costillas. La hepatoesplenomegalia progresiva es un hallazgo constante, causante de pancitopenia. Durante la primera infancia de los pacientes con talasemia mayor que reciben un tratamiento nulo o inadecuado se producen diversas complicaciones, como infecciones recidivantes, fracturas espontáneas, coleditiasis y úlceras en las piernas. En el pasado la mortalidad en estos pacientes era alta alrededor de la pubertad. Por fortuna, esto ya no sucede en los niños con talasemia mayor bien tratada. Los niños con talasemia mayor transfundidos para mantener un nivel de hemoglobina por encima de 9 g/dl tienen un crecimiento y desarrollo relativamente normales, y su evolución futura depende de si reciben o no quelantes del hierro adecuados (v. «Tratamiento»). Muchos niños que se transfunden de forma correcta y que cumplen a la perfección el tratamiento de quelación del hierro se desarrollan con

normalidad, alcanzan la pubertad y logran la madurez sexual. En la actualidad, se está tratando a una población adulta de pacientes con talasemia mayor, que pueden sufrir los efectos secundarios a largo plazo del tratamiento, consistentes en infecciones asociadas a transfusión (en especial, hepatitis B y C y, en algunas poblaciones, infección por el VIH) y la lesión de órganos (hígado, corazón, glándulas endocrinas), debido a una quelación de hierro insatisfactoria a largo plazo. Las principales causas de muerte en los adultos con talasemia mayor siguen siendo las complicaciones cardíacas, principalmente en pacientes mal quelados, aunque también está aumentando la cirrosis hepática porque la vida se prolonga.⁸

La insuficiencia cardíaca en estos pacientes es multifactorial, con participación de la anemia crónica, la sobrecarga de hierro residual, la miocarditis, la pericarditis y probablemente otros mecanismos. Además del grado de desequilibrio de las cadenas de globina, que depende de factores genéticos asociados a los genes de globinas (herencia conjunta de α-talasemia, síntesis innata aumentada de HbF), existen muchos otros modificadores genéticos que de manera secundaria pueden influir sobre el pronóstico de las complicaciones de diversas formas. Por ejemplo, la presencia de una variante polimórfica en el promotor UGT1A1 responsable del síndrome de Gilbert (cap. 138) puede aumentar la predisposición a la coleditiasis, que ya es un problema frecuente en la talasemia. Del mismo modo, los polimorfismos de los genes implicados en el homeostasis del hierro o en el metabolismo óseo pueden influir de forma positiva o negativa en el grado de sobrecarga de hierro o la osteopenia y la osteoporosis, respectivamente (v. fig. 153-2). Los factores ambientales, incluidas las condiciones sociales, la nutrición y la disponibilidad de atención médica, también se han implicado en la gravedad variable de las manifestaciones clínicas de la talasemia mayor.

La talasemia intermedia forma parte del grupo no dependiente de transfusiones de las talasemias; es un término clínico usado para describir a los pacientes con anemia y esplenomegalia, pero sin el espectro completo de gravedad clínica de la talasemia mayor.⁹

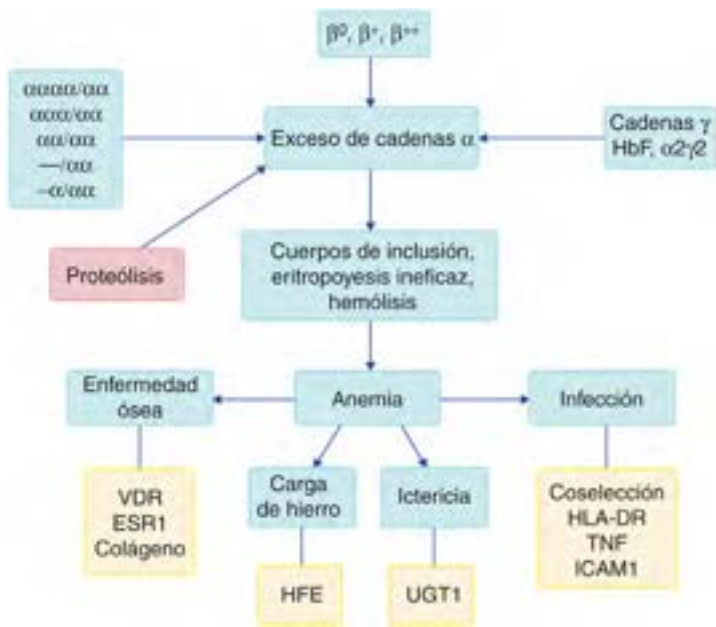


FIGURA 153-2. Fisiopatología de las β -talasemias y los modificadores del desequilibrio de cadenas de globina. La gravedad de la eritropoyesis ineficaz depende del grado de exceso de cadenas α libres, que se debe sobre todo a tres mecanismos diferentes: 1) herencia de mutaciones graves, leves o silentes de la cadena β ; 2) herencia conjunta de determinantes asociados a una mayor producción de cadenas γ ; y 3) herencia conjunta de α -talasemia. Un fenotipo de talasemia intermedia puede deberse a la mayor producción de cadenas de α -globina por un genotipo α triplicado ($\alpha\alpha\alpha$) o cuadruplicado ($\alpha\alpha\alpha\alpha$) asociado con heterocigosidad β . La herencia de polimorfismos o mutaciones de los genes implicados en el metabolismo óseo, del hierro y de la bilirrubina, así como en la infección, puede contribuir a modificar la evolución clínica de la enfermedad. ESR1, receptor de estrógenos 1; HbF, hemoglobina fetal; HFE, gen de la hemocromatosis hereditaria; HLA, antígeno leucocítico humano; ICAM1, molécula de adhesión intercelular 1; TNF, factor de necrosis tumoral; UGT1, UDP glucosa: glucoproteína glucosiltransferasa 1; VDR, receptor de la vitamina D.

Los fenotipos clínicos de talasemia intermedia se encuentran entre los de las talasemias menor y mayor, abarcando un amplio espectro clínico. Los pacientes con una afectación leve están asintomáticos casi por completo hasta la vida adulta y tan solo presentan una leve anemia, con mantenimiento espontáneo de niveles de hemoglobina de 7-10 g/dl. Los pacientes con una talasemia intermedia más grave suelen debutar entre los 2 y los 6 años y, aunque son capaces de sobrevivir sin tratamiento transfusional periódico, pueden tener un retraso del crecimiento y el desarrollo. La mayoría de los pacientes con talasemia intermedia son homocigotos o heterocigotos compuestos para las mutaciones leves o moderadas del gen β (β^+/β^+ , β^0/β^+); con menos frecuencia, solo se ve afectado un gen de la β -globina. Debido a que la gravedad clínica de la enfermedad depende del diferente grado de desequilibrio de las cadenas de globina, hay al menos tres mecanismos que pueden potenciar las características clínicas leves de talasemia intermedia comparadas con las de talasemia mayor: la herencia de mutaciones génicas leves o silentes del gen β , la herencia conjunta de determinantes asociados con un aumento de producción de la cadena γ (lo que contribuye a neutralizar la gran proporción de cadenas α no unidas) y la herencia conjunta de α -talasemia, que reduce la síntesis de cadenas α , lo que disminuye así el desequilibrio de cadena α /no- α .

Hay tres factores principales que son los responsables de las secuelas clínicas en los pacientes con talasemia intermedia: el grado de eritropoyesis ineficaz, la anemia crónica y la sobrecarga de hierro. La eritropoyesis ineficaz depende sobre todo de los defectos moleculares subyacentes (como ya se ha mencionado) y se debe a la precipitación de las cadenas α libres en los precursores eritroides en la médula ósea, lo que lesiona la membrana y ocasiona la muerte intramedular prematura de las células. El grado de eritropoyesis ineficaz es el principal determinante de la anemia de la talasemia intermedia; la hemólisis periférica de eritrocitos maduros circulantes y una reducción global de la síntesis de la hemoglobina son factores secundarios. La hemólisis y los eritrocitos lesionados que exponen residuos de fosfatidilserina de la membrana cargados negativamente se han relacionado con el desarrollo del estado de hipercoagulabilidad y el aumento del riesgo de hipertensión pulmonar en la población de pacientes con talasemia intermedia.¹⁰

La anemia y la eritropoyesis ineficaz crónicas provocan un aumento inadecuado de la absorción intestinal de hierro, lo que da lugar a una sobrecarga de hierro (eritrocitos). En cambio, en la talasemia mayor, la carga de hierro se debe principalmente a su infusión transfusional. Se ha demostrado que la anemia crónica y la eritropoyesis ineficaz, que son características de la talasemia intermedia, se asocian con la menor expresión de hepcidina, un péptido hepático que desempeña un papel central en la

homeostasis del hierro (cap. 201). Además, el factor de crecimiento y diferenciación 15 (GDF15), secretado por los precursores eritroides y sobreexpresado en caso de eritropoyesis ineficaz, puede suprimir la síntesis de hepcidina. De forma más reciente se ha identificado una molécula llamada eritroferona, secretada por los eritroblastos, que también puede intervenir en la regulación de la hepcidina en la talasemia intermedia. En conjunto, la eritropoyesis ineficaz (que aumenta la secreción de GDF15) unida a la anemia/hipoxia crónica pueden suprimir la síntesis de hepcidina, aumentar la absorción intestinal de hierro de la dieta e incrementar la liberación de hierro reciclado a partir del sistema reticuloendotelial, lo que lleva a una situación de sobrecarga de hierro similar a la observada en pacientes con síndromes hereditarios de hemocromatosis (que se caracterizan por una alteración de la síntesis de hepcidina) (cap. 201).

Como consecuencia de estos procesos fisiopatológicos, se han ido identificando varias complicaciones específicas de pacientes con talasemia intermedia en comparación con los pacientes con talasemia mayor, sobre todo en los no esplenectomizados. La coelitis es mucho más frecuente en la talasemia intermedia que en la talasemia mayor, debido a la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis periférica. La hematopoyesis extramedular, como mecanismo compensador, conduce a la formación de masas de tejido eritropoyético que afectan sobre todo al bazo, el hígado, los ganglios linfáticos y las vértebras. Estas masas pueden causar problemas neurológicos, como compresión de la médula espinal (que a veces causa paraplejía), y masas intratorácicas. Las úlceras en las piernas que son poco frecuentes en los pacientes con talasemia mayor bien transfundidos, son habituales en pacientes adultos con talasemia intermedia. Sigue sin quedar claro por qué, con un mismo nivel de hemoglobina y de HbF, algunos pacientes desarrollan úlceras en las piernas y otros no. El riesgo trombotico está claramente aumentado en los pacientes con talasemia intermedia. Varios estudios han demostrado colectivamente que la incidencia de episodios tromboembólicos es mayor en los pacientes esplenectomizados con talasemia intermedia. Aunque los accidentes cardiovasculares son poco frecuentes en la talasemia intermedia, se han documentado lesiones cerebrales asintomáticas, incluida la isquemia, en estos pacientes mediante resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada. La hipertensión pulmonar (cap. 75) es frecuente en los pacientes con talasemia intermedia (alrededor del 60%) y se cree que es la principal causa de insuficiencia cardíaca en esta población de pacientes. La hepatopatía por infección viral es menos frecuente que en la talasemia mayor; sin embargo, en los pacientes con talasemia intermedia se observan con frecuencia anomalías de las enzimas hepáticas, sobre todo debido a lesión hepatocítica por sobrecarga de hierro. En algunos de los pacientes de más edad con talasemia intermedia (> 40 años), se han detectado casos de carcinoma hepatocelular (cap. 186) debido a la acumulación de hierro a largo plazo no tratada, con la cirrosis resultante en el hígado, como se observa en la hemocromatosis hereditaria (cap. 201).

El hipogonadismo, el hipotiroidismo y la diabetes mellitus son infrecuentes. Aunque los pacientes con talasemia intermedia suelen tener una pubertad tardía, presentan un desarrollo sexual normal y suelen ser fértiles. Las mujeres con talasemia intermedia pueden tener embarazos con éxito, aunque pueden surgir complicaciones durante la gestación.¹¹

La talasemia menor es el estado heterocigoto de la β -talasemia. Los pacientes con talasemia menor son «portadores» de un defecto en un único gen de la β -globina y suelen ser asintomáticos, a excepción de una anemia leve del embarazo. Los portadores suelen identificarse en un estudio familiar, de forma accidental¹² durante una enfermedad intercurrente o en un estudio poblacional. La anemia es leve, microcítica e hipocrómica, y se asocia con un elevado nivel de HbA₂. El frotis de sangre muestra una microcitosis e hipocromía características, con cierta variación del tamaño y la forma de los eritrocitos. La presencia de dianocitos es muy variable. Las características hematológicas son muy similares entre los diferentes grupos étnicos. Se han observado portadores de β -talasemia con HbA₂ normal en contextos en los que un paciente con talasemia intermedia leve tenía uno de sus progenitores afectado por β -talasemia menor típica con HbA₂ elevada, mientras que el otro presentaba anomalías hematológicas mínimas o nulas y HbA₂ normal. Las personas con HbA₂ normal suelen ser portadores de mutaciones β^{++} silentes (β^{++}). Los portadores de β -talasemia pueden tener un alelo del gen α triplicado: su coherencia puede causar una talasemia intermedia por exceso de producción de cadenas α . La deficiencia simultánea de hierro puede reducir las concentraciones elevadas de HbA₂ hasta valores normales.

$\delta\beta$ -talasemia y persistencia hereditaria de hemoglobina fetal

Las manifestaciones clínicas de las ($\delta\beta$)⁰-talasemias son similares a las de la talasemia intermedia, mientras que los heterocigotos se distinguen de los heterocigotos para la β -talasemia por los niveles normales de HbA₂ junto con un aumento del 5-20% de los niveles de HbF. Los homocigotos para la Hb_{Lepore} pueden tener fenotipos similares a los de la talasemia mayor o la intermedia. Los pacientes con formas de PHHF con o sin delección suelen ser asintomáticos.

Cualquiera de los defectos de la β -talasemia puede heredarse de forma conjunta con las variantes de la cadena β (HbS, HbC, HbE) y causar un fenotipo clínicamente relevante de β -talasemia de diversa gravedad. Estas variantes ilustran, además, que los síndromes de β -talasemia constituyen un amplio espectro clínico y que los enfoques terapéuticos específicos pueden cambiar por completo la evolución clínica y la historia natural de estos trastornos (fig. 153-3).

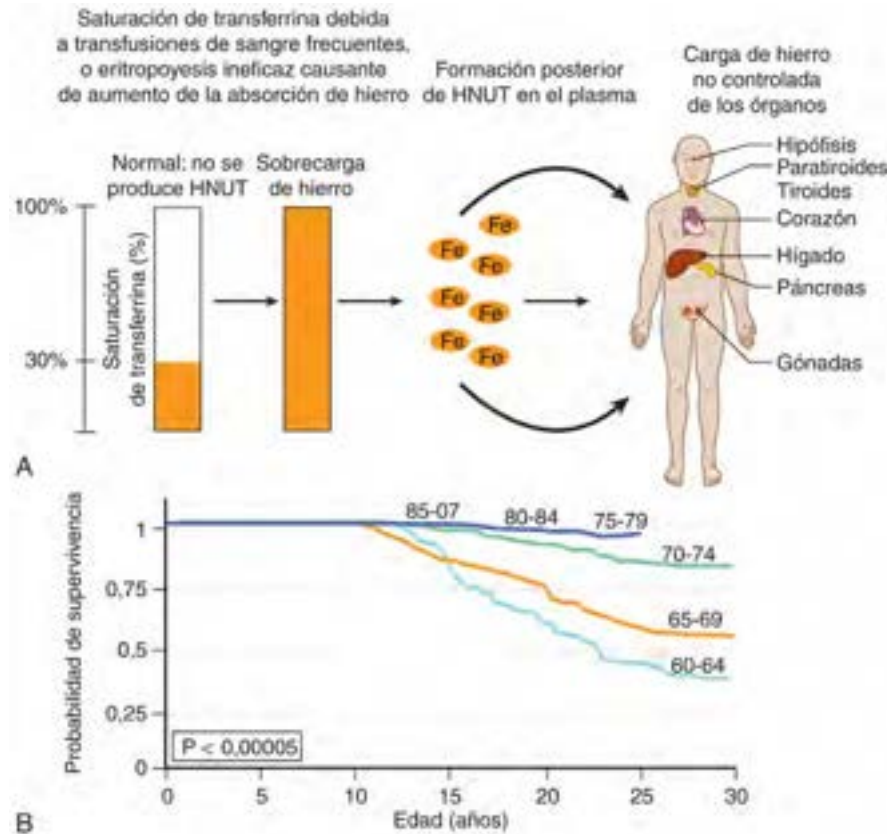


FIGURA 153-3. A. Sobrecarga de hierro transfusional y carga específica de órgano. B. Supervivencia de pacientes italianos con talasemia mayor por cohorte de nacimiento. HNU*, hierro no unido a transferrina.

Hemoglobina E y talasemias por hemoglobina E

La hemoglobina E (HbE) se debe a una sustitución de ácido glutámico por lisina en el codón 26 del gen de la β -globina. Se trata de una mutación frecuente, sobre todo en el subcontinente indio y el Sudeste Asiático y en personas migrantes de estas regiones. La frecuencia de HbE se aproxima al 60% en muchas regiones de Tailandia, Laos y Camboya. La HbE determina una reducción de la síntesis de la cadena β -E y por eso el fenotipo recuerda a una forma leve de β -talasemia. El rasgo HbE tiene poca importancia clínica; puede asociarse a una ligera microcitosis sin anemia, pero podría confundirse con una deficiencia de hierro si no se realizaron las pruebas de laboratorio adecuadas. Los pacientes con una HbEE homocigota tienen una anemia leve y microcitosis, ocasional esplenomegalia y en el frotis de sangre periférica se encuentran eritrocitos con cambios parecidos a los presentes en los rasgos talasémicos, incluidos dianocitos. En este trastorno, la hepcidina está inhibida, lo que da lugar a acumulación de hierro, incluso en ausencia de transfusiones sanguíneas y, ciertamente, empeorada por ellas.¹³

La HbE interacciona con distintas formas de α -talasemia para producir una amplia variedad de trastornos clínicos. Su coheredabilidad con la β -talasemia, en el proceso llamado HbE/ β -talasemia, es la variante grave más frecuente de β -talasemia en Asia y a nivel global representa aproximadamente un 50% de las β -talasemias graves clínicamente.¹⁴

DIAGNÓSTICO

Puede ser necesario diagnosticar una talasemia en un paciente con un cuadro clínico sugestivo adecuado o también para identificar a un sujeto heterocigoto como parte de un estudio familiar o un programa de cribado poblacional. El enfoque general es común a cualquier forma de talasemia, con independencia de la presentación. La evaluación primaria se basa en las alteraciones hematológicas: los índices eritrocíticos determinados mediante un contador celular electrónico y la morfología de los eritrocitos estudiada en un frotis de sangre bien teñido son suficientes para orientar las investigaciones adicionales. Las personas con un volumen corpuscular medio menor de 80 fl y una hemoglobina corpuscular media menor de 27 pg que tengan parámetros normales de hierro requieren investigaciones adicionales. El número de eritrocitos suele ser mayor de lo normal. En presencia de anemia con cambios talasémicos en los eritrocitos, el siguiente paso es la evaluación de las fracciones de hemoglobina (HbA, HbA₂, HbF o variantes de hemoglobina) por electroforesis en acetato de celulosa a pH alcalino o, mejor aún, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento, que permite la medición precisa de HbA₂, HbF y HbA, así como la identificación provisional de un gran número de variantes de hemoglobina, como HbE. Un nivel de HbA₂ superior al 3,5%, asociado con eritrocitos microcíticos hipocrómicos es diagnóstico de la β -talasemia menor. Unos valores de

HbA₂ del 3,2-3,5% (límites) deben interpretarse con cautela, ya que podrían deberse a la interacción de más de un defecto talasémico (α y β), a una mutación β silente o a una deficiencia concomitante de hierro. Si existe una ferropenia, debe corregirse y repetir la estimación de HbA₂. La mayoría de las personas con índices eritrocíticos talasémicos, HbA₂ normal o baja con HbF normal serán portadores de α^0 -talasemia u homocigotos de α^+ -talasemia. Los portadores de α^0 -talasemia pueden tener unos pocos eritrocitos con inclusiones de HbH. La microcitosis con niveles bajos o normales de HbA₂ y HbF elevada (2-20%) indica una heterocigosidad para $\delta\beta$ -talasemia. Los pacientes con PHHF suelen tener unos índices eritrocíticos normales, pero unos niveles mayores de HbF, con una distribución intercelular diferente (homogénea o pancelular, con la excepción de la PHHF heterocelular) en comparación con la $\delta\beta$ -talasemia (desigual o heterocelular).

En la segunda mitad de la década de los sesenta se introdujo un método radiactivo para medir la proporción de síntesis de α/β -globina y se dirigió en gran medida al diagnóstico prenatal en la era pre-ADN. A pesar de que ofrece una evaluación cuantitativa de la producción de globina, en la actualidad su uso está limitado a los casos difíciles causados por la interacción de los diferentes defectos de la cadena de globina. El diagnóstico definitivo de los síndromes talasémicos consiste en la identificación de las mutaciones subyacentes a través de análisis de ADN. Se dispone de varios métodos para el diagnóstico de cualquier mutación concreta, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el análisis enzimático de restricción, la PCR de oligonucleótidos específicos de alelo, el gap-PCR y la secuenciación directa, que en la actualidad es probablemente el método más fácil y fiable. Para las α -talasemias con delección, la amplificación de sondas dependiente de ligamiento múltiple es un método útil, introducido recientemente.

Durante su evolución clínica, los pacientes afectados por diferentes formas de talasemia desarrollan varias complicaciones, debido sobre todo a la sobrecarga de hierro, que debe monitorizarse para dirigir el tratamiento de quelación del hierro. Los principales métodos para determinar los niveles corporales de hierro (cap. 201) son las determinaciones de la concentración de ferritina sérica y la evaluación de la concentración hepática de hierro en una biopsia tisular o, mediante un método no invasivo alternativo, el coeficiente R2 en RM. Los recíprocos de T2 y T2*, conocidos como R2 y R2*, son directamente proporcionales al contenido en hierro y muestran los resultados más prometedores. Una concentración elevada de ferritina sérica (> 2.500 μ g/l) y una concentración hepática alta de hierro (> 15 g/peso seco) indican un alto riesgo de morbilidad significativa. Un punto de corte de 800 μ g/l de ferritina y una concentración hepática de 7 g/peso seco se han asociado a alto riesgo de morbilidad en la talasemia intermedia y otras formas de talasemia no dependientes de transfusiones. El hierro cardíaco puede medirse con un procedimiento que mide el T2* en RM, lo que

permite estimar la carga cardíaca de hierro. Un T2* en RM menor de 10 ms se asocia siempre con una carga de hierro intensa y un riesgo elevado de insuficiencia cardíaca en el plazo de 1 año. Un T2* en RM superior a 20 ms se considera normal, lo que significa que no hay hierro en el corazón. La ecocardiografía también puede ser útil para evaluar los cambios funcionales. Para otras complicaciones, como endocrinopatías, hepatopatías, enfermedad pulmonar, trombofilia y enfermedad ósea, los métodos de diagnóstico son similares a los utilizados en la práctica clínica, y se deben tener en cuenta los costos de la prueba, las características de rendimiento y las preferencias del paciente, como se detalla en los capítulos correspondientes.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento convencional

No se requiere un tratamiento específico para los heterocigotos de α -o β -talasemia (portadores, talasemia menor), pero deben recibir un consejo genético apropiado. Durante el embarazo, las mujeres portadoras de talasemia pueden desarrollar una anemia más intensa, por lo que deben observarse cuidadosamente y recibir suplementos de ácido fólico, principalmente durante el segundo y el tercer trimestre. Cuando una verdadera deficiencia de hierro se asocia con rasgos talasémicos, debe proporcionarse un suplemento de hierro, a la vez que se monitoriza la saturación de transferrina y de ferritina. Se han descrito pocos casos de transfusiones sanguíneas intrauterinas con síndrome de hidropesía fetal por hemoglobina de Bart; la mayoría de estos bebés tuvieron un parto prematuro por cesárea, su desarrollo posterior fue anómalo y los supervivientes requirieron transfusiones periódicas de sangre después de nacer. Los pacientes con HbH suelen tener niveles de hemoglobina bastante altos (8-9 g/dl) y no necesitan transfusiones de sangre periódicas. Se recomienda el suplemento con ácido fólico (2-5 mg/día), sobre todo en pacientes pediátricos. Las principales complicaciones en la enfermedad por HbH son las crisis hemolíticas, que pueden ocurrir durante o después de infecciones agudas; en tales casos, se deben aplicar medidas terapéuticas inmediatas, incluidas las transfusiones de sangre y el tratamiento para la infección.

El tratamiento clínico de la talasemia mayor y la intermedia sigue siendo el principal problema. La calidad y esperanza de vida de los pacientes con talasemia mayor y talasemia intermedia se han transformado en este siglo, con un aumento de la esperanza hasta bien entrada la tercera y cuarta décadas. No obstante, la prolongación de la vida viene acompañada de varias complicaciones, debidas en parte a la enfermedad subyacente y en parte al tratamiento con transfusiones de sangre y la sobrecarga de hierro. Además, hay que hacer frente a las complicaciones relacionadas con el envejecimiento en el contexto de una enfermedad multiorgánica que requiere tratamiento por parte de un equipo de médicos con un conocimiento específico de las talasemias en adultos, en colaboración con diferentes especialistas y personal de enfermería experimentados. El tratamiento convencional para los pacientes con talasemia mayor incluye transfusiones periódicas y quelantes del hierro. La definición del régimen óptimo de transfusión y de quelación del hierro ha sido el avance fundamental en el tratamiento de los pacientes con talasemia mayor, en los que el objetivo principal es controlar la eritropoyesis ineficaz, sus consecuencias y la carga de hierro corporal. El régimen óptimo consiste en transfusiones de sangre periódicas, por lo general administradas cada 2-5 semanas, para mantener los niveles de hemoglobina pretransfusionales por encima de 9-10,5 g/dl. La decisión de iniciar un tratamiento transfusional de por vida debe basarse en un diagnóstico definitivo de talasemia grave, teniendo en cuenta los defectos moleculares, la intensidad de la anemia en mediciones repetidas, el nivel de eritropoyesis ineficaz y criterios clínicos (tales como retraso del crecimiento o anomalías óseas). Es aconsejable que los pacientes con talasemia mayor reciban concentrados de eritrocitos leucorreducidos para disminuir las reacciones transfusionales y la transmisión de patógenos. Las reacciones adversas a las transfusiones de eritrocitos pueden producirse durante la transfusión o después de la misma, y pueden ser hemolíticas y no hemolíticas. La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión es infrecuente, pero grave, y debe tratarse de inmediato (cap. 167).

Muchos pacientes con una talasemia mayor necesitan una esplenectomía por hipersplenismo. Sin embargo, el manejo clínico óptimo puede retrasar e incluso evitar la necesidad de esplenectomía, que era frecuente antes. La esplenectomía debe plantearse solo en los pacientes cuyo consumo anual de sangre aumente de forma progresiva y ocasione un aumento significativo de las reservas de hierro, a pesar de un tratamiento de quelación adecuado, o en aquellos que experimenten síntomas de esplenomegalia. Los problemas clínicos relacionados con la leucopenia o la trombocitopenia por hipersplenismo también pueden ser otras razones para considerar la esplenectomía.¹⁵ La principal complicación de la esplenectomía es una infección grave y en ocasiones fulminante. Debido a que la esplenectomía puede reducir la respuesta inmunitaria primaria frente a los microorganismos encapsulados, es aconsejable diferir la esplenectomía hasta que los pacientes tengan al menos 5 años. La tasa de mortalidad de una infección fulminante postesplenectomía en los pacientes con talasemia es de alrededor del 50%, a pesar de aplicar medidas de soporte intensivas. Por tanto, las medidas preventivas son obligatorias, con inmunoprofilaxis (vacunación con

Streptococcus pneumoniae, neumococo y meningococo; cap. 159), quimio-profilaxis y educación de los padres y del paciente para identificar y comunicar los episodios febriles. El aumento del riesgo trombótico se ha documentado en pacientes con talasemia tras la esplenectomía; en consecuencia, esta técnica debe evitarse lo más posible.

La sobrecarga de hierro es una complicación inevitable y grave del tratamiento transfusional a largo plazo y de la hiperabsorción de hierro en la dieta que requiere un tratamiento adecuado para evitar el fallecimiento precoz debido principalmente a una cardiopatía inducida por el hierro. La terapia de quelación óptima amplía la supervivencia sin complicaciones (v. fig. 153-3). Durante más de 40 años, la terapia de quelación estándar ha sido la deferoxamina, administrada durante 10-24 h al día como infusión subcutánea continua 5-7 días a la semana.¹⁴ La eficacia a largo plazo de la deferoxamina se ha documentado ampliamente en grandes cohortes de pacientes en Italia y en otros lugares. Por desgracia, el cumplimiento de la pauta diaria rigurosa de infusiones subcutáneas es un factor limitante considerable, y en pacientes que no cumplen el tratamiento la esperanza de vida no difiere de la que había en la era previa a la deferoxamina. Esto ha motivado los grandes esfuerzos llevados a cabo para identificar quelantes de hierro alternativos que fuesen eficaces por vía oral. En la actualidad se comercializan dos quelantes de hierro orales: la deferiprona y el deferasirox. La deferiprona se ha registrado en Europa y más recientemente en EE. UU. Basándose en las directrices de los países de la zona EMEA (Europa, Oriente Medio y África), el tratamiento con deferiprona en dosis de 75-100 mg/kg/día se restringe a los pacientes que no pueden utilizar deferoxamina o que tienen una respuesta insatisfactoria a la deferoxamina, evaluada por los niveles de ferritina sérica y las concentraciones hepáticas de hierro. Diversos estudios indican que la deferiprona puede ser más eficaz que la deferoxamina para proteger el corazón de la acumulación de hierro.¹⁵ Se ha observado un beneficio potencial del tratamiento combinado con deferoxamina y deferiprona, y según las directrices de la Thalassaemia International Federation, el tratamiento combinado (deferoxamina y deferiprona) debería considerarse en los pacientes con niveles cardíacos altos de hierro o con disfunción cardíaca. El deferasirox es un nuevo quelante de hierro eficaz por vía oral que ha demostrado ser eficaz y seguro para eliminar el exceso de hierro de varios órganos, incluido el corazón.¹⁶ El deferasirox ya está disponible en la mayoría de los países de todo el mundo como tratamiento de primera línea. Su uso ha demostrado claramente que el tratamiento quelante de hierro no es el convencional, pero que se debería individualizar en función de la edad, los antecedentes de cumplimiento del tratamiento quelante previo y otros factores. Es obligatorio monitorizar y ajustar la quelación del hierro basándose en mediciones repetidas de la ferritina, el cálculo de la incorporación de hierro por las transfusiones y, siempre que sea posible, la medición de hierro cardíaco y hepático mediante RM al menos una vez. Un estudio prospectivo en fase 2, en el que se evaluaba la combinación de deferasirox con deferoxamina en pacientes con siderosis miocárdica transfusional, mostró mejoras clínicamente significativas en los resultados de la RM cardíaca. En pacientes con talasemia mayor y siderosis cardíaca, el amlodipino añadido al tratamiento de quelación redujo el hierro cardíaco más eficazmente que el tratamiento de quelación solo, aunque son necesarios estudios más extensos para documentar las evaluaciones.¹⁶ El uso de inhibidores de la bomba de protones puede reducir en mayor medida las concentraciones séricas de ferritina.¹⁷

El tratamiento de los pacientes con talasemia intermedia es más complejo, debido a la amplia heterogeneidad de los fenotipos de talasemia intermedia. En la actualidad, se dispone de varias opciones para tratar a estos pacientes, como la terapia transfusional, la esplenectomía, la modulación de la producción de HbF y el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). Sin embargo, cada vez hay más evidencias indicativas de que el beneficio de la terapia transfusional consiste en reducir la incidencia de complicaciones. Por tanto, aunque la práctica común en el pasado era iniciar la transfusión cuando aparecían las complicaciones, puede ser útil empezar la terapia transfusional antes, como medida preventiva y para ayudar a reducir el mayor riesgo de aloinmunización cuando se retrasa el inicio de las transfusiones. El comienzo de la terapia de quelación del hierro en pacientes con talasemia intermedia no solo depende de la cantidad de exceso de hierro, sino también de la velocidad de su acumulación, la duración de la exposición a un exceso de hierro y otros factores individuales diversos.¹⁶

Trasplante de médula ósea y tratamientos experimentales

El TCMH alogénico (cap. 168) en los síndromes talasémicos ha tenido cada vez mayor éxito en las dos últimas décadas, sobre todo en el β -talasemia mayor.¹⁷ Los factores predictivos de un mal resultado del trasplante son la hepatomegalia, los antecedentes de quelación irregular y la fibrosis hepática. Los pacientes se clasifican en tres clases de riesgo. Los pacientes de clase 1 no tienen ninguno de estos factores de riesgo adversos, los de clase 2 tienen uno o dos factores de riesgo adversos y los de clase 3 tienen los tres. En la actualización más reciente de la experiencia del grupo de Pesaro, la probabilidad de supervivencia libre de talasemia de los pacientes menores de 17 años en el momento del TCMH que recibieron un aloinjerto de un familiar con HLA idéntico fue del 87 y el 85%, respectivamente, en los de clase 1 y 2 y fue muy inferior en los pacientes más jóvenes de clase 3. El ajuste progresivo del régimen de acondicionamiento de los pacientes de clase 3 y de los adultos (> 17 años) ha reducido de forma

significativa la mortalidad asociada al trasplante de los pacientes de clase 3. Solo un 25-30% de los pacientes con enfermedades que se podrían curar con un TCMH tienen un hermano compatible en HLA adecuado. El trasplante de médula ósea de donantes no emparentados aumenta de forma significativa la incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped aguda y crónica, sobre todo en la talasemia. Un estudio del grupo cooperativo Eurocord describió el pronóstico de 33 pacientes con talasemia de clase 1 y 2 (clasificación de Pesaro) que recibieron células madre hematopoyéticas de sangre de cordón de un hermano con HLA idéntico; ningún paciente falleció por complicaciones relacionadas con el trasplante, lo que sugiere que el TCMH de sangre de cordón emparentada es un procedimiento seguro en los pacientes con talasemia.

Un tratamiento alternativo de la β -talasemia consiste en la estimulación farmacológica de la síntesis de HbF. En los seres humanos, el cambio de HbF a HbA se produce en el período perinatal como resultado de la conmutación génica de la γ - a la β -globina. Se han identificado varios agentes farmacológicos capaces de reactivar la síntesis de HbF, como los agentes hipometilantes, los inhibidores de la histona desacetilasa y la hidroxurea. Aunque el efecto de estos tratamientos farmacológicos (sobre todo la hidroxurea) en la drepanocitosis es claro (cap. 154), su beneficio en la evolución clínica de la β -talasemia es limitado en la actualidad. La discrepancia entre estas dos dolencias en la respuesta a los inductores de HbF puede estar relacionada principalmente con el mayor nivel de HbF necesario para lograr resultados clínicos en la β -talasemia en comparación con los observados en la drepanocitosis. La respuesta clínica limitada a los inductores de la γ -globina observada en la mayoría de los pacientes con β -talasemia también puede reflejar los efectos desfavorables de estos agentes sobre los otros genes de globina (es decir, un aumento de la síntesis de α -globina). Aunque se ha prestado una notable atención a las vías que incrementan la expresión de γ -globina y, en consecuencia, la producción de hemoglobina fetal, la reducción de la expresión de α -globina proporciona un enfoque igualmente plausible para mejorar las formas clínicamente graves de β -talasemia, en especial en pacientes con β -talasemia por hemoglobina E, que comprenden en torno al 50% del total de pacientes nacidos cada año con β -talasemia grave.

Dos nuevas moléculas, sotatercept¹⁸ y luspatercept¹⁹, proteínas de fusión de los receptores de las activinas de tipo IIA y IIB, han demostrado recientemente que aumentan la liberación de eritrocitos maduros hacia la circulación, actuando principalmente sobre la eritropoyesis en fases tardías. Datos clínicos obtenidos en voluntarios sanos han demostrado que el tratamiento con sotatercept produce aumento de los parámetros de los eritrocitos. Se completó un ensayo abierto multicéntrico en fase 2a, destinado a determinar el nivel de la dosis segura y activa de sotatercept y luspatercept en pacientes adultos con β -talasemia intermedia y mayor. Los resultados positivos dieron paso a un estudio en fase 3 con luspatercept en pacientes con talasemia dependiente de transfusiones, que también se ha completado recientemente y cuyos resultados son muy prometedores, que muestra una significativa reducción en relación con el placebo del número de transfusiones en pacientes dependientes de ellas tratados con luspatercept.

La terapia génica (cap. 38) es un abordaje atractivo para los síndromes talasémicos; sin embargo, esta estrategia plantea importantes problemas en términos de control de la expresión transgénica, que debe ser específica de la serie eritroide y sostenida en el tiempo. El tratamiento de la β -talasemia, la drepanocitosis y otras enfermedades mediante la transferencia génica mediada por lentivirus se ha descrito en modelos murinos y de primates, pero hasta ahora se han tratado unos pocos pacientes.²⁰ En el momento presente, están en curso diversos estudios clínicos en fases 1 y 2, con resultados alentadores. La edición genómica mediante tecnología CRISPR/Cas9 eleva la producción de hemoglobina fetal. El estudio al respecto se hallaba en fase preclínica y se preveía que, probablemente, entraría en fase clínica en 2019. Además, están siendo evaluadas en ensayos clínicos en fase 1 nuevas moléculas con potencial capacidad para corregir la eritropoyesis ineficaz o para generar eritropoyesis restringida en hierro.

HEMOGLOBINOPATÍAS INESTABLES

Se han descrito más de 80 hemoglobinas mutantes raras que causan anemia hemolítica debido a sustituciones o deleciones de aminoácidos que reducen la solubilidad de la hemoglobina de forma significativa. Así, estas hemoglobinas mutantes forman precipitados intracelulares que pueden detectarse como los denominados cuerpos de Heinz cuando el frotis de sangre se tiñe con un colorante supravital. Las anomalías estructurales incluyen mutaciones que debilitan la unión entre el hemo y la globina, alteran las estructuras secundarias (α -helicoidal) o introducen un grupo lateral cargado o polarizado en el interior hidrófobo de la subunidad de globina.

Este trastorno, denominado en ocasiones anemia hemolítica congénita con cuerpos de Heinz, se hereda de forma autosómica dominante. Las personas gravemente afectadas tienen ictericia, esplenomegalia y, en ocasiones, orina de color marrón oscuro debido a la liberación del grupo hemo y a la conversión aberrante a dipirroles. La inestabilidad de algunas de estas globinas mutadas es tan extrema que no pueden detectarse con los métodos de laboratorio rutinarios. Esto produce un fenotipo de talasemia con microcitosis y eritropoyesis ineficaz. Al igual que las personas con deficiencia de glucosa-6-

fosfato deshidrogenasa (cap. 152), aquellas con mutaciones de hemoglobina inestables a menudo carecen de síntomas y signos clínicos de hemólisis hasta que desarrollen una infección o se expongan a un fármaco oxidante.

El diagnóstico se puede establecer por una combinación de una preparación para cuerpos de Heinz positiva y, o bien una electroforesis de hemoglobina anómala, o bien por la demostración de la aparición de un precipitado tras la exposición de un hemolizado al calor o al isopropanol. Algunos médicos tienen acceso a un laboratorio de referencia que puede identificar la mutación específica mediante la secuenciación del ADN de la α - y β -globina.

La mayoría de las personas que tienen este trastorno no requieren tratamiento; algunas tienen síntomas de anemia grave. La esplenectomía suele producir un aumento significativo de la masa eritrocítica. Sin embargo, la fracción de eritrocitos con cuerpos de Heinz positivos aumenta de forma marcada tras la esplenectomía y actualmente estos pacientes tienen un riesgo significativo de desarrollar hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*.

Bibliografía de grado A

1. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD004450.
2. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, et al. Oral deferasirox for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD004839.
3. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassaemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120:970-977.
4. Dou H, Qin Y, Chen G, et al. Effectiveness and safety of deferasirox in thalassaemia with iron overload: a meta-analysis. *Acta Haematol*. 2019;141:32-42.
5. Sadaf A, Hasan B, Das JK, et al. Calcium channel blockers for preventing cardiomyopathy due to iron overload in people with transfusion-dependent beta thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD011626.
6. Eghbali A, Khalilpour A, Taherhadi H, et al. Pantoprazole reduces serum ferritin in patients with thalassaemia major and intermedia: a randomized, controlled study. *Therapie*. 2019;. [Epub ahead of print.].

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

154

ENFERMEDAD DREPANOCÍTICA Y OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS

JO HOWARD

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DREPANOCITOSIS DEFINICIÓN

La drepanocitosis se debe a una mutación del gen de la β -globina (HBB). Los síndromes clínicos resultantes se caracterizan por anemias hemolíticas crónicas y pueden complicarse por vasooclusión y vasculopatía, que pueden producir lesiones agudas y crónicas generalizadas de los órganos, así como una mortalidad prematura.

EPIDEMIOLOGÍA

La mutación drepanocítica se hizo prominente en África subsahariana y las poblaciones indoarábigas hace varios miles de años. Su persistencia se explica por una ventaja selectiva en las áreas en las que el paludismo es endémico, dado que se estima que los portadores del rasgo drepanocítico tienen una protección aproximadamente de un 90% frente a la infección palúdica. La frecuencia de portadores es máxima en la actualidad en África occidental y central (hasta del 50%), en las poblaciones árabes del medio Este y en algunas tribus de la India (fig. 154-1). El movimiento forzado de poblaciones africanas durante la trata de esclavos y, de forma más reciente, la migración por la presión económica o de las guerras ha aumentado el número de portadores y afectados en América, el Caribe, Europa y el resto del mundo.

La prevalencia de drepanocitosis y del rasgo drepanocítico es variable en el mundo, pero se estima que más de un 75% de los 300.000-400.000 pacientes que nacen cada año con drepanocitosis (HbSS) se localizan en el África subsahariana, y se estima que el número va a aumentar.¹



FIGURA 154-1. Prevalencia mundial del rasgo drepanocítico. Se muestran los porcentajes de individuos con rasgo drepanocítico en las regiones del planeta en las que aparece con frecuencia el gen de la hemoglobina S (HbS). En cada región geográfica pueden existir marcadas variaciones de la prevalencia del rasgo drepanocítico según los grupos raciales o étnicos, los patrones de migraciones históricas e incluso de una localidad a otra. No se muestra la alta concentración del gen HbS en regiones de Europa, como Londres, Manchester o París, donde se han asentado migrantes de origen africano o afrocaribeño.

BIOPATOLOGÍA

La globina, que es la proteína de la hemoglobina, tiene un anillo hemo de porfirina que contiene hierro, lo que permite a la molécula un transporte eficiente del oxígeno. Las mutaciones que producen cambios de la secuencia de aminoácidos del polipéptido de la globina pueden ocasionar trastornos con repercusión clínica, como la drepanocitosis, que se llaman en conjunto hemoglobinopatías. La hemoglobina drepanocítica ($HbS: \alpha_2\beta_2^S$), que se produce por una sustitución de adenina (A) por timidina (T) (GAG por GTG) en el codón 6 del gen de la β -globina, se caracteriza por la sustitución por un residuo valina (Glu6Val) del ácido glutámico normal (fig. 154-2). La drepanocitosis homocigota (HbSS) es un trastorno autosómico recesivo, de forma que todos los descendientes de dos padres portadores del rasgo drepanocítico tienen un riesgo del 25% de sufrir la enfermedad (fig. 154-3AI).

La HbS se polimeriza cuando se desoxigena, y esto modifica la forma de los eritrocitos, que se convierten en los típicos drepanocitos con forma de hoz (fig. 154-3Aii), con la consiguiente lesión de los eritrocitos, hemólisis y vasooclusión. La desoxigenación de los eritrocitos ocurre en la circulación cuando atraviesan el lecho capilar; sin embargo, cuando los eritrocitos regresan a los pulmones, se produce la captación de oxígeno y los polímeros se desagregan. Este ciclo de formación y desaparición de los drepanocitos se repite cuando recirculan los eritrocitos, pero, si se retrasa el paso de los eritrocitos, los procesos de formación de drepanocitos, las lesiones de la membrana y la vasooclusión resultantes ocurren antes de que se complete el paso por la microvasculatura. La formación de polímeros (y la gravedad de la formación de drepanocitos) puede aumentar al aumentar la concentración intracelular de hemoglobina, con el pH bajo y al aumentar la temperatura y reducirse cuando existen otras hemoglobinas intracelulares, como la hemoglobina fetal (HbF).

La polimerización de la hemoglobina drepanocítica produce lesiones de los eritrocitos por diversos mecanismos, que producen la destrucción de los eritrocitos (hemólisis) y la vasooclusión.³ La mayor parte de la hemólisis es extravascular, porque se produce donde los macrófagos reconocen a los eritrocitos drepanocíticos lesionados, con la consiguiente eritrofagocitosis. La hemólisis intravascular libera hemoglobina

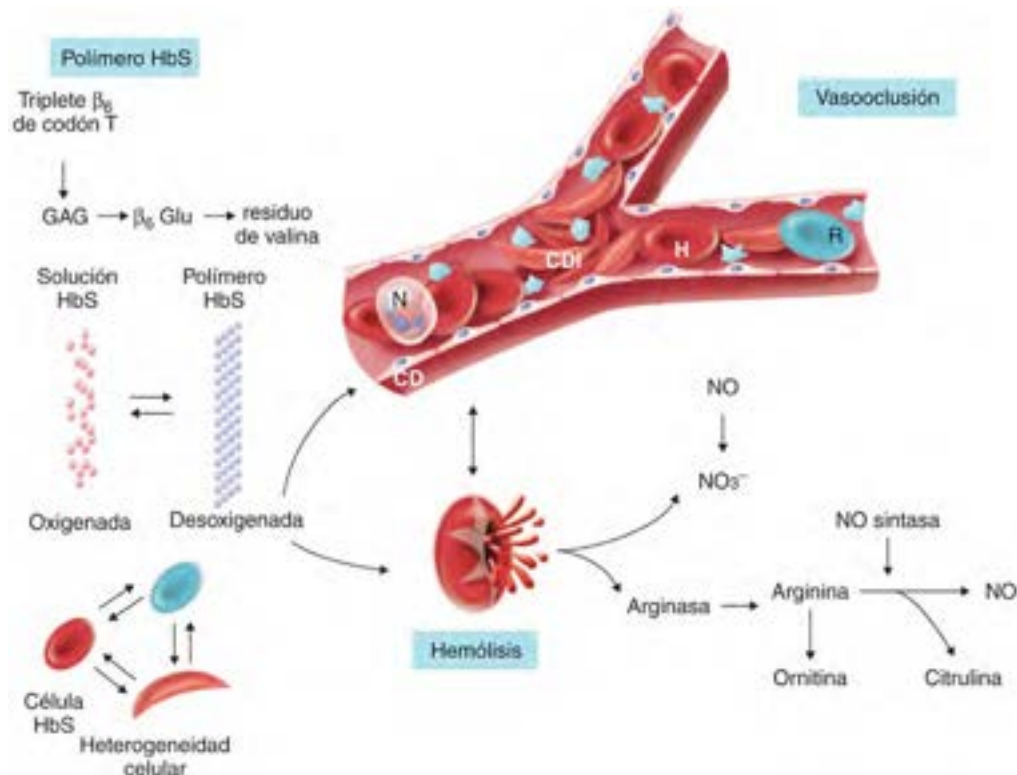


FIGURA 154-2. Fisiopatología de la drepanocitosis. La transversión de una adenina (A) por una timidina (T) (A6T) en el codón 6 del gen de la β -hemoglobina en el cromosoma 11 (*HBB*) condiciona la sustitución del codón del ácido glutámico por un codón valina. La valina β^6 permite que la molécula de hemoglobina S (HbS) ($\alpha_2\beta_2^S$) se polimerice cuando se desoxigena. El polímero de desoxi-HbS lesiona el eritrocito y genera una población heterogénea de drepanocitos con una lesión del citoesqueleto de la membrana, un menor contenido de cationes y agua, y una alteración en la distribución de los lípidos de la membrana. En la vasculatura, los drepanocitos interaccionan con el endotelio y otras células de la sangre y producen oclusión vascular. Algunos de los eritrocitos lesionados sufren una hemólisis intravascular, liberando el hemo hacia el plasma para que se elimine el óxido nítrico (NO) y se reduzca la hemoglobina a metahemoglobina y nitrato. El NO, al unirse a la guanilato ciclasa soluble, convierte el trifosfato de guanosina cíclico en monofosfato de guanosina, y de este modo relaja el músculo liso vascular y provoca vasodilatación. Una situación de menor biodisponibilidad de NO endotelial en la drepanocitosis altera las funciones homeostáticas vasculares del NO, como la inhibición de la activación y la agregación de las plaquetas, y la represión de la transcripción de los genes de las moléculas de adhesión celular. La hemoglobina, el hemo y el hierro del hemo catalizan la producción de radicales de oxígeno y la nitración de las proteínas, lo que limita todavía más la biodisponibilidad de NO y activa el endotelio. Los eritrocitos lisados también liberan arginasa, que destruye la L-arginina, el sustrato para la producción de NO, lo que genera otro mecanismo para la deficiencia de NO endotelial. El equilibrio normal entre la vasoconstricción y la vasodilatación se desplaza de este modo hacia la vasoconstricción, y hacia la activación y la proliferación endoteliales. CE, célula epitelial; CDi, célula drepanocítica irreversible; N, neutrófilo; R, reticulocito; H, eritrocitos.

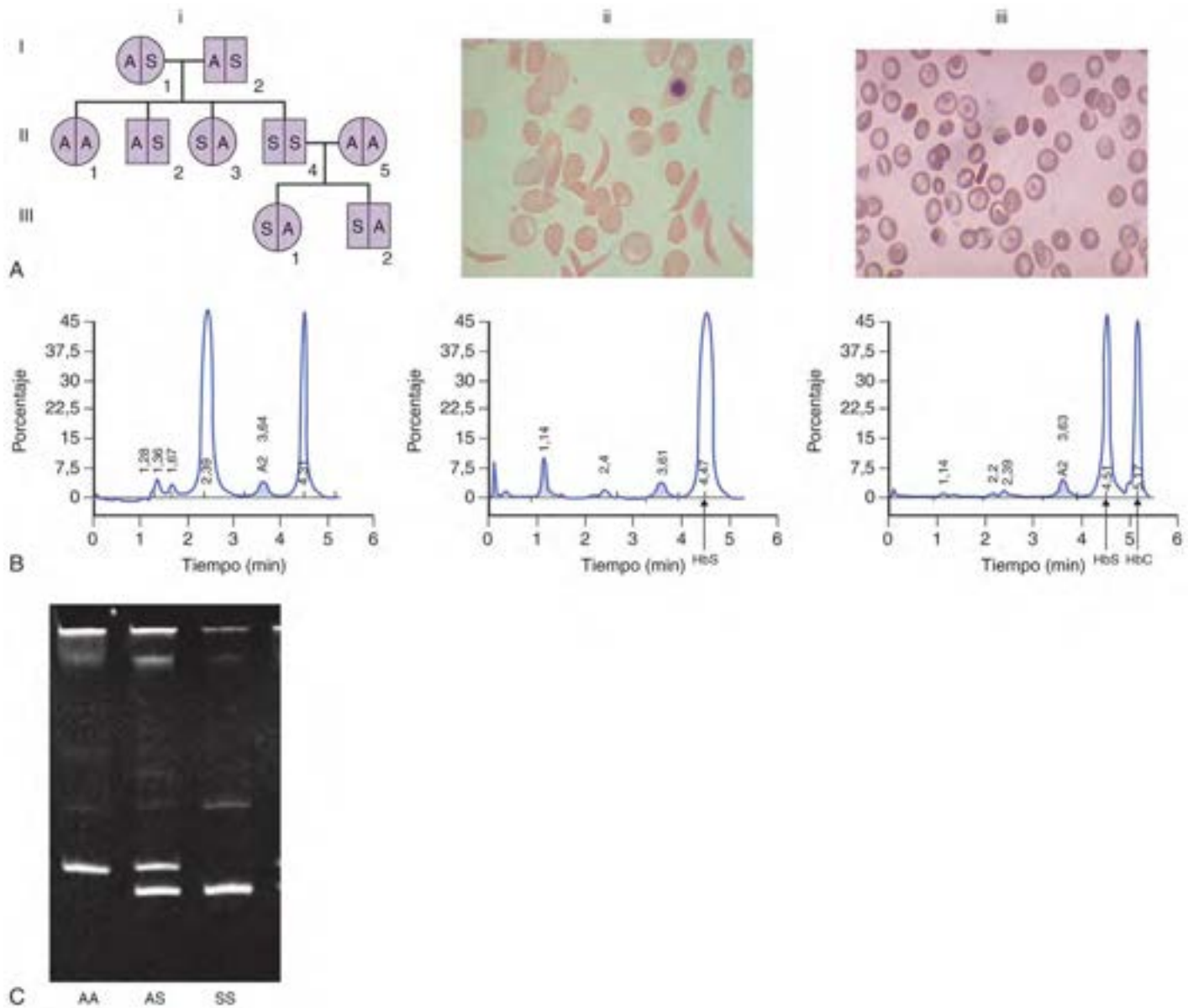


FIGURA 154-3. Diagnóstico de la drepanocitosis. A. Estructura familiar prototipo en la que ambos padres (I) tienen el rasgo drepanocítico y cada uno de los descendientes (II) tiene un 25% de probabilidad de sufrir drepanocitosis (SS). Todos los hijos de un progenitor afectado (III) presentarán el rasgo drepanocítico (SA) si el otro padre tiene un genotipo de la hemoglobina normal (AA). Los frotis de sangre periférica (*centro y derecha*) corresponden a pacientes con drepanocitosis y enfermedad HbSC, respectivamente. Obsérvanse las células que se han convertido de forma irreversible en drepanocitos en el primero y los cristales de hemoglobina C (HbC) y los dianocitos en el segundo. B. Perfiles de cromatografía líquida de alto rendimiento de pacientes con rasgo drepanocítico (*izquierda*), drepanocitosis (*centro*) y enfermedad HbSC (*derecha*). C. Separación mediante sistema de amplificación de mutaciones refractarias de los genes de la β -globina de un sujeto normal (AA), un portador del rasgo drepanocítico (AS) y un enfermo de drepanocitosis (SS).

hacia la circulación, donde se liga a la haptoglobina plasmática libre, agotándola, y también elimina el óxido nítrico (NO). Además, estos eritrocitos drepanocíticos se adhieren a las células endoteliales vasculares activadas, fomentando la inflamación y la adherencia de los leucocitos y las plaquetas al endotelio. Estas interacciones con el endotelio provocan obstrucción vascular, isquemia tisular y la posterior vasooclusión. Las células endoteliales responden a modificadores biológicos generados durante los episodios de vasooclusión con la consiguiente inflamación. El inicio de la vasooclusión es complejo y los mecanismos incluyen los siguientes:

- Lesión celular por las interacciones de adhesión entre los drepanocitos, los leucocitos, las células endoteliales y las plaquetas, y en las que participan las moléculas de adhesión celular, como la P-selectina, que se expresa en las células endoteliales y las plaquetas activadas. Los leucocitos son posteriormente capturados sobre el endotelio.
- Los drepanocitos adherentes y el estrés de cizallamiento, que liberan especies reactivas oxidantes, expresan endotelina y alteran el equilibrio del NO.
- Lesiones por reperfusión, que pueden activar las células endoteliales y estimular la inflamación.
- Los reticulocitos, que se liberan de forma prematura de la médula ósea, tienen ligandos adhesivos, que aumentan las interacciones entre los eritrocitos y las células endoteliales.

Las variantes de la hemoglobina con la sustitución Glu6Val en el gen de la β -globina (HbS) muestran tendencia a la polimerización, y la acumulación de estos polímeros de

HbS dentro de los drepanocitos causa lesiones celulares, produciendo el síndrome clínico de la drepanocitosis. En la enfermedad falciforme homocigota (HbSS), o cuando se cohereda HbS y la talasemia β^0 (HbS β^0 -talasemia), las células contienen HbS y no tienen HbA, y muestran la máxima gravedad clínica (drepanocitosis o anemia drepanocítica). La coherencia de HbS con otras variantes de la hemoglobina (p. ej., HbC, HbE, HbS β^+ -talasemia, HbSD^{Punjab}, HbSO^{Arab}) se asocia a trastornos de tipo drepanocítico de gravedad variable (tabla 154-1). Aunque la mayor parte de las más de 1.000 mutaciones de la hemoglobina no tienen repercusión clínica, otras pueden afectar de forma ocasional a la estabilidad y funcionalidad de la hemoglobina y ocasionar anemia hemolítica, trastornos del transporte del oxígeno o metahemoglobinemia (cap. 149).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Portador de drepanocitosis (rasgo drepanocítico, HbAS)

Aproximadamente un 18-25% de la población de África subsahariana es portadora de la drepanocitosis. Los portadores quedan protegidos frente a la formación de drepanocitos intracelulares, porque en los eritrocitos predomina HbA frente a HbS (en general, un 35-40% de HbS) y la HbA inhibe la polimerización de la hemoglobina, salvo en condiciones extremas (hipoxia prolongada, acidosis o deshidratación). En general, el estado de portador no se considera lesivo, y la esperanza de vida de los portadores es normal, aunque se asocia a algunas complicaciones clínicas.³

TABLA 154-1 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS Y ANALÍTICAS DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS DREPANOCÍTICAS FRECUENTES*

GENOTIPO	GENÉTICA	PREVALENCIA EN LOS AFROAMERICANOS [†]	HEMATOCRITO (%)	VCM (FL)	HbS (%)	HbA ₂ (%)	HbF (%)	GRAVEDAD [‡]
Drepanocitosis (anemia drepanocítica) (HbSS)	Homocigoto HbS	1:600	18-28	85-95	> 85	2-3	2-15	4
HbSS- α -talasemia	Homocigoto HbS, α^+ -talasemia	El 30% de los pacientes HbSS	25-33	70-85	> 85	4-6	2-15	4
Enfermedad HbSC (HbSC)	Heterocigoto compuesto HbS, HbC	1:800	28-40	70-85	50	2-3	1-8	2
HbS- β^0 -talasemia (HbS- β^0 -Thal)	Heterocigoto compuesto HbS, β^0 -talasemia	1:1.600	20-30	65-75	> 85	4-6	5-15	4
HbS- β^+ -talasemia (HbS- β^+ -Thal)	Heterocigoto compuesto HbS, talasemia β^+	1:1.600	30-40	60-70	70-95	4-6	2-10	1-3
Enfermedad HbSE (HbSE)	Heterocigoto compuesto HbS, HbE	Infrecuente [§]	30-45	70-80	60	2-3	1	1-2
HbS-HPFH	Heterocigoto compuesto HbS y delección del gen HPFH	Infrecuente	38-45	70-80	70	2	20-30	0
Rasgo drepanocítico (HbAS) [¶]	Heterocigoto HbS	1:12	38-50	80-90	35-40	2-3	< 1	0
Normal (HbAA)	Homocigoto HbA	—	38-50	80-90	0	2-3	< 1	—

*Pueden encontrarse otros muchos genes de la globina anormales como heterocigotos compuestos con el gen HbS. Los más frecuentes son la α -talasemia, HbD, HbO (Arabia), HbG (Filadelfia), HPFH, Hb Hope y Hb Lepore. Se muestran valores promedios de laboratorio, pero pueden variar en función de la edad del paciente.

[†]Estas cifras varían en función de la prevalencia de los genes implicados en la población estudiada. En África Central y Occidental, donde la enfermedad es más frecuente, aproximadamente un 2% de todos los recién nacidos sufren drepanocitosis. La prevalencia del rasgo HbC en afroamericanos es del 3%, y el rasgo de la β -talasemia, del 1%. Aproximadamente un 30% de los afroamericanos son portadores del gen de la α -talasemia, que puede modificar el fenotipo de la enfermedad drepanocítica, porque produce microcitosis, menor densidad celular y menos hemólisis.

[‡]Gravedad de la enfermedad en comparación con la drepanocitosis, que es el genotipo más grave. Se trata de un orden cualitativo de la gravedad clínica de cada genotipo, porque dentro de cada genotipo existe una importante heterogeneidad clínica.

[§]Aunque esta combinación sigue siendo un genotipo infrecuente, el aumento de la población asiática en EE. UU. (el gen HbE es del Sudeste Asiático) condicionará un aumento futuro de la frecuencia. Al existir pocos casos en comparación con los demás genotipos, el fenotipo de la enfermedad HbSE no está totalmente definido. Puede parecerse a la HbS- β^+ -talasemia con aparición de los síntomas principalmente en los adultos.

[¶]El rasgo drepanocítico no se debería clasificar como una forma de drepanocitosis. Aproximadamente un 8% de los afroamericanos son portadores de HbS. Los portadores son normales a nivel hematológico y tienen una esperanza de vida normal. Las pocas alteraciones atribuibles a la presencia de HbS, además de las lesiones renales, incluyen 4 veces más riesgo de embolia pulmonar, un aumento del riesgo de infarto esplénico en la altura y un mayor riesgo de fallecer durante una enfermedad por calor asociada al agotamiento.

Hb, hemoglobina; HPFH, persistencia hereditaria de HbF; VCM, volumen corpuscular medio.

Algunos estudios limitados sobre individuos con el rasgo drepanocítico (RD) han sugerido un aumento del riesgo de las lesiones vinculadas al ejercicio extremo y el agotamiento físico, entre las que se incluyen de forma amplia la rabdomiólisis por agotamiento, el colapso por calor y la muerte súbita no explicada. Un estudio de cohortes retrospectivo en personal militar de EE. UU. positivo o negativo para el RD ha sugerido una asociación entre este RD y la enfermedad por calor asociada al esfuerzo.⁴ Actualmente, algunas ramas del ejército norteamericano exigen la detección selectiva del RD. Este RD puede ser también la causa de muerte durante el entrenamiento y la competición en atletas.⁵ Los trastornos renales son unas de las manifestaciones más frecuentes del RD, e incluyen hematuria y alteraciones de la capacidad de concentración de la orina, lo que puede determinar albuminuria y nefropatía crónica. Los pacientes con un RD, igual que los que sufren drepanocitosis, tienen un aumento del riesgo de tromboembolia venosa, en concreto embolia pulmonar.⁶

Drepanocitosis

La drepanocitosis muestra una notable variabilidad en las manifestaciones clínicas. Un paciente concreto puede desarrollar casi todas las complicaciones conocidas, mientras que otros pueden no presentar casi ninguna y fallecer de forma súbita a pesar de ello; otros tienen algunas complicaciones graves, pero nunca desarrollan otras. Por tanto, aunque se trata de un trastorno mendeliano «monogénico» prototípico, muestra una llamativa variabilidad fenotípica. Es evidente que los distintos genotipos de la drepanocitosis se asocian a una gravedad variable, de forma que la HbSS y la HbS β^0 -talasemia tienen una gravedad parecida y los genotipos HbSC, HbS β^+ -talasemia y otros suelen mostrar un fenotipo más leve. Existe un notable solapamiento entre los genotipos, de forma que algunos pacientes con HbSS pueden desarrollar episodios infrecuentes de dolor con pocas complicaciones, al tiempo que otros con HbSC pueden sufrir crisis de dolor grave frecuentes. Entre los factores que explican esta variabilidad del fenotipo se incluyen la coherencia de genes modificadores de la enfermedad, incluida la HbF, la α -talasemia y algunos genes implicados en la inflamación, la biología del óxido nítrico, las lesiones por oxidantes, las interacciones intercelulares, la regulación vascular, la coagulación y la hemostasia.

Enfermedad multiorgánica y variación con la edad

Aunque la drepanocitosis se suele asociar a anemia y episodios de dolor repetidos, el proceso fisiopatológico puede afectar a todos los órganos del cuerpo (tabla 154-2). Las complicaciones agudas son un aumento del riesgo de infección, de accidente cerebral vascular y complicaciones torácicas. Las complicaciones crónicas incluyen la neumopatía crónica, la insuficiencia renal crónica, la hipertensión pulmonar y las complicaciones oftalmológicas. Estas se comentan en detalle más adelante.

Las complicaciones que aparecen dependen típicamente de la edad. La dactilitis (crisis de dolor que afectan a las manos y los pies) suele ser el primer síntoma en niños

TABLA 154-2 COMPLICACIONES AGUDAS Y CRÓNICAS DE LA DREPANOCITOSIS

SISTEMA	COMPLICACIONES AGUDAS	COMPLICACIONES CRÓNICAS
Neurológico	Accidente cerebral vascular agudo isquémico Accidente cerebral vascular agudo hemorrágico Trombosis del seno venoso	Isquemia cerebral silente Vasculopatía (<i>moyamoya</i>) Cefalea Disfunción cognitiva
Cardiorrespiratorio	Síndrome torácico agudo	Hipertensión pulmonar Asma Neumopatía drepanocítica crónica Alteración de la respiración durante el sueño Alteraciones miocárdicas
Renal	Insuficiencia renal aguda Hematuria Infección urinaria	Enuresis Proteinuria Insuficiencia renal crónica
Urológico	Priapismo	Disfunción eréctil
Ortopédico	Osteomielitis	Necrosis avascular
Oftalmológico	Hemorragia vítrea Desprendimiento de retina Oclusión de la arteria de la retina	Retinopatía
Otros	Secuestro esplénico agudo Secuestro hepático agudo Enfermedad calculosa (cólico biliar, colecistitis)	Esplenomegalia crónica Disfunción esplénica Hepatopatía drepanocítica Úlceras en las piernas

pequeños conforme aumentan las concentraciones de HbS entre los 6 y 12 meses de vida por el cambio de la hemoglobina de la HbF a la HbS (fig. 154-4). La disfunción esplénica se produce en las fases precoces de la vida y determina una susceptibilidad temprana a las infecciones con una alta frecuencia de muertes infecciosas cuando no se administra profilaxis antibiótica o se vacuna. El secuestro esplénico es más frecuente en personas menores de 5 años antes del desarrollo del infarto esplénico, aunque puede ocurrir más tarde en pacientes con fenotipos más leves de la enfermedad. Antes de la introducción de la detección selectiva con Doppler transcraneal y la prevención primaria de los

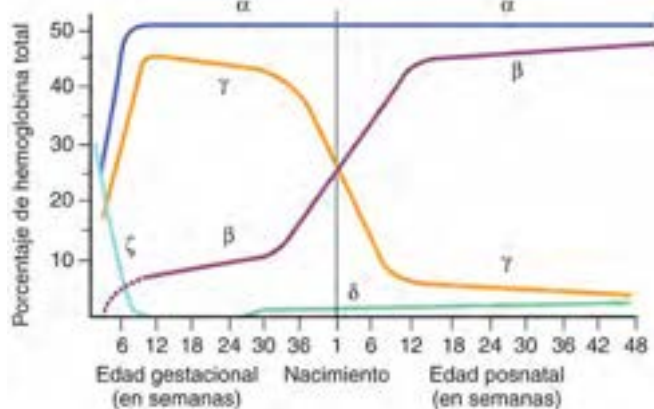


FIGURA 154-4. Genes de la globina humana. Expresión de los genes de la globina durante el desarrollo. Las cadenas α se expresan durante la gestación y la vida adulta, las cadenas de la γ -globina fetal se expresan principalmente dentro del útero, y los genes de la β y δ -globinas lo hacen sobre todo tras el nacimiento. Este cambio de la expresión de los patrones de genes explica las distintas hemoglobinas presentes en el embrión, el feto y el adulto. También explica por qué los trastornos de la α -globina pueden afectar tanto a fetos como adultos, mientras que los trastornos de la cadena β -globina no suelen resultar evidentes a nivel clínico durante los primeros meses de vida, porque las concentraciones de la hemoglobina fetal siguen siendo altas.

accidentes cerebrales vasculares (v. más adelante), los accidentes cerebrales vasculares eran más frecuentes en jóvenes y ancianos. Se ha producido una importante disminución de la frecuencia de accidente cerebral vascular en niños, pero persiste en adultos.

La mayor parte de las lesiones orgánicas crónicas no se vuelven clínicamente significativas hasta la edad adulta, pero las lesiones empiezan de forma invariable en la primera infancia. Por ejemplo, aunque se encuentran evidencias de disfunción renal (hipostenuria y microalbuminuria) desde la primera infancia, la insuficiencia renal terminal es infrecuente hasta que se llega a la edad adulta avanzada. De un modo parecido, el síndrome torácico agudo (STA), el asma y la respiración alterada durante el sueño son frecuentes en los niños, pero la neumopatía crónica grave se hace evidente en los adultos. La hipertensión pulmonar, la retinopatía, las úlceras de las piernas y la necrosis avascular son raras en niños.

El aumento de la esperanza de vida en los países con sistemas sanitarios desarrollados hace que la drepanocitosis se haya convertido en un trastorno debilitante con una morbilidad notable derivada de la vasculopatía drepanocítica y las lesiones multiorgánicas en evolución.⁷ De la misma forma que la introducción de la prevención primaria de los accidentes cerebrales vasculares ha modificado la evolución natural de este proceso en la drepanocitosis, es probable que un inicio precoz de la hidroxiurea pueda modificar la evolución natural de las complicaciones crónicas de la drepanocitosis. Todavía no está clara la repercusión final de esta medida, pero es evidente que la hidroxiurea mejora la supervivencia en la drepanocitosis.

Dolor

Dolor agudo

Los episodios de dolor agudo (crisis vasooclusivas) son la característica de la drepanocitosis, se producen con una frecuencia impredecible y pueden verse potenciados por las infecciones, la deshidratación o el estrés, aunque también ocurren sin factores precipitantes. Los niños pequeños presentan típicamente dolor en los dedos de las manos y los pies (dactilitis), mientras que los niños más mayores y los adultos suelen referirlo en las piernas, los brazos y el tronco. La exploración de la zona afectada suele ser normal, pero puede encontrarse edema e hipersensibilidad aguda. No existen pruebas diagnósticas para las crisis drepanocíticas, de forma que el diagnóstico se suele basar en la anamnesis de los pacientes; habitualmente, estos describen el dolor típico de la drepanocitosis. El dolor atípico exige pruebas adicionales para descartar otras causas. Las crisis dolorosas son el motivo más frecuente de ingreso hospitalario en la drepanocitosis, pero el dolor también es frecuente en pacientes no hospitalizados y puede tener una repercusión significativa sobre la calidad de vida. Un extenso estudio diario de los pacientes con drepanocitosis demostró que casi un 30% presentaban dolor más del 95% de los días y solo un 14% lo tenían menos de un 5% de los días. Los pacientes referían dolor un 54,5% de los días, pero solo empleaban la atención sanitaria un 3,5% de los días.

Los episodios de dolor leve pueden ser tratados en el domicilio con analgésicos sencillos (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos), líquidos y reposo, pero las crisis de dolor más graves pueden exigir ingreso hospitalario para la administración de opiáceos más potentes. Los pacientes y sus familiares deben ser conscientes de las situaciones en las que deben acudir al hospital. Estas «banderas rojas de alerta» se resumen en la tabla 154-3. Los pacientes ingresados pueden ser tratados con opiáceos orales o parenterales; los pacientes suelen encontrar que los dispositivos de analgesia controlada por el propio paciente (ACP) son beneficiosos, y existen algunas pruebas de que su

TABLA 154-3 SÍNTOMAS QUE DEBERÍAN OBLIGAR AL INGRESO HOSPITALARIO: EPISODIOS DE ALERTA

- Dolor intenso que no mejora con la analgesia convencional
- Dolor atípico
- Temperatura > 38 °C
- Dolor torácico
- Disnea
- Síntomas neurológicos (p. ej., debilidad de un miembro o pérdida de fuerza en la cara, reducción del nivel de conciencia)
- Dolor asociado a cefaleas de intensidad inhabitual
- Obnubilación grave
- Priapismo
- Ictericia grave

uso reduce el consumo global de opiáceos. Los pacientes que reciben tratamiento con opiáceos deberían ser monitorizados para valorar la depresión respiratoria y la sedación excesiva, y se les debe ofertar tratamiento adyuvante para tratar los efectos secundarios de los opiáceos (vómitos, estreñimiento y prurito). Las dosis de opiáceos que alivian el dolor se deberían ajustar a la baja tan pronto como este se estabilice.

Los pacientes con episodios agudos de dolor deberían ser monitorizados para descartar otras complicaciones, sobre todo el STA (v. más adelante). Este comienza típicamente a las 24-72 h del comienzo de la crisis de dolor agudo y es más frecuente en los que refieren dolor torácico o lumbar. La espirometría incentivada precoz en los pacientes con este tipo de dolor puede reducir la incidencia de STA, y la monitorización regular de las saturaciones de oxígeno permitirá identificar de forma temprana a los pacientes con una hipoxia progresiva, que puede ser un dato precursor del STA.

Se debería ofrecer tratamiento con hidroxiurea a los pacientes con crisis dolorosas agudas de repetición.

Dolor crónico

El dolor crónico es el que dura más de 3 meses. En los pacientes con una drepanocitosis, esta puede deberse a una causa de base, sobre todo una necrosis avascular. Otros pueden sufrir dolor diario grave sin un estímulo claro, situación que puede relacionarse con síndromes de sensibilidad central asociados a un aumento de sensibilidad a los estímulos dolorosos y no dolorosos, y precipitados y reforzados por estímulos estresantes y dolorosos de repetición. Esta situación puede ser difícil de tratar y empeora con los opiáceos. A menudo es útil derivar al paciente a los servicios de dolor crónico (cap. 27).

Anemia

Los pacientes con HbSS/HbS β^0 -talasemia suelen tener una concentración de hemoglobina basal de 6-9 g/dl. Los pacientes con HbSC y HbS β^+ -talasemia tendrán unas concentraciones de hemoglobina basales más altas, de 8-12 g/dl. Esta situación se suele tolerar bien, aunque algunos pacientes refieren una fatiga importante. La anemia suele empeorar en los ancianos, a veces en relación con disfunción renal, y los pacientes pueden necesitar hidroxiurea, transfusiones o fármacos estimuladores de la eritropoyesis.

La anemia aguda (reducción de la hemoglobina superior a 2 g/dl) puede asociarse a un deterioro de la fatiga y la disnea, y puede ser necesaria la transfusión. Las causas de anemia aguda pueden ser agravamiento de la hemólisis, infección por el parvovirus (eritrovirus) B19 (que puede ocasionar aplasia o hipoplasia pura de eritrocitos), secuestro esplénico, deficiencia de folato y cualquier causa de anemia que se pueda encontrar en los pacientes sin drepanocitosis. El parvovirus B19 provoca el síndrome de la mejilla abofeteada en los niños. Suele manifestarse como una enfermedad viral aguda con una anemia profunda y reticulocitopenia. El secuestro esplénico es más frecuente en los niños pequeños antes de un infarto esplénico, y se caracteriza por anemia y esplenomegalia. Estos dos cuadros deberían tratarse mediante transfusiones simples, que tratan de recuperar la hemoglobina basal del paciente.

Complicaciones neurológicas

Accidente cerebral vascular isquémico agudo

El accidente cerebral vascular isquémico agudo (ACVIA) era una complicación frecuente en niños y adultos con drepanocitosis y una causa importante de morbimortalidad, con una frecuencia aproximada del 10% a los 20 años y del 25% a los 40. Históricamente, la máxima incidencia se producía en niños de 2 a 9 años, y la frecuencia era también alta en los mayores de 40 años. La vasculopatía cerebral es la causa más frecuente en niños, pero, en los adultos, las comorbilidades son también la diabetes, la hipertensión y la fibrilación auricular. Puede aparecer un ACVIA en el contexto de una crisis de dolor aguda o una anemia aguda. Se suelen encontrar los rasgos típicos del ACVIA (cap. 379), con hemiparesia, pérdida de fuerza de la cara o disfasia, pero los pacientes pueden debutar con pérdida de conciencia o cambios de conducta. Se debería solicitar una prueba de imagen neurológica urgente, y la resonancia magnética (RM) o la angiografía por resonancia magnética confirmarán y localizarán el accidente cerebral vascular, aunque

puede emplearse una tomografía computarizada (TC) en urgencias para descartar un accidente cerebral vascular hemorrágico agudo (v. más adelante).

Tras el tratamiento inicial con hidratación y oxigenación, se debería proceder a una transfusión de intercambio urgente para tratar de reducir las lesiones isquémicas y mejorar la perfusión cerebral. Si se encuentra una anemia grave (hemoglobina < 6 g/dl), se podría realizar una transfusión simple antes de la transfusión de intercambio, pero existen evidencias derivadas de la observación de que la transfusión de intercambio inicial previene los accidentes cerebrales vasculares recidivantes de forma más eficaz que la transfusión simple.⁸ Una práctica habitual es tratar de conseguir una hemoglobina de 10 g/dl tras la transfusión y un porcentaje de HbS inferior al 30%. Existen datos limitados sobre la utilidad de la trombólisis en adultos con una drepanocitosis y ACVIA, pero una reciente comparación de los pacientes con drepanocitosis y los controles sin esta enfermedad tratados con trombolíticos por un accidente cerebral vascular no demostró diferencias significativas entre los dos grupos a nivel de la seguridad o del pronóstico.⁹ Por tanto, los adultos con drepanocitosis y ACVIA deberían recibir trombólisis, salvo que existan contraindicaciones, además de una transfusión de intercambio.

El riesgo de sufrir un nuevo accidente cerebral vascular es alto, y se debería ofrecer a los pacientes transfusiones de sangre a largo plazo para mantener un porcentaje de HbS inferior al 30%. Esto puede conseguirse de forma más eficaz mediante transfusiones de intercambio repetidas automatizadas o manuales. Una comparación aleatorizada de las transfusiones a largo plazo frente a la hidroxiurea demostró que las transfusiones eran la medida más eficaz de prevenir los accidentes cerebrales vasculares de repetición.⁴ La revascularización quirúrgica puede estar indicada en pacientes con ACVIA de repetición o vasculopatía progresiva.

Accidente cerebral vascular hemorrágico agudo

Los pacientes con drepanocitosis también tienen un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, intraventricular, subdural o subaracnoidea (cap. 380). A menudo, estas guardan relación con la vasculopatía cerebral de base. En este grupo de pacientes se ha descrito un aumento de la incidencia de la enfermedad de *moyamoya* (una enfermedad cerebral vascular oclusiva crónica infrecuente, que se caracteriza por una estenosis progresiva de las arterias carótidas terminales intracraneales con una red vascular anormal en la base del encéfalo) y de los aneurismas cerebrales. Es más frecuente que el paciente debute con cefalea o reducción del nivel de conciencia que con signos neurológicos focales. La TC muestra una hemorragia intracerebral aguda, y la xantocromía del líquido cefalorraquídeo confirmará la hemorragia subaracnoidea. El tratamiento debería realizarse en una unidad neuroquirúrgica especializada y es el mismo empleado en los pacientes sin drepanocitosis. Se debería valorar una transfusión de intercambio antes de la intervención neuroquirúrgica.

Infarto cerebral silente

La RM de los pacientes con drepanocitosis suele mostrar pequeñas lesiones isquémicas que no se asocian a deficiencias neurológicas. Estos infartos cerebrales silentes aumentan al envejecer los pacientes, pasan de aproximadamente un 10% en los lactantes a un 28% a los 5 años, un 37% a los 15 y más del 50% a los 30 años,¹⁰ y se asocian a alteraciones cognitivas, incluida una reducción del CI. El ensayo Silent Infarct and Transfusion (SIT) asignó de forma aleatorizada a los niños con un infarto cerebral silente (ICS) para recibir tratamiento transfusional o no recibirlo, y demostró una reducción significativa de la variable de resultado compuesta de ICS progresiva y accidente cerebral vascular agudo franco en los sometidos a transfusiones. La detección selectiva de los niños mediante RM puede identificar a los que están afectados en edades tempranas y que podrían beneficiarse de intervenciones médicas o formativas.⁴

Otras complicaciones neurológicas

Los pacientes con drepanocitosis también presentan con frecuencia trombosis del seno venoso, síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) y cefaleas.

Prevención primaria del accidente cerebral vascular

Las alteraciones en la detección selectiva mediante Doppler transcraneal (DTC) de los niños con drepanocitosis han demostrado que la elevación de la media promediada por el tiempo de la velocidad máxima (MPTVM) se asocia a un aumento del riesgo de accidente cerebral vascular. El ensayo STOP asignó de forma aleatorizada a niños con un DTC anormal para recibir transfusiones o tratamiento convencional y demostró una reducción del 91% del riesgo de accidente cerebral vascular en el grupo de transfusión. Actualmente se realiza de forma rutinaria la detección selectiva mediante DTC en los niños de 2 a 16 años y, cuando el resultado es anormal, se ofrece a los niños un tratamiento con transfusiones regulares para mantener el porcentaje de HbS por debajo de un 30%. Otros ensayos aleatorizados han demostrado que suspender las transfusiones pasados 3 años aumenta el riesgo de reaparición del accidente cerebral vascular, mientras que cambiar a la hidroxiurea cuando se lleva 1 año aplicando las transfusiones es igual de eficaz que seguir con las transfusiones.⁴ Por tanto, es posible ofrecer a los niños hidroxiurea tras haber recibido transfusiones durante más de 1 año.

Complicaciones cardiorrespiratorias

Síndrome torácico agudo

El STA es una enfermedad aguda caracterizada por fiebre y/o síntomas respiratorios asociados a infiltrados pulmonares de nueva aparición en la radiografía de tórax. Los pacientes pueden acudir al hospital por un STA o desarrollarlo durante los días 1-3 de ingreso por una crisis de dolor agudo. Las causas pueden ser infecciones (bacterianas o virales), embolia grasa e infarto pulmonar. La gravedad es variable, pero puede producir hipoxia grave, insuficiencia respiratoria y la muerte. El tratamiento inicial es de soporte con analgesia, antibioterapia y oxígeno, pero las formas más graves pueden exigir tratamiento con una transfusión simple o de intercambio y/o soporte respiratorio invasivo o no invasivo.¹¹ Se debería ofrecer tratamiento con hidroxiurea a los pacientes con un STA grave o recidivante.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) es un aumento de la presión arterial media en la arteria pulmonar (PAPm) de 25 mmHg o superior, que se diagnostica en un cateterismo cardíaco derecho (cap. 75). Se ha descrito en un 6-11% de los adultos con drepanocitosis y se asocia a un aumento de la mortalidad. La patogenia es multifactorial e incluye la cardiopatía izquierda, la neumopatía crónica, la enfermedad tromboembólica crónica y la hemólisis intravascular. La ecocardiografía se ha empleado como herramienta no invasiva para valorar la HP, y aproximadamente en un 30% de los adultos con drepanocitosis se encuentra una velocidad de chorro de regurgitación tricuspídea (VCR) superior a 250 cm/s y se asocia a un aumento del riesgo de HP y de la mortalidad. El aumento aislado de la VCR no es un buen predictor de la HP, y es posible mejorar la sensibilidad combinándolo con otros síntomas, con la concentración del extremo N-terminal del propeptido natriurético cerebral (BNP) y con la prueba de caminata de 6 min. La detección selectiva con ecocardiografía permite identificar a los pacientes con aumento del riesgo de HP y que pueden necesitar más pruebas o intervenciones. Los pacientes con una HP confirmada mediante cateterismo deberían recibir tratamiento modificador de la drepanocitosis o tratamiento específico frente a la HP bajo el asesoramiento de un experto en este cuadro.

Neumopatía drepanocítica crónica y trastorno respiratorio durante el sueño

Se ha descrito asma en un 17-22% de los niños con drepanocitosis, lo que puede deberse a un aumento del flujo capilar pulmonar o la inflamación pulmonar crónica. El asma no aumenta en los adultos con drepanocitosis. A partir de los últimos años infantiles, los pacientes con drepanocitosis desarrollan una neumopatía restrictiva, que se encuentra hasta en un 70% de los adultos y puede asociarse a hipoxia diurna. Puede aparecer una neumopatía restrictiva progresiva con fibrosis en la TC de alta resolución, y puede cursar con dolor torácico e hipoxia grave.

La respiración alterada durante el sueño incluye la hipoxia nocturna y la apnea obstructiva del sueño (AOS), y afecta hasta un 40% de los niños y un 60% de los adultos con drepanocitosis. En los niños, la AOS puede asociarse a la hipertrofia amigdalina y puede responder a la amigdalectomía; en los adultos, esta asociación se encuentra en raras ocasiones. Puede ser necesario un tratamiento con oxígeno nocturno o soporte respiratorio no invasivo.

Complicaciones renales y urológicas

Las complicaciones renales aparecen hasta en un 60% de los pacientes con drepanocitosis, a partir de los primeros años infantiles y con progresión con la edad. Un defecto en la capacidad de concentración del túbulo renal distal es una manifestación precoz de las lesiones renales y determina hipostenuria (una incapacidad de concentrar la orina), enuresis nocturna y una predisposición a la deshidratación. Por este motivo, los pacientes con drepanocitosis deberían mantener una alta ingesta diaria de líquidos. El aumento de la filtración glomerular (FG) también es evidente desde la primera infancia, porque aumenta el flujo de sangre cortical renal por la anemia y el alto gasto cardíaco y por la isquemia cortical y medular. Esta hiperfiltración glomerular condiciona una hipertrofia y lesión glomerular, y luego microalbuminuria, que aparece en un 20% de los niños y un 60% de los adultos con drepanocitosis, y que puede evolucionar a una proteinuria no selectiva e incluso a un síndrome nefrótico. La proteinuria se asocia a una progresión de la nefropatía crónica, de forma que hay que ofertar a los pacientes una detección selectiva de la proteinuria (con el cociente albúmina-creatinina o proteína-creatinina) e intervención precoz con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueantes del receptor de la angiotensina (BRA) cuando existe una proteinuria significativa (cociente proteína-creatinina > 50 mg/mmol).

En algunos pacientes se produce una disfunción renal progresiva con la edad, que puede culminar en una nefropatía terminal con necesidad de diálisis o trasplante renal.¹² La función renal debería ser monitorizada de forma regular para optimizar el tratamiento de la hipertensión y la proteinuria, y poder retrasar así la progresión.

La hematuria es frecuente en la drepanocitosis y también en el rasgo drepanocítico (v. anteriormente), y puede deberse a una necrosis papilar renal. Esta puede ser profusa y dolorosa y obligar al tratamiento con transfusiones y, en ocasiones, mediante radiología intervencionista o cirugía. La hematuria en los pacientes mayores de 40 años debería

consultarse siempre con un urólogo, sobre todo si es indolora. El carcinoma medular renal es un tumor maligno muy agresivo que afecta principalmente a adultos jóvenes y adolescentes con hemoglobinopatías drepanocíticas.

Se produce una lesión renal aguda en un 2-10% de los pacientes ingresados por crisis dolorosas agudas, que puede verse precipitada por la deshidratación, la sepsis y los fármacos. En los pacientes ingresados por crisis dolorosas, se deberían monitorizar la función renal y la diuresis.

Priapismo

El priapismo es una erección peniana persistente, prolongada y dolorosa, que no se relaciona con la estimulación sexual. Es frecuente en los hombres y niños con drepanocitosis y puede cursar como episodios cortos intermitentes y autolimitados (priapismo intermitente) o como episodios agudos graves que duran más de 1 h (priapismo fulminante). El priapismo agudo puede venir precedido por uno intermitente y producir una disfunción eréctil a largo plazo. Los hombres jóvenes con drepanocitosis deberían recibir información sobre el priapismo y saber que deben acudir a urgencias cuando el episodio dure más de 1 h. El tratamiento conservador inicial incluye analgesia, líquidos, ejercicio suave y micción, y fármacos α -adrenérgicos orales (etilefrina). Si no se consigue resolver el priapismo, se debería contactar con un urólogo para que haga una aspiración peniana, que se puede combinar con la inyección de fármacos α -adrenérgicos en los cuerpos cavernosos. Esta intervención suele conseguir la detumescencia, pero, cuando no lo hace, será precisa una cirugía adicional. Las transfusiones pueden ser útiles para apoyar la cirugía y posiblemente también para aliviar el priapismo persistente. El tratamiento del priapismo intermitente se debería plantear para alivio sintomático y también para prevenir posibles episodios futuros de priapismo fulminante. Se debería plantear el uso de fármacos α -adrenérgicos orales y antiandrógenos bajo la supervisión de un urólogo experto, y también se pueden valorar los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (PDE5).

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio habituales

La hemoglobina en estado estacionario suele ser 5-10 g/dl en la HbSS y es más alta en los fenotipos más leves. La anemia de la HbSS es típicamente normocrómica y normocítica, pero es frecuente encontrar microcitosis en la enfermedad HbSC y una marcada microcitosis con hipocromía en la HbS β -talasemia. En general, aparece reticulocitosis y datos de hemólisis con aumento de la bilirrubina y la lactato deshidrogenasa (LDH). El frotis de sangre periférica en la HbSS muestra numerosos drepanocitos, policromasia y rasgos de hipoesplenismo (en adultos). Además, la hipocromía es también llamativa en la HbS β -talasemia. En la enfermedad HbSC pueden encontrarse dianocitos, que son eritrocitos con forma de barco contraídos y que se tiñen densamente, y cristales de HbC con menos drepanocitos y policromasia que en la HbSS (figs. 154-3Aii y 154-3Aiii).

Análisis del tipo de hemoglobina

La cromatografía líquida de alta presión (HPLC) es actualmente el método más frecuente para analizar la hemoglobina. Se identifican las variantes de la hemoglobina por su tiempo de dilución en una columna de intercambio iónico y se pueden medir cuantitativamente. La HPLC es rápida y fiable, y permite un alto rendimiento con las muestras (fig. 154-3B). Se deberían realizar pruebas de confirmación con técnicas alternativas, que incluyen:

- La prueba de solubilidad de los drepanocitos detecta el cambio drepanocítico de la hemoglobina en solución mediante el tratamiento con un agente reductor. Es específica de la hemoglobina drepanocítica, pero no diferencia entre HbAS, HbSS y otros heterocigotos compuestos de las hemoglobinas drepanocíticas.
- La electroforesis de la hemoglobina fue el primer método empleado para demostrar las variantes de la hemoglobina, pero requiere mucho tiempo y esfuerzo.
- La secuenciación del ADN identifica la mutación específica en el gen de la globina (fig. 154-3C).
- La espectrometría de masa en tándem identifica los cambios de aminoácidos específicos en la cadena de la globina.

DETECCIÓN SELECTIVA

Detección selectiva prenatal y neonatal

La detección selectiva prenatal trata de identificar a las parejas de riesgo de un embarazo afectado para permitir el asesoramiento y el diagnóstico prenatal (mediante biopsia de las vellosidades coriónicas o amniocentesis) lo bastante precoces para permitir la toma de decisiones reproductivas. La detección selectiva previa a la concepción aporta a las parejas información sobre los riesgos de un parto afectado antes de la concepción y les permite plantearse un diagnóstico preimplantación.

El objetivo de la detección selectiva neonatal es identificar a los bebés con drepanocitosis antes de que debuten con clínica para mejorar el pronóstico y reducir la mortalidad temprana mediante una prevención inmediata de las infecciones y compromiso con un cuidado global.

TRATAMIENTO

Infección y profilaxis de las infecciones

Los pacientes con drepanocitosis tienen un aumento de la morbimortalidad por infecciones, en parte por la asplenia o hipoesplenia funcional, y también por el aumento de la frecuencia de sepsis por gramnegativos. La hipoesplenia aparece desde la lactancia y se asocia a una deficiencia en la respuesta frente a las bacterias encapsuladas y, por tanto, a un aumento del riesgo de infecciones invasivas por gérmenes como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* de tipo b.

El tratamiento precoz mediante profilaxis antibiótica y vacunación contra el neumococo ha reducido el riesgo de morbimortalidad precoz por enfermedad invasiva por neumococo, aunque los serotipos resistentes a la vacunación siguen causando infecciones graves.¹³ Los lactantes identificados mediante la detección selectiva neonatal deberían iniciar de forma inmediata la profilaxis antibiótica y los programas de vacunación.

Medidas generales

La drepanocitosis es una enfermedad crónica en la que se deben recomendar una nutrición buena y una adecuada ingesta de líquidos. Los pacientes y sus familias deben recibir formación sobre las complicaciones agudas, y se les debe enseñar la palpación del bazo, el tratamiento de las crisis de dolor sencillas e indicar cuándo deben ir a urgencias. Las revisiones ambulatorias regulares garantizan una detección selectiva adecuada de las complicaciones de la enfermedad crónica (incluido el riesgo de accidente cerebral vascular) para una intervención precoz. El aumento de producción de eritrocitos, combinado con una nutrición inadecuada, determina un consumo acelerado del ácido fólico; normalmente se recomiendan suplementos de ácido fólico, aunque los pacientes con un buen aporte dietético pueden no necesitarlos. Existen importantes implicaciones psicosociales de las enfermedades crónicas, y los pacientes y las familias deberían recibir apoyo psicológico y social si lo precisan. El cambio de la asistencia pediátrica a la adulta es un momento de mayor vulnerabilidad y se debe realizar de forma estructurada.

Manejo del embarazo

Aunque cabe esperar que la mayor parte de las mujeres con drepanocitosis consigan un embarazo normal con bebés sanos, los embarazos se asocian a un aumento del riesgo de morbimortalidad materna y fetal. Se observa un aumento de la frecuencia de complicaciones drepanocíticas (dolor, complicaciones torácicas) y de las complicaciones del embarazo (infecciones, hipertensión arterial), y una alta frecuencia de partos prematuros y retraso del crecimiento fetal. Se debe asesorar a las mujeres sobre el riesgo del embarazo durante las revisiones ambulatorias habituales, y la asistencia previa a la concepción debería incluir la detección selectiva de la pareja, la revisión de los fármacos y la valoración de las complicaciones crónicas, que pueden influir sobre el embarazo. Las embarazadas deben recibir una asistencia antenatal multidisciplinaria en la que participe un obstetra con experiencia en drepanocitosis y un hematólogo. Los cuidadores deberían plantearse la prescripción de una dosis baja de ácido acetilsalicílico diario (75 mg) para la prevención de la preeclampsia. Las pacientes deberían ser controladas de forma regular durante el embarazo, con control de la presión arterial, análisis de orina y ecografía. No se recomienda la transfusión profiláctica en todos los embarazos, aunque puede reducir el riesgo de crisis dolorosas y de complicaciones torácicas y fetales.¹⁴ Cuando no se producen complicaciones obstétricas, se debe permitir que el embarazo llegue al término, anticipando un parto espontáneo normal. Las mujeres con drepanocitosis tienen un mayor riesgo de trombosis venosa, y se debe valorar el riesgo con las herramientas adecuadas y valorar la necesidad de profilaxis frente a ella.

Manejo de las cirugías

La anestesia general se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones, sobre todo aumento de las crisis de dolor y torácicas agudas. Es posible reducir estas complicaciones con un cuidado preoperatorio adecuado (hidratación, oxigenación) y valorar las transfusiones de sangre preoperatorias. La transfusión sencilla que trata de conseguir una concentración de hemoglobina superior a 9 g/dl es igual de eficaz que la de intercambio para las cirugías de riesgo moderado o bajo, pero en las cirugías de alto riesgo (cardíaca o neurocirugía) se necesita una transfusión de intercambio preoperatoria.¹⁵ En la cirugía de riesgo bajo a moderado de pacientes con genotipos distintos de HbSS puede no necesitarse la transfusión.

Hidroxiurea

Hasta hace poco tiempo, la hidroxiurea ha sido el único fármaco autorizado por la Food and Drug Administration de EE. UU. como tratamiento de la drepanocitosis, y funciona porque aumenta las concentraciones de HbF y reduce la adhesión celular y la hemólisis. Los ensayos aleatorizados controlados han demostrado que la hidroxiurea reduce los episodios de dolor agudo, las crisis torácicas y la frecuencia de ingreso hospitalario en adultos y niños con HbSS. Aunque los estudios iniciales se centraron en la influencia de la hidroxiurea en los pacientes con un fenotipo grave, otro ensayo aleatorizado posterior incluyó a niños pequeños con HbSS independientemente de la gravedad. En este ensayo se observó un grado de mejora del pronóstico parecido con pocos efectos secundarios. Además, los estudios de cohortes de todo el mundo han confirmado una mejora de la

supervivencia de los pacientes tratados con hidroxiurea.¹⁵ Además, la hidroxiurea reduce el riesgo de accidente cerebral vascular en los que tienen una elevación de los parámetros del Doppler transcranial. Las recomendaciones nacionales plantean ofrecer hidroxiurea a todos los lactantes, niños y adolescentes con drepanocitosis, independientemente de su gravedad, y a los adultos con episodios de dolor repetidos, síndrome torácico agudo grave o recidivante y anemia sintomática.¹⁶

La hidroxiurea se tolera bien; su principal efecto secundario es la mielodipresión, y se necesita una monitorización hematológica regular durante el tratamiento. Existen pruebas de teratogenicidad y también de sus efectos sobre la espermatogénia y, aunque la evidencia es de baja calidad, se debería evitar este fármaco en las personas que desean la concepción. A pesar de la evidencia de eficacia y de las recomendaciones nacionales que aconsejan usarla, la hidroxiurea se infrutiliza.

Transfusiones de sangre

Las transfusiones de eritrocitos se emplean para tratar las complicaciones agudas de la drepanocitosis y también como tratamiento para modificar la enfermedad a largo plazo. Se puede administrar como una transfusión sencilla o «máxima» para aumentar las concentraciones de hemoglobina y mejorar la capacidad de transporte de oxígeno o como transfusión de intercambio (manual o automatizada). La transfusión de intercambio permite una reducción más marcada de la HbS en comparación con la HbA y modifica la vasooclusión.¹⁷ La metodología de la transfusión depende de la hemoglobina basal, de los motivos de indicación y de la disponibilidad. Dado el aumento del riesgo de aloimmunización y de reacciones hemolíticas tardías por la transfusión en los pacientes con drepanocitosis, la sangre debería ser compatible con ABO Rh (CcDEe) y Kell, y debería ser negativa para antígenos frente a los cuales se hayan detectado anticuerpos con importancia clínica de forma reciente o previa. Las indicaciones agudas de transfusión son la anemia aguda, el síndrome torácico agudo, el accidente cerebral vascular y la insuficiencia multiorgánica. La transfusión no está indicada como tratamiento de una crisis de dolor agudo sencilla. La transfusión a largo plazo está indicada como prevención primaria y secundaria de los accidentes cerebrales vasculares y también para la prevención de los episodios de dolor y el síndrome torácico agudo de repetición cuando no ha respondido a la hidroxiurea.

El uso de las transfusiones como tratamiento de la drepanocitosis ha aumentado en estos últimos años, pero el uso es muy distinto en los diferentes centros. La constancia y la equidad en el uso de las transfusiones deberían mejorar con las guías nacionales.¹⁸ La transfusión a largo plazo o intermitente frecuente puede determinar una sobrecarga de hierro con depósito del mismo en el hígado y otros órganos. El paciente debería ser monitorizado con medida de la ferritina y cuantificación del depósito de hierro hepático con RM¹⁹ y recomendar el tratamiento quelante de hierro si el paciente muestra una sobrecarga del mismo. Está autorizado el uso de deferasirox y desferoxamina para la drepanocitosis, y ambos son tratamientos eficaces. La deferiprona no está actualmente autorizada para esta indicación, aunque es eficaz.

Tratamiento con células progenitoras

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) con buen resultado es una opción potencialmente curativa para la drepanocitosis, pero se asocia a una notable morbimortalidad. La mayor parte de los TCPH se han realizado en niños con hermanos compatibles HLA. En un estudio sobre 1.000 pacientes con drepanocitosis trasplantados a partir de hermanos idénticos en HLA, la supervivencia global (SG) a los 5 años de los 846 que eran menores de 17 años fue de un 95%, pero en los 154 pacientes más ancianos fue de un 81%.²⁰ La utilidad de este abordaje es limitada, porque aproximadamente solo un 10-20% de los pacientes con drepanocitosis tienen un hermano idéntico en HLA que sirva como donante. Se ha observado que las aproximaciones con donantes alternativos (sobre todo trasplantes haploidenticos) obtienen buenos resultados en estudios pequeños, pero se asocian a un aumento de la morbimortalidad y se deberían ofrecer como parte de los ensayos clínicos. Cada vez existen más evidencias sobre la eficacia de los abordajes de acondicionamiento de menor intensidad en los adultos, porque reducen los efectos adversos.²¹

Terapia génica

La terapia génica es otra posible opción curativa para la drepanocitosis, y consiste en manipular las células progenitoras hematopoyéticas para corregir o evitar la mutación drepanocítica y después realizar un trasplante autólogo de las células manipuladas. Se están realizando ensayos clínicos con incorporación de variantes modificadas de la β -globina que evitan la formación de drepanocitos a través de vectores de tipo lentivirus. Los datos del primer paciente a los 15 meses del tratamiento confirmaron que el porcentaje de β -globina terapéutica era superior al 50% sin recaída de las crisis de drepanocitosis y con mejora de las características de la enfermedad.²² También se están analizando técnicas de edición génica que usan la tecnología CRISPR/Cas9 para corregir la mutación responsable en el gen de la β -globina o fomentar la producción de hemoglobina fetal.

Nuevos tratamientos

Actualmente se están desarrollando una serie de fármacos prometedores para el tratamiento agudo o a largo plazo de la drepanocitosis, que emplean distintos mecanismos. El rivipansel es un inhibidor panselectina, que reduce las necesidades de opiáceos parenterales en las crisis

agudas²³ según un ensayo en fase II, y actualmente se encuentra en fase de estudio en un ensayo en fase III. El crizanlizumab, un fármaco antiselectina P, consiguió reducir de forma significativa la mediana de número de crisis por año y la mediana de tiempo hasta la primera y la segunda crisis.²⁴ Actualmente se están estudiando otros fármacos antiadhesivos, aunque los ensayos con vepoloxamer y prasugrel no han demostrado eficacia.²⁵ El voxelotor, un modificador de la hemoglobina, actualmente se encuentra en estudio dentro de un ensayo en fase III, y los fármacos que modifican la transmisión de señales por óxido nítrico, inhiben la PDE9 y reducen el estrés oxidativo también están en fase de estudio. Un ensayo en fase III con L-glutamina, un antioxidante, ha demostrado una reducción de las crisis drepanocíticas (tres frente a cuatro episodios) y la incidencia mediana de ingresos hospitalarios en el grupo tratado, y se acaba de autorizar su uso en EE. UU.²⁶

PRONÓSTICO

En los países con buenos recursos que realizan una detección neonatal universal, emplean la profilaxis antibiótica, cuentan con cuidados de soporte buenos y realizan ensayos clínicos con éxito, la mayor parte de los niños con drepanocitosis llegan a adultos.²⁴ En EE. UU., casi un 95% de los pacientes con drepanocitosis llegan a los 18 años, aunque los adultos con las formas más graves de drepanocitosis siguen teniendo una esperanza de vida 20-30 años inferior a las personas no afectadas. Por el contrario, en África subsahariana, donde se produjeron en 2010 casi un 80% de los 306.000 nuevos nacimientos de personas con drepanocitosis a nivel mundial según las estimaciones, la mortalidad en los niños alcanzó un 50-90% antes de los 5 años de edad.

OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS

El rasgo de la hemoglobina C es benigno, pero la enfermedad homocigota HbC se asocia a una anemia hemolítica leve con esplenomegalia. Como se ha descrito en la figura 154-3Aiii y el capítulo 148, la enfermedad HbC se caracteriza por un frotis de sangre periférica con numerosos dianocitos y con presencia de cristales en algunos eritrocitos. Los pacientes con enfermedad HbC no suelen tener crisis drepanocíticas clínicas ni otras complicaciones. La hemoglobina E y las talasemias HbE se abordan en el capítulo 153.

Salvo la HbS, la HbE y la HbC, la mayor parte de las restantes hemoglobinopatías no producen alteraciones clínicas. Dentro de las que pueden tener complicaciones clínicas de algún tipo, se encuentran algunas de las variantes de hemoglobina inestables, en las que la hemoglobina mutante tiende a precipitarse dentro de las células y producir la denominada anemia hemolítica con cuerpos de Heinz. Estas se analizan en la sección sobre «hemoglobinopatías inestables» del capítulo 153. Otro grupo de hemoglobinopatías son las mutaciones de la cadena de la globina que aumentan la capacidad de unión del oxígeno a la hemoglobina anormal, las llamadas variantes de hemoglobina con alta afinidad por el oxígeno. Estos individuos suelen tener una eritrocitosis secundaria (cap. 157) como respuesta compensadora ante la relativa falta de eficacia de la liberación de O₂ hacia los tejidos.²⁵ Las hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno se diagnostican mejor con un estudio formal de la curva de disociación de la oxihemoglobina del paciente y los valores P-50, que se puede obtener con un instrumento comercial, como el Hemox-Analyzer, que mide la desoxigenación de la muestra *in vitro* usando gas nitrógeno y midiendo de forma simultánea la tensión de oxígeno con un electrodo Clarke. Las estimaciones de la P-50 mediante analizadores de gasometría en la sangre venosa son más cómodas, pero no han sido validadas para la detección selectiva de las variantes de la hemoglobina con alta afinidad por el oxígeno. A pesar de la policitemia, estos pacientes no presentan los demás rasgos diagnósticos de la policitemia vera (cap. 157).

Grado A Bibliografía de grado A

- Ware RE, Helms RW. the SWiTCH Investigators. Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWiTCH). *Blood*. 2012;119:3925-3932.
- DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2014;371:699-710.
- Ware RE, Davis BR, Schultz WH, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia—TCD with transfusions changing to hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387:661-670.
- Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2013;381:930-938.
- Estcourt LJ, Fortin PM, Trivella M, et al. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD003149.
- Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2017;376:429-439.
- Heeney MM, Hoppe CC, Abboud MR, et al. A multinational trial of prasugrel for sickle cell vaso-occlusive events. *N Engl J Med*. 2016;374:625-635.
- Niihara Y, Miller ST, Kanter J, et al. A phase 3 trial of l-glutamine in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2018;379:226-235.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

SALLY P. STABLER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La anemia megaloblástica se define como una anemia o pancitopenia derivada de un error en la síntesis de ADN y el desequilibrio de la maduración entre el núcleo y el citoplasma celular, que determina células grandes que sufren una parada de la maduración y destrucción precoz. Es posible encontrar eritrocitos grandes macrocíticos en cuadros distintos de la anemia megaloblástica, como recoge la [tabla 155-1](#). Sin embargo, en términos prácticos, muchas de las causas de eritrocitos macrocíticos se solapan con las vinculadas a las anemias megaloblásticas floridas. Las causas más frecuentes de anemia megaloblástica grave son deficiencias de cobalamina (vitamina B₁₂) y folato, dos vitaminas con papeles interrelacionados en la síntesis de timidina y purinas para la síntesis del ADN¹ ([tabla 155-2](#)).

EPIDEMIOLOGÍA

Deficiencia de cobalamina

La cobalamina solo la sintetizan los microorganismos, y las personas la obtienen mediante la ingesta de alimentos de origen animal, dado que las plantas no utilizan la cobalamina.^{2,3} Existen muchas poblaciones en el mundo que no consumen alimentos con una cantidad adecuada de cobalamina por la escasez y costo de alimentos de origen animal o por creencias que se oponen al consumo de dichos alimentos. Las recomendaciones dietéticas diarias en EE. UU. se han establecido en 2,4 µg/día, que se consiguen con facilidad con una dieta omnívora que contenga carne, lácteos, huevos, pescado o marisco. Los alimentos destinados a los vegetarianos en los países ricos suelen tener suplementos de cobalamina. El feto y el lactante obtienen la cobalamina de la madre, lo que incrementa las necesidades de la mujer en estos períodos a 2,6 µg en el lactante y a 2,8 µg en la lactancia. La leche materna de las mujeres con deficiencia de cobalamina tiene bajas concentraciones de la vitamina y sus lactantes pueden desarrollar graves alteraciones del desarrollo y el crecimiento. Se produce una eficiente circulación enterohepática de cobalamina, que impide la pérdida de vitamina, de forma que las personas con dietas deficientes o marginales tardan años en desarrollar la deficiencia si el tubo digestivo funciona.

La cobalamina es un componente traza de las proteínas ligadas a los alimentos de la dieta, y la mayor parte de las causas de las deficiencias graves se relacionan con la incapacidad de absorber la vitamina. La ausencia de secreción del factor intrínseco gástrico por una enfermedad autoinmunitaria de la mucosa gástrica denominada anemia perniciosa condiciona una anemia con riesgo vital, pancitopenia o mieloneuropatía salvo que se trate. La cirugía o las enfermedades gástricas, pancreáticas o ileales son también causa de deficiencia. La [figura 155-1](#) muestra el proceso normal de absorción de la cobalamina.

Se ha publicado una incidencia de anemia perniciosa de entre 1 y 50 de cada 100.000 personas y año, en función de los criterios empleados para el diagnóstico. Se ha descrito una prevalencia de entre 50 y 4.000 casos de cada 100.000 personas, también según los criterios diagnósticos. La anemia perniciosa es más frecuente con la edad, y la máxima prevalencia se describe en personas de origen africano o europeo, y tanto la incidencia como la prevalencia son menores en el este asiático. Se describe una gastritis atrófica leve con malabsorción de la cobalamina ligada a proteínas hasta en un 20% de los ancianos, sobre todo blancos. La deficiencia de cobalamina en la dieta depende de la población,

pero puede oscilar entre un 30 y un 50% en áreas de América del Sur, África e India.

Deficiencia de folato

A diferencia de la cobalamina, los folatos son abundantes en los alimentos de origen vegetal y también se encuentran en las vísceras y los lácteos. Los folatos pueden perderse durante el cocinado, sobre todo cuando se elimina el agua de la cocción y no se incorpora al plato. Las poblaciones que tienen un acceso limitado o a las que no gustan las verduras, las legumbres o las frutas pueden desarrollar una deficiencia de folato.⁴ El alcohol y algunas otras drogas interfieren en la absorción de folato o fomentan la excreción y son una causa importante de deficiencia de folato en clínica. Los folatos se absorben principalmente en la parte proximal del intestino delgado; por eso, algunas enfermedades, como la celíaca o

TABLA 155-2 CAUSAS DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

DEFICIENCIA DE COBALAMINA (VITAMINA B₁₂)

Falta de factor intrínseco
Anemia perniciosa (gastritis de tipo A)
Gastrectomía, derivación gástrica
Deficiencia congénita del factor intrínseco gástrico
Malabsorción de la cobalamina alimentaria
Gastritis atrófica (gastritis de tipo B)
Hipo- o aclorhidria gástrica
Disfunción del páncreas exocrino
Trastornos del íleon distal
Resección quirúrgica de los 0,3-0,6 m distales
Enfermedad inflamatoria intestinal
Reconstrucción quirúrgica: derivación ileal o cistoplastia
Defectos congénitos del receptor cubam (síndrome de Imerslund-Graesbeck)
Usurpación de la cobalamina intestinal
Esprúe tropical, sobrecrecimiento bacteriano, asas ciegas
Infecciones parasitarias: <i>Diphyllobothrium latum</i> y <i>Giardia lamblia</i>
Deficiencia nutricional de cobalamina
Lactante criado al pecho por madre con deficiencia
Dieta sin alimentos de origen animal, veganos, ovolactovegetarianos o dieta pobre en carne
Deficiencia de cobalamina inducida por fármacos
Abuso o anestesia con óxido nítrico en un paciente con deficiencia de cobalamina
Metformina, fármacos inhibidores de la histamina o de la bomba de protones
Errores congénitos del metabolismo de la cobalamina
Transporte: deficiencia de transcobalamina
Metabolismo celular: mutaciones que producen acidemia metilmalónica y homocistinuria combinadas (CblC-J)

DEFICIENCIA DE FOLATO

Deficiencia nutricional de folato
Falta de fruta fresca, verduras de hoja verde, legumbres, vísceras
Anorexia nerviosa y otros trastornos alimentarios
Alcoholismo asociado a mala alimentación
Malabsorción de folatos
Enfermedad celíaca o esprúe tropical
Enfermedad de Crohn y otras enfermedades del intestino delgado
Aumento de las necesidades o de las pérdidas
Embarazo
Anemias hemolíticas
Trastornos proliferativos de la piel
Leucemias
Hemodiálisis
Deficiencia de folato causada por fármacos
Antifolatos: metotrexato, pemetrexed, pralatrexato, pirimetamina, sulfasalacina, trimetoprim
Anticonvulsivantes: difenilhidantoína, carbamacepina, ácido valproico
Fármacos necesarios para la metilación: levodopa, niacina en dosis altas, ácido α-lipoico
Errores congénitos del metabolismo de folato
Deficiencia de MTHFD1
Mutación <i>PCFT</i> (<i>SLC46A1</i>)

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA NO RELACIONADA CON LA DEFICIENCIA DE COBALAMINA O DE FOLATO

Errores congénitos
Anemia megaloblástica que responde a tiamina (mutación de <i>SLC19A2</i>)
Aciduria orótica hereditaria
Síndrome de Lesch-Nyhan
Fármacos que afectan a la síntesis de ADN
Quimioterapia oncológica: hidroxiurea, azatioprina, otros
Antirretrovirales: zidovudina, estavudina
Inhibidores de la tirosina cinasa: imatinib, sunitinib, otros

CblC-J, cobalamina C, D, E, F, G y J (defectos).

TABLA 155-1 CAUSAS DE MACROCITOSIS

TRASTORNOS NO MEGALOBLÁSTICOS

Reticulocitosis
Alcoholismo/consumo importante de alcohol
Hepatopatía crónica
Trastornos tiroideos (hipotiroidismo)
Neumopatía crónica con hipoxemia
Crioaglutininas y paraproteinemias
Hiper glucemia
Trastornos primarios de la médula ósea (p. ej., mielodisplasia)

ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS (V. TABLA 155-2)

Deficiencia de cobalamina (vitamina B ₁₂)
Deficiencia de folato
Otras anemias megaloblásticas

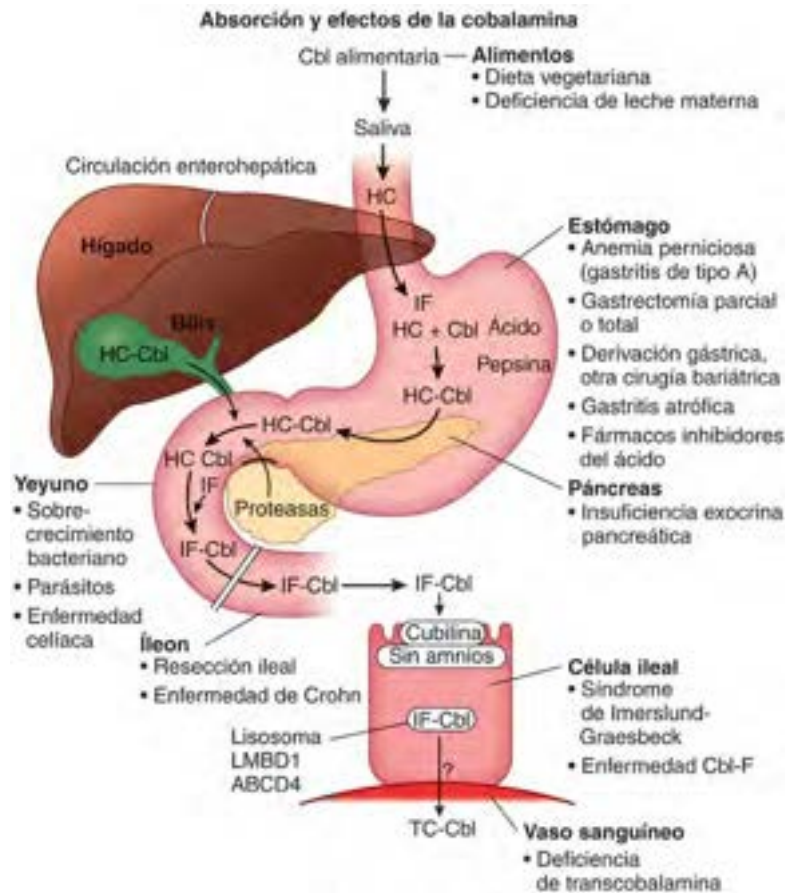


FIGURA 155-1. Se muestra el proceso normal de absorción de la cobalamina (Cbl) y los defectos asociados. ABCD4, miembro 4 de la subfamilia D del casete de unión al ATP (defecto); Cbl, cobalamina; Cbl-F, cobalamina F (defecto); FI, factor intrínseco; HC, haptocorrina (llamada también proteína R o factor R); LMBD1, probable transportador de la cobalamina lisosómica (defecto); TC, transcobalamina. (Adaptado de Stabler SP, Megaloblastic anemias: pernicious anemia and folate deficiency. In: Young NS, Green S, Land H, eds. *Clinical Hematology*, Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2006:242-251.)

el espárrago tropical, el sobrecrecimiento bacteriano o las enfermedades inflamatorias intestinales, se complican por una deficiencia de folato clínica. Muchos países, como EE. UU., Canadá, Chile, Costa Rica y Sudáfrica, han reforzado los cereales con ácido fólico durante los últimos 20 años. Esto ha eliminado prácticamente la deficiencia de folato, salvo en personas con alteraciones de la absorción o que consumen mucho alcohol. Los países que no refuerzan los alimentos pueden tener una población con una significativa deficiencia de folato en función de los patrones de consumo de alimentos habituales, que en los países pobres aportan menos de un 50% de la dosis de folato recomendada.⁴

La dosis diaria recomendada de folato en EE. UU. son 400 µg para los hombres adultos y las mujeres no gestantes. Esta necesidad aumenta hasta 600 µg en las gestantes y 500 µg en los lactantes. Los folatos alimentarios son poliglutamatos y menos biodisponibles que el ácido fólico sintético empleado para reforzar los alimentos y suplementos, lo que ha dificultado la estimación de la ingesta total de folato en las poblaciones que reciben refuerzos.

BIOPATOLOGÍA

Cobalamina

La cobalamina es necesaria solo para dos reacciones enzimáticas en los animales superiores. En una reacción, la metilcobalamina es un cofactor para la enzima metionina sintasa, que emplea metiltetrahidrofolato (metil-THF) para metilar la homocisteína y formar metionina. La metionina se puede activar a S-adenosilmetionina, que es el donante de metilos para muchas reacciones, incluida la importante síntesis de creatina, lípidos y neurotransmisores, la metilación de ADN y muchos otros compuestos. El producto desmetilado del folato, THF, es el precursor de las otras coenzimas del folato. Una de estas coenzimas, S,10-metilo-THF, participa en la formación de la timidina a partir de dUMP por la timidilato sintasa. La timidina resulta esencial para la síntesis de ADN, y la acumulación de uracilo resulta lesiva; si se incorpora al ADN, puede condicionar la prolongación del ciclo celular, lesiones cromosómicas y parada de la maduración. Puede producirse la apoptosis por alteración de la reparación del ADN, con la consiguiente fragmentación y muerte celular.

La formación de metil-THF, que no se puede convertir a THF por la menor actividad de la metionina sintasa, se denomina «trampa de metilfolato». Esto produce un estado de deficiencia de folato secundaria en los pacientes con deficiencia de cobalamina. El metil-THF no es un buen sustrato para la poliglutamación y por eso abandona las células

mediante difusión y se pierde en la orina. La alteración de la actividad de la metionina sintasa es la causa principal del cuadro de anemia megaloblástica indistinguible que se asocia a la deficiencia de cobalamina o de folato. Cuando se altera la actividad de la metionina sintasa, aumentan las concentraciones de homocisteína sérica (cap. 198).

La segunda reacción dependiente de la cobalamina utiliza la adenosilcobalamina para convertir un producto del metabolismo del ácido propiónico, el L-metilmalonil-CoA, en succinil-CoA por acción de la enzima L-metilmalonil-CoA mutasa. Cuando se bloquea la mutasa por deficiencia de adenosilcobalamina, el metilmalonil-CoA se hidroliza a ácido metilmalónico, un compuesto cuyo destino metabólico se ignora. Se ha demostrado que el aumento de ácido metilmalónico es un indicador sensible de alteración de la actividad mutasa y, por lo tanto, de la deficiencia de cobalamina en muchos modelos experimentales celulares o animales, así como en pacientes humanos. El metabolismo del folato no participa en modo alguno en esta vía.

Absorción de cobalamina

La cobalamina de los alimentos no enriquecidos se corresponde con las formas de coenzima ligadas a las dos enzimas. Dado que solo existen cantidades traza de cobalamina (promedio 4-6 µg en una dieta omnívora), existe un proceso con múltiples pasos en el que se produce la unión de proteínas y receptores para conseguir la absorción de la vitamina. La figura 155-1 muestra el proceso normal de absorción, que se revisa de forma detallada en otro lugar.⁵ Los alimentos se mezclan con la saliva y se digieren en el estómago, donde la pepsina y el ácido gástrico liberan la cobalamina de las proteínas alimentarias y permiten su unión a la haptocorrina (HC), llamada también proteína o factor R, una glucoproteína presente en la saliva. El complejo HC-cobalamina se desplaza hacia el duodeno, donde se une a la HC-cobalamina reciclada de la bilis. Las proteasas pancreáticas con bicarbonato digieren la HC y liberan la cobalamina que se une al factor intrínseco (FI), secretado por las células parietales gástricas. La unión al FI es específica para la auténtica cobalamina y no se une a los análogos de la misma, presentes de forma extensa en el entorno. El complejo FI-cobalamina se desplaza al íleon distal, donde se une al receptor cubilina, un complejo de cubilina y sin amnios. El complejo FI-cobalamina se internaliza por los lisosomas, y se necesitan dos exportadores específicos (productos de los genes *LMBD1* y *ABCD4*) para exportarlo al citoplasma. Al final, la cobalamina se une a la transcobalamina (TC), que es la proteína de reparto fisiológica. Un receptor específico para la transcobalamina (CD 320) facilita la captación celular, mientras que

la TC se degrada por los lisosomas y la cobalamina queda disponible para los procesos intracelulares. Existen muchos transportadores intracelulares y enzimas responsables de la aparición final de las formas de coenzima de metilcobalamina en la metionina sintasa y la adenosilcobalamina en la L-metilmalonil-CoA-mutasa. El estudio de las alteraciones congénitas de estas enzimas, que se llaman Cbl A-Cbl J, ha aclarado una gran parte de este complicado metabolismo. En la [tabla 155-2](#) se recogen algunos de estos trastornos.

Transporte de cobalamina

Aproximadamente un 80% de la cobalamina total de la sangre está unida a la HC y solo un 10-20% a la proteína transportadora, la TC. Se sabe que la TC es el transportador más importante, porque los errores congénitos de la TC producen la anemia megaloblástica del lactante con una discapacidad grave. Por el contrario, las deficiencias en la HC son moderadamente frecuentes y no parecen provocar enfermedad. La HC se liga a los análogos de la cobalamina, que son abundantes en el colon humano, el alimento y el entorno, y pueden participar en el secuestro de los análogos para facilitar su excreción. La HC aparece en los leucocitos, como los granulocitos. El complejo HC-cobalamina es captado por los receptores de asialoglicoproteína del hígado, que pueden facilitar la eliminación de los análogos mediante secreción hacia la bilis. Existen problemas para interpretar las concentraciones totales de cobalamina, porque la ligada a TC es una pequeña parte de la circulante total, como se comenta en el apartado «Diagnóstico».

Malabsorción de cobalamina como causa de deficiencia Anemia perniciosa

La anemia perniciosa se conoce desde muchas décadas antes de la identificación de la cobalamina por la aclorhidria por ausencia de histamina presente en algunos pacientes con una pancitopenia macrocítica progresiva mortal. El nombre es erróneo, dado que se trata de una enfermedad gástrica y muchos pacientes no tienen ni siquiera anemia. La anemia perniciosa se debe a un ataque inflamatorio crónico de la mucosa del fondo y el cuerpo gástrico, en el que se reconocen infiltrados inflamatorios y una respuesta inmunitaria frente a la H⁺,K⁺-ATPasa gástrica de las células parietales.⁶ Cuando se produce atrofia de la mucosa gástrica, se pierden las células parietales gástricas productoras de FI, además de ácido gástrico.⁷ Esta gastritis de tipo A tarda en desarrollarse muchos años e inicialmente puede asociarse a una anemia ferropénica antes de que la lesión sea lo bastante grave para provocar una pérdida del FI.

Se pueden producir anticuerpos frente al factor intrínseco, que pueden también bloquear la absorción de la cobalamina. La cobalamina secretada hacia la bilis se pierde en la anemia perniciosa, porque no existe FI en el duodeno para ligarse a ella. Por tanto, en lugar de observar la pérdida normal de aproximadamente 1 µg de cobalamina diaria, pueden perderse 5-9 µg, lo que acorta el tiempo que se tarda en desarrollar la deficiencia.

La infección por *Helicobacter pylori* es otra posible causa de gastritis crónica, aunque afecta principalmente al antro gástrico (gastritis de tipo B). No se ha definido todavía si *H. pylori* juega algún papel en la progresión de la anemia perniciosa y la deficiencia de cobalamina.

La anemia perniciosa se asocia a otros trastornos autoinmunitarios, como las endocrinopatías como la tiroiditis autoinmunitaria, la diabetes mellitus de tipo I o el vitíligo. Los familiares de pacientes con anemia perniciosa pueden presentar un espectro completo de enfermedades autoinmunitarias. Existe una relación especialmente importante entre la enfermedad de Graves y la anemia perniciosa, y ambos trastornos se encuentran aproximadamente en un 25% de los pacientes. Es importante que las mujeres con una tiroiditis autoinmunitaria tengan una cobalamina adecuada antes del embarazo y durante la lactancia.

Malabsorción de la cobalamina unida a proteínas

En los ancianos aparecen formas menos graves de atrofia gástrica, sobre todo en los de origen europeo, dado que la pérdida de pepsina y ácido gástrico impide que la cobalamina se libere por completo de la unión a proteínas en los alimentos. Los antiácidos pueden también alterar la absorción de la cobalamina ligada a proteínas. Resulta difícil estimar el riesgo real, dado que estos fármacos se emplean con frecuencia en los ancianos, que también presentan una atrofia gástrica por la edad. Es posible identificar a los pacientes con atrofia gástrica mediante el estudio de marcadores séricos, como se comenta en «Diagnóstico».

Malabsorción de cobalamina por cirugía

La gastrectomía total determina de forma invariable una deficiencia de cobalamina por pérdida de FI a los 1-5 años de la intervención en función del estado basal de los depósitos de cobalamina. La cirugía bariátrica, como la derivación gástrica en Y de Roux y la gastrectomía vertical, condiciona que la relación alimento-cobalamina se separe de las células secretoras de FI, porque se evita el paso por el estómago. El receptor cubam se localiza en los 30-60 cm distales del íleon, de forma que la pérdida de los mismos por una enfermedad inflamatoria intestinal o por el uso quirúrgico del íleo distal para generar una derivación ileal o realizar una cistoplastia ileal provoca una deficiencia de cobalamina.

Otras causas de malabsorción

La disfunción del páncreas exocrino puede condicionar un fallo en la digestión de la HC y la liberación de la cobalamina para unirse al FI. El sobrecrecimiento bacteriano que se produce en el esprúe tropical produce deficiencia de cobalamina y folato. La infestación

con el platelminto de los peces de agua dulce, *Diphyllobothrium latum*, es una causa infrecuente de usurpación de la cobalamina en el duodeno. *Giardia lamblia* es una infección parasitaria por protozoos más frecuente, que puede reducir la absorción de cobalamina.

Malabsorción congénita de cobalamina

Las anomalías del FI gástrico (FIG) se manifiestan como una anemia megaloblástica en la lactancia o la infancia, en función de cómo se encuentra la cobalamina basal al nacer. Entre los trastornos mucho más frecuentes se encuentran las mutaciones del receptor cubam, que se han descrito en la cubulina o en la proteína sin amnios. Estas alteraciones fueron descritas inicialmente en Escandinavia y se denominaron enfermedad de Imerslund-Graesbeck, aunque son especialmente frecuentes en Oriente Medio. No se sabe si los heterocigotos de estas mutaciones pueden estar más predispuestos a la deficiencia de cobalamina inducida por gastritis atrófica o nutricional.

Deficiencia de cobalamina debida a fármacos

Muchos estudios han descrito los efectos de la metformina sobre el estado de la cobalamina. Aunque parece que reduce las concentraciones de cobalamina sérica y puede causar una malabsorción a nivel del íleon, no se sabe si puede inducir una anemia megaloblástica florida. El anestésico óxido nitroso es una causa claramente definida de deficiencia de cobalamina, que suele manifestarse como una mieloneuropatía. El gas inactiva la metionina sintasa y aumenta la excreción de cobalamina, de forma que su uso repetido condiciona una deficiencia grave. El uso continuado prolongado producirá aplasia medular en unos 10 días. Las personas de riesgo suelen trabajar en centros médicos u odontológicos, en los que se utiliza óxido nitroso o que abusan de sistemas de dispensación de nata montada que contienen este compuesto. Se han publicado también casos de progresión subaguda de la clínica neurológica por deficiencia de cobalamina en pacientes con una anemia perniciosa no diagnosticada tras un único uso de anestesia con óxido nitroso, con aparición de síntomas en días a semanas. A menudo se producen lesiones neurológicas permanentes, aunque se reponga bien la cobalamina.

Folato

Metabolismo del folato

Ya se ha descrito antes el papel del metil-THF como cofactor de la metionina sintasa. Sin embargo, existen otras coenzimas del folato, que sirven como cofactores para muchas de las enzimas implicadas en el metabolismo de los aminoácidos, la síntesis de purinas, las reacciones de metilación, el metabolismo de un solo carbono y las funciones de regulación.⁵ La inhibición de estas reacciones por deficiencia de folato puede reducir el crecimiento y la proliferación celular, algo que se aprovecha para emplear los antifolatos como quimioterapia en el cáncer. Una forma celular, 5,10-metileno-THF, se encuentra en un punto de ramificación para usarse por la timidilato sintasa y generar la timidina precisa para la síntesis del ADN o reducirse de forma irreversible por la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) a metil-THF. Como se ha comentado antes, para poder emplear el folato en otras reacciones es precisa la conversión de metil-THF por la metionina sintasa dependiente de la cobalamina. Un polimorfismo frecuente de MTHFR (C677T), conocido como la mutación termolábil, determina que la enzima sea algo menos eficiente, y esto se asocia a un aumento de las concentraciones de homocisteína con reducción de las concentraciones de folato cuando la ingesta de folato es escasa. La prevalencia del polimorfismo es muy variable y oscila desde menos del 1% en África a un 30% en la zona mediterránea, México y la zona norte de China. Se ha estudiado mucho su asociación con el riesgo de diversos trastornos, pero no se ha definido de forma clara. El polimorfismo cambia los porcentajes de las distintas coenzimas del folato, reduciendo el metil-THF y también las concentraciones de folato circulante. El aumento de las concentraciones de homocisteína con reducción de las de folato es más evidente en las poblaciones con ingestas de folato bajas o marginales.

Absorción y transporte de folato

Los folatos naturales de los alimentos son poliglutamados y se deben hidrolizar por una enzima del borde en cepillo del intestino delgado, la folilpoliglutamato hidrolasa. El folato monoglutamato se introduce en las células gracias a un transportador de folato acoplado a las proteínas de superficie (PCFT). Se emplea ácido fólico (folato no reducido), que es una forma estable, en los suplementos y cereales enriquecidos, y muestra una biodisponibilidad aproximada del 90%. El ácido fólico se reduce a THF y luego se metila y libera hacia el plasma. El transportador de folato reducido (RFC, familia de transportadores de solitos, SLC19A1) mete y saca los folatos de las células. Los folatos absorbidos de la circulación portal son captados por el hígado, poliglutamados y retenidos o liberados hacia la circulación o la bilis. Los folatos circulantes se ligan a proteínas, sobre todo albúmina. Los eritrocitos acumulan folatos durante la eritropoyesis y por eso la concentración de folato en los eritrocitos puede reflejar de forma más constante la situación del folato a largo plazo en comparación con el folato sérico. Las concentraciones de folato son el triple en el LCR que, en la sangre y en el plexo coroides, se encuentran abundantes receptores para la captación y el transporte.

Causas de la deficiencia nutricional de folato

La deficiencia de folatos en la alimentación se produce en regiones del planeta que no enriquecen los alimentos con folato. Los alimentos que contienen de forma natural

la máxima cantidad de folato son las verduras de hoja verde oscura, las judías y otras legumbres, las nueces, el zumo de naranja y el hígado y otras vísceras. Las patatas, muchas frutas y los huevos contienen cantidades moderadas de folato, pero los lácteos y la carne magra tienen mucho menos. En los países ricos, los cereales, las barritas energéticas, las bebidas deportivas y otros alimentos que se venden como saludables y para permitir la actividad física suelen estar enriquecidos en ácido fólico. Se estima una ingesta aproximada de folato en los alimentos naturales de unos 200 µg/día con unos 200 µg adicionales en las personas que no utilizan suplementos por el ácido fólico añadido en los cereales enriquecidos en EE. UU., el folato total que consumen las personas que toman suplementos es muy superior, entre 700 y 1.000 µg diarios. En encuestas realizadas antes del programa de enriquecimiento con folato de los alimentos se encontró una concentración de folato sérica baja en un 15% de la población. La deficiencia de folato en la dieta es frecuente en regiones del planeta con una oportunidad limitada de consumir verduras frescas y se considera especialmente problemática en mujeres en edad fértil que necesitan una mayor cantidad para prevenir las complicaciones de la gestación asociadas a la deficiencia de folato. Las dietas con deficiencia de folato suelen tener también carencia de otros nutrientes, como vitamina C, hierro, y otras vitaminas y minerales.

Malabsorción de folato

La concentración de folato sérica se reduce a las 3 semanas de una malnutrición o malabsorción grave de folato, y los cambios megaloblásticos aparecen en la médula a las 15-20 semanas. Aparece una malabsorción de folato en las enfermedades del intestino delgado proximal y en raras ocasiones tras la gastrectomía o en la derivación gástrica en Y de Roux. La enfermedad celíaca, que se asocia a atrofia de las vellosidades del intestino delgado, produce una deficiencia de folato hasta en la mitad de los pacientes. El esprúe tropical, una causa de diarrea crónica y atrofia progresiva de las vellosidades del intestino delgado, también provoca una deficiencia de folato asociada o no a deficiencia de cobalamina. La enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo la enfermedad de Crohn, produce una deficiencia de folato además de hierro y vitamina B₁₂.

Situaciones en las que aumentan las necesidades de folato

Las enfermedades que cursan con aumento de la proliferación celular pueden producir un agotamiento del folato. Entre ellas se incluyen enfermedades cutáneas, como la psoriasis, y las anemias hemolíticas crónicas, sobre todo la drepanocitosis. Los folatos y otras vitaminas hidrosolubles se pierden en la hemodiálisis renal.

Alcohol y deficiencia de folato

El alcoholismo es la causa más frecuente de deficiencia de folato que cursa con anemia megaloblástica.⁸ Incluso los alcohólicos bien nutridos pueden presentar macrocitosis y aumento de las concentraciones de homocisteína, aunque la concentración de folato sérico y la hemoglobina sigan siendo normales. Las alteraciones inducidas por el alcohol del metabolismo del folato se agravan por la mala nutrición. La anemia megaloblástica por la deficiencia de folato asociada al alcohol se produce a pesar del programa de enriquecimiento en folato de los alimentos en EE. UU. Se ha demostrado que los alcohólicos con deficiencia de folato tienen alteraciones en la absorción intestinal de folato, destrucción oxidativa, alteraciones en la captación hepática, menores depósitos y aumento de la excreción renal de los folatos. Los efectos sobre las enzimas del metabolismo de la metionina, sobre todo la metionina sintasa, posiblemente se deban a los metabolitos tóxicos del etanol. Puede resultar difícil reconocer la anemia megaloblástica en los alcohólicos, dado que a menudo tienen una ferropenia por sangrado digestivo, que puede enmascarar la macrocitosis. Además, el alcohol induce una anemia sideroblástica, un defecto en la utilización del hierro, que también puede ocultar la macrocitosis. Las causas de cirrosis no vinculadas al alcohol pueden provocar macrocitosis por alteraciones en la membrana de los eritrocitos, incluso con una cantidad de folato adecuada.

Fármacos que producen deficiencia de folato

Como muestra la *tabla 155-2*, muchos fármacos interfieren en el metabolismo del folato. Los antiepilépticos, sobre todo la carbamacepina, la difenilhidantoína, el valproato y el fenobarbital, producen todos macrocitosis, agotamiento de folato e hiperhomocisteinemia. Los suplementos de ácido fólico mejoran el estado del folato sin alterar la eficacia antiepiléptica. Muchos fármacos antifolato se usan de forma habitual, porque se aprovecha su efecto inhibitorio sobre la proliferación celular, como el metotrexato, el pemetrexed y el pralatrexato, que se usan en la quimioterapia oncológica y en las enfermedades reumatológicas. Es interesante que el efecto beneficioso del metotrexato sobre la artritis reumatoide no se inhibe al aportar suplementos de ácido fólico. Algunos antibióticos, como el trimetoprim, la pirimetamina y algunos derivados de las sulfamidas, son también antifolatos. La sulfasalacina empleada para la enfermedad inflamatoria intestinal también agota el folato. Algunos fármacos que necesitan metilación para su metabolismo producen una deficiencia de folato funcional, porque agotan las reservas normales de grupos metilo. Algunos fármacos, como la levodopa, la niacina en dosis altas y el ácido α -lipoico de venta libre, aumentan la homocisteína.

Errores congénitos del metabolismo del folato

Existen dos errores congénitos del metabolismo del folato que debutan con anemia megaloblástica: la deficiencia de metilentetrahidrofolato deshidrogenasa (MTHFD1) y la malabsorción hereditaria de folato por mutaciones del transportador de folato acoplado a

proteínas (PCFT).⁹ Se ha descrito deficiencia de MTHFD1 en seis lactantes o niños con anemia megaloblástica, inmunodeficiencia o trastornos inflamatorios e hiperhomocisteinemia. El tratamiento con dosis altas de ácido fólico o ácido fólico fue beneficioso en varios de los pacientes. Todavía no se sabe si es trastorno puede encontrarse en adultos.

Las deficiencias graves de MTHFR (no el polimorfismo termolábil frecuente) producen hiperhomocisteinemia con una metionina baja, pero **no** ocasionan una anemia megaloblástica. Estos pacientes pueden debutar con complicaciones trombóticas derivadas de la hiperhomocisteinemia (cap. 73) y deficiencias neurológicas (cap. 388). El tratamiento con betaina y ácido fólico mejora mucho el pronóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Definición de macrocitosis

La mejor definición de macrocitosis es el aumento del volumen medio de los eritrocitos (VCM) superior al valor esperado para un paciente concreto. Los clínicos que se basan en los datos que registran los laboratorios, y que suelen oscilar entre 80 y 100 fl, cometerán errores diagnósticos, porque el VCM depende de la etnia y la edad. Por ejemplo, un 30% de las personas de origen africano de EE. UU. tienen una deficiencia en una subunidad de la hemoglobina α y su VCM mediano es de unos 84 fl. Estos individuos tardan mucho más en superar 100 fl de VCM que una persona con un VCM normal de 92 fl. Los pacientes con rasgo de β -talasemia, hemoglobina E o deficiencia de hierro tampoco suelen presentar incrementos del VCM por encima de 100 fl a pesar de presentar una anemia megaloblástica grave. Los pacientes con una combinación de índices microcíticos de los eritrocitos y megaloblastosis pueden tener macrocitos ovals en el frotis de sangre periférica y una anchura de distribución de los eritrocitos (RDW) elevada.

La *tabla 155-1* muestra las causas de la macrocitosis. Como se ha dicho, macrocitosis no es sinónimo de megaloblastosis; existen muchas causas de índices macrocíticos en los eritrocitos de sangre periférica que no se asocian a un estado megaloblástico. Los reticulocitos, que son eritrocitos recién liberados de menos de 24 h de antigüedad, tienen un tamaño máximo y lo reducen conforme envejecen durante 120 días en la circulación. Por eso, la reticulocitosis aumenta el VCM, en muchos casos por encima de 100 fl. El incremento del VCM puede ser el primer signo de una anemia hemolítica autoinmunitaria, y también es frecuente encontrarlo en la drepanocitosis, la anemia por fragmentación o la hemólisis por infecciones. Es posible encontrar macrocitosis en los pacientes sometidos a una esplenectomía o con cualquier tipo de hepatopatía, sobre todo la asociada al alcoholismo. La hipertensión portal grave produce macrocitosis con trombocitopenia y leucopenia, que recuerda a una anemia megaloblástica verdadera en el estudio de un frotis de sangre periférica. La neumopatía crónica, sobre todo con policitemia inducida por hipoxia asociada, es con frecuencia macrocítica. El hipotirodismo y la hiperglucemia grave también producen macrocitosis. Los trastornos medulares primarios, como la anemia aplásica, la aplasia pura de eritrocitos, los síndromes mielodisplásicos, la mielofibrosis idiopática y el mieloma múltiple, pueden causar una llamativa macrocitosis, asociada o no a citopenias. Las crioaglutininas y la paraproteinemia condicionan la agregación de los eritrocitos y la formación de pilas, y pueden asociarse a un incremento falso del VCM. Los fármacos con efectos sobre la síntesis del ADN, como los antirretrovirales, los quimioterápicos y los antifolatos, producen macrocitosis.

Alteraciones anatomopatológicas en la anemia megaloblástica

La *figura 155-2A-D* muestra ejemplos de frotis de sangre periférica y aspirados y biopsias medulares en la anemia megaloblástica (v. también cap. 148). La característica de la patología megaloblástica en la médula son células grandes («megalos») y con núcleos que no han madurado («blástica»); por tanto, existen macrocitos ovals y en ocasiones incluso eritrocitos nucleados megaloblásticos en el frotis de sangre periférica. Otros eritrocitos tienen formas anormales y están fragmentados, por lo que pueden confundirse con los esquistocitos de las anemias por fragmentación. Cuando la anemia es grave, puede aparecer trombocitopenia y leucopenia. Existen granulocitos hipersegmentados. La existencia de un granulocito hexalobado o 5 pentalobados por cada 100 células se considera patológica. Algunos eritrocitos pueden mostrar punteado basófilo. Con frecuencia, se confunde un frotis de sangre megaloblástica con macrocitos ovals y eritrocitos fragmentados y trombocitopenia, con una anemia hemolítica microangiopática, según se muestra en algunos casos publicados.¹⁰ La reticulocitopenia en las anemias megaloblásticas distingue estos eritrocitos de aspecto microangiopático de las anemias hemolíticas en el frotis de sangre periférica.¹¹ La biopsia y el aspirado medular son hiperclulares con una reducción del cociente mielóide:eritroide. Se observa un retraso en la maduración de los eritroblastos, que para una persona no experta puede confundirse con una leucemia aguda, porque existen células grandes de cromatina abierta y citoplasma azulado. El proceso normal de retracción y condensación nuclear durante la eritropoyesis se altera, lo que condiciona que la cromatina siga siendo abierta y reticular (es decir, «megaloblástica»). Aunque se retrasa la maduración nuclear, la citoplásmica (es decir, la hemoglobinización del citoplasma) sigue sin alterarse, lo que justifica los fenómenos morfológicos de «disociación núcleo-citoplasma». Estos precursores de los eritrocitos sobreviven poco dentro de la médula y aparecen alteraciones patológicas sugestivas de displasia celular con fragmentos nucleares en los eritrocitos. La apoptosis celular provoca hemólisis intramedular o «eritropoyesis ineficaz». Se retrasa la maduración de los precursores de los leucocitos, lo que da origen a

metamielocitos gigantes y cayados. La citometría de flujo de la médula ósea muestra desviación izquierda de los eritroblastos y precursores leucocíticos, lo que podría condicionar que un inexperto diagnostique una leucemia aguda. Los estudios citogenéticos pueden mostrar fragmentación de los cromosomas y, en algunos casos, incluso alteraciones clonales, que se corrigen con suplementos de vitaminas y resolución de la anemia megaloblástica.

Existe una hiperbilirrubinemia indirecta, baja concentración de haptoglobina sérica y, en ocasiones, valores extremos de lactato deshidrogenasa, por la hemólisis intramedular. La presencia de marcadores de hemólisis y células fragmentadas en el frotis de sangre periférica con un recuento de reticulocitos normal en lugar de bajo sugiere una anemia hemolítica al clínico inexperto, según demuestra claramente la bibliografía publicada. Esta situación se complica todavía más por algunos casos descritos de defectos del metabolismo de la cobalamina, como la mutación de la cobalamina C, no diagnosticados previamente y que debutan con un síndrome urémico hemolítico.

Otros tejidos que sufren un recambio celular rápido pueden también hacerse megaloblásticos, algo que sucede, sobre todo, en el tubo digestivo, donde en ocasiones produce malabsorción. Se ha publicado que las células del cuello uterino son megaloblásticas y parecen displásicas. Los trastornos de la espermatogonia pueden producir infertilidad. Puede encontrarse atrofia y glositis de la mucosa lingual. Algunos individuos desarrollan hiperpigmentación de áreas de la piel.

Alteraciones neurológicas por deficiencia de cobalamina

La cobalamina es necesaria para el desarrollo y la mielinización inicial, y el mantenimiento de la médula y el encéfalo. Se puede confirmar la desmielinización en los estudios radiológicos del encéfalo y la médula espinal, como muestra el esquema de la figura 155-3. Los lactantes con deficiencia de cobalamina pueden tener un retraso o fallo de la mielinización normal, que ocurre durante el primer año de la vida. Las

lesiones desmielinizantes, que se suelen llamar «degeneración combinada subaguda», comienzan con síntomas como parestesias simétricas, habitualmente en los miembros inferiores, pero que en ocasiones afectan antes a las manos. Se encuentra una alteración precoz de la propiocepción, con pérdida del sentido de la vibración y la posición, que se traduce en una ataxia de la marcha. La figura 155-3 resume otros signos y síntomas frecuentes. Conforme se agravan las lesiones medulares, aparece debilidad con espasticidad e hiperreflexia, y al final los pacientes pueden desarrollar un nivel sensitivo cutáneo segmentario e incluso paraplejía. En ocasiones se altera el estado mental, que cursa principalmente con irritabilidad, delirio, paranoia, labilidad e incluso manía, que antes se llamaba «locura megaloblástica». Los lactantes cursan con alteraciones específicas, sobre todo hipotonía, irritabilidad, obnubilación, retraso del crecimiento y, en ocasiones, trastornos del movimiento.

Se desconoce todavía la alteración bioquímica de base que produce las alteraciones neurológicas, aunque se han analizado los cambios en los lípidos, los factores de crecimiento, las citocinas o el estado de metilación de las proteínas. Se describe una potente relación inversa entre la gravedad de las alteraciones neurológicas y las alteraciones hematológicas, según se ha confirmado en una amplia serie de pacientes con anemia pernicioso y se reconoce desde al menos hace 100 años en la bibliografía. Por tanto, la anemia solo resulta útil en un paciente con un trastorno neurológico compatible para sospechar una deficiencia de cobalamina, pero no es un dato necesario. La figura 155-4 muestra que los pacientes con una hemoglobina normal y presentación neurológica sufren las mismas alteraciones metabólicas que los que desarrollan anemia. Existe una relación inversa entre la duración de los trastornos neurológicos antes del diagnóstico y la recuperación completa de los mismos tras un aporte adecuado de cobalamina, de forma que es fundamental el diagnóstico temprano. Las alteraciones neurológicas de la anemia megaloblástica y el alcoholismo se analizan de forma más detallada en el capítulo 388.

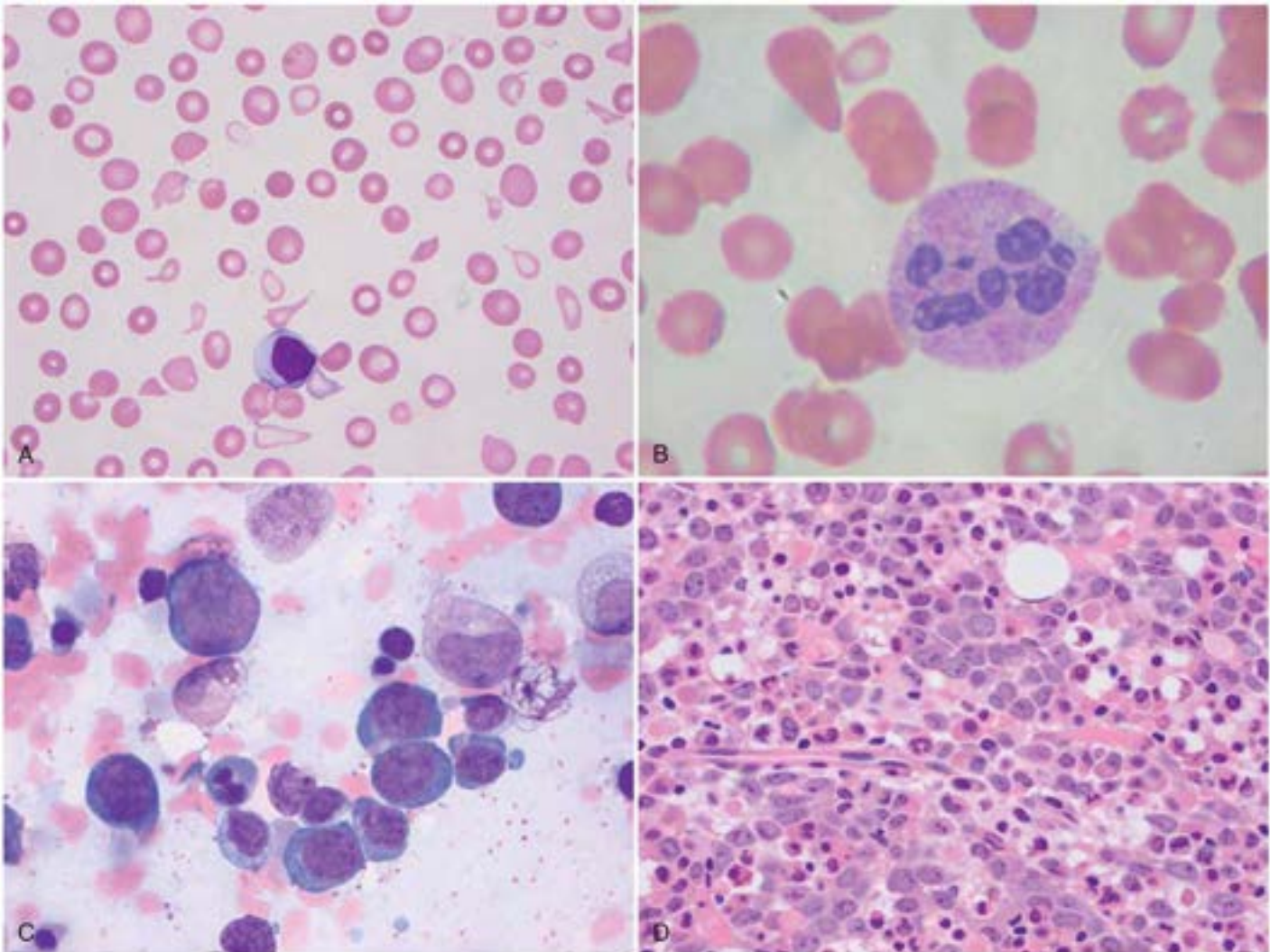


FIGURA 155-2. Microfotografías de un frotis de sangre periférica, un aspirado medular y una biopsia medular. A. Macrocytos ovals y eritrocitos fragmentados en un frotis de un paciente con una deficiencia grave de cobalamina y rasgo talasémico, que muestra un rango extremo de variabilidad en la forma y el tamaño de los eritrocitos. B. Neutrófilo hipersegmentado. C. Grupo de precursores de los eritrocitos megaloblásticos, todos ellos con una cromatina abierta laxa en un aspirado medular. También se observa displasia de eritrocitos y metamielocitos gigantes. D. La biopsia de la médula ósea muestra hiper celularidad con predominio de eritroblastos grandes y muchas mitosis, rasgos todos que pueden confundirse con una leucemia aguda. La hiperplasia eritroide de la médula ósea de un paciente con anemia megaloblástica se debe a una «eritropoyesis ineficaz». (Microfotografías: 2B, por cortesía de John W. Ryder, MD, Department of Pathology, University of Colorado School of Medicine; 2A, C y D, por cortesía de Zenggang Pan, MD, PhD, Department of Pathology, University of Colorado School of Medicine.)

DIAGNÓSTICO

Determinación bioquímica de cobalamina y folato

La determinación de las concentraciones de cobalamina o folato sérico ha sido el método clásico de detección selectiva. Las pruebas originales se han visto sustituidas en la actualidad por determinaciones automatizadas de las concentraciones de cobalamina, que se realizan en instrumentos de las plataformas que miden múltiples analitos. Estos métodos se basan en el factor intrínseco (FI) purificado como ligando de la cobalamina y a menudo usan los inmunoensayos con micropartículas quimioluminiscentes para la detección. Se ha descrito que la desnaturalización de los anticuerpos anti-FI presentes en la muestra de los pacientes con anemia perniciosa puede ser incompleta, y por eso se pueden obtener falsas concentraciones normales e incluso altas de cobalamina. En general, los valores obtenidos con estos métodos automatizados son más altos que los generados en los ensayos históricos, lo que complica la comparación de los valores de referencia. Unas concentraciones extremadamente bajas de cobalamina sérica (< 70 pg/ml) suelen reflejar una deficiencia asociada a alteraciones clínicas, que mejorará con el tratamiento, pero estos pacientes son poco frecuentes. Existe un amplio rango equívoco (100-300 pg/ml), en el cual se deben realizar más pruebas para diferenciar los verdaderos positivos bajos o bajos dentro de la normalidad de los falsos positivos bajos.

Una concentración baja de folato sérico (< 3 ng/ml) tiene importancia clínica cuando se produce en países con enriquecimiento de los alimentos con folato, como EE. UU. Sin embargo, la mayor parte de las autoridades han aumentado el límite inferior del rango de referencia a 5-6 ng/ml, valores que se solapan con la mediana en poblaciones que no reciben alimentos enriquecidos. El folato de los eritrocitos debería ser un buen marcador del estado de los folatos a largo plazo, pero la metodología para medir el folato en presencia de

matriz de proteínas de los eritrocitos se asocia a una baja reproducibilidad, y no es posible recomendar esta prueba para uso clínico habitual fuera de los estudios de investigación.

En Europa y Canadá se dispone de una nueva prueba para medir la cantidad de cobalamina unida a la transcobalamina, la holotranscobalamina (Holo-TC o « B_{12} activa»), pero la FDA todavía no la ha aprobado en EE. UU. Los anticuerpos frente al factor intrínseco existentes en los pacientes con anemia perniciosa no influyen en esta prueba. Se ha descrito un polimorfismo del gen de la TC que impide la medición con este método.¹² La holo-TC aumenta tras la ingesta oral de una gran cantidad de cobalamina, por lo que se está desarrollando como prueba de la absorción.

Marcadores de la deficiencia de ácido metilmalónico y homocisteína

Se produce un exceso de ácido metilmalónico cuando se bloquea la L-metilmalonil-CoA mutada por la deficiencia de cobalamina. Por tanto, se ha demostrado que un aumento de la concentración sérica o urinaria de ácido metilmalónico es un indicador muy sensible del estado de la cobalamina. La figura 155-4 muestra la representación gráfica del ácido metilmalónico sérico frente a la homocisteína en unos 500 pacientes con una deficiencia de cobalamina confirmada clínicamente. Estos pacientes tenían una anemia megaloblástica (círculos cerrados), que en la mayor parte de los casos respondió al tratamiento con cobalamina, o un síndrome neurológico, compatible con el que se asocia a la deficiencia de cobalamina. Los pacientes representados con círculos abiertos tenían unos valores de hematocrito superiores al 38%. Los valores eran igual para el ácido metilmalónico y la homocisteína independientemente de que los pacientes tuvieran anemia o principalmente alteraciones neurológicas. El ácido metilmalónico fue superior a 1.000 nmol/l en un 90% de estos pacientes confirmados clínicamente. Estudios de investigación realizados durante más de 30 años han demostrado que los pacientes con unas concentraciones de cobalamina bajas y concentraciones normales de ácido metilmalónico sérico no respondían al tratamiento y tenían concentraciones falsamente bajas de cobalamina. La concentración de ácido metilmalónico es la primera prueba que se altera en los pacientes con anemia perniciosa confirmada tratada de forma infrecuente. La concentración de metilmalónico disminuye de forma inmediata tras el tratamiento y se normaliza en días a semanas. Por eso, se debe medir el ácido metilmalónico antes del tratamiento. Un frecuente error clínico es tratar a un paciente que posiblemente tiene una concentración de cobalamina falsamente baja y, cuando la anemia o los síntomas clínicos no responden, determinar el ácido metilmalónico. Tras el tratamiento se normaliza la concentración sérica de ácido metilmalónico, incluso hasta concentraciones dentro del límite alto de la normalidad en los ancianos (< 400 nmol/l) y en los pacientes con una insuficiencia renal leve.

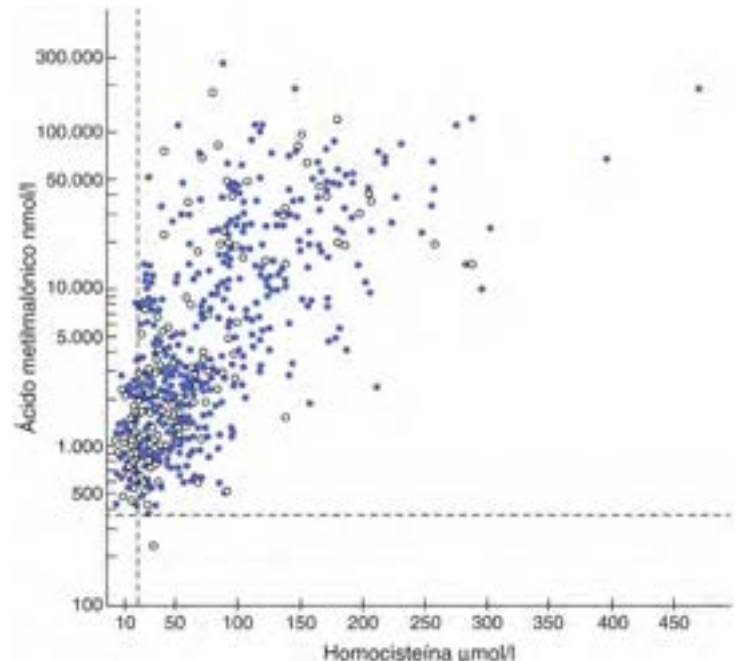
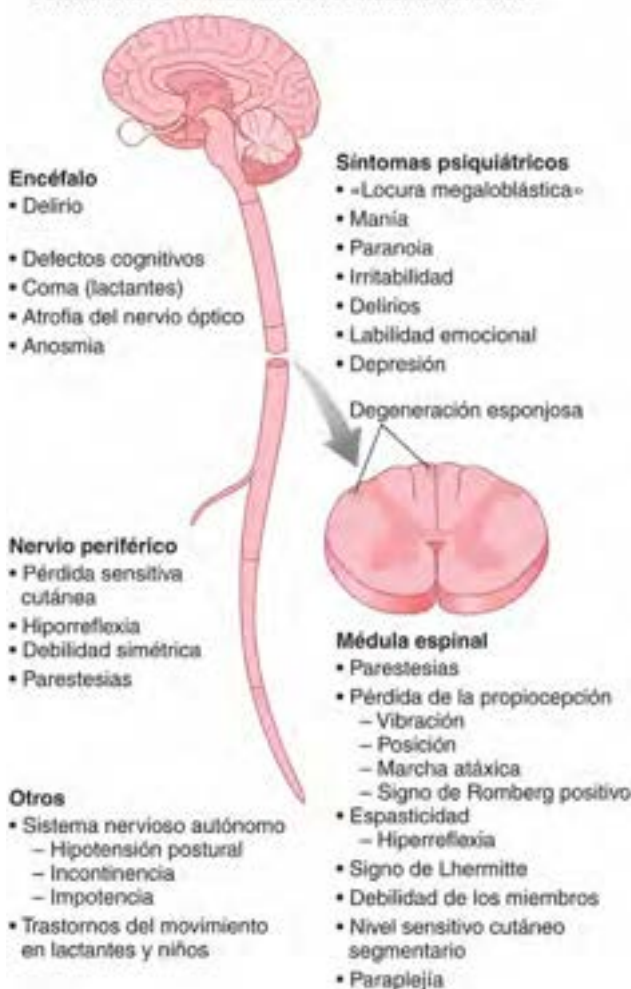
Deficiencia de cobalamina en el sistema nervioso

FIGURA 155-3. Se muestra la miríada de síntomas y signos de la deficiencia de cobalamina en el sistema nervioso. Van desde parestesias sin signos objetivos a una pérdida grave de la capacidad motora, incluso con tetraplejía. La degeneración esponjosa que se muestra en el corte transversal de la médula espinal se reconoce en la RM como un aumento de señal en las imágenes potenciadas en T2 y a menudo se describe como el signo de la «V» invertida. Véase también capítulo 388. (Adaptado de Stabler SP, Megaloblastic anemias: pernicious anemia and folate deficiency. In: Young NS, Green SL and High KA [Eds.] *Clinical Hematology*, Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2006:242-251.)

FIGURA 155-4. Representación del ácido metilmalónico frente a la homocisteína sérica en los pacientes con una deficiencia de cobalamina confirmada y con repercusión clínica. Los pacientes con hematocritos superiores al 38% se representan en la imagen como círculos vacíos. Las líneas discontinuas representan una concentración de ácido metilmalónico de 376 nmol/l y de homocisteína de 21,3 μmol/l. (Publicado previamente en Stabler S, Vitamin B12. In Erdman, Jr. JW, McDonald IA, Zeisel SH, [Eds.] *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell; 2012.)

Las concentraciones de ácido metilmalónico aumentan por encima del valor de referencia en la insuficiencia renal, pero suelen ser inferiores a 1.000 nmol/l en los pacientes sometidos a diálisis renal. Algunos laboratorios comerciales miden un metabolito relacionado con el ácido metilmalónico, el ácido 2-metilcitríco, y cuando es más alto que la concentración de ácido metilmalónico medida de forma simultánea permite diagnosticar insuficiencia renal en lugar de deficiencia de vitamina. El ácido metilmalónico es un producto del metabolismo del ácido propiónico, de forma que el sobrecrecimiento bacteriano puede hacer que aumenten las concentraciones, mejorando a veces con los antibióticos. Un polimorfismo de HIBCH, una enzima del catabolismo de la valina, puede ocasionar un ligero incremento del ácido metilmalónico. Es poco probable que los pacientes con errores congénitos graves del metabolismo de la cobalamina consigan normalizar el ácido metilmalónico, incluso con tratamiento parenteral muy intensivo. Estos individuos se detectan algunas veces cuando son adultos y deberían ser derivados a un centro especializado en trastornos metabólicos.

Homocisteína

Las concentraciones de homocisteína aumentan cuando la deficiencia de cobalamina o folato altera la actividad de la metionina sintasa y no permite distinguir entre la deficiencia de estas dos sustancias. Cuando los pacientes con un aumento de la concentración de homocisteína sérica reciben tratamiento con la vitamina equivocada, las concentraciones de homocisteína no disminuyen. Como se muestra en la *figura 155-4*, muy pocas determinaciones de homocisteína fueron normales, por debajo de 20 $\mu\text{mol/l}$. La homocisteína sérica también está elevada en un 95% de los sujetos con una deficiencia de folato demostrada clínicamente. El aumento de la homocisteína responde al tratamiento con la vitamina correcta con mucha rapidez, a menudo en horas; por tanto, igual que sucede con el ácido metilmalónico, se debería medir antes de ningún tratamiento. Incluso el alimento hospitalario nutritivo puede corregir un aumento de la homocisteína. Añadir vitaminas a los líquidos intravenosos en los pacientes con sospecha de alcoholismo en urgencias corrige las concentraciones de folato sérico y, si no se ha medido la homocisteína con rapidez, también disminuirá, aunque el paciente seguirá teniendo una anemia megaloblástica no explicada. Existe una potente relación entre las concentraciones de homocisteína y la ingesta de folato en las poblaciones que tienen una adecuada ingesta de cobalamina. Las concentraciones de homocisteína sérica de la población estadounidense se redujeron varios $\mu\text{mol/l}$ tras el enriquecimiento de los alimentos con folato. La insuficiencia renal aumenta la homocisteína por mecanismos no aclarados, porque esta no depende de la eliminación urinaria, aunque el riñón contiene muchas enzimas metabolizadoras de la homocisteína. La homocisteína puede estar elevada en el hipotiroidismo, la deficiencia grave de piridoxina y cuando se administran fármacos antifolato.

Sensibilidad y especificidad de los marcadores bioquímicos de la deficiencia de cobalamina y folato

Existen muchas publicaciones que analizan qué marcador bioquímico o combinación de marcadores son los más sensibles o específicos para el diagnóstico de la deficiencia de cobalamina. Por supuesto, la probabilidad previa a la prueba influye sobre los resultados de la sensibilidad y la especificidad. Los primeros estudios sobre la utilidad de los biomarcadores ácido metilmalónico y homocisteína se realizaron en pacientes con una deficiencia clínica demostrada definida por la corrección de la macrocitosis, la anemia y la enfermedad neurológica. A menudo se ha empleado el incremento de la concentración de ácido metilmalónico como «prueba de referencia» para valorar distintos puntos de corte para las concentraciones de cobalamina sérica bajas o de la prueba holo-TC, pero la mayor parte de los estudios no han analizado una cohorte con una deficiencia de vitamina confirmada clínicamente. Por ejemplo, solo un 2,5% de los sujetos tenían elevado el ácido metilmalónico ($> 366 \text{ nmol/l}$) en el grupo con cobalamina baja ($< 179 \text{ pg/ml}$) en una población del estudio NHANES no seleccionada. Otros estudios han encontrado especificidades del 25-60% para la detección del incremento del ácido metilmalónico o la respuesta clínica en función del punto de corte elegido para la cobalamina sérica y el grupo de sujetos estudiado. Si se mide la cobalamina por síntomas vagos de fatiga y síntomas neurológicos o psiquiátricos inespecíficos, la mayor parte de las concentraciones inferiores a 200 pg/ml serán falsamente bajas. Algunos estudios han demostrado que la prueba holo-TC es ligeramente más específica para la detección del incremento de ácido metilmalónico. Sin embargo, una reciente investigación ha demostrado que el número de muestras con ácido metilmalónico superior a 1.000 nmol/l era similar en el grupo con resultados de holo-TC de 20-30 y 40-50 pmol/l , y, de forma global, aproximadamente un 70% del grupo de niveles indeterminados tenía un ácido metilmalónico normal. La sensibilidad de la concentración de cobalamina baja ($< 200 \text{ pg/ml}$) es aproximadamente del 60%. Algunos autores recomiendan aumentar el punto de corte para definir la deficiencia, pero esto agravaría la falta de especificidad todavía más. Además, es preciso valorar las actuales pruebas de laboratorio automatizadas en los pacientes con una deficiencia clínica confirmada. La sensibilidad de una concentración de ácido metilmalónico sérica superior a 400 nmol/l es aproximadamente del 98% para la existencia de deficiencia clínica, pero la especificidad para las alteraciones clínicas es muy inferior, porque la concentración de ácido metilmalónico sérica aumenta con rapidez en respuesta al agotamiento de la cobalamina. Puede estar levemente alterada en pacientes con anemia o síndromes neurológicos de otro origen, como ocurre

con frecuencia en ancianos o vegetarianos. Los pacientes con un incremento modesto del ácido metilmalónico ($< 700 \text{ nmol/l}$) pueden no tener ningún síndrome clínico atribuible a la deficiencia de cobalamina. Puede ser prudente tratar a todos los pacientes con una deficiencia leve, al tiempo que se valoran y se tratan otros diagnósticos, como la anemia de la nefropatía crónica o los síndromes mielodisplásicos.

Una elevación de la homocisteína por encima de 21 $\mu\text{mol/l}$ tiene una sensibilidad para la anemia megaloblástica por deficiencia de folato de un 96%. Sin embargo, la concentración de homocisteína no permite diferenciar entre la deficiencia de folato y cobalamina, y también está aumentada en la insuficiencia renal. Muchos estudios en alcohólicos han demostrado un aumento de la homocisteína y una ligera macrocitos, incluso cuando no disminuye el folato sérico.⁸

Diagnóstico de anemia perniciosa

La anemia perniciosa es una enfermedad gástrica causada por la falta de secreción de FI y la producción de anticuerpos frente al mismo. Se encuentran anticuerpos que bloquean el FI en un 50-70% de los pacientes. Los anticuerpos frente a las células parietales se describen en un porcentaje más alto (90%), pero son menos específicos, porque se encuentran en otras variantes de gastritis y otras enfermedades autoinmunitarias.¹³ Rara vez se demuestra la aclorhidria en ausencia de histamina, pero es muy específica de la anemia perniciosa. La anemia perniciosa respeta el antro gástrico, y las células productoras de gastrina pueden ser hiperplásicas. El aumento de la gastrina sérica en ayunas sugiere anemia perniciosa. Otro marcador de la mucosa gástrica es el pepsinógeno 1, que está bajo en la anemia perniciosa. Sin embargo, estos marcadores se modifican por el uso generalizado de los fármacos inhibidores de la bomba de protones.¹⁴ Se debe dejar pasar al menos 1 semana tras la inyección de cobalamina antes de medir los anticuerpos frente al FI. Se han obtenido muchos resultados falsos positivos en la prueba de anticuerpos frente al FI por inyectar al paciente y sacar la sangre para la prueba inmediatamente después.

La endoscopia y la biopsia gástrica son los mejores métodos para diagnosticar una gastritis atrófica, y algunos expertos recomiendan realizar al menos una endoscopia de detección selectiva en los pacientes con anemia perniciosa, dado que tienen un mayor riesgo de sufrir tumores carcinoides y adenocarcinomas gástricos.¹⁵ Este abordaje debería ser obligatorio en pacientes con síntomas compatibles con una neoplasia gástrica o que sufren una deficiencia asociada de hierro.

La prueba de absorción de la cobalamina radiomarcada que se conoce como prueba de Schilling ya no está disponible. Se está evaluando una prueba que utiliza el aumento de los valores de la holo-TC tras la administración de cobalamina oral no marcada, que puede resultar un buen sustituto.

Malabsorción de folato

No se dispone de pruebas específicas para la malabsorción de folato. La existencia de una enfermedad del intestino delgado proximal, como la enfermedad celíaca, el esprúe tropical o la enfermedad de Crohn, orienta a una malabsorción de folato. La deficiencia de folato se suele asociar a deficiencias de hierro y otros muchos nutrientes, a diferencia de lo que sucede en la deficiencia de cobalamina por anemia perniciosa.

TRATAMIENTO

Tto

Deficiencia de cobalamina

Los principales objetivos del tratamiento de la deficiencia de cobalamina son recuperar el contenido tisular normal de cobalamina (entre 2 y 5 mg en los adultos) y evitar la recaída. La administración parenteral de ciano- o hidroxicobalamina es rápidamente eficaz. Los regímenes de tratamiento habituales en los pacientes con síntomas graves son la inyección intramuscular o subcutánea de 1 mg (1.000 μg) durante 7 días o días alternos durante 2 semanas, seguida de inyecciones semanales durante 8 semanas y luego una al mes. Los pacientes con menos síntomas pueden recibir una dosis de carga cada 2 semanas o semanal durante 8 semanas, y luego una administración mensual. La hidroxicobalamina se retiene mejor que la cianocobalamina y tras la dosis de carga se puede administrar en intervalos de 2-4 meses en lugar de hacerlo mensualmente. Aproximadamente se retienen 150 μg tras una inyección de 1 mg, lo que explica por qué es preciso administrar múltiples inyecciones durante la fase de carga del tratamiento para conseguir reponer 2-5 mg. El ácido metilmalónico sigue alto aproximadamente en un 20% de los pacientes con anemia perniciosa que reciben inyecciones mensuales de cianocobalamina, que se normalizan con un intervalo de tiempo menor entre las inyecciones. No se conoce un límite superior de toxicidad para la cobalamina y los pacientes pueden argumentar que se sienten mejor cuando reciben inyecciones cada 2-3 semanas.

Un pequeño porcentaje (0,5-2%) de las dosis de cobalamina oral altas se absorbe por acción de masa en la parte superior del tubo digestivo sin FI o sin un íleon intacto.¹⁶ Los ensayos aleatorizados que han comparado las dosis orales altas (1.000-2.000 $\mu\text{g/día}$) y las dosis parenterales han demostrado una corrección equivalente de la clínica, con aumento de la cobalamina sérica y normalización de la elevación de las concentraciones de ácido metilmalónico y homocisteína. Los pacientes con alteraciones graves deberían recibir al menos 2.000 $\mu\text{g/día}$

inicialmente para que puedan absorber 20-40 $\mu\text{g}/\text{día}$. En EE. UU. se comercializan comprimidos de cobalamina en dosis altas de entre 500 μg y 2,5 mg de venta libre. Los errores médicos son una de las principales causas de abandono del tratamiento de la anemia perniciososa. Los pacientes deben recibir formación para liderar su propio tratamiento con comprimidos orales en dosis altas si se les niega el seguimiento médico de una deficiencia de cobalamina. Los compuestos en dosis altas pueden estar menos accesibles en otras regiones del mundo. Existen también preparados para administración intranasal o sublingual, que se han estudiado menos en los pacientes con una anemia perniciososa verdadera. Los pacientes y los proveedores pueden tener preferencias por costo, comodidad, cumplimiento y facilidad por el tratamiento inyectado u oral.

Existen también formas alternativas de cobalamina, la metil- y la adenosilcobalamina, para reponer esta vitamina, pero son inestables y se convierten en la forma acuo (hidroxi) cuando se exponen a la luz. El uso de estas alternativas más costosas no aporta ventajas, porque sufren las mismas conversiones metabólicas que la ciano- o la hidroxilcobalamina.

Tratamiento de la deficiencia en la dieta

Los pacientes con deficiencia en la dieta deberían recibir dosis de carga orales altas o parenterales de cobalamina para reponer los depósitos (2-5 mg). Esto resulta clave en las mujeres vegetarianas que se plantean un embarazo, sobre todo en países con alta prevalencia de deficiencia de cobalamina.¹⁷ La cantidad de cobalamina que contienen las vitaminas maternas es demasiado baja para reponer los depósitos con rapidez; la absorción mediada por el FI se limita a 2-5 μg diarios, de forma que se tardaría todo el embarazo en reponer 1-2 mg y el lactante podría nacer con deficiencia. Las mujeres lactantes también deberían recibir dosis de carga para reponer los depósitos normales, porque la leche será deficitaria si solo se emplean suplementos pequeños. La mujer vegetariana que tiene un buen depósito de cobalamina puede recibir pequeños suplementos, como complejos polivitamínicos (3-9 $\mu\text{g}/\text{día}$). Las personas que evitan los alimentos de origen animal también suelen tener deficiencias de hierro y otras muchas vitaminas. Existen muchas publicaciones sobre los métodos para mejorar el crecimiento y el desarrollo de los niños en países de pocos recursos mediante la combinación de proteínas, hierro, ácido fólico, cobalamina y otros nutrientes.

Recomendaciones para el tratamiento de los ancianos

La incidencia de la anemia perniciososa verdadera y la gastritis atrófica aumenta con la edad. El uso de metformina y de fármacos inhibidores de la secreción de ácido gástrico también es más prevalente con la edad, lo que complica una posible malabsorción de la cobalamina. El incremento del ácido metilmalónico, que se corrige con el tratamiento con cobalamina, es muy prevalente (hasta un 40%) en los estudios realizados en ancianos muy viejos. En teoría, las dosis más bajas de cobalamina deberían ser eficaces en los pacientes que conservan algo de FI residual, pero los estudios en ancianos han demostrado que se necesitan al menos 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ para corregir a la mayor parte de los individuos con un aumento del ácido metilmalónico.³ La Food and Nutrition Board recomendó administrar a los ancianos una dosis no especificada de cobalamina diaria. Parece prudente recomendar un suplemento de al menos 1.000 $\mu\text{g}/\text{día}$ a los individuos con riesgo de malabsorción. Muchos ensayos clínicos sobre la reposición de cobalamina y folato como opción para corregir trastornos del envejecimiento, como el deterioro cognitivo¹⁸ o la osteoporosis,¹⁹ han resultado poco alentadores. Una posible excepción es la mejora de la conducción nerviosa en ancianos con cobalamina.

Tratamiento de la deficiencia de folato

Dado que la deficiencia de cobalamina o de folato produce anemia megaloblástica y aumento de las concentraciones de homocisteína, es importante definir cuál de las vitaminas falta o tratar la posible deficiencia de ambas. Si el ácido metilmalónico sérico está elevado, al menos existirá una deficiencia de cobalamina (tabla 155-3). Esta consideración tiene especial importancia en los países en los que se enriquecen los alimentos con folato, donde casi todos los pacientes con aumento de la homocisteína tienen una deficiencia de cobalamina, no de folato. La dosis farmacológica de ácido fólico (p. ej., 1 mg/día) puede corregir parcialmente la anemia megaloblástica en la anemia por deficiencia de cobalamina, lo que se ha llamado «enmascaramiento de la anemia perniciososa». Por desgracia, si el paciente presenta lesiones neurológicas, estas

seguirán progresando y pueden llegar a ser irreversibles si el paciente con deficiencia de cobalamina solo recibe tratamiento con folato. Los suplementos de ácido fólico de venta libre tienen un límite máximo de 800 μg en EE. UU. para prevenir un uso inadvertido por los pacientes con anemia perniciososa. Las dosis de venta con receta entre 1 y 5 mg diarios de ácido fólico oral son tratamientos óptimos para la reposición. Los pacientes alcohólicos, con malabsorción intestinal, anemia hemolítica o cualquier otra patología desconocida deberían seguir recibiendo tratamiento para mantener los depósitos de forma indefinida. Es posible administrar también 1 mg diario de ácido fólico a los pacientes que reciben metotrexato por una enfermedad reumatológica o que reciben niacina o levodopa para prevenir la hiperhomocisteinemia. El tratamiento previo con ácido fólico y cobalamina se administra cuando se dan quimioterápicos antifolato multidiana. No existen ventajas de emplear metil-THF sobre el ácido fólico.

Tratamiento de la hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia grave (homocisteína > 50 $\mu\text{mol}/\text{l}$) es una situación protrombótica, tanto si se debe a un error congénito del metabolismo como a una deficiencia de vitaminas (cap. 198). Se han publicado muchos casos de trombosis como síntoma de presentación de la anemia perniciososa. La asociación entre la hiperhomocisteinemia y la enfermedad vascular y la trombosis ha llevado a desarrollar muchos grandes ensayos sobre el tratamiento con ácido fólico o combinaciones de vitamina B (cobalamina en dosis altas, vitamina B₆ y folato) de la enfermedad vascular. En general, estos ensayos no han tenido buenos resultados e incluso han ocasionado perjuicio, salvo por una reducción de la incidencia de accidentes cerebrales vasculares. Un ensayo aleatorizado sobre antihipertensivos asociados o no a 800 μg diarios de ácido fólico realizado en China demostró una razón de probabilidades de 0,79 con una reducción del riesgo de accidente cerebral vascular.²⁰ En un ensayo con una combinación de dosis altas de cobalamina, ácido fólico y vitamina B₆ en soldados indios que vivían a gran altura se redujo la frecuencia de episodios de trombosis un 54%.²¹ Resulta más sencillo demostrar efectos beneficiosos del ácido fólico o el tratamiento con combinaciones de vitamina B en poblaciones que no reciben alimentos enriquecidos en folato. Los ensayos en pacientes de insuficiencia renal, sobre todo dializados, no han demostrado beneficios de la reducción de la homocisteína e incluso pueden resultar lesivos para la nefropatía diabética.

Cualquier paciente con una hiperhomocisteinemia extrema (> 100 $\mu\text{mol}/\text{l}$) debería ser evaluado de forma exhaustiva con determinación del ácido metilmalónico y la metionina, y respuesta confirmada al tratamiento tras la reposición. Los pacientes con una forma más leve de homocistinuria clásica que responde a la piridoxina pueden debutar en la edad adulta con una enfermedad trombótica, pero no con anemia megaloblástica. Todos los pacientes con una hiperhomocisteinemia que no responde al tratamiento deberían ser derivados a un especialista en metabolismo.

PREVENCIÓN

Es posible prevenir las consecuencias graves de la deficiencia de cobalamina valorando a los pacientes de máximo riesgo, sobre todo los que tienen una tiroiditis autoinmunitaria, vitiligo, antecedentes de cirugía digestiva y antecedentes familiares de anemia perniciososa o autoinmunidad. La tragedia de los lactantes alimentados al pecho con deficiencia de cobalamina debería ser totalmente evitable si se prestara atención al estado de cobalamina previo a la gestación de las mujeres con alto riesgo de deficiencia, sobre todo las que tienen enfermedad de Graves u otras patologías autoinmunitarias del tiroides, vitiligo, las sometidas a cirugía bariátrica o digestiva de otro tipo, enfermedad inflamatoria intestinal o las que no consumen alimentos de origen animal. En las mujeres que limitan el consumo de alimentos de origen animal o las inmigrantes de países con deficiencias conocidas de cobalamina se debería confirmar un buen nivel de cobalamina basal antes del embarazo.¹⁸ Los programas de detección selectiva de los recién nacidos mediante espectrometría de masa en tándem han demostrado que hay tanto lactantes con una deficiencia de cobalamina de origen nutricional como afectados por errores congénitos de su metabolismo. Es posible que un tratamiento rápido de estos lactantes pueda prevenir las secuelas de retraso de crecimiento y trastornos del desarrollo neurológico que se producen cuando se diagnostica más tarde.

La deficiencia generalizada de cobalamina y otros micronutrientes en las áreas de pocos recursos del planeta y en las poblaciones que no consumen alimentos de origen animal es un problema complejo. El aumento del consumo de carne, lácteos y otros alimentos de origen animal es un abordaje caro en las poblaciones que basan su dieta principalmente en proteínas de origen vegetal. Algunos alimentos vegetales fermentados, como enset, tempeh y derivados de las algas, contienen cobalamina, aunque posiblemente en concentraciones variables. Se han valorado algunos abordajes innovadores, como administrar suplementos en la pasta de dientes, que podrían ser útiles.²²

Prevención de la deficiencia de folato

Muchos países enriquecen los alimentos con folato. Los programas fueron diseñados para mejorar el estado del folato en las mujeres y prevenir los defectos del tubo neural. Estos defectos se han reducido un 25-50% en función del nivel de folato preexistente en la población. A pesar del enriquecimiento de los alimentos, se recomienda a las mujeres en edad fértil norteamericanas que tomen suplementos de 400 μg de ácido fólico diarios

TABLA 155-3 USO DE LOS METABOLITOS PARA DIAGNOSTICAR LA DEFICIENCIA DE COBALAMINA Y FOLATO

Si el ácido metilmalónico está elevado por encima de 400 nmol/l, valore una deficiencia de cobalamina

Si la homocisteína está elevada por encima de 14 $\mu\text{mol}/\text{l}$, valore una posible deficiencia de cobalamina, folato o ambos

Las pruebas metabólicas previas al tratamiento permiten distinguir si las concentraciones de cobalamina son verdaderos positivos o falsos positivos

Las pruebas de metabolitos son prudentes en las anemias/pancitopenias graves o en las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, independientemente de las concentraciones de vitaminas

antes de la concepción y durante la gestación y la lactancia. Se deberían administrar suplementos de 1 mg de ácido fólico diario a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o que reciben metotrexato o antiepilépticos antiguos, como también a los que sufren una anemia hemolítica crónica. La deficiencia de folato en la dieta puede corregirse añadiendo verduras de hoja verde, legumbres, frutas y vísceras a la misma.

PRONÓSTICO

Anemia megaloblástica

La anemia megaloblástica por deficiencia de cobalamina o folato se debería corregir por completo con las vitaminas adecuadas siempre que no se asocie a comorbilidades. En 5 días aumenta el recuento de reticulocitos, y la hemoglobina se normaliza en 1-2 meses. Algunos pacientes pueden producir una unidad de sangre a la semana con los aportes. La trombocitopenia y la leucopenia también se corrigen en las primeras 2 semanas. La deficiencia de hierro se manifiesta con una menor respuesta de la hemoglobina, una reducción del VCM al rango microcítico y una reducción de la ferritina sérica y la saturación de hierro. En los ancianos con deficiencia de cobalamina puede coexistir una anemia por insuficiencia renal crónica, que se puede tratar cuando esté indicado con los fármacos estimuladores de la eritropoyesis (cap. 149). Los pacientes con trastornos intestinales pueden necesitar tratamiento combinado con cobalamina y ácido fólico.

El diagnóstico más probable cuando no hay respuesta al tratamiento con vitaminas es un error en el diagnóstico porque el valor de concentración baja sea falso. Puede existir una deficiencia de cobalamina con un síndrome mielodisplásico asociado a otra enfermedad medular. Los alcoholicos con deficiencia de folato suelen tener una anemia multifactorial y puede ser necesario un período de abstinencia prolongado acompañado de tratamiento con ácido fólico, sobre todo si la médula ósea es sideroblástica.

La corrección de la glositis y otras alteraciones megaloblásticas digestivas puede traducirse en un aumento del peso en los pacientes malnutridos.

La macrocitosis o la anemia recidivantes a pesar del aporte adecuado de cobalamina pueden sugerir una enfermedad autoinmunitaria asociada, sobre todo de origen tiroideo o una anemia hemolítica autoinmunitaria. La deficiencia repetida de hierro por la malabsorción secundaria a la aclorhidria podría ser un problema persistente, sobre todo en los pacientes que se han sometido a una cirugía bariátrica.

Deficiencia de cobalamina en el sistema nervioso central

La patología desmielinizante del sistema nervioso no siempre resulta reversible con el tratamiento con cobalamina (cap. 388). La duración y la gravedad de los síntomas antes del tratamiento se correlacionan de forma inversa con el grado de recuperación de estos trastornos. Las parestesias y los cambios de conducta son los que se corrigen con más facilidad y velocidad. Las lesiones medulares que han evolucionado a una pérdida sensitiva grave con debilidad motora no se suelen corregir por completo. Los lactantes con deficiencia de cobalamina suelen presentar alteraciones residuales y discapacidad permanente. Algunos pacientes desarrollan parestesias en los primeros días posteriores al aporte de cobalamina, que se resuelven si se sigue con el tratamiento.

Es importante confirmar el incremento del ácido metilmalónico o la homocisteína en un paciente que consulta sin anemia megaloblástica, dado que existe una probabilidad significativa de que el resultado bajo de cobalamina sea falso positivo en estos pacientes. La falta de mejoría o la progresión de los síntomas y signos neurológicos tras la reposición adecuada de la cobalamina demuestran que existe otra causa de estos síntomas. Algunas enfermedades, como la estenosis raquídea o la esclerosis múltiple, no responderán al aporte de cobalamina, y el retraso del diagnóstico durante un tratamiento inútil con cobalamina puede producir daños a los pacientes.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Chan CQ, Low LL, Lee KH. Oral vitamin B12 replacement for the treatment of pernicious anemia. *Front Med (Lausanne)*. 2016;3:1-6.
- A2. Metaxas C, Mathis D, Jeger C, et al. Early biomarker response and patient preferences to oral and intramuscular vitamin B12 substitution in primary care: a randomised parallel-group trial. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:1-9.
- A3. Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD004655.
- A4. Ting SKS, Earnest A, Li H, et al. B vitamins and cognition in subjects with small vessel disease: a substudy of VITATOPS, a randomized, placebo-controlled trial. *J Neurol Sci*. 2017;379:124-126.
- A5. Garcia Lopez M, Bónaa KH, Ebbing M, et al. B vitamins and hip fracture: secondary analyses and extended follow-up of two large randomized controlled trials. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1981-1989.
- A6. Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1325-1335.
- A7. Kotwal J, Kotwal A, Bhalla S, et al. Effectiveness of homocysteine lowering vitamins in prevention of thrombotic tendency at high altitude area: a randomized field trial. *Thromb Res*. 2015;136:758-762.
- A8. Siebert AK, Obeid R, Weder S, et al. Vitamin B12-fortified toothpaste improves vitamin status in vegans: a 12-wk randomized placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr*. 2017;105:618-625.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

156

ANEMIA APLÁSICA Y ESTADOS RELACIONADOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA

GROVER C. BAGBY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La anemia aplásica es un síndrome potencialmente mortal caracterizado por la insuficiencia de la médula ósea para producir células de la sangre periférica y sus progenitores. Varias enfermedades y factores ambientales pueden causar este síndrome, pero su característica distintiva es la hipocelularidad de la médula ósea y la hipoplasia de las series eritroide, mieloides y megacariocítica (fig. 156-1).

EPIDEMIOLOGÍA

En Europa y Norteamérica, la incidencia anual de la anemia aplásica es de 2 casos por millón de personas, y en Asia, de 4-7 por millón. Ningún grupo de edad está exento, aunque la distribución por edades de los pacientes recién diagnosticados es bimodal, con un pico a los 15-25 años y otro a los 60-65 años.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica

La pancitopenia en la sangre periférica aparece en todos los pacientes con anemia aplásica, pero porque otros trastornos pueden producir pancitopenia, se necesita una biopsia de médula ósea para establecer el diagnóstico, que será claro si la muestra de biopsia es de tamaño suficiente y se ha obtenido de un sitio anatómico que nunca ha sido expuesto a un traumatismo grave o radiación. Una reducción masiva del número de células hematopoyéticas no linfoides es condición *sine qua non*. Pueden hallarse algunas poblaciones de linfocitos, según se muestra en la figura 156-1B, que son de importancia fisiopatológica. Si la médula hematopoyética se ha suprimido (o «sustituido») por la infiltración de células neoplásicas o fibroblastos, el diagnóstico de la anemia aplásica no se puede establecer. Por tanto, el diagnóstico requiere no solo una escasez de células hematopoyéticas en la médula, sino también una médula ósea «vacía».

Algunos síndromes de insuficiencia medular afectan a una sola estirpe (v. «Insuficiencia de estirpes hematopoyéticas aisladas de mecanismo autoinmunitario»). En estos casos, solo los precursores medulares de esa estirpe están ausentes, y la celularidad global de la médula puede ser incluso normal (es decir, no «vacía»). En pacientes con agranulocitosis, por ejemplo, hay ocasionales neutrófilos, cayados y metamielocitos, y el crecimiento de las células progenitoras mieloides está inhibido. La relación de células eritroides a mieloides es superior a la normal. Por el contrario, en pacientes con la enfermedad denominada aplasia eritrocítica pura, se observan pocas células eritroides en la médula, pero las otras estirpes están bien representadas y son funcionales. Estos dos trastornos son síndromes de insuficiencia de la médula ósea, pero no son ejemplos de anemia aplásica, que implica la supresión global de todas las estirpes hematopoyéticas, con mayor frecuencia como resultado del daño en el conjunto de células madre.

Fisiopatología

La aplasia de la médula ósea en algunos pacientes (10-15%) puede atribuirse a uno de los síndromes de insuficiencia hereditaria de la médula ósea,¹ pero la mayoría de los casos son adquiridos. En todos los casos, es evidente que los factores causales, genéticos o ambientales lesionan las células madre hematopoyéticas pluripotenciales (cap. 147). Esto contrasta con los trastornos de insuficiencia de la médula ósea restringidos a una determinada estirpe, en los que los agentes y factores causales suprimen el crecimiento y el desarrollo de células progenitoras unipotentes comprometidas con esa estirpe concreta. La radiación, las enfermedades virales, los fármacos citotóxicos y los productos químicos son causas conocidas de anemia aplásica, pero la forma más común de anemia aplásica adquirida está mediada por mecanismos inmunitarios, incluidos muchos de los casos atribuidos infecciones o a reacciones farmacológicas idiosincrásicas. Las causas de la anemia aplásica y los estados relacionados con la insuficiencia de la médula ósea se resumen en la tabla 156-1.

Patogenia

Anemia aplásica autoinmunitaria

Anemia aplásica adquirida

En pacientes con la forma más común de la anemia aplásica adquirida, los linfocitos T autólogos suprimen la actividad replicativa e inducen la muerte o la capacidad de autorrenovación de las células madre y progenitoras hematopoyéticas. La evidencia que

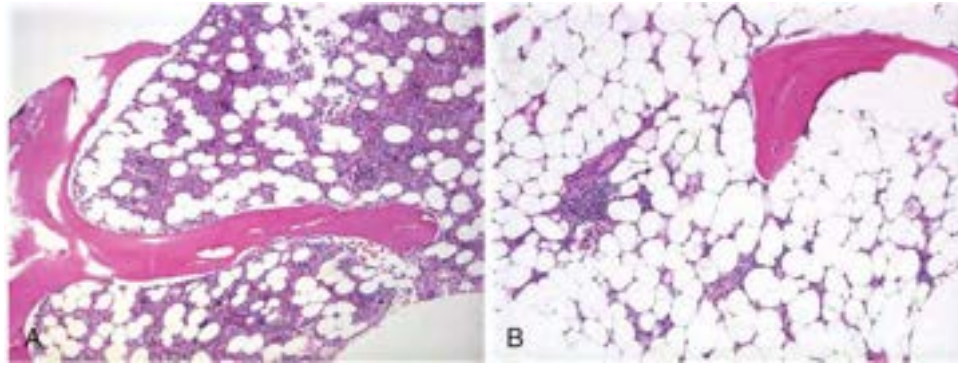


FIGURA 156-1. Dos muestras de biopsia de médula ósea de distintos pacientes. A. En esta muestra, de una persona sana, se observan abundantes células hematopoyéticas, con precursores mieloides y eritroides, así como megacariocitos de aspecto normal. B. En esta muestra, de un paciente con anemia aplásica grave, se observan pocas células hematopoyéticas y las que pueden verse (un pequeño nido) son linfocitos. Algunas células linfoides suelen ser detectables y es probable que desempeñen un papel fisiopatológico destacado en muchos casos de anemia aplásica adquirida, un trastorno que en la mayoría de los casos está mediado por mecanismos inmunitarios. (Por cortesía del Dr. Ken Gatter, Oregon Health and Science University.)

TABLA 156-1 CAUSAS PRINCIPALES DE LA ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA Y DE LOS ESTADOS RELACIONADOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA

Anemia aplásica autoinmunitaria
Adquirida
Inducida por fármacos
Infecciones
Hepatitis
Virus de Epstein-Barr
Insuficiencia de mecanismo autoinmunitario de estirpes hematopoyéticas aisladas
Agranulocitosis
Aplasia eritrocítica pura
Toxicidad directa sobre las células madre
Radiación
Sustancias químicas
Fármacos
Otros estados aplásicos
Mielodisplasia (MDS) hipoplásica
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea
Embarazo

apoya este modelo incluye lo siguiente: la eliminación de los linfocitos T de los cultivos de células de médula ósea mejora la hematopoyesis *in vitro*; la mayoría de los pacientes con anemia aplásica se pueden tratar eficazmente con tratamiento inmunodepresor (TID) solo; los linfocitos T¹ oligoclonales en la médula y la sangre de pacientes con anemia aplásica contienen altos niveles intracelulares de las citocinas mielodepresoras interferón γ y factor de necrosis tumoral α ; las poblaciones de linfocitos T interferón γ /factor de necrosis tumoral α positivos se suprimen en los pacientes que responden a la terapia inmunodepresora, pero no en los pacientes que no responden, y se puede crear un modelo del síndrome en ratones mediante la infusión de linfocitos alorreactivos que inducen insuficiencia de la médula. Los mecanismos a través de los cuales aparecen los clones de linfocitos T autoinhibidores no están claros. Las células madre que presentan autoantígenos a los linfocitos T citotóxicos² por medio de proteínas HLA de clase I y la pérdida de función de los linfocitos T reguladores pueden estar implicadas.

Inducida por fármacos

Aunque una amplia variedad de fármacos se ha asociado con la anemia aplásica, gran parte de la evidencia histórica es circunstancial y, salvo los fármacos con una toxicidad directa conocida para la médula ósea (p. ej., fármacos quimioterápicos; tabla 156-2), los casos no se correlacionan de forma fiable con la dosis total del agente sospechoso. Es probable que estas reacciones «idiosincrásicas» sean autoinmunitarias. Algunos fármacos, entre los que el ejemplo clásico es cloranfenicol, pueden inducir ambos tipos de lesión. Las dosis altas pueden ocasionar mielodepresión en todos los pacientes tratados (que desaparecen tras suspender el fármaco), aunque incluso dosis bajas pueden producir respuestas aplásicas idiosincrásicas poco frecuentes (que no remiten al suspender el fármaco). Los fármacos que se han relacionado con la anemia aplásica se enumeran en la tabla 156-2.

Infecciones

HEPATITIS. Alrededor del 2-5% de los pacientes con anemia aplásica grave ha tenido una hepatitis viral (caps. 139 y 140). Algunos casos se han vinculado con hepatitis A o B, pero la mayoría de los pacientes con síndrome de hepatitis-aplasia han tenido una hepatitis

TABLA 156-2 FÁRMACOS Y TOXINAS ASOCIADOS CON ANEMIA APLÁSICA

DEPENDIENTES DE LA DOSIS

Fármacos antineoplásicos

Antimetabolitos
Fármacos alquilantes y entrecruzantes
Antibióticos citotóxicos
Alcaloides vegetales
Inhibidores de la topoisomerasa

Fármacos antimicrobianos

Cloranfenicol, dapsona, fluorocitosina

Fármacos antiinflamatorios y antirreumáticos

Colchicina, alopurinol

Insecticidas

Clordano, clorfenotano (DDT), lindano, paratión

Otras sustancias químicas

Benceno
Sustancias químicas que contienen benceno: queroseno, clorofenoles, tetracloruro de carbono

INDEPENDIENTES DE LA DOSIS

Reacciones idiosincrásicas, de probable mecanismo inmunitario

Fármacos antimicrobianos

Cloranfenicol, dapsona, sulfamidas, tetraciclina, metilicina, anfotericina, quinacrina, cloroquina, pirimetamina

Anticomiciales

Hidantoínas, carbamacepina, fenacemida, primidona, etosuximida

Fármacos antiinflamatorios

Fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, oxifenbutazona, sulindaco, naproxeno, dipirona, piroxicam

Fármacos antiarrítmicos

Quinidina, tocainida, procainamida

Metales

Oro, arsénico, mercurio, bismuto

Antihistamínicos

Cimetidina, ranitidina, clorfeniramina, pirlamina, tripelenamina

Diuréticos

Acetazolamida, furosemida, clorotiacida, metazolamida

Fármacos hipoglucemiantes

Clorpropamida, tolbutamida

Fármacos antitiroideos

Propiltiouracilo, perclorato potásico, metiltiouracilo, metimazol, carbimazol

Fármacos antihipertensivos

Metildopa, enalapril, captopril

Sedantes

Clordiacepóxido, clorpromacina, meprobamato, proclorperacina

de tipo incierto. La mayoría de los pacientes con este síndrome son menores de 20 años. La evolución natural es rápida, con una mortalidad al año de más del 90%. El sistema inmunitario probablemente participe en el mecanismo fisiopatológico de este síndrome porque los clonotipos de linfocitos T se comparten entre los pacientes con este tipo de aplasia y se ha descrito que el tratamiento inmunodepresor induce remisiones significativas.

VIRUS DE EPSTEIN-BARR. En pocos pacientes con anemia aplásica se han descubierto evidencias de infección por virus de Epstein-Barr (VEB) (cap. 353). Dado que el virus no infecta a las células progenitoras ni a las células madre, lo más probable es que

induzca una respuesta inmunitaria aberrante que genera una supresión hematopoyética mediada por inmunoglobulina o por linfocitos T. Solo una minoría de los pacientes aplásicos infectados por el VEB refieren antecedentes típicos de mononucleosis infecciosa, por lo que es igualmente probable que el estado aplásico fuese la primera alteración y que la infección o reactivación del VEB fuese el segundo acontecimiento.

Insuficiencia de estirpes hematopoyéticas aisladas de mecanismo autoinmunitario

Agranulocitosis

La agranulocitosis se caracteriza por neutropenia intensa y supresión de la granulocitopoyesis (cap. 158). Este trastorno puede ser una reacción idiosincrásica a ciertos fármacos y lo más probable es que implique la supresión inmunitaria de las células progenitoras granulocitopoyéticas. La enfermedad casi siempre se atenúa cuando el fármaco responsable se interrumpe. La agranulocitosis se produce también en pacientes con enfermedades autoinmunitarias establecidas, incluido el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide. En algunos casos, el trastorno se debe a anticuerpos mielodepresores, y en otros, a linfocitos T que suprimen la granulocitopoyesis. El tratamiento inmunodepresor a menudo es eficaz en estos pacientes y se debe utilizar en aquellos con agranulocitosis grave asociada a infecciones recidivantes.

Aplasia eritrocítica pura

En ocasiones, una anemia normocítica normocrómica intensa (cap. 149), con una marcada disminución del número de reticulocitos se asocia a una hipoplasia selectiva de la serie roja sin pérdida de megacariocitos y células precursoras mieloides.³ En pacientes inmunodeprimidos y con enfermedades hemolíticas crónicas, este trastorno, denominado aplasia eritrocítica pura, puede deberse a la infección por parvovirus B19 (cap. 347), un agente que infecta las células precursoras eritroides, suprimiendo su función y probablemente también generando una respuesta inmunitaria supresora eritroide. Esta enfermedad también puede estar mediada por los linfocitos T o los linfocitos citolíticos naturales que suprimen las células de la estirpe eritroide y en casos menos frecuentes por la supresión dependiente de anticuerpos de la eritropoyesis. La aplasia eritrocítica pura también puede desarrollarse como una complicación del timoma benigno o maligno (cap. 92) y en estas circunstancias también está causada por la expansión oligoclonal de linfocitos T que suprimen específicamente las células progenitoras eritroides. La enfermedad también puede asociarse a la exposición a fármacos (p. ej., isoniácida, clorpropamida y fenitoína), neoplasias linfoides (leucemia linfocítica crónica; cap. 174) y mielodisplasia (cap. 172). En raras ocasiones, los adultos con anemia de Diamond-Blackfan presentan una supresión eritroide aislada, pero el grado de supresión de la médula eritroide en estos pacientes pocas veces coincide con la supresión profunda que se observa en los casos adquiridos de aplasia eritrocítica pura mediada por mecanismos inmunitarios.

Toxicidad directa sobre las células madre

Radiación

La gravedad de la mielodepresión inducida por la radiación y el grado en el que la médula puede recuperarse de dicha lesión depende de la dosis de radiación, el momento de la exposición y la fracción de los tejidos hematopoyéticos expuestos. La radiación corporal total en dosis bajas causa una supresión medular transitoria. La radiación corporal total en dosis altas (700-1.000 cGy) induce una lesión grave de la reserva de células madre con insuficiencia medular persistente y potencialmente mortal. En épocas previas la lesión directa por radiación de las células madre hematopoyéticas era la explicación aceptada de la lesión de células madre, aunque evidencias recientes indican que la lesión de otros tejidos (sobre todo el intestino) condiciona la liberación de factores endógenos que suprimen por sí mismos la hematopoyesis. Cuando se irradian localizaciones limitadas de la médula ósea con dosis muy altas (4.000 cGy o más), se eliminan las células del estroma de la médula, relativamente radioresistentes, y después ese espacio de la médula ya nunca podrá sustentar completamente la actividad hematopoyética.

Sustancias químicas

El benceno suprime la médula ósea de una manera dependiente de la dosis y la exposición crónica a esta sustancia se ha relacionado con la anemia aplásica y la leucemogénia mieloide. El benceno y muchos de sus catabolitos tienen toxicidad directa contra las células madre, lesionan el ADN, suprimen la función de soporte del microambiente de la médula ósea y acentúan la capacidad de respuesta de las células progenitoras hematopoyéticas a las señales de apoptosis intramedular que se originan durante la respuesta inflamatoria. El queroseno, el tetracloruro de carbono y los clorofenoles contienen benceno, al igual que muchos otros productos similares utilizados como decapantes de pintura, para barnizado y como desengrasantes (v. tabla 156-2).

Fármacos

Muchos fármacos usados para el tratamiento de enfermedades malignas tienen un efecto mielodepresor predecible y pueden inducir anemia aplásica, ya que son directamente tóxicos para las células madre y progenitoras de la médula (v. tabla 156-2). Estas respuestas mielodepresoras son completamente predecibles y dependientes de la dosis. En

términos prácticos, a menos que el paciente reciba una sobredosis de fármacos o tenga un trastorno genético no diagnosticado que le predisponga a responder al agente de una manera exagerada (p. ej., anemia de Fanconi), la mayoría de los pacientes tratados por enfermedades neoplásicas desarrollan una aplasia o hipoplasia medular reversible y recuperan la función de la médula ósea en 1-3 semanas.

Otros estados aplásicos

Embarazo

La anemia aplásica puede diagnosticarse durante el embarazo. Además, algunas pacientes con anemia aplásica han quedado embarazadas después del diagnóstico. El pronóstico en ambos casos es malo y la mayoría de los casos mortales se deben a complicaciones hemorrágicas. Algunas mujeres, que han tenido la suficiente suerte de recuperar la función de la médula ósea después del parto, desarrollan una anemia aplásica en un embarazo posterior. La patogenia y la relación causal entre el embarazo y la anemia aplásica se desconocen, pero pueden reflejar un nivel alto de activación inmunitaria durante el embarazo.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad adquirida secundaria a la expansión de un clon de células madre hematopoyéticas, cuya descendencia es incapaz de anclar proteínas esenciales para sus membranas (cap. 151). El defecto se debe a una mutación somática inactivadora del gen *PIGA*, un gen ligado al cromosoma X que codifica una proteína esencial para la síntesis de glucosilfosfatidilinositol (GPI), que actúa como anclaje de membrana. Algunas de las proteínas ancladas a GPI (p. ej., CD55 y CD59) son relevantes en las células normales para protegerlos del complemento activado. En consecuencia, la pérdida de CD55 y CD59 produce una hemólisis intravascular crónica y trombosis (cap. 73). La aparición de «clones HPN» no es infrecuente en los pacientes con anemia aplásica adquirida, y la evidencia experimental apoya la idea de que la evolución de las células madre con deficiencia del gen *PIGA* representa la selección de clones que resisten el ataque inmunitario.

Síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea

Algunos síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea se pueden presentar en la adolescencia y la edad adulta. Entre ellos, hay que enumerar la disqueratosis congénita, la anemia de Fanconi y la anemia de Diamond-Blackfan. La patogenia molecular de la insuficiencia medular presente en estos procesos está siendo objeto de investigación activa en la actualidad.⁴ Aunque la base genética de estos trastornos ha sido bien definida en la última década, las funciones canónicas de las proteínas codificadas por estos genes son distintas (tabla 156-3) para cada enfermedad. Por ejemplo, en la disqueratosis, las mutaciones se producen en los genes que codifican proteínas y ARN implicados en el mantenimiento de los telómeros. En la anemia de Fanconi, las mutaciones afectan a las proteínas implicadas en la respuesta a la lesión del ADN, y en la anemia de Diamond-Blackfan, las mutaciones inactivadoras afectan a proteínas ribosómicas con una participación conocida en la biogénesis de los ribosomas. No está claro si la pérdida de estas funciones canónicas está relacionada con la patogenia de la insuficiencia de la médula ósea.

Genética

La consideración diagnóstica de una forma hereditaria de anemia aplásica no debe limitarse a los niños. Aunque algunos de estos síndromes (p. ej., el síndrome de Shwachman-Diamond, la trombocitopenia amegacariocítica, la neutropenia congénita grave y el síndrome MIRAGE) casi siempre se diagnostican en una edad temprana, otros trastornos de insuficiencia medular hereditaria pueden diagnosticarse por primera vez en la edad adulta. Entre ellos, los más habituales son la disqueratosis congénita, la anemia de Fanconi y la anemia de Diamond-Blackfan (v. tabla 156-3), y, con menor frecuencia, la afectación de pacientes con mutaciones en la línea germinal de *GATA2*, *SAMD9L* y *SRP72*.⁶ Es fundamental tener en cuenta estos trastornos hereditarios al principio de la evaluación de los adultos con anemia aplásica, porque el tratamiento de estos pacientes con las pautas de acondicionamiento convencionales de trasplante de células madre (cap. 168) se asocia a una mortalidad elevada (sobre todo en la disqueratosis congénita y la anemia de Fanconi). Además, el tratamiento inmunodepresor, una importante opción terapéutica en los pacientes con anemia aplásica adquirida, no desempeña ningún papel en estas enfermedades. Las manifestaciones clínicas y analíticas de estas enfermedades y los hallazgos que obligan a realizar pruebas genéticas en estos pacientes se revisan en la tabla 156-3. Aunque los defectos en las células madre se pueden identificar durante el desarrollo fetal, los adultos que presentan estas enfermedades no nacieron con anemia aplásica, sino que, en ellos, la aplasia se desarrolla a lo largo del tiempo. Los estudios prospectivos de niños que presentan insuficiencia de la médula ósea indican que casi el 25% desarrollarán un síndrome hereditario de insuficiencia medular.⁷

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución natural de la anemia aplásica se ve influida por su gravedad. Los pacientes con hipoplasia de la médula ósea tienen anemia aplásica grave si se cumplen dos

TABLA 156-3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DISTINTIVAS DE LOS SÍNDROMES HEREDITARIOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA QUE PUEDEN DIAGNOSTICARSE INICIALMENTE EN LA EDAD ADULTA

CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS	ENFERMEDADES		
	ANEMIA DE FANCONI	DISQUERATOSIS CONGÉNITA	ANEMIA DE DIAMOND-BLACKFAN
Anamnesis	Malformaciones esqueléticas y renales, bajo peso al nacer, pancitopenia, familiares con insuficiencia de la médula ósea, mielodisplasia, leucemia mielógena aguda o carcinoma epidermoide a una edad temprana Familiar con anemia de Fanconi	Crecimiento intrauterino retardado, retraso del desarrollo y talla baja Antecedentes familiares de mielodisplasia, leucemia mielógena aguda, insuficiencia de la médula ósea, displasia de las uñas de las manos o de los pies, leucoplasia, cáncer de cabeza y cuello o fibrosis pulmonar	Bajo peso al nacer, deformidades congénitas de los brazos y los pulgares
Exploración física	Malformaciones de los pulgares y radiales, lesiones cutáneas hiperpigmentadas (manchas de color café con leche), talla baja, mielodisplasia, leucemia mielógena aguda, carcinoma epidermoide a una edad temprana, malformaciones renales y cardíacas, microcefalia, hipogonadismo	Pigmentación cutánea reticular, distrofia de las uñas de las manos y los pies, encanecimiento prematuro del pelo, alopecia, talla baja, leucoplasia oral, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, fibrosis pulmonar, osteopenia, hipogonadismo	Pulgares trifalángicos, talla baja, anomalías de los brazos
Genes inactivados y (sinónimos)	<i>FANCA</i> [*] , <i>FANCC</i> [*] , <i>FANCG</i> [*] , <i>FANCB</i> , <i>FANCD1 (BRCA2)</i> , <i>FANCD2</i> , <i>FANCE</i> , <i>FANCF</i> , <i>FANCI</i> , <i>FANCL</i> , <i>FANCM</i> , <i>FANCN (PALB2)</i> , <i>FANCO (RADS1C)</i> , <i>FANCP (SLX4)</i> , <i>FANCCQ (ERCC4)</i> , <i>FANCR (RADS1)</i> , <i>FANCS (BRCA1)</i> , <i>FANCT (UBE2T)</i> , <i>FANCU (XRCC2)</i> , <i>FANCV (REV7)</i> Estos genes codifican proteínas con una función conocida de protección del genoma de una lesión excesiva inducida por sustancias químicas entrecruzantes	<i>DKC1</i> [†] , <i>TERC</i> [†] , <i>TERT</i> [†] , <i>TINF2</i> [†] , <i>NOLA2 (NHP2)</i> , <i>NOLA3 (NOP10)</i> , <i>WRAP53</i> , <i>STN1</i> , <i>NAF1</i> , <i>PARN</i> , <i>CTC1</i> , <i>ACD</i> , <i>RTEL1</i> , <i>POT1</i> Estos genes codifican proteínas con una función conocida de mantenimiento de los telómeros	Genes ribosómicos <i>RPS19</i> [‡] , <i>RPL11</i> [‡] , <i>RPS26</i> [‡] , <i>RPS10</i> [‡] , <i>RPS35a</i> [‡] , <i>RPS24</i> [‡] , <i>RPS7</i> , <i>RPS17</i> , <i>RPL5</i> , <i>RPS20</i> , <i>RPS27</i> , <i>RPS28</i> , <i>RPS29</i> , <i>RPL15</i> , <i>RPL17</i> , <i>RPL26</i> , <i>RPL27</i> , <i>RPL31</i> Mutaciones de genes no ribosómicos <i>GATA1</i> , <i>TSR2</i>
Pruebas de cribado y diagnóstico	1. Prueba de rotura cromosómica inducida por mitomicina C o diepoxibutano, utilizando fibroblastos cutáneos o linfocitos de sangre periférica 2. Secuenciación génica	1. Análisis cuantitativo de la longitud telomérica («FISH de flujo») en los linfocitos 2. Secuenciación génica	<i>Nota:</i> La insuficiencia eritroide aislada es más frecuente que la anemia aplásica completa 1. No hay pruebas de cribado, aunque la ADA sérica suele estar elevada 2. Secuenciación génica

*Las mutaciones de estos genes son responsables del 85% de los casos.

†Las mutaciones de estos genes son responsables del 40-45% de los casos. Los 14 genes identificados hasta la fecha corresponden al 70% de los pacientes con disqueratosis congénita diagnosticada clínicamente.⁵

‡Las mutaciones de estos genes son responsables del 40-45% de los casos.

ADA, adenosina desaminasa; FISH, hibridación fluorescente *in situ*.

de los criterios de laboratorio siguientes: recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500/μl, recuento de plaquetas inferior a 20.000/μl o recuento de reticulocitos por debajo de 20.000/μl (e-tabla 156-1). Los pacientes que no tienen anemia aplásica intensa a menudo progresan a una aplasia grave, pero a ritmo lento (alrededor del 40% han progresado en 5 años). La anemia aplásica intensa es una enfermedad potencialmente mortal que, sin tratamiento, se asocia con una mortalidad del 80% en los 24 meses posteriores al diagnóstico. El tratamiento convencional de cualquier cohorte de pacientes con anemia aplásica adquirida grave prolonga la vida, y muchos pacientes, sobre todo aquellos que han recibido trasplantes de células madre, se curarán.

Anamnesis

Los síntomas de este síndrome, con independencia de la causa, casi siempre son el reflejo de un recuento bajo de las células sanguíneas. Los síntomas de presentación más frecuentes se asocian con la trombocitopenia y la anemia. La trombocitopenia se asocia con hemorragia, a menudo epistaxis y gingivorragia, hematomas con traumatismos leves o nulos, y menorragia. La anemia explica los síntomas casi universales de astenia y disnea de mínimos esfuerzos. Algunos pacientes aplásicos pueden presentar infecciones intercurrentes por bacterias u hongos (debido a la neutropenia grave), pero estos casos son menos frecuentes. Los antecedentes familiares que incluyen cualquiera de las características enumeradas en la tabla 156-3 deben despertar la sospecha de un síndrome hereditario de insuficiencia de la médula ósea.

Exploración física

La palidez y la taquicardia en reposo son síntomas habituales de la anemia, pero pueden estar ausentes o ser imperceptibles en los pacientes más jóvenes y en aquellos con aplasia de aparición muy reciente. A menudo, se observan las manifestaciones hemorrágicas clásicas de la trombocitopenia: petequias (cutáneas o palatinas), equimosis y epistaxis. La forma más habitual de anemia aplásica es la autoinmunitaria, que rara vez se asocia a adenopatías o hepatoesplenomegalia, y cuando aparecen estos signos, deben sospecharse otros diagnósticos y descartarse formalmente (cap. 159). Asimismo, debe sospecharse una enfermedad hereditaria de insuficiencia de la médula por lo siguiente: la talla baja, las endocrinopatías, la osteopenia, los hallazgos de anomalías del desarrollo cutáneo, de las uñas, las manos o los brazos, o las malformaciones cardíacas, hepáticas o del tracto genitourinario (v. tabla 156-3).

Hallazgos de laboratorio iniciales

La pancitopenia (anemia, leucopenia y trombocitopenia) es un hallazgo universal de presentación. La morfología de los neutrófilos, las plaquetas y los eritrocitos en la sangre periférica suele ser normal a menos que exista una deficiencia de hierro concomitante por hemorragia o evolución clonal a un estado mielodisplásico.

DIAGNÓSTICO

La evaluación de los pacientes con pancitopenia requiere en primer lugar el examen de un frotis de sangre periférica (cap. 148). Si hay signos morfológicos o clínicos de deficiencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico (p. ej., neutrófilos hipersegmentados y macrovalocitos), se deben descartar formalmente dichos trastornos, porque el aspirado y la biopsia de médula ósea no serían necesarios en dichas afecciones. Otras requieren un aspirado y una biopsia de la médula ósea. Se deben obtener ambos tipos de muestras. La biopsia evalúa mejor la celularidad total de la médula ósea y proporciona la prueba más sensible de algunos procesos infiltrantes. La muestra del aspirado puede examinarse al microscopio para detectar la presencia de células patológicas, pero también proporciona células para el análisis citogenético (que puede proporcionar evidencias indicativas de mielodisplasia hipoplásica y leucemia aguda). En la actualidad se están descubriendo mutaciones genéticas relacionadas con síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea y mutaciones somáticas asociadas a alto riesgo de evolución clonal de síndromes de insuficiencia medular a síndromes de mielodisplasia (SMD) y leucemia mielóide aguda (LMA). Los pacientes con anemia aplásica adquirida en los que se detectan ciertas mutaciones somáticas (p. ej., *ASXL1* y *DNMT3A*) tienen supuestamente mayor probabilidad de evolucionar a mielodisplasia que los que no tienen mutaciones o los que presentan mutaciones en *BCOR*, *BCORL1* o *PIGA*. Las mutaciones de *ASXL1*, *DNMT3A* y *TET2* son interesantes candidatos para identificar a pacientes con anemia aplásica, aunque la cuestión no se ha confirmado (e-tabla 156-2), ya que las mutaciones de estos genes no son suficientes para provocar SMD o LMA.⁸ Está claro, no obstante, que la secuenciación de genes dirigida a las mutaciones tanto hereditarias como somáticas se utilizará cada vez más para la evaluación inicial de todos los pacientes con anemia aplásica.

Raramente en las primeras fases de la aplasia, los hallazgos en la biopsia pueden mostrar cierta celularidad. Podría requerirse repetir la biopsia en 1-2 semanas para establecer el diagnóstico con claridad. Como se resume en la figura 156-2, una vez que el diagnóstico de la anemia aplásica se ha determinado, deben realizarse diversas pruebas adicionales. Debido a que esta enfermedad es potencialmente mortal, las pruebas deben obtenerse de forma

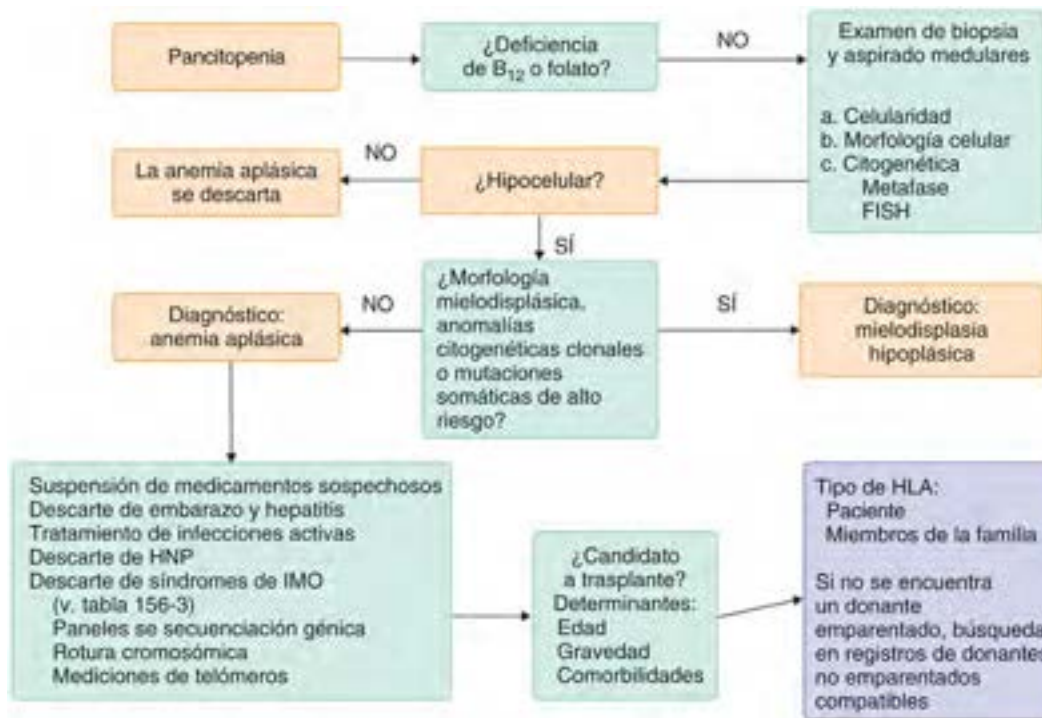


FIGURA 156-2. Diagnóstico de los pacientes con anemia aplásica. Los pacientes que presentan pancitopenia requerirán una biopsia y un aspirado de la médula ósea a menos que haya signos de deficiencia de vitamina B₁₂ o de folato. Si la médula ósea es celular como la que se observa en la figura 156-1A, el diagnóstico de anemia aplásica se puede descartar, porque dicho diagnóstico requiere hipocelularidad medular (como se muestra en la figura 156-1B). La evidencia microscópica en la muestra de médula ósea de cambios mielodisplásicos y la evidencia de una anomalía cromosómica (por secuenciación génica dirigida o citogenética [FISH de interfase o análisis de metafases]) indican que el paciente presenta mielodisplasia «hipoplásica» y debe ser tratado en consecuencia. En todos los pacientes, con independencia de la gravedad, los medicamentos sospechosos deben suspenderse, las infecciones activas han de tratarse sin demora y la hemoglobinuria nocturna paroxística (HNP) debe descartarse, al igual que el embarazo y la hepatitis. Descartar los síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea (IMO) es esencial, en particular en cuanto a la anemia de Fanconi y las telomeropatías (v. tabla 156-3). Estos estudios son obligatorios para pacientes con antecedentes familiares positivos o con cualquiera de los hallazgos enumerados en la tabla 156-3. Los pacientes con anemia aplásica grave son los que presentan al menos dos de los siguientes valores: recuento de neutrófilos de menos de 500/μl, recuento de plaquetas de menos de 20.000/μl o recuento de reticulocitos de menos de 20.000/μl. Estos pacientes han de abordarse con tratamiento definitivo y ser evaluados para el posible trasplante de células madre, preferiblemente con tipificación del antígeno leucocítico humano (HLA) de nivel alélico (basado en la secuenciación del ADN)¹⁰ (deben abordarse el paciente y los miembros de su familia, incluidos los hermanos y, si es necesario, los padres). Si procede, debe realizarse una búsqueda de donantes no emparentados compatibles.

simultánea, aunque tienen tres propósitos distintos: identificar variantes que deban tratarse de manera diferente, obtener información valiosa para el cuidado de soporte y evaluar la idoneidad del paciente como potencial receptor de un trasplante de células madre.

Descarte de las variantes de anemia aplásica que deben tratarse de forma diferente

La mejor opción terapéutica para muchos de los diferentes estados aplásicos suele ser un trasplante de células madre en el que el donante es un hermano compatible, pero algunos estados aplásicos se tratan de manera diferente. Por ejemplo, un niño con un síndrome hereditario de insuficiencia medular puede tener un hermano con un antígeno leucocítico humano (HLA) idéntico que también presente el mismo defecto genético. Los hermanos compatibles con la misma enfermedad, aunque sus recuentos hemáticos sean normales, no son donantes idóneos. Por ejemplo, los pacientes con anemia de Fanconi son muy intolerantes a la radiación y a los fármacos de toxicidad cruzada en dosis utilizadas en los regímenes de acondicionamiento convencionales, y los pacientes con disqueratosis sufren un exceso de morbimortalidad postrasplante. Los pacientes con disqueratosis congénita y los niños con el síndrome de Shwachman-Diamond también son intolerantes a los regímenes de trasplante convencionales y suelen sufrir una toxicidad pulmonar y hepática grave. Aunque los pacientes con anemia de Diamond-Blackfan son más tolerantes a los regímenes de acondicionamiento habituales, son más propensos a responder al tratamiento con glucocorticoides, y si se trasplantan con células madre de un hermano afectado no diagnosticado, también tendrán malos resultados. Por último, todos los pacientes deben someterse a un cribado de HPN (cap. 152) mediante cuantificación citométrica de flujo de proteínas unidas a GPI en leucocitos (p. ej., CD14, CD24, CD16) y eritrocitos (CD55 y CD59), puesto que más de la mitad de los pacientes con anemia aplásica grave tendrán clones de HPN, que pueden expandirse durante el tratamiento, produciendo hemólisis y trombosis.

Pruebas útiles para el tratamiento de soporte

Las transfusiones de eritrocitos y plaquetas serán necesarias en algún momento durante la evolución de la enfermedad. Los hemoderivados radiados y filtrados se utilizan para prevenir la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) asociada a la transfusión, reducir la aloinmunización y minimizar la complicación de la infección por citomegalovirus (CMV). La tipificación ABO y HLA es obligatoria. Las infecciones pueden ser de origen bacteriano, viral o fúngico y deben diagnosticarse y tratarse con rapidez, no solo porque los pacientes suelen estar neutropénicos, sino también porque el tratamiento definitivo hará que estén inmunodeprimidos. En los pacientes con una neutropenia

grave que tienen una infección aguda y tras obtener un cultivo y muestras de biopsia, se debe empezar el tratamiento antibiótico empírico sin esperar a los resultados del cultivo. El mejor modo de evitar la infección postrasplante por CMV en los receptores CMV-seronegativos consiste en usar hemoderivados CMV-negativos (cap. 167).

Evaluación del paciente como candidato para el trasplante de células madre

La cronología del tratamiento depende de la gravedad de la anemia aplásica y la edad del paciente. Los pacientes con una leve hipoplasia de la médula y una mielodepresión también leve pueden observarse de forma estrecha para determinar el ritmo de progresión de la hipoplasia. En los pacientes de 60 años o menos con anemia aplásica adquirida grave o con dependencia transfusional, se deben tomar medidas para evaluarlos con prontitud como posibles receptores de trasplante de células madre, buscando hermanos HLA idénticos y, si procede, con la búsqueda de donantes compatibles no emparentados.⁹

Diagnóstico diferencial

La mayoría de los pacientes con anemia aplásica clásica tienen una enfermedad mediada por mecanismos inmunitarios. A pesar de que varios laboratorios de investigación han proporcionado una evidencia sólida durante los últimos 30 años que apoya este mecanismo, no existe una herramienta de cribado validada o prueba de laboratorio certificada que pueda descartar o confirmar que se trata de una enfermedad de mecanismo inmunitario. Así pues, la anemia aplásica autoinmunitaria idiopática continúa siendo un diagnóstico de exclusión tras considerar otras causas, como agentes químicos o virales, radiación, asociación a embarazo, HPN y síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea. En consecuencia, el médico está obligado a tener en cuenta la enfermedad inducida por agentes químicos, así como por la radiación o las enfermedades asociadas con el embarazo. Además, es fundamental descartar la HPN y los síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea (v. fig. 156-2).

Fármacos citotóxicos, sustancias químicas y radiación

La recopilación meticulosa de los fármacos que ha tomado el paciente es fundamental. Cualquier fármaco capaz de inducir anemia aplásica se debe interrumpir. Asimismo, hay que preguntar a los pacientes sobre las terapias alternativas que tal vez no consideren «fármacos». Se sabe que algunos remedios a base de hierbas contienen moléculas (p. ej., fenilbutazona) que no figuran en el prospecto, pero que se asocian con aplasia (v. tabla 156-2). Asimismo, hay que recopilar los antecedentes de exposición a la radiación

o a productos químicos con capacidad mielodepresora (v. tabla 156-2). Las pruebas para detectar metabolitos del benceno solo identifican la exposición aguda y no son indicadores fiables de la exposición acumulada en cada paciente. Aunque es intuitivamente obvio y prudente interrumpir el uso de fármacos que pueden haber causado lesiones graves en las células madre, en el momento en que la lesión ha progresado hasta el punto de la anemia aplásica grave, muchos pacientes necesitan los mismos tipos de terapia prescritos a los pacientes con anemia aplásica autoinmunitaria.

Respuestas idiosincrásicas a fármacos

Si en los antecedentes farmacológicos se detecta una exposición a un agente conocido por su asociación a respuestas idiosincrásicas (no relacionadas con la dosis), dicho fármaco se debe suspender. Debido a que es probable que estas respuestas estén mediadas por mecanismos inmunitarios, el paciente debe ser tratado de igual manera que los que tienen una anemia aplásica idiopática grave, y se le debe evaluar como candidato a trasplante de células madre. Si, durante la evaluación diagnóstica del paciente y de los posibles donantes, hay indicios de que la médula se está recuperando por sí misma, se puede adoptar un enfoque más conservador.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La HPN se puede descartar mediante la detección de CD55 y CD59 en la superficie de los granulocitos, los monocitos y los eritrocitos usando citometría de flujo. El diagnóstico correcto de HPN requiere la ausencia de estas u otras proteínas ancladas a GPI en al menos dos tipos de células hematopoyéticas. Otras características de este síndrome pueden ser una elevación de la concentración de las lipoproteínas de baja densidad y de la bilirrubina indirecta, una disminución de la haptoglobina y una prueba de hemosiderina en orina positiva.

Anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi debe sospecharse en adultos de cualquier edad que tengan antecedentes familiares de anemia aplásica, leucemia mielógena aguda o mielodisplasia, o un carcinoma epidermoide a una edad inusualmente temprana. Esta enfermedad también debe sospecharse en cualquier paciente que tenga alguno de los signos físicos enumerados en la tabla 156-3 o en pacientes con un familiar que tenga alguno de estos signos. Por desgracia, algunos pacientes con anemia de Fanconi no cumplen ninguno de estos criterios, por lo que algunos hematólogos recomiendan realizar análisis para estudiarla en todos los pacientes con anemia aplásica menores de 40 años. Esta enfermedad se puede descartar con la realización de una prueba de rotura cromosómica (v. tabla 156-3). En ella, los linfocitos o los fibroblastos cutáneos se exponen a fármacos entrecruzantes (p. ej., mitomicina C o diepoxibutano) durante un período de 2-3 días, tras lo que los cromosomas metafásicos se examinan en busca de roturas cromosómicas y de formas cuadrirradiadas (estructuras intercromosómicas con cuatro brazos). Si el contexto clínico es sugerente (v. tabla 156-3), pero los resultados de la prueba de rotura cromosómica de los linfocitos son negativos o dudosos, es absolutamente necesario un análisis de los fibroblastos cutáneos para descartar el diagnóstico. Una vez establecido el diagnóstico, se debe realizar la anamnesis, la exploración física, el hemograma y las pruebas de rotura cromosómica en todos sus familiares inmediatos.

Hay al menos 21 genes diferentes de la anemia de Fanconi (v. tabla 156-3), y la identificación del gen mutado específico, utilizando los modernos métodos de secuenciación de ADN, se usa con profusión en la actualidad, y aporta una importante información sobre el pronóstico y a efectos de cribado familiar y de planificación familiar. Las mutaciones en los genes *FANCA*, *FANCC* y *FANCG* son responsables de la mayoría de los casos, por lo que la secuenciación inicial puede centrarse en ellos. Conocer el gen específico implicado es esencial si se prevén diagnóstico genético preimplantación y fecundación *in vitro*. Este abordaje ha tenido resultados satisfactorios en hijos no afectados y donantes de células madre de sangre de cordón umbilical para el trasplante a un hermano afectado.

Las nuevas mutaciones deben diferenciarse de las variantes de secuencia intrascendentes utilizadas en los análisis de complementación génica, en los que el gen mutante se introduce en una línea celular de un paciente con AF establecida con una mutación conocida del gen de sospecha.

Disqueratosis congénita

La disqueratosis congénita se debe sospechar en cualquier adulto aplásico, con independencia de su edad, que tenga un familiar que haya padecido anemia aplásica. También debe plantearse si el paciente o un familiar ha tenido leucemia mielógena aguda, mielodisplasia, distrofia ungueal, pigmentación reticulada cutánea, fibrosis pulmonar, leucoplasia oral, carcinoma de células escamosas a una edad inusualmente temprana o cualquier otro hallazgo físico de los que figuran en la tabla 156-3. Esta enfermedad, una telomeropatía, puede descartarse con frecuencia en pacientes cuyos leucocitos circulantes tengan telómeros normales o mínimamente acortados, evaluados mediante métodos citométricos de flujo. Aún no se sabe si la medición de telómeros se convertirá con el tiempo en una prueba de referencia tan fiable como lo es la rotura cromosómica para la anemia de Fanconi, ya que algunos investigadores refieren que telómeros muy cortos pueden hallarse en pacientes que presentan otras causas de insuficiencia de la médula ósea. No obstante, en pacientes con telómeros extremadamente cortos (por debajo del primer percentil de longitud telomérica normal) o en pacientes con antecedentes familiares o hallazgos físicos significativos, la prueba genética está justificada.

(v. tabla 156-3). Por último, se debe ver a todos los familiares inmediatos del paciente de forma individual, realizar su anamnesis y exploración física, junto con el recuento de las células de la sangre periférica y un análisis de longitud de los telómeros.

Anemia de Diamond-Blackfan

La anemia de Diamond-Blackfan es un síndrome hereditario de insuficiencia de la médula ósea que en la mayoría de los casos presenta una insuficiencia selectiva de la estirpe eritroide y, por tanto, es una causa poco frecuente de anemia aplásica completa grave. Aunque algunos pacientes pueden debutar en la edad adulta, la mayoría se diagnostican en el primer año de vida y presentan anemia o, con menos frecuencia, neutropenia y trombocitopenia. Las alteraciones fenotípicas, como la talla baja y los defectos esqueléticos, aparecen de forma excepcional en esta enfermedad. Causadas por mutaciones en al menos 1 de 15 proteínas ribosómicas, no se dispone de pruebas de cribado sencillas tan fiables como las empleadas en la anemia de Fanconi o la disqueratosis congénita. Sin embargo, en los pacientes con una insuficiencia eritroide no explicada, la identificación de un aumento de la concentración de adenosina desaminasa sérica es muy sugestiva de esta enfermedad y se debería plantear el diagnóstico genético (v. tabla 156-3).

Otras consideraciones diagnósticas

Se han descrito casos de anemia aplásica en receptores de aloinjertos de órganos, en los que los linfocitos T no compatibles (ya sea del injerto donado o de hemoderivados que no habían sido irradiados) inducen aplasia grave, en pacientes con mielodisplasia (cap. 172), en pacientes con estados de inmunodeficiencia congénita y adquirida (cap. 236) y en pacientes con enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico (cap. 250) y la fascitis eosinofílica (cap. 411), una enfermedad caracterizada por inflamación dolorosa de la piel y del tejido subcutáneo.

TRATAMIENTO

Tto

En los pacientes con formas más leves de anemia aplásica, puede que no esté indicado un tratamiento enérgico. Una estrategia pasiva es más problemática en los pacientes con anemia de Fanconi y disqueratosis congénita, porque el trasplante de células madre se tolera mejor en una etapa precoz de la vida y la terapia inmunodepresora es ineficaz. Para los síndromes hereditarios de la médula ósea (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita [telomeropatías] y anemia de Diamond-Blackfan), el trasplante supone la única esperanza de curación de la insuficiencia medular, aunque los regímenes de acondicionamiento del trasplante y los estudios de seguimiento postrasplante específicos de los efectos tardíos¹¹ son propios de cada enfermedad en concreto (e-tablas 156-3 y 156-4). Si hay evidencia de enfermedad con mecanismo autoinmunitario subyacente (p. ej., insuficiencia granulocitopoyética o eritroide aislada en pacientes con enfermedades reumáticas o timoma), el tratamiento inmunodepresor por sí solo es a menudo altamente eficaz. De hecho, para la anemia aplásica adquirida grave, es necesario un tratamiento inmunodepresor, solo o asociado a trasplante de células madre. Los factores de crecimiento hematopoyéticos recombinantes son decepcionantemente ineficaces, excepto en el caso del eltrombopag, agonista de molécula pequeña del receptor de la trombopoyetina (cap. 163).¹² La función de este fármaco en el tratamiento de primera línea no se ha establecido con precisión, aunque es eficaz, solo y en combinación con un tratamiento inmunodepresor de primera línea. Parece tratarse de la opción más prometedor. Se halla en curso un extenso estudio aleatorizado sobre el eltrombopag en combinación con un tratamiento inmunodepresor (ClinicalTrials.gov número NCT02099747). En pacientes con telómeros acortados, el tratamiento con el andrógeno sintético danazol (800 mg diarios) puede alargar los telómeros y producir una sustancial mejora hematológica.¹³ Asimismo, el danazol mejora la producción de eritrocitos en pacientes con anemia de Fanconi dependiente de transfusión.

Trasplante de células madre hematopoyéticas: hermano donante compatible

En los pacientes con anemia aplásica grave, el trasplante de células madre (cap. 168) ofrece las ventajas de la inmunodepresión, una infusión de nuevas células madre «sanas» y la esperanza de que las células linfoides que suprimieron la médula originariamente se sustituyan por células derivadas del donante más normales sin capacidad mielodepresora. Esta esperanza viene apoyada por amplios estudios retrospectivos que sugieren que el trasplante de células madre es mejor que el tratamiento inmunodepresor aislado para el tratamiento de la anemia aplásica grave, sobre todo en pacientes menores de 40 años. En el pasado, este planteamiento era aplicable a una minoría de pacientes, ya que solo el 25-30% de ellos tienen un hermano HLA compatible, aunque las notables mejoras de los resultados en receptores de trasplantes de células madre de donantes no hermanos han expandido el grupo de potenciales donantes de manera sustancial. Estos donantes alternativos deben considerarse, en particular, en pacientes que no han respondido al tratamiento inmunodepresor. En los pacientes que se planteen el trasplante como tratamiento de primera línea, se deberían revisar los riesgos propios de mortalidad durante el tratamiento precoz y el riesgo de EICH tardía (cap. 168). Los pacientes en los que se planteen el tratamiento inmunodepresor sin trasplante deben ser conscientes del riesgo de recidiva y de la posible evolución clonal tardía a mielodisplasia o leucemia aguda, con el consiguiente riesgo vital.

Salvo que el donante sea un gemelo, las células madre medulares deberían ser la fuente de células madre donante, no las de sangre periférica. Los estudios que han

evaluado la eficacia comparada de la sangre periférica como origen de células madre demostraron que esta fuente se asoció con un exceso de mortalidad derivada de un aumento en la incidencia de EICH crónica. Los receptores (en los que se han descartado formalmente los síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea) inicialmente reciben ciclofosfamida en dosis altas, utilizando globulina antitimocítica de caballo (ATG) o alemtuzumab como regímenes preparatorios. El tratamiento inmunodepresor para el trasplante se inicia 2-4 días antes de la infusión de las células madre. Los regímenes de inmunodepresión postrasplante son absolutamente necesarios, si bien varían de un centro a otro. La complicación del fracaso del injerto con este método es poco frecuente (< 5%), los grados II a IV de EICH aguda se observan en el 30-50% de los receptores, el 25% tiene EICH crónica y la supervivencia a corto plazo (2 años) después del trasplante es casi del 90%. Las tasas de supervivencia a 10 años son muy dependientes de la edad: del 85, del 77 y del 66% para los receptores en la primera, la segunda y la tercera décadas de vida, respectivamente. En los pacientes a partir de 40 años, la supervivencia a los 10 años es solo del 49%.⁹ Es sustancial el efecto de la edad, que es un importante factor de decisión en cuanto a la selección del tratamiento de primera línea. El trasplante de células madre singénicas (de gemelos) constituye la única excepción a esta regla. En tales casos, el trasplante de células madre es la primera opción, incluso en pacientes mayores.¹⁴

Trasplante de células madre hematopoyéticas: donante compatible no emparentado

El uso de la médula ósea de un donante no emparentado con compatibilidad HLA debe considerarse en los pacientes que no tengan hermanos HLA idénticos, con fracaso de la terapia inmunodepresora y que sean refractarios a las plaquetas transfundidas. Igual que sucede con los donantes emparentados compatibles, el uso de células madre de sangre periférica se asocia a una mortalidad más elevada que la que se encuentra en las células madre de origen medular. Los resultados no han sido tan favorables como los asociados con el uso de la médula ósea de hermanos HLA idénticos, pero esta estrategia ha mejorado en la última década, debido en parte a una selección más precisa de donantes HLA compatibles y en parte gracias a los ajustes reduciendo la intensidad de la dosis realizados con los regímenes de acondicionamiento pretrasplante. De hecho, en ciertas poblaciones pediátricas, algunos centros están describiendo resultados idénticos en los niños trasplantados con células de la médula de donantes HLA compatibles emparentados y de donantes compatibles no emparentados. Los regímenes de acondicionamiento sin ATG o los que usan ATG de conejo en lugar de caballo¹⁵ se asocian con peores resultados, y los regímenes de acondicionamiento menos tóxicos parecen haber mejorado la supervivencia (el 65% en los pacientes mayores de 16 años y el

75% en los de 16 años o menores). Los regímenes de acondicionamiento basados en la fludarabina han mejorado sensiblemente los resultados de los trasplantes de donantes no emparentados compatibles. De hecho, las mejoras han sido lo bastante alentadoras como para recomendar encarecidamente que se inicie una búsqueda de donantes no emparentados en el momento del diagnóstico para cualquier paciente menor de 30 años. Los adultos mayores de 30 años deben ser considerados candidatos para el trasplante de células madre de donantes alternativos si han fracasado dos intentos de terapia inmunodepresora.

Tratamiento inmunodepresor

En los pacientes con anemia aplásica adquirida, el tratamiento exclusivamente con ATG prolonga la supervivencia cuando se compara con el tratamiento de soporte solo y, en los pacientes con anemia aplásica moderada (no grave), bien ningún tratamiento, bien ATG sola, son suficientes. Sin embargo, en pacientes con anemia aplásica grave, la combinación de ATG y ciclosporina es superior al tratamiento solo con ATG. La combinación reduce la mortalidad e induce una respuesta global más rápida y más intensa que cuando se usa la ATG en monoterapia. Todos los grupos de edad pueden beneficiarse del tratamiento inmunodepresor, en el que, a diferencia de lo que sucede con el trasplante de células madre, la edad avanzada no constituye una contraindicación. La ATG se administra a partir de 4-5 días, mientras que la ciclosporina se prescribe para 6 meses, tras los cuales se reduce gradualmente a lo largo de un período de 1 año o más. La mediana del tiempo hasta lograr la respuesta es de 120 días. Las respuestas completas se definen como la resolución de la pancitopenia y la aparición de recuentos sanguíneos normales. Las recidivas son poco frecuentes (10%) en pacientes con respuesta completa. En la respuesta parcial, los recuentos no se normalizan por completo, pero los pacientes ya no requieren soporte transfusional. El 40-60% de estos pacientes tendrá recidivas en 5 años, pero la mayoría responde a un ciclo repetido de terapia inmunodepresora. Algunos requerirán terapia inmunodepresora crónica con ciclosporina para mantener la independencia de las transfusiones. Los pacientes con recidivas refractarias tienen un mal pronóstico. El anticuerpo monoclonal anti-CD52 humanizado alemtuzumab también ejerce actividad terapéutica, y los mejores resultados con él se obtienen en pacientes con recidiva o resistentes a otros tratamientos. El fármaco reduce, asimismo, la incidencia de la EICH crónica, si bien no se recomienda como tratamiento inmunodepresor de primera línea.

La figura 156-3 muestra el abordaje del tratamiento de la anemia aplásica grave adquirida.

Hay que hacer algunas advertencias relevantes en lo que respecta al uso de la terapia inmunodepresora en pacientes con anemia aplásica. En primer lugar,

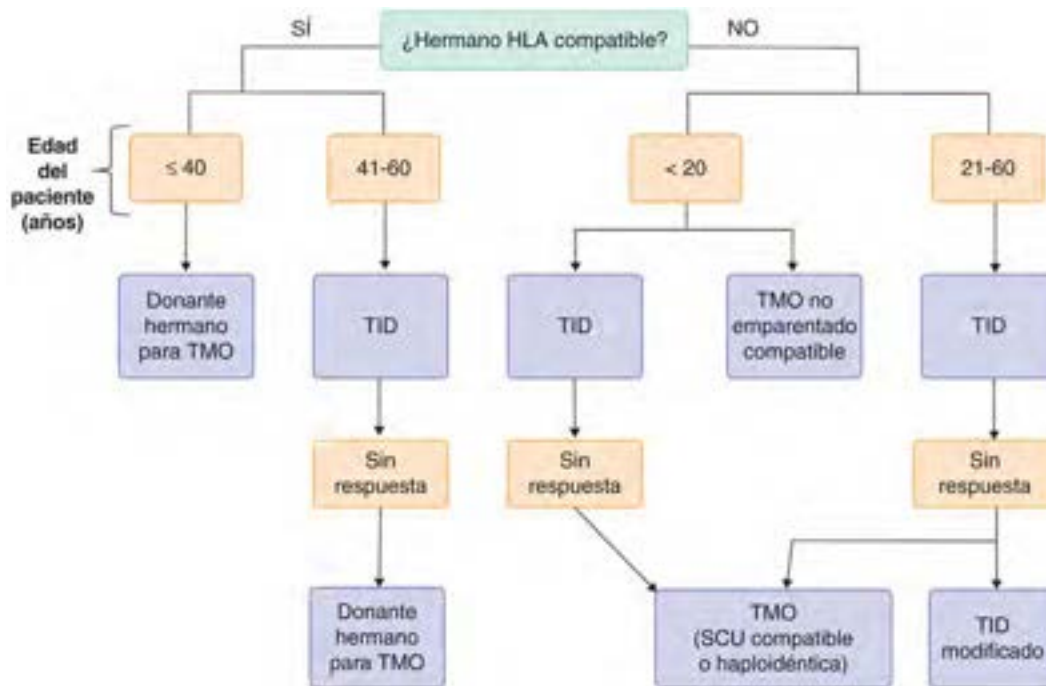


FIGURA 156-3. Abordaje terapéutico de la anemia aplásica grave adquirida. El tratamiento inmunodepresor (TID) con globulina antitimocítica [ATG] y ciclosporina o el trasplante de médula ósea (TMO) son las dos opciones de tratamiento de primera línea. Qué modalidad usar depende de tres factores clave: edad, comorbilidades y disponibilidad de un donante de médula ósea adecuado. Aunque los puntos de corte específicos en cuanto a edad varían de un centro a otro,^{9,13} el enfoque general es muy similar a nivel mundial. El algoritmo representado se refiere a uno de tales enfoques.⁹ Como opción de primera línea se propone un TMO para cualquier paciente de menos de 40 años, mientras que, para pacientes de 41-60 años, el TMO se reserva para aquellos en los que el TID de primera línea fracasa. Dado que las remisiones pueden ser tardías, se necesitan 6 meses de tratamiento antes de declarar el TID como fracaso terapéutico. En quienes no tienen un hermano HLA compatible, el enfoque es diferente y más variable de un centro a otro, y continuará evolucionando a medida que la tipificación del HLA se base por completo en el análisis del nivel alélico (secuenciación de ADN) (v. comentario E1) y mejore la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). En la actualidad, para pacientes de menos de 20 años, opciones terapéuticas de primera línea razonables son el tratamiento inmunodepresor o un TMO de donante no emparentado. Para pacientes de entre 21 y 60 años, el TID se recomienda en primer lugar. Para los que, dentro de ese grupo, presentan respuestas subóptimas, las alternativas son: a) TID repetido con modificaciones (p. ej., con adición de eltrombopag o un fármaco experimental), o b) trasplante de un donante alternativo (p. ej., un donante de sangre de cordón compatible o un donante haploidéntico). Para un TID de segundo ciclo, las tasas de respuesta son del 35% para pacientes inicialmente resistentes y del 60% para pacientes cuya enfermedad en principio responde, pero a continuación recidiva.¹³ Para pacientes de más de 60 años, el tratamiento inmunodepresor es la única opción razonable en este momento y, si el paciente no responde, puede ensayarse un segundo ciclo de fármacos adicionales (p. ej., andrógenos, eltrombopag o nuevos fármacos). Actualmente, la toxicidad de las modalidades de trasplante en ancianos es alta, y el uso del TMO en estos pacientes debe aplicarse solo en el contexto de un ensayo clínico rigurosamente revisado. TMO, trasplante de médula ósea; TID, tratamiento inmunodepresor; SCU, sangre del cordón umbilical.

los pacientes pueden experimentar reacciones alérgicas durante las infusiones de ATG. Esto no tiene por qué hacer que se interrumpa este fármaco. Reducir la velocidad de infusión después de la premedicación con glucocorticoides y antihistamínicos a menudo resuelve este problema. La aparición de fiebre y escalofríos puede indicar la liberación de citocinas a partir de las células dañadas en el compartimento de linfocitos T contra los que se dirige el tratamiento, por lo que estos síntomas no deben usarse necesariamente como una razón para suspender el mismo. En segundo lugar, si un paciente que responde sufre una recidiva con posterioridad, un segundo ciclo de ATG suele ser eficaz y se puede utilizar, aunque alemtuzumab es eficaz también en los pacientes con recaída. En tercer lugar, parece claro que un intervalo largo entre el diagnóstico de anemia aplásica y el comienzo de la terapia inmunodepresora es un factor predictivo negativo de la respuesta. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, y desde luego en las 3 primeras semanas desde el diagnóstico inicial.

Síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea y trasplante

Un factor clave en el abordaje satisfactorio de niños y adultos con síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea es su necesidad de tratamiento en centros con experiencia teórica y práctica. El abordaje pre- y postrasplante de esos pacientes es complejo y debe adecuarse a las características de cada enfermedad. En niños con anemia de Fanconi que han recibido un trasplante de células madre de un hermano compatible, las tasas de supervivencia a 5 años son del orden del 90%. En pacientes con anemia de Diamond-Blackfan y telomeropatías, las tasas de supervivencia posteriores al trasplante no han igualado a las registradas en los pacientes con anemia de Fanconi. Ello podría reflejar el hecho de que los niños trasplantados de menor edad registran mejores resultados, y de que el uso del trasplante en niños con anemia de Fanconi, con independencia de sus recuentos sanguíneos, puede considerarse un estándar de asistencia. La morbilidad tardía complica el tratamiento de los pacientes con telomeropatía trasplantados,¹⁵ y los pacientes con anemia de Diamond-Blackfan pueden ser tratados durante períodos prolongados solo con esteroides. En consecuencia, el momento preciso más idóneo para los trasplantes en pacientes con telomeropatías y con anemia de Diamond-Blackfan no se ha establecido.

Glucocorticoides en la anemia de Diamond-Blackfan

Aunque el mecanismo por el cual los glucocorticoides inducen la remisión en pacientes con anemia de Diamond-Blackfan se desconoce, casi el 80% de los pacientes responden en un principio. El tratamiento con prednisona se inicia a 2 mg/kg/día y se disminuye después de que la hemoglobina aumente a 10 g/dl. La mayoría de los pacientes requieren una dosis baja en días alternos, pero el 15% permanece en remisión sin tomar esteroides. En esos casos, casi todos los pacientes sobreviven hasta los 40 años. De los pacientes que requieren un soporte prolongado con esteroides, el 75% llegan a los 40 años. Solo la mitad de los pacientes con anemia grave refractaria a los esteroides sobreviven hasta los 40 años.

Tratamiento de soporte

Transfusiones de plaquetas

Si no hay hemorragia o infección, las transfusiones de plaquetas suelen administrarse solo cuando el recuento de plaquetas baja a 10.000/μl o menos (caps. 163 y 167), pero en presencia de infección activa o hemorragia, los umbrales de transfusión suelen fijarse en 20.000/μl o más. Si coexisten la hemorragia y la infección, es prudente descartar una coagulación intravascular diseminada, porque puede que se precise plasma fresco congelado o crioprecipitado junto con las transfusiones de plaquetas. Los fármacos (p. ej., ácido acetilsalicílico) que inhiben la función plaquetaria deberían evitarse, al igual que las actividades que podrían causar traumatismos. La actividad menstrual se debe suprimir con anticonceptivos orales u otros fármacos.

Transfusiones de eritrocitos

Se deben administrar concentrados de eritrocitos filtrados para satisfacer las necesidades de las actividades diarias del paciente. Dado que existe una notable variabilidad entre los individuos y que la comorbilidad condiciona la tolerancia del ejercicio, no existe un valor de hemoglobina diana establecido de forma firme para todos los pacientes. Sin embargo, como regla general, la cifra es mayor en los pacientes ancianos que en los jóvenes. Los niños pueden compensar razonablemente niveles de hemoglobina tan bajos como 6 g/dl. Los adultos con enfermedad cardiopulmonar subyacente pueden tener una anemia sintomática con 8 g/dl. Si se requiere terapia transfusional crónica, la aparición de una sobrecarga de hierro puede requerir tratamiento de quelación.

Tratamiento de las infecciones

Los principales problemas infecciosos se deben a la inmunodepresión utilizada (ya sea como terapia primaria o como componente de un régimen de acondicionamiento para el trasplante de células madre) más que a la neutropenia. Por esa razón, se emplea una profilaxis sistemática antibacteriana, antiviral y antifúngica en los pacientes trasplantados. En muchos centros, los pacientes gravemente neutropénicos que reciben solo terapia inmunodepresora se tratan de manera similar durante un período de 2-3 meses después de la administración de ATG. Algunos estudios han indicado que la administración de G-CSF reduce la morbilidad atribuida a las infecciones, aunque no se ha observado una clara ventaja global en cuanto a supervivencia. Se debe destacar que la aparición de fiebre requiere una evaluación clínica y un tratamiento con antibióticos de forma precoz, como se describe en el capítulo 265.

PREVENCIÓN

Además de las medidas de salud pública para controlar la exposición al benceno, los hidrocarburos aromáticos y la radiación, poco se puede hacer para prevenir la anemia aplásica adquirida. En los síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea, la prevención es asequible. Una vez que se identifica el probando, se pueden identificar otros familiares afectados, los portadores y los hermanos sin alelo mutante, y los resultados genéticos se pueden aplicar no solo a la decisión sobre tratamiento preventivo (trasplante de células madre), sino también a la planificación familiar (para diagnóstico genético preimplantación seguido de fecundación *in vitro*). El trasplante de células madre de sangre de cordón umbilical para los síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea es eficaz y se asocia a baja incidencia de EICH, por lo que se recomienda encarecidamente la obtención de muestras de sangre de cordón de hermanos recién nacidos.

Debido a que todas las células somáticas de los niños y los adultos con anemia de Fanconi son hipersensibles a los fármacos alquilantes y al estrés oxidativo, no deben recibir dosis estándar de radiación o fármacos alquilantes, ya sea para el acondicionamiento del trasplante o para el tratamiento de enfermedades malignas (p. ej., carcinoma epidermoide). Afortunadamente, los grupos de potenciales donantes se han ampliado en la actualidad, hasta el punto de que los trasplantes de donantes alternativos son viables en pacientes con anemia de Fanconi,¹⁶ y el acondicionamiento sin radiación con niveles reducidos de fármacos alquilantes también ha resultado satisfactorio.¹⁷

La evolución clonal (p. ej., a mielodisplasia y leucemia aguda) ocurre en el 10-20% de los pacientes con anemia aplásica adquirida y hasta en el 40% de los niños y adultos con disqueratosis congénita y anemia de Fanconi. En pacientes con anemia aplásica adquirida, es probable que esta complicación evolucione a través de un proceso de selección clonal y de adaptación, por lo que se ve con menos frecuencia en los pacientes que responden por completo al tratamiento que en aquellos con respuestas incompletas (quienes, por tanto, tienen una supresión continua de la hematopoyesis). Esto sugiere que las estrategias más eficaces de la terapia inmunodepresora pueden controlar mejor la lesión activa de la médula y disminuir la incidencia de la evolución clonal. Incluso para pacientes que responden, la vigilancia regular con recuentos sanguíneos y análisis medulares anuales, para buscar evidencia genética o citogenética de evolución clonal, se recomienda encarecidamente.

PRONÓSTICO

Anemia aplásica adquirida

La gravedad de la anemia aplásica y la edad son factores determinantes clave de la supervivencia a largo plazo. Ambos factores influyen en la elección de la terapia. La evaluación diagnóstica no debe retrasarse, ya que la intervención temprana se asocia con un mejor pronóstico. Los trasplantes de hermanos donantes compatibles se asocian con mayores tasas de respuesta, menores tasas de recidiva, supervivencias a largo plazo próximas al 80% y una menor incidencia de evolución clonal. El tratamiento inmunodepresor se asocia con tasas de supervivencia a largo plazo (10 años) del 70-75% en los pacientes que responden. La infección representa la causa más común de fallecimiento en pacientes de cualquier edad tratados con inmunodepresión aislada o con trasplante de células madre.

Alrededor del 35% de los pacientes con anemia aplásica adquirida presentan hematopoyesis clonal, determinada citogenéticamente o mediante secuenciación génica dirigida. Algunas alteraciones citogenéticas y genéticas se asocian a mejores respuestas al tratamiento inmunodepresor (p. ej., la trisomía 8 y las mutaciones de *PIGA*, *BCOR* y *BCORL1*) y a mayor supervivencia sin progresión. Otras alteraciones (p. ej., monosomía 7 y mutaciones en *DNMT3A*, *TET2* y *ASXL1*) parecen menos propensas a responder a la inmunodepresión y progresan con mayor frecuencia a síndrome mielodisplásico (v. e-tabla 156-2). Sin embargo, los pacientes con datos citogenéticos «favorables» (p. ej., con trisomía 8) no están exentos de riesgo de SMD/LMA. Además, las mutaciones en *TET2* y *DNMT3A* son extraordinariamente frecuentes en personas mayores que no tienen insuficiencia de médula ósea ni SMD/LMA.¹⁸ En consecuencia, aunque se están realizando progresos activos en la aplicación de métodos genómicos al problema de la evolución clonal en pacientes con anemia aplásica, actualmente estas mutaciones por sí solas no pueden usarse como factores determinantes para la toma de decisiones terapéuticas.

Síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea

Los pacientes con disqueratosis congénita y anemia Fanconi no responderán al tratamiento inmunodepresor. El trasplante de células madre con estrategias no mieloablativas puede curar el componente de insuficiencia medular de estas enfermedades y prolongar la vida. Sin embargo, no contribuye a reducir las demás complicaciones frecuentes con riesgo vital del carcinoma epidermoide. Hay buenas razones teóricas para prever que el trasplante con éxito reducirá la probabilidad de evolución clonal a mielodisplasia y leucemia aguda. La decisión de trasplantar está influida por otros factores clave, como se ha descrito antes. Debido a estas complejidades, no existe una regla clara de «cuándo se debe trasplantar» que pueda aplicarse a todos los pacientes con estas enfermedades, pero en general se acepta que el trasplante en la infancia se asocia a menos complicaciones a corto y largo plazo. Teniendo en cuenta estas dificultades, todos los pacientes deben ser evaluados precozmente en un centro de trasplante experimentado y los familiares deben ser evaluados por hematólogos, genetistas y consejeros genéticos utilizando laboratorios especializados.

En pacientes con disqueratosis, pequeñas series de casos comunican buenos resultados tras la aplicación de regímenes de acondicionamiento no mieloablativos que contienen fludarabina, si bien no se dispone de estudios de tamaño suficiente para permitir recomendaciones concretas, excepto en lo que respecta a que los pacientes

han de ser derivados a un centro experimentado, ante la evidencia del riesgo específico de los otros sistemas orgánicos (p. ej., el pulmón y el hígado). En niños con anemia de Fanconi, con regímenes de acondicionamiento apropiados, los receptores de trasplante de donante hermano compatible presentan una supervivencia prevista a 5 años del 90% o más y, con los modernos regímenes de acondicionamiento, los trasplantes de donantes alternativos en niños de 10 años o menos son igualmente satisfactorios. En pacientes con anemia de Diamond-Blackfan, los receptores de trasplante de donante hermano tienen tasas de supervivencia a los 3 años de alrededor del 80%, si bien el papel de los trasplantes de donantes no emparentados compatibles no se ha establecido.

Tratamientos futuros

Para pacientes con anemia aplásica adquirida, pequeñas moléculas que actúan *selectivamente* sobre los clones de linfocitos T responsables de la supresión hematopoyética, y aumentan la actividad de los linfocitos T reguladores,¹⁹ pueden proporcionar estrategias más eficaces y menos tóxicas de tratamiento inmunodepresor. Para todos los pacientes con anemia aplásica, nuevas mejoras en el trasplante de donante alternativo han hecho que esta modalidad esté más ampliamente disponible para pacientes que antes no se consideraban candidatos óptimos. A medida que se conozca más la patogenia molecular de la EICH grave, el control de esta complicación de potencial riesgo vital continuará mejorando. Para niños con anemia aplásica no grave, la supervivencia a los 10 años libre de progresión es solo de alrededor del 25%, lo que indica que ensayos prospectivos de intervención temprana (p. ej., trasplante de médula ósea) están justificados. Para pacientes con síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea, los genes responsables se han identificado en buena medida, por lo que la posibilidad de terapia génica con células madre resulta, en teoría, extraordinariamente prometedora, y se ha validado en modelos murinos de la enfermedad y en experimentos de naturaleza.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Yang N, Chen J, Zhang H, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy of treatment-naive aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2017;96:2031-2043.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

157

POLICITEMIA VERA, TROMBOCITOPENIA ESENCIAL Y MIELOFIBROSIS PRIMARIA

JASON GOTLIB

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisada en 2016, las principales categorías de neoplasias mieloproliferativas (NMP) comprenden siete enfermedades (tabla 157-1), que incluyen la policitemia vera (PV), la trombocitopenia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MF).¹ El término global «NMP BCR-ABL1-negativas» se emplea para diferenciar nosológicamente estos trastornos de la leucemia mieloide crónica (LMC), también incluida en la categoría de las NMP y definida molecularmente por el oncogén de fusión BCR-ABL1 (la LMC se aborda en el cap. 175). La PV, la TE y la MF son trastornos crónicos de las células madre mieloides, caracterizados por producción excesiva de células diferenciadas terminalmente y por un potencial variable para evolucionar a leucemia mieloide aguda, también designado como NMP en fase blástica. Aunque estas neoplasias existen dentro de un espectro continuo, cada una de ellas muestra características moleculares, biológicas y clínicas heterogéneas, que se traducen en evoluciones naturales específicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Según un metaanálisis de 34 estudios, las tasas de incidencia (TI) anuales para la PV, la TE y la MF fueron de 0,84, 1,03 y 0,47 por cada 100.000, respectivamente. Un análisis de datos del programa SEER, desarrollado entre 2001 y 2012, observó que las TI ajustadas por edad eran mayores para la PV (10,9 por millón de personas-año) y la TE (TI = 9,6), y relativamente inferiores para la MF (TI = 3,1). La mediana de edades en el momento del diagnóstico oscilaba entre 65 y 70 años para las tres NMP. Con excepción de la TE, que predomina en mujeres, sobre todo de menos de 60 años, la PV y la MF son diagnosticadas más frecuentemente en hombres. Para las tres NMP, las TI fueron sensiblemente inferiores en blancos hispanos, asiáticos y originarios de las islas del Pacífico y negros que en blancos no hispanos. Según los

datos de dos extensos planes de salud estadounidenses, que cubrían el período 2008-2010, las tasas de prevalencia oscilaban entre 44 y 57 por cada 100.000 personas para la PV, entre 38 y 57 por cada 100.000 para la TE y entre 0,3 y 5,7 por cada 100.000 para la MF.

Los factores de riesgo asociados a desarrollo de NMP requieren ulterior estudio, aunque entre ellos se cuentan ascendencia judía, trastornos autoinmunitarios (p. ej., enfermedad de Crohn) y trabajos predominantemente masculinos, como los del sector agrícola y otros del entorno rural, con potencial exposición al benceno o el petróleo. No se ha observado ninguna correlación con trabajos de oficina, administrativos o similares. En una cohorte de mujeres, la TE se asoció a índice de masa corporal aumentado, escasa actividad física y diabetes de inicio adulto, mientras que la PV se ha asociado a consumo de tabaco. La dotación genética individual puede influir en el desarrollo de una NMP. En familiares de primer grado de pacientes con NMP se identificó un riesgo de 5 a 7 veces superior de padecer una de ellas. Un haplotipo de línea germinal designado como «46/1», que engloba la región 3' del gen JAK2, se asocia a un incremento en 3 o 4 veces el riesgo de desarrollo de NMP JAK2 V617F-positiva. Estudios de asociación genómica han identificado otras variantes de predisposición en la línea germinal asociadas a desarrollo de BCR-ABL1-negativas o hematopoyesis clonal relacionada con JAK2 V617F en la población, entre las que se cuentan RBBP6, TERT, SH2B3 (LNK), MECOM, TET2, ATM, CHEK2, PINT y GFI1B.

BIOPATOLOGÍA

En su editorial de 1951 de la revista *Blood*, William Dameshek destacó la interrelación entre la PV, la TE y la MF, y postuló un «estímulo no descubierto hasta la fecha» como base biológica de sus características mieloproliferativas compartidas. En los años setenta, Adamson et al. utilizaron un análisis de polimorfismo de longitud del fragmento de restricción del gen de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) ligado a X en una paciente femenina, para confirmar la base clonal de la PV, con estudios de seguimiento que también demostraron clonalidad en la TE y la MF. Las posteriores observaciones de que las células progenitoras hematopoyéticas de pacientes con PV (y, en algunos casos, con TE y MF) proliferaban en ausencia de citosinas exógenas como la eritropoyetina (EPO) (en lo que se designó como crecimiento de colonias eritroides endógenas [CEE]), y de que tales células son hipersensibles a factores de crecimiento hematopoyéticos, como la EPO, la trombopoyetina (TPO) y la interleucina 3 (IL-3), eran hallazgos biológicos fundamentales que anticipaban los descubrimientos genéticos que se debían seguir.

JAK2 V617F se ha identificado como una mutación somática altamente recurrente en la PV, la TE y la MF.^{2,4} Una mutación puntual en el par de bases 1849 (G→T) induce la sustitución de la valina normal por una fenilalanina en el codón 617 (V617F) del exón 14. La mutación afecta al dominio pseudocinasa autoinhibidor de JAK2, atenuando la inhibición de la actividad de la JAK2 cinasa, lo que determina una vía de señalización JAK-STAT constitutiva (fig. 157-1). La JAK2 V617F se encuentra en ≈95-98% de los pacientes con PV y en el 50-60% de los pacientes con TE y MF. Otras neoplasias mieloides rara vez presentan mutaciones en JAK2. Las inserciones y deleciones de marco pequeño en el exón 12 del gen JAK2 (p. ej., los codones del 530 a los de la secuencia del 540) están restringidas a alrededor del 3% de los pacientes con PV que son negativos para la mutación V617F (fig. 157-2).

La mutación JAK2 V617F se desarrolla a partir de una célula madre o progenitora hematopoyética multipotente. Se identifica en todas las células derivadas de una estirpe mieloide, aunque también se encuentra en linfocitos B y citolíticos naturales (NK) y, con menos frecuencia, en linfocitos T. Asimismo, se ha identificado en células endoteliales del bazo y en venas esplánicas en pacientes con MF o pacientes con NMP y síndrome de Budd-Chiari. La mutación JAK2 V617F puede evolucionar de un estado heterocigoto a uno homocigoto, por disomía uniparental (pérdida de heterocigosis sin cambio del número de copias), que afecta al brazo corto del cromosoma 9 (9pLOH), en el que se localiza el gen JAK2. La frecuencia alélica de variantes (VAF) de JAK2 V617F en granulocitos de pacientes con NMP varía dentro de amplios márgenes. La VAF suele ser baja (p. ej., inferior al 50%) en la TE y mayor en la PV y la MF (a menudo superior al 50%, atribuible a PDH [LOH]). De modo similar, habitualmente se observan VAF muy elevadas en pacientes con MF post-PV o post-TE.

Las mutaciones activadoras en el gen que codifica el receptor de trombopoyetina, MPL (sobre todo MPL W515L/K) se encuentran en menos del 5% de los pacientes con TE y hasta en el 10% de los afectados por MF (v. fig. 157-2). Estas mutaciones en el exón 10 (incluida

TABLA 157-1 CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS DE LA OMS REVISADA EN 2016

ENFERMEDAD	ABREVIATURA
Leucemia mieloide crónica, BCR-ABL1-positiva	LMC
Leucemia neutrofilica crónica	LNC
Policitemia vera	PV
Mielofibrosis primaria	MF
Mielofibrosis primaria prefibrótica/temprana	
Mielofibrosis primaria franca	
Trombocitopenia esencial	TE
Leucemia eosinofílica crónica, no especificada de otra manera	LEC, NEOM
Neoplasia mieloproliferativa, inclasificable	NMP-I

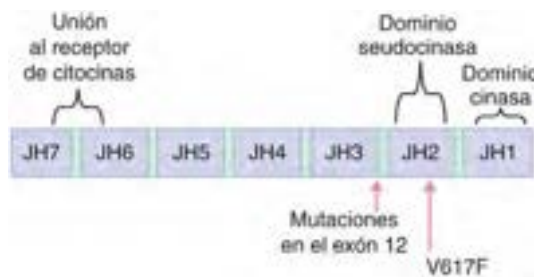


FIGURA 157-1. Mutaciones en el exón 12 y el gen con mutación *JAK2* V617F. Esquema del gen *JAK2* que muestra las posiciones de V617F (exón 14) y las mutaciones en el exón 12. (Tomado de Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood* 112[6]:2190-8, 2008. Fig. 2.)

la rara variante S505N) se producen en la yuxtamembrana, en la porción intracitosólica, y estabilizan el receptor con una configuración dimerica. Las mutaciones en el exón 9 del gen de la calreticulina (*CALR*) se han encontrado en la gran mayoría de los pacientes con *JAK2*/*MPL* no mutados, y son responsables del 20-35% de los casos de TE y MF (v. fig. 157-2). Aunque se han descrito más de 50 tipos de mutaciones, las variantes del *CALR* se encuadran en dos subtipos predominantes: el tipo 1 (deleciones de 52 pares de bases), más común en pacientes con MF, y el tipo 2 (inserciones de 5 pares de bases), más prevalente en la TE. Todas las mutaciones del exón 9 determinan un desplazamiento del marco de lectura +1 en la secuencia codificante, que genera un extremo terminal carboxi modificado, carente del motivo KDEL, responsable de la prevención de la secreción de la proteína desde el retículo endoplásmico (RE). El extremo C de *CALR* mutante también adquiere una mayor carga positiva, que causa pérdida de numerosos sitios de unión del calcio. Aunque en origen no estaba claro por qué las células con *CALR* mutante presentaban vías de señalización JAK-STAT constitutivas, recientes investigaciones han descubierto que *CALR* mutante se une al dominio extracelular del receptor de trombopoyetina, *MPL* (cap. 147), originando la activación del eje JAK-STAT. La carga positiva del extremo C terminal de *CALR* mutante y la actividad de lectina de la proteína son necesarias para mediar esta actividad oncogena neomorfa.⁵ Tales hallazgos ponen de relieve un nuevo paradigma de una proteína chaperona del RE mutada, que activa el receptor de citocinas, provocando transformación celular. La figura 157-2 muestra la distribución relativa de las mutaciones en *JAK2*, *CALR* y *MPL* en la PV, la TE y la MF.

LNK (*SH2B3*) es un regulador negativo de *JAK2* que normalmente actúa para inducir la activación posterior de *STAT*. Las mutaciones en *LNK* se han encontrado en el 1-2% de los pacientes con TE/MF y, rara vez, en pacientes con eritrocitosis/PV idiopática. Las mutaciones en *LNK* secundarias también se producen durante esta progresión de la enfermedad en pacientes con *JAK2* o *CALR* mutantes.

Alrededor del 10% de los pacientes con TE o MF no muestran las mutaciones conductoras canónicas en *JAK2*, *MPL* o *CALR* (son los llamados pacientes con NMP «triple negativas») (v. fig. 157-2). Algunos de estos pacientes exhiben mutaciones somáticas alternativas de *JAK2* o *MPL*, con actividad oncogena variable en los ensayos preclínicos. Otros presentan anomalías citogenéticas sin evidencia de una mutación conductora y, en otros, no puede encontrarse evidencia de hematopoyesis clonal. Pacientes poco frecuentes muestran mutaciones en *JAK2* o *MPL* alternativas presentes en la línea germinal, acordes con una trombocitosis hereditaria.

Anomalías moleculares adicionales

La secuenciación del exoma de una amplia cohorte de pacientes con NMP puso de manifiesto que la mediana del número de mutaciones en la PV y la TE fue de 6,5, en comparación con la de 13 registrada en la MF, lo que concuerda con un estado de

enfermedad genéticamente heterogénea, más avanzada. Además de las de *JAK2*, *CALR* y *MPL*, se encuentran mutaciones en genes que codifican reguladores epigenéticos (*TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1* e *IDH2*), componentes de la maquinaria de corte y empalme (*SF3B1*, *SRSF2* y *U2AF1*) y reguladores de la transducción de señal (*CBL* y *SH2B3* [*LNK*]) y la función de supresión tumoral (*TP53*). Aunque identificada en la NMP en fase crónica, la adquisición de *TP53* se asocia habitualmente a aceleración de la enfermedad, incluyendo la transformación de la MF a enfermedad en fase blástica. La tabla 157-2 ilustra el panorama de las mutaciones somáticas de la PV, la TE y la MF, y la importancia pronóstica de estas anomalías moleculares.

Correlaciones genotipo-fenotipo

La alta prevalencia de la mutación *JAK2* V617F en tres NMP clínicamente distintas plantea la pregunta de qué factores contribuyen a la diversidad fenotípica entre la PV, la TE y la MF. Las diferencias en la carga de alelos mutantes de *JAK2* V617F probablemente modulan el fenotipo. Modelos de trasplante retroviral murinos, causantes de altos niveles de expresión de *JAK2* V617F, produjeron un fenotipo similar al de la PV, con pronunciada eritrocitosis. En cambio, los modelos transgénicos, con niveles más fisiológicos de *JAK2* V617F, definieron fenotipos que se asemejaban a los de la TE y la MF. Estos modelos animales corroboran los hallazgos de pacientes en los que la VAF de *JAK2* V617F tiende a ser mayor en la PV y la MF, y es inferior en pacientes con TE. En pacientes con TE, la positividad para *JAK2* V617F tiende a conferir un fenotipo similar al de la PV, con valores de hemoglobina más altos y recuentos plaquetarios más bajos que los de los pacientes con TE *JAK2* V617F-negativos.

La dotación genética del huésped también puede influir en la presentación de la enfermedad. En modelos de trasplante murinos, se observaron diferentes fenotipos, dependiendo de la cepa de ratones. En ratones C57Bl/6, el trasplante con células transducidas con *JAK2* V617F determinó una enfermedad similar a la PV, caracterizada predominantemente por eritrocitosis. Sin embargo, en ratones Balb/C, experimentos similares dieron lugar a ratones no solo con eritrocitosis, sino también con leucocitosis y posterior desarrollo de mielofibrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Trombocitopenia esencial

Hasta la mitad de los pacientes pueden presentar trombocitosis accidental sin síntomas. La frecuencia de los síntomas vasomotores difiere sensiblemente según las series. Estos trastornos microvasculares pueden manifestarse con cefaleas, mareo, síncope, dolor torácico, trastornos visuales (amaurosis fugaz, escotomas centelleantes, migraña oftálmica) y eritromelalgia (fig. 157-3), que produce dolor urente de manos o pies, asociado a eritema y calor. Las tasas de incidencia de trombosis arterial (p. ej., con episodio cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica) y venosa (con trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis superficial), así como las de hemorragia, son también variables. Sin embargo, las tasas de trombosis o hemorragia importante son inferiores al 10% en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento. Se registran asimismo trombosis en localizaciones inusuales como el abdomen (p. ej., trombosis mesentérica, portal, de la vena hepática [síndrome de Budd-Chiari]) y el sistema nervioso central (p. ej., trombosis del seno venoso cerebral; trombosis de la vena o la arteria retiniana). Las diferencias en los criterios diagnósticos usados para la TE, junto con el potencial de inclusión de los pacientes con MF prefibrotica, pueden ser responsables de la variabilidad en los casos notificados de esplenomegalia (habitualmente leves), que oscila entre menos del 10% y casi la mitad de los pacientes.

En un estudio de 150 pacientes con TE, la mediana de recuento plaquetario fue de $1.000 \times 10^9/l$ (intervalo de 454 a $3.460 \times 10^9/l$). No existe correlación entre el grado

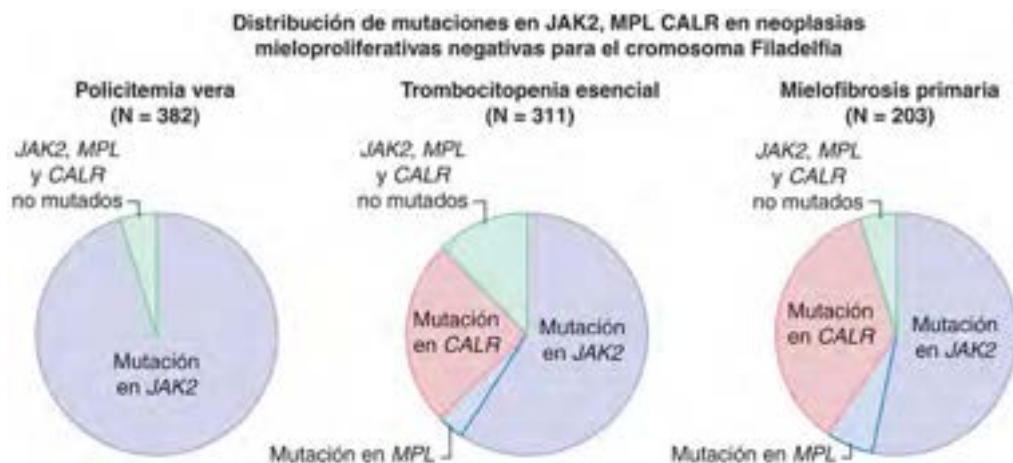


FIGURA 157-2. Distribución de mutaciones canónicas en *JAK2*, *MPL* y *CALR* en la PV, la TE y la MF. Distribución relativa de las mutaciones en *JAK2*, *CALR* y *MPL* en la policitemia vera, la trombocitopenia esencial y la mielofibrosis primaria. Las tres mutaciones inducen activación constitutiva del eje de señalización JAK-STAT. (Tomado de Klampff T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 369[25]:2379-90, 2013. Fig 1.a.)

TABLA 157-2 PANORAMA MUTACIONAL DE LA NMP CRÓNICA Y EN FASE BLÁSTICA Y RELEVANCIA PRONÓSTICA DE LAS ANOMALÍAS MOLECULARES

MUTACIÓN	LOCALIZACIÓN DEL CROMOSOMA	FRECUENCIA	RELEVANCIA PATÓGENA	ASOCIACIONES PRONÓSTICAS
<i>JAK2</i> (Janus cinasa 2): <i>V617F</i>	9p24	PV: ≈96% TE: ≈55% MF: ≈65%	Contribuye a la mieloproliferación anómala y a la hipersensibilidad del factor de crecimiento de células progenitoras	Pronóstico intermedio y alto riesgo de trombosis en comparación con los pacientes con mutación en <i>CALR</i> (MF)
Mutación en el exón 12 de <i>JAK2</i>	9p24	PV: ≈3%	Contribuye principalmente a la mieloproliferación eritroide	Edad joven, hemoglobina/hematocrito medios aumentados, y media de recuentos de leucocitos y plaquetas reducida en el momento del diagnóstico en comparación con los casos de PV con <i>JAK2 V617F</i> . Ambas mutaciones en <i>JAK2</i> se asocian a tasas similares de trombosis, evolución a mielofibrosis o leucemia o muerte en la PV
<i>CALR</i> (calreticulina): deleciones e inserciones en el exón 9	19p13.2	MF: ≈25% TE: ≈20% PV: 0%	<i>CALR</i> natural es una proteína chaperona de unión al Ca ²⁺ multifuncional localizada principalmente en el retículo endoplásmico	Supervivencia mejorada en comparación con la mutación en <i>JAK2</i> y la MF «triple negativa». Menor riesgo de trombosis que en la mutación en <i>JAK2</i> (TE, MF) Sin diferencia en la supervivencia global o la transformación mielofibrótica o leucémica en comparación con la TE con <i>JAK2</i> mutado <i>CALR</i> tipo 1/similar al tipo 1 con mejora de la supervivencia global en comparación con <i>CALR</i> tipo 2/similar al tipo 2 y mutación <i>JAK2 V617F</i> (MF)
<i>MPL</i> (oncogén del virus de leucemia mieloproliferativa): las mutaciones en <i>MPL</i> asociado a NMP afectan al exón 10	1p34	TE: ~3% MF: ~10%	Contribuye principalmente a la proliferación de megacariocitos	Pronóstico intermedio y mayor riesgo de trombosis que el paciente con mutación en <i>CALR</i> (MF)
<i>LNK</i> , o <i>SH2B3</i> (proteína adaptadora unida a membrana): las mutaciones asociadas a NMP son monoalélicas y afectan al exón 2	12q24.12	PV: infrecuente TE: infrecuente MF: infrecuente NPM-FB: ≈10%	<i>LNK</i> natural es un regulador negativo de la señalización de <i>JAK2</i>	
<i>TET2</i> (miembro 2 de la familia de oncogenes TET): las mutaciones afectan a varios exones	4q24	PV: ≈16% TE: ≈5% MF: ≈17% NPM-FB: ≈17%	Las proteínas TET catalizan la conversión de 5mC en 5hmC, que favorece el ADN desmetilado. Tanto las TET1 como las TET2 despliegan esta actividad catalítica. Las mutaciones en <i>IDH</i> y <i>TET2</i> pueden compartir un efecto patógeno común	
<i>ASXL1</i> (gen similar al de peines sexuales adicionales 1): mutaciones en el exón 12	20q11.1	TE: ≈3% MF: ≈13% NPM-FB: ≈18%	<i>ASXL1</i> natural es necesario para la hematopoyesis normal y puede estar implicado en la coactivación de factores de transcripción y la represión transcripcional	Asociado de manera independiente a menores supervivencia global y supervivencia libre de leucemia (MF) Supervivencia más larga para pacientes <i>CALR(+)/ASXL1(-)</i> (mediana de 10,4 años) y más corta para pacientes <i>CALR(-)/ASXL1(+)</i> (mediana de 2,3 años). Supervivencia intermedia (mediana de 5,8 años) para pacientes <i>CALR(+)/ASXL1(+)</i> o <i>CALR(-)/ASXL1(-)</i> (MF)
<i>IDH1/IDH2</i> (isocitrato deshidrogenasa): mutaciones en el exón 4	2q33.3/15q26.1	PV: ≈2% TE: ≈1% MF: ≈4% NPM-FB: ≈20%	Las mutaciones en <i>IDH</i> inducen pérdida de actividad para la conversión de isocitrato en 2-KG y ganancia de función en la conversión de 2-KG en 2-HG. 2-HG puede ser el mediador de la función de <i>TET2</i> alterada en células con expresión de <i>IDH</i> mutante	Asociado de manera independiente a menor supervivencia libre de leucemia (MF)
<i>EZH2</i> (potenciador del homólogo zeste 2): las mutaciones afectan a varios exones	7q36.1	PV: ≈3% MF: ≈7% SMD: ≈6%	<i>EZH2</i> natural es parte de una histona metiltransferasa (complejo represivo polycomb 2 asociado a trimetilación de H3 Lys-27). Las mutaciones en <i>EZH2</i> asociadas a NMP pueden tener actividad supresora tumoral, lo que contrasta con la actividad de ganancia de función para las mutaciones en <i>EZH2</i> asociadas a linfoma	Asociado de manera independiente a inferior supervivencia global (MF)
<i>DNMT3A</i> (ADN citosina metiltransferasa 3a): las mutaciones más frecuentes afectan al aminoácido R882	2p23	PV: ≈7% MF: ≈7% NPM-FB: ≈14%	Las ADN metiltransferasas son esenciales para establecer y mantener los patrones de metilación del ADN en mamíferos	
<i>CBL</i> (protooncogén del linfoma de linaje B de Casitas): mutaciones en exón 8/9	11q23.3	PV: infrecuente TE: infrecuente MF: ≈6%	<i>CBL</i> es una E3 ubiquitina ligasa que marca las cinasas mutantes para su degradación. La actividad transformadora requiere pérdida de esta función	
<i>IKZF1</i> (dedo de cinc de la familia IKAROS 1): principalmente, deleciones, incluidas las intragénicas	7p12	NPM-FC: infrecuente NPM-FB: ≈19%	<i>IKZF1</i> es un regulador de la transcripción y un potencial supresor tumoral	

TABLA 157-2 PANORAMA MUTACIONAL DE LA NMP CRÓNICA Y EN FASE BLÁSTICA Y RELEVANCIA PRONÓSTICA DE LAS ANOMALÍAS MOLECULARES (cont.)

MUTACIÓN	LOCALIZACIÓN DEL CROMOSOMA	FRECUENCIA	RELEVANCIA PATÓGENA	ASOCIACIONES PRONÓSTICAS
TP53 (proteína tumoral p53): exones del 4 al 9	17p13.1	MF: ≈4% NPM-FB ≈27%	Proteína supresora tumoral dirigida a los genes que regulan la detención del ciclo celular, la apoptosis y la reparación del ADN	Gen asociado a transformación leucémica (MF)
SF3B1 (subunidad 1 del factor de corte y empalme 3B): mayoritariamente en los exones 14 y 15	2q33.1	MF: ≈7%	SF3B1 es un componente del espliceosoma (o complejo de corte y empalme) del ARN. Las mutaciones en SF3B1 están estrechamente asociadas a sideroblastos en anillo	
SRSF2 (factor de corte y empalme rico en serina/arginina 2): exón 2	17q25.1	MF: ≈17%	SRSF2 es un componente del espliceosoma del ARN, cuya disfunción promueve defectos en el corte y empalme alternativo	Asociado de manera independiente a menores supervivencia global y supervivencia libre de leucemia (MF)
U2AF1 (factor auxiliar 1 del ARN nuclear pequeño U2)	21q22.3	MF: ≈16%	U2AF1 es una subunidad del factor auxiliar de la ribonucleoproteína nuclear pequeña U2 implicada en el procesamiento del pre-ARNm	Asociado de manera independiente a anemia (MF)
Triple negativo (negativo para mutaciones en JAK2, MPL o CALR)				Inferior supervivencia libre de leucemia en comparación con la de pacientes con MF con JAK2 y/o CALR mutados. Inferior supervivencia global en comparación con la de pacientes con MF con CALR mutado

2-HG, 2-hidroxi-glutarato; 5hmC, 5-hidroxi-metilcitosina; 2-KG, 2-cetoglutarato; 5mC, 5-metilcitosina; la MF comprende tanto la MF como la mielofibrosis post-TE/PV; MF, mielofibrosis primaria; NMP, neoplasias mieloproliferativas; NMP-FC, NMP en fase crónica; NPM-FB, NMP en fase blástica; PV, policitemia vera; TE, trombocitopenia esencial.

**FIGURA 157-3.** Eritromelalgia de las manos en un paciente con policitemia vera caracterizada por mutación en el exón 12 de JAK2.

de trombocitosis y el riesgo de trombosis; no obstante, los pacientes con recuentos plaquetarios superiores a $1.000-1.500 \times 10^9/l$ están expuestos a mayor riesgo de hemorragia, atribuible, en parte, a la enfermedad de von Willebrand (vWD) adquirida. La vWD adquirida se debe al aumento de la unión de multímeros grandes del factor de von Willebrand, que son los componentes hemostáticamente más eficaces de la proteína del factor de von Willebrand, para las plaquetas y para su retirada del plasma. El hallazgo de actividad reducida del cofactor ristocetina (p. ej., < 30%) y la pérdida de peso molecular de las proteínas multiméricas de von Willebrand en el análisis de multímeros ayudan a establecer el diagnóstico (cap. 164). Es necesario advertir a estos pacientes con TE que deben mantener precauciones en cuanto al uso de ácido acetilsalicílico y, a veces, es precisa la citorreducción, con objeto de atenuar los episodios hemorrágicos.

Policitemia vera

En la mayoría de los pacientes con PV, se descubre de forma accidental la existencia de valores elevados de hemoglobina/hematocrito. La hiperviscosidad sanguínea aumentada puede dar lugar a una amplia diversidad de hallazgos en la exploración física, como hipertensión, plétora facial, inyección de los vasos pequeños de la conjuntiva y congestión de las venas retinianas en la exploración del fondo de ojo, eritromelalgia (similar a la de la TE), esplenomegalia (más frecuente que la hepatomegalia) y gota tófica. Síntomas relativamente frecuentes son fatiga, prurito acuágeno (picor tras un baño o una ducha calientes), cefalea, dificultad de concentración, mareo y síntomas gastrointestinales indefinidos, como molestia epigástrica y plenitud abdominal/saciedad precoz. En la PV se registran también síntomas neurológicos, como acúfenos, parestesias y los ya citados trastornos visuales. En un estudio internacional de 1.545 pacientes con PV, la complicación trombótica arterial, la trombosis venosa o la hemorragia importante se observaron antes del diagnóstico o en el momento de establecerlo, en el 16, el 7 y el 4% de los pacientes. La e-tabla 157-1 muestra los rasgos de presentación de los pacientes con PV, estratificados por sexos.

Mielofibrosis primaria

La esplenomegalia es un signo cardinal de la MF. Con el avance de la enfermedad, el bazo puede adquirir un tamaño masivo (llenando el lado derecho del abdomen y el borde pélvico), causante de dolor abdominal (a veces con dolor en el hombro izquierdo referido), saciedad precoz, pérdida de peso y complicaciones, como infarto esplénico. La hematopoyesis extramedular (HEM) causante de hepatomegalia es también frecuente. Las complicaciones de la HEM comprenden hipertensión portal, varices esofágicas o gástricas y ascitis. La HEM puede afectar a otras localizaciones, además del hígado y el bazo, como el espacio paravertebral, los ganglios linfáticos, el retroperitoneo, los pulmones o la pleura, los órganos genitourinarios, la piel y el intestino. La hipertensión pulmonar está a veces infradiagnosticada en la MF y otras NMP, y se ha asociado a agravamiento de los síntomas (p. ej., fatiga y disnea) y menor supervivencia. La incidencia de la trombosis arterial y venosa es similar a la de la TE.

Los pacientes con MF muestran la mayor carga de síntomas entre las NMP-negativas para el cromosoma Filadelfia. Además de los síntomas mecánicos atribuibles a la esplenomegalia, signos y síntomas hipercatabólicos, como fatiga, sudores nocturnos, febrícula, pérdida de peso, prurito, gota y dolor articular u óseo (habitualmente en las extremidades inferiores) tienden a ser más omnipresentes y graves con la evolución de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Criterios diagnósticos para la policitemia vera, la trombocitopenia esencial y la mielofibrosis primaria

La clasificación de la OMS revisada en 2016 utiliza una combinación de datos histopatológicos, de laboratorio y moleculares para establecer los criterios mayores y menores de diagnóstico de la PV, la TE y la MF (tabla 157-3).⁶ Los principales cambios en relación con los criterios previos de la OMS de 2008 comprenden: 1) uso de menores umbrales de hemoglobina para diagnosticar la PV (> 16,5 frente a > 18,5 g/dl en los hombres, y > 16 frente a > 16,5 g/dl en las mujeres), como reflejo del creciente reconocimiento de la PV infradiagnosticada o «enmascarada»; 2) mayor importancia asignada a la morfología de la médula ósea como criterio reproducible para el diagnóstico de PV; 3) separación de la MF en mielofibrosis «prefibrótica» y «manifiesta» para diferenciar la TE verdadera de las formas tempranas de mielofibrosis, dadas las diferencias en el pronóstico a largo plazo, y 4) adición de nuevos marcadores clonales, como el CALR mutante u otras mutaciones mieloides, para ayudar a distinguir la naturaleza clonal de la TE y la MF de la trombocitosis reactiva o la fibrosis medular.

Otras causas de eritrocitosis y trombocitosis

Para pacientes que presentan hemoglobina elevada, la obtención de la anamnesis debe intentar, en primer lugar, determinar la eventual existencia de una eritrocitosis espuria debida a la hemoconcentración (p. ej., por quemaduras, diarrea, diuréticos). Los antecedentes familiares son importantes para evaluar las formas congénitas de eritrocitosis, incluidas las causas asociadas a reducción de p50 (la tensión de oxígeno a la que la hemoglobina está saturada en un 50%), como hemoglobina de alta afinidad por el oxígeno, deficiencia de 2,3-difosfoglicerato (2,3-BPG) o metahemoglobinemia (cap. 149). Las formas congénitas de eritrocitosis asociadas a p50 normal incluyen mutaciones en los genes que codifican la EPO o el receptor de EPO, y mutaciones de genes implicados en la vía sensora del oxígeno (p. ej., VHL, HIF2A y PHD2)⁷ (tabla 157-4). En la actualidad se dispone comercialmente de paneles de mutaciones de la eritrocitosis para detectar esas variantes.

TABLA 157-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD REVISADOS EN 2016 PARA LA POLICITEMIA VERA, LA TROMBOCITOPENIA ESENCIAL Y LA MIELOFIBROSIS PRIMARIA

CRITERIOS	POLICITEMIA VERA*	TROMBOCITOPENIA ESENCIAL†	MIELOFIBROSIS PRIMARIA‡
Criterios mayores	<ol style="list-style-type: none"> 1. Concentración de hemoglobina elevada (> 16,5 g/dl en hombres; > 16 g/dl en mujeres) o hematocrito elevado (> 49% en hombres; > 48% en mujeres) o masa de eritrocitos aumentada (> 25% por encima del valor predicho normal 2. Biopsia de médula ósea que muestra hiperplasia ajustada por edad con crecimiento trilineal (panmielosis), que comprende prominente proliferación eritroide, granulocítica y megacariocítica, con megacariocitos maduros pleomorfos 3. Presencia de mutación <i>JAK2</i> V617F o mutación en <i>JAK2</i> en el exón 12 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Recuento plaquetario $\geq 450 \times 10^9/l$ 2. Biopsia de médula ósea que muestra proliferación principalmente del linaje de megacariocitos, con número aumentado de megacariocitos maduros agrandados con núcleos hiperlobulados y sin aumento, o con desviación a la izquierda, en la granulopoyesis o la eritropoyesis de neutrófilos; aumento muy ocasional o menor (grado 1) de las fibras de reticulina 3. No se cumplen los criterios de la OMS para leucemia mieloide crónica <i>BCR-ABL1</i>-positiva, policitemia vera, mielofibrosis primaria u otras neoplasias mieloides 4. Mutación en <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> o <i>MPL</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proliferación y atipia megacariocítica, sin fibrosis por reticulina > grado 1, acompañada de aumento de la celularidad de la médula ósea ajustada por edad, proliferación granulocítica y, a menudo, disminución de la eritropoyesis (PREFIBRÓTICA)[§] 2. Proliferación y atipia megacariocítica, acompañada de fibrosis por reticulina sin fibrosis por reticulina y/o colágeno de grado 2 o 3 (MANIFIESTA)[¶] 3. No cumple los criterios de la OMS para leucemia mieloide crónica <i>BCR-ABL1</i>-positiva, policitemia vera, trombocitemia esencial, síndromes mielodisplásicos u otras neoplasias mieloides 4. Mutación en <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> o <i>MPL</i> o presencia de otro marcador clonal,[¶] o ausencia de mielofibrosis reactiva**
Criterios menores	Concentración de eritropoyetina inferior a la normal	Presencia de un marcador clonal, [¶] o ausencia de trombocitosis reactiva	Presencia de al menos uno de los criterios siguientes, con confirmación en dos determinaciones separadas: <ul style="list-style-type: none"> • Anemia no atribuida a enfermedad concomitante • Leucocitosis $\geq 11 \times 10^9/l$ • Esplenomegalia palpable • LDH por encima del límite superior de normalidad • Leucoeritroblastosis (solo en la MF manifiesta)

*El diagnóstico de policitemia vera requiere el cumplimiento de los tres criterios mayores o de los dos primeros criterios mayores más los criterios menores. El criterio mayor 2 (biopsia de médula ósea) puede no ser necesario en pacientes con eritrocitosis absoluta sostenida (concentración de hemoglobina > 18,5 g/dl en hombres o > 16,5 g/dl en mujeres y valores de hematocrito > 55,5% en hombres y > 49,5% en mujeres) si están presentes el criterio mayor 3 y los criterios menores. No obstante, la mielofibrosis inicial (presente hasta en el 20% de los pacientes) solo puede detectarse mediante biopsia de médula ósea, y su hallazgo permite predecir una progresión más rápida a mielofibrosis manifiesta (mielofibrosis post-PV).

†El diagnóstico de trombocitopenia esencial requiere que se cumplan todos los criterios mayores o los tres primeros criterios mayores más los menores.

‡El diagnóstico de mielofibrosis primaria requiere que se cumplan los tres criterios mayores y al menos un criterio menor.

§Definición del primer criterio solo válida para la mielofibrosis prefibrótica/temprana (no aplicable a la manifiesta).

¶Definición del primer criterio solo válida para la mielofibrosis manifiesta (no aplicable a la prefibrótica/temprana).

**En ausencia de cualquiera de las tres mutaciones clonales mayores, la búsqueda de otras mutaciones asociadas a neoplasias mieloides (p. ej., en *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1*, *IDH2*, *SRSF2* y *SF3B1*) puede ayudar a determinar la naturaleza clonal de la enfermedad.

**Fibrosis por reticulina menor (grado 1), secundaria a infección, trastorno autoinmunitario u otros trastornos inflamatorios crónicos, tricoleucemia u otras neoplasias linfoides, neoplasia metastásica u otras mielopatías tóxicas (crónicas).

LDH, lactato deshidrogenasa; OMS, Organización Mundial de la Salud.

En tipos secundarios de eritrocitosis adquirida (v. tabla 157-4), solo los eritrocitos están aumentados, mientras que, en la PV, es posible que estén elevados los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas (ya que solo la PV es un trastorno de las células madre hematopoyéticas pluripotentes). Las pruebas moleculares han facilitado sustancialmente la evaluación de las formas adquiridas de eritrocitosis; en este contexto clínico, la identificación de *JAK2* V617F (presente en el 95-98% de los pacientes con PV) o de una mutación en *JAK2* del exón 12 establece el diagnóstico de PV. La deficiencia de hierro y la concentración inferior a la normal de EPO (esta última como criterio diagnóstico menor) son datos analíticos frecuentes en la PV.

Al igual que en la eritrocitosis, la evaluación de la trombocitosis se dirige, en primer lugar, a descartar eventuales causas reactivas (tabla 157-5), mucho más comunes que la TE (v. tabla 157-5). Las formas hereditarias de trombocitosis son infrecuentes y pueden relacionarse con mutaciones en la línea germinal en los genes que codifican la tromboxetina (*THPO*) o la gelsolina, o con mutaciones en *MPL* y *JAK2*, diferentes de las variantes somáticas *MPL* WS15 L/K y *JAK2* V617F.

Si se sospecha TE o MF y la prueba molecular es negativa para *JAK2* V617F, se procede a la detección de mutaciones en *CALR* y/o *MPL*. El examen de la médula ósea con interpretación anatomopatológica experta es esencial para distinguir entre la TE (fig. 157-4), la MF prefibrótica y la MF manifiesta (fig. 157-5), así como entre las formas clonales y reactivas de mieloproliferación, particularmente en los casos en los que no puede hallarse un marcador clonal (p. ej., en pacientes triple negativos). El frotis de sangre periférica puede mostrar plaquetas grandes o gigantes en las tres NMP. En las MF se observan grados variables de leucoeritroblastosis, consistente en granulocitos inmaduros circulantes y eritrocitos nucleados y en forma de lágrima (dacriocitos) (cap. 148). Pueden detectarse en la sangre cifras elevadas de linfocitos CD34⁺ circulantes, cuyos valores aumentan con la gravedad de la enfermedad. La médula ósea revela hiperplasia mieloide, megacariocitos atípicos agrupados y grados variables de fibrosis de reticulina (o de colágeno), así como osteoesclerosis, dependiendo del estadio de la enfermedad (v. fig. 157-5). Se han codificado criterios específicos clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de mielofibrosis post-PV y post-TE, incluyendo confirmación del diagnóstico de PV o TE y umbrales mínimos de fibrosis medular ósea. La tabla 157-6 enumera otras causas de fibrosis que afectan a la médula ósea.

PRONÓSTICO

Policitemia vera y trombocitopenia esencial

Supervivencia

En un estudio de la evolución natural de 1.545 pacientes con PV, como factores que afectaban de manera adversa a la supervivencia se consignaron edad avanzada, leucocitosis,

trombosis venosa y cariotipo anómalo. Los tres primeros parámetros se utilizaron para elaborar un modelo pronóstico que distinguía tres grupos de riesgo, con medianas de supervivencia que oscilaban entre 10,9 y 27,8 años. La incidencia acumulada de transformación en leucemia fue del 2,3% a 10 años, del 5,5% a 15 años y del 7,9% a 20 años. Edad avanzada, cariotipo anómalo y recuento de leucocitos de $15 \times 10^9/l$ o más fueron factores de riesgo independientes de supervivencia libre de leucemia. La transformación leucémica se correlacionó con exposición al pipobromano o al P³²/clorambucilo, pero no a la hidroxurea o al busulfano, como fármacos únicos o combinados entre sí.

En un análisis de 867 pacientes con TE, la edad de 60 años o más, un recuento de leucocitos de $11 \times 10^9/l$ o más y la trombosis previa se asociaron a menor supervivencia. Basándose en la asignación de puntos ponderados a estas variables, los pacientes fueron asignados a tres categorías de riesgo, con significativas diferencias en cuanto a supervivencia: baja (0 puntos; no se alcanzaba la mediana de supervivencia); intermedia (1-2 puntos; mediana de supervivencia de 24,5 años) y alta (3-4 puntos; mediana de supervivencia de 13,8 años) (e-tabla 157-2). La incidencia de la transformación leucémica es menor del 5% en pacientes con TE.

Trombosis

La valoración convencional del riesgo de trombosis en la TE (y la PV) separa a los pacientes en categorías de alto y bajo riesgo, basándose en la ausencia o la presencia de edad de más de 60 años o antecedentes de trombosis, según se demostró en el estudio en fase III European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) (fig. 157-6). La trombocitosis elevada (p. ej., con recuento de plaquetas superior a $1.500 \times 10^9/l$) se asocia a mayor riesgo de hemorragia que la trombosis.

Un estudio internacional de pacientes con TE identificó factores de riesgo cardiovascular (FRC) y el estado de mutación *JAK2* V617F como factores de riesgo independientes, que se utilizaron para convalidar un modelo pronóstico de tres niveles (IPSET-trombosis) consistente en pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto, con respectivos riesgos de trombosis del 1,03, el 2,35 y el 3,56% de pacientes-año (v. e-tabla 157-2). El modelo IPSET-trombosis superó a la estratificación de riesgo de dos niveles (bajo riesgo del 0,95% de pacientes/año frente a alto riesgo del 2,86% de pacientes/año) en la predicción de futuros episodios vasculares.

Ulteriores análisis del modelo IPSET-trombosis pusieron de manifiesto que, en pacientes de bajo riesgo, el riesgo de trombosis era significativamente inferior en pacientes con *JAK2* no mutado en ausencia de FRC (0,44%), en comparación con el valor registrado en presencia de FRC (1,05%). Además, los riesgos de trombosis en presencia de mutación en *JAK2* sin FRC y en presencia de mutación en *JAK2* y de FRC fueron del

1,59 y del 2,57%, respectivamente. Estas observaciones dieron lugar al desarrollo del sistema de puntuación IPSET-trombosis revisado,⁸ que ha convalidado y estratificado de forma independiente a los pacientes en cuatro grupos de riesgo: riesgo muy bajo (edad ≤ 60 años, sin antecedentes de trombosis y sin mutación en *JAK2*); riesgo bajo (edad ≤ 60 años, sin antecedentes de trombosis y con mutación en *JAK2*); riesgo intermedio (edad > 60 años, sin antecedentes de trombosis y sin mutación en *JAK2*), y riesgo alto (antecedentes de trombosis y/o edad > 60 años con mutación en *JAK2*). La mutación en *CALR* no modifica la puntuación IPSET para la predicción de trombosis.

Mielofibrosis primaria

El sistema de puntuación del Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)-Plus utiliza ocho parámetros clínicos y de laboratorio para precisar el pronóstico

TABLA 157-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ERITROCITOSIS

ERITROCITOSIS ESPURIA (también llamada policitemia relativa, eritrocitosis de estrés, policitemia de estrés, policitemia benigna, síndrome de Gaisböck y pseudopolicitemia)

A. Los casos se caracterizan por hematocrito aumentado y masa total de eritrocitos normal o reducida, por disminución del volumen plasmático. La hemoconcentración puede deberse a vómitos o diarrea, quemaduras, tratamiento diurético agresivo, disminución de la ingesta líquida, cetoacidosis diabética y nefropatía. El estrés y la hipertensión también se asocian a volumen plasmático reducido

ERITROCITOSIS CONGÉNITA

- A. Asociada a reducción de la p50 (presión parcial de oxígeno a la que el 50% de la hemoglobina está saturada con oxígeno)
- Hemoglobinopatía con alta afinidad por el oxígeno mutante
 - Deficiencia de 2,3-difosfoglicerato
 - Metahemoglobinemia
- B. Asociada a p50 normal
- Mutaciones en *VHL* (policitemia de Chuvash)
 - Mutaciones en *PHD2*
 - Mutaciones en *HIF2A*
 - Mutaciones en el receptor de *EPO*
 - Mutación de ganancia de función en *EPO*

ERITROCITOSIS ADQUIRIDA

- A. Primaria (clonal): policitemia vera (asociada a baja concentración de EPO)
- B. Secundaria (asociada a concentraciones normales o altas de EPO)
- Estados de hipoxia crónicos
 - Enfermedad pulmonar crónica
 - Derivaciones cardiopulmonares de derecha a izquierda
 - Hábitat a altitud elevada
 - Consumo de tabaco o intoxicación por monóxido de carbono
 - Apnea del sueño o síndrome de hipoventilación
 - Estenosis de la arteria renal
 - Independiente de la hipoxia
 - Uso de andrógenos (p. ej., testosterona; danazol)
 - Uso de eritropoyetina
 - Posterior a trasplante renal
 - Tratamiento anti-VEGF
 - Tumores secretores de eritropoyetina: carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, hemangioblastoma (cerebeloso), leiomioma uterino, meningioma, tumor carcinoide, adenoma metanefrítico, feocromocitoma, adenoma paratiroideo
 - Síndrome POEMS

EPO, eritropoyetina; POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos (del inglés *skin*); VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

de riesgo en pacientes con MF: edad superior a 65 años, hemoglobina inferior a 10 g/dl, recuento de leucocitos superior a $25 \times 10^9/l$, el 1% o más de blastos circulantes, síntomas inespecíficos, cariotipo desfavorable, necesidad de transfusiones de sangre y recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/l$. Se generaron cuatro categorías de riesgo basadas en el número de puntos adversos: riesgo bajo (0 puntos adversos), riesgo intermedio-1, (1 punto adverso), riesgo intermedio-2 (2 o 3 puntos adversos) y alto riesgo (de 4 a 6 puntos adversos), con medianas de supervivencia respectivas de 180, 80, 35 y 16 meses.⁹ En un análisis multifactorial, el recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/l$ y la citogenética desfavorable fueron factores predictivos independientes de la supervivencia libre de leucemia: el riesgo bajo (ausencia de factores adversos) y el riesgo alto (al menos un factor adverso presente) definieron riesgos de transformación leucémica a 5 y 10 años del 6 y el 12% para el grupo de bajo riesgo, y del 18 al 31% para el de riesgo alto, respectivamente. El sistema de puntuación pronóstica MIPSS70-Plus integra datos mutacionales (ausencia de mutación de tipo 1 en *CALR*, presencia de mutación de alto riesgo molecular [en *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1/2*] y presencia de dos o más mutaciones de alto riesgo molecular), además de información citogenética y clínica destinada a optimizar la estratificación de riesgos en pacientes elegibles para trasplante (fig. 157-7).¹⁰

TABLA 157-5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA TROMBOCITOPENIA

PRIMARIA (CLONAL)	SECUNDARIA (REACTIVA)
TROMBOCITOPENIA ESENCIAL	INFECCIÓN
OTRAS NEOPLASIAS MIELOIDES	Infecciones bacterianas/virales agudas
Mielofibrosis primaria	Infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis)
Leucemia mieloide crónica	TRASTORNOS SANGUÍNEOS NO MALIGNOS
Síndrome mielodisplásico	Anemia ferropénica
Del(Sq)	Hemorragia aguda
Neoplasias mielodisplásicas/ mieloproliferativas con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD)/ NMP-RS-T	Anemia hemolítica aguda
	Rebote tras uso de quimioterapia
	Rebote tras tratamiento de TPI
	Rebote por trombocitopenia por alcohol
	TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS/ INFLAMATORIOS
	Enfermedad intestinal inflamatoria
	Vasculitis
	Artritis reumatoide
	Enfermedad celíaca
	NEOPLASIAS MALIGNAS
	Linfoma
	Cáncer metastásico
	POEMS
	MEDICAMENTOS
	Agonistas de los receptores de la trombopoyetina
	Ácido todo- <i>trans</i> -retinoico (ATRA)
	Interleucina-1β
	Vincristina
	Adrenalina
	Glucocorticoides
	DAÑO TISULAR
	Traumatismo grave, quemaduras
	Pancreatitis aguda
	Infarto de miocardio
	Período postoperatorio (p. ej., de IDAC)
	REACCIÓN ALÉRGICA
	EJERCICIO

IDAC, injerto de derivación de arteria coronaria; POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos (del inglés *skin*); PTI, púrpura trombocitopénica inmunitaria (o idiopática); SMD, síndrome mielodisplásico.

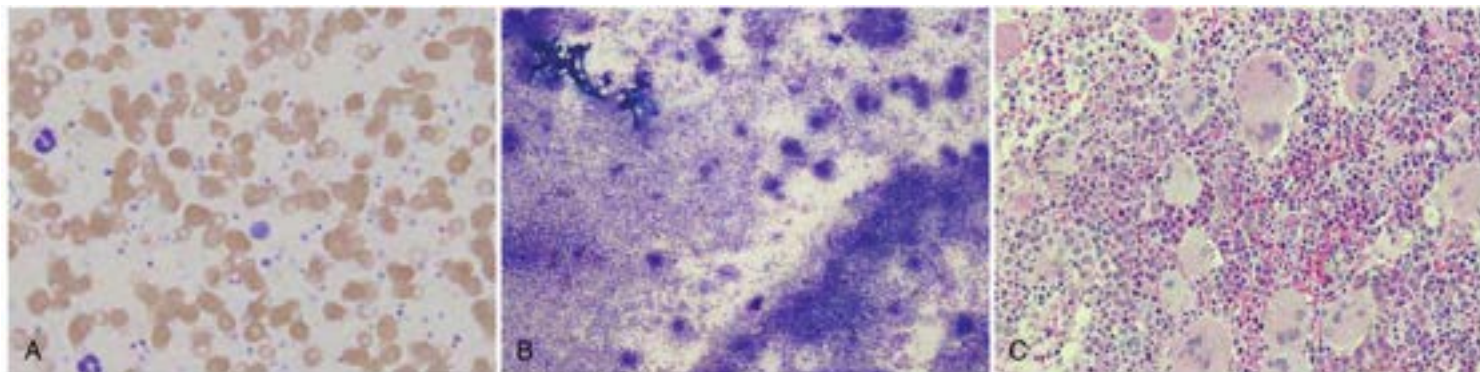


FIGURA 157-4. Histopatología de la trombocitopenia esencial. A. Sangre periférica que muestra un número aumentado de plaquetas, que incluyen formas grandes. Aspirado de médula ósea (B) y biopsia con aguja gruesa (C) que muestran un marcado aumento del número de megacariocitos.

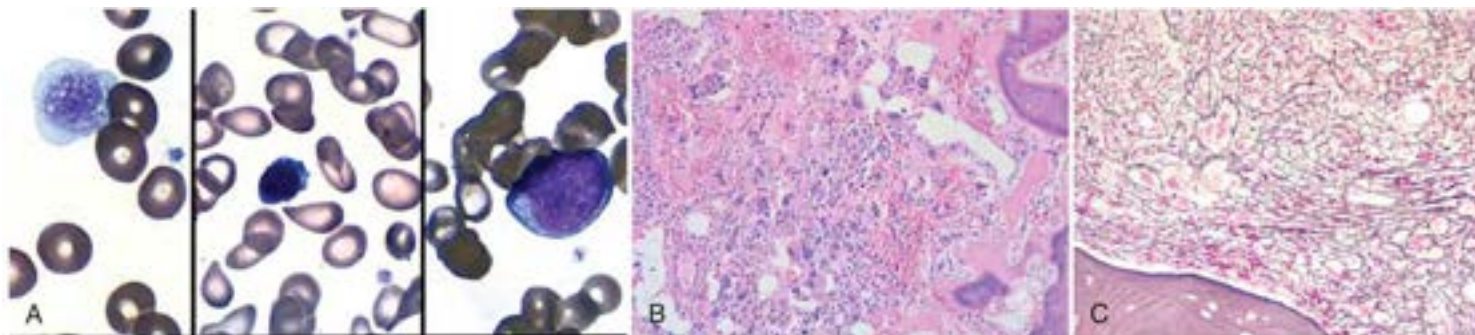


FIGURA 157-5. Histopatología de la mielofibrosis primaria. A. Hallazgos sanguíneos leucoeritroblásticos en la mielofibrosis primaria, que incluyen una plaqueta grande, eritrocitos en forma de lágrima (dacriocitos) y un mieloblasto. B. Biopsia con aguja gruesa de ósea que muestra agrupación de megacariocitos, con trabéculas óseas irregulares gruesas y osteomieloelerosis (tinción de H-E, $\times 100$). C. Tinción de reticulina de una biopsia de médula ósea, que confirma una fibrosis extensa (MF de grado 3). (B y C, por cortesía de American Society of Hematology image bank, <https://imagebank.hematology.org/>)

TABLA 157-6 CAUSAS DE FIBROSIS MEDULAR ÓSEA

NEOPLASIAS/TRASTORNOS MIELOIDES

- Mielofibrosis primaria
- Leucemia mieloide crónica
- Síndromes mielodisplásicos
- Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas
- Mastocitosis sistémica
- Leucemias eosinofílicas crónicas
- Leucemias mieloides agudas (incluida la mielofibrosis aguda/leucemia megacariocítica aguda)
- Síndrome de las plaquetas grises

NEOPLASIAS LINFOIDES

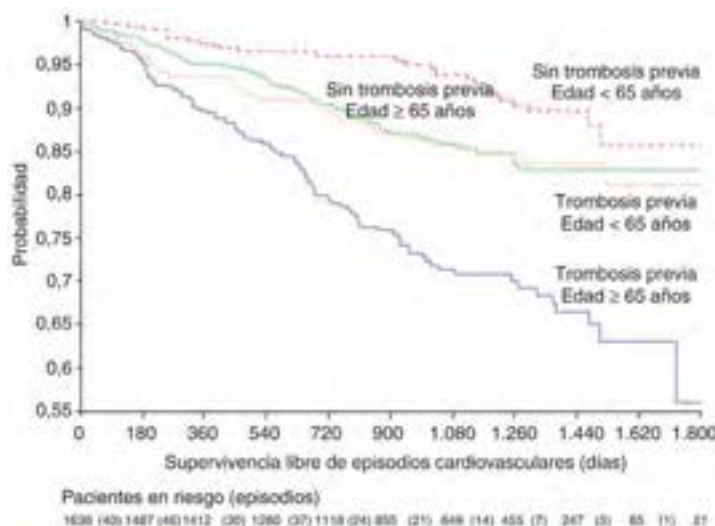
- Tricoleucemia
- Mieloma múltiple
- Linfomas

NEOPLASIAS DE CÉLULAS HISTIOCÍTICAS Y DENDRÍTICAS

- Histiocitosis de células de Langerhans

TRASTORNOS NO HEMATOLÓGICOS

- Mielofibrosis autoinmunitaria
- Trastornos del tejido conectivo
- Infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis)
- Deficiencia de vitamina D (raquitismo)
- Osteodistrofia renal
- Hipertensión pulmonar
- Cánceres metastásicos (p. ej., de próstata, de mama, gástrico)



Grupo de riesgo	N.º de episodios/100 personas/año
Edad < 65 años sin trombosis previa	2,5
Edad ≥ 65 años sin trombosis previa	4,9
Edad < 65 años con trombosis previa	5
Edad ≥ 65 años con trombosis previa	10,9

FIGURA 157-6. Supervivencia libre de episodios cardiovasculares de 1.638 pacientes con PV acorde con la edad y los antecedentes de trombosis.

TRATAMIENTO

Trombocitopenia esencial y policitemia vera

Para los pacientes con TE y PV, ningún tratamiento ha demostrado que altere la evolución natural de la enfermedad (p. ej., la transformación en mielofibrosis post-PV o post-TE, la leucemia mieloide aguda o la supervivencia global), y los abordajes se orientan a mitigar el riesgo de futuros episodios vasculares y síntomas generales relacionados con la enfermedad.¹¹

En la TE, las decisiones sobre tratamiento se basan en la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo muy bajo, bajo, intermedio y alto, según la estratificación del riesgo de trombosis del IPSET revisado (tabla 157-7).¹² Para los pacientes con muy bajo riesgo de TE (edad ≤ 60 años, sin mutación en JAK2, sin antecedentes de trombosis), pueden considerarse el ácido acetilsalicílico en dosis de 81 mg diarios o la observación por sí sola. Para pacientes con bajo riesgo de TE (edad ≤ 60 años, con mutación en JAK2, sin antecedentes de trombosis) o riesgo intermedio (edad > 60 años, sin mutación en JAK2, sin antecedentes de trombosis), se recomienda solamente el ácido acetilsalicílico en dosis de 81 mg diarios. Aunque la eficacia del ácido acetilsalicílico en dosis bajas para la prevención de la trombosis en pacientes con TE no se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados,¹³ su uso es avalado por la extrapolación de los resultados del estudio ECLAP (v. más adelante), que investigó el uso de ácido acetilsalicílico en pacientes con PV y los resultados de análisis retrospectivos.

La terapia citorrreductora debe administrarse a pacientes con TE de alto riesgo (antecedentes de trombosis a cualquier edad o edad > 60 años con mutación en JAK2), o a los que presentan formas de bajo riesgo de TE que desarrollan cualquier signo o síntoma de nueva trombosis, enfermedad de von Willebrand adquirida o hemorragia importante relacionada con la enfermedad, esplenomegalia progresiva sintomática, leucocitosis o trombocitosis progresivas, agravamiento de síntomas relacionado con la enfermedad (prurito, sudores

nocturnos, fatiga) o trastornos vasomotores/microvasculares (cefaleas, dolor torácico, eritemelalgia) resistentes al ácido acetilsalicílico.¹⁴

En un estudio de 114 pacientes con TE de alto riesgo aleatorizados a recibir hidroxiurea o a ausencia de tratamiento mielodepresor, la incidencia de trombosis fue significativamente inferior en pacientes tratados con hidroxiurea (3,6 frente a 24%). En el estudio PT-1 aleatorizado de 809 pacientes con TE de alto riesgo, la hidroxiurea más dosis bajas de ácido acetilsalicílico fue superior a la anagrelida más dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Tras una mediana de seguimiento de 39 meses, el control a largo plazo de los recuentos plaquetarios fue equivalente en ambos grupos, y la anagrelida más ácido acetilsalicílico fue mejor en la prevención de la trombosis venosa. No obstante, las tasas de trombosis arterial, hemorragia importante y transformación en MF fueron significativamente mayores con anagrelida más ácido acetilsalicílico. Además, la interrupción del tratamiento también fue significativamente mayor con anagrelida más ácido acetilsalicílico. El diagnóstico de TE en este ensayo se basó en los criterios del Polycythemia Vera Study Group. El posterior estudio aleatorizado en fase III ANAHDRET y un metaanálisis demostraron que la anagrelida no era inferior a la hidroxiurea como tratamiento de primera línea en la prevención de complicaciones trombóticas en pacientes con TE de alto riesgo diagnosticados según los criterios de la OMS.¹⁵

El estudio ECLAP en fase III aleatorizó a 518 pacientes con policitemia vera a dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg diarios) o placebo. En comparación

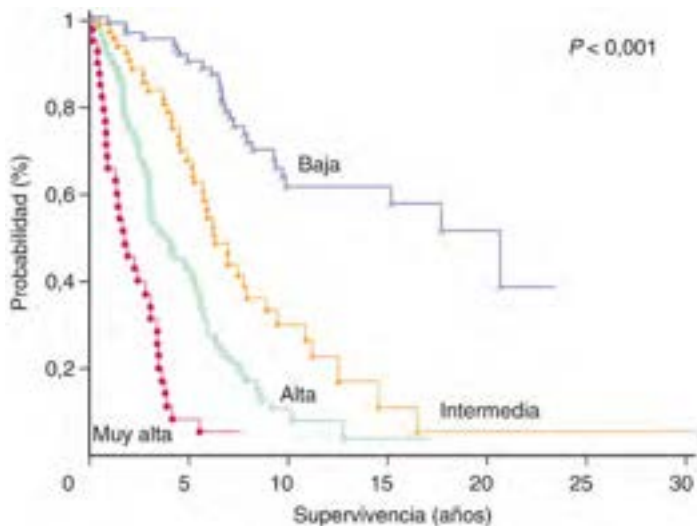


FIGURA 157-7. MIPSS70-Plus: sistema de puntuación del Índice Pronóstico Internacional centrado en mutaciones para pacientes con mielofibrosis primaria. Cohorte de entrenamiento Mayo. (Adaptado de Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al.: MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 36(4):310-318, 2018. Fig 1 and Table 3.)

TABLA 157-7 ESTRATIFICACIÓN DE LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO BASADA EN EL RIESGO EN LA TROMBOCITOPENIA ESENCIAL Y LA POLICITEMIA VERA

GRUPO DE RIESGO*	TROMBOCITOPENIA ESENCIAL	POLICITEMIA VERA
Muy bajo	Observación	N/A
Bajo	Dosis bajas de ácido acetilsalicílico	Dosis bajas de ácido acetilsalicílico + flebotomía
Intermedio	Dosis bajas de ácido acetilsalicílico	N/A
Alto	Dosis bajas de ácido acetilsalicílico + citorreducción	Dosis bajas de ácido acetilsalicílico + flebotomía + citorreducción
	Opciones de citorreducción: Hidroxiurea [†] o Interferones (basado en las variables específicas del paciente) [‡] o Anagrelida	Opciones de citorreducción: Hidroxiurea o Interferones (basado en las variables específicas del paciente) [‡] Ruxolitinib para pacientes resistentes o intolerantes a la hidroxiurea
	Abordaje de factores de riesgo cardiovascular; control del nuevo desarrollo de trombosis o hemorragia y signos y síntomas relacionados con la enfermedad progresivos (p. ej., esplenomegalia, leucocitosis, trombocitosis, prurito, sudores nocturnos, fatiga)	

*Los grupos de riesgo se definen en el texto.
[†]Para pacientes de edad avanzada, el busulfano puede considerarse en pacientes que no responden a la hidroxiurea o no la toleran.
[‡]Interferón $\alpha 2b$, peginterferón $\alpha 2a$ o peginterferón $\alpha 2b$.
 N/A, no aplicable.

con este, el tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg diarios) produjo una reducción aproximada del 60% en el riesgo relativo del criterio de valoración combinado de infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte por causas cardiovasculares. La incidencia de episodios hemorrágicos importantes no aumentó de modo significativo en el grupo de ácido acetilsalicílico. El estudio aleatorizado en fase III Cyto-PV determinó que un tratamiento más intensivo para mantener un objetivo de hematocrito de menos del 45% indujo una reducción significativa de casi 4 veces en el riesgo de muerte cardiovascular y trombosis mayor con respecto al objetivo de hematocrito de entre el 45 y el 50%.¹⁵ Un menor valor de corte del hematocrito (42%) puede ser apropiado para mujeres (posiblemente por su inferior masa de eritrocitos en relación con los hombres) o para pacientes con síntomas progresivos, aunque no hay datos aleatorizados que avalen esta recomendación.

En un estudio no aleatorizado de 51 pacientes con PV y una mediana de seguimiento de 8,6 años, el uso de hidroxiurea con flebotomía, según fuera necesaria, redujo significativamente el riesgo de trombosis, en relación con el de una cohorte histórica de pacientes tratados solo con flebotomía. La incidencia

de transformación leucémica fue del 5,9% con hidroxiurea y del 1,5% con flebotomía (diferencia sin significación estadística). No obstante, el estudio ECLAP identificó la edad avanzada y el uso de otros fármacos alquilantes (p. ej., P³², busulfano, pipobromano), pero no el de hidroxiurea, como factores de riesgo independientes de transformación leucémica. En un ensayo aleatorizado que comparó la hidroxiurea y el pipobromano como tratamientos de primera línea en 285 pacientes con PV menores de 65 años, la incidencia acumulada de transformación leucémica, con una mediana de seguimiento de 15 años, fue mayor de manera significativa con el pipobromano (34%) que con la hidroxiurea (16,5%). En conjunto, estos resultados y datos de varios análisis retrospectivos no demostraron mayor leucemogénica con la hidroxiurea en la PV o la TE.

Para pacientes con TE o PV, los interferones (interferón α -2b, PEG-interferón α -2a o PEG-interferón α -2b) son un tratamiento de primera línea alternativo a la hidroxiurea, particularmente para pacientes jóvenes o mujeres embarazadas con necesidad de terapia citorreductora (v. tabla 157-7). La adición de una fracción de polietilenglicol (PEG) al IFN- α produce una semivida más larga, lo que revierte en una administración menos frecuente, mayor estabilidad del fármaco, menor inmunogenicidad y menos toxicidad, por lo que la prefieren la mayoría de los profesionales. Sin embargo, dependiendo del estudio, los PEG-interferones han dado lugar a tasas de interrupción del tratamiento del 15 al 40%. Las reacciones adversas comprenden mielodepresión, síntomas gripales (p. ej., fatiga, mialgias/artralgias), transaminitis, fenómenos autoinmunitarios, hipotiroidismo y depresión.

Estudios de peg-IFN- $\alpha 2a$ en pacientes con PV y TE revelaron tasas de remisión hematológica completa del 75 al 95% y remisión molecular completa (RMC) de la mutación JAK2 V617F en un 17-24% de los pacientes. La presencia de mutaciones en TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A e IDH1/2 se asocia a falta de consecución de la remisión molecular completa.

En un estudio prospectivo aleatorizado que incluía a 136 pacientes con PV y JAK2 mutado, el IFN- $\alpha 2b$ arrojó una tasa de respuesta molecular significativamente superior (55 frente a 19%) y una mayor tasa de supervivencia libre de progresión a 5 años (66 y 47%) en comparación con la de la hidroxiurea. En pacientes con TE, la tasa de supervivencia libre de progresión a 5 años fue del 76% para pacientes con TE y JAK2 mutado, y del 48% para los casos con JAK2 no mutado. Aunque un estudio aleatorizado en fase III de peg IFN- $\alpha 2a$ frente a hidroxiurea en la PV y la TE de alto riesgo no mostró diferencias significativas en las tasas de respuesta a los 24 meses, una actualización de 36 meses del estudio PROUD-PV (y el estudio de extensión CONTI-PV) establecieron que el ropeginterferón $\alpha 2b$ inducía tasas de respuestas hematológica y molecular superiores y más duraderas que las correspondientes a la hidroxiurea/ mejor tratamiento disponible. Basándose en esos resultados, la Agencia Europea de Medicamentos concedió una autorización de comercialización para el ropeginterferón $\alpha 2b$ en 2018 para el tratamiento de pacientes con PV sin esplenomegalia sintomática.

Se han formulado criterios de consenso de la European LeukemiaNet para la resistencia y la tolerancia a la hidroxiurea en pacientes con PV. En un estudio de 261 pacientes con PV seguidos durante una mediana de 7,2 años, la resistencia a la hidroxiurea se asoció a un incremento de 5,6 veces en el riesgo de muerte y de 6,8 veces en el riesgo de transformación en MF post-PV y LMA.^{15,16} El inhibidor de JAK1/JAK2 ruxolitinib fue aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. en 2014 para pacientes con PV resistente o intolerante a la hidroxiurea, basándose en los resultados del ensayo RESPONSE.¹⁷ En el estudio, 222 pacientes dependientes de flebotomía, con esplenomegalia y respuesta inadecuada o intolerancia a la hidroxiurea, fueron aleatorizados a recibir ruxolitinib o el mejor tratamiento disponible. El criterio principal de valoración fue el control del hematocrito sin flebotomía, con reducción de al menos un 35% en el volumen del bazo (valorado por pruebas de imagen) en unas 32 semanas. El control del hematocrito se consiguió en el 60% de los pacientes tratados con ruxolitinib frente al 20% de los que recibieron el mejor tratamiento disponible. Una reducción en el volumen del bazo ($\geq 35\%$), una respuesta hematológica completa y una reducción de al menos un 50% en la carga de síntomas se consiguieron en el 38, el 24 y el 49% de los pacientes, respectivamente, en el grupo de ruxolitinib, y en el 1, el 9 y el 5% de los pacientes en el grupo de mejor tratamiento disponible. Los datos de seguimiento a 4 años demostraron una respuesta duradera en esta población de pacientes.

El busulfano es un fármaco alquilante que puede emplearse como citorreductor alternativo en pacientes de edad avanzada con PV o TE. Se ha de prestar especial atención a ajustar la dosis en función de los valores sanguíneos, ya que se ha comunicado mielodepresión/aplasia prolongada grave.

Mielofibrosis primaria

El esquema de estratificación DIPSS-(Plus) se utiliza para orientar la toma de decisiones sobre las opciones terapéuticas (fig. 157-8), incentivando la realización de ensayos clínicos en todos los grupos de riesgo. El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico es la única modalidad curativa, y todos los demás abordajes se destinan al cuidado paliativo. Los principales problemas clínicos relacionados con la MF comprenden síntomas inespecíficos debilitantes, esplenomegalia, citopenias progresivas, potencial de evolución a LMA (en el 15-20% de los pacientes) y menor supervivencia. La puntuación total del Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF TSS 10) es un instrumento convalidado para evaluar los resultados referidos por los pacientes, que se ha incorporado a los ensayos clínicos para seguir los cambios en la carga de síntomas durante el tratamiento.

Las personas con MF de bajo riesgo asintomáticas no precisan tratamiento, y en ellas se procede al seguimiento regular de los síntomas y signos de progresión de la enfermedad.¹⁷ Los pacientes sintomáticos con enfermedad de riesgo bajo o intermedio han mostrado respuestas en la esplenomegalia y los

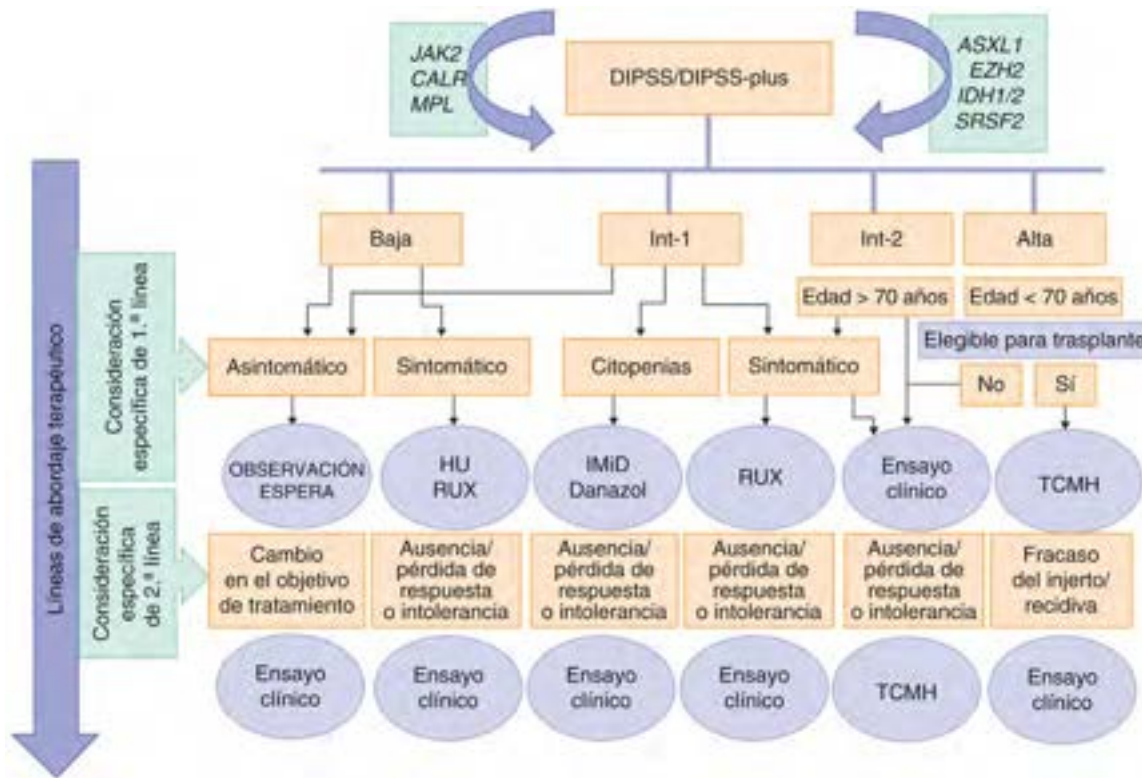


FIGURA 157-8. Estratificación basada en el riesgo para la toma de decisiones de tratamiento en la mielofibrosis. DIPSS, Dynamic International Prognostic Scoring System (v. «Pronóstico» en el apartado «Mielofibrosis primaria»); HU, hidroxiurea; IMID, fármacos inmunomoduladores; Int, intermedia; RUX, ruxolitinib; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas. (Tomado de Mascarenhas J. Looking forward: novel therapeutic approaches in chronic and advanced phases of myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:329-39, 2015. Fig 3.)

síntomas inespecíficos con ruxolitinib en estudios no aleatorizados.¹⁸ Aunque los interferones pueden inducir respuestas hematológicas, reducción de la esplenomegalia y mejora de la histopatología de la médula ósea en fases tempranas de la MF, las respuestas en formas más avanzadas de la enfermedad son escasas.

Dos estudios aleatorizados en fase III (con diseño cruzado) evaluaron el ruxolitinib frente a placebo (COMFORT-I) o frente al mejor tratamiento disponible (MTD; COMFORT-II) en pacientes con MF de riesgo intermedio-2 y alto riesgo y con MF post-PV/TE.¹⁹ Ambos ensayos constataron que el ruxolitinib era superior en la reducción del tamaño del bazo (fig. 157-9), la mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad y la mejora de la calidad de vida. Un análisis a 5 años de los datos de los estudios COMFORT-I y COMFORT-II mostró una mejora duradera de las respuestas esplénicas en el 53-59% de los pacientes (mediana de 3,2 años para ambos ensayos).²⁰ Tanto en el COMFORT-I como en el COMFORT-II, las medianas de supervivencia globales no se alcanzaron en las ramas de ruxolitinib. En cambio, la mediana de supervivencia global fue de 3,84 años para la cohorte de placebo en el COMFORT-I y de 4,1 años en la rama de MTD en el COMFORT-II.²¹

Un análisis agrupado de COMFORT-I y -II corroboró que una reducción del 30% en la reducción del riesgo de muerte en pacientes tratados con ruxolitinib en comparación con las ramas de control era más evidente para los pacientes originalmente aleatorizados a ruxolitinib que para los pacientes cruzados del grupo control al ruxolitinib. La supervivencia global (SG) de los pacientes con enfermedad de bajo riesgo en el grupo de ruxolitinib fue similar a la de los pacientes con MF de riesgo INT-2 en el grupo control. El mayor tamaño basal del bazo se asoció a supervivencia acortada, mientras que las disminuciones del volumen del bazo de cualquier alcance (> 10% de tamaño esplénico) y una reducción de la longitud del bazo palpable del 25% o más se correlacionaron con una supervivencia más larga.

Aunque un estudio indicó que el ruxolitinib mejoraba la supervivencia y reducía el riesgo de muerte en pacientes de la cohorte del COMFORT-II que albergaban mutaciones de mayor riesgo molecular (ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1 o IDH2), un estudio monocéntrico de 95 pacientes tratados con ruxolitinib reveló que estas mutaciones se asociaban a peores resultados y menor probabilidad de respuesta esplénica. Los pacientes con más de tres mutaciones registraron los peores resultados.

La mayoría de los pacientes tratados con ruxolitinib no experimentan reducciones significativas en la carga del alelo JAK2V617F o la fibrosis medular ósea; el control de la carga alélica de JAK2 no forma parte de la práctica clínica de rutina, y las biopsias seriadas de la médula ósea no son necesarias en ausencia de signos de progresión de la enfermedad. La anemia y la trombocitopenia de alto grado son comunes con ruxolitinib (suelen mejorar tras las primeras 8-12 semanas de tratamiento) y requieren un cuidadoso ajuste de la dosis, a fin de optimizar la eficacia mientras se minimiza la mielodepresión. El ruxolitinib se asocia también a un mayor riesgo de infecciones oportunistas, con ocasionales informes de herpes zóster, reactivación del virus de la hepatitis B, tuberculosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva. En los pacientes deben evaluarse la infección activa y la hepatitis o la tuberculosis latentes antes de comenzar el tratamiento.

Otros programas de ensayos clínicos con inhibidores de JAK (p. ej., XL019, fedratinib, momelotinib) han tenido que interrumpirse, bien por falta de eficacia

o bien por problemas de seguridad. Aunque el uso de varios inhibidores de JAK se ha interrumpido por falta de eficacia o problemas de seguridad (generalmente neurológicos), algunos de ellos (p. ej., fedratinib, pacritinib, momelotinib) aún están evaluándose en ensayos en curso. Además, el inhibidor de JAK aprobado ruxolitinib se está evaluando en combinación con fármacos de diferentes mecanismos de acción, con objeto de mejorar la esplenomegalia, los recuentos sanguíneos, los síntomas, la ausencia de leucemia aguda y la supervivencia global.

La anemia es una de las necesidades no cubiertas (y, de manera no infrecuente, agravadas) por el tratamiento con ruxolitinib. La anemia asociada a MF puede deberse a varias causas, como hematopoyesis ineficaz, secuestro esplénico, hemorragia digestiva, anemia hemolítica autoinmunitaria o deficiencias nutricionales (p. ej., de vitamina B₁₂). Además del soporte aportado por las transfusiones de eritrocitos, fármacos estimuladores de la eritropoyesis (FEE), como la eritropoyetina y la darbepoetina α , han mostrado respuestas (independencia de las transfusiones o aumento sostenido de la hemoglobina) en el 45-60% de los pacientes con MF.¹⁵ Andrógenos como el danazol mejoran la anemia en el 30% de las personas (con mayor frecuencia en pacientes no dependientes de las transfusiones). El cribado del cáncer de próstata y el control mediante pruebas de función hepática se recomiendan para pacientes tratados con danazol. La talidomida en dosis bajas (de 50 a 200 mg diarios) y la lenalidomida son fármacos inmunomoduladores que se han usado solos o en combinación con prednisona para mitigar la anemia en pacientes seleccionado con MF. Un análisis de 125 pacientes tratados en tres estudios en fase II reveló que la combinación de lenalidomida y prednisona fue más eficaz y segura que la talidomida o la lenalidomida en monoterapia. La anomalía citogenética del(5q) se asocia a mejores tasas de respuesta con lenalidomida, similares a las sólidas respuestas observadas en el síndrome mielodisplásico (cap. 172) con este cariotipo. La fatiga y la neuropatía asociadas a talidomida y la mielodepresión relacionada con lenalidomida limitan su uso.

La necesidad de esplenectomía ha disminuido probablemente desde que se dispone del ruxolitinib. No obstante, entre pacientes con esplenomegalia sintomática resistente a ruxolitinib e hidroxiurea, pueden seleccionarse candidatos a esplenectomía (o radiación esplénica). Series históricas de la Mayo Clinic indican que el beneficio a 1 año de la esplenectomía depende de cuál sea la indicación para la intervención, y es del 67% para las molestias relacionadas con la esplenomegalia, del 50% para la hipertensión portal y del 23% para la anemia dependiente de transfusiones. La mortalidad relacionada con cirugía fue del 9%, mientras que la morbilidad con asociación quirúrgica fue del 31%. Las complicaciones postesplenectomía incluyen infección, hemorragia, trombosis, hepatomegalia, trombocitosis o leucocitosis extremas y aumento de los blastos circulantes.

La radioterapia es una opción para la hematopoyesis extramedular, tanto hepatoesplénica como no hepatoesplénica, que puede asociarse a complicaciones como compresión de la médula espinal, derrame pleural o ascitis, hipertensión pulmonar, taponamiento cardíaco e hidronefrosis. La radiación esplénica (de 100 a 500 cGy en 5-10 fracciones) induce reducción transitoria de la esplenomegalia, pero puede asociarse a pancitopenia de riesgo vital persis-



FIGURA 157-9. Inhibición de JAK en la mielofibrosis. Pronunciada reducción de la esplenomegalia masiva tras 2 meses de tratamiento inhibidor de JAK. (Fotos por cortesía del Dr. Srdan Verstovsek, MD Anderson Cancer Center.)

tente. Las dosis bajas de radiación (100 cGy en total en cuatro fracciones diarias de 25 cGy) se han demostrado seguras y eficaces.

Trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico

El TCMH alogénico (cap. 168) es el único tratamiento potencialmente curativo de la MF. La idoneidad para el trasplante se basa en la edad, el estado funcional, las enfermedades concomitantes importantes y la disponibilidad de cuidador(es). El acondicionamiento mieloablativo se asocia a mayores tasas de mortalidad no relacionada con recaída (MNR) relacionada con el tratamiento frente al acondicionamiento de intensidad reducida (AIR), mientras que este último se asocia a mayor riesgo de recidiva de la enfermedad. La supervivencia a largo plazo se observa en el 30-60% de los pacientes y depende del régimen de acondicionamiento y del origen de las células madre (p. ej., de hermano compatible o de donante no emparentado [DNE]). En ensayos prospectivos y análisis retrospectivos de trasplante alogénico con AIR, las respectivas tasas de supervivencia global a 5 años y de mortalidad no relacionada con recaída oscilaron entre el 47 y el 67% y entre el 16 y el 24%. La edad (> 55 años) y el tipo de donante (trasplante de hermano HLA idéntico o de DNE HLA compatible o parcialmente compatible/no compatible) son los factores pronósticos más importantes de supervivencia global y MNR.

Hay análisis que han demostrado cierta tendencia a la disminución de las tasas de mortalidad en pacientes con enfermedad de riesgo bajo/intermedio-1 y mayor mortalidad no relacionada con recaída en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio-2/alto. En un análisis multifactorial de los pacientes sometidos a trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida, solo el estado de la mutación en *JAK2* natural, la edad de 57 años o más y la presencia de síntomas inespecíficos fueron factores predictivos independientes de SG. Las tasas de SG a 5 años fueron del 90, el 74 y el 50%, con presencia de 0, 1 y 2 factores de riesgo.

En un análisis retrospectivo de 438 pacientes con MF que recibieron trasplante alogénico o tratamiento convencional a una edad de 65 años o menos, el riesgo de muerte relativo tras TCMH alogénico frente al de los tratados con modalidades distintas del trasplante fue de 5,6, 1,6, 0,55 y 0,37, respectivamente.¹⁹ Estos datos indican que el trasplante debe recomendarse para pacientes

con enfermedad de riesgo intermedio-2 o alto; el tratamiento distinto del trasplante se aconseja para los que presentan enfermedad de riesgo bajo, y un asesoramiento sobre riesgo más individualizado es necesario para pacientes con enfermedad de riesgo intermedio-1 en los que la correlación riesgo-beneficio está menos clara. En estas personas, los bajos recuentos plaquetarios y la identificación de mutaciones de riesgo molecular potencialmente alto (p. ej., en *ASXL1*) pueden contribuir a la toma de decisiones. La función de la inhibición de JAK como estrategia previa al trasplante se está evaluando en ensayos clínicos, dada su capacidad para reducir la esplenomegalia, mejorar los síntomas de la enfermedad y disminuir las citocinas proinflamatorias. Dado que los síntomas de enfermedad reaparecen tras la interrupción del tratamiento inhibidor de JAK, estos fármacos suelen retirarse gradualmente inmediatamente antes del inicio del acondicionamiento pretrasplante.

Situaciones especiales

El embarazo en un contexto de PV y TE es una situación clínica de alto riesgo que justifica la consulta a un obstetra con experiencia en partos de alto riesgo. Las pacientes con TE están expuestas a riesgo de aborto durante el primer trimestre. La mutación *JAK2* V617F es un factor de pronóstico adverso en lo relativo al desenlace de la gestación, y hay análisis retrospectivos que han demostrado que dosis bajas de ácido acetilsalicílico se asocian a disminución de las complicaciones gestacionales, en especial en casos de TE con *JAK2* mutado. En embarazos de bajo riesgo, las dosis bajas de ácido acetilsalicílico se recomiendan durante toda la gestación y hasta 6 semanas después del parto. Para los embarazos de alto riesgo (con trastornos microcirculatorios previos, presencia de dos o más factores trombófilos hereditarios, complicaciones graves en un embarazo anterior, edad > 35 años y recuento plaquetario > 1.000 × 10⁹/l), se recomienda el uso profiláctico de dosis bajas de ácido acetilsalicílico durante todo el embarazo y el posparto. El interferón se considera seguro durante el embarazo y es la opción preferida cuando se requiere citorreducción. La hidroxiurea debe evitarse, también durante la lactancia.

Dadas las diátesis trombohemorrágicas observadas en las NMP, la optimización de los recuentos sanguíneos (p. ej., con flebotomía o citorreducción) es una importante prioridad antes de la cirugía programada. Se recomienda la colaboración multidisciplinar con el equipo quirúrgico, a fin de evaluar el tipo y la duración del tratamiento profiláctico antiagregante o de anticoagulación en el contexto perioperatorio, así como la estrecha vigilancia de la tromboembolia.

Grado
A

Bibliografía de grado A

- Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHDRET study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121:1720-1728.
- Samuelson B, Chai-Adisaksoha C, Garcia D. Anagrelide compared with hydroxyurea in essential thrombocythemia: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40:474-479.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368:22-33.
- Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, et al. Antiplatelet drugs for polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD006503.
- Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372:601-612.
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:799-807.
- Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:787-798.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

158

LEUCOCITOSIS Y LEUCOPENIA

NANCY BERLINER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El recuento normal de leucocitos en sangre periférica es de 4.500-10.000/μl, con una media de 7.500/μl y se compone de neutrófilos, linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos. Debido a que los neutrófilos suelen representar alrededor del 60% de dichos leucocitos, las alteraciones leucocíticas suelen reflejar la elevación o reducción del recuento absoluto de neutrófilos. La leucocitosis (elevación de los leucocitos) y la leucopenia (disminución de los mismos) pueden ser secundarias a una enfermedad o exposición subyacente, o pueden ser manifestaciones de un trastorno hematológico



FIGURA 158-1. Maduración mielóide en la médula ósea. Los nucléolos son prominentes en los mieloblastos, mucho menos frecuentes en los promielocitos y ausentes en las formas más maduras. Los gránulos primarios están presentes en el citoplasma de los promielocitos y los mielocitos, mientras que los gránulos secundarios predominan más allá de la etapa de mielocito.

primario. En este capítulo se describen las causas primarias y secundarias de leucocitosis y leucopenia, centrándose en especial en la neutrofilia y la neutropenia.

DINÁMICA NORMAL DE LOS NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos se derivan de las células progenitoras multipotentes de la médula ósea que dan lugar también a los eritrocitos, los megacariocitos, los eosinófilos, los basófilos y los monocitos. Los precursores de los neutrófilos en la médula ósea maduran en 6-10 días para formar un compartimento de reserva de neutrófilos maduros (fig. 158-1). La acetilación de C/EBP ϵ , un miembro de la familia de factores de transcripción de las proteínas de unión al potenciador CCAAT, es necesaria para la formación de gránulos secundarios y terciarios y para la diferenciación terminal de neutrófilos.¹ En conjunto, las poblaciones de la médula ósea constituyen alrededor del 95% de la masa total de granulocitos del organismo (20% precursores de los neutrófilos, 75% cayados maduros y neutrófilos). Por tanto, el compartimento de neutrófilos circulantes representa solo el 5% restante de los neutrófilos totales del cuerpo, más de la mitad de los cuales en un momento dado están adheridos al endotelio vascular y agrupados en el bazo, fenómeno denominado *marginación*. Los neutrófilos marginados están preparados para su liberación inmediata a la circulación en momentos de estrés. Se pensaba que los neutrófilos duraban muy poco en sangre periférica, solo 6-12 h; sin embargo, los estudios *in vivo* recientes sugieren que circulan hasta 3-4 días. Posteriormente migran hacia los tejidos, donde pueden sobrevivir durante 1-4 días. Los cambios en el número de neutrófilos reflejan estas dinámicas.

La neutrofilia puede ocurrir debido a una mayor producción por la médula ósea, un aumento de la liberación de neutrófilos desde el compartimento de almacenamiento o la movilización de neutrófilos desde el compartimento marginado. La neutropenia puede deberse a la menor producción medular, el aumento de marginación con o sin secuestro esplénico o el incremento de la destrucción de las células periféricas.

NEUTROFILIA

Normalmente, la neutrofilia es reactiva o secundaria a un proceso inflamatorio subyacente.² Esto incluye la neutrofilia debida a infección, inflamación crónica, estrés, fármacos, neoplasias malignas no hematológicas, estimulación de la médula ósea (como en la hemólisis o la púrpura trombocitopénica idiopática) o la esplenectomía. Las causas primarias de neutrofilia pueden ser congénitas, incluidas la neutrofilia hereditaria, el síndrome de Down y la deficiencia de adhesión leucocítica, o adquiridas, como en la leucemia mielóide crónica (LMC) y otras neoplasias mieloproliferativas (cap. 157) (tabla 158-1).

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Causas secundarias de neutrofilia

Infección

Muchas de las infecciones bacterianas agudas pueden presentar una leucocitosis con una «desviación izquierda», refiriéndose a la circulación de células mieloides más inmaduras. Esta desviación izquierda se limita en la mayoría de los casos a la liberación de un mayor número de formas en cayado; sin embargo, en casos de estrés grave, también se pueden observar metamielocitos circulantes e incluso células más inmaduras («reacción leucemoide») (v. fig. 158-1) en la sangre periférica. La leucocitosis se produce minutos u horas después de la infección, debido a la liberación de neutrófilos desde la médula ósea y del compartimento marginado. El estudio de estos neutrófilos en el frotis de sangre periférica puede revelar la existencia de granulación tóxica (v. fig. 148-18), cuerpos de Döhle (v. fig. 148-19) y vacuolas citoplásmicas. Se sabe que ciertas infecciones (p. ej., *Clostridium difficile* o la tuberculosis, en especial) causan elevaciones de los leucocitos superiores a 30.000/ μ l en alrededor del 25% de los pacientes infectados y pueden producir una *reacción leucemoide*, definida como una cifra de leucocitos superior a 50.000/ μ l con una desviación izquierda marcada (fig. 158-2).

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Autonomous University of Mexico de ClinicalKey.es por Elsevier en marzo 08, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

TABLA 158-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA NEUTROFILIA

Etiologías hematológicas primarias	
Neutrofilia congénita	
Neutrofilia hereditaria	
Neutrofilia idiopática crónica	
Síndrome de Down	
Deficiencia de adhesión leucocítica (DAL)	
DAL-1	
DAL-2	
Neoplasias hematológicas adquiridas	
Neoplasia mieloproliferativa	
Leucemia mielóide crónica	
Policitemia vera	
Secundaria a otras enfermedades	
Infección	
Aguda por liberación de los compartimentos marginados y de reserva	
Crónica por aumento de la mielopoyesis (p. ej., tuberculosis, infección fúngica, absceso crónico u otras infecciones crónicas)	
Inflamación crónica	
Enfermedad reumática: artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide, enfermedad de Still y otras	
Enfermedad intestinal inflamatoria	
Enfermedad granulomatosa	
Hepatitis crónica	
Tabaquismo	
Estrés	
Inducida por fármacos	
Corticoides	
β -agonistas	
Litio	
Administración de citocinas recombinantes	
Neoplasia maligna no hematológica	
Tumores secretores de citocinas (pulmón, lengua, riñón, tumores uroteliales)	
Metástasis en la médula ósea (mieloptisis)	
Estimulación de la médula ósea	
Anemia hemolítica, trombocitopenia inmunitaria	
Recuperación de la mielodepresión	
Administración de citocinas recombinantes	
Postesplenectomía	

Inflamación crónica

La leucocitosis debida a la inflamación crónica deriva de un aumento de la producción de leucocitos (sobre todo neutrófilos y monocitos) en comparación con una alteración de la distribución de los neutrófilos. Los compartimentos de neutrófilos maduros se agotan con la inflamación continua y el compartimento mielóide de la médula ósea se expande para aumentar la producción de neutrófilos. Una gran cantidad de citocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), la proteína inflamatoria de macrófagos 1 (MIP-1), la interleucina 1 (IL-1), la IL-6 y la IL-8, se han implicado en esta estimulación de la médula. Las enfermedades inflamatorias crónicas que se asocian con frecuencia con leucocitosis y neutrofilia son la artritis reumatoide juvenil, la artritis reumatoide, la enfermedad de Still, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la infección granulomatosa y la hepatitis crónica. La elevación de leucocitos y neutrófilos en estos casos suele ser más modesta que la observada en la infección o inflamación aguda.

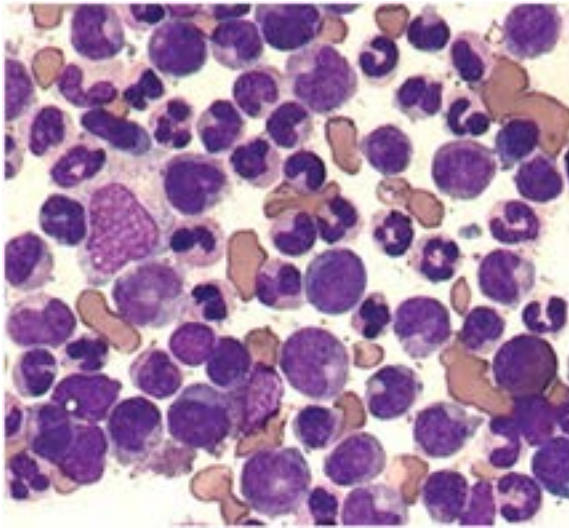


FIGURA 158-2. Sangre periférica de un paciente con reacción leucemoide. A partir de este frotis, sería imposible distinguir este cuadro de una fase crónica de la leucemia mieloide crónica (cap. 175). La distinción dependería de la determinación de la presencia o ausencia del cromosoma de fusión *BCR-ABL*.

Tabaquismo

El tabaquismo puede causar una neutrofilia en alrededor del 25-50% de los fumadores crónicos que puede persistir hasta 5 años después de dejar de fumar. El mecanismo de la neutrofilia se desconoce, aunque existen evidencias recientes de que el humo del tabaco retrasa la apoptosis de los neutrófilos.

Estrés

A los pocos minutos de hacer ejercicio, de la cirugía o del estrés, se puede observar una elevación de los neutrófilos circulantes, que se atribuye a los efectos de las catecolaminas sobre los neutrófilos marginados (causando desmarginación). Algunos casos de neutrofilia inducida por estrés pueden prevenirse mediante el tratamiento previo con antagonistas β -adrenérgicos (p. ej., propranolol), lo que respalda el papel de las catecolaminas en la desmarginación. Sin embargo, la neutrofilia inducida por el ejercicio no se bloquea con propranolol, lo que sugiere que puede deberse, en cambio, a la alteración del flujo y la mecánica de los neutrófilos en los pulmones. También se ha observado una leucocitosis en el contexto del infarto de miocardio agudo.

Inducida por fármacos

Los fármacos mejor conocidos y más utilizados que se asocian con leucocitosis son los corticoides. Otros fármacos que elevan el número de neutrófilos son los β -agonistas y el litio. El litio provoca neutrofilia por el aumento de la producción endógena de factores estimulantes de colonias (CSF). Asimismo, el tratamiento con G-CSF o GM-CSF (cap. 147) puede provocar neutrofilia y, aunque este es el efecto deseado, la neutrofilia puede ser muy pronunciada.

Neoplasias malignas no hematológicas

Puede aparecer leucocitosis en varios tumores malignos no hematológicos. Algunos tumores (pulmón, lengua, riñón, vejiga) pueden segregar G-CSF como un factor de crecimiento hematopoyético ectópico. En pacientes cancerosos con hiperleucocitosis, las pruebas genómicas permiten distinguir las neoplasias mieloproliferativas de la reacción leucemoide paraneoplásica. Otros tumores (pulmón, estómago, mama), cuando metastatizan a la médula ósea, pueden provocar una *reacción leucoeritroblástica*, que se caracteriza por leucocitosis con desviación izquierda, trombocitosis y anomalías eritrocíticas, como presencia de eritrocitos nucleados y dacriocitos (fig. 158-3). La presencia de entidades no hematopoyéticas que invaden la médula ósea (cáncer metastásico, fibrosis, enfermedad granulomatosa) se denomina *mieloptosis*.

Estimulación de la médula ósea

La destrucción periférica de los eritrocitos y las plaquetas, como se observa en la anemia hemolítica y la púrpura trombocitopénica idiopática, puede dar lugar a la estimulación de la médula ósea y a una leucocitosis por «rebasamiento». La recuperación de los recuentos celulares después de la mielodepresión, como en el caso de la quimioterapia, puede provocar una leucocitosis de rebote que puede durar varias semanas.

Causas primarias de neutrofilia

Neutrofilia hereditaria

La neutrofilia hereditaria es una enfermedad genética autosómica dominante que se caracteriza por una leucocitosis en el rango de 20.000-100.000/ μ l con esplenomegalia y ensanchamiento del díplome craneal. Los neutrófilos parecen funcionar con normalidad y los pacientes no tienen un mayor riesgo de infección bacteriana ni de otras secuelas. Se

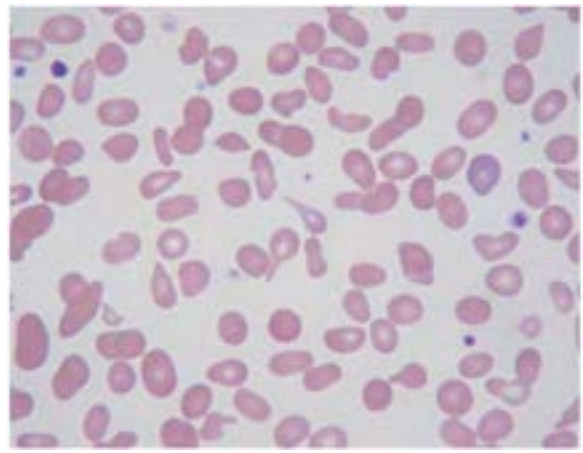


FIGURA 158-3. Cambios mieloptísicos en la morfología de los eritrocitos. Obsérvense los dacriocitos prominentes. (Tomado de Rose M, Berliner N. Disorders of red blood cells. In: Andreoli TE, Benjamin LJ, Griggs RC, et al, eds. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*, 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2010:522, Fig. 49-2.)

ha descrito una neutrofilia hereditaria causada por una mutación del gen *GCSF3* autosómica dominante, que determina una activación constitutiva del receptor de G-CSF.

Neutrofilia idiopática crónica

La neutrofilia idiopática crónica es una enfermedad que se caracteriza por una leucocitosis en el rango de 11.000-40.000/ μ l, con una biopsia de médula ósea normal. En una serie con un seguimiento de 20 años, los pacientes con esta afección no tenían secuelas médicas de la leucocitosis.

Anomalia de Pelger-Huët

En los pacientes con la anomalía de Pelger-Huët a menudo se diagnostica de forma incorrecta una leucocitosis con desviación izquierda, debido a que muchos de sus neutrófilos maduros se malinterpretan como formas en cayado.³ Aunque estos pacientes no tienen leucocitosis, la anomalía de Pelger-Huët suele hacer que se sospeche una infección aguda, debido a esta aparente desviación izquierda. La anomalía de Pelger-Huët se debe a una mutación del gen del receptor de lamina B y se manifiesta con neutrófilos maduros y cromatina condensada y agrupada dentro de un núcleo bilobulado (v. fig. 148-20). Varios fármacos pueden inducir de forma reversible una pseudoanomalía de Pelger-Huët, como la colchicina, las sulfamidas, el ibuprofeno, los taxoides y el valproato. La pseudoanomalía de Pelger-Huët también se observa en algunos pacientes con mielodisplasia (cap. 172). La deficiencia de vitamina B₁₂ o de folato puede causar un aumento de la lobulación nuclear de los neutrófilos en los pacientes con anomalía de Pelger-Huët, lo que puede dar lugar a un error diagnóstico. Sin embargo, la corrección de la deficiencia de la vitamina hace que reaparezcan las anomalías de la morfología nuclear de los neutrófilos.

Síndrome de Down

Hasta el 10% de los pacientes con síndrome de Down desarrollan un trastorno mieloproliferativo transitorio relacionado con leucocitosis en la sangre periférica con blastos asociado a una acumulación de megacarioblastos en la sangre, el hígado y la médula ósea. También se han descrito reacciones similares en individuos fenotípicamente normales con mosaicismo para la trisomía 21. El trastorno mieloproliferativo transitorio se resuelve espontáneamente, pero puede progresar a leucemia megacarioblástica aguda en el 23-30% de los pacientes afectados. Este trastorno puede atribuirse a la adquisición de mutaciones en el gen *GATA1*, que codifica un factor de transcripción clave para la regulación hematopoyética, lo que produce la pérdida de la expresión de *GATA-1* normal y la expresión de una proteína *GATA-1* truncada. La evidencia respalda que estas mutaciones se adquieren durante la vida fetal y los pacientes debutan en la primera infancia con un trastorno mieloproliferativo transitorio. La patogenia de la progresión de la leucemia megacarioblástica aguda requiere probablemente otros fenómenos genéticos y epigenéticos, y numerosos estudios se centran en este aspecto.

Deficiencia de adhesión leucocítica

Los pacientes con deficiencia de adhesión leucocítica también tienen leucocitosis persistente, defectos de la activación de los neutrófilos dependiente de estímulo, infecciones recidivantes y retraso de la separación del cordón umbilical. La deficiencia de adhesión leucocítica es una anomalía de adhesión leucocítica que refleja la pérdida de moléculas de adhesión superficial.⁴ La deficiencia de adhesión leucocítica 1 se debe a la ausencia o a una reducción marcada de la cadena β común de las β_2 integrinas, lo que produce la pérdida de expresión del antígeno 1 asociado a la función leucocítica (LFA-1), el receptor de C3bi y GP150/95. Esto se traduce en la incapacidad de fagocitar y destruir los microorganismos opsonizados por C3bi. En la deficiencia de adhesión leucocítica 2, los neutrófilos carecen de sialil Lewis X, el ligando de la L-selectina que se expresa

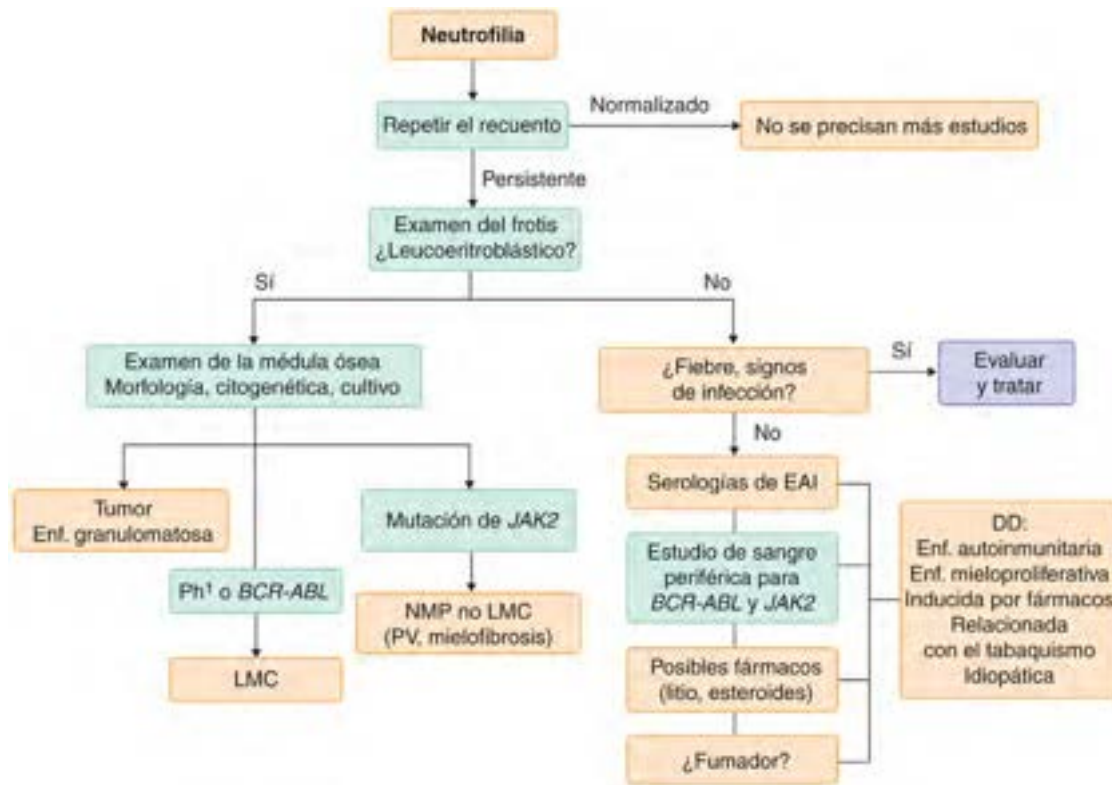


FIGURA 158-4. Enfoque diagnóstico de la neutrofilia. DD, diagnóstico diferencial; EAI, enfermedad autoinmunitaria; Enf., enfermedad; LMC, leucemia mieloide crónica; NMP, neoplasia mieloproliferativa; PV, policitemia vera; Ph¹, cromosoma Filadelfia; TE, trombocitopenia esencial.

en las células endoteliales. Los neutrófilos tienen un aspecto morfológico normal, pero son defectivos en la quimiotaxis, la adhesión y la fagocitosis.

Urticaria por frío familiar

La urticaria por frío familiar se caracteriza por fiebre episódica, leucocitosis, urticaria, exantema, conjuntivitis y dolor a la palpación del músculo y la piel con la exposición al frío. El exantema está constituido por una infiltración de neutrófilos. El síndrome parece estar relacionado con la disminución de los niveles del inhibidor de la C1 esterasa y se asocia con mutaciones del gen *CIASI* situado en el cromosoma 1q.

Leucemia mieloide crónica y otras neoplasias mieloproliferativas

La leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofilica crónica y las otras neoplasias mieloproliferativas (policitemia vera y trombocitemia esencial) se describen en detalle en los capítulos 157 y 175, respectivamente. Son los principales trastornos hematológicos primarios adquiridos que se asocian con neutrofilia. En el momento de su presentación, la LMC suele tener que diferenciarse de una reacción leucemoide. A diferencia de una reacción leucemoide, la LMC se caracteriza por la presencia de anomalías de otras estirpes de células sanguíneas («panmielosis») y por la presencia de anomalías específicas. Por tanto, el frotis de sangre periférica en pacientes con LMC (pero no con reacción leucemoide) muestra un mayor número de todas las células de la serie neutrofilica, por lo general con una mayor proporción de mielocitos frente a metamielocitos, y puede mostrar basofilia, eosinofilia, anemia y trombocitosis asociadas. La leucemia neutrofilica crónica, una neoplasia mieloproliferativa poco frecuente, se caracteriza por una hepatoesplenomegalia y leucocitosis de al menos 25.000/ μ l de los que más del 80% son neutrófilos segmentados/cayados y menos del 10% son granulocitos inmaduros.⁵ Al menos un 50% de los pacientes con una leucemia neutrofilica crónica albergan mutaciones en el receptor de CSF-3 (*CSF3R*; *GCSFR*). Por otra parte, la policitemia vera y la trombocitemia esencial destacan por un marcado incremento de la masa eritrocítica y una trombocitosis significativa, respectivamente, que suele acompañarse de leucocitosis.

Postesplenectomía

Después de la esplenectomía, los pacientes desarrollan leucocitosis, a menudo prolongada, lo que refleja la pérdida de un sitio destacado de marginación de neutrófilos. Esto carece de relevancia clínica, salvo que motiva una evaluación innecesaria para descartar otra afección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Como se ha indicado con anterioridad, la leucocitosis adquirida se debe en la mayoría de los casos a una infección o inflamación aguda o crónica. Cuando no se asocia a fiebre, alteraciones de los reactantes de fase aguda, derrames y edema, u otros signos y síntomas de inflamación, aún puede ser secundaria a fármacos o a una neoplasia maligna no hemato-

lógica subyacente. Por tanto, debe considerarse como el signo de la respuesta de un sistema hematopoyético sano a un estrés externo. Esto explica que la evaluación de la médula ósea pocas veces esté indicada. Sin embargo, la persistencia de leucocitosis en ausencia de signos y síntomas de inflamación o infección, neoplasia maligna no hematológica o fármacos implicados obliga a descartar una enfermedad primaria mieloproliferativa o una neoplasia hematológica clonal, sobre todo cuando hay evidencia de una reacción leucoeritroblástica. La LMC y otras neoplasias mieloproliferativas se pueden descartar mediante diagnóstico molecular en la sangre periférica, como se ha descrito en el capítulo 175. En este contexto, el examen de la médula ósea está indicado para evaluar la infiltración de la misma por infección, tumor o fibrosis y deben realizarse cultivos para tuberculosis e infección fúngica, así como estudios de citogenética y citometría de flujo (fig. 158-4).

Leucocitosis por expansión de otras líneas celulares

La monocitosis y la linfocitosis también pueden causar elevación de leucocitos. La monocitosis, definida por un recuento absoluto de monocitos superior a 500/ μ l, se suele producir en la inflamación crónica debido a infecciones como tuberculosis, sífilis o endocarditis bacteriana subaguda, enfermedad autoinmunitaria o granulomatosa y sarcoidosis.⁶ También puede observarse en tumores malignos, como los estados preleucémicos, la leucemia no linfocítica incluidas las leucemias mielomonocítica y monocítica agudas, la histiocitosis, la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no hodgkiniano y varios carcinomas. Por último, se puede encontrar en el contexto de la neutropenia crónica, después de la esplenectomía, y en pacientes que se recuperan de una mielodepresión (tabla 158-2).

La linfocitosis se define por un recuento absoluto de linfocitos mayor de 5.000/ μ l. Las causas más comunes de linfocitosis son las infecciones virales, como el virus de Epstein-Barr (cap. 346) y los virus de la hepatitis (caps. 139 y 140). Aunque la mayoría de las infecciones bacterianas causan neutrofilia, la tos ferina y la enfermedad por arañazo de gato debida a *Bartonella henselae* pueden provocar una linfocitosis. Otras infecciones que pueden causar una linfocitosis secundaria son la toxoplasmosis y la babesiosis. Las reacciones de hipersensibilidad por fármacos o la enfermedad del suero también pueden asociarse a linfocitosis.

Los trastornos primarios que causan linfocitosis son la leucemia linfocítica crónica y la linfocitosis B monoclonal (tabla 158-3; cap. 174). La linfocitosis B monoclonal de bajo recuento se detecta en alrededor del 5% de los adultos de más de 40 años y rara vez progresa a leucemia linfocítica crónica. En comparación, la linfocitosis B monoclonal de alto recuento progresa a leucemia linfocítica crónica a razón del 1-2% al año.⁷

La eosinofilia (cap. 161) se define por un recuento absoluto de eosinófilos mayor de 400/ μ l.⁸ Los eosinófilos proliferan bajo la influencia de la IL-5 e intervienen en la fagocitosis y en la modulación de la toxicidad debida a la desgranulación de los mastocitos en las reacciones de hipersensibilidad. Por tanto, la eosinofilia se observa con mayor frecuencia en el contexto de reacciones farmacológicas, alergia, atopia y asma. Varias infecciones, sobre todo de tipo parasitario y, en menor grado, de causa fúngica, pueden causar eosinofilia. La eosinofilia también puede deberse a enfermedades autoinmunitarias

TABLA 158-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA MONOCITOSIS

Infección
Enfermedad granulomatosa (tuberculosis, enfermedad fúngica)
Endocarditis
Sífilis
Enfermedades autoinmunitarias
Lupus, artritis reumatoide
Arteritis de células gigantes
Vasculitis
Enfermedad intestinal inflamatoria
Sarcoidosis
Neoplasia maligna
Neoplasia maligna hematológica primaria
Leucemia mielomonocítica crónica
Leucemia mielomonocítica aguda
Linfoma
Tumores sólidos
Neutropenia
Asociada con neutropenia crónica
Recuperación de la mielodepresión
Postesplenectomía

TABLA 158-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA LINFOCITOSIS

Infección
Infección viral
Virus de Epstein-Barr
Citomegalovirus
Hepatitis
Infección bacteriana
Tos ferina
Bartonella
Tuberculosis
Sífilis
Rickettsiosis
Babesiosis
Reacciones de hipersensibilidad
Enfermedad del suero
Hipersensibilidad a fármacos
Enfermedad hematológica primaria
Leucemia linfocítica crónica
Linfocitosis B monoclonal
Linfoma no hodgkiniano

e inflamatorias, como en la granulomatosis eosinofílica con polivascularitis (anteriormente vasculitis de Churg-Strauss). La enfermedad ateroembólica y la insuficiencia suprarrenal también pueden causar eosinofilia. Varios cánceres se han asociado con la expansión polipática de eosinófilos, como algunos linfomas y tumores sólidos. También existen diversos trastornos clonales de los eosinófilos que se producen en el contexto de algunas leucemias. Por último, hay un grupo heterogéneo de trastornos denominados *síndromes hipereosinofílicos* (cap. 161). Un gen de fusión *FIPIL1-PDGFR*A ha confirmado que algunos de estos cuadros son trastornos clonales primarios de los eosinófilos; la clonalidad de otros síndromes hipereosinofílicos puede ser difícil de establecer (v. tabla 161-1).

NEUTROPENIA

El riesgo de infección en la neutropenia depende en gran medida del tamaño del compartimento de reserva de neutrófilos. Aunque la neutropenia se define por un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1.500/ μ l, los pacientes con recuentos de neutrófilos menores de este número tienen riesgos y tasas de infección diferentes, dependiendo de la causa de la neutropenia. Los pacientes cuya neutropenia se debe a quimioterapia, insuficiencia de la médula ósea o agotamiento de dicha médula tienen una tasa de infección mucho mayor que aquellos con síndromes neutropénicos crónicos y neutropenia mediada por mecanismos inmunitarios. La neutropenia puede ser congénita o adquirida. En las siguientes secciones se describen primero los trastornos neutropénicos congénitos, cuyo estudio ha proporcionado informaciones fundamentales sobre la mielopoiesis normal, y después, las causas secundarias de la neutropenia (tabla 158-4).

ETIOLOGÍA

Causas primarias de neutropenia

Neutropenia étnica y familiar benigna (constitucional)

El rango normal del recuento de neutrófilos está determinado genéticamente y es variable. Varios grupos raciales y étnicos tienen una proporción relativamente grande de individuos con neutropenia en comparación con el rango normal publicado, basado por lo general

TABLA 158-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA NEUTROPENIA

Neutropenia congénita
Neutropenia étnica y familiar benigna (constitucional)
Neutropenia congénita grave
Autosómica dominante (mutación de <i>ELANE</i>)
Autosómica recesiva (síndrome de Kostmann; mutación de <i>HAX2</i>)
Ligada al X (mutación de <i>WASP</i>)
Otros defectos raros (mutación de <i>G-CSFR</i> , desconocida)
Neutropenia cíclica
Síndrome de Shwachman-Diamond
Anemia de Fanconi
Disqueratosis congénita
Glucogenosis de tipo Ib
Mielocatexis
Síndrome de Chédiak-Higashi
Síndrome de Griscelli de tipo II
Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo II
Síndrome de Barth
Neutropenia adquirida
Infección
Postinfecciosa
Inducida por fármacos
Neutropenia inmunitaria
Neutropenia inmunitaria primaria
Secundaria a enfermedad autoinmunitaria
Artritis reumatoide
Síndrome de Felty
Enfermedad de linfocitos granulares grandes
Lupus eritematoso sistémico
Granulomatosis con polivascularitis (anteriormente granulomatosis de Wegener)
Hipertiroidismo
Aplasia leucocítica pura asociada con timoma
Enfermedad de linfocitos granulares grandes (independiente de la artritis reumatoide)
Insuficiencia primaria de la médula ósea
Anemia aplásica
Síndrome mielodisplásico
Leucemia aguda
Marginación e hiperesplenismo
Deficiencia de vitaminas y minerales (como B ₁₂ , folato, cobre)
Neutropenia crónica idiopática del adulto (CINA)

ELANE, elastasa de neutrófilos; *G-CSFR*, receptor del factor estimulante de colonias de neutrófilos; *WASP*, proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich.

en personas jóvenes, en su mayoría de raza blanca. Esto se denomina *neutropenia constitucional* y se observa en varios grupos étnicos, incluidos los afroamericanos, los judíos yemenitas, los judíos etíopes y los beduinos de África.⁹ Los polimorfismos de nucleótido único en el gen del receptor del antígeno Duffy para las quimiocinas se han propuesto para explicar las diferencias raciales y étnicas en los recuentos de neutrófilos. También hay una enfermedad hereditaria autosómica dominante, denominada *neutropenia familiar benigna*, que se caracteriza por un recuento de neutrófilos en el rango de 800-1.400/ μ l. La neutropenia tanto étnica como familiar benigna *no* se asocia con un mayor riesgo de infección.

Neutropenia congénita grave

Descrita por primera vez por Rolf Kostmann en 1956, la neutropenia congénita grave se presenta en el período neonatal, con infecciones bacterianas recurrentes y recuentos de neutrófilos inferiores a 500/ μ l.¹⁰ Normalmente, las infecciones ocurren en los primeros meses de vida y con frecuencia aparecen onfalitis y abscesos perirectales. Suele haber un aumento de monocitos y eosinófilos. La biopsia de médula ósea muestra una «parada de la maduración», con ausencia de neutrófilos maduros. La neutropenia congénita grave puede seguir los patrones de herencia autosómica dominante, recesiva y ligada al X, y se asocia con mutaciones de varios genes, como se resume en la tabla 158-5.

La *elastasa de neutrófilos* (*ELANE*) es una serina proteasa que se sintetiza en niveles elevados en la etapa de maduración del promielocito de los neutrófilos y se empaqueta en gránulos primarios. Aunque en origen se planteó la hipótesis de que causaban tráfico celular defectuoso y acumulación citoplásmica, dando lugar a apoptosis de neutrófilos, nuevas evidencias avalan la idea de que las mutaciones de *ELANE* producen acumulación de elastasa mutante en el retículo endoplásmico, y la apoptosis se debe a activación de la respuesta de proteínas no plegadas.¹¹ La neutropenia congénita grave debida a mutaciones de *ELANE* es hereditaria según una pauta autosómica dominante. *Hax-1* es una proteína mitocondrial con débil homología con respecto a *bcl-2*, y su ausencia determina apoptosis dependiente de las mitocondrias. Las mutaciones de *HAX-1* inducen la neutropenia congénita grave autosómica recesiva originalmente descrita por Kostmann. Aunque todos los casos de neutropenia congénita grave se denominaron en un principio síndrome de Kostmann, este término se reserva en la

TABLA 158-5 SÍNDROMES DE NEUTROPENIA CONGÉNITA

SÍNDROME	PATRÓN HEREDITARIO	GEN
NCG	Autosómico dominante	ELANE (~60%)
	Autosómico recesivo	HAX1 (~5%)
	Ligado al X	WASP (~5%)
	Ligado al X	TAZ (infrecuente)
	Autosómico recesivo	G6PC3 (~2%)
	Autosómico dominante	Gfi1 (infrecuente)
Autosómico dominante	G-CSFR (infrecuente)	
NEUTROPENIA CÍCLICA	Autosómico dominante	ELANE
OTROS SÍNDROMES CONGÉNITOS		
Síndrome de Shwachman-Diamond	Ligado al X	SSBD
Anemia de Fanconi	Autosómico recesivo	FANCA-FANCO
Disqueratosis congénita	Variable	Telomerasa y genes relacionados
Glucogenosis de tipo 1b	Autosómico recesivo	G-6-PT
Mielocatexis	Autosómico dominante	CXCR4
Síndrome de Chédiak-Higashi	Autosómico recesivo	LYST
Síndrome de Griscelli de tipo II	Autosómico recesivo	RAB27A
Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo II	Autosómico recesivo	AP3B1
<small>ELANE, elastasa del neutrófilo; G-CSFR, receptor del factor estimulante de colonias de neutrófilos; G6PC3, subunidad catalítica 3 de la glucosa-6-fosfato; G-6-PT, glucosa-6-fosfato translocasa; LYST, gen regulador del transporte lisosómico; NCG, neutropenia congénita grave; SSBD, síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond; WASP, proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich.</small>		

actualidad a este subgrupo de casos autosómicos recesivos. La proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich regula la polimerización de la actina en las células hematopoyéticas y la deficiencia de esta proteína produce el síndrome de Wiskott-Aldrich, que se caracteriza por una trombocitopenia con plaquetas pequeñas, infecciones sinpulmonares y eczema. Sin embargo, otro fenotipo de proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich mutada es la trombocitopenia y la neutropenia ligadas al cromosoma X. Las mutaciones de la subunidad catalítica 3 de la glucosa-6-fosfato (*G6PC3*) son la causa descubierta más recientemente de un subgrupo de pacientes con neutropenia congénita grave; la pérdida homocigota de esta enzima metabólica también parece activar la respuesta de proteína no plegada y aumentar la apoptosis de los precursores de los neutrófilos.

En el pasado, la neutropenia congénita grave era una enfermedad de la lactancia y la primera infancia, debido a que pocos o ningún paciente sobrevivía hasta la edad adulta. Sin embargo, la observación de que el G-CSF puede aumentar el recuento de neutrófilos y prevenir la infección en la mayoría de los pacientes ha permitido que estos niños sobrevivan. Algunos pacientes requieren dosis muy altas de G-CSF, pero las respuestas se observan en el 80-90% de los casos. El aumento de la supervivencia ha puesto de manifiesto que la neutropenia congénita grave predispone al desarrollo de mielodisplasia y leucemia aguda (mielodisplasia/LMA), con el desarrollo de mielodisplasia/LMA a un ritmo de alrededor del 2% anual y un riesgo acumulado de un 20-30% a lo largo de 10 años. Los pacientes refractarios al G-CSF, o los que requieren altas dosis, tienen un mayor riesgo de transformación leucémica. Como se describirá más adelante, el desarrollo de mielodisplasia/LMA se asocia a menudo con la adquisición de una mutación del gen del receptor de G-CSF. Existe una considerable controversia en lo que respecta al papel de la administración de por vida de G-CSF en la adquisición de otras mutaciones y de su contribución a la transformación maligna en pacientes con neutropenia congénita grave (v. más adelante el apartado «Tratamiento»).

Dos clases de mutaciones del receptor de G-CSF se han asociado con neutropenia congénita grave y con la hipersensibilidad o hiposensibilidad del receptor. Los primeros estudios destinados a demostrar que la neutropenia congénita grave se debía a la mutación del gen de G-CSF o de su receptor no implicaron a estas mutaciones en su patogenia. Sin embargo, se ha demostrado que un pequeño número de pacientes tienen mutaciones del gen del receptor de G-CSF que bloquean la unión con su ligando y producen una forma de neutropenia congénita grave resistente a G-CSF. No obstante, un dato más relevante es que los estudios identificaron una mutación de aminoácido adquirida que introduce un codón de parada y provoca la supresión del dominio intracelular distal del receptor, del que se conoce su participación en la señalización de la diferenciación. Se ha demostrado que ello provoca hipersensibilidad al G-CSF, lo que indica que esta mutación puede desempeñar un papel destacado en el desarrollo de mielodisplasia/LMA. No obstante, continúa existiendo una sustancial controversia en torno a si esta mutación influye de hecho en el desarrollo de mielodisplasia/LMA, y de si el G-CSF incrementa el riesgo de desarrollo de la mutación. Incluso en presencia de la mutación de G-CSF, el desarrollo de LMA se vincula a la adquisición de otros genes asociados a la leucemia mieloide.

Neutropenia cíclica

La neutropenia cíclica se define como períodos de neutropenia ($\leq 200/\mu\text{l}$) de 3-5 días de duración que aparecen a intervalos de unos 21 días. Estos períodos de neutropenia pueden caracterizarse por fiebre recurrente, úlceras bucales e infecciones cutáneas, respiratorias y del oído. El trastorno puede heredarse de forma dominante o ser esporádico. Se ha demostrado que la neutropenia cíclica también se asocia con mutaciones del gen de ELANE en prácticamente todos los casos. El diagnóstico requería previamente la demostración de neutropenia transitoria en recuentos sanguíneos frecuentes durante un período de 6 semanas, pero ahora se puede establecer mediante la secuenciación del gen de la elastasa. Esta afección se trata con éxito mediante G-CSF y no se asocia a un mayor riesgo de transformación leucémica. La neutropenia cíclica adquirida se ha asociado en raras ocasiones con enfermedades sistémicas, como la linfocitosis de células grandes granulares o el linfoma T.

Otros síndromes congénitos con neutropenia asociada

Varios trastornos congénitos se asocian con neutropenia.¹² Entre ellos, hay que citar el síndrome de Shwachman-Diamond, la anemia de Fanconi, la disqueratosis congénita, la glucogenosis Ib, la mielocatexis, el síndrome de Chédiak-Higashi, el síndrome de Griscelli de tipo II y el síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo II.

El *síndrome de Shwachman-Diamond* suele comenzar como una neutropenia aislada, pero progresa a insuficiencia de la médula ósea y también se asocia con disfunción pancreática y anomalías esqueléticas. El gen responsable, denominado gen del síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond (SSBD), está implicado en la regulación del ARN ribosómico. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de transformación leucémica.

La *anemia de Fanconi* (cap. 156) se debe a mutaciones de genes implicados en la reparación del ADN, por lo que la insuficiencia de la médula se desarrolla más tarde en estos pacientes (mediana de edad, 7 años). Además de la insuficiencia de la médula ósea, los pacientes con anemia de Fanconi suelen tener talla baja con anomalías de las extremidades superiores y manchas hiperpigmentadas de color café con leche, aunque alrededor del 33% no tienen anomalías físicas. El cribado se hace por análisis de fragilidad cromosómica tras la exposición a diepoxibutano o mitomicina C, así como por la evaluación directa de las mutaciones conocidas del gen de la anemia de Fanconi. El trasplante de células madre es curativo, pero conlleva un riesgo elevado de morbimortalidad debido a la toxicidad de los regímenes preparatorios.

La *disqueratosis congénita* (cap. 156) es un síndrome de distrofia ungueal, leucoplasia y anomalías de la pigmentación cutánea con neutropenia o anemia aplásica asociada. Se hereda de forma autosómica dominante o recesiva o ligada al cromosoma X, y se asocia con mutaciones en genes que intervienen en el mantenimiento de los telómeros. Por lo general, no debuta hasta la segunda década de la vida. La disqueratosis congénita es una de las distintas enfermedades asociadas a trastornos de los telómeros y determinan una amplia gama de manifestaciones, como la fibrosis pulmonar y la cirrosis hepática, además de una insuficiencia medular.

La *glucogenosis Ib* (cap. 196) se hereda de forma autosómica recesiva y se caracteriza por neutropenia intermitente debida a defectos del estallido respiratorio de los neutrófilos, con la subsiguiente apoptosis de los neutrófilos circulantes. Esta enfermedad también se caracteriza por hepatomegalia y crisis metabólicas, que se deben a mutaciones del gen de la enzima glucosa-6-fosfato translocasa.

La neutropenia de la *mielocatexis* se debe a la retención de los neutrófilos maduros en la médula ósea. Sin embargo, durante la infección, los pacientes con mielocatexis suelen tener un aumento repentino de neutrófilos, por lo que su evolución clínica es relativamente más benigna. Esta enfermedad se asocia a hipogammaglobulinemia y verrugas en el síndrome WHIM (warts [verrugas], hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencia y mielocatexis). Se debe a mutaciones heterocigotas del gen que codifica el receptor de quimiocinas CXCR4.

Los *síndromes de Chédiak-Higashi, de Griscelli de tipo II y de Hermansky-Pudlak de tipo II* presentan albinismo y neutropenia por defectos del transporte de vesículas. El síndrome de Chédiak-Higashi se debe a mutaciones de un gen regulador del transporte lisosómico (*LYST*) y se caracteriza por albinismo oculocutáneo, hemorragias, enfermedad neurológica progresiva y aumento de la susceptibilidad al síndrome hemofagocítico. El síndrome de Griscelli de tipo II, con manifestaciones casi idénticas a las del síndrome de Chédiak-Higashi, está causado por mutaciones en el gen que codifica la guanosina trifosfatasa pequeña RAB27A, que interviene en la liberación de mieloperoxidasa a partir de los gránulos primarios de los neutrófilos. El síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo II se debe a mutaciones del gen *AP3B1*, que codifica una parte de un complejo de transporte proteico que participa en el transporte de vesículas y que parece intervenir en el transporte de la elastasa de neutrófilos. También presenta albinismo, anomalías de las plaquetas y fibrosis pulmonar.

El *síndrome de Barth* es un trastorno recesivo ligado a X caracterizado por una neutropenia, miocardiopatía y retraso del crecimiento con una mortalidad elevada durante la primera infancia por la cardiopatía asociada. La mutación causante se localiza en el gen *TAZ*, que codifica la proteína tafacina fundamental para el remodelado de la cardiolipina en la membrana mitocondrial.

Causas secundarias de neutropenia

Neutropenia relacionada con infecciones

Varias infecciones virales causan una neutropenia transitoria que se suele resolver a medida que disminuye la viremia. Entre ellas, hay que citar la varicela, el sarampión, la rubéola,

la hepatitis A y B, el virus de Epstein-Barr, la gripe, el parvovirus y el citomegalovirus. Los mecanismos son diversos e implican la redistribución, la disminución de la producción y la destrucción inmunitaria de los neutrófilos. El virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida también causan leucopenia y neutropenia multifactorial (cap. 366). Los pacientes suelen tener esplenomegalia y secuestro, pero con más frecuencia la neutropenia refleja una destrucción de mecanismo inmunitario. Muchas infecciones atípicas, como *Mycobacterium tuberculosis*, erliquiosis, rickettsiosis, tularemia, brucelosis y algunas infecciones estafilocócicas pueden causar neutropenia moderada. Cualquier infección que provoque sepsis puede causar neutropenia, pero esto suele deberse al consumo de las reservas medulares de neutrófilos que suele producirse en los recién nacidos y pacientes ancianos con reservas medulares limitadas. También existe un aumento de la marginación de los neutrófilos en la sepsis, debido a la activación sistémica del complemento, lo que agrava la neutropenia.

Neutropenia inducida por fármacos y neutropenia por lesión de la médula ósea

La neutropenia inducida por fármacos es la causa más común de neutropenia.¹³ Diversos fármacos se han implicado en la neutropenia y la agranulocitosis, con patrones tanto predecibles como idiosincrásicos. Las neutropenias inducidas por fármacos pueden reflejar una supresión de la granulocitopoyesis medular o un aumento de la destrucción de los neutrófilos periféricos. Muchos fármacos producen una supresión medular directa dependiente de la dosis, que es predecible y a menudo leve. Otros inducen una destrucción idiosincrática de mecanismo inmunitario que puede debutar con una agranulocitosis profunda. La neutropenia inducida por fármacos habitualmente se presenta con un notable descenso de los neutrófilos, que tiene lugar 1 o 2 semanas después de la exposición al fármaco, con recuperación entre 3 y 10 días después de suspender su uso. No obstante, mucho tiempo después de comenzar a utilizarlo pueden presentarse casos atípicos, y otros se asocian a un sustancial retraso de la recuperación (fig. 158-5). Los pacientes con agranulocitosis inducida por fármacos pueden presentar sepsis aguda, lo que da lugar a una mortalidad aguda significativa. La recuperación se suele preceder de la aparición de monocitos y formas inmaduras de neutrófilos. Cuanto más hipercléulosa es la médula ósea en el momento del diagnóstico, más precoz puede ser su recuperación. Algunos fármacos comunes que son una causa conocida de neutropenia, además de los antineoplásicos, los antivirales y los inmunodepresores, son la clozapina, las tioamidas antitiroideas –que incluyen carbimazol, metimazol y propiltiouracilo–, la quinidina, la procainamida, la sulfasalacina y el levamisol –que se emplea de forma generalizada como adulterante de la cocaína, lo que se traduce en una neutropenia asociada a cocaína–. La recuperación de los neutrófilos se acelera por el G-CSF, aunque no hay datos definitivos de que mejore la supervivencia.

La radiación también puede causar una lesión de la médula ósea que culmina en insuficiencia medular aguda o crónica; en dosis altas, también es un factor de riesgo para el desarrollo de mielodisplasia y leucemia. Estas enfermedades hematopoyéticas malignas pueden causar por sí mismas insuficiencia de la médula, debido a que las células malignas proliferan en la médula y también pueden causar fibrosis de esta. Ambos procesos provocan citopenias. Estas enfermedades se describen con mayor detalle en los capítulos 156 y 172, respectivamente. Asimismo, los carcinomas con metástasis en la médula también pueden causar insuficiencia de la médula ósea, debido a que esta se ve reemplazada por las células metastásicas.

Neutropenia inmunitaria

La neutropenia inmunitaria puede ocurrir como un fenómeno aislado (neutropenia inmunitaria primaria) o como una manifestación de una enfermedad autoinmunitaria sistémica subyacente (neutropenia inmunitaria secundaria). La neutropenia autoinmunitaria primaria es fundamentalmente una enfermedad de niños, con un promedio de edad de aparición de 6-12 meses. Aunque existe un mayor riesgo de infección, el tratamiento se limita a los antibióticos profilácticos y el G-CSF se reserva para los episodios infecciosos agudos. El 95% de los pacientes presentan remisiones espontáneas en un plazo de 2 años. Casi todos estos pacientes tienen anticuerpos antineutrófilos dirigidos contra los antígenos derivados del receptor FcγIIIb; estos anticuerpos median la destrucción de neutrófilos por secuestro en el bazo o por lisis mediada por complemento.

La *neutropenia autoinmunitaria secundaria* es una enfermedad de pacientes adultos y se asocia a hipertiroidismo, granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (LES). El papel de los anticuerpos antineutrófilos en estos pacientes está menos claro. Más del 50% de los pacientes con LES, por ejemplo, tienen anticuerpos antineutrófilos, pero muchos de ellos tienen recuentos normales de neutrófilos y hay una escasa correlación entre la presencia de los anticuerpos y el número de neutrófilos.

El *síndrome de Felty* y el *síndrome de linfocitos granulares grandes* merecen una mención aparte. El síndrome de Felty se asocia a artritis reumatoide de larga evolución (cap. 248) y se caracteriza por esplenomegalia y neutropenia intensa. El síndrome de linfocitos granulares grandes puede producirse en el contexto de la artritis reumatoide o como un fenómeno aislado. Tanto el síndrome de Felty como el síndrome de linfocitos granulares grandes se asocian con una proliferación de linfocitos granulares grandes, con un fenotipo de superficie característico (CD3⁺, CD8⁺, CD16⁺ y CD57⁺). En la

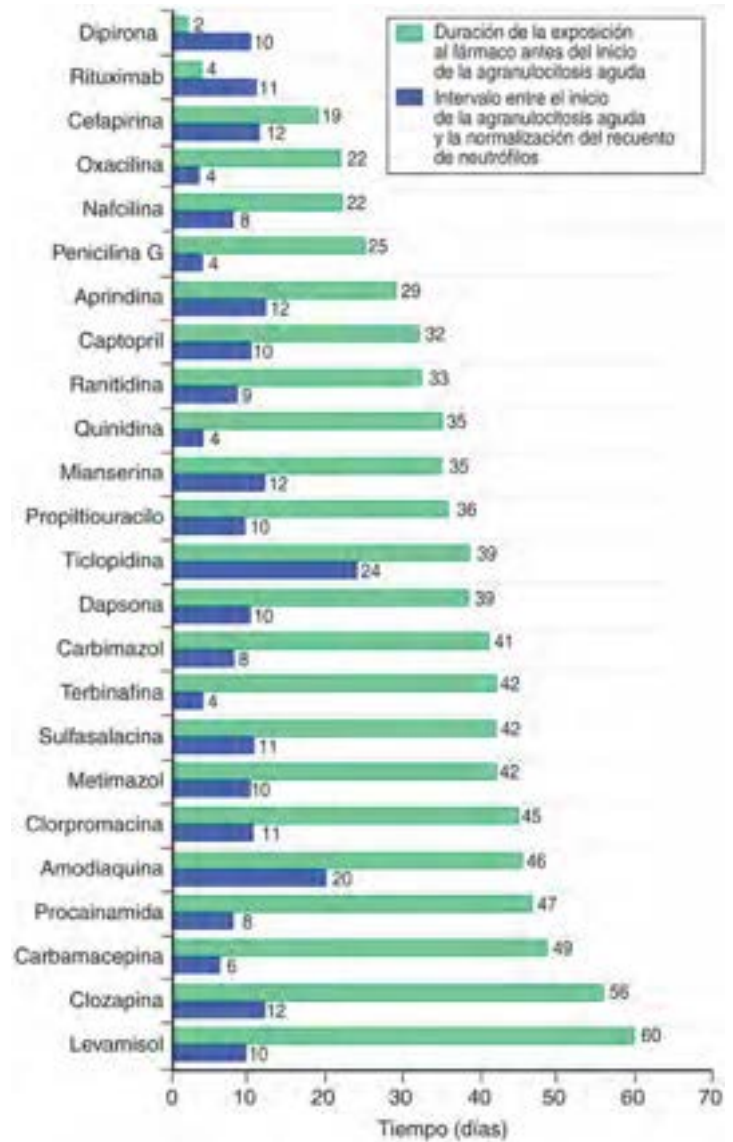


FIGURA 158-5. Mediana de duración del tratamiento y la neutropenia. Solo se tuvieron en cuenta los fármacos con más de tres notificaciones definitivas o probables del intervalo entre el inicio de la agranulocitosis aguda y la normalización del recuento de neutrófilos y de la duración del tratamiento antes de la aparición de agranulocitosis aguda. (Tomado de Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146: 657-665.)

artritis reumatoide, se pensó en un principio que estos dos síndromes eran enfermedades diferentes, de modo que el síndrome de Felty sería policlonal y el síndrome de linfocitos granulares grandes representaría una proliferación monoclonal. Sin embargo, el aumento de la sensibilidad de la detección de poblaciones monoclonales de linfocitos ha difuminado esta distinción. Más del 90% de los pacientes con artritis reumatoide que tienen cualquiera de ambos síndromes son HLA-DR4 positivos, lo que ha suscitado la hipótesis de que las dos entidades son los extremos de un único espectro de enfermedad. Esta restricción HLA no se observa entre los pacientes sin artritis reumatoide que tienen síndrome de linfocitos granulares grandes. Ambos síndromes provocan la destrucción inmunitaria de neutrófilos mediante múltiples mecanismos, como los anticuerpos antineutrófilos y la destrucción mediada por mecanismos celulares. Algunos pacientes también pueden presentar resistencia al G-CSF mediada por anticuerpos inhibidores del G-CSF. La fisiopatología del síndrome de LGL (linfocitos granulares grandes) se conoce solo de modo incompleto. No obstante, hasta el 50% de los pacientes que lo presentan tienen mutaciones activadoras en Stat3, y todos ellos muestran activación constitutiva de la vía de señalización de Stat3.

Hay otras formas infrecuentes de neutropenia inmunitaria. La neutropenia neonatal isoimmune es una neutropenia moderada o grave del recién nacido, que se debe al paso transplacentario de anticuerpos maternos contra alelos heredados del padre, lo que provoca neutropenia de una manera similar al desarrollo de anemia en la enfermedad hemolítica por Rh. La aplasia leucocítica pura es una enfermedad infrecuente, que se asocia con infecciones piógenas graves y también con timoma en más del 66% de los casos. También se ha producido en pacientes que tomaban ibuprofeno. Hay una ausencia

total de precursores mieloides en el examen de la médula ósea. Es una enfermedad de mecanismo inmunitario, pero la resección del timoma en los casos relacionados con esta neoplasia puede no ser suficiente para la remisión. Puede ser necesario tratamiento adyuvante con ciclofosfamida, corticoides, ciclosporina e inmunoglobulina intravenosa.

Neutropenia por aumento de la marginación e hiperesplenismo

La activación del complemento puede causar neutropenia tanto aguda como crónica, debido al aumento de la marginación del compartimento de neutrófilos circulantes. Esto se atribuye al hecho de que el C5a aumenta la adhesividad de los neutrófilos, por lo que se vuelven propensos a la agregación dentro de la vasculatura pulmonar. Esto se ha observado en pacientes con quemaduras y reacciones transfusionales. La activación del complemento también puede causar la destrucción de neutrófilos, como en la hemoglobinuria paroxística nocturna. La neutropenia también puede reflejar hiperesplenismo, aunque esto suele ser menos frecuente y menos pronunciado que la anemia y la trombocitopenia en pacientes con esplenomegalia.

Neutropenia por deficiencia nutricional

La deficiencia de B₁₂, folato (cap. 155) y cobre se asocia con neutropenia. La deficiencia de cobre es una causa de neutropenia infrarreconocida (en general asociada a anemia), que se describe principalmente en situaciones como la nutrición parenteral total sin suplementos de cobre, las enteropatías con pérdida de proteínas, la enfermedad celíaca, la cirugía de derivación gástrica y tras la gastrectomía, los síndromes malabsortivos y la toxicidad por cinc. Además de unas concentraciones de cobre y ceruloplasmina séricas bajas, los rasgos morfológicos definitorios incluyen la hipogranularidad y la hipolobulización (PHA) en los frotis de sangre periférica y la vacuolización del citoplasma de los precursores mieloides y eritroides y los sideroblastos en anillo.

Las deficiencias de estas vitaminas y minerales causan una mielopoyesis ineficaz, detención de la maduración y cambios megaloblásticos con asincronía núcleo-citoplasma. El hallazgo característico en el contexto de la anemia megaloblástica es la hipersegmentación de los neutrófilos (fig. 158-6).

Neutropenia idiopática crónica

La neutropenia crónica idiopática de adultos es un trastorno adquirido caracterizado por una neutropenia prolongada sin una etiología de base aparente.¹⁴ La neutropenia crónica suele ser un hallazgo incidental en las pruebas hematológicas habituales, lo que impide saber la duración de la neutropenia. Los pacientes no tienen evidencias de enfermedad autoinmunitaria, deficiencia nutricional o mielodisplasia. Este síndrome es heterogéneo y el recuento de neutrófilos es muy variable. Un grupo de pacientes adultos con una neutropenia crónica idiopática procedentes de Grecia resultaron tener un aumento de la producción del factor de crecimiento transformante β (TGF-β) con la consiguiente supresión de la granulocitopoyesis en la médula ósea. Estos pacientes suelen tener una neutropenia muy leve con un recuento absoluto de neutrófilos que no suele ser inferior a 800. Estos pacientes pueden tener una predisposición étnica a la neutropenia y, de hecho, se ha demostrado que la neutropenia se asocia a un polimorfismo genético en el locus del TGF-β. No obstante, estos pacientes deben diferenciarse de otros adultos con neutropenia idiopática crónica, muchos de los cuales tienen recuentos de neutrófilos absolutos inferiores a 200. La etiología de la neutropenia en estos pacientes es completamente desconocida, si bien la evolución natural de la neutropenia idiopática crónica en adultos, incluso con recuentos de neutrófilos, es generalmente benigna. La mayoría de los pacientes no necesitan tratamiento, aunque los que tienen recuentos muy bajos requieren G-CSF si presentan infecciones graves.¹⁵ Algunos pacientes con infecciones recidivantes o úlceras aftosas molestas requieren tratamiento crónico con G-CSF. Estos pacientes suelen responder a dosis relativamente bajas de G-CSF y no se produce un aumento de la incidencia de mielodisplasia/LMA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La neutropenia no suele asociarse con signos y síntomas clínicos distintos de los de la enfermedad subyacente que causa el bajo recuento de leucocitos. Sin embargo, se vuelve clínicamente evidente cuando deriva en una infección. Aunque los pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos menor de 1.000/μl tienen un riesgo ligeramente mayor de infección, dicho riesgo aumenta de forma considerable cuando el recuento de neutrófilos baja de 500/μl. Con pocos neutrófilos, los signos y síntomas de infección pueden estar atenuados, puede haber una neumonía con un mínimo infiltrado en la radiografía de tórax, o una infección urinaria puede causar solo una piuria muy leve. Por ello, la fiebre en un paciente neutropénico se debe considerar una urgencia y hay que realizar cultivos de inmediato y administrar un tratamiento antibiótico empírico.

Debido a que la neutropenia inducida por fármacos es la causa más común de neutropenia adquirida, se deben recopilar cuidadosamente los antecedentes de uso de fármacos y toxinas.¹⁶ Asimismo, los pacientes deben evaluarse en lo que respecta al potencial de factores precipitantes de enfermedades malignas e inflamatorias. La evolución temporal de la neutropenia y las infecciones puede ofrecer datos sobre su etiología (aguda o crónica, persistente o cíclica, o de inicio neonatal, infantil o en la edad adulta). Se debe prestar atención a la piel, los huesos, los anejos cutáneos y las uñas, ya que las anomalías de estos elementos pueden apuntar hacia uno de los síndromes de

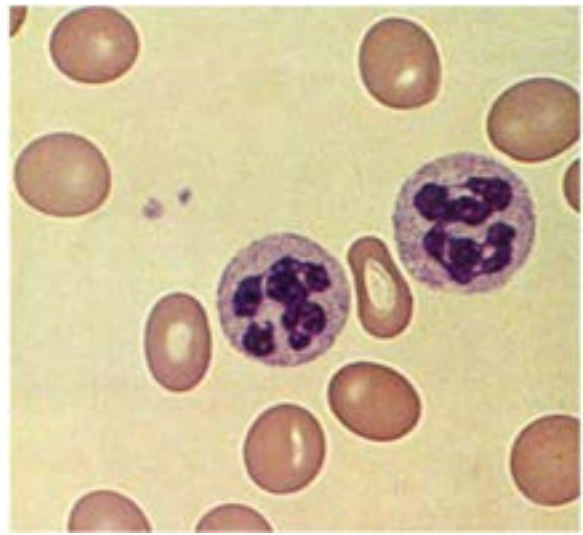


FIGURA 158-6. Sangre periférica con macrocitosis y neutrófilos hipersegmentados en la anemia megaloblástica.

neutropenia congénita. También se debe realizar una evaluación del hemograma completo, del frotis de sangre periférica y de las concentraciones de vitamina B₁₂ y folato.

Cuando la neutropenia es leve y se asocia con anemia y trombocitopenia, se debe considerar la posibilidad de hiperesplenismo. A menudo, el diagnóstico se puede establecer por la presencia de esplenomegalia palpable. Sin embargo, sobre todo en los pacientes obesos, se deben utilizar pruebas de imagen abdominales para evaluar el tamaño del bazo. La ecografía abdominal también permite la evaluación del flujo venoso portal con estudios Doppler. Si se confirma la esplenomegalia, se debe determinar su etiología (cap. 159).

En los pacientes con neutropenia crónica que no tienen antecedentes de infección o de exposición a fármacos o toxinas, ni una deficiencia de B₁₂ o folato, se debe realizar un examen de la médula ósea para descartar una mielodisplasia, con evaluación de la morfología, citometría de flujo para el síndrome de linfocitos granulares grandes y estudios de citogenética. En los adultos con neutropenia idiopática crónica, una vez que se obtiene una médula ósea normal, ya no está indicado realizar más exámenes de la médula ósea (fig. 158-7).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la neutropenia es flexible y depende de la etiología de la reducción del recuento, así como de la presencia o ausencia de fiebre o infección.¹⁷

Neutropenia después de la quimioterapia

En adultos *afebriles* con neutropenia adquirida después de la quimioterapia, la profilaxis antibiótica con una quinolona (ciprofloxacino 500 mg orales dos veces al día, cambiados a 200 mg por vía intravenosa dos veces al día si el paciente desarrolla mucositis grave o intolerancia a la formulación oral) o con trimetoprim/sulfametoxazol oral (un comprimido de doble potencia al día) puede reducir la mortalidad por todas las causas¹⁸ y se recomienda junto con la profilaxis antifúngica (p. ej., voriconazol oral 200 mg dos veces al día) en pacientes en los que se espera una neutropenia profunda prolongada (< 100 neutrófilos/μl durante > 7 días).¹⁸ El trimetoprim-sulfametoxazol está especialmente recomendado para pacientes expuestos a riesgo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (cap. 321), basándose en una neutropenia encuadrada en un marco del equivalente a 20 mg o más de prednisona/día durante 1 mes o más.

En la neutropenia afebril, la administración profiláctica sistemática de factores estimuladores de colonias no parece ser beneficiosa,¹⁹ aunque numerosas directrices de sociedades profesionales oncológicas recomiendan el uso de factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes que reciben quimioterapia y presentan riesgo del 20% o superior de desarrollo de neutropenia febril, en función de su edad, sus enfermedades concomitantes, las características de la enfermedad y la mielotoxicidad del régimen quimioterápico. El G-CSF se recomienda asimismo durante el trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 168), para pacientes que reciben quimioterapia para el linfoma no hodgkiniano (cap. 176) o quimioterapia de dosis densa, y para pacientes con antecedentes de neutropenia febril que reciben quimioterapia adicional. En la neutropenia afebril, las transfusiones de granulocitos pueden disminuir el riesgo de infección, pero no reducen la mortalidad.²⁰

El abordaje del paciente con fiebre y neutropenia se analiza con detalle en el capítulo 265. La neutropenia con fiebre es una urgencia clínica, ya que estos

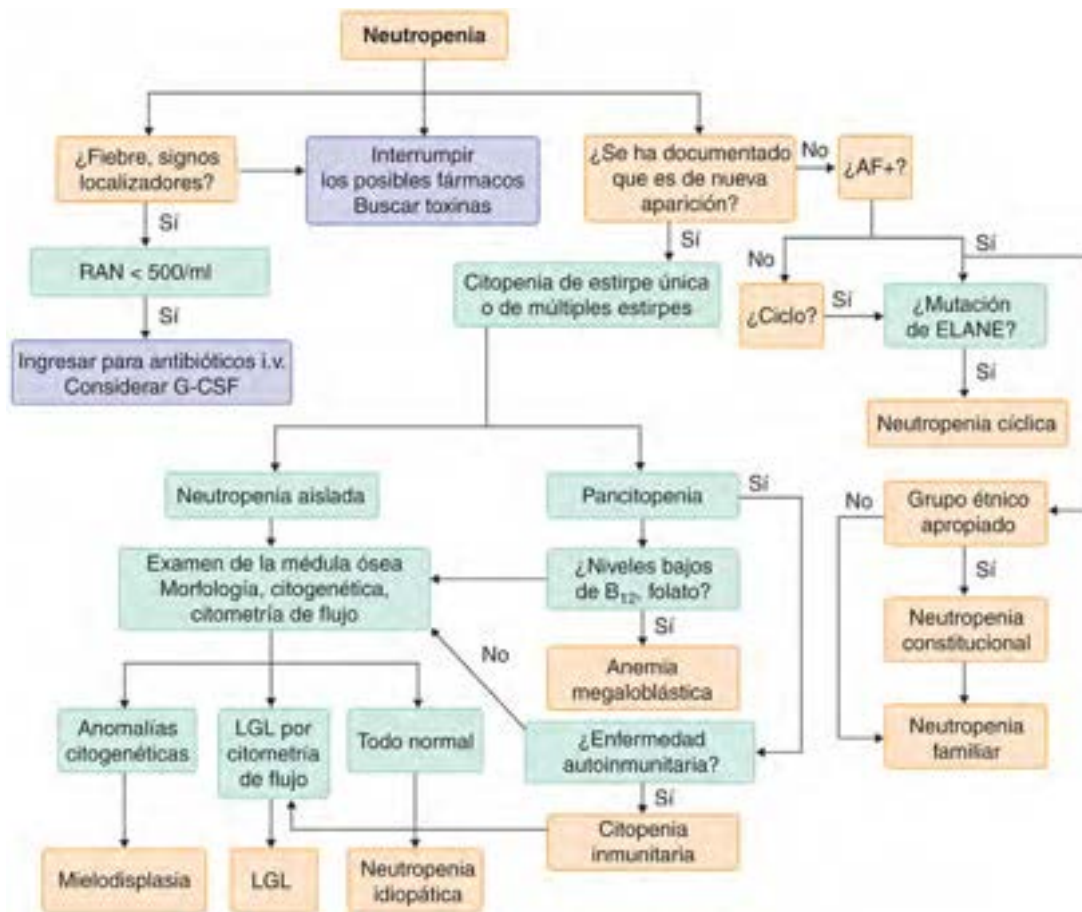


FIGURA 158-7. Enfoque diagnóstico de la neutropenia. AF, antecedentes familiares; ELANE, gen de la elastasa de neutrófilos; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; i.v., vía intravenosa; LGL, síndrome de linfocitos granulares grandes; RAN, recuento absoluto de neutrófilos.

pacientes están expuestos a riesgo de shock hemodinámico y séptico. En consecuencia, tales pacientes se deben evaluar a fondo y en ellos hay que realizar cultivos sin demora, administrando antibióticos en los primeros 30-60 min de la presentación, mientras se esperan los resultados de los cultivos. La administración puntual de una combinación de antibióticos anti-*Pseudomonas* en pacientes con neutropenia al inicio de la fiebre proporciona un beneficio clínico significativo, con respuesta más rápida y mejora de la supervivencia. Tras la introducción de cefalosporinas de generaciones recientes, la monoterapia con una cefalosporina de tercera o de cuarta generación puede ser suficiente. Los ensayos aleatorizados han demostrado una supervivencia superior con monoterapia con β -lactámicos que con tratamiento combinado con β -lactámicos y aminoglucósidos.¹⁸

La adición de un segundo antibiótico antipseudomonas, vancomicina o antifúngico es necesaria en los pacientes con riesgo de infección por *Pseudomonas* resistentes, infección por bacterias grampositivas resistentes o infecciones fúngicas, respectivamente, o ante la falta de defervescencia en 3-5 días tras la administración de antibióticos. Estas consideraciones se describen con más detalle en el capítulo 265.

Otras neutropenias

Los pacientes con neutropenia inmunitaria suelen tratarse con terapia inmunodepresora, que incluye esteroides, globulina antitímocítica o ciclosporina, dirigida sobre todo a tratar la enfermedad autoinmunitaria subyacente. Los pacientes suelen responder al G-CSF, aunque este tratamiento puede inducir un brote de síntomas articulares en el contexto de artritis reumatoide. Los pacientes con síndrome de linfocitos granulares grandes suelen responder a dosis bajas de metotrexato (10 mg/m² p.o. una vez a la semana), ciclosporina (100-600 mg o 2-10 mg/kg p.o. al día) o dosis bajas de ciclofosfamida (50-100 mg p.o. al día).

Los pacientes con *neutropenia congénita*, incluidas la idiopática, la congénita grave o la cíclica, suelen tratarse con éxito mediante G-CSF durante años. Antes del uso de G-CSF, los pacientes con neutropenia congénita grave fallecían a los 2-3 años como promedio. Sin embargo, con el G-CSF, la esperanza de vida se ha ampliado hasta la edad adulta. El tratamiento es diario y crónico, mediante inyección subcutánea, con dosis variables según el tipo de neutropenia y la respuesta individual al mismo. Se suele tolerar bien, aunque se ha observado una pérdida acelerada de masa ósea. El crecimiento y el desarrollo no parecen verse afectados. Los pacientes con neutropenia congénita grave suelen requerir dosis más altas, mientras que aquellos con neutropenia idiopática requieren las más bajas y los pacientes con neutropenia cíclica están en un punto intermedio.

En los adultos con *neutropenia idiopática crónica*, el G-CSF debe reservarse para los episodios febriles agudos, a menos que haya infecciones recidivantes. Los adultos con neutropenia idiopática crónica tratados con G-CSF pueden presentar efectos secundarios significativos, como fiebre, síntomas digestivos y esplenomegalia. Por consiguiente, en los adultos con neutropenia idiopática crónica que requiera la administración de G-CSF crónica, debe administrarse en la dosis más baja necesaria para prevenir las infecciones; suele ser suficiente tratar de mantener un recuento absoluto de neutrófilos en el intervalo de 300 a 500.

Para los pacientes con neutropenia inflamatoria, infecciosa o inducida por fármacos, se recomienda tratar la enfermedad subyacente o detener el fármaco implicado.¹⁹

El uso de antibióticos para prevenir la infección en otros pacientes con neutropenias crónicas no se ha estudiado extensamente, aunque, en general, no se recomienda y ha de basarse en el contexto clínico. No hay evidencia de que una dieta con bajo contenido bacteriano prevenga la infección o la mortalidad en pacientes con cáncer neutropénico.²⁰

El trasplante de células madre (cap. 168) puede ser curativo para varios de los síndromes de neutropenia congénita y de insuficiencia de la médula ósea. Sin embargo, no está desprovisto de riesgos, por lo que se debe reservar para los pacientes con neutropenia grave complicada por infección recidivante en los que se ha demostrado de forma definitiva que la causa es la insuficiencia de la médula ósea.

Leucopenia por deficiencia de otras estirpes celulares

La producción de linfocitos se lleva a cabo en varias localizaciones anatómicas y el tráfico de linfocitos de estos sitios es bidireccional, lo que dificulta comprender la dinámica de los linfocitos en la misma medida que se conoce la de los neutrófilos. A pesar de esto, el recuento de linfocitos periféricos parece mantenerse en un rango estrecho de 2.000-4.000/ μ l, el 20% de los cuales son linfocitos B y el 70% linfocitos T. La linfocitopenia es un recuento total de linfocitos menor de 1.500/ μ l. Puede deberse a la disminución de la producción, un tráfico defectuoso o un aumento de la pérdida o destrucción. La disminución de la producción puede deberse a desnutrición proteico-calórica, lesión del compartimento de progenitores de linfocitos secundaria a radiación, quimioterapia o agentes inmunodepresores y también a estados de inmunodeficiencia congénita. El exceso de glucocorticoides endógenos o exógenos puede causar linfocitopenia al alterar el tráfico

de linfocitos. Esto también puede deberse a infecciones agudas bacterianas o fúngicas, ciertas infecciones virales y enfermedades granulomatosas. Por último, muchos virus causan la destrucción directa de los linfocitos, al igual que los anticuerpos antilinfocitos observados en pacientes con enfermedades autoinmunitarias subyacentes. Los linfocitos también se pueden perder en los vasos linfáticos intestinales en los casos de enteropatía con pérdida de proteínas, en enfermedades primarias del intestino o de los vasos linfáticos intestinales, o en el edema intestinal secundario a insuficiencia cardíaca grave. La linfocitopenia debe inducir una evaluación exhaustiva del sistema inmunitario, incluidos los subtipos de linfocitos, inmunoglobulinas cuantitativas y pruebas cutáneas para detectar las deficiencias de la inmunidad celular. El tratamiento se dirige a la enfermedad subyacente, pero puede administrarse inmunoglobulina intravenosa a los pacientes con hipogammaglobulinemia, y se puede efectuar un trasplante en pacientes con deficiencias graves de la inmunidad celular debido a la alteración de la producción y función de los linfocitos.

La monocitopenia, la eosinopenia y la basofilia se pueden observar en el contexto de los síndromes de insuficiencia de la médula ósea o de una infección aguda, neoplasia maligna o heridas graves. Se cree que esto se debe a la elevación de los glucocorticoides, las prostaglandinas y la adrenalina. Estos factores humorales tienen el máximo impacto en los eosinófilos, de modo que la falta de eosinopenia en cualquiera de estos contextos debe suscitar una sospecha inmediata de una insuficiencia suprarrenal, un síndrome mieloproliferativo primario, una infección parasitaria o un síndrome hipereosinofílico primario. La monocitopenia es menos frecuente, debido probablemente a los diversos papeles que desempeñan los monocitos en la fisiología humana normal; puede que la monocitopenia prolongada y extrema no sea compatible con la vida.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD004386.
- A2. Skoetz N, Bohlius J, Engert A, et al. Prophylactic antibiotics or G(M)-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients receiving myelotoxic chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;12:CD007107.
- A3. Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, et al. Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD005341.
- A4. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD003038.
- A5. van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, et al. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD006247.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

159

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ADENOPATÍAS Y ESPLENOMEGALIA

JANE N. WINTER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ADENOPATÍA BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los ganglios linfáticos son tejidos linfoides secundarios localizados a lo largo del trayecto de los vasos linfáticos. Estas estructuras, redondas o de forma arriñonada, miden habitualmente menos de 1 cm de diámetro y se sitúan de manera estratégica para filtrar el líquido linfático e interceptar microorganismos y otros antígenos. El hilio es el punto de hendidura en estos tejidos, por lo demás redondeados, por el que los vasos sanguíneos entran y salen del ganglio linfático. El líquido linfático penetra en el ganglio linfático por los vasos linfáticos aferentes, que drenan en el seno subcapsular, atraviesa el ganglio y sale de él por un único vaso linfático eferente en el hilio. Los ganglios linfáticos contienen linfocitos B y T, macrófagos y células dendríticas que interactúan para generar una respuesta inmunitaria a los antígenos transportados en el líquido linfático. Estas células funcionan juntas para generar la respuesta inmunitaria normal a través del procesamiento, la presentación y el reconocimiento de los antígenos, y la consiguiente proliferación de linfocitos B y T efectoras.

El aumento del tamaño ganglionar en general se debe a la proliferación y la expansión de los componentes de los ganglios linfáticos asociados a la respuesta inmunitaria

normal a los antígenos extraños. Alternativamente, puede ser causado por infiltración del ganglio linfático por un proceso neoplásico o por depósito de una sustancia extraña (p. ej., en las tesaurismosis). En las adenopatías (linfáticas), localizadas o generalizadas, la ubicación de la afectación y la edad del paciente ayudan a orientar la investigación de su causa. La adenopatía difusa es posible en un contexto de infecciones generalizadas, trastornos sistémicos del sistema inmunitario o neoplasia diseminada (tabla 159-1). La adenopatía localizada suele, aunque no siempre, ser reflejo de un problema regional. La localización puede aportar información. Por ejemplo, la adenopatía epitroclear o supraclavicular es problemática tanto en adultos como en niños, e implica una probable enfermedad, mientras que la adenopatía inguinal es frecuente y de escasa importancia en ausencia de otros hallazgos, y se suele relacionar con infección o traumatismo en las extremidades inferiores. La adenopatía torácica se vincula a diversos trastornos no malignos, como la sarcoidosis y la enfermedad de Castleman, además de a infección.¹ En niños pequeños, continuamente expuestos a nuevos antígenos, es típica la adenopatía palpable. La localización de los ganglios linfáticos agrandados refleja la situación de la infección y difiere según la edad del niño. Por ejemplo, las amigdalitis y las infecciones respiratorias superiores recurrentes se asocian habitualmente a adenopatía submandibular y/o cervical.²

Diagnóstico diferencial

Los ganglios linfáticos mayores de 1 cm suelen considerarse anómalos, si bien, en determinadas localizaciones, la adenopatía se considera anómala y merecedora de investigación incluso cuando su tamaño es inferior a 1 cm (en ganglios supraclaviculares, epitroclears o poplíteos). El diagnóstico diferencial de la adenopatía es amplio.³ Una anamnesis y una exploración física cuidadosas, con consideración de la edad del paciente, los síntomas asociados y la distribución de las adenopatías, con frecuencia, aunque no siempre, orientan la investigación de la causa subyacente (tabla 159-2). A menudo no se identifica causa alguna y es necesario un cuidadoso seguimiento. Las categorías generales de infección, trastornos autoinmunitarios y neoplasia maligna cubren la mayoría de los casos.

TABLA 159-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ADENOPATÍA

CAUSAS	EJEMPLOS
Infecciosas	
Bacterias	Infecciones por estreptococos del grupo A, infecciones cutáneas estafilocócicas, sífilis, enfermedad por arañazo de gato, <i>Chlamydia trachomatis</i> , fiebre tifoidea, tuberculosis
Hongos	Histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis
Parásitos	Paludismo, toxoplasmosis
Virus	Mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr), citomegalovirus, VIH
Inmunomediadas	
Trastornos autoinmunitarios	Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico
Reacciones farmacológicas	
Malignas	
Hematológicas	Linfoma, leucemia, neoplasias mieloproliferativas
Tumores sólidos	Metastásicos a ganglios linfáticos
Inhabituales	
Tesaurismosis	Enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick
Sarcoidosis	
Enfermedad de Castleman	
Vasculitis de Kawasaki	
Linfoadenitis de Kikuchi	
Enfermedad de Kimura	
Endocrinopatías	Enfermedad de Addison
Histiocitosis sinusal con adenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)	
VIH, virus de inmunodeficiencia humana.	

TABLA 159-2 PISTAS SOBRE LAS CAUSAS DE ADENOPATÍA

Edad
Síntomas (asociados o regionales)
Adenopatía localizada o generalizada
Sensibilidad dolorosa en la palpación, eritema superpuesto, movilidad, pulsátil
Tamaño
Localización/distribución

A nivel mundial, las infecciones por bacterias, micobacterias, hongos, clamidias, parásitos y virus son las principales causas de hipertrofia ganglionar. La localización de dicha hipertrofia y la determinación de si la adenopatía es localizada o generalizada proporcionan a veces indicios sobre la causa. Cabe prever la hipertrofia ganglionar en la región de drenaje de cualquier infección piógena. Un drástico aumento de tamaño de los ganglios linfáticos regionales, con ganglios fluctuantes (bubones), es un rasgo característico de la infección por el cocobacilo *Yersinia pestis*, causante de la peste bubónica. En la fiebre por arañazo de gato, los ganglios agrandados próximos al sitio de la picadura de una pulga portadora de *Bartonella henselae* son signos de presentación comunes. Las adenopatías mediastínicas se observan en el carbunco por inhalación. Las adenopatías cervicales son manifestación frecuente de tuberculosis y, en partes del mundo con recursos limitados, pueden dar lugar a tratamiento antituberculoso empírico en vez de a biopsia. En cambio, la adenopatía difusa puede corresponder a una infección sistémica por virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa), citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por el parásito *Toxoplasma gondii*.

Diversos trastornos autoinmunitarios pueden asociarse a adenopatía localizada o generalizada. La hipertrofia ganglionar en este contexto supone un reto especialmente significativo, dada la mayor frecuencia de trastornos linfoproliferativos malignos en estos pacientes. La biopsia y la consulta hematopatológica experta son necesarias para descartar la posibilidad de linfoma. La adenopatía que se produce debido a una reacción farmacológica es infrecuente y, en ocasiones, es muy difícil de distinguir histopatológicamente del linfoma maligno. Se ha comunicado que una amplia gama de fármacos, incluidos antiepilépticos y antibióticos, causan adenopatía, aunque el exantema, la eosinofilia y las anomalías de la función hepática son útiles para distinguir la reacción farmacológica de otras causas.

La neoplasia maligna se manifiesta a menudo como adenopatía. Los ganglios linfáticos hipertrofiados pueden estar implicados en una neoplasia maligna, o ser reemplazados por ella, en cuadros como los linfomas de Hodgkin o no hodgkinianos (fig. 159-1), o bien pueden ser una localización de metástasis de un tumor sólido, que se suele situar en la zona de drenaje del tumor primario; por ejemplo, el cáncer de mama va a menudo acompañado de afectación ganglionar, y el cáncer de próstata presenta afectación de los ganglios ilíacos. También puede producirse diseminación a distancia a los ganglios linfáticos.

Además de las causas infecciosas, autoinmunitarias y malignas de las adenopatías, hay otras causas menos frecuentes, como las tesaurismosis (como las enfermedades de Gaucher

o Niemann-Pick) o la amiloidosis (asociada a neoplasias malignas hematológicas, como el mieloma múltiple o el linfoma no hodgkiniano, con una forma hereditaria de la enfermedad o con inflamación crónica). La sarcoidosis se manifiesta con ganglios linfáticos hipertrofiados, al igual que endocrinopatías como la enfermedad tiroidea o la insuficiencia suprarrenal.

Evaluación del paciente con adenopatía

Anamnesis y exploración física

Una anamnesis cuidadosa y completa es el primer y más importante paso en la evaluación del paciente con adenopatía (tabla 159-3). La edad del paciente, el historial de viajes recientes, las posibles exposiciones infecciosas o tóxicas en el trabajo o en la práctica de las aficiones, las vacunaciones recientes, los medicamentos que se toman actualmente y los antecedentes sociales, sexuales y familiares pueden proporcionar importantes pistas sobre las causas. Es necesaria una completa revisión de sistemas. La mera presencia de síntomas no solo resulta informativa, sino que también lo son su pauta, carácter y duración (p. ej., en el caso de las fiebres altas con picos febriles características del linfoma de Hodgkin, conocidas como fiebres de Pel-Ebstein), que pueden definir una causa en particular. De modo similar, determinados síntomas, como el prurito, indican diagnósticos específicos (p. ej., también en este caso el de linfoma de Hodgkin).

La exploración física ha de ser meticulosa, con atención no solo a la distribución de las adenopatías, sino también a la presencia de otros hallazgos físicos (p. ej., hipertrofia amigdalina en el paciente con adenopatía cervical y linfoma de Burkitt, hipertrofia parotídea en el síndrome de Sjögren, exantema en los linfomas de células T o una masa mamaria en pacientes con adenopatía axilar) (tabla 159-4). Los ganglios linfáticos malignos son habitualmente indoloros, mientras que los relacionados con infección pueden ser dolorosos en la palpación. La adenopatía derivada de un tumor sólido metastásico es típicamente dura y puede estar fija o apelmazada, mientras que las adenopatías que tienen su origen en neoplasias malignas hematológicas son habitualmente blandas y pueden ser móviles, aunque hay excepciones. Mientras que los ganglios linfáticos límites o ligeramente hipertrofiados están habitualmente relacionados con causas infecciosas, los de mayor tamaño son preocupantes y requieren investigación sin demora.

TABLA 159-3 OBTENCIÓN DE UNA ANAMNESIS COMPLETA EN EL PACIENTE ADULTO CON ADENOPATÍA

Enfermedad presente
Duración, cambios recientes
Síntomas asociados: fiebre, sudores nocturnos abundantes, escalofríos y temblores, pérdida de peso, dolor de garganta/amigdalitis, artritis o artralgiás, exantema o lesiones cutáneas, disnea, dolor torácico
Contactos con enfermos, viajes recientes y pasados, picaduras de garrapatas o insectos
Antecedentes médicos
Enfermedad autoinmunitaria, antecedentes de tratamiento inmunodepresor, antecedentes de enfermedad infecciosa
Antecedentes familiares
Neoplasia maligna, especialmente hematológica, o infección
Antecedentes sociales
Actividad sexual: riesgo de infección por el VIH, otras enfermedades de transmisión sexual
Trabajo: exposición a toxinas, ganado, mascotas
Consumo de tabaco o alcohol
Fármacos: inmunodepresores, fenitoína, alopurinol, antibióticos
VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

TABLA 159-4 EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON ADENOPATÍA

Exploración física, con particular atención a:
Hipertrofia amigdalina, evidencia de síndrome de la vena cava superior
Todos los grupos de ganglios linfáticos, incluidos los epitrocleares, femorales
Hepatoesplenomegalia
Exantema
Articulaciones, deformidades
Pruebas de laboratorio preliminares
Hemograma completo con diferencial, recuento plaquetario
Velocidad de sedimentación, pruebas de la mononucleosis en el contexto adecuado
Pruebas de imagen
Radiografía de tórax (valoración de masa mediastínica, hipertrofia hilar)
Ecografía para niños de hasta 14 años
TC con contraste intravenoso o RM realizada con contraste
PET/TC no recomendada salvo con diagnóstico de linfoma u otra neoplasia maligna
Diagnóstico anatomopatológico
Aspiración con aguja para investigación de causas infecciosas
Biopsia por punción con aguja gruesa si se considera insegura la escisional
Biopsia escisional preferida, en especial si se sospecha neoplasia maligna

PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.



FIGURA 159-1. Ganglios linfáticos axilares (A) y retroperitoneales (B) en un paciente con linfoma folicular. Las flechas marcan ejemplos de ganglios linfáticos hipertrofiados.

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen con tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) (esta última en ciertas situaciones en las que debe evitarse la exposición a radiación, como el embarazo), no así con combinación de tomografía por emisión de positrones (PET) y TC (PET/TC), son el primer paso en la evaluación de adenopatías palpables preocupantes en adultos.⁴ La ecografía se recomienda como abordaje preferido en niños con adenopatía cervical. Claramente, la adenopatía límite o la asociada a síntomas o antecedentes indicativos de origen benigno (p. ej., en el caso de la mononucleosis en estudiantes universitarios) no precisan evaluación de imagen inmediata y pueden someterse a observación.⁵ La PET/TC se reserva para la estadificación y la evaluación durante el tratamiento, y después de él, de pacientes con diagnóstico establecido de linfoma maligno o de diversos tumores sólidos. Aunque la mayoría de los pacientes con adenopatía buscan atención médica porque han detectado un bulto en la autoexploración, es cada vez mayor el número de pacientes con adenopatía que se identifican de modo accidental cuando se someten a pruebas de imagen por cuestiones no relacionadas (p. ej., radiografía de tórax para síntomas infecciosos; RM de la columna vertebral por dolor lumbar relacionado con hernia discal). Estos pacientes plantean un reto especialmente significativo.⁶

La evaluación del paciente con adenopatía intraabdominal o pélvica hallada accidentalmente, al igual que la del paciente con un bulto de nuevo desarrollo palpable, hace necesario que el profesional integre la anamnesis clínica y los hallazgos radiológicos. Para ello, es preferible contar con la colaboración de un radiólogo que interprete los estudios de imagen. Una comparación de los hallazgos radiológicos con los estudios de imagen previos a menudo contribuye a eliminar dudas si estos aparecen a largo plazo. Entre los hallazgos de imagen considerados preocupantes por el American College of Radiology se cuentan los siguientes: 1) diámetro del eje menor de 1 cm o más en el retroperitoneo; 2) arquitectura anómala (forma redonda con hilio indiferenciado; 3) presencia de realce (necrosis; hipervascularidad), y 4) número aumentado de ganglios, definido como agregado de tres o más en una única localización ganglionar o dos o más al menos en dos localizaciones. La biopsia debe considerarse si los ganglios se encuadran en una de estas categorías y existe evidencia clínica o de laboratorio indicativa de la presencia de un trastorno linfoproliferativo. En muchos casos, el paciente debe ser sometido a seguimiento, con repetición de las pruebas de imagen en 3-6 meses. Si es paciente se mantiene estable durante 1 año, lo más probable es que un ganglio o grupo de ganglios anómalos sean benignos.

El ensayo con antibióticos está a menudo indicado, sobre todo en niños. Los esteroides deben evitarse, porque pueden enmascarar los síntomas y dar lugar a contracción de los ganglios en las neoplasias malignas hematológicas.

Biopsia

La decisión de realizar la biopsia de un ganglio linfático depende de la anamnesis clínica y la presentación, y de la mayor o menor facilidad para obtenerla. Para pacientes con síntomas, una biopsia temprana de un ganglio linfático palpable puede dar respuesta a un caso difícil de resolver, aunque en ocasiones añade confusión, si sus resultados no son concluyentes. El diagnóstico definitivo es más probable con una biopsia escisional que con una con aguja gruesa, si bien la primera no es práctica en todos los casos. Cuando no es fácil el acceso a los ganglios periféricos para biopsiarlos, el radiólogo intervencionista puede obtener una biopsia con aguja gruesa, con guía ecográfica o por TC. La aspiración con aguja fina es, en ocasiones, adecuada para diagnosticar un tumor sólido o una infección, pero es insuficiente para distinguir un linfoma maligno de un ganglio linfático reactivo, y no se aconseja si el linfoma forma parte del diagnóstico diferencial. La biopsia escisional continúa siendo el patrón de referencia.⁷ Los estudios para detección de agentes infecciosos, incluidos cultivos y tinciones especiales para dichos agentes, los análisis inmunofenotípicos mediante citometría de flujo y los estudios moleculares complementan la morfología que permite establecer el diagnóstico.⁸ Por el contrario, cuando el cáncer de cabeza y cuello está en el diagnóstico diferencial, el paciente se suele someter a una completa exploración otorrinolaringológica al comienzo, para evitar complicaciones de la posterior cirugía. El análisis cara a cara entre el médico que se ocupa del caso y el anatomopatólogo es el planteamiento más eficaz para establecer el diagnóstico, en especial en los casos más complejos.⁹

Cómo abordar al paciente con adenopatía

El paciente con adenopatía puede requerir atención médica de diferentes maneras. Un adulto puede identificar un ganglio linfático hipertrofiado por autoexploración, mientras que un niño puede no acudir a consulta hasta que se presentan síntomas asociados o el ganglio es claramente visible para sus padres. Como se ha indicado, cada vez es más frecuente que una adenopatía asintomática se identifique en pruebas de imagen realizadas con propósitos no relacionados. La localización de los ganglios hipertrofiados, su tamaño, su consistencia, la presencia de adenopatía generalizada o hepatoesplenomegalia o los síntomas asociados son todos ellos útiles para el desarrollo de un abordaje individualizado. Si los ganglios son grandes, de 2 o 3 cm, y firmes, con síntomas asociados, el riesgo de neoplasia maligna es alto, y la intervención diagnóstica debe plantearse sin demora. Un hemograma completo con fórmula leucocítica y examen del frotis periférico, junto con una radiografía simple de tórax, resultan útiles para diferenciar a los pacientes para los que es más adecuada la observación de lo que puede ser una mononucleosis infecciosa u otro

proceso infeccioso no complicado, y los que deben someterse de inmediato a biopsia. Un ciclo corto de antibióticos con observación estrecha es a menudo la estrategia preferida, con escaso riesgo si el paciente presenta una disponibilidad fiable, y se sabe que volverá a la consulta en caso de que el bulto crezca en vez de remitir.

ESPLENOMEGALIA BIOPATOLOGÍA

El bazo es el mayor órgano linfático del cuerpo, y algunos lo comparan con un ganglio linfático muy grande. Similar, pues, a los ganglios linfáticos, el bazo desempeña múltiples y diversas funciones, incluyendo la de comportarse como un filtro para eliminar los eritrocitos defectuosos y los agentes infecciosos, su importante papel en la respuesta inmunitaria a los antígenos de transmisión hemática y su participación en la regulación de la volemia.

De acuerdo con sus múltiples funciones y su acción como potente filtro, el bazo tiene una circulación abierta con tres tipos de compartimento: la pulpa blanca, la zona marginal y la pulpa roja. La sangre entra en el bazo a través de la arteria esplénica y sus ramas, se filtra por los cordones esplénicos y la vaina linfática periarterial, y es expuesta en la pulpa blanca a células inmunitariamente activas, como macrófagos, linfocitos B y linfocitos T. En esta localización, los microorganismos y las proteínas extrañas son reconocidos y se inicia una respuesta inmunitaria a los antígenos de transmisión hemática. La ausencia de esta función esplénica en personas esplenectomizadas las hace especialmente sensibles a ciertas infecciones, sobre todo por microorganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae*.

Separando la pulpa blanca de la roja, la zona marginal actúa como zona de transición. Más de la mitad del volumen del bazo lo forma la pulpa roja esplénica, consistente principalmente en eritrocitos, junto con macrófagos y células dendríticas y otros leucocitos. Los eritrocitos envejecidos o defectuosos son identificados y destruidos en la pulpa roja. El proceso de hemólisis puede ser mecánico y/o inmunitario, como en la anemia hemolítica autoinmunitaria, en la que eritrocitos recubiertos de anticuerpos son fagocitados por macrófagos. En ausencia de un bazo funcional, en los eritrocitos circulantes se observan inclusiones basófilas, que son residuos nucleares denominados *cuerpos de Howell-Jolly*. La presencia de los cuerpos de Howell-Jolly (fig. 159-2) en la sangre periférica indica que el paciente se ha sometido a una esplenectomía o que tiene un bazo no funcional, como sucede en los pacientes con drepanocitosis con infartos esplénicos repetidos.

Por último, en una función que tal vez sea la menos apreciada, el bazo interviene en la regulación de la volemia a través de distintos mecanismos. Entre ellos se cuentan la liberación de sangre por contracción esplénica y el reflejo esplenorrenal, que induce retención de líquidos y sodio por los riñones durante el shock séptico.

DIAGNÓSTICO

Como en la adenopatía, el diagnóstico diferencial de la esplenomegalia es amplio (tabla 159-5),¹⁰ manteniendo los mismos principios. En primer lugar, una anamnesis y una exploración física cuidadosas, con consideración de la edad del paciente, el tamaño del bazo y los síntomas asociados, con frecuencia, aunque no siempre, orientan la investigación de la causa subyacente. A menudo no se identifica ninguna causa y es necesario un atento seguimiento. De nuevo, las categorías generales de infección, trastornos autoinmunitarios y neoplasia maligna cubren la mayoría de los casos.

Al igual que en la adenopatía, las causas infecciosas de esplenomegalia son muy numerosas. El entorno geográfico y el historial de viajes ofrecen a menudo importantes indicios para identificar una infección subyacente. Las causas más comunes de esplenomegalia en el África ecuatorial, o en un inmigrante africano reciente, son diferentes de las de las personas de entornos urbanos en Norteamérica. Las infecciones bacterianas

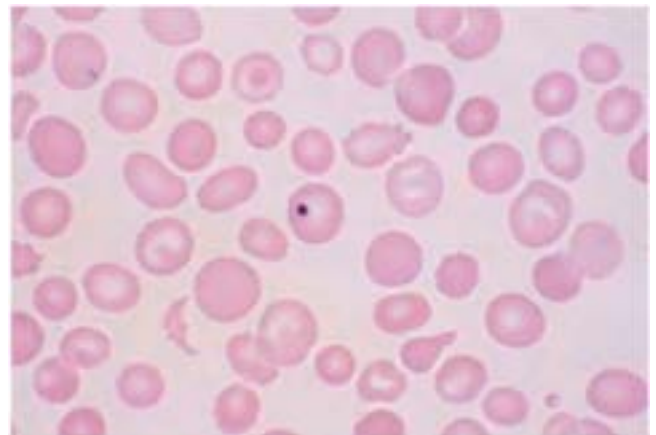


FIGURA 159-2. Cuerpo de Howell-Jolly en un eritrocito. Se trata de una evidencia de esplenectomía o de bazo no funcional.

TABLA 159-5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ESPLENOMEGALIA

CAUSAS	EJEMPLOS
Infeciosas	
Bacterias	Endocarditis, brucelosis, sífilis, tuberculosis, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas
Hongos	Histoplasmosis, toxoplasmosis
Parásitos	Paludismo, leishmaniosis
Virus	Mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr), VIH, citomegalovirus
Inmunomediadas	
Trastornos autoinmunitarios	Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmunitaria
Reacción farmacológica	Fenitoína
Malignas	
Hematológicas	Linfoma, leucemia, neoplasia mieloproliferativa
Tumor sólido	Metastásico al bazo
Congestivas	Hepatopatía, trombosis venosa portal, insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos hematológicos no malignos	Esferocitosis hereditaria, anemias hemolíticas congénitas o adquiridas, hemoglobinopatías, hematopoyesis extramedular
Inhabitual	
Tesaurismosis	Enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick
Sarcoidosis	
Quistes, pseudoquistes	
Amiloidosis	

VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

habitualmente asociadas a esplenomegalia comprenden endocarditis, brucelosis, fiebre tifoidea y trastornos por rickettsias, como la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. Las infecciones micobacterianas causadas por micobacterias típicas y atípicas pueden manifestarse con esplenomegalia, al igual que infecciones fúngicas como la histoplasmosis. Entre los trastornos parasitarios, el paludismo casi siempre va acompañado de bazo hipertrofiado y, en un contexto adecuado, se ha de situar en una posición de primer orden en el diagnóstico diferencial. El virus de Epstein-Barr, causante de la mononucleosis infecciosa, es un motivo común de esplenomegalia, habitualmente autolimitante. El VIH se asocia asimismo a esplenomegalia, aunque a menudo se debe a infección concomitante por el virus de la hepatitis C.

Trastornos autoinmunitarios como la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico se relacionan con frecuencia con esplenomegalia leve o moderada. El síndrome de Felty se caracteriza por esplenomegalia, en general en el marco de una AR de larga duración, con neutropenia asociada. La anemia hemolítica autoinmunitaria se correlaciona igualmente con esplenomegalia. Las reacciones a una amplia variedad de medicamentos prescritos con frecuencia, como los antibióticos, pueden provocar esplenomegalia, por efectos directos sobre el bazo, por enfermedad del suero o, indirectamente, por efectos sobre el hígado.

Las neoplasias malignas hematológicas, entre ellas las mieloproliferativas, a menudo se manifiestan con esplenomegalia. Pacientes con trastornos linfoproliferativos, como la leucemia linfocítica crónica o el linfoma de células del manto, en muchos casos presentan adenopatía fácilmente apreciable, además de un bazo palpable. La esplenomegalia aislada sin adenopatía asociada es característica de la tricoleucemia y de neoplasias mieloproliferativas, como la mielofibrosis idiopática. La esplenomegalia con pérdida de peso relacionada con compresión del estómago y saciedad precoz es, en ocasiones, la forma de presentación. Los tumores sólidos metastatizan a veces al bazo provocando su hipertrofia, aunque se trata de un proceso inusual. Entre los tumores sólidos, el melanoma maligno es uno de los que tiene más probabilidad de asociarse a afectación esplénica, aunque, incluso cuando ello sucede, la esplenomegalia palpable es inhabitual.

La esplenomegalia congestiva puede ser consecuencia de hepatopatía crónica con hipertensión portal, o producirse en caso de trombosis venosa esplénica o portal. Los trastornos que producen destrucción excesiva de eritrocitos anómalos, como la esferocitosis hereditaria o las hemoglobinopatías, se asocian también a esplenomegalia. Tesaurismosis tales como enfermedad de Gaucher, sarcoidosis, amiloidosis, tirotoxicosis y linfocitosis hemofagocítica son algunas de las demás patologías causantes de esplenomegalia menos comunes (fig. 159-3).

Evaluación del paciente con esplenomegalia

Anamnesis

Como en la adenopatía, una anamnesis cuidadosa y completa es el primer y más importante paso en la evaluación del paciente con esplenomegalia. La edad del paciente, el



FIGURA 159-3. Esplenomegalia (indicada por la flecha) en un paciente con linfocitosis hemofagocítica.

historial de viajes, las posibles exposiciones infecciosas o tóxicas en el trabajo o en la práctica de las aficiones, las vacunaciones recientes, los medicamentos que se toman actualmente y los antecedentes sociales, sexuales y familiares proporcionan importantes pistas sobre las causas. Es necesaria una completa revisión de sistemas. Una revisión de los registros antiguos, incluyendo las pruebas de imagen, proporciona en ocasiones evidencia de que la esplenomegalia es de larga duración.

Exploración física

Actualmente, la esplenomegalia se detecta con frecuencia por primera vez de manera accidental en pruebas de imagen realizadas para lo que en principio parecen alteraciones no relacionadas, como la diverticulitis o la nefrolitiasis. Un bazo en estado límite o con hipertrofia leve puede ser difícil de valorar en la exploración. Hay diversas pautas para palpar el bazo. Un planteamiento defendido por algunos es la colocación del paciente en decúbito lateral derecho, con las rodillas ligeramente flexionadas. Para la mayoría de los examinadores diestros, el paciente debe estar relajado y en posición de decúbito lateral derecho. Es mejor comenzar muy abajo en la pelvis, procediendo hacia arriba en el cuadrante superior izquierdo, de manera que no se pase por alto el reborde de un bazo masivamente hipertrofiado. La inspección y la percusión se combinan con la palpación, para que se obtenga la mejor probabilidad de identificar el bazo hipertrofiado. Es preferible que el paciente realice inspiraciones profundas mientras se comprueba la punta del bazo mientras este desciende con la inspiración profunda. La esplenomegalia se registra habitualmente como el número de centímetros que el bazo desciende por debajo del reborde costal izquierdo en la línea media clavicular durante la inspiración profunda. La exploración física en el paciente con esplenomegalia debe ser meticulosa, e incluir atención a la presencia de adenopatía, ictericia, hipertrofia amigdalina, derrames o inflamación articulares y hepatomegalia.

Evaluación de laboratorio

Las pruebas de laboratorio, en especial el hemograma completo y el frotis de sangre periférica, son recursos importantes en la investigación del paciente con esplenomegalia. El bazo hipertrofiado es a menudo hiperfuncional («hiperesplenismo»), con secuestro de eritrocitos y plaquetas, y las consiguientes citopenias. También se registra leucopenia. En presencia de hiperesplenismo, la médula ósea es hiper celular, y puede haber eritrocitos nucleados y número aumentado de reticulocitos en la sangre periférica. El examen del frotis periférico (cap. 148) en el paciente con esplenomegalia revela en ocasiones anomalías eritrocíticas características de la hepatopatía crónica. Como se ha indicado, la presencia de cuerpos de Howell-Jolly en los eritrocitos es indicativa de bazo hipofuncional o ausente. La presencia de linfocitos anómalos (p. ej., células con proyecciones, como en la tricoleucemia, o con proyecciones vellosas en el linfoma de la zona marginal esplénica con linfocitos vellosos) apunta a la presencia de leucemia o linfoma malignos. La presencia de linfoblastos es indicio de leucemia linfoblástica aguda. En muchos casos, el análisis de citometría de flujo es el siguiente paso apropiado en la identificación de poblaciones celulares anómalas. Un aspirado y una biopsia de

médula ósea con inmunohistoquímica, tinciones especiales, análisis citométrico de flujo, hibridación *in situ* fluorescente, citogenética y pruebas moleculares adicionales para determinadas mutaciones son necesarios para evaluar completamente al paciente con esplenomegalia y una neoplasia maligna hematológica.

Concentraciones elevadas de lactato deshidrogenasa y ácido úrico se observan en neoplasias malignas linfoides, como el linfoma de Burkitt u otros linfomas no hodgkinianos agresivos, pero también en las neoplasias malignas mieloides. El examen de frotis de gota gruesa en pacientes con sospecha de paludismo permite detectar el parásito causal. En la actualidad, es posible confirmar el diagnóstico sospechado mediante pruebas genéticas (p. ej., en niños y adultos con sospecha de linfocitosis hemofagocítica).

Pruebas de imagen

No todos los bazo palpables son anómalos, sobre todo en personas muy delgadas. La técnica menos invasiva y menos costosa para obtener imágenes del bazo es la ecografía, que permite la realización de mediciones secuenciales y precisas. Con criterios ecográficos, un bazo de más de 13 cm de largo y más de 5 cm de «grosor» se considera hipertrofiado. Hoy en día, la esplenomegalia se identifica con más frecuencia accidentalmente en imágenes de TC realizadas en el marco de un proceso no relacionado (p. ej., diverticulitis). La TC de tórax con frecuencia obtiene imágenes del abdomen superior, por lo que, en personas en las que se efectúan TC por dolor torácico y trastornos respiratorios, a menudo se detecta una esplenomegalia no relacionada.

A diferencia de la ecografía, la TC generalmente cubre todo el abdomen, no solo el bazo, y proporciona importante información que, a menudo, ofrece una explicación de la esplenomegalia. Las TC también muestran si el bazo está hipertrofiado de forma difusa o por presencia de múltiples nódulos. Aunque la PET con fluorodesoxiglucosa no distingue las diferentes neoplasias malignas, las infecciones y otras causas de esplenomegalia, suele emplearse con posterioridad en la evaluación de pacientes con neoplasias malignas linfoides para valorar la respuesta, pero no en la evaluación diagnóstica del paciente con esplenomegalia. La gammagrafía con tecnecio de hígado-bazo ha sido reemplazada por la TC, si bien esta no tiene potencial para identificar a los pacientes con hepatopatía como causa de la esplenomegalia.

La mayoría de las masas esplénicas identificadas accidentalmente en pacientes asintomáticos se demuestran benignas. Las imágenes de seguimiento a intervalos cortos (de 3 a 6 meses) pueden determinar que una lesión no ha experimentado cambios, reafirmando su naturaleza benigna. Modalidades de imagen adicionales (p. ej., RM, PET/TC y ecografía) son a veces útiles para seleccionar a los pacientes apropiados para ulteriores investigaciones, incluida la biopsia.

Biopsia

Dada la localización del bazo y su propensión a la hemorragia, la biopsia por aspiración con aguja fina o con aguja gruesa de este órgano se realiza solo en centros dotados y experimentados en la realización de la técnica. Si una evaluación extensa no ha aportado una posible explicación de la esplenomegalia, y si la observación no se considera prudente, es posible proceder a esplenectomía por laparoscopia o por laparotomía.^{11,12} Ante el riesgo de complicaciones quirúrgicas y la propensión a la infección a largo plazo en personas esplenectomizadas, los riesgos y beneficios relativos de la intervención han de considerarse con rigor.¹³ Una vez contrastada la probabilidad de esplenectomía, se ha de proceder sin demora a la vacunación, con objeto de intentar reducir los riesgos a largo plazo. Las directrices sobre vacunación antes de la esplenectomía y en personas asplénicas se presentan en la tabla 159-6. La esplenectomía se realiza en algunos niños con esferocitosis hereditaria, tumores esplénicos o traumatismo esplénico, a fin de reducir el riesgo de sepsis a largo plazo.¹⁴

Cómo abordar al paciente con esplenomegalia

De modo similar a lo indicado para el paciente con adenopatía, el niño o el adulto con esplenomegalia pueden requerir atención médica por diversos motivos. Aunque la esplenomegalia se asocia a menudo con adenopatía, un bazo aumentado de tamaño puede detectarse en la exploración física o por técnicas de imagen en la evaluación de un ganglio linfático hipertrofiado. El dolor en el cuadrante superior izquierdo, referido a veces al hombro izquierdo, puede ser la primera indicación de infarto esplénico y bazo hipertrofiado. En ocasiones menos frecuentes, signos y síntomas catastróficos de rotura esplénica son las primeras indicaciones de esplenomegalia. Estas primeras indicaciones pueden relacionarse, asimismo, con pérdida de peso relacionada con la saciedad precoz causada por la compresión del estómago por el bazo agrandado, o con citopenias idiopáticas causadas por hiperesplenismo.

Actualmente, es infrecuente que la esplenomegalia se detecte en principio en la exploración física, dadas la presente epidemia de obesidad y la creciente dependencia de las pruebas, en detrimento de la exploración minuciosa. A diferencia de lo que sucede en las adenopatías, un bazo hipertrofiado detectado en la exploración física casi siempre resulta anómalo y requiere la correspondiente explicación. Como la adenopatía, la esplenomegalia a menudo se detecta por primera vez en estudios de imagen realizados por otros motivos. Cuando su tamaño se sitúa en el límite, la significación del bazo percibido accidentalmente, al igual que la de los ganglios linfáticos poco agrandados, no está clara y debe ser objeto de seguimiento.

TABLA 159-6 RECOMENDACIONES SOBRE VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA, ANTIMENINGOCÓCICA Y CONTRA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* EN PERSONAS ASPLÉNICAS

Se utilizan las siguientes vacunas:

Meningococo	Vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente (Menveo o Menactra) Vacuna contra el meningococo del serogrupo B (Trumenba o Bexsero)
Neumococo	Vacuna antineumocócica 23-valente (PPSV23, Pneumovax) Vacuna 13-valente conjugada (PCV13, Pevnar)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Vacuna conjugada contra <i>H. influenzae</i> de tipo b (Hib)

DIRECTRICES GENERALES

- Los adultos con asplenia funcional (p. ej., los afectados por drepanocitosis) o los que requieren esplenectomía quirúrgica deben recibir las vacunas antineumocócica, antimeningocócica y contra *H. influenzae*
- Para la esplenectomía programada, las vacunas antimeningocócica, antineumocócica y contra *H. influenzae* han de administrarse al menos 14 días antes de la cirugía. Si no es posible, deben administrarse no menos de 14 días después de la esplenectomía
- Algunos recomiendan que la misma combinación de vacunas se administre de nuevo 8 semanas después de las dosis iniciales
- Pueden administrarse varias vacunas en la misma visita, pero con inyecciones en sitios diferentes
- Existe cierta variación en las recomendaciones específicas enumeradas a continuación en las directrices de los Centers for Disease Control (CDC) de EE. UU., el Advisory Committee on Immunization Practices de EE. UU., diversos centros y algunos organismos europeos

VACUNAS ANTIMENINGOCÓCICAS

- Vacunas antimeningocócicas conjugadas tetravalentes: dos dosis de Menveo o Menactra, administradas con 2 meses de separación *más*
- Vacunas antimeningocócicas del serogrupo B: Trumenba (tres dosis con 0, 1-2 y 6 meses de separación) o Bexsero (dos dosis con al menos 1 mes de separación)
- Refuerzo cada 5 años con Menveo o Menactra
- Las dos vacunas del serogrupo B no son intercambiables; el mismo producto vacunal debe utilizarse para todas las dosis de una serie

VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS

- Para antes de la esplenectomía: Pneumovax y Pevnar
- Para la asplenia: Pneumovax y Pevnar administradas con al menos 8 semanas de separación
- Revacunación: al menos 5 años después de la dosis más reciente de Pneumovax, seguida de Pevnar al menos 8 semanas más tarde

VACUNA CONTRA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

- La mayoría de los adultos no están expuestos a riesgo, porque ya han adquirido anticuerpos específicos contra el microorganismo en las vacunaciones infantiles de rutina o en una infección previa. No obstante,
- Una dosis de vacuna contra Hib puede administrarse antes de la esplenectomía
- Una dosis de vacuna contra Hib puede administrarse a personas funcionalmente asplénicas

Una cuidadosa anamnesis debe centrarse en descartar enfermedades sistémicas que puedan servir como explicación de la esplenomegalia. Los antecedentes previos o los síntomas de infección, los trastornos autoinmunitarios o las neoplasias han de someterse a revisión. Si una probable causa, como la mononucleosis infecciosa, se identifica y se confirma mediante pruebas, ha de plantearse el pertinente tratamiento. La esplenomegalia debería resolverse con el tiempo. El paciente sin una explicación evidente de la esplenomegalia constituye un complejo desafío diagnóstico. En algunos de estos pacientes, una hepatopatía oculta o un proceso autoinmunitario no diagnosticado pueden presentarse con el tiempo como explicación de una esplenomegalia persistente. Aunque el paciente por lo demás asintomático puede ser sometido a seguimiento, el sintomático requiere un diagnóstico que permita instaurar el tratamiento apropiado. La presencia de fiebre, pérdida de peso y otros síntomas precisa persistencia y consulta, a fin de descartar la infección activa o la neoplasia. El examen de médula ósea, con cultivo y análisis citométrico de flujo, contribuye a la identificación de la causa en estos pacientes. La esplenectomía o la biopsia de lesiones esplénicas son a veces las únicas opciones diagnósticas en pacientes con síntomas persistentes o citopenias progresivas. La esplenectomía puede tener consecuencias imprevistas en pacientes con hepatopatía oculta e hipertensión portal, por lo que debe evitarse en ese contexto. En el paciente asintomático, la observación estrecha es a menudo preferible a la esplenectomía.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

HISTIOCITOSIS

BARRETT J. ROLLINS Y NANCY BERLINER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las histiocitosis comprenden una familia de enfermedades caracterizadas por acumulación de células anómalas con características que recuerdan a las de los macrófagos o las células dendríticas. El término *histiocito* hace referencia a los macrófagos tisulares y, aunque la célula de origen en algunas histiocitosis es en verdad un macrófago, muchas otras histiocitosis se originan a partir de linajes no macrófagos o células madre hematopoyéticas.

La categoría diagnóstica de la histiocitosis engloba un gran número de entidades clínicas, heterogéneas, pero diferenciadas. La naturaleza ampliamente divergente de estas enfermedades ha generado una bibliografía confusa, que no ayuda al profesional clínico que atiende a un paciente que padece una de tales enfermedades. Por ejemplo, una división vigente durante mucho tiempo entre histiocitosis de células de Langerhans (HCL) e histiocitosis de células no Langerhans (no HCL) se ha visto debilitada por una nueva apreciación de la frecuente coexistencia de estas enfermedades en un mismo paciente. Esta y otras consideraciones han dado lugar a un nuevo planteamiento de la histiocitosis. En particular, recientes avances en el campo de la genética molecular han determinado una nueva nosología que encuadra las enfermedades histiocíticas en cinco grupos (tabla 160-1):¹

- Grupo L. Este grupo incluye la HCL y la enfermedad de Erdheim-Chester (EEC), ya que la ocasional aparición de ambas en un mismo paciente indica un origen común, y porque ambas enfermedades se caracterizan por mutaciones somáticas en genes de la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). La histiocitosis de células indeterminadas (HCI) también se incluye en el grupo L, ya que comparte algunos de los rasgos de la HCL.
- Grupo C. En él se encuadran enfermedades no HCL que afectan a la piel y/o a las superficies mucosas. Como en el grupo L, los pacientes pueden presentar combinaciones de varias histiocitosis del grupo C. Se subdividen en enfermedades con xantogranuloma (XG) y sin XG. Algunas afecciones del grupo C también tienen un importante componente sistémico.
- Grupo M. Es el de las histiocitosis malignas, que comprende procesos primarios, como la histiocitosis maligna (HM) propiamente dicha, y otras histiocitosis malignas secundarias que tienen lugar en contextos de leucemias, linfomas u otras neoplasias hematológicas.

TABLA 160-1 CLASIFICACIÓN DE LAS HISTIOCITOSIS Y LAS NEOPLASIAS DE MACRÓFAGOS/CÉLULAS DENDRÍTICAS

Grupo L	Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) Histiocitosis de células indeterminadas (HCI) Enfermedad de Erdheim-Chester (EEC)
Grupo C	HCL no cutánea Familia de los xantogranulomas (XG) Xantogranuloma juvenil (XGJ) Xantogranuloma del adulto (XGA) Reticulohistiocitoma solitario (RHS) Histiocitosis cefálica benigna (HCB) Histiocitosis disruptiva generalizada (HDG) Histiocitosis nodular progresiva (HNP) Xantoma diseminado (XD) Familia sin xantogranulomas (no XG) Enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD) cutánea Xantogranuloma necrobiótico (XGN) Reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM) Histiocitosis no HCL cutánea con afectación sistémica importante
Grupo R	Enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD) familiar, también conocida como histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas (HSLM) ERD esporádica ERD clásica ERD extraganglionar ERD con neoplasia o enfermedad inmunitaria No clasificada de otra manera
Grupo M	Histiocitosis malignas primarias Histiocitosis malignas secundarias (asociadas a neoplasia hematológica) Subtipos: histiocítica, interdigitante, de Langerhans, indeterminada
Grupo H	Linfocitosis histiocítica hemofagocítica (LHH) primaria LHH secundaria LHH de origen desconocido o incierto

- Grupo R. El integrante paradigmático de este grupo es la enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD), también conocida como histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas (HSLM). No obstante, el grupo R incluye todas las demás histiocitosis no HCL no cutáneas.
- Grupo H. Este grupo contiene las variantes de la linfocitosis histiocítica hemofagocítica (LHH) y los síndromes de activación de macrófagos (SAM).

GRUPO L

Histiocitosis de células de Langerhans

EPIDEMIOLOGÍA

La HCL afecta predominantemente a niños (mediana de edad, 3,8 años), pero también a adultos.² Su incidencia global es de 2,6 casos por millón de niños-año, para todos los niños de menos de 14 años, aunque con una marcada tendencia al aumento de dicha incidencia al disminuir la edad, con 9 casos por millón de niños/año para lactantes de menos de 1 año y de 0,7 casos por millón de niños-año para niños de entre 10 y 14 años. Hay un ligero predominio de casos en pacientes hombres (1,2:1). En EE. UU., la incidencia de la HCL de alto riesgo (definida más adelante) es menor en afroamericanos que el blancos y mayor en hispanos que en no hispanos. La incidencia en adultos se ha estimado en 1-2 casos por millón. La HCL pulmonar, predominante en adultos, guarda una estrecha correlación con el consumo de tabaco.

BIOPATOLOGÍA

El signo cardinal de la HCL es una acumulación de histiocitos anómalos, con abundante citoplasma claro y un solo núcleo de forma arriñonada o en grado de café (fig. 160-1A). Las células de HCL patológicas expresan todas ellas el marcador superficial CD1a (fig. 160-1B), y la mayoría expresan asimismo CD207, una lectina de unión a la manosa también llamada langerina. Una parte mayoritaria de las células contienen orgánulos celulares llamados gránulos de Birbeck, detectados por microscopía electrónica y probablemente compuestos por moléculas de CD207. Las lesiones de la HCL suelen ir acompañadas de un pronunciado infiltrado inflamatorio, cuya calidad varía dependiendo del subtipo clínico (p. ej., con abundantes eosinófilos en el granuloma eosinofílico de hueso) (v. «Manifestaciones clínicas»).

La HCL es una enfermedad neoplásica: las células de la HCL son clonales, y la mayoría de los pacientes son portadores de mutaciones activadoras somáticas en genes que codifican integrantes de la vía MAPK.³ Específicamente, entre el 50 y el 60% tienen un gen *BRAF* mutado (sobre todo con la mutación que codifica la variante oncogénica *BRAF* V600E), y entre el 25 y el 30% presentan mutaciones activadoras de *MAP2K1*. Todos los casos muestran evidencias de activación de la cinasa regulada por señal extracelular (ERK), el objetivo de esta vía de la cinasa, mientras que el 10-25% de los casos restantes sin mutaciones en *BRAF* o *MAP2K1* presentan mutaciones en otros genes que activan la vía, como los miembros de las familias *ARAF* y *RAS*, o translocaciones que generan proteínas de fusión activadoras del gen *BRAF*.⁴

En términos históricos, se sabía que la HCL era una enfermedad de los histiocitos, aunque su origen era desconocido, por lo que se denominó histiocitosis X. El descubrimiento de que las células de HCL expresan CD1a y CD207 y tienen gránulos de Birbeck, rasgos todos ellos propios de las células de Langerhans normales, hizo que se planteara la hipótesis de que las células de HCL derivan de las células de Langerhans. No obstante, el perfil de los genes expresado por las células de HCL está más próximo al de las células precursoras mieloides que al de las células de Langerhans maduras. Además, las mutaciones en *BRAF* están presentes en células madre hematopoyéticas de pacientes cuyas células de HCL tienen mutaciones en *BRAF*, dato que indica que la HCL debe contemplarse más apropiadamente como una neoplasia mieloides en la que los precursores mieloides pueden diferenciarse parcialmente, en una dirección que les permite adquirir atributos que son también característicos de las células de Langerhans.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HCL se produce a cualquier edad y afecta a cualquier órgano. Sin embargo, la enfermedad es más común en niños y los órganos afectados con más frecuencia incluyen los siguientes:

- Hueso (el 80% de los casos). Las lesiones esqueléticas pueden ser asintomáticas o asociarse a dolor en la palpación e inflamación. Las localizaciones más comunes (en orden descendente de frecuencia) son el cráneo, la pelvis, el fémur, las costillas, el húmero, la mandíbula y la columna vertebral. Radiográficamente, aparecen como lesiones líticas en sacabocado sin esclerosis (fig. 160-1C). La resorción de hueso alveolar produce en ocasiones un aspecto llamado «de dientes flotantes».
- Piel (el 33% de los casos). El exantema puede ser intensamente petequial e incluye pápulas escamosas y costrosas (fig. 160-1D y E). Cuando la afectación cutánea es la manifestación de presentación, el exantema por HCL puede confundirse con dermatitis seborreica o con «costra láctea» en lactantes.
- Hipotálamo y tallo hipofisario (el 25% de los casos). La afectación hipofisaria produce en ocasiones diabetes insípida, inicialmente observada en entre el 25 y el 50% de los pacientes con HCL. Con diagnóstico precoz y quimioterapia eficaz, la incidencia de la diabetes insípida se ha reducido entre el 7 y el 20%. La afectación del hígado, el bazo,



FIGURA 160-1. Rasgos histológicos, radiográficos y cutáneos de la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) y la enfermedad de Erdheim-Chester (EEC). A. Tinción de hematoxilina y eosina de una lesión ósea en la HCL, con los característicos núcleos de forma arriñonada o en grano de café y abundante citoplasma rosado en los histiocitos propios de la HCL (aumento $\times 1.000$). B. Inmuntinción de CD1a de una lesión cutánea por HCL, que muestra histiocitos de HCL, con tinción uniformemente positiva, infiltrando la dermis superior y con afectación focal de la epidermis (aumento $\times 200$). C. Imagen radiográfica que muestra lesiones óseas líticas craneales en la HCL. D. Lesiones cutáneas en un niño con HCL multisistémica. E. Lesión intertriginosa en un adulto con HCL cutánea. F. Xantelasma periorbitario en un paciente con EEC. G. Tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa radiomarcada con flúor 18 de un paciente con EEC, que muestra señales anómalas bilaterales y simétricas en fémures, tibias y húmeros (A y B, tomadas de Degar, BA, Fleming, MD, Rollins, BJ, Rodríguez-Galindo C. Histiocytoses. In: Orkin SH, Fisher, DE, Ginsburg D, et al. eds. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015:2104; de C a G, tomadas de Emile J-F, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127:2672-2781.)

la médula ósea o los pulmones se registra en el 15% de los casos; la de los ganglios linfáticos, en el 5-10%, y la del sistema nervioso central (SNC; excluida la hipófisis), en el 2-4%. La afectación pulmonar es más habitual en adultos que en niños.

Las manifestaciones clínicas de la HCL son extraordinariamente diversas. No obstante, algunas presentaciones son lo bastante prototípicas como para que fueran en su momento reconocidas como entidades independientes, antes de que se supiera que se trataba de la misma enfermedad. Los epónimos de estas entidades ya no se utilizan, pero se enumeran aquí para ofrecer una referencia de la antigua bibliografía:

- Enfermedad de Hand-Schüller-Christian: tríada de exoftalmos, diabetes insípida y lesiones óseas (en especial craneales) en niños; el 15-40% de los casos de HCL.
- Enfermedad de Letterer-Siwe (o de Abt-Letterer-Siwe): enfermedad multisistémica que afecta a la piel, el hueso, los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo en lactantes, con mal pronóstico.
- Granuloma eosinofílico: solo en el hueso, a menudo solitario; el 60-80% de los casos de HCL.
- Enfermedad de Hashimoto-Pritzker (o reticulohistiocitosis congénita autoinvolutiva): afectación autolimitante de la piel en recién nacidos.

La clasificación contemporánea de la HCL se basa en atributos clínicos correlacionados con el riesgo y que, en consecuencia, orientan el tratamiento. Las dos dimensiones del riesgo son el número de órganos afectados (enfermedad de un solo sistema frente a enfermedad multisistémica) y la presencia de enfermedad en «órganos de riesgo» (especificados como médula ósea, hígado o bazo). La Hystiocyte Society identificó tres grupos clínicos utilizando estas características para su ensayo internacional LCH-III (tabla 160-2).

Una manifestación tardía de la HCL es la neurodegeneración, registrada en el 10% de los pacientes supervivientes. Sus manifestaciones comprenden ataxia, disartria y dismetría, junto con deterioro neurocognitivo y dificultades psicológicas. La resonancia magnética (RM) muestra cambios de la intensidad de señal en los pedúnculos cerebelosos, los ganglios basales y la protuberancia. Las manifestaciones clínicas se acentúan y remiten, aunque la enfermedad es inexorablemente progresiva.

DIAGNÓSTICO

Dado que las manifestaciones clínicas de la HCL son inespecíficas, es necesario mantener un elevado índice de sospecha de HCL en pacientes adultos con exantema seborreico no involutivo o lesión osteolítica solitaria.⁵ En pacientes con diabetes insípida, en ocasiones se observa una característica infiltración del tallo hipofisario en la RM. La HCL pulmonar debe considerarse en fumadores jóvenes con disnea o tos no productiva, y cuya radiografía simple de tórax muestra enfermedad reticulonodular bilateral difusa en las zonas pulmonares medias y superiores. La tomografía computarizada (TC) puede mostrar nódulos o quistes.

El análisis tisular es obligado. El examen histopatológico muestra un infiltrado de células histiocíticas, con citoplasma claro y un solo núcleo con forma arriñonada o en grado de café, junto con números y tipos variables de células inflamatorias (v. fig. 160-1A). Los eosinófilos pueden ser abundantes. El diagnóstico definitivo requiere demostración de que los histiocitos se tiñen con CD1a (v. fig. 160-1B). La tinción positiva con CD207 corrobora el diagnóstico de HCL. El examen con microscopía electrónica para detectar gránulos de Birbeck ha sido reemplazado por la tinción de CD207.

TABLA 160-2 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS*

GRUPO CLÍNICO	SISTEMA AFECTADO	ÓRGANOS AFECTADOS
1	Multisistémica	Cualquier órgano de riesgo [†]
2	Multisistémica	≥ 2 órganos <i>no incluidos los de riesgo</i>
3	Un solo sistema • Multifocal [‡] o de localización especial [§]	≥ 2 lesiones en un órgano o una localización especial [§]
—	Un solo sistema • Unifocal o localizada	1 lesión en 1 órgano

*Desarrollada para el ensayo Langerhans Cell Histiocytosis-III (LCH-III).[■]

[†]Órganos de riesgo: médula ósea, hígado o bazo (el pulmón ya no se clasifica como órgano de riesgo).

[‡]Múltiples localizaciones de afectación en un solo sistema orgánico.

[§]Las localizaciones especiales implican mayor riesgo de complicaciones específicas e incluyen extensión a tejidos blandos intracraneales o lesiones vertebrales con extensión a tejidos blandos intrarraquídeos.

TRATAMIENTO

Tto

Las estrategias terapéuticas para la HCL están evolucionando con rapidez, en virtud de la nueva tipificación molecular de la enfermedad, si bien, en términos históricos, el tratamiento y su intensidad se han correlacionado con la estratificación de riesgos. Por ejemplo, los pacientes con enfermedad en un solo sistema, sin disfunción orgánica, tienen un excelente pronóstico y pueden abordarse con terapia local (p. ej., legrado quirúrgico o radiación), o simplemente ser sometidos a seguimiento y tratados cuando estén sintomáticos. La enfermedad más extensa precisa tratamiento sistémico, que se ha perfeccionado en una serie de ensayos internacionales. El primero de tales ensayos, el LCH-I, valoró la eficacia de la adición de etopósido al estándar terapéutico histórico, consistente en vinblastina y prednisona. Los pacientes con HCL multisistémica fueron aleatorizados a recibir semanalmente vinblastina o etopósido cada 3 semanas durante 24 semanas. La supervivencia global fue excelente, del orden del 80%, y no se registraron diferencias entre las ramas de tratamiento del ensayo.

El ensayo LCH-II evaluó los efectos de la intensificación temprana, aleatorizando a pacientes con HCL multisistémica a recibir los regímenes siguientes: vinblastina y prednisona, seguidas de tratamiento de continuación con 6-mercaptopurina y pulsos de vinblastina/prednisona durante 24 semanas, o adición de etopósido al tratamiento de inducción. Las tasas de supervivencia y recidiva fueron las mismas en ambas ramas, si bien el subgrupo de pacientes con afectación de órganos de riesgo (v. tabla 160-2) registró mejor supervivencia con adición de etopósido.

El ensayo LCH-III estratificó cuidadosamente a los pacientes por riesgo e investigó si la adición de metotrexato mejoraba los resultados en pacientes con afectación de órganos de riesgo. Además, dado que un ensayo no aleatorizado previo (DAL-HX83) apuntó que el tratamiento prolongado podría ser beneficioso, el LCH-III también indagó de manera aleatorizada si la prolongación del tratamiento en pacientes con enfermedad multisistémica reduciría el riesgo de recidiva. Aunque la adición de metotrexato no tuvo efecto en los resultados, la prolongación en pacientes con enfermedad multisistémica aminó el riesgo de recidiva del 54 al 37%. Así pues, el actuar estándar de asistencia para la enfermedad multisistémica consiste en inducción de vinblastina y prednisona, seguida de 12 meses de terapia de continuación.

Se dispone de diversos abordajes para la HCL recidivante o recurrente, asociada históricamente a la noción de «reactivación», que se produce en el 20-50% de los pacientes. Estos pacientes pueden asignarse a categorías de bajo y alto riesgo. Los pacientes de bajo riesgo son los que inicialmente presentaban HCL multisistémica de bajo riesgo (sin afectación de órganos de riesgo o enfermedad ósea multifocal). Se han documentado respuestas a distintos tratamientos de segunda línea, como los de 6-mercaptopurina y metotrexato, indometacina, bisfosfonatos y análogos de nucleósidos, como cladribina, citarabina y clofarabina. Los pacientes de alto riesgo son los que tenían afectación de órganos de riesgo en la presentación o mostraban mala respuesta al tratamiento de primera línea. La cladribina y la citarabina en dosis altas pueden ser eficaces en este contexto, al igual que el trasplante de células madre hematopoyéticas, si bien la mortalidad continúa siendo significativa.

El descubrimiento de mutaciones activadoras en genes que codifican componentes de la vía MAPK ha llevado al uso de inhibidores del fibrosarcoma rápidamente acelerado (RAF) y de la MAP cinasa/ERK cinasa 1 (MEK1), sobre todo en un contexto de recidiva. La mayoría de los informes describen pequeñas series de pacientes tratados, aunque un ensayo, denominado «estudio cesta», en el que se usó el inhibidor del RAF vemurafenib en todos los pacientes con BRAF V600E, incluyó un pequeño número de pacientes con HCL.⁶ En general, los pacientes portadores de mutaciones sensibilizantes en *BRAF* o *MAP2K1*, incluidos los que recibieron pretratamiento intenso, mostraron notables respuestas a

inhibidores del RAF, como el vemurafenib y el dabrafenib, o de la MEK1, como el trametinib o el cobimetinib. Las dosis óptimas aún no se han investigado en un ensayo clínico y, generalmente, el tratamiento se ha establecido en función de su eficacia en otras enfermedades. La mayoría de los informes indican que los pacientes continúan respondiendo a estos inhibidores durante el tiempo en el que son tratados y en la medida en la que tienen recaídas cuando el tratamiento se suspende. Por tanto, a pesar de su notable eficacia, las funciones que estos inhibidores pueden desempeñar en el tratamiento curativo o de primera línea de la HCL no están claras en la actualidad.

Para adultos con HCL pulmonar, el abandono del consumo de tabaco suele ser un recurso suficiente. Si este no basta, los pacientes pueden ser tratados con corticosteroides. Los casos resistentes requieren, en ocasiones, trasplante pulmonar.

PRONÓSTICO

Los resultados en la enfermedad que afecta a un solo sistema con bajo riesgo son, en general, buenos. La supervivencia global para la enfermedad de un solo sistema es superior al 99%, con una tasa de recidiva del 18%. En el ensayo LCH-III, la supervivencia global a 5 años en la enfermedad multisistémica de bajo riesgo fue del 99%, aun con una tasa de recidiva acumulada del 40-50%. En cualquier caso, las enfermedades concomitantes asociadas a la localización inicial de la enfermedad, en especial en el caso de problemas ortopédicos, pueden ser de larga duración y significativas. En el ensayo, los pacientes con enfermedad de alto riesgo multisistémica registraron una supervivencia global a 5 años del 84% y una tasa de recidiva del 27%. La falta de respuesta al tratamiento inicial conlleva un pésimo pronóstico: los niños de menos de 2 años con afectación de órganos de riesgo que no responden al tratamiento inicial registran una supervivencia a 3 años de solo el 17%. La neurodegeneración puede aparecer hasta en el 10% de los pacientes varios años después de un tratamiento, por lo demás eficaz y en ausencia de enfermedad histiocítica activa.

Enfermedad de Erdheim-Chester

EPIDEMIOLOGÍA

La EEC es extremadamente infrecuente. Se han comunicado menos de 1.000 casos de ella, y su incidencia y prevalencia precisas no se conocen. A diferencia de lo que sucede en la HCL, la EEC afecta principalmente a adultos de entre 40 y 70 años (media de edad en el diagnóstico de 53 años),⁷ aunque también es posible en niños y lactantes. Su incidencia en los hombres es muy superior a la de las mujeres, con una razón de casi 3:1.

BIOPATOLOGÍA

El examen histopatológico de las lesiones muestra histiocitos mononucleares espumosos, a menudo acompañados de fibrosis e inflamación que afecta a linfocitos, neutrófilos o células plasmáticas. También se observan ocasionales células gigantes mononucleadas. Dado que los histiocitos se tiñen con CD68 y CD163, pero no con CD1a, se cree que los histiocitos de la EEC derivan del linaje monocitos-macrófagos. Aunque estas características distinguen la EEC de la HCL, el 20% de los pacientes con EEC presentan lesiones de HCL concurrentes.

Como en la HCL, alrededor del 50% de los pacientes con EEC presentan mutaciones somáticas que codifican BRAF V600E. En esencia, todos los pacientes restantes también tienen variantes genéticas que activan la vía MAPK, entre ellas mutaciones en *MAP2K1*, *ARAF*, *KRAS* y *NRAS*, así como fusiones génicas que activan los genes *BRAF*, *ALK* y *NTRK*.⁸ Se han observado, asimismo, mutaciones en *PIK3CA*, potencialmente concurrentes con mutaciones en *BRAF*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infiltración histiocítica del hueso se produce en casi todos los pacientes, y se manifiesta en forma de esclerosis cortical simétrica de las áreas diafisarias y metafisarias de los huesos largos, a menudo en las extremidades inferiores (fig. 160-1G). Los pacientes pueden referir dolor yuxtaarticular leve, aunque en ocasiones son asintomáticos, aun en presencia de enfermedad contrastada radiográficamente. También se registra osteoesclerosis de los huesos faciales o del cráneo. La TC o la RM pueden ser necesarias para detectar lesiones no identificadas en las radiografías simples.

La afectación cardiovascular por fibrosis está presente en la mayoría de los pacientes, y se manifiesta en forma de anomalías valvulares, defectos de la conducción o revestimiento periaórtico.⁹ Esta afectación es una de las principales causas de morbimortalidad por EEC. Una fibrosis similar puede desarrollarse en el retroperitoneo, rodeando los riñones y generando una nefropatía obstructiva progresiva. En torno al 50% de los pacientes con EEC tienen enfermedad pulmonar, que afecta a la pleura, el parénquima o ambos. Aproximadamente el 40% de los pacientes presentan enfermedad del SNC, con afectación hipofisaria causante de diabetes insípida, como en la HCL, y lesiones de masa en distintas partes del cerebro. La afectación del SNC augura un peor pronóstico. En ausencia de infiltración o masas documentadas por RM, también pueden registrarse deterioro cognitivo y cambios conductuales, que, no obstante, se asocian también a pérdida de volumen de materia gris. La enfermedad cutánea afecta a alrededor del 25%

de los pacientes y suele manifestarse como xantelasma, con mayor frecuencia en los párpados (fig. 160-1F).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe establecerse mediante examen histológico de las localizaciones afectadas, sobre todo del hueso osteoesclerótico. Dado que el análisis genético de las mutaciones presentes en los genes de la vía MAPK aporta información sobre la asistencia clínica, y considerando que la descalcificación para el examen histológico puede impedir dicho análisis, es necesario obtener suficiente material y procesarlo por separado, para realizar las pruebas tanto histológicas como genéticas. La ausencia de tinción de CD1a o CD207 distingue la EEC de la HCL. No obstante, como ya se ha indicado, el 20% de los pacientes con EEC tienen HCL concurrente. Las manifestaciones clínicas de EEC pueden confundirse con las de la enfermedad de Paget o el síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína de mieloma y cambios en la piel) (cap. 178), si bien los cuadros histopatológicos son distintos. El xantogranuloma juvenil (XGJ) es una enfermedad histiocítica del grupo C (v. más adelante) y sus rasgos histopatológicos son muy similares a los de la EEC. Sin embargo, el XGJ habitualmente afecta a niños de corta edad y solo rara vez se manifiesta en localizaciones extracutáneas. En cualquier caso, cuando el XGJ es diseminado, las células lesionales pueden albergar mutaciones activadoras en genes de la vía MAPK, lo que lo correlaciona con la EEC y sitúa esta forma de XGJ en el grupo L.

Cuando el diagnóstico tisular de EEC se confirma, debe determinarse el alcance de la enfermedad. Es necesario realizar una completa evaluación del sistema endocrino, con objeto de valorar la afectación hipofisaria, así como estudios de imagen que incluyan los huesos largos, el cráneo y la pelvis, junto con evaluación mediante TC o RM del cerebro, toda la longitud de la aorta y el retroperitoneo. Se ha comunicado que la captación de fluorodesoxiglucosa radiomarcada con flúor 18, definida mediante tomografía por emisión de positrones, aporta una elevada especificidad en un marco de osteoesclerosis (v. fig. 160-1G). La presencia de anomalías de la conducción debe evaluarse por electrocardiografía. En la observación histológica es posible observar células similares a macrófagos, con tinción para S100 y que muestran emperipolesis, indicativas de diagnóstico de enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD), aunque la presentación clínica de la EEC y la ERD son distintas (v. más adelante).

TRATAMIENTO

Tto

Dado que la mayoría de los casos de EEC son indolores o poco dolorosos, los pacientes asintomáticos que no presentan enfermedad del SNC pueden ser seguidos sin tratamiento. Si el paciente presenta afectación del SNC o desarrolla síntomas sistémicos, se recomienda el tratamiento con interferón (IFN) α (convencional o pegilado), siguiendo la indicación que apuntaba un beneficio de supervivencia en un análisis retrospectivo. En pacientes en los que el tratamiento con IFN fracasa y que son sintomáticos, la cladribina o la ciclofosfamida pueden producir respuestas. Los glucocorticoides y los antagonistas del receptor de la interleucina 1 (IL-1R) también muestran actividad. La radioterapia alivia en ocasiones los síntomas locales.

La casi universal presencia de mutaciones en genes que codifican componentes de la vía MAPK indica que los tratamientos dirigidos contra alguna de estas variantes activadas pueden ser eficaces. Un estudio ceca con el inhibidor de RAF vemurafenib en pacientes con distintas enfermedades portadoras de una mutación somática que codifica BRAF V600E incluyó varios casos de EEC y HCL. En 6 de 18 pacientes se registraron respuestas prolongadas. También se han comunicado respuestas a los inhibidores de MEK1 trametinib y cobimetinib.

PRONÓSTICO

En este pequeño estudio, las tasas de supervivencia global a 1 y 5 años de los pacientes con EEC que fueron tratados con IFN- α fueron del 96 y el 68%, respectivamente, frente a las del 86 y 17% definidas en pacientes control. La repercusión del tratamiento dirigido contra BRAF V600E o MEK1 en la supervivencia actualmente se desconoce.

Histiocitosis de células indeterminadas

La HCI es una enfermedad sumamente rara que se manifiesta como erupción cutánea que simula la de la HCL, aunque ciertos casos solo afectan a los ganglios linfáticos. Se produce en adultos, y puede afectar predominantemente a mujeres, aunque no se han realizado estudios epidemiológicos rigurosos. El análisis histológico de las lesiones muestra una infiltración no epidermotropa de histiocitos que pueden teñirse para CD1a, de modo similar a lo que sucede en la HCL. Sin embargo, diferenciándose de esta, las células lesionales no expresan CD207. Un informe describe un caso con una mutación somática que codifica BRAF V600E y que puede avalar la idea de que la HCI está relacionada con la HCL. No obstante, en otro informe se analizaron cuatro casos, tres de los cuales presentaban la misma fusión génica *ETV3-NCOA2*.¹⁰ Aunque la importancia patógena de esta translocación es desconocida, su aparición recurrente en la HCI y su ausencia en la HCL indican que se trata de entidades diferenciadas.

GRUPO C

Histiocitosis no HCL cutáneas y mucosas

Estas histiocitosis no HCL se dividen en las que son predominantemente cutáneas y las que tienen un componente sistémico significativo. Cada una de estas modalidades se divide, a su vez, en las categorías de xantogranuloma (XG) y no XG.

Familia XG

EPIDEMIOLOGÍA

Este grupo comprende varias enfermedades que se distinguen sobre todo por su presentación clínica, con factores como la edad del paciente, los sitios anatómicos afectados y la determinación de si las lesiones son solitarias, múltiples o diseminadas. El XG juvenil (XGJ) es la histiocitosis no HCL más frecuente. Aunque se ha publicado una prevalencia del 0,5% de los tumores pediátricos, la naturaleza benigna del XGJ probablemente hace que las comunicaciones al respecto tiendan a la baja. Entre el 40 y el 70% de los casos se producen en el primer año de vida, y la enfermedad puede registrarse en recién nacidos. Se ha observado un leve predominio de los casos en pacientes femeninas (1,4:1).

BIOPATOLOGÍA

Las lesiones contienen un infiltrado dérmico que incluye histiocitos, ocasionales células gigantes mononucleadas, que pueden presentar rasgos de células de Touton, y células inflamatorias inespecíficas. Las lesiones en regresión presentan sustitución por tejido fibroso. Los histiocitos muestran tinción con CD68, CD14, CD163, factor XIIIa y fascina; la tinción con S100 puede estar ausente o ser variable, y las células no se tiñen para CD1a o CD207.

El XGJ puede aparecer en asociación con la neurofibromatosis de tipo 1, aunque la relación entre las anomalías genéticas en la NF1 y el XGJ se desconoce. Se han notificado mutaciones en los genes *NRAS*, *KRAS*, *ARAF*, *MAP2K1* y *MAPK1*, así como una fusión *RNF11/BRAF* activadora, pero no mutaciones en *BRAF*. Asimismo, se han referido mutaciones en *P/K3CD*. Hasta la fecha, las mutaciones en la vía MAPK solo se han comunicado en casos diseminados, pero no en casos cutáneos. Debido a las similitudes fenotípicas entre el XGJ y la EEC diseminados, y a la presencia en ambos de mutaciones en genes MAPK, el XGJ diseminado se ha clasificado en el grupo L. El XGJ cutáneo permanece en el grupo C.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El XGJ es una enfermedad benigna en la que aparecen un número variable de nódulos cutáneos amarillos-rojizos pequeños (< 2 cm), habitualmente en la cabeza, el cuello y la parte superior del tronco, aunque pueden desarrollarse en cualquier otro lugar. Alrededor del 70% de las lesiones son solitarias. La enfermedad sistémica es infrecuente y afecta al hígado, el pulmón, el bazo, los ganglios linfáticos, el hueso y el tubo digestivo.¹¹ Las lesiones tanto cutáneas como sistémicas suelen resolverse espontáneamente, en un plazo de entre pocos meses y años, sin dejar secuelas clínicas significativas. Algunos casos de XGJ diseminado en recién nacidos o de XGJ productos de síntomas pueden precisar tratamiento.

El xantoma diseminado (XD) pertenece también a la familia XG y se manifiesta con una erupción cutánea de pápulas o nódulos marrones en las áreas flexoras y periorbitarias. Se desarrolla en las superficies mucosas y tiene un significativo componente visceral. El XD afecta principalmente a hombres adultos jóvenes y presenta una evolución clínica crónica, que puede incluir diabetes insípida.

DIAGNÓSTICO

El aspecto clínico del XG cutáneo puede ser lo bastante característico como para que el diagnóstico se establezca solo por observación. La biopsia y la inmunotinción son a veces necesarias para casos ambiguos. Los histiocitos del XG se tiñen con CD68, CD163, factor XIIIa y fascina, y no con CD1a, CD207 y, generalmente, S100. El diagnóstico diferencial comprende los cuadros siguientes: HCL, que puede distinguirse por inmunotinción; xantoma papular, cuyas lesiones contiene más células espumosas y menos células gigantes que las del XG; xantoma eruptivo, generalmente presente en adultos hipertriglicéridémicos; nevos de Spitz; mastocitoma, y dermatofibroma.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con XGJ cutáneo pueden ser sometidos a observación sin tratamiento. Los que presentan afectación ocular por XGJ o XD deben derivarse a un oftalmólogo para que proceda a su evaluación. La afectación sintomática se trata, si es necesario, mediante escisión quirúrgica, radioterapia o quimioterapia. Los regímenes quimioterapéuticos usados para la HCL pueden ser eficaces en este contexto.

PRONÓSTICO

Las lesiones de XG cutáneo y visceral se resuelven espontáneamente, y el pronóstico global es excelente. Los resultados terapéuticos de las lesiones viscerales sintomáticas también son buenos. Los fallecimientos son infrecuentes en lactantes con afectación hepática extensa o enfermedad del SNC.

Familia no XG

EPIDEMIOLOGÍA

El XG necrobiótico (XGN) se produce en adultos (edad media de inicio en la sexta década de vida) y va acompañado de gammapatía monoclonal en el 80% de los pacientes.¹² No hay predilección de sexo. La reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM) es una enfermedad que afecta a mujeres en la sexta y la séptima décadas de vida.¹³ La enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD) queda, en ocasiones inhabituales, confinada a la piel y, con esta manifestación, debe considerarse una patología del grupo C no XG.¹⁴

BIOPATOLOGÍA

La biopatología del XGN no se conoce, pero su asociación a paraproteinemias ha apuntado a la posibilidad de que se trate de una reacción histiocítica al depósito de inmunoglobulinas. El examen histopatológico muestra XG histiocíticos con bandas de necrosis en la dermis, acompañados de células gigantes que tienen una morfología característica en esta enfermedad. Pueden observarse nódulos linfoides y células plasmáticas.

Una cuarta parte de los casos de RHM tienen una neoplasia maligna subyacente, lo que eleva la posibilidad de que esta enfermedad sea un síndrome paraneoplásico, aunque no se ha identificado en ella ningún mecanismo patógeno. Las neoplasias malignas asociadas comprenden los cánceres de mama y gástricos, así como neoplasias hematológicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones cutáneas del XGN son pápulas y nódulos pigmentados y endurecidos que pueden confluir para formar placas, cuyos centros presentan en ocasiones atrofia. Las áreas periorbitarias son las de afectación más frecuente, si bien las lesiones aparecen en cualquier otro lugar, en la cara, el tronco, los brazos, las piernas y los genitales. La localización extracutánea más común es el ojo, con manifestaciones de uveítis y escleritis. La afectación visceral es también posible en diversas ubicaciones, aunque las más usuales son las vías respiratorias o las estructuras cardíacas.

Las lesiones cutáneas de la RHM son pápulas pigmentadas que aparecen predominantemente en la cara, las manos, los antebrazos y las orejas. También se ven afectadas las mucosas oral o nasal. Las lesiones periungueales pueden presentar un característico aspecto de «cuentas de coral». Las pacientes con RHM presentan una poliartritis destructiva de progresión rápida, con síntomas sistémicos, como fiebre y pérdida de peso.

DIAGNÓSTICO

Las placas amarillentas periorbitarias, con eritema asociado y atrofia central o telangiectasias, son altamente indicativas de XGN. Debe obtenerse una biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico. Es necesaria una electroforesis de suero y orina para detectar la presencia de gammapatía monoclonal, con ulterior estudio diagnóstico hematológico, orientado en función de los resultados. Las pruebas de imagen de tórax, abdomen y pelvis permiten valorar la enfermedad visceral. Las lesiones periorbitarias del XGN se distinguen de los xantelasmas o los xantomas planos por su mayor tamaño, su endurecimiento y su eritema. La afectación ocular se puede documentar mediante biopsia conjuntival. El XGN ha de diferenciarse también de la necrobiosis lipoidea, propia de la diabetes mellitus y con un cuadro histopatológico distinto de el del XGN.

El examen histopatológico de la RHM muestra frecuentes células gigantes mononucleadas y macrófagos con citoplasma eosinófilo. La RHM recuerda a veces al reumatismo fibroblástico, aunque, en este, las lesiones cutáneas se caracterizan histológicamente por fibrosis.

TRATAMIENTO

Tto

A diferencia del XG, el XGN requiere tratamiento, porque no se resuelve de forma espontánea y puede tener secuelas desfigurantes. No hay estudios rigurosos que hayan identificado un tratamiento ideal. Algunos estudios de caso indican que alquilantes como el clorambucilo o el melfalán, con o sin esteroides, pueden ser un tratamiento de primera línea eficaz. La inmunoglobulina intravenosa se ha empleado como opción de segunda línea, y la lenalidomida se ha usado en pacientes con gammapatía monoclonal, incluso en ausencia de mieloma múltiple clínicamente documentado. El tratamiento de la RHM debe dirigirse a la neoplasia subyacente, si está presente.

PRONÓSTICO

Las cicatrices y las úlceras son secuelas comunes de las lesiones cutáneas por XGN. Los pacientes que lo padecen presentan mayor riesgo de desarrollo de neoplasias malignas hematológicas. El tratamiento de la neoplasia subyacente no da lugar, en ocasiones, a resolución de la RHM.

GRUPO R

El grupo R está constituido principalmente por las diversas manifestaciones de la enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD), también conocida como histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas (HSLM).

EPIDEMIOLOGÍA

La ERD esporádica es una enfermedad rara que afecta más a niños y adultos jóvenes, con un pico de incidencia en la segunda y la tercera décadas de vida. La afectación es mayor en los hombres que en las mujeres, así como en las personas de origen africano. La ERD afecta a los ganglios linfáticos del 20% de los pacientes con síndrome H, asociado a una mutación en el gen *SLC29A3*. La afectación ganglionar por la ERD también tiene lugar en el 41% de los pacientes con síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA) de tipo Ia, con mutaciones en la línea germinal en *TNFRSF6*, que codifica el Fas.

BIOPATOLOGÍA

La ERD ganglionar se caracteriza por acumulación en los senos de los ganglios linfáticos de grandes histiocitos poligonales, con núcleos hipocromáticos y citoplasma claro, que a menudo muestra emperipolesis. Los histiocitos expresan marcadores de macrófagos, como S100, CD68, CD14, HLA-DR y CD163, y no expresan CD1a o CD207. Las regiones corticales de los ganglios linfáticos implicados con frecuencia tienen abundantes células plasmáticas y linfocitos B activados. Los histiocitos también se acumulan en sitios extraganglionares, acompañados de células plasmáticas. Las células plasmáticas son a menudo inmunoglobulina 4 (IgG4) positivas. Se han comunicado mutaciones somáticas en los genes de la vía MAPK, *NRAS*, *KRAS*, *ARAF* y *MAP2K1*, pero no en *BRAF*, lo que apunta a que un subgrupo de casos de ERD puede asociarse a mutaciones conductoras oncogénicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con ERD ganglionar presentan adenopatía cervical masivamente hipertrofiada, junto con signos inflamatorios sistémicos, como fiebre, leucocitosis, velocidad de sedimentación globular elevada y una hipergammaglobulinemia policlonal. Otras localizaciones ganglionares implicadas son las axilas, el mediastino, el retroperitoneo y las regiones inguinales. La afectación extraganglionar se registra en el 43% de los casos de ERD esporádica, con mayor frecuencia en la piel, la cavidad nasal, el tejido retro-orbitario, la duramadre, el hueso y el tejido blando.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ERD requiere examen histopatológico de los ganglios linfáticos o los tejidos extraganglionares. El patrón de tinción inmunohistoquímica de los característicos histiocitos se ha descrito anteriormente. La ERD puede distinguirse de la HCL por la ausencia de CD1a o por la tinción de CD207. En casos de afectación cutánea, la diferenciación respecto al XGJ es a veces difícil. La ERD intracranial puede tener el aspecto radiográfico del meningioma, aunque en ella se observan células características en el líquido cefalorraquídeo. La presencia de frecuentes células plasmáticas IgG4-positivas en la ERD eleva la sospecha de enfermedad relacionada con la IgG4 (también conocida como síndrome de hiper-IgG4), si bien sus correspondientes manifestaciones clínicas son distintas.

TRATAMIENTO

Tto

La ERD esporádica generalmente tiene un pronóstico favorable y puede resolverse de manera espontánea, a lo largo de meses o años. La enfermedad sintomática se trata con corticoesteroides, clofarabina o radioterapia.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la ERD esporádica es generalmente favorable.

GRUPO M

El grupo M está constituido por las histiocitosis malignas (HM), que pueden ser primarias o asociarse a otras neoplasias.

EPIDEMIOLOGÍA

La HM es infrecuente, aunque su verdadera incidencia no se conoce. Es una enfermedad propia de adultos, con una mediana de edad de diagnóstico para el subtipo de sarcoma histiocítico comprendida entre mediados de la quinta década de vida y mediados de la sexta, sin preferencia por sexos. La HM secundaria puede producirse en un contexto de enfermedades hematológicas como leucemia linfoblástica aguda (no mieloide aguda), leucemia linfocítica aguda, tricoleucemia, síndrome mielodisplásico, leucemia mielomonocítica crónica, linfoma folicular, tumores de células germinales mediastínicas y HCL.

BIOPATOLOGÍA

Las células de HM son anaplásicas y presentan frecuentes figuras mitóticas y mitosis atípicas. Las células no se tiñen con marcadores epiteliales, como las queratinas y el antígeno de membrana epitelial (EMA), antígenos del melanoma, como melan-A y HMB45, marcadores de linfocitos B y T, y marcadores de células dendríticas foliculares.

Las células de HM deben expresar al menos dos marcadores de células histiocíticas o dendríticas CD68, CD163, CD4 o lisozima, y no expresan otros marcadores de histiocitosis, como S100, CD1a o CD207. La HM se manifiesta con diversos fenotipos celulares que recuerdan a tipos celulares histiocíticos. Algunos anatomopatólogos han clasificado estos fenotipos como histiocíticos, de células dendríticas interdigitantes, de células de Langerhans o de sarcomas de células indeterminadas. Recomendaciones recientes indican que el término *histiocitosis malignas* debe aplicarse a toda la familia de enfermedades y que los fenotipos celulares deben considerarse subtipos. En la HM secundaria, pueden aparecer reordenamientos de la inmunoglobulina clonales, translocaciones o mutaciones somáticas, tanto en las células de la HM como en las de la neoplasia maligna subyacente, dato que indica una relación evolucionista entre ambas enfermedades.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden presentar lesiones de masa sintomáticas, acompañadas en ocasiones de fiebre y pérdida de peso. No obstante, algunas lesiones se descubren de manera accidental en pruebas de imagen. La enfermedad puede ser unifocal o multifocal, y afectar a cualquier órgano, aunque habitualmente se manifiesta en el intestino, la piel o el tejido blando. Los tumores de la HM suelen progresar con rapidez.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico depende de la presencia de los rasgos histopatológicos antes descritos. Deben descartarse otros trastornos de las células histiocíticas o dendríticas, como la HCL o la LHH. La HM debe distinguirse de los sarcomas mieloides, que son acumulaciones en tejido blando de células de leucemia mieloides, idénticas a las células de leucemia presentes en la circulación o la médula ósea. Lo más difícil es distinguir las células anaplásicas de la HM de las de otras neoplasias malignas agresivas, como el linfoma de células grandes difuso, el melanoma metastásico y determinados carcinomas metastásicos; en cualquier caso, los patrones de tinción inmunohistoquímica son útiles para descartar estos trastornos.

TRATAMIENTO

Tto

No hay un estándar de asistencia para la HM. Dependiendo de las localizaciones de la enfermedad, los abordajes eficaces incluyen cirugía, radioterapia o quimioterapia sistémica, en particular con regímenes desarrollados para los linfomas agresivos. Se ha notificado una respuesta a un inhibidor de RAF en un sarcoma histiocítico portador de la mutación BRAF V600E, que, sin embargo, no se considera la base de un abordaje terapéutico estándar.

PRONÓSTICO

En estos pacientes hay un diversificado espectro pronóstico, de la remisión espontánea a la enfermedad recurrente y resistente. No se han descrito marcadores que predigan de modo fiable la respuesta al tratamiento.

GRUPO H, INCLUIDA LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

El grupo H comprende la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), trastorno de hiperactividad inmunitaria originalmente descrito y tipificado en lactantes y niños de corta edad, aunque cada vez más reconocido también como trastorno propio de adultos. En niños, la LHH es predominantemente un síndrome congénito, asociado a anomalías genéticas homocigotas que anulan la expresión de genes de respuesta inmunitaria claves, necesarios para las respuestas de los linfocitos T normales y citolíticos naturales (NK), aunque también se observa en asociación con ciertas infecciones y como complicación de la enfermedad autoinmunitaria sistémica. En adultos, la LHH se asocia más habitualmente a neoplasia maligna linfóide y también es una posible complicación de una infección o enfermedad autoinmunitaria.^{15,16}

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia estimada de la LHH familiar (LHHf) es muy variable, en función de la variación geográfica y la tasa de detección satisfactoria. Las estimaciones oscilan entre 1 y más de 200 casos por cada 300.000 nacimientos. Aunque es un síndrome infrecuente fuera de la población pediátrica, la incidencia de la LHH en adultos es imposible de estimar, ya que solo se ha reconocido como síndrome propio de adultos en los últimos 15 o 20 años. Al aumentar su reconocimiento, se ha puesto de manifiesto que es menos inusual de lo que antes se consideraba. La LHH parece ser más común en China y Japón que en Occidente.

BIOPATOLOGÍA

La LHH refleja una activación inmunitaria no controlada, debida a insuficiencia de linfocitos T citotóxicos y de citotoxicidad de los linfocitos NK. Al reconocer el antígeno, estas células efectoras liberan gránulos citolíticos que contienen perforina, que, a su vez, contribuyen a la lisis de las células diana que expresan el antígeno. En condiciones normales, la eliminación de células diana limita la exposición al antígeno, induciendo regulación a

la baja de la respuesta inmunitaria, en lo que se conoce como muerte celular inducida por activación. No obstante, en la LHHf, mutaciones nulas homocigotas en una serie de genes implicados en la síntesis, el tráfico y la función de los gránulos citotóxicos de los linfocitos citotóxicos, incluidas las presentes en *PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2*, *RAB27A*, *LYST* y *AP3B*, dan lugar a incapacidad para eliminar estímulos antigénicos, provocando una respuesta inmunitaria persistente y amplificada. Los linfocitos T citotóxicos y NK persistentemente activados liberan elevadas concentraciones de citocinas inflamatorias, y causan activación de los macrófagos, hemofagocitosis y otras manifestaciones de «tormenta de citocinas». El estímulo que provoca la presentación de LHHf suele ser una infección, sobre todo por virus de Epstein-Barr (VEB). En niños, aunque la mayoría de las LHH son familiares, puede registrarse una LHH secundaria, debida a infección o enfermedad autoinmunitaria. En un contexto de enfermedad autoinmunitaria, esto es lo que se conoce como *síndrome de activación de macrófagos* (SAM).

Prácticamente, la LHH no se ha reconocido como enfermedad de adultos hasta los últimos 15 o 20 años. Desde entonces ha quedado claro que, aunque infrecuente, es una entidad cada vez más diagnosticada en todo el mundo. No se sabe con exactitud si el creciente reconocimiento de la LHH de adultos obedece a un aumento de la incidencia o a un mayor nivel de verificación.

Se cree que la mayoría de los adultos, si no todos, con LHH presentan una patología de tipo «secundario» o «adquirido». Los desencadenantes de la LHH del adulto comprenden neoplasia maligna, infección y enfermedad autoinmunitaria sistémica. Aunque sumamente rara como desencadenante en niños, la neoplasia maligna (en especial, el linfoma) es la causante de la LHH en más de la mitad de los pacientes adultos. El mecanismo de la LHH adquirida es mucho menos conocido, si bien el patrón de hiperactividad inmunitaria y exceso de citocinas es similar.

Con el aumento del reconocimiento de la LHH en adultos, un nivel significativo de la atención se ha centrado en los polimorfismos y las potenciales mutaciones heterocigotas en los genes de la LHHf que pueden predisponer a los pacientes a la adquisición de la LHH en presencia de otros desencadenantes. En un estudio original que examinó la presencia de mutaciones genéticas en los genes de la LHHf, en muestras de adultos con sospecha de LHH, en alrededor del 15% de los casos se hallaron presuntos alelos hipomorfos en los genes de la LHHf. La mutación más común es la del gen de la perforina (*A92V*), y hay un polimorfismo presente en el 5-8% de la población general. El efecto de estas mutaciones no está claro, aunque la modelización indica que pueden reducir la función de sus proteínas análogas y, en algunas personas, se han observado sutiles anomalías detectables en la función de los linfocitos NK. Estas mutaciones probablemente son factores predisponentes que forman parte de la patogenia de la enfermedad en el contexto de otros desencadenantes. Sin embargo, la frecuencia de algunas de las mutaciones y su presencia en miembros de la familia asintomática indican que no son un elemento conductor de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La LHHf suele manifestarse en el primer año de vida, casi siempre en el ámbito de una infección, sobre todo por VEB. Los niños habitualmente presentan pronunciados síntomas en el SNC, mucho menos frecuentes en adultos. En ellos, la LHHf se presenta a cualquier edad. A menudo, los pacientes exhiben un cuadro fulminante de fiebre, citopenias e insuficiencia multiorgánica, y con frecuencia se sospecha en ellos un posible shock séptico. Dado que el episodio desencadenante en la LHH suele ser una infección, el tratamiento de dicha infección puede mejorar el estado clínico del paciente. Sin embargo, el recrudescimiento de los síntomas es frecuente, ya que, una vez que la LHH se ha activado, no suele experimentar remisión sin intervención directa. Como se apunta más adelante en los criterios diagnósticos de la LHH, la fiebre y las citopenias van a menudo acompañadas de esplenomegalia, coagulopatía, dislipidemia, anomalías de la función hepática y ferritina sérica elevada. El aspirado de médula ósea con frecuencia, aunque no siempre, detecta hemofagocitosis. Muchos de los rasgos clínicos de la LHH son inespecíficos, y su diagnóstico puede retrasarse. Como se apunta en el siguiente epígrafe, el diagnóstico, especialmente en adultos, es a veces complejo.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de la LHH se resumen en la [tabla 160-3](#). Dichos criterios se basan en la LHH pediátrica, pero se adecuan también a la enfermedad en adultos. Otros algoritmos diagnósticos, como la puntuación H, se han diseñado con el objetivo de mejorar la precisión diagnóstica, en especial en adultos, aunque probablemente es poco lo que incorporan a la capacidad de diagnóstico de la LHH en pacientes adultos, excepto tal vez en lo que respecta a la presentación inicial.

El diagnóstico de LHH requiere la detección de mutaciones nulas, homocigotas o heterocigotas compuestas, en los genes de la LHH familiar (observadas en niños), o el cumplimiento de cinco de los ocho criterios siguientes (v. [tabla 160-3](#)): fiebre, citopenias, hipofibrinogenemia o hipertrigliceridemia, ferritina elevada, receptor de IL-2 soluble elevado (sIL2r o sCD25), esplenomegalia, hemofagocitosis en la médula ósea y función de los linfocitos NK alterada. Dado que la función de estas células es muy variable fuera del contexto de la LHHf, no suele ser un parámetro útil en pacientes adultos y, debido a que es poco fiable y rara vez se mide, el diagnóstico en adultos se suele establecer, pues, por el cumplimiento de cinco de los siete criterios restantes citados en la [tabla 160-3](#).

TABLA 160-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

Diagnóstico molecular de LHH familiar

O

Al menos cinco de los ocho criterios siguientes:

Fiebre

Citopenia de ≥ 2 linajes

Esplenomegalia

Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia

Ferritina > 500 ng/mlCD25 soluble/sIL2r > 2.400 U/ml

Hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o los ganglios linfáticos

Actividad de linfocitos NK baja o ausente

LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; NK, linfocítico citolítico natural; sIL2r, receptor de interleucina 2 soluble.

La fiebre y las citopenias son hallazgos universales en pacientes con presentación de LHH. Estos signos reflejan secreción abundante de citocinas inflamatorias liberadas por linfocitos T y NK activados, que incluyen el IFN- γ , el factor de necrosis tumoral- α , la IL-2, la IL-4, la IL-6 y la IL-10. Se ha informado de que la esplenomegalia afecta a alrededor de la mitad de los adultos con LHH y su presencia puede ser reflejo de la duración de la enfermedad antes del diagnóstico. La hipertrigliceridemia y/o la hipofibrinogenemia se producen al menos en el 50% de los adultos con LHH. Los valores elevados de las pruebas de función hepática, aunque no son un criterio diagnóstico, se registran en casi todos los pacientes.

La hiperferritinemia se ha considerado a menudo como el rasgo definitorio de la LHH y el SAM. En niños, una concentración sérica de ferritina superior a 10.000 mg/dl ha demostrado que es sensible y específica en más de un 90% para la LHH. No obstante, en adultos, la ferritina tiene menor valor para establecer el diagnóstico. Una revisión de una base de datos de los pacientes para determinar los valores de ferritina elevados reveló que, incluso con concentraciones superiores a 50.000 mg/dl, menos del 20% de los pacientes tendrían LHH; a la inversa, entre adultos diagnosticados de LHH, los intervalos de concentración de ferritina oscilaban entre 600 y más de 50.000 mg/dl. En consecuencia, el valor predictivo negativo de un valor de ferritina normal es alto, aunque no es un marcador discriminatorio de la LHH en adultos. Como la hiperferritinemia es una consecuencia inespecífica de la activación de macrófagos, también tiene un valor alto en otros trastornos inflamatorios crónicos, en la anemia hemolítica y en la insuficiencia renal, todos los cuales son más comunes en adultos que en niños.¹⁷

La forma soluble del receptor de IL-2 (sIL2r, sCD25) también está elevada en la LHH. Dicho receptor es profusamente expresado por linfocitos, monocitos, eosinófilos y linfocitos NK. Es escindido por la macrófago gelatinasa (MMP9), para que se libere la forma soluble del receptor. Esta es un marcador de la activación inmunitaria en muchos trastornos inflamatorios. Aunque su valor está elevado en casi todos, si no en todos, los pacientes con LHH, su determinación no es una prueba fácilmente disponible, a pesar de lo cual puede ser un marcador diagnóstico. En particular, en adultos suele estar extremadamente elevada en la LHH asociada a linfoma, puesto que las células del linfoma maligno expresan por sí mismas altas concentraciones de IL2r. La relación de sIL2r a ferritina ayuda a distinguir la LHH asociada a linfoma de otras formas de LHH en adultos, ya que la relación suele ser asociada a 1 en ausencia de neoplasia maligna y mayor de 2 en un contexto de LHH asociada a linfoma.

La hemofagocitosis es a menudo una característica relevante de la LHH, si bien no es sensible ni específica a efectos diagnósticos. Incluso en niños con LHH, a veces es difícil detectar la hemofagocitosis en la médula sin múltiples tomas de muestras. En adultos, parece ser, en cierta medida, más importante. No obstante, hay que recordar que muchos otros diagnósticos se asocian a la hemofagocitosis. Numerosas infecciones virales agudas se relacionan con ella, y lo mismo sucede con las anemias hemolíticas.

El primer paso crítico en el diagnóstico de LHH es la propia consideración de tal diagnóstico, que, hasta hace poco, rara vez se contemplaba en pacientes adultos. Al considerar el diagnóstico, una anamnesis completa debe incorporar detalles sobre infecciones recientes, antecedentes de enfermedad autoinmunitaria, neoplasia maligna y trastornos inmunitarios subyacentes. Las pruebas han de incluir un hemograma completo, pruebas metabólicas completas y determinaciones de triglicéridos, fibrinógeno, ferritina y sIL2r cuando estén disponibles. Se ha de proceder asimismo a una detenida evaluación de posibles infecciones bacterianas, parasitarias, micobacterianas y fúngicas, así como a la evaluación de infecciones virales, que comprenda tanto la serología como los títulos virales de VEB, citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana, gripe y hepatitis B y C, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, parvovirus, adenovirus y virus del herpes humano 8. En los pacientes se ha de valorar la evidencia de enfermedad autoinmunitaria sistémica. Es importante reseñar que, dado que el linfoma es desencadenante de la LHH aproximadamente en la mitad de los pacientes adultos, debe hacerse todo lo necesario para detectar evidencia de linfoma, incluyendo la realización de una citometría de flujo y de una tomografía por emisión de positrones. Los pacientes deben someterse a un examen de médula y, además de proceder a los estudios

de rutina, las muestras medulares deben enviarse para proceder a citometría de flujo y a estudios de reordenamiento génicos en linfocitos T. Cuando sea posible, la completa investigación del linfoma debe realizarse antes del inicio del abordaje terapéutico, ya que es probable que el tratamiento de la LHH enmascare el posible linfoma acompañante e impida el diagnóstico puntual. La evaluación de mutaciones en los genes de la LHH familiar puede ser útil en el abordaje posterior, pero no es urgente en la valoración inicial.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la LHH tiene como objetivo la inhibición de la respuesta inmunitaria anómala, en general mediante combinación de tratamientos inmunodepresor y dirigido contra los linfocitos (fig. 160-2). Dado que no se han realizado ensayos extensos sobre el tratamiento de la LHH del adulto, la mayoría de los adultos son tratados con el protocolo HLH-94, que se estudió en un amplio ensayo prospectivo para la LHH pediátrica (tabla 160-4). Este tratamiento consiste en el uso de dexametasona y etopósido con un ciclo de inducción de 8 semanas. Los niños con síntomas neurológicos reciben metotrexato intratecal, que rara vez es necesario en adultos. Tras el ciclo de 8 semanas, los pacientes pueden pasar a tratamiento de mantenimiento, con adición de inhibidores de la calcineurina a un régimen intermitente de dexametasona y etopósido, habitualmente como puente al trasplante de células madre. El HLH-94 fue modificado y reemplazado por el protocolo HLH-2004. Ambos protocolos se muestran en la tabla 160-4. Los pacientes con disfunción hepática significativa pueden someterse a una reducción de la dosis inicial de etopósido, con incrementos progresivos a medida que la función mejora. La insuficiencia renal puede también requerir reducción de la dosis. El etopósido se une a la albúmina, y los pacientes con LHH con frecuencia presentan un nivel de albúmina sérica muy bajo. Esta unión a la proteína reducida aumenta en ocasiones la potencia del etopósido, aunque la dosis no suele ajustarse. El tratamiento no suele mantenerse para las citopenias, ya que estas a menudo reflejan actividad de enfermedad más que toxicidad farmacológica.

El tratamiento se adecua al desencadenante subyacente del síndrome. En pacientes con LHH asociada a neoplasia maligna, el tratamiento de esta debe iniciarse de inmediato. Dado que la mayor parte de las LHH asociadas a neoplasia maligna acompañan a un linfoma, se recomienda el tratamiento con un régimen que contenga etopósido, y el tratamiento con esteroides debe continuarse hasta que la LHH se haya resuelto. La LHH relacionada con VEB es conducida por la infección por el VEB de los linfocitos T, por lo que la aplicación del protocolo HLH-94 ha de instaurarse sin demora. Además, el rituximab se recomienda para eliminar el reservorio de virus de los linfocitos B. Los pacientes sin un desencadenante claro («LHH idiopática») deben recibir el protocolo HLH-94, con evaluación continua para identificar posibles linfoma o infección no diagnosticados subyacentes.

La única excepción para la recomendación del tratamiento citotóxico de la LHH del adulto es la relativa a los pacientes con SAM. Este subtipo de LHH es con frecuencia difícil de distinguir de una reagudización de la enfermedad autoinmunitaria sistémica subyacente del paciente. El SAM suele responder a la intensificación del tratamiento inmunodepresor de la enfermedad primaria y no precisa, en general, abordaje citotóxico.

Los pacientes que no responden al protocolo HLH-94 pueden recibir tratamiento de rescate con alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD52 que destruye los linfocitos T maduros. Este planteamiento ha de contemplarse como puente para el trasplante de células madre en pacientes elegibles. En este marco, el alemtuzumab también ha demostrado que reduce la incidencia de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) tras el trasplante de células madre, y en la actualidad está incorporado al régimen de acondicionamiento antes del trasplante de células madre para la LHH.

El papel del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (cap. 168) en la LHH está evolucionando. La LHH es uniformemente mortal sin TCMH, si bien la necesidad de otros pacientes de someterse a dicho trasplante está menos clara. En muchos niños con LHH asociada a infección, la LHH se resuelve por completo con aplicación del protocolo HLH-94, si bien los resultados en adultos están menos claros. En cualquier caso, los pacientes adultos con enfermedad resistente al tratamiento o recidivante y los que padecen enfermedad de riesgo vital en la presentación deben someterse a evaluación para un eventual trasplante. Los pacientes deben estar en remisión en el momento del TCMH, ya que los afectados por LHH activa en ese momento no suelen evolucionar bien o con frecuencia fallecen por EICH fulminante. Los resultados son mejores con acondicionamiento de intensidad reducida. El TCMH satisfactorio es curativo.

Entre los nuevos fármacos que pueden desempeñar un papel creciente en el tratamiento de la LHH se cuentan el ruxolitinib y el emapalumab. Dado que la mayoría de las citocinas inflamatorias siguen la señal de la vía JAK-STAT, el inhibidor de la Janus cinasa 1/2 ruxolitinib se ha estudiado en modelos murinos y en ensayos clínicos en niños; aunque no se ha aprobado para su uso en la LHH, es un posible complemento del tratamiento, especialmente en pacientes con síntomas de LHH resistente. El emapalumab es un anticuerpo en fase de investigación dirigido contra el IFN- γ , que se ha estudiado para el tratamiento de la LHH resistente en niños; sus resultados preliminares indican que es sumamente eficaz. Están por realizarse ensayos del fármaco en la LHH del adulto.

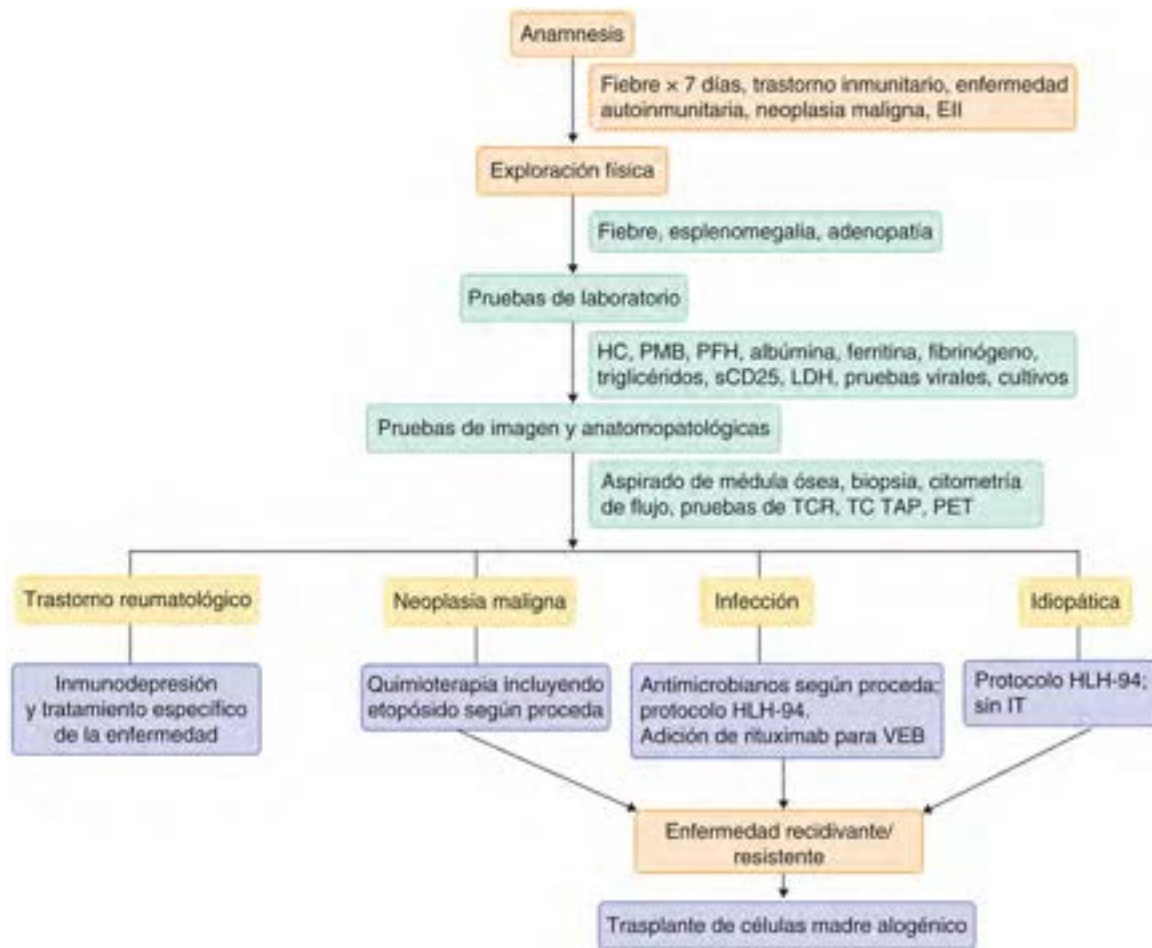


FIGURA 160-2. Aproximación al diagnóstico y tratamiento de la linfocitosis hemofagocítica (LHH) del adulto. EII, enfermedad intestinal inflamatoria; HC, hemograma completo; IT, inmunoterapia; LDH, lactato deshidrogenasa; PET, tomografía por emisión de positrones; PFH, pruebas de función hepática; PMB, pruebas metabólicas básicas; TAP, tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis; TC sCD25, CD25 soluble; TCR, receptor de linfocitos T; VEB, virus de Epstein-Barr; protocolo HLH-94 (v. texto y bibliografía de grado A 2).

TABLA 160-4 PROTOCOLOS HLH-94 Y HLH-2004 PARA EL TRATAMIENTO DE LA LINFOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA (LHH)

PROTOCOLO HLH-94

Tratamiento inicial durante las primeras 8 semanas:

Dexametasona a 10 mg/m²/día las semanas 1-2; 5 mg/m²/día las semanas 3-4; 2,5 mg/m²/día las semanas 5-6; 1,25 mg/m²/día la semana 7; reducción gradual durante la semana 8

Etoposido a 150 mg/m² dos veces por semana las semanas 1-2; a continuación, una vez por semana

MTX intratecal (solo para niños con síntomas neurológicos) a 12 mg por dosis, administrados las semanas 3 y 4, con dos dosis adicionales en las semanas 5 y 6 si los síntomas neurológicos progresivos y/o el LCR anómalo no mejoran después de 2 semanas

Tratamiento de continuación/TCMH:

Dexametasona a 10 mg/m²/día durante 3 días, administrados en semanas alternas

Ciclosporina A comenzando la semana 9, con dosis orientadas a la obtención de una concentración valle de 200 µg/l

PROTOCOLO HLH-2004

Tratamiento inicial durante las primeras 8 semanas:

Igual que el protocolo HLH-94, excepto por: 1) ciclosporina A comenzando el día 1 y siguiendo hasta la fase de continuación. Se recomienda iniciar la ciclosporina A con una dosis diaria de 6 mg/kg, con la posología orientada a la consecución de una concentración valle de 200 µg/l, y 2) adición de prednisona al MTX en inyecciones intratecales (solo para niños con síntomas neurológicos)

Tratamiento de continuación/TCMH tan pronto como se identifique un donante aceptado

LCR, líquido cefalorraquídeo; MTX, metotrexato.

Modificado de Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al: Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017;130:2728-2738.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gadner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013;121:5006-5014.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

161

SÍNDROMES EOSINOFÍLICOS

AMY D. KLION

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

Los eosinófilos son células diferenciadas terminalmente de linaje mielóide que circulan en cantidades reducidas en la sangre periférica. Aunque sus intervalos de normalidad varían según los laboratorios, la eosinofilia sanguínea se define habitualmente como un recuento absoluto de eosinófilos (RAE) superior a 450/µl, en tanto que la hipereosinofilia (HE) corresponde a un RAE de 1.500/µl o superior. Los porcentajes de eosinófilos en el recuento leucocítico total son en ocasiones engañosos, porque se ven afectados por las cifras relativas de neutrófilos, que presentan significativas diferencias raciales. La HE tisular se define, a grandes rasgos, como infiltración de eosinófilos extensa en opinión del anatomopatólogo, y puede ir acompañada o no de eosinofilia sanguínea. Los

umbrales consensuados para la HE tisular no se han definido, excepto para la eosinofilia de médula ósea y la esofagitis eosinofílica.

El término *síndrome hipereosinofílico* (SHE) se utilizó por primera vez para describir un heterogéneo grupo de pacientes con manifestaciones clínicas de etiología desconocida relacionadas con los eosinófilos. Desde entonces, diversas definiciones y esquemas de clasificación han sido propuestos por grupos de consenso, para intentar diferenciar el SHE de causas conocidas o desconocidas.^{1,2} A los efectos del presente capítulo, el SHE se define como un RAE de 1.500/μl o superior al menos en dos ocasiones, con evidencia de manifestaciones clínicas atribuibles a la eosinofilia, con independencia de la etiología subyacente. Esta definición engloba varios subtipos clínicos que difieren en su etiología y/o sus manifestaciones clínicas, con las consiguientes implicaciones pronósticas y terapéuticas (tabla 161-1). La HE o el SHE pueden deberse a proliferación neoplásica o clonal de eosinófilos (HE o SHE mieloides), producción linfocítica de citocinas aberrante, que favorece la eosinofilia (HE o SHE linfoides), anomalías genéticas hereditarias (HE o SHE familiares) o causas desconocidas (HE o SHE idiopáticos). El SHE solapado hace referencia a los trastornos de los eosinófilos que afectan a un solo sistema orgánico, como en el caso los trastornos digestivos eosinofílicos y la fascitis eosinofílica, o configuran entidades clínicas definidas, como la granulomatosis eosinofílica con polivascularitis (GEPV) o el angioedema con eosinofilia episódico (síndrome de Gleich), que se solapan en su presentación clínica con otros subtipos de SHE. Por último, la HE o el SHE pueden complicar una amplia variedad de enfermedades y trastornos, incluidos la infección helmíntica, la neoplasia y la hipersensibilidad a fármacos. Cuando ello sucede, las manifestaciones eosinofílicas configuran colectivamente la HE o el SHE secundarios o asociados.

EPIDEMIOLOGÍA

La eosinofilia (RAE > 450 eosinófilos/μl) es común y está presente en entre el 5 y el 15% de la población general, dependiendo del contexto. La causa más frecuente de eosinofilia leve o moderada a nivel mundial es la infección helmíntica, aunque la enfermedad atópica es la responsable más habitual en entornos industrializados. En cambio, el SHE (con excepción de algunas variantes de un solo órgano) es sumamente inhabitual, con una prevalencia estimada de entre 0,3 y 6,3 de cada 100.000 en Norteamérica. La prevalencia de la esofagitis eosinofílica parece estar aumentando, en paralelo al incremento global de la incidencia de enfermedad atópica, y se ha estimado entre 2,5 y 5 de cada 10.000 en EE. UU. y Europa. También se han descrito diferencias raciales y étnicas.

BIOPATOLOGÍA

Biología de los eosinófilos y mediadores del daño tisular

Los eosinófilos se desarrollan a partir de células madre hematopoyéticas pluripotenciales en la médula ósea (cap. 147), bajo la influencia de una compleja red de factores de transcripción y citocinas,³ la más importante de las cuales es la interleucina 5 (IL-5). Los eosinófilos maduros se caracterizan por la presencia de gránulos citoplásmicos que se tiñen de rojo con el colorante ácido eosina. Estos gránulos contienen cuatro proteínas catiónicas (proteína básica principal [MBP1], proteína catiónica de los eosinófilos [ECP], neurotoxina derivada de los eosinófilos [EDN] y peroxidasa del eosinófilo [EPO]), y un conjunto de proteínas y quimiocinas preformadas, con una compleja red membranovesicular. La liberación de las proteínas y los mediadores granulares puede producirse de forma indiscriminada (por citólisis o exocitosis clásica) o de forma selectiva, según un proceso llamado desgranulación fragmentaria.⁴

En condiciones homeostáticas, los eosinófilos maduros son liberados a la sangre, en la que se mantienen en la circulación hasta 36 h, antes de pasar a los tejidos. Los

datos indican que estos eosinófilos «residentes» pueden desempeñar un importante papel regulador en el mantenimiento de la integridad de los tejidos y las interacciones célula-célula.⁵ Cuando los eosinófilos son activados, con independencia de la causa, pueden producir daño tisular y otras manifestaciones clínicas, por medio de mecanismos directos e indirectos. Estos últimos comprenden depósito de proteínas de gránulos de eosinófilos citotóxicas e intermedios de oxígeno reactivo, reclutamiento de células inflamatorias por secreción selectiva de citocinas y quimiocinas, formación de cuerpos lipídicos con producción de leucotrienos y otros mediadores inflamatorios, y activación de mastocitos, fibroblastos y células endoteliales, para promover la fibrogenia y la trombosis. La modulación de la expresión de los receptores de superficie y el aumento de la reacción de las quimiocinas en respuesta a las señales de activación también desempeñan importantes papeles en el reclutamiento de eosinófilos a los tejidos y, en última instancia, en la patogenia de la enfermedad.

Mutaciones

En la eosinofilia clonal (neoplásica) se han descrito diversas mutaciones genéticas recurrentes.⁶ La más común de ellas, una deleción intersticial en el cromosoma 4 que da lugar a la formación del gen de fusión *FIP1L1-PDGFR*, probablemente causa activación de los eosinófilos a través de una red de moléculas, entre las que se cuentan el receptor de IL-5, *JAK2* y *Lyn*.⁷ Los mecanismos de activación de los eosinófilos en el ámbito de otras mutaciones asociadas a eosinofilia clonal continúan estando en buena parte pendientes de explorar. Se han identificado locus de riesgo de enfermedad en diversos trastornos alérgicos, caracterizados por acumulación y activación de los eosinófilos en los tejidos, entre ellos los de la esofagitis eosinofílica.⁸ Algunos de ellos, como el *Sq22*, codifican genes de los que se sabe que participan en la activación de los eosinófilos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la eosinofilia son muy diversas, y comprenden eosinofilia asintomática detectada en un análisis de sangre de rutina, síntomas inespecíficos como fatiga y mialgia, y signos y síntomas relacionados con la infiltración de tejidos por los eosinófilos y/o complicaciones de la hipercoagulabilidad asociada a los eosinófilos. Aunque las manifestaciones cutáneas, pulmonares y gastrointestinales son las más frecuentes, cualquier órgano puede verse afectado.⁹ Además, hay una considerable heterogeneidad en las manifestaciones clínicas dentro de cada sistema orgánico. Por ejemplo, presentaciones comunes de la afectación de la piel por los eosinófilos comprenden prurito resistente al tratamiento sin exantema, exantema eccematoso, urticaria, lesiones ampollas y úlceras mucosas. Aunque algunas manifestaciones clínicas son más frecuentes en subtipos específicos del SHE (p. ej., manifestaciones cutáneas en el SHE linfoide), hay un considerable solapamiento en la presentación de los distintos subtipos clínicos. Por otra parte, las manifestaciones clínicas más graves, como la fibrosis endomiocárdica y la tromboembolia, pueden aparecer en cualquier subtipo de SHE, incluido el secundario o asociado, provocado por infección helmíntica o hipersensibilidad a fármacos.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Aunque el diagnóstico diferencial de la eosinofilia es muy amplio, y puede ir de trastornos alérgicos frecuentes a SHE idiopáticos raros, una cuidadosa anamnesis limita sustancialmente las posibilidades. Debe prestarse particular atención a medicamentos y suplementos, viajes y exposiciones, factores de riesgo de neoplasia y antecedentes médicos (en especial, en cuanto a asma, enfermedad atópica y/o infecciones recurrentes), ya

TABLA 161-1 SUBTIPOS DE HIPEREOSINOFILIA/SÍNDROMES HIPEREOSINOFÍLICOS

SUBTIPO CLÍNICO	DEFINICIÓN	EJEMPLOS
Mieloide (clonal, neoplásico)	Eosinofilia neoplásica o clonal presunta o demostrada	Neoplasias mieloides asociadas a <i>PDGFR</i> Leucemia eosinofílica no especificada de otra manera (revisada en la referencia 6)
Linfocítico	Eosinofilia secundaria a producción de interleucina 5 u otras citocinas promotoras de eosinófilos por linfocitos aberrantes y/o clonales	—
Familiar	Hipereosinofilia en múltiples generaciones	Eosinofilia familiar autosómica dominante
Idiopático	Causa desconocida y exclusión de otros subtipos clínicos	—
Solapado	Trastornos de los eosinófilos, clínicamente definidos, incluidos los que afectan a un solo órgano, solapados en la presentación con el síndrome hipereosinofílico de variante idiopática o linfocítico	Enfermedad gastrointestinal eosinofílica Fascitis eosinofílica Granulomatosis eosinofílica con polivascularitis Síndrome de Wells Angioedema con eosinofilia episódico
Secundario (asociado)	Eosinofilia en un contexto de diagnóstico diferenciado en el que la eosinofilia se ha descrito en un subgrupo de pacientes	V. tabla 161-2
Hipereosinofilia de significación desconocida	Hipereosinofilia asintomática sin evidencia de manifestaciones en órgano terminal o etiología mieloides primaria	—

que pueden proporcionar pistas sobre causas secundarias de eosinofilia, como infección helmíntica, neoplasia y síndromes de inmunodeficiencia, que requieren tratamiento dirigido a la causa subyacente más que a la propia eosinofilia (tabla 161-2).^{10,11} Aunque trastornos alérgicos comunes, como el asma y la dermatitis atópica, pueden asociarse a la HE, en especial en niños, los valores muy altos de RAE ($\geq 5.000/\mu\text{l}$) requieren evaluación sin demora de otra posible causa. En todos los pacientes debe procederse a una revisión detallada de sistemas, dado que el patrón de manifestaciones clínicas puede ser indicativo de un determinado diagnóstico. Por ejemplo, los antecedentes de sensibilidad al ácido acetilsalicílico, con empeoramiento del asma y la sinusitis, son altamente indicativos de enfermedad respiratoria agravada por el ácido acetilsalicílico (ERAA), en tanto que los síntomas de neuropatía periférica en un paciente similar apuntan a un diagnóstico de GEPV.

Es sumamente importante identificar a los pacientes con trastornos mieloides primarios que se presentan como SHE, ya que, a menudo, estos pacientes padecen una enfermedad agresiva y, en ellos, el planteamiento del tratamiento es bastante diferente al de otros trastornos de los eosinófilos (v. «Tratamiento», más adelante). Los datos clínicos y de laboratorio indicativos de trastorno mielode primario comprenden eosinófilos displásicos y precursores, anemia o eritrocitosis, trombocitopenia, esplenomegalia y concentraciones séricas elevadas de vitamina B₁₂ y/o triptasa. El sexo masculino eleva la sospecha de neoplasias mieloides asociadas a *PDGFR* en este contexto.

Evaluación diagnóstica

El primer paso en la evaluación diagnóstica del paciente con eosinofilia es la confirmación del recuento de eosinófilos, teniendo en cuenta que la fiebre, la infección bacteriana y los tratamientos, incluidos los de glucocorticoides, a veces prescritos por otras razones, pueden todos ellos inhibir la eosinofilia.¹² Una vez que esta se ha confirmado, el siguiente paso es investigar las causas secundarias que requieren tratamiento específico dirigido al trastorno subyacente (SHE asociado). Si se identifica una de estas causas, el paciente debe ser tratado y reevaluado, para verificar la resolución de la eosinofilia. Los pacientes con eosinofilia persistente y los que no presentan evidencia de causa secundaria clara han de someterse a una evaluación inicial, orientada a la identificación de la afectación del órgano final y la clasificación por subtipo clínico (fig. 161-1). Cuando es posible, ello



FIGURA 161-1. Abordaje inicial del paciente clínicamente estable con eosinofilia idiopática.

TABLA 161-2 CAUSAS SECUNDARIAS SELECCIONADAS DE EOSINOFILIA QUE REQUIEREN TRATAMIENTO DIRIGIDO A LA CAUSA SUBYACENTE

CATEGORÍA	ETIOLOGÍAS	COMENTARIOS
Infección		Revisada en la referencia 10
Helmíntica	Varias	Más pronunciada al principio de la infección y con especies invasivas de tejidos
Protozoaria	Infección por <i>Isospora belli</i> Infección por <i>Sarcocystis</i>	Otras infecciones protozoarias no se asocian a eosinofilia
Ectoparasitaria	Sarna Miasis	Reacciones de hipersensibilidad
Viral	Enfermedad por el VIH	Enfermedad avanzada
Bacteriana	Tuberculosis crónica	Infrecuente
Fúngica	Coccidioidomicosis Criptococosis	La eosinofilia puede complicar una amplia variedad de infecciones fúngicas
Neoplasia	Linfoma Leucemia Carcinoma	De Hodgkin, no hodgkiniano En especial, leucemias de linfocitos T y LLA de células pre-B Mayoritariamente adenocarcinoma
Hipersensibilidad a fármacos	Varias	Fármacos con y sin receta, suplementos dietéticos
Inmunodeficiencia	Varias	Síndromes de hiper-IgE Síndrome de Omenn Otros (revisados en la referencia 11)
Trastornos autoinmunitarios y otros trastornos inmunitarios	Varias	Sarcoidosis Enfermedad intestinal inflamatoria Enfermedad de IgG4 Otros
Otros	Embolia por colesterol Hiposuprarrenalismo Radiación Estado postrasplante Tratamiento con citocinas: IL-2, GM-CSF	—

GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; IgE, inmunoglobulina E; IgG4, inmunoglobulina G4; IL-2, interleucina 2; LLA, leucemia linfoblástica aguda; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

debe hacerse antes de instaurar el tratamiento, ya que muchas pruebas diagnósticas se ven afectadas por los glucocorticoides y otros fármacos. Dicho esto, el tratamiento no debe retrasarse si hay complicaciones de riesgo vital o incapacitante, presentes o inminentes.

La evaluación diagnóstica ha de efectuarse de manera escalonada, comenzando con una anamnesis y una exploración física minuciosas, hemograma completo y fórmula leucocítica y pruebas bioquímicas de rutina (incluyendo pruebas de función hepática e inmunoglobulinas séricas). Un cribado inicial para detectar evidencia de SHE de variante mielode o linfocítica debe incluir concentraciones séricas de vitamina B₁₂ y triptasa, así como inmunofenotipificación para determinar la clonalidad de los linfocitos T y B por citometría de flujo. Los resultados anómalos, un recuento de eosinófilos periféricos de 5.000/ μl o superior u otras evidencias indicativas de neoplasia maligna hematológica (como adenopatía, esplenomegalia o células displásicas o precursoras en frotis de sangre periférica) deben dar paso sin demora a aspirado y biopsia de médula ósea, con análisis citogenético estándar. Las pruebas específicas para anomalías moleculares recurrentes asociadas a SHE deben ser guiadas por las características clínicas y, en caso de sospecha, tienen que incorporarse al examen de médula ósea, en el que el rendimiento puede ser superior al de la sangre periférica.¹³ Aunque las pruebas recomendadas para el daño de órgano terminal dependen de los signos y síntomas clínicos, las concentraciones séricas de troponina, la ecocardiografía y las pruebas de función pulmonar han de efectuarse en todos los pacientes, con objeto de valorar la posible afectación cardiopulmonar, por ejemplo, con fibrosis endomiocárdica, que puede ser indicada por las anomalías ecocardiográficas. La imagen radiológica de tórax, abdomen y pelvis ha de evaluarse asimismo en todos los pacientes, a fin de identificar posibles esplenomegalia, adenopatía y enfermedad neoplásica o inflamatoria clínicamente silente.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento inicial

El tratamiento inicial más apropiado para un paciente con eosinofilia depende de la agudeza de la presentación clínica, de la gravedad de los signos y síntomas clínicos, y de la etiología más probable de la eosinofilia. Hoy en día, los glucocorticoides continúan siendo los principales fármacos de primera línea para la mayoría de los trastornos hipereosinofílicos, con tres importantes excepciones: SHE secundario a una causa tratable (SHE asociado), SHE clonal o neoplásico primario con una mutación identificada para la que se dispone de un tratamiento dirigido (SHE positivo para mutación en *PDGFR*, sensible a imatinib) y pacientes con HE de significación desconocida (que pueden no precisar ningún tratamiento). La dosis de glucocorticoides más apropiada para cada paciente individual no se ha estudiado adecuadamente, aunque el subtipo clínico parece ser un factor predictivo útil de la respuesta a los glucocorticoides sistémicos en el SHE.¹⁴ Algunos trastornos de los eosinófilos, como la esofagitis y la dermatitis eosinofílica, pueden abordarse satisfactoriamente solo con esteroides tópicos. Si las complicaciones de riesgo vital o discapacitantes, como la fibrosis endomiocárdica, la insuficiencia respiratoria o el deterioro neurológico, están presentes o son inminentes, es necesario iniciar sin demora el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides. Ello es válido incluso

en el contexto del SHE asociado, salvo que se identifique una causa secundaria tratable que, probablemente, responda con rapidez al tratamiento específico. La ivermectina (200 µg/kg/día durante 1 o 2 días) debe administrarse si hay cualquier potencial antecedente de exposición a estrongiloidosis, para prevenir el síndrome de hiperinfeción. En caso de que no haya respuesta al tratamiento con glucocorticoides, se debe añadir un segundo fármaco, basándose en el subtipo clínico y la etiología más probable, como se indica más adelante.

El tratamiento inicial de las neoplasias mieloides que se presentan como SHE debe guiarse por los hallazgos moleculares. El imatinib es claramente el tratamiento de elección en la enfermedad asociada a mutación en el gen *PDGFR*, con tasas de respuesta próximas al 100% comunicadas en la mayoría de las series, y con posibilidad de curación de algunos pacientes, con tratamiento a largo plazo.¹⁵ Los resultados con otros tratamientos dirigidos, incluyendo los inhibidores de *JAK*, han sido variables hasta la fecha en las formas mieloides del SHE, incluso en presencia de mutaciones en el gen correspondiente. En consecuencia, los glucocorticoides se emplean inicialmente a menudo, con adición rápida de hidroxiurea u otros fármacos de segunda línea, según sea necesario. No obstante, es probable que este planteamiento cambie a medida que se vaya ganando experiencia con los tratamientos dirigidos.

Fármacos de segunda línea

La selección de un fármaco de segunda línea depende de diversos factores, como el subtipo clínico, las preferencias de médicos y pacientes, y el costo. Los fármacos convencionales utilizados para tratar a los pacientes negativos para las mutaciones en *PDGFR* resistentes a glucocorticoides comprenden la hidroxiurea, el interferón α , el metotrexato y el imatinib. Los pacientes positivos para tales mutaciones y que no toleran el imatinib, o son resistentes a él, deben ser tratados con un inhibidor de la tirosina cinasa de segunda o tercera generación con actividad contra *PDGFR*, con consideración temprana del trasplante de células madre hematopoyéticas en los que no responden.

La reciente disponibilidad de agentes terapéuticos que se dirigen específicamente a los eosinófilos está modificando con rapidez el enfoque del tratamiento de sus trastornos. Tres biofármacos dirigidos a los eosinófilos por el eje IL-5, mepolizumab, reslizumab y benralizumab, se han aprobado para el tratamiento del asma eosinofílica, tomando como base ensayos en fase 3, que documentaron reducción de las agudizaciones del asma, con escasa o nula toxicidad. Un ensayo en fase 3, con doble enmascaramiento y controlado con placebo, sobre tratamiento de la GEPV resistente o recidivante, constató mejora de las tasas de remisión y de duración de dicha remisión en pacientes que recibían mepolizumab (300 mg s.c. cada 4 semanas), lo que determinó la aprobación del fármaco para esta indicación. Los tres compuestos se han usado para tratar SHE *PDGFR*-negativos distintos de la GEPV en ensayos en fase 2, con resultados prometedores, aunque solo el mepolizumab está disponible actualmente, en un protocolo de uso compasivo para pacientes con SHE de riesgo vital resistente al tratamiento.¹⁶ Otros nuevos fármacos, cuyo desarrollo está en curso para trastornos de los eosinófilos, incluidos biofármacos dirigidos a la eotaxina, Siglec-8 (receptor inhibidor cuya expresión está restringida a eosinófilos, basófilos y mastocitos) y el eje IL-4/IL-13, son probables opciones terapéuticas adicionales para el heterogéneo grupo de los trastornos de los eosinófilos.

PRONÓSTICO

Aunque el pronóstico de un paciente individual con SHE depende en gran medida del subtipo clínico, la gravedad de las manifestaciones clínicas en la presentación y la respuesta al tratamiento, el pronóstico global ha mejorado de modo radical (supervivencia a 5 años > 90% en la mayoría de las series) con los avances en los recursos diagnósticos y en los abordajes terapéuticos. El ejemplo más evidente de ello es la drástica disminución tras la introducción del imatinib de la mortalidad en pacientes con características clínicas compatibles con la neoplasia mioeloides eosinofílica (la mayoría de los cuales presenta enfermedad asociada a *FIP1L1-PDGFR*). De hecho, la morbilidad y la mortalidad en este grupo de pacientes (que era de entre el 30 y el 50% a 5 años antes de la introducción del imatinib) están ahora casi completamente restringidas a los pacientes con manifestaciones cardíacas irreversibles o de otro tipo de potencial riesgo vital. La progresión a linfoma continúa siendo un problema en pacientes con la variante linfocítica, en particular en pacientes con clones de linfocitos T CD3-CD4⁺.



Bibliografía de grado A

- A1. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198-1207.
- A2. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicenter, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:355-366.
- A3. FitzGerald JM, Bleeker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128-2141.
- A4. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1921-1932.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

162

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON HEMORRAGIA Y TROMBOSIS

ANDREW I. SCHAFFER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MECANISMOS DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Hemostasia normal

El sistema de la coagulación se mantiene normalmente en estado quiescente y la fluidez sanguínea dentro de los vasos sanguíneos se logra por las acciones de una monocapa continua de células endoteliales que revisten la superficie de la íntima de los vasos de todo el árbol circulatorio. En los lugares de lesión vascular, las propiedades antitrombóticas del endotelio se pierden y los elementos trombógenos de la pared subendotelial del vaso se exponen a la sangre circulante. La consecuencia es la rápida formación de un coágulo hemostático constituido por plaquetas y fibrina que se localiza en la zona de lesión vascular. La activación de las plaquetas y la formación de fibrina se producen de forma básicamente simultánea e interdependiente para conseguir la hemostasia. Con posterioridad, se consigue la reparación vascular mediante la trombólisis y recanalización del lugar ocluido.¹

La activación de las plaquetas en el foco de lesión vascular se inicia por un proceso de adhesión a la superficie de la íntima que ha perdido su endotelio (interacción entre las plaquetas y la pared vascular).² La adhesión de las plaquetas está mediada por el factor de von Willebrand, que ancla las plaquetas circulantes a la zona de la pared del vaso lesionado al unirse sus receptores localizados en la glucoproteína Ib de la membrana plaquetaria. Las plaquetas adherentes experimentan a continuación la «reacción de liberación» durante la cual descargan el contenido de sus gránulos de depósito, que incluyen difosfato de adenosina (ADP), y sintetizan simultáneamente tromboxano A_2 a partir del ácido araquidónico mediante la reacción de la ciclooxigenasa, que se puede inhibir con ácido acetilsalicílico. El ADP, el tromboxano A_2 y otros elementos de la reacción de liberación actúan en conjunto para reclutar y activar más plaquetas de la circulación hacia el foco de lesión vascular. Estas plaquetas activadas exponen los sitios de unión para el fibrinógeno al formar el complejo de glucoproteínas IIb/IIIa en la superficie de la membrana. Durante el proceso de agregación plaquetaria (interacciones entre las plaquetas), el fibrinógeno (o el factor de von Willebrand cuando existen condiciones de alta tensión de cizallamiento) interviene en la formación del tapón oclusivo plaquetario.

La fibrina, que ancla el tapón de plaquetas hemostático, se forma a partir del fibrinógeno plasmático soluble por la acción de una potente enzima proteasa, la trombina (fig. 162-1). La trama de fibrina se estabiliza por la formación de enlaces cruzados covalentes mediada por el factor XIII. La trombina se forma a partir del precursor plasmático inactivo (cimógeno), la protrombina, por la acción del factor X activado (Xa) y su cofactor, el factor Va. Esta secuencia de reacciones se ha denominado de forma clásica *vía común* de la coagulación. El factor X se puede activar por la *vía del factor tisular (extrínseca)* o por la *vía de activación por contacto (intrínseca)* de la coagulación. La *vía del factor tisular*, que se considera en este momento la principal desde el punto de vista fisiológico para activar la coagulación, se inicia por la formación del complejo del factor tisular-factor VII activado (VIIa), que se expone en las superficies de las células vasculares y sanguíneas activadas. La *vía de activación por contacto* implica una serie (o cascada) de reacciones de tipo cimógeno-proteasa, que se inician por el factor XII, el cininógeno de alto peso molecular y la precalicreína. El factor XII activado (XIIa) convierte el factor XI en XIa, que a su vez activa el factor IX a IXa. El factor IXa es una enzima que convierte el factor X en Xa, una reacción que necesita del factor VIIIa como cofactor.

Mecanismos antitrombóticos fisiológicos

El endotelio intacto normal mantiene la fluidez de la sangre al inhibir la activación de las plaquetas y también desempeña un papel fundamental previniendo la acumulación de fibrina. Dentro de los sistemas antitrombóticos fisiológicos que consiguen este último efecto se encuentran: 1) la antitrombina III; 2) las proteínas C y S; 3) el inhibidor de la *vía del factor tisular* (TFPI), y 4) el sistema fibrinolítico. La antitrombina es el principal inhibidor de las proteasas del sistema de la coagulación: inactiva la trombina y otros factores de la coagulación activados. La heparina se comporta como un anticoagulante mediante la unión con la antitrombina y acelera en gran medida estas reacciones. La

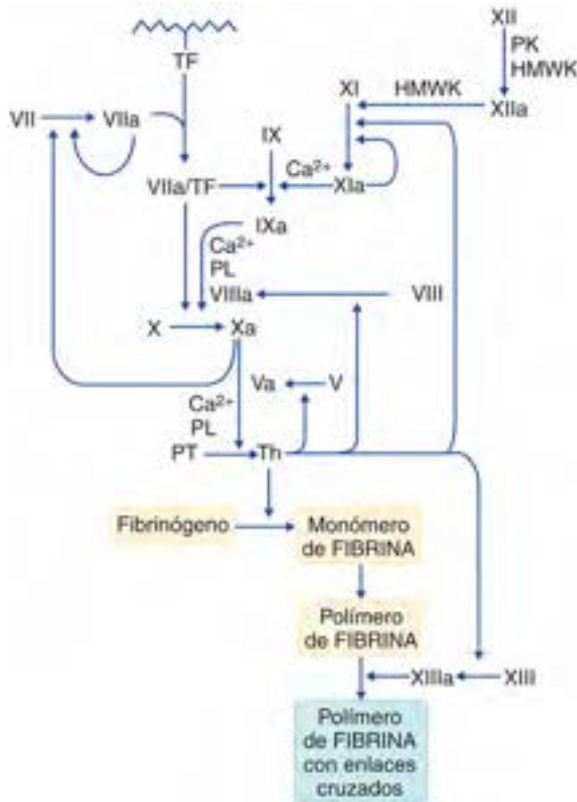


FIGURA 162-1. La cascada de la coagulación. Este esquema pone especial interés en mostrar: 1) la relevancia de la vía del factor tisular para comenzar la coagulación *in vivo*; 2) las interacciones entre las vías, y 3) el papel central de la trombina en el mantenimiento de la cascada por la activación mediante retroalimentación de los factores de la coagulación. HMWK, cininógeno de alto peso molecular; PK, precalicreína; PL, fosfolípidos; PT, protrombina; TF, factor tisular; Th, trombina. (Tomado de Schafer AI. Coagulation cascade: an overview. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications; 1994:3-12.)

heparina y los proteoglicanos sulfato de heparano están presentes de forma natural en las células endoteliales, de forma que la inactivación de la trombina y de otras proteasas de la coagulación por parte de la antitrombina posiblemente se produzca a nivel fisiológico en las superficies vasculares más que en el plasma. La proteína C activada, con su cofactor, la proteína S, se comporta como un anticoagulante natural al destruir los factores Va y VIIIa, dos cofactores fundamentales de la cascada de la coagulación. La propia trombina es el activador de la proteína C, y esta reacción se produce con rapidez solo sobre las superficies de las células endoteliales vasculares intactas, donde la trombina se une al glucosaminoglucano trombomodulina. El TFPI es un inhibidor de las proteasas del plasma que bloquea de forma específica la coagulación inducida por el factor tisular. Por último, la poca fibrina que se puede producir, a pesar de estos potentes mecanismos fisiológicos antitrombóticos, se degrada con rapidez por el sistema de la fibrinólisis endógena. La fibrinólisis está mediada por la proteasa plasmina, que se genera a partir del plasminógeno en el plasma por la acción de los activadores del plasminógeno derivados del endotelio.

VALORACIÓN DE UN PACIENTE CON UN POSIBLE TRASTORNO HEMORRÁGICO

Anamnesis y exploración física

Una anamnesis exhaustiva es fundamental en la valoración de un paciente con un posible trastorno hemorrágico sistémico. Se debería preguntar al paciente sobre los episodios previos de hemorragia espontánea y también sobre la respuesta que tuvo ante situaciones concretas que pusiesen a prueba la hemostasia. La tendencia hemorrágica se puede sospechar en pacientes con hemorragias excesivas previas tras cirugías o traumatismos, incluidos algunos procesos frecuentes como circuncisión, amigdalectomía, parto o puerperio, menstruación, intervenciones odontológicas, así como vacunas o inyecciones. Por otro lado, la coagulación normal tras estas situaciones específicas en un pasado reciente también tiene igual relevancia, porque puede ser un mejor reflejo de la hemostasia sistémica que cualquier dato de laboratorio.

En los pacientes con antecedentes de hemorragias excesivas o no explicadas, el objetivo inicial es determinar si la causa es una coagulopatía sistémica o localizar un problema anatómico o mecánico en un vaso sanguíneo. Esta situación se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con una hemorragia postoperatoria exagerada, que

podría deberse a un traumatismo quirúrgico local o a una anomalía de la coagulación, o a ambos. Los antecedentes de hemorragia previa sugieren una coagulopatía, igual que la hemorragia en múltiples localizaciones. Sin embargo, esto no siempre es así, e incluso una hemorragia difusa puede deberse a una alteración anatómica más que hemostática. Un ejemplo de ello son las hemorragias mucosas recidivantes en pacientes con una telangiectasia hemorrágica hereditaria (cap. 164). Por el contrario, un episodio único de hemorragia de un solo origen puede ser la manifestación inicial de una coagulopatía.

La anamnesis debe incluir una valoración de las enfermedades sistémicas coexistentes y del consumo de fármacos que pudieran afectar a la hemostasia. La insuficiencia renal y las neoplasias mieloproliferativas se asocian a alteraciones de la interacción entre las plaquetas y la pared vascular y a alteraciones cualitativas de las plaquetas; las enfermedades del tejido conectivo y los linfomas se asocian a trombocitopenia; y la hepatopatía provoca una coagulopatía compleja (cap. 166). La ingesta de ácido acetilsalicílico y de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que producen una inhibición no selectiva de la ciclooxigenasa causan una disfunción plaquetaria; estos fármacos suelen estar presentes en medicamentos de venta sin receta que los pacientes no refieren tomar, salvo que se les pregunte de forma específica. Otros fármacos, como los antibióticos, también se pueden asociar a una tendencia hemorrágica porque provocan anomalías de la función plaquetaria o trombocitopenia.³ Por último, se deben valorar los antecedentes familiares de problemas hemorrágicos. Aunque unos antecedentes positivos orientan a una coagulopatía hereditaria, su ausencia no permite descartar una causa familiar; por ejemplo, un 20% de los pacientes con hemofilia clásica no tienen ningún antecedente familiar de hemorragia.

Es frecuente que se produzcan episodios de sangrado leve en pacientes que tienen o no trastornos hemorrágicos demostrados analíticamente, lo que en ocasiones hace que los hematólogos encuentren dificultades para definir lo que son «antecedentes de hemorragia significativos». Usando un cuestionario en línea, un 25% de los pacientes de una población sana habían presentado epistaxis, un 18% sufría hematomas con facilidad (sobre todo las mujeres), un 18% tuvo un sangrado prolongado tras una extracción dental y un 47% de las mujeres refirieron un sangrado menstrual intenso. Se está tratando de cuantificar de un modo más preciso los síntomas de sangrado mediante el uso de instrumentos de tipo «escala de sangrado», como la escala de sangrado de Vicenza, que ayudan a discriminar, junto con las pruebas de laboratorio, los pacientes sanos de los que tienen un trastorno hemorrágico leve.

Los patrones de la hemorragia clínica, que se valoran con la anamnesis y la exploración física, pueden ser característicos de algunos tipos de coagulopatía (tabla 162-1).⁴ En general, los pacientes con trombocitopenia o trastornos cualitativos de las plaquetas o de los vasos presentan hemorragias superficiales en la piel o las mucosas, que pueden corresponder a petequias, que son hemorragias cutáneas puntiformes que aparecen sobre todo en regiones declives de los miembros (típicas de una trombocitopenia grave), equimosis (los hematomas comunes), púrpura, hemorragia digestiva o genitourinaria, epistaxis y hemoptisis. En estos trastornos, las hemorragias se suelen producir de forma espontánea o nada más sufrir un traumatismo. Por el contrario, los pacientes con deficiencias adquiridas o hereditarias de los factores de la coagulación, como los que sufren hemofilia o reciben una anticoagulación terapéutica, suelen sangrar de tejidos más profundos (p. ej., hemartrosis, hematomas profundos, hemorragia retroperitoneal) y de forma tardía tras un traumatismo.

Pruebas de laboratorio

Pruebas de cribado de la hemostasia

Tradicionalmente se han empleado unas pocas herramientas de cribado sencillas para la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de coagulopatía: recuento plaquetario, tiempo de hemorragia, tiempo de protrombina (TP) (llamado también INR), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y tiempo de trombina (TT).⁵ La North American Specialized Coagulation Laboratory Association (NASCOLA) ha publicado que la mayoría de los laboratorios de coagulación realizan en la actualidad estos estudios dentro de los «paneles para los trastornos hemorrágicos».

La trombocitopenia, informada por un contador electrónico de partículas, se debe confirmar valorando un frotis de sangre periférica. La pseudotrombocitopenia, que es un artefacto de laboratorio por la formación de agregados de plaquetas *ex vivo*, se puede deber al anticoagulante ácido etilendiaminetetraacético (EDTA) usado en los tubos que se emplean para el recuento celular, a la presencia de otros anticoagulantes o a las crioaglutininas no fisiológicas que actúan a temperatura ambiente. Se debe sospechar en un paciente que presente de forma inesperada recuentos muy bajos de plaquetas sin hemorragia clínica. La pseudotrombocitopenia se sospecha por la presencia de agregados de plaquetas en el frotis de sangre periférica y el diagnóstico se confirma cuando al mismo tiempo se encuentra un recuento normal de plaquetas en las muestras de sangre obtenidas por punción digital, en tubos que contienen otros anticoagulantes o en un tubo mantenido a 37 °C antes de realizar el recuento plaquetario. La valoración de un frotis de sangre periférica en un paciente con verdadera trombocitopenia también puede orientar acerca de la causa, como por ejemplo cuando se observan eritrocitos fragmentados en la púrpura trombocitopénica trombótica.

El tiempo de hemorragia se ha usado mucho como prueba clínica de cribado de los trastornos de las interacciones entre las plaquetas y las paredes vasculares. Mide el tiempo que tarda en cesar la hemorragia tras realizar una incisión estandarizada

TABLA 162-1 PATRONES CARACTERÍSTICOS DE HEMORRAGIA EN TRASTORNOS SISTÉMICOS DE LA HEMOSTASIA

TIPO DE TRASTORNO	LOCALIZACIÓN DE LA HEMORRAGIA				APARICIÓN DE LA HEMORRAGIA	EJEMPLOS CLÍNICOS
	GENERAL	CUTÁNEA	MUCOSAS	OTRAS		
Trastornos plaquetarios-vasculares	Superficies superficiales	Petequias, equimosis	Frecuentes: oral, nasal, digestiva, genitourinaria	Raras	Espontánea o nada más producirse un traumatismo	Trombocitopenia, trastornos funcionales de las plaquetas, fragilidad vascular, coagulación intravascular diseminada, hepatopatía
Deficiencia de factores de la coagulación	Tejidos profundos	Hematomas	Raras	Frecuentes: articulares, musculares, retroperitoneales	De forma diferida tras el traumatismo	Deficiencia hereditaria de un factor de la coagulación, inhibidor adquirido, anticoagulación, coagulación intravascular diseminada, hepatopatía

en la superficie volar del antebrazo. Sin embargo, esta prueba puede sufrir problemas relacionados con el control de calidad, la reproducibilidad, la sensibilidad y la especificidad. Por tanto, dado que la enfermedad de von Willebrand es la causa genética más frecuente de alteraciones en la interacción entre las plaquetas y la pared del vaso, la mayor parte de los expertos recomiendan en este momento sustituir el tiempo de hemorragia por pruebas específicas para la enfermedad de von Willebrand (cribado de la EvW) dentro de la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de coagulopatía (cap. 164). Como sustituto adicional del tiempo de hemorragia, sobre todo cuando se sospeche una alteración funcional (cualitativa) de las plaquetas en función de la hemorragia o aparición de hematomas mucocutáneos típicos, se puede incorporar una prueba global de la función plaquetaria dentro del panel de cribado. La más empleada es el tiempo de cierre del analizador de función plaquetaria (AFP). El AFP y otras pruebas de función plaquetaria (v. más adelante) se deben realizar tras suspender los fármacos que interfieren en la función plaquetaria (p. ej., ácido acetilsalicílico y otros AINE).

El TP mide la integridad de las vías extrínseca y común de la coagulación (factores VII, X y V, protrombina y fibrinógeno) (fig. 162-2). El TTPa mide la integridad de las vías intrínseca y común de la coagulación (cininógeno de alto peso molecular; precalicreína; factores XII, XI, IX, VIII, X y V; protrombina y fibrinógeno). La sensibilidad del TP y del TTPa para detectar deficiencias de los factores de la coagulación puede variar en función de los reactivos que se utilicen para realizarlas y cada laboratorio debería determinar sus propios valores de referencia. El TT es una herramienta de cribado de las deficiencias cuantitativas y los defectos cualitativos del fibrinógeno plasmático.

Con unas pocas excepciones notables, los resultados normales de estas cuatro pruebas de cribado de la hemostasia permiten descartar cualquier coagulopatía sistémica con repercusión clínica. Sin embargo, los pacientes con deficiencia de factor XIII^a pueden sufrir una hemorragia grave, aunque estas pruebas sean normales; si se sospecha dicha deficiencia, se deberían solicitar pruebas específicas para la misma (cap. 165). El TP y el TTPa detectan exclusivamente las deficiencias más graves de los factores de la coagulación que suelen presentar concentraciones inferiores al 30% de las normales; se deberían determinar las concentraciones de factores específicos cuando se sospecha una deficiencia leve de un factor de la coagulación (tabla 162-2).⁷ Algunos trastornos poco frecuentes de la fibrinólisis se pueden asociar también a unos resultados normales de las pruebas de cribado y sería preciso realizar pruebas más especializadas, cuando está indicado (cap. 165). Las anomalías de las pruebas de cribado de la hemostasia pueden ir seguidas de otros estudios más especializados para establecer el diagnóstico específico (fig. 162-3); se han publicado otros algoritmos parecidos.

Un resultado anormal en el cribado de la EvW debería seguirse de pruebas más especializadas, entre las cuales destaca el análisis de multímeros de factor de von Willebrand (FvW), para identificar el tipo de enfermedad de von Willebrand implicado. Las alteraciones en el tiempo de cierre de AFP deberían seguirse de una agrometría por transmisión de luz (ATL) de las plaquetas más especializada usando un panel de agonistas (ADP, adrenalina, colágeno, ácido araquidónico, ristocetina), que inducen los cambios característicos en la transmisión de la luz (o densidad óptica) en suspensiones agitadas de plaquetas aisladas recientemente en plasma (PRP). La ATL se sigue considerando la prueba de referencia para analizar la función plaquetaria⁸ (cap. 164).

Identificar una prolongación del TP, del TTPa o de ambos indica una deficiencia de uno o más factores de la coagulación o la presencia de un inhibidor (fig. 162-4), en general un anticuerpo, frente a uno o más componentes del sistema de la coagulación. Estas dos posibilidades se pueden distinguir realizando un cribado simple de inhibidores, algo que se consigue mezclando plasma del paciente y plasma normal en proporción 1:1. La prueba asume que, aunque el plasma del paciente tuviera una deficiencia completa (concentración 0%) de un determinado factor, al mezclarlo con plasma normal (concentración 100%) en proporción 1:1 se debería conseguir una concentración del factor del 50% en la mezcla; esto debería ser suficiente para corregir el TP o el TTPa. Si esta prueba de cribado de inhibidores corrige los tiempos, se deberían valorar los factores de la coagulación específicos para determinar cuál es el deficiente. Si la prueba de mezcla 1:1 no consigue corregir el TP y/o el TTPa que están prolongados, es posible que exista un inhibidor que interfiera en la coagulación *in vitro* del plasma mezclado.

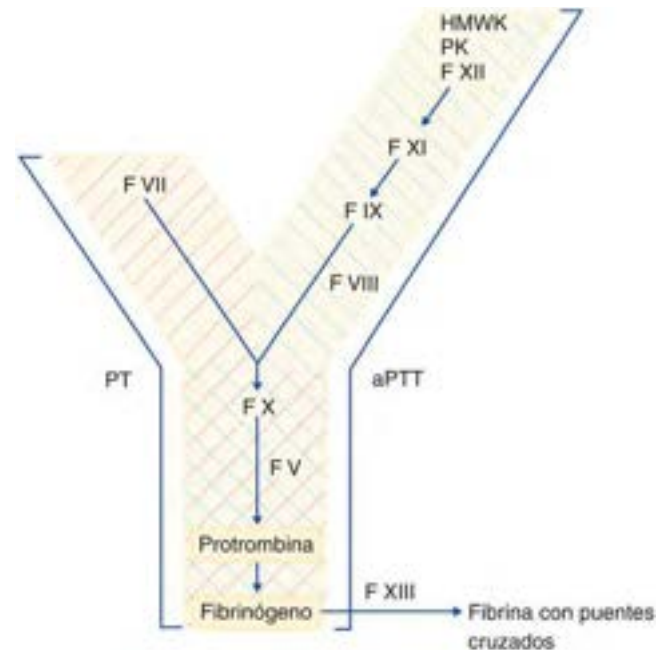


FIGURA 162-2. La cascada de la coagulación clásica. El tiempo de protrombina (TP) mide la integridad de las vías extrínseca y común, mientras que el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) mide la integridad de las vías intrínseca y común. La deficiencia del factor (F) XIII no se detecta con el TP ni con el TTPa. HMWK, cininógeno de alto peso molecular; PK, precalicreína.

Por eso, se deberían realizar pruebas específicas para determinar si existe un verdadero inhibidor frente a un determinado factor de la coagulación (p. ej., anticuerpos frente al factor VIII) o si se trata de un anticoagulante lúpico. Un TT prolongado, asociado o no a una prolongación del TP y/o del TTPa, sugiere la existencia de una deficiencia cuantitativa o un defecto cualitativo del fibrinógeno. Estas se pueden distinguir con seguimiento mediante la realización simultánea de pruebas coagulables (funcionales) y antigénicas de fibrinógeno: un fibrinógeno coagulable desproporcionadamente bajo indica una alteración del fibrinógeno funcional (disfibrinogenemia), mientras que una reducción proporcionada del fibrinógeno coagulable y antigénico sugiere una deficiencia cuantitativa (hipofibrinogenemia o afibrinogenemia) (v. fig. 162-3A y cap. 165).

Las pruebas de la coagulación más recientes, que se denominan pruebas globales, permiten una evaluación más completa de la capacidad global de formar coágulos del paciente. Estas pruebas globales, incluidas las pruebas de generación de trombina y las viscoelásticas, no han pasado todavía de la investigación experimental a la práctica clínica habitual.

Pruebas de laboratorio de coagulación globales y en el lugar de asistencia Pruebas de generación de trombina

Estas pruebas de laboratorio requieren separación del plasma pobre en plaquetas (PPP) o el plasma rico en plaquetas (PRP) a partir de sangre entera centrifugada. La generación de trombina en el plasma del paciente puede medirse comparándola con un calibrador de actividad de trombina conocida, utilizando fluorescencia automatizada o lecturas cromogénicas. Las pruebas miden principalmente la porción de coagulación de la hemostasia y se han demostrado prometedoras al evaluar las trombofilias en la orientación del tratamiento antitrombótico. Por el momento, las pruebas se ven limitadas por la falta de medios de validación como herramientas clínicas.⁹

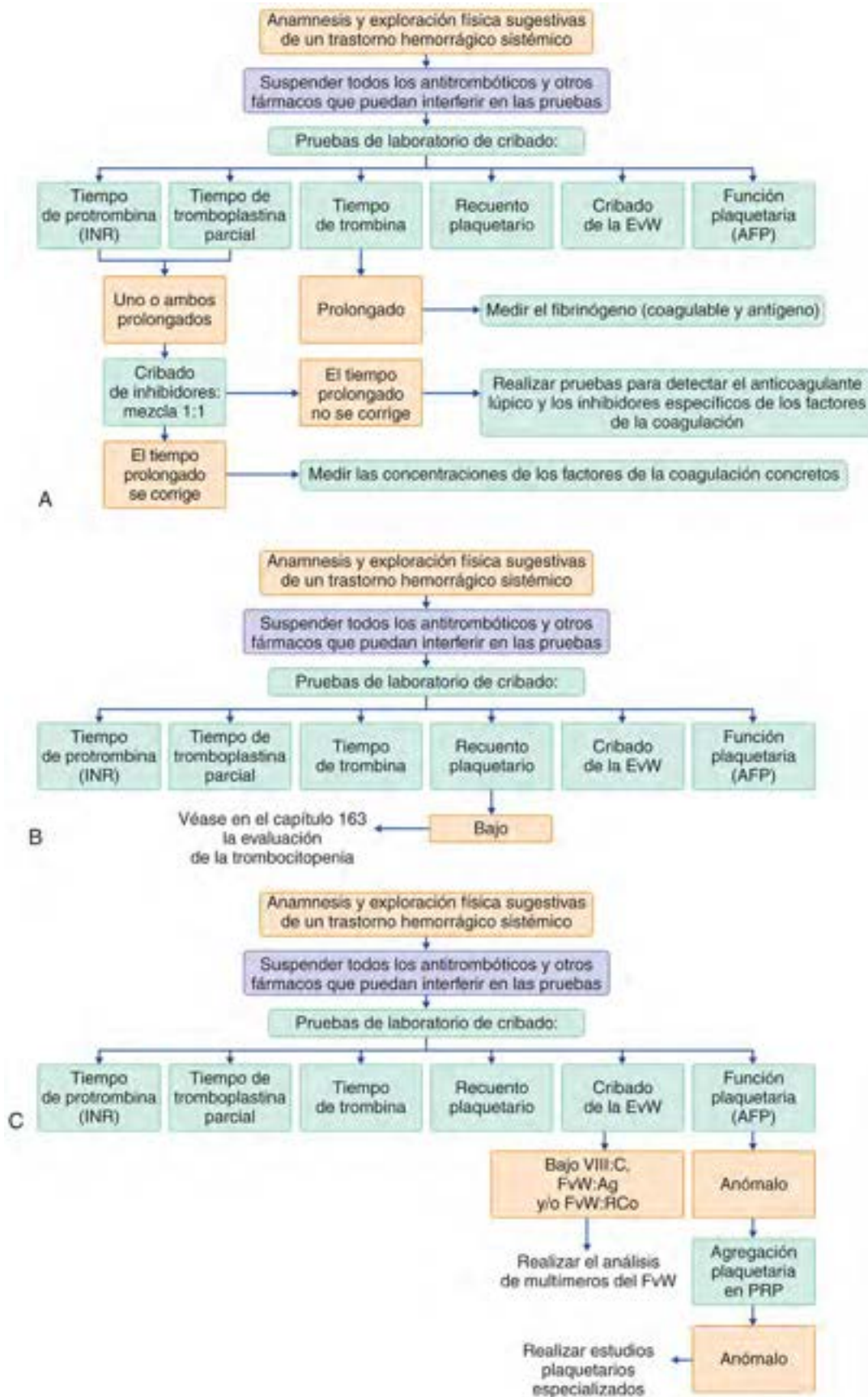


FIGURA 162-3. A a C. Algoritmos para el abordaje clínico y analítico del diagnóstico de un paciente con sospecha de trastorno hemorrágico sistémico (coagulopatía). Se recuerda la importancia fundamental de una anamnesis personal y familiar exhaustiva y de la exploración física antes de iniciar las pruebas de laboratorio. AFP, analizador de función plaquetaria; FvW, factor de von Willebrand; FvW:Ag, antígeno del factor de von Willebrand; FvW:RCo, actividad de factor de von Willebrand:cofactor de ristocetina; INR, índice normalizado internacional; PRP, plasma rico en plaquetas; VIII:C, actividad coagulante del factor VIII.

TABLA 162-2 CARACTERÍSTICAS DE LAS DEFICIENCIAS DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN

DEFICIENCIA	HALLAZGOS DE LABORATORIO TÍPICOS	PREVALENCIA APROXIMADA
Fibrinógeno	Afibrinogenemia: TT ↑↑, TTPa ↑↑, TP ↑↑ e hipofibrinogenemia: TT ↑, TTPa ↑, TP ↑↑	1 de cada 1 millón
Protrombina	TT normal, TTPa ↑, TP ↑	1 de cada 2 millones
Factor V	TT normal, TTPa ↑, TP ↑	1 de cada 1 millón
Factores V y VIII combinados	TT normal, TTPa ↑, TP ↑	1 de cada 1 millón
Factor VII	TT normal, TTPa normal, TP ↑	1 de cada 500.000
Factor X	TT normal, TTPa ↑, TP ↑	1 de cada 1 millón
Factor XI	TT normal, TTPa ↑, TP normal	1 de cada 1 millón
Factor XIII	TT, TTPa y TP normales; se requieren pruebas específicas	1 de cada 2 millones
Factores de coagulación dependientes de la vitamina K	TT normal, TTPa ↑, TP ↑↑	Casos comunicados en < 50 familias

TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado; TP, tiempo de protrombina; TT, tiempo de trombina.

Adaptado de Palla R, Pevvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015;125:2052-2061.



FIGURA 162-4. Aproximación a la valoración de los pacientes con una prolongación del tiempo de protrombina (TP) o el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa).

Análisis de la forma de onda del coágulo

Esta prueba se basa en la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), aunque con lectura de transmisión de luz prolongada que permita controlar tanto la aceleración como la desaceleración de la coagulación, reflejando todo el proceso de formación y lisis del coágulo. El método se muestra prometedor como prueba global para la coagulación intravascular diseminada (CID) y para la detección sensible de deficiencias leves de factores de coagulación, aunque necesita posteriores validación y estandarización.

Tromboelastografía

Esta prueba proporciona una valoración global de la coagulación y la fibrinólisis, utilizando tecnología aplicada en el lugar de asistencia. En la actualidad se dispone de dos dispositivos comerciales semiautomáticos: el analizador de tromboelastometría rotacional (ROTEM) y el de tromboelastografía (TEG). Se trata de una prueba de coagulación de sangre entera en la que una pequeña alícuota de sangre se hace rotar en una cubeta, midiendo la solidez, la elasticidad y la disolución del coágulo, con un cable de torsión o mediante detección óptica.¹⁰ El creciente uso de esta tecnología es comprensible, ya que resulta intrínsecamente atractiva la opción de disponer de una prueba de cabecera que proporcione seguimiento y análisis inmediatos y visualizados en tiempo real de la formación y la lisis del coágulo en sangre entera, incorporando la totalidad del sistema hemostático, comprendidas la coagulación, la fibrinólisis y las plaquetas.^{11,12} No obstante, revisiones sistemáticas han llegado a la conclusión en la actualidad de que los datos más significativos sobre la tromboelastografía proceden de su uso en cirugía cardíaca que implica derivación cardiopulmonar, ámbito en el que realmente ha reducido la necesidad de transfusión de hemoderivados.¹³ Su repercusión en otros criterios de valoración clínica favorables es una cuestión que permanece abierta al estudio.¹³

Otras pruebas de hemostasia en el lugar de asistencia

Otras pruebas especializadas, aunque establecidas como pruebas de hemostasia en el lugar de asistencia, comprenden el tiempo de coagulación activado (TCA), que se usa para controlar la heparinización durante la circulación extracorpórea en la cirugía de derivación cardíaca y la oxigenación con membrana extracorpórea, los dispositivos

manuales para medir el índice normalizado internacional (INR), para el autocuidado en el autocontrol domiciliario en pacientes que toman antagonistas de la vitamina K, y los analizadores de la función plaquetaria (como el sistema VerifyNow), que miden la agregación plaquetaria mediante microesferas de poliestireno revestidas de fibrinógeno en cartuchos separados, para evaluar la resistencia a fármacos antiagregantes plaquetarios, como el ácido acetilsalicílico, las tienopiridinas o los antagonistas de la glucoproteína IIb-IIIa.

VALORACIÓN DE UN PACIENTE ASINTOMÁTICO CON ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN

En las personas asintomáticas en las que se descubren por casualidad alteraciones de las pruebas de laboratorio de cribado de la hemostasia, la primera cuestión fundamental es saber si estos hallazgos tienen repercusión clínica. Los pacientes con deficiencias hereditarias de uno de los factores de la coagulación de activación por contacto (factor XII, cininógeno de alto peso molecular, precalicreína) presentan de forma característica un TTPa muy prolongado, pero no son propensos a las hemorragias con clínica. Asimismo, los enfermos con anticoagulantes lúpicos suelen tener una prolongación del TTPa y en ocasiones del TP, pero muestran más tendencia a las complicaciones trombóticas que a las de tipo hemorrágico. En los pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, se encuentra una reducción marcada del recuento de plaquetas asociada en ocasiones a trombosis venosa y arterial en vez de hemorragias. Es fundamental valorar la clínica, la anamnesis, la exploración física y los estudios de laboratorio de cribado como aspectos complementarios para decidir el enfoque de los pacientes con una posible coagulopatía.

VALORACIÓN DEL PACIENTE PREOPERATORIO

La realización sistemática de pruebas de cribado con recuento plaquetario, tiempo de hemorragia, TP y TTPa en todos los enfermos preoperatorios no solo no aporta información, sino que puede resultar contraproducente cuando los estudios de seguimiento ocasionan gastos y demoras innecesarios de la cirugía (cap. 403). El tiempo de hemorragia, el TP y el TTPa preoperatorios no predicen el riesgo de hemorragia quirúrgica en pacientes que no tienen más riesgo desde un punto de vista clínico, de forma que la necesidad de realizar estos estudios de cribado antes de la cirugía debería venir determinada por una valoración clínica exhaustiva. Las pruebas de laboratorio y posiblemente otros estudios especializados de la coagulación están indicados en pacientes con antecedentes de hemorragia sugestivos de una alteración de la hemostasia. Las pruebas de cribado preoperatorias para la coagulación posiblemente estén indicadas también en pacientes que no pueden colaborar con una valoración clínica adecuada y en los que se van a someter a intervenciones en las que incluso una hemorragia postoperatoria mínima puede suponer un riesgo. Las recomendaciones recientes para la evaluación previa a una intervención y preoperatoria de la hemostasia han llegado también a la conclusión de que el riesgo de hemorragia exige una anamnesis familiar y personal detallada de episodios hemorrágicos, además de una exploración física; los pacientes sin antecedentes y que no presenten trastornos que puedan interferir en la hemostasia sistémica no se deberían realizar pruebas de coagulación.¹⁴

VALORACIÓN DE UN PACIENTE CON UN POSIBLE ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD

La mayoría de los pacientes con una tromboembolia venosa (TEV) tienen una base hereditaria de hipercoagulabilidad (cap. 73). Los pacientes con estados hereditarios de hipercoagulabilidad (o trombofilia) suelen presentar el primer episodio de TEV al principio de la edad adulta, pero las manifestaciones trombóticas pueden comenzar en cualquier momento desde la primera infancia hasta la ancianidad. Los enfermos

TABLA 162-3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD HEREDITARIOS (TROMBOFILIA)

Tromboembolia venosa (> 90% de los casos)
Trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar más frecuente
Trombosis de la vena mesentérica o cerebral infrecuente, pero característica
Frecuentes antecedentes familiares de trombosis
Por lo general autosómico dominante
Primera trombosis generalmente durante la edad adulta joven (< 40 años)
A menudo sin aparente provocación (pero con frecuencia se identifica un estímulo para la trombosis adquirida con una anamnesis detallada)
Las trombofilias más frecuentes (factor V Leiden, protrombina 20210G→A) se asocian con un menor riesgo de trombosis; las trombofilias menos comunes (deficiencia de antitrombina III, proteína C o proteína S) se asocian a un mayor riesgo de trombosis
Necrosis cutánea inducida por warfarina o púrpura fulminante neonatal con deficiencia de proteína C o proteína S (muy infrecuentes)

suelen presentar una trombosis venosa profunda de los miembros inferiores o una embolia pulmonar, aunque también pueden afectarse otros lugares infrecuentes por una trombosis venosa. La trombosis arterial no se suele asociar con estados hereditarios de hipercoagulabilidad. La trombosis arterial que se produce de forma prematura o sin factores de riesgo aparentes debe hacer que se plantee otro tipo de estudios, posiblemente orientados a descartar una vasculitis, una neoplasia mieloproliferativa, una hiperhomocisteinemia, un síndrome antifosfolipídico o una posible fuente de embolización sistémica.

Los estados de hipercoagulabilidad primarios o hereditarios (v. tabla 73-1) se deben a mutaciones específicas o a polimorfismos que reducen las concentraciones de las proteínas antitrombóticas fisiológicas o aumentan las concentraciones de las proteínas procoagulantes. Por el contrario, los estados de hipercoagulabilidad secundarios o adquiridos son un grupo heterogéneo de trastornos que predisponen a la trombosis por mecanismos complejos. La TEV se suele precipitar por una combinación de un genotipo hipercoagulable y un estado de hipercoagulabilidad protrombótica adquirido, como embarazo, inmovilización o postoperatorio. Determinadas características clínicas sugieren la existencia de un estado de hipercoagulabilidad hereditario (tabla 162-3). Los pacientes con trombosis de repetición deben ser valorados para descartar estos procesos y, en la mayoría de los casos, deberán recibir anticoagulación profiláctica de por vida. No está claro si es fundamental realizar estas pruebas tras un episodio único de TEV. En contra de lo que podría pensarse, se ha observado que la mayoría de los estados hereditarios de hipercoagulabilidad comunes (que aumentan claramente en grados variables el riesgo de un primer episodio de TEV) solo son factores predictivos débiles en el mejor de los casos de TEV *recidivante*. Por tanto, se ha alegado que establecer un diagnóstico específico de trombofilia tras un episodio inicial de TEV no influirá en la decisión sobre la duración de la anticoagulación profiláctica. Sin embargo, el mayor riesgo de TEV recidivante con las mutaciones más fuertemente protrombóticas (p. ej., deficiencias de antitrombina III, proteína C o S), trombofilias hereditarias combinadas o síndrome antifosfolipídico puede requerir anticoagulación a largo plazo y, por tanto, su diagnóstico después de un primer episodio de TEV alterará de hecho las decisiones sobre la duración de la anticoagulación. La figura 73-3 muestra un algoritmo para las pruebas de trombofilia tras un primer episodio de TEV. Aunque no se les mantenga con anticoagulación a largo plazo, los enfermos diagnosticados de un cuadro de hipercoagulabilidad primaria deberían recibir anticoagulación profiláctica en situaciones que se asocian a alto riesgo de trombosis, como el período periparto. No se dispone de una sola prueba de cribado sencilla para los estados de hipercoagulabilidad primaria y el momento de realización de estas pruebas resulta fundamental para evitar errores diagnósticos. La propia trombosis aguda puede ocasionar una reducción transitoria de la concentración de antitrombina, proteína C y proteína S. El tratamiento con heparina puede reducir la actividad de antitrombina plasmática y el tratamiento con warfarina reduce las concentraciones funcionales de proteínas C y S. Es posible diagnosticar una deficiencia hereditaria por error en estos casos.¹⁵ El uso de los anticoagulantes más recientes puede interferir también en las pruebas de laboratorio, sobre todo en el anticoagulante lúpico.

Los pacientes que sufren una TEV tienen un riesgo aumentado de padecer un tumor maligno oculto. Esta asociación está aumentada todavía más en pacientes con trombosis repetidas idiopáticas. Existen opiniones contrapuestas sobre si se debe realizar una evaluación para detectar una neoplasia maligna en estos pacientes. Algunos autores opinan que puede limitarse a una anamnesis metódica, exploración física, hemograma completo y análisis bioquímicos de rutina, prueba de sangre oculta en heces, análisis de orina, mamografía (en las mujeres) y radiografía de tórax, mientras que las pruebas adicionales se deberían decidir según las alteraciones presentes en esta valoración inicial. Otros aconsejan la realización rutinaria de una TC torácica, abdominal y pélvica^{16,17} (v. fig. 73-4).

Además de la clásica trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, algunos tipos de trombosis aportan datos relevantes sobre la etiología y permiten decidir una valoración más específica. La tromboflebitis superficial migratoria (síndrome de Trouseau) o la endocarditis trombótica no bacteriana sugieren claramente un tumor maligno oculto (cap. 73). La trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari; cap. 134) o de la vena porta pueden indicar una neoplasia mieloproliferativa (cap. 157) o una hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 151). Puede encontrarse una trombosis extensa de la vena cava inferior en relación con el carcinoma de células renales (cap. 187). La necrosis cutánea inducida por warfarina sugiere una deficiencia de las proteínas C o S. Los abortos espontáneos de repetición se asocian al síndrome antifosfolipídico (cap. 165), aunque también se asocian con otras trombofilias.

Grado A Bibliografía de grado A

1. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review and meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2017;72:519-531.
2. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015;373:697-704.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

163

TROMBOCITOPENIA

CHARLES S. ABRAMS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La trombocitopenia se define como un recuento de plaquetas menor del rango de referencia, por lo general por debajo de 140.000/ μ l.

EPIDEMIOLOGÍA

Con el uso generalizado del «HC rutinario», cada vez se están diagnosticando más individuos asintomáticos con una trombocitopenia leve descubierta de un modo incidental. Puede resultar difícil interpretar la importancia clínica de una trombocitopenia leve (recuentos de plaquetas entre 100.000/ μ l y 150.000/ μ l) sin otras anomalías del HC. Muchos, y tal vez la mayoría, individuos con trombocitopenia crónica leve corresponden a valores externos de la distribución normal de los recuentos plaquetarios. Sin embargo, en otros casos la trombocitopenia representa la manifestación inicial de una enfermedad no reconocida. Si no existen otros signos, muchos de estos pacientes serán diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática (inmunitaria) (PTI), una enfermedad que se comenta más adelante en este capítulo.

Tras una década, aproximadamente el 10% de los pacientes con trombocitopenia idiopática leve habrá desarrollado una PTI u otro trastorno autoinmunitario. Sin embargo, aproximadamente un 90% de estos sujetos seguirán manifestando una trombocitopenia en el límite sin que aparezca ningún otro trastorno durante este período de tiempo. Se puede concluir que la mayor parte de los individuos con una trombocitopenia leve crónica aislada y asintomática se corresponden sencillamente con el extremo inferior de la distribución normal del recuento plaquetario. En consecuencia, los grupos de consenso internacionales han determinado un umbral para diagnosticar la PTI en un recuento plaquetario inferior a 100.000/ μ l.

BIOPATOLOGÍA

Las causas de la trombocitopenia se dividen en tres categorías principales: 1) aumento de la destrucción de las plaquetas circulantes, como la observada en las de causa inmunomediada; 2) producción alterada de plaquetas, en general por trastorno subyacente de la médula ósea, o 3) secuestro de plaquetas en el bazo, como el que sucede en trastornos que provocan esplenomegalia (hiperesplenismo).

Aumento de la destrucción plaquetaria

En ausencia de esplenomegalia, la presencia de un aumento de megacariocitos en una médula normal implica que la trombocitopenia se debe a un aumento de la destrucción plaquetaria. Un descenso agudo del recuento plaquetario de un paciente implica también

TABLA 163-1 TRASTORNOS QUE CAUSAN TROMBOCITOPENIA Y TROMBOSIS

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)
 Síndrome urémico hemolítico (SUH)
 Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)
 Coagulación intravascular diseminada (CID)
 Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)
 Vasculitis (como el lupus eritematoso sistémico)
 Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (SAF)

que la causa más probable es un proceso de destrucción periférica. Por ejemplo, un paciente que desarrolla una trombocitopenia brusca durante la hospitalización, lo más probable es que tenga un recuento bajo de plaquetas causado por una infección o por la introducción de un nuevo fármaco. La reducción de la vida media de las plaquetas puede deberse a procesos tanto inmunitarios como no inmunitarios. Las causas no inmunitarias de destrucción acelerada de plaquetas son la sepsis, la coagulación intravascular diseminada (CID), la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), el síndrome urémico hemolítico (SUH), la preeclampsia o la eclampsia, la circulación extracorpórea y el hemangioma cavernoso gigante. La trombocitopenia que se produce en estas circunstancias se suele resolver con el tratamiento de la enfermedad subyacente y las transfusiones de plaquetas pocas veces son necesarias. La trombocitopenia por una PTT, SUH o trombocitopenia inducida por heparina (TIH) se asocia de forma más característica a oclusión o trombosis microvascular que a hemorragia (tabla 163-1), de forma que también es raro que se necesiten transfusiones de plaquetas en el tratamiento de estos trastornos. Además, los trabajos publicados describen un deterioro clínico de los pacientes con una PTT o TIH tras la transfusión de plaquetas, lo que ha llevado a una recomendación discutida de no administrar plaquetas a la mayor parte de los pacientes con estos dos trastornos en particular.

La destrucción de plaquetas mediada por mecanismos inmunitarios puede deberse a fármacos, sensibilización aloinmunitaria o autoinmunidad. Los fármacos siempre deben ser considerados una causa posible de trombocitopenia aguda. La lista de los posibles medicamentos responsables es extensa, pero aquellos con una fuerte evidencia de destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos son, entre otros, la quinina, la quinidina, las sulfamidas (como el trimetoprim-sulfametoxazol), los antibióticos β -lactámicos (tanto penicilinas como cefalosporinas), la vancomicina, la procainamida y las sales de oro. Además de suspender el fármaco causante, puede que se requieran transfusiones de plaquetas para la trombocitopenia grave.

Disminución de la producción de plaquetas

La disminución de la producción de plaquetas se produce en enfermedades primarias de la médula ósea, como la leucemia aguda y la anemia aplásica, los procesos mielodisplásicos en los que la médula se ve afectada por un carcinoma metastásico, la fibrosis u otros trastornos hematopoyéticos clonales, después de la mielodipresión inducida por toxinas (como en la quimioterapia o la exposición al etanol) o por radioterapia y durante las infecciones con virus como el VIH, el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB) y la varicela. La trombocitopenia se produce también cuando la proliferación normal de megacariocitos se ve afectada por la mielodisplasia.

La trombocitopenia debida a una menor producción plaquetaria se suele asociar a alteraciones de los eritrocitos o los leucocitos. Esto debería ponerse claramente de manifiesto en la inspección del HC con revisión del frotis de sangre periférica. Cuando la trombocitopenia en este contexto se asocia a hemorragia, esta suele requerir transfusiones plaquetarias como tratamiento. Además, cuando la disminución de la producción plaquetaria es grande (menos de 10.000/ μ l) y no se consigue revertir con facilidad, se debe considerar la transfusión profiláctica de plaquetas para prevenir el sangrado. Sin embargo y como se comenta en la siguiente sección, esta transfusión profiláctica de plaquetas resulta problemática porque las plaquetas sobreviven poco tiempo y pueden desarrollarse aloanticuerpos, que limiten la eficacia de futuras transfusiones de plaquetas.

Secuestro de plaquetas

Alrededor del 30-40% de la masa de plaquetas circulantes está secuestrada de forma fisiológica dentro del bazo. El aumento de tamaño del bazo por hipertensión portal o infiltración se asocia a una expansión de la reserva de plaquetas esplénica. Dado que el hiperesplenismo por sí solo rara vez se asocia a un recuento plaquetario inferior a 40.000-50.000/ μ l, la hemorragia secundaria a trombocitopenia es rara por un hiperesplenismo aislado. Además, si un paciente con un bazo grande tiene un recuento de plaquetas de menos de 40.000/ μ l, es necesario considerar una etiología adicional de la trombocitopenia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En ausencia de defectos plaquetarios cualitativos (cap. 164), la hemorragia excesiva no se produce en pacientes trombocitopénicos tras traumatismo o cirugía, salvo que el recuento plaquetario sea inferior a 75.000/ μ l. En pacientes por lo demás hemos-

táticamente normales, es característico que la hemorragia espontánea no se produzca con recuentos de plaquetas superiores a 30.000/ μ l. Los pacientes con recuentos inferiores a entre 5.000 y 10.000/ μ l están expuestos a alto riesgo de hemorragia espontánea, de riesgo vital. Sin embargo, no hay un umbral absoluto para la hemorragia debida a trombocitopenia. Dicha hemorragia puede producirse con recuentos superiores en presencia de fiebre, sepsis, anemia grave y otros trastornos hemostáticos, o cuando la función plaquetaria es alterada por la medicación. En ocasiones se afirma que los pacientes con púrpura húmeda (hemorragia mucocutánea con vesículas de sangre) están especialmente expuestos a alto riesgo de episodios hemorrágicos catastróficos súbitos. En consecuencia, es esencial que el médico considere el espectro de posibilidades al diagnosticar y tratar a un paciente con recuento plaquetario bajo.

DIAGNÓSTICO

Habitualmente, el primer paso al diagnosticar a un paciente con plaquetas bajas consiste en determinar si la trombocitopenia es atribuible a una mayor destrucción de plaquetas, a disminución de su producción o a hiperesplenismo. La figura 163-1 muestra un enfoque de la evaluación de pacientes con trombocitopenia crónica. Dado que no se dispone de pruebas que distingan de manera sencilla las tres posibilidades, la evaluación clínica es fundamental. Así pues, una anamnesis y una exploración física completas, con atención a posibles explicaciones alternativas para la trombocitopenia, son obligadas. Se ha de prestar especial atención a la duración de los síntomas, que ayuda a determinar si el paciente presenta trombocitopenia aguda o crónica. El médico ha de investigar también la exposición reciente del paciente a nuevos fármacos, que pueden provocar trombocitopenia como efecto secundario.

Las pruebas de laboratorio iniciales comprenden hemograma completo (HC) con fórmula leucocítica, junto con examen de un frotis de sangre periférica (cap. 148). Las anomalías en el número o la morfología de los leucocitos y eritrocitos pueden indicar un trastorno inflamatorio sistémico o una afectación de la médula ósea. La fragmentación de eritrocitos apunta a una microangiopatía, como en la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o el síndrome urémico hemolítico (SUH). La agregación de plaquetas en el frotis de sangre periférica puede indicar que el paciente presenta pseudotrombocitopenia (cap. 162). Esta anomalía suele deberse a un anticuerpo que se une a las plaquetas y solo se aglutina en torno a ellas en presencia de hipocalcemia inducida por ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) en el tubo de ensayo que contiene la sangre, o cuando se deja que la muestra de sangre se atempera a temperatura ambiente. La repetición del recuento plaquetario en una muestra de sangre que se haya anticoagulado con heparina, y se mantenga caliente hasta que se analiza, ayuda a descartar este diagnóstico engañoso. Cualquier prueba adicional destinada a determinar la causa de la trombocitopenia se basa únicamente en la información disponible a partir de la anamnesis y la exploración física del paciente. Por ejemplo, la prueba del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) resulta prudente en un paciente con factores de riesgo. El aspirado y la biopsia de médula ósea no son precisos en pacientes con trombocitopenia que presentan un HC y un frotis de sangre periférica por lo demás normales. El aspirado y la biopsia medular pueden considerarse en pacientes mayores y en los que la trombocitopenia es progresiva, o en los que el tratamiento estándar no es eficaz.

TRATAMIENTO

Tto

Para pacientes con producción reducida de plaquetas, el pilar del tratamiento es la transfusión plaquetaria (cap. 167). En cambio, para los que presentan otras causas específicas, dicha transfusión puede ser o no una opción beneficiosa.

Transfusiones de plaquetas

Desde el punto de vista clínico, las hemorragias «húmedas» se suelen considerar de mucho peor pronóstico que las hemorragias «secas». Los signos de hemorragia húmeda son epistaxis, hemorragia gingival, digestiva o genitourinaria, y hemorragia alrededor de los sitios de acceso intravenoso. La hemorragia seca se define como equimosis o petequias (fig. 163-2). Una hemorragia húmeda franca que se debe claramente a trombocitopenia suele tratarse con una transfusión de plaquetas (cap. 167). La transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes que no sangran es controvertida. Al tomar la decisión de si se debe tratar a un paciente con trombocitopenia sin hemorragia, el médico debe tener en cuenta la corta vida media de las plaquetas (10 días), la caducidad de 5-7 días de las plaquetas almacenadas y la posibilidad de que el paciente desarrolle aloanticuerpos antiplaquetas inducidos por transfusión. En pacientes sometidos a tratamiento por una leucemia aguda, ensayos clínicos han apoyado la práctica de administrar transfusiones profilácticas de plaquetas cuando el recuento de estas sea inferior a 5.000 o 10.000/ μ l, en lugar de esperar a que se produzca un sangrado en un paciente con una trombocitopenia grave.■

Las indicaciones de las transfusiones profilácticas de plaquetas antes de cualquier intervención se basan principalmente en la experiencia clínica y las opiniones de expertos, más que en ensayos clínicos. Las actuales directrices recomiendan la transfusión plaquetaria en pacientes con trombocitopenia hipoproliferativa inducida por el tratamiento y con recuentos inferiores a 10.000/ μ l.

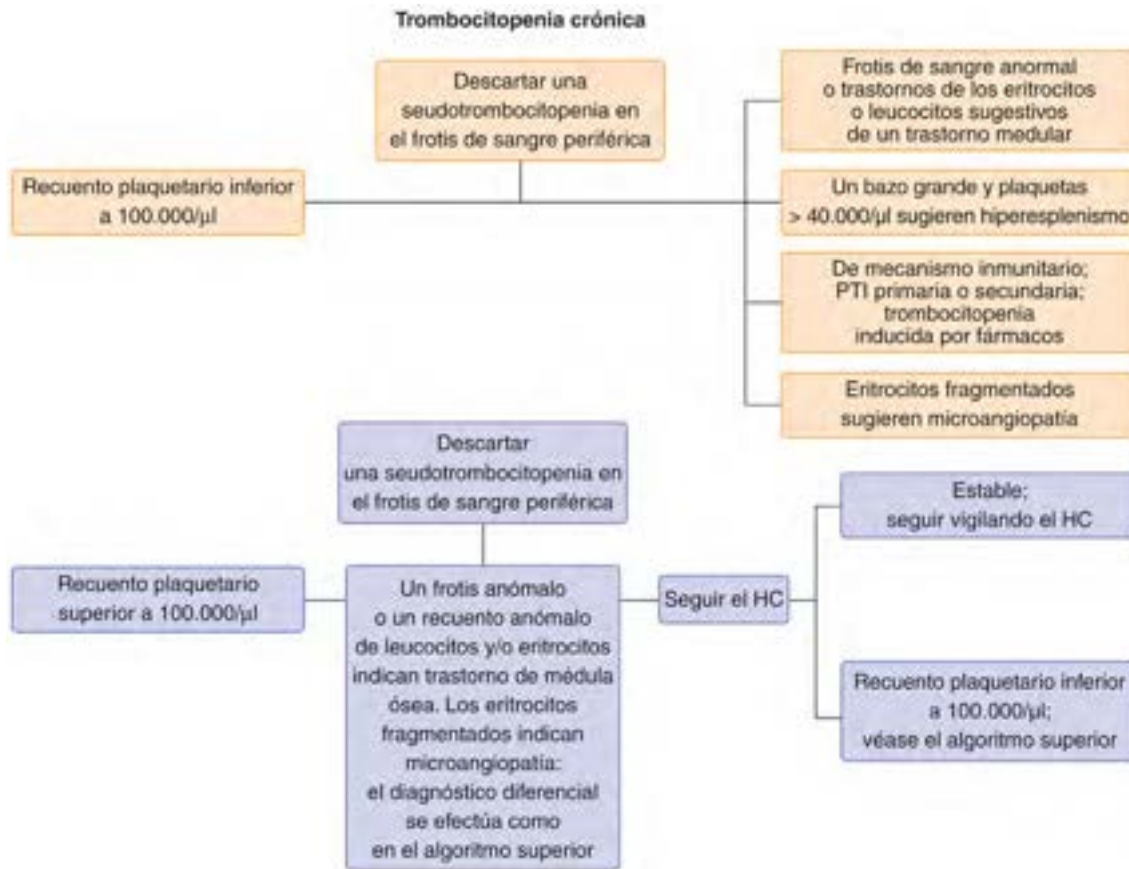


FIGURA 163-1. Abordaje sistemático de la evaluación de la trombocitopenia crónica. HC, hemograma completo; PTI, púrpura trombocitopénica idiopática (inmunitaria).



FIGURA 163-2. Petequias. Múltiples máculas eritematosas puntiformes, que no se blanquean, localizadas principalmente en la piel de la porción declive de las extremidades en los pacientes con una trombocitopenia grave.

TABLA 163-2 RECuentos PLAQUETARIOS MÍNIMOS SUGERIDOS ANTES DE LAS INTERVENCIONES INVASIVAS

INTERVENCIONES DE RIESGO MUY ALTO: 75.000-100.000/μl
Neurocirugía Cirugía ocular (salvo la extracción de cataratas) Cirugía tiroidea Prostatectomía
INTERVENCIONES DE RIESGO MODERADO: 50.000/μl
Biopsia hepática Extracción dental La mayoría de las intervenciones quirúrgicas
INTERVENCIONES DE RIESGO BAJO: 30.000/μl
Endoscopia sin biopsia Broncoscopia sin biopsia Punción lumbar (con una técnica meticulosa y sin inyección intratecal)
INTERVENCIONES DE RIESGO MUY BAJO: NO ES PRECISO TRANSFUNDIR PLAQUETAS
Biopsia de médula ósea Extracción de cataratas

También está indicada para uso profiláctico en pacientes en los que estén programadas la colocación de un catéter venoso central, con recuentos plaquetarios inferiores a 20.000/μl, o una punción lumbar diagnóstica o una intervención de cirugía no neuroaxial, con recuentos menores de 50.000/μl (tabla 163-2).¹² Las transfusiones de plaquetas se deberían mantener varios días tras las intervenciones porque el riesgo de hemorragia o de complicaciones secundarias a la hemorragia es elevado. En las intervenciones de muy alto riesgo que afecten al sistema nervioso y ocular, se deberían mantener las transfusiones plaquetarias profilácticas durante al menos 7-10 días.

Una unidad de sangre donada contiene alrededor de 50.000 millones de plaquetas. La infusión de este número de plaquetas en un paciente debería aumentar su recuento de plaquetas en 20.000/μl dividido entre la superficie corporal del paciente en metros cuadrados. Por tanto, la transfusión de 1

unidad a un paciente adulto de tamaño medio debería aumentar el recuento de plaquetas del receptor en aproximadamente 10.000-12.000/μl. Las bolsas de plaquetas utilizadas para transfusiones se obtienen generalmente por la agrupación de las plaquetas derivadas de 4-6 donantes de sangre. Por tanto, una «unidad» en un hospital puede proceder de más donantes que una obtenida en otro hospital.

Se pueden conseguir grandes cantidades de plaquetas de un solo donante utilizando la tecnología de aféresis (plaquetaféresis) (cap. 167). Debido a que esta técnica produce una pérdida mínima de eritrocitos, la plaquetaféresis permite que una persona done un gran número de plaquetas (equivalente al número de plaquetas obtenidas a partir de 6 unidades de sangre donada). Como se describe en la sección siguiente, el riesgo de aloimmunización frente a las plaquetas depende en parte del número de personas que donan plaquetas

a un paciente. Por tanto, las plaquetas obtenidas por plaquetaféresis de un solo donante pueden minimizar el riesgo de aloinmunización.

Varios ensayos clínicos han evaluado la cantidad de plaquetas que deben transfundirse a los pacientes trombocitopénicos para mantener la hemostasia y minimizar la exposición a los hemoderivados (cap. 167). El mayor de estos ensayos clínicos fue el estudio multicéntrico Platelet Dose (PLADO).⁴ En este estudio, los pacientes con trombocitopenia fueron aleatorizados para recibir transfusiones de dosis bajas (110.000 millones/m³), medias (220.000 millones/m³) o altas (440.000 millones/m³) de plaquetas, mientras se recuperaban de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Los pacientes que recibieron el tratamiento de dosis bajas requirieron transfusiones de plaquetas más frecuentes. Sin embargo, en general, recibieron un menor número de plaquetas transfundidas durante el transcurso del estudio. Se debe destacar que las complicaciones hemorrágicas fueron idénticas en todas las estrategias de transfusión de plaquetas. Este estudio demuestra que las dosis bajas de plaquetas (110.000 millones/m³ de superficie corporal) son tan seguras como las dosis mayores en pacientes con trombocitopenia hipoproliferativa que reciben tratamiento profiláctico de transfusión de plaquetas.

Hay varias complicaciones de la terapia transfusional de plaquetas que requieren atención (cap. 167). En primer lugar, algunos pacientes pueden aloinmunizarse contra antígenos plaquetarios y pueden volverse refractarios a esta terapia en el futuro (se describe con detalle más adelante). En segundo lugar, la contaminación bacteriana de las plaquetas almacenadas es una complicación mucho más frecuente que el riesgo de infección asociada a transfusiones de eritrocitos. A diferencia de estos, que se almacenan refrigerados después de obtenerlos a partir de la sangre donada, las plaquetas son sensibles a las temperaturas frías, por lo que deben almacenarse a temperatura ambiente. Este método de almacenamiento causa un mayor sobrecrecimiento bacteriano en las bolsas de transfusión. La sepsis bacteriana asociada a la transfusión es una de las causas más frecuentes de mortalidad inducida por la transfusión en EE. UU., y las transfusiones de plaquetas son los hemoderivados más comunes asociados con la sepsis. También se debe señalar que el almacenamiento a temperatura ambiente de las plaquetas contribuye a su corta vida media de unos 5-7 días. Al contrario que el riesgo de infección bacteriana, el riesgo de infección viral de las transfusiones de plaquetas no es mayor que para las transfusiones de eritrocitos. A partir de una sola unidad de plaquetas, el riesgo de exposición al VIH es menor que 1/1,5 a 2 millones, el de exposición al virus de la hepatitis B es inferior a 1/200.000 y el de exposición al virus de la hepatitis C es menor que 1/1 a 2 millones.

Las transfusiones de plaquetas se han considerado contraindicadas para la trombocitopenia causada por PTT o TIH. Sin embargo, esta recomendación se basa totalmente en informes retrospectivos de episodios trombóticos acaecidos poco después de que las transfusiones de plaquetas hayan sido administradas a los pacientes.³ Esta recomendación no se basa en ensayos aleatorizados diseñados para valorar este aspecto. Dado que los episodios trombóticos son una complicación conocida de la PTT y la TIH, es difícil determinar si los trombos que se producen en estos pacientes se debieron a las transfusiones de plaquetas o simplemente al riesgo protrombótico intrínseco de PTT y TIH. En cualquier caso, no suele haber ninguna indicación de transfusiones de plaquetas en pacientes con PTT y TIH, porque la trombosis es un riesgo mucho mayor que la hemorragia en estos trastornos.

Pacientes refractarios a transfusiones

En muchos pacientes no se logra un incremento óptimo del recuento de plaquetas tras la transfusión. Aunque existen diversas definiciones de la refractariedad a las transfusiones de plaquetas, lo más sencillo es basar esta definición en el ritmo de la pérdida de plaquetas después de la transfusión. En pacientes que no logran el aumento previsto en su recuento de plaquetas (entre 10.000 y 12.000/ μ l por cada unidad de plaquetas donadas) se debe repetir el recuento antes de la siguiente transfusión de plaquetas, 1 h después de la transfusión y de nuevo 24 h después. Si el recuento de plaquetas se eleva correctamente 1 h después de la transfusión, pero disminuye sustancialmente 24 h después, el paciente tiene un consumo continuo de plaquetas. Esto se observa a menudo en pacientes con sepsis, CID, hemorragia activa grave, o, algunas veces, destrucción inmunitaria de las plaquetas mediada por fármacos. En estas situaciones, la mejor terapia es tratar la causa subyacente y continuar administrando al paciente transfusiones de plaquetas según las indicaciones clínicas. En otros casos algunos pacientes no logran un aumento significativo de las plaquetas ni siquiera 1 h después de una transfusión. Estos pacientes pueden tener: 1) hiperesplenisismo; 2) un autoanticuerpo que elimina no solo las plaquetas endógenas, sino también las plaquetas del donante alógenas (como en los pacientes con PTI o en algunos pacientes con destrucción inmunitaria de las plaquetas mediada por fármacos), o 3) aloanticuerpos que reaccionan con los antígenos de las plaquetas transfundidas.

Alrededor del 20% de los pacientes que tienen una exposición continua a transfusiones de plaquetas desarrollan aloanticuerpos, y estos pacientes presentan algunos de los problemas terapéuticos más difíciles en medicina transfusional (cap. 167). Los aloanticuerpos pueden estar dirigidos contra el antígeno leucocítico humano (HLA) de clase I (HLA-A y HLA-B) o contra antígenos específicos de plaquetas presentes en la superficie de estas. Debido a que parece que los antígenos HLA de clase II presentes en la superficie de los leucocitos son esenciales para el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra antígenos HLA de clase I, los intentos de eliminar la contaminación de leucocitos en las preparaciones de transfusión de plaquetas

pueden minimizar la formación de aloanticuerpos. Por tanto, los filtros que atrapan los leucocitos durante las transfusiones son útiles para evitar que los pacientes se conviertan en refractarios a las futuras transfusiones de plaquetas. Una vez que el paciente desarrolla aloanticuerpos contra las plaquetas transfundidas, el médico y el banco de sangre deben tratar de identificar si el aloanticuerpo se dirige contra el antígeno de clase I HLA o contra un antígeno específico de plaquetas. Si se puede identificar el aloanticuerpo, se pueden utilizar las plaquetas derivadas de donantes compatibles para el antígeno de clase I HLA o el antígeno específico de plaquetas. Es probable que los corticoides, las inmunoglobulinas intravenosas, la esplenectomía y el factor VIIa recombinante carezcan de utilidad para mantener la hemostasia en pacientes con trombocitopenia refractarios a las plaquetas. Los agentes antifibrinolíticos (p. ej., ácido ϵ -aminocaproico) podrían ser útiles para los pacientes en quienes predominen las hemorragias de la cavidad oral o del tracto genitourinario. Sin embargo, los agentes antifibrinolíticos están contraindicados en pacientes con CID (cap. 166), porque estos agentes pueden precipitar los episodios trombóticos.

CAUSAS ESPECÍFICAS DE TROMBOCITOPENIA

Trombocitopenia inducida por fármacos

BIOPATOLOGÍA

La trombocitopenia inducida por fármacos es una de las causas más frecuentes de citopenias evaluadas por los médicos.^{4,5} Normalmente, la trombocitopenia inducida por fármacos se debe a una reacción inmunitaria provocada por el fármaco o por uno de sus metabolitos. A veces, el fármaco simplemente se deposita sobre la superficie de las plaquetas y los anticuerpos contra él provocan una eliminación acelerada de las plaquetas, sobre todo en el bazo. Más frecuentemente, el fármaco se une a una proteína en la superficie de las plaquetas e induce la expresión de un neoantígeno que acaba siendo reconocido por el sistema inmunitario. Este neoantígeno plaquetario desaparece en ausencia del fármaco o de sus metabolitos y la trombocitopenia se resuelve poco a poco, a medida que se liberan nuevas plaquetas de la médula ósea. La destrucción inmunitaria de plaquetas explica la mayoría de trombocitopenias inducidas por fármacos, pero hay algunas excepciones. Por ejemplo, la quimioterapia y otras toxinas de la médula ósea pueden disminuir la producción de plaquetas y, por tanto, inducir trombocitopenia por un mecanismo independiente del sistema inmunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La trombocitopenia inducida por fármacos puede tener un curso leve, moderado o incluso grave. Casi todos los tipos de trombocitopenia inducida por fármacos predisponen al paciente a complicaciones hemorrágicas, pero no trombóticas. La excepción notable a esta regla es la trombocitopenia inducida por heparina (que se comenta por separado en el siguiente apartado). Una situación clínica frecuente es la de un paciente infectado o en estado crítico por otro motivo que desarrolla bruscamente una trombocitopenia. En tal situación, a veces es difícil discernir si la trombocitopenia es consecuencia de una enfermedad reciente (como una infección bacteriana o viral) o de su tratamiento (con un antibiótico o un fármaco no relacionado). Otro dilema diagnóstico difícil es distinguir entre trombocitopenia inducida por fármacos y PTI. La anamnesis del paciente puede ser útil para establecer esta distinción. Una trombocitopenia gradualmente progresiva concuerda más con una PTI que con un caso inducido por un fármaco. Por el contrario, la aparición rápida de trombocitopenia tras el inicio de un nuevo fármaco indica que este es la causa más probable. El tiempo transcurrido entre el inicio del fármaco responsable y el desarrollo de la trombocitopenia no se ha documentado bien para la mayoría de los fármacos. Sin embargo, la trombocitopenia suele comenzar unos días o unas pocas semanas después de la administración de la mayoría de los medicamentos con este tipo de toxicidad. Se supone que este retraso representa el período necesario para que el paciente desarrolle una respuesta inmunitaria contra el complejo fármaco-plaquetas. Es poco probable que los medicamentos que se han tomado de forma segura durante años antes de la aparición de trombocitopenia sean los implicados. Además de una evaluación de los fármacos prescritos, se debe realizar una evaluación cuidadosa y exhaustiva de los medicamentos sin receta. Los agentes que contienen quinina encabezan la lista de medicamentos no prescritos que pueden inducir trombocitopenia potencialmente mortal. La quinina figura con frecuencia en los comprimidos sin receta usados para los calambres de las piernas. Incluso la quinina de la tónica puede inducir trombocitopenia grave («púrpura del *gintonic*») cuando la ingieren algunos pacientes, dado que la mayoría de las trombocitopenias inmunomediadas inducidas por fármacos no se relacionan con la dosis del fármaco causal.

DIAGNÓSTICO

Algunos medicamentos son mucho más propensos a inducir trombocitopenia que otros. La [tabla 163-3](#) contiene una lista parcial de los fármacos que con frecuencia inducen este tipo de toxicidad. Una base de datos en línea especialmente útil (www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html) enumera y actualiza periódicamente el nivel de evidencia de determinados fármacos que pueden inducir trombocitopenia. Con la excepción de las pruebas para TIH, las pruebas de laboratorio para la trombocitopenia inducida por

TABLA 163-3 FÁRMACOS QUE PRESENTAN UNA FUERTE ASOCIACIÓN CON TROMBOCITOPENIA**ANTIBIÓTICOS Y ANTIVIRALES**

Quinina, quinidina
 Penicilinas
 Cefalosporinas
 Vancomicina
 Trimetoprim-sulfametoxazol
 Sulfamidas, sulfonilureas
 Linezolid
 Valaciclovir
 Ganciclovir
 Indinavir

FÁRMACOS CARDIOVASCULARES

Abciximab
 Tirofiban
 Eptifibatida
 Salicilatos
 Digoxina
 Furosemida

VARIOS

Cimetidina
 Ranitidina
 Famotidina
 Valproato
 Interferón
 Oxaliplatino

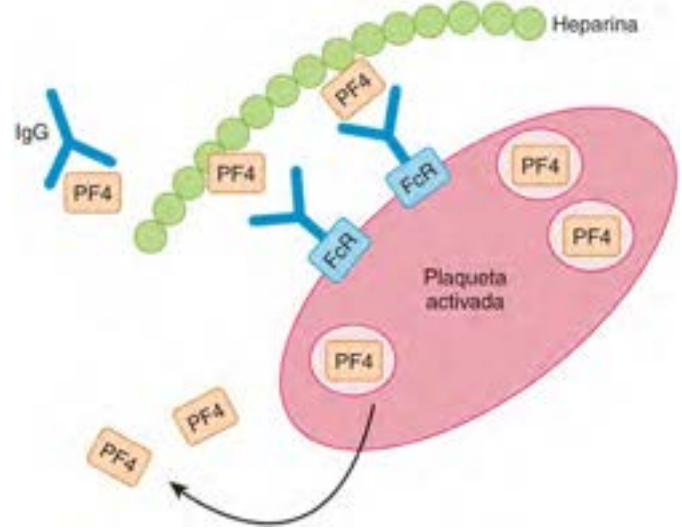


FIGURA 163-3. Fisiopatología de la trombocitopenia inducida por heparina. El factor plaquetario 4 (PF4) es una proteína almacenada en los gránulos de las plaquetas y secretada por estas tras su activación. La heparina puede unirse a PF4 e inducir un cambio conformacional en el PF4 que en algunos pacientes produce una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos. Grandes complejos de inmunoglobulina (Ig), heparina y PF4 pueden acumularse en la superficie de las plaquetas y estimularla cuando la porción Fc del anticuerpo interactúa con el receptor FcγRII de las plaquetas (FcR). Una vez activadas, las plaquetas contribuyen a la trombosis. Además, las plaquetas activadas secretan más PF4, lo que perpetúa el proceso.

fármacos no tienen una aplicabilidad generalizada. Por lo general, la trombocitopenia inducida por fármacos se demuestra solo de forma retrospectiva, cuando el recuento de plaquetas mejora después de interrumpir el medicamento sospechoso. Aun así, el diagnóstico no es concluyente, a menos que la trombocitopenia reaparezca tras volver a exponer al paciente al fármaco causante (una práctica que casi nunca se recomienda).

TRATAMIENTO

Tto

El método más eficaz para tratar la trombocitopenia inducida por fármacos es suspender todos los medicamentos sospechosos. Por lo general, no está indicado ningún tratamiento adicional. La trombocitopenia suele comenzar a resolverse sin necesidad de intervención de unos días a 1 semana después de suspender el medicamento. Las excepciones notables implican los fármacos con una semivida especialmente larga. Las sulfamidas, la quinina y la quinidina son conocidas por inducir trombocitopenia grave o incluso potencialmente mortal. En los pacientes con trombocitopenia profunda ($< 10.000-15.000/\mu\text{l}$) o con alto riesgo de hemorragia, están indicadas las transfusiones de plaquetas. Si la PTI no se puede descartar con seguridad y la trombocitopenia es potencialmente mortal, también se puede comenzar un tratamiento específico para la PTI (v. más adelante en este capítulo).

Trombocitopenia inducida por heparina**EPIDEMIOLOGÍA**

Un caso especial de trombocitopenia mediada por mecanismos inmunitarios inducidos por fármacos que se asocia con trombosis arterial y venosa, en lugar de con hemorragia, es la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).⁶⁻⁸ Se observa en el 2-5% de los pacientes expuestos a heparina no fraccionada y en el 0,7% de los que reciben heparina de bajo peso molecular. La TIH casi nunca se produce en los pacientes expuestos solo a fondaparinux.

BIOPATOLOGÍA

Las plaquetas pueden secretar una proteína, el factor plaquetario 4 (PF4), que puede unirse a la heparina. La TIH se debe a un anticuerpo que se une a este complejo PF4-heparina (fig. 163-3). Los macrocomplejos de anticuerpos dirigidos contra PF4 unido a heparina se acumulan en la superficie de las plaquetas. A veces, estas inmunoglobulinas anti-PF4 se unen a los receptores Fc que también están presentes en la superficie de las plaquetas y producen la activación de las plaquetas, la liberación de más PF4 y un ciclo de fenómenos que estimulan un número aún mayor de plaquetas. En última instancia, ello también origina la activación de la cascada de la coagulación, probablemente por exposición del factor tisular en la superficie de los macrófagos activados. La activación de las plaquetas y la cascada de coagulación da lugar a la formación de trombos y a trombocitopenia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Cuando se desarrolla trombocitopenia en un paciente hospitalizado, siempre hay que pensar en una TIH. Los pacientes con este síndrome frecuentemente tienen múltiples causas posibles de trombocitopenia (como pueden ser infecciones u otros fármacos). Por esta razón, se deben considerar estas otras causas. Varios estudios retrospectivos a gran escala sobre la TIH han sugerido que la aparición de una trombocitopenia relacionada con el inicio del tratamiento con heparina es útil para establecer o descartar este diagnóstico. La TIH inmunomediada habitualmente se produce entre 4 y 14 días después de que a los pacientes se les administre heparina por cualquier vía (puede darse incluso tras inyecciones subcutáneas de heparina en «minidosis» o tras dosis muy bajas de lavado con heparina de vías intravenosas).

Este intervalo de 4-14 días entre la exposición a la heparina y la aparición de TIH se debe al tiempo que se precisa para que la respuesta inmunitaria genere los anticuerpos necesarios contra el complejo heparina-PF4. Algunos pacientes que han estado expuestos a la heparina en los últimos meses ya pueden tener anticuerpos preexistentes contra el complejo heparina-PF4 en su circulación. Por tanto, cuando estos pacientes se vuelvan a exponer a la heparina, pueden desarrollar un episodio agudo de TIH incluso el primer día en el que se reinicie el fármaco. No obstante, con o sin preexposición a heparina, los anticuerpos contra la TIH activadores de plaquetas son detectables al inicio de la caída del recuento plaquetario relacionada con la TIH.

La cronología específica del inicio agudo de TIH pocas horas después de la reexposición a la heparina y el desarrollo más típico de TIH en un plazo de 4-14 días de la exposición inicial a la heparina subrayan la relevancia de realizar una anamnesis cuidadosa y crítica para establecer el diagnóstico. Se debe sospechar una TIH en cualquier paciente que desarrolle trombocitopenia durante el tratamiento con heparina. Hay que señalar que el recuento normal de plaquetas varía ampliamente ($140.000-450.000/\mu\text{l}$), y algunos pacientes pueden tener una disminución sustancial del recuento de plaquetas, pero todavía permanecen dentro del rango normal. Por tanto, una disminución superior al 50% del recuento de plaquetas en un paciente que reciba heparina debe hacer que se sospeche este síndrome. La TIH también se debe sospechar en cualquier paciente que desarrolle un episodio trombótico durante el tratamiento con heparina. Algunos han usado el sistema de puntuación 4T para valorar clínicamente la probabilidad de TIH, en oposición a una causa diferente de trombocitopenia. La puntuación 4T utiliza una combinación de reducción del recuento de plaquetas, evolución temporal de dicha reducción, coexistencia de trombosis y otras potenciales causas de trombocitopenia, para llegar a la probabilidad clínica de TIH, que es baja, intermedia o alta.

Aunque los pacientes con TIH casi siempre tienen anticuerpos contra el complejo heparina-PF4, estos anticuerpos también están presentes con frecuencia en los pacientes tratados con heparina que no tienen este trastorno (es decir, aquellos sin trombocitopenia ni trombosis). Hay dos categorías generales de análisis de laboratorio para el diagnóstico de TIH: análisis funcionales y análisis inmunológicos (tabla 163-4). Los análisis funcionales determinan si la combinación de heparina y plasma del paciente puede inducir a las plaquetas normales a agregarse o a secretar serotonina; estos

TABLA 163-4 ANÁLISIS DE LABORATORIO PARA LA TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA

ANÁLISIS	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Análisis funcional (p. ej., análisis de liberación de serotonina)	56-100	> 95
Inmunoanálisis enzimático para PF4/heparina (ELISA)	99	30-70

ELISA, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; PF4, factor plaquetario 4.

análisis tienen una especificidad muy alta, pero una sensibilidad relativamente baja. Los análisis inmunológicos evalúan la presencia en el plasma del paciente de anticuerpos que se unen al complejo heparina-PF4; tienen una sensibilidad muy alta, pero carecen de especificidad. Algunos estudios muestran una buena correlación entre la cantidad de anticuerpos anti-PF4 presente (como la determinada por densidad óptica de un inmunoanálisis basado en ELISA) y la probabilidad de que el paciente tenga una TIH clínicamente significativa. Una *prueba inmunológica negativa* resulta extremadamente útil para descartar este diagnóstico y una *prueba funcional positiva* lo es para confirmar el diagnóstico de TIH. Pueden pasar varios días hasta disponer de los resultados de la prueba. Por eso, en la práctica, estas pruebas de laboratorio solo aportan información confirmatoria. Las decisiones clínicas urgentes *no* se deberían retrasar hasta disponer de estos resultados. La información más importante que necesita un médico para evaluar a un paciente con sospecha de TIH es conocer la relación temporal entre la trombocitopenia y la exposición a la heparina y el grado de disminución de las plaquetas.

Debido a que las plaquetas se van consumiendo a medida que se activan, la presentación clínica de la TIH es la trombocitopenia. Sin embargo, es infrecuente que la trombocitopenia cause en realidad una hemorragia en pacientes con TIH. En su lugar, la TIH es un trastorno muy protrombótico. Tanto la trombosis venosa como la arterial son habituales en la TIH. Los pacientes con TIH que no tienen trombosis en la presentación inicial todavía podrían tener una probabilidad del 20-30% de desarrollar un trombo en el mes siguiente. Sin embargo, la incidencia de complicaciones clínicas relacionadas con TIH es mayor justo después del diagnóstico. Aún más relevante es que los estudios clínicos indican que únicamente la interrupción de la heparina no suele evitar la trombosis ni el desarrollo de nuevos episodios trombóticos.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

Si se sospecha que un paciente tiene TIH, toda la heparina debe interrumpirse de inmediato, incluidas las inyecciones subcutáneas de «minidosis» de heparina, los lavados con heparina de las vías intravenosas y la heparina de bajo peso molecular; incluso se deben retirar los catéteres intravenosos recubiertos de heparina. La anticoagulación alternativa, con los inhibidores directos de la trombina argatrobán o lepirudina (dependiendo de la función renal o hepática), el heparinoide de bajo peso molecular danaparoido o, más recientemente, el inhibidor directo de la trombina dabigatrán,⁹ debe administrarse hasta que el recuento de plaquetas se normalice. Aunque no tan estudiados (no aprobados por la FDA), tanto la bivalirudina como el fondaparinux parecen ser alternativas viables. Hay informes de cohortes extremadamente reducidas de pacientes con TIH tratados con anticoagulantes orales directos. Sin embargo, esta práctica no se ha estudiado lo suficiente como para recomendarla en condiciones seguras. Por el contrario, no se debería emplear la heparina de bajo peso molecular porque este fármaco puede tener una reacción cruzada con los anticuerpos de la TIH patológica. La warfarina tampoco debería emplearse inicialmente en casos de TIH aguda porque su efecto terapéutico es tardío y se asocia a gangrena venosa de los miembros. Cuando el recuento plaquetario se ha normalizado tras un episodio de TIH agudo, es posible introducir lentamente la warfarina en una dosis de 5 mg o menos diarios y luego ir aumentándola de forma gradual para conseguir un índice normalizado internacional (INR) de 2-3 durante al menos 4-6 semanas porque la TIH es un factor de riesgo para el desarrollo posterior de una tromboembolia venosa. Dado que los pacientes pocas veces desarrollan una trombocitopenia profunda solo por una TIH, no suelen requerirse transfusiones de plaquetas. De hecho, algunas publicaciones sugieren que las transfusiones de plaquetas en realidad pueden precipitar complicaciones trombóticas, aunque esto sigue siendo controvertido.

Si como profilaxis se utiliza heparina de bajo peso molecular en vez de heparina no fraccionada, el riesgo de TIH es mucho menor. En un programa intervencionista, por ejemplo, la tasa de TIH disminuyó en un 50%.¹⁰

Sepsis

Junto con la exposición a ciertos fármacos, las infecciones bacterianas y virales están entre las causas más frecuentes de trombocitopenia aguda en pacientes hospitalizados.¹¹

La trombocitopenia aguda puede deberse al depósito de complejos antígeno-anticuerpo en la superficie de las plaquetas a través de un fenómeno de «espectador inocente». Estas plaquetas recubiertas de anticuerpos se eliminan a continuación del sistema circulatorio por macrófagos que expresan receptores de Fc en el bazo. La trombocitopenia asociada con infecciones también puede deberse a CID (tratado en el cap. 166). El tratamiento de la trombocitopenia inducida por la sepsis se dirige a la causa subyacente, junto con transfusiones de plaquetas según esté indicado por la clínica.

Púrpura trombocitopénica idiopática (inmunitaria)

DEFINICIÓN

La PTI es un trastorno autoinmunitario causado por autoanticuerpos antiplaquetarios circulantes. Un cuadro similar a la PTI también se puede encontrar en pacientes con enfermedades autoinmunitarias como en el lupus eritematoso sistémico (cap. 250), trastornos linfoproliferativos de bajo grado como la leucemia linfocítica crónica (cap. 174), y en la infección por el VIH (cap. 366).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al principio, se pensaba que la PTI era una enfermedad de mujeres jóvenes. Aunque esta descripción es apropiada para muchas personas con este trastorno, los datos más recientes indican que la PTI puede ocurrir en pacientes de ambos sexos y a cualquier edad. La PTI es un trastorno crónico y recidivante en la mayoría de los adultos con esta enfermedad. Esto contrasta de forma marcada con los pacientes pediátricos, quienes suelen presentar una PTI aguda y rara vez tienen la variante crónica de esta enfermedad.

A diferencia de los pacientes con deficiencias de factores de la coagulación que se presentan con hemorragias profundas en los tejidos, las personas con PTI (u otros trastornos de las plaquetas) suelen tener hemorragias mucocutáneas excesivas. Por tanto, el médico debe averiguar si el paciente ha tenido epistaxis, hemorragia gingival, aparición fácil de hematomas, hematuria, melena o hematoquecia. A las pacientes se les debe preguntar sobre una hemorragia vaginal anómala o excesiva. La exploración física debe prestar atención a los signos de hemorragia mucocutánea. Se debe realizar una exploración exhaustiva en busca de petequias (v. fig. 163-2) y equimosis, y signos de hemorragia en la conjuntiva, la retina y el sistema nervioso central.

DIAGNÓSTICO

En pacientes con PTI, el hemograma completo suele ser normal a excepción de la trombocitopenia y en el frotis de sangre periférica solo llama la atención un número reducido de plaquetas, algunas de las cuales pueden ser más grandes de lo normal. No hay esplenomegalia a menos que la PTI se deba a un trastorno subyacente, como un linfoma, que se asocia por sí mismo a esplenomegalia. Un examen de médula ósea no suele ser necesario en ausencia de anomalías distintas de la trombocitopenia en el HC y el frotis de sangre periférica. Si se realizan, el aspirado y la biopsia de la médula ósea de pacientes con PTI suelen mostrar cifras normales o elevadas de megacariocitos. Sin embargo, el resto de la médula ósea es normal. Los hallazgos medulares son parecidos a los encontrados en las médulas de pacientes con otros tipos de trombocitopenias destructivas como trombocitopenia inducida por fármacos. Las pruebas que miden los anticuerpos antiplaquetarios no son lo bastante sensibles o específicas, por lo que no deben realizarse en este momento.

TRATAMIENTO

Tto

Dado que se asume que la producción plaquetaria está aumentada en los pacientes con una PTI como consecuencia de una destrucción acelerada de las plaquetas de mecanismo inmunitario, el tratamiento tradicional se ha centrado en moderar esta respuesta inmunitaria. En la mayor parte de la segunda mitad del siglo XX, la esplenectomía y los corticoesteroides eran los únicos tratamientos de la PTI. Los corticoesteroides en forma de prednisona (1 mg/kg orales diarios) o dexametasona en dosis altas (4 pulsos diarios de 40 mg intravenosos diarios cada 28 días durante varios ciclos) son eficaces, con unos pocos ensayos que han mostrado mejores resultados con dexametasona, y otros (incluido el mayor de ellos) que no han mostrado diferencias en las tasas de respuesta a largo plazo. Aunque los corticoesteroides siguen siendo una opción terapéutica de primera línea, otros inmunomoduladores, como la inmunoglobulina intravenosa (IgIV), la inmunoglobulina anti-Rh (anti-D), la ciclofosfamida, la azatioprina, la ciclosporina, el micofenolato mofetilo, la dapsona, el interferón y el etanercept, también pueden ser útiles. El mecanismo básico y el fundamento del tratamiento de la PTI han girado en torno a la alteración del sistema inmunitario con corticoesteroides, esplenectomía o inmunomoduladores como IgIV o anti-D. Más recientemente, el rituximab, un anticuerpo monoclonal murino «humanizado» contra CD20 (antígeno de los linfocitos B), se ha incorporado como opción terapéutica eficaz. Aunque el rituximab no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. como tratamiento de la PTI, actualmente se emplea de forma generalizada como indicación fuera de prospecto en pacientes que no responden al tratamiento de primera línea. La

tasa de respuestas varía de forma significativa según los estudios, y oscila entre el 28 y el 44% en los más amplios. En un reciente estudio sobre 133 pacientes adultos con PTI de diagnóstico reciente, seguidos durante un máximo de 4 años, la combinación de rituximab (375 mg/m² intravenosos semanales durante 4 semanas) más dexametasona (40 mg diarios orales durante 4 días) indujo una tasa de respuesta más alta y prolongó el tiempo hasta la recidiva en relación con la dexametasona sola,¹⁴ aunque también aumentó la incidencia de efectos adversos de grados 3 y 4 cuando el rituximab se combinaba con dexametasona.

Aunque la mayoría de los pacientes con PTI tienen un aumento compensatorio de la megacariocitopoyesis en respuesta a la rápida destrucción de las plaquetas, se ha observado de forma inesperada que el plasma obtenido de algunos pacientes con PTI inhibe la producción de plaquetas. Esto ha motivado una reevaluación de si la megacariocitopoyesis alterada contribuye al desarrollo de trombocitopenia en esta enfermedad. La trombopoyetina (TPO) es un potente factor estimulante de las colonias de megacariocitos y, junto con otras citocinas, aumenta el tamaño y el número de los megacariocitos (cap. 174). Los niveles de TPO no están muy elevados en la PTI, lo que sugiere que la suplementación con TPO podría ayudar a incrementar la producción de plaquetas y corregir la trombocitopenia.

Se han desarrollado péptidos que se unen al receptor de la TPO y lo activan; estos agentes se denominan *agonistas del receptor de TPO* o *fármacos estimuladores de la trombopoyesis* (FET). Debido a que estos fármacos recombinantes tienen poca semejanza estructural con la TPO nativa, no desencadenan la producción de anticuerpos anti-TPO autoinmunitarios. La FDA ha aprobado dos de estos fármacos y varios más se están utilizando en otros países. Uno de ellos, denominado romiplostim (lámina N), se compone de varias copias del péptido de unión al receptor de TPO unidas a un anticuerpo recombinante. Este péptido agonista compite con la TPO por la unión al receptor de TPO y activa el receptor de una forma idéntica a la de la TPO endógena. Otro agonista del receptor de la TPO aprobado por la FDA es el eltrombopag. Es un fármaco oral que activa el receptor de la TPO mediante la unión a la región transmembrana del receptor.

Tanto el romiplostim subcutáneo como el eltrombopag oral son capaces de aumentar el recuento de plaquetas en alrededor del 70% de los pacientes con PTI. Hay que señalar que estos fármacos también pueden incrementar el recuento de plaquetas en pacientes con PTI refractaria a otras modalidades de tratamiento, incluida la esplenectomía. Sin embargo, se han descrito efectos adversos, como fibrosis de la médula ósea y tromboembolia. Se debe subrayar que los efectos de los fármacos desaparecen poco después de su interrupción.

Principios terapéuticos generales de la PTI

El tratamiento inicial de la PTI se guía por los síntomas y el recuento de plaquetas. Los pacientes asintomáticos con un recuento de plaquetas mayor de 30.000/μl pueden seguirse sin tratamiento. Si el paciente tiene una hemorragia o un recuento de plaquetas inferior a 30.000/μl, se recomienda el tratamiento inicial con corticoesteroides (tabla 163-5). Los pacientes refractarios pueden requerir esplenectomía, otros fármacos inmunodepresores o uno de los nuevos estimulantes de la trombopoyesis (tabla 163-6). La esplenectomía tiene un largo historial de éxito en este trastorno y las tasas de respuesta completa duradera son de alrededor del 66-70%. Cerca de la mitad de los pacientes restantes que no tienen recuentos normales de plaquetas después de la esplenectomía logran una respuesta parcial, que es significativa desde el punto de vista clínico. Por desgracia, en el 10-15% de los pacientes la esplenectomía no es beneficiosa. No hay ninguna prueba que prediga si un determinado paciente responderá a este tratamiento, aunque los que responden inicialmente a los esteroides tienden a registrar mejor resultado. Debe puntualizarse que la esplenectomía se asocia a menores riesgos a largo plazo de infecciones y de trombosis.

Los pacientes con PTI que tienen una trombocitopenia grave (< 5.000/μl) o aquellos con una hemorragia interna se deben tratar de inmediato con dosis altas de pulsos de corticoides e IgIV. Se puede administrar una transfusión de plaquetas junto con IgIV para las hemorragias críticas. En los pacientes Rh positivos que no hayan sido sometidos a esplenectomía, la IgIV puede sustituirse por globulina anti-D inmunitaria. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan hemólisis por este tratamiento.

TABLA 163-5 TRATAMIENTO INICIAL DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA

CORTICOESTEROIDES

El efecto es dependiente de la dosis (alrededor del 80% de los pacientes responden a 1 mg/kg/día). La toxicidad también aumenta con la dosis y la duración del tratamiento, y los efectos secundarios incluyen intolerancia a la glucosa, inmunodepresión, osteoporosis y cataratas. La recidiva es habitual una vez que el tratamiento se aminora gradualmente y se suspende. Se ha notificado que la dexametasona en dosis altas (40 mg/día durante 4 días) registra una tasa de respuesta inicial superior y, en general, se tolera mejor que la prednisona en dosis de 1 mg/kg/día durante 4 semanas, seguida de reducción gradual como tratamiento de primera línea inicial.

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

El efecto es más rápido que la prednisona diaria. Se administra en dosis de 1 g/kg/día durante 2 días consecutivos o 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos. Las tasas de respuesta son de alrededor del 80% y los efectos suelen durar 2-4 semanas. La toxicidad consiste en cefalea, reacciones alérgicas y, en raras ocasiones, trombosis.

INMUNOGLOBULINA ANTI-D

Se administra en dosis de 50-75 μg/kg i.v. y solo se debe suministrar a pacientes que tengan grupo sanguíneo Rh +. Las tasas de respuesta dependen de la dosis, pero pueden acercarse al 75-80%. La hemólisis es una toxicidad común, pero normalmente es leve. En raras ocasiones, la hemólisis puede ser potencialmente mortal y puede asociarse a coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal e infarto de órganos terminales. Es generalmente ineficaz en pacientes en los que la esplenectomía fracasó.

TABLA 163-6 TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA REFRACTARIA

PREDNISONA ORAL

El efecto es dependiente de la dosis y se disipa rápidamente después de interrumpir la medicación. Algunos pacientes pueden mantenerse con una dosis diaria muy baja y tolerable (p. ej., 5 mg). El uso prolongado se asocia a infecciones, diabetes, osteoporosis, necrosis avascular, aumento de peso y cataratas.

DEXAMETASONA ORAL

Se administran dosis de 40 mg/día durante 4 días consecutivos, que se repiten cada 2-4 semanas durante varios meses. Se han publicado tasas de respuesta mantenidas del 29-42%, aunque en general se cree que estas tasas de respuesta son inferiores. La toxicidad es similar a la de la prednisona oral.

ESPLENECTOMÍA

Se observan respuestas significativas y duraderas (a veces de por vida) en el 65-70% de los pacientes que se someten a este procedimiento. Se observan beneficios más modestos en otro 10-15% de los pacientes. No hay un modo útil para predecir quién responderá.^{12,13} La esplenectomía se asocia con morbilidad quirúrgica y cierta mortalidad (≈1-2%). Produce inmunodepresión de por vida frente a los microorganismos encapsulados y grampositivos. La esplenectomía se asocia también a riesgo de trombosis a largo plazo.

RITUXIMAB

Se administra en dosis de 375 mg/m²/semana i.v. durante un total de 4 semanas. Se observan respuestas significativas en el 28-44% de los pacientes y por lo general duran meses. La toxicidad incluye la reactivación de la hepatitis B, inmunodepresión y, en raras ocasiones, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBOPOYETINA

Se administra a diario (eltrombopag) o semanalmente (romiplostim). Es habitual que el efecto se inicie a las 2 o 3 semanas y desaparezca poco después de la suspensión de la medicación. No obstante, se ha demostrado eficacia a largo plazo durante su uso.¹⁴ La toxicidad por el uso a largo plazo no se conoce bien, pero puede incluir trombosis excesiva y fibrosis de médula ósea. Las directrices sobre tratamiento de pacientes adultos con PTI¹⁵ incluyen las siguientes recomendaciones:

1. El tratamiento debe administrarse a pacientes de diagnóstico reciente si las plaquetas son < 30.000/μl.
2. El tratamiento de primera línea debe consistir en un ciclo largo de corticoesteroides. La IgIV debe utilizarse con corticoesteroides cuando es preciso un aumento más rápido del recuento plaquetario. La IgIV o la anti-D (cuando proceda) se emplean como tratamiento de primera línea si los corticoesteroides están contraindicados. Si se administra IgIV, la dosis inicial ha de ser 1 g/kg en dosis única, que puede repetirse si es necesario.
3. El tratamiento de segunda línea recomendado en pacientes que no responden o tienen recidiva tras el ciclo inicial de corticoesteroides debe ser la esplenectomía. Para aquellos en los que la recidiva se produce tras esplenectomía, o en los que esta está contraindicada, se recomienda un agonista del receptor de trombopoyetina. El rituximab puede considerarse para pacientes con alto riesgo de hemorragia en los que ha fracasado una línea de tratamiento con corticoesteroides, IgIV o esplenectomía.

Púrpura trombocitopénica trombótica

DEFINICIÓN

La PTT es una trombocitopenia de consumo asociada con una anemia hemolítica mecánica.^{16,17} La pentaada clásica de síntomas (trombocitopenia, anemia, fiebre, problemas neurológicos y anomalías renales) solo está presente al completo en menos del 10% de los pacientes. En la actualidad, muchos de ellos solo tienen anemia hemolítica y trombocitopenia. Una buena definición de trabajo para este diagnóstico es la de trombocitopenia junto con anemia hemolítica microangiopática, no asociada a insuficiencia renal aguda en la presentación, coagulación intravascular diseminada o cualquier otra causa aparente. La escasa especificidad de las características clínicas de esta enfermedad y las anomalías analíticas inespecíficas han hecho que, históricamente, la PTT haya sido difícil de diagnosticar, si bien la situación ha mejorado con la disponibilidad de la prueba

de ADAMTS13. En el pasado, los pacientes con PTT no tratada tenían una mortalidad del 90% en un plazo de 3 meses. Con el tratamiento moderno, los pacientes con PTT tienen una mortalidad de alrededor del 10-20%.

BIOPATOLOGÍA

Las células endoteliales vasculares normalmente secretan factor de von Willebrand (FvW) (cap. 164), compuesto por un amplio espectro de tamaños de multímeros, incluidos los llamados «multímeros ultragrandes». Estas formas se unen muy estrechamente a las plaquetas, incluso con fuerzas de cizallamiento bajas y, en consecuencia, tienen el potencial de crear agregados plaquetarios en circulación que pueden formar trombos oclusivos microvasculares, consecuencia indeseable del FvW circulante con multímeros ultragrandes. No obstante, una metaloproteína definida como ADAMTS13 (motivo de tipo 1 parecido a la desintegrina y metaloproteasa con trombospondina, miembro 13) también está presente normalmente y actúa para escindir los multímeros ultragrandes del FvW, previniendo la formación de oclusiones microvasculares por agregados plaquetarios.¹⁸ Muchos pacientes con PTT de inicio en la edad adulta tienen un anticuerpo contra ADAMTS13 que causa una deficiencia adquirida de la enzima, lo que permite la circulación de multímeros de FvW ultragrandes trombógenos. Ocasionalmente pacientes con PTT hereditaria y recurrente (síndrome de Upshaw-Schulman) tienen deficiencia congénita de ADAMTS13. La deficiencia hereditaria o adquirida de ADAMTS13 provoca acumulación de multímeros ultragrandes del factor de von Willebrand en el plasma, lo que causa la activación de plaquetas y la trombosis microvascular característica de la PTT (fig. 163-4). Los péptidos neutrofílicos humanos, liberados por neutrófilos activados y desgranulados durante la inflamación, inhiben la escisión proteolítica de factor de von Willebrand por ADAMTS13 y pueden desencadenar el inicio de una trombosis microvascular en pacientes con PTT adquirida.

Los análisis clínicos para determinar la actividad enzimática de ADAMTS13 son útiles para el diagnóstico de la PTT. Sin embargo, numerosos pacientes pueden tener una deficiencia parcial de ADAMTS13 sin presentar PTT, por lo que la magnitud absoluta de esa deficiencia es importante. Las concentraciones de ADAMTS13 inferiores al 10% de lo normal son altamente indicativas de PTT, mientras que las superiores al 30% son fuertemente contrarias a este diagnóstico. Las comprendidas entre el 10 y el 30% no son muy útiles.

Se han publicado casos de pacientes que desarrollaron PTT poco después de tomar un fármaco antiplaquetario de la clase tienopiridina. Alrededor de 1 de cada 2.000 pacientes tratados con ticlopidina desarrollarán una PTT. En varios pacientes con PTT inducida por ticlopidina se identificó un anticuerpo contra ADAMTS13. Algunos estudios también han sugerido que el clopidogrel puede inducir PTT con una incidencia de 1/250.000. Debido a que la incidencia de PTT en la población general es de alrededor de 1/100.000, es difícil determinar si existe un riesgo significativo de PTT en pacientes que toman clopidogrel. También se ha implicado el derivado tienopiridina prasugrel. Se debe señalar que algunos pacientes también pueden desarrollar PTT después de la exposición a los fármacos que causan una lesión directa del endotelio vascular (como la ciclosporina o el tacrolímus). La mayoría de estos pacientes no tienen PTT, sino un trastorno relacionado, el SUH (descrito más adelante en este capítulo).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En la PTT, en ocasiones los pacientes pueden tener síntomas de hemorragia mucocutánea excesiva, pero también se podrían presentar con signos de un episodio trombótico

(como flebitis, infarto de miocardio o accidente cardiovascular). Algunos pacientes refieren dolor abdominal, que se atribuye a isquemia intestinal. Los signos de la enfermedad del sistema nervioso central, como somnolencia e incluso coma, también pueden estar presentes cuando debuta la enfermedad.

Las dos características principales de este trastorno son la anemia hemolítica microangiopática y la trombocitopenia. La anemia hemolítica microangiopática es una anemia hemolítica no mediada por mecanismos inmunitarios y se debe a la fragmentación de los eritrocitos (cap. 151). Los pacientes con este trastorno tienen hallazgos de laboratorio típicos de la anemia hemolítica, con concentración elevada de lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina indirecta elevada, haptoglobina disminuida y aumento del recuento de reticulocitos. El examen del frotis de sangre periférica (cap. 148) muestra eritrocitos fragmentados (esquistocitos) y, con frecuencia, precursores inmaduros de los eritrocitos (eritrocitos nucleados). La trombocitopenia puede ser leve si la enfermedad se diagnostica en una etapa temprana, pero los casos avanzados de PTT pueden tener un recuento de plaquetas menor de 10.000/μl. A diferencia de la mayoría de los pacientes con trombocitopenia típica, que tienden a sangrar de manera excesiva, los pacientes con PTT tienen pocas complicaciones hemorrágicas. En su lugar, muestran una propensión marcada a la trombosis. De hecho, una complicación trombótica en un paciente trombocitopénico es una pista importante que señala a la PTT como causa de la trombocitopenia (v. tabla 163-1). De forma característica, las oclusiones trombóticas están en las arteriolas terminales y capilares, y se componen sobre todo de plaquetas dentro de la luz vascular lesionada. A diferencia de la patología habitualmente observada en los coágulos de sangre típicos, las oclusiones presentes en los pacientes con PTT contienen muy poca fibrina y se designan como *trombos hialinos*. Antes de que se emplease la plasmáferesis para el tratamiento de esta enfermedad, la PTT solía progresar y causar enfermedad renal, síntomas neurológicos y fiebre. Estos síntomas se atribuyen a la isquemia y al infarto de los órganos afectados. En la actualidad, la PTT suele diagnosticarse en sus primeras etapas, por lo que los pacientes pueden tener solo hemólisis microangiopática y trombocitopenia.

TRATAMIENTO

Tto

El inicio precoz del recambio plasmático (plasmáferesis con reemplazo del plasma) reduce la tasa de mortalidad asociada a la PTT del 90% a alrededor del 15%. El mecanismo de este beneficio probablemente se debe al reemplazo de ADAMTS13. Un ensayo clínico aleatorizado demostró que la plasmáferesis es más beneficiosa que la infusión de plasma para el tratamiento de la PTT. Esto implica que parte del beneficio de la plasmáferesis es atribuible a la eliminación de una sustancia patológica del plasma del paciente. Suponiendo que la patogenia de la mayoría de las formas adquiridas de PTT sea la inhibición mediada por anticuerpos de ADAMTS13, la plasmáferesis podría proporcionar dos ventajas. En primer lugar, ayuda a eliminar el anticuerpo patógeno a partir del plasma. En segundo lugar, la infusión de plasma normal al paciente durante la plasmáferesis repone la deficiencia de ADAMTS13.

Dado que los pacientes con PTT pueden desarrollar episodios trombóticos repentinos (como infarto de miocardio e accidente cardiovascular) y deteriorarse con rapidez, es prudente iniciar la plasmáferesis lo antes posible. Teniendo en cuenta la morbilidad y la mortalidad de la PTT no tratada y el riesgo relativamente bajo de la plasmáferesis, esta terapia debe iniciarse incluso cuando el diagnóstico no sea seguro y no se debe esperar a los resultados de las pruebas

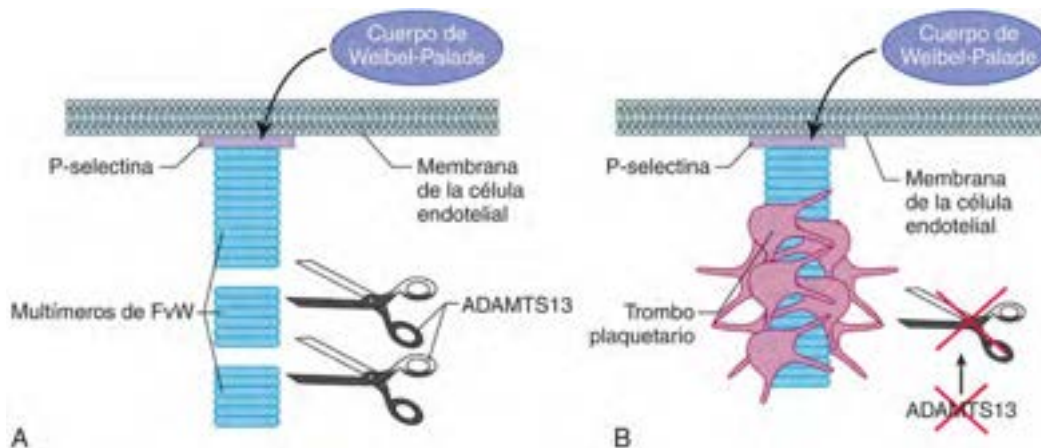


FIGURA 163-4. Fisiopatología de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). A. El factor de von Willebrand (FvW) se sintetiza en las células endoteliales y se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade. El FvW se ensambla en multímeros ultragrandes que se escinden una vez que se liberan al torrente sanguíneo por la proteasa ADAMTS13. Los multímeros de FvW resultantes, que tienen un menor tamaño, pueden unirse a las plaquetas para participar en la hemostasia normal. B. La mayoría de los pacientes con PTT tienen una deficiencia grave de ADAMTS13 (menos del 10% de lo normal). Esto hace que se acumulen multímeros ultragrandes de FvW en la circulación, lo que favorece la adhesión excesiva de las plaquetas. La consecuencia es la formación de grandes trombos hialinos de FvW y plaquetas que provocan oclusiones vasculares.

ADAMTS13. Como se describe en la sección del SUH (v. más adelante), la plasmaféresis no es beneficiosa en los niños con SUH inducido por la toxina Shiga, ni en pacientes que desarrollan SUH tras la exposición a medicamentos tóxicos para el endotelio, como la quimioterapia.

El recambio plasmático se realiza para reemplazar una volemia entera. Una persona de tamaño medio requiere 20-30 unidades de plasma fresco congelado para cada sesión de plasmaféresis. La terapia se lleva a cabo a diario y los pacientes se monitorizan para detectar signos de mejora de la trombocitopenia, la hemólisis, los síntomas neurológicos, la fiebre y la enfermedad renal. Las pruebas de laboratorio diarias adecuadas para el seguimiento del paciente son hemograma completo, LDH, recuento de reticulocitos y creatinina. Una vez que la trombocitopenia y la hemólisis se han corregido durante unos días, la plasmaféresis diaria puede interrumpirse o continuarse en días alternos varios días más. La mayoría de los pacientes con PTT empiezan a responder en un plazo de entre 3 y 5 días. La duración típica del tratamiento es de 1-2 semanas, aunque algunos pacientes requieren un tratamiento mucho más prolongado de este período habitual.¹⁹

Alrededor del 33% de los pacientes recidivan con rapidez después de interrumpir la plasmaféresis. Estos pacientes requieren que se reinicie el recambio plasmático y quizás la adición de un fármaco inmunodepresor, como un glucocorticoide. Estudios retrospectivos sugieren que el rituximab puede ser útil en algunos pacientes. Sin embargo, teniendo en cuenta que este fármaco no disminuye la producción de anticuerpos durante semanas o meses después de su administración, es probable que, si el rituximab tiene algún beneficio en el tratamiento de la PTT, solo sea para minimizar la incidencia de recidivas tardías. Aún se debate si los pacientes con un primer episodio de PTT deben ser tratados con rituximab.

La plasmaféresis puede dar lugar a complicaciones graves, que suelen deberse al uso de un catéter venoso central. La hipotensión, la bacteriemia, la hemorragia y la trombosis son algunas de las complicaciones potencialmente mortales más frecuentes del tratamiento con plasmaféresis. Dos complicaciones específicas merecen atención. En primer lugar, los pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina son susceptibles de desarrollar una hipotensión inducida por plasmaféresis. Esto se debe a la interferencia de estos fármacos con el catabolismo de la bradicinina. En segundo lugar, un paciente que desarrolla trombocitopenia recidivante y fiebre tras llevar varios días o 1 semana de tratamiento, tal vez no presente una exacerbación de la PTT, sino una sepsis inducida por el catéter central. Por consiguiente, debe iniciarse una investigación exhaustiva de la infección en los pacientes que parezcan tener una recidiva precoz.

El caplacizumab es una inmunoglobulina antifactor de von Willebrand con un único dominio variable, que inhibe la interacción entre los multímeros de factor de von Willebrand ultragrandes y las plaquetas. Un ensayo aleatorizado de pacientes con PTT mostró que el caplacizumab (10 mg s.c. diarios), durante la plasmaféresis, y a lo largo de un período de 30 días a continuación, aceleraba la resolución del episodio agudo de PTT y reducía el criterio de valoración compuesto de muerte relacionada con PTT, PTT recurrente o un episodio tromboembólico.²⁰

Síndrome urémico hemolítico

DEFINICIÓN

El SUH es otra de las causas de la anemia hemolítica microangiopática y puede ser difícil distinguirlo de la PTT.²⁰ Cuando la insuficiencia renal aguda es predominante y no hay síntomas neurológicos, muchos médicos consideran que el síndrome es un SUH, en lugar de una PTT. A diferencia de la PTT, el SUH no se debe a una deficiencia de ADAMTS13. En cambio, el SUH probablemente está producido por daño de las células endoteliales, causante de trombosis en los vasos sanguíneos pequeños y fragmentación de los eritrocitos cuando pasan por los coágulos.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay tres causas principales de SUH. La primera y más frecuente es una infección por *E. coli* productora de toxina Shiga (SUH-ECTS). Esta forma «típica» de SUH se produce pocos días después de un síndrome de diarrea sanguinolenta causado por *E. coli* toxigénica (típicamente de los serotipos 157:H7 o O104:H4). La toxina Shiga se une al endotelio glomerular, dañándolo y dando lugar a formación de un trombo localizado, cizallamiento de eritrocitos e insuficiencia renal.

El siguiente tipo más frecuente de SUH (conocido como SUH atípico o SUHa) se debe a una disregulación hereditaria de la cascada del complemento alternativa (cap. 44). Las mutaciones genéticas mejor descritas inducen una deficiencia de factor H, que es una proteasa reguladora del complemento. Las mutaciones inductoras de SUH en otros componentes de la regulación del complemento incluyen los hallados en C3, factor B, CD46 y factor I. En el SUHa hay activación del complemento en las células endoteliales. A menudo, una infección de las vías respiratorias altas precede a un episodio de SUHa. No obstante, a diferencia de lo que sucede en el SUH típico inducido por una infección (CETS), la infección solo es un desencadenante en un huésped genéticamente predispuesto.

La variedad menos común de SUH es el SUH secundario, que suele deberse a fármacos o a otras alteraciones médicas que fomentan directa o indirectamente el daño celular endotelial. Varios fármacos pueden también inducir SUH al lesionar directamente las células endoteliales, como los inhibidores de la calcineurina (p. ej., tacrolímus y ciclosporina); en ocasiones, la reducción de la dosis de estos fármacos puede revertir la anemia hemolítica microangiopática. Los fármacos citotóxicos, como la mitomicina C, el cisplatino y la bleomicina, también pueden inducir SUH al lesionar directamente las células endoteliales. El SUH secundario también puede ser inducido por varias enfermedades autoinmunitarias, cáncer o embarazo.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

La reducción de la propagación de la *E. coli* productora de toxina Shiga es fundamental, porque los antibióticos y los antiespasmódicos no disminuyen el riesgo de desarrollar síntomas de SUH. A diferencia de la PTT, hay poca evidencia de que la plasmaféresis sea beneficiosa en estos casos. La evolución clínica y el pronóstico del SUH inducido por *E. coli* O104:H4 son parecidos a los encontrados en el SUH inducido por O157:H7 más frecuente. Parece que el tratamiento antibiótico agresivo reduce las convulsiones y las muertes. Sin embargo, no parece que la plasmaféresis ni los glucocorticoides sean útiles en el SUH típico o secundario. La infusión de plasma o la plasmaféresis resultan beneficiosos como tratamiento de las formas atípicas del SUH causadas por disregulación del complemento. Más recientemente, se ha observado que pacientes con formas atípicas del SUH responden a eculizumab, un anticuerpo que inhibe los pasos terminales de la cascada del complemento.

Coagulación intravascular diseminada

La CID es una situación patológica que consume los componentes del sistema de coagulación, incluidas las plaquetas. Por tanto, a diferencia de la PTT y el SUH, la trombocitopenia de la CID se asocia con el consumo de factores de coagulación y el aumento de la fibrinólisis, lo que suele prolongar el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TPPa), además de elevar los niveles de dímero D. En su manifestación completa, la CID puede asociarse con trombos arteriales y venosos, hemorragia, hemólisis microangiopática, trombocitopenia, fibrinólisis excesiva y deficiencia de factores de coagulación, como el fibrinógeno. Se puede consultar una revisión más completa de la CID y los trastornos afines en el capítulo 166.

Trombocitopenia durante el embarazo

Se produce trombocitopenia en alrededor del 10% de las mujeres embarazadas²¹. Puede deberse a una variante normal del embarazo (trombocitopenia gestacional), una afección específica del embarazo (preeclampsia y síndrome HELLP [hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas]) o una enfermedad agravada por el embarazo (PTI, vasculitis, PIT). En una reciente revisión se estimó que aparece trombocitopenia aproximadamente en un 7-10% de los embarazos y que un 75% de estos casos se deben a una trombocitopenia gestacional, un 15-20% son secundarios a trastornos hipertensivos, un 3-4% a un proceso inmunitario y el 1-2% restante se debe a trombocitopenias constitucionales poco frecuentes, infecciones o tumores malignos. El pronóstico y el tratamiento varían en gran medida dependiendo de la causa subyacente.

La trombocitopenia gestacional (trombocitopenia benigna del embarazo) es una trombocitopenia leve y asintomática, que suele producirse al final del embarazo. Se produce predominantemente por hemodilución a partir de un volumen de plasma expandido, aunque es posible que también exista un componente de aumento de la eliminación de plaquetas. La trombocitopenia gestacional no está asociada a trombocitopenia fetal, y su forma de trombocitopenia materna se resuelve espontáneamente después del parto. Aparte de la trombocitopenia en embarazos anteriores, las mujeres con trombocitopenia gestacional no tienen antecedentes de un recuento bajo de plaquetas. Esta ausencia de trombocitopenia anterior ayuda a distinguir la trombocitopenia gestacional de la PTI. Además, a diferencia de lo que sucede en otras causas de trombocitopenia materna, la trombocitopenia gestacional no se produce antes de la mitad del segundo trimestre, generalmente no hace que las plaquetas disminuyan por debajo de 100.000/μl y casi nunca ese descenso es inferior a 75.000/μl. Por consiguiente, no suele ser necesario modificar la atención obstétrica estándar en pacientes con trombocitopenia gestacional.

La preeclampsia causa proteinuria e hipertensión durante las últimas etapas del embarazo (cap. 226). En una minoría de mujeres con preeclampsia, el cuadro progresa a la aparición de crisis comiciales, lo que se denomina *eclampsia*. Alrededor del 50% de las mujeres con preeclampsia tienen trombocitopenia. Los recuentos de plaquetas suelen ser superiores a 100.000/μl, y, normalmente, no inferiores a 50.000/μl, salvo que exista una razón coexistente. En algunos casos se registra una forma inusualmente grave de preeclampsia llamada síndrome HELLP, asociado a trombocitopenia más significativa, anemia hemolítica microangiopática y pruebas de función hepática marcadamente elevadas. Se piensa que la preeclampsia y el síndrome HELLP aparecen como consecuencia de un factor producido en la placenta, porque estos síndromes se suelen

resolver de forma rápida y espontánea tras el parto. No obstante, el síndrome también se presenta en el posparto. Si estos síndromes no se resuelven de forma espontánea en 3 días, se deben considerar diagnósticos alternativos, como PTI, PTT o CID. Por consiguiente, se recomienda la extracción inmediata del niño, si es posible, porque el proceso microangiopático se detiene poco después.

Aunque es una causa sensiblemente menos frecuente de trombocitopenia en una embarazada que la trombocitopenia gestacional o la preeclampsia, la trombocitopenia inmunomediada, en particular la PTI, es la razón más común de un recuento plaquetario materno inferior a 50.000/μl. Salvo en lo que respecta a la magnitud de la trombocitopenia, no hay pruebas de laboratorio que diferencien la PTI de la trombocitopenia gestacional. La mayoría de las pacientes con PTI o vasculitis durante el embarazo tienen antecedentes de trombocitopenia antes de él. No obstante, el embarazo puede agudizar, o incluso enmascarar, trastornos autoinmunitarios previamente no reconocidos, como la PTI. Los anticuerpos IgG antiplaquetarios que causan esta enfermedad en la madre pueden atravesar la placenta y provocar trombocitopenia en el feto. Sin embargo, el recuento de plaquetas en el niño aún no nacido no se correlaciona bien con el de la madre, y los intentos de extraer una muestra de sangre fetal para controlar el recuento de plaquetas se asocian a un riesgo significativo. Debido a que la mayoría de los niños nacidos de mujeres con PTI tienen un recuento de plaquetas lo suficientemente alto para que el parto se desarrolle con éxito, el tratamiento de la PTI se centra en mantener un recuento de plaquetas materno aceptable para la seguridad de la madre. En las primeras etapas del embarazo y para el parto vaginal, un recuento de plaquetas por encima de 30.000/μl se considera seguro (aunque para la anestesia neuroaxial se recomienda un recuento superior a 80.000/μl). Un recuento por encima de 50.000/μl es aceptable para el parto por cesárea. Ello puede lograrse mediante el uso de glucocorticoides orales y, si es necesario, mediante la administración de IgIV. El rituximab no es teratogénico, pero puede producir linfopenia prolongada en la madre y el recién nacido. Aunque hay informes de casos sobre el uso de romiplostim durante el embarazo, la seguridad de los fármacos estimuladores de la trombopoyesis durante el embarazo es, en esencia, desconocida. La esplenectomía rara vez es necesaria y, durante el primer trimestre, implica riesgo de aborto. Esta operación es técnicamente difícil durante las últimas etapas del embarazo, debido al crecimiento uterino.

El diagnóstico de PTT durante el embarazo puede ser difícil, debido a que muchos de los síntomas son idénticos a los de la preeclampsia. Si los síntomas aparecen durante las primeras etapas del embarazo, cuando la preeclampsia es improbable, el diagnóstico de la PTT es más seguro. La presencia de hiperuricemia, hipoproteinemia, elevación de las transaminasas hepáticas y bilirrubina directa es más acorde con la preeclampsia. La ausencia de anomalías de la función hepática importantes y la presencia de un recuento plaquetario inferior a 20.000/μl, o de síntomas neurológicos, avalan el diagnóstico de PTT. El desarrollo de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia en el período periparto se atribuye a la preeclampsia, y se recomienda la extracción inmediata del feto, si es segura. Por lo general, la trombocitopenia empieza a resolverse con rapidez después del parto. Si no se observa una mejora el tercer día después del parto, y se han descartado otras causas de CID, se recomienda instaurar un tratamiento estándar para la PTT, incluida la plasmaféresis.

Púrpura postransfusional y trombocitopenia aloinmunitaria neonatal

La trombocitopenia postransfusional se debe a la sensibilización a aloantígenos plaquetarios, como PL1A (HPA-1a).²² Estos anticuerpos aloinmunitarios pueden causar trombocitopenia importante alrededor de 1 semana después de una transfusión de sangre (púrpura postransfusional, o PPT). La PPT a menudo es inducida por exposición a la pequeña cantidad de plaquetas que contaminan la mayoría de las transfusiones de eritrocitos. Puede tratarse con IgIV o plasmaféresis. Un anticuerpo aloinmunitario similar producido por una embarazada puede causar trombocitopenia en el feto (trombocitopenia aloinmunitaria neonatal [TAIN]). La madre no se ve afectada. La TAIN puede producir cuadros de trombocitopenia grave y hemorragia en recién nacidos, y se trata con transfusión de plaquetas derivadas de un donante PL1A-negativo (lo más cómodo es la transfusión de la madre al recién nacido). Corticosteroides e IgIV también se han empleado para tratar la TAIN.

Vasculitis

Las enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y otras formas de vasculitis también pueden causar trombocitopenia. Esto puede deberse a un proceso de tipo PTI que se produce en pacientes con una propensión para el desarrollo de autoanticuerpos. El tratamiento de estos pacientes es la inmunodepresión, similar al tratamiento de otros pacientes con PTI. Algunos pacientes con una vasculitis activa e inflamación endotelial consumen plaquetas circulantes porque inducen su adhesión a la pared vascular lesionada. Esto origina un cuadro clínico que es difícil de distinguir del de la PTT sin un diagnóstico histológico que documente la vasculitis. Debido a la dificultad de discernir la PTT de un brote de vasculitis, estos pacientes suelen ser tratados tanto con plasmaféresis como con inmunodepresión. La concentración de ADAMTS13 es, a veces, útil para diferenciar la PTT de la vasculitis.

Trombocitopenia dilucional

La trombocitopenia no suele ocurrir después de una pérdida de sangre, lo que puede deberse en parte a la liberación de las plaquetas del compartimento esplénico. En ocasiones, se produce una trombocitopenia después de una hemorragia masiva. Sin embargo,

esto es así solo cuando es lo suficientemente grave para exigir el reemplazo de 1,5-2 veces el volumen total de sangre, lo que suele requerir la transfusión de al menos 15-20 unidades de concentrados de eritrocitos en un período corto de tiempo. Incluso en estas circunstancias, la trombocitopenia normalmente solo es leve o moderada. Por tanto, el médico debe permanecer alerta ante las otras causas de trombocitopenia (p. ej., CID debida a hipotensión y shock inducidos por la hemorragia). Cuando está indicado, la trombocitopenia dilucional puede corregirse fácilmente con transfusiones de plaquetas.

Trombocitopenias congénitas

La trombocitopenia congénita puede deberse a un defecto hereditario que afecta a la producción de plaquetas o a su supervivencia. La mejora del acceso a las pruebas genéticas ha demostrado que la trombocitopenia hereditaria es mucho más frecuente de lo que antes se pensaba.²³ Mutaciones presentes en al menos 32 genes pueden provocarla. Estos trastornos son autosómicos dominantes (anomalía de May-Hegglin y síndrome de Sebastian), autosómicos recesivos (enfermedad de Bernard-Soulier, anemia de Fanconi, síndrome de las plaquetas grises, síndromes de radio ausente y de Paris-Trousseau) o ligados al cromosoma X (síndrome de Wiskott-Aldrich, relacionado con GATA1 y relacionado con FLNA). Muchos de estos trastornos se asocian a otras anomalías, además de la trombocitopenia, como insuficiencia renal, cataratas, sordera y predisposición a insuficiencia de médula ósea o a neoplasias malignas hematológicas. En un paciente con trombocitopenia moderada de larga duración en el que se presume una PTI resistente al tratamiento, debe sospecharse una causa congénita de trombocitopenia.



Bibliografía de grado A

1. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2013;368:1771-1780.
2. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med.* 2010;362:600-613.
3. Wei Y, Ji XB, Wang YW, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood.* 2016;127:296-302.
4. Gudbrandsdottir S, Birgens HS, Frederiksen H, et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2013;121:1976-1981.
5. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2019;380:335-346.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

164

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y ANOMALÍAS HEMORRÁGICAS DE LAS FUNCIONES PLAQUETARIA Y VASCULAR

ANNE T. NEFF

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de von Willebrand, con una prevalencia en la población de entre el 1 y el 3%, dependiendo de la definición usada para el diagnóstico, es el más habitual de todos los trastornos hemorrágicos hereditarios, afecta a todas las razas y a ambos sexos, y la mayoría de los pacientes que la padecen presentan un fenotipo hemorrágico leve. La mayoría de los tipos se heredan como rasgos autosómicos, aunque ocasionalmente se producen una forma autosómica recesiva grave o un síndrome adquirido secundario a otra enfermedad.¹

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad de von Willebrand es causada por disfunción o deficiencia del factor de von Willebrand (FvW), glucoproteína plasmática multimérica que media la agregación y la adhesión de plaquetas en los sitios de lesión endotelial (cap. 162). El FvW también estabiliza y transporta el factor de coagulación VIII (FVIII) en el torrente circulatorio.

El FvW es sintetizado por células endoteliales vasculares y por megacariocitos, en forma de subunidades de aproximadamente 270 kDa (protómeros), que son procesados y polimerizados en multímeros muy grandes, hasta de 20.000 kDa. Los multímeros se enrollan densamente, formando hélices tubulares, y se almacenan en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales o en gránulos α plaquetarios. En torno al 10% del FvW presente en la circulación se almacena en las plaquetas.² Los multímeros de FvW son secretados por las células endoteliales a la sangre o liberados por activación de las plaquetas a partir de sus gránulos α . El estrés, el ejercicio intenso y fármacos como la desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina [DDAVP]) estimulan la liberación de multímeros de FvW por los cuerpos de Weibel-Palade.

La multimerización del FvW es esencial para sus funciones hemostáticas, mediadas sobre todo por sus formas de alto peso molecular. El FvW plasmático circulante normalmente no interacciona con las plaquetas. Sin embargo, cuando se une a la pared de un vaso sanguíneo lesionado y desendotelizado por sus sitios de unión de colágeno, los multímeros se pueden desplegar por las elevadas fuerzas de cizallamiento intravasculares, que exponen los dominios de unión a plaquetas, que a su vez hacen que se adhieran y se agreguen al FvW unido al colágeno. Los multímeros de FvW también exponen sitios de escisión, para su proteólisis por la ADAMTS13 (miembro 13 de la familia desintegrina y dominio metaloproteasa con motivos trombospondina de tipo 1), que es una enzima circulante.³ La escisión de los multímeros de FvW regula a la baja función hemostática del FvW, ya que las partes más pequeñas tienen menor actividad. La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) (cap. 163) la causan un inhibidor o una deficiencia grave de ADAMTS13, que permiten que los multímeros ultragrandes de FvW circulen patológicamente, dando lugar a trombosis microvascular.

La enfermedad de von Willebrand se clasifica en tres tipos principales, cada uno de ellos con cierta variación en cuanto a gravedad y respuesta al tratamiento clínico, lo que dificulta la diferenciación de los que son clínicamente importantes. En la enfermedad de von Willebrand de tipo 1, los pacientes presentan grados variables de deficiencias cuantitativas de una glucoproteína, por lo demás funcionalmente normal. Alrededor del 75% de las personas sintomáticas tienen enfermedad de tipo 1. La enfermedad de von Willebrand de tipo 2 comprende cuatro subtipos, 2A, 2B, 2M y 2N, todos los cuales implican deficiencias cualitativas del FvW, cada una con un defecto funcional primario en cierta medida diferente. Los pacientes de tipo 2 constituyen en torno al 25% del total. La enfermedad de von Willebrand de tipo 3, que engloba a menos del 1% de los casos, se caracteriza por afectación grave, debida a la práctica ausencia de FvW. Los tipos 2N y 3 presentan herencia autosómica recesiva; el resto son casi todos de herencia autosómica dominante. La tabla 164-1 resume la clasificación de los subtipos de la enfermedad de von Willebrand y sus datos de laboratorio característicos. Aunque no implicadas genéticamente en la enfermedad de von Willebrand, las concentraciones bajas de FVIII se producen como consecuencia de la función del FvW como proteína portadora para el transporte de FVIII. Sin el efecto protector de FvW, el FVIII se degrada con rapidez. Así pues, las concentraciones pueden ser secundariamente bajas. La deficiencia genética de FVIII es la hemofilia A, tratada en el capítulo 165.⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand sintomática suelen presentarse con síntomas de hemorragia mucocutánea, y no con hemorragia de tejidos blandos o

enfermedad articular, más frecuentes en otras deficiencias de factores de coagulación (cap. 162). Entre las localizaciones comunes de la hemorragia se cuentan la nariz, la boca, el tubo digestivo y el útero (hemorragia menstrual), y son habituales también la propensión a la equimosis fácil y el sangrado excesivo tras lesiones menores, cortes o técnicas dentales. Los médicos pueden sospechar, en primer lugar, la presencia de la patología por sangrado mayor del previsto tras cirugía, técnicas invasivas, lesión traumática o parto. Los síntomas pueden ser relativamente leves, con hemorragia infrecuente en la enfermedad de von Willebrand de tipo 1, pero también graves y de riesgo vital en la de tipo 3. Los pacientes con enfermedad de tipo 3 (y, a veces, de tipo 2N) también pueden presentar hemartros y hemorragia de tejidos blandos, más características de las concentraciones muy bajas de FVIII halladas en este grave trastorno hemorrágico. La enfermedad de von Willebrand es, con frecuencia, más patente y clínicamente manifiesta en mujeres que en hombres, por la hemorragia durante la menstruación o el parto.

DIAGNÓSTICO

Valoración clínica

Como en cualquier trastorno hemorrágico, el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand comienza con la valoración clínica de los antecedentes hemorrágicos del paciente, la presencia familiar de tales antecedentes y la exploración física, con objeto de documentar signos de enfermedad, así como de otras enfermedades en las que la hemostasia pueda verse afectada. En consecuencia, resulta útil emplear medios validados de valoración de la hemorragia en la enfermedad de von Willebrand que permitan detectar los episodios hemorrágicos frecuentes en ella, y que tengan cierto valor predictivo para determinar qué pacientes cumplirán los criterios diagnósticos. Detalles importantes son los referidos a la frecuencia, la gravedad y los factores precipitantes de los episodios. Los antecedentes farmacológicos han de incluir información sobre los fármacos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia, como los antiagregantes plaquetarios o los antiinflamatorios no esteroideos. Las enfermedades crónicas hepática o renal, un recuento plaquetario anómalo y las discrasias sanguíneas aumentan todos ellos el riesgo de hemorragia. Unos amplios antecedentes familiares, en especial si varios miembros de la familia han tenido sangrado excesivo, también resultan muy útiles para identificar un trastorno hemorrágico hereditario relacionado.

La exploración física debe buscar signos de sangrado (p. ej., petequias, equimosis, hematomas; v. tabla 410-2) o evidencia de anemia. La exploración ha de identificar asimismo potenciales causas alternativas de aumento de la hemorragia por hepatopatía (p. ej., hepatoesplenomegalia, ictericia), síndrome de Ehlers-Danlos (p. ej., laxitud articular o cutánea), telangiectasias (v. tabla 411-7) o fibroides uterinos.

Evaluación de laboratorio

Las pruebas de laboratorio iniciales incluyen mediciones de las concentraciones plasmáticas de antígeno de FvW (FvW:Ag) y de la actividad coagulante de FVIII, así como de la actividad del cofactor ristocetina (FvW:RCo). Sus valores absolutos, así como las correlaciones entre ellas, son importantes para establecer el tipo específico y la gravedad de la enfermedad de von Willebrand. Las pruebas de tiempo de hemorragia y función plaquetaria son escasamente sensibles y no se recomiendan para el cribado de rutina.

La evaluación de laboratorio de la posible enfermedad de von Willebrand puede verse complicada, porque los valores de estas pruebas se ven en ocasiones influidos por

TABLA 164-1 CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

TIPO DE EVW	DESCRIPCIÓN	FVIII	RCo	FvW	PROPORCIÓN RCo:FvW	MULTÍMEROS	PRUEBAS ESPECIALES
Intervalo normal		50-150%	50-200%	50-200%	> 0,6	Normales	
Tipo 1	Deficiencia cuantitativa	↓ o N	< 30%	< 30%	> 0,6	Distribución normal: cantidad reducida	Proporción propéptido FvW:FvW > 0,6 en el tipo 1C; prueba de ADN del exón 28
Tipo 2A	Defecto de FvW cualitativo	↓ o N	↓	De N a ↓	< 0,6	Pérdida de formas de APM	Prueba de ADN del exón 28
Tipo 2B	Ganancia de función cualitativa; pérdida de multímeros de APM	↓ o N	↓	De N a ↓	< 0,6	Pérdida de formas de APM	↑ Dosis bajas de RIPA; prueba de ADN del exón 28
Tipo 2M	Defectos cualitativo	↓ o N	↓	N a ↓	< 0,6	Normales	↓ UC
Tipo 2N	Defecto cualitativo solo en la unión de FVIII	↓↓	N	N	> 0,6	Normales	↓ Estudio de unión FvW:FVIII
Tipo 3	Práctica ausencia de FvW	↓↓	< 3%	< 3%	NA	Ninguno	
«FvW bajo»	Valores límite	N	30-50%	30-50%	> 0,6	Normales	

Los datos de laboratorio normales o clásicos se describen para cada diagnóstico. Con frecuencia es necesaria una interpretación experta sin hallazgos clásicos.

APM, alto peso molecular; EVW-Plt, enfermedad de von Willebrand de tipo plaquetario; FVIII, actividad del factor VIII; FvW, antígeno del factor de von Willebrand; N, normal; RCo, actividad del cofactor ristocetina para la función del FvW; RIPA, agregación plaquetaria inducida por ristocetina; UC, actividad de unión a colágeno para la función del FvW; ↑, valor aumentado; ↓, valor reducido; un número de flechas mayor indica mayor alcance del aumento o la disminución.

Datos tomados de Leebeek FWG, Eikenboom J. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2067-80.

estados de alto estrés (p. ej., pacientes postoperatorios, infección activa o trastornos inflamatorios, ejercicio intenso o embarazo). Por ejemplo, no es inhabitual que una mujer con enfermedad de von Willebrand autocorrija temporalmente sus valores de FvW durante el tercer trimestre de embarazo, enmascarando el diagnóstico si la prueba se efectúa en ese período. En consecuencia, lo más apropiado es que un paciente sea evaluado en estado basal y no durante una hospitalización aguda. Las muestras de sangre se deben, además, procesar sin demora, manteniéndose congeladas si son enviadas a un laboratorio de referencia. En particular, la determinación de FvW:RCo puede ser poco fiable si no se realiza de modo apropiado.

Cuando una o más de las tres pruebas clave registran resultados anormalmente bajos, o, si la proporción de FvW:RCo a FvW:Ag es inferior a 0,6, está indicada una evaluación de laboratorio adicional para establecer el diagnóstico. La selección e interpretación de las pruebas adicionales puede requerir consulta con un especialista en hemostasia (v. tabla 164-1). Un subtipo infrecuente del tipo 1, el tipo 1C, también puede identificarse con correlaciones altas de FvW:propéptido a FvW:Ag. Este singular subtipo del tipo 1 tiene una fuerte respuesta inicial de FvW a la DDAVP (v. «Desmopresina [DDAVP]» en el cuadro de tratamiento), pero los multímeros de FvW presentan una semivida muy corta, debido al aclaramiento acelerado, lo que hace de la DDAVP una mala opción terapéutica.

Para pacientes que tienen un defecto cualitativo indicado por una relación de FvW:RCo a FvW:Ag inferior a 0,6, la determinación de los multímeros de FvW es el siguiente paso para tipificar los defectos cualitativos observados en los tipos 2A, 2B y 2M. El análisis de multímeros muestra la distribución y la cantidad relativa de multímeros de FvW plasmáticos mediante electroforesis en gel. En ausencia de multímeros de alto peso molecular en un paciente con un defecto cualitativo, está indicada la prueba de agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) para identificar a los pacientes de tipo 2B que presentan un claro aumento de la agregación plaquetaria en respuesta a dosis bajas de ristocetina, debido a una afinidad de ganancia de función en el FvW por su receptor plaquetario. Estos pacientes también pueden tener trombocitopenia, a veces pronunciada, o recuentos plaquetarios normales. En ocasiones, son necesarios estudios de ADN para diferenciar la enfermedad de von Willebrand de tipo B de la de tipo plaquetario (antes llamada enfermedad pseudo-von Willebrand), en la que el defecto de ganancia de función está en el receptor plaquetario para el FvW, GPIb. La secuenciación del ADN del exón 28 es a menudo útil para identificar numerosos tipos diferentes de pacientes de tipo 2A, 2B o incluso 1C. Algunos pacientes de tipo 2A o 2M presentan valores de FvW:RCo normales, pero con reducción de la unión al colágeno del FvW (proporción FvW:CB baja). Aunque no se recomienda de manera sistemática como prueba de rutina, si todos los valores son normales, incluido el de FvW:RCo, y la anamnesis es lo bastante indicativa de sospecha de enfermedad de von Willebrand, la baja actividad de FvW:CB puede indicar un defecto de tipo 2. Para pacientes con reducción aislada de la actividad de FVIII, un estudio de unión de FvW:FVIII ayuda a distinguir la enfermedad de von Willebrand 2N y la hemofilia A leve o la deficiencia de FVIII verdadera.

Muchas de las pruebas diagnósticas adicionales tienen una disponibilidad limitada y se realizan sobre todo en laboratorios de referencia. Los estudios de ADN moleculares para distinguir determinados subtipos del tipo 2, incluida la prueba del exón 28, están en la actualidad disponibles en laboratorios de referencia comerciales. Los pacientes de tipo 3 con frecuencia tienen grandes deleciones, responsables de su completa ausencia de FvW. Los pacientes de tipo 1 muchas veces presentan mutaciones de sentido erróneo. La secuenciación completa del gen del FvW está disponible, pero es costosa. Muchas mutaciones son clínicamente silentes, lo que complica la interpretación. A medida que se amplíe el conocimiento de determinados defectos genéticos patológicos, la confirmación por medio del ADN será cada vez más útil, incorporándose de manera creciente a la práctica de rutina.⁵

En otros pacientes con valores de laboratorio bajos-normales, el mejor planteamiento es repetir las tres pruebas iniciales de la enfermedad de von Willebrand en un momento en el que el paciente se encuentre bien, prestando atención a la toma y el procesamiento de las muestras. El diagnóstico, en especial cuando las concentraciones de FvW están solo levemente reducidas (del 30 al 50% en UI/dl), requiere una cuidadosa correlación de los antecedentes hemorrágicos personales y familiares con los resultados de las pruebas de laboratorio. Los pacientes con grupo sanguíneo 0 tienen menores concentraciones de FvW que los de grupo no 0. Estos pacientes en particular a menudo precisan evaluaciones repetidas e interpretación experta de las pruebas. Aún es objeto de controversia si estos pacientes deben ser clasificados o no como afectados por la enfermedad de von Willebrand.

TRATAMIENTO

Tto

El objetivo del abordaje terapéutico de la enfermedad de von Willebrand es tratar o prevenir los episodios hemorrágicos. Este objetivo se plantea con dos enfoques, aplicados individualmente o de manera concertada. El primero consiste en elevar las concentraciones endógenas de FvW, estimulando la liberación de las reservas endógenas de las células endoteliales, utilizando DDAVP o aportando FvW exógeno, mediante infusión de concentrados de FvW.⁶ La segunda modalidad terapéutica general consiste en aplicar tratamientos complementarios que estimulen la formación de coágulo o ralenticen su disolución por medios distintos del FvW o el FVIII.

Excepto en la enfermedad grave y en algunos pacientes de tipo 3, la profilaxis de rutina con FvW rara vez es necesaria. El tratamiento episódico (tabla 164-2) se recomienda en respuesta a la hemorragia, o para prevenirla antes de intervenciones o partos programados.

Desmopresina (DDAVP)

La DDAVP, que es un derivado sintético de la hormona antidiurética vasopresina, estimula la liberación de FvW endógeno por los cuerpos de Weibel-Palade en las células endoteliales, por su acción sobre los receptores V2 de la vasopresina. Se emplea principalmente en la enfermedad de von Willebrand de tipo 1, para estimular la liberación de FvW normal, aunque algunos pacientes con los tipos 2A y 2M también responden favorablemente. En general, se considera que está indicada en la enfermedad de von Willebrand de tipo 2B, porque puede agudizar la trombocitopenia, o incluso provocarla. La DDAVP ejerce un beneficio limitado para la mayoría de los pacientes con enfermedad de los tipos 2A, 2M y 2N, y no desempeña función alguna en los pacientes con enfermedad de tipo 3, que no producen FvW. La DDAVP se suele usar durante períodos breves (de 48 a 72 h) y en intervalos de 24-48 h o superiores, por su tendencia a causar taquiflaxia e hiponatremia sintomática, que pueden provocar convulsiones. Debe emplearse con precaución en pacientes con trastornos vasculares ateroscleróticos, o con riesgo de padecerlos, ya que puede ser levemente trombógena.

La DDAVP se administra 0,3 µg/kg (con una dosis máxima de 25-30 µg) por vía intravenosa durante 30 min. La DDAVP ambulatoria (Stimate) puede administrarse intranasalmente, con 150 µg en cada orificio nasal (dosis total de 300 µg para personas > 50 kg de peso corporal). Las formas menos concentradas de DDAVP, usadas para la diabetes insípida (cap. 212), no son eficaces para los trastornos hemorrágicos asociados al FvW.

Las concentraciones plasmáticas máximas de FvW y FVIII se alcanzan 1-2 h después de la administración, cuando suelen ser de 2 a 4 veces mayores que las basales, para ir descendiendo al nivel basal en las 24 h siguientes, dado que la semivida media en la enfermedad de von Willebrand es de unas 15 h. No obstante, la semivida plasmática depende del subtipo y el fenotipo de la enfermedad, y también varía considerablemente entre individuos. Así pues, el tratamiento debe iniciarse con seguimiento de las proporciones FvW:Ag y FvW:RCo y del FVIII, antes, alrededor de 1 h después y, de nuevo, entre 4 y 6 h después de la DDAVP. Por la potencial taquiflaxia, el ensayo debe realizarse al menos 1 semana antes de una intervención programada, para determinar la semivida en el paciente específico.

TABLA 164-2 GUÍAS DE REPOSICIÓN DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND PARA HEMORRAGIAS/ INTERVENCIONES

DURACIÓN DE LAS INTERVENCIONES/ EPISODIOS HEMORRÁGICOS	RECOMENDACIONES DE DOSIS
Cirugía mayor: 7-14 días Cardioráquica Cesárea Craneotomía/médula espinal Abdominal Prostatectomía	Dosis inicial: 40-60 unidades de RCo/kg Dosis de mantenimiento: 20-40 unidades de RCo/kg cada 8-24 h Seguimiento: valores mínimo y máximo de FVIII y RCo diarios Objetivos: mínimos > 50%; máximos < 200% RCo, < 250% FVIII En pacientes que responden; se puede usar desmopresina más tarde en el tratamiento
Cirugía menor: 1-5 días Biopsias Extracciones dentales complejas Cirugía gingival Colocación de sonda permanente Laparoscopias	Dosis inicial: 30-60 unidades de RCo/kg Dosis de mantenimiento: 20-40 unidades de RCo/kg cada 12-48 h Seguimiento: RCo y FVIII Objetivos: mínimos > 50%; máximos < 200% RCo, < 250% FVIII En pacientes que responden; se puede usar desmopresina más tarde en el tratamiento Un antifibrinolítico durante 7-10 días es un complemento útil en las intervenciones dentales
Otras técnicas: una dosis Cateterismo cardíaco Endoscopia con o sin biopsias Biopsia hepática Laceraciones Extracciones dentales simples	Dosis: 20-40 unidades de RCo/kg Rara vez necesaria para dosis subsiguientes con biopsias endoscópicas múltiples Seguimiento: no suele realizarse/necesitarse La desmopresina puede bastar en pacientes que responden bien Un antifibrinolítico durante 7-10 días es un complemento útil en las intervenciones dentales

FVIII, factor VIII; RCo, actividad del cofactor ristocetina para función del factor de von Willebrand. Adaptado de Neff AT, Sidonio RF Jr. Management of VWD *Hematology Am Soc Educ Program*. 2014;1:536-541.

Los efectos secundarios inmediatos de la DDAVP comprenden sofoco, hipotensión, náuseas y cefaleas. Algunos de estos efectos se atenúan disminuyendo ligeramente la velocidad de infusión.⁷

Terapia de reposición de factores

Los concentrados de FvW derivados de plasma y recombinantes intravenosos (v. tabla 164-2) están aprobados por la Food and Drug Administration para tratar la enfermedad de von Willebrand. Las formulaciones derivadas de plasma también contienen FVIII, aunque difieren en sus proporciones FvW/FVIII. El FvW recombinante no contiene FVIII, por lo que su uso en episodios hemorrágicos agudos de la enfermedad puede requerir también infusión aguda de FVIII hasta que el FvW infundido se una al FVIII endógeno para mantener las concentraciones. El crioprecipitado no se recomienda para la enfermedad de von Willebrand, salvo que sea necesario con urgencia, por no disponer de concentrados de FvW. Siempre que sea posible, y en particular para pacientes con las formas más graves de enfermedad de von Willebrand, las intervenciones mayores y cualquier hemorragia de importancia clínica deben abordarse en centros en los que se disponga de personal y apoyo de laboratorio apropiados, incluyendo un hematólogo y un cirujano experimentado en el manejo de los trastornos hemorrágicos.

Otros hemostáticos complementarios

Fármacos antifibrinolíticos, como el ácido ϵ -aminocaproico y el ácido tranexámico, pueden inhibir la disolución del trombo, contribuyendo así a la homeostasia, en especial cuando se emplean junto con DDAVP o concentrados de FvW, para intervenciones en las que el uso de fibrinólisis local es elevado (p. ej., amigdalectomía, extracciones dentales y menorragea). Estos fármacos se administran por vía tópica, oral o intravenosa, si bien los ajustes de dosis requieren asesoramiento a nivel de subespecialidad.

Agentes tópicos, como la trombina bovina, la trombina humana recombinante, la aptrotina bovina y un sellante de fibrina (compuesto de trombina humana y fibrinógeno), pueden favorecer la formación de trombo en localizaciones específicas de aplicación. Se han demostrado más eficaces cuando se combinan con otros agentes que elevan las concentraciones de FvW o para intervenciones en la cavidad oral.

Aspectos terapéuticos específicos de las mujeres con enfermedad de von Willebrand

Los anticonceptivos orales (v. tabla 225-1) pueden reducir la menorragea en algunas mujeres con enfermedad de von Willebrand, proceso mediado en parte por sus efectos en los tejidos uterinos y, en cierta medida, por la elevación de las concentraciones sanguíneas de FvW y FVIII. Un dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel es eficaz en muchas mujeres con menorragea. En embarazadas, durante el tercer trimestre, se deben determinar los valores de FvW:Ag, FvW:RCO y FVIII. La mayoría de las pacientes con enfermedad de von Willebrand de tipo 1 verán normalizarse dichos valores, siendo candidatas a anestesia epidural (FvW:RCO y FVIII > 50%), sin necesidad de suplementos en el parto. Unas pocas mujeres con enfermedad de tipo 1 y la mayoría de las afectadas por los tipos 2 y 3 requieren cierta asistencia hemostática periparto. Todas las mujeres con enfermedad de von Willebrand están expuestas a riesgo de hemorragia posparto, poco después del alumbramiento o de 2 a 4 semanas después de él, en especial porque las concentraciones de FvW caen después del nacimiento.

SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO

El síndrome de von Willebrand adquirido, menos frecuente que la enfermedad de von Willebrand hereditaria, se produce cuando las anomalías en la concentración, la estructura o la función del FvW a no son hereditarias, sino causadas por las consecuencias de otros trastornos (tabla 164-3).⁸ El síndrome de von Willebrand adquirido y los trastornos que lo provocan han de considerarse en personas en las que se registran resultados de pruebas del FvW anómalos y síntomas hemorrágicos, sin antecedentes personales o familiares acordes con la enfermedad de von Willebrand hereditaria. Los resultados de las pruebas de laboratorio son similares a los de la enfermedad de von Willebrand congénita (tipos 1, 2A o 3). Aunque los valores de FvW:RCO están habitualmente reducidos, a veces solo el análisis de multímeros de FvW es anómalo, como puede suceder en el caso de la estenosis valvular aórtica grave, cuando las fuerzas de cizallamiento inducen cambios conformacionales en el FvW, dando lugar a aumento de su proteólisis por el ADAMTS13.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento debe centrarse en el trastorno causal. Dado que tanto el FvW endógeno como el infundido tienen una semivida más corta en el síndrome de von Willebrand adquirido, la terapia de reposición es más compleja y requiere control de las concentraciones de FvW:RCO, FvW:Ag y FVIII. Cuando el síndrome de von Willebrand adquirido es producido por una gammopatía monoclonal de significación indeterminada, el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa puede normalizar temporalmente las concentraciones plasmáticas de FvW y FVIII, mejorando la hemorragia anómala al disminuir la eliminación de FvW.

TABLA 164-3 CAUSAS DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA

MECANISMO	ASOCIACIÓN GENERAL	TRASTORNOS ESPECÍFICOS
Autoanticuerpos	Linfoproliferativa Enfermedad autoinmunitaria	Linfoma, LLC, MM, GMSI por IgG e IgM Lupus eritematoso sistémico
Adsorción	Células tumorales Plaquetas Otros	Linfoma, tumor de Wilms, otros tumores sólidos PV, TE, MF, trombocitosis reactiva Hetalmidón
Proteólisis/ fuerza de cizallamiento	Cardiovascular Fármaco	DAVI, OMEC, EA, CIV, CIA, angi displasia, aterosclerosis Ciprofloxacino
Síntesis disminuida	Fármaco Enfermedad tiroidea	Ácido valproico, griseofulvina Hipotiroidismo

CIA, comunicación intraauricular; CIV, comunicación interventricular; DAVI, dispositivo de asistencia ventricular izquierda; EA, estenosis aórtica; GMSI, gammopatía monoclonal de significación indeterminada; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; LLC, leucemia linfocítica crónica; MF, mielofibrosis; MM, mieloma múltiple; OMEC, oxigenación por membrana extracorpórea; PV, policitemia vera; TE, trombocitopenia esencial.
Adaptado de Mital A. Acquired von Willebrand syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:1337-1344.

HEMORRAGIA CAUSADA POR TRASTORNOS CUALITATIVOS DE LAS PLAQUETAS

Trastornos hemorrágicos plaquetarios hereditarios

La activación de las plaquetas normal en sitios de lesión vascular comprende una serie de episodios complejos (cap. 162). En cada paso del proceso –adhesión plaquetaria, activación, liberación de gránulos y participación en la cascada de factores de coagulación plasmáticos–, los defectos plaquetarios hereditarios pueden afectar al rendimiento y la eficacia de estas funciones, con potencial de hemorragia clínica.

EVALUACIÓN INICIAL Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Los trastornos de la función plaquetaria hereditarios graves se manifiestan en la infancia, con hemorragia mucocutánea y hemorragia posterior a una intervención y, con mucha menor frecuencia, con hemartros o hemorragia en los tejidos blandos. Las mujeres afectadas normalmente presentan menorragea y hemorragia posparto. Las formas más leves pueden generar solo facilidad para la equimosis o hemorragias posteriores a las intervenciones, leves o moderadas. Esos trastornos, poco frecuentes, suelen ser autosómicos recesivos, aunque algunas excepciones son autosómicas dominantes o ligadas al cromosoma X. Los antecedentes familiares son, en ocasiones, útiles para establecer un vínculo genético.

Si la anamnesis del paciente indica la posible presencia de un trastorno hemorrágico, y los estudios para detectar una deficiencia de factores de coagulación y enfermedad de von Willebrand son negativos, están indicados los estudios plaquetarios (fig. 164-1). Las determinaciones de la función plaquetaria y el tiempo de hemorragia no se recomiendan, por no ser lo suficientemente específicas o sensibles. Las pruebas diagnósticas iniciales, incluidas la agregometría por transmisión de luz, la citometría de flujo y las pruebas de contenido y liberación de gránulos en las plaquetas, solo se efectúan en unos pocos grandes centros (tabla 164-4), por lo que muchos de estos trastornos quedan sin diagnosticar en la práctica clínica. A medida que las pruebas genéticas mejoran su aplicación y que se identifican los genes y las mutaciones asociados a cada uno de estos trastornos, las pruebas iniciales van pasando de manera sistemática a depender de los microchips de ADN y la secuenciación de nueva generación.⁹

DEFECTOS DE LOS RECEPTORES DE PLAQUETAS

El síndrome de Bernard-Soulier es un trastorno autosómico recesivo definido por la deficiencia o la disfunción del complejo glucoproteico de la membrana plaquetaria Ib-IX-V (GPIb-IX-V). Este receptor media el proceso de adhesión plaquetaria a la superficie de la íntima vascular lesionada por medio del FvW, su principal ligando. En este trastorno, las plaquetas responden mal a la ristocetina en los estudios de agregación plaquetaria, pero, en cambio, es normal su respuesta al difosfato de adenosina (ADP), el ácido araquidónico, el colágeno y la adrenalina. El recuento plaquetario es bajo, y las plaquetas son más bien grandes, rasgo denominado macrotrombocitopenia. Dado que las plaquetas son grandes, o incluso gigantes, son excluidas del recuento plaquetario automático regulado para plaquetas de tamaño normal, por lo que el recuento de plaquetas manual puede revelar un valor más próximo al real. El síndrome de Bernard-Soulier monoalélico es un cuadro mucho menos grave, con recuentos levemente reducidos de plaquetas de gran tamaño y que, a menudo, requiere citometría de flujo o estudios de ADN para su diagnóstico, ya que los estudios funcionales son a veces normales.

La trombostenia de Glanzmann, que también es un trastorno autosómico recesivo de la agregación plaquetaria, afecta al complejo GPIIb-IIIa plaquetario, que es el principal

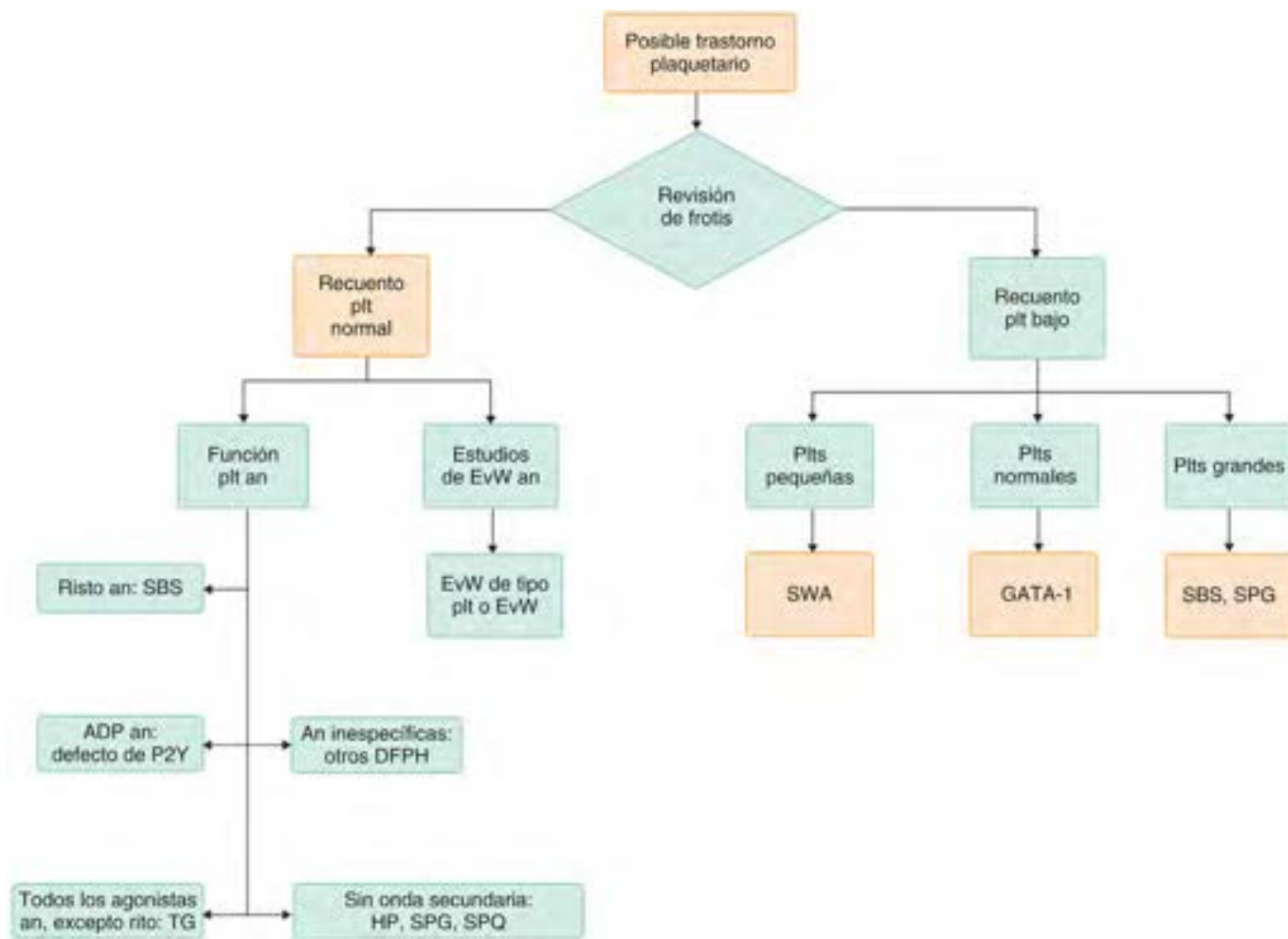


FIGURA 164-1. Algoritmo para la evaluación de un defecto de la función plaquetaria hereditario sospechado. ADP, difosfato de adenosina; An, anómalo; DFPH, defecto de la función plaquetaria hereditario; EvW, enfermedad de von Willebrand; GATA-1, defecto en el factor de transcripción GATA-1; HP, Hermansky-Pudlak; Plt(s), plaqueta(s)/plaquetario; risto, ristocetina; SBS, síndrome de Bernard Soulier; SPG, síndrome de las plaquetas grises; SPQ, síndrome plaquetario de Quebec; SWA, síndrome de Wiskott-Aldrich; TG, trombostenia de Glanzmann. (Tomado de Murray MF, et al., eds. *Clinical Genomics: Practical Applications in Adult Patient Care*. New York: McGraw-Hill; 2014.)

receptor de unión al fibrinógeno. Los recuentos y los estudios morfológicos de las plaquetas son normales. La agregometría de transmisión de luz plaquetaria arroja resultados opuestos a los del síndrome de Bernard-Soulier: la respuesta a la ristocetina es normal, mientras que las respuestas al ADP, el colágeno, la adrenalina y el ácido araquidónico están muy atenuadas o ausentes.¹⁰ La citometría de flujo para los receptores de GPIIb-IIIa permite demostrar su ausencia,¹¹ lo que hace que los estudios de ADN rara vez sean necesarios.

TRASTORNOS DEL ALMACENAMIENTO INTRAPLAQUETARIO

La deficiencia en el almacenamiento de gránulos densos plaquetario, más común que el síndrome de Bernard-Soulier o la trombostenia de Glanzmann, suele ser un trastorno autosómico recesivo, aunque en ocasiones su herencia es autosómica dominante. En ella, es característico que la hemorragia sea leve, aunque puede ser clínicamente significativa. Algunos de estos trastornos son sindrómicos con otras manifestaciones, como el albinismo cutáneo, capilar y ocular, en los síndromes de Hermansky-Pudlak y de Chédiak-Higashi. Las plaquetas son normales en número y tamaño. Algunos pacientes con los subtipos de Hermansky-Pudlak también desarrollan fibrosis pulmonar grave (cap. 86). El síndrome de Wiskott-Aldrich, ligado al cromosoma X, desarrolla asimismo deficiencia del almacenamiento de gránulos, eccema y defectos inmunitarios, si bien es más conocido por presentar el raro rasgo de la microtrombocitopenia, con plaquetas pequeñas. La determinación mediante analizador de la función plaquetaria (PEA-100) o la agregometría por transmisión de luz puede ser normal. En la deficiencia de almacenamiento de gránulos están reducidos el contenido y la secreción de ADP. La microscopía electrónica de transmisión plaquetaria permite confirmar la ausencia o la reducción significativa de gránulos densos,¹² si bien son muy pocos los laboratorios que realizan esta prueba.

En el síndrome de las plaquetas grises, las plaquetas carecen de gránulos α de manera selectiva. Este trastorno macrotrombocitopénico se asocia de modo característico a esplenomegalia y fibrosis de la médula ósea. Los pacientes pueden presentar síntomas hemorrágicos leves. En el frotis periférico, las plaquetas aparecen grises debido a la falta de gránulos α . La secuenciación de nueva generación muestra mutaciones en el gen *NBEAL2*.

OTROS TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA HEREDITARIOS

Más de 50 genes están asociados a trastornos plaquetarios hereditarios conocidos, y esa cifra está aumentando rápidamente a medida que los pacientes con antecedentes hemorrágicos se están analizando mediante secuenciación del exoma completo. Se han identificado y caracterizado defectos en la regulación de la transcripción, la biogénesis y el tráfico de los gránulos, la regulación del citoesqueleto y la señalización de los receptores de las glicoproteínas. Los diagnósticos más comunes y mejor establecidos pueden hoy en día evaluarse utilizando paneles genéticos plaquetarios disponibles en numerosos laboratorios comerciales.

TRATAMIENTO

Tto

Para tratar la hemorragia o proporcionar profilaxis previa a la cirugía, los pacientes con los trastornos plaquetarios hemorrágicos hereditarios más graves deben recibir transfusiones de plaquetas. Además de la aloinmunización plaquetaria estándar, que habitualmente se dirige contra los tipos de antígeno leucocítico humano (HLA) y que pueden mejorarse con plaquetas HLA compatibles o de donante único (cap. 167), los pacientes que presentan receptores de glicoproteínas de membrana significativamente mutados o ausentes (p. ej., por trombostenia de Glanzmann o síndrome de Bernard-Soulier) pueden formar aloanticuerpos dirigidos contra los receptores normales en plaquetas donantes, lo que pone en riesgo la eficacia de la transfusión de plaquetas. La DDAVP puede mejorar la hemostasia en pacientes con deficiencia del almacenamiento de gránulos, síndrome de Bernard-Soulier y algunos otros trastornos plaquetarios hereditarios. El factor de coagulación VII activado recombinante es eficaz para pacientes con trombostenia de Glanzmann y algunos otros trastornos hipofuncionales de las plaquetas. Para pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas que afectan a tejidos con elevada actividad fibrinolítica intrínseca (p. ej., los de nariz, boca y garganta, y tejidos extraoculares), los ácidos ϵ -aminocaproico y tranexámico son útiles en ocasiones.¹³

TABLA 164-4 PRUEBAS DE FUNCIÓN PLAQUETARIA ESCALONADAS

SECUENCIA DE LAS PRUEBAS	PRUEBA DE FUNCIÓN PLAQUETARIA	TRASTORNO PLAQUETARIO
Paso 1	LTA (cribado inicial) CF (cribado inicial) Liberación de gránulos	TG, SBS bialélico, SWA, DALIII
Paso 2	ATL (estímulos adicionales) CF (prueba adicional) Contenido de gránulos Pruebas combinadas(ATL/CF) MET Retracción de coágulo TxB ₂	ARC, SCH, SHP, EA- δ , EA- α - δ , EvW-Plt, SPG, DSP, SP de White, SP de Medich, SP de York, Stormorken, Scott, defectos de receptores de proteínas adhesivas (α 2 β 1, GPVI, GPIV)
Paso 3	Estudios bioquímicos Moleculares (Sanger, SNG)	SBS monoalélico, TG variante, VCF, GATA-1, TPQ, TPF/ LMA, SPT, filaminopatía, defectos de receptores agonistas solubles (defecto de P ₂ Y ₁₂ , TP), defectos de las vías de señalización (cPLA ₂ , COX-1, deficiencia de Tx sintasa)

ARC, síndrome de artropodipos, disfunción renal y colestasis; ATL, agregometría por transmisión de luz; CF, citometría de flujo; COX-1, ciclooxigenasa 1; cPLA₂, fosfolipasa A₂; DALIII, deficiencia de adhesión de leucocitos III; DSP, defectos de secreción primaria; EA, enfermedad de almacenamiento; EvW-Plt, enfermedad de von Willebrand de tipo plaquetario; GATA-1, macrotrombocitopenia con disritropoyesis/anemia/ β -talasemia; GP, glucoproteína; MET, microscopía electrónica de transmisión; SBS, síndrome de Bernard-Soulier; SCH, síndrome de Chédiak-Higashi; SHP, síndrome de Hermansky-Pudlak; SNG, secuenciación de nueva generación; SP, síndrome plaquetario; SPG, síndrome de las plaquetas grises; SPT, síndrome de Paris-Trousseau; SWA, síndrome de Wiskott-Aldrich; TG, trombostenia de Glanzmann; TP, receptor de tromboxano; TPF/LMA, trastorno plaquetario familiar con propensión a leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico; TPQ, trastorno plaquetario de Quebec; Tx, tromboxano; TxB₂, tromboxano B₂; VCF, síndrome velocardiocéfalo.

Datos tomados de Gesele P; Subcommittee on Platelet Physiology of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13:314-22.

TABLA 164-5 ALGUNOS FÁRMACOS FRECUENTES CAUSANTES DE DISFUNCIÓN PLAQUETARIA ADQUIRIDA

TIPO DE FÁRMACO	EJEMPLOS
Antiagregantes plaquetarios	Ácido acetilsalicílico, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidina, abciximab, eptifibatida, tirofiban
Antiinflamatorios no esteroideos	Ibuprofeno, naproxeno, indometacina, diclofenaco, tolmetina, piroxicam
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina	Fluoxetina, paroxetina, sertralina
Expansores del plasma	Dextranos, hidroxietilalmidón
Antihistamínicos	Clorfeniramina, difenhidramina
Alimentos y suplementos	Vitamina E, aceite de pescado, ácidos grasos (-3, alcohol, ajo, auricularia (hongo), jengibre, comino, cúrcuma, cello, clavos)
Inhibidores de la fosfodiesterasa	Cilostazol, dipiridamol, cafeína, teofilina, aminofilina, sildenafilo

Datos tomados de Casari C, Bergmeier W. Acquired platelet disorders. *Thromb Res*. 2016;141(Suppl 2):S73-S75.

si otras patologías importantes (p. ej., la enfermedad vascular aterosclerótica grave) hacen necesario su uso. El tratamiento de trastornos asociados subyacentes mejora en ocasiones la disfunción plaquetaria adquirida. En la uremia, la función plaquetaria mejora con distintos tratamientos, como la diálisis (cap. 122), el aumento del hematocrito (transfusión [cap. 167] o terapia con eritropoyetina), la terapia con estrógenos o la elevación de las concentraciones de FvW (p. ej., con DDAVP, crioprecipitado o concentrados de FvW).

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS VASCULARES

Trastornos hemorrágicos vasculares hereditarios

La telangiectasia hemorrágica hereditaria, antes llamada síndrome de Osler-Weber-Rendu, se caracteriza por desarrollo de telangiectasias en la piel y las membranas mucosas (fig. 164-2), así como por malformaciones en los pulmones, el hígado y el sistema nervioso central. Es una alteración autosómica dominante, con una prevalencia de 1 de cada 5.000. Es característico que los pacientes sufran hemorragias nasales importantes y recurrentes, y, a menudo, también padecen hemorragia digestiva, causante de anemia ferropénica crónica (cap. 150).

El diagnóstico (tabla 164-6) es principalmente clínico, y en torno al 33% de las personas con una «posible» telangiectasia hemorrágica hereditaria presentan mutaciones en uno de los genes causales conocidos. No hay mutaciones «comunes». Casi todas las familias tienen una mutación específica. Varias mutaciones en dos genes principales se han descrito en alrededor del 85% de los pacientes: en el de la endogлина (*ENG*), en la telangiectasia hemorrágica hereditaria de tipo 1, y en el del receptor de la activina A de tipo II-1 (*ACVRL1*), en la telangiectasia hemorrágica hereditaria de tipo 2. Las mutaciones en *SMAD4* también se han implicado en el 2-3% de los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria y están asociadas a poliposis juvenil concomitante. Estos genes codifican proteínas que modulan la señalización del factor de crecimiento transformante β en las células endoteliales, lo que da lugar a telangiectasias frágiles y a malformaciones arteriovenosas. El tratamiento de soporte comprende terapia de suplementación con hierro, intravenoso u oral, para la anemia ferropénica, dada la posibilidad de hemorragia crónica. El bevacizumab, en dosis de 5 mg/kg cada 14 días hasta un total de seis inyecciones, reduce la epistaxis y mejora la calidad de vida. El ácido tranexámico, 1 g por vía oral tres veces al día, es eficaz en la reducción de la epistaxis recurrente. La administración intranasal de ácido tranexámico, estriol o bevacizumab no es más eficaz que el placebo en la disminución de las hemorragias nasales. Tras 20 años de seguimiento, se ha determinado que los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria presentan tasas de supervivencia similares a las de la población general.¹⁵

El síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 244) está causado por mutaciones en genes que ayudan a formar o modificar el colágeno. Las manifestaciones y el pronóstico varían entre al menos nueve subtipos (tres de los cuales son sumamente inhabituales). La herencia suele ser autosómica dominante, aunque los tipos menos comunes son autosómicos recesivos. El tipo 4 (síndrome de Ehlers-Danlos vascular) está particularmente asociado a hemorragia. La tendencia a la equimosis y otras complicaciones hemorrágicas se ven agudizadas por aneurismas, disección o rotura vascular y fistulas arteriovenosas. El diagnóstico de síndrome de Ehlers-Danlos vascular se basa en los hallazgos clínicos y se confirma por identificación de una mutación patógena heterocigota en el gen *COL3A1*. La DDAVP y el ácido tranexámico reducen en ocasiones el sangrado, aunque una hemorragia arterial potencialmente mortal puede producirse de manera espontánea o tras intervenciones arteriales de rutina o traumatismos. Las personas afectadas requieren

Trastornos hemorrágicos plaquetarios adquiridos

FÁRMACOS

Los fármacos son la causa más común de disfunción plaquetaria, y superan con mucho a los trastornos de la función plaquetaria, relativamente infrecuentes. Fármacos antiagregantes plaquetarios específicos, como el ácido acetilsalicílico, las tienopiridinas y los inhibidores de los receptores plaquetarios GPIIb-IIIa, pueden asociarse a hemorragia significativa, en especial en coexistencia con trombocitopenia. Muchos otros fármacos (tabla 164-5) no proyectados para ser usados como antiagregantes tienen la inhibición de plaquetas como efecto secundario, y pueden dar lugar a tendencia a la equimosis o la hemorragia. La dieta, o ciertos suplementos dietéticos, también influyen en la función plaquetaria. En general, no se recomienda la realización de pruebas para estos defectos adquiridos.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A DISFUNCIÓN PLAQUETARIA ADQUIRIDA

Trastornos hematológicos, como el síndrome mielodisplásico (cap. 172), las paraproteinemias (cap. 178) y las neoplasias mieloproliferativas (cap. 157), pueden provocar defectos plaquetarios, a veces concomitantes con trombocitopenia, causantes, en consecuencia, de hemorragias excesivas. En las neoplasias mieloproliferativas, las plaquetas a menudo no exhiben respuestas *in vitro* normales a la estimulación con adrenalina, pero sus defectos plaquetarios suelen ser inespecíficos. La disfunción plaquetaria urémica (cap. 121) se registra con grados variables en pacientes con nefropatía terminal. Tanto la hipofunción plaquetaria como la trombocitopenia son comunes en pacientes con insuficiencia hepática (cap. 145). Los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria (cap. 163) pueden tener anticuerpos contra receptores plaquetarios específicos, de modo que en ellos no solo aumenta la eliminación de plaquetas, con la consiguiente trombocitopenia, sino que se bloquea, además, la función del receptor de las glucoproteínas. Estos anticuerpos pueden producir defectos, como la trombostenia de Glanzmann adquirida (GPIIb-IIIa) o el síndrome de Bernard-Soulier (GPIb-IX).¹⁴ Los pacientes que se someten a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea experimentan igualmente disfunción plaquetaria intra- y postoperatoria.

TRATAMIENTO

Una cuidadosa revisión de la medicación, incluidos los suplementos de fitoterapia, y de la ingesta dietética identifica en ocasiones los agentes causales. El uso de los fármacos no siempre puede suspenderse en condiciones seguras

Tto



FIGURA 164-2. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH). Las telangiectasias habitualmente aparecen en los dedos de las manos (A), la cara, los labios y la lengua (B), y otras áreas, como las mucosas nasal y gastrointestinal, y pueden desarrollarse en algunos otros órganos internos. Las lesiones de las membranas cutáneas y mucosas normalmente desaparecen con la presión, a diferencia de las Petequias, que no lo hacen (A, protegida por derechos de autor y usada con autorización de la Mayo Foundation for Medical Education and Research, todos los derechos reservados. B, por cortesía del Dr. Andrew Schaffer.)

TABLA 164-6 CRITERIOS CLÍNICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

CRITERIO	LOCALIZACIÓN/COMENTARIO	% AFECTADO EN LA THH
1. Epistaxis	Espontánea/recurrente	90%
2. Telangiectasias	Múltiples localizaciones Labios Cavidad oral Puntas de los dedos Nariz	80%
3. Lesiones viscerales	Telangiectasia GI MAV pulmonar MAV hepática MAV cerebral MAV vertebral	13-30% 50% 30-70% 10-20% < 1%
4. Antecedentes familiares	Familiar de primer grado afectado	
Diagnóstico de THH:	Definido: 3-4 criterios cumplidos Posible: 2 criterios cumplidos Improbable: 0-1 criterios cumplidos	

GI, gastrointestinal; MAV, malformación arteriovenosa; THH, telangiectasia hemorrágica hereditaria. Adaptado de Dittus C, Streiff M, Ansell J. Bleeding and clotting in hereditary hemorrhagic telangiectasia *World J Clin Case.* 2015;3:330-337.

consejo genético, vigilancia y un puntual asesoramiento preventivo sobre las circunstancias que se deben evitar.¹⁶

Trastornos hemorrágicos vasculares adquiridos

Disproteinemias, como la macroglobulinemia de Waldenström (cap. 178), la crioglobulinemia (cap. 178) y la amiloidosis sistémica (cap. 179), pueden causar púrpura

u otras formas hemorrágicas, por depósito de fragmentos de inmunoglobulina en la vasculatura (amiloidosis) o porque las inmunoglobulinas inhiben las interacciones hemostáticas entre plaquetas y vasos. Una forma benigna, llamada hipergamaglobulinemia de la macroglobulinemia de Waldenström y diferenciada de la macroglobulinemia por inmunoglobulina M monoclonal, se presenta con púrpura en la parte inferior de la pierna, anemia leve y leucopenia. La púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 410) habitualmente se presenta con púrpura palpable en las extremidades inferiores, acompañada de artralgias, dolor abdominal y lesión renal. El escorbuto (cap. 205), en el que la falta de vitamina C afecta a la síntesis de colágeno, se manifiesta habitualmente con equimosis o petequias, en general con pequeñas hemorragias perifoliculares y pelos en sacacorchos. También se registra sangrado gingival. En la púrpura senil (cap. 410) o la púrpura simple se reduce la estructura de soporte vascular de la piel con la edad y la exposición al sol. Es característico que los pacientes presenten facilidad para la aparición de hematomas, en el dorso de las manos, los antebrazos y la parte inferior de las piernas. Las púrpuras psicógenas, caracterizadas por dolor focal recurrente seguido de equimosis, son objeto de controversia y difíciles de distinguir de la púrpura y la hemorragia traumáticas autoinducidas o facticias.

Bibliografía de grado A

A1. Gill JC, Castaman G, Windyga J, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood.* 2015;126:2038-2046.
 A2. Geisthoff UW, Seyfert UT, Kubler M, et al. Treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia with tranexamic acid—a double-blind placebo-controlled cross-over phase IIIb study. *Thromb Res.* 2014;134:565-571.
 A3. Whitehead KJ, Sautter NB, McWilliams JP, et al. Effect of topical intranasal therapy on epistaxis frequency in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:943-951.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS: DEFICIENCIAS DE FACTORES DE LA COAGULACIÓN

MARGARET V. RAGNI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFICIENCIAS DE LA COAGULACIÓN

Las deficiencias graves de la coagulación, o coagulopatías, suelen caracterizarse por el desarrollo de hemorragias espontáneas o provocadas, causadas por intervenciones quirúrgicas o traumatismos, y pueden causar complicaciones con riesgo para la supervivencia o para un miembro. Por el contrario, las coagulopatías moderadas y leves pueden ser silentes desde el punto de vista clínico hasta que se detectan de forma casual durante un estudio de laboratorio de rutina (p. ej., tiempo de protrombina [TP], tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPa]) o cuando se solicitan este tipo de estudios para valorar las causas de una hemorragia anómala o de la facilidad para la formación de hematomas. Gran parte de la morbilidad de las coagulopatías se puede reducir o evitar por completo mediante la reposición profiláctica de los factores de la coagulación deficitarios. A diferencia de las manifestaciones clínicas durante toda la vida de las coagulopatías hereditarias o congénitas, las deficiencias adquiridas suelen aparecer de forma aguda en personas previamente asintomáticas, pueden no sospecharse de forma inmediata y a menudo remiten de forma espontánea o tras eliminar la alteración que las incitó o al retirar un fármaco responsable. Los trastornos adquiridos de la coagulación se pueden asociar a una hemorragia más intensa que los derivados de los trastornos congénitos, debido en parte al retraso del diagnóstico. Por lo general, las coagulopatías se pueden deber a una síntesis inadecuada de los factores proteicos de la coagulación o a la inhibición de los factores proteicos activados de la coagulación por anticuerpos adquiridos o fármacos anticoagulantes. Por último, los defectos cualitativos (congénitos o adquiridos) también pueden ser causa de hemorragia.

Hemofias hereditarias

DEFINICIÓN

Las hemofias incluyen la hemofilia A y la hemofilia B, causadas por deficiencias o defectos de los factores de la coagulación VIII (factor antihemofílico) e IX (factor antihemofílico B o factor Christmas), respectivamente. La deficiencia de cualquiera de estos dos componentes de la vía intrínseca de la coagulación causa una síntesis inadecuada de trombina en los sitios de lesión vascular.

EPIDEMIOLOGÍA

Las hemofias A y B son trastornos recesivos ligados al cromosoma X que afectan, respectivamente, a 1 de cada 5.000 y 1 de cada 30.000 hombres nacidos. La mayor incidencia de la hemofilia A se puede deber a que la cantidad de ADN «con riesgo» de sufrir mutaciones es mayor en el gen del factor VIII (186.000 pares de bases) que en el gen del factor IX (34.000 pares de bases). Las hemofias A y B se encuentran en todas las razas y grupos étnicos, y en EE. UU. hay más de 20.000 personas afectadas. Aunque los estudios para determinar portadores, el consejo genético y el diagnóstico prenatal están disponibles en EE. UU. gracias a la red de los centros de tratamiento de la hemofilia (HTC) de financiación federal, las tasas de fecundidad siguen siendo elevadas, y pocos portadores confirmados optan por abortar, aunque se detecte de forma intrauterina que el feto está afectado. Estas decisiones posiblemente están condicionadas por la amplia disponibilidad de concentrados para la reposición de los factores de la coagulación eficaces y seguros que se comercializan y por la perspectiva de que la transferencia génica acabe curando las hemofias. Un porcentaje considerable de los casos de hemofilia (30%) se debe a mutaciones nuevas espontáneas. En general las hemofias son mucho más frecuentes que los trastornos de la coagulación autosómicos recesivos (v. más adelante), que suelen afectar a los descendientes de personas con relación consanguínea y que requieren la herencia de dos alelos defectuosos para que sean evidentes las manifestaciones hemorrágicas.

BIOPATOLOGÍA

Genética

Igual que sucede con otras enfermedades recesivas ligadas al X, los genes de los factores VIII e IX se localizan en el brazo largo del cromosoma X. Los hombres con un alelo defectuoso en su único cromosoma X no transmiten el gen a sus hijos hombres, pero todas las hijas serán portadoras obligadas. Debido a que la descendencia de las mujeres portadoras hereda un cromosoma X afectado, la mitad de sus hijos hombres tendrán el trastorno de la coagulación y la mitad de sus hijas serán portadoras obligadas. Las mujeres portadoras pueden presentar síntomas hemorrágicos, sobre todo hemorragia posparto, si los alelos del cromosoma X están inactivados de forma desigual (lionización); el alelo defectuoso de la hemofilia se expresa con preferencia sobre el normal, los niveles plasmáticos de factor VIII son menores al 50% y el fenotipo resultante es hemofílico. La hemofilia femenina puede deberse a la unión de un hombre hemofílico y una mujer portadora (homocigota para el gen del factor VIII o IX) o cuando una mujer portadora tiene un cariotipo 45,XO (síndrome de Turner) y es hemicigota para el gen defectuoso de la hemofilia.

Ninguna mutación aislada es responsable de las hemofias y se han descrito muchas mutaciones puntuales de aminoácido o de terminación prematura, deleciones e inversiones. Hay varios defectos moleculares predominantes, de forma que el 40-50% de todos los casos de hemofilia A graves se deben a una inversión única del intrón 22 (el más grande de los intrones del factor VIII). Esta inversión se debe a la recombinación y translocación del ADN de este intrón 22 del gen del factor VIII con áreas de ADN extragénico y homólogo «no funcional» localizado a distancia de este intrón. Otros defectos moleculares graves menos frecuentes son deleciones génicas extensas (5-10% de los casos) y mutaciones de terminación prematura (10-15% de los casos). Las proteínas codificadas por estas mutaciones son defectuosas y no expresan ninguna actividad del factor VIII. La hemofilia A leve o moderada se suele asociar a mutaciones puntuales y deleciones. Las mutaciones del factor IX, por el contrario, son más variadas y la hemofilia B grave posiblemente se deba a deleciones extensas. Los genes de los factores de la coagulación mutados responsables de las hemofias pueden codificar también proteínas no funcionales defectuosas, que circulan en el plasma y se pueden detectar en niveles cuantitativos normales mediante inmunoanálisis, pero no por análisis de la actividad funcional. Se puede consultar un listado de las mutaciones que causan hemofias en la Human Gene Mutation Database (www.hgmd.org).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cuadros clínicos de las hemofias A y B se consideran indistinguibles entre sí y la gravedad clínica muestra una correlación inversa con las concentraciones circulantes de los factores coagulantes VIII e IX en el plasma. Sin embargo, en varios estudios se ha observado una frecuencia mayor de hemorragia, un uso más elevado de factores y hospitalizaciones más frecuentes en la hemofilia A, lo que sugiere que su gravedad clínica es superior a la de la hemofilia B. Los pacientes con menos del 1% de la actividad del factor VIII o IX normal muestran un trastorno «grave» caracterizado por hemorragias

espontáneas frecuentes en las articulaciones (hemartros) y los tejidos blandos, así como por hemorragias profusas durante los traumatismos o las cirugías. Aunque las hemorragias espontáneas son infrecuentes en las deficiencias leves (> 5% de la actividad normal), suelen producirse hemorragias excesivas con las cirugías o los traumatismos. Las concentraciones de factores VIII o IX de 1-5% se asocian a una evolución clínica moderada. Un 60% de los casos de hemofilia A revisten gravedad clínica, algo que solo sucede en el 20-45% de los casos de hemofilia B.

La hemofilia grave se suele sospechar y diagnosticar durante la lactancia cuando no existen antecedentes familiares. Entre los recién nacidos, la hemorragia intracranial es la causa principal de morbimortalidad, con una incidencia acumulada del 3,8%, según datos recogidos por los Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU. La hemorragia intracranial no parece estar relacionada con el tipo de parto, aunque la mitad de estas hemorragias ocurren en el período neonatal. Las recomendaciones actuales sugieren que se debe plantear el parto por cesárea en todos los niños hombres con una hemofilia A grave conocida. La extracción con ventosa puede aumentar la formación de cefalohematoma y no se recomienda. La circuncisión a los pocos días del nacimiento se asocia a una hemorragia excesiva en menos de la mitad de los pacientes con afectación grave. El primer episodio de hemartros espontáneo en los hemofílicos graves suele ocurrir entre los 9 y los 18 meses, cuando se empieza la deambulación. En los pacientes con afectación moderada suele ocurrir hacia los 2-5 años. Las rodillas son los lugares de hemorragia más relevantes, seguidas de los codos, los tobillos, los hombros y las caderas; las muñecas se afectan menos.

El hemartros agudo (fig. 165-1) se origina en el plexo subsinovial subyacente a la cápsula articular y produce una sensación urente o de hormiguelo, tras la cual aparece un dolor intenso con edema.¹ En la exploración física, la articulación está hinchada, caliente y dolorosa a la palpación, con eritema de la piel que la cubre. La movilidad articular queda comprometida por el dolor y la rigidez y se suele mantener en posición flexionada. La reposición inmediata o precoz del factor de la coagulación que falta hasta llegar a concentraciones hemostáticas normales elimina con rapidez el dolor, mientras que el retraso del tratamiento produce un dolor excesivo, morbilidad y lesiones articulares. El tratamiento óptimo una vez que se produce la hemorragia consiste en reposo, hielo, concentrado (factor) e elevación de la articulación (RICE).² Más del 75% de los niños y alrededor del 50% de los adultos reciben infusiones de factor como profilaxis (preventivas), varias veces a la semana, para mantener las concentraciones de factor VIII o IX por encima del 1%, con objeto de prevenir hemorragias articulares y el desarrollo de artropatía hemofílica crónica. No obstante, la profilaxis debe iniciarse antes de los 4 años de edad y en ausencia de obesidad, a fin de preservar el movimiento articular.³

Las hemorragias repetidas o no tratadas determinan una hipertrofia crónica de la sinovial, con lesiones del cartilago subyacente, que culminan en la formación de quistes óseos subcondrales, erosiones óseas y contracturas en flexión. Las fuerzas mecánicas anómalas por la carga de peso pueden provocar una subluxación, mala alineación, pérdida de movilidad y deformidades permanentes de las extremidades inferiores (fig. 165-2). Estos cambios se asocian a dolor crónico, tumefacción, artritis y discapacidad.⁴ Las radiografías simples y el examen clínico del hemartros crónico a menudo estiman a la baja el alcance del daño óseo y articular. La resonancia magnética seriada es la técnica más eficaz para detectar y proceder al seguimiento de la enfermedad precoz y progresiva, en tanto que la ecografía temprana, aplicada en la consulta, se está explorando como medio de detección de la enfermedad articular, incluso antes de que se registren síntomas.

Los hematomas intramusculares ocasionan un 30% de los cuadros de hemorragia relacionados con la hemofilia y rara vez ponen en peligro la vida. En general, se precipitan por un traumatismo físico o yatrogénico (p. ej., una inyección intramuscular) y pueden afectar a la función motora y sensitiva y también a la circulación arterial si atrapan y comprimen estructuras vitales en compartimentos fasciales cerrados. Este último cuadro, denominado *síndrome compartimental*, se presenta con una aparición rápida de tumefacción y dolor intenso en una extremidad, que no se alivia con la infusión de factor y analgésicos



FIGURA 165-1. Hemartros agudo de la rodilla, una complicación frecuente de la hemofilia. Se puede confundir con una infección aguda a menos que se sepa que el paciente sufre este trastorno de la coagulación, porque la rodilla está caliente, roja, edematosa y dolorosa. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)



FIGURA 165-2. Artritis crónica grave en la hemofilia. La rodilla es la articulación más afectada. Ambas rodillas están muy afectadas en este paciente. Obsérvese que no puede apoyarse con ambos pies por completo en el suelo. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

habituales y se considera una emergencia médica que puede requerir una fasciotomía para preservar el tejido y aliviar el dolor. Los hematomas retroperitoneales se pueden confundir en la clínica con una apendicitis o una hemorragia en la cadera, pero deberían sospecharse en los pacientes que sean incapaces de caminar erguidos por el dolor de la extensión muscular en presencia del hematoma. Es necesario un tratamiento inmediato y agresivo para prevenir la deformidad anatómica permanente, por ejemplo, por contracturas en flexión, lesiones nerviosas o formación de pseudotumores (hematomas en expansión que erosionan y destruyen las estructuras esqueléticas adyacentes). La hemorragia de las membranas mucosas no es infrecuente y, cuando afecta a la lengua o el espacio retrofaríngeo, puede amenazar la vía respiratoria. Las hemorragias digestivas suelen originarse en lesiones anatómicas proximales al ligamento de Treitz y se pueden agudizar por varices esofágicas secundarias a cirrosis e hipertensión portal, o por uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para tratar los hemartros. Las hemorragias espontáneas de las vías genitourinarias pueden producirse a partir de coágulos ureterales, cálculos renales y/o infección. El factor de coagulación, la reposición de líquidos y, en niños, un ciclo corto de esteroides pueden ser útiles para acelerar la resolución. No obstante, la hemorragia genitourinaria en pacientes con hemofilia empeora en ocasiones por el uso de fármacos fibrinolíticos. Las hemorragias intracraneales afectan al 10% de los pacientes, con un riesgo del 2% anual. Pueden ser espontáneas o traumáticas, y son mortales en el 30% de los casos. En ocasiones, se registran defectos neuromusculares, trastornos convulsivos y deficiencias intelectuales.

Las personas con hemofilia atendidas en centros para el tratamiento de la enfermedad tienen una menor mortalidad y unos costos asistenciales más bajos en comparación con quienes reciben tratamiento en otros centros. El modelo de asistencia a pacientes crónicos que se aplica en los centros específicos para hemofílicos hace hincapié en la prevención para reducir las enfermedades y complicaciones articulares, en la optimización de la posología de los factores y en el asesoramiento sobre los deportes seguros y la evitación del ácido acetilsalicílico y otros fármacos que inhiben la función plaquetaria, así como en el abordaje de las infecciones transmitidas por transfusiones crónicas, como las de la hepatitis C y el VIH.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hemofilia se sospecha a partir de los antecedentes familiares y personales de hemorragia y mediante la detección de laboratorio de la prolongación del TTPa (con TP normal). Se confirma al observar una reducción significativa de la actividad plasmática de los factores VIII o IX. Como se señaló en el capítulo 162, el TTPa no es una prueba de cribado lo bastante sensible como para aparecer prolongada en los hemofílicos leves, en quienes el nivel del factor VIII a veces es superior al 30% de lo normal. La hemofilia grave se suele reconocer en la lactancia, por una hemorragia durante la circuncisión; por el contrario, la enfermedad leve o moderada se detecta más tarde en la vida, después de un traumatismo o cirugía. La hemofilia se puede distinguir de la enfermedad de von Willebrand (EvW; cap. 164) por la presencia de niveles normales de cofactor de ristocetina y de antígeno del factor de von Willebrand. En la EvW de tipo 2N, la concentración de factor VIII es significativamente menor que la de cofactor de ristocetina y de antígeno del factor de von Willebrand, debido a la reducción de la unión del factor VIII; esta variante de EvW puede requerir genotipificación para distinguirla de la hemofilia A. Otras deficiencias congénitas de factores intrínsecos (p. ej., factores XI y XII) se pueden determinar por análisis específicos de factores de la coagulación. La

deficiencia de vitamina K (v. más adelante y el cap. 166) puede detectarse por la prolongación asociada del TP, las deficiencias de los factores II, VII, IX y X y la resolución del defecto de coagulación con vitamina K. La presencia de heparina puede confirmarse por la corrección del TTPa después de pasar la muestra por una columna de absorción de heparina. Si el TTPa no se corrige en una mezcla 1:1 con plasma normal, hay que sospechar la presencia de un inhibidor; los inhibidores específicos se asocian con la reducción del nivel de un solo factor (por lo general, el factor VIII, v. Aloanticuerpos inhibidores contra los factores VIII y IX en el apartado de Tratamiento), mientras que los inhibidores bloqueantes provocan cambios inespecíficos del nivel de los factores, asociados con un análisis lipídico hexagonal positivo (v. «Síndrome antifosfolípido y anticoagulante lúpico»).

TRATAMIENTO

Tto

La corrección y prevención de las hemorragias agudas en las hemofilias A y B se basa en la reposición del factor de la coagulación que falta o no funciona para recuperar la hemostasia normal (tabla 165-1). El uso de factor como profilaxis, es decir, varias veces a la semana para evitar las hemorragias, ha demostrado que reduce o previene las hemorragias articulares y disminuye la artropatía articular. Nuevos factores de semivida extendida (v. más adelante) han simplificado el tratamiento, al aminorar la frecuencia del tratamiento y la necesidad de vías centrales.

El objetivo de la terapia de reposición (v. tabla 165-1) es alcanzar niveles de actividad de los factores VIII o IX en el plasma que sean suficientes para impedir las hemorragias espontáneas. Dado que estos episodios son individualizados y varían por edad, nivel de actividad y farmacocinética específica, el nivel óptimo de tratamiento varía entre los pacientes afectados. En general, los niveles de actividad de entre el 25 y el 30% se recomiendan para tratar hemorragias espontáneas o traumáticas menores (p. ej., hemartros, hematuria persistente). Niveles de actividad de los factores de coagulación de al menos el 50% se recomiendan para las hemorragias importantes (p. ej., por cirugía dental mayor, terapia de reposición de mantenimiento o traumatismo), debiendo alcanzarse una actividad de entre el 80 y el 100% en caso de episodio hemorrágico que suponga una amenaza para la vida o para una extremidad (p. ej., cirugía mayor, traumatismo). Después de un traumatismo grave o si se sospecha una hemorragia visceral o intracraneal, se debería administrar un tratamiento de reposición adecuado para conseguir una actividad de los factores de la coagulación del 100% antes de iniciar las técnicas diagnósticas. Para calcular la dosis inicial de factor de reposición, la actividad plasmática del factor VIII aumenta alrededor de un 2% (0,02 UI/ml) por cada unidad de factor VIII administrada por kilogramo de peso corporal, y la de factor IX aumenta un 1% (0,01 UI/ml) por cada unidad de factor IX administrada por kilogramo de peso corporal. Por tanto, un paciente de 70 kg con hemofilia A o B grave (actividad de los factores VIII o IX < 1% de la normal) que necesite una reposición del 100% de la actividad para una cirugía mayor debería recibir inicialmente 3.500 UI de concentrado de factor VIII o 7.000 UI de factor IX. Las semividas circulantes de los factores VIII y IX obligan a administrar dosis adicionales de la mitad de la cifra inicial cada 8-12 h para el factor VIII y cada 18-24 h para el factor IX, respectivamente. No obstante, esta dosis empírica (basada en cálculos) debe individualizarse de acuerdo con los niveles de actividad de recuperación pico y valle, que se han optimizado mediante la aplicación de modelos farmacocinéticos poblacionales.⁵ La frecuencia de la repetición de la dosis también se determina por la rapidez en el alivio del dolor, la recuperación de la función articular y la resolución de la hemorragia activa. La reposición se suele mantener durante 10 y 14 días después de una cirugía mayor, para favorecer la cicatrización de heridas adecuada. En el abordaje de hemorragias o intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia, bien las inyecciones en bolo repetidas, como las arriba descritas, bien la infusión continua, pueden utilizarse para la reposición de factores de coagulación. Esta última proporciona concentraciones constantes del factor de coagulación deficitario y puede ser rentable. No obstante, se ha suscitado inquietud sobre el aumento del riesgo de desarrollo de inhibidores del factor de coagulación deficitario cuando se utiliza infusión continua.⁶ Para la profilaxis o el tratamiento, en la actualidad se dispone de factores VIII y IX recombinantes de semivida extendida (SE), incluyendo los factores pegilado, fusionado con albúmina, nonacog α (factor IX) o fusionado con Fc (dominio Fc de la inmunoglobulina G1, IgG1). Se trata de opciones eficaces y seguras en la reducción de la frecuencia del sangrado y que prolongan la semivida 1,5-2 veces, en el caso del factor VII, y 2,5-5 veces, en el del factor IX. Estos agentes se han empleado también con éxito en cirugía. Las frecuencias de dosis típicas para el rFVIII de SE son de dos veces por semana, con dosis de entre 50 y 65 UI/kg, y de una vez cada 1 o 2 semanas, con dosis de 100 UI/kg, para el rFIX de SE.

Los crioprecipitados (que son los precipitados que quedan después de descongelar el plasma fresco congelado [PFC] a 4 °C) y el PFC contienen factor VIII, mientras que el factor IX solo aparece en el PFC. Sin embargo, ni el crioprecipitado ni el PFC se usan para tratar la hemofilia A o B, porque pueden transmitir patógenos por vía hematogénica y necesitan una infusión de gran volumen. Todos los concentrados de factores de la coagulación disponibles en EE. UU. (v. tabla 165-1), tanto si derivan del plasma como si se obtienen por ingeniería genética, son igual de eficaces y se consideran muy seguros; ninguno se ha implicado en la transmisión de patógenos virales o priones transmitidos

TABLA 165-1 PROTEÍNAS DE LA COAGULACIÓN Y TERAPIAS DE REPOSICIÓN APROBADAS POR LA FDA DISPONIBLES EN EE. UU.

DEFICIENCIA DE PROTEÍNA DE LA COAGULACIÓN	PATRÓN DE HERENCIA	PREVALENCIA	NIVEL HEMOSTÁTICO MÍNIMO	FUENTES DE REPOSICIÓN
Factor I (fibrinógeno)			50-100 mg/dl	Crioprecipitado, PFC, concentrado de fibrinógeno
Afibrinogenemia	Autosómica recesiva	Rara (< 300 familias)		
Disfibrinogenemia	Autosómica dominante o recesiva	Rara (> 300 variantes)		
Factor II (protrombina)	Autosómica dominante o recesiva	Rara (25 parientes)	30% de lo normal	PFC, concentrados de complejo de factor IX
Factor V (factor lábil)	Autosómica recesiva	1 de cada millón de nacimientos	25% de lo normal	PFC
Factor VII	Autosómica recesiva	1 de cada 500.000 nacimientos	25% de lo normal	Factor VIIa recombinante (15-20 µg/kg), PFC, concentrados de complejo de factor IX
Factor VIII (factor antihemofílico)	Recesiva ligada al X	1 de cada 5.000 hombres nacidos	80-100% para la cirugía/hemorragia potencialmente mortal, 50% para hemorragias graves, 25-30% para hemorragias leves	Concentrados de factor VIII (se prefiere factor VIII recombinante y de semivida prolongada recombinante)
Enfermedad de von Willebrand (cap. 164)			> 50% de antígeno FvW y actividad de cofactor de ristocetina	DDAVP para las formas leves o moderadas de la enfermedad (excepto el tipo 2B; respuesta variable a 2A); crioprecipitado y PFC (no de elección, salvo en urgencias); concentrado de factor VIII/FvW derivado de plaquetas, atenuados para virus, de pureza intermedia, concentrado de FvW recombinante (las dos últimas proteínas de elección para la cirugía, para la enfermedad refractaria a la DDAVP y para el tipo 3)
Variantes de tipo 1 y 2	Por lo general autosómica dominante	Prevalencia del 1%		
Tipo 3	Autosómica recesiva	1 de cada millón de nacimientos		
Factor IX (factor de Christmas)	Recesiva ligada al X	1 de cada 30.000 hombres nacidos	25-50% de lo normal, dependiendo de la cuantía de la hemorragia o la cirugía	Concentrados de factor IX (se prefiere factor IX recombinante y de semivida prolongada recombinante); PFC no de elección salvo en urgencias
Factor X (factor de Stuart-Prower)	Autosómica recesiva	1 de cada 500.000 nacimientos	10-25% de lo normal	Concentrado de factor X derivado de plaquetas, PFC o concentrado de complejo del factor IX
Factor XI (hemofilia C)	Autosómica dominante; el tipo grave es recesivo	4% de judíos askenazíes; 1 por millón en la población general	20-40% de lo normal	PFC o concentrado de factor XI
Factor XII (factor de Hageman), precalicreína, cininógeno de alto peso molecular	Autosómica recesiva	No disponible	No requiere tratamiento	—
Factor XIII (factor estabilizador de la fibrina)	Autosómica recesiva	1 de cada 3 millones de nacimientos	5% de lo normal	Concentrado de factor XIII recombinante, PFC, crioprecipitado o concentrado de factor XIII atenuado para virus

DDAVP, desmopresina; FDA, Food and Drug Administration de EE. UU.; FvW, factor de von Willebrand; PFC, plasma fresco congelado.

por la sangre. Los concentrados de factores VIII y IX recombinantes, incluyendo proteínas de semivida estándar y prolongada, se fabrican sin añadir proteínas humanas o animales en el medio de cultivo o en la formulación final, lo que elimina los riesgos teóricos de la transmisión de priones o de virus murinos.

Un nuevo y prometedor abordaje es el basado en el emicizumab, un anticuerpo monoclonal biespecífico, que abarca los factores IX y X activados, para sustituir la función del factor VIII activado que falta, bien por efecto de un inhibidor del factor VIII, bien por deficiencia de factor VIII en la hemofilia A. La profilaxis con emicizumab (1,5 mg/kg s.c., semanalmente o en semanas alternas) es eficaz en la reducción de la hemorragia clínica en la hemofilia A. Este planteamiento proporciona corrección en estado de equilibrio a estos pacientes, en vez de los picos y valles de otras terapias de reposición.⁷ Se ha demostrado que una cantidad de tiempo invertido por semana con un nivel valle de factor VIII inferior al 1% se correlaciona directamente con el riesgo de hemorragia.⁸

Hemartros

El dolor moderado o intenso asociado al hemartros agudo responde de forma inmediata a los analgésicos, a la inmovilización temporal, a la evitación de la carga de pesos y al aporte de factores de la coagulación. Los analgésicos opiáceos, como la codeína o los derivados sintéticos de ella, se evitan debido a su potencial adictivo, recomendándose una consulta inmediata con médicos especializados en atención del dolor. La analgesia con paracetamol crónica, aunque útil en dosis bajas, se asocia a toxicidad hepática en dosis mayores, en especial en pacientes con hepatitis crónica. En algunos pacientes que cumplen con la profilaxis, pueden utilizarse antiinflamatorios no esteroideos (AINE), siempre que no haya hemorragia. El ácido acetilsalicílico (AAS) está, en general, contraindicado, ya que inhibe de manera irreversible la agregación plaquetaria.

Aunque la profilaxis es la estrategia óptima para prevenir el dolor, el movimiento reducido y la destrucción final de las articulaciones, cuando dicha profilaxis fracasa o no llega a iniciarse, es posible recomendar cirugía. La sino-

victimía mediante cirugía abierta o artroscópica elimina el tejido inflamado y puede reducir el dolor y la hemorragia recidivante, aunque habitualmente solo de manera temporal. La sinovictimía no quirúrgica (sinoviortesis), que consiste en administración intraarticular de un isótopo radiactivo, puede considerarse en pacientes de alto riesgo y en los que tienen inhibidores de tipo aloanticuerpo contra los factores VIII o IX (v. más adelante). Ni la sinovictimía ni la sinoviortesis revierten las lesiones articulares, pero ambas pueden retrasar la progresión. Los ejercicios sin carga de peso, como la natación y las pruebas isométricas, son esenciales para el desarrollo del músculo periarticular y el mantenimiento de la estabilidad articular para la deambulación. El dolor refractario y la destrucción articular grave secundaria a una hemorragia repetida obligan a colocar una prótesis. El dolor crónico del tobillo responde mejor a la fijación y artrodesis quirúrgica abierta o artroscópica.

Infecciones virales transmitidas por concentrado de factores

A diferencia de otros grupos de riesgo, en el pasado se exponía a las personas con hemofilia, a una edad joven, a agentes transmisibles, a través del tratamiento con factores de coagulación. Entre ellos se encontraban el virus de la hepatitis C (VHC), que provocó la infección del 90% de los transfundidos desde finales de los años setenta hasta mediados de los ochenta del siglo pasado, y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el 80% de los transfundidos con productos de factor VIII y el 50% de los transfundidos con productos de factor IX desde 1978 hasta mediados de los años ochenta. Hoy en día, estas infecciones se tratan mediante terapia crónica con antivirales y, aunque la infección por el VHC crónica (cap. 140) continúa siendo la principal causa de muerte en la hemofilia, se prevé que el tratamiento antiviral contra el VHC reduzca el número de pacientes que precisan trasplante hepático y, entre los trasplantados, la proporción de los que desarrollan recidiva de la infección por el VHC, la primera causa de muerte por trasplante en esta población.

Tratamientos complementarios y de otro tipo

Las estrategias de tratamiento complementario de las hemofias consisten en la administración de compuestos antifibrinolíticos, como el ácido ϵ -aminocaproico (50 mg/kg tres o cuatro veces al día) o el ácido tranexámico (3 o 4 g/día p.o. en dosis divididas) para reducir las hemorragias mucosas, especialmente en la cavidad oral, y la aplicación de adhesivos de fibrina en los focos hemorrágicos. Se puede administrar DDAVP, mediante insuflación nasal 2 h antes de una intervención quirúrgica programada (una inhalación por nariz, para conseguir una dosis total de 300 μ g, o en pacientes que pesen menos de 50 kg, 150 μ g en una sola aplicación); como alternativa, la DDAVP se puede administrar por vía intravenosa (disuelta en 50 ml de suero salino fisiológico) durante 30 min en dosis de 0,3 μ g/kg. Resulta útil en pacientes con hemofilia A leve, porque un aumento adecuado de la actividad del factor VIII permite evitar el uso de concentrados de factores de la coagulación. La administración repetida de DDAVP (intravenosa o intranasal) se puede complicar por rubefacción facial, taquiflaxia, convulsiones hiponatrémicas (sobre todo en niños) y, en raras ocasiones, angina de pecho.

Aloanticuerpos inhibidores contra los factores VIII y IX

Los aloanticuerpos, es decir, los anticuerpos contra el factor VIII «ajeno» infundido o, con menos frecuencia, contra el factor IX, se suelen detectar en la infancia tras una mediana de 9-12 días de exposición al factor de coagulación. Los inhibidores se asocian a índices elevados de hospitalización, costo y muerte precoz. Estos inhibidores se observan sobre todo en personas con antecedentes familiares de inhibidores, pacientes con delecciones multidominio en el gen del factor VIII y IX, negros e hispanos, aunque es difícil predecir en quiénes se desarrollarán tales inhibidores.⁹ En los negros, los datos de secuenciación génica sugieren que las transfusiones de factor VIII no compatibles pueden explicar el elevado riesgo de inhibidores. La incidencia de aloanticuerpos frente al factor VIII en pacientes con hemofilia A es del 15-25%, mientras que la incidencia de aloanticuerpos frente al factor IX en pacientes con hemofilia B es del 1,5-3%, y se asocia a anafilaxia y síndrome nefrótico. Los factores de riesgo no genético identificados en el estudio RODIN comprenden exposición precoz y de alta intensidad a factores (> 3-5 días), por ejemplo, para abordar una hemorragia, un traumatismo o una cirugía, más que como profilaxis para prevenir el sangrado. Un estudio aleatorizado, el ensayo SIPPET, mostró un mayor riesgo de inhibidores con factor derivado de plasma recombinante en pacientes previamente no tratados,¹⁰ aunque las tasas de inhibidores pueden estar estimadas a la baja por falta de un seguimiento completo, por lo que el tipo de factor óptimo continúa siendo controvertido.

El desarrollo de un aloanticuerpo inhibidor se sospecha cuando la terapia de reemplazo no es eficaz en el control de los síntomas hemorrágicos. Estos anticuerpos, por lo general de la subclase IgG4, neutralizan completamente la actividad del factor de la coagulación e impiden o reducen cualquier incremento de las concentraciones de factor VIII o IX tras la infusión de bolos de concentrado. Estos inhibidores dependen de la temperatura y del tiempo y su potencia se mide en unidades Bethesda (UB); 1 UB se define como la cantidad de inhibidor que neutraliza un 50% de la actividad de un factor de la coagulación específico en el plasma normal. Los pacientes con títulos altos de inhibidores o «respondedores altos» (≥ 5 UB) suelen mostrar una respuesta anamnésica de anticuerpos en 5-7 días tras la exposición posterior al factor de la coagulación antigénico, y dejan de responder a las infusiones de factor VIII. Por el contrario, los enfermos con títulos bajos del inhibidor (< 5 UB) son «respondedores bajos» y no presentan anamnesis. Los inhibidores presentes en títulos bajos pueden compensarse fácilmente mediante la administración de dosis altas de concentrado de factor VIII o IX humano, y pueden ser tratados con éxito con el triple o el cuádruple de la dosis habitual.

El tratamiento de pacientes con títulos altos de inhibidores¹⁰ requiere asegurar la hemostasia mediante «derivación» o «puente», y erradicación de la formación de inhibidores. La derivación se consigue habitualmente (v. tabla 165-1) mediante concentrado de complejos protrombóticos activados FEIBA VH (75 UI/kg al principio, seguidas de 50-100 UI/kg cada 6-8 h) o factor VIIa recombinante (90 μ g/kg cada 2-3 h) hasta el control de la hemorragia. Varios estudios han demostrado que la profilaxis secundaria en adultos con inhibidores mediante rFVIIa, 90 μ g/kg diarios o 270 μ g/kg diarios, o FEIBA 85 UI/kg a la semana, puede reducir de forma significativa la frecuencia de sangrado en comparación con el tratamiento a demanda. Dado que ningún agente es muy eficaz por sí solo, y que los efectos se ven limitados por la dosis total (la dosis de FEIBA no debe superar las 20.000 unidades por el riesgo de trombosis) o por la frecuencia de la dosis (el VIIa debe administrarse cada 2-3 h), cada vez más, estos agentes de derivación o puente se alternan cada 3 h en hemorragias graves, cirugía o traumatismos, dando lugar a mejora de la hemostasia y ausencia de trombosis. El emicizumab es un anticuerpo monoclonal bispecifico, que abarca los factores IX y X activados, para restaurar la función del factor VIII activado. Se ha observado que la profilaxis con emicizumab, administrada semanalmente por vía subcutánea, se asocia a una tasa significativamente inferior de episodios hemorrágicos y mejor calidad de vida, en comparación con la ausencia de profilaxis en pacientes con hemofilia A con inhibidores.¹¹

La erradicación de los inhibidores suele intentarse con pautas de «inducción de tolerancia inmunitaria (ITI)», que son eficaces en un 75% si se inician antes de 12 meses desde la detección del inhibidor. Las pautas de ITI consisten en dosis diarias de concentrados de factor para lograr la desensibilización al factor infundido. El uso de infusiones de factor VIII en dosis bajas (50 UI/kg tres veces a

la semana) se ha demostrado igual de eficaz en la erradicación de los inhibidores que las infusiones de factor VIII en dosis altas (200 UI/kg diarias), y el régimen de dosis bajas se asocia a menos complicaciones hemorrágicas.¹² La ITI parece igualmente eficaz si se inicia tan pronto como se detectan los inhibidores o después de que el título de inhibidores se reduzca por debajo de 10 UB, la práctica actual, que requiere unos 9 meses.¹¹ El mantenimiento de la tolerancia tras la ITI habitualmente requiere reanudación de la profilaxis con concentrados de factor VIII o IX, que, sin embargo, no es necesaria en algunos pacientes. Las personas con inhibidores desde la infancia y en las que la tolerancia inmunitaria no fue posible antes de la edad adulta es poco probable que respondan a la ITI. Los inmunodepresores solos o combinados (p. ej., rituximab, micofenolato o ciclosporina) pueden emplearse como tratamiento alternativo, aunque su eficacia parece solo variable. Agentes de semivida extensa, como el rFVIIIFc (eloctate), se están estudiando por su potencial para prevenir los inhibidores y/o acortar la tolerancia inmunitaria. Otros nuevos preparados que favorecen la generación de trombina, como la ARNsi-antitrombina (fitusirán) y anti-TFPI, están en fase de ensayo clínico para valorar sus potenciales seguridad y eficacia como medios de derivación.¹² Datos preliminares indican que la frecuencia de las hemorragias y del uso de factores puede disminuir con estos agentes en un grado similar en pacientes con inhibidores o sin ellos.

PREVENCIÓN

Detección de portadores y diagnóstico prenatal

La detección de portadores y el diagnóstico prenatal son técnicamente posibles; son pruebas muy sensibles y de fácil acceso. El diagnóstico prenatal no invasivo con PCR digital microfluida del ADN del plasma materno se basa en la proporción relativa de los alelos normales y los mutantes. Puede detectar un feto afectado ya a las 8 semanas de gestación. Dado que el diagnóstico prenatal hace necesario que la madre presente una mutación conocida, en EE. UU., las madres se están sometiendo de manera creciente a pruebas en un programa nacional sobre el genotipo de la hemofilia, My Life Our Future (MLOF). No obstante, en el mejor de los casos, solo se identificarán dos tercios de las madres portadoras, dado que un tercio de los nuevos casos de hemofilia se originan por mutaciones espontáneas. El diagnóstico prenatal precoz es importante para reducir las hemorragias intracraniales en lactantes con hemorragia grave prevista, y se recomienda el parto por cesárea para disminuir la hemorragia por circuncisión mediante tratamiento preventivo con factores y, en el caso de la madre, para reducir la hemorragia periparto, abogando por el asesoramiento genético sobre planificación familiar.

PRONÓSTICO

La esperanza de vida de las personas con hemofilia grave es similar a la de la población normal. La hepatitis C, la principal causa de muerte, produce más de la mitad de los fallecimientos, aunque esta proporción parece estar llamada a reducirse por la inhibición viral utilizando la combinación de tratamiento con inhibidores de la proteasa del VHC. Las infecciones por el VHC y el VIH por tratamiento transfusional previo están presentes en adultos con hemofilia grave que en la actualidad están en la mitad de su cuarta década de vida o más. Estos cuadros se abordan como enfermedades crónicas con antivirales inhibidores a largo plazo, incluyendo el tratamiento antirretroviral de alta actividad para el VIH (cap. 364) y el tratamiento con inhibidores de la proteasa de combinación para el VHC, con tasas de respuesta similares a las observadas en otros grupos de riesgo. En quienes presentan inhibidores de tipo aloanticuerpo, las tasas de mortalidad son significativamente superiores a las de pacientes sin inhibidores, por lo que se recomiendan el diagnóstico precoz y la ITI temprana. Para prevenir las hemorragias intracraniales tempranas, asociadas a un riesgo del 3-5%, se recomiendan diagnóstico prenatal y parto por cesárea cuando se prevé que el niño presente enfermedad grave. La hemorragia es también una causa importante de muerte, con un riesgo a lo largo de la vida de hemorragia intracranial del orden del 2-8%. El seguimiento prospectivo de la función del sistema nervioso central se mantiene como prioridad a medida que la población envejece. Por último, los problemas habituales del envejecimiento se reconocen cada vez más en los afectados por hemofilia, incluyendo aterosclerosis, hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y diabetes. El efecto de estos trastornos en la evolución natural de la hemofilia, considerando varios estudios que indican baja mortalidad por cardiopatía isquémica, está aún por ver. Son necesarios más datos que ayuden a orientar el abordaje clínico de estos pacientes.

ORIENTACIONES FUTURAS

Terapia génica para las hemofias A y B

Las hemofias hereditarias se consideran enfermedades modelo para la terapia génica, dado que se deben a mutaciones genéticas específicas y bien definidas; un pequeño aumento de la síntesis de factores de la coagulación permite mejorar de forma sustancial el tratamiento y la calidad de vida, y la sobreexpresión inadvertida por transferencia génica satisfactoria no resulta perjudicial. Están en curso ensayos clínicos de transferencia génica en humanos con hemofilia A y B en los que se utilizan diversos vectores asociados a adenovirus (AAV). Hasta el momento, un ensayo a largo plazo de AAV8, que es portador de un transgén del factor IX optimizado en codones, consiguió una expresión

del factor IX de entre el 7 y el 12% en pacientes con hemofilia B, con una persistencia de hasta 6,5 años.¹³ Estudios preliminares de un AAVS portador de un transgén de FVIII humano ha conseguido niveles de entre el 4 y el 57%, con expresión hasta en 44 semanas. Una respuesta inmunitaria frente a la cápsida del AAV, asociada a incrementos de la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST), encontrada en algunos pacientes, parece responder a los esteroides,^{14,15} aunque la modificación para neutralizar el exceso de AAV está en fase de evaluación con objeto de eludir este problema. Otros abordajes incluyen el diseño de vectores menos inmunógenos y el uso de sistemas de administración novedosos, como las plaquetas. Aunque se han comunicado experiencias de terapia génica satisfactorias en pacientes con hemofilia B, dicha terapia ha resultado más compleja en la hemofilia A, debido al gran tamaño de la región codificante del factor VIII. No obstante, un vector AAVS, que codifica un factor VIII humano con delección del dominio B, se ha mostrado prometedor.¹⁶ Entre los abordajes terapéuticos novedosos para mejorar el tratamiento de sustitución de factores de la coagulación se incluyen el silenciamiento del ARNi de la antitrombina III, un inhibidor de la trombina, para fomentar la hemostasia mediante la formación de trombina;¹⁷ sistemas de administración orales con proteínas bioencapsuladas, y modificaciones moleculares para mejorar las propiedades deseables del factor de coagulación.

Hemofilias adquiridas

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los autoanticuerpos inhibidores aparecen de forma espontánea en personas con una hemostasia previamente normal (no hemofílicos). A diferencia de los aloanticuerpos inhibidores en hombres hemofílicos, que están dirigidos contra un factor de la coagulación ajeno infundido, los autoanticuerpos inhibidores se dirigen contra un factor de la coagulación propio, en la mayoría de las ocasiones el factor VIII. Estos anticuerpos suelen aparecer en pacientes sin antecedentes de hemorragia, por lo que el diagnóstico puede pasarse por alto hasta que se obtienen unas pruebas de TTPa y mezcla de TTPa prolongadas (cap. 162). Aunque un 50% de pacientes con autoanticuerpos inhibidores no muestra una causa subyacente obvia, el resto de los casos se asocia a enfermedades autoinmunitarias, trastornos linfoproliferativos, reacciones idiosincrásicas a fármacos, embarazo y edad avanzada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con autoanticuerpos pueden tener episodios de hemorragia masiva, normalmente en los tejidos blandos, incluso más intensos que los observados en pacientes hemofílicos con aloanticuerpos, debido al retraso del diagnóstico y del tratamiento. La expresión de laboratorio de los autoanticuerpos es similar a la de aloanticuerpos, salvo porque la actividad del factor de la coagulación no se neutraliza por completo. En los enfermos con autoanticuerpos se encuentra con frecuencia una actividad residual del factor de la coagulación del 3-20% de la normal.

TRATAMIENTO

Tto

Los mismos principios del tratamiento de reposición descrito para los aloanticuerpos se aplican para estos autoanticuerpos inhibidores adquiridos. El tratamiento tiene dos objetivos: detener la hemorragia y asegurar la hemostasia y erradicar el inhibidor. En general para conseguir la hemostasia se emplean el factor VIIa recombinante, CCPa o la actividad de derivación del factor VIII, en dosis parecidas a las empleadas para conseguir la hemostasia con aloanticuerpos. Los datos del registro European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) indican que el control óptimo del sangrado se consigue con tratamiento de derivación (rFVIIa o CCPa), que resultó eficaz en un 93% de los casos frente al 68% con FVIII o DDAVP. Se describieron episodios trombóticos solo en un 3,6%. La erradicación del inhibidor resultó significativamente mejor en los pacientes tratados con corticosteroides y ciclofosfamida (80%) que en los que solo recibieron corticosteroides (58%), y la combinación es más eficaz que en pacientes con aloanticuerpos; entre estos se incluyen corticosteroides (1 mg/kg/día de prednisona p.o.), fármacos citotóxicos (p. ej., ciclofosfamida, 150 mg/día p.o. o 500-750 mg/m² i.v. en embolada cada 3-4 semanas) o una combinación con ajuste de las dosis en función de las concentraciones de inhibidor y de las citopenias que compliquen el cuadro. Los regímenes basados en rituximab (anticuerpo frente a CD20) (375 mg/m² intravenoso semanales durante 4 semanas) también son eficaces en un 61% de los casos. Los regímenes basados en inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en dosis altas pueden ser eficaces en un 45%. Estos fármacos se ajustan y suspenden cuando desaparece el autoanticuerpo. El tiempo que se tarda en obtener una remisión completa son unas 5 semanas en el caso de los corticosteroides asociados o no a ciclofosfamida, mientras que los regímenes con rituximab pueden tardar hasta el doble en conseguirla.

PRONÓSTICO

Varias series grandes de pacientes con hemofilia adquirida han mostrado una mortalidad notable, que oscila entre el 15 y el 25%, cifra que es considerablemente superior a la observada en los enfermos con aloanticuerpos inhibidores del factor VIII. Un meta-

análisis de gran tamaño indicó que la supervivencia global en la hemofilia adquirida dependía sobre todo de conseguir una remisión completa, de tener menos de 65 años en el momento del diagnóstico y de las enfermedades relacionadas (procesos malignos frente a posparto frente a otros trastornos). Hasta el 17% de la mortalidad se asoció a una sepsis y un 71% de estos pacientes desarrollaron una neutropenia inducida por ciclofosfamida. Las complicaciones hemorrágicas, que fueron la principal causa de muerte, se redujeron si se conseguía erradicar el inhibidor.

Enfermedad de von Willebrand

El trastorno hemorrágico congénito más frecuente es la EvW, una enfermedad hemorrágica de herencia autosómica dominante, que afecta a ambos sexos, con una prevalencia del 1-3% de la población y sin predilección étnica. Los pacientes homocigotos son infrecuentes y son portadores de un gen mutante recesivo. El factor de von Willebrand es la proteína que aparece disminuida o defectiva en la EvW y es una glucoproteína multimérica de gran tamaño codificada por el gen *VWF*, localizado en el cromosoma 12. Los antecedentes personales de hemorragias mucocutáneas, los antecedentes familiares y la menor cantidad de FvW funcionante se consideran una tríada diagnóstica. El tratamiento se realiza con concentrados de FvW recombinantes y derivados de plaquetas o DDAVP. En el capítulo 164 se ofrece una descripción detallada de esta enfermedad.

Deficiencia de factor XI

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia del factor XI tiene una prevalencia de uno por millón en la población general, pero llega a 1 por cada 500 nacidos en los judíos askenazíes. El factor XI es el único componente de la fase de contacto (los otros son factor XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular) de la vía intrínseca de la coagulación que se asocia a una hemorragia excesiva cuando existe una deficiencia.

BIOPATOLOGÍA

La deficiencia de factor XI se hereda principalmente como un rasgo autosómico recesivo, aunque algunas mutaciones pueden tener un patrón de transmisión dominante. El gen del factor XI (*FXI*) se localiza en el cromosoma 4 y la proteína circula como un homodímero, con cada monómero de FXI compuesto por 4 dominios de tipo manzana codificados por los exones 3 a 10 y un dominio proteasa codificado por los exones 11 a 15. La mutación Glu117stop en *FXI* es la causa más frecuente de la deficiencia de factor XI debido a la mala secreción o a la estabilidad de la proteína truncada o a la reducción de las concentraciones del ARN mensajero. Hasta la fecha, se han descrito más de 170 mutaciones del *FXI* en los enfermos con esta deficiencia (v. www.factorxi.org), pero no existe una clara correlación entre el fenotipo hemorrágico y el genotipo. La mayoría son mutaciones de aminoácido o de terminación prematura y se localizan en los 4 dominios de tipo manzana y en la región de la serina proteasa. En los judíos askenazíes, la deficiencia de factor XI es frecuente, con una frecuencia de heterocigotos del 8-10%; predominan dos mutaciones génicas con una frecuencia igual y se designan como tipo II (codón de parada en el exón 5) y tipo III (defecto de una sola base en el exón 9). La enfermedad clínica más grave se observa en pacientes homocigotos para el tipo II, que suelen presentar menos del 1% de actividad del factor XI. Los pacientes homocigotos de tipo III también presentan síntomas graves, pero en general menos que los enfermos de tipo II, y tienen unas concentraciones de factor XI ligeramente más altas, del 10-20%. Los heterocigotos compuestos, tipos II/III, constituyen la mayor parte de los enfermos con deficiencia del factor XI y presentan un cuadro clínico leve con concentraciones del factor XI del 30-50%. En pacientes de ascendencia judía no askenazí, las mutaciones son más variables, aunque se ha descrito la forma Cys128stop en varias familias, y Cys38Arg se ha observado en varias familias vascofrancesas. Un 33% de los pacientes que desarrollan inhibidores son homocigotos para la mutación Glu117stop, que produce la ausencia del gen *FXI*. La identificación genotípica de los enfermos afectados se realiza midiendo las concentraciones del factor XI en lugar de mediante la definición del defecto génico concreto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tendencia clínica a la hemorragia en la deficiencia del factor XI es menos grave que la observada en las hemofilias A o B y, a diferencia de las hemofilias, no se correlaciona con la gravedad de la deficiencia. La mayoría de las personas con una actividad del factor XI inferior al 20% de lo normal sufren una hemorragia excesiva tras un traumatismo o cirugía; sin embargo, unas pocas no sangran. Por el contrario, la hemorragia se ha descrito en el 35-50% de los enfermos con afectación leve cuyas concentraciones de factor XI oscilan entre el 20 y el 50% de las normales. Los episodios hemorrágicos espontáneos, los hemartros y las hemorragias intramuskulares e intracerebrales son infrecuentes; las hemorragias traumáticas y quirúrgicas afectan de forma típica a las mucosas. Los enfermos que se someten a una amigdalectomía, una prostatectomía o una extracción dental tienen el máximo riesgo de hemorragia, salvo que se administre tratamiento de reposición. Las mujeres pueden sufrir una menorragia significativa y se ha recomendado que las mujeres con menorragias se sometan a un cribado para detectar una EvW y una deficiencia de factor XI. Los enfermos con deficiencia leve de factor XI y una EvW leve coincidente pueden tener mayor riesgo hemorrágico.

DIAGNÓSTICO

La deficiencia de factor XI se diagnostica en el laboratorio ante un TTPa prolongado con un TP normal y una actividad reducida del factor XI medida con un ensayo de coagulación cuantitativo específico (rango normal: 60-130%).

TRATAMIENTO**Tto**

No todas las personas con deficiencia de factor XI tienen hemorragias, por lo que puede ser razonable monitorizar a los individuos afectados sin tratamiento, sobre todo si no hay antecedentes hemorrágicos familiares. Se puede utilizar PFC (15-20 ml/kg) para las hemorragias graves quirúrgicas o de otro tipo, aunque sus complicaciones potenciales consisten en la sobrecarga de líquidos y el riesgo de infección, que pueden reducirse con el uso de PFC con inactivación de patógenos, si está disponible. El uso de concentrado de factor XI, que está disponible en Europa, pero no en EE. UU., puede complicarse con trombosis, lo que ocurre en alrededor del 10% de los pacientes, sobre todo en personas mayores con enfermedad cardiovascular preexistente o tumores malignos. La posología para la reposición no debe exceder el 70% de la actividad del factor XI. La repetición de las dosis con PFC o concentrado de factor XI debe tener en cuenta la larga semivida biológica (60-80 h) del factor XI *in vivo*.

La decisión de tratar a los heterocigotos cuyas concentraciones de factor XI superan el 20% es empírica y se debe basar en los antecedentes hemorrágicos de cada paciente tras un traumatismo o cirugía. No hay una evidencia clara de que el uso de DDAVP sea beneficioso. Debido a que las complicaciones hemorrágicas se suelen originar en las mucosas, los antifibrinolíticos, como el ácido ϵ -aminocaproico o ácido tranexámico, se utilizan con frecuencia como tratamiento complementario. En las mujeres con menorragia o hemorragia posparto, se recomienda realizar pruebas para la EvW, porque pueden coexistir ambas enfermedades.

Los pacientes con deficiencia intensa de factor XI que han estado expuestos a plasma o concentrados de factor XI pueden desarrollar aloanticuerpos inhibidores, que neutralizan los efectos homeostáticos del factor XI administrado de forma exógena. El factor VIIa recombinante puede prevenir la hemorragia durante o después de una cirugía en estos pacientes.

Deficiencias de los factores de activación por contacto

Aunque el factor XI es relevante para la activación del factor IX en la vía intrínseca de generación de trombina, solo es uno de los cuatro componentes de la fase de contacto de la coagulación (cap. 162). Las deficiencias de cualquiera de los otros tres factores (factor XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular) ocasionan alteraciones de laboratorio *in vitro*. Ni siquiera entre los pacientes con deficiencia grave de factor XII (actividad < 1%) hay hemorragia clínica. De hecho, hasta el 8-10% de los que tienen una deficiencia grave de factor XII sí presentan complicaciones tromboembólicas venosas, que pueden ser mortales. Este dato ha llevado a plantear que la deficiencia de factor XII puede originar una situación de hipercoagulabilidad por un defecto de participación de las proteínas de la fase de contacto en la activación de la fibrinólisis.

DIAGNÓSTICO

Las deficiencias de cada uno de estos factores prolongan el TTPa, en ocasiones en gran medida, que se puede normalizar tras una incubación prolongada del plasma del paciente a 37 °C con un activador de carga negativa del ensayo para medir el TTPa (p. ej., caolín o celita). Se dispone también de análisis específicos para medir cuantitativamente cada uno de los factores de contacto.

TRATAMIENTO**Tto**

Las deficiencias de los factores de activación por contacto, sin importar lo graves que sean ni lo que prolonguen el TTPa, no causan problemas hemorrágicos clínicos, ni siquiera en respuesta a una cirugía o un traumatismo. Por tanto, no está indicado ningún tratamiento para las deficiencias de factor XII, de precalicreína o de cininógeno de alto peso molecular. Las complicaciones tromboembólicas se tratan con las pautas de anticoagulación habituales.

Deficiencia de factor XIII (factor estabilizador de la fibrina)

El factor XIII es una transglutaminasa que se activa por la trombina y posteriormente crea enlaces cruzados en la fibrina para protegerla de la lisis por la plasmina, la enzima clave del sistema fibrinolítico. También participa en la cicatrización normal de las heridas y la reparación tisular, y parece ser crucial para que se mantenga un embarazo viable. Los cuadros de deficiencia homocigota grave son poco frecuentes y se heredan de forma autosómica recesiva con una prevalencia de 1 por cada 3 millones de nacimientos. Es frecuente la consanguinidad. La mayor parte de los pacientes tienen una deficiencia de la

subunidad A (FXIII-A). La mitad de los defectos moleculares que explican la deficiencia de la subunidad A son mutaciones de sentido erróneo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los portadores heterocigotos suelen ser asintomáticos, pero los homocigotos tienen hemorragias durante toda la vida que suelen comenzar poco después del nacimiento con una hemorragia persistente alrededor del muñón umbilical. La aparición de hemorragias intracraneales, en general tras un traumatismo mínimo, es lo bastante frecuente en los lactantes (25%) como para justificar el inicio de la profilaxis primaria precoz con reposición del factor. La hemorragia tardía tras la cirugía o traumatismos es la característica de esta enfermedad; sin embargo, la formación de hematomas con facilidad, la mala cicatrización de las heridas con formación defectuosa de cicatrices y dehiscencia de las mismas y los hemartros también son típicos. En las mujeres muy afectadas aumenta la frecuencia de abortos espontáneos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se suele sospechar por la clínica, puesto que la deficiencia de factor XIII no se detecta en las pruebas de coagulación convencionales de cribado (es decir, TTPa o TP). La mayoría de los laboratorios utilizan una técnica de cribado rápido que valora la capacidad de un coágulo de fibrina de seguir intacto durante la incubación con 5 mol/l de urea o ácido monocloroacético al 1%. Cuando las concentraciones de factor XIII son inferiores al 1% de las normales, el coágulo se disolverá en 2-3 h. No obstante, las pruebas de solubilidad del coágulo no están estandarizadas y tienen baja sensibilidad.¹⁸

TRATAMIENTO**Tto**

La terapia de reposición para la profilaxis o el tratamiento de las hemorragias agudas en la deficiencia del factor XIII se realiza con crioprecipitado, PFC o, preferiblemente, concentrado de factor XIII derivado del plasma, que está pasteurizado para garantizar la seguridad viral. Hay también un concentrado de factor XIII recombinante que se usa en el tratamiento de la deficiencia de subunidad A del factor XIII. La hemostasia normal se consigue cuando las concentraciones de factor XIII son solo un 5% de las normales. La dosis es de 10-20 U/kg *i.v.*, y debido a su larga semivida (10 días), se puede programar la reposición profiláctica cada 3-4 semanas. Las personas muy afectadas pueden desarrollar aloanticuerpos inhibidores adquiridos. También pueden aparecer autoanticuerpos, en general asociados al lupus eritematoso sistémico. Los datos preliminares de un ensayo clínico que se está realizando sobre el factor XIII recombinante indican que previene de forma segura y eficaz el sangrado en los pacientes con una deficiencia de factor XIII.

Disfibrinogenemia y afibrinogenemia

Se han descrito unos 300 fibrinógenos anómalos, pero pocos producen síntomas hemostáticos. Los fibrinógenos anómalos son proteínas poco frecuentes que se heredan de forma autosómica. Las deficiencias cuantitativas del fibrinógeno (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia) pueden deberse a mutaciones que afecten a la síntesis o al procesamiento del fibrinógeno mientras que los defectos cualitativos (disfibrinogenemia) se deben a mutaciones que provocan una polimerización anómala, formación defectuosa de puentes cruzados o ensamblaje inadecuado del sistema fibrinolítico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Más del 50% de las disfibrinogenemias son asintomáticas, un 25% se asocia a una tendencia hemorrágica leve (en general por una liberación defectuosa de fibrinopéptido A) y el 20% predispone a los pacientes a la trombosis (habitualmente por alteraciones de la fibrinólisis) (cap. 73). La hemorragia y la trombosis pueden ser simultáneas. La prevalencia de disfibrinogenemia en los pacientes con antecedentes de episodios tromboembólicos se aproxima al 0,8%. Se ha descrito una prevalencia elevada de disfibrinogenemia en pacientes con hipertensión tromboembólica crónica, y se han señalado cambios de la estructura molecular de la fibrina en el desarrollo de este trastorno. Las mujeres sufren una alta incidencia de complicaciones del embarazo, como abortos espontáneos y cuadros de tromboembolia en el posparto. Los tiempos de trombina y reptilasa (tiempos de coagulación plasmáticos mediante la sustitución de la trombina por el veneno de serpiente reptilasa) no resultan útiles para predecir si el fibrinógeno anómalo será protrombótico, prohemorrágico o asintomático, pero la anamnesis y los estudios de liberación de fibrinopéptido y de polimerización de la fibrina pueden ser útiles. Las disfibrinogenemias sin repercusión clínica pueden adquirirse en los hepatocarcinomas (cap. 162).

A diferencia de la síntesis hepática de una proteína con alteraciones cualitativas que se produce en la disfibrinogenemia, en la afibrinogenemia congénita, un trastorno autosómico recesivo, existe una producción muy deficiente de proteína normal. Pueden aparecer complicaciones hemorrágicas graves con riesgo vital en cualquier localización, que se inician tras el parto con hemorragias umbilicales. La hemorragia intracraneal es

una causa de muerte frecuente. La mala cicatrización de las heridas es característica. Todas las pruebas de la coagulación que dependen de la detección de un coágulo de fibrina como criterio de valoración están muy prolongadas. La afibrinogenemia se suele detectar mediante estudios funcionales o inmunológicos específicos. La disfunción de las plaquetas puede asociarse a la afibrinogenemia y agravar la hemorragia.

DIAGNÓSTICO

Las alteraciones se suelen detectar de forma casual cuando las pruebas de cribado de la coagulación muestran una reducción de las concentraciones de fibrinógeno y una prolongación del tiempo de trombina. Al realizar más estudios, se observa una discordancia entre la concentración de fibrinógeno funcional e inmunológica (> 50 mg/dl más abundante la antigénica que la funcional); los tiempos de coagulación con veneno de serpiente (reptilasa o ancrodo) muestran una prolongación variable.

TRATAMIENTO

Tto

Las deficiencias de fibrinógeno se pueden corregir administrando PFC, crioprecipitado o concentrados de fibrinógeno derivados del plasma con atenuación viral (pasteurizados) (Riastap). El objetivo de reposición es 100 mg/dl y dado que la semivida biológica circulante es de al menos 96 h, el tratamiento cada 3-4 días resulta adecuado. La profilaxis primaria puede ser útil en la afibrinogenemia, con un aporte a demanda o profiláctico para los traumatismos o la cirugía. Las personas con síntomas trombofílicos deberían recibir anticoagulación de por vida, dependiendo de la evaluación riesgo-beneficio. No se recomienda Riastap como tratamiento de la disfibrinogenemia. El plasma con disolventes/detergentes, un concentrado de plasma humano que reduce las reacciones alérgicas y las lesiones pulmonares agudas secundarias a la transfusión (TRALI) o el PFC tratado con psoralenos (cuando lo autorice la FDA) puede ser un tratamiento alternativo.

Deficiencia de factor V

El factor V es un componente del complejo protrombina, que une los factores Va y Xa sobre los fosfolípidos de la membrana de la plaqueta para que la protrombina (factor II) se active a trombina (cap. 162).

DEFICIENCIA CONGÉNITA DE FACTOR V

La deficiencia de factor V es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente (1 por cada millón de nacimientos). La proteína factor V Leiden, que es responsable de la resistencia a la proteína C activada y de la trombofilia, no afecta a la actividad coagulante del factor V. La gravedad de la deficiencia del factor V plasmático se correlaciona peor con el riesgo de hemorragia clínica que el contenido de factor V plaquetario en los gránulos α . Esta observación pone de relieve el papel crucial de la plaqueta para estimular la hemostasia adecuada en los focos de hemorragia y explica por qué pueden ser mejores las transfusiones de plaquetas que el PFC para el tratamiento de los episodios de hemorragia secundarios a deficiencias congénitas o adquiridas del factor V. La hemostasia se puede mantener sin corregir la actividad del factor V plasmático ($> 25\%$ del normal).

DEFICIENCIAS COMBINADAS DE LOS FACTORES V Y VIII

Los factores V y VIII son proteínas homólogas desde el punto de vista estructural, y la deficiencia combinada de estos factores es un trastorno autosómico recesivo con una prevalencia de 1 por cada 100.000 nacimientos entre los judíos sefardíes. Se cree que el trastorno lo causa una secreción defectuosa debida a mutaciones en proteínas de exportación en el retículo endoplásmico de las células endoteliales. La gravedad de la hemorragia depende de las concentraciones de estos factores, que suelen oscilar entre el 5 y el 30% de las normales. El tratamiento de reposición pretende normalizar la actividad de ambas proteínas de la coagulación.

DEFICIENCIA ADQUIRIDA DE FACTOR V

La deficiencia adquirida de factor V se ha descrito en personas expuestas al factor V bovino, que contamina las preparaciones de trombina utilizadas de forma tópica para controlar la hemorragia durante la cirugía cardiovascular. Esta alteración posiblemente representa el desarrollo de anticuerpos frente al factor V bovino, que reaccionan de forma cruzada con la proteína del factor V humana. Esta complicación se acompaña de una hemorragia profusa.

Deficiencias de la coagulación dependiente de la vitamina K DEFICIENCIAS DE LOS FACTORES II, VII Y X

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las deficiencias congénitas de los factores II (protrombina), VII y X son trastornos hereditarios autosómicos poco frecuentes. Los heterocigotos (con concentraciones aproximadas del factor del 20% de las normales) suelen ser asintomáticos, salvo en

el período neonatal inmediato, durante el cual la deficiencia fisiológica de vitamina K agrava la deficiencia del factor de la coagulación de base. Los homocigotos con concentraciones del factor de la coagulación inferiores al 10% manifiestan síntomas variables. Igual que sucede con otras coagulopatías, estas deficiencias se sospechan en general cuando aparece una hemorragia en el muñón del cordón umbilical. Posteriormente, salvo que se realice un tratamiento profiláctico o de reposición, los pacientes sufrirán hemorragias mucosas como epistaxis, menorragia y hemorragias durante las extracciones dentales, hemartros y hematomas intramusculares, así como hemorragias tras una cirugía o un traumatismo.

La deficiencia adquirida de factor VII se ha asociado con los síndromes de Dubin-Johnson y Gilbert (cap. 138). La deficiencia adquirida de factor IX se ha asociado a la enfermedad de Gaucher porque el factor IX se une al glucocerebrósido. La deficiencia adquirida de factor X y la amiloidosis se describen más adelante.

DIAGNÓSTICO

En el laboratorio de coagulación, la deficiencia de factor VII se asocia a un TP prolongado y un TTPa normal. Este patrón localiza la deficiencia en la vía extrínseca. Por el contrario, las deficiencias de los factores II (protrombina) y X prolongan tanto el TP como el TTPa porque los defectos se localizan en la vía común de la coagulación. La prueba de coagulación basada en el veneno de la víbora de Russell permite distinguir estas dos deficiencias, porque, como activador directo del factor X, esta prueba se prolonga en la deficiencia de factor X, pero no en la de factor II. Al mezclar plasma del paciente con plasma normal se corrige esta prueba, y el diagnóstico se puede confirmar con pruebas de la coagulación específicas que utilizan el plasma deficiente en la proteína de la coagulación que se desea valorar.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de reposición está indicado en las hemorragias agudas sintomáticas y para la profilaxis antes de la cirugía. Además del PFC, que tiene potencial de transmitir virus de transmisión hemática, se dispone de un factor X derivado de plasma para tratar la hemorragia en la deficiencia de factor X. Como alternativa, se pueden administrar concentrados del complejo de factor IX para conseguir niveles hemostáticos de cualquiera de estos factores dependientes de la vitamina K (25-30% de lo normal).

Las complicaciones hemorrágicas producidas por autoanticuerpos IgG adquiridos frente a cualquiera de las proteínas de los factores de la coagulación se pueden revertir con rapidez, aunque temporalmente, mediante la inmunoadsorción extracorpórea con una columna de IgG humana policlonal unida a agarosa o de proteína estafilocócica A, con tratamiento de reposición simultáneo e inicio de la inmunodepresión. El factor VIIa recombinante se utiliza cada vez más para la cirugía en los pacientes con deficiencias congénitas raras de la coagulación, pero por lo general en dosis menores que con inhibidores hemofílicos (por lo general, 10-15 μ g/kg/día o menos, durante varios días). Un factor VIIa recombinante de acción prolongada se ha desarrollado y está en fase de ensayo clínico.

DEFICIENCIA DE FACTORES EN LA AMILOIDOSIS

La deficiencia grave adquirida de factor X, que se suele asociar a deficiencias de otros factores dependientes de la vitamina K, se produce en algunos pacientes con amiloidosis sistémica (cap. 179). Como las fibrillas de amiloide en el sistema reticuloendotelial se unen al factor X tanto de origen endógeno como exógeno, el tratamiento de reposición con PFC o concentrados del complejo de factor IX, incluso en grandes cantidades, puede no ser siempre suficiente. Los concentrados de factor VIIa recombinante se han empleado para revertir una hemorragia aguda. La esplenectomía puede reducir las complicaciones hemorrágicas de repetición.

Otras anomalías adquiridas de la coagulación SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO Y ANTICOAGULANTE LÚPICO

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos (SAF) se asocia con trombosis recidivante o abortos de repetición con autoanticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos. Los anticuerpos antifosfolípidicos (AAF) pueden consistir en anticoagulante lúpico (AL), anticuerpo anticardiolipina (CL) o anti- β 2-glucoproteína I (anti- β 2-GPI). La trombocitopenia también es un hallazgo habitual en este trastorno protrombótico. En pocas ocasiones, puede producirse una insuficiencia multiorgánica a partir de una trombosis generalizada, un síndrome que se denomina SAF *catastrófico*.

BIOPATOLOGÍA

Nuestros conocimientos sobre el papel de los anticuerpos individuales en el diagnóstico del SAF siguen creciendo con diversos estudios clínicos, que también pueden

contribuir al desarrollo de mejores análisis diagnósticos. Se ha sugerido que los efectos protrombóticos de los AAF pueden derivar de su capacidad de formar complejos con β_2 -GPI *in vivo* (lo que anula su función moduladora de unión a fosfolípidos) o por la inhibición por AAF de la activación de la proteína C, la interferencia en la actividad antitrombina III y/o la alteración del «escudo» de anexina V, lo que evita la degradación normal del coágulo (fibrinólisis). Aunque el complemento y la inflamación intervienen en los abortos en un modelo murino de SAF, el mecanismo patógeno del aborto asociado a SAF sigue sin aclararse. Aunque algunos anticuerpos no β_2 -GPI detectados mediante análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) pueden participar en el SAF obstétrico precoz y los anticuerpos anti- β_2 -GPI con actividad AL intervienen en los abortos tardíos, se necesitan más estudios para clasificar, comprender y tratar mejor este síndrome.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los AL prolongan la coagulación en los análisis *in vitro*, pero no suelen asociarse con hemorragia clínica. En pocas ocasiones, se puede producir una hemorragia clínica cuando los AAF interactúan con el factor II (protrombina), que da lugar a una deficiencia adquirida de protrombina (factor II) asociada con una eliminación acelerada de complejos AL-protrombina de la circulación. La tendencia hemorrágica también puede surgir cuando el AL se dirige contra la membrana de las plaquetas y produce anomalías plaquetarias cuantitativas o cualitativas. Otros hallazgos clínicos en el SAF consisten en livedo reticular, lesiones valvulares del corazón y nefropatía. Desde el punto de vista clínico, aunque en el SAF puede producirse una trombosis tanto arterial como venosa, las más relevantes son la trombosis venosa y el accidente cardiovascular en los adultos jóvenes. El estudio diagnóstico en los pacientes con trombosis arterial debe constar de un ecocardiograma transesofágico para descartar un origen cardíaco de los coágulos arteriales. En las pacientes obstétricas se deben descartar otras causas de aborto espontáneo. Un estudio de casos-controles ha indicado que los antecedentes de abortos espontáneos de repetición asociados al síndrome antifosfolipídico es un factor de riesgo para la posterior aparición de tromboembolias venosas a largo plazo. Las mujeres no embarazadas con manifestaciones trombóticas asociadas a SAF tienen un riesgo del 50% de sufrir episodios recidivantes durante un período de 5 años. Por lo general, los episodios trombóticos recurrentes se producen con un patrón concordante con los hallazgos iniciales (p. ej., recidiva como trombosis venosa tras una trombosis venosa profunda inicial).¹⁹

DIAGNÓSTICO

El consenso internacional establece que el diagnóstico de SAF se basa tanto en criterios clínicos como de laboratorio. Los criterios clínicos incluyen: 1) trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano, y 2) morbilidad gestacional.²⁰ Este último engloba uno o más abortos antes de las 10 semanas de gestación, uno o más abortos espontáneos antes de las 34 semanas debido a eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria, o tres o más abortos espontáneos antes de las 10 semanas. El SAF se puede sospechar en el contexto de abortos espontáneos recidivantes o episodios tromboembólicos relacionados con el embarazo, por la detección de trombosis arteriales cerebrales en adultos jóvenes, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (20-40%; cap. 250) u otras enfermedades autoinmunitarias o tumores malignos linfoproliferativos, en pacientes que reciben medicamentos psicotrónicos (p. ej., clorpromacina) o cuando los análisis rutinarios de coagulación revelan una prolongación del TTPa.

Los criterios de laboratorio para el SAF son la presencia de uno o más AAF con título alto (AL, CL, anti- β_2 -GPI) por lo menos en dos ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia. Los AAF pueden detectarse con tres análisis: análisis de AL, ELISA para CL y ELISA para β_2 -GPI. El análisis de AL incluye una prueba de cribado, basada en una prolongación del tiempo de coagulación dependiente de fosfolípido, una prueba de mezclas que distingue el inhibidor (no se corrige en una mezcla 1:1) de un estado de deficiencia (se corrige en una mezcla 1:1) y una prueba de confirmación basada en la neutralización de las plaquetas para demostrar que el inhibidor es dependiente de fosfolípidos (el tiempo de coagulación se corrige) o un reactivo de TTPa modificado basado en la unión de fosfolípidos en fase hexagonal al AL («TTPa insensible a AL»). El análisis de ELISA para CL mide los anticuerpos en el suero diluido que se unen a placas revestidas de CL, incluidos los que se unen a CL sola o unida a β_2 -GPI bovina y tanto a IgG como a IgM, pero puede pasar por alto la CL unida a β_2 -GPI humana. El análisis de ELISA para β_2 -GPI detecta los anticuerpos que se unen a placas irradiadas revestidas con β_2 -GPI, pero tiene una especificidad reducida debido a la unión de anticuerpos no patógenos. La positividad múltiple de estos análisis muestra una fuerte asociación con la trombosis y el aborto espontáneo. El riesgo de aparición de un primer episodio de trombosis en pacientes asintomáticos positivos para los anticuerpos LA, CL y β_2 -GPI, que se llaman pacientes «triple positivos», es de un 5,3% anual. De los tres análisis, la prueba de ELISA para β_2 -GPI muestra una asociación más sólida con la trombosis y el aborto recidivante precoz; el análisis para AL se asocia con trombosis venosa, accidente cardiovascular y aborto espontáneo tardío. Una prueba de AL positiva es la que tiene el mayor peso. Desde un punto de vista práctico, se recomienda realizar las pruebas para los tres anticuerpos en el momento del diagnóstico para orientar el seguimiento, ya que los anticoagulantes orales pueden interferir en la prueba de AL.

TRATAMIENTO

Tto

Debido al alto riesgo de tromboembolia recidivante, los pacientes con SAF deben recibir terapia antitrombótica. La estrategia se basa en lograr un equilibrio entre el riesgo de trombosis y las complicaciones hemorrágicas, sobre todo en los pacientes con trombocitopenia. Debido a la limitada información proporcionada por los ensayos clínicos aleatorizados, las recomendaciones para el SAF son similares a las de los pacientes sin SAF, es decir, usar heparina no fraccionada o de bajo peso molecular (HBPM), con un solapamiento de 4-5 días con la warfarina, para la tromboembolia venosa (TEV) aguda, seguida de warfarina a largo plazo para lograr un índice normalizado internacional (INR) de 2-3. Esta recomendación se basa en un ensayo aleatorizado que no mostró diferencias en las tasas de hemorragia con la anticoagulación de alta intensidad (INR > 3) en comparación con la anticoagulación de baja intensidad (INR de 2-3). En los pacientes con trombocitopenia, puede requerirse un control más frecuente del INR para evitar las complicaciones hemorrágicas. Un anticoagulante oral directo (rivaroxabán, apixabán, dabigatrán) se ha usado en vez de la warfarina como trombotrópico a largo plazo, si bien hasta el momento no se dispone de resultados de ensayos aleatorizados que documenten la no inferioridad de estos nuevos anticoagulantes, específicamente en pacientes con SAF. La duración de la anticoagulación en pacientes con y sin SAF se basa en un equilibrio entre la recidiva de la TEV y la hemorragia.

Para las mujeres con SAF y aborto, pero sin antecedentes de trombosis, el objetivo es evitar los abortos recidivantes. Basándose en estudios prospectivos que indican una tasa de natalidad mayor con ácido acetilsalicílico más heparina, las recomendaciones incluyen dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg al día) en combinación con heparina o HBPM profiláctica en el periodo anterior al parto.

Entre las personas con trombocitopenia asociada a SAF y un recuento plaquetario menor de $20-30 \times 10^9/l$, en el contexto de una hemorragia o cuando el riesgo de hemorragia supera la hemorragia por tratamiento de la TEV, el tratamiento es similar al de la púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 163). Consiste en esteroides, inmunoglobulina intravenosa y agentes inmunodepresores (p. ej., ciclofosfamida, azatioprina, rituximab fuera de sus indicaciones autorizadas). Las publicaciones de casos aislados indican que el danazol, la dapsona, el ácido acetilsalicílico o la cloroquina pueden ser complementos útiles. En las mujeres embarazadas con trombocitopenia asociada a SAF, se aconseja aplicar el tratamiento antes de la anestesia epidural o la cesárea. En este último caso, se recomienda una extracción precoz del feto bajo cobertura de inmunoglobulina intravenosa.

El tratamiento de la hemorragia asociada a SAF depende del sitio y la gravedad de la hemorragia. Para la hemorragia por anticoagulantes, estos deben suspenderse y hay que administrar un antídoto (p. ej., protamina o vitamina K), si está disponible. Para la hemorragia por trombocitopenia, se deben administrar transfusiones de plaquetas, junto con transfusiones de eritrocitos, si es necesario. Si se produce tanto trombosis como hemorragia, el tratamiento debe dirigirse hacia el componente que más comprometa la vida. En pacientes con un alto riesgo de hemorragia, los anticoagulantes deben suspenderse o administrarse en una dosis menor; los que tienen un alto riesgo trombótico, a pesar de la trombocitopenia, deben ser anticoagulados y recibir agentes para aumentar el recuento de plaquetas.

En la complicación multisistémica con riesgo vital del síndrome antifosfolipídico catastrófico, que se caracteriza por evidencia histopatológica de trombosis de pequeños vasos y disfunción de múltiples órganos (p. ej., pulmones, encéfalo, corazón, riñones, piel o tubo digestivo) en un corto periodo de tiempo, se ha empleado la anticoagulación máxima, el intercambio de plasma y el tratamiento inmunodepresor. Una reciente publicación demostró que ecilizumab, un inhibidor del complemento terminal, era eficaz en un paciente con síndrome antifosfolipídico catastrófico de repetición.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374:2054-2064.
- Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379:811-822.
- Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:809-818.
- Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019;25:33-44.
- Hay CR, DiMichele DM. The International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119:1335-1344.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS: COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA, INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y DEFICIENCIA DE VITAMINA K

ANDREW I. SCHAFER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA DEFINICIÓN

La coagulación intravascular diseminada (CID), denominada también coagulopatía de consumo o desfibrinación, se debe a un amplio número de trastornos graves (tabla 166-1). En la mayoría de los pacientes el proceso de base domina el cuadro clínico, pero en algunos casos (p. ej., neoplasia maligna oculta, envenenamiento) la CID puede ser la manifestación inicial o predominante del trastorno. La CID nunca se produce de forma aislada, sin una causa desencadenante.

BIOPATOLOGÍA

La CID es un trastorno principalmente trombótico desde el punto de vista fisiopatológico. Sin embargo, su manifestación clínica puede ser una hemorragia generalizada en los casos agudos. Los mecanismos fisiopatológicos básicos (fig. 166-1), con independencia de la causa, es la entrada a la circulación de sustancias procoagulantes que provocan la activación sistémica del sistema de la coagulación y las plaquetas. Esto da lugar a un depósito diseminado de trombos de fibrina y plaquetas en la microvasculatura.¹ En la mayor parte de los casos el estímulo procoagulante es el factor tisular, una lipoproteína

que normalmente no se expone a la sangre. En la CID el factor tisular accede a la sangre por una lesión tisular, por la producción en células malignas o por expresarse en la superficie de los monocitos y las células endoteliales por mediadores inflamatorios. Los componentes de la respuesta inflamatoria y del sistema de la coagulación se activan mutuamente en algunas formas de CID, como la sepsis. El factor tisular activa la generación de la trombina (una proteasa de la coagulación), que induce la formación de fibrina y la activación de las plaquetas. En algunos casos específicos de CID, otros procoagulantes distintos del factor tisular (p. ej., una proteasa de cisteína o mucina en determinadas neoplasias malignas) y proteasas distintas de la trombina (p. ej., tripsina en la pancreatitis, enzimas exógenas en los envenenamientos) representan el estímulo procoagulante.

En la CID aguda no compensada se consumen factores de la coagulación a una velocidad que supera la capacidad del hígado de sintetizarlos, y las plaquetas se consumen por encima de la capacidad de liberarlas de los megacariocitos de la médula ósea. Las manifestaciones de laboratorio resultantes en estas circunstancias son una prolongación del tiempo de protrombina (TP), del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), así como trombocitopenia. El aumento de la formación de fibrina en la CID estimula un proceso intensificado de fibrinólisis secundaria, en el cual los activadores del plasminógeno generan plasmina para digerir la fibrina (y el fibrinógeno) hasta los productos de degradación de la fibrina (y el fibrinógeno) (PDF). Los PDF son potentes anticoagulantes circulantes que contribuyen aún más a las manifestaciones hemorrágicas de la CID. El depósito intravascular de fibrina puede producir la fragmentación de los eritrocitos y ocasionar la presencia de esquistocitos en los frotis de sangre; sin embargo, la anemia hemolítica microangiopática franca es poco frecuente en la CID. La trombosis microvascular oclusiva en la CID puede comprometer la irrigación de algunos órganos y causar una insuficiencia multiorgánica, sobre todo cuando se asocia a alteraciones hemodinámicas, inflamatorias y metabólicas sistémicas.

Causas de base

La CID siempre se asocia a una causa de base que por lo general se debe identificar y eliminar si se quiere tratar con éxito la coagulopatía. El desarrollo de CID en muchos de estos trastornos se asocia a un mal pronóstico. La infección es la causa más frecuente de CID. El síndrome se asocia sobre todo a sepsis por microorganismos gramnegativos o grampositivos (cap. 100), aunque puede desencadenarse también por otros microorganismos de tipo bacteriano, fúngico, viral, por rickettsias o protozoos.

La placenta y el contenido uterino son fuentes con abundante factor tisular y otros procoagulantes que normalmente quedan excluidos de la circulación materna; las complicaciones obstétricas, sobre todo del tercer trimestre, pueden asociarse a diversas manifestaciones clínicas de CID cuando se rompe esta barrera. Estos síndromes van desde una CID aguda fulminante y con frecuencia mortal por embolia de líquido amniótico hasta una forma subaguda o crónica de CID por retención de un feto muerto. Otros problemas obstétricos asociados a CID son el desprendimiento de placenta, la toxemia y el aborto séptico.

Las formas crónicas de CID se observan en diversas neoplasias malignas, sobre todo en el cáncer de páncreas (cap. 185) y los adenocarcinomas digestivos secretores de mucina (cap. 184), en los que predominan las manifestaciones trombóticas más que hemorrágicas. El tratamiento con ácido todo-*trans*-retinoico ha reducido en gran medida la incidencia de CID grave en pacientes con leucemia promielocítica aguda (cap. 173). No se sabe si la insuficiencia hepática (v. más adelante) puede ser causa de CID o sencillamente su aparición agrava una coagulación intravascular por alteraciones de la eliminación de los factores de la coagulación activados, la plasmina y los PDF. El veneno de serpiente contiene diversas sustancias que pueden afectar a la coagulación y la permeabilidad endotelial. Las mordeduras de la serpiente de cascabel y otras víboras pueden originar una CID grave por introducción de estas toxinas exógenas y liberación del factor tisular endógeno por la necrosis de los tejidos.

La probabilidad y la intensidad de la CID causada por traumatismo, cirugía y shock (cap. 98) se relacionan con la extensión de las lesiones tisulares y los órganos afectados. El encéfalo es una fuente especialmente rica de factor tisular, de manera que los traumatismos craneoencefálicos (cap. 371) pueden precipitar una CID aguda. Los aneurismas aórticos de gran tamaño (cap. 69), los hemangiomas gigantes y otras malformaciones vasculares pueden causar una CID crónica subclínica o clínica, que se inicia localmente en la vasculatura anómala, pero puede «derramarse» hacia la circulación sistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la CID dependen de la naturaleza, la intensidad y la duración del estímulo subyacente. La coexistencia de hepatopatía potencia la CID de cualquier causa. La CID de bajo grado suele ser asintomática y se diagnostica exclusivamente por alteraciones de laboratorio. Las complicaciones trombóticas de la CID se suelen producir con algunas enfermedades crónicas de base, como el síndrome de Trousseau en el cáncer (cap. 73). El fenotipo trombótico de CID, que habitualmente se presenta en asociación con tumores sólidos malignos, puede manifestarse como trombosis venosa o arterial de grandes vasos, como disfunción orgánica isquémica debida a trombosis microvascular o, incluso, como microangiopatía trombótica.² La CID puede manifestarse como acrocianosis y gangrena de los dedos de las manos en los

TABLA 166-1 CAUSAS PRINCIPALES DE COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

INFECCIONES

Sepsis por bacterias gramnegativas
Otras bacterias, hongos, virus, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, paludismo

REACCIONES INMUNITARIAS

Reacciones transfusionales (incompatibilidad ABO)
Rechazo del trasplante

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

Embolia de líquido amniótico
Retención de feto muerto
Desprendimiento prematuro de placenta
Toxemia, preeclampsia
Aborto séptico

NEOPLASIAS MALIGNAS

Carcinoma pancreático
Adenocarcinomas
Leucemia promielocítica aguda
Otras neoplasias

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

PANCREATITIS AGUDA

ENVENENAMIENTO

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA

TRAUMATISMO, SHOCK

Lesión cerebral
Lesión por aplastamiento
Quemaduras
Hipotermia o hipertermia
Embolia grasa
Hipoxia, isquemia
Cirugía

ENFERMEDADES VASCULARES

Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt)
Aneurisma aórtico
Tumores vasculares



FIGURA 166-1. Proceso fisiopatológico de la hemorragia, la trombosis y las manifestaciones isquémicas en pacientes con coagulación intravascular diseminada.



FIGURA 166-2. Coagulación intravascular diseminada secundaria a septicemia estafilocócica. Obsérvense las características hemorragias cutáneas, que oscilan de pequeñas lesiones purpúricas a equimosis más extensas. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

pacientes en estado crítico con compromiso hemodinámico y que reciben vasopresores. La necrosis hemorrágica de la piel (fig. 166-2) y la púrpura fulminante pueden ser otras manifestaciones de la CID.³ La hemorragia es el hallazgo clínico más frecuente en la CID aguda no compensada. La hemorragia se puede limitar a sitios de intervención o de anomalías anatómicas, pero suele ser generalizada en los casos más graves e incluye equimosis generalizadas y un sangrado difuso en sábana en mucosas y orificios. En estos casos, las causas son ejemplificadas por traumatismos mayores, desprendimiento prematuro de la placenta o leucemia promielocítica aguda, y el agente precipitante es también la activación protrombótica del sistema de coagulación, pero una respuesta fibrinolítica descontrolada fulminante produce un fenotipo hemorrágico, también llamado fibrinolítico.⁴

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio de la CID grave aguda no suele resultar difícil.⁵ El consumo y la inhibición de la función de los factores de la coagulación prolongan el TP, el TTPa y el tiempo de trombina. El consumo de plaquetas ocasiona trombocitopenia. La fibrinólisis secundaria aumenta los títulos de PDF, que se pueden medir mediante aglutinación en látex o con pruebas para determinar el dímero D. Se pueden encontrar esquistocitos en el frotis de sangre periférica, pero este hallazgo no es sensible ni específico de CID. Las variantes crónicas o compensadas de CID son más difíciles de diagnosticar, con patrones muy variables de anomalías en las pruebas de coagulación para el «cribado de CID». El aumento del dímero D y la prolongación del TP suelen ser medidas más sensibles que las alteraciones del TTPa o el recuento de plaquetas. La síntesis hipercompensada de los factores de la coagulación consumidos y las plaquetas en algunas formas crónicas de CID puede incluso acortar el TP y el TTPa o producir trombocitosis (o ambas), aunque el aumento del dímero D indica una fibrinólisis secundaria en estos casos.

El diagnóstico diferencial más difícil de la CID se produce en pacientes con hepatopatía coexistente. La coagulopatía de la insuficiencia hepática (v. «Insuficiencia hepática», más adelante) suele ser indistinguible de la asociada a la CID, en parte porque la disfunción hepática evolucionada se asocia, de hecho, a un estado de CID. En la insuficiencia hepática, la combinación de una menor síntesis de factores de la

coagulación, la alteración de la eliminación de los factores de la coagulación activados, la fibrinólisis secundaria y la trombocitopenia por hipertensión portal e hiperesplenismo pueden condicionar que la coagulopatía no sea distinguible de la CID. La coagulopatía asociada a hemorragia posparto rara vez está causada solo por la CID. Puede haber también proporciones variables de coagulopatía por dilución, por consumo localizado y aumento de la fibrinólisis.⁶ Las microangiopatías trombóticas, que incluyen la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico, el síndrome de «hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y plaquetopenia» (HELLP) en pacientes obstétricas y otros tipos de consumos plaquetarios y trombocitopenia (cap. 163) no se asocian a activación de los factores de la coagulación o fibrinólisis secundaria; por tanto, en estos trastornos el TP, el TTPa, el tiempo de trombina y los dímeros D suelen ser normales. Los esquistocitos, a menudo asociados a una hemólisis franca, son mucho más prominentes en el frotis de sangre periférica en la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico (cap. 163) que en la CID. Una situación en la que la CID y la microangiopatía trombótica pueden solaparse, e incluso coexistir, es la de los pacientes con microangiopatía trombótica asociada a cáncer. Es característico que estos pacientes presenten afectación de la médula ósea y metástasis microvasculares sistémicas, bien en un contexto de cáncer metastásico conocido o bien de manera inesperada en la presentación.

TRATAMIENTO

Tto

El éxito del tratamiento de la CID (tabla 166-2) exige identificar y eliminar la causa de base. Todos los demás tratamientos, incluido el soporte hemodinámico, la reposición de los factores de la coagulación y las plaquetas y los fármacos inhibidores de la coagulación y la fibrinólisis, son meras medidas temporales. Dada la dificultad para analizar este síndrome complejo de múltiples causas mediante ensayos clínicos aleatorizados y controlados, las recomendaciones de tratamiento actuales no se basan en evidencias de alto grado.^{7,8}

En muchos pacientes con una CID autolimitada asintomática que solo sufren alteraciones de laboratorio por la coagulopatía puede no ser necesario tratamiento alguno. En enfermos con CID que sufren una hemorragia activa o tienen un riesgo alto de hemorragia, los tratamientos con componentes sanguíneos de elección son las transfusiones de plaquetas para mejorar la trombocitopenia y el plasma fresco congelado para reponer los factores de la coagulación consumidos y corregir el TP y el TTPa prolongados. En ausencia de directrices basadas en la evidencia sólidas, un grupo de consenso internacional recomendó la profilaxis de la TEV en pacientes con CID en estado crítico, pasando de profilaxis farmacológica a profilaxis mecánica en caso de hemorragia, y manteniendo las plaquetas por encima de 20.000. En algunos enfermos con una hipofibrinogenemia especialmente intensa puede ser útil la transfusión adicional de crioprecipitados, un concentrado de plasma enriquecido en fibrinógeno. El problema teórico de estos hemoderivados es que pueden «alimentar el fuego» y agravar una CID, pero la experiencia clínica no ha confirmado este temor.

El uso de inhibidores farmacológicos de la coagulación y la fibrinólisis en la CID son medidas discutidas. La heparina puede aportar beneficios teóricos porque bloquea la actividad de trombina y detiene la coagulación intravascular y la consiguiente fibrinólisis secundaria. En la práctica, la heparina podría agravar la tendencia a la hemorragia en la CID aguda. La heparina suele reservarse para formas especiales de CID, incluidas las que cursan con trombosis y acrocianosis y las que se asocian a cáncer, malformaciones vasculares, retención de feto

TABLA 166-2 TRATAMIENTO DE LA COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

Identificar y eliminar la causa de base
No tratar los casos leves, asintomáticos y autolimitados
Soporte hemodinámico en los casos graves, según esté indicado
Tratamiento con hemoderivados
Indicaciones: hemorragia activa o alto riesgo de hemorragia
Plasma fresco congelado
Plaquetas
En algunas ocasiones, considerar crioprecipitado, antitrombina III
Tratamiento farmacológico
Indicaciones: heparina en la CID manifestada por trombosis o acrocianosis y sin hemorragia activa; los fármacos antifibrinolíticos suelen estar contraindicados, salvo en la hemorragia potencialmente mortal y el fracaso del tratamiento con hemoderivados
CID, coagulación intravascular diseminada.

muerto y, posiblemente, leucemia promielocítica aguda, en las que no existe hemorragia activa. Un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados sobre tratamiento anticoagulante, específicamente en pacientes con sepsis o CID inducida por sepsis, mostró aumento del riesgo de hemorragia, pero con significativa reducción de la mortalidad (en el estudio, la anticoagulación no tuvo efectos beneficiosos sobre la mortalidad en ausencia de CID).⁸ En los casos de CID en los que predomina la trombosis o la isquemia de partes acras, se debería utilizar heparina no fraccionada mediante infusión continua, debido a su corta semivida y a su reversibilidad si se produce una mayor hemorragia. La monitorización del TTPa en presencia de CID puede ser problemática, por lo que la infusión de heparina en este contexto debe controlarse sobre todo por la respuesta clínica y la mejoría en los resultados de otras pruebas de la coagulación (p. ej., trombocitopenia). Los fármacos antifibrinolíticos, como el ácido ϵ -aminocaproico y el ácido tranexámico, suelen estar contraindicados en la CID. Al bloquear la respuesta fibrinolítica secundaria a la CID, estos fármacos causan un depósito de fibrina no contrarrestado y pueden precipitar una trombosis. Los antifibrinolíticos pueden ser eficaces para reducir las hemorragias con riesgo vital en la CID, sobre todo en los casos extremos, en los cuales un aporte energético de componentes de la sangre no consigue controlar la hemorragia; en estas situaciones, la infusión simultánea de heparina en dosis bajas es necesaria para reducir el riesgo de trombosis.

No se ha confirmado que la proteína C activada humana recombinante (rhAPC) reduzca la mortalidad en pacientes con shock séptico.⁹ Es insuficiente la evidencia que pueda avalar el uso de antitrombina III en pacientes con sepsis y CID.⁹ La trombomodulina soluble humana recombinante está siendo objeto de investigación activa para el tratamiento de la CID en diferentes contextos.¹⁰ La rhAPC fue retirada por el fabricante en 2011. Aunque el inhibidor de la vía del factor tisular recombinante, los concentrados de antitrombina III y la trombomodulina soluble humana pueden tener alguna eficacia y mejorar los parámetros analíticos en la CID, los beneficios sobre la supervivencia global de estos fármacos en pacientes con CID no se han demostrado.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Las complicaciones hemorrágicas en pacientes con una hepatopatía avanzada (caps. 144 y 145) pueden ser graves e incluso mortales, y son responsables directas de alrededor del 20% de los fallecimientos por insuficiencia hepática. La magnitud de esta tendencia hemorrágica depende de la gravedad y del tipo de hepatopatía. Alrededor de un 33% de los pacientes que fallecen por un trasplante hepático, la causa fue una hemorragia perioperatoria.

BIOPATOLOGÍA

El mecanismo fisiopatológico de la hemorragia en la insuficiencia hepática es multifactorial.^{11,12} La complejidad de la coagulopatía sistémica en la enfermedad hepática no resulta sorprendente, dado que el hígado es el principal órgano para la síntesis de casi todos los factores de la coagulación y fibrinolíticos, así como de sus inhibidores (los hepatocitos sintetizan todos los factores de la coagulación excepto el de von Willebrand [FvW], que sirve como «portador» fisiológico y estabilizador del factor VIII; así, las concentraciones elevadas de FvW que se observan en la hepatopatía pueden favorecer las concentraciones circulantes casi normales de FVIII a pesar de la disminución de la síntesis de este). Por consiguiente, la hemostasia anómala de la insuficiencia hepática va acompañada de alteraciones opuestas antitrombóticas y pro-trombóticas. Por desgracia, las pruebas de laboratorio de coagulación actualmente disponibles no miden el efecto neto de las complejas fuerzas hemostáticas incongruentes que actúan en cualquier momento en la hemorragia clínica, o el riesgo trombotico en un paciente con hepatopatía. Por ejemplo, el cociente tiempo de protrombina (TP)/INR aún se acepta como marcador pronóstico válido de la insuficiencia hepática,

aunque ya no puede considerarse como indicador fiable de la tendencia a la hemorragia en estos pacientes. Aunque el grado de prolongación del TP/INR se utilizaba habitualmente en el pasado para orientar el tratamiento con plasma fresco congelado (PFC) o concentrado de complejo de protrombina (CCP), ahora se reconoce que no es un factor predictivo útil de la hemorragia después de la cirugía o tras una técnica invasiva.¹³ Ello explica por qué ciertas prolongaciones del TP/INR y del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), planteadas como función de la hepatopatía, no pueden considerarse funcionalmente «autoanticoaguladas»: se trata de una importante falsedad que induce a error.

Las fuerzas hemostáticas opuestas vigentes en la insuficiencia hepática comprenden: 1) concentraciones totales reducidas de factores de la coagulación circulantes (por consumo de los factores); 2) hipo- o disfibrinogenemia; 3) fibrinólisis aumentada, y 4) concentraciones aumentadas de productos de la degradación de fibrina/fibrinógeno (PDF) que actúan como anticoagulantes circulantes, promoviendo todos ellos la hemorragia, generándose simultáneamente: 1) concentraciones aumentadas de factores de coagulación activados (por deterioro de la eliminación hepática); 2) concentraciones disminuidas de las proteínas anticoagulantes fisiológicas antitrombina III (AT III), proteína C y proteína S (por consumo de dichas proteínas); 3) concentraciones elevadas de factor de von Willebrand y factor VIII, y 4) plasminógeno bajo, todos ellos promotores de trombosis. Dos factores que pueden inclinar la balanza más hacia la hemorragia que hacia el fenotipo trombotico en la mayoría de estos pacientes son: 1) la trombocitopenia, y 2) los sitios anatómicamente vulnerables de hemorragia en el tubo digestivo de pacientes con insuficiencia hepática, como las varices esofágicas y gástricas, las áreas de gastritis (gastropatía congestiva) y las hemorroides.

Hay una creciente evidencia de trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar en pacientes con hepatopatía crónica (que oscila entre el 0,5 y el 6% en los diferentes estudios). Existe un riesgo incluso mayor de trombosis venosa portal (comprendido entre el 7 y el 18% en las diferentes series).¹⁴

Las alteraciones cuantitativas y cualitativas de las plaquetas también contribuyen a la diátesis hemorrágica en la insuficiencia hepática. La esplenomegalia congestiva secundaria a la hipertensión portal condiciona un almacenamiento aumentado de plaquetas en el bazo (hiperesplenismo). La consiguiente trombocitopenia, cuya intensidad suele correlacionarse con el tamaño del bazo, pocas veces provoca un recuento de plaquetas por debajo de 30.000/ μ l. En los alcohólicos, la supresión de la trombopoyesis de la médula ósea por los efectos tóxicos agudos del alcohol o la deficiencia de folato puede contribuir a la trombocitopenia. También se han descrito alteraciones cualitativas de las plaquetas en los pacientes con hepatopatía.

El trasplante hepático (cap. 145) plantea problemas especiales al sistema de coagulación. Durante la fase anhepática de la cirugía, que dura unas 2 h, la interrupción completa de la síntesis de los factores de la coagulación prolonga aún más el TP y el TTPa. La liberación del activador del plasminógeno tisular en el hígado recién injertado aumenta la fibrinólisis y agrava el riesgo de hemorragia en el período postoperatorio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La complicación hemorrágica más frecuente de la hepatopatía es la hemorragia digestiva, que se suele deber a una anomalía anatómica que se agrava por la coagulopatía sistémica de la insuficiencia hepática. La hemorragia originada en otras mucosas, las equimosis extensas o las hemorragias más graves en el retroperitoneo o el sistema nervioso central suelen indicar alteraciones más significativas del sistema de la coagulación.

La coagulopatía grave de los enfermos con hepatopatía hace que la biopsia hepática conlleve un riesgo notable. El TP y el recuento plaquetario pueden ser las mejores guías del riesgo de hemorragia, pero no son fiables como predictores del riesgo de sangrado durante la biopsia hepática. En general, es posible realizar con seguridad estas biopsias si el recuento plaquetario supera 50.000/ μ l. La American Association for the Study of Liver Diseases ha llegado a la conclusión de que la relación riesgo-beneficio de sangrado en la biopsia hepática debe ser considerada de forma individualizada en cada caso.

DIAGNÓSTICO

Aunque el TP y el TTPa suelen estar prolongados en los pacientes con una hepatopatía avanzada, el primero es una prueba más sensible para las fases iniciales de la evolución; una prolongación desproporcionada del TTPa debería hacer sospechar una alteración asociada de la coagulación, como un anticoagulante lúpico o un inhibidor de los factores de la coagulación. Un TP prolongado también es un indicador útil de mal pronóstico en los pacientes con cirrosis, hepatotoxicidad aguda por paracetamol y hepatitis viral aguda; en esta última, es un mejor indicador pronóstico que la albúmina o las transaminasas séricas. Una prolongación desproporcionada del tiempo de trombina sugiere una dis-fibrinogenemia. El hiperesplenismo (cap. 159), posiblemente asociado a la deficiencia nutricional de folato o a los efectos tóxicos agudos del alcohol sobre la médula ósea, suele provocar una trombocitopenia leve o moderada en pacientes con hepatopatía. La trombocitopenia en la hepatopatía también puede deberse a alteración de la síntesis de trombopoyetina, el principal factor de crecimiento megacariocitopoyético (cap. 147). Sin embargo, se deben descartar otras causas de trombocitopenia cuando el recuento de plaquetas sea mucho menor de 30.000/ μ l.

La coagulopatía de la insuficiencia hepática suele ser indistinguible de la CID, en parte porque siempre existe un cierto grado de CID en la hepatopatía evolucionada. En general, los pacientes con CID tienen una reducción de las concentraciones del factor VIII y un aumento de los títulos de dímero D más marcados que los enfermos con insuficiencia hepática.

Las pruebas de coagulación globales, como la tromboelastografía (ROTEM), el análisis de generación de trombina y el análisis de la forma de onda del coágulo (cap. 162), parecen prestarse idealmente a la valoración de la hemorragia o el riesgo trombótico y al control del estado hemostático global de una coagulopatía compleja, como la hallada en pacientes con hepatopatía. Aunque la ROTEM se emplea cada vez más perioperatoriamente en el trasplante hepático, la utilidad clínica de estos análisis de coagulación globales en la hepatopatía crónica no se ha validado.

TRATAMIENTO

Tto

Dado el mayor reconocimiento de que las pruebas de coagulación clínica simples, como el índice PT/INR, son de escaso valor en la predicción de problemas hemorrágicos en pacientes con hepatopatía, y la continuada escasez de evidencias que certifiquen que las transfusiones de componentes de la sangre pueden predecir de manera previsible las complicaciones hemorrágicas, basándose en ciertos valores de corte de PT/INR o de recuento de plaquetas, en este tipo de pacientes se ha registrado una significativa tendencia al uso de estrategias de transfusión más restrictivas. Este cambio en la práctica ha sido promovido no solo por la falta de beneficio demostrado en la prevención de la hemorragia, sino también en el mayor reconocimiento de que intentar corregir los valores de laboratorio anómalos mediante transfusiones terapéuticas puede, paradójicamente, agudizar la hemorragia en algunos casos, por mayor expansión de los volúmenes intravasculares y por elevación de las presiones portales. Ello puede, por ejemplo, incrementar el riesgo de hemorragias varicosas. Las pautas de transfusión restrictivas están ampliamente implantadas en el trasplante hepático, en el que han generado importantes reducciones en las hemorragias intraoperatorias y en las necesidades de transfusiones de eritrocitos. Al reducir las presiones venosas centrales y, en consecuencia, las presiones portales, incluso la realización de una flebotomía intraoperatoria ha aminorado la hemorragia en el trasplante hepático.¹⁵

Por estas razones, la transfusión de rutina de PFC como profilaxis de la hemorragia en pacientes con coagulopatía hepática no se recomienda, ya que es poco probable que les reporte beneficio. La respuesta al PFC es imprevisible y, en general, no normaliza por completo el PT/INR, incluso cuando se transfunden múltiples unidades. Ello se debe, en parte, al hecho de que el PFC, y especialmente el plasma descongelado almacenado, a menudo no tiene un INR inferior a 1,3. Las directrices de algunos centros han recomendado la administración provisional de una dosis de vitamina K, que puede reducir ligeramente el cociente PT/INR en la insuficiencia hepática, así como la transfusión de crioprecipitado si el fibrinógeno plasmático es menor de 100 mg/dl (como fuente concentrada de fibrinógeno), en pacientes con o sin hemorragia activa sometidos a técnicas invasivas. Es poca la experiencia acumulada sobre la eficacia del concentrado de complejo de protrombina (CCP) de cuatro factores, aprobado para la inversión urgente de los antagonistas de la vitamina K. La transfusión de plasma (10 ml/kg) se suele reservar para pacientes con hemorragia activa que no responden a estos tratamientos, junto con la transfusión de plaquetas, si está indicada.

Además de la incertidumbre en lo que respecta a los umbrales de recuento plaquetario para la transfusión de plaquetas en pacientes con hepatopatía, hay otras consideraciones relativas a los que presentan hipertensión portal con esplenomegalia e hiperesplenismo congestivos. Normalmente, en torno a un tercio de la reserva total de plaquetas periféricas está secuestrado en el bazo en cada momento. En un paciente con hiperesplenismo, el secuestro de plaquetas en el bazo puede expandirse hasta el 90%, dependiendo del tamaño de este. La mayor parte de esta reserva plaquetaria esplénica puede movilizarse a la circulación con catecolaminas. No se sabe si este fenómeno también se produce en respuesta a las catecolaminas endógenas, pero es posible que la tensión inherente a una alteración hemostática pueda inducir un incremento transitorio en los recuentos plaquetarios, haciendo que el nivel basal de la trombocitopenia en estos pacientes implique una significativa infraestimación de lo que realmente sucede *in vivo*. En relación con la expansión potencialmente importante de la reserva plaquetaria esplénica en caso de hiperesplenismo, la transfusión de una determinada cantidad de plaquetas con frecuencia no produce la «sacudida» esperada en su recuento, y son necesarias más unidades de plaquetas para conseguir un nivel de recuperación calculado en la sangre periférica. El uso de un antagonista del receptor de tromboxetina para elevar el recuento plaquetario está contraindicado en este momento. Un ensayo aleatorizado en el que se utilizó el tromboxetina en dosis de 75 mg diarios frente a placebo para elevar las plaquetas de pacientes trombocitopénicos (< 50.000 plaquetas/ μ l) con hepatopatías de causas diversas, antes de que se sometieran a cirugías programadas, hubo de interrumpirse de manera

prematura debido al exceso de casos de trombosis venosa portal en el grupo de tratamiento. Las pautas de tratamiento previas para la infección por virus de la hepatitis C (VHC) incluyeron peginterferón y ribavirina, que inhibían los recuentos de plaquetas en pacientes ya trombocitopénicos, afectando al tratamiento antiviral. El eltrombopag elevó lo suficiente los recuentos plaquetarios en estos pacientes (hasta > 100.000/ μ l) para permitir el inicio con dosis completas y el mantenimiento de estos antivirales, dando lugar a una respuesta virológica mejorada sostenida. No obstante, el tratamiento mejorado del VHC con antivirales de acción directa puede hacer innecesaria la elevación de las plaquetas.

Ante el riesgo aumentado de trombosis y de hemorragia en pacientes con hepatopatía crónica, la anticoagulación profiláctica, en especial cuando están hospitalizados o inmobilizados, no debe retrasarse. Las dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular son seguras. Si hay una nefropatía coexistente que impide su uso, es posible sustituirlas por dosis profilácticas de heparina no fraccionada o warfarina, aunque el seguimiento de esta última puede verse complicado por un INR prolongado preexistente. En pacientes con hemorragia activa o con recuento de plaquetas muy bajo, la tromboprofilaxis mecánica puede reemplazarse por tromboprofilaxis farmacológica.

DEFICIENCIA DE VITAMINA K

La vitamina K se necesita para la γ -carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores procoagulantes II (protrombina), VII, IX y X y los factores anticoagulantes proteína C y proteína S a través de la enzima γ -glutamil carboxilasa (GGCX). Esta modificación tras la traducción suele convertir a estas proteínas en activas para la coagulación. El TP es más sensible que el TTPa para detectar la deficiencia de vitamina K, porque el factor VII (el único factor dependiente de la vitamina K presente en la vía extrínseca de la coagulación) es la más lábil de estas proteínas.

Las dos fuentes fundamentales de vitamina K son la ingesta de la dieta y la síntesis por la flora bacteriana del intestino. Cuando no se produce una malabsorción, la deficiencia nutricional aislada no suele provocar una deficiencia de vitamina K con repercusión clínica. Sin embargo, este trastorno se puede producir cuando se combina una erradicación de la flora intestinal con una ingesta inadecuada en la dieta. Esta situación se produce de forma típica en los enfermos críticos de las unidades de cuidados intensivos, que no tienen ingesta oral y que reciben antibioterapia de amplio espectro durante períodos de tiempo prolongados. La deficiencia de vitamina K se puede desarrollar también en enfermos que reciben nutrición parenteral total salvo que se administren suplementos de vitamina K en las infusiones. Algunas mutaciones del gen que codifica la GGCCX pueden producir también diátesis hemorrágica.¹⁶

La vitamina K se absorbe principalmente en el íleon y necesita la presencia de sales biliares. Aparece una deficiencia con repercusión clínica de vitamina K en los cuadros de malabsorción de vitaminas liposolubles secundarios a una ictericia obstructiva (cap. 146) o en la malabsorción causada por enfermedades intrínsecas del intestino delgado, como el esprúe celíaco, el síndrome del intestino corto y la enfermedad inflamatoria intestinal (caps. 131 y 132).

La warfarina se comporta como un anticoagulante mediante el antagonismo competitivo con la vitamina K. Algunos casos poco frecuentes de deficiencia hereditaria de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K pueden ocasionar una tendencia hemorrágica durante toda la vida.

La corrección de la deficiencia de vitamina K, cuando tiene relevancia clínica, se puede realizar con suplementos orales, salvo que exista una malabsorción. En este último caso, se debería emplear vitamina K parenteral (10 mg diarios subcutáneos). El tratamiento de urgencia para la hemorragia causada por deficiencia de vitamina K es la transfusión de plasma fresco congelado y de concentrado de complejo de protrombina (CCP) de cuatro factores.

Grado
A

Bibliografía de grado A

1. Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2016;14:518-530.
2. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012;366:2055-2064.
3. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2012;367:716-724.
4. Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology.* 2014;146:442-452.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

MEDICINA TRANSFUSIONAL

BETH H. SHAZ Y CHRISTOPHER D. HILLYER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La transfusión de sangre puede salvar vidas y, en la actualidad, es más segura de lo que lo ha sido nunca. No obstante, la transfusión sanguínea se asocia a numerosos efectos adversos, entre ellos complicaciones tanto infecciosas como no infecciosas. Para la consecución de resultados óptimos en cada paciente, deben considerarse los riesgos y beneficios de la transfusión. EE. UU. y otros países han puesto en práctica programas de manejo de la sangre del paciente y de medicina basada en la evidencia. El manejo de la sangre del paciente, según la definición de la American Association of Blood Banks (AABB), es un enfoque multidisciplinar basado en la evidencia, destinado a optimizar la atención a pacientes que pueden necesitar transfusión. Mediante el manejo de la sangre del paciente, los costos hospitalarios pueden reducirse con mejora de la calidad asistencial y de los resultados del paciente. En consecuencia, la utilización de sangre ha disminuido de manera radical, tanto en EE. UU. como a nivel mundial. En EE. UU., 11,3 millones de unidades de eritrocitos se transfundieron en 2015, lo que supone una pronunciada disminución en comparación con los 14,8 millones de unidades transfundidas en 2008.¹ Las transfusiones de plaquetas se han mantenido sin cambios, en torno a los 2 millones de unidades, mientras que las transfusiones de plasma se han reducido de 4,3 a 2,7 millones de unidades/año.

COMPONENTES DE LA SANGRE

La mayoría de las extracciones son de sangre completa, que posteriormente puede separarse en sus componentes de plasma, plaquetas y eritrocitos. En EE. UU., el 85% de las unidades de eritrocitos se obtienen a partir de sangre completa y más del 90% de los componentes plaquetarios se obtienen por aféresis.

La mayoría de la sangre es transfundida en forma de tratamiento con componentes, ajustado a las necesidades de cada paciente específico. Componentes de la sangre, como eritrocitos, plasma, plaquetas o granulocitos, se obtienen por donación de sangre completa o por aféresis (tabla 167-1). Cada componente puede conservarse en sus respectivas condiciones óptimas: los eritrocitos se refrigeran con soluciones aditivas, para mejorar su conservación a largo plazo, el plasma se congela, para preservar los factores

de la coagulación, y las plaquetas se almacenan a temperatura ambiente, para preservar su función y su supervivencia postransfusional. Según las necesidades, los componentes pueden modificarse (p. ej., irradiarse) o seleccionarse (p. ej., hemoglobina S-negativa) para adecuarse a las necesidades específicas del paciente.

Sangre completa

La sangre completa (o entera) contiene eritrocitos, plaquetas y plasma. Se conserva refrigerada, salvo que vaya a utilizarse poco después de su obtención. Su vida útil depende de las condiciones de almacenamiento y de las soluciones de preservación empleadas. La sangre completa proporciona capacidad de transporte de oxígeno (eritrocitos) y soporte a la coagulación (plasma y plaquetas). Ha sido en gran medida reemplazada por los componentes sanguíneos (hemoderivados) individuales («tratamiento con componentes»), ya que la mayoría de los pacientes solo precisan uno de ellos (eritrocitos, plaquetas o plasma).

Recientemente se ha producido un aumento del uso de sangre completa, sobre todo para pacientes traumatológicos. En usos militares se aplica un programa de donantes ambulatorios destinado a la obtención de sangre completa reciente, que se conserva a 22 °C durante menos de 24 h. Este producto ha permitido abordar las carencias de componentes en entornos deficitarios, en particular en lo que respecta a las plaquetas. En el entorno traumatológico civil, algunos centros están utilizando sangre completa conservada en frío (de 2 a 6 °C), que puede o no estar leucorreducida (con depleción de leucocitos). Además, la sangre completa se emplea a veces en cirugía cardíaca pediátrica, para estimular el bombeo, con objeto de reducir la exposición del donante. Los beneficios del uso de sangre completa en cualquier situación clínica no cuentan con el apoyo de ensayos controlados aleatorizados.

Componentes eritrocíticos

Los componentes eritrocíticos se suelen preparar a partir de sangre completa, eliminando de 200 a 250 ml de plasma tras la centrifugación. Se consiguen también por aféresis, que permite obtener dos componentes de un solo donante. Los componentes eritrocíticos se almacenan a 1-6 °C, con lo que se logra un almacenamiento de 42 días. Las características generales de los componentes eritrocíticos incluyen de 130 a 240 ml de eritrocitos, de 50 a 80 g de hemoglobina y de 150 a 250 mg de hierro por unidad. El volumen total, de 250 a 350 ml, y el hematocrito, del 55 al 80%, varían dependiendo del volumen de sangre extraído (450 o 500 ml) y del conservante específico utilizado, que también determina su vida útil. Los eritrocitos conservados en citrato-fosfato-dextrosa (CPD) tienen un hematocrito del 65 al 80% y un tiempo de conservación de 21 días; en CPDA-1, el hematocrito es también del 65 al 80% y el período de conservación de 35 días, y en una solución aditiva, el hematocrito es del 55 al 65% y la conservación de 42 días. En EE. UU., la mayoría de los componentes eritrocíticos se conservan en soluciones aditivas. En ellos permanecen pequeñas cantidades

TABLA 167-1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PRODUCTOS SANGUÍNEOS

PRODUCTO	VOLUMEN	COMPOSICIÓN	CONDICIONES DE CONSERVACIÓN	DURACIÓN DEL ALMACENAMIENTO	COMENTARIOS
Eritrocitos	300-350 ml	200 ml eritrocitos, 50-100 ml plasma, 50-100 ml anticoagulante y solución aditiva	1-6 °C	CPD: 21 días CPDA-1: 35 días SA: 42 días	<ul style="list-style-type: none"> Leucorreducidos: $< 5 \times 10^6$ leucocitos Los eritrocitos deben ser ABO-compatibles con el plasma del paciente D-compatibles para mujeres con potencial de gestación
Plaquetas	50 ml por componente plaquetario derivado de sangre completa; 200-400 ml/componente de aféresis	Plaquetas suspendidas en el plasma o la solución aditiva plaquetaria suficientes	20-24 °C con suave agitación constante	5 días o 7 días con atenuación bacteriana Mezcladas en un sistema abierto: 4 h	<ul style="list-style-type: none"> Plaquetas derivadas de sangre completa: $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas/unidad Plaquetas derivadas de sangre completa en mezclas de 4-6 unidades Plaquetas de aféresis: 3×10^{11} plaquetas Mezcla o aféresis, leucorreducidas: $< 5 \times 10^6$ leucocitos No es necesaria compatibilidad ABO o D
Plasma	200-250 ml	1 ml de plasma contiene 1 unidad de actividad de factores de la coagulación	-18 °C; 1-6 °C tras la descongelación	Tiempo de conservación congelado: 1 año PFC/FP24/PF24RT24 tras la descongelación: 24 h Plasma descongelado: 5 días	<ul style="list-style-type: none"> PFC: plasma congelado 8 h desde la flebotomía FP24: plasma congelado 24 h desde la flebotomía PF24RT24: plasma congelado 24 h después de la flebotomía y mantenido a temperatura ambiente hasta 24 h después de la flebotomía Plasma descongelado: PFC/FP24/FP24RT24 conservado hasta 4 días después de la caducidad El plasma debe ser ABO-compatibile con los eritrocitos del paciente No se requiere compatibilidad D
Crioprecipitado	10-15 ml/unidad	80-120 unidades de factor VIII, > 150 mg de fibrinógeno, factor XIII, FvW	-18 °C; temperatura ambiente después de descongelarlo	Tiempo de conservación congelado: 1 año Descongelado/mezclado en un sistema abierto: 4 h Descongelado/mezclado en un sistema cerrado: 6 h	<ul style="list-style-type: none"> El crioprecipitado no requiere compatibilidad ABO o D

CPD, citrato-fosfato-dextrosa (anticoagulante); CPDA, citrato-fosfato-dextrosa-adenina (anticoagulante); PFC, plasma fresco congelado; FvW, factor de von Willebrand; SA, solución aditiva.

de plasma, plaquetas y leucocitos, salvo que estos últimos se hayan retirado mediante leucorreducción por filtración (que también elimina plaquetas), que es característica en el 85% de los componentes eritrocíticos utilizados en EE. UU. En Canadá y numerosos países europeos se emplea universalmente un aporte de sangre leucorreducida.

MODIFICACIÓN DE LOS COMPONENTES ERITROCÍTICOS

Los eritrocitos y otros componentes de la sangre pueden ser modificados para moderar complicaciones de la transfusión, como la transmisión de agentes infecciosos, y para favorecer la preservación de componentes inhabituales. Los componentes de la sangre modificados comprenden componentes leucorreducidos, irradiados, sometidos a reducción de patógenos congelados y lavados.

Leucorreducción

Con objeto de eliminar el 99,9% de los leucocitos (obteniendo $< 5 \times 10^6$ leucocitos por componente), la mayor parte de los componentes eritrocíticos y plaquetarios transfundidos en EE. UU. están leucorreducidos. Este proceso reduce la incidencia de reacciones transfusionales febriles no hemolíticas (RTFNH) y el riesgo de citomegalovirus (CMV) transmitidos por transfusión y de otras infecciones transmitidas por leucocitos. La leucorreducción aminora asimismo el riesgo de aloinmunización HLA, así como la incidencia de la inmunomodulación relacionada con la transfusión (TRIM). Esta última implica depresión transitoria del sistema inmunitario tras la transfusión.

Radiación

La radiación de los componentes celulares de la sangre previene la enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión (EICH-AT). El daño tisular causado por la EICH-AT se debe al injerto de linfocitos del donante en el receptor, y es casi sistemáticamente mortal. La EICH-AT se produce en personas inmunodeprimidas que no generan una respuesta inmunitaria contra los linfocitos del donante o en los que no los reconocen como extraños (p. ej., de familiares cercanos). La radiación de los eritrocitos acorta su período de almacenamiento.

Criopreservación

La congelación de los eritrocitos amplía su capacidad de conservación a 10 o más años. Los eritrocitos con fenotipos infrecuentes pueden, pues, ser congelados e incorporados a un banco, manteniéndolos en él durante períodos prolongados, y son más accesibles para pacientes con anticuerpos contra antígenos de alta frecuencia o combinaciones inhabituales de antígenos. Tras la descongelación, los eritrocitos antes congelados deben lavarse meticulosamente para retirar el crioprotector (glicerol) en el que están conservados. Dado que los componentes celulares de la sangre están privados de proteínas plasmáticas, son la opción preferida para pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas, anafilactoides o anafilácticas. Los eritrocitos lavados son viables solo hasta 24 h después del lavado.

Reducción de patógenos

La reducción de patógenos inactiva los ácidos nucleicos en virus y bacterias, por lo que disminuye el riesgo de transmisión hemática por transfusión de patógenos, conocidos y desconocidos. Asimismo, inactiva los leucocitos residuales, eliminando la necesidad de radiación. Las plaquetas y el plasma con patógenos reducidos están disponibles en muchos países, aunque rara vez se usan en EE. UU. Sin embargo, en algunos países europeos se emplean de modo preferente. Los componentes eritrocíticos derivados de sangre completa sometida a reducción de patógenos están aprobados en Europa y se utilizan en África. Los eritrocitos reducidos en patógenos están siendo sometidos a ensayos clínicos para su aprobación en otros países.

Componentes plaquetarios

Los componentes de las plaquetas pueden producirse a partir de muestras de sangre completa o aféresis y, en general, tienen un volumen aproximado de 300 ml. Las plaquetas derivadas de sangre completa se suelen designar como *plaquetas de donante aleatorio* o *concentrados de plaquetas*. Cada unidad derivada de sangre completa contiene aproximadamente $0,5 \times 10^{11}$ plaquetas. Es característico que 5 unidades se mezclen para proporcionar una dosis terapéutica de 3×10^{11} plaquetas. Las plaquetas obtenidas por aféresis (o plaquetaféresis) se denominan *plaquetas de donante único* o *plaquetas de aféresis*. El contenido mínimo requerido para un componente plaquetario obtenido por aféresis es de 3×10^{11} plaquetas, aunque muchas muestras de plaquetas derivadas de aféresis presentan 2 o 3 veces el contenido mínimo requerido y, por consiguiente, se dividen para conseguir múltiples componentes plaquetarios a partir de una sola muestra. Fuera de EE. UU., las plaquetas se consiguen a partir de sangre completa, utilizando el método de la capa leucocítica. A continuación, se mezclan y se conservan en una solución aditiva de plaquetas o en plasma de donante único. Los componentes plaquetarios se almacenan hasta durante 5 días a temperatura ambiente, con agitación suave para asegurar la transferencia de O_2 y CO_2 . Es destacable el hecho de que, con cribado bacteriano o reducción de patógenos adicionales, dependiendo del país, estos componen se almacenan hasta durante 7 días.

Además de experimentar las modificaciones de componentes antes mencionadas para los eritrocitos, los componentes plaquetarios son procesados para minimizar el

riesgo de episodios adversos. En ellos se detecta la presencia de bacterias, con objeto de prevenir reacciones transfusionales sépticas. Asimismo, los componentes plaquetarios se preparan para reducir el riesgo de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, mediante selección de donantes hombres o mujeres que nunca hayan estado embarazadas, o de mujeres previamente embarazadas, para detectar en ellos anticuerpos HLA. Por último, las plaquetas conservadas en soluciones aditivas tienen menos plasma y, en consecuencia, es menos probable que produzcan reacciones alérgicas y reacciones hemolíticas por incompatibilidad ABO entre donante y receptor.

Componentes plasmáticos

Los componentes plasmáticos pueden producirse a partir de sangre completa, tras la centrifugación y la retirada de eritrocitos o por aféresis. Cabe puntualizar que la siguiente información es válida para EE. UU., si bien otros países utilizan términos más simples para referirse a los componentes del plasma.³ El *plasma fresco congelado* (PFC) se congela a $-18^\circ C$ o menos en las primeras 8 h desde su obtención. El plasma congelado a $-18^\circ C$ o menos en un plazo de 24 h desde la obtención se designa como *plasma congelado 24 h después de la flebotomía* (FP24). También se dispone de *plasma congelado 24 h después de la flebotomía mantenido a temperatura ambiente hasta 24 h después de la flebotomía* (PF24RT24), preparado a partir de muestras de aféresis. Una vez congelado, el plasma tiene un tiempo de conservación de 1 año. Antes de la transfusión, el plasma debe descongelarse a $30-37^\circ C$, en un proceso que lleva entre 20 y 30 min. El plasma descongelado ha de transfundirse de inmediato, o bien conservarse a entre 1 y $6^\circ C$ durante un plazo hasta de 24 h. El plasma descongelado conservado hasta durante 4 días más a $1-6^\circ C$ para prevenir su desperdicio debe etiquetarse como tal. El PFC contiene alrededor de 1 UI/ml de cada uno de los factores de la coagulación. En comparación, el plasma con notación FP24 tiene aproximadamente un 20% menos de factor VIII, lo que supone una reducción clínicamente insignificante en pacientes no hemofílicos. El plasma descongelado conservado hasta durante 5 días tiene, por otra parte, concentraciones reducidas de los factores VII, V y, en especial, VIII, si bien estas diferencias no suelen tener significación clínica. En la práctica, el PFC, los plasmas con notaciones FP24 y PF24RT24 y el plasma descongelado se consideran equivalentes e intercambiables.

Otros componentes plasmáticos menos utilizados son el *plasma con crioprecipitado reducido* y el *plasma líquido*. El plasma con crioprecipitado reducido es el plasma que queda tras la retirada del crioprecipitado. También se llama «criosobrenadante» o «plasma pobre en crioprecipitado», y presenta fundamentalmente deficiencias de factor VIII, fibrinógeno, factor de von Willebrand, factor XIII y fibronectina. Como sucede con otros componentes plasmáticos, puede conservarse a $1-6^\circ C$ durante 5 días, etiquetándolo convenientemente como *plasma descongelado con crioprecipitado reducido*. La única indicación para el plasma con crioprecipitado reducido es el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica (cap. 163). El plasma líquido, almacenado a entre 1 y $6^\circ C$, se separa de la sangre completa y se transfunde no más tarde de 5 días después de la fecha de caducidad de la sangre completa. Hay una progresiva disminución de la actividad de los factores de la coagulación y aumento del riesgo de activación durante el almacenamiento más allá de 7 días. Este producto contiene linfocitos viables, por lo que precisa radiación si está clínicamente indicado. Son pocos los hospitales que emplean este producto para protocolos de transfusión masiva, y son pocos también los estudios clínicos realizados sobre él.

Crioprecipitado

El crioprecipitado se elabora descongelando PFC a entre 1 y $6^\circ C$. Durante este proceso de descongelación se forma un precipitado (el crioprecipitado), que posteriormente se separa y se vuelve a congelar. El crioprecipitado es enriquecido selectivamente con fibrinógeno, fibronectina, factor VIII, factor de von Willebrand y factor XIII. El crioprecipitado y su sobrenadante (plasma pobre en crioprecipitado) se recongelan por separado y se almacenan hasta durante 1 año tras la obtención de la muestra.

Cada unidad de crioprecipitado contiene al menos 150 mg de fibrinógeno y 80 UI de factor VIII. Una sola unidad de entre 10 y 15 ml de crioprecipitado debe aumentar la concentración de fibrinógeno en alrededor de 50 mg/dl por 10 kg de peso corporal. Para pacientes adultos, lo habitual es solicitar una dosis de 10 unidades de crioprecipitado, que se mezclan en una sola bolsa de transfusión. La descongelación de una unidad de crioprecipitado en un baño de agua a entre 30 y $37^\circ C$, con posterior mezcla de las unidades, puede llevar 30 min. Numerosos centros almacenan actualmente crioprecipitado premezclado. Estas unidades premezcladas suelen constar de cinco unidades separadas de crioprecipitado, mezcladas antes de la congelación y que, por tanto, no requieren mezcla después de la descongelación.

Granulocitos

Los granulocitos tienen un tiempo de conservación de 24 h y se almacenan a temperatura ambiente sin agitación. La mayoría se obtienen por aféresis, utilizando hidroxietilamidon para mejorar la calidad de la toma de muestras. Para aumentar el número de granulocitos obtenidos, el donante puede ser estimulado con esteroides, consiguiéndose componentes con un contenido aproximado de 1×10^{10} granulocitos, en tanto que los donantes estimulados con esteroides y factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) (cap. 147) producen componentes con alrededor de 1×10^{11} granulocitos. Los granulocitos de aféresis tienen un volumen de unos 200 ml, de 10 a 50 ml de eritrocitos, 3×10^{11} plaquetas (equivalentes a un componente plaquetario) y plasma.

Todos los granulocitos deben ser irradiados, pero no leucorreducidos, y han de transfundirse lo antes posible.

SEGURIDAD DE LA SANGRE

La transfusión sanguínea ha mejorado continuamente su seguridad desde los años ochenta, con aplicación de pruebas de cribado, criterios sobre donantes y modificaciones de componentes nuevos. Los efectos adversos de la transfusión sanguínea pueden clasificarse como agudos (registrados en horas) o tardíos (que se manifiestan en días o incluso años), y como no infecciosos (tabla 167-2) o infecciosos (tabla 167-3).³ Los riesgos infecciosos comprenden los relativos a infecciones emergentes, como la del virus del Zika,⁴ y a infecciones tradicionales, como las hepatitis B o C. Con la mejora del cribado de donantes, se ha prestado más atención a la reducción de las reacciones transfusionales no infecciosas.^{5,6} Muchos países cuentan con sistemas de notificación de biovigilancia para controlar los efectos adversos de las transfusiones, como el Serious Hazards of Transfusion (SHOT) en el Reino Unido. En EE. UU. se controlan pasivamente los episodios adversos transfusionales a través de la National Healthcare Safety Network, de

los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), a la que los hospitales pueden remitir voluntariamente su información (o de forma obligatoria en algunos estados). Además, todos los fallecimientos relacionados con transfusiones han de ser comunicados a la Food and Drug Administration (FDA), que publica informes anuales sobre ellos.

Efectos adversos de la transfusión sanguínea no infecciosos

REACCIÓN TRANSFUSIONAL HEMOLÍTICA AGUDA

Las reacciones transfusionales hemolíticas agudas (RTHA) se producen cuando anticuerpos del receptor preformados se unen a antígenos de los eritrocitos transfundidos, provocando formación de complejos antígeno-anticuerpo. Estos complejos activan la cascada del complemento y generan hemólisis intravascular. Mayoritariamente, las RTHA son reacciones graves debidas a incompatibilidad ABO, que se producen cuando los antígenos de los eritrocitos transfundidos son incompatibles con el plasma del receptor (p. ej., eritrocitos del grupo A transfundidos a un receptor de grupo O) o, con menor frecuencia, cuando el plasma transfundido contiene anticuerpos contra los antígenos eritrocíticos del receptor (p. ej., plasma del grupo O transfundido a un receptor de grupo A). Las RTHA también se asocian a formación de complejos antígeno-anticuerpo fuera del sistema ABO. Por último, la destrucción de eritrocitos no está a veces relacionada con una transfusión y puede deberse a hemólisis mecánica.

La incidencia de las RTHA es del orden de 1:100.000 transfusiones relacionadas con el ABO y de 1:200.000 para otros anticuerpos. Alrededor del 50% de las transfusiones de eritrocitos con incompatibilidad no producen efectos adversos, pero el 5% son mortales. Las transfusiones eritrocíticas con incompatibilidad ABO son habitualmente causadas por errores en la transfusión, cuando el paciente recibe una unidad incorrecta. Ello obedece, en general, a errores humanos, como identificación inapropiada del receptor previsto durante la toma de muestras pretransfusional, determinación inadecuada del grupo ABO del componente de la sangre o del receptor previsto, o identificación incorrecta del receptor o el componente de la sangre en el momento de la transfusión.

Los signos y síntomas de las RTHA son fiebre, escalofríos/temblores, ansiedad, dolor torácico y abdominal, dolor de riñones y lumbar, náuseas, vómitos, disnea, hemoglobinuria, hemorragia difusa y oliguria/anuria. Cuando se sospecha una RTHA, la transfusión debe interrumpirse de inmediato, comunicándola al servicio de transfusiones para su investigación. El paciente debe recibir tratamiento de soporte. El diagnóstico se basa en la evidencia analítica de hemólisis (p. ej., hemoglobina y haptoglobina reducidas, hemoglobinuria y lactato deshidrogenasa elevada) o en la evidencia de transfusión de sangre incompatible (p. ej., prueba de antiglobulina directa positiva o pruebas cruzadas incompatibles).

Las RTHA pueden atenuarse con mejora del seguimiento de las muestras y los componentes con sistemas de identificación por radiofrecuencia (RFID). Asimismo, muchos hospitales cuentan con pautas para que los pacientes se sometan a dos determinaciones separadas del grupo sanguíneo antes de administrar componentes eritrocíticos específicos de grupo.

Reacción transfusional febril no hemolítica

La reacción transfusional febril no hemolítica (RTFNH), con una incidencia aproximada de 1:900 transfusiones, se define como aumento de la temperatura de 1 °C o más o como temperatura superior a 38 °C, y/o escalofríos/temblores presentes en un plazo de 4 h desde el final de la transfusión. Por definición, el aumento de la temperatura no puede atribuirse a otras etiologías. En componentes plaquetarios, las RTFNH son causadas por citocinas derivadas de leucocitos que se acumulan en el componente durante su almacenamiento. En componentes eritrocíticos, estas reacciones son inducidas por leucocitos donantes que interactúan con los anticuerpos de los leucocitos del paciente. Cabe reseñar que la incidencia de las RTFNH ha disminuido sustancialmente con la generalización de la leucorreducción.

En caso de sospecha de RTFNH, la transfusión debe interrumpirse, comunicándola al servicio de transfusiones para su investigación, con objeto de descartar un episodio adverso transfusional más grave. El paciente debe recibir tratamiento de soporte.

Reacción transfusional alérgica

Las reacciones transfusionales alérgicas, con una incidencia aproximada de 1:1.200 transfusiones, para las reacciones leves o moderadas, y de 1:15.000, para las más graves, se producen cuando anticuerpos del receptor preformados se unen a alérgenos transfundidos. Los componentes plaquetarios y plasmáticos se asocian con más frecuencia a reacciones alérgicas, por contener más plasma. Las reacciones leves consisten en urticaria, con o sin prurito o eritema generalizados. Los síntomas más graves comprenden ronquera, estridor, sibilancias, disnea, hipotensión, síntomas gastrointestinales y shock. Las reacciones leves pueden abordarse temporalmente, deteniendo la transfusión y administrando antihistamínicos, mientras que las graves requieren suspensión de la transfusión y tratamiento con adrenalina, antagonistas de los receptores H₁ y esteroides. La premedicación con antihistamínicos aminora la incidencia de las reacciones alérgicas, aunque solo en pacientes con antecedentes de ellas. Las plaquetas conservadas en solución plaquetaria aditiva tienen menos plasma y, por ello, disminuyen la tasa de reacciones alérgicas al 0,29%, mientras que la de las plaquetas conservadas en plasma es del 0,82%. El plasma tratado con disolventes/detergentes de donantes agrupados también tiene tasas de reacción alérgica reducidas.

TABLA 167-2 EPISODIOS ASOCIADOS A LA TRANSFUSIÓN NO INFECCIOSOS

EPISODIO ADVERSO ASOCIADO A LA TRANSFUSIÓN	RIESGO POR UNIDAD TRANSFUNDIDA EN EE. UU.
Reacción transfusional hemolítica aguda	≈1:100.000 transfusiones para las relacionadas con ABO ≈1:200.000 para otros anticuerpos
Reacción transfusional febril no hemolítica	≈1:900
Reacción transfusional alérgica	≈1:1.200, para las leves o moderadas ≈1:15.000, para las graves
Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión	≈1:10.000
Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión	≈1:60.000
Reacciones transfusionales hipotensivas	≈1:14.000
Disnea asociada a la transfusión	≈1:17.000
Reacción transfusional hemolítica o serológica tardía	≈1:20.000 para la reacción transfusional hemolítica tardía ≈1:6.000 para la reacción transfusional serológica retardada
Enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión	<1:12.000.000
Púrpura postransfusional	≈1:75.000

TABLA 167-3 PERÍODO DE INTERVALO Y RIESGO RESIDUAL EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

TEST	PERÍODO DE INTERVALO (DÍAS)	RIESGO RESIDUAL DE LA TRANSFUSIÓN
MP-PAN del VIH	9	≈1:1.800.000
EIA del VIH	21	
MP-PAN del VHC	7	≈1:1.600.000
EIA del VHC	51-58	
HBsAg	30-38	≈1:300.000
PAN del VHB	40-50 (MP) y 15-34 (ID)	≈1:1.500.000
HTLV	80	≈1: 3.300.000
Sífilis		Un caso notificado en EE. UU. en los últimos 50 años
Enfermedad de Chagas		Siete casos notificados en EE. UU.; ninguno desde que se realizan pruebas
PAN del VNO		Último caso en 2012
Contaminación bacteriana		1:25.350 en plaquetas derivadas de sangre completa y 1:2.570 en plaquetas de aféresis

EIA, enzimoanálisis; HBsAg, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; MP-PAN, *mini-pool* de pruebas de ácidos nucleicos; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; HTLV, virus linfotrofo de células T humano; VNO, virus del Nilo occidental.

Las reacciones anafilácticas son, en ocasiones, secundarias a anti-IgA, que puede registrarse en pacientes con deficiencia de IgA. Los pacientes con reacciones alérgicas graves han de someterse a pruebas de deficiencia de IgA y de presencia de anti-IgA. Si estos anticuerpos se identifican, es necesario administrar al paciente componentes plasmáticos de donantes deficientes en IgA o eritrocitos lavados y componentes plaquetarios.

Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión

La sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (SCAT), con una incidencia aproximada de 1:10.000 transfusiones, se produce por sobrecarga circulatoria después de una transfusión. En un estudio sobre reacciones transfusionales pulmonares, los factores de riesgo de SCAT o posible lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART), comparados con los de LPART sola (v. más adelante), son edad de más de 70 años, péptido natriurético de tipo B (BNP) superior a 1.000 pg/ml, equilibrio de líquidos positivo mayor de 3 l y más unidades transfundidas en 6 h. Los síntomas de SCAT incluyen disnea, ortopnea, tos, opresión en el pecho, cianosis, hipertensión y cefalea. Los síntomas suelen presentarse hacia el final de la transfusión, aunque a veces se registran hasta 6 h después de ella. El diagnóstico se basa en la presencia de edema pulmonar cardiogénico. El abordaje terapéutico comprende suspensión de la transfusión, tratamiento diurético, suplementos de oxígeno y sedestación del paciente en posición erguida.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión

La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART), con una incidencia aproximada de 1:60.000 transfusiones, se asocia a edema pulmonar no cardiogénico en la transfusión, cuando se manifiesta en las 6 h siguientes al cese de la transfusión. Los factores de riesgo de LPART comprenden elevación de las concentraciones de IL-8, cirugías hepáticas, consumo excesivo de alcohol crónico, shock, aumento de la presión respiratoria máxima bajo ventilación mecánica, consumo de tabaco actual, equilibrio de líquidos positivo, recepción de plasma de donantes femeninas, volumen de anticuerpos HLA de clase II y volumen de anticuerpos positivos contra el antígeno neutrofílico humano (HNA). Los síntomas comprenden hipoxemia y evidencia radiográfica de infiltrados bilaterales. La LPART está causada por activación de neutrófilos y endotelial pulmonar, generalmente consecuencia del efecto de los anticuerpos leucocíticos donantes transfundidos, incluidos los anticuerpos contra el antígeno leucocítico humano (HLA) y los anticuerpos anti-HNA. Estos anticuerpos del donante reaccionan con los leucocitos del receptor en los vasos pulmonares, causando leucoaglutinación, activación de la cascada del complemento, liberación de citocinas y edema pulmonar. Con menor frecuencia, la LPART está causada por el mecanismo inverso, en el que los anticuerpos de los leucocitos del receptor reaccionan con leucocitos del donante transfundidos. Asimismo, se ha considerado que la LPART está mediada por mecanismos no inmunitarios, como los asociados a lípidos bioactivos y al ligando CD40s.

En casos de sospecha de LPART, la transfusión debe interrumpirse. El tratamiento médico es principalmente de soporte, con oxígeno suplementario e intubación endotraqueal, si es necesaria. La diuresis no está indicada, y el papel de los esteroides es dudoso. La mayoría de los pacientes mejoran en 2-4 días, si bien la LPART presenta una tasa de mortalidad de entre el 5 y el 10%.

La incidencia de la LPART ha mejorado sustancialmente⁷ con el uso de donantes solo masculinos o de donantes de plasma y plaquetas femeninas, negativas para anticuerpos HLA o nulpáras. Por otra parte, el plasma tratado con disolventes/detergentes no se ha asociado a casos de LPART.

Reacciones transfusionales hipotensivas

Las reacciones transfusionales hipotensivas, con una incidencia aproximada de 1:14.000, suelen asociarse a transfusiones de eritrocitos o plaquetas. Dichas reacciones parecen relacionadas con la generación de bradicinina, causante de vasodilatación e hipotensión. Las reacciones hipotensivas se han comunicado mayoritariamente en asociación al uso de filtros de leucorreducción en la cabecera del paciente con carga negativa, en casos tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Las reacciones transfusionales hipotensivas habitualmente se resuelven con el cese de la transfusión. Además, el uso de leucorreducción previa al almacenamiento, en vez de leucorreducción de cabecera, también limita la incidencia de estas reacciones.

Disnea asociada a la transfusión

La disnea asociada a transfusión, con una incidencia aproximada de 1:17.000 transfusiones, produce dificultad respiratoria aguda en las primeras 24 h desde la suspensión de la transfusión. Es un diagnóstico de exclusión, cuando no son aplicables los diagnósticos de reacción alérgica, sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (SCAT) y lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART).

Reacción transfusional hemolítica y serológica tardía

Las reacciones transfusionales hemolíticas tardías (RTHHT), con una incidencia aproximada de 1:20.000 transfusiones, se producen cuando la transfusión de eritrocitos precipita una respuesta de aloanticuerpos, que determina una menor supervivencia de los eritrocitos. Si una respuesta de aloanticuerpos se percibe en ausencia de destrucción de eritrocitos, se designa como reacción transfusional serológica tardía (RTST), que tiene una incidencia de aproximadamente 1:6.000 transfusiones. Si los aloanticuerpos

se forman en un plazo de días desde la transfusión, cabe prever que ello obedezca a una respuesta de aloanticuerpos anamnésica en un individuo con anticuerpos previamente formados, habitualmente por una transfusión o un embarazo previos. Si los aloanticuerpos se forman en un plazo de semanas desde la transfusión, se presume que se trata de una respuesta de aloanticuerpos primaria.

Las RTHHT se caracterizan por una reducción imprevista o por un aumento menor de lo previsto de la hemoglobina postransfusional del receptor. Otros signos y síntomas, habitualmente mucho menos graves que los asociados a las reacciones transfusionales hemolíticas agudas, son fiebre, escalofríos, ictericia, malestar general, lumbalgia y, ocasionalmente, insuficiencia renal. Para evitar eventuales reacciones, el paciente debe recibir eritrocitos antígeno-negativos para futuras transfusiones. La principal estrategia de mitigación es la compatibilidad de los antígenos eritrocíticos profiláctica.

Una forma grave de RTHHT es la reacción transfusional hiperhemolítica. Se trata de una reacción inusual, comunicada, sobre todo, en pacientes con drepanocitosis y talasemia, que provoca destrucción de eritrocitos tanto donantes como receptores, lo que agrava la anemia. Además, los pacientes suelen presentar reticulocitopenia. Los alo- o los autoanticuerpos antieritrocíticos pueden estar o no presentes. La fisiopatología del proceso continúa sin estar clara, aunque entre los mecanismos que se han propuesto se cuentan hemólisis presente no implicada, inhibición de la eritropoyesis y destrucción mediada por macrófagos. El tratamiento comprende eritropoyetina, inmunoglobulina intravenosa, esteroides, rituximab y eculizumab. Las futuras transfusiones de eritrocitos han de administrarse con precaución.

Enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión

La enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión (EICH-AT), con una incidencia inferior a 1:12.000.000 de transfusiones, se produce por injerto de linfocitos de donantes viables transfundidos en un receptor inmunodeprimido.⁸ A continuación, los linfocitos del donante generan una respuesta inmunitaria contra el receptor, causante de pancitopenia, exantema eritematoso o incluso eritrodermia generalizada, disfunción hepática y síntomas gastrointestinales. A diferencia de la EICH asociada al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (cap. 168), la EICH-AT registra una tasa de letalidad próxima al 100%, debido a la profunda pancitopenia.

Entre los pacientes con riesgo aumentado de EICH-AT se cuentan los afectados por inmunodeficiencias congénitas, enfermedad de Hodgkin, leucemia aguda u otras neoplasias malignas hematológicas, así como los sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. También tienen mayor riesgo los que reciben componentes de la sangre HLA-compatibles o de parientes cercanos, transfusiones de granulocitos, transfusiones intrauterinas o exanguinotransfusión de eritrocitos neonatal. Los pacientes con riesgo aumentado de EICH-AT deben recibir componentes celulares de la sangre irradiados o reducidos en patógenos, que dan lugar a incapacidad de injerto de los leucocitos.

Púrpura postransfusional

La púrpura postransfusional (PPT), con una incidencia aproximada de 1:75.000 transfusiones, es una trombocitopenia inmunitaria causada por aloanticuerpos antiplaquetarios, sobre todo anti-HPA-1a (cap. 163). En la PPT se han visto implicados todos los componentes de la sangre, cuya transfusión induce una respuesta de anticuerpos contra los antígenos plaquetarios. El diagnóstico se basa en la presentación clínica y en la identificación de aloanticuerpos específicos de plaquetas.

La PPT se caracteriza por una trombocitopenia profunda y aguda (recuento plaquetario < 10.000/ml), exantema purpúrico idiopático, equimosis o hemorragia mucosa, 1-3 semanas después de la transfusión. El 30% de los afectados presentan hemorragia importante, que en el 10% de los casos es mortal. El tratamiento primario de la PPT se basa en la administración de inmunoglobulina intravenosa.

Complicaciones infecciosas de la transfusión

Los criterios de transfusión-transmisión de patógenos comprenden los siguientes: 1) fase infecciosa asintomática en el donante; 2) viabilidad del patógeno durante el almacenamiento; 3) población receptora seronegativa, y 4) patógeno capaz de causar enfermedad postransfusional. La seguridad de la sangre depende de diversas medidas, como la selección apropiada de donantes, el cuidadoso cribado de los donantes por medio de un cuestionario, el uso de prácticas de elaboración adecuadas y la realización de pruebas en los componentes de la sangre para detectar marcadores de enfermedad infecciosa. Aunque todas las medidas son importantes, en este apartado se hará especial hincapié en esta última.

Las pruebas de cribado sanguíneo de donantes se introdujeron hace varias décadas, y se ha registrado una creciente mejora en ellas desde entonces. En la actualidad, en EE. UU., los donantes de sangre se someten a pruebas de detección de infección por los virus de la hepatitis B y C, los VIH 1 y 2, los virus linfotropos de células T humanos (HTLV) de tipos I y II, el virus del Nilo occidental (VNO), la sífilis, *Trypanosoma cruzi* y el virus del Zika. En áreas altamente endémicas de EE. UU. también se efectúan pruebas de detección de CMV y *Babesia*. Los componentes plaquetarios son sometidos asimismo a pruebas de detección de contaminación bacteriana, si en ellos no se han reducido los patógenos.

Contaminación bacteriana

El riesgo de reacciones sépticas es de alrededor de 1:300.000 transfusiones. Los componentes plaquetarios se asocian, en primer lugar, a contaminación bacteriana, por su

conservación a temperatura ambiente. La aplicación de pasos múltiples en el caso de las unidades de plaquetas, incluyendo limpieza de la piel, uso de bolsas de derivación y cribado bacteriano, ha dado lugar a una reducción del orden de dos tercios en las reacciones sépticas. Datos recientes, basados en pruebas prospectivas, determinaron que 1:2.570 unidades de plaquetas contaminadas dieron lugar a una proporción de 1:12.800 reacciones (una de ellas mortal, 1:51.400). La reducción de patógenos disminuye las cargas bacterianas en un orden superior a 4 en escala logarítmica para la mayoría de los microorganismos, y los datos de hemovigilancia no han referido casos de transfusión séptica con plaquetas reducidas en patógenos. Otras estrategias de atenuación de las reacciones sépticas incluyen cultivo bacteriano retardado o repetido y pruebas de cribado bacteriano de los microorganismos de interés.

Las reacciones sépticas han de sospecharse cuando el paciente transfundido tiene fiebre ($\geq 38^\circ\text{C}$ con elevación $\geq 1^\circ\text{C}$) con temblores, hipotensión, shock, taquicardia, disnea o náuseas/vómitos. Es necesario interrumpir sin demora la transfusión, establecer asistencia de soporte y obtener muestras para cultivo (aeróbico y anaeróbico, dos veces), antes de iniciar el uso de antibióticos. Los pacientes neutropénicos trombocitopénicos presentan mayor riesgo de reacciones sépticas, fundamentalmente por *Staphylococcus aureus*.

Virus de la hepatitis B

El virus de la hepatitis B, con un riesgo estimado de transmisión de aproximadamente 1:1.500.000 de transfusiones, es un virus de ADN bicatenario que se transmite por vías parenteral, sexual y vertical (de mujer embarazada a lactante) (cap. 139). En EE. UU., los componentes de la sangre se someten a pruebas de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y de anti-HBc, y a pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAN).

Virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C, con un riesgo estimado de transmisión de aproximadamente 1:1.600.000 de transfusiones, es un virus de ARN monocatenario que se transmite principalmente por vía parenteral, por consumo de drogas intravenosas, transfusiones infectadas y uso de factores de la coagulación, antes de proceder a pruebas de cribado y métodos de inactivación eficaces (cap. 139). En EE. UU., los componentes de la sangre se someten a pruebas de anti-VHC y PAN del VHC.

Virus de inmunodeficiencia humana

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH), con un riesgo estimado de transmisión de aproximadamente 1:1.800.000 transfusiones, es un virus de ARN monocatenario transmitido por vía parenteral, sexual y vertical. El VIH-1 es de distribución mundial, y el subtipo B es el más común en Norteamérica y Europa. El VIH-2 está presente sobre todo en África occidental. En EE. UU., los componentes de la sangre son sometidos a pruebas de cribado del anti-VIH-1/2 y PAN del VIH-1.

Virus linfotrópico de células T humano

El virus linfotrópico de células T humano, con un riesgo estimado de transmisión de aproximadamente 1:3.300.000 transfusiones, pertenece a la familia Retroviridae, como el VIH (cap. 354). Se transmite principalmente por vía parenteral, aunque se cree que también se dan casos de transmisión de la madre al lactante por la lactancia materna. Las personas infectadas suelen ser asintomáticas. La infección por el HTLV-I se asocia a mayor riesgo de leucemia/linfoma de estirpe T, paraparesia espástica tropical/mielopatía asociada al HTLV-I y enfermedad inmunitaria. La infección por el HTLV-II se asocia a inmunodepresión inespecífica. En EE. UU., los componentes de la sangre son sometidos a cribado del HTLV-I y del HTLV-II mediante pruebas del anti-HTLV-I/II.

Virus del Nilo occidental

El virus del Nilo occidental (VNO) (cap. 358) es un virus de ARN monocatenario, presente sobre todo en aves y transmitido a los humanos por picadura de mosquitos infectados. El 80% de los casos de infección por VNO son asintomáticos. Los síntomas habituales comprenden fiebre y exantema, con encefalitis y meningitis en el 0,7% de los infectados. En EE. UU., los componentes de la sangre son sometidos a cribado con PAN del VNO. Para mejorar la logística y el costo de las pruebas, las PAN del VNO se realizan en muestras mezcladas. El proceso continúa hasta que se detecta actividad de la enfermedad a nivel regional, momento en el cual las PAN del VNO pasan a realizarse a nivel individual para mejorar su sensibilidad. El cribado de donantes ha reducido sustancialmente el número de casos transmitidos por transfusión, y el último caso en EE. UU. se comunicó en 2012.

Sífilis

La sífilis (cap. 303) la causa la espiroqueta *Treponema pallidum*, de característica transmisión sexual. El cribado de los componentes de la sangre en EE. UU. se realiza con pruebas no treponémicas o treponémicas. Durante varias décadas no se han notificado infecciones por sífilis transfusionales, debido a la escasa viabilidad de la espiroqueta durante su conservación.

Trypanosoma cruzi

La enfermedad de Chagas (cap. 326) la causa el parásito protozoario flagelado *Trypanosoma cruzi*. Es endémica de Centroamérica y Sudamérica, y se transmite por picaduras de insectos reducidos infectados, así como verticalmente. Más allá de la infección sintomática aguda, Descargado para Anonymous User (n/a) en National Autonomous University of Mexico de ClinicalKey.es por Elsevier en marzo 08, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la infección crónica suele persistir a lo largo de la vida, con parasitemia intermitente de bajo nivel asintomática. Los donantes asintomáticos con infección crónica constituyen un potencial problema y, en consecuencia, en EE. UU., los componentes de la sangre son sometidos a cribado de *T. cruzi* mediante pruebas de anticuerpos anti-*T. cruzi*. En EE. UU., los donantes solo son sometidos a la prueba en la primera donación. Antes de la instauración del cribado, se notificaron al menos nueve casos de enfermedad de Chagas transmitida por transfusión, si bien desde entonces no se han comunicado otros casos posteriores.

Virus del Zika

El virus del Zika (cap. 358) es un flavivirus transmitido por mosquitos que, recientemente, ha causado una pandemia, con patología destacada por las graves secuelas neurológicas producidas en bebés nacidos de madres infectadas. Las elevadas tasas de infección subclínica, puestas de manifiesto por el hallazgo de ARN en donantes asintomáticos, han incrementado la concienciación sobre el eventual riesgo para el suministro de sangre. Hasta la fecha, se han comunicado cuatro casos de sospecha de infección por el virus del Zika de transmisión transfusional (todos ellos en Brasil); ninguno de ellos se asoció a secuelas clínicas en los receptores de la transfusión. En 2016, la FDA publicó una directiva que ordenaba el cribado de donantes a nivel nacional en EE. UU., que actualmente se efectúa mediante PAN.

Babesia

Babesia (cap. 332) es un parásito transmitido por garrapatas que ha dado lugar a unos 200 casos de infección transmitida por transfusión. En EE. UU., *Babesia* presenta focos endémicos e hiperendémicos. Aproximadamente una cuarta parte de los adultos y la mitad de los niños infectados mediante transmisión por garrapatas son asintomáticos o experimentan una afectación de tipo viral leve. Los síntomas de la babesiosis comprenden fiebre, escalofríos, palidez, diaforesis, fatiga, mialgia, anorexia, dolor lumbar y abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Entre las posibles complicaciones de la babesiosis grave (que suele afectar a recién nacidos, ancianos y pacientes asplénicos e inmunodeprimidos, a menudo con asociación a parasitemia de alto grado) se cuentan insuficiencia respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal y coma, con tasas de letalidad referidas de entre el 5 y el 20%. En julio de 2018, la FDA publicó el borrador de una directiva sobre cribado de *Babesia* en donantes de sangre en estados de alto nivel epidémico para prevenir la babesiosis de transmisión transfusional, cuya incidencia ha disminuido a raíz de su aplicación. El riesgo de ella depende del lugar de residencia y de las pautas de viajes de los donantes.

Otras infecciones

Hay muchos otros patógenos para los que se ha referido una posible transmisión transfusional, como *Anaplasma phagocytophilum*, parvovirus B19, virus de la hepatitis A, virus del dengue, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de nueva variante y paludismo. En EE. UU., los donantes son sometidos a cribado mediante cuestionario de antecedentes del donante para la nueva variante de Creutzfeldt-Jakob y el paludismo. El plasma para su ulterior preparación se somete a pruebas para el parvovirus B19 y la hepatitis A.

INDICACIONES PARA LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA (tabla 167-4)

Transfusiones de eritrocitos

Las transfusiones eritrocíticas se usan para tratar la anemia cuando los pacientes necesitan aumentar su capacidad de transporte de oxígeno. Aunque se ha desarrollado una considerable investigación para determinar los factores desencadenantes óptimos de la transfusión de eritrocitos, sus requerimientos deben basarse en cualquier paciente dado en el estado clínico individual y las alteraciones médicas coexistentes. En un adulto promedio, un componente de eritrocitos (unidad) debe elevar la hemoglobina en alrededor de 1 g/dl y el hematocrito en torno al 3%.

Las directrices sobre práctica clínica de la AABB referidas a la transfusión de eritrocitos establecen las siguientes recomendaciones basadas en la evidencia.^{9,10}

1. El umbral de transfusión de eritrocitos en cuanto a concentración de hemoglobina es de 7 g/dl para pacientes adultos hospitalizados hemodinámicamente estables (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). Para pacientes sometidos a cirugía ortopédica o cardíaca o para los que presentan enfermedad cardiovascular, el umbral de transfusión es de una concentración de hemoglobina de 8 g/dl (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). Estas recomendaciones no son aplicables al síndrome coronario agudo, la trombocitopenia grave y la anemia dependiente de transfusión crónica.
2. Las unidades de eritrocitos pueden ser de referencia estándar más que solo referidas a sangre reciente (definida como < 10 días de antigüedad) (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).

Ensayos controlados aleatorizados se han notificado desde la publicación de estas directrices en 2016. Un estudio desarrollado en pacientes adultos, con cáncer y shock séptico, puso de manifiesto una menor mortalidad con una estrategia de transfusión permisiva (umbral de hemoglobina < 9 g/dl) que con una restrictiva (umbral de hemoglobina < 7 g/dl) (mortalidad del 59 frente a 70%, respectivamente).¹¹ En cirugía cardíaca, una estrategia de transfusión conservadora fue tan buena como la más indulgente.¹² En un ensayo aleatorizado multicéntrico desarrollado en pacientes adultos en estado crítico, el tiempo de almacenamiento de los eritrocitos transfundidos no afectó a la mortalidad a 90 días.¹³

TABLA 167-4 FACTORES DESENCADENANTES DE LA TRANSFUSIÓN BASADOS EN LA EVIDENCIA^{3,6,8}

COMPONENTE SANGUÍNEO	INDICACIONES HABITUALMENTE ACEPTADAS	AUMENTO TÍPICO
Eritrocitos	Hb < 7 g/dl en pacientes hemodinámicamente estables Hb < 80 g/dl con cirugía ortopédica o cirugía cardíaca y en casos de enfermedad cardiovascular preexistente Hb < 9 g/dl con shock séptico	Hb: 1 g/dl o Hto: 3% después de una unidad de eritrocitos
Plaquetas	< 10.000/μl en pacientes adultos hospitalizados con trombocitopenia hipoproliferativa inducida por el tratamiento < 20.000/μl con paciente febril/séptico o con catéter venoso central < 50.000/μl en caso de cirugía, punción lumbar, técnica invasiva o hemorragia activa < 100.000/μl con neurocirugía	30-60.000/μl tras una dosis de plaquetas (un solo componente de aféresis o 4-6 de concentrados plaquetarios derivados de sangre completa [3 × 10 ¹¹ plaquetas])
Plasma	HIC relacionada con warfarina CCP (de 4 factores) Transfusión masiva (plasma:eritrocitos, 1:2) INR > 2 antes de la intervención invasiva Líquido de reposición para plasmaféresis en la púrpura trombocitopénica trombótica	10-20 ml/kg aumentan las concentraciones de factor en ≈20%
Crioprecipitado	Fibrinógeno < 150 mg/dl con hemorragia Deficiencia de factor XIII (FXIII purificado disponible) Hipofibrinogenemia (fibrinógeno purificado disponible)	≈7 mg/dl de aumento del fibrinógeno por unidad

CCP, concentrado de complejo de protrombina; Hb, hemoglobina; HIC, hemorragia intracraneal; Hto, hematocrito.

Transfusiones de plaquetas

Las transfusiones de plaquetas se administran para prevenir o tratar la hemorragia en pacientes trombocitopénicos (cap. 163). Pueden asimismo considerarse en pacientes con defectos cualitativos de la función plaquetaria. El umbral para transfundir plaquetas es determinado por el recuento plaquetario del paciente, combinado con la enfermedad subyacente y la presencia de hemorragia clínica.

Directrices sobre práctica clínica de la AABB relativas a la transfusión de plaquetas proporcionan las siguientes recomendaciones basadas en la evidencia.¹¹

1. Las plaquetas deben transfundirse profilácticamente para reducir el riesgo de hemorragia espontánea en pacientes adultos hospitalizados con trombocitopenia hipoproliferativa inducida por el tratamiento, con un recuento plaquetario de 10.000/μl o menos (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).
2. Las transfusiones de plaquetas profilácticas han de administrarse a pacientes con colocación programada de un catéter venoso central y recuento plaquetario inferior a 20.000/μl (recomendación débil, evidencia de calidad baja).
3. Las transfusiones de plaquetas profilácticas han de administrarse a pacientes con punción lumbar diagnóstica programada y recuento plaquetario inferior a 50.000/μl (recomendación débil, evidencia de calidad baja).
4. Las transfusiones de plaquetas profilácticas han de administrarse a pacientes con cirugía neuroaxial mayor programada y recuento plaquetario inferior a 50.000/μl (recomendación débil, evidencia de calidad muy baja).
5. Las transfusiones de plaquetas profilácticas NO deben administrarse a pacientes que no sean trombocitopénicos y se sometan a cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar. Las transfusiones de plaquetas sí deben administrarse a pacientes que se hayan sometido a derivación cardiopulmonar y presenten hemorragia perioperatoria con trombocitopenia o evidencia de disfunción plaquetaria (recomendación débil, evidencia de calidad muy baja).
6. No hay recomendación a favor o en contra de la transfusión de plaquetas para pacientes que están recibiendo tratamiento antiagregante plaquetario y que sufren hemorragia intracraneal (recomendación incierta, evidencia de calidad muy baja).

Dado que estas directrices se publicaron en 2015, un ensayo aleatorizado constató después que la transfusión de plaquetas parece inferior a la atención estándar para pacientes en tratamiento antiagregante plaquetario antes de la hemorragia cerebral. Así pues, las transfusiones de plaquetas no se recomiendan para esta indicación.

En adultos, una dosis típica de plaquetas consta de un componente único de aféresis o de 4 a 6 concentrados derivados de plaquetas de sangre completa mezclados (3 × 10¹¹

plaquetas). Un ensayo clínico controlado aleatorizado demostró la seguridad y la eficacia de dosis inferiores de transfusiones de plaquetas. Las transfusiones de dosis bajas, medias y altas (1,1 × 10¹¹/m² o 2,2 × 10¹¹/m², y 4,4 × 10¹¹/m², respectivamente) no determinaron diferencias en los resultados hemorrágicos. No obstante, las dosis inferiores dieron lugar a más transfusiones de plaquetas por paciente.

La respuesta a la transfusión de plaquetas puede valorarse en virtud de la mejora de la hemorragia y midiendo el incremento postransfusional en el recuento plaquetario 15-60 min después de la transfusión. Una dosis prototípica de plaquetas debe aumentar el número de plaquetas del paciente entre 30.000 y 60.000/μl. Numerosas alteraciones clínicas pueden aminorar el incremento postransfusional esperado del número de plaquetas, entre ellas fiebre, sepsis, coagulación intravascular diseminada, esplenomegalia con hiperesplenismo y hemorragia activa, así como la presencia de alo- o autoanticuerpos plaquetarios. Las transfusiones ABO-compatibles generan un mayor incremento postransfusional que las ABO-incompatibles. Además, la reducción de patógenos induce un incremento menor. Una evaluación más formal del incremento de plaquetas puede realizarse usando el incremento del recuento corregido (IRC). El IRC tiene en cuenta el tamaño del paciente (en función de su área de superficie corporal) y el número de plaquetas del componente transfundido.

$$\text{IRC} = \frac{\text{Área de superficie corporal (m}^2\text{)} \times \text{incremento del recuento plaquetario} \times 10^{11}}{\text{Número de plaquetas transfundidas}}$$

Un IRC a 1 h superior a 7,5 se considera aceptable. Un IRC inferior a 7,5 es indicativo de resistencia plaquetaria. La evaluación de la resistencia plaquetaria suele incluir detección de anticuerpos HLA y plaquetarios. Si el paciente presenta anticuerpos HLA o específicos de las plaquetas, es posible transfundir plaquetas antigéno-negativas o con compatibilidad cruzada.

Transfusiones de plasma

Las transfusiones de plasma se usan en general para prevenir o tratar la hemorragia en pacientes con coagulopatías congénitas o adquiridas. No deben utilizarse si se dispone de un concentrado de factor de la coagulación específico y apropiado (cap. 165), como los de factor de von Willebrand, factor VIII, factor IX, fibrinógeno, factor X, factor VIIa, factor XIII, concentrado de complejo de protrombina y concentrado de inhibidor de C1. Los factores pueden ser purificados y viralmente inactivados o pueden ser proteínas recombinantes.

Las directrices basadas en la evidencia de la AABB sobre transfusión de plasma, cuya publicación más reciente data de 2010, comprenden las siguientes:

1. Recomendación de transfusión de plasma para pacientes traumatológicos que requieren transfusión masiva (evidencia de calidad moderada).
2. Ausencia de recomendación para correlación de plasma a eritrocitos en estos pacientes (evidencia de calidad baja).
3. Ausencia de recomendación para el uso de plasma en pacientes sometidos a cirugía sin transfusión masiva (evidencia de calidad muy baja).
4. Plasma indicado para pacientes con hemorragia intracraneal relacionada con warfarina (evidencia de calidad baja).
5. Ausencia de recomendación para transfusión de plasma para inversión con warfarina sin hemorragia intracraneal (evidencia de calidad muy baja).
6. Ausencia de recomendación para transfusión de plasma para pancreatitis aguda, intoxicación por organofosforados, coagulopatía asociada a sobredosis de paracetamol, hemorragia intracraneal tras lesión craneal cerrada sin coagulopatía para pacientes no cardíacos no quirúrgicos ingresados en cuidados intensivos (evidencia de calidad muy baja).

Ensayos controlados aleatorizados más recientes apuntan a la necesidad de actualizar estas directrices. El ensayo clínico aleatorizado PROPPR estableció que una correlación de 1:1:1 frente a una de 1:1:2 de plasma:plaquetas:eritrocitos no dio lugar a diferencia en la mortalidad en 24 h ni en 30 días, ni en otras complicaciones. Sin embargo, la exanguinación como causa de muerte en 24 h fue menor, más pacientes obtuvieron la hemostasia, y más plasma y más plaquetas se transfundieron en el grupo 1:1:1. Una posterior revisión sistemática determinó que no hay base suficiente para recomendar la correlación de transfusión mayor.¹²

Los concentrados de complejo de protrombina, específicamente de cuatro factores (factores II, VII, IX y X), deben usarse en vez del plasma para la inversión rápida de la warfarina en pacientes que experimentan hemorragia o requieren cirugía urgente (cap. 166). Los concentrados de complejo de protrombina inducen una inversión más rápida, menor sobrecarga de volumen y una mortalidad significativamente inferior.¹³ El plasma no se recomienda para la reversión de los nuevos anticoagulantes orales (p. ej., inhibidores directos de la trombina y del factor Xa).

El plasma también está indicado como líquido de reposición para la plasmaféresis en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y otras enfermedades.¹⁴ El plasma se usa asimismo como parte del líquido de reposición para pacientes con riesgo de pérdida de factores de la coagulación, en especial en pacientes bajo plasmaféresis diaria con albúmina como líquido de reposición.

La única indicación clínica para el crioprecipitado plasmático reducido y descongelado es la púrpura trombocitopénica trombótica (cap. 163), en tanto que la única

indicación para el plasma líquido es el tratamiento inicial de pacientes sometidos a transfusión masiva.

La dosis habitual de plasma es de entre 10 y 20 ml/kg. Dado que cada componente del plasma tiene entre 200 y 300 ml, la dosis de un adulto promedio supone de 2 a 4 componentes plasmáticos (unidades). Se prevé que los factores de la coagulación aumenten alrededor de un 20% inmediatamente después de la infusión del plasma.

Transfusiones de crioprecipitado

El crioprecipitado contiene fibrinógeno, factor VIII, factor de von Willebrand, factor XIII y fibronectina. Ya no se utiliza como reposición del factor VIII en la hemofilia A ni como reposición del factor de von Willebrand en pacientes con enfermedad de von Willebrand, desde que se dispone de componentes purificados, viralmente inactivados y recombinantes, para estas dos indicaciones. Del mismo modo, en la actualidad se dispone de concentrados de fibrinógeno y factor XIII purificados y viralmente inactivados para su uso en pacientes con deficiencia congénita de fibrinógeno (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia) y factor XIII, respectivamente.

El crioprecipitado aún se utiliza en la reposición de fibrinógeno cuando las concentraciones de este caen por debajo de 100 mg/dl en la hipofibrinogenemia adquirida con coagulopatía intravascular diseminada, insuficiencia hepática, en la fase anhepática del trasplante de hígado (cap. 166) y en la transfusión masiva con coagulopatía por dilución. El crioprecipitado también puede emplearse para el abordaje de la hemorragia intracranial relacionado con terapia trombolítica (activador del plasminógeno tisular).

Transfusiones de granulocitos

Los granulocitos se transfunden a pacientes neutropénicos con infecciones potencialmente mortales. Un ensayo controlado aleatorizado realizado en pacientes con neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500/μl) e infección demostrada, probable o presunta, que recibieron tratamiento antimicrobiano estándar, con o sin transfusiones de granulocitos de donantes estimulados con factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) y dexametasona, no fue adecuadamente dotado de potencia estadística debido a la adscripción de los pacientes. No obstante, demostró que no se registraba un efecto global de la transfusión de granulocitos sobre la supervivencia y la respuesta microbiana. Análisis *a posteriori* constataron que los participantes que recibían las dosis de granulocitos más altas ($\geq 0,6 \times 10^9$ /kg) tendían a tener mejores resultados.

INDICACIONES PARA LA MODIFICACIÓN DE COMPONENTES

Leucorreducción

La mayoría de los productos de eritrocitos y plaquetas son leucorreducidos antes de su almacenamiento. La leucorreducción elimina los leucocitos de la unidad para atenuar las reacciones transfusionales febriles no hemolíticas, la aloimmunización HLA, la transmisión de CMV y la inmunomodulación relacionada con la transfusión. En consecuencia, la leucorreducción está indicada en pacientes expuestos a riesgo de estas complicaciones, como potenciales candidatos a trasplante, pacientes con antecedente de reacciones transfusionales febriles no hemolíticas, pacientes embarazadas, pacientes inmunodeprimidos y lactantes con muy bajo peso al nacer.

Citomegalovirus seronegativo

No parece que exista un beneficio diferencial entre la leucorreducción y el estado de CMV seronegativo en los componentes celulares de la sangre, en lo que respecta a la atenuación del CMV transmitido por transfusión. Los pacientes expuestos a riesgo de enfermedad por CMV deben recibir componentes seguros a este respecto (leucorreducidos, CMV seronegativos o con patógenos reducidos). Entre los pacientes de riesgo están los candidatos a trasplante, los receptores de trasplantes, los pacientes que reciben quimioterapia, las embarazadas, los inmunodeprimidos y los lactantes con muy bajo peso al nacer.¹⁵

Radiación

La radiación, que inactiva los leucocitos de modo que no pueden replicarse, se usa para prevenir la enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión. Entre sus indicaciones cabe incluir inmunodeficiencia congénita, trasplante de células madres, enfermedad de Hodgkin, uso de fármacos análogos de las purinas o anti-CD32 y otros fármacos que alteran la función de los linfocitos T, transfusión intrauterina, exanguinotransfusión neonatal, leucemia, linfoma, quimioterapia intensa, cardiopatía congénita (síndrome de DiGeorge) y anemia aplásica. Los productos de familiares consanguíneos, los HLA compatibles y los de granulocitos deben irradiarse.

Reducción de patógenos

La reducción de patógenos aminora la necesidad de radiación, de productos CMV seronegativos, de pruebas del virus del Zika y de cribado de bacterias. Actualmente, esta técnica se utiliza más en plaquetas y plasma fuera de EE. UU. Para el plasma, se dispone de producto de plasma mezclado tratado con disolventes/detergentes o de producto de plasma reducido en patógenos (INTERCEPT Blood System en EE. UU.). Con plasma mezclado tratado con disolventes/detergentes no se ha referido casos de LPART y, además, el riesgo de reacciones alérgicas es bajo.

En una reciente revisión sistemática se ha determinado que, para las plaquetas tratadas con Mirasol o INTERCEPT (PR), en comparación con las plaquetas estándar,¹⁶ se dan las siguientes circunstancias:

1. Existe incertidumbre sobre si las plaquetas PR aumentan el riesgo de cualquier tipo de hemorragia.
2. No existe evidencia de diferencia en la incidencia de complicaciones hemorrágicas clínicamente significativas.
3. Probablemente no hay diferencia en el riesgo de desarrollo de hemorragia grave.
4. Probablemente no hay diferencia en la incidencia de mortalidad por todas las causas.
5. Probablemente no hay diferencia en la incidencia de episodios adversos graves (sin transmisión bacteriana transfusional).
6. Hay mayor riesgo de desarrollo de resistencia plaquetaria con plaquetas PR.
7. Hay mayores requerimientos de transfusiones plaquetarias con plaquetas PR.
8. Hay menor intervalo de tiempo entre transfusiones con plaquetas PR.
9. Hay menor incremento del recuento corregido con plaquetas PR.

PRUEBAS PREVIAS A LA TRANSFUSIÓN

Las pruebas pretransfusión de rutina de los componentes de la sangre incluyen recepción de una muestra de sangre del paciente, adecuadamente etiquetada por el servicio de transfusión, determinación del grupo ABO y del tipo D y estudio de la presencia de anticuerpos imprevistos, y pruebas de compatibilidad cruzada de los componentes eritrocíticos con la muestra del paciente.

En situaciones de urgencia y antes de que se disponga de pruebas de compatibilidad cruzada de los componentes sanguíneos, los eritrocitos del grupo O y el plasma del grupo AB (algunos centros usan plasma del grupo A) pueden ser transfundidos de forma apropiada.

Esencial para la transfusión sanguínea segura es la consecución de una muestra de sangre, adecuadamente etiquetada, del receptor previsto de la transfusión. La mayoría de las reacciones transfusionales hemolíticas son causadas por identificación incorrecta del paciente o por errores en el etiquetado de las muestras. La tecnología de identificación por radiofrecuencia (RFID) mejora la seguridad, incluyendo menos errores de transfusión, reducción de las pérdidas de producto y gestión de existencias más eficaz.

La «tipificación y detección» implica la determinación del grupo ABO y del Rh (también conocido como tipo D), junto con el estudio del plasma del paciente para detectar anticuerpos antieritrocíticos clínicamente significativos. La «tipificación con pruebas cruzadas» incluye también la selección, el estudio de compatibilidad y la reserva de los componentes apropiados para el receptor de la transfusión. Numerosos centros cuentan con un modelo de solicitud máxima de sangre para cirugía (MSBOS), que indica cuándo se debe solicitar sangre de cada grupo y cuántos componentes deben reservarse para cada tipo de intervención quirúrgica.

Los anticuerpos antieritrocíticos de significación clínica se forman como respuesta al embarazo o a una transfusión; pueden causar hemólisis o reducción de la supervivencia de los eritrocitos transfundidos portadores del antígeno recíproco (con la consiguiente reacción hemolítica transfusional, aguda o tardía). Por ello, en el receptor previsto del plasma se analiza la presencia de estos anticuerpos inesperados antes de transfundir los eritrocitos. Si un paciente presenta un anticuerpo clínicamente significativo, el servicio de transfusión seleccionará y reservará los componentes eritrocíticos no portadores del antígeno recíproco. El proceso de identificación del anticuerpo antieritrocítico y de realización de las pruebas de compatibilidad cruzada de los componentes eritrocíticos puede llevar horas, o incluso días, dependiendo del anticuerpo o los anticuerpos encontrados, y puede ser particularmente problemático cuando el receptor previsto tiene autoanticuerpos (cap. 151).

La antelación con la que debe extraerse una muestra la determinan las directrices de cada centro. En pacientes con detección de anticuerpos negativa y sin antecedentes de transfusión o embarazo en los 3 meses previos, las muestras pueden obtenerse hasta 1 mes antes de la cirugía. En cambio, en caso de transfusión o embarazo en los 3 meses precedentes, una muestra previa a la transfusión solo es válida durante 3 días. La mayoría de los pacientes hospitalizados requieren la obtención de una nueva muestra cada 3 días.

Compatibilidad ABO/D

Las personas tienen de forma natural anticuerpos contra los grupos ABO de los que no son portadores (es decir, que las del grupo O tienen anti-A y anti-B, las del grupo A tienen anti-B, las del grupo B tienen anti-A, y las del grupo AB no tienen ninguno). Los componentes eritrocíticos deben ser ABO-compatibles y, generalmente, D-compatibles. El grupo O define el componente eritrocítico universal, porque los eritrocitos que pertenecen a él no son portadores de antígenos de los grupos A o B, mientras que los eritrocitos del grupo AB solo pueden transfundirse a personas del grupo AB, los eritrocitos del grupo A solo pueden transfundirse a personas de los grupos A o AB, y los del grupo B solo pueden transfundirse a personas de los grupos B o AB. Las transfusiones eritrocíticas incompatibles provocan en ocasiones reacciones transfusionales hemolíticas agudas.

En cambio, las personas D-negativas no producen anti-D salvo que sean expuestas a eritrocitos D-positivos en un embarazo o una transfusión previos. Las mujeres D-negativas con potencial de gestación han de recibir eritrocitos D-negativos, salvo que no estén disponibles en situaciones de urgencia, para prevenir la formación de anti-D, que puede inducir enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido. Si hay escasez de eritrocitos D-negativos, los hombres y las mujeres sin potencial gestacional (habitualmente definidas

como de edad ≥ 50 años) pueden recibir componentes D-positivos. El riesgo de formación de anti-D a partir de una unidad de eritrocitos D-positivos es de entre el 10 y el 20%.

El plasma, que contiene anticuerpos, debe tener compatibilidad ABO menor, de manera que el plasma del grupo AB es el producto universal. El plasma del grupo A puede transfundirse a personas de los grupos A y O, el del grupo B a personas del grupo B o del grupo O y el del grupo O a personas del grupo O. El plasma del grupo A se está utilizando en entornos de transfusión masiva, debido a la limitada disponibilidad de plasma del grupo AB (el 4% de la población es del grupo AB). Esta práctica parece segura, sobre todo teniendo en cuenta que estos pacientes están recibiendo eritrocitos del grupo O y son cambiados a componentes específicos de cada grupo una vez que dicho grupo se conoce. El plasma no es sometido a pruebas cruzadas para D, ya que no hay eritrocitos en el producto.

Las plaquetas se transfunden habitualmente con compatibilidad ABO o D. La compatibilidad ABO determina un mayor incremento del recuento plaquetario después de la transfusión. Para disminuir el riesgo de reacciones transfusionales hemolíticas por plasma incompatible se utilizan productos del grupo O de título bajo (de anti-A). El riesgo de anti-D con D-positivo para pacientes D-negativos es inferior al 1%. Los granulocitos deben tener compatibilidad mayor ABO, debido a su contaminación con eritrocitos y al subsiguiente riesgo de reacción transfusional hemolítica aguda.

MANEJO DE LA SANGRE DEL PACIENTE

El manejo de la sangre del paciente, según lo define la AABB, es un abordaje multidisciplinar basado en la evidencia, destinado a optimizar la atención de los pacientes que pueden requerir transfusión. Los objetivos de un programa de manejo de la sangre del paciente comprenden reducción de la probabilidad de transfusión, minimización de la pérdida de sangre, mejora de su utilización, formación continuada de los profesionales clínicos y estandarización de los sistemas de medición. La aplicación de los programas para el manejo de la sangre del paciente ha reducido la utilización de sangre y los costos, y ha mejorado la atención al paciente. Un estudio retrospectivo constató que la instauración de uno de estos programas, que incluía optimización de la masa de eritrocitos, minimización de la pérdida de sangre y optimización de la reserva fisiológica de anemia, redujo la utilización de sangre y el costo y mejoró los resultados. La optimización de la masa eritrocítica comprende evaluación de la anemia preoperatoria, planificación temporal de la cirugía y optimización de la eritropoyesis postoperatoria. La reducción al mínimo de la pérdida de sangre comprende aspectos tales como manejo de riesgo de hemorragia, técnica quirúrgica meticulosa, uso de dispositivos de ahorro de sangre, estrategias de conservación de la sangre, mantenimiento de la normotermia, uso de hemostáticos, control postoperatorio de la hemorragia, recuperación de sangre, minimización de la hemorragia yátrógena, anticoagulación y profilaxis de la hemorragia digestiva. La optimización de la reserva de anemia fisiológica incluye estimación de la pérdida de sangre en relación con la tolerancia del paciente, formulación de un plan de manejo de la sangre específico de cada paciente, optimización del gasto cardíaco y la oxigenación, optimización de la reserva de anemia, incremento máximo de la liberación de oxígeno y reducción al mínimo de su consumo, ivitación/tratamiento de las infecciones y uso restrictivo de los umbrales de transfusión.

Recomendaciones de la AABB para la campaña Choosing Wisely, del American Board of Internal Medicine, sobre el manejo de la sangre del paciente:

1. No se deben transfundir más unidades de las necesarias. Ello apunta a un umbral restrictivo y a transfundir una sola unidad de eritrocitos en pacientes hospitalizados no hemorrágicos.
2. No se deben transfundir eritrocitos para abordar una deficiencia de hierro sin inestabilidad hemodinámica. Los pacientes ferropénicos han de recibir hierro oral o intravenoso.
3. No se deben usar productos sanguíneos de modo sistemático para revertir la warfarina. Para ello se pueden utilizar vitamina K o concentrados de complejo de protrombina en caso de hemorragia importante o de necesidad de cirugía urgente.
4. No se deben obtener recuentos hemáticos seriados en pacientes clínicamente estables. La repetición de las extracciones de sangre puede provocar anemia yátrógena.
5. No se debe transfundir sangre 0-negativa, excepto a pacientes 0-negativos y en urgencias para mujeres con potencial de gestación de grupo sanguíneo desconocido. Los eritrocitos 0-negativos son escasos de forma crónica y deben limitarse a quienes los necesitan.

ENTORNOS CLÍNICOS ESPECÍFICOS

Alternativas perioperatorias a la transfusión alogénica

Los pacientes pueden donar su propia sangre en las semanas previas a una cirugía programada. Entre las ventajas de esta «donación autóloga preoperatoria» se cuentan menor riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas y de aloinmunización de los antígenos del donante y fácil disponibilidad de hemoderivados compatibles si el paciente requiere componentes eritrocíticos poco frecuentes. Entre sus inconvenientes cabe citar el costo adicional, las potenciales reacciones adversas asociadas a la donación de sangre autóloga y el desarrollo de anemia preoperatoria yátrógena asociada a flebotomía. Estos componentes son más costosos que los alogénicos, porque son especialmente manipulados para garantizar que solo son transfundidos al receptor al que van dirigidos. Por otra parte, la contaminación bacteriana y la sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión continúan siendo posibles problemas de una transfusión autóloga, al igual que los errores en el etiquetado que pueden dar lugar a reacción transfusional hemolítica.

Además, la tasa de pérdida de producto sobrante para los componentes autólogos es del orden del 60%, lo que apunta a que más donaciones autólogas son innecesarias.

Las personas que donan componentes sanguíneos para su uso en un paciente específico, habitualmente un miembro de su familia o un amigo, se denominan «donantes directos». Aunque es característico que los donantes directos estén motivados por empatía hacia el paciente, es importante precisar que las donaciones directas no son más seguras que las donaciones voluntarias generales. Se ha observado que, en su deseo de ayudar al paciente, el donante puede omitir, intencionalmente o no, información que podría descartarlo como donante. La omisión puede afectar a la seguridad del producto resultante. En cualquier caso, las donaciones directas de familiares pueden ser deseables desde el punto de vista médico cuando un paciente necesita componentes HLA-compatibles o eritrocitos de un fenotipo inusual. Todas las donaciones directas de sangre de familiares deben ser irradiadas para prevenir la EICH-AT.

Para recuperar y reinfundir la sangre perdida durante una intervención quirúrgica, se han utilizado diversas técnicas de recuperación de sangre intraoperatoria. El enfoque más sencillo de esta recuperación es la reinfusión de la sangre recuperada sin lavado. Con este método, la sangre recuperada se recolecta, se le añade anticoagulante y se reinfunde en un plazo de 4 h desde la recuperación. También se dispone de dispositivos para lavar la sangre recuperada con solución salina antes de la reinfusión. Tales dispositivos pueden acumular y procesar grandes volúmenes con rapidez, haciendo posible la recuperación de sangre intraoperatoria en intervenciones que implican una pérdida de sangre rápida. La sangre recuperada debe reinfundirse en 4 h o, si se conserva a una temperatura de entre 1 y 6 °C, en 24 h desde el comienzo de su recogida.

La recuperación de sangre intraoperatoria tiene varias limitaciones que, en ocasiones, alteran la seguridad del componente recuperado. Estas potenciales contraindicaciones comprenden recuperación de sangre intraoperatoria de sitios quirúrgicos contaminados, sangre obtenida en intervenciones oncológicas, con el potencial riesgo de contaminación de la sangre recuperada con células tumorales, y sangre obtenida de sitios quirúrgicos en los que hay fármacos. La recuperación de células sanguíneas puede ajustarse a las necesidades de pacientes que rechazan las transfusiones, como algunos testigos de Jehová.¹⁷

En el proceso de hemodilución normovolémica aguda, la sangre completa recuperada intraoperatoriamente se recoge en bolsas estándar, y se reemplaza simultáneamente por un mismo volumen de cristaloides o coloides de igual volumen. La hemodilución reduce la pérdida de eritrocitos, ya que un paciente hemorrágico con un hematocrito reducido yátrógenamente pierde menos eritrocitos. La sangre completa retirada se conserva en quirófano y se reinfunde en el orden inverso al de su obtención. Ello hace que los componentes con el hematocrito más alto sean reinfundidos en último lugar, presumiblemente cuando la hemorragia quirúrgica se ha controlado. La sangre completa tiene también plaquetas y factores de la coagulación funcionales. La anemia yátrógena puede afectar al transporte de oxígeno, aunque ello suele atenuarse reduciendo la viscosidad sanguínea. Si se mantienen a temperatura ambiente, los componentes pueden utilizarse en 8 h desde su obtención. El plazo aumenta a 24 h si la temperatura de conservación es de 1-6 °C.

La mayoría de los pacientes toleran la transfusión de sangre autóloga drenada de cavidades serosas. Los posibles efectos adversos comprenden dificultad respiratoria, hipotensión con anafilaxia y fiebre. La sangre recogida postoperatoriamente debe usarse en 6 h desde su obtención.

Transfusión masiva

La transfusión masiva se define como transfusión de 10 o más componentes eritrocíticos (unidades) en 24 h. Otras definiciones del mismo concepto son sustitución del 50% de la volemia total en 3 h o transfusión aplicada cuando la pérdida de sangre supera los 150 ml/min. La actual recomendación en cuanto a relación de plasma:plaquetas:eritrocitos durante la transfusión masiva es de 1:1:1. La mayoría de los centros usan relaciones de 1:1:1 o 1:1:2. Como ya se ha apuntado, otros cambios son el uso de sangre completa o ácido tranexámico, la transfusión prehospitalaria y el uso de tromboelastografía.

Además de las cantidades de componentes sanguíneos que se han de administrar, los protocolos de transfusión masiva también definen las vías de comunicación entre laboratorio, servicio de transfusión y equipo clínico, la distribución temporal de la disponibilidad de los componentes, los algoritmos de pruebas de laboratorio y la consideración de las necesidades de otros pacientes. Los protocolos están diseñados para asegurar el tratamiento transfusional óptimo, a fin de prevenir y tratar la coagulopatía que puede producirse tras la lesión.

Hemoglobinopatía

Los pacientes con hemoglobinopatías, como la talasemia y la drepanocitosis, a menudo necesitan transfusiones crónicas. Los pacientes con drepanocitosis presentan alto riesgo de formación de aloanticuerpos. El uso de pruebas profilácticas de compatibilidad de antígenos ha reducido las tasas de aloinmunización del 50 al 10% con compatibilidad limitada (antígenos D, C, E y K) y al 5% con compatibilidad extendida (antígenos D, C, E, K, Jk^b y Fy^a). Además, las personas de origen africano tienen genes Rh variantes, que puede parecer que dan lugar a fenotipos positivos, pero que forman aloanticuerpos contra el antígeno. Así pues, la genotipificación de los antígenos de los eritrocitos en esta población ayuda a determinar el producto antígeno-negativo apropiado. El uso de unidades basadas en el genotipo del paciente ha aumentado las concentraciones posttransfusionales

de hemoglobina y los intervalos de transfusión. Por último, las unidades de eritrocitos para pacientes drepanocíticos son hemoglobina S-negativas y, como tales, han de etiquetarse.

En pacientes con drepanocitosis, las indicaciones para transfusión aguda comprenden el síndrome torácico agudo, la insuficiencia multiorgánica aguda, el secuestro agudo, el accidente cerebrovascular, la anemia sintomática aguda, la crisis aplásica, el síndrome de embolia grasa y la crisis hepática/colestasis intrahepática grave. Las indicaciones para transfusión crónica incluyen embarazo complicado y prevención del accidente cerebrovascular. Este tipo de transfusión puede reducir los episodios de dolor frecuente, el priapismo y el síndrome torácico agudo recurrente. Los pacientes drepanocíticos (cap. 154) están expuestos a mayor riesgo de formación de anticuerpos, reacciones transfusionales hiperhemolíticas, como se ha indicado anteriormente, formación de autoanticuerpos y sobrecarga de hierro.

Los pacientes con talasemia (cap. 153) precisan a veces transfusiones crónicas de por vida. Pueden depender de las transfusiones entre cada 2 y 5 semanas para mantener las concentraciones de hemoglobina pretransfusionales por encima de 9-10,5 g/dl, con objeto de favorecer el crecimiento y la actividad física normales e inhibir la actividad de la médula ósea. La principal complicación transfusional es la sobrecarga de hierro.

FUTURO

El campo de la medicina transfusional está en continua evolución, propiciada por el creciente conocimiento de los productos sanguíneos y las poblaciones de pacientes. La atención a los pacientes ha mejorado también de manera constante en paralelo a la evolución del conocimiento. En el futuro, la mejora de las tecnologías de inactivación de patógenos puede hacer que los efectos sobre los productos sean menos negativos. Con estas tecnologías pueden tratarse también los componentes eritrocíticos. Nuevos componentes con mejor conservación, como las plaquetas almacenadas en frío, para la hemorragia, la conservación de eritrocitos anaeróbica, o mejores soluciones aditivas para plaquetas o eritrocitos, están en desarrollo. En el futuro, un mejor estudio de la compatibilidad de los componentes para los pacientes (precisa y personalizada) revertirá en una mejora de los resultados. Otros nuevos productos son las plaquetas y el plasma liofilizados. Además, la obtención de eritrocitos y plaquetas a partir de fuentes de células madre es posible a pequeña escala y está avanzando. Por último, las alternativas a la transfusión sanguínea mediante nuevos fármacos, como los sustitutos de la sangre portadores de oxígeno basados en la hemoglobina, están también en desarrollo.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, et al. Liberal versus restrictive transfusion strategy in critically ill oncologic patients: the transfusion requirements in critically ill oncologic patients randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2017;45:766-773.
- A2. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al. Six-month outcomes after restrictive or liberal transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2018;379:1224-1233.
- A3. Cooper DJ, McQuilten ZK, Nichol A, et al. Age of red cells for transfusion and outcomes in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2017;377:1858-1867.
- A4. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387:2605-2613.
- A5. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:471-482.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

168

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

MICHAEL R. BISHOP Y ARMAND KEATING

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) es una modalidad terapéutica en la que células progenitoras y células madre hematopoyéticas (CMH) son infundidas por vía intravenosa para restablecer la hematopoyesis y la función inmunitaria, tras un régimen «de acondicionamiento» o «preparatorio», consistente en quimioterapia en dosis altas, con o sin radioterapia. Las células madre empleadas para el TCMH son de origen hema-

topoyético, lo que contrasta con las células madre más primitivas pluripotenciales (células madre embrionarias), y cada vez generan interés para uso en tratamientos regenerativos, dada su capacidad de diferenciarse en prácticamente cualquier célula somática. El término TCMH ha sustituido al término *trasplante de médula ósea*, dado que las CMH pueden obtenerse de diversas fuentes, incluida la médula ósea, la sangre periférica y la sangre del cordón umbilical. Además de tratar cánceres hematológicos y otras neoplasias malignas, el TCMH aporta niveles clínicamente significativos de reposición de enzimas y sirve para tratar hemoglobinopatías y estados de deficiencia inmunitaria. Asimismo, hay evidencia de efectos beneficiosos para determinados trastornos autoinmunitarios. Las CMH pueden dar origen a todos los elementos sanguíneos, incluyendo células del sistema inmunitario, y pueden ser modificadas genéticamente para mejorar su función. Además, las CMH pueden manipularse *ex vivo* y emplearse en el boyante ámbito de la medicina regenerativa. En conjunto, el TCMH es un componente principal y la base para el amplio campo de la terapia celular, que muchos autores consideran el «tercer pilar» de la medicina, que complementa a los fármacos de molécula pequeña y los fármacos biológicos.²

El desarrollo clínico y la aplicación del TCMH se produjeron a partir de la observación clínica de los graves efectos mielodepresores de la radiación entre los supervivientes de las bombas nucleares de Hiroshima y Nagasaki. Se realizaron intensos esfuerzos de investigación en la década posterior para desarrollar métodos que permitieran proteger y revertir los efectos mielodepresores de la radiación, entre los que se incluyó la infusión de médula ósea de diferentes animales de la misma especie. Estos esfuerzos se vieron limitados principalmente por el rechazo del injerto. Entre los animales que no rechazaban los injertos medulares se observaba a menudo un síndrome caracterizado por pérdida de peso, alopecia, diarrea e incluso la muerte, que se llamó enfermedad de «enanismo». Actualmente este síndrome se llama clínicamente enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y se comenta en detalle más adelante en este capítulo. La posterior determinación y comprensión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y los antígenos leucocíticos humanos (HLA), los principales determinantes del rechazo del injerto, y de la EICH permitió la aplicación clínica del TCMH. Las primeras publicaciones sobre el éxito del trasplante de médula ósea a nivel clínico en los pacientes con trastornos de inmunodeficiencia combinada grave, anemia aplásica grave y leucemias agudas avanzadas se realizaron a finales de los años sesenta y comienzos de los setenta. Posteriormente en los años ochenta se demostró que la administración de quimioterapia en dosis altas y posteriormente de CMH obtenidas de la médula ósea o de la sangre periférica de los propios pacientes mejoraba el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con distintos tipos de tumores hematológicos y sólidos. El TCMH es un tratamiento convencional para muchos tumores malignos hematológicos, cuadros de inmunodeficiencia, trastornos metabólicos (como el síndrome de Hurler) y estados de hematopoyesis defectuosa (p. ej., anemia aplásica grave, talasemia).³

Existen tres tipos de TCMH: alogénico, autólogo y singénico. Las CMH obtenidas de alguien distinto del paciente se llaman alogénicas, mientras que las derivadas del paciente se denominan autólogas. En el TCMH singénico, los pacientes reciben CMH de un gemelo idéntico (monocigoto), una situación relativamente infrecuente (< 1%). La determinación del tipo de TCMH que se aplica en cada caso (alogénico, singénico o autólogo) depende de la enfermedad que se quiere tratar, la situación de la enfermedad (tratamiento inicial o tratamiento de la enfermedad recidivante), la urgencia con la que la enfermedad debe ser tratada, la disponibilidad de un donante y el tiempo necesario para obtener CMH de ese donante.

Como se ha comentado antes, las CMH pueden obtenerse de la médula ósea, de la sangre periférica y de la sangre del cordón umbilical. Las CMH pueden extraerse directamente de la médula ósea mediante aspiraciones seriadas de las crestas ilíacas posteriores en donantes bajo anestesia general. Como alternativa, las CMH pueden obtenerse de la sangre periférica tras la estimulación con factores de crecimiento hematopoyéticos, como el factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF), junto con plerixafor (un antagonista CXCR4), seguida de leucaféresis. Las CMH medulares se emplean para el TCMH autólogo y alogénico, aunque con menos frecuencia que antes. Las CMH de sangre periférica se emplean en un 90% de los TCMH autólogos y aproximadamente en un 70% de los TCMH alogénicos. El mayor uso de las CMH de sangre periférica depende de la relativa facilidad para su obtención y de la mejoría moderada en la velocidad de recuperación hematopoyética tras la infusión en comparación con las CMH derivadas de la médula ósea. Las CMH pueden infundirse frescas o criopreservadas. La criopreservación consiste en procesar las células en un medio de cultivo que contiene dimetilsulfóxido (DMSO), introducir las células en unas bolsas de plástico especializadas y después almacenarlas de forma indefinida en la fase en vapor del nitrógeno líquido hasta que sean necesarias. Las CMH de sangre de cordón se recogen en el momento del parto, se criopreservan y se almacenan. Para la donación alogénica, puede realizarse la infusión de CMH el día que se recogen. En la donación autóloga siempre se criopreservan las CMH.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS ALOGÉNICO

Las características propias de un TCMH alogénico es que el injerto de células madre no está contaminado por células malignas y contiene linfocitos, sobre todo T y células citolíticas naturales (NK) capaces de mediar una reacción inmunitaria frente a los antígenos extraños. Esta última característica puede representar una gran ventaja si la res-

Trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico

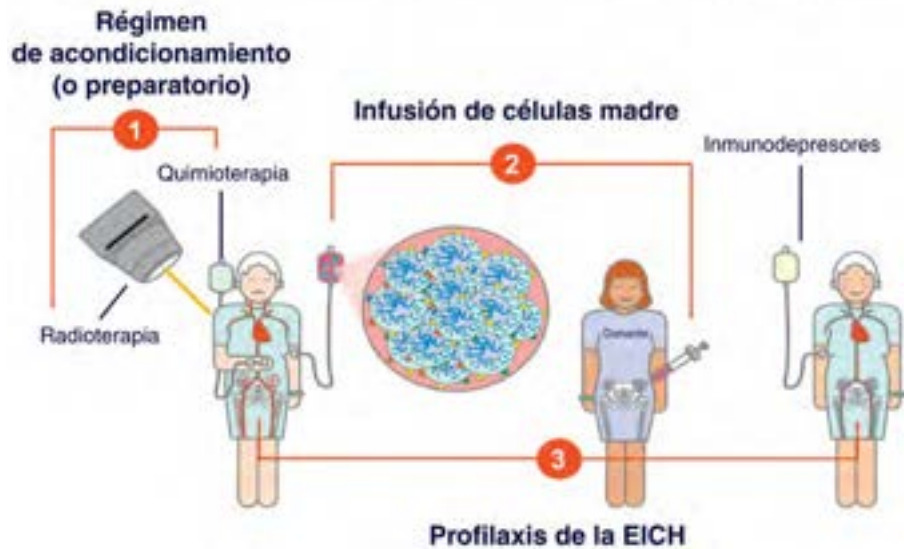


FIGURA 168-1. Proceso de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico. (1) El paciente recibe un régimen de acondicionamiento con quimioterapia y/o radioterapia que permite eliminar el tumor maligno de base y suprimir el sistema inmunitario para prevenir el rechazo de las CMH alogénicas. (2) Se recogen luego células madre hematopoyéticas alogénicas directamente de la médula ósea o la sangre de un donante de células madre emparentado o no y se realiza la infusión intravenosa al receptor. (3) Tras la infusión de las células madre hematopoyéticas, se administran al paciente fármacos inmunodepresores para prevenir el desarrollo de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

puesta inmunitaria se dirige contra las células malignas, en el proceso que se denomina efecto de injerto frente a leucemia o injerto frente a tumor, lo que podría erradicar la enfermedad y reducir la probabilidad de recidiva de esta. Sin embargo, si la respuesta inmunitaria se dirige frente a los antígenos presentes en los tejidos normales, la respuesta del injerto contra el huésped, se podría producir la destrucción de los órganos normales, situación que clínicamente se describe como EICH. El riesgo de rechazo del injerto (reacción del huésped frente al injerto) y de EICH aumenta con el grado de disparidad del HLA entre el donante y el receptor.

El efecto de injerto frente a leucemia fue descrito por vez primera en modelos animales y posteriormente se describió en pacientes sometidos a un TCMH alogénico por una leucemia aguda y crónica. La importancia clínica del papel que desempeñan los linfocitos T inmunocompetentes del donante en el efecto de injerto frente a leucemia fue demostrada inicialmente al observar el aumento de la frecuencia de recaídas en pacientes sometidos a un trasplante de médula ósea alogénica en el que se eliminaron los linfocitos T (depleción de linfocitos T), una correlación inversa entre la recaída y la gravedad de la EICH y el aumento de la frecuencia de recaídas tras el TCMH singénico o autólogo en pacientes que han recibido regímenes de acondicionamiento similares. Estos datos sugerían que los linfocitos T del injerto alogénico participaban de forma directa en la erradicación de la leucemia. Por último, la evidencia más definitiva sobre la importancia de los linfocitos T en el efecto de injerto frente a leucemia surgió de la observación clínica de que la infusión exclusiva de linfocitos T alogénicos, llamada infusión de linfocitos del donante (ILD), en un momento alejado del régimen de acondicionamiento del trasplante, conseguía erradicar con éxito la leucemia, que había persistido o recaído tras un TCMH alogénico.

Como se ha comentado antes, las CMH usadas en el TCMH alogénico se obtienen de un donante distinto del receptor o de un gemelo idéntico. Dado que las barreras inmunitarias pueden provocar el rechazo del injerto y la EICH, el TCMH alogénico exige que el donante y el receptor compartan tantos genes clave como sea posible. Los más importantes de estos son los HLA, que derivan del MHC localizado en el cromosoma 6. Los locus más importantes del HLA son HLA-A, HLA-B, HLA-C, DR y DQ. Se hereda un solo conjunto de alelos de MHC, descrito como haplotipo, de cada progenitor, lo que genera pares de HLA. La «compatibilidad» clínica indica que el HLA del donante se corresponde con el del paciente.

La selección del donante para el TCMH alogénico tiene en cuenta varios factores, como la enfermedad específica del paciente y el estado de dicha enfermedad (remisión frente a recidiva), y el tiempo necesario para obtener CMH de un donante. Un hermano con HLA completamente compatible sería la fuente donante preferida, por la observación de que los riesgos de rechazo del injerto y de EICH son mínimos con estas CMH alogénicas, por lo demás de disponibilidad relativamente fácil. La probabilidad de disponer de una compatibilidad de HLA con un hermano es aproximadamente de un 25% y aumenta al hacerlo el número de hermanos en una familia concreta.

La probabilidad se puede estimar con la fórmula siguiente: la probabilidad de tener un hermano con HLA compatible = $1 - (0,75)^n$, donde n es el número de posibles hermanos donantes. Existe un riesgo aproximado de episodios de entrecruzamiento

del 1% (material genético intercambiado entre los cromosomas durante la meiosis), que suceden principalmente entre los locus HLA-A y B. El resultado clínico del TCMH alogénico procedente de un hermano con compatibilidad para un solo HLA es similar al obtenido con un hermano que tenga una compatibilidad HLA completa.

En los pacientes que carecen de un hermano donante idéntico en HLA, las fuentes alternativas de CMH alogénicas incluyen un donante voluntario con HLA compatible no familiar, una unidad de sangre de cordón total o parcialmente compatible para HLA o un familiar de primer grado con compatibilidad HLA parcial. Los genes que codifican el HLA son numerosos y la probabilidad de que dos individuos no emparentados tengan un HLA idéntico en los locus principales es inferior a 1 de cada 10.000. A nivel mundial, más de 25 millones de personas están en la actualidad inscritas como potenciales donantes voluntarios de CMH. Un donante puede hallarse para alrededor del 50% del total de pacientes para los que se inicia una búsqueda. La probabilidad de encontrar un donante voluntario adecuado depende en gran medida de la raza por los grados variables de diversidad HLA. Por ejemplo, las personas del norte de Europa tienen una probabilidad de compatibilidad hasta del 90%. En general se tardan unos 2-4 meses en conseguir y evaluar completamente un donante no emparentado, pero este período puede ser demasiado largo para algunos pacientes con tumores malignos de rápida progresión. Cuando no se dispone de un voluntario adecuado o se necesita el donante con mayor urgencia, se puede valorar fuentes alternativas de CMH, entre las que se incluyen las de familiares con compatibilidad HLA parcial («haploidénticos») o sangre de cordón umbilical. Las CMH haploidénticas están disponibles con facilidad, pero se asocian a un mayor riesgo de rechazo del injerto y EICH. Estos riesgos pueden reducirse con métodos de depleción de linfocitos T *ex vivo* o *in vivo*, aunque ello puede traducirse en un retraso de la reconstitución y la competencia inmunitaria tras el trasplante, con el consiguiente incremento de los riesgos de infección y recidiva de la enfermedad. En cualquier caso, la incorporación, relativamente simple, de ciclofosfamida postrasplante como profilaxis de la EICH ha incrementado sensiblemente el uso clínico de donantes haploidénticos. Las CMH de la sangre de cordón umbilical se obtienen en el momento del parto, se almacenan en bancos de sangre de cordón y se dispone con facilidad de ellas en 2-4 semanas cuando se necesitan. Dada la biología inmadura propia de los linfocitos de la sangre de cordón umbilical, estos trasplantes se asocian a menos EICH; en consecuencia, las exigencias de compatibilidad HLA son menos estrictas y se pueden aceptar dos o tres incompatibilidades HLA. Sin embargo, el pequeño volumen de sangre de cordón (50-150 ml) que se puede recoger determina un número de CMH limitado, lo que con frecuencia impide usarla en adultos porque el éxito en el prendimiento del injerto se correlaciona con el número de CMH por peso corporal del paciente. Es posible superar esta limitación de la dosis de células empleando más de una unidad de sangre de cordón. Las CMH de sangre de cordón se asocian a un retraso en el prendimiento del injerto y la reconstitución inmunitaria, con el consiguiente aumento de la frecuencia de infecciones. La segunda desventaja significativa de emplear sangre de cordón es que no se pueden obtener células adicionales si se produjera el fracaso del injerto o se necesitara una ILD.

Tras la identificación de una fuente de células madre alogénicas, los pacientes que reciben un régimen de acondicionamiento (preparativo) orientados a «acondicionarlos» o «prepararlos» para la infusión de las CMH (fig. 168-1). Estos regímenes de

TABLA 168-1 CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED AGUDA

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA				
ESTADIO	PIEL	HÍGADO	INTESTINO	
+	Exantema < 25% SC	Bilirrubina total, 2-3 mg/dl	Diarrea, 500-1.000 ml/día	
++	Exantema 25-50% SC	Bilirrubina total, 3-6 mg/dl	Diarrea, 1.000-1.500 ml/día	
+++	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina total, 6-15 mg/dl	Diarrea > 1.500 ml/día	
++++	Descamación y ampollas	Bilirrubina total > 15 mg/dl	Dolor asociado o no a fleo	
ESTADIO DE LA GRADACIÓN CLÍNICA				
GRADO	PIEL	HÍGADO	INTESTINO	ER
0 (ausente)	0	0	0	0
I	+ a ++	0	0	0
II	+ a +++	+	+	+
III	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++
IV	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++	+++

ER, estado de rendimiento; SC, superficie corporal.

acondicionamiento están diseñados para conseguir una inmunodepresión adecuada que permita superar la reacción del injerto contra el huésped y permitir el prendimiento. Están también diseñados para erradicar los tumores en pacientes con un proceso maligno de base. La mayor parte de los regímenes de acondicionamiento combinan radioterapia con quimioterapia. Las dosis de radioterapia corporal total y linfoide total que se utilizan oscilan entre 200 y 1.440 cGy. Los fármacos quimioterápicos más empleados en los regímenes de acondicionamiento son los alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, busulfano). Estos regímenes de acondicionamiento también pueden incluir anticuerpos monoclonales frente a los linfocitos T (como globulina antitumoral, alemtuzumab). La selección del régimen de acondicionamiento específico depende de la enfermedad que se está tratando. La dosis de quimioterapia y radioterapia empleada en estos regímenes es muy variable. Cuando las dosis consiguen un grado de mielo-depresión e inmunodepresión que resultan mortales de forma casi universal si no se realiza la infusión de CMH como producto de rescate, se denominan regímenes de acondicionamiento mieloablativos. Se ha conseguido realizar con buenos resultados un TCMH alogénico con regímenes de acondicionamiento mieloablativos en pacientes mayores de 60 años; sin embargo, la supervivencia tras los trasplantes disminuye con la edad, lo que limita la utilización de los trasplantes alogénicos a una minoría de todos los pacientes que podrían beneficiarse de esta intervención. Sin embargo, la demostración de que el efecto de injerto frente a leucemia de mecanismo inmunitario desempeña un papel central en la eficacia terapéutica del TCMH alogénico llevó a plantear la hipótesis de que los regímenes de acondicionamiento mieloablativos no eran esenciales para erradicar el tumor. Esta noción llevó posteriormente a los investigadores al desarrollo de regímenes de acondicionamiento menos intensos, que consiguieran una inmunodepresión adecuada para permitir la implantación de las CMH del donante, pero que se asociaran a una toxicidad menor comparados con los regímenes mieloablativos. Estos regímenes de acondicionamiento «no mieloablativos» o de «intensidad reducida» aumentan la posibilidad de emplear el TCMH alogénico en pacientes ancianos o que sufran comorbilidades previas. Sin embargo, las menores dosis de quimioterapia y radioterapia también se traducen en una menor actividad antitumoral y se asocian a una frecuencia más alta de recaída de la enfermedad tras el trasplante.

Tras conseguir el prendimiento del injerto, los pacientes tienen riesgo de desarrollar una EICH, que es el reto clínico más importante del TCMH alogénico.⁴ La EICH puede ser aguda,⁵ que se suele presentar en los 100 primeros días posteriores al trasplante, o crónica,⁶ que suele aparecer pasados los 100 primeros días. Sin embargo, en un momento concreto tras el TCMH se pueden observar rasgos de EICH aguda y crónica a la vez. La idea actual es que deben ser las manifestaciones clínicas más que el tiempo tras el trasplante las que determinen si el síndrome de la EICH debe considerarse agudo o crónico. La amplia categoría de EICH aguda incluye la EICH aguda «clásica», que se produce en los 100 días posteriores al trasplante o la ILT, y la EICH aguda «persistente», «recidivante» o «tardía», que ocurre después de los 100 días. Los factores de riesgo de la EICH aguda incluyen la falta de compatibilidad HLA, el donante femenino (sobre todo si es una mujer múltipara), la edad más avanzada del paciente y el donante y la seropositividad para citomegalovirus en el donante o el paciente y el uso de donantes no emparentados o la realización de un injerto con linfocitos T conservados o agotados.

La EICH aguda se puede diagnosticar a partir de los datos clínicos y se manifiesta con síntomas en varios sistemas orgánicos, aunque afecta principalmente a la piel, el

tubo digestivo y el hígado. Las manifestaciones cutáneas oscilan desde un exantema maculopapuloso a una eritrodermia o descamación generalizada. La gravedad de la EICH digestiva depende de la cantidad de diarrea diaria, y la de la EICH hepática se determina en función de la concentración de bilirrubina. La afectación de los órganos puede ser aislada o simultánea. La confirmación histológica puede tener utilidad para descartar otras posibilidades, como una infección. En la EICH cutánea leve puede encontrarse una degeneración vacuolar con infiltración de la capa basal por linfocitos. En la enfermedad más avanzada aparecen disqueratocitos necróticos con acantosis, que puede progresar a una epidermolisis franca. En el hígado puede resultar difícil diferenciar la EICH precoz de una hepatitis de otras causas. Un sistema de gradación clínica (tabla 168-1) se correlaciona con la evolución clínica. La gravedad se describe como grado I (leve) a IV (grave).

El mejor tratamiento de la EICH es la profilaxis. El uso profiláctico de un inhibidor de calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolímus) combinado con metotrexato consigue reducir de forma eficaz la incidencia y la gravedad de EICH aguda, además de mejorar la supervivencia de los pacientes trasplantados, y es la forma de profilaxis de la EICH empleada con más frecuencia. La ciclosporina (cap. 32) es un polipéptido cíclico que impide la activación de los linfocitos T porque inhibe la producción de interleucina 2 (IL-2) y la expresión de los receptores de IL-2. Aunque es eficaz como profilaxis de la EICH, la ciclosporina se asocia a toxicidades importantes, entre las que destaca la hipertensión, la nefrotoxicidad, la hipomagnesemia, el riesgo de convulsiones, la hipertricosis, la hiperplasia de encías, los temblores y la anorexia. El tacrolímus es un macrólido lactona que se parece mucho en su mecanismo de acción, espectro de toxicidad e interacciones farmacológicas a la ciclosporina. Se ha demostrado que la combinación de tacrolímus y metotrexato es mejor que la de ciclosporina y metotrexato para reducir la EICH aguda grado II-IV administrada como profilaxis. El tacrolímus/sirolímus continúa siendo una alternativa válida y segura.■ Cuando se realiza un TCMH alogénico, la inmunodepresión profiláctica no dura toda la vida; cuando se consigue la tolerancia inmunitaria, se pueden retirar lentamente los inmunodepresores y al final suspenderlos. La incidencia de EICH con repercusión clínica (grados II-IV) en receptores de injertos de hermanos compatibles para HLA (con contenido normal de linfocitos T) que reciben tacrolímus y metotrexato como profilaxis es aproximadamente de un 30-40%. La incidencia de EICH grados II-IV en receptores de injertos de donantes compatibles para HLA, pero no emparentados es aproximadamente del 50-80%. Otra estrategia orientada a prevenir la EICH es deplecionar los linfocitos T del donante del injerto; la desventaja de este abordaje es que aumenta la incidencia de recaídas de la enfermedad y de infecciones y no parece mejorar la supervivencia global.

La EICH moderada a grave (grados II-IV) necesita tratamiento, cuya base son los corticosteroides. La administración de metilprednisolona de 1-2 mg/kg/día consigue respuesta en un 40-60% de los pacientes. Las dosis más altas de corticosteroides no aportan más beneficios. La EICH refractaria a los corticosteroides responde mal a tratamientos de segunda línea, como la globulina antitumoral o diversos anticuerpos monoclonales (como daclizumab, infliximab), y se asocia a un aumento de la mortalidad. En general, la EICH aguda cutánea es la que mejor responde al tratamiento y la hepática, la que peor. La mortalidad de la EICH aguda refractaria a esteroides puede alcanzar incluso un 50%.

La EICH crónica aparece en un 20-50% de los supervivientes a largo plazo.⁶ La EICH crónica sucede con más frecuencia entre 100 días y 2 años después del trasplante y muestra rasgos polimorfos, parecidos a una serie de trastornos autoinmunitarios. La EICH crónica se clasifica como EICH crónica clásica, que cursa exclusivamente con manifestaciones propias de la EICH crónica o un síndrome de solapamiento de EICH aguda y crónica, que cursa con rasgos de EICH aguda y crónica al mismo tiempo. Estas diferencias tienen importancia clínica dado que la EICH aguda «de aparición tardía» y los síndromes de solapamiento se han relacionado con una peor supervivencia en algunos estudios. La EICH crónica aparece con más frecuencia en ancianos que tienen una EICH aguda o reciben sangre periférica en lugar de injertos de médula ósea. En un 20% de los casos de EICH crónica no existen antecedentes de EICH aguda previa. Los factores de mal pronóstico incluyen la trombocitopenia, una presentación clínica progresiva, la afectación cutánea extensa y el aumento de la bilirrubina. Las manifestaciones frecuentes incluyen el síndrome seco, el exantema cutáneo parecido al liquen plano, los cambios cutáneos parecidos a la esclerodermia, la fibrosis esofágica e intestinal, la neumopatía obstructiva asociada o no a neumonitis y el incremento de la fosfatasa alcalina asociado o no a hiperbilirrubinemia. Las deficiencias inmunitarias de base, incluida la hipogammaglobulinemia, son frecuentes y esto aumenta el riesgo de que sufran procesos infecciosos.

Históricamente la EICH crónica se ha considerado limitada o extensa. Aunque la enfermedad limitada implica una afectación cutánea con escasa o nula afectación hepática, la enfermedad extensa sugiere una afectación cutánea generalizada asociada o no a afectación orgánica. Esta clasificación es relativamente poco reproducible y no siempre aporta información pronóstica útil. Actualmente se recomienda un nuevo sistema de estadificación clínica para la EICH crónica que permite gradar los órganos individuales (escala, 0-3) y describe la gravedad de la afectación de cada órgano/localización en un momento determinado y medir la repercusión funcional. El tratamiento de la EICH crónica depende de la extensión de la enfermedad. Es fundamental iniciar el tratamiento

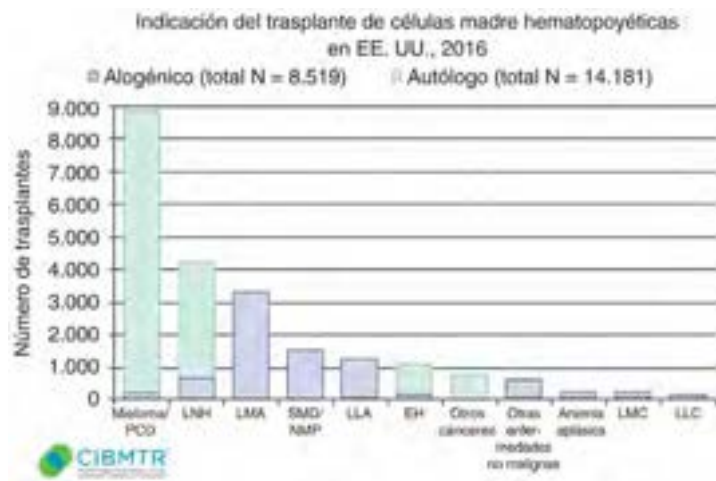


FIGURA 168-2. Indicaciones del trasplante de células madre hematopoyéticas en EE. UU. según publica el Center for International Blood and Marrow Research. EH, enfermedad de Hodgkin; LLA, leucemia linfática aguda; LLC, leucemia linfática crónica; LMA, leucemia mieloide aguda; LMC, leucemia mielógena crónica; LNH, linfoma no Hodgkiniano; SMD/NMP, síndrome mielodisplásico/neoplasias mieloproliferativas.

antes de que se desarrollen alteraciones funcionales. En este tratamiento se incluyen corticosteroides, ciclosporina, talidomida, luz ultravioleta, anticuerpos monoclonales u otros inmunodepresores. Los tratamientos alternativos son azatioprina, ultravioleta A con psoralenos y fotoféresis extracorpórea. Dado que la causa de muerte más frecuente en pacientes con una EICH crónica sigue siendo la infección, todos ellos deberían recibir antibióticos profilácticos asociados o no a inmunoglobulinas intravenosas según los niveles séricos.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS SINGÉNICO

El TCMH singénico utiliza células madre de un gemelo idéntico. Dado que las CMH son genéticamente idénticas a las del receptor, la principal ventaja del TCMH singénico es que no se asocia a EICH o rechazo del injerto, lo que determina un riesgo relativamente bajo de morbilidad y mortalidad secundaria al tratamiento. Otra ventaja del TCMH singénico y que comparte con el alogénico es la ausencia de contaminación del injerto por células malignas. La principal desventaja del TCMH singénico es que no consigue el efecto de injerto frente a leucemia obtenida con el TCMH alogénico. Sin embargo, menos del 1% de los pacientes tienen un gemelo idéntico, de forma que esta opción no se puede plantear en la mayor parte de los casos.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS AUTÓLOGO

La principal razón para el TCMH autólogo, que utiliza las propias CMH del paciente, es que algunos tumores malignos, como las leucemias y los linfomas, presentan una curva dosis-respuesta empinada con la quimioterapia y, en un grado relativo, a la radioterapia. Sin embargo, la principal limitación de la administración de dosis altas de quimioterapia o radioterapia es el efecto mielodepresor de estos dos tratamientos. Las CMH autólogas (y también en ese aspecto las CMH alogénicas y singénicas) permiten la administración de dosis altas de quimioterapia (asociada o no a radioterapia) mediante la recuperación de la hematopoyesis. Las principales ventajas del TCMH autólogo comparado con el alogénico es que: 1) el paciente es su propio donante, y 2) puede emplearse en pacientes ancianos con una morbimortalidad significativamente menor por la ausencia de la EICH como complicación grave. Sin embargo, el TCMH autólogo puede asociarse a más morbilidad que las dosis convencionales de quimioterapia. Aunque los pacientes sometidos a un TCMH autólogo presentan una mayor frecuencia de recidivas comparados con los sometidos a un trasplante alogénico, la menor frecuencia de otras complicaciones parece traducirse en resultados a largo plazo parecidos.

INDICACIONES DEL TRASPLANTE

Se estima que cada año se realizan 70.000 TCMH a escala mundial. Se emplean principalmente como tratamiento de los tumores malignos hematológicos, de los cuadros de insuficiencia medular y de las deficiencias inmunitarias y enzimáticas (fig. 168-2).

Leucemia mieloide aguda

La leucemia mieloide aguda (LMA) (cap. 173) fue uno de los primeros tumores malignos en los que se demostró la eficacia de todos los tipos de TCMH. El TCMH alogénico permite una supervivencia a largo plazo en un 10% de los pacientes con una LMA refractaria. Se ha conseguido una supervivencia a largo plazo con una fre-

cuencia aparente de curaciones del 20-40% en pacientes que recibieron tratamiento en una segunda o posterior remisión completa y se han publicado tasas de curación del 40-70% en pacientes sometidos a trasplante en la primera remisión completa. Los ensayos controlados aleatorizados de comparación del TCMH alogénico y autólogo con quimioterapia convencional en pacientes con LMA en primera remisión completa han demostrado una mejora de la supervivencia libre de enfermedad con ambos tipos de TCMH. Sin embargo, los datos sobre la mejora de la supervivencia global son variables. Varios metaanálisis demuestran una mejora de la supervivencia global con el TCMH alogénico de la LMA en primera remisión completa en comparación con los tratamientos no alogénicos en pacientes con una citogenética de riesgo intermedio o alto, pero no en las LMA de bajo riesgo. Estudios más recientes indican la importancia de la presencia de mutaciones moleculares. Por ejemplo, la LMA de riesgo intermedio con cariotipo normal es un grupo muy heterogéneo en cuanto al pronóstico determinado según el estado de mutación molecular. Aproximadamente un tercio de los pacientes con una LMA de cariotipo normal tienen una mutación en tándem *FLT3* interna, que se asocia a mal pronóstico, y podrían beneficiarse de un trasplante de CMH de un familiar con HLA compatible, independientemente de la existencia de otras mutaciones.

Leucemia linfoblástica aguda

Los resultados de la quimioterapia convencional son excelentes en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de niños, salvo en casos asociados a cromosoma Filadelfia (Ph) (cap. 173). Sin embargo, en los adultos la probabilidad de recidiva es elevada, a pesar de que se consiga la remisión tras el tratamiento de inducción intensivo con mucha frecuencia; por eso, se recomienda alguna forma de tratamiento de consolidación, incluido el TCMH alogénico. Los factores pronósticos adversos son la presencia de Ph, el recuento leucocítico elevado, la edad avanzada y la presencia de enfermedad residual mínima. Los estudios indican que el TCMH mejora la supervivencia global en comparación con la quimioterapia convencional aislada, sobre todo en pacientes positivos para Ph. El pronóstico global de los pacientes adultos o pediátricos con una recidiva de la LLA es relativamente malo y la estrategia general de tratamiento en este caso es conseguir una segunda respuesta completa y luego realizar el TCMH alogénico.

Síndrome mielodisplásico

El único tratamiento curativo conocido del síndrome mielodisplásico (SMD) (cap. 172) es el TCMH alogénico. Por desgracia, la inmensa mayoría de los pacientes no se consideran candidatos a este tratamiento por muchos motivos, como la edad avanzada, la comorbilidad, la disponibilidad de donante, el acceso a fármacos bien tolerados (como azacitidina o lenalidomida) y las preferencias de los pacientes o los clínicos. Los mejores resultados se han obtenido en pacientes relativamente jóvenes, que se encuentran en fases más precoces de la enfermedad y que no han recibido tratamiento previo. Se dispone cada vez de más evidencias de que el TCMH alogénico de intensidad reducida puede beneficiar incluso de forma importante a los ancianos con un SMD, y eso es importante dado que la mediana de edad en el momento del diagnóstico se sitúa en la séptima u octava décadas de la vida. Un ensayo aleatorizado prospectivo de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea determinó que un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida basado en el busulfano dio lugar, al menos, a una supervivencia libre de recidiva a 2 años y global, similar a la registrada tras un régimen de acondicionamiento mieloablativo para el trasplante de células madre alogénico en pacientes con síndrome mielodisplásico o LMA secundaria. El uso del TCMH autólogo para el SMD continúa en investigación.

Leucemia mieloide crónica

Antes se consideraba que el TCMH alogénico era el tratamiento de elección de la leucemia mieloide crónica (LMC) (cap. 175); sin embargo, en este momento la mayoría de los pacientes con LMC se pueden tratar con buenos resultados con un inhibidor de tirosina cinasa (ITK), como imatinib. En consecuencia, en la mayor parte de los pacientes con LMC en fase crónica no se realiza un TCMH alogénico, opción que se reserva para los pacientes en fase acelerada (FA) o en crisis blástica (CB), en los que no toleran o no responden a los ITK y en los que presentan mutaciones resistentes a ITK de *BCR-ABL*. Aunque los resultados del TCMH alogénico en la LMC en FA o CB son malos, los resultados del tratamiento con ITK tras el trasplante parecen prometedores. En la época de los ITK, es raro realizar la recogida de células madre autólogas, incluso en pacientes con una hematopoyesis negativa para *BCR-ABL* en el estudio mediante reacción de la cadena de la polimerasa por transcripción inversa.

Neoplasias mieloproliferativas

Las neoplasias mieloproliferativas, como la mielofibrosis primaria, la policitemia vera y la trombocitemia esencial, suelen ser crónicas, aunque pueden evolucionar a una fase «gastada» y desarrollar una metaplasia mieloide, que se caracteriza por fibrosis de la médula ósea y en general mal pronóstico con transformación en una leucemia aguda y una supervivencia mediana inferior a 3 años (cap. 157). Las opciones terapéuticas convencionales para esta situación son limitadas y un tratamiento convencional aceptado de la metaplasia mieloide/mielofibrosis es el TCMH alogénico y cada vez se publican más casos de TCMH alogénico no mieloablativo eficaz como tratamiento de estos trastornos en la población anciana.⁷

Linfoma no hodgkiniano

Aunque el TCMH alogénico, el singénico y el autólogo han conseguido una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo con aparente curación en pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) avanzado (cap. 176), el tratamiento de referencia actual de las recidivas de los pacientes con un LNH primario sensible o refractario a la quimioterapia de histología específica, incluida la histología del LNH más común, el linfoma B difuso de células grandes, sigue siendo el TCMH autólogo. La demostración de un potente efecto del injerto contra la leucemia para varias histologías de LNH es muy heterogénea. En la actualidad, no hay consenso sobre para qué histologías es apropiado el TCMH alogénico.

El TCMH autólogo se ha empleado para tratar a los pacientes con un LNH folicular indolente y ha conseguido supervivencias libres de enfermedad de hasta un 60%.[■] Sin embargo, las recidivas tardías después del trasplante y la supervivencia global prolongada que se obtienen con el tratamiento convencional hacen necesario un seguimiento a largo plazo para demostrar la eficacia de este abordaje en pacientes con un linfoma folicular. Varios estudios han documentado los efectos del injerto contra el tumor en el linfoma folicular, y apuntan al potencial valor de los regímenes de TCMH alogénicos no mieloablativos en el tratamiento de esta histología.

En el linfoma de las células del manto (LCM) se necesitan ensayos prospectivos adicionales, aunque parece que el TCMH autólogo mejora la supervivencia libre de progresión y posiblemente la supervivencia global en los pacientes cuando se administra como parte del tratamiento de primera línea. Estos resultados se han mejorado con la incorporación del rituximab de mantenimiento postrasplante.[■] Los pacientes con una LMC de alto riesgo son candidatos para los ensayos que analizan el papel del TCMH alogénico no mieloablativo.

Linfoma de Hodgkin

Según los resultados de un ensayo aleatorizado prospectivo de pequeño tamaño realizado a principios de los años noventa, el TCMH autólogo se ha convertido en el tratamiento convencional de los pacientes con un linfoma de Hodgkin refractario primario y de las recidivas (cap. 177) cuya enfermedad sigue siendo sensible a la quimioterapia. El abordaje habitual es, primero, tratar a estos pacientes con quimioterapia de segunda línea seguida de un tratamiento en dosis altas y un TCMH autólogo. El TCMH alogénico tiene una utilidad limitada por la eficacia del TCMH autólogo y las importantes toxicidades relacionadas con el tratamiento asociadas al TCMH alogénico mieloablativo. Se están acumulando datos sobre la eficacia del TCMH alogénico de intensidad reducida, sobre todo en pacientes que recidivan después de un TCMH autólogo.

Mieloma múltiple

Aunque la introducción de nuevos fármacos, como los derivados inmunomoduladores y los inhibidores del proteosoma, para tratamiento del mieloma múltiple (MM) (cap. 178) ha llevado a plantearse de nuevo la utilidad del TCMH autólogo como tratamiento precoz de la enfermedad, las ideas actuales indican que el tratamiento convencional sigue siendo el de inducción con agentes novedosos seguido de consolidación con un TCMH autólogo.⁸ Los resultados de la comparación prospectiva entre el trasplante autólogo único o en tándem han sido conflictivos, aunque la supervivencia global parece similar. Ensayos aleatorizados de un solo brazo avalan el uso de un segundo trasplante autólogo para pacientes que recaen tras el primer TCMH autólogo, suponiendo que la duración de la respuesta fuera de más de 1 año tras el trasplante inicial.

Tumores sólidos

La quimioterapia en dosis altas seguida de trasplante ha tenido éxito en el tratamiento de algunos tumores sólidos sensibles a quimioterapia, incluidos los tumores de células germinales y algunos cánceres infantiles, como el neuroblastoma o el tumor de Wilms. En los pacientes con tumores de células germinales en los que los regímenes de quimioterapia basados en platino no consiguen curación, la aplicación de quimioterapia en dosis altas y el TCMH autólogo ha conseguido una supervivencia libre de enfermedad prolongada, incluso en pacientes con enfermedad refractaria. Tras unos resultados iniciales prometedores sobre el TCMH autólogo en cáncer de mama avanzado y metastásico (cap. 188), varios ensayos aleatorizados no consiguieron demostrar un beneficio de supervivencia global y esta intervención no se realiza ya para esta indicación.

Procesos no malignos

El TCMH también resulta eficaz como tratamiento de trastornos no malignos, como la anemia aplásica, las talasemias, la drepanocitosis, los síndromes de inmunodeficiencia y los cuadros de deficiencia enzimática. Estas últimas indicaciones se producen principalmente en niños y adultos jóvenes. El TCMH alogénico puede conseguir una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo en más del 50% de los pacientes con una anemia aplásica grave (cap. 156).⁹ Cuando se compara con el tratamiento inmunodepresor convencional, el trasplante alogénico tiene más probabilidad de conseguir una reversión completa y duradera de los trastornos hematológicos. Los pacientes con anemia aplásica que han recibido menos transfusiones tienen mejores resultados con el trasplante alogénico. En los pacientes con una anemia aplásica menos grave, en los que tienen menos de 40 años y en aquellos que no disponen de un hermano donante

compatible, suele resultar adecuado un ensayo de tratamiento inmunodepresor antes de plantearse el trasplante alogénico (cap. 156).

Las hemoglobinopatías pueden curarse exclusivamente con un TCMH alogénico, y la experiencia más amplia se dispone en la β -talasemia (cap. 153).¹⁰ Los mejores resultados se obtienen con el trasplante de donante hermano idéntico en HLA y en pacientes pediátricos. Los adultos suelen tener una enfermedad más evolucionada con una mayor sobrecarga de hierro y disfunción orgánica; por eso, la mortalidad relacionada con el tratamiento es más alta. Se están realizando estudios con regímenes no mieloablativos. Se dispone de bastante menos experiencia en la drepanocitosis (cap. 154), en parte por la resistencia a plantearse un TCMH alogénico en pacientes con un cuadro clínico de evolución no predecible.¹¹

Se lleva casi 20 años investigando el TCMH alogénico como tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias graves, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la esclerodermia y la esclerosis múltiple. La estrategia ha sido reconstituir el sistema inmunitario sin presencia de clones de linfocitos T autorreactivos. Resultados de ensayos recientes han identificado respuestas clínicamente significativas en pacientes con esclerodermia grave (cap. 251) y esclerosis múltiple avanzada. Un ensayo aleatorizado de TCMH autólogo, frente a 12 infusiones mensuales de ciclofosfamida, en adultos con esclerodermia grave, mostró que los pacientes trasplantados obtenían beneficios a largo plazo, incluyendo mejoras de la supervivencia libre de episodios y global, aunque con posible riesgo de aumento de la toxicidad prevista.[■] En general existen reticencias a plantearse el TCMH alogénico con su morbilidad y mortalidad asociadas en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias, dado que en general estos tienen poco riesgo de morir por su enfermedad de base.

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Las complicaciones precoces de todos los tipos de TCMH incluyen la toxicidad directa sobre órganos secundaria al régimen de acondicionamiento (p. ej., mucositis) y las citopenias prolongadas (7-14 días), que producen infecciones y sangrado. Como se ha descrito antes, el TCMH alogénico puede asociarse a una EICH aguda o crónica. Las complicaciones a largo plazo, sobre todo los tumores malignos secundarios, obligan a monitorizar a los pacientes durante toda la vida.¹² La mejora de las medidas de soporte ha permitido mejorar de forma constante el TCMH con el tiempo. Se ha desarrollado un índice sencillo, que se basa en las comorbilidades previas al trasplante, para predecir de forma fiable la mortalidad y la supervivencia libre de recidiva. Este índice de comorbilidad resulta útil para asesorar a los pacientes antes del TCMH. Se están desarrollando y validando biomarcadores sanguíneos como pruebas pronósticas para posibles complicaciones tras un TCMH, como una futura EICH, pruebas predictivas de la reacción al tratamiento y mortalidad sin recidiva.¹³ Las toxicidades tardías del TCMH siempre se deben tener en consideración al plantearse esta opción en los pacientes.

Rechazo del injerto

El rechazo del injerto se produce cuando las células inmunocompetentes del huésped destruyen las células trasplantadas del donante.¹⁴ Esta complicación es más frecuente en los pacientes que reciben trasplantes de donantes alternativos o poco compatibles en HLA, en los trasplantes sin linfocitos T y en los casos de anemia aplásica. El rechazo del trasplante aparece en pocos o ningún caso de pacientes sometidos a un TCMH autólogo o singénico.

Infecciones

Las infecciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad tras todos los tipos de TCMH, pero sobre todo tras el trasplante alogénico por el uso prolongado de la inmunodepresión para prevenir o tratar la EICH (cap. 265). Las infecciones bacterianas se suelen relacionar con los catéteres venosos centrales. Entre las infecciones fúngicas, las debidas a *Aspergillus* suelen producirse en pacientes que reciben esteroides en dosis altas prolongadas para tratar la EICH. Las infecciones por virus comprenden la reactivación de infecciones por citomegalovirus, virus del herpes humano 6 y virus de Epstein-Barr. La profilaxis con letermovir puede reducir significativamente la reactivación del citomegalovirus,[■] mientras que la vacunación contra el virus de la varicela-zóster puede reducir sustancialmente la reactivación del zóster[■] en pacientes pos-TCMH. Estos pacientes también son sensibles a los virus respiratorios estacionales. En general se necesitan revacunaciones frente a las infecciones infantiles frecuentes tras el trasplante.

Toxicidad cardíaca

La mayor parte de los centros de trasplante realizan el cribado de los posibles pacientes para identificar posibles cardiopatías que aumenten el riesgo durante la intervención. Sin embargo, a pesar de este cribado, un pequeño número de pacientes desarrollan cardiotoxicidad, aguda durante el trasplante o de forma tardía, que se traduce en arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva o isquemia cardíaca por el gran volumen de líquidos administrados durante la intervención o por el estrés fisiológico adicional. Las complicaciones asociadas a un derrame pericárdico aparecen en algunos pacientes durante o después del trasplante y son más frecuentes en los que tienen enfermedad cerca de la región y en los que reciben radioterapia sobre este campo. Se ha demos-

trado una miocardiopatía idiosincrásica asociada a la administración de dosis altas de ciclofosfamida en un pequeño número de pacientes. También pueden producirse miocardiopatías virales.

Síndrome de prendimiento

El síndrome de prendimiento se produce durante la recuperación de los neutrófilos tras el TCMH autólogo y alogénico.¹⁵ Cursa con una constelación de síntomas y signos entre los que pueden incluirse fiebre, exantema cutáneo eritrodérmico y edema pulmonar no cardiogénico y, en sus formas más extremas, fracaso renal agudo y hemorragia alveolar difusa. Estos hallazgos clínicos reflejan las manifestaciones del aumento de la permeabilidad capilar y la extensa liberación de citocinas endógenas. El tratamiento con corticosteroides suele tener una eficacia espectacular para el síndrome de prendimiento, sobre todo de las manifestaciones pulmonares.

Toxicidades pulmonares

Las toxicidades pulmonares son frecuentes durante y después del trasplante.¹⁶ Los pacientes que reciben algunos fármacos quimioterápicos, como la 1,3-bis (2-cloroetil)-1-nitrosourea (BCNU; carmustina), presentan una mayor incidencia de lesión pulmonar inducida por quimioterapia tras el trasplante, que suele ocurrir varias semanas después de este y se puede tratar con buenos resultados con la administración inmediata de corticosteroides. Además de estas complicaciones, los pacientes sometidos a un TCMH alogénico tienen un mayor riesgo de neumonitis causada por citomegalovirus e infecciones fúngicas en relación con la inmunodepresión del paciente y también de síndrome de dificultad respiratoria del adulto o neumonía intersticial de etiología desconocida. La EICH crónica también puede manifestarse como una bronquiolitis obliterante pulmonar.

Toxicidad hepática

La complicación hepática más frecuente del trasplante es la enfermedad venooclusiva (EVO)/síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) hepático. Los síntomas asociados a la EVO/SOS incluyen ictericia, hepatomegalia dolorosa, ascitis y aumento de peso. En los casos más graves puede encontrarse una insuficiencia hepática progresiva y un fracaso multiorgánico. Los factores predisponentes parecen incluir la lesión hepática previa, el uso de estrógenos y el acondicionamiento con altas dosis.

Toxicidad renal

La insuficiencia renal aguda que obliga a emplear la diálisis es poco frecuente durante el trasplante, aunque los pacientes con una disfunción renal de base tienen riesgo de sufrir esta complicación.¹⁷ El síndrome urémico hemolítico idiopático o inducido por ciclosporina puede ser una complicación grave tras el TCMH alogénico y se asocia a un elevado riesgo de mortalidad o puede ocasionar una nefropatía terminal. Se han descrito casos de síndrome nefrótico y nefropatía membranosa en supervivientes a largo plazo; parece que estas complicaciones se asocian con más frecuencia a la EICH crónica y el acondicionamiento no mieloablato.

Tumores malignos secundarios

Una complicación de la quimioterapia, la radioterapia o ambas en el tratamiento de los tumores malignos es la aparición de un tumor maligno secundario. Se han publicado varios casos de LMA o SMD secundario tras el trasplante autólogo. Algunos estudios han sugerido que la radiación corporal total puede aumentar el riesgo de estas complicaciones. La incidencia global de tumores malignos secundarios tras el trasplante alogénico es 2,2% a los 10 años y 6,7% a los 15 años del trasplante. Las neoplasias malignas sólidas se producen hasta en el 15% de los pacientes 15 años después de un trasplante de células madre con acondicionamiento mieloablato, sin meseta en las tasas de incidencia.¹⁸ Durante los 1-2 primeros años, los tumores malignos más frecuentes son los síndromes linfoproliferativos relacionados con el virus de Epstein-Barr;¹⁹ los tumores sólidos son más probables cuando han pasado más de 3 años desde el trasplante. Los factores de riesgo incluyen el uso de globulina antitimocítica para el tratamiento de la EICH, el uso de un injerto alogénico con depleción de linfocitos T, la incompatibilidad HLA y puede que la radiación corporal total.

Infertilidad e hipogonadismo

Muchos de los regímenes de preparación empleados para el trasplante se asocian a una elevada incidencia de esterilidad permanente, sobre todo los regímenes que

incluyen la radioterapia corporal total. Sin embargo, tras el uso de otros regímenes se han conseguido embarazos con éxito en algunos casos, sobre todo de pacientes jóvenes. Se debería consultar con un endocrinólogo experto en reproducción antes del trasplante en pacientes que tengan preocupación por la futura fertilidad. Se puede producir ginecomastia en algunos hombres.

Disfunción endocrina

Puede aparecer un síndrome de Cushing iatrogénico y diabetes y se suelen deber a un tratamiento prolongado con corticosteroides por una EICH crónica. Una complicación especialmente incapacitante es la miopatía inducida por corticosteroides, la necrosis avascular de la cadera y la osteoporosis. Dado que muchos pacientes reciben corticosteroides durante muchos meses, el ajuste de la dosis puede asociarse a malestar, náuseas, hipotensión y dolor musculoesquelético. En estos casos se debe realizar un ajuste lento de la dosis en varios meses o reintroducir dosis sustitutivas fisiológicas (p. ej., 7,5-10 mg/día de prednisona). El hipotiroidismo se suele relacionar con la radioterapia corporal total o la radioterapia local sobre la cabeza y el cuello por un linfoma u otros cánceres. Se produce osteoporosis en un 50-60% de los pacientes tras el TCMH. Las principales causas implicadas son el hipogonadismo, el hiperparatiroidismo secundario a una calcemia baja y el tratamiento con corticosteroides tras el trasplante. La densidad mineral ósea debería ser valorada antes y después del trasplante y se debería tratar la osteopenia según esté indicado con bisfosfonatos, calcio, vitamina D, estrógenos y testosterona.

CONCLUSIÓN

Se han realizado grandes progresos en la eficacia y la seguridad del TCMH y se han ampliado las aplicaciones de este tratamiento a más pacientes. Las áreas que se están desarrollando pueden mejorar todavía más el uso y la eficacia del trasplante, y entre ellas destacan las mejoras de los cuidados de soporte de los pacientes trasplantados y el mayor uso de donantes alternativos. La recidiva de la enfermedad continúa siendo la principal causa de fracaso del tratamiento tras TCMH, tanto autólogo como alogénico, en enfermedades malignas. Son necesarios mejores tratamientos de la EICH y se están realizando estudios innovadores en este sentido. La progresión futura dependerá de la capacidad de identificar tratamientos oncológicos más seguros y dirigidos, que se puedan incorporar a los regímenes de trasplante sin aumentar la toxicidad o reducir las respuestas del injerto contra el tumor. Sin embargo, los tratamientos celulares nuevos, incluida la modificación genética de los linfocitos para fomentar su actividad antitumoral, como los linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos, son muy prometedores.



Bibliografía de grado A

- A1. Törlén J, Ringdén O, Garming-Legert K, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine/methotrexate and tacrolimus/sirolimus as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2016;101:1417-1425.
- A2. Li D, Wang L, Zhu H, et al. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in intermediate-risk acute myeloid leukemia adult patients in first complete remission: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE*. 2015;10:1-16.
- A3. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol*. 2017;35:2157-2164.
- A4. Berinstein NL, Bhella S, Pennell NM, et al. Prolonged clinical remissions in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma treated with autologous stem cell transplantation incorporating rituximab. *Ann Hematol*. 2015;94:813-823.
- A5. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1250-1260.
- A6. Sullivan KM, Goldmuntz EAS, Keyes-Elstein L, et al. SCOT Study Investigators. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378:35-47.
- A7. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377:2433-2444.
- A8. Winston DJ, Mullane KM, Cornely OA, et al. Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2116-2127.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ABORDAJE DEL PACIENTE CON CÁNCER

JAMES H. DOROSHOW

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN SOBRE EL PACIENTE DE CÁNCER

Uno de los mayores desafíos reside en comunicar o recibir la comunicación del diagnóstico inicial de cáncer o de que el cáncer ha recidivado; no se conoce formación especializada ni existe advertencia que puedan mitigar lo suficiente la intensidad emocional ligada a este acto. La tormenta de emociones experimentada por los pacientes reduce en ocasiones la utilidad de la charla inmediatamente posterior. Sin duda, hasta al paciente mejor informado le cuesta procesar la complejidad de su situación particular, incluida la gama de pruebas diagnósticas complementarias que pudieran requerirse y la diversidad potencial de opciones de tratamiento y resultados que le esperan. Y, sin embargo, antes de iniciar el tratamiento, médico y paciente deberán comentar en algún momento el diagnóstico, sus implicaciones y las alternativas terapéuticas. Dada la amplia variedad de posibles pronósticos (desde el cáncer testicular diseminado curable hasta la limitación de las esperanzas de vida de los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado o cáncer pancreático), conviene que los familiares o amigos íntimos estén presentes en la consulta cuando se exponga con detalle la complejidad de la enfermedad o de la terapia para así prestar apoyo emocional y contar con otro «par de oídos» durante la consulta. Vale la pena formular una pregunta directa a los pacientes: «¿qué ha entendido acerca de su diagnóstico y tratamiento?» Los familiares o amigos íntimos del paciente pueden asimismo ayudar a elaborar un registro escrito o digital de las preguntas formuladas y contestadas por los profesionales sanitarios; muchos pacientes consideran ese registro particularmente útil para consultarlo en otro momento.

Si el médico no está familiarizado con las opciones más recientes de tratamiento, debe remitir enseguida el caso a un especialista, sea cirujano, radioterapeuta u oncólogo. El médico general no debe incurrir en el nihilismo terapéutico, a menos que se ocupe a fondo de este tema y conozca bien los riesgos y beneficios potenciales de las terapias y ensayos clínicos más recientes.

DIAGNÓSTICO

Las posibilidades diagnósticas son numerosas para la gama tan amplia de neoplasias humanas que se pueden descubrir en presencia de síntomas o signos inespecíficos, pero premonitorios (pérdida de peso grave, hematuria, ictericia) o en personas asintomáticas (p. ej., durante una exploración física de rutina). De cualquier modo, no debe nunca subestimarse la importancia de la anamnesis y de la exploración física, al margen de que se haya confirmado o no el diagnóstico anatomopatológico del cáncer. Una de las consideraciones fundamentales para el estudio diagnóstico y la elección del tratamiento del cáncer (quirúrgico, radioterapia o tratamiento sistémico) es el estado fisiológico basal del paciente o «estado (categoría, clase) funcional» (tabla 169-1). Así, los antecedentes personales de consumo prolongado de tabaco no solo resultan pertinentes para un posible diagnóstico de cáncer de pulmón, sino también para la capacidad del paciente de tolerar un tratamiento multimodal potencialmente curativo. La constatación del consumo excesivo de alcohol puede influir en la tolerancia y el metabolismo de los quimioterápicos sistémicos. Los antecedentes familiares de cáncer proporcionan indicadores pronósticos y señalan modalidades de tratamiento basadas en las pruebas moleculares, como sucede, por ejemplo, con las mujeres aquejadas de un posible cáncer de mama u ovario relacionado con *BRCA1*. Es asimismo esencial evaluar el entorno asistencial, incluidos todos los sistemas de apoyo del paciente, que se someten a una tensión inusitada durante la experiencia del diagnóstico de cáncer y las intervenciones consiguientes. Por último, durante la exploración física se definirá la extensión de ciertos focos mensurables de malignidad –ganglios linfáticos, esplenomegalia o hepatomegalia, por ejemplo–, así como la fuerza muscular del paciente, la presencia de posibles derrames malignos, o neuropatías centrales o periféricas como reflejo de metástasis o síndromes paraneoplásicos. Sin embargo, lo más importante es que transmite al médico una idea inicial del estado general del paciente (bueno o malo) antes de iniciar el tratamiento.

Procedimientos diagnósticos

A menudo, una lesión detectada en la exploración física o después de un estudio radiológico motivado por resultados analíticos anómalos se someterá a biopsia percutánea para su examen anatomopatológico. Es imprescindible que la biopsia sea representativa de todo el tumor y tenga un tamaño suficientemente robusto para efectuar los análisis pertinentes

TABLA 169-1 ESCALAS FUNCIONALES DE KARNOFSKY Y ZUBROD

ESCALA DE LA CATEGORÍA FUNCIONAL DE KARNOFSKY	
VALOR	NIVEL FUNCIONAL
100	Normal, sin síntomas ni manifestaciones de enfermedad
90	Capacidad para realizar una actividad normal, signos o síntomas leves de enfermedad
80	La actividad normal requiere esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad
70	Cuidado de sí mismo, incapacidad para realizar una actividad normal o un trabajo activo
60	Necesidad ocasional de asistencia, pero capacidad para atender la mayoría de las necesidades
50	Necesidad considerable de asistencia y atención médica frecuente
40	Discapacidad, necesidad de cuidados y asistencia especiales
30	Discapacidad grave; indicación de ingreso hospitalario, aunque la muerte no sea inminente
20	Necesidad de ingreso hospitalario; postración, necesidad de tratamiento de soporte activo
10	Estado moribundo; proceso rápido de agonía
0	Muerte
ESCALA FUNCIONAL DEL EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ZUBROD)	
CATEGORÍA FUNCIONAL	DEFINICIÓN
0	Asintomático
1	Sintomático; completamente ambulatorio
2	Sintomático; < 50% del día en la cama
3	Sintomático; > 50% del día en la cama
4	Confinado a la cama

(p. ej., tinciones inmunohistológicas especiales, citometría de flujo, citogenética, análisis hormonales, pruebas moleculares) antes de iniciar el tratamiento. Si se duda acerca de si la lesión es benigna o maligna o de su correcta clasificación, se sopesará la toma de biopsias adicionales y se consultará, si procede, a un anatomopatólogo de referencia.

Desde hace poco tiempo, las pruebas moleculares han abierto nuevas vías para el diagnóstico precoz de neoplasias malignas asintomáticas. Así, por ejemplo, se puede diagnosticar *a posteriori* un pequeño número de casos de cáncer oculto entre mujeres embarazadas, cuyos resultados de las pruebas prenatales no invasivas revelan una discordancia con el cariotipo fetal.¹

La reciente aparición de una gama amplia de preparados inmunoterápicos y con una diana molecular que muestran actividad frente a los tumores sólidos (v. la lista abreviada que figura al final del capítulo en la tabla 169-2 y la lista completa en la e-tabla 169-1) ha reavivado el interés por la toma de tejido suficiente a fin de realizar los análisis moleculares esenciales (secuenciación del ADN, análisis de la expresión del ARN, hibridación fluorescente *in situ* [FISH] y elaboración de perfiles inmunológicos) necesarios para decidir el tratamiento. Si bien el tamaño de los tumores extirpados en el quirófano suele resultar adecuado para todo tipo de exámenes diagnósticos, a menudo se requiere la participación activa de un radiólogo intervencionista o de un endoscopista para la toma del número (y tamaño) de biopsias tumorales que requiere la terapéutica oncológica moderna. Es rara la ocasión en que se precisa una terapia tan rápida que no resulta posible una evaluación apropiada antes del tratamiento. En algunos focos tumorales, como el colon (cap. 184), predomina un tipo histológico, pero las características moleculares críticas del tumor (presencia o ausencia de un oncogén *Ras* mutante) definen a veces el tratamiento; en otros, como el pulmón (cap. 182), la distinción entre el cáncer microcítico y no microcítico resulta crítica para el tratamiento. En el cáncer de mama (cap. 188), el médico examina factores diversos, como el tipo histológico, el grado del tumor, la presencia (y su grado) o ausencia de receptores (proteínas) de estrógenos y progesterona, la sobreexpresión de HER2/neu, así como otras características moleculares. Además, el rápido aumento de la complejidad diagnóstica molecular ha incrementado la probabilidad de localizar los cánceres de origen primario desconocido (v. «Cáncer de origen desconocido» más adelante).

Estadificación y evaluación multidisciplinar

Una vez establecido el diagnóstico histológico, se procede a su estadificación para determinar la extensión de la enfermedad. El sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer se considera la referencia en EE. UU. y se fundamenta en el

TABLA 169-2 MEDICAMENTOS FRECUENTES PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA DE EE. UU.*

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Abiraterona, acetato	Inhibe la biosíntesis de andrógenos	No tomar con los alimentos; inhibe la CYP2D6	Tumefacción o molestias articulares; edema; vigilar las enzimas hepáticas	Cáncer de próstata metastásico; resistente a la castración tras el uso previo de docetaxel
Afatinib	Inhibidor covalente selectivo del EGFR, HER2 y HER4; inhibe mutantes silvestres y selectos del EGFR	Interactúa con los inhibidores de la P-gp, cuya dosis debe, en ocasiones, reducirse; reducir la dosis en caso de disfunción renal moderada	Erupción acneiforme; hipopotasemia; diarrea, estomatitis y náuseas; anomalías en las pruebas de función hepática; disminución del aclaramiento de creatinina	Primera línea frente al CPNM con delecciones del exón 19 del EGFR o mutación del exón 21 (L858R) detectadas mediante la prueba diagnóstica correspondiente
Alectinib	Inhibidor de la tirosina cinasa que inhibe las anomalías del gen ALK y las mutaciones de RET; puede inhibir ciertas mutaciones ALK que siguen al tratamiento con crizotinib	Metabolismo hepático por CYP3A4; excretado en las heces	Bradycardia; elevaciones de CPK; neumonitis intersticial	CPNM ALK-positivo metastásico progresivo con crizotinib
Anastrozol	Inhibidor no esteroideo de la aromatasas; bloquea selectivamente la producción de estrógenos	Buena absorción por el tubo digestivo, niveles plasmáticos máximos en las primeras 2 h; semivida de 50 h; metabolización amplia en el hígado; a pesar de la importancia de la depuración hepática y renal, no se precisa ningún ajuste en caso de alteración funcional de estos órganos debido al índice terapéutico alto de este medicamento	Muy buena tolerabilidad; astenia, cefalea y sofocos en menos del 15% de las mujeres; diarrea, dolor abdominal, anorexia, náuseas y vómitos en el 10% o menos; se ha notificado tromboflebitis	Terapia adyuvante del cáncer de mama y tratamiento de mujeres posmenopáusicas con carcinoma de mama que progrese durante la administración de tamoxifeno
Arsénico, trióxido	Nuevo preparado arsenical diferenciador	Semivida desconocida; se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina	El «síndrome de diferenciación» es el efecto limitador de las dosis y se caracteriza por leucocitosis, fiebre, disnea, dolor torácico, taquicardia, hipoxia y a veces muerte; los corticosteroides parecen mejorar este síndrome; la prolongación del QT es frecuente; los efectos adversos más habituales son erupción, prurito, cefalea, artralgias, ansiedad, sangrado, náuseas y vómitos; la toxicidad hepática y renal es poco común	Leucemia promielocítica aguda recidivante
L-asparaginasa, colaspasa	Enzima natural derivada de <i>Escherichia coli</i> o <i>Erwinia carotovora</i> que escinde la asparagina, aminoácido esencial para las células de rápida división	Después de la inyección i.v. o i.m., el fármaco se metaboliza por proteólisis dentro de los vasos; semivida de eliminación de 8-30 h	La hipersensibilidad puede poner la vida en peligro, por lo que se precisan las precauciones frente a la anafilaxia y una dosis de prueba de 2 U; la coagulopatía es habitual y requiere vigilancia; son frecuentes las náuseas, los vómitos, los retortijones abdominales, la anorexia, la elevación de las enzimas hepáticas y la insuficiencia renal transitoria; se observa letargo, somnolencia, fatiga, depresión y confusión, así como pancreatitis y fiebre	LLA; también se usa en LMA, LMC en etapa tardía, LLC y linfomas no hodgkinianos
Atezolizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado que se une al ligando 1 de la muerte programada (PD-L1) regulando la función de las células anti-T	No se precisa ajuste de dosis en la insuficiencia renal o hepática leve	Erupción cutánea; endocrinopatías; hepatitis inmunitaria, pancreatitis, neumonitis, colitis, insuficiencia suprarrenal, diabetes; edema periférico; fatiga; fiebre	Pacientes con CPNM y progresión de la enfermedad después del tratamiento con platino; pacientes con cáncer urotelial avanzado que no puedan aspirar al tratamiento con platino o hayan progresado con este
Avelumab	Anticuerpo bloqueante del ligando 1 de la muerte programada (PD-L1)	Puede causar daño fetal	Neumonitis inmunitaria, hepatitis, colitis, endocrinopatías, nefritis; fatiga; dolor osteomuscular; erupción; diarrea	Pacientes adultos y pediátricos (de 12 años o más) con carcinoma de células de Merkel metastásico
Axitinib	Evitar los inhibidores potentes de la CYP3A o reducir la dosis	Disminuir en un 50% la dosis de los inhibidores de CYP3A, insuficiencia renal y hepática	Diarrea, hipertensión, fatiga, náuseas	Carcinoma avanzado de células renales tras fracaso terapéutico
Azacitidina	Antimetabolito; induce una hipometilación del ADN, causando la apoptosis o restaurando la función normal; en dosis más altas, actúa como análogo de la citidina	Biodisponibilidad nula por vía oral; se metaboliza en el hígado y se excreta en la orina; semivida de eliminación de 4 h	La mielodipresión es el efecto limitador de las dosis; la leucopenia, la trombocitopenia y la elevación transitoria de las enzimas hepáticas ocurren con frecuencia; las náuseas y los vómitos y el dolor abdominal son habituales	Síndromes mielodisplásicos

TABLA 169-2 MEDICAMENTOS FRECUENTES PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA DE EE. UU. (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	Inmunoestimulante/vacuna; induce una respuesta inmunitaria celular en el lugar de la instilación	El BCG es un cultivo de bacterias vivas y atenuadas; no penetra en el organismo en forma viable; no tiene un destino farmacocinético detectable; en casos raros, el tratamiento puede causar una infección clínica, que revela una invasión del organismo desde el lugar de administración hacia la circulación general	Predominan los síntomas urinarios, entre ellos disuria, hematuria, titubeo, urgencia, frecuencia e infección secundaria; otros efectos tóxicos son fiebre, escalofríos, malestar, mialgias/artralgias, anorexia, náuseas, vómitos y anemia; la infección micobacteriana clínica es rara y, en general, solo se da en pacientes inmunodeprimidos	Instilación intravesical para el cáncer de vejiga no invasivo después de la extirpación de tumores papilares; también se utiliza en algunos programas experimentales de vacunación como adyuvante vacunal
Belinostat	Inhibidor de la histona desacetilasa; produce una acumulación de grupos acetilo en las proteínas histónicas y no histónicas que causa una parada del ciclo celular y apoptosis	Metabolismo hepático a través de UGT1A1 y CYP2A6; excretado en la orina	Mielodepresión, edema periférico e intervalo QT prolongado, erupción, náuseas y vómitos, fatiga	Linfoma de células T periférico recidivante
Bendamustina	Alquilante	Reducir la dosis en caso de toxicidad hematológica	Náuseas, febrícula, vómitos, anomalías hematológicas	Linfoma no hodgkiniano de células B y LLC
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une a todas las formas del VEGF, impidiendo la unión a sus receptores	Se administra en infusión i.v.; semivida de 20 días; se desconoce el destino del fármaco precursor y los metabolitos	Astenia, dolor, náuseas/vómitos, diarrea, anorexia, estomatitis, dermatitis, hipertensión, proteinuria; las reacciones infusionales son raras; hemoptisis, hemorragia, retraso en la cicatrización de las heridas, perforaciones GI; mayor riesgo de episodios tromboembólicos graves o mortales	Cáncer colorrectal metastásico y CPNM; carcinoma de células renales
Bicalutamida	Antiandrógeno no esteroideo	Buena absorción por vía oral; unión intensa a las proteínas; conversión hacia metabolitos inactivos en el hígado mediante oxidación y glucuronidación; semivida de varios días	Predominio de síntomas constitucionales, incluidos sofocos, disminución de la libido, depresión, aumento de peso, edemas, ginecomastia, dolor precoz en el lugar de la enfermedad (reacción de recrudescimiento) y estreñimiento; las náuseas, los vómitos, la anorexia, la diarrea y los mareos son poco frecuentes; la disnea, la anemia, la fiebre y la erupción ocurren rara vez	Cáncer de próstata en estadio D2, combinado con un agonista de la LHRH
Blinatumomab	Captador biespecífico de células T (BiTE) capaz de unirse al CD3 situado sobre las células T y al CD19 situado sobre las células B, con la consiguiente liberación de citocinas que potencian la lisis de las células CD19-positivas	No se precisa ajuste en la disfunción renal o hepática leve o moderada; el tratamiento se suspende en caso de hepatotoxicidad importante	Síndrome de liberación de citocinas; neurotoxicidad; edema y disfunción cardiovascular; erupción cutánea; mielodepresión e infección; hepatotoxicidad y pancreatitis; náuseas y vómitos	LLA de células B refractaria o recidivante
Bortezomib	Inhibidor del proteosoma	Metabolizado en el hígado por CYP2C19 y 3A4; reducir la dosis en caso de disfunción hepática	Cardiovascular; neuropatía periférica; erupción cutánea; náuseas y diarrea	Mieloma múltiple; linfoma de células del manto
Bosutinib	Inhibidor de cinasas	Tomar con los alimentos; reducir la dosis a 200 mg en caso de alteración hepática; sustrato de CYP3A	Vigilar la toxicidad GI; mielodepresión	LMC con positividad para el cromosoma Filadelfia, resistente o intolerante al tratamiento previo
Brentuximab vedotina	Conjugado de anticuerpos dirigido a CD30	Vigilar a los pacientes que toman inductores o inhibidores de CYP3A	Leucoencefalopatía multifocal progresiva; neuropatía periférica; neutropenia	Enfermedad de Hodgkin y linfoma anaplásico de células grandes
Brigatinib	Inhibidor multicitinasa	Interactúa con inhibidores potentes de CYP3A; requiere una reducción de la dosis; evitar el zumo de pomelo	Hipertensión, erupción cutánea, fatiga, elevación de las enzimas hepáticas	CPNM ALK-positivo si el paciente progresa con crizotinib
Capecitabina	Profármaco antimetabolito oral	Se absorbe con facilidad por el tubo digestivo, se metaboliza <i>in vivo</i> en el hígado por la carboxilesterasa y la citidina desaminasa y luego en los tejidos periféricos y el tejido tumoral por la timidina fosforilasa	La mielodepresión y la eritrodisestesia palmoplantar son efectos limitadores de la dosis; la diarrea, la fatiga, la estomatitis y la hiperbilirrubinemia ocurren pocas veces; las náuseas, los vómitos y la erupción son raros	Cáncer de mama metastásico y cáncer colorrectal metastásico; también se usa en el cáncer epidermoide de cabeza y cuello
Cabacitaxel	Inhibidor de microtúbulos	Cuidado si el paciente toma inductores o inhibidores de CYP3A	Neutropenia e hipersensibilidad	Cáncer de próstata metastásico rebelde a la hormonoterapia cuando fracasa el docetaxel
Cabozantinib	Inhibe muchos receptores de tirosina cinasa; antiangiogénico	Semivida de 55 h; tomar sin alimentos	Perforaciones, fistulas y hemorragias	Cáncer medular de tiroides metastásico; carcinoma de células renales avanzado

Carboplatino (paraplatino), CBDCA	Alquilante atípico; produce entrecruzamientos entre y dentro de las hebras de ADN mediante puentes con la molécula de platino, de modo que la hebra de ADN se rompe durante la replicación	Se elimina enseguida del torrente sanguíneo después de su infusión i.v., con una semivida terminal de 2,5 h; los riñones eliminan en gran medida el fármaco intacto	Hemorragia; trombocitopenia	Cáncer de ovario y amplio uso en el cáncer de testículo, cánceres epidermoides de cabeza y cuello y de cuello uterino, y cáncer de pulmón
Carfilzomib	Inhibidor del proteosoma	Escasa probabilidad de interacción medicamentosa; no se precisa ajuste en la insuficiencia renal; no hay experiencia en la insuficiencia hepática	Fatiga, anemia, náuseas, trombocitopenia, disnea, diarrea y pirexia; vigilar el corazón, los pulmones, la lisis tumoral, las reacciones infusionales y la trombocitopenia	Mieloma múltiple
Ceritinib	Inhibidor de la tirosina cinasa ALK, así como de ROS1; también inhibe el IGF-1R y el receptor de insulina	Metabolizado por CYP3A en el hígado; la dosis se reduce si se administran al mismo tiempo inhibidores potentes de CYP3A	Bradycardia; prolongación de QTc; náuseas, vómitos; hiperglucemia; neumonitis intersticial	CPNM ALK-positivo según una prueba diagnóstica apropiada; actividad demostrada en modelos de xenoinjerto de CPNM resistentes al crizotinib
Cetuximab	Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, dirigido al EGFR; inhibe por competición la unión del factor de crecimiento; inhibe la autofosforilación y la señalización celular	Metabolismo poco conocido; semivida de 5 a 7 días con un aclaramiento mínimo por los riñones o el hígado	La reacción infusional, caracterizada por disnea de inicio rápido, fiebre, escalofríos, urticaria, rubefacción, angioedema e hipotensión, se observa en el 40-50% de los pacientes; la erupción acneiforme es común; síntomas constitucionales; hipomagnesemia; la enfermedad pulmonar intersticial es rara	Cáncer colorrectal metastásico, cáncer de cabeza y cuello en combinación con la radioterapia
Ciclofosfamida	Alquilante	Metabolizado hacia especies alquilantes activas por oxidasas de función mixta en microsomas hepáticos, entre ellos CYP2A6 y 3A4; la activación hacia las especies terapéuticas se reduce en la disfunción hepática grave	Mielodepresión; inmunodepresión; cistitis hemorrágica; miocarditis; neumonitis; neoplasias secundarias; esterilidad; hiponatremia; enfermedad venooclusiva; náuseas y vómitos; mucositis	Linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos; leucemias; cáncer de ovario; cáncer de mama; retinoblastoma; neuroblastoma
Cisplatino, cDDP, DDP, cisplatino, <i>cis</i> -diaminodichloroplatino (II)	Alquilante atípico; produce entrecruzamientos entre y dentro de las hebras de ADN mediante puentes con la molécula de platino, de modo que la hebra de ADN se rompe durante la replicación	Después de su infusión i.v., se distribuye enseguida a los tejidos, y el fármaco muestra una unión a las proteínas mayor del 90%	La nefrotoxicidad limita la dosis individual, y la neurotoxicidad, en particular la neuropatía periférica dolorosa, limita la dosis acumulativa; la mielodepresión es leve; las náuseas y los vómitos se observan con frecuencia, pero se controlan, y la anorexia y la diarrea son habituales; la ototoxicidad acumulativa también es común; la pérdida crónica de magnesio y potasio renal es frecuente y a veces irreversible; a veces se aprecia una elevación de las transaminasas hepáticas, mientras que la alopecia y las anomalías de conducción cardíaca ocurren pocas veces; la perfusión renal y la diuresis adecuadas son esenciales para reducir al mínimo la nefrotoxicidad; por eso, se recurre a la prehidratación y la hidratación adecuada después del tratamiento, de ordinario con suero fisiológico con o sin manitol, potasio y magnesio	Se utiliza en casi todas las categorías de tumores sólidos y linfomas; aprobado por la FDA para el cáncer de testículo y ovario y el carcinoma de células de la transición
Citarabina	Este antimetabolito que inhibe la ADN polimerasa después de su activación hacia el trifosfato del nucleótido se incorpora al ADN y al ARN, y bloquea la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular	Metabolizado en el hígado y excretado por el riñón	Mielodepresión; inmunodepresión; toxicidad sobre el SNC, corazón y pulmones; infección; fiebre, dolor óseo y torácico y erupción a las pocas horas de su administración (síndrome de Ara-C); náuseas, diarrea; mucositis; disfunción hepática	LMA de adultos y niños
Cladribina	Antimetabolito de purinas; activado por la desoxicitidina cinasa e incorporado al ADN, con lo que produce roturas en la hebra de ADN	Dosis ajustada según la disfunción renal	Fatiga, cefalea, erupción cutánea, náuseas, supresión de la médula ósea, infección, fiebre	LMA; LLC; linfoma de células del manto
Clofarabina	Antimetabolito de purinas; inhibe la ribonucleótido reductasa que interviene en la síntesis de ADN; también altera las membranas mitocondriales fomentando la apoptosis	Eliminada por el riñón; su depuración disminuye conforme se reduce el aclaramiento de creatinina	Disminución de elementos formes; erupción cutánea; síndrome de fuga capilar; taquicardia e hipotensión; náuseas o vómitos; diarrea; cefalea; pruebas de función hepática alteradas; infección y fiebre	LLA de adultos con recaída; LMA rebelde de pacientes < 70 años
Clorambucilo	Alquilante; independiente del ciclo celular	Biodisponibilidad oral excelente; nivel plasmático máximo en 1 h; semivida de 1-2 h; metabolismo amplio en el hígado hacia metabolitos activos e inactivos	La mielodepresión es universal, limita la dosis y puede resultar acumulativa; las náuseas, los vómitos y la diarrea son leves y poco habituales; la esterilidad y la alopecia se dan en una minoría de pacientes; la fibrosis pulmonar y los efectos adversos neurológicos son bastante raros	LLC y linfomas de bajo grado; también se usa en la macroglobulinemia de Waldenström, el mieloma múltiple, la leucemia de células peludas y rara vez en algunos tumores sólidos

TABLA 169-2 MEDICAMENTOS FRECUENTES PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA DE EE. UU. (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Cobimetinib	Inhibidor de MEK1 y MEK2 en la cascada de MAPK	Desintoxicado en el hígado por CYP3A4 y UGT2B7; debe evitarse el uso de inhibidores potentes de CYP3A4; se excreta en las heces	Cardiotoxicidad; rabdomiólisis; erupción; retinopatía; hemorragia	Melanoma metastásico o irreseccable de pacientes con mutaciones de BRAF V600E o V600K, en combinación con vemurafenib
Crizotinib	Inhibidor de la cinasa ALK; también inhibe cMET	Evitar los inhibidores potentes, inductores o sustratos de la CYP3A	Hepatotoxicidad; neumonitis; intervalo QT prolongado	CPNM ALK-positivo
Dabrafenib	Inhibidor de la cinasa BRAF; inhibe selectivamente la cinasa mutada BRAF V600E	Metabolizado en el hígado hacia su forma activa por las isoformas de CYP; las comidas grasas retrasan la absorción	Disminución de la FEVI; erupción cutánea, alopecia, queratoacantoma y carcinoma epidermoide, eritrodisestesia palmoplantar; hiperglucemia; diarrea; linfopenia y anemia; anomalías de las pruebas de función hepática	Melanoma metastásico o irreseccable con la mutación de BRAF V600E o en combinación con trametinib si hay mutaciones BRAF V600E o V600K; CPNM si la mutación de BRAF V600E se detecta mediante una prueba aprobada
Dasatinib	Inhibidor multikinasa (incluyendo Bcr-Abl y Src)	Extremar la precaución en caso de insuficiencia hepática; inhibidores de CYP3A4: pueden aumentar los niveles de dasatinib; evitar o vigilar de cerca y plantear una reducción de la dosis; inductores de CYP3A4: pueden disminuir los niveles de dasatinib; evitar o plantear un aumento de la dosis; antiácidos: pueden disminuir los niveles de dasatinib; evitar su administración simultánea; si es necesario, administrar el antiácido como mínimo 2 h antes o 2 h después de la dosis; antagonistas H2/inhibidores de la bomba de protones: pueden disminuir los niveles de dasatinib; plantear el uso de antiácidos distintos de los antagonistas H2 o de los inhibidores de la bomba de protones	Mielodepresión, episodios hemorrágicos, retención de líquidos, diarrea, cefalea, dolor osteomuscular y erupción	Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, o LMC Ph+ en fase blástica mieloide o linfática, crónica o acelerada con resistencia o intolerancia a la terapia previa, incluido imatinib, o leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia a la terapia previa
Daunorubicina	Antibiótico antraciclínico antitumoral; efectos pleiotropos, incluida la formación de radicales libres y la inhibición de la topoisomerasa II; alteración de la función mitocondrial	Después de administrar un bolo i.v., se distribuye de forma amplia y se metaboliza en el hígado hacia metabolitos activos e inactivos; la semivida del fármaco precursor es de 18 h, y la del metabolito activo daunorubicinol, de 25 h	La daunorubicina es una sustancia vesicante; es necesario tomar las precauciones pertinentes; la mielodepresión es el efecto limitador de la dosis; la alopecia, las náuseas, los vómitos y la estomatitis son frecuentes; la diarrea, la erupción, la elevación de las enzimas hepáticas y las arritmias transitorias ocurren pocas veces; la miocardiopatía relacionada con la dosis es poco frecuente por debajo de dosis acumuladas de 400-500 mg/m ²	LMA y LLA
Decitabina	Antimetabolito; inhibe la metiltransferasa del ADN, causando una hipometilación del ADN; esta puede inducir la apoptosis o restaurar la función normal de los genes que controlan la diferenciación y la proliferación celulares	Desaminada por la citidina desaminasa, presente en el hígado, los granulocitos, el intestino y la sangre; la semivida de eliminación es de 30 min	Mielodepresión; náuseas, vómitos, dolor abdominal; síntomas constitucionales; enzimas hepáticas y glucosa en la sangre elevadas, magnesio sérico bajo, potasio sérico bajo; toxicidad respiratoria	Síndromes mielodisplásicos
Denosumab	Anticuerpo monoclonal; inhibidor del ligando RANK	No hay estudios de interacción medicamentosa; más hipocalcemia con aclaramientos de creatinina < 30 ml/min	Administrar calcio y vitamina D para tratar o prevenir la hipocalcemia; fatiga/astenia, hipofosfatemia y náuseas; osteonecrosis maxilar	Metástasis óseas de tumores sólidos; no en el mieloma múltiple; tumor de células gigantes del hueso
Dexrazoxano, ADR-529, ICRF-187	Quelante del hierro que actúa como secuestrador/citoprotector de radicales libres; acción extensa y rápida	El metabolismo es, sobre todo, hepático; semivida media de 3-4 h; el fármaco precursor y sus metabolitos se excretan por los riñones; no se ha estudiado en las anomalías hepáticas; en la insuficiencia renal se propone reducir la dosis en un 50%	El dexrazoxano parece empeorar algo la leucopenia inducida por la doxorubicina; son habituales las náuseas y los vómitos leves; la fiebre, la estomatitis, la fatiga, la anorexia y la hipotensión ocurren pocas veces; las convulsiones, la parada respiratoria, la trombosis venosa profunda y la hepatotoxicidad importante resultan raras	Prevenir la miocardiopatía inducida por la doxorubicina

Docetaxel, RP-56976	El docetaxel es un taxano semisintético, una categoría farmacológica que inhibe el aparato del huso mitótico estabilizando los polímeros de tubulina y causando la muerte de las células mitóticas	Después de su infusión durante 1 h, el docetaxel se distribuye ampliamente, con una semivida de eliminación de 1 h y una semivida terminal de 18 h; no se conocen bien ni la magnitud ni los subproductos del metabolismo; la vía principal de excreción es la biliar	La mielodepresión es universal y limita la dosis; la alopecia también ocurre siempre; el edema y la acumulación de líquido, incluidos los derrames pleurales y la ascitis, son frecuentes y pueden limitar la dosis; la acumulación de líquido se previene en parte administrando corticoesteroides antes y después de cada ciclo de docetaxel; es habitual la neuropatía sensorial o sensitivomotora leve; la mucositis y la diarrea resultan frecuentes, y en general leves; las reacciones de hipersensibilidad ocurren pocas veces y se previenen en gran medida con la premedicación de corticoesteroides y antihistamínicos; la erupción y la elevación de las enzimas hepáticas suceden pocas veces	Cáncer de mama metastásico y CPNM de primera y segunda línea
Doxorubicina, hidroxidaunorubicina	Antibiótico antraciclínico antitumoral; efectos pleiotropos, incluida la formación de radicales libres y la inhibición de la topoisomerasa II; alteración de la función mitocondrial	Después de administrar una dosis i.v., se distribuye ampliamente en los tejidos y se une en un 70% a las proteínas; se metaboliza en el hígado hacia formas activas e inactivas; tiene una semivida de eliminación de 18 h o más; la mayoría del fármaco y sus metabolitos se excretan por vía biliar	La doxorubicina es una sustancia vesicante potente y su uso exige precauciones de extravasación; la mielodepresión es universal y limita la dosis de cada ciclo concreto; la cardiotoxicidad –de ordinario, subclínica– es habitual y puede limitar la dosis; cabe esperar una miocardiopatía crónica y acumulativa si la dosis total excede los 450 mg/m ² ; esta toxicidad se reduce añadiendo dexrazoxano o prolongando la infusión; los efectos cardíacos agudos, incluidas las arritmias, se observan con menos frecuencia y resultan impredecibles; las náuseas y los vómitos aparecen a menudo, pero se controlan; la diarrea y la estomatitis son habituales y de ordinario leves; la alopecia, la erupción cutánea y la hiperpigmentación ocurren con frecuencia	Aprobada en diversos cánceres y usada en muchos más; suele administrarse frente al carcinoma de mama, sarcomas de adultos, tumores sólidos pediátricos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos y cáncer de ovario
Doxorubicina liposómica	Nueva preparación liposómica de la antraciclina doxorubicina	La doxorubicina se metaboliza en el hígado; no se observan niveles plasmáticos importantes del metabolito principal, el doxorubicinol, con el preparado liposómico, probablemente por la lenta distribución de doxorubicina libre en el hígado; la semivida de los liposomas en el plasma es de 55 h	La mielodepresión es leve, pero limita la dosis; la eritrodiseestesia palmoplantar es habitual, ocasionalmente grave y limita la dosis; la estomatitis y las náuseas, de ordinario leves, ocurren con frecuencia; la alopecia es poco común; las reacciones infusionales agudas, incluido el dolor torácico, el dolor de espalda, la disnea y las sibilancias suceden pocas veces	Cáncer de ovario metastásico recidivante y sarcoma de Kaposi relacionado con el sida; también se suele usar en el cáncer de mama metastásico y el mieloma múltiple
Durvalumab	Anticuerpo monoclonal humano que inhibe la unión de PD-L1 a PD-1 y CD80, potenciando los efectos antitumorales de las células T	A veces, hay que reducir o interrumpir la dosis en presencia de nefritis o hepatitis relacionadas con el tratamiento	Hepatotoxicidad; toxicidad renal; erupción cutánea; endocrinopatías; colitis y diarrea; reacciones infusionales; neumonitis	Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico después de progresar con una terapia basada en platino
Enasidenib	Inhibidor de la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH2) que se dirige a las mutantes variantes R140Q, R172S y R172K de IDH2 para reducir los niveles de 2-hidroxi-glutarato y restablecer la diferenciación mieloide	Metabolismo hepático por múltiples isoformas de CYP y UGT; excreción mayoritaria en las heces; reducir la dosis si la bilirrubina es > 3 veces el LSN	Síndrome de diferenciación (un recuadro negro de advertencia): fiebre, dificultad respiratoria, derrames pleurales y pericárdicos, edema, disfunción multiorgánica (precisa tratamiento con corticoesteroides); desequilibrio electrolítico; hepatotoxicidad; náuseas, vómitos, diarrea; síndrome de lisis tumoral	Pacientes con LMA y mutaciones IDH2 definidas en una prueba diagnóstica apropiada
Enzalutamida	Inhibidor de la señalización de los receptores androgénicos	Tomar con o sin los alimentos; sustrato de 2C8; no hay otras vías que necesiten ajustes	Fatiga, dolor osteomuscular, mareos, debilidad	Carcinoma de próstata metastásico resistente a la castración
Epirubicina	Antraciclina; efectos pleiotropos, incluida la formación de radicales libres y la inhibición de la topoisomerasa II; alteración de la función mitocondrial	Metabolizado principalmente por el hígado; el fármaco precursor y sus metabolitos se glucuronidan y se excretan en la bilis mucho más que mediante aclaramiento renal; reducir las dosis en caso de disfunción hepática leve o moderada; si la disfunción hepática es grave, está contraindicada; semivida de 30-35 h	La mielodepresión es universal y limita la dosis; cabe esperar alopecia; este fármaco es vesicante, así que se tomarán las precauciones para evitar su extravasación a los tejidos blandos que rodean las venas; las náuseas y los vómitos, de ordinario controlables, son frecuentes; la estomatitis ocurre mucho; la fatiga es habitual; la disfunción cardíaca se detecta con dosis acumulativas algo más altas que las de doxorubicina; la leucemia secundaria ocurre pocas veces	Tratamiento adyuvante después de la cirugía óptima del cáncer de mama localizado con afectación ganglionar axilar
Eribulina, mesilato	Inhibidor de microtúbulos	Reducir la dosis en pacientes con alteración de la función hepática e insuficiencia renal moderada	Neutropenia, neuropatía periférica, vigilar el alargamiento de QT, náuseas, fatiga	Personas con cáncer de mama metastásico previamente tratadas con al menos dos regímenes quimioterápicos frente a la enfermedad metastásica; el tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el entorno adyuvante o metastásico

TABLA 169-2 MEDICAMENTOS FRECUENTES PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA DE EE. UU. (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Erlotinib	Preparado dirigido	Inhibe el dominio de tirosina cinasa del EGFR, inhibiendo la autofosforilación y la señalización a través del EGFR	Erupción acneiforme; diarrea; enfermedad pulmonar intersticial	Terapia de segunda o tercera línea del CPNM; cáncer de páncreas, en combinación con gemcitabina
Eritropoyetina, EPO, epoetina α	Factor de crecimiento hematopoyético; estimula los precursores eritrocíticos	Detectable en el plasma durante 24 h después de su administración; distribuida en un volumen aproximado al del total de la sangre; degradada mediante proteólisis dentro del compartimento sanguíneo; semivida de 4-27 h; el efecto terapéutico tarda al menos 7 días en manifestarse; la excreción del péptido intacto es insignificante	La hipertensión es habitual y casi siempre leve, pero no limita la dosis; el dolor en el lugar de inyección es frecuente, pero leve; el síndrome pseudogripal y la diaforesis ocurren pocas veces; las náuseas y los vómitos son poco frecuentes; se han notificado convulsiones en pacientes sometidos a diálisis que reciben este medicamento; la anemia ferropénica puede aparecer tras un tratamiento prolongado, y la administración concomitante de hierro podría aumentar la eficacia de la eritropoyetina; hay que vigilar de cerca el hematocrito durante el tratamiento para prevenir la policitemia y la hiperviscosidad	La indicación oncológica es la anemia sintomática inducida por la quimioterapia; también se utiliza frente a la anemia de la insuficiencia renal crónica y la anemia asociada al VIH
Etopósido, VP-16, epipodofilotoxina; también disponible como fosfato de etopósido	Alcaloide vegetal; inhibidor de la topoisomerasa II; parcialmente dependiente del ciclo celular	El fosfato de etopósido se convierte enseguida en etopósido tras su infusión i.v.; el propio etopósido se une extensamente a las proteínas, se metaboliza en el hígado y tiene una semivida de unas 10 h; el 50% del etopósido oral se absorbe por el tubo digestivo, es decir, por vía oral se necesita una dosis doble de la parenteral; se excreta intacto por la orina y en forma de metabolitos por la bilis	La mielod depresión, en particular la leucopenia, es universal y limita las dosis; las náuseas y los vómitos son habituales con la administración p.o., pero raros con la administración i.v.; la estomatitis y la diarrea son raras con las dosis normales, pero frecuentes con las altas; la alopecia es leve o nula; la hepatotoxicidad y los efectos neurológicos (neuropatía periférica y alteraciones del SNC) ocurren pocas veces; puede aparecer hipotensión con la administración rápida de etopósido, pero no es frecuente si se infunde fosfato de etopósido durante más de 5 min; se ha notificado la aparición de LMA secundaria después del etopósido	Tumores de células germinales y CPM; también se usa en linfomas, LMA, tumores cerebrales, CPNM y como tratamiento en dosis altas en el contexto de trasplantes para combatir el cáncer de mama, el cáncer de ovario y los linfomas
Everolimús	Inhibidor de mTOR	Alteración de la función hepática: CM RH+ avanzado, PENT avanzado, CCR avanzado o angiomiolipoma renal de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) y alteración de la función hepática, reducir la dosis inicial. Inhibidores potentes de CYP 3A4: evitar el uso concomitante. Inhibidores moderados de CYP 3A4 y/o PgP: si se precisa la combinación, extremar el cuidado y reducir la dosis. Inductores potentes de CYP 3A4: evitar el uso concomitante. Si no se puede evitar la combinación, aumentar la dosis	Neumonitis no infecciosa: vigilar los síntomas clínicos o los signos radiológicos; se han descrito casos mortales. Infecciones: mayor riesgo de infecciones, algunas mortales. Vigilar los signos y síntomas y tratarlos enseguida. Ulceración oral: las úlceras bucales, la estomatitis y la mucositis oral son habituales. Se han observado casos de insuficiencia renal (incluida insuficiencia renal aguda), algunos con un desenlace mortal. Alteraciones de las pruebas de laboratorio: posible elevación de la creatinina sérica, la glucosa en la sangre y los lípidos. Asimismo, posible disminución de la hemoglobina, los neutrófilos y las plaquetas. Vigilar la función renal, la glucemia, los lípidos y los parámetros hematológicos antes del tratamiento y periódicamente después. Evitar las vacunas vivas y el contacto cercano con quienes hayan recibido vacunas vivas. CM RH+ avanzado, PNET avanzado, CCR avanzado: las reacciones adversas más asiduas consisten en estomatitis, infecciones, erupción, fatiga, diarrea, edema, dolor abdominal, náuseas, fiebre, astenia, tos, cefalea y disminución del apetito. Angiomiolipoma renal con CET: la reacción adversa más conocida es la estomatitis. Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) con CET: las reacciones adversas más frecuentes (incidencia \geq 30%) abarcan estomatitis e infección respiratoria	Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con positividad para receptores hormonales y negatividad para HER2 (CM RH+ avanzado) en combinación con exemestano tras el fracaso del tratamiento con letrozol o anastrozol. Adultos con tumores neuroendocrinos progresivos originados en la cresta neural (PNET) de carácter irreseccable, localmente avanzado o metastásico. Adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR) después del fracaso del tratamiento con sunitinib o sorafenib. Adultos con angiomiolipoma renal y CET que no requieren cirugía inmediata. Pacientes pediátricos y adultos con CET y SEGA que requieren intervención terapéutica, pero no pueden aspirar a una resección curativa
Exemestano	Preparado hormonal, inhibidor esteroideo de la aromatasas	El 40% del exemestano oral se absorbe por el tubo digestivo, y este porcentaje aumenta con una comida grasa; alta unión a las proteínas del plasma; el exemestano se metaboliza en el hígado por el citocromo P-450 3A4 y las aldocetorreductasas	Aun cuando se tolere en general bien, cabe esperar que el exemestano cause o exacerbe los sofocos o la rubefacción intermitente en algunas mujeres; son frecuentes la fatiga y las náuseas leves; los vómitos, la cefalea y la disnea ocurren pocas veces; es teratógeno y no debe administrarse a mujeres premenopáusicas	Cáncer de mama metastásico con positividad para los receptores estrogénicos de mujeres posmenopáusicas cuya enfermedad haya progresado con la hormonoterapia previa

Filgrastim, G-CSF	Factor de crecimiento hematopoyético, relativamente específico para el linaje de los granulocitos	Después de la inyección en bolo s.c., los niveles plasmáticos máximos de filgrastim se detectan en 2-6 h, mientras que la semivida de eliminación suele alcanzar 7 h o menos; el metabolismo tiene lugar a través de la proteólisis en el compartimento sanguíneo; la molécula intacta está en gran parte ausente de la bilis o la orina	Es habitual el dolor óseo leve; la fiebre baja, las mialgias, las artralgias y la hipotensión transitoria, así como la hiperuricemia y las elevaciones de la deshidrogenasa láctica y la fosfatasa alcalina, ocurren pocas veces; se ha notificado leucocitosis causante de hipoxia o síndrome de fuga capilar; la anafilaxia o la reacción alérgica son raras	Aprobado para reducir al mínimo la granulocitopenia después de la quimioterapia mielodepresora; también se utiliza para acelerar la recuperación de los granulocitos en el contexto de la fiebre neutropénica después de la quimioterapia, en los síndromes mielodisplásicos, en la agranulocitosis congénita, en la neutropenia cíclica y para la movilización de células madre de sangre periférica de pacientes o donantes para trasplantes
Fludarabina, FAMP	Antimetabolito análogo de los nucleótidos de purina; solo parcialmente dependiente del ciclo celular	La fludarabina solo se aplica por vía parenteral; tras su administración i.v., el fármaco se metaboliza hacia 2-fluoroara-A y se distribuye ampliamente por los tejidos; tiene una semivida de eliminación de 9-10 h; el fármaco y el metabolito se excretan principalmente por los riñones	La neurotoxicidad, incluida la ceguera cortical, la confusión, la somnolencia, el coma y las lesiones desmielinizantes, limita la dosis, si bien las dosis convencionales más bajas rara vez producen estos efectos adversos; con estas dosis, la mielodepresión leve es la toxicidad más conocida, aunque la linfopenia acumulativa resulte la más importante en clínica; las náuseas, los vómitos y otros efectos tóxicos GI son raros; la alopecia y la erupción cutánea también lo son	Aprobada para el tratamiento de la LLC; también se utiliza en linfomas de bajo grado y en la LMA
5-fluorouracilo, 5-FU	Antimetabolito pirimidínico; inhibidor de la timidilato sintasa; parcialmente dependiente del ciclo celular	El 80% del fármaco i.v. se metaboliza en el hígado hacia el dihidro-5-FU inactivo por medio de la dihidropirimidina deshidrogenasa; el resto se activa hacia el monofosfato de fluorodesoxiuridina en las células diana; la semivida de eliminación es de 20 min; se excreta por vía renal	La toxicidad GI, en particular la mucositis en el caso de la inyección en bolo y la diarrea en el de la infusión prolongada, limita la dosis; los escasos pacientes con carencia de dihidropirimidina deshidrogenasa sufren una toxicidad GI excesiva; la mielodepresión suele ser menor con las pautas de infusión continua; las náuseas y los vómitos ocurren pocas veces y tienen un carácter leve; la dermatitis y otros efectos tóxicos cutáneos, incluido el síndrome de mano y pie, son habituales; la ataxia cerebelosa y la isquemia miocárdica ocurren pocas veces	Aprobado en los carcinomas de colon, recto, estómago, páncreas y mama, y utilizado en una amplia gama de otras neoplasias en regímenes combinados; se administra en infusión arterial intrahepática para tratar las metástasis hepáticas de los tumores GI; también se utiliza de forma tópica frente a diversas neoplasias y trastornos cutáneos
Flutamida	Antiandrógeno no esteroideo	Buena biodisponibilidad oral, con niveles plasmáticos máximos de 1 a 2 h después de administrar una dosis oral; metabolizada en el hígado hacia formas activas e inactivas; semivida de 8-10 h	Buena tolerabilidad general; la ginecomastia, la galactorrea y la impotencia resultan frecuentes; las náuseas, los vómitos, la diarrea, la mielodepresión leve, las mialgias y las elevaciones de las enzimas hepáticas son raras	Carcinoma de próstata
Fulvestrant, antagonista de los receptores estrogénicos	Se une a los RE, induciendo una degradación y desaparición de los RE celulares	Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 7 días, la semivida es de 40 días; se metaboliza por los sistemas microsómicos P4503A4 del hígado	Síntomas constitucionales, incluidos sofocos de calor, edema periférico, náuseas, vómitos	Cáncer de mama metastásico RE+ en mujeres posmenopáusicas
Gemcitabina	Antimetabolito; la gemcitabina es un análogo de los nucleósidos que presenta una citotoxicidad dependiente del ciclo celular y específica de la fase S, probablemente debida a la inhibición de la síntesis de ADN	Después de su infusión i.v., el fármaco se distribuye rápidamente y tiene una semivida inferior a 2 h; se metaboliza en todo el organismo hacia formas inactivas; el fármaco precursor y el metabolito se excretan principalmente por los riñones	La mielodepresión, incluida la anemia, es leve, pero limita las dosis; las náuseas y los vómitos son leves, pero habituales; a veces se observan diarrea y edema; la elevación de las transaminasas se observa a menudo, al igual que la fiebre durante la administración del medicamento; la hematuria y la proteinuria ocurren pocas veces; la disnea aguda y la erupción se dan poco; las parestesias y la depresión del SNC son raras	Adenocarcinoma pancreático avanzado, CPNM y cáncer de mama metastásico; también se usa mucho en el cáncer de vejiga
Goserelina, acetato	LHRH que inhibe la función del eje hipofisario-gonadal; este fármaco causa una abstinencia de hormonas esteroideas de los tejidos dependientes, incluidos los cánceres de próstata y de mama	Después de su inyección s.c. en el tejido adiposo, el depósito farmacológico se libera lentamente durante 28 días, alcanzando un máximo a los 12-15 días; la semivida de eliminación es de 4 h, y el fármaco apenas se metaboliza; la excreción tiene lugar casi exclusivamente por vía urinaria	La toxicidad es leve; los efectos adversos endocrinos son los más acusados y abarcan sofocos, disminución de la libido, impotencia, ginecomastia, amenorrea y sangrado vaginal progresivo; otros efectos tóxicos consisten en brotes de dolor en las primeras etapas del tratamiento en los focos de enfermedad, molestias locales en los lugares de inyección, cefalea, náuseas, depresión y niveles elevados de colesterol	Aprobado por la FDA para el cáncer de próstata avanzado; usado también por personas con cáncer de mama metastásico
Hidroxiurea, hidroxycarbamida	Antimetabolito; inhibidor de la ribonucleótido reductasa, que transforma los nucleótidos en sus formas desoxirribosas para la síntesis de ADN; dependiente del ciclo celular	El fármaco se absorbe bien; los niveles farmacológicos alcanzan el máximo en la sangre 2 h después de su administración; semivida de 2-5 h; metabolización hacia formas inactivas en el hígado; la excreción renal es la vía de eliminación	La mielodepresión es asidua y limita la dosis; otros efectos tóxicos comprenden erupción, cefalea, fiebre e hiperuricemia; las náuseas y los vómitos se dan poco; la toxicidad hepática y la toxicidad neurológica grave son raras	Aprobado por la FDA para la LMC; usado a menudo en otros trastornos mieloproliferativos; también usado ocasionalmente en el melanoma metastásico, el carcinoma de ovario rebelde y el carcinoma epidermoide de cuello uterino y de cabeza y cuello

TABLA 169-2 MEDICAMENTOS FRECUENTES PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA DE EE. UU. (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Ibrutinib	Inhibidor irreversible de la tirosina cinasa de Bruton que altera la señalización a través de los receptores de las células B	Metabolismo hepático por CYP3A y CYP2D6; reducir la dosis en caso de disfunción hepática	Mielodepresión; cardiovascular; fatiga; erupción cutánea; hiperuricemia; diarrea, náuseas; ojos secos; dolor osteomuscular	LLC y linfoma linfocítico de células pequeñas; linfoma de células del manto; linfoma de zona marginal; macroglobulinemia de Waldenström; EICH crónica
Idelalisib	Inhibidor de la fosfatidilinositol 3-cinasa δ ; produce apoptosis de las células B malignas	Metabolizado en el hígado por la aldehído oxidasa y la CYP3A	Hepatotoxicidad; reacciones alérgicas; mielodepresión; diarrea; reacciones cutáneas; infección; neumonitis	Terapia de segunda línea del CLL en combinación con rituximab; LNH folicular de células B; linfoma linfático de células pequeñas
Ifosfamida	Alquilante clásico; no depende del ciclo celular	Después de administrar una dosis intravenosa, la ifosfamida es activada por las enzimas microsómicas hepáticas; luego se transforma en el hígado en metabolitos inactivos; la forma farmacológica activa es la misma que la de la ciclofosfamida; la semivida de eliminación es de 7 a 15 h; los metabolitos y parte del fármaco intacto se excretan en la orina	La mielodepresión, la cistitis hemorrágica y la toxicidad sobre el SNC son bastante habituales y pueden limitar las dosis; la cistitis hemorrágica se previene en gran medida con la administración conjunta del uroprotector mesna, y las náuseas y los vómitos se reducen al mínimo con los regímenes antieméticos modernos; la toxicidad sobre el SNC, como letargo, estupor, coma, mioclonías y convulsiones, suele ser leve y totalmente reversible; empeora en caso de insuficiencia renal; la disfunción renal, en general reversible, también se observa con la ifosfamida; la toxicidad hepática, la diarrea y la erupción son raras	Aprobado para el tratamiento de tumores recidivantes de células germinales; usado en muchos otros tipos de tumores, incluidos sarcomas de adultos, linfomas, enfermedad de Hodgkin, cáncer de mama y cáncer de ovario
Imatinib	Inhibidor de la tirosina cinasa Bcr-Abl; también inhibe el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el c-Kit y el factor de células madre (SCF)	Absorción oral rápida; metabolizado en el hígado por CYP3A4; AUC incrementada en caso de disfunción hepática grave; reducción de la dosis ante la disfunción renal	Edema, ascitis, dolor torácico, fatiga, erupción cutánea, aumento de la LDH, náuseas, diarrea, calambres musculares, elevación de la creatinina sérica y de las enzimas hepáticas	LMC; LLA con positividad para el cromosoma Filadelfia; tumores del estroma gastrointestinal; síndrome mielodisplásico asociado a reordenamientos del gen del receptor de PDGF
Ipilimumab	Anticuerpo bloqueante del CTLA-4 humano	No se han realizado estudios formales de interacción farmacocinética; no se hallaron diferencias clínicas importantes en la depuración del ipilimumab entre pacientes con insuficiencia renal o con función renal conservada; no se detectaron diferencias clínicas importantes en la depuración del ipilimumab entre pacientes con insuficiencia hepática leve o con una función hepática normal	Reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario: fatiga, diarrea, prurito, erupción y colitis	Melanoma irreseccable o metastásico
Irinotecán, CP T-11	Camptotecina semisintética, que actúa como inhibidor de la topoisomerasa I; parcialmente dependiente del ciclo celular	Se transforma parcialmente de la lactona activa a una forma inactiva de carboxilato; el metabolito activo del irinotecán, SN-38, también existe en una forma lactona y otra inactiva de carboxilato con un equilibrio en el plasma; SN-38 se inactiva por glucuronidación en el hepático; SN-38 da cuenta de la mayor parte de la actividad antitumoral atribuida al fármaco precursor; la semivida del irinotecán es de 8 h, mientras que la de SN-38 es de 12 h	La mielodepresión, sobre todo la neutropenia, es común y limita la dosis; la diarrea también es habitual y puede limitar la dosis; la diarrea ocurre como parte de un síndrome colinérgico, junto con retortijones, náuseas y vómitos, durante o inmediatamente después de la administración del medicamento o durante varios días después; los anticolinérgicos y antidiarreicos reducen parcialmente la diarrea inmediata y otros síntomas GI, pero surten menos efectos frente a la diarrea tardía; son habituales la rubefacción, la erupción y la alopecia; la toxicidad hepática, renal, neurológica o pulmonar importante ocurre pocas veces	El irinotecán está aprobado por la FDA para el cáncer de colon metastásico rebelde o recidivante, y ahora se usa en otras neoplasias malignas, como el cáncer de pulmón, el cáncer de ovario y el linfoma

Ixabepilona	Inhibidor de microtúbulos	En combinación con la capecitabina, no se debe administrar a pacientes con AST o ALT > 2,5 × LSN o bilirrubina > 1 × LSN; se recomienda reducir la dosis cuando se administre la marca Ixempra como monoterapia a pacientes con insuficiencia hepática; no se ha realizado ningún estudio formal en la insuficiencia renal; los inhibidores de CYP3A4 podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de ixabepilona; la dosis de Ixempra se reducirá si se administran inhibidores potentes de CYP3A4; los inductores de CYP3A4 podrían disminuir las concentraciones plasmáticas de ixabepilona; se barajará un tratamiento alternativo con potencial reducido de inducción enzimática	Neuropatía periférica: vigilar los síntomas de la neuropatía, principalmente sensitiva; la neuropatía es acumulativa, en general reversible, y debe combatirse ajustando y aplazando la dosis; mielodepresión: sobre todo neutropenia; vigilar el hemograma periférico y ajustar la dosis según corresponda; reacción de hipersensibilidad: premedicar a todos los pacientes con un antagonista H1 y un antagonista H2 antes del tratamiento; fatiga/astenia, mialgias/artralgias, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis/mucositis, diarrea y dolor osteomuscular	La combinación con capecitabina está indicada para tratar el cáncer de mama metastásico o localmente avanzado de pacientes después del fracaso de una antraciclina y un taxano; en monoterapia está indicada para tratar el cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de una antraciclina, un taxano y la capecitabina
Ixazomib	Inhibe el proteosoma 20S	La absorción disminuye con las comidas muy grasas; metabolismo hepático; reducir la dosis si CrCl < 30 ml/min y si bilirrubina total > 1,5 LSN	Mielodepresión; erupción cutánea; neuropatía periférica	Mieloma múltiple en combinación con lenalidomida y dexametasona como terapia de segunda línea
Lapatinib	Inhibidor de la tirosina cinasa de EGRF y HER2	Metabolismo extenso a cargo de varias enzimas	Hepatotoxicidad; disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; diarrea; cierta prolongación del intervalo QT	Cáncer de mama HER2+, con capecitabina; tratamiento tras el fracaso de antraciclina, taxano, trastuzumab
Lenalidomida	Antiangiógeno, inmunomodulador	Mecanismo de acción no conocido totalmente; inmunomodulador que inhibe la angiogenia en algunas células; inhibe la secreción de IL-6, VEGF y TNF-α por la médula ósea	Mielodepresión; diarrea, erupción, fatiga; aumento del riesgo de TVP y EP	Anemia dependiente de transfusiones secundaria a mielodisplasia de riesgo bajo o intermedio con supresión del Sq; mieloma múltiple
Lenvatinib	Inhibidor múltiple de la tirosina cinasa (VEGFR, FGFR, PDGFR, KIT, RET)	Metabolizado en el hígado por CYP3A y aldehído oxidasa; reducir la dosis en caso de la insuficiencia hepática	Hipertensión; altera la supresión de la tiroides con elevación de la TSH e hipotiroidismo; toxicidad gastrointestinal y formación de fistulas intestinales; hepatotoxicidad; toxicidad cutánea; hipocalcemia; toxicidad renal	Carcinoma de células renales en combinación con everolímús; cáncer de tiroides diferenciado resistente al yodo radiactivo
Letrozol	Inhibidor no esteroideo de la aromataza	El letrozol posee casi el 100% de biodisponibilidad, se metaboliza en el hígado, se glucuronida y se excreta por los riñones; la semivida es de 2 días; con la administración diaria, se alcanzan niveles plasmáticos estacionarios en 2-6 semanas	Este fármaco se suele tolerar bien; los dolores musculares y las náuseas son poco habituales; los sofocos y la fatiga ocurren pocas veces; los cambios de peso, la urticaria y la dispepsia son raros	Cáncer de mama metastásico con positividad para receptores estrogénicos de pacientes posmenopáusicas
Leucovorina calcio, factor citrovórum, ácido folínico, FA, LV	Derivado del tetrahidrofolato y cofactor enzimático de la timidilato sintasa y otras etapas de la síntesis de purinas y pirimidinas; elude la etapa de la dihidrofolato reductasa (inhibida por el metotrexato) y por eso puede utilizarse para «rescatar» las células normales de la toxicidad del metotrexato administrado en dosis altas; además, la leucovorina potencia la toxicidad de las fluoropirimidinas, como el fluorouracilo, al fortalecer la unión del fármaco a su enzima diana	La leucovorina posee una excelente biodisponibilidad por vía oral o parenteral; se oxida en las reacciones de cofactores en todo el organismo y también se metaboliza de forma parcial; tiene una semivida de eliminación de 2 a 4 h; se excreta en la orina	La leucovorina se suele tolerar muy bien; a veces, causa molestias estomacales o náuseas, erupción, diarrea y cefalea; se han notificado reacciones alérgicas	Se utiliza para el rescate del tratamiento con dosis altas de metotrexato en diversas neoplasias y como potenciador del tratamiento con fluoropirimidinas en los tumores GI, sobre todo el cáncer colorrectal
Leuprolida, acetato; leuprorrelina, acetato	Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina, que paradójicamente sirve para suprimir la liberación hipofisaria de gonadotropinas tras la exposición crónica; se produce así una disminución llamativa de estrógenos y andrógenos gonadales y una inhibición del crecimiento de las neoplasias hormonodependientes	Tras su inyección s.c., el 90% del fármaco se acaba absorbiendo; la presentación en depósito se absorbe lentamente durante días, mientras que la solución inyectable se absorbe durante varias horas; la semivida de eliminación del suero es de 3 h; el metabolismo y la excreción no se conocen bien, pero carecen de relevancia clínica	En condiciones normales, buena tolerabilidad, pero los efectos adversos pueden afectar a muchos sistemas, entre ellos el endocrino (sofocos, impotencia, ginecomastia, dolorimiento mamario, disminución de la libido, amenorrea, vaginitis atrófica, elevación del colesterol); el gastrointestinal (náuseas, estreñimiento, anorexia, diarrea); el hepático (elevación de las transaminasas); la piel (erupción, cambios en la composición del vello corporal, prurito), y el neuropsiquiátrico (insomnio, depresión, labilidad emocional, letargo, pérdida de memoria); la cardiotoxicidad importante es rara	Aprobado para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado hormonodependiente; también se utiliza para el cáncer de mama y la endometriosis

TABLA 169-2 MEDICAMENTOS FRECUENTES PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA DE EE. UU. (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Metotrexato, MTX, ametofterina	Antimetabolito antifolato; interfiere en la síntesis de nucleótidos al inhibir la dihidrofolato reductasa; depende del ciclo celular	Buena biodisponibilidad oral en dosis bajas; después de su administración oral o i.v., se distribuye por todo el compartimiento corporal de agua; se acumula en los «terceros espacios» y ocasiona una toxicidad prolongada, por lo que se utilizará con precaución, si llega a utilizarse, en pacientes con un derrame pleural o peritoneal voluminoso; se metaboliza mínimamente en el hígado; la semivida es de 3 h; concentraciones incluso bajas del fármaco pueden causar una toxicidad significativa después de la eliminación de la mayor parte; por tanto, la dosificación basada en la función renal resulta crítica; la excreción de este fármaco es fundamentalmente renal	Cabe esperar una mielodepresión que normalmente limita la dosis; la estomatitis y la diarrea son habituales; las náuseas y los vómitos ocurren pocas veces; la toxicidad renal es poco común y de ordinario reversible, pero puede resultar grave; a veces, pocas, se observan muchos tipos de reacciones cutáneas; la fibrosis pulmonar y la fibrosis hepática son raras; la encefalopatía apenas se detecta con dosis moderadas o bajas, pero su frecuencia aumenta con las dosis altas, la administración intratecal o la radioterapia concomitante del SNC; puede resultar grave y permanente	Aprobado frente a un amplio espectro de enfermedades malignas y no malignas; se usa más a menudo en leucemias agudas, linfomas, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cánceres epidermoides y sarcomas
Midostaurina	Inhibidor de la tirosina cinasa dirigido a la familia de FLT3, FLT3 ITD, KIT, PDGFR, VEGFR2 y PKC	Metabolizado en el hígado por CYP3A4	Cardiovascular (edema y prolongación del QTc); cefalea y fatiga; anomalidades electrolíticas e hiperglucemia; náuseas y vómitos; mielodepresión; pruebas anómalas de función hepática; infección	LMA positiva para la mutación de FLT3 en combinación con la citarabina y la daunorubicina; leucemia mastocítica; mastocitosis sistémica
Necitumumab	Anticuerpo monoclonal anti-EGFR humano	No se precisan ajustes de dosis según la disfunción hepática o renal	Erupción cutánea; hipomagnesemia e hipocalcemia; vómitos y diarrea; cefalea	Tratamiento de primera línea del CPNM epidermoide metastásico en combinación con gemcitabina y cisplatino
Neratinib	Inhibidor irreversible de las cinasas de EGFR y HER2	Metabolismo hepático por CYP3A4; reducir la dosis en caso de disfunción grave hepática	Diarrea grave con deshidratación; toxicidad hepática que requiere una vigilancia cuidadosa de la función hepática	Terapia adyuvante de cáncer de mama HER2-positivo después de la terapia adyuvante asociada al trastuzumab
Nilotinib	Inhibidor de cinasas, incluida Bcr-Abl	A veces, hay que ajustar la dosis en caso de toxicidad hematológica y extrahematológica o de interacción con otros medicamentos; se recomienda una dosis inicial más baja en pacientes con alteraciones funcionales (basales); no ingerir alimentos desde al menos 2 h antes de tomar la dosis hasta al menos 1 h después	Prolonga el intervalo QT; erupción, prurito, cefalea, náuseas, fatiga, mialgia, nasofaringitis, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, vómitos, artralgias, pirexia, infección de vías respiratorias altas, dolor de espalda, tos y astenia; las reacciones adversas hematológicas comprenden mielodepresión: trombocitopenia, neutropenia y anemia	Pacientes adultos recién diagnosticados de leucemia mieloide crónica con positividad del cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en fase crónica; también, tratamiento de LMC Ph+ en FC y FA de pacientes adultos resistentes o intolerantes a una terapia previa que incluyera imatinib
Nilutamida	Antiandrógeno no esteroideo para la administración oral	Absorción GI rápida y completa; la semivida de eliminación es de unas 45 h; el fármaco se metaboliza en el hígado y se elimina en la orina	Los sofocos, la caída de pelo, la fatiga, la pérdida de la libido y el aumento de peso son habituales y a menudo leves; la pérdida de adaptación visual a la oscuridad es frecuente, pero pasajera, y las náuseas y la fiebre y la dispepsia son poco frecuentes; la neumonitis intersticial es rara	Cáncer de próstata metastásico
Niraparib	Inhibidor de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa	Metabolización por carboxilesterasas y glucuronidación posterior	Hipertensión, erupción cutánea, fatiga, náuseas y estreñimiento, mielodepresión, debilidad y dolor de espalda, disfunción hepática	Cánceres de ovario y primario de peritoneo con respuesta completa o parcial a la quimioterapia con platino
Nivolumab	Anticuerpo monoclonal humano anti-PD-1; anula la inhibición de la vía PD-1 para mejorar la respuesta inmunitaria	Semivida prolongada (> 20 días)	Endocrinopatías; colitis; encefalitis; neumonitis; hipofisitis; erupción; si es grave, puede requerir corticoesteroides sistémicos; reacciones infusionales	Cáncer colorrectal con inestabilidad de microsátélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de los errores de apareamiento de bases (dMMR) con metástasis y progresión tras administrar fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán; cáncer de cabeza y cuello recidivante o con progresión tras una quimioterapia con platino; enfermedad de Hodgkin; melanoma metastásico; CPNM metastásico con progresión tras una quimioterapia basada en platino; cáncer renal avanzado; cáncer urotelial avanzado

Obinutuzumab	Anticuerpo monoclonal anti-CD20; al unirse a CD20 en las células B, inicia la ADCC	No se precisan ajustes de la dosis según la disfunción hepática o renal	Hipofosfatemia; hipocalcemia; hiperpotasemia; disminución de elementos formes; alteración de la función hepática y renal; infecciones	LLC no tratada previamente en combinación con clorambucilo; linfoma folicular en combinación con bendamustina en pacientes resistentes a regímenes que contienen rituximab
Octreótido, octreótido de acción prolongada, l-cisteamida	Péptido sintético análogo de la somatostatina; inhibe otras acciones de péptidos GI, como la serotonina, la insulina, el glucagón y la gastrina	Carece de biodisponibilidad por vía oral, pero se absorbe enseguida tras su administración s.c.; se metaboliza mediante hidrólisis en todo el organismo; no tiene metabolitos activos; la semivida de eliminación es de 1,5 h; el fármaco intacto se elimina por los riñones	Los efectos adversos GI limitan la dosis y abarcan dolor abdominal, vómitos, deposiciones blandas, malabsorción ocasional de grasas, distensión abdominal y coleditiasis; también se observan elevaciones de las enzimas hepáticas, pero la hepatitis franca es rara; a veces aparecen reacciones cutáneas, como dolor en el lugar de inyección o rubefacción, erupción o adelgazamiento de la piel; los síntomas constitucionales, como rinorrea, xerostomía, sudoración, molestias en la garganta y vértigo, pueden resultar molestos; a veces, se detectan hiperglucemia o hipoglucemia; los efectos secundarios cardíacos, como angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva e hipotensión o hipertensión, se dan poco; la ansiedad, la depresión, la fatiga y la anorexia son poco frecuentes, y las convulsiones ocurren rara vez	Aprobado en tumores carcinoides que causan el síndrome carcinoide y en tumores que secretan péptidos vasoactivos; también se utiliza para la diarrea rebelde, sea relacionada con el cáncer o con el tratamiento, de pacientes oncológicos
Ofatumumab	Anticuerpo monoclonal citolítico dirigido a CD20	El aclaramiento basal de creatinina careció de efecto clínico importante sobre la farmacocinética del ofatumumab en pacientes con cifras estimadas del aclaramiento de creatinina comprendidas entre 33 y 287 ml/min; la edad no influyó de manera significativa en la farmacocinética del ofatumumab en pacientes de 21 a 86 años; no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos	Reacciones infusionales, citopenias, leucoencefalopatía multifocal progresiva; neutropenia, neumonía, pirexia, tos, diarrea, anemia, fatiga, disnea, erupción, náuseas, bronquitis e infecciones de las vías respiratorias altas	LLC resistente a la fludarabina y al alemtuzumab
Olaparib	Inhibidor de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa; produce letalidad sintética en células tumorales con deficiencia de BRCA1/2	Metabolismo hepático por CYP3A4; C_{\max} elevada en pacientes con disfunción hepática leve; evitar el uso concomitante de inhibidores de CYP3A	Edema periférico; fatiga y cefalea; erupción cutánea; náuseas y dolor abdominal; anemia y linfopenia; mialgias; elevación de la creatinina sérica	Cáncer de ovario con mutación de BRCA previamente tratado con tres o más líneas terapéuticas; tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario en remisión completa o parcial después de una terapia basada en platino
Olaratumab	Anticuerpo humanizado contra el factor de crecimiento α derivado de las plaquetas; interrumpe la señalización del PDGF implicada en el crecimiento de los sarcomas	Semivida larga (6-24 días)	Fatiga, reacciones infusionales; neuropatía; alopecia; hiperglucemia y anomalías electrolíticas; náuseas, mucositis, diarrea, vómitos; mielodepresión; dolor osteomuscular	Sarcomas de tejidos blandos del adulto en combinación con doxorubicina: subtipo de sarcoma que responde adecuadamente a un antibiótico antraciclínico
Osimertinib	Inhibidor irreversible de la tirosina cinasa de EGFR; se une a formas mutantes de EGFR (T970M, L858R, eliminaciones del exón 19); menos actividad contra el EGFR de tipo silvestre	Metabolizado por CYP3A y excretado en las heces; evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4	Supresión de la médula ósea; cardiotoxicidad, disminución de la FEVI y prolongación del QTc; erupción cutánea; disminución de la fertilidad; diarrea; queratitis; neumonitis	CPNM metastásico con mutación de T790M
Oxaliplatino	Compuesto de platino; el ADN se interrumpe por los entrecruzamientos entre y dentro de las hebras y los dos puentes poderosos de platino que se forman en la molécula, lo cual induce una apoptosis más allá del daño variable del ADN de las células malignas	Después de su administración i.v., se distribuye enseguida a los tejidos y experimenta una transformación espontánea rápida mediante hidrólisis hacia el fármaco activo y los metabolitos; la semivida terminal es larga (> 300 h), pero refleja niveles plasmáticos mínimos del fármaco hidrolizado; los metabolitos del platino se eliminan por vía renal	La neurotoxicidad, en forma de neuropatía transitoria con cada dosis y una polineuropatía sensorial característica persistente y acumulativa, es muy común y limita la dosis; cabe esperar una mielodepresión leve que rara vez limita la dosis; la fatiga y las náuseas son habituales, pero leves; la diarrea, la estomatitis, el edema, la tos, las reacciones de hipersensibilidad y las lesiones por extravasación son raras	Aprobado en el cáncer colorrectal metastásico en combinación con 5-FU/leucovorina

TABLA 169-2 MEDICAMENTOS FRECUENTES PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA DE EE. UU. (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Paclitaxel	Taxano natural; inhibe la despolimerización de la tubulina en el aparato del huso, induciendo así la apoptosis de las células en división	Después de su administración i.v., el fármaco muestra un gran volumen de distribución y se metaboliza en el hígado; la semivida de eliminación es de 15 a 50 h; la excreción del fármaco y los metabolitos ocurre sobre todo por vía biliar	El paclitaxel es una sustancia irritante o vesicante leve cuando se extravasa hacia el tejido subcutáneo; cabe esperar una mielodepresión, predominantemente neutropenia, que limita la dosis; las infusiones más cortas de la misma dosis producen menos neutropenia; la mucositis también es muy habitual, en particular con las infusiones más largas; la neuropatía periférica es conocida, de ordinario leve, y aumenta con la dosis acumulada; la neuromiopatía aguda también es común y aparece varios días después de cada dosis; este síndrome obliga a veces a administrar analgésicos opiáceos para controlar el dolor; los efectos adversos cardiovasculares, como hipertensión, hipotensión, extrasístoles y bradiarritmias, se dan muchas veces, pero rara vez requieren intervención; las reacciones de hipersensibilidad al paclitaxel, incluidas la urticaria, las sibilancias, el dolor torácico, la disnea y la hipotensión, se conocen bien, pero su frecuencia y gravedad disminuyen mediante premedicación con corticoesteroides y antihistamínicos 1 y 2 (el régimen recomendado consiste en dexametasona, 20 mg p.o. 12 y 6 h antes del paclitaxel y la difenhidramina, 50 mg, y cimetidina)	Aprobado para el tratamiento de rescate en el cáncer de ovario y en el cáncer de mama tanto en el entorno metastásico como adyuvante; se utiliza también en personas con cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, y cáncer de vejiga
Paclitaxel, unido a las proteínas	Taxano; una presentación de paclitaxel unido a la albúmina con un tamaño medio de partícula de unos 130 nm	No ocurren cambios en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, reacciones de hipersensibilidad, hipotensión, episodios cardiovasculares, disnea, tos, neuropatía sensorial, artralgias/mialgias, náuseas/vómitos, astenia	Cáncer de mama metastásico después del fracaso de la quimioterapia de combinación o de recaída tras 6 meses de quimioterapia adyuvante; también aprobado en el CPNM
Palbociclib	Pequeña molécula inhibidora reversible de las cinasas 4 y 6 dependientes de la ciclina que modifica la progresión del ciclo celular a través de la fase G1/S	Metabolizado en el hígado por CYP3A y sulfotransferasa; evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes de CYP3A	Fatiga; alopecia y erupción cutánea; náuseas, estomatitis, diarrea, infección; disminución de elementos formes, infección	Cáncer de mama avanzado RE-positivo, HER2-negativo en combinación con un inhibidor de la aromatasa como terapia inicial para mujeres posmenopáusicas
Pamidronato, APD, bisfosfonato de aminohidroxipropilideno	Bisfosfonato orgánico; inhibidor de la resorción ósea por los osteoclastos	Después de su administración i.v., el fármaco se concentra en los huesos, el bazo y el hígado; su metabolismo no se conoce bien; tiene una semivida terminal de unas 27 h; el 50% del fármaco precursor se elimina en la orina	El pamidronato suele tolerarse bastante bien; se han notificado hipotensión, síncope, taquicardia e incluso fibrilación auricular durante pocas infusiones; la hipocalcemia, la hipofosfatemia, la hipopotasemia y la hipomagnesemia son frecuentes, pero solo rara vez precisan intervención; las náuseas, los vómitos y la somnolencia son raros	Aprobado para la hipercalcemia maligna; puede aliviar el dolor e incluso reducir la masa tumoral de las metástasis óseas en el mieloma múltiple, el cáncer de mama y el cáncer de próstata
Panitumumab	Anticuerpo monoclonal recombinante, totalmente humanizado, IgG2-κ, que se une específicamente al EGFR, inhibiendo por competición la unión del ligando al receptor	Los niveles estacionarios se alcanzan con la tercera infusión. La semivida de eliminación es de unos 7,5 días	Erupción, a veces grave; diarrea; reacciones infusionales; hipomagnesemia; fibrosis pulmonar	Cáncer colorrectal metastásico previamente tratado con expresión de EGFR
Panobinostat	Inhibidor de la histona desacetilasa, modifica el remodelado de la cromatina	Metabolismo hepático en parte a través de CYP3A; reducir la dosis en caso de disfunción hepática	Anomalías del ECG; fatiga; alteraciones electrolíticas; diarrea; disminución de elementos formes; infección; hiperbilirrubinemia	Mieloma múltiple en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes que hayan recibido dos regímenes anteriores
Pazopanib	Inhibe un gran número de tirosina cinasas	Tomar sin alimentos; reducir la dosis en caso de insuficiencia hepática leve o moderada; evitar la insuficiencia hepática grave; interactúa con muchas enzimas metabolizadoras	Diarrea, hipertensión, náuseas, anorexia, vómitos, despigmentación del pelo	Carcinoma de células renales; también aprobado en el sarcoma de tejidos blandos

Pembrolizumab	Anticuerpo monoclonal humano contra la actividad de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) que inhibe la regulación inmunitaria negativa potenciando los efectos antitumorales	Semivida prolongada (22 días)	Edema periférico; erupción cutánea; fatiga; endocrinopatías; anomalías electrolíticas; hiperglucemia; náuseas, diarrea, colitis; pruebas anómalas de función hepática	Cánceres epidermoides de cabeza y cuello; enfermedad de Hodgkin, melanoma, tumores sólidos y cánceres colorrectales con inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o defectos en la reparación de los apareamientos de bases sin opciones alternativas de tratamiento; primera línea frente al CPNM metastásico en pacientes con expresión elevada (50%) de PD-L1 y negatividad para EGFR o ALK y terapia de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en combinación con pemetrexed y carboplatino; carcinoma urotelial que haya progresado con una terapia con platino
Pemetrexed	Antimetabolito; inhibe las enzimas timidilato sintetasa, dihidrofolato reductasa y glicinamida ribonucleótido formiltransferasa dependientes del folato que intervienen en la síntesis <i>de novo</i> de los nucleótidos de timidina y purina, con la consiguiente inhibición de la síntesis y función del ADN y el ARN; se metaboliza dentro de la célula hacia su poliglutamato, una forma sumamente activa	Se excreta en la orina, el 90% lo hace como fármaco intacto	Mielodepresión; náuseas, vómitos, diarrea; erupción; disnea y fatiga	Mesotelioma y CPCNP
Pertuzumab	Anticuerpo antagonista del receptor HER2/neu; análisis de HER2: se realiza con las pruebas aprobadas por la FDA por laboratorios con una competencia demostrada	De los 402 pacientes que recibieron Perjeta en el ensayo aleatorizado, 60 pacientes (15%) tenían 65 años, y 5 pacientes (1%), 75 años; no se observaron diferencias globales en la eficacia y seguridad de Perjeta entre estos pacientes y los más jóvenes; según el análisis farmacocinético de la población, no se apreciaron diferencias significativas en la farmacocinética del pertuzumab entre los pacientes con una edad < 65 años (n = 306) y los que tenían ≥ 65 años (n = 175)	Disfunción del ventrículo izquierdo: vigilar la FEVI y abstenerse de la dosis según corresponda; reacciones, reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia: vigilar los signos y síntomas; si se produce una reacción importante asociada a la infusión, enlentecer o interrumpir la infusión y administrar el tratamiento farmacológico pertinente; en combinación con trastuzumab y docetaxel: diarrea, alopecia, neutropenia, náuseas, fatiga, erupción cutánea y neuropatía periférica	Primera línea frente al cáncer de mama HER2+ metastásico
Pomalidomida	Inmunomodulador, análogo de la talidomida, disminuye la proliferación de células de mieloma, potencia la inmunidad mediada por las células T y tiene propiedades antiangiogénas	Metabolizado por CYP3A4 y CYP1A2; mayor exposición sistémica en caso de disfunción hepática; evitar el uso con inhibidores concomitantes de CYP1A2; reducir la dosis ante una disfunción renal o hepática	Tromboembolia; toxicidad hematológica; hepatotoxicidad; hipersensibilidad; neurotoxicidad; confusión; síndrome de lisis tumoral; fatiga; náuseas; diarrea; infección	Mieloma múltiple en combinación con dexametasona como terapia de tercera línea
Ponatinib	Inhibidor de cinasas	Si se administran inhibidores potentes de CYP3A: reducir la dosis si no se puede evitar la coadministración; no se ha investigado en la insuficiencia renal o hepática	La trombosis arterial y la hepatotoxicidad llevan un recuadro de advertencia; las reacciones adversas extrahematológicas (≥ 20%) consistieron en hipertensión, erupción, dolor abdominal, fatiga, cefalea, piel seca, estreñimiento, artralgias, náuseas y pirexia; las reacciones adversas hematológicas comprendieron trombocitopenia, anemia, neutropenia, linfopenia y leucopenia	LMC y LLA aguda con positividad para el cromosoma de Filadelfia
Ramucirumab	El anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento vascular 2, inhibe la proliferación de células endoteliales y la angiogenia	Semivida de 14 días	Reacción infusional; hipertensión; proteinuria; trombosis arterial; perforación GI; hemorragia	Cáncer colorrectal metastásico en combinación con FOLFIRI tras su progresión con FOLFOX y bevacizumab; cáncer gástrico en monoterapia o combinaron con paclitaxel tras su progresión con un régimen que contenga fluoropirimidinas o platino; CPNM en combinación con paclitaxel en la enfermedad avanzada después de un tratamiento basado en el platino

TABLA 169-2 MEDICAMENTOS FRECUENTES PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA DE EE. UU. (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Regorafenib	Inhibe muchas cinasas de membrana e intracelulares, entre otras, RET, VEGFR, KIT, PDGFR, FGF, TIE2, DDR2, TrkA, Eph2A, RAF-1, BRAF, CSF1R	Tomar con una comida; la exposición disminuye con los inductores potentes de CYP3A	Hepatotoxicidad, fatiga, disminución del apetito, reacción cutánea de manos y pies	Cáncer colorrectal metastásico previamente tratado; tumor del estroma gastrointestinal; hepatocarcinoma
Ribociclib	Pequeña molécula inhibidora de las cinasas 4 y 6 dependientes de la ciclina; produce una parada del ciclo celular en G1; combinado con inhibidores de la aromatasas, permite un mayor control del crecimiento de las células tumorales	Metabolizado en el hígado por CYP3A4	Supresión de la médula ósea; hepatotoxicidad con función hepática anormal; prolongación del QT; edema periférico; fatiga; alopecia; erupción cutánea; Hipopotasemia; náuseas y diarrea; elevación de la creatinina sérica	Cáncer de mama avanzado de pacientes con enfermedad HER2-negativa y RH-positiva en combinación con un inhibidor de la aromatasas como terapia endocrina inicial
Rituximab	Anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno de superficie CD20 de las células B	Cuando se administra por vía i.v., los linfocitos B lo absorben y luego se degrada en todo el organismo mediante proteólisis, con una semivida sérica extensa de 11-105 h (media de 60 h) con la primera dosis; este polipéptido apenas se excreta	La fiebre, los escalofríos y el malestar son habituales durante la administración, incluso tras la premedicación de paracetamol y difenhidramina; otros síntomas relacionados con la infusión comprenden náuseas, vómitos, rubefacción, urticaria, angioedema, hipotensión, disnea, broncoespasmo, fatiga, cefalea, rinitis y dolor en los focos tumorales; estos síntomas suelen ser autolimitados, mejoran al reducir la velocidad de infusión y remiten después de la infusión; la mielod depresión breve, el dolor abdominal y las mialgias son poco frecuentes; las arritmias y la angina de pecho resultan raras	Linfomas de células B CD20-positivos de bajo grado o foliculares, recidivantes o resistentes
Romidepsina	Inhibidor de (HDAC)	Vigilar cuidadosamente el TP y el INR de pacientes que tomen simultáneamente derivados cumarínicos; los inhibidores potentes de CYP3A4 podrían aumentar las concentraciones de pralatrexato y deben evitarse; los inductores potentes de CYP3A4 podrían disminuir las concentraciones de pralatrexato y deben evitarse	Las reacciones adversas más frecuentes abarcaron neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, infecciones, náuseas, fatiga, vómitos, anorexia, anemia y cambios en la onda T del ECG	Tratamiento de CTCL o periférico en pacientes que hayan recibido al menos una terapia sistémica previa
Rucaparib	Inhibe las isoformas de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa, esencial para la reparación del ADN; aumenta la destrucción celular en los tumores con deficiencia en la vía de reparación BRCA1/2	Metabolizado en el hígado por CYP2D6	Fatiga y mareos; erupción cutánea; elevación del colesterol; náuseas, estreñimiento; diarrea; eliminación de elementos formes; elevación de las enzimas hepáticas; elevación de la creatinina sérica; debilidad; disnea; fiebre	Cáncer de ovario avanzado en presencia de mutaciones de BRCA (germinales o somáticas) detectado mediante una prueba diagnóstica aprobada como terapia de tercera línea
Ruxolitinib	Inhibidor de la señalización de la cinasa JAK	Con o sin alimentos; reducir la dosis un 50% si se administra junto con inhibidores potentes de CYP3A, insuficiencia renal o hepática moderada	Trombocitopenia, anemia, moretones, mareos, cefalea	Mielofibrosis intermedia o de alto riesgo
Sipuleucel-T	Vacuna autóloga	No se han realizado estudios	Escalofríos, fatiga, fiebre, dolor de espalda, náuseas, artralgias y cefalea	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (resistente a la hormonoterapia)
Sonidegib	Inhibidor de la vía del erizo (<i>hedgehog</i>) que se une e inhibe una proteína transmembrana -Smoothend- esencial para la señalización <i>hedgehog</i>	Metabolizado en el hígado por CYP3A	Fatiga; alopecia; hiperglucemia; pruebas anómalas de función hepática; anemia; elevación de la CPK, dolor muscular; elevación de la creatinina sérica	Carcinoma basocelular localmente avanzado recidivante tras la cirugía o la radioterapia
Sorafenib	Inhibidor multikinasa oral que interactúa con múltiples cinasas intracelulares (CRAD, BRAF) y de la superficie celular (KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-2, y PDGFR); puede inhibir la angiogenia	Metabolizado en el hígado; el fármaco y los metabolitos se excretan principalmente en las heces	Toxicidad cutánea con erupción y síndrome de mano y pie; náuseas, vómitos, anorexia, diarrea; astenia, dolor, artralgias; hipertensión; hemorragias, especialmente en pacientes anticoagulados; isquemia miocárdica; mielod depresión	Carcinoma de células renales avanzado

Sunitinib, maleato	Inhibe PDGFR-A y PDGFR-B, VEGFR1-3, el receptor del factor de células madre, FLT-3, CSF-1R y el receptor del factor neurotrófico; esta inhibición inhibe el crecimiento tumoral y las metástasis	Se metaboliza en el hígado y se elimina principalmente en las heces; la semivida del fármaco es de 40-60 h, y la del metabolito primario, de 80-110 h	Cardiotoxicidad, de ordinario reversible; episodio hemorrágico, epistaxis más habitual; hipertensión; mielodepresión; náuseas, vómitos; producción; alteraciones de las pruebas de función hepática	Carcinoma de células renales avanzado; terapia de segunda línea de tumores GIST; también aprobado en tumores neuroendocrinos pancreáticos
Talimogén laherparepvec	Virus oncolítico atenuado del herpes simple 1; el GM-CSF derivado del virus activa la respuesta inmunitaria antitumoral	No se precisan ajustes de dosis según la disfunción hepática o renal	Fatiga, escalofríos, náuseas, dolor en el lugar de inyección, mialgias, síntomas pseudogripales, fiebre	Melanoma irreseccable
Tamoxifeno	Antiestrógeno no esteroideo; efectos citostáticos en las células malignas dependientes y no dependientes de los estrógenos	El tamoxifeno posee buena biodisponibilidad oral, se metaboliza en el hígado y tiene una semivida de eliminación de unos 7 días; ni el tamoxifeno ni su metabolito principal se detectan en la bilis o en la orina	El tamoxifeno suele ser muy bien tolerado; los síntomas constitucionales son los más habituales y de ordinario limitan la dosis; los sofocos, la sudoración, los cambios del estado de ánimo, el aumento o la pérdida de peso y el malestar gástrico son los más conocidos; las náuseas, los vómitos, la diarrea y el estreñimiento ocurren menos veces; las alteraciones menstruales, incluido el sangrado vaginal significativo, son poco frecuentes; la tromboembolia venosa, la mielodepresión y la retinopatía son raras	Aprobado para el tratamiento del cáncer de mama, en general de pacientes posmenopáusicas o con tumores RE + ; esta misma dosis se ha aprobado para la quimioprevención del cáncer de mama en personas de alto riesgo; se utilizan dosis más altas en el melanoma y el cáncer de páncreas
Temozolomida	Alquilante atípico (metilador semiselectivo de ADN) que comparte el mismo metabolito activo que la dacarbacina, MTIC, pero, a diferencia de esta última, se transforma espontáneamente en MTIC y atraviesa además con eficacia la barrera hematoencefálica	La temozolomida posee una buena biodisponibilidad, potenciada por un estómago vacío; tras su absorción hacia el torrente sanguíneo, se transforman espontáneamente en la molécula activa, MTIC; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1 h; la semivida de eliminación es de aproximadamente 1,8 h; el fármaco precursor, el MTIC y otros metabolitos se excretan en la orina	La mielodepresión es un efecto esperado y limitante de la dosis; puede ser acumulativa; las náuseas ocurren a menudo, pero suelen resultar leves y controlables; la cefalea y la fatiga son comunes; la erupción u otras reacciones cutáneas ocurren pocas veces; las infecciones se observan a menudo en esta población, y algunas probablemente se deben a la inmunodepresión que, como se sabe, induce la temozolomida	Aprobado para el tratamiento de astrocitomas de alto grado recidivantes; se utiliza de forma habitual en otros gliomas y también en el melanoma metastásico
Temsirolímús	Inhibidor de mTOR	Se recomienda pretratamiento con antihistamínicos; la dosis se reducirá en pacientes con alteración hepática leve; los inductores potentes de CYP3A4/5 y los inhibidores de CYP3A4 podrían modificar las concentraciones del metabolito primario, el sirolímús; si no existen otras alternativas, se recomienda modificar la dosis	Las reacciones de hipersensibilidad/infusionales (incluidas algunas reacciones mortales raras o que ponen en peligro la vida) suceden a veces al empezar la primera infusión; los pacientes precisan vigilancia durante toda la infusión; controlar los síntomas o alteraciones radiológicas de enfermedad pulmonar intersticial (ILD); si se sospecha una ILD, suspender el medicamento y plantear el uso de corticosteroides y/o antibióticos; puede ocurrir una perforación intestinal; evaluar con rapidez la fiebre, el dolor abdominal, las emisiones de sangre con las heces y/o el abdomen agudo; los pacientes de edad avanzada corren más posibilidades de sufrir ciertas reacciones adversas, como diarrea, edema y neumonía	Carcinoma de células renales avanzado
Tisagenlecleucel	Inmunoterapia celular CAR-T anti-CD19	No hay contraindicaciones	Síndrome de liberación de citocinas; toxicidad neurológica	LLA de precursores de células B resistente a la terapia primaria
Topotecán, hicamptamina	Molécula semisintética de la camptotecina; inhibidor de la topoisomerasa I requerida por las células para la transcripción y la replicación	Después de su administración i.v., el fármaco no se metaboliza de forma extensa y tiene una semivida de eliminación de unas 3 h; una parte significativa del fármaco se excreta intacta en la orina	Cabe esperar mielodepresión, en particular leucopenia, que limita la dosis; la trombocitopenia y la anemia son habituales, pero leves; las náuseas, los vómitos y la diarrea ocurren a menudo, pero no suelen ser graves; también se observan con frecuencia cefalea, fiebre, fatiga, anorexia, malestar y elevaciones de las enzimas hepáticas; la hipertensión, la taquicardia, la urticaria, la insuficiencia renal, la hematuria, la neuropatía y la mucositis se dan pocas veces	Aprobado para el tratamiento de carcinoma de ovario resistente y recidivante y para el cáncer microcítico de pulmón recidivante; también se utiliza en leucemias mieloides
Trabectedina	Alquilante que se une al surco menor del ADN produciendo aductos	Evitar los inhibidores o inductores potentes de CYP3A	Sepsis neutropénica; rabiomólisis; hepatotoxicidad; cardiotoxicidad; daño fetal	Liposarcoma o leiomiomas irreseccables o metastásicos tras una terapia antraciclínica previa
Trametinib	Inhibidor selectivo de las cinasas extracelulares 1 y 2 activadas por mitógenos (MEK); disminuye la proliferación celular; su combinación con inhibidores de BRAF aumenta la inhibición de la vía MAPK	Se desacetila y glucuronida en el hígado; no se precisan ajustes de dosis en caso de disfunción renal o hepática leve	Cardiovascular (hipertensión, disminución de la FEVI); erupción acneiforme y eritrodismesias palmoplantares; diarrea; anemia; edema periférico	Melanoma avanzado de pacientes con mutaciones de BRAF V600E o V600K solo o combinado con dabrafenib; CPNM metastásico con mutación de BRAF V600E en combinación con dabrafenib

TABLA 169-2 MEDICAMENTOS FRECUENTES PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA DE EE. UU. (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Aldo-trastuzumab emtansina	Conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2; compuesto por trastuzumab unido de forma covalente a un derivado de la maitansina (DM1) con propiedades inhibitorias de los microtúbulos; después de unirse al HER2, se interna liberando DM1 e interrumpiendo la tubulina	Metabolizado en el hígado por CYP3A4	Hepatotoxicidad; disfunción del ventrículo izquierdo; reacción infusional; neumonitis; disminución de elementos formes	Cáncer de mama HER2-positivo metastásico, previamente tratado con trastuzumab y un taxano
Trastuzumab	Anticuerpo monoclonal de ratón humanizado modificado genéticamente y dirigido contra el receptor del factor de crecimiento HER2/neu que sobreexpresan muchos carcinomas de mama invasivos; se desconoce el mecanismo de actividad clínica en el cáncer de mama, pero podría consistir en una lisis celular mediada por el complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o la inducción de apoptosis	Los estudios de unión muestran una fuerte unión a las células que sobreexpresan las moléculas HER2/neu; se sabe muy poco más sobre la distribución y destinos metabólicos de esta molécula; la semivida debe de ser muy corta con una distribución mínima fuera del compartimento vascular y un aclaramiento mínimo por los riñones o el hígado (como ocurre con otros preparados monoclonales)	Los efectos tóxicos habituales comprenden fiebre aguda, escalofríos, náuseas, vómitos y cefalea; el trastuzumab parece empeorar la leucopenia, la anemia y la diarrea si se administra con quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola; además, el trastuzumab parece producir una cardiotoxicidad aguda poco habitual, que podría sumarse a la cardiotoxicidad más frecuente inducida por la antraciclina; por eso, la FDA no permite el uso de trastuzumab con doxorubicina	Aprobado en el cáncer de mama metastásico o localmente avanzado con sobreexpresión de HER2/neu; ha mostrado beneficio clínico en monoterapia y combinado con la quimioterapia basada en paclitaxel; también aprobado en el cáncer gástrico
Trifluridina y tipiracilo	Nucleósido inhibidor metabólico asociado a un inhibidor de la timidina fosforilasa	Tomar en la primera hora después de una comida	Mielodepresión grave; daño fetal; anemia; astenia/fatiga; náuseas, diarrea; pirexia	Cáncer colorrectal metastásico después de una terapia previa con una fluoropirimidina, oxaliplatino, irinotecán, preparado biológico anti-VEGF y, si se detecta RAS selvático, preparado anti-EGFR
Vandetanib	Inhibidor de cinasas	El uso concomitante de inductores potentes de CYP 3A4 podría reducir los niveles farmacológicos de Caprelsa y debe evitarse. No se detectó ninguna interacción farmacológica de interés clínico con Caprelsa y e itraconazol, un potente inhibidor de CYP 3A4. Debe evitarse la administración de Caprelsa con preparados que prolonguen el intervalo QT. En total, el 18% de los pacientes con cáncer medular de tiroides tratados con Caprelsa tenían 65 años o más, y el 3%, 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre los pacientes mayores y los más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis inicial de los pacientes mayores de 65 años. Se conocen datos limitados sobre los pacientes mayores de 75 años. Los escasos datos obtenidos en la insuficiencia renal o hepática apuntan a una reducción de la dosis	Prolongación del QT: se han notificado muertes súbitas. Vigilar los electrocardiogramas y los niveles séricos de potasio, calcio, magnesio y TSH al comienzo, 2-4 semanas y 8-12 semanas después de iniciar el tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces y después de cada ajuste de dosis. Reducir la dosis según convenga. Se ha descrito el síndrome de Stevens-Johnson con resultado de muerte. Las reacciones cutáneas graves podrían obligar a la retirada permanente del medicamento. Se ha notificado enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte. Interrumpir el tratamiento e investigar la disnea inexplicable, la tos y la fiebre. Se tomarán las medidas apropiadas frente a la ILD. Se han observado episodios de isquemia cerebrovascular, hemorragia, insuficiencia cardíaca, diarrea, hipotiroidismo, hipertensión y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Otros episodios adversos habituales: diarrea, erupción, acné, náuseas, hipertensión, cefalea, fatiga, infecciones de las vías respiratorias altas, disminución del apetito y dolor abdominal. Las anomalías de laboratorio más comunes comprendieron una disminución del calcio, una elevación de la ALT y una disminución de la glucosa	Cáncer de tiroides irreseccable localmente avanzado o metastásico
Vemurafenib	Inhibe la serina-treonina cinasa V600E y otras cinasas	Tomar con o sin alimentos; inhibe CYP1A2, 2D6; potencia CYP3A	Produce carcinoma epidermoide de piel, reaginas hipersensibles y dermatológicas, prolonga el intervalo QP, alteraciones de la función hepática	Melanoma BRAF+ metastásico
Venetoclax	Inhibidor de Bcl-2	Tomar con alimentos y agua; profilaxis del síndrome de lisis tumoral con antihiperuricémicos e hidratación adecuada; no utilizar inhibidores potentes de CYP3A en el comienzo y durante la rampa ascendente	Síndrome de lisis tumoral; neutropenia; daño fetal; diarrea, náuseas; anemia; infección de vías respiratorias altas	LLC con supresión de 17p, según una prueba aprobada por la FDA, después de al menos una terapia previa

Vinorelbina, 5'-noranhi-drovinblastina, NVB	Alcaloide semisintético de la vinca; inhibidor de la polimerización de la tubulina y, por tanto, de la mitosis; específico de la fase G2	Metabolizado en el hígado, con semivida de eliminación de unas 24 h; excreción predominante por la bilis	La vinorelbina es un compuesto vesicante leve, que requiere las precauciones de extravasación; cabe esperar mielodepresión, sobre todo leucopenia, que limita la dosis; no son habituales las náuseas y los vómitos importantes; la neurotoxicidad en forma de neuropatía es menos común y más leve que la observada con la vincristina; se ha notificado dolor tumoral durante la administración; durante la administración se han producido reacciones agudas, como disnea, dolor torácico y sibilancias, que se previenen mediante la premedicación con corticoesteroides	Aprobado en el tratamiento de la recidiva del cáncer de mama metastásico y en el CPNM como monoterapia o combinado con un compuesto de platino
Vismodegib	Inhibidor de la vía <i>hedgehog</i>	No se han establecido la seguridad y la eficacia en caso de insuficiencia hepática o renal; la absorción es saturable, como lo reflejan la ausencia de aumento proporcional a la dosis de la exposición después de administrar una dosis única de 270 o 540 mg de vismodegib; puede tomarse al margen de las comidas, porque los alimentos no modifican la exposición sistémica estacionaria al vismodegib	Las reacciones adversas más habituales (incidencia \geq 10%) consisten en espasmos musculares, alopecia, disgeusia, pérdida de peso, fatiga, náuseas, diarrea, disminución del apetito, estreñimiento, artralgias, vómitos y aguesia. Aconsejar a los pacientes que no donen sangre o hemoderivados mientras reciban vismodegib y durante al menos 7 meses después de la última dosis	Carcinoma basocelular metastásico o carcinoma basocelular localmente avanzado que haya recidivado después de la cirugía o pacientes que no sean candidatos a la cirugía ni a la radioterapia
Vorinostat	Inhibidor de la histona desacetilasa (HDACS 1, 2, 3 y 6); altera la estructura de la cromatina y la unión de los factores de transcripción	Glucuronidación hepática; reducir la dosis en caso de disfunción hepática	Mielodepresión, fatiga y mareos, náuseas y diarrea, hiperglucemia, prolongación del QTc, episodios tromboembólicos	Linfoma cutáneo de células T
Zoledrónico, ácido	Bisfosfonato inhibidor de las metástasis óseas	El ácido zoledrónico se absorbe mal en el tubo digestivo y, por eso, se administra en infusión i.v.; no se metaboliza y se excreta por los riñones; tiene una semivida de eliminación terminal del plasma de unas 150 h	El ácido zoledrónico se suele tolerar bien; el efecto adverso más conocido a la infusión es la fiebre, de ordinario leve y controlable; también son habituales las náuseas y el estreñimiento; la disnea, la fatiga, el dolor difuso, la erupción y la cefalea se dan pocas veces; la insuficiencia renal es infrecuente y casi siempre revierte después de suspender el medicamento, pero es más probable que aparezca con dosis más altas que con la dosis aprobada y recomendada de 4 mg	Aprobado en el tratamiento de la hipercalcemia maligna y en la prevención de fracturas patológicas del mieloma múltiple y tumores sólidos con metástasis óseas conocidas

*La lista completa de todos los preparados aprobados por la FDA aparece en línea en la [e-tabla 169-1](#).

AC, fase acelerada; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CCR, carcinoma de células renales; CET, complejo de esclerosis tuberosa; CM, cáncer de mama; CPM, cáncer microcítico de pulmón; CPNM, cáncer no microcítico de pulmón; CTCL, linfoma cutáneo de células T; CTLA-4, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; dATP, trifosfato de desoxiadenosina; DMHHT, demetil-homoharringtonina; DSW, solución de glucosa al 5%; ECG, electrocardiograma; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; EP, embolia pulmonar; FC, fase crónica; FDA, Food and Drug Administration; FSH, hormona foliculoestimulante; 5-FU, 5-fluorouracilo; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GGT, γ -glutamilttransferasa; GI, gastrointestinal; GIST, tumor estromal gastrointestinal; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; HDAC, histona desacetilasa; HMM, hexametilmelamina; HRT, terapia de reemplazo hormonal; HSC, célula madre hematopoyética; IFN, interferón; IL, interleucina; ILD, enfermedad pulmonar intersticial; i.m., intramuscular; INR, índice normalizado internacional; i.v., intravenoso; LH, hormona luteinizante; LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante; LLA, linfoma linfoblástico agudo; LLC, leucemia linfocítica crónica; LMA, leucemia mielógena aguda; LMC, leucemia mielógena crónica; LSN, límite superior de la normalidad; MOPP, mecloretamina, vincristina, procarbina y prednisona; MTIC, 5-(3-*etil*triacen-1-il)imidazol-4-carboxamida; mTOR, diana de rapamicina de los mamíferos; PARP, poli (ADP-ribosa) polimerasa; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; PgP, glucoproteína P; PNET, tumor neuroendocrino progresivo; p.o., por vía oral; RANK, activador del receptor del factor nuclear- κ B; RE, receptor de estrógenos; s.c., subcutáneo; SEGA, astrocitoma subependimario de células gigantes; SMD, síndrome mielodisplásico; SNC, sistema nervioso central; TAMO, trasplante autólogo de médula ósea; TP, tiempo de protrombina; TNF, factor de necrosis tumoral; TSH, hormona estimulante de la tiroides; TVP, trombosis venosa profunda; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular. Como se ha indicado a lo largo de este capítulo, el ritmo de aprobación de nuevos medicamentos y nuevas indicaciones se ha acelerado. La información actualizada debe consultarse en el sitio web de la FDA (www.fda.gov/drugs) o en otras fuentes autorizadas. Adaptado y actualizado de Collins, J.M. Cancer pharmacology. In: Niederhuber, JE, Armitage JO, Doroshow, JH, Kastan MB, and Tepper JE, editors. *Abeloff's clinical oncology*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2014.

sistema TNM (tumor, ganglios, metástasis) de base anatomopatológica. La estadificación clínica depende del tipo de cáncer, pero suele incluir la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), las exploraciones radioisotópicas y, cada vez más, la tomografía por emisión de positrones (PET). Estos estudios se complementan con perfiles hematológicos y químicos de rutina, marcadores tumorales y caracterización molecular (cuando procede) y, en algunos casos, con la aspiración y biopsia de médula ósea.

El objetivo de la estadificación del tumor es definir la extensión de la enfermedad de un paciente. El estadio tumoral proporciona información pronóstica esencial para decidir el enfoque terapéutico más idóneo. La estadificación precisa permite delimitar la magnitud del tumor mediante estudios de imagen, así como confirmar los límites patológicos de propagación de la enfermedad a partir de los tejidos extirpados en el quirófano. En esencia, para la mayoría de los pacientes con tumores sólidos, el estadio tumoral revelará si la enfermedad tiene una extensión local (normalmente limitada a un solo órgano), regional o diseminada, y si el resultado previsible del tratamiento será curativo o paliativo. Por otra parte, los tumores hematopoyéticos malignos suelen diseminarse en el momento del diagnóstico y reclaman criterios pronósticos propios.

El objetivo de la estadificación es identificar las posibles metástasis y fijar lesiones indicadoras para supervisar la terapia. En la mayoría de los tumores sólidos, la TC permite lograr ambos objetivos; no obstante, en algunas circunstancias, otras modalidades de imagen permiten una vigilancia terapéutica más idónea (p. ej., RM si se sospechan metástasis en el sistema nervioso central [SNC] [p. ej., cáncer microcítico de pulmón], o PET/TC para confirmar la actividad metabólica y la malignidad de una lesión determinada o para confirmar la respuesta metabólica temprana al tratamiento de ciertos tumores [como los tumores del estroma gastrointestinal]). En los pacientes con enfermedad avanzada, las lesiones indicadoras para la vigilancia terapéutica se escogerán con cuidado antes del tratamiento, se documentarán en la historia clínica y se evaluarán por técnicas de imagen con la frecuencia mínima necesaria para un seguimiento preciso, de acuerdo con la práctica médica basada en la evidencia o el protocolo clínico en el que se inscriba al paciente.

El oncólogo consultor a menudo recibe asesoramiento de una junta local compuesta por otros oncólogos, cirujanos y radioterapeutas, patólogos, radiólogos y miembros del equipo de oncología (personal de enfermería oncológica, asistentes sociales y especialistas en cuidados paliativos). En este tipo de entorno multidisciplinar se revisa el pronóstico general del paciente y se consideran las alternativas asistenciales, entre ellas el tratamiento convencional, la inclusión en posibles ensayos clínicos, la solicitud de una segunda opinión o la ausencia de tratamiento. Los pacientes y sus familias consideran el resultado de esta evaluación como un componente importante para elaborar un plan coordinado general de futuras medidas diagnósticas o terapéuticas. Por último, muchos oncólogos participan de manera activa en ensayos clínicos para ofrecer a los pacientes medicamentos en investigación u otros procedimientos de investigación, o bien proponen la remisión a un centro terciario donde se llevan a cabo ensayos clínicos específicos de la enfermedad o basados en un criterio molecular.

TRATAMIENTO

Tto

Plan terapéutico

Intención de tratamiento

Tras la evaluación multidisciplinar de un paciente con una estadificación precisa, se debería definir si la intención del tratamiento es curativa o paliativa. Con independencia de que esta decisión se tome o no durante una junta formal o una sesión clínica multidisciplinar, se debe efectuar una selección específica y clara de las opciones terapéuticas (y de sus posibles riesgos y beneficios, objetivos generales y alternativas) al sopesar los deseos del paciente y la familia. Así sucede, sobre todo, cuando los efectos secundarios del tratamiento sean considerables (como en el caso del tratamiento multidisciplinar del cáncer no microcítico de pulmón o del cáncer de esófago). En los cánceres tributarios de cirugía, la resección suele representar la alternativa inicial si el paciente es un candidato idóneo para la anestesia y se encuentra en condiciones aceptables a tenor de sus enfermedades asociadas (caps. 403 y 404). El cálculo de la puntuación funcional del paciente (v. tabla 169-1) es un medio sencillo para evaluar el estado funcional. Si la esperanza de vida es limitada o si el paciente no es un buen candidato para la cirugía, se plantearán modalidades menos agresivas, como la radioterapia o el tratamiento sistémico. En la actualidad abundan los datos sustanciales según los cuales la amplitud de la operación necesaria para obtener un resultado óptimo a largo plazo se puede reducir en ciertos tumores sólidos mediante el uso de la quimioterapia preoperatoria, denominada «neoadyuvante», casi siempre con la idea de la «preservación orgánica». Los tratamientos multimodales concomitantes o secuenciales también inducen remisiones prolongadas. Si el resultado terapéutico óptimo requiere la pericia combinada de cirujanos, radioterapeutas y oncólogos, es imprescindible coordinar la atención entre esta variedad de especialistas y aplicar regímenes de tratamiento predefinidos.

Paradigma e índice terapéuticos

El paradigma terapéutico en oncología, aunque siga orientándose a mejorar el modelo de asistencia multidisciplinar, ha empezado a cambiar de centrarse en tratamientos basados en las «dosis máximas tolerada» por los tejidos sanos a

terapias personalizadas en función de las características moleculares del tumor y las características individuales de la línea germinal que pudieran modificar la tolerabilidad del tratamiento (cap. 171). Habida cuenta de la rápida expansión de nuestros conocimientos sobre las mutaciones somáticas en las neoplasias malignas humanas y de la capacidad para producir moléculas terapéuticas que corrijan, por ejemplo, defectos específicos en la reparación del ADN tumoral, la señalización de factores de crecimiento, el equilibrio energético o la inmunocompetencia, el enfoque actual de la terapéutica del cáncer pasa por el empleo de marcadores moleculares predictivos («biomarcadores») que guíen todas las modalidades de lucha contra el cáncer en beneficio de pacientes con cánceres singulares. De ahí que los oncólogos contemporáneos se centren en la elaboración de tratamientos con un alto índice terapéutico, es decir, la relación entre la cuantía terapéutica eficiente y la cuantía tóxica. En esta era de la medicina de precisión contra el cáncer, el objetivo terapéutico consiste en reducir al mínimo la toxicidad sobre los tejidos sanos y, al mismo tiempo, preservar la calidad de vida mediante la aplicación de terapias o procedimientos dirigidos exclusivamente a dianas moleculares específicas de los tumores.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía se utiliza para realizar biopsias de lesiones sospechosas, extirpar el tumor primario, evitar obstrucciones, aplicar paliación y prevenir cánceres de pacientes de muy alto riesgo por su predisposición genética o por su estado inflamatorio crónico. La estadificación quirúrgica también revela la extensión de la enfermedad. Así, los pacientes con cáncer de ovario (cap. 189) se benefician de la «citorreducción» quirúrgica que elimina toda la enfermedad visible y deja un tumor residual mínimo; gracias a este proceso, la eficacia del tratamiento sistémico mejora. La colocación de un dispositivo de acceso venoso en el quirófano, si se plantea de forma proactiva, evita a veces una segunda anestesia quirúrgica.

La mastectomía bilateral y la ovariectomía como medidas para reducir el riesgo constituyen modalidades de prevención primaria de los cánceres de mama y de ovario en mujeres genéticamente predisuestas. Estas operaciones brindan una eficacia considerable para la prevención del cáncer, pero se asocian, en ocasiones, a intensos efectos físicos y psicosexuales adversos. La decisión a favor de la cirugía reductora de riesgos es compleja y acarrea una gran carga emocional. Los pacientes precisan una información y asesoramiento que puedan entender, así como el tiempo y apoyo necesarios para reflexionar sobre las opciones.²

La cirugía sigue siendo el método más habitual para curar cánceres localizados, como el de mama (cap. 188), el colorrectal (cap. 184) y el de pulmón (cap. 182), pero se halla limitada por la ubicación del tumor, su extensión y las metástasis a distancia. Incluso cuando no se puede extirpar un tumor, la biopsia quirúrgica permite confirmar el diagnóstico y extraer tejido adicional para el análisis molecular. A veces, se logra derivar una lesión obstructiva como medida paliativa.

En circunstancias concretas, con un tumor primario controlado, la extirpación de una metástasis única (metastasectomía) facilita la supervivencia a largo plazo; un ejemplo es la resección de una metástasis hepática solitaria detectada durante la colectomía por un cáncer colorrectal. Asimismo, se pueden utilizar técnicas quirúrgicas diversas, como la ablación por radiofrecuencia o la crioablación, para tratar metástasis hepáticas de pacientes cuidadosamente seleccionados. La quimioterapia adyuvante se suele administrar después de la cirugía en estos casos para tratar las micrometástasis.

La aplicación cuidadosa de la cirugía reconstructiva después de una intervención desfiguradora es imprescindible para el bienestar físico y emocional a largo plazo. Algunos ejemplos son la reconstrucción mamaria después de la mastectomía (cap. 188) y la cirugía plástica para corregir deformidades después de una cirugía de cabeza y cuello (cap. 181).

Radioterapia

La radiación ionizante (cap. 17) se aplica con haces de alta energía, conocidos como *teleterapia*, a través de un acelerador lineal; con braquiterapia mediante la aplicación de implantes radiactivos sellados, semillas, alambres o placas, y por vía intravenosa mediante el uso de radioisótopos, ya sea de manera directa o unidos a anticuerpos u otras moléculas direccionales. La radiación interacciona con las moléculas de agua induciendo especies de radicales libres, incluidos los radicales hidroxilo, que dañan el ADN, las proteínas y las membranas lipídicas, y provocan la muerte celular. Al igual que la quimioterapia, la radioterapia resulta más eficaz contra las células de división rápida y bien oxigenadas. Los daños del ADN inducidos por la radiación también aumentan la sensibilidad a la quimioterapia o a la inmunoterapia.

La utilidad de la radioterapia se ve limitada por la extensión desapercibida de la enfermedad fuera del campo de tratamiento local, por la ubicación de los tumores junto a estructuras sanas que han de preservarse y por la presencia de metástasis a distancia. La tolerabilidad normal de los tejidos varía según los órganos y tejidos, y suele impedir la aplicación de dosis de radiación que erradicarían los cánceres de manera uniforme. La radioterapia también se encuentra limitada por la hipoxia tumoral: los tumores grandes y voluminosos suelen mostrar cierta resistencia a la radiación, mientras que los bien oxigenados responden con más eficacia a las dosis más bajas. Aparte de la toxicidad aguda relacionada con la radiación (cap. 17), entre sus efectos diferidos se cuentan segundas enfermedades malignas, como cánceres de mama que aparecen décadas después de la administración de campos de radiación torácica durante el tratamiento curativo de la enfermedad de Hodgkin.

La radioterapia se puede aplicar como tratamiento primario, como parte de la terapia multimodal, en un entorno adyuvante y como medida paliativa. Como modalidad única, la radioterapia resulta curativa de tumores malignos en un estadio precoz, como el cáncer de laringe (cap. 181), el cáncer de cuello uterino (cap. 189) y el cáncer de próstata (cap. 191). La cirugía conservadora de la mama (cap. 188) obliga al uso de radioterapia para tratar la mama remanente. Hace poco, se han desarrollado técnicas de radiación parcial basadas en la planificación tridimensional con radiación de haz externo y se han aplicado a pacientes selectas con cánceres de mama de tamaño y ubicación adecuados. En el cáncer de próstata localizado (cap. 191), las semillas radiactivas implantadas de oro o paladio ofrecen una alternativa a la cirugía o a la radioterapia con haz externo en ciertos pacientes.

Las técnicas más modernas, como la radioterapia de intensidad modulada (RTIM), permiten una acomodación más exacta de la dosis al objetivo, reduciendo así el daño a los tejidos sanos circundantes. La radioterapia estereotáctica o las técnicas de bisturí de rayos γ permiten tratar con mayor precisión tumores encefálicos primarios o metastásicos (cap. 180) de hasta 3 cm de tamaño y minimizar así el daño del encéfalo sano. El tratamiento con protones basado en partículas se ha expandido, sobre todo frente al cáncer de próstata con un estadio limitado, debido a la posibilidad de administrar dosis locales más altas de radiación. Sin embargo, no hay estudios aleatorizados que demuestren su superioridad sobre otras modalidades basadas en técnicas computacionales para mejorar la especificidad de la radiación aplicada (como la RTIM); asimismo, se emplea para algunos melanomas uveales, tumores de la base del cráneo y ciertas neoplasias malignas pediátricas.

La radiación paliativa en dosis bajas o moderadas se utiliza para mejorar el cáncer sintomático cuando el objetivo ya no es la curación. Así, la radioterapia mejora los síntomas de las metástasis cerebrales (cap. 180), reduce el dolor de las lesiones óseas, alivia algunas lesiones obstructivas y, a veces, mejora la hemoptisis causada por el cáncer de pulmón (cap. 182) o la hemorragia de una neoplasia ginecológica maligna (cap. 189). Los radioisótopos osteocalizadores de samario, estroncio o radio alivian el dolor de las metástasis óseas de los cánceres de próstata (cap. 191) o de mama (cap. 188).

Tratamiento sistémico

Farmacología del cáncer

Principios

El objetivo fundamental de la farmacología del cáncer es el desarrollo de tratamientos adaptados a la sensibilidad intrínseca de los tumores concretos que se puedan administrar en concentraciones que modifiquen la diana molecular correspondiente con un índice terapéutico aceptable. La utilidad clínica de cualquier antineoplásico obedece a tres propiedades: 1) farmacogenética del fármaco (la expresión de los genes de la línea germinal o somática modifica la toxicidad sobre los tejidos sanos o la eficacia antitumoral); 2) acción del fármaco (farmacodinámica, es decir, lo que el fármaco hace al tumor/organismo), y 3) liberación del fármaco (farmacocinética, es decir, lo que el organismo hace al fármaco).

Farmacogenética

La farmacogenética, el estudio de las diferencias hereditarias interindividuales en la disposición y los efectos de los fármacos, reviste importancia para el tratamiento del cáncer, porque los polimorfismos genéticos de las enzimas metabolizadoras de los fármacos explican las variaciones de eficacia y toxicidad observadas con muchos quimioterápicos. Entre los fármacos potencialmente afectados por los polimorfismos identificados hasta la fecha figuran las tiopurinas, el 5-fluorouracilo, el irinotecán, los taxanos y los compuestos de platino. En pacientes con heterocigosis u homocigosis para carencias de enzimas metabolizadoras, la toxicidad aumenta de manera llamativa. En la actualidad se dispone de análisis de las variaciones farmacogenéticas que predicen la modificación de la tolerabilidad por los tejidos sanos de tiopurinas e irinotecán.

Direccionamiento molecular y farmacodinámica

Las pruebas diagnósticas moleculares para predecir la actividad antitumoral de la terapia hormonal y anti-HER2 han formado parte de la práctica oncológica habitual durante los dos últimos decenios, pero en el pasado reciente hemos asistido a un notable aumento en la utilización de estas pruebas para el desarrollo de antineoplásicos y, en consecuencia, en el número de antineoplásicos con direccionamiento molecular y de preparados inmunoterapéuticos que se prescriben solo después de constatar anomalías moleculares específicas (predictivas de la respuesta) en los tejidos tumorales primarios o metastásicos.³ Algunos ejemplos de estas parejas de prueba/fármaco son la mutación prototípica BCR-ABL en la leucemia mielógena crónica y el imatinib; las mutaciones EGFR en los adenocarcinomas de pulmón y el erlotinib; las translocaciones de la tirosina cinasa ALK en los adenocarcinomas de pulmón y el crizotinib, y las mutaciones de BRAF^{V600E} en el melanoma y el vemurafenib. El direccionamiento molecular también puede suponer la expresión de genes de reparación de errores en el apareamiento de bases e inhibidores de puntos de control inmunitarios. Además, los avances recientes en el descubrimiento de antineoplásicos se han centrado en mostrar la participación de las supuestas dianas moleculares de la acción del fármaco en las primeras etapas del desarrollo (p. ej., demostración de la inhibición de enzimas, la desfosforilación de proteínas o los daños del ADN) como primer paso hacia la aplicación de una prueba molecular predictiva del efecto del fármaco en la práctica clínica.

Farmacocinética y liberación del fármaco

La selección de la dosis en oncología es una cuestión esencial, sobre todo porque los antineoplásicos tienen uno de los índices terapéuticos más bajos de toda la medicina. Si un tumor responde al tratamiento, una dosis más alta podría resultar más eficaz (o no), pero lo más probable es que cause una mayor toxicidad para los tejidos sanos. La depuración de un fármaco, tanto de la circulación general como, en teoría, de compartimentos fisiológicos concretos (SNC, derrame pleural o peritoneal), como lo refleja la exposición sistémica, es el principal determinante de la dosis elegida en un caso específico. Representa una combinación de todas las vías y mecanismos por los cuales el fármaco es eliminado del organismo y, por tanto, permite establecer la dosis y los ajustes posológicos ante cambios en el metabolismo o el transporte del fármaco o alteraciones de la función orgánica. Sin duda, es necesario conocer bien la semivida de un fármaco para establecer la pauta posológica inicial, pero el verdadero determinante de la dosis farmacológica que se puede administrar de una manera segura es la exposición sistémica. Otro aspecto de la liberación farmacológica en la práctica oncológica es la dosificación en función de la superficie corporal frente a la dosificación simple (con cantidades fijas de un medicamento). Si bien la posología basada en la superficie corporal tiene una larga tradición en oncología (a diferencia de otras disciplinas de la medicina interna), muy pocos datos respaldan este enfoque; la variabilidad farmacocinética de un paciente a otro de la mayoría de los antineoplásicos habituales, determinada de forma empírica, es mucho mayor de la que cabría mejorar de modo razonable mediante una posología basada en el peso o la superficie corporal.

Vías de dosificación de los medicamentos

Antes de que se aprobara el imatinib (administrado por vía oral) para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica en 2001, la mayoría de los antineoplásicos se desarrollaban para un uso parenteral. No obstante, aunque la administración intravenosa siga revistiendo importancia, muchos de los nuevos antineoplásicos se desarrollan para su administración oral. Este cambio en la vía de administración de los nuevos fármacos coloca en primer plano muchas cuestiones relativas a la liberación de los fármacos que no se contemplaban antes por sistema en los servicios de oncología, como la observancia del tratamiento (¿toma el paciente su medicación?), la variabilidad en la absorción debida a los efectos de los alimentos, la emesis previa a la absorción del fármaco, el metabolismo de primer paso en el hígado o el intestino y las dificultades para la deglución. Por ejemplo, si la absorción del lapatinib, un medicamento anti-HER1/2 administrado por vía oral, varía hasta 10 veces si se toma con los alimentos o con el estómago vacío.

Aparte de la posología intravenosa u oral, se pueden utilizar antineoplásicos para su liberación intratecal (se franquea así la barrera hematoencefálica) durante el tratamiento o la prevención de la propagación meníngea de la leucemia; la terapia intravesical del cáncer de vejiga en sus estadios incipientes; la administración intraarterial de fluoropirimidinas u otros preparados para combatir las metástasis hepáticas del cáncer de colon o el hepatocarcinoma, y la administración intraperitoneal de medicamentos como los compuestos de platino para tratar el cáncer de ovario, que mejora la supervivencia en comparación con la administración intravenosa de estos mismos preparados. En casi todos los casos, la administración de antineoplásicos por vías distintas de la oral o la intravenosa requiere la colaboración estrecha de un oncólogo.

Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos en oncología se definen en función de los pasos en los que se examinan nuevas modalidades diagnósticas, preparados terapéuticos o intervenciones con el fin de averiguar si formarán parte de la asistencia habitual de los pacientes cancerosos. Durante los ensayos clínicos intervencionistas (en lugar de observacionales), se asignan tratamientos o intervenciones concretos a los participantes y se miden los efectos de esas medidas. En los ensayos de nuevos medicamentos antineoplásicos, la FDA reconoce varias etapas para su desarrollo. Los estudios exploratorios de nuevos medicamentos examinados por primera vez en seres humanos (ensayos en fase 0) se pueden realizar con un número limitado de pacientes para definir el mecanismo de acción o biodistribución de un fármaco y para orientar su dosificación posterior en estudios más amplios. En los ensayos en fase 1 se define, mediante diversas estrategias de «escalada de la dosis», la dosis máxima que se puede administrar de forma segura a los seres humanos y la pauta más adecuada para la administración del medicamento, así como su perfil farmacocinético (y, desde hace menos tiempo, farmacodinámico). Los ensayos en fase 2, en los que suelen participar entre 50 y 150 sujetos, se centran en probar el fármaco para establecer su eficacia y el perfil de efectos secundarios en una neoplasia maligna concreta (o frente a una anomalía molecular específica relacionada con el cáncer). Si un fármaco muestra actividad antineoplásica en un estudio en fase 2, se realizan ensayos en fase 3 para comparar la utilidad del tratamiento en investigación frente al de un grupo de control que recibe las medidas habituales; a los pacientes de la mayoría de los estudios en fase 3 se les asigna al azar al tratamiento nuevo o el habitual para evitar una evaluación sesgada de los resultados del estudio. Por último, después de la aprobación de un nuevo medicamento por la FDA, casi siempre basándose en los resultados de los estudios en fase 3, se pueden realizar ensayos en fase 4 para reunir información de seguridad sobre poblaciones más amplias de pacientes con objeto de conocer la prevalencia de efectos secundarios raros, pero graves.

En los ensayos en fase 2 diseñados de la manera tradicional se evalúa un mismo tratamiento en grupos heterogéneos de pacientes y, por tanto, no se realiza

TABLA 169-3 PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO COMBINADO

CITOTÓXICOS	FÁRMACOS CON DIRECCIONAMIENTO MOLECULAR
Cada fármaco posee actividad frente al tumor	El fármaco ejerce un efecto terapéutico en la vía molecular <i>in vivo</i>
Los fármacos tienen mecanismos de acción diferentes	Los fármacos poseen efectos complementarios sobre la misma diana o sobre otras de la misma vía o vías que se cruzan para controlar el crecimiento del tumor
Los fármacos surten efectos clínicos tóxicos diferentes que permiten la administración de dosis completas de cada uno	Los efectos tóxicos no se superponen con los citotóxicos y su intensidad es moderada o baja, lo cual permite su administración prolongada. Considerar las consecuencias fisiológicas de la intervención de la diana en el perfil de toxicidad
Se prefiere la terapia intensiva intermitente al tratamiento continuado para la citorreducción y para reducir la inmunodepresión	La pauta se escoge para maximizar la inhibición de la diana

un uso eficiente de los recursos clínicos. Los ensayos clínicos adaptativos con varios grupos permiten responder a varias cuestiones de una forma simultánea y más eficiente al dirigir las terapias hacia los pacientes cancerosos con más probabilidades de beneficiarse. En los ensayos I-SPY2 sobre el cáncer de mama, por ejemplo, se utiliza una plataforma para comparar hasta 12 terapias empíricas frente a un solo grupo de control común en subgrupos de pacientes con cáncer de mama con 10 improntas distintas de biomarcadores.⁴ Los nuevos medicamentos entran en la plataforma a medida que salen de la fase 1 de ensayos y abandonan la plataforma con una estimación de las posibilidades de éxito futuro en un ensayo en fase 3 con una muestra de tamaño predeterminado. Si bien la estrategia adaptativa deja algunas cuestiones importantes sin resolver, es probable que añada un valor importante al inventario de diseños de ensayos clínicos.⁵

Interacciones medicamentosas

Muchas interacciones medicamentosas influyen en el perfil de toxicidad de los antineoplásicos, en gran parte porque la administración concomitante de un segundo medicamento modifica el aclaramiento del antineoplásico, y puede aumentar los efectos secundarios si dicho aclaramiento se reduce o si disminuye la eficacia debido a una menor exposición farmacológica. De ordinario, estas interacciones tienen lugar porque un fármaco modifica el metabolismo del otro inhibiendo o potenciando la actividad de las isoformas del citocromo P-450 (como CYP3A) en el hígado. Así ocurre, en particular, con los preparados que se administran por vía oral, como el imatinib, el crizotinib, la enzalutamida, el pazopanib y el lapatinib. Las variaciones de las proteínas que participan en el transporte de los antineoplásicos a través de las membranas celulares tumorales y normales, como las bombas de eflujo, inducidas por la medicación concomitante o de naturaleza farmacogenética también alteran la sensibilidad o la resistencia de muchas clases de antineoplásicos. Así, por ejemplo, ciertos fármacos inductores conocidos del metabolismo hepático (fenitoína y rifampicina) también inducen la expresión de las proteínas transportadoras de fármacos.

Tratamiento combinado

Prácticamente todos los regímenes de quimioterapia curativa desarrollados para combatir neoplasias hematológicas o sólidas malignas se basan en combinaciones de fármacos activos. La quimioterapia combinada suele ofrecer mejores resultados que la monoterapia en el entorno adyuvante y también en el neoadyuvante. La mejora de los resultados logrados con la quimioterapia combinada se explica de varias maneras. Los mecanismos de resistencia a cualquier fármaco aislado se hallan casi siempre presentes en el genoma tumoral en el momento del diagnóstico, incluso en los tumores con respuesta clínica.⁶ Los tumores inicialmente «sensibles» al tratamiento sistémico adquieren enseguida resistencia a la monoterapia, bien por la selección de un clon preexistente de células tumorales resistentes, bien por una serie de posibles cambios moleculares adquiridos (p. ej., aumento del eflujo del fármaco, mejora de la reparación del ADN, insensibilidad a la apoptosis) que determinan una resistencia clínica a ese medicamento. El tratamiento combinado puede solucionar estos fenómenos y ofrecer una gama más amplia de mecanismos de acción de los medicamentos frente a las células tumorales inicialmente resistentes, impidiendo o ralentizando la selección de clones resistentes.

El desarrollo de regímenes de tratamiento sistémico combinado se atiene a una serie de principios (tabla 169-3). En el caso de los citotóxicos habituales, cada fármaco de la combinación debe mostrar actividad contra el tumor, y todos los fármacos se deben administrar en una dosis óptima y con una pauta adecuada. Los fármacos deben tener diferentes mecanismos de actividad antitumoral, así como diferentes perfiles de toxicidad, y administrarse en intervalos constantes durante el menor tiempo posible. El uso de preparados combinados con direccionamiento molecular requiere que cada fármaco se dirija a su diana concreta y que la inhibición de la doble diana potencie de manera complementaria la inhibición del crecimiento

TABLA 169-4 EJEMPLOS FRECUENTES DE ENTORNOS TERAPÉUTICOS

TERAPIA ADYUVANTE	TERAPIA NEOADYUVANTE	TERAPIA DE PRESERVACIÓN ORGÁNICA	QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN
Cáncer de mama en estadios I y II	Cáncer de mama en estadio III	Cáncer anal Cáncer laríngeo Cáncer esofágico	Tumores sólidos metastásicos* Neoplasias hematológicas malignas
Cáncer colorrectal en estadio III			
Cáncer de pulmón en estadio II			

*Normalmente paliativo.

tumoral. La toxicidad de los antineoplásicos dirigidos ha de ser moderada para propiciar una administración prolongada y la máxima inhibición de la diana.

Entornos terapéuticos

El tratamiento sistémico se utiliza en entornos diversos antes, durante o después de la cirugía y la radioterapia, y combinado, o no, con estas modalidades (tabla 169-4). De acuerdo con una amplia evidencia empírica, los cánceres son más sensibles a la quimioterapia durante los primeros estadios de crecimiento debido a la fracción más elevada de crecimiento y a la duración más corta del ciclo celular. Así, una dosis dada de un citotóxico podría ejercer un efecto terapéutico mayor contra un tumor de crecimiento rápido que contra otro más voluminoso, pero inactivo.

La *terapia neoadyuvante*, también llamada tratamiento sistémico primario o de inducción, se aplica antes de la cirugía o la radioterapia para reducir el tamaño de los cánceres localmente avanzados y poder después efectuar una resección quirúrgica más completa o erradicar metástasis indetectables. Asimismo, brinda la oportunidad de evaluar la eficacia del tratamiento mediante un análisis histológico y molecular del tejido resecado. Este método se utiliza sobre todo en el cáncer de mama localmente avanzado (cap. 188).

La *terapia de preservación orgánica* es otra indicación de la quimioterapia, radioterapia o ambas para preservar órganos que, de otra manera, se habrían extirpado por vía quirúrgica si la intención fuera curativa. Esta técnica suele resultar eficaz en pacientes con cánceres de laringe (cap. 181), esófago (cap. 183) y ano (cap. 184).

La *quimioterapia adyuvante* se aplica a pacientes cuyo tumor primario y todos los signos del cáncer (p. ej., adenopatías regionales) se hayan extirpado en el quirófano o tratado definitivamente mediante radiación, pero cuyo riesgo de recidiva se eleve por la afectación ganglionar o ciertas características morfológicas o biológicas del cáncer. Entre los ejemplos más comunes se encuentran los cánceres de mama (cap. 188) y de colon (cap. 184). Las variables habituales con las que se evalúa la quimioterapia, como la reducción del tumor mensurable en estudios radiológicos seriados, no se pueden emplear en esta situación; en su lugar, el efecto del tratamiento se mide por la supervivencia global y sin recidivas. Ante un paciente concreto que recibe terapia adyuvante, no hay forma de saber si esa terapia resulta beneficiosa; por eso, las decisiones se basan casi siempre en la evidencia de los ensayos clínicos.

Evaluación de la respuesta

La evaluación en categorías predeterminadas de la respuesta terapéutica (basada habitualmente en los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos [RECIST]) depende en gran medida del tamaño del tumor, establecido a través de una medición directa o de estudios de imagen. Las categorías de respuesta comprenden la «respuesta completa» o la ausencia total de tumor y corrección de las alteraciones asociadas al tumor medidas en dos ocasiones separadas al menos 4 semanas; la «respuesta parcial», definida como una reducción del 30% o más en la suma de los diámetros más largos de hasta cinco lesiones diana por órgano, confirmada en una medición repetida 4 semanas después; la «enfermedad progresiva», caracterizada por un aumento del 20% o más en la suma más baja de los diámetros más largos de las lesiones diana o la aparición de nuevos tumores, y la «enfermedad estable», definida como la que no cumple los criterios de respuesta parcial ni de enfermedad progresiva. Las leucemias se evalúan mediante biopsias de médula ósea y pruebas diagnósticas moleculares para detectar la enfermedad residual, y el mieloma múltiple se suele examinar a través de una medición de las proteínas monoclonales, el hemograma periférico y el porcentaje de células plasmáticas malignas en muestras de médula ósea, así como del estudio de imagen de las lesiones óseas. La evaluación exacta de la respuesta después del tratamiento sistémico es esencial, dada la estrecha relación entre el grado de respuesta y el período de control de la enfermedad.

Clases de compuestos terapéuticos

Citotóxicos, moléculas pequeñas y anticuerpos dirigidos

Las propiedades farmacológicas –así como sus indicaciones terapéuticas más comunes– de los preparados quimioterápicos citotóxicos y con direccionamiento molecular más utilizados y aprobados por la FDA se describen en la tabla 169-2, y se amplían en línea en la e-tabla 169-1. En todos los casos, antes de iniciar el tratamiento se consultará la información más reciente del fabricante.

La administración de la quimioterapia debería correr a cargo de personas con una formación especializada dado el riesgo dual agudo de reacciones

E-TABLA 169-1 LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA*

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Abiraterona, acetato	Inhibe la biosíntesis de andrógenos	No tomar con los alimentos; inhibe la CYP2D6	Tumefacción o molestias articulares; edema; vigilar las enzimas hepáticas	Cáncer de próstata metastásico; resistente a la castración tras el uso previo de docetaxel
Afatinib	Inhibidor covalente selectivo del EGFR, HER2 y HER4; inhibe mutantes silvestres y selectos del EGFR	Interactúa con los inhibidores de la P-gp, cuya dosis debe, en ocasiones, reducirse; reducir la dosis en caso de disfunción renal moderada	Erupción acneiforme; hipopotasemia; diarrea, estomatitis y náuseas; anomalías en las pruebas de función hepática; disminución del aclaramiento de la creatinina	Primera línea frente al CPNM con deleciones del exón 19 del EGFR o mutación del exón 21 (L858R) detectadas mediante la prueba diagnóstica correspondiente
Ziv-aflibercept	Proteína de fusión que se une a VEGF y ligandos relacionados	No hay estudios de las interacciones renales, hepáticas o medicamentosas	Hemorragia, perforación GI, dificultades para la cicatrización de las heridas, fístula, hipertensión, trombosis arterial, proteinuria	Cáncer colorrectal metastásico resistente o que haya progresado durante el tratamiento con oxaliplatino
Alectinib	Inhibidor de la tirosina cinasa que inhibe las anomalías del gen ALK y las mutaciones de RET; puede inhibir ciertas mutaciones ALK que siguen al tratamiento con crizotinib	Metabolismo hepático por CYP3A4; excretado en las heces	Bradycardia; elevaciones de CPK; neumonitis intersticial	CPNM ALK-positivo metastásico progresivo con crizotinib
Alemtuzumab	Anticuerpo monoclonal contra CD52 presente en las células B y otras células inmunitarias; produce ADCC después de la unión	Semivida larga; no precisa ajustes de dosis basados en la edad	Reacciones infusionales; mielodepresión prolongada, anemia hemolítica y trombocitopenia inmunitaria; inmunodepresión e infección; arritmias cardíacas	LLC de células B
Altretamina, hexametilmelamina, HMM	Alquilante	Buena absorción por vía oral, metabolización en el hígado; semivida de 4-13 h; el metabolismo lo enlentece la cimetidina o la potencia el fenobarbital	La mielodepresión limita la dosis; la leucopenia, la trombocitopenia, las náuseas y los vómitos son habituales; la toxicidad neurológica, incluidos la confusión, el letargo, la debilidad y los cambios sensoriales, es común	Carcinoma de ovario resistente
Amifostina, WR-2721	Citoprotector; depurador de radicales libres	Después de la infusión i.v., el fármaco se metaboliza hacia un metabolito tiólico, responsable de su actividad beneficiosa	La hipotensión transitoria limita la dosis; son frecuentes las náuseas, los vómitos y la somnolencia; se pueden observar estornudos, hipocalcemia y rubefacción	Pretratamiento con cisplatino; útil como citoprotector de la médula ósea, riñón y nervios; útil también con otros alquilantes; aprobado asimismo por la FDA como protector de las radiaciones para reducir la xerostomía
Anastrozol	Inhibidor no esteroideo de la aromatasas; bloquea selectivamente la producción de estrógenos	Buena absorción por el tubo digestivo, niveles plasmáticos máximos en las primeras 2 h; semivida de 50 h; metabolización amplia en el hígado; a pesar de la importancia de la depuración hepática y renal, no se precisa ningún ajuste en caso de alteración funcional de estos órganos debido al índice terapéutico alto de este medicamento	Muy buena tolerabilidad; astenia, cefalea y sofocos en menos del 15% de las mujeres; diarrea, dolor abdominal, anorexia, náuseas y vómitos en el 10% o menos; se ha notificado tromboflebitis	Terapia adyuvante del cáncer de mama y tratamiento de mujeres posmenopáusicas con carcinoma de mama que progrese durante la administración de tamoxifeno
Arsénico, trióxido	Nuevo preparado arsenical diferenciador	Semivida desconocida; se metila en el hígado y se excreta por la orina	El «síndrome de diferenciación» es el efecto limitador de las dosis y se caracteriza por leucocitosis, fiebre, disnea, dolor torácico, taquicardia, hipoxia y a veces muerte; los corticoesteroides parecen mejorar este síndrome; la prolongación del QT es frecuente; los efectos adversos más habituales son erupción, prurito, cefalea, artralgias, ansiedad, sangrado, náuseas y vómitos; la toxicidad hepática y renal es poco común	Leucemia promielocítica aguda recidivante
L-asparaginasa, colaspasa	Enzima natural derivada de <i>Escherichia coli</i> o <i>Erwinia carotovora</i> que escinde la asparagina, aminoácido esencial para las células de rápida división	Después de la inyección i.v. o i.m., el fármaco se metaboliza por proteólisis dentro de los vasos; semivida de eliminación de 8-30 h	La hipersensibilidad puede poner la vida en peligro, por lo que se precisan las precauciones frente a la anafilaxia y una dosis de prueba de 2 U; la coagulopatía es habitual y requiere vigilancia; son frecuentes las náuseas, los vómitos, los retortijones abdominales, la anorexia, la elevación de las enzimas hepáticas y la insuficiencia renal transitoria; se observa letargo, somnolencia, fatiga, depresión y confusión, así como pancreatitis y fiebre	LLA; también se usa en LMA, LMC en etapa tardía, LLC y linfomas no hodgkinianos

E-TABLA 169-1 LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
PEG-asparaginasa, pegasparsa	Enzima de origen natural, unidad de manera covalente al polietilenglicol para reducir la inmunogenicidad, el metabolismo lento y la semivida prolongada; la enzima escinde la asparagina, un aminoácido esencial para las células de división rápida	Cuando se administra en inyección i.m., tiene una semivida de eliminación de unos 5 días; la eliminación no depende de la función renal o hepática	Aunque resulta menos inmunógena que la forma no pegilada, puede ocurrir hipersensibilidad y anafilaxia; se observan efectos tóxicos similares a los de las formas no pegiladas, entre ellos, elevación de las enzimas hepáticas, coagulopatía, hipercolesterolemia, pancreatitis, hiperglucemia, fiebre, escalofríos, anorexia, letargo, confusión, cefalea, convulsiones y azoemia	LLA y, como la asparaginasa, también se usa en otras leucemias y linfomas no hodgkinianos
Asparaginasa de <i>Erwinia chrysanthemi</i>	Sucedánea de la enzima natural	No se encuentra caracterizada	Reacciones graves de hipersensibilidad, incluida anafilaxia	LLA
Atezolizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado que se une al ligando 1 de la muerte programada (PD-L1) regulando la función de las células anti-T	No se precisan ajuste de dosis en la insuficiencia renal o hepática leve	Erupción cutánea; endocrinopatías; hepatitis inmunitaria, pancreatitis, neumonitis, colitis, insuficiencia suprarrenal, diabetes; edema periférico; fatiga; fiebre	Pacientes con CPNM y progresión de la enfermedad después del tratamiento con platino; pacientes con cáncer urotelial avanzado que no puedan aspirar al tratamiento con platino o hayan progresado con este
Avelumab	Anticuerpo bloqueante del ligando 1 de la muerte programada (PD-L1)	Puede causar daño fetal	Neumonitis inmunitaria, hepatitis, colitis, endocrinopatías, nefritis; fatiga; dolor osteomuscular; erupción; diarrea	Pacientes adultos y pediátricos (de 12 años o más) con carcinoma de células de Merkel metastásico
Axitinib	Evitar los inhibidores potentes de la CYP3A o reducir la dosis	Disminuir en un 50% la dosis de los inhibidores de CYP3A, insuficiencia renal y hepática	Diarrea, hipertensión, fatiga, náuseas	Carcinoma avanzado de células renales tras fracaso terapéutico
Azacitidina	Antimetabolito; induce una hipometilación del ADN, bien causando la apoptosis, bien restaurando la función normal; en dosis más altas, actúa como análogo de la citidina	Biodisponibilidad nula por vía oral; se metaboliza en el hígado y se excreta en la orina; semivida de eliminación de 4 h	La mielodipresión es el efecto limitador de las dosis; la leucopenia, la trombocitopenia y la elevación transitoria de las enzimas hepáticas ocurren con frecuencia; las náuseas y los vómitos y el dolor abdominal son habituales	Síndromes mielodisplásicos
Bacilo de Calmette-Guérin, BCG	Inmunoestimulante/vacuna; induce una respuesta inmunitaria celular en el lugar de la instilación	El BCG es un cultivo de bacterias vivas y atenuadas; no penetra en el organismo en forma viable; no tiene un destino farmacocinético detectable; en casos raros, el tratamiento puede causar una infección clínica, que revela una invasión del organismo desde el lugar de administración hacia la circulación general	Predominan los síntomas urinarios, entre ellos disuria, hematuria, titubeo, urgencia, frecuencia e infección secundaria; otros efectos tóxicos son fiebre, escalofríos, malestar, mialgias/artralgias, anorexia, náuseas, vómitos y anemia; la infección micobacteriana clínica es rara y, en general, solo se da en pacientes inmunodeprimidos	Instilación intravesical para el cáncer de vejiga no invasivo después de la extirpación de tumores papilares; también se utiliza en algunos programas experimentales de vacunación como adyuvante vacunal
Belinostat	Inhibidor de la histona desacetilasa; produce una acumulación de grupos acetilo en las proteínas histónicas y no histónicas que causa una parada del ciclo celular y apoptosis	Metabolismo hepático a través de UGT1A1 y CYP2A6; excretado en la orina	Mielodipresión, edema periférico e intervalo QT prolongado, erupción, náuseas y vómitos, fatiga	Linfoma de células T periférico recidivante
Bendamustina	Alquilante	Reducir la dosis en caso de toxicidad hematológica	Náuseas, febrícula, vómitos, anomalías hematológicas	Linfoma no hodgkiniano de células B y LLC
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une a todas las formas de VEGF, impidiendo la unión a sus receptores	Se administra en infusión i.v.; semivida de 20 días; se desconoce el destino del fármaco precursor y los metabolitos	Astenia, dolor, náuseas/vómitos, diarrea, anorexia, estomatitis, dermatitis, hipertensión, proteinuria; las reacciones infusionales son raras; hemoptisis, hemorragia, retraso en la cicatrización de las heridas, perforaciones GI; mayor riesgo de episodios tromboembólicos graves o mortales	Cáncer colorrectal metastásico y CPNM; carcinoma de células renales
Bexaroteno	Retinoide sintético, preparado diferenciador	Buena biodisponibilidad oral, potenciada por comidas grasas; metabolizado en el hígado hacia metabolitos oxidantes por el citocromo P-450 3A4, glucuronizado y eliminado en la bilis	La hiperlipidemia limita las dosis y se vigilará y tratará como corresponda durante la terapia; el prurito, la leucopenia, la diarrea, la fatiga, el dolor de cabeza y la elevación de las enzimas hepáticas también pueden limitar la dosis; la erupción, el edema, la fiebre, los escalofríos y las náuseas ocurren pocas veces; el sangrado excesivo y el dolor de espalda o abdominal son raros	Linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide) resistente al menos a una terapia previa

Bicalutamida	Antiandrógeno no esteroideo	Buena absorción por vía oral; unión intensa a las proteínas; conversión hacia metabolitos inactivos en el hígado mediante oxidación y glucuronidación; semivida de varios días	Predominio de síntomas constitucionales, incluidos sofocos, disminución de la libido, depresión, aumento de peso, edemas, ginecomastia, dolor precoz en el lugar de la enfermedad (reacción de recrudescimiento) y estreñimiento; las náuseas, los vómitos, la anorexia, la diarrea y los mareos son poco frecuentes; la disnea, la anemia, la fiebre y la erupción ocurren rara vez	Cáncer de próstata en estadio D2, combinado con un agonista de la LHRH
Bleomicina	Antibiótico antitumoral; rompe directamente la hebra de ADN de las células sanas y neoplásicas	Después de una infusión i.v., tiene una semivida de eliminación de 3 a 5 h; la bleomicina se metaboliza de forma incompleta por las aminopeptidasas intracelulares; se excreta en el riñón como fármaco intacto y metabolitos	La toxicidad pulmonar, incluida la fibrosis reversible e irreversible, limita la dosis; otros efectos tóxicos comunes son la fiebre, los escalofríos, la erupción, la exfoliación y la anorexia; las náuseas, los vómitos, la mielodepresión, la anafilaxia y la mucositis ocurren rara vez	Tumores de células germinales, enfermedad de Hodgkin y cánceres epidermoides; se usa de manera extraoficial en el melanoma, el cáncer de ovario y el sarcoma de Kaposi; también se usa como esclerosante en derrames pleurales o pericárdicos malignos
Blinatumomab	Captador biespecífico de células T (BiTE) capaz de unirse al CD3 situado sobre las células T y al CD19 situado sobre las células B, con la consiguiente liberación de citocinas que potencian la lisis de las células CD19-positivas	No se precisa ajuste en la disfunción renal o hepática leve o moderada; el tratamiento se suspende en caso de hepatotoxicidad importante	Síndrome de liberación de citocinas; neurotoxicidad; edema y disfunción cardiovascular; erupción cutánea; mielodepresión e infección; hepatotoxicidad y pancreatitis; náuseas y vómitos	LLA de células B refractaria o recidivante
Bortezomib	Inhibidor del proteosoma	Metabolizado en el hígado por CYP2C19 y 3A4; reducir la dosis en caso de disfunción hepática	Cardiovascular; neuropatía periférica; erupción cutánea; náuseas y diarrea	Mieloma múltiple; linfoma de células del manto
Bosutinib	Inhibidor de cinasas	Tomar con los alimentos; reducir la dosis a 200 mg en caso de alteración hepática; sustrato de CYP3A	Vigilar la toxicidad GI; mielodepresión	LMC con positividad para el cromosoma Filadelfia, resistente o intolerante al tratamiento previo
Brentuximab vedotina	Conjugado de anticuerpos dirigido a CD30	Vigilar a los pacientes que toman inductores o inhibidores de CYP3A	Leucoencefalopatía multifocal progresiva; neuropatía periférica; neutropenia	Enfermedad de Hodgkin y linfoma anaplásico de células grandes
Brigatinib	Inhibidor multicinasas	Interactúa con inhibidores potentes de CYP3A; requiere una reducción de la dosis; evitar el zumo de pomelo	Hipertensión, erupción cutánea, fatiga, elevación de las enzimas hepáticas	CPNM ALK-positivo si el paciente progresa con crizotinib
Buserelina, HOE766	Agonista de la LHRH; suprime la secreción de LH y FSH, produciendo una castración química	Proteólisis intravascular y extravascular	Reacciones de llamarada, que se pueden prevenir; son frecuentes los síntomas de castración, como sofocos y disminución de la libido; otros síntomas inespecíficos comprenden cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y debilidad	Cáncer de próstata
Busulfano, BSF	Alquilante	Biodisponibilidad oral excelente, los niveles séricos máximos se alcanzan en 1 h; semivida de eliminación de 2,5 h; metabolización parcial en el hígado; fármaco intacto y metabolitos excretados en la orina; también disponible para administración i.v.	La mielodepresión, en parte crónica y acumulativa, limita la dosis; otros efectos tóxicos frecuentes consisten en náuseas, vómitos, anorexia, mucositis, hiperpigmentación y elevación de las enzimas hepáticas (o enfermedad venooclusiva del hígado con las dosis para el trasplante); la toxicidad neurológica, incluidos la visión borrosa, los mareos y la confusión, y la enfermedad pulmonar intersticial se observan en menos ocasiones	Oral: tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica (mieloide, mielocítica, granulocítica); i.v.: en combinación con la ciclofosfamida como régimen de acondicionamiento previo al alotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas para la LMC
Capecitabina	Profármaco antimetabolito oral	Se absorbe con facilidad por el tubo digestivo, se metaboliza <i>in vivo</i> en el hígado por la carboxilesterasa y la citidina desaminasa, y luego en los tejidos periféricos y el tejido tumoral por la timidina fosforilasa	La mielodepresión y la eritrodisestesia palmoplantar son efectos limitadores de la dosis; la diarrea, la fatiga, la estomatitis y la hiperbilirrubinemia ocurren pocas veces; las náuseas, los vómitos y la erupción son raros	Cáncer de mama metastásico y cáncer colorrectal metastásico; también se usa en el cáncer epidermoide de cabeza y cuello
Cabacitaxel	Inhibidor de microtúbulos	Cuidado si el paciente toma inductores o inhibidores de CYP3A	Neutropenia e hipersensibilidad	Cáncer de próstata metastásico rebelde a la hormonoterapia cuando fracasa el docetaxel
Cabozantinib	Inhibe muchos receptores de la tirosina cinasa; antiangiógeno	Semivida de 55 h; tomar sin alimentos	Perforaciones, fistulas y hemorragias	Cáncer medular de tiroides metastásico; carcinoma de células renales avanzado
Carboplatino (paraplatino), CBDCA	Alquilante atípico; produce entrecruzamientos entre y dentro de las hebras de ADN mediante puentes con la molécula de platino, de modo que la hebra de ADN se rompe durante la replicación	Se elimina enseguida del torrente sanguíneo después de su infusión i.v., con una semivida terminal de 2,5 h; los riñones eliminan en gran medida el fármaco intacto	Hemorragia; trombocitopenia	Cáncer de ovario y amplio uso en el cáncer de testículo, cánceres epidermoides de cabeza y cuello y de cuello uterino, y cáncer de pulmón

E-TABLA 169-1 LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Carfilzomib	Inhibidor del proteosoma	Escasa probabilidad de interacción medicamentosa; no se precisa ajuste en la insuficiencia renal; no hay experiencia en la insuficiencia hepática	Fatiga, anemia, náuseas, trombocitopenia, disnea, diarrea y pirexia; vigilar el corazón, los pulmones, la lisis tumoral, las reacciones infusionales y la trombocitopenia	Mieloma múltiple
Carmustina, BCNU, biscloronitrosourea	Alquilante del grupo de nitrosoureas; mecanismo independiente del ciclo celular	Después de una infusión i.v., el fármaco se absorbe enseguida por los tejidos, incluido el SNC; se metaboliza ampliamente en el hígado; la semivida sérica es de solo 15-20 min	La mielodepresión tiene un inicio lento, se acumula y limita la dosis; las náuseas y los vómitos son habituales y, en ocasiones, graves; a veces se observan hiperpigmentación y toxicidad renal; la enfermedad pulmonar intersticial, incluida la fibrosis, es rara, pero aparece con cualquier dosis; las dosis para el trasplante pueden causar hepatotoxicidad grave y toxicidad pulmonar en más ocasiones	Melanoma, cáncer de estómago, colon e hígado; aprobado por la FDA en tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfomas; también se usa en el cáncer de mama
Carmustina, oblea impregnada; polifeprosano 20 con implante de carmustina	Nuevo mecanismo de liberación de un alquilante clásico del grupo de nitrosoureas	Más del 70% del copolímero se degrada a las 3 semanas; exposición sistémica mínima a la carmustina	Ninguno	Pacientes con glioma maligno de alto grado recién diagnosticado como complemento de la cirugía y la radioterapia; también, pacientes con glioblastoma multiforme recidivante como complemento de la cirugía
Ceritinib	Inhibidor de la tirosina cinasa ALK, así como de ROS1; también inhibe el IGF-1R y el receptor de insulina	Metabolizado por CYP3A en el hígado; la dosis se reduce si se administran al mismo tiempo inhibidores potentes de CYP3A	Bradicardia; prolongación de QTc; náuseas, vómitos; hiperglucemia; neumonitis intersticial	CPNM ALK-positivo según una prueba diagnóstica apropiada; actividad demostrada en modelos de xenoinjerto de CPNM resistentes al crizotinib
Cetuximab	Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, dirigido al EGFR; inhibe por competición la unión del factor de crecimiento; inhibe la autofosforilación y la señalización celular	Metabolismo poco conocido; semivida de 5 a 7 días con un aclaramiento mínimo por los riñones o el hígado	La reacción infusional, caracterizada por disnea de inicio rápido, fiebre, escalofríos, urticaria, rubefacción, angioedema e hipotensión, se observa en el 40-50% de los pacientes; la erupción acneiforme es común; síntomas constitucionales; hipomagnesemia; la enfermedad pulmonar intersticial es rara	Cáncer colorrectal metastásico, cáncer de cabeza y cuello en combinación con la radioterapia
Ciclofosfamida	Alquilante	Metabolizado hacia especies alquilantes activas por oxidasas de función mixta en microsomas hepáticos, entre ellos CYP2A6 y 3A4; la activación hacia las especies terapéuticas se reduce en la disfunción hepática grave	Mielodepresión; inmunodepresión; cistitis hemorrágica; miocarditis; neumonitis; neoplasias secundarias; esterilidad; hiponatremia; enfermedad venooclusiva; náuseas y vómitos; mucositis	Linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos; leucemias; cáncer de ovario; cáncer de mama; retinoblastoma; neuroblastoma
Citarabina	Este antimetabolito que inhibe la ADN polimerasa después de su activación hacia el trifosfato del nucleótido, se incorpora al ADN y al ARN, y bloquea la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular	Metabolizado en el hígado y excretado por el riñón	Mielodepresión; inmunodepresión; toxicidad sobre el SNC, el corazón y los pulmones; infección; fiebre, dolor óseo y torácico y erupción a las pocas horas de su administración (síndrome de Ara-C); náuseas, diarrea; mucositis; disfunción hepática	LMA de adultos y niños
Cisplatino, cDDP, DDP, cisdiaminodichloro-platino (II)	Alquilante atípico; produce entrecruzamientos entre y dentro de las hebras de ADN mediante puentes con la molécula de platino, de modo que la hebra de ADN se rompe durante la replicación	Después de su infusión i.v., se distribuye enseguida a los tejidos, y el fármaco muestra una unión a las proteínas mayor del 90%	La nefrotoxicidad limita la dosis individual, y la neurotoxicidad, en particular la neuropatía periférica dolorosa, limita la dosis acumulativa; la mielodepresión es leve; las náuseas y los vómitos se observan con frecuencia, pero se controlan, y la anorexia y la diarrea son habituales; la ototoxicidad acumulativa también es común; la pérdida crónica de magnesio y potasio renal es frecuente y a veces irreversible; a veces se aprecia una elevación de las transaminasas hepáticas, mientras que la alopecia y las anomalías de conducción cardíaca ocurren pocas veces; la perfusión renal y la diuresis adecuadas son esenciales para reducir al mínimo la nefrotoxicidad; por eso, se recurre a la prehidratación y la hidratación adecuada después del tratamiento, de ordinario con suero fisiológico con o sin manitol, potasio y magnesio	Se utiliza en casi todas las categorías de tumores sólidos y linfomas; aprobado por la FDA para el cáncer de testículo y ovario y el carcinoma de células de transición
Cladribina	Antimetabolito de purinas; activado por la desoxicitidina cinasa e incorporado al ADN, con lo que produce roturas en la hebra de ADN	Dosis ajustada según la disfunción renal	Fatiga, cefalea, erupción cutánea, náuseas, supresión de la médula ósea, infección, fiebre	LMA; LLC; linfoma de células del manto

Clofarabina	Antimetabolito de purinas; inhibe la ribonucleótido reductasa que interviene en la síntesis de ADN; también altera las membranas mitocondriales fomentando la apoptosis	Eliminada por el riñón; su depuración disminuye conforme se reduce el aclaramiento de creatinina	Disminución de elementos formes; erupción cutánea; síndrome de fuga capilar; taquicardia e hipotensión; náuseas o vómitos; diarrea; cefalea; pruebas de función hepática alteradas; infección y fiebre	LLA de adultos con recaída; LMA rebelde de pacientes < 70 años
Clorambucilo	Alquilante; independiente del ciclo celular	Biodisponibilidad oral excelente; nivel plasmático máximo en 1 h; semivida de 1-2 h; metabolismo amplio en el hígado hacia metabolitos activos e inactivos	La mielodepresión es universal, limita la dosis y puede resultar acumulativa; las náuseas, los vómitos y la diarrea son leves y poco habituales; la esterilidad y la alopecia se dan en una minoría de pacientes; la fibrosis pulmonar y los efectos adversos neurológicos son bastante raros	LLC y linfomas de bajo grado; también se usa en la macroglobulinemia de Waldenström, el mieloma múltiple, la leucemia de células peludas y rara vez en algunos tumores sólidos
Cobimetinib	Inhibidor de MEK1 y MEK2 en la cascada de MAPK	Desintoxicado en el hígado por CYP3A4 y UGT2B7; debe evitarse el uso de inhibidores potentes de CYP3A4; se excreta en las heces	Cardiotoxicidad; rabiomólisis; erupción; retinopatía; hemorragia	Melanoma metastásico o irreseccable de pacientes con mutaciones de BRAF V600E o V600K, en combinación con vemurafenib
Crizotinib	Inhibidor de la cinasa ALK; también inhibe cMET	Evitar los inhibidores potentes, inductores o sustratos de la CYP3A	Hepatotoxicidad; neumonitis; intervalo QT prolongado	CPNM ALK-positivo
Dabrafenib	Inhibidor de la cinasa BRAF; inhibe selectivamente la cinasa mutada BRAF V600E	Metabolizado en el hígado hacia su forma activa por las isoformas de CYP; las comidas grasas retrasan la absorción	Disminución de la FEVI; erupción cutánea, alopecia, queratoacantoma y carcinoma epidermoide, eritrodisestesia palmoplantar; hiperglucemia; diarrea; linfopenia y anemia; anomalías de las pruebas de función hepática	Melanoma metastásico o irreseccable con la mutación de BRAF V600E o en combinación con trametinib si hay mutaciones BRAF V600E o V600K; CPNM si la mutación de BRAF V600E se detecta mediante una prueba aprobada
Daratumumab	Anticuerpo monoclonal humano contra CD38, una glucoproteína de superficie celular expresada por células de mieloma	No se precisa una reducción de dosis en la insuficiencia renal leve	Reacciones infusionales; mielodepresión; fatiga; náuseas y vómitos; herpes zóster; dolor de espalda; tos	Mieloma múltiple en combinación con dexametasona y lenalidomida o bortezomib como terapia de segunda línea
Dasatinib	Inhibidor multicinasa (incluyendo Bcr-Abl y Src)	Extremar la precaución en caso de insuficiencia hepática; inhibidores de CYP3A4: pueden aumentar los niveles de dasatinib; evitar o vigilar de cerca y plantear una reducción de la dosis; inductores de CYP3A4: pueden disminuir los niveles de dasatinib; evitar o plantear un aumento de la dosis; antiácidos: pueden disminuir los niveles de dasatinib; evitar su administración simultánea; si es necesario, administrar el antiácido como mínimo 2 h antes o 2 h después de la dosis; antagonistas H2/inhibidores de la bomba de protones: pueden disminuir los niveles de dasatinib; plantear el uso de antiácidos distintos de los antagonistas H2 o de los inhibidores de la bomba de protones	Mielodepresión, episodios hemorrágicos, retención de líquidos, diarrea, cefalea, dolor osteomuscular y erupción	Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, o LMC Ph+ en fase blástica mieloide o linfática, crónica o acelerada con resistencia o intolerancia a la terapia previa, incluido imatinib, o leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia a la terapia previa
Daunorubicina	Antibiótico antraciclínico antitumoral; efectos pleiotropos, incluidas la formación de radicales libres y la inhibición de la topoisomerasa II; alteración de la función mitocondrial	Después de administrar un bolo i.v., se distribuye de forma amplia y se metaboliza en el hígado hacia metabolitos activos e inactivos; la semivida del fármaco precursor es de 18 h, y la del metabolito activo daunorubicinol, de 25 h	La daunorubicina es una sustancia vesicante; es necesario tomar las precauciones pertinentes; la mielodepresión es el efecto limitador de la dosis; la alopecia, las náuseas, los vómitos y la estomatitis son frecuentes; la diarrea, la erupción, la elevación de las enzimas hepáticas y las arritmias transitorias ocurren pocas veces; la miocardiopatía relacionada con la dosis es poco frecuente por debajo de dosis acumuladas de 400-500 mg/m ²	LMA y LLA
Daunorubicina liposómica	Nueva preparación liposómica de la antraciclina que modifica la farmacocinética y la toxicidad del fármaco	Los liposomas se eliminan rápidamente del plasma y pasan a los tejidos periféricos; se detectan niveles bajos de metabolitos en el plasma, probablemente por la lenta distribución del fármaco precursor desde los tejidos periféricos hasta el hígado para su metabolización; los destinos metabólicos son los mismos que los de los fármacos convencionales	El perfil de efectos adversos y toxicidad es más leve que el de la daunorubicina convencional; la mielodepresión es leve, pero sigue limitando la dosis; durante la administración rara vez se advierte un síndrome agudo de dolor de espalda, opresión torácica y rubefacción, que, por lo general, responde al tratamiento sintomático; los demás efectos adversos cardíacos son raros; las erupciones cutáneas suceden pocas veces; las náuseas, los vómitos y la alopecia son raros	Sarcoma de Kaposi asociado al sida; cierta experiencia en otros tumores sólidos

E-TABLA 169-1 LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Decitabina	Antimetabolito; inhibe la metiltransferasa del ADN, causando una hipometilación del ADN; esta puede inducir la apoptosis o restaurar la función normal de los genes que controlan la diferenciación y la proliferación celulares	Desaminada por la citidina desaminasa, presente en el hígado, los granulocitos, el intestino y la sangre; la semivida de eliminación es de 30 min	Mielodepresión; náuseas, vómitos, dolor abdominal; síntomas constitucionales; enzimas hepáticas y glucosa en sangre elevadas, magnesio sérico bajo, potasio sérico bajo; toxicidad respiratoria	Síndromes mielodisplásicos
Degarelix	Antagonista del receptor de GnRH	No se precisa ningún ajuste por disfunción renal o hepática leve o moderada; escasa probabilidad de interacciones medicamentosas	Reacciones en el lugar de inyección; son focos de calor, aumento de peso, niveles séricos elevados de transaminasas y GGT; riesgo de prolongación del QT a largo plazo con los antiandrógenos	Cáncer de próstata
Denileucina difitox	Producto de fusión peptídica obtenido por recombinación del ADN que combina la interleucina 2 con una toxina diftérica, lo que confiere una relativa especificidad de la toxina diftérica hacia las células que expresan el receptor de la interleucina 2	Después de su administración i.v., la semivida plasmática de la denileucina difitox es de unos 80 min; los estudios de radiomarcado muestran que el fármaco se acumula en los vasos sanguíneos, el hígado y los riñones, pero se desconocen sus destinos metabólicos específicos; se ha demostrado que los anticuerpos dirigidos contra el fármaco retrasan su aclaramiento	Amplia gama de efectos tóxicos similares a otros péptidos modificadores de la respuesta biológica, la hipotensión y otras manifestaciones del síndrome de fuga vascular limitan la dosis; son frecuentes la fiebre, los escalofríos, el edema, la erupción, la fatiga, la cefalea, las náuseas, los vómitos, la anorexia y la diarrea; la disnea, la tos, las artralgias, las mialgias y la faringitis ocurren pocas veces; las infecciones asociadas a la administración del medicamento ocurren con frecuencia; las arritmias y las complicaciones neurológicas, hepáticas o renales importantes son raras	Linfoma cutáneo de células T recidivante (micosis fungoide)
Denosumab	Anticuerpo monoclonal; inhibidor del ligando RANK	No hay estudios de interacción medicamentosa; más hipocalcemia con aclaramientos de creatinina < 30 ml/min	Administrar calcio y vitamina D para tratar o prevenir la hipocalcemia; fatiga/astenia, hipofosfatemia y náuseas; osteonecrosis maxilar	Metástasis óseas de tumores sólidos; no en el mieloma múltiple; tumor de células gigantes del hueso
Dexametasona, DXM	Corticoesteroide con propiedades múltiples en varios tejidos del organismo; tóxico directo para los linfocitos benignos y malignos; acción antiinflamatoria potente	Buena absorción por el tubo digestivo; metabolización en el hígado; semivida de eliminación de 3-4 h; los metabolitos se eliminan sobre todo por vía renal y en parte por la bilis	Los efectos tóxicos son compartidos por otros corticoesteroides y consisten en leucocitosis, hiperglucemia, cambios del estado de ánimo, euforia, insomnio, aumento de apetito, aumento de peso, dispepsia, exacerbación de la enfermedad ulcerosa péptica, cataratas, supresión suprarrenal, edema y osteoporosis	Se utiliza en el tratamiento del mieloma múltiple, LLC y LLA, linfoma no hodgkiniano, púrpura inmunitaria trombocitopénica y anemia hemolítica autoinmunitaria; también se utiliza para aliviar los síntomas de las metástasis en el encéfalo o la médula espinal y otros lugares donde exista edema e inflamación; se utiliza como antiemético complementario
Dexrazoxano, ADR-529, ICRF-187	Quelante del hierro que actúa como secuestrador/citoprotector de radicales libres; acción extensa y rápida	El metabolismo es sobre todo hepático; semivida media de 3-4 h; el fármaco precursor y sus metabolitos se excretan por los riñones; no se ha estudiado en las anomalías hepáticas; en la insuficiencia renal se propone reducir la dosis en el 50%	El dexrazoxano parece empeorar algo la leucopenia inducida por la doxorubicina; son habituales las náuseas y los vómitos leves; la fiebre, la estomatitis, la fatiga, la anorexia y la hipotensión ocurren pocas veces; las convulsiones, la parada respiratoria, la trombosis venosa profunda y la hepatotoxicidad importante resultan raras	Prevenir la miocardiopatía inducida por la doxorubicina
Dinutuximab	Anticuerpo monoclonal contra el disialogangliósido GD2 que se expresa en el neuroblastoma; la unión induce una lisis celular a través de ADCC y la citotoxicidad mediada por el complemento	Semivida terminal de 10 días	Reacciones infusionales; síndrome de fuga capilar; síndrome urémico hemolítico; anomalías electrolíticas; neuropatía y toxicidad ocular	Neuroblastoma de alto riesgo en combinación con GM-CSF, IL-2 y ácido 13- <i>cis</i> -retinoico en pacientes pediátricos, se alcanza una RP a la terapia multimodal de primera línea
Docetaxel, RP-56976	El docetaxel es un taxano semisintético, una categoría farmacológica que inhibe el aparato del huso mitótico estabilizando los polímeros de tubulina y causando la muerte de las células mitóticas	Después de su infusión durante 1 h, el docetaxel se distribuye ampliamente, con una semivida de eliminación de 1 h y una semivida terminal de 18 h; no se conocen bien ni la magnitud ni los subproductos del metabolismo; la vía principal de excreción es la biliar	La mielodepresión es universal y limita la dosis; la alopecia también ocurre siempre; el edema y la acumulación de líquido, incluidos los derrames pleurales y la ascitis, son frecuentes y pueden limitar la dosis; la acumulación de líquido se previene en parte administrando corticoesteroides antes y después de cada ciclo de docetaxel; es habitual la neuropatía sensorial o sensitivomotora leve; la mucositis y la diarrea resultan frecuentes y, en general, leves; las reacciones de hipersensibilidad ocurren pocas veces y se previenen en gran medida con la premedicación de corticoesteroides y antihistamínicos; la erupción y la elevación de las enzimas hepáticas suceden pocas veces	Cáncer de mama metastásico y CPNM de primera y segunda línea

Doxorubicina, hidroxidaunorubicina	Antibiótico antraciclínico antitumoral; efectos pleiotropos, incluida la formación de radicales libres y la inhibición de la topoisomerasa II; alteración de la función mitocondrial	Después de administrar una dosis i.v., se distribuye ampliamente en los tejidos y se une en un 70% a las proteínas; se metaboliza en el hígado hacia formas activas e inactivas; tiene una semivida de eliminación de 18 h o más; la mayoría del fármaco y sus metabolitos se excretan por vía biliar	La doxorubicina es una sustancia vesicante potente y su uso exige precauciones de extravasación; la mielodepresión es universal y limita la dosis de cada ciclo concreto; la cardiotoxicidad –de ordinario, subclínica– es habitual y puede limitar la dosis; cabe esperar una miocardiopatía crónica y acumulativa si la dosis total excede los 450 mg/m ² ; esta toxicidad se reduce añadiendo dexrazoxano o prolongado la infusión; los efectos cardíacos agudos, incluidas las arritmias, se observan con menos frecuencia y resultan impredecibles; las náuseas y los vómitos aparecen a menudo, pero se controlan; la diarrea y la estomatitis son habituales y de ordinario leves; la alopecia, la erupción cutánea y la hiperpigmentación ocurren con frecuencia	Aprobada en diversos cánceres y usada en muchos más; suele administrarse frente al carcinoma de mama, sarcomas de adultos, tumores sólidos pediátricos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos y cáncer de ovario
Doxorubicina liposómica	Nueva preparación liposómica de la antraciclina doxorubicina	La doxorubicina se metaboliza en el hígado; no se observan niveles plasmáticos importantes del metabolito principal, el doxorubicinol, con el preparado liposómico, probablemente por la lenta distribución de doxorubicina libre en el hígado; la semivida de los liposomas en el plasma es de 55 h	La mielodepresión es leve, pero limita la dosis; la eritrodisestesia palmoplantar es habitual, ocasionalmente grave y limita la dosis; la estomatitis y las náuseas, de ordinario leves, ocurren con frecuencia; la alopecia es poco común; las reacciones infusionales agudas, incluidos el dolor torácico, el dolor de espalda, la disnea y las sibilancias, suceden pocas veces	Cáncer de ovario metastásico recidivante y sarcoma de Kaposi relacionado con el sida; también se suele usar en el cáncer de mama metastásico y el mieloma múltiple
Durvalumab	Anticuerpo monoclonal humano que inhibe la unión de PD-L1 a PD-1 y CD80, potenciando los efectos antitumorales de las células T	A veces, hay que reducir o interrumpir la dosis en presencia de nefritis o hepatitis relacionadas con el tratamiento	Hepatotoxicidad; toxicidad renal; erupción cutánea; endocrinopatías; colitis y diarrea; reacciones infusionales; neumonitis	Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico después de progresar con una terapia basada en platino
Elotuzumab	Anticuerpo monoclonal humanizado contra el miembro 7 de la familia de moléculas de activación linfocítica de señalización (SLAMF7), expresado en células de mieloma y NK; media en la ADCC a través de CD16	No se sabe si se precisa reducir la dosis en caso de disfunción renal	Hepatotoxicidad; reacciones infusionales; cardiovascular; fatiga y neuropatía periférica; mielodepresión; infecciones oportunistas; náuseas y diarrea	Mieloma múltiple en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con enfermedad progresiva después de 1-3 líneas previas de tratamiento
Enasidenib	Inhibidor de la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH2) que se dirige a las mutantes variantes R140Q, R172S y R172K de IDH2 para reducir los niveles de 2-hidroxioglutarato y restablecer la diferenciación mieloide	Metabolismo hepático por múltiples isoformas de CYP y UGT; excreción mayoritaria en las heces; reducir la dosis si la bilirrubina es > 3 veces el LSN	Síndrome de diferenciación (recuadro negro de advertencia): fiebre, dificultad respiratoria, derrames pleurales y pericárdicos, edema, disfunción multiorgánica (precisa tratamiento con corticoesteroides); desequilibrio electrolítico; hepatotoxicidad; náuseas, vómitos, diarrea; síndrome de lisis tumoral	Pacientes con LMA y mutaciones IDH2 definidas en una prueba diagnóstica apropiada
Enzalutamida	Inhibidor de la señalización de los receptores androgénicos	Tomar con o sin los alimentos; sustrato de 2C8; no hay otras vías que necesiten ajustes	Fatiga, dolor osteomuscular, mareos, debilidad	Carcinoma de próstata metastásico resistente a la castración
Epirubicina	Antraciclina; efectos pleiotropos, incluida la formación de radicales libres y la inhibición de la topoisomerasa II; alteración de la función mitocondrial	Metabolizado principalmente por el hígado; el fármaco precursor y sus metabolitos se glucuronidan y se excretan en la bilis mucho más que mediante aclaramiento renal; reducir las dosis en caso de disfunción hepática leve o moderada; si la disfunción hepática es grave, está contraindicada; semivida de 30-35 h	La mielodepresión es universal y limita la dosis; cabe esperar alopecia; este fármaco es vesicante, así que se tomarán las precauciones para evitar su extravasación a los tejidos blandos que rodean las venas; las náuseas y los vómitos, de ordinario controlables, son frecuentes; la estomatitis ocurre mucho; la fatiga es habitual; la disfunción cardíaca se detecta con dosis acumulativas algo más altas que las de doxorubicina; la leucemia secundaria ocurre pocas veces	Tratamiento adyuvante después de la cirugía óptima del cáncer de mama localizado con afectación ganglionar axilar
Eribulina, mesilato	Inhibidor de microtúbulos	Reducir la dosis en pacientes con alteración de la función hepática e insuficiencia renal moderada	Neutropenia, neuropatía periférica, vigilar el alargamiento de QT, náuseas, fatiga	Personas con cáncer de mama metastásico previamente tratadas con al menos dos regímenes quimioterápicos frente a la enfermedad metastásica; el tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el entorno adyuvante o metastásico
Erlotinib	Preparado dirigido	Inhibe el dominio de tirosina cinasa del EGFR, inhibiendo la autofosforilación y la señalización a través del EGFR	Erupción acneiforme; diarrea; enfermedad pulmonar intersticial	Terapia de segunda o tercera línea del CPNM; cáncer de páncreas, en combinación con gemcitabina

E-TABLA 169-1 LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Eritropoyetina, EPO, epoetina α	Factor de crecimiento hematopoyético; estimula los precursores eritrocíticos	Detectable en el plasma durante 24 h después de su administración; distribuida en un volumen aproximado al del total de la sangre; degradada mediante proteólisis dentro del compartimento sanguíneo; semivida de 4-27 h; el efecto terapéutico tarda al menos 7 días en manifestarse; la excreción del péptido intacto es insignificante	La hipertensión es habitual y casi siempre leve, pero no limita la dosis; el dolor en el lugar de inyección es frecuente, pero leve; el síndrome seudogripal y la diaforesis ocurren pocas veces; las náuseas y los vómitos son poco frecuentes; se han notificado convulsiones en pacientes sometidos a diálisis que reciben este medicamento; la anemia ferropénica puede aparecer tras un tratamiento prolongado, y la administración concomitante de hierro podría aumentar la eficacia de la eritropoyetina; hay que vigilar de cerca el hematocrito durante el tratamiento para prevenir la policitemia y la hiperviscosidad	La indicación oncológica es la anemia sintomática inducida por la quimioterapia; también se utiliza frente a la anemia de la insuficiencia renal crónica y la anemia asociada al VIH
Estramustina	Conjugado de estrógeno y alquilante; parece actuar a través de proteínas de unión a estrógenos para destruir las células malignas mediante un mecanismo no alquilante, quizá por inhibición de los microtúbulos	Buena absorción por vía oral, sujeta a metabolismo hepático, con una semivida terminal de unas 20 h; la vía de excreción no está clara	Las náuseas y los vómitos son frecuentes y limitan la dosis, pero disminuyen con el tiempo; la cefalea, el edema, la disminución de la libido y la impotencia ocurren a menudo; se puede observar ginecomastia y dolorimiento mamario; son raros la erupción, la alopecia, la mielodepresión, la toxicidad hepática y los episodios tromboembólicos	Cáncer de próstata; no se usa en general en ningún otro tipo de cáncer
Estreptozocina	Alquilante; independiente del ciclo celular	Se metaboliza sobre todo en el hígado y posee una semivida de eliminación < 1 h; el fármaco precursor y sus metabolitos se excretan en la orina	Los efectos adversos GI (náuseas, vómitos y retortijones) o la nefrotoxicidad (daño glomerular y tubular) son habituales y pueden limitar la dosis; la mielodepresión ocurre menos veces y limita menos la dosis; a veces se elevan las enzimas hepáticas, pero este hecho rara vez adquiere relevancia clínica; la fiebre, el cuadro confusional agudo y la depresión suceden raramente; la estreptozocina es una sustancia irritante si se extravasa hacia el tejido blando periveno	Aprobada en el carcinoma metastásico de células de los islotes y asimismo útil en el tumor carcinoide avanzado, el carcinoma pancreático y la enfermedad de Hodgkin
Etopósido, VP-16, epipodofilotoxina; también disponible como fosfato de etopósido	Alcaloide vegetal; inhibidor de la topoisomerasa II; parcialmente dependiente del ciclo celular	El fosfato de etopósido se convierte enseguida en etopósido tras su infusión i.v.; el propio etopósido se une extensamente a las proteínas, se metaboliza en el hígado y tiene una semivida de unas 10 h; el 50% del etopósido oral se absorbe por el tubo digestivo, es decir, por vía oral se necesita una dosis doble de la parenteral; se excreta intacto por la orina y en forma de metabolitos por la bilis	La mielodepresión, en particular la leucopenia, es universal y limita las dosis; las náuseas y los vómitos son habituales con la administración p.o., pero raros con la administración i.v.; la estomatitis y la diarrea son raras con las dosis normales, pero frecuentes con las altas; la alopecia es leve o nula; la hepatotoxicidad y los efectos neurológicos (neuropatía periférica y alteraciones del SNC) ocurren pocas veces; puede aparecer hipotensión con la administración rápida de etopósido, pero no es frecuente si se infunde fosfato de etopósido durante más de 5 min; se ha notificado la aparición de LMA secundaria después del etopósido	Tumores de células germinales y CPM; también se usa en linfomas, LMA, tumores cerebrales, CPNM y como tratamiento en dosis altas en el contexto de trasplantes para combatir el cáncer de mama, el cáncer de ovario y los linfomas
Everolímus	Inhibidor de mTOR	Alteración de la función hepática: CM RH+ avanzado, TNEP avanzado, CCR avanzado o angiomiolipoma renal de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) y alteración de la función hepática, reducir la dosis inicial. Inhibidores potentes de CYP 3A4: evitar el uso concomitante. Inhibidores moderados de CYP 3A4 y/o PgP: si se precisa la combinación, extremar el cuidado y reducir la dosis. Inductores potentes de CYP 3A4: evitar el uso concomitante. Si no se puede evitar la combinación, aumentar la dosis	Neumonitis no infecciosa: vigilar los síntomas clínicos o los signos radiológicos; se han descrito casos mortales. Infecciones: mayor riesgo de infecciones, algunas mortales. Vigilar los signos y síntomas y tratarlos enseguida. Ulceración oral: las úlceras bucales, la estomatitis y la mucositis oral son habituales. Se han observado casos de insuficiencia renal (incluida insuficiencia renal aguda), algunos con un desenlace mortal. Alteraciones de las pruebas de laboratorio: posible elevación de la creatinina sérica, la glucosa en la sangre y los lípidos. Asimismo, posible disminución de la hemoglobina, los neutrófilos y las plaquetas. Vigilar la función renal, la glucemia, los lípidos y los parámetros hematológicos antes del tratamiento y periódicamente después. Evitar las vacunas vivas y el contacto cercano con quienes hayan recibido vacunas vivas. CM RH+ avanzado, PNET avanzado, CCR avanzado: las reacciones adversas más asiduas consisten en estomatitis, infecciones, erupción, fatiga, diarrea, edema, dolor abdominal, náuseas, fiebre, astenia, tos, cefalea y disminución del apetito. Angiomiolipoma renal con CET: la reacción adversa más conocida es la estomatitis. Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) con CET: las reacciones adversas más frecuentes (incidencia \geq 30%) abarcan estomatitis e infección respiratoria	Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con positividad para receptores hormonales y negatividad para HER2 (CM RH+ avanzado) en combinación con exemestano tras el fracaso del tratamiento con letrozol o anastrozol. Adultos con tumores neuroendocrinos progresivos originados en la cresta neural (PNET) de carácter irreseccable, localmente avanzado o metastásico. Adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR) después del fracaso del tratamiento con sunitinib o sorafenib. Adultos con angiomiolipoma renal y CET que no requieren cirugía inmediata. Pacientes pediátricos y adultos con CET y SEGA que requieren intervención terapéutica, pero no pueden aspirar a una resección curativa

Exemestano	Preparado hormonal, inhibidor esteroideo de la aromataza	El 40% del exemestano oral se absorbe por el tubo digestivo y este porcentaje aumenta con una comida grasa; alta unión a las proteínas del plasma; el exemestano se metaboliza en el hígado por el citocromo P-450 3A4 y las aldocetorreductasas	Aun cuando se tolere en general bien, cabe esperar que el exemestano cause o exacerbe los sofocos o la rubefacción intermitente en algunas mujeres; son frecuentes la fatiga y las náuseas leves; los vómitos, la cefalea y la disnea ocurren pocas veces; es teratógeno y no debe administrarse a mujeres premenopáusicas	Cáncer de mama metastásico con positividad para los receptores estrogénicos de mujeres posmenopáusicas cuya enfermedad haya progresado con la hormonoterapia previa
Filgrastim, G-CSF	Factor de crecimiento hematopoyético, relativamente específico para el linaje de los granulocitos	Después de la inyección en bolo s.c., los niveles plasmáticos máximos de filgrastim se detectan en 2-6 h, mientras que la semivida de eliminación suele alcanzar 7 h o menos; el metabolismo tiene lugar a través de la proteólisis en el compartimento sanguíneo; la molécula intacta está en gran parte ausente de la bilis o la orina	Es habitual el dolor óseo leve; la fiebre baja, las mialgias, las artralgias y la hipotensión transitoria, así como la hiperuricemia y las elevaciones de la deshidrogenasa láctica y la fosfatasa alcalina, ocurren pocas veces; se ha notificado leucocitosis causante de hipoxia o síndrome de fuga capilar; la anafilaxia o la reacción alérgica son raras	Aprobado para reducir al mínimo la granulocitopenia después de la quimioterapia mielodepresora; también se utiliza para acelerar la recuperación de los granulocitos en el contexto de la fiebre neutropénica después de la quimioterapia, en los síndromes mielodisplásicos, en la agranulocitosis congénita, en la neutropenia cíclica y para la movilización de células madre de sangre periférica de pacientes o donantes para trasplantes
Floxuridina, FdUR, fluorodesoxiuridina	Nucleótido análogo de las pirimidinas, antimetabolito; dependiente del ciclo celular	Tras su infusión en la arteria hepática, el fármaco se fosforila hacia la forma activa de monofosfato y se incorpora a las células; el metabolismo hepático posterior hacia las formas inactivas ocurre con rapidez; la semivida de eliminación es de 30 min; los metabolitos se excretan por los riñones	Cuando se administra en bolo, la mielodepresión limita la dosis, mientras que la diarrea y la estomatitis son los efectos tóxicos que limitan la dosis de las infusiones prolongadas más comunes; otros efectos tóxicos GI, todos ellos raros, consisten en náuseas, vómitos, anorexia, gastritis, retortijones, enteritis y úlceras duodenales; la toxicidad hepática, casi siempre un cuadro colestásico, limita la dosis de las infusiones arteriales intrahepáticas; los efectos adversos neurológicos graves, incluida la ataxia y las alteraciones visuales, son raros, al igual que la fiebre	Aprobado por la FDA para el tratamiento regional (intraarterial) de adenocarcinomas GI con metástasis en el hígado; a veces se usa por vía intravenosa en esos mismos tumores
Fludarabina, FAMP	Antimetabolito análogo de los nucleótidos de purina; solo parcialmente dependiente del ciclo celular	La fludarabina solo se aplica por vía parenteral; tras su administración i.v., el fármaco se metaboliza hacia 2-fluorouracil y se distribuye ampliamente por los tejidos; tiene una semivida de eliminación de 9-10 h; el fármaco y el metabolito se excretan principalmente por los riñones	La neurotoxicidad, incluida la ceguera cortical, la confusión, la somnolencia, el coma y las lesiones desmielinizantes, limitan la dosis, si bien las dosis convencionales más bajas rara vez producen estos efectos adversos; con estas dosis, la mielodepresión leve es la toxicidad más conocida, aunque la linfopenia acumulativa resulta la más importante en clínica; las náuseas, los vómitos y otros efectos tóxicos GI son raros; la alopecia y la erupción cutánea también lo son	Aprobada para el tratamiento de la LLC; también se utiliza en linfomas de bajo grado y en la LMA
5-fluorouracilo, 5-FU	Antimetabolito pirimidínico; inhibidor de la timidilato sintasa; parcialmente dependiente del ciclo celular	El 80% del fármaco i.v. se metaboliza en el hígado hacia el dihidro-5-FU inactivo por medio de la dihidropirimidina deshidrogenasa; el resto se activa hacia el monofosfato de fluorodesoxiuridina en las células diana; la semivida de eliminación es de 20 min; se excreta por vía renal	La toxicidad GI, en particular la mucositis en el caso de la inyección en bolo y la diarrea en el de la infusión prolongada, limita la dosis; los escasos pacientes con carencia de dihidropirimidina deshidrogenasa sufren una toxicidad GI excesiva; la mielodepresión suele ser menor con las pautas de infusión continua; las náuseas y los vómitos ocurren pocas veces y tienen un carácter leve; la dermatitis y otros efectos tóxicos cutáneos, incluido el síndrome de mano y pie, son habituales; la ataxia cerebelosa y la isquemia miocárdica ocurren pocas veces	Aprobado en los carcinomas de colon, recto, estómago, páncreas y mama; y utilizado en una amplia gama de otras neoplasias en regímenes combinados; se administra en infusión arterial intrahepática para tratar las metástasis hepáticas de los tumores GI; también se utiliza de forma tópica frente a diversas neoplasias y trastornos cutáneos
Fluoximesterona	Andrógeno esteroideo sintético; antagoniza los efectos estrogénicos en las células diana dependientes de los estrógenos	Se administra por vía oral, se metaboliza en el hígado y tiene una semivida de eliminación de unas 10 h; se desconoce la vía de excreción	Predominan los efectos androgénicos; el hirsutismo, la amenorrea, la ronquera, el acné y el aumento de la libido se dan en las mujeres; los hombres refieren ginecomastia; es común un edema leve; las anomalías hepáticas, incluidos los transaminitis, el depósito de grasa, la ictericia colestásica y, rara vez, el carcinoma, no son infrecuentes; puede aparecer policitemia	Cáncer de mama sensible a la hormonoterapia y para el hipogonadismo en los hombres
Flutamida	Antiandrógeno no esteroideo	Buena biodisponibilidad oral, con niveles plasmáticos máximos 1-2 h después de administrar una dosis oral; metabolizada en el hígado hacia formas activas e inactivas; semivida de 8-10 h	Buena tolerabilidad general; la ginecomastia, la galactorrea y la impotencia resultan frecuentes; las náuseas, los vómitos, la diarrea, la mielodepresión leve, las mialgias y las elevaciones de las enzimas hepáticas son raras	Carcinoma de próstata
Fulvestrant, antagonista de los receptores estrogénicos	Se une a los RE, induciendo una degradación y desaparición de los RE celulares	Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 7 días, la semivida es de 40 días; se metaboliza por los sistemas microsómicos P4503A4 del hígado	Síntomas constitucionales, incluidos sofocos de calor, edema periférico, náuseas, vómitos	Cáncer de mama metastásico RE+ en mujeres posmenopáusicas

E-TABLA 169-1 LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Galio, nitrato	Metal pesado que antagoniza de preferencia el metabolismo del hierro en las células tumorales; causa hipocalcemia por un mecanismo similar	Este fármaco no se metaboliza y tiene una semivida de eliminación de unas 5 h; se excreta intacto en la orina	La toxicidad renal, incluidos los defectos glomerulares y tubulares, limita la dosis, pero se previene en parte mediante hidratación adecuada durante la terapia; la hipocalcemia es previsible y habitual, y puede limitar la dosis; las náuseas, los vómitos, la diarrea y la anorexia no son infrecuentes; la mielodepresión leve, la erupción, la pérdida de audición o los acúfenos, los trastornos visuales y los síntomas neurológicos transitorios son raros	Hipercalcemia maligna; también se utiliza en el carcinoma de vejiga avanzado
Gemcitabina	Antimetabolito; la gemcitabina es un análogo de los nucleósidos que presenta una citotoxicidad dependiente del ciclo celular y específica de la fase S, probablemente debida a la inhibición de la síntesis de ADN	Después de su infusión i.v., el fármaco se distribuye rápidamente y tiene una semivida inferior a 2 h; se metaboliza en todo el organismo hacia formas inactivas; el fármaco precursor y el metabolito se excretan principalmente por los riñones	La mielodepresión, incluida la anemia, es leve, pero limita las dosis; las náuseas y los vómitos son leves, pero habituales; a veces se observan diarrea y edema; la elevación de las transaminasas se observa a menudo, al igual que la fiebre durante la administración del medicamento; la hematuria y la proteinuria ocurren pocas veces; la disnea aguda y la erupción se dan poco; las parestesias y la depresión del SNC son raras	Adenocarcinoma pancreático avanzado, CPNM y cáncer de mama metastásico; también se usa mucho en el cáncer de vejiga
Gemtuzumab ozogamicina	Nuevo anticuerpo monoclonal conjugado con una toxina dirigido a las células de linaje mieloide	Después de su dosificación i.v., la calicheamicina total (ozogamicina liberada desde el anticuerpo por hidrólisis) tiene una semivida de 45 h con la primera dosis y de 60 h con la segunda; el metabolismo de la toxina es hepático; se desconocen las vías de eliminación de la toxina y el anticuerpo	Este anticuerpo peptídico unido a una toxina, si se administra a un grupo de pacientes de mal pronóstico y de ordinario frágiles, puede causar una toxicidad aguda importante: efectos adversos característicos de la infusión de anticuerpos, como fiebre, escalofríos, hipotensión, disnea y sibilancias, y otros poco comunes, como taquicardia, insuficiencia renal, alteración hepática (incluida la enfermedad venooclusiva hepática), mareos, cefalea y erupción cutánea; cabe esperar leucopenia, a veces prolongada, que comporta un alto riesgo de infecciones bacterianas, fúngicas y a veces virales; también son habituales la trombocitopenia y la anemia; las náuseas y vómitos y la diarrea ocurren a menudo; la coagulopatía o la hemorragia graves son raras	LMA recidivante
Goserelina, acetato	LHRH que inhibe la función del eje hipofisario-gonadal; este fármaco causa una abstinencia de hormonas esteroideas de los tejidos dependientes, incluidos los cánceres de próstata y de mama	Después de su inyección s.c. en el tejido adiposo, el depósito farmacológico se libera lentamente durante 28 días, alcanzando un máximo a los 12 a 15 días; la semivida de eliminación es de 4 h, y el fármaco apenas se metaboliza; la excreción tiene lugar casi exclusivamente por vía urinaria	La toxicidad es leve; los efectos adversos endocrinos son los más acusados y abarcan sofocos, disminución de la libido, impotencia, ginecomastia, amenorrea y sangrado vaginal progresivo; otros efectos tóxicos consisten en brotes de dolor en las primeras etapas del tratamiento en los focos de enfermedad, molestias locales en los lugares de inyección, cefalea, náuseas, depresión y niveles elevados de colesterol	Aprobado por la FDA para el cáncer de próstata avanzado; usado también por personas con cáncer de mama metastásico
Hidroxiurea, hidroxycarbamida	Antimetabolito; inhibidor de la ribonucleótido reductasa, que transforma los nucleótidos en sus formas desoxirribosas para la síntesis de ADN; dependiente del ciclo celular	El fármaco se absorbe bien; los niveles farmacológicos alcanzan el máximo en la sangre 2 h después de su administración; semivida de 2-5 h; metabolización hacia formas inactivas en el hígado; la excreción renal es la vía de eliminación	La mielodepresión es asidua y limita la dosis; otros efectos tóxicos comprenden erupción, cefalea, fiebre e hiperuricemia; las náuseas y los vómitos se dan poco; la toxicidad hepática y la toxicidad neurológica grave son raras	Aprobado por la FDA para la LMC; usado a menudo en otros trastornos mieloproliferativos; también usado ocasionalmente en el melanoma metastásico, el carcinoma de ovario rebelde y el carcinoma epidermoide de cuello uterino y de cabeza y cuello
Ibritumomab tiuxetán-itrio 90	Anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno de superficie de las células B CD20 unido al radionúclido itrio 90 emisor de radiación β	La unión y el efecto clínico óptimos del ibritumomab/Y-90 requieren el pretratamiento con ibritumomab no conjugado; la semivida física del Y-90 es de 64 h, pero la semivida biológica del preparado en el organismo (medida por la radioactividad detectada) es de 30 h; se desconocen los destinos metabólicos y excretores del radionúclido y el anticuerpo	Reacciones graves a la infusión, citopenias prolongadas y graves, y reacciones cutáneas y mucocutáneas graves; la toxicidad de los anticuerpos abarca fiebre, escalofríos, disnea, sibilancias, urticaria y erupción; los efectos adversos del radionúclido o del compuesto total comprenden linfopenia y mielodepresión de otras líneas celulares, en ocasiones prolongadas; el riesgo de infección aumenta; las náuseas, los vómitos y la diarrea son poco habituales, al igual que las artralgias, las mialgias o los efectos adversos neurológicos; el estudio de imagen exigido con anterioridad ya no se utiliza	Linfomas de células B foliculares recidivantes y/o transformados
Ibrutinib	Inhibidor irreversible de la tirosina cinasa de Bruton que altera la señalización a través de los receptores de las células B	Metabolismo hepático por CYP3A y CYP2D6; reducir la dosis en caso de disfunción hepática	Mielodepresión; cardiovascular; fatiga; erupción cutánea; hiperuricemia; diarrea, náuseas; ojos secos; dolor osteomuscular	LLC y linfoma linfocítico de células pequeñas; linfoma de células del manto; linfoma de zona marginal; macroglobulinemia de Waldenström; EICH crónica

Idarubicina, 4-demetoxi-daunorubicina	Antraciclina; efectos pleiótropos, incluida la formación de radicales libres y la inhibición de la topoisomerasa II; alteración de la función mitocondrial	Después de aplicar una dosis i.v., el fármaco se metaboliza en el hígado hacia las formas activa e inactiva; la semivida de eliminación del compuesto precursor es de 13 a 26 h	La mielodepresión es habitual y suele limitar cada dosis; la toxicidad acumulativa que limita la dosis es la miocardiopatía, pero la idarubicina resulta menos cardiotóxica que la daunorubicina o la doxorubicina; las náuseas y los vómitos son frecuentes, pero de ordinario leves; a veces se observa diarrea y estomatitis; la idarubicina es una sustancia vesicante o irritante débil	Aprobada en el tratamiento de la LMA
Idelalisib	Inhibidor de la fosfatidilinositol 3-cinasa δ ; produce apoptosis de las células B malignas	Metabolizado en el hígado por la aldehído oxidasa y la CYP3A	Hepatotoxicidad; reacciones alérgicas; mielodepresión; diarrea; reacciones cutáneas; infección; neumonitis	Terapia de segunda línea del CLL en combinación con rituximab; LNH folicular de células B; linfoma linfático de células pequeñas
Ifosfamida	Alquilante clásico; no depende del ciclo celular	Después de administrar una dosis intravenosa, la ifosfamida es activada por las enzimas microsómicas hepáticas; luego se transforma en el hígado en metabolitos inactivos; la forma farmacológica activa es la misma que la de la ciclofosfamida; la semivida de eliminación es de 7 a 15 h; los metabolitos y parte del fármaco intacto se excretan en la orina	La mielodepresión, la cistitis hemorrágica y la toxicidad sobre el SNC son bastante habituales y pueden limitar las dosis; la cistitis hemorrágica se previene en gran medida con la administración conjunta del uroprotector mesna, y las náuseas y los vómitos se reducen al mínimo con los regímenes antieméticos modernos; la toxicidad sobre el SNC, como letargo, estupor, coma, mioclonías y convulsiones, suele ser leve y totalmente reversible; empeora en caso de insuficiencia renal; la disfunción renal, en general reversible, también se observa con la ifosfamida; la toxicidad hepática, la diarrea y la erupción son raras	Aprobado para el tratamiento de tumores recidivantes de células germinales; usado en muchos otros tipos de tumores, incluidos sarcomas de adultos, linfomas, enfermedad de Hodgkin, cáncer de mama y cáncer de ovario
Imatinib	Inhibidor de la tirosina cinasa Bcr-Abl; también inhibe el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el c-Kit y el factor de células madre (SCF)	Absorción oral rápida; metabolizado en el hígado por CYP3A4; AUC incrementada en caso de disfunción hepática grave; reducción de la dosis ante la disfunción renal	Edema, ascitis, dolor torácico, fatiga, erupción cutánea, aumento de LDH, náuseas, diarrea, calambres musculares, elevación de la creatinina sérica y de las enzimas hepáticas	LMC; LLA con positividad para el cromosoma Filadelfia; tumores del estroma gastrointestinal; síndrome mielodisplásico asociado a reordenamientos del gen del receptor de PDGF
Inotuzumab ozogamicina	Conjugado de anticuerpo y fármaco dirigido a CD22 que une un anticuerpo humano específico anti-CD22 a la N-acetil- γ -calicheamicina causando roturas de la doble hebra de ADN y la muerte celular apoptótica subsiguiente tras su captación	Metabolizado por reducción no enzimática; no es preciso reducir la dosis en caso de insuficiencia renal o hepática leve	Hepatotoxicidad, incluida enfermedad venooclusiva; mielodepresión; reacciones infusionales; prolongación del intervalo QT	LLA de células B precursoras recidivante o resistente
Interferón α	Modificador de la respuesta biológica, antiviral, inmunoestimulador	Después de su administración parenteral, los niveles sanguíneos máximos de IFN- α se alcanzan en 30 min-8 h, dependiendo de la vía; la semivida de eliminación es de 2-9 h; el IFN- α se cataboliza en todo el organismo a través de proteólisis, pero sobre todo en los túbulos renales; la excreción del fármaco intacto es mínima y no se altera de modo significativo por la función orgánica	Los síntomas constitucionales son los efectos adversos predominantes y limitan la dosis tanto a corto como a largo plazo (pautas de dosis más bajas); los efectos adversos agudos comprenden fiebre, escalofríos, congestión nasal, diarrea y malestar; los efectos adversos crónicos abarcan fatiga, anorexia, pérdida de peso y depresión; la neutropenia y la trombocitopenia, ambas transitorias, limitan las dosis más altas; también puede aparecer anemia, aunque con una administración más crónica; la cardiotoxicidad, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva y las arritmias, sucede pocas veces y revierte casi siempre; la toxicidad grave sobre el SNC, incluidos el cuadro confusional agudo y la psicosis, o las neuropatías periféricas también son raras y reversibles; asimismo, se observan hipocalcemia e hiperglucemia	Enfermedades no malignas y malignas, entre otras melanoma, LMC, leucemia de células peludas, sarcoma de Kaposi y linfoma cutáneo de células T; también se usa en el mieloma múltiple y en linfomas de bajo grado
Peg-interferón α -2b	Citocina pleiótrópica; se desconoce el mecanismo por el cual ejerce sus efectos en pacientes con melanoma	Aumentar la frecuencia de control de la fatiga, la elevación de la ALT y de la AST, la pirexia, la cefalea, la anorexia, las mialgias, las náuseas, los escalofríos y la reacción en el lugar de inyección	Depresión y otros trastornos neuropsiquiátricos; toxicidad de la marca Sylatron en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave	Melanoma

E-TABLA 169-1 LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Interleucina 2, aldesleucina, IL-2	La IL-2 es una citocina glucoproteica, conocida anteriormente como factor de crecimiento de las células T, que estimula las subpoblaciones de células T y otros linfocitos con especificidad antigénica o no y desencadena también una cascada de citocinas inflamatorias; sus efectos antineoplásicos dependen de un sistema inmunitario intacto	Semivida de eliminación de 30-60 min; se cataboliza mediante proteólisis en todo el organismo; se detectan cantidades insignificantes de fármaco intacto en la orina o la bilis	La IL-2 posee una gama amplia de toxicidad moderada o intensa que depende tanto de la dosis como de la pauta; la toxicidad tiende a ocurrir inmediatamente después de un bolo, pero se acumula de forma gradual durante una infusión continua; la toxicidad se acentúa con la infusión continua (frente al bolo) para una dosis dada; el síndrome de fuga capilar, que limita la dosis de la mayoría de las pautas de administración de IL-2, da lugar a hipotensión, edema, congestión pulmonar, insuficiencia renal, arritmias, diarrea y posiblemente parte de la toxicidad hepática y sobre el SNC descrita con la IL-2; la mielodepresión transitoria o anemia más prolongada ocurre a menudo, así como la hiperbilirrubinemia transitoria, la elevación de las transaminasas y los desequilibrios electrolíticos; otros síntomas constitucionales observados con la IL-2 consisten en fiebre, escalofríos, malestar, artralgias/mialgias, eritrodermia, congestión nasal/rinorrea y náuseas/vómitos; otros efectos tóxicos graves y menos conocidos son letargo o cuadro confusional agudo, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria franca e infecciones, en particular bacteriemia por grampositivos	Tratamiento con dosis altas en bolo del cáncer de células renales metastásico y del melanoma metastásico; también se utiliza en dosis más bajas en el melanoma metastásico y como tratamiento de mantenimiento de la leucemia mieloide aguda
Ipilimumab	Anticuerpo bloqueante del CTLA-4 humano	No se han realizado estudios formales de interacción farmacocinética; no se hallaron diferencias clínicas importantes en la depuración del ipilimumab entre pacientes con insuficiencia renal o con función renal conservada; no se detectaron diferencias clínicas importantes en la depuración del ipilimumab entre pacientes con insuficiencia hepática leve o con una función hepática normal	Reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario: fatiga, diarrea, prurito, erupción y colitis	Melanoma irreseccable o metastásico
Irinotecán, CP T-11	Camptotecina semisintética, que actúa como inhibidor de la topoisomerasa I; parcialmente dependiente del ciclo celular	Se transforma parcialmente de la lactona activa a una forma inactiva de carboxilato; el metabolito activo del irinotecán, SN-38, también existe en una forma lactona y otra inactiva de carboxilato con un equilibrio en el plasma; SN-38 se inactiva por glucuronidación en el hígado; SN-38 da cuenta de la mayor parte de la actividad antitumoral atribuida al fármaco precursor; la semivida del irinotecán es de 8 h, mientras que la de SN-38 es de 12 h	La mielodepresión, sobre todo la neutropenia, es común y limita la dosis; la diarrea también es habitual y puede limitar la dosis; la diarrea ocurre como parte de un síndrome colinérgico, junto con retortijones, náuseas y vómitos, durante o inmediatamente después de la administración del medicamento o durante varios días después; los anticolinérgicos y antidiarreicos reducen parcialmente la diarrea inmediata y otros síntomas GI, pero surten menos efectos frente a la diarrea tardía; son habituales la rubefacción, la erupción y la alopecia; la toxicidad hepática, renal, neurológica o pulmonar importante ocurre pocas veces	El irinotecán está aprobado por la FDA para el cáncer de colon metastásico rebelde o recidivante, y ahora se usa en otras neoplasias malignas, como el cáncer de pulmón, el cáncer de ovario y el linfoma
Isotretinoína, ácido 13- <i>cis</i> -retinoico, 13-CRA	La isotretinoína es un retinoide derivado de la vitamina A que se une a receptores nucleares específicos y provoca cambios en la expresión de los genes; esto da lugar a la apoptosis o diferenciación de muchas líneas celulares malignas o premalignas	La biodisponibilidad oral se aproxima al 25% y el fármaco se une mucho a las proteínas en el plasma; se metaboliza en el hígado y tiene una semivida de eliminación de 10 a 20 h; el compuesto precursor y el metabolito se excretan tanto en la orina como en las heces	La isotretinoína es teratógena y no debe administrarse a las mujeres en edad fértil sin una anticoncepción adecuada; los efectos adversos mucocutáneos son habituales, limitan la dosis y comprenden xerostomía, estomatitis, conjuntivitis, piel seca, prurito, queilitis, erupción, alopecia irregular, fragilidad de las uñas y la piel, fotosensibilidad y epistaxis; otros efectos adversos menos habituales son elevaciones de las transaminasas y la bilirrubina o hepatitis franca, hiperlipidemia, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, cefalea, fatiga, depresión y mialgias/artralgias; la anemia y el pseudotumor cerebral son poco frecuentes	Aprobada en el acné vulgar; ha mostrado cierta eficacia en la quimioprevención de los tumores malignos aerodigestivos; en los estudios en curso se evalúa su poder quimiopreventivo en otros tumores malignos

Ixabepilona	Inhibidor de microtúbulos	En combinación con la capecitabina, no se debe administrar a pacientes con AST o ALT > 2,5 × LSN o bilirrubina > 1 × LSN; se recomienda reducir la dosis cuando se administre Ixempra como monoterapia a pacientes con insuficiencia hepática; no se ha realizado ningún estudio formal en la insuficiencia renal; los inhibidores de CYP3A4 podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de ixabepilona; la dosis de Ixempra se reducirá si se administran inhibidores potentes de CYP3A4; los inductores de CYP3A4 podrían disminuir las concentraciones plasmáticas de ixabepilona; se barajará un tratamiento alternativo con potencial reducido de inducción enzimática	Neuropatía periférica: vigilar los síntomas de la neuropatía, principalmente sensitiva; la neuropatía es acumulativa, en general reversible, y debe combatirse ajustando y aplazando la dosis; mielodepresión: sobre todo neutropenia; vigilar el hemograma periférico y ajustar la dosis según corresponda; reacción de hipersensibilidad: premedicar a todos los pacientes con un antagonista H1 y un antagonista H2 antes del tratamiento; fatiga/astenia, mialgias/artralgias, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis/mucositis, diarrea y dolor osteomuscular	La combinación con capecitabina está indicada para tratar el cáncer de mama metastásico o localmente avanzado de pacientes después del fracaso de una antraciclina y un taxano; en monoterapia está indicada para tratar el cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de una antraciclina, un taxano y la capecitabina
Ixazomib	Inhibe el proteosoma 20S	La absorción disminuye con las comidas muy grasas; metabolismo hepático; reducir la dosis si CrCl < 30 ml/min y si bilirrubina total > 1,5 LSN	Mielodepresión; erupción cutánea; neuropatía periférica	Mieloma múltiple en combinación con lenalidomida y dexametasona como terapia de segunda línea
Ketoconazol	Antimicótico oral que en dosis altas actúa también como antagonista de los andrógenos	El ketoconazol tiene una buena biodisponibilidad oral; los niveles plasmáticos máximo se alcanzan en unas 2 h; tiene una semivida terminal de 8 h; se metaboliza en el hígado hacia varios metabolitos inactivos; los metabolitos se excretan en la bilis	Este fármaco no es, en rigor, un antineoplásico y en general se tolera muy bien; las náuseas, los vómitos, el dolor de cabeza, los mareos, la fiebre, los escalofríos, la impotencia, la ginecomastia, la leucopenia, la anemia hemolítica, la urticaria y la anafilaxia son raros; la toxicidad hepática también lo es; ha causado muertes de forma excepcional; su administración con terfenadina y astemizol ha dado lugar a un intervalo QT prolongado, arritmias y muertes en casos raros; se han descrito otras posibles interacciones medicamentosas	Aprobado por la FDA en infecciones fúngicas, sobre todo por levaduras; se utiliza en dosis de hasta 1.200 mg/día en el cáncer de próstata independiente o dependiente de andrógenos
Lapatinib	Inhibidor de la tirosina cinasa de EGRF y HER2	Metabolismo extenso a cargo de varias enzimas	Hepatotoxicidad; disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; diarrea; cierta prolongación del intervalo QT	Cáncer de mama HER2 + , con capecitabina; tratamiento tras fracaso de antraciclina, taxano, trastuzumab
Lenalidomida	Antiangiógeno, inmunomodulador	Mecanismo de acción no totalmente conocido; inmunomodulador que inhibe la angiogenia en algunas células; inhibe la secreción de IL-6, VEGF y TNF- α por la médula ósea	Mielodepresión; diarrea, erupción, fatiga; aumento del riesgo de TVP y EP	Anemia dependiente de transfusiones secundaria a mielodisplasia de riesgo bajo o intermedio con supresión del 5q; mieloma múltiple
Lenvatinib	Inhibidor múltiple de la tirosina cinasa (VEGFR, FGFR, PDGFR, KIT, RET)	Metabolizado en el hígado por CYP3A y aldehído oxidasa; reducir la dosis en caso de la insuficiencia hepática	Hipertensión; altera la supresión de la tiroides con elevación de la TSH e hipotiroidismo; toxicidad gastrointestinal y formación de fístulas intestinales; hepatotoxicidad; toxicidad cutánea; hipocalcemia; toxicidad renal	Carcinoma de células renales en combinación con everolímús; cáncer de tiroides diferenciado resistente al yodo radiactivo
Letrozol	Inhibidor no esteroideo de la aromatasas	El letrozol posee casi el 100% de biodisponibilidad, se metaboliza en el hígado, se glucuronida y se excreta por los riñones; la semivida es de 2 días; con la administración diaria, se alcanzan niveles plasmáticos estacionarios en 2-6 semanas	Este fármaco se suele tolerar bien; los dolores musculares y las náuseas son poco habituales; los sofocos y la fatiga ocurren pocas veces; los cambios de peso, la urticaria y la dispepsia son raros	Cáncer de mama metastásico con positividad para receptores estrogénicos de pacientes posmenopáusicas
Leucovorina calcio, factor citrovórum, ácido fólico, FA, LV	Derivado del tetrahidrofolato y cofactor enzimático de la timidilato sintasa y otras etapas de la síntesis de purinas y pirimidinas; elude la etapa de la dihidrofolato reductasa (inhibida por el metotrexato) y por eso puede utilizarse para «rescatar» las células normales de la toxicidad del metotrexato administrado en dosis altas; además, la leucovorina potencia la toxicidad de las fluoropirimidinas, como el fluorouracilo, al fortalecer la unión del fármaco a su enzima diana	La leucovorina posee una excelente biodisponibilidad por vía oral o parenteral; se oxida en las reacciones de cofactores en todo el organismo y también se metaboliza de forma parcial; tiene una semivida de eliminación de 2 a 4 h; se excreta en la orina	La leucovorina se suele tolerar muy bien; a veces, causa molestias estomacales o náuseas, erupción, diarrea y cefalea; se han notificado reacciones alérgicas	Se utiliza para el rescate del tratamiento con dosis altas de metotrexato en diversas neoplasias y como potenciador del tratamiento con fluoropirimidinas en los tumores GI, sobre todo el cáncer colorrectal

E-TABLA 169-1 LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Leuprolida, acetato; leuprorelina, acetato	Agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas, que paradójicamente sirve para suprimir la liberación hipofisaria de gonadotropinas tras la exposición crónica; se produce así una disminución llamativa de estrógenos y andrógenos gonadales y una inhibición del crecimiento de las neoplasias hormonodependientes	Tras su inyección s.c., el 90% del fármaco se acaba absorbiendo; la presentación en depósito se absorbe lentamente durante días, mientras que la solución inyectable se absorbe durante varias horas; la semivida de eliminación del suero es de 3 h; el metabolismo y la excreción no se conocen bien, pero carecen de relevancia clínica	En condiciones normales, buena tolerabilidad, pero los efectos adversos pueden afectar a muchos sistemas, entre ellos el endocrino (sofocos, impotencia, ginecomastia, dolorimiento mamario, disminución de la libido, amenorrea, vaginitis atrófica, elevación del colesterol); el gastrointestinal (náuseas, estreñimiento, anorexia, diarrea); el hepático (elevación de las transaminasas); la piel (erupción, cambios en la composición del vello corporal, prurito), y el neuropsiquiátrico (insomnio, depresión, labilidad emocional, letargo, pérdida de memoria); la cardiotoxicidad importante es rara	Aprobado para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado hormonodependiente; también se utiliza para el cáncer de mama y la endometriosis
Levoleucovorina	Forma monoisomérica del derivado tetrahidrofolato y cofactor enzimático de la timidilato sintasa y otras etapas de la síntesis de purinas y pirimidinas	Se investigado la farmacocinética de la levoleucovorina después de administrar una dosis de 15 mg iv. a hombres voluntarios sanos; después de su administración intravenosa rápida, el tiempo medio hasta el pico fue de 0,9 h; la semivida del THF total y del (6S)-5-metil-5,6,7,8 tetrahidrofolato fue de 5,1 y 6,8 h, respectivamente	Se han notificado reacciones alérgicas en los pacientes; se han descrito vómitos (38%), estomatitis (38%) y náuseas (19%) en pacientes después de la terapia con dosis altas de metotrexato; las reacciones adversas más comunes (> 50%) en los pacientes con cáncer colorrectal avanzado cuando se combinan con el 5-FU consistieron en diarrea, náuseas y estomatitis	Rescate después de aplicar dosis altas de metotrexato en el osteosarcoma y medida reductora de la toxicidad del metotrexato
Lomustina, CCNU	Nitrosourea alquilante; independiente del ciclo celular	Buena absorción de las dosis por vía oral; amplia distribución en el organismo, incluido el líquido cefalorraquídeo; metabolización extensa en el hígado hacia metabolitos activos; semivida de 72 h	La mielodepresión limita la dosis y tiende a resultar acumulativa; las náuseas y los vómitos son habituales, pero de ordinario leves o moderados; la anorexia también es común y dura poco; la fibrosis pulmonar puede ocurrir con la administración prolongada; los demás efectos tóxicos, incluidos los del SNC, la disfunción hepática o renal y la leucemia secundaria, son raros	Aprobada en tumores cerebrales primarios y enfermedad de Hodgkin; también se utiliza en el melanoma, el mieloma múltiple, otros linfomas y el cáncer de mama
Mecloretamina, mostaza nitrogenada, HN2	Alquilante clásico; independiente del ciclo celular	La mecloretamina no tiene biodisponibilidad por vía oral; tras una dosis i.v., el fármaco se desactiva enseguida en la sangre mediante reacción con biomoléculas; tiene una semivida de eliminación de 15 min y no sufre un metabolismo significativo en el organismo; el fármaco apenas se excreta en la orina o en las heces	Este fármaco es una sustancia vesicante poderosa, por lo que se precisan precauciones óptimas de extravasación, así como una infusión rápida; si el fármaco se extravasa, produce una necrosis tisular, aunque el tiosulfato de sodio represente un antídoto con cierta eficacia; es habitual la decoloración y cicatrización venosas; las náuseas y los vómitos ocurren a menudo, resultan a veces graves y con frecuencia limitan las dosis; cabe esperar mielodepresión, que muchas veces limita las dosis; a menudo se observan alopecia y esterilidad; los efectos tóxicos menos habituales comprenden anorexia, diarrea, ictericia, acúfeno y erupción cutánea (común con el tratamiento tópico); la leucemia secundaria y la sordera permanente son raras	Aprobada en una serie de neoplasias hematológicas y tumores sólidos malignos, si bien se ha usado bastante menos en el último decenio; todavía se emplea en la enfermedad de Hodgkin y por vía tópica en el linfoma cutáneo de células T
Medroxiprogesterona, acetato	Gestágeno esteroideo	Buena biodisponibilidad oral; se metaboliza en el hígado hacia metabolitos inactivos y posee una semivida de eliminación de hasta 60 h; el fármaco precursor y sus metabolitos se excretan en la orina y la bilis	Los efectos tóxicos son en su mayoría constitucionales y no limitan la dosis; abarcan alteraciones menstruales, amenorrea, ginecomastia, bochornos, edema, aumento de peso, fatiga, acné, hirsutismo, ansiedad, depresión, alteraciones del sueño y cefalea; las náuseas, reacciones cutáneas intensas o la alergia, la ictericia y la tromboflebitis ocurren pocas veces	Aprobado en el tratamiento del carcinoma avanzado de endometrio y células renales; también se utiliza a veces en el cáncer de mama o de próstata
Megestrol, acetato; megestrol	Gestágeno esteroideo	Buena absorción por vía oral, metabolización en el hígado hacia compuestos inactivos; semivida de 15-20 h	Efectos tóxicos similares a los de otros gestágenos, como se ha señalado antes; consisten en alteraciones menstruales, sofocos, edemas, aumento de peso, fatiga, acné, hirsutismo, ansiedad, depresión, alteraciones del sueño y cefalea; también puede observarse frecuencia urinaria; las náuseas, los vómitos, la diarrea, la erupción o la alergia, la ictericia y la tromboflebitis ocurren pocas veces	Aprobado en el tratamiento del carcinoma de mama y endometrio; también se utiliza en el carcinoma de células renales y para estimular el apetito en la enfermedad por el VIH y en pacientes con cáncer
Melfalán, l-PAM, mostaza de l-fenilalanina, l-sarcosina	Alquilante clásico; independiente del ciclo celular	El melfalán tiene una absorción GI imprevisible, se une mucho a las proteínas y se autometaboliza enseguida en el plasma mediante hidrólisis; tiene una semivida de eliminación de unas 2 h; entre el 10 y el 15% se excreta como fármaco intacto en la orina	Cabe esperar mielodepresión que limita la dosis; la recuperación puede resultar larga y los efectos se acumulan; las dosis altas causan a veces náuseas y vómitos intensos; la diarrea y la estomatitis son poco habituales; se han descrito reacciones en las venas, incluida la cicatrización, pero este preparado no es vesicante; las demás reacciones cutáneas suceden en pocas ocasiones, al igual que la fibrosis pulmonar, la vasculitis, la esterilidad, la alopecia y la leucemia secundaria	Se utiliza sobre todo en el mieloma múltiple, pero también está aprobado por la FDA para tratar el carcinoma de ovario; asimismo, se considera útil en entornos de quimioterapia en dosis altas/trasplante y en la perfusión regional de las extremidades en casos de melanoma y sarcoma

Mercaptopurina, 6-MP, 6-mercaptopurina	Antimetabolito análogo de las purinas; predominantemente específico de la fase S	El 6-MP tiene una buena biodisponibilidad oral, sufre un metabolismo extenso de primer paso en el hígado y posee una semivida de eliminación de 7 h; el fármaco intacto y sus metabolitos se excretan por los riñones	La mielodepresión es frecuente y limita la dosis; las náuseas y los vómitos ocurren en ocasiones, pero suelen ser leves; la diarrea, la anorexia y la estomatitis se observan menos; la cefalea y la erupción son poco frecuentes; la toxicidad hepática fulminante es muy rara, pero a veces se observan grados menores de colestasis y hepatitis	La mercaptopurina está aprobada en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda; se utiliza a veces en otras neoplasias hematológicas malignas
Mesna, mercaptoetano-sulfonato de sodio	Uroprotector tiólico; se une a la acroleína –metabolito altamente reactivo de la ciclofosfamida y la ifosfamida–, inactivándola y evitando la cistitis hemorrágica	El mesna tiene una biodisponibilidad oral del 50% y se suele administrar i.v.; después de aplicar una dosis i.v., el mesna se convierte en el plasma en dimesna, es filtrado por los riñones y se transforma de nuevo en mesna en la orina; tiene una semivida de eliminación de 1 h	El mesna suele tolerarse muy bien; se han descrito náuseas, vómitos, diarrea, erupción, fatiga, cefalea, hipotensión o artralgias de forma ocasional	Aprobado para uso como uroprotector cuando se administra ifosfamida; eficaz también cuando se administra ciclofosfamida en dosis altas
Metotrexato, MTX, ametopterina	Antimetabolito antifolato; interfiere en la síntesis de nucleótidos al inhibir la dihidrofolato reductasa; depende del ciclo celular	Buena biodisponibilidad oral en dosis bajas; después de su administración oral o i.v., se distribuye por todo el compartimiento corporal de agua; se acumula en los «terceros espacios» y ocasiona una toxicidad prolongada, por lo que se utilizará con precaución, si llega a utilizarse, en pacientes con un derrame pleural o peritoneal voluminoso; se metaboliza mínimamente en el hígado; la semivida es de 3 h; concentraciones incluso bajas del fármaco pueden causar una toxicidad significativa después de la eliminación de la mayor parte; por tanto, la dosificación basada en la función renal resulta crítica; la excreción de este fármaco es fundamentalmente renal	Cabe esperar una mielodepresión que normalmente limita la dosis; la estomatitis y la diarrea son habituales; las náuseas y los vómitos ocurren pocas veces; la toxicidad renal es poco común y de ordinario reversible, pero puede resultar grave; a veces, pocas, se observan muchos tipos de reacciones cutáneas; la fibrosis pulmonar y la fibrosis hepática son raras; la encefalopatía apenas se detecta con dosis moderadas o bajas, pero su frecuencia aumenta con las dosis altas, la administración intratecal o la radioterapia concomitante del SNC; puede resultar grave y permanente	Aprobado frente a un amplio espectro de enfermedades malignas y no malignas; se usa más a menudo en leucemias agudas, linfomas, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cánceres epidermoides y sarcomas
Midostaurina	Inhibidor de la tirosina cinasa dirigido a la familia de FLT3, FLT3 ITD, KIT, PDGFR, VEGFR2 y PKC	Metabolizada en el hígado por CYP3A4	Cardiovascular (edema y prolongación del QTc); cefalea y fatiga; anomalías electrolíticas e hiperglucemia; náuseas y vómitos; mielodepresión; pruebas anómalas de función hepática; infección	LMA positiva para la mutación de FLT3 en combinación con la citarabina y la daunorubicina; leucemia mastocítica; mastocitosis sistémica
Mitomicina C	Antibiótico antitumoral; inhibe la síntesis de ADN y ARN	Después de aplicar una dosis i.v., la mitomicina C se metaboliza rápidamente hacia formas inactivas en el hígado, el bazo y los riñones, con una semivida de eliminación de 1 h; el fármaco precursor y sus metabolitos inactivos se excretan en la orina	La mitomicina C es una sustancia vesicante; las precauciones de extravasación resultan imprescindibles; cabe esperar mielodepresión, que limita la dosis –nadir de leucocitos a las 4 semanas y recuperación total a las 6-7 semanas–; son frecuentes las náuseas leves, los vómitos, la anorexia y la fatiga; los efectos tóxicos menos habituales comprenden diarrea, estomatitis, erupción cutánea, fiebre e insuficiencia renal; los efectos tóxicos raros consisten en enfermedad venooclusiva del hígado, síndrome urémico hemolítico y neumonitis intersticial	Aprobada en adenocarcinomas de estómago y páncreas; también se usa de forma habitual en los cánceres de mama y de pulmón
Mitotano, o,p'-DDD	Citotoxina corticoadrenal	Biodisponibilidad oral moderada, con niveles plasmáticos máximos a las 4 h de la dosis oral; no se observa un efecto terapéutico significativo hasta 4 semanas después de uso continuado; se metaboliza en el hígado y posee una semivida de eliminación variable (el fármaco se deposita en el tejido adiposo) hasta de 160 h; el mitotano se elimina en la orina y la bilis	Cabe esperar una insuficiencia suprarrenal que se corrige con la administración oral concomitante de glucocorticoides (y a veces también de mineralocorticoides); son frecuentes la anorexia, las náuseas, los vómitos, la sedación y el letargo; la hipercolesterolemia y la elevación de las enzimas hepáticas también suceden a menudo; la erupción se observa con frecuencia, pero de ordinario resulta leve; la mielodepresión, la diarrea, la fiebre, las sibilancias, los cambios en la presión arterial y la rubefacción se dan en pocas ocasiones; las alteraciones permanentes del SNC, la retinopatía, la nefrotoxicidad y la cistitis hemorrágica son raras	Carcinoma de la corteza suprarrenal
Mitoxantrona, DHAD, dihidroxiantracenediona	Inhibidor de la topoisomerasa II	Después de aplicar una dosis i.v., exhibe un volumen extenso de distribución, se metaboliza en el hígado, y tiene una semivida de eliminación de 24-37 h; la mitoxantrona se elimina por la bilis	La mitoxantrona no es un vesicante tisular; la mielodepresión, en su mayor parte leucopenia, limita las dosis; las náuseas y los vómitos son habituales, pero leves, la estomatitis sucede con frecuencia, y la diarrea y la anorexia suceden menos veces; la elevación de las enzimas hepáticas es habitual, pero la toxicidad hepática significativa ocurre rara vez; la cardiotoxicidad es poco común y depende de la dosis; la toxicidad pulmonar o neurológica es rara	Aprobada en la LMA y el carcinoma de próstata; también se utiliza en el cáncer de mama, linfoma y hepatocarcinoma

E-TABLA 169-1 LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Necitumumab	Anticuerpo monoclonal anti-EGFR humano	No se precisan ajustes de dosis según la disfunción hepática o renal	Erupción cutánea; hipomagnesemia e hipocalcemia; vómitos y diarrea; cefalea	Tratamiento de primera línea del CPNM epidermoide metastásico en combinación con gemcitabina y cisplatino
Nelarabina	Antimetabolito	Profármaco de la 9-β-D-arabino-furanosilguanina (ara-G); tras la desmetilación por la adenosina desaminasa hacia ara-G, se convierte en su forma trifosfato activa de ara-GTP; la incorporación de ara-GTP al ADN inhibe la síntesis y la función del ADN	La toxicidad sobre el SNC limita la dosis: somnolencia, cefalea, mareos, neuropatía periférica, convulsiones y coma, en ocasiones graves y permanentes; mielodepresión; toxicidad GI; toxicidad respiratoria; fatiga, fiebre, astenia, visión borrosa y edema	Leucemia linfoblástica aguda/linfoma de células T refractarias o resistentes como terapia de tercera línea
Neratinib	Inhibidor irreversible de las cinasas de EGFR y HER2	Metabolismo hepático por CYP3A4; reducir la dosis en caso de disfunción grave hepática	Diarrea grave con deshidratación; toxicidad hepática que requiere una vigilancia cuidadosa de la función hepática	Terapia adyuvante del cáncer de mama HER2-positivo después de la terapia adyuvante asociada al trastuzumab
Nilotinib	Inhibidor de cinasas, incluida Bcr-Abl	A veces, hay que ajustar la dosis en caso de toxicidad hematológica y extrahematológica o de interacción con otros medicamentos; se recomienda una dosis inicial más baja en pacientes con alteraciones funcionales (basales); no ingerir alimentos desde al menos 2 h antes de tomar la dosis hasta al menos 1 h después	Prolonga el intervalo QT; erupción, prurito, cefalea, náuseas, fatiga, mialgia, nasofaringitis, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, vómitos, artralgias, pirexia, infección de vías respiratorias altas, dolor de espalda, tos y astenia; las reacciones adversas hematológicas comprenden mielodepresión: trombocitopenia, neutropenia y anemia	Pacientes adultos recién diagnosticados de leucemia mieloide crónica con positividad del cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en fase crónica; también, tratamiento de LMC Ph+ en FC y FA de pacientes adultos resistentes o intolerantes a una terapia previa que incluyera imatinib
Nilutamida	Antiandrógeno no esteroideo para la administración oral	Absorción GI rápida y completa; la semivida de eliminación es de unas 45 h; el fármaco se metaboliza en el hígado y se elimina en la orina	Los sofocos, la caída de pelo, la fatiga, la pérdida de la libido y el aumento de peso son habituales y a menudo leves; la pérdida de adaptación visual a la oscuridad es frecuente, pero pasajera, y las náuseas y la fiebre y la dispepsia son poco frecuentes; la neumonitis intersticial es rara	Cáncer de próstata metastásico
Niraparib	Inhibidor de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa	Metabolización por carboxilesterasas y glucuronidación posterior	Hipertensión, erupción cutánea, fatiga, náuseas y estreñimiento, mielodepresión, debilidad y dolor de espalda, disfunción hepática	Cánceres de ovario y primario de peritoneo con respuesta completa o parcial a la quimioterapia con platino
Nivolumab	Anticuerpo monoclonal humano anti-PD-1; anula la inhibición de la vía PD-1 para mejorar la respuesta inmunitaria	Semivida prolongada (> 20 días)	Endocrinopatías; colitis; encefalitis; neumonitis; hipofisitis; erupción; si es grave, puede requerir corticosteroides sistémicos; reacciones infusionales	Cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o reparación deficiente de los errores de emparejamiento (dMMR) con metástasis y progresión tras administrar una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán; cáncer de cabeza y cuello recidivante o con progresión tras una quimioterapia con platino; enfermedad de Hodgkin; melanoma metastásico; CPNM metastásico con progresión tras una quimioterapia basada en platino; cáncer renal avanzado; cáncer urotelial avanzado
Obinutuzumab	Anticuerpo monoclonal anti-CD20; al unirse a CD20 en las células B, inicia la ADCC	No se precisan ajustes de la dosis según la disfunción hepática o renal	Hipofosfatemia; hipocalcemia; hiperpotasemia; disminución de elementos formes; alteración de la función hepática y renal; infección; tos	LLC no tratada previamente en combinación con clorambucilo; linfoma folicular en combinación con bendamustina en pacientes resistentes a regímenes que contienen rituximab

Ocreotóido, octreótido de acción prolongada, l-cisteamida	Péptido sintético análogo de la somatostatina; inhibe otras acciones de péptidos GI, como la serotonina, la insulina, el glucagón y la gastrina	Carece de biodisponibilidad por vía oral, pero se absorbe enseguida tras su administración s.c.; se metaboliza mediante hidrólisis en todo el organismo; no tiene metabolitos activos; la semivida de eliminación es de 1,5 h; el fármaco intacto se elimina por los riñones	Los efectos adversos GI limitan la dosis y abarcan dolor abdominal, vómitos, deposiciones blandas, malabsorción ocasional de grasas, distensión abdominal y coleditiasis; también se observan elevaciones de las enzimas hepáticas, pero la hepatitis franca es rara; a veces aparecen reacciones cutáneas, como dolor en el lugar de inyección o rubefacción, erupción o adelgazamiento de la piel; los síntomas constitucionales, como rinorrea, xerostomía, sudoración, molestias en la garganta y vértigo, pueden resultar molestos; a veces, se detectan hiperglucemia o hipoglucemia; los efectos secundarios cardíacos, como angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva e hipotensión o hipertensión, se dan poco; la ansiedad, la depresión, la fatiga y la anorexia son poco frecuentes, y las convulsiones ocurren rara vez	Aprobado en tumores carcinoides que causan el síndrome carcinoide y en tumores que secretan péptidos vasoactivos; también se utiliza para la diarrea rebelde, sea relacionada con el cáncer o con el tratamiento, de pacientes oncológicos
Ofatumumab	Anticuerpo monoclonal citolítico dirigido a CD20	El aclaramiento basal de la creatinina careció de efecto clínico importante sobre la farmacocinética del ofatumumab en pacientes con cifras estimadas del aclaramiento de la creatinina comprendidas entre 33 y 287 ml/min; la edad no influyó de manera significativa en la farmacocinética del ofatumumab en pacientes de 21 a 86 años; no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos	Reacciones infusionales, citopenias, leucoencefalopatía multifocal progresiva; neutropenia, neumonía, pirexia, tos, diarrea, anemia, fatiga, disnea, erupción, náuseas, bronquitis e infecciones de las vías respiratorias altas	LLC resistente a la fludarabina y al alemtuzumab
Olaparib	Inhibidor de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa; produce letalidad sintética en células tumorales con deficiencia de BRCA1/2	Metabolismo hepático por CYP3A4; $C_{m\acute{a}x}$ elevada en pacientes con disfunción hepática leve; evitar el uso concomitante de inhibidores de CYP3A	Edema periférico; fatiga y cefalea; erupción cutánea; náuseas y dolor abdominal; anemia y linfopenia; mialgias; elevación de la creatinina sérica	Cáncer de ovario conmutación de BRCA previamente tratado con tres o más líneas terapéuticas; tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario en remisión completa o parcial después de una terapia basada en platino
Olaratumab	Anticuerpo humanizado contra el factor de crecimiento α derivado de las plaquetas; interrumpe la señalización del PDGF implicada en el crecimiento de los sarcomas	Semivida larga (6-24 días)	Fatiga, reacciones infusionales; neuropatía; alopecia; hiperglucemia y anomalías electrolíticas; náuseas, mucositis, diarrea, vómitos; mielodepresión; dolor osteomuscular	Sarcomas de tejidos blandos del adulto en combinación con doxorubicina: subtipo de sarcoma que responde adecuadamente a un antibiótico antraciclínico
Omacetaxina, mepesuccinato	El mecanismo de acción del mepesuccinato de omacetaxina no se ha aclarado por completo, pero incluye la inhibición de la síntesis de proteínas y es independiente de la unión directa a Bcr-Abl	El mepesuccinato de omacetaxina se absorbe tras su administración subcutánea y las concentraciones máximas se alcanzan en 30 min; se hidroliza principalmente hacia 4'-DMHHT por medio de esterasas plasmáticas con metabolismo hepático oxidativo (microsomas) y/o mediado por las esterasas mínimo <i>in vitro</i>	Mielodepresión: trombocitopenia grave y mortal, neutropenia y anemia; vigilar con frecuencia los parámetros hematológicos; hemorragia: trombocitopenia grave y mayor riesgo de hemorragia; hemorragia cerebral mortal y hemorragia GI grave no mortal; hiperglucemia: intolerancia a la glucosa e hiperglucemia, incluida la hiperglucemia hiperosmolar no cetósica; diarrea, náuseas, fatiga, astenia, reacción en el lugar de inyección, pirexia, infección y linfopenia	LMC crónica o en fase acelerada con resistencia y/o intolerancia a dos o más inhibidores de la tirosina cinasa
Oprelvecina, interleucina 11, IL-11	Citocina polipeptídica recombinante; múltiples acciones celulares, entre ellas estimulación de la proliferación de megacariocitos y producción de plaquetas a partir de megacariocitos	Tras la administración s.c. se absorbe en la circulación con una concentración plasmática máxima de 3 h y tiene una semivida de eliminación de 7 h; este polipéptido se metaboliza en todo el organismo por medio de proteólisis; la excreción del fármaco no es sustancial debido a la degradación	La cefalea, la fiebre, el malestar, la disnea, la erupción, la irritación conjuntival, la retención de líquidos y el edema son habituales durante la administración, pero casi nunca graves; el muguet bucal, los mareos, la diarrea, los derrames pleurales y la anemia transitoria ocurren pocas veces; las parestesias, la hemorragia ocular, las arritmias auriculares y la dermatitis exfoliativa son raras	Trombocitopenia grave relacionada con la quimioterapia
Osimertinib	Inhibidor irreversible de la tirosina cinasa de EGFR; se une a formas mutantes de EGFR (T970M, L858R, eliminaciones del exón 19); menos actividad contra el EGFR de tipo silvestre	Metabolizado por CYP3A y excretado en las heces; evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4	Supresión de la médula ósea; cardiotoxicidad, disminución de la FEVI y prolongación del QTc; erupción cutánea; disminución de la fertilidad; diarrea; queratitis; neumonitis	CPNM metastásico con mutación de T790M

E-TABLA 169-1 LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Oxaliplatino	Compuesto de platino; el ADN se interrumpe por los entrecruzamientos entre y dentro de las hebras y los dos puentes poderosos de platino que se forman en la molécula, lo cual induce una apoptosis más allá del daño variable del ADN de las células malignas	Después de su administración i.v., se distribuye enseguida a los tejidos y experimenta una transformación espontánea rápida mediante hidrólisis hacia el fármaco activo y los metabolitos; la semivida terminal es larga (> 300 h), pero refleja niveles plasmáticos mínimos del fármaco hidrolizado; los metabolitos del platino se eliminan por vía renal	La neurotoxicidad, en forma de neuropatía transitoria con cada dosis y una polineuropatía sensorial característica persistente y acumulativa, es muy común y limita la dosis; cabe esperar una mielod depresión leve que rara vez limita la dosis; la fatiga y las náuseas son habituales, pero leves; la diarrea, la estomatitis, el edema, la tos, las reacciones de hipersensibilidad y las lesiones por extravasación son raras	Aprobado en el cáncer colorrectal metastásico en combinación con 5-FU/leucovorina
Paclitaxel	Taxano natural; inhibe la despolimerización de la tubulina en el aparato del huso, induciendo así la apoptosis de las células en división	Después de su administración i.v., el fármaco muestra un gran volumen de distribución y se metaboliza en el hígado; la semivida de eliminación es de 15 a 50 h; la excreción del fármaco y los metabolitos ocurre sobre todo por vía biliar	El paclitaxel es una sustancia irritante o vesicante leve cuando se extravasa hacia el tejido subcutáneo; cabe esperar una mielod depresión, predominantemente neutropenia, que limita la dosis; las infusiones más cortas de la misma dosis producen menos neutropenia; la mucositis también es muy habitual, en particular con las infusiones más largas; la neuropatía periférica es conocida, de ordinario leve, y aumenta con la dosis acumulada; la neuromiopatía aguda también es común y aparecen varios días después de cada dosis; este síndrome obliga a veces a administrar analgésicos opiáceos para controlar el dolor; los efectos adversos cardiovasculares, como hipertensión, hipotensión, extrasístoles y bradiarritmias, se dan muchas veces, pero rara vez requieren intervención; las reacciones de hipersensibilidad al paclitaxel, incluidas la urticaria, las sibilancias, el dolor torácico, la disnea y la hipotensión, se conocen bien, pero su frecuencia y gravedad disminuyen mediante premedicación con corticosteroides y antihistamínicos 1 y 2 (el régimen recomendado consiste en dexametasona, 20 mg p.o. 12 y 6 h antes del paclitaxel y la difenhidramina, 50 mg, y cimetidina)	Aprobado para el tratamiento de rescate en el cáncer de ovario y en el cáncer de mama tanto en el entorno metastásico como adyuvante; se utiliza también en personas con cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, y cáncer de vejiga
Paclitaxel unido a las proteínas	Taxano; una presentación de paclitaxel unido a la albúmina con un tamaño medio de partícula de unos 130 nm	No ocurren cambios en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, reacciones de hipersensibilidad, hipotensión, episodios cardiovasculares, disnea, tos, neuropatía sensorial, artralgias/mialgias, náuseas/vómitos, astenia	Cáncer de mama metastásico después del fracaso de la quimioterapia de combinación o de recaída tras 6 meses de quimioterapia adyuvante; también aprobado en el CPNM
Palbociclib	Pequeña molécula inhibidora reversible de las cinasas 4 y 6 dependientes de la ciclina que modifica la progresión del ciclo celular a través de la fase G1/S	Metabolizado en el hígado por CYP3A y sulfotransferasa; evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes de CYP3A	Fatiga; alopecia y erupción cutánea; náuseas, estomatitis, diarrea, infección; disminución de elementos formes, infección	Cáncer de mama avanzado RE-positivo, HER2-negativo en combinación con un inhibidor de la aromatasas como terapia inicial para mujeres posmenopáusicas
Pamidronato, APD, bisfosfonato de aminohidroxipropilideno	Bisfosfonato orgánico; inhibidor de la resorción ósea por los osteoclastos	Después de su administración i.v., el fármaco se concentra en los huesos, el bazo y el hígado; su metabolismo no se conoce bien; tiene una semivida terminal de unas 27 h; el 50% del fármaco precursor se elimina en la orina	El pamidronato suele tolerarse bastante bien; se han notificado hipotensión, síncope, taquicardia e incluso fibrilación auricular durante pocas infusiones; la hipocalcemia, la hipofosfatemia, la hipopotasemia y la hipomagnesemia son frecuentes, pero solo rara vez precisan intervención; las náuseas, los vómitos y la somnolencia son raras	Aprobado para la hipercalcemia maligna; puede aliviar el dolor e incluso reducir la masa tumoral de las metástasis óseas en el mieloma múltiple, el cáncer de mama y el cáncer de próstata
Panitumumab	Anticuerpo monoclonal recombinante, totalmente humanizado, IgG2-κ que se une específicamente al EGFR, inhibiendo por competición la unión del ligando al receptor	Los niveles estacionarios se alcanzan con la tercera infusión. La semivida de eliminación es de unos 7,5 días	Erupción, a veces grave; diarrea; reacciones infusionales; hipomagnesemia; fibrosis pulmonar	Cáncer colorrectal metastásico previamente tratado con expresión de EGFR
Panobinostat	Inhibidor de la histona desacetilasa, modifica el remodelado de la cromatina	Metabolismo hepático en parte a través de CYP3A; reducir la dosis en caso de disfunción hepática	Anomalías del ECG; fatiga; alteraciones electrolíticas; diarrea; disminución de elementos formes; infección; hiperbilirrubinemia	Mieloma múltiple en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes que hayan recibido dos regímenes anteriores
Pazopanib	Inhibe un gran número de tirosina cinasas	Tomar sin alimentos; reducir la dosis en caso de insuficiencia hepática leve o moderada; evitar la insuficiencia hepática grave; interactúa con muchas enzimas metabolizadoras	Diarrea, hipertensión, náuseas, anorexia, vómitos, despigmentación del pelo	Carcinoma de células renales; también aprobado en el sarcoma de tejidos blandos

Pegfilgrastim	Factor (polipéptido) de crecimiento de los granulocitos de acción prolongada (pegilado) obtenido por ADN recombinante	La pegilación del filgrastim aumenta su semivida y disminuye su aclaramiento renal; después de su administración s.c., la semivida varía entre 15 y 80 h, la actividad biológica dura mucho más tiempo	El perfil de toxicidad y efectos adversos no difiere en esencia del filgrastim; el dolor óseo es común y de ordinario leve y controlable, pero puede limitar la dosis; las náuseas, la fatiga, la debilidad y la diarrea ocurren pocas veces; con el filgrastim se han observado casos muy raros de síndrome de dificultad respiratoria del adulto, crisis falciforme, rotura esplénica y reacción alérgica grave	Prevención de la granulocitopenia grave inducida por la quimioterapia citotóxica en neoplasias malignas no mieloides
Pembrolizumab	Anticuerpo monoclonal humano contra la actividad de la proteína 1 de la muerte celular programada (PD-1) que inhibe la regulación inmunitaria negativa potenciando los efectos antitumorales	Semivida prolongada (22 días)	Edema periférico; erupción cutánea; fatiga; endocrinopatías; anomalías electrolíticas; hiperglucemia; náuseas, diarrea, colitis; pruebas anómalas de función hepática	Cánceres epidermoides de cabeza y cuello; enfermedad de Hodgkin, melanoma, tumores sólidos y cánceres colorrectales con inestabilidad de microsátélites (MSI-H) o defectos en la reparación de los apareamientos de bases sin opciones alternativas de tratamiento; primera línea frente al CPNM metastásico en pacientes con expresión elevada (50%) de PD-L1 y negatividad para EGFR o ALK y terapia de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en combinación con pemetrexed y carboplatino; carcinoma urotelial que haya progresado con una terapia con platino
Pemetrexed	Antimetabolito; inhibe las enzimas timidilato sintetasa, dihidrofolato reductasa y glicinamida ribonucleótido formiltransferasa dependientes del folato que intervienen en la síntesis <i>de novo</i> de los nucleótidos de timidina y purina, con la consiguiente inhibición de la síntesis y función del ADN y el ARN; se metaboliza dentro de la célula hacia su poliglutamato, una forma sumamente activa	Se excreta en la orina, el 90% lo hace como fármaco intacto	Mielodepresión; náuseas, vómitos, diarrea; erupción; disnea y fatiga	Mesotelioma y CPCNP
Pentostatina	Antimetabolito, antagonista de las purinas; inhibe la enzima adenosina desaminasa, presente en alta concentración en los linfocitos, con la acumulación consiguiente de desoxiadenosina y dATP, sustancias citotóxicas para los linfocitos; los niveles elevados de dATP inhiben la ribonucleótido reductasa, que inhibe la síntesis y la función del ADN	Se metaboliza poco y > 90% del fármaco se excreta en la orina, con una semivida de eliminación de 5 h	Mielodepresión, aumento del riesgo de infecciones oportunistas, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad del SNC, complicaciones oftalmológicas y otológicas	Leucemia de células peludas, LLC y leucemia cutánea de células T
Pertuzumab	Anticuerpo antagonista del receptor HER2/neu; análisis de HER2: se realiza con las pruebas aprobadas por la FDA por laboratorios con una competencia demostrada	De los 402 pacientes que recibieron Perjeta en el ensayo aleatorizado, 60 pacientes (15%) tenían 65 años, y 5 pacientes (1%), 75 años; no se observaron diferencias globales en la eficacia y seguridad de Perjeta entre estos pacientes y los más jóvenes; según el análisis farmacocinético de la población, no se apreciaron diferencias significativas en la farmacocinética del pertuzumab entre los pacientes con una edad < 65 años (n = 306) y los que tenían ≥ 65 años (n = 175)	Disfunción del ventrículo izquierdo: vigilar la FEVI y abstenerse de la dosis según corresponda; reacciones, reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia: vigilar los signos y síntomas; si se produce una reacción importante asociada a la infusión, enlentecer o interrumpir la infusión y administrar el tratamiento farmacológico pertinente; en combinación con trastuzumab y docetaxel: diarrea, alopecia, neutropenia, náuseas, fatiga, erupción cutánea y neuropatía periférica	Primera línea frente al cáncer de mama HER2+ metastásico
Plerixafor	Movilizador de células madre hematopoyéticas (CMH)	Insuficiencia renal: si el aclaramiento de la creatinina es < 50 ml/min, disminuir la dosis en un tercio hasta 0,16 mg/kg	Puede movilizar células leucémicas y no debe utilizarse en pacientes con leucemia; efectos hematológicos: se ha observado un aumento de los leucocitos circulantes y una disminución del recuento de plaquetas; vigilar el hemograma y el recuento de plaquetas durante el uso; posible movilización de células tumorales: se podrían liberar células tumorales desde la médula durante la movilización de las HSC; se desconoce el efecto de la reinfusión de las células tumorales; posible rotura esplénica: evaluar a los pacientes que refieran dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen y/o en la escápula o el hombro	Combinación con el G-CSF para movilizar células madre hematopoyéticas hacia la sangre periférica para su recolección y posterior autotrasplante en pacientes con linfoma no hodgkiniano y mieloma múltiple

E-TABLA 169-1 LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Pomalidomida	Inmunomodulador, análogo de la talidomida, disminuye la proliferación de células de mieloma, potencia la inmunidad mediada por las células T y tiene propiedades antiangiogénicas	Metabolizado por CYP3A4 y CYP1A2; mayor exposición sistémica en caso de disfunción hepática; evitar el uso con inhibidores concomitantes de CYP1A2; reducir la dosis ante una disfunción renal o hepática	Tromboembolia; toxicidad hematológica; hepatotoxicidad; hipersensibilidad; neurotoxicidad; confusión; síndrome de lisis tumoral; fatiga; náuseas; diarrea; infección	Mieloma múltiple en combinación con dexametasona como terapia de tercera línea
Ponatinib	Inhibidor de cinasas	Si se administran inhibidores potentes de CYP3A: reducir la dosis si no se puede evitar la coadministración; no se ha investigado en la insuficiencia renal o hepática	La trombosis arterial y la hepatotoxicidad llevan un recuadro de advertencia; las reacciones adversas extrahematológicas ($\geq 20\%$) consistieron en hipertensión, erupción, dolor abdominal, fatiga, cefalea, piel seca, estreñimiento, artralgias, náuseas y pirexia; las reacciones adversas hematológicas comprendieron trombocitopenia, anemia, neutropenia, linfopenia y leucopenia	LMC y LLA aguda con positividad para el cromosoma de Filadelfia
Pralatrexato	Análogo del folato inhibidor del metabolismo	La coadministración con probenecida u otros medicamentos que pueden modificar los sistemas de transporte pertinentes (p. ej., AINE) exige una estrecha vigilancia para detectar signos de toxicidad sistémica; no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal	Trombocitopenia, neutropenia y anemia: vigilar el hemograma y omitir y/o reducir la dosis en caso de toxicidad hematológica; mucositis: vigilar al menos una vez a la semana; si se observa una mucositis de grado ≥ 2 , omitir y/o reducir la dosis; reacciones dermatológicas: se han producido reacciones –incluso mortales– progresivas cuya gravedad se acentúa con el tratamiento posterior; vigilar de cerca y omitir y/o reducir la dosis o interrumpir el medicamento; síndrome de lisis tumoral: anticipar, vigilar y tratar con prontitud; toxicidad hepática: vigilar la toxicidad; en caso de anomalías de las pruebas de función hepática de grado 3 o superior, omitir hasta la recuperación y luego reducir la dosis o interrumpir el tratamiento según sea necesario; riesgo mayor de toxicidad con la insuficiencia renal: los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave corren más riesgo de exposición y toxicidad; vigilar la función renal y la toxicidad sistémica y ajustar la dosis en consecuencia; evitar su uso en pacientes con insuficiencia renal, incluidos dializados, a menos que el posible beneficio justifique el riesgo potencial	Linfoma de células T periféricas recidivante, rebelde
Prednisona	Corticoesteroide	Buena biodisponibilidad oral; metabolización extensa en el hígado, principalmente a la forma activa del fármaco, la prednisolona; semivida de 4 h; la enfermedad hepática podría disminuir la conversión hacia la forma activa, lo que obligaría a la administración de prednisolona en lugar de prednisona; las vías de excreción no se conocen bien	La toxicidad se manifiesta sobre todo como síntomas constitucionales, incluidos los cambios del estado de ánimo (depresión, ansiedad o euforia), insomnio, indigestión, aumento del apetito, aumento de peso, acné y características cushingoides; los demás efectos adversos resultan más graves, pero menos habituales; la hiperglucemia y el aumento de la acidez gástrica que predisponen a la ulceración se producen de forma aguda, y la osteopenia, las cataratas, la atrofia de la piel y la insuficiencia suprarrenal se observan con el uso prolongado	Aprobada en una amplia variedad de enfermedades malignas y no malignas; se utiliza en oncología en neoplasias linfáticas, en cuidados paliativos y en el tratamiento de los efectos adversos/tóxicos
Procabacina, N-metilhidracina	Alquilante; independiente del ciclo celular	Se absorbe bien por vía oral y alcanza los niveles plasmáticos máximos en 1 h, con una buena distribución al líquido cefalorraquídeo; la procabacina se metaboliza en el hígado y tiene una semivida de eliminación de 1 h; se excreta en gran parte en la orina	Cabe esperar mielodepresión que limita la dosis, pero la anemia es poco común; las náuseas y los vómitos son habituales y también limitan en ocasiones la dosis; a veces se producen erupciones, urticaria y fotosensibilidad; los demás efectos adversos ocurren pocas veces y comprenden anorexia, diarrea, estomatitis, hipotensión, taquicardia, síncope, síntomas de gripe, neumonitis intersticial, excitación del SNC, convulsiones incluidas, y neoplasias malignas secundarias	Aprobada en la enfermedad de Hodgkin y asimismo útil en el linfoma no hodgkiniano, mieloma múltiple, tumores cerebrales, melanoma y cáncer de pulmón
Radio 223	Emisor de partículas α	Requiere un entorno apropiado para su administración con la protección necesaria frente a las radiaciones	Supresión de la médula ósea; náuseas, diarrea	Cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales

Ramucirumab	El anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento vascular 2 inhibe la proliferación de células endoteliales y la angiogenia	Semivida de 14 días	Reacción infusional; hipertensión; proteinuria; trombosis arterial; perforación GI; hemorragia	Cáncer colorrectal metastásico en combinación con FOLFIRI tras su progresión con FOLFOX y bevacizumab; cáncer gástrico en monoterapia o combinaron con paclitaxel tras su progresión con un régimen que contenga fluoropirimidinas o platino; CPNM en combinación con paclitaxel en la enfermedad avanzada después de un tratamiento basado en el platino
Rasburicasa	Urato oxidasa recombinante	No se han realizado estudios de interacción farmacológica en seres humanos; del total de adultos tratados con la marca Elitek (n = 434) en los estudios clínicos, el 30% tenían 65 años o más, y el 8%, 75 años o más; no se observaron diferencias globales en la farmacocinética, seguridad y eficacia entre los pacientes mayores y los más jóvenes	La anafilaxia, la hemólisis y la metaheglobinemia son advertencias incluidas dentro de recuadros	Control de los niveles plasmáticos de ácido úrico en pacientes pediátricos y adultos con leucemia, linfoma y tumores sólidos malignos
Regorafenib	Inhibe muchas cinasas de membrana e intracelulares, entre otras, RET, VEGFR, KIT, PDGFR, FGF, TIE2, DDR2, TrkA, Eph2A, RAF-1, BRAF, CSF1R	Tomar con una comida; la exposición disminuye con los inductores potentes de CYP3A	Hepatotoxicidad, fatiga, disminución del apetito, reacción cutánea de manos y pies	Cáncer colorrectal metastásico previamente tratado; tumor del estroma gastrointestinal; hepatocarcinoma
Ribociclib	Pequeña molécula inhibidora de las cinasas 4 y 6 dependientes de la ciclina; produce una parada del ciclo celular en G1; combinado con inhibidores de la aromatas, permite un mayor control del crecimiento de las células tumorales	Metabolizado en el hígado por CYP3A4	Supresión de la médula ósea; hepatotoxicidad con función hepática anormal; prolongación del QT; edema periférico; fatiga; alopecia; erupción cutánea; hipopotasemia; náuseas y diarrea; elevación de la creatinina sérica	Cáncer de mama avanzado de pacientes con enfermedad HER2-negativa y RH-positiva en combinación con un inhibidor de la aromatas como terapia endocrina inicial
Rituximab	Anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno de superficie CD20 de las células B	Cuando se administra por vía i.v., los linfocitos B lo absorben y luego se degrada en todo el organismo mediante proteólisis, con una semivida sérica extensa de 11-105 h (media de 60 h) con la primera dosis; este polipéptido apenas se excreta	La fiebre, los escalofríos y el malestar son habituales durante la administración, incluso tras la premedicación de paracetamol y difenhidramina; otros síntomas relacionados con la infusión comprenden náuseas, vómitos, rubefacción, urticaria, angioedema, hipotensión, disnea, broncoespasmo, fatiga, cefalea, rinitis y dolor en los focos tumorales; estos síntomas suelen ser autolimitados, mejoran al reducir la velocidad de infusión y remiten después de la infusión; la mielodepresión breve, el dolor abdominal y las mialgias son poco frecuentes; las arritmias y la angina de pecho resultan raras	Linfomas de células B CD20-positivos de bajo grado o foliculares, recidivantes o resistentes
Romidepsina	Inhibidor de (HDAC)	Vigilar cuidadosamente el TP y el INR de pacientes que tomen simultáneamente derivados cumarínicos; los inhibidores potentes de CYP3A4 podrían aumentar las concentraciones de pralatrexato y deben evitarse; los inductores potentes de CYP3A4 podrían disminuir las concentraciones de pralatrexato y deben evitarse	Las reacciones adversas más frecuentes abarcaron neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, infecciones, náuseas, fatiga, vómitos, anorexia, anemia y cambios en la onda T del ECG	Tratamiento de CTCL o periférico en pacientes que hayan recibido al menos una terapia sistémica previa
Rucaparib	Inhibe las isoformas de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa, esencial para la reparación del ADN; aumenta la destrucción celular en los tumores con deficiencia en la vía de reparación BRCA1/2	Metabolizada en el hígado por CYP2D6	Fatiga y mareos; erupción cutánea; elevación del colesterol; náuseas, estreñimiento; diarrea; eliminación de elementos formes; elevación de las enzimas hepáticas; elevación de la creatinina sérica; debilidad; disnea; fiebre	Cáncer de ovario avanzado en presencia de mutaciones de BRCA (germinales o somáticas) detectado mediante una prueba diagnóstica aprobada como terapia de tercera línea
Ruxolitinib	Inhibidor de la señalización de la cinasa JAK	Con o sin alimentos; reducir la dosis un 50% si se administra junto con inhibidores potentes de CYP3A, insuficiencia renal o hepática moderada	Trombocitopenia, anemia, moretones, mareos, cefalea	Mielofibrosis intermedia o de alto riesgo

E-TABLA 169-1 LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Sargramostim, GM-CSF	Citocina; surte efectos estimulantes múltiples en las células progenitoras de la médula ósea	Biodisponibilidad similar cuando se administra por vía i.v. o s.c.; se degrada en todo el organismo, sobre todo en el hígado y los riñones, con una semivida de eliminación de 2 h; no se observa una excreción apreciable de este péptido	Los síntomas constitucionales, que tienden a disminuir con el tiempo, predominan con las dosis convencionales; las dosis más altas pueden causar el síndrome de fuga capilar; los efectos adversos comprenden rubefacción, hipotensión (o hipertensión), disnea, fiebre, náuseas, vómitos, fatiga, mialgias, dolor de huesos, cefalea y erupción cutánea; también puede producirse trombocitopenia; la retención de líquidos y el edema rara vez se dan con las dosis convencionales; se ha documentado la progresión del síndrome mielodisplásico en pacientes tratados con GM-CSF	Aprobado por la FDA para el tratamiento de la mielodipresión después del TAMO; útil para minimizar la mielodipresión después de la quimioterapia en dosis convencionales o para acortar el curso de la fiebre neutropénica
Sipuleucel-T	Vacuna autóloga	No se han realizado estudios	Escalofríos, fatiga, fiebre, dolor de espalda, náuseas, artralgias y cefalea	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (resistente a la hormonoterapia)
Sonidegib	Inhibidor de la vía del erizo (<i>hedgehog</i>) que se une e inhibe una proteína transmembrana -Smoothend- esencial para la señalización <i>hedgehog</i>	Metabolizado en el hígado por CYP3A	Fatiga; alopecia; hiperglucemia; pruebas anómalas de función hepática; anemia; elevación de la CPK, dolor muscular; elevación de la creatinina sérica	Carcinoma basocelular localmente avanzado recidivante tras la cirugía o la radioterapia
Sorafenib	Inhibidor multikinasa oral que interactúa con múltiples cinasas intracelulares (CRAD, BRAF) y de la superficie celular (KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-2, y PDGFR); puede inhibir la angiogenia	Metabolizado en el hígado; el fármaco y los metabolitos se excretan principalmente en las heces	Toxicidad cutánea con erupción y síndrome de mano y pie; náuseas, vómitos, anorexia, diarrea; astenia, dolor, artralgias; hipertensión; hemorragias, especialmente en pacientes anticoagulados; isquemia miocárdica; mielodipresión	Carcinoma de células renales avanzado
Sunitinib, maleato	Inhibe PDGFR-A y PDGFR-B, VEGFR1-3, el receptor del factor de células madre, FLT-3, CSF-1R y el receptor del factor neurotrófico; esta inhibición inhibe el crecimiento tumoral y las metástasis	Se metaboliza en el hígado y se elimina principalmente en las heces; la semivida del fármaco es de 40-60 h, y la del metabolito primario, de 80-110 h	Cardiotoxicidad, de ordinario reversible; episodios hemorrágicos, epistaxis más habitual; hipertensión; mielodipresión; náuseas, vómitos; producción; alteraciones de las pruebas de función hepática	Carcinoma de células renales avanzado; terapia de segunda línea de tumores GIST; también aprobado en tumores neuroendocrinos pancreáticos
Talimogén laherparepvec	Virus oncolítico atenuado del herpes simple 1; el GM-CSF derivado del virus activa la respuesta inmunitaria antitumoral	No se precisan ajustes de dosis según la disfunción hepática o renal	Fatiga, escalofríos, náuseas, dolor en el lugar de inyección, mialgias, síntomas seudogripales, fiebre	Melanoma irreseccable
Tamoxifeno	Antiestrógeno no esteroideo; efectos citostáticos en las células malignas dependientes y no dependientes de los estrógenos	El tamoxifeno posee buena biodisponibilidad oral, se metaboliza en el hígado y tiene una semivida de eliminación de unos 7 días; ni el tamoxifeno ni su metabolito principal se detectan en la bilis o en la orina	El tamoxifeno suele ser muy bien tolerado; los síntomas constitucionales son los más habituales y de ordinario limitan la dosis; los sofocos, la sudoración, los cambios del estado de ánimo, el aumento o la pérdida de peso y el malestar gástrico son los más conocidos; las náuseas, los vómitos, la diarrea y el estreñimiento ocurren menos veces; las alteraciones menstruales, incluido el sangrado vaginal significativo, son poco frecuentes; la tromboembolia venosa, la mielodipresión y la retinopatía son raras	Aprobado para el tratamiento del cáncer de mama, en general de pacientes posmenopáusicas o con tumores RE + ; esta misma dosis se ha aprobado para la quimioprevención del cáncer de mama en personas de alto riesgo; se utilizan dosis más altas en el melanoma y el cáncer de páncreas
Temozolomida	Alquilante atípico (metilador semiselectivo de ADN) que comparte el mismo metabolito activo que la dacarbacina, MTIC, pero, a diferencia de esta última, se transforma espontáneamente en MTIC y atraviesa además con eficacia la barrera hematoencefálica	La temozolomida posee una buena biodisponibilidad, potenciada por un estómago vacío; tras su absorción hacia el torrente sanguíneo, se transforman espontáneamente en la molécula activa, MTIC; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1 h; la semivida de eliminación es de aproximadamente 1,8 h; el fármaco precursor, el MTIC y otros metabolitos se excretan en la orina	La mielodipresión es un efecto esperado y limitante de la dosis; puede ser acumulativa; las náuseas ocurren a menudo, pero suelen resultar leves y controlables; la cefalea y la fatiga son comunes; la erupción u otras reacciones cutáneas ocurren pocas veces; las infecciones se observan a menudo en esta población y algunas probablemente se deben a la inmunodepresión que, como se sabe, induce la temozolomida	Aprobado para el tratamiento de astrocitomas de alto grado recidivantes; se utiliza de forma habitual en otros gliomas y también en el melanoma metastásico

Temsirolimús	Inhibidor de mTOR	Se recomienda pretratamiento con antihistamínicos; la dosis se reducirá en pacientes con alteración hepática leve; los inductores potentes de CYP3A4/5 y los inhibidores de CYP3A4 podrían modificar las concentraciones del metabolito primario, el sirolimús; si no existen otras alternativas, se recomienda modificar la dosis	Las reacciones de hipersensibilidad/infusionales (incluidas algunas reacciones mortales raras o que ponen en peligro la vida) suceden a veces al empezar la primera infusión; los pacientes precisan vigilancia durante toda la infusión; controlar los síntomas o alteraciones radiológicas de enfermedad pulmonar intersticial (ILD); si se sospecha una ILD, suspender el medicamento y plantear el uso de corticoesteroides y/o antibióticos; puede ocurrir una perforación intestinal; evaluar con rapidez la fiebre, el dolor abdominal, las emisión de sangre con las heces y/o el abdomen agudo; los pacientes de edad avanzada corren más posibilidades de sufrir ciertas reacciones adversas, como diarrea, edema y neumonía	Carcinoma de células renales avanzado
Tenipósido, VM-26, PTG	Inhibidor de la topoisomerasa II; de acción similar al etopósido	El tenipósido solo se administra i.v.; se une mucho a las proteínas del plasma y sufre un metabolismo casi completo en el hígado; tiene una semivida de eliminación de 5 h; los metabolitos se excretan en la bilis y la orina	La mielodipresión, sobre todo la leucopenia, es universal y limita las dosis; por lo demás, suele tolerarse bien; las náuseas, los vómitos, la diarrea, la estomatitis y la anorexia son poco frecuentes; la alopecia suele resultar leve; las enzimas hepáticas se pueden elevar, pero de ordinario sin repercusión clínica; las reacciones alérgicas, la hipotensión, la fatiga, las convulsiones, la somnolencia, la fiebre, la insuficiencia renal y la leucemia secundaria son todas raras	Aprobado en la LLA infantil; no se usa en general en otras malignidades, pero posee actividad frente al CPM
Talidomida	Nuevo antiangiogénico e inmunomodulador	Pese a su biodisponibilidad aceptable, la talidomida se absorbe de forma lenta e incompleta por el tubo digestivo; el metabolismo parece ocurrir por hidrólisis espontánea, con una semivida de eliminación de 6 h; no se ha realizado una cuantificación exacta de las vías de eliminación	La teratogenia histórica explica la obligatoriedad de una evaluación y vigilancia estrictas (Programa STEPS) entre quienes toman talidomida; los procedimientos estrictos para prevenir la concepción comprenden la anticoncepción de barrera en los hombres, porque el fármaco está presente en el semen de los hombres que la toman; la fatiga y la neuropatía periférica son los efectos tóxicos principales que limitan la dosis; la mielodipresión es poco común y de ordinario leve; erupción y cefalea infrecuentes	Aprobada en la lepra cutánea y el mieloma múltiple; utilizada en oncología en el carcinoma de células renales, el melanoma metastásico y los gliomas malignos
Tioguanina, 6-TG, aminopurina-6-tiol hemihidrato	Antimetabolito análogo de las purinas; dependiente del ciclo celular	La tioguanina muestra una absorción discreta, pero lenta, por vía oral; se metaboliza casi completamente en el hígado y tiene una semivida de eliminación de hasta 11 h; los metabolitos se excretan en la orina	La tioguanina se suele tolerar bien; la leucopenia y la trombocitopenia son habituales y limitan las dosis; las náuseas y los vómitos, la estomatitis, la diarrea, la erupción, la elevación de las enzimas hepáticas, la hiperuricemia y la insuficiencia renal son raros	Aprobada en la LMA en todas las fases del tratamiento; útil en otras leucemias
Tiotepa, trietilenetiofosforamida, TSPA	Alquilante clásico; independiente del ciclo celular	Se metaboliza de forma extensa en el hígado y posee una semivida de eliminación de 2-3 h; los metabolitos se excretan en la orina	Cabe esperar mielodipresión, sobre todo leucopenia, que limita las dosis y puede resultar acumulativa; las náuseas, los vómitos, la anorexia, la estomatitis y la diarrea son poco comunes; la esterilidad, la fiebre y el angioedema o la urticaria ocurren en pocas ocasiones; las segundas neoplasias malignas, como la leucemia aguda, son raras; con la terapia en dosis altas y el rescate de la médula ósea, la estomatitis y el deterioro cognitivo pueden resultar graves; la administración intravesical ocasiona síntomas urinarios llamativos, como dolor, hematuria, cistitis hemorrágica y obstrucción ureteral (rara)	Aprobada en el tratamiento del carcinoma de mama y de ovario, así como en la enfermedad de Hodgkin y el linfoma no hodgkiniano; se utiliza para la terapia intravesical del cáncer superficial de vejiga y también puede utilizarse para administración intracavitaria e intratecal; se administra en el entorno de trasplantes en el carcinoma de ovario y de mama
Tisagenlecleucel	Inmunoterapia celular CAR-T anti-CD19	No hay contraindicaciones	Síndrome de liberación de citocinas; toxicidad neurológica	LLA de precursores de células B resistente a la terapia primaria
Topotecán, captaína	Molécula semisintética de camptotecina; inhibidor de la topoisomerasa I requerida por las células para la transcripción y la replicación	Después de su administración i.v., el fármaco no se metaboliza de forma extensa y tiene una semivida de eliminación de unas 3 h; una parte significativa del fármaco se excreta intacta en la orina	Cabe esperar mielodipresión, en particular leucopenia, que limita la dosis; la trombocitopenia y la anemia son habituales, pero leves; las náuseas, los vómitos y la diarrea ocurren a menudo, pero no suelen ser graves; también se observan con frecuencia cefalea, fiebre, fatiga, anorexia, malestar y elevaciones de las enzimas hepáticas; la hipertensión, la taquicardia, la urticaria, la insuficiencia renal, la hematuria, la neuropatía y la mucositis se dan pocas veces	Aprobado para el tratamiento del carcinoma de ovario resistente y recidivante y para el cáncer microcítico de pulmón recidivante; también se utiliza en leucemias mieloides
Toremifeno	Antiestrógeno no esteroideo; efectos citostáticos en las células malignas dependientes y no dependientes de los estrógenos	Buena biodisponibilidad oral y unión extensa a las proteínas plasmáticas; metabolización en el hígado hacia metabolitos activos; semivida de 5 días; el fármaco precursor y los metabolitos se excretan en la bilis	El toremifeno suele tolerarse muy bien; los sofocos, las náuseas, el sudor, los mareos y la fatiga son los efectos adversos más comunes; los vómitos, la diarrea, la anorexia, el flujo vaginal, la hemorragia vaginal y la cefalea ocurren en menos ocasiones; la tromboembolia venosa y la embolia pulmonar son raras	Cáncer de mama metastásico posmenopáusico o RE+

E-TABLA 169-1 LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Trabectedina	Alquilante que se une al surco menor del ADN produciendo aductos	Evitar los inhibidores o inductores potentes de CYP3A	Sepsis neutropénica; rabdomiólisis; hepatotoxicidad; cardiotoxicidad; daño fetal	Liposarcoma o leiomiomas irresecables o metastásicos tras una terapia antraciclínica previa
Trametinib	Inhibidor selectivo de la cinasa extracelulares 1 y 2 activadas por mitógenos (MEK); disminuye la proliferación celular; su combinación con inhibidores de BRAF aumenta la inhibición de la vía MAPK	Se desacetila y glucuronida en el hígado; no se precisan ajustes de dosis en caso de disfunción renal o hepática leve	Cardiovascular (hipertensión, disminución de la FEVI); erupción acneiforme y eritrodisestesia palmoplantar; diarrea; anemia; edema periférico	Melanoma avanzado de pacientes con mutaciones de BRAF V600E o V600K solo o combinado con dabrafenib; CPNM metastásico con mutación de BRAF V600E en combinación con dabrafenib
Trastuzumab	Anticuerpo monoclonal de ratón humanizado modificado genéticamente y dirigido contra el receptor del factor de crecimiento HER2/neu que sobreexpresan muchos carcinomas de mama invasivos; se desconoce el mecanismo de actividad clínica en el cáncer de mama, pero podría consistir en una lisis celular mediada por el complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o la inducción de apoptosis	Los estudios de unión muestran una fuerte unión a las células que sobreexpresan las moléculas HER2/neu; se sabe muy poco más sobre la distribución y destinos metabólicos de esta molécula; la semivida debe de ser muy corta, con una distribución mínima fuera del compartimento vascular y un aclaramiento mínimo por los riñones o el hígado (como ocurre con otros preparados monoclonales)	Los efectos tóxicos habituales comprenden fiebre aguda, escalofríos, náuseas, vómitos y cefalea; el trastuzumab parece empeorar la leucopenia, la anemia y la diarrea si se administra con quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola; además, el trastuzumab parece producir una cardiotoxicidad aguda poco habitual, que podría sumarse a la cardiotoxicidad más frecuente inducida por la antraciclina; por eso, la FDA no permite el uso de trastuzumab con doxorubicina	Aprobado en el cáncer de mama metastásico o localmente avanzado con sobreexpresión de HER2/neu; ha mostrado beneficio clínico en monoterapia y combinado con la quimioterapia basada en paclitaxel; también aprobado en el cáncer gástrico
Aldo-trastuzumab emtansina	Conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2; compuesto por trastuzumab unido de forma covalente a un derivado de la maitansina (DM1) con propiedades inhibitorias de los microtúbulos; después de unirse al HER2, se interna liberando DM1 e interrumpiendo la tubulina	Metabolizado en el hígado por CYP3A4	Hepatotoxicidad; disfunción del ventrículo izquierdo; reacción infusional; neumonitis; disminución de elementos formes	Cáncer de mama HER2-positivo metastásico, previamente tratado con trastuzumab y un taxano
Tretinoína, ATRA, ácido holo-trans-retinoico	Retinoide natural; induce la diferenciación y apoptosis de promielocitos malignos en la leucemia promielocítica aguda	Este fármaco tiene una buena biodisponibilidad oral y una semivida de eliminación muy corta, de unos 40 min; induce su propio metabolismo en el hígado, con la consiguiente disminución de sus niveles y del efecto clínico tras su administración continuada; no se observa ninguna excreción apreciable del compuesto precursor	La tretinoína es teratógena, así que las mujeres en edad fértil que tomen este medicamento deben adoptar medidas anticonceptivas óptimas; la leucostasis y la hemorragia por leucocitosis limitan las dosis, pero pocas veces ponen en peligro la vida si se suspende la medicación; el «síndrome del ácido retinoico», aunque poco habitual, puede limitar la dosis, y consiste en fiebre, dolor torácico, disnea, hipoxia, infiltrados pulmonares y derrames pleurales/pericárdicos; puede resultar letal, pero mejora con la retirada de la medicación y se controla con corticosteroides; son habituales la piel seca, la exfoliación, la xerostomía y la querilitis; también se observan con frecuencia elevaciones de las enzimas hepáticas e hiperlipidemia; a menudo se advierte cefalea, pero el seudotumor cerebral u otras complicaciones neurológicas suceden pocas veces	Terapia de inducción aprobada en la leucemia promielocítica aguda; también resulta beneficiosa en la fase de mantenimiento de este trastorno y parece mostrar actividad clínica en otras neoplasias hematológicas malignas
Trifluridina y tipiracilo	Nucleósido inhibidor metabólico asociado a un inhibidor de la timidina fosforilasa	Tomar en la primera hora después de una comida	Mielodepresión grave; daño fetal; anemia; astenia/fatiga; náuseas, diarrea; pirexia	Cáncer colorrectal metastásico después de una terapia previa con una fluoropirimidina, oxaliplatino, irinotecán, preparado biológico anti-VEGF y, si se detecta RAS selvático, preparado anti-EGFR

Uridina, triacetato	Análogo de las pirimidinas	Se pueden tomar con o sin alimentos	Náuseas, vómitos, diarrea	Tratamiento urgente de la sobredosis de fluorouracilo o capecitabina o de síntomas iniciales graves/urgentes/potencialmente mortales
Vandetanib	Inhibidor de cinasas	El uso concomitante de inductores potentes de CYP 3A4 podría reducir los niveles farmacológicos de Caprelsa y debe evitarse (7.1). No se detectó ninguna interacción farmacológica de interés clínico con Caprelsa e itraconazol, un potente inhibidor de CYP 3A4 (7.2). Debe evitarse la administración de Caprelsa con preparados que prolonguen el intervalo QT. En total, el 18% de los pacientes con cáncer medular de tiroides tratados con Caprelsa tenían 65 años o más, y el 3%, 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre los pacientes mayores y los más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis inicial de los pacientes mayores de 65 años. Se conocen datos limitados sobre los pacientes mayores de 75 años. Los escasos datos obtenidos en la insuficiencia renal o hepática apuntan a una reducción de la dosis	Prolongación del QT: se han notificado muertes súbitas. Vigilar los electrocardiogramas y los niveles séricos de potasio, calcio, magnesio y TSH al comienzo, 2-4 semanas y 8-12 semanas después de iniciar el tratamiento, y cada 3 meses a partir de entonces, y después de cada ajuste de dosis. Reducir la dosis según convenga. Se ha descrito el síndrome de Stevens-Johnson con resultado de muerte. Las reacciones cutáneas graves podrían obligar a la retirada permanente del medicamento. Se ha notificado enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte. Interrumpir el tratamiento e investigar la disnea inexplicable, la tos y la fiebre. Se tomarán las medidas apropiadas frente a la ILD. Se han observado episodios de isquemia cerebrovascular, hemorragia, insuficiencia cardíaca, diarrea, hipotiroidismo, hipertensión y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Otros episodios adversos habituales: diarrea, erupción, acné, náuseas, hipertensión, cefalea, fatiga, infecciones de las vías respiratorias altas, disminución del apetito y dolor abdominal. Las anomalías de laboratorio más comunes comprendieron una disminución del calcio, una elevación de la ALT y una disminución de la glucosa	Cáncer de tiroides irreseccable localmente avanzado o metastásico
Vemurafenib	Inhibe la serina-treonina cinasa V600E y otras cinasas	Tomar con o sin alimentos; inhibe CYP1A2, 2D6; potencia CYP3A	Produce carcinoma epidermoide de piel, reaginas hipersensibles y dermatológicas, prolonga el intervalo QP, alteraciones de la función hepática	Melanoma BRAF+ metastásico
Venetoclax	Inhibidor de Bcl-2	Tomar con alimentos y agua; profilaxis del síndrome de lisis tumoral con antihiperuricémicos e hidratación adecuada; no utilizar inhibidores potentes de CYP3A en el comienzo y durante la rampa ascendente	Síndrome de lisis tumoral; neutropenia; daño fetal; diarrea, náuseas; anemia; infección de las vías respiratorias altas	LLC con supresión de 17p, según una prueba aprobada por la FDA, después al menos de una terapia previa
Vinblastina, VLB, vincalucoblastina	Alcaloide de la vinca; inhibidor de la polimerización de la tubulina y, por tanto, de la mitosis; específico de la fase G2	Después de aplicar una dosis i.v., el fármaco sufre una desacetilación en el hígado hacia un metabolito activo, seguida de una nueva metabolización; la semivida de eliminación es de unas 20 h; la excreción se realiza sobre todo por vía biliar	La vinblastina es una sustancia vesicante de tejidos blandos, que requiere precauciones de extravasación durante su administración; cabe esperar mielodepresión, especialmente leucopenia, que limita la dosis; la anemia y la trombocitopenia son menos habituales; la neuropatía periférica y la autónoma son menos comunes que con la vincristina; las náuseas y los vómitos suceden pocas veces, pero el estreñimiento se observa más; las reacciones agudas durante la administración, entre ellas disnea, sibilancias, dolor torácico, dolor tumoral y fiebre, se dan en pocas ocasiones; el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética se observa rara vez, al igual que la angina de pecho	Aprobada en múltiples neoplasias hematológicas y sólidas; se usa sobre todo en enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, tumores de células germinales y cáncer de mama
Vincristina, leurocristina, VCR	Alcaloide de la vinca; inhibidor de la polimerización de la tubulina y, por tanto, de la mitosis; específico de la fase G2	Metabolizado por el hígado; la semivida de eliminación varía, pero suele ser mayor de 10 h; el fármaco precursor y sus metabolitos se excretan principalmente en la bilis	La vincristina es una sustancia vesicante y debe administrarse con las precauciones de extravasación; la neurotoxicidad, en forma de neuropatía periférica, limita la dosis y se relaciona con la dosis total acumulada; la neuropatía autónoma es menos habitual, y la toxicidad sobre el SNC es rara; la mielodepresión es leve; las náuseas y los vómitos ocurren rara vez, pero el estreñimiento es bastante habitual; los síntomas cardiopulmonares agudos o de dolor sucedidos durante la administración son poco habituales; a veces se observa una elevación transitoria de las enzimas hepáticas	Aprobada en la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas, leucemias agudas, rabdomiosarcoma, neuroblastoma y tumor de Wilms; utilizada también en muchas otras neoplasias

E-TABLA 169-1 LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER APROBADOS POR LA FDA (cont.)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	CATEGORÍA FARMACOLÓGICA Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES
Vinorelbina, 5'-noranhidrovinblastina, NVB	Alcaloide semisintético de la vinca; inhibidor de la polimerización de la tubulina y, por tanto, de la mitosis; específico de la fase G2	Metabolizada en el hígado, con semivida de eliminación de unas 24 h; excreción predominante por la bilis	La vinorelbina es un compuesto vesicante leve, que requiere las precauciones de extravasación; cabe esperar mielodepresión, sobre todo leucopenia, que limita la dosis; no son habituales las náuseas y los vómitos importantes; la neurotoxicidad en forma de neuropatía es menos común y más leve que la observada con la vincristina; se ha notificado dolor tumoral durante la administración; durante la administración se han producido reacciones agudas como disnea, dolor torácico y sibilancias, que se previenen mediante la premedicación con corticoesteroides	Aprobada en el tratamiento de la recidiva del cáncer de mama metastásico y en el CPNM como monoterapia o combinado con un compuesto de platino
Vismodegib	Inhibidor de la vía <i>hedgehog</i>	No se han establecido la seguridad y la eficacia en caso de insuficiencia hepática o renal; la absorción es saturable, como lo reflejan la ausencia de aumento proporcional a la dosis de la exposición después de administrar una dosis única de 270 o 540 mg de vismodegib; puede tomarse al margen de las comidas porque los alimentos no modifican la exposición sistémica estacionaria al vismodegib	Las reacciones adversas más habituales (incidencia del $\geq 10\%$) consisten en espasmos musculares, alopecia, disgeusia, pérdida de peso, fatiga, náuseas, diarrea, disminución del apetito, estreñimiento, artralgias, vómitos y ageusia. Aconsejar a los pacientes que no donen sangre o hemoderivados mientras reciban vismodegib y durante al menos 7 meses después de la última dosis	Carcinoma basocelular metastásico o carcinoma basocelular localmente avanzado que haya recidivado después de la cirugía o pacientes que no sean candidatos a la cirugía ni a la radioterapia
Vorinostat	Inhibidor de la histona desacetilasa (HDACS 1, 2, 3 y 6); altera la estructura de la cromatina y la unión de los factores de transcripción	Glucuronidación hepática; reducir la dosis en caso de disfunción hepática	Mielodepresión, fatiga y mareos, náuseas y diarrea, hiperglucemia, prolongación del QTc, episodios tromboembólicos	Linfoma cutáneo de células T
Zoledrónico, ácido	Bisfosfonato inhibidor de las metástasis óseas	El ácido zoledrónico se absorbe mal en el tubo digestivo y, por eso, se administra en infusión i.v.; no se metaboliza y se excreta por los riñones; tiene una semivida de eliminación terminal del plasma de unas 150 h	El ácido zoledrónico se suele tolerar bien; el efecto adverso más conocido a la infusión es la fiebre, de ordinario ser leve y controlable; también son habituales las náuseas y el estreñimiento; la disnea, la fatiga, el dolor difuso, la erupción y la cefalea se dan pocas veces; la insuficiencia renal es infrecuente y casi siempre revierte después de suspender el medicamento, pero es más probable que aparezcan con dosis más altas que con la dosis aprobada y recomendada de 4 mg	Aprobado en el tratamiento de la hipercalcemia maligna y en la prevención de fracturas patológicas del mieloma múltiple y tumores sólidos con metástasis óseas conocidas

AC, fase acelerada; ADCC, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CCR, carcinoma de células renales; CET, complejo de esclerosis tuberosa; CM, cáncer de mama; CPM, cáncer TAMO, trasplante autólogo de médula ósea; microcítico de pulmón; CPNM, cáncer no microcítico de pulmón; CTLA-4, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; CTCL, linfoma cutáneo de células T; dATP, trifosfato de desoxiadenosina; DMHHT, demetil-homoharringtonina; DSW, solución de glucosa al 5%; ECG, electrocardiograma; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; EP, embolia pulmonar; FC, fase crónica; FDA, Food and Drug Administration; FSH, hormona foliculoestimulante; 5-FU, 5-fluorouracilo; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GGT, γ -glutamyltransferasa; GI, gastrointestinal; GIST, tumor estromal gastrointestinal; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; HDAC, histona deacetilasa; HMM, hexametilmelamina; HRT, terapia de reemplazo hormonal; HSC, célula madre hematopoyética; IFN, interferón; IL, interleucina; ILD, enfermedad pulmonar intersticial; i.m., intramuscular; INR, índice normalizado internacional; i.v., intravenoso; LH, hormona luteinizante; LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante; LLA, linfoma linfoblástico agudo; LLC, leucemia linfocítica crónica; LMA, leucemia mielógena aguda; LMC, leucemia mielógena crónica; LSN, límite superior de la normalidad; MOPP, mecloretamina, vincristina, procarbina y prednisona; MTIC, 5-(3-etiltriacen-1-il)imidazol-4-carboxamida; mTOR, diana de rapamicina de los mamíferos; NK, (células) citolíticas naturales; PARP, poli (ADP-ribosa) polimerasa; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; Pgp, glucoproteína P; PNET, tumor neuroendocrino progresivo; p.o., por vía oral; RANK, activador del receptor del factor nuclear- κ B; RE, receptor de estrógenos; s.c., subcutáneo; SEGAs, astrocitoma subependimario de células gigantes; SMD, síndrome mielodisplásico; SNC, sistema nervioso central; TNF, factor de necrosis tumoral; TP, tiempo de protrombina; TSH, hormona estimulante de la tiroides; TVP, trombosis venosa profunda; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Como se ha indicado a lo largo de este capítulo, el ritmo de aprobación de nuevos medicamentos y nuevas indicaciones se ha acelerado. La información actualizada debe consultarse en el sitio web de la FDA (www.fda.gov/drugs) o en otras fuentes autorizadas. Adaptado y actualizado de Collins, J.M. Cancer pharmacology. In: Niederhuber, JE, Armitage JO, Doroshow, JH, Kastan MB, and Tepper JE, editors. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2014.

de hipersensibilidad y extravasación. En la [tabla 169-2](#) no se indican dosis ni pautas, porque estos preparados suelen combinarse y a veces hay que reducir las dosis de cada fármaco cuando se utiliza una combinación. El tratamiento de poblaciones especiales, como los pacientes con obesidad importante, las mujeres embarazadas, las personas mayores y los que presentan alguna anomalía orgánica, se aborda más adelante en este capítulo.

Salvo especificación contraria, la mayoría de los citotóxicos producen cierto grado de náuseas y vómitos, melancolía, alopecia, mucositis y/o diarrea después del tratamiento; muchos resultan también teratogénos, mutágenos y cancerígenos. En la [tabla 169-2](#) se incluyen también los medicamentos administrados por sistema para prevenir ciertos efectos tóxicos específicos.

En el último decenio, varias docenas de pequeñas moléculas antineoplásicas con una acción «dirigida» de manera precisa se han convertido en parte habitual de la práctica oncológica (v. [tabla 169-2](#)).^{7,8} Aunque las dianas moleculares del interior de las células tumorales contra las que se dirigen estos fármacos sean amplias, incluidos los factores de crecimiento de tipo tirosina cinasa o sus receptores, poseen una actividad funcional bastante más específica que la de las generaciones previas de tratamientos antineoplásicos sistémicos. Esto permite intuir las situaciones clínicas en las que resultarían beneficiosos determinados fármacos, así como la posibilidad de desarrollar preparados frente a tumores específicos basándose en su susceptibilidad genética. Cabe señalar también que los perfiles de toxicidad de las moléculas «dirigidas» reflejan casi siempre alteraciones de las vías bioquímicas que controlan el funcionamiento normal de los órganos, en lugar de un patrón genérico de toxicidad basado en el daño de tejidos de crecimiento rápido, como la médula ósea o el tubo digestivo. El objetivo de la investigación clínica actual es aclarar los perfiles específicos de mutación que permiten la selección prospectiva de los pacientes más idóneos para el tratamiento (cap. 171).

El desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteínas u otros determinantes moleculares presentes en las células cancerosas supone una modalidad adicional de direccionamiento molecular del tratamiento sistémico. Entre los ejemplos cabe citar el cetuximab (dirigido al receptor del factor de crecimiento epidérmico), el rituximab (dirigido al antígeno de superficie de las células B CD20) y el trastuzumab (que bloquea el HER2). Estos anticuerpos monoclonales se utilizan solos o en forma de anticuerpos recombinantes biespecíficos o multispecíficos—con un direccionamiento multifuncional hacia varios receptores—, o bien marcados con una molécula radioactiva o conjugados con otra citotóxica para potenciar la destrucción celular. Las modalidades con radioinmunoconjugados se han mostrado más eficaces para el tratamiento del linfoma no hodgkiniano (cap. 176) y la leucemia linfocítica crónica (cap. 174). La eficacia de los anticuerpos monoclonales en tipos específicos de tumores no es idéntica a la de las pequeñas moléculas desarrolladas contra esa misma diana, en parte porque los anticuerpos inducen mecanismos inmunitarios exclusivos para destruir las células tumorales.

Uno de los principales retos del tratamiento dirigido en las neoplasias malignas es que a menudo aparece resistencia a los medicamentos. Los cánceres se caracterizan por una amplia heterogeneidad genética intratumoral, y la resistencia a los tratamientos moleculares dirigidos puede provenir de un crecimiento selecto de subclones preexistentes dentro de la masa tumoral que portan mutaciones resistentes a los fármacos y que, por tanto, confieren una ventaja para su supervivencia.⁹

Terapias hormonales

La terapia endocrina u hormonal del cáncer, la forma más antigua de tratamiento sistémico, se limita casi exclusivamente al cáncer de mama (cap. 188) y al de próstata (cap. 191). Se cree que muchos cánceres de mama premenopáusicos se hallan bajo la influencia de los estrógenos, y la privación hormonal (ablación) podría inducir respuestas prolongadas en pacientes correctamente seleccionadas (positividad de los receptores de estrógenos y/o progesterona con enfermedad predominante de los tejidos blandos o de los huesos). El antiestrógeno tamoxifeno es eficaz frente al cáncer de mama y podría disminuir la incidencia de los cánceres de mama contralaterales tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas con cáncer de mama. Además, posee una actividad estrogénica que explica el aumento de la tasa de cánceres de endometrio. Las mujeres posmenopáusicas candidatas a la hormonoterapia también responden al tamoxifeno; sin embargo, se ha comprobado que los inhibidores de la aromatasa (p. ej., anastrozol, letrozol, exemestano), que disminuyen la conversión de los metabolitos en estrógenos en el tejido adiposo y muscular, resultan más eficaces que el tamoxifeno como tratamiento de primera línea tanto en el entorno adyuvante como en el metastásico.

El cáncer de próstata (cap. 191) suele depender de los andrógenos y la privación de andrógenos puede producir respuestas importantes. La introducción reciente de inhibidores más potentes de la biosíntesis de andrógenos (abiraterona) y de la traducción de señales mediadas por receptores de andrógenos (enzalutamida) ha aumentado aún más el alcance y la eficacia del tratamiento de privación de andrógenos en esta enfermedad.

Los corticoesteroides (cap. 32), por lo general prednisona o dexametasona, se utilizan mucho para el tratamiento de neoplasias hematológicas y oncológicas malignas. Los corticoesteroides ejercen actividad antitumoral en la enfermedad de Hodgkin (cap. 177), los linfomas no hodgkinianos (cap. 176) y el mieloma múltiple (cap. 178). En pacientes con tumores sólidos se utilizan como antieméticos y para el alivio sintomático del edema cerebral en caso de metástasis en el SNC (cap. 180), o como complemento de la radioterapia si hay metástasis en la médula espinal.

Terapias epigenéticas

Así como las mutaciones del ADN contribuyen a la progresión de los tumores, las alteraciones epigenéticas en la transcripción del ADN intervienen en el crecimiento y la resistencia de los tumores a la quimioterapia (cap. 171). Los dos mecanismos epigenéticos mejor conocidos son la metilación del ADN y la modificación de las histonas. La metilación del ADN está controlada por las metiltransferasas de ADN (DNMT), mientras que la modificación de las histonas (acetilación) lo está por las acetiltransferasas de histonas (HAT). Los inhibidores de DNMT—azacitidina y decitabina— producen respuestas duraderas y beneficios para la supervivencia de los pacientes con síndrome mielodisplásico (cap. 172). Los inhibidores de HDAC—vorinostat y romidepsina— han mostrado un beneficio clínico en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (cap. 176). Más aún, la terapia epigenética puede reducir la resistencia de varios tipos de tumores a la quimioterapia.

Se ha descubierto, asimismo, que los inhibidores de DNMT poseen actividad inmunitaria. Potencian la eficacia de los inhibidores de los puntos de control inmunitarios (v. siguiente apartado sobre inmunoterapia). Por esta razón, en los ensayos clínicos actuales se está probando la combinación de la terapia epigenética y la inmunoterapia frente al cáncer.¹⁰

Inmunoterapia

Diversas modalidades recientes para mejorar la inmunoterapia del cáncer mediante el bloqueo de los efectos negativos que sobre el sistema inmunitario producen los tumores han surtido un beneficio clínico llamativo entre pacientes con una serie de cánceres avanzados, como el melanoma o los cánceres de riñón, vejiga, cabeza y cuello o pulmón, así como linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos. La terapia de puntos de control inmunitarios se dirige a las vías de regulación de las células T para potenciar la respuesta inmunitaria antitumoral. El objetivo de esta modalidad terapéutica no es activar el sistema inmunitario para atacar dianas concretas de las células tumorales, sino, más bien, eliminar las vías inhibitorias que bloquean la respuesta efectiva de las células T antitumorales. La supervivencia de hombres y mujeres con melanoma metastásico (cap. 193) aumenta significativamente después del tratamiento con un anticuerpo (ipilimumab, anti-CTLA-4) que neutraliza las proteínas que protegen a las células tumorales de su destrucción por el sistema inmunitario. Los anticuerpos adicionales que se dirigen a otros puntos de control inmunitarios (anti-PD-1 y anti-PD-L1) proporcionan beneficios clínicos sustanciales a los pacientes con melanoma, cáncer renal, cáncer no microcítico de pulmón y una serie de tumores sólidos y linfomas. Con todo, puede aparecer cardiotoxicidad aguda entre pacientes tratados con inhibidores del punto de control.¹¹

Otro tipo de inmunoterapia antineoplásica es la transferencia de células adoptivas, que consiste en hacer que las células inmunitarias del propio paciente reconozcan y ataquen a sus propios tumores. En esta forma de la denominada terapia de células T con CAR, las células T recolectadas de un paciente son sometidas a manipulación genética para que produzcan receptores especiales en su superficie llamados «receptores de antígenos quiméricos» (o «CAR»). La detección de resultados espectaculares con el uso de las células T-CAR dirigidas a CD19 entre pacientes con neoplasias malignas de células B ha avivado el entusiasmo por esta modalidad¹² y llevado a la aprobación por primera vez del uso de células T-CAR frente a la leucemia aguda infantil y ciertos linfomas no hodgkinianos rebeldes por parte de la FDA, a pesar del alto riesgo de complicaciones neurológicas agudas.

Medicamentos para la prevención o el tratamiento de la toxicidad

Además de los factores de crecimiento hematopoyético empleados para reducir los efectos adversos de los tratamientos antineoplásicos sistémicos sobre la médula ósea (que se examinan más adelante en «Tratamiento de las complicaciones»), se han desarrollado medicamentos para mitigar los importantes efectos secundarios de la quimioterapia citotóxica (v. [tabla 169-2](#)). Entre ellos figuran el dexrazoxano, un quelante del hierro que previene la cardiotoxicidad de las antracilinas (doxorubicina y daunorubicina); la leucovorina, que disminuye los efectos secundarios hematológicos de los antagonistas del ácido fólico, y el mesna, compuesto tiólico que bloquea los daños causados por los metabolitos de la ciclofosfamida en la mucosa vesical. El triacetato de uridina está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes que reciben una sobredosis de fluorouracilo o capecitabina, o que experimentan una toxicidad grave o que pone su vida en peligro durante los 4 días siguientes a su recepción.

Trasplante de médula ósea o de células hematopoyéticas precursoras

La toxicidad principal limitante de la dosis de la mayoría de los quimioterápicos es la melancolía, por lo que se han elaborado modalidades para recolectar las células precursoras pluripotenciales de la médula ósea, la sangre periférica o, con menor frecuencia, la sangre del cordón umbilical antes de aplicar una quimioterapia que dañe la médula, a fin de reinfundir las células madre en otro momento (cap. 168). Esta técnica es más eficaz en las leucemias agudas (cap. 173), los linfomas recidivantes (cap. 176) y los tumores de células germinales (cap. 190). La eficacia de este método se ve limitada más por la incapacidad de erradicar las células cancerosas que por la incapacidad de lograr el injerto. Los trasplantes pueden ser singéncicos (de un gemelo idéntico), autólogos (de la propia persona), alogénicos (de un donante compatible, como un hermano o un padre) o de un donante compatible no emparentado. Los trasplantes hematopoyéticos no ablativos—no se suprime completamente la

mielopoyesis– reducen la toxicidad y permiten tratar a pacientes mayores y enfermos. El trasplante de células hematopoyéticas precursoras se expone en detalle en el capítulo 168.

Poblaciones de tratamiento especial

Obesidad

Los estudios sobre las pautas prácticas indican que hasta el 40% de los obesos reciben dosis limitadas de quimioterapia que no se basan en el peso corporal real. La preocupación sobre la toxicidad o la sobredosis basadas en el uso del peso corporal real en pacientes obesos con cáncer son infundadas. La American Society of Clinical Oncology (ASCO) ha publicado directrices de práctica basadas en la evidencia que recomiendan la administración de dosis completas de quimioterapia citotóxica a los pacientes obesos con cáncer, sobre todo cuando la intención del tratamiento es curativa.¹³

Embarazo

El cáncer durante el embarazo no es infrecuente; los más habituales son el cáncer de mama, cuello uterino, ovario y tiroides, el melanoma y las neoplasias hematológicas malignas.^{14,15} Este es un período cargado de emociones y la toma de decisiones clínicas se complica por cuestiones éticas, morales, culturales y religiosas. Si la cirugía se puede practicar de forma segura, podría representar la modalidad óptima, aun cuando esta medida fuera pasajera. La radioterapia conlleva un riesgo clarísimo de exposición fetal a la radiación: la estadificación casi siempre dista de ser óptima y se limita al estudio ecográfico. Si la enfermedad requiere quimioterapia, hay que contemplar los cambios tanto en la madre como en el feto; por ejemplo, se observan cambios importantes en el aclaramiento de los fármacos durante el embarazo, junto con la absorción gastrointestinal y la transferencia placentaria, por no mencionar la farmacocinética fetal y la excreción a través de la placenta. Muchos de los quimioterápicos habituales pertenecen a la categoría D de la FDA (riesgo fetal humano positivo, si bien los beneficios para las mujeres embarazadas podrían resultar aceptables a pesar del riesgo) o a la categoría X (los estudios en humanos y animales han mostrado malformaciones fetales o hay pruebas de riesgo fetal basadas en la evidencia humana). Si el estado de la madre lo permite, vale la pena aplazar la quimioterapia (antraciclinas y taxanos incluidos) durante el primer trimestre y tratar las situaciones muy graves durante el tercer trimestre después de un asesoramiento exhaustivo de los padres. La preservación de la fertilidad es particularmente difícil para las mujeres con neoplasias hematológicas, cáncer de mama, sarcoma y ciertos cánceres pélvicos, en los que la probabilidad de insuficiencia ovárica prematura es mayor con una combinación de quimioterapia alquilante, radioterapia pélvica y/o cirugía. Las opciones para la preservación de la fertilidad comprenden la criopreservación de embriones, la criopreservación de ovocitos maduros o la criopreservación de tejido ovárico.¹⁶

Geriátrica

Cada vez más cánceres se dan en la población mayor. Los cambios fisiológicos propios del envejecimiento abarcan la disminución de la eliminación de fármacos y metabolitos por los riñones, la disminución del volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles y el aumento de la susceptibilidad a la mielod depresión, las miocardiopatías y las neuropatías, relacionada en parte con las enfermedades asociadas. Como norma general, la idoneidad de un paciente mayor para el tratamiento se infiere después de una evaluación geriátrica integral (EGI) de la función, la comorbilidad, la nutrición, los medicamentos y los recursos del paciente. La evaluación geriátrica se expone en detalle en el capítulo 21. La edad por sí sola no supone ninguna barrera para la cirugía, la recuperación satisfactoria depende del estado funcional y la EGI del paciente. La tolerabilidad de la radioterapia se mantiene en gran medida intacta con el envejecimiento. Las decisiones sobre quimioterapia también se basan en el estado funcional y en la EGI. Las dosis también se ajustan a la filtración glomerular de cada paciente de 65 años o más, cuando procede. No es aconsejable utilizar dosis de quimioterapia más bajas solo por la edad, pues el tratamiento podría resultar ineficaz.

Disfunción orgánica

Las alteraciones en la eliminación farmacológica desempeñan un papel fundamental para la administración segura de antineoplásicos. En la última década, los estudios farmacocinéticos han comenzado a revelar cómo el grado concreto de disfunción renal o hepática cuidadosamente definido altera el aclaramiento y la tolerabilidad de muchos de los fármacos más utilizados en el tratamiento sistémico del cáncer. Cada nuevo fármaco exige investigaciones prospectivas para definir los parámetros de uso según el grado clínico de disfunción orgánica. Cabe señalar que los parámetros farmacocinéticos pueden alterarse junto con un cambio importante de la toxicidad o sin él. Cuando se disponga de evidencia, se aplicarán las recomendaciones sobre el uso de quimioterápicos en el contexto de una disfunción renal o hepática que se esbozan en la [tabla 169-2](#).

Tratamiento de las complicaciones

Tratamiento de soporte

Soporte nutricional

La nutrición supone siempre un problema para los pacientes recién diagnosticados de cáncer, incluso si no han experimentado ninguna pérdida de peso. De hecho, la pérdida significativa de peso representa un factor pronóstico adverso para diversos tipos de cáncer, en especial el de pulmón. A menudo, los pacientes se preocupan por si su dieta pudiera contribuir al desarrollo del cáncer e influir

en los resultados terapéuticos. En la mayoría de los casos no se da ninguno de estos supuestos. Los pacientes malnutridos deben ser evaluados por un dietista para saber si están ingiriendo suficientes calorías y si necesitan suplementos dietéticos. La evaluación nutricional se expone en detalle en el capítulo 202. Algunos pacientes, como los que padecen cáncer de cabeza y cuello (cap. 181) o cáncer de esófago (cap. 183), precisan nutrición parenteral a través de un tubo percutáneo de gastrostomía. Rara vez está indicada la nutrición parenteral total (cap. 204). Las dosis de vitaminas superiores a las recomendadas tampoco son útiles y podrían resultar tóxicas. Conviene averiguar si el paciente está considerando o utilizando medicamentos de venta libre o alternativos (cap. 34) que podrían causar interacciones con otros medicamentos.

Apoyo psicosocial

Los pacientes con el diagnóstico reciente de cáncer corren más riesgo de muerte por causa cardiovascular, sobre todo durante la primera semana después del diagnóstico. La necesidad de apoyo psicosocial continuado ante el tratamiento del cáncer y la ansiedad, la depresión y el miedo asociados que experimentan muchos pacientes es importante y puede sobrepasar la capacidad de los familiares inmediatos para satisfacerla. En estos casos, los pacientes suelen mejorar con los grupos de apoyo o el asesoramiento directo e individual y medidas para fomentar la comunicación en todos los niveles de los sistemas asistenciales y de apoyo.

Factores de crecimiento hematopoyético

Los factores de crecimiento, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), aceleran la recuperación de la caída en el recuento de leucocitos y permiten administrar en muchos casos la quimioterapia según las previsiones sin necesidad de reducir la dosis (cap. 147).¹⁷ No obstante, esta terapia no disminuye los ingresos ni alarga la supervivencia. Es posible determinar qué personas corren más riesgo de neutropenia febril (cap. 158) y tratarlas de antemano, sobre la base de las directrices publicadas.¹⁷ La corrección de la anemia con estimulantes de la eritropoyesis (EE) (epoetina α y darbepoetina α), aunque factible, podría asociarse a complicaciones cardiovasculares e incluso a una progresión tumoral (cap. 149).¹⁸

Prevención de fracturas óseas patológicas

Los bisfosfonatos pamidronato y zoledronato son muy eficaces no solo para tratar la hipercalcemia inducida por el tumor, sino también para reducir las fracturas patológicas metastásicas, en particular del cáncer de mama (cap. 188), el cáncer de próstata (cap. 191) y el mieloma (cap. 178). Asimismo, se utilizan para tratar la osteoporosis causada por la menopausia prematura inducida por la quimioterapia en mujeres jóvenes con cáncer de mama (cap. 230). El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al ligando RANK, proteína presente en los osteoclastos que participa en la degradación ósea. En algunos ensayos clínicos se ha comprobado que el denosumab previene los acontecimientos óseos de los pacientes con metástasis óseas mejor que el ácido zoledrónico.¹⁹ El denosumab adyuvante administrado por vía subcutánea cada 6 meses reduce, en comparación con el placebo, el riesgo de fractura clínica en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que reciben inhibidores de la aromatasas, sin añadir ninguna toxicidad.¹⁹

Tratamiento sintomático

El tratamiento eficaz de los síntomas es esencial para que el paciente pueda recibir un tratamiento curativo o paliativo y mantener su calidad de vida.

Náuseas y vómitos

Los pacientes siguen temiendo la quimioterapia por el riesgo de náuseas y vómitos. Los nuevos antieméticos, usados en combinación,¹⁹ han hecho que este efecto secundario debilite mucho menos. Los quimioterápicos se clasifican también según su probabilidad de causar náuseas y vómitos y la necesidad correspondiente de profilaxis. La disponibilidad de antagonistas de los receptores de serotonina –5-hidroxitriptamina– de tipo 3 (5-HT₃) (dolasetrón, granisetrón, ondansetrón) ha mejorado de manera llamativa la capacidad íntegra de control de las náuseas y vómitos. Los regímenes más emetógenos requieren una combinación de un corticoesteroide (en general, dexametasona), un antagonista del 5-HT₃ y una benzodiacepina (p. ej., loracepam) o el aprepitant (antagonista de los receptores de la neurocinina de tipo 1).²⁰ El aprepitant resulta muy útil para el tratamiento/prevención de náuseas y vómitos diferidos. En un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de cuatro regímenes combinados para controlar las náuseas diferidas, se concluyó que la adición de dexametasona en los días 2 y 3 revestía mucha eficacia.²⁰

Control del dolor

El control del dolor²⁰ (cap. 27) se puede conseguir con diversos analgésicos, tanto opiáceos como no.^{21,22} Los oncólogos utilizan una variedad de escalas para evaluar el dolor y comienzan el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ácido acetilsalicílico o el paracetamol, continúan con el ibuprofeno y compuestos relacionados, y luego pasan a combinaciones de AINE y opiáceos hasta llegar a los opiáceos más potentes. Los nuevos opiáceos se comercializan en presentaciones de corta y larga duración; algunos parches transdérmicos duran 72 h, plazo ideal para los pacientes con un dolor intenso que no pueden tomar medicación oral. El fentanilo transmucoso oral es más eficaz que la morfina de liberación estándar en este contexto. La mucositis oral dolorosa, una complicación común de la terapia intensiva en las neoplasias

hematológicas malignas, se puede tratar con medidas locales o con el factor de crecimiento recombinante de los queratinocitos humanos. Los medicamentos orales contra *Candida* que se absorben de manera completa o parcial en el tubo digestivo ayudan a prevenir el dolor de la candidiasis oral. Las normas de la American Pain Society para el tratamiento del dolor en el cáncer recomiendan intervenciones farmacológicas y psicosociales como modalidades complementarias. En un metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados de diversas intervenciones psicosociales en pacientes adultos con cáncer (p. ej., relajación, terapia cognitivo-conductual y otros métodos basados en la educación y la adquisición de habilidades) se apreciaron efectos intermedios tanto sobre la gravedad del dolor como sobre la interferencia en las actividades diarias.

Derrames malignos

Las acumulaciones de líquido y células malignas en los espacios pleural, peritoneal o pericárdico son complicaciones habituales de las neoplasias epiteliales y hematopoyéticas malignas que con frecuencia producen un conjunto significativo de síntomas, bien en el momento del diagnóstico, bien durante la progresión del tumor. Los derrames pleurales malignos (cap. 92), asociados las más de las veces a cánceres de pulmón y de mama o a linfomas, obedecen a una obstrucción linfática o a una invasión directa de las membranas pleurales y ocasionan disnea, tos o dolor intensos que requieren tratamiento. La toracocentesis diagnóstica de un volumen suficiente (> 60 ml), con análisis citológico del líquido pleural, ofrece un rendimiento diagnóstico razonablemente alto en caso de malignidad (del 60 al 90%). En pacientes con linfoma o cánceres de mama o microcítico de pulmón no tratados con anterioridad, la respuesta objetiva al inicio de la quimioterapia sistémica proporciona en ocasiones un alivio sintomático prolongado. Sin embargo, en los pacientes con recidiva del cáncer de pulmón o de mama, por ejemplo, los derrames pleurales con una presencia confirmada de células malignas ofrecen un desafío terapéutico complejo y persistente. Los pacientes sintomáticos requieren una toracocentesis terapéutica, casi siempre con guía ecográfica; a veces, hay que repetirla para mitigar la disnea. Si se precisan toracocentesis frecuentes en intervalos cortos, a menudo se realiza una pleurodesis, que consiste en el drenaje del espacio pleural mediante toracostomía y la instilación de un compuesto esclerosante (talco, doxiciclina) que desencadena una respuesta inflamatoria de magnitud suficiente para obliterar el espacio pleural. La pleurodesis surte éxito, al menos de forma temporal, para prevenir la recidiva del derrame en la mayoría de los casos; de no ser así, la colocación de un catéter pleural permanente brinda un alivio sintomático prolongado de la disnea.

La ascitis maligna (derrame peritoneal) se da más veces en pacientes con neoplasias intraabdominales (cánceres de estómago, ovario, páncreas y peritoneal primario), pero también se observa en cánceres avanzados de mama y pulmón o linfomas. La ascitis maligna obedece en parte a la mayor permeabilidad de la vasculatura tumoral, resultado de la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular, a la sobreproducción inflamatoria de citocinas en el espacio peritoneal o al bloqueo linfático secundario a la carcinomatosis. La paracentesis guiada por ecografía alivia la hinchazón, la disnea y el dolor de la distensión abdominal, pero a menudo debe repetirse, lo que comporta un riesgo de deshidratación, pérdida de proteínas, desequilibrio electrolítico, sangrado, infección y disfunción renal. Si la paracentesis necesita practicarse con una frecuencia inferior a 1 semana, se barajará la posibilidad de colocar un catéter permanente para el autodrenaje, por más que estos dispositivos entrañen un riesgo importante de infección.

Los derrames pericárdicos malignos (cap. 68) se suelen originar por la extensión directa o la propagación metastásica de cánceres de pulmón o de mama, melanomas y neoplasias hematológicas malignas. Al igual que en otros derrames malignos, la pericardiocentesis guiada por técnicas de imagen con examen citológico del líquido evacuado confirma a menudo el diagnóstico de neoplasia maligna; además, hasta la extracción de una cantidad relativamente discreta de líquido (< 50 ml) alivia, al menos parcialmente, la alteración hemodinámica producida por el derrame. El abordaje de un paciente con derrame pericárdico maligno lo dicta su estado hemodinámico (hay que optar entre la pericardiocentesis urgente o programada) y la sensibilidad prevista del tumor al tratamiento sistémico (linfoma no tratado frente a cáncer de pulmón resistente a la quimioterapia, por ejemplo).

TABLA 169-5 ALGUNOS SÍNDROMES CLÍNICOS DE PRODUCCIÓN ECTÓPICA HORMONAL

Hipercalcemia humoral
Proteína relacionada con la hormona paratiroidea
Carcinoma epidermoide
Cáncer de mama
Tumores neuroendocrinos
Cáncer de células renales
Melanoma
Cáncer de próstata
Calcitriol elevado
Linfoma
Enfermedades benignas: sarcoidosis, beriliosis, tuberculosis, infecciones fúngicas
Corticotropina
Proopiomelanocortina
Cáncer microcítico de pulmón
Carcinoma pulmonar
Cáncer medular de tiroides
Tumor de células de los islotes
Feocromocitoma
Ganglioneuroma
Hormona liberadora de corticotropina
Cáncer medular de tiroides
Paraganglioma
Cáncer de próstata
Tumor de células de los islotes
Gonadotropina coriónica humana
Coriocarcinoma
Carcinoma testicular de células embrionarias
Seminoma
Hipoglucemia
Insulinoma
Sarcomas o tumores retroperitoneales voluminosos
Secreción inapropiada de hormona antidiurética
Cáncer microcítico de pulmón
Cáncer epidermoide de cabeza y cuello
Eritropoyetina
Cáncer de células renales
Hepatocarcinoma
Feocromocitoma
Enfermedades benignas: hemangioblastoma cerebeloso, fibromas uterinos

Hipercalcemia maligna

La hipercalcemia humoral es uno de los síndromes endocrinos más comunes relacionados con una neoplasia maligna subyacente. Se conocen varios mecanismos diferentes relacionados con este proceso fisiopatológico, como la producción ectópica de PTHrP con activación de los receptores de PTH que aumenta la diferenciación de los osteoclastos y la resorción ósea, con la hipercalcemia consiguiente. La producción ectópica de PTHrP (en lugar de PTH) por varios tipos de cáncer, en particular por el epidermoide, el de mama, el de células renales y el de próstata, así como por los tumores neuroendocrinos y el melanoma (v. tabla 169-5), es una de las causas más habituales de hipercalcemia maligna.²⁴ El aumento de la producción de calcitriol, que incrementa la absorción de calcio y reduce los niveles séricos de PTH, es otra causa de hipercalcemia maligna que se observa sobre todo en los pacientes con linfoma. Las metástasis óseas, en particular en los pacientes con cáncer de mama y mieloma, causan una hipercalcemia por el aumento de la producción local de PTHrP u otras citocinas que aumentan la resorción ósea.

La hipercalcemia maligna se trata de manera similar a la inducida por el hiperparatiroidismo (cap. 232), pues hay que revertir enseguida la deshidratación iniciando una diuresis salina; los pacientes con un calcio sérico superior a 13 mg/dl precisan tratamiento inicial con un bisfosfonato, y el bisfosfonato se ampliará, como se describió antes, para prevenir las fracturas óseas y la recidiva de la hipercalcemia (cap. 232).

Otros síndromes hormonales ectópicos

La secreción inapropiada de ACTH es rara, pero se asemeja a la enfermedad hipofisaria de Cushing (cap. 214); los tumores productores de CRH son el cáncer medular de tiroides, el cáncer de próstata y las neoplasias de células de los islotes. El síndrome de producción ectópica de ACTH se manifiesta como el síndrome de Cushing clásico con la aparición de equimosis, obesidad centripeta, atrofia muscular, hipertensión, diabetes y alcalosis metabólica, si bien muchos pacientes con cánceres productores de ACTH tópicos progresan demasiado deprisa para dar manifestaciones cushingoides clínicas llamativas. La hipopotasemia profunda de pacientes con cáncer microcítico pulmonar predomina a veces sin las manifestaciones clásicas del síndrome de Cushing.

La hipoglucemia asociada a tumores, aunque poco frecuente, se debe a la sobreproducción de insulina por tumores de células de los islotes; a la gluconeogenia hepática

MANIFESTACIONES ENDOCRINAS DEL CÁNCER

Los síndromes clínicos asociados a la producción de hormonas ectópicas plantean dilemas diagnósticos especiales, causan una morbilidad importante o incluso la muerte en pacientes con cáncer y resultan difíciles de tratar (tabla 169-5). El manejo de estos síndromes implica el tratamiento simultáneo del cáncer y del síndrome causado por la producción hormonal excesiva. Muchas de las manifestaciones endocrinas del cáncer²³ se deben a la producción de pequeñas hormonas polipeptídicas por parte de los tumores; algunas derivan de células neuroendocrinas. Estas células se dispersan por una amplia variedad de órganos, suelen originarse en la cresta neural y son capaces de producir aminas biógenas. Las hormonas sintetizadas por estos tumores comprenden la hormona corticotropa (corticotropina, ACTH), la calcitonina, el péptido vasoactivo intestinal, la hormona liberadora de la hormona del crecimiento, la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la somatostatina y otros péptidos. Un segundo grupo de tumores, derivado en general del epitelio escamoso, produce proteínas relacionadas con la hormona paratiroidea (PTHrP) y vasopresina.

insuficiente asociada a la pérdida de masa hepática funcional por metástasis, o a la sobreexpresión del factor de crecimiento similar a la insulina II, que activa los receptores de insulina de pacientes con grandes sarcomas retroperitoneales o hepatocarcinomas. En cada uno de esos casos se puede prescribir tratamiento con comidas pequeñas y frecuentes; sin embargo, el tratamiento sintomático satisfactorio de la hipoglucemia resulta difícil si no se controla la masa tumoral primaria o las metástasis.

El síndrome clínico de secreción inapropiada de hormona antidiurética obedece a la producción ectópica de vasopresina, principalmente en pacientes con cáncer microcítico de pulmón o cáncer epidermoide de cabeza y cuello, y en ocasiones con tumores cerebrales primarios. Se caracteriza por hiponatremia, hipoosmolalidad, excreción excesiva de sodio por la orina, osmolalidad urinaria inapropiadamente alta para la osmolalidad sérica baja y una función renal, suprarrenal y tiroidea normal (cap. 108). La hiponatremia de este trastorno es euvolémica. La restricción de líquidos (agua libre) supone un tratamiento adecuado de la hiponatremia sintomática a corto plazo; sin embargo, el tratamiento con demeclociclina, que bloquea los efectos de la vasopresina en el riñón, resulta más eficaz a largo plazo.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

El término *paraneoplasia*, que significa «junto con el cáncer», se ha utilizado de manera asidua para denotar efectos remotos del cáncer que no se pueden atribuir a la invasión directa ni a las metástasis remotas. Estos síndromes representan a veces el primer signo de malignidad y se dan hasta en el 15% de los pacientes con cáncer (tabla 169-6). No obstante, si se excluye a los pacientes con caquexia, la incidencia probablemente se reduzca solo a un pequeño porcentaje. Los síndromes paraneoplásicos pueden constituir el signo o síntoma de presentación de una neoplasia maligna. Hasta dos tercios de los síndromes paraneoplásicos surgen antes de que se diagnostique la neoplasia maligna correspondiente. En algunos casos, el síndrome paraneoplásico se asocia a tumores relativamente pequeños; el reconocimiento de esta asociación facilita un diagnóstico más temprano y posiblemente un tratamiento más eficaz. Más aún, una de las características definitorias del síndrome paraneoplásico es su evolución, casi siempre paralela a la del tumor. Así pues, el tratamiento eficaz de la neoplasia maligna subyacente suele acompañarse de una mejora o resolución del síndrome. A la inversa, la reaparición de los síntomas sistémicos preludea en ocasiones la recidiva del cáncer. Los numerosos síndromes paraneoplásicos neurológicos²⁵ se repasan a continuación.

Síndromes paraneoplásicos neurológicos

Diversos síndromes paraneoplásicos neurológicos complican muchos cánceres diferentes, y el cáncer microcítico de pulmón (cap. 182) es una de las causas más frecuentes (tabla 169-7). El síndrome miasténico de Lambert-Eaton (cap. 394) remeda en clínica la miastenia grave, con la excepción de que la fuerza mejora en lugar de deteriorarse con la contracción voluntaria sostenida. La encefalitis paraneoplásica y las neuropatías sensitivas subagudas (cap. 392) también se asocian en general al cáncer microcítico de

TABLA 169-6 EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LOS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Caracterizar la anomalía; solicitar estudios de laboratorio y biopsia según sea necesario
Recabar con cuidado cualquier síntoma o signo adicional
Excluir las causas comunes
Si no hay una causa clara, considerar un síndrome paraneoplásico
Si los hallazgos son compatibles con un síndrome conocido, se buscará una neoplasia maligna subyacente
Si los signos y síntomas son compatibles con un síndrome paraneoplásico conocido, emprender una búsqueda de un cáncer primario desconocido o de la recidiva o progresión de un tumor primario conocido
El cribado incluirá una exploración física cuidadosa que incluya un examen de las mamas, ginecológico y de la próstata; estudios básicos de hematología, química y orina; radiografía de tórax y mamografía
La tomografía computarizada (TC) del abdomen y la pelvis o la tomografía por emisión de positrones (PET) están indicadas cuando se detecte algún síntoma, signo o anomalía de laboratorio sospechosos de cáncer
Las pruebas de anticuerpos para descartar síndromes paraneoplásicos neurológicos y/o la biopsia de piel se realizarán según la indicación pertinente
Considerar el tratamiento del cáncer y/o el tratamiento paliativo apropiado, incluida la terapia inmunodepresora de los síntomas paraneoplásicos cuando resulte posible

TABLA 169-7 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS NEUROLÓGICOS

SÍNDROME NEUROLÓGICO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	ANTICUERPOS Y NEOPLASIA MALIGNA ASOCIADA
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Debilidad proximal en las extremidades inferiores, con mejora de la fuerza varios segundos después de una contracción voluntaria sostenida	El electromiograma muestra un <i>aumento</i> del potencial de acción muscular con la estimulación nerviosa repetida > 10 Hz (a diferencia de la miastenia grave)	Anti-VGCC o anti-SOX1 en el cáncer microcítico de pulmón (> 80%)
Encefalomielitis paraneoplásica/neuropatía sensitiva subaguda	Entumecimiento subagudo segmentario o asimétrico, parestesias urentes o dolorosas, y ataxia sensitiva con pérdida de los sentidos propioceptivo y vibratorio	Diagnóstico clínico respaldado por los anticuerpos circulantes y los niveles elevados de proteínas más linfocitosis en el líquido cefalorraquídeo	Normalmente, anticuerpos anti-Hu en el cáncer microcítico de pulmón; otros son los anticuerpos anti-SOX1 y antianfifisina (cáncer microcítico de pulmón, neuroblastoma), anti-Ma (cáncer microcítico de pulmón, cáncer de mama) y anti-Trk (varios carcinomas y linfomas)
Degeneración cerebelosa paraneoplásica	A menudo aparición repentina de disartria, ataxia y disfunción oculomotora	Diagnóstico clínico respaldado por la presencia de anticuerpos circulantes, que también se observan en pacientes con una serie de trastornos cerebelosos, pero sin evidencia de cáncer; pleocitosis y niveles elevados de proteínas en el líquido cefalorraquídeo	Anti-Yo, anti-SOX1 o anti-Ri (cáncer de mama, ovario y otras neoplasias ginecológicas malignas); anti-Hu (cáncer de mama); anti-Tr y anti-GluR (cáncer microcítico de pulmón), y anti-Ma (enfermedad de Hodgkin, varios carcinomas)
Encefalopatía límbica	Síndrome amnésico subagudo, trastorno afectivo, convulsiones	Mejora habitual con el tratamiento del tumor subyacente	Anti-Hu, antianfifisina, anti-SOX1, anti-VGCC, y anti-AMPA (cáncer de pulmón de células pequeñas); anti-Ta (cáncer de testículos y de mama)
Síndrome de persona rígida	Rigidez muscular progresiva, con espasmos musculares intermitentes y dolorosos	El electromiograma muestra la descarga continuada de los potenciales de la unidad motora; puede responder a los miorrelajantes y mejorar con la terapia del cáncer	Antianfifisina (cáncer de mama y microcítico de pulmón) y anti-GAD (cáncer de mama)
Neuromiotonía	Rigidez muscular difusa y calambres	Responde al tratamiento del tumor y a la inmunodepresión	Anti-VGCC (timoma)
Neuropatías desmielinizantes (incluidas la polineuropatía desmielinizante crónica y la mononeuritis múltiple)	Sensitivo más común que motor	La paraproteína IgM reacciona a veces de forma cruzada con la glucoproteína asociada a la mielina, crioglobulinas	Neoplasias de células plasmáticas y linfoproliferativas, mieloma osteoesclerótico, POEMS, cáncer microcítico de pulmón, otros carcinomas
Mielopatía necrosante	Síntomas asociados con niveles concretos de disfunción de la médula espinal; deterioro rápido y muerte		Variedad de carcinomas y linfomas
Enfermedad de la neurona motora	Similar a la esclerosis lateral amiotrófica con debilidad progresiva	Paraproteinemia	Neoplasias de células plasmáticas y linfoproliferativas
Polimiositis/dermatomiositis	Debilidad de la musculatura proximal, lesiones de la piel (cap. 253)	Puede mejorar con el tratamiento del cáncer	Variedad de carcinomas

AMPA, ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; GAD, glutamato descarboxilasa; GluR, receptor de glutamato; IgM, inmunoglobulina M; NMDA, N-metil-D-aspartato; POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal y lesiones de la piel asociadas al mieloma osteoesclerótico; VGCC, canal de calcio regulado por el voltaje; VGKC, canal de potasio regulado por el voltaje.

pulmón. Los síntomas suelen abarcar entumecimiento y parestesias asimétricos, así como signos de los cordones posteriores –pérdida de la sensibilidad propioceptiva y vibratoria–. La degeneración cerebelosa paraneoplásica comienza a veces de forma aguda y simula un tumor cerebeloso (cap. 180). La discrasia de células plasmáticas y ciertas neoplasias linfoproliferativas se asocian a neuropatías periféricas desmielinizantes y con síntomas de las neuronas motoras que imitan la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 391). La polimiositis y la dermatomiositis (cap. 253) se asocian a una diversidad de tumores.

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos ocurren casi siempre en tumores avanzados y rara vez representan la manifestación inicial, salvo quizás en los cánceres microcíticos de pulmón, las discrasias de células plasmáticas y otras enfermedades linfoproliferativas. Los síndromes paraneoplásicos neurológicos muestran, en ocasiones, cierta respuesta al tratamiento, pero en otras progresan a pesar del tratamiento.

Síndromes paraneoplásicos dermatológicos

La asociación entre los síndromes cutáneos y las neoplasias malignas subyacentes es difícil de confirmar. De ordinario, el trastorno de la piel y el cáncer siguen un curso paralelo, y ambos diagnósticos deberían efectuarse más o menos al mismo tiempo. Algunas lesiones de la piel se asocian casi siempre a una neoplasia maligna. Otras, sin embargo, resultan inespecíficas y se observan sobre todo en trastornos no malignos, lo cual dificulta o impide relacionar la enfermedad cutánea con el trastorno maligno. Además, las biopsias de la piel suelen ser inespecíficas y muestran características idénticas a las observadas fuera del estado de malignidad. La formación de autoanticuerpos relacionados con el tumor rara vez se ha asociado a síndromes paraneoplásicos dermatológicos, si bien podría observarse un infiltrado de células inflamatorias.

El reconocimiento de las manifestaciones cutáneas de la malignidad resulta a veces esencial para el diagnóstico precoz y el tratamiento satisfactorio del cáncer, pero ciertos síndromes solo se observan en enfermedades avanzadas e incurables. Las manifestaciones cutáneas consisten en la afectación directa de la piel por el tumor, así como en sus efectos remotos. Asimismo, se detectan efectos dermatológicos adversos específicos e inespecíficos de los citotóxicos, incluidos los alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas, inhibidores de la tirosina cinasa e inmunoterapia.

Uno de los síndromes paraneoplásicos más conocidos es la acantosis *nigricans* (cap. 412 y fig. 412-14), cuya patogenia no está clara. Algunos tumores producen factores que activan los factores de crecimiento similares a la insulina o los receptores de insulina de la piel. Se sabe que muchos tumores producen el factor de crecimiento transformante α (TGF- α), que podría activar los receptores del factor de crecimiento epidérmico en la piel, causando hiperpigmentación y engrosamiento cutáneo. Las lesiones de la piel se caracterizan por una hiperpigmentación aterciopelada y verrugosa del cuello, las axilas, las ingles y las mucosas, incluidos los labios, la zona periocular y el ano. Aunque la acantosis *nigricans* represente sin duda una entidad benigna asociada a obesidad y endocrinopatías, su aparición en personas mayores, sobre todo si se daña la mucosa, se ha asociado en muchas ocasiones a neoplasias malignas del tubo digestivo y a otros adenocarcinomas. Las lesiones suelen revertir con el tratamiento satisfactorio del tumor subyacente.

Síndromes paraneoplásicos reumatológicos

En los pacientes con trastornos reumáticos de presentación clínica atípica –en particular, pacientes de edad avanzada o con síntomas sistémicos asociados o que responden inesperadamente mal a los tratamientos antirreumáticos habituales– se planteará la posibilidad de una neoplasia maligna oculta.^{26,27} Los quimioterápicos también causan efectos adversos reumáticos.

Uno de los síndromes paraneoplásicos reumatológicos más frecuentes y específicos es la osteoartropatía hipertrófica,²⁸ que se manifiesta como una oligoartritis o poliartrosis distal, con deformidad en palillo de tambor, periostitis distal dolorosa de los huesos largos y derrames sinoviales no inflamatorios (v. también cap. 259). La osteoartropatía hipertrófica afecta hasta al 10% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón. Asimismo, se observa en una variedad de otras neoplasias pulmonares malignas, incluidas las metástasis pulmonares. Su etiología se desconoce. Los estudios de laboratorio suelen revelar un aumento de la velocidad de sedimentación; las radiografías muestran una osificación lineal de la extremidad distal de los huesos largos separados por una zona radiolúcida de la cortical subyacente (fig. 169-1). El tratamiento es sintomático con antiinflamatorios; el tratamiento satisfactorio del tumor subyacente puede, asimismo, mejorar los signos y síntomas de este síndrome.

Síndromes paraneoplásicos renales y hepáticos

El síndrome paraneoplásico renal más conocido es la glomerulonefritis membranosa, que abarca proteinuria de rango nefrótico, edema, hipertensión, hipoalbuminemia y microhematuria (cap. 113). Los cánceres asociados más frecuentes son el adenocarcinoma de pulmón (cap. 182), los cánceres de mama (cap. 188) y los adenocarcinomas gástricos (cap. 183). Los trastornos linfoproliferativos, en especial la enfermedad de Hodgkin (cap. 177), causan una nefropatía con cambios mínimos. La microangiopatía renal se observa en la crioglobulinemia asociada al hepatocarcinoma relacionado con la hepatitis C (cap. 186). La hepatopatía paraneoplásica con elevación de las enzimas hepáticas y anomalía de la función sintética se aprecia en el cáncer de células renales (cap. 187) sin signos de alteración hepática directa por el tumor.



FIGURA 169-1. Osteoartropatía pulmonar hipertrófica caracterizada por la elevación perióstica de la tibia (flecha). (Por cortesía de la Dra. Lynne S. Steinbach.)

Síndromes paraneoplásicos hematológicos

El síndrome paraneoplásico inmunitario más común es la trombosis, que se expone en detalle en el capítulo 73. Algunos pacientes sufren síndromes paraneoplásicos hemorrágicos, en particular coagulación intravascular diseminada (cap. 166), que se reconoce en casi todos los pacientes con leucemia promielocítica aguda (cap. 173). La enfermedad adquirida de von Willebrand sucede en casos raros de trastornos linfoproliferativos y mieloproliferativos, y el aumento de la fibrinólisis se ve en pacientes con cáncer de próstata avanzado (cap. 191).

La anemia de la enfermedad crónica (cap. 149) es un hallazgo asiduo en cánceres de todo tipo. La aplasia eritrocítica pura (cap. 156) es una afección poco habitual asociada a timomas benignos o malignos (cap. 92).

La anemia hemolítica paraneoplásica (cap. 152) cursa con anticuerpos de reacción en frío o en caliente, sobre todo en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cap. 174). La anemia hemolítica microangiopática (cap. 152) con trombocitopenia es una complicación bastante habitual de una serie de adenocarcinomas. La eritrocitosis se da en tumores que producen eritropoyetina, incluidos los cánceres de células renales (cap. 187), los hepatocarcinomas (cap. 186) y los hemangioblastomas cerebelosos (cap. 180).

Los pacientes con cáncer avanzado experimentan leucocitosis –sin infección– causada por citocinas. La eosinofilia (cap. 161) se ve en enfermedades linfoproliferativas, incluida la de Hodgkin. La trombocitosis paraneoplásica obedece a tumores que producen interleucina 6 o trombopoyetina.

Fiebre y caquexia

La fiebre (cap. 265), los sudores nocturnos y la caquexia son síntomas inespecíficos que, cuando ocurren en ausencia de infección o de un trastorno conocido, apuntan al diagnóstico de una neoplasia maligna subyacente. Las citocinas desempeñan, sin duda, un papel patogénico en la inducción de fiebre y caquexia. El TNF- α , las interleucinas (en particular, la IL-1 y la IL-6) y el interferón γ son producidos directamente por el tumor o por las células inflamatorias del huésped asociadas al tumor, como los macrófagos, y generan un estado catabólico. Las citocinas pueden causar directamente fiebre al actuar sobre el centro termorregulador hipotalámico. Además de la carga tumoral y la producción de citocinas, la caquexia puede obedecer a o empeorar por los efectos secundarios del tratamiento antineoplásico, la obstrucción intestinal o la malabsorción causados por la infiltración tumoral y la depresión.

La fiebre suele ser cíclica y se asocia a sudores nocturnos profusos. Los síntomas remiten con el tratamiento satisfactorio del tumor subyacente; el retorno de la fiebre suele anunciar una recaída. Cuando no resulta posible o eficaz el tratamiento del tumor, los AINE o los esteroides administrados para cubrir las 24 h del día mejoran la calidad de vida de manera significativa. Aunque la fiebre relacionada con el cáncer se asocia a menudo a la enfermedad linfoproliferativa maligna (caps. 176 y 177), el carcinoma de

células renales (cap. 187) y las leucemias (caps. 173 y 174), también ocurre en otros cánceres, en particular las metástasis hepáticas extensas.

La caquexia, o el síndrome de atrofia cancerosa, probablemente sea el síndrome paraneoplásico más común y acaba afectando hasta al 80% de los pacientes oncológicos. Este síndrome se caracteriza por anorexia, atrofia muscular, pérdida de grasa subcutánea y fatiga. Al parecer, obedece a una combinación de la pérdida de proteínas, malabsorción, desregulación inmunitaria y aumento del recambio de glucosa en el contexto de un mayor gasto energético inducido por el tumor. El tratamiento satisfactorio del tumor subyacente invierte el proceso; el tratamiento sintomático de la enfermedad avanzada posee un éxito discreto en el mejor de los casos. El acetato de megestrol administrado en altas concentraciones en forma líquida (400-800 mg/día) mejora el apetito y aumenta el peso, si bien a costa de una retención de líquidos. Se ha demostrado que la anamorelina, un agonista oral del receptor de grelina con actividad anabólica y estimuladora del apetito, muestra un perfil de respuesta clínica favorable durante 3 meses en pacientes cancerosos con un síndrome de anorexia-caquexia.[■] En dosis de 100 mg por vía oral una vez al día, la anamorelina –comparada con el placebo– aumentó la masa corporal magra de forma significativa, pero no la fuerza de prensión de pacientes con cáncer pulmonar avanzado.[■]

CÁNCER DE ORIGEN PRIMARIO DESCONOCIDO

DEFINICIÓN

Algunos cánceres se manifiestan por metástasis viscerales o ganglionares confirmadas en la biopsia sin una lesión primaria evidente. La evaluación clínica posterior, con una anamnesis completa, una exploración física, un hemograma completo, exámenes químicos de cribado, tomografías computarizadas (TC) de tórax y abdomen, y otros estudios de imagen dirigidos según los síntomas o signos específicos permiten a menudo identificar el tumor primario y dilucidar el alcance de la enfermedad metastásica. Cuando no se logra localizar el tumor primario a pesar de la evaluación clínica, se habla de *cáncer de origen primario desconocido*.²⁹ La evaluación clínica, anatomopatológica y genética adicional permite identificar el sitio primario en algunas ocasiones, pero hasta en el 90% de los casos no se llega nunca a detectar el tumor primario a lo largo de la evolución clínica.

EPIDEMIOLOGÍA

En los pacientes cuyo cáncer primario permanece indetectable, el foco primario probablemente haya sido pequeño o, en menos casos, haya remitido de forma espontánea. Antes del uso sistemático de la TC o la resonancia magnética (RM) con fines diagnósticos, en las grandes series de autopsia se identificaba el tumor primario (casi siempre con un diámetro < 2 cm) en cerca del 85% de los pacientes con un cáncer de origen primario desconocido. La localización más común era el páncreas, el pulmón y otros sitios gastrointestinales (GI). Sin embargo, en la era actual de la TC y la RM, las autopsias revelan el tumor primario solo en un 50-70% de las ocasiones.

Aproximadamente el 4% de todos los pacientes cancerosos presentan metástasis sin un tumor primario conocido, por lo que su incidencia en EE. UU. se aproxima a 80.000 casos anuales. La incidencia del cáncer con tumor primario desconocido aumenta con la edad, pero afecta casi por igual a hombres y mujeres.

DIAGNÓSTICO

Las evaluaciones clínica, radiológica y anatomopatológica iniciales deben centrarse no solo en la detección del tumor primario, sino también en la identificación de los tumores tributarios en mayor medida de un tratamiento específico.

Biopsia y evaluación anatomopatológica

El diagnóstico de cáncer metastásico se debe confirmar primero mediante una biopsia de la lesión más accesible. La aspiración con aguja fina suele resultar adecuada para confirmar el diagnóstico de cáncer, pero no proporcionará material adecuado para una evaluación anatomopatológica óptima. Se debe realizar una biopsia quirúrgica o con aguja gruesa si fuera técnicamente posible.

En el 60% de los pacientes con cáncer con un tumor primario desconocido, el estudio microscópico inicial revelará un adenocarcinoma. Otros hallazgos comunes en el análisis microscópico son el carcinoma poco diferenciado (25%), el carcinoma de células escamosas (10%) y la neoplasia poco diferenciada (no es posible distinguir entre el carcinoma, el linfoma, el sarcoma y el melanoma; 5%).

Los tumores poco diferenciados requieren una evaluación anatomopatológica adicional. La tinción inmunohistoquímica (IHC) permite en general determinar el linaje (p. ej., carcinoma frente a linfoma frente a sarcoma) de una «neoplasia poco diferenciada» y a veces reconocer tumores de células germinales o carcinomas neuroendocrinos. Más del 50% de esos pacientes sufren un linfoma, frente al que puede aplicarse un tratamiento sumamente eficaz.

En pacientes con adenocarcinoma, el anatomatólogo rara vez detecta el tumor primario por medio del microscopio óptico. Las tinciones IHC acotan el espectro de diagnóstico, sobre todo si se interpretan junto con las características clínicas. En ciertas

situaciones, las tinciones IHC resultan bastante específicas, por ejemplo, el antígeno prostático específico (PSA) para el cáncer de próstata (cap. 191), los receptores de estrógenos y progesterona para el cáncer de mama (cap. 188), y el antígeno leucocítico común para el linfoma no hodgkiniano (cap. 176). Otros diagnósticos revelados por la tinción con inmunoperoxidasa son los melanomas (cap. 193), los sarcomas (cap. 192) y los tumores neuroendocrinos.

En ocasiones, la microscopia electrónica o el análisis de anomalías cromosómicas específicas de los tumores (i12p en tumores de células germinales [cap. 190]; t11:22 en el tumor de Ewing; los reordenamientos de los genes de inmunoglobulina en el linfoma no hodgkiniano; cap. 176) facilitan la evaluación de tumores poco diferenciados cuando los datos de los demás estudios anatomopatológicos no resultan concluyentes.

El perfil molecular de los tumores está cambiando el tratamiento de los pacientes con cáncer de origen primario desconocido.³⁰ Los perfiles de expresión génica difieren en los distintos tejidos sanos, y los cánceres suelen conservar perfiles de expresión similares o incluso idénticos a los del tejido de origen. En consecuencia, los perfiles moleculares modernos permiten predecir correctamente el origen del 85-90% de los cánceres metastásicos si se detectan estos patrones de expresión génica histoespecíficos. Pese a que la exactitud de los perfiles genéticos se desconozca en el cáncer de origen primario desconocido, en parte porque la mayoría de los tumores primarios no llega nunca a manifestarse, los datos actuales apuntan a una exactitud alta y similar. Así pues, el perfil molecular del tumor representa ahora un complemento sistemático de la evaluación anatomopatológica y está indicado cuando el examen histológico no revela de manera definitiva el tejido originario.

Búsqueda del tumor primario

Una vez terminada la evaluación breve y centrada para efectuar el diagnóstico inicial de un cáncer de origen primario desconocido (v. «Definición»), se orientará con cuidado cualquier estudio diagnóstico adicional (tabla 169-8). La utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) para identificar un tumor primario no está clara, porque no se ha visto que proporcione más información que la TC.³¹ Las demás evaluaciones radiológicas y endoscópicas rutinarias de regiones asintomáticas rara vez permiten identificar el tumor primario y, en consecuencia, se desaconsejan. Los niveles de los marcadores tumorales séricos, incluido el antígeno carcinoembrionario, el CA-125, el CA-19-9 y el CA-15-3, suelen elevarse en pacientes con carcinoma de origen primario desconocido, pero dichas elevaciones son inespecíficas y no permiten inferir el asiento primario. Con todo, ayudan a vigilar la respuesta al tratamiento.

Ciertos datos clínicos específicos justifican una evaluación diagnóstica adicional. En todos los hombres con metástasis de un adenocarcinoma se medirá el nivel sérico de PSA. La mamografía y la RM de mama se realizan por sistema para evaluar a las mujeres con metástasis de adenocarcinoma, en particular si las características clínicas coinciden con las del cáncer de mama metastásico (p. ej., afectación de ganglios axilares, derrame pleural, metástasis osteolíticas u osteoblásticas). En los pacientes menores de 50 años con un carcinoma poco diferenciado se determinarán los niveles séricos de gonadotropina coriónica humana y α -fetoproteína (AFP) para detectar tumores de células germinales. Si las metástasis del carcinoma epidermoide afectan a los ganglios linfáticos cervicales, se precisa una endoscopia completa de cabeza y cuello, desde la nasofaringe hasta la laringe, y una biopsia de cualquier zona sospechosa (cap. 181). La broncoscopia con fibra óptica también se planteará ante pacientes con adenopatías cervicales bajas sin un tumor primario de cabeza o cuello detectado en el examen endoscópico. En los pacientes con metástasis de un carcinoma epidermoide que afecte a los ganglios linfáticos inguinales se inspeccionarán con cuidado todas las estructuras perineales mediante anoscopia, evaluación urológica y exploración ginecológica en las mujeres.

TRATAMIENTO

Tto

Terapia específica de la localización dirigida por el perfil molecular del tumor

El perfil molecular de los tumores, incluido el perfil epigenético, permite reconocer el posible tumor primario en más del 90% de los pacientes con cáncer de origen desconocido. La terapia específica de la localización ofrece grandes ventajas sobre la empírica, incluida la posibilidad de usar preparados específicos contra el tumor con menos efectos secundarios y evitar tratamientos innecesarios en tumores no respondedores. En un estudio de 194 pacientes con cáncer de origen desconocido, la terapia específica de la localización dirigida por estos análisis dio como resultado una supervivencia mediana de 12,5 meses. Si el paciente muestra un tumor más sensible y, por tanto, mayores beneficios de una terapia específica de una localización concreta, la supervivencia mediana se duplica frente a la de los pacientes con un tumor menos sensible. Algunos pacientes se han mantenido más de 5 años sin progresión.

En general, la respuesta al tratamiento y la supervivencia posterior se corresponden con los tipos previstos de cáncer; así, la supervivencia mediana de las pacientes con augurios de tumores de mama o de ovario sobrepasa los

TABLA 169-8 CÁNCER DE ORIGEN PRIMARIO DESCONOCIDO: EVALUACIÓN RECOMENDADA DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO INICIAL CON MICROSCOPIO ÓPTICO

DIAGNÓSTICO	EVALUACIÓN CLÍNICA*	ESTUDIOS ANATOMOPATOLÓGICOS ESPECIALES
Adenocarcinoma (o adenocarcinoma poco diferenciado)	PET TC de tórax y abdomen Hombres: PSA sérico Mujeres: mamografía, RM de mama Colonoscopia (pacientes con «perfil» de cáncer de colon) Estudios radiológicos o endoscópicos adicionales para evaluar síntomas, signos o datos analíticos anómalos	Hombres: tinción PSA Mujeres: tinciones de los receptores de estrógenos y progesterona (si las características clínicas indican un cáncer de mama metastásico) Perfil molecular del tumor
Carcinoma poco diferenciado	PET TC de tórax y abdomen hCG y AFP séricas Estudios radiológicos o endoscópicos adicionales para evaluar síntomas, signos y datos analíticos anómalos	Tinción de inmunoperoxidasa Perfil molecular del tumor Microscopia electrónica (si los demás estudios resultan indeterminados o contradictorios)
CE, adenopatías cervicales	PET Laringoscopia directa con visualización; biopsia de nasofaringe, faringe, hipofaringe y laringe Broncoscopia de fibra óptica (si los resultados de la laringoscopia son negativos)	—
CE, adenopatías inguinales	PET Exploración completa de la región perineal (incluida la exploración ginecológica) Anoscopia Cistoscopia	—

*Además de la anamnesis, exploración física, hemograma completo, perfil químico y radiografía de tórax.

AFP, α -fetoproteína; CE, carcinoma epidermoide; hCG, gonadotropina coriónica humana; PET, tomografía por emisión de positrones; PSA, antígeno específico de la próstata; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

Tomado de Hainsworth J, Greco FA. Approach to the Patient with Cancer. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

TABLA 169-9 CÁNCER DE ORIGEN PRIMARIO DESCONOCIDO: SUBGRUPOS ESPECÍFICOS DE PACIENTES Y TRATAMIENTO RECOMENDADO

CARACTERÍSTICAS IDENTIFICADORAS DEL SUBGRUPO		
HISTOLÓGICAS	CLÍNICAS	RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO
Adenocarcinoma	Mujeres, adenopatía axilar aislada	Tratar como un cáncer de mama en estadio II
Adenocarcinoma, carcinoma poco diferenciado	Mujeres, carcinomatosis peritoneal (¿ocasionalmente hombres?)	Tratar como un cáncer de ovario en estadio III
Adenocarcinoma	Hombres, PSA elevado o metástasis osteoblásticas	Tratar como un cáncer de próstata avanzado
Adenocarcinoma, carcinoma poco diferenciado	Lesión metastásica solitaria	Terapia local definitiva (resección o radioterapia [o ambas]) con o sin quimioterapia
Adenocarcinoma	Perfil del cáncer de colon	Tratar como un cáncer colorrectal metastásico
Carcinoma epidermoide	Adenopatías cervicales	Tratar como un cáncer de cabeza o cuello localmente avanzado
Carcinoma epidermoide	Adenopatías inguinales	Terapia local definitiva (disección ganglionar con o sin radioterapia) con o sin quimioterapia
Carcinoma poco diferenciado	Hombres jóvenes con un tumor en la línea media o con hCG o AFP elevadas	Tratar como un tumor extragonadal de células germinales
Carcinoma neuroendocrino, poco diferenciado	Presentaciones clínicas diversas	Tratar como un cáncer microcítico de pulmón en estadio avanzado
Carcinoma neuroendocrino, bien diferenciado	Habitualmente, metástasis hepáticas	Tratar como un tumor carcinoide metastásico

AFP, α -fetoproteína; hCG, gonadotropina coriónica humana; PSA, antígeno específico de la próstata.

Tomado de Hainsworth J, Greco FA. Approach to the Patient with Cancer. In Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

24 meses con una terapia específica de la localización. Con la llegada de la inmunoterapia y los inhibidores de punto de control (cap. 33), la terapia dirigida y específica de la localización se ha erigido ahora en el tratamiento de referencia; la quimioterapia empírica se reserva para la minoría de pacientes cuyos tumores no logran clasificarse mediante perfiles moleculares.

Manejo de subgrupos específicos susceptibles de tratamiento

Desde la introducción de los perfiles moleculares y numerosos tratamientos nuevos, el nihilismo terapéutico tradicional frente a los pacientes con cáncer de origen primario desconocido ha dado paso a un creciente optimismo, ya que ciertos subgrupos de pacientes se benefician de una terapia específica (tabla 169-9).

Adenocarcinoma

Mujeres con metástasis en los ganglios linfáticos axilares

La presencia de cáncer de mama metastásico se sospechará ante cualquier mujer que tenga afectación de los ganglios linfáticos axilares por adenocarcinoma, en particular si no se detecta ninguna otra metástasis. En estos casos, la evaluación anatomopatológica de la biopsia inicial de los ganglios linfáticos incluirá la tinción de los receptores de estrógenos y progesterona y la expresión

de *HER-2*; la elevación de estos niveles obliga a sopesar desde luego el diagnóstico de cáncer de mama.

Si no se identifican otras metástasis, se tratará a estas mujeres como si tuvieran un cáncer de mama en estadio II, que se puede curar con el tratamiento adecuado (cap. 188). La mastectomía radical modificada revela un tumor primario de la mama del 44 al 82% de estas mujeres, incluso cuando la exploración de la mama y los hallazgos mamográficos resultan normales. La disección de los ganglios linfáticos axilares seguida de radioterapia mamaria parece ofrecer resultados similares a los de la mastectomía, aunque no se han comparado directamente estas dos modalidades de tratamiento primario. El tratamiento sistémico adyuvante se atenderá a las directrices habituales para el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama en estadio II.

Mujeres con carcinomatosis peritoneal

El adenocarcinoma peritoneal de las mujeres suele originarse en el ovario (cap. 189), aunque este síndrome ocurra a veces como consecuencia de carcinomas del tubo digestivo o de la mama. No obstante, la carcinomatosis peritoneal difusa se produce en ocasiones en mujeres con ovarios normales (desde el punto de vista histológico) o sometidas a una ovariectomía bilateral previa. El peritoneo constituye muchas veces el único asiento tumoral, y los niveles séricos de CA-125 suelen encontrarse elevados. Cuando las características histológicas

revelen un cáncer de ovario, este síndrome se denomina *carcinoma seroso papilar del peritoneo* o *carcinoma seroso primario extraovárico*.

Aun cuando las características histológicas no sean típicas, las mujeres con un adenocarcinoma –de origen primario desconocido– que afecte al peritoneo a menudo sufren cánceres biológicamente similares al de ovario (cap. 189). En estos pacientes, el tratamiento se atenderá a las guías para el cáncer de ovario en estadio III. Siempre que sea posible, se realizará una laparotomía completa con citoreducción quirúrgica máxima, seguida de una quimioterapia combinada con un régimen que contenga taxano/platino. La medición seriada de los niveles séricos de CA-125 permite evaluar la eficacia del tratamiento de forma precisa. Algunos pacientes muestran una respuesta completa y una supervivencia prolongada, sobre todo cuando la citoreducción quirúrgica inicial deja una enfermedad residual mínima. Rara vez se ha notificado en los hombres un síndrome similar de carcinomatosis peritoneal que responde a la quimioterapia del cáncer de ovario.

Hombres con metástasis óseas o niveles séricos elevados de antígeno prostático específico

El cáncer de próstata metastásico (cap. 191) se sospechará en hombres con un adenocarcinoma que afecte predominantemente a los huesos, en particular si las metástasis son osteoblásticas. La elevación del PSA en el suero o la inmunotinción del tumor con PSA confirman el diagnóstico de cáncer de próstata. A veces, hombres con un adenocarcinoma de origen primario desconocido y patrones metastásicos poco habituales del cáncer de próstata (p. ej., metástasis pulmonares, metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos) presentan, no obstante, niveles séricos elevados de PSA. Estos pacientes precisan tratamiento acorde con las guías para el cáncer de próstata avanzado. La ablación androgénica produce excelentes respuestas y una paliación sustancial en la mayoría de los pacientes.

Lesión metastásica solitaria

En ocasiones se identifica una sola metástasis que contiene adenocarcinoma o carcinoma poco diferenciado, y en la evaluación completa no se advierte ninguna otra prueba de enfermedad. Estas lesiones pueden consistir en un ganglio linfático aislado, un sitio subcutáneo o lesiones viscerales en el hígado, el pulmón, los huesos, el cerebro o la glándula suprarrenal. Cabe la posibilidad de que un tumor primario inusual imite una lesión metastásica (p. ej., nódulo subcutáneo de un carcinoma apocrino o sebáceo primario en lugar de metástasis). Por regla general, esta posibilidad se descarta por motivos clínicos o anatomopatológicos, y la exploración por PET ayuda a excluir otras lesiones metastásicas.

En los pacientes con una sola lesión reconocible se recomienda la terapia local definitiva. Según el asiento del tumor, dicha terapia podría incluir la resección quirúrgica, la radioterapia o ambas. La mayoría de esos pacientes acaban manifestando otros signos de enfermedad metastásica, si bien el tratamiento local proporciona una paliación sustancial y algunos pacientes se quedan libres de enfermedad durante un período. La utilidad de la adición de quimioterapia sistémica a la terapia local definitiva se desconoce, pero los pacientes más jóvenes con carcinoma o adenocarcinoma poco diferenciado suelen recibir un régimen breve basado en taxanos/compuestos de platino.

Perfil del cáncer de colon

La detección exacta de los pacientes con más probabilidad de respuesta al tratamiento del cáncer de colon avanzado reviste cada vez más importancia, puesto que las tasas de éxito terapéutico han mejorado de forma sustancial. En un paciente con cáncer de origen primario desconocido, el «perfil del cáncer de colon» abarca: 1) metástasis observadas predominantemente en el hígado, el peritoneo o ambos; 2) adenocarcinoma con rasgos histológicos típicos de un origen gastrointestinal, y 3) tinción inmunohistoquímica característica (CK20-positivo, CK7-negativo y CDX-2-positivo).³² Los pacientes con este perfil precisan tratamiento acorde con las guías del cáncer colorrectal metastásico (cap. 184).

Carcinoma epidermoide

Adenopatías cervicales

El carcinoma epidermoide de origen primario desconocido es bastante poco habitual. La mayoría de los pacientes son de mediana edad o mayores con un consumo arraigado sustancial de alcohol o tabaco, o ambos.

Cuando se afectan los ganglios linfáticos cervicales, en particular los de la zona alta o central del cuello, se sospechará un tumor primario de la cabeza y el cuello³³ (cap. 181). Sin embargo, en la evaluación endoscópica completa no se llega a identificar el tumor primario del 15% de esos pacientes. Cuando la evaluación endoscópica resulta negativa, la exploración con PET permite identificar una lesión primaria en la cabeza y el cuello del 25% de estos pacientes, por lo que debería incorporarse a la evaluación inicial.

En los carcinomas epidermoides de origen primario desconocido se recomienda la quimioterapia y la radioterapia concomitantes,³⁴ al igual que en el carcinoma epidermoide localmente avanzado de cabeza y cuello. La modalidad combinada proporciona una supervivencia libre de enfermedad del 50 al 60% a los 5 años. Un ganglio linfático mayor de 2 cm o la afectación de varios ganglios linfáticos representan elementos pronósticos desfavorables (cap. 181).

Adenopatías inguinales

El cáncer epidermoide metastásico se sienta a veces en un ganglio linfático inguinal. En la mayoría de estos casos, el tumor primario se localiza en la región

perineal o anorrectal. En pacientes selectos sin un tumor primario conocido, la terapia local con disección de los ganglios linfáticos inguinales, acompañada de radioterapia o no, permite una supervivencia a largo plazo. Hace poco, la modalidad combinada de quimioterapia y radioterapia ha mejorado las tasas de supervivencia e incluso de curación en pacientes con diversos tipos de carcinomas epidermoides originados en esta región (p. ej., cuello uterino, ano, vejiga). Aunque los datos sean incompletos, una medida razonable consiste en añadir quimioterapia con un régimen de platino-5-fluorouracilo, como se describe para el carcinoma localmente avanzado del cuello uterino (cap. 189).

Carcinoma poco diferenciado

Síndrome de cáncer extragonadal de células germinales

Los hombres jóvenes con manifestaciones clínicas compatibles con un tumor extragonadal de células germinales, como el del mediastino o el de retroperitoneo, o con tumores asociados a niveles séricos elevados de gonadotropina coriónica humana (hCG) o α -fetoproteína (AFP) precisan tratamiento acorde con las guías sobre tumores extragonadales de células germinales (cap. 190). Algunos de estos pacientes sufren un tumor de células germinales, como lo revela la identificación de una anomalía cromosómica i12p, incluso cuando no resulta posible el diagnóstico con otras técnicas anatomopatológicas convencionales. Del 30 al 40% de estos pacientes alcanzan una respuesta completa y una supervivencia prolongada después de la quimioterapia con cisplatino, etopósido y bleomicina, tal y como se aplica a los tumores avanzados de células germinales.

Linfoma anaplásico

En la evaluación anatomopatológica inicial se deberían identificar la mayoría de los linfomas histológicamente atípicos. En ocasiones, la tinción IHC del antígeno leucocítico común es negativa o no se puede aplicar de manera adecuada en pacientes con linfoma anaplásico. La enfermedad de algunos de estos pacientes se reconoce con otras tinciones IHC (p. ej., Ki-1, CD-30), análisis genéticos moleculares (detección de reordenamientos del gen de la inmunoglobulina) o el perfil molecular de los tumores. Todos los pacientes con linfomas identificados mediante estudios anatomopatológicos especiales precisan tratamiento acorde con las guías habituales para el linfoma no hodgkiniano agresivo (cap. 176).

Carcinoma neuroendocrino

En el 10% de los carcinomas poco diferenciados, los rasgos neuroendocrinos se reconocen mediante tinción IHC o microscopía electrónica. El tratamiento de estos pacientes se describe en «Carcinoma neuroendocrino».

Otros carcinomas poco diferenciados

La mayoría de los pacientes con un carcinoma poco diferenciado carecen de rasgos clínicos o anatomopatológicos que faciliten un tratamiento específico. Esos pacientes poseen un pronóstico desfavorable, similar al de los pacientes con adenocarcinoma de origen primario desconocido, y su tratamiento se atiende a pautas similares.

Carcinoma neuroendocrino

Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado o carcinoma anaplásico de células pequeñas

Los tumores neuroendocrinos de alto grado se pueden detectar ahora de modo fiable con las tinciones IHC. Se desconoce el origen de estos tumores, pero con frecuencia son muy sensibles a la quimioterapia combinada. Así, la quimioterapia con platino-etopósido, tal y como se prescribe para el cáncer microcítico de pulmón (cap. 182), proporciona una tasa de respuesta global del 60%, incluidas las respuestas completas en el 15-20% de los pacientes. La radioterapia después de la quimioterapia también parece razonable en caso de enfermedad locorregional.

Tumores neuroendocrinos de bajo grado (tipo carcinoide)

Algunos tumores neuroendocrinos de bajo grado se presentan en una metástasis, casi siempre en el hígado y con características histológicas compatibles con un tumor carcinoide (cap. 219) o un tumor de células de los islotes de origen gastrointestinal (cap. 217). Los síndromes clínicos se caracterizan por la secreción y la acción de péptidos vasoactivos (p. ej., serotonina, péptido vasoactivo intestinal, gastrina). Al igual que otros carcinoides, estos tumores suelen ser relativamente indolentes, por lo que los pacientes sobreviven a menudo durante años a pesar de las metástasis hepáticas múltiples. A diferencia de los tumores neuroendocrinos poco diferenciados, estos tumores suelen ser bastante resistentes a la quimioterapia, así que en principio deben evitarse los regímenes combinados intensivos. El tratamiento, que se atenderá a las guías sobre tumores carcinoides metastásicos (cap. 219), se realiza con análogos de la somatostatina, métodos ablativos locales (p. ej., resección quirúrgica, ablación por radiofrecuencia, quimioembolización), preparados dirigidos (p. ej., sunitinib, everolimus) o regímenes de quimioterapia basados en el fluorouracilo.

Quimioterapia empírica

Una proporción sustancial de pacientes con adenocarcinoma o carcinoma poco diferenciado de origen primario desconocido no pertenecen a ningún subgrupo clínico para el que se disponga de tratamiento dirigido. En estos casos,

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER

DAVID J. HUNTER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

la quimioterapia empírica (por lo general, combinaciones de taxano-platino o gemcitabina-platino) ha proporcionado tradicionalmente un beneficio modesto, con tasas de respuesta del 30 al 45% y supervivencias medianas de 9 a 11 meses. No obstante, estos regímenes empíricos de quimioterapia se evaluaron cuando el tratamiento sistémico de los diferentes tipos de tumores se superponía, y estos regímenes amplios han dejado de recomendarse para el porcentaje creciente de casos en los que se aplica una terapia específica de la localización. El resultado es que la referencia terapéutica ha cambiado de la quimioterapia empírica a la terapia óptima específica de la localización, guiada por el asiento más probable del tumor según el perfil molecular.

SUPERVIVENCIA Y SEGUIMIENTO

Cerca del 4% de la población de EE. UU. (≈14 millones de personas) refiere antecedentes personales de cáncer; el 60% de los supervivientes al cáncer tiene 65 años o más. Así pues, un número elevado y creciente de personas sobreviven mucho tiempo al cáncer, desde que termina el tratamiento activo hasta que recidiva o muere por otra enfermedad. Las necesidades asistenciales específicas de estos pacientes se reconocen cada vez más: programa concreto de vigilancia para detectar la recidiva o los segundos cánceres y los efectos tardíos del tratamiento antineoplásico; intervención para tratar las secuelas del cáncer y su tratamiento (como linfedema, fatiga y sufrimiento psicosocial); prevención de nuevos cánceres mediante cambios en la dieta, el comportamiento y la actividad física, e institución de un programa coordinado de atención para los supervivientes al cáncer que precisen servicios especializados diversos.³⁵ El seguimiento a largo plazo se optimiza mediante la provisión de un plan de atención a los supervivientes que incluya un resumen completo de todas las intervenciones diagnósticas y terapéuticas a las que se hubiera sometido, la toxicidad experimentada y los resultados terapéuticos, así como un programa específico e individualizado de seguimiento. A pesar de que no existan pautas definitivas de seguimiento en la mayoría de los cánceres, la American Society of Clinical Oncology y la National Comprehensive Cancer Network han elaborado plantillas para las neoplasias malignas más comunes basadas en la evidencia. Por último, hay que recordar que las cuestiones de supervivencia también afectan a los cuidadores, que a menudo experimentan mucho sufrimiento psíquico junto con el paciente, tanto durante como después del período de tratamiento activo.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32:3744-3752.
- A2. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2465-2474.
- A3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-723.
- A4. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10. CD003039.
- A5. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet*. 2011;377:785-786.
- A6. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:433-443.
- A7. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines update. *J Clin Oncol*. 2011;29:4189-4198.
- A8. Roscoe JA, Heckler CE, Morrow GR, et al. Prevention of delayed nausea: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study of patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30:3389-3395.
- A9. Garcia JM, Boccia RV, Graham CD, et al. Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomized, placebo-controlled, double blind trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:108-116.
- A10. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2016;17:519-531.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

EPIDEMIOLOGÍA

Resumen

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo. Según las estimaciones, en 2015 se produjeron en todo el mundo 17,5 millones de nuevos cánceres incidentales y 8,7 millones de muertes, lo cual supone un aumento del 33% frente a 2005, debido sobre todo al crecimiento y envejecimiento de la población. Los 10 cánceres más diagnosticados en el mundo son: mama (14%); tráquea, bronquios y pulmón (12%); colon y recto (9%); próstata (9%); estómago (8%); hígado (5%); linfoma no hodgkiniano (4%); leucemia (3%); vejiga (3%), y cuello uterino (3%)¹ (fig. 170-1). Ocho de ellos se incluyen dentro de las 10 causas más comunes de muerte por cáncer: tráquea, bronquios y pulmón (20%); colon y recto (10%); estómago (9%), hígado (9%); mama (6%); esófago (5%); páncreas (5%); próstata (4%); leucemia (4%), y cáncer de cuello uterino (3%). Estas estimaciones mundiales enmascaran enormes diferencias entre las tasas de incidencia regional de determinados cánceres, pues las tasas de incidencia normalizadas por edad varían más de 5 veces entre las regiones con una incidencia baja o alta y, en algunos cánceres, la variación excede de 20 veces entre los países con la incidencia mínima y máxima. El orden de clasificación del asiento anatómico del cáncer varía sustancialmente según el grado nacional de desarrollo sociodemográfico (fig. 170-2). Así, por ejemplo, el cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más habitual en los países con un índice sociodemográfico bajo, pero el 22.º en los que tienen un índice sociodemográfico alto.

En EE. UU., los cánceres más frecuentes pronosticados para 2018 en los hombres fueron el de próstata (19%), el de pulmón (14%), el de colon y recto (9%), el de vejiga (7%), el melanoma (6%), el de riñones (5%), el linfoma no hodgkiniano (5%), el de orofaringe (4%), la leucemia (4%) y el de hígado (4%); ocho de ellos se sitúan en los 10 primeros lugares de mortalidad por cáncer: pulmón (26%), próstata (9%), colon y recto (8%), páncreas (7%), hígado (6%), leucemia (4%), esófago (4%), vejiga (4%), linfoma no hodgkiniano (4%), y de riñones (3%) –después de añadir los de páncreas (7%) y esófago (4%)–. En las mujeres, estos cánceres fueron el de mama (30%), v de pulmón (13%), el de colon y recto (7%), el de útero (7%), el de tiroides (5%), el melanoma (4%), el linfoma no hodgkiniano (4%), el de páncreas (3%), la leucemia (3%) y el de riñones (3%), y 7 de ellos se sitúan entre las 10 primeras causas de mortalidad: pulmón (25%), mama (14%), colon y recto (8%), páncreas (7%), útero (4%), leucemia (4%) y linfoma no hodgkiniano (3%), a los que se suman los de ovario (5%), hígado (3%) y cerebro y otros lugares del sistema nervioso (3%) (fig. 170-3).²

Factores demográficos

Edad

Las tasas de la mayoría de los cánceres aumentan con la edad, a menudo de manera logarítmica lineal (exponencial), y cualquier población que experimente aumentos en la esperanza de vida sufrirá de manera inevitable un aumento en el número de casos de cáncer. Ciertos cánceres muestran curvas de incidencia diferentes por edades, en particular los que ocurren sobre todo en los primeros años de vida, como el retinoblastoma y el neuroblastoma, o en la edad adulta joven, como el cáncer de testículo. La enfermedad de Hodgkin sigue una curva de incidencia etaria bimodal (con picos en adultos jóvenes y mayores). Las tasas de cáncer de mama se elevan con la edad antes de la menopausia, pero se estabilizan o aumentan más despacio después.

Sexo

El cáncer en localizaciones anatómicas propias de cada sexo (p. ej., próstata o útero y cuello uterino) afecta obviamente solo a un sexo. El cáncer de mama masculino representa menos del 1% de la tasa femenina en la mayoría de los países. Las tasas específicas por edades de los cánceres que se dan en ambos sexos suelen resultar de 2 a 3 veces mayores en los hombres que en las mujeres; en los cánceres relacionados con el tabaquismo, esto suele deberse a la mayor prevalencia y duración del tabaquismo en el sexo masculino.

Causas del cáncer

Medio ambiente y hábitos de vida

Las personas que migran desde países con una incidencia baja a otros con una incidencia alta tienden a adquirir el perfil de incidencia del cáncer del nuevo país en cuestión de una a tres generaciones; así, el riesgo de cáncer de mama entre las norteamericanas

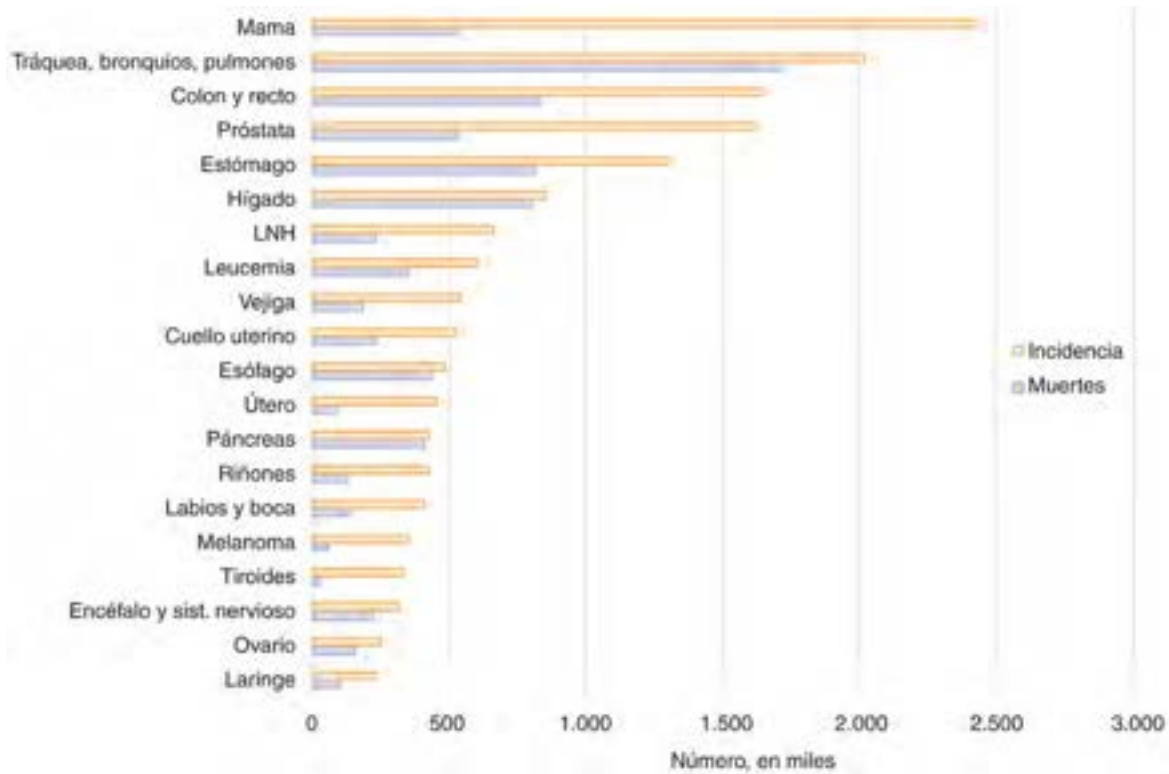


FIGURA 170-1. Incidencia de cáncer y mortalidad por cáncer; 20 localizaciones principales según su incidencia en el mundo (2015). Ambos sexos, todas las edades. (Fuente: IHME 2017.)

	Cáncer de mama	Cáncer de tráquea, bronquios y pulmones	Cáncer de colon y recto	Cáncer de próstata	Cáncer de estómago	Cáncer de hígado	Linfoma no Hodgkiniano	Leucemia	Cáncer de vejiga	Cáncer de cuello uterino
Global	1	1	3	4	5	6	7	8	9	10
ISD alto	2	4	3	1	5	10	6	13	8	22
ISD medio alto	2	1	4	5	3	6	9	7	10	11
ISD medio	1	2	5	9	3	4	10	8	12	7
ISD medio bajo	1	2	7	10	3	9	8	6	12	4
ISD bajo	1	10	8	7	3	4	5	6	13	2

FIGURA 170-2. Cánceres clasificados según el número de casos incidentes en ambos sexos, en todo el mundo y según los índices sociodemográficos (ISD), 2015. (Adaptado de Global Burden of Disease Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3[4]:524-548. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688.)

de origen asiático con abuelos nacidos en EE. UU. es en realidad más alto que el de las mujeres blancas estadounidenses. Estos datos revelan que las grandes diferencias internacionales en las tasas de incidencia del cáncer obedecen a diferencias ambientales y en los hábitos de vida entre los países, más que a las diferencias étnicas específicas de la susceptibilidad genética. Los cambios sustanciales a lo largo del tiempo en la incidencia del cáncer dentro de los países, como el aumento y la disminución de la incidencia del cáncer de pulmón en EE. UU. en los últimos 50 años, durante los cuales la incidencia del cáncer de estómago ha disminuido de manera constante, también indican cambios en los determinantes ambientales de estas enfermedades. Por tanto, una alta proporción de los casos de cáncer se deben al medio ambiente y a los hábitos de vida; los epidemiólogos del cáncer han tratado de dilucidar estos factores causales en los últimos 70 años.

Tabaco

El tabaquismo es la principal causa modificable de cáncer en muchos países y, de acuerdo con las estimaciones, causa un tercio de las muertes por cáncer en EE. UU.^{3,4} y un 21% en el mundo. Si bien la prevalencia del tabaquismo ha disminuido en EE. UU. en los últimos decenios, se ha incrementado en muchos otros países, incluido el más poblado del mundo, China,⁵ y es probable que las muertes causadas por el tabaco se multipliquen más en el siglo XXI que en el xx. Por más que el cáncer de pulmón domine el espectro de los cánceres relacionados con el tabaquismo, los cánceres de muchas otras localizaciones anatómicas se han relacionado de modo convincente con esta causa, entre ellos los de orofaringe, laringe, esófago, estómago, hígado, páncreas, riñón y uréter, cuello uterino, vejiga, colon y recto, y la leucemia mieloide aguda.⁶ El tabaquismo de segunda mano

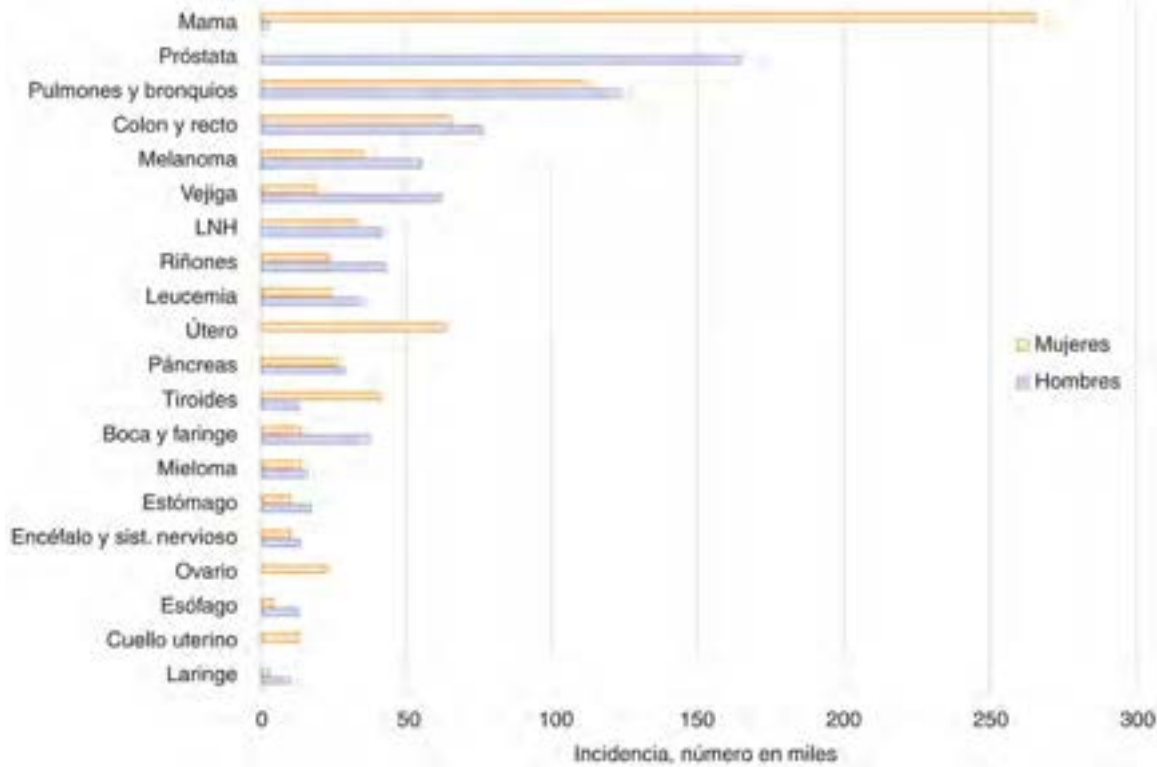


FIGURA 170-3. Número estimado de casos nuevos de cáncer, EE. UU., 2018. Ambos sexos, todas las edades. LNH, linfoma no hodgkiniano. (Fuente: American Cancer Society Cancer Facts and Figures, 2018.)

(o pasivo) se ha asociado con cáncer de pulmón.⁷ La abstinencia del tabaco reduce enseguida las tasas de cáncer de pulmón; dejar de fumar antes de los 30 años reduce el riesgo indefinido en más de un 90% en comparación con el de los que continúan fumando.⁸ Sin embargo, la latencia entre el inicio del tabaquismo y la aparición del cáncer es de varios decenios, por lo que un gran número de cánceres relacionados con el tabaquismo sucederán décadas después de que aumente la prevalencia del tabaquismo.

Infecciones

Una fracción sustancial de los cánceres, alrededor del 15% en el mundo, se deben a agentes infecciosos, en particular en los países menos desarrollados. (Se estima que, en algunos países del África subsahariana, esta cifra supera el 50%.)⁹ Se calcula que en el Reino Unido solo el 3,6% de los cánceres se deben a infecciones.¹⁰ Los principales agentes infecciosos son *Helicobacter pylori* (cáncer de estómago), los virus del papiloma humano (cáncer de cuello uterino), los virus de la hepatitis B y C (cáncer de hígado), y el virus de Epstein-Barr (cáncer nasofaríngeo).

Dieta

Tal vez ningún campo de la epidemiología del cáncer resulte tan complejo y controvertido como el de la relación entre dieta y cáncer. Según fuentes autorizadas, una fracción amplia de la incidencia del cáncer se asocia a factores dietéticos, pero precisarlos cuesta mucho, sobre todo por las dificultades para obtener estimaciones válidas de la ingesta de alimentos y nutrientes específicos y de los patrones alimentarios. Los alimentos o nutrientes asociados a un tipo de cáncer quizá no se asocien a otros tipos de cáncer, y no resulta fácil separar las diferencias etiológicas verdaderas entre el cáncer en diferentes localizaciones y los resultados positivos falsos de un cáncer concreto. La World Cancer Research Fund ha publicado dos resúmenes a gran escala de la evidencia, y sus recomendaciones esenciales sobre la dieta son:

- Limitar el consumo de alimentos con una densidad energética alta; evitar las bebidas azucaradas.
- Comer alimentos vegetales de forma mayoritaria.
- Limitar la ingestión de carne roja y evitar la carne procesada.
- Limitar el consumo de sal y evitar los cereales (granos) y legumbres (leguminosas) mohosos.

Parte de la dificultad a la hora de generalizar acerca del porcentaje de cáncer atribuible a la dieta reside en la relación entre la dieta y la constitución corporal, y si se debe «contar» esta influencia como un factor «dietético» o «antropométrico». Las sociedades bien alimentadas y más prósperas tienden a estar formadas por poblaciones más altas y pesadas, factores ambos que se relacionan de modo positivo con el riesgo de cáncer en varias localizaciones.

Peso y altura corporales

La importancia de la obesidad como factor de riesgo para una amplia variedad de localizaciones del cáncer se ha hecho más patente en los últimos 20 años,^{11,12} pero hasta esta relación puede ser compleja. Así, la obesidad se relaciona de manera inversa con el cáncer de mama antes de la menopausia, pero de manera positiva después. Una altura mayor se asocia a un aumento discreto del riesgo de cáncer en muchas localizaciones. Las tendencias seculares de aumento en altura y peso de las sociedades más prósperas explican un porcentaje del aumento en las tasas de cáncer a lo largo del tiempo.

Alcohol

El consumo de alcohol se asocia a cáncer en diversas localizaciones, en particular la boca, la faringe y la laringe, el esófago, el hígado, la mama y el recto.¹³ En todo el mundo se cree que el 5% de los cánceres obedecen al alcohol; la estimación en el Reino Unido es del 3,3%.¹⁴ En el cáncer de mama, el riesgo parece aumentar de manera lineal con el consumo de alcohol, mientras que en los cánceres aerodigestivos, como el de esófago, el riesgo se acentúa con el consumo excesivo de alcohol. La mayoría de los expertos recomiendan a las mujeres tomar no más de una bebida alcohólica al día y a los hombres no más de dos.

Radiación ionizante

La radiación ionizante es una causa clara de leucemia y cáncer de tiroides; sin embargo, la reducción al mínimo de la exposición explica que resulte una causa poco habitual de cáncer:¹⁵ alrededor del 2% de los cánceres en el Reino Unido.

Radiación ultravioleta

La radiación ultravioleta es la principal causa de los cánceres no melanomatosos de la piel y del melanoma; representa entre el 3 y el 4% de los cánceres en el Reino Unido. Evitar las quemaduras de sol en las primeras etapas de la vida podría revestir una importancia especial para reducir el riesgo de melanoma.

Exposiciones ocupacionales

A partir del trabajo de sir Perceval Potts sobre el cáncer de escroto en los deshollinadores, se sabe que el cáncer en ciertas localizaciones sucede más veces en ocupaciones concretas. La gran diversidad de productos químicos industriales, más comunes en ciertas ocupaciones, se asocia al riesgo de cánceres específicos. En las economías avanzadas, las medidas para reducir al mínimo la exposición suelen garantizar un riesgo mínimo, si bien casi el 4% de los cánceres en el Reino Unido siguen obediendo a exposiciones ocupacionales. En las economías menos desarrolladas, los riesgos podrían ser mayores, debido a la migración de las industrias «sucias» hacia entornos peor regulados y a la menor conciencia de los riesgos y la necesidad de proteger a los trabajadores frente a

la exposición a sustancias cancerígenas, así como a la aplicación menos rigurosa de los reglamentos de protección de los trabajadores.

Hormonas exógenas

El uso de anticonceptivos orales aumenta el riesgo relativo de cáncer de mama en un 20% durante su uso; sin embargo, como la franja etaria de la mayoría de las mujeres que toman anticonceptivos orales se sitúa entre los 15 y 40 años, período en el que las tasas de incidencia del cáncer de mama son bajas, la cifra absoluta de casos adicionales es baja.¹⁶ La toma durante 10 años o más de anticonceptivos orales reduce el riesgo de cáncer de ovario en más del 50%, así como el riesgo de cáncer de endometrio.

El uso posmenopáusico de hormonas, en particular estrógenos y gestágenos en combinación, aumenta el riesgo de cáncer de mama, aunque este disminuya enseguida si se dejan de tomar,¹⁷ pero reduce el riesgo de cáncer de colon. Tras publicarse por parte de la Women's Health Initiative los datos sobre una asociación positiva con el uso de hormonas después de la menopausia, este disminuyó de manera drástica en EE. UU., y la tasa de incidencia del cáncer de mama (en su mayoría con positividad para los receptores de estrógenos) se redujo en los años siguientes, uno de los escasos ejemplos en los que se logró vincular un cambio veloz en la prevalencia de un factor de riesgo a una modificación a corto plazo en la incidencia del cáncer.

Factores reproductivos

Diversos factores reproductivos se han asociado al riesgo de cáncer en las mujeres. Entre ellos figuran una edad temprana de la menarquia, una edad tardía del primer parto, la nuliparidad o paridad baja y una edad tardía de la menopausia, una duración corta de la lactancia (todos estos factores aumentan el riesgo de cáncer de mama) y la nuliparidad o paridad baja (aumenta el riesgo de cáncer de ovario y endometrio).

PREVENCIÓN

La definición de los factores de riesgo modificables varía, pero, según las estimaciones consensuadas, la mayoría de los cánceres se podrían prevenir en teoría mediante una combinación de reducción de los factores de riesgo e inmunización frente a los agentes infecciosos causantes de cáncer.

Prevención primaria

La prevención primaria es la estrategia destinada a reducir la prevalencia de los factores de riesgo y, por consiguiente, la incidencia del cáncer. La disminución de la prevalencia del tabaquismo y del consumo de otros productos del tabaco es el factor que por sí mismo más reduce el riesgo de cáncer. Por desgracia, si bien el consumo per cápita de cigarrillos se ha reducido a la mitad en varios países con ingresos altos desde la década de los setenta, el consumo mundial sigue aumentando, impulsado por las estructuras etarias más jóvenes de la población de los países menos desarrollados, así como por la mercadotecnia de la industria tabacalera en los países donde el consumo de cigarrillos era bajo. Cualquier dieta que minimice el aumento de peso a lo largo de la vida representa un factor importante y potencialmente preventivo. Aun cuando no se conozca la naturaleza exacta de la dieta óptima, los grupos de consenso hacen hincapié en las dietas con un alto contenido de frutas y verduras, y bajo de carne y productos cárnicos procesados. La exposición mínima o moderada al alcohol reduce el riesgo de cáncer. La evitación de las quemaduras solares y de una exposición prolongada a los rayos ultravioleta disminuye el riesgo de cáncer de piel. La vacunación contra la hepatitis B y el VPH (cap. 139) para prevenir los cánceres de hígado y cuello uterino, respectivamente, es una estrategia poco utilizada en el mundo. Las intervenciones clínicas contra *H. pylori* probablemente reducirán el riesgo de cáncer de estómago, pero tal hecho no se ha demostrado aún. Los nuevos antirretrovirales de acción directa que curan a un número elevado de portadores de la hepatitis C (cap. 140) deberían reducir de manera sustancial la incidencia del cáncer de hígado, pero solo una fracción de las personas infectadas en el mundo tienen acceso a estos medicamentos.¹⁸ Para mitigar el riesgo de exposición a la radiación ionizante y a los carcinógenos en el lugar de trabajo, se deben elaborar e implementar reglamentos de salud ocupacional. El menor uso de hormonas después de la menopausia ya ha reducido las tasas de cáncer de mama con receptores de estrógenos. Los factores reproductivos, como la edad de la menarquia, la paridad y la edad del primer parto, aunque en teoría modificables, son difíciles de cambiar (p. ej., la actividad física extrema retrasa la menarquia) o muestran un determinismo social que suele disipar la preocupación por el futuro riesgo de cáncer.

La vacunación contra el virus del papiloma humano puede reducir el riesgo de cáncer de cuello uterino¹⁹ y de cáncer anal en los hombres infectados por el VIH.²⁰ El uso de anticonceptivos orales durante 10 años o más reduce el riesgo de cáncer de ovario en más del 50%, así como el riesgo de cáncer de endometrio.²¹ Ni la vitamina D ni los ácidos grasos n-3 previenen con eficacia el cáncer.²²

Prevención secundaria

El objetivo de la prevención secundaria es evitar la muerte por cáncer de las personas a quienes se les diagnostica un cáncer o una lesión premaligna, aplicando de ordinario tratamiento en un estadio precoz. El mayor éxito en el cribado organizado del cáncer

ha ocurrido en el cáncer de cuello uterino (cap. 189) y ha supuesto una drástica reducción de las muertes por cáncer de cuello uterino en países como EE. UU.; la mayoría de los casos se dan en mujeres con antecedentes de cribado poco adecuado. La disminución de la incidencia de cáncer colorrectal en EE. UU. se debe, al menos en parte, al cribado de cánceres precoces y adenomas colorrectales premalignos mediante la prueba de sangre oculta en las heces, la sigmoidoscopia y la colonoscopia, que ofrecen resultados distintos en función de la aceptación del paciente y el rendimiento de la prueba (cap. 184).²³ Tanto el ácido acetilsalicílico como otros antiinflamatorios no esteroideos permiten reducir el riesgo de futuras neoplasias de colon en pacientes que han sufrido una primera neoplasia.²⁴ El cribado del cáncer de próstata con PSA (cap. 191)²⁵ y del cáncer de mama con la mamografía²⁶ (cap. 188) ofrece un beneficio variable. En ambos casos, podría reducir la tasa de mortalidad por sendos cánceres en los hombres o mujeres cribados. Sin embargo, el examen más atento de los inconvenientes del cribado y del «sobrediagnóstico» (es decir, la detección y el tratamiento de lesiones que tal vez nunca habrían llamado la atención clínica) ha obligado a modificar las recomendaciones en los últimos años. En el cáncer de mama, las mejoras en el tratamiento de la enfermedad y la mayor conciencia de las mujeres acerca de la necesidad de una evaluación temprana de cualquier bulto o alteración de la mama podrían explicar por qué la eficacia de la mamografía para disminuir las tasas de mortalidad ha variado con el tiempo. En una publicación de la U. S. Preventive Services Task Force, contraria al entusiasmo cada vez más apagado por el cribado de ciertos cánceres, se proporciona una evidencia «sólida» de que el cribado mediante TC en dosis bajas reduce el riesgo de cáncer de pulmón y de mortalidad por esta causa, si bien la evidencia se basa en un solo estudio amplio y de calidad,²⁷ y en los estudios posteriores no se advirtió un beneficio uniforme.²⁸

Aunque muchos cánceres se curan si se detectan a tiempo, el número abrumador de cánceres en los países menos adelantados con una infraestructura limitada y el costo de su cribado frecuente explican por qué las actividades organizadas de cribado tardan en implantarse. La excepción quizás sea el cribado del cáncer de cuello uterino, puesto que el análisis del VPH combinado con una revisión ginecológica proporciona un medio para cribar a un número elevado de mujeres con bastante rapidez,²⁹ aunque esta no sea una empresa sencilla. La mayor conciencia de los síntomas y signos del cáncer, combinada con un seguimiento apropiado y rápido, seguirá constituyendo uno de los pilares para reducir el estadio de los cánceres en las regiones menos desarrolladas; antes de instituir los servicios de cribado quizá se precisen servicios adecuados de diagnóstico y tratamiento.

TRATAMIENTO

Tto

Una vez diagnosticado el cáncer, muchos países poco desarrollados carecen de tratamientos adecuados, lo que da lugar a tasas de letalidad considerablemente más altas. Muchos de los preparados quimioterápicos más eficaces han perdido la patente y son relativamente baratos; otras modalidades, como la radiación, se pueden ofrecer con un costo reducido por paciente después de construir la instalación y formar al personal. Se cree que el 80% de los pacientes del mundo carecen de acceso a los opiáceos al final de su vida,¹⁹ situación que podría remediarse con un costo bajo si se abordan los tratados internacionales que limitan la exportación de opiáceos, así como los problemas sobre su uso indebido.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Como sucede con otras enfermedades no contagiosas, para prevenir, detectar y tratar los cánceres es necesario adoptar una gama amplia de medidas, ya que las tasas de incidencia de cáncer se están elevando en muchos lugares y las tasas absolutas lo hacen más deprisa debido al envejecimiento de la población en todo el mundo. Por suerte, algunas enfermedades no contagiosas comparten factores de riesgo similares, en particular el consumo de tabaco y el sedentarismo y la obesidad, de modo que los esfuerzos por limitar la propagación de esos factores de riesgo surten efecto en las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, las enfermedades respiratorias y los cánceres. El acceso a tratamientos, incluso de costo reducido, exige grandes inversiones en sistemas de salud y personal; no obstante, sin estas inversiones, los costos humanos y económicos del cáncer serán aún mayores.



Bibliografía de grado A

- Arbyn M, Xu L, Simoons C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5. CD009069.
- Harder T, Wichmann O, Klug SJ, et al. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Med*. 2018;16:1-14.

- A3. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2013;212:1-514.
- A4. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33-44.
- A5. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:23-32.
- A6. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:2576-2594.
- A7. Dulai PS, Singh S, Marquez E, et al. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016;355:1-12.
- A8. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, et al. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1914-1931.
- A9. Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, et al. U.S. Preventive Services Task Force evidence syntheses, formerly systematic evidence reviews. Screening for breast cancer: a systematic review to update the 2009 US Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.
- A10. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409.
- A11. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the randomized Danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:542-551.
- A12. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:687-705.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

171

BIOLÓGÍA Y GENÉTICA DEL CÁNCER

BEN HO PARK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

Antaño se pensaba que el cáncer era una enfermedad singular envuelta en un misterio etiológico, pronóstico y terapéutico. Hoy sabemos que el cáncer es un conjunto de muchas enfermedades diferentes y que a menudo no se clasifica de manera uniforme, ni siquiera según el tejido originario. Así, los cánceres de mama con receptores hormonales se diferencian en su biología, pronóstico y tratamiento de las neoplasias malignas de mama sin receptores hormonales. No obstante, una característica unificadora compartida por todos los cánceres humanos es la base genética. Esto no significa que todos los cánceres tengan una predisposición hereditaria. De hecho, los síndromes familiares de cáncer son relativamente infrecuentes, comparados con los cánceres esporádicos. De cualquier modo, tanto los cánceres hereditarios como los esporádicos requieren la acumulación de errores o alteraciones en el ADN que determinan una secuencia gradual de acontecimientos y, en última instancia, un cáncer. Estas alteraciones del ADN se clasifican de ordinario como mutaciones, variaciones en el número de copias y reordenamientos génicos. El cáncer también es el resultado de cambios epigenéticos en el ADN, que no suponen alteraciones en la secuencia del ADN, pero originan modificaciones causantes de un silenciamiento o activación aberrantes de los genes. En este capítulo se describirán con más detalle las bases genéticas del cáncer y se ofrecerán ejemplos recientes de la forma en que estos conocimientos han propiciado nuevas pruebas diagnósticas y tratamientos dirigidos.

EL CÁNCER ES UNA ENFERMEDAD CAUSADA POR ALTERACIONES ACUMULATIVAS DEL ADN

El cáncer como enfermedad se concibe a menudo como una proliferación anómala de células con invasión fuera de la arquitectura tisular normal. Así ocurre, sin duda, con muchos cánceres, pero uno de los aspectos más infravalorados de la biología del cáncer es que las células cancerosas no necesariamente proliferan de manera anómala, sino que, además, sufren una muerte inadecuada o una detención de su ciclo celular. En consecuencia, hoy sabemos que las fuerzas motoras de la proliferación y la muerte o quiescencia de las células se antagonizan, y que se necesita un equilibrio adecuado para el funcionamiento y crecimiento normales. Cuando ese equilibrio celular se altera por un aumento anómalo de la proliferación o por una estasis o una disminución de la muerte, se dan los primeros pasos para la carcinogénesis. Por tanto, los genes que median en la proliferación y la muerte celulares a menudo son los primeros «motores» del cáncer, y por eso muchos de estos genes se encuentran mutados o alterados en numerosos tipos de cáncer.

Estos datos han arrojado dos categorías amplias de genes cancerosos que se denominan *oncogenes* y *genes supresores de tumores*. Los oncogenes aceleran el crecimiento del cáncer, impulsando la proliferación celular anómala a través de varios mecanismos. Los oncogenes más comunes que suelen mutar o alterarse en los cánceres humanos comprenden *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* y *ERBB2* (HER2). Las funciones de los oncogenes varían, pero la mayoría de las mutaciones y alteraciones de los oncogenes activan de manera constitutiva vías críticas de estimulación del crecimiento que más tarde estimulan la proliferación celular. Por otro lado, los genes supresores de tumores actúan como «frenos» del crecimiento celular. Su función normal es controlar el ciclo celular vigilando y deteniendo la proliferación cuando resulta pertinente. Cualquier alteración en la función de los genes supresores de tumores llevaría desde luego a un incremento neto en el número de células, posiblemente incluso sin la contribución añadida de una mayor proliferación celular. Los ejemplos de genes supresores de tumores que mutan de forma habitual en los cánceres humanos son *TP53*, *CDKN2A*, *CDKN2B* y otros. La mayoría de los cánceres muestran alteraciones genéticas tanto de los genes supresores de tumores como de los oncogenes, pero los tipos de alteración genética y sus consecuencias terapéuticas varían de una manera llamativa entre las diferentes neoplasias malignas.

Alteraciones del ADN en los oncogenes y genes supresores de tumores

Ante las funciones claramente distintas, pero complementarias, de los oncogenes y los genes supresores de tumores, tal vez no resulte sorprendente que determinados tipos de alteraciones genéticas se asocien más a una u otra categoría de genes. Las mutaciones activadoras de los oncogenes, por ejemplo, tienden a ser heterocigotas (es decir, solo un alelo muta), porque una mutación con ganancia de la función surtiría efecto incluso en presencia de una proteína normal –que siguiera produciendo el otro alelo silvestre– (fig. 171-1A). Estas mutaciones suelen ocurrir en regiones de un oncogén que regulan la actividad de la proteína correspondiente, por ejemplo, mutaciones del dominio de la cinasa que activan la proteína de manera constitutiva. Del mismo modo, la amplificación de un gen para aumentar el número de sus copias puede tener un efecto similar, al igual que, por ejemplo, las translocaciones y reordenamientos de *BCR-ABL*, en los que se yuxtaponen dos genes de manera que la función normal del oncogén se encuentra siempre «activa». Por el contrario, los genes supresores de tumores suelen requerir una alteración genética con pérdida de su función, lo que exige de ordinario una alteración de ambos alelos celulares (fig. 171-1B). En consecuencia, las mutaciones de pérdida

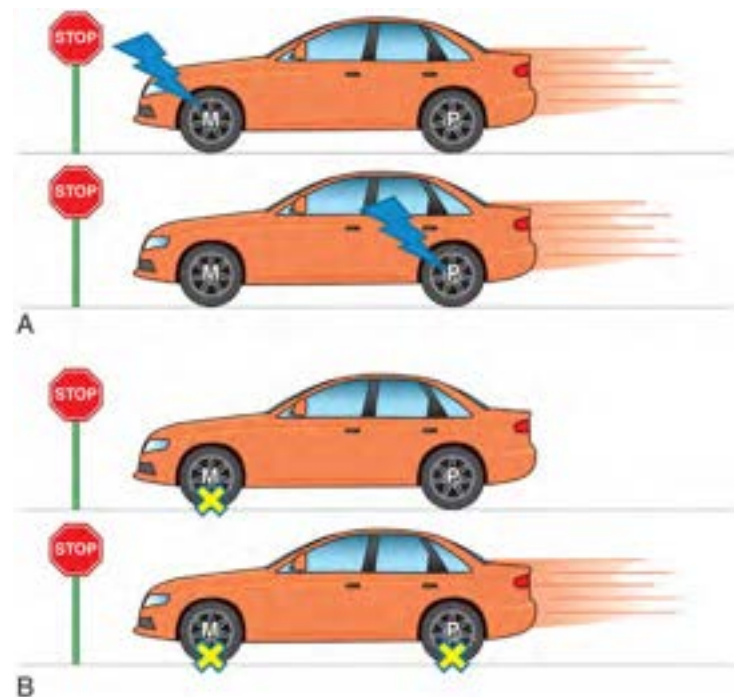


FIGURA 171-1. Oncogenes y genes supresores de tumores: aceleradores y frenos del cáncer. A. Los oncogenes actúan como aceleradores de las células cancerígenas y las impulsan hacia adelante incluso cuando esas células deberían detenerse (señal STOP). Las alteraciones oncogénicas, como las mutaciones, pueden ocurrir en el alelo materno (eje delantero M) o en el paterno (eje trasero P) y, por tanto, harán que la célula siga proliferando. En cambio (B), los genes supresores de tumores son los frenos del ciclo celular. Si la mutación o alteración anula solo los frenos delanteros o solo los traseros (alelo materno; eje delantero M en la figura), la célula sigue obedeciendo las señales de parada. No obstante, si se anulan tanto la parte delantera (eje M) como la trasera (alelo paterno; eje trasero P), la célula sigue avanzando a pesar de la señalización normal de parada. Los rayos azules representan mutaciones de ganancia de función en los oncogenes; las marcas X amarillas representan mutaciones de pérdida de función en los genes supresores de tumores.

de función halladas en muchos genes supresores de tumores suelen causar un truncamiento prematuro de la proteína, como las mutaciones sin sentido y las mutaciones con desplazamiento del marco de lectura por inserción/delección de bases. Además, las alteraciones genómicas de mayor envergadura, como las deleciones o la pérdida total de genes/cromosomas, suponen otro mecanismo de inactivación de los genes supresores de tumores. Aunque estas sean consideraciones generales sobre los tipos de alteraciones genéticas en los oncogenes y los genes supresores de tumores, existen excepciones. Por ejemplo, *TP53* es un gen supresor de tumores, pero el tipo más común de mutación en los cánceres humanos son las mutaciones de sentido contrario, en lugar de los desplazamientos del marco de lectura o las deleciones.¹ Ello se debe a que estas mutaciones habituales de sentido contrario confieren un efecto negativo dominante e impiden que la proteína p53 forme tetrámeros, con lo que se pierde su función, aunque también se han descrito mutaciones con ganancia de la función de *TP53*. En cambio, ciertas deleciones del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (*ERBB1*) eliminan los dominios autorreguladores y permiten una activación constitutiva consiguiente de este oncogén. En última instancia, la naturaleza y el tipo de mutaciones en los oncogenes y los genes supresores de tumores se basan en los dominios de la proteína que se prestan con más facilidad a la activación o inactivación del gen, respectivamente.

Alteraciones del ADN de la línea germinal o somático en el cáncer

El cuerpo humano está compuesto por billones de células, y dentro de cada célula suele haber dos copias (diploidía) del genoma. Los eritrocitos maduros y las plaquetas son algunos de los pocos tipos de células que carecen de ADN, y los gametos (óvulos y espermatozoides) solo tienen una copia del genoma (haploidía), es decir, el cigoto hereda un genoma haploide de cada progenitor. El ADN obtenido de las células normales se suele denominar germinal, ya que procede de los óvulos y espermatozoides parentales, también denominados células germinales. Así pues, el ADN de la línea germinal (a veces también denominado ADN constitucional) es por definición hereditario, pues los seres humanos reciben todo su ADN de ambos padres. En consecuencia, cualquier mutación presente de manera heterocigota en el ADN de la línea germinal se puede transmitir a la prole, y la probabilidad de heredar el alelo mutante es de 50/50.

La mayoría de las alteraciones del ADN de la línea germinal que producen síndromes familiares de cáncer son mutaciones de los genes supresores de tumores (tabla 171-1). De hecho, la definición genética más estricta de un gen supresor de tumores es la de aquel con una alteración que predisponga a la formación de un tumor. De hecho, los pedigrís de las familias con predisposición hereditaria al cáncer han arrojado mucha luz sobre la naturaleza de los genes supresores de tumores, incluida la hipótesis del «doble impacto» formulada por Knudson, así como la identificación de genes esenciales supresores de tumores, como *RBI*, *BRCA1*, *BRCA2* y *APC*. Para iniciar el cáncer se precisa una inactivación bialélica de un gen supresor de tumores, por lo que cabría suponer que los síndromes familiares de cáncer seguirían un patrón autosómico recesivo similar al de enfermedades hereditarias como la fibrosis quística o la atrofia muscular espinal. Sin embargo, se cree que la mayoría de los genes supresores de tumores resultan letales para el embrión si el cigoto dispone de dos copias mutantes, porque esta situación rara vez se da en familias con mutaciones conocidas de un determinado gen supresor de tumores, ya sea en el linaje paterno o en el materno. Más bien, el «segundo impacto» o la inactivación del segundo alelo solo ocurren en la(s) célula(s) destinada(s) a convertirse en un tumor (fig. 171-2). Este segundo evento de pérdida de la función ocurre de varias maneras, incluida la pérdida del gen, una nueva mutación o el silenciamiento epigenético. Al margen del mecanismo, como este segundo evento solo sucede en una célula y, por tanto, no se observa en los gametos, estas alteraciones se conocen como cambios somáticos. Dado que el cuerpo humano cuenta con billones de células, la probabilidad de que una célula cualquiera de una persona que hubiera heredado un alelo mutante

de un gen supresor de tumores sufriera un «segundo impacto» es bastante alta, y, por tanto, el patrón hereditario de los síndromes familiares de cáncer suele ser autosómico dominante. No obstante, como se ha señalado antes, el cáncer es el resultado de la acumulación de muchas alteraciones del ADN. Por eso, incluso la pérdida completa de la función de un gen supresor de tumores no suele bastar para crear una masa o un tumor, porque se requieren eventos genéticos adicionales (fig. 171-3). Se explica así por qué, a pesar del patrón autosómico de herencia, muchos síndromes familiares de cáncer tienen una penetración incompleta (es decir, no todos los portadores sufrirán cáncer).

Las alteraciones del ADN de la línea germinal que predisponen a la formación de tumores y cáncer también explican el diagnóstico algo más temprano de los cánceres familiares en relación con los esporádicos. En el primer caso, el comienzo del cáncer se acelera, porque cada célula diploide del cuerpo sufre una pérdida funcional de la mitad de un gen supresor de tumores, frente a la situación esporádica en la que ese «primer impacto» debe ocurrir por vía somática en una determinada célula. De hecho, esta observación, junto con el patrón hereditario familiar y los múltiples tumores independientes en los individuos afectados, llevó a Knudsen a formular su hipótesis sobre la existencia de genes supresores de tumores.

Gracias al trabajo exhaustivo de secuenciación del ADN del cáncer, se ha descubierto la complejidad de los cánceres humanos. Aunque estos estudios respaldan en general la idea de que la mayoría de los cánceres surgen de una acumulación escalonada de mutaciones y alteraciones genéticas somáticas que originan cambios proliferativos precoces, tumores premalignos y, por último, enfermedades invasivas, hay excepciones notables. Por ejemplo, hoy se sabe que patógenos como los virus pueden iniciar o predisponer al cáncer. Así, los virus del papiloma humano expresarán proteínas dentro de las células infectadas que inactivan genes esenciales supresores de tumores como p53 y RB. Esta constituye una ventaja para el virus –para la replicación viral se requiere una proliferación celular–, pero también crea una situación similar a la de las mutaciones de los genes supresores de tumores. Con todo, al igual que los cánceres de origen no viral, se trata de un evento iniciador y no suficiente para la aparición de un tumor; a pesar de ello, para que surja un cáncer verdaderamente invasivo se precisan eventos genéticos adicionales.

Los estudios de secuenciación también han revelado que el número de mutaciones o alteraciones genéticas necesarias para la carcinogénesis varía mucho, y todo se complica más si se consideran los requisitos de las metástasis a distancia. Sin embargo, los análisis estadísticos de los cánceres de pulmón y colon indican que bastaría con tres alteraciones.² Este mismo grupo también ha propuesto, mediante datos genómicos y epidemiológicos, que el aumento de la proliferación celular se asociaría a un mayor riesgo de cáncer, si bien el desarrollo de mutaciones y, por tanto, de cáncer conlleva un poderoso elemento de aleatoriedad o «mala suerte».³ Es probable que estudios adicionales arrojen más luz sobre esta cuestión conforme aumente exponencialmente el número de cánceres secuenciados.

Inestabilidad genética, evolución clonal y heterogeneidad de los tumores

La inestabilidad genética intrínseca es un proceso necesario para el desarrollo de la mayoría de los cánceres. Cuando las células sanas se dividen, los mecanismos de vigilancia y reparación dentro de las células corrigen cualquier error del ADN antes de la citocinesis (división celular). De esta manera se garantiza una fidelidad casi total y se evita la aparición de enfermedades relacionadas con alteraciones somáticas del ADN, como el cáncer. En las células cancerosas se desactivan estos mecanismos de seguridad, lo cual explica la acumulación de mutaciones del ADN, los cambios en el número de copias y los reordenamientos genómicos en las células. Aún más desalentador resulta,

TABLA 171-1 RASGOS CARACTERÍSTICOS DEL CÁNCER

- Autosuficiencia de las señales de crecimiento
- Insensibilidad a las señales anticrecimiento
- Evasión de la apoptosis
- Potencial ilimitado de replicación
- Angiogenia sostenida
- Invasión tisular y metástasis
- Reprogramación del metabolismo energético
- Evasión de la respuesta inmunitaria
- Inestabilidad y mutación del genoma
- Inflamación que estimula el tumor

Hanahan y Weinberg propusieron en 2000 que hay seis alteraciones esenciales en la fisiología celular («improntas de cáncer») que de manera colectiva dictan el crecimiento maligno; se enumeran en las seis primeras viñetas. (Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100:57-70.) Una década más tarde, actualizaron la lista añadiendo cuatro improntas adicionales, enumeradas en las cuatro últimas viñetas. (Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-674.) Más adelante, se intentó simplificar la lista fusionando algunos de estos rasgos característicos de la mayoría de los cánceres. (Fouad YA, Aanel C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res*. 2017;7:1016-1036.)

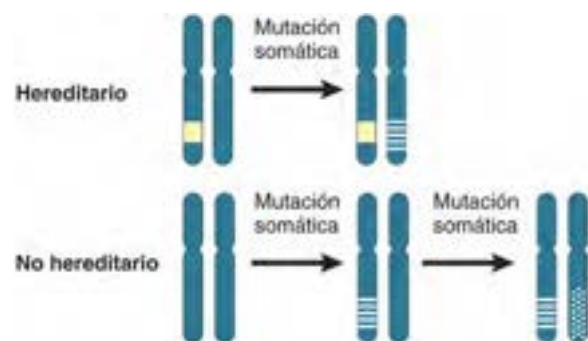


FIGURA 171-2. Modelo del doble impacto de Knudson en la génesis del cáncer. La inactivación bialélica se precisa para iniciar el tumor. En los síndromes familiares de cáncer, el primer «impacto» se hereda en la línea germinal; luego, solo se requiere un segundo «impacto» somático para iniciar la carcinogénesis. En los tumores esporádicos, el primer impacto lo recibe una sola célula, y esa misma célula sigue precisando un segundo «impacto» somático para que inicie el tumor. (Publicado originalmente en Jozwiak J, Jozwiak S, Wlodarski P. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis. *The Lancet Oncology*. 2008;Jan;9[1]:73-9.)

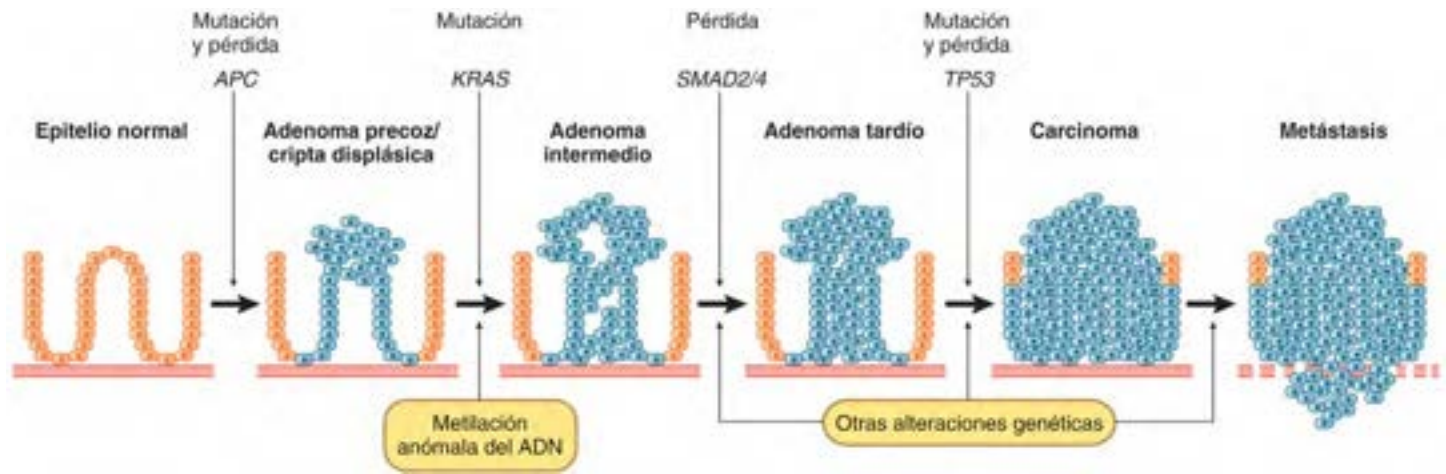


FIGURA 171-3. Progresión escalonada del epitelio normal del colon hacia el cáncer invasivo. La progresión del epitelio normal a través del adenoma hasta el carcinoma colorrectal se caracteriza por la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas de oncogenes y genes supresores de tumores, también conocida como «vogelgrama» en honor al doctor Bert Vogelstein. (Tomado de Davies RJ, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. *Nature Reviews Cancer*. 2005;Mar;5[3]:199-209.)

sin embargo, que la ausencia de mecanismos de reparación del ADN facilite un proceso dinámico y continuo de evolución darwiniana. Según van dividiéndose las células cancerosas, cada célula resultante tiene un genoma ligeramente distinto a las demás. Las mutaciones o alteraciones deletéreas darán lugar a la muerte celular, mientras que los cambios favorables permitirán una expansión del crecimiento clonal, si bien en todo momento ocurren mutaciones y alteraciones adicionales, incluso dentro de esta población clonal. Pese a ciertas excepciones a este modelo de algunos cánceres raros, los estudios modernos de secuenciación de metástasis respaldan esta idea, ya que muchas células cancerosas de un mismo paciente albergan las denominadas mutaciones «privadas». Algunas de estas mutaciones quizá carezcan de consecuencias funcionales –se conocen como «pasajeras»–, pero estas mutaciones, junto con otras alteraciones genómicas, ponen de relieve la inestabilidad genética continuada de los cánceres humanos.

Esta evolución clonal constante crea el escenario ideal para el desarrollo del cáncer. Los rasgos característicos del cáncer se han estudiado a fondo y se resumen en la [tabla 171-1](#). Características como la inestabilidad genómica, la angiogenia, la evasión del sistema inmunitario, el escape a la muerte celular y los genes supresores de tumores, así como la capacidad proliferativa sostenida, se explican por alteraciones genéticas que surgen directa o indirectamente de la inestabilidad genética. Se han dilucidado algunos de los mecanismos de inestabilidad genética y se han clasificado en dos grandes categorías. La inestabilidad cromosómica (INC) es el tipo más habitual de inestabilidad genética en los cánceres humanos, y se caracteriza por alteraciones en el número de copias y reordenamientos. Por eso, los cánceres de INC tienen más probabilidades de mostrar amplificaciones, deleciones y aneuploidías. Por otra parte, la inestabilidad de los nucleótidos es otro fenómeno bien conocido, aunque mucho menos frecuente. Los trabajos de secuenciación han revelado que tales cánceres presentan miles de mutaciones dentro de sus genomas, y a menudo son diploides o casi diploides, a diferencia de los tumores INC. Este aumento de las mutaciones se ha descrito muchas veces como una «carga tumoral alta de mutaciones». Se ha comprobado que varios genes median en la INC y muchos genes también regulan el aumento en la carga tumoral de mutaciones. El ejemplo más notable de esto último es el de los genes de reparación de los errores de emparejamiento y su regulación de una forma concreta de carga mutacional denominada inestabilidad de microsatélites (IMS). Los tumores de IMS suelen tener una carga tumoral alta de mutaciones y un genoma relativamente diploide. Los defectos genéticos que conducen a la IMS son la inactivación de los genes de reparación de los errores en el emparejamiento de las bases del ADN. En las células sanas, la presencia de estas proteínas de reparación de los errores de emparejamiento garantiza la corrección de cualquier error de ADN sucedido durante la replicación celular. El sistema de reparación de errores de emparejamiento reviste especial importancia para reconocer y corregir los errores del ADN que ocurren en las secuencias «repetidas» del par de bases, incluidas las secuencias de mono-, di-, tri- y tetranucleótidos como AAAAA, ATATAT, ATCATCATC y ACGTACGTACGT, respectivamente. Estas áreas repetidas de ADN se dispersan por todo el genoma humano y se denominan secuencias de microsatélites. A los tumores de IMS les cuesta reparar estas regiones microsatélites durante la replicación del ADN debido a la ausencia de las proteínas reparadoras de los errores de emparejamiento. Por eso, se ha comprobado que en los tumores de IMS ocurren mutaciones, alteraciones y silenciamiento epigenético de los genes reparadores de los errores de emparejamiento. En concreto, los cánceres del colon derecho suelen mostrar un silenciamiento epigenético de las proteínas reparadoras de los errores de emparejamiento; los dos genes afectados con más frecuencia son *MLH1* y *MSH2*. Aunque no sean genes supresores

del crecimiento, *MLH1* y *MSH2* cumplen esta definición, porque las mutaciones de la línea germinal en cualquiera de estos genes originan cánceres colorrectales hereditarios sin poliposis y otras neoplasias malignas, como el cáncer de ovario y de endometrio, también conocido como síndrome de Lynch.⁴ Los síndromes con un riesgo de cáncer hereditario se resumen en la [tabla 171-2](#).

La inestabilidad genética motiva la heterogeneidad tumoral, y a menudo esta propiedad de los cánceres explica su resistencia al tratamiento y a la curación. Aunque un fármaco resulte eficaz frente a la mayoría de las células cancerosas de una población, las mutaciones y otras alteraciones preexistentes seleccionarán a continuación una nueva población dominante. De esta manera, la misma evolución darwiniana que lleva al cáncer y a las metástasis también ocurre cuando los pacientes se someten a diversas quimioterapias y tratamientos dirigidos.

GENÉTICA DEL CÁNCER Y TRATAMIENTOS DIRIGIDOS

Un objetivo fundamental de la traducción de la información genética sobre los cánceres consiste en utilizar estos datos para la evaluación de los riesgos, el diagnóstico, el cribado y el tratamiento. En concreto, los tratamientos dirigidos surgieron a partir de la idea de que, si se conocía mejor cómo impulsan los oncogenes y los genes supresores de tumores el crecimiento del cáncer, se podrían elaborar estrategias para interrumpir estos mecanismos y obtener una ganancia terapéutica. Esta táctica ha surtido éxito, como lo revelan los notables resultados actuales. Uno de los primeros ejemplos es el oncogén *ERBB2* (HER2) y el cáncer de mama. La amplificación de HER2 se da en un 15-20% de los cánceres de mama y se asocia a un comportamiento agresivo y a un pronóstico más desfavorable. El trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, fue uno de los primeros ejemplos de un fármaco desarrollado contra una diana terapéutica, porque solo los pacientes con una amplificación/sobreexpresión de HER2 en sus tumores parecían beneficiarse de este tratamiento. El éxito del trastuzumab y ahora de otros tratamientos dirigidos contra HER2, como el pertuzumab, el lapatinib y el TDM-1, ha cambiado la historia natural de los cánceres de mama HER2-positivos, de tal manera que en este momento constituyen un grupo muy favorable con buen pronóstico (cap. 188). Este hecho recuerda de manera fehaciente que el conocimiento de la biología del cáncer permite elaborar tratamientos con un impacto potencialmente llamativo sobre la enfermedad.

Se han desarrollado muchos otros tratamientos dirigidos eficaces. La [tabla 171-3](#) contiene una lista representativa de estas dianas y de los tratamientos respectivos que han alcanzado un notable éxito en el último decenio. Entre los ejemplos se cuenta el imatinib, que inhibe la proteína de fusión BCR-ABL en la leucemia mielógena crónica (LMC) (cap. 175) y ha convertido una enfermedad anteriormente mortal en otra crónica y manejable, en la que la mayoría de los pacientes logran llevar una vida natural.⁵ En ciertas variantes del cáncer de pulmón (cap. 182), cuyas alteraciones genómicas suceden con una frecuencia de entre el 1 y el 10%, se dispone ahora de medicamentos con gran actividad y especificidad relativa por la diana que modifican profundamente la vida de los pacientes cancerosos.⁶ En un estudio más minucioso de los mecanismos de resistencia se han aclarado asimismo los factores que predicen la resistencia y se ha propuesto la creación de tratamientos dirigidos para vencer esta resistencia. Por ejemplo, el gefitinib y el erlotinib son dos pequeñas moléculas inhibitorias de ciertas mutaciones activadoras que se dan en el oncogén EGFR en los cánceres no microcíticos de pulmón, y fueron los primeros medicamentos aprobados para combatir los cánceres de pulmón con estas mutaciones. De forma sorprendente, la secuenciación de los tumores de los pacientes que experimentaron resistencia a estos fármacos reveló que muchos cánceres

TABLA 171-2 SÍNDROMES FAMILIARES DE CÁNCER

SÍNDROME	GEN	TUMORES ASOCIADOS
MUTACIONES SUPRESORAS DE TUMORES		
Cowden	<i>PTEN</i>	Mama, tiroides, endometrio, colorrectal, riñón, melanoma
Poliposis adenomatosa familiar	<i>APC</i>	Colorrectal, estómago, intestino, hepatoblastoma, tiroides, páncreas, suprarrenal, vía biliar, meduloblastoma
Carcinoma gástrico familiar	<i>CDH1</i> (E-cadherina)	Estómago, mama
Melanoma maligno familiar	<i>CDKN2</i> (p16 ^{INK4A} y p14 ^{ARF}), <i>CDK4</i>	Melanoma, páncreas
Tumor de Wilms familiar	<i>WT1</i>	Wilms (riñón)
Retinoblastoma hereditario	<i>RB1</i> (pRB)	Retinoblastoma
Paraganglioma hereditario	<i>SDHA</i> , <i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i> o <i>SDHAF2</i> (succinato deshidrogenasa)	Paraganglioma, feocromocitoma
Li-Fraumeni	<i>TP53</i> (p53)	Osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, leucemia, mama, cerebro, suprarrenales, melanoma, Wilms, estómago, colorrectal, páncreas, esófago, pulmón, células germinales gonadales
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1	<i>MEN1</i>	Paratiroides, hipófisis, células de los islotes, suprarrenal, carcinóide
Neurofibromatosis de tipo 1	<i>NF1</i>	Neurofibroma, glioma, leucemia, mama, rhabdomyosarcoma, estromal gastrointestinal
Neurofibromatosis de tipo 2	<i>NF2</i>	Neuromas, schwannomas, meningiomas, astrocitomas, gliomas
Síndrome de Peutz-Jeghers	<i>LKB1</i>	Colon, intestino, estómago, páncreas, cuello uterino, ovario, testículos, mama, tiroides
Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	Riñón, suprarrenal, feocromocitoma
MUTACIONES DE GENES REPARADORES DEL ADN		
Ataxia telangiectasia	<i>ATM</i>	Leucemia, linfoma
Bloom	<i>BLM</i>	Leucemia, tumores sólidos múltiples
Anemia de Fanconi	<i>FANCA</i> , <i>FANCC</i> , <i>FANCD2</i> , <i>FANCE</i> , <i>FANCF</i> o <i>FANCG</i>	Leucemia, tumores sólidos múltiples
Cáncer hereditario de mama y ovario	<i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i>	Mama, ovario, páncreas, trompa de Falopio
Lynch (cáncer hereditario de colon sin poliposis)	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> o <i>PMS2</i>	Colorrectal, endometrio, estómago, mama, ovario, intestino, páncreas, próstata, tracto urinario, hígado, riñón
Poliposis asociada a MYH	<i>MUTYH</i>	Colorrectal, intestinal
Xerodermia pigmentaria	<i>XPA</i> , <i>XPC</i> , <i>ERCC2</i> , <i>ERCC3</i> , <i>ERCC4</i> , <i>ERCC5</i> o <i>DD2</i>	Piel (células basales, escamosas), melanoma, lengua, ojo
MUTACIONES DE ONCOGENES		
Costello	<i>HRAS</i>	Papiloma, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma
Noonan	<i>PTPN11</i> , <i>SOS1</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>RAF1</i> o <i>BRAF</i> (reguladores de la vía Ras-Erk)	Leucemia, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma
Melanoma maligno familiar	<i>CDK4</i>	Melanoma
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2	<i>RET</i>	Tiroides, paratiroides, feocromocitoma

experimentaban una mutación recurrente específica (T790M) que daba cuenta del fenotipo resistente. Las investigaciones de laboratorio y el desarrollo clínico posteriores llevaron a la aprobación de inhibidores de tirosina cinasa de nueva generación, capaces de derrotar a los cánceres que albergan estas mutaciones. Es evidente que el conocimiento de los fundamentos genéticos que impulsan el crecimiento de los tumores y la resistencia a los medicamentos ha cambiado radicalmente la forma en que estos cánceres de pulmón se tratan en clínica, y ha mejorado y prolongado la vida de estos pacientes. En este momento se están observando hechos similares en otras enfermedades. Así, según la evidencia acumulada, la aparición de mutaciones de resistencia en el dominio de unión al ligando del receptor estrógeno α (*ESR1*) ocurre con relativa frecuencia en pacientes con cáncer de mama metastásico y positividad para los receptores hormonales (cap. 188) tratados con inhibidores de la aromatasa.⁷ En la actualidad se están ensayando en estudios clínicos estrategias para superar estas mutaciones de *ESR1* con nuevas terapias endocrinas de combinación.

Aunque se hayan conocido otras mutaciones de resistencia gracias a los nuevos proyectos de secuenciación, la comprensión de las mutaciones genéticas y de su impacto en las vías de señalización ha arrojado una mayor luz. Por ejemplo, ante la secuencia de acontecimientos requerida para la activación de la vía de la cinasa MAP (e-fig. 171-1), cabría predecir que los tratamientos con anticuerpos contra EGFR resultarían ineficaces en los tumores que albergaran una mutación activadora en *KRAS*, porque la «lesión» activadora en este caso particular se sitúa distalmente a EGFR. Así pues, la inhibición de EGFR con un anticuerpo monoclonal terapéutico no surtiría ningún efecto. De hecho, así lo probaron varios grupos, lo que ha obligado a secuenciar *KRAS* en los tumores antes de administrar a estos pacientes tratamientos con anticuerpos anti-EGFR para cerciorarse de que el cáncer solo contiene *KRAS* de tipo silvestre.⁸

Los avances en el conocimiento de la genética del cáncer han abierto nuevas puertas al direccionamiento terapéutico. La «letalidad sintética» es una noción original de los genetistas de *Drosophila* que luego se aplicó a las células nulas para *BRCA1* y *BRCA2*.⁹ La idea central es que la ausencia de las proteínas BRCA establecería una vulnerabilidad terapéutica que se podría explotar, puesto que las células no cancerosas del sujeto afectado seguirían albergando el 50% de una determinada proteína BRCA por el alelo intacto de tipo silvestre (fig. 171-4). En consecuencia, los estudios originales de laboratorio pusieron de relieve que los inhibidores de PARP podían destruir con eficacia las células nulas para *BRCA*, pero no las homólogas de tipo silvestre. Estos hallazgos se tradujeron enseguida en ensayos clínicos de fase temprana que llevaron hace poco a la aprobación de inhibidores de PARP en cánceres de ovario (cap. 189), a los que pronto seguirán otro tipo de tumores.

Si bien los tratamientos dirigidos se suelen aprobar al principio en un único tipo de tejido canceroso, los ejemplos históricos nos enseñan que el motor principal del tumor es la diana y, por tanto, esta podría propiciar la autorización de un tratamiento dirigido frente otro tipo de tumor. Así, en este momento se sabe que los cánceres gástricos con amplificación/sobreexpresión de HER2 (cap. 183) responden al trastuzumab, y este hecho ha facilitado la aprobación de este anticuerpo en los cánceres gástricos metastásicos HER2-positivos. Del mismo modo, las mutaciones oncogénicas BRAF V600 responden de ordinario a los tratamientos dirigidos con inhibidores de V600, si bien los cánceres colorrectales parecen constituir una notable excepción.¹⁰ Curiosamente, la supresión con inhibidores de las mutaciones BRAF V600 desregula las redes de retroalimentación de las células sanas y cancerosas. Las terapias combinadas con inhibidores de MEK, una molécula distal a BRAF en la vía de la cinasa MAP (v. e-fig. 171-1), proporcionan resultados más eficaces con menos efectos secundarios.

TABLA 171-3 EJEMPLOS DE TRATAMIENTOS DIRIGIDOS DEL CÁNCER

PREPARADO TERAPÉUTICO	TIPO	DIANA	ENFERMEDAD	INDICACIONES	PRUEBA ASOCIADA
Imatinib Dasatinib Nilotinib	Pequeña molécula	BCR-ABL	LMC, LLA	Positividad del cromosoma Filadelfia	Análisis citogenético, FISH, PCR
Ponatinib Bosutinib	Pequeña molécula		LMC y LMA resistentes al tratamiento previo con inhibidores de la tirosina cinasa	Positividad del cromosoma Filadelfia	Análisis citogenético, FISH, RT-PCR
Imatinib	Pequeña molécula	c-Kit	Tumores del estroma gastrointestinal	CD117 (c-Kit) positivo	Inmunohistoquímica (c-Kit PharmDx)
Cetuximab Panitumumab	Anticuerpo monoclonal	EGFR	Cáncer colorrectal, cabeza y cuello	KRAS silvestres en el cáncer de colon	PCR (kit KRAS RGQ <i>therascreen</i>)
Gefitinib Erlotinib Afatinib Osimertinib	Pequeña molécula	EGFR	CPNM	EGFR mutante	PCR (kit <i>therascreen</i> EGFR RGQ PCR, análisis cobas de mutación de EGFR)
Trametinib/dabrafenib Cobimetinib/vemurafenib	Pequeña molécula	MEK/BRAF	Melanoma	Mutante BRAF V600	PCR (THxID, análisis cobas de mutación 4800 BRAF V600)
Trastuzumab Pertuzumab TDM1 (conjugado de fármaco y anticuerpo [trastuzumab])	Anticuerpo monoclonal	HER2	Mama, estómago, gastroesofágico	HER2-positivo	Inmunohistoquímica (PATHWAY, InSite, Bond Oracle, HercepTest), FISH (Inform, PathVysion, SPOT-Light, HER2 CISH PharmDx)
Lapatinib Neratinib	Pequeña molécula	HER2, EGFR	Mama	HER2-positivo	Análisis de HER2 como anteriormente
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal	VEGF	CPNM, colorrectal metastásico, riñón metastásico, glioblastoma		
Ipilimumab	Anticuerpo monoclonal	CTLA-4	Melanoma		
Pembrolizumab Nivolumab	Anticuerpo monoclonal	PD-1	Melanoma, CPNM, cánceres con inestabilidad de microsatélites (IMS)		

Las pruebas asociadas indicadas entre paréntesis son las estipuladas por la Food and Drug Administration de EE. UU. para determinados usos del medicamento correspondiente.

CPCM, cáncer no microcítico de pulmón; FISH, hibridación *in situ* por fluorescencia; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

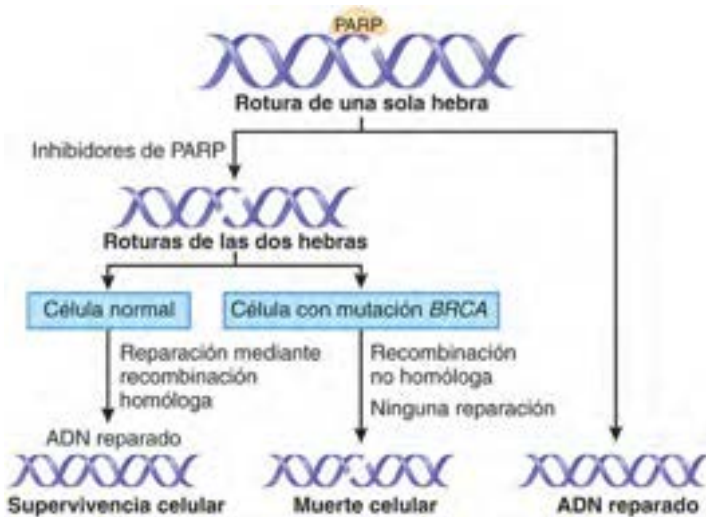


FIGURA 171-4. Inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) y letalidad sintética en las células nulas para BRCA. La PARP1 se une a las zonas rotas de una hebra de ADN que ocurren a menudo durante el ciclo celular y recluta otras enzimas para reparar el ADN dañado. Si no se repara el ADN, al final se producen nuevos daños en el ADN y la muerte celular. Las proteínas de la vía BRCA también pueden reparar este ADN dañado a través de una recombinación homóloga. Los cánceres mediados por BRCA carecen de proteína BRCA, así que se pierde esta capacidad de reparación del ADN a través de la recombinación homóloga. Esta es la base de la terapia sintética letal y dirigida con inhibidores de PARP en pacientes con cánceres relacionados con la BRCA. El daño del ADN que sucede después de la inhibición de la actividad PARP no se puede reparar en los cánceres nulos para BRCA, lo que provoca la muerte celular. Como las proteínas BRCA permanecen intactas en las células no cancerosas debido a la retención de una copia funcional de un gen BRCA, la inhibición de PARP destruye de manera selectiva las células cancerosas. (Tomado de Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim HAJR, et al. An update on PARP inhibitors—moving to the adjuvant setting. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12:27-41.)

Un ejemplo aún más reciente de tratamientos moleculares dirigidos es el larotrectinib, un inhibidor de las proteínas TRK que se activan de manera constitutiva mediante la translocación de los genes *TRK* hacia otros genes, también conocidos como socios de fusión. Este potente inhibidor posee una sorprendente actividad antineoplásica contra una variedad de tipos de tumores, siempre que exista esa translocación de *TRK1*, *TRK2* o *TRK3*, que determina una activación constitutiva.¹¹ Este hecho permitirá la aprobación novedosa del larotrectinib frente a una alteración molecular concreta en lugar de un cáncer o grupo de cánceres específicos. Por último, estudios recientes han facilitado el primer uso autorizado de una terapia antineoplásica basada en el tipo de inestabilidad genética. Gracias al advenimiento de tratamientos con inhibidores de los puntos de control inmunitarios (PCI) frente al melanoma y los cánceres epidermoides de pulmón, se formuló una pregunta esencial: ¿por qué estos tipos de cáncer muestran tasas de respuesta más altas que otros? El análisis retrospectivo reveló que las cargas altas de mutación en los melanomas y los cánceres epidermoides de pulmón comportaban una probabilidad mucho mayor de respuesta, y se propuso que la luz ultravioleta y la exposición al tabaco inducían altas cargas de mutación en los melanomas y los cánceres epidermoides de pulmón, respectivamente. Como se mencionó con anterioridad, los cánceres de IMS se caracterizan por miles de mutaciones en sus genomas. Al verificar la hipótesis de que la carga tumoral alta de mutación impartida por los cánceres de IMS conllevaría asimismo una mayor tasa de respuesta, se ha descubierto que los cánceres de IMS muestran una tasa de respuesta significativamente mayor a las terapias de PCI; algunos pacientes con resistencia a todas las demás terapias presentaron una respuesta llamativa.¹² En resumen, el estudio de la genética del cáncer no solo ha proporcionado información sobre la biología de los tumores, sino que también ha allanado el camino hacia enfoques dirigidos nuevos y originales frente a estas alteraciones genéticas.

GENÉTICA Y DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER

Perfil de expresión genética, pronóstico y predicción

La inclusión del ARN en pruebas de pronóstico y predicción para guiar la toma de decisiones clínicas se ha convertido hoy en una realidad. La mayoría de estas pruebas no miden las alteraciones del ADN, sino los niveles relativos de ARN dentro de un tumor. Estos niveles de ARN se aplican luego a diversos algoritmos validados tanto por su información pronóstica (es decir, probabilidad de recidiva o supervivencia durante un

plazo definido) como por su poder predictivo (es decir, probabilidad de que un paciente se beneficie de un tratamiento determinado). Un ejemplo reciente es la prueba Oncotype DX para el cáncer de mama en fase temprana. Esta prueba mide la expresión de 21 genes del ARN-5 de ellos genes de referencia para calcular una puntuación de recidiva (PR) que se ha validado de cara al pronóstico, así como a la probabilidad de beneficio de la quimioterapia en grupos selectos de pacientes. Se han terminado estudios prospectivos y definitivos de validación, pero en la actualidad solo se dispone de datos limitados: Oncotype DX se ha adoptado ampliamente para que pacientes y médicos tomen una decisión acerca de la administración o no de quimioterapia. Se han validado asimismo pruebas similares en ensayos prospectivos¹³ (p. ej., MammaPrint), y hoy contamos con ensayos adicionales de expresión de ARN para ayudar a tomar decisiones clínicas en otros tipos de cáncer.

Pruebas diagnósticas para tratamientos dirigidos

La capacidad de averiguar el genoma del cáncer ha abierto las puertas a los tratamientos dirigidos. Sin embargo, estos tratamientos dirigidos exigen «pruebas diagnósticas asociadas», es decir, pruebas genéticas para seleccionar a los pacientes con más probabilidades de respuesta a un determinado preparado. A modo de ejemplo, los primeros estudios sobre el trastuzumab probablemente habrían fracasado si no se hubiera preseleccionado a pacientes con una amplificación de HER2, dado que la mayoría de los cánceres de mama no sobreexpresan HER2. Si bien la secuenciación de Sanger constituyó la referencia en la investigación y en las pruebas de laboratorio clínico durante años, la secuenciación de siguiente generación (NGS) ha suplantado en gran medida a las técnicas de primera generación para la investigación del cáncer y las pruebas diagnósticas asociadas (cap. 37).

En resumen, con la NGS se generan «bibliotecas» de ADN que se secuencian de manera simultánea (es decir, de forma masiva y en paralelo) y aportan terabytes (o más) de datos. Se necesita una secuenciación redundante para que cada nucleótido sea secuenciado durante el tiempo suficiente para separar las mutaciones verdaderas de los artefactos del proceso NGS. Cada molécula de ADN secuenciada se alinea entonces con un genoma de referencia para determinar la presencia o ausencia de mutaciones.

Como los genomas de referencia provienen de diversas fuentes, no siempre resulta posible distinguir una mutación de una variante normal que pudiera existir en la población. En consecuencia, «la secuenciación y el filtrado de la línea germinal» se realizan cada vez más para la secuenciación de tumores. Esto supone obtener una muestra de ADN normal del paciente, cuyo tumor se esté secuenciando, y someter el ADN normal de la línea germinal a la NGS. Después de la secuenciación y la alineación, el ADN de la línea germinal se sustrae digitalmente del ADN del tumor para detectar solo las mutaciones somáticas. Este proceso, si bien reduce el número de mutaciones positivas falsas, también puede filtrar mutaciones potencialmente importantes de la línea germinal que podrían revestir importancia terapéutica frente a un cáncer determinado (p. ej., *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1* y *MSH2*), porque esta operación se suele realizar por vía digital antes de que el usuario analice los datos. Los métodos bioinformáticos más recientes eluden estas cuestiones al no filtrar las mutaciones de la línea germinal en genes como los mencionados o al identificar la probabilidad de mutaciones somáticas frente a las de la línea germinal con el uso de algoritmos estadísticos.

Se están realizando más ensayos clínicos para explotar el ADN del cáncer como instrumento general de cribado diagnóstico; se ha completado un estudio sobre el uso de muestras de heces, y se ha obtenido una sensibilidad y una especificidad relativamente altas para detectar cánceres colorrectales en un estadio precoz. Esta prueba fecal multidiaria se basa en una combinación de análisis de mutación, marcadores epigenéticos y un inmunoanálisis de hemoglobina que la FDA ha aprobado en la actualidad para cribar el cáncer colorrectal.

La NGS también ha hecho realidad el concepto de «biopsia líquida» para el diagnóstico del cáncer. Las biopsias líquidas originales obligaban a analizar las células tumorales circulantes, pero esta denominación se ha utilizado hace poco para describir el análisis del ADN acelular circulante (ADNcf). Se ha comprobado que todas las células, cancerosas y sanas, liberan ADN a la circulación.¹⁴ Este ADNcf se puede aislar y analizar por NGS con diversos propósitos, incluida la identificación del ADN tumoral circulante usando varios sustratos como el plasma, el suero, la orina, la saliva y otros.^{15,16} La NGS, junto con su predecesora la PCR¹⁷ y otras técnicas, se ha convertido ahora en una prueba habitual para detectar mutaciones tumorales en la circulación y recientemente ha dado lugar a un análisis de sangre aprobado por la FDA para detectar mutaciones en el cáncer de pulmón como herramienta diagnóstica complementaria de los tratamientos dirigidos contra EGFR mutante. Además de los diagnósticos complementarios, el ADNcf se estudia también como marcador de la carga cancerosa residual, la respuesta terapéutica y el pronóstico. Por otro lado, la hematopoyesis clonal asintomática, por la que las células madre precancerosas acumulan mutaciones genéticas que aumentan el riesgo de transformación maligna,¹⁸ es otro posible marcador pronóstico. Las intervenciones basadas en estas nuevas tecnologías podrían revolucionar la forma en que tratamos a los pacientes con cánceres en un estadio precoz y tardío y aportar un conocimiento preciso de si los tratamientos están verdaderamente erradicando la enfermedad residual microscópica y logrando curaciones.

CONCLUSIONES

La capacidad para identificar con rapidez y precisión las mutaciones y otras alteraciones genéticas ha revolucionado nuestra comprensión del cáncer y de la manera óptima para prevenir, diagnosticar y tratar este conjunto de enfermedades. Se augura un futuro en el que se sistematizará la secuenciación del genoma de una persona a través de la sangre u otros métodos no invasivos, y los médicos podrán diagnosticar enseguida el cáncer y, lo que es aún más importante, saber asimismo cómo abordar los cánceres con los tratamientos más eficaces.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

172

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

DAVID P. STEENSMA Y RICHARD M. STONE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) abarcan un grupo heterogéneo de síndromes de insuficiencia de la médula ósea caracterizados de manera colectiva por una hematopoyesis ineficaz que origina citopenias en la sangre periférica, habitualmente anemia. Los SMD tienden a evolucionar con el tiempo y cabe el riesgo de progresión a una leucemia mieloide aguda (LMA), que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define actualmente como la presencia de al menos un 20% de células blásticas mieloides inmaduras en la sangre o en la médula ósea.¹ Aunque la característica clínica dominante de los SMD sea la insuficiencia de la médula ósea, los SMD constituyen trastornos clonales y, por tanto, se catalogan como neoplasias hematopoyéticas por la OMS y otras organizaciones. En el SMD se observan más de 40 mutaciones recurrentes de genes somáticos; la mayoría de estas mutaciones también se detectan de manera asidua en la LMA y en otras neoplasias mieloides, aunque con distinta frecuencia.²

Los criterios diagnósticos mínimos de los SMD, tal como la OMS define en la actualidad estos síndromes, comprenden la presencia de una o más citopenias, junto con al menos una de las características siguientes: 1) un número de mieloblastos medulares del 5 al 19%; 2) un cariotipo anómalo de la médula con una anomalía cromosómica adquirida compatible con el diagnóstico de SMD, o 3) más del 10% de células de aspecto displásico en cualquier linaje hematopoyético (es decir, con morfología anómala, como se describe más adelante) de un paciente en quien se hayan descartado otras causas de morfología celular displásica, como una deficiencia nutricional o un efecto farmacológico.

Algunos pacientes sufren citopenias persistentes, pero no cumplen estos criterios diagnósticos del SMD ni en principio presentan ningún otro diagnóstico, ni siquiera después de un estudio minucioso. Este patrón se ha denominado *citopenias idiopáticas de significado incierto* (ICUS) si no hay ninguna mutación somática clonal y *citopenias clónicas de significado indeterminado* (CCUS) si se detecta una mutación somática asociada al SMD (p. ej., *DNMT3A*, *TET2*); hay que vigilar a estos pacientes, porque corren el riesgo de presentar un SMD manifiesto, en particular los que tienen CCUS.³ Más del 10% de la población sana de 70 años o más muestra una mutación somática de *DNMT3A*, *TET2* u otro gen asociado al SMD; por tanto, la identificación de una mutación clonal en ausencia de cualquier otra característica del SMD (llamada *hematopoyesis clonal de potencial indeterminado* [CHIP]) no se considera diagnóstica del SMD. Los pacientes con CHIP corren riesgo de sufrir un SMD u otra neoplasia hematológica maligna, y también un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

Ha resultado difícil estimar con exactitud la incidencia y la prevalencia del SMD, en parte debido a las distintas definiciones y a la imprecisión de la terminología tradicional y en parte porque los casos de SMD se recogen de manera incompleta en los registros de cáncer. Los datos de la National Cancer Institute Survey, Epidemiology and End Results (SEER) de EE. UU. indican que cada año se diagnostican entre 10.000 y 12.000 casos nuevos. Sin embargo, el análisis de los actos médicos de Medicare sugiere que la incidencia real de SMD es mucho más alta: al menos 40.000 casos nuevos en EE. UU. cada año, más del doble de la incidencia de la LMA. Además, muchos pacientes gería-

tricos con citopenias leves y un posible SMD son evaluados de manera incompleta (p. ej., no se someten a una aspiración de médula ósea) y jamás se diagnostican.

El factor de riesgo principal para el SMD es el envejecimiento: la enfermedad es consecuencia de la adquisición acumulativa de mutaciones somáticas por las células madre de la médula.⁵ La tasa de diagnóstico del SMD aumenta ligeramente en los trabajadores de ciertas industrias, como la petrolera y la agrícola, sin duda debido a la exposición a agentes que favorecen la expansión de los clones mutantes. Se observa un ligero predominio masculino general. En Asia y Europa Oriental, el SMD se diagnostica de ordinario a una edad más temprana que en Occidente; en EE. UU., la edad mediana a la que se diagnostica el SMD es de unos 71 años, mientras que en China se acerca más a los 50 años.

Las personas expuestas a radiaciones ionizantes o a ciertos tipos de quimioterapia citotóxica (es decir, alquilantes, como el clorambucilo o el melfalán, o inhibidores de la topoisomerasa II, como el etopósido o la doxorubicina) corren más riesgo de SMD. La incidencia máxima de diagnóstico del SMD después de la exposición al alquilante o a la radiación tiene lugar de 5 a 10 años después, mientras que, en el caso de la exposición a inhibidores de la topoisomerasa, varía entre 1 y 3 años. Este aumento del riesgo nunca desaparece del todo; las personas expuestas a la radiación de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki en Japón continuaron siendo diagnosticadas de SMD con mayor frecuencia que la población no expuesta hasta 50 años más tarde. Se dice que los pacientes con antecedentes de exposición a la quimioterapia o a la radiación sufren SMD relacionados con la terapia (SDM-t).

Así como el SMD familiar es raro, las mutaciones de varios genes de la línea germinal, entre ellos *RUNX1* y *GATA2*, predisponen al SMD. Las mutaciones *RUNX1* se asocian a un pródromo de trombocitopenia que puede confundirse con la púrpura trombocitopénica inmunitaria, mientras que las mutaciones *GATA2* lo hacen a veces a infecciones micobacterianas previas, verrugas cutáneas o monocitopenia.

BIOPATOLOGÍA

Los SMD son trastornos clonales, es decir, una o varias células madre o progenitoras de la médula portadoras de mutaciones de genes somáticos proliferan a expensas de las células madre sanas, y estas progenies mutantes acaban dominando la médula ósea. Los clones pueden adquirir mutaciones adicionales que generan subclones, que contribuyen a la progresión de la enfermedad si su capacidad de proliferación sobrepasa la del clon mutante original. El proceso de adquisición de mutaciones somáticas podría acelerarse tras la exposición a la radiación o a sustancias químicas que dañan el ADN, pero, lo que es aún más importante, estas exposiciones también permiten seleccionar pequeños clones mutantes *TP53* o *PPM1D* preexistentes. El microambiente de la médula (es decir, las células estromales no hematopoyéticas) parece desempeñar un papel importante en respaldo de los clones neoplásicos.

La celularidad medular suele hallarse normal o aumentada en los SMD, pero la apoptosis excesiva (es decir, la muerte celular programada) de las células hematopoyéticas del interior de la médula ósea explica las citopenias en la sangre periférica. Aunque la apoptosis excesiva dentro de la médula caracterice las fases tempranas del SMD, a medida que la enfermedad progresa hacia la LMA, la apoptosis intramedular podría disminuir. Además, la diferenciación hematopoyética, que se desorganiza, pero prosigue en los estadios precoces de la enfermedad, podría alterarse por completo más adelante en el curso de la enfermedad, de forma que la mayoría de las células hematopoyéticas en desarrollo se detienen en el estadio de mieloblasto.

La mitad de los pacientes con SMD *de novo* y más del 80% de los pacientes con SMD-t presentan ganancias y pérdidas importantes de material cromosómico dentro de las células dañadas, que se detectan con un cariotipado sistemático en metafase. Las técnicas genéticas como la hibridación genómica comparativa basada en la matriz revelan deleciones cromosómicas crípticas en algunos pacientes con SMD y un resultado normal del cariotipo.

En el SMD se ha observado una mutación recurrente de más de 40 genes.⁶ No domina una sola mutación; los SMD se asocian a una heterogeneidad genética considerable. Los genes mutados en mayor número y la probable función de las proteínas que codifican se enumeran en la tabla 172-1. Más del 90% de los pacientes con SMD exhiben al menos una mutación somática clonal detectable, que influye en la presentación clínica y el pronóstico. Son habituales las mutaciones de los patrones epigenéticos por metilación del ADN y conformación de la cromatina (p. ej., interacciones entre histonas y ADN).⁷ Además, se han descrito mutaciones asiduas que afectan al corte y empalme del pre-ARNm, sobre todo en pacientes con sideroblastos en anillo (es decir, precursores eritroides con mitocondrias perinucleares anómalas cargadas de hierro que se tiñen con el azul de Prusia de Perls) (v. fig. 172-1C); los genes específicos que se empalman erróneamente y dan lugar a un fenotipo de SMD aún no están claros.

Un subgrupo de pacientes con hallazgos patológicos similares a los SMD muestran una supresión autoinmunitaria de la hematopoyesis posiblemente impulsada por una población expandida de linfocitos T autorreactivos.⁸ Es más probable que los pacientes muestren un componente inmunitario frente a la insuficiencia de su médula si tienen menos de 55 años y una médula hipocelular similar a la de la anemia aplásica, un patrón cromosómico normal o trisomía 8 (en lugar de un cariotipo más complejo), una

población con células de la hemoglobinuria paroxística nocturna detectable mediante citometría de flujo (cap. 151) y un HLA DR15. Estos pacientes podrían responder a las terapias inmunodepresoras contra las células T.

La mayoría de los pacientes con SMD acuden al médico con anemia (la anemia está presente en el 95% de los casos y suele ser macrocítica), mientras que la mitad de los pacientes presentan además neutropenia, trombocitopenia o ambas en el momento del diagnóstico. En la sangre periférica y la médula ósea se aprecia la forma «displásica» característica de las células. En la sangre periférica, estas anomalías comprenden neutrófilos hipogranulares, neutrófilos hipoalobulados, como la célula bilobulada pseudo-Pelger-Huët, plaquetas de mayor tamaño con hipogranularidad, eritrocitos con poca hemoglobina y células mieloides tempranas circulantes –incluido un número reducido de mieloblastos– (cap. 148). Las anomalías en la maduración en la médula ósea consisten en cambios eritroides megaloblastoides, células eritroides multinucleadas, sideroblastos en anillo, cariorrexis nuclear, mielopoyesis desviada hacia la izquierda, leucocitos hipogranulares, micromegacariocitos, grandes megacariocitos hipernucleados o megacariocitos hipoalobulados (fig. 172-1). El aumento ligero de la fibrosis de reticulina se aprecia a menudo en el SMD, pero la fibrosis intensa de reticulina y la fibrosis de colágeno concurren rara vez. La hematopoyesis extramedular es poco común en los SMD, y la presencia de esplenomegalia o hepatomegalia obliga a barajar otro diagnóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El curso clínico en el SMD lo definen las complicaciones de las citopenias, entre ellas el sangrado de mucosas, las infecciones recidivantes, la disnea de esfuerzo y la fatiga. La fatiga apenas se correlaciona con el grado de anemia y podría obedecer en parte a la liberación de citocinas por las células clonales anormales. Las manifestaciones paraneoplásicas, incluidos la dermatosis neutrofílica (síndrome de Sweet, caps. 410 y 411), la artritis inflamatoria y otros síndromes reumatológicos, ocurren en un 10-15% de los pacientes. Las transfusiones repetidas de eritrocitos determinan a veces una hemosiderosis transfusional y disfunción orgánica –incluso enfermedades hepáticas y cardíacas–. La frecuencia de las complicaciones por sobrecarga de hierro, así como la importancia de la terapia de quelación en el SMD, constituyen temas controvertidos.⁹

La historia natural del SMD varía mucho. Cerca de la mitad de los pacientes morirán por complicaciones de las citopenias, en particular infección neutropénica y defectos funcionales de los neutrófilos (es decir, deterioro de la actividad bactericida debido a la hipogranularidad).¹⁰ La neumonía y la bacteriemia son las infecciones letales más frecuentes en los SMD. La hemorragia es la segunda causa de muerte. La anemia podría exacerbar las enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares. El 25% de los pacientes evolucionarán hacia una LMA, complicación habitualmente mortal. Por último, como el SMD se diagnostica a menudo en pacientes ancianos o con antecedentes de cáncer, la fragilidad y la comorbilidad geriátrica contribuyen a la muerte de al menos un tercio de los pacientes.¹¹

DIAGNÓSTICO

La existencia de SMD se suele sospechar ante un paciente mayor con citopenia, sobre todo anemia macrocítica que no sea secundaria a carencia de B₁₂ o de folato, efecto de la medicación (p. ej., metotrexato o azatioprina) o abuso del alcohol. La anomalía del hemograma podría resultar casual, pero la mayoría de los pacientes con SMD se encuentran sintomáticos: fatiga, disnea y otros síntomas asociados a la citopenia.¹²

Para el diagnóstico se requiere un aspirado de médula ósea; la biopsia de médula ósea con un trépano también ayuda y proporciona información sobre la arquitectura y la celularidad global de la médula.¹³ El estudio citogenético (en metafase) es esencial, mientras que la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) solo se precisa cuando fracasa el cariotipo por una aspiración infructuosa de médula ósea. Las anomalías de la FISH se detectan rara vez en pacientes con al menos 20 metafases contadas durante el cariotipado. La inmunofenotipificación por citometría de flujo proporciona información valiosa para el diagnóstico y el pronóstico, pero no sirve para contar el porcentaje de blastos.

Es importante realizar el diagnóstico diferencial de la hematopoyesis displásica y contemplar otras causas de citopenias y anomalías morfológicas.¹⁴ Este diagnóstico diferencial incluye trastornos no clonales, como la carencia de B₁₂ o de folato, la carencia de cobre (sobre todo si hay sideroblastos en anillo), la ferropenia, la infección por el VIH, la exposición a medicamentos (en especial a citotóxicos) o un trastorno inmunitario, como la leucemia de linfocitos T granulares grandes (T-LGL). En los pacientes con anemia sideroblástica aislada conviene descartar las anemias sideroblásticas congénitas, incluidas las debidas a mutaciones de la línea germinal en *ALAS2*, que pueden manifestarse a una edad avanzada.

El SMD se debe separar de la anemia aplásica (cap. 156), que puede ser oligoclonal y asociarse a algunas de las mismas mutaciones somáticas que el SMD, si bien no suele acompañarse de células de Pelger-Huët u otras anomalías morfológicas. El cariotipo en la anemia aplásica casi siempre es normal. Los SMD también pueden confundirse con una neoplasia mieloproliferativa (NMP), como la mielofibrosis primaria (cap. 157). Los casos en los que las características del SMD, como las citopenias, se superponen

TABLA 172-1 MUTACIONES GÉNICAS ASOCIADAS AL SMD Y CLASE FUNCIONAL DE LA PROTEÍNA ASOCIADA

GENES CON MUTACIONES RECURRENTES	FRECUENCIA DE MUTACIÓN EN EL SMD	NOTAS ADICIONALES
COMPONENTES DEL ESPLICEOSOMA (ALTERAN EL CORTE Y EMPALME DEL PRE-ARNM)		
<i>SF3B1</i>	20-25%	Asociación estrecha con la presencia de sideroblastos en anillo (el 60-80% de los casos de SMD-SA), coexistencia frecuente con las mutaciones <i>DNMT3A</i> ; asociación con una evolución más favorable
<i>U2AF1</i>	5-10%	Coexistencia frecuente con del(20q)
<i>SRSF2</i>	5-10%	Más frecuente en la LMMC (25-30%) que en el SMD sin características proliferativas, a menudo coexiste con mutaciones <i>RUNX1</i> o <i>ASXL1</i>
<i>ZRSR2</i>	3-5%	
<i>U2AF2, SFRA1, PRPF40B, SF1</i>	< 2% de cada uno	
MODIFICADORES DEL PATRÓN EPIGENÉTICO Y DE LA CONFORMACIÓN DE LA CROMATINA		
<i>TET2</i>	20-25%	Más frecuente en la LMMC (~40%)
<i>DNMT3A</i>	10-15%	Las mutaciones de baja frecuencia alélica también se encuentran de manera habitual en la población mayor sana
<i>SETBP1</i>	5-10%	Más común en la LMMC; asociado a un pronóstico adverso en ese entorno
<i>ASXL1</i>	10-20%	Más frecuente en la LMMC (~40%)
* <i>EZH2</i>	6%	Más frecuente en la LMMC (~12%)
<i>KDM6A</i>	< 2%	Raro en el SMD, más frecuente en la LMMC
<i>IDH1, IDH2</i>	< 2%	Más frecuente en la LMA que en el SMD; posibilidad de terapia dirigida con preparados innovadores
<i>PHF6</i>	< 1%	
<i>ATRX</i>	Raro	Asociado con α -talasemia adquirida (inclusiones de hemoglobina H en los eritrocitos)
FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN/REPARACIÓN DEL ADN		
<i>RUNX1*</i>	10-15%	Las mutaciones de la línea germinal causan un trastorno plaquetario familiar con propensión a la LMA (LMA-TPF)
<i>ETV6</i>	< 5%	Translocaciones comunes en la LMA; antes conocidas como <i>TEL</i>
<i>MYBL2</i>	< 1%	
<i>GATA2</i>	Raro	Las mutaciones de la línea germinal causan un SMD familiar con monocitopenia
<i>CEBPA</i>	Raro	Mutaciones más frecuentes en la LMA, las mutaciones de la línea germinal causan LMA familiar sin displasia precedente
<i>WT1</i>	Raro	Muta con más frecuencia en la LMA
* <i>TP53</i>	5-10%	Asociado con un pronóstico muy desfavorable; asociado con SMD-t y con un cariotipo complejo
SEÑALIZACIÓN A TRAVÉS DE TIROSINA CINASA		
<i>NRAS, KRAS, BRAF</i>	5-10% de manera colectiva	Las mutaciones <i>NRAS</i> son más habituales en la LMMC y la LMA; las primeras mutaciones se describieron en el SMD (1987)
<i>JAK2</i>	< 5%	Más frecuente en SMD/MPN con sideroblastos en anillo y trombocitosis (MDS/MPN-SA-T) (50%)
<i>CBL, CBLB</i>	< 5%	Muta con más frecuencia en la LMMC que en el SMD
<i>FLT3, MPL, KIT</i>	< 1%	<i>MPL</i> mutado (5%) del MDS/MPN-SA-T; las mutaciones <i>FLT3</i> y <i>KIT</i> son raras en el SMD y mucho más comunes en la LMA
<i>NF1</i>	< 1%	Las mutaciones en la línea germinal causan neurofibromatosis de tipo 1
<i>PTPN11</i>	< 1%	Raro en el SMD, más frecuente en la LMMC (30%)
OTROS		
<i>NPM1</i>	< 2%	Muta con mucha más frecuencia en la LMA
<i>GNAS</i>	< 1%	
<i>BCOR, BCORL1</i>	< 1%	Más común en la anemia aplásica
<i>PIGA</i>	< 1%	Asociado a un clon <i>PNH</i> ; más habitual en la hemoglobinuria paroxística nocturna
<i>UMODL1</i>	< 1%	
<i>ZSWIM4</i>	< 1%	
<i>PPM1D</i>	1-3%	Asociado al SMD-t
Cohesinas (<i>RAD21, STAG1, STAG2, SMC3, SMC1A</i>)	5-10%	A pesar de su importancia en la segregación de las cromátidas, no se asocia a anomalías del número cromosómico

*Mutaciones que parecen asociarse de manera independiente a malos resultados en los síndromes mielodisplásicos (SMD).

LMA, leucemia mieloide aguda; LMMC, leucemia mielomonocítica crónica; LMMJ, leucemia mielomonocítica juvenil; SMD-SA, SMD con sideroblastos en anillo; SMD/MPN-SA-T, SMD/síndrome de superposición de neoplasia mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis; SMD-t, síndrome mielodisplásico relacionado con el tratamiento.

Datos basados en Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011;29:504-515; Bejar R, Papaemmanuil E, Haferlach T, et al. Somatic mutations in MDS patients are associated with clinical features and predict prognosis independent of the IPSS-R: analysis of combined datasets from the International Working Group for Prognosis in MDS-Molecular Committee. *Blood* 2015;126:907; y otros.

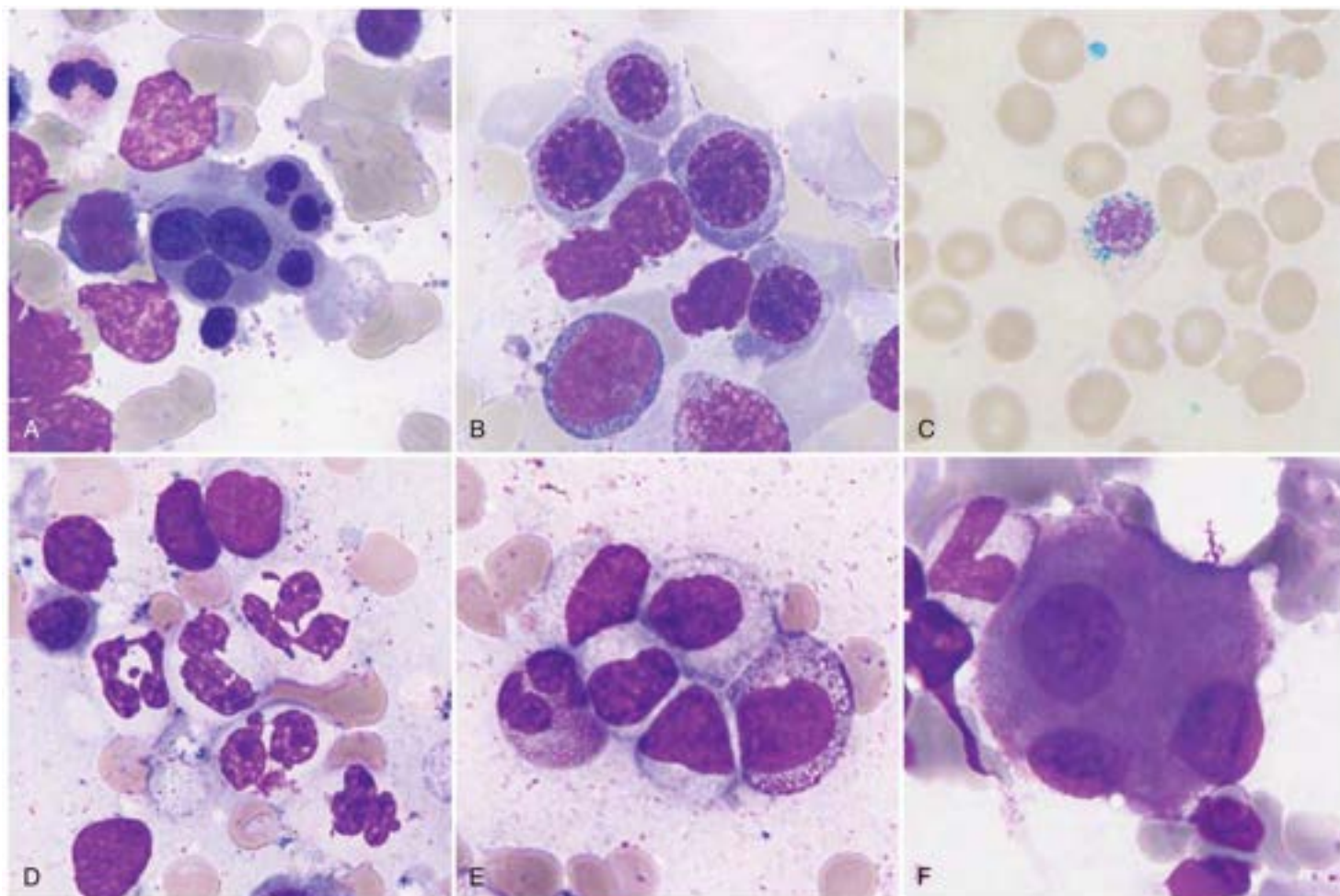


FIGURA 172-1. Anomalías «displásicas» celulares habituales en la sangre periférica o la médula de los pacientes con SMD. A. Precursor eritroide multinucleado. B. Maduración megaloblastoide de precursores eritroides con cromatina nuclear «abierta». C. Sideroblasto en anillo (precursor eritroide patológico con gránulos de hierro que rodean al menos un tercio del núcleo). D. Neutrófilos hipogranulares. E. Anomalia de pseudo-Pelger-Huët (neutrófilo hipolobulado). F. Lobulación nuclear anormal de un megacariocito: célula con tres núcleos/lóbulos nucleares separados. A, B, D y F son aspirados de médula con tinción de Wright-Giemsa; C es la tinción del aspirado de médula con el azul de Prusia de Perl; E es la tinción de Wright-Giemsa de la sangre periférica. (Por cortesía de Elizabeth A. Morgan, MD PhD, Brigham & Women's Hospital, Boston, MA.)

con características de la NMP, como la leucocitosis y la esplenomegalia, comprenden la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), para cuyo diagnóstico se requieren más de 1.000 monocitos/ μl en la sangre. La OMS clasifica los síndromes de superposición de SMD/NMP al margen de los SMD, y el espectro mutacional de estos casos es distinto.¹⁵

La OMS reconoce varios subtipos diferentes de SMD que presentan un riesgo variable de progresión a la leucemia. Estos subtipos se volvieron a clasificar en 2016 y figuran en la tabla 172-2. Si un paciente tiene citopenias sin ninguna anomalía morfológica característica del SMD, pero muestra una alteración citogenética medular típica del SMD, como la pérdida del cromosoma 7 o la delección del brazo largo del cromosoma 5, se puede considerar que sufre un «SMD inclasificable» (SMD-U) y corre riesgo de progresión a la LMA.

TRATAMIENTO

Tto

Dada la heterogeneidad de los SMD y el amplio espectro de estados funcionales y comorbilidad presentes en la población con SMD, el tratamiento se debe individualizar.¹⁶ La ausencia actual de una diana molecular específica y bien caracterizada en la mayoría de los pacientes con SMD impide una terapéutica biológica adecuada. Los algoritmos de tratamiento (fig. 172-3) se basan principalmente en el pronóstico del paciente, como se explica más adelante.

Abordaje general del paciente

Cuando el clínico elige el tratamiento potencial de un paciente con SMD, debe considerar la edad, la comorbilidad y el estado funcional del paciente, así como la biología y la cinética de la enfermedad. Algunos pacientes con SMD presentan citopenias leves y síntomas mínimos o nulos, y la actitud expectante parece razonable. En los pacientes de más riesgo (p. ej., IPSS intermedia de 2 o de riesgo alto o IPSS-R de alto o muy alto riesgo) suele estar indicada una terapia inmediata, porque suelen presentar una citopenia intensa y una esperanza de vida de menos de 2 años. En los pacientes de menos riesgo (IPSS de riesgo bajo o intermedio 1, IPSS-R de riesgo muy bajo o bajo) está indicado un abordaje

más cauteloso. La única modalidad curativa en los SMD es el alotrasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 168), por lo que esta opción se contemplará cuando se elabore un plan terapéutico si el paciente es lo suficientemente joven y carece de otros problemas médicos importantes.¹⁷

Tratamiento de soporte

Factores de crecimiento hematopoyético y otras modalidades para combatir las citopenias

La mayoría de los pacientes con SMD se encuentran anémicos, por lo que los preparados estimulantes de la eritropoyesis (PEE) epoetina y darbepoetina se utilizan mucho, aun cuando no cuenten con la aprobación explícita de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para el tratamiento de los SMD. Los beneficios de los PEE suelen ser discretos y duran poco tiempo. En un ensayo en fase III aleatorizado y controlado con placebo, de 24 semanas de duración, en el que se administró darbepoetina α cada 3 semanas a pacientes con anemia y SMD de bajo riesgo, la necesidad de transfusión se redujo de forma significativa y aumentaron las tasas de respuesta eritroide. Los pacientes con niveles séricos basales más bajos de eritropoyetina ($< 500 \text{ U/l}$ y sobre todo $< 100 \text{ U/l}$) tienen más probabilidades de responder a los PEE que los que presentan niveles más altos. En los pacientes con sideroblastos en anillo, la adición de una dosis baja de factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) al PEE podría potenciar la respuesta eritropoyética. Si bien unos cuantos pacientes se beneficiarán del tratamiento con andrógenos, hay que tener en cuenta el riesgo de aumento de tamaño de la próstata (en los hombres) y otras complicaciones, como la hepatotoxicidad.

Los factores de crecimiento mieloides, como el G-CSF, mejoran la neutropenia observada a menudo en los pacientes con SMD; sin embargo, esta modalidad, aunque probablemente no resulte leucemógena como se temía antes, tampoco disminuye con toda probabilidad el riesgo de infecciones ni brinda otros beneficios clínicos, dada la frecuencia de disfunción de los neutrófilos, aparte de la neutropenia. La profilaxis antimicrobiana no cumple una función clara, por más que pueda plantearse a pacientes con infecciones recidivantes o con un riesgo particularmente elevado.

TABLA 172-2 SUBTIPOS DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

SUBTIPO DE SMD	DISPLASIA	RECuento DE BLASTOS	OTROS SIGNOS
SMD con displasia de un solo linaje (SMD-DUL)	<ul style="list-style-type: none"> Presente solo en un linaje (> 10% de las células de ese linaje) 	<ul style="list-style-type: none"> Sangre periférica: < 1% Médula ósea: < 5% 	<ul style="list-style-type: none"> Los casos con citopenias bilineaje se pueden incluir dentro de esta categoría, pero la displasia de la médula debe limitarse a un linaje Los sideroblastos en anillo representan < 15% de los precursores eritroides
SMD con sideroblastos de anillo (SMD-SA)	<ul style="list-style-type: none"> Presente en el linaje eritroide (> 10% de los precursores eritroides); subtipos con displasia de un solo linaje (SMD-SA-DUL) y con displasia de múltiples linajes (SMD-SA-DML) 	<ul style="list-style-type: none"> Sangre periférica: ninguno Médula ósea: < 5% 	<ul style="list-style-type: none"> Anemia (normocítica/macrocítica) Los sideroblastos en anillo comprenden ≥ 15% de los precursores eritroides o, si existe una mutación <i>SF3B1</i>, ≥ 5% de los precursores eritroides
SMD con displasia multilineaje (SMD-DML)	<ul style="list-style-type: none"> Presente en dos o más linajes (> 10% de las células de ese linaje) 	<ul style="list-style-type: none"> Sangre periférica: < 1% Médula ósea: < 5% 	<ul style="list-style-type: none"> Una o más citopenias Ningún bastón de Auer Si hay ≥ 15% de precursores eritroides o una mutación <i>SF3B1</i> en ≥ 5% de los precursores eritroides, indica un SMD-SA-DML
SMD con exceso de blastos de tipo 1 (SMD-EB-1)	<ul style="list-style-type: none"> Presente en uno o más linajes (> 10% de las células de ese linaje) 	<ul style="list-style-type: none"> Sangre periférica: < 5% Médula ósea: 5-9% 	<ul style="list-style-type: none"> Una o más citopenias Ningún bastón de Auer 2-4% de blastos en la sangre periférica → SMD-EB-1
SMD con exceso de blastos de tipo 2 (SMD-EB-2)	<ul style="list-style-type: none"> Presente en uno o más linajes (> 10% de las células de ese linaje) 	<ul style="list-style-type: none"> Sangre periférica: 5-19% Médula ósea: 10-19% 	<ul style="list-style-type: none"> Una o más citopenias Presencia de bastones de Auer con cualquier recuento de blastos < 20% → SMD-EB-2
SMD con deleción aislada del cromosoma 5q (síndrome 5q-)	<ul style="list-style-type: none"> Número elevado de megacariocitos, muchos de ellos pequeños y con núcleos hipobulados/no lobulados Displasia mínima o nula del linaje granulocítico 	<ul style="list-style-type: none"> Sangre periférica: ninguno o muy pocos blastos (< 1%) Médula ósea: < 5% 	<ul style="list-style-type: none"> Anemia (a menudo macrocítica) con o sin otras citopenias/trombocitosis Ningún bastón de Auer Delación intersticial o terminal del brazo largo del cromosoma 5 sin ninguna o con una anomalía citogenética
SMD inclasificable (SMD-I)	<ul style="list-style-type: none"> Inequívoco, pero presente en < 10% de las células de uno o más linajes 	<ul style="list-style-type: none"> Sangre periférica: ≤ 1% Médula ósea: < 5% 	<ul style="list-style-type: none"> Puede progresar hacia un SMD específico También puede incluir casos clasificados de otra manera: SMD-DUL o SMD-DML, pero con un 1% de blastos en la sangre periférica; SMD-DUL, pero con pancitopenia Los casos con una anomalía cromosómica asociada al SMD (que no sea la pérdida del cromosoma Y o la trisomía 8 o la delación del cromosoma 20), pero sin displasia, se pueden incluir dentro de esta categoría

Los datos se basan en la clasificación de la OMS de 2016 de las neoplasias hematopoyéticas y linfoides (Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405), que representó una revisión ligera de la clasificación de 2008. Las neoplasias mieloides familiares se clasifican por separado, al igual que la neoplasia mioelode relacionada con el tratamiento (SMD-t/LMA) y los SMD con características de neoplasia mieloproliferativa.

Los preparados estimulantes de la trombopoyesis romiplostim y eltrombopag no cuentan con aprobación de la FDA en el SMD y pueden inducir una progresión hacia la LMA en algunos casos, si bien podrían resultar útiles en aquellos con trombocitopenia intensa o sangrado con repercusión clínica.¹⁸ Las transfusiones plaquetarias se administrarán con cuidado a los pacientes con SMD debido al riesgo de aloinmunización; la transfusión profiláctica solo está indicada en los que presentan recuentos plaquetarios inferiores a 10.000/μl. Los pacientes con sangrado de mucosas y trombocitopenia rebelde podrían beneficiarse del tratamiento con antifibrinolíticos, como el ácido aminocaproico.

Tratamiento de quelación del hierro

Las transfusiones eritrocíticas múltiples que precisan algunos pacientes con SMD determinan a veces una sobrecarga de hierro y lesiones en los tejidos, pero la frecuencia de esta complicación no se conoce bien. Los pacientes con niveles séricos más altos de ferritina evolucionan peor que los que tienen valores más bajos, tanto en el entorno del trasplante como fuera de él. No obstante, se sigue desconociendo hasta qué punto la ferritina sérica representa un marcador de inflamación o de una enfermedad más avanzada, o si el depósito de hierro en la médula, el hígado, el corazón y el páncreas es la causa directa de esta complicación. Esta incertidumbre, sumada a la escasa mortalidad por sobrecarga de hierro notificada en los SMD y a la toxicidad y el alto costo de los quelantes, explica que la utilidad del tratamiento de quelación del hierro en esta enfermedad con preparados como el deferasirox, la deferiprona o la deferoxamina suscite controversia. Parece razonable recomendar un ensayo de quelación del hierro a los pacientes con enfermedades de menor riesgo y altas cargas transfusionales (p. ej., más de 20-40 unidades de eritrocitos transfundidas), pero todavía no hay datos prospectivos a favor de un beneficio claro en este contexto. Los datos retrospectivos indican que los pacientes así tratados viven más tiempo, pero estos estudios se ven confundidos por los factores de selección de los pacientes, y la utilidad del deferasirox aún no se ha demostrado.

Tratamiento modificador de la enfermedad

Tratamiento inmunodepresor

Como se ha descrito con anterioridad, algunos pacientes con SMD muestran una fisiopatología similar a la de la anemia aplásica, incluido el ataque autoinmunitario contra las células hematopoyéticas impulsado por los linfocitos T. Esos pacientes podrían responder a terapias dirigidas contra las células T, por ejemplo, con globulina antitimocítica e inhibidores de la calcineurina. Sin embargo,

aunque los pacientes más jóvenes con un cariotipo normal, trisomía 8, clones de hemoglobinuria paroxística nocturna o HLA DR15 pudieran beneficiarse en un mayor número, no existen en este momento estrategias de predicción adecuadas para seleccionar los casos destinatarios de un tratamiento inmunodepresor.

«Inmunomoduladores»

Las primeras publicaciones sobre mejoras de la anemia en ciertos pacientes con SMD durante el tratamiento con talidomida impulsaron un ensayo con lenalidomida en pacientes con una enfermedad de bajo riesgo. En un ensayo inicial en fase I y en otro gran ensayo en fase II se observó con claridad que los pacientes con una pérdida del cromosoma 5q, aislada o combinada con otras anomalías cromosómicas, presentaban tasas elevadas de respuesta a la lenalidomida, incluida una tasa de independencia de la transfusión próxima al 70% y una tasa de normalización citogenética superior al 30%, que se extendían durante una mediana de más de 2 años.¹⁹ Por eso, en EE. UU., la lenalidomida se ha erigido en el tratamiento de elección de los pacientes con SMD 5q- de bajo riesgo. Pese a que la lenalidomida se haya utilizado en los SMD de alto riesgo y LMA con anomalías cromosómicas 5q-, su eficacia en esos entornos resulta menor.

En un gran ensayo aleatorizado con dos dosis diferentes de lenalidomida frente a un placebo se comprobó que la progresión hacia la LMA no aumentaba entre los pacientes con SMD 5q- de bajo riesgo en tratamiento activo, y que las respuestas a la dosis de 10 mg eran más frecuentes que a la de 5 mg. Entre los pacientes con SMD de bajo riesgo sin una anomalía del cromosoma 5, la tasa de respuesta a la lenalidomida se aproxima al 25%, y la mediana de duración llega a 8-9 meses. Entre los efectos adversos importantes de la lenalidomida se encuentran las citopenias, la trombosis, la diarrea y la erupción.

Preparados hipometiladores del ADN

A principios de la década de los ochenta se utilizaron dosis bajas del análogo de los nucleósidos citarabina (Ara-C), que inducía, según se creía originalmente, una diferenciación de elementos inmaduros de la médula, en pacientes con SMD, pero esta modalidad se ha visto suplantada en gran medida por la azacitidina y la decitabina, dos análogos de los azanucleósidos que inhiben la enzima ADN metiltransferasa, alterando así el estado «epigenético» de metilación de la citosina del ADN y cambiando la expresión génica. No se ha demostrado que este mecanismo epigenético sea el verdadero responsable de la respuesta clínica a la azacitidina o la decitabina, pero los preparados hipometiladores se han convertido en el

Grupo de riesgo	Cariotipos incluidos	Supervivencia mediana, años	25% de pacientes hacia LMA, años	Porcentaje de pacientes de este grupo
Muy bueno	del(11q), -Y	5,4	N/R	4%
Bueno	Normal, del(20q), del(5q) sola o con una anomalía más, del(12p)	4,8	9,4	72%
Intermedio	+8, del(7q), i(17q), +19, cualquier otra anomalía aislada o doble no enumerada	2,7	2,5	13%
Malo	3q anómalo, -7, doble anomalía, incluye -7/del(7q), complejo con tres anomalías	1,5	1,7	4%
Muy malo	complejo con > 3 anomalías	0,7	0,7	7%

A

Parámetro	Categorías y puntuaciones asociadas				
	Muy bueno	Bueno	Intermedio	Malo	Muy malo
Grupo de riesgo citogenético	0	1	2	3	4
Porcentaje de blastos medulares	≤ 2%	> 2- < 5%	5-10%	> 10%	
Hemoglobina	10 g/dl	8- < 10 g/dl	< 8 g/dl		
Recuento absoluto de neutrófilos	0,8 × 10 ⁹ /l	< 0,8 × 10 ⁹ /l			
Recuento de plaquetas	100 × 10 ⁹ /l	50-100 × 10 ⁹ /l	< 50 × 10 ⁹ /l		

Intervalo posible de puntuaciones sumadas: 0-10

B

Grupo de riesgo	Puntos	% pacientes (n = 7.012; datos de LMA de 6.485)	Supervivencia mediana, años	Supervivencia mediana de pacientes < 60 años	Tiempo para que el 25% de los pacientes sufran LMA, años
Muy bajo	0-1,5	19%	8,8	No alcanzada	No alcanzada
Bajo	2-3	38%	5,3	8,8	10,8
Intermedio	3,5-4,5	20%	3	5,2	3,2
Alto	5-6	13%	1,5	2,1	1,4
Muy alto	> 6	10%	0,8	0,9	0,7

C

FIGURA 172-2. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) de 2012 para los síndromes mielodisplásicos. A. Anomalías citogenéticas. B. Cuadro para el cálculo del grupo de riesgo del IPSS-R. C. Resultados por grupos de riesgo. LMA, leucemia mieloide aguda (Datos tomados de Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-2465.)

pilar terapéutico de la mayoría de los pacientes con SMD de alto riesgo, así como de los pacientes con SMD de bajo riesgo rebeldes a los demás tratamientos.²⁰

En un ensayo aleatorizado realizado por un grupo cooperativo estadounidense se comprobó que la administración subcutánea de azacitidina (en dosis diarias de 75 mg/m² durante 7 días al mes) hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad retrasaba –en comparación con una actitud expectante– el tiempo hasta la progresión hacia la LMA y mejoraba la calidad de vida. Más adelante, en un ensayo multicéntrico internacional, en el que se asignaron al azar azacitidina durante 7 días o terapias convencionales (es decir, quimioterapia de inducción

para la LMA, dosis bajas de Ara-C o medidas de soporte únicamente según el criterio médico), la supervivencia mediana de los pacientes que habían recibido azacitidina se prolongó 9 meses (de 15 a 24 meses) frente a las del grupo de control. Estos resultados convirtieron a la azacitidina en la referencia terapéutica frente al SMD de alto riesgo. Las citopenias y los síntomas gastrointestinales son los efectos adversos más comunes de este grupo farmacológico.

La decitabina también posee actividad frente al SMD. En un ensayo aleatorizado con decitabina –comparada con una actitud expectante– no se advirtieron beneficios sobre la supervivencia, probablemente porque la dosis y la

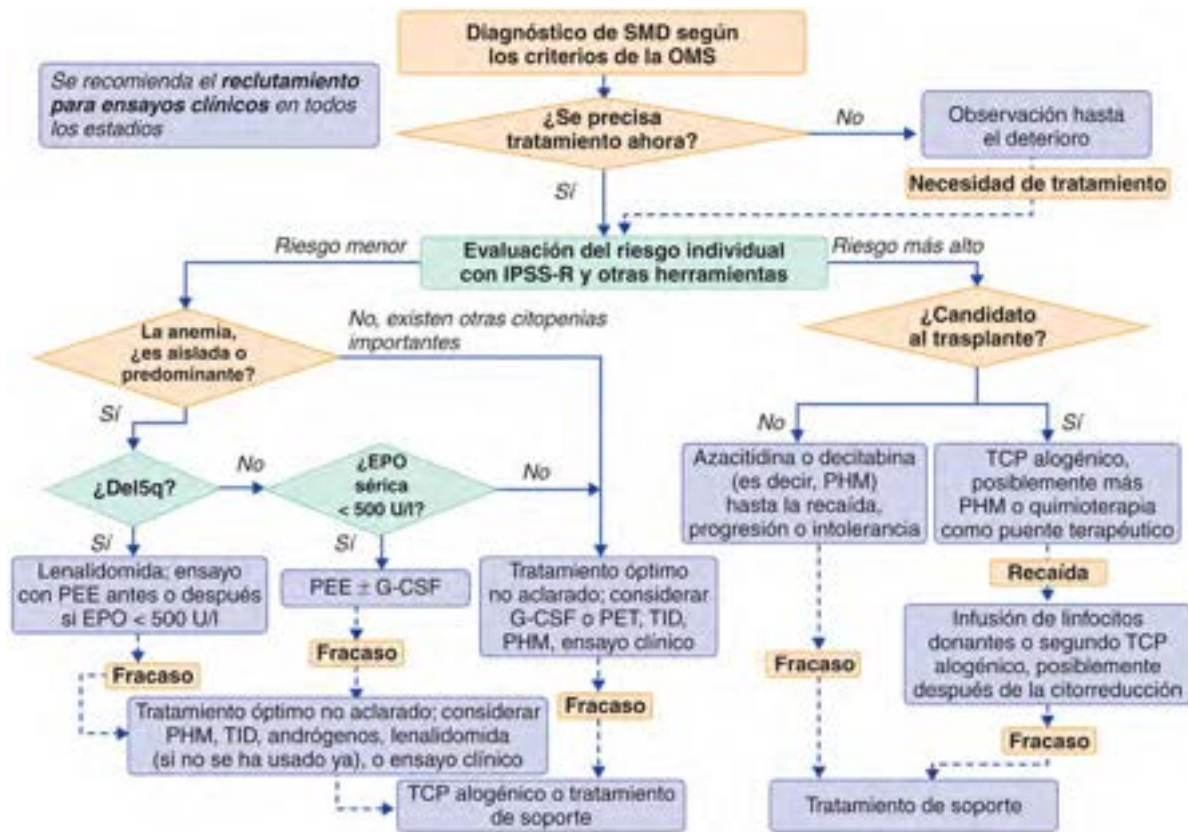


FIGURA 172-3. Algoritmo de tratamiento propuesto para los síndromes mielodisplásicos (SMD). Los ensayos clínicos deben contemplarse en todos los estadios. aloSCT, alotrasplante de células madre hematopoyéticas; del5q, delación del cromosoma 5q, incluida la banda q31; EPO, eritropoyetina; G-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; IPSS-R, Revised International Prognostic Scoring System (2012); OMS, Organización Mundial de la Salud; PEE, preparado estimulador de la eritropoyesis; PET, preparado estimulador de la trombopoyesis (p. ej., romiplostim, eltrombopag); PHM, preparado hipometilador; TID, tratamiento inmunodepresor (p. ej., globulina antitumógena o inhibidor de la calcineurina).

pauta de decitabina no eran óptimas, si bien la progresión de la enfermedad se enlenteció.¹⁴

La tasa de respuesta completa y parcial asociada a estos medicamentos es baja. Al menos, la mitad de estos pacientes que reciben un preparado hipometilador experimentan una mejoría de al menos una citopenia, pero los riesgos de neutropenia y trombocitopenia aumentan.¹⁵ El mayor problema es que estos preparados no curan, y la supervivencia mediana después de su fracaso es inferior a 6 meses. Se están desarrollando numerosas terapias, pero no existe ninguna referencia para tratar una enfermedad que empeore después de aplicar preparados hipometiladores.

Trasplante de células madre

El alotrasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 168) puede curar, y esta modalidad debe barajarse en todos los SMD de alto riesgo si el paciente tiene 75 años o menos y ninguna comorbilidad importante. El trasplante de células madre con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) resulta factible hasta esta edad, mientras que el trasplante de células madre mielodepresoras se suele reservar a los menores de 55. En un ensayo aleatorizado sobre el acondicionamiento mieloablativo (AMA) frente al AIR en pacientes con LMA y SMD menores de 65 años, con un bajo índice de comorbilidad y menos del 5% de blastos en médula antes del trasplante, se obtuvo una supervivencia general (no estadísticamente) mayor con el AMA a los 18 meses de la aleatorización, así como un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia sin recaídas, si bien la mortalidad relacionada con el AMA resultó mayor.¹⁶ Los estudios sobre ambos tipos de trasplante de células madre indican que los pacientes con enfermedades de alto riesgo deben ser remitidos de inmediato para trasplante de células madre, si es factible. El régimen de acondicionamiento óptimo no está claro.

Las recaídas son habituales después de un trasplante de células madre. No está claro si, con la intención de reducir la carga clonal, resulta beneficiosa la denominada terapia de transición con azacitidina o decitabina antes de un trasplante programado. Como la mayoría de los pacientes con SMD son mayores y no es frecuente que cuenten con un hermano menor donante (adecuado) de células madre, la azacitidina o la decitabina ayudan a estabilizar al paciente antes del trasplante mientras se buscan donantes no emparentados. Por más que el resultado a largo plazo de los pacientes sometidos a trasplante de células madre varíe mucho según la enfermedad y las características del huésped, aproximadamente el 40% de los pacientes con SMD sobrevivirán sin enfermedad a largo plazo después del trasplante de células madre; el riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento llega al 15-20%.

Resumen de las recomendaciones terapéuticas

El objetivo para los pacientes de mayor riesgo debería ser el trasplante urgente, si resulta factible, bien directamente o después de la exposición a un preparado hipometilador para disminuir los blastos medulares. Si el objetivo no fuera el trasplante, en general está indicada la administración prolongada de preparados hipometiladores. En los pacientes de poco riesgo con una anomalía en el cromosoma 5, el tratamiento de elección consiste en el inmunomodulador lenalidomida. En los demás pacientes de poco riesgo, se pueden considerar, en función de la situación clínica, las medidas exclusivas de soporte, los factores de crecimiento hematopoyético, el tratamiento inmunodepresor, el tratamiento inmunomodulador o los preparados hipometiladores.

PREVENCIÓN

En la actualidad no se conoce ningún método adecuado para prevenir los SMD, salvo evitar los factores de riesgo conocidos, como la exposición a la radiación o los alquilantes. No obstante, la hematopoyesis clonal emergente después del tratamiento del cáncer o surgida *de novo* se puede detectar y corregir ahora en una etapa temprana.²¹

PRONÓSTICO

La historia natural de los SMD varía mucho de un paciente a otro, por lo que se han elaborado varias herramientas pronósticas para distinguir a los pacientes con alto riesgo de progresión a LMA y muerte por citopenias en pocos meses de aquellos cuya enfermedad quizá resulte más indolente y se establezca durante varios años. Una de las herramientas clásicas es el International Prognosis Scoring System (IPSS) de 1997, que evalúa el riesgo de los pacientes a través de una puntuación del número de citopenias, el patrón cromosómico y el porcentaje de células blásticas en la médula. En 2012 se publicó una versión revisada del IPSS (IPSS-R), que contenía una gama de anomalías citogenéticas más amplia que el IPSS original y que ponderada asimismo estas anomalías más que el IPSS inicial. El IPSS-R (fig. 172-2) define cinco subgrupos diferentes de SMD con diferentes riesgos de muerte y progresión hacia la LMA.

La comorbilidad también influye en el pronóstico del paciente, con independencia del SMD. Ciertas anomalías moleculares, incluidas las mutaciones de *EZH2*, *TP53* o *RUNX1*, se asocian a un pronóstico menos favorable de lo que cabría predecir por el IPSS o el IPSS-R, y se están tomando medidas para incorporar datos moleculares a los modelos pronósticos.²² Además, la presencia de una mutación en la vía de *TP53* o *RAS* augura un mal resultado del trasplante de células madre hematopoyéticas.²³

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbeopetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2017;31:1944-1950.
- A2. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118:3765-3776.
- A3. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol*. 2016;34:2988-2996.
- A4. Almasri J, Alkhateeb HB, Firwana B, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndrome. *Syst Rev*. 2018;7:1-9.
- A5. Lubbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European organisation for research and treatment of cancer leukemia group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29:1987-1996.
- A6. Gao C, Wang J, Li Y, et al. Incidence and risk of hematologic toxicities with hypomethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:1-13.
- A7. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2017;35:1154-1161.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

173

LEUCEMIAS AGUDAS

FREDERICK R. APPELBAUM Y ROLAND B. WALTER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La hematopoyesis normal (cap. 147) se consigue mediante una estrecha regulación de la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas pluripotenciales que se convierten en las células sanguíneas periféricas maduras. La leucemia aguda es consecuencia de una serie de acontecimientos malignos que afectan a un precursor hematopoyético precoz. En lugar de proliferar y diferenciarse con normalidad, las células afectadas dan lugar a una estirpe de células que no se diferencian y siguen proliferando de forma incontrolada. En consecuencia, las células mieloides inmaduras de la leucemia mielóide aguda (LMA) o las linfoides de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), que se suelen llamar blastos, se acumulan con rapidez y reemplazan de forma progresiva a la médula ósea, reduciendo la producción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas normales. Esta pérdida de la función medular normal origina las complicaciones clínicas habituales de la leucemia: anemia, infecciones y hemorragia. Con el tiempo, los blastos leucémicos salen hacia la sangre y ocupan los ganglios, el bazo y otros órganos. Sin tratamiento, la mayor parte de los pacientes fallecen en semanas a meses tras el diagnóstico. Con el tratamiento adecuado, la historia natural de la leucemia aguda se modifica mucho y numerosos enfermos se pueden curar.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia

En EE. UU. ocurrieron 21.380 casos nuevos de LMA y 5.970 casos nuevos de LLA en 2017, y se produjeron 10.590 muertes por LMA y 1.440 por LLA.¹ La incidencia de la leucemia aguda se ha mantenido relativamente estable en los tres últimos decenios. Se observa una variación sustancial en su incidencia entre y dentro de las distintas regiones del mundo.² Aunque la leucemia aguda provoca solo un 2% de las muertes por cáncer, aproximadamente, tiene un impacto muy considerable debido a la juventud de algunos pacientes. Por ejemplo, la LLA alcanza una incidencia máxima entre los 2 y los 10 años de edad, es el cáncer más frecuente en niños menores de 15 años y es la responsable de un tercio de las muertes infantiles por cáncer. La incidencia de la LMA va aumentando gradualmente con la edad, sin presentar un pico precoz. La edad media en el momento del diagnóstico de la LMA es de 67 años aproximadamente.

Determinantes

En la mayor parte de los casos no existe causa conocida de la leucemia aguda, pero en ocasiones se identifica una.

Predisposición genética

El índice de concordancia en los gemelos idénticos es prácticamente del 100% si uno de ellos desarrolla leucemia durante el primer año de vida. Mutaciones aisladas en la línea germinal en los genes *RUNX1*, *CEBPA*, *GATA2* y *SRP72* dan lugar a unos síndromes poco frecuentes que producen leucemia aguda sin otras manifestaciones. La incidencia de la leucemia aguda aumenta considerablemente en síndromes con defectos en la reparación del ADN, como la anemia de Fanconi y el síndrome de Bloom, y en síndromes de fracaso medular por anomalías ribosómicas (cap. 156), como la anemia de Diamond-Blackfan, el síndrome de Shwachman-Diamond y la disqueratosis congénita. También se asocian a una mayor incidencia de leucemia aguda las mutaciones de la línea germinal en TP53 (síndrome de Li-Fraumeni) y determinadas anomalías en el número de cromosomas, como los síndromes de Down y de Klinefelter.

Radiación

La radiación ionizante (cap. 17) es leucemógena. La LLA, la LMA y la leucemia mielóide crónica (LMC) tienen una mayor incidencia en pacientes sometidos a radioterapia y entre los supervivientes de las explosiones de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki. La magnitud del riesgo depende de la dosis de radiación, la distribución en el tiempo y la edad del paciente. El riesgo aumenta cuando se administran dosis altas en cortos períodos de tiempo y en personas jóvenes. En las zonas con una radiación de fondo natural alta (a menudo por radón) se han descrito aberraciones cromosómicas más frecuentes, pero no se ha observado un aumento constante de las leucemias agudas. Se ha planteado una preocupación por los posibles efectos leucemógenos de los campos electromagnéticos de frecuencia extremadamente baja no ionizantes que emiten las instalaciones eléctricas. Si este efecto es real, su magnitud es pequeña.

Virus oncógenos

La búsqueda de una causa viral de la leucemia ha sido intensa, pero solo se han encontrado dos asociaciones claras. El virus linfotrópico de células T humano de tipo 1 (HTLV-1) es un virus ARN de cadena única con cubierta es el agente responsable de la leucemia T del adulto (cap. 354) que se propaga horizontalmente por contacto sexual o por productos sanguíneos. Esta forma definida de leucemia se encuentra en regiones geográficas agregadas de la parte sudoccidental de Japón, la región del Caribe y África. Dado que la seropositividad para este virus es cada vez mayor en pacientes sometidos a transfusiones frecuentes y adictos a drogas intravenosas, la detección selectiva de los hemoderivados para identificar anticuerpos frente a HTLV-1 es en la actualidad una práctica habitual en los bancos de sangre de EE. UU. El virus de Epstein-Barr (cap. 353), el virus ADN de la familia del herpes virus que causa la mononucleosis infecciosa, se asocia a la forma africana endémica del linfoma de Burkitt/leucemia (cap. 176).

Sustancias químicas y fármacos

La exposición profesional intensa a benceno y compuestos que lo contienen, como queroseno y tetracloruro de carbono, puede ocasionar lesiones medulares, que pueden corresponder a anemias aplásicas, mielodisplasias o LMA. Se ha establecido una relación entre la leucemia y el tabaquismo.

Debido al uso cada vez más frecuente de la quimioterapia y la radioterapia para tratar otras neoplasias malignas, es probable que hasta un 10% de los casos de LMA y un porcentaje menor de los de LLA sean consecuencia de un tratamiento previo. La exposición previa a alquilantes, como el melfalán o las nitrosoureas, se asocia a riesgo de LMA secundaria, que se suele manifestar como un síndrome mielodisplásico (cap. 172), con frecuentes alteraciones en los cromosomas 5, 7 y 8, pero sin rasgos morfológicos distintos. Estas LMA secundarias se desarrollan de forma típica a los 4-6 años de la exposición a alquilantes y su incidencia aumenta al hacerlo la intensidad y duración de la exposición al fármaco. La LMA secundaria a la exposición a los inhibidores de la topoisomerasa II, como las epidodofilotoxinas (tenipósido o etopósido) y la doxorubicina, suele tener un período de latencia más corto (1 o 2 años), no pasa por una fase mielodisplásica, tiene una morfología monocítica y presenta anomalías en el brazo largo del cromosoma 11 (banda q23) o del cromosoma 21 (banda q22). Dado que estos pacientes son tratados a menudo mediante quimioterapia de combinación, suele ser difícil identificar el agente causal concreto. En general, la leucemia secundaria responde peor al tratamiento que la enfermedad *de novo*. La quimioterapia puede fomentar la senescencia de las células leucémicas y de otras células cancerosas, deteniendo la división celular, pero el escape a la senescencia inducida por la quimioterapia se asocia a un crecimiento mucho más rápido de las células cancerosas.³

BIOPATOLOGÍA

Clonalidad y célula de origen

Las leucemias agudas son trastornos clonales y todas las células leucémicas de un paciente determinado proceden de un progenitor común. La naturaleza clonal de las leucemias agudas sugiere la existencia de células madres leucémicas capaces de autorrenovarse y proliferar. Las células madre leucémicas de la LMA son raras dentro de la masa leucémica, su frecuencia es de $0,2-10 \times 10^6$ y normalmente (pero no invariablemente) corresponden al grupo de células primitivas CD34⁺⁺ CD38⁻. Se sabe menos acerca de las células madre de la LLA.

TABLA 173-1 CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Leucemia mieloide aguda (LMA) y neoplasias relacionadas

LMA con alteraciones genéticas recurrentes

 LMA con t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*

 LMA con inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*

 LPA con *PML-RARA*

 LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*

 LMA con t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*

 LMA con inv(3)(q21.3;q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*

 LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*

 Entidad provisional: LMA con *BCR-ABL1*

 LMA con *NPM1* mutado

 LMA con mutaciones bialélicas de *CEBPA*

 Entidad provisional: LMA con *RUNX1* mutado

LMA con cambios relacionados con mielodisplasia

Neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento

LMA, no especificada

LMA con diferenciación mínima

LMA sin maduración

LMA con maduración

Leucemia mielomonocítica aguda

Leucemia monoblástica/monocítica aguda

Leucemia eritroide pura

Leucemia megacarioblástica aguda

Leucemia basófila aguda

Panmielosis aguda con mielofibrosis

Sarcoma mieloide

Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down

Mielopoyesis anómala transitoria (MAT)

Leucemia mieloide asociada al síndrome de Down

Neoplasias de células dendríticas plasmocitoides blásticas
Leucemias agudas de linaje ambiguo

Leucemia aguda indiferenciada

 Leucemia aguda de fenotipo mixto (LAFM) con t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*

 LAFM con t(v;11q23.3); *KMT2A* reordenado

LAFM, B/mieloide, SOE

LAFM, T/mieloide, SOE

Leucemia/linfoma linfoblástica B

Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA), no especificada

Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con alteraciones genéticas recurrentes

 Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*

 Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con t(v;11q23.3); *KMT2A* reordenado

Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con t(12;21)(p13.2;q22.1);

ETV6-RUNX1

Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con hiperdiploidía

Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con hipodiploidía

 Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*

 Leucemia/linfoma linfoblástica B (LLA) con t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*

 Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células B, de tipo *BCR-ABL1*

 Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células B con *iAMP21*
Leucemia/linfoma linfoblástica T (LLA)

Entidad provisional: leucemia linfoblástica precoz de precursores de células T

Entidad provisional: leucemia linfoblástica/linfoma de células citolíticas naturales (NK)

 Datos tomados de Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-2405.

Clasificación

Las revisiones de 2016 de la clasificación de las leucemias agudas de la Organización Mundial de la Salud están fundamentadas en las características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares (tabla 173-1).⁴

Morfología

Las células leucémicas de la LMA miden típicamente 12-20 nm de diámetro y tienen una cromatina nuclear definida, nucléolos múltiples y un citoplasma con gránulos generalmente azurófilos (fig. 173-1). Los bastones de Auer, que son inclusiones citoplásmicas delgadas y fusiformes que se tiñen rojas con tinción de Wright-Giemsa, se consideran casi patognomónicos de la LMA (fig. 173-2). El sistema morfológico French-American-British (FAB) divide las LMA en ocho subtipos: M0, M1, M2 y M3 indican grados crecientes de diferenciación de las células leucémicas mieloides; M4 y M5 muestran rasgos de diferenciación monocítica; M6 es de tipo eritroide, y M7 corresponde a la leucemia megacariocítica aguda. El sistema de la OMS también reconoce la leucemia basófila aguda y la leucemia aguda con predominio de mielofibrosis.

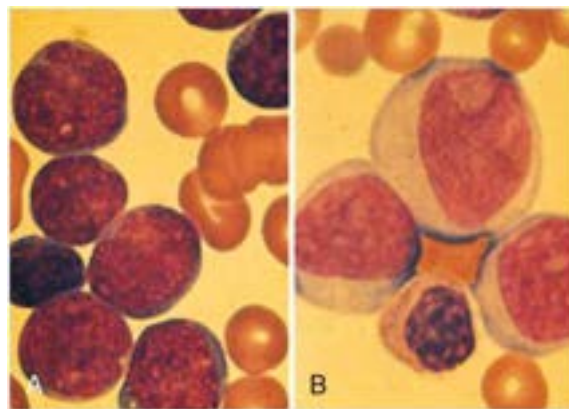


FIGURA 173-1. Leucemia aguda. A. Leucemia linfoblástica aguda (LLA). B. Leucemia mieloide aguda (LMA). Los linfoblastos de la LLA son más pequeños, muestran una proporción mayor de material en el núcleo en comparación con el citoplasma, y presentan nucléolos menos prominentes que los mieloblastos de la LMA. Los nucléolos de los mieloblastos tienen un aspecto claro y «sacabocados».

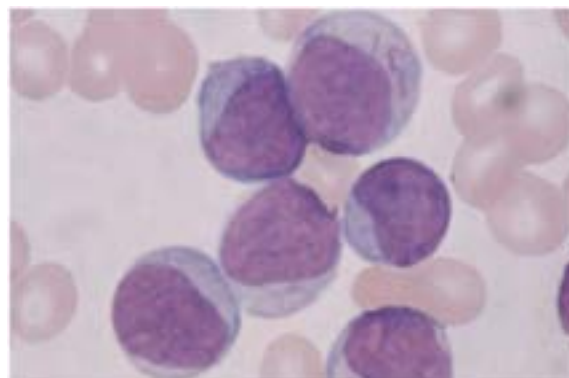


FIGURA 173-2. Leucemia mieloide aguda. Los mieloblastos del frotis sanguíneo muestran bastones de Auer e inclusiones citoplásmicas.

Las células leucémicas de la LLA suelen ser menores que los blastos de la LMA y en general no contienen gránulos (v. fig. 173-1). La FAB divide las LLA en subgrupos L1, L2 y L3. Los blastos del L1 tienen un tamaño uniforme, con cromatina nuclear homogénea, nucléolos mal definidos y escaso citoplasma con pocos o ningún gránulo. El L2 tiene blastos más grandes, con un tamaño variable, y puede contener nucléolos. Los blastos de L3 son distintos y tienen prominentes nucléolos y un citoplasma muy basófilo con vacuolas.

Inmunofenotipificación

La inmunofenotipificación mediante citometría de flujo multiparamétrica se utiliza para determinar la línea celular afectada en las leucemias agudas recién diagnosticadas y para detectar los inmunofenotipos aberrantes, así como para evaluar la enfermedad residual mínima (ERM) tras el tratamiento. La mayoría de los pacientes con LMA expresan antígenos que están presentes en las células mieloides inmaduras normales. Las formas más inmaduras de LMA expresan CD34, CD117 y antígeno leucocítico humano (HLA)-DR, mientras que las formas más diferenciadas expresan CD13 y CD33. Las LMA con rasgos monocíticos expresan CD14, CD15 y CD11b, las leucemias eritroides expresan CD36 y CD71, y las LMA megacariocíticas expresan CD41a y CD61. En el 10-20% de los casos, los blastos de una LMA típica expresan también antígenos, que se suelen limitar a los linfocitos B o T. La expresión de un único antígeno linfoide por las células de la LMA no modifica su evolución natural ni su respuesta al tratamiento.

Aproximadamente un 75% de los casos de LLA expresan antígenos de linfocitos B y se pueden subdividir en cuatro subgrupos. El grupo más inmaduro, la LLA pro-B, expresa CD19 y/o CD22, pero no CD10, y supone un 10% de todos los casos de LLA. Aproximadamente el 50-60% de los casos de LLA expresan los antígenos de los linfocitos B precoces CD19 y/o CD22 junto con el antígeno común de la LLA (CALLA o CD10), una glucoproteína que puede encontrarse también ocasionalmente en los linfocitos precoces normales. La LLA positiva con CALLA se considera una leucemia de células pre-B precoces. Un 10% de las LLA tienen inmunoglobulinas en el citoplasma y se llaman LLA de linfocitos pre-B. La LLA de linfocitos B maduros se caracteriza por la presencia de una inmunoglobulina superficial y representa menos del 5% de los casos

de LLA. En general, en las LLA de linfocitos B el tratamiento da mejor resultado en la LLA de linfocitos B precoces (CALLA-positiva). Podemos clasificar el 25% de los casos de LLA que expresan antígenos del linaje T en tres grupos: 1) LLA de precursores T precoces que expresan CD7 pero no CD1a o CD3; 2) LLA de linfocitos T tímicos que expresan CD1 pero no CD3 de superficie, y 3) LLA de linfocitos T maduros que expresan CD3 de superficie. La LLA de linfocitos T tímicos tienen mejor pronóstico que las demás formas de LLA-T. Aproximadamente en un 25% de los pacientes con LLA las células leucémicas pueden expresar además un antígeno mieloides, pero con los tratamientos utilizados actualmente esto no altera el pronóstico.

Las leucemias agudas de estirpe celular ambigua son situaciones infrecuentes de ausencia de evidencia de diferenciación (es decir, leucemia indiferenciada aguda [LIA]) o bien cuadros de leucemia en los que los blastos expresan marcadores definitivos correspondientes a más de una línea celular (es decir, leucemia aguda con fenotipo mixto [LAFM]). La LAFM puede contener poblaciones bien definidas de blastos correspondientes a dos líneas celulares distintas (bilineales) o bien una única población celular que expresa características de dos líneas celulares (bifenotípica). En general, el pronóstico de los pacientes con LIA o LAFM es malo cuando se utiliza en su tratamiento la quimioterapia convencional.

Citogenética y biología molecular

En la mayor parte de los casos de leucemias agudas se reconocen alteraciones en la estructura o el número de cromosomas. Estas alteraciones son (oligo)clonales, afectando a algunas o todas las células malignas de un paciente determinado, y son adquiridas, por lo que no se encuentran en células normales del paciente; estas alteraciones se llaman «no aleatorias» porque se asocian a subtipos clínicos o morfológicos definidos de la enfermedad. Entre ellas pueden encontrarse meras ganancias o pérdidas de cromosomas completos, aunque es más frecuente encontrar translocaciones, deleciones o inversiones cromosómicas. Cuando los pacientes con una leucemia aguda y alteraciones cromosómicas reciben tratamiento y se consigue la remisión completa (RC), estas alteraciones suelen desaparecer para, a menudo, volver a aparecer cuando recidivan. En muchos casos, estas alteraciones han aumentado los conocimientos sobre la biopatología de las leucemias agudas.

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes en la LMA se pueden clasificar según la biología de base y su significado pronóstico.⁵ La translocación t(8;21) y la inversión inv(16) determinan alteraciones en el factor de transcripción constituido por un factor α de unión central (CBF- α) y por CBF- β . La t(8;21) determina la fusión de CBF- α , una subunidad del cromosoma 21, con el gen *MTG8* del cromosoma 8, mientras que la inv(16) determina la fusión de la subunidad CBF- β del brazo q del cromosoma 16 con el gen *MYH11* del brazo p. Estas dos LMA con «factor de unión al centro» (LMA-CBF) se caracterizan por una elevada frecuencia de respuestas completas y una supervivencia a largo plazo relativamente favorable para el grupo en un conjunto. No obstante, el perfil mutacional integral de la LMA-CBF revela una heterogeneidad tanto pronóstica como biológica dentro de esta categoría patogénica singular de pacientes.⁶ Una translocación adicional de pronóstico relativamente favorable, t(15;17), afecta a dos genes, *PML* y *RAR- α* (un gen que codifica el receptor del ácido α -retinoico), y se asocia de forma invariable a la leucemia promielocítica aguda (LPA), el subtipo M3 de la LMA. Otras alteraciones genéticas podrían unirse a *LMP-RAR α* en la patogenia de la LPA.⁷ Las translocaciones que afectan al gen *KMT2A* (anteriormente, *MLL*) localizadas en el cromosoma banda 11q23 aparecen en el 5-7% de las LMA. Parece que *KMT2A* es posiblemente el acompañante oncogénico más promiscuo en oncología, y se han reconocido más de 30 compañeros de fusión. El pronóstico de la LMA asociada a *KMT2A* depende de la pareja de fusión: t(9;11), permiten predecir un pronóstico intermedio y se considera que todas las demás fusiones tienen un pronóstico desfavorable. La trisomía 8 se encuentra entre las alteraciones citogenéticas no aleatorias más frecuentes en la LMA; aparece en un 9% de los casos y se asocia a un pronóstico intermedio. Las trisomías de los cromosomas 21, 11 y otros se observan en algunos casos. Las deleciones de parte o todo el cromosoma 5 o 7 se encuentran en el 6-8% de los casos de LMA. Estas anomalías se observan con más frecuencia en pacientes mayores y en pacientes con LMA secundaria a mielodisplasia o a una exposición previa a sustancias alquilantes, y conllevan un pronóstico desfavorable. La presencia de varias anomalías citogenéticas (tres o más) en casos individuales de LMA define una «citogenética compleja» y se asocia igualmente a un pronóstico desfavorable. Especialmente desfavorables resultan los casos con un cariotipo monosómico (es decir, con la presencia de dos o más monosomías distintas o una monosomía y otra anomalía estructural).

La identificación de anomalías cromosómicas recurrentes en la leucemia aguda (como translocaciones, inversiones y duplicaciones de genes) condujo a la identificación y la clonación de los genes afectados. Más recientemente, estudios dirigidos y de genoma amplio han permitido llegar a conocer mejor el panorama genómico de la LMA. Parece que las células LMA portan, por término medio, un total de 13 mutaciones por célula, muchas menos de las que se observan en los tumores epiteliales. Cinco de esas mutaciones, por término medio, afectan a genes mutados de manera recurrente en la LMA (lo que se conoce como mutaciones conductoras), y se considera que el resto son mutaciones acompañantes. Varias de las mutaciones conductoras mutadas de manera

recurrente tienen una gran importancia terapéutica y pronóstica y, debido a ello, forman parte de la evaluación estándar de la LMA. El gen *CEBPA* (que codifica un factor de transcripción de cremallera de leucina implicado en la diferenciación mieloides) está mutado en el 4-15% de los casos de LMA y conlleva un pronóstico más favorable. *NPM1* codifica una fosfoproteína nucleolar que desempeña diversas funciones. Este gen está mutado en el 30% de los casos de LMA, aproximadamente, y conlleva un pronóstico más favorable. *FLT3* es una tirosina cinasa de receptores y está mutada en el 30-35% de los pacientes con LMA, en un cuarto de los casos como una mutación puntual y en tres cuartos de los casos como una duplicación en tándem interna. Las mutaciones de *FLT3* se asocian a un pronóstico clínico menos favorable, al menos cuando se detecta una alta relación alélica. Otras mutaciones conductoras recurrentes en la LMA son las de *DNMT3A*, *IDH 1 y 2*, *NRAS* y *KRAS*, *RUNX1*, *TET2* y *TP53*. Si bien el análisis del estado mutacional de estos genes se está erigiendo poco a poco en una referencia, cada vez más estudios revelan su posible utilidad de cara al pronóstico y para la selección de tratamientos⁸ (e-tabla 173-1).

La secuenciación del genoma completo de las células malignas de personas que progresan de un síndrome mielodisplásico a LMA secundaria demuestra que la evolución genética de la LMA secundaria es el resultado de múltiples ciclos de adquisición de mutaciones y selección clonal. El síndrome mielodisplásico-clon fundador preexistente persiste tras la transformación en LMA. Con la adquisición de cada nuevo grupo de mutaciones, todas las mutaciones preexistentes siguen adelante, lo que da lugar a subclones hijos que van acumulando cada vez más mutaciones durante la evolución. Ciertas mutaciones se aprecian exclusivamente en la LMA secundaria y permiten la identificación molecular de estos casos.

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes en adultos con LLA son el cromosoma Filadelfia (Ph), una translocación t(9;22) que determina la fusión del gen *BCR* en el cromosoma 22 con el gen de la tirosina cinasa *ABL1* en el cromosoma 9. Esta translocación determina la activación constitutiva de *ABL1*, pero el mecanismo preciso mediante el cual esta actividad culmina en la leucemia no está claro. La fusión *BCR-ABL1* se asocia a la LLA y la LMC (cap. 175), pero existe una pequeña diferencia en el punto de rotura de *BCR* que permite distinguir ambas. En la LLA se encuentra una proteína de fusión de 190 kDa ligeramente más pequeña que la proteína de 210 kDa típica de la LMC. La frecuencia de t(9;22) en la LLA aumenta con la edad y se encuentra en el 5% de los casos infantiles y el 25% de los adultos. Antes de la introducción de los inhibidores específicos de la tirosina cinasa, la LLA con t(9;22) se asociaba a un peor pronóstico; sin embargo, los nuevos regímenes con la combinación de inhibidores de la tirosina cinasa y de la quimioterapia estándar están consiguiendo resultados mejores. Otras translocaciones observadas en la LLA de células B adultas son t(4;11), que se da en el 7% de los casos, afecta a los genes *KMT2A* y *AF4*, y tiene un mal pronóstico; y t(8;14), que se da en el 2-4% de los casos, afecta a *cMYC* y el gen de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina (Ig), y representa la translocación asociada a la leucemia de Burkitt. Las LLA de células T se asocian a menudo a translocaciones en los cromosomas 7 o 14 en los sitios de los genes potenciadores de receptores de células T que albergan estos cromosomas. Las otras anomalías citogenéticas más comunes de la LLA del adulto comprenden del(9p) en el 5-9% de los casos, del(6q) en el 5-7% y del(13q) en el 3-5%.

Como en el caso de la LMA, la evaluación dirigida y de genoma amplio de los casos de LLA ha revelado la existencia de mutaciones recurrentes, además de las que ya se habían identificado mediante estudios citogenéticos. Las más frecuentes son las mutaciones en *PAX5* y *IKZF1*, presentes en el 30 y el 25% de los casos de LLA de linfocitos B, respectivamente, y las mutaciones en *NOTCH1*, observadas en el 35% de los casos de LLA de linfocitos T. Una variante de LLA de alto riesgo recién descrita se denomina LLA de tipo Ph y representa el 20-25% de las LLA de adultos.⁹ Las células leucémicas carecen de la clásica translocación *BCR-ABL1*, pero presentan mutaciones activadoras de cinasas en otros genes de la misma vía de señalización, como *CRLF2*, a menudo combinadas con mutaciones de *JAK2*.

Los estudios iniciales han revelado diferencias sustanciales entre los panoramas genómicos de la LMA de adultos y de niños.¹⁰

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas de las leucemias agudas aparecen en general con rapidez, desarrollándose en pocas semanas o como máximo meses, y se deben a una reducción de la función medular normal y a la invasión de los órganos normales por blastos leucémicos. Existe anemia al diagnóstico en la mayor parte de los casos, y se produce fatiga, palidez, cefalea y, en pacientes predispuestos, angina o insuficiencia cardíaca. También se suele encontrar trombocitopenia, y un tercio de los enfermos desarrollan hemorragias evidentes a nivel clínico en el momento del diagnóstico, sobre todo petequias, equimosis, sangrado gingival, epistaxis o hemorragias. La mayoría de los enfermos con leucemias agudas tienen una granulocitopenia intensa al diagnóstico, como consecuencia de la cual un tercio de los que sufren una LMA, y algo menos con LLA, sufren infecciones importantes o con riesgo para la vida cuando consultan, sobre todo de origen bacteriano.

Además de suprimir la función medular normal, las células leucémicas pueden infiltrar órganos normales. En general, la LLA suele infiltrar órganos normales

más frecuentemente que la LMA. La hipertrofia de los ganglios, el hígado y el bazo es frecuente en el diagnóstico. El dolor óseo, secundario a la infiltración por leucemia del periostio o la expansión de la cavidad medular, es frecuente, sobre todo en niños con LLA. Las células leucémicas pueden infiltrar la piel y ocasionar un exantema elevado no pruriginoso, que se llama *leucemia cutis*. Las células leucémicas pueden infiltrar las leptomeninges y producir una meningitis leucémica, que se manifiesta como cefalea y náuseas. Conforme progresa la enfermedad, se pueden producir parálisis del sistema nervioso central (SNC) y convulsiones. Aunque la afectación del SNC se encuentra en menos del 5% de los pacientes con LLA en el momento del diagnóstico el SNC es una localización frecuente de recidivas; por tanto, la profilaxis es un componente esencial en el tratamiento de la LLA. Dado que la incidencia de afectación del SNC en la LMA es baja, no se ha demostrado la utilidad de la vigilancia o la profilaxis respecto al SNC. La afectación testicular se produce también en la LLA y es una localización frecuente de las recidivas. La LMA suele mostrar agregados de blastos leucémicos, llamados con frecuencia *cloromas* o *mieloblastomas* o *sarcomas mieloides*, que aparecen en cualquier tejido blando y forman masas gomosas de crecimiento rápido.

Algunas manifestaciones clínicas son propias de determinados subtipos de leucemia. Los enfermos con leucemia promielocítica aguda (LPA) suelen tener anomalías de la coagulación evidentes a nivel clínico o subclínico como la coagulación intravascular diseminada (CID) (cap. 166), que se debe a las tromboplastinas tisulares producidas por las células leucémicas. Las leucemias monocíticas o mielomonocíticas agudas son las variantes de LMA que más suelen afectar a tejidos extramedulares. La leucemia M6 suele tener una prolongada fase prodrómica, y los enfermos con LLA T desarrollan frecuentes masas mediastínicas.

DIAGNÓSTICO

La evidencia inicial de una leucemia aguda suele ser la alteración del recuento celular en la sangre periférica, la anemia y la trombocitopenia son casi universales, un 25% tienen trombocitopenia grave (plaquetas < 20.000/ml). Aunque la mayor parte de estos enfermos tienen granulocitopenia al diagnóstico, el recuento de leucocitos totales en sangre periférica es más variable: un 25% de ellos tienen recuentos muy elevados (> 50.000/ μ l), en un 50% oscilan entre 5.000 y 50.000/ μ l y un 25% tienen recuentos bajos (< 5.000/ μ l). En la mayor parte de los casos se reconocen blastos en sangre periférica, aunque en algunos son muy escasos o no se observan.

El diagnóstico de leucemia aguda se establece típicamente mediante aspiración medular (o biopsia si no se puede obtener el aspirado), en general de la cresta ilíaca posterior. Las muestras de aspirado y biopsia medular suelen ser hipercelulares y contienen un 20-100% de blastos, que sustituyen en gran medida a la médula normal (v. figs. 173-1 y 173-2). En ocasiones, además del infiltrado blástico se encuentran otras alteraciones, como fibrosis medular (sobre todo en la LMA M7) o necrosis medular. Las muestras de la médula ósea también deberían ser evaluadas mediante inmunofenotipificación y citogenética. Si se sospecha una LMA, en las muestras hay que evaluar la presencia de mutaciones en los genes *FLT3*, *NPM1* y *CEBPA*. En los casos de sospecha de LLA se recomienda generalmente la realización de una punción lumbar diagnóstica, pero no así en los casos asintomáticos de LMA.

Los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial están elevados en algunos casos. En la LPA está reducido el fibrinógeno y se encuentra con frecuencia evidencia de CID (cap. 166). Otras alteraciones de laboratorio frecuentes son la hiperuricemia, sobre todo en la LLA, y el aumento de las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa. En casos con un elevado recambio y muerte celular (p. ej., LLA L3) se puede producir al diagnóstico un *síndrome de lisis tumoral*, que incluye hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e insuficiencia renal. Este síndrome, más frecuente al poco tiempo de iniciar el tratamiento, puede causar la muerte con rapidez si no se trata.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la leucemia aguda suele ser sencillo, aunque a veces plantea dificultades. La leucemia y la anemia aplásica (cap. 156) pueden cursar con pancitopenia periférica, pero encontrar una médula hipoplásica sin blastos permite distinguir la anemia aplásica. En ocasiones, el paciente muestra una médula hipocelular con alteraciones citogenéticas clonales diagnósticas de mielodisplasia (cap. 172) o leucemia hipocelular. Una serie de trastornos distintos de la leucemia pueden explicar la aparición de células inmaduras en sangre periférica. Aunque otros tumores de células redondas y pequeñas pueden infiltrar la médula y parecerse a una leucemia, los marcadores inmunológicos permiten distinguir ambos procesos con eficacia. Las reacciones leucemoides de las infecciones, como la tuberculosis, pueden determinar la extravasación de gran cantidad de células mieloides jóvenes, pero el porcentaje de blastos en la médula o la sangre periférica casi nunca llega a un 20% en la *reacción leucemoide* (cap. 158). La mononucleosis infecciosa (cap. 353) y otros trastornos virales pueden parecerse en ocasiones a una LLA, sobre todo cuando existen grandes cantidades de linfocitos atípicos en la sangre periférica y si la enfermedad se asocia a trombocitopenia inmunitaria o anemia hemolítica.

TRATAMIENTO

Tto

Con el desarrollo de programas eficaces de tratamiento mediante quimioterapia combinada y los avances en los trasplantes de células hematopoyéticas es posible curar a muchos enfermos con leucemia. Estas medidas terapéuticas deben aplicarse en centros con servicios de apoyo adecuados y experiencia en el tratamiento de este trastorno. Como la leucemia progresa a menudo a gran velocidad, el tratamiento antileucémico específico suele iniciarse de manera oportuna, casi siempre en 72 h. El objetivo de la quimioterapia inicial es inducir la remisión completa (RC), con recuperación de la función medular normal. En general, la quimioterapia de inducción es intensiva y se asocia a una toxicidad significativa. Por tanto, se debe estabilizar al enfermo lo mejor posible antes de comenzar el tratamiento frente a la leucemia.

Preparación del paciente para el tratamiento

Se suele producir una hemorragia grave por la trombocitopenia, que puede revertirse con transfusiones de plaquetas (cap. 167). Cuando se detiene la hemorragia por trombocitopenia, las transfusiones continuadas profilácticas de plaquetas están indicadas para mantener recuentos plaquetarios por encima de 10.000/ μ l. En ocasiones, los pacientes tienen datos de CID, generalmente asociada al diagnóstico de LPA. Si se sospecha que la causa es una LPA, se debe iniciar el tratamiento con ácido *trans*-retinoico (ATRA) sin esperar a la confirmación molecular del diagnóstico; el medicamento puede ser interrumpido más adelante si finalmente el diagnóstico no es una LPA. Si se produce una hemorragia activa por una CID (cap. 166), se administran dosis bajas de heparina (50 U/kg) intravenosas cada 6 h con efectos beneficiosos. Se deben transfundir plaquetas y plasma fresco congelado (o crioprecipitado) para mantener un recuento plaquetario por encima de 50.000/ μ l y una concentración de fibrinógeno superior a 100 mg/dl cuando se interrumpe la CID. El tema de si se debe administrar heparina profiláctica a los pacientes con datos de laboratorio de CID sin hemorragia activa siempre es discutido, pero todavía no se ha resuelto.

En los pacientes con fiebre o granulocitopenia deben realizarse hemocultivos y, mientras se esperan los resultados, se debe asumir que existe infección y administrar de forma empírica antibióticos de amplio espectro (caps. 158 y 265) para conseguir controlar la infección antes de comenzar con la quimioterapia si el enfermo tiene un recuento de granulocitos adecuado. Sin embargo, los enfermos suelen tener infección, pero básicamente no granulocitos, y en este caso retrasar la quimioterapia no suele aportar beneficios.

Los pacientes con recuentos muy altos de formas blásticas pueden desarrollar síntomas atribuibles al efecto producido por la presencia de masas de estas células inmaduras en el flujo sanguíneo (leucostasis). La utilidad de la leucoféresis y/o la hidroxiurea en el tratamiento de esos pacientes no está clara. Si bien faltan ensayos aleatorizados, en una revisión sistemática de 20 estudios y más de 1.000 pacientes con LMA y recuentos leucocíticos iniciales superiores a 100.000/ μ l se advirtió una tasa de mortalidad temprana del 20%, pero ni la leucoféresis ni la hidroxiurea influyeron en el resultado. Las guías actuales proponen, pues, que se proceda lo antes posible a un tratamiento citorreductor mediante una terapia de inducción planificada.

Antes de iniciar el tratamiento de todos los pacientes, hay que tomar medidas para prevenir el síndrome de lisis tumoral. Hay que hidratar a los pacientes y administrarles alopurinol, 100-600 mg por vía oral o intravenosa al día, antes de iniciar la quimioterapia. El alopurinol impide que la xantina y la hipoxantina se transformen en ácido úrico, pero no actúa sobre el ácido úrico ya formado. Los pacientes que presentan inicialmente recuentos leucocíticos muy elevados pueden desarrollar uremia y anuria como consecuencia de las elevadas concentraciones séricas de ácido úrico y la cristalización intratubular, incluso antes de que comience el tratamiento. Estos pacientes deben recibir rasburicida, 0,2 mg/kg/día por vía intravenosa durante 30 min, durante un máximo de 5 días. Este fármaco favorece el catabolismo del ácido úrico ya formado, que se convierte en alantoina. Ya no se recomienda alcalinizar la orina (una medida estándar utilizada en el pasado) debido a que, aunque incrementa la solubilidad del ácido úrico, también favorece la precipitación de la xantina y el fosfato cálcico en el riñón.

El diagnóstico de leucemia suele causar un grave shock psicológico al paciente y su familia. Por tanto, además de estabilizar al paciente a nivel hemodinámico y metabólico, se deberá mantener al menos una reunión formal con el enfermo y su familia para asesorarlos sobre el significado del diagnóstico y las consecuencias del tratamiento antes de iniciarlo.

Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda

Tras estabilizar la situación del paciente, se debería empezar el tratamiento antileucémico lo más pronto posible. El tratamiento de la LLA de reciente diagnóstico se puede dividir en tres fases: inducción de la remisión, tratamiento tras la remisión y profilaxis del SNC.

Inducción de la remisión

El objetivo inicial del tratamiento es conseguir la RC, que se define como la reducción de los blastos leucémicos a niveles no detectables y la recuperación de la función medular normal. Es posible utilizar una serie de combinaciones de quimioterápicos distintos para conseguir la remisión; todas incluyen vincristina y prednisona, mientras que la mayoría incorporan también L-asparaginasa y daunorubicina, que se administran en un período de 3-4 semanas. Con este tipo

de regímenes se consigue una RC en un 90% de los niños y un 80-90% de los adultos (v. e-tabla 173-1). Para los adultos de 18 a 59 años con LLA CD20-positiva y sin cromosoma Ph, la adición de rituximab (comenzando con 375 mg/m² los días 1 y 7 y continuando con un total de 16 a 18 infusiones) mejora el resultado. Como la vincristina, la prednisona y la L-asparaginasa son relativamente no tóxicas para los precursores medulares normales, es frecuente conseguir la RC de la enfermedad tras un período de inmunodepresión relativamente breve. La incapacidad de conseguir esta RC se suele deber a la resistencia de las células leucémicas a los fármacos o a una infección progresiva. Estas complicaciones se producen con una frecuencia similar.

Quimioterapia tras la remisión

Si no se administran más tratamientos tras inducir la RC, se producen recidivas en casi todos los casos, en general en meses. La quimioterapia tras la RC se puede administrar en combinaciones, dosis y protocolos distintos. El término *quimioterapia de consolidación* alude a ciclos cortos de quimioterapia administrados en dosis parecidas a las empleadas para la inducción inicial (que exige ingreso hospitalario). Generalmente, se utilizan para la quimioterapia de consolidación fármacos distintos de los usados en la remisión inicial. En la LLA, estos fármacos incluyen metotrexato en dosis altas, ciclofosfamida y citarabina, entre otros. La mayoría de los regímenes incluyen de seis a ocho ciclos de tratamiento intensivo de consolidación. El mantenimiento consiste en la administración de quimioterapia en dosis bajas de forma diaria o semanal ambulatoria durante períodos prolongados de tiempo. El régimen de mantenimiento más usado en la LLA combina 6-mercaptopurina diaria y metotrexato semanal o cada 2 semanas. La duración óptima de la quimioterapia de mantenimiento no se conoce, pero se suele mantener 2-3 años. El tratamiento de mantenimiento resulta especialmente beneficioso en pacientes con LLA de prolinfocitos B y prelinfocitos B, no tanto en pacientes con LLA de linfocitos T, y es aparentemente inútil en pacientes con LLA de linfocitos B maduros. El uso de regímenes más intensivos similares a los utilizados en el tratamiento de la LLA pediátrica resulta tolerable para los pacientes hasta de 40 años y podría mejorar los resultados.¹¹

Profilaxis del sistema nervioso central

La mayor parte de los quimioterápicos, administrados por vía intravenosa u oral, no llegan bien al SNC y si no se aplica ninguna forma de profilaxis en el SNC, al menos el 35% de los adultos con LLA desarrollan leucemia en el SNC. Con la profilaxis, la recidiva en el SNC es un proceso aislado que se observa en menos del 10% de los pacientes. Sin embargo, la quimioterapia sistémica con dosis altas de metotrexato (p. ej., 200 mg/m² intravenosos en 2 h seguidos de 800 mg/m² en 22 h) y citarabina (p. ej., 3 g/m² durante 2 h cada 12 h en 4 dosis) puede conseguir concentraciones terapéuticas del fármaco dentro del SNC. Otras alternativas incluyen metotrexato intratecal, combinado o no con 2.400 cGy de radioterapia craneal, o 2.400 cGy sobre el eje craneomedular.

Tratamiento de la LLA de tipo Burkitt

La LLA de tipo Burkitt (denominada también FAB L3 o LLA de células B maduras) se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas de superficie monoclonales, y en la citogenética se encuentra la t(8;14) con expresión constitutiva del oncogén *MYC*. La LLA de tipo Burkitt, que supone un 3-5% de todos los casos de LLA del adulto, responde bien a los regímenes que incorporan ciclos cortos e intensivos de metotrexato en dosis altas (1,5 g/m² en 24 h con leucovorina), citarabina (3 g/m² durante 2 h durante 12 h en 4 dosis) y ciclofosfamida (200 mg/m²/día durante 5 días); este régimen consigue frecuencias de respuesta completa elevadas y curaciones en un 50% de los casos. La incorporación de rituximab puede mejorar todavía más estos resultados.

Tratamiento de la LLA con cromosoma Filadelfia positivo

Aproximadamente un 5% de los casos pediátricos y un 25% de los casos adultos de LLA muestran una alteración citogenética con t(9;22): el cromosoma Ph. Históricamente, estos pacientes han presentado frecuencias de RC ligeramente menores que las observadas en los casos negativos, pero la duración de la remisión era mucho más corta, con una media inferior al año, y pocos, si acaso alguno, de los pacientes conseguían curarse con la quimioterapia convencional. Hace poco, la adición de los inhibidores de la tirosina cinasa imatinib o dasatinib a los regímenes quimioterápicos convencionales ha aumentado las tasas de respuesta completa, igualando las observadas en la LLA Ph-negativa, y ha mejorado la supervivencia global y libre de enfermedad. El uso de inhibidores de la tirosina cinasa antes y después de un trasplante alogénico podría mejorar aún más los resultados. Aparentemente, el tratamiento con dasatinib y prednisona sin quimioterapia es suficiente para que la mayoría de los pacientes mayores con LLA Ph-positiva consigan una remisión hematológica inicial.¹²

Prognóstico de la LLA tras la quimioterapia inicial

Una serie de factores predicen la evolución de la LLA; entre ellos destacan por su importancia la edad joven, el menor recuento leucocítico en el momento del diagnóstico y una citogenética favorable (fig. 173-3). Con los regímenes de tratamiento disponibles en la actualidad, el 80-85% de los niños y el 35-40% de los adultos que consiguen inicialmente una RC la mantienen durante más de 5 años y posiblemente se curen de la enfermedad. A partir de regímenes más intensivos inspirados en la pediatría, en los estudios más recientes se notifican tasas de supervivencia del 65 al 75% a los 5 años en adolescentes y adultos jóvenes hasta de 40 años.

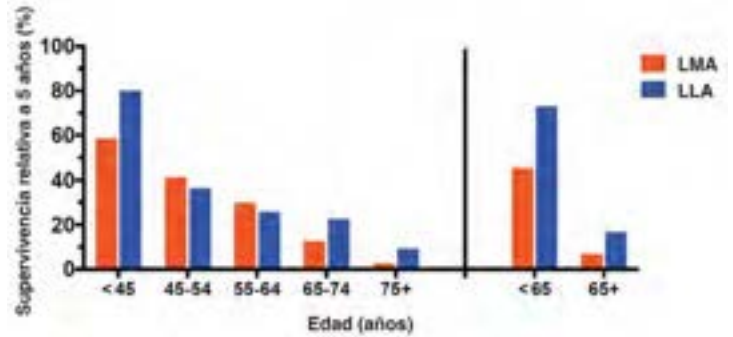


FIGURA 173-3. Se muestran las tasas de supervivencia a los 5 años (en relación con los controles etarios) de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada a la izquierda o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) a la derecha, según los datos del Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) de EE. UU.

Tratamiento de la LLA recidivada

La mayor parte de las recidivas se producen a los 2 años del diagnóstico y sobre todo en la médula. En ocasiones, la recidiva se localiza inicialmente a nivel extramedular, en el SNC o el testículo. Las recidivas extramedulares se suelen seguir en poco tiempo de una recidiva sistémica (medular) y se deben considerar una forma de recidiva sistémica. Cuando se utilizan regímenes de quimioterapia parecidos a los empleados en la inducción inicial, un 50-70% de los enfermos consiguen al menos una segunda remisión completa de corta duración. Si la localización inicial de la recidiva es el SNC o el testículo, se debe administrar tratamiento local adecuado además del sistémico. Dado que el pronóstico de la recidiva de la leucemia tratada con quimioterapia es malo, se suele recomendar el trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 168). La nelarabina en monoterapia induce una RC en el 30% de los pacientes con LLA recidivante de células T. El activador bispecifico de células T (BITE) blinatumomab, que se compone de los segmentos variables de cadena simple de anticuerpos anti-CD19 y anti-CD3, ha recibido la autorización reciente de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para el tratamiento de la LLA recidivante de células B tras probarse en un ensayo aleatorizado que su uso mejoraba la supervivencia global y libre de enfermedad en este entorno. En un ensayo aleatorizado de fase 3 de adultos con LLA recidivante o resistente al tratamiento, se logró una tasa de RC significativamente más alta (80 frente a 30%) con inotuzumab en monoterapia que con la quimioterapia intensiva convencional. El conjugado de anticuerpo anti-CD22 e inotuzumab ozogamicina también mejoró significativamente la duración de la remisión y la supervivencia sin progresión. La enfermedad venooclusiva hepática representó un acontecimiento adverso importante asociado al inotuzumab. Recientemente se han notificado muchas respuestas completas en ensayos en los que se utilizaron células T con receptores de antígenos quiméricos dirigidas a CD19.^{13,14} El síndrome de liberación de citocinas y la toxicidad neurológica son los efectos secundarios más notables.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

El uso de dosis altas de quimioterapia y radioterapia seguido de un trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 168) de un donante hermano idéntico en HLA puede curar al 20-40% de los enfermos con LLA que no consiguen la remisión completa inicial y al 50-60% de los enfermos que se someten al trasplante en la primera remisión. Aunque se sigue discutiendo mucho, varios estudios han descrito una mejor supervivencia de los adultos con LLA de riesgo convencional o alto que reciben un trasplante de células madre hematopoyéticas durante la primera remisión en lugar de ser tratados con quimioterapia convencional.¹⁵ Las principales limitaciones del trasplante son la enfermedad del injerto contra el huésped, las infecciones y la recidiva de la enfermedad. Cuando no existe un donante hermano idéntico en HLA, se puede llevar a cabo el trasplante a partir de un donante compatible o parcialmente compatible y genéticamente no relacionado, o bien un trasplante de células del cordón umbilical a partir de un donante no relacionado genéticamente pero parcialmente compatible, con resultados que se aproximan a los conseguidos cuando el donante es compatible y está genéticamente relacionado con el paciente.

Tratamiento de la leucemia mieloide aguda

Inducción de la remisión

A menos que los pacientes presenten alguna contraindicación para el tratamiento agresivo, al principio suele administrarse en una combinación de antraciclina y citarabina (esta última en una dosis de 100-200 mg/m²/día durante 7 días) que produce RC en un 60-80% de los casos. En ensayos clínicos prospectivos y realizados con asignación aleatoria se ha demostrado que en pacientes de 65 años o menos la administración de idarubicina (10 a 12 mg/m²/día durante 3 días) o de una dosis mayor de daunorubicina (60 a 90 mg/m²/día durante 3 días) es superior a la administración de la dosis convencional de daunorubicina (45 mg/m²/día durante 3 días). Siempre se consigue una profunda mielodepresión con estos fármacos cuando se utilizan dosis capaces de inducir la RC. Aproximadamente el 50% de los pacientes tendrán más de un

5% de blastos remanentes en su médula 1 semana después de completar el primer ciclo de inducción. La mayoría de los expertos recomiendan iniciar un segundo ciclo en tales circunstancias. La persistencia de los blastos después del primer ciclo de inducción parece asociarse a un mayor riesgo de recidiva posterior de la enfermedad. En el 30% de los casos, los blastos de la LMA mostrarán mutaciones en *FLT3*. En estos casos, la adición de midostaurina, un inhibidor de *FLT3* aprobado por la FDA como parte de la inducción, consolidación y mantenimiento, prolonga la supervivencia global y libre de enfermedad.[■] De acuerdo con varios ensayos aleatorizados, la adición del conjugado de anticuerpo anti-CD33 y gemtuzumab ozogamicina a la terapia de inducción y consolidación podría reducir la recaída y mejorar la supervivencia, al menos en pacientes con enfermedad favorable CD33-positiva y de riesgo intermedio.[■] Si no se consigue la RC, se suele deber a la resistencia frente al fármaco o a complicaciones mortales por la mielodipresión. En pacientes con LMA secundaria, CPX-351, una formulación liposómica de citarabina coencapsulada con daunorubicina, alarga más la supervivencia que la quimioterapia convencional.

Tratamiento posterior a la remisión

La quimioterapia intensiva de consolidación con ciclos repetidos de daunorubicina y citarabina en dosis parecidas a las empleadas en la inducción, con dosis altas de citarabina (1-3 g/m²/día durante 3-6 días), u otros fármacos prolonga la duración media de la remisión y mejora la posibilidad de sobrevivir a largo plazo a la enfermedad. Los mejores resultados se han descrito hasta ahora con ciclos repetidos de quimioterapia que incluyen citarabina en dosis altas. A diferencia de lo que sucede en la LLA, el tratamiento de mantenimiento con dosis bajas tiene una utilidad limitada tras la consolidación intensiva,[■] aunque la terapia de mantenimiento con azacitidina podría resultar beneficiosa para los pacientes mayores de 60 años.[■] En la LMA, las recidivas de la leucemia son menos frecuentes en el SNC (aproximadamente, el 10% de los casos) que en pacientes con LLA y afectan especialmente a enfermos con variantes M4 o M5. No existen pruebas de que la profilaxis sobre el SNC mejore la supervivencia de la LMA.

Pronóstico de la LMA tras la quimioterapia inicial

Los pacientes con RC según los criterios morfológicos (es decir, \leq 5% de blastos en la médula ósea) podrían sufrir todavía cierta enfermedad leucémica residual no detectada con el microscopio óptico. Se han elaborado métodos multiparamétricos basados en la citometría de flujo, que identifican inmunofenotipos anómalos, y métodos moleculares que detectan proteínas de fusión quimérica o mutaciones somáticas para reconocer la enfermedad residual mínima (ERM). Se han publicado numerosos estudios, según los cuales la detección de la ERM de pacientes que alcanzaron una RC identifica a un grupo de pacientes con alto riesgo de recidiva después de la enfermedad y una peor supervivencia global.¹⁶

Dentro de los pacientes que consiguen la RC, un 20-40% siguen vivos en RC mantenida durante más de 5 años, lo que sugiere que se pueden haber curado. Igual que sucede en la LLA, los pacientes de menor edad y con recuentos de leucocitos más bajos muestran un mejor pronóstico (v. fig. 173-3). La European LeukemiaNet reconoce tres categorías de riesgo de LMA en función de las pruebas citogenéticas y moleculares. El grupo favorable está integrado por quienes muestran t(8;21) o inv(16) y quienes tienen una citogenética normal, pero una mutación bialélica *CEBPA*, así como quienes tienen un *NPM1* mutado y un *FLT3* silvestre. Los pacientes de riesgo intermedio son los que tienen una citogenética normal, pero sin mutaciones en *NPM1*, *CEBPA* y *FLT3* o con mutaciones en *FLT3* y *NPM1*. También se incluyen aquellos con t(9;11) o anomalías citogenéticas no clasificadas como favorables o desfavorables. Por último, el grupo desfavorable lo forman los que tienen una alta relación alélica de inv(3), t(6;9), -5 o del5, -7 o del7 y los que tienen una citogenética compleja (tres o más anomalías cromosómicas independientes). Asimismo, los casos con *FLT3 ITD* con *NPM1* silvestre, así como los que tienen mutaciones en *RUNX1*, *ASXL1*, o *TP53*, se consideran desfavorables (e-tabla 173-2). Los enfermos con una fase preleucémica previa a la evolución a leucemia aguda y los casos secundarios a una exposición previa a la quimioterapia tienen un pronóstico peor. Como ya se ha mencionado, la presencia de ERM tras la inducción y consolidación aumenta en gran medida el riesgo posterior de recidiva.

Tratamiento de la LMA recidivante

Los pacientes cuya LMA recidiva tras la quimioterapia inicial consiguen una segunda remisión en el 50% de los casos cuando se vuelven a tratar con daunorubicina-citarabina o dosis altas de citarabina. La probabilidad de conseguir una segunda remisión se puede predecir según la duración de la primera: un 70% de los enfermos cuya primera remisión duró más de 2 años frente a menos del 15% en los que se consiguió una duración inferior a 6 meses de la misma. Las segundas remisiones suelen ser más cortas, y pocos pacientes en los que se producen recidivas tras la quimioterapia de primera línea se curan con la de rescate. Por tanto, el trasplante de células madre hematopoyéticas está habitualmente indicado. El enasidenib y el ivosidenib, inhibidores orales específicos de IDH2 e IDH1, respectivamente, han recibido la aprobación para tratar la LMA recidivante con mutación de IDH2. Para tratar la LMA recidivante con mutación de FLT3 se ha aprobado el inhibidor de la tirosina cinasa gilteritinib.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

En pacientes con una LMA en los que no se puede conseguir la remisión completa inicial o que recidivan tras la quimioterapia, el trasplante de células hematopoyéticas (cap. 168) de un donante hermano idéntico en HLA consigue la

mejor opción de curación. Un 15% de los pacientes con enfermedad refractaria se pueden salvar con este tratamiento. Si la intervención se aplica antes, el pronóstico mejora; aproximadamente un 30% de los enfermos sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas en la primera recidiva o la segunda remisión se curan, y también se curan un 50-60% de los pacientes en los que se realiza el trasplante durante la primera remisión. El trasplante alogénico es más eficaz si se practica en pacientes con LMA que muestran una RC tanto morfológica como en el análisis de ERM. Los pacientes con ERM en el momento del trasplante corren más riesgo de recidiva después del trasplante.¹⁷

Un gran número de estudios han valorado de forma prospectiva la evolución tras el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y tras la quimioterapia en enfermos con LMA en la primera remisión. La tendencia observada en todos estos estudios ha sido a una mayor mortalidad por el tratamiento, pero a un mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad tras el trasplante alogénico. La conclusión alcanzada en los metaanálisis ha sido que la supervivencia es mayor cuando se realiza en la primera remisión un trasplante alogénico procedente de un hermano compatible, en comparación con el mantenimiento de la quimioterapia. Esta mejoría es especialmente evidente en pacientes con procesos desfavorables o de riesgo medio y es menos aparente en pacientes con riesgo favorable.¹⁸ Las limitaciones del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas son la falta de un hermano donante compatible, la enfermedad del injerto contra el huésped, las infecciones relacionadas con la inmunodipresión y la recidiva de la enfermedad. Como la toxicidad del trasplante aumenta con la edad del paciente, algunos centros limitan esta técnica a pacientes de 65 años o menos. Sin embargo, estudios recientes sobre trasplante alogénico de intensidad reducida han demostrado resultados estimulantes en pacientes con LMA en remisión de hasta 75 años. El trasplante alogénico de donantes compatibles sin relación de parentesco proporciona una supervivencia prácticamente equiparable a la que se obtiene cuando se utilizan hermanos compatibles, aunque se observa una mayor incidencia de complicaciones. Del mismo modo, el trasplante de sangre del cordón umbilical comporta tasas de curación similares a las de los trasplantes no relacionados con la enfermedad y reduce las tasas de recidiva en las personas con ERM en el momento del trasplante.¹⁹ El trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo es una alternativa en pacientes sin hermanos compatibles donantes. En los ensayos aleatorizados, el uso de trasplante autólogo tras la consolidación con quimioterapia prolongó de forma significativa la duración de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con LMA en su primera remisión, pero sin incremento de la supervivencia global en comparación con la quimioterapia sola.

Tratamiento de la LMA en pacientes no candidatos a la terapia intensiva

Estudios recientes han revelado que los beneficios de la quimioterapia intensiva se reducen en los pacientes de mayor edad y con peor forma física. Entre las alternativas a la quimioterapia intensiva figuran las medidas aisladas de soporte, la citarabina en dosis bajas o el uso de un inhibidor de la metiltransferasa del ADN (p. ej., azacitidina o decitabina).

En un ensayo aleatorizado realizado en pacientes de 65 años o más con LMA recién diagnosticada, la azacitidina alargó la supervivencia global mediana de 6,5 a 10,4 meses frente a los regímenes convencionales (tratamiento óptimo de soporte o quimioterapia de inducción convencional o citarabina en dosis bajas), y su seguridad se correspondió con el perfil de seguridad detectado en otros ensayos.[■] Recientemente, se ha aprobado el uso del venetoclax, un inhibidor oral de BCL2, más un inhibidor de la metiltransferasa del ADN o citarabina en una dosis baja en personas con LMA no aptas para la quimioterapia intensiva. En esa misma población destinataria de pacientes, se ha aprobado el uso del glasdegib –inhibidor de la vía de señalización del erizo–, junto con una dosis baja de citarabina. De acuerdo con estudios no controlados, se podría preferir un ciclo de decitabina durante 10 días a ciclos más cortos, en particular en la LMA de riesgo adverso, como la que cursa con mutaciones de *TP53*.²⁰

En los pacientes mayores con LMA no aptos para la quimioterapia intensiva, la monoterapia con ozogamicina gemtuzumab, comparada con el tratamiento de soporte óptimo (incluida la hidroxiurea), mejoró discretamente la supervivencia global sin excesivos acontecimientos adversos graves.[■]

Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda

El uso de ATRA (45 mg/m²/día hasta alcanzar la RC) combinado con una antraciclina induce RC al menos en el 90% de los pacientes con LPA. Los trastornos de coagulación de los pacientes tratados con ATRA se corrigen en unos días. Un efecto tóxico singular de ATRA durante el tratamiento de la LPA es la hiperleucocitosis acompañada de dificultad respiratoria e infiltrados pulmonares. Este síndrome de diferenciación responde a la suspensión temporal de ATRA y a la adición de corticoesteroides. Combinando ATRA con antraciclinas para la inducción y consolidación, y administrando después ATRA como terapia de mantenimiento, se curan el 70% de los pacientes. El tríoxido de arsénico (0,15 mg/kg/día hasta alcanzar la RC) es eficaz en la PA recidivante y mejora la supervivencia global si se utiliza como parte de la terapia de consolidación para los pacientes con la primera RC. La combinación de ATRA más tríoxido de arsénico sin ninguna quimioterapia se ha mostrado hace poco superior a la combinación convencional de ATRA-quimioterapia en pacientes con LPA de riesgo bajo o intermedio (es decir, los que tienen un recuento leucocítico < 10.000/μl).[■]

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

El tratamiento de la leucemia aguda, sobre todo la LMA, se asocia a una serie de complicaciones, entre las que destacan por su gravedad y frecuencia las infecciones y la hemorragia. Durante el período de granulocitopenia tras la quimioterapia de inducción y consolidación, el riesgo de infección bacteriana es elevado. La profilaxis antibiótica redujo significativamente la mortalidad asociada a las infecciones en pacientes con neutropenia y sin fiebre y los resultados mejores se obtuvieron con las quinolonas. A pesar de la profilaxis, muchos pacientes experimentan fiebre durante la neutropenia, y los pacientes pueden desarrollar todavía infecciones importantes. Las bacterias más frecuentes varían ligeramente de unos hospitales a otros, pero los microorganismos grampositivos más frecuentes son *Staphylococcus* (fundamentalmente *S. epidermidis*) y *Enterococcus*, mientras que los microorganismos gramnegativos aislados con mayor frecuencia son *Pseudomonas aeruginosa* y bacterias entéricas como *Escherichia coli* y *Klebsiella*.

Incluso si no se identifica la causa de la fiebre, hay que presuponer una posible infección bacteriana y, en general, todos los pacientes con fiebre y neutropenia deben recibir antibióticos de amplio espectro (caps. 158 y 265). Se recomienda la monoterapia con un antipseudomonas intravenoso, como carbapenémicos (p. ej., imipenem-cilastatina), una cefalosporina (p. ej., cefepima) o una penicilina antipseudomonas (p. ej., piperacilina-tazobactam) como tratamiento empírico. La protección estándar no debe incluir la vancomicina en la mayoría de los casos, aunque se puede usar en pacientes con una posible infección por un catéter o mucositis grave y en pacientes con inestabilidad hemodinámica o alteraciones mentales. Se puede necesitar tratamiento combinado con otros antibióticos contra gramnegativos (p. ej., aminoglucósidos). Una vez que se inicia la antibioterapia, hay que continuar hasta que se recupere el número de granulocitos, incluso si la fiebre desaparece inicialmente. Si persiste una bacteriemia documentada a pesar de la antibioterapia apropiada, el médico debe considerar la posibilidad de retirar los catéteres fijos.

También son frecuentes las micosis invasivas tras la quimioterapia contra la leucemia aguda; esas infecciones conllevan una morbilidad y una mortalidad significativas. La profilaxis antifúngica se asoció a una reducción significativa del número de muertes por infecciones micóticas en pacientes con LMA que habían recibido quimioterapia de inducción. Muchos consideran que posaconazol es más eficaz que fluconazol o itraconazol. Además de la granulocitopenia, los pacientes que se someten a quimioterapia de inducción para la leucemia tienen mermada la inmunidad celular y humoral, al menos de forma temporal y, por consiguiente, están expuestos a infecciones que son frecuentes en otros estados de inmunodeficiencia, como infecciones por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *Pneumocystis carinii*) e infecciones por diferentes virus. Es posible prevenir las infecciones por *P. jirovecii* mediante el uso profiláctico de trimetoprim-sulfametoxazol. En pacientes seronegativos para el citomegalovirus (CMV) hay que utilizar hemoderivados CMV-seronegativos o sin leucocitos para prevenir una infección primaria (cap. 352). A menudo, el herpes simple (cap. 350) puede complicar la mucositis existente, y puede prevenirse con aciclovir profiláctico. El aciclovir se usa también para prevenir y tratar el herpes zóster (cap. 351).

Los factores de crecimiento mielóide (factor estimulador de las colonias de granulocitos y granulocitos-macrófagos; cap. 147), administrados al poco tiempo de terminar la quimioterapia, acortan el período de mielod depresión grave en un promedio de 4 días. En la mayor parte de los estudios, esta recuperación acelerada ha conseguido reducir los días de fiebre y el uso de antibióticos, pero no ha mejorado la tasa de respuestas completa ni la supervivencia.

El recuento de plaquetas que indica la necesidad de transfusión de las mismas ha sido objeto de debate. Tradicionalmente, la transfusión de plaquetas de donantes al azar se utilizó para conseguir recuentos de plaquetas por encima de 20.000/ μ l, pero más recientemente se ha demostrado que reducir este umbral por debajo de 10.000/ μ l resulta seguro en enfermos sin hemorragia activa. Por el contrario, una estrategia sin profilaxis prolonga los días de sangrado y adelanta el primer episodio hemorrágico; por consiguiente, no es recomendable. ■ En un 30-50% de los casos, los pacientes acaban desarrollando una aloimmunización y necesitando un trasplante de plaquetas de donantes compatibles en HLA (cap. 167). La enfermedad del injerto contra el huésped inducida por la transfusión (cap. 167) se manifiesta con un exantema, febrícula, aumento de las pruebas de función hepática y reducción del recuento hematológico. Este síndrome se puede prevenir mediante la irradiación de todos los hemoderivados antes de la transfusión.

- A5. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15:986-996.
- A6. Rashidi A, Walter RB, Tallman MS, et al. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: an evidence-based review of randomized trials. *Blood.* 2016;128:763-773.
- A7. Huls G, Chitu DA, Havelange V, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood.* 2019;133:1457-1464.
- A8. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood.* 2015;126:291-299.
- A9. Amadori S, Suci S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:972-979.
- A10. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369:111-121.
- A11. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2013;368:1771-1780.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

174

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

JOHN C. BYRD

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un proceso neoplásico muy bien estudiado que se origina en el compartimento de células B del sistema inmunitario adaptativo. Estas células de la LLC se suelen reconocer en la sangre, la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado y, a veces, otros tejidos corporales de los pacientes. La naturaleza diseminada de estas células tumorales en el momento del diagnóstico es un rasgo patognómico de esta leucemia. Las células de la LLC tienen antígenos de superficie habitualmente idénticos, un reordenamiento común del gen de la inmunoglobulina y marcas epigenéticas que apuntan a un origen compartido a partir de una sola célula transformada. Los avances en el conocimiento de la biología de la LLC han facilitado progresos importantes en el tratamiento de las complicaciones y los síntomas de esta enfermedad, bien con quimioinmunoterapia potencialmente curativa o con inmunoterapia dirigida que, en muchos casos, proporciona un tratamiento continuo de por vida sin merma de la supervivencia global (SG).

EPIDEMIOLOGÍA

La LLC es el tipo de leucemia más prevalente en el hemisferio occidental y ocupa el segundo lugar en frecuencia después de la leucemia mielóide aguda (LMA). La LLC es una enfermedad de personas mayores, que se diagnostica a una edad mediana de 72 años; un tercio de los pacientes tienen menos de 60 años, y un 10%, menos de 50. La LLC no suele darse en adolescentes o adultos jóvenes. Como la mayoría de las leucemias del adulto, la LLC afecta más a los hombres que a las mujeres, y a las personas blancas que a los nativos norteamericanos o negros. La LLC es rara entre los asiáticos y los isleños del Pacífico, incluidos los inmigrantes de esas zonas que se trasladan al hemisferio occidental. Aunque la edad de diagnóstico influya en la mortalidad relacionada con la LLC –la vida de los pacientes mayores se acorta proporcionalmente más que la de los más jóvenes–, no existe ninguna relación aparente entre la raza o el origen étnico y la evolución.

La LLC es un cáncer en el que un porcentaje de pacientes superior al normal (5-10%) tiene un familiar en primer grado aquejado de esta enfermedad. La variada frecuencia de la LLC entre los diferentes orígenes étnicos y raciales revela además una predisposición genética. Algunos pacientes cuentan con pedigríes multigeneracionales llamativos de LLC. A diferencia de muchos otros tipos de cáncer, no se conocen genes predisponentes frecuentes (frecuencia > 1%) que puedan examinarse en busca de códigos variantes de ADN que predispongan al riesgo de LLC. Esta situación podría reflejar la función de genes con baja penetración o de varios genes que cooperan a la predisposición, de concierto quizá con la inmunovigilancia y la exposición ambiental. A favor de esta hipótesis apunta la ausencia de anticipación definitiva (diagnóstico más temprano de la LLC por generación) entre las familias con una intensa predisposición. En la mayoría de los pacientes con LLC no se aprecia ninguna causa o factor de riesgo conocidos que predispongan a la LLC. Los estudios epidemiológicos proponen una relación variable

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2016;375:1044-1053.
- A2. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376:836-847.
- A3. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2016;375:740-753.
- A4. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a *FLT3* mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:454-464.

con la exposición a los plaguicidas o al benceno, así como entre agricultores frente a quienes residen en la ciudad, pero no hay datos definitivos. De cualquier manera, la LLC se reconoce como enfermedad relacionada con el servicio militar entre los veteranos de la guerra de Vietnam que se expusieron directamente al «agente naranja» en el campo de batalla o participaron en roles de apoyo en los que este compuesto se usó con frecuencia (<http://www.publichealth.va.gov/exposures/agentorange/>). La LLC representa el único tipo de leucemia en el que no se ha detectado una relación definitiva con la exposición laboral o ambiental a la radiación.

BIOPATOLOGÍA

El origen y la progresión de la LLC se han aclarado después de muchas décadas de investigación. Los nuevos datos revelan que los pacientes con LLC tienen células madre hematopoyéticas precursoras de origen linfático. A medida que estas células se diferencian hacia células B hematopoyéticas maduras, la adquisición de mutaciones, reordenamientos genéticos alternativos y cambios epigenéticos fijos en el desarrollo determina la aparición de células B clonales reordenadas –a menudo, múltiples y en número reducido–. Estas células tienen un inmunofenotipo característico con la expresión superficial de CD19, CD20 (tenue), CD22, CD23 y CD200, y la coexpresión tenue asociada del marcador de células T CD5 con una inmunoglobulina superficial (con restricción κ o λ). Cuando ocurre la transformación a este clon, se genera un reordenamiento característico del gen de la inmunoglobulina que se asocia a la enfermedad. Además, siempre que sucede una transformación en la vía de desarrollo de las células B normales, aparece una impronta epigenética que la acompaña durante todo el curso de la enfermedad.

Linfocitosis monoclonal de células B

Con el tiempo, y posiblemente nuevas mutaciones o eventos genéticos adicionales, uno o un número selecto de estos clones experimentan un crecimiento robusto adicional y/o adquieren características inmunitarias evasivas y acaban por expandirse hasta un nivel subclínico de enfermedad. Este precursor subclínico de la LLC se denomina *linfocitosis monoclonal de células B* (LMB; v. también más adelante en «Diagnóstico diferencial») y guarda muchas similitudes con la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) relacionada con el mieloma múltiple (cap. 178). La frecuencia de la LMB aumenta desde el 3% a los 50 años hasta más del 10-15% en los pacientes mayores de 80 años. De entre los pacientes con LMB, el 1-2% progresarán cada año hasta cumplir los criterios de una LMC (es decir, $5 \times 10^9/l$ de células B malignas del fenotipo LMC en la sangre); el riesgo de progresión se predice mejor a partir del recuento absoluto de linfocitos. Incluso en el estado precursor inicial de la LMB, la supresión de la inmunidad celular e innata es significativa, así que este grupo de pacientes corre más riesgo de infecciones y neoplasias malignas secundarias que aumentan la morbilidad. Esta supresión temprana y profunda de la inmunidad celular e innata refleja la importancia de la inmunovigilancia en la LLC. Con la progresión a la LLC franca y la posterior LLC progresiva que requiere tratamiento, la inmunodepresión se acentúa, subrayando la interdependencia entre el tumor y la inmunovigilancia en la génesis de esta enfermedad.

Genética, mutaciones y epigenética

La genética de la LLC se caracteriza mejor cuando la enfermedad se ha manifestado en plenitud y no en su estado precursor (LMB), donde tanto el desarrollo como la relevancia de muchas de estas aberraciones se conocen menos. Cuando la LLC se manifiesta por completo, se advierte una célula de origen clonal con un reordenamiento (sin mutación) de las cadenas pesada y ligera de la inmunoglobulina –que corresponde a una célula B temprana pregerminal– o con un reordenamiento (con mutación) de las cadenas pesada y ligera de la inmunoglobulina –relacionada con una célula B posgerminal–. En clínica, esta situación se suele evaluar a partir del estado de mutación de *IGHV* (secuencia variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina) para determinar si no está mutado (< 2% de variación de la línea germinal) o si lo está ($\geq 2\%$ de variación de la línea germinal). Los pacientes con LLC con *IGHV* no mutado muestran una mayor activación de la vía de señalización de las células B en todos los compartimentos de la enfermedad, una hiperproliferación, una evolución clonal a lo largo del tiempo y determinados hallazgos genéticos, mutacionales y epigenéticos. De manera similar, los pacientes con *IGHV* mutado presentan signos de activación de la vía de los receptores de las células B en compartimentos determinados, hallazgos genéticos, mutacionales y epigenéticos selectos que se corresponden con una menor proliferación y evolución clonal a lo largo del tiempo. En la actualidad, la clasificación de la LLC discrimina entre la enfermedad con *IGHV* no mutado y la de *IGHV* mutado; la integración de los diferentes componentes biológicos (en particular, epigenéticos) podría mejorar todavía más esta diferenciación en el futuro.

Nuestro conocimiento genético de la LLC proviene en principio de la citogenética clásica de metafases que depende del crecimiento y detecta anomalías en los cromosomas. Como la LLC es un tumor de células B en división lenta, el análisis citogenético de metafases solo da resultado en un 20-30% de las ocasiones y a menudo no identifica las pequeñas deleciones habituales de esta enfermedad. Así pues, la hibridación fluorescente *in situ* de las células en interfase se ha convertido en una técnica más idónea para identificar las deleciones y/o trisomías frecuentes que se observan en la LLC, entre ellas del(13)(q14), del(11)(q22.3), del(6)(q22), del(17)(p13.1), y las trisomías 12, 8 y 3. Asimismo,

puede advertirse una amplificación del cromosoma 2p o *myc*. A diferencia de la LMA y la LLA, las translocaciones equilibradas son raras en la LMC y suelen afectar a la región de la cadena pesada con *BCL2*, *BCL3* u otras parejas menos comunes de fusión. Hace poco se han tomado medidas para mejorar el análisis del cariotipo en metafase mediante el uso de citocinas con objeto de estimular la proliferación *in vitro* de células LLC (cariotipo estimulado en metafase) y así aumentar la sensibilidad para detectar la mayoría de las aberraciones frecuentes en la LLC, las translocaciones equilibradas y desequilibradas y la complejidad genética (tres o más aberraciones cromosómicas características), que presagian resultados adversos. La enfermedad con *IGHV* no mutado suele afectar a la mayoría de los pacientes con del(11)(q22.3), del(17)(p13.1) y cariotipo complejo, mientras que las otras aberraciones genómicas se asocian menos al estado de mutación de *IGHV*.

Aparte de las aberraciones citogenéticas que favorecen la LLC, se conocen otros procesos biológicos, como las mutaciones y la modulación epigenética de los genes codificantes y no codificantes. Las técnicas de secuenciación de última generación desarrolladas en el último decenio han revelado que la LLC posee una tasa de mutación reducida (aproximadamente 20 por exoma examinado), con varias mutaciones recurrentes, entre otras, *NOTCH1*, *SF3B1*, *ATM*, *TP53*, *CH2*, *POT1*, *BRAF*, *BIRC3*, *EGR2*, *XPO1*, *MYD88*, *RPS15*, *IKZF3*, *FBXW7*, *DDX3X*, *NFKBIE*, *MED12* y muchas más. Solo algunas de estas mutaciones (*NOTCH1*, *SF3B1* y *ATM*) se sitúan en un rango del 15 al 20% de los casos, lo cual separa la LLC de otras neoplasias malignas de células B, como la leucemia de células peludas (*BRAF*) y la macroglobulinemia de Waldenström (*MYD88*), en las que una mutación frecuente prácticamente define la enfermedad. Es más probable que la LLC refleje una cooperación entre estas mutaciones genéticas específicas y otras características de la LLC.² Este hecho lo ilustra mejor la aparición de ciertas mutaciones (*NOTCH1*, *SF3B1*, *ATM*, *TP53*, *XPO1*, *BIRC3* y *EGR2*) en los subtipos de LLC sin mutación de *IGHV*, mientras que otras, como *MYD88* y *KLHL6*, se dan más en la LLC con mutación de *IGHV*.

Los datos relacionados con las características epigenéticas de la LLC han permitido que avancen nuestros conocimientos sobre el desarrollo y la progresión de la LLC. Existen dos áreas concretas de relevancia. En primer lugar, se encuentran los patrones de metilación de los genes, que corren paralelos a la maduración de las células B normales y apenas cambian durante la evolución de la enfermedad. Dicho análisis identifica tres grupos característicos (LLC con programación baja, intermedia y alta) correspondientes a *IGHV* no mutado, un subgrupo de *IGHV* no mutado y mutado, y LLC con *IGHV* mutado. Aparte de esto, el estudio de varias deleciones de la LLC, como, por ejemplo, la más habitual, del(13)(q14), revela que corresponden a pequeñas regiones eliminadas donde existe micro-ARN del tipo de mir-15 y mir-16. Cuando se silencian, estos miR contribuyen a la patogenia de la LLC al no suprimir *BCL2* y otros genes, lo que acaba fomentando la aparición de la LLC. De hecho, ratones con un silenciamiento de estos miR silenciaron una enfermedad similar a la LLC humana. A la patogenia y la progresión de la LLC se han vinculado también otros miR infraexpresados (miR-34a, miR-29b) y sobreexpresados (miR-21, miR-155).

Inmunodepresión

La disfunción inmunitaria desempeña una misión fundamental en la progresión temprana y tardía de la LLC, y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad.³ Incluso en la fase precursora de la LMC se observa una disfunción de la inmunidad innata, humoral y celular, y estos pacientes presentan una mayor frecuencia de infecciones graves y neoplasias malignas secundarias que la población de la misma edad y sexo. Cuando se diagnostica la LLC, las células T muestran profundos defectos en su función, capacidad proliferativa y secreción de citocinas. Las células T de la LLC evidencian signos de estimulación crónica y también rasgos de agotamiento que se hacen más patentes a medida que avanza la enfermedad. Con el tiempo, las células T reguladoras aumentan y suprimen aún más la inmunidad celular. La disfunción humoral es también bastante frecuente en la LLC, y más del 50% de los pacientes presentan al menos un componente de inmunoglobulina disminuido, y virtualmente todos los subgrupos acaban reduciéndose con la progresión hacia la enfermedad sintomática. La combinación de defectos inmunitarios celulares y humorales en la LLC disminuye también la respuesta a las vacunas, que está presente incluso en el momento del diagnóstico y empeora poco a poco conforme progresa la enfermedad. Las células inmunitarias innatas, como neutrófilos, monocitos, células NK y células dendríticas, también exhiben defectos funcionales en la LLC. A medida que progresa la LLC, el recuento absoluto de células NK y de monocitos suele descender. En conjunto, estos profundos defectos inmunitarios contribuyen en gran medida a las múltiples complicaciones de la LLC a medida que avanza la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cerca del 75% de los pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico; el diagnóstico se establece a partir de la linfocitosis asintomática detectada durante un chequeo de rutina o el estudio por una dolencia no relacionada. En otras ocasiones, los pacientes refieren una historia prolongada de adenopatías asintomáticas detectadas por el propio paciente o el profesional sanitario durante una exploración física por otra causa o como parte de una revisión rutinaria. Un pequeño grupo de pacientes acuden con un aumento sintomático del tamaño de los ganglios linfáticos o del bazo (saciedad precoz), síntomas de infiltración medular (fatiga, disnea o petequias secundarias a la anemia y trombocitopenia), anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocito-

pénica de mediación inmunitaria o síntomas B (fiebres, sudores nocturnos y pérdida de peso). Cuando el paciente acude con una enfermedad sintomática, es mucho más habitual descubrir antecedentes de infecciones de repetición que suelen corresponderse con una inmunodepresión progresiva asociada a una LLC más avanzada. Un porcentaje reducido de pacientes con LLC será diagnosticado durante una intervención de rutina (p. ej., biopsia de próstata, colonoscopia, biopsia de piel), en la que se aprecia una infiltración tisular por células LLC.

DIAGNÓSTICO

Durante muchos años, el diagnóstico de la LLC se ha basado en criterios morfológicos: presencia de linfocitos maduros en el frotis de sangre con abundancia de sombras nucleares. Las sombras nucleares son un vestigio artificial de la preparación del frotis de sangre. La **figura 174-1** muestra el aspecto de los linfocitos maduros de la LLC en la médula ósea (*panel izquierdo*), en los ganglios linfáticos (*parte superior derecha*) y en la sangre periférica (*parte inferior derecha*). Aun cuando las células LLC posean un aspecto maduro característico, otras neoplasias malignas de células B remedan este diagnóstico, por ejemplo, el linfoma de células del manto, el linfoma folicular, el linfoma de la zona marginal, la leucemia de células peludas y el linfoma de células T maduras (cap. 176). La **tabla 174-1** resume las pruebas habituales más útiles para la evaluación inicial de la LLC. La inmunotipificación mediante citometría de flujo es la más valiosa para separar la LLC de otros diagnósticos. Las células LLC presentan un inmunofenotipo bastante uniforme, con expresión tenue de inmunoglobulina superficial (slg), CD19, CD20 (tenue) y CD23, así como del marcador universal de células T CD5. La LMB, precursora de la LLC (v. «Biopatología»), tiene un fenotipo idéntico y se distingue de la LLC por un recuento absoluto de células B monoclonales en la sangre inferior a $5 \times 10^9/l$ y la ausencia de citopenias, adenopatías y esplenomegalia. Otra variante de la LLC es el *linfoma linfocítico de células pequeñas* (LLS; v. «Diagnóstico diferencial»), en el que se observan adenopatías y un inmunofenotipo idéntico al de la LLC, pero el recuento absoluto de células B monoclonales en la sangre es inferior a $5 \times 10^9/l$. Como la LLC y la LLS comparten inmunofenotipo y características genéticas, hoy se consideran presentaciones diferentes de la misma enfermedad. Un inmunofenotipo

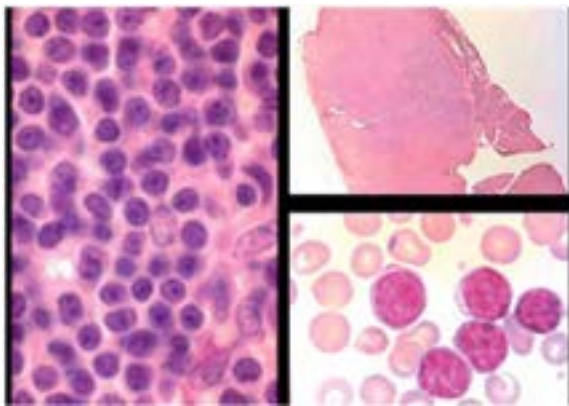


FIGURA 174-1. Morfología de la leucemia linfocítica crónica en la médula ósea, los ganglios linfáticos y la sangre. (Por cortesía de Gerard Lozanski.)

TABLA 174-1 PRUEBAS ÚTILES EN LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Inmunofenotipo de la sangre (citometría de flujo)
Estado de mutación de *IGHV*
Citogenética en interfase
Niveles séricos de inmunoglobulinas
Prueba de mutación *TP53*
Niveles de microglobulina β_2

TABLA 174-2 INMUNOFENOTIPO CARACTERÍSTICO DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA COMPARADO CON OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS DE CÉLULAS B

ENFERMEDAD	CD5	CD10	CD19	CD20	CD23	CICLINA D1	INMUNOGLOBULINA DE SUPERFICIE
Leucemia linfocítica crónica	+	–	+	+(tenue)	+	–	+(tenue)
Linfoma de células del manto	+	–	+	+(mod/brillante)	–	+	+(mod/brillante)
Linfoma de la zona marginal	–/+	–	+	+(mod/brillante)	–/+	–	+(mod/brillante)
Linfoma folicular	–	+	+	+	+	–	

con presencia de CD10, FMC7 o CD79b (todos habitualmente ausentes en las células LLC) o una expresión brillante de CD11c, CD20 o CD25 (todos habitualmente atenuados en las células LLC) apuntan hacia otra neoplasia linfoproliferativa maligna de bajo grado de las células B o hacia una variante a menudo característica de la trisomía 12 (**tabla 174-2**). La expresión de CD5 sin CD23 hace sospechar un linfoma de células del manto (cap. 176) y obliga a solicitar una hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para t(11;14) o una tinción inmunohistoquímica de la sobreexpresión de *CCND1*, porque tanto el tratamiento como la evolución natural de esta enfermedad difieren. La inmunofenotipificación se suele repetir únicamente para confirmar la expresión de antígenos tumorales si se piensa aplicar una terapia basada en anticuerpos. La biopsia y el aspirado de médula ósea no suelen requerirse para el diagnóstico de la LLC. Del mismo modo, tampoco se precisa una biopsia confirmatoria de los ganglios linfáticos para el diagnóstico de la LLC a menos que se sospeche otro diagnóstico. Por último, la tomografía computarizada o la tomografía por emisión de positrones carecen de utilidad para detectar adenopatías internas y diagnosticar una LLC si no hay síntomas.

Diagnóstico diferencial

Además de la LLC y sus variantes, una amplia diversidad de enfermedades puede causar linfocitosis. Entre ellas figuran las infecciones, en particular las virales, como la mononucleosis por el virus de Epstein-Barr o el citomegalovirus (en especial de niños y adultos jóvenes), así como ciertas infecciones bacterianas y parasitarias, trastornos inflamatorios crónicos y síndromes autoinmunitarios. Estas formas reactivas de linfocitosis suelen exhibir linfocitos pleomorfos en el frotis de sangre periférica, a diferencia de los linfocitos más monótonos y homogéneos de la LLC; si persiste la duda, la inmunotipificación (p. ej., mediante citometría de flujo) permite distinguir con facilidad la naturaleza no clonal de la linfocitosis reactiva y la clonalidad de la LLC y sus variantes. Los trastornos siguientes comparten a veces algunas características de la LLC y deben diferenciarse.

Linfocitosis monoclonal de células B

En la actualidad se sabe, a partir del análisis de muestras de sangre almacenadas, que casi todos los pacientes con LLC establecida presentaban una linfocitosis monoclonal de células B muchos años antes del diagnóstico clínico de la LLC. Esta entidad se examinó con más detalle en el apartado «Patología».

Leucemia de linfocitos grandes granulares

Esta suele ser un trastorno clonal indolente de linfocitos T (más frecuente) o de células citolíticas naturales (NK). Los linfocitos grandes granulares (LGG), que circulan normalmente en escaso número, se reconocen con facilidad en los frotis de sangre periférica como linfocitos más grandes de lo normal –poseen núcleos redondos cuya cromatina madura se tiñe y un citoplasma abundante con gránulos azurófilos–. Sin embargo, la morfología por sí sola no resulta diagnóstica, puesto que los LGG no se diferencian de los linfocitos citotóxicos reactivos normales. Las leucemias de LGG indolentes de células T y células NK, que en ocasiones no requieren tratamiento definitivo, suelen asociarse a citopenias y trastornos autoinmunitarios, sobre todo a artritis reumatoide. Deben separarse de la rara y agresiva leucemia de células NK.

Linfoma linfocítico de células pequeñas

El LLS (cap. 176) comparte características histopatológicas e inmunofenotípicas con la LLC y solo se distingue por la ausencia de linfocitosis en la sangre periférica. Ambas son neoplasias malignas indolentes de células B y a menudo se consideran presentaciones clínicas diferentes de la misma enfermedad.

Leucemias prolinfocíticas

Las leucemias prolinfocíticas de células B y T presentan características clínico-patológicas propias. Ambas son trastornos poco frecuentes con una respuesta habitualmente escasa a las quimioterapias con eficacia frente a la LLC; la supervivencia mediana se aproxima a 3-4 años. Las dos afectan a personas de 60 años con esplenomegalia masiva, pero con adenopatías mínimas o con ninguna. En la leucemia prolinfocítica de células T, la infiltración de la piel, la afectación del sistema nervioso central, el edema periférico y/o los derrames pleuroperitoneales se dan asimismo en una minoría. Las leucemias prolinfocíticas se caracterizan por un recuento leucocítico muy elevado, en general superior a $100 \times 10^9/l$, con más del 90% de prolinfocitos. Los prolinfocitos

clonales muestran una forma característica en el frotis de sangre periférica: tamaño doble de los linfocitos normales, núcleos redondos con cromatina moderadamente condensada y un único nucléolo redondo prominente en el centro del núcleo. En la leucemia prolinfocítica de células T, el citoplasma intensamente basófilo presenta a veces protuberancias *-blebs-*. La leucemia prolinfocítica de células B carece de impronta citogenética, pero la leucemia prolinfocítica de células T muestra anomalías cromosómicas complejas y recurrentes. El diagnóstico de la leucemia prolinfocítica se establece a través de los hallazgos morfológicos y de las pruebas diagnósticas especializadas, como la inmunofenotipificación.

Leucemia de células peludas

La forma más habitual de leucemia de células peludas es una neoplasia crónica de células B maduras que responde muy bien a la quimioterapia con análogos de las purinas (cladribina, pentostatina). Resulta entre 4 y 5 veces más común en los hombres y suele presentarse por pancitopenia, esplenomegalia llamativa, pero sin adenopatías, en personas de 50 a 60 años. Se advierte infiltración del bazo, la médula ósea y el hígado por células B maduras que pueden circular en escasa cantidad por la sangre, donde exhiben proyecciones citoplásmicas finas (de ahí el término *célula peluda*) y núcleos arriñonados con una estructura cromatinica laxa y uno o dos nucléolos poco definidos. Casi todos los casos de esta forma más habitual de leucemia de células peludas tienen una mutación diagnóstica activadora *BRAF V600E* con ganancia de la función. Los pacientes con leucemia de células peludas suelen manifestar monocitopenia y, quizá en parte por esta razón, una vulnerabilidad frente a la tuberculosis, tanto típica como atípica, y las micosis. Rara vez experimentan una forma de vasculitis parecida a la panarteritis nudosa. Una variante rara de la leucemia de células peludas sigue un curso clínico agresivo de pronóstico desfavorable; como estos pacientes no tienen la mutación *BRAF V600E*, esta variante probablemente constituya una enfermedad diferente.

Leucemias de células T

La manifestación clínica predominante del *síndrome de Sézary*, un trastorno maligno de las células T CD4⁺ relacionado con la *micosis fungoide*, es una eritrodermia descamativa crónica con un número reducido de células T monoclonales circulantes. Su diferenciación clínica y analítica de la LLC no resulta difícil. Otra enfermedad distinta es la *leucemia-linfoma de células T del adulto*, que se asocia al retrovirus linfótropo de células T humano 1 (HTLV-1) y que suele presentarse por lesiones osteolíticas e hipercalcemia (cap. 354). Esta enfermedad se localiza sobre todo en Japón y el Caribe.

Estadificación y factores pronósticos

Durante casi 40 años se han utilizado dos sistemas de estadificación de la LLC (Rai y Binet) basados de manera particular en los signos de la exploración física (aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, bazo e hígado) y en el hemograma completo (presencia de linfocitosis, anemia y trombocitopenia). Si bien los sistemas de estadificación de Rai y de Binet predicen la evolución de la LLC, el primero se utiliza más en EE. UU. Este sistema de estadificación se muestra en la *tabla 174-3* e ilustra la evolución progresiva conforme aumenta el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes con LLC sufren una enfermedad temprana, en la cual, por desgracia, el sistema de Rai no discrimina bien la evolución. El avance en los conocimientos acerca de la biología y la genética de la LLC ha facilitado una estadificación más detallada de la LLC en un estadio temprano de la enfermedad a fin de predecir la evolución.⁴ El índice pronóstico internacional de la LLC⁵ divide a los pacientes en cinco grupos según las características clínicas, el *IGHV* y la presencia o ausencia de la mutación *TP53* y/o del (17)(p13.1), y predice bastante bien los resultados a largo plazo, incluso en los estadios tempranos 0 a 1 de Rai. Este sistema de estadificación también ayuda a predecir la evolución de los pacientes que reciben quimioinmunoterapia, pero aún no se ha examinado su utilidad con otros tratamientos específicos de la LLC.

Ante la facilidad para disponer de células tumorales de la LLC en la sangre, en los estudios pronósticos se ha examinado el impacto de las características específicas de la enfermedad en: 1) el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el tratamiento (supervivencia sin tratamiento [SST]); 2) el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte (SG), y 3) la respuesta específica al tratamiento y su duración. Cuando se diagnostica la LLC, el paciente suele estar asintomático y se procede de ordinario a su observación hasta que

aparecen síntomas o datos analíticos (anemia o trombocitopenia) relacionados con la enfermedad; por eso, la SST a partir del diagnóstico es el parámetro más utilizado para medir el resultado clínico. Durante el estudio inicial se recomienda medir los parámetros siguientes, que son bien conocidos y poseen una relevancia pronóstica independiente para la SST.

La *citogenética* se examina a menudo por medio de FISH para detectar aberraciones específicas como del(17)(p13.1) y del(11)(q22.3), que presagian una SST corta (aproximadamente, 1-2 años), si bien algunos pacientes pasan largos intervalos sin tratamiento.⁶ En cambio, otras anomalías habituales de la interfase, como del(13)(q14), del(6)(q23) y la trisomía 12, confieren un pronóstico intermedio o favorable en función del estado de mutación de *IGHV* del paciente. El cariotipo estimulado (solo en centros limitados) revela datos de mal pronóstico, como aberraciones del(17)(p13.1) y del(11)(q22.3), y también translocaciones y cariotipos complejos que presagian una SST corta.

La *microglobulina β₂* (β₂M) es una proteína extracelular del complejo de antígenos leucocíticos humanos de clase I. Se ha comprobado que la β₂M posee una relevancia pronóstica significativa en el linfoma y el mieloma múltiple y se correlaciona con la carga de la enfermedad en la LLC. Su utilidad predictiva de la SST se ha constatado en varios estudios. La β₂M se elimina por los riñones, con lo que la insuficiencia renal influye mucho en el resultado de esta prueba, hecho que debe tenerse en cuenta.

El *análisis de la mutación del gen IGHV* apunta dos posibles subgrupos de LLC: leucemias cuya célula originaria atravesó con éxito el centro germinal, dando lugar al fenotipo *IGHV* mutado, y leucemias cuya célula B naif presenta la secuencia *IGHV* no mutada (línea germinal). Cerca del 60% de los pacientes con LLC tienen células con genes *IGHV* mutados (< 98% de identidad de la secuencia con la línea germinal), mientras que el resto presentan células con *IGHV* no mutado (≥ 98% de identidad de la secuencia con la línea germinal), como es característico de las células B pregerminales. La ausencia de mutaciones del gen *IGHV* se asocia a una supervivencia libre de eventos (SLE) corta en muchos estudios. La SST mediana de los pacientes con la enfermedad sin mutación de *IGHV* es de 2-3 años, y todos los pacientes acaban precisando terapia a los 12 años de seguimiento, mientras que el 40% de los que tienen mutación de *IGHV* precisan tratamiento tras una media de 6-8 años. Como los pacientes sin mutación de *IGHV* también se encuentran predispuestos a otras complicaciones relacionadas con la LLC, incluidos trastornos autoinmunitarios, infecciones y transformación de Richter (v. más adelante), esta prueba aporta un valor predictivo significativo y forma parte del IPI de la LLC.

Los *marcadores sucedáneos del estado mutacional de IGHV* se han estudiado en los dos últimos decenios, en parte por la dificultad y la fiabilidad de esta prueba clínica. Aunque la expresión de CD38 en las células LLC se asoció al principio a una enfermedad sin mutación de *IGHV*, estudios posteriores han demostrado que no sucede así. La expresión celular de la proteína ZAP-70 o la ausencia de metilación de este gen en un 20% o más de las células han resultado un buen marcador sucedáneo de mutación de *IGHV* en varios estudios, pero ha resultado complicado aplicar este análisis al laboratorio clínico con una reproducibilidad fiable. Así pues, el análisis de ZAP-70 no se recomienda para la estratificación de riesgos.

Se han detectado algunas *mutaciones genómicas selectas* y, si bien guardan una clara relación con la biología y progresión de la LLC, solo la mutación del gen *TP53* ha influido de modo sistemático en el resultado, con independencia de otros rasgos de la SST.⁷ Cuando muta *TP53*, es frecuente la delección del otro alelo de este gen. Otras mutaciones activadoras habituales identificadas de forma reciente, como *SF3B1* y *NOTCH 1*, se asocian a una SST más corta, pero suelen hallarse en el grupo de LLC sin mutación de *IGHV*, lo cual dificulta la evaluación de su impacto pronóstico independiente. La mutación *NOTCH1* es una de las que se asocian a una mayor frecuencia de transformación de Richter.

Seguimiento, prevención, identificación y tratamiento de las complicaciones

A pesar del debate entre los profesionales acerca de la derivación temprana obligatoria a un especialista de los pacientes con LLC, la educación sobre la enfermedad, el seguimiento adecuado, la falta de evidencia a favor del tratamiento precoz cuando no hay síntomas y el manejo de las complicaciones asociadas a esta enfermedad deberían dejarse en manos del especialista. La LLC representa uno de los pocos cánceres frente a los que se recomienda observación sin tratamiento en ausencia de síntomas o citopenias relacionadas con la enfermedad. Esta recomendación proviene de las investigaciones practicadas durante más de 40 años, según las cuales la administración temprana de alquilantes poco eficaces, la terapia con análogos de purinas y la quimioinmunoterapia en la LLC genómica de alto riesgo no mejoran la SG frente a la terapia aplicada cuando aparecen síntomas de la enfermedad o citopenias. De hecho, la quimioterapia o la quimioinmunoterapia exponen a los pacientes a complicaciones, del tipo de citopenias, riesgo infeccioso y neoplasias malignas secundarias. Se requiere una charla pormenorizada con los pacientes para disminuir la ansiedad asociada a la observación sin tratamiento. La exposición de las complicaciones descritas y asociadas a la LLC resulta, asimismo, importante para que los pacientes las reconozcan y colaboren de manera proactiva en el tratamiento de su enfermedad.

Complicaciones infecciosas

La inmunodepresión es un dato esencial de la LLC en el momento del diagnóstico y progresa a medida que avanza la enfermedad. Los pacientes con LLC corren riesgo de

TABLA 174-3 EL SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA DE LA RAI

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTADIO
Linfocitosis solo	0
Aumento de tamaño de los ganglios linfáticos	1
Aumento de tamaño del bazo o del hígado (en la exploración física)	2
Anemia (hemoglobina < 11 g/dl)	3
Trombocitopenia (plaquetas < 100.000/μl)	4

contraer infecciones bacterianas y virales (en particular, por los miembros de la familia de virus del herpes) en una fase temprana; con la progresión de la enfermedad y el tratamiento pueden ocurrir además infecciones oportunistas. Se alentarán la evaluación inmediata de la fiebre y la intervención temprana si se sospecha una infección (incluida la gripe). Dada la inmunodepresión hallada en la LLC, la respuesta a las vacunas de polisacáridos (gripe y neumococo) es pobre, mientras que la respuesta a las vacunas conjugadas de proteínas (como Prevnar 13) se reduce en comparación con la de la población normal, pero resulta detectable. Los pacientes con LLC deben evitar las vacunas vivas atenuadas, dado el peligro de diseminación viral. Los pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones de repetición se benefician de la reposición de inmunoglobulinas, pero se trata de una medida costosa que debe individualizarse.

Complicaciones autoinmunitarias

A la inmunodepresión de la LLC se suman las células B policlonales autorreactivas con anticuerpos dirigidos hacia el propio organismo. En la LLC, estos autoanticuerpos policlonales contra la inmunoglobulina G (IgG) dañan, sobre todo, el sistema hematopoyético en forma de anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI) (cap. 151), trombocitopenia de mediación inmunitaria (TPI) (cap. 163) y, en muchas menos ocasiones, neutropenia autoinmunitaria. Esta última se expone en relación con el síndrome de los *linfocitos grandes granulares* en el capítulo 158. No se ha demostrado un vínculo claro con otras enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, lupus y enfermedades tiroideas). El inicio de las citopenias autoinmunitarias puede ocurrir en uno o a veces dos linajes en cualquier momento de la enfermedad. Sin embargo, en general suceden a medida que la enfermedad va avanzando. El subgrupo de pacientes con AHAI o con TPI y una trombocitopenia discreta las compensa preservando la hemoglobina, pero presenta signos de hemólisis activa (lactato deshidrogenasa elevada, haptoglobina baja, recuento elevado de reticulocitos). En los demás pacientes se manifiestan de manera brusca y rápida en forma de fatiga, ictericia, disnea (AHAI) o sangrado, petequias y equimosis (TPI). El tratamiento de las complicaciones autoinmunitarias de la LLC se realiza de ordinario con terapias inmunodepresoras de las células B (esteroides, rituximab). En muchos pacientes, la AHAI y la TPI constituyen un problema recurrente según progresa la enfermedad.

Cánceres secundarios

Dada la inmunodepresión asociada a la LLC, se observan más cánceres secundarios de diverso tipo (piel, melanoma, pulmón, colon, próstata, mama y riñón), al igual que cánceres asociados a inmunodepresión, como el tumor de células de Merkel y el trastorno linfoproliferativo de Epstein-Barr (cap. 353). A los pacientes con LLC se les aconsejará que minimicen la exposición a la luz ultravioleta, que pasen una revisión dermatológica anual y que se sometan al cribado preventivo recomendado para los tumores epiteliales más comunes. El advenimiento de herramientas, como la biopsia líquida, que criban los cánceres comunes aportará valor añadido a la prevención de la LLC, dado el mayor riesgo de cánceres secundarios en esta población.

Transformación de Richter

Según avanza la enfermedad, cerca del 5% de los pacientes con LLC sufren un linfoma de células grandes con una relación clonal (cap. 176) o una enfermedad de Hodgkin (cap. 177). Los síntomas comprenden un aumento asimétrico y rápido de tamaño de los ganglios linfáticos, síntomas B intensos (poco habituales en la LLC) y elevación de la lactato deshidrogenasa o valores altos de captación en la tomografía por emisión de positrones. El síndrome de Richter clonalmente emparentado sigue un curso muy desfavorable, incluso con una terapia agresiva para el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y un trasplante alogénico de células madre. En cambio, la transformación hacia una enfermedad de Hodgkin sigue una evolución natural similar a la de la enfermedad *de novo* y se puede tratar con la quimioterapia combinada para la enfermedad de Hodgkin. De manera análoga, un número muy pequeño de pacientes con LLC en estadio precoz, no tratado previamente, que presentan linfoma de células grandes no relacionado con la LLC, obtienen un resultado similar al de la DLBCL y se podrían curar con la quimioterapia combinada.

Conclusión

La LLC es una enfermedad que habitualmente descubre el internista. Sus numerosas complicaciones simulan otros diagnósticos comunes en la población mayor. Los avances en los conocimientos sobre el origen y la patogenia de la LLC han propiciado estrategias mejoradas de tratamiento que se aplican en la actualidad.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la LLC suele iniciarse cuando el paciente presenta síntomas. El National Cancer Institute, la National Cancer Center Network y el International Workshop for LLC (IWCLL) disponen de guías para iniciar la terapia de la LLC.⁸⁹ Las indicaciones comprenden citopenias; adenopatías o hepatoesplenomegalia voluminosas, progresivas o sintomáticas; síntomas relacionados con la enfermedad, y AHAI o trombocitopenia mal controlada con la terapia convencional.

Además de los criterios terapéuticos oficiales del IWCLL, el aumento de la frecuencia de las infecciones y la anemia lentamente progresiva representan otras indicaciones que ayudan al médico responsable a decidir cuándo se debe iniciar la terapia en la LLC. El aumento aislado de las infecciones nunca supone una indicación para emprender una terapia dirigida de la LLC.

Cuando se inicie el tratamiento, es importante considerar ciertas características clínicas, analíticas y genómicas. La LLC se da más en pacientes mayores de 70 años y suele tratarse a una edad aún más avanzada, así que conviene examinar la categoría funcional y las enfermedades asociadas que puedan aumentar la toxicidad observada con cada tratamiento concreto. Algunas pruebas pronósticas que predicen la evolución en el momento del diagnóstico ayudan a iniciar el tratamiento, por ejemplo, el estado de mutación de *IGHV*, del(17p)(p13.1) y el estado de mutación de *TP53*. El estado de mutación de *IGHV* no cambia con el tiempo y no es necesario repetir este análisis. No obstante, cabe una evolución clonal, por lo que se barajarán la mayoría de las demás pruebas necesarias u opcionales. Otras pruebas con posible relevancia para la toma de las decisiones terapéuticas son la mutación de *NOTCH1* (basada en una disminución de la respuesta al tratamiento con anticuerpos anti-CD20), el cariotipo estimulado (basado en el impacto en la señalización BCR) y sondas FISH muy selectas, que reconocen variantes poco habituales [p. ej., translocación t(14;19)] que predicen la progresión posterior con ibrutinib. Casi todas las terapias de la LLC contendrán un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20 o un antagonista de la señalización BCR, que acarrea cierto riesgo de activación de la hepatitis B; de ahí la importancia del cribado de la hepatitis B crónica o previa. A este respecto, conviene recordar que la terapia de reposición de inmunoglobulinas podría motivar títulos positivos falsos de hepatitis y que en esos entornos se necesitan pruebas confirmatorias mediante reacción en cadena de la polimerasa. A diferencia de otros tipos de linfoma, la infección por el VIH resulta extremadamente rara en la LLC y su cribado no es habitual si no concurren otros factores de riesgo.

En general, los pacientes con del(17p) o la mutación *TP53* no responden bien a la quimioterapia tradicional o a la quimioinmunoterapia y precisan terapia de primera línea con ibrutinib.¹⁰ Además, en varios estudios se ha comprobado que los pacientes con LLC mayores de 65-70 años o con comorbilidad múltiple no se benefician de los regímenes que contienen fludarabina, hecho que se incluirá dentro de los algoritmos de tratamiento. Por último, los datos convincentes que están surgiendo revelan que los pacientes con mutaciones de *IGHV* sometidos a quimioinmunoterapia intensiva (v. más adelante) podrían curarse con esta intervención. La figura 174-2 muestra un esquema general de la terapia inicial de la LLC. Las categorías más comunes de terapia que se muestran en la tabla 174-4 y se aplican como primera línea en la LLC¹¹ son: 1) terapia con inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK); 2) quimioinmunoterapia; 3) quimioterapia, y 4) terapia de anticuerpos. En la enfermedad recidivante se utilizan preparados dirigidos a: 1) BTK (ibrutinib o acalabrutinib); 2) PI3-cinasa δ (idelalisib); 3) BCL2 (venetoclax); 4) modulación inmunitaria (lenalidomida), y 5) trasplante alogénico de células madre. Se hará más hincapié en la terapia con inhibidores de BTK, pues supone un gran avance en esta enfermedad y, al igual que sucedió con la leucemia mieloide crónica (LMC) y el imatinib a principios de la década de 2000 (cap. 175), este campo está evolucionando a gran velocidad. Este grupo de fármacos se administra a la mayoría de los pacientes con LLC como terapia inicial, pues apenas se han observado recidivas con un uso prolongado más allá de 5 años.

Quimioterapia

El clorambucilo, un alquilante oral, se ha utilizado mucho durante más de 60 años en la LLC y reduce con eficacia la linfocitosis, el tamaño ganglionar y esplénico y, en algunos casos, elimina parcialmente la enfermedad de la médula ósea. Sus efectos secundarios principales consisten en mielodepresión, náuseas, vómitos e infección. El clorambucilo constituye una terapia paliativa que rara vez se administra en monoterapia, excepto a pacientes postrados con una categoría funcional pobre motivada por una comorbilidad no relacionada con la LLC. La ciclofosfamida es un alquilante alternativo para administración oral e

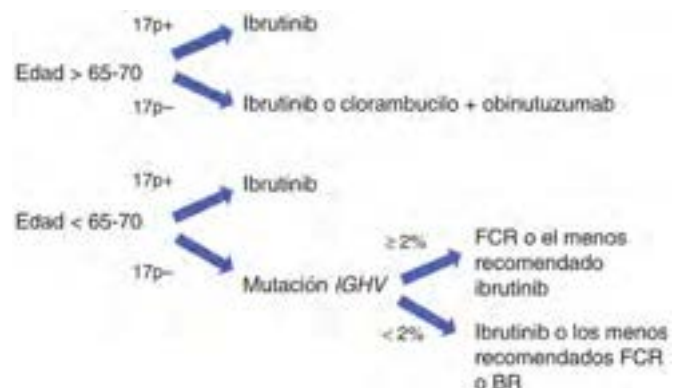


FIGURA 174-2. Guía para el tratamiento inicial de la leucemia linfocítica crónica. BR, bendamustina y rituximab; FCR, fludarabina, rituximab y ciclofosfamida.

TABLA 174-4 TERAPIAS UTILIZADAS EN LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

TERAPIA	MECANISMO DE ACCIÓN
QUIMIOTERAPIA	
Clorambucilo	Alquilante/daño del ADN
Ciclofosfamida	Alquilante/daño del ADN
Bendamustina	Daño del ADN
Fludarabina	Inhibición del corte y empalme
TERAPIAS BIOLÓGICAS	
Corticoesteroides	Efecto microambiental y activación de los receptores de esteroides
Rituximab	Anticuerpo dirigido contra CD20 con CDA, CDC y destrucción directa
Ofatumumab	Anticuerpo dirigido contra CD20 con CDA, CDC y destrucción directa
Obinutuzumab	Anticuerpo dirigido contra CD20 con CDA potenciada y destrucción directa
Alemtuzumab	Anticuerpo dirigido contra CD52 con CDA, CDC y destrucción directa
Lenalidomida	Activación inmunitaria y efecto microambiental
TERAPIAS DIRIGIDAS	
Ibrutinib	Inhibición irreversible de la tirosina cinasa de Bruton
Acalabrutinib	Inhibición irreversible de la tirosina cinasa de Bruton
Idelalisib	Inhibición reversible de la fosfatidilinositol 3-cinasa δ
Duvelisib	Inhibición de la fosfatidilinositol 3-cinasa δ
Venetoclax	Inhibición de la función de BCL2

CDA, citotoxicidad dependiente de anticuerpos y mediada por células; CDC, citotoxicidad dependiente del complemento.

intravenosa que reemplaza a veces al clorambucilo. La terapia intermitente con cualquiera de ellos se asocia a menos efectos secundarios a corto y largo plazo que la continua. La fludarabina es un análogo de las purinas cuyo mecanismo de acción en la LLC parece consistir en su incorporación al ARN, donde interrumpe el corte y empalme. En varios estudios aleatorizados en fase 3 se ha comprobado que la fludarabina ofrece mejores resultados que los alquilantes, a juzgar por la respuesta y la supervivencia libre de progresión (SLP), pero no alarga la SG. La fludarabina también resulta más tóxica que los alquilantes: mielodepresión, inmunodepresión celular, infecciones (bacterianas y oportunistas), toxicidad pulmonar y, en dosis más altas o combinadas con otras terapias, neurotoxicidad en ocasiones mortal. La fludarabina no suele utilizarse en monoterapia frente a la LLC. La bendamustina tiene un armazón como los análogos alquilantes de purinas, pero actúa sobre todo a través de un mecanismo que daña el ADN. En un estudio aleatorizado en fase III se ha comprobado que la bendamustina ofrece mejores resultados que el clorambucilo, a juzgar por la respuesta y la SLP, pero no alarga la SG. La bendamustina se asocia a más mielodepresión, náuseas, inmunodepresión celular, infecciones (bacterianas y oportunistas), toxicidad pulmonar y erupción que el clorambucilo. En la mayoría de los entornos, la bendamustina se utiliza como terapia combinada y no como monoterapia.

Inmunoterapia

El uso de CD20 como diana de tres anticuerpos monoclonales distintos (rituximab, ofatumumab y obinutuzumab) o CD52 en el caso de alemtuzumab ha proporcionado beneficios durante varios ensayos aleatorizados en fase III. De estas dos dianas, CD20 es la más específica para las células B, y los preparados dirigidos contra CD20 se asocian a efectos mínimos sobre otros focos del sistema inmunitario (células T, células NK) situados fuera de la diana, lo cual aumenta su seguridad y difusión. Por razones de *marketing* se ha retirado el alemtuzumab del tratamiento de la LLC, pero se admite todavía su uso compasivo en enfermedades frente a las que ha mostrado eficacia. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que inicialmente poseía una actividad muy discreta en la LLC (comparada con la del linfoma), pero, tras elevar la dosis o proceder a una administración más frecuente, la eficacia mejoró, si bien la respuesta dura bastante poco. Al margen de las terapias combinadas, rara vez se emplea en monoterapia, con la salvedad del tratamiento de la AHAI o la TPI asociadas a la LLC. El ofatumumab y el obinutuzumab son anticuerpos humanizados de segunda generación de uso asimismo autorizado en la LLC. El ofatumumab causa una destrucción mediada por el complemento superior a cualquiera de los anticuerpos anti-CD20, mientras que el obinutuzumab recluta con más eficacia células inmunitarias efectoras que inducen una citotoxicidad tumoral dependiente de anticuerpos. El ofatumumab es el único anticuerpo anti-CD20 autorizado en monoterapia en el entorno de la enfermedad recidivante, aunque

rara vez se utilice así. Los tres anticuerpos anti-CD20 están autorizados en combinación con la quimioterapia.

Quimioinmunoterapia

Un descubrimiento clínico centinela en los pacientes con LLC fue el hallazgo de que la combinación del rituximab (y más tarde otros anticuerpos anti-CD20) más la quimioterapia ofrecía una sinergia, con tasas de respuesta completa (30-70%) y global (90-95%) mayores en principio que las de controles históricos sometidos únicamente a poliquimioterapia. En un estudio aleatorizado posterior en fase III, en el que se combinó rituximab con fludarabina y ciclofosfamida (FCR) frente a fludarabina y ciclofosfamida solas, se observó una mejora significativa en la respuesta, la respuesta completa, la SLP y la SG con la quimioinmunoterapia frente a la quimioterapia sola. La toxicidad de FCR frente a la quimioterapia sola no resultó diferente, salvo por la neutropenia tardía y las reacciones infusionales más frecuentes. El seguimiento prolongado de este estudio en fase III y de los estudios anteriores en fase II revelaron un beneficio máximo para los pacientes con mutaciones de *IGHV*, cuya tasa de SLP a los 13 años resultó superior al 50%, lo cual indica una posible curación de este subgrupo de pacientes. En cambio, prácticamente todos los pacientes con *IGHV* no mutado habían recidivado para entonces. En un estudio posterior en fase III, en el que se comparó FCR frente a bendamustina más rituximab (BR), no se apreciaron diferencias en la mortalidad temprana y la SLP resultó inferior a la de este último régimen. Aún más importante, la meseta de SLP observada con FCR no sucedió con BR. Para los pacientes más jóvenes que sufren una enfermedad con mutación de *IGHV*, la FCR representa la referencia, siempre que esas personas acepten los efectos secundarios a largo plazo de FCR, incluida la inmunodepresión, las neoplasias malignas secundarias y la neoplasia mielode relacionada con el tratamiento. Esta última ocurre en un 3-10% de los pacientes y prácticamente siempre acaba con la muerte, sea cual sea la intervención (incluido el trasplante de células madre). Paralelamente al régimen FCR, se han realizado ensayos en fase III con ofatumumab u obinutuzumab combinados con clorambucilo frente a clorambucilo solo en pacientes mayores con LLC o una comorbilidad importante. El estudio con ofatumumab más clorambucilo reveló una mejora de la respuesta, respuesta completa y tasas de SLP, mientras que el estudio con obinutuzumab más clorambucilo mostró mejoras de todas las variables, incluida la SG. En el estudio con obinutuzumab más clorambucilo también se incluyó un grupo de rituximab más clorambucilo y la SLP resultó mayor que con esta quimioinmunoterapia alternativa de control. A partir de estos ensayos aleatorizados y considerando el costo relativamente similar de los tres anticuerpos anti-CD20, la combinación de obinutuzumab más clorambucilo representa la quimioinmunoterapia más utilizada en pacientes mayores y postrados.

Inhibidores de BTK

Entre las dianas terapéuticas frecuentes en la LLC se encuentran la señalización de BCR, así como las señales microambientales –tanto para la proliferación como para la protección de las células LLC en la médula y los ganglios linfáticos–. Estos hallazgos alertaron la introducción de varios inhibidores novedosos de cinasas para administración oral dirigidos a la señalización de BCR. El ibrutinib (antes PCI-32765) es un inhibidor irreversible de la BTK cuyas propiedades farmacológicas permiten su dosificación una vez al día, así como una inhibición efectiva y continua de la diana. A través de los ensayos clínicos de las fases I, II y III realizados desde 2009, este medicamento ha transformado la terapia de la LLC a cualquier edad. Se ha comprobado que el patrón de respuesta al ibrutinib (y todos los demás preparados que actúan sobre la señalización de BCR) difiere bastante: casi todos los pacientes presentan una linfocitosis sanguínea precoz que suele alcanzar un pico entre los meses 1 a 3 durante la terapia para luego disminuir lentamente, junto con una reducción rápida del tamaño de los ganglios linfáticos y de la esplenomegalia y la hepatomegalia. A diferencia de otros preparados que actúan sobre la señalización de BCR, con los que la linfocitosis periférica solo remitía en un 20-30% de las ocasiones, la linfocitosis de la mayoría de los pacientes acaba desapareciendo con el ibrutinib y otros inhibidores irreversibles de la BTK. Si bien este aumento en el recuento de linfocitos en la sangre puede resultar llamativo en algunos pacientes, la leucostasis rara vez reviste consecuencias clínicas. Más aún, a diferencia de la quimioterapia o la quimioinmunoterapia, si la linfocitosis sanguínea no remite, ello no comporta un resultado desfavorable del ibrutinib. Esta linfocitosis obedece a una obstrucción del direccionamiento de las células LLC hacia el compartimento ganglionar, medular y esplénico por parte del ibrutinib. Gracias al seguimiento prolongado de los pacientes con ibrutinib, somos ahora conscientes de la eficacia de estas terapias en el mantenimiento de la remisión de la LLC. En concreto, la experiencia de 5 años desde el primer ensayo en fase II con el ibrutinib reveló una tasa de respuesta global del 86% en los pacientes que habían recibido tratamiento intensivo; la mayoría de los pacientes con recidiva presentaban del(17)(p13.1) o habían recibido tres o más terapias. En los pacientes no expuestos a esta medicación, la tasa de respuesta global (TRG) es del 84%; más del 90% de los pacientes no expuestos con anterioridad mantenían la remisión continuada con ibrutinib a los 5 años. Estos resultados tan alentadores fomentaron varios estudios en fase III para comparar ibrutinib o ibrutinib más rituximab en la LLC no tratada previamente con clorambucilo, clorambucilo más obinutuzumab, BR y FCR. Hasta la fecha solo se ha publicado del estudio con clorambucilo (ensayo Resonate 2) (los datos de los demás deberán aún madurar): con el ibrutinib se detecta una mejora significativa en la respuesta,

SLP y SG a pesar del diseño cruzado. Al cabo de más de 3 años de seguimiento, las curvas de SLP y SG se asemejan a las de la fase inicial II del ensayo. De hecho, el resultado de SLP y SG en pacientes con LLC no tratada, al margen de las características genómicas, parece mejorar de forma espectacular con el ibrutinib frente a cualquier otro tratamiento aplicado en esta enfermedad. Mientras que hasta la fecha la recidiva con ibrutinib se ha advertido en la enfermedad recidivante y se corresponde con mutaciones en el sitio de unión al fármaco (mutación C481S BTK),¹² la recidiva ha resultado muy rara cuando se utiliza ibrutinib como terapia inicial. La toxicidad hallada con el ibrutinib se caracteriza por náuseas, diarrea, erupción, moretones/equimosis, mialgias, artralgias, una frecuencia de fibrilación auricular del 6 al 10% y rara vez otros tipos de arritmias. Se cree que muchos de estos acontecimientos adversos obedecen a dianas alternativas irreversibles del ibrutinib. La administración de ibrutinib parece aumentar el riesgo de hemorragia durante el tratamiento warfarínico, por lo que estos preparados no deben administrarse de manera simultánea. El uso de otros anticoagulantes orales con ibrutinib se efectuará con precaución. Los inhibidores plaquetarios se pueden administrar sin peligro en el contexto de enfermedades cardiovasculares. El ibrutinib se suspenderá 3-7 días antes y después de la cirugía menor y mayor, respectivamente. Un efecto favorable a largo plazo del ibrutinib es la mejora de la inmunidad celular, humoral e innata con el tiempo, más allá de 2-3 meses de terapia, que equivale a un menor riesgo de infecciones. Las micosis representan una excepción debido al efecto adverso del ibrutinib sobre la función de los neutrófilos. Con el ibrutinib han surgido varios efectos secundarios a largo plazo similares a los de otros inhibidores de cinasas, por ejemplo, hipertensión (a menudo difícil de controlar), uñas quebradizas y artralgias/mialgias tardías que rara vez obligan a retirar la terapia. El beneficio clínico relevante del ibrutinib frente a la LLC ha impulsado el estudio de nuevos inhibidores irreversibles de BTK más selectivos. Algunos de estos preparados se encuentran en fase de desarrollo clínico, y el acalabrutinib (antes ACP-196) recibió la aprobación reciente de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para su comercialización frente al linfoma recidivante de células del manto. Los datos iniciales de las fases I y II con acalabrutinib en la LLC indican una eficacia similar o mejor que la del ibrutinib en pacientes de alto riesgo y un número notablemente menor de episodios cardíacos (fibrilación auricular), artralgias/mialgias, diarrea, erupción e hipertensión. La inscripción en estudios en fase III sobre la utilidad del acalabrutinib como terapia inicial de la LLC frente a otros tratamientos convencionales (clorambucilo más obinutuzumab) y también en la LLC recidivante frente al ibrutinib ha terminado, y se aguardan los resultados. Además, se ha examinado el acalabrutinib en la LLC con intolerancia al ibrutinib; más del 60% de los pacientes cambiaron sin problemas de un preparado a otro sin experimentar los acontecimientos adversos observados con el ibrutinib.■

Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) δ

Otro punto proximal de interés en la señalización de BCR es la cinasa lipídica PI3 de tipo Ia. Los inhibidores de isoformas específicas de la PI3-cinasa ofrecen la ventaja de una mayor especificidad por los subtipos de células corporales y, por eso, aumentan el índice terapéutico, comparados con los inhibidores universales. El idelalisib (antes CAL-101) fue el primer inhibidor de la cinasa PI3 con especificidad por la isoforma δ que se introdujo en los ensayos clínicos de neoplasias hematológicas malignas; se observó una reducción drástica y temprana en los ganglios linfáticos y el bazo con linfocitosis sanguínea concomitante que en la mayoría de los pacientes no remitió, lo cual explica la respuesta global de la enfermedad del 20 al 30% y la SLP prolongada del 80 al 90% de los sujetos. Entre los pacientes con LLC sometidos a pretratamiento intensivo, la SLP mediana se aproximó a 18 meses. La toxicidad inicial del idelalisib consistió en infecciones y elevaciones de los analitos hepáticos (SGOT, SGPT) relacionada con la medicación en una pequeña minoría de pacientes, mientras que entre quienes siguieron tomando el medicamento se advirtió una frecuencia progresiva de diarrea patológica –remedo de una colitis ulcerosa–, erupción cutánea y neumonitis pasados de 9 a 12 meses. Las anomalías precoces de la función hepática se suelen controlar con la suspensión temporal del medicamento y su reinicio en dosis más bajas. En cambio, la aparición más tardía de colitis, erupción cutánea y neumonitis suele poner la vida en peligro y puede obligar a una administración prolongada de esteroides para tratar de un modo eficaz a los pacientes, incluso si se suspende de manera permanente el idelalisib. En un estudio aleatorizado en fase III con idelalisib más rituximab frente a rituximab solo en pacientes con LLC recidivante de alto riesgo se apreció una tasa mayor de respuesta, SLP y SG, lo cual facilitó la priorización por parte de la FDA de esta combinación en la LLC recidivante y refractaria.■ Sin embargo, la administración de idelalisib a pacientes con LLC y linfoma no Hodgkiniano de bajo grado en un estadio temprano comportó un aumento de la toxicidad hepática, pulmonar y cutánea, así como infecciones, que obligaron a cancelar dichos ensayos. En modelos de ratones con una isoforma δ inactivada de la cinasa PI3 se observa también una colitis autoinmunitaria similar atribuida a la menor actividad reguladora de las células T. Así pues, la aplicación del idelalisib se limita a pacientes selectos con LLC recidivante y contraindicación para el ibrutinib, por ejemplo, los que tienen diátesis hemorrágica grave o intolerancia al ibrutinib.

Inhibidores de BCL2

La proteína BCL2 se sobreexpresa en la LLC y resulta esencial para proteger de la apoptosis a las células cancerosas y normales al unirse e inhibir las proteínas

proapoptósicas del dominio BH3. El venetoclax es el primer inhibidor específico de BCL2 con biodisponibilidad oral que impide la interacción de BCL2 con las proteínas del dominio BH3. Los primeros ensayos clínicos con venetoclax en la LLC tanto recidivante como refractaria revelaron una alta tasa de respuesta (80-90%) que persistía a menudo más allá de los 2 años.■ Se observaron respuestas completas sin enfermedad residual mínima en un subgrupo de estos pacientes sometidos a tratamiento precoz.¹³ El efecto secundario más grave e importante del venetoclax es el síndrome de lisis tumoral hiperaguda, que incluso después de su detección y tratamiento adecuados puede causar la muerte. Esta observación dio lugar a dos modalidades que se utilizan ahora para iniciar el venetoclax en la práctica: incremento lento de la dosis durante 3-4 semanas con observación atenta del síndrome de lisis tumoral o, alternativamente, abordaje secuencial para lograr una citorreducción temprana con otras terapias activas frente a la LLC seguidas de la adición posterior de venetoclax. Cada una de estas modalidades ha mejorado la seguridad de este preparado. Otros efectos secundarios del venetoclax comprenden neutropenia, náuseas, vómitos y diarrea, que suele responder al tratamiento médico. Si bien la FDA ha aprobado en la actualidad el venetoclax en la LLC recidivante con del(17)(p13.1), los ensayos comparativos de este preparado más rituximab frente a bendamustina más rituximab (BR) en pacientes con LLC recidivante revelaron una mejor respuesta, SLP y SG, sin duda, alentarán su uso en la LLC recidivante.■ Además, en otros estudios se han obtenido respuestas menos intensas (60-70%) y duraderas (SLP mediana de 20 meses) en la LLC resistente al ibrutinib. No obstante, la posibilidad de salvar con venetoclax a la mayoría de los pacientes con LLC proporciona un puente terapéutico a quienes reúnen los requisitos para el trasplante alogénico de células madre o terapias celulares alternativas (v. más adelante). Los proyectos actuales de investigación combinan inhibidores de BTK, anticuerpos anti-CD20 y venetoclax, y han arrojado respuestas globales (100%) y completas (50%) elevadas, es decir, brindan la posibilidad de un intervalo terapéutico fijo frente al tratamiento necesariamente continuo con inhibidores de BTK o venetoclax solos.

Terapia celular

La introducción de múltiples terapias nuevas y eficaces frente a la LLC de alto riesgo y de la terapia basada en células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR)¹⁴ ha cambiado el papel del trasplante autólogo y alogénico de células madre en la LLC. En general, el trasplante autólogo ya no se utiliza en la LLC debido a su falta de poder curativo y al riesgo a largo plazo de una neoplasia mieloides relacionada con el tratamiento, que puede superar el 10-15% tras un seguimiento prolongado. La optimización del trasplante de células madre de intensidad reducida (cap. 168) en el último decenio ha hecho que la mortalidad de esta terapia descienda hasta un 10-20% al cabo de 1 año, dependiendo de la compatibilidad del donante y también del tratamiento previo y las enfermedades del receptor. No obstante, la enfermedad crónica del injerto contra el huésped sigue causando bastantes problemas, y cerca del 40% de los supervivientes al cabo de 1 año presentan una morbilidad clínica importante y mortalidad posterior por esta causa. El éxito del ibrutinib en muchos pacientes con LCC■ recidivante y prácticamente en todos los de alto riesgo, y la capacidad de salvar a los pacientes con venetoclax u otras terapias han motivado aplazamientos frecuentes de los de trasplantes alogénicos, semejantes a los de la década posterior a la aplicación plena del imatinib en la LMC.¹⁵ Si bien la terapia CAR con células T autólogas en la LMC mostró al principio una actividad discreta, la aplicación de diferentes constructos CAR de células T y la coadministración adicional con terapias como el ibrutinib (que mejoran la generación de estas células y su función *in vivo*) han avivado mucho el interés por esta modalidad terapéutica en los ensayos. A diferencia del trasplante alogénico de células madre, CAR con células T carece del riesgo de una enfermedad del injerto contra el huésped, pero podría causar un síndrome potencialmente mortal de liberación de citocinas, complicaciones neurológicas y una inmunodeficiencia tardía debido al agotamiento completo de las células B. Por otro lado, aún no está claro si esta modalidad representará una opción curativa de la LLC, mientras que el trasplante alogénico de células madre brinda esta posibilidad.

Leucemia de células peludas

En los pacientes con mutaciones de BRAF V600E con ganancia de la función, el inhibidor de BRAF vemurafenib en una dosis baja de 240 mg dos veces al día (mucho más baja que la dosis administrada a pacientes con melanoma) se muestra muy eficaz, con tasas de respuesta del 99%. En los demás pacientes, la combinación de cladribina seguida de rituximab proporciona una respuesta completa al 97% de los pacientes.¹⁶



Bibliografía de grado A

1. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127:303-309.
2. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl Med*. 2014;370:1101-1110.
3. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl Med*. 2013;369:32-42.

- A4. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379:2517-2528.
- A5. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:323-332.
- A6. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370:997-1007.
- A7. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:311-322.
- A8. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:1107-1120.
- A9. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia*. 2018;32:83-91.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

175

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

JERALD RADICH

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad hematopoyética de las células madre causada por la translocación recíproca de las secuencias del gen de la región de rotura de los conglomerados (BCR) en el cromosoma 22 con las secuencias de tirosina cinasa del gen Abelson (ABL) en el cromosoma 9. Desde el punto de vista citogenético, se obtiene un cromosoma 9 alargado y un cromosoma 22 acortado, conocido este último como cromosoma Filadelfia (Ph). La proteína de fusión quimérica singular, BCR-ABL, es una tirosina cinasa constitutivamente activa que fomenta la patogénesis de la enfermedad. Así pues, BCR-ABL representa la diana terapéutica de los inhibidores de la tirosina cinasa (TKI), así como una medida directa de la carga de enfermedad. Como se describe más adelante, puede haber casos de LMC «Ph-», en los que no se detecte el cromosoma Ph, si bien el BCR-ABL quimérico se reconoce con otros métodos (hibridación fluorescente *in situ* [FISH], reacción en cadena de la polimerasa [PCR]). No existe una LMC sin BCR-ABL y ciertas enfermedades como la LMC «atípica» y la leucemia neutrofilica crónica manifiestan características genéticas distintas que las califican como singulares (se exponen de manera sucinta más adelante).

La LMC se clasifica en diferentes fases (crónica, acelerada y blástica) según los recuentos de blastos en médula ósea y sangre periférica, las anomalías citogenéticas adicionales además del cromosoma Ph y las características clínicas como la fiebre. Se conocen varios sistemas de clasificación, incluidos los propuestos por la European Leukemia Network (ELN) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). La principal diferencia entre las clasificaciones de la ELN y la OMS es la definición de las fases acelerada y blástica: la ELN define la fase acelerada como un recuento de blastos periféricos o medulares del 15% a menos del 30%, y la fase blástica como un recuento de blastos igual o mayor que el 30%, mientras que, en la clasificación de la OMS, estos valores corresponden a un intervalo del 10-20% e igual o mayor que el 20%, respectivamente. Cabe señalar que los criterios de la OMS rara vez se utilizan en la práctica clínica o en los ensayos clínicos. Más del 75% de los casos de LMC en las regiones del mundo en vías de desarrollo se diagnostican en la fase crónica, mientras que el porcentaje de casos de enfermedad en fase avanzada (acelerada y blástica) es mayor en estas mismas regiones. La LMC en fase crónica no tratada acaba progresando a una fase avanzada en 3-5 años por término medio y, cuando la enfermedad alcanza la crisis blástica, la supervivencia es inferior a 1 año de acuerdo con la evolución natural.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la LMC es bastante uniforme en todo el mundo y afecta a entre 1 y 1,5 de cada 100.000 adultos cada año.¹ En el mundo occidental industrializado, la LMC representa el 15% de todas las leucemias del adulto y menos del 5% de todas las leucemias infantiles, y la edad mediana de aparición corresponde a 65 años. La edad mediana parece adelantarse en las regiones en vías de desarrollo. A raíz del espectacular éxito de la terapia con TKI (v. más adelante), la prevalencia de la LMC está aumentando sin cesar, porque la duración media de la enfermedad se ha alargado de manera considerable.

No se han descrito «familias de LMC». El factor de riesgo más importante para la LMC es la exposición a la radiación, sobre todo en los japoneses supervivientes a la explo-

sión de la bomba atómica. Si bien se encuentran secuencias de ABL en el retrovirus de la leucemia murina de Abelson, no se conoce ningún agente infeccioso de la LMC humana.

BIOPATOLOGÍA

El cromosoma Ph es una anomalía citogenética adquirida presente en todas las células leucémicas del linaje mieloide y en algunas células B y T de pacientes con LMC. Se forma por una translocación recíproca de material genético de los cromosomas 9 y 22 que se expresa como t(9;22)(q34;q11) (fig. 175-1). El cromosoma Ph se detecta en más del 90% de los pacientes con LMC, mientras que el 5% presentan translocaciones de los cromosomas 9, 22 y otros. En el 5% restante de los pacientes con características clínicas y hematológicas compatibles con la LMC no se detecta cromosoma Ph, pero BCR-ABL se reconoce mediante FISH (que detecta la fusión del ADN) o reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), que identifica el ARNm quimérico.

Existen tres posibles puntos de rotura en el gen BCR, entre ellos roturas de conglomerados en la región mayor (M-BCR) en el intrón comprendido entre los exones e13 y e14 o en el intrón situado entre los exones e14 y e15.² Estos puntos de rotura dan cuenta de más del 95% de los casos de LMC. El punto de rotura en el gen ABL varía y puede ocurrir en principio antes del exón a2. Así, los dos posibles puntos de rotura habituales de BCR, al fusionarse con el punto de rotura de ABL, dan dos genes quiméricos BCR-ABL algo diferentes, que determinan un transcrito e13a2 más largo o e14a2 ligeramente más pequeño. Ambos transcritos se traducen en una tirosina cinasa BCR-ABL de 210 kDa (p210^{BCR-ABL}) que posee una actividad de tirosina cinasa mucho mayor que la proteína ABL normal. Rara vez en la LMC el punto de rotura BCR ocurre antes del extremo 5' del punto de rotura común entre los exones e1 y e2 en una zona designada como la región menor de rotura de conglomerados (m-bcr). Se produce entonces el ARNm de e1a2, que da lugar a un gen de fusión BCR-ABL más pequeño (p190^{BCR-ABL}). Curiosamente, aunque esta alteración genética sea poco común en la LMC, representa casi la mitad de los casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+.

En muy raras ocasiones, un punto de rotura en la llamada región *micro* de rotura de conglomerados (μ -bcr) da como resultado un ARNm quimérico e19a2 y una proteína BCR-ABL mayor, de 230 kDa (p230^{BCR-ABL}). Esta lesión molecular parece asociarse a la rara leucemia neutrofilica crónica Ph+.

La proteína ABL normal es una tirosina cinasa no asociada a ningún receptor con importantes funciones en la traducción de señales y la regulación del crecimiento celular. La proteína ABL normal migra entre el citoplasma y el núcleo. Sin embargo, la proteína quimérica BCR-ABL se asocia a la membrana citoplásmica y posee una actividad cinásica constitutiva más intensa que determina la activación de numerosas vías de traducción de señales, como MYC, RAS, STAT, JUN y fosfatidilinositol 3-cinasa. A diferencia de muchos modelos de carcinogénesis con impactos múltiples, la lesión BCR-ABL única parece influir en el ciclo celular, la diferenciación y la apoptosis al provocar una inestabilidad genética del ADN y atenuar la respuesta al daño del ADN. En los modelos murinos, BCR-ABL causa enfermedades mieloproliferativas similares a la LMC humana, aunque la simulación de la fase crónica no haya resultado sencilla hasta que en los recientes modelos murinos sofisticados de ingeniería genética se ha logrado acoplar BCR-ABL inducible a la mezcla genética del transposón «bella durmiente». Los estudios *in vitro* hacen pensar que la expresión de BCR-ABL permite a las células independizarse de las citocinas, protege a las células de las respuestas apoptóticas al daño del ADN y aumenta la adhesión de las células hematopoyéticas a las proteínas de la matriz extracelular.

La progresión a la fase avanzada de la enfermedad acabará ocurriendo en todos los casos no tratados con TKI o trasplante alogénico, y la fase avanzada de la enfermedad no se puede curar sin un trasplante (ni siquiera en esta era de los TKI). La progresión se asocia a un bloqueo adicional de la diferenciación y la muerte acaba obedeciendo a la ausencia de plaquetas (hemorragia) o de leucocitos (infección) normales. El recuento de blastos aumenta y se acumulan nuevas anomalías citogenéticas. Los cambios citogenéticos más habituales de la progresión son un cromosoma Ph adicional, la trisomía 8, la isocromía i(17q) y la trisomía 19. Los perfiles de expresión génica revelan que la mayoría de los cambios genéticos que desencadenan la progresión suceden durante la transición de la fase crónica a la acelerada y que los cambios genéticos relativamente menores se producen de la fase acelerada a la blástica. En consonancia con el origen de las células madre en la LMC, la expansión blástica predominante en el 25% de los casos de fase blástica tiene lugar en el linaje linfóide, no mieloide.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con LMC (> 90%) acuden en la fase crónica y a menudo se les diagnostica de manera casual durante una exploración sistemática o un análisis del hemograma. Los síntomas, cuando existen, suelen consistir en fatiga y molestias abdominales por la esplenomegalia. Los síntomas constitucionales más extremos de pérdida de peso, dolores óseos, fiebre y sudores nocturnos se asocian más veces al avance de la enfermedad. Este hecho reviste importancia clínica práctica, porque, si bien los TKI empleados frente a la LMC (se exponen más adelante) se suelen tolerar, el cumplimiento en las primeras etapas del tratamiento resulta difícil, porque con la medicación los pacientes se sienten peor que antes del diagnóstico.

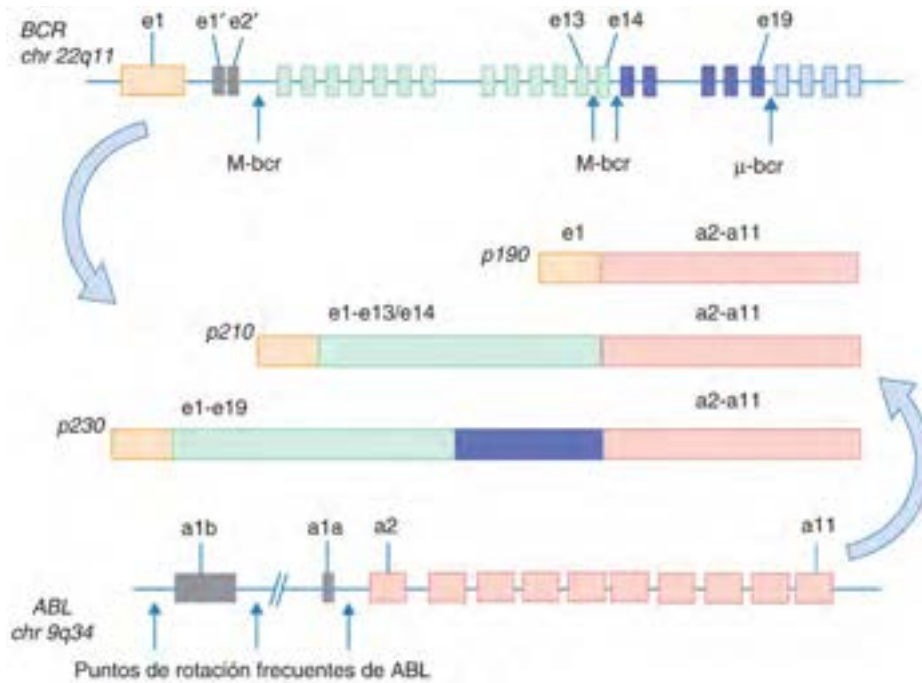


FIGURA 175-1. Puntos de rotura de los genes BCR y ABL. El gen BCR (del cromosoma 22) contiene tres regiones primarias de punto de rotura (denominadas «conglomerado mayor de rotura» [M-bcr]; «conglomerado menor de rotura» [m-bcr]; y «microconglomerado de rotura» [μ -bcr]). El reordenamiento génico del sitio M-bcr da lugar a cualquiera de las dos proteínas de fusión p210, compuestas por los exones 1-13 del BCR o los exones 1-14 (naranja y verde) fusionados a los exones 2-11 de ABL (rosa). El reordenamiento génico del sitio m-bcr da lugar a la proteína de fusión p190, compuesta por el exón 1 (e1) de BCR (naranja) fusionado a los exones 2-11 (a2-a11) de ABL (rosa). El reordenamiento génico del sitio μ -bcr da lugar a la proteína de fusión p230, compuesta por los exones 1-19 de BCR (naranja, verde y púrpura) fusionados a los exones 2-11 de ABL (rosa). El e1' y el e2' de BCR están incluidos en el gen de fusión, pero los episodios de corte y empalme dan lugar a la pérdida del ARN del transcrito BCR-ABL. Los transcritos de fusión podrían incluir además los exones 1a o 1a/1b de ABL más los exones 2-11, dependiendo de la región del punto de rotura de ABL. No a escala.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes suelen mostrar leucocitosis, acompañada a menudo de trombocitosis y anemia (fig. 175-2). La basofilia y la eosinofilia son habituales. Se puede formular el diagnóstico de LMC si no se encuentra otra explicación para el recuento leucocítico elevado.³

En la LMC, la diana para el diagnóstico y la monitorización es el gen quimérico BCR-ABL, bien a nivel del cromosoma (citogenética en metafase), del ADN (FISH) o del transcrito de ARNm quimérico (RT-PCR).

Estudio diagnóstico

El estudio diagnóstico ante la sospecha de LMC es bastante sencillo; su objetivo es establecer el diagnóstico y la fase de la enfermedad. En el aspirado medular se examinarán, como mínimo, la morfología (recuento de blastos) y la citogenética (cromosoma Ph y otras anomalías citogenéticas que pudieran calificar la fase avanzada). La FISH sirve si falla el análisis citogenético y se puede efectuar con sangre periférica si fuera necesario. La RT-PCR de médula ósea o sangre periférica ayuda a establecer un valor «basal» para la vigilancia posterior de la enfermedad durante el tratamiento, pero no es necesaria. En la sangre periférica, la RT-PCR de BCR-ABL permite establecer el diagnóstico, pero sin el estudio diagnóstico inicial de la médula ósea no resulta posible la estadificación.

Monitorización de la enfermedad

En muchos estudios se ha comprobado que la monitorización cuantitativa del transcrito mutante de BCR-ABL por RT-PCR en la sangre periférica constituye una medida sensible y fiable de la carga de enfermedad y se correlaciona con los resultados a corto y largo plazo, como se comenta más adelante. Dada la exquisita sensibilidad del análisis de BCR-ABL (con un límite de detección estimado de 1 célula LMC en 10⁵ células normales), el análisis de sangre periférica representa la base de la monitorización de la eficacia terapéutica tanto en las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN; www.NCCN.org) como de la ELN (www.leukemia-net.org). De hecho, la PCR cuantitativa del transcrito BCR-ABL se recomienda como prueba única de monitorización terapéutica. El seguimiento de los aspirados de médula ósea y de la citogenética se reserva para quienes incumplen los hitos terapéuticos o sufren una recidiva durante el tratamiento (v. más adelante).

Criterios de respuesta

Las guías de la NCCN y la ELN integran varias medidas de respuesta al tratamiento de la LMC.

1. **Respuesta hematológica completa (RHC).** Normalización del hemograma en sangre periférica: sucede en más del 90% de los pacientes en los 3 meses siguientes al inicio de la terapia con TKI.
2. **Respuesta citogenética.** Número de cromosomas Ph presentes en una preparación en metafase de al menos 20 células. La respuesta citogenética es intensa si se observa positividad para los cromosomas Ph en un número del 0 al 35% de las metafases. La

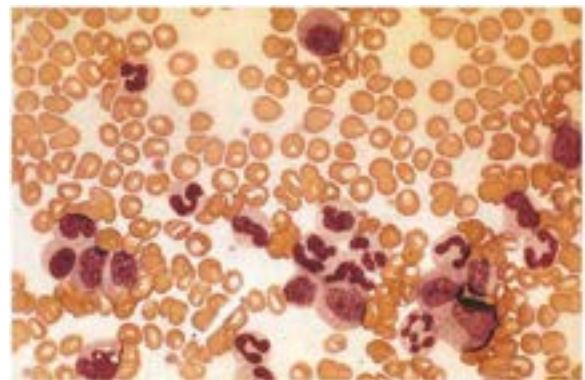


FIGURA 175-2. Leucemia mieloide crónica, fase crónica. El frotis periférico muestra leucocitosis, con una representación de todo el espectro de diferenciación leucocítica, desde mieloblastos hasta neutrófilos maduros. (Por cortesía de Andrew Schafer, MD.)

respuesta completa citogenética (RCCi) ocurre cuando no se detectan cromosomas Ph. La RCCi se correlaciona de manera intensa con una elevada supervivencia global. Tanto la ELN como la NCCN permiten una monitorización exclusiva de BCR-ABL en la sangre periférica; un valor del 1% de carga alélica de BCR-ABL se correlaciona con una RCCi.

3. **Respuesta molecular.** Mide BCR-ABL en la sangre periférica frente a un gen de control (silvestre) (BCR, ABL o GUSB, según el laboratorio de referencia), establecido a escala internacional (IS).⁴ La reducción de tres log (0,1% IS) se denomina respuesta molecular mayor (RMM) y se correlaciona con una supervivencia libre de progresión (SLP) y una supervivencia global (SG) superiores en comparación con los pacientes con una respuesta menor. Las respuestas más intensas dependen de la reducción logarítmica de la carga de BCR-ABL (p. ej., RM4 representa una reducción del valor basal de cuatro log). Se desaconseja el uso de los términos BCR-ABL «indetectable» y «negativo», porque la ausencia de BCR-ABL puede obedecer a una carga de enfermedad realmente baja o a un rendimiento deficiente del laboratorio.

TRATAMIENTO

Tto

Antes de que la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. aprobara el imatinib en 2001, la única modalidad curativa de la LMC era el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (cap. 168). La introducción de los

TKI ha cambiado la estrategia terapéutica en la LMC (fig. 175-3). El trasplante ha quedado ahora relegado a los casos raros en fase crónica con resistencia o intolerancia a todos los TKI conocidos. De hecho, los TKI tienen tanto éxito que la esperanza de vida media de un paciente con LMC en fase crónica recién diagnosticada se acerca mucho a la de la población general de la misma edad.

Opciones de terapia de primera línea para la leucemia mieloide crónica en fase crónica

Se conocen tres TKI aprobados por la FDA para la LMC en fase crónica recién diagnosticada, el imatinib de «primera generación» y dos preparados de «segunda generación», dasatinib y nilotinib (tabla 175-1). Todos actúan uniéndose de forma competitiva al bolsillo de unión al trifosfato de adenosina (ATP) de BCR-ABL, bloqueando así el paso del fosfato a otras proteínas efectoras posteriores de señalización. Además, cada TKI tiene un patrón singular de inhibición de las cinasas «fuera de la diana», lo que probablemente explique la toxicidad diferente de cada preparado.⁵ El imatinib obtuvo la aprobación gracias al rotundo éxito del ensayo International Randomized Study of Interferon (IRIS) para comparar la citarabina con STI571 (imatinib); el ensayo se cerró de forma prematura debido a la espectacular eficacia a corto plazo del imatinib frente al grupo de control. A los 12 meses, el 67% de los pacientes tratados con imatinib habían alcanzado una RCCi frente al 7% del grupo de control. Después de más de un decenio de seguimiento, la tasa acumulativa de RCCi al final del ensayo llegó al 83%, y la ausencia estimada de progresión a la enfermedad progresiva y la SG alcanzaron el 92 y el 83%, respectivamente.⁶ Por otra parte, aproximadamente la mitad de los pacientes con una RCCi obtuvieron una RMM, que, como se ha señalado antes, ha resultado un umbral de carga de la enfermedad en el cual la resistencia y la recidiva son muy poco frecuentes.

De cualquier manera, los estudios de seguimiento a largo plazo revelaron que más del 40% de los pacientes del estudio IRIS abandonaron el tratamiento con imatinib. Estos fracasos del imatinib se dividen aproximadamente en tercios: resistencia primaria a los TKI, intolerancia, y resistencia/progresión después de la respuesta inicial. Así pues, se produjo un impulso sustancial para el desarrollo de otros TKI mejor tolerados y más eficaces. Estos TKI allanaron enseguida el camino para las estrategias de rescate de pacientes intolerantes o resistentes al imatinib (v. más adelante) y luego pasaron a los ensayos en fase 3. El nilotinib tuvo un «diseño racional» basado en la estructura cristalográfica del imatinib que perseguía una

mayor unión al ATP. El otro TKI, dasatinib, se desarrolló como inhibidor de SRC, pero se encontró que inhibía BCR-ABL de manera potente. Los ensayos en fase 3 para comparar el nilotinib con el imatinib y el dasatinib con el imatinib han arrojado una uniformidad llamativa de resultados (tabla 175-2).⁷ En primer lugar, los TKI de segunda generación producen respuestas superiores a corto plazo, a juzgar por la tasa de RCCi y MMR a los 12 meses del tratamiento. Además, los TKI de segunda generación determinan un porcentaje más alto de respuestas moleculares «profundas» (que pueden cambiar la posibilidad de suspensión de los TKI, como se comenta más adelante). La evolución a la fase avanzada de la enfermedad resultó menos frecuente con el nilotinib o el dasatinib. Sin embargo, de forma sorprendente, la supervivencia a largo plazo no difirió de manera significativa entre el imatinib y los TKI de segunda generación. No está claro si se trata solo de un artefacto estadístico del tamaño del ensayo (todos disponían de potencia para detectar diferencias en las respuestas a 12 meses, no en la supervivencia a largo plazo) o si los tratamientos poseen una eficacia curiosamente similar, a pesar de las diferencias a corto plazo que *a priori* podrían repercutir a largo plazo.

En varios ensayos se han comparado la dosis convencional del imatinib (400 mg/día) frente a las altas (600-800 mg/día).⁸ Estos estudios han revelado sistemáticamente que el imatinib en altas dosis ofrece resultados a corto y largo plazo similares a los de los TKI de segunda generación. No obstante, la capacidad para tolerar las dosis más altas de imatinib dificulta esta vía, por lo que tanto la ELN como la NCCN desaconsejan el uso terapéutico inicial de altas dosis de imatinib en la fase crónica recién diagnosticada.

Toxicidad de los inhibidores de la tirosina cinasa

El efecto secundario más frecuente de los TKI es la mielodepresión, que parece menos problemática con el imatinib que con los TKI de segunda generación (las citopenias de grado 3 o 4 suceden en un 10% frente a más del 20% con el imatinib y los TKI de segunda generación, respectivamente). Además, cada TKI posee un perfil diferente de efectos secundarios (v. tabla 175-1).⁶ Los TKI tienden a mostrar «tolerancia cruzada», es decir, cuando un paciente debe cambiar de TKI por un efecto secundario particular, resulta poco probable observar esa misma complicación con otro TKI. La fatiga crónica (correlacionada de ordinario con dolores musculoesqueléticos y calambres musculares) reviste especial problema para los usuarios de imatinib y representa el efecto secundario que más afecta a la calidad de vida, aunque la retención de líquidos también lo suponga. El derrame pleural es un acontecimiento adverso del dasatinib y se da en el 20% de los pacientes (frente al 1% con el imatinib). Por otro lado, la hipertensión arterial

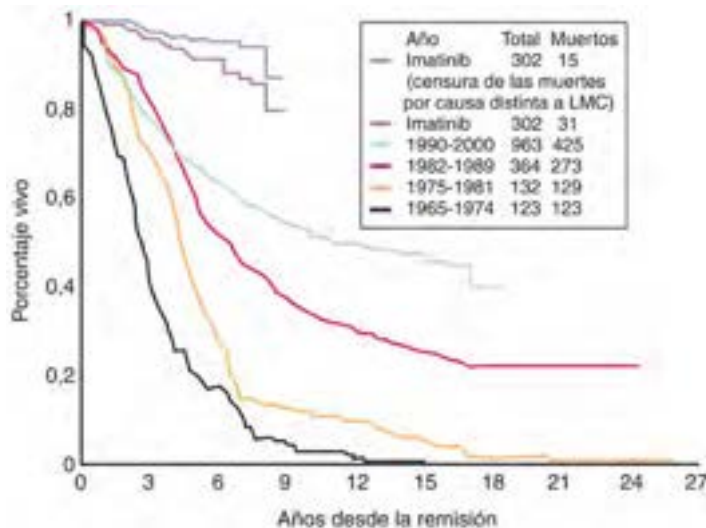


FIGURA 175-3. Supervivencia de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) positiva en fase crónica. En estudios realizados en un solo centro, ensayos patrocinados por la industria e informes nacionales en los que la terapia con TKI alcanzó una penetración total, las tasas de supervivencia estimadas al cabo de 8-10 años son altas. Las tasas de supervivencia se reducen cuando la penetración de la terapia con TKI no es óptima. (Tomado de Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973-2008. *J Clin Oncol.* 2011;29:2514-2520. Tomado de Chen Y, Wang H, Kantarjian H, et al. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975-2009. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:1411-1417.)

TABLA 175-1 TERAPIA DE LA LMC CON RESULTADOS Y EFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES

ENTORNO	MEDICAMENTOS	RCCI (%)*	SUPERVIVENCIA (%)*	EFECTOS SECUNDARIOS NOTABLES
Primera línea	Imatinib	65 (5 años)	85 (10 años)	Náuseas, retención de líquidos, calambres
	Dasatinib	86 (2)	93 (4)	Derrame pleural, hipertensión pulmonar, trombocitopenia
	Nilotinib	85 (4)	95 (4)	Erupción, hiperglucemia, oclusiones vasculares
Segunda/tercera línea	Dasatinib	50 (5)	71 (6)	
	Nilotinib	44 (4)	85 (3)	
	Bosutinib	40 (2)	92 (2)	Diarrea
	Ponatinib	45 (2)	90 (2)	Hipertensión, pancreatitis, oclusión vascular
	Omacetaxina	10 (2)	85 (2)	Citopenias

*Para la remisión citogenética completa (RCCI) y la supervivencia, el año utilizado a la hora de establecer el resultado se muestra en *cursiva* entre paréntesis.

TABLA 175-2 RESPUESTAS AL CABO DE 12 MESES EN LOS ESTUDIOS ENESTND, DASISION E INTERGROUP DE EE. UU.

RESPUESTA	NIL 300 DOS VECES AL DÍA	NIL 400 DOS VECES AL DÍA	IM 400	DAS 100	IM 400	DAS 100	IM 400
RCCI	80%	78%	65%	83%	72%	84%	69%
RMM	44%	43%	22%	46%	28%	59%	43%
FA/CB	0,7%	0,4%	4,2%	1,9%	3,5%	1%	3%

DAS, dasatinib; FA/CB, pacientes que progresan a la fase acelerada y crisis blástica; IM, imatinib; NIL, nilotinib; RCCi, remisión completa citogenética; RMM, respuesta molecular mayor.

pulmonar reversible es un efecto secundario raro (alrededor del 5%), pero grave, del dasatinib. El nilotinib lleva un recuadro negro de advertencia sobre la prolongación del intervalo QT y se asocia a un mayor riesgo de enfermedad arterial periférica oclusiva. El ponatinib se asocia poderosamente a hipertensión y lleva un recuadro negro de advertencia sobre la hepatotoxicidad y la oclusión vascular. De hecho, se comunicaron trombosis y oclusiones arteriales y venosas del 30% de los pacientes con LMC que recibieron este medicamento y que sufrían una enfermedad altamente resistente; estos acontecimientos ocurrieron en casos con y sin factores de riesgo cardiovascular. La oclusión periférica y coronaria se observa en menor grado con el ponatinib y el bosutinib, y ocurre menos veces en los pacientes tratados con imatinib.

El manejo diario de los efectos secundarios de los TKI se detalla de manera amplia en las guías de la NCCN.⁷

Retirada de la terapia con inhibidores de la tirosina cinasa

En los estudios *in vitro*, la «célula madre de la LMC» parece impermeable al tratamiento de los TKI y, por tanto, se pensó que los pacientes tendrían que seguir con el TKI de por vida, puesto que la retirada simplemente permitiría la proliferación del reservorio de células madre y una recidiva cierta. Sin embargo, en un estudio fundamental, se retiró la terapia con TKI a 100 pacientes que llevaban varios años sin *BCR-ABL* detectable.⁸ Más del 50% sufrieron una recaída bastante rápida (en general, a los 3-6 meses), pero, curiosamente, el 40% mantuvieron la remisión molecular durante más de 2 años. Estudios posteriores de retirada de los TKI han revelado que, pese a las diferencias en el diseño de los estudios, el 50% de los pacientes mantienen la remisión sin tratamiento (RST).^{8,9} Al parecer, la duración total del tratamiento con TKI antes de la retirada influye, pero los inconvenientes de esta no se han aclarado. La duración mínima parece exigir una respuesta profunda durante 2 años y, dado que se tarda aproximadamente 1 año en obtener una respuesta profunda, la mayoría de los pacientes habrán recibido tratamiento durante al menos 3 años. La mayoría de los pacientes que recibían responden bien y deprimen a la reintroducción del tratamiento, por más que no todos logren respuestas profundas similares. La progresión hacia la fase avanzada de la enfermedad después de la retirada es extremadamente rara. Sin embargo, se desconocen las secuelas a largo plazo de la retirada, y a los pacientes y médicos que deseen probar la retirada se les aconseja la inscripción de los primeros en un ensayo clínico.

¿Qué inhibidor de la tirosina cinasa elegir para la terapia de primera línea?

La NCCN y la ELN se muestran agnósticas acerca del TKI más idóneo como terapia de primera línea. Algunas consideraciones prácticas son estas:

1. *¿Cuáles son los objetivos terapéuticos?* Ante un paciente mayor, el control de la enfermedad y la prolongación de la supervivencia sin una toxicidad innecesaria constituyen objetivos primordiales que se pueden alcanzar con el imatinib. Por otro lado, un paciente más joven podría manifestar interés por tener descendencia y/o retirar el TKI. En este supuesto, un TKI de segunda generación quizá resulte la mejor opción, pues aumenta la probabilidad de una respuesta profunda.
2. *¿Cuál es el estado de la enfermedad?* Las evaluaciones clínicas, como la puntuación Sokal, representan medidas aproximadas del estado de la enfermedad.¹⁰ Los pacientes que acuden en la fase crónica según los criterios morfológicos y citogenéticos podrían pertenecer a un grupo de alto riesgo, dado el recuento leucocítico elevado y el tamaño del bazo. Cuando se sospeche una fase avanzada de la enfermedad, quizá valga la pena usar los TKI más potentes de segunda generación.
3. *¿Cuál es el estado del paciente?* Muchos pacientes sufren una comorbilidad que influye en la elección del medicamento. De los tres preparados comercializados, el imatinib es el más usado y parece producir pocos efectos secundarios a largo plazo. El nilotinib se asocia a efectos secundarios problemáticos en pacientes con síndrome metabólico y muestra una mayor incidencia de eventos oclusivos vasculares en comparación con el imatinib. El dasatinib comporta el riesgo máximo de derrame pleural y se asocia a hipertensión arterial pulmonar en un pequeño subgrupo de pacientes.

La resistencia no es una situación fútil

La resistencia primaria al imatinib se define en rigor como la falta de normalización del hemograma en sangre periférica (suele ocurrir de 1 a 3 meses después de iniciar el tratamiento). En los ensayos clínicos, esta situación se da en menos del 10% de las ocasiones. A veces se confunde con un mal cumplimiento por las razones señaladas antes, ya que, según los estudios, el mal cumplimiento afecta de forma significativa a la probabilidad de alcanzar una RMM o una respuesta más profunda, o de perder la respuesta citogenética; la probabilidad de perder la RCCi se acerca al 30%, frente a tan solo el 2% en los pacientes con un alto grado de cumplimiento. Más allá de la definición estricta de resistencia primaria, no alcanzar los hitos de respuesta molecular a los 3 y 6 meses no es un buen augurio (v. más adelante), y el hecho de que los pacientes con una respuesta temprana deficiente tengan más posibilidades de progresión temprana hacia la fase avanzada de la enfermedad apunta a una relación biológica entre la resistencia primaria y la progresión.

La resistencia adquirida o «secundaria» describe el fenómeno consistente en una respuesta temprana a la terapia seguida de resistencia y aumento de los

niveles del transcrito *BCR-ABL*. En el 50% de los casos, la causa es una mutación de un único par de bases del dominio de la cinasa *ABL* que determina un cambio en la conformación de la proteína, con alteración de la unión del TKI e inhibición de *BCR-ABL*. Hasta ahora, se han descubierto más de 100 mutaciones de este tipo. No está claro si estas mutaciones están presentes en niveles muy bajos –incluso para el diagnóstico– y si emergen bajo la presión selectiva del TKI o durante la terapia. Se han utilizado métodos *in vitro* para describir los efectos inhibitorios relativos de diferentes TKI con distintas mutaciones, lo cual facilitaría la selección del TKI más idóneo como terapia de segunda línea en los casos de resistencia. La detección de la mutación T315I cobra especial importancia, porque solo un TKI (ponatinib) se muestra eficaz frente a esta mutación particular. La prevalencia de la mutación T315I aumenta con los patrones crecientes de resistencia y cambio del TKI; por eso, si bien resulta poco habitual ante los primeros signos de resistencia, es muy frecuente tras el fracaso múltiple de los TKI.

Hitos en la terapia de primera línea en la fase crónica de la leucemia mieloide crónica

La NCCN y la ELN recomiendan considerar una serie de hitos terapéuticos asociados a los resultados de la supervivencia. Son muy parecidos y se muestran en la tabla 175-3. Los principales hitos pronósticos son: 1) la RCCi (o su semiequivalente, *BCR-ABL* ≤ 1% IS) debe lograrse a los 12 meses de la terapia; 2) a partir de entonces, convendría alcanzar una RMM (*BCR-ABL* ≤ 0,1% IS), porque este nivel de carga de enfermedad se asocia a una tasa muy baja de resistencia y progresión, y 3) las respuestas más profundas (RM de 4 o menos) y mantenidas podrían facilitar la retirada del TKI. El hecho de que no se alcancen los hitos o de que se pierdan obliga a bajar un posible cambio a otro TKI y a realizar un análisis de mutación para decidir el TKI más idóneo de segunda línea.

La respuesta terapéutica de la RCCi a los 12 meses del TKI es un indicador pronóstico de supervivencia a largo plazo con imatinib o un TKI de segunda generación. Por ejemplo, en los pacientes de la fase crónica que reciben imatinib o TKI de segunda generación, las tasas de SLP y SG a los 3 años con y sin RCCi a los 12 meses llegaron al 98/99% y 67/94%, respectivamente. La consecución de RMM se asocia a una RCCi continua, a menos progresión de la enfermedad hacia la fase avanzada y a una mayor SG en comparación con los pacientes sin RMM. Así, en el estudio IRIS, la SG a los 10 años fue del 91% para los pacientes con una RMM a los 12 meses frente al 85% entre quienes no la mostraron. Se observan beneficios similares si se alcanza la RMM con un TKI de segunda generación.

Recientemente, la asistencia ha cambiado hacia una evaluación aún más temprana de la carga de enfermedad, medida por la carga alélica *BCR-ABL* en sangre periférica a los 3 y 6 meses del tratamiento (respuesta molecular temprana, o RMT). El valor discriminatorio de *BCR-ABL* del 10% de IS o menos (buen pronóstico) frente a más del 10% de IS (mal pronóstico) se ha evaluado después de la terapia de primera línea con imatinib, dasatinib y nilotinib, y la RMT se asocia sistemáticamente con resultados a corto y largo plazo de todos los TKI. En un estudio retrospectivo de pacientes con LMC en fase crónica que recibieron la terapia de primera línea con imatinib, los pacientes con niveles de *BCR-ABL* del 10% de IS o menos a los 3 meses tenían una SG y una SLP del 93% en ambos casos, mientras que los pacientes con más del 10% de IS mostraban tasas inferiores, del 57% (ambas también). Esta tendencia se ha observado en otros ensayos retrospectivos y aleatorizados (tabla 175-4). Además, las respuestas citogenética y molecular difieren asimismo en función de la RMT. Por ejemplo, los pacientes tratados con dasatinib que muestran una buena

TABLA 175-3 HITOS DEL FRACASO DE LA MEDICACIÓN QUE APUNTAN A LA NECESIDAD DE CAMBIAR EL INHIBIDOR DE LA TIROSINA CINASA

TIEMPO DESPUÉS DEL INICIO DE LA TERAPIA CON TKI	HITO DE RESPUESTA
3 meses	Ninguna RCH* Ph+ > 95% <i>BCR-ABL</i> > 10% IS [†]
6 meses	<i>BCR-ABL</i> > 10% IS Ph+ > 35%
12 meses	<i>BCR-ABL</i> > 1% Ph+ > 0%
Cualquier momento después de 12 meses	Pérdida de RCH Pérdida de RCCi Pérdida de RMM (<i>BCR-ABL</i> > 0,1% IS) Mutaciones del dominio de la cinasa <i>ABL</i> Nueva anomalía citogenética clonal

*Recomendaciones de hitos de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la European Leukemia Network (ELN).

[†]La NCCN baraja el cambio si el paciente no ha sufrido interrupciones del tratamiento por toxicidad o incumplimiento. La ELN evalúa la respuesta molecular precoz a los 6 meses.

RCCi, respuesta completa citogenética; RCH, respuesta completa hematológica; RMM, respuesta molecular mayor; Ph, cromosoma Filadelfia; TKI, inhibidor de la tirosina cinasa.

TABLA 175-4 RESPUESTAS MOLECULARES PRECOCES (BCR-ABL AL CABO DE 3 MESES DE TKI) Y RESULTADOS

RESULTADOS	IMATINIB ≤ 10%/> 10%	IMATINIB ≤ 10%/> 10%	DASATINIB ≤ 10%/> 10%	IMATINIB ≤ 10%/> 10%	DASATINIB ≤ 10%/> 10%	IMATINIB ≤ 10%/> 10%
SG (%)	93/57	95/87	94/88	95/81	97/82	99/79
SLP (%)	93/57	92/87	89/72	93/72	95/78	99/79

SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión.

RMT obtuvieron tasas de RCCi, RMM y RM4.5 del 94, el 87 y el 54% a los 5 años, mientras que los que tenían una RMT deficiente presentaron tasas del 41, el 38 y el 5%, respectivamente.

Existe cierta controversia sobre si la RMT se debe evaluar en la marca temporal de 3 meses o más bien hay que esperar hasta la de 6 meses. La ventaja de esperar hasta los 6 meses es que las respuestas a los 3 meses se ven influidas por los ajustes o las interrupciones de la dosis que suceden después de iniciar la terapia con TKI. Sin embargo, la mayoría de los acontecimientos de progresión ocurren en seguida durante el tratamiento, así que, si se espera hasta la marca de los 6 meses, se podría omitir un aviso precoz de progresión, reflejado en una mala RMT.

Inhibidor de la tirosina cinasa para la terapia de segunda línea

Para la terapia de segunda línea, a los TKI de segunda generación dasatinib y nilotinib se les suma bosutinib y ponatinib (este último en caso de mutación T315I).¹¹⁻¹³ Estos TKI poseen una eficacia bastante similar en la terapia de segunda línea.¹¹⁻¹³ Los estudios de grupos únicos revelan que estos fármacos producirán RCCi en un 30-50% de las recidivas (mucho más si el cambio de TKI se precipitó por la ausencia de tolerabilidad al preparado de primera línea). Todos los TKI de segunda generación parecen igualmente eficaces en la mayoría de los pacientes resistentes/intolerantes al imatinib, pero conviene señalar que, tras un seguimiento de 5 años en los estudios, solo un tercio de los pacientes continuaban el tratamiento. La SLP con los TKI de segunda línea es mayor del 70% (v. tabla 175-1). Cuando ocurra una recidiva posterior, se puede utilizar un preparado de tercera línea, si bien se observan pocas respuestas en este entorno. La posible excepción es el ponatinib, que en el entorno de las mutaciones de multiresistencia o T315I alcanzó una tasa de RCCi superior al 70%, con tasas de SLP a los 2 años cercanas al 70%. No obstante, el uso habitual de ponatinib frente a la resistencia se ha visto limitado por sus importantes efectos secundarios vasculares.

Una cuestión clave para los pacientes con enfermedades resistentes que se someten a un régimen de rescate con TKI es el momento más idóneo para evaluar la eficacia, porque el trasplante alogénico de células madre constituirá la siguiente estrategia. En dos estudios diferentes se defiende una evaluación de la respuesta terapéutica al cabo de 3 meses. Si no se alcanza una respuesta citogenética mayor (RCiM), la SLP resulta llamativamente distinta que en los pacientes con RCiM. Si un paciente es candidato al trasplante, se puede iniciar una búsqueda formal al mismo tiempo que se administra el TKI de segunda línea, porque de ordinario se necesitan 3 meses para identificar a un donante no emparentado. Así pues, es posible efectuar una evaluación de la idoneidad de la respuesta al TKI y de la disponibilidad de un donante a los 3 meses. Si el paciente muestra una buena respuesta, se continúa con el TKI; si la respuesta es pobre, se pasa al trasplante.

Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

Antes de la llegada de los TKI, el trasplante alogénico era el tratamiento de elección de la LMC recién diagnosticada. La mayoría de los centros publicaban tasas de supervivencia del 75-85%, el 25-40% y el 10-20% para la enfermedad en fase crónica, acelerada y blástica, respectivamente.¹⁴ Los resultados se asemejan para donantes compatibles emparentados y no emparentados. En la actualidad, el trasplante se reserva como tratamiento de rescate de los escasos pacientes que no toleran los TKI, los que tienen enfermedad de gran resistencia y los que presentan enfermedad en fase avanzada.

Nunca se realizará un ensayo aleatorizado de la terapia con TKI y el trasplante, por lo que todas las comparaciones tienen carácter retrospectivo y se basan en controles históricos de los grupos de trasplante. En varios estudios se ha comprobado que, a diferencia del busulfano, la hidroxiurea y el interferón, el tratamiento previo con TKI no tiene ningún efecto adverso en la mortalidad relacionada con el trasplante y que los pacientes sometidos a trasplante por intolerancia del TKI presentan tasas de supervivencia similares a las de los controles históricos. En algunos estudios, los pacientes tratados por resistencia alcanzan resultados similares a los de los controles históricos (el 80% para la fase crónica), mientras que en otros estudios se ha obtenido un resultado algo inferior (alrededor del 65%). Además, los estudios han revelado que los pacientes con mutaciones T315I obtienen resultados parecidos a los de los controles históricos.

¿Quién debe someterse a trasplante alogénico en la era de los inhibidores de la tirosina cinasa?

Las indicaciones razonables pueden ser las siguientes:

1. *Intolerancia a los TKI.* Los TKI tienden a mostrar una tolerancia cruzada, es decir, si se observa una toxicidad particular con el TKI «A», es poco probable que se repita con «B». Sin embargo, se conocen algunos casos, pocos, que no toleran ningún TKI. En tales circunstancias, se prefiere el trasplante de médula ósea (TMO).
2. *Fracaso primario del TKI* (p. ej., no se alcanzan las guías de la NCCN o de la ELN, como ausencia de respuesta citogenética a los 3 o 6 meses, respuesta inferior a RCiM a los 12 meses o a RCiM a los 18 meses). Estos pacientes deberían recibir un TKI diferente, pero conviene asegurarse de que se evalúe la posibilidad del trasplante y se sometan a la tipificación de HLA. El fracaso del segundo preparado en este escenario constituiría una indicación razonable del TMO.
3. *Resistencia secundaria.* Como se ha señalado con anterioridad, cuando los pacientes experimentan resistencia a un preparado de primera línea, la probabilidad de lograr una RCCi con otro de segunda línea es del 50% o menos. Además, la probabilidad de que fracase la terapia de segunda línea de estos pacientes y surja una progresión o una mutación del T315I es mucho mayor que la de los jamás expuestos a los TKI.
4. *Pacientes con mutación T315I.* El ponatinib es muy eficaz en los pacientes en fase crónica con la mutación T315I, y desde luego la mayoría de los pacientes deben comenzar con este preparado. No obstante, existe un riesgo considerable de enfermedad oclusiva venosa y arterial, por lo que se sopesará la opción del trasplante si el paciente corre un alto riesgo de episodios vasculares o es joven y precisa ponatinib durante muchos años. El inhibidor de la síntesis de proteínas omacetaxina también está aprobado en este entorno, aunque la respuesta sea escasa y corta.
5. *Enfermedad en fase acelerada o blástica.* Los escasos pacientes que acuden en la fase acelerada responden bien a la terapia TKI y quizá no necesiten un trasplante (aunque valga la pena empezar pronto a buscar un donante en estos casos). Los pacientes que acuden con una crisis blástica precisan terapia intensiva (a menudo quimioterapia combinada más un TKI) y recibirán un trasplante cuando se identifique a un donante. Los pacientes que progresen hacia la fase avanzada de la enfermedad mientras reciben un TKI tienen una supervivencia mediana de menos de 1 año y necesitan un trasplante en poco tiempo.
6. *Anomalías clonales con mielodisplasia.* Los cambios clonales en las células sin el cromosoma Ph ocurren en el 5% de los pacientes con RCCi. En la mayoría de las ocasiones, estos cambios no modifican la evolución natural. De cualquier modo, unos pocos pacientes muestran una anomalía -5 o -7 asociada a las características del SMD, por lo que se debería plantear el TMO.

Tratamiento de pacientes con LMC en fase avanzada

Es raro que la LMC se presente en la fase avanzada (FA) de la enfermedad. De hecho, si un paciente acude con una crisis blástica linfóide o mieloide resultará difícil distinguirla de la LLA *de novo* o de la leucemia mieloide aguda (LMA) (cap. 173).

Rara vez, los pacientes acuden con una FA caracterizada por un aumento discreto del número de blastos o por el cromosoma Ph junto con otras anomalías citogenéticas clonales. En tal caso, la monoterapia inicial con TKI suele ser bastante eficaz y ofrece resultados similares a los de la fase crónica de la enfermedad. No sucede así con la LMC en fase crónica que progresa a la fase avanzada durante el tratamiento con TKI, porque la supervivencia mediana de estas personas es inferior a 1 año. Tanto el dasatinib como el bosutinib (no el nilotinib) han recibido la autorización para tratar la LMC en fase blástica. En general, la fase blástica de la LMC se trata con la quimioterapia de la LLA o LMA similar (cap. 173) y añadiendo un TKI. Otro medicamento aprobado y potencialmente útil frente a la enfermedad de fase crónica y acelerada es la omacetaxina (también conocida como homoharringtonina), un inhibidor de la síntesis de proteínas. El principal efecto secundario es la mielodipresión y, en general, actúa como puente hacia el trasplante alogénico, la única terapia curativa potencial de pacientes con enfermedad en fase avanzada a pesar de la terapia con TKI. Las tasas de supervivencia después de un trasplante alogénico se aproximan a más del 80% en la fase crónica, al 40-50% en la fase acelerada y al 10-20% en la fase blástica.

PRONÓSTICO

Varias características clínicas y anatomopatológicas detectadas en el momento del diagnóstico o poco después se asocian con la respuesta a largo plazo.

Fase de la enfermedad

Como ya se ha comentado, la característica pronóstica más poderosa es la fase de la enfermedad.

TABLA 175-5 SISTEMAS DE PUNTUACIÓN CLÍNICA PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE LOS PACIENTES CON LMC

	SOKAL	HASFORD	EUTOS
Edad	x	x	
Tamaño del bazo	x	x	x
Blastos (periféricos)	x	x	
Basofilia		x	x
Eosinofilia		x	
Trombocitosis	x	x	

EUTOS, European Treatment and Outcome Study (estudio europeo de tratamiento y resultados) en la LMC;¹⁷ Hasford, puntuación de Hasford en la LMC;¹⁶ Sokal, índice de Sokal en la LMC (<https://www.mdcalc.com/sokal-index-chronic-myelogenous-leukemia-cml>).¹⁵

Puntuaciones de riesgo

Existen numerosas puntuaciones de riesgo que predicen los resultados a largo plazo.^{15,16} Cada una combina factores clínicos (p. ej., edad, tamaño del bazo) con valores de laboratorio, y todas operan con un alto grado de correlación interno (tabla 175-5). Las puntuaciones separan de ordinario a los pacientes en categorías de riesgo bajo, intermedio y alto, y la supervivencia y la progresión se correlacionan con el grupo de riesgo. El índice Sokal, compilado en 1984 para los pacientes de la fase crónica, es el más utilizado y asigna a los pacientes categorías de riesgo basadas en la edad, el recuento de blastos, el tamaño del bazo y el recuento de plaquetas. La puntuación Hasford se elaboró a partir de pacientes que tomaban interferón y agrega el hemograma de sangre periférica a las mediciones Sokal. El índice del European Treatment and Outcome Study (EUTOS), más reciente, se basa exclusivamente en una evaluación del tamaño del bazo y el porcentaje de basófilos en la sangre. Todas estas puntuaciones disponen de calculadoras en línea para determinar el índice con facilidad. En el momento del diagnóstico, estos índices proporcionan una guía razonable para predecir la evolución. Estas puntuaciones operan de manera similar en los casos tratados con TKI de primera y segunda generación.

Métodos de laboratorio para la estratificación de riesgos en pacientes recién diagnosticados

Además de las características habituales de la enfermedad y los pacientes, se están investigando de manera activa biomarcadores moleculares y otros como una vía más refinada para estratificar los riesgos en la era de los TKI.

Anomalías citogenéticas adicionales

La citogenética de la médula ósea debe analizarse durante el estudio inicial para revisar la morfología y detectar anomalías cromosómicas adicionales (ACA) distintas del cromosoma Ph.¹⁷ La importancia pronóstica de las ACA (conocida asimismo como evolución clonal) guarda relación con la anomalía cromosómica específica y la presencia de otras características de la fase acelerada. La presencia de ACA importantes (trisomía 8, isocromosoma 17q, segundo cromosoma Ph y trisomía 19) en el momento del diagnóstico se asocia de ordinario con una repercusión negativa para el pronóstico de supervivencia y progresión de la enfermedad hacia la fase acelerada o blástica. En el estudio alemán IV de la LMC, los pacientes con ACA de la vía principal en el momento del diagnóstico tardaron más en alcanzar las respuestas citogenéticas y moleculares y obtuvieron SLP y SG más cortas que aquellos con t(9;22), t(v;22), pérdida del cromosoma Y u otras ACA menores. Las tasas de supervivencia a los 5 años representaron el 91, 87, 89, 92 y 52%, respectivamente, en los pacientes con t(9;22), t(v; 22), pérdida del cromosoma Y, ACA de la vía menor y ACA de la vía mayor. En otros estudios se ha señalado que algunas ACA de la vía menor, como los reordenamientos del 11q23 y del 3q26, también se asocian a mal pronóstico. En un estudio más reciente, en el que se evaluó la repercusión pronóstica de las diferentes anomalías cromosómicas, la presencia de la trisomía 8, la pérdida del cromosoma Y o el segundo cromosoma Ph no causó ningún impacto desfavorable en la respuesta al tratamiento y la supervivencia, mientras que la presencia de reordenamientos de los cromosomas 17q, del 7q o 3q26.2 se asoció a tasas de respuesta más bajas y a una supervivencia inferior. La presencia simultánea de dos o más ACA se asocia a mal pronóstico.

Respuesta molecular

La monitorización de los transcritos *BCR-ABL* en la sangre periférica reviste un papel muy importante en el manejo de la LMC por las siguientes razones: 1) la profundidad de las respuestas moleculares se asocia a los resultados (la consecución de una RMM es un «puerto seguro», porque la resistencia o la progresión de la enfermedad resultan extremadamente raras tras lograr esta carga tan baja de la enfermedad); 2) la cinética de la respuesta parece predecir el resultado, porque la tasa de obtención de la respuesta a los 3 meses es importante y los pacientes con *BCR-ABL* de más del 10% IS en la marca de 3 meses evolucionan peor que los pacientes cuya enfermedad remite más deprisa,

y 3) las respuestas más profundas, que trascienden la RMM, son cada vez más importantes conforme la experiencia, los ensayos y las estrategias de tratamiento permiten la retirada del tratamiento de los pacientes con una respuesta molecular profunda prolongada. Varios estudios han revelado que un porcentaje de pacientes selectos con valores persistentemente indetectables de *BCR-ABL*, caracterizados por una profundidad de la respuesta de al menos 4 o 4,5 log, pueden interrumpir la terapia con TKI sin una recidiva molecular de su enfermedad.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA Y ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS ATÍPICAS

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Las leucemias crónicas sin *BCR-ABL* son enfermedades caracterizadas por componentes de displasia y proliferación mieloide. La OMS clasifica la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), la LMMC juvenil, la leucemia neutrofilica crónica (LNC) y la LMC atípica (LMCa) entre los trastornos mielodisplásicos y mieloproliferativos (caps. 157 y 172). Las denominaciones LNC y la LMCa son incorrectas, porque no implican ningún reordenamiento *BCR-ABL*. En la LMMC, la población monocítica se expande en la sangre periférica y la médula ósea, mientras que en la LMC aumenta la población de neutrófilos.

Estas enfermedades son bastante raras y, de hecho, resulta difícil estimar con exactitud su incidencia. Se estima que la LMMC muestra una incidencia inferior a 0,5/100.000; la LMAC y la LNC son aún más raras. La edad mediana a la que se diagnostican estas enfermedades se aproxima a los 65-75 años.

BIOPATOLOGÍA

No se conoce ninguna característica genética distintiva de la LMMC. En la mayoría de los casos de LMMC se observan mutaciones en los genes asociados con el corte y empalme del ARNm (p. ej., *SF3B1*), la señalización de citocinas (p. ej., *NRAS*) y la modificación epigenética (p. ej., *TET2*). Por otro lado, las mutaciones de *LCR3R* están presentes en más del 60% de los pacientes con LMC y LNC, y esta mutación es inusual en otras leucemias mieloides y en el SMD. Además, una cuarta parte de los casos de LMCa presentarán una mutación puntual en el gen *SETBP1*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Al igual que la LMC, los signos y síntomas suelen ser inespecíficos. El primer indicio diagnóstico consiste de ordinario en un recuento leucocítico anómalo en sangre periférica –en la LMMC revelaría una monocitosis–, y además neutropenia, anemia y trombocitopenia. La esplenomegalia es bastante común en estas enfermedades. El análisis del cromosoma Ph o la evidencia molecular de *BCR-ABL* dan un resultado negativo. La médula ósea suele evidenciar hiperplasia mieloide y displasia del linaje mieloide (y a veces de otros linajes).¹⁸

La definición de LMMC según la OMS requiere una monocitosis persistente (al menos 3 meses) en la sangre periférica superior a 1.000/μl con más del 10% del recuento leucocítico. Además, los mieloblastos de la sangre periférica y la médula ósea más los monoblastos más los promielocitos deben representar menos del 20% del recuento leucocítico total; si la cifra es mayor, se clasifica como LMA. La LNC y la LMCa no se han definido con tanto rigor.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La supervivencia mediana en estas enfermedades no llega a 3 años, y la muerte obedece a la transición hacia la leucemia aguda o a las complicaciones de las citopenias.¹⁹ No existe una terapia curativa fuera del trasplante alogénico de células madre. Los pacientes con LMMC se benefician de un ensayo con preparados hipometiladores o bien del control de la enfermedad (si muestra una proliferación alta) con hidroxiurea. Si ocurre la transición a la LMA, se suele ensayar una terapia de inducción, en especial como puente hacia el trasplante rápido. En la LMCa y la LNC, las mutaciones en *CSF3R* parecen causar una señalización aberrante a través de la SRC o la JAK2, dependiendo de dónde suceda la mutación. Por tanto, en los ensayos clínicos se está explorando la terapia dirigida a inhibir la SRC y la JAK en estos raros pacientes.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:917-927.
- Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: a 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2014;123:494-500.
- Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012;26:2197-2203.

- A4. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30:1044-1054.
- A5. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:2333-2340.
- A6. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg vs imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120:3898-3905.
- A7. Deininger MW, Kopecky KJ, Radich JP, et al. Imatinib 800 mg daily induces deeper molecular responses than imatinib 400 mg daily: results of SWOG S0325, an intergroup randomized PHASE II trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2014;164:223-232.
- A8. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;1029-1035.
- A9. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91:1206-1214.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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



FIGURA 176-1. Incidencia del linfoma no Hodgkiniano en función de la edad, en hombres, período 1975-1977 en comparación con el período 2008-2010. (Tomado del Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] Program of the National Cancer Institute, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/.)

176

LINFOMAS NO HODGKINIANOS

PHILIP J. BIERMAN Y JAMES O. ARMITAGE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los linfomas son tumores sólidos del sistema inmunitario. Los crecientes conocimientos acerca de la biología del sistema inmunitario han permitido aumentar también la comprensión de estos tumores malignos. Además de contar con mejores sistemas de clasificación y valoración clínica, estos nuevos conocimientos han permitido el desarrollo de nuevos tratamientos. Existen tratamientos útiles en este momento para todos los pacientes con linfoma no Hodgkiniano. La supervivencia global de los pacientes con linfoma ha aumentado de manera constante a lo largo de los últimos 30 años, y muchos de ellos se pueden curar.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que en EE. UU. se diagnosticarán 74.600 nuevos casos de linfoma no Hodgkiniano en 2018, y se calcula que unas 19.910 personas morirán a causa de esta enfermedad en ese mismo año. Los linfomas no Hodgkinianos representan un 4% de los cánceres nuevos en EE. UU. y son responsables de aproximadamente un 3% de las muertes por cáncer. Se estima que el riesgo a lo largo de la vida en EE. UU. de desarrollar este tipo de tumor es del 2,4% (1 de cada 42) para hombres y del 1,9% (1 de cada 52) para mujeres. Entre 2011 y 2015, en EE. UU., la cifra anual de nuevos casos de linfoma no Hodgkiniano fue de 19,4 de cada 100.000 hombres y mujeres.¹ La incidencia aumenta de forma muy importante con la edad y es más alta en los blancos que en otros grupos étnicos.

La incidencia de linfomas no Hodgkinianos por zonas geográficas varía hasta en cinco veces. Las frecuencias más altas se encuentran en EE. UU., Europa y Australia, mientras que las más bajas se localizan en Asia. Incluso más sorprendentes resultan las diferencias geográficas en la incidencia de determinados tipos de linfomas no Hodgkinianos, como el linfoma de Burkitt, el linfoma folicular, el linfoma nasal de linfocitos T/linfocitos citotóxicos naturales (NK) extraganglionar o la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (v. más adelante).

Entre 1950 y principios del siglo XXI, la incidencia de los linfomas no Hodgkinianos aumentó en EE. UU. un 3-4% anual. Se han observado aumentos en mujeres y hombres en todas las regiones del mundo. Los incrementos de la incidencia durante estos periodos se ilustran en la figura 176-1 y guardan relación, al menos en parte, con el envejecimiento de la población y con la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) (cap. 366). Desde entonces, la tasa de incidencia del linfoma no Hodgkiniano ha alcanzado una meseta, y la tasa de incidencia de la mortalidad por esta enfermedad ha ido disminuyendo. Las exposiciones profesionales y ambientales (p. ej., productos químico-agrícolas), así como las mejoras en la capacidad de los patólogos de diagnosticar los linfomas y los progresos de las técnicas de imagen, también pueden explicar parte de estos aumentos.

BIOPATOLOGÍA

La etiología de la mayoría de los casos de linfoma no Hodgkiniano se desconoce, aunque se han implicado factores genéticos, ambientales e infecciosos (tabla 176-1).

TABLA 176-1 FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKINIANO

Trastornos inmunitarios hereditarios
Inmunodeficiencia combinada severa
Inmunodeficiencia variable común
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Ataxia-telangiectasia
Síndrome linfoproliferativo ligado a X
Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario
Trastornos inmunitarios adquiridos
Trasplante de órganos sólidos
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)
Artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Tiroiditis de Hashimoto
Enfermedad celíaca
Relacionados con fármacos
Metotrexato para los trastornos autoinmunitarios
Inhibidor JAK1/2 para la mielofibrosis
Agentes infecciosos
Virus de Epstein-Barr
Virus linfotrópico de células T humano de tipo 1
Virus del herpes humano tipo 8
Virus de la hepatitis C
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Coxiella burnetii</i>
Exposición profesional y ambiental
Herbicidas
Disolventes orgánicos
Tintes para el cabello
Luz ultravioleta
Dieta
Tabaquismo

Factores genéticos

Se han descrito agregaciones familiares de casos de linfoma no Hodgkiniano, y el riesgo es ligeramente mayor entre los hermanos y familiares de primer grado de pacientes con linfomas u otros procesos malignos hematológicos. Cada vez es más aceptada la idea de que la genética del huésped interviene en el desarrollo de los linfomas. Se ha correlacionado la incidencia del linfoma no Hodgkiniano con polimorfismos en distintos genes relacionados con la inmunidad, como las quimiocinas, el factor de necrosis tumoral, la interleucina 10 (IL-10) y la linfotóxina α . También se ha observado una correlación entre polimorfismos en otros genes relacionados con el ciclo celular y la apoptosis y un mayor riesgo de desarrollar linfomas.

Alteraciones del sistema inmunitario

Varios trastornos hereditarios aumentan el riesgo de desarrollar un linfoma no Hodgkiniano hasta 250 veces (v. tabla 176-1). En algunos de estos trastornos, el linfoma se

puede relacionar con el virus de Epstein-Barr (VEB; cap. 353). Por ejemplo, los pacientes con trastorno linfoproliferativo ligado a X tienen mutaciones del gen *SH2D1A*, que codifica proteínas que regulan la respuesta inmunitaria del huésped frente a las células infectadas por el VEB; estos pacientes pueden desarrollar una mononucleosis infecciosa mortal o un linfoma no hodgkiniano tras la primera exposición al VEB. Las situaciones de inmunodeficiencia adquiridas se asocian también a un aumento del riesgo de sufrir un linfoma no hodgkiniano. Por ejemplo, los trastornos linfoproliferativos tras el trasplante se observan hasta en un 20% de los enfermos receptores de un trasplante de órganos sólidos, en relación con la proliferación de linfocitos B que se han transformado por el tratamiento inmunodepresor.² El riesgo de linfoma no hodgkiniano está aumentado más de 100 veces en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).³ Casi todos los linfomas del sistema nervioso central (SNC) y un 50% de otros linfomas en pacientes con sida se relacionan con el VEB. Algunos estudios han demostrado un aumento al doble de la incidencia de linfomas no hodgkinianos en pacientes con artritis reumatoide (cap. 248),⁴ y el riesgo de linfomas de la zona marginal aumenta también 30-40 veces en los pacientes con síndrome de Sjögren (cap. 252).⁵ Se han descrito incrementos en la incidencia de linfomas tiroideos en pacientes con tiroiditis de Hashimoto (cap. 213). Los linfomas de linfocitos T vinculados a enteropatías se asocian a la enfermedad celíaca (cap. 131). Parece igualmente que los pacientes con el síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, asociado a mutaciones en el gen *FAS*, son más propensos a desarrollar linfomas.

Agentes infecciosos

El VEB se asocia a la mayor parte de los trastornos linfoproliferativos tras el trasplante y a muchos linfomas asociados al sida. El genoma de este virus se detecta en más del 95% de los casos de linfoma de Burkitt endémicos y en un 15-35% de los casos de linfoma de Burkitt esporádicos y asociados al sida. Este virus se asocia también al linfoma difuso de linfocitos B grandes VEB-positivo de las personas mayores, al linfoma plasmoblástico y al linfoma extraganglionar de linfocitos NK/T.⁶

El virus linfótrofo de células T humano de tipo 1 (HTLV-1; cap. 354) se puede detectar en casi todos los casos de leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto. El riesgo de linfoma es aproximadamente del 3% en pacientes infectados por HTLV-1. En las regiones endémicas, hasta un 50% de los linfomas no hodgkinianos pueden estar relacionados con este virus.

El virus del herpes humano 8 (VHH-8, virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi; cap. 366), que se vincula a la expansión de la población de linfocitos B, se asocia también al linfoma primario de derrames (v. más adelante) en pacientes inmunodeprimidos o con enfermedad de Castleman multicéntrica. Los enfermos con linfoma primario de derrames suelen estar coinfectados por el VEB.

Los datos epidemiológicos han vinculado el virus de la hepatitis C (cap. 140) con los linfomas linfoplasmocíticos asociados a la crioglobulinemia de tipo II, el linfoma ganglionar de zonas marginales y el linfoma de la zona marginal esplénica. La estimulación antigénica crónica por este virus puede determinar que aparezcan clones de linfocitos B malignos.

Helicobacter pylori se vincula al linfoma gástrico (cap. 183) del tejido linfoide asociado a las mucosas/zona marginal extraganglionar (MALT). Los pacientes colonizados desarrollan una gastritis por la estimulación antigénica crónica mediada por linfocitos T en respuesta a antígenos específicos de *H. pylori* y a la aparición de clones malignos de células B. Se ha relacionado a *Borrelia burgdorferi* (cap. 305) con los linfomas B de la zona marginal de la piel. También se han encontrado pruebas de la relación entre *Chlamydia psittaci* (cap. 302) y los linfomas de anejos oculares, entre *Campylobacter jejuni* y la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (cap. 287) y entre *Coxiella burnetii* y linfoma difuso de células B grandes y linfoma folicular.⁷

Exposición ambiental y profesional

Las sustancias químicas empleadas en agricultura se han asociado a un aumento del riesgo de desarrollar un linfoma no hodgkiniano; las vinculaciones más fuertes se refieren a los herbicidas de tipo fenoxi, como ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), que también era componente del agente naranja (cap. 16). Se ha descrito un aumento del riesgo con la radiación ionizante (cap. 17), los disolventes orgánicos, los tintes para el cabello y los nitratos del agua corriente para bebida, aunque los resultados son contradictorios. Algunos estudios han relacionado el linfoma no hodgkiniano con las dietas ricas en grasa y la radiación ultravioleta (cap. 170). El riesgo de linfomas no hodgkinianos aumenta 20 veces tras el tratamiento de un linfoma de Hodgkin (cap. 177). Los fumadores importantes (cap. 29) tienen un riesgo aumentado de desarrollar un linfoma folicular. Se ha observado una correlación entre una disminución de las concentraciones de vitamina D y un mayor riesgo de linfoma recidivante y también con un pronóstico desfavorable. Los fármacos contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) podrían asociarse a un mayor riesgo de desarrollar linfoma, especialmente linfoma hepatoesplénico de linfocitos T. También se ha podido observar una asociación entre los implantes mamarios y el desarrollo de linfoma de linfocitos grandes anaplásico.

Anatomía patológica

Los linfomas no hodgkinianos derivan de células del sistema inmunitario en diversos estadios de diferenciación. En algunos casos, la célula de origen guarda relación directa

con la morfología, el inmunofenotipo y el comportamiento clínico del linfoma (fig. 176-2 y tabla 176-2).

La transformación de las células del sistema inmunitario normal en un linfoma maligno refleja la adquisición de alteraciones genéticas específicas. En muchos casos, los estudios citogenéticos permiten identificar translocaciones cromosómicas subyacentes al desarrollo o progresión del linfoma. En la mayor parte de los casos de linfoma no hodgkiniano, la principal alteración es la activación de protooncogenes, pero en ocasiones se producen translocaciones cromosómicas que originan genes de fusión que codifican proteínas quiméricas. Además, algunos casos se asocian a la delección de genes supresores de tumores. Existen algunas alteraciones genéticas específicas que se asocian a determinados subtipos específicos de linfomas no hodgkinianos (tabla 176-3). Cada vez parece más claro que el microentorno tumoral de las células del sistema inmunitario del huésped influye considerablemente en la supervivencia de las células tumorales y en su respuesta al tratamiento.

Clasificación

El reconocimiento de las células de Reed-Sternberg hace unos 100 años permitió definir el linfoma de Hodgkin (cap. 177) como una entidad distinta, mientras que los demás linfomas quedaron clasificados como «linfomas no hodgkinianos». En los años noventa se desarrolló un sistema de clasificación que incorpora criterios morfológicos, inmunológicos, genéticos y clínicos (la clasificación Revised European-American Lymphoma [REAL]) para reconocer distintos subgrupos clínico-patológicos que correspondían a enfermedades reconocibles por los clínicos (clasificación de los linfomas de la Organización Mundial de la Salud [OMS] en 2008). En la clasificación actualizada de la OMS de 2016 se integraron aún más los datos genéticos en la clasificación clínico-patológica que se muestra en la tabla 176-4.

La clasificación de la OMS divide estos linfomas según sean de origen B o T/NK y también según deriven de células precursoras primitivas o de células «periféricas» más maduras. Dentro de estos subgrupos se reconocen entidades clínicas y anatomopatológicas específicas. En EE. UU. y Europa, un 85-90% de los linfomas no hodgkinianos son de tipo B.

El tipo más frecuente es el linfoma difuso de linfocitos B grandes, que representa el 31% de todos los linfomas no hodgkinianos en el mundo. El siguiente tipo más frecuente es el linfoma folicular, que corresponde al 22% de los casos. El linfoma folicular es relativamente más frecuente en Norteamérica y Europa Occidental, y menos habitual en Asia. Otros tipos menos comunes, cada uno de los cuales supone el 5-10% de todos los linfomas no hodgkinianos, son los linfomas MALT/de la zona marginal extraganglionares, los linfomas T periféricos, los linfomas linfocíticos de células pequeñas y el linfoma del manto. Otros tipos menos frecuentes representan menos del 2% de los linfomas no hodgkinianos en EE. UU.

Los linfomas no hodgkinianos reconocidos en la clasificación de la OMS tienen unas características clínicas distintivas (tabla 176-5), de forma que un hematopatólogo experto puede clasificar de forma precisa a un 85% o más de los pacientes con los criterios de la OMS si dispone de un material adecuado. Algunos diagnósticos, como el linfoma folicular, se pueden establecer con un alto grado de precisión sin necesidad de realizar estudios inmunológicos o genéticos. Sin embargo, el diagnóstico de los linfomas T no se puede establecer con precisión sin estudios de inmunofenotipo. Los estudios citogenéticos y de genética molecular (hibridación fluorescente *in situ* [FISH]) pueden ayudar a resolver los diagnósticos diferenciales más difíciles. Por ejemplo, la presencia de una translocación t(8;14) apoya el diagnóstico de linfoma de Burkitt, mientras que la t(11;14) con sobreexpresión de ciclina D1 permite confirmar el diagnóstico de linfoma de células del manto (v. tablas 176-2 y 176-3).

La elaboración de perfiles de expresión genética ha permitido identificar distintos subconjuntos de pacientes con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). Los pacientes con linfomas idénticos a nivel histológico se pueden clasificar en aquellos cuyo patrón de expresión génica recuerda a los linfocitos B normales del centro germinal (GCB), los que tienen tumores que recuerdan a linfocitos B posteriores al centro germinal activados (ABC) y los que presentan tumores cuyos patrones son similares a los que se observan en la enfermedad de Hodgkin. Este último patrón es más frecuente en mujeres jóvenes con masas mediastínicas de gran tamaño. En muchas ocasiones se recurre a la inmunohistoquímica para subdividir el linfoma difuso de linfocitos B grandes en los subtipos GCB y ABC, aunque no se correlaciona exactamente con los resultados de las micromatrices de ADN. Mediante una combinación de secuenciación de exomas y transcriptomas, análisis del número de copias de ADN basado en matrices y resecuenciación de ampliones específicos de genes seleccionados, ha sido posible subtipificar aún más el DLBCL basándose en anomalías genómicas compartidas tras desvelar vulnerabilidades terapéuticas a partir de la genética tumoral.⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación más frecuente del linfoma no hodgkiniano son las linfadenopatías (fig. 176-3; cap. 159). En muchos casos el paciente presenta una adenopatía cervical, axilar o inguinal y consulta al médico. Los ganglios afectados por linfoma son en general firmes, indolores y no se asocian a infecciones regionales. En otros casos, las adenopatías del mediastino o retroperitoneo ocasionan diferentes síntomas que llevan al paciente a la consulta del médico. El dolor torácico, la tos, el síndrome de vena cava superior, el

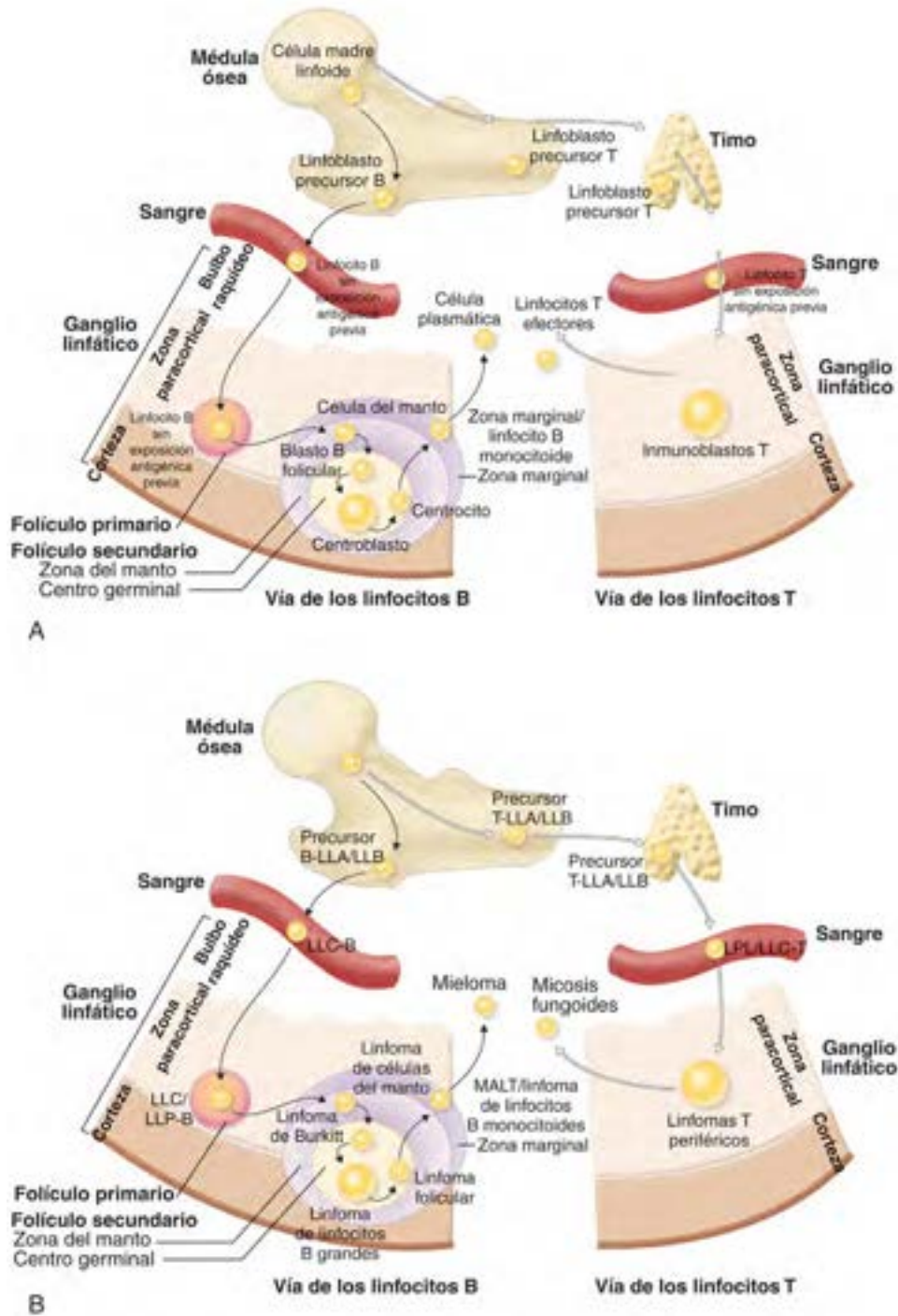


FIGURA 176-2. Supuestas contrapartidas normales de los tumores malignos B y T reconocidos en la actualidad. **A.** Esquema de la diferenciación normal de las líneas B y T. Las células madre linfoides procedentes de la médula ósea se diferencian hacia precusores B o T hacia precusores T comprometidos que experimentan una maduración adicional en el timo. Estos precusores B y T maduran hacia la formación de linfocitos B o T que carecen de antecedentes de estimulación antigénica y que circulan hacia los ganglios linfáticos. Tras la exposición antigénica, los blastos B normales proliferan y experimentan una diferenciación adicional en los centros germinales de los folículos secundarios. El centro germinal está rodeado por una zona del manto y por una zona marginal. Los linfocitos B con especificidad antigénica generados en los centros germinales abandonan los folículos y reaparecen en la zona marginal. Después, las células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas se acumulan en la médula de los ganglios linfáticos y posteriormente salen hacia la periferia. La proliferación de los linfocitos T dependiente de los antígenos tiene lugar en la zona paracortical de los ganglios linfáticos. Tras la exposición antigénica, los linfocitos T maduros se convierten en blastos y, posteriormente, en linfocitos T efectores con especificidad antigénica que salen hacia la periferia. Se muestran las supuestas contrapartidas normales de muchos de los tumores T y B reconocidos en la actualidad. **B.** Los tumores malignos T y B procedentes de las supuestas contrapartidas normales que se muestran en A. LLA, leucemia linfoblástica aguda; LLB, linfoma linfoblástico; LLC, leucemia linfocítica crónica; LLP, linfoma de linfocitos pequeños; LPL, leucemia prolinfocítica; MALT, tejido linfóide asociado a las mucosas.

dolor abdominal o de espalda, la compresión medular y los síntomas de insuficiencia renal asociados a compresión ureteral son típicos.

Los linfomas no hodgkinianos se asocian a menudo a síntomas sistémicos que pueden permitir el diagnóstico. Los síntomas más evidentes incluyen fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso no explicada. Cualquiera de estos síntomas sin causa evidente debería llevar al médico a plantearse el diagnóstico de linfoma. Otros síntomas menos característicos incluyen fatiga, que con frecuencia aparece en el momento del diagnóstico cuando se interroga al paciente con cuidado, y prurito.

Los linfomas no hodgkinianos pueden afectar a cualquier órgano corporal; un mal funcionamiento del mismo produce síntomas que pueden permitir el diagnóstico. Ejemplos

son los síntomas neurológicos en los linfomas cerebrales primarios (cap. 180), la disnea en los linfomas MALT pulmonares, dolor epigástrico y vómitos en el linfoma gástrico de tipo MALT o difuso de linfocitos B grandes (cap. 183), obstrucción intestinal en el linfoma del intestino delgado (cap. 184), masas testiculares en los linfomas difusos de linfocitos B grandes (cap. 190) y lesiones cutáneas en los linfomas cutáneos (cap. 411). Muchos linfomas afectan a la médula ósea y pueden ser causa de mieloptosis masiva (cap. 156) e insuficiencia medular. Estos pacientes pueden cursar con infecciones, hemorragias y anemia.

Los linfomas no hodgkinianos pueden ser causa de diversas alteraciones inmunológicas. Por ejemplo, las manifestaciones iniciales de un linfoma no hodgkiniano pueden ser una anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 151) o una trombocitopenia

TABLA 176-2 INMUNOFENOTIPOS TÍPICOS DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS MÁS FRECUENTES

LINFOMA	CD20	CD3	CD10	CD5	CD23	OTROS
Linfocítico de células pequeñas	+	-	-	+	+	
Linfoplasmocítico	+	-	-	-	-	Ig ⁺ citoplásmica
MALT de la zona marginal extraganglionar	+	-	-	-	-	
De la zona marginal ganglionar	+	-	-	-	-	
Folicular	+	-	+	-	-	
De células del manto	+	-	+	-	-	Ciclina D1 ⁺
Difuso de linfocitos B grandes	+	-	-	-	-	
De linfocitos B grandes mediastínico	+	-	-	-	-	
De Burkitt	+	-	+	-	-	TdT ⁻
Linfoblástico de linfocitos T precursores	-	+/-	-	-	-	TdT ⁺ , CD1a ^{+/-} , CD7 ⁺
De linfocitos grandes T anaplásico	-	+/-	-	-	-	CD30 ⁺ , CD15 ⁻ , EMA ⁺ , ALK ^{+/-}
De linfocitos T periférico	-	+/-	-	-	-	Otros marcadores pan-T variables

ALK, cinasa de linfoma anaplásico; EMA, antígeno epitelial de membrana; MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas; TdT, desoxinucleotidiltransferasa terminal.

TABLA 176-3 TRANSLOCACIONES CROMOSÓMICAS TÍPICAS DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS

SUBTIPO DE LINFOMA	TRANSLOCACIÓN	GENES IMPLICADOS	FRECUENCIA (%)
Difuso de linfocitos B grandes	t(3q27)	<i>BCL6</i>	35
	t(14;18)(q32;q21)	<i>IgH, BCL2</i>	15-20
	t(18;14)(q24;q32)	<i>MYC (c-Myc), IgH</i>	< 5
De Burkitt	t(8;14)(q24;q32)	<i>MYC, IgH</i>	El 100% tiene una de estas, sobre todo t(8;14)
	t(8;22)(q24;q11)	<i>MYC, IgL</i>	
	t(2;8)(p12;q24)	<i>IgK, MYC</i>	
Folicular	t(14;18)(q32;q21)	<i>IgH, BCL2</i>	~90
De células del manto	t(11;14)(q13;q32)	<i>BCL1, IgH</i>	> 90
LLGA	t(2;5)(p23;q35)	<i>ALK, NPM</i>	> 80 de LLGA ALK+
MALT	t(11;18)(q21;q21)	<i>API2, MALT1</i>	35
	t(14;18)(q21;q32)	<i>IgH, MALT1</i>	20
	t(1;14)(p22;q32)	<i>BCL10, IgH</i>	10

ALK, cinasa del linfoma anaplásico; LLGA, linfoma de linfocitos grandes anaplásico; MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas.

inmunitaria (cap. 163), sobre todo en el caso de los linfomas linfocíticos de células pequeñas/leucemia linfática crónica, pero también en otros subtipos, como el linfoma difuso de linfocitos B grandes. La neuropatía periférica (cap. 392), que se suele asociar a la sobreproducción de una proteína monoclonal, se puede encontrar en diversos subtipos, aunque es más típica del linfoma linfoplasmocítico y en ocasiones se vincula al síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos; cap. 178). Las complicaciones neurológicas paraneoplásicas del linfoma no hodgkiniano incluyen la polineuropatía desmielinizante, el síndrome de Guillain-Barré, la disfunción autónoma y la neuropatía periférica. Los síndromes paraneoplásicos (cap. 169) asociados a los linfomas no hodgkinianos pueden afectar a la piel (p. ej., pénfigo), al riñón (p. ej., glomerulonefritis) y a otros sistemas orgánicos (p. ej., vasculitis, dermatomiositis e ictericia colestásica).

El diagnóstico diferencial de los pacientes con un linfoma no hodgkiniano es extenso. Se debe descartar cualquier causa de adenopatías o esplenomegalia que se pueda confundir con un linfoma no hodgkiniano (cap. 159). Sin embargo, esta confusión se resuelve con la biopsia. Es importante reconocer que se debe plantear el posible diagnóstico de linfoma no hodgkiniano en pacientes con una clínica compatible y luego confirmarlo mediante una biopsia adecuada, que debe ser interpretada por un hematopatólogo experto. El diagnóstico nunca debe inferirse, y los enfermos no deberían recibir tratamiento hasta que la biopsia confirme el diagnóstico. Esta máxima también es cierta en lo que se refiere a los pacientes en los que se alcanza la remisión completa con el tratamiento inicial; nunca deben ser tratados por una supuesta recidiva únicamente en función de los síntomas o de las alteraciones en los estudios de imagen, mientras no se realice una biopsia que la demuestre.

DIAGNÓSTICO

Cada paciente nuevo con un linfoma no hodgkiniano se debe someter a una valoración exhaustiva de forma sistemática (tabla 176-6). Como sutiles diferencias histopatológicas pueden modificar el tratamiento, el aspecto más importante en el manejo del linfoma no hodgkiniano es establecer un diagnóstico preciso. En ocasiones se pueden emplear biopsias con aguja gruesa para establecer el diagnóstico primario si la muestra se maneja bien. Las punciones-aspiraciones con aguja fina no se deben emplear en el diagnóstico de linfoma porque pueden dificultar el diagnóstico exacto del subtipo específico de linfoma. En la

mayoría de los casos es necesaria la biopsia escisional (que siempre es el método de biopsia más adecuado) para el diagnóstico inicial; se debería realizar otra biopsia si no se consigue material suficiente. Es fundamental que esta muestra la revise un hematopatólogo experto.

Sistemas de estadificación y pronóstico

Tras el diagnóstico se debe realizar una valoración meticulosa para la estadificación, que permite determinar el pronóstico y el tratamiento. La estadificación requiere una anamnesis y una exploración física minuciosas; un hemograma completo; pruebas de función renal y hepática; niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) en el suero; una tomografía computarizada (TC) del tórax, abdomen y pelvis, o una tomografía por emisión de positrones (PET) que a menudo reemplaza a la TC si se realiza en un aparato combinado de PET/TC y una biopsia de médula ósea (podría no ser necesaria en pacientes con linfoma difuso de células B grandes si la PET/TC mostrara afectación de la médula ósea). La PET puede identificar los lugares de afectación iniciales y, después del tratamiento, puede reconocer el linfoma persistente de la fibrosis residual en las masas que se vean en la TC. El sistema de estadificación más frecuente es la clasificación de Ann Arbor, que separa a los pacientes en cuatro estadios según las zonas anatómicas de afectación (tabla 176-7). Además, cada estadio se subdivide en categorías A (sin síntomas generales definidos) y B (con pérdida inexplicada > 10% de peso en los 6 meses previos, fiebre > 38 °C no explicada o sudoración nocturna). Posteriormente se pueden revalorar los sitios de enfermedad conocidos para valorar la respuesta al tratamiento.

Aunque hay una amplia gama de factores relacionados con el paciente (p. ej., edad, síntomas, concentración de LDH) y de factores relacionados con el tumor (p. ej., tamaño, patrón de expresión genética, tasa de proliferación) que pueden influir en los resultados que se consiguen con el tratamiento, se han propuesto dos sistemas pronósticos que pueden tener utilidad para seleccionar el tratamiento y definir un pronóstico preciso. El índice pronóstico internacional (IPI; tabla 176-8) es el método más utilizado para predecir la evolución y la supervivencia de los pacientes tratados. El IPI está fundamentado en cinco factores adversos (edad > 60 años, nivel de rendimiento ≤ 2, aumento de la concentración sérica de LDH, presencia de enfermedad en dos o más localizaciones extraganglionares, estadio III o IV de Ann Arbor) que se suman para obtener la puntuación. Este índice fue desarrollado para su uso en los pacientes con linfoma agresivo

TABLA 176-4 REVISIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DEL LINFOMA NO HODGKINIANO DE LA OMS DE 2016**NEOPLASIAS MADURAS DE CÉLULAS B**

Leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños
 Linfoma de la zona marginal del bazo
 Leucemia/linfoma de células peludas
Linfoma/leucemia esplénico de células B, inclasificable
Linfoma difuso de células B de la pulpa roja del bazo
Variante de la leucemia de células peludas
 Linfoma linfoplasmocítico
 Macroglobulinemia de Waldenström
 Linfoma de la zona marginal extraganglionar del tejido linfático asociado a la mucosa (MALT)
 Linfoma de la zona marginal ganglionar
 Linfoma folicular
 Neoplasia folicular *in situ**
 Linfoma folicular de tipo duodenal*
*Linfoma de células B grandes con reordenamiento IRF4**
 Linfoma cutáneo primario del centro folicular
 Linfoma de células del manto
 Neoplasia *in situ* de células del manto*
 Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), SOE
 Tipo: células B del centro germinal*
 Tipo: células B activadas*
 Linfoma de células B grandes rico en células T/histiocitos
 DLBCL primario del sistema nervioso central (SNC)
 DLBCL cutáneo primario, de extremidades inferiores
 DLBCL VEB*, SOE*
 Úlcera mucocutánea VEB**
 DLBCL asociado a inflamación crónica
 Granulomatosis linfomatoide
 Linfoma primario mediastínico (tímico) de células B grandes
 Linfoma intravascular de células B grandes
 Linfoma de células B grandes ALK⁺
 Linfoma plasmoblástico
 Linfoma de efusión primaria
 DLBCL VHH-8*, SOE*
 Linfoma de Burkitt
 Linfoma de células B de alto grado con reordenamientos de *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6*
 Linfoma de células B de alto grado, SOE*
 Linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre DLBCL y HL

NEOPLASIA MADURA DE CÉLULAS T Y NK

Trastorno linfoproliferativo crónico de células NK
 Trastorno linfoproliferativo de tipo hidroa vacuniforme*
 Leucemia/linfoma de células T del adulto
 Linfoma extraganglionar de células NK-/T, de tipo nasal
 Linfoma de células T asociado a enteropatía
 Linfoma intestinal epiteliotropo monomórfico de células T*
*Trastorno linfoproliferativo indolente de las células T del tracto gastrointestinal**
 Linfoma hepatoesplénico de células T
 Linfoma de células T de tipo paniculitis subcutánea
 Micosis fungoide
 Síndrome de Sézary
 Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios de células T CD30⁺
 Papulosis linfomatoide
 Linfoma primario cutáneo anaplásico de células B grandes
 Linfoma primario de células T $\gamma\delta$
Linfoma cutáneo epidérmico primario agresivo de células T citotóxicas CD8⁺
*Linfoma primario cutáneo de parte acras de células T CD8⁺ grandes**
*Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células T/CD4⁺ pequeñas/intermedias**
 Linfoma periférico de células T, SOE
 Linfoma angioinmunoblástico de células T
 Linfoma folicular de células T*
 Linfoma de células T periférico nodal con fenotipo TFH*
 Linfoma anaplásico de células grandes, ALK⁺
 Linfoma anaplásico de células grandes, ALK⁻
 Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implante mamario*

TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS POSTRASPLANTE (PTLD)

Hiperplasia plasmocítica PTLD
 Mononucleosis infecciosa PTLD
 Hiperplasia folicular florida PTLD*
 PTLD polimórficos
 PTLD monomórficos (tipos: células B o T/NK)

Las entidades provisionales se enumeran en cursiva; * indica los cambios respecto a la clasificación de 2008 (que figura en el volumen 25); SOE, sin otra especificación. Esta tabla no incluye las leucemias linfoides, la discrasia de células plasmáticas y el linfoma de Hodgkin (cap. 177).
 Modificado de Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390.



FIGURA 176-3. Linfoma no hodgkiniano. A pesar del enrojecimiento de la piel que cubre el ganglio linfático aumentado de tamaño en este paciente, la lesión era completamente indolora. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

difuso (predominantemente, linfoma difuso de linfocitos B grandes), pero también tiene utilidad para predecir el resultado obtenido con el tratamiento en cualquier subtipo. En el caso de los pacientes jóvenes se puede aplicar un índice abreviado que contempla tan solo la disminución del nivel de rendimiento, el incremento de la concentración sérica de la LDH y el estadio avanzado. Dado que los pacientes con linfoma folicular no suelen presentar un nivel de rendimiento reducido ni tampoco un número elevado de localizaciones tumorales extraganglionares, se ha desarrollado para ellos un índice alternativo denominado *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI); este índice aplica para la estadificación los criterios de presencia de más de cuatro localizaciones tumorales ganglionares y de concentración de hemoglobina inferior a 12 g/dl debido a que son más útiles para predecir el resultado del tratamiento en el linfoma folicular.

Se han desarrollado otros índices pronósticos para el linfoma folicular, el linfoma de células del manto y los linfomas de linfocitos T periféricos.

Al final del tratamiento, los pacientes se someten a una nueva evaluación, que consiste en repetir las pruebas anómalas previas para comprobar si el paciente ha logrado una remisión completa. En la mayoría de los subtipos de linfoma, la mejor definición de una remisión completa es una PET/TC con una puntuación de Deauville de 1, 2 o 3. La puntuación de Deauville se basa en la intensidad de la captación en el mediastino y el hígado como control interno, y es el sistema más utilizado para documentar la remisión (tabla 176-9).

TRATAMIENTO

Tto

Los linfomas se pueden comportar de forma indolente o agresiva. La conducta de muchos de estos tumores es distinta, pero dentro de cada uno de los grupos suele venir determinada por la localización de la enfermedad, el volumen del tumor y el estado funcional del paciente. Algunos linfomas se pueden tratar, al menos inicialmente, con una sencilla observación, mientras que otras situaciones, como la compresión medular, se consideran emergencias médicas. Es importante plantearse tres preguntas antes de comenzar el tratamiento: 1) ¿Puede ser curativo?; 2) ¿Puede prolongar la supervivencia?; y 3) ¿Conseguirá aliviar los síntomas?

TIPOS ESPECÍFICOS DE LINFOMAS NO HODGKINIANOS**Linfomas de linfocitos T y B precursores**

Estos tumores son ganglionares o afectan a tejidos sólidos y corresponden a infiltrados de células idénticas a nivel morfológico e inmunofenotípico a las células inmaduras que se reconocen en la leucemia linfoblástica B o T aguda (cap. 173). Los pacientes que tienen afectación principalmente ganglionar con mínima o nula afectación de la médula ósea se consideran *linfomas linfoblásticos*, mientras que los que tienen más de un 25% de células neoplásicas en la médula se consideran *leucemias linfoblásticas*. Esta distinción es arbitraria y refleja el estadio de la enfermedad más que un diagnóstico distinto. Estas neoplasias afectan más a niños que a adultos.

Los linfomas de linfocitos precursores B se suelen manifestar con tumores sólidos que afectan a la piel o a los huesos, mientras que los linfomas T cursan típicamente con una masa mediastínica en un hombre joven. La afectación del SNC es frecuente en los linfomas de linfocitos T. Un 90% de los pacientes que debutan con un linfoma linfoblástico tienen un fenotipo T, mientras que un 85% de los enfermos con leucemia linfoblástica aguda tienen un fenotipo B. Los rasgos pronósticos adversos incluyen afectación del SNC, estadio IV de la enfermedad y aumento de LDH.

TABLA 176-5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN DE LOS SUBTIPOS DE LINFOMA NO HODGKINIANO MÁS FRECUENTES

TIPO DE LINFOMA	MEDIA DE EDAD (AÑOS)	HOMBRES (%)	ESTADIO (%)		SÍNTOMAS B (%)	AFECTACIÓN MEDULAR (%)
			I	IV		
LINFOMAS DE LINFOCITOS B						
Linfocítico de células pequeñas	65	53	4	83	33	72
Linfoplasmocítico	63	53	7	73	13	73
De la zona marginal extraganglionar MALT	60	48	39	31	19	14
De la zona marginal ganglionar	58	42	13	40	37	32
Folicular	59	42	18	51	28	42
De células del manto	63	74	13	71	28	64
Difuso de linfocitos B grandes	64	55	25	33	33	16
De linfocitos B grandes mediastínico	37	34	10	31	38	3
De Burkitt	31	89	37	38	22	33
LINFOMAS DE LINFOCITOS B/T PRECURSORES						
Linfoblástico T de células precursoras	28	64	0	75	21	50
LINFOMAS DE LINFOCITOS T						
De linfocitos T grandes anaplásico	34	69	19	39	53	13
De linfocitos T periférico, no especificado	61	55	8	65	50	36

MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas; Síntomas B, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso.

Adaptado de Armitage JO, Weisenburger DD, for the Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. New approach to classifying non-Hodgkin lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol.* 1998;16:2780-2795.

TABLA 176-6 VALORACIÓN TÍPICA DE UN PACIENTE CON DIAGNÓSTICO RECIENTE DE LINFOMA NO HODGKINIANO

1. Biopsia para establecer el diagnóstico
2. Anamnesis y exploración física cuidadosas
3. Valoración de laboratorio
 - A. Recuento celular completo
 - B. Estudios de bioquímica que incluyan lactato deshidrogenasa
4. Pruebas de imagen
 - A. Tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis
 - B. Tomografía por emisión de positrones (a menudo puede reemplazar a la TC)
5. Otras biopsias
 - A. Médula ósea
 - B. Cualquier otra localización sospechosa siempre que los resultados de la biopsia puedan modificar el tratamiento

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con linfoma linfoblástico T o linfomas precursores de B se tratan típicamente con regímenes modelados según los empleados para la leucemia linfoblástica aguda (cap. 173). Estos regímenes contienen con frecuencia citarabina y altas dosis de metotrexato, y suelen incluir tratamiento de mantenimiento. La profilaxis sobre el SNC con quimioterapia intratecal, metotrexato en dosis altas o radioterapia craneal también forma parte, a menudo, de estos regímenes.

Linfomas B maduros

LINFOMA LINFOCÍTICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

El linfoma linfocítico de células pequeñas se define como un infiltrado ganglionar o en otro tejido, que es idéntico a nivel morfológico y de inmunofenotipo a una leucemia linfática crónica (cap. 174). Los pacientes suelen estar asintomáticos, y el diagnóstico se establece con frecuencia en un recuento celular solicitado por otro motivo. Los enfermos suelen presentar adenopatías o esplenomegalia. Es frecuente la fatiga. Puede aparecer una hipogammaglobulinemia con aumento de la susceptibilidad a las infecciones.

Además de con el estadio avanzado y los síntomas sistémicos, se observa un peor pronóstico con la expresión alta de CD38 y ZAP-70 en las células tumorales, la ausencia de reordenamiento de la cadena pesada de la inmunoglobulina y las alteraciones genéticas como del(17p) y del(11q). Hasta un 10% de los pacientes experimentan transformación a un linfoma difuso de linfocitos grandes (síndrome de Richter), que se asocia a mal pronóstico.

La supervivencia media supera los 10 años en pacientes sin características adversas, y en general es posible tratar inicialmente a estos enfermos mediante la observación. El tratamiento es necesario en aquellos pacientes con fatiga extrema o que presentan

TABLA 176-7 ESTADIFICACIÓN DEL LINFOMA NO HODGKINIANO

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	Afectación de una sola región ganglionar (I) o un solo órgano o lecho extralinfático (I _E)
II	Afectación de 2 o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un órgano o lecho extralinfático y 1 o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II _E)
III	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que se pueden asociar a afectación localizada de un órgano o lecho extralinfático (III _E) o del bazo (III _S), o ambos (III _{SE})
IV	Afectación difusa o diseminada de 1 o más órganos o tejidos extralinfáticos con o sin hipertrofia asociada de los ganglios
SUBTIPOS	
A	Ausencia de síntomas B
B	Síntomas B: pérdida de peso no explicada \geq 10% del peso corporal en los 6 meses previos, fiebre no explicada con temperatura $>$ 38 °C o sudoración nocturna

Adaptado de Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31:1860-1861.

TABLA 176-8 ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL

CATEGORÍA	PUNTUACIÓN (N.º DE FACTORES DE RIESGO)
TODOS LOS PACIENTES*	
Bajo	0 o 1
Bajo-intermedio	2
Intermedio-alto	3
Alto	4 o 5
ÍNDICE AJUSTADO POR EDAD, PACIENTES \leq 60 AÑOS[†]	
Bajo	0
Bajo-intermedio	1
Intermedio-alto	2
Alto	3

*Factores adversos para todos los pacientes: $>$ 60 años, \uparrow LDH, nivel funcional 2-4, $>$ 1 lecho extraganglionar, estadios III o IV de Ann Arbor.

[†]Factores adversos para los pacientes \leq 60 años: \uparrow LDH, nivel funcional 2-4, estadios III o IV de Ann Arbor.

LDH, lactato deshidrogenasa.

Adaptado de Shipp M, Harrington D, Anderson J, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-994.

TABLA 176-9 PUNTUACIÓN DE DEAUVILLE PARA EVALUAR LAS IMÁGENES DE PET-TC Y MEDIR LA RESPUESTA TERAPÉUTICA DE LOS PACIENTES**CRITERIOS**

1. No hay captación relacionada con el linfoma
2. La captación máxima en cualquier foco linfomatoso es menor o igual a la captación mediastínica
3. La captación máxima en cualquier foco linfomatoso es mayor que la captación mediastínica, pero menor o igual a la captación hepática
4. La captación en cualquier foco linfomatoso es mayor que la captación hepática
5. Presencia de nuevos lugares de captación o aumento sustancial en el valor estandarizado de captación en localizaciones previas de linfoma, o ambos

síntomas sistémicos, en aquellos con adenopatías o esplenomegalia sintomáticas o que progresan rápidamente y en aquellos que desarrollan citopenias.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento se debe individualizar, porque es poco probable que sea curativo y los enfermos suelen ser ancianos. En el capítulo sobre la leucemia linfocítica crónica (cap. 174) se ofrecen detalles sobre las opciones de tratamiento. El trasplante de células hematopoyéticas alogénicas puede ser curativo, pero pocos pacientes son candidatos a este abordaje. Los pacientes pueden desarrollar una trombocitopenia autoinmunitaria (cap. 163), una neutropenia autoinmunitaria (cap. 158) y aplasia de eritrocitos (cap. 156). Estos trastornos pueden responder al tratamiento con corticoides, inmunoglobulina intravenosa, rituximab, ciclosporina o esplenectomía, como se hace en pacientes sin un linfoma de base.

LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL EXTRAGANGLIONAR DEL TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A LAS MUCOSAS (LINFOMA MALT)

La clasificación de los linfomas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) admite tres grupos de linfomas de zona marginal (MZL): 1) MZL esplénico; 2) MZL ganglionar, y 3) MZL extraganglionar de tipo MALT (linfoma MALT). Las células B de la zona marginal suelen exponerse de forma continuada a antígenos exógenos y tienen un umbral fisiológico reducido para iniciar la proliferación, lo cual las predispone a la transformación maligna.⁹ Los dos primeros tipos de linfomas de la zona marginal se comentan más adelante (v. «Tipos raros de linfomas de células B»). Los criterios diagnósticos, el comportamiento y las implicaciones terapéuticas difieren.

Los linfomas MALT son tumores indolentes que se originan en asociación con las células epiteliales y se localizan principalmente en el tubo digestivo, las glándulas salivales, la mama, el tiroides, la órbita, la conjuntiva, la piel y el pulmón. La mayoría de los casos se encuentran en los estadios I o II en el momento del diagnóstico, aunque en algunas series hasta el 30% de estos tumores se diseminan a la médula ósea u otras localizaciones. Estos linfomas suelen permanecer localizados durante extensos períodos de tiempo. El tratamiento local con cirugía o radioterapia cura un elevado porcentaje de neoplasias localizadas. La enfermedad diseminada se trata igual que el linfoma folicular (v. más adelante).

Los linfomas MALT gástricos se asocian a menudo a una infección por *H. pylori*. Aproximadamente el 75% de los pacientes consiguen una remisión tras la erradicación de *H. pylori*, y más del 90% se mantienen en remisión durante períodos de tiempo prolongados.¹⁰ Es muy probable que en los pacientes que no responden se identifique una invasión submucosa en la ecografía endoscópica. Aproximadamente el 25% de los pacientes experimentan una progresión, y un 25% de ellos desarrollan un linfoma difuso de linfocitos B grandes. La respuesta a los antibióticos es menor cuando la infiltración es más profunda, existen metástasis ganglionares o se identifica la translocación cromosómica t(11;18).

TRATAMIENTO

Tto

Los enfermos pueden desarrollar tumores en más de una localización extraganglionar, y estas localizaciones se pueden abordar con éxito mediante tratamientos locales. Los enfermos asintomáticos se pueden controlar de forma estrecha sin darles tratamiento hasta que desarrollan síntomas progresivos. A los pacientes con síntomas se les puede tratar con rituximab, monoquimioterapia o tratamientos combinados.¹¹ El linfoma MALT gástrico que no responde a los antibióticos se puede tratar con radioterapia, rituximab en monoterapia (igual que en el linfoma folicular) o varios regímenes de quimioterapia combinada tradicionales (tabla 176-10).

TABLA 176-10 REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA COMBINADA PARA EL LINFOMA NO HODGKINIANO

RÉGIMEN	DOSIS	DÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FRECUENCIA
R-CHOP			
CADA 21 DÍAS			
Ciclofosfamida	750 mg/m ² i.v.	1	
Doxorubicina	50 mg/m ² i.v.	1	
Vincristina	1,4 mg/m ² i.v.*	1	
Prednisona, dosis fija	100 mg al día p.o.	1-5	
Rituximab	375 mg/m ² i.v.	1	
R-EPOCH[†]			
CADA 21 DÍAS			
Etopósido	50 mg/m ² /día i.v. [‡]	1-4	
Doxorubicina	10 mg/m ² /día i.v. [‡]	1-4	
Vincristina	0,4 mg/m ² /día i.v. [‡]	1-4	
Ciclofosfamida	750 mg/m ² i.v.	5	
Prednisona	60 mg/m ² dos veces al día p.o.	1-5	
Rituximab	375 mg/m ² i.v.	1	
R-CVP			
CADA 21 DÍAS			
Ciclofosfamida	1.000 mg/m ² i.v.	1	
Vincristina	1,4 mg/m ² i.v.*	1	
Prednisona, dosis fija	100 mg al día p.o.	1-5	
Rituximab	375 mg/m ² i.v.	1	
FCR			
CADA 28 DÍAS			
Fludarabina	25 mg/m ² /día i.v.	1-3	
Ciclofosfamida	250 mg/m ² /día i.v.	1-3	
Rituximab	375 mg/m ²	1	
B-R			
CADA 28 DÍAS			
Bendamustina	90 mg/m ² /día i.v.	1-2	
Rituximab	375 mg/m ² i.v.	1	

*Las dosis de vincristina máxima suelen ser de 2 mg en total.

[†]Las dosis se ajustan en función del grado de mielodepresión con el ciclo previo.

[‡]Infusión continua.

LINFOMA FOLICULAR

El linfoma folicular deriva de las células B del centro germinal. La translocación característica t(14;18)(q32;q21) de los linfomas foliculares sucede en las primeras etapas del desarrollo de las células B a causa de un error en la recombinación de VDJ (segmentos génicos «variable», «diversidad» y «unión»)¹². El linfoma folicular es el más frecuente de los linfomas indolentes o «de bajo grado» en EE. UU. Se divide en tres grados en función del porcentaje de células grandes transformadas (centroblastos).

Los enfermos con linfoma folicular suelen estar asintomáticos. El síndrome de presentación más frecuente son adenopatías indoloras. Algunos enfermos sufren tos o disnea por afectación pulmonar o mediastínica o desarrollan derrames pleurales. Otros pacientes sufren síntomas como dolor abdominal o plenitud por enfermedad subdiafragmática o esplénica. Una pequeña parte de los enfermos desarrollan síntomas sistémicos con fiebre, sudoración nocturna o adelgazamiento.

La conducta clínica y el tratamiento del linfoma folicular de grados 1 y 2 son iguales y se comentan en esta sección. Algunos linfomas foliculares de grado 3 tienen una evolución clínica más agresiva y reciben un tratamiento similar al del linfoma difuso de linfocitos B grandes (v. más adelante). Esta distinción entre los grados 3a (comportamiento indolente) y 3b (comportamiento agresivo) se basa en la presencia o ausencia de láminas de centroblastos, aunque esta diferenciación puede no ser reproducible entre unos anatomopatólogos y otros.

TRATAMIENTO

Tto

Actitud expectante

El tratamiento de los pacientes asintomáticos, en especial los de edad avanzada y los que padecen otras enfermedades médicas, suele consistir en una «actitud expectante». Los ensayos prospectivos han revelado que este abordaje no modifica la supervivencia global y es posible observar a algunos pacientes durante períodos largos antes de que requieran tratamiento.¹³ Habida cuenta de los múltiples preparados activos nuevos que se han introducido hace poco en la práctica y que mejoran la supervivencia de los pacientes con linfoma folicular, se ha cuestionado

si resulta aceptable la «actitud expectante». Se ha producido incluso un desacuerdo entre diversas organizaciones en sus guías más recientes, pero, en general, este abordaje se ofrece a pacientes selectos con linfoma folicular de bajo grado que se encuentran asintomáticos, no tienen ninguna afectación en lugares potencialmente peligrosos y desean eludir el tratamiento durante el mayor tiempo posible.¹³

Enfermedad localizada

Un 5-15% de los pacientes sufren una forma localizada de enfermedad (estadio I o enfermedad de estadio II mínima) en el momento del diagnóstico. Estos linfomas se suelen tratar mediante radioterapia del campo afectado, y la mayor parte de las series describen supervivencias libres de enfermedad a los 10 años del 50%, con supervivencias globales del 60-70%.¹⁴ Algunas series retrospectivas han descrito un mejor pronóstico cuando se combina la quimioterapia más rituximab con radioterapia.

Enfermedad avanzada

La mayoría de los pacientes con linfoma folicular presentan lesiones extendidas en el momento de su diagnóstico. El tiempo medio de supervivencia de estos pacientes ha aumentado tras la aparición de rituximab y asciende actualmente a 10-20 años. Se han descrito regresiones espontáneas, hasta el 30-50% de los pacientes sufre una transformación a una histología más agresiva, en general un linfoma difuso de linfocitos B grandes. La transformación se suele asociar a la aparición de síntomas sistémicos nuevos y rápida progresión de los ganglios, se comporta de forma agresiva a nivel clínico y tiene mal pronóstico.

La mayoría de los pacientes con linfoma folicular acaban necesitando tratamiento por síntomas sistémicos, adenopatías sintomáticas o progresivas, esplenomegalia, derrames o citopenias. En los ancianos, en pacientes que se consideran malos candidatos para la quimioterapia intensiva o en los que se quiere evitar efectos adversos de la quimioterapia, se puede administrar monoterapia con rituximab (dosis de 375 mg/m² semanales durante 4 semanas consecutivas), con lo que se consigue una frecuencia de respuestas objetivas muy superior al 50%. La media de duración de la respuesta es de 1-2 años en enfermos que no reciben otro tratamiento, pero se puede aumentar esta duración administrando de nuevo rituximab una vez cada 2 o 3 meses o repitiendo cada 6 meses las cuatro dosis iniciales. Cuando se combina el rituximab con los regímenes convencionales de quimioterapia (v. tabla 176-10) o con lenalidomida se aumenta la frecuencia y duración de las respuestas, y también la supervivencia en comparación con la quimioterapia aislada.¹⁵ El rituximab se utiliza mucho como tratamiento de mantenimiento, que prolonga la duración de las remisiones.¹⁶ Una alternativa es el obinutuzumab, que proporciona una supervivencia sin progresión más larga, pero a expensas de más efectos secundarios, sin mejorar la supervivencia global.¹⁷

Tratamiento de rescate

La mayoría de los pacientes responden a la quimioterapia inicial. Sin embargo, al final el linfoma folicular reaparece en la mayor parte de los enfermos con enfermedad en estado avanzado. Los enfermos que recidivan suelen responder a tratamiento adicional, a veces con los mismos compuestos, pero la duración de la respuesta se va haciendo cada vez menor al repetir los ciclos.¹⁵ En los pacientes con enfermedades resistentes al rituximab se prefiere la combinación de obinutuzumab más bendamustina a la bendamustina sola.¹⁸ Algunos pacientes responden a los anticuerpos radiomarcados tositumomab o ibritumomab. También puede ser de utilidad la radioterapia en casos de enfermedad localizada sintomática.

Se han observado remisiones prolongadas tras el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas puede curar a algunos pacientes con recidiva del linfoma folicular, pero tienen más toxicidad que los trasplantes autólogos. Si bien la probabilidad de que la inmunoterapia con inhibidores del bloqueo de los puntos de control ocupe un lugar en el tratamiento temprano de los linfomas foliculares resulta baja, las variantes más agresivas podrían constituir mejores dianas.¹⁶ La terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) (cap. 169) se ha mostrado prometedora como terapia de rescate para pacientes con linfomas de células B recidivantes o rebeldes.¹⁷

con una presentación leucémica.¹⁹ La combinación de bendamustina más rituximab y los regímenes que incorporan dosis altas de citarabina son eficaces, al igual que la combinación de lenalidomida más rituximab.¹⁹ La sustitución de vincristina por bortezomib (1,3 mg/m² en los días 1, 4, 8 y 11) (VR-CAP en lugar de R-CHOP) podría mejorar en un 40% (de 14 a 25 meses) la supervivencia mediana libre de progresión observada con R-CHOP solo en pacientes recién diagnosticados.²⁰ Parece que el tratamiento de mantenimiento con rituximab prolonga la duración de las remisiones. En muchos casos se recurre al trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas para aquellos pacientes en su primera remisión. El ibrutinib, un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton, es muy activo y puede llegar a formar parte del tratamiento estándar.²¹ El trasplante alogénico puede ser curativo, pero conlleva una morbilidad y una mortalidad considerables.

Las personas mayores constituyen la mayoría de los pacientes con linfoma de células del manto. Si no se encuentran demasiado frágiles, se puede lograr una supervivencia global superior al 80% a los 4 años con rituximab y una quimioterapia intensiva moderada como R-CHOP seguida de un mantenimiento con rituximab o R-bendamustina.²⁰

LINFOMA DIFUSO DE LINFOCITOS B GRANDES

Estos linfomas son el tipo más frecuente de linfoma no hodgkiniano, pero sus características morfológicas y genéticas son heterogéneas. Los signos y síntomas se parecen a los de otros subtipos, pero en estos enfermos es más probable que aparezcan síntomas, tanto B como derivados del tumor local, que en los pacientes con linfoma folicular.

La clasificación de la OMS de 2016 de los linfomas no hodgkinianos ha permitido identificar diversas variantes y subtipos de linfoma difuso de linfocitos B grandes (v. tabla 176-4).²¹ Muchos de ellos son subtipos histológicos o genéticos cuyo tratamiento es el mismo que el que se aplica convencionalmente en el linfoma difuso de linfocitos B grandes. Otros subtipos dan lugar a síndromes clínicos poco habituales o conllevan problemas terapéuticos concretos.

TRATAMIENTO

Tto

Enfermedad localizada

Hasta un 30% de los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes tienen una enfermedad en estadio I o II mínimo. Estos pacientes se pueden curar en ocasiones solo con radioterapia, pero el tratamiento inicial con quimioterapia suele ser más eficaz. En EE. UU. se trata a la mayoría de los pacientes con R-CHOP. A algunos pacientes se les puede tratar con menos ciclos de quimioterapia si se incluye la radioterapia en su tratamiento. En pacientes con lesiones voluminosas se suele utilizar un ciclo completo de quimioterapia. Algunos médicos son partidarios de utilizar la PET para abreviar el tratamiento o evitar la radioterapia en aquellos pacientes que demuestran una respuesta completa.

Enfermedad avanzada

El régimen R-CHOP es el más utilizado en adultos de todas las edades con linfoma difuso de linfocitos B en estadio avanzado.²² El 75% de los pacientes mayores de 60 años consiguen una respuesta completa, con una tasa de supervivencia libre de progresión a los 10 años del 36,5% y una tasa de supervivencia global a los 10 años del 43,5%. Los resultados son mejores en pacientes más jóvenes. En pacientes más jóvenes, el régimen intensivo R-ACVBP proporcionó mejores resultados en un estudio.²³ No se ha encontrado ninguna ventaja con R-EPOCH sobre R-CHOP. Los pacientes de muy alto riesgo pueden beneficiarse de un trasplante autólogo durante la primera remisión.²⁴

Tratamiento de rescate

Se han desarrollado diversos regímenes de quimioterapia para pacientes que recidivan tras conseguir una primera remisión con la quimioterapia inicial.²² Estos regímenes suelen contener fármacos como cisplatino, citarabina, etopósido, carboplatino e ifosfamida. Se pueden conseguir tasas de respuesta superiores al 50% con estas combinaciones, aunque no más del 10% de los enfermos consiguen la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. El tratamiento con dosis altas seguido del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas se ha convertido en el procedimiento aceptado para los pacientes con una recidiva de un linfoma difuso de linfocitos B grandes; aproximadamente un 20-50% de los enfermos consiguen supervivencias libres de enfermedad a largo plazo dependiendo de su respuesta a la quimioterapia de rescate convencional. Algunos fármacos recientes, como lenalidomida e ibrutinib, parecen especialmente beneficiosos en pacientes con el subtipo linfocito B activado (ABC).

Subtipos de linfoma difuso de linfocitos B grandes

El linfoma de linfocitos B grandes mediastínico primario se origina en el timo y es más frecuente en las mujeres jóvenes. Este subtipo comparte características genéticas con el linfoma de Hodgkin clásico. Esta entidad se distingue por la presencia de una masa mediastínica que suele ocasionar tos, dolor torácico o síndrome de vena cava superior. Una masa muy grande (> 10 cm) o la existencia de un derrame pleural maligno se asocian a un peor pronóstico. El tratamiento de los pacientes con linfoma de linfocitos B grandes mediastínico implica el uso de quimioterapia inicial con regímenes usados para

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

El linfoma de células del manto es una neoplasia B constituida por pequeñas células linfoides que se puede parecer al linfoma linfocítico de células pequeñas o al linfoma folicular. Es más frecuente en ancianos y suele encontrarse en estadios avanzados al diagnóstico. Los hombres se afectan con mayor frecuencia y es muy común la afectación extraganglionar, sobre todo de médula ósea, anillo de Waldeyer y tubo digestivo. Los linfomas de células del manto son la causa más habitual de poliposis linfomatosa múltiple, y muchos oncólogos recomiendan evaluar el tubo digestivo cuando se valora a estos pacientes mediante endoscopia.

Algunos pacientes presentan afectación de sangre periférica y medular, un cuadro clínico que recuerda a una leucemia linfática crónica (cap. 174). Los linfocitos de ambos trastornos son CD5⁺, pero la translocación t(11;14) y la sobreexpresión de ciclina D1 que se describe en el linfoma del manto permiten en general un diagnóstico correcto.

La mediana de supervivencia de los pacientes con linfoma de células del manto ha aumentado significativamente con los nuevos tratamientos.¹⁸ Algunos pacientes pueden experimentar una evolución indolente sin un tratamiento inicial, especialmente aquellos

el linfoma difuso de linfocitos B grandes seguido, en algunos casos, de radioterapia de consolidación.²³ R-EPOCH ofrece más posibilidades que R-CHOP de lograr una remisión duradera sin necesidad de radioterapia. Son frecuentes las recidivas extraganglionares en localizaciones como el SNC, pulmones, aparato digestivo, hígado, ovarios y riñones.

El *linfoma intravascular de linfocitos B grandes* es un linfoma agresivo en el que las células tumorales infiltran las luces de los vasos sanguíneos de calibre pequeño. Es frecuente la afectación extraganglionar diseminada. También son habituales los déficits neurológicos focales y las alteraciones del estado mental. Estos casos se diagnostican a menudo en la autopsia, aunque también se han descrito respuestas duraderas a la quimioterapia de combinación.

El *linfoma primario de los derrames* se asocia a VHH-8 y se observa en los pacientes infectados por el VIH y en otros pacientes inmunodeprimidos.²⁴ Los derrames tienen lugar en las cavidades serosas y no se observa linfadenopatía periférica. El pronóstico es malo a pesar de la quimioterapia.

La incidencia del *linfoma primario del SNC* está aumentando. Aunque el pronóstico sea peor que el de algunos otros subtipos de linfoma difuso de células B grandes, ciertos pacientes se curan con regímenes de quimioterapia que incorporan dosis altas de metotrexato con o sin trasplante autólogo de médula ósea.²⁵ En el caso del *linfoma primario del SNC*, la radioterapia de todo el cerebro no incrementa el beneficio logrado con la quimioterapia sola.

El *linfoma plasmoblástico* se observa con mayor frecuencia en los pacientes que sufren infección por el VIH y a menudo cursa con afectación de la cabeza y el cuello. Este tumor no expresa el antígeno CD20 y, por tanto, no responde al tratamiento con rituximab.

El *linfoma cutáneo difuso primario de linfocitos B grandes* de las piernas (tipo miembro inferior) representa una de las dos formas clínicas del linfoma B en la piel.²⁶ Afecta con mayor frecuencia a personas de edad avanzada y tiene una evolución agresiva. Este tumor debe ser diferenciado del linfoma del centro folicular cutáneo primario, que también puede ser diagnosticado como un linfoma cutáneo difuso de linfocitos B grandes pero que tiene una evolución lenta y que únicamente requiere tratamiento local.

Los *linfomas de doble hit* y los *linfomas de la zona gris* son dos entidades descritas recientemente. Los linfomas de doble hit presentan reordenaciones de MYC en combinación con BCL-2 y/o BCL-6. Ahora se incorporan a una nueva entidad llamada linfoma de células B de alto grado con reordenamientos de MYC y BCL2 y/o BCL6. Tienen un pronóstico desfavorable cuando son tratados con quimioterapia estándar. Los linfomas de la zona gris comprenden aquellos que presentan unas características intermedias entre el linfoma difuso de linfocitos B grandes y el linfoma de Burkitt y aquellos otros que presentan características intermedias entre el linfoma mediastínico difuso de linfocitos B grandes y el linfoma de Hodgkin clásico.

LINFOMA DE BURKITT

El linfoma de Burkitt es un linfoma B muy agresivo que se da con más frecuencia en niños e inmunodeprimidos que en adultos sanos (v. más adelante). Es frecuente la afectación extraganglionar extensa. La forma endémica de linfoma de Burkitt se encuentra con más frecuencia en niños que viven en África Ecuatorial. La afectación de los huesos de la mandíbula es habitual en esta variante. La forma esporádica de linfoma de Burkitt es más común en niños de EE. UU. Se afectan más los hombres. Tanto los adultos como los niños desarrollan una enfermedad abdominal voluminosa, con ocasional afectación de riñones, ovarios y mama. La afectación medular se encuentra en un tercio de los casos.

TRATAMIENTO

Tto

Los tumores pueden progresar de forma extremadamente rápida, de forma que el tratamiento se debería iniciar lo más pronto posible. Se puede producir un síndrome de lisis tumoral por la frecuente existencia de enfermedad voluminosa, la elevada velocidad de proliferación del tumor y la extrema sensibilidad del tumor a la quimioterapia. Los enfermos suelen recibir tratamiento con regímenes de alta intensidad especializados, que incluyen ciclos de corta duración de rituximab. El tratamiento con el régimen CHOP-R utilizado frente al linfoma difuso de linfocitos B grandes no da buenos resultados, pero se han descrito resultados excelentes con R-EPOCH. La profilaxis del SNC con quimioterapia intratecal o dosis altas de metotrexato es necesaria. Es típico conseguir frecuencias de curación muy superiores al 50% cuando se aplica el tratamiento apropiado. Se han obtenido resultados excelentes con R-EPOCH.

TIPOS POCO FRECUENTES DE LINFOMAS DE LINFOCITOS B

Diversos tipos de linfomas menos frecuentes muestran características especiales a nivel clínico.

El *linfoma linfoplasmocítico* es un linfoma indolente que suele afectar a la médula ósea, la sangre periférica y el bazo. Los pacientes suelen presentar una paraproteína de tipo inmunoglobulina M (IgM) (por lo que se podrían denominar macroglobulinemias de Waldenström), lo que puede ocasionar síntomas de hiperviscosidad, fenómenos autoinmunitarios o neuropatías. La plasmaféresis permite reducir los síntomas de hiperviscosidad. Se puede optar por la quimioterapia con alquilantes, la quimioterapia combinada o la fludarabina combinada con rituximab. El ibrutinib ha mostrado una

actividad significativa en la macroglobulinemia de Waldenström, y la combinación de ibrutinib más rituximab ha permitido tasas de supervivencia sin progresión significativamente más altas que el rituximab solo. ■

El *linfoma de la zona marginal esplénica* es un linfoma indolente que se manifiesta con linfocitosis y esplenomegalia. Es frecuente encontrar una gammapatía monoclonal, siendo raros los ganglios periféricos. La anemia y la trombocitopenia pueden responder a la esplenectomía. La quimioterapia con un solo fármaco o con combinaciones que incluyan antraciclinas puede ser útil, y cuando el linfoma se asocia a hepatitis C puede ser eficaz el tratamiento antiviral. Se han descrito respuestas al interferón. Este linfoma muestra una respuesta especialmente importante al rituximab.

El *linfoma de linfocitos B de la zona marginal ganglionar* es una enfermedad de evolución lenta que generalmente se asocia a linfadenopatía generalizada. Su curso clínico, su pronóstico y su tratamiento son muy similares a los del linfoma folicular.

La *enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado*, un trastorno que se encuentra con mayor frecuencia en Oriente Medio, comienza como un proceso policlonal y puede evolucionar hasta un linfoma de linfocitos B grandes. Este proceso se asocia a menudo a la infección por *C. jejuni*. En las primeras fases de la enfermedad, los pacientes pueden responder a antibióticos, y el linfoma franco puede responder a la quimioterapia combinada.

Linfomas de linfocitos T maduros (linfomas T periféricos)

Los linfomas T periféricos (o de linfocitos T maduros) son tumores de linfocitos T postmíticos. Entre ellos hay enfermedades de evolución relativamente lenta como la micosis fungoide y trastornos linfoproliferativos cutáneos CD30⁺, pero la mayor parte de los pacientes en los que se establece el diagnóstico de linfoma T periférico sufre un tumor agresivo. Los linfomas T periféricos representan tan solo el 10% de los linfomas no hodgkinianos diagnosticados en EE. UU. Por desgracia, el tratamiento de estos linfomas no ha evolucionado con tanta rapidez como el de los linfomas B.

MICOSIS FUNGOIDE

La micosis fungoide (que se suele denominar *linfoma T cutáneo*) es un proceso maligno indolente que afecta sobre todo a adultos de mediana edad o ancianos.²⁷ La evolución clínica suele ser lenta, desde placas aisladas a placas más gruesas y generalizadas, que posteriormente ocasionan tumores cutáneos múltiples que se pueden ulcerar (cap. 411). Un grupo de pacientes debutan con una eritrodermia generalizada y presencia de células tumorales en la circulación, una presentación que se denomina *síndrome de Sézary*. La afectación ganglionar y visceral se puede producir en fases tardías de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Tto

La radioterapia cutánea puede resultar curativa en pacientes con enfermedad limitada en estadio de mácula o placa. Los enfermos en estadio precoz (< 10% de superficie corporal) se suelen tratar con procedimientos cutáneos específicos, entre los que se pueden citar la radiación ultravioleta, los esteroides tópicos o la mostaza nitrogenada tópica.

Los pacientes con formas más avanzadas del proceso se suelen beneficiar de la radioterapia con haz de electrones de toda la piel o la fotoforesis extracorpórea. Los tratamientos médicos incluyen brentuximab vedotina, con[■] o sin[■] quimioterapia estándar, bexaroteno[■] interferón α , retinoides, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la histona desacetilasa (vorinostat, depsipéptido) y la toxina de fusión denileucina difitox. Sin embargo, estos tratamientos solo son paliativos en general. Los resultados obtenidos con el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas suelen ser malos, aunque el trasplante alogénico de células madre ha conseguido resultados prometedores en algunos casos.

LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO

La leucemia/linfoma T del adulto, que se asocia a la infección por HTLV-1 (cap. 354), es más frecuente en la zona sur de Japón y el Caribe. La mayor parte de los enfermos están asintomáticos, y el riesgo de desarrollar leucemia/linfoma T del adulto es del 3% aproximadamente durante toda la vida.

Los pacientes pueden desarrollar una leucemia aguda, un linfoma agresivo o un síndrome linfoproliferativo indolente. Los pacientes con enfermedad agresiva desarrollan ganglios generalizados, hepatoesplenomegalia, infiltración cutánea e hipercalcemia. Muchos pacientes tienen células tumorales circulantes características, con un núcleo en forma de «flor» o «trébol».

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con enfermedad indolente pueden ser en ocasiones monitorizados sin tratamiento. La enfermedad agresiva se suele tratar con una quimioterapia combinada, pero no existe acuerdo sobre el mejor régimen. La supervivencia a los 5 años ha sido tradicionalmente inferior al 10%, aunque en estudios recientes se han descrito resultados mejores.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CUTÁNEOS CD30⁺

Estos trastornos representan un espectro de enfermedades de aspecto histológico idéntico y con manifestaciones clínicas solapadas. Las decisiones sobre el tratamiento se deben realizar en función del comportamiento clínico de las lesiones. Estos linfomas expresan CD30, pero no la proteína cinasa del linfoma anaplásico (ALK) (v. más adelante).

La *papulosis linfomatoide* es un trastorno clonal «histológicamente maligno» que cursa con pápulas eritematosas o de color piel que se suelen ulcerar de forma espontánea y necrosan en semanas. El pronóstico es excelente, aunque los pacientes pueden acabar desarrollando un linfoma.

El *linfoma anaplásico de linfocitos grandes primario cutáneo* se encuentra principalmente en hombres ancianos y suele sufrir regresión espontánea con frecuencia. La supervivencia a los 5 años supera el 90%. El tratamiento suele incluir medidas locales (cirugía o radioterapia), aunque se puede necesitar la quimioterapia.

LINFOMA DE LINFOCITOS GRANDES ANAPLÁSICO PRIMARIO SISTÉMICO

El linfoma de linfocitos grandes anaplásico (LLGA) es un linfoma no hodgkiniano de linfocitos T agresivo y CD30⁺ que afecta sobre todo a hombres jóvenes.²⁸ Pueden producirse linfomas B de morfología similar, pero muestran rasgos clínicos idénticos a otros linfomas difusos de linfocitos B grandes y no se consideran parte de esta enfermedad. Una neoplasia parecida a nivel morfológico, pero sin relación biológica y de comportamiento clínico distinto, el LLGA primario cutáneo, afecta fundamentalmente a los ancianos y es parte del espectro de los síndromes linfoproliferativos cutáneos CD30⁺ (v. anteriormente). El LLGA primario sistémico tiene una t(2;5) cromosómica que determina la sobreexpresión de ALK, una proteína que no se detecta en condiciones normales en las células linfoides.

Los enfermos suelen tener adenopatías, y también se pueden afectar la piel, el hueso y el tubo digestivo.

Recientemente se ha descrito un linfoma anaplásico de linfocitos grandes de la mama asociado a algunos implantes mamarios. Cuando las pacientes presentan lesiones localizadas, pueden curarse con la cirugía, que debe incluir la retirada del implante.

TRATAMIENTO

Tto

A los pacientes se les suele tratar con regímenes de quimioterapia como CHOP, con o sin la adición de etopósido. Los enfermos cuyos tumores expresan ALK tienen un pronóstico excelente, con supervivencias a los 5 años del 70-90%. Los LLGA negativos para ALK son más frecuentes en ancianos y se asocian a una tasa de respuestas menor y supervivencias más cortas. El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas puede resultar curativo en los pacientes que recidivan. La brentuximab vedotina, un conjugado de fármaco-anticuerpo anti-CD30, es muy activo en pacientes con procesos recidivantes y puede incorporarse al tratamiento primario. Aquellos pacientes cuyos linfomas expresan ALK suelen responder al crizotinib, un inhibidor de ALK.²⁹

LINFOMAS T PERIFÉRICOS NO ESPECIFICADOS

El mayor grupo de pacientes con linfomas T periféricos se definen en la clasificación de la OMS como «linfomas T periféricos no especificados». Estos pacientes tienen signos y síntomas parecidos a los pacientes con linfomas B agresivos, aunque los síntomas sistémicos (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso) y la afectación extraganglionar son frecuentes. El diagnóstico de linfoma T periférico se realiza con estudios de inmunofenotipo que demuestran el origen T del tumor.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes se suelen tratar con los mismos regímenes empleados en el linfoma difuso de linfocitos B grandes (es decir, CHOP con o sin etopósido), a menudo combinado con un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas por adelantado, aunque el pronóstico es bastante peor. El belinostat, un inhibidor de la histona desacetilasa, y la romidepsina parecen eficaces en monoterapia frente al linfoma periférico de células T recidivante o resistente al tratamiento.³⁰ Los pacientes que recidivan tras una remisión completa se pueden curar con un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

TIPOS POCO FRECUENTES DE LINFOMA T

El *linfoma T angioinmunoblástico* se asocia a adenopatías generalizadas, fiebre, pérdida de peso, exantema cutáneo e hipergammaglobulinemia policlonal. Los resultados del tratamiento se parecen a los observados en el linfoma T periférico no especificado.

El *linfoma T/NK extraganglionar* suele afectar a lechos extraganglionares, sobre todo nariz, paladar y nasofaringe. La afectación de la nariz y la cara determina un síndrome que antes se llamaba granuloma letal de la línea media. Este proceso es raro en EE. UU.,

pero es frecuente en el Sudeste Asiático y América Latina. Los pacientes con enfermedad localizada a menudo se curan con una combinación de radioterapia y quimioterapia agresivas.³¹ Los pacientes con enfermedades diseminadas tienen un mal pronóstico. Estos pacientes suelen responder a la L-asparaginasa.

El *linfoma T hepatoesplénico* se caracteriza por infiltración de los sinusoides hepáticos, esplénicos y medulares, con hepatoesplenomegalia, síntomas sistémicos y citopenias. Son raras las adenopatías. Los pacientes típicos son hombres jóvenes, y este proceso puede afectar a receptores de aloinjertos y en presencia de una disfunción inmunitaria. El pronóstico es malo.

El *linfoma T de tipo enteropatía* suele afectar a pacientes con enteropatía sensible al gluten (cap. 131). Los enfermos presentan dolor abdominal y diarrea y en ocasiones perforación intestinal. El tratamiento de la enfermedad celíaca con una dieta libre de gluten puede reducir el riesgo de linfoma. El pronóstico en los pacientes malnutridos es malo, pero algunos pacientes en mejor estado físico se curan con quimioterapia intensiva y trasplante autólogo de médula ósea.

El *linfoma T subcutáneo de tipo paniculitis* cursa con múltiples nódulos subcutáneos y con frecuencia se confunde con una paniculitis. Los pacientes con enfermedad diseminada pueden tener un síndrome con fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y fagocitosis de células sanguíneas (síndrome hemofagocítico). A veces los pacientes responden a los regímenes de quimioterapia combinada que se usan en el linfoma difuso de linfocitos B grandes, interferón y radioterapia, aunque es raro conseguir supervivencias a largo plazo libres de enfermedad.

SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

El diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con diversos tipos de linfomas no hodgkinianos se pueden ver muy condicionados por el lugar de origen del linfoma o por determinadas características clínicas de los enfermos. Ejemplos de esta última situación son las gestantes con linfomas, los ancianos con linfomas y los linfomas de enfermos con inmunodepresiones graves.

Localizaciones primarias específicas de los linfomas difusos de linfocitos B grandes

Aproximadamente un 30% de los linfomas difusos de linfocitos B grandes se originan en localizaciones extraganglionares. La presentación en algunos de estos sitios extraganglionares se asocia a conductas clínicas únicas, que pueden obligar a realizar pruebas diagnósticas o tratamientos adicionales a los que se usan en enfermos con presentación ganglionar.

Los pacientes con linfomas primarios del SNC (cap. 180) suelen tener afectación ocular, y en todos ellos se debería realizar una exploración del fondo de ojo con lámpara de hendidura. Normalmente no se opta por la resección quirúrgica del linfoma primario del SNC, y la cirugía se utiliza fundamentalmente para establecer el diagnóstico. Los linfomas primarios del SNC son muy sensibles a los corticoides, pero los mejores resultados se han conseguido con regímenes de quimioterapia que utilizan dosis altas de metotrexato, solo o combinado con otros fármacos como la citarabina y la temozolomida. En comparación, los regímenes de quimioterapia convencionales, como CHOP, son poco útiles. La radioterapia holocraneal es también eficaz, aunque la incidencia de leucoencefalopatía es extremadamente elevada, sobre todo en ancianos. Aunque utilizada como tratamiento adyuvante para la quimioterapia primaria, la radioterapia suele reservarse más bien para las recidivas.

El tratamiento del linfoma testicular primario, que es el cáncer testicular más frecuente en los hombres mayores de 60 años (cap. 190), suele incluir una orquiectomía seguida de quimioterapia combinada. Es frecuente la recidiva en el testículo contralateral, y normalmente se administra radioterapia adyuvante sobre el escroto. La afectación del SNC es frecuente y se suele recomendar la quimioterapia profiláctica intratecal. Son raras las recidivas tardías.

Los linfomas difusos de linfocitos B grandes gástricos y digestivos se tratan de forma distinta al linfoma MALT gástrico, aunque existan antecedentes de linfoma MALT. Los enfermos se pueden curar con cirugía y radioterapia o quimioterapia adyuvantes, aunque en raras ocasiones se realiza una cirugía por un linfoma gástrico dada la morbilidad de la intervención para resección gástrica. Los enfermos se deben tratar con regímenes de quimioterapia empleados para otros pacientes con linfomas difusos de linfocitos B grandes. A veces se emplea radioterapia tras la quimioterapia, aunque la utilidad del tratamiento combinado no se ha definido.

Linfomas en pacientes con sida y síndromes linfoproliferativos tras el trasplante

El linfoma no hodgkiniano es una enfermedad definitiva de sida en los individuos infectados por el VIH (cap. 366), y el riesgo de desarrollar un linfoma no hodgkiniano está aumentado más de 150 veces tras el diagnóstico de otra enfermedad definitiva de sida.³² La mayoría de los casos son linfomas difusos de linfocitos B grandes o linfomas de Burkitt. Los linfomas asociados al sida se comportan de forma agresiva y a menudo afectan al SNC y otros lugares infrecuentes, como el tubo digestivo, ano, recto, piel y tejidos blandos. Los factores asociados a un mal pronóstico incluyen recuentos bajos de CD4, mal estado funcional, edad avanzada y estadios evolucionados. La incidencia del

linfoma no hodgkiniano asociado al sida ha disminuido, y el pronóstico ha mejorado considerablemente. Generalmente, los pacientes reciben el mismo tratamiento que los pacientes no inmunocomprometidos, y sus pronósticos son muy parecidos. Se suele recomendar la profilaxis intratecal por el alto riesgo de afectación del SNC.

El riesgo de sufrir un linfoma no hodgkiniano también está muy aumentado en receptores de un trasplante de órgano sólido.³³ El aspecto histológico de estos linfomas es variable, pero con frecuencia se parecen a los linfomas agresivos de enfermos no inmunodeprimidos. Se pueden encontrar procesos similares en pacientes que reciben tratamiento con metotrexato y otros medicamentos por procesos autoinmunitarios, y en receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas, sobre todo cuando el trasplante muestra una depleción de linfocitos T. Estos síndromes linfoproliferativos tras el trasplante, que se pueden desarrollar a las pocas semanas de la cirugía, son más frecuentes en enfermos que recibieron una inmunodepresión más agresiva tras el trasplante. La afectación de localizaciones extranglionares es frecuente, y el linfoma afecta con frecuencia al órgano trasplantado. El síndrome linfoproliferativo postrasplante puede responder a la reducción o retirada de la inmunodepresión. Algunos investigadores han defendido el uso de aciclovir o ganciclovir porque estos linfomas guardan relación con el VEB, pero esta práctica es discutida. También se consiguen tasas elevadas de respuesta con rituximab. Otros pacientes necesitan tratamiento con quimioterapia combinada.

Linfomas no hodgkinianos en ancianos

Más del 50% de los pacientes que desarrollan un linfoma no hodgkiniano superan los 60 años, y el pronóstico suele ser peor en estos enfermos de mayor edad. Este peor pronóstico se debe a una mayor toxicidad del tratamiento farmacológico, a una menor frecuencia de remisiones, a una mayor frecuencia de recidivas y a una mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular y causas distintas al propio linfoma. Es más probable que los ancianos tengan otros rasgos de mal pronóstico (v. tabla 176-8), que también contribuyen a este fenómeno. La práctica de reducir las dosis de forma arbitraria exclusivamente por la edad se debe desaconsejar si el paciente tiene una buena situación funcional y carece de patologías asociadas.

Linfoma no hodgkiniano y embarazo

El linfoma no hodgkiniano durante el embarazo supone un gran reto clínico y ético, y se necesita una aproximación multidisciplinaria (cap. 226). Aunque en general se considera que las radiografías de tórax son seguras, se suele realizar una ecografía en lugar de la TC para la estadificación abdominal y pélvica.

En ocasiones se puede retrasar el tratamiento hasta que se produzca el parto; sin embargo, la mayor parte de las mujeres tienen un tumor que se puede curar, y el retraso terapéutico puede disminuir la probabilidad de conseguir la curación. Otras enfermas desarrollan cuadros como el síndrome de la vena cava superior que se deben tratar de forma inmediata. Después del primer trimestre se pueden administrar dosis de tratamiento convencionales completas como R-CHOP. Varios estudios indican que la probabilidad de curación es alta, sin aumento significativo de las deficiencias físicas o intelectuales a largo plazo en el niño. Aunque es razonable plantear un aborto terapéutico a las mujeres durante el primer trimestre, la quimioterapia puede tener éxito en esta situación. Es necesario evitar los regímenes con metotrexato o la radiación abdominal.

ENFERMEDADES QUE EN OCASIONES SE CONFUNDEN CON LINFOMAS

Existen diferentes trastornos que se acompañan de adenopatías y pueden confundirse con un linfoma. Entre las proliferaciones linfoides atípicas más frecuentes que se pueden confundir con un linfoma destacan las reacciones floridas tras una estimulación inmunitaria. La hiperplasia folicular con proliferación difusa de linfocitos B y T se encuentra en diversas enfermedades autoinmunitarias (p. ej., síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide) e infecciosas (p. ej., VEB, citomegalovirus, enfermedad por arañazo de gato) (cap. 159). Si no se puede establecer el diagnóstico definitivo de linfoma tras estudios inmunológicos y moleculares, el enfermo se debería vigilar de forma estrecha. La evolución clínica o las biopsias posteriores pueden resolver en general la confusión.

La *enfermedad de Castleman*, o hiperplasia angiofolicular linfoide, suele mostrar un patrón hialino vascular de proliferación linfoide, pero un grupo de enfermos desarrollan folículos hiperplásicos con sábanas de células plasmáticas.³⁴ Los enfermos con este cuadro suelen debutar con una masa linfoide localizada, aunque algunos sufren un trastorno sistémico, con fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y fatiga. Es frecuente que los síntomas sistémicos de la enfermedad de Castleman se relacionen con una producción excesiva de IL-6. La enfermedad de Castleman en los enfermos con infección por el VIH se suele asociar al VHH-8. Los pacientes con las variantes diseminada y rica en células plasmáticas de esta enfermedad pueden evolucionar a un linfoma. Los pacientes con enfermedad de Castleman localizada son tratados con extirpación quirúrgica, radioterapia o, en ocasiones, observación si se encuentran asintomáticos. Algunos pacientes con enfermedades generales responden al tratamiento con altas dosis de corticosteroides y/o rituximab. Muchos pacientes con sobreexpresión de IL-6 se benefician de un tratamiento con un anticuerpo anti-IL-6. Así, el siltuximab

(un anticuerpo monoclonal quimérico contra la interleucina 6 en infusión intravenosa de 11 mg/kg cada 3 semanas) proporciona respuestas duraderas a un tercio de los pacientes VIH-negativos. Si los demás tratamientos fracasan, los pacientes se pueden beneficiar de la quimioterapia combinada o del trasplante autólogo o alogénico, o ambos, de células madre hematopoyéticas.

La histiocitosis sinusal con adenopatías masivas, que se conoce también como *enfermedad de Rosai-Dorfman*, se manifiesta en forma de adenopatías voluminosas en niños y adultos jóvenes. Se pueden afectar lechos extranglionares, como la piel, las vías respiratorias superiores, el tubo digestivo o el SNC. La enfermedad suele ser autolimitada, pero se ha asociado a una anemia hemolítica autoinmunitaria.

La *enfermedad de Kikuchi* (linfadenitis necrosante histiocítica) es un proceso de origen desconocido que suele afectar a mujeres jóvenes. Los síntomas más habituales incluyen adenopatías cervicales indoloras asociadas a fiebre, síntomas pseudogripales y exantema. El tratamiento es sintomático, y los síntomas se suelen resolver en semanas o meses.

La *enfermedad relacionada con la IgG4* es un trastorno inflamatorio fibrosante sistémico mediado por mecanismos inmunitarios en el que células plasmáticas IgG4-positivas infiltran diferentes órganos. Los pacientes presentan en muchos casos adenopatías asintomáticas acompañantes que suelen responder a los corticosteroides.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study. *J Clin Oncol*. 2013;31:565-572.
- A2. Ardesna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:424-435.
- A3. Bachy E, Houot R, Morschhauser F, et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica*. 2013;98:1107-1114.
- A4. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379:934-947.
- A5. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:42-51.
- A6. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1331-1344.
- A7. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. *J Clin Oncol*. 2018;36:2259-2266.
- A8. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicenter, randomized, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381:1203-1210.
- A9. Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:1449-1458.
- A10. Dreyling M, Jurczak W, Jermekman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:770-778.
- A11. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116:2040-2045.
- A12. Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:1858-1867.
- A13. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369:1681-1690.
- A14. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:2402-2411.
- A15. Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;31:301-307.
- A16. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378:2399-2410.
- A17. Horwitz S, O'Connor OA, Piro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:229-240.
- A18. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390:555-566.
- A19. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol*. 2012;167:678-687.
- A20. van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:966-974.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

LINFOMA DE HODGKIN

JOSEPH M. CONNORS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El linfoma de Hodgkin, un linfoma de linfocitos B, comprende dos tipos fundamentales: el linfoma de Hodgkin clásico, con una célula neoplásica característica, la célula de Hodgkin-Reed-Sternberg; y el linfoma de Hodgkin nodular con predominio de linfocitos, mucho menos frecuente (~5% de los casos), con un tipo linfocítico predominante característico. Ambos tipos presentan una evolución natural diferente y, lo que es más importante, responden muy bien al tratamiento, pudiendo curarse en la gran mayoría de los casos. La base del tratamiento es la quimioterapia de alta eficacia con fármacos múltiples. Los pacientes seleccionados pueden necesitar radioterapia o, si el linfoma recidiva tras el tratamiento primario, quimiorradioterapia en dosis altas y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (QRT/TACM). El principal reto actual para los clínicos responsables del tratamiento de este tumor no solo es curarlo, sino también conseguirlo con la menor toxicidad a largo plazo.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del linfoma de Hodgkin varía de forma considerable en todo el mundo. Las mayores tasas se encuentran en EE. UU., Canadá, Suiza y Europa del Norte. Existen frecuencias intermedias en la parte sur y este de Europa, y la frecuencia es baja en el oriente de Asia. No se dispone de una clara explicación para esta variación, pero entre las causas que se han planteado se encuentran las diferencias en la edad de aparición o el genotipo de las infecciones asociadas al virus de Epstein-Barr (VEB), que se acumulan durante la infancia como resultado de una clase socioeconómica baja y que predisponen la transmisión de un vector infeccioso todavía no descubierto o de diferencias genéticas intrínsecas en la susceptibilidad.

Cada año se producen en América del Norte y Europa unos 20.000 casos nuevos. La incidencia de este linfoma ajustada por edad se redujo de forma modesta en los 20 años anteriores a 1990, pero después dicha incidencia se estancó en aproximadamente 2,7 por 100.000. La mortalidad anual ajustada por edad es 0,5 por 100.000. El linfoma de Hodgkin afecta ligeramente más a los hombres y es más frecuente en blancos que en afroamericanos, y mucho menos frecuente en pacientes de ascendencia asiática. Gran parte de las diferencias observadas entre pacientes blancos y afroamericanos en América del Norte se pueden explicar por la mayor incidencia observada en las clases socioeconómicas más altas. El riesgo acumulado a lo largo de la vida de padecer este tipo de linfoma es de 1:250 a 1:300 en EE. UU.

El linfoma de Hodgkin tiene una incidencia de distribución por edad bimodal, aumentando desde una incidencia muy baja durante la infancia hasta alcanzar un pico precoz en los adultos jóvenes (25-30 años) y un pico posterior en la etapa adulta tardía (> 50 años). En el mundo occidental, solo un 5% de los casos afectan a pacientes menores de 15 años y 5% a mayores de 70 años. Por el contrario, la distribución por edades en el subcontinente indio está desplazada de forma importante hacia los niños.

BIOPATOLOGÍA

La causa del linfoma de Hodgkin no está clara. No se asocia a la exposición a la radioterapia, sustancias químicas, agentes biocidas, profesiones relacionadas con la salud o amigdalectomía previa. El principal sospechoso sigue siendo el VEB basándose en pruebas sugestivas, aunque no definitivas.¹

Virus de Epstein-Barr

El VEB es un virus herpes grande con tropismo por los linfocitos B (cap. 353). Un 90% de la población general adquiere la infección por el VEB en los primeros años de la edad adulta. Esta infección suele producirse en la infancia en el mundo en vías de desarrollo, pero en los países desarrollados suele retrasarse hasta la adolescencia, momento en el que produce el síndrome de mononucleosis infecciosa hasta en el 30% de los casos nuevos. Los antecedentes de mononucleosis infecciosa triplican el riesgo de padecer un linfoma de Hodgkin posterior. Los anticuerpos frente al antígeno de la cápside viral alcanzan concentraciones más altas en los enfermos con linfoma de Hodgkin frente a los controles, y estas elevadas concentraciones aparecen varios años antes de la neoplasia. Los estudios mediante hibridación *in situ* han demostrado que las células de Hodgkin-Reed-Sternberg de un 50% de los casos de linfoma de Hodgkin contienen ARN pequeño codificado por el VEB (EBER), y en estos casos todas las células de Hodgkin-Reed-Sternberg son positivas para el virus. El genoma del VEB está amplificado 50 veces o más en las células de Hodgkin-Reed-Sternberg y es monoclonal en las células de este tipo de un paciente determinado. En algunas poblaciones, todos los casos de linfoma

de Hodgkin afectan a individuos que expresan VEB, pero hasta el 50% de los pacientes de países desarrollados no tienen VEB en sus células de Hodgkin-Reed-Sternberg. Por tanto, aunque el VEB puede jugar un importante papel en el desarrollo de este linfoma, este papel no es tan sencillo ni se produce de forma universal.

Factores genéticos

Se han obtenido evidencias circunstanciales de la contribución de la genética a la etiología del linfoma de Hodgkin en estudios que indican que este linfoma es casi 100 veces más frecuente en los gemelos monocigotos de un paciente afectado que en los gemelos dicigotos. Los familiares en primer grado de individuos enfermos tienen 5 veces más riesgo de desarrollar este tipo de linfoma. Quizá los individuos predispuestos genéticamente tienen una reactividad distinta frente al VEB, de forma que aumenta la probabilidad de que desarrollen una neoplasia linfóide.

Los análisis genotípicos basados en la reacción en cadena de la polimerasa han demostrado que las células de Hodgkin-Reed-Sternberg tienen un origen clonal, que se identifica por mutaciones idénticas de *p53* en múltiples células de Hodgkin-Reed-Sternberg aisladas de una sola muestra de biopsia, lo que establece de forma inequívoca su naturaleza clonal.² La presencia de reordenamientos clonales del gen de las inmunoglobulinas en células múltiples de la misma biopsia también confirma el origen en linfocitos B. Solo se han descrito casos raros de genotipo T, que son excepcionales. Por último, la identificación de células con reordenamientos idénticos del gen de las inmunoglobulinas en el momento del diagnóstico y en la recidiva confirma que la clonalidad B de esta enfermedad se conserva a lo largo del tiempo.

A pesar de originarse en los linfocitos B, las células neoplásicas del linfoma de Hodgkin no son capaces de producir anticuerpos intactos, quizá porque carecen de la capacidad para elaborar los factores de transcripción necesarios para activar al promotor de las inmunoglobulinas. Los linfocitos B que son incapaces de producir anticuerpos deberían sufrir apoptosis, pero las células de Hodgkin-Reed-Sternberg escapan de esta autodestrucción. La observación de que el factor de transcripción nuclear antiapoptótico NF- κ B está activado de forma constitutiva en estas células puede explicar este fenómeno.

Es frecuente encontrar aneuploidía e hiperploidía compatibles con la naturaleza multinucleada de las células de Hodgkin-Reed-Sternberg, pero no se han encontrado translocaciones cromosómicas constantes. Se han localizado varios locus de susceptibilidad al linfoma de Hodgkin en la cromatina activa, con una representación exagerada de la unión de factores de transcripción a los determinantes del desarrollo de las células B y la respuesta inmunitaria.³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El linfoma de Hodgkin se suele manifestar con adenopatías (cap. 159), normalmente en las regiones cervical, axilar o mediastínica. Solo un 10% de los casos tienen afectación ganglionar por debajo del diafragma. Aunque los ganglios periféricos no suelen alcanzar gran tamaño, se pueden desarrollar grandes masas mediastínicas o, con menos frecuencia, retroperitoneales con síntomas modestos. La afectación ganglionar en el linfoma de Hodgkin suele ser indolora, aunque algunos enfermos refieren dolor en los lechos ganglionares tras beber alcohol.

Aproximadamente un 25% de los pacientes con linfoma de Hodgkin desarrollan síntomas constitucionales. Los síntomas B clásicos incluyen pérdida de peso (> 10% del basal), sudoración nocturna y fiebre persistente, y en general son indicativos de una enfermedad local extensa o diseminada e implican la necesidad de tratamiento sistémico. El prurito generalizado, en ocasiones intenso, puede anteceder al diagnóstico de linfoma de Hodgkin en varios años. Algunos pacientes tienen síntomas sugestivos de una masa en crecimiento, como tos o estridor como consecuencia de la compresión traqueobronquial por la enfermedad mediastínica o dolor óseo por las metástasis. Como el linfoma de Hodgkin puede afectar a la médula ósea de forma extensa, algunos pacientes sufren una anemia sintomática o pancitopenia que se encuentra por casualidad. Los síndromes paraneoplásicos neurológicos o endocrinos están descritos en el linfoma de Hodgkin, pero son infrecuentes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de linfoma de Hodgkin se basa en el reconocimiento de las células de Hodgkin-Reed-Sternberg (fig. 177-1), de Hodgkin o ambas en un fondo celular apropiado en los cortes de tejido de un ganglio o de órganos extralinfáticos, como la médula ósea, el pulmón o el hueso. La punción-aspiración con aguja fina no resulta adecuada para el diagnóstico de linfoma de Hodgkin y se necesita una biopsia abierta sobre la que realizar estudios de histoquímica convencionales para determinar el diagnóstico sin dudas y establecer el subtipo histológico.⁴ Los estudios de inmunohistoquímica pueden resultar útiles en casos difíciles o para distinguir tipos especiales, como el clásico rico en linfocitos o la variante de predominio linfocítico nodular. En el linfoma de Hodgkin clásico se pueden encontrar células de Hodgkin-Reed-Sternberg grandes multinucleadas o con un gran núcleo poliploide. Las variantes incluyen células mononucleares parecidas a las poliolobuladas o multinucleadas habituales, pero que solo tienen un núcleo grande de nucléolo prominente, además de las células lagunares, que son variantes de células de Hodgkin-Reed-Sternberg con abundante citoplasma que se ha retraído como artefacto secundario a la fijación en formol. Las células de Hodgkin-Reed-Sternberg infrecuentes

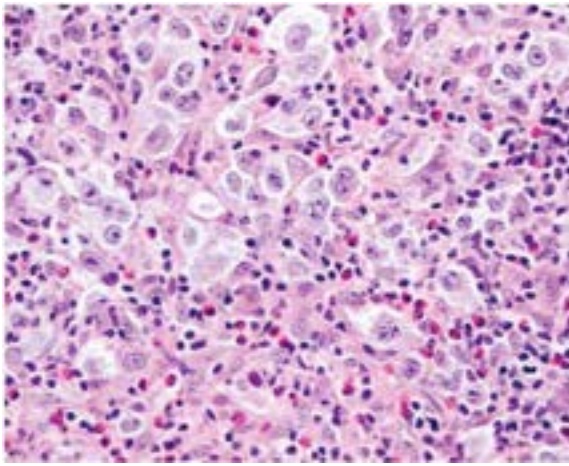


FIGURA 177-1. Linfoma de Hodgkin, esclerosis nodular. La figura muestra un caso típico de linfoma de Hodgkin, variante esclerosis nodular, con numerosas células lagunares, ocasionales células de Hodgkin-Reed-Sternberg diagnósticas y el fondo característico constituido por linfocitos y eosinófilos. (Microfotografía por cortesía de Randy D. Gascoyne, MD, British Columbia Cancer Agency.)

TABLA 177-1 CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE LOS SUBTIPOS DE LINFOMA DE HODGKIN

NOMBRE DEL SUBTIPO	FRECUENCIA (%)*
Linfoma de Hodgkin clásico	
Esclerosis nodular	66
Rico en linfocitos	3
Celularidad mixta	10
Depleción linfocítica	1
Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular	7
Linfoma de Hodgkin no clasificable	13

*La frecuencia se basa en todos los casos nuevos ($N = 1.964$) diagnosticados en la Columbia Británica (Canadá) desde enero de 1998, cuando se estableció bien la categoría de linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, hasta junio de 2017.

suelen aparecer sobre un fondo en el que se mezclan linfocitos policlonales, eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas, fibroblastos e histiocitos. Se ha demostrado que la presencia de un elevado número de macrófagos es un potente factor predictivo de la resistencia al tratamiento. En ocasiones se forman granulomas con un componente histiocítico prominente.

El linfoma de Hodgkin se suele clasificar en subtipos bien definidos (tabla 177-1), incluida una categoría relativamente nueva de linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, que debe diferenciarse del linfoma de Hodgkin nodular con predominio de linfocitos. El subtipo histológico más frecuente es la esclerosis nodular, que muestra bandas gruesas características de esclerosis alrededor de nódulos constituidos por células de Hodgkin-Reed-Sternberg sobre el característico fondo en el que se mezclan células reactivas e inflamatorias.

El inmunofenotipo de las células neoplásicas del linfoma de Hodgkin permite identificar el subtipo específico. Por lo general, las células de Hodgkin-Reed-Sternberg se tiñen con CD30 (80-100% de los casos), CD15 (75-85% de los casos) y la proteína activadora específica de los linfocitos B (BSAP), que es el producto del gen *PAX5* (> 90% de los casos). Sin embargo, es frecuente que solo una minoría de las células malignas sean positivas con marcadores CD15 y BSAP. CD20, que es un marcador fiable en general de estirpe B, es positivo en un 40% de los casos de linfoma de Hodgkin clásico, pero normalmente solo la minoría de células son positivas y la tinción puede ser débil. Por el contrario, la variante de linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular casi siempre es intensamente positiva con CD20 y los marcadores especializados de los linfocitos B CD79a y CD45, pero es negativo para CD15 y CD30. El linfoma anaplásico de células grandes (cap. 176) es positivo para CD30, pero negativo para CD15, CD20 y CD79a.

Diagnóstico diferencial

Según el lugar de aparición y los síntomas asociados, el diagnóstico diferencial del linfoma de Hodgkin incluye los linfomas no hodgkinianos (cap. 176), los tumores de células germinales (cap. 190), el timoma (cap. 394), la sarcoidosis (cap. 89) y la

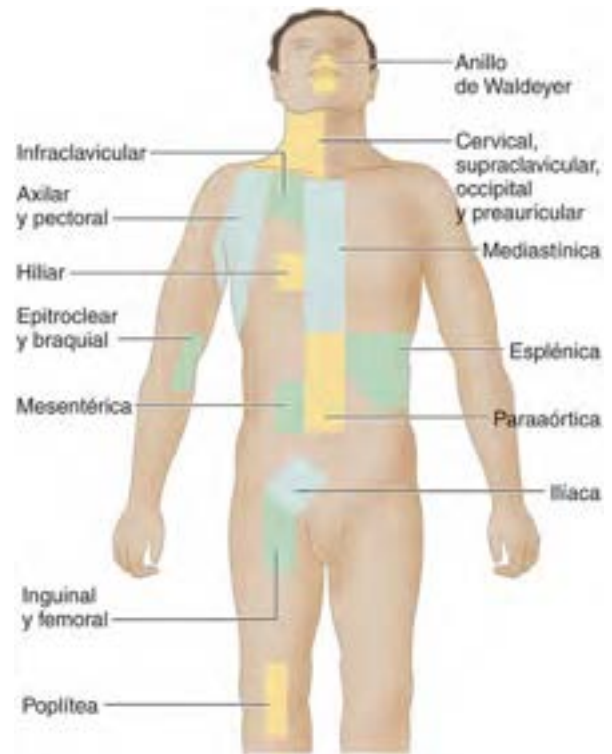


FIGURA 177-2. Distribución anatómica de las regiones ganglionares para la estadificación de la enfermedad de Hodgkin. (Tomado de Kaplan HS, Rosenberg SA. The treatment of Hodgkin disease. *Med Clin North Am.* 1966;50:1591-1610.)

tuberculosis (cap. 308). Sin embargo, el diagnóstico específico se determina con facilidad mediante una muestra de biopsia adecuada que debe ser revisada por un hematopatólogo experto. El linfoma de células B rico en células T (cap. 176) se distingue del linfoma de Hodgkin clásico por carecer de CD30 y CD15, y por presentar CD20 y CD45. Realizar esta biopsia en las primeras fases de la valoración de pacientes con adenopatías (cap. 159), sobre todo mediastínicas, suele ahorrar tiempo y evita al enfermo demoras en el diagnóstico.

Con las técnicas de biopsia adecuadas para investigar ganglios linfáticos torácicos o intraabdominales aumentados de tamaño, el diagnóstico de linfoma de Hodgkin no suele plantear dificultades. El inmunofenotipo ayuda a distinguir el linfoma de Hodgkin de otras enfermedades. La combinación de una valoración inmunohistopatológica adecuada por parte de un hematopatólogo experto y la valoración clínica ha eliminado casi por completo las dificultades del diagnóstico diferencial y la mayor parte de los problemas se plantean cuando se dispone de un material inadecuado o mal procesado para el diagnóstico.

Estadificación

Exploración física

Dada su tendencia a diseminarse de forma ordenada, en general desde los ganglios linfáticos afectados inicialmente, es posible establecer el estadio del linfoma de Hodgkin con las técnicas de imagen y pruebas de laboratorio disponibles con facilidad (fig. 177-2 y tabla 177-2). La valoración debería comenzar con una anamnesis cuidadosa para detectar signos de localización, como dolor óseo, o síntomas constitucionales, como fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso o patologías asociadas, que pueden condicionar la administración segura del tratamiento planificado. La exploración física permite reconocer adenopatías u organomegalias.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio deberían incluir un recuento celular completo y velocidad de sedimentación globular, valoración de las pruebas de función renal y hepática, concentración sérica de albúmina, electroforesis de las proteínas séricas y pruebas serológicas para determinación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la hepatitis B y C. La aspiración y la biopsia de médula ósea se han vuelto obsoletas gracias a la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa.

Estudios de imagen

Las técnicas de imagen para valorar el linfoma de Hodgkin siguen evolucionando (fig. 177-3). Se debe realizar una TC con contraste cervical, torácica, abdominal y

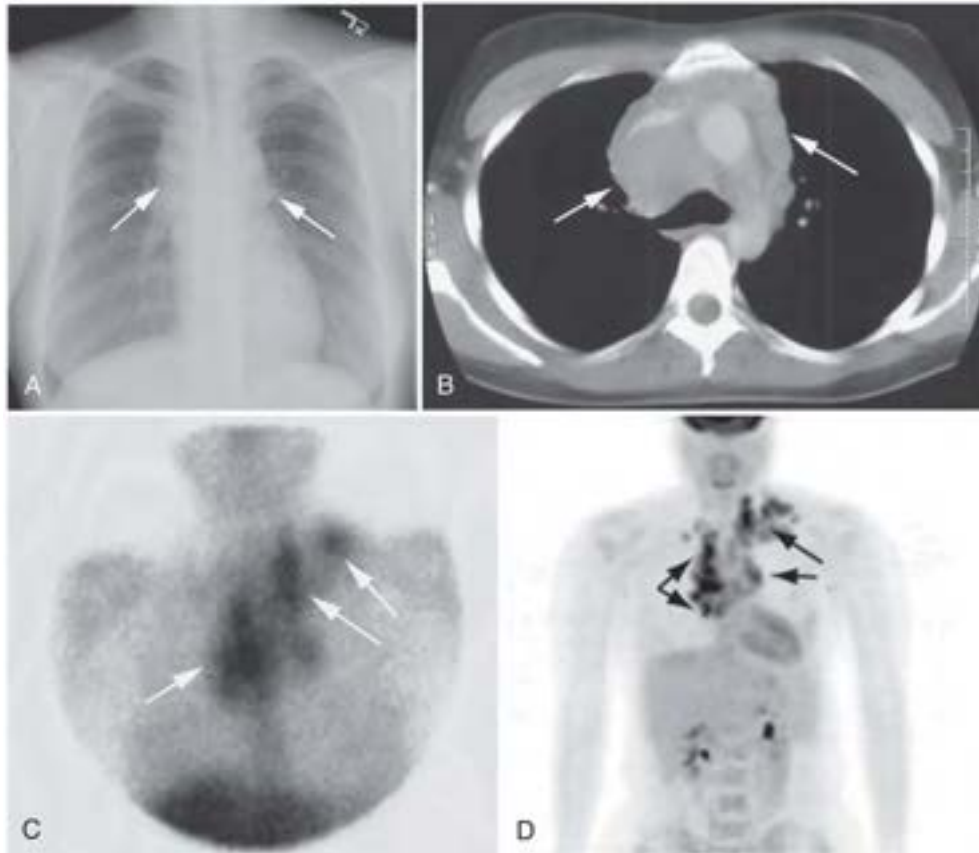


FIGURA 177-3. Estudio de imagen en el linfoma de Hodgkin. Enfermedad de Hodgkin voluminosa observada en la radiografía torácica (A), la tomografía computarizada (TC) torácica (B), la gammagrafía con galio (C) y la tomografía por emisión de positrones (PET) (D). Las flechas indican las localizaciones de la enfermedad. Obsérvese que las imágenes de PET y de TC ofrecen una información más detallada que las correspondientes a la radiografía torácica y a la gammagrafía con galio.

TABLA 177-2 PRUEBAS NECESARIAS PARA LA ESTADIFICACIÓN DEL LINFOMA DE HODGKIN

Anamnesis completa para descartar síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna) u otros problemas sintomáticos que indican enfermedad más avanzada
 Exploración física para descartar adenopatías u organomegalias
 Recuento celular completo
 Creatinina, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, bilirrubina y electroforesis de proteínas séricas (incluida concentración de albúmina)
 Radiografía de tórax, posteroanterior y lateral
 Tomografía computarizada cervical, torácica, abdominal y pélvica
 Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa más tomografía computarizada (PET/TC)

pélvica en todos los pacientes con cortes de 1 cm o menos. La resonancia magnética puede ser útil cuando se debe determinar con precisión la extensión de la afectación ósea o de tejidos blandos, o en pacientes con contraindicaciones absolutas para el uso de contraste intravenoso.

Tomografía por emisión de positrones

La PET con fluorodesoxiglucosa es más sensible y específica que la TC o la gammagrafía con galio, tanto para la estadificación como para la evaluación de masas residuales tras el tratamiento, y actualmente se considera una prueba obligatoria para poder estadificar el linfoma de Hodgkin.^{5,6} También sirve para valorar masas residuales durante o después del tratamiento planificado, lo que permite seleccionar mejor a los pacientes que deberían recibir tratamiento modificado o adicional, especialmente radioterapia.

Sistema de estadificación

El sistema de estadificación de Ann Arbor con la modificación de Cotswold (tabla 177-3) clasifica a los enfermos en cuatro estadios. En este sistema, el bazo y el tejido linfóide

TABLA 177-3 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE ANN ARBOR MODIFICADO PARA EL LINFOMA DE HODGKIN

ESTADIO	AFECTACIÓN
I	Una sola región ganglionar (I) o un lecho extralinfático (I _E)
II	Dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) o extensión extralinfática local más una o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II _E)
III	Regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III); puede asociarse a afectación extralinfática local (III _E)
IV	Afectación difusa de uno o más órganos o lechos extralinfáticos
A	Sin síntomas «B»
B	Presencia de al menos uno de los siguientes: Pérdida de peso no explicada > 10% del basal durante 6 meses anteriores a la estadificación Fiebre repetida no explicada > 38 °C Sudoración nocturna repetida

del anillo de Waldeyer se consideran cada uno de ellos como lechos ganglionares. El estadio IV alude a la enfermedad extraganglionar, que a efectos prácticos es la que afecta a la médula ósea, el pulmón, el hueso o el hígado. El linfoma de Hodgkin de cualquier otro territorio extraganglionar debería llevar a plantearse el diagnóstico de una infección por el VIH.

La enfermedad voluminosa se define como la presencia de cualquier masa tumoral que mida más de 10 cm de diámetro máximo. Las lesiones se clasifican como E cuando el paciente tiene extensión extraganglionar limitada de su linfoma que permitiría incluir todo el tumor en un campo de radioterapia razonable. Como parte de la estadificación, los enfermos se subdividen en los que tienen fiebre, sudoración nocturna o han perdido peso y los que no (síntomas B).

TRATAMIENTO

Tto

Durante los últimos 80 años, el linfoma de Hodgkin ha dejado de ser una enfermedad casi siempre mortal para convertirse en una que se suele curar. El seguimiento a largo plazo de una gran cohorte de pacientes tratados con linfoma de Hodgkin en todos los estadios ha revelado que quienes no presentan acontecimientos a los 2 años tienen una evolución excelente al margen de los factores pronósticos basales, si bien corren más riesgo prolongado de muerte por todas las causas que la población general. Los principios en que se basa la modalidad combinada y la poli quimioterapia, desarrollados inicialmente para el linfoma de Hodgkin, se han convertido en los pilares terapéuticos satisfactorios actuales de muchos tumores malignos y requieren la participación de un equipo multidisciplinar, integrado por patólogos, especialistas en radiodiagnóstico, médicos y radioterapeutas, así como personal de enfermería y técnico. La necesidad de buscar un equilibrio entre la mayor eficacia del tratamiento inicial, que suele ser muy intenso y tóxico, y las problemáticas y en ocasiones mortales complicaciones tardías ha potenciado una perspectiva a largo plazo y una vigilancia minuciosa para detectar posibles efectos secundarios relacionados con el tratamiento tardío.

A nivel práctico, los pacientes con enfermedad en estadios III o IV, o voluminosa, se consideran enfermos evolucionados, mientras que los demás pacientes se consideran casos de enfermedad limitada. En Europa, los pacientes con enfermedad limitada se dividen a su vez en casos de pronóstico favorable y desfavorable. La tasa de curaciones supera el 90-95% para los enfermos con un proceso de estadios IA o IIA (limitado) no voluminoso. Sin embargo, en los enfermos evolucionados, los factores que permiten predecir de forma independiente la progresión incluyen sexo, edad, estadio, concentración de hemoglobina, recuento leucocítico, recuento de linfocitos y concentración de albúmina sérica. Los resultados actuales del tratamiento indican una dispersión del 60 al 80% desde los grupos de peor pronóstico hasta los de mejor. Un plan de tratamiento sencillo para el 90% de los pacientes cuyo linfoma de Hodgkin se diagnostica entre los 16 y 70 años se basa en el estadio clínico, la aparición de síntomas B y el volumen de la masa tumoral más grande (tabla 177-4).

Tratamiento del linfoma de Hodgkin en estadio limitado

En más del 95% del tercio de los pacientes con linfoma de Hodgkin que van a consulta con una enfermedad inicialmente en estadio limitado es posible la curación independientemente del sitio de afectación, de que exista enfermedad por encima o debajo del diafragma o del subtipo histológico. El reto es conseguir curarlos con la menor toxicidad y costo posibles.⁸

Dos ciclos de ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina) seguidos de radioterapia sobre el campo afectado consiguen curar casi al 95% de los pacientes con enfermedad limitada y eliminan casi por completo los riesgos de infertilidad, menopausia prematura y leucemia, al tiempo que reducen la toxicidad cardiopulmonar.⁹ Sin embargo, la quimioterapia sola supone una alternativa viable para los pacientes con buena respuesta terapéutica inicial documentada por la PET y reduce aún más los riesgos de exposición a la radiación, aunque el riesgo de enfermedad progresiva sea discretamente más alto en quienes reciben quimioterapia sola. Por ejemplo, en un ensayo aleatorizado en el que se compararon tres ciclos de quimioterapia ABVD sola frente a la adición de radioterapia, la estrategia de quimioterapia sola para los pacientes con una PET negativa después de la quimioterapia resultó tan solo mínimamente inferior al tratamiento basado en radioterapia en cuanto a la supervivencia sin acontecimientos y equivalente en cuanto a la global. Estos datos indican que los pacientes con linfoma de Hodgkin en estadio limitado responden satisfactoriamente a tres ciclos de ABVD solo si se negativiza la PET; en la minoría cuyo linfoma no remite por completo después de tres ciclos, de acuerdo con una PET óptima, lo mejor es añadir radioterapia. En Europa se han probado otros métodos más intensivos para el linfoma de Hodgkin en estadio precoz, pero de pronóstico desfavorable con factores adversos como una masa mediastínica voluminosa, extensión extraganglionar, velocidad de sedimentación elevada o tres o más zonas ganglionares afectadas. En tales casos, la administración de

dos ciclos de BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbina y prednisona), seguidos de dos ciclos de ABVD antes de irradiar los campos afectados, mejora significativamente el control tumoral en comparación con el uso de cuatro ciclos de ABVD antes de la radioterapia de las zonas afectadas, aunque no se observan diferencias en los resultados a largo plazo.⁷ Por eso, algunos expertos recomiendan una modalidad combinada y planificada de tratamiento con quimioterapia y radioterapia, mientras que otros prefieren tratar el linfoma de Hodgkin desfavorable en estadio limitado de manera similar a la enfermedad en un estadio avanzado.

Tratamiento del linfoma de Hodgkin en estadio avanzado

En el linfoma de Hodgkin en estadio avanzado (estadios IIIA, IIIB, IVA y IVB), la administración de ABVD se ha convertido en el régimen más utilizado.¹⁰ La adición de radioterapia puede mejorar de forma significativa la supervivencia libre de progresión a los 10 años en pacientes con enfermedad en estadios avanzados, aunque no mejore la supervivencia global. Una PET negativa al término de la quimioterapia permite distinguir entre la fibrosis residual y un linfoma persistente e identificar al 75% de los pacientes con una masa residual que no necesitan radioterapia.¹¹

Entre los regímenes que se han desarrollado recientemente para el tratamiento del linfoma de Hodgkin avanzado destacan el régimen Stanford V (doxorubicina, vinblastina, mecloretamina, etopósido, vincristina, bleomicina y prednisona) y BEACOPP escalado (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbina y prednisona) (v. tabla 177-4).¹¹ Según su descripción original, en ambos se incluye radioterapia tras la quimioterapia en los lechos de máximo volumen tumoral inicial o residual (≥ 5 cm), pero no parece que haya que recurrir a la radioterapia como medida rutinaria tras el tratamiento con BEACOPP. Aunque los resultados iniciales parecían bastante prometedores, el régimen Stanford V no es más eficaz que el tratamiento ABVD estándar. Para valorar la utilidad del régimen BEACOPP escalado en el linfoma de Hodgkin en estadios avanzados, hay que considerar otros posibles tratamientos secundarios para aquellos pacientes que no se han curado con el tratamiento primario. Aproximadamente el 50% de esos pacientes pueden responder adecuadamente a QRT/TACM (cap. 168). Por consiguiente, aunque el régimen BEACOPP escalado mejora el control inicial del proceso, los estudios aleatorizados no han conseguido demostrar su superioridad sobre ABVD en términos de supervivencia global.¹²

El brentuximab vedotina, un conjugado de fármaco y anticuerpo anti-CD30, añadido a la doxorubicina, la vinblastina y la dacarbacina (A + AVD), surte una eficacia superior a ABVD en el linfoma de Hodgkin en estadios III o IV no tratado con anterioridad, a juzgar por el riesgo combinado de progresión, muerte o respuesta incompleta y el uso de una terapia antineoplásica posterior a los 2 años.¹³

Tratamiento del linfoma de Hodgkin refractario o recidivado

Para la mayoría de los pacientes cuyo linfoma de Hodgkin persiste o recidiva a pesar de la quimioterapia primaria, el tratamiento consolidado es la quimioterapia en dosis altas (QDA)/el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).¹² Aproximadamente un tercio de los pacientes cuya enfermedad progresa durante o en los 3 meses siguientes a la poli quimioterapia inicial (linfoma de Hodgkin rebelde) y alrededor de dos tercios de los que recidivan más de 3 meses después de la poli quimioterapia (linfoma de Hodgkin recidivante) se curan con QDA/TCMH. Hay dos subgrupos especiales que quizá representen una excepción. Los pacientes que recidivan solo en ganglios afectados originalmente, pero que no se radiaron, y en enfermos sin síntomas B o enfermedad extraganglionar pueden conseguir hasta un 40-50% de curaciones mediante radioterapia de campo amplio, y los pacientes que recidivan sin síntomas B más de 1 año después de completar la quimioterapia primaria también pueden conseguir una frecuencia de curaciones del 30-40% con quimioterapia adicional asociada o no a radioterapia. Sin embargo, incluso estos dos subgrupos pueden conseguir hasta un 80% de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años tras la QRT/TACM. Por tanto, los datos sugieren que el tratamiento convencional de los enfermos con linfoma de Hodgkin progresivo tras la quimioterapia primaria de la enfermedad avanzada debería ser la QRT/TACM con independencia de las características de la recidiva.¹³ Se ha comprobado que, después de QDA/TCMH, la adición de consolidación con brentuximab vedotina, un conjugado de fármaco y anticuerpo que combina un anticuerpo contra CD30 con un disruptor de los microtúbulos, la monometilaurostatina E, mejora el resultado de QDA/TCMH al eliminar casi un tercio de las recidivas que de otro modo se habrían producido. Para quienes sufren una recidiva a pesar de la QDA/TCMH con brentuximab vedotina, el bloqueo de la vía de la muerte programada 1 (PD-1) con inhibidores de punto de control como el nivolumab y el pembrolizumab representa una nueva opción, pues ambos preparados inducen una respuesta objetiva en más del 70% de los pacientes.

Tratamiento de las complicaciones

Complicaciones durante el seguimiento y tardías del tratamiento

La mayor parte de los adultos con linfoma de Hodgkin se curan y sufren una mínima toxicidad a largo plazo por el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de que se produzcan algunos efectos tardíos obliga a realizar un seguimiento cuidadoso, aunque no intrusivo, y también a realizar intervenciones selectivas

TABLA 177-4 PLAN DE TRATAMIENTO LINFOMA DE HODGKIN SEGÚN EL ESTADIO

ESTADIO	TRATAMIENTO
IA o IIA, no enfermedad voluminosa*	ABVD [†] × 3-4 ciclos si RC tras 3 ciclos o ABVD × dos ciclos + RTRA
IB, IIB o cualquier estadio III o IV, o enfermedad voluminosa, cualquier estadio	ABVD [†] hasta 6 ciclos o A + AVD o BEACOPP escalado [†]

*Voluminoso indica una enfermedad en la que el diámetro máximo de cualquier masa aislada es igual a o mayor de 10 cm.

[†]Véanse en el texto los fármacos de cada régimen. La dosificación óptima se debe individualizar. A + AVD, brentuximab vedotina, doxorubicina, vinblastina y dacarbacina; ABVD, doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina; BEACOPP, bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbina y prednisona; RR, respuesta completa; RTRA, radioterapia de la región afectada.

TABLA 177-5 MONITORIZACIÓN TRAS EL TRATAMIENTO PRIMARIO EXITOSO DEL LINFOMA DE HODGKIN

RIESGO/PROBLEMA	INCIDENCIA/RESPUESTA
Recidiva	Un 10-30% de los pacientes recidivan. Hay que prestar mucha atención a los lechos ganglionares, sobre todo si estaban afectados por la enfermedad y no se radiaron. Los síntomas persistentes focales de nueva aparición, como dolor óseo, se deben investigar con las pruebas de laboratorio e imagen adecuadas.
Caries dental	La radioterapia sobre el cuello o región orofaríngea puede reducir la salivación. Los pacientes se deberían someter a un cuidado dental regular y avisar al odontólogo de que han recibido radioterapia previa.
Hipotiroidismo	Tras la radioterapia tiroidea en dosis suficientes para curar un linfoma de Hodgkin, al menos el 50% de los pacientes desarrollan un hipotiroidismo. En todos los pacientes que se han expuesto a la radioterapia cervical se deben medir las concentraciones de TSH anualmente. Los enfermos con concentraciones elevadas de TSH se deben tratar durante toda la vida con tiroxina en dosis suficientes para suprimir TSH hasta valores normales o bajos (cap. 213).
Complicaciones cardíacas	Enfermedad coronaria (EC), con una mediana del intervalo entre el tratamiento del linfoma de Hodgkin y la EC de 19 años.
Infertilidad	La ABVD no causa toxicidad gonadal permanente, aunque se puede encontrar una oligospermia temporal y menstruaciones irregulares hasta 1-2 años después del tratamiento. La irradiación directa o por dispersión del tejido gonadal puede producir infertilidad, amenorrea o menopausia precoz, pero este efecto adverso no se suele observar con los actuales campos usados en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. En general, las mujeres que siguen con menstruaciones son fértiles, pero los hombres se deben someter a un análisis de semen para darles una respuesta específica.
Neoplasias secundarias	Aunque es infrecuente, se pueden producir algunas neoplasias secundarias con mayor frecuencia en pacientes tratados de linfoma de Hodgkin: leucemia mieloide aguda, carcinoma de tiroides, mama, pulmón, gástrico, pancreático, colorrectal y cuello uterino, linfoma no hodgkiniano y melanoma. Es adecuada la «vigilancia» de estas neoplasias durante el resto de la vida del paciente, porque el período de inducción puede ser prolongado.

ABVD, doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina; TSH, hormona estimuladora del tiroides.

(tabla 177-5). Cuando se termina el tratamiento se debe realizar una exhaustiva revaloración de las localizaciones iniciales del linfoma para conseguir unos datos basales tras el tratamiento. Los enfermos deben ser valorados por un especialista con conocimientos sobre el tratamiento del linfoma, posiblemente cada 3 meses durante 2 años, luego cada 6 meses durante 3 años y a continuación una vez por año. Se debe recomendar a los pacientes que no fumen, que se realicen exploraciones detenidas de la piel y la mama de forma regular, y que se pongan las vacunas habituales de la gripe de forma anual, frente al neumococo en el momento del diagnóstico y a los 5 años del tratamiento, y frente a la difteria y el tétanos cada 10 años (cap. 15). Los pacientes sometidos a radioterapia sobre la región de cabeza y cuello deben seguir un riguroso programa de profilaxis dental para anticiparse a los efectos deletéreos de la menor producción de saliva, y también se deben controlar las concentraciones de hormona estimuladora del tiroides (TSH) una vez al año, dado el riesgo del 50% de sufrir un hipotiroidismo.

Otras posibles secuelas a largo plazo del tratamiento del linfoma de Hodgkin son las segundas neoplasias malignas. Los tumores sólidos secundarios a la radioterapia (generalmente tumores de piel no melanomatosos y neoplasias malignas de pulmón, mama y colon/recto) tienen un período medio de latencia de más de 14 años tras el tratamiento. La mielodisplasia y la leucemia mieloide aguda relacionadas con la quimioterapia suelen deberse más a los alquilantes incluidos en regímenes como MOPP (clorometina, vincristina, procarbina y prednisona) y BEACOPP que al régimen ABVD y tienen períodos de latencia más cortos (media de 3 años) tras el tratamiento. El tratamiento del linfoma de Hodgkin ha cambiado en los últimos 50 años, con una tendencia al uso de volúmenes objetivo de radiación más pequeños, dosis de radiación más bajas y regímenes de quimioterapia más eficaces y, en general, menos tóxicos. No obstante, en un amplio estudio de cohortes con seguimiento a largo plazo se comprobó que el riesgo de cánceres sólidos no cambiaba de manera apreciable entre los pacientes tratados durante la década de los noventa frente a los tratados

en décadas anteriores.¹⁴ De cualquier manera, hasta las mujeres supervivientes al linfoma de Hodgkin tratadas hace poco parecen tener un riesgo menor de cáncer de mama,¹⁵ y en otros estudios se ha observado que el riesgo de neoplasias hematológicas disminuye sin ningún género de duda entre las que sobreviven a los 5 años y se sometieron a tratamiento durante la fase más reciente de estudio, como probable reflejo de una menor utilización de la quimioterapia alquilante.

Las complicaciones cardiovasculares a largo plazo (generalmente > 10 años tras el tratamiento) consisten en arteriopatías coronarias (como consecuencia de la irradiación del mediastino) y miocardiopatía (causada por la cardiotoxicidad de antraciclina). La mediana del intervalo entre el tratamiento del linfoma de Hodgkin y la aparición de la enfermedad de las arterias coronarias se aproxima a 19 años.¹⁶ Existe una relación lineal no lineal entre la dosis cardíaca media de radiación y la aparición de enfermedad en las arterias coronarias entre los supervivientes al linfoma de Hodgkin. La reducción del campo/volumen de radioterapia que minimiza la exposición cardíaca a la radiación, tal y como se incluye en la radioterapia convencional moderna de ganglios/focos implicados (INRT/ISRT), con un direccionamiento mucho más exacto y la preservación del tejido sano, debería reducir el riesgo cardiovascular en el futuro.¹⁷ La quimioterapia, especialmente los alquilantes de los regímenes MOPP y BEACOPP, pero no ABVD, puede causar infertilidad permanente. Los pacientes que sobreviven mucho tiempo a un linfoma de Hodgkin infantil (mediana de edad en el momento del diagnóstico de 15 años) son más propensos a sufrir problemas neurocognitivos.

Problemas especiales en el tratamiento del linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin en el embarazo

Un 0,5-1% de los linfomas de Hodgkin se producen en coincidencia con un embarazo (cap. 226). Cuando se descubre un linfoma durante la gestación, casi siempre resulta posible mantener controlado el linfoma y continuar el embarazo hasta el final.

Se deberían realizar las pruebas de estadificación convencionales (v. tabla 177-2), salvo los estudios de imagen que necesiten radiación y que se deben reducir en la medida de lo posible. Por ejemplo, una ecografía abdominal permite identificar la enfermedad retroperitoneal voluminosa y una sola radiografía posteroanterior de tórax con la protección adecuada permite identificar la enfermedad mediastínica voluminosa.

A menudo las pacientes pueden continuar el embarazo hasta el final sin tratarse el linfoma. Si se desarrolla una enfermedad sintomática o progresiva, se puede administrar quimioterapia sistémica en el segundo o tercer trimestre con muy poco riesgo de lesionar al feto. Una alternativa muy atractiva a la poliquimioterapia es la administración intermitente de vinblastina como único fármaco, en la dosis mínima que permita controlar los síntomas hasta el parto, tras el cual se administrarían 6-8 ciclos de quimioterapia con múltiples fármacos.

Linfoma de Hodgkin y síndrome de inmunodeficiencia adquirida

En los pacientes con infección por el VIH, la incidencia de linfoma de Hodgkin está aumentada de 5 a 10 veces y el linfoma se manifiesta de forma distinta y tiene una historia natural más agresiva (cap. 366). El linfoma de Hodgkin de los pacientes VIH-positivos se asocia casi siempre a VEB dentro de las células de Hodgkin-Reed-Sternberg. La histología suele ser de tipo celularidad mixta o depleción linfocítica. La enfermedad afecta con frecuencia a lechos extraganglionares, sobre todo a la médula ósea. Más del 80% de los pacientes tienen enfermedad en estado avanzado y la mayoría de los enfermos sufren síntomas B.

Los pacientes muestran tendencia a sufrir infecciones oportunistas y la interacción entre los quimioterápicos y otros medicamentos puede alterar la capacidad del enfermo para tolerar el tratamiento. Es necesario prestar una atención meticulosa a las interacciones medicamentosas para evitar la toxicidad y los efectos farmacocinéticos adversos que podrían mermar la posible curación.¹⁸ La mejor opción es combinar agentes antirretrovirales altamente activos (cap. 364), un tratamiento de soporte enérgico con antiherpéticos o antifúngicos y factores de crecimiento estimuladores de los neutrófilos, además de la quimioterapia convencional con múltiples fármacos. Con el tratamiento de soporte adecuado, es posible administrar regímenes como ABVD. Sin embargo, cabe esperar una toxicidad mayor de la normal y, aunque los índices de curación para el linfoma son comparables a los observados en personas VIH-negativas, la supervivencia media global es muy inferior a la de los pacientes no infectados por el VIH, generalmente entre 3 y 4 años.

Linfoma de Hodgkin en ancianos

Los ancianos con linfoma de Hodgkin evolucionan peor. Por ejemplo, la supervivencia global a los 5 años desciende del 80% en pacientes menores de 65 años a menos del 50% en los mayores de esta edad. Las explicaciones posibles incluyen un estadio más avanzado al diagnóstico, las patologías asociadas, el retraso en el diagnóstico, la estadificación incompleta, el cumplimiento inadecuado de los protocolos de tratamiento y la incapacidad de mantener la intensidad de la dosis.

Hay que destacar que los ancianos consiguen resultados equivalentes a los pacientes más jóvenes cuando reciben dosis de quimioterapia similares. La mejor manera de actuar con los ancianos es tratarlos igual que a los jóvenes, con medidas complementarias de apoyo intensas y añadiendo factores de crecimiento de los neutrófilos si fuera necesario para permitir una administración segura de dosis completa. En los enfermos con procesos pulmonares o cardíacos de base, puede ser necesario reducir o eliminar la bleomicina o la doxorubicina, respectivamente.

PERSPECTIVAS FUTURAS

La capacidad de determinar patrones de expresión de múltiples genes e identificar los polimorfismos genéticos asociados a tumores malignos específicos puede mejorar nuestros conocimientos sobre la génesis molecular del linfoma de Hodgkin y otros linfomas. Los métodos moleculares para vigilar la enfermedad mínima residual, además de la práctica actual basada exclusivamente en estudios clínicos y de imagen, podrían transformar los paradigmas terapéuticos.¹⁹ Los agentes terapéuticos dirigidos de manera más específica contra las células de Hodgkin-Reed-Sternberg malignas, como los que acoplan un anticuerpo frente al antígeno CD30 a una toxina celular, y los inhibidores de punto de control que liberan la inmunidad innata para que reconozca y ataque a las células malignas han demostrado ser muy eficaces y han dado lugar a resultados muy prometedores respecto a los resultados que se consiguen con el tratamiento.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Hapgood G, Zheng Y, Sehn LH, et al. Evaluation of the risk of relapse in classical Hodgkin lymphoma at event-free survival time points and survival comparison with the general population in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2016;34:2493-2500.
- A2. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:1598-1607.
- A3. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374:2419-2429.
- A4. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in stage III to IV, internaTional Prognostic Score \geq 3, high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:2028-2036.
- A5. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, et al. Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2016;34:1175-1181.
- A6. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ. ECHOLON-1 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378:331-344.
- A7. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1853-1862.
- A8. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132:2639-2642.
- A9. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:311-319.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

178

TRASTORNOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

S. VINCENT RAJKUMAR

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los trastornos de células plasmáticas son enfermedades neoplásicas o posiblemente neoplásicas que se asocian a proliferación clonal de células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas (tabla 178-1). Se caracterizan por la secreción de proteínas homogéneas a nivel electroforético e inmunitario (monoclonales) que representan moléculas de inmunoglobulinas intactas o incompletas. Las proteínas monoclonales se suelen denominar proteínas M, proteínas del mieloma o paraproteínas.

Entre los síndromes asociados a los trastornos de células plasmáticas y de proteínas monoclonales se encuentran los procesos premalignos (gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple quiescente), las neoplasias malignas (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström) y algunos trastornos relacionados fundamentalmente con las propiedades exclusivas de la proteína monoclonal secretada (crioglobulinemia, amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulina [AL], enfermedad por depósito de cadenas ligeras) (v. tabla 178-1).¹

Inmunoglobulinas del suero

Las inmunoglobulinas intactas están constituidas por dos cadenas polipeptídicas pesadas (H) de la misma clase y subclase y dos cadenas polipeptídicas ligeras (L) del mismo tipo (cap. 40). Las cadenas polipeptídicas pesadas se denominan con letras griegas: γ en la

TABLA 178-1 TRASTORNOS PROLIFERATIVOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

- I. Gammapatías monoclonales premalignas
 - A. Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI)
 1. GMSI IgM
 2. GMSI no IgM
 3. GMSI de cadena ligera
 - B. Gammapatías biclonales y triclonales de significado indeterminado
 - C. Mieloma múltiple latente
- II. Gammapatías monoclonales malignas
 - A. Mieloma múltiple (IgG, IgA, IgD, IgE y solo cadenas ligeras)
 - B. Leucemia de células plasmáticas
 - C. Síndrome POEMS
 - D. Plasmocitoma solitario
 - E. Plasmocitoma solitario con mínima afectación medular
 - F. Macroglobulinemia de Waldenström (IgM)
- III. Enfermedades de cadenas pesadas (ECP)
 - A. ECP- γ
 - B. ECP- α
 - C. ECP- μ
- IV. Crioglobulinemia (tipos I, II y III)
- V. Amiloidosis por cadenas ligeras de inmunoglobulinas

Ig, inmunoglobulina; POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, trastorno de células plasmáticas monoclonales y cambios cutáneos (skin).

inmunoglobulina G (IgG), α en la inmunoglobulina A (IgA), μ en la inmunoglobulina M (IgM), δ en la inmunoglobulina D (IgD) y ϵ en la inmunoglobulina E (IgE). Los tipos de cadenas ligeras son kappa (κ) y lambda (λ). Las cadenas ligeras y las cadenas pesadas tienen regiones «constantes» y «variables» en relación con la secuencia de aminoácidos. La especificidad de clase de cada inmunoglobulina se define por una serie de determinantes antigénicos en las regiones constantes de las cadenas pesadas (γ , α , μ , δ y ϵ) y de las dos clases principales de cadenas ligeras (κ y λ). La secuencia de aminoácidos de las regiones variables de la molécula de inmunoglobulinas se corresponde con el punto activo de unión al antígeno del anticuerpo.

En la mayor parte de los trastornos clonales de células plasmáticas se produce secreción de moléculas de inmunoglobulinas intactas en forma de proteínas monoclonales (M). Además, puede producirse también una secreción anormal de cadenas ligeras libres (CLL) monoclonales en grandes cantidades, que son liberadas sin estar unidas a las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. En algunos pacientes se pierde por completo la expresión de la cadena pesada y solo se secretan CLL monoclonales (normalmente conocidas como proteínas de Bence Jones). Todavía con menos frecuencia se secretan exclusivamente cadenas pesadas, lo que da lugar a las enfermedades de cadenas pesadas (ECP). Algunos pacientes con mieloma múltiple no secretan ninguna inmunoglobulina identificable («mieloma no secretor»).

Identificación de las proteínas monoclonales

La electroforesis de las proteínas del suero y la orina detecta la proteína M como un pico estrecho (como la aguja de una iglesia) en el trazado densitométrico o como una banda densa y definida en el gel de agarosa (fig. 178-1). La electroforesis también permite la cuantificación de las proteínas M. Las cadenas ligeras monoclonales (proteínas de Bence Jones) se reconocen pocas veces en la electroforesis del suero, aunque se detectan fácilmente en la electroforesis de la orina. La electroforesis de la orina precisa la obtención de una muestra de orina de 24 h.

La inmunofijación del suero y la orina se realiza cuando se detecta un pico o una banda en la electroforesis de proteínas para identificar los tipos de proteína M como cadena ligera o pesada. La inmunofijación también es una prueba más sensible que la electroforesis de las proteínas, y siempre se debe realizar combinada con electroforesis cuando se sospeche por primera vez mieloma múltiple u otros trastornos relacionados para detectar proteínas M no mensurables que se pueden pasar por alto en la electroforesis. Esto es particularmente importante en el mieloma oligosecretor, la amiloidosis primaria y el plasmocitoma solitario, y después del tratamiento con éxito del mieloma múltiple o la macroglobulinemia. En estos casos, una proteína M pequeña puede quedar oculta dentro de las bandas β o γ normales del gel de electroforesis y no percibirse.

Hay que distinguir las proteínas monoclonales de un exceso de inmunoglobulinas policlonales (uno o más tipos de cadenas pesadas y ligeras de tipo κ o λ , limitadas en general a la región γ), que producen un pico de base ancha o una banda ancha (fig. 178-2). Este hallazgo se asocia a estados infecciosos o inflamatorios.

Detección de cadenas ligeras libres en suero

La determinación de las cadenas ligeras libres en suero mide la concentración de cadenas ligeras κ y λ de las inmunoglobulinas (es decir, cadenas ligeras que no están unidas a inmunoglobulinas intactas). Un cociente de cadenas ligeras libres κ/λ anormal (normal: 0,26-1,65) indica un exceso significativo de una cadena ligera frente a la otra

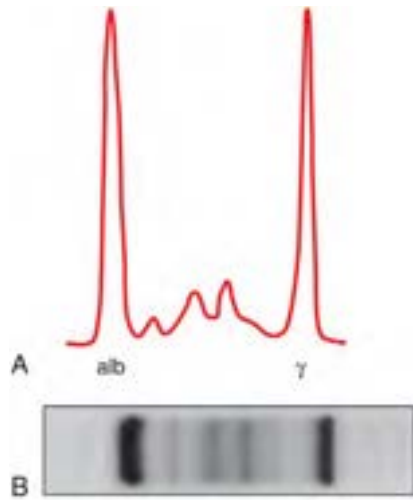


FIGURA 178-1. Electroforesis de las proteínas del suero que muestra una proteína monoclonal (M). A. Patrón monoclonal de las proteínas del suero registrado con un densitómetro después de la electroforesis en gel de agarosa: pico alto de base estrecha y movilidad γ . B. Patrón monoclonal de la electroforesis del suero en gel de agarosa (ánodo a la izquierda): banda localizada densa que representa la proteína monoclonal de movilidad γ . (Tomado de Kyle RA, Katzmann JA. *Immunochemical characterization of immunoglobulins*. In: Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al., eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*, 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 1997:156, con autorización de la American Society for Microbiology.)

y se considera que representa un incremento monoclonal de la correspondiente cadena. El método de análisis de las cadenas ligeras libres en el suero es más sensible que la electroforesis y la inmunofijación para la detección de cadenas ligeras monoclonales libres, y es útil para la evaluación diagnóstica de los trastornos de células plasmáticas y la estratificación del riesgo.

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO

DEFINICIÓN

La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI; denominada antes *gammapatía monoclonal benigna*) es un trastorno clonal premaligno de células plasmáticas que se caracteriza por la presencia de una proteína M sérica en personas que no tienen datos de mieloma múltiple, macroglobulinemia, amiloidosis u otras enfermedades relacionadas. La GMSI se define como una concentración de proteína M en el suero inferior a 3 g/dl, menos del 10% de células plasmáticas clonales en la médula ósea y la ausencia de eventos definitorios de mieloma (EDM). La relevancia clínica principal de la GMSI es su riesgo indefinido de transformación en mieloma o en una neoplasia maligna relacionada con un ritmo fijo, pero implacable, del 1% anual. Se conocen tres tipos fundamentales de GMSI: GMSI con IgM, GMSI sin IgM y GMSI de cadenas ligeras, respectivamente (tabla 178-2).

EPIDEMIOLOGÍA

Más del 50% de pacientes en los que se detecta una proteína M sérica tienen GMSI (fig. 178-3). La prevalencia de GMSI en la población general aumenta con la edad, desde el 1% en personas de 50-60 años hasta más del 5% en mayores de 70 años. La prevalencia ajustada por edades es mayor en hombres que en mujeres, y es doble en negros que en blancos. En la e-tabla 178-1 se presentan datos sobre la prevalencia de la GMSI por edades y razas en EE. UU.³ Se observa una mayor prevalencia de GMSI y de mieloma múltiple entre los familiares de las personas con gammapatías monoclonales.

BIOPATOLOGÍA

La GMSI representa una expansión limitada y no maligna de células plasmáticas monoclonales. Se desconoce la causa de la GMSI, aunque la edad, el sexo masculino, los antecedentes familiares, la inmunodepresión y la exposición a determinados pesticidas son factores de riesgo conocidos. Se ha planteado la hipótesis de que la infección, la inflamación y otros estímulos antigénicos, actuando de manera concertada con la aparición de alteraciones citogenéticas en las células plasmáticas, son los fenómenos patogénicos iniciales en la mayoría de los pacientes. En aproximadamente el 40% de los casos, la GMSI se asocia a translocaciones en las células plasmáticas que afectan al gen de las cadenas pesadas (IgH) de las inmunoglobulinas del cromosoma 14q32 (GMSI con translocación de IgH) el 40% con trisomías que involucran cromosomas impares (GMSI hiperdiploide), el 15% con trisomías y translocación de IgH, y el resto con otras anomalías citogenéticas. Las translocaciones primarias de IgH que se dan en

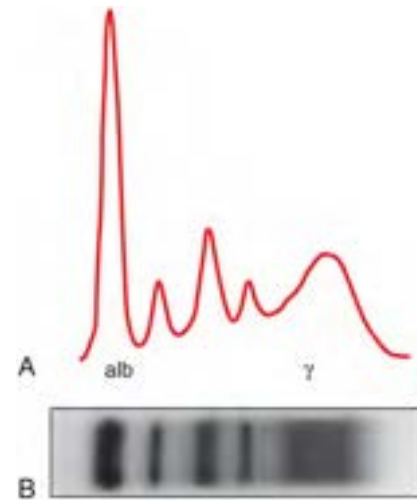


FIGURA 178-2. Electroforesis de las proteínas del suero que muestra aumento de las inmunoglobulinas policlonales. A. Patrón policlonal de un registro densitométrico de un gel de agarosa: pico de base ancha de movilidad γ . B. Patrón policlonal de la electroforesis en gel de agarosa (ánodo a la izquierda). La banda de la derecha se ensancha y se extiende por toda la zona γ . (Tomado de Kyle RA, Katzmann JA. *Immunochemical characterization of immunoglobulins*. In: Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al., eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*, 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 1997:156, con autorización de la American Society for Microbiology.)

la GMSI a menudo afectan a uno de cinco locus cromosómicos asociados recurrentes: 11q13 (*CCND1* [gen de la ciclina D1]), 4p16.3 (*FGFR-3* y *MMSET*), 6p21 (*CCND3* [gen de la ciclina D3]), 16q23 (*c-maf*) y 20q11 (*mafB*).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La GMSI es asintomática y habitualmente se diagnostica de manera casual por las pruebas de laboratorio. Los enfermos con GMSI evolucionan a mieloma múltiple o a una neoplasia maligna relacionada con una incidencia aproximada del 1% anual. Los pacientes con GMSI con IgM corren el riesgo de progresión a macroglobulinemia de Waldenström, mientras que los que presentan GMSI sin IgM y GMSI de cadenas ligeras pueden progresar a mieloma múltiple. Todas las formas de GMSI conllevan riesgo de progresión hacia una amiloidosis AL.

DIAGNÓSTICO

La GMSI se distingue del mieloma múltiple franco y latente por el tamaño de la proteína M, el porcentaje de células plasmáticas en la médula y la presencia o ausencia de anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas líticas (v. tabla 178-2). Como la anemia y la insuficiencia renal son relativamente frecuentes en los ancianos con GMSI, deben investigarse bien las causas de estos trastornos con pruebas de laboratorio adecuadas. Solo se puede considerar que están afectados por un mieloma o por neoplasias malignas relacionadas con él los pacientes con datos sólidos de lesiones orgánicas que se consideren relacionadas directamente con un trastorno de células plasmáticas.

Aunque en el mieloma múltiple o la macroglobulinemia de Waldenström es más frecuente observar una disminución de las concentraciones de inmunoglobulinas que no son de tipo M (es decir, las inmunoglobulinas policlonales o de fondo normales), esa reducción se evidencia también en casi el 40% de los pacientes con GMSI.

Asociación de la GMSI con otras enfermedades

La GMSI se asocia a numerosas enfermedades. Sin embargo, como el 3% de la población general mayor de 50 años tiene GMSI, a menudo es difícil determinar si las asociaciones descritas son causales o coincidentes. Se han verificado algunas asociaciones en estudios epidemiológicos; entre ellas están la neuropatía periférica (cap. 392), la glomerulonefritis proliferativa, la trombosis venosa profunda (cap. 74), la osteoporosis (cap. 230) y los síndromes linfoproliferativos (cap. 176). También se produce una forma secundaria de GMSI cuando se produce inmunodepresión después del trasplante de órganos (cap. 43) y del trasplante de células progenitoras autólogas o alogénicas (cap. 168). También se detectan proteínas M en el suero de algunos pacientes con LLC (cap. 174), aunque no tienen ningún efecto reconocible sobre la evolución clínica.

Aproximadamente el 5% de los pacientes con neuropatía periférica sensitivomotora de origen desconocido (cap. 392) tienen una gammapatía monoclonal asociada (neuropatía periférica asociada a gammapatía monoclonal).³ La presentación de los pacientes con neuropatía periférica asociada a la GMSI con IgM se caracteriza por una desmielinización simétrica distal adquirida (DADS) lentamente progresiva, con síntomas predominantemente sensoriales que comienzan en las extremidades distales de los miembros y se extienden en sentido proximal. Por el contrario, la neuropatía de la GMSI sin IGM se

TABLA 178-2 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

TRASTORNO	DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD
Gammapatía monoclonal IgM de significado incierto (GMSI)	Deben cumplirse los tres criterios: 1. Proteína monoclonal IgM en el suero < 3 g/dl 2. Infiltración linfoplasmocítica de la médula ósea < 10% 3. Ausencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, adenopatías o hepatoesplenomegalia que pudieran atribuirse al trastorno linfoproliferativo subyacente
Gammapatía monoclonal no IgM de significado indeterminado (GMSI)	Se deben cumplir los tres criterios: 1. Proteína monoclonal sérica (tipo no IgM) < 3 g/dl 2. Células plasmáticas clonales en la médula ósea < 10%* 3. Ausencia de lesión orgánica como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas (CRAB) atribuibles al trastorno proliferativo de células plasmáticas
GMSI de cadenas ligeras	Se deben cumplir todos los criterios: 1. Proporción anormal de CLL (< 0,26 o > 1,65) 2. Mayor concentración de la correspondiente cadena ligera implicada (aumento de CLL κ en pacientes con una proporción > 1,65 y aumento de CLL λ en pacientes con una proporción < 0,26) 3. Ausencia de expresión de cadenas pesadas de inmunoglobulinas en la inmunofijación 4. Ausencia de daños en órganos terminales que puedan atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas 5. Células plasmáticas medulares clonales < 10% 6. Proteína monoclonal urinaria < 500 mg/24 h
Mieloma múltiple latente	Se deben cumplir ambos criterios: 1. Proteína monoclonal sérica (IgG o IgA) ≥ 3 g/dl o proteína monoclonal urinaria ≥ 500 mg/24 h y/o células plasmáticas medulares clonales 10-60% 2. Ausencia de acontecimientos definidores del mieloma o la amiloidosis
Mieloma múltiple	Se deben cumplir ambos criterios: 1. Células plasmáticas medulares clonales ≥ 10% o plasmocitoma óseo o extramedular confirmado mediante biopsia 2. Uno o varios de los siguientes acontecimientos definidores del mieloma: <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de daños en órganos terminales que puedan atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacente, específicamente: <ul style="list-style-type: none"> • Hipercalcemia: calcio sérico (> 0,25 mmol/l (> 1 mg/dl) por encima del límite superior normal o > 2,75 mmol/l (> 11 mg/dl) • Insuficiencia renal: eliminación de creatinina < 40 ml/min o creatinina sérica > 177 μmol/l (> 2 mg/dl) • Anemia: concentración de hemoglobina > 2 g/dl por debajo del límite inferior normal o una concentración de hemoglobina < 10 g/dl • Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en la radiografía ósea, la tomografía computarizada (TC) o la tomografía por emisión de positrones-TC (PET-TC) • Porcentaje de células plasmáticas medulares clonales ≥ 60% • Proporción de cadenas ligeras libres (CLL) en suero afectadas: no afectadas ≥ 100 (la concentración de cadenas ligeras libres afectadas debe ser ≥ 100 mg/l) • Más de una lesión focal en la resonancia magnética (RM) (al menos de 5 mm de tamaño)
Plasmocitoma solitario	Se deben cumplir los cuatro criterios: 1. Lesión solitaria confirmada mediante biopsia de hueso o tejidos blandos con datos de células plasmáticas clonales 2. Médula ósea normal sin datos de células plasmáticas clonales 3. Estudio esquelético normal y RM (o TC) de columna vertebral y pelvis (excepto para la lesión solitaria primaria) 4. Ausencia de lesión orgánica como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas (CRAB) atribuibles a un trastorno proliferativo de células linfoplasmocíticas
Plasmocitoma solitario con afectación mínima de la médula ósea**	Deben cumplirse los cuatro criterios: 1. Lesión solitaria de huesos o tejidos blandos, confirmada por la biopsia, con presencia de células plasmáticas clonales 2. Células plasmáticas clonales de la médula ósea < 10% 3. Estudio óseo y RM (o TC) de la columna y la pelvis normales (excepto la lesión solitaria primaria) 4. Ausencia de daño orgánico, del tipo de hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas (<i>bones lesions</i>) (CRAB) que se puedan atribuir a un trastorno proliferativo de células linfoplasmocíticas

*El trasplante de médula ósea se puede diferir en pacientes con GMSI de bajo riesgo (tipo IgG, proteína M < 1,5 g/dl, relación normal de cadenas ligeras libres) sin manifestaciones clínicas de mieloma.

**El plasmocitoma solitario con un 10% o más de células plasmáticas clonales se considera mieloma múltiple.

Reproducido a partir de Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-e548.

puede presentar como la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) con afectación tanto proximal como distal, y con más síntomas motores. Se suele presuponer una relación causal entre la GMSI y la neuropatía periférica en los pacientes más jóvenes y en los que no tienen otras afecciones conocidas causantes de neuropatía, en quienes la neuropatía resulta grave y progresiva. Las modalidades terapéuticas comprenden la inmunoglobulina intravenosa o el rituximab frente a las proteínas monoclonales IgM, y la plasmaféresis o la prednisona frente a las proteínas monoclonales distintas de la IgM.

Se considera igualmente que la gammapatía monoclonal es la causa subyacente de aproximadamente el 50% de las glomerulonefritis proliferativas idiopáticas (cap. 113), incluidas la glomerulonefritis membranoproliferativa y la glomerulopatía por C3. Se sabe que determinados trastornos cutáneos también se asocian a GMSI. El liquen mixodematoso (mucinosis papulosa, escleromixedema) (cap. 411) se asocia a una proteína IgG γ. La piodermia gangrenosa y el xantogranuloma necrobiótico son otros trastornos cutáneos asociados.

en pacientes asintomáticos con GMSI de bajo riesgo y en pacientes con IgM. Los pacientes de bajo riesgo (tabla 178-3) precisan estudio antes de que transcurran 6 meses y, si se encuentran estables, no se requiere nuevo seguimiento hasta que aparezcan síntomas compatibles con la presencia de mieloma o trastornos relacionados. En todos los demás pacientes con GMSI, la electroforesis, las cadenas ligeras libres en el suero, el hemograma completo y los niveles de creatinina y calcio se repetirán a los 6 meses y, si permanecen estables, en intervalos anuales a partir de entonces.

PRONÓSTICO

La distinción entre el paciente con GMSI en el que el trastorno permanecerá estable durante toda la vida y otro en el cual evolucionará a mieloma múltiple, macroglobulinemia o un trastorno relacionado puede ser difícil cuando se identifica por vez primera la proteína M. El tamaño y el tipo de la proteína M en el momento del diagnóstico de la GMSI y un cociente anormal de cadenas ligeras libres en suero son factores pronósticos de progresión (v. tabla 178-3).⁵

GAMMAPATÍAS BICLONALES

Las gammapatías biclonales se producen en al menos el 5% de los pacientes con trastornos clonales de células plasmáticas. Una gammapatía biclonal de significado incierto (análoga a la GMSI) supone aproximadamente dos tercios de estos pacientes. Los demás

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

No se necesita tratamiento para la GMSI.⁴ La biopsia basal de médula ósea se puede omitir en los pacientes con una GMSI sin complicaciones clínicas y de bajo riesgo. Del mismo modo, las técnicas de imagen óseas se pueden omitir

tienen mieloma múltiple, macroglobulinemia u otro síndrome linfoproliferativo. Raras veces se pueden producir gammopatías triclonales.

MIELOMA MÚLTIPLE

DEFINICIÓN

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas que se caracteriza por infiltración de la médula ósea y destrucción esquelética extensa que produce anemia, dolor óseo y fracturas. El mieloma múltiple (denominado habitualmente *mieloma*) se

define por la presencia del 10% o más de células plasmáticas clonales en el estudio de la médula ósea, proteína M en el suero o la orina (excepto en el caso de mieloma no secretor) e indicios de uno o más acontecimientos definidores del mieloma (ADM) (v. tabla 178-2). Se deben diferenciar los pacientes con mieloma múltiple de aquellos con GMSI o mieloma múltiple latente.

EPIDEMIOLOGÍA

El mieloma múltiple representa el 1% de los tumores malignos y un poco más del 10% de todas las neoplasias malignas hemáticas en EE. UU. La incidencia anual de mieloma múltiple es de aproximadamente 4 por 100.000. La incidencia de mieloma múltiple en negros casi duplica a la descrita en blancos. El mieloma múltiple es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres. La mediana de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 65 años, y solo el 2% tienen menos de 40 años.

BIOPATOLOGÍA

La causa del mieloma múltiple no está clara. Puede estar implicada la exposición a la radiación, al benceno y a otros disolventes orgánicos, herbicidas e insecticidas. Se han descrito casos familiares en dos o más familiares en primer grado y en gemelos idénticos.

Casi todos los casos de mieloma evolucionan desde una fase de GMSI, aunque la GMSI se detecta clínicamente antes del diagnóstico de mieloma en tan solo una pequeña proporción de pacientes. La progresión desde GMSI hasta mieloma indica un modelo genético aleatorio simple de dos «golpes» de malignidad según el cual el riesgo de progresión es fijo (aproximadamente el 1% al año) independientemente de la duración de la GMSI. Lamentablemente, se desconocen los mecanismos precisos de la progresión, aunque se han descrito varias alteraciones potencialmente patógenas en las células plasmáticas clonales. Al parecer, los dos principales eventos asociados a la progresión de la GMSI hacia el mieloma múltiple son las mutaciones de RAS y las anomalías de MYC. Las deleciones de 17p y 1p y la amplificación de 1q suceden con la progresión de la enfermedad hacia el mieloma múltiple y comportan un pronóstico adverso. Es probable que las modificaciones del microentorno de la médula ósea desempeñen un papel importante en la patogenia, como inducción de la angiogenia y bucles paracrinos anormales en los que participan citocinas como la interleucina 6 (IL-6), que actúa como importante factor de crecimiento de células plasmáticas.

Las lesiones óseas líticas, la osteopenia, la hipercalcemia y las fracturas patológicas de los pacientes con mieloma son una consecuencia de una actividad anormal de los osteoclastos inducida por las células plasmáticas neoplásicas, así como de la inhibición de la diferenciación de los osteoblastos.⁶ Los osteoclastos se activan mediante la estimulación del receptor transmembrana RANK (activador del receptor del factor nuclear κ B), que pertenece a la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF). El ligando de este receptor (RANKL) tiene también un receptor de degradación, la osteoprotegerina (OPG). En el mieloma hay aumento de la expresión de RANKL en los osteoblastos (y posiblemente en las células plasmáticas), acompañado por una reducción de la concentración de OPG. El consiguiente aumento del cociente RANKL/OPG produce activación de los osteoclastos y aumento de la reabsorción y el recambio óseo (cap. 230). Otros factores que parecen desempeñar un papel en la activación de los osteoclastos son el aumento de los niveles de la proteína inflamatoria α_1 de los macrófagos (MIP-1- α), el factor α derivado del estroma (SDF- α), la interleucina (IL) 3, la IL-1 β y la IL-6. Además de estos cambios que favorecen la activación osteoclastica, se produce simultáneamente una supresión de los osteoblastos mediada por un aumento de las concentraciones de IL-3, IL-7 o dickkopf 1 (DKK1). Esta combinación da lugar a la osteopatía osteolítica pura, que es la característica distintiva del mieloma múltiple.

Alteraciones citogenéticas

Como ya se ha discutido (v. «Biopatología», anteriormente), se observan translocaciones primarias que afectan al locus de la IgH (cromosoma 14q32) en hasta el 40% de los pacientes con mieloma múltiple (mieloma con translocación de IgH o no hiperdiploide).

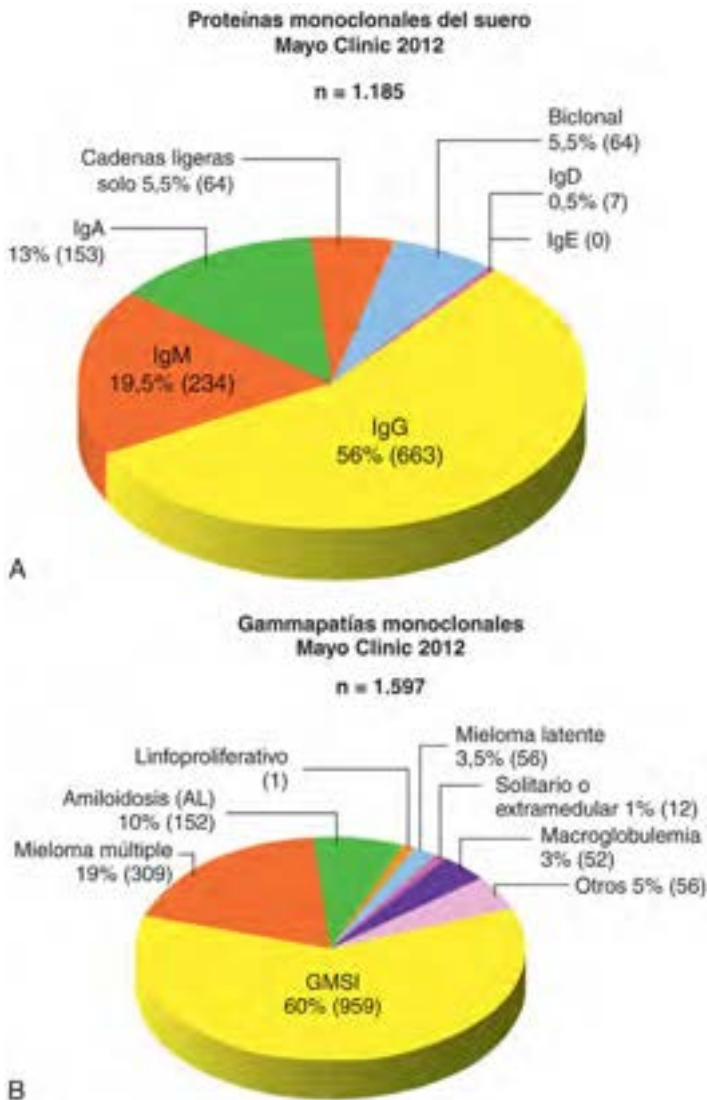


FIGURA 178-3. Gammapatía monoclonal. A. Distribución de las proteínas monoclonales del suero en 1.185 pacientes atendidos en la Mayo Clinic en 2016. B. Diagnósticos de 1.597 casos de gammapatía monoclonal atendidos en la Mayo Clinic en 2016. GMSI, gammapatía monoclonal de significado indeterminado; Ig, inmunoglobulina.

TABLA 178-3 RIESGO DE PROGRESIÓN DE LA GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO A MIELOMA U OTROS TRASTORNOS RELACIONADOS

GRUPO DE RIESGO	RIESGO RELATIVO	RIESGO ABSOLUTO ACUMULADO DE PROGRESIÓN A LOS 20 AÑOS (%)*	RIESGO ABSOLUTO ACUMULADO DE PROGRESIÓN A LOS 20 AÑOS CONSIDERANDO LA MUERTE COMO RIESGO COMPETITIVO (%)†
Riesgo bajo: proteína M sérica < 1,15 g/dl, subtipo de IgG, cociente de cadenas ligeras libres normal (0,26-1,65)	1	5	2
Riesgo bajo-intermedio: cualquier factor anormal	5,4	21	10
Riesgo elevado-intermedio: dos factores anormales	10,1	37	18
Riesgo elevado: los tres factores anormales	20,8	58	27

*Las estimaciones de esta columna representan el riesgo de progresión suponiendo que los pacientes no mueran por otra causa durante este periodo.

†Las estimaciones de esta columna representan el riesgo de progresión calculado utilizando un modelo que asume el hecho de que los pacientes pueden morir por causas no relacionadas durante este tiempo. Ig, inmunoglobulina.

Adaptado de Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood*. 2005;106:812-817.

TABLA 178-4 FACTORES DE ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

ESTADIO/FACTOR DE RIESGO	TASA DE SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS
SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN INTERNACIONAL REVISADO	
Estadio I (albúmina sérica > 3,5, microglobulina β_2 sérica < 3,5, sin citogenética de alto riesgo y nivel sérico normal de lactato deshidrogenasa)	82
Estadio II (ni I ni III)	60
Estadio III (microglobulina β_2 sérica > 5,5 y citogenética de alto riesgo [t(4;14), t(14;16), o del(17p)] o nivel elevado de lactato deshidrogenasa sérica)	40
ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO*	
Mieloma de alto riesgo (cualquiera de los siguientes): Translocaciones t(14;16), t(14;20), t(4;14) Delección 17p Amplificación 1q	
Mieloma de riesgo estándar Translocaciones t(11;14), t(6;14) Trisomías	
OTROS FACTORES PRONÓSTICOS ADVERSOS	
Categoría funcional pobre	
Aumento de las células plasmáticas circulantes	
Morfología plasmoblástica	

Aproximadamente el 40% de los pacientes no tienen translocaciones de IgH, pero sí tienen trisomías (mieloma hiperdiploide); el 15% presentan trisomías y translocaciones de IgH, y el 5% tienen otras anomalías.⁷ Aunque las trisomías y las translocaciones de IgH se producen en el estadio de GMSI, la respuesta al tratamiento y el pronóstico del mieloma dependen de la anomalía específica subyacente (tabla 178-4). Aparte de estas alteraciones citogenéticas primarias, se producen otras alteraciones (denominadas alteraciones citogenéticas secundarias) como fenómenos tardíos durante la evolución del mieloma sintomático; estos comprenden la delección de 17p, la delección de 1p y la amplificación de 1q.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

El dolor óseo, sobre todo en la espalda o el tórax y con menos frecuencia en las extremidades, está presente en el momento del diagnóstico en más de dos tercios de los pacientes. La estatura del paciente puede reducirse varios centímetros por el aplastamiento vertebral. Es frecuente encontrar debilidad y astenia, que a menudo se asocian a anemia. La incidencia de infecciones aumenta en los pacientes con mieloma múltiple. La tendencia a la infección obedece al deterioro de la respuesta de anticuerpos, la deficiencia de inmunoglobulinas normales y la neutropenia. Los pacientes con mieloma también corren más riesgo de trombosis venosa profunda, aunque algunos tratamientos del mieloma (p. ej., la lenalidomida) causan también una trombosis. Otros síntomas pueden deberse a insuficiencia renal, hipercalcemia, síndrome nefrótico, radiculopatía o amiloidosis AL (cap. 179).

Exploración física

La palidez es el hallazgo clínico más frecuente. El hígado se puede palpar en el 5% de los pacientes y el bazo solo en el 1%. Puede encontrarse dolor a la palpación en los puntos de afectación ósea. La radiculopatía se puede deber a una fractura por compresión vertebral. En ocasiones se pueden palpar los plasmocitomas extramedulares.

DIAGNÓSTICO

Hallazgos de laboratorio

Se encuentra inicialmente anemia normocítica y normocrómica (cap. 149) en el 75% de los pacientes, pero al final afecta a casi todos los enfermos. La electroforesis de las proteínas séricas muestra una proteína M en el 80% de los pacientes. Con la inmunofijación del suero se puede detectar una proteína M en el 93% de los pacientes. Cuando se combinan estos estudios del suero con electroforesis e inmunofijación de la orina se puede detectar una proteína M en el 97% de los pacientes con mieloma. El análisis de las cadenas ligeras libres en suero es más cómodo y se puede utilizar en lugar de los estudios urinarios para la evaluación diagnóstica. El tipo de proteína M es IgG en el 52% de los casos, IgA en el 21%, cadenas ligeras de forma exclusiva en el 16%, IgD en el 2% y una gammapatía biclonal en el 2%; el tipo de cadena ligera es κ en el 65% de los casos y λ en el 35%. En el 3% de los pacientes no se puede

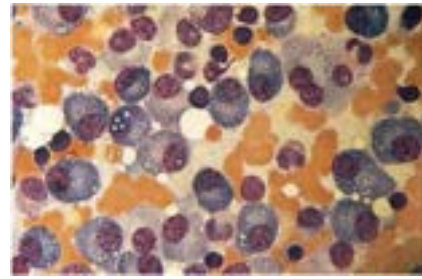


FIGURA 178-4. Mieloma múltiple. Se observa predominio de células plasmáticas en un aspirado de médula ósea.



FIGURA 178-5. Radiografía de cráneo que muestra múltiples lesiones líticas.

identificar ninguna proteína M secretada; se considera que estos pacientes tienen mieloma no secretor.

En la médula ósea, las células plasmáticas clonales suponen más del 10% de las células nucleadas en el 96% de los pacientes (fig. 178-4). En el 4% de los pacientes, el estudio de la médula muestra menos del 10% de células plasmáticas, aunque el paciente cumpla los demás criterios de mieloma, porque la afectación medular en este trastorno puede ser focal en lugar de difusa, por lo que puede ser necesario repetir el estudio de la médula ósea o la biopsia de una lesión ósea o extramedular discreta. En la mayoría de los casos, las células plasmáticas del mieloma expresan Ig⁺ citoplásmica, CD38⁺, CD45⁺, CD138⁺ y CD56⁺. Solo el 20% expresan CD20. La clonalidad de las células plasmáticas se establece utilizando el cociente κ/λ mediante inmunohistoquímica o citometría de flujo. El cociente κ/λ es anormal en el mieloma (> 4:1, que indica una población clonal κ , o < 1:2, que indica una población clonal λ). Esto es útil para diferenciar la proliferación monoclonal de células plasmáticas del mieloma múltiple de la plasmocitosis reactiva.

Hallazgos radiológicos

Los estudios radiográficos convencionales muestran lesiones líticas en sacabocados (fig. 178-5), osteoporosis o fracturas en casi el 80% de los pacientes. Las vértebras, el cráneo, la caja torácica, la pelvis y los extremos proximales de húmero y fémur son las localizaciones afectadas con más frecuencia. Las radiografías convencionales no son sensibles, y la tomografía computarizada de cuerpo entero o la tomografía por emisión de positrones (PET) en dosis bajas representan ahora las modalidades preferidas para evaluar la enfermedad ósea en el mieloma múltiple (fig. 178-6).⁸ La resonancia magnética (RM) ayuda cuando existen dudas sobre la magnitud de la carga de la enfermedad o se observa afectación medular.

Afectación orgánica

Renal

En el momento del diagnóstico, la creatinina es mayor de 2 mg/dl en el 20%. Las dos principales causas de insuficiencia renal son la neuropatía por cilindros de cadenas ligeras (riñón de mieloma) y la hipercalcemia. La nefropatía por cilindros de cadenas ligeras se caracteriza por la presencia de grandes cilindros cerosos y laminados en los túbulos distales y los túbulos colectores. Los cilindros están constituidos principalmente por cadenas ligeras monoclonales precipitadas. La magnitud de la formación de estos cilindros se correlaciona directamente con la concentración de cadenas ligeras libres en orina y con la gravedad de la insuficiencia renal. La hipercalcemia, que aparece inicialmente



FIGURA 178-6. Tomografía por emisión de positrones en el mieloma múltiple. **A.** Enfermedad ósea y extramedular extensa. **B.** Mejoría significativa después de la quimioterapia sistémica del mieloma.

en el 15-20% de los pacientes, es una causa importante y tratable de insuficiencia renal. Se debe a destrucción ósea. Otros factores contribuyentes son la deshidratación y la hiperuricemia.

Aparte de la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras y de la hipercalcemia, hay otros mecanismos por los cuales se puede producir insuficiencia renal en el mieloma y en trastornos relacionados con las células plasmáticas. Por ejemplo, se produce amiloidosis de cadenas ligeras (cap. 179) en el 10% de los pacientes con mieloma, y puede ocasionar síndrome nefrótico, insuficiencia renal o ambos. El síndrome de Fanconi adquirido (cap. 114) se caracteriza por disfunción del túbulo proximal y ocasiona glucosuria, fosfatúria y aminoaciduria. El depósito de cadenas ligeras monoclonales en el glomérulo renal (enfermedad por depósito de cadenas ligeras) puede ocasionar también insuficiencia renal y síndrome nefrótico. La glomerulonefritis proliferativa asociada a la gammapatía monoclonal se presenta con hematuria e insuficiencia renal.

Neurológica

La radiculopatía (cap. 372) es la complicación neurológica aislada más frecuente, suele aparecer en las regiones torácica y lumbosacra, y se debe a compresión nerviosa por la lesión vertebral o por el propio hueso aplastado. Se produce compresión medular hasta en el 10% de todos los pacientes. La neuropatía periférica (cap. 392) es poco frecuente en el mieloma múltiple, y cuando se produce se debe en general a amiloidosis. Es raro que las células del mieloma infiltren de forma difusa las meninges. Los plasmocitomas intracraneales casi siempre representan extensión directa de las lesiones mielomatosas craneales. La afectación real del sistema nervioso central es rara y conlleva mal pronóstico.

Otras formas de afectación sistémica

La infiltración hepática, los derrames pleurales o la ascitis revelan una progresión hacia la leucemia de células plasmáticas. Del mismo modo, la aparición de múltiples plasmocitomas extramedulares constituye también un signo de una biología más agresiva de la enfermedad.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

No se debe tratar a los pacientes con GMSI o mieloma múltiple latente⁹ hasta que aparezcan datos de mieloma múltiple. El enfoque terapéutico del mieloma múltiple (fig. 178-7) resulta cada vez más dirigido y personalizado.¹⁰ La respuesta al tratamiento y la enfermedad mínima residual (EMR) se evalúa utilizando los criterios convencionales del International Myeloma Working Group.¹¹ Aunque la consecución de un estado sin EMR se asocie a una mayor supervivencia, no hay datos que respalden el cambio de tratamiento basado en los resultados de la EMR en el mieloma.

Tratamiento inicial de los pacientes que son candidatos a trasplante de células progenitoras autólogas

En el 50% aproximado de pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente que son candidatos a trasplante de células progenitoras autólogas por su buen nivel funcional, por la ausencia o limitación de patologías asocia-

das o por su menor edad fisiológica (< 65-70 años), el trasplante de células progenitoras autólogas de sangre periférica (cap. 168) con quimioterapia en dosis altas mejora la supervivencia total en comparación con la quimioterapia convencional.¹² Actualmente no es posible erradicar el mieloma por completo con los regímenes de acondicionamiento, y las células madre autólogas que se reinfunden suelen estar contaminadas por células del mieloma o precursoras de las mismas. Por eso este tipo de trasplante no consigue la curación, aunque prolonga la supervivencia libre de recidivas y total.

El tratamiento inicial suele basarse en bortezomib y lenalidomida más dexametasona (VRD) durante aproximadamente 3-4 meses, seguido de la recolección de células madre.¹³ Entre los regímenes alternativos de inducción figuran lenalidomida más dexametasona (Rd) en dosis bajas, bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD), y bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCD) (tabla 178-5). En un estudio aleatorizado, la lenalidomida más dexametasona en dosis baja (40 mg una vez a la semana) se asoció a mayor supervivencia total que la lenalidomida con dexametasona en dosis elevadas (40 mg los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20). En consecuencia, ya no se recomienda la dexametasona en pulsos de dosis elevada para el tratamiento inicial.¹⁴ Uno de los efectos tóxicos de la combinación de lenalidomida es la trombosis venosa profunda, y se debe tratar a todos los pacientes con ácido acetilsalicílico o un anticoagulante profiláctico.

Después del tratamiento de inducción se obtienen células progenitoras de la sangre periférica adecuadas para uno o dos trasplantes de células progenitoras con el uso de factor estimulador de las colonias de granulocitos con o sin plerixafor o ciclofosfamida para facilitar la movilización. El trasplante de células progenitoras autólogas (cap. 168) se realiza con melfalán, 200 mg/m², como régimen acondicionador, seguido por la infusión de las células progenitoras de la sangre periférica. En los pacientes que no tienen una respuesta completa o una respuesta parcial muy buena con el primer trasplante autólogo se puede plantear un segundo trasplante.

Un abordaje alternativo en pacientes con enfermedad de diagnóstico reciente es crioconservar las células progenitoras para su uso futuro tras el tratamiento inicial. Los pacientes siguen después con el tratamiento inicial hasta la progresión o hasta que se alcance una fase de meseta, reservando el trasplante de células progenitoras para la primera recaída. En un estudio aleatorizado reciente que compara el trasplante precoz y tardío no se ven diferencias significativas en la supervivencia global entre ambas alternativas.¹⁵ La elección depende de las preferencias del paciente y de otras situaciones clínicas, pero a menudo se prefiere el trasplante precoz porque su mortalidad es baja (< 1%) y se evita la incomodidad, el costo y los posibles efectos secundarios de la quimioterapia prolongada.

Después del trasplante de células madre, los datos de los ensayos aleatorizados muestran que el resultado a largo plazo mejora con la administración de lenalidomida en dosis de mantenimiento (10 mg al día).¹⁶ En el mieloma múltiple de alto riesgo (v. tabla 178-4) se prefiere el mantenimiento con bortezomib administrado cada 2 semanas¹⁷ (v. tabla 178-4 con las definiciones de mieloma estándar y de alto riesgo).¹²

Utilidad del trasplante de médula ósea alogénico

A la mayoría de los pacientes con mieloma múltiple no se les puede realizar un trasplante de médula ósea alogénico por su edad avanzada, por la falta de un hermano donante con antígenos HLA concordantes o por un funcionamiento renal, pulmonar o cardíaco inadecuado (cap. 168). No disponemos de datos claros que demuestren las ventajas del trasplante alogénico mieloablativo convencional o del trasplante alogénico no mieloablativo («mini») en comparación con el trasplante de células madre autólogas, y los resultados de los estudios aleatorizados son contradictorios.¹⁸ Es mejor reservar los trasplantes alogénicos para el mieloma, para los estudios clínicos o como tratamiento de rescate de segunda línea en pacientes de alto riesgo escogidos que están dispuestos a aceptar la mortalidad tan elevada que conlleva esta intervención.¹³

Tratamiento inicial para pacientes que no son candidatos a un trasplante

Aproximadamente el 50% de los pacientes recién diagnosticados no se consideran candidatos al trasplante de células madre por su edad avanzada, su clase funcional deteriorada o la comorbilidad asociada. La terapia inicial consiste en VRD durante aproximadamente 9-12 meses, seguida de lenalidomida y dexametasona (Rd). La adición de daratumumab a este régimen permite reducir el riesgo de enfermedad progresiva o de muerte.¹⁹ En pacientes frágiles, la Rd sola administrada hasta la progresión ha mejorado la supervivencia general y sin progresión en comparación con la terapia anterior basada en melfalán.²⁰ VCD se puede administrar como alternativa a VRD. Otra alternativa es melfalán, prednisona y bortezomib (VMP).

Tratamiento del mieloma recidivante rebelde

Casi todos los pacientes con mieloma múltiple acaban recidivando. La duración de la remisión en el mieloma múltiple recidivante disminuye con cada régimen terapéutico. Todos los preparados activos que se comentan a continuación se pueden emplear solos o combinados para tratar el mieloma múltiple recidivante.^{14,15}

Tradicionalmente, el pilar del tratamiento en el mieloma múltiple consistía en alquilantes (melfalán, ciclofosfamida) y corticoesteroides (prednisona,

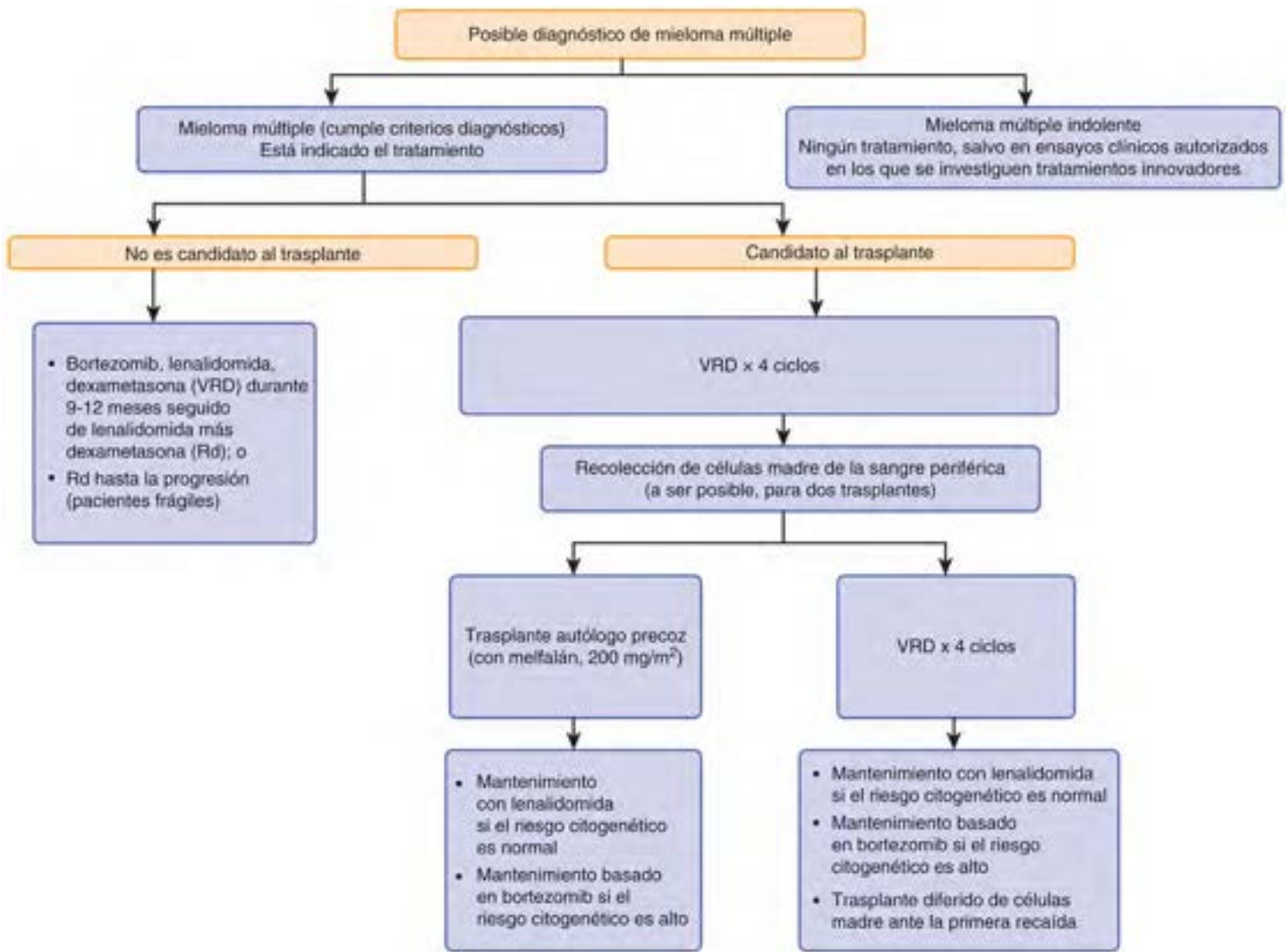


FIGURA 178-7. Abordaje del mieloma múltiple recién diagnosticado. Rd, lenalidomida y dexametasona; VRD, bortezomib, lenalidomida y dexametasona.

dexametasona). Cuando se descubrió por casualidad que la talidomida resultaba eficaz frente al mieloma recidivante, se produjo un importante avance en el tratamiento del mieloma. La talidomida, la lenalidomida y la pomalidomida son inmunomoduladores estrechamente relacionados que forman el esqueleto de numerosos regímenes de tratamiento del mieloma. La lenalidomida se tolera mejor que la talidomida y ha mostrado eficacia frente al mieloma recidivante. La dosis inicial de lenalidomida es de 25 mg por vía oral en los días 1 a 21, cada 28 días. La pomalidomida es un análogo más reciente y potente de la lenalidomida. Los tres medicamentos se asocian a riesgo de trombosis venosa profunda, así que se necesita profilaxis antitrombótica sistemática.

El bortezomib es el primer miembro de los inhibidores del proteosoma con actividad frente al mieloma múltiple. La dosis habitual es de 1,3 mg/m² por vía subcutánea los días 1, 8, 15 y 22, cada 28 días. La dosificación subcutánea una vez por semana se asocia significativamente menos a neuropatía que el régimen intravenoso dos veces por semana. Los acontecimientos adversos más comunes son los efectos secundarios gastrointestinales, la fatiga y la neuropatía. Entre los nuevos inhibidores del proteosoma con eficacia probada frente al mieloma se encuentran el carfilzomib y el ixazomib.

Se ha comprobado que dos anticuerpos monoclonales, daratumumab (dirigido a CD38) y elotuzumab (dirigido a SLAMF7), constituyen un tratamiento eficaz del mieloma múltiple recidivante. Otra adición a la lista de opciones terapéuticas es el panobinostat (inhibidor de la histona desacetilasa). Además, en determinados casos, los quimioterápicos tradicionales, como la doxorubicina, también resultan beneficiosos. Entre los preparados en investigación más prometedores se encuentran el venetoclax (un inhibidor de *bcl-2*) y las células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) dirigidas contra antígenos específicos expresados por las células de mieloma.¹⁶

El abordaje terapéutico en caso de recidiva es complejo y deben considerarse varios factores, como la respuesta a la terapia anterior, la duración de la remisión anterior, la agresividad de la recidiva y la idoneidad para el trasplante de células madre. En general, si la recidiva ocurre más de 6 meses después de interrumpir

el tratamiento, parece razonable reanudar el régimen de quimioterapia inicial. Si los pacientes han optado por un trasplante diferido, se planteará la posibilidad de un trasplante autólogo. De manera análoga, se podrá considerar un segundo trasplante en pacientes que reúnan las condiciones necesarias y que hayan manifestado una respuesta razonable a un trasplante autólogo anterior (> 18 meses sin terapia de mantenimiento o > 36 meses con terapia de mantenimiento). En la mayoría de los casos se utiliza uno de los regímenes triples que figuran en la tabla 178-5 para el tratamiento de la recidiva. Con cada recidiva se ensaya secuencialmente un régimen diferente que contenga medicamentos distintos de los empleados con anterioridad. También se puede incluir en ensayos clínicos a pacientes con mieloma recidivante rebelde.

Utilidad de la radioterapia

La radioterapia paliativa, en una dosis de 20 a 30 Gy, se debe usar solo en pacientes que tengan mieloma múltiple con dolor incapacitante y un proceso focal bien definido que no haya respondido a la quimioterapia, y en pacientes con compresión medular por un plasmocitoma. Los analgésicos combinados con quimioterapia habitualmente permiten controlar el dolor (cap. 27).

Tratamiento de las complicaciones

Hipercalcemia

La hipercalcemia, que afecta al 15-20% de los pacientes en el momento del diagnóstico, se debe sospechar en los pacientes que tengan anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, estreñimiento, debilidad, confusión o estupor. Si la hipercalcemia no se trata, puede producirse insuficiencia renal. Se recomienda la hidratación, los esteroides y los bisfosfonatos (ácido zoledrónico o pamidronato) que corrigen la hipercalcemia en casi todos los pacientes (cap. 232).

Insuficiencia renal

La causa más frecuente de insuficiencia renal aguda es la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras en pacientes que tienen una excreción excesiva de proteína monoclonal con la orina (riñón de mieloma). El tratamiento intensivo

TABLA 178-5 REGÍMENES SELECTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

RÉGIMEN	PAUTA POSOLÓGICA HABITUAL*
Lenalidomida-dexametasona (Rd)	Lenalidomida, 25 mg vía oral, días 1-21, cada 28 días. Dexametasona, 40 mg vía oral, días 1, 8, 15, 22, cada 28 días. Repetido cada 4 semanas
Bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona (VCD o CyBorD)	Ciclofosfamida, 300 mg/m ² vía oral, días 1, 8, 15 y 22. Bortezomib, 1,3 mg/m ² vía intravenosa, días 1, 8, 15 y 22. Dexametasona, 40 mg vía oral, días 1, 8, 15 y 22. Repetido cada 4 semanas
Bortezomib-lenalidomida-dexametasona (VRD)	Bortezomib, 1,3 mg/m ² vía intravenosa, días 1, 8, 15. Lenalidomida, 25 mg oral, días 1-14. Dexametasona, 20 mg el día de bortezomib y el siguiente (o 40 mg, días 1, 8, 15, 22). Repetido cada 3 semanas
Carfilzomib-lenalidomida-dexametasona (KRD)	Carfilzomib, 20 mg/m ² (ciclo 1) y 27 mg/m ² (ciclos subsiguientes) vía intravenosa, días 1, 2, 8, 9, 15, 16. Lenalidomida, 25 mg vía oral, días 1 a 21. Dexametasona 20 mg el día de bortezomib y el siguiente (o 40 mg, días 1, 8, 15, 22). Repetido cada 4 semanas
Daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd)	Daratumumab, 16 mg/kg vía intravenosa cada semana × 8 semanas y luego cada 2 semanas durante 4 meses, y luego una vez al mes. Lenalidomida, 25 mg vía oral, días 1-21. Dexametasona, 40 mg, días 1, 8, 15, 22. Lenalidomida-dexametasona repetida con la pauta habitual cada 4 semanas
Elotuzumab-lenalidomida-dexametasona (ERd)	Elotuzumab, 10 mg/kg vía intravenosa cada semana × 8 semanas y luego cada 2 semanas. Lenalidomida, 25 mg vía oral, días 1-21. Dexametasona, 40 mg días 1, 8, 15, 22. Lenalidomida-dexametasona repetida con la pauta habitual cada 4 semanas
Ixazomib-lenalidomida-dexametasona (IRd)	Ixazomib, 4 mg oral, días 1, 8, 15. Lenalidomida, 25 mg oral, días 1-21. Dexametasona, 40 mg, días 1, 8, 15, 22. Repetido cada 4 semanas
Daratumumab-bortezomib-dexametasona (DRd)	Daratumumab, 16 mg/kg vía intravenosa cada semana × 8 semanas y luego cada 2 semanas durante 4 meses, y luego una vez al mes. Bortezomib, 1,3 mg/m ² vía subcutánea, días 1, 8, 15, 22. Dexametasona, 20 mg el día de bortezomib y el siguiente o 40 mg, días 1, 8, 15, 22. Bortezomib-dexametasona repetido con la pauta habitual cada 4 semanas
Panobinostat-bortezomib	Panobinostat, 20 mg vía oral tres veces por semana × 2 semanas. Bortezomib, 1,3 mg/m ² vía intravenosa, días 1, 8, 15. Repetido cada 3 semanas

*Todas las dosis deben ajustarse en función de la categoría funcional, la función renal, el hemograma y otros efectos tóxicos; las dosis de dexametasona y/o bortezomib recomendadas se han reducido a partir de los datos posteriores que muestran una menor toxicidad y una eficacia similar de las dosis reducidas.

Modificado de Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91:720-734.

de la insuficiencia renal aguda debida a nefropatía por cilindros de cadenas ligeras es fundamental para la supervivencia total a largo plazo. Si el paciente no tiene oliguria, son necesarios líquidos intravenosos con furosemida para mantener una diuresis elevada (100 ml/h). Si se piensa que la causa subyacente es la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras por los hallazgos clínicos (p. ej., cadenas ligeras libres séricas > 150 mg/dl) o por la biopsia renal, se recomienda la plasmaféresis a diario durante 5 días para reducir las concentraciones de cadenas ligeras circulantes. Es necesaria la hemodiálisis si se produce azoemia sintomática. El pilar de la terapia es un tratamiento intensivo del mieloma con un régimen como VCD o bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD). Es necesario el alopurinol si hay hiperuricemia.

Infección

Es necesario un tratamiento temprano y adecuado de las infecciones bacterianas. Deben platearse antibióticos profilácticos, como el trimetoprim-sulfametoxazol, en pacientes que reciben corticoides en dosis altas. Los pacientes tratados con bortezomib deben recibir aciclovir como profilaxis contra el herpes zóster. La inmunoglobulina intravenosa se reserva a pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones graves recurrentes. Las vacunas frente al neumococo y la gripe (cap. 15) se deben administrar a todos los pacientes.

Lesiones esqueléticas

Se animará a los pacientes a mantener la máxima actividad posible, pero evitando traumatismos. El ácido zoledrónico (4 mg por vía intravenosa durante al menos 15 min, cada 4 semanas) o el pamidronato (90 mg por vía intravenosa durante un período de 4 h, cada 4 semanas) se recomiendan a todos los pacientes con enfermedad mielomatosa ósea. Estos preparados reducen la incidencia del dolor óseo, las fracturas patológicas y la compresión medular, y mejoran a veces la supervivencia global.¹⁶ Al cabo de 1-2 años se puede reducir la posología a una dosis cada 3 meses si el paciente se encuentra estable con objeto de minimizar el riesgo de osteonecrosis maxilar, una complicación del tratamiento a largo plazo con bisfosfonatos. El denosumab es un preparado alternativo para pacientes que no toleran el ácido zoledrónico o el pamidronato. La cifoplastia ayuda a pacientes selectos con fracturas vertebrales.

La compresión medular por un plasmocitoma extramedular (cap. 372) se debe sospechar en pacientes con dolor dorsal intenso, debilidad o parestesias en los miembros inferiores, o disfunción vesical o intestinal. El tratamiento inicial debe incluir dexametasona y/o radioterapia. Si se agrava la deficiencia neurológica, será precisa la descompresión quirúrgica.

Otras complicaciones

La hiperviscosidad sintomática (v. más adelante) es menos frecuente que en la macroglobulinemia de Waldenström. La anemia persistente a pesar del tratamiento del mieloma subyacente suele responder a la eritropoyetina (cap. 149).

PRONÓSTICO

Actualmente se considera que el mieloma múltiple es incurable, aunque la supervivencia ha mejorado mucho en los últimos años. La mediana de supervivencia es de aproximadamente 5 años, aunque varía mucho según el estadio clínico y los factores de estratificación del riesgo (v. tabla 178-4). En algunos pacientes se produce una fase terminal aguda o agresiva que se caracteriza por crecimiento tumoral rápido, pancitopenia, masas de los tejidos blandos subcutáneos, reducción de la concentración de proteína M y fiebre; la supervivencia de estos pacientes es de tan solo algunos meses.

ORIENTACIONES FUTURAS

Los esfuerzos futuros se deben orientar a la identificación de nuevos fármacos activos y al desarrollo de combinaciones eficaces de fármacos activos. Se están realizando estudios para mejorar el régimen de acondicionamiento para el trasplante de células progenitoras autólogas e integrar mejor los nuevos tratamientos con el trasplante de células progenitoras.

FORMAS VARIANTES DE MIELOMA MÚLTIPLE

Mieloma múltiple latente

El mieloma múltiple latente (asintomático) se define por la presencia de una concentración de proteína M superior a 3 g/dl en el suero o de 10-60% de células plasmáticas clonales en la médula ósea sin que existan anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones esqueléticas.¹⁷ Desde el punto de vista biológico, los pacientes con mieloma múltiple latente son parecidos a los pacientes con GMSI, pero corren un riesgo mucho mayor de progresión a un mieloma o a un proceso maligno relacionado: 10% anual durante los primeros 5 años, 5% anual durante los 5 años siguientes y 1-2% anual posteriormente. Debido a ello, deben someterse a un seguimiento más estrecho (cada tres o cuatro meses), aunque no hay que tratarlos a menos que se produzca la progresión a un mieloma múltiple sintomático. En un estudio aleatorizado de pequeñas dimensiones se observó un aumento de la supervivencia al utilizar Rd como tratamiento preventivo en pacientes con mieloma múltiple latente de alto riesgo,¹⁸ pero se necesitan más datos antes de poder recomendar esta opción como medida rutinaria.

Leucemia de células plasmáticas

Los pacientes con leucemia de células plasmáticas tienen más del 20% de células plasmáticas en sangre periférica, con un recuento absoluto de células plasmáticas de 2.000/μl o mayor.¹⁸ Se considera que la leucemia de células plasmáticas es primaria cuando se diagnostica en fase leucémica (60%), y secundaria cuando corresponde a la transformación leucémica de un mieloma múltiple diagnosticado previamente (40%). Los pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria son más jóvenes y tienen mayor incidencia de hepatoesplenomegalia y linfadenopatías, mayor recuento plaquetario,

menos lesiones óseas, menor componente de proteína M sérica y mayor supervivencia (mediana de 6,8 en comparación con 1,3 meses) que los pacientes con leucemia de células plasmáticas secundaria. El tratamiento de este proceso no es satisfactorio. Una opción razonable, si el estado clínico del paciente lo permite, consiste en prescribir un régimen inicial agresivo a base de bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido (VDT-PACE) durante dos ciclos, seguido de un trasplante de células madre autólogas y un tratamiento posterior de mantenimiento con un régimen que contenga bortezomib. La leucemia de células plasmáticas secundaria no suele demostrar una respuesta a la quimioterapia, debido a que los pacientes ya han recibido previamente quimioterapia y se han vuelto resistentes.

Mieloma no secretor

Los pacientes con mieloma no secretor no tienen proteína M en suero ni orina y solo representan el 3% de los casos de mieloma. Para hacer el diagnóstico se debe confirmar la naturaleza clonal de las células plasmáticas de la médula mediante inmunoperoxidasa, inmunofluorescencia o citometría de flujo. El tratamiento y la supervivencia de los pacientes con mieloma no secretor son similares a los descritos en pacientes con mieloma típico. La concentración de cadenas ligeras libres en suero es anormal en más del 60% de los pacientes y permite seguir la respuesta al tratamiento.

Mieloma osteoesclerótico (síndrome POEMS)

Este síndrome se caracteriza por polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos (*skin*) (POEMS).¹⁹ Las principales características clínicas son polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con discapacidad predominantemente motora y lesiones esqueléticas escleróticas. La médula ósea habitualmente contiene menos del 5% de células plasmáticas, y es raro que se produzca hipercalcemia e insuficiencia renal. Casi todos los pacientes tienen una proteína M de tipo λ . El diagnóstico se confirma por la identificación de células plasmáticas monoclonales en la biopsia de una lesión esclerótica ósea.

Si las lesiones se limitan a una zona, la radioterapia mejora mucho la neuropatía en más del 50% de los pacientes. Si el paciente tiene lesiones osteoescleróticas diseminadas, el tratamiento se realiza mediante trasplante de células progenitoras autólogas u otros tratamientos sistémicos parecidos a los empleados en el mieloma.

Plasmocitoma óseo solitario (mieloma solitario)

El diagnóstico de plasmocitoma óseo solitario se basa en la demostración histológica de un tumor solitario constituido por células plasmáticas monoclonales idénticas a las que se observan en el mieloma múltiple. Además, en la PET-TC (o TC de cuerpo entero) o la RM de la columna y la pelvis no debe haber otras lesiones de mieloma, y el aspirado medular no debe contener células plasmáticas clonales. Puede haber una proteína M en suero u orina en el momento del diagnóstico, pero su persistencia tras la radioterapia se asocia a mayor riesgo de progresión a mieloma múltiple. El tratamiento incluye radioterapia en dosis de 40-50 Gy. Se considera que los pacientes con un plasmocitoma aparentemente solitario y una afectación clonal limitada (< 10%) de la médula tienen un plasmocitoma solitario con una afectación medular mínima (v. tabla 178-2). El riesgo de recidiva o progresión a mieloma múltiple se aproxima al 10% en 3 años entre los pacientes con plasmocitoma solitario frente al 60% entre los que tienen plasmocitoma solitario y afectación medular mínima.

Plasmocitoma extramedular

Fuera de la médula, los plasmocitomas extramedulares se localizan la mayoría de las veces en las vías respiratorias superiores (80% de los casos), sobre todo cavidad nasal y senos paranasales, nasofaringe y laringe. Los plasmocitomas extramedulares también pueden localizarse en el tubo digestivo, sistema nervioso central, vejiga urinaria, tiroides, mama, testículo, glándula parótida o ganglios linfáticos. Los plasmocitomas extramedulares pueden ser solitarios²⁰ o pueden aparecer en el contexto de un mieloma previo. El diagnóstico de plasmocitoma extramedular solitario se basa en la detección de un tumor de células plasmáticas a nivel extramedular, ausencia de células clonales en el estudio de la médula ósea y ausencia de otras lesiones óseas o extramedulares en los correspondientes estudios radiográficos. El tratamiento del plasmocitoma extramedular solitario supone la resección quirúrgica completa o la radioterapia tumorocida. El plasmocitoma puede recidivar localmente, causar metástasis en los ganglios regionales o, rara vez, evolucionar a mieloma múltiple. El pronóstico de los pacientes con plasmocitoma extramedular solitario suele ser mejor que el de los que tienen plasmocitoma óseo solitario.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM (MACROGLOBULINEMIA PRIMARIA)

DEFINICIÓN

La macroglobulinemia de Waldenström se debe a la proliferación incontrolada de linfocitos y células plasmáticas con producción de una proteína M de tipo IgM. Se desconoce la causa, pero se han descrito agregados familiares. La mediana de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 65 años, y el 60% son hombres. Los criterios diagnósticos son gammapatía monoclonal de tipo IgM (independientemente del tamaño de la proteína M), infiltración medular del 10% o superior (en general intertrabecular) por linfocitos clonales con diferenciación plasmocitoide o de células plasmáticas e inmunofenotipo característico (es decir, IgM⁺ superficial, CD5^{+/+}, CD10⁻, CD19⁺, CD20⁺ y CD23⁻), que permite descartar de forma satisfactoria otros síndromes linfoproliferativos, como LLC (cap. 174) y linfoma de células del manto (cap. 176). Se ha comprobado que la mayoría de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström presentan una mutación recurrente del gen *MYD88* (*MYD88 L265P*) y se cree que es relativamente específica de este trastorno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales frecuentes son debilidad, astenia y hemorragia (en general por rezumamiento de la región oronasal). También puede haber visión borrosa o pérdida de visión, disnea, pérdida de peso, síntomas neurológicos, infecciones de repetición e insuficiencia cardíaca. A diferencia de lo que sucede en el mieloma múltiple, las lesiones óseas líticas, la insuficiencia renal y la amiloidosis son poco frecuentes. En la exploración se detecta palidez, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías. También puede haber hemorragias y exudados retinianos y congestión venosa con segmentación vascular (formación de «ristra de salchichas»). La neuropatía periférica sensitiva y motora es frecuente. La afectación pulmonar se manifiesta como infiltrados pulmonares difusos y masas aisladas.

Evaluación de laboratorio

Casi todos los pacientes tienen anemia normocítica y normocrómica de moderada a grave. El patrón de la electroforesis del suero se caracteriza por un pico alto y estrecho o una banda densa que corresponde al tipo IgM en la inmunofijación. La concentración de IgM está elevada. Se detecta una cadena ligera monoclonal en la orina del 80% de los pacientes, pero la proteinuria en general es pequeña.

El aspirado de la médula ósea suele ser hipocelular, pero la biopsia es hiperclular y hay infiltración extensa de células linfocíticas y células plasmáticas o células linfoplasmocíticas. Es frecuente encontrar muchos mastocitos. Hay una llamativa agrupación de los eritrocitos en pilas de monedas (cap. 148), y la velocidad de sedimentación está muy aumentada. En aproximadamente el 10% de los casos hay también crioglobulinemia de tipo I (v. más adelante).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precisa la combinación de síntomas y hallazgos físicos típicos, la presencia de una proteína M de tipo IgM y un 10% o más de infiltración linfoplasmocítica de la médula ósea.²¹ Las células linfoplasmocíticas expresan CD19, CD20 y CD22, mientras que la expresión de CD5 y CD10 solo se produce en una proporción pequeña. Se considera que los pacientes asintomáticos con el 10% o más de infiltración linfoplasmocítica de la médula ósea tienen una forma latente de macroglobulinemia de Waldenström. Hay que descartar mieloma múltiple, LLC y GMSI de tipo IgM.

En ocasiones se ha considerado que los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de macroglobulinemia de Waldenström pero que tienen menos de 3 g/dl de proteína IgM en el momento del diagnóstico tienen <linfoma linfoplasmocítico con proteína M de tipo IgM> (cap. 176). Sin embargo, salvo por la hiperviscosidad, las manifestaciones clínicas, el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes no son distintos a los descritos en pacientes con una concentración de IgM de 3 g/dl o superior, por lo que se considera que estos pacientes también tienen una macroglobulinemia de Waldenström según la definición actual.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes no deben recibir tratamiento salvo que tengan anemia; síntomas constitucionales, como debilidad, astenia, sudoración nocturna o pérdida de peso; hiperviscosidad, o hepatoesplenomegalia o linfadenopatías grandes. Los regímenes más utilizados como terapia de primera línea son ibrutinib más rituximab,²² bendamustina más rituximab (BR), dexametasona, rituximab, ciclofosfamida (DRC) e ibrutinib.²² Si bien apenas se tienen datos sobre el trasplante de células madre, en los pacientes que reúnan las condiciones necesarias convendría recolectar y criopreservar las células madre para un futuro trasplante. El rituximab (cap. 33) en monoterapia produce una respuesta aproximada del 50% en los pacientes no tratados y, por tanto, constituye una opción para los pacientes con una enfermedad indolente de carga baja.

En las recidivas se pueden administrar los fármacos utilizados como tratamiento inicial, en monoterapia o combinados. Se puede plantear el trasplante de células progenitoras autólogas en pacientes idóneos con enfermedad recurrente. Otras opciones son la cladribina o la fludarabina, con o sin rituximab, los regímenes a base de lenalidomida o bortezomib, y otros regímenes utilizados en el tratamiento del linfoma no hodgkiniano (cap. 176).

Puede observarse una falsa disminución de la concentración de hemoglobina y del hematocrito por aumento del volumen plasmático secundario a la gran cantidad de proteína M intravascular. La hiperviscosidad sintomática se debe tratar mediante plasmaféresis. La mediana de supervivencia de los pacientes con macroglobulinemia es superior a 5-7 años.

SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDAD

El síndrome de hiperviscosidad se produce en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que tienen concentraciones séricas elevadas de proteína M de tipo IgM (> 5 g/dl) y en ocasiones en pacientes con mieloma, sobre todo de tipo IgA. Ante un determinado nivel de paraproteína, es más probable que la IgM o la IgA causen hiperviscosidad que la IgG, porque las primeras circulan como pentámeros o dímeros, respectivamente, a diferencia de la IgG monomérica. La hemorragia nasal crónica y la gingivorragia son los síntomas más frecuentes de la hiperviscosidad, aunque también puede producirse hemorragia posquirúrgica o digestiva. Las hemorragias retinianas son frecuentes y se puede ver congestión venosa con segmentación similar a una ristra de salchichas y edema de papila (fig. 178-8). En ocasiones, el paciente refiere visión borrosa o pérdida de visión. Pueden aparecer mareos, cefalea, vértigo, nistagmo, hipoacusia, ataxia, parestesias, diplopía, somnolencia y coma. La hiperviscosidad puede precipitar o empeorar una insuficiencia cardíaca. La mayor parte de los pacientes tienen síntomas cuando la viscosidad relativa es mayor de 4 cP, pero la relación entre la viscosidad sérica y la sintomatología no es exacta. No se han realizado estudios aleatorizados sobre el tratamiento del síndrome de hiperviscosidad. Los pacientes con hiperviscosidad sintomática deben ser tratados con plasmaféresis y quimioterapia para la neoplasia maligna subyacente. Debe realizarse a diario plasmaféresis con 3-4 l de albúmina hasta que el paciente esté asintomático. La plasmaféresis es eficaz de manera rápida (de dos a tres tratamientos) en el caso de las proteínas M de tipo IgM, que son principalmente intravasculares; en el caso de las proteínas M de tipo IgG pueden ser necesarios múltiples intentos porque una cantidad significativa de IgG puede estar en el espacio extravascular.

ENFERMEDADES DE CADENAS PESADAS

La enfermedad de cadenas pesadas (ECP) se caracteriza por la presencia en suero u orina de una proteína M que corresponde a una porción de la cadena pesada de las inmunoglobulinas. Estas cadenas pesadas no van unidas a cadenas ligeras y se deben a un proceso linfoproliferativo de células linfoplasmocitoides. Existen tres tipos fundamentales: ECP- γ , ECP- α y ECP- μ .

ECP- γ

Los pacientes con ECP- γ suelen tener inicialmente una enfermedad parecida a un linfoma, pero las manifestaciones clínicas son variadas y van desde un síndrome linfoproliferativo agresivo hasta un estado asintomático. La hepatoesplenomegalia y las linfadenopatías se encuentran en aproximadamente el 60% de los enfermos. Aparece anemia en el 80% de los pacientes inicialmente, y en casi todos al final. El patrón electroforético suele mostrar una banda de base ancha más sugestiva de aumento policlonal que de proteína M. El diagnóstico depende de la identificación de una cadena pesada γ monoclonal aislada en la inmunofijación del suero, sin datos de expresión de cadenas ligeras κ o λ monoclonales.

El tratamiento solo está indicado cuando los pacientes están sintomáticos e incluye quimioterapia con los regímenes empleados en el tratamiento del linfoma no Hodgkiniano (cap. 176), como ciclofosfamida, vincristina y prednisona. El pronóstico de la ECP- γ es muy variable y va desde una evolución rápidamente progresiva con deterioro en pocas semanas hasta la presencia asintomática de una cadena pesada monoclonal estable en suero u orina.



FIGURA 178-8. Síndrome de hiperviscosidad. Imagen de la retina del ojo derecho de un paciente con macroglobulinemia de Waldenström y síndrome de hiperviscosidad que muestra segmentación (dilataciones venulares focales), hemorragias intrarretinianas, microaneurismas y manchas algodonosas peripapilares, con tumefacción de la papila (papiledema).

ECP- α

La ECP- α es la forma más frecuente de ECP y se produce en pacientes de origen mediterráneo o de Oriente Próximo, en general durante las décadas segunda o tercera de la vida. Aproximadamente el 60% son hombres. En general afecta al tubo digestivo y se produce malabsorción grave con diarrea, esteatorrea y pérdida de peso (cap. 131). La infiltración por células plasmáticas de la mucosa yeyunal es la característica histopatológica más frecuente. La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado se limita a pacientes con lesiones en el intestino delgado que tienen las alteraciones histopatológicas de la ECP- α , pero no sintetizan cadenas pesadas α .

El patrón electroforético de proteínas séricas es normal en la mitad de los casos; en los demás puede haber una banda ancha poco llamativa en las regiones $\alpha 2$ o β . El diagnóstico depende de la identificación de una cadena pesada monoclonal α aislada en la inmunofijación, sin datos de expresión de cadenas ligeras κ o λ monoclonales. La cantidad de cadena pesada α en orina es baja.

Sin tratamiento, la ECP- α es progresiva y mortal. El tratamiento habitual incluye antibióticos, como tetraciclinas, y la erradicación de cualquier infección parasitaria asociada. Los pacientes que no responden bien a los antibióticos deben recibir una quimioterapia parecida a la empleada en los linfomas no Hodgkinianos, como ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, vincristina y prednisona (régimen CHOP) (cap. 176).

ECP- μ

Esta enfermedad se caracteriza por la demostración en la inmunofijación del suero de un fragmento de cadena μ monoclonal aislada, sin datos de expresión de cadenas ligeras κ o λ monoclonales. El patrón electroforético de las proteínas séricas suele ser normal salvo porque hay hipogammaglobulinemia. Se ha descrito proteinuria de Bence Jones en dos tercios de los casos. Existe un aumento de linfocitos, células plasmáticas y células linfoplasmocíticas en la médula ósea. La vacuolización de las células plasmáticas es frecuente y debe sugerir una posible ECP. La evolución de la ECP- μ es variable, y la supervivencia varía desde pocos meses hasta muchos años. El tratamiento incluye corticoides y fármacos alquilantes.

CRIOGLOBULINEMIA

Las crioglobulinas son proteínas plasmáticas que precipitan cuando se enfrían y se disuelven cuando se calientan. Se llaman idiopáticas o esenciales cuando no se asocian a ninguna enfermedad reconocible. Las crioglobulinas se clasifican en tres tipos: tipo I (monoclonales), tipo II (mixtas monoclonales y policlonales) y tipo III (policlonales).²³

Crioglobulinemia de tipo I

La crioglobulinemia de tipo I (monoclonal) suele ser de clase IgM o IgG, pero se han descrito casos con IgA y crioglobulinas de Bence Jones. La mayor parte de los pacientes, aunque tengan cantidades elevadas de crioglobulinas de tipo I, están completamente asintomáticos. Otros que tienen crioglobulinas monoclonales en el intervalo de 1-2 g/dl pueden tener datos de vasculitis con dolor, púrpura, fenómeno de Raynaud, cianosis e incluso úlceras y esfacelación de la piel y el tejido subcutáneo (fig. 178-9) cuando se exponen al frío porque sus crioglobulinas precipitan a temperaturas relativamente elevadas. Las crioglobulinas de tipo I se asocian a macroglobulinemia, mieloma múltiple o GMSI. El tratamiento de los pacientes con crioglobulinemia de tipo I sintomática y síntomas intensos es parecido al descrito en la macroglobulinemia de Waldenström de tipo IgM y el mieloma múltiple de tipo distinto a IgM.

Crioglobulinemia de tipo II

La crioglobulinemia de tipo II (mixta) habitualmente supone la presencia de un inmunocomplejo de proteína M de tipo IgM e IgG policlonal, aunque en ocasiones se encuentran IgG o IgA monoclonales además de IgM policlonal. La electroforesis de las proteínas séricas suele mostrar un patrón normal o un patrón de hipergammaglobulinemia policlonal difusa. La cantidad de crioglobulina mixta suele ser inferior a 0,2 g/dl. A pesar del componente monoclonal, la mayoría de los pacientes no tienen un trastorno de células plasmáticas clonales; por el contrario, tienen datos serológicos de infección por el virus de la hepatitis C (cap. 140). Actualmente se piensa que la hepatitis C es la causa de la mayoría de los casos de crioglobulinemia de tipo II.

La mayor parte de las manifestaciones clínicas se relacionan con la aparición de una vasculitis e incluyen púrpura palpable, livedo reticular, poliartalgias y neuropatía. La afectación articular es simétrica, pero es raro que aparezcan deformaciones articulares. También se ha descrito fenómeno de Raynaud, necrosis cutánea y afectación neurológica. En casi el 80% de las muestras de biopsia renal se identifica una lesión glomerular. Puede producirse síndrome nefrótico, aunque la insuficiencia renal grave es poco frecuente.

Se debe tratar la infección subyacente por el virus de la hepatitis C (cap. 140). A menudo es necesaria la administración de corticosteroides para el control de la vasculitis. Deben utilizarse fármacos para tratar el componente monoclonal, como ciclofosfamida o rituximab, cuando no se obtiene respuesta. La plasmaféresis (con un circuito calentado) es útil para el tratamiento agudo de los síntomas, ya que elimina los inmunocomplejos circulantes.



FIGURA 178-9. Infarto cutáneo en la crioglobulinemia. La piel tiene un patrón reticulado como consecuencia de la salida de eritrocitos desde los capilares cutáneos lesionados. Se ha producido necrosis y ulceración en zonas periféricas por bloqueo vascular. Este paciente finalmente precisó cirugía plástica. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Crioglobulinemia de tipo III

En la crioglobulinemia de tipo III (policlonal) no hay un componente monoclonal ni se asocia a ningún trastorno proliferativo clonal de células plasmáticas. Las crioglobulinas de tipo III se encuentran en muchos pacientes con infecciones o inflamaciones crónicas y en general no tienen importancia clínica salvo que se asocien a infección por el virus de la hepatitis C.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371:895-905.
- A2. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone induction followed by lenalidomide and dexamethasone maintenance in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem cell transplant: results of the randomised phase III SWOG trial S0777. *Lancet*. 2017;389:519-527.
- A3. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:29-37.
- A4. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376:1311-1320.
- A5. Mina R, Petrucci MT, Corradini P, et al. Treatment intensification with autologous stem cell transplantation and lenalidomide maintenance improves survival outcomes of patients with newly diagnosed multiple myeloma in complete response. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18:533-540.
- A6. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1782-1791.
- A7. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1770-1781.
- A8. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:2946-2955.
- A9. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:1195-1203.
- A10. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378:518-528.
- A11. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371:906-917.
- A12. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1055-1066.
- A13. Scott K, Hayden PJ, Will A, et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4. CD010816.
- A14. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372:142-152.
- A15. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374:1621-1634.
- A16. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:1319-1331.
- A17. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:754-766.
- A18. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373:621-631.
- A19. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2018;379:1811-1822.
- A20. San-Miguel MDJF, Hungria VTM, Yoon MDS. Randomized phase 3 trial of the deacetylase inhibitor panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15:1195-1206.
- A21. Anderson K, Ismaili N, Flynn PJ, et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36:812-818.

- A22. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2013;369:438-447.
- A23. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378:2399-2410.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

179

AMILOIDOSIS

MORIE A. GERTZ

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las amiloidosis son enfermedades causadas por un error de plegamiento de ciertas proteínas: la proteína precursora sufre un cambio de conformación, que, a su vez, da lugar a la formación de fibrillas amiloides que dañan diferentes órganos. La amiloidosis cursa de manera localizada o sistémica. En la amiloidosis sistémica (tabla 179-1), el depósito de amiloide ocurre en lugares remotos a la producción de la proteína precursora.¹ En la amiloidosis localizada, los depósitos se forman exclusivamente allí donde se sintetiza la proteína precursora. A pesar de las diferencias estructurales y funcionales, las fibrillas amiloides, formadas por todas estas proteínas precursoras diversas, comparten una estructura cruzada β y forman filamentos de 2 a 5 nm de diámetro que se arrollan entre sí o generan fibrillas con adherencias laterales e intensidades distintas a 4,7 y 10 Å.

AMILOIDOSIS SISTÉMICA EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la amiloidosis se aproxima a 8 por millón de personas y año. En una serie amplia, el 75% de los casos correspondían a amiloidosis de cadenas ligeras; el 15%, a amiloidosis secundaria, y el 1%, a amiloidosis senil; el resto eran amiloidosis familiares, la mayoría de ellas con una transtiretina mutada y las demás con mutaciones raras de los genes enumerados en la tabla 179-1. La amiloidosis TTR de tipo silvestre no se reconoce a menudo en clínica y probablemente sea mucho más frecuente de lo que se creía en un principio.

Amiloidosis sistémica de cadenas ligeras BIOPATOLOGÍA

En casos raros, la amiloidosis de cadenas ligeras tiene carácter familiar debido a una mutación en el gen de las cadenas ligeras y no obedece a una discrasia de células plasmáticas monoclonales.² La amiloidosis de cadenas ligeras de la inmunoglobulina se caracteriza por una población clonal de células plasmáticas de la médula ósea que produce una cadena ligera monoclonal del tipo κ o λ -molécula intacta o fragmento-. Las proteínas con la cadena ligera, en lugar de adoptar mayoritariamente una configuración helicoidal α , se pliegan mal y crean una lámina plisada β .³ Estas proteínas insolubles se depositan en los tejidos e interfieren en la función de los órganos. La configuración de la lámina plisada β explica las propiedades de tinción; cuando la proteína se tiñe de rojo Congo y se examina bajo luz polarizada, se detecta la birrefringencia verde manzana necesaria para el diagnóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuesta mucho diagnosticar la amiloidosis, un auténtico reto para los internistas. Los síntomas de presentación son, en ocasiones, variados y remedan trastornos mucho más conocidos (tabla 179-2). Los signos comprenden un aumento de tamaño de la lengua con indentaciones dentales (fig. 179-1) y el «pellizco» o púrpura periorbitaria (fig. 179-2), consecuencia de la fragilidad vascular. Los signos son específicos, pero carecen de sensibilidad, ya que no más del 20% de los pacientes los presentan. No se conoce ningún estudio de imagen o analítico diagnóstico de la enfermedad. Por esta razón, el médico deberá sospechar la amiloidosis o, de lo contrario, la omitirá. El riñón suele afectarse por la amiloidosis (el 58% de los casos). El diagnóstico se sospecha ante cualquier paciente que presente proteinuria de rango nefrótico no diabético (cap. 113).⁴ Un tercio de los pacientes con amiloidosis sufren un síndrome nefrótico que se manifiesta por un aumento llamativo del nivel de colesterol en sangre (mediana: 270 mg/dl); el análisis

TABLA 179-1 AMILOIDOSIS SISTÉMICA

ENFERMEDAD	CAUSA	ÓRGANOS AFECTADOS
Amiloidosis de cadenas ligeras (AL)	Mutación adquirida y sobreproducción de cadenas ligeras de inmunoglobulinas	Corazón, riñón, hígado, nervios
Amiloidosis de cadenas pesadas	Sobreproducción de cadenas pesadas de inmunoglobulinas	Riñón, hígado, corazón
Amiloidosis sistémica senil (amiloidosis wtTTR)	Acumulación de transtiretina silvestre	Corazón, vasos, tejidos blandos, nervios
Polineuropatía amiloidótica familiar (amiloidosis mTTR)	Mutación hereditaria de la transtiretina	Corazón, riñón, sistema nervioso periférico
Amiloidosis secundaria	Sobreproducción de la proteína amiloide A sérica debida a inflamación crónica	Riñón, hígado, bazo
Amiloidosis relacionada con la diálisis	Oligomerización de microglobulina β_2 inducida por el cobre	Articulaciones, corazón, tracto gastrointestinal, pulmón
Amiloidosis por lisozima	Mutación hereditaria de la lisozima	Riñón, hígado, bazo
Amiloidosis apo AI	Mutación hereditaria de la apolipoproteína AI	Riñón, corazón, hígado
Amiloidosis apo AII	Mutación hereditaria de la apolipoproteína AII	Riñón
Amiloidosis apo AIV	Mutación hereditaria de la apolipoproteína AIV	Riñón
Amiloidosis por fibrinógeno	Mutación hereditaria de la cadena α de fibrinógeno	Riñón
Amiloidosis hereditaria finlandesa	Mutación hereditaria de la gelsolina	Córnea, nervios faciales y periféricos, piel
Amiloidosis por cistatina	Mutación hereditaria de la cistatina C	Vasos sanguíneos cerebrales
Amiloidosis por BriPP	Mutación hereditaria de BriPP	Microvasculatura cerebral

Apo, apolipoproteína; BriPP, proteína precursora de Bri; wtTTR, transtiretina silvestre.
Adaptado de Blancas-Mejia LM, Ramirez-Alvarado M. Systemic amyloidosis. *Annu Rev Biochem.* 2013;82:745-774.

TABLA 179-2 SÍNTOMAS, SIGNOS Y SÍNDROMES DE AMILOIDOSIS SISTÉMICA

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Síntomas frecuentes: fatiga, edema, disnea, anorexia, parestesias
Síntomas raros: claudicación, dolor y rigidez en las articulaciones, síndrome seco
Signos frecuentes: púrpura periorbitaria, glosomegalia, hepatomegalia
Signos raros: infiltración cérea de los párpados, signo de la hombrera

SÍNDROMES

Síndrome nefrótico no diabético
Miocardiopatía no isquémica con «hipertrofia» en la ecocardiografía
Hepatomegalia o elevación de la fosfatasa alcalina sin anomalías en el estudio de imagen
Neuropatía periférica con gammapatía monoclonal de significado incierto o polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con rasgos neurovegetativos
GMSI atípica o mieloma con cadenas ligeras monoclonales y plasmocitosis medular discreta



FIGURA 179-1. Macroglosia (o glosomegalia) de un paciente con amiloidosis. (Tomado de Esplin BL, Gertz MA. Current trends in diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol.* 2013;38:53-96.)

de proteinuria está indicado en todo paciente con una elevación repentina del colesterol sérico. El 10% de las biopsias renales de pacientes con síndrome nefrótico no diabético muestran amiloidosis. La incidencia de sangrado tras una biopsia renal percutánea no aumenta en los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras.

El corazón se daña en el 70% de los pacientes con amiloidosis y la presentación es sutil, porque a menudo la única manifestación es la fatiga.⁵ Como la cardiopatía amiloide (cap. 54) es un trastorno por insuficiencia diastólica, no se aprecian los signos característicos de la miocardiopatía (silueta cardíaca agrandada, fracción de eyección disminuida y redistribución vascular pulmonar). La amiloidosis impone un llenado deficiente del corazón durante la diástole. Los pacientes presentan un volumen telediastólico bajo y, en consecuencia, un volumen sistólico reducido, a pesar de una fracción de eyección completamente normal.⁶ En el electrocardiograma suele observarse un patrón de seudoinfarto, que podría interpretarse como un infarto isquémico silente; este hallazgo motiva una angiografía coronaria, que resulta siempre negativa (a menos que coexista una enfermedad coronaria). En la ecocardiografía se aprecia un engrosamiento de las paredes del corazón por la infiltración amiloide que suele interpretarse como una hipertrofia del ventrículo izquierdo; la causa de la insuficiencia cardíaca se atribuye a la hipertrofia silente o, de manera alternativa, a una miocardiopatía hipertrofica. La miocardiopatía restrictiva se ha confundido con la enfermedad pericárdica y algunos pacientes se han sometido a una pericardiectomía prescindible. Los pacientes con amiloidosis rara vez manifiestan síntomas de cardiopatía isquémica. El realce con gadolinio en las imágenes de RM se retrasa en el 70% de los pacientes con amiloidosis cardíaca. El realce del miocardio se asocia a un aumento de la masa ventricular y a deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo.

El hígado se daña en el 10-20% de los pacientes. La presentación habitual consiste en hepatomegalia y una elevación de la fosfatasa alcalina sérica. La elevación de los

valores de transaminasas y la hiperbilirrubinemia constituyen signos tardíos. Las técnicas de imagen no ayudan, y la captación del hígado es homogénea. Muchos pacientes se someten a estudio de metástasis. La biopsia de hígado no se asocia a una mayor tasa de sangrado. Rara vez, los pacientes acuden con una rotura esplénica espontánea. La deficiencia adquirida del factor X de la coagulación (cap. 165) es específica de la amiloidosis de cadenas ligeras y, en ocasiones, se asocia a hemorragia grave. Los niveles del factor X mejoran con una terapia efectiva.

La neuropatía periférica (cap. 392) asociada a la amiloidosis (15%) comienza en las extremidades inferiores, es simétrica y de ordinario sensitiva o sensitivomotora. Cuando se detecta una proteína monoclonal, los diagnósticos habituales son polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía asociada a gammapatía monoclonal de significado incierto.⁷ La neuropatía autónoma asociada ocurre en el 4% de los pacientes y se caracteriza por hipotensión ortostática atribuida erróneamente a una insuficiencia cardíaca. La dismotilidad autónoma del intestino es un signo asociado frecuente (cap. 127). Puede afectar a la parte alta del intestino y causar una pseudoobstrucción y emesis de repetición, o a la parte baja y cursar con estreñimiento alternante e incontinencia fecal. La diarrea secundaria a insuficiencia autónoma se ha diagnosticado



FIGURA 179-2. Púrpura periorbitaria en la amiloidosis. (Tomado de Kitchens CS. *Purpura and other hematovascular disorders*. In: Kitchens CS, Konkle BA, Kessler CM, eds. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.)

por error como colitis colágena si se detectan depósitos eosinofílicos en la mucosa intestinal en la tinción con hematoxilina-eosina y no se realiza la tinción de rojo Congo. El síndrome del túnel carpiano (cap. 392) afecta al 10-15% de los enfermos; en clínica, no se diferencia del síndrome asociado a lesiones por estrés repetido, pero tampoco suele mejorar tras la liberación quirúrgica de adherencias. En raras ocasiones, los síntomas iniciales consisten en enfermedad pulmonar intersticial, seudoclaudicación, depósitos periarticulares y pérdida inexplicable de peso.

La amiloidosis sistémica se puede confundir con el mieloma múltiple temprano (cap. 178). Los pacientes que presentan síntomas vagos de fatiga y edema tienen una proteína monoclonal en la orina, y la biopsia de médula ósea revela una plasmocitosis clonal con una mediana del 10% de células plasmáticas en la médula ósea. Se suele creer que estos pacientes sufren un mieloma múltiple atípico cuando no se reconoce el síndrome amiloide subyacente. En estos casos se establece un diagnóstico erróneo de mieloma de riñón o de neuropatía desmielinizante al no haberse efectuado un estudio diagnóstico adecuado para excluir la amiloidosis.

DIAGNÓSTICO

Pruebas iniciales

La amiloidosis no es la causa más probable de la proteinuria no diabética, una miocardiopatía sin factores de riesgo isquémico, una hepatomegalia inexplicable, una neuropatía periférica o autónoma o un síndrome del túnel carpiano. El trastorno solo ocurre en 8 personas por millón y año, y la biopsia sistemática no está indicada cada vez que se observan síntomas compatibles. El signo clásico de la púrpura periorbitaria se da solo en el 10% de los pacientes, suele limitarse a erupciones petequiales sobre los párpados y se omite con facilidad. El aumento de tamaño de la lengua sucede en un 10-15% de los pacientes; por tanto, pese a su especificidad, carece de sensibilidad diagnóstica. Es posible que la amiloidosis no se reconozca en pacientes con lenguas agrandadas o que se examine a estos pacientes por acromegalia o que se les someta a biopsias innecesarias de lengua ante la sospecha de un cáncer epidermoide.

La amiloidosis sistémica de cadenas ligeras se debe separar de la amiloidosis sistémica, bastante menos frecuente, que se asocia a miocardiopatías y neuropatías amiloides hereditarias (amiloidosis familiar) o a infecciones crónicas y artropatías inflamatorias (amiloidosis secundaria). Por definición, la amiloidosis de cadenas ligeras es una discrasia de células plasmáticas (cap. 178); por consiguiente, prácticamente todos los pacientes presentan una anomalía detectable de la inmunoglobulina mediante inmunofijación del suero o la orina o muestran resultados anómalos en un análisis de las cadenas ligeras libres de inmunoglobulina en el suero. Cuando un paciente acude con un síndrome clínico compatible, estos estudios diagnósticos se completarán antes de realizar estudios diagnósticos invasivos (fig. 179-3).⁸ La electroforesis simple sin inmunofijación no resulta adecuada, porque la cantidad de proteínas monoclonales de la mayoría de los pacientes es muy baja y no trazará ningún pico detectable en la electroforesis de las proteínas séricas. Cuando se combinan estos tres estudios diagnósticos, la sensibilidad llega al 100%.

No obstante, con las pruebas modernas, es posible detectar un componente monoclonal hasta en el 20% de los pacientes con amiloidosis de cadenas no ligeras. La tipificación inequívoca del amiloide es esencial. En tales casos, para establecer el diagnóstico definitivo se necesita la espectrometría de masas o la microscopía inmunoelectrónica, cuya especificidad para la amiloidosis de cadenas ligeras roza el 100%. Si se detecta una proteína monoclonal, se solicitarán pruebas adicionales de la amiloide, que se describen más adelante. Si no se detecta una proteína monoclonal, caben tres posibilidades: 1) el paciente no sufre amiloidosis; 2) si se sabe que el paciente sufre amiloidosis, esta podría

ser localizada y no sistémica, o 3) si se sabe que el paciente sufre amiloidosis sistémica, esta puede tratarse de una variante senil o familiar y no de cadenas ligeras (véase la sección posterior sobre otras formas de amiloidosis).

Prueba definitiva

En vista del pronóstico grave de la amiloidosis de cadenas ligeras, el diagnóstico debe confirmarse mediante biopsia (con tinción de rojo Congo) en todos los casos.⁹ Parece razonable biopsiar el riñón cuando el síntoma inicial es la proteinuria, el corazón cuando se detecta la miocardiopatía, el hígado cuando hay hepatomegalia y elevación de la fosfatasa alcalina, o el nervio cuando se observa una pérdida funcional sensitivomotora, pero estos procedimientos, invasivos y en ocasiones arriesgados, no resultan necesarios. La aspiración de la grasa subcutánea es una técnica ambulatoria cuyos resultados se obtienen a las 24 h y detecta los depósitos de amiloide en el 70% de los pacientes. La médula ósea es un segundo lugar conveniente para la biopsia; esta prueba se precisa a menudo para descartar un posible mieloma múltiple asociado. La biopsia de médula resulta positiva en el 50% de los pacientes. Cuando se combinan la aspiración de grasa subcutánea con la biopsia de médula ósea, se detecta amiloide en el 80% de los pacientes. El resto de los pacientes se someterán a una biopsia del órgano correspondiente.

Una vez detectados los depósitos amiloides en los tejidos, hay que ampliar el estudio diagnóstico. La presencia de una proteína monoclonal en el suero o en la orina y de depósitos congófilos en el tejido no significa que la amiloidosis sea de cadenas ligeras. Es esencial realizar nuevos estudios diagnósticos para clasificar el tipo de amiloide antes de iniciar el tratamiento. Los estudios inmunohistoquímicos del tejido ayudan, pero el plegado erróneo de la cadena ligera amiloide suele impedir el reconocimiento de los epitopos por los antisueros comerciales; por eso, hay tantos resultados falsos negativos. El análisis del depósito amiloide por espectrometría de masas se puede aplicar al tejido incluido en parafina y valida el tipo de amiloide obtenido mediante secuenciación directa de los aminoácidos; así se corrobora que las cadenas ligeras de inmunoglobulinas son, sin ningún género de duda, el origen de la proteína amiloide.

TRATAMIENTO

Tto

Antes se creía que la amiloidosis de cadenas ligeras era intratable e inevitablemente mortal. Con la terapia actual, se obtienen tasas regulares de respuesta del 70% y una supervivencia mediana superior a 5 años.¹⁰ Resultaría ideal disponer de preparados que revirtieran el plegado erróneo de la proteína y la solubilizaran, pero se encuentran en fase de investigación en estos momentos. La fuente de la cadena ligera de inmunoglobulinas es la población de células plasmáticas clonales de la médula ósea. Todas las terapias conocidas se dirigen a la destrucción del clon de la célula de plasma.

Las dos opciones de tratamiento son la quimioterapia en dosis tradicionales y la quimioterapia en dosis altas con trasplante autólogo de células madre. La mayoría de los pacientes no pueden aspirar a la terapia en dosis altas por razones de edad, disfunción cardíaca avanzada o insuficiencia renal. El melfalán en dosis altas es una modalidad factible para determinados pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras y se asocia a una alta tasa de respuestas hematológicas y orgánicas que permiten una supervivencia prolongada. Las terapias actuales consisten en combinaciones de melfalán, ciclofosfamida, dexametasona, bortezomib y lenalidomida. El tratamiento con una combinación de bortezomib (1,5 mg/m² cada semana), ciclofosfamida (300 mg/m² por vía oral cada semana) y dexametasona (40 mg cada semana) ha producido respuestas hematológicas rápidas y completas en la mayoría de los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras, con pocos efectos secundarios.¹¹ La pomalidomida más dexametasona parece una terapia de rescate útil.¹² El tratamiento eficaz se ha asociado con una resolución del síndrome nefrótico, la insuficiencia cardíaca y la hepatomegalia. Para los pacientes con insuficiencia renal crónica, el trasplante de riñón (cap. 122) representa una opción.¹³ Se están analizando otros anticuerpos contra las fibrillas amiloides.

Evaluación del efecto terapéutico

El análisis de las cadenas ligeras libres de inmunoglobulina en el suero se ha citado como prueba de cribado útil de los pacientes con un síndrome clínico compatible. Este ensayo también se emplea para medir el efecto terapéutico, porque el nivel de cadenas ligeras resulta cuantificable y reproducible.¹⁴ De acuerdo con los criterios actuales de respuesta hematológica, la terapia satisfactoria se caracteriza por una reducción del 50% de los niveles anómalos de cadenas ligeras libres. Según los estudios, los pacientes que logran una normalización completa de las cadenas ligeras libres obtienen mejores resultados, pero se desconoce si los pacientes que no alcanzan dicho nivel de respuesta precisan un tratamiento más intensivo con la idea de eliminar este precursor sérico amiloide patógeno. Los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) que muestran una diferencia de menos de 50 mg/l entre las cadenas ligeras afectadas y no afectadas en la circulación (carga baja de cadenas ligeras libres) obtienen mejores resultados.^{15,16}

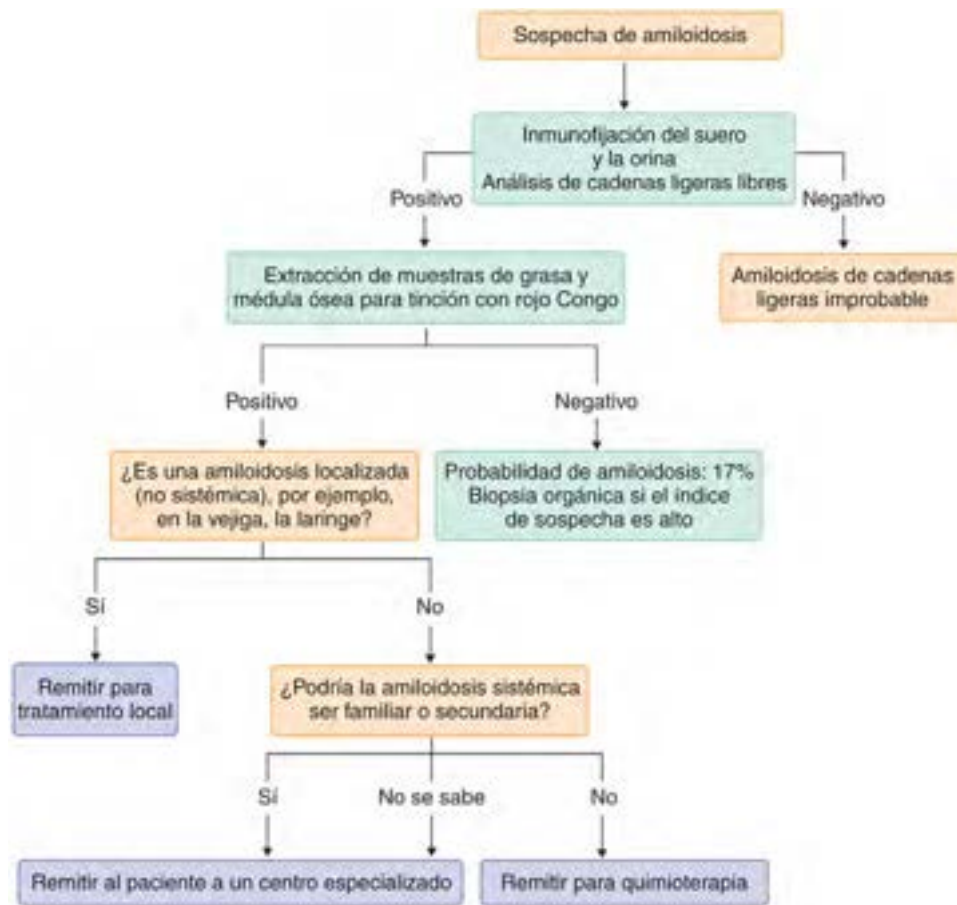


FIGURA 179-3. Algoritmo para el diagnóstico costo-efectivo de la amiloidosis sistémica de cadenas ligeras.

PRONÓSTICO

La evolución de los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras depende del grado de afectación cardíaca (cap. 54). Desde la introducción de la hemodiálisis sistemática para esta población, la muerte por insuficiencia renal ocurre pocas veces. Cuanto mayor sea la afectación cardíaca, menor será la supervivencia del paciente.¹⁷ La ecocardiografía proporciona información útil sobre la fracción de eyección, el grosor del tabique ventricular y de la pared libre del ventrículo izquierdo, así como sobre el porcentaje de estrés (velocidad de acortamiento de la pared). La ecocardiografía Doppler proporciona mediciones cuantitativas de la función diastólica y refleja la disminución del flujo sanguíneo en la cavidad ventricular a medida que se llena el ventrículo izquierdo no distensible. Esta «rigidez», medida por el tiempo de desaceleración, ofrece información valiosa y se correlaciona bien con la supervivencia.

Los biomarcadores cardíacos poseen una sensibilidad extrema para la función miocárdica, resultan reproducibles y se emplean no solo para el pronóstico, sino también para vigilar la respuesta cardíaca después de una terapia eficaz. El valor de la troponina sérica predice de manera poderosa la supervivencia de pacientes con amiloidosis, y el valor del péptido natriurético cerebral N-terminal, también la supervivencia. Se ha desarrollado un sistema de estadificación con estos dos biomarcadores cardíacos y con la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres afectadas y no afectadas para predecir con exactitud la supervivencia.

OTRAS AMILOIDOSIS SISTÉMICAS

Amiloidosis sistémica senil

La amiloidosis sistémica senil obedece al depósito de una proteína sérica normal, la transtiretina, en el miocardio. La presentación clínica de la amiloidosis sistémica senil no se distingue de la de la amiloidosis de cadenas ligeras cardíacas, y el diagnóstico suele requerir una biopsia endomiocárdica. La mayoría de los pacientes tienen más de 70 años y la supervivencia mediana es de 3,6 años. Cuando se detecta una proteína monoclonal, resulta casual, y la confirmación del tipo exige de ordinario un análisis de los tejidos con el depósito amiloide. El tratamiento es de soporte, y la enfermedad progresa habitualmente despacio. La elevación del péptido natriurético cerebral y del ácido úrico, la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo se asocian a una supervivencia del 35% a los 5 años.

Amiloidosis familiar

La amiloidosis familiar es rara en EE. UU. y representa solo el 3% de las amiloidosis sistémicas. Los pacientes suelen manifestar todo el espectro clínico asociado a la amiloidosis, es decir, cardiomiopatía, neuropatía periférica y proteinuria.¹⁸ Los pacientes no tienen una proteína monoclonal, porque el precursor depositado es una forma mutante de transtiretina, fibrinógeno, lisozima o apolipoproteína A.

Entre las 100 o más mutaciones puntuales de la transtiretina,¹⁹ una variante importante de la amiloidosis familiar en EE. UU. se asocia a un alelo cuya valina de la posición 122 es sustituida por una isoleucina (transtiretina Val-122-Ile). El 4% de los estadounidenses de raza negra portan una sustitución heterocigota de valina por isoleucina en la proteína transtiretina, que aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca incidental en un 50%, pero no el de mortalidad.²⁰ No obstante, su detección posee implicaciones importantes para el asesoramiento genético. La transtiretina con mutación Val30Met causa una polineuropatía amiloide familiar de inicio tardío.²¹ Las causas menos habituales de amiloidosis sistémica hereditaria son mutaciones desestabilizadoras o deleciones de lisozima, apolipoproteína AI,²² apolipoproteína AII, apolipoproteína AIV, cadena α de fibrinógeno, gelsolina y cistatina C. El diagnóstico, habitualmente por biopsia en las primeras etapas, resulta esencial para aplicar un tratamiento oportuno que prevenga o retrase la progresión. En una gammagrafía ósea, la captación miocárdica del radioisótopo muestra una sensibilidad superior al 99% y una especificidad del 86% para la amiloidosis cardíaca con transtiretina mutante y silvestre; los resultados positivos falsos se explican casi exclusivamente por la captación de pacientes con amiloidosis cardíaca de cadenas ligeras. En las recomendaciones recientes se alientan asimismo el asesoramiento y las pruebas genéticas presintomáticas de rutina.²³

El tafamidis (20-80 mg cada día), que también se une de manera no cooperativa a los dos sitios de la tiroxina en la forma tetramérica de la transtiretina y, por tanto, impide su disociación en monómeros, retrasa la progresión de la miocardiopatía amiloide por transtiretina y reduce la mortalidad por todas las causas.■ El patisirán (en general, 30 mg i.v. cada 3 semanas), un ARN interferente pequeño que bloquea la producción de transtiretina, también disminuye el grosor de la pared ventricular, reduce los resultados cardíacos adversos■ y retrasa la progresión de la polineuropatía.■ De manera análoga, el inotersén (284 mg s.c. cada semana) también retrasa la progresión de la polineuropatía y mejora la calidad de vida.■ El diflunisal (antiinflamatorio genérico no esteroideo

aprobado por la Food and Drug Administration que forma complejos con los sitios de unión de la tiroxina en la forma tetramérica de la transtiretina, la estabiliza y, en consecuencia, inhibe la liberación de monómeros de transtiretina requerida para la amiloidogénesis, en dosis de 250 mg dos veces al día, reduce la tasa de progresión de la polineuropatía familiar asociada a la amiloidosis TTR. ■ Algunos pacientes selectos con amiloidosis familiar y polineuropatía se han beneficiado de un trasplante de hígado, porque esta enfermedad se caracteriza por la acumulación sistémica de transtiretina polimerizada en nervios periféricos y órganos; el trasplante de hígado detiene la fuente principal de producción de la transtiretina amiloidogénesis.

En la amiloidosis relacionada con la transtiretina, la supervivencia mediana histórica era de 5 a 15 años, dependiendo de los órganos implicados. El efecto de los nuevos medicamentos en la esperanza de vida es alentador, pero desconocido. La probabilidad estimada de supervivencia a los 10 años de pacientes con polineuropatía amiloide familiar llega al 90-100% después de un trasplante satisfactorio de hígado.

AMILOIDOSIS SISTÉMICA SECUNDARIA

La amiloidosis secundaria sistémica es la forma más rara de amiloidosis en los países occidentales.²⁴ Antes, se debía a una inflamación sostenida no controlada, casi siempre infecciosa, y las causas eran la tuberculosis y la osteomielitis. La fibrosis quística, las bronquiectasias, las úlceras de decúbito y los abscesos de la piel relacionados con la inyección subcutánea de drogas ilícitas son las causas infecciosas modernas. Hoy afecta sobre todo a pacientes con síndromes inflamatorios difíciles de controlar, como la enfermedad de Crohn, la artritis juvenil y la espondilitis anquilosante. El daño orgánico se debe al depósito extracelular de fragmentos proteolíticos de la amiloide A sérica (reactante de fase aguda) en forma de fibrillas amiloides. El número de pacientes con amiloidosis secundaria a enfermedades reumáticas ha disminuido, debido, al menos en parte, al uso de antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

La inmensa mayoría de estos pacientes presentan proteinuria, síndrome nefrótico o disfunción renal. También se observa diarrea relacionada con la afectación intestinal (22%) y la tiromegalia (9%).

La supresión del proceso inflamatorio determina una regresión de los depósitos tisulares de amiloide. Así pues, la vigilancia de los pacientes con enfermedad inflamatoria crónica y activa mediante pruebas seriadas de amiloide A sérica, proteína C reactiva, microalbuminemia, proteinuria y otros indicadores de la producción de amiloide, así como el posible análisis del genotipo *SAAl*, permiten guiar el tratamiento. Los preparados dirigidos contra el factor de necrosis tumoral α han reducido mucho la incidencia de amiloidosis secundaria por artritis inflamatoria. Existen formas familiares de amiloidosis secundaria asociadas a síndromes de fiebre periódica familiar; la más común es la fiebre mediterránea familiar (cap. 245) debida a mutaciones en el receptor del factor de necrosis tumoral. Los inhibidores de la interleucina 1 (anakinra) se han utilizado con éxito en estos síndromes de fiebre periódica hereditaria.

AMILOIDOSIS LOCALIZADA

La amiloidosis localizada se puede confundir con la amiloidosis sistémica, pero muestra un pronóstico mucho más favorable. Los pacientes con amiloidosis localizada suelen precisar terapia sistémica; el tratamiento consiste en medidas de soporte o intervenciones sobre el depósito local. La ubicación de los depósitos de amiloide da una idea de la naturaleza localizada. Los asientos característicos del depósito amiloide localizado son el uréter, la vejiga, la uretra y la próstata. La terapia se basa en la resección cistoscópica o la instilación intravesical de dimetilsulfóxido. La amiloidosis cutánea cursa de manera localizada en la mayoría de los casos, pero en la amiloidosis sistémica de cadenas ligeras se ha descrito una amiloidosis cutánea nodular. La amiloidosis traqueobronquial y laríngea y la amiloidosis nodular pulmonar son formas localizadas, no se asocian a discrasia de las células plasmáticas y, por lo general, solo requieren terapia local. La amiloidosis nodular pulmonar se diagnostica a menudo después de una toracotomía. La mayoría de los casos de amiloidosis laríngea se diagnostican cuando el paciente acude al otorrinolaringólogo con ronquera y se observan depósitos de amiloide en la biopsia endoscópica. Los pacientes con amiloidosis localizada no tienen ninguna proteína monoclonal en el suero o en la orina, y la relación de cadenas ligeras libres es normal. La amiloidosis localizada de la enfermedad de Alzheimer (cap. 374) no guarda ninguna relación química con la amiloidosis de cadenas ligeras, y los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras no corren más riesgo de demencia.



Bibliografía de grado A

- A1. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:1007-1016.
- A2. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation.* 2019;139:431-443.

- A3. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379:11-21.
- A4. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379:22-31.
- A5. Berk J, Suhr O, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2658-2667.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

180

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

LISA M. DEANGELIS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUMORES INTRACRANEALES Abordaje general de los tumores encefálicos

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se diagnostican en EE. UU. unos 75.000 casos nuevos de tumores primarios encefálicos y del sistema nervioso, lo que hace que estas lesiones del sistema nervioso central (SNC) sean tan frecuentes como el melanoma. Por el contrario, las metástasis intracraniales son 5 veces más frecuentes que los tumores encefálicos primarios. Se han descrito más de 120 tipos distintos de tumores encefálicos primarios, que se originan en las distintas células que forman el SNC (tabla 180-1). La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 incluye por primera vez características moleculares de algunas categorías de glioma, ependimoma y tumores embrionarios.¹ Además de las subdivisiones histológicas y moleculares, los tumores se clasifican a menudo también según su asiento intracranial como tumores de la región epifisaria o tumores hipofisarios y supraselares. No hay ninguna evidencia de que los teléfonos móviles aumenten el riesgo de tumores cerebrales primarios.²

BIOPATOLOGÍA

A diferencia de los tumores que se originan en otras regiones del cuerpo, existen pocas diferencias entre los tumores benignos y malignos que afectan al encefalo. El crecimiento de los tumores encefálicos se limita al SNC; es raro, si alguna vez sucede, que ocasionen metástasis en otros órganos. En el SNC, un tumor maligno se caracteriza por datos anatomopatológicos de agresividad, como invasión de los tejidos locales, neovascularización, necrosis regional y atipia citológica. Estos rasgos aportan una ventaja de crecimiento a las células malignas y permiten una expansión rápida, con recidiva temprana del crecimiento tras el tratamiento. Los tumores que no muestran estos rasgos histológicos agresivos pueden seguir creciendo dentro del SNC y producen una discapacidad neurológica progresiva, y algunos adquieren un fenotipo más maligno con el tiempo. Los tumores de bajo grado que se convierten en lesiones de alto grado suelen ser tumores intraaxiales, que no se pueden resear con fines curativos porque filtran de forma difusa el encefalo. Casi todos los tumores del SNC que son realmente benignos son extraaxiales, como los meningiomas y neurinomas del acústico, que se pueden curar mediante resección quirúrgica completa, si es viable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un paciente con un tumor encefálico puede consultar con uno o dos tipos de síntomas y signos. Los *síntomas generalizados* por lo general reflejan incremento de la presión intracranial (PIC) asociada a menudo a los tumores cerebrales, e incluyen cefalea, obnubilación, cambios de personalidad, náuseas y vómitos. Los *síntomas lateralizadores* reflejan la localización específica del tumor, e incluyen hemiparesia, deficiencias sensitivas unilaterales, afasia, alteraciones del campo visual y convulsiones (tabla 180-2).

TABLA 180-1 CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES ENCEFÁLICOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD*

TUMORES DEL TEJIDO NEUROEPITELIAL

Tumor astrocítico y oligodendroglial difuso
 Astrocitoma difuso con mutación de *IDH*
 Astrocitoma difuso con *IDH* silvestre
 Astrocitoma difuso SOE
 Astrocitoma anaplásico con mutación de *IDH*
 Astrocitoma anaplásico con *IDH* silvestre
 Astrocitoma anaplásico SOE
 Glioblastoma con *IDH* silvestre
 Glioblastoma con mutación de *IDH*
 Glioblastoma SOE
 Glioma de línea media difuso con mutación de H3 K27M
 Oligodendroglioma con mutación de *IDH* y delección conjunta de 1p/19q
 Oligodendroglioma SOE
 Oligodendroglioma anaplásico con mutación de *IDH* y delección conjunta de 1p/19q
 Oligodendroglioma anaplásico SOE
 Otros tumores astrocíticos
 Astrocitoma pilocítico
 Xantastrocitoma pleomórfico
 Astrocitoma subependimario de células gigantes
 Tumores ependimarios
 Ependimoma
 Ependimoma, con positividad para la fusión *RELA*
 Ependimoma anaplásico
 Ependimoma mixopapilar (tumor vertebral)
 Subependimoma
 Tumores del plexo coroideo
 Papiloma del plexo coroideo
 Papiloma del plexo coroideo atípico
 Carcinoma del plexo coroideo
 Tumores neuronales y neuronales-gliales mixtos
 Gangliocitoma
 Tumor neuroepitelial disembranchioplásico
 Ganglioglioma
 Ganglioglioma anaplásico
 Neurocitoma central
 Tumores embrionarios
 Meduloblastoma con definición genética
 Meduloblastoma con definición histológica
 Meduloblastoma SOE

TUMORES DE LOS NERVIOS CRANEALES Y ESPINALES

Schwannoma
 Neurofibroma

TUMORES DE LAS MENINGES

Meningioma
 Hemangiopericitoma
 Hemangioblastoma

LINFOMAS PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

TUMORES DE LAS CÉLULAS GERMINALES

Germinoma
 Carcinoma embrionario
 Tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico)
 Coriocarcinoma
 Teratoma
 Tumores mixtos de las células germinales

QUISTES Y LESIONES SEUDOTUMORALES

Quiste de la hendidura de Rathke
 Quiste epidermoide
 Quiste dermoide
 Quiste coloidal del tercer ventrículo

TUMORES DE LA REGIÓN SELAR

Adenoma hipofisario
 Carcinoma hipofisario
 Craneofaringioma

*Abreviado y modificado a partir de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2016. La clasificación completa se incluye en: Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803-820.
 SOE, sin otra especificación.

La mayor parte de los pacientes sufren síntomas que evolucionan durante 1 semana hasta pocos meses. Una intensificación súbita de los síntomas puede precipitar la visita inicial del paciente al médico; sin embargo, una anamnesis detallada suele mostrar síntomas previos al deterioro agudo y que habían empeorado de forma lenta con el tiempo. Las dos excepciones son la aparición nueva de convulsiones en un paciente asintomático (cap. 375) y una hemorragia súbita en un tumor.

Los síntomas de los tumores encefálicos se pueden producir por infiltración del parénquima del encéfalo por el tumor, por compresión del tejido del encéfalo por el tumor y el edema, por obstrucción del líquido cefalorraquídeo (LCR) directamente por el tumor o por el desplazamiento del tejido encefálico, o por herniación. La infiltración y la compresión normalmente producen síntomas focales, muchos de los cuales se pueden aliviar si se reduce la compresión. La obstrucción del flujo de LCR y la herniación suelen ser consecuencia del aumento de la PIC y por lo general ocasionan síntomas generalizados, con cefalea, náuseas y vómitos, aunque también pueden ser origen de síntomas falsamente localizadores, como parálisis del nervio *abducens*, como consecuencia del aumento difuso de la PIC.

La cefalea (cap. 370) es un síntoma inicial de aproximadamente el 35% de los tumores encefálicos. Es más frecuente en pacientes jóvenes que mayores, y también cuando el tumor crece con rapidez que cuando lo hace lentamente (fig. 180-1). Los trastornos mentales y cognitivos pueden reflejar un tumor local (p. ej., afasia, alexia y agnosia) o un trastorno más general (p. ej., obnubilación, confusión, dificultad para encontrar las palabras, apatía). Las convulsiones afectan a un tercio de los pacientes con tumores cerebrales, y son especialmente frecuentes como síntoma inicial único en los tumores de bajo grado. Las convulsiones, que son focales porque se originan en la localización del tumor, pueden permanecer limitadas (p. ej., convulsiones motoras focales) o generalizarse de forma secundaria, provocando pérdida de conciencia, en ocasiones con tanta rapidez que el propio paciente o un testigo no se dan cuenta de la convulsión.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de imagen

La resonancia magnética (RM) es mucho mejor que la tomografía computarizada (TC), y se debe emplear en todos los casos de sospecha de tumor intracraneal. La RM se debe realizar sin contraste y con administración intravenosa de gadolinio. Una RM realizada correctamente permite identificar cualquier tumor intracraneal, y una RM normal permite descartar prácticamente una posible neoplasia. La RM de contraste diferido para obtener mapas de evaluación de la respuesta al tratamiento (TRAM) de alta resolución diferencia con más nitidez que la RM convencional los tejidos tumorales de los no tumorales.³ La RM de algunos tumores extraaxiales (p. ej., neurinomas del acústico, meningiomas) es tan típica que no se necesita confirmación histológica. Una lesión infiltrante que no se realiza con contraste y que se visualiza principalmente en T2 ponderada o en las secuencias de inversión-recuperación y atenuación de líquido es más compatible con un glioma de bajo grado (fig. 180-2), mientras que una lesión que se realiza con contraste y tiene una zona de necrosis central con edema circundante sugiere más un glioblastoma o una metástasis encefálica.

La RM de perfusión tras la infusión rápida de gadolinio permite medir el volumen sanguíneo cerebral relativo y la neovascularización asociada al tumor; se encuentra una perfusión alta en las lesiones de alto grado de malignidad. Esta técnica ayuda a estimar el grado del tumor antes de la cirugía y a planificar el tratamiento.

La espectroscopia por resonancia magnética permite valorar de forma no invasiva la composición de los tejidos. Los tumores encefálicos primarios de alto grado se asocian a reducción de *N*-acetilaspártato y aumento de colina. Los tumores más malignos se asocian a un cociente colina/*N*-acetilaspártato más elevado y con frecuencia contienen áreas con aumento de lactato y lípidos.

La resección quirúrgica es un objetivo fundamental del tratamiento de casi todos los tipos de tumores encefálicos, pero la resección se debe sopesar con las posibles lesiones del tejido encefálico adyacente normal. El desarrollo de la resonancia magnética funcional (RMf), que mide el flujo sanguíneo cerebral cuando se activan áreas de la corteza, ha mejorado de forma notable nuestra capacidad de localizar las funciones neurológicas esenciales y su relación con el tumor antes de la cirugía. Cuando la RMf se fusiona con la RM anatómica es posible identificar las funciones fundamentales en relación con el tumor del paciente y planificar una resección más segura y completa.

En la tomografía por emisión de positrones (PET), los tumores de alto grado suelen ser hipermetabólicos, mientras que los tumores de bajo grado son hipometabólicos. Las nuevas tecnologías que utilizan PET con ¹¹C-metionina pueden distinguir los gliomas de alto grado con mucha más eficiencia que la PET con desoxiglucosa.

La TC, con o sin contraste intravenoso, se debe utilizar solo en pacientes a los que no se puede realizar una RM. Una TC, incluso con contraste, puede no detectar tumores de bajo grado o de la fosa posterior.

TABLA 180-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS FOCALES DE LOS TUMORES ENCEFÁLICOS**Lóbulo frontal**

- Crisis convulsivas generalizadas
- Crisis motoras focales (contralaterales)
- Afasia expresiva (lado dominante)
- Cambios de conducta
- Demencia
- Trastornos de la marcha, incontinencia
- Hemiparesia (contralateral)

Ganglios basales

- Hemiparesia (contralateral)
- Trastornos del movimiento (infrecuentes)

Lóbulo parietal

- Afasia receptiva (lado dominante)
- Desorientación espacial (lado no dominante)
- Disfunción sensitiva cortical (contralateral)
- Hemianopsia (contralateral)
- Agnosia

Lóbulo occipital

- Hemianopsia (contralateral)
- Trastornos visuales (no formados)

Lóbulo temporal

- Crisis parciales complejas (psicomotoras)
- Crisis convulsivas generalizadas
- Cambios de conducta
- Auras olfatorias y visuales complejas
- Trastorno del lenguaje (lado dominante)
- Defecto del campo visual

Cuerpo caloso

- Demencia (anterior)
- Pérdida de memoria (posterior)
- Cambios de conducta
- Asintomático (porción central)

Tálamo

- Pérdida sensitiva (contralateral)
- Cambios de conducta
- Trastorno del lenguaje (lado dominante)

Mesencéfalo/glándula pineal

- Paresia del movimiento vertical de los ojos
- Alteraciones pupilares
- Pubertad precoz (niños)

Silla turca/nervio óptico/hipófisis

- Endocrinopatía
- Hemianopsia bitemporal
- Defectos visuales monoculares
- Oftalmoplejía (seno cavernoso)

Protuberancia/bulbo

- Disfunción de pares craneales
- Ataxia, nistagmo
- Debilidad, pérdida sensitiva
- Espasticidad

Ángulo pontocerebeloso

- Sordera (ipsilateral)
- Pérdida de sensibilidad facial (ipsilateral)
- Debilidad facial (ipsilateral)
- Ataxia

Cerebelo

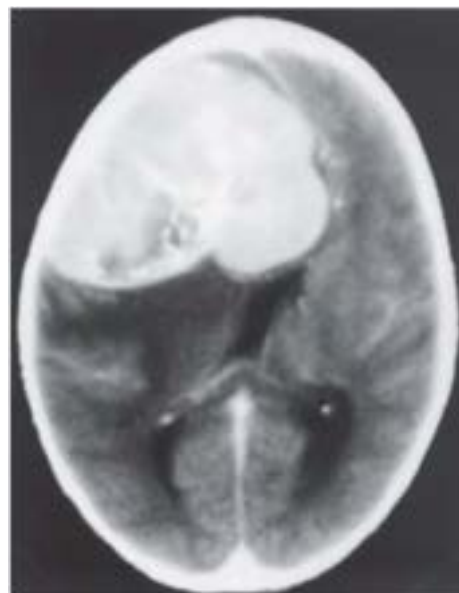
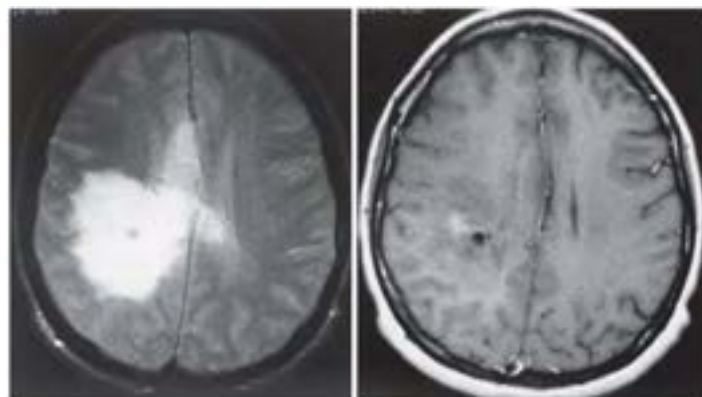
- Ataxia (ipsilateral o de la marcha)
- Nistagmo

La angiografía ya no tiene utilidad alguna en el diagnóstico, pero la embolización angiográfica puede ser útil antes de la cirugía para reducir la vascularización de algunos meningiomas y posibilitar una resección completa más segura.

Otras pruebas

La electroencefalografía (EEG) puede ser útil en un paciente con tumor cerebral con confusión u obnubilación prolongada o no explicada en el que se sospecha un estado epiléptico no convulsivo. Se suele usar la monitorización intraoperatoria para dirigir la resección de la corteza epileptógena adyacente al tejido tumoral del encéfalo o del interior del mismo o para realizar un mapeo intraoperatorio de las funciones críticas que facilite una resección segura y completa.

El análisis del LCR tiene poca utilidad para el diagnóstico de la mayor parte de las neoplasias intracraneales. El diagnóstico del linfoma primario del SNC (cap. 176) se puede establecer mediante el análisis citológico del LCR en el 15% de los pacientes. La

**FIGURA 180-1.** Meningioma. Tomografía computarizada con contraste de un meningioma en un paciente que consultó con defectos cognitivos leves, que muestra el tamaño que puede alcanzar un tumor de crecimiento lento en el encéfalo. El tumor se resecó por completo.**FIGURA 180-2.** Glioma. Resonancia magnética de un glioma de bajo grado. Izquierda. Imagen en T2. Derecha. Imagen en T1, realce mínimo con gadolinio. Las imágenes son las típicas de este tumor, que se detecta con una frecuencia cada vez mayor mediante resonancia magnética en pacientes con crisis convulsivas. Muchos no se ven en la tomografía computarizada.

sensibilidad de la citología del LCR en el diagnóstico del linfoma del SNC aumenta al combinar esta prueba con la citometría de flujo y más todavía al combinarla con análisis genéticos moleculares e inmunofenotípicos del LCR. Raras veces es necesaria una punción lumbar para descartar enfermedades inflamatorias u otros procesos que se pueden confundir con un tumor encefálico primario. La punción lumbar se debe evitar en pacientes con tumores cerebelosos, porque la liberación de la presión a través de la aguja raquídea puede producir herniación de las amígdalas cerebelosas por el agujero occipital.

Diagnóstico diferencial

Los pacientes que presentan síntomas de aumento de la PIC o síntomas neurológicos centrales de nueva aparición, como hemiparesia o convulsiones, deben ser valorados de forma rápida. Los estudios neurorradiológicos rápidos muestran una masa y las características radiológicas acotan el diagnóstico diferencial (tabla 180-3). Los tumores extraaxiales, como los meningiomas y neurinomas del acústico, se pueden confundir con metástasis durales. Los tumores intraaxiales de bajo grado, que no se realzan con contraste en la RM, se han confundido con infecciones, como la encefalitis herpética, cuando afectan al lóbulo temporal. Los tumores intraaxiales que se realzan con contraste se pueden confundir con un accidente cerebrovas-

TABLA 180-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS TUMORES INTRACRANEALES

Infeción
Absceso encefálico
Bacteriano
Micótico
Parasitario (p. ej., cisticercosis)
Encefalitis herpética
Enfermedad vascular
Accidente cerebrovascular
Hemorragia intracraneal
Enfermedades inflamatorias
Granuloma (sarcoidosis)
Esclerosis múltiple: lesión tumefacta extensa y solitaria
Malformaciones vasculares
Angiomas cavernosos
Angiomas venosos
Malformaciones congénitas
Displasia cortical
Heterotopia

TABLA 180-4 TRATAMIENTO DE LOS TUMORES ENCEFÁLICOS**SINTOMÁTICO**

Glucocorticoides
Antiepilépticos
Profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa

DEFINITIVO

Cirugía
 El objetivo es la resección macroscópica completa

Radioterapia
 Estándar con haz externo
 Fraccionada
 Habitualmente focal

Radiocirugía estereotáctica

Quimioterapia
 Limitada por la resistencia intrínseca a los fármacos y la barrera hematoencefálica

cular, un absceso cerebral o una placa de desmielinización focal. En los infartos subagudos puede haber un realce rápido con el contraste, en general con un patrón de circunvoluciones, a diferencia de los tumores encefálicos, en los que el realce se localiza principalmente en la sustancia blanca; sin embargo, en algunos casos no se pueden diferenciar estas lesiones radiológicamente. Los abscesos cerebrales habitualmente tienen una pared más delgada (que capta contraste) que los tumores malignos y una difusión más restringida. A pesar de una valoración cuidadosa, en algunos pacientes con sospecha de glioma maligno durante la cirugía se encuentra un absceso cerebral. Una única placa de desmielinización grande se puede confundir radiológicamente con un tumor encefálico, y en ocasiones el diagnóstico únicamente se puede determinar con una biopsia.

Cuando la RM sugiere un tumor encefálico primario no es precisa una búsqueda sistémica extensa de un posible origen de las metástasis. Las metástasis cerebrales son más frecuentes que los tumores primarios, pero la mayor parte afectan a pacientes con un cáncer conocido, por lo general con enfermedad sistémica activa. Si no se puede identificar un carcinoma sistémico evidente tras la realización de exploración física completa, radiografía de tórax, análisis de sangre habituales y análisis de orina, se debe realizar una craneotomía al paciente. Incluso si se encuentra una metástasis encefálica en la operación, la resección de una metástasis encefálica solitaria es el tratamiento adecuado, y el estudio anatomopatológico de la lesión orienta la búsqueda posterior del tumor primario.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de todos los tumores encefálicos se puede dividir en dos grandes grupos: sintomático y definitivo (tabla 180-4). El tratamiento sintomático aborda los problemas asociados, como edema cerebral, convulsiones y enfermedad tromboembólica, que pueden contribuir de forma sustancial a los síntomas clínicos. El tratamiento definitivo se dirige al propio tumor.

Tratamiento sintomático

El tratamiento sintomático incluye el uso de corticoides, anticonvulsivos y profilaxis de la trombosis venosa profunda (cap. 74). Los corticoides reducen el edema vasógeno que rodea a los tumores encefálicos primarios y metastásicos. Los vasos asociados a la formación del tumor tienen aumento de la permeabilidad y no muestran los rasgos morfológicos y fisiológicos normales que constituyen la barrera hematoencefálica normal; los corticoides reconstituyen con eficacia la barrera hematoencefálica al reducir la permeabilidad anormal de estos neovasos. La mejoría clínica puede comenzar en minutos, y es frecuente que los pacientes mejoren mucho en 24-48 h.

La dexametasona es el glucocorticoide más empleado porque es el que tiene menor actividad mineralocorticoide. La dosis inicial habitual es de 8-12 mg/día, pero esta dosis se puede ajustar para encontrar la mínima dosis posible que alivia los síntomas neurológicos. Tras iniciar el tratamiento definitivo, en muchos pacientes se puede reducir el corticoide hasta suspenderlo. El tratamiento crónico con dosis altas de corticoides se asocia a numerosos efectos secundarios (cap. 32) y, si es posible, se debe evitar. Los pacientes que toman glucocorticoides durante 6 semanas o más deben recibir profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* (antes denominado *Pneumocystis carinii*; cap. 321).

Los anticonvulsivos se administran a cualquier paciente que haya tenido una convulsión, pero no se deben prescribir anticonvulsivos profilácticos en pacien-

tes que nunca hayan tenido una convulsión, salvo en el período perioperatorio inmediato. Hay que empezar a reducir gradualmente su administración 2-3 semanas después de la craneotomía.

La trombosis venosa, que se produce en el 25% de los pacientes con tumores encefálicos, puede aparecer en fases tempranas de la enfermedad o en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes tratados con neurocirugía deben usar botas de compresión neumática en el postoperatorio para reducir la incidencia de trombosis venosa. También se han utilizado con éxito anticoagulantes profilácticos en el postoperatorio inmediato sin aumentar la hemorragia postoperatoria. La anticoagulación bien regulada (cap. 76) es el tratamiento óptimo de la trombosis venosa profunda y no se asocia a aumento del riesgo de hemorragia intracerebral en pacientes con tumores intracraniales. En un estudio retrospectivo de cohortes emparejadas se señaló que la enoxaparina en dosis terapéuticas (1 mg/kg dos veces al día o 1,5 mg/kg cada día) no aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal en los pacientes con metástasis cerebrales.⁴ Se pueden utilizar filtros de vena cava inferior en pacientes con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar a los que no se pueda anticoagular por completo.

Tratamiento definitivo**Cirugía**

La resección completa es el objetivo en el caso de los tumores encefálicos primarios. A menudo se pueden reseccionar los tumores extraaxiales primarios, como los meningiomas y neurinomas del acústico, a menos que su localización intracraneal haga imposible la resección. Sin embargo, los meningiomas suelen estar en localizaciones intracraniales que impiden su resección completa. Los tumores de la base del cráneo son especialmente difíciles de reseccionar, y a menudo se realiza una resección parcial para descompresión con el fin de conservar la función neurológica. Los límites de seguridad para reseccionar las lesiones corticales al tiempo que se conserva la función a menudo se pueden determinar con una RMf preoperatoria y cartografía cortical intraoperatoria. Sin embargo, cuando las lesiones afectan a estructuras fundamentales, como el tronco encefálico o el tálamo, no es posible una resección segura.

En las lesiones que no se pueden reseccionar se puede hacer una biopsia con fines diagnósticos. La biopsia estereotáctica puede llegar a lesiones en casi cualquier región del encéfalo con una morbilidad mínima. Los riesgos de la biopsia estereotáctica incluyen: muestra de tejido inadecuada para establecer el diagnóstico, muestra de tejido que no refleja el grado más maligno del tumor y complicación relacionada con la intervención, como hemorragia. Se produce una hemorragia con deterioro neurológico en el 2% de las biopsias estereotácticas, sobre todo en pacientes con glioblastoma.

La resección completa puede curar los tumores encefálicos primarios extraaxiales, y se asocia a una supervivencia prolongada con mejor pronóstico neurológico, incluso en enfermos con tumores primarios intraaxiales. La resección macroscópica completa, determinada mediante pruebas de neuroimagen postoperatorias, se asocia a una supervivencia prolongada en pacientes con gliomas malignos y de grado más bajo. Sin embargo, la mayor parte de los gliomas de bajo grado no se pueden reseccionar por completo y en general solo es posible una resección parcial. Con frecuencia se puede realizar una resección completa del tumor visible en pacientes con gliomas de alto grado, pero siempre persiste enfermedad microscópica que infiltra el encéfalo circundante.

Algunos tumores, como los gliomas del tronco, se encuentran en localizaciones tan fundamentales que no se intenta biopsiarlos. Su aspecto radiológico característico permite el diagnóstico y el inicio del tratamiento médico.

Radioterapia

Un ciclo de radioterapia con haz externo se aplica en pequeñas fracciones diarias hasta una dosis acumulada total habitual de 45-60 Gy. Dividir el tratamiento en pequeñas fracciones diarias permite la reparación subletal de los tejidos normales y reduce notablemente la toxicidad neurológica secundaria

a la radiación cerebral. La radioterapia con haz externo, que es el tratamiento no quirúrgico más eficaz de los tumores encefálicos, duplica la mediana de supervivencia de los pacientes con tumores primarios encefálicos malignos y también con lesiones metastásicas. Puede ser útil también para los meningiomas y neurinomas del acústico que recidivan. Sin embargo, raras veces cura alguna de estas lesiones, y la mayor parte de los pacientes tienen recidivas a pesar de las dosis máximas de radioterapia.

La radiocirugía estereotáctica administra fracciones altas de radioterapia enfocada que respetan los tejidos normales circundantes. La técnica se limita a tumores de 3 cm de diámetro o menores y es menos útil en los gliomas malignos por su naturaleza infiltrante.

Las complicaciones neurológicas de la radioterapia, que se suelen encontrar en los pacientes meses o años después de finalizar el tratamiento, incluyen radionecrosis, demencia y leucoencefalopatía. La incidencia descrita es inferior al 5%, y la mayor parte de los pacientes fallecen por el tumor cerebral antes de que se observen las consecuencias tardías del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que sobreviven a largo plazo (pacientes con gliomas de grado más bajo o niños con meduloblastoma), las consecuencias tardías de la radioterapia son importantes. La demencia que se asocia a la leucoencefalopatía por radiación puede progresar y ocasionar un deterioro neurológico grave. La radionecrosis puede confundirse con una recidiva del tumor por ser una gran lesión que se realza con contraste en la RM. Los corticoides pueden reducir el edema y en ocasiones son suficientes para tratar pequeñas regiones de radionecrosis. Sin embargo, cuando una lesión es lo bastante extensa puede ser necesaria la resección para descomprimir la masa y reducir la necesidad de corticoides. La termoterapia intersticial con láser representa otra modalidad terapéutica frente a la radionecrosis intratable.

Quimioterapia

La quimioterapia de los tumores cerebrales en general ha sido desalentadora porque estos tumores tienen resistencia intrínseca a la mayor parte de los fármacos convencionales. El carboplatino y el cisplatino son activos frente al meduloblastoma, aunque el tumor esté diseminado por el LCR. La temozolomida (150-200 mg/m² durante 5 días cada 4 semanas) es activa frente a todos los gliomas, y las dosis altas de metotrexato (3-8 g/m² durante 3-12 meses) son eficaces en el linfoma primario del SNC. En pacientes con glioblastoma, los polímeros impregnados con carmustina (BCNU) y situados dentro de la cavidad de la resección aportan beneficios pequeños en comparación con la no administración de quimioterapia, pero se asocian a lesiones y edema en el tejido local.

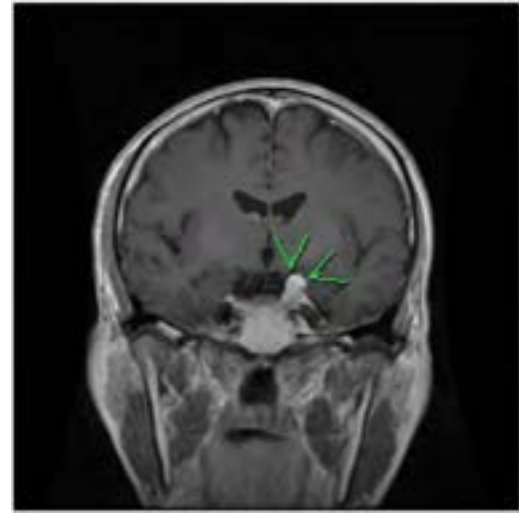


FIGURA 180-3. Meningioma de la base del cráneo. Resonancia magnética coronal obtenida tras la inyección de gadolinio en la que se aprecia un pequeño meningioma izquierdo que surge de la apófisis clinoides.

frecuente que estos tumores sean totalmente asintomáticos y se identifiquen en pruebas de neuroimagen realizadas por otros motivos, como un traumatismo craneal.

En la RM, los meningiomas tienen un aspecto característico con una lesión de base dural con realce difuso con el contraste, que se asocia a una delgada cola dural con realce que se origina en el tumor. A menudo, las características radiológicas son tan típicas que la cirugía se realiza solo con fines terapéuticos. El diagnóstico diferencial radiológico incluye tumores menos frecuentes, como hemangiopericitoma y metástasis durales. La mayor parte de los meningiomas no se asocian a edema importante, pero se puede encontrar edema intenso en las lesiones malignas de alto grado y en la variante secretora.

Si se descubre un meningioma pequeño asintomático o con síntomas leves, se puede vigilar la lesión con estudios de imagen seriados, dado que el crecimiento puede ser lento.

TRATAMIENTO

Tto

Si está indicado el tratamiento, la resección completa suele ser curativa, pero incluso los tumores benignos extirpados por completo pueden recidivar (hasta el 20% en algunas series), por lo que resulta esencial hacer un seguimiento radiológico.⁴ A menudo, los tumores de la base del cráneo no se pueden reseccionar por completo, y suelen recidivar a pesar de los intentos sucesivos de resección quirúrgica.⁶ La radiocirugía estereotáctica puede representar una alternativa a la cirugía convencional si la lesión es pequeña o existe un tumor progresivo o residual. La radioterapia con haz externo puede ralentizar la progresión de las lesiones recidivantes y es una medida esencial para tratar los meningiomas malignos. Todavía no se ha encontrado ninguna quimioterapia eficaz.⁷

Neurinomas del acústico

Los neurinomas del acústico (cap. 400), que se deberían llamar mejor schwannomas vestibulares, son tumores benignos que se originan en el octavo par craneal. Los neurinomas del acústico son dos veces más frecuentes en mujeres que en hombres; la edad de máxima incidencia es 40-60 años. Los schwannomas vestibulares esporádicos son unilaterales, y los bilaterales son patognomónicos de la neurofibromatosis de tipo 2 (cap. 389).

Los neurinomas del acústico se suelen originar en la porción vestibular del nervio y por lo general producen hipoacusia unilateral, que en ocasiones viene precedida o acompañada de acúfenos y sensación de mareo o inestabilidad, aunque no de un vértigo real.⁸ El aumento lento y progresivo del tamaño del tumor produce parésias faciales ipsolaterales o debilidad por compresión de los pares craneales V o VII, respectivamente. Los tumores se originan dentro del conducto auditivo interno, pero crecen fuera del conducto y llegan al ángulo pontocerebeloso, donde pueden comprimir el tronco encefálico y ocasionar ataxia y signos cerebelosos ipsolaterales. La RM craneal con gadolinio muestra con facilidad neurinomas del acústico incluso pequeños (fig. 180-4).

El tratamiento suele ser quirúrgico; la radiocirugía estereotáctica puede ser una alternativa en lesiones menores de 3 cm. Es preferible tratar estos tumores cuando son pequeños para conservar la función del nervio facial y la audición.

Tipos específicos de tumores encefálicos TUMORES EXTRAAXIALES PRIMARIOS

Los tumores extraaxiales primarios más frecuentes son los meningiomas, adenomas hipofisarios y neurinomas del acústico. Estos tumores se originan dentro de la cavidad craneal, pero no son tumores del tejido encefálico. Casi todos son benignos. Como el cerebro no suele estar infiltrado, la resección completa a menudo permite conseguir la curación con recuperación completa de la función neurológica. Estos tumores producen síntomas y signos neurológicos por compresión del encéfalo subyacente; sin embargo, el edema del encéfalo adyacente es infrecuente, por lo que los glucocorticoides son poco útiles.

Meningiomas

EPIDEMIOLOGÍA

Los meningiomas suelen ser benignos. El 10-15% de estos tumores son variantes atípicas o malignas de comportamiento más agresivo. Los meningiomas son más frecuentes en mujeres, pueden ser múltiples en el 10% de los pacientes con meningiomas esporádicos y en ocasiones forman parte de un síndrome familiar. Son más frecuentes en pacientes con neurofibromatosis de tipo 2. Aproximadamente en el 50% de los tumores esporádicos se observa inactivación de *NF2* y también se han identificado mutaciones en *AKT1*, *SMO* y *TRAF7*.

DIAGNÓSTICO

Los meningiomas crecen lentamente y producen síntomas de inicio insidioso que habitualmente progresan con lentitud.⁵ Los tumores pueden alcanzar un tamaño considerable, pero crecen tan lentamente que el encéfalo se adapta a la compresión progresiva. Los meningiomas habitualmente aparecen en localizaciones específicas: en la convexidad, a lo largo de la hoz y el área parasagital, en el surco olfatorio, en la base del cráneo cerca del hueso esfenoides, en el seno cavernoso (fig. 180-3), en el ángulo pontocerebeloso y en el agujero occipital. Los tumores corticales y parasagitales se manifiestan normalmente con convulsiones o hemiparesia progresiva. Los tumores de la fosa craneal anterior pueden producir cambios lentamente progresivos cognitivos y de la personalidad. Los meningiomas de la base del cráneo producen neuropatías craneales y dificultades para la marcha cuando se produce compresión del tronco encefálico. Es

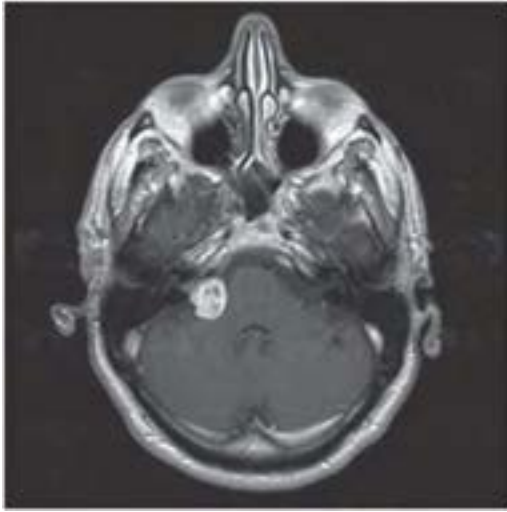


FIGURA 180-4. Neurinoma del acústico. Resonancia magnética obtenida tras la inyección de gadolinio en la que se observa un neurinoma del acústico de gran tamaño en el lado derecho. Se puede identificar su origen en el conducto auditivo, pero el tumor ha crecido hacia el ángulo pontocerebeloso, donde comprime el tronco del encéfalo.

Adenomas hipofisarios

Los adenomas hipofisarios (cap. 211) se pueden clasificar en función de su tamaño como microadenomas (< 1 cm de diámetro) o macroadenomas; por la presencia o ausencia de actividad endocrina, y por el síndrome endocrinológico o neurológico secundario a la compresión por el tumor. Los microadenomas habitualmente se manifiestan con síntomas endocrinos, como se describe en el capítulo 211. Conforme los tumores hipofisarios aumentan de tamaño y se hacen macroadenomas, comprimen las estructuras neurales circundantes, como el quiasma óptico y los nervios ópticos, y producen normalmente hemianopsia bilateral y en ocasiones pérdida unilateral de la visión. Los macroadenomas son con frecuencia tumores no secretores, aunque destruyen el tejido hipofisario, por lo que provocan panhipopituitarismo. Algunas veces los tumores hipofisarios se manifiestan con inicio súbito de cefalea, oftalmoplejía, ceguera unilateral e incluso disminución del nivel de alerta o coma, síndrome que se denomina *apoplejía hipofisaria* por hemorragia o infarto.

La RM craneal, sobre todo con cortes frontales tras la administración de gadolinio, permite definir con precisión el tumor hipofisario y las estructuras neurales que lo rodean. Todos los microadenomas y algunos macroadenomas se pueden tratar mediante cirugía hipofisaria transesfenoidal, que se asocia a una morbilidad mínima. En ocasiones se precisa radioterapia para un tumor residual o recidivante. En algunos tumores que secretan hormonas, sobre todo prolactinomas y tumores secretores de hormona de crecimiento, se puede administrar tratamiento médico con cabergolina o análogos de la somatostatina como la octreótido, respectivamente (cap. 211). Estos medicamentos permiten corregir no solo el exceso hormonal, sino también reducir el tumor, y se deben tomar toda la vida.

Otros tumores de la región hipofisaria y supraselar incluyen craneofaringiomas, quistes epidermoides supraselares, quistes de la hendidura de Rathke, germinomas (se comentan luego) e hipofisitis linfocítica, que es una enfermedad inflamatoria benigna que suele producir diabetes insípida (cap. 212). La RM a menudo permite distinguir estos procesos, que suelen ser supraselares y erosionan la fosa hipofisaria de forma secundaria. Algunas de estas lesiones tienen también rasgos característicos en la radiografía, y son benignas. Salvo la hipofisitis, que se resuelve por completo con corticoides (p. ej., metilprednisolona, 120 mg diarios durante 2 semanas, con reducción de la dosis durante otra semana más), la resección quirúrgica es el tratamiento curativo.

Otros tumores extraaxiales

Los tumores de la región pineal tienen una presentación clínica característica con síndrome de Parinaud, formado por paresia de la mirada ascendente, escasa respuesta pupilar a la luz con reacción rápida a la acomodación, alteración de la convergencia y nistagmo por convergencia-retracción. Algunas de estas lesiones también pueden causar hidrocefalia y síntomas de aumento de la PIC. Los tumores de la región pineal incluyen tumores parenquimatosos, como los pineocitomas y los más agresivos pineoblastomas, y tumores germinales, como los germinomas y tumores de células germinales no germinomatosos. Los germinomas se pueden curar por completo con radioterapia focal, mientras que los tumores de células germinales no germinomatosos son más agresivos y con frecuencia recidivan tras la quimioterapia más radioterapia craneal.

Los cordomas son tumores infrecuentes de los restos del tejido del notocordio. Suelen localizarse en la base del cráneo y producen infiltración local. Se caracterizan por recidivas múltiples a pesar de la cirugía y la radioterapia; la radioterapia de protones se podría recomendar ante lesiones de la base del cráneo adyacentes a estructuras críticas. Los cordomas se caracterizan por una expresión excesiva del factor de transcripción *brachyury*. Presentan también la activación de varias tirosina cinasas de receptores con sobre-activación de las vías corriente abajo, específicamente de la vía PI3K/AKT mTOR. Se ha publicado que los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico y del factor de crecimiento plaquetario β proporcionan respuestas y beneficios clínicos a los pacientes con procesos recidivantes. Se está investigando el posible uso de inhibidores de PI3K/AKT/mTOR.

Los lipomas son tumores benignos que aparecen en estructuras de la línea media, sobre todo cerca del cuerpo calloso. Se pueden curar totalmente mediante resección completa.

Los quistes aracnoideos no son tumores, pero pueden provocar cefalea, convulsiones o síntomas neurológicos focales cuando alcanzan un tamaño suficiente para comprimir los tejidos encefálicos subyacentes. Muchos son completamente asintomáticos y se identifican de forma casual en pruebas de neuroimagen. Solo se deben reseccionar los quistes sintomáticos.

TUMORES INTRAAXIALES PRIMARIOS

La mayor parte de los tumores intraaxiales primarios son gliomas, como astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas.⁹ Son menos frecuentes los meduloblastomas, otros tumores neuroectodérmicos infrecuentes y los linfomas primarios del SNC. Todos estos tumores tienden a infiltrar el tejido encefálico y ninguno de ellos se puede extirpar por completo con cirugía.

Gliomas

DEFINICIÓN

La clasificación de la OMS de 2016 (v. tabla 180-1) cambió de manera drástica la definición de los gliomas. Si bien la distinción original entre astrocitoma y oligodendroglioma (junto con los grados anatómopatológicos II a IV) permanece intacta, todos los gliomas, en particular las lesiones de menor grado (II y III), se definen ahora según su perfil molecular, porque los rasgos moleculares (pocos) determinan mejor el pronóstico que los tipos histológicos clásicos. La presencia de una mutación en los genes de la isocitrato deshidrogenasa 1 o 2 (*IDH1* e *IDH2*) suele asociarse a un glioma de grado inferior y no a un glioblastoma, y para la designación de oligodendroglioma se requiere la presencia de una delección conjunta de 1p/19q. La mutación de *IDH* induce un estado de hipermetilación y es una mutación iniciadora de estos gliomas. La OMS proporciona orientación diagnóstica cuando no se dispone de tales pruebas o estas no son concluyentes, y permite al patólogo designar el patrón y el grado histológico clásico e indicar la ausencia de certeza molecular mediante la inserción de la categoría «sin otra especificación» (SOE). Todos los gliomas de grado II a IV son difusos e infiltran ampliamente el encéfalo; las lesiones de grado inferior pueden progresar hacia tumores de grado superior con el tiempo. Las lesiones de grado I, como el astrocitoma pilocítico, son tumores focales de grado extremadamente bajo que poseen una designación diferente; son más frecuentes en la infancia, a veces se asocian a neurofibromatosis de tipo 1 y a menudo se curan mediante escisión quirúrgica completa.

EPIDEMIOLOGÍA

Los gliomas pueden aparecer a cualquier edad, pero la edad de incidencia máxima son 20-30 años para las lesiones de grado II, 40 años para los tumores de grado III y 55-60 años para los glioblastomas. La edad es el factor pronóstico clínico aislado más importante: los pacientes más jóvenes sobreviven mucho más que los mayores. La situación funcional, la duración de los síntomas y la realización de una resección completa son también importantes factores predictivos de buen pronóstico y supervivencia prolongada. Para todos los grados de glioma, los hombres se ven más afectados que las mujeres, y los blancos más que los negros. Los gliomas son por lo general lesiones solitarias, pero se encuentra enfermedad multifocal en el 5% de los casos con tumores de alto grado.

BIOPATOLOGÍA

Al menos el 95% de los gliomas son esporádicos, y solo el 5% se producen en pacientes con antecedentes familiares de tumor encefálico. Además, los pacientes con antecedentes familiares de glioma no suelen corresponder a un síndrome hereditario bien definido. Sin embargo, la neurofibromatosis de tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen; cap. 389) se asocia a mayor incidencia de gliomas, sobre todo de la vía óptica, el hipotálamo y el tronco encefálico. Se producen también gliomas con más frecuencia en los síndromes de Turcot y Lynch, en el que hay neoplasias colorrectales asociadas a diversos tumores del SNC. Se han identificado mutaciones somáticas de *IDH1* e *IDH2* en la mayoría de los gliomas de grado inferior y en el 5% de los glioblastomas. Los tumores de cualquier tipo o grado histológico con una mutación de *IDH* tienen un pronóstico significativamente mejor que el mismo tumor con un *IDH* silvestre. Al margen del tipo o grado histológico,

las características moleculares y pronósticas de los gliomas sin mutaciones de *IDH* se parecen a las del glioblastoma.¹⁰

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con gliomas suelen presentar convulsiones, cefalea y signos de lateralización, como hemiparesia, afasia o defectos del campo visual. En la RM, los gliomas de bajo grado son normalmente lesiones difusas que no se realzan con contraste y que suelen localizarse en el lóbulo frontal o la corteza insular. Los gliomas de alto grado, que habitualmente se realzan con contraste, se producen en la sustancia blanca cortical y se asocian a un edema circundante importante. Los glioblastomas suelen tener regiones de necrosis central (fig. 180-5) y se encuentra hemorragia en el 5-8% de los casos.

TRATAMIENTO

Tto

En todos los gliomas, el tratamiento suele incluir cirugía, radioterapia y quimioterapia. El objetivo quirúrgico de eliminar toda la enfermedad visible a menudo es imposible. Un estudio prospectivo aleatorizado ha proporcionado pruebas que respaldan el uso intraoperatorio de la RM para mejorar el alcance de la resección de los gliomas. Para valorar si la resección ha sido adecuada hay que realizar una RM postoperatoria, con o sin gadolinio, en las 72-96 h siguientes a la cirugía. La resección de los gliomas con mapeo por estimulación y cortical intraoperatoria se asocia a menos déficits neurológicos graves y permite una resección más extensa. La resección quirúrgica suele mejorar la función neurológica y reducir la dependencia de los corticoides.

Glioblastoma y glioma astrocítico con *IDH* silvestre

Todos los glioblastomas se deben tratar con radioterapia postoperatoria hasta una dosis aproximada de 60 Gy. En un ensayo aleatorizado de pacientes con glioblastoma, el fármaco alquilante temozolomida (75 mg/m² diarios), administrado con radioterapia y seguido de temozolomida adyuvante (150-200 mg/m² durante 5 días consecutivos cada 4 semanas hasta 6 ciclos), mejoró significativamente la supervivencia (mediana de 14,6 meses) en comparación con la radioterapia sola (mediana de 12,1 meses; *P* < 0,001) y la supervivencia a los 2 años aumentó hasta más del doble, llegando al 26,5%. Los pacientes cuyos tumores contenían un promotor metilado del gen de reparación del ADN de la O⁶-metilguanina-ADN metiltransferasa (*MGMT*) fueron los que más se beneficiaron de la incorporación de la temozolomida. En pacientes con glioblastoma que habían recibido radioquimioterapia convencional, la adición de campos de tratamiento tumoral a la temozolomida de mantenimiento (frente a la temozolomida de mantenimiento sola) se asoció a una mejora de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. La temozolomida también beneficia a los pacientes con gliomas anaplásicos recién diagnosticados sin delección de 1p/10q. A partir de estos datos, el tratamiento combinado es la referencia actual frente al glioblastoma. La quimioterapia se suele tolerar bien y se asocia a una toxicidad mínima. Los pacientes

mayores evolucionan a menudo mal, pero en un ensayo aleatorizado se observó que un ciclo corto de radioterapia más temozolomida prolongaba la supervivencia (9,3 frente a 7,6 meses) en comparación con la radioterapia sola, sobre todo si el tumor mostraba una metilación del promotor *MGMT*. En el ensayo nórdico aleatorizado en fase III, la radioterapia hipofraccionada ofreció resultados superiores a los de la radioterapia convencional en personas mayores con glioblastoma, sobre todo en los mayores de 70 años. La temozolomida se puede combinar con un dispositivo que proporciona campos eléctricos alternos de baja intensidad (campos de tratamiento tumoral) que dañan las células en fase de división rápida, como se ha señalado anteriormente. La adición de campos de tratamiento tumoral a la quimioterapia de mantenimiento con temozolomida prolonga de forma significativa la supervivencia global y libre de progresión. La adición de bevacizumab (una molécula dirigida contra el factor de crecimiento endotelial vascular, inicialmente en dosis de 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas) podría mejorar aún más la supervivencia libre de progresión, pero no la global. De igual manera, el tratamiento de los pacientes con glioblastoma progresivo tras la quimiorradiación (con los preparados consolidados: nitrosourea, lomustina y bevacizumab) no confiere una ventaja de supervivencia sobre el tratamiento con lomustina sola. Las recidivas se pueden tratar mediante resección, quimioterapia adicional¹¹ o, en ocasiones, radiocirugía estereotáctica, o una combinación de estas. A pesar del tratamiento agresivo, la enfermedad recidiva en casi todos los pacientes y la supervivencia mediana alcanza 15 meses en el glioblastoma.

Los pacientes con gliomas astrocíticos de grado II y III con un *IDH* silvestre tienen un pronóstico comparable al de los que presentan glioblastoma. No hay datos que permitan guiar las decisiones terapéuticas basadas en esta información molecular. No obstante, los pacientes con gliomas clínicos de alto riesgo y bajo grado (edad > 40 años y resección incompleta) presentan una supervivencia prolongada (13,3 frente a 7,8 años) con radioterapia más quimioterapia, en comparación con la radioterapia sola. Este estudio se realizó sin conocer el estado del *IDH* de los pacientes inscritos. Con todo, la radioterapia más la quimioterapia se aplica cada vez más como referencia frente a los gliomas de bajo grado y un riesgo clínico y molecular alto.

Gliomas ópticos y del tronco encefálico

Los gliomas ópticos, que pueden afectar al nervio o al quiasma ópticos, se suelen asociar a neurofibromatosis de tipo 1. Estos gliomas habitualmente son tumores pilocíticos, que pueden tener evolución indolente, con algunos infrecuentes casos de remisión espontánea. Con frecuencia no se pueden extirpar con cirugía y tienen una evolución clínica cambiante, con períodos de pérdida visual que se alternan con otros períodos prolongados de estabilidad visual. Cuando es necesario puede ser útil la radioterapia e incluso la quimioterapia, pero a menudo no se necesita tratamiento. Los gliomas del tronco encefálico suelen afectar a la protuberancia y con menos frecuencia al bulbo o al mesencéfalo. Los gliomas del tronco se ven la mayoría de las veces en niños durante la primera década de la vida, aunque se han descrito incluso en ancianos; pueden ser tumores con histología de alto o bajo grado, pero el pronóstico depende principalmente de la localización. La mayor parte de los gliomas del tronco encefálico tienen un pronóstico desfavorable, con supervivencias de 1 año o menos, aunque existen algunas variantes relativamente benignas, en especial en adultos con tumores en la médula o el mesencéfalo.

Astrocitoma de grado inferior, tumores con mutación de *IDH* y todos los oligodendrogliomas

Los astrocitomas de bajo grado, los tumores con mutación de *IDH* y los oligodendrogliomas siguen un curso variable: los oligodendrogliomas son más indolentes. Estos jóvenes adultos suelen acudir por convulsiones aisladas que se controlan con antiepilépticos sin más problemas. Tanto el momento como el tipo de tratamiento se desconocen. Los estudios más antiguos revelaron que la aplicación de radioterapia o quimioterapia inmediatamente después de la cirugía permitía alargar la supervivencia libre de progresión, pero no la global, es decir, se podría hacer un seguimiento de algunos pacientes hasta que precisaran tratamiento. La mayoría coincide en que la resección debe efectuarse en el momento del diagnóstico; si se logra una resección completa y el paciente es menor de 40 años, el pronóstico es excelente y se puede realizar un seguimiento seriado con técnicas de imagen. La razón para aplazar el tratamiento es la larga supervivencia de estos jóvenes pacientes y el riesgo de neurotoxicidad a largo plazo causado por la irradiación craneal. En varios estudios sobre gliomas de alto riesgo y bajo grado y oligodendrogliomas anaplásicos se señala que, cuando se administra el tratamiento, la combinación de radioterapia más quimioterapia mejora los resultados de la radioterapia sola. En todos estos estudios, la quimioterapia utilizada fue el régimen triple de procarbina, lomustina y vincristina (PCV). Existe controversia acerca de si se puede reemplazar PCV por temozolomida, que de ordinario se tolera mejor. La mayoría de estos estudios se realizaron antes de que se obtuviera un perfil molecular prospectivo; sin embargo, el análisis molecular retrospectivo del tejido de los pacientes inscritos confirma la importancia de la delección conjunta de 1p/19q y la mutación de *IDH* para predecir un resultado mejor y una respuesta mayor al tratamiento.

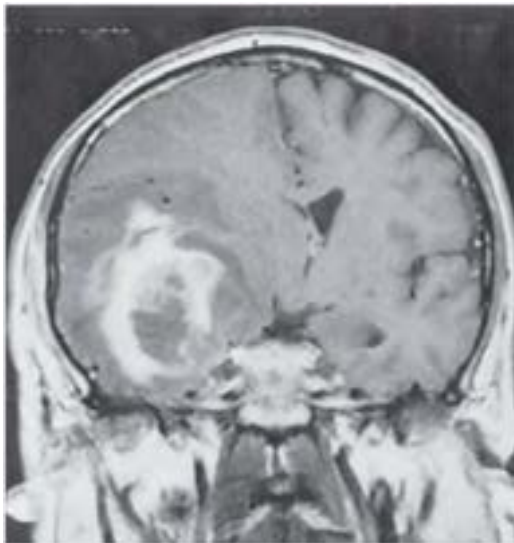


FIGURA 180-5. Glioblastoma del lóbulo temporal. Esta resonancia magnética en T1 con realce con gadolinio muestra una configuración anular típica del contraste con necrosis central y un marcado efecto de masa.

El tratamiento también se instituye justo después de la cirugía inicial en los pacientes con síntomas neurológicos progresivos o convulsiones intratables. Asimismo, se administra durante la recidiva y a veces después de la resección. Los tumores de grado II pueden transformarse en una neoplasia maligna de grado superior, cambio que se asocia de manera característica a un realce del contraste en la RM. En ocasiones, se precisa la resección o la biopsia para establecer un cambio de grado, lo que a menudo determina la dosis de radioterapia empleada (60 Gy para lesiones de alto grado y alrededor de 54 Gy para tumores de bajo grado). La resección se sigue de radioterapia más quimioterapia si no se aplicaron con anterioridad; los regímenes de rescate comprenden lomustina sola, bevacizumab, temozolomida (150 a 200 mg/m² durante 5 días cada 4 semanas durante 6 a 24 ciclos) y carboplatino. Los pacientes con oligodendroglioma anaplásico y una delección conjunta de 1p/19q viven una mediana de 14,7 años con la radioterapia más PCV, frente a 7,3 años con la radioterapia sola. La supervivencia mediana en los gliomas de grado II con mutación de *IDH* alcanzó 13,1 años después de la radioterapia más PCV, frente a 5,1 años después de la radioterapia sola.

Meduloblastomas

Los meduloblastomas suelen aparecer en el vermis cerebeloso y afectan a niños y adultos jóvenes. Los niños se ven más afectados que las niñas en una relación de 2:1 y la edad de máxima incidencia es de 7 años; los meduloblastomas del adulto son muy excepcionales y se suelen localizar en el hemisferio cerebeloso.

Los perfiles de transcripción han permitido identificar cuatro subtipos diferentes: 1) el subtipo Wnt causado por una mutación estabilizadora en *CTNBN1* (β -catenina), que tiene un pronóstico excelente; 2) el subtipo SHH con mutaciones en *PTCH1*, *SMO*, *GLI2* o *SUFU*, que conlleva un pronóstico intermedio; 3) el grupo 3, en el que se observa un aumento de la expresión de *MYC* y que tiene el pronóstico más desfavorable, y 4) el grupo 4, que se caracteriza por un isocromosoma 17q y muestra un marcado predominio masculino. Los meduloblastomas tienen una presentación clínica característica con ataxia (por afectación cerebelosa y del tronco encefálico) y cefalea, náuseas y vómitos (por aumento de la PIC secundaria a la hidrocefalia obstructiva). La cirugía extensa con resección completa se asocia claramente a mejora de la evolución. La cirugía siempre debe ir seguida de radioterapia del neuroeje. La quimioterapia con vincristina, etopósido, carboplatino y ciclofosfamida mejora significativamente la supervivencia sin recidivas a los 5 años desde el 60 hasta el 74%, pero no prolonga la supervivencia total, que sigue siendo del 70-80% a los 5 años si consideramos a todos los pacientes en conjunto. Los tumores iniciados por SHH podrían responder al vismodegib, un inhibidor de «smoothened». Sin embargo, los pacientes de riesgo clínico elevado responden peor y los pacientes de riesgo estándar responden mejor. Se ignora si los subtipos moleculares deben sustituir la estratificación clínica o condicionar la elección del tratamiento. Este tratamiento intensivo provoca a menudo complicaciones cardíacas en los supervivientes, como déficits intelectuales, alteraciones del crecimiento y disfunción endocrina. Las recurrencias tardías, así como las neoplasias secundarias, ponen en peligro la supervivencia a largo plazo.

Gangliogliomas

Los gangliogliomas, como indica su nombre, tienen un componente neoplásico glial y otro neural (células ganglionares). Algunos gangliogliomas de bajo grado tienen un comportamiento indolente y no necesitan tratamiento adicional tras la resección quirúrgica. Los pacientes con tumores anaplásicos pueden evolucionar mucho mejor que los que tienen un glioma maligno, pero la recidiva es la regla a pesar de la radioterapia y la cirugía.

Linfomas primarios del sistema nervioso central

Los linfomas primarios del SNC se asocian a situaciones de inmunodeficiencia, sobre todo síndrome de inmunodeficiencia adquirida y trasplante de órganos, y se identifican también con una frecuencia cada vez mayor en la población que aparentemente es inmunocompetente, en quienes la mediana de edad al diagnóstico es de 60 años. Estos tumores suelen ser linfomas no Hodgkinianos de linfocitos B difusos y grandes idénticos a los linfomas de linfocitos B largos, difusos y sistémicos (cap. 176).¹³ El tumor puede afectar al LCR, el ojo y el encéfalo, donde es multifocal hasta en el 40% de los pacientes al diagnóstico (fig. 180-6). A diferencia de los demás tumores cerebrales, la resección quirúrgica puede no mejorar la supervivencia y puede causar una morbilidad neurológica importante; por tanto, la opción quirúrgica de elección es la biopsia. La quimioterapia es el tratamiento principal, y el quimioterápico más importante es el metotrexato en dosis altas (3-8 g/m² en semanas alternas durante 3-12 meses). En la mayoría de los pacientes se debe evitar la radioterapia porque la radioterapia holocraneal que se necesita produce un deterioro cognitivo importante cuando se combina con quimioterapia y no prolonga la supervivencia. Los corticoides (p. ej., dexametasona, 8-16 mg/día), que con frecuencia forman parte del régimen quimioterápico, no solo ayudan a controlar el edema cerebral asociado, sino que también pueden producir regresión tumoral. Con el uso de poliquimioterapia, asociada o no a radioterapia holocraneal, la mediana de

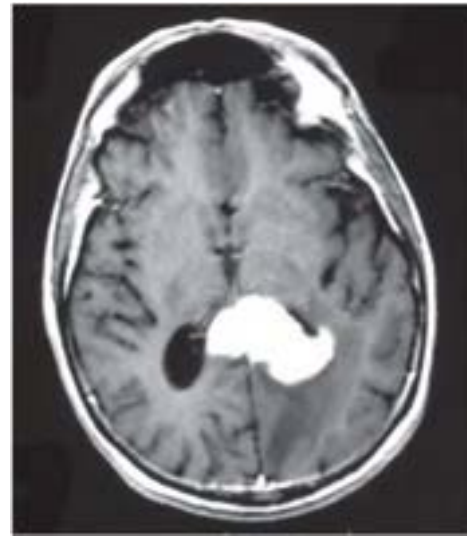


FIGURA 180-6. Linfoma primario del SNC. Resonancia magnética obtenida tras la inyección de gadolinio en la que se visualiza una lesión esplénica realizada difusamente. La localización periventricular y la ausencia de necrosis central son características del linfoma primario del SNC.

supervivencia es de 3 a 5 años. Los pacientes más jóvenes que reciben dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de células madre tienen un 80% de posibilidades de curación.¹⁴

Otros tumores intraaxiales

Entre los tumores cerebrales intraaxiales menos frecuentes se encuentra el *ependimoma*, que se debe tratar con resección quirúrgica seguida de radioterapia. Los *papilomas* y *carcinomas de los plexos coroides* pueden producir hidrocefalia o signos de lateralización. La resección puede ser suficiente en los papilomas benignos, pero los carcinomas recidivan con rapidez incluso tras administrar radioterapia postoperatoria. Los *quistes coloides* del tercer ventrículo son tumores benignos que pueden producir hidrocefalia obstructiva, se pueden tratar con una tercera ventriculostomía o con una resección a través de un endoscopio intraventricular. Los *hemangioblastomas* se producen principalmente en el cerebelo, aunque también se describen en la médula espinal y los hemisferios. El 15% de los pacientes con hemangioblastoma tienen una enfermedad autosómica dominante, la enfermedad de von Hippel-Lindau (cap. 389), que se caracteriza por hemangioblastomas en el SNC y la retina, carcinomas de células renales, feocromocitomas, tumores del saco endolinfático y quistes en diversos órganos viscerales. Los hemangioblastomas se resecan quirúrgicamente y necesitan radioterapia solo en caso de recidiva. La resección completa suele conseguir la curación.

TUMORES METASTÁSICOS

Metástasis encefálicas

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Todos los cánceres sistémicos pueden producir metástasis encefálicas. El melanoma es el que más tendencia tiene a ocasionar metástasis en el SNC (cap. 193), pero las causas más frecuentes de las mismas son los cánceres de mama (cap. 188) y pulmón (cap. 182), seguidos de los tumores de colon (cap. 184) y riñón (cap. 187). Las metástasis en el SNC se encuentran cada vez más en pacientes con carcinomas sistémicos cuya supervivencia está aumentando gracias a la mejora de los tratamientos. En la mayoría de los pacientes con metástasis encefálicas, la afectación del SNC se produce en fases avanzadas de la evolución, aunque las metástasis encefálicas pueden ser la manifestación inicial del tumor sistémico. En muchos de estos pacientes, el origen primario suele ser el pulmón; sin embargo, en algunos casos nunca se identifica un origen primario (cap. 169).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con metástasis encefálicas tienen inicialmente síntomas y signos neurológicos progresivos, que habitualmente incluyen cefalea, convulsiones y signos de lateralización. Las metástasis se diagnostican mejor con una RM craneal con gadolinio (fig. 180-7). Todas las lesiones se ven con facilidad en la RM, que es mejor que la TC para ver la fosa posterior. Las metástasis, que suelen ser lesiones bien delimitadas en la unión entre la sustancia blanca y la sustancia gris, se suelen acompañar de mucho edema. La hemorragia en el seno de la metástasis es más frecuente en las metástasis de melanomas,

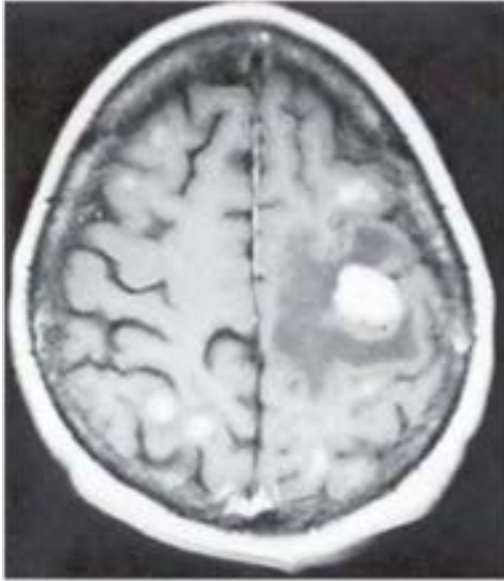


FIGURA 180-7. Metástasis cerebrales. Se observan metástasis múltiples de un carcinoma de mama en esta resonancia magnética en T1 con realce con gadolinio. Los múltiples tumores de pequeño tamaño no se veían en la tomografía computarizada incluso después de administrar un medio de contraste.

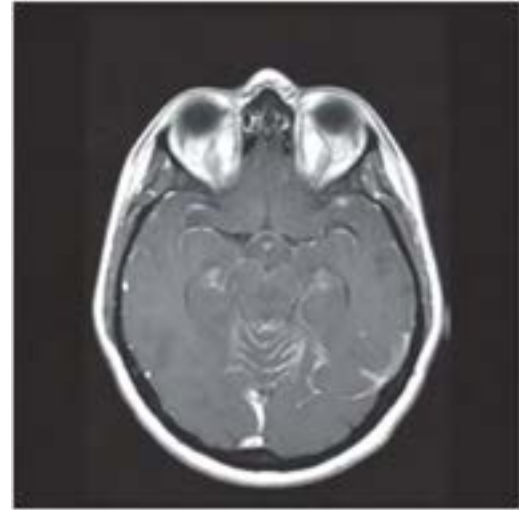


FIGURA 180-8. Metástasis leptomenígeas. Resonancia magnética craneal obtenida tras la inyección de gadolinio en la que se observa un realce de todos los surcos del vermis cerebeloso que corresponde a las células tumorales presentes en el espacio subaracnoideo de esta paciente con cáncer de mama.

carcinomas renales o carcinomas de tiroides. Sin embargo, dada la elevada frecuencia de las metástasis de carcinomas pulmonares, este es el tipo que con más frecuencia se asocia a hemorragia. En ocasiones, la hemorragia dentro de una metástasis encefálica se ve mejor en una TC craneal sin contraste.

TRATAMIENTO

Tto

Como las metástasis encefálicas no infiltran ampliamente el tejido encefálico y suelen rodearse de una pseudocápsula, pueden researse por completo quirúrgicamente. En estudios aleatorizados y controlados, la resección completa de una metástasis encefálica única mejoró significativamente la supervivencia y mantuvo la función neurológica durante más tiempo. La radioterapia holocraneal postoperatoria mejora significativamente el control de la enfermedad del SNC tras la resección de una metástasis encefálica solitaria, pero no prolonga la supervivencia porque los pacientes mueren por progresión del tumor sistémico. El tratamiento con radioterapia holocraneal postoperatoria se suele decidir de forma individualizada, pero cada vez más se utiliza la radioterapia cerebral parcial o la radiocirugía estereotáctica postoperatoria en la cabecera de la cama para no irradiar todo el cerebro. Si se pueden resear por completo múltiples metástasis encefálicas, los pacientes evolucionan igual de bien que los que tienen una sola.

Muchos de los pacientes con metástasis encefálicas múltiples deben recibir un ciclo de radioterapia holocraneal, en general 3 Gy en 10 fracciones hasta un total de 30 Gy.

La radiocirugía estereotáctica, que puede usar un bisturí γ que administra radiación γ procedente de múltiples fuentes de cobalto o de un acelerador lineal que administra rayos X sobre una zona muy determinada que incluye el tumor, ha sido eficaz en el tratamiento de una o de unas pocas metástasis cerebrales. En un ensayo aleatorizado de pacientes con una a tres metástasis cerebrales, la radiocirugía estereotáctica dio lugar a un menor deterioro cognitivo a los 3 meses, sin que ocurrieran diferencias en la supervivencia global (en comparación con la radioterapia de todo el encéfalo). Hay cada vez más evidencia a favor de la radiocirugía estereotáctica en presencia de hasta 10 metástasis cerebrales. La mayoría de los pacientes toleran la radiocirugía sin dificultad, aunque en ocasiones esta intervención se complica por convulsiones o edema agudo, con agravamiento de la disfunción neurológica.¹⁵ El 20-30% de todos los pacientes sufren radionecrosis, que puede llegar a ser indistinguible, en la RM y clínicamente, de una recidiva del tumor. Una ventaja de la radiocirugía estereotáctica es que la mayor parte del encéfalo normal no se expone a la radiación.

La quimioterapia se utiliza para tratar las metástasis encefálicas de unos pocos tumores que son quimiosensibles, como coriocarcinomas, carcinomas microcíticos pulmonares y, en menor grado, cáncer de mama. Dado que son pocos los pacientes que responden de manera significativa a la quimioterapia,

normalmente se utiliza como último recurso, aunque cada vez se emplea con más frecuencia en aquellos pacientes asintomáticos en los que se identifican metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico en una RM de cribado y que necesitan quimioterapia para su proceso sistémico. En muchos casos se administra la quimioterapia programada, y las metástasis cerebrales responden a menudo de un modo comparable al de otros focos sistémicos del proceso. La elección del fármaco depende del tipo de cáncer primario y de la exposición previa del paciente a otros fármacos. Los tratamientos dirigidos han resultado también eficaces contra las metástasis cerebrales, como en el caso del melanoma por mutación en *BRAF*, en el que se observan respuestas tras la administración de vemurafenib, o el cáncer de pulmón con mutación de *EGFR*, que responde a los inhibidores. Además, se ha comunicado que la inmunoterapia con inhibidores de los puntos de control resulta eficaz como tratamiento de las metástasis cerebrales, en particular del melanoma.¹⁶ Por último, el bevacizumab parece eficaz en las metástasis cerebrales progresivas o en la radionecrosis que sigue a la radiocirugía estereotáctica.

Metástasis leptomenígeas

El encéfalo es la localización más frecuente de las metástasis intracraneales, pero el carcinoma sistémico puede afectar también a la duramadre y las leptomeninges. Las metástasis dures se suelen originar en carcinomas de mama (cap. 188) y próstata (cap. 191), a menudo a partir de una metástasis en la calota que las recubre. Las metástasis leptomenígeas suelen manifestarse con síntomas o signos neurológicos multifocales. Estas metástasis afectan a los pares craneales y producen diplopía o parálisis bulbar (fig. 180-8); la afectación de las raíces cervicales y lumbares produce dolor o debilidad en el miembro, mientras que la afectación del espacio intracraneal ocasiona cefalea, náuseas, vómitos y aumento de la PIC. El diagnóstico se establece por la identificación de células tumorales en el LCR, por un estudio citológico u otras técnicas novedosas para identificar células cancerosas aisladas, o cuando las pruebas de neuroimagen muestran el tumor en el espacio subaracnoideo (fig. 180-9). El tratamiento con frecuencia incluye radioterapia de los focos sintomáticos; quimioterapia intratecal, en general a través de una cánula intraventricular (reservorio de Ommaya), o quimioterapia sistémica con fármacos o dosis que lleguen al LCR.

TUMORES MEDULARES

Los tumores que afectan a la médula se pueden clasificar en función de la zona anatómica afectada: extradurales, intradurales extramedulares e intramedulares (tabla 180-5). Los tumores extradurales se originan en los elementos óseos de la columna y producen síntomas y signos neurológicos por compresión medular. Los tumores intradurales extramedulares se originan en las paquimeninges o las raíces nerviosas (meningiomas o schwannomas) y pueden provocar síntomas radiculares o compresión medular. Los tumores medulares intramedulares son poco frecuentes, se originan en el parénquima de la médula y tienen una biología similar a los tumores cerebrales.



FIGURA 180-9. Metástasis leptomeníngicas. Resonancia magnética con realce con gadolinio de la columna lumbosacra en un paciente con metástasis leptomeníngicas de un melanoma. Se observan múltiples nódulos con realce en la cola de caballo, y el cono medular y la médula espinal inferior están englobados por el tumor.



FIGURA 180-10. Compresión medular epidural a varios niveles. Esta paciente con cáncer de mama metastásico presenta múltiples zonas de tumor epidural ventral por toda la columna torácica en esta resonancia magnética sagital obtenida tras la inyección de gadolinio.

TABLA 180-5 TUMORES MEDULARES

Extradurales
Metástasis
Tumores óseos primarios de la columna
Cordoma
Sarcoma osteógeno
Condrosarcoma
Plasmocitoma
Intradurales extramedulares
Meningiomas
Neurofibromas
Schwannomas
Lipomas
Quistes aracnoideos
Quistes epidermoides
Metástasis
Intramedulares
Ependimoma
Glioma
Hemangioblastoma
Lipoma
Metástasis

Tumores extradurales

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los tumores extradurales se originan en metástasis en los elementos óseos de la columna, sobre todo el cuerpo vertebral o en ocasiones la lámina vertebral o la apófisis espinosa. Son menos frecuentes los tumores primarios vertebrales, como cordomas, osteosarcomas, plasmocitomas y condrosarcomas. El crecimiento expansivo de un tumor óseo comprime el conducto raquídeo y, si no se trata, comprime la médula o las raíces nerviosas cuando salen por los agujeros intervertebrales. Aunque la mayor parte de estas lesiones se originan en metástasis óseas, los tumores extradurales también pueden deberse a la extensión de metástasis paravertebrales que pueden crecer por los agujeros intervertebrales y alcanzar el espacio epidural sin afectar a las estructuras óseas circundantes; con muy poca frecuencia hay también metástasis directas en el espacio epidural. Los tumores primarios que con más frecuencia provocan metástasis extradurales son los cánceres de próstata (cap. 191), mama (cap. 188) y pulmón (cap. 182), además de los linfomas (cap. 176). Los tumores malignos hematológicos se pueden asociar también a enfermedad paravertebral que crece por los agujeros intervertebrales.

Con independencia de que la masa sea un tumor óseo primario o una metástasis a distancia, el 98% de los pacientes consultan por dolor, que suele ser localizado en el lugar

del tumor. Como existen más vértebras torácicas que cervicales o lumbares, el tumor y el dolor suelen localizarse en el tercio medio o superior de la espalda, que son localizaciones menos frecuentes de dolores benignos (cap. 372). Las alteraciones motoras y los síntomas sensitivos aparecen en el 50% de los pacientes, mientras que solo el 25% tienen alteraciones de los esfínteres. El dolor dorsal suele preceder a la aparición de cualquier otro síntoma o signo neurológico, con frecuencia en algunas semanas y en ocasiones meses.

DIAGNÓSTICO

El dolor de espalda intenso en pacientes con cáncer se debe valorar con RM sin contraste intravenoso. Las radiografías simples de la columna, la gammagrafía ósea e incluso la TC pueden mostrar la lesión ósea, pero el tumor epidural solo se ve en la RM (fig. 180-10). Además, la RM es la única técnica que permite identificar las metástasis paravertebrales o epidurales directas. A los pacientes que no se les puede realizar una RM hay que realizarles una TC con imágenes de reconstrucción sagital.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los tumores extradurales incluye absceso epidural (cap. 385), hematoma epidural agudo o subagudo (cap. 372), disco intervertebral herniado (cap. 372), espondilosis (cap. 372), lipomatosis epidural y, raras veces, hematomatosis epidural. De forma ocasional se necesita una biopsia percutánea con aguja o una laminectomía para descompresión para establecer el diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

Tto

Las metástasis epidurales necesitan tratamiento inmediato porque los pacientes pueden tener un deterioro neurológico agudo e impredecible que causa paraplejía.¹⁷ Los pacientes deben comenzar el tratamiento con corticoides en dosis altas (en general > 200 mg de dexametasona i.v.), que alivian con rapidez el dolor y pueden facilitar la recuperación neurológica. La cirugía, seguida de radioterapia postoperatoria, es mejor que la radioterapia sola para conservar la capacidad de caminar y puede prolongar la supervivencia en una extensa población de pacientes con compresión medular metastásica,¹⁸ pero se puede perder esta ventaja en los pacientes mayores de 65 años. Los avances en la radiocirugía estereotáctica han convertido a esta en una opción eficaz para tratar las metástasis epidurales, ya sea al principio o durante la recidiva. Es mucho más sencillo conservar la función neurológica que revertir el deterioro, de forma que las áreas de tumor extradurales sin manifestaciones clínicas que se detectan en la RM se deben tratar antes de que se produzca deterioro neurológico. Los pacientes con metástasis epidurales pueden tener una buena evolución neurológica si se tratan antes de que se produzca un deterioro grave, aunque la supervivencia total suele ser corta por la existencia de enfermedad metastásica extensa. Los pacientes cuyo tumor primario se origine en la columna, como el osteosarcoma (cap. 192), se deben tratar con cirugía definitiva; la necesidad de radioterapia postoperatoria se decidirá en función de la histología del tumor.

Tumores intradurales extramedulares

Meningiomas

La mayor parte de los tumores intradurales extramedulares son benignos. Los meningiomas son tumores benignos de crecimiento lento que afectan principalmente a mujeres de mediana edad y se localizan de forma mayoritaria en la región torácica. El dolor de espalda es un síntoma frecuente, pero aproximadamente el 25% de los pacientes no tienen dolor y sufren un deterioro neurológico progresivo, en general un trastorno de la marcha que progresa, a menudo durante años. La RM vertebral con gadolinio permite definir esta lesión con claridad. La resección quirúrgica es curativa, y se puede conseguir con facilidad la resección completa.

Tumores de las vainas nerviosas

Los tumores de las vainas nerviosas incluyen schwannomas y neurofibromas. Ambos se originan por lo general en las raíces dorsales, y el primer síntoma es a menudo dolor radicular, que precede a los síntomas de compresión medular en meses o incluso años. Algunos pacientes con neurofibromas o schwannomas medulares tienen neurofibromatosis de tipo 1 (cap. 389), pero la mayoría no. El diagnóstico se establece fácilmente con una RM con realce con gadolinio de la médula. El tratamiento es quirúrgico, y la resección completa consigue la curación.

Metástasis

Las metástasis en las leptomeninges medulares se pueden manifestar como una lesión intradural extramedular. Un solo nódulo tumoral de gran tamaño puede ocasionar síntomas y signos focales referidos a ese nivel medular, pero en la mayor parte de los casos se afectan múltiples niveles del neuroeje, lo que provoca síntomas y signos neurológicos multifocales. El dolor radicular cervical o lumbosacro, además de la pérdida sensitiva motora, se encuentra en más de la mitad de los pacientes. El diagnóstico se hace con una RM con realce con gadolinio que muestra nódulos multifocales, o en ocasiones una capa de células que recubre la médula espinal o las raíces nerviosas (v. fig. 180-9). Si las pruebas de imagen son negativas, el diagnóstico se establece identificando células tumorales en el LCR. El tratamiento es complicado y con frecuencia se debe administrar radioterapia en los lechos sintomáticos de la enfermedad, quimioterapia intratecal (que se debe administrar con una cánula intraventricular, dispositivo de Ommaya) y en ocasiones quimioterapia sistémica. La radioterapia puede aliviar los síntomas neurológicos, sobre todo el dolor, pero la enfermedad suele seguir su curso progresivo inexorable, que culmina en la muerte a los 3-6 meses a pesar del tratamiento intensivo. Dada la naturaleza difusa de la enfermedad, no se plantea la cirugía.

Tumores intramedulares

Los tumores medulares intramedulares se parecen a los que se originan en el parénquima cerebral. Los tumores medulares más frecuentes son ependimomas y astrocitomas, hemangioblastomas (sobre todo asociados a enfermedad de von Hippel-Lindau; cap. 389), lipomas y, raras veces, metástasis intramedulares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Todos los tumores intramedulares tienen una presentación clínica similar, y el dolor es un síntoma inicial frecuente. Posteriormente aparecen signos de disfunción medular, que reflejan la localización de la lesión. Además, algunos tumores intramedulares se asocian a una cavidad (cap. 389), que también puede ocasionar síntomas. Los signos clásicos de las lesiones medulares intramedulares, como pérdida sensitiva disociada, ausencia de alteraciones del sacro y problemas precoces con los esfínteres, no son suficientemente fiables para distinguir los tumores intramedulares de los extramedulares en función de hallazgos clínicos. El diagnóstico se establece mediante RM realizada con gadolinio y ponderada en T2 (fig. 180-11).

TRATAMIENTO

La cirugía es la primera intervención terapéutica, tanto para hacer el diagnóstico definitivo como para reseca la lesión.¹⁹ Es posible extirpar por completo un tumor medular, sobre todo si se trata de un ependimoma o un hemangioblastoma. Sin embargo, los tumores medulares son infrecuentes, y solo neurocirujanos con experiencia en este tipo de lesión deberían resecaarlos. Los gliomas de alto grado y los ependimomas residuales se deben tratar con radioterapia postoperatoria. Los astrocitomas de bajo grado de la médula se pueden tratar con radioterapia cuando el paciente presenta deterioro neurológico sintomático, pero el tratamiento previo a los síntomas no impide que se produzca deterioro ni lo retrasa siempre. Las metástasis intramedulares no necesitan tratamiento quirúrgico porque el diagnóstico suele ser sencillo; la radioterapia produce poca mejoría, dado que estos pacientes suelen tener otras metástasis adicionales en el SNC.



FIGURA 180-11. Astrocitoma medular. Resonancia magnética sagital ponderada en T2 en la que se identifica un astrocitoma intramedular cervical inferior de grado bajo; no se observó realce.

Grado
A

Bibliografía de grado A

- A1. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96:97-102.
- A2. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg.* 2015;122:4-23.
- A3. Senft C, Bink A, Franz K, et al. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:997-1003.
- A4. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:2306-2316.
- A5. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet.* 2017;390:1645-1653.
- A6. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017;376:1027-1037.
- A7. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314:2535-2543.
- A8. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370:709-722.
- A9. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370:699-708.
- A10. Wick W, Gorlia T, Benzszus M, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1954-1963.
- A11. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med.* 2016;374:1344-1355.
- A12. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31:337-343.
- A13. Korfel A, Thiel E, Martus P, et al. Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2015;84:1242-1248.
- A14. Mahajan A, Ahmed S, McAleer ME, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1040-1048.
- A15. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1049-1060.
- A16. Moussazadeh N, Lis E, Katsoulakis E, et al. Five-year outcomes of high-dose single-fraction spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:361-367.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

JULIE E. BAUMAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El cáncer de cabeza y cuello se origina en las tunicas mucosas del tracto aerodigestivo superior, las cavidades de los senos paranasales de la cara, las glándulas salivales mayores o menores o las estructuras de la base del cráneo, incluidos los nervios craneales. El tipo histológico dominante, el carcinoma epidermoide, comprende más del 95% de los cánceres de la cavidad oral, faringe, laringe y senos paranasales (fig. 181-1). Dada la superficie cutánea del cuero cabelludo y la cara expuesta al sol, los cánceres no melanomatosos de la piel, en particular los carcinomas basocelular y epidermoide, resultan también frecuentes en la cabeza y el cuello. Otras neoplasias menos frecuentes que suceden dentro de las estructuras anatómicas de la cabeza y el cuello son el melanoma cutáneo o mucoso y el sarcoma, que se tratan de acuerdo con los principios de estas neoplasias mesodérmicas malignas (caps. 192 y 193, respectivamente).

Cavidad bucal

Los márgenes de la cavidad bucal se extienden, por arriba, desde el borde rojo del labio superior hasta la unión de los paladares blando y duro; por abajo, desde el borde rojo del labio inferior hasta las papilas circunvaladas, y a los lados, hasta los pilares amigdalinos anteriores. Las estructuras de la cavidad oral comprenden el labio mucoso, la mucosa vestibular, las crestas alveolares superiores e inferiores, el triángulo retromolar, el suelo de la boca, el paladar duro y la lengua oral o móvil. La estadificación moderna de los tumores de la cavidad oral incorpora la profundidad de invasión, el tamaño del tumor y la invasión de las estructuras adyacentes.

Nasofaringe

Los márgenes de la nasofaringe comienzan por delante en la coana posterior y se extienden a lo largo de las paredes superior, posterior y lateral hasta un plano teórico situado entre el borde libre del paladar blando y la pared faríngea posterior. Las estructuras de la nasofaringe comprenden las fosas de Rosenmüller, la cara superior del paladar blando, y las mucosas de la trompa de Eustaquio y los orificios coanales. El factor de riesgo dominante para el carcinoma nasofaríngeo es la infección por el virus de Epstein-Barr, de carácter endémico en el Asia sudoriental, el África septentrional y las poblaciones indígenas circumpolares.

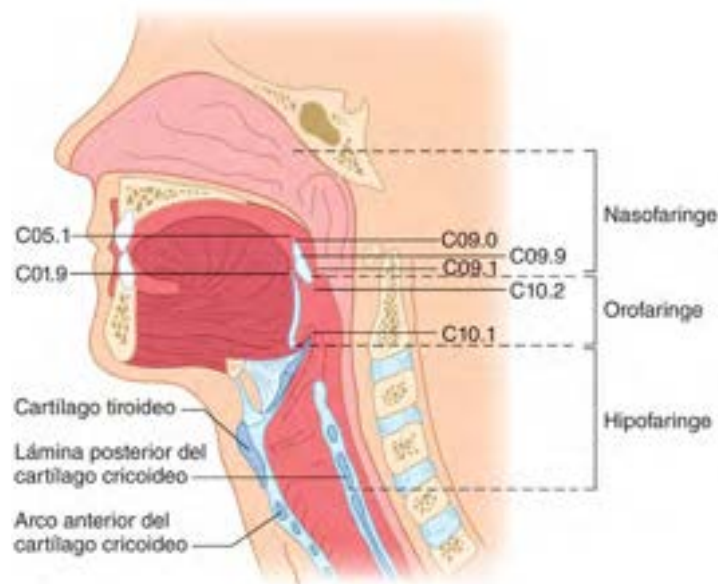


FIGURA 181-1. Más del 95% de los cánceres de cabeza y cuello se originan en las superficies mucosas del tracto aerodigestivo superior. Las localizaciones anatómicas específicas se asocian a causas diferentes, incluidos los factores de riesgo ambientales y virales, así como a modernos sistemas de estadificación y paradigmas terapéuticos. Por esta razón, el internista debe tener un conocimiento conciso de las cinco localizaciones anatómicas principales.

Dadas las diferencias en la biología, los patrones de propagación y la historia natural, el carcinoma nasofaríngeo tiene su propio sistema de estadificación TNM.

Orofaringe

Los márgenes de la orofaringe se extienden desde el plano de la cara superior del paladar blando hasta la cara superior de la valécula o el hueso hioides. Las estructuras de la orofaringe abarcan la base de la lengua (la amígdala lingual), las amígdalas palatinas, el surco glosomigdalino, la cara inferior del paladar blando y la úvula, los pilares amigdalinos anteriores y posteriores, y la continuidad de las paredes faríngeas laterales y posteriores. El carcinoma orofaríngeo se asocia a carcinogénesis ambiental y viral. El carcinoma epidermoide orofaríngeo (CEOF) relacionado con el virus del papiloma humano (VPH) se origina en gran parte en el abundante tejido linforreticular de las amígdalas linguales y palatinas. Ante su biología característica y pronóstico más favorable, en 2017 se separó con un sistema de estadificación TNM propio el CEOF relacionado con el VPH del CEOF VPH-negativo. El CEOF VPH-negativo se sigue agrupando con los cánceres de la hipofaringe debido a su etiología común (carcinogénesis ambiental), la anatomía contigua y su pronóstico igualmente desfavorable.

Hipofaringe

Los márgenes de la hipofaringe se extienden desde el plano del borde superior de la valécula hasta el del borde inferior del cartilago cricoides. Las estructuras hipofaríngeas comprenden los senos piriformes, las paredes hipofaríngeas laterales y posteriores, y la región poscricoides. A efectos de la estadificación, los cánceres de la hipofaringe se agrupan con el CEOF VPH-negativo, en el que la estadificación tumoral incorpora tanto el tamaño como la invasión de las estructuras adyacentes.

Laringe

Los márgenes de la laringe comprenden, por delante, la cara anterior de la epiglotis, el cartilago tiroideo y el arco anterior del cartilago cricoides; por detrás, los pliegues ariepiglóticos y el aritenoides; por arriba y a los lados, la punta y los bordes laterales de la epiglotis, y por abajo, el plano del borde inferior del cartilago cricoides. Las estructuras de la laringe son la epiglotis y las cuerdas falsas (laringe supraglótica), las cuerdas vocales verdaderas (glotis) y la subglotis. La estadificación del cáncer de laringe incluye únicamente la movilidad de las cuerdas vocales, cuya fijación constituye un tumor T3 con independencia de su tamaño.

Glándulas salivales

Las glándulas salivales de la cabeza y el cuello están compuestas por las glándulas salivales mayores, que incluyen las parótidas, submandibulares y sublinguales, así como por las glándulas salivales menores, que se dispersan por todo el revestimiento de los senos paranasales, la cavidad bucal, la faringe y la laringe. Aproximadamente, el 6-8% de los cánceres de cabeza y cuello se originan en las glándulas salivales. Aunque la función biológica unificada de las glándulas salivales sea la producción y secreción de saliva, los tumores de las glándulas salivales muestran una diversidad histológica, genética y pronóstica. La e-tabla 181-1 presenta las principales clases de tumores epiteliales malignos y benignos de la glándula salival según la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los tres tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma mucoepidermoide, el carcinoma quístico adenoide y el carcinoma ductal salival (CDS), que surge *de novo* o a partir de un adenoma pleomórfico previo (CDS ex-PA).¹

EPIDEMIOLOGÍA

Factores de riesgo

Muchos cánceres epidermoides de la boca van precedidos de lesiones premalignas, denominadas *trastornos potencialmente malignos* (TPM) según la definición de la OMS. Los TPM genéticamente adquiridos comprenden la *leucoplasia* (manchas o placas blancas en la mucosa que no desaparecen con el raspado) y la *eritroplasia*. Los TPM inducidos por el tabaco son la *fibrosis submucosa oral* y la *queratosis palatina* asociada al tabaquismo invertido (colocación en la boca del extremo quemado de la hoja enrollada de tabaco). Los TPM de mediación inmunitaria son el *liquen plano oral* y el *lupus discoide*. Los TPM heredados son la *disqueratosis congénita* y la *epidermólisis bullosa*.²

Carcinógenos ambientales

El cáncer de cabeza y cuello es el sexto cáncer incidental más frecuente en el mundo. Entre los cerca de 700.000 casos índice de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) estimados en 2017, la inmensa mayoría se debían a una carcinogénesis ambiental. Los factores de riesgo ambientales se consideran cercanos si el comportamiento individual (susceptible de modificación) determina una exposición directa al tabaco, el alcohol o la nuez de areca.³ Dependiendo de la región del mundo, casi la mitad del riesgo de cáncer de cabeza y cuello se explica por factores ambientales próximos. Los factores de riesgo ambientales remotos también suponen una carga sustancial en los países en desarrollo, donde la exposición inevitable al humo de segunda mano, la contaminación industrial, la peste o la guerra se asocian a un nivel socioeconómico bajo. Los patrones de incidencia del cáncer de cabeza y cuello causado por la carcinogénesis ambiental varían

E-TABLA 181-1 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DEL CECC

TUMOR	LARINGE	LABIO Y CAVIDAD BUCAL	HIPOFARINGE	OROFARINGE (P16-)	OROFARINGE (P16+)
T0	ND	ND	ND	ND	No se detecta ningún tumor primario
TX	No se puede evaluar el tumor primario	No se puede evaluar el tumor primario	No se puede evaluar el tumor primario	No se puede evaluar el tumor primario	No se puede evaluar el tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	<i>Supraglotis</i> : tumor limitado a un lugar supraglótico con movilidad normal de las cuerdas vocales <i>Subglotis</i> : tumor limitado a la subglotis <i>Glotis</i> : tumor limitado a la(s) cuerda(s) vocal(es) (puede afectar a la comisura anterior o posterior) con movilidad normal	Tumor ≤ 2 cm, ≤ 5 mm profundidad de invasión (PI) Nota: la PI es la profundidad de la invasión y no el grosor del tumor	Tumor limitado a un lugar de la hipofaringe y/o ≤ 2 cm	Tumor ≤ 2 cm	Tumor ≤ 2 cm
T1a	<i>Glotis</i> : tumor limitado a una cuerda vocal				
T1b	<i>Glotis</i> : el tumor afecta a ambas cuerdas vocales				
T2	<i>Supraglotis</i> : el tumor invade la mucosa de más de un lugar adyacente de la supraglotis o la glotis o una región situada fuera de la supraglotis (p. ej., la mucosa de la base de la lengua, la valécula, la pared medial del seno piriforme) sin fijación de la laringe <i>Subglotis</i> : el tumor se extiende a la(s) cuerda(s) vocal(es), con movilidad normal o impedida <i>Glotis</i> : el tumor se extiende a la supraglotis y/o subglotis, y/o cursa con una movilidad disminuida de las cuerdas vocales	Tumor ≤ 2 cm, PI > 5 mm y ≤ 10 mm o tumor > 2 cm, pero ≤ 4 cm y PI ≤ 10 mm	El tumor invade más de un lugar de la hipofaringe u otro adyacente, o mide > 2 cm, pero ≤ 4 cm sin fijación de la hemilaringe	Tumor de > 2 cm, pero ≤ 4 cm	Tumor de > 2 cm, pero ≤ 4 cm
T3	<i>Supraglotis</i> : el tumor se limita a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o invade cualquiera de los siguientes: área poscricoidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico y/o corteza interna del cartílago tiroides <i>Subglotis</i> : tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o invasión de espacio paraglótico y/o corteza interna del cartílago tiroides <i>Glotis</i> : tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o invasión de espacio paraglótico y/o corteza interna del cartílago tiroides	Tumor > 4 cm o cualquier tumor con > 10 mm de PI	Tumor > 4 cm en su mayor dimensión o con fijación de la hemilaringe o extensión al esófago	Tumor > 4 cm o extensión a la superficie lingual de la epiglotis	Tumor > 4 cm o extensión a la superficie lingual de la epiglotis
T4	Moderadamente avanzado o muy avanzado	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada	Enfermedad local moderadamente avanzada El tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro o la mandíbula o más allá Nota: la extensión por la mucosa a la superficie lingual de la epiglotis a partir de tumores primarios de la base de la lengua y la valécula no constituye una invasión de la laringe
T4a	<i>Supraglotis</i> : enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade a través de la corteza externa del cartílago tiroides y/o invade los tejidos situados más allá de la laringe (p. ej., tráquea y tejidos blandos del cuello incluyendo el músculo extrínseco profundo de la lengua, los músculos infrahioides, la tiroides o el esófago) <i>Subglotis</i> : enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade los cartílagos cricoides o tiroides y/o los tejidos situados más allá de la laringe (p. ej., tráquea y tejidos blandos del cuello incluyendo los músculos extrínsecos profundos de la lengua, los músculos infrahioides, la tiroides o el esófago) <i>Glotis</i> : enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade a través de la corteza exterior del cartílago tiroides y/o los tejidos situados más allá de la laringe (p. ej., tráquea, cartílago cricoides y tejidos blandos del cuello, incluyendo el músculo extrínseco profundo de la lengua, los músculos infrahioides, la tiroides o el esófago)	<i>Labio</i> : el tumor invade a través del hueso cortical o afecta al nervio alveolar inferior, el suelo de la boca o la piel de la cara (es decir, el mentón o la nariz) <i>Cavidad bucal</i> : el tumor invade solo las estructuras adyacentes (p. ej., a través del hueso cortical de la mandíbula o del maxilar superior, o afecta al seno maxilar o la piel de la cara) Nota: la erosión superficial del hueso/alvéolo dental (solo) por un tumor primario gingival no basta para clasificar un tumor como T4	El tumor invade el cartílago tiroides/cricoides, el hueso hioides, la glándula tiroidea o los tejidos blandos del compartimento central Nota: el tejido blando del compartimento central incluye los músculos infrahioides prelaríngeos y el tejido adiposo subcutáneo	El tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro o la mandíbula Nota: la extensión por la mucosa a la superficie lingual de la epiglotis a partir de tumores primarios de la base de la lengua y la valécula no constituye una invasión de la laringe	

E-TABLA 181-1 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DEL CECC (cont.)

TUMOR	LARINGE	LABIO Y CAVIDAD BUCAL	HIPOFARINGE	OROFARINGE (P16-)	OROFARINGE (P16+)
T4b	El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas	El tumor invade el espacio maseterino, las láminas pterigoideas o la base del cráneo y/o envuelve la arteria carótida interna	El tumor invade la fascia prevertebral, envuelve la arteria carótida o afecta a las estructuras mediastínicas	El tumor invade el músculo pterigoideo lateral, las láminas pterigoideas, la porción lateral de la nasofaringe o la base del cráneo, o envuelve la arteria carótida	
OROFARINGE (P16+)					
M0*	T0	T1	T2	T3	T4
N0	I	I	I	II	III
N1	I	I	I	II	III
N2	II	II	II	II	III
N3	III	III	III	III	III
*En caso de M1, el grupo de estadificación es IV para cualquier N o T.					
LARINGE, LABIO Y CAVIDAD BUCAL, HIPOFARINGE, OROFARINGE (P16-)					
M0*	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0	I	II	III	IVA	IVB
N1	III	III	III	IVA	IVB
N2	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB
N3	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
*En caso de M1, el grupo de estadificación es IVC para cualquier N o T. Fuente: <i>AJCC Cancer Staging Manual</i> , 8th Ed. Chicago, IL: American Joint Committee on Cancer and Springer; 2017.					

según los patrones de exposición. En las poblaciones de EE. UU. y China, por ejemplo, la incidencia del CECC ambiental está disminuyendo de forma paralela al descenso en el consumo general de tabaco. El riesgo de CECC ambiental aumenta con la edad; la edad mediana de diagnóstico es de 66 años.⁴

Virus del papiloma humano

La evidencia clínica, molecular y epidemiológica actual convergente confirma que la infección oral persistente por virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo es una causa necesaria del aumento epidémico en la incidencia del carcinoma epidermoide orofaríngeo (CEOF).⁵ El VPH, miembro de la familia Papillomaviridae, es un virus epiteliotrópico circular de ADN bicatenario con más de 170 genotipos distintos (cap. 349). Los miembros del género α del VPH infectan la mucosa, y los genotipos anogenitales de alto riesgo (16 y 18 incluidos) representan la causa del cáncer de cuello uterino. El genotipo 16 del VPH también muestra predilección por la mucosa con abundantes vasos linfáticos de la orofaringe y comprende más del 95% del ADN aislado de las muestras de CEOF. En EE. UU., el porcentaje de casos de CEOF infectado por el VPH ha aumentado de manera sustancial. Asimismo, en Europa occidental, Australia, China y Japón se han observado tasas similares de infección por el VPH en el CEOF, si bien existen grandes variaciones regionales, raciales y étnicas, como lo revelan las tasas más bajas de los negros de Europa central, América Latina y EE. UU. La incidencia del CEOF asociado al VPH en EE. UU. superó la del cáncer de cuello uterino en 2016. Las personas diagnosticadas de CEOF asociado al VPH tienen una edad mediana más baja en el momento del diagnóstico, 58 años, que las que presentan CECC ambiental.

Sexo

Los hombres muestran un riesgo significativamente más alto que las mujeres tanto para el CECC no relacionado con el VPH como para el relacionado. La relación de masculinidad:feminidad para el CECC no relacionado con el VPH sigue paralela a la prevalencia específica por sexos del consumo de tabaco, alcohol o nueces de areca en esa zona geográfica. Así, por ejemplo, la tasa de incidencia del cáncer de la cavidad oral en los hombres, ajustada por edades, oscila entre 1 y 16 por cada 100.000 habitantes, en comparación con entre 0 y 10 por cada 100.000 en las mujeres. Cabe señalar que, a pesar de la prevalencia semejante de la infección anogenital por el VPH entre hombres y mujeres adultos, los hombres presentan tasas significativamente más altas de infección oral por el VPH. En un estudio transversal basado en la población estadounidense, el 1,6% de los hombres frente al 0,3% de las mujeres sufrían una infección bucal por el VPH 16. La disparidad en la infección bucal por el VPH se refleja en la tasa de incidencia del CEOF relacionado con el VPH, en la que la relación de masculinidad oscila entre 2,7 y 5,7.⁶ Las explicaciones biológicas plausibles de esta disparidad son dos: 1) los hombres tardan más en erradicar las infecciones bucales por el VPH, y 2) la relación dosis-respuesta lineal entre el número de parejas sexuales a lo largo de la vida y la prevalencia de la infección bucal por el VPH se da solo entre los hombres, es decir, los hombres, tras exponerse al VPH anogenital, producen anticuerpos protectores contra el VPH en menos ocasiones que las mujeres.⁷

Exposiciones ocupacionales

La International Agency for Research on Cancer ha clasificado los disolventes, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y metales pesados –que determinan exposiciones ocupacionales múltiples– como carcinógenos humanos probados del grupo 1. La evidencia no es completa, pero la relación de varios carcinógenos químicos del grupo 1 con el riesgo de cáncer de cabeza y cuello se ha investigado en estudios de casos y controles basados en la población. Los datos más sólidos apuntan a las posibles relaciones siguientes: formaldehído y cáncer de nasofaringe; HAP y cáncer de laringe; disolventes clorados y todos los asientos anatómicos del CECC, y polvo de madera y cáncer de senos paranasales.

Factores dietéticos

La reducción del riesgo de CECC se ha asociado a dietas ricas en frutas y verduras, en particular a la familia Brassica de verduras crucíferas. Las crucíferas contienen isotiocianatos en abundancia, sustancias fitoquímicas que inducen potentes enzimas citoprotectoras capaces de mitigar el impacto de los carcinógenos ambientales como el benceno, los HAP y los aldehídos mutágenos presentes en el humo del tabaco y la contaminación atmosférica. Las personas con CECC ambiental incidental presentan niveles séricos más bajos de varios micronutrientes, entre ellos la vitamina A y el β -caroteno, que pueden ser marcadores sucedáneos de una ingesta menor de frutas y verduras.

Radiación ionizante

La radiación ionizante se reconoció por primera vez como factor de riesgo para tumores benignos y malignos de las glándulas salivales durante el estudio de cohortes a largo plazo de los supervivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki (Japón). También se observa una mayor probabilidad de aparición de tumores de las glándulas salivales entre las personas sometidas a radioterapia durante la infancia; hay evidencia de una relación dosis-respuesta. A diferencia del CECC, los tumores de las glándulas salivales no se asocian a una exposición al tabaco, con la única excepción del tumor benigno de Warthin.

Virus de la inmunodeficiencia humana

La incidencia normalizada por edades del CECC relacionado con el VPH y del no relacionado es 3 veces mayor en las personas infectadas por el VIH que en la población general de EE. UU. Si bien el exceso de cánceres relacionados con el tabaco está disminuyendo en esta población, quizá por el descenso en el consumo de tabaco, el exceso de CECC relacionado con el VPH está aumentando.⁸ A diferencia del cáncer de cuello uterino, el CEOF relacionado con el VPH no se considera un cáncer definitivo del sida. No obstante, la prevalencia de la infección bucal por el VPH en jóvenes infectados por el VIH guarda una relación inversa con el recuento de células T CD4⁺, es decir, la inmunodepresión inducida por el VIH y la falta consiguiente de control de los VPH oncógenos contribuyen en gran medida al aumento de las tasas de incidencia. Por fortuna, la infección por el VIH no aumenta el riesgo de muerte por el CEOF relacionado con el VPH, y estos pacientes muestran un pronóstico favorable después de un tratamiento de intención curativa.⁹

BIOPATOLOGÍA

Carcinogenia ambiental

La transformación de las células epiteliales bucales por carcinógenos ambientales se basa en el principio de la carcinogenia en varios pasos, según el cual la acumulación de daños estructurales y funcionales del ADN impulsa una evolución clonal paulatina. La pérdida de heterocigosidad (LOH), también conocida como desequilibrio alélico, se ha cuantificado a través del espectro histopatológico de hiperplasia, displasia y carcinoma *in situ* para modelar la transformación maligna. En esencia, el CECC inducido por el ambiente se caracteriza por la pérdida de la función de los genes supresores de tumores. Uno de los acontecimientos moleculares centrales y tempranos es la LOH de 9p21, en la que el gen *CDKN2A* codifica p16, un supresor de tumores que regula el ciclo celular desde la fase G1 hasta la fase S. La mutación de *TP53* es un acontecimiento molecular posterior. El supresor de tumores p53 se considera el guardián del genoma, porque detiene el ciclo celular y fomenta la apoptosis cuando detecta cualquier daño del ADN. Las mutaciones de *CDKN2A* y *TP53* son las alteraciones genéticas más comunes en el CECC VPH-negativo y se observan en el 57 y el 84%, respectivamente. Además, la expresión de p16 desaparece por el silenciamiento epigenético en un 30%, lo cual explica la clasificación histopatológica del CECC VPH-negativo como «p16-negativo». *PIK3CA* codifica la subunidad α de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y es el oncogén que más veces muta en el CECC VPH-negativo; lo hace en el 34%.¹⁰ La activación no genómica del receptor del factor de crecimiento epidérmico de los oncogenes (EGFR) y de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), ambos inducidos por el humo del tabaco, también aumenta durante la transformación del epitelio bucal. La activación aberrante de PI3K, EGFR y COX-2 contribuye a la proliferación celular descontrolada al tiempo que subvierte la respuesta apoptótica apropiada frente al daño del ADN.

Carcinogenia viral

La infección bucal por el VPH 16 se ha establecido ahora como causa necesaria de la actual epidemia de CEOF que afecta de manera predominante a los hombres de todos los continentes habitados. La infección bucal por el VPH se transmite por vía sexual y se asocia sistemáticamente al sexo oral, incluyendo la exposición orooral, orogenital y oroanal. La prevalencia de la infección bucal por VPH oncógenos muestra dos picos distintos entre los hombres: 25-30 años y 55-60 años, mientras que la edad mediana de diagnóstico del CEOF relacionado con el VPH corresponde a 63 años. Así pues, el período de latencia estimado entre la infección bucal inicial por el VPH y la aparición de CEOF se aproxima a 10-30 años.

Los genotipos α del VPH infectan los queratinocitos basales del epitelio mucoso estratificado. El ciclo de vida del virus depende estrictamente del programa de diferenciación celular del queratinocito, y la expresión del oncogén viral se coordina con la división y la estratificación celulares. En concreto, los primeros genes, E6 y E7, se transcriben en las capas de células basales y parabasales. Las oncoproteínas E6 y E7 degradan dos supresores tumorales críticos, el p53 y la proteína del retinoblastoma, respectivamente. La proteína del retinoblastoma es una proteína nuclear que actúa como principal punto de control G1 en la regulación del ciclo celular. La pérdida funcional de la proteína del retinoblastoma y de p53 facilita una proliferación celular desenfrenada. A medida que el queratinocito se estratifica en el epitelio espinoso, se expresan los productos de los genes virales tardíos, entre otras, las proteínas de la cápsida L1 y L2. En última instancia, los viriones progenitores son encapsulados y liberados a partir de los queratinocitos anucleados y cornificados. En una neoplasia maligna con transformación por el VPH, la expresión genética viral tardía desaparece y el virus no logra completar su ciclo vital. Sin embargo, las oncoproteínas E6 y E7 se conservan y se necesitan para mantener el fenotipo transformado.

El espectro mutacional del CEOF relacionado con el VPH es distinto del de la enfermedad VPH-negativa.¹¹ Aunque la disfunción de p53 parece un requisito universal para la transformación del epitelio escamoso, en el CEOF relacionado con el VPH, este paso se logra por la degradación funcional de la proteína p53 por la oncoproteína E6. Así pues, las células infectadas por el VPH cuentan con poca ventaja selectiva para las mutaciones de *TP53*, que rara vez se identifican en este entorno. De la misma manera, tampoco se observan alteraciones genómicas en *CDKN2A*. De hecho, como consecuencia de la

inhibición por retroalimentación negativa, la p16 se supraregula a medida que la E7 degrada la proteína del retinoblastoma; así se explica la clasificación histopatológica del CEOF VPH-positivo como «p16-positiva». La tinción inmunohistoquímica difusa nuclear y citoplásmica (IHC) de p16 es un marcador suculáneo aceptado del VPH en el CEOF. La alteración genómica más frecuente en el CEOF relacionado con el VPH es la mutación o amplificación del oncogén *PIK3CA* –presente en el 56%–. La selección de las alteraciones de *PIK3CA* con ganancia de la función determina una señalización hiperactiva de la vía de PI3K y el fenotipo antiapoptótico proproliferativo asociado podría, en principio, potenciar el ciclo vital del virus.

Inmunología

Ya sea por carcinógenos ambientales o por oncogenes del VPH, el CECC muestra un perfil inmunitario claramente supresor.¹² Aunque existan antígenos tumorales inmunógenos en el CECC, como lo confirman los linfocitos T circulantes específicos para p53 y las oncoproteínas E6/E7, el CECC evade el reconocimiento mediante la pérdida selectiva del antígeno leucocítico humano I, así como de la maquinaria de procesamiento antigénico. El CECC también induce un perfil de citocinas tumorales permisivas, en el que las citocinas inmunodepresoras, como TGF- β , interleucina 6 y factor de crecimiento endotelial vascular, predominan sobre las citocinas inmunoestimulantes, como IFN- γ o interleucina 12. El CECC también exhibe defectos críticos en las células efectoras inmunitarias. Los linfocitos que filtran los tumores muestran una baja expresión de los receptores de células T coestimuladoras, como OX40 y CD137, y una alta expresión de los receptores coinhibitorios, incluidos los puntos de control inmunitarios antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y muerte programada 1 (PD-1).

Panorama genético de los cánceres de las glándulas salivales

La secuenciación de la próxima generación de tumores de las glándulas salivales ha facilitado observaciones genéticas importantes y útiles para la clasificación diagnóstica y está orientando el desarrollo de terapias dirigidas. El carcinoma mucoepidermoide, el tumor maligno de la glándula salival más frecuente, se caracteriza por la fusión del gen *MECT1-MAML2* en el 90% de los casos, que se considera en este momento como un rasgo genómico patognomónico y permite establecer el diagnóstico anatomopatológico. La mayoría de los carcinomas adenoides quísticos albergan un reordenamiento genético con el factor de transcripción *NFIB*, incluido *MYB-NFIB*, que es impulsado por la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGFR1), contra el que se están desarrollando varios tratamientos dirigidos. El carcinoma secretor de la glándula mamaria se asocia a la fusión génica *ETV6-NTRK3*; se han notificado casos de respuesta excepcional al direccionamiento de NTRK en el entorno recidivante/metastásico. El CDS expresa receptores androgénicos de manera casi uniforme y se han notificado casos de respuesta clínica significativa al bloqueo de los receptores androgénicos. Por lo demás, el CDS parece dejar diferentes improntas genéticas según que surja *de novo* o a partir de un adenoma pleomórfico preexistente. El CDS *de novo* suele albergar mutaciones somáticas de *HRAS*, *PIK3CA* o ambos, mientras que el CDS ex-PA presenta de ordinario una amplificación de *HER2/neu* y podría responder al trastuzumab u otros inhibidores de *HER2* comercializados en clínica. La existencia de múltiples fusiones de genes individuales dentro de los cánceres de glándulas salivales plantea también la posibilidad de aplicar la inmunoterapia contra los neoantígenos peptídicos traducidos de estos sitios de fusión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Evaluación de una masa cervical

En los adultos, en particular los mayores de 40 años, toda masa cervical nueva requiere un enfoque diagnóstico disciplinado y un alto índice de sospecha de malignidad. En el siglo XXI, el internista debe conocer la actual epidemia de CEOF relacionado con el VPH, porque la presentación más habitual consiste en una masa cervical indolora nueva en un hombre adulto. El diagnóstico diferencial se acota mediante una anamnesis médica y social detallada, que comprende una evaluación de todo lo siguiente: curso temporal; infección respiratoria superior o dental anterior o concomitante; disfagia u odinofagia; otalgia; ronquera; hemoptisis; síntomas B (fiebre, sudores nocturnos empapados o pérdida de peso); hábitos de tabaco y alcohol; neoplasia maligna previa relacionada con el tabaco, y antecedentes sexuales, incluido el estado del VIH. La exploración física debe abarcar la cabeza y el cuello, incluida una inspección de la cavidad bucal y la orofaringe, así como una exploración minuciosa de los ganglios linfáticos. Si la historia clínica (incluida la exploración física) apunta a una linfadenopatía reactiva, está indicado un ciclo breve de observación o tratamiento con antibióticos o antiinflamatorios; sin embargo, es imprescindible la revisión para confirmar su desaparición. En cualquier caso, toda masa cervical de un adulto que persista más de 3 semanas se remitirá enseguida a un otorrinolaringólogo para que realice un estudio de la posible neoplasia maligna.

Cáncer de la cavidad bucal

Los factores de riesgo cercanos para el cáncer de la cavidad oral son el tabaco oral, el humo del tabaco, la nuez de areca, el alcohol y una dentadura en mal estado. Los cánceres de la cavidad bucal suelen presentarse en un estadio temprano, y la molestia

principal consiste en una llaga, úlcera o lesión masiva que persiste en la boca.¹³ Dada su rica inervación, los cánceres de la porción móvil de la lengua suelen producir dolor y limitación funcional durante la fase oral de la alimentación. La disartria, no la ronquera, también se asocia a lesiones más voluminosas de la cavidad bucal.

Carcinoma epidermoide orofaríngeo relacionado con el virus del papiloma humano

Entre los factores de riesgo del CEOF relacionado con el VPH se encuentran el número de parejas sexuales durante toda la vida y el sexo masculino. Aunque no resulte patognomónico, el CEOF relacionado con el VPH se suele presentar como un tumor primario T1-2 pequeño y asintomático y una masa cervical persistente. En las series modernas, la mayoría de los cánceres epidermoides con metástasis cervicales y asiento primario desconocido son p16-positivos y, cuando se reconocen, el tumor primario asienta dentro de la amígdala o la base de la lengua. Si un tumor de la orofaringe se encuentra más avanzado, los pacientes pueden presentar sensación de globo, dolor de garganta, otalgia, disfagia, odinofagia o hemoptisis.

Carcinoma epidermoide orofaríngeo y cáncer de hipofaringe no relacionados con el virus del papiloma humano

Los factores de riesgo conductuales para el CEOF y el cáncer de hipofaringe no relacionados con el VPH son el humo de tabaco y el alcohol. Debido a su localización anatómica oculta, los cánceres de orofaringe e hipofaringe VPH-negativos se presentan a menudo como tumores T3-4 localmente avanzados y causan dolor de garganta, disfagia o pérdida de peso.

Cáncer de laringe

Los factores de riesgo cercanos para el cáncer de laringe comprenden el humo del tabaco y el alcohol, que poseen una sinergia especial en esta localización anatómica. Los cánceres de laringe se suelen presentar como una enfermedad en estadio temprano T1-2 debido al síntoma de ronquera. Los tumores más avanzados se manifiestan por obstrucción de las vías respiratorias que requiere una traqueotomía urgente.

Tumores de las glándulas salivales

Los tumores de las glándulas salivales se caracterizan por una presentación variada según el lugar de origen, y las manifestaciones principales consisten en una masa parótida o submandibular sin complicaciones, una lesión oral u orofaríngea nueva o progresiva, disfagia, tos, ronquera e incluso obstrucción de las vías respiratorias. A menudo, el internista es quien primero diagnostica tales síntomas y pone en marcha el estudio de imagen y la derivación al especialista. Se debe extremar el rigor diagnóstico cuando se evalúe una parálisis periférica del nervio craneal VII, también conocida como parálisis de Bell. La presentación habitual de la parálisis facial flácida aguda sin una masa parotídea evidente se puede tratar inicialmente con esteroides y medicación anti-VHS según esté indicado, pero es imprescindible seguirla hasta su remisión. El nervio craneal VII atraviesa la glándula parótida en su profundidad, y los tumores pueden ocultarse a la inspección y la palpación sistemáticas. Toda presentación atípica de la parálisis del NC VII, como un pródrómo de fasciculaciones o espasmos faciales unilaterales, una progresión lenta durante 1 mes o más o la falta de remisión después de 4 meses exigen una resonancia magnética y la derivación al otorrinolaringólogo.

DIAGNÓSTICO

La National Comprehensive Cancer Center Network publica¹⁴ y actualiza con frecuencia un resumen exhaustivo, basado en la evidencia, con guías de práctica clínica sobre el cáncer de cabeza y cuello según la anatomía patológica, el asiento anatómico y el estadio en <https://www.nccn.org/professionals/physician>.

Anatomía patológica

El diagnóstico de CECC se establece mediante biopsia del tumor primario o aspiración con aguja fina (AAF) de la masa cervical. Cuando se evalúa una masa cervical persistente, la prueba inicial debe ser una AAF. La biopsia por escisión se reserva para los casos en los que la AAF inicial o repetida no resulte diagnóstica y en la panendoscopia no se detecte ningún tumor primario o en los que la sospecha inicial de linfoma sea muy alta por las extensas adenopatías extracervicales.

En última instancia, el examen citológico o histológico confirmará el diagnóstico de CECC. El CECC ambiental se asocia a células con una diferenciación variable: los tumores bien diferenciados muestran características singulares de queratinización, incluidas las «perlas de queratina» (fig. 181-2A y B). El CEOF relacionado con el VPH se suele asociar a poca diferenciación histológica o a un tipo basaloide y carece de perlas de queratina (fig. 181-2C y D). En los tumores primarios orofaríngeos o desconocidos se debe determinar el estado del VPH, porque influye en el estadio y en el pronóstico. La técnica más utilizada y aceptada es la inmunohistoquímica (IHC) de la proteína p16 del ciclo celular: la tinción nuclear y citoplásmica difusa de más del 70% de las células tumorales significa que el tumor manifiesta positividad para el VPH (fig. 181-2E). Cabe señalar que la IHC de p16

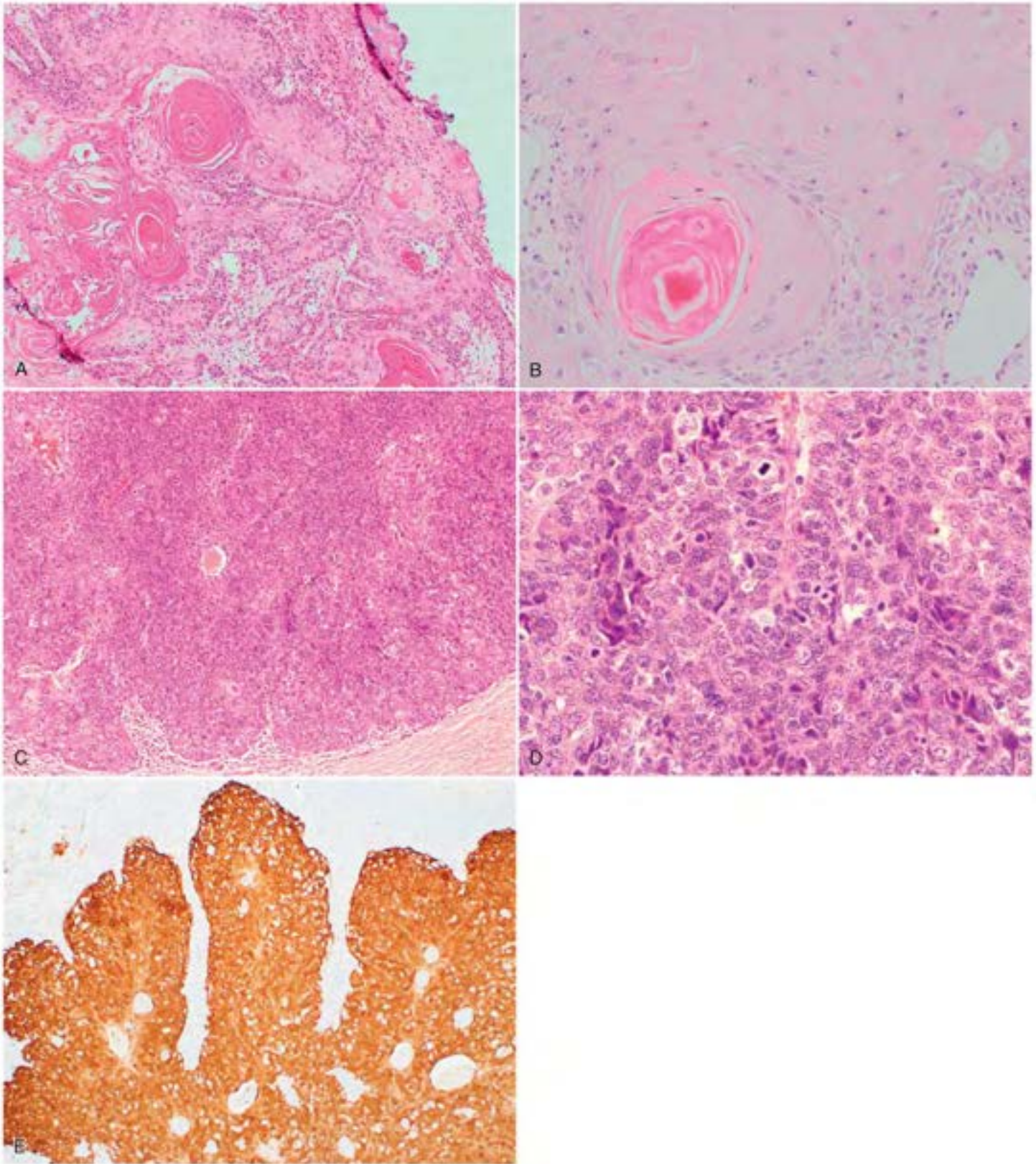


FIGURA 181-2. Histología e inmunohistoquímica del CECC. A. Los contornos irregulares de lenguas con un carcinoma epidermoide bien diferenciado se asocian a una reacción desmoplásica del estroma (bajo aumento). B. Las perlas de queratina, células escamosas anormales que forman capas concéntricas, se asocian al carcinoma epidermoide bien diferenciado (gran aumento). C. El carcinoma basaloide de células escamosas se asocia con frecuencia a la infección por el VPH, lo cual revela un patrón altamente infiltrante de nidos compuestos por células poco diferenciadas con bordes que van empujando (bajo aumento). D. Las células del carcinoma basaloide de células escamosas muestran una relación nucleocitoplásmica alta y numerosas figuras mitóticas (gran aumento). E. El carcinoma orofaríngeo de células escamosas asociado al VPH muestra una histología poco diferenciada y una tinción nuclear y citoplásmica difusa para la proteína p16 (gran aumento).

no mide directamente el virus VPH 16 o sus oncoproteínas, sino que la sobreexpresión de p16 confirma la presencia de la oncoproteína E7 con la actividad funcional. Por eso, fuera de la orofaringe, la IHC de p16 no se considera un marcador sucedáneo de la infección por VPH. Entre los métodos alternativos empleados para conocer el estado del VPH en el CEOF figuran la hibridación *in situ* del ADN del VPH 16 y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple para los genotipos de los VPH de alto riesgo.

Estadificación

El sistema de estadificación del CECC se ofrece en la [e-tabla 181-1](#). Una vez establecido el diagnóstico anatomopatológico de CECC, la estadificación abarca los procedimientos siguientes:

- Examen completo de la cabeza y el cuello, y exploración con espéculo o fibra óptica de la orofaringe, la hipofaringe, la laringe y la nasofaringe según esté indicado.

- Laringoscopia directa con panendoscopia. Los pacientes con CECC relacionado con el tabaco corren un alto riesgo de sufrir una segunda neoplasia aerodigestiva superior primaria maligna, bien un tumor primario de cabeza y cuello, esófago o pulmón. Por tanto, la estadificación incluye una exploración con laringoscopia directa, esofagoscopia y broncoscopia bajo anestesia. La panendoscopia se puede omitir si no hay factores de riesgo clínicos específicos.
- Estudio de imagen de la cabeza y el cuello. La estadificación locorregional se lleva a cabo mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) del tumor primario y del cuello.
- Estudio de imagen del tórax. Menos del 10% de los pacientes con CECC presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico; sin embargo, las metástasis remotas, cuando aparecen, ocurren de manera habitual en los pulmones. Por tanto, la TC diagnóstica de tórax es uno de los componentes recomendados para la estadificación; también se puede considerar la tomografía por emisión de positrones (PET) combinada con una TC, sobre todo en tumores localmente avanzados o en la enfermedad ganglionar. La TC de tórax también permite el cribado del cáncer pulmonar asociado de los pacientes con CECC relacionado con el tabaco.

El sistema actual de estadificación del CECC lo define el American Joint Committee on Cancer (AJCC), versión 8, publicada en 2017 (v. e-tabla 181-1). El cambio más notable de la versión 8 consistió en la adición de un sistema separado de estadificación para el CEOF p16-positivo (relacionado con el VPH) desarrollado y validado por la International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging (ICON-S).¹⁵

TRATAMIENTO

Tto

Equipo multidisciplinar

En el CECC, tanto el cáncer en sí mismo como su tratamiento colocan a los pacientes en riesgo de alteración aguda y prolongada de funciones críticas, como el habla, la alimentación y la respiración. El tratamiento por un equipo multidisciplinar compuesto por cirujanos, médicos y radioterapeutas especializados en oncología con experiencia concreta en el cáncer de cabeza y cuello optimiza los resultados oncológicos y funcionales. La consulta temprana con especialistas en ciencias dentales, nutrición y patología del habla y el lenguaje resulta, asimismo, óptima. Dados los factores de riesgo sociales y conductuales asociados al CECC VPH-negativo, la integración de personal de enfermería, asistentes sociales y especialistas en medicina conductual en el equipo clínico puede ayudar mucho a solucionar el aislamiento social, el cumplimiento terapéutico y la adicción.

Como más del 90% de los diagnósticos índice de CECC corresponden a estadios I-IVb, el tratamiento inicial de la gran mayoría tiene una intención curativa. El equipo multidisciplinar debe desplegar y secuenciar de manera óptima tres modalidades clave: cirugía, radioterapia (RT) y terapia sistémica. La principal modalidad curativa del CECC es la cirugía o la RT, mientras que la terapia sistémica se emplea como complemento de la RT. El plan de tratamiento multimodal específico se selecciona en función de la localización anatómica, el estadio, la preservación orgánica y los objetivos asistenciales.

Modalidades de tratamiento

En el último decenio se han producido avances clínicos relevantes en la cirugía, la RT y la terapia sistémica.¹⁶ Dentro de la cirugía de cabeza y cuello, las técnicas endoscópicas mínimamente invasivas que incorporan la microcirugía transoral con láser de CO₂ o la cirugía robótica limitan mucho la morbilidad de la exposición quirúrgica de la orofaringe. La evitación del daño sobre el armazón de tejidos blandos de la cabeza y el cuello, músculos, ligamentos y huesos incluidos, disminuye la estancia hospitalaria y mejora la función y la estética en comparación con las técnicas históricas abiertas.¹⁷ La radioterapia hiperfraccionada se prefiere a la radioterapia convencional.¹⁸ Asimismo, la difusión de las técnicas de RT de intensidad modulada y guiada por imágenes (radioterapia de intensidad modulada [RTIM] y radioterapia guiada por imágenes [RTGI]) mejora la precisión y la exactitud de la RT emitida sobre el tumor y los ganglios regionales, a la vez que se respetan las estructuras intrincadas y vulnerables de la cabeza y el cuello. Se ha comprobado que la RTIM reduce la morbilidad considerable a largo plazo de la xerostomía. El conocimiento progresivo de la biopatología del cáncer de cabeza y cuello, en particular de las vías moleculares aberrantes y del microambiente inmunitario desregulado, ha fomentado avances en la terapia sistémica. El cetuximab, un anticuerpo monoclonal (mAb) murino-humano quimérico dirigido contra el EGFR, fue la primera terapia con direccionamiento molecular aprobada en el CECC por la Food and Drug Administration de EE. UU. El cetuximab aumenta la tasa de respuesta y la supervivencia cuando se añade a la quimioterapia paliativa de primera línea y mejora el control locorregional y la supervivencia cuando se añade a la RT definitiva.¹⁹ En 2016, dos anticuerpos monoclonales anti-PD1 (mAb) recibieron la aprobación de la FDA para pacientes con CECC recidivante/metastásico resistente al platino. El nivolumab y el pembrolizumab son miembros de la nueva clase de inhibidores de los puntos de control inmunitario.

Terapias sistémicas

Las terapias sistémicas desplegadas en el cáncer de cabeza y cuello son la quimioterapia citotóxica, la terapia molecular dirigida y la inmunoterapia.

Los citotóxicos principales empleados en el CECC comprenden el cisplatino, el 5-fluorouracilo y el docetaxel. El cisplatino es una molécula inorgánica que sufre hidrólisis intracelular para dar un complejo de platino cargado y altamente reactivo que reacciona con el ADN formando aductos, entrecruzamientos intracatenarios y el entrecruzamiento intercatenario singularmente mortal.¹⁸ El 5-fluorouracilo, un análogo estructural de la base uracilo (de los ácidos nucleicos), es un antimetabolito que inhibe la timidina sintetasa, impidiendo así la síntesis normal de ARN. El docetaxel es un quimioterápico semisintético orgánico que se une de manera poderosa a los microtúbulos e interrumpe la mitosis. El cetuximab es un mAb IgG1 monoclonal murino-humano quimérico dirigido contra el EGFR humano. Tiene un mecanismo de acción dual, que inhibe la señalización oncogénica del EGFR e induce una citotoxicidad dependiente de anticuerpos y mediada por células. El nivolumab y el pembrolizumab son mAb IgG4 dirigidos contra PD-1, un punto de control inmunitario que inframodula de manera natural la respuesta de las células T después de la estimulación de sus receptores minimizando la destrucción autoinmunitaria del tejido sano durante la infección. Como el CECC aprovecha la vía PD-1 para evitar la detección inmunitaria, la inhibición de PD-1 permite restablecer la inmunidad contra el cáncer.¹⁹

Cáncer de la cavidad bucal

Los cánceres de la cavidad bucal son resistentes a la radiación y se tratan preferentemente con cirugía primaria,²⁰ que en principio ha de incluir una disección ganglionar. El avance de las técnicas de reconstrucción modernas, entre ellas la transferencia de tejido libre con reconstrucción microvascular, ha mejorado los resultados funcionales y estéticos. La recomendación de la RT adyuvante se basa en la presencia de características anatomopatológicas adversas, por ejemplo, propagación ganglionar extracapsular, márgenes quirúrgicos positivos, tumor primario pT3-4, enfermedad ganglionar N2-3 e invasión perineural o linfocutánea. La adición de quimioterapia simultánea con cisplatino a la radioterapia adyuvante mejora el control locorregional y la supervivencia de los pacientes con CECC anatomopatológico de alto riesgo, definido como la presencia de propagación ganglionar extracapsular o márgenes quirúrgicos positivos. Los pacientes con cáncer de la cavidad bucal fueron el subgrupo predominante en los ensayos clínicos que facilitaron esta indicación del cisplatino.

Carcinoma epidermoide orofaríngeo y cáncer de hipofaringe no relacionados con el virus del papiloma humano

La mayoría de los CEOF y cánceres de hipofaringe VPH-negativos se presentan como una enfermedad localmente avanzada y se tratan con una modalidad preservadora del órgano, es decir, con RT primaria. En el estadio III o superior de la enfermedad, la terapia sistémica concomitante con cisplatino o cetuximab, un anticuerpo monoclonal anti-EGFR, aumenta el control locorregional y la supervivencia.²¹ La adición de carboplatino y fluorouracilo concomitantes al cetuximab más RT mejora la supervivencia libre de progresión y el control locorregional sin una prolongación significativa de la supervivencia global.²² Sin embargo, el inhibidor del punto de control de PD-1, el pembrolizumab, parece ofrecer una mejor respuesta y supervivencia, y su perfil de seguridad es favorable comparado con el de esta terapia de combinación.²³ La decisión de aplicar una terapia sistémica concomitante depende asimismo de la capacidad fisiológica, porque la toxicidad aguda y diferida aumenta. Si bien el cisplatino concomitante mejora el control locorregional en las personas mayores de 70 años, no alarga la supervivencia, posiblemente por las enfermedades asociadas con la toxicidad diferida (como la neumonía por aspiración). Más aún, el análisis retrospectivo de subgrupos indica que el cetuximab tiene un beneficio incierto en los pacientes geriátricos con CECC. Aunque el uso de la terapia sistémica concomitante suscite polémica en este grupo etario, el perfil de toxicidad más favorable del cetuximab ha hecho que cambien las pautas prácticas y los ancianos con CECC localmente avanzado cuentan ahora con más posibilidades de recibir radioterapia con cetuximab concomitante que radiación sola.²¹

Carcinoma epidermoide orofaríngeo relacionado con el virus del papiloma humano

Los pacientes con CEOF relacionado con el VPH tienen un pronóstico mucho más favorable que aquellos sin el VPH, tanto si se aplica cirugía primaria como RT. Las pautas de tratamiento abarcan (quimio)-RT definitiva o cirugía transoral mínimamente invasiva, seguida de (quimio)-RT adyuvante. Si bien las pautas actuales son idénticas para el CEOF no relacionado con el VPH y el relacionado, estos paradigmas de tratamiento multimodal se desarrollaron en la era del CEOF no relacionado con el VPH y podrían representar un sobretreatmento y generar una toxicidad innecesaria a largo plazo a un grupo de riesgo favorable. El reconocimiento de la posibilidad de sobretreatmento dio lugar a los dos primeros ensayos aleatorizados de desintensificación de fase III en el CEOF relacionado con el VPH, en los que se comparó la terapia de direccionamiento molecular frente a la quimioterapia citotóxica asociada a RT. Contrariamente a la hipótesis planteada, en ambos estudios la combinación cetuximab-RT se mostró inferior a la de cisplatino-RT, que sigue constituyendo la referencia.²⁴ Se siguen investigando estrategias alternativas de desintensificación, incluida la quimioterapia de inducción seguida de una RT en dosis más bajas,²⁵ la cirugía mínimamente invasiva seguida de una RT en dosis más bajas frente a una RT adyuvante estándar y la RT acelerada sola frente a una RT en dosis más bajas con cisplatino concomitante.

Cáncer de laringe

Un principio general importante para el tratamiento del cáncer de laringe es la preservación orgánica, es decir, la preservación de una laringe funcional.²³ Mantener la laringe sin la idoneidad de sus tres funciones clave, la permeabilidad de las vías respiratorias, la deglución faríngea y la voz no es un objetivo adecuado. Para los pacientes con cáncer de laringe en estadio temprano T1-2, el tratamiento de modalidad única con RT o cirugía de preservación de la laringe comporta una supervivencia a largo plazo del 90% sin laringectomía. Para los pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado, la combinación de RT y quimioterapia es la modalidad de preservación orgánica preferida. Las dos pautas basadas en la evidencia son la quimioterapia de inducción basada en cisplatino seguida de RT definitiva, o cisplatino-RT concomitante. Una de las lecciones clásicas es que no debe ofrecerse la preservación laríngea a los pacientes con tumores laríngeos T4, sino que se debe proceder a la laringectomía total. Hoy, las recomendaciones multidisciplinares para la laringectomía total se basan menos en la estadificación propiamente dicha del tumor, porque en muchos ensayos clínicos y series de casos se ha constatado la viabilidad de la preservación laríngea en algunos entornos T4. Más bien, se hace más hincapié en la función laríngea basal y esperada, así como en la aptitud para regímenes prolongados de RT. Ciertos subgrupos probablemente se beneficiarán más de la laringectomía total inicial, incluidos los que tienen tumores destructivos de ambas cuerdas vocales, pacientes con fragilidad o una categoría funcional mala, y los que tienen riesgo de cumplimiento defectuoso de un programa de RT de 7 semanas que exige asistencia diaria.

Neoplasias malignas de las glándulas salivales

El tratamiento curativo principal de las neoplasias malignas de las glándulas salivales es la cirugía y la reconstrucción.²⁴ La radiación adyuvante se ofrece con frecuencia en los estadios III-IVb. La utilidad de la quimioterapia concomitante suscita controversia, y las series institucionales indican la contribución del cisplatino concomitante en el entorno de márgenes quirúrgicos positivos, afectación ganglionar extracapsular o un grado alto.

En cuanto al CECC, el pronóstico de las neoplasias malignas de las glándulas salivales se asocia de manera indirecta al estadio de presentación. El pronóstico es favorable en los estadios I-II de la enfermedad, intermedio en los estadios III-IVb y desfavorable en el estadio IVc. Debido a su historia natural singular y prolongada, el carcinoma adenoides quístico merece mención aparte. Si bien el tumor primario se suele controlar adecuadamente después de la cirugía o la radiación, el carcinoma quístico adenoides es neurótrofo y puede recidivar años después, con afectación de los nervios craneales y la base del cráneo. Las metástasis pulmonares diferidas también son una característica común, por lo que los oncólogos suelen efectuar un seguimiento de estos pacientes durante un decenio o más.

Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recidivante/metastásico

En los pacientes con CECC localmente avanzado, la causa principal de mortalidad es la ausencia de control locorregional. En una minoría de pacientes con recidivas locorregionales aisladas, la cirugía de rescate o una nueva radioterapia facilitan un control duradero y a largo plazo de la enfermedad, a expensas de una considerable morbilidad. La mayoría de los pacientes con recidiva locorregional o metástasis a distancia son candidatos a la terapia sistémica paliativa, dependiendo de la categoría funcional, la comorbilidad y los objetivos asistenciales. En los pacientes con una buena categoría funcional, la quimioterapia de primera línea con un doblete de platino y cetuximab aumenta la supervivencia frente a la quimioterapia sola. Ante un paciente rebelde al platino, el bloqueo del punto de control PD-1 con nivolumab duplica la supervivencia en relación con la quimioterapia única o el cetuximab.²⁵ La observación del control de la enfermedad a largo plazo en un 10-20% de los casos de CECC multirresistente recidivante/metastásico ha propiciado muchos ensayos clínicos activos para investigar la utilidad de los mAb anti-PD-1 en las fases iniciales del tratamiento del CECC, incluida su integración dentro de la terapia paliativa de primera línea o la terapia definitiva para grupos de alto riesgo.

PREVENCIÓN

Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello ambiental

En 1953, Danely Slaughter et al. introdujeron el concepto de «cancerización epitelial de campo», es decir, de anomalías histológicas multicéntricas en la mucosa macroscópicamente normal adyacente a un CECC resecaado. La cancerización epitelial de campo se debe a la exposición crónica a carcinógenos ambientales, incluidos el tabaco, el alcohol y las nueces de areca (todos ellos modificables). Los pacientes con un CECC índice VPH-negativo desarrollan un segundo tumor primario del tracto aerodigestivo superior con una tasa anual alarmante del 3-6%. La estrategia más importante para disminuir el riesgo primario o secundario de CECC es la retirada del carcinógeno nocivo. Aunque el cese del tabaco reduzca los segundos tumores primarios, el riesgo no se modera durante 5 años y no retorna al valor basal.²⁵ El conocimiento de la cancerización epitelial de campo obligó a investigar la quimioprevención en el CECC, un campo en el que no se ha podido identificar una estrategia tolerable y eficaz después de 40 años. Aunque se ha comprobado que la isotretinoína, un análogo sintético de la vitamina A, revirtió en dosis altas las lesiones premalignas orales y previno segundos tumores

primarios en dos ensayos aleatorizados históricos, la administración crónica de isotretinoína resulta demasiado tóxica y el riesgo de CECC retorna al punto de partida tras suspender el tratamiento. En los ensayos de quimioprevención de segunda generación se investigó el direccionamiento molecular hacia el EGFR o la COX-2, pero no se obtuvo ninguna eficacia frente al CECC. El desarrollo de un preparado quimiopreventivo eficaz y tolerable contra el CECC ambiental sigue constituyendo una demanda altamente insatisfecha. Las investigaciones actuales se centran en la «quimioprevención verde», definida como las intervenciones elaboradas a partir de plantas enteras o sus extractos simples y la inmunoprevención, terapias destinadas a reprogramar el microambiente inmunitario permisivo que tolera la transformación del epitelio bucal.

Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello relacionado con el virus del papiloma humano

Se han desarrollado y autorizado tres vacunas contra el VPH: bivalente (VPH 16/18), tetravalente (VPH 6, 11, 16, 18) y nonavalente (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) para prevenir las enfermedades anogenitales causadas por una infección por el VPH. El mecanismo principal de acción de las vacunas contra el VPH es la inducción de anticuerpos frente a la cápside L1, que bloquean la primera etapa de la infección. Así pues, las vacunas contra el VPH son eficaces para la prevención primaria y se ha demostrado que previenen las verrugas genitales, así como el cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal y anal. Al no existir ninguna lesión precursora y ante la larga latencia entre la infección bucal y el cáncer, no es posible realizar ensayos clínicos aleatorizados para demostrar un descenso en el CEOF relacionado con el VPH. Varias líneas de evidencia apuntan que la vacuna contra el VPH podría resultar protectora. En un ensayo clínico, en el que se evaluó la eficacia de la vacuna bivalente contra la neoplasia del cuello uterino, se examinó la prevalencia puntual de la infección bucal por el VPH al final del estudio. Se observó una tasa de prevalencia del 1% en los grupos vacunados frente al 5,4% en los grupos de control; la eficacia vacunal estimada contra las infecciones bucales por el VPH alcanzó el 93%.²⁶ En un estudio transversal de hombres y mujeres de 18 a 33 años, realizado en el marco de la National Health and Nutrition Examination Survey de 2011 a 2014, la recepción de una o más dosis de una vacuna contra el VPH—declarada por el sujeto vacunado—se asoció a una reducción significativa (del 1,6 al 0,1%) de la prevalencia puntual de la infección bucal por el VPH en los no vacunados, que se corresponde con una eficacia vacunal estimada del 88%.²⁶ Los Centers for Disease Control de EE. UU. recomiendan a los hombres y mujeres de 11 a 26 años la vacunación contra el VPH. En última instancia, la vacunación generalizada probablemente dará lugar a una reducción drástica del CEOF relacionado con el VPH. No obstante, la tasa exponencial actual de incidencia en los hombres, unida a una cobertura reducida de la vacuna en EE. UU., indica que este beneficio no se materializará hasta dentro de una generación.

PRONÓSTICO

Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello ambiental

El pronóstico del CECC VPH-negativo depende del estadio y de la clase funcional. Si bien los pacientes con un estadio I-II alcanzan una supervivencia global a los 5 años del 60-90%, la tasa correspondiente de los que presentan una enfermedad localmente avanzada en un estadio III-IVb solo llega al 30-50%. En el momento de la recidiva locorregional o metastásica remota, la supervivencia mediana con la terapia sistémica paliativa moderna es de 1 año.

Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello relacionado con el virus del papiloma humano

Los pacientes con CEOF relacionado con el VPH tienen un pronóstico más favorable que quienes sufren un cáncer VPH-negativo. Como la versión 7 del sistema de estadificación del cáncer de cabeza y cuello de la AJCC no estratificaba adecuadamente el pronóstico del CEOF relacionado con el VPH, en la versión 8 se propuso un sistema independiente nuevo (v. e-tabla 181-1). Los pacientes con enfermedad en estadio I-II presentan una supervivencia global a los 5 años del 72-89%. En análisis retrospectivos de cohortes de ensayos clínicos, los no fumadores con una enfermedad en estadio I-II alcanzan tasas de supervivencia global a los 5 años próximas al 95%. Los pacientes con CEOF relacionado con el VPH en un estadio III tienen un pronóstico intermedio, con una supervivencia global a los 5 años del 46-72%, y no se consideran candidatos actos para los ensayos clínicos de desintensificación. Cuando los pacientes con CEOF relacionado con el VPH sufren una enfermedad recidivante/metastásica, la supervivencia mediana se aproxima a los 2 años, el doble que en el CECC VPH-negativo. Esta disparidad en la supervivencia en el entorno recidivante/metastásico podría explicarse por las características pronósticas más favorables, como una edad más joven y puntuaciones inferiores de comorbilidad, y por la mayor sensibilidad a la quimioterapia de los cánceres transformados por el VPH. Se han desarrollado y validado nomogramas para predecir la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma epidermoide orofaríngeo.²⁷

Cánceres de las glándulas salivales

El tratamiento paliativo basado en la evidencia de los cánceres de las glándulas salivales es escaso, dada la rareza y heterogeneidad de la enfermedad. En un ensayo aleatorizado

en fase II sobre todos los cánceres de glándulas salivales, se apreció una mejora en la SLP con la combinación de cisplatino y vinorelbina frente a la vinorelbina sola, y esta es una pauta de primera línea admitida para pacientes en buen estado físico. Sin embargo, las investigaciones clínicas en curso se decantan más por los descubrimientos genómicos. En los ensayos clínicos se están ensayando terapias específicas, terapias antiangiogénicas e inhibidores de puntos de control inmunitarios anti-PD1 en poblaciones destinatarias que cuentan con muchos biomarcadores.

Cuidados de soporte y paliativos

Dada su ubicación anatómica, el CECC y su tratamiento repercuten en funciones humanas esenciales: la voz, la expresión facial, la alimentación y la respiración.²⁸ El equipo sanitario debe abordar el sufrimiento físico y psíquico, a menudo derivado del dolor, las náuseas, la desnutrición, la fatiga, la comunicación deficiente y el aislamiento social. La carga sintomática es particularmente intensa al final de la vida en los pacientes con enfermedades locorregionales no controladas. Entre los retos paliativos singulares en este entorno figuran el tratamiento de las masas malolientes y ulcerosas; las decisiones relativas a la función paliativa de los tubos de nutrición enteral o la traqueotomía, y la preparación del paciente y los cuidadores ante los episodios terminales agudos motivados por la pérdida de la vía aérea o una hemorragia carotídea masiva. Debido a la carga sintomática singular a lo largo de la evolución natural del CECC, lo ideal es una participación temprana y continua de especialistas en cuidados paliativos.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18:1221-1237.
- A2. Reeves TD, Hill EG, Armeson KE, et al. Cetuximab therapy for head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review of the data. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144:676-684.
- A3. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:521-529.
- A4. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11:21-28.
- A5. Tao Y, Auferin A, Sire C, et al. Improved outcome by adding concurrent chemotherapy to cetuximab and radiotherapy for locally advanced head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007-01 phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2018;31:3084-3090.
- A6. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;393:156-167.
- A7. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393:40-50.
- A8. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:51-60.
- A9. Ferris RL, Blumenschein Jr G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2016;375:1856-1867.
- A10. Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M, et al. Multisite HPV16/18 vaccine efficacy against cervical, anal, and oral HPV infection. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108:1-8.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

neoplasias pulmonares menos frecuentes, como los tumores carcinoides, los sarcomas primarios de tejidos blandos del pulmón, los blastomas pulmonares y el linfoma.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pulmón es, con diferencia, la principal causa de muerte de origen oncológico en términos globales; se calcula que cada año se diagnostican 1,3 millones de casos nuevos, lo que representa casi el 12% de todas las neoplasias, con una mortalidad estimada de 1,1 millones de muertes cada año. El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna más frecuente en los hombres (incidencia de 35,5 por cada 100.000), mientras que en las mujeres su incidencia (12,1 por cada 100.000) se sitúa solo por detrás de los tumores de mama, cuello uterino y colon. La incidencia y la mortalidad en relación con el cáncer de pulmón han disminuido entre los hombres durante las dos últimas décadas en los países occidentales, pero siguen aumentando en los países en vías de desarrollo; entre las mujeres, las muertes por cáncer de pulmón están aumentando en casi todas las regiones del mundo. En términos generales, los aumentos más llamativos en la incidencia y la mortalidad del cáncer de pulmón se han observado en China, donde las muertes relacionadas con el cáncer de pulmón han aumentado un 465% en los últimos 30 años.

Factores de riesgo

Fumar cigarrillos constituye el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón. Aproximadamente un 85% de los pacientes con cáncer de pulmón tienen antecedentes de tabaquismo, y cerca del 50% han sido fumadores anteriormente (lo que se define como mantenerse libre del hábito durante al menos 12 meses antes del diagnóstico). El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón se correlaciona con el número de cigarrillos fumados al día y con el período de tiempo acumulado de consumo de cigarrillos.¹ Los pacientes con unos antecedentes de tabaquismo de al menos 20-30 cajetillas-años (una cajetilla al día durante 20-30 años) corren un riesgo sustancialmente mayor de desarrollar cáncer de pulmón. La secuenciación genómica completa ha revelado que la carga mutacional en las muestras adenocarcinomas de pulmones de personas que jamás fumaron es de un orden logarítmico de magnitud inferior a la de los fumadores habituales (personas que han fumado alguna vez). Las transversiones características de los nucleótidos citosina y adenina (C→A) se asocian a la exposición al tabaco y se observan, sobre todo, en los adenocarcinomas pulmonares de los fumadores más que de los no fumadores.² Desde la publicación del primer informe Surgeon General's Report on the Hazards of Smoking en 1964 de EE. UU., la prevalencia del tabaquismo ha disminuido considerablemente en EE. UU., pero sigue aumentando a un ritmo alarmante en los países en vías de desarrollo y del Tercer Mundo. Debido a ello, es probable que el número de casos de cáncer de pulmón diagnosticados cada año aumente en las próximas décadas, y se calcula que para el año 2030 la mayoría de los casos de cáncer de pulmón se diagnosticarán fuera de EE. UU. y Europa. El abandono de este hábito se asocia a una reducción gradual del riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, aunque sin llegar a alcanzar nunca al de una persona que no ha fumado nunca. La exposición pasiva al humo es otro factor de riesgo que contribuye casi al 1% de todos los casos de cáncer de pulmón.

Dado que solo el 11% de los grandes fumadores desarrollan cáncer de pulmón, parece que la susceptibilidad genética a este tipo de cáncer puede influir también. Los pacientes con antecedentes familiares de cáncer de pulmón precoz (antes de los 60 años) tienen el doble de riesgo de desarrollar la enfermedad. Parece que las mujeres son más propensas que los hombres a desarrollar cáncer de pulmón con el mismo grado de exposición al tabaco, aunque se desconoce la razón. En los últimos años ha aumentado el número de personas diagnosticadas de cáncer de pulmón que nunca han fumado. Por el momento se desconoce la causa de este fenómeno. Esas personas tienen más probabilidades de albergar determinadas alteraciones genéticas en el tumor, como mutaciones en el gen que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y reordenamientos del gen que codifica la cinasa del linfoma anaplásico (ALK). Se estima que la exposición ocupacional al amianto cuadruplica el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, y el tabaquismo tiene un efecto aditivo. Se observa un período de latencia de varias décadas entre la exposición al amianto y la aparición del cáncer de pulmón, y el riesgo depende tanto del tiempo de exposición como de la cantidad y el tipo de fibras de amianto. La Environmental Protection Agency y la Organización Mundial de la Salud consideran que todas las formas de asbesto son cancerígenas; debido a ello, se ha prohibido el uso del amianto en casi 50 países.

También se ha correlacionado la exposición al radón con el desarrollo del 5-8% de los casos de cáncer de pulmón. La exposición doméstica al radón, procedente de la desintegración radiactiva del uranio, es muy elevada en determinadas regiones geográficas. La Environmental Protection Agency recomienda que la concentración doméstica de radón no supere los 4 picocuries/l de aire, y existen remedios muy simples para limitar la exposición al radón por encima de ese umbral. La exposición a radiaciones ionizantes en forma de radioterapia o de pruebas frecuentes de diagnóstico radiológico se asocia igualmente a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón y también, en menor medida, la exposición a metales como el arsénico, el níquel y el cromo, al sílice y a la contaminación aérea general, incluido el humo de los combustibles de biomasa como el carbón y la madera. En un estudio se estimaba que el virus de la inmunodeficiencia humana incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, con un índice de riesgo de 3,6.

182

CÁNCER DE PULMÓN Y OTRAS NEOPLASIAS PULMONARES

FADLO R. KHURI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CÁNCER PULMONAR BRONCÓGENO DEFINICIÓN

El cáncer de pulmón, o carcinoma broncogénico, es una neoplasia maligna proliferativa que deriva del epitelio respiratorio primario. El cáncer de pulmón se divide generalmente en dos grupos histológicos principales: *carcinoma no microcítico de pulmón* (CNMP), que representa aproximadamente el 85% de todas las neoplasias pulmonares, y *carcinoma microcítico de pulmón* (CMP) o *carcinoma de células pequeñas*. Existen algunas otras

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica

En términos generales, el cáncer de pulmón se subdivide en CNMP y CMP, atendiendo al diferente comportamiento biológico y respuesta a la quimioterapia de estos dos subgrupos. El CNMP comprende los siguientes subtipos: *adenocarcinoma*, *carcinoma escamoso* y *carcinoma de células grandes*. En los últimos años se han identificado varias diferencias entre los distintos subtipos histológicos que comprende el CNMP, concediéndosele cada vez más importancia a la identificación del subtipo histológico a partir de muestras diagnósticas.

El adenocarcinoma constituye actualmente el subtipo histológico más frecuente de cáncer de pulmón; la mayoría de las personas que no han fumado nunca y desarrollan cáncer de pulmón tienen un adenocarcinoma. Su incidencia ha ido aumentando gradualmente, hasta sobrepasar al carcinoma escamoso en las dos últimas décadas, y actualmente representa casi el 50% de todos los casos nuevos de cáncer de pulmón diagnosticados en EE. UU. El adenocarcinoma tiene mayor tendencia a metastatizar en zonas alejadas que el carcinoma escamoso. En 2011 se ideó un nuevo sistema de clasificación para el adenocarcinoma pulmonar, dividiendo los adenocarcinomas en tres tipos: preinvasivo, mínimamente invasivo e invasivo. La *hiperplasia adenomatosa atípica* hace referencia a una lesión proliferativa localizada constituida por neumocitos de tipo II atípicos y células de Clara y que miden menos de 5 mm. El *adenocarcinoma in situ* hace referencia a aquellas lesiones de menos de 3 cm que carecen de características invasivas. Esta entidad recibía anteriormente el nombre de carcinoma bronquioloalveolar o adenocarcinoma no invasivo. Las lesiones de 3 cm o menos que presentan un patrón predominantemente lepidico e invaden menos de 5 mm en su dimensión máxima reciben el nombre de *adenocarcinomas mínimamente invasivos*. El adenocarcinoma *in situ* y el adenocarcinoma mínimamente invasivo alcanzan un índice de supervivencia a los 5 años superior al 95% tras su resección quirúrgica, de ahí la enorme importancia de establecer un diagnóstico histopatológico muy preciso. El adenocarcinoma invasivo representa casi un 90% de todos los casos de adenocarcinoma. Atendiendo a sus rasgos característicos predominantes se clasifican en lepidico, acinar, papilar, micropapilar o predominantemente sólido con producción de mucina.

La incidencia del carcinoma escamoso de pulmón está disminuyendo en EE. UU., debido muy probablemente a los cambios en el hábito del tabaquismo de la población. Generalmente, los tumores escamosos del pulmón se localizan en regiones centrales y afectan casi siempre a pacientes con antecedentes de tabaquismo significativos. La displasia escamosa y el carcinoma escamoso *in situ* son lesiones preinvasivas que pueden evolucionar a neoplasias invasivas.

Además de las características morfológicas, también son importantes los estudios inmunohistoquímicos a la hora de establecer el subtipo histológico de CNMP. Normalmente, las muestras de adenocarcinoma captan la tinción de la citoqueratina 7, del factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) y Napsina A, pero no de la citoqueratina 20. La mayoría de los tumores escamosos captan la tinción de p40 y p63, miembros de la familia de proteínas p53, mientras que los adenocarcinomas captan a veces la tinción de p63. Basándose en estos hallazgos, se suele utilizar una batería de marcadores que incluye TTF-1, p63 y p40 para las muestras diagnósticas de pacientes con cáncer de pulmón con el objeto de identificar con exactitud el subtipo histológico (tabla 182-1). El carcinoma de células grandes representa el 3-4% de CNMP y se caracteriza por un índice mitótico elevado, necrosis y características morfológicas de CNMP. Los tumores de células grandes captan las tinciones de marcadores neuroendocrinos como la cromogranina A y la sinaptofisina. Dado que en muchos casos resulta difícil diagnosticar con exactitud este subtipo histológico debido a la abundancia de tejido necrótico y a su escasa diferenciación, se necesitará una muestra tisular adecuada para poder establecer el diagnóstico. El carcinoma de células grandes tiene a menudo una evolución clínica agresiva y unos índices de supervivencia muy bajos, incluso cuando se diagnostica precozmente. El carcinoma de células grandes se correlaciona estrechamente con unos antecedentes previos de tabaquismo.

En EE. UU., aproximadamente en el 13% de los casos de cáncer de pulmón se diagnostica un CMP, y su incidencia ha disminuido gradualmente en las tres últimas décadas. El

CMP se asocia estrechamente al tabaquismo y raras veces se diagnostica en personas que nunca han fumado. El diagnóstico histopatológico puede plantear dificultades debido a la abundancia de tejido necrótico, pero se basa en una serie de rasgos característicos, como un grado muy alto de mitosis y necrosis. El estudio diagnóstico del CMP incluye pruebas de inmunotinción para TTF-1, cromogranina, sinaptofisina y CD56. Aproximadamente el 15% de las muestras de CMP presentan una morfología mixta con componentes de CNMP.

Patología molecular

En tiempos recientes se ha identificado una serie de anomalías moleculares en el cáncer de pulmón. Muchas de esas anomalías representan nuevos objetivos para el tratamiento, lo que justifica aún más la obtención del tejido tumoral adecuado para poder realizar estudios moleculares como un componente fundamental del diagnóstico del cáncer de pulmón. Gracias a las técnicas genómicas modernas, el mejor conocimiento de las características moleculares de las que depende la conocida heterogeneidad clínica del cáncer de pulmón nos está permitiendo acceder a técnicas de tratamiento individualizado.³

Oncogenes

Casi dos tercios de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar albergan una mutación oncogénica sobre la que se podría actuar con fármacos específicos (fig. 182-1A). Las más frecuentes son las mutaciones en *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*, *HER2*, *MET* y *PIK3CA* y los reordenamientos génicos en *ALK*, *RET* y *ROS1*. Aproximadamente en el 25% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón se observan mutaciones en *KRAS*, que suelen asociarse al tabaquismo. Los lugares más frecuentes de mutación en *KRAS* son los codones 12, 13 y 61, que dan lugar a sustituciones de aminoácidos que alteran la actividad de la GTPasa e inducen la activación constitutiva de la señalización RAS. La utilidad pronóstica de la mutación *KRAS* en pacientes con cáncer de pulmón es motivo de controversia.

Casi en el 15% de los pacientes blancos y en el 40% de los pacientes asiáticos con adenocarcinoma de pulmón se observan mutaciones en *EGFR*. Mutaciones por delección en el exón 19 y una mutación puntual en el exón 21 se localizan en el dominio de unión a la tirosina cinasa del receptor e inducen la activación constitutiva de la vía de señalización, lo que favorece la proliferación, la evasión de la apoptosis y una mayor angiogenia. Los pacientes con mutaciones activadores de *EGFR* pueden beneficiarse de manera firme y prolongada del tratamiento a base de inhibidores de la tirosina cinasa (TKI) de *EGFR*. No obstante, la mayor parte de ese efecto beneficioso tiene una duración limitada y al cabo de 12-24 meses casi el 60% de esos pacientes desarrollan una mutación secundaria en el exón 20 (T790M) que confiere resistencia al tratamiento con TKI del *EGFR*. También puede encontrarse esta mutación *de novo* en algunos pacientes con adenocarcinoma pulmonar, junto con una mutación del exón 19 o 21 antes de su exposición al tratamiento con TKI del *EGFR*. Otro mecanismo habitual de resistencia adquirida a este tipo de tratamiento es la amplificación del receptor del factor de crecimiento c-Met. Aproximadamente en un 5% de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar se observa un reordenamiento de genes que afecta a *ALK*. Entre las características clínicas asociadas al reordenamiento del gen *ALK* cabe destacar la ausencia de antecedentes de tabaquismo, la histología de adenocarcinoma, la presencia de anillos de sello en el examen histopatológico y la juventud. El gen de fusión es el resultado de una inversión o translocación de partes de la proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermo (*EMLA4*) con el gen *ALK* e induce la activación de señales corriente abajo que pueden inhibirse utilizando inhibidores específicos de la *ALK* cinasa. El crizotinib, un inhibidor de *ALK*, induce una respuesta tumoral objetiva en casi dos tercios de los pacientes. Para detectar el reordenamiento del gen *ALK* se utiliza la hibridación *in situ* fluorescente, combinada a menudo con pruebas inmunohistoquímicas. En el 1% de las muestras de adenocarcinoma pulmonar se observan otras anomalías de fusión que afectan a los genes *RET* y *ROS1*. Cabe destacar que las mutaciones *EGFR* y *KRAS* y los reordenamientos del gen *ALK* suelen ser mutuamente excluyentes. El carcinoma escamoso tiene un espectro de anomalías moleculares totalmente diferente (fig. 182-1B). Estudios recientes como parte del proyecto Cancer Genome Atlas (TCGA) indican la

TABLA 182-1 MARCADORES HISTOLÓGICOS EN EL CÁNCER NO MICROCÍTICO DE PULMÓN (CNMP)

	PORCENTAJE DE CASOS CON IHQ POSITIVA ENTRE LOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE CARCINOMA			VALORES PREDICTIVO POSITIVO Y NEGATIVO DEL PANEL DE ANTICUERPOS	
	ADENOCARCINOMA (N = 215)	CARCINOMA ESCAMOSO (N = 123)	CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES (N = 22)	ADENOCARCINOMA	CARCINOMA ESCAMOSO
p63	7	99,2	52		88,9, 99,5
Citoqueratina 5/6	9,8	99,2	68		84,9, 99,5
TTF-1	83,5	3,4	23	97,7, 76,9	
Citoqueratina 7	97,2	23,5	77	88,4, 93,6	
Mucina	43,4	13,4	0		

IHQ, inmunohistoquímica; TTF-1, factor de transcripción tiroideo 1.

Modificado a partir de Sterlacci W, Savic S, Schmid T, et al. Tissue-sparing application of the newly proposed IASLC/ATS/ERS classification of adenocarcinoma of the lung shows practical diagnostic and prognostic impact. *Am J Clin Pathol*. 2012;137:946-956.

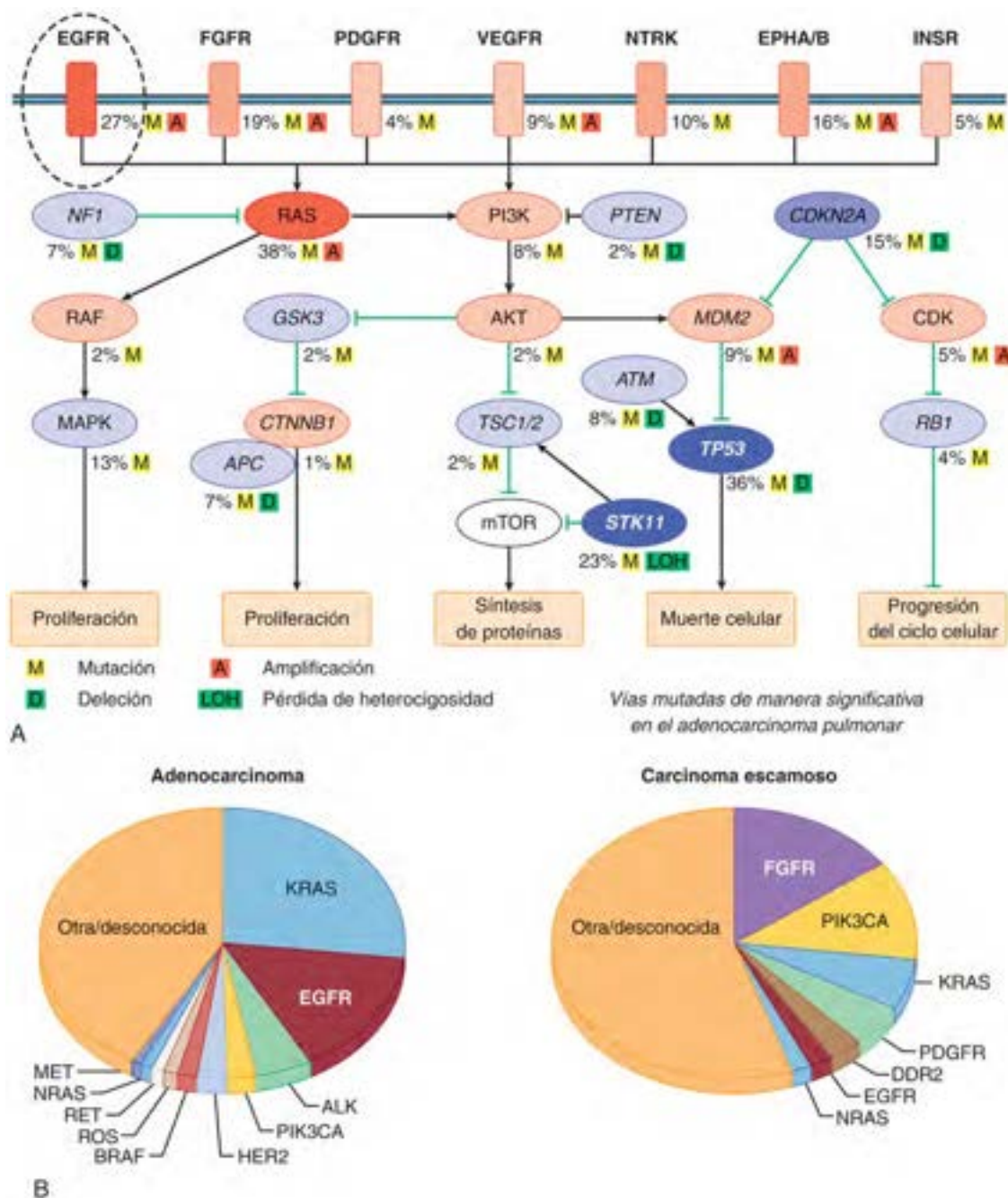


FIGURA 182-1. Redes de señalización alteradas en el cáncer de pulmón. A. Vías mutadas de manera significativa en el adenocarcinoma de pulmón. ALK, cinasa del linfoma anaplásico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; EPHA/B, efrinA/B; FGFR, receptor del factor de crecimiento fibroblástico; INSR, receptor de insulina; KRAS, virus del sarcoma de Kristen RA; NTRK, tirosina cinasa neurótrópica; PIK3CA, subunidad catalítica α de la fosfatidilinositol-4,5,-difosfato 3-cinasa; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular. (Modificado a partir de Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2008;455:1069-1075.) B. Perfiles genéticos por subtipo histológico. (Tomado de Lung Cancer Mutation Consortium and modified from Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol*. 2011;22:2616-2624; Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30:863-870; Weiss J, Sos ML, Seidel D, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med*. 2010;2:62ra93; Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov*. 2011;1:78-89.)

existencia de mutaciones frecuentes en *p53*, *PTEN*, *PIK3CA*, *KEAP1*, *DDR2* y *RBI*. También se observa una amplificación del gen para el receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) en el 10-20% de los carcinomas escamosos de pulmón. Muchas de estas anomalías representan posibles oportunidades para utilizar tratamientos dirigidos. La disponibilidad de técnicas muy sofisticadas para secuenciar el genoma ha permitido esclarecer algunas anomalías moleculares no identificadas hasta la fecha y descubrir nuevos objetivos terapéuticos para el cáncer de pulmón. Cada vez con más frecuencia, el uso simultáneo de pruebas «multiplex» para una serie de marcadores moleculares, empleando para ello cantidades limitadas de tejido tumoral, está modificando el paradigma terapéutico para el CNMP.⁴ Las directrices de la International Association for the Study of Lung Cancer recomiendan realizar pruebas rutinarias para detectar mutaciones en *EGFR* y translocaciones de *ALK* en todos los pacientes diagnosticados recientemente de adenocarcinoma pulmonar de estadio avanzado. En los pacientes con tumores de histología escamosa no se recomienda todavía el uso rutinario de pruebas moleculares, aunque se están llevando a cabo estudios clínicos aleatorizados utilizando

esta opción. Por el momento, y a falta de tratamientos de acción molecular para las neoplasias escamosas aprobados por la Food and Drug Administration, se recomienda emplear la quimioterapia estándar para tratar esta enfermedad.

Genes supresores tumorales

A menudo, en el cáncer de pulmón dejan de funcionar diversos genes supresores tumorales, como *p53*, *Rb*, *LKB1* y una serie de genes que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 3 (3p). La mutación o la pérdida de *p53* guarda relación con el tabaquismo y ha podido ser detectada en algunas lesiones preneoplásicas del pulmón. Las mutaciones de *p53* son frecuentes en el CNMP ($\approx 50\%$) y el CMP ($\approx 80\%$). También son frecuentes en el CNMP las mutaciones de *LKB1*. El gen *STK11/LKB1*, que codifica una serina/treonina cinasa, regula la polaridad celular y funciona como un supresor tumoral. Una de las primeras anomalías genéticas en el cáncer de pulmón se produce durante la delección de material genético en el cromosoma 3p (p14 a p23). Esta delección se observa aproximadamente en el 50% de los pacientes con CNMP y en el 90% de los pacientes con CMP.

El gen *FHIT* (tríada de histidina frágil) (3p14.2), que es anómalo en muchas neoplasias pulmonares, puede funcionar como un gen supresor tumoral, limitando el crecimiento del tumor y favoreciendo la apoptosis. En el 90% de los CMP no se expresa la proteína Rb debido a una mutación o una delección. Rb se expresa normalmente en el CNMP, pero cuando se fosforila esta proteína puede producirse una división celular incontrolada.

Epigenética

La epigenética hace referencia a un cambio en la expresión génica que es hereditario, pero no implica un cambio en la secuencia de ADN. En el cáncer de pulmón son frecuentes algunas modificaciones epigenéticas que implican cambios en la metilación del ADN, como hipometilación, desregulación de la ADN metiltransferasa I e hipermetilación. Entre los genes que pueden resultar metilados en el CNMP cabe citar *p16*, *RARB*, *RASSF1A*, *MGMT* (metilguanina metiltransferasa) y la proteína cinasa asociada a la muerte (DAP-cinasa). A menudo, en el cáncer pulmonar la hipermetilación puede silenciar los genes supresores tumorales, favoreciendo de ese modo un crecimiento celular desregulado. El silenciamiento de genes supresores tumorales en los ganglios linfáticos histológicamente normales de pacientes con CNMP reseccable se asocia a un mayor riesgo de recidiva del proceso.

Manifestaciones clínicas

Los tumores pulmonares crecen a partir de una sola célula o de un pequeño grupo de células anormales, desarrollando masas macroscópicas de gran tamaño que pueden alcanzar varios centímetros de diámetro. La mayoría de las neoplasias pulmonares derivan del epitelio bronquial y reciben el nombre de carcinomas. Las neoplasias pulmonares no carcinomatosas primarias son menos frecuentes y comprenden los carcinoides, los blastomas pulmonares (más frecuentes en pacientes jóvenes) y los sarcomas. Las neoplasias pulmonares precoces suelen manifestarse en forma de nódulos pulmonares, definidos como «una opacidad redondeada, bien o mal delimitada, que mide hasta 3 cm de diámetro» (en la fig. 182-2 se muestra la evaluación de un paciente con un nódulo pulmonar solitario). El grado histológico de los tejidos pulmonares anormales puede ir desde una leve atipia celular hasta una neoplasia agresiva. Se considera que algunas lesiones como la hiperplasia adenomatosa atípica constituyen lesiones preinvasivas, sin solución de continuidad entre la atipia celular y el adenocarcinoma.

Actualmente, solo el 15% de los pacientes con cáncer de pulmón manifiestan síntomas en el momento de su diagnóstico inicial. En estos pacientes, el diagnóstico suele alcanzarse de forma casual mediante una radiografía de tórax obtenida por otras razones (p. ej., un estudio preoperatorio). El estudio de un posible cáncer de pulmón depende de la probabilidad de que la lesión en cuestión sea maligna o del estadio del proceso

en el momento de su presentación (v. fig. 182-2). Los nódulos pulmonares se deben a menudo a infecciones vigentes o anteriores, aunque pueden constituir una manifestación del cáncer precoz. Los resultados del estudio National Lung Screening Trial demostraron que más del 95% de todos los nódulos detectados eran falsos positivos y no eran cancerosos. De hecho, si bien la incidencia de nódulos pulmonares detectados mediante radiografía de tórax y tomografía computarizada (TC) está aumentando, no lo está haciendo la incidencia de cáncer de pulmón.⁵ Sin embargo, la mayor parte de los pacientes presentan síntomas y signos que se deben a: 1) la propia lesión pulmonar (crecimiento tumoral local, invasión y obstrucción); 2) la diseminación tumoral intratorácica-regional a los ganglios linfáticos y las estructuras adyacentes; 3) la diseminación extratorácica-distante del proceso, o 4) síndromes paraneoplásicos.⁶ Los síntomas iniciales habituales del cáncer de pulmón son tos, disnea, dolor, hemoptisis y pérdida de peso; se observa anorexia en el 30% de los pacientes aproximadamente; cansancio en un tercio de los pacientes; y anemia y fiebre en el 10-20% de los casos. Más del 80% de los pacientes presentan inicialmente tres o más síntomas o signos como consecuencia del cáncer pulmonar. Dado que la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón sufren otros trastornos cardiopulmonares relacionados con el tabaco (como enfisema/enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica y otras), estos síntomas solapados demoran en muchos casos el diagnóstico del proceso maligno subyacente. También pueden aparecer síntomas por invasión local o metástasis tumoral, como cefaleas, dolores óseos, obstrucción de vías respiratorias, tos y hemoptisis. Entre los síndromes paraneoplásicos asociados al cáncer de pulmón cabe destacar el síndrome de hormona antidiurética inapropiada (cap. 108), la hipercalcemia (cap. 232), la osteoartritis hipertrófica pulmonar (cap. 259; v. fig. 259-1), el síndrome miasténico de Eaton-Lambert (cap. 394) y el síndrome de Cushing (caps. 169 y 214). La hipercalcemia es habitual en las neoplasias de histología escamosa, mientras que el síndrome de hormona antidiurética inapropiada, el síndrome miasténico de Eaton-Lambert y el síndrome de Cushing se asocian fundamentalmente al CMP.

DIAGNÓSTICO

Gracias a la TC, es previsible que se pueda diagnosticar a un subgrupo mayor de pacientes con cáncer de pulmón antes de que comiencen los síntomas. En pacientes con indicios clínicos o radiológicos de cáncer de pulmón, están indicadas las TC de tórax y de abdomen para determinar la localización del tumor primario, la posible invasión de los ganglios mediastínicos (fig. 182-3) y la diseminación a otras zonas anatómicas. El perfil de expresión génica puede mejorar la exactitud diagnóstica de la biopsia bronoscópica para la detección del cáncer de pulmón.⁷

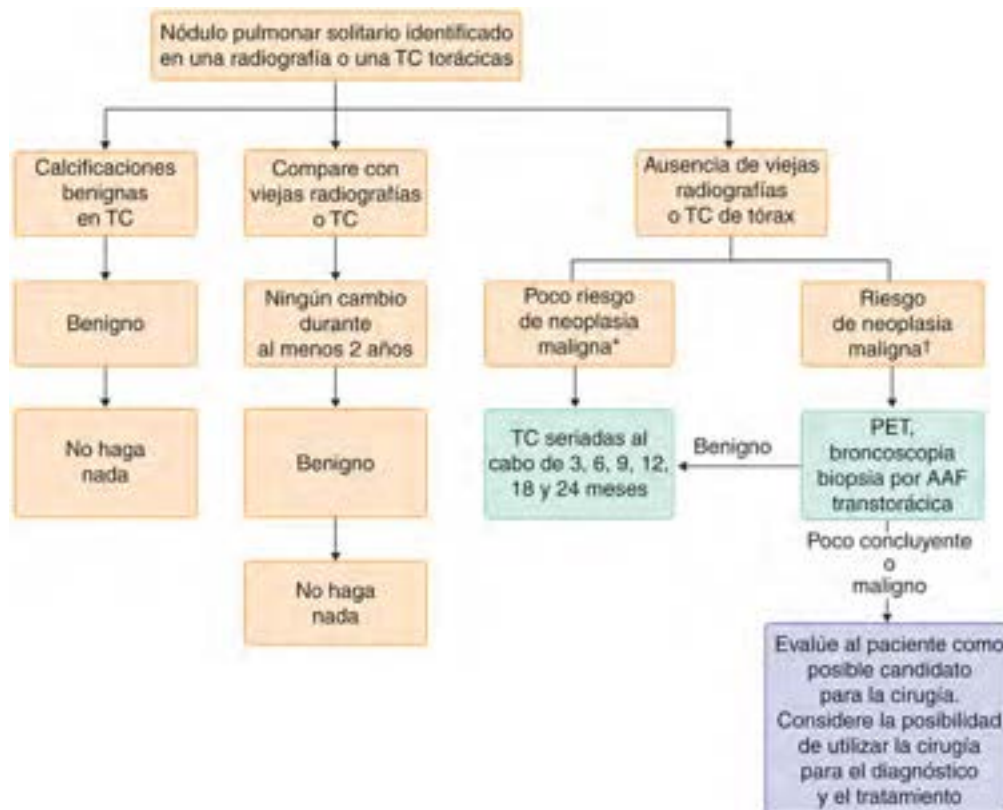


FIGURA 182-2. Evaluación de un paciente con un nódulo pulmonar solitario. *Paciente con muy pocos antecedentes o sin antecedentes de tabaquismo ni otros factores de riesgo conocidos de desarrollar cáncer de pulmón y que presentaba un nódulo de 8 mm o menos. †Paciente con antecedentes de tabaquismo y otros factores de riesgo de desarrollar cáncer de pulmón y un nódulo de 8 mm o más. AAF, aspiración con aguja fina; PET, tomografía por emisión de positrones; TC, tomografía computarizada.

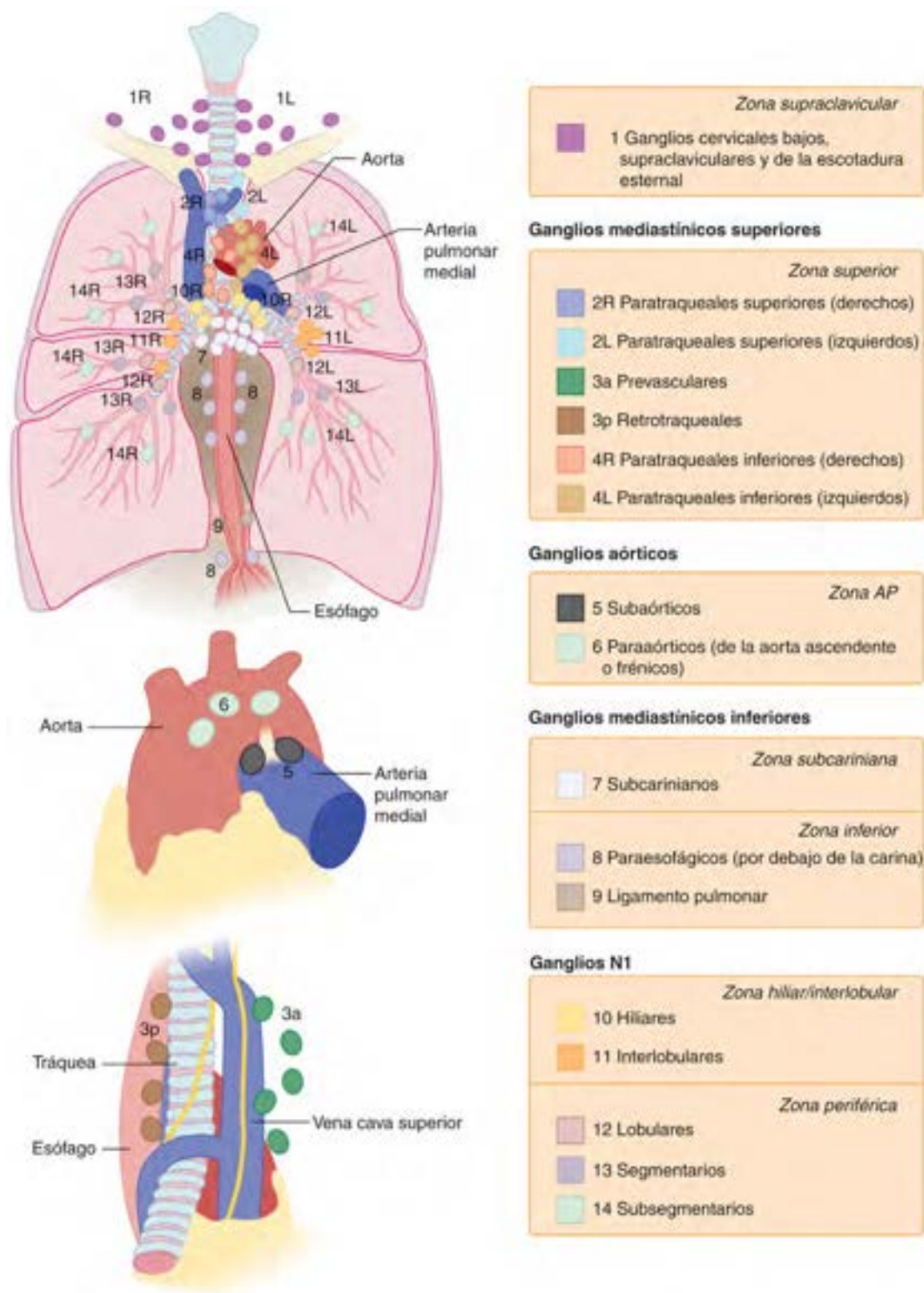


FIGURA 182-3. Mapa de ganglios linfáticos de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Incluye el agrupamiento propuesto de estaciones ganglionares por «zonas» para el análisis del pronóstico. (Tomado de Rusch VW, Asamura H, Watanabe H. The IASCL lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4:568-577.)

Procedimientos diagnósticos

Es muy importante realizar una caracterización diagnóstica muy exacta de las neoplasias pulmonares debido a que la presencia o ausencia de metástasis en ganglios mediastínicos resulta crucial a la hora de determinar el pronóstico, valorar las posibilidades de resección y escoger la estrategia terapéutica adecuada para el cáncer pulmonar primario. La detección de adenopatías en la TC o en la tomografía por emisión de positrones (PET) requiere una confirmación histológica. No está claro si todos los pacientes deben someterse a una estadificación mediastínica invasiva antes de proceder a la resección quirúrgica o a otro tratamiento local, como la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) o radioterapia ablativa estereotáctica (SABR). Solo el 5-15% de los pacientes

con tumores T1 periféricos con un mediastino negativo en la TC o la PET presentan metástasis en ganglios mediastínicos.

Procedimientos diagnósticos invasivos

En los últimos años se han realizado y perfeccionado importantes avances en el diagnóstico quirúrgico. La aspiración con aguja transbronquial (AATB) permite estadificar el mediastino durante una broncoscopia diagnóstica. La sensibilidad de la AATB depende del tamaño y de la localización de los ganglios linfáticos y del tamaño de la aguja, y está especialmente indicada para ganglios linfáticos de gran tamaño y clínicamente positivos. El análisis citopatológico *in situ* incrementa las posibilidades de alcanzar un diagnóstico

de malignidad. La combinación de la ecografía con transductores lineales y la AATB permite la aspiración con aguja fina (AAF) de estaciones ganglionares mediastínicas e hiliares bajo control mediante ecografía endobronquial (EEB). La EEB-AAF es superior a la AATB, con una sensibilidad general que se aproxima al 90%. Entre los trastornos que pueden producir también adenopatías mediastínicas con actividad metabólica cabe destacar la sarcoidosis, la tuberculosis y distintas causas infecciosas, generalmente de tipo micótico, atípico o viral (histoplasmosis, tuberculosis y coccidioidomicosis como parte del diagnóstico diferencial), por lo que resulta esencial obtener tejido ganglionar.

La ecografía endoscópica esofágica (EEE) o la EEB-AAF permiten obtener muestras de las estaciones ganglionares del ligamento pulmonar inferior, periesofágica y subcariniana (9, 8 y 7). Es difícil obtener muestras de las estaciones 2 y 4. Combinando la EEB-AAF y la EEE-AAF se puede obtener un diagnóstico tisular de cáncer de pulmón en más del 90% de los casos, cuando existe una neoplasia.

La mediastinoscopia consiste en una exploración quirúrgica de los ganglios mediastínicos para determinar su posible invasión tumoral. La modalidad estándar es la mediastinoscopia cervical, que permite obtener muestras o extirpar las estaciones ganglionares 2, 4, 7 y a menudo la 10. El porcentaje de complicaciones es del 2%, con muy pocas complicaciones realmente peligrosas. La videomediastinoscopia tiene una sensibilidad y una especificidad superiores al 97%.

Mediante una mediastinotomía anterior (técnica de Chamberlain) se puede acceder a las estaciones 5 y 6 (ventanas aórtica y aortopulmonar), a las que generalmente no es posible acceder con una mediastinoscopia cervical. Para ello, se practica una incisión en el segundo o el tercer espacio intercostal izquierdo o se extirpa el segundo cartilago costal.

Se necesita una biopsia para establecer el diagnóstico y, en los últimos años, para realizar estudios moleculares que puedan ayudarnos a elegir el tratamiento. La zona más accesible con el método menos invasivo es la forma recomendada para obtener tejido para el diagnóstico. Mientras que una AAF suele bastar para establecer el diagnóstico y puede realizarse por vía transtorácica o mediante broncoscopia, el tejido obtenido suele ser insuficiente para realizar estudios moleculares. Debido a ello, en pacientes con sospecha de cáncer de pulmón se recomienda realizar una biopsia con aguja gruesa para obtener suficiente tejido. En la actualidad, se realizan pruebas sistemáticas para detectar al menos mutaciones de *EGFR* y reordenamientos de *ALK*, ya que se dispone de preparados aprobados frente a estos dos iniciadores oncogénicos, pero el perfil de otras dianas moleculares «medicables» (p. ej., *ROS1*, *RET*, *BRAF*, etc.) se está expandiendo con rapidez. En pacientes que manifiestan inicialmente derrames pleurales o pericárdicos, la aspiración transtorácica del líquido suele bastar para el diagnóstico y la estadificación. Se pueden utilizar bloques de células obtenidas a partir del líquido para realizar estudios moleculares, aunque las probabilidades de éxito dependen del número de células cancerosas viables en la muestra. La utilidad diagnóstica del líquido pleural en los pacientes con derrames malignos es del 50-70%, aproximadamente. En aquellos casos en los que la aspiración repetida del líquido pleural no permite alcanzar un diagnóstico, puede que haya que recurrir a la toracoscopia videoasistida para establecer el diagnóstico. En pacientes con masas pulmonares localizadas y presumiblemente cancerosas, parece razonable proceder a su resección quirúrgica sin obtener una biopsia diagnóstica si se han descartado todas las demás causas potenciales.

Recientemente, desde que se utilizan tratamientos dirigidos de tipo molecular, el conocimiento de los mecanismos de resistencia constituye un factor importante que puede condicionar los tratamientos posteriores. Debido a ello, se recomienda obtener biopsias tumorales adicionales en diferentes momentos a lo largo del tratamiento.

Diagnóstico por imagen

Junto con los procedimientos básicos de imagen convencionales, puede que haya que explorar otras zonas afectadas basándose en las manifestaciones iniciales. Las zonas más frecuentes en las que metastatiza el cáncer de pulmón son el pulmón contralateral, el hígado, las glándulas suprarrenales, los huesos y el cerebro. Se recomienda realizar estudios de imagen del cerebro para detectar posibles metástasis en pacientes con síntomas y signos sospechosos o en aquellos con adenocarcinomas pulmonares de más de 3 cm e indicios de invasión de los ganglios mediastínicos. La resonancia magnética (RM) y la TC con contraste son dos técnicas aceptables para identificar posibles metástasis cerebrales, aunque es preferible utilizar la RM debido a su mayor sensibilidad. Está indicada la gammagrafía ósea en pacientes con dolor óseo o una elevación inexplicable de la concentración sérica de fosfatasa alcalina.

La PET con [¹⁸F]fluorodesoxiglucosa (FDG) es otra de las pruebas utilizadas para la estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón localizado; no obstante, el uso de la FDG-PET para valorar la respuesta al tratamiento antineoplásico y realizar un seguimiento tras el tratamiento curativo es motivo de controversia actualmente y no se recomienda. La RM torácica puede ayudarnos a confirmar la posible invasión de las estructuras circundantes (como el plexo braquial) en pacientes con tumores que afectan al surco superior del pulmón, pero su uso en el proceso de estadificación suele limitarse al período preoperatorio.

Nódulo pulmonar solitario

El tratamiento de los nódulos pulmonares depende de que sean sólidos (atenuación de tejidos blandos) o subsólidos (menos que atenuación de tejidos blandos sin oscureci-

TABLA 182-2 TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL ESTADIO DEL AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC)

	T	N	M	CONDICIONES MÉDICAS FAVORABLES	CONDICIONES MÉDICAS DESFAVORABLES
Estadio IA	1	0	0	Cirugía	SBRT
Estadio IB	2	0	0	Cirugía más quimioterapia adyuvante si T ≥ 4 cm	SBRT más quimioterapia en caso de progresión
Estadio IIA/B	1-2	1	0	Cirugía más quimioterapia adyuvante concomitante	Radioterapia torácica más quimioterapia
Estadio IIIA	X-3	2	0	Quimiorradioterapia concurrente o secuencial	
	4	X	0		
Estadio IIIB	X-4	3	0	Quimiorradioterapia concomitante	
Estadio IVA	X	X	1a	Quimioterapia (en caso de mutación <i>EGFR</i> , tratamiento con TKI del <i>EGFR</i>)	
Estadio IVB	X	X	1b	Quimioterapia (en caso de mutación <i>EGFR</i> , tratamiento con TKI del <i>EGFR</i>); radioterapia como medida paliativa	

EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; M, metástasis; N, ganglios; SBRT, radioterapia corporal estereotáctica; T, tumor; TKI, inhibidor de la tirosina cinasa.
Tomado de AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2018.

miento de la arquitectura pulmonar subyacente en la TC).⁸ En el caso de los nódulos de mayor tamaño, las características tomográficas indicativas de malignidad son: bordes irregulares, espiculación, invasión de estructuras adyacentes, adenopatías y metástasis distantes. Hasta en el 0,2% de las radiografías torácicas se identifican nódulos pulmonares aislados asintomáticos de menos de 3 cm de diámetro, los «nódulos solitarios», con una arquitectura pulmonar circundante normal; el 10-70% son malignos. La posibilidad de que esas lesiones sean malignas aumenta con la edad del paciente, el tamaño del nódulo (< 4 frente a > 8 mm), el ritmo de crecimiento, los antecedentes confirmados de tabaquismo y los cambios de tamaño en comparación con estudios radiológicos previos. La PET puede ayudarnos a identificar ganglios mediastínicos anormales en estos pacientes. Un nódulo pulmonar que no ha cambiado de tamaño en más de 2 años es probablemente benigno. Para lesiones de más de 8 mm conviene recurrir a las TC seriadas de alta resolución. Se debe realizar una biopsia definitiva de todos los nódulos sospechosos (v. fig. 182-2).

En el Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial (NELSON) se indicó hace poco que en cada ronda de cribado se habían detectado nuevos nódulos sólidos en un 5-7% de las personas cribadas de cáncer de pulmón mediante TC con dosis bajas. Se descubrió que estos nuevos nódulos tenían muchas posibilidades de resultar malignos, incluso los de pequeño tamaño, es decir, en las futuras guías se planteará un seguimiento más intensivo de los nuevos nódulos que aparezcan en la TC seriada de cribado que de los detectados en condiciones basales.⁹

Estadificación

El estadio tumoral es el principal factor determinante del pronóstico en los pacientes con cáncer de pulmón. Actualmente se utiliza la séptima edición del *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual* (tabla 182-2). En este sistema de estadificación se utilizan nuevos descriptores T y M para determinar el estadio del cáncer de pulmón basándose en el perfil TNM (tumor, ganglios y metástasis) del paciente. Los descriptores T individuales se definen sobre la base de un tamaño tumoral de menos de 2, 2-3, 3-5, 5-7 y más de 7 cm. En el sistema empleado anteriormente, los tumores se clasificaban en función de un tamaño de menos de 3 cm o más de 3 cm. Actualmente, los nódulos satélite que se encuentran en el mismo lóbulo que el tumor primario se clasifican como T3 y los nódulos que están en otro lóbulo del pulmón homolateral se clasifican como T4. La presencia de un derrame pleural o pericárdico maligno representa un proceso M1. La presencia de metástasis intratorácicas se clasifica como M1a y las lesiones extratorácicas se clasifican como M1b, ya que los pacientes con un proceso M1a tienen un pronóstico algo mejor que aquellos con M1b. No se han modificado los descriptores ganglionares en relación con el sistema precedente.

Actualmente, se recomienda usar también el sistema de estadificación TNM para el CNMP debido a su capacidad para establecer el pronóstico con mayor exactitud. El CMP se clasificaba anteriormente como de estadio limitado o extendido dependiendo de que se pudiera administrar o no radioterapia al tumor utilizando una sola puerta. No se han modificado las pautas de tratamiento para el CMP localizado.

TRATAMIENTO

Tto

Carcinoma no microcítico de pulmón
Cirugía

La cirugía representa la principal opción para el tratamiento de los pacientes con CNMP en estadio I, estadio II y estadio III seleccionados. Sin embargo, casi un 40% de los pacientes con cáncer de pulmón en estadio precoz no son candidatos aptos para la cirugía debido a que sufren procesos comórbidos que limitan esta posibilidad. Los parámetros utilizados habitualmente para definir la imposibilidad de operar son unas funciones pulmonares con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEM₁) inicial de menos del 40%, un VEM₁ postoperatorio previsto de menos del 30% y una capacidad de difusión muy limitada. A esos pacientes se los considera médicamente inoperables a pesar de tener un proceso localizado y pueden ser candidatos a la SBRT, tal como se explica más adelante.

Lo primero que hay que hacer en un paciente con cáncer de pulmón localizado es estadiar los ganglios mediastínicos. En el caso de los tumores periféricos que no se acompañan de adenopatías mediastínicas y no muestran signos de captación ganglionar de FDG, muchos cirujanos optan por proceder a la resección quirúrgica y a la obtención de muestras intraoperatorias de ganglios mediastínicos. Sin embargo, en el caso de los pacientes con ganglios positivos en la PET se recomienda encarecidamente obtener las muestras antes de la cirugía. La PET del mediastino de los pacientes con cáncer de pulmón localizado tiene un porcentaje de falsos positivos del 20% aproximadamente. Las probabilidades de que un paciente con una PET negativa tenga lesiones ganglionares es del 5-15% aproximadamente.

La lobulectomía es la intervención quirúrgica estándar para los pacientes con cáncer de pulmón localizado que se encuentran en unas condiciones médicas aceptables. Si no se puede practicar una resección anatómica mediante lobulectomía, puede que haya que realizar una bilobulectomía o una neumonectomía. La resección en manguito consiste en extirpar el tumor junto con el bronquio y anastomosar los extremos que quedan del árbol bronquial. Para realizar la resección quirúrgica, se puede practicar una toracotomía abierta o recurrir a la cirugía torácica asistida por vídeo (VATS).¹⁰ La VATS se utiliza cada vez más debido a su menor morbilidad, a la recuperación posquirúrgica más rápida y a la mayor capacidad para administrar tratamiento sistémico postoperatorio. La posibilidad de conseguir una resección R0 es muy importante y no se debe intentar la cirugía si no se considera viable durante el estudio preoperatorio. En aquellos pacientes con unos márgenes quirúrgicos positivos hay que intentar repetir la resección siempre que sea posible. En caso contrario, hay que administrar radioterapia postoperatoria. Cada vez se utiliza con más frecuencia la resección robótica de neoplasias pulmonares, incluidas la lobulectomía y la neumonectomía robóticas, pero no tanto como la cirugía asistida por vídeo.

No se recomienda realizar resecciones sublobulares debido al mayor riesgo de recidiva local. La excepción a la regla la constituyen aquellos pacientes con tumores periféricos de menos de 2 cm, en los que se han obtenido resultados excelentes en diversos estudios. En un estudio en curso se están comparando la resección sublobular y la lobulectomía convencional, y probablemente se podrá obtener una respuesta definitiva a esta cuestión tan importante.

En una comparación aleatorizada de la disección de ganglios mediastínicos y la obtención de muestras ganglionares se obtuvieron resultados comparables en pacientes con CNMP. En otro estudio se compararon la resección sublobular seguida de la aplicación de braquiterapia con ¹²⁵I al lecho tumoral y el tratamiento exclusivamente quirúrgico en pacientes que no eran candidatos a una lobulectomía estándar. No se observaron diferencias en la supervivencia global entre ambos grupos y, debido a ello, no se recomienda la opción de la braquiterapia. Para tratar los tumores que afectan al surco superior, se recurre a la quimiorradioterapia preoperatoria con el objeto de facilitar la resección del tumor y conseguir el control local y distal del tumor. La decisión de proceder a la cirugía para tratar estos tumores que plantean tantas dificultades anatómicas depende del alcance de la invasión local y de la posible afectación del plexo braquial y de los ganglios mediastínicos.

La utilidad de la cirugía en el tratamiento del CNMP en estadio III con invasión de los ganglios mediastínicos sigue siendo motivo de controversia. Por sí sola, la cirugía conlleva un pronóstico desfavorable. En un estudio aleatorizado, un grupo de pacientes con tumores N2-positivos que se sometieron a quimiorradioterapia tras la cirugía no obtuvieron mejores resultados de supervivencia que los de otro grupo tratado únicamente con quimiorradioterapia, y la mortalidad postoperatoria fue inaceptablemente elevada (casi del 30%). Por consiguiente, no se recomienda el tratamiento triple para aquellos pacientes que necesitan una neumonectomía. Tampoco se recomienda la resección quirúrgica para aquellos pacientes con un proceso N2 en varias estaciones ganglionares o con ganglios linfáticos voluminosos. La desaparición de los ganglios mediastínicos tras el tratamiento de inducción podría ser el principal factor predictivo de un efecto beneficioso de la resección quirúrgica, lo que aconseja volver a estadiar el mediastino tras el tratamiento de inducción si se contempla la opción de la cirugía.

Se puede considerar la opción quirúrgica en pacientes con un proceso oligometastásico en determinadas circunstancias. Mediante la resección quirúrgica del tumor primario y de una única metástasis cerebral se han conseguido unos índices de supervivencia a los 5 años del 20% aproximadamente. Disponemos también de datos limitados sobre procesos oligometastásicos en glándulas suprarrenales, pero no se recomienda emplear métodos similares con metástasis

solitarias en otras zonas distantes. Tampoco se puede recomendar esta opción para los pacientes con lesiones en ganglios mediastínicos.

Radioterapia

La radioterapia constituye una parte importante del tratamiento múltiple para el CNMP. Desempeña un papel destacado en el tratamiento curativo para los tumores en estadio III y en el tratamiento paliativo para las lesiones en estadio IV y se ha probado con éxito en pacientes con tumores en estadio I médicamente irreseccables. Los importantes avances que ha experimentado la radioterapia en las dos últimas décadas nos permiten utilizar campos de radiación más pequeños, reducir la exposición de los tejidos normales a la radiación y conseguir un tratamiento más eficaz de los tumores. Las técnicas de acceso respiratorio permiten administrar la radioterapia al tumor con independencia de la fase de la respiración. Mediante la SBRT es posible administrar dosis elevadas de radiación a un volumen tumoral limitado tras su localización estereotáctica. La SBRT implica la liberación de altas dosis de radiación sobre un volumen tumoral limitado tras su localización estereotáctica. La SBRT o la radioterapia ablativa estereotáctica (SABR) para el CNMP inoperable en estadio I han ofrecido resultados prometedores y podrían convertirse en una opción (frente a la lobulectomía), incluso en la enfermedad operable en estadio I.¹¹

CNMP en estadios I y II

La SBRT se ha convertido en una opción muy eficaz para tratar a los pacientes con tumores T1 y T2 sin afectación ganglionar, pero que son médicamente inoperables debido a sus procesos comórbidos. En un estudio, el uso de la SBRT en tres a cinco fracciones proporcionó un índice de control local cercano al 90%, lo que ha impulsado estudios sobre la SBRT en pacientes en buenas condiciones médicas, combinada con tratamiento sistémico para el CNMP en estadio precoz. La SBRT ha demostrado una eficacia considerable sobre tumores periféricos; actualmente se llevan a cabo estudios para examinar su uso en tumores de localización central.

La radioterapia está indicada en pacientes que presentan márgenes quirúrgicos positivos tras el tratamiento quirúrgico de un CNMP en estadio precoz, pero no en aquellos con márgenes quirúrgicos negativos. En un metaanálisis se pudo observar un efecto perjudicial en pacientes tratados con radioterapia postoperatoria, especialmente en aquellos con tumores N0 y N1. Los pacientes con los ganglios mediastínicos afectados (proceso N2) demostraron una supervivencia favorable tras la radioterapia. Se ha podido observar este mismo en un análisis de la base de datos Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) estadounidense. Actualmente, se lleva a cabo un estudio prospectivo en Europa para comparar los resultados de la radioterapia postoperatoria con la observación en pacientes con tumores N2 extirpados quirúrgicamente.

CNMP en estadio III

Mientras que la cirugía representa una opción apropiada para los pacientes con procesos T3N1, la radioterapia permite obtener mejores resultados en pacientes con los ganglios mediastínicos afectados. Un subgrupo de pacientes N2-positivos puede beneficiarse de un tratamiento múltiple consistente en quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de resección quirúrgica, incluyendo a los pacientes en estadio IIIA con afectación ganglionar microscópica o de una sola estación ganglionar y lesiones tratables mediante lobulectomía o bilobulectomía. La radioterapia preoperatoria consiste en una dosis diaria de 45 Gy y se ha aprobado una dosis de 60 Gy con una seguridad aceptable.

En aquellos pacientes con tumores en estadio III que no son buenos candidatos para la resección quirúrgica, el tratamiento recomendado consiste en radioterapia torácica con una dosis de 60-66 Gy en fracciones de una vez al día junto con quimioterapia concomitante (mejor que secuencial). En esta categoría se incluye a los pacientes con lesiones mediastínicas voluminosas, afectación de los ganglios contralaterales o supraclaviculares (N3) e invasión directa de estructuras importantes como las vértebras, la tráquea, los principales vasos sanguíneos o el esófago por el tumor primario (T4). Utilizando la quimiorradioterapia combinada en estas condiciones se han obtenido unos índices de supervivencia a los 5 años del 20-25%. Los principales acontecimientos adversos son esofagitis y neumonitis; esta última depende de la extensión del tejido pulmonar normal y de la dosis de radiación recibida por este. La neumonitis posradiación puede aparecer inmediatamente después de la radioterapia o al cabo de 6-9 meses.

En las dos últimas décadas se ha intentado mejorar la quimiorradioterapia estándar. La radioterapia hiperfraccionada, con administración de dos o tres fracciones diarias, ha demostrado unos resultados superiores a los obtenidos con una única fracción diaria, especialmente en el carcinoma escamoso. Sin embargo, problemas logísticos han limitado la adopción de esta técnica. En estudios de un solo brazo se ha comprobado que el uso de dosis superiores de hasta 74 Gy en fracciones diarias únicas es una solución muy prometedora. No obstante, en algunos estudios aleatorizados no se ha demostrado que el aumento de la dosis a 70 Gy o más tenga efectos beneficiosos en esta población de pacientes. Debido a ello, la dosis de radiación estándar para el CNMP en estadio III sigue siendo 60-66 Gy. En el estadio III, la radioterapia craneal profiláctica permite reducir el riesgo de metástasis cerebrales sintomáticas de manera significativa.¹²

CNMP en estadio IV

En pacientes con CNMP en estadio avanzado, la radioterapia puede ser una medida eficaz para paliar la compresión medular, las metástasis cerebrales, la obstrucción de vías respiratorias, la hemoptisis y el dolor.

TABLA 182-3 FÁRMACOS DIRIGIDOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

OBJETIVO MOLECULAR	FÁRMACOS APROBADOS POR LA FDA
EGFR	Erlotinib Gefitinib Afatinib Osimertinib Necitumumab Dacomitinib
Translocación de ALK	Crizotinib Ceritinib Alectinib Brigatinib
ROS	Crizotinib
VEGF	Bevacizumab Ramucirumab
B-Raf	Dabrafenib/trametinib

FDA, Food and Drug Administration.

La compresión medular representa una situación de emergencia y es necesario realizar una evaluación neuroquirúrgica para valorar la conveniencia de la cirugía, como puede suceder cuando se observa un tumor de gran tamaño y un deterioro muy rápido de las funciones sensitivomotoras. Se puede proceder a la descompresión quirúrgica cuando el compromiso neurológico está en sus fases iniciales y el proceso sistémico está adecuadamente controlado; la descompresión quirúrgica va seguida de radioterapia. Para tratar la compresión medular, suele utilizarse radioterapia de haz externo a 30 Gy y corticosteroides. Cuando existen metástasis cerebrales, se obtienen mejores resultados con una resección del proceso oligometastásico. Cuando existen numerosas metástasis, se puede prescribir radioterapia cerebral total, con 30-37,5 Gy en 10-15 fracciones. En lugar de la radioterapia cerebral completa, se puede optar por la radiocirugía estereotáctica en pacientes con metástasis cerebrales poco voluminosas que se limitan a 1-3 lesiones y con lesiones cerebrales que progresan tras la radioterapia cerebral completa. Para controlar el dolor en zonas de metástasis óseas o de invasión de la pared torácica, se puede prescribir un ciclo corto de radioterapia. Para la radioterapia paliativa se administran también 30-45 Gy durante 2 o 3 semanas antes de iniciar el tratamiento sistémico en pacientes con procesos sistémicos que manifiestan inicialmente hemoptisis o neumonía postobstructiva.

Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico consiste en el uso de citotóxicos, tratamientos dirigidos de acción molecular o inmunoterapia. Aunque inicialmente se pensó para aquellos pacientes con cáncer de pulmón en estadio avanzado, debido a la gran propensión a las metástasis de células cancerosas pulmonares se ha ampliado el uso del tratamiento sistémico a otros pacientes con lesiones en estadios precoces. En las últimas tres décadas se han desarrollado algunos citotóxicos eficaces y bien tolerados que se utilizan para el tratamiento rutinario de los pacientes con cáncer de pulmón.¹² Además, muchos preparados dirigidos han reemplazado a la quimioterapia convencional como medida de primera línea para pacientes con mutaciones específicas y otros están siendo objeto de investigación clínica; en la actualidad, se encuentran aprobados para uso en el CNMP 13 preparados (tabla 182-3) dirigidos al EGFR, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el B-Raf y las tirosina cinasas MET, ALK y ROS1.

Tratamiento sistémico del CNMP en estadio precoz

Incluso si se obtiene un resultado óptimo con la cirugía, los pacientes con CNMP en estadio precoz siguen corriendo mucho riesgo de recidiva o de metástasis debido a la presencia de micrometástasis, que es posible cuantificar evaluando las células tumorales o el ADN tumoral circulantes. En varios estudios se ha podido observar una mejora constante del 5-15% en el índice de supervivencia a los 5 años, razón por la cual se ha optado por prescribir cuatro ciclos de tratamiento adyuvante combinado con dos fármacos a base de cisplatino como tratamiento estándar para el CNMP en estadio II y estadio IIIA. No obstante, en los tumores en estadio IA los riesgos de la quimioterapia no compensan sus posibles efectos beneficiosos y se observa en conjunto un efecto perjudicial. En pacientes con tumores en estadio IB, análisis *post hoc* han demostrado que la mejoría en términos de supervivencia conseguida con el tratamiento adyuvante se limitaba únicamente a aquellos pacientes con tumores de más de 4 cm, aunque todavía no se ha podido validar esta observación en estudios prospectivos.

Aunque en los estudios clínicos sobre el tratamiento adyuvante la combinación de cisplatino-vinorelbina ha sido la más utilizada, cada vez se emplean más algunos nuevos fármacos más eficaces y mejor tolerados, como los taxanos, la gemcitabina y el pemetrexed, para tratar el CNMP avanzado. Además, a menudo se puede emplear la quimioterapia adyuvante en pacientes con riesgo elevado de recidiva, basándose para ello en el uso de marcadores genómicos o

proteómicos, siendo las células tumorales o el ADN tumoral circulantes algunos de los más prometedores en estos momentos.

CNMP localmente avanzado

En pacientes con tumores en estadio III que no son candidatos válidos a la resección quirúrgica, el uso concomitante de radioterapia y quimioterapia ha demostrado en todos los casos una eficacia superior a la del tratamiento secuencial. Los protocolos a base de cisplatino y de carboplatino han proporcionado resultados significativos en términos de supervivencia, aunque no se han realizado comparaciones en este contexto. El uso combinado de cisplatino y etopósido permite administrar una dosis sistémica completa de quimioterapia junto con la radioterapia. Con la combinación de carboplatino y paclitaxel hay que administrar dosis «radiosensibilizadoras» inferiores de ambos fármacos junto con la radioterapia y, después, un tratamiento de consolidación consistente en dos ciclos a las dosis habituales. Esta opción demuestra un perfil de tolerancia mejor que el de los regímenes a base de cisplatino. El uso de quimioterapia de inducción o de consolidación en otros casos no ha permitido mejorar la supervivencia. Utilizando la quimiorradioterapia combinada moderna se obtienen unos porcentajes de curación cercanos al 20-25% en el CNMP localmente avanzado, siendo sus principales efectos tóxicos la esofagitis y la neumonitis.

Se está investigando la función de los inhibidores del EGFR y de la ALK en pacientes con el estado molecular pertinente y una enfermedad localmente avanzada.

CNMP en estadio avanzado

Estudios aleatorizados en pacientes con CNMP en estadio avanzado han demostrado que el tratamiento sistémico con derivados del platino permite mejorar la supervivencia global y la calidad de vida en comparación con el tratamiento de apoyo. El tratamiento con cisplatino puede causar náuseas, emesis, nefrotoxicidad y neurotoxicidad, aunque la posibilidad de disponer de antieméticos muy eficaces ha permitido mejorar considerablemente su tolerancia. El carboplatino representa una alternativa al cisplatino mejor tolerada y más fácil de administrar en régimen ambulatorio. El efecto tóxico que puede limitar las dosis de carboplatino es la trombocitopenia. El tratamiento combinado con dos fármacos ha demostrado ser superior a la monoterapia con cisplatino o con un compuesto no derivado del platino, razón por la que se ha adoptado la quimioterapia combinada como el tratamiento recomendado para el CNMP avanzado.

En un metaanálisis de estudios aleatorizados se comparó la eficacia de cisplatino y de carboplatino en el CNMP en estadio avanzado, observándose unos índices de supervivencia comparables, pero una incidencia numéricamente superior de muertes relacionadas con el tratamiento con los regímenes a base de cisplatino. Aunque los regímenes basados en el cisplatino presentan una ventaja limitada en términos de eficacia, se ha comprobado que los regímenes basados en el carboplatino son más utilizados debido a su índice terapéutico más favorable.

En estudios aleatorizados, distintos fármacos acompañantes del platino han demostrado una eficacia similar en el tratamiento del CNMP avanzado, como el etopósido, la vinblastina, la vindesina, la vinorelbina, los taxanos, la gemcitabina, el irinotecán y el pemetrexed. Sobre la base de varios estudios aleatorizados, a la hora de escoger el quimioterápico para el tratamiento de primera línea hay que considerar la toxicidad, las preferencias del paciente, el esquema de administración y los costos. Estudios recientes sobre el mejor tratamiento de apoyo han demostrado que las combinaciones de cisplatino con docetaxel, gemcitabina o pemetrexed proporcionan una supervivencia media de aproximadamente 10-11 meses. No se recomienda emplear combinaciones de tres citotóxicos debido a su mayor toxicidad y a la falta de un efecto beneficioso proporcionado significativo.

Tratamientos sistémicos dirigidos

En estudios aleatorizados de pacientes con una mutación activadora de *EGFR*, el tratamiento con gefitinib o erlotinib ha permitido mejorar la supervivencia sin progresión y la calidad de vida de los pacientes en comparación con la quimioterapia con derivados del platino. Esto no se ha traducido en un aumento de la supervivencia debido a que la mayoría de los pacientes tratados con quimioterapia recibieron posteriormente un inhibidor de *EGFR* al progresar su enfermedad. Los peores resultados obtenidos en pacientes de tipo salvaje que recibieron tratamiento dirigido ponen de manifiesto la importancia de realizar pruebas moleculares antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de *EGFR* como tratamiento de primera línea. El afatinib, un TKI de *EGFR* irreversible, ha mostrado hace poco superioridad sobre la quimioterapia y el erlotinib en pacientes con una mutación activadora de *EGFR*, motivo por el que la FDA lo ha aprobado en este contexto. El osimertinib y el dacomitinib son preparados de segunda y tercera generación aparentemente más eficaces que los anteriores.

Los estudios iniciales de bevacizumab (un anticuerpo contra VEGF) como tratamiento de primera línea para el CNMP avanzado resultaron muy prometedores, aunque la histología escamosa conllevaba una mayor incidencia de hemoptisis graves. En estudios posteriores limitados a pacientes sin histología escamosa se observó una mejoría significativa de la supervivencia global y la supervivencia sin progresión al añadir bevacizumab a la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel, lo que llevó a la FDA a aprobar el uso de bevacizumab en este contexto. Entre los acontecimientos adversos destacables cabe citar las hemorragias, la hipertensión arterial, la proteinuria y la neutropenia.

El crizotinib (un TKI de MET, ALK y ROS1) ha proporcionado unos índices de respuesta cercanos al 60% y un beneficio clínico del 90% en pacientes con CNMP ALK-positivo en estadio avanzado, con una supervivencia media libre de

progresión de 10 meses. El crizotinib se ha convertido en la terapia de primera línea de los pacientes con CNMP avanzado ALK-positivo gracias a la mejora significativa de la supervivencia mediana, si se compara con la de la terapia convencional basada en platino durante 7-11 meses.¹³ El uso de los inhibidores de ALK de segunda generación ceritinib,¹⁴ alectinib¹⁵ y brigatinib¹⁶ está aprobado en pacientes con intolerancia o resistencia al crizotinib. Hace poco, el alectinib indujo una mejora significativa de la supervivencia libre de progresión con respecto al crizotinib en dos ensayos clínicos aleatorizados en fase 3 y es probable que se convierta en la nueva terapia preferida de primera línea.¹⁷

Se observan mutaciones BRAF-V600E en el 1-2% de los CNMP. La combinación de dabrafenib y trametinib ha arrojado una tasa de respuesta superior al 60% y ha recibido la aprobación de la FDA.¹⁴

Papel de la histología en la elección de la quimioterapia

Hasta tiempos recientes se consideraba que todos los regímenes de quimioterapia eran válidos para todos los subtipos histológicos de CNMP. Esta idea quedó en entredicho tras un estudio aleatorizado en fase III que demostró una supervivencia superior en pacientes con CNMP no escamoso en estadio avanzado tratados con cisplatino-pemetrexed y en pacientes con histología escamosa tratados con cisplatino-gemcitabina. El paclitaxel unido a albúmina en forma de nanopartículas (nab-paclitaxel) proporciona un índice de respuesta favorable en pacientes con CNMP avanzado, limitado a aquellos pacientes con etiología escamosa. Más aún, el anticuerpo monoclonal necitumumab, añadido a la gemcitabina y el cisplatino, es mejor que la gemcitabina y el cisplatino solos para los pacientes con CNMP epidermoide avanzado.¹⁸ Actualmente se desconocen las razones biológicas para la actividad terapéutica con especificidad histológica de estos fármacos; no obstante, conviene tener presente la eficacia variable del pemetrexed y del nab-paclitaxel en función de la histología a la hora de escoger el régimen de quimioterapia para el tratamiento de primera línea del CNMP avanzado.

Tratamiento de mantenimiento

Durante el tratamiento de primera línea para el CNMP en estadio avanzado, si se prolonga el tratamiento combinado con varios citotóxicos durante más de cuatro o seis ciclos, pueden producirse efectos tóxicos acumulativos sin unos beneficios tangibles. Recientemente, se ha demostrado la utilidad del tratamiento de mantenimiento con un único fármaco en pacientes que han experimentado un beneficio clínico con cuatro ciclos de quimioterapia combinada con derivados del platino. Para las estrategias terapéuticas actuales se emplea un sistema de «mantenimiento alternante», en el que se utiliza un citotóxico o un tratamiento dirigido alternativo que no se haya administrado previamente, o un sistema de «mantenimiento continuado», en el que se sigue administrando el fármaco sin platino durante más de cuatro ciclos.

El pemetrexed es el único citotóxico que ofrece una ventaja en términos de supervivencia como tratamiento de mantenimiento en el CNMP avanzado. Ha demostrado unos efectos beneficiosos similares tanto en estrategias de mantenimiento alternante como de mantenimiento continuado en estudios aleatorizados de pacientes con neoplasias avanzadas de histología no escamosa y, debido a ello, se ha aprobado su uso para el tratamiento de mantenimiento en EE. UU. y en Europa. Se ha adoptado el tratamiento de mantenimiento con bevacizumab para aquellos pacientes que lo reciben como parte de su régimen de tratamiento inicial, ya que en todos los estudios aleatorizados esenciales que se han realizado con bevacizumab se ha utilizado como tratamiento de mantenimiento después de seis ciclos de tratamiento combinado.

Tratamiento de rescate/inmunoterapia

Prácticamente todos los pacientes con CNMP avanzado experimentan finalmente una progresión, independientemente del alcance de los efectos beneficiosos de la quimioterapia de primera línea. En estos pacientes, el tratamiento de rescate proporciona una mejora de la supervivencia modesta pero real. El docetaxel, en una dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas, fue el primer fármaco que se probó en estas circunstancias para intentar mejorar la supervivencia en comparación con el mejor tratamiento de apoyo posible o los citotóxicos de primera generación. El pemetrexed demuestra una eficacia como tratamiento de rescate similar a la del docetaxel y posee un perfil de toxicidad más favorable, pero su uso se limita únicamente a aquellos pacientes con neoplasias de histología no escamosa. En general, los tratamientos de rescate disponibles en la actualidad proporcionan unos índices de respuesta inferiores al 10%, con una supervivencia media sin progresión de 3 meses y una supervivencia general de 8 meses.

Distintas combinaciones de citotóxicos o fármacos dirigidos para el tratamiento de rescate no han permitido mejorar la supervivencia y, por consiguiente, no se recomienda su uso.

La inhibición de la vía del ligando de la muerte programada (PD-1) con anticuerpos monoclonales revierte la disminución de las células T y activa las respuestas inmunitarias antitumorales del huésped. El nivolumab y el pembrolizumab son anticuerpos monoclonales contra el receptor PD-1, mientras que el atezolizumab y el durvalumab se dirigen contra su ligando (PD-L1). El pembrolizumab proporciona una supervivencia global superior cuando se añade o se utiliza en lugar de la quimioterapia basada en platino como terapia de primera línea de los pacientes cuya expresión de PD-L1 alcanza $\geq 50\%$.¹⁹ El atezolizumab es eficaz como tratamiento de primera línea añadido a la quimioterapia estándar.²⁰ El nivolumab más el ipilimumab también resultan eficaces como terapia de primera línea en pacientes con una elevada carga de

mutación tumoral, al margen del nivel de expresión de PD-L1.²¹ Sobre la base de estos resultados, estos preparados constituyen en este momento la terapia de primera línea del CNMP avanzado, lo cual supone un cambio importante en el paradigma de tratamiento del CNMP avanzado. Todos estos preparados han resultado superiores al docetaxel como terapia de rescate y se prefieren, porque ofrecen una tasa de respuesta del 20%, una supervivencia global de 12 a 13 meses y un perfil de toxicidad favorable.²² Los ensayos inmunohistoquímicos miden la expresión de PD-L1 en las células tumorales y en las células inmunitarias que infiltran el tumor, y se están utilizando para seleccionar a pacientes que respondan a la inhibición de los puntos de control inmunitarios. La eficacia de estos fármacos parece correlacionarse con el patrón de mutación tumoral, pero aún no se ha encontrado un solo marcador.¹⁵

Otros preparados dirigidos

Los avances en la tecnología genómica han permitido identificar de forma prospectiva nuevas mutaciones que desempeñan un papel crucial en el crecimiento de las neoplasias pulmonares. En el caso del adenocarcinoma, un gen de fusión que afecta a *ROS1*, observado en el 1% de los pacientes, confiere también sensibilidad al tratamiento con crizotinib. En el 0,5-1% de los pacientes se ha identificado otra fusión que afecta al gen *RET*. Los adenocarcinomas pulmonares muestran una frecuencia alta de mutaciones de *KRAS*, pero el propio *KRAS* ha resultado difícil de inhibir. Se ha comprobado que la inhibición del FGFR1 aumenta los efectos del inhibidor del *KRAS* trametinib y aporta soporte mecánico a los ensayos de combinación.¹⁶ Datos de secuenciación del ADN obtenidos recientemente como parte del proyecto Cancer Genome Atlas en un grupo de pacientes con carcinoma escamoso del pulmón, junto con los trabajos del Lung Cancer Mutation Consortium, han demostrado la existencia de varias mutaciones nuevas sobre las que es posible actuar en esta enfermedad. Cada vez se realizan con mayor frecuencia pruebas rutinarias en muestras tumorales de pacientes para identificar objetivos moleculares como una posible estrategia para personalizar el tratamiento del cáncer de pulmón.

Tratamiento de grupos especiales de pacientes

Los pacientes de edad avanzada representan un subgrupo cada vez más numeroso de pacientes con cáncer de pulmón. En EE. UU., el promedio de edad en el momento de diagnosticar el cáncer de pulmón es de 70 años. El envejecimiento se asocia a un declive de las funciones fisiológicas y de los órganos vitales que reduce la tolerancia de los pacientes al tratamiento sistémico, razón por la que a la hora de elegir el tratamiento sistémico hay que considerar algunos factores importantes como la capacidad funcional física y las previsiones de calidad de vida. La monoquimioterapia ha proporcionado mejores índices de supervivencia que el tratamiento de apoyo en los pacientes mayores; y en pacientes con una actividad funcional adecuada, las combinaciones a base de derivados del platino dan mejores resultados que la monoterapia. Un uso adecuado de los fármacos dirigidos puede tener efectos clínicos beneficiosos en las personas mayores. No obstante, la adición de bevacizumab a la quimioterapia para los tumores no escamosos en pacientes mayores tiene un índice terapéutico muy estrecho y se recomienda utilizarlo solo con mucha precaución.

Un porcentaje sustancial de pacientes con CNMP presenta inicialmente una capacidad funcional reducida, lo que limita su tolerancia a la quimioterapia combinada. La supervivencia media para los pacientes con CNMP avanzado con una capacidad funcional de 2 o menos (escala del Eastern Cooperative Oncology Group) es muy pobre e inferior a 4 meses; no obstante, estudios en los que han participado exclusivamente pacientes con una capacidad funcional muy reducida indican que la quimioterapia puede resultar beneficiosa en casos muy escogidos. A la hora de elaborar el plan de tratamiento para este grupo de pacientes, es importante considerar la causa subyacente de su merma funcional. Para aquellos pacientes con procesos comórbidos limitantes puede ser más aconsejable una opción menos agresiva a base de monoquimioterapia. En aquellos pacientes con una mutación sobre la que es posible actuar, se puede utilizar un tratamiento dirigido apropiado, con independencia de su estado funcional a la vista de sus mayores efectos beneficiosos potenciales.

Carcinoma microcítico de pulmón

El CMP se caracteriza por una mayor sensibilidad inicial a la quimioterapia sistémica, aunque las recidivas tumorales son frecuentes con independencia del grado de respuesta inicial. Aproximadamente dos tercios de los pacientes presentan inicialmente un CMP extendido, que se define como la presencia de lesiones metastásicas extratorácicas o de lesiones torácicas voluminosas que no pueden tratarse mediante radioterapia. La supervivencia media del CMP extendido no tratado es inferior a 2 meses, y el objetivo general del tratamiento es la paliación. La quimioterapia con derivados del platino proporciona unos índices de respuesta del 50-70% y una supervivencia media de 9-11 meses. Se considera que el tratamiento estándar para el CMP consiste en un régimen de cuatro a seis ciclos de cisplatino y etopósido, que puede ampliarse a seis ciclos en aquellos pacientes que responden adecuadamente, sin que se haya podido demostrar la utilidad del tratamiento de mantenimiento. Se considera que el carboplatino es una alternativa aceptable en el tratamiento de los tumores extendidos. A pesar de la buena respuesta inicial, el proceso recidiva tras un período medio de 4-6 meses. Se dice que se ha producido una recidiva refractaria cuando el proceso progresa durante la administración de la quimioterapia con cisplatino o en los 90 días posteriores. Las recidivas que se producen por fuera de esta ventana

temporal constituyen un subgrupo «sensible» que podría beneficiarse de un tratamiento de rescate. Otras opciones, como la quimioterapia en dosis elevadas, la quimioterapia alternante, el tratamiento con dosis densas y los tratamientos combinados con tres fármacos, no han permitido mejorar la supervivencia. El régimen de cisplatino e irinotecán ha proporcionado mejores resultados que cisplatino y etopósido en la población japonesa, pero no en pacientes occidentales.

El tratamiento de rescate ha proporcionado solo resultados modestos en el CMP recidivante sensible. El topotecán ha demostrado efectos clínicos beneficiosos en el CMP recidivante, con un índice de respuesta del 20% y un perfil favorable de mejoría sintomática, pero sin un aumento de la supervivencia global en estudios aleatorizados. Se ha detectado que la combinación de cisplatino, etopósido e irinotecán se asocia a una supervivencia global significativamente más larga que la del topotecán solo y, sin embargo, a una mayor incidencia de neutropenia febril.¹⁴ En la actualidad se están estudiando varios preparados novedosos, entre ellos fármacos con direccionamiento molecular contra dianas conocidas e inmunoterapia con inhibidores de los puntos de control inmunitario¹⁷ con el fin de mejorar los resultados de los pacientes con CMP.

En pacientes con CMP en un estadio limitado se combinan la radioterapia y la quimioterapia y se puede conseguir la curación en el 20-30% de los casos, aproximadamente. Parece que la radioterapia precoz proporciona mejores resultados que el tratamiento tardío, y este ha sido el tratamiento estándar adoptado para los pacientes en buenas condiciones. En un estudio aleatorizado se ha obtenido una supervivencia superior utilizando dos fracciones diarias de radioterapia en comparación con la administración de la misma dosis una vez al día junto con quimioterapia concomitante y se está evaluando a fondo esta opción en un estudio en curso.

La irradiación profiláctica del cráneo se asocia a una mejoría modesta de la supervivencia a los 5 años en pacientes con CMP en un estadio limitado que consiguen una remisión completa tras un tratamiento combinado. Esto se debe al elevado riesgo de recidiva cerebral que se observa en los pacientes con CMP. En el CMP en un estadio extendido, la utilidad de la radioterapia craneal profiláctica suscita controversia, dados los resultados contradictorios de dos ensayos en fase 3.

La utilidad de la cirugía se limita a menos del 5% de los pacientes con CMP que presentan inicialmente lesiones pulmonares periféricas sin invasión de los ganglios mediastínicos. En el 10-15% de los pacientes con CMP se observa una histología mixta con rasgos de CNMP. Estos pacientes pueden experimentar una progresión local tras el tratamiento combinado debido al componente de CNMP. Por consiguiente, estos pacientes podrían ser candidatos para una resección quirúrgica en circunstancias escogidas.

Desgraciadamente, los avances en el tratamiento del CMP han ido muy por detrás de los del CNMP durante las dos últimas décadas; debido a ello, los datos de supervivencia del CMP no han variado considerablemente. Es necesario aunar esfuerzos para intentar desarrollar modelos preclínicos apropiados para probar nuevos fármacos, conseguir una subcategorización genómica del CMP y descubrir nuevos antitumorales sistémicos que permitan mejorar el pronóstico de esta neoplasia tan agresiva.

SUPERVIVENCIA Y VIGILANCIA

Conforme los resultados obtenidos en el cáncer de pulmón han ido mejorando en los últimos años (con un aumento concomitante del número de supervivientes tras la cirugía o la quimiorradioterapia), la definición de una vigilancia óptima, el seguimiento para detectar una segunda neoplasia primaria y el tratamiento de las consecuencias a largo plazo de la quimioterapia se han convertido en una parte importante de la asistencia de los pacientes con cáncer de pulmón. Es necesario recalcar la importancia que tiene dejar de fumar, debido al elevado riesgo de complicaciones importantes de la quimioterapia y a la mayor incidencia de segundos tumores primarios en los pacientes que sobreviven al cáncer de pulmón. Los pacientes deben recibir asesoramiento y tratamiento conductista y otras formas de tratamiento para ayudarlos a que dejen de fumar (cap. 29).

Actualmente no existe un modelo estandarizado para un seguimiento clínico y radiológico óptimo de los pacientes que se han sometido a resección quirúrgica o a quimiorradioterapia. Normalmente, para seguir a estos pacientes se suele recurrir a la TC. Sin embargo, se ignoran las ventajas relativas de la TC sobre la radiografía torácica, la frecuencia de las revisiones y la utilidad de la FDG-PET, y únicamente podremos responder a esto con más estudios clínicos prospectivos. En pacientes con procesos en estadio avanzado se utiliza la TC para valorar la respuesta al tratamiento cada dos o tres ciclos de tratamiento. A la vista de la utilidad demostrada del tratamiento de rescate, es necesario realizar un seguimiento muy estrecho de los pacientes tras la quimioterapia combinada para detectar la posible aparición de nuevos síntomas o un deterioro clínico, además de realizar estudios radiológicos periódicos.

Tras la cirugía o la quimiorradioterapia, se recomienda encarecidamente ofrecer a los pacientes con disnea la posibilidad de la terapia respiratoria. Dado que un porcentaje elevado de estos pacientes sufre además trastornos pulmonares relacionados con el tabaco, hay que considerar la posibilidad de derivar a los pacientes sintomáticos a un neumólogo. En general, hay que emplear un enfoque multidisciplinar (con un equipo que incluya a especialistas en tratamiento de apoyo, oncólogos psiquiatras, nutricionistas, oncólogos y otros especialistas apropiados) para poder garantizar que las personas que sobreviven al cáncer de pulmón recuperen la normalidad en la medida de lo posible.

TRATAMIENTO DE APOYO

Los pacientes con cáncer de pulmón tienen un índice de curación de solo un 16%, incluso con los sistemas asistenciales occidentales más avanzados, debido a que la mayoría de ellos acuden con tumores localmente avanzados o metastásicos. Por consiguiente, es muy importante explicarles la situación lo antes posible e instituir medidas paliativas y de apoyo para poder garantizarles la mejor calidad de vida posible. Los estudios indican que la integración precoz del tratamiento de apoyo ayuda a mantener y a mejorar la calidad de vida; en un estudio aleatorizado se comprobó que la adición de cuidados paliativos precoces a la quimioterapia en pacientes con procesos avanzados puede tener un impacto significativo en la supervivencia general, un hallazgo que resulta sorprendente pero reafirmante. En un estudio observacional prospectivo y multirregional se observó que, entre los familiares de pacientes ancianos fallecidos de cáncer de pulmón en un estadio avanzado, la percepción de una mejor atención al final de la vida se asoció a un ingreso más temprano en las residencias de ancianos, la evitación de admisiones en la UCI y la muerte fuera del hospital, lo cual respalda la planificación por adelantado de la atención de acuerdo con las preferencias de los pacientes.¹⁸

DETECCIÓN PRECOZ Y PREVENCIÓN

Las décadas de búsqueda de un método para cribar a las personas de alto riesgo y poder detectar precozmente el cáncer de pulmón ha dado algún fruto recientemente.¹⁹ En el National Lung Screening Trial se distribuyó aleatoriamente a más de 50.000 sujetos de 55 a 74 años con unos antecedentes de tabaquismo de al menos 30 cajetillas-años en dos grupos para someterlos a un cribado con TC en dosis reducidas o con radiografías torácicas al comenzar y 1 y 2 años después de su selección. El porcentaje de este cribado fue superior al 90% en ambos grupos. Se obtuvieron resultados positivos en casi el 25% de los sujetos que se sometieron a un cribado con TC y en el 7% de los que se sometieron a un cribado con radiografías torácicas. En el 96,4% de los pacientes con una TC positiva se consideró que se trataba de un falso positivo tras una evaluación adicional. Apenas se produjeron acontecimientos adversos. El cribado de individuos de alto riesgo mediante TC anuales en dosis reducidas permitió reducir un 20% la mortalidad por cáncer de pulmón y un 6,7% la mortalidad por todas las causas. Casi el 80% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón mediante la TC en dosis reducidas tenían tumores en estadio I, II o IIIA que podían responder al tratamiento curativo.¹⁹ Un análisis posterior demostró que el cribado mediante TC en dosis reducidas permitió evitar el mayor número de muertes por cáncer de pulmón entre aquellos participantes con mayor riesgo y muy pocas muertes entre aquellos con menos riesgo.²⁰ Basándose en estos resultados, la mayoría de las organizaciones sanitarias (incluida la U. S. Preventive Services Task Force) han adoptado la TC en dosis reducidas como método para la detección precoz del cáncer de pulmón.²⁰ Se ha comprobado que para los nódulos pulmonares que se detectan con la TC en dosis reducidas se pueden emplear métodos de predicción basados en las características del paciente y de los nódulos para calcular con bastante exactitud las probabilidades de que sean malignos.²¹

En cambio, en un ensayo aleatorizado danés de cinco TC anuales con dosis bajas, comparadas con la ausencia de cribado, entre 4.000 participantes de 50 a 70 años que habían fumado como mínimo 20 paquetes-año no se hallaron diferencias en la mortalidad por cáncer de pulmón o en la mortalidad por todas las causas 5 años después de terminar el cribado. Curiosamente, en el grupo de cribado había el doble de cánceres, incluyendo 5 veces más cánceres en estadios precoces y cánceres en estadio IIIA.²² El resultado negativo quizá se deba al tamaño del estudio (una décima parte del tamaño del National Lung Screening Trial).

Así pues, las guías actuales de práctica clínica no se centran necesariamente en el paciente.²² Hace poco, se ha descubierto que resulta más eficaz y eficiente el cribado selectivo por TC de las personas que más riesgo corren de cáncer de pulmón, a juzgar por el cálculo del riesgo individual (es decir, la selección basada en el riesgo) en lugar del cálculo basado en la historia de tabaquismo.²³ El cribado con una frecuencia exagerada acarrea efectos nocivos, así que se podría justificar un cribado en intervalos mayores en personas con un resultado negativo de la TC en dosis bajas.

La prevención primaria del cáncer de pulmón se centra fundamentalmente en las distintas formas para evitar que las personas fumen y para promocionar el abandono de este hábito, que siguen siendo los mejores medios para prevenir el cáncer de pulmón. A menudo, los esfuerzos para dejar de fumar son esporádicos; pero la mayoría de los estudios indican que los pacientes que consiguen dejar de fumar se benefician de las ayudas farmacológicas, psicológicas y médicas.

Las pruebas realizadas con suplementos de β -carotenos y vitamina E (basadas en pruebas epidemiológicas que demuestran menores concentraciones séricas de estos antioxidantes en los pacientes con cáncer de pulmón) han resultado infructuosas e incluso han aumentado el riesgo de cáncer de pulmón en los fumadores. Concentraciones elevadas de selenio en la sangre se asocian a un menor riesgo de cáncer de pulmón, pero en un estudio en fase III de pacientes con cáncer de pulmón en estadio I resecado no se ha podido demostrar que los suplementos de selenio tengan un efecto beneficioso. Estos y otros estudios indican que los pacientes con cáncer de pulmón que siguen fumando son los que tienen la mayor incidencia de recidivas y de desarrollo de segundos tumores primarios.

OTRAS NEOPLASIAS PULMONARES

Mesotelioma maligno

Generalmente, los mesoteliomas pleurales malignos²⁴ guardan relación con la exposición al amianto, con un riesgo máximo de desarrollar el tumor 30-35 años después de la exposición inicial. Otros posibles factores de riesgo son las radiaciones y el virus SV40. El mesotelioma suele diagnosticarse en la quinta, sexta o séptima décadas de vida (edad media, 60 años), con una preponderancia masculina-femenina de 5:1. Los síntomas habituales consisten en disnea (60%) y dolor o molestias en la pared torácica (60%). Las radiografías torácicas suelen revelar la presencia de un derrame pleural unilateral. La progresión y los síntomas tumorales se deben generalmente a la progresión local, siendo las metástasis distantes sintomáticas un hecho tardío. El examen citológico del líquido pleural para establecer el diagnóstico plantea muchas dificultades y a menudo resulta inexacto. Generalmente, el diagnóstico se establece mediante una biopsia bajo control TC o mediante una toracoscopia, incluyendo la VATS si es necesario. Se han propuesto diversos sistemas de estadificación, pero ninguno ha conseguido una aceptación total.

El tratamiento depende de la extensión del proceso y consiste en cirugía (toracoscopia con esclerosis, pleurectomía, neumonectomía extrapleural), radioterapia y, en muchos casos, quimioterapia.²⁵ Con raras excepciones, por separado, estas tres formas de tratamiento no han permitido mejorar significativamente los índices de supervivencia, y la quimioterapia o la radioterapia no permiten paliar o aliviar los síntomas a largo plazo. Desde hace poco, la adición de bevacizumab al pemetrexed más cisplatino ha mejorado la supervivencia global en el mesotelioma pleural maligno de manera significativa, desde 16,1 hasta 18,8 meses, a expensas de efectos tóxicos previsibles y manejables, por lo que esta se considera una medida adecuada de tratamiento. La quimioterapia combinada a base de pemetrexed y cisplatino produce un alivio sintomático en pacientes con mesotelioma maligno avanzado irreseccable y proporciona un índice de respuesta significativo en los casos avanzados. En ocasiones se emplea como quimioterapia preoperatoria o de inducción antes de realizar una neumonectomía extrapleural seguida de radioterapia. Se está investigando el uso de tratamientos combinados y de fármacos de acción molecular. Ni la supervivencia libre de progresión ni la supervivencia global de pacientes con mesotelioma pleural maligno mejoraron con el defactinib después de la quimioterapia de primera línea. Desgraciadamente, el mesotelioma sigue siendo un tumor mortal prácticamente en todos los casos, con un tiempo medio de supervivencia de menos de 12 meses desde el momento de su diagnóstico.

Tumores neuroendocrinos y otros tumores pulmonares

Los tumores pulmonares neuroendocrinos se clasifican en cuatro tipos: tumores carcinoides, carcinoides atípicos, CMP y carcinomas neuroendocrinos de células grandes. Los tumores carcinoides (cap. 219) son tumores neuroendocrinos de grado bajo con un índice de supervivencia a los 10 años superior al 90%. Los tumores carcinoides atípicos son tumores de grado intermedio significativamente más agresivos que los carcinoides, con un índice de supervivencia a los 10 años inferior al 20%. El carcinoma neuroendocrino de células grandes es un tumor neuroendocrino agresivo que no cumple los criterios del carcinóide, el carcinóide atípico o el CMP. El everolímús y otros inhibidores de diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) han demostrado una actividad considerable en los tumores carcinoides de grado bajo.

Los tumores carcinoides del pulmón representan el 1-2% de todas las neoplasias pulmonares. El origen de estos tumores neuroendocrinos se encuentra en la célula de Kulchitski, presente en el epitelio bronquial. Los carcinoides típicos y atípicos difieren en el número de mitosis (< 2 por cada 10 campos de gran aumento frente a 2-10 por cada 10 campos de gran aumento, respectivamente), el pleomorfismo nuclear (ausente y presente, respectivamente) y las metástasis ganglionares regionales (5-15 frente a 20-28%). Las metástasis distantes son raras en el momento de la evaluación inicial (< 20%). Los pacientes con tumores carcinoides típicos suelen vivir muchos años, mientras que aquellos con tumores carcinoides atípicos tienen un índice de mortalidad a los 5 años del 61-88%. Los tumores carcinoides no guardan relación con el tabaquismo, son 2 veces más frecuentes en las mujeres que en los hombres, suelen aparecer en pacientes menores de 40 años y surgen en la zona perihilar del pulmón. El tratamiento de los tumores carcinoides bronquiales depende de su estadio. La estadificación mediastínica suele ir seguida de la resección quirúrgica. Cuando están afectados los ganglios mediastínicos, se recomienda utilizar la radioterapia para tratar los tumores carcinoides típicos si no se puede optar por la cirugía. Normalmente, para tratar los tumores carcinoides atípicos o los procesos metastásicos se suele utilizar quimioterapia (etopósido más cisplatino cada 3 semanas, cuatro ciclos) más radioterapia, aunque no hay pruebas que demuestren las ventajas de un tratamiento sobre el otro.

Los carcinomas de glándulas salivales incluyen el carcinoma mucopidermoide y el carcinoma adenoideo quístico, que representan aproximadamente el 0,2% de los tumores pulmonares. Estas neoplasias de crecimiento lento derivan de las glándulas bronquiales y suelen tratarse con cirugía.

Los sarcomas primarios del pulmón son muy poco frecuentes y comprenden el histiocitoma fibroso maligno, el fibrosarcoma, el leiomiomasarcoma, el rabdomiosarcoma, el hemangioendotelioma epitelioide, el angiosarcoma y el liposarcoma (cap. 192). El

tratamiento primario consiste en la cirugía, pero dependiendo del tamaño y del grado del tumor y de que este tenga unos márgenes definidos o no, se puede utilizar también la radioterapia o la quimioterapia. Es probable que un subgrupo de carcinoma sarcomatoides de pulmón albergue mutaciones por salto del exón MET 14 que podrían combatirse con una terapia dirigida. Los linfomas primarios del pulmón son también muy poco frecuentes y representan aproximadamente el 0,3% de todas las neoplasias pulmonares primarias. El tipo más frecuente es un linfoma linfocítico de células pequeñas de grado bajo, cuyo tratamiento suele consistir en cirugía y quimioterapia (cap. 176).



Bibliografía de grado A

- A1. Bendixen M, Jorgensen OD, Kronborg C, et al. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:836-844.
- A2. De Ruyscher D, Dingemans AC, Praag J, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in radically treated stage III non-small-cell lung cancer: a randomized phase III NVALT-11/DLCRG-02 study. *J Clin Oncol.* 2018;36:2366-2377.
- A3. Soria JC, Felip E, Zhou X, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:897-907.
- A4. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol.* 2018;36:2244-2250.
- A5. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:113-125.
- A6. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36:2251-2258.
- A7. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:1189-1197.
- A8. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:829-838.
- A9. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2027-2039.
- A10. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:29-39.
- A11. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:763-774.
- A12. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2040-2051.
- A13. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078-2092.
- A14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or greater. *J Clin Oncol.* 2019;37:537-546.
- A15. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378:2288-2301.
- A16. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2220-2229.
- A17. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018;378:2093-2104.
- A18. Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study. *J Clin Oncol.* 2018;36:1675-1684.
- A19. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1540-1550.
- A20. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389:255-265.
- A21. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379:2342-2350.
- A22. Goto K, Ohe Y, Shibata T, et al. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1147-1157.
- A23. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395-409.
- A24. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med.* 2013;369:245-254.
- A25. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the randomized Danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:542-551.
- A26. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387:1405-1414.
- A27. Fennell DA, Baas P, Taylor P, et al. Maintenance defactinib versus placebo after first-line chemotherapy in patients with merlin-stratified pleural mesothelioma: COMMAND—a double-blind, randomized, phase II study. *J Clin Oncol.* 2019;790-798.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

NEOPLASIAS ESOFÁGICAS Y GÁSTRICAS

ANIL K. RUSTGI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEOPLASIAS DEL ESÓFAGO

DEFINICIÓN

El esófago es un órgano hueco tubular cuyas funciones fisiológicas principales están relacionadas con las contracciones que permiten la propulsión de los alimentos sólidos y líquidos hacia el estómago. La mucosa es un epitelio escamoso estratificado que recubre la submucosa y la muscular; esta última está formada por músculo esquelético en el esófago proximal y por músculo liso en el esófago medio y distal. Los tumores del esófago se pueden clasificar a grandes rasgos en epiteliales y no epiteliales. Existen ciertos tumores epiteliales benignos que se denominan papilomas de células escamosas. Los tumores epiteliales malignos se clasifican en dos subgrupos principales: carcinoma epidermoide esofágico y adenocarcinoma esofágico. Otros tumores, menos frecuentes, que derivan del epitelio esofágico son el carcinoma epidermoide verrugoso, el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma adenoideo quístico y el carcinoma mucoepidermoide. Los tumores benignos no epiteliales son los leiomiomas, tumores de células granulares, pólipos fibrovasculares, hemangioma, linfangioma, lipoma y fibroma. Los tumores no epiteliales malignos son leiomiomas y otros sarcomas, carcinomas metastásicos (con origen en mama, pulmón) y linfomas.

Carcinoma epidermoide esofágico

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma epidermoide esofágico es el tipo más frecuente de cáncer esofágico en todo el mundo y representa una causa importante de mortalidad relacionada con el cáncer en hombres. El carcinoma epidermoide esofágico puede presentar una incidencia de hasta 100 por cada 100.000 personas en la región denominada *cinturón central de Asia*, que incluye regiones adyacentes al mar Caspio, Irán, la India y China; otras regiones de alta incidencia son algunos países mediterráneos y África del Sur. En EE. UU., el carcinoma epidermoide esofágico es más frecuente en los hombres afroamericanos que en los de raza blanca, con riesgos de 1,5,1 por 100.000 en comparación con 2,9 por 100.000, respectivamente. Globalmente, aunque la incidencia de carcinoma epidermoide esofágico en EE. UU. es baja en hombres o mujeres menores de 50 años, aumenta con la edad.

Factores de riesgo

Generalmente, los cánceres se subdividen en formas hereditarias frente a formas esporádicas o aparentemente aleatorias relacionadas con la edad, exposiciones ambientales y alteraciones genéticas (tabla 183-1). Dicho esto, las formas hereditarias del carcinoma epidermoide esofágico son extremadamente raras e incluyen un trastorno que cursa con descamación denominada *tilosis palmar y plantar*. Tal como se deduce, la descamación afecta de forma más importante a las manos y pies, pero también al esófago. Otra patología poco frecuente se denomina *síndrome de Plummer-Vinson* o *síndrome de Paterson-Brown Kelly*, que consiste en glositis, membranas esofágicas cervicales y anemia por déficit de hierro. En ambas entidades es probable que la inflamación crónica ponga en marcha la cascada de acontecimientos que culminan en la displasia escamosa esofágica y el carcinoma epidermoide esofágico.

La mayoría de los carcinomas epidermoides esofágicos es atribuible al aumento del consumo de tabaco o de alcohol, pero especialmente en combinación,¹ ya que parece existir sinergismo de efectos perjudiciales entre los diversos carcinógenos químicos en ambos, tales como compuestos *N*-nitrosos, hidrocarburos policíclicos aromáticos y aminas aromáticas. El riesgo relativo de carcinoma epidermoide esofágico es de 6,2 en los fumadores de más de 25 cigarrillos al día. Dejar de fumar ayuda a reducir el riesgo tras 10 años de abstinencia. Los fumadores de cigarrillos que beben whisky y cerveza tienen un riesgo 10-25 veces superior de desarrollar carcinoma epidermoide esofágico. De hecho, lo más importante es el tipo de alcohol y la forma de destilación. En las áreas endémicas del mundo, las deficiencias de vitaminas A, B₁₂, C, y E, ácido fólico y de ciertos minerales (cinc, selenio, molibdeno) son factores de riesgo importantes. Todas estas vitaminas y minerales ejercen efectos antioxidantes directos o indirectos, y sus déficits alteran la homeostasis y regeneración epitelial y tisular.

Otro factor de riesgo de carcinoma epidermoide esofágico² es la acalasia (cap. 129), un trastorno que consiste en agangliosios del plexo de Auerbach, que da lugar a disfagia, dolor torácico y pérdida de peso, entre otros síntomas. La aparición de carcinoma epidermoide esofágico se puede observar a los 10-20 años del diagnóstico de la acalasia en los pacientes. Dado que el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) (cap. 181) comparte muchos de los mismos factores de riesgo ambientales y del estilo de vida con el carcinoma epidermoide esofágico, especialmente el consumo de alcohol y tabaco, el CECC y el carcinoma epidermoide esofágico pueden presentarse de forma

TABLA 183-1 FACTORES DE RIESGO PARA EL CÁNCER DE ESÓFAGO

Cáncer epidermoide de esófago
<i>Hiperqueratosis palmar y plantar</i>
Acalasia
Síndrome de Plummer-Vinson
Fumar cigarrillos
Alcohol
Ingestión crónica de lejía
Carencias nutricionales (minerales, vitaminas)
Infección por el virus del papiloma humano (VPH)
Lesión por radiación
Esprúe celiaco
Adenocarcinoma esofágico
Reflujo gastroesofágico de ácido
Reflujo biliar
Obesidad
Esófago de Barrett

sincrónica o metacrónica. En diferentes partes del mundo, el carcinoma epidermoide esofágico se asocia también a estenosis esofágicas crónicas producidas por ingestión de acústicos, consumo de mate (una bebida basada en hierbas), enfermedad celiaca, infección por el virus del papiloma humano (VPH); especialmente por los genotipos VPH-16, VPH-18 y VPH-33) y lesiones por radiación.

BIOPATOLOGÍA

El carcinoma epidermoide esofágico se produce por una transición del epitelio escamoso normal a una displasia escamosa y, finalmente, a una neoplasia. El inicio, la progresión y la metastatización del carcinoma epidermoide esofágico están relacionados con una serie de alteraciones genéticas, entre las que cabe destacar la sobreexpresión de los oncogenes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) y de la ciclina D1 y la inactivación de los genes supresores tumorales *TP53*, *p16INK4A*, *E-cadherina* y *p120-catenina* (*p120ctn*). La frecuencia de estos cambios varía considerablemente de unos estudios a otros, pero las alteraciones oncogénicas aparecen generalmente en las fases iniciales de la displasia y del carcinoma epidermoide esofágico, mientras que la inactivación de los genes supresores tumorales aparece en fases más avanzadas del carcinoma epidermoide esofágico primario y metastásico establecido. Desde un punto de vista genómico, se ha comprobado que el factor de transcripción *SOX-2* (importante en la capacidad pluripotencial de las células somáticas) es un gen muy importante que interviene en la patogenia y la transformación del carcinoma epidermoide esofágico por medio de una amplificación de *SOX-2*. La capacidad para producir modelos *in vitro* e *in vivo* del carcinoma epidermoide esofágico ha avanzado a pasos agigantados en los últimos años gracias a la aparición y la caracterización de modelos tridimensionales del cultivo organotípico, el trasplante de xenoinjertos en modelos de ratón, y modelos de ratón manipulados por ingeniería genética. Por ejemplo, la supresión condicional del gen supresor tumoral *p120ctn* en el esófago de los ratones da lugar a la formación de un carcinoma epidermoide esofágico invasivo. Las medidas recientes para la secuenciación profunda del ADN han confirmado las alteraciones genéticas ya conocidas y han revelado la baja frecuencia de otras alteraciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos

Aunque la displasia escamosa esofágica no se suele asociar a sintomatología, el carcinoma epidermoide esofágico, que tiene predilección por el esófago medio-proximal, se puede asociar a disfagia, odinofagia, dolor torácico típico o atípico, hemorragia digestiva, náuseas, vómitos, pérdida de peso y malnutrición. El carcinoma epidermoide esofágico puede metastatizar a ganglios linfáticos locales, pulmón, hígado y hueso. Los síntomas atribuibles al carcinoma epidermoide esofágico metastásico pueden consistir en dolor óseo, disnea y evidencia de ictericia e insuficiencia hepática, según la extensión de la enfermedad metastásica.

Exploración física

Se debe explorar en el paciente los cambios en el pelo, integridad de la piel y lechos ungueales, como reflejo de la posible malnutrición. La pérdida de peso puede dar lugar a caquexia y desgaste muscular. Pueden existir adenopatías en las regiones cervical anterior y supraclavicular. En los pacientes con enfermedad metastásica al hígado se pueden observar hepatomegalia y complicaciones debidas a la hepatopatía.

Pruebas de laboratorio

Puede existir una anemia por deficiencia de hierro progresiva debida a una hemorragia digestiva alta silente. Las alteraciones adicionales pueden ser origen de trastornos metabólicos como alcalosis producida por vómitos e hipernatremia debida a la des-

TABLA 183-2 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE ESÓFAGO (CRITERIOS DEL AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER)

TUMOR PRIMARIO (T)*	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia del tumor primario
Tis	Displasia de alto grado [†]
T1	El tumor invade la lámina propia, la capa muscular de la mucosa o la submucosa
T1a	El tumor invade la lámina propia o la capa muscular de la mucosa
T1b	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la capa muscular propia
T3	El tumor invade la adventicia
T4	El tumor invade las estructuras adyacentes
T4a	Tumor resecable que invade la pleura, el pericardio o el diafragma
T4b	Tumor irresecable que invade otras estructuras adyacentes, como la aorta, el cuerpo vertebral, la tráquea, etc.
*1) Se debe registrar al menos la dimensión máxima del tumor, y 2) los tumores múltiples llevan el sufijo T(m). †La displasia de alto grado abarca todos los epitelios neoplásicos no invasivos denominados carcinoma <i>in situ</i> con anterioridad.	
GANGLIOS LINFÁTICOS (N)*	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
*Se debe registrar el número total de ganglios regionales muestreados y el número total notificado de ganglios con metástasis.	
METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
MX	No se pueden evaluar las metástasis
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia (M)
Tomado de AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010.	

hidratación. Las alteraciones de las enzimas hepáticas, tanto hepatocelulares como colestásicas, pueden reflejar metástasis hepáticas. No existen marcadores específicos del carcinoma epidermoide esofágico, aunque se pueden utilizar las concentraciones aumentadas de antígeno carcinoembrionario (CEA) como ayuda para monitorizar la recidiva de la enfermedad tras el tratamiento.

DIAGNÓSTICO

El estudio con contraste del tracto GI superior ayuda al diagnóstico del carcinoma epidermoide de esófago; muestra un defecto de llenado causado por una lesión de la mucosa o un tránsito anómalo del contraste debido a la proliferación luminal (cap. 124). No obstante, el diagnóstico definitivo debe realizarse mediante visualización directa con endoscopia digestiva alta (cap. 125); si se visualiza la tumoración, es preciso tomar biopsias para la confirmación por anatomía patológica y con inmunohistoquímica para las citoqueratinas asociadas con la proliferación y diferenciación. El carcinoma epidermoide esofágico puede afectar a los ganglios linfáticos locales, que se detectan mejor mediante la ecografía endoscópica (EE); si es necesario, se pueden analizar por citopatología las muestras obtenidas mediante aspiración con aguja fina (AAF). En los hospitales norteamericanos con un gran volumen de pacientes, el citopatólogo estará en el quirófano junto con el gastroenterólogo para realizar una evaluación inicial de las muestras obtenidas mediante AAF. Para la evaluación de la enfermedad metastásica se debe realizar una tomografía computarizada (TC) toracoabdominal. La gammagrafía ósea puede ser de utilidad en los pacientes sintomáticos por dolor óseo. La tomografía por emisión de positrones (PET) se utiliza cada vez con más frecuencia en algunos ámbitos. En conjunto, estas modalidades diagnósticas permiten también la clasificación en estadios del carcinoma epidermoide esofágico (tabla 183-2), lo que es importante para dirigir el tipo de tratamiento.³

TRATAMIENTO

En la mayoría de los ensayos aleatorizados de fase III sobre el tratamiento de los cánceres gástricos y esofágicos locales y localmente avanzados, en los que

se basa la evidencia de nivel 1 para las guías, se incluyeron tipos histológicos heterogéneos y ubicaciones anatómicas diferentes de los tumores. Sin embargo, su etiología, biología molecular y patrones de recidiva diversos animan a separar más que a unir estos cánceres.⁴

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es la piedra angular del tratamiento con intención curativa.⁵ Los avances técnicos han conducido a mejoras de la mortalidad quirúrgica y de la morbilidad postoperatoria. Las diferentes técnicas quirúrgicas incluyen extirpaciones transtorácica, transhiatal y radical en bloque. Según la localización del carcinoma epidermoide esofágico, se indica una esofagectomía total o subtotal. En esta última se puede realizar una plastia de interposición con yeyuno o colon. Se ha comprobado que el aumento de la pericia quirúrgica para la esofagectomía mejora los resultados de mortalidad a corto y largo plazo en el cáncer de esófago.⁶ Aunque actualmente no disponemos de estudios de calidad en los que se haya comparado la esofagectomía mínimamente invasiva con los métodos convencionales, la primera puede proporcionar unos índices de mortalidad y morbilidad perioperatorias y unos resultados oncológicos equivalentes o superiores a los de la cirugía abierta en pacientes escogidos.⁷

En centros experimentados se ha constatado asimismo que la esofagectomía de rescate tras la quimiorradioterapia definitiva proporciona a pacientes selectos con cáncer de esófago resultados aceptables a corto y largo plazo.⁸

Tratamiento médico

Según el estadio, existen variaciones respecto a si realizar quimiorradioterapia preoperatoria (neoadyuvante; de elección para estadios iniciales) o postoperatoria (adyuvante).

En un estudio en el que se asignó de forma aleatorizada a los pacientes para recibir cirugía sola o asociada a quimioterapia postoperatoria con 5-fluorouracilo y leucovorina y radioterapia concurrente, se observó que la mediana de supervivencia fue de 36 meses para los pacientes de tratamiento adyuvante en comparación con 26 meses en los de solo cirugía. Las tasas de supervivencia global a los 3 años fueron del 50% (cirugía más tratamiento adyuvante) en comparación con el 40% (solo cirugía), respectivamente.⁹ Los datos de seguimiento a largo plazo de pacientes con cánceres clínicamente resecables y localmente avanzados (epidermoide o adenocarcinoma) del esófago o de la unión esofagogástrica mostraron un aumento significativo de la supervivencia global a los 5 años con la quimiorradioterapia neoadyuvante (radioterapia simultánea a la administración de carboplatino más paclitaxel) antes de la cirugía, en comparación con la cirugía sola.¹⁰ En un metaanálisis en red de ensayos controlados aleatorizados se apreció que la quimiorradioterapia neoadyuvante o adyuvante –comparada con la quimioterapia o la radioterapia solas– prolonga la supervivencia de los pacientes con cáncer de esófago resecable con más eficacia que la quimioterapia o la radioterapia solas.¹¹

PRONÓSTICO

La supervivencia a los 5 años de los pacientes tratados por un carcinoma epidermoide esofágico depende del estadio y de los tipos de tratamiento utilizados. En los estadios T1 y T2 sin invasión ganglionar, la cirugía por sí sola puede resultar curativa en más del 60% los casos. Las complicaciones postoperatorias importantes (que afectan aproximadamente a un tercio de los pacientes) tienen un efecto negativo prolongado sobre la calidad de vida relacionada con la salud en aquellos pacientes que sobreviven 5 años tras una esofagectomía para el cáncer. La disnea, el cansancio, las restricciones de la alimentación, las dificultades para dormir y el reflujo gastroesofágico empeoran progresivamente durante el período de seguimiento en aquellos pacientes que sufren esas complicaciones postoperatorias importantes, mucho más que en aquellos que no experimentan complicaciones. En el caso de los pacientes con enfermedad irresecable o metastásica, el tratamiento es paliativo, mediante la colocación endoscópica de endoprótesis o prótesis expandibles para abrir la luz casi obstruida y permitir el paso de los alimentos, sondas de gastrostomía endoscópica percutánea para la administración de nutrición al estómago distal a la lesión tumoral, nutrición parenteral total, control del dolor y quimioterapia sistémica.⁹

Adenocarcinoma esofágico

EPIDEMIOLOGÍA

El adenocarcinoma esofágico afecta con mayor frecuencia a los pacientes de raza blanca que a los afroamericanos y a los hombres que a las mujeres (3:1 a 5,5:1) y su incidencia aumenta a partir de los 40 años de edad. La incidencia anual ajustada por edad es de 1,3 por 100.000 personas. En este capítulo trataremos el adenocarcinoma esofágico como una entidad diferente de los adenocarcinomas gastroesofágicos (denominados cáncer de la unión gastroesofágica) y de los adenocarcinomas del cardias gástrico, aunque existe la tendencia creciente a considerarlos de forma conjunta. La incidencia de adenocarcinoma esofágico está aumentando de una forma espectacular en los países desarrollados, especialmente en EE. UU. (4-10% anualmente) y en Europa Occidental y del Norte.¹⁰

Etiología

La obesidad (central) es un factor de riesgo importante de adenocarcinoma esofágico. Esto puede estar relacionado con factores mecánicos que favorecen una enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) ácido más intensa o más probablemente por la liberación

de adipocinas, citocinas y quimiocinas proinflamatorias que llegan al esófago. El precursor del adenocarcinoma esofágico más importante conocido es el esófago de Barrett (EB) (cap. 129). El EB consiste en la sustitución del epitelio escamoso estratificado normal por un tipo incompleto de epitelio (metaplasia) del intestino delgado en el esófago distal que se proyecta desde la unión GE en un gradiente de distal a proximal (cap. 129). A su vez, se ha demostrado que el EB se ve favorecido por el RGE, pero también por una mezcla de ácidos biliares en el líquido del reflujo ácido. Un pequeño subgrupo de pacientes con EB puede progresar a adenocarcinoma esofágico a través de estadios intermedios de displasia de bajo y de alto grado. Se estima que en el EB se origina un caso de adenocarcinoma esofágico en 55-441 pacientes-año, lo que corresponde a un riesgo unas 125 veces mayor que el riesgo de adenocarcinoma esofágico en la población general.

BIOPATOLOGÍA

El EB implica la metaplasia desde un epitelio esofágico normal a un epitelio del intestino delgado con enterocitos columnares y células caliciformes secretoras, pero sin células de Paneth ni células enteroendocrinas, de ahí la denominación de metaplasia intestinal incompleta.¹¹ Por sí misma, la metaplasia del EB no se puede convertir en adenocarcinoma esofágico. Sin embargo, cuando el EB evoluciona desde una displasia de bajo grado a otra de alto grado, aparece el riesgo ya comentado de adenocarcinoma esofágico. El EB se asocia con polidamia anormal del ADN y a determinadas alteraciones genéticas en la transmisión de señales por parte del receptor del factor de crecimiento epidérmico, *TP53* y *p16INK4A*. También se puede observar inestabilidad de microsátélites. Los enfoques de genoma completo muestran ganancias y pérdidas de regiones cromosómicas que podrían llevar a la identificación de genes conocidos y previamente desconocidos fundamentales en la patogenia del adenocarcinoma esofágico. Los avances más recientes en los modelos de ratón manipulados por ingeniería genética han permitido el fenocopiado del esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico mediante la acción directa de la interleucina (IL) 1 β sobre el esófago. En otro enfoque, mediante la supresión global de p63 (un marcador importante de las células madre y las células progenitoras), es posible identificar el esófago de Barrett en el período posnatal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos

Se estima que el 5-15% de los pacientes con RGE pueden desarrollar EB, aunque es difícil realizar estos estudios poblacionales, ya que existen millones de personas afectadas por RGE y la mayoría de ellas no se realizan una endoscopia digestiva alta. Los pacientes con EB pueden tener o no síntomas relacionados con la RGE. La RGE crónica con EB se puede asociar a una estenosis del esófago distal. Con el adenocarcinoma esofágico, los pacientes pueden presentar disfagia, odinofagia, hemorragia digestiva alta, dolor torácico, náuseas, vómitos, saciedad precoz, pérdida de peso y malnutrición.

Exploración física

En la exploración, el paciente puede presentar signos consistentes en malnutrición y pérdida de peso. Se debe explorar si existen adenopatías palpables. Puede existir hepatomegalia. En el adenocarcinoma esofágico son raros los síndromes paraneoplásicos (igual que sucede en el carcinoma epidermoide esofágico). Es importante asegurarse de no equivocarse en el diagnóstico de un adenocarcinoma esofágico y confundirlo con una entidad benigna, como un trastorno primario de la motilidad esofágica.

Pruebas de laboratorio

Los pacientes con adenocarcinoma esofágico pueden presentar anemia por déficit de hierro (por hemorragia digestiva alta oculta), trastornos metabólicos y alteraciones de las enzimas hepáticas debido a enfermedad metastásica. El CEA puede estar elevado como marcador serológico tumoral, aunque eso no es una prueba de diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

El esofagograma baritado puede conducirnos a la sospecha de EB y puede diagnosticar lesiones tumorales intraluminales compatibles con adenocarcinoma esofágico en el esófago distal. No obstante, la base del diagnóstico es la esofagoscopia. Durante su realización se puede apreciar una mucosa de color asalmonado desde la unión gastroesofágica (GE) con proyecciones en forma de fronda en dirección proximal. Cuando la extensión del EB es igual o menor a 3 cm, se denomina *esófago de Barrett de segmento corto*; cuando es superior a 3 cm, se denomina *esófago de Barrett de segmento largo*. Esta distinción es importante, ya que el riesgo de adenocarcinoma esofágico del EB de segmento largo es superior a la del EB de segmento corto. Si se tiene en cuenta que la mucosa normal del esófago es de color más rosa-blanquecino, se pueden distinguir de forma visual los dos tipos diferentes de epitelio, con la salvedad de que la mucosa del cardias gástrico a nivel de la unión GE no se debe confundir con EB. Con esto en mente, se precisa la realización de biopsias mucosas endoscópicas de la zona de EB (con biopsias control normales del esófago y cardias gástrico) para el diagnóstico anatomopatológico. Las características de la displasia se aprecian mejor en ausencia de esofagitis relacionada con reflujo que puede conducir a una distorsión de la arquitectura nuclear; por tanto, se precisa la supresión de la producción de ácido mediante el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones durante 6 a 8 semanas, con el fin de repetir las biopsias.

Si el paciente presenta metaplasia de EB, se debería repetir la endoscopia alta cada 3 años. En cambio, la displasia de bajo grado (con la confirmación de un anatomopatólogo experto) precisa vigilancia endoscópica cada 6-12 meses. La displasia de alto grado, si ha sido estudiada de forma adecuada por el anatomopatólogo, puede precisar reconfirmación y a continuación debe conducir a intervención médica (ablación por radiofrecuencia [ARF], resección mucosa endoscópica) o intervención quirúrgica debido a la posibilidad de no diagnosticar un adenocarcinoma esofágico contiguo. El uso de EE puede ser útil para discriminar entre displasia de alto grado y adenocarcinoma esofágico intramucoso.

TRATAMIENTO

Tto

Los principios quirúrgicos son muy parecidos a los que se aplican en el caso del carcinoma epidermoide esofágico. La quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) (p. ej., carboplatino titulado para obtener un área bajo la curva de 2 mg/ml/min y paclitaxel 50 mg/m² durante 5 semanas) con radioterapia concomitante (41.4 Gy en 23 fracciones durante 5 días por semana) aumenta significativamente la supervivencia media, de alrededor de 24 a 27 meses a alrededor de 43 a 49 meses, en pacientes con cáncer de esófago o de la unión esofagogástrica potencialmente curable.¹² El pronóstico general del adenocarcinoma de esófago es similar al del carcinoma epidermoide esofágico. La ablación por radiofrecuencia (ARF) limita la progresión del esófago de Barrett con displasia de grado bajo, o posiblemente con displasia de grado alto, a una neoplasia.¹³ Para la displasia de grado alto asociada al esófago de Barrett o para el esófago de Barrett asociado a un adenocarcinoma esofágico intramucoso se utiliza la resección mucosa endoscópica. En tumores avanzados irresecables, las endoprótesis de autoexpansión (a menudo con braquiterapia localizada) pueden tener efectos paliativos.¹²

Las terapias sistémicas de los adenocarcinomas esofágicos avanzados y metastásicos (v. también «Tratamiento» en «Adenocarcinoma gástrico»), incluidos los tratamientos dirigidos, se aplican de ordinario también frente al adenocarcinoma gástrico avanzado y metastásico. La categoría funcional disminuye a menudo después de la terapia de primera línea. Los pacientes con cánceres esofágicos suelen sufrir una comorbilidad grave, del tipo de obesidad, enfermedades cardíacas, enfisema, así como malnutrición, porque la disfagia limita las oportunidades de tratamiento después de la terapia de primera línea.¹³

NEOPLASIAS DEL ESTÓMAGO

DEFINICIÓN

Las neoplasias gástricas son fundamentalmente malignas y casi el 90-95% de estos tumores corresponden a adenocarcinomas. Otros tumores malignos menos frecuentes son los linfomas, sobre todo los linfomas no hodgkinianos, y los sarcomas, como los leiomiomas. Las neoplasias gástricas benignas incluyen los leiomiomas, los carcinoides y los lipomas.

Adenocarcinoma gástrico

EPIDEMIOLOGÍA

La gran variabilidad geográfica en la incidencia del cáncer gástrico en todo el mundo indica que los factores ambientales influyen sobre la patogenia de la carcinogénesis gástrica. Más datos a favor de esta idea se han obtenido mediante la observación de grupos que emigran de zonas de alto riesgo a otras de bajo riesgo, como por ejemplo los japoneses que emigran a Hawái o Brasil, ya que adquieren el bajo riesgo de la zona a la que emigran, posiblemente porque adoptan la forma de vivir local y se exponen a distintos factores ambientales.

El adenocarcinoma gástrico era el tumor maligno más frecuente en el mundo hasta mediados de los años ochenta y sigue siendo extremadamente frecuente en hombres de algunas regiones del mundo, como la parte tropical de América del Sur, algunas regiones del Caribe y Europa del Este. Independientemente del sexo, sigue siendo uno de los tumores malignos más frecuentes en China y Japón.

Aunque el carcinoma gástrico era el tumor más frecuente en EE. UU. en los años treinta, su incidencia anual se ha ido reduciendo de forma constante. La incidencia anual actual es inferior a 10.000 casos nuevos por año. Sin embargo, a pesar de que la incidencia del adenocarcinoma gástrico localizado en el tercio distal del estómago ha disminuido, la incidencia de los adenocarcinomas gástricos proximales y de la unión gastroesofágica ha aumentado de forma lenta en EE. UU., un dato que posiblemente refleje diferencias en los factores patogénicos. Es típico que los carcinomas gástricos aparezcan en pacientes de 50 a 70 años y es raro que lo hagan antes de los 30 años. La frecuencia es más alta en hombres que en mujeres, con una relación de dos a una. La supervivencia a los 5 años es inferior al 20%.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de un carcinoma gástrico¹⁴ se pueden dividir en factores genéticos y ambientales, además de trastornos precursores (tabla 183-3). Por ejemplo, la infección por *Helicobacter pylori* es significativamente más frecuente en

TABLA 183-3 TRASTORNOS QUE PREDISPONEN O SE ASOCIAN AL CÁNCER GÁSTRICO**AMBIENTALES**

Infección por *Helicobacter pylori*
 Dieta: exceso de sal (encurtidos salados), nitratos/nitritos, hidratos de carbono;
 carencia de fruta fresca, verduras, vitaminas A y C, refrigeración
 Bajo nivel socioeconómico
 Fumar cigarrillos

GENÉTICOS

Cáncer gástrico familiar (raro)
 Asociado al cáncer colorrectal hereditario sin poliposis
 Grupo sanguíneo O

TRASTORNOS PREDISPONENTES

Gastritis crónica, en especial gastritis atrófica con o sin metaplasia intestinal
 Anemia perniciosa
 Metaplasia intestinal
 Pólipos adenomatosos gástricos (> 2 cm)
 Muñones postgastrectomía
 Displasia epitelial gástrica
 Enfermedad de Ménétrier (gastropatía hipertrófica)
 Úlcera péptica crónica

pacientes con cáncer gástrico que en controles apareados. La erradicación de *H. pylori* reduce de manera eficaz la incidencia del cáncer gástrico, y la magnitud de este efecto protector es mayor entre las personas que corren más riesgo basal de cáncer gástrico.¹⁵ Los estudios epidemiológicos de poblaciones de alto riesgo han sugerido que los agentes genotóxicos, como los derivados *N*-nitroso, pueden influir en la carcinogénesis gástrica. Los compuestos *N*-nitroso se pueden formar en el estómago humano mediante la nitrosación de los nitratos ingeridos, que son elementos frecuentes de la dieta. En áreas con elevada mortalidad por este tipo de tumor se han descrito elevadas concentraciones de nitratos en la tierra y el agua para beber. La gastritis atrófica (cap. 130), asociada o no a metaplasia intestinal, se asocia al cáncer gástrico, sobre todo en regiones endémicas. La anemia perniciosa (cap. 155) se asocia a un aumento de varias veces del riesgo de sufrir un cáncer gástrico. La gastritis atrófica y el cáncer gástrico comparten ciertos factores de riesgo ambientales. Es posible que la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal sean pasos intermedios hacia el cáncer de estómago. La aclorhidria asociada a la gastritis por *H. pylori*, la anemia perniciosa u otras causas favorece el crecimiento de bacterias que pueden convertir los nitratos en nitritos. La nitrosamina *N*-metil-*N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidina produce una elevada frecuencia de inducción de adenocarcinoma en el componente glandular del estómago de las ratas. Al mismo tiempo, la mayoría de los pacientes con gastritis atrófica no desarrollan un cáncer gástrico, lo que sugiere que ni la gastritis atrófica ni la aclorhidria aislada son responsables por sí mismas.

Las úlceras gástricas benignas no parecen predisponer a los pacientes al cáncer gástrico. Sin embargo, los enfermos con un remanente gástrico tras una gastrectomía subtotal por procesos benignos tienen un riesgo relativo de desarrollar un cáncer a este nivel 1,5-3 veces superior a los 15-20 años de la intervención.

BIOPATOLOGÍA

Los adenocarcinomas gástricos se pueden clasificar en dos tipos según la clasificación de Lauren:¹⁶ intestinal y difuso. El tipo intestinal es por lo general distal dentro del estómago con ulceraciones, suele venir precedido por lesiones premalignas y su incidencia en EE. UU. está disminuyendo. Por el contrario, el tipo difuso corresponde a un engrosamiento difuso del estómago, sobre todo del cardias, y suele afectar a pacientes de menor edad; esta forma se puede presentar como una linitis plástica, un estómago no distensible con ausencia de pliegues y estenosis de la luz por infiltración de la pared gástrica por el tumor. Los cánceres gástricos de tipo difuso suelen presentar células productoras de mucina. Otros trastornos pueden ser causa de linitis plástica, como los linfomas (cap. 176), la tuberculosis (cap. 308), la sífilis (cap. 303) y la amiloidosis (cap. 179). El pronóstico suele ser peor para el tipo difuso.

Las características histopatológicas fundamentales del cáncer gástrico incluyen el grado de diferenciación, la invasión de la pared gástrica, la afectación ganglionar y la existencia de células en anillo de sello o no dentro del tumor. Otras manifestaciones histológicas son una masa polipoidea, que resulta difícil de distinguir de un pólipo benigno. El carcinoma gástrico precoz, un trastorno frecuente en Japón y que tiene un pronóstico relativamente favorable, es una lesión superficial que puede afectar o no a los ganglios. En este caso resulta muy útil el esquema de clasificación de Borrmann: grupo I, polipoidea; grupo II, úlcera fungosa con bordes elevados y claramente delimitados; grupo III, úlcera con bordes infiltrantes y poco definidos, y grupo IV, lesión infiltrante, fundamentalmente intramural, mal delimitada.

La principal hipótesis para explicar cómo *H. pylori* predispone al desarrollo de un cáncer gástrico es la inducción de una respuesta inflamatoria, en la cual puede resultar esencial la

IL-1 β . Las infecciones crónicas por *H. pylori* también producen una gastritis crónica atrófica con la consiguiente aclorhidria, que facilita el crecimiento bacteriano que convierte los nitratos de la dieta en nitritos. Estos nitritos, combinados con factores genéticos, estimulan una proliferación celular anormal, con mutaciones genéticas y al final el desarrollo de un cáncer. En un modelo murino de carcinoma gástrico, la infección por *H. pylori* puede influir en el reclutamiento de las células madre de origen medular que estimulan la carcinogénesis gástrica. Actualmente se pueden reproducir las características del adenocarcinoma gástrico en modelos animales, utilizando carcinógenos o por estrategias genéticas.

Genética

Es evidente que los factores genéticos intervienen en el carcinoma gástrico. Por ejemplo, el grupo sanguíneo A se asocia a una incidencia aumentada de cáncer gástrico, incluso en regiones no endémicas. Se ha descrito el triple de incidencia de este tumor en los familiares de primer grado de pacientes afectados. Por otra parte, se han descrito mutaciones hereditarias o de la línea germinal en los genes para E-cadherina y α -catenina (aunque son poco frecuentes) en el cáncer gástrico difuso hereditario, que se diagnostica en pacientes jóvenes. Además, en el síndrome de Lynch (cap. 184), los pacientes presentan tumores extracólicos asociados, incluido cáncer gástrico. Los pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF) son más propensos a desarrollar adenocarcinoma gástrico distal (antral).

Los datos de expresión génica han revelado subtipos moleculares vinculados a distintos patrones de alteración molecular asociados a variaciones en la progresión y el pronóstico: alteraciones relacionadas con el virus de Epstein-Barr, inestabilidad de microsátélites, inestabilidad genómica (especialmente con las mutaciones y fusiones de RhoA) e inestabilidad genómica.¹⁷ Varios mecanismos genéticos participan en el cáncer gástrico: activación de oncogenes, inactivación de genes supresores de tumores e inestabilidad de microsátélites del ADN. Por ejemplo, en los cánceres gástricos se ha descrito la pérdida de heterocigosidad del gen *APC* (poliposis adenomatosa familiar). El producto del gen supresor de tumores *p53* regula el ciclo celular en el paso de la fase G1-S y posiblemente interviene también en la reparación del ADN y la apoptosis (muerte celular programada). El gen *p53* está mutado no solo en el cáncer gástrico, sino también en lesiones precancerosas gástricas, un dato que sugiere que la mutación de este gen es un acontecimiento precoz en la carcinogénesis gástrica. Las alteraciones de microsátélites del ADN o la inestabilidad de las repeticiones de dinucleótidos son frecuentes en los carcinomas gástricos esporádicos. Las mutaciones de los genes se pueden acumular como consecuencia de la inestabilidad de microsátélites del ADN.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS**Signos y síntomas**

En las fases precoces, el carcinoma gástrico puede ser asintomático o producir síntomas inespecíficos, lo que dificulta el diagnóstico precoz. Los síntomas más tardíos incluyen aerofagia, disfagia, dolor epigástrico o saciedad precoz. La saciedad precoz y los vómitos pueden indicar una obstrucción parcial de la salida gástrica, aunque la dismotilidad del estómago puede contribuir a los vómitos en casos en los que no hay obstrucción. El dolor epigástrico, que se parece al de la úlcera péptica, aparece en una cuarta parte de los pacientes, pero en la mayor parte de los pacientes con tumores, este dolor no se alivia con alimentos o antiácidos. El dolor que se irradia hacia la espalda puede indicar penetración por parte del tumor hacia el páncreas. Cuando los carcinomas gástricos se asocian a disfagia, este síntoma indica un tumor más proximal en la unión gastroesofágica o el fondo.

Los signos de cáncer gástrico incluyen hemorragia, que puede producir anemia por deficiencia de hierro y los correspondientes síntomas de debilidad, malestar o fatiga, además de, en raras ocasiones, consecuencias cardiovasculares o cerebrovasculares de mayor gravedad. La perforación de un cáncer gástrico es menos frecuente. Las metástasis hepáticas por un tumor gástrico pueden producir dolor del cuadrante superior derecho, ictericia, fiebre o varios de ellos. Las metástasis pulmonares pueden ser origen de tos, hipo o hemoptisis. La carcinomatosis peritoneal puede causar una ascitis maligna que no responde a los diuréticos. El cáncer gástrico también puede causar metástasis óseas.

Exploración física

En los estadios más precoces del cáncer gástrico, la exploración física puede ser poco llamativa. En fases posteriores, el paciente desarrolla caquexia y se puede palpar una masa en epigastrio. Si el tumor ocasiona metástasis hepáticas, puede encontrarse hepatomegalia con ictericia y ascitis. La infiltración de la vena porta o esplénica y la trombosis pueden ser causa de una esplenomegalia. La afectación ganglionar en la región supraclavicular izquierda se denomina *ganglio de Virchow*, mientras que la afectación ganglionar periumbilical se conoce como *nódulos de la hermana María José*. La prueba de sangre oculta en heces puede ser positiva. Las metástasis ováricas se llaman *tumor de Krukenberg*.

Los síndromes paraneoplásicos pueden preceder o aparecer al mismo tiempo que el cáncer gástrico. Como ejemplos tenemos el síndrome de Trousseau (cap. 73), que es una tromboflebitis superficial migratoria de repetición que indica una situación de hipercoagulabilidad; la acantosis *nigricans*, que aparece como lesiones cutáneas elevadas y pigmentadas en las superficies flexoras, cuello, axilas, región inguinal y membranas mucosas; la neuromiopatía con afectación sensitiva y motora, y síndromes del sistema nervioso central con alteraciones del estado mental y ataxia.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio pueden mostrar anemia por deficiencia de hierro. Se ha descrito una anemia hemolítica microangiopática. Las alteraciones de las pruebas hepáticas suelen indicar metástasis. La hipoalbuminemia es un marcador de mala nutrición. La enteropatía perdedora de proteínas es rara, pero se puede encontrar en la enfermedad de Ménétrier, otro trastorno predisponente. Los resultados de las pruebas serológicas, como el CEA o CA72.4 (no utilizado normalmente), también pueden estar alterados. Aunque no se recomienda realizar estas pruebas para el diagnóstico inicial, pueden ser útiles para monitorizar la enfermedad tras la resección quirúrgica.

DIAGNÓSTICO

La precisión diagnóstica de la endoscopia alta con biopsia y estudio citológico se aproxima al 95-99% para ambos tipos de cáncer gástrico.¹⁸ Los tumores pueden originarse como una pequeña úlcera en la mucosa, un pólipo o una masa (fig. 183-1). En algunos pacientes, las úlceras gástricas se identifican por vez primera en un tránsito baritado digestivo alto. Se debe plantear que la úlcera es benigna cuando su base es lisa y regular, mientras que las úlceras malignas suelen tener una masa circundante, pliegues irregulares y una base irregular. Aunque estos datos radiológicos, entre otros, se han utilizado históricamente para determinar si se trataba de una úlcera benigna o maligna, la endoscopia digestiva alta con biopsia y citología son ahora obligadas siempre que se identifique una úlcera en las pruebas de imagen, aunque parezca benigna.

La ecografía endoscópica (EE) resulta muy útil a la hora de diagnosticar y estadificar el cáncer de estómago (tabla 183-4). La extensión del tumor, incluida la infiltración de la pared gástrica y la afectación ganglionar local, pueden valorarse con esta técnica (fig. 183-2), que aporta información complementaria a la de la TC.¹⁹ La EE permite guiar las biopsias por aspiración de los ganglios para confirmar la malignidad. La tomografía computarizada torácica y abdominopélvica permiten valorar la afectación de las adenopatías y los órganos extragástricos (sobre todo pulmones e hígado). En algunos centros para la estadificación del carcinoma gástrico se realizan gammagrafías óseas dada la tendencia de este tumor a producir metástasis óseas.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento quirúrgico

La única opción de conseguir la curación en el cáncer gástrico es la resección quirúrgica, que se puede realizar en un 25-30% de los enfermos. Si el tumor está limitado al estómago distal, se debería realizar una gastrectomía subtotal con resección de los ganglios portales y de la cabeza pancreática. Por el contrario, en los tumores del estómago proximal se debería realizar una gastrectomía total para conseguir un margen adecuado y extirpar los ganglios; por lo general, esta intervención también incluye una pancreatectomía distal con esplenectomía. Esta técnica se asocia a una mayor morbimortalidad.²⁰ La realización añadida de la disección ganglionar paraaórtica no mejora la supervivencia. Incluso en los casos en los que no es posible un procedimiento curativo debido a metástasis, la resección gástrica limitada es necesaria para las hemorragias u obstrucciones graves. Sin embargo, la gastrectomía seguida de quimioterapia no mejora los resultados de la quimioterapia sola en el cáncer gástrico avanzado no susceptible de curación quirúrgica.²¹ Si se produce una recidiva del cáncer en el resto del estómago, la resección limitada puede ser necesaria como tratamiento paliativo. La mayor parte de las recidivas en cualquiera de los tipos de cáncer gástrico afectan a la zona local o regional del tumor original.

Tratamiento médico

El cáncer gástrico es uno de los pocos tumores malignos digestivos que responden algo a la quimioterapia.²¹ La quimioterapia con un solo preparado, que proporciona tasas de respuesta parcial situadas entre el 20 y el 30%, se reserva para pacientes con una categoría funcional mala. Por lo demás, la quimioterapia combinada prolonga la supervivencia global, si se compara con la quimioterapia



FIGURA 183-1. Úlcera gástrica benigna (izquierda) y maligna (derecha). Observe los bordes irregulares, gruesos y salientes del cáncer. (Por cortesía de Pankaj Jay Pasricha, MD.)

TABLA 183-4 ESTADIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER GÁSTRICO

TUMOR PRIMARIO (T)	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia del tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia
T1	El tumor invade la lámina propia, la capa muscular de la mucosa o la submucosa
T1a	El tumor invade la lámina propia o la capa muscular de la mucosa
T1b	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la capa muscular propia*
T3	El tumor penetra en el tejido conectivo subseroso sin invadir el peritoneo visceral o las estructuras adyacentes ^{†‡}
T4	El tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o las estructuras adyacentes ^{†‡}
T4a	El tumor invade la serosa (peritoneo visceral)
T4b	El tumor invade las estructuras adyacentes
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales [§]
N1	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
N3a	Metástasis en 7-15 ganglios linfáticos regionales
N3b	Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales
METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia (M)

*Nota: un tumor puede penetrar en la capa muscular propia y extenderse a los ligamentos gastrocólico o gastrohepático o al epiplón mayor o menor sin que se perfora el peritoneo visceral que cubre estas estructuras. En tal caso, el tumor se clasifica como T3. Si hay perforación del peritoneo visceral que cubre los ligamentos gástricos o el epiplón, el tumor se clasifica como T4.

†Las estructuras adyacentes al estómago son el bazo, el colon transverso, el hígado, el diafragma, el páncreas, la pared abdominal, la glándula suprarrenal, el riñón, el intestino delgado y el retroperitoneo.

‡La extensión intramural al duodeno o al esófago se clasifica según la profundidad de la máxima invasión en cualquiera de estos sitios, incluido el estómago.

§Nota: se debe utilizar la designación pN0 si todos los ganglios linfáticos examinados son negativos, al margen del número total extraído y examinado.

Tomado de AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010.

con un solo preparado en la enfermedad metastásica, así como en el tratamiento adyuvante de la enfermedad no metastásica.²²

En los pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía y disección de ganglios linfáticos extendida con intención curativa, 5-1 (una fluoropirimidina oral, 80 mg al día durante 4 semanas, seguida de 2 semanas de descanso, repetida en ciclos de 6 semanas durante 1 año, comenzando dentro de las 6 semanas siguientes a la cirugía) mejora significativamente la supervivencia a los 3 años del 70 al 80%. La quimioterapia con combinación de epirubicina, cisplatino y fluorouracilo, administrada antes y después de la cirugía, aumenta de forma significativa la supervivencia a los 5 años del 23 al 36% en pacientes con carcinomas gastroesofágicos resecables. La combinación de quimioterapia (fluorouracilo más leucovorina) con radioterapia mejora la mediana de supervivencia de 27 a 36 meses frente a la cirugía sola en pacientes con adenocarcinomas gástricos o de la unión gastroesofágica. Con un período medio de seguimiento superior a 10 años, la supervivencia global y la supervivencia libre de recidiva demuestran que la quimiorradioterapia postoperatoria tiene unos efectos beneficiosos marcados y mantenidos. No obstante, la quimiorradioterapia postoperatoria no mejora la supervivencia global, comparada con la quimioterapia postoperatoria, en pacientes cuyos cánceres gástricos resecables se tratan con una quimioterapia y una cirugía preoperatoria adecuadas.²³

En las enfermedades avanzadas o metastásicas, los regímenes combinados ofrecen tasas de respuesta parcial del 35 al 50%, pero la supervivencia mediana de la mayoría de los pacientes sigue siendo inferior a 1 año, y la supervivencia durante más de 2 años es escasa. Incluyen: ECF, que es el más popular en Europa (epirubicina, 50 mg/m² el día 1; cisplatino, 60 mg/m² el día 1; 5-fluorouracilo, 200 mg/m²/día en infusión continua a través de un dispositivo de acceso venoso central administrado durante el tratamiento, repetido cada 21 días por un máximo de ocho ciclos); CF (infusión de 5-fluorouracilo, 1.000 mg/m²/día durante 4 días; cisplatino, 75-100 mg/m² el día 1 cada 4 semanas), o TCF (docetaxel, 75 mg/m² el día 1; cisplatino, 75 mg/m² el día 1, y 5-fluorouracilo, 750 mg/m²/día durante 5 días cada 3 semanas), o capecitabina más cisplatino.

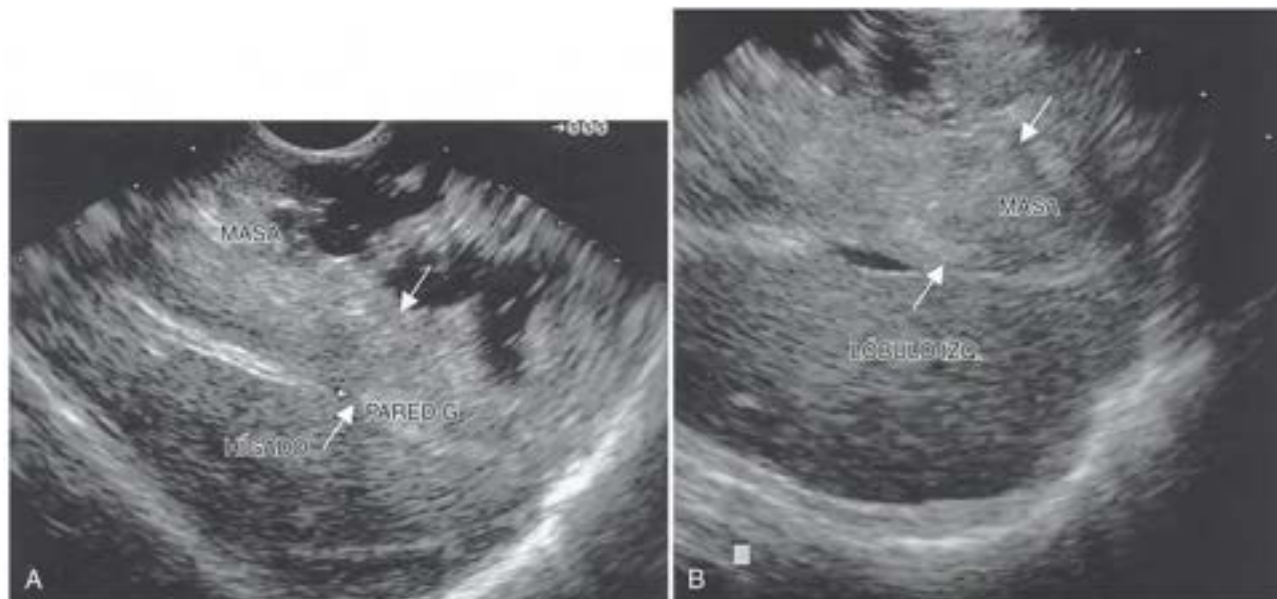


FIGURA 183-2. Masa gástrica. Ecoendoscopia de una gran masa gástrica que comprime el hígado y la pared de la vesícula biliar (A) y, en una proyección diferente, el lóbulo izquierdo del hígado (B).

PRONÓSTICO

Un tercio de los pacientes que se someten a una resección quirúrgica curativa están vivos a los 5 años. En conjunto, la supervivencia a los 5 años en enfermos con carcinoma gástrico es inferior al 10%. Los factores pronósticos incluyen localización anatómica y afectación ganglionar. Los tumores gástricos distales sin afectación ganglionar tienen mejor pronóstico que los proximales independientemente de la afectación ganglionar. Otros factores pronósticos incluyen la penetración en profundidad y la aneuploidia del ADN tumoral.

En un ensayo clínico aleatorizado de quimioterapia triple para cáncer esofágico avanzado se observó que la capecitabina oral es al menos igual de eficaz que la infusión de fluorouracilo y que el oxaliplatino (que no precisa hidratación) es al menos tan eficaz como el cisplatino (que requiere hidratación) en relación con la supervivencia global. Se ha comprobado que el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) administrado en infusión intravenosa en dosis de 7,5 mg/kg cada 3 semanas, incrementa la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta global cuando se administra junto con capecitabina-cisplatino como tratamiento de primera línea para el cáncer gástrico avanzado. La administración intravenosa de ramucirumab (un antagonista del receptor de VEGF) en dosis de 8 mg/kg cada 2 semanas puede aumentar la supervivencia media de 3,8 a 5,2 meses en el cáncer gástrico avanzado. El trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-HER2 (8 mg/kg por vía intravenosa, en una dosis, seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas) puede mejorar la supervivencia de los cánceres gástricos o de la unión gastroesofágica avanzados HER2-positivos desde 11,1 a 13,8 meses. La radioterapia aislada no es eficaz y en general se utiliza con fines paliativos en presencia de hemorragia, obstrucción o dolor. La terapia génica o de base inmunitaria se está investigando en la actualidad en modelos animales.

Los inhibidores del punto de control inmunitario que actúan frente al adenocarcinoma gástrico avanzado y metastásico son los anticuerpos anti-PD-L1 durvalumab, nivolumab y pembrolizumab. El uso de la inmunoterapia (inhibidores de los puntos de control) frente al adenocarcinoma gástrico metastásico parece razonable, ya que un subgrupo corresponde al subtipo de VEB, que se asocia a un enriquecimiento de PD-L1 y PD-1, y al subtipo de inestabilidad de microsatélites, que se asocia a una mayor carga mutacional y a un presunto aumento del reclutamiento de células inmunitarias. Por desgracia, el pembrolizumab no parece superar al paclitaxel en los pacientes con cáncer gástrico avanzado previamente tratado. Dos preparados dirigidos a la vía de señalización del MET, el rilotumumab y el onartuzumab, se examinan en ensayos clínicos en última fase para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado.

Otros tratamientos

En el tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico es crítico prestar mucha atención a la nutrición (alimentación enteral yeyunal o nutrición parenteral total), con corrección de las alteraciones metabólicas que se deban a vómitos o diarrea y tratamiento de las infecciones secundarias a aspiración o peritonitis bacteriana espontánea. Los pacientes con cáncer gástrico precoz que reciben tratamiento de erradicación de *H. pylori* corren menos riesgo de padecer un carcinoma gástrico metacrónico. Para mantener la permeabilidad de la luz, se puede realizar un tratamiento endoscópico con láser o colocar una prótesis como opción paliativa.

Las lesiones de tipo linitis plástica e infiltrantes tienen un pronóstico mucho peor que los pólipos y las masas exofíticas. En el subgrupo de pacientes, sobre todo de origen japonés, con tumores gástricos precoces que se limitan a la mucosa y submucosa, la resección quirúrgica puede resultar curativa y mejora la supervivencia a los 5 años por encima del 50%. En realidad, cuando se encuentra un carcinoma gástrico precoz limitado a la mucosa, como alternativa se puede plantear una resección mucosa endoscópica.

Linfoma gástrico

EPIDEMIOLOGÍA

Los linfomas gástricos suponen el 5% de todos los tumores gástricos malignos y su incidencia está aumentando. La mayor parte son linfomas no hodgkinianos (cap. 176) y el estómago es la localización extraganglionar más frecuente de los linfomas no hodgkinianos. Los enfermos con linfoma gástrico suelen ser más jóvenes que los que sufren adenocarcinomas, pero siguen siendo más frecuentes en hombres.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen consultar por signos o síntomas parecidos a los que se encuentran en los adenocarcinomas gástricos. El linfoma gástrico puede ser un tumor primario o secundario a un linfoma diseminado.

Los linfomas B (cap. 176) gástricos son, en general, de células grandes y alto grado. Las variantes de bajo grado se describen sobre todo en relación con la gastritis crónica y se denominan linfomas originados en el tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT). Las lesiones de tipo MALT se asocian mucho a la infección por *H. pylori*.

DIAGNÓSTICO

Radiológicamente, los linfomas gástricos primarios aparecen como úlceras o masas exofíticas; la aparición de un linfoma que infiltra de forma difusa debe sugerir más un linfoma secundario. Así, las imágenes con contraste del tracto GI superior suelen mostrar varios nódulos y úlceras en el linfoma gástrico primario y un aspecto de linitis plástica (v. más arriba) en el linfoma secundario. Al igual que sucede en el adenocarcinoma gástrico, se necesita siempre una endoscopia alta para obtener una biopsia y un estudio citológico para establecer el diagnóstico, con una precisión próxima al 90%. Además de la valoración histopatológica convencional, las tinciones con marcadores linfocíticos de tipo inmunoperoxidasa son útiles para el diagnóstico. Lo mismo que ocurre en el adenocarcinoma gástrico, la correcta estadificación del linfoma implica una EE, una tomografía computarizada torácica y abdominopélvica y la biopsia de médula ósea en caso necesario.

TRATAMIENTO

El tratamiento del linfoma difuso de células B grandes gástrico se realiza mejor mediante quimioterapia combinada asociada o no a radioterapia²² (cap. 176). Para las lesiones de tipo MALT hay que intentar erradicar la infección por *H. pylori* con antibióticos²³ (cap. 130), pero los enfermos con lesiones refractarias confinadas al estómago en ocasiones se pueden curar con la radioquimioterapia (cap. 176).

Tto

Otros tumores malignos del estómago

Los leiomiomas, que suponen aproximadamente el 1% de todos los cánceres gástricos, se suelen producir como una masa intramural con ulceración central. Los síntomas incluyen hemorragia con una masa palpable. Estos tumores son relativamente indolentes y la resección quirúrgica consigue una supervivencia a los 5 años de un 50%. Pueden ocasionar metástasis ganglionares y hepáticas. Otros sarcomas gástricos incluyen liposarcomas, fibrosarcomas, miosarcomas y neurosarcomas.

La mayoría de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)²⁴ se han asociado a mutaciones activadoras del gen *C-kit*; un subgrupo de estos tumores se asocia a mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento extrínseca (*PDGFR*). Las mutaciones de *C-kit* se describen también en la leucemia mieloide aguda y crónica (caps. 173 y 175), y aproximadamente el 50% de los GIST responden a imatinib mesilato, que debe seguir administrándose durante 3 años como mínimo. Si imatinib no proporciona resultados satisfactorios, sunitinib puede incrementar la supervivencia. Si fallan ambos, se puede probar con regorafenib, un inhibidor multikinasa.²⁵ Los tumores carcinoides (cap. 219) pueden debutar en el estómago y se curan reseándolos si no se han extendido todavía al hígado.

Otros tumores primarios pueden diseminarse al estómago. Además de los linfomas, los carcinomas primarios de pulmón (cap. 182) y mama (cap. 188), además de los melanomas (cap. 193) pueden producir metástasis en el estómago.

Leiomiomas y tumores benignos

Los leiomiomas, que son tumores benignos de origen muscular, afectan por igual a hombres y mujeres y se localizan por lo general en el tercio medio y distal del estómago. Los leiomiomas pueden crecer hacia la luz con ulceración secundaria y hemorragia. Otra posibilidad es que expandan la serosa con compresión extrínseca. La endoscopia puede mostrar una masa revestida por mucosa o en la que la mucosa está ulcerada. En los estudios radiológicos digestivos altos, los leiomiomas suelen ser lisos con un defecto de relleno intramural asociados o no a ulceración central. Sin embargo, puede ser difícil distinguir los leiomiomas de sus equivalentes malignos con la endoscopia o la radiología y es obligado realizar un estudio histológico. Los leiomiomas sintomáticos se deben resear, pero los que no tienen síntomas no necesitan tratamiento.

Otros tumores gástricos benignos incluyen lipomas, neurofibromas, linfangiomas, ganglioneuromas y hamartomas, estos últimos asociados al síndrome de Peutz-Jeghers (cap. 184) o la poliposis juvenil (cuando está limitado al estómago).

Adenomas

Los adenomas gástricos y los pólipos hiperplásicos son infrecuentes, pero se pueden encontrar en pacientes de mediana edad o ancianos. Los pólipos pueden ser sésiles o pediculados. Aunque los pólipos adenomatosos gástricos aislados suelen ser asintomáticos, algunos enfermos desarrollan dispepsia, náuseas o hemorragia. Los adenomas gástricos y los pólipos hiperplásicos son lisos y regulares en el tránsito digestivo alto, pero el diagnóstico se debe confirmar con una endoscopia alta y biopsia. Los pólipos pediculados mayores de 2 cm o con síntomas asociados se deben resear mediante endoscopia con polipectomía con asa y bisturí eléctrico, mientras que los pólipos sésiles de gran tamaño adenomatosos pueden obligar a realizar una resección segmentaria de tipo quirúrgico. Si los pólipos evolucionan hacia un estado intermedio de displasia grave o degeneran en un cáncer, el tratamiento será el mismo que para el adenocarcinoma gástrico.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:152-162.
- A2. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2019;269:621-630.
- A3. Vellayappan BA, Soon YY, Ku GY, et al. Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8. CD010511.
- A4. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1090-1098.
- A5. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, et al. Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma: a network meta-analysis. *Ann Surg*. 2017;265:481-491.
- A6. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:2796-2803.
- A7. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1209-1217.
- A8. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastroectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGAITA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:309-318.
- A9. Iacovelli R, Pietrantonio F, Maggi C, et al. Combination or single-agent chemotherapy as adjuvant treatment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98:24-28.
- A10. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:616-628.

- A11. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2011;29:3968-3976.
- A12. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383:31-39.
- A13. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:2461-2471.
- A14. Shitara K, Ozgüroglu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392:123-133.
- A15. Choi J, Kook MC, Kim YI, et al. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1085-1095.
- A16. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1265-1272.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

184

NEOPLASIAS DE LOS INTESTINOS DELGADO Y GRUESO

EDWARD CHU

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

NEOPLASIAS DEL INTESTINO DELGADO

EPIDEMIOLOGÍA

Las neoplasias malignas del intestino delgado son relativamente infrecuentes y, en EE. UU., solo representan aproximadamente el 3% de todos los tipos de cáncer que afectan al tracto gastrointestinal (GI), y menos del 0,5% del total de cánceres. Las estimaciones para 2019 fueron de aproximadamente 10.000 nuevos casos de cáncer de intestino delgado, y esta enfermedad es responsable de casi 1.400 muertes al año.¹ Existen cuatro subtipos histológicos principales, que representan más del 90% de los cánceres de intestino delgado: carcinoides, adenocarcinoma, linfoma y tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En los últimos 15-20 años, la incidencia de los tumores del intestino delgado y, en particular, de los tumores carcinoides ha aumentado considerablemente, en parte por las mejores técnicas de diagnóstico.

Para los tumores de intestino delgado, la media de edad del diagnóstico es de 65 años. Los sarcomas y los linfomas se presentan a edades algo más tempranas, en un intervalo de 60 a 62 años, mientras que los adenocarcinomas y los tumores carcinoides aparecen a una edad promedio de 68 años. En EE. UU., estos cánceres son ligeramente más frecuentes en los hombres que en las mujeres, y en los afroamericanos que en los blancos.

BIOPATOLOGÍA

Los adenocarcinomas suelen originarse como adenomas, y la evolución a adenocarcinoma se rige por alteraciones genéticas específicas. Originalmente, se pensaba que los episodios moleculares que tenían lugar en los adenocarcinomas de intestino delgado eran similares a los que habían quedado ya establecidos para el cáncer colorrectal. Sin embargo, un reciente análisis genómico a gran escala sobre el adenocarcinoma de intestino delgado y el cáncer colorrectal ha identificado claras diferencias genómicas entre estos dos tipos de cáncer.² Las mutaciones puntuales en *HER2*, la inestabilidad de microsatélites y la alta carga mutacional tumoral se incrementaron en el adenocarcinoma de intestino delgado, y se detectaron mutaciones susceptibles de ser potenciales dianas en *PIK3CA* y *MEK1*. Los adenocarcinomas de intestino delgado constituyen alrededor del 37% de todos los tumores malignos de intestino delgado, y el duodeno es el sitio de presentación más frecuente. La revisión histopatológica revela que la mayoría de estos adenocarcinomas están moderadamente o bien diferenciados.

Los carcinoides de intestino delgado (cap. 219), que derivan de las células enterocromafines de las criptas de Lieberkühn, representan hasta el 44% de los cánceres que aparecen en el intestino delgado. Son, de manera característica, neoplasias malignas bien diferenciadas y, a diferencia de los adenocarcinomas, tienden a aparecer en el ileon distal. Hasta el 30% de los casos son multifocales. Otros tumores neuroendocrinos de intestino



FIGURA 184-1. Tumor del estroma gastrointestinal de intestino delgado con úlcera.

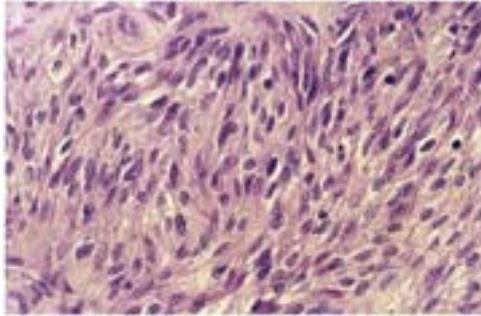


FIGURA 184-2. Histopatología del tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

delgado menos frecuentes son los gastrinomas y los somatostatatomas (cap. 219). Los cánceres de células pequeñas son inhabituales en el intestino delgado.

Alrededor del 15% de los cánceres de intestino delgado son tumores malignos del tejido conectivo. Los GIST, que derivan de las células intersticiales de Cajal, representan aproximadamente el 85% de los tumores del tejido conectivo en el intestino delgado (fig. 184-1). Los GIST se desarrollan con mayor frecuencia en el duodeno y, a menudo, se asemejan en cuanto a morfología a los sarcomas de tejidos blandos (fig. 184-2). Sin embargo, a diferencia del sarcoma clásico, los GIST expresan la proteína c-Kit (CD117). Los sarcomas de tejidos blandos, como los leiomiomas, aparecen con mayor frecuencia en el estómago y rara vez en el intestino delgado (cap. 192).

Los linfomas GI primarios representan la localización más común de los linfomas extraganglionares; el segundo sitio más frecuente en el tubo digestivo es el intestino delgado. Estos linfomas del intestino delgado son, con mayor frecuencia, del subtipo histopatológico no hodgkiniano y representan casi el 10% del total de cánceres de intestino delgado. El íleon es la localización más frecuente de estos linfomas GI extraganglionares, presumiblemente porque esta región intestinal presenta numerosos folículos linfoides submucosos. Estos cánceres pueden ser de alto o bajo grado por su naturaleza. Aunque habitualmente tienen su origen en linfocitos B (cap. 176), también pueden desarrollarse a partir de linfocitos T precursores.

El intestino delgado también es, en ocasiones, la localización metastásica de cánceres sólidos avanzados. La diseminación metastásica puede ocurrir por invasión directa, diseminación hematogena o extensión de metástasis peritoneales. Por ejemplo, el intestino delgado es la localización GI más frecuente del melanoma maligno metastásico (cap. 193). Los cánceres de ovario (cap. 189), mama (cap. 188), pulmón (cap. 182) y otros tipos de cáncer GI (cap. 183) también se diseminan al intestino delgado.

Los tumores benignos con origen en el intestino delgado son adenomas, lipomas y leiomiomas. Los desmoides, los hamartomas y los hemangiomas son también tumores benignos en esta localización, aunque relativamente infrecuentes. Estos tumores benignos suelen presentarse en el intestino delgado distal.

Enfermedades predisponentes

La edad es un importante factor de riesgo de cáncer de intestino delgado, como lo es para el cáncer colorrectal. Estos cánceres aparecen en la población de edad ya avanzada, con una media de edad de 66 años. Existe una conexión bien documentada entre enfermedades inflamatorias mucosas crónicas y desarrollo de linfomas y adenocarcinomas de intestino delgado. La enfermedad intestinal inflamatoria (EII; cap. 132), en particular la manifestada como enfermedad de Crohn, se asocia a mayor riesgo de adenocarcinoma en la región de intestino delgado afectada. Como describiremos más adelante en este capítulo, el riesgo de adenocarcinoma de intestino delgado aumenta con la extensión y la duración de la afectación. Los pacientes en estado de inmunodeficiencia crónica

o con trastornos autoinmunitarios, como la celiaquía o enfermedad celíaca (cap. 131), presentan riesgo aumentado de desarrollo de adenocarcinomas y linfomas de intestino delgado. Varios estudios de casos y controles han identificado diversos factores ligados a la dieta, como el consumo de carne roja, alimentos curados con sal o ahumados, azúcar refinado y alcohol, que se asocian a mayor riesgo de adenocarcinoma de intestino delgado. Aunque la exposición al tabaco y la obesidad incrementan el riesgo de cáncer de intestino delgado, los datos sobre el potencial papel de estos dos factores son contradictorios.

Existen varios síndromes de poliposis familiar que se asocian a neoplasias de intestino delgado. Como se describirá más adelante en este capítulo, el síndrome de poliposis adenomatosa familiar se vincula a un riesgo del 100% de desarrollo de cáncer colorrectal, y los pacientes con este síndrome familiar de cáncer colorrectal presentan, durante toda su vida, un riesgo del 4 al 12% de desarrollo de cáncer en el duodeno o en la región periampular. El riesgo de cáncer está relacionado con el número de pólipos y su tamaño, el tipo histológico y el grado de displasia. El cáncer de colon hereditario no poliposo (o no asociado a poliposis)³ se relaciona con un riesgo de por vida de cáncer colorrectal del 80%, y existe un riesgo del 1 al 4% durante toda la vida de cáncer de intestino delgado, lo que representa un riesgo 100 veces mayor que el de la población general. Las neoplasias malignas de intestino delgado vinculadas a cáncer colorrectal hereditario no poliposo tienden a presentarse entre 10 y 20 años antes de la edad habitual de inicio del cáncer de intestino delgado. El síndrome de Peutz-Jeghers se correlaciona con un riesgo de por vida de neoplasia maligna GI del 57%, y el cáncer colorrectal es el tumor más frecuente, seguido por el adenocarcinoma de intestino delgado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los tumores malignos de intestino delgado se asocian a síntomas, mientras que los tumores benignos son típicamente asintomáticos hasta en el 50% de los pacientes. El síntoma de presentación más frecuente es el dolor abdominal. Los pacientes también padecen pérdida de peso, náuseas y vómitos, disminución del apetito, fatiga, hemorragia digestiva y síntomas relacionados con obstrucción GI. Los tumores primarios duodenales, y especialmente los de la región periampular, pueden asociarse a ictericia obstructiva. Los tumores carcinoides de intestino delgado suelen ser asintomáticos. Con enfermedad avanzada y en particular en presencia de metástasis hepáticas, segregan las aminas bioactivas que dan lugar a los síntomas que se asocian de manera característica al síndrome carcinoide: sofocos, sibilancias, diarrea e insuficiencia cardíaca derecha (relacionada con fibrosis valvular) (cap. 219). Los síntomas sistémicos son más frecuentes en tumores que tienen su origen en el yeyuno o el íleon.

Los pacientes con linfoma pueden presentar evidencia de linfadenopatía, hepatomegalia y obstrucción intestinal (p. ej., distensión abdominal e hiperperistaltismo). Los linfomas GI también dan lugar en ocasiones a síntomas inespecíficos, como fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. Los tumores benignos generalmente son hallazgos accidentales, aunque los tumores más grandes pueden llegar a causar obstrucción o hemorragia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer de intestino delgado a menudo se retrasa, debido a su presentación inespecífica e infrecuente. La duración media de los síntomas antes de establecer un diagnóstico definitivo de cáncer de intestino delgado puede variar entre 8 y 10 meses. En pacientes con tumores de intestino delgado, la exploración física es, en general, irrelevante, aunque algunos pacientes desarrollan una masa palpable, abdomen distendido o ascitis. Los pacientes con un tumor duodenal primario presentan en ocasiones ictericia en la esclerótica y la piel, por obstrucción biliar.

Los datos de laboratorio comprenden anemia ferropénica o elevaciones de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT], fosfatasa alcalina). La concentración sérica de bilirrubina está en ocasiones elevada en pacientes con metástasis hepáticas u obstrucción biliar. En el adenocarcinoma de intestino delgado, las concentraciones séricas de antígeno carcinoembrionario (CEA) pueden ser altas, especialmente en casos avanzados, pero este marcador no es sensible ni específico para un diagnóstico sistemático, porque son varios los tipos de tumores que dan lugar a concentraciones elevadas. En pacientes con tumores neuroendocrinos, se observan con frecuencia valores altos de serotonina, cromogranina A, aminas bioactivas específicas del tumor (p. ej., gastrina) o ácido 5-hidroxiindolacético urinario (5-HIAA).

Para diagnosticar y estadificar los tumores de intestino delgado se requieren estudios de imagen, si bien no existe una técnica óptima.⁴ Las técnicas de diagnóstico por imagen clásicas son tránsito gastroduodenal (TGD) con tránsito de intestino delgado (TID), enteroclisia, ecografía transabdominal, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM). La enteroclisia es un estudio por imagen con doble contraste que es superior al TGD/TID y tiene mayor sensibilidad para detectar tumores malignos de intestino delgado. Una limitación importante de la enteroclisia es la incapacidad para detectar lesiones planas. El cribado mediante TC de abdomen es la modalidad de imagen utilizada con mayor frecuencia en la práctica clínica diaria, y se trata de una buena técnica para diagnosticar tumores primarios y enfermedades metastásicas. La RM parece ser superior a la TC, en especial en lo referente a la detección de metástasis hepáticas, así como a la caracterización de sarcomas de tejidos blandos.

Los carcinoides y los tumores neuroendocrinos primarios se visualizan mejor mediante gammagrafía con octreótido marcado con indio 111 y/o metayodobencilguanidina

(MIBG).⁵ Más del 90% de los tumores carcinoides expresan receptores de somatostatina, y la gammagrafía con octreótido utilizando el marcador indio 111 tiene una elevada sensibilidad (del 80 al 100%). Una amplia variedad de cánceres de intestino delgado, incluidos adenocarcinomas, linfomas y GIST, muestran captación en la tomografía por emisión de positrones (PET). Sin embargo, la PET no resulta de utilidad para diagnosticar tumores carcinoides, porque no suelen mostrar avidéz por la FDG de la PET.

La endoscopia con videocápsula se basa en el uso de un dispositivo endoscópico inalámbrico para visualizar todo el intestino delgado. Las principales indicaciones para esta técnica son la evaluación de una hemorragia GI de origen desconocido y una posible enfermedad de Crohn. En el 2-3% de los pacientes que se someten a una endoscopia con cápsula por hemorragia GI, se detecta un tumor. La endoscopia con cápsula también permite evaluar el intestino delgado en pacientes con poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Peutz-Jeghers, aunque se desconoce su utilidad clínica como prueba de cribado de rutina en estos pacientes.

Las técnicas de endoscopia profunda facilitan la inserción de una sonda en el intestino delgado utilizando endoscopios largos. El intestino delgado puede examinarse en sentido anterógrado (desde la boca) o retrógrado (desde el colon), lo que permite la exploración directa de la mayor parte de su longitud. Estos métodos son más invasivos que la endoscopia con cápsula, pero tienen potenciales ventajas para la biopsia tisular, la polipectomía inmediata y el control directo de la hemorragia.

Vigilancia

En pacientes con alguno de los diversos síndromes de cáncer de colon familiar (incluidos la poliposis adenomatosa familiar, el cáncer colorrectal hereditario no poliposo y el síndrome de Peutz-Jeghers) se requiere vigilancia periódica del intestino delgado. Los pacientes con poliposis adenomatosa familiar también deben someterse a una esofagogastroduodenoscopia regular de cribado como parte del diagnóstico estudio inicial, que deberá repetirse a intervalos de entre 1 y 5 años, dependiendo de la presencia y del grado de la poliposis duodenal. Los pacientes con cáncer colorrectal hereditario no poliposo presentan de manera característica un mayor riesgo de carcinomas de intestino delgado, que, de hecho, pueden ser la primera manifestación de su enfermedad. El cáncer de intestino delgado asociado a cáncer colorrectal hereditario no poliposo se presenta en general a una edad más joven (mediana de 39 años), y el duodeno es la localización más frecuente de la enfermedad (en torno al 50% de los casos). Debe contemplarse el cribado a partir de los 30 años. Los pacientes con adenomas de intestino delgado o tumores carcinoides esporádicos deben someterse a colonoscopia, por su mayor riesgo de neoplasia de colon. Actualmente no existen pautas específicas para la vigilancia de rutina de pacientes que se han sometido a resección de carcinomas de intestino delgado.

Estadificación

La estadificación de los tumores de intestino delgado varía en función de sus características histológicas. Los adenocarcinomas, los GIST y los cánceres neuroendocrinos se estadifican mediante clasificaciones específicas dentro del sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC). En cambio, los linfomas no hodgkinianos (cap. 176) se estadifican de acuerdo con un sistema Ann Arbor modificado, utilizado originariamente para la estadificación de la enfermedad de Hodgkin (cap. 177).

TRATAMIENTO

Tto

En general, la extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección para los tumores localizados de intestino delgado, y la extensión de la resección quirúrgica depende de la histología y de la ubicación del tumor.⁶ Para los adenocarcinomas localizados en las dos primeras porciones del duodeno, generalmente se requiere una pancreatoduodenectomía extensa, mientras que es posible que pequeños carcinomas intestinales de intestino delgado distal requieran solamente una resección segmentaria o local amplia del tumor y de los ganglios linfáticos regionales. La resección en bloque se recomienda para los tumores endocrinos de bajo grado, incluyendo los ganglios linfáticos regionales. En cambio, los GIST no requieren linfadenectomía, a menos que los ganglios linfáticos sean manifiestamente anómalos en el momento de la cirugía. La intervención quirúrgica no suele ser la estrategia terapéutica primaria para los linfomas, aunque puede considerarse para linfomas de bajo grado, y es posible que también sea necesaria para tratar complicaciones como la obstrucción o la perforación. Los tumores benignos de intestino delgado (como los lipomas que se encuentran de forma accidental) requieren simplemente observación. Los adenomas pequeños se pueden extirpar mediante polipectomía endoscópica, pero los adenomas vellosos periampulares requieren, en ocasiones, pancreatoduodenectomía (vídeo 184-1).

Tratamiento complementario

El papel del tratamiento complementario (adyuvante) depende del tipo específico de cáncer de intestino delgado. Los tumores benignos resecaados por completo no requieren tratamiento adicional. Los adenocarcinomas de intestino delgado se tratan, en general, de forma similar al cáncer colorrectal, y la reco-

mendación habitual es administrar 6 meses de quimioterapia sistémica a base de fluoropirimidinas en pacientes con afectación de ganglios linfáticos. Los tumores malignos neuroendocrinos moderadamente diferenciados y completamente resecaados no requieren tratamiento complementario. En los GIST de alto riesgo, el imatinib postoperatorio reduce la recidiva y 3 años de tratamiento mejoran la supervivencia en comparación con 1 año de tratamiento, especialmente en pacientes con ciertas delecciones del exón 11 de *Kit*, así como con delecciones que afectan a los codones 557 o 558 del exón 11. Para linfomas de bajo y alto grado se recomienda la quimioterapia sistémica postoperatoria (cap. 176). Para otros sarcomas de tejidos blandos, el tratamiento complementario no desempeña un papel definitivo después de la resección quirúrgica.

Enfermedad metastásica

Los carcinomas metastásicos de intestino delgado suelen tratarse mediante regímenes de quimioterapia sistémica probadamente eficaces contra el cáncer colorrectal, aunque no existen datos a favor de ningún tratamiento específico. Cuando se trata con imatinib a los pacientes con GIST metastásicos, la supervivencia media es de cerca de 4 años, con una tasa de supervivencia estimada a 10 años de aproximadamente el 20%.⁴ Si los pacientes desarrollan resistencia al imatinib, el sunitinib y/o el regorafenib pueden ser tratamientos eficaces de segunda línea.⁴ Para los carcinoides metastásicos no susceptibles de resección quirúrgica, los análogos de la somatostatina, como el octreótido y el lanreótido, son las principales opciones de tratamiento, si bien se han utilizado fármacos como el fluorouracilo, la estreptozocina y la doxorubicina, con modesta actividad clínica (v. tabla 169-4).

PRONÓSTICO

El pronóstico general de los cánceres de intestino delgado depende del subtipo patológico específico. Para los carcinomas de intestino delgado, la supervivencia a 5 años es del 50 al 85% para pacientes en estadio de I a III, pero de apenas un 5% para el estadio IV. La localización del tumor también es un determinante importante del pronóstico, ya que las tasas de supervivencia son peores para los tumores duodenales primarios que para los tumores primarios de íleon y yeyuno. Otros factores asociados a mal pronóstico son escasa diferenciación, afectación de ganglios linfáticos, metástasis a distancia e invasión linfocelular. Los carcinoides (cap. 219) son poco activos como rasgo característico, y las tasas de supervivencia a 5 años oscilan entre un 50 y un 95%, dependiendo del estadio de la enfermedad. El pronóstico de los GIST de intestino delgado depende de la localización del tumor (los tumores distales tienen peor pronóstico), del tamaño y de la actividad mitótica, así como de la idoneidad de la resección quirúrgica. Sin embargo, las tasas de supervivencia a 5 años son aproximadamente del 80% con tratamiento con imatinib, incluso cuando no es posible la resección quirúrgica completa. Para linfomas de intestino delgado, la tasa de supervivencia a 5 años es superior al 60%, aunque varía dependiendo del subtipo histológico.

NEOPLASIAS DE INTESTINO GRUESO

En EE. UU., el cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más frecuente, con una incidencia anual aproximada de 135.000 casos.⁷ También es la segunda causa principal de muerte por cáncer, y es responsable de casi 50.000 muertes al año. En todo el mundo, se diagnostican 1,2 millones de nuevos casos de cáncer colorrectal al año, y alrededor de 600.000 pacientes mueren por esta causa. Para el individuo promedio, el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal durante su vida es alto, equivalente aproximadamente a 1 de cada 20 personas.

EPIDEMIOLOGÍA

En torno al 75% de los cánceres de intestino grueso se originan en el colon proximal. El cáncer colorrectal es más frecuente en ancianos, con una mediana de edad del alrededor de 73 años, aunque en torno al 10% de los casos se presentan en pacientes menores de 50 años. La incidencia general y la mortalidad por cáncer colorrectal han disminuido considerablemente en las últimas dos décadas, en especial en mayores de 50 años. Sin embargo, la incidencia de cáncer colorrectal en adultos menores de 50 años ha aumentado en más de un 20% desde el año 2000, debido, sobre todo, al incremento de los tumores en el colon distal y el recto. La incidencia general de cáncer de colon distal o del lado izquierdo ha disminuido, probablemente por la eficacia del cribado para el diagnóstico del cáncer de intestino grueso distal, aunque, en EE. UU., la incidencia de cáncer de colon proximal o del lado derecho ha experimentado un aumento constante.

El cáncer colorrectal es más frecuente en los hombres que en las mujeres, y los hombres lo desarrollan cuando son, como promedio, entre 5 y 10 años más jóvenes que las mujeres. La mortalidad por cáncer colorrectal también es un 25% mayor en los hombres. En EE. UU., de todos los grupos étnicos, los afroamericanos muestran las tasas más altas de cáncer colorrectal, y la enfermedad se presenta en ellos, de media, entre 5 y 10 años antes que, en los pacientes blancos, con una frecuencia especialmente aumentada en los menores de 50 años. La mortalidad asociada al cáncer colorrectal es un 20% más alta en la población afroamericana que en la población blanca.

BIOPATOLOGÍA

Los adenocarcinomas representan más del 90% de los cánceres colorrectales. Otros subtipos histológicos relativamente poco frecuentes son cánceres neuroendocrinos, carcinomas epidermoides, hamartomas, linfomas y sarcomas (incluidos los GIST). También se observan tumores compuestos, en su mayoría adenocarcinomas con características neuroendocrinas.

Los adenocarcinomas colorrectales se desarrollan en el epitelio glandular cilíndrico de la mucosa. Alrededor del 20% de los adenocarcinomas no producen mucina, y los cánceres mucinosos tienden a desarrollarse en el lado derecho del colon, localización que se asocia a peor pronóstico general que el de los subtipos no mucinosos. El subtipo de carcinoma medular, que se caracteriza por grandes células eosinofílicas, presenta una fuerte presencia de linfocitos infiltrantes de tumores. Estos tumores muestran alto grado de inestabilidad de microsátélites, debido a que son deficientes en una o más de las proteínas de reparación de los errores de emparejamiento. Los carcinomas medulares aparecen con mayor frecuencia en el lado derecho del colon, se observan en mujeres mayores y muestran menor probabilidad de diseminarse a los ganglios linfáticos. En general, el subtipo medular tiene un pronóstico relativamente favorable. El cáncer de células en anillo de sello se caracteriza por un gran número de células tumorales aisladas, con desplazamiento nuclear por la mucina intracitoplásmica. Los tumores en anillo de sello son agresivos en cuanto a presentación clínica y se asocian a peor pronóstico.

Los cánceres neuroendocrinos comprenden los tumores carcinoides (cap. 219) y los carcinomas de células pequeñas. Los tumores carcinoides, que son el segundo tipo de neoplasias colorrectales más comunes después de los adenocarcinomas, son más frecuentes en personas no blancas y se asocian a pronóstico favorable. En el intestino distal, los carcinoides rara vez son hormonalmente inactivos. Los cánceres neuroendocrinos poco diferenciados, como el carcinoma verdadero de células pequeñas, son los más agresivos, presentan habitualmente metástasis hepática y otras metástasis a distancia, y tienen, en general, mal pronóstico. Sin embargo, a diferencia de los carcinoides, los tumores neuroendocrinos poco diferenciados responden mejor a la quimioterapia sistémica, al menos inicialmente.

Los carcinomas epidermoides suelen ser del subtipo de células escamosas. En general, son más frecuentes en mujeres y personas de origen hispano. Más del 90% de los carcinomas epidermoides se localizan en el recto y suelen ser moderada o escasamente diferenciados.

Los linfomas primarios del intestino grueso constituyen el 10-20% de los linfomas GI, aunque son menos del 1% del total de los cánceres colorrectales. El ciego es la localización más habitual, y son más frecuentes en hombres y ancianos. La gran mayoría de estos linfomas de intestino grueso tienen su origen en linfocitos B.

Los sarcomas de intestino grueso son relativamente infrecuentes y, en su mayor parte, son leiomiomas (cap. 192). Estos tumores suelen presentarse en el recto, donde se localizan generalmente en el momento del diagnóstico, con independencia de su grado. Los GIST y los sarcomas de Kaposi (cap. 366) se desarrollan en el intestino grueso.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de cáncer colorrectal esporádico, que representa entre el 80 y el 85% de los casos, son edad avanzada, sexo masculino, ascendencia afroamericana, antecedentes familiares, enfermedad intestinal inflamatoria, obesidad, diabetes mellitus y resistencia a la insulina, consumo de tabaco y consumo de alcohol. El consumo de carne roja o alimentos procesados y la ingesta reducida de fibra, verduras de hoja verde

y frutas también contribuyen al riesgo de cáncer colorrectal. La presencia de ciertos microorganismos en la microbiota intestinal, incluidos bacterias (*Streptococcus bovis*, *Fusobacterium* y varias cepas de *E. coli*) y virus (virus del papiloma humano), es un factor de riesgo. Los factores asociados a un riesgo reducido de cáncer colorrectal son: mayor actividad física y ejercicio; mayor ingesta dietética de fibra, frutas y verduras; uso regular de ácido acetilsalicílico y agentes antiinflamatorios no esteroideos, y uso de suplementos de ácido fólico, calcio y vitamina D.

La edad es el factor más poderoso de riesgo de cáncer colorrectal esporádico, con aumento de él a partir de los 50 años. Los antecedentes familiares son importantes, incluso en ausencia de síndromes definidos de cáncer de colon familiar. Si un familiar de primer grado tiene cáncer colorrectal, el riesgo de que la persona en cuestión lo desarrolle es de 2 a 3 veces mayor, y el riesgo se multiplica por 5 o 6 cuando dos familiares de primer grado tienen cáncer colorrectal. Incluso si un familiar de primer grado tiene un adenoma, el riesgo de cáncer colorrectal se multiplica por dos. Los pacientes con antecedentes de enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn (cap. 132) registran un riesgo de cáncer colorrectal un 60% más alto que la población general, y el riesgo guarda relación con la extensión y la duración de la afectación del intestino grueso.

Síndromes de cáncer colorrectal familiar

Varios síndromes familiares bien definidos se asocian a mayor riesgo de cáncer colorrectal. Estos síndromes son cáncer colorrectal hereditario no poliposo (CCHNP), síndrome de Muir-Torre, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Turcot, poliposis asociada a *MUTYH*, síndrome de Peutz-Jeghers y poliposis juvenil (tabla 184-1).

El CCHNP, también conocido como síndrome de Lynch, es el síndrome hereditario de cáncer colorrectal más frecuente y representa aproximadamente el 2% del total de casos de neoplasia maligna colorrectal. La causa es una mutación autosómica dominante de pérdida de función con alta penetrancia en la línea germinal, en los genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*) que reparan los errores de emparejamiento de pares de bases de ADN que ocurren durante la replicación de este. Los criterios de Ámsterdam definen el CCHNP en los siguientes términos: 1) se ha diagnosticado cáncer asociado a CCHNP (cáncer colorrectal o cánceres de estómago, intestino delgado, pelvis renal, uréter o endometrio) en tres o más familiares, uno de los cuales es familiar de primer grado de los otros dos, en ausencia de poliposis adenomatosa familiar; 2) se ha desarrollado cáncer colorrectal en al menos dos generaciones sucesivas, y 3) uno o más miembros de la familia fueron diagnosticados antes de los 50 años, siendo uno familiar de primer grado de los otros dos. Los criterios de Bethesda revisados definen la existencia de CCHNP cuando: 1) se diagnostica cáncer colorrectal en un paciente menor de 50 años de edad; 2) se diagnostican cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico u otros tumores asociados al síndrome de Lynch, independientemente de la edad; 3) el cáncer colorrectal tiene alto grado de inestabilidad de microsátélites en un paciente menor de 60 años; 4) se diagnostica cáncer colorrectal en uno o más familiares de primer grado con cáncer por síndrome de Lynch, con uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años; 5) se diagnostica cáncer colorrectal en dos o más familiares de primer o segundo grado con cáncer por síndrome de Lynch, independientemente de la edad.

La mediana de edad para el diagnóstico de CCHNP se sitúa hacia la mitad de la quinta década de vida, es decir, entre 25 y 30 años por debajo de la edad de presentación del cáncer colorrectal esporádico. Aunque los pacientes pueden presentar varios adenomas, no se observa la poliposis difusa característica de la poliposis adenomatosa familiar. Son

TABLA 184-1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS SÍNDROMES DE CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIOS

SÍNDROME	HISTOLOGÍA DE LOS PÓLIPOS	DISTRIBUCIÓN DE LOS PÓLIPOS	EDAD DE INICIO	RIESGO DE CÁNCER DE COLON	LESIÓN GENÉTICA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	LESIONES ASOCIADAS
Poliposis adenomatosa familiar	Adenoma	Intestino grueso, duodeno	16 años (intervalo, 8-34 años)	100%	5q (gen <i>APC</i>)	Hemorragia rectal, dolor abdominal, obstrucción intestinal	Desmoides, HCEPR
Síndrome de Peutz-Jeghers	Hamartoma	Intestino grueso y delgado	Primera década	Ligeramente superior a la media	19p (<i>STK11</i>)	Posible hemorragia rectal, dolor abdominal, invaginación	Manchas de pigmento de melanina orocutáneas, otros tumores
Poliposis asociada a <i>MUTYH</i>	Adenoma	Intestino grueso, duodeno	45-50 años (intervalo, 13-60 años)	75% (intervalo, 50-100%)	1p (gen <i>MUTYH</i>)	Hemorragia rectal, dolor abdominal, obstrucción intestinal	HCEPR, osteomas
Poliposis juvenil	Hamartoma (ocasionalmente adenoma)	Intestino grueso y delgado	Primera década	≈9%	<i>PTEN</i> , <i>SMAD4</i> , <i>BMPRI</i>	Posible hemorragia rectal, dolor abdominal, invaginación	MAV pulmonares
Cáncer de colon hereditario no poliposo	Adenoma	Intestino grueso	40 años (intervalo, 18-65 años)	30%	Genes de reparación de los errores de emparejamiento*	Hemorragia rectal, dolor abdominal, obstrucción intestinal	Otros tumores (p. ej., de ovario, útero, páncreas, estómago)

*Incluidos hMSH2, hMSH3, hMSH6, hMLH1, hPMS1 y hPMS2.

HCEPR, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina; MAV, malformación arteriovenosa.



FIGURA 184-3. Colon resecado de un paciente con poliposis adenomatosa familiar.

comunes los tumores sincrónicos y metacrónicos. Los cánceres de colon asociados a CCHNP muestran predominio de lado derecho (antes de la flexura esplénica). A menudo, estos cánceres están poco diferenciados, si bien tienen en general mejor pronóstico que los cánceres colorrectales esporádicos típicos. Los pacientes con CCHNP también están expuestos a mayor riesgo de padecer otros tumores sólidos, especialmente carcinoma endometrial, así como cánceres de ovario (cap. 189), estómago (cap. 183), intestino delgado, páncreas (cap. 185), vías hepatobiliares (cap. 186) y uréter (cap. 187).

El síndrome de Muir-Torre es un síndrome autosómico dominante infrecuente, subtipo del CCHNP. Como ocurre con el CCHNP, el síndrome de Muir-Torre se origina a partir de mutaciones en los genes de reparación de los errores de emparejamiento del ADN (*hMLH1*, *hMSH2* y *MSH6*), y los pacientes presentan cáncer colorrectal y de las vías genitourinarias, y lesiones cutáneas, entre ellas queratoacantomas y tumores sebáceos.

La poliposis adenomatosa familiar, enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta, es el resultado de una mutación en el gen de la poliposis colónica (*APC*). Los pacientes presentan entre cientos y miles de pólipos adenomatosos (fig. 184-3), que aparecen de manera relativamente uniforme por todo el colon, generalmente a principios de la segunda década de vida. Los síntomas gastrointestinales suelen presentarse en la tercera o la cuarta década de vida y casi todos los pacientes no tratados desarrollan cáncer colorrectal hacia los 40 años. Los adenomas de intestino delgado, generalmente presente en el duodeno, se observan en un porcentaje que oscila entre el 45 y el 90% de los casos, y el cáncer duodenal periampular se desarrolla aproximadamente en el 10% de los pacientes. Los pacientes con una forma atenuada de poliposis adenomatosa familiar tienen menos de 100 adenomas de colon, con predominio en el colon derecho, y desarrollan cáncer colorrectal alrededor de 10 años más tarde.

El síndrome de Gardner, subtipo de poliposis adenomatosa familiar que también tiene su causa en mutaciones del gen *APC*, se caracteriza por manifestaciones clínicas extraintestinales, entre ellas tumores de tejidos blandos (como lipomas, quistes sebáceos y fibrosarcomas), dientes supernumerarios, tumores desmoides, osteomas (particularmente mandibular), fibromatosis mesentérica e hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina. El síndrome de Gardner y la poliposis adenomatosa familiar se diferencian por variaciones en la localización de la mutación de *APC*, la modificación de genes y factores ambientales. Sin embargo, los pólipos adenomatosos que aparecen en el síndrome de Gardner y en la poliposis adenomatosa familiar tienen un potencial similar de malignidad, por lo que las recomendaciones de tratamiento y cribado también son similares.

El síndrome de Turcot es la combinación de poliposis colorrectal, cáncer colorrectal y neoplasia maligna del sistema nervioso central. Las mutaciones del gen *APC* causan dos tercios de los casos, mientras que el otro tercio resulta de las mismas mutaciones del gen de reparación de los errores de emparejamiento del ADN que se observan en el CCHNP. Las neoplasias malignas del sistema nervioso central comprenden meduloblastomas, glioblastomas y ependimomas.

La poliposis asociada a *MUTYH*, un síndrome autosómico recesivo, se debe a mutaciones en el gen *MUTYH* (también llamado MYH [homólogo de mutY]). Los defectos subyacentes en la reparación de la escisión de base, así como las mutaciones adquiridas en el gen *APC* y otros genes (p. ej., *KRAS*), inducen poliposis colónica y mayor riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal. Entre el 0,4 y el 0,7% de los pacientes que desarrollan cáncer colorrectal tienen una mutación homocigota de *MUTYH*. El fenotipo es similar al de una poliposis adenomatosa familiar atenuada. Los pacientes tienen hasta cientos de adenomas en todo el colon y también pueden presentar múltiples pólipos hiperplásicos, así como adenomas serrados. En comparación con los de la poliposis adenomatosa familiar, los cánceres colorrectales de la poliposis asociada a *MUTYH* muestran mayor probabilidad de ser del lado derecho, con un promedio de edad de 45 a 50 años. Los rasgos extracolónicos son pólipos gastroduodenales, carcinoma duodenal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, osteomas e hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina.

El síndrome de Peutz-Jeghers es un síndrome autosómico dominante, infrecuente, pero con elevada penetrancia, causado por una mutación en el gen de la serina-treonina cinasa (*STK11*), que se localiza en el cromosoma 19p. Casi todos los pacientes tienen manchas características de melanina en los labios, la mucosa bucal y la piel. La edad promedio en el momento del diagnóstico corresponde a la tercera década de vida. El

síndrome se caracteriza por pólipos hamartomatosos benignos, predominantemente en el intestino delgado, el estómago y el colon, acompañados a veces de pólipos adenomatosos e hiperplásicos. Los síntomas más frecuentes son invaginación del intestino delgado, obstrucción y hemorragia digestiva. Casi el 50% de los pacientes desarrollan una neoplasia maligna hacia los 65 años, con mayor frecuencia en el intestino delgado, el estómago, el colon, el páncreas, los testículos, las mamas, los ovarios, el cuello uterino o el útero. Debido a la falta de amplia disponibilidad de pruebas genéticas, los familiares de primer grado deben someterse a exámenes anuales de cribado desde el nacimiento, buscando especialmente manchas melanóticas, pubertad precoz y tumores testiculares.

La poliposis familiar juvenil (no neoplásica, hamartomatosa) es un síndrome infrecuente (< 1 de cada 100.000 nacimientos), en el que los pacientes desarrollan 10 o más pólipos hamartomatosos, no neoplásicos (histológicamente distintos de los observados en el síndrome de Peutz-Jeghers), en todo el tubo digestivo. La causa es una mutación autosómica dominante con elevada penetrancia en el gen *SMAD4*, *PTEN* o *BMPRIA*. Los síntomas y signos incluyen dolor abdominal, hemorragia rectal, obstrucción intestinal y anemia en la adolescencia temprana. También se observan malformaciones arteriovenosas pulmonares. El riesgo de neoplasia puede ser hasta del 20%, con una mediana de edad de 37 años.

Pólipos de colon

Un pólipo es una masa de células epiteliales visible macroscópicamente y que protruye de la superficie de la mucosa hacia la luz intestinal. Puede ser plano, sésil o pedunculado (unido por un tallo). Los pólipos son no neoplásicos o neoplásicos (adenomatosos). Suelen ser asintomáticos, aunque en ocasiones causan hemorragia, prolapso u obstrucción. Los pólipos no neoplásicos no son premalignos, pero los pólipos neoplásicos pueden convertirse en un cáncer verdadero.

PÓLIPOS NO NEOPLÁSICOS

Alrededor de 50% de todos los pólipos del intestino grueso en personas de riesgo promedio y mayores de 50 años son no neoplásicos (no adenomatosos). Los pólipos no adenomatosos pueden ser hiperplásicos, inflamatorios, linfoides o juveniles. Los pólipos hiperplásicos suelen obedecer a maduración anómala de las células epiteliales de la mucosa. En general, los pólipos hiperplásicos son pequeños y se observan principalmente en el colon sigmoide distal y el recto. Los pólipos hiperplásicos no son premalignos.

A menudo, los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (cap. 132) tienen seudopólipos inflamatorios, que se distinguen de los pólipos neoplásicos solo por biopsia. Los pólipos linfoides contienen tejido linfocitario intramucoso abundante. Los pólipos juveniles son malformaciones focales hamartomatosas que tienen su causa en un desarrollo anómalo de la lámina propia y que suelen observarse en el recto de niños de corta edad. Requieren tratamiento solo si son sintomáticos (p. ej., por obstrucción, hemorragia grave).

PÓLIPOS ADENOMATOSOS

Los pólipos adenomatosos crónicos (adenomas) son tumores glandulares benignos con potencial maligno. En el examen anatomopatológico, pueden presentar displasia, de bajo o alto grado. Los pólipos adenomatosos tienen una distribución anatómica similar a la del adenocarcinoma colorrectal, pueden variar en tamaño y son sésiles, planos o pedunculados. Hay evidencia que indica de manera abrumadora que se trata de lesiones precursoras del adenocarcinoma colorrectal. El cribado, la detección precoz y la extirpación de pólipos adenomatosos reducen considerablemente el riesgo de posterior cáncer colorrectal.

EPIDEMIOLOGÍA

Los pólipos adenomatosos son relativamente frecuentes y se hacen más comunes con la edad: más del 15% de las mujeres sanas y más del 25% de los hombres sanos mayores de 50 años tienen adenomas. La prevalencia de los adenomas tiende a ser mayor en los países occidentales y donde es mayor la frecuencia de cáncer colorrectal. Además de los riesgos genéticos definidos arriba mencionados a propósito de los síndromes de cáncer colorrectal familiar, incluso los adenomas esporádicos muestran agregación familiar; por ejemplo, si un familiar positivo de primer grado de un individuo tiene un pólipo adenomatoso, el riesgo de la persona en cuestión aumenta. En EE. UU., los afroamericanos presentan un riesgo más alto que los blancos de origen europeo, cuyo riesgo es, a su vez, similar al de asiáticos e hispanos.

BIOPATOLOGÍA

Las células epiteliales del intestino grueso se encuentran en proceso continuo de autorrenovación, completándose una reposición cada entre 3 y 8 días. Los pólipos adenomatosos se deben a la adquisición de mutaciones específicas de secuencia que favorecen la proliferación celular por encima de la muerte celular. Las células indiferenciadas se acumulan en la superficie luminal, continúan dividiéndose y, en última instancia, forman una masa de tejido adenomatoso.

Los adenomas pueden ser tubulares, vellosos o tubulovellosos. La mayoría de los adenomas (70-85%) extirpados por colonoscopia son tubulares. En general, son pequeños, pedunculados y compuestos por glándulas displásicas que se dividen y ramifican a partir de la superficie mucosa. Los adenomas tubulares rara vez presentan displasia de alto grado o carcinoma *in situ*. En cambio, los adenomas vellosos (< 5% del total de los adenomas) suelen ser grandes, sésiles y compuestos por un epitelio displásico, que se proyecta hacia

la luz intestinal. A menudo, los adenomas vellosos muestran displasia de alto grado o incluso carcinoma *in situ*. Los adenomas tubulovillosos (el 10-25% de todos los adenomas) incluyen componentes tubulares y vellosos. Un adenoma se considera «avanzado» si mide al menos 1 cm o presenta histología vellosa o displasia de alto grado. Los pacientes con adenomas avanzados o con tres o más adenomas corren un riesgo mucho mayor de desarrollar cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico. En un paciente con un primer adenoma documentado, el riesgo de que padezca un adenoma adicional es de entre el 30 y el 50%.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pólipos adenomatosos son asintomáticos y se detectan por cribado colorrectal. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar un resultado positivo en un análisis de sangre oculta en heces, aun siendo asintomáticos, o con evidencia clara de hemorragia GI baja. Menos del 5% del total de los adenomas se convertirán en carcinomas. Ello sucede en el 1-3% de los pólipos menores de 1 cm, en el 10% de los pólipos de entre 1 y 2 cm y en el 40% de los pólipos mayores de 2 cm. Todos los adenomas muestran algo de displasia, que, si es de alto grado, conlleva un riesgo aproximado del 30% de transformación maligna.

DIAGNÓSTICO

El cáncer de colon y recto puede diagnosticarse mediante varios métodos, entre ellos endoscopia, radiografía con bario o TC (colonoscopia virtual). La colonoscopia es el método preferido, debido a su alta precisión y a que permite realizar una biopsia y extirpar la mayoría de los pólipos de inmediato. No obstante, esta técnica puede no detectar entre un 6 y un 12% de los pólipos grandes (≥ 1 cm) y un 5% de los cánceres. En comparación, los enemas opacos pueden pasar por alto alrededor del 50% de los pólipos mayores de 1 cm. La colonografía por TC es sensible para detectar pólipos grandes (> 1 cm, $> 85\%$) y detectar cánceres (96%), pero es mucho menos sensible y específica para pólipos menores de 1 cm. Aunque la colonografía por TC no es invasiva y es relativamente rápida, requiere preparación intestinal y expone al paciente a radiación ionizante. Cabe señalar que las neoplasias colorrectales no polipoides (planas y deprimidas), que son carcinomatosas con mayor probabilidad que las lesiones polipoides, se identifican por colonoscopia en casi el 10% de los adultos asintomáticos y sintomáticos, pero es mucho menos probable que se diagnostiquen con radiografía de bario o TC.

La sigmoidoscopia flexible, que puede emplearse para el cribado de personas asintomáticas de riesgo promedio, detecta solo entre el 50 y el 60% de todos los pólipos y cánceres. Los pacientes con pólipos detectados mediante radiografía con bario, tomografía computarizada o sigmoidoscopia flexible deben someterse a una colonoscopia, para extirpar la lesión y buscar otros posibles pólipos o lesiones masivas. Cuando los pacientes con pólipos descubiertos mediante sigmoidoscopia flexible se someten también a una colonoscopia, la incidencia de cáncer colorrectal se reduce aproximadamente en un 80%. Esta necesidad de una posterior colonoscopia explica el interés por el uso de esta prueba como modalidad inicial de cribado.

PÓLIPOS SERRADOS

Los adenomas serrados séiles son un tipo de lesión neoplásica reconocido recientemente, con predominio en el colon derecho y potencial maligno al menos tan alto como el de los carcinomas convencionales.⁸ Tienen un patrón de crecimiento en criptas, desorganizado y deformado, y, debido a que son séiles o planos, su visualización mediante endoscopia puede resultar difícil. Su patogenia reside en la hipermetilación de islas CpG («CIMP alto») y en el gen de reparación de los errores de emparejamiento *MLH1*, en presencia de mutaciones de *BRAF*. Como consecuencia de ello, los pólipos serrados muestran un alto grado de inestabilidad de microsatélites.

Los adenomas serrados tradicionales son infrecuentes e histológicamente distintos de los adenomas serrados séiles. Suelen mostrar displasia de alto grado y, en muchas ocasiones, carcinoma *in situ*.

La prueba de detección de CCHNP puede realizarse mediante el análisis de inestabilidad de microsatélites del tumor y la tinción de los productos proteicos de los genes de reparación de los errores de emparejamiento (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*). Una prueba positiva no supone un diagnóstico definitivo de CCHNP, ya que hasta el 15% de los cánceres colorrectales esporádicos pueden tener estas características. Generalmente se prefieren las pruebas de línea germinal en sangre periférica, aunque también es posible analizar la saliva o una muestra tomada mediante hisopo bucal para confirmar la presencia de mutaciones en uno de los genes de reparación de los errores de emparejamiento y para establecer el diagnóstico definitivo de CCHNP.

TRATAMIENTO

Los pólipos neoplásicos deben extirparse mediante endoscopia para reducir el riesgo de posterior cáncer colorrectal. Generalmente, un adenoma pedunculado puede extirparse intacto mediante polipectomía con asa (vídeo 184-2), mientras que los pólipos séiles pueden requerir una resección fragmentaria con asa. El estudio anatomopatológico debe valorar la presencia o ausencia de

cáncer; si se identifica tejido maligno, se deben evaluar el grado histológico, la diseminación vascular y linfática, y el margen libre de adenoma. Los aspectos histopatológicos desfavorables que requieren resección quirúrgica inmediata después de la polipectomía endoscópica comprenden histología poco diferenciada, invasión vascular, invasión linfática y resección incompleta.⁹ Los pólipos pedunculados malignos pueden tratarse mediante resección endoscópica sola, siempre y cuando el cáncer se limite a la submucosa y no existan características histológicas desfavorables. Cuando se extirpa un pólipo séil por vía endoscópica, ha de sopesarse en cada paciente el riesgo potencial de recidiva o afectación de los ganglios linfáticos, frente al riesgo que supondría una intervención quirúrgica definitiva.

TABLA 184-2 INTERVALOS DE VIGILANCIA CON COLONOSCOPIA

HALLAZGO MÁS AVANZADO	INTERVALO
Sin pólipos o con pólipos hiperplásicos pequeños (< 10 mm)	10 años
1-2 adenomas, < 1 cm	5-10 años
3-10 adenomas o adenoma con características vellosas, ≥ 1 cm o con displasia de alto grado	3 años
> 10 adenomas	< 3 años
Adenoma séil ≥ 2 cm, escisión fragmentaria (<i>piecemeal</i>)	2-6 meses
Lesiones serradas:	
• < 10 mm, sin displasia	5 años
• ≥ 10 mm o displasia	3 años

PRONÓSTICO

Los pacientes que se han sometido a extirpación endoscópica de un pólipo serrado adenomatoso o séil previamente diagnosticado tienen mayor riesgo de desarrollar posteriormente adenomas y cáncer colorrectal. La vigilancia recomendada después de la resección depende de las lesiones primarias, del tamaño y de la histología, así como del número de adenomas (tabla 184-2). Si un paciente de bajo riesgo tiene solo uno o dos adenomas tubulares pequeños, la colonoscopia de vigilancia puede posponerse entre 5 y 10 años. En cambio, los pacientes que tienen adenomas múltiples (> 2), adenomas grandes (≥ 1 cm), adenomas con histología vellosa o de alto grado, o adenomas numerosos (> 10) deben someterse a repetición de la colonoscopia en un plazo de 3 años. Después de la extirpación de un adenoma grande (≥ 2 cm) o de la resección fragmentaria de cualquier adenoma, se debe repetir la colonoscopia en un plazo de 6 meses para determinar si la resección original fue completa. Para los pólipos serrados séiles menores de 10 mm y sin displasia, se recomienda una colonoscopia de vigilancia a los 5 años, aunque el intervalo recomendado es de 3 años si el pólipo serrado mostró displasia de alto grado o era un adenoma serrado tradicional (vídeo 184-3).

Adenocarcinoma de colon y recto

BIOPATOLOGÍA

El cáncer colorrectal es causado por un proceso en múltiples pasos, durante el cual se producen varias alteraciones genéticas con el paso del tiempo (fig. 184-4) en una o más de las tres vías siguientes: inestabilidad cromosómica, inestabilidad de microsatélites y fenotipo metilador de islas CpG. La vía de la inestabilidad cromosómica, responsable hasta del 70% de los casos de cáncer colorrectal esporádico, se relaciona más habitualmente con mutaciones en el gen *APC* (gen supresor tumoral) y en el gen *KRAS* (protooncogén que regula la transducción de las señales mitógenas a través de las membranas celulares). En la poliposis adenomatosa familiar, las mutaciones en la línea germinal en el gen *APC* son consecuencia de inestabilidad cromosómica, que produce aneuploidía (desequilibrio en el número de cromosomas), amplificaciones genómicas y pérdida de heterocigosidad (las células tienen solo un alelo del gen por la pérdida de cromosomas individuales durante la mitosis). Otras diversas mutaciones genéticas causan cáncer colorrectal, incluidas la del gen del cáncer de colon (*MCC*) (un gen supresor tumoral), el *p53* (un regulador clave del ciclo celular) y los genes *VEGF*, *MYC*, *MET*, *LYN* y *PTEN*. Muchos de los episodios mutacionales tienen efectos posteriores en la vía de señalización Wnt.

La vía de la inestabilidad de microsatélites es consecuencia de defectos en la reparación de los errores de emparejamiento del ADN. Los microsatélites, secuencias de nucleótidos repetidas cortas, son propensos a los errores por su naturaleza repetitiva. Los tumores con alta inestabilidad de microsatélites son causados por defectos en la función de los genes reparadores de los errores de emparejamiento, en especial *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*. Las mutaciones en la línea germinal en estos genes causan CCHNP (síndrome de Lynch), aunque el silenciamiento de *MLH1* por hipermetilación es el mecanismo molecular más frecuente que subyace a los defectos en la reparación de los

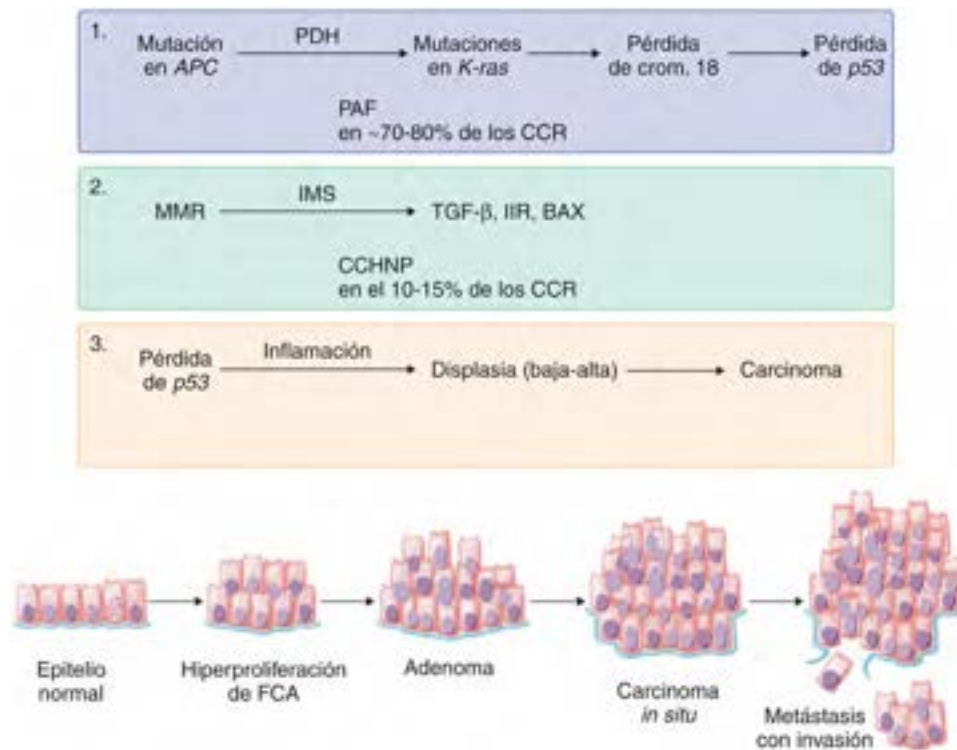


FIGURA 184-4. Base molecular del cáncer colorrectal. Las alteraciones genéticas específicas de secuencia dan lugar a transición del epitelio normal del intestino grueso a cáncer invasivo. BAX, proteínas relacionadas con la apoptosis, CCR, cáncer colorrectal; CCHNP, cáncer colorrectal hereditario no poliposo; FCA, focos de criptas aberrantes; IMS, inestabilidad de microsatélites; IIR, receptor de tipo II; MMR, mutación de la reparación de los errores de emparejamiento; PDH, pérdida de heterocigosidad; TGF-β, factor de crecimiento transformador-β.

errores de emparejamiento en el cáncer colorrectal esporádico. Los tumores con alta inestabilidad de microsatélites, más comunes en mujeres y en el colon derecho, están a menudo poco diferenciados y se asocian a infiltración linfocítica. Cuando los pacientes presentan enfermedad en estadio II, los cánceres de colon con alta inestabilidad de microsatélites se asocian a mejora de la supervivencia.

En la vía del fenotipo metilador de islas CpG, la hipermetilación de las regiones promotoras del ADN silencia los genes supresores tumorales, induciendo carcinogénesis. En el cáncer colorrectal, los genes hipermetilados incluyen *APC*, *MCC*, *MLH1* y *MGMT*. Los tumores con un fenotipo metilador de islas CpG elevado a menudo presentan mutaciones en *BRAF*, están escasamente diferenciados y tienen morfología mucinosa o en anillo de sello y alta inestabilidad de microsatélites. Es probable que el precursor sea un adenoma serrado sésil.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con cáncer de colon en estadio temprano son habitualmente asintomáticos, y el cáncer suele identificarse en pruebas de cribado de rutina. Si aparecen síntomas, lo hacen cuando el tumor prolifera en la luz intestinal o cuando invade estructuras anatómicas adyacentes. Los síntomas frecuentes relacionados con el cáncer colorrectal comprenden dolor abdominal inferior, cambio de la función intestinal, hemorragia GI (cap. 126), anemia y alteraciones del calibre de las heces. Pueden registrarse anorexia, pérdida de peso y fatiga, y las metástasis hepáticas se manifiestan con hepatomegalia, ictericia, plenitud abdominal o ascitis. Los síntomas dependen de la localización primaria (fig. 184-5). Las lesiones proximales se presentan más frecuentemente con anemia ferropénica (cap. 150), debida a hemorragia oculta. El cáncer colorrectal en el colon distal se suele presentar con cambios del hábito intestinal, como estreñimiento o diarrea, y hematoquecia. Los tumores que se desarrollan en el recto generalmente se manifiestan con cambios en el calibre de las heces, hemorragia rectal y dolor rectal. En ciertos casos, cuando el tumor rectal afecta a los plexos nerviosos sacros, hay dolor neuropático significativo.

DIAGNÓSTICO

La anamnesis detallada, la exploración física y la evaluación radiológica son importantes para establecer el diagnóstico. Se le debe preguntar al paciente por los eventuales antecedentes personales de pólipos adenomatosos, cáncer colorrectal o enfermedad intestinal inflamatoria, y por los antecedentes familiares de cáncer colorrectal u otros tumores sólidos. En la exploración física se aprecian en ocasiones lesiones extraintestinales, características de los síndromes de Peutz-Jeghers o Gardner. La enfermedad metastásica del hígado o los ganglios linfáticos puede ser indicada por la presencia de hepatoesplenomegalia o linfadenopatía, mientras que la plenitud abdominal o la ascitis apuntan a posible afectación peritoneal. El tacto rectal revela, en ocasiones, una masa en la región rectal distal o extensión del tumor al escalón rectal o la pelvis. El examen de las heces muestra

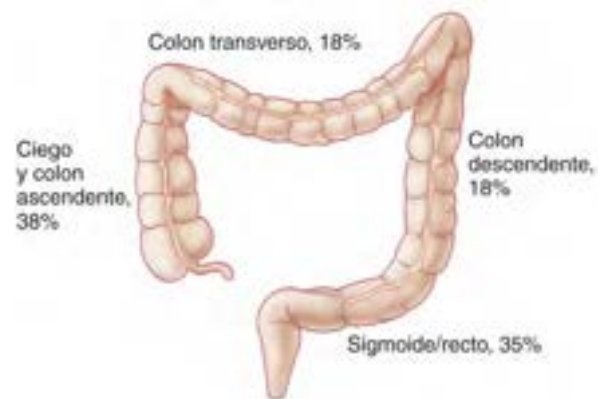


FIGURA 184-5. Sitios de desarrollo de adenomas del intestino grueso.

sangre franca u oculta hasta en el 80% de los casos avanzados. La anemia ferropénica y la elevación de las enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina) y de la bilirrubina sérica pueden ayudar al diagnóstico. Las concentraciones en sangre periférica de los marcadores tumorales (CEA y CA-19-9) están a veces elevadas, si bien estos marcadores séricos son relativamente insensibles y pueden estar elevados en otros tumores sólidos.

Los abordajes destinados a establecer el diagnóstico definitivo de cáncer colorrectal son similares a los empleados para detectar pólipos adenomatosos. La colonoscopia se considera la intervención de referencia para todos los pacientes con sangre oculta en las heces, anemia ferropénica idiopática o síntomas y signos indicativos de cáncer colorrectal (fig. 184-6).

En el cáncer rectal, la ecografía endoscópica (que combina ecografía de alta frecuencia y videoendoscopia) es superior a la TC para estadificar el tumor, determinando con precisión el grado de invasión, así como para detectar posibles ganglios linfáticos hipertrofiados y obtener muestras de ellos. Esta técnica también es altamente sensible para detectar un cáncer rectal recurrente tras una resección anterior baja. La RM estadifica igualmente con precisión el cáncer rectal, y es a veces preferible a la ecografía endoscópica.

Directrices consensuadas recomiendan la obtención de TC de tórax, abdomen y pelvis, porque las metástasis hepáticas avanzadas o el tumor que afecta a estas otras localizaciones a menudo impiden la resección quirúrgica inmediata del tumor primario. Las imágenes de PET, que pueden confirmar la enfermedad sistémica, son útiles antes de la resección de una localización metastásica solitaria, y en pacientes con CEA en

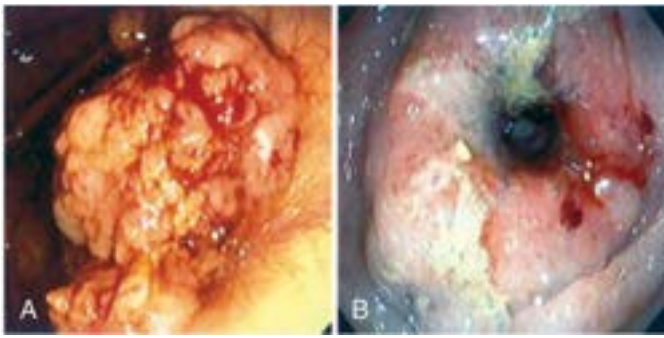


FIGURA 184-6. Aspecto colonoscópico de adenocarcinomas de intestino grueso. A. Crecimiento exofítico en la luz intestinal. B. Lesión estenosante «en corazón de manzana».

aumento o con nuevos síntomas indicativos de enfermedad progresiva, a pesar de que no haya cambios en la TC. La PET se emplea también para evaluar las lesiones anómalas observadas en la TC. Sin embargo, la PET no desempeña un papel específico en la evaluación sistemática de los pacientes con cáncer colorrectal. Las radiografías simples de tórax no son lo bastante sensibles como para detectar la presencia de lesiones metastásicas en los pulmones, y las placas simples abdominales solo resultan útiles para contribuir al diagnóstico de obstrucción intestinal.

El análisis histopatológico es fundamental en el diagnóstico del cáncer colorrectal. Estudios adicionales, destinados a evaluar la expresión inmunohistoquímica de determinadas proteínas celulares clave, contribuyen a identificar adenocarcinomas con origen en un cáncer colorrectal. Por ejemplo, la citoqueratina 20 (CK20) y la homeoproteína (*homeobox*) 2 de tipo caudal (CDX2) son dos de los marcadores más sensibles y específicos utilizados en el diagnóstico del cáncer colorrectal. La inmunohistoquímica también contribuye a establecer el diagnóstico de reparación defectuosa de los errores de emparejamiento, mediante pruebas para detectar la expresión de proteínas de los cuatro principales genes responsables de dicha reparación: *MLH1*, *MSH2*, *PMS2* y *MSH6*.

Prevención (cribado)

El papel del cribado consiste en reducir la mortalidad relacionada con el cáncer colorrectal, eliminando cualquier adenoma precursor y detectando los cánceres verdaderos en un estadio más temprano y, en consecuencia, más curable. Para personas de riesgo promedio, el tiempo de latencia relativamente largo entre el desarrollo del adenoma y el del cáncer es del orden de entre 8 y 12 años, lo que hace que el cáncer colorrectal sea una enfermedad altamente evitable mediante colonoscopia con polipectomía. Para el cáncer colorrectal esporádico, la edad es el principal factor de riesgo, por lo que la mayoría de los pacientes deberían iniciar cribado a los 50 años. El amplio margen de opciones para los individuos de riesgo promedio (tabla 184-3) puede dividirse en dos categorías distintas: pruebas de sangre oculta en las heces o ADN anómalo, y pruebas estructurales, entre las que se cuentan la colonoscopia, la sigmoidoscopia flexible, la colonografía por TC y el enema opaco de doble contraste, aplicadas solas o en combinación.^{10,11} En un ensayo aleatorizado realizado en adultos asintomáticos de entre 50 y 69 años, la colonoscopia una sola vez y las pruebas inmunohistoquímicas fecales resultaron igual de eficaces en la identificación de la presencia de cáncer colorrectal, aunque con la colonoscopia se identificó un mayor número de adenomas (cap. 125). Las actuales directrices de las organizaciones profesionales contemplan múltiples opciones de cribado, pero recomiendan las pruebas estructurales que puedan tanto detectar como prevenir el cáncer colorrectal. Por ejemplo, el American College of Physicians recomienda que el cribado de adultos de riesgo promedio para el cáncer colorrectal empiece a los 50 años, y el de personas de riesgo alto comience a los 40 años (o 10 años antes de la edad a la que le fue diagnosticado un cáncer colorrectal al familiar más joven). La colonoscopia, la sigmoidoscopia flexible o una prueba fecal se recomiendan en pacientes de riesgo promedio, en tanto que las dos primeras son las pruebas recomendadas para los de alto riesgo. La indicación general es la suspensión del cribado del cáncer colorrectal en personas de más de 75 años o con esperanza de vida inferior a 10 años.

Los pacientes con colitis ulcerosa (cap. 132) tienen una probabilidad de 10 a 20 veces mayor de desarrollar cáncer colorrectal que la población general, con una incidencia acumulada a 25 años del orden del 12%. El riesgo es incluso mayor en pacientes con colangitis esclerosante primaria (cap. 146) y colitis ulcerosa. Si la enfermedad de Crohn (cap. 132) afecta a más de un tercio del colon, el riesgo de cáncer colorrectal aumenta de 6 a 8 veces. Los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn extensa han de someterse a una colonoscopia de cribado cada 1 o 2 años, comenzando de 8 a 10 años después del primer diagnóstico. El principal objetivo es identificar la presencia de displasia. La displasia de bajo grado multifocal o cualquier otro tipo de displasia que no pueda extirparse endoscópicamente es indicación de colectomía. En la poliposis adenomatosa familiar, la mutación en el gen *APC* puede identificarse hasta en el 85% de las personas afectadas y resulta útil para el cribado.

TABLA 184-3 MÉTODOS DE CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL*

PRUEBAS	INTERVALO
PRUEBAS QUE DETECTAN PÓLIPOS ADENOMATOSOS O CÁNCER	
Colonoscopia	Cada 10 años
Sigmoidoscopia flexible	Cada 5 años
Colonografía por TC [†]	Cada 5 años
Enema opaco de doble contraste [†]	Cada 5 años
PRUEBAS QUE DETECTAN PRINCIPALMENTE CÁNCER[†]	
Pruebas de sangre oculta en las heces	
• Prueba de sangre oculta en las heces de alta sensibilidad basada en guayaco	Anual
• Prueba inmunohistoquímica fecal	Anual
ADN fecal	Intervalo incierto

*Comenzando a los 50 años en individuos de riesgo promedio.

[†]La prueba positiva debe dar lugar a una colonoscopia completa sin demora. TC, tomografía computarizada.

La prueba de sangre oculta en las heces, basada en resina de guayaco (guayacol) o inmunohistoquímica, detecta la hemoglobina de tumores hemorrágicos. La sensibilidad de las pruebas basadas en guayaco oscila entre el 35 y el 80%. Estas pruebas han de efectuarse en dos muestras fecales de cada tres deposiciones consecutivas, en personas a las que se les haya indicado que, en los 2 días anteriores a la prueba, eviten el ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la vitamina C, la carne roja y la de aves de corral, y el pescado. En ensayos aleatorizados, la prueba basada en guayaco redujo la mortalidad por cáncer colorrectal entre el 15 y el 33%, persistiendo este efecto beneficioso durante 30 años. Las pruebas de base inmunohistoquímica, más sensibles y específicas que las de guayaco, se efectúan de manera similar a estas, pero no requieren restricciones dietéticas y solo necesitan una muestra de heces. Debido a su mejor cumplimiento, las pruebas inmunohistoquímicas identifican 2,5 veces más adenomas avanzados y cánceres colorrectales que las de guayaco y, en la actualidad, son las pruebas de sangre oculta en las heces preferidas. Estas pruebas de sangre oculta en las heces deben repetirse con frecuencia anual, y cualquier resultado positivo debe dar lugar sin demora a una colonoscopia.

El fundamento de las pruebas de ADN fecales consiste en que tanto los adenomas como los carcinomas contienen ADN alterado, que pasa continuamente a las heces. Las pruebas de ADN fecal constan de un panel diseñado para detectar los marcadores de ADN exfoliados, como la mutación en *KRAS*, el *NDRG4* aberrante y la metilación de *BMP3* y la β -actina. Los estudios de ADN fecal identifican hasta el 90% de los pacientes con cáncer colorrectal y el 40% de los que presentan adenomas avanzados. En un ensayo aleatorizado, la sensibilidad de la prueba de ADN fecal multidiana en la detección del cáncer colorrectal fue del 92%, frente al 74% observado para las pruebas inmunohistoquímicas fecales, en tanto que la sensibilidad para detectar lesiones precancerosas avanzadas y pólipos fue también mayor para las pruebas de ADN fecales. No obstante, dichas pruebas son más costosas y se asocian a una tasa superior de falsos positivos. Su intervalo de cribado óptimo no se ha definido con claridad.

La sigmoidoscopia flexible (cap. 125) es una técnica endoscópica que explora el recto y el colon distal hasta la flexura esplénica. Se realiza con mínima preparación intestinal, no requiere sedación y puede ser aplicada en la consulta, por médicos de atención primaria o por personal de enfermería o auxiliar. Con ella se detectan cánceres o pólipos distales con la misma precisión que con la colonoscopia. Cuando se halla un adenoma en la sigmoidoscopia, es necesario realizar una colonoscopia, debido al alto riesgo de presencia de pólipos o cáncer sincrónicos en el colon más proximal. En un ensayo aleatorizado, el cribado con sigmoidoscopia flexible (y posterior colonoscopia, según lo indicado) redujo la incidencia del cáncer colorrectal, tanto distal como proximal, en alrededor del 30%, con una significativa disminución del 50% en la mortalidad solo por cáncer colorrectal distal. En un reciente ensayo aleatorizado, una sigmoidoscopia flexible realizada una sola vez entre los 55 y los 64 años de edad redujo la incidencia del cáncer colorrectal en un 28% y la mortalidad en un 27%. En un análisis conjunto de ensayos aleatorizados, la sigmoidoscopia se demostró eficaz para el cribado del cáncer colorrectal en hombres y en mujeres jóvenes, y redujo la mortalidad por él en hombres tanto jóvenes como de edad avanzada, y en mujeres de menos de 60 años. En cambio, el beneficio clínico de la sigmoidoscopia realizada una sola vez fue inferior, y no estadísticamente significativo, para mujeres de más de 60 años.

La colonoscopia permite la visualización completa del colon y la extirpación de cualquier posible pólipo detectado. En consecuencia, es tanto diagnóstica como preventiva. En EE. UU., esta técnica es aplicada a pacientes sedados, tras una preparación intestinal oral, por médicos específicamente formados. La colonoscopia de cribado encuentra cáncer en alrededor del 1% de los pacientes, adenoma avanzado (tamaño > 10 mm, histología vellosa o displasia de alto grado) en el 5-10% de los casos, y uno o más adenomas

al menos en el 20%. La tasa de complicaciones importantes es inferior al 5%, y más de la mitad de tales complicaciones se relacionan con una polipectomía. El National Polyp Study, que sometió a seguimiento a pacientes tras polipectomía colonoscópica, comunicó una menor incidencia, de entre el 76 y el 90%, de cáncer colorrectal, comparando tres poblaciones de referencia.¹² En pacientes cuyos adenomas se detectaron y se extirparon en la colonoscopia, el riesgo subsiguiente de muerte por cáncer colorrectal es inferior al 50% del que cabría esperar, y la mayor parte del beneficio en este caso es atribuible a la resección de adenomas de bajo riesgo. El efecto beneficioso de la colonoscopia es mayor cuando la practica un gastroenterólogo experimentado, cuando se llega a intubar el ciego (lo que indica una exploración completa) y cuando la realiza un médico que extirpa más pólipos en una sola intervención. Si la colonoscopia de cribado inicial es completamente normal, el siguiente cribado puede posponerse 10 años.

El enema opaco de doble contraste (cap. 124) permite evaluar la superficie de la mucosa de todo el colon. Esta prueba tiene una sensibilidad de entre el 85 y el 97% para la detección de cánceres colorrectales, pero solo del 48 al 73% para la detección de adenomas grandes. Rara vez se recomienda para el cribado de rutina, por su baja sensibilidad y por el riesgo, bajo, pero existente, que implica la radiación ionizante.

La colonografía por TC (colonoscopia virtual) obtiene imágenes bi- y tridimensionales de todo el colon por medio de una TC multidetector (cap. 124). En ella se utiliza una sonda rectal para infundir gas, con objeto de inducir distensión del intestino para la consecución de una mejor imagen. Su sensibilidad es de entre el 85 y el 92% para pólipos grandes (≥ 10 mm), con una especificidad del 83 al 89%, y de alrededor del 65% para pólipos de 5 mm o mayores. Su sensibilidad del 96% para el cáncer colorrectal es similar a la de la colonoscopia. Dado que la colonografía por TC es menos sensible que la colonoscopia para detectar lesiones menores de 10 mm, y sustancialmente menos sensible para detectar pólipos serrados sésiles de alto riesgo,¹³ la colonoscopia se mantiene en general como técnica de cribado preferida. Si se utiliza, el cribado mediante colonografía por TC debe comenzar a los 50 años, repitiéndolo cada 5 años. La detección de un pólipo de más de 5 mm requiere colonoscopia.

Estadificación

La estadificación precisa es esencial para determinar tanto el pronóstico como el tratamiento. A diferencia de otros tumores sólidos, el cáncer colorrectal no se estadifica por su tamaño, sino mediante el sistema de clasificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM), basándose en la exploración física, la radiografía, la endoscopia, la cirugía y el estadio patológico: los cánceres de estadio I penetran en la pared intestinal, pero no la atraviesan (T1-2N0M0); los cánceres de estadio II penetran y atraviesan la pared intestinal y pueden afectar a órganos próximos, aunque sin extenderse a los ganglios linfáticos regionales; los cánceres de estadio III afectan a los ganglios linfáticos regionales (fig. 184-7), y los de estadio IV se extienden al hígado, el pulmón, los ganglios linfáticos y el peritoneo. En EE. UU., en torno al 50% de los pacientes presentan enfermedad en estadio I o II; el 30%, enfermedad en estadio III, y el 20% presentan enfermedad metastásica avanzada. Hasta el 40-50% de los pacientes que inicialmente desarrollan enfermedad en estadio temprano experimentan recidiva con enfermedad metastásica avanzada. En general, los tumores primarios que aparecen en el colon se diseminan de manera ordenada a los ganglios linfáticos regionales, a continuación, al hígado y, después, a los pulmones y otras localizaciones a distancia. En cambio, debido al doble drenaje del recto a la vena porta y a la vena cava inferior, los tumores rectales primarios pueden extenderse por diseminación hematogena a los pulmones, antes de que haya cualquier tipo de afectación hepática.

TRATAMIENTO

Quimioprevención

Los AINE[■] y el ácido acetilsalicílico[■] reducen la formación de adenoma y retrasan el desarrollo del cáncer de colon, inhibiendo la ciclooxigenasa y la ulterior generación de prostaglandina. En pacientes con poliposis adenomatosa familiar,



FIGURA 184-7. Estadio de la enfermedad en el momento de la presentación inicial.

el sulindaco y el celecoxib pueden hacer que los adenomas remitan e impidan a su vez la formación de nuevos adenomas. En estudios epidemiológicos, las personas que toman AINE regularmente presentan menor riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal. En ensayos aleatorizados, el ácido acetilsalicílico redujo las recidivas de los adenomas entre el 20 y el 40%, con datos agrupados que indican que se registra una reducción hasta del 70% en la incidencia del cáncer colorrectal cuando se toman al menos 75 mg de ácido acetilsalicílico diarios durante 5 años o más. Con una mediana de seguimiento de 10 años, el Women's Health Study, realizado en EE. UU., mostró una reducción del 42% en la incidencia de cáncer colorrectal, principalmente por disminución de la de cáncer de colon proximal. Sin embargo, no se observó un efecto extendido en las muertes por cáncer o en la incidencia de pólipos, y el aporte complementario de ácido acetilsalicílico se asoció a mayor incidencia de episodios adversos, como úlcera péptica o hemorragia digestiva. El aporte complementario de calcio reduce la tasa de adenomas metacrónicos en un 20%,¹⁴ y la ingesta de calcio total (> 1.400 frente a < 600 mg/día) se correlacionó con un riesgo de cáncer de colon significativamente menor. Estudios de observación señalan que las concentraciones elevadas de 25-hidroxivitamina D3 (25(OH)D) se asocian a menor riesgo de cáncer colorrectal y, también, a mejora de la supervivencia tras el diagnóstico. En pacientes con cáncer de colon en estadio III, el aporte complementario de vitamina D se relaciona con una significativa mejora de la supervivencia libre de recidiva y la supervivencia global.¹⁵ En la actualidad, no se recomienda el uso sistemático de ácido acetilsalicílico, AINE o calcio para la prevención del cáncer colorrectal, si bien puede considerarse de manera individualizada.

Prevención dietética

Estudios epidemiológicos han identificado una correlación entre cáncer colorrectal y dietas altas en grasas y bajas en fibra, consumo de verduras de hoja verde y frutas, inactividad física, consumo de tabaco e ingesta excesiva de alcohol.¹⁶ Los informes también apuntan que el aumento del consumo de pescado reduce la incidencia de cáncer colorrectal, y que los suplementos del ácido graso ω -3 ácido eicosapentaenoico pueden aminorar la carga de pólipos en la poliposis adenomatosa familiar. No obstante, en tres ensayos aleatorizados sobre cambios moderados en la dieta (un 10% menos de grasa, de un 25 a un 75% más de fibra o un 50% más de frutas y verduras) no se redujo la incidencia de los adenomas o el cáncer colorrectal, con seguimientos de entre 3 y 8 años. Es posible que sea necesaria una modificación dietética prolongada para inducir cambios significativos en los procesos moleculares que median el desarrollo de adenomas y/o cáncer colorrectal.

Cirugía

La resección quirúrgica es el tratamiento primario del cáncer de colon de estadio temprano, confinado a nivel local. Pacientes cuidadosamente seleccionados con enfermedad metastásica con localización limitada también pueden someterse a cirugía con intención curativa. La cirugía curativa tiene como objetivo la extirpación del tumor primario, con márgenes libres de tumor y con extirpación del principal vaso arterial que irriga el tumor, y con resección en bloque de los correspondientes vasos linfáticos. Es necesario extirpar un mínimo de 12 ganglios linfáticos, que deben examinarse microscópicamente, para su precisa estadificación. Los cánceres de colon sincrónicos pueden researse individualmente mediante colectomía subtotal. Cualquier estructura adyacente debe ser extirpada en bloque. La ovariectomía profiláctica no se aconseja, aunque, si se aprecia afectación macroscópica de un ovario, el otro debe ser también extirpado, por el riesgo de afectación contralateral. La resección laparoscópica es tan segura y eficaz como la abierta, y necesita un tiempo de recuperación moderadamente más corto.[■]

En el cáncer rectal, un aspecto importante es intentar preservar la función del esfínter anal. Para cánceres distales, la recomendación es la escisión mesorrectal total, con resección en bloque de la envoltura linfovascular y grasa que rodea el recto. Para tumores rectales altos, en comparación, es suficiente la escisión mesorrectal específica del tumor (resección en bloque del mesorrecto 5 cm distal al tumor). Para cánceres rectales bajos de mínimo riesgo (enfermedad T1, tamaño < 3 cm, bien diferenciado, con 8 cm del margen externo del ano, sin invasión linfovascular y menos de un tercio circunferencial), la escisión transanal local es aceptable. En el postoperatorio es común el aumento de la frecuencia de las deposiciones, y algunos pacientes desarrollan incontinencia fecal o disfunción evacuatoria (cap. 136). Así pues, el objetivo principal en pacientes con cáncer rectal es preservar la función del esfínter anal.

Los tumores obstructivos deben researse de inmediato con reanastomosis intestinal. La derivación proximal puede ser la única opción inicial para el cáncer avanzado irresecable, con una futura resección seguida de cierre de la ostomía si el tumor primario responde hasta un punto en el que pueda ser extirpado más tarde. La colocación endoscópica de una endoprótesis en ocasiones alivia la obstrucción aguda. El intestino perforado tiene que researse, con o sin derivación previa a la reanastomosis. En pacientes que presentan cáncer colorrectal sincrónico y metástasis irresecables, un tumor primario asintomático puede tratarse de forma segura con tratamiento médico sistémico sin cirugía, con escasa probabilidad de que complicaciones graves hagan necesaria una intervención quirúrgica inmediata.

Radioterapia

Habitualmente, la radioterapia no se considera para el tratamiento del cáncer de colon en estadio temprano reseado quirúrgicamente ni para el de cáncer

de colon primario en presencia de enfermedad metastásica. Una aplicación importante de la radioterapia es el tratamiento de modalidad combinada del cáncer rectal localmente avanzado, que se describe más adelante en el epígrafe dedicado al adenocarcinoma rectal. Ciertos cánceres colorrectales con alto riesgo de recidiva local de la enfermedad, por ejemplo, los tumores T4 con penetración de una estructura fija, en especial en la región pélvica, pueden considerarse para la aplicación de radioterapia postoperatoria. No obstante, hasta la fecha, no hay ensayos clínicos aleatorizados que documenten el beneficio de la radioterapia en este contexto. La radioterapia paliativa se puede considerar, asimismo, para controlar los síntomas relacionados con el tumor, cuando el cáncer de colon metastásico se extiende al hueso, el encéfalo, el hígado y el pulmón.

Existe un creciente interés por el uso de la radioterapia estereotáctica para el cáncer colorrectal metastásico en pacientes con metástasis hepáticas. Las tasas de control local a 1 y 2 años son del orden del 90%, con escasos informes de toxicidad importante. Este planteamiento es una alternativa razonable y segura para pacientes con menos de cuatro lesiones metastásicas y que no pueden someterse a cirugía u otras opciones terapéuticas.

Tratamiento sistémico y de combinación

El pilar del tratamiento del cáncer colorrectal, tanto en régimen complementario como en la enfermedad metastásica, es la fluoropirimidina 5-fluorouracilo. En EE. UU. están aprobadas para su uso dos fluoropirimidinas orales: capecitabina y TAS-102. Aunque el 5-fluorouracilo tiene una actividad limitada como fármaco único, su eficacia clínica puede verse potenciada por la infusión prolongada y por la coadministración del folato reducido leucovorina. Otros dos fármacos citotóxicos habitualmente utilizados para tratar el cáncer colorrectal metastásico son el irinotecán (un inhibidor de la topoisomerasa I) y el oxaliplatino (un análogo del platino de tercera generación) (v. tabla 169-4). Se dispone, asimismo, de biofármacos que actúan sobre la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (bevacizumab, aflibercept y ramucirumab), la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (cetuximab y panitumumab) y las tirosina cinasas implicadas en el crecimiento y la proliferación celulares, la angiogénesis, la invasión y la metástasis (regorafenib).

Los pacientes con cáncer de colon en estadio I resecado registran una tasa de curación extremadamente alta, próxima al 95%, con cirugía sola, y no precisan tratamiento sistémico posquirúrgico. Para los pacientes con enfermedad en estadio II, el riesgo de recidiva es alto (del orden del 25% a 3 años) y, en ellos, el tratamiento combinado con 5-fluorouracilo y leucovorina aporta un modesto beneficio clínico.¹⁷ No obstante, los tumores en estadio II que expresan altos niveles de inestabilidad de microsatélites presentan mejor pronóstico que los tumores con enfermedad con microsatélites estables, y la supervivencia en estos pacientes empeora con el tratamiento con 5-fluorouracilo. Así pues, la quimioterapia posquirúrgica no se recomienda para la enfermedad con alta inestabilidad de microsatélites en estadio II. Para la enfermedad en estadio II de alto riesgo (definida por obstrucción, perforación, invasión linfovascular, invasión perineural y menos de 12 ganglios linfáticos en la muestra de resección quirúrgica), el beneficio de la quimioterapia complementaria es similar al observado para el cáncer de colon en estadio III. Los pacientes con enfermedad en estadio II de alto riesgo deben recibir 6 meses de tratamiento complementario con quimioterapia de combinación, que incluye 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino (FOLFOX), o un régimen de combinación alternativo de capecitabina y oxaliplatino (XELOX/CAPOX). Tanto el FOLFOX como el XELOX/CAPOX prolongan significativamente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, en relación con la monoterapia con fluoropirimidina. Cuando los pacientes no toleran la quimioterapia de combinación agresiva, la monoterapia con una fluoropirimidina, con infusión de 5-fluorouracilo o capecitabina oral, es una alternativa razonable.

En pacientes con cáncer de colon en estadio III, las tasas de supervivencia a la enfermedad a 5 años oscilan entre el 25 y el 85%, dependiendo del número de ganglios linfáticos que son positivos en la muestra de resección quirúrgica. La recomendación habitual para pacientes con enfermedad en estadio III con ganglios positivos es el tratamiento sistémico complementario. Para pacientes con buen estado funcional y sin enfermedades concomitantes, el tratamiento agresivo con el régimen de FOLFOX mejora de manera significativa las tasas de supervivencia a largo plazo y constituye la actual pauta de atención estándar. La combinación XELOX/CAPOX parece ofrecer resultados tan buenos como FOLFOX en pacientes de todas las edades. Para pacientes que no son candidatos a recibir quimioterapia citotóxica agresiva, la monoterapia con fluoropirimidinas, con infusión de 5-fluorouracilo o con capecitabina oral, es una opción apropiada. Según los resultados de múltiples estudios, 3 meses de tratamiento complementario son tan buenos como 6 meses en pacientes de bajo riesgo con enfermedad de T1 a T3 y con solo entre uno y tres ganglios linfáticos positivos. En cambio, para pacientes con enfermedad en estadio III y más de cuatro ganglios linfáticos, el abordaje estándar de 6 meses de tratamiento complementario proporciona mayor beneficio clínico que un tratamiento de 3 meses, aunque con mayor número de episodios adversos.¹⁸

Adenocarcinoma rectal

El riesgo de recidiva local es mucho mayor para el cáncer rectal, por lo que el abordaje terapéutico de los pacientes con adenocarcinoma rectal primario es distinto del cáncer de colon primario. Los pacientes con cáncer rectal requieren una cuidadosa estadificación preoperatoria, con ecografía rectal endoscópica y

RM rectal, a fin de definir con precisión el tamaño, el alcance y la profundidad de la invasión del tumor rectal, así como la afectación de los ganglios linfáticos. En los pacientes con cáncer rectal en estadio I, la resección quirúrgica es suficiente, sin necesidad de tratamiento complementario posquirúrgico con radiación o quimioterapia. En cambio, los pacientes de alto riesgo (enfermedad T2 o T1 con histología poco diferenciada, invasión perineural o linfovascular o márgenes próximos) deben recibir radiación pélvica postoperatoria, con o sin quimioterapia con 5-fluorouracilo.

La radioterapia se considera el tratamiento estándar para los adenocarcinomas rectales localmente avanzados en estadios II y III, orientado a la reducción de las tasas de recidiva, la mejora de la posibilidad de preservación del esfínter y, eventualmente, la mejora de la supervivencia. Los principales aspectos que se deben considerar se relacionan con el momento de su aplicación (pre- o postoperatoria) y su duración (breve o larga), así como con la posible combinación de la radioterapia con quimioterapia con una fluoropirimidina. Un ciclo corto de 5 días de radiación preoperatoria sin quimioterapia, como el que se aplica en algunos países de Europa, puede considerarse cuando no es necesaria la reducción del tamaño del tumor. Si se aplica un ciclo de radiación corto, se recomienda tratamiento complementario sistémico postoperatorio, bien con una fluoropirimidina sola (estadio II) o con una combinación de una fluoropirimidina y oxaliplatino (enfermedad con ganglios positivos).

En EE. UU., un ciclo de 6 semanas de radiación preoperatoria es el abordaje recomendado en el cáncer rectal localmente avanzado, con objeto de facilitar la resección quirúrgica, preservar la función del esfínter anal, y reducir los efectos adversos agudos y crónicos. La capecitabina oral puede sustituirse por infusión de 5-fluorouracilo en el tratamiento preoperatorio de modalidad combinada del cáncer rectal en estadio II/III, a fin de conseguir los mismos niveles de control local-regional, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.¹⁹ La adición del análogo del platino oxaliplatino a la infusión de 5-fluorouracilo o la capecitabina oral no mejora la eficacia clínica y se ha asociado a una incidencia significativamente mayor de diarrea.

Aunque la quimioterapia complementaria se suele administrar después de la resección quirúrgica, el régimen óptimo de quimioterapia para la enfermedad en estadio II/III está aún por determinar. La monoterapia con una fluoropirimidina, ya sea una infusión de 5-fluorouracilo o capecitabina oral, se recomienda habitualmente, si no hay evidencia de afectación de los ganglios linfáticos en la muestra de resección quirúrgica y si se ha producido una significativa regresión del estadio del tumor primario. No obstante, en presencia de afectación ganglionar en la muestra resecada, o con escasa evidencia de regresión del estadio tumoral, en general se aconsejan regímenes de quimioterapia con FOLFOX o XELOX/CAPOX.

Cáncer colorrectal metastásico

El cáncer colorrectal metastásico se trata con el mismo abordaje, con independencia del sitio de origen (colon o recto). Los pacientes con enfermedad metastásica presentan una mediana de supervivencia de entre 6 y 8 meses, cuando se aplica solo el mejor cuidado de soporte. Sin embargo, a lo largo de los últimos 20 años, nuevas quimioterapias citotóxicas sistémicas, en combinación con varios fármacos biológicos (cap. 33), han mejorado la supervivencia global hasta entre 30 y 32 meses (e-fig. 184-1).^{18,19} Por lo que respecta al tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico, estudios clínicos aleatorizados muestran que las pautas de quimioterapia citotóxica FOLFOX y FOLFIRI aportan una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global virtualmente idénticas,²⁰ con una mediana de supervivencia global de casi 23 meses. Es interesante reseñar que los resultados a largo plazo parecen similares con independencia de qué fármaco (oxaliplatino o irinotecán) se combine en primer lugar con el 5-fluorouracilo. No obstante, el patrón de toxicidad varía, dependiendo de cuál sea el fármaco administrado: el irinotecán habitualmente se asocia a efectos secundarios GI, mientras que el tratamiento con oxaliplatino puede provocar neuropatía sensitiva periférica. El cáncer colorrectal metastásico está actualmente convirtiéndose en una enfermedad crónica, y la clave de su abordaje consiste en asegurar que los pacientes son tratados aplicando una secuencia de atención continua que los exponga a todos los fármacos activos que constituyen el arsenal terapéutico.

La adición del anticuerpo anti-VEGF bevacizumab o del anticuerpo anti-EGFR cetuximab a la quimioterapia citotóxica, ya sea esta FOLFOX o FOLFIRI, proporciona el mismo nivel de beneficio clínico a pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS de tipo natural, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 10,6 meses y una de supervivencia global de 30 meses. Entre los anti-VEGF, el bevacizumab tiene una escasa actividad como fármaco único contra el cáncer colorrectal metastásico, pero mejora de modo significativo la actividad de los regímenes basados en el irinotecán (FOLFIRI) o el oxaliplatino (FOLFOX), y hoy en día es el tratamiento de primera línea para estos pacientes. Si la enfermedad progresa, el uso de bevacizumab puede continuarse en combinación con quimioterapia citotóxica de segunda línea. El aflibercept más FOLFIRI mejora la supervivencia, en comparación con el FOLFIRI solo, en pacientes con progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento con oxaliplatino. El ramucirumab está aprobado para su uso en combinación con FOLFIRI como tratamiento de segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. Comparaciones de estudios cruzados apuntan a una eficacia clínica equivalente de bevacizumab, aflibercept y ramucirumab, si bien el aflibercept es significativamente más tóxico y el ramucirumab es mucho más costoso que el bevacizumab.

Cetuximab y panitumumab son los dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Ambos anti-

cuerpos presentan una actividad como fármacos únicos casi idéntica contra el cáncer colorrectal metastásico quimiorresistente,²⁰ y los dos pueden combinarse eficazmente con la quimioterapia con FOLFIRI o FOLFOX en el marco del tratamiento de primera línea, para mejorar las tasas de respuesta global y la supervivencia libre de progresión. No obstante, estos anticuerpos anti-EGFR solo deben emplearse en pacientes cuyos tumores albergan genes *RAS* de tipo natural y *BRAF*. Desgraciadamente, incluso en presencia del *RAS* de tipo natural, solo alrededor del 30% de los pacientes responden al tratamiento anti-EGFR, poniendo de relieve la necesidad de identificar otros biomarcadores, con objeto de predecir con mayor exactitud la capacidad de respuesta a estos anticuerpos.

Los pacientes con tumores primarios en el lado izquierdo tienen mejor supervivencia global que los afectados por tumores primarios en el lado derecho, con independencia del tipo de quimioterapia y del fármaco biológico. Los tumores del lado derecho obtienen escaso beneficio del cetuximab, mientras que, en los del lado izquierdo, el beneficio inducido por el fármaco es sensiblemente superior, comparado con el del bevacizumab. Aunque este último es eficaz en tumores tanto derechos como izquierdos, su eficacia clínica es también muy superior en los del lado izquierdo.^{20,21}

El regorafenib y la fluoropirimidina oral TAS-102 están aprobados en EE. UU. para tratar el cáncer colorrectal metastásico quimiorresistente, ambos con actividad clínica casi idéntica. Aunque ninguno de ellos tiene una repercusión importante en las tasas de respuesta, los dos mejoran la mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes en los que la enfermedad progresa aun habiendo recibido múltiples regímenes terapéuticos previos. El regorafenib es un inhibidor oral de ciertas tirosina cinasas angiogénicas, estromales y oncogénicas. Sus efectos adversos comprenden fatiga y síndrome de manos y pies dermatológico, y las reducciones de las dosis y el retraso del tratamiento suelen estar indicados para atenuar o prevenir el desarrollo de tales efectos. El TAS-102, que es una combinación de trifluridina, un análogo de la timidina citotóxica, y tipiracilo, mejora significativamente las medianas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión, en comparación con el mejor cuidado de soporte.²² Su principal efecto adverso es la mielodipresión, con neutropenia grave en casi el 40% de los pacientes y neutropenia febril en el 4%. En general, el TAS-102 tiene un perfil de seguridad más manejable que el regorafenib, y no requiere tantas reducciones de dosis o demoras del tratamiento.

La inmunoterapia con un inhibidor del punto de control inmunitario anti-muerte programada 1 (PD-1) (pembrolizumab o nivolumab) está aprobada por la FDA para pacientes con cáncer colorrectal metastásico con alta inestabilidad de microsatélites o con reparación defectuosa de los errores de emparejamiento, que ha progresado a pesar del tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.²² Estos anticuerpos potencian la respuesta inmunitaria de los linfocitos T, y dan lugar a su activación y proliferación.

Tratamiento de la enfermedad metastásica dirigida localmente

En pacientes seleccionados con cáncer colorrectal metastásico, la resección completa de las metástasis hepáticas o pulmonares proporciona en ocasiones supervivencia a largo plazo y se ha convertido en el tratamiento de referencia en este contexto.²³ Para la metastasectomía hepática, las tasas de supervivencia a 5 años se sitúan en un intervalo de entre el 30 y el 50%, aunque las recidivas posteriores indican que esa supervivencia a 5 años puede no reflejar con exactitud el verdadero nivel de curación. En pacientes en los que en principio se consideraba que presentaban enfermedad metastásica quirúrgicamente irreseccable, el tratamiento sistémico preoperatorio mejora las tasas de respuesta. Para pacientes con enfermedad con *RAS* de tipo natural, por ejemplo, la quimioterapia citotóxica con FOLFOX o FOLFIRI, en combinación con cetuximab o panitumumab, ofrece la mejor opción de citorreducción de la enfermedad hepática metastásica y resección quirúrgica satisfactoria. En un contexto de cáncer colorrectal metastásico con *RAS* mutante, el anticuerpo anti-VEGF bevacizumab combinado con quimioterapia proporciona una tasa de respuesta objetiva que se aproxima al 70%, con una resección quirúrgica satisfactoria próxima al 30%.²⁴ Después de que los pacientes se han recuperado de la intervención de metastasectomía, lo que en general sucede tras 4 o 5 semanas, se suelen recomendar 6 meses de quimioterapia complementaria con FOLFOX.

La ablación por radiofrecuencia es un potencial tratamiento para pacientes cuyas metástasis hepáticas se consideran quirúrgicamente irreseccables, por su localización anatómica o porque el paciente está demasiado debilitado para someterse a una resección hepática. Su eficacia es probablemente menor que la de la resección quirúrgica. Una estrategia alternativa consiste en administrar quimioterapia con una fluoropirimidina a través de la arteria hepática mediante un catéter intraarterial. La radioterapia interna selectiva emboliza esferas radiomarcadas en la arteria hepática, como abordaje de las metástasis hepáticas.²⁵ La radioterapia corporal estereotáctica es otra alternativa segura y razonable para pacientes con cáncer colorrectal metastásico limitado al hígado que no pueden someterse a cirugía o a otras opciones terapéuticas. Por desgracia, los beneficios de estos planteamientos, comparados con los de la quimioterapia, son inciertos.

Vigilancia

La vigilancia se recomienda después de la resección quirúrgica de los cánceres de colon y rectales en fase temprana, dado que el riesgo de recidiva de la enfermedad es mayor en los 2 o 3 primeros años después de la cirugía y la quimioterapia complementaria para pacientes con cáncer en estadio II o III.

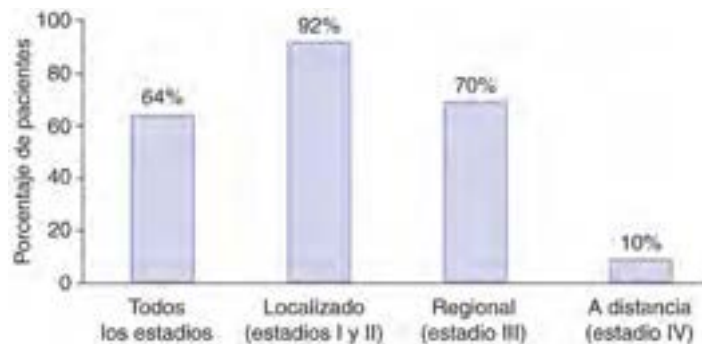


FIGURA 184-8. Supervivencia a 5 años para el cáncer de colon por estadio de la enfermedad.

La American Society of Clinical Oncology recomienda una anamnesis y una exploración física cada entre 3 y 6 meses durante 5 años, TC torácica y abdominal anual durante 3 años después de la resección de tumores primarios de alto riesgo, y la adición de una TC pélvica para el control del cáncer rectal primario.²⁵ No obstante, la TC, junto con cribado del CEA a los 12 y a los 36 meses, parece una opción tan buena como el cribado más frecuente para la enfermedad en estadios II y III.²⁶ La colonoscopia debe realizarse 1 año después de la conclusión de la quimioterapia complementaria y, si es completamente negativa, debe repetirse cada 5 años a partir de entonces. Las concentraciones séricas de CEA se miden cada entre 3 y 6 meses, durante 5 años.

PRONÓSTICO

El pronóstico global para los pacientes con cáncer colorrectal depende, sobre todo, de su estadio (fig. 184-8). La supervivencia a 5 años es de entre el 90 y el 95% para la enfermedad en estadio I, mientras que cae sensiblemente hasta menos del 10% para la enfermedad metastásica en estadio IV. El pronóstico para los pacientes en estadio III oscila entre el 65 y el 70% para pacientes con solo uno o dos ganglios linfáticos positivos, y menos del 25%, para los que padecen enfermedad de alto riesgo y tienen más de cuatro ganglios linfáticos positivos. Las tasas correspondientes para el cáncer rectal son ligeramente inferiores a las del cáncer de colon. Además del estadio, otros factores son pronósticos de peores resultados en pacientes con cáncer de colon de estadio temprano sometidos a resección potencialmente curativa; cabe citar, entre ellos, la histología de anillo de sello, el tumor de alto grado, la invasión linfovascular y perineural, la ausencia de respuesta linfóide del huésped, la evidencia preoperatoria de obstrucción o perforación, las elevadas concentraciones séricas preoperatorias de CEA, los márgenes quirúrgicos positivos y la enfermedad con microsatélites estables. Es interesante puntualizar que el pronóstico de los cánceres colorrectales no depende del tamaño del tumor primario. Sin embargo, la localización de dicho tumor primario es un importante factor pronóstico, y es significativamente mejor el de los situados en el lado izquierdo que el de los del lado derecho.²⁶ Por otro lado, el efecto de la localización del tumor es independiente de otros importantes factores clínicos, como estadio, raza y uso de quimioterapia complementaria.

Los biomarcadores moleculares también se correlacionan con el pronóstico de todos los estadios del cáncer colorrectal. Las mutaciones en el gen *KRAS*, presentes en el 30-40% de los casos de cáncer colorrectal, se asocian a peor pronóstico. Además, estas mutaciones causan activación constitutiva de la vía de señalización RAS-RAF-MAPK descendente del EGFR, que hace a los tumores resistentes al tratamiento con anticuerpos anti-EGFR, con cetuximab o panitumumab. Las mutaciones en *NRAS*, presentes solo en alrededor del 5% de los pacientes con cáncer colorrectal, también confieren resistencia al tratamiento anti-EGFR. Las mutaciones en *BRAF*, observadas en entre el 5 y el 10% de los pacientes con cáncer colorrectal, predicen, asimismo, resistencia al tratamiento anti-EGFR y se asocian a peor pronóstico clínico.

Una determinación de subtipos moleculares más detallada puede ser incluso más predictiva. Un enfoque basado en dicha determinación agrupa los cánceres colorrectales en cuatro tipos: inmunitarios con inestabilidad de microsatélites, canónicos, metabólicos y mesenquimatosos. Cabe esperar que estos enfoques puedan orientar con éxito la selección de tratamiento del cáncer colorrectal para progresar de un planteamiento puramente empírico a uno de medicina de precisión, más personalizado.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Casali PG, Zalberg J, Le Cesne A, et al. Ten-year progression-free and overall survival in patients with unresectable or metastatic GI stromal tumors: long-term analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup phase III randomized trial on imatinib at two dose levels. *J Clin Oncol.* 2017;35:1713-1720.

- A2. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:295-302.
- A3. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370:1287-1297.
- A4. Holme Ø, Loberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:606-615.
- A5. Holme Ø, Schoen RE, Senore C, et al. Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of randomised trials. *BMJ*. 2017;356:1-8.
- A6. Tomic T, Dominguez-López S, Barrios-Rodríguez R. Non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of colorectal cancer in people aged 40 or older: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2019;58:52-62.
- A7. Emilsson L, Holme Ø, Bretthauer M, et al. Systematic review with meta-analysis: the comparative effectiveness of aspirin vs. screening for colorectal cancer prevention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:193-204.
- A8. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:261-268.
- A9. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15:1481-1492.
- A10. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1177-1188.
- A11. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107:1-8.
- A12. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2392-2401.
- A13. Price T, Kim TW, Li J, et al. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPCCCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2016;68:51-59.
- A14. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:1909-1919.
- A15. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2017;18:1159-1171.
- A16. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al. Effect of more vs less frequent follow-up testing on overall and colorectal cancer-specific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer: the COLO-FOL randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:2095-2103.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

185

CÁNCER DE PÁNCREAS

DANIEL LAHERU

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El cáncer de páncreas suele hacer referencia a los adenocarcinomas ductales del páncreas, ya que más del 90% de los tumores pancreáticos derivan del epitelio ductal. Otros tumores importantes del páncreas son las neoplasias malignas endocrinas (cap. 219), los tumores carcinoides (cap. 219), los linfomas (cap. 176) y distintos sarcomas poco frecuentes.

EPIDEMIOLOGÍA

El adenocarcinoma ductal pancreático tiene uno de los mayores cocientes de incidencia-mortalidad de toda la patología.¹ Aunque solo representa la décima causa de cáncer en EE. UU., es la cuarta causa de las muertes por cáncer, ya que la inmensa mayoría de los pacientes mueren como consecuencia de su enfermedad. En EE. UU. mueren cada año unas 40.000 personas a causa del adenocarcinoma pancreático o de sus complicaciones. La incidencia del cáncer de páncreas está aumentando lentamente debido a los cambios demográficos en la población norteamericana. El riesgo de desarrollar adenocarcinoma pancreático aumenta con la edad, con un promedio de 71 años en el momento del comienzo; el riesgo es equivalente para ambos sexos. El riesgo medio de desarrollar adenocarcinoma pancreático a lo largo de la vida es de 1:78 tanto para los hombres como para las mujeres. En términos globales, el 70% de todos los casos de cáncer pancreático se diagnostican en personas que viven en países de economía avanzada, produciéndose unas

270.000 muertes cada año en todo el mundo. Algunos adenocarcinomas pancreáticos se asocian a otras neoplasias o trastornos, pero en la mayor parte de los casos no se observa una asociación con un síndrome definido. La mayoría de los adenocarcinomas pancreáticos son esporádicos, es decir, no existen antecedentes del tumor entre los familiares de primer grado. No obstante, las mutaciones en los genes de susceptibilidad al cáncer de páncreas de la línea germinal se suelen detectar en pacientes con cáncer de páncreas sin antecedentes familiares importantes de cáncer.² El consumo de tabaco, así como la exposición ambiental pasiva al humo del tabaco, contribuye de modo significativo a la génesis del adenocarcinoma pancreático y se asocia además a una menor supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas.³ Entre los riesgos ocupacionales asociados a un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma pancreático cabe destacar la exposición a los disolventes de hidrocarburos clorados y a los metales pesados.

Aproximadamente un 10% de los adenocarcinomas pancreáticos se diagnostican en familias con antecedentes de esta neoplasia; en estos pacientes, el riesgo de desarrollar adenocarcinoma pancreático es 7 veces mayor que el de la población general. También pueden observarse lesiones quísticas premalignas pancreáticas en familias con cáncer de páncreas. Además del descubrimiento reciente del gen *PALB2* en el 3% de estas familias, también se han descubierto mutaciones en *ATM* o *BRCA2*, compañeros cruciales en las vías de reparación de los daños del ADN, así como en *p16*.

La inflamación pancreática crónica por consumo excesivo de alcohol o por anomalías genéticas incrementa considerablemente el riesgo de ser diagnosticado de adenocarcinoma pancreático. Aunque es bien conocida desde hace décadas la asociación entre la pancreatitis crónica y el desarrollo de adenocarcinoma pancreático,⁴ ha sido recientemente cuando diversos estudios han permitido esclarecer la contribución de las citocinas proinflamatorias a la progresión de una lesión premaligna al tumor avanzado. Además de la pancreatitis crónica, también se ha destacado la influencia que tienen la diabetes mellitus y la obesidad en el desarrollo del adenocarcinoma pancreático. La diabetes mellitus prolongada de tipo 1 y tipo 2 puede incrementar el riesgo de adenocarcinoma pancreático, aunque la relación causa-efecto entre el cáncer de páncreas y la diabetes es muy compleja. Recientemente, algunos estudios epidemiológicos se han centrado en el desarrollo del adenocarcinoma pancreático en pacientes con diabetes de tipo 3c (diabetes secundaria a enfermedad pancreática o diabetes pancreatogénica), uno de los principales subtipos de diabetes, caracterizado por una grave deficiencia de todas las hormonas glucorreguladoras (cap. 216). Parece que los pacientes con esta forma de diabetes presentan el mayor riesgo asociado de desarrollar adenocarcinoma pancreático, especialmente cuando se acompaña de pancreatitis crónica. La diabetes de tipo 3c es también una consecuencia del adenocarcinoma pancreático en el 30% de los pacientes, aproximadamente. El aumento de la obesidad en la población norteamericana y el incremento concomitante de la diabetes mellitus asociada se correlacionan estrechamente con un mayor riesgo de por vida de desarrollar adenocarcinoma pancreático.

BIOPATOLOGÍA

Para poder diseñar tratamientos dirigidos, es fundamental conocer bien las características moleculares de los tumores del páncreas exocrino.⁵ El cáncer de páncreas es el resultado de mutaciones hereditarias (de la línea germinal) y adquiridas (somáticas) en genes cancerígenos.⁶ Se ha podido demostrar que existen varios oncogenes y genes supresores tumorales que intervienen en el desarrollo del cáncer de páncreas, contribuyendo al crecimiento del propio tumor y modificando el microambiente circundante. Los oncogenes, que generalmente se encuentran inactivos en las células normales, inducen una proliferación celular incontrolada al inhibir la apoptosis y activar el ciclo celular cuando las mutaciones les confieren actividad constitutiva. El oncogén *KRAS*, que se localiza en el cromosoma 12, es el que con más frecuencia muta en el cáncer de páncreas (> 90% de los tumores). Codifica una proteína unida a la membrana que posee actividad de GTP-asa e interviene en la transducción de señales. Cuando *KRAS* se activa a causa de una mutación (generalmente una mutación puntual en el codón 12), empieza a funcionar con independencia del control de los factores de crecimiento, lo que da lugar a una activación crónica de sus compañeros de señalización situados corriente abajo, *PI3K*, *MAPK* y *RAF*, inhibiendo la apoptosis y activando el ciclo celular, la migración, la angiogenia, el remodelado citoesquelético y la proliferación descontrolada. La variación de la dosis oncogénica de *KRAS* desempeña un papel importante en la carcinogenia, la progresión y las metástasis del cáncer de páncreas.⁷ Cuando funcionan normalmente, los genes supresores tumorales actúan de forma opuesta, estimulando la apoptosis e inhibiendo la proliferación celular. El supresor tumoral *CDKN2A/TP16* es un gen que controla el ciclo celular y que suele estar inactivado en el cáncer de páncreas (80-95% de pérdida de actividad), lo que favorece la progresión del ciclo celular. Los daños en el ADN activan el gen *TP53*, que interrumpe la progresión del ciclo celular y la reparación del ADN dañado o que pone en marcha la apoptosis. Normalmente, se observan mutaciones en este gen supresor tumoral en el 50-75% de los tumores pancreáticos. Aproximadamente en el 50% de los tumores pancreáticos se observa una inactivación de *SMAD4* (*DPC4*), que interviene en la regulación de la progresión del ciclo celular a través de la vía del factor de crecimiento transformante (*TGF*) β ; esto se asocia a un pronóstico menos favorable y al desarrollo de metástasis. También puede observarse en la inactivación de *RBI* (en < 10% de los tumores pancreáticos) y de *STK11* (responsable del síndrome de Peutz-Jeghers).

Son varias las vías de señalización importantes que intervienen en la oncogenia pancreática. La señalización *hedgehog* (Hh), crucial en la embriogénesis, regula el ciclo celular y la apoptosis, favorece la formación del estroma tumoral y a menudo es regulada al alza y es anormal en las neoplasias pancreáticas. La vía NOTCH, que también tiene importancia en la embriogénesis normal para impedir la diferenciación terminal de las células hasta que llegue el momento apropiado, puede estar activada de forma anómala en el cáncer de páncreas, permitiendo que las células permanezcan en un estado indiferenciado que contribuye al crecimiento tumoral. Cuando se activa la vía Wnt, la β -catenina se estabiliza y migra al núcleo, donde activa sus genes diana. También se ha comprobado que las vías del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), de TGF- β y de JAK/STAT pueden estar alteradas en las células del cáncer de páncreas, lo que favorece su crecimiento, proliferación, diferenciación y supervivencia. También puede intervenir en la oncogenia del cáncer de páncreas la modificación epigenética, el proceso mediante el cual la expresión génica se ve alterada por mecanismos diferentes a posibles cambios en la secuencia real del ADN.⁸ Igualmente puede observarse un acortamiento de telómeros y una sobreexpresión de micro-ARN, que favorecen la inestabilidad cromosómica y la desregulación de la expresión génica, respectivamente.

Al margen de las propias células cancerosas, el microambiente tumoral está compuesto por células del estroma, células inflamatorias y células endoteliales; todas ellas desempeñan un papel especialmente importante en el crecimiento del cáncer de páncreas. Las células cancerosas secretan factores de crecimiento, como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)-1, el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), TGF- β , el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que estimulan las células estrelladas del páncreas (también conocidas como miofibroblastos) para que secreten grandes cantidades de matriz extracelular. A su vez, la matriz y sus células estromatosas secretan citocinas y factores de crecimiento que favorecen el crecimiento, la invasión y la diseminación de las células cancerosas y protegen las células cancerosas pancreáticas contra la apoptosis, además de producir una reacción desmoplásica que impide el acceso de la quimioterapia a la zona del tumor.⁹ La presencia local de TGF- β reduce igualmente la actividad de los linfocitos T auxiliares, anulando la reacción inmunitaria del organismo contra las células cancerosas pancreáticas.

Lesiones precursoras

Un avance muy importante para poder comprender el desarrollo del cáncer de páncreas ha sido el descubrimiento de que la mayoría de los adenocarcinomas pancreáticos evolucionan de forma secuencial desde un epitelio ductal de histología normal a una neoplasia intraepitelial pancreática de grado bajo, a una neoplasia intraepitelial pancreática de grado alto y, finalmente, a un carcinoma invasivo. Este proceso se asocia a una acumulación de alteraciones en determinados genes (fig. 185-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del adenocarcinoma pancreático precoz suelen ser sutiles y consisten en molestias gastrointestinales inespecíficas (náuseas, dolor abdominal vago), cansancio y pérdida de peso de etiología indeterminada. A menudo, el dolor epigástrico y la ictericia obstructiva conducen a un estudio diagnóstico inicial del árbol biliar, pero en muchos casos constituyen síntomas tardíos que se asocian a un proceso local avanzado o diseminado regionalmente. Dado que aproximadamente el 75% de los carcinomas pancreáticos se localizan en la cabeza del páncreas, las manifestaciones clínicas iniciales están relacionadas a menudo con la compresión o la invasión de las vías biliares o de los conductos pancreáticos. Son relativamente frecuentes las trombosis venosas profundas o superficiales (síndrome de Trousseau), ya sea como manifestación precoz o tardía en la presentación del adenocarcinoma pancreático (cap. 73). No es frecuente observar una vesícula biliar distendida y palpable (por obstrucción del conducto colédoco distal) o signo de Courvoisier.

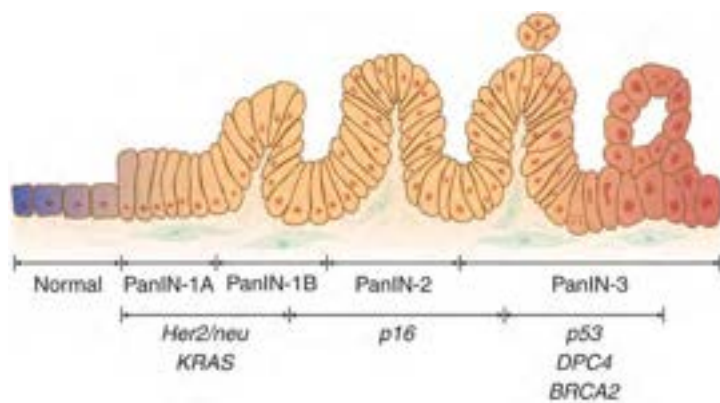


FIGURA 185-1. Modelo de progresión genética del adenocarcinoma pancreático. Los cambios moleculares en el desarrollo del adenocarcinoma ductal de páncreas comienzan con algunos cambios precoces, que consisten en un acortamiento de telómeros y en el desarrollo de mutaciones en *KRAS*; a continuación, se produce una pérdida de función de *p16* y de expresión de la ciclina D1. Los cambios tardíos consisten en expresión de *p53* y pérdida de *SMAD4/DPC4*. PanIN, neoplasia intraepitelial pancreática.

Entre las anomalías de laboratorio que pueden observarse en el adenocarcinoma pancreático en el momento de su presentación cabe citar la anemia y el aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina, fosfatasa alcalina y aminotransferasas. Gran parte de los pacientes desarrollan finalmente signos de ictericia obstructiva y también hiperglucemia, como reflejo de la diabetes mellitus asociada. Las lesiones precoces de la neoplasia intraepitelial pancreática cursan de forma asintomática.

Las lesiones quísticas preneoplásicas del páncreas suelen permanecer asintomáticas. Algunas se descubren en estudios abdominales de imagen realizados con otros fines y, según ciertas estimaciones, entre el 2 y el 15% de los pacientes sometidos a una resonancia magnética (RM) del abdomen podrían tener quistes pancreáticos no sospechados. La mayoría de las pequeñas lesiones no causan síntomas y, por lo demás, no se detectan salvo que más tarde causen síntomas agudos que motiven la solicitud de una tomografía computarizada (TC) del abdomen. Los quistes grandes ocasionan a veces síntomas vagos, pero la ictericia obstructiva es poco habitual.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del adenocarcinoma pancreático abarca trastornos que pueden cursar como una masa pancreática sólida, como la pancreatitis aguda (o una exacerbación de la pancreatitis crónica; cap. 135), los colangiocarcinomas angulares o distales asociados a obstrucción biliar e ictericia (cap. 186), y las neoplasias pancreáticas quísticas no adenocarcinomas (cap. 135).

Un elevado porcentaje de quistes incidentales de pacientes sin antecedentes de pancreatitis son neoplásicos. La TC de alta resolución permite sospechar el diagnóstico si se observan los signos característicos. La RM detecta cualquier posible comunicación entre el quiste y el conducto pancreático. La ecoendoscopia permite diferenciar las lesiones benignas de las malignas si se aprecia una masa sólida o un tumor invasivo.

Neoplasias quísticas

Las lesiones quísticas del páncreas pueden clasificarse como lesiones quísticas no neoplásicas (p. ej., pseudoquistes [cap. 135]) y lesiones quísticas neoplásicas.^{10,11} Las neoplasias quísticas se subclasifican como neoplasias quísticas productoras de mucina o no productoras.¹² Las neoplasias quísticas no productoras son los cistoadenomas serosos, que no incrementan el riesgo de cáncer, las neoplasias quísticas papilares y los tumores neuroendocrinos quísticos pancreáticos.

Los cistoadenomas serosos afectan más a las mujeres y casi siempre son benignos. Pese a su naturaleza habitualmente asintomática, en ocasiones conforme aumentan de tamaño producen síntomas. El estudio anatomopatológico revela una cápsula fibrosa bien circunscrita que contiene quistes pequeños y numerosos llenos de líquido.

Las neoplasias quísticas mucinosas afectan casi siempre al cuerpo o la cola del páncreas en las mujeres y comprenden la mitad de los tumores pancreáticos extirpados en las series quirúrgicas contemporáneas. Un tercio se descubre de manera casual en el estudio radiológico realizado con otro fin, pero algunos pacientes también presentan dolor, una masa abdominal o pérdida de peso. La gruesa cápsula fibrosa contiene quistes tapizados por células productoras de mucina parecidas a las ductales. El 30% de las neoplasias quísticas mucinosas muestran signos de adenocarcinoma invasivo de pronóstico variable.

Las neoplasias mucinosas papilares intraductales son lesiones productoras de mucina que, a diferencia de las neoplasias mucinosas quísticas, se comunican con el conducto pancreático principal. Su epitelio displásico intraductal se asemeja al de los adenomas colorrectales vellosos, con papilas cubiertas por epitelio cilíndrico y alguna célula calciforme con gran producción de mucina. Las lesiones se limitan a menudo a la cabeza del páncreas y suelen darse en hombres de mediana edad. Los síntomas consisten a veces en pancreatitis recurrente sin otra justificación. Estas neoplasias siempre contienen al menos una displasia de bajo grado y siempre resultan premalignas.

Estudio de imagen

La TC con contraste dinámico y cortes finos a través del páncreas es la modalidad de imagen preferida cuando se sospecha un adenocarcinoma de páncreas. Las TC aportan información sobre la enfermedad metastásica, la invasión vascular y la posibilidad de resección. El carácter maligno ocurre con más frecuencia cuando el quiste mide más de 3 cm, tiene un componente sólido o se asocia a un conducto pancreático dilatado, pero no se ha advertido una relación clara con la velocidad de crecimiento en diversos estudios de imagen. Las recomendaciones de consenso¹³ comprenden una RM de los quistes pancreáticos detectados en la TC; la ecoendoscopia y aspiración con aguja fina de los quistes pancreáticos ante signos preocupantes en la RM, y la evaluación citológica y de los biomarcadores en el líquido aspirado.¹⁴

La ecografía endoscópica (EE) puede proporcionar información adicional muy útil para la valoración preoperatoria, por ejemplo, mediante la biopsia por aspiración con aguja fina bajo control endoscópico. Es importante señalar que la reacción desmoplásica característica que puede rodear el adenocarcinoma pancreático incrementa el riesgo de una biopsia negativa falsa. En pacientes con lesiones avanzadas localmente o metastásicas hay que confirmar el diagnóstico histopatológico mediante una biopsia con aguja fina de la lesión primaria o de una metástasis.

Biomarcadores y cribado

El análisis del líquido quístico permite identificar correctamente hasta el 90% de los quistes pancreáticos que no requerirían cirugía.¹⁵ Sin embargo, hasta ahora no se han establecido biomarcadores séricos o tumorales o paneles de biomarcadores con la suficiente sensibilidad y especificidad para una detección precoz y exacta en la práctica clínica, si bien se conocen publicaciones prometedoras sobre la determinación de diversos analitos en la sangre para detectar y localizar cánceres quirúrgicamente reseca- bles, incluidos los de páncreas.¹⁶ CA-19-9 es el biomarcador tumoral más utilizado para controlar los avances terapéuticos en el adenocarcinoma pancreático, pero la falta de especificidad de la prueba supone un problema y, por consiguiente, no se puede utilizar CA-19-9 para la detección precoz. La EE permite evaluar las lesiones quísticas y obtener muestras de líquido quístico para buscar posibles marcadores genéticos asociados al desarrollo del adenocarcinoma pancreático en familias con propensión al cáncer, así como para estudios citológicos. Ciertos datos apuntan un posible beneficio de la exploración anual mediante RM, colangiopancreatografía por RM o ecoendoscopia de adultos asintomáticos portadores de la mutación *CDNK2A* de alto riesgo.¹⁷

TRATAMIENTO

Tto

Neoplasias quísticas

A los pacientes con quistes pancreáticos con signos preocupantes se les suele ofrecer la resección quirúrgica (tabla 185-1),^{18,19} mientras que, si no se aprecian datos que justifiquen la resección, se procederá a una vigilancia mediante RM en principio cada 2 años (durante un máximo de 5 años). Así como los cistoadenomas serosos representan anomalías benignas que no se comunican con los conductos pancreáticos y solo justifican la cirugía si producen síntomas, los cistoadenomas mucinosos son precursores del adenocarcinoma pancreático y a menudo asientan en la cola del páncreas, sobre todo en mujeres de 40 a 50 años; son francamente malignos en el 15% de los pacientes y precisan resección quirúrgica. Las neoplasias mucinosas papilares intraductales del páncreas se localizan en la cabeza glandular, suelen ser poliquísticas y contienen elementos malignos en el 40% de los pacientes; todos los pacientes con esta lesión requieren cirugía.

Cáncer de páncreas reseca- ble

La cirugía representa la única opción para curar el cáncer de páncreas.²⁰ Se considera que un tumor es reseca- ble si existe un plano adiposo transparente alrededor de las arterias celiaca y mesentérica superior y si las venas mesentérica y porta son permeables. Desgraciadamente, el tumor recidiva en la mayoría de los pacientes que se someten a una resección. Está indicado el tratamiento adyuvante para reducir el riesgo y retrasar el momento de la recidiva locorregional y metastásica. Generalmente empieza a administrarse 1 o 2 meses después de la cirugía para permitir al paciente que se recupere de las complicaciones que conllevan el cáncer subyacente y la propia intervención quirúrgica. Entre los pacientes sometidos a una extirpación macroscópica completa del cáncer de páncreas, la aplicación adyuvante de gemcitabina durante 6 meses aumenta la supervivencia libre de enfermedad (de 6,7 a 13,4 meses) y la supervivencia global (hasta el 21% a los 5 años y el 12% a los 10 años) en comparación con la ausencia de quimioterapia.²¹ Los datos de Japón indican que la combinación de tegafur (un profármaco del fluorouracilo), gimeracilo y oteracilo podría resultar aún mejor.²² Más recientemente, en el ensayo ESPAC-4 se comprobó que la gemcitabina adyuvante más la capecitabina aumenta la supervivencia mediana global (de 25,5 a 28 meses) en comparación con la monoterapia con gemcitabina.²³ FOLFIRINOX (oxaliplatino, irinotecán, fluorouracilo y leucovorina) quizá proporcione una supervivencia significativamente más larga (el 63 frente a

49% sin enfermedad a los 3 años) que la gemcitabina entre los pacientes con un cáncer de páncreas reseca- do, pero la tasa de efectos secundarios graves también resulta significativamente mayor.²⁴ La quimiorradioterapia más quimioterapia prolonga menos la supervivencia y es más tóxica que la quimioterapia.²⁵

El tratamiento neoadyuvante (prequirúrgico) sigue siendo una opción en el cáncer de páncreas.²¹ Permite reducir el estadio de los pacientes con una reseca- bilidad en el límite que responden parcialmente al tratamiento, lo que les permite someterse a la cirugía con mayores probabilidades de conseguir una resección completa.²⁶ De hecho, el 15-40% de los pacientes que presentan inicialmente un tumor en el límite de lo reseca- ble o irreseca- ble consiguen finalmente ser candidatos aptos para la cirugía. Además, el tratamiento neoadyuvante evita a algunos pacientes los riesgos y el estrés de una intervención quirúrgica compleja, ya que es posible detectar metástasis en fase de desarrollo acelerado mediante una reestadificación rutinaria al término del tratamiento neoadyuvante. Desgraciadamente, se puede detectar una neoplasia resis- tente a la quimioterapia en el 15-35% de los pacientes considerados inicialmente candidatos a la cirugía en estas circunstancias. El uso del tratamiento neoadyuvante garantiza, además, que casi todos los pacientes recibirán alguna forma de quimioterapia o quimiorradioterapia, ya que no sufren complicaciones post- operatorias de las que deban recuperarse. Diversos estudios demuestran que el 73-100% de los pacientes pueden completar la mayor parte de su tratamiento neoadyuvante. Asimismo, la quimiorradioterapia incluida en el tratamien- to neoadyuvante permite reducir igualmente el índice de recidiva local en los pacientes que se someten a cirugía.

No obstante, hay que recurrir a la cirugía para conseguir la curación, y el tratamiento neoadyuvante retrasa la cirugía potencialmente curativa. Aunque el porcentaje de pacientes que se someten finalmente a cirugía es el mismo, no existen estudios aleatorizados que demuestren la superioridad del tratamiento neoadyuvante sobre el tratamiento adyuvante. Por consiguiente, el tratamien- to neoadyuvante suele reservarse actualmente para aquellos pacientes con lesiones en el límite de la reseca- bilidad, mientras que a los pacientes con lesiones reseca- bles se los opera inmediatamente y se les prescribe tratamiento adyuvan- te tras su recuperación. Los pacientes que se someten a tratamiento adyuvante o neoadyuvante alcanzan unas tasas de supervivencia similares cuando se puede completar la resección con éxito. Si es posible, la decisión sobre el tratamiento inicial debe correr a cargo de un equipo multidisciplinar para poder conseguir el tratamiento más oportuno y coordinado.

Lesiones metastásicas

La terapia de primera línea del cáncer de páncreas metastásico²² es FOLFI- RINOX²⁷ o la gemcitabina más el nab-paclitaxel²⁸ (tabla 185-2). El irinotecán nanoliposómico combinado con el fluorouracilo y el ácido folínico prolonga la supervivencia con un perfil de seguridad controlable entre pacientes con adenocarcinoma pancreático metastásico que recibieron anteriormente una terapia basada en gemcitabina.²⁹ La gemcitabina también se ha combinado con terapias específicas, como el inhibidor de EGFR erlotinib, pero sus efectos sobre la supervivencia global no son uniformes.³⁰

PRONÓSTICO Y MEDIDAS DE SOPORTE

Entre los pacientes con una neoplasia quística serosa vigilada más allá de 1 año en gran estudio, el tamaño tumoral aumentó en el 40%, se mantuvo estable en el 55% y disminuyó en el 5%. Los cistoadenocarcinomas serosos solo aparecieron en el 0,1% de los pacientes con un seguimiento medio de 3 años.²³

La supervivencia global a los 5 años de todos los pacientes con cáncer de páncreas no supera el 5%. Esto se debe en parte a que no existe una prueba de cribado adecuada para la población general y a que los síntomas de presentación son muy vagos. La inmunidad de las células T se ha vinculado al resultado excepcional de los escasos supervivientes a largo plazo, y hace poco se ha reconocido la calidad de los neoantígenos como biomar- cadores de los tumores inmunógenos, dato que podría guiar las futuras inmunoterapias.³¹ Una vez diagnosticados los pacientes, solo un 15-20% de ellos presentan lesiones reseca- bles y, por consiguiente, potencialmente curables. En esos casos, el pasireótido, un análogo de la somatostatina (900 mg por vía subcutánea dos veces al día durante 7 días, empezando la mañana de la cirugía), permite reducir un 50% el riesgo de fuga fis- tulosa con formación de un absceso.³² No obstante, incluso en pacientes con un proceso en estadio precoz la supervivencia media es de 20-24 meses y la supervivencia a los 5 años, de solo un 15-20%, ya que la mayoría de las lesiones recidivan finalmente a pesar de la cirugía y del tratamiento adyuvante o neoadyuvante. Los pacientes con procesos localmente avanzados (≈25-30% en el momento de la presentación) y lesiones metas- tásicas (≈50-60% en el momento de la presentación) alcanzan una supervivencia media de 8-14 meses y 4-6 meses, respectivamente. El cáncer de páncreas avanzado se asocia a un alto riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas, y la tromboprofilaxis con enoxaparina se ha mostrado muy eficaz y factible en estos pacientes.³³ Dado que son muchos los pacientes que sufren obstrucción biliar, diarrea, dolor y malnutrición, las medidas paliativas pueden aportar efectos beneficiosos. La cirugía puede también tener una importante función paliativa; los síntomas de los pacientes considerados irreseca- bles pueden mejorar con una intervención de derivación biliar o gástrica,

TABLA 185-1 GUÍAS FRENTE A LOS QUISTES PANCREÁTICOS INCIDENTALES ASINTOMÁTICOS

QUISTE	ESTRATEGIA DE ACTUACIÓN
Bien: a) un componente sólido y dilatación del conducto pancreático principal, o b) una AAF sospechosa con guía EE	Cirugía: si hay displasia de alto grado o cáncer, se realiza una RM de control cada 2 años después de la operación; si se detecta una lesión benigna, no se precisa seguimiento
≥ 2 de a) tamaño ≥ 3 cm; b) componente sólido, c) dilatación del conducto pancreático principal	AAF con guía EE; si es positiva, cirugía; si es negativa, RM cada 2 años
Tamaño < 3 cm, sin componentes sólidos, sin dilatación del conducto pancreático principal	RM al cabo de 1, 3 y 5 años: si hay cambios, AAF con guía EE; si la lesión permanece estable a los 5 años, detener el cribado

AAF, aspiración con aguja fina; EE, ecoendoscopia; RM, resonancia magnética. Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2015;148:819-822.

TABLA 185-2 ESTUDIOS SELECCIONADOS SOBRE EL CÁNCER DE PÁNCREAS METASTÁSICO

ESTUDIO	QUIMIOTERAPIA	ÍNDICES DE RESPUESTA (% DE RESPUESTA PARCIAL)	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA (MESES)	SUPERVIVENCIA DESPUÉS DE 1 AÑO (%)
Burris (1997)* N = 126	5-FU frente a gem.	NP	4,4 frente a 5,6 (P = 0,0025)	2 frente a 18
Cunningham (2009) [†] N = 533	Gem. ± capecitabina	14 frente a 7 (P = 0,008)	7,4 frente a 6 (P < 0,05)	26 frente a 19
Conroy (2011) [‡] N = 343	Gem. frente a FOLFIRINOX	9 frente a 32	6,8 frente a 11,1 (P < 0,0001)	17 frente a 36
Van Hoff (2013) [§] N = 861	Gem. ± nab-paclitaxel	23 frente a 7	8,5 frente a 6,7 (P < 0,001)	35 frente a 22 (P < 0,001)

*Burris H, Storniolo AM. Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil. *Eur J Cancer*. 1997;33 Suppl 1:S18-S22.

[†]Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5513-5518.

[‡]Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817-1825.

[§]Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369:1691-1703.

5-FU, 5-fluorouracilo; FOLFIRINOX, quimioterapia combinada con oxaliplato, irinotecán, fluorouracilo y leucovorina; gem., gemcitabina; NP, no publicado.

dependiendo del lugar de la obstrucción. La colocación de endoprótesis biliares y duodenales sin necesidad de cirugía puede mejorar también el prurito, el dolor y otras complicaciones de la obstrucción de las vías biliares. Las medidas paliativas para los pacientes con adenocarcinoma pancreático deben incluir una atención muy escrupulosa al tratamiento del dolor, que a menudo requiere un enfoque multidisciplinar, así como al mantenimiento de la hidratación y de un estado nutricional adecuado.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus JT, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1473-1481.
- A2. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*. 2016;388:248-257.
- A3. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:1011-1024.
- A4. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2395-2406.
- A5. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14:1095-1103.
- A6. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1844-1853.
- A7. Xu X, Wu Q, Wang Z, et al. Meta-analysis of FOLFIRINOX regimen as the first-line chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer and borderline resectable pancreatic cancer. *Clin Exp Med*. 2019;19:149-157.
- A8. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817-1825.
- A9. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369:1691-1703.
- A10. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:545-557.
- A11. Halfdanarson TR, Foster NR, Kim GP, et al. A phase II randomized trial of panitumumab, erlotinib, and gemcitabine versus erlotinib and gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic adenocarcinoma: North Central Cancer Treatment Group Trial N064B (Alliance). *Oncologist*. 2019; [Epub ahead of print].
- A12. Allen PJ, Gönen M, Brennan MF, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med*. 2014;370:2014-2022.
- A13. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:2028-2034.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

186

TUMORES DEL HÍGADO Y LAS VÍAS BILIARES

ROBIN K. KELLEY Y ALAN P. VENOOK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las neoplasias malignas que derivan del parénquima hepático y el epitelio de los conductos biliares constituyen un grupo heterogéneo de tumores que tienen generalmente mal pronóstico y cuyo tratamiento se complica en la mayoría de los casos a causa de la lesión hepática, la cirrosis o la obstrucción biliar subyacentes. En conjunto, estas neoplasias representan la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo y su incidencia va en aumento, lo que obliga a extremar la vigilancia clínica en relación con su presentación, evaluación y tratamiento.

DEFINICIÓN

Los tumores del hígado y las vías biliares comprenden el carcinoma hepatocelular (CHC), el colangiocarcinoma y el adenocarcinoma de vesícula biliar, así como otros tipos histológicos malignos menos frecuentes (e-tabla 186-1 y fig. 186-1). Los colangiocarcinomas se subdividen a su vez dependiendo de su localización anatómica en las vías biliares: intrahepáticos (también denominados periféricos) o extrahepáticos, que pueden ser hiliares (también llamados tumores de Klatskin) o distales. El hígado es un lugar frecuente de metástasis de otros tumores primarios, lo que obliga a incluir los procesos metastásicos en el diagnóstico diferencial de los tumores hepáticos. En este capítulo nos centraremos en los tumores malignos primarios del hígado y las vías biliares; de las metástasis en el hígado hablaremos en otros capítulos, en relación con el lugar primario de origen.

EPIDEMIOLOGÍA

Carcinoma hepatocelular

El CHC¹ es el tumor primario más frecuente del hígado y la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo;^{2,3} de acuerdo con las estimaciones correspondientes a 2012, cada año se diagnostican aproximadamente 782.000 casos nuevos y se producen 746.000 muertes. Más del 80% de los casos de CHC se diagnostican en países en vías de desarrollo (fig. 186-2), debido a una mayor prevalencia de factores de riesgo de CHC, en particular de los virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC), aunque las tasas también están aumentando en las naciones desarrolladas (caps. 139 y 140, e-tabla 186-2). Tradicionalmente, el VHB y el VHC han supuesto más del 80% de todos los casos de CHC en el mundo, aunque los factores de riesgo para la hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA), como la diabetes y la obesidad, representan actualmente la proporción mayor de CHC en EE. UU.,⁴ por delante de los trastornos relacionados con el alcohol⁵ y la hepatitis C.

La obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico son factores de riesgo para la HGNA, un trastorno con una incidencia creciente, sobre todo en las poblaciones occidentales, que puede causar esteatohepatitis, cirrosis y CHC.⁶ Los CHC asociados a HGNA y la hepatopatía alcohólica muestran un curso clínico similar, aunque difieran los rasgos característicos que subyacen a estas dos enfermedades. El CHC de pacientes con hepatopatía no alcohólica antes del desarrollo de la cirrosis tiene más probabilidades de aparecer a una edad más avanzada, con una mayor carga tumoral y mayores tasas de recidiva tumoral que el de los pacientes que sufren ya una cirrosis.⁷

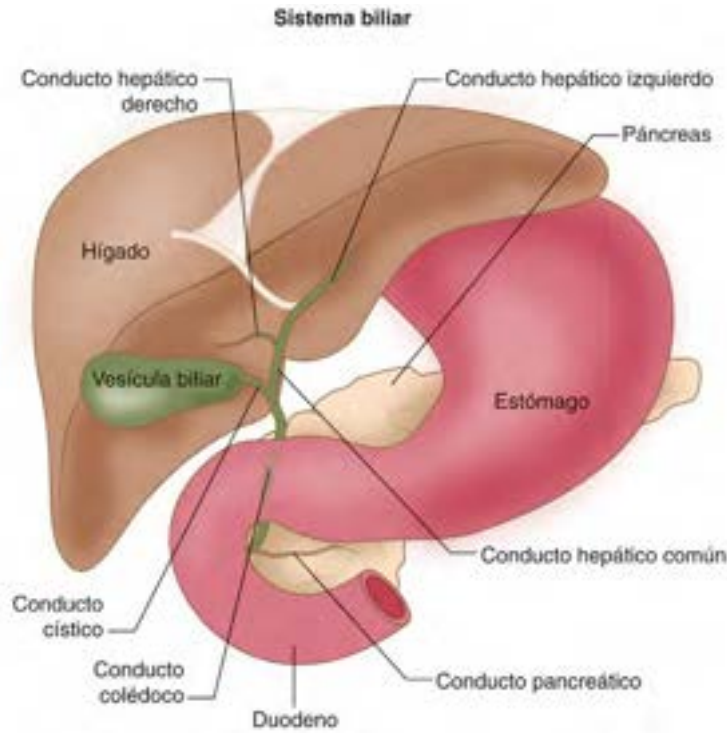


FIGURA 186-1. Anatomía del hígado y de las vías biliares. El carcinoma hepatocelular deriva del parénquima hepático, y los colangiocarcinomas, del epitelio ductal biliar del interior (intrahepáticos o periféricos) o del exterior (extrahepáticos) del hígado. Los tumores que nacen en la confluencia de los conductos biliares derecho e izquierdo a la altura del hilio hepático reciben el nombre de colangiocarcinomas hiliares o tumores de Klatskin.

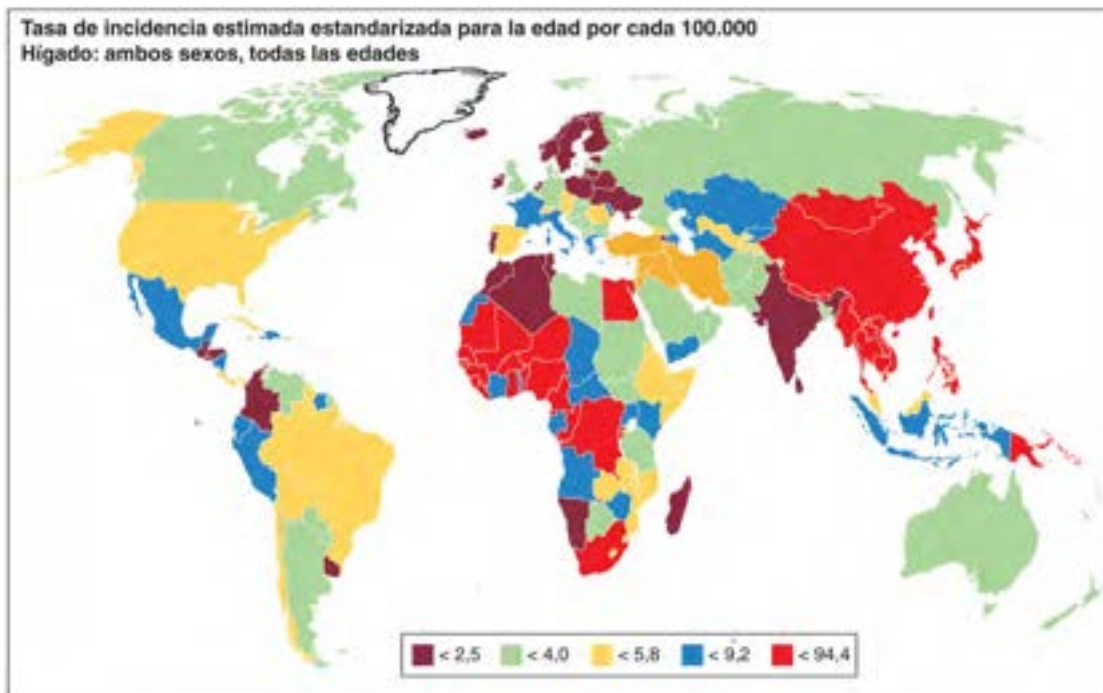


FIGURA 186-2. Incidencia global del cáncer de hígado. El cáncer de hígado alcanza su incidencia máxima en las regiones menos desarrolladas, especialmente en el Este y el Sudeste Asiáticos y en África Central Occidental.

El VHB es endémico en regiones como Asia y el África subsahariana y puede transmitirse verticalmente de la madre al feto dentro del útero. El VHC, que puede adquirirse por el consumo de drogas intravenosas o por transfusiones de sangre, constituye otro factor importante de riesgo de CHC, con una incidencia estimada del 2-8% anual entre los pacientes con cirrosis causada por este virus. Otros posibles factores de riesgo de CHC son el virus de la hepatitis D (que requiere la coinfección con el VHB para manifestar su patogenicidad), la hemocromatosis hereditaria, la deficiencia de α_1 -antitripsina, la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmunitaria, el sexo masculino y la exposición alimentaria a aflatoxinas fúngicas.

Tumores de vías biliares

Aunque se clasifica como un tumor muy poco frecuente, el colangiocarcinoma es la neoplasia primaria maligna más frecuente de las vías biliares y el segundo tumor primario

más frecuente del hígado después del CHC. La incidencia del colangiocarcinoma intrahepático parece estar aumentando. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, el riesgo de colangiocarcinoma aumenta con los siguientes trastornos o exposiciones: colangitis esclerosante primaria, enfermedad intestinal inflamatoria, hepatitis viral, quistes congénitos del colédoco u otras anomalías estructurales de las vías biliares, hepatitis crónica, obesidad, infecciones por trematodos y otras causas de colangitis crónica, adenomas de vías biliares, enfermedad de Caroli y diabetes mellitus.

Los adenocarcinomas vesiculares son poco frecuentes en EE. UU.,⁸ aunque según estimaciones de 2012 se producen cada año 178.100 casos. Se observa una importante variación regional en su incidencia, con una mayor incidencia en la India y en zonas de Sudamérica y Asia. Entre los factores de riesgo de adenocarcinoma vesicular cabe destacar el sexo femenino, la colelitiasis crónica, la colecistitis crónica, los antecedentes de pólipos vesiculares y las anomalías del conducto colédoco. A menudo se considera que la

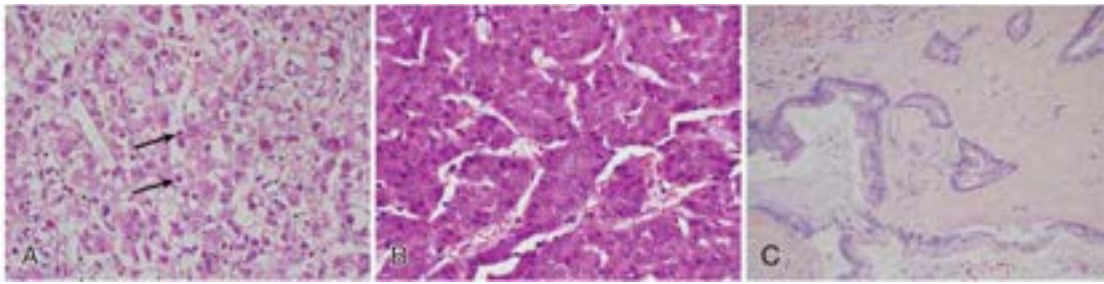


FIGURA 186-3. Histología del carcinoma hepatocelular y del colangiocarcinoma. A. Carcinoma hepatocelular ($\times 40$) con rasgos celulares claros e inclusiones hialinas de Mallory (flechas). B. Carcinoma hepatocelular ($\times 40$) con patrón regular y pequeños cambios celulares. C. Colangiocarcinoma hilar ($\times 20$) con reacción fibrosa densa del estroma. (Por cortesía de la Dra. Linda Ferrell, Department of Pathology, University of California, San Francisco.)

calcificación de la vesícula biliar («vesícula de porcelana») constituye un factor de riesgo, pero solo se ha observado una asociación muy débil con el desarrollo de este tumor.⁹

Otras neoplasias hepáticas primarias

Los demás tumores primarios del hígado son mucho menos frecuentes, y no se conoce bien cuáles son sus factores de riesgo. Los procesos inflamatorios crónicos, como es el caso de la hepatitis viral, pueden asociarse al desarrollo de tumores hepáticos de histología mixta. Se ha correlacionado la exposición al cloruro de polivinilo con el desarrollo de angiosarcomas hepáticos. Asimismo, la variante fibrolaminar del CHC puede ser más frecuente en mujeres que en hombres. Los hepatoblastomas afectan a lactantes y niños, pero casi nunca se diagnostican en adultos.

BIOPATOLOGÍA

Carcinoma hepatocelular

El CHC es una neoplasia epitelial que se produce por una transformación maligna de los hepatocitos del hígado (fig. 186-3A y B). Se cree que la patogenia del CHC constituye un proceso multiescalonado que en la mayoría de los casos comienza con una lesión hepática subyacente (causada, por ejemplo, por la hepatitis viral, la esteatohepatitis, el alcohol, la sobrecarga de hierro o la exposición a una aflatoxina). Posteriormente, la inflamación, la necrosis, la regeneración, la renovación celular y la proliferación¹⁰ dan lugar a una acumulación progresiva de daños genéticos y mutaciones somáticas (adquiridas). Puede producirse una activación de oncogenes o una inactivación de genes supresores tumorales, una displasia y posteriormente un carcinoma. El análisis de una cohorte de 363 casos de CHC como parte del *Cancer Genome Atlas* reveló mutaciones promotoras que motivaron la activación del gen *TERT*, que codifica la transcriptasa inversa de la telomerasa en el 44% de los casos; la inactivación del supresor tumoral *TP53* en el 31% de los casos, o la activación del oncogén β -catenina (*CTNNB1*) en el 27% de los casos. Se han descrito alteraciones en *Wnt*, el ciclo celular y las vías de remodelado de la cromatina.

En el CHC asociado al VHB, uno de los mecanismos singulares de transformación maligna es la integración directa del ADN viral dentro del genoma del huésped, que parece favorecer locus específicos, incluido el promotor del gen *TERT*, lo cual facilita la activación de *TERT* de forma similar a los episodios de mutación del promotor.

Tumores de vías biliares

Los colangiocarcinomas son un grupo de tumores epiteliales de histología diversa que pueden derivar de muchos tipos celulares diferentes dentro del hígado, como las células epiteliales biliares o las células progenitoras hepáticas, y que a menudo están rodeados por un estroma denso con fibroblastos asociados al cáncer (fig. 186-3C). Los colangiocarcinomas se asocian a inflamación subyacente y colestasis, que activan los factores de crecimiento y una respuesta proliferativa. Se ha correlacionado una sobreexpresión de Notch1 y AKT con un proceso de conversión de los hepatocitos en precursores de colangiocitos de colangiocarcinoma intrahepático. También es posible definir diferentes subtipos moleculares y genómicos de tumores de vías biliares en función del estado mutacional (como la mutación del gen de la isocitrato deshidrogenasa-1 [*IDH1*] y las fusiones del gen del receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos-2 [*FGFR2*], que se producen cada una en el 15% de los colangiocarcinomas intrahepáticos) y de los perfiles de expresión génica.¹¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Consideraciones generales

Con independencia del subtipo histológico, los tumores primarios del hígado pueden producir dolor en el cuadrante superior derecho, efecto de masa ocupante que causa saciedad precoz o síntomas obstructivos, náuseas, hemorragias y obstrucción biliar. Todos estos tumores son potencialmente metastásicos; debido a ello, también pueden producir inicialmente síntomas constitucionales (como pérdida de peso, fiebre o sudoración nocturna) y signos o síntomas de proceso metastásico (como dolor óseo o fracturas patológicas), aunque esto es menos frecuente. Los síndromes paraneoplásicos son raros en los tumores hepatobiliares, aunque puede observarse eritrocitosis por síntesis tumoral de eritropoyetina e hipercalcemia maligna (cap. 169).

Carcinoma hepatocelular

La presentación clínica de un CHC puede variar dependiendo de la extensión del tumor y de la disfunción hepática subyacente. Algunos pacientes pueden no manifestar síntomas, especialmente cuando son diagnosticados por una anomalía en las pruebas de imagen y/o una elevación del marcador tumoral α -fetoproteína (AFP). En algunos casos, los pacientes presentan inicialmente síntomas de deterioro de la función hepática e hipertensión portal (cap. 144), como ascitis de nueva aparición, encefalopatía, hemorragias digestivas o ictericia, como consecuencia de una descompensación hepática causada por el crecimiento tumoral. Esta presentación es más frecuente cuando se asocia a trombosis de la vena porta. En otros casos puede observarse dolor abdominal alto, crónico y progresivo debido a que el tumor afecta a la cápsula hepática (muy sensible), dolor agudo de comienzo brusco por hemorragia o rotura del tumor, o una masa palpable que nos hacen pensar en un diagnóstico de CHC. En estadios avanzados pueden aparecer síntomas constitucionales como caquexia, cansancio y pérdida de peso. A la exploración física, los pacientes con CHC pueden presentar hepatomegalia y sensibilidad a la palpación. Se puede auscultar un ruido en la superficie hepática, especialmente en los tumores grandes y de crecimiento muy rápido. Puede observarse la presencia variable de ascitis, ictericia, signos de hipertensión portal como *caput medusae* y esplenomegalia, y asterixis cuando existe una descompensación de la función hepática. El marcador tumoral AFP está elevado en el 70% de los casos aproximadamente, pero no es diagnóstico (v. más adelante).

Tumores de vías biliares

Los colangiocarcinomas extrahepáticos producen generalmente signos y síntomas de obstrucción biliar, como ictericia, prurito, deposiciones pálidas, orina oscura, anorexia, náuseas y pérdida de peso. Los colangiocarcinomas intrahepáticos también pueden causar obstrucción, pero generalmente lo hacen solo cuando el tumor es muy extenso. Con menos frecuencia pueden producir complicaciones como fístulas biliares y hemobilias. A menudo, los tumores vesiculares son diagnosticados casualmente durante una colecistectomía, pero en algunos casos pueden asociarse a dolor del cuadrante superior derecho, cólico biliar o una masa palpable y sensible. La obstrucción biliar puede provocar infecciones de las vías biliares, o colangitis, con síntomas como dolor del cuadrante superior derecho, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos e ictericia. La colangitis puede ocasionar complicaciones como abscesos, bacteriemia, casi siempre por patógenos entéricos gramnegativos, y síndrome séptico.

Diagnóstico y estadificación

Consideraciones generales

Ante un paciente que presenta una masa hepática, hay que valorar los posibles factores de riesgo y el alcance de cualquier hepatopatía subyacente. La evaluación diagnóstica, la estadificación y las opciones de tratamiento dependerán de la existencia o no de una hepatopatía subyacente y de su extensión. El diagnóstico diferencial del CHC y los tumores de vías biliares comprende lesiones hepáticas benignas (como hemangiomas, adenomas, abscesos y nódulos regenerativos), tumores malignos de otras histologías hepáticas primarias, tumores de histología mixta y procesos metastásicos. Se recomienda que la evaluación diagnóstica y los procedimientos de los pacientes con tumores hepatobiliares se lleven a cabo en centros especializados debido a la interrelación tan peculiar que existe entre la hepatopatía subyacente, los hallazgos radiológicos específicos y la estadificación, y los riesgos de la biopsia de un tumor hepático en el subgrupo potencialmente curable de pacientes con tumores localizados.

Carcinoma hepatocelular

En algunos pacientes, las manifestaciones clínicas descritas con anterioridad permiten obtener imágenes de una masa hepática, que llevan a la realización de una biopsia para el diagnóstico histológico o, en otros casos, a un diagnóstico radiológico si las imágenes del tumor cumplen los criterios descritos más adelante. En los pacientes con cirrosis conocida u otros factores de riesgo para CHC (v. e-tabla 186-2) también se puede reconocer un tumor hepático en ausencia de otros signos o síntomas de cáncer entre pacientes con factores de riesgo de CHC sometidos a vigilancia por estudio de imagen y/o monitorización de la AFP sérica. En un estudio controlado aleatorizado de vigilancia

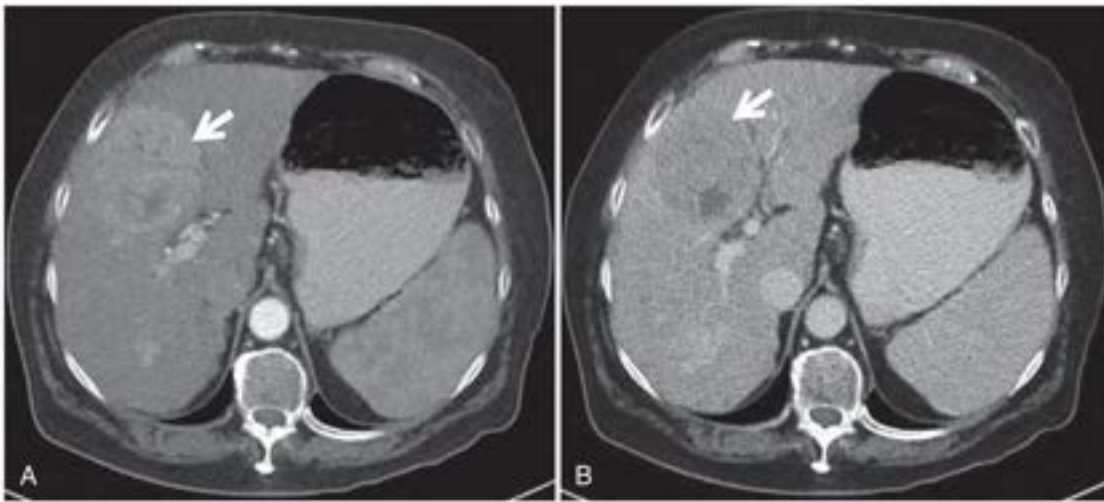


FIGURA 186-4. Diagnóstico por imagen del carcinoma hepatocelular. En esta tomografía computarizada con contraste del hígado de un paciente con carcinoma hepatocelular, un tumor localizado en el lóbulo hepático derecho muestra realce durante la fase arterial (flecha, A) seguido de lavado durante la fase venosa portal (flecha, B).

mediante ecografía y AFP cada 6 meses en comparación con la ausencia de vigilancia en una población china muy extensa, predominantemente VHB-positiva, se consiguió una supervivencia superior en el grupo de vigilancia, aunque no se ha podido observar este efecto beneficioso en estudios aleatorizados en otras poblaciones. En una revisión sistemática y un metaanálisis en el que se incluyó a 15.158 pacientes con cirrosis, se determinó que la vigilancia regular del CHC con ecografía y/o monitorización de la AFP conllevaba una supervivencia prolongada y un estadio más temprano del CHC en el momento del diagnóstico, en comparación con la ausencia de vigilancia.¹¹

El CHC presenta una peculiaridad oncológica: es posible establecer un diagnóstico radiológico sin necesidad de obtener muestras de tejido tumoral siempre que se dé el contexto clínico apropiado.¹² Para el estudio diagnóstico de los tumores hepáticos se recomienda la resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada (TC) con múltiples fases de administración de contraste (incluidas las fases arterial, venosa portal y diferida). En pacientes con factores de riesgo de CHC (v. e-tabla 186-2), la presencia de un nódulo de al menos 1 cm que demuestre realce durante la fase arterial y disminución del realce durante la fase venosa portal del contraste (lo que se conoce como «lavado») basta para establecer un diagnóstico radiológico de CHC. El realce arterial brillante de las lesiones de CHC durante los estudios de imagen con contraste se debe a la propensión de este tumor a parasitar el aporte sanguíneo de la arteria hepática, mientras que el parénquima hepático normal obtiene la mayor parte de su suministro de sangre de la vena porta. Esto da lugar a que los CHC se «limpien» mientras el tejido hepático de fondo brilla durante la fase venosa portal posterior. La figura 186-4A y B muestra el realce arterial clásico (v. fig. 186-4A) y el lavado venoso portal (v. fig. 186-4B) de un CHC dentro de un hígado cirrótico. Cabe destacar que un aumento de la concentración de AFP no tiene la sensibilidad ni la especificidad necesarias para poder diagnosticar un CHC en pacientes cirróticos con una masa hepática. Se precisa una biopsia para confirmar el diagnóstico de CHC si el estudio de imagen no resulta diagnóstico. Cuando la primera biopsia no proporciona datos concluyentes en casos con nódulos hepáticos detectados durante el seguimiento de una hepatopatía crónica (p. ej., fibrosis o ausencia de lesión focal definitiva), se ha comprobado que una segunda biopsia de una lesión sospechosa ofrece una muestra diagnóstica con una frecuencia no inferior a la de la primera biopsia.¹³ En lesiones pequeñas aptas para la cirugía curativa o el trasplante, se consultará a un hepatólogo y/o a un cirujano hepático experimentado antes de realizar la biopsia percutánea para evaluar la idoneidad para la resección quirúrgica y evitar el riesgo poco frecuente de una siembra tumoral con la biopsia (v. fig. 186-4).

Una vez que un paciente ha sido diagnosticado de un CHC basándose en el resultado de los estudios radiológicos y/o anatomopatológicos, hay que estadificar la extensión del proceso mediante imágenes transversales del tórax, el abdomen y la pelvis; mediciones de la AFP; y una gammagrafía ósea si se observan síntomas o signos de metástasis en huesos (como dolor óseo o aumento muy marcado de la fosfatasa alcalina). Para estadificar el CHC se requiere, además, un estudio exhaustivo de la función hepática subyacente, que condiciona el pronóstico y el tratamiento con independencia de la extensión del tumor. Se han ideado diferentes sistemas conjuntos de estadificación tumoral y puntuación de las hepatopatías, específicos para el CHC, como el sistema de estadificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), el sistema de estadificación Hong Kong Liver Cancer (HKLC), la clasificación de Okuda y el sistema de puntuación Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), aunque no hay unanimidad acerca de la superioridad de uno o de otro.

Otros tumores de hígado y de vías biliares

Cuando los pacientes con tumores hepáticos no presentan factores conocidos de riesgo de CHC y/o sin las características de realce diagnóstico del CHC, se requiere



FIGURA 186-5. Diagnóstico por imagen del colangiocarcinoma. Esta tomografía computarizada con contraste durante la fase venosa portal muestra un colangiocarcinoma hiliar infiltrante (tumor de Klatskin) que se extiende dentro del lóbulo hepático izquierdo (flecha blanca) con una endoprótesis intrabiliar colocada (flecha negra).

confirmación histopatológica mediante biopsia o examen citológico para el diagnóstico. Debido a que existe un riesgo escaso de que se pueda producir una siembra tumoral en la trayectoria de la aguja durante la biopsia percutánea o endoluminal, conviene derivar a los posibles candidatos a la cirugía a un centro especializado para que ayude en la evaluación diagnóstica.

Es preferible recurrir a técnicas endoluminales como el cepillado citológico mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o a la aspiración con aguja fina bajo control ecográfico endoscópico en aquellos pacientes en estadios precoces que pueden responder a la cirugía curativa o a un trasplante. Generalmente, la estadificación del cáncer de vías biliares y de otros tipos menos frecuentes de cáncer de hígado incluye la obtención de imágenes transversales del tórax, el abdomen y la pelvis. La presencia de una masa en la fosa vesicular puede ser indicio de cáncer primario de vesícula. A diferencia del CHC, los colangiocarcinomas muestran generalmente un realce progresivo durante la fase venosa portal de los estudios de imagen con contraste (fig. 186-5). Puede existir obstrucción biliar con atrofia del lóbulo hepático ipsilateral e hipertrofia contralateral, que a veces puede ocultar la identificación de la masa tumoral verdadera. En los tumores de vías biliares pueden estar elevados los marcadores tumorales CA-19-9 y antígeno carcinoembrionario (CEA), que pueden ayudarnos a monitorizar la respuesta al tratamiento, aunque las concentraciones pueden llevar a confusión si hay obstrucción biliar e hiperbilirrubinemia. Está indicada una endoscopia superior e inferior para descartar la existencia de metástasis en pacientes diagnosticados de un proceso metastásico en los estudios radiológicos e histológicos. Puede estar indicada la colangiografía (CPRE o colangiograma por resonancia magnética) con propósito

TRATAMIENTO

Tto

Consideraciones generales

Para tratar a los pacientes con tumores hepatobiliares, hay que actuar sobre el propio tumor y sobre la patología u obstrucción hepática subyacente. En pacientes con infección activa por el VHB o exposición previa a este conviene monitorizar estrechamente la función hepática y la carga viral; puede que haya que prescribir tratamiento antiviral para prevenir una reactivación, que podría producirse con el tratamiento inmunodepresor (cap. 32). En el caso de los tumores hepáticos en pacientes con cirrosis, puede que haya que tratar las complicaciones de la hipertensión portal o la disfunción hepática (cap. 144). En los pacientes con tumores de vías biliares, la obstrucción biliar es una complicación habitual que obliga en muchos casos a la colocación endoscópica de una endoprótesis, al drenaje percutáneo o a la antibioterapia si se produce una colangitis. Dependiendo del grado de disfunción hepática, puede que haya que reajustar las dosis de quimioterapia y de los fármacos de apoyo.

Carcinoma hepatocelular

El tratamiento de los estadios iniciales del CHC depende del grado de disfunción hepática. En el subgrupo de pacientes con CHC localizado y que mantienen la función hepática sin una hipertensión portal significativa, la resección quirúrgica puede resultar curativa con tasas de supervivencia a 5 años aproximadamente del 60 al 80% en pacientes cuidadosamente seleccionados. Sin embargo, en los pacientes con hipertensión portal progresiva la cirugía proporciona resultados significativamente inferiores a los que se obtienen en pacientes sin hipertensión portal. En pacientes con contraindicaciones a la cirugía o unas previsiones inadecuadas de función hepática en el futuro, la ablación de tumores pequeños por medio de sondas que emiten señales de radiofrecuencia o microondas o con inyecciones de etanol puede proporcionar un control adecuado a largo plazo y a veces resulta curativa. A diferencia de algunos cánceres, como el de las vías biliares o el colorrectal, en los que la terapia sistémica adicional después de la cirugía puede alargar la supervivencia sin recidiva, no hay evidencia de que la terapia sistémica «adyuvante» mejore los resultados de la cirugía o la ablación del CHC. En el gran ensayo aleatorizado en fase III STORM no se apreció ningún beneficio de la terapia adyuvante con el inhibidor multikinasa sorafenib tras la resección o ablación de CHC en un estadio temprano.¹⁴

Para los pacientes con CHC en un estadio temprano según los criterios de Milán (lesión solitaria ≤ 5 cm o hasta tres lesiones ≤ 3 cm cada una, sin signos de alteración vascular o propagación extrahepática) que no puedan aspirar a la resección debido a la ubicación del tumor o a una reserva hepática inadecuada, el trasplante hepático ortotópico representa un tratamiento autorizado que proporciona una supervivencia a largo plazo similar a la de los pacientes sometidos a trasplante por cirrosis sin cáncer, mientras la disfunción hepática subyacente se combate con el trasplante de un nuevo hígado. En algunos centros pueden aceptarse unos criterios extendidos con parámetros que incluyen tumores de mayor tamaño para un trasplante, acompañados a menudo de tratamientos dirigidos contra el hígado como la embolización o la ablación para controlar la carga tumoral durante el período de tiempo en el que los pacientes esperan para un trasplante.

Normalmente, cuando la carga tumoral del CHC sobrepasa los criterios para el trasplante o la cirugía, pero se limita al hígado (estadio intermedio BCLC), se utilizan técnicas dirigidas contra el hígado para retrasar la progresión y prolongar la supervivencia, aunque no es muy probable que esos tratamientos sean curativos. La técnica más utilizada es la quimioembolización transarterial (TACE), que consiste en la infusión de material embólico, normalmente mezclado con quimioterápicos, a través de catéteres arteriales directamente a los tumores vasculares en el interior del hígado (fig. 186-6). En estudios clínicos aleatorizados se ha observado un efecto beneficioso de la TACE en términos de supervivencia en el CHC de estado intermedio.¹⁵ Todavía no se han definido claramente el material embólico y los quimioterápicos óptimos para la TACE. En un ensayo aleatorizado en fase II de embolización aséptica con microesferas frente a quimioembolización con microesferas cargadas de doxorubicina no se advirtieron diferencias significativas en la tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global entre los grupos de tratamiento.¹⁶ La radioembolización con itrio 90 unido a microesferas de vidrio o resina es otro tratamiento por vía arterial que puede utilizarse en el CHC en estadio intermedio.¹⁴

Los citotóxicos convencionales no mejoran la supervivencia de los pacientes con estadios más avanzados de CHC.¹⁵ El inhibidor multikinasa sorafenib, dirigido a la cinasa Raf y al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), fue el primer preparado sistémico que prolongó la supervivencia de forma significativa frente a un placebo en dos ensayos clínicos aleatorizados en fase III, aunque menos del 5% de los pacientes alcanzaron una reducción del volumen tumoral. Otros inhibidores multikinasa con actividad antiangiogénica no han mejorado los resultados del sorafenib, si bien, en un ensayo aleatorizado en fase III, el lenvatinib, con dianas como el VEGFR y los receptores del factor de crecimiento de los fibroblastos, no se mostró inferior al sorafenib como tratamiento de primera línea del CHC irrecsectable.¹⁷ La adición al sorafenib de otras terapias dirigidas o de quimioterapia no ha mejorado los resultados de la monoterapia con sorafenib. Después de la progresión de la terapia de primera línea con sorafenib,¹⁶ los inhibidores multikinasa regorafenib y cabozantinib también han mejorado la supervivencia global frente al placebo.^{18,19} La inmunoterapia con el nivolumab,

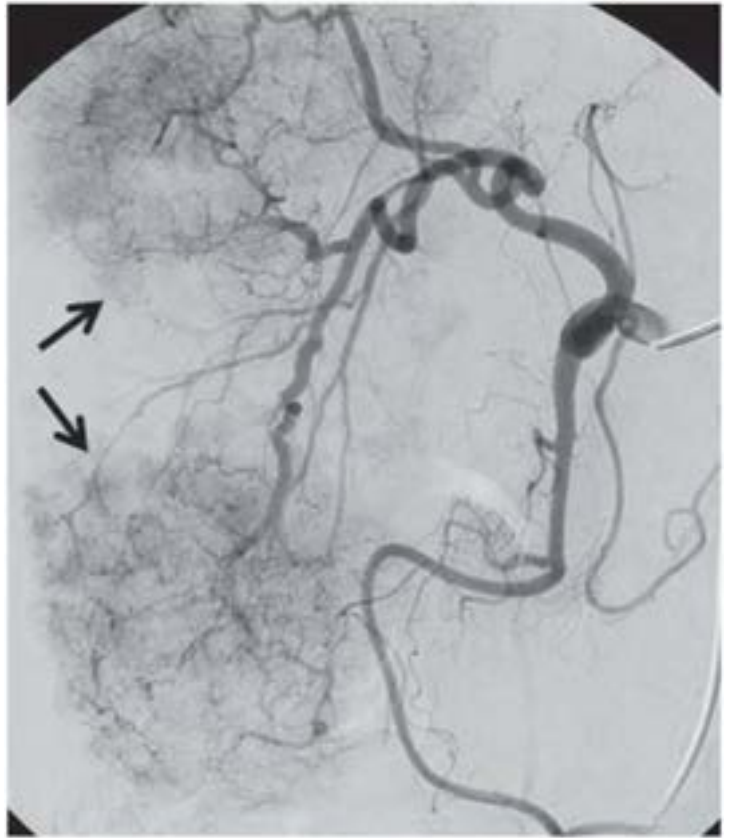


FIGURA 186-6. Quimioembolización transarterial (TACE) de un carcinoma hepatocelular. Esta angiografía de la arteria hepática común de una mujer de 42 años con hepatitis B muestra dos zonas diferentes de «rubor tumoral» que corresponden a sendas lesiones subyacentes de carcinoma hepatocelular (flechas) que fueron tratadas mediante TACE. (Por cortesía del Dr. Nicholas Fidelman, Department of Interventional Radiology, University of California, San Francisco.)

inhibidor del receptor de muerte programada 1 (PD-1), indujo una tasa de respuesta objetiva del 20%, con una duración prolongada en 262 pacientes con CHC irrecsectable en el ensayo CheckMate-040.¹⁷ Estos datos facilitaron la aprobación del nivolumab en el CHC avanzado, y en la actualidad se están realizando otros estudios de inmunoterapia y combinaciones de inmunoterapia en el CHC.

Tumores de vías biliares

El tratamiento definitivo para los pacientes con tumores localizados de vías biliares,^{18,19} incluido el cáncer de vesícula biliar, consiste en la resección quirúrgica. Los pacientes con colangiocarcinoma distal pueden necesitar una pancreatoduodenectomía de Whipple.²⁰ En algunos centros con pacientes muy escogidos pueden optar por el trasplante de hígado para tratar el colangiocarcinoma hilar en estadio precoz tras la quimioterapia neoadyuvante y/o la quimiorradioterapia.²¹ En el caso del cáncer vesicular, se recomienda practicar una colecistectomía con resección hepática en bloque y una linfadenectomía hepática portal en aquellos casos en los que se identifica una masa vesicular en los estudios de imagen o durante la cirugía. Previamente se puede realizar una laparoscopia de estadificación para descartar una carcinomatosis peritoneal oculta. En pacientes con cáncer vesicular en estadio precoz diagnosticado casualmente al analizar los hallazgos histopatológicos quirúrgicos tras una colecistectomía realizada por causas benignas, con tumores que no invaden más allá de la lámina propia (T1a) y con márgenes quirúrgicos negativos, el tratamiento puede limitarse exclusivamente a la observación. Aquellos pacientes en los que el tumor ha invadido la capa muscular (T1b) o ha penetrado más allá pueden requerir una resección hepática y una linfadenectomía adicionales, aunque es aconsejable derivarlos a un centro con experiencia en el tratamiento de tumores de vías biliares para su evaluación y tratamiento.

Un extenso metaanálisis de 6.710 pacientes de 20 estudios parece indicar que las tasas de supervivencia aumentan cuando se utiliza quimioterapia, quimiorradioterapia o radioterapia adyuvantes tras la resección quirúrgica en pacientes con colangiocarcinoma y tumores vesiculares. La adición de capecitabina adyuvante durante 6 meses puede prolongar la supervivencia global y libre de recidiva de manera significativa tras la resección del colangiocarcinoma o el cáncer de vesícula, y podría convertirse en la referencia terapéutica.²²

En pacientes con cánceres avanzados de la vía biliar no susceptibles de resección, la quimioterapia de combinación con gemcitabina más cisplatino mejoró la supervivencia en comparación con la gemcitabina sola en un ensayo aleatorizado en fase III.²³ No existe una referencia terapéutica para los cánceres biliares avan-

zados tras el fracaso del tratamiento de primera línea, aunque se suelen utilizar regímenes basados en el 5-fluorouracilo (5-FU). Se está llevando a cabo un ensayo aleatorizado en fase III para comparar el régimen de 5-FU más oxaliplatino (FOLFOX) frente al tratamiento de soporte óptimo. Asimismo, se están realizando estudios de terapias genómicas específicas, como los inhibidores de *IDH1* y *FGFR2*, en subgrupos definidos por la mutación. En el raro subgrupo de pacientes aquejados de colangiocarcinomas con deficiencias en la vía de reparación de los errores de emparejamiento (MMR), el pembrolizumab, inhibidor del punto de control PD-1, supone una importante opción terapéutica debido a la respuesta duradera y la supervivencia prolongada en presencia de tumores con deficiencia de MMR.²²

diagnóstico y terapéutico (p. ej., para colocar una endoprótesis), especialmente si hay una obstrucción biliar. Se debe considerar la posibilidad de realizar una laparoscopia diagnóstica para descartar un proceso peritoneal antes de proceder a una laparotomía para practicar una resección curativa en pacientes recién diagnosticados de adenocarcinoma vesicular y colangiocarcinoma, debido a la propensión a que existan metástasis peritoneales radiológicamente ocultas, que podrían influir en la decisión de optar por la cirugía. Para la estadificación de las neoplasias de vías biliares y otros tumores hepáticos, se emplea el sistema tumor, ganglios (*nodes*), metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer.

CUIDADOS TERMINALES

La mayoría de los pacientes diagnosticados de tumores hepatobiliares primarios presentan o progresan a etapas avanzadas de la enfermedad y sucumben al cáncer o a las complicaciones de este en un período de tiempo relativamente corto; por consiguiente, el tratamiento paliativo y los cuidados terminales desempeñan un papel integral en su tratamiento. Como en la mayoría de las neoplasias avanzadas, es muy importante controlar el dolor, tratar las náuseas y el estreñimiento y proporcionar apoyo familiar y social. Las metástasis óseas pueden necesitar radioterapia paliativa o medidas de estabilización. Los pacientes con tumores hepatobiliares en estadios avanzados, y en particular con CHC, están expuestos además a desarrollar complicaciones de hepatopatía terminal, como ascitis intratable, ictericia, prurito, encefalopatía, infecciones y hemorragias digestivas (cap. 126). Pueden necesitar tratamiento diurético, paracentesis terapéuticas y tratamiento endoscópico de las hemorragias gastrointestinales. En los tumores de vías biliares, la obstrucción biliar y la colangitis recidivante pueden necesitar también drenaje biliar endoscópico o percutáneo y antibioterapia como medidas paliativas. Una vez que los pacientes han progresado con los tratamientos anticancerosos convencionales y/o no son candidatos a más tratamiento anticanceroso debido a la extensión del proceso, a la disfunción hepática, al mal estado funcional o a las preferencias del paciente, puede ser aconsejable derivarlos a un hospital para enfermos terminales.

En EE. UU., el CHC se asocia a una gran disparidad asistencial en relación con el estatus de inmigrante, las minorías raciales o étnicas y el bajo nivel socioeconómico. Los profesionales de la salud deben conocer los problemas transculturales relacionados con el anuncio del diagnóstico, el control del dolor, el uso de tratamientos alternativos y la asistencia terminal. La tolerancia y/o la dependencia pueden complicar el tratamiento del dolor en pacientes con problemas de drogadicción activa o antecedentes de drogadicción (un factor de riesgo de CHC). En algunos casos, los pacientes y sus cuidadores pueden necesitar que los profesionales los tranquilicen antes de utilizar opiáceos u otros analgésicos para controlar el dolor debido a la preocupación por una posible adicción. Los especialistas en cuidados paliativos y los trabajadores sociales prestan importantes servicios auxiliares en la asistencia terminal de los pacientes con tumores hepatobiliares.

PREVENCIÓN

El cribado y la vigilancia del CHC permiten mejorar el pronóstico en poblaciones escogidas, aunque todavía no se ha establecido un papel claro para el cribado y la vigilancia rutinarios en poblaciones de riesgo, y esto sigue siendo motivo de controversia. Se ha demostrado igualmente que los programas de acción contra el VHB ayudan a reducir la incidencia. El tratamiento antiviral eficaz para las infecciones subyacentes por el VHB en pacientes con hepatitis viral activa puede reducir el riesgo de desarrollar CHC. En un metaanálisis en el que participaron 13.875 pacientes, no se advirtieron diferencias significativas en la aparición o en la recidiva del CHC en los pacientes con VHC que habían alcanzado una respuesta virológica sostenida tras el tratamiento con antivirales de acción directa o basado en el interferón.²³ La prevención y el tratamiento de los trastornos relacionados con el alcohol, la obesidad y otras alteraciones asociadas a la HGNA representan medidas adecuadas para mitigar los factores de riesgo de CHC y limitar la lesión hepática en curso, aunque los datos prospectivos sobre la reducción del riesgo de cáncer son limitados. La predicción individual del riesgo de CHC debería permitir una quimioprevención personalizada en el futuro, dirigida con precisión a los pacientes de alto riesgo.²⁴

Disponemos de pruebas limitadas que permitan recomendar las medidas preventivas o el cribado para los tumores de vías biliares. En pacientes con colangitis esclerosante primaria y mayor riesgo de colangiocarcinoma se puede considerar la posibilidad de realizar un cribado periódico mediante pruebas de imagen o invasivas y mediciones séricas del marcador CA-19-9, aunque son muy limitados los datos que avalan esta opción.

PRONÓSTICO

Generalmente, el pronóstico de los pacientes con CHC y tumores de vías biliares es desfavorable. En los pacientes con CHC o colangiocarcinoma intrahepático, el índice de supervivencia general a los 5 años a través de todos los estadios es del 20% aproximadamente. En el reducido grupo de pacientes con CHC o colangiocarcinoma intrahepático diagnosticados con estadios localizados de la enfermedad, el índice de supervivencia relativa a los 5 años se acerca al 30%, aunque esta cifra es sustancialmente superior en los pacientes con estadios precoces que se someten a ablación curativa, cirugía o trasplante, y entre los que las tasas de supervivencia específica para la causa a los 5 años se aproximan generalmente al 60% o sobrepasan esa cifra. La tasa de supervivencia a los 5 años de los pacientes diagnosticados de CHC metastásico o colangiocarcinoma es inferior al 5%, y la supervivencia mediana global resulta inferior a 1 año.

En los pacientes con adenocarcinoma de la vesícula, la tasa de supervivencia global a los 5 años varía desde el 50% para los que tienen tumores en estadio I hasta menos del 5% para quienes sufren una enfermedad metastásica. La tasa de recidiva metastásica es alta, incluso entre los que padecen carcinoma resecable de vesícula. Los pacientes con otros tipos más graves de tumores hepáticos como el CHC fibrolaminar, el hemangioendotelio endotelioide hepático o el angiosarcoma hepático tienen un pronóstico muy heterogéneo, que generalmente se basa en datos muy limitados procedentes de series de casos retrospectivos.



Bibliografía de grado A

1. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11:20.
2. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;16:1344-1354.
3. Liu Z, Gao F, Yang G, et al. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an up-to-date meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35:7407-7413.
4. Brown KT, Do RK, Gonen M, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol.* 2016;34:2046-2053.
5. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391:1163-1173.
6. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:56-66.
7. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379:54-63.
8. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20:663-673.
9. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1273-1281.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

187

TUMORES RENALES, DE LA VEJIGA, LOS URÉTERES Y LA PELVIS RENAL

DEAN F. BAJORIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES DEFINICIÓN

Los cánceres renales son un grupo heterogéneo de neoplasias, en su mayor parte de origen epitelial y malignas. Tradicionalmente, el carcinoma de células renales se ha denominado carcinoma de células claras o hipernefoma y no corresponde a una entidad única. El carcinoma de células renales es más bien un conjunto de tumores malignos distintos, cada uno de los cuales guarda una estrecha relación entre sus características morfológicas y genéticas.¹ La Organización Mundial de la Salud reconoce estas diferencias biológicas e histológicas en su sistema de clasificación del cáncer renal

TABLA 187-1 CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE CÉLULAS RENALES SEGÚN LA OMS (2016)**SUBTIPOS ACTUALES DE TUMORES DE CÉLULAS RENALES**

CCR de células claras* (convencional) (65-70%)
 CCR papilar* (cromófilo) (15-20%)
 CCR cromófilo* (5-7%)
 Carcinoma del tubo colector*
 Carcinoma medular renal*
 Carcinoma mucinoso de células tubulares y fusiformes*
 CCR, sin clasificar*
 Oncocitoma
 Adenoma papilar (cromófilo)

NUEVOS SUBTIPOS DE TUMORES DE CÉLULAS RENALES

Neoplasia renal quística multilocular de bajo potencial maligno
 CCR con translocación de la familia Mi T*
 CCR tubulocístico*
 CCR asociado a enfermedad quística adquirida*
 CCR papilar de células claras*
 CCR con déficit de succinato deshidrogenasa*
 CCR hereditario con leiomiomatosis y asociado a CCR*

Los subtipos tumorales en cursiva son los tumores de células renales más frecuentes y comprenden los porcentajes de todos los CCR (entre paréntesis), respectivamente.

CCR, carcinoma de células renales; Mi T, factor de transcripción de microfalmita;
 OMS, Organización Mundial de la Salud.

*Maligno.

Adaptado de Inamura K. Renal cell tumors: understanding their molecular pathological epidemiology and the 2016 WHO classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18:E2195. The revised 2016 WHO classification added the new tumor subtypes to the 2013 Vancouver Classification of Renal Neoplasia (Srigley JR, et al. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1469-1489).

(tabla 187-1). La capacidad metastásica, que depende del subtipo histológico, va desde el carcinoma de células claras convencional más virulento (65% de todos los tumores, pero responsables del 90% de las metástasis) al carcinoma cromófilo o papilar, de comportamiento más indolente (25% del total y responsables de solo el 10% de las metástasis) y hasta el oncocitoma benigno (10% de todos los tumores).

EPIDEMIOLOGÍA

En 2018 se diagnosticaron en EE. UU. más de 65.000 casos nuevos de tumores del riñón y de la pelvis renal, que causaron aproximadamente 14.000 muertes. Estos tumores son la sexta neoplasia más frecuente en los hombres y la décima en las mujeres. El aumento de la incidencia del carcinoma renal se puede explicar en parte por la detección precoz como consecuencia de la utilización de la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) abdominales para otros procesos médicos. La relación hombre:mujer es aproximadamente 2-3:1 y la incidencia es más alta en pacientes afroamericanos y mínima en asiáticos y habitantes de las islas del Pacífico. La edad media en el momento del diagnóstico es de 60-70 años. Además de la predisposición genética, los factores de riesgo asociados al carcinoma de células renales incluyen el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión y el consumo de diuréticos. En los fumadores existe un fenómeno dosis-respuesta tanto en hombres como en mujeres;³ el riesgo puede reducirse unos 20 años después de abandonar el hábito. Los obesos tienen un mayor riesgo de sufrir un carcinoma de células renales, que aumenta al hacerlo el índice de masa corporal. Aunque se ha descrito un aumento del riesgo al consumir diuréticos, esta asociación resulta difícil de diferenciar de la debida a la hipertensión. El carcinoma de células renales es más prevalente en pacientes con trastornos renales previos, como poliquistosis renales, riñones en herradura e insuficiencia renal crónica con hemodiálisis.

BIOPATOLOGÍA

El sistema de clasificación para el carcinoma renal permite una mejor comprensión de la célula de origen de los diversos subtipos y sus anomalías cromosómicas (tabla 187-2). El clásico carcinoma de células renales de células claras supone aproximadamente el 65% de todos los tumores y se cree que se origina en el túbulo contorneado proximal. En general es un tumor solitario y bien delimitado, de color amarillo dorado por la existencia de abundantes lípidos en el citoplasma. Los tumores de más alto grado contienen menos lípidos y glucógeno. La mitad de los tumores muestran un crecimiento acinar o sólido que comprende sábanas sólidas de células neoplásicas acompañadas de una rica red de capilares vasculares. Los carcinomas de células renales papilares representan el 7-14% de las neoplasias renales epiteliales primarias. La mayoría de los pacientes presentan inicialmente tumores unilaterales. En aproximadamente el 45% de los casos existe multifocalidad, sean lesiones bilaterales o multifocales en el mismo riñón. La mayoría de estos tumores muestran un amplio espectro morfológico, incluyendo áreas papilares, papilares-trabeculares y papilares-sólidas; también es frecuente encontrar áreas asociadas de necrosis. El patrón papilar clásico se caracteriza por discretas prolongaciones papilares recubiertas por células epiteliales neoplásicas que contienen un núcleo fibrovascular, que

TABLA 187-2 SUBTIPOS HISTOLÓGICOS, GENÉTICA Y SÍNDROMES

SUBTIPO HISTOLÓGICO	PORCENTAJE	DEFECTOS GENÉTICOS/ MOLECULARES PRINCIPALES	SÍNDROMES ASOCIADOS
Convencional (de células claras)	75	LOH 3p mutación de 3p25 (VHL)	Von Hippel-Lindau CCR hereditario
Papilar 1	5	Mutación del gen C-Met 7q31	Carcinoma renal papilar hereditario (CRPH)
Papilar 2	10	Fumarato hidratasa 1q42	Carcinoma renal en leiomiomatosis hereditaria (CRLH)
Cromófilo	5	Birt-Hogg-Dubé 17p11	Birt-Hogg-Dubé
Oncocitoma	9,7	Birt-Hogg-Dubé 17p11	Oncocitoma familiar Birt-Hogg-Dubé
Túbulo colector	0,4	-18, -Y	Carcinoma medular renal

Modificado de Zambrano N, Histopathology and molecular genetics of renal tumors. *J Urol.* 1999;162:1246-1258.

se observa con facilidad a bajo aumento. Estos tumores se dividen en lesiones de tipos 1 y 2, en base a sus características citológicas y diferencias genéticas. La caracterización molecular exhaustiva, basada en una combinación de secuenciación del exoma completo, análisis del número de copias, secuenciación de ARN mensajero y micro-ARN, metilación del ADN y análisis proteómico de los tumores, ha revelado que los carcinomas papilares de células renales de tipo 1 y tipo 2 presentan diferencias clínicas y biológicas.³ Los cánceres renales cromófilos constituyen hasta el 6-11% de los tumores epiteliales renales. De forma característica, estos tumores son solitarios y bien definidos, pero no encapsulados. Los hallazgos histológicos típicos consisten en células redondeadas o poligonales grandes con límites celulares bien definidos y citoplasma basófilo pálido mezcladas con una población más pequeña de células poligonales con citoplasma eosinófilo. Estos tumores pueden ser de un tamaño muy grande en el momento del diagnóstico, habiéndose comunicado tumores resecables de hasta 23 cm de tamaño.

El CCR de células claras se caracteriza por la pérdida de material genético en el brazo corto del cromosoma 3 (3p) y mutaciones en el gen de von Hippel-Lindau (VHL). En los enfermos afectados por la enfermedad del VHL, estas pérdidas y mutaciones se encuentran en prácticamente todos los casos. Los tumores esporádicos más frecuentes también presentan mutaciones somáticas e hipermetilación en la misma región en aproximadamente el 75-80% de los casos. Los tumores de células claras convencionales tienen una mutación en el gen VHL, que está inactivado por una mutación puntual o por silenciamiento epigenético del gen mediante metilación del promotor. La pérdida del VHL, responsable de la ubiquitinación y degradación del factor inducible por la hipoxia (HIF), permite la regulación al alza de los genes que responden a HIF y son responsables de la angiogenia y el crecimiento celular. Dos de estos genes regulados al alza son el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que son proteínas proangiogénicas que parecen inducir la neovascularización descrita en el carcinoma de células claras primario y metastásico. Los enfermos con el VHL suelen tener tumores en edades precoces y a menudo múltiples. Otros tumores descritos en este síndrome son hemangioblastomas del sistema nervioso central, tumores neuroendocrinos pancreáticos, feocromocitomas, angiomas de retina y cistoadenomas epididimarios. La caracterización molecular más reciente del carcinoma de células renales demuestra la existencia de alteraciones en genes responsables del mantenimiento del estado de la cromatina, como PBRM1, el complejo de remodelado de la cromatina SWI/SNF (que incluye ARID1A y SMARCA4) y miembros de la vía P13K/AKT.

La mayoría de los carcinomas de células renales papilares esporádicos se caracterizan por trisomías de los cromosomas 7 y 17 y por la pérdida del cromosoma Y. Los tumores de células renales cromófilos muestran pérdidas genéticas en los cromosomas 1 e Y, así como pérdidas cromosómicas combinadas que afectan a los cromosomas 1, 6, 10, 13, 17 y 21. El cáncer de células renales papilar hereditario es consecuencia de mutaciones de la línea germinal y activación del protooncogén MET, que se encuentra en el cromosoma 7p. Estas células poseen receptores aberrantes para el factor de crecimiento de hepatocitos, que no pueden desactivarse después de unirse al factor de crecimiento. Se ha observado igualmente una amplificación del gen MET somático aproximadamente en el 10% de los tumores renales papilares esporádicos. El carcinoma de células renales de la leiomiomatosis hereditaria se caracteriza por una alteración del gen de la fumarato hidratasa y se asocia a leiomiomas uterinos (más frecuentes) o leiomiomas (menos frecuentes), nódulos cutáneos (leiomiomas) y carcinoma de células renales papilar de tipo 2, que suele ser solitario y produce metástasis en muchos casos. El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es un trastorno poco frecuente que se asocia predominantemente a

TABLA 187-3 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN DEL CARCINOMA RENAL (EN ENFERMEDAD LOCALIZADA Y METASTÁSICA)

SIGNOS Y SÍNTOMAS	PORCENTAJE
Anemia	52
Insuficiencia hepática	32
Pérdida de peso	23
Hipoalbuminemia	20
Malestar general	19
Hipercalemia	13
Anorexia	11
Trombocitosis	9
Sudoración nocturna	8
Fiebre	8
Hipertensión	3
Eritrocitosis	4
Escalofríos	3

Modificado de Kim HI, Beldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*. 2003;170:1742-1746.

tumores renales cromóforos, pero en el que pueden desarrollarse tumores de células claras y tumores cromóforos/oncocíticos. Este síndrome se caracteriza por el desarrollo de fibrofolículos, quistes pulmonares, neumotórax y tumores renales bilaterales. Se ha mapeado en 17p el gen asociado a este síndrome, que expresa una proteína nueva, la foliulina, cuya función no se ha caracterizado todavía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque el carcinoma renal muestra una alta tendencia a ocasionar metástasis y se asocia a síndromes paraneoplásicos, la mayoría de los pacientes están asintomáticos cuando se diagnostican. Históricamente, el carcinoma renal se caracterizaba por la tríada de presentación de hematuria, masa palpable y dolor, que aparecía hasta en el 10% de los enfermos. Sin embargo, durante la última década se ha producido un cambio de estadio, de forma que los tumores se detectan cada vez en estadios más precoces con el uso de las técnicas radiológicas abdominales por causas médicas no relacionadas en las series más recientes. Hasta el 48% de los tumores se descubren de este modo y menos del 5% de los pacientes tienen una masa palpable en el momento del diagnóstico. Los síntomas iniciales más frecuentes son anemia, pérdida de peso, malestar y anorexia (tabla 187-3). Los enfermos con carcinoma renal de células claras suelen tener síndromes paraneoplásicos asociados (cap. 169).⁴ La hipercalemia se encuentra en aproximadamente el 20% de los casos y se puede deber a la secreción de hormona paratiroidea, del péptido similar a la hormona paratiroidea y de interleucina 6 (IL-6), que estimula la reabsorción del hueso por los osteoclastos. Otros síndromes asociados incluyen hipertensión, eritrocitosis secundaria a la producción ectópica de eritropoyetina y el infrecuente síndrome de Stauffer, en el cual los pacientes que no tienen metástasis hepáticas desarrollan alteraciones de las enzimas hepáticas, que se resuelven cuando se reseca el tumor primario quirúrgicamente.

DIAGNÓSTICO

La valoración completa de los pacientes con sospecha de cáncer debe incluir un hemograma completo, una bioquímica, una gammagrafía ósea y una TC torácica, abdominal y pélvica. La TC es el método más fiable para detectar y estadificar el carcinoma renal.⁵ La exploración «ideal» con TC para las masas renales se puede dividir en cuatro fases, que son las imágenes previas al contraste, la fase arterial (~25 s tras la inyección), la fase nefrógena (~90 s tras la inyección) y la fase excretora. Las fases más importantes de la visualización de los tumores renales son la anterior al contraste y la nefrógena, dado que estos tumores tienen una densidad baja que contrasta con el refuerzo uniforme del parénquima renal. La fase arterial es útil para identificar las arterias renales y pequeñas masas hipervasculares. La fase excretora permite valorar el sistema colector y la pelvis renal. La TC también ayuda en la detección de metástasis regionales. La TC tridimensional se puede hacer ahora en los casos en que se plantea una cirugía conservadora de nefronas o nefrectomía parcial. La ecografía o la RM permiten distinguir las lesiones renales benignas y malignas, y planificar el tratamiento. La ecografía es útil para distinguir las lesiones quísticas y las sólidas. La RM tiene la ventaja de visualizar tumores en pacientes con mala función renal en los que el contraste intravenoso puede estar contraindicado. La RM permite también definir cualquier trombo que se extienda a la vena renal o cava inferior. La angiorresonancia magnética puede determinar el número y la localización de las arterias renales en enfermos candidatos a la nefrectomía parcial. Una vez se ha completado la valoración, hay que valorar el estadio clínico con el sistema TNM (tumor, ganglios [nodes], metástasis) (tabla 187-4).⁶

TABLA 187-4 CLASIFICACIÓN TNM DEL CARCINOMA RENAL

CLASIFICACIÓN CLÍNICA TNM (TUMOR PRIMARIO, GANGLIOS Y METÁSTASIS)

Tumor primario (T)	
TX	El tumor primario no se puede valorar
T0	Ausencia de evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤ 7 cm de diámetro mayor, limitado al riñón
T1a	Tumor ≤ 4 cm de diámetro mayor, limitado al riñón
T1b	Tumor de 4-7 cm de diámetro mayor, limitado al riñón
T2	Tumor > 7 cm de diámetro mayor, limitado al riñón
T2a	Tumor > 7 cm, pero ≤ 10 cm de diámetro mayor, limitado al riñón
T2b	Tumor > 10 cm, limitado al riñón
T3	Tumor que se extiende a las venas principales o a tejidos perirrenales, pero no infiltra la glándula suprarrenal homolateral ni se extiende más allá de la fascia de Gerota
T3a	Tumor que se extiende dentro de la vena renal o sus ramas segmentarias sistema pielocalicial o que invade la grasa perirrenal y/o del seno renal, pero confinado en la fascia de Gerota
T3b	Tumor que alcanza la vena cava infradiaphragmática
T3c	Tumor que alcanza la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava
T4	Tumor que invade más allá de la fascia de Gerota (incluyendo la extensión contigua a la glándula suprarrenal homolateral)

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX	No se pueden valorar los ganglios regionales
N0	Ausencia de metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es)

Metástasis a distancia (M)

Mx	Metástasis a distancia no valorables
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Agrupación por estadios

Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3a N0 o N1 M0
	T3b N0 o N1 M0
	T3c N0 o N1 M0
Estadio IV	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	Cualquier T cualquier N M1

AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Adaptado de *AJCC Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.

TRATAMIENTO

Tto

Enfermedad localizada

El tratamiento histórico de los enfermos con todo tipo de carcinoma renal ha sido la nefrectomía radical. Los tumores que suelen ser elegidos para este tipo de tratamiento son tumores grandes, de localización central, que han sustituido a la mayor parte del parénquima renal normal, los tumores asociados a adenopatías regionales (de etiología benigna o maligna), los tumores que infiltran la vena cava inferior o la aurícula derecha y los tumores con metástasis antes de iniciar el tratamiento sistémico. La nefrectomía se puede realizar a través de una incisión en el flanco, transperitoneal o transtorácica. La glándula suprarrenal del mismo lado se extirpa también, pero la disección ganglionar regional es opcional y controvertida. Debido al aumento progresivo del porcentaje de tumores pequeños, se ha observado una disminución correspondiente del número de pacientes que se someten a nefrectomía radical con una supervivencia excelente a largo plazo. Se puede recurrir a técnicas abiertas y laparoscópicas para practicar una nefrectomía parcial con el objeto de controlar el proceso y preservar la función renal. La nefrectomía laparoscópica representa una alternativa mínimamente invasiva a la

nefrectomía radical clásica. Utilizando la nefrectomía parcial en tumores de 7 cm o menos, ya sea con una técnica abierta o una técnica laparoscópica mínimamente invasiva, se consiguen unas tasas de control tumoral local y de supervivencia similares a las de la nefrectomía radical. La nefrectomía parcial reduce el riesgo de insuficiencia renal al cabo de un tiempo. El hecho de que aproximadamente el 35% de los tumores renales corticales sean carcinomas papilares indolentes o carcinomas cromóforos respalda aún más la opción de la nefrectomía parcial.

Los carcinomas de células renales se muestran resistentes tanto a la radioterapia como a la quimioterapia citotóxica y, por tanto, ninguna de ellas posee utilidad en el entorno adyuvante después de la nefrectomía. El sunitinib, un fármaco dirigido contra el VEGF, es eficaz como tratamiento complementario después de la nefrectomía y tiene un impacto favorable en la supervivencia.[■]

Enfermedad metastásica

Aproximadamente el 30% de los pacientes con carcinoma renal presentan metástasis al diagnóstico y otro 20-30% de pacientes con tumores primarios resecados quirúrgicamente recidivan con metástasis. Las complicaciones de la enfermedad metastásica incluyen dolor por un tumor primario irreseccable o por metástasis esqueléticas. La radioterapia se suele utilizar como tratamiento paliativo de metástasis óseas y en pacientes con múltiples metástasis cerebrales. La nefrectomía paliativa se utiliza en algunas ocasiones para conseguir un alivio de la sintomatología dolorosa. La extirpación quirúrgica del tumor se considera la base del tratamiento incluso en los pacientes con metástasis y ha mostrado prolongar la supervivencia de estos pacientes. La resección quirúrgica de las metástasis (metastastectomía) permite ampliar la supervivencia e incluso curar a un subgrupo de enfermos con metástasis. Los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de esta opción son los que consiguen un intervalo libre de enfermedad superior a 1 año y tienen metástasis solitarias, y los que presentan metástasis pulmonares. Se han descrito supervivencias más prolongadas cuando la metástasis solitaria afectaba al pulmón (hasta el 45%) e incluso al cerebro (hasta el 20%). Sin embargo, el sunitinib solo (50 mg al día en ciclos de 6 semanas, con 28 días de uso y 14 de descanso) es tan eficaz como la nefrectomía seguida de sunitinib en pacientes con carcinoma metastásico de células renales.[■] El carcinoma renal es resistente a la mayor parte de los quimioterápicos convencionales y se observa respuesta en menos del 10% de los casos.

La inmunoterapia⁷ con IL-2 o interferón α (IFN- α) ha sido el tratamiento histórico habitual de los pacientes con enfermedad metastásica. La administración intravenosa de dosis altas de IL-2, un tratamiento potencialmente curativo, se debe hacer en pacientes hospitalizados por las graves toxicidades que asocia, incluida hipotensión, edema pulmonar, insuficiencia renal y toxicidad sobre el sistema nervioso central. Sin embargo, la mayor parte de estas toxicidades son reversibles, se consiguen respuestas completas o parciales en el 15-20% de los casos, y el 4% de los enfermos consiguen una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. El tratamiento con IFN- α es menos tóxico que IL-2 y proporciona una tasa de respuesta global del 15% aproximadamente, pero no se observan beneficios sobre la supervivencia a largo plazo. Los efectos tóxicos reversibles del tratamiento con IFN- α son síntomas gripales, como fiebre, escalofríos, mialgias, ligera melancolía, y disfunción hepática leve. El nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4) inhibidora del punto de control inmunitario de la muerte programada (PD) 1 que bloquea selectivamente la interacción entre PD-1 y sus ligandos PD-L1 y PD-L2, e impide que el tumor eluda la respuesta inmunitaria del huésped. El nivolumab ha mostrado beneficios clínicos tanto en monoterapia[■] como combinado con el anticuerpo ipilimumab dirigido contra CTLA-4. En un reciente ensayo en fase 3 se comparó el nivolumab más ipilimumab con el inhibidor de la tirosina cinasa sunitinib (v. párrafo siguiente) en pacientes con carcinoma de células renales avanzadas de células claras no tratado anteriormente y se comprobó que las tasas de supervivencia global y de respuesta objetiva eran significativamente más altas entre los tratados con nivolumab más ipilimumab de riesgo intermedio y bajo.[■]

El carcinoma de células renales ha sido un candidato idóneo para el desarrollo de fármacos que actúan sobre los efectos corriente abajo de las mutaciones *VHL*.⁸ En estudios clínicos se han comprobado los efectos beneficiosos de los inhibidores de la tirosina cinasa (TKI), como el cabozantinib, el sunitinib, el axitinib, el pazopanib y el sorafenib, que bloquean las acciones de VEGF y PDGF; se ha aprobado el uso de todos ellos para el tratamiento de procesos metastásicos, pero solo el sunitinib está autorizado como tratamiento adyuvante de los tumores primarios resecados en el quirófano con un alto riesgo de recidiva.[■] Los efectos secundarios habituales consisten en cansancio, diarrea, hipertensión arterial y síndrome de mano-pie, un trastorno en el que se forman ampollas en las zonas de contacto. La combinación de IFN más bevacizumab (un anticuerpo que bloquea el receptor de VEGF) es mejor que IFN solo y también ha recibido la aprobación como tratamiento de primera línea.[■] Entre los efectos secundarios cabe destacar la hipertensión arterial y un mayor riesgo de hemorragias.

También se ha aprobado el uso de dos fármacos que actúan sobre la vía de la diana de la rapamicina en los mamíferos (mTOR) para tratar el carcinoma de células renales, tanto como tratamiento de primera línea como en aquellos pacientes cuyo proceso ha progresado a pesar del tratamiento con un TKI. El temsirolimús (un inhibidor de mTOR por vía intravenosa) mejora la supervivencia de los pacientes con tumores de mucho riesgo no tratados (aquellos que tienen más de tres factores de riesgo, v. más adelante) y el everolimús, un inhibidor de mTOR por vía oral, mejora los resultados obtenidos en pacientes que han sido

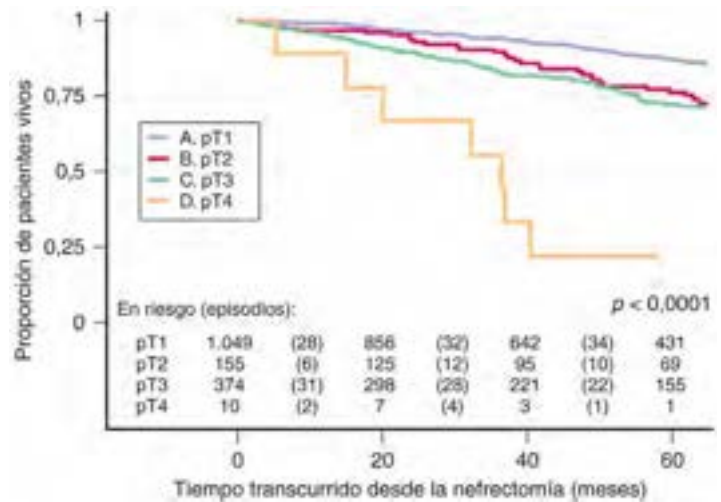


FIGURA 187-1. Supervivencia global tras la resección del cáncer renal localizado de acuerdo con la clasificación patológica de los tumores (pT). La curva A corresponde a los tumores pT1; la curva B, a los tumores pT2; la curva C, a los tumores pT3, y la curva D, a los tumores pT4. (Las categorías «pT» corresponden a las categorías «T» del sistema de estadificación TNM que se muestran en la tabla 187-4.) (Tomado de Russo P, Jang TL, Pettus JA, et al. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989-2004. *Cancer*. 2008;113:84-96.)

tratados anteriormente con sunitinib, sorafenib o bevacizumab.[■] Los efectos secundarios habituales son cansancio, erupciones cutáneas y úlceras bucales. Entre los pacientes con carcinoma avanzado de células renales previamente tratado, el inhibidor del punto de control PD-1 nivolumab, aprobado por la FDA, se asocia a una supervivencia global más larga y con menos acontecimientos adversos de alto grado que el inhibidor mTOR everolimús.[■]

El cabozantinib, una pequeña molécula inhibidora oral de la tirosina cinasa que se dirige al VEGFR, así como al MET y al AXL, puede mejorar la supervivencia libre de progresión en comparación con el everolimús en pacientes cuyos carcinomas de células renales progresaron después de una terapia de primera línea dirigida al VEGFR.[■] El lenvatinib, otro inhibidor oral multidiana de la tirosina cinasa de los VEGFR, así como de los receptores del factor de crecimiento de los fibroblastos, PDGFR α , RET y KIT (administrado con o sin everolimús), también prolonga la supervivencia libre de progresión en pacientes cuyo carcinoma metastásico de células renales progresó después de la terapia inicial dirigida al VEGFR.[■]

PRONÓSTICO

Las tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión para los tumores corticales renales no metastásicos resecados varían considerablemente dependiendo de numerosos factores como la edad, el tamaño, el grado y el estado patológico (fig. 187-1, e-figs. 187-1 a 187-3). El pronóstico empeora mucho en pacientes con una enfermedad más avanzada cuya supervivencia a largo plazo solo llega al 20% para pacientes estadio III y es del 5% o menor para el estadio IV. Dentro de los tipos histológicos más frecuentes de carcinoma renal, el pronóstico del carcinoma de células renales de células claras es menos favorable que el papilar; el pronóstico más favorable corresponde al carcinoma cromóforo. En los pacientes con enfermedad metastásica existen cinco características clínicas asociadas a una supervivencia más corta: un mal estado funcional, una concentración elevada de lactato deshidrogenasa, una baja concentración de hemoglobina, una calcemia elevada y la ausencia de nefrectomía previa. Se han definido tres grupos pronósticos, utilizando datos de pacientes tratados con inmunoterapia: 1) pronóstico favorable (ausencia de factores de riesgo) con una mediana de supervivencia de 20 meses; 2) pronóstico intermedio (uno o dos factores de riesgo) con una mediana de supervivencia de 10 meses, y 3) mal pronóstico (tres o más factores de riesgo) con una mediana de supervivencia de 4 meses. La inmunoterapia con IL-2 y la resección quirúrgica de las metástasis solitarias pueden prolongar la supervivencia a largo plazo de un pequeño porcentaje de pacientes con cáncer de células renales. Actualmente, el tratamiento estándar para los pacientes con procesos metastásicos consiste en la administración de fármacos que actúan sobre el VEGF, la vía mTOR y PD-1.

CÁNCER DE VEJIGA

DEFINICIÓN

Un espectro de tumores tiene origen en el revestimiento urotelial de la vejiga, la pelvis, los uréteres y la uretra, del cual el carcinoma de células transicionales es el más frecuente. La inmensa mayoría se origina en la vejiga y unos pocos lo hacen en la vía urinaria alta

(pelvis renal y uréteres) y todavía menos frecuentemente en la uretra proximal. Aunque los carcinomas de células transicionales muestran una historia natural variable, tienen tendencia a la multifocalidad, altas frecuencias de recidivas y progresión a estadios histológicos más altos. Desde una perspectiva general, estos tumores se agrupan en tres grandes grupos: sin infiltración muscular, con infiltración muscular y metastásicos, y cada uno muestra diferencias en el comportamiento clínico, el pronóstico y el tratamiento primario. El objetivo del tratamiento primario de los tumores superficiales es evitar las recidivas y la progresión a estadios más avanzados. En los tumores que infiltran el músculo, el reto médico es integrar la cirugía, la quimioterapia y/o la radioterapia para mejorar la probabilidad de curación y reducir la morbilidad. En la enfermedad metastásica se suele usar la quimioterapia para aliviar los síntomas, aunque un subgrupo de enfermos se puede curar. Las probabilidades de curación a largo plazo dependen directamente del estadio y el grado y oscilan entre el 99% para los tumores Ta de grado bajo y hasta el 15% para los procesos metastásicos.

EPIDEMIOLOGÍA

En 2018 se diagnosticaron en EE. UU. unos 81.000 casos nuevos de cáncer vesical, y cabe esperar que aproximadamente 17.000 pacientes sucumbirán a su enfermedad. La proporción entre hombres y mujeres es 3:1, similar en todos los grupos raciales; es el cuarto cáncer más frecuente en los hombres. La supervivencia a los 5 años para todos los estadios es del 78%, lo que da lugar a una prevalencia muy alta (> 500.000 personas en EE. UU. viven con cáncer de vejiga); su prevalencia es 2 veces mayor en los blancos que en los afroamericanos, y se observa con menos frecuencia en asiáticos. La inmensa mayoría de los pacientes (90%) tienen más de 50 años en el momento del diagnóstico, con un promedio de edad de 73 años en ese momento. Los hombres y las mujeres tienen un riesgo de desarrollar cáncer vesical a lo largo de su vida del 2,4%.

Los carcinógenos o sus metabolitos implicados en la carcinogénesis del cáncer vesical son excretados en la orina y allí actúan de forma directa sobre el urotelio. Como el periodo de latencia desde la exposición inicial hasta el desarrollo del cáncer es de casi 20 años, resulta difícil establecer una relación causa-efecto definitiva entre un posible carcinógeno y el desarrollo de la enfermedad. El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el cáncer vesical, contribuye en apariencia a la mitad de los tumores en hombres y a un cuarto en mujeres.⁹ Una mayor duración de la exposición se asocia a un aumento del riesgo mayor que la intensidad de la exposición (en cigarrillos/día) en un periodo de tiempo más corto. En general, los fumadores tienen un riesgo relativo de 2 a 4 veces mayor de desarrollar un cáncer de vejiga que los no fumadores. Fumar se asocia a atipias celulares del urotelio; los individuos que no han fumado nunca muestran atipia en solo el 4% de los casos, a diferencia de una incidencia del 50% de atipias en fumadores.

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos, como la 2-naftilamina, el 4-aminobifenilo y la bencidina, el benceno y los gases generados por la combustión se asocian a un aumento del riesgo de cáncer de vejiga. Las profesiones que tienen más riesgo son los trabajadores del aluminio, los empleados de tintorerías, los fabricantes de conservantes y bifenilos policlorados y las personas que aplican pesticidas. Las arilaminas, que también están implicadas en la carcinogénesis, se activan de forma metabólica a compuestos electrófilos mediante *N*-hidroxilación hepática por el citocromo P-450 1A2 y se desintoxican por *N*-acetilación; los estudios sugieren que los individuos con prototipos oxidadores rápidos y acetiladores lentos tienen un mayor riesgo. Las profesiones que se exponen más a las arilaminas, como los trabajadores de la industria de los tintes, el caucho o la fabricación de cueros, tienen un mayor riesgo de sufrir un cáncer vesical. La infección por *Schistosoma haematobium* potencia la formación de compuestos *N*-nitroso carcinógenos y aumenta el riesgo de carcinomas epidermoides y de células transicionales de vejiga. Se ha descrito una asociación entre el carcinoma epidermoide (pero no el transicional) y la existencia de una infección urinaria crónica en pacientes parapléjicos o que tienen cálculos vesicales crónicos o portadores de sondas de Foley permanentes. El quimioterápico ciclofosfamida, cuando se usa de forma crónica, puede aumentar 9 veces el riesgo de cáncer vesical, y los compuestos que contienen fenacetina también se han relacionado con el desarrollo de tumores en pelvis renal y uréter.

BIOPATOLOGÍA

Los tumores uroteliales se producen en cualquier zona del tracto urinario, es decir, la pelvis renal, uréteres, vejiga y uretra. Más del 90% de los tumores uroteliales se originan en la vejiga, el 8% en la pelvis y el 2% restante entre los uréteres y la uretra. Los carcinomas transicionales representan el 90-95% de los tumores uroteliales y el resto son carcinomas epidermoides (queratinizantes) (3%), adenocarcinomas (2%) y tumores microcíticos (1%). Los tumores de histología mixta, que contienen principalmente carcinoma transicional con focos de diferenciación epidermoide, adenocarcinomatosa o neuroendocrina, son frecuentes.¹⁰ Los tumores epidermoides son más frecuentes en la uretra distal, mientras que el adenocarcinoma se origina sobre el resto embrionario del uraco en la cúpula vesical y en tejidos periuretrales. En las regiones de infección endémica por *S. haematobium* (como en Egipto), hasta un 40% de los tumores son carcinomas epidermoides. Otros tumores menos frecuentes de la vejiga son linfomas, sarcomas y melanomas.

La mayor parte (70-80%) de los carcinomas vesicales recién detectados se clasifican como tumores sin infiltración muscular, incluidos los tumores papilares exofíticos limitados a la mucosa (Ta), los que infiltran la lámina propia (T1) y el carcinoma

in situ (CIS). Los tumores sin infiltración muscular de vejiga se clasifican por lo general de acuerdo al sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud/International Society of Urologic Pathology (OMS/ISUP) como de bajo y de alto grado. Cuando no se especifica el sistema de clasificación, se utiliza un sistema numérico: bien diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2), mal diferenciado (G3) e indiferenciado (G4). La gradación es más importante para los tumores Ta no infiltrantes porque casi todos los tumores vesicales infiltrantes (T1 en adelante) son de alto grado. El CIS primario, sin un tumor Ta o T1 asociado, representa el 1-2% de todos los nuevos casos de tumor vesical. Con más frecuencia, se encuentra el CIS en presencia de múltiples tumores papilares, inmediatamente adyacentes a otra lesión o afectando a mucosa a distancia en la vejiga. El CIS es, por definición, una enfermedad de alto grado; está considerada como un precursor de tumores más invasivos, porque se desarrolla un tumor infiltrante en el 60% de los tumores no tratados en 5 años. Un tumor T1 es una neoplasia maligna agresiva e invasiva. Prácticamente todos los tumores T1 son de alto grado, y el 50% se asocian a CIS. El 50% de los pacientes recidivan en 1 año y el 90% lo hacen en 5 años. Solo una minoría de los tumores primarios han invadido ya en el momento del diagnóstico la muscular propia (T2), la grasa perivesical (T3) o los órganos adyacentes (T4); todos los tumores primarios en estadio T2 o superior son de alto grado.

La historia natural de los tumores uroteliales es recidivar en la misma localización o en otro lugar de la vía urotelial, en el mismo estadio o en otro más evolucionado. Varios estudios apoyan la idea de que estas recidivas son de origen clonal. Los tumores vesicales expresan en muchos casos (~80%) el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con menos frecuencia el receptor del factor de crecimiento Her2/Neu (~50-70%). Algunos estudios parecen indicar que la mayor expresión de estos receptores se asocia a un fenotipo más avanzado y/o más agresivo. El cáncer de vejiga tiene una tasa de mutación somática muy elevada (7,7 por megabase) en comparación con otras neoplasias, únicamente por detrás del cáncer de pulmón y el melanoma. En el cáncer de vejiga están considerablemente mutados los genes modificadores epigenéticos *MLL2*, *ARID1A*, *KDM6A* y *EP300*; aproximadamente en el 75% los casos hay al menos una mutación inactivadora. También suelen estar mutados otros genes que regulan el ciclo celular, como *TP53* en el 49% de los tumores y *RBI* en el 13% de los tumores. En un número reducido de tumores se observan amplificaciones de *ERBB2*, *MDM2* y *EGFR*, que representan objetivos terapéuticos potenciales.¹¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hematuria es el síntoma inicial en el 80-90% de los carcinomas de vejiga, pero otros pueden presentar una infección urinaria. En los sujetos de más de 40 años que desarrollan hematuria se debe realizar una evaluación de la presencia de cáncer urotelial que incluya citología de sedimento de orina, cistoscopia y exploración con técnicas de imagen del tracto urinario mediante ecografía o TC. La detección selectiva en los sujetos asintomáticos de hematuria aumenta la probabilidad de diagnóstico de cáncer vesical en estadios precoces, pero no mejora la supervivencia; por tanto, no se recomienda de forma rutinaria. La frecuencia y la nocturia son consecuencia de los síntomas irritativos o de una menor capacidad de la vejiga. El dolor, cuando aparece, refleja por lo general la localización del tumor vesical. El dolor abdominal bajo es consecuencia de una masa vesical, mientras que el dolor perineal o las molestias rectales se deben a la infiltración de la próstata o la pelvis por el tumor. Los tumores de la pelvis renal, el uréter o el orificio ureteral en la vejiga pueden producir hidronefrosis, reducción de la función renal y dolor en el flanco. Los enfermos con un tumor más avanzado pueden referir anorexia, pérdida de peso, fatiga o dolor por metástasis óseas. La exploración física no suele mostrar alteraciones, porque la mayor parte de los pacientes tienen tumores limitados al órgano.

DIAGNÓSTICO

Por desgracia, los biomarcadores urinarios no tienen la sensibilidad y la especificidad suficientes para el diagnóstico del cáncer de vejiga, y se puede omitir un pequeño porcentaje de casos, incluso si los biomarcadores se combinan con la citología urinaria.¹² La base del diagnóstico y la estadificación del carcinoma vesical es la valoración cistoscópica. El procedimiento incluye la exploración bajo anestesia para determinar la existencia de una masa palpable y, si existe, determinar si es móvil. Una masa tumoral no móvil indica que la enfermedad infiltra la pared vesical lateral, lo que presenta poca probabilidad de poder ser reseccable. Se ha de recolectar orina para evaluar la presencia de células malignas. Se introduce el cistoscopio para inspeccionar la vejiga y detallar el tamaño, número, localización y patrón de crecimiento (papilar o sólido) de todas las lesiones. Todas las enfermedades visibles se deben someter a resección transuretral para determinar el subtipo histológico y la profundidad de la infiltración. La valoración adecuada, especialmente en tumores de gran tamaño que pueden ser invasivos, precisa la identificación del músculo en la muestra remitida para estudio anatomopatológico. En algunas ocasiones es preciso realizar biopsias repetidas de la zona reseccada para garantizar que no existe invasión muscular, ya que la presencia de dicha invasión muscular hace precisa considerar la extirpación quirúrgica de la vejiga y no únicamente la resección endoscópica del tumor. Hay que obtener muestras de biopsia de regiones de eritema para descartar un CIS. Hay que inspeccionar la uretra mientras se extrae el cistoscopio y obtener biopsias si está clínicamente indicado. Los pacientes con un resultado positivo en la citología, pero sin un tumor aparente dentro de la vejiga, deben

someterse a un sondaje retrógrado selectivo de los uréteres hasta las pelvis renales para descartar posibles lesiones en vías urinarias altas.

La decisión de realizar estudios de imagen del abdomen o la pelvis depende de los resultados de la cistoscopia y el aspecto histológico del tumor. Una urografía por TC o RM permite evaluar las vías urinarias altas, y una TC o una RM permiten determinar si un tumor se extiende a la grasa perivesical (T3), la próstata o la vagina (T4) y si están afectados los ganglios regionales (N+). Cuando existan tumores grandes e infiltrantes, la estadificación para valorar la presencia de metástasis se puede realizar con una TC abdominal o pélvica, una radiografía de tórax y una gammagrafía ósea.

Todos los pacientes con carcinoma vesical o de localizaciones relacionadas se estadifican con el sistema TNM (tumor, ganglios y metástasis) propuesto por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) (e-tabla 187-1). El sistema TNM clasifica la profundidad de la invasión del tumor primario, las metástasis en los ganglios linfáticos en la pelvis (o en el retroperitoneo en las neoplasias del tracto urinario superior) de acuerdo al número y tamaño de los ganglios linfáticos afectados, ganglios linfáticos de otras localizaciones no regionales y afectación visceral en cualquier localización por la neoplasia.

TRATAMIENTO

Tto

Tumores sin infiltración muscular

El tratamiento convencional de los tumores sin infiltración muscular es la resección completa mediante endoscopia.¹³ En la mayor parte de los pacientes se desarrollan nuevos tumores y el 30% evolucionan a estadios más avanzados, lo que obliga a realizar una vigilancia expectante cada 3 meses con cistoscopia y citología de orina y repetir la resección transuretral cuando exista indicación. El tratamiento adicional en forma de tratamiento intravesical adyuvante dependerá del número de lesiones, tamaño, profundidad de la invasión y número de tumores previos en el paciente. El tratamiento intravesical profiláctico o adyuvante está indicado cuando el paciente ha mostrado una tendencia repetida al desarrollo de nuevas lesiones vesicales o tiene un alto riesgo de recidiva o progresión *de novo*. El tratamiento intravesical no está indicado en el primer tumor Ta de bajo grado. Los casos de alta recurrencia y progresión que son indicación de tratamiento intravesical son las lesiones multifocales o grandes, lesiones papilares de alto grado, tumores T1, CIS o una combinación de estas lesiones. Este tratamiento no se recomienda nunca en tumores que infiltran el músculo porque los fármacos que se instilan dentro de la vejiga no penetran más que unas pocas capas de células. Cuando ha pasado tiempo suficiente para que cicatrice la resección endoscópica, se suele comenzar el tratamiento intravesical con bacilo Calmette-Guérin (BCG) una vez a la semana durante 6 semanas, seguido de un protocolo de mantenimiento prolongado.¹³ En algunas ocasiones, cuando el BCG está contraindicado, se utilizan otros agentes quimioterapéuticos y citocinas. El resultado del tratamiento se valora con evaluaciones a los 3 y 6 meses tras el tratamiento para determinar si la vejiga está libre de tumor. En el caso de enfermedad persistente se puede recomendar repetir el ciclo de BCG o incluso una cistectomía inmediata. La irritación urotelial puede producir toxicidad vesical, como irritabilidad o espasmos vesicales, hematuria y dolor a la micción; una complicación poco frecuente es que se desarrolle una tuberculosis sistémica y se tenga que realizar tratamiento sistémico de la misma (cap. 308). El BCG es muy eficaz para erradicar el CIS y el 70% de los pacientes siguen libres de enfermedad al año, y el 40%, a los 10 años. La gemcitabina intravesical, aplicada inmediatamente después de la resección, también reduce el riesgo de recidiva de manera significativa.¹⁴

Algunos tumores seleccionados de uréter y pelvis renal pueden ser tratados con una resección ureteroscópica, en algunos casos mediante la instilación del BCG por la pelvis renal o con una nefroureterectomía. Los tumores de la uretra prostática se tratan con una cistoprostatectomía, sobre todo si es imposible conseguir una resección completa.

Tumores que infiltran el músculo

En los pacientes con tumores que invaden la muscular propia, el tratamiento habitual en EE. UU. es la cistectomía radical con linfadenectomía pélvica por el alto riesgo de que el tumor llegue a la grasa perivesical o los ganglios regionales. Se realiza también una prostatectomía en los hombres, y en las mujeres se debe resear la uretra, el útero, las trompas de Falopio, los ovarios y la pared anterior de la vagina. El flujo de orina se puede dirigir a través de un conducto de derivación o a un reservorio continente. Con la derivación se consigue drenar la orina de forma directa desde los uréteres hasta un asa de intestino delgado, que se anastomosa de forma directa sobre la superficie cutánea sin reservorio interno, con lo que la orina queda recogida en el dispositivo externo. Otra alternativa es crear un reservorio continente de baja presión a partir de un segmento destubularizado de intestino unido a la pared abdominal con un estoma continente, que el paciente puede autosondarse a intervalos regulares. Los reservorios de baja presión se pueden anastomosar también con la uretra, lo que generaría una neovejiga ortotópica interna y permitiría al paciente orinar a través de la uretra.¹⁴ La linfadenectomía pélvica estándar incluye a los ganglios ilíacos comunes distales, ilíacos externos, obturadores e hipogástricos; existe una asociación entre una mayor supervivencia y menor recurrencia local y un mayor número de ganglios linfáticos extirpados. Las complicaciones de la cistectomía

incluyen infecciones urinarias de repetición, acidosis hiperclorémica, cálculos de oxalato, incontinencia e impotencia. Una medida estándar en los pacientes con cáncer vesical que invade el músculo consiste en combinar la cirugía con quimioterapia perioperatoria.¹⁵ La quimioterapia neoadyuvante antes de la cistectomía por cáncer vesical con invasión muscular mejora la supervivencia.¹⁵ Este beneficio sobre la supervivencia solo se consigue con las combinaciones basadas en cisplatino, que precisan que el paciente tenga una función renal normal y un buen estado funcional. Algunos médicos prefieren realizar una cistectomía inmediata seguida de quimioterapia adyuvante en aquellos tumores que tienen un riesgo muy alto de recidiva. Sin embargo, no disponemos de datos de estudios retrospectivos aleatorizados que respalden esta medida frente a los efectos beneficiosos demostrados que tiene la quimioterapia neoadyuvante sobre la supervivencia.¹⁵ La cistectomía radical permite controlar el proceso a largo plazo en el 75-80% de los pacientes con lesiones confinadas en la vejiga; aproximadamente en el 50% de los pacientes con tumores que se extienden a los tejidos perivesicales; y hasta en un tercio de los pacientes con afectación de los ganglios regionales. Son muy frecuentes las metástasis en los ganglios pélvicos a pesar de una TC preoperatoria normal. La disección de los ganglios pélvicos bilaterales junto con la cistectomía mejora la supervivencia. Algunos pacientes prefieren un tratamiento no quirúrgico, como la radioterapia, para poder conservar la vejiga urinaria, en lugar de someterse a una cistectomía. La radioterapia con quimioterapia de sensibilización es preferible a la radioterapia sola, ya que permite controlar mejor el tumor.¹⁶ Los mejores candidatos para esta opción son los pacientes con una lesión solitaria en estadio precoz y sin signos de hidronefrosis. Este tratamiento triple para preservar la vejiga requiere en primer lugar una resección transuretral casi completa, seguida de quimioterapia y radioterapia concomitantes. Los tratamientos de haz externo suelen administrarse en cinco fracciones diarias por semana, en fracciones habituales de ~1,8 Gy (DFB), hasta una dosis terapéutica total de 65 Gy aproximadamente. Entre los efectos tóxicos cabe citar inflamación de la piel, impotencia, cansancio y síntomas de irritación vesical e intestinal; es poco frecuente observar proctitis persistente. En estos casos, la cistectomía se reserva para aquellos pacientes que no han mostrado una respuesta completa. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años con esta técnica es aproximadamente del 50%, y la mayoría de los supervivientes mantienen una función vesical normal.

Enfermedad metastásica

Los pacientes con enfermedad metastásica reciben quimioterapia basada en platino o inmunoterapia.¹⁶ La quimioterapia basada en cisplatino es la referencia de la terapia con intención curativa, y los dos regímenes más utilizados son la gemcitabina más cisplatino (GC) y el régimen MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino). Entre los efectos tóxicos más frecuentes se encuentran la anemia, la trombocitopenia, la fiebre neutropénica, la mucositis y la fatiga. El régimen GC se tolera mejor y es menos tóxico que el MVAC. La supervivencia mediana de los pacientes tratados con ambos regímenes se aproxima a 14 meses, y la supervivencia a los 5 años es del 15% o menos. Se han identificado varios factores pronósticos: una buena categoría funcional y una enfermedad metastásica limitada a los ganglios linfáticos confieren la probabilidad máxima de respuesta, supervivencia y curación. La comorbilidad, incluido el deterioro de la función renal, puede impedir el uso del cisplatino, y en tal caso cabe considerar la quimioterapia basada en el carboplatino en lugar de CG.¹⁶ El antagonista del VEGF ramucirumab más docetaxel es mejor que el docetaxel solo en pacientes con enfermedad metastásica localmente avanzada después de la terapia basada en el platino.¹⁷ El cáncer de vejiga también es altamente inmunógeno y muestra respuestas marcadas y duraderas a los inhibidores de bloqueo de los puntos de control dirigidos a PD-1 o PD-L1. El pembrolizumab ofrece una supervivencia mayor y menos toxicidad que la monoquimioterapia a pacientes tratados previamente con una terapia basada en el platino.¹⁸ Cuatro anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 –atezolizumab, nivolumab, durvalumab y avelumab– se encuentran también aprobados por la FDA para pacientes que han recibido una terapia previa basada en el platino. Tanto el pembrolizumab como el atezolizumab han mostrado una respuesta y una supervivencia favorable en pacientes que no reúnen los requisitos para el tratamiento basado en el cisplatino y están aprobados como tratamiento de primera línea tanto en EE. UU. como en Europa.^{17,18}

PRONÓSTICO

El cáncer de vejiga es una enfermedad frecuente, pero heterogénea. Las lesiones de grado 1 sin infiltración muscular Ta se tratan con facilidad mediante la mera resección endoscópica y casi nunca evolucionan. En el otro extremo del espectro de la enfermedad sin infiltración muscular, los carcinomas *in situ* de células transicionales agresivos precisan inmunoterapia intravesical con BCG, además de la resección endoscópica. Este tratamiento intravesical puede reducir de una forma importante la recidiva y progresión, con una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 60%. La enfermedad con invasión muscular se cura con una mayor frecuencia mediante una estrategia combinada de quimioterapia sistémica para las micrometástasis seguida de cistectomía y linfadenectomía pélvica; las tasas de curación de los tumores T2 pueden ser de hasta el 80% con esta modalidad de tratamiento múltiple. Las estrategias con preservación vesical que se asocian a una mejor calidad de vida son posibles si se utiliza radioterapia externa. El carcinoma vesical con metástasis es un tumor maligno de rápido

E-TABLA 187-1 DEFINICIONES TNM PARA LOS CÁNCERES DE VEJIGA, URÉTER Y PELVIS RENAL

TUMORES PRIMARIOS DE VEJIGA (T)		GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES PARA LOS TUMORES UROTELIALES (N) DEL URÉTER Y DE LA PELVIS RENAL	
TX	El tumor primario no se puede valorar	NX	No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales
T0	Ausencia de evidencia de tumor primario	N0	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
Ta	Carcinoma papilar no infiltrante	N1	Metástasis en un solo ganglio linfático regional ≤ 2 cm de diámetro máximo
CIS	Carcinoma <i>in situ</i> (es decir, tumor plano)	N2	Metástasis en un solo ganglio linfático regional > 2 cm o bien metástasis en múltiples ganglios linfáticos
T1	Tumor que invade la lámina propia (tejidos conjuntivos subepiteliales)	METÁSTASIS A DISTANCIA PARA LA VEJIGA (M)	
T2	Tumor que invade la capa muscular	MX	Metástasis a distancia no valorables
pT2a	El tumor invade la capa muscular propia (mitad interna) sin invadir el músculo	M0	Ausencia de metástasis a distancia
pT2b	Tumor que invade la capa profunda de la capa muscular (mitad externa)	M1a	Metástasis a distancia limitada a ganglios linfáticos más allá de las ilíacas comunes
T3	Tumor que infiltra los tejidos perivesicales	M1b	Metástasis a distancia no ganglionar
pT3a	A nivel microscópico	METÁSTASIS A DISTANCIA PARA LOS TUMORES UROTELIALES (M) DE URÉTER Y PELVIS RENAL	
pT3b	A nivel macroscópico (masa extravesical)	MX	Metástasis a distancia no valorables
T4	Tumor que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: estroma prostático, vesículas seminales, útero, vagina, pared de la pelvis, pared abdominal	M0	Ausencia de metástasis a distancia
T4a	Tumor extravesical que infiltra la próstata, el útero o la vagina	M1	Metástasis a distancia
T4b	Tumor que infiltra la pared pélvica o la pared abdominal	AGRUPACIÓN POR ESTADIOS DEL AJCC PARA EL CÁNCER VESICAL	
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES PARA LOS TUMORES UROTELIALES DE LA VEJIGA (N)		0a	Ta N0 M0
NX	No se pueden valorar los ganglios regionales	0is	CIS N0 M0
N0	Ausencia de metástasis en ganglios regionales	I	T1 N0 M0
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático regional en la pelvis verdadera (perivesical, obturador, iliaco externo o metástasis en los ganglios linfáticos sacros)	II	T2a N0 M0
N2	Múltiples metástasis en ganglios linfáticos regionales en la pelvis verdadera (perivesicales, obturadores, ilíacos externos o metástasis en los ganglios linfáticos sacros)		T2b N0 M0
N3	Metástasis en ganglios linfáticos en los ganglios linfáticos ilíacos comunes	III	T3a N0 M0
TUMORES PRIMARIOS DEL URÉTER Y DE LA PELVIS RENAL (T)			T3b N0 M0
TX	El tumor primario no se puede valorar		T4a N0 M0
T0	Ausencia de evidencia de tumor primario	IVa	T4b cualquier N M0
Ta	Carcinoma papilar no infiltrante	IVb	Cualquier T cualquier N M1a
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>		Cualquier T cualquier N M1b
T1	Tumor que infiltra los tejidos conjuntivos subepiteliales	AGRUPACIÓN POR ESTADIOS DEL AJCC PARA EL CÁNCER DE LA PELVIS RENAL Y DEL URÉTER	
T2	Tumor que infiltra el músculo	0a	Ta N0 M0
T3	(Para la pelvis renal exclusivamente) Tumor que infiltra la muscular hasta alcanzar la grasa periférica o el parénquima renal	0is	CIS N0 M0
T3	(Para el uréter exclusivamente) Tumor que infiltra más allá de la muscular hasta llegar a la grasa periureteral	I	T1 N0 M0
T4	Tumor que infiltra órganos adyacentes o atraviesa el riñón hacia la grasa perirrenal	II	T2 N0 M0
		III	T3 N0 M0
		IV	T4 N0 M0
			Cualquier T N1 M0
			Cualquier T N2 M0
			Cualquier T N3 M0
			Cualquier T cualquier N M1

AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Adaptado de *AJCC Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publications; 2017.

crecimiento y con frecuencia mortal; a pesar de la quimioterapia agresiva, solamente un pequeño porcentaje de los pacientes están libres de enfermedad a los 5 años (~15%).

CÁNCERES DE LA PELVIS RENAL Y LOS URÉTERES

Aproximadamente el 10% de los carcinomas de células transicionales afectan a los uréteres y la pelvis renal. Estos tumores pueden aparecer *de novo* o sobre tumores previos; el riesgo de que un paciente con carcinoma *in situ* multifocal de la vejiga desarrolle un tumor de la vía urinaria proximal se aproxima al 25% a los 10 años. Estos tumores se parecen morfológicamente a los vesicales y se comportan igual. La hematuria es el síntoma inicial más frecuente, aunque los enfermos con tumores mayores y/u obstrucción del uréter (o ambos) pueden referir dolor en el flanco. La TC o la RM se utilizan para estadificar la enfermedad primaria y detectar metástasis regionales. Los tumores ureterales de bajo grado se tratan mediante endoscopia, pero los tumores de bajo grado se suelen tratar mediante una nefroureterectomía. A diferencia de la cistectomía, no se realiza de forma rutinaria una linfadenectomía. En los tumores de pelvis renal se realiza la nefroureterectomía por el alto riesgo de que existan tumores multifocales por toda la vía alta y la incapacidad de controlar el muñón ureteral con precisión. La quimioterapia sistémica se utiliza en pacientes con tumores primarios no resecables, ganglios regionales o tumores recidivantes. Los carcinomas de células transicionales del tracto superior se clasifican de acuerdo con el sistema TNM (v. e-tabla 187-1). El tratamiento de las enfermedades avanzadas no quirúrgicas se realiza con quimioterapia o inmunoterapia; estos tumores uroteliales suelen tener la misma sensibilidad y resultados clínicos con cada una de estas modalidades de tratamiento que el cáncer de vejiga. La quimioterapia basada en el cisplatino se utiliza en pacientes con una función renal normal, y la posibilidad de utilizar la quimioterapia basada en el cisplatino o un inhibidor del bloqueo del punto de control (atezolizumab o pembrolizumab) se plantea en caso de insuficiencia renal por obstrucción, nefroureterectomía previa u otra comorbilidad.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016;375:2246-2254.
- A2. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379:417-427.
- A3. George S, Motzer RJ, Hammers HJ, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma treated beyond progression: a subgroup analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2016;2:1179-1186.
- A4. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378:1277-1290.
- A5. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:2008-2016.
- A6. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010;28:2144-2150.
- A7. Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2017;71:426-436.
- A8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1803-1813.
- A9. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1814-1823.
- A10. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1473-1482.
- A11. Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. Effect of intravesical instillation of gemcitabine vs saline immediately following resection of suspected low-grade non-muscle-invasive bladder cancer on tumor recurrence: SWOG S0337 randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1880-1888.
- A12. International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2171-2177.
- A13. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:76-86.
- A14. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1477-1488.
- A15. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012;30:191-199.
- A16. Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, et al. Ramucicarb plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:2266-2277.
- A17. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376:1015-1026.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

CÁNCER DE MAMA Y TRASTORNOS BENIGNOS DE LA MAMA

NANCY E. DAVIDSON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El cáncer de mama invasivo, el cáncer no cutáneo más frecuente en mujeres en EE. UU., afectó en 2019 a aproximadamente 268.600 mujeres y dio lugar a 41.760 muertes. La incidencia y la mortalidad del cáncer de mama parecen estar disminuyendo en EE. UU. y en regiones de Europa Occidental. Esta disminución parece deberse a la detección precoz mediante mamografías de despistaje y el uso extendido del tratamiento sistémico adyuvante, así como al menor uso de tratamiento hormonal sustitutivo.

CÁNCER DE MAMA EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Se han identificado múltiples factores de riesgo de sufrir cáncer de mama (tabla 188-1). El factor de riesgo principal es el sexo. El cáncer de mama es una enfermedad que afecta principalmente a las mujeres, aunque se presenta en los hombres con una incidencia de alrededor del 1% de la observada en las mujeres. Un segundo factor de riesgo fundamental es la edad. Alrededor del 75% de los casos de cáncer de mama en EE. UU. se diagnostican en mujeres de más de 50 años de edad.

Los antecedentes familiares son un tercer factor de riesgo fundamental. Alrededor del 20% de los cánceres de mama se presentan en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama; el mayor riesgo se asocia con el diagnóstico del cáncer de mama en los familiares de primer grado menores de 50 años de edad. El 5-8% de los casos de cáncer de mama ocurren en familias de alto riesgo. Se han identificado varios síndromes de cáncer de mama familiares con alteraciones moleculares asociadas. Uno de los más importantes es el síndrome de cáncer de mama y ovario, que se relaciona con mutaciones

TABLA 188-1 FACTORES DE RIESGO PARA EL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES

RIESGO RELATIVO > 4

Edad (65+ frente a < 65 años, aunque el riesgo aumenta a todas las edades hasta los 80 años)
 Hiperplasia atípica confirmada por biopsia
 Ciertas mutaciones genéticas hereditarias para el cáncer de mama (BRCA1 y/o BRCA2)
 Carcinoma ductal *in situ*
 Carcinoma lobulillar *in situ*
 Mamas densas en la mamografía (comparadas con las menos densas)
 Antecedentes personales de cáncer de mama de inicio temprano (< 40 años)
 Dos o más parientes en primer grado con cáncer de mama diagnosticado a una edad temprana

RIESGO RELATIVO 2,1-4

Antecedentes personales de cáncer de cuello uterino (40+ años)
 Altos niveles (posmenopáusicos) endógenos de estrógenos o testosterona
 Radiación en dosis altas sobre el tórax
 Pariente en primer grado con cáncer de mama

RIESGO RELATIVO 1,1-2

Consumo de alcohol
 Ascendencia judía askenazí
 Exposición al dietilestilbestrol
 Menarquia temprana (< 12 años)
 Altura (alta)
 Nivel socioeconómico elevado
 Edad tardía del primer embarazo a término (> 30 años)
 Menopausia tardía (> 55 años)
 Ausencia de lactancia mamaria
 Ningún embarazo a término
 Obesidad (posmenopáusica)/aumento de peso en la vida adulta
 Antecedentes personales de cáncer de endometrio o de ovario
 Enfermedad proliferativa de la mama sin atipia (hiperplasia ductal habitual y fibroadenoma)
 Uso reciente y prolongado de hormonoterapia menopáusica con estrógenos y gestágenos
 Uso reciente de anticonceptivos orales

Tomado de American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018*. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2017.

en las células germinales de los genes de susceptibilidad del cáncer de mama, *BRCA1* y *BRCA2*, e incluso regiones de conglomerado del interior de esos genes (específicas del cáncer de mama).¹ Estas mutaciones se heredan de modo autosómico dominante y por tanto pueden transmitirse a través de la línea materna o paterna. Los estudios exhaustivos sugieren que una mutación en la línea germinal en cualquiera de estos genes se asocia con un riesgo del 50-85% de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida. El análisis de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* se considera hoy una modalidad estándar para las mujeres con características clínicas compatibles con un síndrome de cáncer de mama hereditario; estas comprenden el diagnóstico de cáncer de mama a una edad de 45 años o menos o de cáncer de ovario a cualquier edad, el diagnóstico de cáncer de mama ER/PR/HER2-negativo a una edad de 60 años o menos, varios familiares con cáncer de mama u ovario de aparición temprana, cáncer de mama bilateral o ascendencia judía askenazí. Antes de realizar el estudio se debe informar cuidadosamente acerca de las implicaciones de un resultado positivo o negativo de la prueba y de las limitaciones de la misma.

Otros síndromes de cáncer hereditario (cap. 171) son mutaciones de la línea germinal con pérdida de función en *PALB2* y otros genes de reparación de ADN,² el síndrome de Li-Fraumeni, que se relaciona con mutaciones en la línea germinal del gen supresor tumoral *p53*, y el síndrome de Cowden, que se asocia con mutaciones hereditarias en el gen *PTEN*. Por último, además de estos síndromes de susceptibilidad genética de penetrancia elevada, los resultados recientes de estudios de asociación del genoma completo han identificado algunas asociaciones genéticas de baja penetrancia, entre las que se encuentran polimorfismos de un solo nucleótido, en varios genes. Todavía no se ha establecido si estos rasgos de baja penetrancia se deben incorporar en la práctica clínica o la forma de hacerlo. Entre los factores de riesgo reproductivos se encuentran la menarquia precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad y el primer embarazo a edades tardías. En conjunto, estos factores resultan en una exposición prolongada de la mama a los estrógenos. La asociación entre la obesidad posmenopáusica y el cáncer de mama probablemente también refleja la exposición a estrógenos. Ciertos tipos de patologías mamarias, como la hiperplasia atípica y el carcinoma lobulillar *in situ* también se asocian con un mayor riesgo. También se ha apuntado la posibilidad de que la mayor densidad mamaria en el estudio mamográfico sea un factor de riesgo. Por último, ha suscitado mucho interés la posibilidad de que factores ambientales exógenos predispongan al cáncer de mama. Entre los factores que parecen aumentar el riesgo de sufrir cáncer de mama se encuentran las radiaciones ionizantes recibidas durante la adolescencia, el uso prolongado de tratamiento hormonal sustitutivo,³ el uso continuado de anticonceptivos orales y el consumo de alcohol. Los estudios más amplios no han descubierto ninguna asociación convincente entre la exposición a pesticidas estrogénicos o una dieta rica en grasas y el cáncer de mama.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cáncer de mama generalmente se presenta como una alteración mamográfica o un cambio físico de la mama, como una masa o un engrosamiento asimétrico, secreción por el pezón o cambios cutáneos o del pezón. La enfermedad de Paget del pezón y el cáncer de mama inflamatorio son dos presentaciones clínicas raras. La primera es un tipo de adenocarcinoma que afecta a la piel y a los conductos y se manifiesta por excoriación del pezón. La segunda se caracteriza por la tríada de rubor, calor y edema, que a menudo refleja la infiltración por células tumorales de los linfáticos dérmicos mamarios; no debe confundirse con una mastitis simple.⁴

La secreción por el pezón puede asociarse con una neoplasia mamaria maligna. Aunque la secreción lechosa raramente se asocia con un diagnóstico de malignidad, las pacientes con una secreción transparente o sanguinolenta deben ser sometidas a una exploración mamaria y a una ecografía, y a menudo se debe realizar una biopsia escisional de cualquier área sospechosa. Para identificar la lesión causante se puede realizar una ductografía y una ductoscopia. La secreción sanguinolenta con frecuencia se asocia con un papiloma intraductal.

El dolor mamario es frecuente, en especial como síntoma premenstrual en las mujeres premenopáusicas, pero también puede asociarse con una neoplasia maligna subyacente. En las pacientes con dolor mamario localizado, no cíclico, se debe realizar una exploración mamaria y una mamografía bilateral. Si se observan anomalías, se debe obtener una ecografía o una resonancia magnética (RM) para excluir la pequeña posibilidad de que se trate de una neoplasia maligna.

DIAGNÓSTICO

El estudio diagnóstico se suele iniciar por los hallazgos sospechosos en una mamografía de detección selectiva o por la detección de una alteración en la palpación mamaria por parte de la paciente o de un profesional sanitario. Tanto en las lesiones clínicamente ocultas como en las aparentes, resulta obligado realizar un estudio anatomopatológico para establecer el diagnóstico. En la actualidad, la aspiración con aguja fina y la biopsia con aguja gruesa han sustituido a la biopsia por incisión o escisional como los métodos diagnósticos estándar. Estas técnicas pueden realizarse en la consulta en las pacientes que presenten lesiones palpables sospechosas. En las mujeres que presenten lesiones no palpables, la técnica estándar en la actualidad es la biopsia guiada por mamografía, ecografía o RM. Las biopsias con aguja gruesa guiadas por ecografía o estereotácticas son casi igual de precisas que la biopsia quirúrgica abierta y se asocian con tasas de complicaciones menores. Estas tecnologías suelen permitir un diagnóstico preciso que

se sigue de una planificación definitiva del tratamiento, pero la concordancia entre los anatomopatólogos varía mucho: la concordancia en el diagnóstico de carcinoma invasivo llega al 96%; en el del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) o de un tumor completamente benigno, al 85%, y en el de la atipia, solo al 50%. Sin embargo, en las lesiones sospechosas en las que el diagnóstico sea equívoco tras la aspiración con aguja fina o la biopsia con aguja gruesa se deben realizar más pruebas. Por último, siempre se recomienda realizar pruebas de imagen bilaterales para identificar las lesiones sospechosas en la mama contralateral, que también pueden precisar estudio. La evaluación del ADN del tumor circulante es un método potencialmente atractivo, pero aún experimental.⁵

Estadificación, pronóstico y marcadores predictivos

Aunque la estadificación originariamente reflejaba la valoración clínica del tamaño tumoral, del estado de los ganglios linfáticos y la existencia de enfermedad metastásica, la estadificación anatomopatológica es el método más preciso para estimar la afectación tumoral y el pronóstico. El sistema de estadificación del cáncer de mama fue revisado en 2018.

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha definido tres grupos anatómicos y pronósticos de estadificación⁶, que conservan los elementos esenciales de los sistemas anteriores, puesto que los tumores invasivos se estadifican de I a IV; los estadios I y II representan la enfermedad temprana, el estadio III indica la enfermedad localmente avanzada y el estadio IV denota la enfermedad metastásica. Los resultados se correlacionan bien con el estadio de la enfermedad.

El Anatomic Stage Group⁷ se basa en el tamaño del tumor (T), la afectación ganglionar (N) y las metástasis (M) y solo debe utilizarse en regiones del mundo donde no se disponga de análisis sistemáticos de biomarcadores. En EE. UU., los registros de cáncer deben utilizar estos sistemas del Clinical and Pathological Prognostic Stage Group. La estadificación pronóstica clínica se suele efectuar antes de cualquier tratamiento y se basa en la anamnesis, la exploración física, cualquier estudio de imagen de la mama, los resultados de las biopsias de mama y de los ganglios linfáticos, y la medición de los biomarcadores convencionales, incluyendo el grado histológico y la expresión de los receptores de estrógenos y progesterona y las proteínas HER2. El estadio pronóstico anatomopatológico se establece después de terminar el tratamiento definitivo y se basa en el estado T, N y M definido por el anatomopatólogo, así como en cualquier biomarcador, como los receptores de estrógenos y progesterona y la expresión de HER2, y en cualquier panel multigénico (v. más adelante). La estadificación pronóstica anatomopatológica es la preferida por las pacientes tratadas en EE. UU.

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama asintomáticas se presentan con enfermedades en estadio I o II. En estas pacientes, las pruebas complementarias pueden limitarse a hemogramas, bioquímicas y radiografías de tórax, no estando indicada la práctica de pruebas radiológicas más extensas debido a su bajo rendimiento. Por el contrario, las mujeres con signos clínicos de enfermedad en fase III o IV deben ser sometidas a estudios más profundos de los puntos de metástasis más frecuentes, como el pulmón, el hígado y el hueso, por medio de tomografías computarizadas y gammagrafías.

Los dos determinantes pronósticos más importantes del cáncer de mama en las etapas tempranas son el estado de los ganglios linfáticos y el tamaño del tumor. Otros factores que influyen sobre el pronóstico son la expresión del receptor de estrógenos α , el receptor de progesterona y las proteínas HER2, que se miden convencionalmente mediante técnicas inmunohistoquímicas, aunque también se utilizan técnicas de hibridación *in situ* (HIS) para la amplificación del gen *HER2*. El peor pronóstico se asocia con la afectación linfática importante, el aspecto histológico mal diferenciado, el tamaño tumoral grande, la ausencia de expresión de receptor de estrógenos y de receptor de progesterona y la sobreexpresión de HER2.

Recientemente se ha prestado atención al desarrollo de marcadores predictivos que guíen la selección del tratamiento. Existen tres marcadores predictivos establecidos en el cáncer de mama (los receptores de estrógenos α , receptores de progesterona y HER2) que deben ser evaluados de modo rutinario en todos los casos de cáncer invasivo. Muchos tumores que expresan receptor de estrógenos α , receptor de progesterona o ambos responden al tratamiento endocrino, mientras que los que no expresan dichos receptores raramente responden a dicho tratamiento. La sobreexpresión de la proteína HER2, determinada mediante inmunohistoquímica o mediante amplificación del gen *HER2* por HIS, se asocia con respuesta al tratamiento dirigido contra HER2.⁸ Las pruebas que relacionan la expresión de receptor de estrógenos α , receptor de progesterona o HER2 con la eficacia de la quimioterapia son equívocas.

Las técnicas moleculares modernas han proporcionado un mayor conocimiento de la clasificación molecular del cáncer de mama. Al integrar datos obtenidos del análisis por *arrays* del número de copias de ADN genómico, metilación de ADN, secuenciado de exomas, *arrays* de ARN mensajero, secuenciado del micro-ARN y *arrays* de proteínas de fase inversa, se han identificado numerosos tipos distintos de cáncer de mama genéticamente diferentes. El estudio de los perfiles de transcripción sugiere que los cánceres de mama pueden dividirse en al menos cuatro subtipos moleculares (luminal A y B, HER2 y basal). Los subtipos luminales con frecuencia expresan receptor de estrógenos α , pero el subtipo luminal A parece asociarse con un mejor pronóstico y mayor probabilidad de respuesta al tratamiento endocrino que el subtipo luminal B. El subtipo basal predomina en los tumores que no expresan receptor de estrógenos α ,

receptor de progesterona y HER2 (es el denominado cáncer triple negativo, que carece de una molécula diana fácilmente identificable). Para evaluar estos patrones de expresión genética se están investigando técnicas multigénicas, y en la práctica clínica se dispone de varias de estas técnicas. Una de ellas, Oncotype Dx®, puede ayudar a identificar mujeres con cáncer de mama positivo al receptor de esteroides en fase temprana, que se beneficiarían de añadir quimioterapia al tratamiento con tamoxifeno. Una segunda técnica, MammaPrint®, puede resultar útil para identificar mujeres jóvenes con cáncer de mama de peor pronóstico. Se han desarrollado otros análisis cuyo uso se está investigando. Tanto el análisis Oncotype Dx® como el de MammaPrint® son objeto de grandes ensayos aleatorizados con el fin de perfeccionar su uso. Por último, la secuenciación de todo el genoma de los cánceres de mama está exponiendo el alcance de la diversidad de los tumores y podría apuntar las vías para un diagnóstico preciso y una terapia dirigida.⁹

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento local del cáncer de mama en etapas tempranas

Carcinoma *in situ*

Gracias a la conciencia cada vez mayor sobre el cáncer de mama y al uso de la mamografía para la detección selectiva, los carcinomas *in situ* representan en la actualidad el 20-25% de los nuevos casos diagnosticados de cáncer de mama (tabla 188-2). La mayoría de los mismos son CDIS. Estas lesiones se asocian con un riesgo de alrededor del 30% de sufrir con posterioridad un cáncer de mama invasivo en la misma mama. El riesgo de cáncer de mama metastásico en una paciente diagnosticada de CDIS es sumamente bajo. Como consecuencia, las decisiones terapéuticas se centran en la mama afectada y no es necesario realizar de modo rutinario evaluación de los ganglios linfáticos axilares. La mastectomía total, el tratamiento tradicional, se acompaña de tasas de curación elevadas, pero los estudios sugieren que en muchas mujeres con CDIS resulta adecuado conservar la mama. Las contraindicaciones principales consisten en el defecto estético, la enfermedad diseminada o las preferencias de la paciente. Diversos modelos han sugerido que el tamaño y el grado de la lesión, así como el estado de los bordes quirúrgicos son determinantes importantes del resultado local. La escisión para obtener bordes libres de tumor resulta fundamental. La exploración mamográfica exhaustiva de la muestra de tejido y la mamografía posquirúrgica resultan determinantes para confirmar que el CDIS ha sido extirpado adecuadamente. Un ensayo aleatorizado de gran tamaño ha demostrado que la radioterapia más la escisión de la masa reducen la probabilidad de recidivas *in situ* o invasivas cuando se compara con la escisión aislada. Otros estudios sugieren que algunas mujeres con una histología favorable que aceptan una vigilancia estrecha son candidatas para la escisión local aislada. Además, el uso de tamoxifeno o del inhibidor de la aromatasa durante 5 años puede reducir la recurrencia del cáncer de mama ipsilateral y el diagnóstico de cáncer de mama contralateral en alrededor del 50%.

Sigue existiendo controversia acerca de si el carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) es verdaderamente una lesión maligna. El CLIS suele ser un hallazgo casual en la biopsia de mama realizada por otros motivos, y parece asociarse con un riesgo del 25% de desarrollar un cáncer de mama invasivo en cualquiera de las mamas. Las mujeres con CLIS suelen tratarse de modo expectante mediante exploraciones mamarias y mamografías periódicas. En ocasiones se considera la mastectomía total bilateral en las mujeres con CLIS que presentan otros factores de riesgo o ansiedad extrema. Por último, estas mujeres son candidatas para recibir tratamiento con tamoxifeno o raloxifeno o un inhibidor de la aromatasa como estrategia para reducir el riesgo basado en los resultados de varios ensayos extensos sobre la quimioprevención del cáncer de mama.

Cáncer de mama invasivo

Cirugía

Aunque la mastectomía radical (eliminación de la mama, el contenido axilar y la musculatura torácica subyacente) fue el pilar del tratamiento del cáncer de mama durante muchos años, raramente se practica en la actualidad. Múltiples ensayos aleatorizados han demostrado de modo consistente que el tratamiento conservador de la mama mediante la escisión de la masa asociado a radioterapia proporciona tasas de supervivencia idénticas a las de la mastectomía radical modificada (escisión de la mama y de los ganglios linfáticos) en las mujeres con cáncer de mama en fase I y II. Entre las contraindicaciones médicas al tratamiento conservador de la mama se encuentran la enfermedad multifocal, la radioterapia previa, el embarazo que impide el uso oportuno de la radioterapia, el defecto estético y las preferencias de la paciente. Aunque el número de pacientes sometidas a tratamiento conservador de la mama ha aumentado considerablemente, en la práctica existen diferencias geográficas importantes incluso dentro de EE. UU. Las pacientes sometidas a mastectomía deben ser informadas de la disponibilidad de varios tipos de tejidos autólogos y de implantes para la reconstrucción,¹⁰ bien sea en el momento de la cirugía o en cualquier momento posterior a la misma. La resección sistemática de los márgenes rasurados alrededor de la cavidad creada por la mastectomía parcial puede reducir en un 50% el índice de márgenes positivos y de nueva escisión entre las pacientes con una mastectomía parcial.

TABLA 188-2 CARCINOMA *IN SITU*: DUCTAL FRENTE A LOBULILLAR

CARACTERÍSTICA	CARCINOMA LOBULILLAR <i>IN SITU</i>	CARCINOMA DUCTAL <i>IN SITU</i>
Edad	Más jóvenes	De edad más avanzada
Masa palpable	No	Infrecuente
Aspecto mamográfico	No se detecta en la mamografía	Microcalcificaciones, masa
Inmunofenotipo	Negativo con E-cadherina	Positivo con E-cadherina
Manifestación habitual	Hallazgo casual en la biopsia de mama	Microcalcificaciones en la mamografía o masa mamaria
Afectación bilateral	Frecuente	Incierta
Riesgo y localización del riesgo de mama subsiguiente	25% de riesgo de cáncer de mama invasivo en cualquiera de las mamas durante el resto de la vida	En el lugar de la lesión inicial; 0,5% de riesgo anual de cáncer de mama invasivo en la otra mama
Prevención	Considere tamoxifeno o raloxifeno o inhibidor de la aromatasa	Considere tamoxifeno o inhibidor de la aromatasa si los receptores de estrógenos son positivos
Tratamiento	Mamografía anual y exploración mamaria	Tumorectomía ± radioterapia; mastectomía en lesiones grandes o multifocales

Como la probabilidad de extensión mediante micrometástasis a distancia se correlaciona estrechamente con el número de ganglios linfáticos axilares afectados anatómicamente, la disección axilar ha sido utilizada tradicionalmente como método para obtener información diagnóstica. La tendencia que limita la cirugía axilar para minimizar la incidencia de linfedema posquirúrgico (v. más adelante)¹¹ ha llevado al desarrollo de técnicas que valoran el ganglio centinela. Se inyecta un marcador radiactivo y/o un colorante azul alrededor del tumor de mama primario. La sustancia inyectada alcanza con rapidez el ganglio linfático axilar dominante (ganglio centinela), que de este modo puede ser localizado y extirpado por el cirujano. Si el ganglio centinela no presenta células tumorales, es probable que el resto de los ganglios tampoco se encuentren afectados por el tumor, y no es necesario realizar más cirugía axilar. Actualmente, se recomienda a las mujeres con ganglios axilares palpables y con ganglios centinela con lesiones más extensas que se sometan a una disección axilar. En las mujeres con tumores pequeños y una axila clínicamente negativa, los ensayos aleatorizados de gran tamaño sobre el tratamiento del ganglio centinela y la disección axilar tradicional han encontrado resultados similares. Los datos disponibles parecen indicar además que sería apropiado evitar una nueva intervención quirúrgica axilar en aquellas pacientes con una carga tumoral reducida en los ganglios centinela.¹²

Radioterapia adyuvante

La radioterapia ha sido un pilar importante del tratamiento conservador de la mama, ya que las mujeres en las que se realiza únicamente la tumorectomía presentan una tasa de recidivas del cáncer de mama de hasta el 40%, mientras que la tasa de recidiva es inferior al 10% cuando se aplica radioterapia a toda la mama. Debido a ello, la radioterapia de la mama conservada permite reducir la tasa de mortalidad del cáncer de mama un 15% aproximadamente. Se están realizando estudios para identificar a las mujeres cuyos tumores sean tan favorables que no precisen ser tratadas con radioterapia. Un ensayo extenso sugería que las mujeres de más de 70 años con tumores pequeños receptor de estrógenos-positivos en tratamiento con tamoxifeno no obtienen gran beneficio con la radioterapia. Por desgracia, la radioterapia aplicada a un campo más pequeño (radioterapia parcial de la mama) no ofrece tan buenos resultados como la radiación de toda la mama.¹³ La adición de radiación ganglionar parece reducir las tasas de recidiva en las mujeres con ganglios axilares positivos o características de alto riesgo a pesar de la negatividad ganglionar, pero su efecto sobre la supervivencia global es escaso o nulo.¹⁴

El papel de la radioterapia posmastectomía sigue siendo materia de debate. Basándose en los resultados de ensayos aleatorizados individuales, así como en metaanálisis que sugieren ventajas respecto a la supervivencia, numerosos oncólogos recomiendan la radioterapia posmastectomía en las mujeres con más de tres ganglios afectados y discuten su empleo en aquellas en las que existe afectación de uno a tres ganglios, en las que se ha observado un beneficio menor.¹⁵

Tratamiento sistémico adyuvante en el cáncer de mama en etapas tempranas

El tratamiento sistémico adyuvante se define como el uso de quimioterapia, tratamiento endocrino, tratamientos biológicos, o una combinación de estos métodos, tras el tratamiento local definitivo del cáncer de mama en etapas tempranas. Su objetivo es suprimir o erradicar las micrometástasis ocultas clínicamente. Como los estudios actuales no permiten identificar de modo definitivo

a las pacientes con micrometástasis, las recomendaciones sobre el tratamiento sistémico adyuvante se basan en el estado menopáusico, el estado de los ganglios linfáticos, el tamaño del tumor, el grado de expresión del receptor de estrógenos, el receptor de progesterona y las proteínas HER2 en las células cancerosas y ciertas pruebas multigénicas.¹² Los algoritmos terapéuticos vigentes en la actualidad son el resultado de más de 50 años de ensayos clínicos; los resultados de estos ensayos se han recopilado en análisis secuenciales que han evaluado la experiencia mundial con el uso del tratamiento endocrino y la quimioterapia.¹³ Estos análisis han demostrado que el tratamiento adyuvante resulta en una reducción proporcional del riesgo de recurrencias, lo que implica que el beneficio absoluto del tratamiento sistémico adyuvante es mayor en las pacientes con mayor riesgo de recidiva. Sin embargo, en las mujeres con un cáncer de mama en estadio temprano y un riesgo clínico alto, pero genómico bajo, de recidiva, la quimioterapia adyuvante basada en una impronta de 70 genes facilitó una tasa de supervivencia (sin metástasis a distancia) a los 5 años solo un punto porcentual más baja que la de la quimioterapia.¹⁴ Entre los instrumentos que ayudan al clínico y a la paciente a tomar decisiones respecto al tratamiento adyuvante se encuentran directrices basadas en pruebas y en la opinión de expertos (tabla 188-3).¹³

Tratamiento endocrino adyuvante

El tamoxifeno (20 mg/día durante 5 a 10 años) ha sido históricamente el tratamiento endocrino más utilizado.¹⁴ Mejora el resultado en mujeres de todas las edades con cáncer de mama receptor de estrógenos o receptor de progesterona-positivo. Entre sus efectos adversos se encuentran el mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y de cáncer de útero, en especial en las mujeres posmenopáusicas, debido a sus propiedades agonistas estrogénicas. Entre los beneficios potenciales se encuentran el aumento de la densidad ósea y la disminución del colesterol.

En los últimos años se está investigando intensamente el papel de la privación de estrógenos mediante ablación o supresión ovárica en las mujeres premenopáusicas o inhibición de la aromatasa en las mujeres posmenopáusicas. La ablación ovárica por medio de cirugía o radioterapia es el método más antiguo de tratamiento sistémico del cáncer de mama. Los trabajos más recientes se han centrado en el uso de agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) como medio para lograr una supresión ovárica temporal y reversible en combinación con tamoxifeno o inhibidor de la aromatasa. Las actualizaciones recientes de dos grandes ensayos sobre la terapia endocrina óptima de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama y receptores hormonales positivos indican que la administración durante 5 años de agonistas de la LHRH más tamoxifeno o exemestano mejoró la supervivencia libre de enfermedad con respecto a la del tamoxifeno en mujeres que seguían premenopáusicas y con un riesgo suficiente de recidiva como para justificar la quimioterapia adyuvante. El régimen que contenía exemestano da mejores resultados que la combinación con tamoxifeno, así como una mayor supervivencia global.¹⁵

La administración de goserelina (agonista de la hormona liberadora de gonadotropina para proteger la función ovárica) con la quimioterapia podría proteger contra la insuficiencia ovárica permanente y reducir así el riesgo de menopausia temprana aparte de mejorar la fertilidad futura.¹⁶

En las mujeres posmenopáusicas, la fuente principal de estrógenos es la conversión de los andrógenos sintetizados por las glándulas suprarrenales a estrógenos por medio de la actividad de la CYP19 o la aromatasa en los tejidos

periféricos, como el mamario o el adiposo. Los inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol y exemestano) inhiben específicamente esta conversión, produciendo una mayor privación estrogénica en las mujeres de edad avanzada. Los ensayos aleatorizados han demostrado que la eficacia de los inhibidores de la aromatasa es similar o superior a la del tamoxifeno y que estos fármacos presentan un perfil de efectos adversos aceptable. Múltiples ensayos han comparado la monoterapia con tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa¹⁷ o el tratamiento secuencial; en conjunto sugieren que en algún momento se debe considerar el uso de un inhibidor de la aromatasa en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama invasivo con positividad para el receptor de esteroides. Un metaanálisis de ensayos aleatorizados (por pacientes) en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano y receptores de estrógenos reveló que los inhibidores de la aromatasa reducen (proporcionalmente) las tasas de recidiva en un 30% en comparación con el tamoxifeno mientras se administraron los tratamientos, pero no después.¹⁸ Entre los efectos adversos se encuentran los síntomas posmenopáusicos, la osteoporosis y las fracturas y las artralgias. Los inhibidores de la aromatasa carecen de utilidad para el cáncer de mama receptores-negativo y no deben emplearse en monoterapia en las mujeres premenopáusicas o en hombres con cáncer de mama. La administración simultánea de tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa no mejora el resultado respecto a la monoterapia con inhibidores de la aromatasa.

La duración del tratamiento endocrino es un aspecto muy importante. Los datos directos sugieren que el tratamiento endocrino adyuvante durante al menos 5 años se asocia con mejores resultados que cuando se administra durante períodos más cortos. Estudios muy extensos publicados parecen indicar que la administración de tamoxifeno durante 10 años proporciona mejores resultados que el tratamiento durante 5 años. Está empezando a surgir información de ensayos aleatorizados con un tratamiento más prolongado con inhibidores de la aromatasa: el máximo beneficio de la terapia a largo plazo residiría en la prevención del cáncer de mama contralateral.¹⁹

Tratamiento adyuvante anti-HER2

El mejor conocimiento de las vías de crecimiento y muerte del cáncer de mama lleva a la identificación de vías no endocrinas críticas, que son objetivos potenciales del tratamiento. La expresión de la proteína transmembrana HER2/neu se encuentra aumentada en alrededor del 15-20% de los cánceres de mama, debido generalmente a la amplificación genética. La eficacia y la seguridad del anticuerpo monoclonal trastuzumab en el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama metastásico con expresión aumentada de HER2 contribuyó a la aparición de varios ensayos que en conjunto demostraron que la adición de trastuzumab durante 1 año a la quimioterapia reducía el riesgo de recurrencia en aproximadamente un 50% en mujeres con cáncer de mama HER2-positivo temprano de alto riesgo o invasivo residual.²⁰ Debido a ello, se considera la posibilidad de administrar trastuzumab a la mayoría de las mujeres con tumores positivos para HER2. Estudios más recientes parecen indicar que el tratamiento durante 1 año es mejor que durante 6 meses, y que 2 años de tratamiento no proporcionan mejores resultados que 1 año de tratamiento. Todavía quedan por responder preguntas importantes acerca de los beneficios y los riesgos a largo plazo, el uso de trastuzumab sin quimioterapia y el papel de otros agentes anti-HER2, como el lapatinib, pertuzumab, neratinib o trastuzumab, y emtansina asociado al trastuzumab o en vez del mismo. En este momento, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha aprobado el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, así como el uso de neratinib durante 1 año después de 1 año de terapia con trastuzumab como terapia adyuvante.

Quimioterapia adyuvante

Los ensayos individuales y el metaanálisis del Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group han demostrado el beneficio de la quimioterapia adyuvante.²¹ El beneficio varía según la edad y el estado de los ganglios linfáticos, de modo que el metaanálisis observó que el beneficio es máximo en las mujeres menores de 50 años, en las que la mortalidad por el cáncer de mama a los 15 años se redujo del 42 al 32%, mientras que en las mujeres de 50 a 69 años se redujo del 50 al 47%.

Estos ensayos han establecido varios principios que guían el uso de la quimioterapia. La quimioterapia con varios fármacos parece ser más efectiva que cuando se emplea solo uno. Entre los fármacos eficaces se encuentran las antracilinas, los taxanos, los antimetabolitos y la ciclofosfamida. Los ensayos aleatorizados han demostrado que es preferible administrar el tratamiento durante 3-6 meses que durante períodos más prolongados. La disminución de la dosis por debajo de la concentración estándar se asoció con resultados peores, pero el incremento de la dosis unido al uso de factores estimulantes de colonias o de apoyo con células pluripotenciales autólogas produjo una mayor toxicidad sin mejoría en los resultados. Las pautas que emplean factores estimulantes de colonias para acelerar el protocolo de administración de la quimioterapia han resultado más eficaces.

El mayor uso de la quimioterapia adyuvante y la supervivencia más prolongada han suscitado preocupación por la toxicidad. Los efectos adversos agudos de la quimioterapia consisten en náuseas y vómitos, supresión de la médula ósea y alopecia, todos ellos reversibles, y los primeros pueden verse aliviados con el empleo de los antieméticos más modernos. El uso juicioso de fármacos estimulantes de colonias puede minimizar las complicaciones de la neutropenia, pero los datos actuales desaconsejan el uso de fármacos estimulantes de las células eritroides para tratar la anemia inducida por la quimioterapia. La inducción de

TABLA 188-3 GUÍAS DE TRATAMIENTO ADYUVANTE PARA PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA INVASIVO EN ESTADIO TEMPRANO

GRUPO DE PACIENTES	TRATAMIENTO
CÁNCER DE MAMA CON RECEPTORES HORMONALES (RE Y/O PR POSITIVOS)	
	Carga tumoral baja
≤ 0,5 cm pN0	Considerar la hormonoterapia adyuvante
0,6-1 cm bien diferenciado y sin características desfavorables pN0	Considerar la hormonoterapia adyuvante
> 1 cm	Hormonoterapia adyuvante ± quimioterapia adyuvante
	Carga tumoral intermedia o alta
	Hormonoterapia adyuvante + quimioterapia adyuvante
CÁNCER DE MAMA SIN RECEPTORES HORMONALES (RE Y PR NEGATIVOS)	
≤ 0,5 cm pN0	Ninguna terapia adyuvante
Todos los demás tumores	Quimioterapia adyuvante
HER2-POSITIVO	Se añadirá trastuzumab al tratamiento propuesto anteriormente a todas las pacientes con adenopatías tumorales y se considerará para los tumores pN0 que midan > 5 mm

Modificado de National Comprehensive Cancer Network Guidelines and 2017 St Gallen Conference. Disponible en <http://www.nccn.org> y [Ann Oncol 28:1700-12, 2017](http://www.annoncol.com).

la menopausia es una preocupación frecuente en las mujeres premenopáusicas. Su probabilidad se relaciona con el tipo y la duración de la quimioterapia y con la edad de las pacientes; la mayor parte de las mujeres mayores de 40 años sufrirán menopausia inducida por el tratamiento. La miocardiopatía asociada a la doxorubicina se observa en alrededor del 1% de las mujeres que reciben quimioterapia adyuvante que contenga este fármaco. El uso de pautas de quimioterapia adyuvante estándar resulta en una elevación muy pequeña de la incidencia de leucemia aguda, pero no existen pruebas de que aumente la incidencia de otros tumores secundarios. Se están investigando los efectos que puede tener la quimioterapia sobre la función cognitiva.

Secuencia del tratamiento adyuvante

Las mujeres con frecuencia reciben varios tratamientos adyuvantes, como quimioterapia, radioterapia, tratamiento endocrino y/o tratamiento anti-HER2. Una pregunta lógica es cuál es la mejor forma de secuenciar estos tratamientos.

Como un ensayo aleatorizado extenso demostró que la administración simultánea de quimioterapia y tamoxifeno se acompaña de resultados peores que la administración de tamoxifeno tras la quimioterapia, la mayoría de los oncólogos retrasan la administración del tratamiento endocrino hasta haber completado la quimioterapia. Por el contrario, el beneficio del trastuzumab parece ser superior cuando se coadministra junto a la quimioterapia con taxanos en vez de administrarlo una vez finalizada la misma. En un estudio aleatorizado no se observaron diferencias claras entre la secuencia de quimioterapia seguida de radioterapia y la radioterapia seguida de quimioterapia.

Diversos ensayos han estudiado la hipótesis de que la administración del tratamiento sistémico antes de la cirugía primaria mejoraría el pronóstico en comparación con la secuencia estándar de realizar la cirugía y administrar después el tratamiento sistémico. En conjunto, sugieren que, en comparación con el tratamiento adyuvante, el tratamiento sistémico preoperatorio (denominado también *neoadyuvante*) mejora la tasa de conservación de la mama, pero no aumenta la supervivencia global ni el período libre de enfermedad. La posibilidad de que el tratamiento preoperatorio pueda proporcionar una valoración *in vivo* de la respuesta del tumor al tratamiento ha sido sugerida por la correlación en algunos estudios entre el hallazgo de una respuesta anatomopatológica completa (ausencia de cáncer invasivo en la muestra quirúrgica) y la supervivencia a largo plazo sin enfermedad.

Seguimiento de las supervivientes al cáncer de mama en estadios precoces

Una cuestión fundamental es la forma de realizar el seguimiento médico de las mujeres sometidas a tratamiento sistémico y local apropiado para el cáncer de mama en estadios precoces. Los ensayos aleatorizados han estudiado el valor de las pruebas radiológicas y de laboratorio seriadas, así como el papel de la atención primaria frente al seguimiento mediante especialistas en oncología. Sobre la base de estos y otros estudios, la American Society of Clinical Oncology ha publicado directrices basadas en la evidencia para el seguimiento de supervivientes asintomáticas con cáncer de mama en estadios precoces. Estas recomendaciones se resumen en la [tabla 188-4](#).¹⁵

Cáncer de mama en estadio III

El cáncer de mama en estadio III inoperable o localmente avanzado representa alrededor del 10% de los cánceres de mama. Se caracteriza por un tumor primario o un tumor fijo de gran tamaño, ganglios linfáticos o la invasión neoplásica de la piel o de la pared torácica. El cáncer de mama inflamatorio entra en esta categoría. La presentación clínica se caracteriza por la tríada de eritema, tumefacción y calor, y puede asociarse o no con la presencia de una masa. Como hasta un tercio de las mujeres con cáncer de mama avanzado localmente presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, muchos oncólogos realizan despiñaje de metástasis incluso en las pacientes asintomáticas. El diagnóstico suele establecerse mediante la aspiración con aguja fina o la biopsia con aguja gruesa, y el tratamiento combinado se utiliza para maximizar el control de la enfermedad local y las micrometástasis a distancia. La administración durante varios meses de quimioterapia o tratamiento endocrino preoperatorio resulta en la regresión tumoral en la mayoría de las pacientes, lo que permite realizar algún tipo de cirugía mamaria definitiva. La radioterapia postoperatoria suele emplearse para mejorar el control local, y algunos estudios sugieren que la administración de nuevos ciclos de quimioterapia, tratamiento hormonal, tratamiento anti-HER2 o una combinación de los mismos (dependiendo de las características del cáncer) es deseable. El tratamiento asociando varios métodos consigue una tasa de supervivencia sin enfermedad a los 5 años de alrededor del 50%.

Cáncer de mama metastásico o en estadio IV

Aunque raramente curable, el cáncer de mama avanzado es una enfermedad tratable. El tratamiento paliativo o para prevenir los síntomas sin una toxicidad excesiva es el principal objetivo. La mediana de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de mama metastásico es de 2 a 3 años, aunque el rango es amplio y se ha descrito un bajo porcentaje de supervivientes a largo plazo. Varios ensayos clínicos recientes han documentado pequeñas mejoras de la supervivencia con algunos de los tratamientos más modernos.

Algunas mujeres con cáncer de mama metastásico presentan síntomas o alteraciones en la exploración física. Menos del 10% de las mujeres se presentan inicialmente con enfermedad metastásica; los cuadros avanzados suelen diagnosticarse en mujeres diagnosticadas previamente de cáncer de mama en estadio precoz que ya han recibido tratamiento. Las localizaciones frecuentes de las metástasis son el hueso, los tejidos blandos, el pulmón, el hígado y el cerebro. Si se sospecha una enfermedad metastásica, está indicado realizar estudios hematológicos, bioquímicos y radiológicos para valorar la localización y la gravedad de la afectación. Debido a la importancia del diagnóstico, se prefiere la confirmación anatomopatológica, ya que permite verificar la enfermedad recidivante, excluir otros diagnósticos y volver a valorar las características biológicas como la expresión de receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER2. La elevación de marcadores tumorales (p. ej., CA-27-29, antígeno carcinoembrionario) o la presencia de células tumorales circulantes no son diagnósticos de la enfermedad recurrente, aunque estos marcadores pueden resultar útiles en la valoración de los efectos del tratamiento.

El papel de la cirugía en el cáncer de mama metastásico es limitado. Resulta útil en ciertas circunstancias, como en la resección de un nódulo de la pared torácica o de una metástasis cerebral solitaria, o en la estabilización ortopédica para tratar o prevenir una fractura de un hueso largo. La radioterapia es el pilar principal del tratamiento de la enfermedad avanzada. Puede utilizarse en cualquier momento durante la evolución del paciente para tratar problemas localizados, como recidivas en la pared torácica, metástasis cerebrales o metástasis óseas dolorosas. El tratamiento sistémico es la modalidad terapéutica principal en el tratamiento de la enfermedad diseminada. Entre los principios fundamentales para la selección del tratamiento se encuentran la paliación máxima de los síntomas, la minimización de la toxicidad relacionada con el tratamiento y la prevención de las complicaciones de la enfermedad. En la [figura 188-1](#) se expone un algoritmo para el tratamiento del cáncer de mama en estadio IV.

Tratamiento endocrino

El tratamiento endocrino es el preferido como primera opción en el cáncer de mama metastásico, siempre que sea posible, debido a su índice terapéutico favorable. Entre los factores que apoyan el uso del tratamiento endocrino se encuentran la expresión de receptores hormonales, un intervalo prolongado libre de enfermedad, la ausencia de síntomas o de afectación visceral. Más de la mitad de las mujeres que cumplen estos criterios responden a un tratamiento inicial con tratamiento hormonal, con una duración media de la respuesta de 9 a 12 meses. La duración de la respuesta es un buen factor predictivo de la probabilidad de que responda a un segundo tratamiento endocrino cuando el primer fármaco deje de resultar eficaz. El segundo tratamiento endocrino es menos probable que resulte exitoso, y la duración de la respuesta es más corta; en este caso, la duración de la respuesta también predice la probabilidad de éxito con un tercer método terapéutico. La aplicación exitosa de este algoritmo puede resultar en el buen control de la enfermedad con poca toxicidad durante varios años en algunas mujeres.

En la actualidad se dispone de diversos tipos de tratamiento endocrino. Entre los mismos se encuentran el tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM); el fulvestrant, un fármaco que degrada de modo selectivo el receptor de estrógenos; los inhibidores de la aromataza y la supresión ovárica mediante ovariectomía o agonistas de LHRH. La elección suele realizarse en función de la eficacia, la toxicidad y el estado menopáusico.

TABLA 188-4 RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO PARA LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO PRECOZ: RECOMENDACIONES DE LA AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

PROCEDIMIENTO O PRUEBA	FRECUENCIA
Historia y exploración física* (buscando síntomas de cáncer de mama)	Cada 3-6 meses durante los primeros 3 años, cada 6-12 meses el año siguiente y luego una vez al año
MAMOGRAFÍA	
Pacientes mastectomizadas	Anualmente
Pacientes tumorectomizadas	Anualmente
Exploración pélvica	A la edad apropiada
Autoexploración mamaria	Mensualmente
Recuento celular completo y bioquímica	La literatura médica no apoya el uso de estas pruebas
Radiografía de tórax, gammagrafía ósea, PET, RM mamaria, pruebas de imagen hepáticas y estudios de marcadores tumorales	No se recomienda en el seguimiento rutinario de pacientes asintomáticas
Formación de las pacientes sobre los signos y síntomas de recidiva	En cada consulta

*Valoración limitada: valorar dolor, disnea, pérdida de peso y otros cambios funcionales importantes. La exploración limitada debería incluir una valoración de los ganglios, de la axila, del lecho de la mastectomía o tumorectomía, de la mama contralateral, del tórax y del abdomen. Se debe informar a las pacientes acerca de los síntomas de recidiva. PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética.

Modificado de Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:961-965.

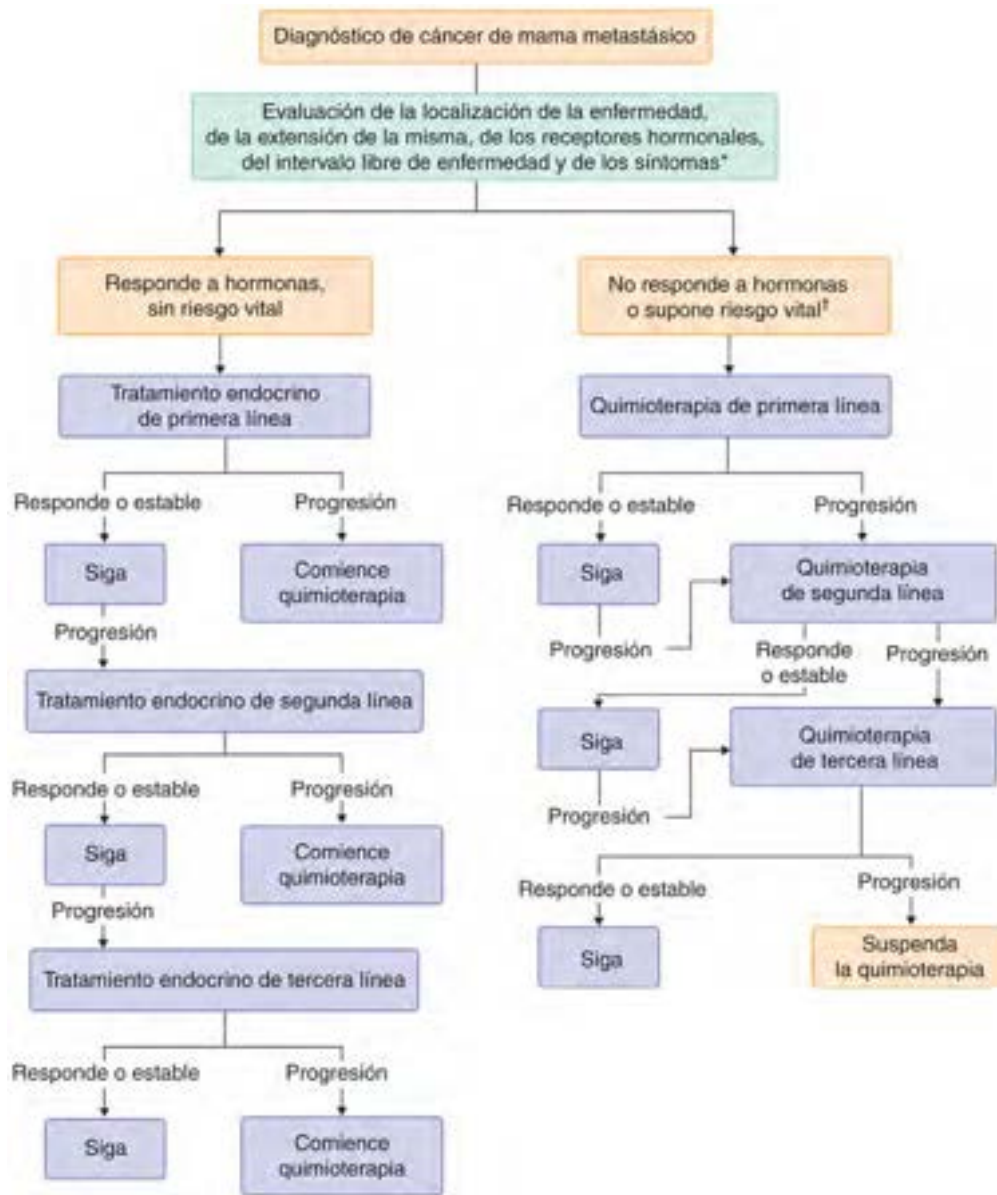


FIGURA 188-1. Algoritmo utilizado para el tratamiento sistémico del cáncer de mama en estadio IV. *Considere el uso de bisfosfonatos o denosumab si existe afectación ósea. †Considere tratamiento con anti-HER2 si el tumor muestra aumento de expresión de HER2.

Lo habitual es proceder a la administración consecutiva de fármacos, aunque un estudio en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico positivo para receptores estrogénicos demostró que la combinación de anastrozol (un inhibidor de la aromatasa) con fulvestrant era mejor que anastrozol solo o la administración secuencial de anastrozol y fulvestrant.¹⁵ Los resultados no son mejores con otros tratamientos combinados (con la posible excepción de la supresión ovárica más tamoxifeno).

Los inhibidores de las cinasas 4 y 6 dependientes de la ciclina, que promueven la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular, se suelen utilizar ahora junto con la terapia endocrina para mejorar los resultados.¹⁶ Tres de estos inhibidores, palbociclib, ribociclib y abemaciclib, se encuentran aprobados en este momento por la FDA para su uso con un inhibidor de la aromatasa como terapia de primera línea del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales en mujeres posmenopáusicas, porque la combinación del inhibidor CDK4/6 más el inhibidor de la aromatasa proporciona una supervivencia libre de progresión mayor que el inhibidor de la aromatasa solo. Otros estudios muestran también la utilidad del inhibidor CDK4/6 con fulvestrant.

Por último, un estudio reciente ha demostrado igualmente la utilidad del everolímús (pero no del tamsirolímús) combinado con un inhibidor de la aromatasa para mejorar la supervivencia libre de progresión en comparación con el tratamiento exclusivo con un inhibidor de la aromatasa en pacientes con cáncer de mama avanzado positivo para receptores hormonales tratadas previamente con inhibidores de la aromatasa no esteroideos.¹⁷

Antes de valorar la eficacia de un nuevo tratamiento endocrino es preciso mantenerlo durante varios meses. Los pacientes y los médicos deben ser conscientes de la posibilidad de que se produzcan exacerbaciones tumorales rela-

cionadas con el tratamiento (un síndrome de empeoramiento de los síntomas y de aumento de los marcadores tumorales circulantes) que pueden aparecer a las pocas semanas de iniciar el tratamiento. Esta respuesta suele ser corta y no debe confundirse con la progresión de la enfermedad.

Quimioterapia

La mayoría de las mujeres con cáncer de mama avanzado dejan de responder al tratamiento endocrino en algún momento y se convierten en candidatas a recibir quimioterapia paliativa. La quimioterapia seriada es la norma. Las pacientes reciben de dos a cuatro ciclos de tratamiento, tras lo que se evalúa la estabilización o la mejoría de la enfermedad. La duración del tratamiento es variable en los casos que responden al tratamiento. Varios ensayos han comparado el tratamiento continuado hasta que la enfermedad progrese con el método de administrar el tratamiento, seguido de un «período de descanso farmacológico», con reanudación del mismo cuando progrese la enfermedad. En resumen, estos estudios sugieren que la supervivencia es la misma con estos dos abordajes, pero la calidad de vida, a juicio de las pacientes, a menudo es mejor con el tratamiento continuado. Por tanto, las decisiones acerca del mantenimiento o la interrupción de un tratamiento se basan en la percepción de los efectos adversos y los beneficios por parte del médico y la paciente.

En la actualidad se dispone de muchos fármacos activos frente al cáncer de mama. Entre los mismos se encuentran fármacos ya bien establecidos, como la ciclofosfamida, la doxorubicina y el metotrexato, así como otros más modernos, como paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, capecitabina, gemcitabina, carboplatino, ixabepilona, doxorubicina pegilada, eribulina y paclitaxel unido a nanoalbúmina. Todos estos fármacos son activos individualmente y en combinación. El valor de la

politerapia en comparación con el tratamiento secuencial con un solo fármaco en las pacientes con cáncer de mama metastásico es motivo de gran debate. Las directrices vigentes recomiendan utilizar monoterapia seriada a menos que la paciente presente un cuadro muy sintomático o lesiones viscerales extensas. Además, se ha prestado mucha atención al esquema de administración. Por ejemplo, los ciclos semanales con paclitaxel parecen ser más eficaces y mejor tolerados por muchas mujeres que los ciclos administrados cada 3 semanas. Al igual que ocurre con el tratamiento endocrino, las tasas de respuesta y la duración de la misma disminuyen con cada cambio sucesivo en el tratamiento. Al igual que en el cáncer de mama en estadio precoz, la quimioterapia en dosis elevada combinada con la administración de células pluripotenciales autólogas o soporte medular óseo, no ha demostrado ser beneficiosa. Un aspecto difícil para el médico y la paciente es cuándo suspender la quimioterapia. No existen reglas fijas, pero muchas pacientes y médicos deciden el tratamiento de soporte si dos ciclos sucesivos de quimioterapia fracasan y no producen respuesta tumoral o la estabilización de la enfermedad.

Agentes biológicos

El mejor conocimiento de la biología del cáncer de mama ha conseguido la identificación de nuevos objetivos terapéuticos diferentes a la vía del receptor de estrógenos. El primer agente utilizado en la práctica clínica fue el anticuerpo monoclonal trastuzumab, que es activo frente a la proteína transmembrana HER2/neu. La administración de monoterapia con trastuzumab a las mujeres con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 logró la regresión tumoral completa o parcial en cerca del 30% de las mujeres. La administración concomitante de trastuzumab más paclitaxel incrementó la tasa y la duración de las respuestas y la supervivencia en comparación con la administración exclusiva de paclitaxel en mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2. Se obtuvieron resultados similares al administrar simultáneamente trastuzumab y doxorubicina, pero esta combinación se asoció a una incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva del 20%. Este hallazgo imprevisto demuestra la necesidad de evaluar minuciosamente los nuevos agentes biológicos que se introduzcan en la práctica clínica. Se ha estudiado la dosis y la posología de trastuzumab, y parece que su administración cada 3 semanas produce efecto con menos inconvenientes para las pacientes. Actualmente, se dispone de otros fármacos anti-HER2 para tratar el cáncer de mama avanzado en EE. UU. Entre ellos figuran el lapatinib, una pequeña molécula inhibidora oral; el inhibidor de las cinasas 4 y 6 dependiente de la ciclina palbociclib¹⁴; el anticuerpo monoclonal pertuzumab, que inhibe la dimerización de la HER, y el conjugado de un citotóxico con el trastuzumab, la emtansina trastuzumab.

La forma de combinar y secuenciar estos preparados en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es objeto de varios ensayos clínicos; en uno de ellos se comprobó que la adición de pertuzumab al trastuzumab y al docetaxel mejora significativamente la supervivencia mediana global desde 41 hasta 56,5 meses en pacientes con cáncer de mama operable temprano¹⁵ o con cáncer de mama metastásico HER2-positivo.¹⁶ Además, estos preparados se están utilizando o ensayando en los entornos neoadyuvante y adyuvante.

Se han estudiado posibles estrategias para bloquear la angiogenia tumoral. Uno de los fármacos estudiados es el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que actúa sobre el factor de crecimiento endotelial vascular. Este fármaco demuestra solo una actividad modesta como monoterapia en el cáncer de mama metastásico. Parece que la adición de este fármaco a la quimioterapia a base de taxano en mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama en estadio IV mejora muy modestamente la supervivencia libre de progresión, sin modificar mucho la supervivencia. Aunque dos estudios neoadyuvantes parecen indicar que la combinación de bevacizumab con quimioterapia podría incrementar la tasa de respuesta patológica completa en la muestra quirúrgica en comparación con el uso exclusivo de quimioterapia, los estudios publicados hasta ahora sobre su uso como tratamiento adyuvante han sido negativos.

También se están desarrollando muchos otros fármacos dirigidos a diversas dianas. De reciente interés son los inhibidores de la poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP).¹⁷ Estas pequeñas moléculas inhibidoras de la reparación del ADN muestran una actividad particular en las mujeres con cáncer de mama con mutaciones *BRCA* en los estudios iniciales; dos inhibidores, olaparib¹⁸ y talazoparib¹⁹ se encuentran ahora aprobados para su uso en mujeres con cáncer de mama avanzado con mutaciones *BRCA* o *BRCA2* de la línea germinal.

Tratamiento de soporte

Salud ósea

Como el tratamiento paliativo de los síntomas y la prevención de las complicaciones de la enfermedad metastásica son los objetivos principales del tratamiento del cáncer de mama avanzado, resulta fundamental prestar gran atención al tratamiento de sostén. La localización más frecuente de las metástasis en el cáncer de mama es el hueso, y la patología ósea puede ser fuente de gran morbilidad. Varios estudios han demostrado que la administración regular de un bisfosfonato, como el zoledronato o el pamidronato o denosumab, un anticuerpo monoclonal anti-RANKL, asociado al tratamiento endocrino o a la quimioterapia puede reducir el dolor y la incidencia de complicaciones esqueléticas de la enfermedad.²⁰ Aunque en la actualidad la administración de dicho tratamiento es la norma, sigue sin conocerse la respuesta a aspectos como el intervalo de tratamiento óptimo y la duración del tratamiento en el cáncer de mama metastásico.

Dada la propensión del tratamiento contra el cáncer de mama a extenderse a los huesos y a provocar privación estrogénica y osteopenia u osteoporosis (cap. 230), se está valorando la posibilidad de usar bisfosfonatos o denosumab como tratamiento adyuvante. Aunque en estudios individuales no se han obtenido mejores resultados al utilizar bisfosfonatos en el tratamiento adyuvante, según un metaanálisis, ciertos bisfosfonatos podrían reducir la tasa de recidiva del cáncer de mama en los huesos y mejorar la supervivencia del cáncer de mama en pacientes posmenopáusicas.²¹

Síntomas posmenopáusicos

Los síntomas posmenopáusicos, como consecuencia del tratamiento o del envejecimiento natural, son frecuentes en las mujeres que sobreviven al cáncer de mama. Por lo general, el tratamiento hormonal sustitutivo debe evitarse en las mujeres con antecedentes de cáncer de mama. Se puede considerar un ciclo de tratamiento corto en las pacientes con cáncer de mama en estadio precoz que presenten síntomas muy incapacitantes. Los estrógenos tópicos pueden indicarse a las mujeres con sequedad vaginal que no responde a los lubricantes. Los síntomas vasomotores pueden disminuir con el uso de ciertos antidepresivos de la familia de los inhibidores selectivos de la liberación de serotonina. Numerosos estudios no han permitido demostrar beneficios consistentes con el uso de numerosas alternativas terapéuticas, aunque en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo se describieron datos preliminares, según los cuales la electroacupuntura combatiría los sofocos de calor de las supervivientes de cáncer de mama con más eficacia que la gabapentina y, además, lo haría con menos efectos adversos.²² Por otro lado, la acupuntura podría aliviar las artralgias relacionadas con el inhibidor de la aromatasas.

Linfedema

El linfedema se presenta en el brazo ipsolateral de hasta el 15% de las mujeres tratadas por un cáncer de mama en estadio precoz. Su incidencia es menor cuando se realizan técnicas del ganglio linfático centinela y un plan de radioterapia meticuloso. La prevención consiste en evitar los traumatismos y, posiblemente, el ejercicio. El reconocimiento precoz de los síntomas es fundamental. Las pacientes afectadas deben ser remitidas a especialistas para considerar el tratamiento por medio de drenaje manual o el uso de medias o bombas de compresión.

Circunstancias especiales

Embarazo

El riesgo de sufrir cáncer de mama es ligeramente superior durante e inmediatamente después del embarazo. Los hallazgos mamarios sospechosos durante el embarazo deben ser estudiados en profundidad. El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama puede realizarse con seguridad pasado el primer trimestre del embarazo, pero la radioterapia debe retrasarse hasta después del parto. Los datos actuales sugieren que ciertas pautas de quimioterapia adyuvante pueden administrarse con seguridad en el segundo y tercer trimestre del embarazo, y el desarrollo de los hijos de madres que reciben esta quimioterapia es normal. Se debe evitar la administración de antimetabolitos por la posibilidad de que produzcan daño placentario. El comienzo del tratamiento endocrino suele retrasarse hasta después del parto. El embarazo después de un diagnóstico de cáncer de mama en estadio precoz no parece aumentar el riesgo de enfermedad metastásica en estudios de pequeño tamaño. Las principales consideraciones en las mujeres que planean quedarse embarazadas deben ser planearlo teniendo en cuenta que el tratamiento endocrino puede mantenerse durante 5 o más años, así como el riesgo subyacente de recidiva de la enfermedad.

Hombres

Los hombres representan menos del 1% de los casos de cáncer de mama.¹⁸ Si la enfermedad no es detectada por parte del paciente o del médico, su diagnóstico se hará en fases más avanzadas. La mayor parte de los cánceres de mama en los hombres expresan receptor de estrógenos, y las recomendaciones terapéuticas en estos casos son generalmente similares a las indicadas en las mujeres posmenopáusicas.

PREVENCIÓN Y CRIBADO

Existe enorme interés en el desarrollo de estrategias para la prevención del cáncer de mama. En la actualidad consisten en métodos quirúrgicos, de quimioprevención y modificaciones del estilo de vida.

Ovariectomía y mastectomía profilácticas

La mastectomía profiláctica parece reducir el riesgo de desarrollar un cáncer de mama en alrededor del 90% de las pacientes de alto riesgo por tener antecedentes familiares sólidos o por ser portadoras de mutaciones *BRCA1* o *BRCA2* en la línea germinal. Se ha demostrado que la ovariectomía profiláctica en las portadoras de mutaciones *BRCA* reduce la incidencia de cáncer de mama en alrededor del 50%, debido supuestamente a la disminución de los esteroides ováricos. Resulta fundamental que las mujeres que opten por la mastectomía profiláctica sean informadas de la posibilidad de que aparezca un cáncer en los restos del tejido mamario que quedan tras la mastectomía profiláctica.

Quimioprevención

La observación de que el tratamiento endocrino adyuvante con el SERM tamoxifeno también disminuía el cáncer de mama contralateral llevó a la evaluación del tamoxifeno como tratamiento quimioprevectivo en las mujeres sanas con riesgo elevado de padecer cáncer de mama, incluyendo a mujeres con hiperplasia atípica en la biopsia. En el futuro, es probable que los paneles de genes o incluso la secuenciación de exomas completos resulten cada vez más útiles para seleccionar a las mujeres que precisan quimioprevención.¹⁹

El metaanálisis de cuatro ensayos aleatorizados que estudiaban el tamoxifeno frente al placebo en mujeres con riesgo alto confirmó la reducción en un 38% del cáncer de mama invasivo en las mujeres tratadas con tamoxifeno. El ensayo más extenso, NSABP P01, asignó aleatoriamente a 13.388 mujeres con riesgo elevado a recibir tamoxifeno o placebo durante 5 años. Los factores de riesgo seleccionados para determinar la elegibilidad fueron edad de 60 años o más, diagnóstico de carcinoma lobulillar *in situ* o edad entre 35 y 59 años, con una serie de factores de riesgo que combinados resultaban en un riesgo de sufrir cáncer de mama en 5 años del 1,67% o superior. Este estudio demostró una reducción del 50% en el diagnóstico de cáncer de mama en todos los grupos de edad a costa de aumentar el riesgo de cáncer endometrial y de complicaciones tromboembólicas en las mujeres mayores de 50 años. Estos datos llevaron a la aprobación del tamoxifeno para reducir la incidencia del cáncer de mama en las mujeres con riesgo alto, definido por los criterios de elegibilidad de este ensayo preventivo.

Se han estudiado otros SERM como agentes quimioprevectivos. Dos ensayos han documentado la utilidad del raloxifeno como medida para reducir el riesgo de padecer cáncer de mama. En un ensayo, la administración de raloxifeno redujo la incidencia de cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas con riesgo moderado de padecer cáncer de mama y riesgo cardiovascular elevado. Un segundo ensayo demostró que el raloxifeno era menos eficaz que el tamoxifeno para prevenir el cáncer de mama invasivo en las mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de padecer cáncer de mama. La administración de raloxifeno se asoció con menos cánceres uterinos que el tamoxifeno, pero se acompaña del mismo riesgo de complicaciones tromboembólicas. La FDA ha aprobado su uso para reducir el riesgo en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado. Dos estudios muy extensos sobre un inhibidor de la aromataza (exemestano o anastrozol) demuestran que cualquiera de estos fármacos reduce aproximadamente un 50% la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas de riesgo moderado-alto. Un derivado de la vitamina A, la fenretinida, ha demostrado cierto efecto quimioprevectivo para la prevención secundaria en mujeres posmenopáusicas que han sobrevivido a un cáncer de mama, pero no se ha incorporado a la práctica rutinaria. Por último, estudios epidemiológicos extensos han indicado la posibilidad de que el ácido acetilsalicílico o ciertas estatinas también podrían reducir el riesgo de cáncer de mama, pero estos fármacos no se han estudiado prospectivamente.

Modificación del estilo de vida

Se han sugerido estrategias de prevención que suponen alteraciones del estilo de vida. La Women's Health Initiative no encontró un papel claro de las dietas bajas en grasa como medio para prevenir el cáncer de mama. El ejercicio regular, especialmente durante la adolescencia, puede asociarse con un menor riesgo de cáncer de mama. Por extrapolación de los estudios epidemiológicos mencionados previamente, la abstinencia del alcohol podría reducir ligeramente el riesgo de cáncer de mama.

Cribado

Las estrategias de detección selectiva del cáncer de mama han incluido tradicionalmente la tríada de autoexploración mamaria, exploración mamaria clínica realizada por un profesional sanitario y mamografía de detección selectiva en las mujeres sanas. Aunque han sido recomendadas ampliamente como un componente importante de la detección precoz, dos ensayos aleatorizados de gran tamaño sobre la autoexploración mamaria frente a la observación no han podido demostrar ninguna ventaja clínica de la autoexploración mamaria. Como resultado, muchos expertos favorecen en la actualidad el reconocimiento mamario frente a la autoexploración mamaria regular. El valor independiente de la exploración mamaria clínica no ha sido valorado rigurosamente. Más bien, se ha estudiado de manera conjunta con el cribado mamográfico, en cuyo caso las dos intervenciones parecen disminuir la mortalidad por cáncer de mama en un 20% en las mujeres con riesgo intermedio de cualquier edad²⁰ y en un 25-30% en las mayores de 50 años. Sigue existiendo una considerable controversia sobre el valor del cribado mamográfico para las mujeres de 40-50 años y las mayores de 70, así como sobre el intervalo óptimo entre las mamografías en las mujeres de 50-70 años. No obstante, en un gran ensayo aleatorizado reciente, la mamografía anual de mujeres de 40-49 años produjo una reducción inicial del 12% en la mortalidad por cáncer de mama. En este momento, la American Cancer Society (ACS) recomienda a las mujeres con un riesgo estándar de cáncer de mama una mamografía anual a partir de los 45 años (con la posibilidad de empezar a los 40 años) y una mamografía bienal (con la posibilidad de continuar con el cribado anual) a partir de los 55 años. Estas recomendaciones para el cribado de la ACS se refieren solo a la mamografía; la ACS no recomienda la exploración física de las mamas como cribado del cáncer de las mujeres de cualquier edad con un riesgo normal.²¹ Por el contrario, la U. S. Preventive Services Task Force recomienda informar a las pacientes de entre 40 y 50 años de los riesgos y los beneficios

TABLA 188-5 CRIBADO DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES SIN MUTACIONES GENÉTICAS CONOCIDAS (P. EJ., *BRCA1* O *BRCA2*) O SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA FAMILIAR

PRUEBA	ACS	USPSTF
Mamografía	Riesgo normal: Anual de los 45 a los 54 años Bienal (o anual) a partir de los 55 años si está sana y la esperanza de vida es ≥ 10 años Opcional para las de 40-44 años	Decisión individual Cada 2 años, de los 50 a los 74 años; evidencia insuficiente para una edad de ≥ 75 años
Exploración clínica de las mamas	No se recomienda	Evidencia positiva insuficiente
Autoexploración de las mamas	No se recomienda	No se recomienda

ACS, American Cancer Society; USPSTF, U. S. Preventive Services Task Force.

de las mamografías de detección selectiva y aconsejó realizar mamografías de detección selectiva cada 2 años en las mujeres de entre 50 y 75 años (tabla 188-5).²² No obstante, las mujeres de 40-49 años, que tienen el doble de riesgo de desarrollar cáncer de mama, tienen unos cocientes de ventajas/inconvenientes con la mamografía de cribado bianual equiparables a los de las mujeres de 50-74 años de riesgo medio. En un estudio para comparar la mamografía digital con la mamografía sobre placa convencional no se evidenció una ventaja global de la mamografía digital, aunque parece deducirse que la mamografía digital puede ser de mayor utilidad en mujeres con mamas muy densas. Un gran estudio nacional de tomosíntesis está en progreso. Los efectos beneficiosos de la mamografía sobre la supervivencia son a costa de la posibilidad de obtener resultados positivos falsos que producen ansiedad y obligan a una nueva evaluación.²³ De acuerdo con diferentes estimaciones, más de la mitad de las mujeres sometidas a un cribado mamográfico obtienen resultados positivos falsos en un período de cribado de 10 años, y al 7-9% se les recomienda que se someten a una biopsia mamaria. En otros estudios se ha calculado una tasa de sobrediagnóstico del 3,3% para el cáncer invasivo y del 18-32% para el carcinoma *in situ*. Otro problema es que la exposición a la radiación de la mamografía causa, según las estimaciones, entre 2 y 11 muertes por cada 100.000 mujeres exploradas.²⁴ En términos generales, parece poco probable que el cribado resulte beneficioso en aquellas mujeres con una esperanza de vida inferior a 10 años. Además, algunos analistas sostienen que la reducción de la mortalidad por cáncer de mama después de que se introdujera el cribado mamográfico obedecerá, sobre todo, a las mejoras terapéuticas más que a un diagnóstico más temprano.²⁵

El conocimiento de que la mamografía de detección selectiva no diagnóstica alrededor del 10-15% de los cánceres de mama ha llevado a evaluar otras técnicas de imagen. De las mismas, la más estudiada es la RM. La RM se acepta como un método de detección selectiva útil en las mujeres con riesgo elevado por presentar mutaciones del gen *BRCA*; de hecho, la ACS ha recomendado considerar la práctica de RM de detección selectiva en aquellas mujeres cuya predicción de riesgo de sufrir cáncer de mama supera el 20%. Se ha demostrado que la RM detecta el cáncer de mama en la mama contralateral en el 3% de mujeres con cáncer de mama recién diagnosticado en las que no se detectaba ninguna anomalía en la mamografía contralateral. El uso de la RM en la población general se ve limitado por el hecho de que es una técnica muy sensible, pero carece de especificidad. Debido a ello, el uso de la RM no se ha traducido en una mejor elección de los tratamientos quirúrgicos o en una reducción del número de intervenciones. Otra alternativa es la ecografía complementaria, que aumenta de manera similar la sensibilidad y la tasa de detección de cánceres; sin embargo, también ofrece un número significativamente mayor de resultados falsos positivos que la ecografía en general²⁶ y en las mujeres con mamas densas.^{26,27}

LESIONES MAMARIAS BENIGNAS

Entre las lesiones mamarias benignas se encuentran la mastalgia (dolor mamario espontáneo y a la palpación), la mastitis (trastornos inflamatorios infecciosos y no infecciosos), los traumatismos y los tumores benignos. La mastalgia puede estar causada por trastornos extramamarios, como la isquemia miocárdica, la neumonía, la irritación pleural, el espasmo esofágico, la costocondritis, las fracturas costales y el virus de la varicela-zóster (antes de la erupción cutánea). Una vez descartados estos trastornos, la mastalgia se considera un cuadro benigno autolimitado. Puede ser cíclica o no cíclica (relacionada con la actividad hormonal) y puede presentarse en las mujeres posmenopáusicas, incluso en ausencia de tratamiento hormonal sustitutivo.

La mastitis se debe a la inflamación o la infección de la mama, y puede presentarse en mujeres durante el período de lactancia o fuera del mismo. La presentación típica no relacionada con el período de lactancia tiene lugar en mujeres en la cuarta década de la vida y se caracteriza por un cuadro de aparición aguda de dolor mamario intenso,

espontáneo y a la palpación, seguido de eritema y tumefacción que suele ser localizada en la región del pezón y la areola. En la mayoría de los casos se debe a la rotura de conductos subareolares dilatados, que produce una respuesta inflamatoria debido a la salida del contenido intraductal a los tejidos periductales. La infección es difícil de descartar, y en la práctica clínica, las pacientes a menudo son tratadas con antibióticos empíricos; si los síntomas no desaparecen tras 7-10 días de tratamiento antibiótico, se debe realizar una ecografía para descartar un absceso.²⁸ Si se identifica un absceso, se debe proceder a la incisión y drenaje del mismo. El diagnóstico diferencial más importante de la mastitis es con el carcinoma inflamatorio, como se ha mencionado previamente. Por tanto, si no mejora con tratamiento antibiótico o no se detecta un absceso, se debe remitir a la paciente a un cirujano mamario para realizar una exploración. La mastitis en una mujer en período de lactancia a menudo se debe a una infección causada por una rotura en la piel del pezón o por estasis de la leche. Los patógenos más frecuentes son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus* y, en ocasiones, *Escherichia coli*, *Corynebacteria* o estreptococos. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos y la eliminación de la leche.

Lesiones mamarias benignas proliferativas y no proliferativas

Las lesiones mamarias benignas no proliferativas son: 1) la necrosis grasa inflamatoria, secundaria a un traumatismo contuso o quirúrgico, y que generalmente se resuelve espontáneamente; 2) la mastitis linfocítica, que puede observarse en las pacientes diabéticas, y 3) la mastitis granulomatosa, asociada con reacciones a cuerpo extraño (p. ej., silicona y parafina para el aumento mamario y la reconstrucción tras la cirugía del cáncer), sarcoidosis o ciertas infecciones. Otras lesiones mamarias benignas no proliferativas que se presentan como procesos parecidos a un tumor son: 4) el fibroadenoma, una lesión muy frecuente (~25% de las mujeres), generalmente solitaria, bien delimitada, lisa, en un grupo de edad más joven; 5) el tumor filodes (conocido antiguamente como cistosarcoma filodes); 6) el papiloma intraductal, lesión solitaria que puede acompañarse de secreción sanguinolenta por el pezón; 7) la enfermedad mamaria fibroquística, que en la actualidad se denomina más correctamente *cambios fibroquísticos* porque se observa clínicamente hasta en el 50% y anatomopatológicamente en el 90% de las mujeres, compuesto por cantidades variables de fibrosis y quistes, asociado en ocasiones con calcificación e inflamación, y 8) los quistes simples o complejos, que deben ser aspirados ayudados por control ecográfico, y cuando el líquido no sea transparente se debe enviar para análisis citológico.

Las lesiones mamarias benignas proliferativas son la hiperplasia lobulillar o ductal; las hiperplasias atípicas se asocian con un aumento del riesgo de cáncer de mama.

Riesgo del cáncer de mama

El uso cada vez mayor de la mamografía ha aumentado la frecuencia de biopsias mamarias, lo que a su vez ha aumentado la identificación de lesiones mamarias benignas, los hallazgos más frecuentes en las biopsias. Las lesiones mamarias benignas mencionadas en la sección anterior engloban el espectro histológico general de: 1) lesiones no proliferativas; 2) lesiones proliferativas sin atipia, y 3) hiperplasia atípica, enumeradas siguiendo un orden ascendente de riesgo de sufrir cáncer de mama. Un gran número de estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado un riesgo relativo global de sufrir cáncer de mama de 1,5 a 1,6 en las mujeres que presentan lesiones mamarias benignas demostradas mediante biopsia en comparación con las mujeres de la población general. Un estudio de 9.087 mujeres con todo tipo de lesiones anatomopatológicamente benignas seguidas durante una media de 15 años en la Mayo Clinic observó que 707 mujeres desarrollaron un cáncer de mama. El aumento del riesgo de sufrir cáncer de mama persistió al menos 25 años después de la biopsia original. De las tres categorías histológicas principales, el riesgo relativo de desarrollar cáncer fue 4,24 para la atipia, 1,88 para los cambios proliferativos sin atipia y 1,27 para las lesiones no proliferativas. Se desconoce si el hallazgo de una lesión mamaria benigna con histología atípica representa una lesión precursora de cáncer o si se trata únicamente de un marcador de la tendencia general de desarrollar un cáncer de mama. La observación de que alrededor de la mitad de los cánceres de mama en estas pacientes se originan en la mama contralateral apunta a la segunda hipótesis.

- A6. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med.* 2017;377:1836-1846.
- A7. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:1111-121.
- A8. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:122-137.
- A9. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2015;372:923-932.
- A10. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:474-485.
- A11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386:1341-1352.
- A12. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med.* 2016;375:209-219.
- A13. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:617-628.
- A14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19:27-39.
- A15. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:435-444.
- A16. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:520-529.
- A17. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:1926-1936.
- A18. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:109-119.
- A19. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:1783-1791.
- A20. von Minckwitz G, Procter M, de Azavedo J, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:122-131.
- A21. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:724-734.
- A22. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:523-533.
- A23. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379:753-763.
- A24. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386:433-443.
- A25. Coleman R, Powles T, Paterson A, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2015;386:1353-1361.
- A26. Mao JJ, Bowman MA, Xie SX, et al. Electroacupuncture versus gabapentin for hot flashes among breast cancer survivors: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:3615-3620.
- A27. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;383:1041-1048.
- A28. Moss SM, Wale C, Smith R, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1123-1132.
- A29. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:341-348.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

CÁNCERES GINECOLÓGICOS

DEBORAH K. ARMSTRONG

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El internista o el médico de atención primaria desempeñan numerosas funciones importantes en el abordaje de los cánceres ginecológicos. Entre ellas se cuentan el reconocimiento de la etiología y los factores de riesgo de enfermedad, el conocimiento del potencial de desarrollo de cánceres ginecológicos como parte de los síndromes de cáncer familiares o hereditarios, la puesta en práctica de las recomendaciones de cribado y prevención, el manejo de los efectos adversos y el apoyo a los pacientes durante el tratamiento, y la identificación de las intervenciones relevantes en la atención a las supervivientes a estos cánceres. Los cánceres ginecológicos no son frecuentes, pero, en todos los casos, su diagnóstico precoz se asocia a mejora de la supervivencia y a mayor probabilidad de curación. A medida que los tratamientos de los cánceres ginecológicos mejoran, aumentará la población de supervivientes a ellos que requieren atención fuera del ámbito de la oncología. La identificación y el manejo de los aspectos relacionados con la supervivencia y con la derivación a especialistas apropiados son esenciales para el internista implicado en el cuidado de estas pacientes.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1385-1393.
- A2. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387:229-238.
- A3. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:307-316.
- A4. McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383:2127-2135.
- A5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012;379:432-444.

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El cáncer de cuello uterino es el tercer diagnóstico de cáncer ginecológico más frecuente en EE. UU. La disminución de más del 80% en la incidencia del cáncer de cuello uterino desde la década de los cincuenta se relaciona con el cribado de la citología de cuello uterino anómala con la prueba de Papanicolaou (Pap) y, más recientemente, con el cribado de la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Estas tendencias demográficas se observan en todos los países desarrollados, aunque el cáncer de cuello uterino continúa siendo una causa destacada de muertes relacionadas con cáncer en mujeres de todo el mundo, en particular en Centroamérica y Sudamérica y en África, debido a la falta de acceso a los medios de cribado y tratamiento. En EE. UU. se registran anualmente casi 13.000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino y unas 4.000 muertes relacionadas con él.¹

EPIDEMIOLOGÍA

El VPH es esencial en el desarrollo de la enfermedad preinvasiva e invasiva, y se detecta en más del 99% de los cánceres de cuello uterino.² Hay más de 200 cepas del VPH (cap. 349), y unas 40 infectan el aparato genital. El VPH de bajo riesgo causa condiloma acuminado, mientras que el VPH de alto riesgo provoca cánceres que afectan al aparato anogenital, como los de cuello uterino, vaginales, vulvares, anales y penianos, y ahora se sabe que causa la mayor parte de los cánceres orales y de garganta. Aunque hay alrededor de una docena de VPH de alto riesgo, dos tipos de VPH, el 16 y el 18, producen el 70% de los cánceres de cuello uterino, y los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 causan un 20% adicional. El VPH se transmite por vía sexual, por contacto genital-genital o genital-oral, y su transmisión disminuye sensiblemente con el uso de preservativos. Las células de cuello uterino a las que se dirige el VPH están en el útero pavimentoso-cilíndrica (UPC o escamocilíndrica), donde las células pavimentosas del ectocérvix se encuentran con las cilíndricas del endocérvix. La ubicación de la UPC de desplaza con la edad y, en ella, se producen alteraciones por factores hormonales y reproductivos. La predisposición de la UPC a los efectos carcinógenos del VPH es mayor en mujeres adolescentes y jóvenes, y se reduce con la maduración hormonal del cuello uterino. Los efectos carcinógenos del VPH tardan aproximadamente una década en evolucionar hasta el desarrollo de una neoplasia maligna, lo que explica por qué la mediana de edad del diagnóstico de cáncer de cuello uterino es inferior a la de la mayor parte de los demás cánceres ginecológicos, situándose en torno a los 48 años. La mayoría de las personas sexualmente activas se infectarán con el VPH en algún momento, generalmente en una etapa temprana desde el inicio de la actividad sexual. Sin embargo, en su mayoría, las infecciones por el VPH son transitorias, y disminuyen con la edad y en relación con una respuesta inmunitaria contra el virus. Los factores de riesgo de cáncer de cuello uterino se incluyen en la [tabla 189-1](#). La mayor parte de ellos se relacionan con el aumento del riesgo de adquirir la infección por el VPH o con la mayor virulencia de este.

BIOPATOLOGÍA

Los VPH son virus de ADN bicatenarios pequeños sin envoltura, protegidos por una cápside formada por proteínas tardías, L1 y L2 (cap. 349). La regulación de la expresión génica del virus es compleja, y controlada por factores de transcripción viral y celular del huésped. La infección por el VPH se produce en la capa basocelular de las células del epitelio pavimentoso estratificado, con hallazgos anatomopatológicos que van desde la hiperplasia benigna a la displasia o al carcinoma invasivo. Las proteínas E6 y E7 de los tipos de VPH de alto riesgo actúan como oncoproteínas virales que inhiben la regulación del crecimiento negativo normal. La E6 se une a la proteína supresora tumoral p53, degradándola, con lo que se inhibe la muerte celular apoptótica, y ello contribuye a la inmortalización de las células infectadas por el VPH. De manera similar, la E7 se une a la proteína supresora tumoral pRB, degradándola, y actúa sobre las ciclinas celulares y las cinasas dependientes de ciclinas, que son fundamentales para la regulación del ciclo celular. Tanto la E6 como la E7 tienen efectos inmunodepresores, que contribuyen a la evasión inmunitaria y a la inducción de tolerancia periférica en los linfocitos T citotóxicos.

El VPH infecta los tejidos epiteliales cutáneos y mucosos, con tropismo por el aparato anogenital. La mayor parte de las infecciones por el VPH son transitorias y asintomáticas, y carecen de consecuencias clínicas. Desaparecen en el plazo de 1 o 2 años. En alrededor

del 10% de las mujeres infectadas, el ADN del VPH continúa produciendo proteínas virales, que provocan infección persistente. En algunos casos, el ADN del VPH es silenciado, induciendo una latencia de duración variable, aunque puede reactivarse más tarde. La persistencia del VPH en un estado latente requiere el mantenimiento del genoma viral en la célula infectada, bien como episoma o bien integrado en el ADN de la célula huésped. La infección por el VPH es necesaria para el desarrollo de cambios de cuello uterino precancerosos y, posteriormente, de cáncer de cuello uterino.³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cáncer de cuello uterino en estadio temprano es en gran medida asintomático y, en general, se detecta por colposcopia y biopsia realizadas para identificar anomalías detectadas en el cribado. A menudo el cáncer de cuello uterino se disemina por extensión local al cuerpo del útero, la vagina, la vejiga y los parametrios. En estadios avanzados, las pacientes pueden presentar dolor en el coito, secreción o sangrado vaginal, o anomalías intestinales, vesicales o de la función sexual. En casos avanzados, la visualización directa del cuello uterino revela en ocasiones una lesión para biopsia patente. En tales casos, el frotis de Pap (citología) no es adecuado a efectos diagnósticos, y la paciente ha de ser derivada para la obtención de una biopsia.

DIAGNÓSTICO

El tratamiento del cáncer de cuello uterino se orienta predominantemente por el estadio de la enfermedad. La estadificación del cáncer de cuello uterino depende de una detallada y completa evaluación clínica a cargo de un oncólogo ginecológico. De hecho, la supervivencia al cáncer de cuello uterino es mayor en las mujeres tratadas por un oncólogo ginecológico, por lo que la derivación sin demora a él es importante. Además del examen pélvico y rectovaginal, la exploración en este contexto puede incluir examen bajo anestesia, cistoscopia, proctoscopia y técnicas de imagen tales como resonancia magnética (RM), tomografía computarizada (TC) o tomografía por emisión de positrones (PET).

TRATAMIENTO

Tto

Además del estadio, las decisiones relativas al tratamiento han de tener en cuenta la edad de la paciente, el deseo de mantener la fertilidad, las enfermedades concomitantes y el tamaño del tumor.⁴ El tratamiento de la enfermedad de bajo volumen, limitada al cuello uterino, suele ser la histerectomía radical, si bien la histerectomía simple puede realizarse en la enfermedad de muy bajo riesgo. En mujeres sometidas a histerectomía radical, los abordajes mínimamente invasivos (p. ej., laparoscópico o laparoscópico asistido por robot) ya no se recomiendan, ya que hay estudios que han constatado una peor supervivencia libre de enfermedad que con la cirugía abierta.⁵ En ciertos casos, una biopsia cónica del cuello uterino (escisión de una cuña diferencial en forma de cono, que comprende la zona de transformación y, al menos, una porción del conducto endocervical; también llamada *conización*) o un procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (PEEA) pueden ser suficiente tratamiento para mujeres con enfermedad microscópica. En situaciones limitadas, en las que se desea preservar la fertilidad, puede efectuarse una traquelectomía radical (resección solo del cuello uterino). Ensayos clínicos en curso están evaluando también el uso de la conización con disección de ganglios linfáticos para preservar la fertilidad. Hay cierta variabilidad en cuanto a las recomendaciones terapéuticas de la *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO) para pacientes con enfermedad en estadios IA con invasión del espacio linfovascular (IELV), IB y IIA, con opciones de histerectomía o quimiorradioterapia (QRT) definitiva. Las mujeres con hallazgos anatomopatológicos en la histerectomía, como IELV, afectación del estroma del cuello uterino profundo, tamaño del tumor mayor del esperado, márgenes quirúrgicos positivos o afectación parametrial o ganglionar, pueden ser tratadas con radioterapia postoperatoria complementaria.⁶ Las pacientes con los estadios del IIB al IVA de la FIGO han de tratarse con QRT definitivo utilizando semanalmente cisplatino sensibilizante a la radiación en combinación con radioterapia. A las pacientes con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico generalmente se les aplica tratamiento sistémico que contenga un doblete platino/taxano. El bevacizumab, un anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ha demostrado que proporciona un beneficio en cuanto a supervivencia cuando se combina con quimioterapia inicial para el cáncer de cuello uterino avanzado.⁷ Las recomendaciones sobre tratamiento se resumen en la [tabla 189-2](#).

Las pacientes altamente seleccionadas con recidiva central de cáncer de cuello uterino pueden ser candidatas a visceración pélvica, que es un abordaje causante de una alta morbilidad, pero que puede inducir curación en el 25-50% de los casos. De otro modo, el cáncer de cuello uterino recurrente, aunque tratable, no suele ser curable. La quimioterapia sistémica es el abordaje habitual, aunque la radiación localizada paliativa se emplea en ocasiones para atenuar los síntomas. La mediana de supervivencia global en la enfermedad avanzada es inferior a 18 meses. La muerte se suele relacionar con recidiva local y puede asociarse a disfunciones de órganos, como hidronefrosis, obstrucción intestinal y formación de fístula. En el cáncer de cuello uterino también se registra diseminación metastásica a distancia a los ganglios, el peritoneo, el hígado, el pulmón o el hueso.

TABLA 189-1 FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO

- Virus del papiloma humano
- Inicio temprano de la actividad sexual
- Múltiples parejas sexuales
- Antecedentes de condiloma acuminado
- Multiparidad
- Bajo nivel socioeconómico
- Consumo de tabaco
- Anticonceptivos orales
- Infección por el VIH
- Estado de inmunodeficiencia
- Exposición intrauterina a dietilestilbestrol (DES)
- Mujeres hispanas y afroamericanas

PREVENCIÓN

Vacuna contra el virus del papiloma humano

La infección por el VPH es más habitual al final de la segunda década de vida y principio de la tercera, por lo que la vacunación se recomienda antes de que una persona sea sexualmente activa. La vacuna contra el VPH se aprobó inicialmente para mujeres, aunque la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. la autoriza para ambos sexos desde 2009. La vacuna contra el VPH se incluye entre las vacunaciones infantiles de rutina indicadas por el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), que establece su uso para ambos sexos y su administración a los 11 o 12 años de edad, si bien admite su aplicación ya a los 9 años. En origen, la vacuna constaba de tres dosis a los 0, 1 y 6 meses, si bien ahora se recomienda una serie de dos dosis administradas con entre 6 y 12 meses de separación para cualquier niño que inicie la vacunación antes de cumplir los 15 años.⁵ El ACIP aporta recomendaciones sobre vacunación de actualización para mujeres de entre 13 y 26 años, para hombres de entre 13 y 21 años, y para poblaciones de alto riesgo, como hombres con relaciones homosexuales o personas inmunodeprimidas de

hasta 26 años que no han sido vacunados o no han completado la serie vacunal. En 2018, la FDA amplió la autorización de la vacunación para hombres y mujeres de hasta 45 años, tomando como base la evidencia de que, incluso si se administra después de los 26 años, la vacuna puede aportar protección frente a las enfermedades relacionadas con el VPH.

Aunque lo más adecuado es administrar la vacuna antes del inicio de la actividad sexual, cabe prever que las personas sexualmente activas también se beneficien de ella, ya que pocas personas sexualmente activas habrán estado expuestas a (o infectadas por) todos los tipos de VPH contra los que la vacuna previene. Aunque no se ha documentado daño fetal por exposición intrauterina a la vacuna contra el VPH y los datos relativos a vacunación inadvertida a gestantes cada vez son más numerosos y tranquilizadores, no se recomienda la vacunación de mujeres embarazadas. No existe contraindicación para la vacunación inmediatamente después del parto y, precisamente el período posparto es un momento oportuno para captar a mujeres que, en otras circunstancias, pueden no tener acceso regular al sistema de atención de salud. Dado que las recomendaciones sobre vacunación contra el VPH son recientes, la duración de la protección que la vacuna ofrece, en particular en lo relativo a la vacuna noavalente, no se conoce en la actualidad. No obstante, los estudios realizados hasta la fecha no han demostrado debilitamiento de la protección en un seguimiento de 10 años. No existen recomendaciones actuales sobre vacunación de refuerzo una vez completada la serie vacunal. La vacunación tras el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical (de cuello uterino) (NIC) de los tipos 2 y 3 reduce la incidencia de la recidiva.

La vacunación de los hombres es fundamental no solo para la prevenir el contagio del VPH a sus parejas femeninas, sino también en la prevención de los cánceres de cabeza y cuello asociados al VPH, que han aumentado de forma drástica en décadas recientes y predominan en los hombres.

Las vacunas contra el VPH están basadas en la proteína de la cápsida del virus (L1), que se ensambla en partículas similares a virus (PSV) vacías que se asemejan a la cubierta externa del VPH. Las PSV no son infecciosas, al carecer de ADN viral, pero inducen títulos elevados de anticuerpos que neutralizan los viriones. Hay tres vacunas diferentes aprobadas por la FDA (tabla 189-3), si bien, desde 2017, en EE. UU. solo está disponible la vacuna noavalente.■ Ensayos realizados con las tres vacunas documentan altos niveles de seguridad. Todas ellas son altamente eficaces en la prevención de las secuelas del VPH de alto riesgo en hombres y mujeres, con un porcentaje de eficacia del 97% o superior.■ En cambio, son algo menos eficaces en la prevención del condiloma acuminado, uno de los criterios de valoración de la prevención aplicado a hombres, por lo que en ellos se han referido tasas de eficacia menores.

Las tasas de vacunación en EE. UU. han quedado rezagadas en relación con las de Europa o Australia, con un 53,1% en las niñas y un 44,3% en los niños dese 2017. La falta de conocimiento de los padres de la necesidad y la seguridad de la vacuna contra el VPH parece encontrarse entre los principales factores implicados relacionados con los padres. Los profesionales sanitarios desempeñan una función clave en la educación de los familiares y de las personas en edad de vacunarse en relación con la importancia de la vacunación oportuna y completa contra el VPH, dado que la recomendación por parte de los profesionales sanitarios es uno de los principales elementos impulsores para el inicio de dicha vacunación. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. proporcionan medios a los profesionales para mejorar la calidad de sus recomendaciones y para poner de relieve el papel de la prevención del cáncer en las conversaciones referidas a la vacunación contra el VPH.⁶

Recomendaciones de cribado

Para mujeres con riesgo promedio, la U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF) en la actualidad recomienda el cribado con una prueba de citología vaginal cada 3 años, para mujeres de entre 21 y 29 años. Para mujeres de entre 30 y 65 años, se recomienda elegir una de las tres opciones siguientes: 1) citología vaginal como prueba única cada 3 años; 2) citología vaginal y detección del VPH conjuntamente («coprueba») cada 5 años, o 3) prueba de detección del VPH sola cada 5 años. Es importante resaltar que la citología vaginal por sí sola no reduce la incidencia del adenocarcinoma, que se detecta mejor con la prueba del VPH.⁷ La USPSTF establece recomendaciones contrarias a las pruebas de cribado a mujeres que se han sometido a una histerectomía con extirpación del cuello uterino, a mujeres de menos de 21 años o a mujeres de más de 65 años que anteriormente

TABLA 189-2 ABORDAJE DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO POR ESTADIOS*

ESTADIO	BREVE DEFINICIÓN	TRATAMIENTO HABITUAL
0	Carcinoma <i>in situ</i>	Conización, histerectomía [†]
I	Cáncer de cuello uterino confinado al útero	
IA1	Invasión estromal microscópica < 3 mm	Conización, histerectomía [†]
	+ IELV [‡]	Histerectomía radical o QRT
IA2	Invasión estromal microscópica de 3 a 5 mm	Histerectomía radical o QRT
IB1	Lesión visible ≤ 4 cm en su mayor dimensión [§]	Histerectomía radical o QRT
IB2	Lesión visible > 4 cm en su mayor dimensión	Histerectomía radical o QRT
II	Cáncer de cuello uterino limitado extendido más allá del útero	
IIA	Tumor más allá del útero, sin afectación parametrial	
IIA1	Lesión visible ≤ 4 cm en su mayor dimensión	Histerectomía radical o QRT
IIA2	Lesión visible > 4 cm en su mayor dimensión	Histerectomía radical o QRT
IIB	Extensión parametrial	QRT
III	Extensión pélvica del cáncer de cuello uterino	
IIIA	El tumor afecta al tercio inferior de la vagina, pero no hay extensión a la pared pélvica	QRT
IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica, el riñón (hidronefrosis) o los ganglios regionales	QRT
IVA	Afectación de la mucosa intestinal o vesical	QRT
IVB	Enfermedad metastásica a distancia	Quimioterapia [¶]

*El cáncer de cuello uterino se estadia clínica, radiográfica y anatomopatológicamente. La estadificación puede incluir hallazgos del examen bajo anestesia, las pruebas de imagen y el estudio anatomopatológico, cuando es posible, para complementar los datos clínicos relativos al tamaño y el alcance del tumor en todos los estadios. Los cánceres ginecológicos se suelen clasificar usando el sistema de estadificación de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO).

[†]Si hay márgenes positivos tras la conización, esta se repite o se realiza una histerectomía.

[‡]Histerectomía recomendada para la invasión del espacio linfocascular (IELV).

[§]La quimiorradioterapia (QRT) comprende tratamiento semanal con cisplatino y con radioterapia definitiva.

[¶]La quimioterapia para la enfermedad metastásica generalmente consiste en un doblete de platino/taxano con bevacizumab.

TABLA 189-3 VACUNAS PROFILÁCTICAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

PROPIEDADES DE LA VACUNA	GARDASIL	CERVARIX	GARDASIL-9 [†]
Denominación apropiada	Vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18), recombinante	Vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano (tipos 16 y 18), recombinante	Vacuna noavalente recombinante contra el virus del papiloma humano
Fabricante	Merck	GlaxoSmithKline	Merck
Tipo	Tetravalente	Bivalente	Nonavalente
Cepas del VPH	6, 11, 16, 18	16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Adyuvante utilizado	Hidroxifosfato de aluminio	AS04	Hidroxifosfato de aluminio
Eficacia*	97-100% (mujeres); 60-100% (hombres)	93% (mujeres)	97% (mujeres); 60-100% (hombres)

*Prevención de la neoplasia intraepitelial cervical de tipo 2 o de un nivel de enfermedad más grave debida al virus del papiloma humano (VPH) de tipo vacunal en población no expuesta al VPH.

[†]Solo Gardasil-9 está actualmente disponible en EE. UU.

habían sido objeto de un cribado adecuado. No obstante, las mujeres de alto riesgo, como las inmunodeprimidas, deben someterse a pruebas de cribado de por vida. Las directrices de la American Cancer Society (ACS) y de la National Cooperative Cancer Network (NCCN) son similares. El American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) también establece recomendaciones parecidas, aunque da preferencia a la prueba de citología combinada con la detección del VPH para mujeres de entre 30 y 65 años de edad. El estado vacunal contra el VPH no afecta a las recomendaciones de cribado, por lo que las mujeres que han recibido la vacuna contra el virus deben seguir también estas directrices. En 2018, la USPSTF incluyó la prueba del VPH sola cada 5 años como alternativa a la coprueba y a la citología sola. En una paciente con resultado positivo para el VPH, el siguiente paso se establece en función de la citología, según las orientaciones provisionales de la ASCCP y el ACOG. Se recomiendan pruebas de cribado más frecuentes para mujeres con alto riesgo de cáncer de cuello uterino por inmunodepresión (p. ej., por infección por el VIH, trasplante de órganos o uso de esteroides a largo plazo), por exposición intrauterina a dietilstilbestrol (DES) o por prueba de citología o de detección del VPH positiva previa.⁸⁹

Interpretación de las pruebas de cribado

Los actuales informes sobre citología utilizan el sistema de clasificación de Bethesda de 2014 para citología de cuello uterino y, habitualmente, definen las categorías normal, de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) y de células glandulares atípicas (AGC). Estos hallazgos citológicos se correlacionan con ulteriores hallazgos histológicos indicativos de grados variables de displasia, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y carcinoma *in situ* o carcinoma invasivo (tabla 189-4). Los resultados de la citología de cuello uterino generalmente no se utilizan por sí solos para establecer un diagnóstico definitivo o iniciar el tratamiento. Más bien, los resultados de la prueba se emplean para guiar la posterior evaluación. Los resultados de la citología pueden asociarse a un ulterior hallazgo histológico, más o menos grave.

La citología de ASC-US presenta un bajo riesgo de progresión a carcinoma y puede abordarse de manera conservadora, con una prueba de detección del VPH (preferida en mujeres de 25 años o más) o con repetición de la propia citología en 1 año. Si el VPH es positivo, las mujeres con ASC-US deben someterse a una colposcopia. La citología de LSIL, en particular en mujeres jóvenes, corresponde generalmente a una infección por el VPH transitoria. Las mujeres con LSIL deben someterse a colposcopia, salvo cuando la coprueba con detección del VPH haya resultado negativa; en tal caso se recomienda la repetición de la coprueba en 1 año. La HSIL es más probable que se asocie a infección por el VPH persistente y a una tasa más elevada de progresión a cáncer de cuello uterino invasivo. Las mujeres con HSIL han de ser examinadas por colposcopia, aunque es necesario realizar de inmediato un PEEA. La presencia de AGC en la citología de cuello uterino es un significativo indicador de enfermedad premaligna del cuello uterino o el endometrio, por lo que la evaluación debe incluir pruebas en ambas localizaciones.

El colposcopio es un microscopio binocular con una fuente de luz que aumenta el tamaño de la visualización del tejido de interés. La colposcopia cervical se utiliza para examinar la superficie completa del cuello uterino, con especial atención a la unión escamoso-cilíndrica y las zonas de transformación. Los hallazgos colposcópicos anómalos se utilizan para definir los sitios que se deben biopsiar. Además de la biopsia, es posible proceder a la repetición de la citología de cuello uterino (con prueba del VPH, si está indicada) y al legrado endocervical. Los hallazgos anatomopatológicos orientarán el seguimiento y el tratamiento si es necesario. Las mujeres que presentan signos citológicos de alto riesgo durante el embarazo pueden ser examinadas por colposcopia, aunque en ellas se omite el legrado endocervical.

CÁNCER ENDOMETRIAL

El cáncer endometrial se desarrolla a partir del revestimiento epitelial interno del útero y, en EE. UU., es el cáncer ginecológico más frecuente. Las tasas de cáncer endometrial están aumentando en paralelo a las de obesidad, con una estimación anual en el país de 63.000 nuevos casos, causantes de 11.000 muertes relacionadas con él. El cáncer endometrial es el cuarto más frecuente en mujeres después de los cánceres de mama, pulmón y colorrectal. En EE. UU. es previsible que casi el 3% de las mujeres desarrollen la enfermedad. La media de edad del diagnóstico de cáncer endometrial es de 60 años, y dicho diagnóstico es infrecuente antes de los 45 años. La enfermedad es más común en mujeres de raza blanca, si bien la mortalidad debida a ella es mayor en las mujeres afroamericanas.

TABLA 189-4 CITOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA DE CUELLO UTERINO

Displasia	Muy leve	}	NIC1	}	LSIL	
	Leve					
	Moderada					NIC2
	Grave					
Carcinoma	<i>In situ</i>	}	NIC3	}	HSIL	
	Invasivo					

HSIL, lesión intraepitelial escamosa de alto grado; LSIL, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; NIC, neoplasia intraepitelial cervical.

EPIDEMIOLOGÍA

Un importante factor de desarrollo del cáncer de endometrio es la exposición a estrógenos. La creciente tendencia al aumento de la incidencia del cáncer endometrial se explica en buena medida debido al incremento de la exposición a estrógenos endógenos y al uso de estrógenos exógenos en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. La obesidad se relaciona con aumento de los estrógenos circulantes, debido a la mayor actividad de la aromatasa en el tejido adiposo, lo que contribuye a la conversión de los andrógenos suprarrenales en estrógenos (tabla 189-5).

Las mujeres con antecedentes de hiperplasia atípica compleja presentan un aumento del riesgo en 30 veces de posterior desarrollo de cáncer endometrial. A medida que la población envejece, la incidencia de este cáncer se incrementa. La combinación de aumento de la esperanza de vida, menor número de partos por mujer y tasas crecientes de diabetes y obesidad convierten al cáncer endometrial en un creciente desafío en muchos países en desarrollo y de renta media.

La mayoría de los cánceres de endometrio son esporádicos, aunque un pequeño porcentaje de ellos (de entre el 3 y el 5%) se atribuye a predisposición genética. Las mujeres con antecedentes familiares de cáncer endometrial están expuestas a un riesgo de 1,5 a 2 veces mayor de desarrollar la enfermedad, en algunos casos debido a predisposición hereditaria. El síndrome de Lynch (también llamado *cáncer colorrectal hereditario no poliposo* [CCHNP]) es el síndrome genético más habitual asociado a cáncer endometrial y está causado por mutaciones en la línea germinal de uno de los genes de reparación de los errores de emparejamiento en el ADN, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* o *EPCAM* (cap. 171). Las mujeres con síndrome de Lynch tienen un riesgo a lo largo de su vida hasta del 80% de padecer cáncer colorrectal y hasta del 60% de desarrollar cáncer endometrial. La identificación del síndrome de Lynch en mujeres con cáncer endometrial puede determinar la prevención de un segundo cáncer en la paciente y la prevención de nuevos cánceres en familiares, por medio de la aplicación de estrategias de reducción del riesgo y de aumento de la vigilancia.¹⁰ El síndrome de Cowden es un trastorno inhabitual, debido a una mutación en el gen supresor tumoral *PTEN*. El riesgo de por vida de cáncer endometrial es del 13 al 20% en mujeres con síndrome de Cowden, lo que supone un aumento en 5 veces en relación con la población general.

BIOPATOLOGÍA

Más del 80% de los cánceres endometriales (cánceres endometriales de tipo 1) se relacionan con los estrógenos. El 10-20% restante (cánceres endometriales de tipo 2) son independientes de los estrógenos, aunque comparten ciertos factores de riesgo con los de tipo 1, como número de partos reducido, edad precoz de la menarquia y diabetes. La distinción entre los tipos 1 y 2 se basa en las diferencias en la histología y los resultados clínicos, y los de tipo 2 tienen peor pronóstico (tabla 189-6). Las neoplasias malignas de tipo 1 tienden a presentar enfermedad confinada al útero, en general tienen mejor pronóstico global que las de tipo 2, y, a menudo, conservan la expresión de receptores hormonales. A nivel molecular, los tumores de tipo 1 es más probable que sean diploides, presenten pérdida de *PTEN*, mantengan el *p53* de tipo natural y se asocien a inestabilidad de microsátélites. En cambio, los cánceres endometriales de tipo 2 están poco diferenciados, tienen histología serosa, de células claras o de carcinosarcoma, a menudo se manifiestan inicialmente ya en estadios avanzados y tienen mayor riesgo de diseminación. A nivel molecular, los cánceres endometriales de tipo 2 son de grado más alto, presentan aneuploidía con mayor frecuencia, albergan mutaciones o pérdida de *p53* y rara vez expresan receptores de estrógenos y progesterona.¹¹

El proyecto Cancer Genome Atlas está desarrollando de manera sistemática una caracterización genómica, transcriptómica y proteómica integrada de las principales neoplasias malignas humanas. En el cáncer endometrial endometriode y seroso, el Cancer Genome Atlas identificó cuatro subtipos de cáncer de endometrio: *POLE* ultramutado, con inestabilidad de microsátélites hipermutado, con bajo número de copias (*TP53* de tipo natural) y con alto número de copias (*TP53* mutado). La figura 189-1 muestra un esquema propuesto para separar a los pacientes en estos subgrupos, utilizando una clasificación molecular. La identificación de un 30% de pacientes con cáncer endometrial con inestabilidad de microsátélites (reparación de los errores de emparejamiento del ADN defectuosa) o *POLE* mutado está configurando un cambio de paradigma en el tratamiento y, posiblemente, en el pronóstico y la supervivencia, ya que se trata de marcadores de la eficacia de las terapias

TABLA 189-5 FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER ENDOMETRIAL

- Hiperplasia atípica compleja
- Exposición a estrógenos sin oposición
- Obesidad
- Mayor edad
- Nuliparidad
- Diabetes mellitus
- Menarquia precoz, menopausia tardía
- Uso de tamoxifeno
- Antecedentes familiares de cáncer endometrial
- Síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no poliposo [CCHNP])
- Síndrome de Cowden

inmunodirigidas. Además, el Cancer Genome Atlas mostró que alrededor del 25% de los tumores endometrioides comparten características con los tumores serosos, como extensas alteraciones en el número de copias, pocos cambios en la metilación del ADN, baja expresión de receptores de estrógenos y de progesterona, y frecuentes mutaciones en *TP53*. Esos tumores pueden comportarse de un modo más agresivo, que repercute en las recomendaciones sobre tratamiento complementario posquirúrgico.¹²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La principal manifestación del cáncer endometrial es el sangrado vaginal posmenopáusic. Cualquier informe de sangrado posmenopáusic debe considerarse sospechoso y requiere una cuidadosa evaluación para descartar el cáncer endometrial. El abordaje inicial del sangrado sospechoso se centra en la exploración pélvica, la ecografía y la biopsia endometrial. En casi todos los casos de cáncer endometrial confirmado anatómicamente, se recomienda la histerectomía con estadificación quirúrgica. Para mujeres jóvenes seleccionadas con cáncer endometrial de bajo grado que desean preservar la fertilidad, o en mujeres que no son médicamente adecuadas para la cirugía, es posible considerar el tratamiento basado en progestágenos continuo, con repetición del muestreo endometrial cada entre 3 y 6 meses. La radiación es otra posible opción para mujeres con contraindicación absoluta para el abordaje quirúrgico.

Consideraciones especiales para las pruebas de cáncer endometrial

Recientemente se ha determinado que entre el 30 y el 40% de las mujeres con cáncer de endometrio endometriode presentarán evidencia de inestabilidad de microsatélites. Ello puede deberse a mutaciones en la línea germinal de los genes de reparación de los errores de emparejamiento del ADN en el síndrome de Lynch, pero se produce con más frecuencia por alteraciones no hereditarias, como la hipermetilación del

promotor *MLH1* o las mutaciones somáticas en los genes reparadores de los errores de emparejamiento del ADN que dan lugar a pérdida de expresión de proteínas. Las proteínas implicadas en la reparación de errores corrigen errores que se producen espontáneamente durante la replicación del ADN, como los errores de emparejamiento de bases o las inserciones y deleciones cortas. Las células con reparación deficiente de los fallos de emparejamiento acumulan errores, creando nuevos fragmentos de microsatélites. Las pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) pueden identificar estos nuevos cambios de microsatélites y aportar evidencia de la presencia de inestabilidad de microsatélites.¹³

El tejido tumoral se utiliza para identificar a pacientes con expresión anómala de la reparación de desajustes de ADN, utilizando inmunohistoquímica para las cuatro proteínas reparadoras. Las pruebas de PCR destinadas a detectar la inestabilidad de microsatélites requieren tejido tumoral y normal. La inmunohistoquímica se emplea con frecuencia, por su menor costo. En algunos casos, la etiología de la pérdida de expresión de proteínas reparadoras de desajustes de ADN puede determinarse mediante pruebas de metilación del tejido tumoral.

El hallazgo de inestabilidad de microsatélites o reparación de errores de emparejamiento defectuosa tiene implicaciones terapéuticas clínicas. Las células con reparación de errores de emparejamiento defectuosa presentan un pronunciado aumento de las mutaciones: con 1.700 como promedio, en comparación con las apenas 70 de una célula cancerosa típica. Estas mutaciones dan lugar a producción de proteínas anómalas reconocidas como extrañas por el sistema inmunitario. Hay estudios que han demostrado que los tumores con reparación de errores de emparejamiento defectuosa, con independencia de su sitio de origen, tendrán una alta respuesta a la inmunoterapia con el inhibidor de PD-1 pembrolizumab, y una sustancial fracción adicional tendrá una enfermedad estable prolongada.

Aunque la mayoría de las observaciones de reparación de errores de emparejamiento defectuosa o de inestabilidad de microsatélites en el cáncer endometrial son provocadas por cambios somáticos, las pruebas de la línea germinal deben considerarse para descartar el síndrome de Lynch como causa de estos hallazgos. La Society of Gynecologic Oncology ha recomendado que todas las mujeres diagnosticadas de cáncer de endometrio se sometan a un cribado clínico sistemático del síndrome de Lynch (con revisión de antecedentes personales y familiares) y/o a cribado molecular.

TABLA 189-6 CÁNCERES ENDOMETRIALES DE TIPOS 1 Y 2

	CÁNCERES ENDOMETRIALES DE TIPO 1	CÁNCERES ENDOMETRIALES DE TIPO 2
Efecto hormonal	Dependientes de estrógenos	Independientes de estrógenos
Histología	Adenocarcinoma endometrial	Carcinosarcoma de células claras o seroso
Población de pacientes	Más jóvenes, obesas, perimenopáusicas	Más mayores, delgadas, posmenopáusicas
Frecuencia	80-85%	15-20%
Pronóstico	Grado bajo; estadio temprano; menor tasa de mortalidad	Más agresivos; alta tasa de mortalidad
Características moleculares y genómicas	ER/PR-positivos; IMS	Mutaciones en <i>P53</i> ; sobreexpresión de <i>ERBB2</i>

ER, receptor de estrógenos; IMS, inestabilidad de multisatélites; PR, receptor de progesterona.

TRATAMIENTO

Tto

Por fortuna, la mayoría de las mujeres presentan enfermedad localizada, susceptible de cirugía. La cirugía mínimamente invasiva, con abordaje laparoscópico o robótico, ha reemplazado en su mayor parte a las intervenciones de cirugía abierta en la enfermedad confinada al útero manifiesta. Se recomiendan histerectomía total, ovariosalpingectomía bilateral, citología peritoneal (lavados) y valoración de los ganglios linfáticos. La inspección visual del abdomen superior y las superficies pélvicas es importante para descartar la enfermedad extrauterina. Entre las localizaciones habituales de diseminación del cáncer endometrial se cuentan los ovarios, los ganglios linfáticos pélvicos y periaórticos, y el peritoneo. La biopsia de ganglios centinela es una alternativa en centros experimentados en este tipo de métodos quirúrgicos. Los avances de la cirugía han disminuido la morbilidad y la duración de la hospitalización asociadas al tratamiento quirúrgico primario del cáncer endometrial.¹⁴

Pacientes divididas en subgrupos del TCGA

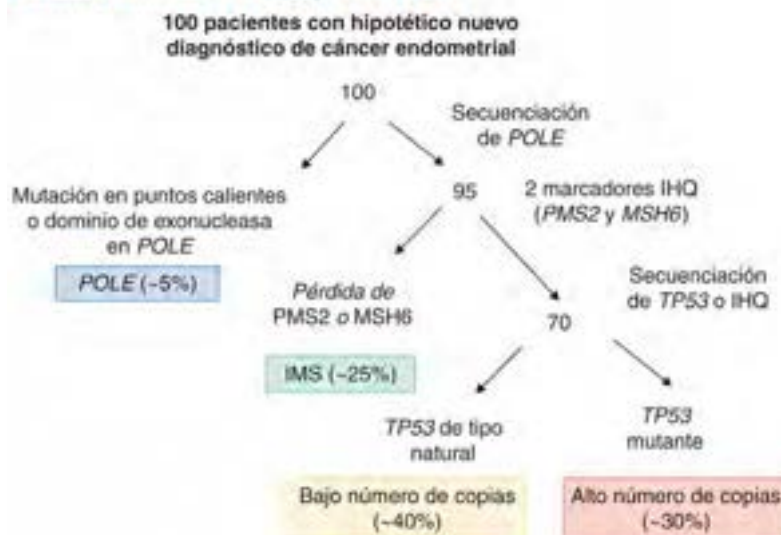


FIGURA 189-1. Potencial esquema propuesto para la clasificación molecular del cáncer endometrial utilizando resultados de secuenciación e inmunohistoquímica para diferenciar a las pacientes en los subtipos moleculares previamente definidos por el Cancer Genome Atlas (TCGA). IHC, inmunohistoquímica; IMS, inestabilidad de microsatélites; POLE, polimerasa ϵ ; TCGA, Cancer Genome Atlas. (Tomado de MacKay HJ, Levine DA, Bae-Jump VL, et al. Moving forward with actionable therapeutic targets and opportunities in endometrial cancer: NCI clinical trials planning meeting report on identifying key genes and molecular pathways for targeted endometrial cancer trials. *Oncotarget*. 2017;8:84579-84594.)

Una evaluación anatomopatológica completa debe incluir el subtipo histológico y el grado, el tamaño y la localización del tumor, la profundidad de la invasión del miometrio, la presencia o ausencia de afectación del estroma de cuello uterino, la afectación de los parametrios y la valoración de la invasión linfática y vascular. El sistema de estadificación de la FIGO de 2009 se muestra en la **tabla 189-7**, con las pertinentes recomendaciones sobre tratamiento. La estadificación quirúrgica y los factores de riesgo identificados se utilizan para guiar las recomendaciones para el tratamiento postoperatorio complementario. Los factores de riesgo comprenden aumento de la edad, presencia de IELV, histología, tamaño del tumor, grado del tumor y afectación del segmento uterino inferior o del estroma del cuello uterino (glandular).^{15,16}

Para determinadas mujeres con enfermedad confinada al útero, se consideran en ocasiones la radiación posthisterectomía complementaria, con braquiterapia vaginal y/o radioterapia pélvica completa con haz externo.¹⁷ El tratamiento sistémico consta habitualmente de paclitaxel y carboplatino. En muchas de estas situaciones, el tratamiento complementario reduce el riesgo de recidiva, aunque puede no tener una repercusión significativa en la supervivencia. En este contexto, las secuelas y los efectos adversos a largo plazo del tratamiento influyen en las recomendaciones terapéuticas. Para mujeres con afectación anexial, parametrial o ganglionar (enfermedad en estadio III), se aconsejan quimioterapia y/o radioterapia sistémicas. Para las que presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, en ocasiones se consideran la citorreducción quirúrgica y la radiación, a efectos paliativos, aunque la quimioterapia sistémica es el tratamiento de referencia.

Para mujeres con enfermedad recurrente, el tratamiento sistémico es el abordaje de referencia. Para tumores de bajo grado positivos para receptores hormonales, la hormonoterapia a veces proporciona beneficios terapéuticos a largo plazo. Los fármacos progestágenos son la base del tratamiento y pueden utilizarse solos o con tamoxifeno. Las recomendaciones relativas a la quimioterapia sistémica dependen del tratamiento previo y del tiempo transcurrido hasta la recidiva. El bevacizumab puede considerarse para pacientes que han progresado con la quimioterapia, y el pembrolizumab se emplea en ocasiones para las que presentan tumores con expresión deficiente de la reparación de errores de emparejamiento del ADN o con alta inestabilidad de microsátélites (v. más adelante).

Hay tres subtipos histológicos de cáncer endometrial de alto riesgo que merecen especial atención: el carcinosarcoma, el carcinoma de células claras y el carcinoma seroso. Los tres son cánceres endometriales de tipo 2, de mayor agresividad que otros, con elevada propensión a la enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico y con mal pronóstico general. Se recomienda quimioterapia sistémica, con o sin radiación, para el tratamiento de todas estas histologías de alto riesgo, salvo para la de estadio IA.

Los carcinosarcomas uterinos son neoplasias bifásicas, agresivas, poco frecuentes, que contienen elementos epiteliales y mesenquimatosos malignos de alto grado. El componente mesenquimatoso se asemeja a cualquiera de los integrantes de un amplio grupo de sarcomas de alto grado. Los carcinosarcomas uterinos son responsables de menos del 5% de las neoplasias malignas de útero, pero tienen un mal pronóstico global. En el momento del diagnóstico, aproximadamente un tercio de las pacientes presentarán enfermedad extendida más allá del útero. Los carcinosarcomas uterinos tienen frecuentes mutaciones

en *TP53* y, en consecuencia, se consideran tumores de tipo 2. El tratamiento del carcinosarcoma uterino es similar al de otros cánceres endometriales, aunque responde mejor a la ifosfamida, que puede considerarse en su tratamiento. Aunque son muchas las alteraciones genómicas identificadas en el carcinosarcoma uterino, en la actualidad no hay un tratamiento dirigido que haya demostrado que aporta un mejor resultado terapéutico en este subtipo de cáncer endometrial.

Los carcinomas de endometrio de células claras son tumores poco frecuentes que tienen un comportamiento clínico agresivo y un mal pronóstico en comparación con los tumores endometrioides. El paclitaxel y el carboplatino se consideran su tratamiento estándar, aunque su respuesta a estos fármacos es menor que la de otros cánceres.

Los carcinomas serosos de útero son neoplasias muy agresivas con muy alta tendencia a la diseminación, incluso a localizaciones a distancia en el abdomen superior, aun cuando estén confinados al endometrio. Suponen menos del 10% de los cánceres endometriales, pero causan más del 30% de la mortalidad debida a ellos. La quimioterapia se emplea a menudo para tratarlos, incluso en un estadio muy temprano de la enfermedad. La sobreexpresión de ErbB2 (HER2) se ha observado frecuentemente en el carcinoma seroso uterino, y ensayos que examinaron el efecto de la adición de la terapia dirigida al HER2 a la quimioterapia han mostrado mejora de los resultados.

PREVENCIÓN

Recomendaciones de cribado

Al llegar a la menopausia, todas las mujeres deben ser convenientemente informadas de los riesgos y síntomas del cáncer endometrial, rogándoles encarecidamente que notifiquen a su médico cualquier posible sangrado o manchado vaginal inesperado. No hay un procedimiento de cribado del cáncer endometrial estandarizado para la población general. A las mujeres con síndrome de Lynch se les debe ofrecer un cribado del cáncer de endometrio con ecografía transvaginal y biopsia endometrial anualmente, comenzando a los 35 años. La histerectomía con ovariosalpingectomía bilateral se recomienda para mujeres con síndrome de Lynch después del parto.

La citología vaginal (prueba de Papanicolaou) no se emplea en el cribado del cáncer endometrial. Sin embargo, esta prueba a veces muestra signos de un endometrio anómalo, que ha de ser evaluado minuciosamente. Aunque la prueba de citología vaginal estándar no está actualmente disponible para detectar de manera fiable anomalías endometriales, nuevos abordajes, centrados en la evaluación genética de muestras de citología vaginal, se están analizando para determinar si pueden detectar los cánceres de endometrio y ovario.

CÁNCER DE OVARIO Y TROMPAS DE FALOPIO

En el ovario hay tres tipos de células, y todas ellas pueden malignizarse: 1) las células estromales de soporte, que sirven de sostén estructural para los folículos, mantienen la organización celular en el ovario y se diferencian en células secretoras de esteroides, necesarias para el desarrollo de ovocito y la ovulación; 2) los óvulos, que son las células germinales femeninas necesarias para la reproducción, y 3) las células epiteliales ováricas, que forman la superficie del ovario. Este último tipo celular, junto con las células de la trompa de Falopio y las que revisten la cavidad peritoneal, conforman lo que habitualmente se designa como *neoplasias malignas epiteliales ováricas*. Los tumores estromales y de células germinales de ovario se tratarán brevemente más tarde en este capítulo. El término *cáncer ovárico* hace referencia a los cánceres ováricos epiteliales, los cánceres de las trompas de Falopio y los cánceres peritoneales primarios.¹⁷

En EE. UU. se diagnostican anualmente más de 22.000 nuevos casos de cáncer ovárico. Por desgracia, la mayor parte de las mujeres presentan enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico, y más de 14.000 mujeres fallecen al año debido a su enfermedad. El cáncer ovárico registra, pues, la mayor tasa de mortalidad del total de las neoplasias malignas ginecológicas. Dado que la incidencia de este cáncer es mayor en los países desarrollados, donde el número de partos por mujer es menor, las dietas son más altas en grasas y las mujeres tienen mayor esperanza de vida, su incidencia es superior en Norteamérica y Europa, y menor en la mayor parte de Asia y en el África subsahariana. En EE. UU., el riesgo de por vida de cáncer ovárico es de 1:70, o de entre el 1 y el 2%. La mediana de edad de inicio de la enfermedad es de 60 a 65 años, aunque las mujeres con predisposición genética pueden desarrollarla en la quinta o la sexta décadas de vida.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque los factores de riesgo de cáncer ovárico se han identificado (**tabla 189-8**), la causa de la mayoría de los casos no se conoce. La ovulación más frecuente a lo largo de la vida se asocia a riesgo aumentado, en tanto que los factores que inhiben la ovulación, como embarazo, uso de anticonceptivos orales y lactancia prolongada, se correlacionan con riesgo disminuido. La mayor parte de estos factores de riesgo son de alcance moderado, con excepción de la predisposición genética relacionada con mutaciones en la línea germinal de los genes implicados en el desarrollo de cáncer.

En torno al 80% de los cánceres de ovario son esporádicos, si bien alrededor del 20% pueden vincularse a mutaciones en la línea germinal autosómicas dominantes.¹⁸ Las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* son las más comunes, identificadas aproximadamente

TABLA 189-7 ABORDAJE DEL CÁNCER ENDOMETRIAL POR ESTADIOS*

ESTADIO	BREVE DEFINICIÓN	TRATAMIENTO
I	Tumor confinado al cuerpo del útero	
IA	< 50% de invasión del miometrio	HT, SOB ± braqui vag [†]
IB	≥ 50% de invasión del miometrio	HT, SOB ± braqui vag [†]
II	Afectación del estroma del cuello uterino	HT, SOB, braqui vag ± RTHE [‡]
IIIA	Tumor que afecta a la serosa y/o los anejos	HT, SOB, tratamiento sistémico ± RTHE ± braqui vag
IIIB	Afectación tumoral vaginal o parametrial	HT, SOB, tratamiento sistémico ± RTHE ± braqui vag
IIIC	Afectación ganglionar pélvica y/o paraaórtica	HT, SOB, tratamiento sistémico ± RTHE ± braqui vag
IVA	El tumor invade la vejiga o el intestino	HT, SOB, tratamiento sistémico ± RTHE ± braqui vag
IVB	Metástasis a distancia, afectación de ganglios inguinales	HT, SOB, tratamiento sistémico ± RTHE ± braqui vag

*Histología endometriode.

[†]La braquiterapia vaginal se recomienda para el estadio IIIB.

[‡]La RTHE y el tratamiento sistémico pueden considerarse en caso de enfermedad de alto grado o factores de riesgo adversos.

[§]El tratamiento sistémico puede considerarse para la enfermedad de alto grado.

braqui vag, braquiterapia vaginal; HT, histerectomía total; RTHE, radioterapia con haz externo; SOB, ovariosalpingectomía bilateral.

TABLA 189-8 FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER OVÁRICO

Mayor edad
Factores asociados a aumento de la ovulación a lo largo de la vida
Menarquia precoz
Menopausia tardía
Nuliparidad
Infertilidad
Uso de fármacos estimuladores ovulatorios
Antecedentes familiares de cáncer ovárico
Predisposición genética
BRCA1 y BRCA2
Síndrome de Lynch
Otros genes
Menor riesgo de cáncer ovárico
Uso de anticonceptivos orales
Lactancia prolongada
Alto número de partos
Ligadura de trompas

TABLA 189-9 PENETRANCIA DE BRCA1 Y BRCA2 RIESGO DE CÁNCER ACUMULADO A LO LARGO DE LA VIDA

	POBLACIÓN GENERAL	BRCA1	BRCA2
Cáncer de mama	13%	50-72%	40-69%
Cáncer ovárico	1-2%	35-60%	10-27%
Cáncer de próstata	11%	15-25%	15-25%
Cáncer pancreático	1-2%	Aumento en 2 veces	Aumento de entre 2 y 5 veces

en el 15% de los casos de cáncer ovárico avanzado (cap. 171). Las mutaciones hereditarias en estos genes se asocian a un incremento de entre 5 y 30 veces en el riesgo de por vida de cáncer ovárico, en comparación con el riesgo del 1-2% en la población general, y con un significativo incremento del riesgo de cáncer de mama y otros cánceres (tabla 189-9).¹⁹ Además del BRCA1 y el BRCA2, otros diversos genes se han asociado al aumento del riesgo de cáncer ovárico, como ATM, BRIP1, PALB2, BARD1, RADS1C, RADS1D y los genes del síndrome de Lynch, MSH2, MLH1, PMS2 y MSH6. Estos genes combinados son responsables del 5% restante de los casos de cáncer ovárico avanzado con una mutación en la línea germinal identificada. La mayoría de ellos son genes de baja penetrancia, que pueden aumentar el riesgo a lo largo de la vida de cáncer ovárico a entre el 5 y el 15% o menos. Dada la elevada tasa de asociación del cáncer ovárico con los genes que predisponen al cáncer hereditario, se recomienda que todas las mujeres con cáncer ovárico avanzado reciban asesoramiento genético y consideren la posibilidad de someterse a pruebas genéticas.

BIOPATOLOGÍA

La evaluación histopatológica identifica diversos subtipos de cáncer ovárico epitelial, los más frecuentes de los cuales son los cánceres seroso, mucinoso, de células claras y endometrioides. Los carcinomas endometrioides y de células claras son mucho más habituales en cánceres de ovario de estadio temprano. En comparación, más del 80% de las pacientes con enfermedad avanzada tienen cáncer ovárico de alto grado, que es el cáncer de ovario mejor conocido.²⁰

Ahora se sabe que una proporción significativa, tal vez mayoritaria, de los cánceres ováricos serosos se desarrollan a partir de una de las trompas de Falopio. El proceso de transformación maligna del epitelio de la trompa se caracteriza por mutación en p53, proliferación aumentada, atipia citológica, desprendimiento y exfoliación, metástasis e implantación en las superficies peritoneales, incluida la ovárica. Este hallazgo puede explicar la reducción del riesgo de cáncer ovárico asociado a la ligadura de trompas, que puede dar lugar a necrosis de las trompas de Falopio y muerte de las células epiteliales tubáricas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas de cáncer ovárico comprenden meteorismo, aumento del perímetro abdominal, saciedad precoz, dolor pélvico o abdominal, dispareunia, y síntomas intestinales y vesicales. Desgraciadamente, las masas anexiales pequeñas suelen ser silentes, y muchos de los síntomas previos se relacionan con diseminación de la enfermedad en el abdomen y la pelvis. La ecografía o la TC de abdomen y pelvis habitualmente identifican las anomalías anexiales, y también pueden mostrar ascitis, linfadenopatía y afectación epiploica o peritoneal. La citología del líquido peritoneal es a veces diagnóstica, mientras que la biopsia percutánea de una masa anexial aparentemente aislada no se recomienda, por el potencial de derrame tumoral y de extensión de un tumor, por lo demás localizado, a la cavidad peritoneal. El marcador CA-125 es una glucoproteína codificada por el gen MUC16, que a menudo está significativamente elevada en el suero de pacientes con cáncer

ovárico, lo que puede dar soporte a su diagnóstico. La elevación de CA-125 por sí sola no es diagnóstica de cáncer ovárico. Puede registrarse en otras neoplasias malignas y en procesos benignos, sobre todo los que afectan a las superficies abdominal y peritoneal. El valor de este marcador es también normal cuando la enfermedad queda confinada a la trompa de Falopio y/o el ovario, lo que hace que no sea un buen medio de cribado.

TRATAMIENTO

Tto

En pacientes que cumplen los requisitos, el tratamiento del cáncer ovárico comienza con cirugía, que debe ser practicada por un oncólogo ginecológico. Son numerosos los estudios que han constatado mejora de la enfermedad cuando es un oncólogo ginecológico quien realiza la intervención, en un centro que atiende un número elevado de casos de cáncer de ovario. En la cirugía se establece el diagnóstico anatomopatológico y se estadifica a la paciente, por lo que es un importante componente del tratamiento, incluso en caso de enfermedad diseminada. El abordaje quirúrgico inicial debe incluir laparotomía exploratoria, histerectomía abdominal total, ovariopalingectomía bilateral, epilectomía, extracción de la ascitis o los lavados peritoneales y, en ciertas circunstancias, disección de ganglios linfáticos. Es preciso inspeccionar el diafragma y el abdomen, y deben obtenerse biopsias. El objetivo de la cirugía inicial debe ser la resección de toda la enfermedad, desde la más visible a la residual microscópica, por lo que puede incluir peritonectomía y/o resección intestinal. Este planteamiento ha demostrado en múltiples estudios que mejora la supervivencia global en comparación con grados de resección menores. Si no se puede lograr la resección completa, el intento de citorreducción máxima continúa siendo útil, porque existe una correlación directa entre el volumen del tumor residual y la supervivencia. Tras la cirugía inicial, las pacientes se clasifican como R0 (enfermedad residual visible cero), si no hay restos de enfermedad visibles, con citorreducción óptima, cuando toda la enfermedad visible es menor de 1 cm, y con citorreducción subóptima, si al concluir la cirugía hay residuo de enfermedad de 1 cm o más. El informe quirúrgico debe consignar con claridad el estado y la localización de cualquier posible enfermedad residual visible. La mejora con la resección de la enfermedad diseminada es, en cierta medida, específica del cáncer ovárico, y puede reflejar la tendencia a la extensión peritoneal de la enfermedad por diseminación linfática o hematogena.

En situaciones en las que la citorreducción óptima no se considera viable, por el volumen y localización de la enfermedad o por enfermedades concomitantes de la paciente, la quimioterapia prequirúrgica (neoadyuvante), con cirugía de citorreducción de intervalo tras cuatro ciclos o menos, es aceptable. En numerosos ensayos clínicos no realizados en EE. UU., los resultados no fueron diferentes en pacientes aleatorizadas a citorreducción primaria o a quimioterapia prequirúrgica. En cambio, en EE. UU., estudios no aleatorizados mostraron un claro beneficio en favor de la citorreducción de entrada primaria. Los resultados relacionados con la enfermedad en pacientes estadounidenses tratadas con quimioterapia prequirúrgica no se aproximan a los de las pacientes sometidas a cirugía citoreductora primaria (CCP), para la consecución de R0 o citorreducción óptima antes de la quimioterapia, pero son similares a los de las sometidas a citorreducción inicial subóptima. Por ello, la cirugía citoreductora primaria se recomienda, en detrimento de la quimioterapia prequirúrgica, para mujeres con alta probabilidad de conseguir una citorreducción óptima con morbilidad aceptable. La decisión sobre la operabilidad y la elección del momento de la cirugía debe ser tomada por un oncólogo ginecológico.

Al completar la cirugía primaria, se identifica la histología del tumor y se asigna un estadio, basándose en los hallazgos quirúrgicos y anatomopatológicos. Más del 85% de las pacientes con estadios de enfermedad avanzados III y IV presentarán histología serosa, mientras que las de células claras o las endometrioides son propias aproximadamente del 50% de la enfermedad en estadios I y II. Hasta el 85% de las pacientes presentan extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, y entre el 75 y el 80% presentan enfermedad en estadio III o IV. El estadio de la enfermedad, el tumor residual, la histología y el grado a se utilizan para determinar el tratamiento, según se indica en la tabla 189-10. Cuando se aplica, la quimioterapia suele ser una combinación platino-taxano, aunque es posible también considerar la doxorubicina liposómica pegilada y el carboplatino.

Para los tumores de grado 1 y estadio IA o IB, las tasas de recidiva de la enfermedad son inferiores al 5%; en consecuencia, para ellos se recomienda la observación postoperatoria sin quimioterapia complementaria. Los tumores de grado 2 son infrecuentes, y las recomendaciones sobre tratamiento para los tumores no serosos de grado 1 o 2 se establecen individualmente. Para la enfermedad de grado 3 en estadio I, en estadio IC y en estadio II están recomendados de tres a seis ciclos de quimioterapia basada en platino. Los seis ciclos son preferibles para los tumores serosos, mientras que los tres ciclos pueden ser suficientes para tumores endometrioides, de células claras y mucinosos.

Para pacientes de categoría R0 con estadio III (estadio III sin tumor residual después de la cirugía) o con enfermedad óptimamente citoreducida, se prefieren seis ciclos de tratamiento intravenoso e intraperitoneal basado en el platino, mientras que las pacientes con enfermedad en estadio III o IV subóptima deben recibir tratamiento basado en el platino solo intravenoso. Los abordajes intravenoso e intraperitoneal no han sido estudiados de modo riguroso en pacientes en estadio II, aunque este grupo se encuadra actualmente en la categoría de enfermedad en estadio avanzado, por lo que estos tratamientos pueden considerarse en él.

TABLA 189-10 ABORDAJE DEL CÁNCER OVÁRICO POR ESTADIOS

ESTADIO	BREVE DEFINICIÓN	TRATAMIENTO
I	Tumor confinado al ovario	
IA	Sin afectación superficial Grado 1/2	Laparotomía de estadificación, observación*
	Grado 3	Laparotomía de estadificación, 3-6 ciclos de quimioterapia i.v.
IB	Tumor confinado a ambos ovarios Grado 1/2	Laparotomía de estadificación, observación
	Grado 3	Laparotomía de estadificación, 3-6 ciclos de quimioterapia i.v.
IC	Afectación superficial, ascitis o lavados positivos Rotura de cápsula o derrame quirúrgico	Laparotomía de estadificación, 3-6 ciclos de quimioterapia i.v.
II	Extensión de la enfermedad limitada a la pelvis	
IIA	Afectación del útero o la trompa de Falopio	Laparotomía de estadificación, 3-6 ciclos de quimioterapia [†]
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos	Laparotomía de estadificación, 3-6 ciclos de quimioterapia [†]
III	Tumor que afecta al abdomen superior o los ganglios regionales	
IIIA	Ganglios RP, enfermedad microscópica más allá de la pelvis	Laparotomía de estadificación, 6 ciclos de quimioterapia i.v. o i.v./i.p. [‡]
IIIB	≤ 2 cm de enfermedad más allá de la pelvis ± ganglios RP	Laparotomía de estadificación, 6 ciclos de quimioterapia i.v. o i.v./i.p. [‡]
IIIC	> 2 cm de enfermedad más allá de la pelvis ± ganglios RP	Laparotomía de estadificación, 6 ciclos de quimioterapia i.v. [‡]
IVA	Derrame pleural, citología positiva	Laparotomía de estadificación, 6 ciclos de quimioterapia i.v. [‡]
IVB	Afectación del parénquima del hígado/bazo, ganglios inguinales Metástasis extraabdominales	Laparotomía de estadificación, 6 ciclos de quimioterapia i.v.

*La laparotomía de estadificación incluye laparotomía exploratoria, histerectomía abdominal total con ovariectomía bilateral, epilectomía, extracción de la ascitis o los lavados peritoneales y disección de ganglios linfáticos.

[†]La quimioterapia intravenosa e intraperitoneal combinada puede considerarse para pacientes en estadio II. Se prefiere para pacientes en estadio III, R0 o con citorreducción óptima, con menos de 1 cm de enfermedad residual.

[‡]Para pacientes en las que es improbable una citorreducción satisfactoria con cirugía inicial, es posible considerar la quimioterapia prequirúrgica con citorreducción de intervalo. i.v., intravenoso; i.v./i.p., intravenoso/intraperitoneal; RP, retroperitoneal.

Se han identificado varias histologías ováricas menos frecuentes, resumidas en la tabla 189-11. Los tumores limítrofes, también conocidos como *tumores de bajo potencial maligno*, son un grupo diferenciado caracterizado por ausencia de invasión (aunque puede extenderse en la cavidad peritoneal), crecimiento lento y comportamiento general poco activo. Estos tumores tienden a afectar a mujeres jóvenes y se abordan sobre todo mediante resección quirúrgica, según sea necesario. Los cánceres ováricos de bajo grado también presentan una fracción de crecimiento baja, pero presentan características de invasión. Estos tumores exhiben poca respuesta a la quimioterapia y es posible que respondan mejor a los tratamientos hormonales. Los cánceres mucinosos que afectan al ovario son normalmente metastásicos de un tumor gastrointestinal primario, que puede estar oculto. Los cánceres ováricos mucinosos responden peor que otros a los regímenes estándar de quimioterapia ovárica, y muchos necesitan recurrir a fármacos usados en el tratamiento de cánceres gastrointestinales. Como los carcinosarcomas endometriales, los carcinosarcomas ováricos son neoplasias bifásicas, con elementos epiteliales y mesenquimatosos malignos. Los carcinosarcomas responden peor que otros cánceres a los tratamientos típicos del cáncer ovárico y pueden exhibir una mejor respuesta a las terapias basadas en la ifosfamida. Los carcinomas de células claras a menudo se asocian a endometriosis que afecta al ovario y se caracterizan por mutaciones conductoras en *ARID1A*. También responden mal a los tratamientos estándar del cáncer ovárico.

La recidiva y la supervivencia global se relacionan con el estadio de la enfermedad. La supervivencia a 5 años disminuye de modo significativo cuando la enfermedad está más avanzada en el momento del diagnóstico, según se indica en la tabla 189-12.²¹ La mayoría de las pacientes con cáncer en estadios I y II pueden curarse con tratamiento estándar, mientras que las afectadas por estadios

TABLA 189-11 HISTOLOGÍAS OVÁRICAS MENOS FRECUENTES Y RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

- **Limítrofe** (también conocida como de bajo potencial maligno [BPM]): observación
 - Estadificación quirúrgica completa sin implantes invasivos
- Serosa/endometrioides **de bajo grado**
 - Terapia hormonal o
 - Quimioterapia ± terapia hormonal
- **Mucinoso**: mala respuesta a la quimioterapia estándar del cáncer ovárico; se pueden considerar terapias o regímenes dirigidos gastrointestinales (5-fluorouracilo, capecitabina, oxaliplatino)
- **Carcinosarcoma**: tratado con quimioterapia estándar para el cáncer ovárico o una pauta que contenga ifosfamida
- **Carcinoma de células claras**: asociado a endometriosis, mutaciones conductoras en *ARID1A*; escasa respuesta a la quimioterapia estándar para el cáncer ovárico

TABLA 189-12 CÁNCER OVÁRICO: ESTADIO Y SUPERVIVENCIA

ESTADIO	PROPORCIÓN DE PACIENTES	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS
I	15%	90%
II	< 5%	70%
III	70%	85% 25-50%
IV	10%	

avanzados III y IV en el momento del diagnóstico son las que más contribuyen a la mortalidad por la enfermedad. La mayor parte de las pacientes con enfermedad avanzada responden al tratamiento inicial y entran en remisión, aunque la gran mayoría recaen con el tiempo. Ello ha llevado a la realización de numerosos estudios en los que se analiza la función del tratamiento de mantenimiento, tras concluir la quimioterapia inicial, con el objetivo de retrasar o prevenir la recidiva y de mejorar la supervivencia. Los estudios iniciales examinaron, entre otros tratamientos, la continuación de la quimioterapia después de seis ciclos, la quimioterapia en dosis altas con soporte de células madre, el tratamiento intraperitoneal y la radioterapia abdominal total. Estudios posteriores utilizaron paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposómica pegilada, y otros más recientes han analizado el papel de fármacos biológicos dirigidos, como pazopanib y nintedanib, entre otros. En la mayoría de los casos, este tratamiento retrasó la recidiva, pero no mejoró significativamente la supervivencia. La adición de bevacizumab a la quimioterapia inicial basada en platino, continuado después, puede retrasar la progresión, en particular en pacientes de alto riesgo, pero no incrementa la supervivencia global. Más recientemente, el uso del inhibidor de la poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP) olaparib ha dado lugar a un significativo retraso de la progresión cuando se utiliza después de la quimioterapia inicial en mujeres con cáncer ovárico asociado a *BRCA*.

A pesar de la elevada tasa de recidiva, las pacientes con cáncer de ovario habitualmente responden al tratamiento de la enfermedad recurrente y pueden presentar intervalos adicionales de remisión. Varios quimioterápicos se aplican al tratamiento del cáncer ovárico recurrente. Las recomendaciones terapéuticas subsiguientes dependen de la respuesta al tratamiento inicial, los efectos adversos experimentados, sobre todo aquellos como la neuropatía, que pueden persistir, y el tiempo transcurrido desde el tratamiento previo. Las pacientes que experimentan recidiva más de entre 6 y 12 meses después de la conclusión de la terapia inicial basada en el platino se consideran sensibles a él, y suele ser tratadas de nuevo con otro doblete que contenga platino. Aquellas en las que la recidiva se presenta menos de 6 meses antes del fin de la terapia previa basada en el platino se consideran resistentes a él, y habitualmente son tratadas con un único quimioterápico que no contenga platino. El bevacizumab añadido al tratamiento de la enfermedad sensible o resistente al platino puede mejorar la respuesta a él y retrasar la recidiva.

Uno de los más importantes avances registrados en años recientes ha sido la identificación de la actividad de los inhibidores de la PARP en el cáncer ovárico. Como se ha indicado, alrededor del 15% de las mujeres con cáncer de ovario avanzado presentan una mutación en la línea germinal de los genes *BRCA1* o *BRCA2*. Las proteínas BRCA sirven como reguladoras fundamentales del punto de control del ciclo celular. Ayudan a mantener el ADN y, en particular, la vía de recombinación homóloga, esencial para la reparación del ADN bicatenario. En cánceres ováricos esporádicos, la integridad de estos mismos genes, o de otros, en la vía de recombinación homóloga se ve a veces alterada por mutación somática o por silenciamiento génico. Datos procedentes del Cancer Genome Atlas y de otros estudios han documentado un fenotipo similar al BRCA aproximadamente en el 50% del total de los cánceres ováricos. Es interesante reseñar que las mujeres con cáncer ovárico con mutación en *BRCA1/2* sobreviven más tiempo que las afectadas por cáncer ovárico esporádico, probablemente porque las mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* se asocian a mayor sensibilidad a los fármacos de platino y a otros quimioterápicos. Estas observaciones han abierto una nueva línea de desarrollo de inhibidores de la PARP, dirigidos a la reparación del ADN monocatenario. Los inhibidores de la PARP están actualmente aprobados para

el tratamiento del cáncer ovárico recurrente asociado a *BRCA* y como mantenimiento tras el tratamiento de la enfermedad recurrente sensible al platino. ■ Como se ha apuntado, el olaparib está aprobado por la FDA para el tratamiento de mantenimiento después de quimioterapia de primera línea en pacientes con una mutación en *BRCA* somática o en la línea germinal, tomando como base un ensayo que constató un significativo retraso del tiempo hasta la recidiva. ■ Ello subraya la importancia de las pruebas genéticas precoces en mujeres con cáncer ovárico, ya que sus resultados tienen implicaciones en su tratamiento. Se están efectuando estudios para analizar el uso de estos fármacos en combinación con quimioterapia inicial y como parte de la terapia prequirúrgica (neoadyuvante).

Una fracción mucho menor de los cánceres ováricos familiares está vinculada al síndrome de Lynch (CCHNP), o presenta inestabilidad de microsatélites o pérdida somática de la función reparadora de los errores de apareamiento del ADN. Como en el cáncer endometrial, los cánceres ováricos en los que esta reparación es defectuosa presentan una alta tasa de respuesta al tratamiento inhibidor del punto de control inmunitario con pembrolizumab.

CRIBADO Y PREVENCIÓN

No existe una pauta recomendada de cribado del cáncer ovárico en mujeres que no presentan síntomas. Dada la baja incidencia del cáncer ovárico, del 1 al 2% en la población general, los abordajes de cribado eficaces requerirían una sensibilidad y una especificidad muy altas para establecer el diagnóstico de la enfermedad en sus estadios iniciales, cuando es potencialmente curable con cirugía, sin un exceso de intervenciones innecesarias y eventualmente perjudiciales. La determinación de la concentración sérica de CA-125, sola o en combinación con otros marcadores, y la ecografía transvaginal (ETV) son las modalidades de cribado más utilizadas, si bien no se ha documentado que reporten beneficio en la población general. Incluso en mujeres de alto riesgo, tales modalidades presentan un valor de cribado limitado. Dos extensos ensayos realizados en el Reino Unido han evaluado de manera prospectiva el cribado con ecografía y longitudinal de CA-125, utilizando el algoritmo de riesgo de cáncer ovárico (ROCA) en mujeres de más de 50 años y en una población de alto riesgo, sin que se haya constatado una reducción sistemática de la mortalidad por este tipo de cáncer. De modo similar, el Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial, un extenso ensayo de base poblacional aleatorizado, patrocinado por el National Cancer Institute, no demostró beneficio en cuanto a mortalidad en lo que respecta al cribado del cáncer ovárico con CA-125 y ETV en mujeres de edades comprendidas entre los 55 y los 74 años.²²

Se dispone de pocas estrategias de prevención del cáncer de ovario. El uso de anticonceptivos orales (cap. 225) durante 5 años o más reduce la incidencia del cáncer ovárico en alrededor de un 50%. Para mujeres de alto riesgo, como las que presentan mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2*, se recomienda la extirpación profiláctica de las trompas de Falopio y los ovarios, a partir de los 35 años y cuando el ciclo de maternidad se haya completado. Este es el abordaje más eficaz para la reducción del riesgo de cáncer ovárico, aunque se asocia con complicaciones de la menopausia precoz. Dada la recientemente reconocida función de las trompas de Falopio en la carcinogénesis ovárica, puede recomendarse la «salpingectomía oportunista» o extirpación de las trompas como prevención primaria de las neoplasias malignas ováricas epiteliales. Este planteamiento implica la retirada de las trompas en mujeres de riesgo promedio sometidas a cirugía pélvica para otra indicación, y permite la preservación del ovario sin interrupción de su función hormonal. Entre las intervenciones comunes que pueden incluir la salpingectomía oportunista se cuenta la histerectomía para indicaciones benignas y en lugar de la ligadura de trompas para mujeres que desean la esterilización. Es necesario un seguimiento a largo plazo, de 10 a 20 años o más, para determinar la eficacia de la salpingectomía oportunista en la prevención del cáncer ovárico.

OTROS CÁNCERES GINECOLÓGICOS

La transformación maligna puede producirse en cualquier parte del conducto de Müller. Otros tipos de cánceres ginecológicos mucho menos frecuentes comprenden la enfermedad trofoblástica gestacional, tumores ováricos estromales y de células germinales, sarcomas uterinos, y cánceres de vagina y vulva. Las pacientes con estos tumores deben ser derivadas a profesionales expertos en la atención a pacientes con cáncer ginecológico. La enfermedad trofoblástica gestacional conforma un grupo de trastornos relacionados con el embarazo originados a partir de un producto de la concepción patológico. Las células que forman estos tumores surgen del tejido trofoblástico que constituirá la placenta. Las enfermedades trofoblásticas gestacionales varían de molas hidatidiformes benignas a coriocarcinoma maligno. Los tumores de células germinales ováricos presentan una importante homología con el cáncer testicular, coincidiendo en cuanto a edad de inicio temprana y alta tasa de curación con los tratamientos actuales. Los tumores estromales ováricos son habitualmente de estadio temprano y suelen curar solamente con cirugía, si bien los casos avanzados o recurrentes requieren en ocasiones tratamiento sistémico.

Los sarcomas uterinos más comunes son el leiomiomasarcoma y el sarcoma estromal endometrial. El leiomiomasarcoma, que es un tumor maligno de músculo liso, se desarrolla en el miometrio. Su resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Ni la quimioterapia complementaria ni la radioterapia son útiles para la enfermedad en estadio I, si bien el leiomiomasarcoma recurrente se trata mayoritariamente con quimioterapia. Los sarcomas estromales endometriales son en general de bajo grado y responden a

la terapia hormonal, aunque, si son de alto grado, se tratan de modo parecido a los leiomiomasarcomas. Los cánceres de vagina y vulva están habitualmente asociados al VPH y su tratamiento es similar al del cáncer de cuello uterino.

Las supervivientes a todas las formas de cánceres ginecológicos, ya sean de cuello uterino, endometrio u ovario, están expuestas a riesgo de futura disfunción sexual, así como de alteraciones de las funciones intestinal y vesical. Deben, asimismo, recibir asesoramiento y, en ocasiones, tratamiento relacionados con las consecuencias de la menopausia precoz.

ATENCIÓN A LAS SUPERVIVIENTES DE CÁNCERES GINECOLÓGICOS

Las supervivientes de cáncer ginecológico presentan un continuo riesgo de recidivas, tanto locales como a distancia. La mayoría de los cánceres ginecológicos que recidivan lo hacen en los primeros 5 años, si bien también se dan recidivas tardías, en especial si la enfermedad es de bajo grado. El equipo terapéutico de oncología tiene la responsabilidad principal de la vigilancia, pero los internistas y los médicos de atención primaria pueden ser requeridos para evaluar nuevos síntomas, anomalías en los valores de laboratorio o hallazgos de la exploración física.

La localización predominante de la recidiva del cáncer de cuello uterino es locoregional, en la cúpula vaginal o la pared lateral pélvica, si bien también se desarrolla en el abdomen superior o el pulmón. Las supervivientes de cáncer de cuello uterino también están expuestas a riesgo de otros cánceres asociados al VPH. Las localizaciones características de recidiva de cáncer endometrial comprenden la enfermedad pélvica local y las metástasis a distancia en el abdomen superior o el pulmón. El riesgo de recidiva pélvica es menor en pacientes que han recibido radioterapia. Las recidivas de cáncer ovárico son más comunes en las localizaciones previas de la enfermedad, habitualmente en el peritoneo abdominal o pélvico o en los ganglios pélvicos y paraaórticos. Muchas pacientes con cáncer ovárico recurrente presentarán importantes problemas intestinales, como estreñimiento, normal o resistente al tratamiento, y obstrucción intestinal intermitente.

La histerectomía radical puede provocar alteraciones del sistema nervioso autónomo en la pelvis, dando lugar a disfunción intestinal y/o vesical. La linfadenectomía pélvica, realizada en el marco de diversas cirugías de cáncer ginecológico, causa, en ocasiones, linfedema. Las mujeres tratadas con radioterapia pélvica completa pueden experimentar disfunción intestinal y vesical, y también sexual. Los potenciales problemas de la vejiga incluyen tenesmo vesical, incontinencia y cistitis crónica, con pérdida de elasticidad y distensibilidad de la vejiga. Los trastornos rectales comprenden dolor, diarrea o estreñimiento, tenesmo rectal y evacuación incompleta de las heces o incontinencia fecal. La radiación también induce fracturas por insuficiencia pélvica, con dolor asociado, hasta en el 10% de las pacientes.

La cirugía y el tratamiento del cáncer ginecológico se asocian con frecuencia a disfunción sexual, multifactorial y relacionada con fatiga por el tratamiento, estrés emocional y físico inherente a la enfermedad, cirugía y secuelas del tratamiento sistémico. Son comunes la estenosis y la sequedad vaginal y la dispareunia. La resección de la vagina superior, incluida en la cirugía del cáncer de cuello uterino, produce a veces acortamiento vaginal. La disfunción sexual se incrementa tras la radiación pélvica, aunque también está documentada en mujeres que solo se someten a cirugía.

La mayoría de las intervenciones quirúrgicas destinadas a abordar el cáncer ginecológico comprenden extirpación de ovarios. En mujeres premenopáusicas, ello da lugar a una menopausia brusca, con sus correspondientes secuelas a corto y largo plazo (cap. 227). Además, incluso cuando los ovarios se preservan, como en las pacientes con cáncer de cuello uterino más jóvenes, la irrigación ovárica puede verse afectada, provocando una insuficiencia ovárica prematura. Para muchos cánceres ginecológicos, el uso de terapia de sustitución hormonal está contraindicado y, por tanto, solo se aplica tras consultar con el equipo de oncología.

El cisplatino y el paclitaxel, habitualmente usados en todos los cánceres ginecológicos, pueden provocar neuropatía periférica, permanente en muchas mujeres. El cisplatino también provoca lesión renal y pérdida de electrolitos renales, incluidos potasio, magnesio y calcio. El bevacizumab se emplea en la mayoría de los cánceres ginecológicos, a veces como fármaco de mantenimiento prolongado, en pacientes que están en remisión. Los efectos adversos del bevacizumab, muchos de los cuales son acumulativos, comprenden hipertensión, proteinuria, hemorragia o coagulación, interferencia en la cicatrización de heridas, perforación intestinal o formación de fístula, y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Las pacientes con cáncer ovárico tratadas con inhibidores de la poli-ADP ribosa polimerasa (PARP) están expuestas a riesgo de neoplasias malignas hematológicas secundarias, en especial de síndrome mielodisplásico y leucemia mielógena aguda. Las citopenias persistentes, u otras anomalías del hemograma idiopáticas en pacientes tratadas con esta clase de fármacos, deben someterse a una minuciosa evaluación hematológica.

La obesidad es un factor de riesgo de cáncer endometrial y, desgraciadamente, las pacientes que sobreviven a él mantienen una alta prevalencia de obesidad continuada una vez completado el tratamiento. Estudios desarrollados en supervivientes de cáncer endometrial indican que la obesidad se asocia de manera creciente a una menor calidad de vida relacionada con la salud y presenta una correlación inversa con ciertos valores de dominio funcional, como el rendimiento en el trabajo o el disfrute de la vida. Es necesario animar a todas las supervivientes de cánceres ginecológicos para que adopten modificaciones de su estado de vida, como aumento de la actividad física, establecimiento de rutinas de ejercicio regulares y modificaciones graduales de la dieta.

Hay estudios que indican que las supervivientes de cáncer endometrial están expuestas a mayor riesgo de varios problemas cardiovasculares a largo plazo, como tromboflebitis, cardiopatía pulmonar y fibrilación auricular.

Fatiga, depresión y trastornos del estado de ánimo son comunes en las supervivientes de cáncer. Estos factores tienen una significativa repercusión en la calidad de vida y pueden persistir durante muchos años, incluso décadas, después del tratamiento. Para las supervivientes de cánceres ginecológicos es, en ocasiones, aconsejable la ayuda de un asesor o terapeuta que contribuya a abordar los problemas emocionales asociados al tratamiento y la recuperación del cáncer.

FIBROIDES UTERINOS

Los tumores pélvicos más comunes en mujeres son los fibroides uterinos, presentes hasta en el 40% de ellas a lo largo de sus años reproductivos y hasta en el 70 o el 80% hacia los 50 años. Las mutaciones implicadas comprenden la del gen *MED12* en el cromosoma X. Dado que los fibroides requieren estrógenos y progesterona, pueden desarrollarse con rapidez al principio del embarazo, mientras que se suelen contraer después de la menopausia.

Los fibroides son normalmente asintomáticos. No obstante, en ocasiones provocan molestias pélvicas y sustancial sangrado uterino. A menudo se detectan en una cuidadosa exploración física, si bien la ecografía es la técnica confirmatoria.

Los fibroides en sí mismos son malignos y no premalignos. No obstante, entre 1 de cada 1.100 y 1 de cada 1.500 mujeres de menos de 45 años pueden padecer también cáncer de útero.

Su tratamiento definitivo es la histerectomía, aunque con frecuencia son preferibles opciones menos invasivas.²³ Un fármaco antiprogesterona (p. ej., mifepristona oral, 5 mg diarios durante 6 meses o 10 mg diarios durante 3 meses) o el acetato de ulipristal, 5 o 10 mg diarios durante 13 semanas,²⁴ reducen eficazmente el tamaño de los fibroides y sus síntomas. No obstante, sus efectos beneficiosos suelen ser transitorios. Los antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., naproxeno o ácido mefenámico) también son útiles para abordar las molestias. La miomectomía histeroscópica permite extirpar los fibroides submucosos y preservar la capacidad reproductiva.²⁵ Para otros síntomas, las opciones comprenden embolización de la arteria uterina, cirugía con ecografía focalizada, ablación por radiofrecuencia y miectomía quirúrgica. La morcelación eléctrica ha perdido aceptación, debido a su probabilidad, escasa, pero existente, de diseminación del tejido potencialmente maligno presente en una baja proporción de fibroides.

Bibliografía de grado A

- A1. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:1895-1904.
- A2. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:1548-1555.
- A3. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017;390:1654-1663.
- A4. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390:2143-2159.
- A5. Arbyn M, Xu L, Simoons C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5. CD009069.
- A6. Yi L, Zhang H, Zou J, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in high-risk endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2018;149:612-619.
- A7. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:295-309.
- A8. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol*. 2016;143:3-15.
- A9. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:779-791.
- A10. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:1949-1961.
- A11. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2495-2505.
- A12. Murji A, Whitaker L, Chow TL, et al. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4. CD010770.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

CÁNCER DE TESTÍCULO

LAWRENCE H. EINHORN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer testicular representa solo el 1% de los cánceres del hombre en EE. UU., con una incidencia aproximada de 8.000 casos anuales, que va en aumento.¹ Se trata del carcinoma más frecuente entre los 15 y los 35 años. Los hombres con antecedentes de criptorquidia presentan un riesgo de 10 a 40 veces mayor de desarrollar un cáncer testicular. En estos pacientes, el testículo no criptorquídeo también presenta un mayor riesgo de desarrollar un tumor maligno.²

BIOPATOLOGÍA

Más del 95% de los tumores testiculares surgen de las células germinales.³ Otros tipos de tumor más raros son los linfomas (sobre todo en hombres de edad avanzada y, a menudo, bilaterales), los tumores de células de Leydig y los de células de Sertoli. Los tumores no germinales no secretan α -fetoproteína (AFP) ni gonadotropina coriónica humana (hCG), y tampoco responden a la quimioterapia con derivados del platino.

Los tumores de células germinales se dividen clínicamente en seminomas y no seminomas. Los seminomas aparecen en hombres dos décadas mayores, nunca secretan AFP, presentan hCG normal o ligeramente elevada y suelen estar localizados solo en el testículo (estadio I). La diseminación inicial es linfática a los ganglios retroperitoneales ipsilaterales. La tomografía computarizada (TC) abdominal es la única prueba de imagen necesaria, ya que la diseminación hematológica a los pulmones es rara. Si hay antecedentes de criptorquidia, cirugía escrotal, cirugía por hernia inguinal o vasectomía, debe añadirse una TC pélvica, dada la posible modificación del drenaje linfático, que normalmente se dirige solo hacia el retroperitoneo.

Los tumores no seminomatosos puede ser carcinomas de células embrionarias, tumores del saco vitelino, coriocarcinomas o teratomas (con o sin seminoma). El estudio para la estadificación inicial debe incluir hCG y AFP séricas, radiografía de tórax posteroanterior (PA) y lateral, y TC abdominal. No está indicada la tomografía por emisión de positrones (PET) en la estadificación. Las tinciones inmunohistoquímicas pueden ser útiles en casos de difícil diagnóstico. El carcinoma de células embrionarias muestra positividad para CD30, y el seminoma, para CD117 y fosfatasa alcalina placentaria (PLAP).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes consultan inicialmente por dolor o aumento de tamaño testicular unilateral. Otro síntoma inicial puede ser el dolor de flanco provocado por el crecimiento de ganglios retroperitoneales metastásicos. Con menor frecuencia, el diagnóstico inicial puede realizarse durante un estudio de fertilidad de una pareja en la que el hombre presente oligospermia. Síntomas pulmonares, como dolor torácico, tos o disnea, solo aparecen en caso de diseminación hematológica extensa a los pulmones. El aumento importante de la hCG sérica puede provocar ginecomastia. La diseminación linfática de un cáncer testicular de células germinales se detecta en la TC abdominal al observar ganglios de más de 1 cm interaortocavos en tumores primarios del lado derecho y periaórticos izquierdos en tumores primarios del lado izquierdo. La afectación ganglionar por debajo del diafragma constituye el estadio II, y la diseminación por encima del diafragma a los ganglios linfáticos mediastínicos o supraclaviculares constituye el estadio III. La diseminación hematológica a los pulmones, el hígado, los huesos o el cerebro también se clasifica como estadio III.

DIAGNÓSTICO

En cualquier paciente con una masa palpable u orquialgia persistente debe sospecharse un cáncer de testículo.⁴ Los antecedentes de criptorquidia o el dolor en el flanco aumentan la probabilidad de cáncer. En el diagnóstico diferencial hay que considerar epididimitis, hidrocele (que puede ser secundario al cáncer), torsión o varicocele. La ecografía testicular es el método diagnóstico de elección en todos los casos de sospecha. Las masas intratesticulares hipoeocógenas son casi siempre malignas y deben ser remitidas a un urólogo (fig. 190-1).

La evaluación de posibles metástasis depende de los signos y síntomas, así como de que la histología sea de seminoma o no seminoma. Deben realizarse anamnesis, exploración física y determinación de hCG y AFP séricas, además de una TC abdominal. Debe practicarse sistemáticamente una radiografía de tórax o una TC torácica en los tumores no seminomatosos y en los seminomas en estadio II. Las metástasis ganglionares pélvicas son raras en ausencia de criptorquidia, cirugía escrotal previa, vasectomía y cirugía de hernia inguinal. La PET no está indicada, y la TC o la RM cerebral solo en presencia de signos o síntomas del sistema nervioso central. La determinación de la hCG y la AFP séricas debe repetirse tras la orquiectomía. La persistencia de la elevación de la AFP o la hCG indica diseminación metastásica, que requiere quimioterapia incluso aunque no se aprecien metástasis en la TC



FIGURA 190-1. Actitud ante una masa escrotal u orquialgia. AINE, antiinflamatorio no esteroideo.

o en la exploración física. La semivida de la hCG es de 18 a 24 h, y la de la AFP, de 5 días. Por tanto, en un paciente con una cifra de AFP preorquiectomía de 1.000 ng/ml en estadio clínico I curado solo con la orquiectomía, la AFP puede tardar 6 semanas en normalizarse. No es necesario precipitarse con el inicio de quimioterapia en estos casos.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Es imprescindible una cuidadosa exploración testicular. Los testículos se palpan suavemente entre el pulgar y el segundo o tercer dedos, con el paciente de pie o en decúbito supino. Los pacientes curados de su cáncer de testículo tienen una probabilidad del 1 al 2% de desarrollar un segundo cáncer de células germinales, sin relación con el primero, en el testículo contralateral. Deben ser instruidos en la autoexploración. La exploración del testículo restante por el médico debe formar parte habitual del seguimiento.

Enfermedad localizada y regional Seminomas

Alrededor del 70% de los seminomas se diagnostican inicialmente en estadio clínico I. Los factores de riesgo de micrometástasis son: tamaño mayor de 4 cm o afectación de la *rete testis*. La ausencia de ambos hallazgos da lugar a tasas de curación del 95% solo con la orquiectomía. En presencia de uno de estos hallazgos anatomopatológicos, las tasas de curación son también excelentes, del 80%, solo con la orquiectomía. Otras opciones son un ciclo único de carboplatino o radioterapia.¹¹ La recomendación más habitual en todos los seminomas en estadio clínico I consiste en vigilancia, con anamnesis y exploración física, hCG y AFP séricas y, sobre todo, TC abdominal (con TC pélvica si estuviera indicada) cada 4 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y anualmente los años 3 a 5. Los pacientes que recidivan durante la vigilancia mantienen tasas de curación del cáncer de casi el 100% mediante radioterapia abdominal o poliquimioterapia con cisplatino.

Tumores de células germinales no seminomatosos

Los pacientes diagnosticados en estadio clínico I pueden tratarse inicialmente solo con orquiectomía y observación, linfadenectomía retroperitoneal (LR) o un ciclo único de poliquimioterapia con bleomicina + etopósido + cisplatino (BEP). Las tres opciones pueden lograr tasas de curación del 98 al 100%. Los protocolos de vigilancia varían. La mayoría de las recidivas se producen durante el primer año, por lo que recomendamos determinación de la hCG y la AFP séricas, anamnesis y exploración física cada 2 meses, y radiografía PA de tórax y TC abdominal cada 4 meses. Todos estos estudios se repiten después cada 6 meses durante el segundo año y anualmente del tercero al quinto año. Los factores de riesgo de recidiva durante el seguimiento son la invasión vascular en la pieza de orquiectomía o la presencia de carcinoma embrionario como tipo celular predominante. La LR debe realizarse, a ser posible, en un centro terciario mediante un procedimiento con conservación neural para prevenir la eyaculación retrógrada. Los pacientes en estadios II o III con gran masa tumoral se tratan con poliquimioterapia con cisplatino. La enfermedad en estadio II clínico con poca masa tumoral (ganglios de 1-3 cm) se suele tratar mediante una LR.

Quimioterapia en enfermedad diseminada

El objetivo de la poliquimioterapia con cisplatino es la curación, que se logra con la quimioterapia inicial en el 70% de los casos. El régimen combinado BEP

en tres o cuatro ciclos es la quimioterapia estándar para el cáncer de testículo diseminado. Los pacientes pueden estratificarse, en función de la elevación de la hCG y la AFP séricas y de la presencia de metástasis viscerales no pulmonares, en las categorías de bajo riesgo (tasa de curación del 90% con tres ciclos de BEP), riesgo intermedio (tasa de curación del 75% con tres o cuatro ciclos de BEP) y alto riesgo (tasa de curación del 50 al 60% con cuatro ciclos de BEP).⁵

Los tratamientos de segunda o tercera línea también son potencialmente curativos, bien sea con quimioterapia de rescate en dosis estándar (ifosfamida + cisplatino + paclitaxel o vinblastina) o con carboplatino en dosis altas + etopósido, seguidos de trasplante de células madre de sangre periférica.¹² Las tasas de curación oscilan entre el 25 y el 85%, dependiendo de que la quimioterapia sea de segunda o de tercera línea y de las características del paciente, entre ellas el que se trate de un tumor seminomatoso o no seminomatoso.⁶⁻⁸ Algunos pacientes seleccionados con recidiva localizada pueden ser candidatos a procedimientos quirúrgicos de rescate, como la LR. La recidiva tardía después de los 2 años es poco frecuente, pero puede darse en el 2 al 3% de los pacientes que han alcanzado la remisión completa. Esta suele manifestarse por una elevación de la AFP sérica. La actitud más adecuada es la evaluación en busca de posibles metástasis y su resección quirúrgica, si es factible. La quimioterapia con derivados del platino puede lograr remisiones transitorias, pero pocas curaciones.

PRONÓSTICO

El cáncer testicular es el tumor sólido más curable, con tasas de supervivencia a los 10 años, incluidos los estadios I, II y III, del 95%, y del 80% en los casos de enfermedad diseminada que requieran quimioterapia. Sin embargo, el precio de la curación son las posibles secuelas en los supervivientes.⁹ Entre ellas están las neoplasias malignas secundarias a la quimioterapia o la radioterapia, y los problemas cardiovasculares,^{10,11} así como la ototoxicidad con acúfenos e hipoacusia para frecuencias altas, la infertilidad y los problemas psicosociales.¹² Sin embargo, la mayoría de los supervivientes trabajan a tiempo completo y llevan una vida saludable y productiva. No se debe denegar la quimioterapia combinada curativa con platino a los pacientes con enfermedad metastásica debido a estas complicaciones tardías. Sin embargo, es fundamental que mantengan hábitos saludables; esto incluye no fumar, hacer ejercicio, evitar la obesidad, y cuidar la presión arterial y el perfil lipídico, que representan factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y de neoplasias secundarias. El hipogonadismo con testosterona baja puede aumentar el riesgo de síndrome metabólico, que constituye otro factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Actualmente se está investigando la susceptibilidad genómica al desarrollo de complicaciones tardías con la quimioterapia combinada con derivados del platino.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Mead GM, Fossa SD, Oliver RT, et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:241-249.
- A2. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol.* 2011;22:1054-1061.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

191

CÁNCER DE PRÓSTATA

ERIC J. SMALL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna no cutánea más frecuente en hombres en EE. UU., con una incidencia aproximada de 160.000 casos anuales y 27.000 fallecimientos. Está marcada discrepancia entre las tasas de incidencia y mortalidad refleja la gran heterogeneidad clínica de la enfermedad, que varía desde tumores poco activos, sin gran repercusión clínica, hasta fenotipos rápidamente letales.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del cáncer de próstata diagnosticado clínicamente está directamente relacionada con la detección sistemática mediante el antígeno prostático específico (PSA). Cuando no se disponía de pruebas de PSA, cada año se registraban 19.000 nuevos casos de cáncer de próstata anuales en EE. UU.; esta cifra llegó a 84.000 en 1993 y alcanzó un máximo de unos 300.000 nuevos casos en 1996; una vez agotada la oleada inicial de pacientes sometidos a cribado, la incidencia disminuyó hasta una tasa estable de 180.000 casos anuales. En 2012, la U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF) lanzó una recomendación en contra del empleo rutinario del cribado con el PSA. A partir de ese momento se observó una disminución sustancial del cribado con PSA, con la consiguiente disminución de la tasa de biopsias de próstata y de la incidencia del cáncer de próstata. También se ha observado un desplazamiento de la enfermedad hacia grados y estadios más avanzados en el momento del diagnóstico. Entre los factores de riesgo de cáncer de próstata¹ están la edad avanzada, los antecedentes familiares, la etnia afroamericana, el tabaco, la obesidad y factores dietéticos. Aunque se calcula que más del 50% del riesgo interindividual de cáncer de próstata puede atribuirse a factores genéticos, ninguno de ellos explica más del 10% de los casos (v. «Biopatología»). Los estudios epidemiológicos indican que factores nutricionales, como un menor consumo de grasas y un mayor consumo de proteínas de soja, podrían ejercer un efecto protector frente al desarrollo del cáncer de próstata. La incidencia de cáncer de próstata en afroamericanos casi duplica la observada en norteamericanos blancos. El cáncer de próstata se diagnostica en los afroamericanos en estadios más avanzados, y la supervivencia específica de la enfermedad es menor en esta población. Una revisión sistemática de datos publicados entre 2000 y 2017 llegó a la conclusión de que el tabaco aumenta el riesgo de cáncer de próstata según la mayoría de los estudios de casos y controles. El tabaco se asocia a edad más avanzada, hallazgos anatomopatológicos adversos y enfermedad más agresiva. Se trata de un factor de riesgo modificable que sigue actuando 10 años después de abandonarlo. Aunque no se ha demostrado de forma concluyente, la actividad física logra beneficios en cuanto a progresión de la enfermedad y resultados del tratamiento. La vasectomía previa, la actividad sexual y la hipertrofia prostática benigna (HPB) no aumentan el riesgo de cáncer de próstata.

El estudio Global Surveillance of Trends in Cancer Survival (CONCORD-3), realizado entre 2000 y 2014, recogió información individual de los pacientes de 332 registros poblacionales de 71 países y halló una supervivencia neta a los 5 años para el cáncer de próstata del 70 al 100%. La supervivencia media era al menos del 90% en EE. UU. y otros 22 países.²

BIOPATOLOGÍA

El cáncer de próstata es más frecuente en los familiares de hombres con cáncer de próstata de aparición temprana. Aunque se han identificado muchas anomalías genéticas, tanto con pérdida como con ganancia de función, ninguna de ellas se encuentra en más del 10% de los pacientes con cáncer de próstata localizado. Se han observado mutaciones de genes reparadores del ADN, como *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* y *CHEK2*, en la línea germinal del 12% de los hombres con cáncer de próstata metastásico, incidencia muy superior a la del 1,8% descrita para *BRCA2* en el cáncer de próstata localizado.³ La existencia de alteraciones genómicas que se producen tanto al principio como al final de la evolución del cáncer de próstata ha permitido clasificar estos tumores en subtipos moleculares.⁴ Más adelante, los cánceres de próstata pueden ir acumulando alteraciones genómicas adicionales, que parecen ser específicas del subtipo primario, y que pueden condicionar la aparición o no de metástasis.

Aproximadamente la mitad de los cánceres de próstata muestran reordenamientos genéticos,⁵ incluidos algunos que pueden fusionar promotores o potenciadores de genes sensibles a los andrógenos, como *TMPPRSS2* (proteasa transmembrana, serina 2), con factores de transcripción *ETS* (*E-26*) oncogénos, como *ERG* (gen relacionado con *ETS*). Las fusiones de genes conducen a la sobreexpresión de estos factores de transcripción oncogénos.

La testosterona es necesaria para el mantenimiento de un epitelio prostático normal y sano, pero también es un prerrequisito para el desarrollo del cáncer de próstata. Los cánceres de próstata expresan niveles altos de receptores de andrógenos (RA), y la señalización a través de los RA promueve el crecimiento, la progresión y la invasión del cáncer de próstata. La inhibición de esta señalización, generalmente mediante la reducción quirúrgica o farmacológica de los niveles de testosterona, produce apoptosis e involución del cáncer de próstata. Sin embargo, con el tiempo, la terapia de supresión androgénica (TSA) pierde eficacia clínica. Es frecuente que en estos pacientes se produzca una amplificación de los RA, que hace que el cáncer responda a niveles muy bajos de andrógenos u otros ligandos de los RA. Otras fuentes adicionales de ligando son los andrógenos producidos a través de vías accesorias por la glándula suprarrenal y el incremento de los reguladores enzimáticos de las vías de síntesis de andrógenos dentro de las células de cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). Se han identificado variantes de empalme del RA constitucionalmente activas e independientes del ligando, por lo que este podría ser otro mecanismo para el desarrollo de resistencia hormonal. Los depósitos metastásicos de CPRC contienen a menudo aberraciones del RA, y de los genes *ETS*, de *TP53* y de *PTEN* (el 40-60% de los pacientes), así como aberraciones de las vías de reparadoras del ADN en casi un 20%. El desarrollo de resistencia a la inhibición intensa de la señalización de andrógenos puede estar asociado con la aparición de CPRC agresivo y letal con diferenciación neuroendocrina. No se sabe si esto refleja un proceso de transdiferenciación o de selección clonal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con enfermedad en estadio temprano, confinada al órgano, están asintomáticos. Los síntomas miccionales obstructivos (retardo miccional, chorro intermitente, disminución de la fuerza del chorro) suelen reflejar una enfermedad localmente avanzada con compresión de la uretra o el cuello vesical, aunque estos síntomas pueden ser indistinguibles de los de la HPB (capítulo 120). Los tumores localmente avanzados también pueden provocar hematuria y hematospermia. El cáncer de próstata diseminado a los ganglios linfáticos pélvicos regionales puede causar, en ocasiones, edemas de las extremidades inferiores o molestias en la zona pélvica y perineal. Las metástasis más frecuentes son las óseas, que a menudo son asintomáticas, pero también pueden causar dolor intenso y constante. Las metástasis óseas pueden ocasionar fracturas patológicas o compresión de la médula espinal. Aunque las metástasis viscerales son raras como presentación inicial del cáncer de próstata, está aumentando la incidencia de metástasis pulmonares, hepáticas, pleurales, peritoneales y del sistema nervioso central en pacientes ya tratados.

DIAGNÓSTICO

Más del 60% de los pacientes con cáncer de próstata están asintomáticos, y el diagnóstico se realiza tan solo por un nivel elevado de PSA en el cribado. La detección de algún nódulo palpable en el tacto rectal (TR), que es la siguiente presentación clínica más común, es otro motivo para realizar una biopsia. Con mucha menor frecuencia, el cáncer de próstata se diagnostica en fase avanzada, con síntomas miccionales obstructivos, molestias pélvicas o perineales, edema de las extremidades inferiores o lesiones óseas sintomáticas.

El pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata se correlaciona con el grado histológico y la extensión (estadio) de la enfermedad. Más del 95% de los cánceres de próstata son adenocarcinomas, y a menudo son multifocales. Aunque es poco frecuente, se identifica cada vez más una variante neuroendocrina, debido a una mayor conciencia de su existencia, pero también a consecuencia del desarrollo de resistencia a la terapia de supresión androgénica (TPA). El grado histológico (Gleason) de los adenocarcinomas varía de 3 a 5; la puntuación final se calcula sumando las puntuaciones del patrón más observado y del segundo más frecuente. Cada vez se emplean más los grados de riesgo de Gleason, que definen cinco grupos de riesgo según la puntuación de Gleason.⁶ El nuevo sistema de clasificación corrige algunas de las limitaciones de la clasificación original de Gleason y ayuda a distinguir de forma más refinada los grupos pronósticos.

Cribado

El papel del cribado sigue siendo controvertido.⁷ Aunque el cribado mediante el PSA aumenta claramente la detección del cáncer de próstata y lo identifica en estadios más precoces, se sigue debatiendo su utilidad para reducir las tasas de mortalidad del cáncer de próstata. Aunque la mortalidad total por cáncer de próstata ha disminuido en la era del cribado, no hay pruebas directas de que exista una relación causal. En el estudio Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP), realizado en el Reino Unido, no se hallaron diferencias de mortalidad por cáncer de próstata tras una mediana de seguimiento de 10 años entre consultorios médicos asignados aleatoriamente a que realizaran una determinación única de cribado con PSA en los pacientes que cumplieran los requisitos y consultorios médicos en los que se realizaba solo el seguimiento convencional, pero sí que aumentó la detección de cáncer de próstata de bajo riesgo. La conclusión del estudio fue que sus hallazgos no apoyaban la realización de cribado poblacional con el PSA en ese momento.⁸ La USPSTF llegó a la conclusión, tras analizar sistemáticamente la información disponible, de que el cribado con el PSA podría reducir ligeramente el riesgo de muerte por cáncer de próstata en algunos hombres; sin embargo, muchos hombres sufrirán posibles daños, como falsos positivos que requieran pruebas adicionales y, posiblemente, una nueva biopsia de próstata, sobrediagnósticos y sobretratamientos, además de complicaciones del tratamiento, como la incontinencia y la disfunción eréctil.⁹

Aunque en la actualidad algunas organizaciones recomiendan el cribado mediante el PSA, la USPSTF ha desaconsejado el cribado sistemático desde 2012. Actualmente, la USPSTF recomienda informar a los hombres de 55 a 69 años sobre los posibles beneficios y riesgos del cribado con el PSA, para que puedan decidir individualmente.⁸ No se ha investigado específicamente el cribado de hombres con alto riesgo de desarrollar cáncer de próstata (antecedentes familiares y afroamericanos). Los individuos cuyo padre presente mutaciones de la línea germinal en la vía de reparación del ADN deben ser derivados a un asesor genético para evaluar la necesidad de pruebas genéticas y, en caso de positividad, considerar el cribado. Aunque el TR tiene baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer de próstata, cuando se biopsian nódulos o áreas induradas se encuentra cáncer en el 50% de los casos. El nivel de PSA presenta una sensibilidad mucho mayor, pero su especificidad es baja, porque trastornos como la HPB y la prostatitis pueden dar lugar a falsos positivos del PSA. Empleando un umbral de PSA de 4 ng/ml se detectan el 70-80% de los tumores. La precisión lograda es mucho mayor cuando se emplean umbrales de PSA específicos por edades. De este modo, en hombres de 40 a 49 años se considera anormal un PSA mayor de 2,5; en hombres de 50 a 59 años, un PSA mayor de 3,5; en hombres de 60 a 69 años, un PSA mayor de 4,5; y en pacientes de 70 a 79 años, el PSA no debería superar los 6,5 ng/ml. La determinación de la fracción de PSA que circula sin unirse a otras proteínas (porcentaje de PSA libre) puede ayudar a distinguir entre un cáncer de próstata y procesos benignos; en pacientes

con niveles de PSA de 4 a 10 ng/ml, el porcentaje de PSA libre parece ser un predictor independiente de cáncer de próstata: un valor de corte de PSA libre inferior al 25% puede detectar el 95% de los cánceres, evitando un 20% de biopsias innecesarias. Para detectar precozmente el cáncer de próstata, hay que realizar una biopsia transrectal guiada por ecografía cuando el nivel de PSA esté elevado, cuando el porcentaje de PSA libre sea inferior al 25%, cuando se observe alguna alteración en el TR o, cada vez más, cuando se observe una puntuación PI-RADS sugestiva de alta probabilidad de cáncer. Generalmente se realiza una biopsia ampliada (preferiblemente hasta seis biopsias en cada lado). En pacientes de alto riesgo se toman muestras también de las vesículas seminales.⁹ La biopsia guiada por resonancia magnética multiparamétrica de la próstata¹⁰ puede obtener mejores resultados que la biopsia guiada por ecografía,¹¹ llegando a una precisión del 94% en la detección de tumores de próstata localizados.

Estadificación

El estadio clínico depende de la extensión de la enfermedad. El estadio T1 corresponde a un cáncer de próstata no palpable, detectable solo mediante examen anatomopatológico, descubierto incidentalmente tras una resección transuretral por una hipertrofia benigna (T1a y T1b) o en una biopsia realizada debido a una elevación de la cifra de PSA (T1c). El estadio T2 corresponde a tumores palpables que parecen estar confinados en la glándula prostática (T2a en un lóbulo o T2b en los dos lóbulos), y el estadio T3 corresponde a tumores con extensión a través de la cápsula prostática (T3a si esta es focal o T3b si afecta a las vesículas seminales). Los tumores T4 son los que invaden estructuras vecinas, como el cuello vesical, el esfínter urinario externo, el recto, los músculos elevadores del ano o la pared de la pelvis. Las metástasis a distancia afectan sobre todo a los huesos, aunque ocasionalmente pueden aparecer metástasis viscerales. La gammagrafía ósea y la tomografía computarizada abdominopélvica suelen ser normales en pacientes con enfermedad localizada y con niveles de PSA por debajo de 10 ng/ml. Cada vez se emplea más la tomografía funcional por emisión de positrones, con ¹⁸F-fluoruro sódico, ¹⁸F-fluoridolovina, ¹¹C-colina o antígeno prostático específico, para identificar depósitos metastásicos no detectados con otras pruebas en pacientes con enfermedad localizada de alto riesgo, antes del tratamiento local definitivo, aunque ninguno de estos métodos ha sido validado por el momento.

PREVENCIÓN

Los ensayos aleatorizados han demostrado que la vitamina C y el selenio no son efectivos para prevenir el cáncer de próstata, y que la suplementación con vitamina E aumenta el riesgo de cáncer de próstata en un 17%. El uso de inhibidores de la 5 α -reductasa (tanto finasterida como dutasterida) reduce inequívocamente el riesgo de desarrollar cáncer de próstata.¹² Sin embargo, este enfoque no se ha generalizado, debido sobre todo a sus efectos secundarios, en especial la disfunción sexual.

TRATAMIENTO

Tto

Cáncer de próstata localizado

Principios del tratamiento

Las principales opciones terapéuticas para los hombres con cáncer de próstata localizado son: 1) la vigilancia activa;¹¹ 2) la prostatectomía radical retropúbica o perineal, con o sin radioterapia postoperatoria sobre los márgenes de la próstata y la pelvis; 3) la radioterapia externa, y 4) la braquiterapia (implantes permanentes o temporales de semillas radiactivas), con o sin radioterapia externa sobre los márgenes de la próstata y la pelvis.¹²

El tratamiento debe individualizarse teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente, su esperanza de vida, la probabilidad de curación y las preferencias personales, basadas en una buena comprensión de la morbilidad potencial de cada opción terapéutica.¹³ Cada vez se recomienda más un abordaje multidisciplinar que integra la cirugía, la radioterapia y la supresión androgénica, sobre todo en pacientes de alto riesgo. Aunque la TSA juega un papel complementario importante de la radioterapia, o en algunos casos tras la prostatectomía (v. más adelante), la supresión androgénica preoperatoria no resulta útil.

El cribado con el PSA ha permitido la detección precoz de un gran número de tumores no palpables, para los cuales los métodos clínicos de estadificación convencionales resultan inadecuados. Por ello, se da menos importancia al estadio clínico y más a la suma de Gleason o al grupo de riesgo de Gleason, a la cifra de PSA y a otros factores predictivos. Otro dato clínico con valor pronóstico es el porcentaje de muestras positivas en la biopsia. Se han desarrollado y validado modelos pronósticos a partir de varias variables, con los que se han desarrollado nomogramas simples o calculadoras de riesgo en Internet que pueden utilizarse para asesorar a los pacientes. Se han desarrollado varios clasificadores genómicos¹⁴ que proporcionan información adicional a los esquemas de clasificación clínica respecto al riesgo de recurrencia o de metástasis, o a la supervivencia específica por cáncer.

Enfermedad de riesgo bajo o intermedio

La vigilancia activa es una opción cada vez más importante en los hombres con enfermedad de bajo riesgo.¹⁵ La vigilancia estrecha del PSA y las biopsias repetidas identifican a los pacientes que no van a requerir tratamiento local.¹⁵

En series amplias de vigilancia activa, entre el 50 y el 75% de los pacientes cuidadosamente seleccionados no llegan a requerir nunca tratamiento local. En pacientes con enfermedad de riesgo intermedio se consideran como tratamientos de referencia la radioterapia y la cirugía. En un estudio aleatorizado realizado con pacientes menores de 75 años con cáncer de próstata en estadio clínico T1b, T1c o T2, la prostatectomía radical redujo significativamente el riesgo relativo de muerte por cáncer de próstata y la mortalidad global en un 40% (reducción absoluta del riesgo del 11%) a los 18 años de seguimiento, en comparación con los pacientes no tratados. El mayor beneficio se observó en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio.¹⁶ Las reducciones en cuanto a progresión y metástasis también fueron significativas. Los efectos adversos sobre la calidad de vida difirieron entre ambas estrategias (se observó más disfunción sexual e incontinencia después de la prostatectomía radical y más obstrucción urinaria con la vigilancia activa), pero fueron de magnitud similar. En otro ensayo aleatorizado, ni la prostatectomía radical ni la radioterapia externa superaron a la vigilancia activa en el cáncer de próstata clínicamente localizado detectado por la cifra de PSA en cuanto a muertes específicas por cáncer de próstata o mortalidad global a los 10 años. Sin embargo, más del 75% de los pacientes presentaban enfermedad de bajo riesgo (Gleason 6) y más del 50% de los sujetos asignados a vigilancia activa acabaron siendo sometidos a prostatectomía radical o radioterapia.¹⁷ En un tercer estudio sobre cáncer de próstata localizado, la prostatectomía radical no redujo significativamente la mortalidad por todas las causas ni por cáncer de próstata en comparación con la observación tras al menos 12 años de seguimiento, aunque el estudio solo logró reclutar el 37% de su inscripción prevista, y el 34% de los inscritos presentaban enfermedad de bajo riesgo. Según este estudio, es posible que pudieran haberse beneficiado los pacientes con un PSA superior a 10 ng/ml y posiblemente los pacientes con tumores de riesgo intermedio o alto.¹⁸

Los procedimientos de conservación neural y las técnicas de disección minuciosa han disminuido el riesgo de incontinencia urinaria y disfunción eréctil postoperatorias. Se ha descrito incontinencia urinaria postoperatoria en menos del 10% de los casos. La disfunción eréctil postoperatoria depende de diversos factores, como la edad del paciente, la función eréctil preoperatoria, la extensión del cáncer y de si se realizó un procedimiento de conservación neural. En general, se citan tasas de disfunción eréctil del 10 al 50%. Las prostatectomías laparoscópicas asistidas por robot han ganado popularidad, pero, aunque la duración de la estancia hospitalaria se ha reducido, no se ha demostrado que disminuyan los efectos secundarios urinarios o sexuales, y la tasa algo menor de complicaciones postoperatorias se ve contrarrestada por una tasa más alta de extirpación tumoral incompleta, puesta de manifiesto por márgenes quirúrgicos positivos.¹⁹

Muchos centros están sustituyendo la radioterapia externa por radioterapia de intensidad modulada hipofraccionada, que emplea 19 sesiones de 3,4 Gy en vez de 39 sesiones de 2 Gy cada una. Los estudios aleatorizados muestran resultados y toxicidades similares.²⁰ Otra opción es la radioterapia conformada tridimensional. El empleo previo y simultáneo de TPA junto con la radioterapia, seguida de privación androgénica adyuvante, mejora los resultados en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio y alto. En pacientes con cáncer de riesgo intermedio se puede plantear la irradiación de los ganglios linfáticos pélvicos y de 4 a 6 meses de TPA neoadyuvante/concomitante/adyuvante.

La braquiterapia, que consiste en la colocación directa de semillas radiactivas permanentes o temporales en la próstata, es adecuada en casos de enfermedad intracapsular sin extensión transcapsular significativa;¹⁶ de lo contrario, debe combinarse con radioterapia externa.

Enfermedad de alto riesgo

Los pacientes con factores de riesgo adversos (Gleason de 8 a 10, PSA > 10, estadio T3) presentan un alto riesgo de metástasis ganglionares y micrometástasis, y generalmente son tratados o bien mediante prostatectomía radical seguida de radioterapia adyuvante, si está indicada, o bien mediante radioterapia combinada con privación de andrógenos.

En los pacientes tratados de entrada con cirugía y en cuya prostatectomía se observa invasión de la cápsula, márgenes quirúrgicos positivos o invasión de una vesícula seminal, la radioterapia postoperatoria inmediata (adyuvante) mejora la supervivencia libre de progresión bioquímica y el control local. Del mismo modo, en pacientes con afectación microscópica de los ganglios linfáticos, la TPA inmediata prolonga la supervivencia en comparación con la TPA aplazada hasta que se detecten metástasis óseas.

En pacientes de alto riesgo sometidos a radioterapia primaria, la combinación con la privación androgénica es superior a la radioterapia sola.²¹ En un estudio de cohortes retrospectivo realizado en 12 centros médicos terciarios de EE. UU. y Noruega, los pacientes con cáncer de próstata con puntuación de Gleason de 9 a 10 que fueron tratados con radioterapia externa reforzada con braquiterapia más TPA presentaron una mortalidad específica por cáncer de próstata significativamente más baja y un tiempo hasta metástasis a distancia más prolongado que los tratados con prostatectomía radical, radioterapia externa y TPA.¹⁷

En conjunto, los estudios sugieren que 4 meses de privación androgénica tras la radioterapia pueden mejorar el control local y prolongar la supervivencia libre de progresión en pacientes de riesgo intermedio, y que la privación androgénica a largo plazo (hasta 3 años) prolonga el control local, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia total en pacientes de alto riesgo, cuando se comparan con la radioterapia sola. Un estudio aleatorizado que comparó 18

meses o 36 meses de TPA junto con radioterapia en pacientes de alto riesgo sugiere que con año y medio de TPA se logran resultados similares que, con 3 años, con menor toxicidad. Los pacientes con enfermedad de alto riesgo deben ser tratados con radioterapia más TPA, salvo que no estén en condiciones médicas de recibir radioterapia. En comparación con la TPA sola, la adición de radioterapia a la TPA mejoró la tasa de supervivencia total a los 7 años del 66 al 74% en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.

Enfermedad recidivante

Tras la prostatectomía radical, el PSA debe hacerse indetectable. Entre el 30 y el 50% de los hombres tratados con radioterapia o prostatectomía presentan datos de recidiva de la enfermedad, evidenciada por niveles crecientes de PSA. El tiempo de duplicación del PSA predice la supervivencia; un tiempo de duplicación más corto (< 3-6 meses) indica una mayor probabilidad de enfermedad sistémica. La localización de la recidiva puede determinarse a menudo mediante la tomografía por emisión de positrones con fluciclovina.¹⁸ La radioterapia secundaria o de «rescate» es eficaz para controlar la recidiva; un estudio aleatorizado de fase III, controlado con placebo, ha demostrado la superioridad de añadir 24 meses de terapia antiandrogénica con bicalutamida a la radioterapia de rescate, en comparación con la radioterapia más placebo, con respecto a la incidencia de desarrollar enfermedad metastásica, a la supervivencia específica por cáncer de próstata y a la supervivencia total en hombres con enfermedad recidivante después de la prostatectomía.¹⁹

Aunque la TPA, por sí sola, controla fácilmente los niveles de PSA, se desconoce si prolonga la vida en pacientes con recidiva del PSA aislada. La TPA intermitente, que generalmente consiste en 12 meses de tratamiento seguidos de un tiempo de descanso antes de reanudar, es una opción en pacientes con enfermedad no metastásica y ha demostrado que retrasa el desarrollo de resistencia a la castración en un estudio aleatorizado en fase III en pacientes con recidiva tras radioterapia primaria.²⁰

Enfermedad avanzada

En pacientes diagnosticados de cáncer de próstata metastásico, el tratamiento básico es la TPA, que logra una mejoría sintomática y una regresión de la enfermedad en alrededor del 80 al 90% de los pacientes.¹⁹ La TPA también se puede conseguir mediante la orquiectomía o mediante la castración médica con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), como acetato de leuprolida o acetato de goserelina. Aunque la radioterapia prostática no mejora la supervivencia en todos los hombres con enfermedad metastásica, sí que parece observarse una mejoría de supervivencia en el subgrupo de pacientes con baja carga metastásica.²¹

Algunos agonistas de la LHRH provocan un empeoramiento transitorio de los signos y síntomas durante la primera semana de tratamiento, debido a que se producen unos picos de hormona luteinizante y testosterona, que alcanzan su máximo a las 72 h; por ello, debe administrarse un antiandrogénico (flutamida, bicalutamida o nilutamida) con la primera inyección de LHRH para prevenir una exacerbación del tumor. La castración médica se produce en 4 semanas. La duración de la sensibilidad hormonal es de 5 a 10 años en el cáncer de próstata con ganglios positivos o localizado de alto riesgo (o recidivante), pero se aproxima más a los 36 meses en pacientes con enfermedad metastásica florida. En pacientes con enfermedad de alto riesgo, la adición de docetaxel (75 mg/m² cada 3 semanas durante seis ciclos) prolonga significativamente la supervivencia en alrededor de un 40% en comparación con la TPA sola.²² Se observa una magnitud de beneficio similar con la adición de acetato de abiraterona, un inhibidor de la síntesis de andrógenos.²³

Cáncer de próstata resistente a la castración

Por lo general, la primera manifestación de resistencia a la privación de andrógenos es el aumento del PSA en el contexto de niveles de testosterona de castración. Esta situación se ha denominado *cáncer de próstata resistente a la castración* (CPRC). Aproximadamente en el 15% de los pacientes, la interrupción del tratamiento con el antiandrogénico (flutamida, bicalutamida, nilutamida), manteniendo el tratamiento con un agonista de la LHRH, produce una disminución del PSA que puede asociarse con una mejoría sintomática y puede persistir durante 4 meses o más. Si la retirada del antiandrogénico falla, se pueden realizar manipulaciones hormonales secundarias, como la administración de ketoconazol o estrógenos. El sipuleucel-T es un producto de las células dendríticas autólogas que ha demostrado prolongar la vida²⁴ y es útil en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no tengan dolor oncológico, metástasis viscerales, enfermedad rápidamente progresiva o necesidad de esteroides sistémicos.

Como se señaló anteriormente, la amplificación del RA es un hecho frecuente en el CPRC. Por ello, nuevos fármacos inhibidores de la señalización androgénica han logrado grandes mejoras en la proporción de respuestas, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general. Se ha demostrado que los fármacos que inhiben esta vía de señalización, bien sea reduciendo la cantidad de ligando (como el inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, acetato de abiraterona), o actuando sobre el receptor (como enzalutamida, un antagonista directo del RA), aumentan la supervivencia de los pacientes con CPRC metastásico, retrasan la progresión de la enfermedad y de los síntomas, y retrasan el tiempo hasta algún episodio relacionado con el esqueleto.²⁵ Entre

los pacientes con CPRC no metastásico, la supervivencia libre de metástasis y el tiempo de progresión sintomática fueron significativamente más largos con apalutamida, un inhibidor competitivo del receptor de andrógenos, que con placebo.²⁶ Aunque no se han comparado directamente, la abiraterona y la enzalutamida parecen tener una eficacia similar, y se está investigando la secuenciación o la combinación óptima de ambos fármacos.

Más adelante puede ser eficaz el tratamiento con regímenes quimioterápicos, como docetaxel o mitoxantrona asociados a corticosteroides. Los ensayos aleatorizados en fase III han demostrado la superioridad del docetaxel sobre la mitoxantrona, por lo que docetaxel-prednisona se considera actualmente el abordaje terapéutico estándar en pacientes con CPRC metastásico.²⁰ Después del tratamiento con docetaxel, los pacientes que sigan siendo candidatos a quimioterapia adicional pueden ser tratados con cabazitaxel, un fármaco que ha demostrado prolongar la vida en este grupo de pacientes.²⁷

El radio 223 es un agente emisor de partículas α que es absorbido en las lesiones metastásicas óseas del cáncer de próstata y que ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con diseminación de predominio óseo, sin metástasis viscerales.²⁸

Se está investigando su secuenciación y combinación óptimas con otros agentes. Se está probando el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata en función de su estratificación molecular. En torno al 20% de los pacientes con CPRC son portadores de mutaciones en las vías de reparación del daño del ADN; estos pacientes responden bien a los inhibidores de la poli(adenosina difosfato [ADP]-ribosa) polimerasa, aunque aún no se conoce su impacto sobre la supervivencia.²¹ El desarrollo de resistencia a la inhibición enérgica de la señalización de andrógenos puede estar asociado con la aparición de CPRC agresivo y letal, con diferenciación de células pequeñas/neuroendocrina. El carboplatino parece tener actividad en estos casos, y se están evaluando varios fármacos nuevos.

Tratamientos complementarios

Los efectos secundarios más comunes de la privación de andrógenos son disminución de la libido, disfunción eréctil, sofocos, aumento de peso, fatiga, anemia y osteoporosis. Se recomienda el uso de suplementos de vitamina D y calcio. Los bisfosfonatos y el denosumab reducen la pérdida mineral ósea. Los sofocos pueden tratarse con cierto éxito con venlafaxina, recomendaciones sobre dieta y ejercicio, y control de los niveles de glucosa y colesterol. El ácido zoledrónico o el denosumab están indicados en pacientes con CPRC con metástasis óseas, porque ambos reducen la incidencia de episodios relacionados con el esqueleto. Un ensayo aleatorizado en fase III de denosumab frente a ácido zoledrónico demostró la superioridad del denosumab.²⁹

Muchos pacientes con cáncer de próstata avanzado tienen dolor óseo o alteraciones funcionales que afectan negativamente a su calidad de vida, por lo que los cuidados paliativos son un componente necesario del tratamiento. Además de los analgésicos habituales, los glucocorticoides sirven como antiinflamatorios y pueden aliviar el dolor óseo. En los pacientes con metástasis óseas generalizadas y dolor que no se controle adecuadamente con analgésicos o radioterapia local, se puede administrar samario-153 o radio-223 por vía intravenosa; estos agentes se concentran de forma selectiva en las metástasis óseas y pueden aliviar eficazmente el dolor.

El abordaje terapéutico de los pacientes con cáncer de próstata se detalla en la [tabla 191-1](#).

PRONÓSTICO

En general, la tasa de supervivencia sin progresión del PSA a los 10 años es del 70 al 80% para los tumores bien diferenciados, tanto los tratados con radioterapia como con cirugía; del 50 al 70% para los tumores de riesgo intermedio, y del 30% para los tumores de alto riesgo. En pacientes con un nivel de PSA en ascenso después de la prostatectomía radical son variables pronósticas importantes el tiempo transcurrido hasta que el PSA se hace detectable, la suma de Gleason en la prostatectomía y el tiempo de duplicación del PSA. La probabilidad de metástasis óseas a los 7 años oscila entre el 20% para los pacientes de buen pronóstico y el 80% para los de mal pronóstico. Los pacientes requieren vigilancia periódica y un seguimiento médico estrecho.

En pacientes con enfermedad ganglionar microscópica, la tasa de supervivencia a los 10 años se aproxima al 80% en los tratados con privación de andrógenos. La mediana del período de supervivencia en hombres tratados con privación de andrógenos para la enfermedad metastásica establecida varía de 2 a 6 años. La mediana de supervivencia para los hombres con CPRC metastásico supera los 3 años. Los pacientes con diferenciación de células pequeñas/neuroendocrinas u otras características adversas, como metástasis hepáticas, tienen generalmente una supervivencia mediana menor de 2 años.

ORIENTACIONES FUTURAS

Los marcadores moleculares no solo pueden identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar enfermedad progresiva, sino que también sirven como objetivos terapéuticos. Además, la caracterización genómica de los subtipos de cáncer de próstata facilitará el desarrollo de terapias ajustadas al riesgo. Una mejor comprensión de la biología del RA nos ayudaría a desarrollar terapias hormonales específicas y a usar de forma más racional los fármacos existentes.

TABLA 191-1 PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

EXTENSIÓN DEL CÁNCER	OPCIONES TERAPÉUTICAS
Confinado al órgano: bajo riesgo (generalmente T1 o T2, GS = 7, PSA < 10 ng/ml)	Vigilancia activa Prostatectomía radical Radioterapia externa sobre la próstata Braquiterapia
Confinado al órgano: riesgo intermedio (generalmente T2, GS = 7, PSA = 10-20 ng/ml)	Vigilancia activa Prostatectomía radical Radioterapia externa sobre la próstata y eventualmente sobre la pelvis, con o sin TPA Braquiterapia
Confinado al órgano: alto riesgo (generalmente T3, GS > 7, PSA > 20 ng/ml)	Prostatectomía radical (con radioterapia adyuvante, si fuera necesario) Radioterapia externa sobre la próstata y la pelvis (generalmente con TPA) Braquiterapia más radioterapia (generalmente con TPA)
Nivel ascendente de PSA tras el tratamiento local	TPA: monoterapia con antiandrógeno o TPA combinada Radioterapia de rescate con o sin bicalutamida (en pacientes con prostatectomía previa) Prostatectomía radical de rescate (en pacientes con radioterapia previa) Vigilancia Tratamientos en investigación
Ganglios positivos	TPA Radioterapia pélvica o prostática + TPA Tratamientos en investigación
Metastásico: cáncer de próstata hormonorrefractario no tratado	TPA Abiraterona Enzalutamida Sipuleucel-T Docetaxel Cabazitaxel Apalutamida Radio-223 Tratamientos en investigación

GS, puntuación de Gleason; PSA, antígeno prostático específico; TPA, terapia de privación androgénica.

A17. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:107-118.
 A18. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:417-428.
 A19. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:895-903.
 A20. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392:2353-2366.
 A21. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737-746.
 A22. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1163-1177.
 A23. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:352-360.
 A24. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:338-351.
 A25. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411-422.
 A26. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamida in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2465-2474.
 A27. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368:138-148.
 A28. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamida in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187-1197.
 A29. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamida in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371:424-433.
 A30. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamida treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:1408-1418.
 A31. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376:1147-1154.
 A32. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213-223.
 A33. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377:813-822.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014;384:2027-2035.
 A2. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the CAP randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:883-895.
 A3. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;362:1-12.
 A4. Pron G. Prostate-specific antigen (PSA)-based population screening for prostate cancer: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2015;15:1-64.
 A5. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, et al. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review of the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;319:1914-1931.
 A6. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;378:1767-1777.
 A7. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1192-1202.
 A8. Goodman PJ, Tangen CM, Darke AK, et al. Long-term effects of finasteride on prostate cancer mortality. *N Engl J Med.* 2019;380:393-394.
 A9. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:132-142.
 A10. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer—29-year follow-up. *N Engl J Med.* 2018;379:2319-2329.
 A11. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1415-1424.
 A12. Wilt TJ, Brar MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:203-213.
 A13. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet.* 2016;388:1057-1066.
 A14. Incrocci L, Wortel RC, Alemany WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1061-1069.
 A15. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1047-1060.
 A16. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:464-474.

TUMORES MALIGNOS DE LOS HUESOS, SARCOMAS Y OTRAS NEOPLASIAS DE TEJIDOS BLANDOS

ROBIN L. JONES

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TUMORES ÓSEOS PRIMARIOS

DEFINICIÓN

Los tumores óseos primarios se originan en los componentes celulares normales del hueso y pueden metastatizar. Estos tumores raros tienen una incidencia anual de 1,8 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y representan solo el 0,2% de todos los cánceres.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con tumores óseos primarios malignos o benignos pueden acudir con dolor, edema y, a veces, fractura patológica del hueso afectado. El paciente debe ser derivado a un ortopedista especializado en oncología si el estudio de imagen revela un tumor óseo primario maligno a fin de realizar una biopsia diagnóstica. Una biopsia mal realizada puede hacer que un tumor resecable mediante rescate del miembro se transforme en un tumor que precise amputación. El estudio de imagen del tumor primario consiste en radiografía simple, resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada (TC). En el estudio de imagen, los tumores malignos suelen mostrar bordes irregulares y mal definidos, una amplia zona de transición, signos de destrucción de la cortical, reacción perióstica y extensión a los tejidos blandos. La estadificación ha de incluir una TC y una gammagrafía ósea.

PRINCIPALES TUMORES ÓSEOS MALIGNOS PRIMARIOS

El mieloma múltiple, que es la neoplasia ósea primaria maligna más frecuente, se expone en el capítulo 178.

Osteosarcoma

El osteosarcoma, el sarcoma óseo más frecuente, representa el 35% de todos los tumores óseos primarios. Esta enfermedad sigue una distribución etaria bimodal, con una incidencia máxima antes de los 20 años y un segundo pico después de los 60.¹ Alrededor del 60% de los casos se dan en hombres. Los asientos primarios más habituales en el grupo más joven son las metáfisis de los huesos largos de las extremidades, en especial la extremidad distal del fémur y las proximales de tibia y húmero. En los adultos mayores, los asientos anatómicos primarios varían más.

La mayoría de los casos son esporádicos, pero la incidencia aumenta entre las familias con deleciones de genes de la línea germinal, como la proteína del retinoblastoma (el 60% de los casos), *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni, el 40% de los casos) o, rara vez, genes de la *helicasa de ADN RecQ* (síndrome de Rothman-Thompson, Werner o Bloom). La radiación previa y la enfermedad de Paget (cap. 233) también constituyen factores de riesgo, sobre todo en el grupo de mayor edad.

Los osteosarcomas contienen, en el examen histopatológico, cantidades variables de sustancia osteoide, así como cartilago y tejido fibroso. El aspecto radiológico típico es una mezcla de lesiones osteoblásticas y osteolíticas con elevación del periostio.

TRATAMIENTO

Tto

Antes de que se introdujera la poliquimioterapia, la supervivencia global de los pacientes con osteosarcoma localizado variaba entre el 10 y el 20%.¹ Con el abordaje multidisciplinar actual, la resección quirúrgica completa y la poliquimioterapia, la supervivencia global de los pacientes llega al 65%.² El tratamiento suele consistir en quimioterapia neoadyuvante seguida de resección quirúrgica y luego quimioterapia adyuvante. La mayoría de los pacientes pueden aspirar a una cirugía de rescate del miembro en lugar de la amputación. En los pacientes menores de 40 años, la pauta más habitual de quimioterapia consiste en metotrexato, doxorubicina y cisplatino. El porcentaje de necrosis tumoral (> 90%) después de la quimioterapia neoadyuvante tiene carácter pronóstico.

PRONÓSTICO

El resultado de los pacientes con osteosarcoma metastásico es malo.³ Algunos pacientes con enfermedad solitaria u oligometastásica se someten a una cirugía con intención curativa, pero la base de la evidencia se limita a estudios retrospectivos. Se pueden plantear diversas pautas de quimioterapia de rescate, como gemcitabina/docetaxel e ifosfamida/etopósido (v. tabla 169-4).

Condrosarcoma

Los condrosarcomas, el segundo sarcoma óseo más frecuente (el 25% de los casos), se caracterizan por una diferenciación maligna del cartilago hialino. La incidencia máxima sucede entre las décadas quinta y séptima de la vida. La pelvis y las extremidades proximales de fémur y húmero son los asientos primarios más comunes, y los pacientes acuden por edema y/o dolor de larga duración. El 15% de los condrosarcomas se originan en osteocondromas periféricos preexistentes y albergan mutaciones del gen de la exostosis (*EXT*). El 85% restante ocupa un lugar central, y algunos se originan en endocondromas previos. La mayoría de los condrosarcomas (90%) son de grado bajo o intermedio, pero el 10% de los tumores de grado alto poseen una capacidad metastásica muy superior.

La distinción anatomopatológica entre el condrosarcoma de bajo grado y los endocondromas centrales benignos resulta complicada, pero un tamaño superior a 5 cm y la ubicación axial obligan a sospechar malignidad. En el estudio de imagen, estos tumores manifiestan a veces un aspecto mixto esclerótico y lítico.

TRATAMIENTO

Tto

La resección quirúrgica completa con márgenes limpios es el pilar del tratamiento de todos los condrosarcomas (sea cual sea su grado). Estos tumores son bastante insensibles a la radiación y la quimioterapia, pero estas modalidades se pueden plantear en el ámbito paliativo.⁴ Debe fomentarse la participación en ensayos clínicos.

Sarcoma de Ewing

El sarcoma de Ewing representa el 16% de los sarcomas óseos. Estos tumores tienen una translocación característica entre los factores de transcripción de la familia *EWS* y *ETS*. La translocación más corriente [$t(11;22)(q24;q12)$] entre *EWSR1* y *FLI1* se da en el 85% de los casos, pero también se encuentran otros genes de fusión.

La incidencia máxima tiene lugar en la segunda década de la vida, pero el 20% afecta a pacientes mayores. Esta enfermedad aflige sobre todo a blancos de origen europeo. Los pacientes acuden con una enfermedad sistémica, caracterizada por fiebre baja intermitente, leucocitosis y anemia. El sarcoma de Ewing manifiesta predilección por la región diafisaria de los huesos largos, la pelvis y las costillas.

En el estudio de imagen, estos tumores suelen afectar, además, a los tejidos blandos y muestran un aspecto permeable o «en sacabocados» y una reacción perióstica multies-

tratificada en «piel de cebolla». El dictamen anatomopatológico especial es fundamental para el diagnóstico, en particular para distinguir el sarcoma de Ewing de otros tumores de células azules pequeñas y redondas.

TRATAMIENTO

Tto

La supervivencia de los pacientes con sarcoma de Ewing que solo reciben terapia local es del 10-20%. La introducción de la poliquimioterapia ha mejorado enormemente los resultados, con una tasa de supervivencia sin acontecimientos del 70% a los 5 años.⁵ Una de las pautas más utilizadas contiene vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida alternando con ifosfamida y etopósido (v. tabla 169-4). Los pacientes suelen recibir quimioterapia neoadyuvante, seguida de cirugía/radiación y luego quimioterapia adyuvante.⁵

El resultado de los pacientes con enfermedad metastásica es malo. Se pueden utilizar algunas terapias de rescate, entre ellas ciclofosfamida/topotecán, irinotecán/temozolomida y gemcitabina/docetaxel.

METÁSTASIS ÓSEAS

Las metástasis óseas son una causa importante de morbilidad relacionada con el cáncer, por lo que su prevención y tratamiento oportunos resultan esenciales para una asistencia clínica óptima. El cáncer de mama (cap. 188) en las mujeres y el de próstata (cap. 191) en los hombres son los tumores que más metastatizan en los huesos. Otros tumores que suelen dar metástasis óseas son los cánceres de pulmón (cap. 182), tiroides (cap. 213), tracto gastrointestinal (cap. 184) y riñón (cap. 187).

Los pacientes acuden con dolor localizado o referido y, a veces, una fractura patológica. La radiografía simple revela lesiones blásticas (típicas del cáncer de próstata) o líticas (p. ej., mieloma; cap. 178). No obstante, la mayoría de las metástasis óseas tienen un aspecto mixto. Se realizará una serie ósea a todo paciente con metástasis óseas conocidas o que refieran dolor óseo para identificar otras posibles lesiones metastásicas. La TC o la RM ayudan a determinar el riesgo de fractura. La gammagrafía ósea también permite averiguar la extensión de las metástasis óseas y evaluar la respuesta al tratamiento, pero podría resultar negativa en tumores, como el mieloma, que causan lesiones exclusivamente líticas. Si los pacientes no manifiestan síntomas y corren un riesgo bajo de metástasis óseas, no se recomienda ningún cribado sistemático.

TRATAMIENTO

Tto

Las fracturas patológicas o las lesiones con riesgo inminente de fractura suelen tratarse mediante fijación quirúrgica. Las lesiones dolorosas sin riesgo de fractura se combaten con radiación de haz externo. La dexametasona (dos comprimidos de 4 mg de dexametasona al menos 1 h antes de iniciar la radiación y luego todos los días durante 4 días después de la radioterapia) puede reducir el riesgo de rebote doloroso asociado a la radiación.⁶ La terapia paliativa sistémica de las metástasis óseas se atenderá a las guías estándar para el tipo específico de tumor, y el tratamiento puede incluir bisfosfonatos (cap. 230), denosumab, y endocrinoterapia y/o quimioterapia.

Prevención

El tratamiento con bisfosfonatos prolonga el tiempo hasta un primer acontecimiento óseo en pacientes con cáncer de mama (cap. 188), cáncer de próstata (cap. 191) y mieloma (cap. 178).⁷ No se han definido aún la pauta o la duración óptimas de la terapia.

SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS

DEFINICIÓN

Los sarcomas, tumores malignos de origen mesodérmico, representan el 1% de todos los cánceres del adulto. Estos tumores de tejido conectivo asientan en casi cualquier lugar anatómico. Además, son muy heterogéneos, pues existen más de 80 subtipos histológicos diferentes, cada uno con una biología y un comportamiento clínico únicos.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., la incidencia de los sarcomas de tejidos blandos y huesos es de unos 15.000 casos al año. Los sarcomas rara vez ocurren en adultos, pero representan el 15% de los cánceres pediátricos. Entre los pacientes con alto riesgo de sarcomas se encuentran quienes padecen síndrome de Li-Fraumeni (cap. 171), retinoblastoma (cap. 395), neurofibromatosis (cap. 389), tumores malignos de la vaina del nervio periférico, tumores del estroma gastrointestinal (GIST; cap. 184) y poliposis familiar (cap. 184) (tumor desmoide intraabdominal). La radioterapia previa (p. ej., cáncer de mama, cáncer de cuello uterino o linfoma) también aumenta el riesgo de sarcoma en el campo radiado. La exposición ocupacional a los cloruros de polivinilo se asocia a un riesgo mayor de angiosarcomas hepáticos. El linfedema crónico también representa un factor de riesgo para el angiosarcoma (síndrome de Stewart-Treves). No obstante, la gran mayoría de los sarcomas tienen carácter esporádico, y no se descubre ningún factor de riesgo.

BIOPATOLOGÍA

Los sarcomas se agrupan según su cariotipo sea complejo (p. ej., leiomiomasarcoma, sarcoma pleomorfo indiferenciado y angiosarcoma) o simple. Los tumores de cariotipo más simple son los sarcomas asociados a la translocación (liposarcoma mixoide, sarcoma sinovial y sarcoma de Ewing) y los que tienen mutaciones específicas de cinasas (en particular, el GIST), alteraciones genéticas simples (amplificaciones de *CDK4* y *MDM2* en el liposarcoma desdiferenciado) y con activación de genes (pérdida de *INI1* en los tumores rabdoideos, *NF1* en el tumor maligno de la vaina del nervio periférico). Los avances en el conocimiento de la biología molecular de estos tumores han mejorado la clasificación de estos cánceres y también, en ciertos subtipos, su terapia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La diversidad de los asientos anatómicos primarios y su rareza, así como la heterogeneidad de los subtipos histológicos, dificultan el diagnóstico y el tratamiento de los sarcomas. Aun dentro de un subtipo concreto (p. ej., leiomiomasarcoma), las manifestaciones clínicas destacan por su heterogeneidad. El comportamiento clínico varía desde un tumor indolente que crece durante decenios (p. ej., liposarcoma bien diferenciado) hasta enfermedades muy agresivas que ponen la vida en peligro (p. ej., angiosarcoma). Los pacientes con sarcomas en las extremidades suelen presentar una masa indolora de crecimiento lento, aunque conviene señalar que los tumores benignos de tejidos blandos centuplican los sarcomas de tejidos blandos.

La distribución anatómica de los sarcomas de tejidos blandos es la siguiente: extremidades inferiores, 40%; extremidades superiores, 20%; abdomen/pelvis, 20%; tronco, 10%, y cabeza y cuello, 10%. El torrente circulatorio es la vía principal de diseminación, y los sarcomas muy rara vez se extienden a los ganglios linfáticos. Entre los subtipos notables que se propagan a los ganglios linfáticos se encuentran el epitelioides, el de células claras y ciertos sarcomas vasculares.

El estudio de imagen inicial del presunto sarcoma debe incluir el tumor primario. La RM se utiliza en los sarcomas de las extremidades, la pared torácica y la cabeza y cuello. La TC se emplea para evaluar sarcomas abdominales y pélvicos, y también para definir la presencia de metástasis en los pulmones y los huesos.

Se realizará una biopsia con aguja gruesa de la masa para establecer el diagnóstico histológico de sarcoma de tejidos blandos.⁶ El trayecto de la biopsia se efectuará en la misma dirección de la incisión futura. Dados los retos del diagnóstico histopatológico, la aspiración con aguja fina carece de utilidad en el diagnóstico de los sarcomas localizados de tejidos blandos (salvo, quizá, en el GIST).

Debido a su anatomía patológica heterogénea, se necesita un examen especializado para confirmar el diagnóstico de sarcoma. En numerosos estudios se ha documentado una discrepancia habitual entre los anatomopatólogos a la hora del diagnóstico de los sarcomas de tejidos blandos, principalmente debido a la rareza y la profunda heterogeneidad de estos tumores. Los subtipos histológicos más habituales son el GIST, el sarcoma pleomorfo indiferenciado, el leiomiomasarcoma y el liposarcoma.

TRATAMIENTO

Tto

Es importante que todo paciente con el diagnóstico de sospecha de sarcoma sea evaluado por un equipo multidisciplinar experimentado antes de iniciar el tratamiento. Las intervenciones quirúrgicas incorrectas pueden tener un impacto negativo en el resultado.

Debido a su rareza, heterogeneidad y gama diversa de asientos anatómicos primarios, la atención de prácticamente todos los pacientes con sarcoma corresponde a un equipo multidisciplinar especializado. El pilar del tratamiento de los sarcomas localizados es la resección quirúrgica completa con márgenes limpios; la cirugía conservadora de las extremidades más la radiación proporciona resultados similares a los de la amputación en los tumores de las extremidades.

Se dispone de una evidencia sólida a favor de la radiación neoadyuvante/adyuvante en sarcomas de tejidos blandos voluminosos y de alto grado de extremidades y tronco. La radiación neoadyuvante ofrece la ventaja de una dosis más baja, un tamaño de campo más pequeño y, en consecuencia, menos fibrosis y edema, pero, en un ensayo aleatorizado, la terapia neoadyuvante se asoció a una tasa de complicaciones de la herida mayor que la de la radiación adyuvante.⁷

En los sarcomas retroperitoneales, algunos expertos abogan por un enfoque quirúrgico agresivo, incluida la resección de las estructuras adyacentes incluso en ausencia de una invasión clara; los datos retrospectivos indican tasas de control local favorables frente a los controles históricos. En la actualidad, se está evaluando la utilidad de la radiación neoadyuvante en los sarcomas retroperitoneales potencialmente operables.

La utilidad de la quimioterapia neoadyuvante/adyuvante frente a los sarcomas de tejidos blandos de extremidades y tronco, que no son voluminosos ni de alto grado, sigue suscitando controversia. La quimioterapia neoadyuvante/adyuvante confiere una ventaja de supervivencia en el rabdomiosarcoma embrionario y el sarcoma de Ewing. En un reciente ensayo de pacientes con sarcomas de tejidos blandos de alto grado de extremidades o tronco con un tamaño superior a 5 cm, en el que se aleatorizó la quimioterapia neoadyuvante estándar (epirubicina/ifosfamida) o adaptada al tipo histológico, la quimioterapia neoadyuvante estándar

confriró una ventaja significativa, a juzgar por la supervivencia sin recidivas y global tras una mediana de seguimiento de 12,3 meses.⁸

A pesar del tratamiento óptimo, el 50% de los pacientes con sarcomas localizados de tejidos blandos de alto grado experimentan recidivas/metástasis. El resultado de los pacientes con sarcomas metastásicos de tejidos blandos es malo: supervivencia global mediana de unos 12-18 meses. El pilar del tratamiento de la enfermedad metastásica es la quimioterapia paliativa.⁸ Sin embargo, ciertos pacientes con tumores poco voluminosos, asintomáticos e indolentes se pueden someter, en principio, a una vigilancia activa. En los pacientes con enfermedad solitaria u oligometastásica se podría plantear una terapia local que incluyera cirugía, radiación, ablación y técnicas de embolización. La base de la evidencia a favor de la cirugía en el entorno metastásico se limita a pequeños estudios retrospectivos con un seguimiento reducido.

La terapia paliativa de primera línea suele consistir en un régimen basado en una antraciclina (v. tabla 169-4). En un ensayo aleatorizado se notificó una tasa de respuesta significativamente mayor, una supervivencia libre de progresión más prolongada, pero ninguna diferencia significativa en la supervivencia global con doxorubicina e ifosfamida en comparación con doxorubicina sola.⁹ Por consiguiente, la combinación de doxorubicina e ifosfamida suele reservarse para pacientes con enfermedades sintomáticas de evolución rápida.

En ciertos subtipos histológicos, las terapias específicas que cabe plantear son paclitaxel para el angiosarcoma; inhibidores de la aromatasa para el sarcoma del estroma endometrial y el leiomiomasarcoma de bajo grado; preparados antiangiogénicos (pazopanib/sunitinib) en el sarcoma alveolar de tejidos blandos y el tumor fibroso solitario, e inhibidores de ALK en tumores miofibroblásticos inflamatorios con mutación de *ALK*. Estas opciones ilustran una vez más la complejidad del tratamiento de los pacientes con sarcoma y la necesidad de un abordaje multidisciplinar experimentado.

Hoy se dispone de múltiples opciones de terapia sistémica de segunda línea.⁹ Por ejemplo, en un ensayo aleatorizado se comprobó que la combinación de gemcitabina y docetaxel resulta preferible a la gemcitabina sola. En otro ensayo aleatorizado de pacientes con sarcoma avanzado y pretratado de tejidos blandos se determinó que la combinación de gemcitabina más dacarbacina se toleraba bien y proporcionaba una supervivencia global y libre de progresión significativamente mayor que con la dacarbacina sola.¹⁰ Además, se han realizado varios ensayos en fase III. Entre los pacientes con liposarcoma y leiomiomasarcoma avanzados y pretratados, el tratamiento con trabectedina ofrece una supervivencia libre de progresión significativamente más larga (mediana de 4,2 frente a 1,5 meses, respectivamente), pero no se advierten diferencias significativas en la supervivencia global frente al tratamiento con dacarbacina,¹¹ mientras que la administración de eribulina en lugar de dacarbacina comporta una supervivencia global significativamente más larga (mediana de 13,5 frente a 11,5 meses, respectivamente) a pesar de la ausencia de diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión.¹² En los pacientes con sarcomas avanzados y pretratados, la supervivencia mediana libre de progresión es de 4,6 meses con pazopanib (un inhibidor multidiana de la tirosina cinasa) frente a 1,6 meses con un placebo, pero la supervivencia global no se prolonga de manera significativa.¹³

PRONÓSTICO

Del 50 al 60% de los pacientes con sarcoma localizado se curan con un tratamiento óptimo. No obstante, los sarcomas abarcan una gama de diferentes enfermedades de pronóstico variable. El riesgo de recidiva varía en función del grado, el tamaño, la ubicación anatómica, la profundidad y el subtipo histológico del tumor. Además, el asiento anatómico primario también puede revestir importancia; por ejemplo, el resultado de la resección de un sarcoma cutáneo es excelente, mientras que el pronóstico de un sarcoma cardíaco es muy sombrío.

El resultado de los pacientes con metástasis es malo: supervivencia global mediana de unos 12-18 meses. De todas maneras, la variación es considerable y depende del volumen de enfermedad metastásica, el subtipo histológico y la ubicación. En ciertos subtipos histológicos, en particular el GIST (v. más adelante), la introducción de una terapia sistémica eficaz ha mejorado claramente los resultados. No obstante, en la mayoría de los sarcomas, los tratamientos actuales han mejorado la supervivencia mediana de 12 meses hasta aproximadamente 18-20 meses.

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son el tumor mesenquimatoso más frecuente del tracto gastrointestinal. El 82-87% de los casos se caracterizan por mutaciones activadoras de *KIT* o *PDGFRA*.¹⁰ Las mutaciones con ganancia de función de los receptores KIT y PDGFRA determinan una activación constitutiva e independiente del ligando de las vías de señalización. La mayoría de los GIST expresan CD117 y DOG1. El 70% también expresan CD34.¹¹

Los GIST ocurren en todo el tracto gastrointestinal, en particular el estómago o el intestino delgado.¹² Suelen ser tumores vasculares y a menudo se manifiestan por sangrado digestivo o de la cavidad abdominal. Los efectos compresivos del GIST explican

el dolor abdominal o la obstrucción intestinal; a veces, el tumor se palpa durante la exploración física. Sin embargo, la mayoría de los GIST se detectan en el estudio de imagen o durante la exploración quirúrgica.

TRATAMIENTO

Tto

La cirugía es el pilar terapéutico de los tumores localizados,¹³ pero los pacientes con alto riesgo de progresión precisan tratamiento adyuvante con imatinib,¹⁴ un inhibidor de la tirosina cinasa que proporciona beneficios duraderos y clínicos a un elevado porcentaje de pacientes. En los pacientes cuyos GIST recidiven o no respondan, el sunitinib o el regorafenib ofrecen un beneficio sostenido.

TUMORES DESMOIDES/FIBROMATOSIS AGRESIVA

La fibromatosis desmoide es una proliferación fibroblástica monoclonal muy rara, caracterizada por un curso clínico impredecible. Este tumor carece de capacidad metastásica, pero invade en los tejidos locales y tiene una tasa elevada de recidiva local. El 80-95% de los tumores desmoides albergan mutaciones del gen en la *catenina β*, lo cual determina una acumulación nuclear de la proteína catenina β.

TRATAMIENTO

Tto

Dada la rareza de este trastorno, la base de la evidencia terapéutica es limitada. De acuerdo con el consenso general, un período de vigilancia activa inicial resulta apropiado para la mayoría de los pacientes asintomáticos, porque a veces se observan regresiones espontáneas. Las opciones de tratamiento local comprenden cirugía, radiación, perfusión de la extremidad y técnicas de ablación. De todas formas, la decisión sobre la terapia local la tomará un equipo multidisciplinar experimentado. El sorafenib prolonga, según se ha comprobado, la supervivencia libre de progresión en los tumores avanzados y refractarios. Las demás terapias sistémicas comprenden tamoxifeno y antiinflamatorios no esteroideos, imatinib, sorafenib, doxorubicina liposómica, vinorelbina y metotrexato/vinorelbina.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer*. 2012;118:5888-5893.
- A2. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:4148-4154.
- A3. Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1463-1472.
- A4. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:114-122.
- A5. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:812-822.
- A6. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:415-423.
- A7. Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol*. 2011;29:2528-2533.
- A8. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:786-793.
- A9. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:1629-1637.
- A10. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:1879-1886.
- A11. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1265-1272.
- A12. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:295-302.
- A13. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors. *N Engl J Med*. 2018;379:2417-2428.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

193

CÁNCERES DE PIEL DE TIPO MELANOMA Y NO MELANOMA

LYNN M. SCHUCHTER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MELANOMA EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones actuales establecen que 1 de cada 28 hombres y 1 de cada 37 mujeres serán diagnosticados de melanoma a lo largo de su vida. En EE. UU. se detectan anualmente 87.110 nuevos casos de melanoma invasivo. Se piensa que la explicación de su creciente incidencia es la mayor exposición a la luz solar, en especial en etapas tempranas de la vida. El melanoma es la principal causa de muerte por enfermedad maligna cutánea, y provoca entre el 1 y el 2% del total de las muertes por cáncer en EE. UU. El melanoma afecta a todos los grupos de edad. La mediana de edad del diagnóstico es de 63 años. Se trata de una enfermedad propia de personas de raza blanca, con una incidencia muy baja en afroamericanos, asiáticos e hispanos.

BIOPATOLOGÍA

La exposición a la luz solar, en especial a la radiación ultravioleta (UV) (cap. 17), se ha implicado fuertemente como factor causal en el desarrollo del melanoma. Los melanomas se originan a partir de los melanocitos, localizados de modo predominante en la capa de células basales de la epidermis, y utilizan la enzima tirosinasa para sintetizar el pigmento melanina, que sirve para proteger del daño UV (cap. 407).

Las mutaciones somáticas en el melanoma primario y en el metastásico afectan principalmente a la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). La carga de mutaciones puntuales aumenta de las lesiones benignas a las lesiones precursoras intermedias del melanoma, con una importante evidencia genética de los efectos de la radiación UV, detectables en todos los estadios evolutivos.¹ Las mutaciones activadoras en *BRAF* pueden hallarse en alrededor del 50% de los melanomas, y el 20% de dichos melanomas se asocian a una mutación en *NRAS*. Hay estudios que han establecido que el melanoma en las membranas mucosas, la piel acra (plantas de los pies, palmas de las manos) y la piel con daño solar crónico (melanoma lentigo maligno) presentan frecuentes mutaciones en *KIT*. Así pues, en los melanomas primarios se encuentran patrones diferenciados de alteraciones genéticas, basados en la localización anatómica y en el alcance de la exposición solar.² El melanoma uveal se asocia a mutaciones en *GNAQ/GNA11*. La monosomía del cromosoma 3 y las mutaciones somáticas en el gen que codifica la proteína asociada a BRCA1 (BAP) en el cromosoma 3 se han correlacionado con peor pronóstico y desarrollo de melanoma metastásico. El descubrimiento de mutaciones somáticas en el melanoma y las vías de transducción de señal aberrantes asociadas ha proporcionado las bases para el desarrollo de la terapia dirigida molecularmente para pacientes con melanoma avanzado.³

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de melanoma incluyen antecedentes familiares de melanoma, cáncer cutáneo previo de tipo melanoma o no melanoma, predisposición genética hereditaria y exposición solar. La exposición artificial a la radiación UV en camas de bronceado es, asimismo, un factor de riesgo de melanoma.⁴ En 2014, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. solicitó que los dispositivos de bronceado en interiores contaran con recuadros de advertencia visibles, en los que se precisara que no deben ser utilizados por menores de 18 años. Las personas de tez clara, pelo rubio o pelirrojo, ojos azules y con pecas, con tendencia a quemarse la piel más que a broncearse, registran mayores tasas de melanoma. La pauta de exposición solar también es importante. La exposición intensa intermitente, más que la exposición solar crónica, comporta un riesgo superior de melanoma.

Las personas con número aumentado de lunares típicos o benignos, lunares atípicos o nevos displásicos (figs. 193-1 y 193-2) también presentan mayor riesgo de melanoma. Los lunares atípicos o los nevos displásicos son importantes lesiones precursoras de melanoma y sirven como marcadores de aumento del riesgo. Por ejemplo, las personas con nevos displásicos tienen una probabilidad del 6% de desarrollar melanoma a lo largo de su vida, y este riesgo crece hasta el 80% en las personas con nevos displásicos y un fuerte componente de antecedentes familiares de melanoma.

Genética hereditaria

Alrededor del 10% de los pacientes con melanoma tienen antecedentes familiares de melanoma. Varios locus cromosómicos determinan la predisposición al melanoma, y el más importante de ellos es el *p16/CDKN2A*, un gen localizado en el cromosoma 9p21. Este gen es integrante de una clase de moléculas que desempeñan un papel fundamental

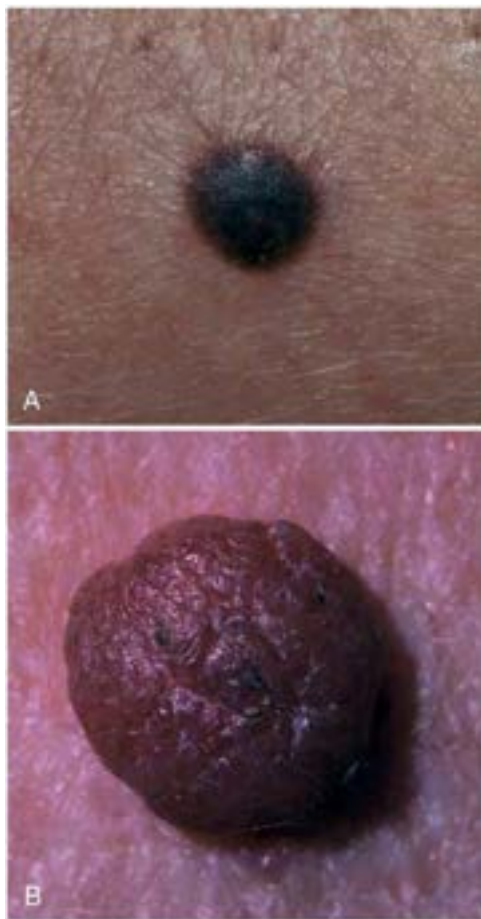


FIGURA 193-1. Nevos. A. Nevo benigno común. B. Nevo dérmico.

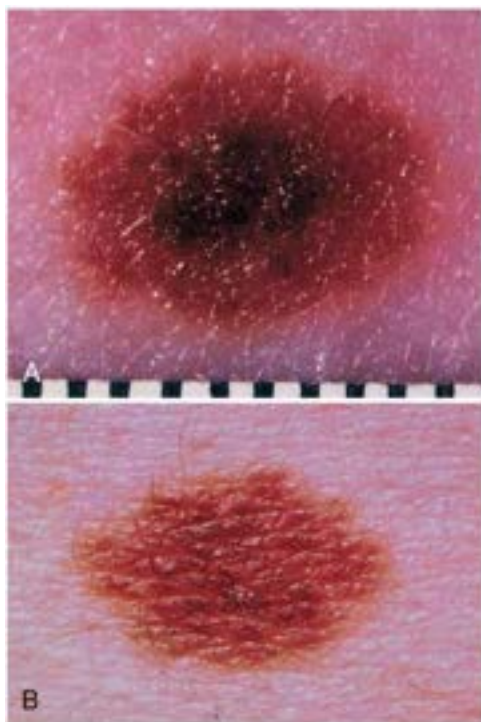


FIGURA 193-2. Nevos displásicos. A y B. Ejemplos de nevos displásicos.

desempeña un papel clave en la pigmentación de la piel y el pelo y, recientemente, se ha correlacionado con predisposición a melanoma. Las personas portadoras del gen del cáncer de mama familiar *BRCA2* presentan riesgo aumentado de melanoma cutáneo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La detección y el reconocimiento tempranos del melanoma son esenciales para la mejora de la supervivencia. Los signos de melanoma inicial se basan en el aspecto clínico de la lesión pigmentada y en cambios en la forma, el color o la superficie de un lunar ya existente. La mayoría de los pacientes refieren un lunar preexistente en la localización del melanoma. El picor, el ardor o el dolor en una lesión pigmentada han de aumentar el nivel de sospecha, aunque los melanomas a menudo no se asocian a molestias locales. El sangrado y la úlcera son signos de melanoma más avanzado. La mayoría de los melanomas son de tonalidades variables de marrón, si bien también los hay negros, azules o rosados. Los elementos esenciales del reconocimiento del melanoma son asimetría, bordes irregulares, variación de color, diámetro mayor de 6 mm y evolución o cambio de una lesión cutánea. El llamado signo «del patito feo» consiste en la identificación de una lesión pigmentada con aspecto diferente del de otras lesiones cutáneas y, en consecuencia, sospechosa.

En el melanoma cutáneo se han diferenciado cuatro subtipos. El melanoma de extensión superficial (MES), que engloba el 70% del total de melanomas, se localiza en cualquier sitio anatómico (fig. 193-3). El melanoma lentigo maligno (MLM), que representa entre el 4 y el 10% del total de melanomas, suele tender a aparecer en piel expuesta al sol de forma crónica en personas mayores, a menudo en la cabeza y el cuello (fig. 193-4). Desde el punto de vista clínico, este subtipo aparece como una lesión macular (plana), con grados variables de color, generalmente marrones. El melanoma nodular (fig. 193-5) supone entre el 15 y el 30% de los melanomas y se manifiesta como una lesión elevada o polipoide, de rápido crecimiento, a menudo azul o negra. Estas lesiones también pueden ser amelánicas y carecer de pigmento, con tonalidad más rosada. Los elementos de reconocimiento citados no siempre están presentes en los melanomas nodulares. El melanoma lentiginoso de las partes acras se manifiesta como lesión plana o nodular de pigmentación oscura, en la palma de la mano, en la planta del pie o en localización subungueal. No se piensa que la luz solar desempeñe un papel causal en esta forma de melanoma. El subtipo histológico no se vincula directamente al comportamiento clínico. Sin embargo, datos recientes indican que el subtipo histológico puede correlacionarse con anomalías genéticas específicas. Por ejemplo, el MES se asocia a una mutación en el gen *BRAF* y el MLM se relaciona con una en *KIT*⁵.

Los melanomas oculares surgen de la capa pigmentada del ojo. El melanoma uveal es la neoplasia maligna intraocular más frecuente en los adultos. Los melanomas también se originan en localizaciones no cutáneas, como el epitelio mucoso del tubo digestivo, el área anorrectal, el aparato genitourinario, y las mucosas nasal y nasofaríngea. Los melanomas de la vulva y la vagina son relativamente inhabituales. En general, los melanomas mucosos se diagnostican en un estado de la enfermedad más avanzado. La base del tratamiento es quirúrgica.

DIAGNÓSTICO

Es necesario obtener una muestra de cualquier lesión cutánea indicativa de melanoma, mediante biopsia con escisión completa, que incluya un borde de 1-2 cm de piel normal y algo de grasa subcutánea. Criterios tanto moleculares como celulares permiten distinguir los nevos comunes de los displásicos. En ocasiones es necesaria una biopsia incisional para las lesiones demasiado grandes como para proceder a su escisión completa. La función de la biopsia de ganglio linfático centinela (BGLC) se explica con detalle en el apartado «Tratamiento». En estas lesiones indicativas de melanoma están contraindicadas técnicas tales como biopsias por afeitado superficial, legrado (curetaje), criocirugía, láser y electrodesecación. Otras lesiones que pueden confundirse con el melanoma son los nevos azules, el carcinoma basocelular (CBC) pigmentado, la queratosis seborreica y los hemangiomas (tabla 193-1).



FIGURA 193-3. Melanoma de extensión superficial.

en la regulación del ciclo celular. De los miembros de familias propensas al melanoma, entre el 25 y el 40% tienen mutaciones en este gen. El riesgo de desarrollo de melanoma cutáneo en una persona portadora de *CDKN2A* es de entre el 30 y el 90% a los 80 años, y varía según la localización geográfica. Las pruebas para detectar mutaciones en el locus *p16/CDKN2A* están disponibles comercialmente, si bien su utilidad clínica es limitada en este momento. La variabilidad genética en el receptor de la melanocortina 1 (*MC1R*)



FIGURA 193-4. Melanoma lentigo maligno.



FIGURA 193-5. Melanoma nodular.

TABLA 193-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS NEVOS COMUNES, LOS DISPLÁSICOS Y LOS MELANOMAS

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS
Nevos adquiridos comunes (lunares)	Tienden a ser pequeños, planos y redondos; su borde es regular, liso y bien definido; el color es homogéneo, generalmente con no más de dos tonos de marrón; aparecen en cualquier localización; las lesiones suelen ser < 6 mm
Nevos displásicos (lunares atípicos)	Aparecen predominantemente en el tronco; tienden a ser grandes, habitualmente > 5 mm, con un componente plano; de modo característico, su borde es impreciso y está mal definido; la forma puede ser redonda, oval o irregular; el color suele ser marrón, aunque en ocasiones está moteado de marrón oscuro, rosa y marrón tostado. Algunas personas solo tienen de 1 a 5 nevos; otras, más de 100
Melanoma	Su borde es más irregular que en los anteriores; las lesiones tienden a ser grandes, a menudo > 6 mm; se nota una notable heterogeneidad de color, que puede ser marrón tostado, marrón oscuro, negro, rosado, rojo, gris, azul o blanco

Factores pronósticos

Como en la mayoría de las neoplasias malignas, el pronóstico del melanoma depende del estadio y la extensión de la enfermedad en la presentación. Para el melanoma localizado, el factor pronóstico más importante es la afectación de los ganglios linfáticos regionales. El factor pronóstico principal relacionado con el tumor primario es la profundidad de la invasión (espesor de Breslow) del melanoma, que se mide en milímetros desde la parte superior de la epidermis a la dermis subyacente. El mayor grosor se asocia al aumento del riesgo de recidiva, afectación de los ganglios linfáticos regionales y muerte por melanoma. Mientras que los pacientes cuyos melanomas presentan un espesor menor de 1 mm tienen una tasa de supervivencia a 10 años del 80-90%, aquellos cuya afectación es mayor de 4 mm tienen una tasa de supervivencia a 10 años de apenas el 40-50%. Otros factores pronósticos negativos relacionados con el melanoma primario son la presencia de úlcera, un nivel de invasión aumentado (nivel de Clark), un elevado índice mitótico y la presencia de satélites microscópicos. La afectación de los ganglios

linfáticos regionales (estadio III) tiene una importante repercusión en la supervivencia, con tasas de supervivencia a 5 años que oscilan entre el 20 y el 70%, dependiendo del número de ganglios afectados. Los pacientes con varios melanomas primarios pueden tener un tiempo de supervivencia similar a los que tienen un único melanoma primario.⁶ Los melanomas que aparecen en las extremidades tienden a tener un mejor pronóstico, propio también de las mujeres en relación con los hombres.

Sistema de estadificación del melanoma

La estadificación y el pronóstico del melanoma se basan en el sistema TNM, en el que la T hace referencia al tumor, la N a los ganglios y la M a la metástasis, actualizado en la octava edición del sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC).⁷ Los estadios I y II indican melanoma primario clínicamente localizado, el estadio III indica afectación regional (ganglios linfáticos o metástasis en tránsito) y el estadio IV corresponde a la enfermedad metastásica más allá de los ganglios linfáticos regionales (en el pulmón, el hígado o el cerebro).

Evaluación del paciente

La evaluación inicial de un paciente con melanoma comprende antecedentes personales, antecedentes familiares, exploración de toda la piel y palpación de ganglios linfáticos (drenantes) regionales. El objetivo es identificar factores de riesgo, signos o síntomas de metástasis, nevos displásicos y melanomas adicionales. Una radiografía de tórax y una prueba de enzimas hepáticas pueden realizarse a discreción del médico. La mayoría de los pacientes con melanoma no tienen enfermedad metastásica a distancia en la presentación. En consecuencia, las evaluaciones extensas con tomografía computarizada (TC) para identificar metástasis a distancia tienen un rendimiento extremadamente bajo y no están indicadas en pacientes asintomáticos. La estadificación más amplia con TC o tomografía por emisión de positrones (PET) puede considerarse en pacientes con enfermedad de alto riesgo (melanoma primario > 4 mm de espesor o enfermedad con ganglios positivos), en los que el riesgo de enfermedad metastásica a distancia es mayor.

TRATAMIENTO

Tto

Una vez que el melanoma se ha diagnosticado, si está localizado, el tratamiento estándar es la escisión quirúrgica de la lesión primaria, con consideración de valoración de la cuenca ganglionar regional mediante biopsia de ganglio linfático centinela (BGLC) (fig. 193-6).

Melanoma primario

Tras el diagnóstico del melanoma, el tratamiento estándar es la escisión quirúrgica. Se han realizado varios ensayos aleatorizados prospectivos destinados a definir la cirugía óptima para el melanoma primario. La extensión de la cirugía depende del espesor del melanoma primario. Las escisiones quirúrgicas grandes ya no son necesarias, y la mayor parte de las escisiones amplias pueden efectuarse con cierre primario, sin injerto cutáneo. Para el melanoma *in situ*, la escisión con un margen de 0,5 cm de piel normal es suficiente. Para los melanomas de menos de 1 mm de espesor, se recomienda un margen de 1 cm. Si el espesor es de entre 1 y 4 mm, el margen aconsejado es de entre 1 y 2 cm. Para melanomas de espesor superior a 2 mm, un margen de resección de 2 cm es suficiente y seguro. En áreas cosméticamente sensibles (cara) o anatómicamente difíciles (orejas, manos), a veces es difícil obtener el margen deseado, aunque, siempre que sea posible, debe conseguirse un margen de al menos 1 cm.

Abordaje de los ganglios linfáticos regionales

Ganglios linfáticos regionales clínicamente normales

El abordaje quirúrgico de los ganglios linfáticos clínicamente normales está determinado por las características del melanoma primario. Hay una relación directa entre el grosor del melanoma y el riesgo de afectación de los ganglios linfáticos regionales.

La BGLC es una técnica que evalúa con precisión si las células de melanoma microscópico afectan a los ganglios linfáticos regionales. La técnica se basa en el principio de que regiones concretas de la piel drenan específicamente a un ganglio linfático inicial en la cuenca ganglionar regional, por medio de una vía organizada de conductos linfáticos aferentes. Esta técnica se aplica inyectando en el sitio del melanoma primario un colorante azul (azul de isosulfano), coloide radiomarcado o ambos. Cuando ambas modalidades se utilizan combinadas, un ganglio centinela puede identificarse en el 98% de los pacientes. La biopsia del ganglio determina con exactitud si las células de melanoma han metastatizado a esa cuenca ganglionar específica.

El mapeo de los ganglios linfáticos centinelas (GLC) se recomienda de manera sistemática para los melanomas de más de 1 mm de espesor. Para los melanomas de espesor menor de 1 mm, la probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos regionales es relativamente baja (del orden del 5%). Por ello, el mapeo de los GLC no se recomienda como procedimiento de rutina para los melanomas delgados, salvo que existan rasgos de pronóstico adverso, como úlcera y/o índice mitótico elevado. La morbilidad de la BGLC es relativamente baja, y la información sobre estadificación resulta valiosa.

La BGLC generalmente se realiza al mismo tiempo que la escisión amplia del tumor primario. Si la BGLC es negativa para el melanoma, no es necesaria

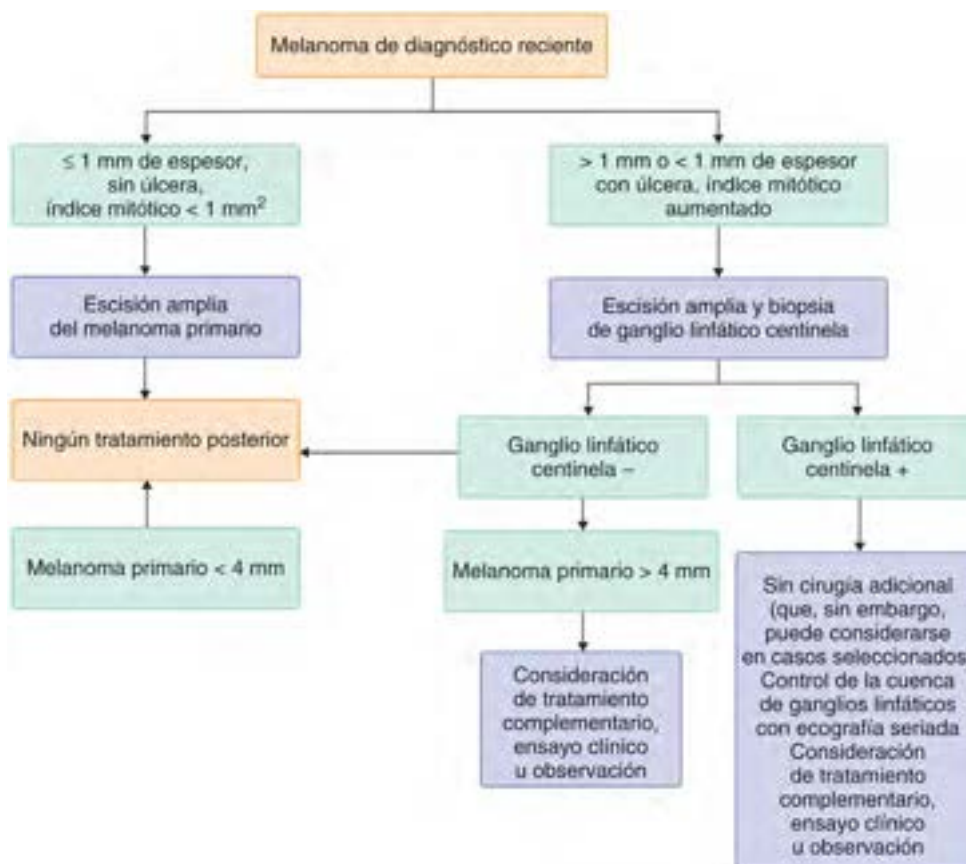


FIGURA 193-6. Algoritmo de tratamiento para el melanoma de nuevo diagnóstico.

la ulterior cirugía de ganglios linfáticos. Hasta hace poco, cuando el melanoma se detectaba en los GLC, se procedía a completar la disección ganglionar. No obstante, basándose en datos recientes, las disecciones de ganglio linfático completas ya no se recomiendan. El MSLT-II es un extenso ensayo clínico que investigó el papel de la disección de ganglio linfático completa, comparado con el de la vigilancia estrecha en pacientes con melanoma GLC-positivo. En este ensayo, 1.934 pacientes con melanoma GLC-positivo fueron aleatorizados a disección de ganglios linfáticos inmediata o a observación de los ganglios mediante control ecográfico. El criterio principal de valoración fue la supervivencia específica del melanoma. La tasa de supervivencia específica del melanoma a 3 años fue similar en los dos grupos (el 86% para ambos, $P = 0,42$ mediante prueba del rango logarítmico). Este estudio muestra que la disección de ganglio linfático completa en pacientes con GLC-positivo no mejora la supervivencia específica del melanoma. Así pues, a los pacientes con melanoma GLC-positivo (estadio III) en la actualidad se les puede ofrecer ecografía seriada de la cuenca linfática regional en vez de cirugía adicional. El mapeo de GLC se considera ahora una importante herramienta de estadificación quirúrgica.⁸

Ganglios linfáticos regionales clínicamente reconocibles

Para pacientes con ganglios linfáticos regionales clínicamente agrandados, la linfadenectomía quirúrgica (terapéutica) es el tratamiento preferido tras la confirmación anatomopatológica del melanoma. El objetivo es conseguir la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo y reducir la morbilidad local de los ganglios linfáticos agrandados.

Tratamiento complementario

El tratamiento complementario posquirúrgico (adyuvante) puede considerarse para pacientes con alto riesgo de recidiva (melanomas ≥ 4 mm de espesor o con enfermedad con ganglios positivos). Estos pacientes tienen una probabilidad de entre el 25 y el 75% de morir por melanoma. En consecuencia, este tratamiento complementario se considera con frecuencia. Para pacientes con melanoma primario de espesor mayor de 4 mm sin afectación de ganglios linfáticos, se consideran el interferón α (IFN- α) adyuvante, el IFN- α pegilado o la observación.⁹ Para pacientes con melanoma en estadio III (con ganglios positivos) resecado, el tratamiento complementario disponible con inmunoterapia o terapia dirigida se aplica en función de la mejora de la supervivencia. Las opciones comprenden terapias anti-PD-1 adyuvantes, por ejemplo, con pembrolizumab o nivolumab, terapia dirigida con dabrafenib y trametinib en el melanoma con mutación en *BRAF*, ipilimumab, ensayo clínico u observación. La dosis aprobada por la FDA de ipilimumab en un contexto adyuvante es alta (10 mg/kg) y, aunque se asocia a mejora de la supervivencia libre de recidiva y la supervivencia global, se relaciona con una sustancial toxicidad inmunomediada. Ello ha limitado el uso generalizado de este abordaje. Los resultados de CheckMate 238, un ensayo en

fase III en el que participaron pacientes con melanoma en estadio III resecado, comparó el anticuerpo anti-PD-1 nivolumab con ipilimumab, y constató que la supervivencia libre de recidiva era mayor con nivolumab que con ipilimumab, y con muchos menos efectos adversos inmunitarios.¹⁰ El nivolumab es actualmente una opción terapéutica para pacientes con melanoma con ganglios positivos, con independencia de si el melanoma tiene una mutación en *BRAF*. El ensayo COMBI-AD evaluó la terapia dirigida con dabrafenib (inhibidor de *BRAF*) más trametinib (inhibidor de *MEK*) en pacientes con melanoma con ganglios positivos con una mutación en *BRAF*. Con una mediana de seguimiento de 2,8 años, las tasas de supervivencia libre de recidiva fueron del 58% en la rama de terapia de combinación y del 39% en la de placebo.¹¹

Basándose en estos resultados, la FDA aprobó el uso de dabrafenib y trametinib para pacientes con melanoma en estadio III con ganglios positivos y con mutación *BRAF* V600 E o K. La eficacia del pembrolizumab como tratamiento complementario para el melanoma en estadio III se demostró en el ensayo KEYNOTE 054, que aleatorizó a 1.019 pacientes a pembrolizumab o a placebo paralelo en 18 dosis. La supervivencia libre de recidiva fue significativamente superior a la del placebo.¹²

En este momento, la opción preferida para pacientes con melanoma en estadio III es el tratamiento con anti-PD-1 durante 1 año, basándose en la seguridad y la tolerabilidad.¹⁰

Tratamiento y evolución del melanoma avanzado (estadio IV)

El melanoma puede metastatizar a casi cualquier órgano, con especial incidencia en el pulmón, la piel, el hígado y el cerebro. Históricamente, el melanoma avanzado ha sido resistente al tratamiento, con opciones terapéuticas eficaces limitadas. No obstante, nuevos abordajes con inmunoterapia y terapia dirigida molecularmente, basados en el perfil de mutaciones somáticas, han dado lugar a 10 fármacos aprobados por la FDA a lo largo de los últimos 5 años para pacientes con melanoma, que han mejorado de manera significativa la supervivencia global en el melanoma metastásico. Entre ellos se cuentan inhibidores potentes y selectivos de la cinasa de *BRAF* y *MEK* en la vía *MAPK* y los compuestos implicados en la inmunoterapia con inhibidores del punto de control inmunitario¹¹ (tabla 193-2). Con estos nuevos abordajes, algunos pacientes pueden curarse, y muchos experimentan sustanciales mejoras de los síntomas y la calidad y la duración de la vida. La mediana de supervivencia global de los pacientes con melanoma diseminado ha aumentado de 9 meses antes de 2011 hasta al menos 2 años.

Los fármacos implicados en estos abordajes de inmunoterapia incluyen el ipilimumab (bloqueante de CTLA-4), que ha demostrado ser mejor que la dacarbacina sola (supervivencia a 3 años del 21 frente a 12%) en el melanoma metastásico no tratado previamente. El ipilimumab, 3 mg/kg i.v. cada 3 semanas para un total de

TABLA 193-2 NUEVOS TRATAMIENTOS PARA EL MELANOMA

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
Dabrafenib	Inhibidor de BRAF
Vemurafenib	Inhibidor de BRAF
Encorafenib	Inhibidor de BRAF
Binimetinib	Inhibidor de MEK
Trametinib	Inhibidor de MEK
Cobimetinib	Inhibidor de MEK
Pembrolizumab	Anticuerpo bloqueante anti-PD-1
Nivolumab	Anticuerpo bloqueante anti-PD-1
Ipilimumab	Inhibidor de CTLA-4
Talimogén laherparepvec	Terapia viral oncolítica

cuatro dosis, está aprobado por la FDA para pacientes con melanoma en estadio III o IV no resecable.¹¹ El tratamiento con ipilimumab provoca reacciones adversas inmunomediadas, como enterocolitis, hepatitis, dermatitis y endocrinopatías, como insuficiencia hipofisaria e hipotiroidismo.¹² La interrupción de las dosis de ipilimumab y los corticosteroides son las bases del tratamiento de este efecto secundario mediado por activación y proliferación de linfocitos T.

Un abordaje nuevo, y clínicamente más eficaz, consiste en bloquear la vía PD-1/PD-L1. La proteína PD-1, un receptor coinhibidor de los linfocitos T, y uno de sus ligandos, PD-L1, desempeñan un importante papel en la capacidad de las células tumorales para eludir la respuesta del sistema inmunitario del huésped.¹³ La FDA ha aprobado dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra PD-1 para el tratamiento del melanoma avanzado metastásico. El nivolumab fue evaluado como tratamiento de primera línea en un estudio aleatorizado en fase III de 418 pacientes, en los que se comparó con dacarbacina. La tasa de supervivencia global a 1 año fue del 72,9% con el nivolumab y del 42,1% con la dacarbacina, y las correspondientes tasas de respuesta objetiva fueron del 40 y el 13,9%.¹⁴ El nivolumab también mostró una mejora de la supervivencia libre de progresión (SLP) en relación con el ipilimumab en un ensayo aleatorizado en fase III de pacientes con melanoma metastásico no tratado.¹⁵

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado bloqueante de PD-1 aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico avanzado. Este fármaco mostró un beneficio en cuanto a supervivencia global en comparación con el ipilimumab en un ensayo aleatorizado en fase III de 834 pacientes con enfermedad avanzada. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria, según una pauta 1:1:1, a recibir pembrolizumab, 10 mg/kg cada 3 semanas o cada 2 semanas, o ipilimumab, 3 mg/kg cada 3 semanas. Las tasas de respuesta y supervivencia para ambos regímenes de pembrolizumab fueron similares, y superiores a las de ipilimumab. Las tasas estimadas de supervivencia a 2 años fueron del 55, el 55 y el 43%, respectivamente.¹⁶

El tratamiento con inhibidores de PD-1 se asocia a reacciones adversas de base inmunitaria, que, sin embargo, son menos frecuentes e intensas que con el ipilimumab. No obstante, episodios de toxicidad pulmonar, inhabituales, pero importantes (neumonitis inmunomediada), que se producen en ocasiones con el uso de inhibidores de PD-1, requieren un cuidadoso control. La expresión tumoral de PD-L1 puede incrementar la tasa de respuesta, aunque no es un biomarcador adecuado de dicha respuesta, ya que los pacientes pueden responder o no, independientemente del estado de expresión de PD-L1.¹⁴ La combinación de inmunoterapia anti-CTLA-4 y anti-PD-1 (doble bloqueo del punto de control) también se ha puesto a prueba en varios ensayos clínicos. En un extenso ensayo clínico aleatorizado en fase III (CheckMate 067), 945 pacientes con melanoma en estadio III y IV no resecable se asignaron a monoterapia con nivolumab, combinación de nivolumab e ipilimumab o ipilimumab solo. En comparación con los datos del ipilimumab, los pacientes tratados con monoterapia o tratamiento combinado registraron mejor SLP. A pesar de que con la combinación se observaron más efectos tóxicos, los resultados en términos de eficacia del tratamiento pueden ser mejores con el uso combinado de ipilimumab y nivolumab en pacientes con melanoma metastásico.¹⁷ Los efectos adversos asociados al tratamiento de grado 3 y 4 se produjeron en el 55% de los pacientes; cabe citar elevación de la alanina aminotransferasa, diarrea y colitis, entre otros efectos adversos relacionados con la inmunidad. La FDA aprobó la combinación de nivolumab e ipilimumab, basándose en las altas tasas de respuesta perdurable y mejora de la supervivencia libre de progresión (SLP), y en que la mayoría de los efectos adversos eran reversibles y manejables.

El descubrimiento de mutaciones genéticas somáticas en el melanoma ha dado pistas para el desarrollo de terapias moleculares dirigidas. La vía MAPK, que se activa en la mayoría de los melanomas por las mutaciones en los genes *BRAF*, *NRAS* y *KIT*, ha constituido el centro de atención de numerosas investigaciones clínicas sobre los inhibidores (quinasas) de la transducción de señal. Todos los pacientes con melanoma cutáneo avanzado deben someterse a evaluación en sus tumores de la presencia o ausencia de mutación en *BRAF*. Las mutaciones activadoras en el gen *BRAF* están presentes en alrededor del 50% de los melanomas. La mutación en *BRAF* identificada con mayor frecuencia

es la V600E. Casi el 80% de las mutaciones en *BRAF* son V600E, mientras que la mayoría de las restantes son V600K.

Los inhibidores de BRAF dabrafenib y vemurafenib han demostrado una intensa actividad antitumoral, con una tasa aproximada de respuesta del 50%. Los inhibidores de BRAF se evaluaron inicialmente como agentes únicos, aunque su combinación con los inhibidores de MEK, el componente de señalización inmediatamente siguiente en sentido descendente en la vía MAPK, ha reemplazado en buena medida al uso en monoterapia, por su mayor eficacia y su mejor perfil de efectos adversos. El ensayo COMBI-D comparó la combinación de dabrafenib y trametinib con dabrafenib y placebo en 423 pacientes no tratados previamente, que tenían melanoma en estadio IIIC o IV no resecable y una mutación activadora *BRAF* V600E o *BRAF* V600K. Las tasas de respuesta globales fueron del 67% en el grupo de dabrafenib-trametinib y del 51% en el tratado solo con dabrafenib. El criterio principal de valoración de SLP fue más prolongado con el tratamiento de combinación. El seguimiento adicional confirmó beneficio en cuanto a SLP y a supervivencia global.¹⁸ El estudio COMBI-V comparó la combinación de dabrafenib y trametinib con vemurafenib en 704 pacientes no tratados previamente. Este estudio abierto determinó una ventaja en cuanto a supervivencia global, con una tasa de supervivencia a 12 meses del 72% en el grupo de combinación y una del 65% en el de vemurafenib solo. La SLP fue de 11,4 meses en el grupo de combinación y de 7,3 meses en el de vemurafenib.¹⁹ El ensayo COBRIM comparó la combinación de vemurafenib más el inhibidor de MEK cobimetinib con vemurafenib solo. La mediana de SLP fue de 9,9 meses con la combinación y de 6,2 meses con vemurafenib solo.²⁰ Más recientemente, la FDA aprobó el uso de encorafenib, un inhibidor de BRAF oral, con binimetinib, un inhibidor de MEK oral, para pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación *BRAF* V600E o K. Esta autorización se basó en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que reveló que el encorafenib y el binimetinib indujeron una mayor supervivencia libre de progresión que el vemurafenib (14,9 frente a 7,3 meses). La fiebre es menor con esta combinación que con dabrafenib y trametinib.²¹

En resumen, la FDA ha aprobado tres inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib y encorafenib) y tres inhibidores de MEK (trametinib, cobimetinib y binimetinib) para el melanoma *BRAF*-mutado. Estos fármacos no deben usarse en el tumor con *BRAF* de tipo natural (no mutado). La terapia de combinación con inhibición de BRAF y MEK dio lugar a aumento de las tasas de respuesta, con mejora de la SLP y la supervivencia global en relación con la monoterapia, y se considera una opción de tratamiento estándar, con tres pautas de combinación aprobadas (dabrafenib más trametinib, vemurafenib más cobimetinib y encorafenib más binimetinib). Los efectos secundarios más habituales de la terapia dirigida al gen *BRAF* comprenden fiebre, complicaciones dermatológicas (p. ej., exantema, fotosensibilidad, carcinoma epidermoide [CE], queratoacantoma, hiperqueratosis), artralgia, fatiga, náuseas y diarrea. Se han referido casos de tumores secundarios, incluidos segundos melanomas primarios, expansión rápida de la leucemia mielomonocítica crónica y cánceres mucosos.

Aunque la actividad clínica de los inhibidores selectivos de *BRAF* es sorprendente, las respuestas completas a ellos son infrecuentes, y la mayoría de los pacientes desarrollan enfermedad progresiva por resistencia farmacológica adquirida. El conocimiento de las bases moleculares de los mecanismos de resistencia primaria y secundaria a los inhibidores de BRAF es un importante enfoque de la investigación.

El talimogén laherparepvec es un inmunoterápico oncolítico modificado, derivado del virus vivo del herpes simple de tipo 1, que se replica selectivamente en los tumores y produce factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos, para potenciar las respuestas inmunitarias antitumorales sistémicas. En un ensayo aleatorizado se constató que, cuando se inyecta directamente en las lesiones de melanoma, exhibe una tasa de respuesta contra el melanoma del orden del 15%. Este fármaco está aprobado por la FDA para pacientes inmunocompetentes y para pacientes no embarazadas, aunque no ha demostrado aún una mejora de la supervivencia global.¹⁵

Para pacientes con melanoma metastásico, las opciones terapéuticas se centran en la inmunoterapia con inhibidores del punto de control o la terapia dirigida contra la mutación en *BRAF*. La secuencia óptima de tratamiento no se ha definido. La presencia de una mutación en *BRAF* es un importante factor a la hora de seleccionar el tratamiento apropiado. Para pacientes sin mutación en *BRAF*, el enfoque inicial debe ser la inmunoterapia: bien con un único anticuerpo anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) o en combinación con ipilimumab. Para pacientes que sí presentan la mutación, las opciones de tratamiento iniciales comprenden terapia dirigida combinada con inhibidores de BRAF y MEK (vemurafenib y cobimetinib, dabrafenib y trametinib o encorafenib y binimetinib) o inmunoterapia, como antes se ha indicado. Factores tales como estado funcional, enfermedades concomitantes y carga de enfermedad y síntomas influyen en la selección del tratamiento inicial. El tratamiento con interleucina 2 y quimioterapia se emplea mucho menos, dada la eficacia de los nuevos fármacos. La selección de las necesidades de tratamiento debe individualizarse, considerando el estado general del paciente, el tratamiento previo, un análisis molecular para detectar la presencia del gen *BRAF* mutado y la extensión de la enfermedad metastásica.

Por último, es importante precisar que las metástasis cerebrales son frecuentes en los pacientes con melanoma, y oscilan entre el 10 y el 50% en los casos de melanoma avanzado. Síntomas comunes en dichos casos son cefalea, convulsiones o síntomas neurológicos focales. Los nuevos tratamientos sistémicos (p. ej., con nivolumab e ipilimumab combinados)²² ejercen actividad

sobre el sistema nervioso central, lo que ha dado lugar a mejora del pronóstico en algunos de estos pacientes. Por ello, en pacientes con metástasis cerebrales debe considerarse el tratamiento sistémico, añadido a las medidas locales.

Vigilancia y seguimiento

Los pacientes deben ser instruidos sobre las características clínicas del melanoma y sobre la importancia de las estrategias de exposición solar seguras y la realización de autoexploraciones mensuales de la piel. Es preciso proceder a un seguimiento regular para detectar evidencias de recidiva regional o local, enfermedad metastásica a distancia o un segundo melanoma primario. La intensidad de la vigilancia y el alcance de la investigación se ven influidos por el riesgo de recidiva, y deben ser más frecuentes las visitas de seguimiento para los pacientes con tumores de mayor espesor o con enfermedad con ganglios positivos, ya que en ellos dicho riesgo es mayor.

Para pacientes con melanoma de bajo riesgo (≤ 1 mm), es aconsejable que las visitas se programen cada 6 meses durante 2 años, y anualmente después. Las pautas de vigilancia para pacientes con melanoma de alto riesgo consisten en evaluación cada 6 meses durante 5 años. Después de 5 años, las visitas pueden programarse con frecuencia anual. El seguimiento de los pacientes suele durar 10 años. No obstante, son recomendables los exámenes dermatológicos de por vida, en particular en pacientes con nevos displásicos o antecedentes familiares de melanoma. En general, en cada visita es preciso proceder a anamnesis y exploración física. Los estudios analíticos y las pruebas de imagen periódicos se efectúan a criterio del médico. La exploración física tiene que incluir un completo examen de la piel, ya que al menos el 3% de los pacientes desarrollan un melanoma cutáneo primario adicional. Los ganglios linfáticos regionales deben examinarse con detenimiento, en especial en pacientes sin cirugía ganglionar previa. Por lo que respecta al resto de la exploración, es necesario tener presente la frecuencia de metástasis al pulmón, el hígado y el cerebro. Los estudios de seguimiento pueden incluir un hemograma completo y estudios bioquímicos de la sangre, con pruebas de enzimas hepáticas. Una concentración elevada de lactato deshidrogenasa es indicativa de melanoma metastásico. Las TC de tórax/abdomen y pelvis se obtienen a menudo en pacientes con melanoma en estadio III, cada 6 meses durante 5 años tras el diagnóstico.

PREVENCIÓN

Las medidas más importantes para prevenir el melanoma se centran en reducir la exposición solar excesiva, en especial en las horas centrales del día, y en evitar las quemaduras solares. Se recomienda la utilización de productos protectores solares con un factor de protección solar (FPS) de 15 o más y de prendas protectoras. Un ensayo aleatorizado determinó que el uso regular de protección solar reducía el melanoma invasivo en alrededor del 75%. Los protectores solares bloquean principalmente los rayos UVB, que se consideran el principal factor causal de los cánceres cutáneos. Los productos de protección solar más modernos bloquean también los rayos UVA, que pueden contribuir al riesgo de melanoma.

El cribado del cáncer de piel, por autoexploración o a cargo de un profesional sanitario, es objeto de controversia (cap. 12). Numerosos expertos en salud pública no recomiendan el cribado de adultos en la población general, si bien hay algunas organizaciones que sí lo hacen. A partir del tipo y el número de nevos, los antecedentes familiares de melanoma, el melanoma previo y los antecedentes de quemaduras solares graves, los profesionales clínicos identifican a los pacientes expuestos a alto riesgo de melanoma y que pueden beneficiarse de los programas de cribado. En varios estudios poblacionales, el cribado ha detectado melanomas en un estadio más temprano, susceptible de curación. Los médicos, los demás profesionales sanitarios y el público en general han de ser debidamente instruidos en lo que respecta a los signos iniciales del melanoma y a la importancia de obtener sin demora una biopsia de una lesión pigmentada sospechosa.

Los pacientes con nevos clínicamente atípicos (v. fig. 193-2), sobre todo si tienen antecedentes familiares de melanoma, deben someterse a un programa de vigilancia dermatológica regular. Los exámenes cutáneos se efectúan cada 6-12 meses, preferiblemente con apoyo de fotografías seriadas.

Se han desarrollado diversos estudios de quimioprevención, orientados a la reducción del desarrollo de melanoma, si bien ninguno se ha demostrado eficaz. En ellos se han utilizado vitamina D, antiinflamatorios no esteroideos y fármacos hipolipidémicos (estatinas).

CÁNCER DE PIEL BASOCELULAR Y EPIDERMÓIDE

El cáncer de piel no melanoma (CBC y CE) es la enfermedad maligna más frecuente en EE. UU. Aunque las estadísticas nacionales son imprecisas, se estima que entre 900.000 y 1.200.000 cánceres cutáneos de tipo no melanoma se diagnostican anualmente en el país. El CE, en el caso de la piel también llamado espinocelular, causa el 20% de los casos, mientras que el resto son CBC. El CE se asocia a una tasa de mortalidad absoluta más alta. La mayoría de las 2.300 muertes causadas por cáncer cutáneo de tipo no melanoma al año en EE. UU. se deben a este tumor.

EPIDEMIOLOGÍA

En conjunto, las tasas de incidencia de cáncer de piel están aumentando como consecuencia de la mayor exposición solar recreativa, la mayor esperanza de vida y la destrucción de

la capa de ozono. Más del 99% de los cánceres cutáneos de tipo no melanoma afectan a personas de raza blanca. Estos cánceres de piel se registran más habitualmente en personas ancianas, en especial de piel clara y con exposición solar prolongada. Sin embargo, los cánceres cutáneos de tipo no melanoma cada vez se registran más en personas en la cuarta y la quinta décadas de vida. El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar CBC es del 30%.

BIOPATOLOGÍA

El CBC surge a partir de una célula madre pluripotencial (o pluripotente) en el interior de la piel. Las mutaciones adquiridas en el gen *patched 1* (*PTCH1*), un gen supresor tumoral de la vía de señalización *hedgehog*, se han identificado en casos de CBC esporádico, que también se asocia a mutaciones en los genes que codifican p53 y ras.

El CE de la piel (espinocelular) es una enfermedad maligna de los queratinocitos epidérmicos. Muchos de estos carcinomas derivan de la queratosis actínica, un precursor que aparece como una pápula irregular escamosa, a menudo eritematosa, que con frecuencia es más aparente en la palpación que en el examen visual. Las estimaciones sobre la probabilidad de progresión de la queratosis actínica a CE oscilan entre el 0,025% y porcentajes elevados, hasta del 20%. Mutaciones en el gen que codifica la proteína p53 y en el oncogén *RAS* se han hallado tanto en la queratosis actínica como en los CE. También se han referido mutaciones en *p16* en los CE.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es la exposición a la radiación UV de la luz solar. La asociación establecida más claramente es la referida a la radiación UVB, aunque cada vez es mayor la evidencia que indica que la radiación UVA también es carcinógena (cap. 17). El tiempo y la pauta de exposición solar se correlacionan con diferentes tipos de cáncer de piel. En general, el CE se asocia a exposición solar acumulada y es más frecuente en áreas de máxima exposición (p. ej., la cara, el dorso de las manos y los antebrazos). La exposición a la luz solar, intermitente e intensa, especialmente en la infancia, está vinculada a mayor riesgo de CBC. Existen evidencias de relación de dosis-respuesta entre la exposición a radiación UV artificial en camas de bronceado y el riesgo de cáncer de piel, sobre todo de CBC, y la asociación es más fuerte en personas de edad más joven en el momento de la exposición. Las personas con piel y ojos claros y los pelirrojos, que tienen tendencia a quemarse, más que a broncearse, y los antecedentes de quemaduras solares graves elevan el riesgo de cánceres cutáneos de tipo no melanoma. Otros factores de riesgo, principalmente de CE, son exposición crónica al arsénico, radiación terapéutica, trastornos cutáneos inflamatorios crónicos, tratamiento con psoraleno más UVA (PUVA) para la psoriasis y otras enfermedades, e inmunodepresión exógena (p. ej., tras un trasplante de órgano) o endógena (p. ej., por una leucemia linfocítica crónica).¹⁶ El riesgo de cáncer cutáneo también aumenta tomando a largo plazo determinados fármacos con propiedades fotosensibilizantes, como ciertos antihipertensivos (p. ej., antagonistas del calcio, β -bloqueantes).¹⁷ La mayoría de los casos en pacientes afroamericanos se relacionan con formación de cicatrices o quemaduras, más que con exposición a radiación UV. La infección por el virus del papiloma humano (cap. 349) se ha implicado asimismo en algunos CE, en particular en el trastorno autosómico dominante epidermodisplasia verruciforme.

El CBC puede aparecer asociado a diversas alteraciones, como el síndrome del nevo basocelular (también llamado síndrome del carcinoma nevoide basocelular o síndrome de Gorlin), el albinismo y la xerodermia pigmentaria. El síndrome del nevo basocelular es un raro trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en la línea germinal en el gen *patched* (*PTCH*).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Carcinoma basocelular

Alrededor del 90% de los CBC aparecen en áreas expuestas al sol, como la cara, el cuello, las orejas, el cuero cabelludo y los brazos, aunque la localización más común es la nariz. El CBC típico aparece con forma de pápulas translúcidas, de color piel o rosadas, brillantes y de crecimiento lento, con telangiectasia y un borde enrollado «perlo» (fig. 193-7). A medida que el tumor crece, su centro puede ulcerarse y sangrar, si bien no se asocia, en general, a dolor o sensibilidad en la palpación. El CBC rara vez metastatiza y suele ser curable mediante diversos tratamientos. Aunque su tasa de mortalidad es baja, estos cánceres provocan en ocasiones una significativa morbilidad, por proliferación local invasiva, con potencial de desfiguración y destrucción de piel, hueso y cartílago. Los ensayos clínicos con inhibidores de la vía *hedgehog* para pacientes con CBC avanzado han demostrado una actividad clínica muy alentadora.

Carcinoma epidermoide

Este tipo de cáncer de piel suele aparecer en áreas de la piel fuertemente dañadas por la exposición solar. Sus localizaciones más comunes comprenden la cabeza, el cuello, la espalda, los antebrazos y el dorso de las manos. Desde el punto de vista clínico, el CE se manifiesta como una pápula eritematosa escamosa discreta sobre una base endurecida, que se desarrolla sobre piel de aspecto normal o sobre una queratosis actínica (fig. 193-8). La lesión crece con el tiempo y puede ulcerarse y tornarse pruriginosa, dolorosa o sangrante. El queratoacantoma es una variante caracterizada por su rápido crecimiento y por un aspecto crateriforme, con un tapón central. La enfermedad de Bowen, o CE *in situ*, se manifiesta como una placa, netamente delimitada, eritematosa o escamosa.



FIGURA 193-7. Carcinoma basocelular.



FIGURA 193-8. Carcinoma epidermoide cutáneo.

El CE no tratado puede causar una significativa destrucción local. No obstante, a diferencia del CBC, el CE implica un riesgo de metástasis de entre el 0,5 y el 5%. Las lesiones de alto riesgo son las mayores de 2 cm, moderada o escasamente diferenciadas, con afectación perineural, localizadas en la oreja o el labio, con cicatrices elevadas o que afectan a pacientes inmunodeprimidos. La mayoría de las metástasis se desarrollan en los ganglios linfáticos regionales, aunque también afectan al pulmón, el hígado, el cerebro, la piel o el hueso. Para pacientes con metástasis en ganglios linfáticos, la tasa de supervivencia a 5 años es inferior al 50%.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CBC y CE a menudo se sospecha solamente por inspección, si bien la confirmación histológica suele estar indicada. Son aceptables las técnicas de biopsia por afeitado o en sacabocados (cap. 407). Si se emplea la primera, se ha de prestar atención a incluir en la biopsia la base de la lesión.

TRATAMIENTO

Carcinoma basocelular

Los CBC se clasifican como de bajo o de alto riesgo en función de sus características clínicas, su localización y su histología. Sus opciones de tratamiento comprenden crioterapia (nitrógeno líquido), electrocirugía (es decir, legrado y electrodesecación), tratamiento tópico (5-fluorouracilo, terapia fotodinámica o imiquimod), escisión quirúrgica, cirugía de Mohs o radioterapia. La microcirugía de Mohs consta de una serie de escisiones seriadas de un cáncer cutáneo, con ulteriores exámenes microscópicos para determinar el grado de tumor residual, proporcionando control histológico de los márgenes quirúrgicos, con objeto de conseguir la menor tasa de recidiva, optimizando la preservación de tejido no afectado. La técnica debe considerarse cuando se tratan casos recurrentes, formas microscópicamente agresivas, como el subtipo morfeiforme, lesiones de más de 2 cm en su diámetro máximo, y tumores en las orejas, los párpados, la nariz, los pliegues nasolabiales y los labios. Las tasas de curación del CBC oscilan entre el 90 y el 99%.

El tratamiento del CBC avanzado y metastásico puede abordarse actualmente mediante terapia dirigida.¹⁸ El vismodegib, un inhibidor de la vía de señalización *hedgehog*, ha sido aprobado por la FDA. En un estudio no aleatorizado, el tratamiento con vismodegib generó respuestas tumorales objetivas en el 30-43% de los casos y una respuesta completa en el 20% de los pacientes con CBC localmente avanzado o metastásico. Los efectos secundarios asociados a

este tratamiento comprenden espasmos musculares, alteraciones del sentido del gusto, diarrea y fatiga.

Carcinoma epidermoide

Como el CBC, el CE también se cura mediante escisión quirúrgica tradicional o cirugía de Mohs, crioterapia, tratamientos tópicos y radioterapia. El 5-fluorouracilo tópico, la terapia fotodinámica y el imiquimod intervienen en el tratamiento del CE *in situ*. El abordaje óptimo para un paciente específico requiere consideración de la probabilidad de recidiva de la lesión o del potencial metastásico, de factores cosméticos, y del conocimiento y la experiencia de los médicos que tratan el caso.

La cirugía micrográfica de Mohs es la técnica que proporciona la tasa más baja de recidiva y tasas de curación superiores al 90%. Resulta de especial utilidad para tumores recurrentes o lesiones con riesgo aumentado de metástasis. El cetuximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ejerce cierta actividad antitumoral en pacientes con CE cutáneo avanzado. Los fármacos anti-PD-1 y anti-PD-L1 también muestran actividad clínica en el CE metastásico. Se han notificado elevadas tasas de respuesta en pacientes con cáncer epidermoide cutáneo localmente avanzado o metastásico tratados con cemiplimab, un anticuerpo anti-PD-1.¹⁹ Ello supone un nuevo patrón de asistencia para estos pacientes, siempre que el cáncer epidermoide cutáneo no sea consecuencia de inmunodepresión por trasplante de órganos.

PREVENCIÓN

Las principales estrategias están orientadas a la reducción de la exposición solar a largo plazo. La educación del público en general y de los pacientes en este ámbito debe fomentar el uso de protectores solares con un FPS de 15 o superior, en especial en niños, y el uso de prendas protectoras (p. ej., sombreros de ala ancha). Se recomienda no acudir a los centros de bronceado y minimizar la exposición a la luz solar, sobre todo durante las horas centrales del día. La progresiva destrucción de la capa de ozono se ha vinculado al aumento de la radiación UV y a incrementos en la incidencia de los cánceres cutáneos de tipo no melanoma. Actualmente no hay evidencias que indiquen que el examen de la piel corporal total es eficaz en la reducción de la mortalidad o la morbilidad por cáncer de piel de tipo no melanoma. En un ensayo aleatorizado de pacientes que habían padecido dos o más cánceres cutáneos de tipo no melanoma en los 5 años previos, la nicotinamida oral (vitamina B₃, 500 mg dos veces al día) redujo en condiciones seguras el desarrollo de nuevos cánceres de este tipo y la queratosis actínica de un 20 a un 30%. ■

Grado A

Bibliografía de grado A

- Faries MD, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel lymph node metastasis in melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376:2211-2222.
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1824-1835.
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib and trametinib in stage III BRAF mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1812-1823.
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378:1789-1801.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2517-2526.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372:320-330.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373:911-924.
- Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017;390:1853-1862.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1345-1356.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:444-451.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372:30-39.
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1867-1876.
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1315-1327.
- Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med.* 2018;379:722-730.
- Jansen MHE, Mosterd K, Arits A, et al. Five-year results of a randomized controlled trial comparing effectiveness of photodynamic therapy, topical imiquimod, and topical 5-fluorouracil in patients with superficial basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2018;138:527-533.
- Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med.* 2015;373:1618-1626.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

APROXIMACIÓN A LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

OLAF A. BODAMER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término *metabolismo* (del griego *metabolé*, «cambio») hace referencia al entramado de reacciones bioquímicas que sustentan al organismo humano mediante la digestión, la absorción, el transporte y la utilización de nutrientes.

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son enfermedades genéticas que afectan a las vías metabólicas intrínsecas a través de anomalías de enzimas, proteínas transportadoras de membrana, péptidos mensajeros o proteínas estructurales. El fenotipo clínico resultante consiste en un conjunto de manifestaciones orgánicas diversas que pueden ser de naturaleza progresiva, fluctuante o estacionaria, y que pueden aparecer a cualquier edad. Cualquier ECM se puede presentar principalmente durante la adolescencia y/o la edad adulta, aunque las presentaciones más graves se suelen detectar durante el primer año de vida y la infancia.¹ Un número cada vez mayor de pacientes con ECM diagnosticados durante el primer año de vida o la infancia llegan ahora a la edad adulta debido a la mejora del tratamiento y a la llegada de nuevos tratamientos.

Uno de los pioneros en el campo de los ECM fue Archibald Garrod, que en 1902 identificó la alcaptonuria como uno de los primeros trastornos metabólicos debidos a alelos mutantes homocigotos. Tuvo la perspicacia suficiente como para establecer el carácter autosómico recesivo de transmisión de otros ECM, como la cistinuria, la pentosuria y el albinismo, y para especular acerca de la «individualidad química» como una de las fuerzas impulsoras de la selección y la evolución. Sin embargo, hasta principios de la década de los cincuenta no se descubrió que la causa subyacente de la alcaptonuria es el déficit de la enzima homogentisato 1,2-dioxigenasa (HGD), y aún transcurrieron muchos años hasta que se identificaron las mutaciones patógenas en el gen *HGD*.

La introducción de nuevas técnicas analíticas condujo a la caracterización molecular y bioquímica de los ECM que se conocían, así como a la definición y reconocimiento de nuevos fenotipos clínicos, alguno de los cuales no se sospechaba que pudiera ser consecuencia de un ECM. Cuando en 2001 se completó la determinación de la secuencia del genoma humano, y tras la subsiguiente revolución «genómica», quedaron establecidas las bases para la identificación de muchos nuevos trastornos mediante métodos de secuenciación de nueva generación, lo que ha llevado a que haya catalogados alrededor de 1.000 ECM.

EPIDEMIOLOGÍA

Los errores congénitos del metabolismo afectan a todas las poblaciones, aunque su incidencia y prevalencia pueden variar considerablemente debido a diferencias en el número de portadores. Estas variaciones se explican fácilmente por la presencia de mutaciones ancestrales, como ocurre, por ejemplo, entre los judíos askenazíes o los amish, o por un aumento de la tasa de consanguinidad que origina un aumento relativo de la frecuencia de alelos mutantes (tabla 194-1). Saber si el número de portadores en una determinada población es elevado es esencial para planificar el asesoramiento genético previo a la concepción y el cribado selectivo para la detección de portadores.

BIOPATOLOGÍA

La complejidad del metabolismo humano y su relación espacial con el proteoma, el genoma y el metiloma humano son cuestiones sobre las que se sabe poco. Las variantes de las secuencias de nucleótidos que aparecen de forma natural en el genoma humano pueden dar lugar a variaciones en la secuencia de aminoácidos de péptidos y proteínas o no. En la actualidad, gracias a la secuenciación completa del exoma y del genoma humano, se sabe con certeza que cada individuo puede presentar más de 10.000 variantes de nucleótidos diferentes; la gran mayoría de las variantes son *polimorfismos de nucleótido simple* silenciosos. Hasta el 4% de las variantes pueden ser patógenas y residir en genes recesivos o dominantes.² Estas variantes concretas originan alteraciones funcionales de las proteínas, lo que puede hacer al individuo susceptible frente a una enfermedad, incrementar el riesgo de efectos adversos al ser tratado con determinados fármacos o aumentar el riesgo de trastornos genéticos en generaciones futuras.

Los errores congénitos del metabolismo son trastornos monogénicos que se transmiten con carácter autosómico recesivo o dominante, ligado al cromosoma X recesivo o dominante, o mitocondrial. Es importante destacar el hecho de que existen factores genéticos y/o ambientales que originan cierta variabilidad interindividual e intrafamiliar de la expresión fenotípica, aunque para la mayoría de los errores congénitos del metabolismo estos mecanismos no se conocen bien. En el caso de la herencia mitocondrial, la

heteroplasma (la distribución y expresión aleatorias de las mutaciones mitocondriales en los distintos órganos) puede explicar por sí sola la sorprendente variabilidad de síntomas clínicos que se observan en los trastornos mitocondriales.

Fisiopatología

La gravedad de cualquier ECM depende del grado de déficit enzimático y de las complejas interacciones entre las mutaciones patógenas subyacentes, los modificadores genéticos y las influencias ambientales. Las mutaciones hipomorfas pueden no dar lugar a enfermedad patente hasta la edad adulta, mientras que mutaciones graves en el mismo gen pueden conducir a enfermedad desde la infancia con una importante morbilidad y mortalidad. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes pueden contribuir individualmente o de forma combinada a las manifestaciones de la enfermedad (tabla 194-2). El bloqueo total de una vía catabólica puede dar lugar a la acumulación de sustratos tóxicos, a la activación de vías metabólicas secundarias y/o a una escasez relativa de los productos de la vía principal. En consecuencia, varios órganos pueden verse afectados por un mismo defecto metabólico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los errores congénitos del metabolismo suelen afectar a múltiples órganos y, en más del 50% de los casos, a los sistemas nerviosos central y/o periférico y/o a la musculatura. El fenotipo clínico puede estar dominado por una o más manifestaciones orgánicas, aunque también se observan en algunas ocasiones casos oligosintomáticos. El fenotipo clínico forma parte de un espectro clínico continuo que va desde las formas graves, que se presentan durante la infancia, hasta las más leves, propias de la adolescencia y/o la edad adulta. Algunos individuos afectados pueden no solicitar nunca ayuda médica, debido a una ausencia casi total de síntomas o a una presentación atípica. Los datos más recientes obtenidos en los programas de cribado neonatal apuntan a una incidencia mucho mayor de la que se pensaba de algunos ECM, ya que se detectan una gran cantidad de casos leves en los que es posible que los signos y síntomas propios de la enfermedad nunca se desarrollen. Algunos signos clínicos son patognomónicos de ECM, mientras que otros solo sirven para despertar la sospecha de su existencia (tabla 194-3).

Clasificación

Los errores congénitos del metabolismo se pueden clasificar de acuerdo con el mecanismo patológico subyacente (v. tabla 194-2), la naturaleza y/o localización de la proteína implicada o el fenotipo clínico (v. tabla 194-3). Recientemente se ha propuesto una nueva nosología para los ECM.³

ERRORES CONGÉNITOS SELECCIONADOS DEL METABOLISMO

Trastornos del metabolismo proteico

Estas enfermedades se deben a deficiencias de enzimas o proteínas transportadoras citosólicas o mitocondriales (tablas 194-4 y 194-5). A continuación, se seleccionan los errores congénitos más frecuentes del metabolismo de las proteínas, aunque la lista no es exhaustiva, debido a las limitaciones de espacio.

FENILCETONURIA

La fenilalanina es un aminoácido esencial importante para el crecimiento y para la producción de hormona tiroidea, neurotransmisores y melanina. La fenilcetonuria (PKU) se debe a un déficit de la fenilalanina hidroxilasa dependiente de tetrahidrobiopterina (BH4), que cataliza la transformación de fenilalanina en tirosina. La PKU también puede ser causada por un déficit de las enzimas necesarias para la síntesis de BH4. La PKU es uno de los ECM «tradicionales» y fue el primero en ser incluido en los programas de cribado neonatal hace más de 50 años, demostrándose que mediante la detección precoz y el tratamiento continuado se podía conseguir un desarrollo intelectual normal.⁴ La aparición de nuevos tratamientos, el más reciente de los cuales es la fenilalanina amoniaco liasa recombinante pegilada (PEG-PAL), ha proporcionado una alternativa eficaz al tratamiento dietético con la posibilidad de normalizar las concentraciones de fenilalanina incluso cuando los sujetos con una PKU siguen una dieta normal. ■

Trastornos del ciclo de la urea

El ciclo de la urea tiene por objeto transformar el ion amonio producido en el metabolismo de los aminoácidos en urea, que carece de toxicidad y se puede excretar fácilmente en orina o reutilizar para sintetizar arginina u ornitina.⁵ La arginina es un precursor importante en la vía del óxido nítrico y un sustrato necesario para la síntesis de creatina/fosfato de creatina. Para el correcto funcionamiento del ciclo de la urea se requieren varias enzimas mitocondriales y citosólicas, así como determinados transportadores. Los individuos con cualquier defecto en el ciclo de la urea presentan riesgo de desarrollar hiperamoniemia en momentos de alta actividad catabólica, cuando existe un incremento de la degradación de proteínas. Todos estos trastornos se transmiten con carácter autosómico recesivo, excepto el déficit de ornitina transcarbamoilasa (OTC), que se hereda con carácter recesivo ligado al cromosoma X (v. tabla 194-4). Las mujeres con déficit de OTC suelen referir una aversión a la ingestión elevada de proteínas, que

TABLA 194-1 INCIDENCIA DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO SELECCIONADOS

TRASTORNO	GEN	INCIDENCIA*	TASA DE PORTADORES	POBLACIÓN
Hipercolesterolemia familiar	<i>LDLR</i>	1:500	1:500	EE. UU.
Fenilcetonuria	<i>PAH</i>	1:4.000 < 1:120.000 1:15.000	1:32 < 1:173 1:61	Irlanda Finlandia, Japón EE. UU.
Enfermedad de Gaucher	<i>GBA</i>	1:20.000 1:450	1:71 1:11	EE. UU. [†] Judíos askenazíes
Enfermedad de Canavan	<i>ASPA</i>	Desconocida 1:6.000	Desconocida 1:39	EE. UU. Judíos askenazíes
Glucogenosis de tipo Ia	<i>G6PC</i>	1:100.000 1:1.225	1:158 1:18	EE. UU. Judíos askenazíes
Mucopolidosis de tipo IV	<i>MCOLN1</i>	Desconocida 1:3.000	Desconocida 1:27	EE. UU. Judíos askenazíes
Enfermedad de Niemann-Pick de tipo A	<i>SMPD1</i>	< 1:250.000 1:40.000	< 1:250 1:100	EE. UU. Judíos askenazíes
Enfermedad de Tay-Sachs	<i>HEXA</i>	1:300.000 1:3.500	1:274 1:30	EE. UU. Judíos askenazíes

*Por nacidos vivos.

†Incluidos judíos askenazíes.

TABLA 194-2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS EN LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

MECANISMO	TRASTORNO
Acumulación de sustratos tóxicos debido al bloqueo primario de una vía catabólica	Acidopatías orgánicas (AMM, AP) EOOJA, tirosinemia de tipo I
Acumulación de macromoléculas no tóxicas debido al bloqueo de una vía catabólica	Enfermedades de almacenamiento lisosómico (MPS)
Déficit de energía debido al bloqueo primario de alguna vía relacionada con la síntesis de ATP	Defectos de la oxidación de los ácidos grasos Glucogenosis de tipos I y III Déficits enzimáticos de la cadena respiratoria
Anomalías de la glucosilación postraduccional	Trastornos congénitos de la glucosilación
Déficit de producto final como consecuencia del bloqueo primario de una vía anabólica	Albinismo, aciduria orótica, escorbuto, trastornos del metabolismo de la creatina
Ausencia de desintoxicación debido a un bloqueo primario de una vía catabólica	Defectos del ciclo de la urea

AMM, aciduria metilmalónica; AP, aciduria propiónica; ATP, trifosfato de adenosina; EOOJA, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; MPS, mucopolisacaridosis.

TABLA 194-3 SIGNOS CARACTERÍSTICOS DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

ÓRGANO	SIGNO CLÍNICO	TRASTORNO
Ojo (córnea)	Córnea verticilada	Enfermedad de Fabry
Sistema esquelético	Ocronosis, orina negra	Alcaptonuria
Tejido conectivo	Síndrome del túnel carpiano	MPS I, II, VI y VII
Sistema nervioso central	Ataxia	Déficit de enzimas de la cadena respiratoria
Músculo	Hipotonía	Enfermedad de Pompe, glucogenosis de tipo V Trastornos del metabolismo de la creatina
Hígado	Hepato(espleno)megalia Fibrosis, cirrosis	MPS I, II, VI y VII Glucogenosis I, III Glucogenosis IV, IXb/c, déficit de LAL
Riñón	Insuficiencia renal	Cistinosis, enfermedad de Fabry
Piel	Angioqueratomas	Enfermedad de Fabry

LAL, lipasa ácida lisosómica; MPS, mucopolisacaridosis.

encuentran las mucopolisacaridosis (MPS): MPS I, síndrome de Hurler, síndrome de Scheie; MPS II, síndrome de Hunter; MPS III a-d, síndrome de Sanfilippo A-D; MPS IVa, IVb, síndrome de Morquio A y B; MPS VI, síndrome de Maroteaux-Lamy; MPS VII, síndrome de Sly. Entre los trastornos del metabolismo de los gangliosidos se encuentran las enfermedades de Fabry, de Gaucher, de Niemann-Pick, de Tay-Sachs y de células I, así como la fucosidosis, la manosidosis, la sialidosis y la aspartilglucosaminuria. Las enfermedades de Danon y de Pompe son trastornos de almacenamiento lisosómico en los que se acumula glucógeno en diferentes tipos de células musculares.⁸

DIAGNÓSTICO

Pruebas bioquímicas y moleculares

El diagnóstico de un error congénito del metabolismo comienza por una anamnesis del paciente y una revisión de sus antecedentes familiares, así como por una exploración física exhaustiva. La mayoría de los errores congénitos del metabolismo se pueden diagnosticar mediante el análisis de pequeñas moléculas (metabolitos, péptidos y hormonas) en líquidos corporales adecuados (suero, sangre entera, orina y líquido cefalorraquídeo [LCR]), seguido de la determinación de enzimas en tejidos (sangre entera seca, linfocitos, leucocitos, fibroblastos y tejido muscular). Las biopsias tisulares para la realización de estudios histológicos e histoquímicos siguen todavía siendo útiles en algunas ocasiones. Algunas de las pruebas metabólicas para el diagnóstico de los ECM son la determinación de aminoácidos en plasma, manchas de sangre seca, orina y LCR; el análisis de tipos de acilcarnitina en plasma y sangre seca; el de carnitina total y libre en plasma y orina; el de succinilacetona en sangre seca y orina, y el de ácido orótico en plasma y orina.

Para la predicción del fenotipo es precisa la confirmación molecular, que también es un prerrequisito imprescindible para la planificación familiar consistente en un

les causa síntomas neurológicos, como cefaleas migrañosas. El diagnóstico oportuno y el inicio del tratamiento después de una cuidadosa anamnesis alimentaria y familiar para identificar a otros miembros de la familia en riesgo son determinantes importantes de un buen resultado.⁶

Acidurias orgánicas

Las acidurias orgánicas son trastornos debidos a déficits de enzimas mitocondriales y a la acumulación de sustratos potencialmente tóxicos, a la activación de vías alternativas y a la carencia de productos de la vía principal. Aunque la presentación clínica típica se produce durante la niñez, también se han descrito casos en adultos con síntomas leves o atípicos. Pese a que los individuos con acidurias orgánicas presentan riesgo de descompensación metabólica durante los episodios catabólicos, este riesgo es algo más bajo en la edad adulta (v. tabla 194-5).

Enfermedades de almacenamiento lisosómico

Las enfermedades de almacenamiento lisosómico comprenden un grupo heterogéneo de más de 50 trastornos diferentes debidos a defectos genéticos de enzimas lisosómicas o de proteínas o transportadores de membrana que traen como consecuencia la acumulación de determinados sustratos en los lisosomas.⁷ La acumulación en los tejidos y órganos es progresiva y lleva finalmente al deterioro del funcionamiento celular y tisular. Muchas enfermedades lisosómicas afectan al sistema nervioso central, y la mayoría de los pacientes tienen una esperanza de vida reducida e importante morbilidad. Las enfermedades de almacenamiento lisosómico se pueden clasificar según el tipo de sustrato que se acumula. Entre los trastornos relacionados con el metabolismo de los glucosaminoglucanos se

TABLA 194-4 TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS PROTEÍNAS

TRASTORNO	DEFECTO ENZIMÁTICO	METABOLITOS	FENOTIPO CLÍNICO
Argininemia	Arginasa	Arginina	Hiperamoniemia, enfermedad neurológica
Aciduria argininosuccínica	Argininosuccinato liasa	Argininosuccinato*	Hiperamoniemia, cirrosis hepática
Citrulinemia	Argininosuccinato sintasa	Citrulina, ácido orótico*	Hiperamoniemia, cirrosis hepática
Homocistinuria	Cistationina β sintetasa	Homocisteína, metionina	Hábito marfanoide, discapacidad intelectual, luxación del cristalino
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Complejo de la deshidrogenasa de α-cetoácidos de cadena ramificada	Aloisoleucina,* leucina, valina, isoleucina	Encefalopatía, ataxia, descompensación metabólica
Déficit de ornitina transcarbamoilasa	Ornitina transcarbamoilasa	Ácido orótico,* ornitina, arginina	Hiperamoniemia grave, transmisión ligada al cromosoma X
Fenilcetonuria	Fenilalanina hidroxilasa	Fenilalanina	Discapacidad intelectual, [†] convulsiones [†]
Tirosinemia de tipo I	Fumarilacetoacetasa	Succinilacetona,* tirosina	Insuficiencia hepática aguda, tubulopatía
Tirosinemia de tipo II	Tirosina aminotransferasa	Tirosina, fenilalanina	Lesiones en la córnea, hiperqueratosis cutánea, ligera discapacidad intelectual

*Compuesto con que se establece el diagnóstico.

†Si no se trata.

TABLA 194-5 ACIDURIAS ORGÁNICAS

TRASTORNO	DEFECTO ENZIMÁTICO	TRANSMISIÓN	METABOLITOS URINARIOS
Aciduria glutárica de tipo I	Glutaril-CoA deshidrogenasa	Autosómica recesiva	Ácido 3-hidroxi-glutárico, ácido glutárico
Déficit de holocarboxilasa sintetasa	Holocarboxilasa sintetasa	Autosómica recesiva	Ácido β-hidroxiisovalérico, β-metilcrotonilglicina, ácido β-hidroxi-propiónico, 3-metilcitrato
Aciduria isobutírica	Isobutiril-CoA deshidrogenasa	Autosómica recesiva	Ácido isobutírico
Aciduria isovalérica	Isovaleril-CoA deshidrogenasa	Autosómica recesiva	Ácido isovalérico
Aciduria metilmalónica	Metilmalonil-CoA deshidrogenasa	Autosómica recesiva	Ácido metilmalónico
Aciduria mevalónica	Mevalonato cinasa	Autosómica recesiva	Ácido mevalónico
Aciduria propiónica	Propionil-CoA carboxilasa	Autosómica recesiva	3-metilcitrato, ácido propiónico, ácido 3-hidroxi-propiónico

TABLA 194-6 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

METABOLITO	MUESTRA BIOLÓGICA	MÉTODO	TRASTORNO
Aminoácidos	Plasma, orina, LCR	HPLC, MS-MS	Trastornos del metabolismo de aminoácidos, como PKU, EOOJA, tirosinemia, defectos del ciclo de la urea, intolerancia a las proteínas con lisinuria
Ácidos orgánicos	Orina, LCR	GC-MS	Acidopatías orgánicas, como AMM, AP, AIV Acidosis láctica, trastornos mitocondriales, como los del ciclo de Krebs o los defectos de las enzimas de la cadena respiratoria o de la oxidación de los ácidos grasos
Acilcarnitinas	Plasma, SSPF	MS-MS	Defectos de la oxidación de los ácidos grasos, acidopatías orgánicas
Carnitina total/libre	Plasma, SSPF, orina	MS-MS	Déficit del transportador de carnitina, déficits de CPT I/II (junto con acilcarnitinas), déficit secundario de carnitina
Ácido orótico	Plasma, orina	GC-MS, MS-MS	Aciduria orótica, déficit de OTC, citrulinemia de tipo I
Succinilacetona	Plasma, SSPF, orina	GC-MS	Tirosinemia de tipo I
Glucosaminoglucanos	Orina	TLC, MS-MS	Mucopolisacaridosis

AIV, aciduria isovalérica; AMM, aciduria metilmalónica; AP, aciduria propiónica; CPT I/II, carnitina palmitoiltransferasa I/II; EOOJA, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; GC-MS, cromatografía de gases-espectrometría de masas; HPLC, cromatografía líquida de alta presión; LCR, líquido cefalorraquídeo; MS-MS, espectrometría de masas en tándem; OTC, ornitina transcarbamoilasa; PKU, fenilcetonuria; SSPF, sangre seca sobre papel de filtro; TLC, cromatografía en capa fina.

diagnóstico previo a la implantación, determinaciones prenatales y detección de parejas portadoras (tabla 194-6). Además, se utiliza cada vez más la secuenciación de nueva generación (NGS) como prueba de primera línea.

Secuenciación de nueva generación

La NGS permite secuenciar con rapidez y exactitud genomas y/o exomas humanos completos, que constituyen entre el 1 y el 2% del genoma que se traduce en proteínas. El continuo perfeccionamiento de estas tecnologías de NGS ha conducido a una rápida disminución del costo de la secuenciación, lo que ha permitido la secuenciación del genoma de decenas de miles de individuos tanto en el entorno de la investigación como en la clínica. La NGS no se ha limitado a los seres humanos, sino que desempeña un papel cada vez más importante en la caracterización de otras especies, incluidos los microorganismos, lo que puede ayudarnos a comprender la funcionalidad del microbioma intestinal y permitir el desarrollo de nuevos tratamientos antibióticos.

Los perfiles genéticos clínicos y la secuenciación del exoma o del genoma completo en laboratorios acreditados pueden ser útiles para el diagnóstico de trastornos de transmisión mendeliana poco frecuentes, como los ECM, una vez que se hayan agotado todas las demás vías diagnósticas. Aunque la secuenciación puede llevarse a cabo con relativa facilidad y poco costo económico, siguen existiendo algunos problemas de análisis.^{9,10}

TRATAMIENTO

Tto

La estrategia individual de tratamiento debe ajustarse a estos principios generales: 1) estimulación de la actividad enzimática mediante la administración de cofactores; 2) estabilización de la estructura enzimática mediante tratamiento con chaperonas; 3) tratamiento de reemplazo enzimático; 4) disminución de la cantidad de sustrato mediante medidas dietéticas; 5) inhibición del sustrato mediante el bloqueo de la reacción enzimática inversa; 6) reemplazo del órgano afectado (p. ej., hígado), o 7) trasplante de células madre y/o tratamiento con ellas.¹¹ Otros abordajes terapéuticos, como el ARNm ultraleído, la modificación de genes (CRISPR) y las genoterapias, están en desarrollo preclínico o ya en ensayos clínicos (tabla 194-7).

La elección del tratamiento se ha de ajustar al diagnóstico concreto, pero hay otros factores que también deben tenerse en cuenta. Siempre que sea posible será preferible un abordaje curativo, aunque esto raramente es posible en individuos adultos con ECM, como en el caso del trasplante de médula ósea o de células madre en la leucodistrofia metacromática o en la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Para que los agentes terapéuticos que han de actuar en el sistema nervioso central sean eficaces deben ser capaces de atravesar la

barrera hematoencefálica, lo que impide la utilización de moléculas grandes, enzimas incluidas, para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas.

Los individuos con ECM deben ser tratados siempre en centros sanitarios terciarios especializados en este tipo de trastornos y por un equipo multidisciplinar compuesto de bioquímicos especializados en genética, médicos internistas y asesores genéticos. Lo ideal es que el propio centro posea un laboratorio de bioquímica genética donde poder llevar a cabo las determinaciones pertinentes.

Asesoramiento genético

El asesoramiento genético por parte de personal especializado es un aspecto esencial de la evaluación y tratamiento de pacientes con cualquier enfermedad genética, incluidos los complejos ECM. Para llevar a cabo una evaluación clínica y diagnóstica adecuada es imprescindible revisar inicialmente los antecedentes familiares de al menos tres generaciones, así como la anamnesis detallada del paciente. Durante el asesoramiento genético se informa al paciente y a toda su familia acerca de las limitaciones e implicaciones de las pruebas genéticas y de los resultados obtenidos en las mismas.

Tratamiento enzimático

El objetivo terapéutico del tratamiento enzimático es incrementar la actividad enzimática endógena. Los individuos con déficits enzimáticos que responden a cofactores (vitaminas) pueden mejorar mediante la administración de la vitamina en cuestión en dosis suprafarmacológicas. Un ejemplo es la PKU respondedora a tetrahidrobiopterina (BH4), que se debe a mutaciones en el gen *PAH* que afectan al punto de unión de la fenilalanina hidroxilasa (PAH). En este caso, 20 mg/kg de BH4 bastan para estabilizar la PAH mediante un efecto de tipo chaperona y, en consecuencia, aumentar la actividad de la PAH. Cuando se administran suplementos de BH4, los pacientes con PKU respondedora a BH4 experimentarán una mejoría de la tolerancia a la fenilalanina y del control metabólico.

El tratamiento de reemplazo enzimático se ha utilizado para pacientes con enfermedad de Gaucher desde hace más de 15 años. Al principio se aislaba glucocerebrosidasa, la enzima deficitaria en la enfermedad de Gaucher, a partir de placentas humanas, y a continuación se administraba a los pacientes por vía intravenosa. Más recientemente se han conseguido células de ovario de hámster chino que expresan muy activamente glucocerebrosidasa, lo que ha permitido su obtención en grandes cantidades en biorreactores. En la actualidad se dispone ya de tratamientos de reemplazo mediante enzimas recombinantes para la enfermedad de Pompe (α -glucosidasa), la enfermedad de Fabry (α -galactosidasa), la mucopolisacaridosis de tipo I (α -iduronidasa), la mucopolisacaridosis de tipo II (α -iduronato sulfatasa), la mucopolisacaridosis de tipo IVa (galactosamina-6-sulfatasa) y la mucopolisacaridosis de tipo VI (arilsulfatasa B). Además, hay otros tratamientos enzimáticos en diferentes fases de ensayo clínico (v. tabla 194-7).

Tratamiento nutricional

El objetivo del tratamiento nutricional es corregir el desequilibrio metabólico mediante la disminución de la acumulación de sustratos, la promoción de la síntesis proteica a través de vías anabólicas y la prevención de episodios de descompensación metabólica. Además, puede ser necesario añadir suplementos de alguna de las sustancias que se producen en cantidad insuficiente. Un ejemplo es el tratamiento de la PKU. La piedra angular del tratamiento es la disminución de la ingesta de fenilalanina mediante una dieta pobre en proteínas y la administración al mismo tiempo de preparados de aminoácidos exentos de fenilalanina, para que puedan mantenerse un crecimiento y desarrollo normales. Mediante este régimen se reduce la concentración de fenilalanina en el plasma y, lo que es más importante, en el cerebro, hasta niveles prácticamente normales, no tóxicos, que permiten un desarrollo intelectual apropiado para la edad del paciente.¹² En algunas ocasiones, si las concentraciones de tirosina son bajas, es preciso administrar suplementos de la misma. En el caso de otros trastornos

del metabolismo de aminoácidos y de acidopatías orgánicas se utilizan estrategias dietéticas parecidas, aunque puede ser preciso que las restricciones de proteínas naturales sean más estrictas para evitar el riesgo de descompensación metabólica durante episodios catabólicos (enfermedad concurrente).

Otra posibilidad para reducir la acumulación de sustratos es inhibir la reacción enzimática inversa que conduce a la síntesis del sustrato. Este abordaje ha resultado exitoso en la enfermedad de Gaucher de tipo I de leve a moderada, al haber permitido la reducción de la glucosilceramida.

Los individuos con ECM que presenten riesgo de descompensación metabólica, como los que padecen trastornos relacionados con el ciclo de la urea, acidopatías orgánicas o anomalías de la oxidación de los ácidos grasos, deben llevar siempre consigo un «informe de emergencia» en el que se detallen el diagnóstico, los síntomas de descompensación, el tratamiento urgente y la forma de contactar con el centro sanitario terciario de referencia.

Tratamiento vitamínico

Una serie de ECM afectan al transporte y/o al metabolismo de vitaminas. Los pacientes afectados suelen mejorar mediante la administración de cantidades suprafarmacológicas de vitaminas. Un ejemplo es la anemia megaloblástica respondedora a tiamina, que se debe a mutaciones en el gen *SLC19A2* del transportador de tiamina. Los individuos afectados desarrollan sordera neurosensorial, pérdida de visión, diabetes mellitus y anemia megaloblástica. La diabetes y la anemia responden a dosis elevadas de tiamina. Otros ejemplos son los trastornos de la absorción, transporte y metabolismo de la vitamina B₁₂ (cobalamina), y los del metabolismo de la biotina y el ácido fólico.

Trasplante de órganos, médula ósea y células madre

El trasplante de hígado se ha practicado a pacientes con afectación hepática debida a tirosinemia de tipo I, defectos del ciclo de la urea, aciduria metilmalónica, aciduria propiónica, déficit de lipasa lisosómica y glucogenosis. Los beneficios que se obtienen mediante el trasplante hepático en estas situaciones son de naturaleza dual. En primer lugar, el control metabólico mejora en los casos en los que el hígado enfermo es la causa principal de las anomalías metabólicas existentes. No obstante, el trasplante hepático no corrige el defecto intrínseco en otras localizaciones, por lo que el individuo afectado puede seguir padeciendo importantes síntomas neurológicos en, por ejemplo, casos de aciduria metilmalónica. En segundo lugar, la función hepática se recuperará en los trastornos que conducen a enfermedades hepáticas crónicas, como la fibrosis hepática y/o la cirrosis, o en los que presentan un elevado riesgo de transformación maligna. Cuando se ve afectado el funcionamiento renal, como ocurre en la aciduria metilmalónica o en la cistinosis, puede ser preciso el trasplante de riñón.

Los trasplantes de médula ósea y/o de células madre presentan poca utilidad en los pacientes con ECM. Algunos ejemplos son el trasplante presintomático de médula ósea y/o células madre en la mucopolisacaridosis de tipo I grave, la leucodistrofia metacromática y la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. En la actualidad se investiga la utilidad del tratamiento con células madre en la glucogenosis de tipo I.

Grado
A

Bibliografía de grado A

1. Thomas J, Levy H, Amato S, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab*. 2018;124:27-38.
2. Harding CO, Amato RS, Stuy M, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: a pivotal, double-blind randomized discontinuation phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab*. 2018;124:20-26.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TABLA 194-7 EJEMPLOS DE ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

NIVEL	ABORDAJE TERAPÉUTICO	TRASTORNO
Gen	Trasplante de órgano sólido	Defectos del ciclo de la urea, EOOJA, tirosinemia de tipo I
	Trasplante de células madre	Adrenoleucodistrofia, MPS I
	Terapia génica	MPS I y II, enfermedad de Pompe (ensayos en fase I/II)
	Terapia de «lectura a través»	Distrofia muscular de Duchenne (fase III), fibrosis quística (fase III)
Enzima	Infusión de enzima recombinante	Enfermedades de Gaucher, Pompe y Fabry; MPS I, II, IVa, VI
	Chaperonas	Fenilcetonuria Enfermedades de Fabry y Pompe
Sustrato	Reducción de la cantidad de sustrato	Fenilcetonuria, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
	Inhibición del sustrato	Enfermedades de Gaucher, de Tay-Sachs y Niemann-Pick de tipo C

EOOJA, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; MPS, mucopolisacaridosis.

195

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

JENNIFER G. ROBINSON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los trastornos del metabolismo de los lípidos son una consecuencia cada vez más frecuente de los modernos estilos de vida industrial.¹ Con el aumento de la prosperidad, la difusión de las dietas y de los hábitos sedentarios del tipo occidental está

dando lugar a un aumento espectacular de la obesidad en países de todo el mundo. Los malos hábitos de vida, junto con la predisposición genética, suelen dar lugar a una dislipidemia caracterizada por concentraciones más altas de las lipoproteínas aterógenas apolipoproteínas (apo) B-100 ricas en colesterol y triglicéridos, concentraciones más altas de apo B-48 ricas en triglicéridos y concentraciones más bajas de lipoproteínas apo A. Clínicamente, estas apolipoproteínas se reflejan en las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y colesterol no HDL.

La manifestación clínica más frecuente de los trastornos lipídicos es la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), que se debe a las concentraciones elevadas de las lipoproteínas apo B-100.^{2,3} El papel de las lipoproteínas apo A en el desarrollo de (o la protección frente a) la ECVA está menos claro. La hipertrigliceridemia acentuada se asocia principalmente a un mayor riesgo de pancreatitis.

METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

BIOPATOLOGÍA

Colesterol y triglicéridos

El colesterol es un componente esencial de todas las membranas celulares de los animales y funciona como precursor de las vitaminas liposolubles y de hormonas esteroideas como el cortisol, el estradiol, los progestágenos y la testosterona. Las plantas utilizan esteroides en lugar de colesterol como componentes estructurales de la membrana celular. Los triglicéridos están compuestos por tres cadenas de ácidos grasos unidas a una molécula de glicerol. Los triglicéridos son una fuente de energía, particularmente en el estado de ayuno. Tanto el colesterol como los triglicéridos son insolubles en el agua, por lo que requieren ser transportados en el plasma en partículas de lipoproteínas (fig. 195-1). Las apolipoproteínas son moléculas anfipáticas situadas en la superficie de la partícula de lipoproteína que son reconocidas bioquímicamente por receptores específicos o sitios de unión que permiten su transporte, entrada o modificación. La e-figura 195-1 ofrece una visión general del metabolismo del colesterol, los triglicéridos y las lipoproteínas, así como de los sitios de acción de los fármacos hipolipemiantes.

El colesterol y los triglicéridos se sintetizan o absorben en el intestino. Los adultos sintetizan unos 100 mg de colesterol al día. El hígado sintetiza alrededor del 25% del colesterol; el encéfalo, los órganos reproductores, las glándulas suprarrenales y los intestinos también tienen tasas altas de síntesis de colesterol. El colesterol se sintetiza a través de múltiples pasos a partir de acetil-CoA y de acetoacetil-CoA. El paso que limita la síntesis del colesterol es la reducción a mevalonato por la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, lugar de acción de las estatinas. Algunos de los metabolitos del mevalonato son moléculas bioactivas a las que se ha implicado en algunos de los efectos adversos de las estatinas.

La dieta proporciona de 300 a 500 mg de colesterol al día. Los ácidos biliares proporcionan alrededor de dos tercios del colesterol diario (800-1.200 mg), y las células intestinales desprendidas, alrededor de 300 mg. El colesterol no esterificado es secretado por el hígado en forma de ácidos biliares, que se almacenan en la vesícula biliar y se secretan en el intestino delgado, donde solubilizan las grasas alimentarias y mejoran la absorción de los ácidos grasos, los lípidos y las vitaminas liposolubles. Los ácidos biliares se reabsorben en gran medida en la porción distal del íleon y se transportan de vuelta al hígado a través de la circulación enterohepática.

Las grasas de los alimentos se escinden en el intestino y sus componentes se transportan a los enterocitos, donde se reesterifican en ésteres de colesterol y triglicéridos. El colesterol se absorbe del intestino a través del receptor 1 del tipo Niemann-Pick C1 (NPC1L1), que puede inhibirse con la ezetimiba.

Quilomicrones

En el enterocito, los triglicéridos y el colesterol se empaquetan con apo B48, así como con apo CII y CIII y otras apolipoproteínas para su secreción en la sangre en forma de quilomicrones ricos en triglicéridos (v. fig. 195-1). Los quilomicrones sufren una hidrólisis progresiva de los triglicéridos en ácidos grasos por medio de la lipoproteína lipasa del endotelio capilar, que se une a la apo CII, así como a otras apolipoproteínas. Los ácidos grasos pueden almacenarse en el tejido adiposo o utilizarse como combustible en el tejido muscular. Los quilomicrones se convierten en restos de quilomicrones relativamente enriquecidos en ésteres de colesterol. Los quilomicrones son las lipoproteínas más grandes y se cree que es poco probable que contribuyan a la aterosclerosis. No son solubles en el plasma, dan un aspecto de «sopa de tomate» al plasma recién extraído y suben a la parte superior del suero después de su refrigeración durante una noche formando una capa «cremosa». Los restos de quilomicrones más pequeños pueden entrar en el espacio subendotelial para ser captados por los macrófagos, y pueden ser el mecanismo a través del cual la hipertrigliceridemia posprandial contribuye a la aterogenia.

Los quilomicrones y los restos de quilomicrones también son absorbidos por el hígado por medio de la proteína relacionada con el receptor para LDL, que interactúa con la apo E, y en menor medida por el receptor para LDL y los glucosaminoglucanos de la superficie celular. El hígado degrada las partículas de quilomicrones, liberando ésteres de colesterol y triglicéridos que pueden almacenarse y agruparse en partículas de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) para secretarse a la sangre, y que, en el caso de los ésteres de colesterol, pueden incorporarse a los ácidos biliares para secretarse al intestino.

VLDL, IDL, LDL

El hígado ensambla una partícula de VLDL a partir de una molécula de apolipoproteína B100, ésteres de colesterol, triglicéridos, y otras apolipoproteínas y lípidos. Los triglicéridos son el paso limitante de la síntesis de VLDL. La proteína de transferencia microsómica (MTP) transfiere los triglicéridos al apopéptido B en crecimiento. Los medicamentos que inhiben la MTP pueden, por lo tanto, dar lugar a una acumulación intrahéptica de triglicéridos.

La VLDL naciente se secreta a la sangre, donde adquiere apo E, apo CII y apo CIII. Al igual que los quilomicrones, la apo CII activa a la lipoproteína lipasa para que hidrolice los triglicéridos en ácidos grasos para su transporte a los tejidos. A medida que el VLDL sigue transportando colesterol y triglicéridos a los tejidos, el VLDL se transforma en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) cada vez más ricas en colesterol y, en última instancia, en lipoproteínas de baja densidad (LDL) (v. fig. 195-1). Las LDL constituyen la mayor fracción de las lipoproteínas de la circulación y contienen alrededor del 60 al 70% del colesterol total en la circulación.

El LDL se elimina de la sangre predominantemente gracias al receptor para LDL. La expresión del receptor para LDL está regulada por la proproteína convertasa subtilisina/kexina del tipo 9 (PCSK9). En respuesta a la disminución de las concentraciones intracelulares de colesterol, las proteínas 1 y 2 ligadoras del elemento regulador del esteroide (SREBP) regulan la síntesis hepática tanto de los receptores para LDL como de

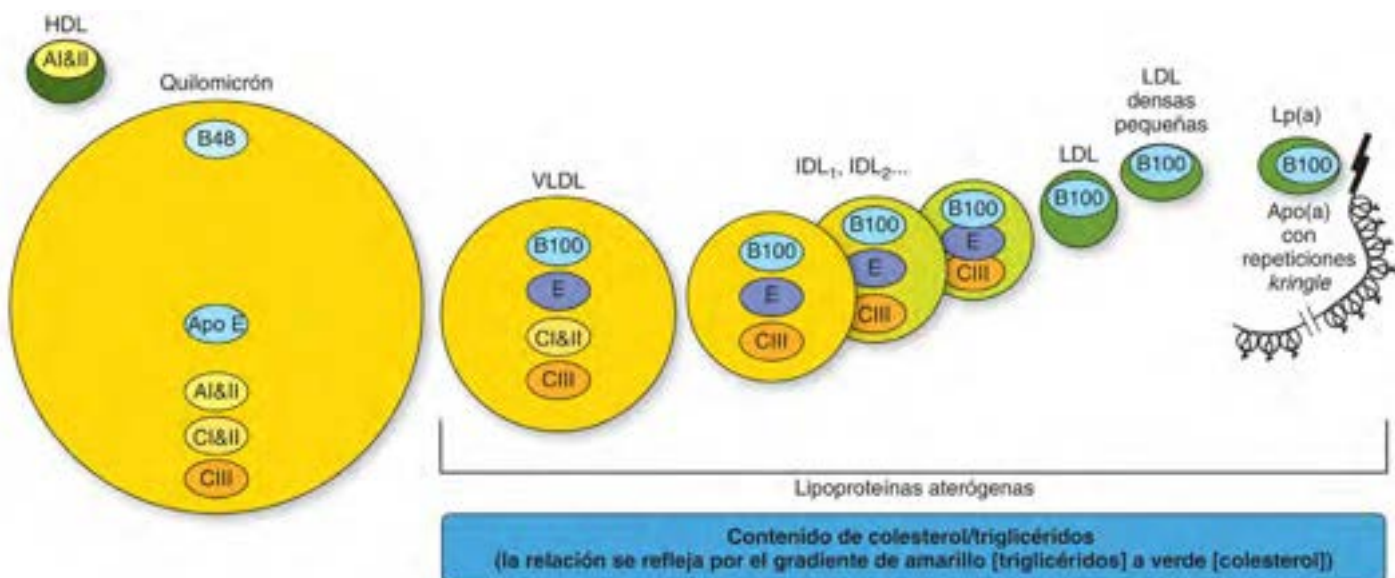


FIGURA 195-1. Tamaño relativo (no a escala), composición de triglicéridos y colesterol, principales apolipoproteínas y aterogenicidad de las lipoproteínas de la circulación. (Adaptado de Robinson J. *Clinical Lipid Management*. 1st ed. West Islip, NY: Professional Communications, Inc; 2016.)

la PCSK9. Los receptores para LDL viajan a la superficie de la célula, donde se unen a las partículas de LDL de la sangre. El complejo LDL-receptor de LDL es captado entonces por vesículas, donde la partícula LDL se degrada mientras que el receptor para LDL permanece intacto. El receptor para LDL se recicla intacto de nuevo a la superficie celular para continuar eliminando las partículas de LDL de la sangre.

Al mismo tiempo que el receptor para LDL viaja a la superficie celular, se secreta a la sangre la molécula PCSK9, donde puede unirse al complejo LDL-receptor de LDL, marcando tanto al receptor de LDL como a la partícula de LDL para su degradación. La inhibición de la disminución de las concentraciones de PCSK9 permiten así una mayor recirculación del receptor para LDL y una mayor eliminación de la partícula de LDL de la circulación.

La aterogenicidad de las partículas de VLDL grandes no está clara. Las partículas más pequeñas de VLDL, IDL y LDL son claramente aterógenas.

Lp(a)

El hígado ensambla la lipoproteína(a) (Lp[a]) a partir de una molécula de apo(a) conectada a la apo B de una partícula similar a la LDL (v. fig. 195-1). Las isoformas de apo(a) son bastante variables debido al número de repeticiones *kringle* determinadas por el gen apo(a). El tamaño de apo(a) está inversamente relacionado con la concentración de Lp(a), y se cree que es el resultado del mayor tiempo de ensamblaje de las isoformas de apo(a) con un gran número de repeticiones *kringle*. El hígado elimina la Lp(a) de la circulación. Este proceso y la función de la Lp(a) no se comprenden bien. La Lp(a) parece aterógena. Se desconoce si la disminución farmacológica de la Lp(a) reduce las complicaciones cardiovasculares.

HDL

La lipoproteína de alta densidad (HDL) es la más pequeña y densa de las lipoproteínas circulantes (v. fig. 195-1). La HDL lleva las apo AI y AII en lugar de la apo B-100 o la apo B-48. Las HDL se sintetizan en el hígado a partir de apo AI, AII y fosfolípidos para formar las HDL nacientes o las HDL pre- β (e-fig. 195-2). A medida que esta partícula circula por el cuerpo e interactúa con las células periféricas, adquiere colesterol y fosfolípidos adicionales al unirse a la proteína transportadora de trifosfato de adenosina (ABC1), a través de un proceso llamado «transporte inverso de colesterol».

El HDL lleva alrededor del 30% del colesterol en la sangre. Dentro de la partícula de HDL, el colesterol no esterificado es esterificado por la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT). El colesterol esterificado puede extraerse del HDL a través del receptor eliminador B1 (SR-B1) en el hígado. En la sangre, el colesterol esterificado puede ser intercambiado por triglicéridos de las lipoproteínas apo B a través de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) en el plasma. La proteína de transferencia de fosfolípidos transfiere los fosfolípidos de las lipoproteínas apo B a las HDL. La lipoproteína lipasa hidroliza los triglicéridos de las VLDL y los quilomicrones, lo que da lugar a HDL. La lipasa hepática elimina los triglicéridos de las HDL.

En estudios epidemiológicos, las bajas concentraciones de HDL, HDL-colesterol (HDL-C) y apo AI se asocian a un mayor riesgo cardiovascular. No está claro si el HDL-C bajo, a menudo acompañado de concentraciones elevadas de triglicéridos, causa enfermedades cardiovasculares o es simplemente un marcador del deterioro del metabolismo de la glucosa y de la resistencia a la insulina. Los estudios de aleatorización mendeliana no han logrado encontrar una asociación entre los genes que aumentan el HDL-C y el riesgo cardiovascular. En ensayos con asignación aleatoria, no se ha demostrado que los medicamentos que aumentan el HDL-C disminuyan el riesgo cardiovascular más allá de sus efectos sobre el LDL-C o el colesterol no-HDL (p. ej., los inhibidores de la niacina y de la proteína de transferencia del éster de colesterol [CETP]). De hecho, hay varios polimorfismos genéticos que aumentan notablemente las concentraciones de HDL-C y que se asocian a un mayor riesgo cardiovascular. Se han propuesto varios mecanismos de este aumento del riesgo, entre ellos la conversión del HDL a un estado más proinflamatorio o la alteración del transporte inverso del colesterol.

La funcionalidad de las HDL, medida mediante análisis *in vitro* de colesterol invertido, se ha asociado a un menor riesgo cardiovascular, independientemente de las concentraciones de HDL-C. Una mutación poco frecuente de la apo AI, la apo AI-Milano, produce concentraciones bajas de HDL-C y se asocia a un riesgo cardiovascular reducido que se cree mediado por un transporte inverso del colesterol más eficiente. La apo AII se asocia a un mayor riesgo cardiovascular a través de mecanismos desconocidos.

DIAGNÓSTICO

Medida de los lípidos

En el laboratorio clínico, las partículas de lipoproteínas no suelen medirse directamente, sino por ultracentrifugación de densidad, que las separa en bandas basadas en el contenido de colesterol y triglicéridos. De ahí que las concentraciones de triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL (LDL-C) y colesterol HDL (HDL-C) sean las más comunicadas. Los pacientes con concentraciones elevadas de triglicéridos tienen niveles altos de quilomicrones, restos de quilomicrones o VLDL, o tienen un mayor contenido de triglicéridos en VLDL. Debe entenderse que las concentraciones de triglicéridos reflejan el

contenido de triglicéridos de las partículas de lipoproteínas y no existen como entidades independientes en la sangre. (Serían insolubles incluso si existieran.) Los pacientes con concentraciones altas de colesterol tienen un mayor número de partículas LDL, VLDL, IDL o Lp(a), o un mayor contenido de colesterol en estas partículas.

En muestras en ayunas (≥ 8 h), el colesterol LDL (LDL-C) se calcula mediante la ecuación de Friedewald cuando la concentración de triglicéridos es inferior a 400 mg/dl:

$$\text{LDL-C} = \text{colesterol total} - \text{HDL-C} - \text{triglicéridos}/5$$

El LDL-C calculado no es preciso en presencia de una hiperlipidemia de tipo III (v. más adelante) o cuando se utilizan inhibidores de la CETP.

En muestras sin ayuno o en ayunas cuando los triglicéridos son mayores de 500 mg/dl, el colesterol no HDL puede calcularse:

$$\text{Colesterol no HDL} = \text{colesterol total} - \text{HDL-C}$$

así pues, el colesterol no HDL representa el componente lipídico aterógeno (v. fig. 195-1). El colesterol no HDL es generalmente unos 30 mg/dl más alto que el LDL-C. Se ha ideado un método más elaborado para calcular el LDL-C cuando los triglicéridos están elevados, pero no se ha validado en múltiples poblaciones.

Las concentraciones de LDL-C también pueden medirse directamente, y son exactas cuando los triglicéridos son hasta de 1.000 mg/dl. Las concentraciones directas de LDL-C son 5 a 10 mg/dl más bajas que las concentraciones calculadas de LDL-C, en parte porque no miden la lipoproteína (a) (Lp[a]).

La medida de la Lp(a) ha sido problemática, debido a la variación interindividual del número de *kringles* en la fracción apo(a). En este momento no existe un método normalizado, y las grandes variaciones dependientes de la raza apoyan la necesidad de obtener intervalos de referencia específicos para cada raza.

Hay pruebas avanzadas para lípidos que pueden medir la apo B y la apo A directamente, pero solo se ha estandarizado la medida de la apo B. Otras técnicas pueden medir el número de partículas de LDL, IDL y VLDL y su tamaño utilizando varios métodos; ninguno de ellos se ha estandarizado, y la variabilidad de las pruebas es a menudo alta. La utilidad clínica de las pruebas avanzadas de lípidos no se ha establecido claramente. La gran mayoría de los pacientes pueden evaluarse mediante las concentraciones calculadas de LDL-C o colesterol no HDL, que es el método menos costoso y más accesible. La medida de la apo B puede ser útil en determinados pacientes con una hipertrigliceridemia.

Apolipoproteínas B, colesterol y aterogenia

Un extenso conjunto de más de 50 años de pruebas epidemiológicas, genéticas y clínicas ha demostrado una relación directa y causal entre las concentraciones de colesterol en la sangre y la ECVA (cap. 46). Pruebas más recientes han demostrado que es la acumulación de colesterol y de lipoproteínas apo B ricas en triglicéridos en el subendotelio arterial el factor anatomopatológico iniciador del desarrollo de una placa aterosclerótica (cap. 46 y fig. 195-2). Las apolipoproteínas de hasta aproximadamente 70 nm de diámetro (LDL, IDL, VLDL más pequeñas, partículas de quilomicrón remanentes y Lp[a]) atraviesan más eficazmente el endotelio. Las concentraciones plasmáticas altas aumentan la probabilidad de que estas partículas entren en el espacio subendotelial de la arteria. Esta limitación de tamaño es probablemente la razón por la cual las concentraciones plasmáticas muy altas de quilomicrones grandes de apo B-48 en la deficiencia de lipoproteína lipasa no causan aterosclerosis.

Normalmente se retienen pocas lipoproteínas apo B en el subendotelio, y el resto vuelven a la circulación. En presencia de una placa aterosclerótica, el endotelio se vuelve anormalmente permeable a las lipoproteínas apo B. El tratamiento de la hiperlipidemia da lugar a una rápida disminución de la permeabilidad y a un aumento de la degradación fraccionada de la LDL que entra en la placa. Sin embargo, el factor iniciador clave de la aterogenia es la retención subendotelial de las lipoproteínas apo B. La aterosclerosis se desarrolla preferentemente en sitios específicos del árbol arterial. La alteración del flujo laminar en estos sitios provoca la proliferación de la matriz en la pared arterial adyacente. En las primeras etapas de la aterogenia, los proteoglicanos con carga negativa de la matriz extracelular de la íntima arterial atrapan las moléculas de apo B-100 y apo B-48 con carga positiva. Otras características de la molécula de LDL pueden afectar a su aterogenicidad al influir en su unión a la apo B o en sus interacciones con los proteoglicanos, como la composición lipídica superficial o la composición lipídica central. La apo E interviene en la unión a los glucosaminoglucanos arteriales, pero también facilita la eliminación hepática de las lipoproteínas apo B. Por otra parte, la apo CIII aumenta la afinidad de la LDL por los proteoglicanos de la pared arterial y disminuye la captación hepática de las lipoproteínas apo B, promoviendo así la retención del colesterol y lipoproteínas apo B ricas en triglicéridos.

Después de su retención en la pared arterial, las lipoproteínas apo B sufren nuevas modificaciones enzimáticas que promueven la agregación y aceleran la acumulación. Estas agregaciones liberan subproductos con actividad biológica que reclutan más macrófagos y linfocitos T inmunorreguladores en la lesión en desarrollo. Es interesante que la composición de la dieta puede alterar la agregación de las LDL: las grasas saturadas y la sacarosa la aumentan, y las grasas poliinsaturadas y la fibra la disminuyen. Las lipoproteínas apo B

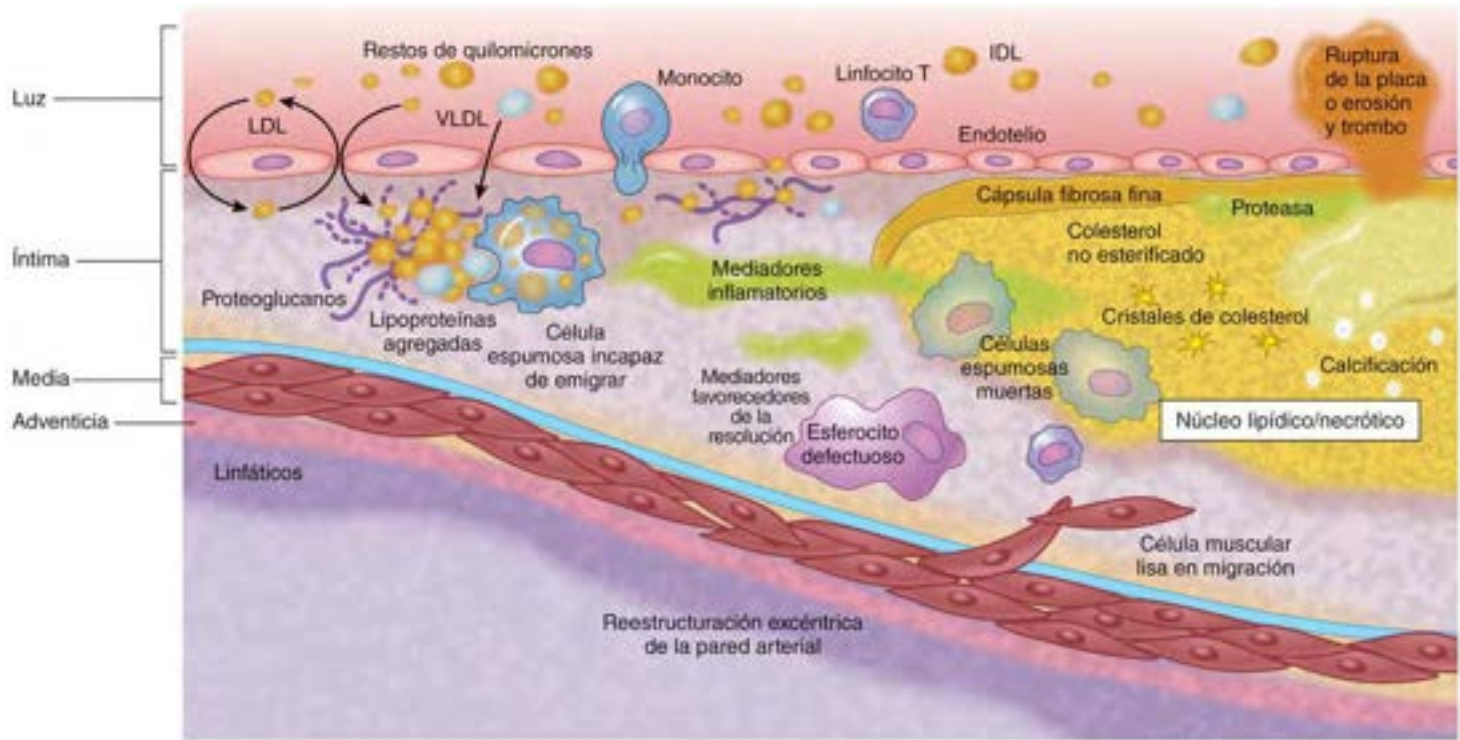


FIGURA 195-2. Modelo de respuesta a la retención de la lipoproteína apo B en el inicio y progresión de la aterosclerosis. Las altas concentraciones plasmáticas de las apolipoproteínas B (LDL, IDL, VLDL, restos de quilomicrones, Lp[a]) aumentan su entrada en la íntima y su retención. Las apolipoproteínas B se unen a los proteoglicanos y comienzan a agregarse, proceso que se acelera una vez que comienza la placa. La retención se ve influida por la composición de las partículas y la dieta. La retención lleva a una respuesta celular mal adaptada que conduce a un aumento de la inflamación, la fibrosis y la necrosis. El núcleo lipídico/necrótico se forma cuando los procesos fagocíticos normales y la esferocitosis se ven abrumados por la continua retención y acumulación de apolipoproteínas B «tóxicas». La ruptura o erosión de la placa puede dar lugar a la formación de trombos superpuestos, que pueden precipitar una complicación clínica aguda. Apo, apolipoproteína; IDL, lipoproteína intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; Lp(a), lipoproteína (a); VLDL, lipoproteína de muy baja densidad. (Tomado de Robinson JG, Williams KJ, Gidding S, et al. Eradicating the burden of atherosclerotic cardiovascular disease by lowering apolipoprotein B lipoproteins earlier in life. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:1-12.)

agregadas son captadas ávidamente por las células del músculo liso vascular y los macrófagos, iniciando su transformación en células espumosas cargadas de colesterol. Esto da lugar a una respuesta mal adaptada que acelera aún más la aterogenia. Se liberan enzimas y moléculas transmisoras de señales favorecedoras de la aterogenia, lo que induce la síntesis de más proteoglicanos con una mayor afinidad por las lipoproteínas apo B, de otros factores que aumentan la retención y de enzimas proteolíticas. Las proteasas pueden debilitar la placa fibrosa superpuesta, lo que favorece la ruptura de la placa y la liberación del contenido subendotelial trombógeno. En modelos animales, las inyecciones de HDL, la expresión aumentada de apo AI y el aumento de la función de las HDL inhiben la formación de placa y promueven la estabilización y la regresión de la placa.

La aterogenia comienza en la infancia y puede progresar hasta llegar a la placa avanzada a finales de la adolescencia o principios de la edad adulta, proceso que se acelera en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular y de la predisposición genética. La mayoría de los adultos tienen placas avanzadas a los 40 y 50 años, y comienzan a experimentar complicaciones clínicas de ECVA, como infarto de miocardio y otros síndromes coronarios agudos, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica y muerte. Las lipoproteínas apo B, medidas por las concentraciones de colesterol total, LDL-C y colesterol no-HDL, predicen el riesgo de ECVA en todas las edades, géneros, razas/etnias y regiones. El aumento del riesgo relativo de ECVA por incremento del colesterol total o del LDL-C depende de la edad y del nivel y duración de la exposición (fig. 195-3). Las concentraciones elevadas de colesterol siguen siendo un factor de riesgo en la edad avanzada, aunque su contribución relativa al riesgo se ve atenuada.⁴ El aumento de Lp(a) parece aumentar el riesgo de ECVA más allá de lo que se esperaría por el nivel de LDL-C.

Regresión de la aterosclerosis

La reducción de las concentraciones de LDL y otras lipoproteínas apo B puede hacer retroceder el ateroma. La reducción acentuada de las concentraciones de lipoproteínas apo B tiene como resultado la disminución de su captación y retención subendotelial, y la disminución del reclutamiento de monocitos y macrófagos (e-fig. 195-3). La menor acumulación permite que los mecanismos normales de eliminación de los fagocitos y de limpieza fagocítica eliminen la sobrecarga de lipoproteínas apo B. Los mecanismos de transporte inverso del colesterol movilizan el colesterol fuera de las células espumosas. Las células espumosas disminuyen debido a su emigración hacia los linfáticos adventicios y a su trans migración hacia la luz. La esferocitosis se hace más eficaz y elimina las células apoptóticas y el núcleo necrosado. Las células inflamatorias emigran y las células del músculo liso migran al subendotelio, la síntesis de colágeno disminuye y la fibrosis se

resuelve. En modelos animales, se ha demostrado que las concentraciones muy bajas de LDL-C, menores de 20 a 40 mg/dl, hacen retroceder completamente el ateroma temprano y normalizan la función vascular. En un ateroma más avanzado, puede producirse una regresión sustancial, pero quedan restos de placa estabilizada.

Hasta la fecha, solo los fármacos hipolipemiantes que disminuyen el LDL-C o colesterol no HDL han estabilizado o hecho retroceder la placa aterosclerótica y reducido las complicaciones cardiovasculares. En estudios de aleatorización mendeliana se ha comprobado sistemáticamente que los polimorfismos genéticos que aumentan la concentración de LDL-C o de colesterol no HDL aumentan el riesgo cardiovascular, y que ocurre lo contrario con los que causan concentraciones más bajas de LDL-C o HDL-C.^{5,6} Los polimorfismos que causan concentraciones muy elevadas de Lp(a) también están asociados con un mayor riesgo cardiovascular. En consonancia con el papel causal de las lipoproteínas apo B en la aterosclerosis, los únicos polimorfismos hipertriglicéridémicos que influyen en el riesgo cardiovascular son los que influyen en las concentraciones de VLDL. En cambio, los estudios de aleatorización mendeliana han encontrado una escasa asociación entre los polimorfismos que elevan el HDL-C y el riesgo cardiovascular, lo que concuerda con los resultados de los ensayos con asignación aleatoria de elevación farmacológica de las concentraciones de HDL-C.

TRASTORNOS CLÍNICOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Causas secundarias de hiperlipidemia

A todos los pacientes con un primer LDL-C de 160 mg/dl o más o con triglicéridos de 500 mg/dl o más se les debe evaluar para descartar causas secundarias de hiperlipidemia (tabla 195-1). Las causas más frecuentes de hipercolesterolemia secundaria son la obesidad, la ingestión elevada de grasas saturadas o *trans* y los glucocorticoides. Las causas más frecuentes de hipertriglicéridemia son la diabetes mal controlada, la obesidad y la dieta rica en azúcares refinados, alcohol o grasas. Una vez que se tratan o estabilizan las causas secundarias, puede repetirse un perfil de lípidos en ayunas que guíe el tratamiento.

Trastornos genéticos de los lípidos

Las concentraciones sanguíneas de LDL-C, colesterol no HDL, triglicéridos y HDL-C están influenciadas por la base genética, el estilo de vida, los medicamentos y otras enfermedades. Hay que identificar y tratar las causas secundarias de hiperlipidemia. Las elevaciones primarias acentuadas de LDL-C (≥ 190 mg/dl), colesterol no HDL (≥ 220 mg/dl) o triglicéridos (≥ 1.000 mg/dl) casi siempre ocurren en el escenario de

un trastorno genético significativo. Sin embargo, los abordajes terapéuticos dependen de que el trastorno primario sea la elevación de LDL-C o de colesterol no HDL, o los triglicéridos sean superiores a 1.000 mg/dl.

En EE. UU., las personas con LDL-C superior a 190 mg/dl tienen un riesgo 5 veces mayor de padecer una ECVA durante su vida, y las que tienen una hipercolesterolemia familiar (HF) tienen un riesgo 20 veces mayor de padecer una ECVA durante su vida. En los Países Bajos, donde los esfuerzos nacionales por identificar a los pacientes con

HF han dado lugar a un tratamiento más temprano, los pacientes con HF que reciben estatinas tienen un riesgo de ECVA similar al de la población sin HF. Por lo tanto, todos los pacientes mayores de 20 años con una elevación primaria de LDL-C superior a 190 mg/dl deben recibir un tratamiento con estatinas de intensidad alta, a menos que exista alguna contraindicación.

Hipercolesterolemia familiar

EPIDEMIOLOGÍA

La HF es el trastorno genético más frecuente, que afecta a aproximadamente 1 de cada 250 personas en poblaciones de todo el mundo. La HF puede ser más frecuente en algunas poblaciones, como los judíos askenazíes, algunos grupos libaneses y los franco-canadienses. Presentan HF homocigota o HF heterocigota compuesta aproximadamente 1 de cada 500.000 adultos.

BIOPATOLOGÍA

La HF heterocigota se caracteriza por concentraciones de LDL-C superiores a 190 mg/dl, y antecedentes familiares de elevaciones acentuadas de LDL-C o de enfermedades cardiovasculares prematuras y/o una mutación genética de HF.⁷ Las pruebas genéticas son más frecuentes en los países europeos. Alrededor del 60 al 75% de los que tienen una HF heterocigota tienen una mutación monogénica autosómica dominante, y el resto tienen un trastorno poligénico. Las mutaciones más frecuentes de la HF provocan la pérdida de función del receptor para LDL. Son menos frecuentes las mutaciones con ganancia de función de PCSK9, que dan lugar a una degradación más rápida del receptor de LDL, y las mutaciones que alteran el sitio de unión del receptor de LDL para la apo B.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hombres y las mujeres con una HF heterocigota tienen un riesgo 20 veces mayor de padecer ECVA y de fallecer debido a su trastorno genético. La HF es una causa frecuente de enfermedad coronaria aterosclerótica prematura entre los 30 y los 50 años en los hombres y entre los 40 y los 60 años en las mujeres. La primera presentación suele ser la muerte súbita en los adultos jóvenes, lo que no deja ninguna oportunidad para la prevención. La ECVA clínica se acelera notablemente en los fumadores con una HF, y no es inusual la muerte entre los 20 y los 40 años. La HF homocigota se manifiesta con complicaciones de ECVA en la infancia.

DIAGNÓSTICO

Cribado

Dado que la HF heterocigota es un trastorno genético frecuente y completamente reversible si se trata a tiempo, se recomienda realizar un cribado universal temprano con un perfil de lípidos en ayunas o sin ayunar entre los 8 y los 11 años. La detección debe realizarse a una edad aún más temprana si hay antecedentes familiares de LDL-C superior a 190 mg/dl o de aparición prematura de ECVA (antes de los 55 años en el caso de un pariente de primer grado masculino o de los 65 años en el caso de un

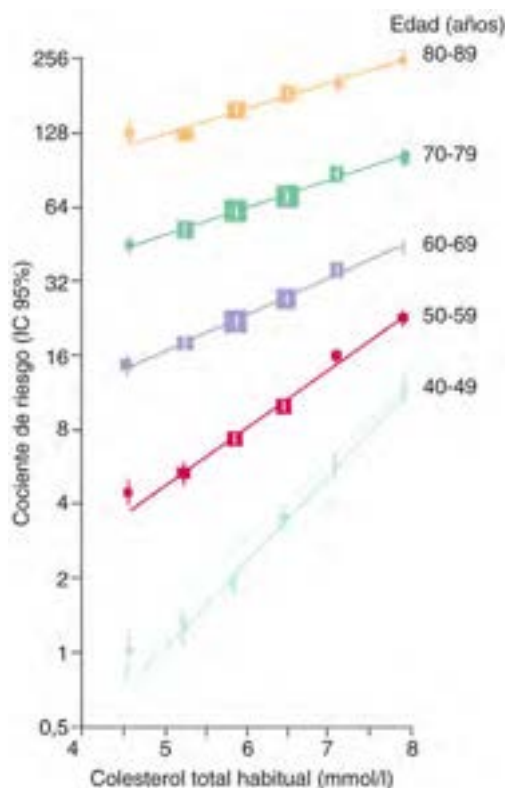


FIGURA 195-3. Asociación por edades entre la muerte por enfermedad coronaria aterosclerótica y la concentración de colesterol total. (Tomado de Prospective Studies Collaboration; Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829-1839.)

TABLA 195-1 CAUSAS SECUNDARIAS DE HIPERLIPIDEMIA

CAUSA SECUNDARIA	LDL-C O COLESTEROL NO HDL ELEVADO	TRIGLICÉRIDOS ELEVADOS
Dieta	Grasas saturadas o trans, aumento de peso acentuado, anorexia	Aumento de peso acentuado, consumo elevado de grasa, consumo elevado de hidratos de carbono refinados, consumo excesivo de alcohol, dietas muy pobres en grasas si hay consumo alto de hidratos de carbono refinados
Fármacos	Glucocorticoides, ciclosporina, antiépilépticos, anticonceptivos orales, esteroides anabólicos, diuréticos, sirolimús, amiodarona	Glucocorticoides, estrógenos orales, esteroides anabólicos, quelantes de ácidos biliares, tratamiento antirretroviral de gran actividad, ácido retinoico (isotretinoína), sirolimús, tacrolimús, raloxifeno, tamoxifeno, β-bloqueantes (no carvedilol), tiacidas, ciclofosfamida, L-asparaginasa, antipsicóticos de segunda generación (clozapina y olanzapina)
Enfermedades	Obstrucción biliar, síndrome nefrótico, gammatía monoclonal	Proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, glomerulonefritis, síndrome de Cushing, VIH, lipodistrofias, gammatía monoclonal, lupus eritematoso sistémico, quilomicronemia autoinmunitaria, urticaria crónica idiopática
Trastornos y estados alterados del metabolismo	Obesidad, hipotiroidismo, embarazo*	Diabetes (mal controlada), obesidad, lipodistrofia, hipotiroidismo, embarazo*, síndrome del ovario poliquístico

*El colesterol y los triglicéridos aumentan progresivamente a lo largo del embarazo. Causas frecuentes de la hiperlipidemia secundaria (causas más frecuentes en **negrita**; causas principales **subrayadas**).

Deben evaluarse las causas secundarias de hiperlipidemia en pacientes con:

- LDL-C ≥ 160 mg/dl o colesterol no HDL ≥ 190 mg/dl recientemente identificados.
- Triglicéridos ≥ 500 mg/dl recientemente identificado.
- Empeoramiento de las concentraciones de LDL-C, colesterol no HDL o triglicéridos a pesar de adhesión a estilo de vida y tratamiento con medicamentos.

Las primeras pruebas analíticas deben ser:

- Glucosa en ayunas o hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}).
- Hormona estimulante de la tiroides (TSH).
- Fosfatasa alcalina, bilirrubina y alanina aminotransferasa (ALT).
- Creatinina/filtración glomerular (FG).
- Albúmina urinaria.

Otras pruebas son:

- Proteínas totales.
- Mujeres en edad fértil: gonadotropina coriónica humana beta (β-hCG).

Usado con autorización del autor: Robinson JG. *Clinical Lipid Management*. West Islip, NY: Professional Communications Inc; 2015.

© Elsevier. Fotocopia sin autorización es un delito.

pariente de primer grado femenino). Hay que cribar a todos los adultos antes de los 20 años de edad.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA HF

Tto

Cribado en cascada

Una vez que se identifica un caso índice de HF, hay que hacer un estudio de cribado en todos los parientes de primer grado con un perfil de lípidos en ayunas. Como trastorno genético autosómico dominante, el 50% de los parientes de primer grado tendrán probablemente HF y les beneficiará un tratamiento temprano.

Tratamiento de la HF

Evitar el tabaco y controlar los factores de riesgo es imperativo en los pacientes con una HF. Todos los pacientes con una HF deben seguir un estilo de vida saludable, pero casi todos necesitarán tratamiento con estatinas debido a la deficiente eliminación del LDL-C de la sangre. Se recomienda el tratamiento con estatinas de intensidad moderada en niños y adolescentes con LDL-C superior a 160 mg/dl después de un ensayo de cambio de estilo de vida a hábitos saludables. El tratamiento con estatinas de intensidad alta se recomienda después de los 20 años de edad en los adultos con una HF superior a 190 mg/dl. Algunos sujetos tendrán casos más leves de HF con concentraciones de LDL-C de 160 a 189 mg/dl. A estos pacientes también les beneficiará un tratamiento temprano con estatinas, especialmente si hay presentes factores de riesgo.

Una estatina de intensidad alta en promedio disminuye el LDL-C en un 50%. Muchos pacientes con una HF alcanzarán concentraciones de LDL-C de alrededor de 100 mg/dl con una estatina de intensidad alta y ezetimiba además de hábitos de vida saludables. Para lograr la prevención primaria en los pacientes más jóvenes con HF, probablemente sea suficiente con esta concentración de LDL-C, junto con concentraciones de colesterol no HDL de alrededor de 130 mg/dl, para prevenir la progresión significativa de la aterosclerosis. Sin embargo, a los pacientes con una HF más grave o a los que tienen ECVA con manifestaciones clínicas puede beneficiarles la adición de un inhibidor de PCSK9 (v. más adelante). Los quelantes de ácidos biliares y la niacina se utilizan con poca frecuencia en los pacientes con HF debido a problemas de tolerabilidad y a su escasa eficacia. La aféresis de LDL efectuada por un experto en lípidos puede ser una opción en los pacientes con intolerancia a las estatinas o con HF resistente.

Embarazo y lactancia

Las estatinas, los anticuerpos monoclonales contra PCSK9 y la niacina están contraindicados durante el embarazo y la lactancia debido a los posibles efectos en el feto y el lactante. Por lo tanto, en mujeres con HF puede ser útil el tratamiento temprano, ya que puede interrumpir más cómodamente el tratamiento con estatinas una vez que contemple el embarazo y la lactancia, y luego reanudarlas una vez que se haya acabado el parto.

Hipercolesterolemia familiar combinada

La hipercolesterolemia familiar combinada (HFC) es un trastorno poligénico relativamente frecuente del colesterol que suele ser hereditario, aunque con un patrón menos marcado que el de la HF autosómica dominante. La predisposición genética de la HFC se expresa con el avance de la edad y el aumento de la adiposidad. Lo habitual es que el colesterol no HDL se eleve a más de 220 mg/dl y se acompañe de triglicéridos elevados de 200 a 600 mg/dl. La HFC también puede expresarse como una elevación pura del LDL-C o de los triglicéridos. El inicio de la ECVA clínica es algo más tardío que en la HF, con una presentación clínica de la ECVA entre los 50 y los 60 años en los hombres y entre los 60 y los 70 años en las mujeres. La detección y el tratamiento son iguales que en la HF, con énfasis en el estilo de vida, el control de peso y el tratamiento con estatinas. Si los triglicéridos permanecen elevados por encima de los 1.000 mg/dl después del cambio del estilo de vida y el tratamiento máximo con estatinas, los triglicéridos deben tratarse como se indica en el apartado «Hipertrigliceridemia».

Disbetalipoproteinemia familiar

La disbetalipoproteinemia familiar es un trastorno genético poco frecuente (1 de cada 10.000), pero con un riesgo sumamente alto de enfermedad coronaria prematura.⁸ Estos pacientes tienen dos copias de apo E2, lo que causa alteración del aclaramiento de la VLDL a través del receptor de VLDL. Sin embargo, dos copias de apo E2 son insuficientes para causar una hiperlipidemia grave en ausencia de enfermedades que retrasen el aclaramiento de la VLDL, como la obesidad, la diabetes o el hipotiroidismo. Las concentraciones de LDL-C suelen estar por encima de los 190 mg/dl, y las de colesterol no HDL están por encima de los 220 mg/dl. Los triglicéridos de más de 500 mg/dl son frecuentes y se deben a una alteración de la lipólisis de los restos de VLDL, además de las concentraciones circulantes más altas de VLDL. Los pacientes con una disbetalipoproteinemia familiar responden bien a los fibratos, pero debe añadirse una estatina para reducir aún más el riesgo de ECVA.

Otros trastornos monogénicos de los lípidos poco frecuentes

LDL-C bajo

Los sujetos homocigotos por mutaciones en el gen que codifica la proteína de transferencia de triglicéridos microsómica (MTP) pueden tener una abetalipoproteinemia, una enfermedad inusual caracterizada por la ausencia de apo B, VLDL-C, IDL-C y LDL-C circulantes. Las vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E, K) no pueden transportarse sin la apo B, por lo que los pacientes con abetalipoproteinemia sufren múltiples trastornos graves, entre ellos una disfunción neurológica grave y una retinopatía que comienza en una etapa temprana de la vida.

Los sujetos homocigotos por mutaciones que causan una síntesis anómala o disminuida de apo B tienen una hipobetalipoproteinemia con concentraciones circulantes bajas, pero no nulas, de apo B, VLDL-C, IDL-C y LDL-C. Estos sujetos no presentan manifestaciones clínicas.

Las mutaciones con pérdida de función de PCSK-9 hacen que no se degraden los receptores de LDL, y, por ello, se elimina más LDL de la sangre. Dependiendo del grado de pérdida de función, los heterocigotos tienen concentraciones de LDL-C inferiores al promedio y un riesgo reducido de enfermedades cardiovasculares. Los homocigotos tienen concentraciones de LDL-C de 10 a 15 mg/dl y no presentan manifestaciones clínicas.

HDL-C bajo

Las concentraciones de HDL-C muestran asociación con la mortalidad en forma de U. En estudios recientes se ha comprobado que las concentraciones sumamente altas de HDL-C (> 115 mg/dl en los hombres y > 135 mg/dl en las mujeres) se asocian a un aumento de la mortalidad. Su mecanismo no está claro, pero es compatible con la falta de beneficio observada en los ensayos con medicamentos inhibidores de la CETP.

Sitosterolemia

La β -sitosterolemia es el resultado de una mayor absorción intestinal de los esteroides vegetales, que normalmente son excretados de nuevo al intestino por ABCG5 y ABCG8.

Hipertrigliceridemia grave

La hipertrigliceridemia grave (> 1.000 mg/dl) se debe a trastornos monogénicos inusuales de los lípidos, que habitualmente se desenmascaran en presencia de causas secundarias de hipertrigliceridemia (v. tabla 195-1). El tratamiento de la hipertrigliceridemia se describe en la sección sobre hipertrigliceridemia.

PREVENCIÓN DE LA ECVA

A pesar de los tremendos avances realizados en el tratamiento agudo y las mejoras en el abandono del tabaco y el control de los factores de riesgo, la ECVA sigue siendo la principal causa de muerte en casi todos los países del mundo.⁹ Los fármacos hipolipemiantes que reducen sobre todo el LDL-C, el colesterol no HDL o ambos son el tratamiento de primera línea para reducir el riesgo de un primer evento cardiovascular o recurrente. No se ha demostrado que el aumento de las concentraciones de HDL-C reduzca las complicaciones cardiovasculares después de tener en cuenta la reducción de las concentraciones de LDL-C o colesterol no HDL. También puede ser beneficiosa la reducción de las concentraciones elevadas de triglicéridos en determinados pacientes.¹⁰

El estilo de vida es la base de todos los esfuerzos de reducción del riesgo cardiovascular. Sin embargo, la mayoría de las personas corren un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares durante su vida, debido a la predisposición genética, a hábitos de vida poco saludables o a ambos. Las estatinas son claramente la primera opción para la prevención cardiovascular, con más de 25 ensayos con asignación aleatoria que demuestran la reducción del riesgo cardiovascular con un excelente margen de seguridad en una amplia variedad de poblaciones de todo el mundo. Algunos pacientes siguen teniendo un alto riesgo después de maximizar el tratamiento con estatinas, y les puede beneficiar la adición de un tratamiento reductor del colesterol sin estatinas para reducir aún más el riesgo cardiovascular.

Las pruebas procedentes de ensayos clínicos con asignación aleatoria que apoyaron la Multispecialty Guideline on the Management of Blood Cholesterol de la AHA/ACC de 2018¹¹ proporcionan la base para la siguiente exposición. Las recomendaciones de las directrices de otras organizaciones pueden diferir de las de la directriz sobre el colesterol de la AHA/ACC de 2018. Las directrices del U. S. Preventive Services Task Force¹² y de los National Institutes for Clinical Excellence, entre otros, han adoptado un abordaje similar al de la directriz sobre el colesterol de la AHA/ACC de 2018, centrándose en el tratamiento con estatinas en los grupos de pacientes con más probabilidades de beneficiarse. Otros grupos de especialidades y las directrices de la European Society of Cardiology han seguido recomendando que se ajuste la dosis de estatinas con el fin de lograr una LDL-C objetivo.

La directriz sobre el colesterol de la AHA/ACC de 2018 recomienda vigilar periódicamente las concentraciones de LDL-C después de iniciar el tratamiento con estatinas para evaluar la respuesta al tratamiento y la adhesión. Al igual que las directrices sobre el colesterol de la AHA/ACC de 2013, se aleja de los abordajes terapéuticos dirigidos a objetivos por varias razones. No hay pruebas de ensayos clínicos que demuestren que el ajuste a un objetivo específico de colesterol mejore los resultados. Tampoco el ajuste por objetivos explica el potencial beneficio neto del tratamiento adicional, que depende tanto la reducción de riesgos lograda como de los daños causados por el tratamiento

adicional. Los daños incluyen no solo los posibles efectos adversos del fármaco, sino también una menor adhesión terapéutica a los tratamientos de eficacia comprobada y el aumento de los costos para el paciente. El cumplimiento de los objetivos puede significar que el paciente deje de recibir un tratamiento de estatinas de eficacia demostrada o que reciba un tratamiento con estatinas subóptimo. El tratamiento por objetivos también significa tratar a un paciente con un colesterol ligeramente por encima del objetivo, mientras que no se trata al paciente situado un poco por debajo del objetivo, a pesar de que el riesgo cardiovascular es idéntico.

La directriz de 2018 de la AHA/ACC utiliza las concentraciones de LDL-C (o de colesterol no HDL) como umbrales para considerar el potencial beneficio neto del tratamiento adicional. Este depende del riesgo absoluto de ECVA del paciente, de la reducción del riesgo relativo derivada del tratamiento adicional y del riesgo de efectos adversos.^{13,14}

Estilo de vida

Los hábitos de estilo de vida saludable a lo largo de la vida se asocian a un menor riesgo cardiovascular, y el estilo de vida sigue siendo la base de todos los esfuerzos encaminados a reducir el riesgo cardiovascular. Lamentablemente, en la edad adulta, menos del 5-10% de las personas de las sociedades industrializadas permanecen en un estado de salud cardiovascular ideal, que se caracteriza por una dieta saludable, una actividad física regular, la evitación del tabaco y los valores deseables de colesterol, presión arterial y glucosa en la sangre.¹⁵

Las modificaciones del estilo de vida pueden reducir las concentraciones de LDL-C en unos 10 mg/dl (tabla 195-2). La remisión a un dietista puede ser útil en los pacientes motivados que buscan mejorar sus hábitos alimentarios. Cabe señalar que los ensayos de medicamentos para reducir el colesterol se han realizado acompañados de asesoramiento sobre una dieta saludable.

Tratamiento farmacológico

Se ha demostrado que varias clases de fármacos reducen las complicaciones cardiovasculares utilizadas en forma de monoterapia. Basándose en un extenso conjunto de pruebas procedentes de ensayos con asignación aleatoria, las estatinas son claramente la primera opción para reducir las complicaciones de la ECVA, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas. Se dispone de datos más limitados procedentes de ensayos sobre los resultados cardiovasculares en poblaciones muy seleccionadas para otros fármacos hipolipemiantes. Se ha demostrado que los fármacos reductores de la LDL-C, la ezetimiba[■] y los anticuerpos monoclonales contra PCSK9[■] reducen aún más las complicaciones cardiovasculares cuando se añaden al tratamiento de fondo con estatinas en poblaciones de pacientes de muy alto riesgo. La reducción relativa del riesgo de ECVA de todos estos fármacos es proporcional a la magnitud de la disminución del colesterol LDL-C o no HDL.[■]

TABLA 195-2 RECOMENDACIONES DEL ACC/AHA DE 2013 RESPECTO AL ESTILO DE VIDA

	CLASE/FUERZA PROBATORIA
DIETA	
Consuma un tipo de dieta que:	IA
<ul style="list-style-type: none"> Dé preferencia a la ingestión de verduras, frutas y cereales integrales Incluya productos lácteos con bajo contenido de grasa, aves de corral, pescado, legumbres, aceites vegetales no tropicales y frutos secos Limite la ingestión de dulces, bebidas azucaradas y carnes rojas Se adapte a los requerimientos calóricos apropiados, a las preferencias alimenticias personales y culturales, y al tratamiento nutricional de otras enfermedades médicas (incluida la diabetes mellitus) Siga modelos como la dieta DASH, la dieta del USDA o la dieta AHA 	IA
Márquese como objetivo que solo entre el 5 y el 6% de las calorías procedan de grasas saturadas	IA
Reduzca el porcentaje de calorías de las grasas saturadas	IA
Reduzca el porcentaje de calorías de las grasas <i>trans</i>	IA
ACTIVIDAD FÍSICA	
En general, se aconseja a los adultos que realicen actividad física aeróbica para reducir el LDL-C y el colesterol no HDL	IIaA
<ul style="list-style-type: none"> 3-4 sesiones por semana Duración media de 40 min por sesión Que implique una actividad física moderada a vigorosa 	

ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; HDL-C, colesterol de lipoproteína de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteína de baja densidad.

Tomado de Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25Pt B):2889-2934.

TRATAMIENTO CON ESTATINAS

Se ha demostrado que las estatinas reducen los episodios cardiovasculares no mortales y mortales y la mortalidad general en las poblaciones en prevención primaria y secundaria en periodos de tratamiento de 2 a 7 años. Quienes recibieron tratamiento con estatinas de intensidad alta obtuvieron mayores reducciones de riesgo relativo que quienes recibieron tratamiento con estatinas de intensidad moderada. En el metaanálisis a nivel individual de 28 ensayos del proyecto de colaboración Cholesterol Treatment Trialists, cada reducción de 39 mg/dl (1 mmol/l) del LDL-C se asoció a una reducción del 22% de las complicaciones cardiovasculares. Con la excepción de los pacientes con una insuficiencia cardíaca de las clases II a IV o que recibían hemodiálisis, a todos los subgrupos de pacientes de los ensayos clínicos les benefició el tratamiento con estatinas.[■]

La guía de colesterol de 2018 de la AHA/ACC identificó cuatro grupos de pacientes que se beneficiarían del tratamiento con estatinas de intensidad alta (a menos que haya problemas de seguridad) y de una reducción de al menos un 50% de su LDL-C (fig. 195-4):

- ECVA clínica.
- LDL-C superior a 190 mg/dl.
- Diabetes de alto riesgo (características de alto riesgo o $\geq 7,5\%$ de riesgo de ECVA a los 10 años).
- Prevención primaria con al menos un 20% de riesgo de ECVA a los 10 años.

Basándose en pruebas procedentes de ensayos clínicos de alto nivel, se identificaron dos grupos de pacientes para el tratamiento con estatinas de intensidad moderada tras una discusión entre el clínico y el paciente:

- Diabetes de bajo riesgo (sin factores de riesgo o con menos del 7,5% de riesgo de ECVA a los 10 años).
- Prevención primaria con un riesgo de 7,5 a menos del 20% de ECVA a los 10 años. Debido a que el margen de beneficio puede ser menor, se recomienda una discusión entre el paciente y el clínico que considere el potencial beneficio de una reducción del riesgo de ECVA, los posibles efectos adversos y las preferencias de los pacientes.

También hay pruebas moderadas del beneficio de las estatinas en un ensayo con pacientes en prevención primaria con un riesgo de ECVA del 5 a menos del 7,5% a los 10 años.

Sobre la base de extensas pruebas procedentes de ensayos clínicos de que las estatinas de intensidad alta reducen las complicaciones cardiovasculares más que las estatinas de intensidad moderada, y de que la reducción relativa del riesgo cardiovascular es proporcional a la magnitud de la reducción del LDL-C, se recomiendan las estatinas de intensidad alta en los pacientes de mayor riesgo. Las estatinas de intensidad moderada se recomiendan en los pacientes de menor riesgo, los mayores de 75 años o los que tienen problemas de seguridad, como la posibilidad de que se produzcan interacciones entre los medicamentos.[■] Las estatinas se clasifican en función de su intensidad en la tabla 195-3. El efecto primario de las estatinas es sobre las concentraciones de colesterol LDL-C y no HDL.

En los pacientes con una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida atribuible a cardiopatía isquémica que tienen una esperanza de vida razonable y no están ya tomando una estatina debido a la ECVA, se puede considerar la posibilidad de iniciar un tratamiento con estatinas de intensidad moderada para reducir la aparición de complicaciones de la ECVA. En los pacientes que requieren hemodiálisis, no se recomienda iniciar la estatina, pero puede continuarse si ya se ha iniciado.

Estimación del riesgo del tratamiento con estatinas en la prevención primaria

Puede utilizarse la calculadora de riesgo de ECVA ideada como parte de las directrices de la AHA/ACC de 2018 para calcular el riesgo de ECVA a los 10 años. La calculadora de la ECVA puede encontrarse en línea o descargarse en una aplicación (<http://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#!/calculate/estimate/>). La calculadora de la ECVA calcula el riesgo de infarto de miocardio o de accidente cerebrovascular, mortales o no, en los 10 años siguientes. Funciona bien en la población estadounidense no hispana, tanto blanca como afroamericana, de ambos sexos. Sin embargo, el cálculo del riesgo puede ajustarse al alza o a la baja en función de otras características (tabla 195-4). El cálculo del riesgo en poblaciones de fuera de EE. UU. debe utilizar calculadoras de riesgo desarrolladas para cada país. Por ejemplo, en Europa se recomiendan las ecuaciones SCORE (<https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>), y en el Reino Unido se recomiendan las ecuaciones QRISK (<https://www.qrisk.org/>).

En algunos pacientes que siguen siendo reacios a iniciar el tratamiento con estatinas para la prevención primaria después de estimar el riesgo de ECVA y considerar los factores de aumento del riesgo, puede medirse la calcificación de las arterias coronarias. La calcificación de las arterias coronarias no debe medirse en los pacientes que fuman o tienen diabetes, antecedentes familiares de ECVA prematura o concentraciones de LDL-C mayores o iguales a 130 mg/dl, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de ECVA independientemente de la presencia de calcio en las arterias coronarias. En los pacientes sin estas características, la ausencia total de calcificación indica un menor riesgo de ECVA.

Seguridad de las estatinas

Las estatinas han tenido un excelente margen de seguridad en todas las poblaciones de los ensayos clínicos, incluidos los ensayos realizados en poblaciones con insuficiencia

El estilo de vida es la base de la reducción del riesgo de ECVA

ECVA clínica	Estatina de intensidad alta (a no ser que > 75 años o problemas de seguridad)
LDL-C \geq 190 mg/dl	
Mayor riesgo de diabetes \geq 7,5% de ECVA a los 10 años/con factores de riesgo	
Prevencción primaria \geq 20% de riesgo de ECVA a los 10 años	
Menor riesgo de diabetes < 7,5% de ECVA a los 10 años/sin factores de riesgo	Estatina de intensidad moderada
Prevencción primaria \geq 7,5- < 20% de riesgo de ECVA a los 10 años [†]	
Prevencción primaria 5 a < 7,5% de riesgo de ECVA a los 10 años*	Estatina de intensidad alta

*Favorece estatinas si hay potenciadores del riesgo. [†]Si reacio a empezar con estatinas, considerar CAC.

A

En tratamiento máximo tolerado con estatinas	
Riesgo muy alto de ECVA clínica y LDL-C \geq 70 mg/dl	Considerar posible beneficio y costo de adición de ezetimiba o inhibidor de PCSK9
LDL-C \geq 190 mg/dl 40-75 años o Hipercolesterolemia familiar 40-75 años y LDL-C \geq 100 mg/dl	Añadir ezetimiba, inhibidor de PCSK9 o quelante de ácidos biliares

B

FIGURA 195-4. Resumen de las recomendaciones de la guía de colesterol de la ACC/AHA de 2018 para el tratamiento con estatinas y sin ellas. El color de fondo denota la clase y la fuerza probatoria: verde, recomendación de clase I (fuerte); amarillo, recomendación de clase IIa (razonable); azul, fuerza probatoria de grado A (alto); naranja, fuerza probatoria de grado B (moderado).

TABLA 195-3 TRATAMIENTO CON ESTATINAS DE INTENSIDAD ALTA, MODERADA Y BAJA*

ESTATINA	DOSIS DIARIA		
	INTENSIDAD ALTA [†] ↓ LDL-C \geq 50%	INTENSIDAD MODERADA [‡] ↓ LDL-C 30- < 50%	INTENSIDAD BAJA [§] ↓ LDL-C < 30%
Atorvastatina	(40)-80 mg	10 (20) mg	
Rosuvastatina	20 (40) mg	(5) 10 mg	
Simvastatina		20-40 mg [¶]	10 mg
Pravastatina		40 (80) mg	10-20 mg
Lovastatina		40 mg	20 mg
Fluvastatina		80 mg (fluvastatina de LR)	20-40 mg
Fluvastatina		40 mg ^{**}	
Pitavastatina		2-4 mg	1 mg

*Las respuestas individuales al tratamiento con estatinas variaron en ensayos aleatorios y controlados, y varían en la práctica clínica. Una respuesta inferior al promedio puede tener una base biológica.

Las estatinas y las dosis en negrita mostraron reducciones en las principales complicaciones cardiovasculares en ensayos controlados con asignación aleatoria. Las estatinas y las dosis en cursiva fueron aprobadas por la FDA, pero no se probaron en ensayos controlados con asignación aleatoria.

[†]La dosis diaria disminuye las concentraciones de LDL-C en una media de \geq 50%.

[‡]La dosis diaria disminuye las concentraciones de LDL-C en una media de 30 a < 50%.

[§]La dosis diaria disminuye las concentraciones de LDL-C en una media de < 30%.

^{||}Pruebas de un solo ensayo controlado con asignación aleatoria; reducción si el paciente no tolera 80 mg de atorvastatina.

[¶]Aunque se han evaluado 80 mg de simvastatina en ensayos controlados con asignación aleatoria, la FDA no la recomienda como inicio ni ajustarla hasta esa dosis debido al aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

^{**}Dos veces al día.

FDA, Food and Drug Administration; LDL-C, colesterol de lipoproteína de baja densidad.

Reproducido con autorización de los autores: Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.

2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25, Part B):2889-2934.

cardíaca y en hemodiálisis, con cifras similares de acontecimientos adversos, incluidas las complicaciones adversas musculares, en los grupos de placebo/control y de estatinas de intensidad baja, moderada y alta.¹⁶ Las estatinas están contraindicadas durante el embarazo y la lactancia, y las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento adecuado.

TABLA 195-4 FACTORES QUE AUMENTAN EL RIESGO Y ACONSEJAN INICIAR EL TRATAMIENTO CON ESTATINAS

Estas características pueden conferir un mayor riesgo de ECVA debido a factores de riesgo genéticos o cardiometabólicos adversos:
Antecedentes familiares de ECVA prematura (hombres, edad < 55 años; mujeres, edad < 65 años)
Síndrome metabólico
Insuficiencia renal crónica (FGe 15-59 ml/min/1,73 m ² ± albuminuria; sin diálisis ni trasplante)
Trastornos inflamatorios crónicos (p. ej., psoriasis, artritis reumatoide, VIH/sida)
Menopausia prematura (antes de los 40 años)
Trastornos asociados al embarazo que aumentan el riesgo de ECVA posterior (p. ej., preeclampsia)
Raza/etnia de riesgo alto (p. ej., ascendencia de Asia meridional)
Índice tobillo-brazo < 0,9
LDL-C 160-189 mg/dl (4,1-4,8 mmol/l)
Colesterol no HDL 190-219 mg/dl (4,9-5,6 mmol/l)
Hipertrigliceridemia primaria persistente elevada (\geq 175 mg/dl)
Lp(a) \geq 50 mg/dl o \geq 125 nmol/l
ApoB \geq 130 mg/dl
hs-CRP \geq 2 mg/l
2019 AHA/ACC Chol GL.

Las estatinas de intensidad moderada aumentan ligeramente, y las de intensidad alta modestamente, el riesgo de diabetes en las personas que ya corren el riesgo de padecerla. Sin embargo, esto no es preocupante, porque el diagnóstico solo se adelanta en unos 2 meses. Debe animarse a los pacientes que reciben estatinas a seguir hábitos de vida saludables. A los que tienen factores de riesgo de diabetes o intolerancia a la glucosa, se les debe aconsejar perder peso y realizar actividad física regular para prevenir la progresión a la diabetes.

Las estatinas no tienen efectos hepatotóxicos. Si las concentraciones basales de aminotransferasa hepática no superan el doble del límite superior de la normalidad, no se necesita ningún otro control después del inicio de las estatinas. Tampoco se recomienda la vigilancia sistemática de la creatinina cinasa.

En el metaanálisis Cholesterol Treatment Trialists de 26 ensayos con estatinas, la rabdomiólisis, la miopatía grave y los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos fueron inusuales. El beneficio de la reducción del riesgo cardiovascular de las estatinas supera con creces el riesgo de estos efectos adversos infrecuentes (e-fig. 195-4).

TABLA 195-5 ABORDAJE DE LOS PACIENTES CON SÍNTOMAS DURANTE EL TRATAMIENTO CON ESTATINAS

Síntomas leves a moderados	<ol style="list-style-type: none"> 1. Detener la estatina 2. Esperar hasta que los síntomas se resuelvan 3. Reexposición a una dosis más baja de la misma estatina, u otra estatina, según la preferencia del paciente 4. Aumentar la dosis/intervalo de estatinas según se tolere
Debilidad o dolor muscular intenso	<ol style="list-style-type: none"> 1. Detener la estatina 2. Comprobar la creatina cinasa (CK), creatinina/filtración glomerular (FG), la mioglobina en la orina 3. Ingresar e hidratar cuidadosamente si $CK > 10 \times$ LSN y creatinina o mioglobinuria elevada o empeorada 4. Evaluar los factores predisponentes y tratar 5. Si se plantea reiniciar la estatina, consultar con un lipidólogo
Ictericia o transaminasas hepáticas persistentes $> \times 5$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Detener la estatina 2. Evaluar otras causas de hepatitis 3. Considerar el reinicio de la estatina una vez que la situación se resuelva
Diabetes mellitus	<ol style="list-style-type: none"> 1. Continuar con la estatina 2. Fomentar la pérdida de peso y la actividad física regular 3. Tratar la diabetes

LSN, límite superior de la normalidad.

Síntomas musculares o de otro tipo durante el tratamiento con estatinas

Muchos pacientes tienen síntomas durante el tratamiento con estatinas. El desafío es determinar si los síntomas se deben a la estatina. Ensayos recientes con asignación aleatoria, doble ciego y controlados con placebo han encontrado que alrededor del 75-80% de los pacientes que refieren intolerancia a dos o más estatinas pueden tolerar 20 mg de atorvastatina cuando la reciben sin saber que la están recibiendo. Por lo tanto, las expectativas de los pacientes sobre los efectos adversos, el efecto «nocebo», pueden desempeñar un papel importante en los pacientes que refieren síntomas durante el tratamiento con estatinas.

El abordaje más sencillo en los pacientes con síntomas leves a moderados es detener la estatina, esperar a que los síntomas se resuelvan y volver a tomar la misma estatina en una dosis menor u otra estatina por lo menos una vez a la semana, según las preferencias del paciente, después de informarle de los beneficios de la estatina (reducción de ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y muerte) (tabla 195-5). Si los síntomas no se resuelven en 2 meses, la estatina no es la causa. Deben investigarse y tratarse causas alternativas. Una vez tratada, puede reiniciarse la estatina. Después de que la estatina se haya tolerado durante 3 meses, es deseable aumentarla. Sin embargo, incluso 10 mg de rosuvastatina una vez a la semana disminuirán el LDL-C en un 25% de media.

En los pacientes con dolor muscular o debilidad intensos, o con orina oscura, se debe descartar la posibilidad de rabdomiólisis. Las elevaciones sintomáticas de la creatina cinasa más de 10 veces el límite superior de las concentraciones normales, las concentraciones elevadas de creatinina y la mioglobinuria son indicativas de una rabdomiólisis. La estatina debe suspenderse y el paciente debe ser ingresado en el hospital para hidratarlo, observarlo de cerca y evaluarlo en busca de otras causas de daño muscular intenso. Una vez que se aborde cualquier enfermedad predisponente, es necesario considerar cuidadosamente la seguridad y los beneficios potenciales de reiniciar el tratamiento con estatinas. Es aconsejable la consulta a un especialista en lípidos.

Las estatinas no tienen efectos hepatotóxicos. Si las transaminasas superan en 2 o 3 veces el límite superior de la normalidad, entonces puede volver a medirse la alanina aminotransferasa en 3 meses para garantizar que la estatina sigue siendo segura. En los pacientes con transaminasas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad, deben investigarse otras causas de hepatotoxicidad o de infección antes del inicio de la estatina, y debe reevaluarse el beneficio potencial y la seguridad del tratamiento con estatinas. Si durante el tratamiento con estatinas aparecen síntomas de hepatitis, o si las transaminasas siguen superando en más de 5 veces el límite superior de la normalidad al repetir la prueba, debe suspenderse la estatina hasta que el estado del paciente haya mejorado.

Se han descrito casos anecdóticos de deterioro cognitivo durante el tratamiento con estatinas. Se puede interrumpir la estatina y volver a probarla, como se ha indicado anteriormente. Si los síntomas cognitivos persisten, hay que evaluarlos.

Poblaciones especiales

Muchos grupos de pacientes fueron excluidos de los ensayos con asignación aleatoria por dudas relativas a la seguridad o a la posibilidad de obtener beneficios. Se dispone de pocos datos de ensayos clínicos sobre prevención primaria en pacientes mayores de 75 años. El inicio de las estatinas debe individualizarse en los pacientes mayores de 75 años con vistas a la prevención primaria, en función de las preferencias del paciente y de la gravedad de otras enfermedades asociadas.

Los pacientes con afecciones infecciosas inflamatorias o crónicas pueden tener un mayor riesgo cardiovascular y les puede beneficiar significativamente el tratamiento con estatinas. Sin embargo, estos pacientes también pueden tener un mayor riesgo de interacciones medicamentosas debido al tratamiento inmunodepresor o antiviral.

Vigilancia del tratamiento con estatinas

La directriz sobre el colesterol de la AHA/ACC de 2018 recomienda vigilar periódicamente las concentraciones de LDL-C después de iniciar el tratamiento con estatinas para evaluar la respuesta al tratamiento y la adhesión al estilo de vida y al tratamiento farmacológico.

TRATAMIENTO SIN ESTATINAS

Se ha demostrado que dos anticuerpos monoclonales frente a PCSK9, alirocumab y evolocumab, y la ezetimiba reducen aún más el riesgo de ECVA cuando se añaden al tratamiento de fondo con estatinas en los pacientes con una ECVA de alto riesgo. Aunque los ensayos con niacina y fenofibrato redujeron las complicaciones cardiovasculares en forma de monoterapia, no se encontró ningún beneficio, y sí algunas pruebas de daño, cuando estos medicamentos se agregaron al tratamiento de base. La colestiramina (un quelante de ácidos biliares) y el gemfibrocilo (un fibrato) sí redujeron las complicaciones cardiovasculares en poblaciones seleccionadas de hombres. Ningún ensayo ha evaluado los quelantes de ácidos biliares añadidos al tratamiento de fondo con estatinas. El gemfibrocilo está contraindicado con el tratamiento con estatinas debido a que el riesgo de miopatía es más de 30 veces mayor.

Ezetimiba

La ezetimiba actúa en el intestino delgado bloqueando la absorción del colesterol por el receptor de la proteína Niemann-Pick C1-like 1. La concentración intrahepática menor de colesterol resultante estimula la síntesis de los receptores para LDL-C. La ezetimiba, en dosis de 10 mg al día, reduce el LDL-C en un 15-20% en monoterapia y un 20-25% adicional cuando se añade al tratamiento de estatinas, con reducciones porcentuales similares del colesterol no HDL.

En el estudio Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), la ezetimiba redujo aún más las complicaciones cardiovasculares cuando se agregó al tratamiento con estatinas de intensidad moderada en pacientes con síndromes coronarios agudos y al menos una característica adicional de alto riesgo. Las concentraciones medias de LDL-C fueron de 70 mg/dl en el grupo de 40-80 mg de simvastatina y de 54 mg/dl en el grupo de ezetimiba-40 mg de simvastatina. Se observó una modesta reducción del 10% de las complicaciones de ECVA al cabo de una media de 6 años de tratamiento. Las mayores reducciones del riesgo se produjeron en los pacientes con diabetes, ECVA polivascular o múltiples características de alto riesgo.

La ezetimiba no tiene efectos adversos significativos conocidos. La ezetimiba debe evitarse durante el embarazo y la lactancia.

Anticuerpos monoclonales frente a PCSK9

Los anticuerpos monoclonales frente a PCSK9 inactivan a PCSK9, lo que permite que el receptor para LDL recircule hacia la superficie de la célula para continuar eliminando el LDL de la sangre. La FDA ha aprobado dos anticuerpos monoclonales frente a PCSK9, alirocumab y evolocumab. Estos fármacos se inyectan por vía subcutánea cada 2-4 semanas. Entre 75 y 150 mg de alirocumab cada 2 semanas o 300 mg cada 4 semanas disminuyen el LDL-C entre un 45 y un 65% en forma de monoterapia o añadidos al tratamiento de fondo con estatinas. Dosis de 140 mg de evolocumab cada 2 semanas o de 320 mg cada 4 semanas reducen el LDL-C entre un 50 y un 70%. Se producen reducciones bastante similares del colesterol no HDL. Estos fármacos también disminuyen la Lp(a) entre un 25 y un 30%, pero su importancia no está clara.

En el ensayo Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER), el evolocumab redujo aún más el riesgo de ECVA cuando se añadió al tratamiento con estatinas de intensidad alta o moderada en más de 27.000 pacientes con enfermedades cardiovasculares y características adicionales de alto riesgo. Las concentraciones de LDL-C fueron de 92 mg/dl en el grupo de estatinas-placebo y de 30 mg/dl en el grupo de estatinas-evolocumab. Las complicaciones de ECVA se redujeron en un 20% durante el período de tratamiento medio de 2,2 años. Esta magnitud de la reducción del riesgo relativo fue algo menor de la esperada para una reducción de 62 mg/dl (1,6 mmol/l) de LDL-C en comparación con la reducción del 22% observada por cada 39 mg/dl (1 mmol/l) de reducción de LDL-C observada en los ensayos con estatinas. El ensayo ODYSSEY OUTCOMES encontró que el alirocumab redujo aún más las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con síndromes coronarios agudos tratados con estatinas de intensidad alta o moderada. La reducción de la mortalidad total y la mayor parte de la reducción del riesgo de ECVA se observaron en los pacientes con concentraciones de LDL-C basales mayores o iguales a 100 mg/dl.

Los datos anteriores de los ensayos con evolocumab y alirocumab, de 11 a 18 meses de duración, encontraron reducciones del riesgo relativo del 50% a partir de aproximadamente 70 mg/dl de reducción del LDL-C. A diferencia de la población del ensayo FOURIER, las poblaciones de estos ensayos tenían concentraciones medias basales de LDL-C de aproximadamente 120 mg/dl, similares a la concentración media del Choles-

terol Treatment Trialists, en el que cada reducción de 39 mg/dl de LDL-C se asoció a una reducción del 22% de las complicaciones cardiovasculares. Un metaanálisis posterior de los ensayos de reducción de la LDL-C encontró que, cuando las concentraciones basales de LDL-C eran inferiores a 100 mg/dl, no se observaban reducciones de la mortalidad total ni cardiovascular. Cuando las concentraciones basales de LDL-C eran superiores a 100 mg/dl, se produjeron reducciones mayores de la mortalidad total y cardiovascular a medida que aumentaban las concentraciones basales de LDL-C. Estos datos indican que los resultados obtenidos al reducir aún más las concentraciones de LDL-C inferiores a 100 mg/dl y lograr concentraciones muy bajas de LDL-C son cada vez menores. ■

Los anticuerpos monoclonales frente a PCSK9 se han tolerado bien durante un período de hasta 3 años. El efecto adverso más frecuente han sido reacciones leves y transitorias en el lugar de la inyección, que ocurren en menos del 5% de los pacientes. No se observó ningún exceso de acontecimientos adversos en el ensayo FOURIER ni en los ensayos ODYSSEY OUTCOMES en general, y las tasas de acontecimientos adversos fueron similares, independientemente de las concentraciones de LDL-C alcanzadas, incluidos los casos en los que el LDL-C se mantuvo por debajo de los 25 mg/dl. Los anticuerpos monoclonales frente a PCSK9 son muy selectivos frente a PCSK9, y los complejos anticuerpo-antígeno son metabolizados por el sistema reticuloendotelial. El evolocumab y el alirocumab no tienen interacciones con otros medicamentos. Ambos anticuerpos están contraindicados durante el embarazo y la lactancia.

El precio de los anticuerpos monoclonales frente a PCSK9 ha limitado su uso.¹⁷ La directriz sobre el colesterol de la AHA/ACC de 2018 recomendó que se consideraran los anticuerpos monoclonales frente a PCSK9 solo en los pacientes con una ECVA de muy alto riesgo cuya LDL-C se mantuviera por encima de los 70 mg/dl a pesar del tratamiento máximo con estatinas y ezetimiba. Entre los pacientes de muy alto riesgo figuran los pacientes con ECVA y HF heterocigota o con varios factores adicionales de alto riesgo, como edad de 65 años o más, revascularización coronaria previa, diabetes mellitus, hipertensión, insuficiencia renal (eGFR 15-59 mg/nl/min/1,73 m²), tabaquismo activo, LDL-C de 100 mg/dl o más a pesar del tratamiento máximo con estatinas o antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva.

Otros tratamientos diferentes a las estatinas

Quelantes de ácidos biliares

La colestiramina, el colestipol y el colesevelam ligan los ácidos biliares en la luz intestinal, interrumpiendo la recirculación enterohepática de los ácidos biliares ricos en colesterol. La disminución de las concentraciones intracelulares de colesterol aumenta la síntesis de los receptores para LDL-C, mejorando así la eliminación del LDL de la sangre. Los quelantes de ácidos biliares no se absorben y se excretan en las heces. Debido a los problemas de tolerancia y a los modestos efectos sobre la reducción del LDL-C, los fármacos quelantes de los ácidos biliares tienen un uso clínico limitado.

El colesevelam es una resina quelante de aniones con mayor afinidad por los ácidos biliares con carga negativa que la colestiramina y el colestipol. En consecuencia, el colesevelam se tolera mejor y tiene menos interacciones con medicamentos. En las dosis completas recomendadas, los tres fármacos quelantes de ácidos biliares tienen una eficacia similar, reduciendo el LDL-C entre un 15 y un 20%, como los 10 mg de ezetimiba utilizados como monoterapia. La colestiramina redujo las complicaciones cardiovasculares en un 19% en un período de 7 años en el ensayo de las Lipid Research Clinics en hombres hipercolesterolémicos.

El uso de quelantes de ácidos biliares está limitado por su volumen y por los importantes efectos adversos digestivos, incluido el estreñimiento grave. También pueden exacerbar mucho la hipertrigliceridemia subyacente y deben evitarse cuando las concentraciones de triglicéridos sean superiores a los 300 mg/dl. Pueden causar deficiencias de vitaminas liposolubles. El uso durante el embarazo o la lactancia exige sopesar el potencial de beneficios con el de daño.

Niacina

La niacina, o ácido nicotínico, tiene efectos beneficiosos sobre todos los parámetros de los lípidos, aumentando el HDL-C, disminuyendo el LDL-C o el colesterol no HDL, los triglicéridos y la Lp(a) en función de la dosis. Los mecanismos de acción de la niacina no se han dilucidado claramente. Debido a problemas de tolerabilidad y a los modestos beneficios cardiovasculares, si es que los tiene, la niacina se utiliza pocas veces en la práctica clínica.

La niacina fue uno de los primeros medicamentos para reducir el colesterol que se ensayó en la práctica clínica. Un ensayo realizado en la era preestatinica encontró un modesto beneficio de 2 g diarios de niacina de liberación inmediata en la reducción de episodios no mortales de enfermedad coronaria en hombres con enfermedad coronaria, y una disminución de la mortalidad total en el seguimiento a largo plazo. Sin embargo, el entusiasmo por la niacina disminuyó después de que se comunicaran los resultados de los ensayos AIM-HIGH¹⁸ y HPS2-THRIVE,¹⁹ realizados en el contexto del tratamiento con estatinas. En el AIM-HIGH, donde se trató a ambos grupos de tratamiento hasta concentraciones similares de LDL-C, el aumento adicional de HDL-C, la reducción de los triglicéridos, del colesterol no HDL y de la Lp(a) con 1,5-2 g de niacina de liberación prolongada no redujo las complicaciones cardiovasculares. En el HPS2-THRIVE, 2 g de niacina de liberación prolongada combinados con laropirant (un fármaco antilavado) no

lograron reducir más las complicaciones cardiovasculares. Además, el grupo de niacina/laropirant tuvo acontecimientos adversos más intensos, como alteraciones en el control de la diabetes, aumento de la incidencia de diabetes y acontecimientos adversos cutáneos, digestivos, hemorrágicos, osteomusculares e infecciosos.

Casi todos los pacientes que reciben niacina de liberación inmediata o cristalina y aproximadamente la mitad de los pacientes que reciben niacina de liberación prolongada experimentan algún grado de enrojecimiento, prurito u otros síntomas cutáneos. Con un cuidadoso ajuste y profilaxis con ácido acetilsalicílico o difenhidramina, la mayoría de los pacientes desarrollan tolerancia con el tiempo. Puede aparecer una acantosis pigmentaria, una hiperpigmentación acentuada en los pliegues axilares.

Debe evitarse la niacina de liberación prolongada de más de 2 g y todos los preparados de niacina de liberación sostenida debido a la hepatotoxicidad y a los casos de insuficiencia hepática fulminante. El inositol o los preparados «sin descarga» no tienen efecto sobre las concentraciones de los lípidos. Entre las contraindicaciones para su uso figuran las concentraciones de transaminasas hepáticas superiores al doble del límite superior de la normalidad. Además de los efectos adversos comunicados en el ensayo HPS2-THRIVE, la niacina aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiólisis, fibrilación auricular, gota y trombocitopenia.

Mipomersén y lomitapida

El mipomersén y la lomitapida son medicamentos huérfanos con una importante hepatotoxicidad que están aprobados únicamente en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. Solo deben utilizarse bajo la dirección de un especialista en lípidos.

Cuándo agregar tratamientos adicionales a las estatinas

Una vez que el tratamiento con estatinas y el estilo de vida se optimicen, a determinados pacientes de alto riesgo puede beneficiarles una mayor reducción del LDL-C. En los casos de prevención primaria en pacientes no diabéticos con un LDL-C inferior a 190 mg/dl, en los que el margen de beneficio puede ser menor y las preferencias de los pacientes son importantes, se recomienda una discusión entre el médico y el paciente.

El potencial de beneficio, o reducción absoluta del riesgo, puede estimarse a partir del riesgo absoluto del paciente y la reducción del riesgo relativo del tratamiento añadido. El inverso de la reducción del riesgo absoluto es el número que es necesario tratar (NNT) para prevenir un acontecimiento cardiovascular.

En el caso de los pacientes de muy alto riesgo con un riesgo de ECVA a los 10 años de aproximadamente el 30%, como los que padecen enfermedades cardiovasculares e hipercolesterolemia familiar, diabetes o enfermedad polivascular, la adición de ezetimiba daría lugar a un NNT de más de 50 a menos que las concentraciones de LDL-C sean superiores a los 130 mg/dl (e-fig. 195-5). Es poco probable que la adición de un anticuerpo monoclonal frente a PCSK9 sea rentable a menos que las concentraciones de LDL-C sean superiores a 100-130 mg/dl, y siempre teniendo en cuenta el precio del fármaco.

En el caso de los pacientes de alto riesgo con un riesgo de ECVA a los 10 años de aproximadamente el 20%, como los que padecen enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo bien controlados, o en el caso de los pacientes en prevención primaria con hipercolesterolemia familiar heterocigota, la adición de ezetimiba daría lugar a un NNT de más de 50, a menos que las concentraciones de LDL-C sean superiores a 190 mg/dl (v. e-fig. 195-5). Es poco probable que la adición de un anticuerpo monoclonal frente a PCSK9 sea rentable, a menos que las concentraciones de LDL-C superen los 130-160 mg/dl, y siempre teniendo en cuenta el precio del fármaco.¹⁷

HIPERTRIGLICERIDEMIA

Las concentraciones de triglicéridos comunicadas por el laboratorio reflejan los triglicéridos de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus restos, predominantemente quilomicrones, VLDL, IDL y, en cierta medida, LDL (v. fig. 195-1). Dado que tanto el colesterol como los triglicéridos son transportados en las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, los trastornos genéticos asociados a concentraciones elevadas de triglicéridos en la sangre debido a la elevación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos se asocian a un mayor riesgo de ECVA. Por lo tanto, el aumento del riesgo no se debe a las concentraciones de triglicéridos en sí.¹⁸ El aumento del riesgo cardiovascular se debe al elevado contenido en colesterol de las lipoproteínas, más que a la concentración de triglicéridos por sí misma. Por lo tanto, los esfuerzos para reducir el riesgo cardiovascular deben centrarse principalmente en la reducción de las concentraciones de LDL-C y colesterol no HDL. Sin embargo, el riesgo de pancreatitis aumenta cuando los triglicéridos superan los 1.000 mg/dl, lo que indica que a estos pacientes podría beneficiarles un tratamiento dirigido específicamente a reducir los triglicéridos.

La hipertrigliceridemia leve a moderada (150-499 mg/dl) es frecuente en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, diabetes o enfermedades cardiovasculares.¹⁹ Los pequeños efectos de una serie de variantes genéticas frecuentes e inusuales contribuyen a que las concentraciones de triglicéridos sean de 175 a 899 mg/dl. Las concentraciones de triglicéridos superiores a 900 mg/dl suelen ser el resultado de un trastorno monogénico con un gran efecto. La expresión genética de la hipertrigliceridemia se modifica por los estímulos de la dieta, el exceso de adiposidad, la actividad física, los fármacos y otros factores. Dado que la hipertrigliceridemia se agrupa en familias debido a factores genéticos y ambientales compartidos, se recomienda la detección y el asesoramiento de todos los miembros de la familia siempre que se identifique una hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dl).

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes deben ser examinados de nuevo después de un ayuno de al menos 12 h para confirmar la hipertrigliceridemia en ayunas. Es probable que la reducción de las concentraciones elevadas de triglicéridos beneficie a determinados pacientes,²⁰ y el abordaje terapéutico es el mismo en casi todos los pacientes con hipertrigliceridemia.

Estilo de vida

La modificación exitosa del estilo de vida tiene a menudo efectos llamativos. Todos los pacientes con triglicéridos superiores a 150 mg/dl deben recibir asesoramiento sobre una dieta saludable, haciendo hincapié en evitar los hidratos de carbono refinados y los alimentos procesados, así como las grasas saturadas, trans y el alto consumo general de grasas. El aumento de la ingestión de pescado rico en ω -3 también puede ser beneficioso. También son útiles la actividad física regular y una modesta pérdida de peso. Debe evitarse el alcohol. Los pacientes cuyos triglicéridos se mantienen por encima de los 1.000 mg/dl también deben remitirse a un dietista para que les aconseje sobre una dieta muy baja en grasas.

Descarte de causas secundarias

Si los triglicéridos se mantienen elevados por encima de los 500 mg/dl, deben buscarse y tratarse causas secundarias (v. tabla 195-1). La causa secundaria más frecuente de la hipertrigliceridemia es la diabetes mellitus no diagnosticada o insuficientemente tratada (cap. 216). Otras causas frecuentes son un gran aumento de peso, la ingestión excesiva de alcohol o azúcar, los fármacos (estrógenos, glucocorticoides, inhibidores de la proteasa, ácido retinoico), el embarazo y algunas nefropatías.

Estatinas para reducir el riesgo de ECVA

Muchos pacientes hipertrigliceridémicos corren un mayor riesgo cardiovascular o pueden tener elevaciones concomitantes del LDL-C o colesterol no HDL. En estos pacientes se recomienda el tratamiento con estatinas para reducir el riesgo de ECVA. Es recomendable determinar el LDL-C cuando las concentraciones de triglicéridos sean superiores a 500 mg/dl.

Como monoterapia, el gemfibrocilo y el fenofibrato han reducido las complicaciones cardiovasculares en poblaciones seleccionadas. Los análisis de subgrupos señalan que el fenofibrato puede reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos con concentraciones bajas de HDL-C y triglicéridos elevados que estén siendo tratados con una estatina de intensidad moderada. Sin embargo, las reducciones relativas del riesgo cardiovascular observadas en estos estudios eran las esperables por la reducciones del colesterol no HDL. Por lo tanto, las estatinas siguen siendo el tratamiento de primera línea para reducir el riesgo cardiovascular, dados los beneficios y la seguridad del tratamiento con estatinas, ampliamente demostrados independientemente de las cifras de triglicéridos y de HDL-C.

Tratamiento farmacológico para reducir los triglicéridos

Sobre la base de datos observacionales, a los pacientes con concentraciones de triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl o con antecedentes de pancreatitis hipertrigliceridémica les puede beneficiar un tratamiento farmacológico adicional para reducir los triglicéridos a fin de disminuir el riesgo de pancreatitis. En la e-tabla 195-1 se muestra la eficacia de diversos medicamentos reductores de los triglicéridos. Hay que intensificar sobre todo el tratamiento con estatinas de intensidad baja a moderada, ya que las estatinas de intensidad alta reducen aún más los triglicéridos en alrededor del 25%.

Fibratos

Si se necesita una reducción adicional de los triglicéridos, el fenofibrato es la opción más cómoda y reduce los triglicéridos entre un 15 y un 35%. Sin embargo, el fenofibrato aumenta 5 veces el riesgo de miopatía grave en los pacientes tratados con estatinas de intensidad moderada, y tenemos pocos datos de la seguridad del uso de las estatinas de intensidad alta. El fenofibrato también puede elevar las concentraciones de LDL-C en algunos pacientes, lo que probablemente no sea beneficioso. También puede elevar las concentraciones de creatinina sin afectar a la función renal, y necesita un ajuste de la dosis cuando la filtración glomerular es inferior a 60 ml/min/1,73 m². El gemfibrocilo multiplica por 30 el riesgo de miopatía grave y rhabdomiólisis en los pacientes tratados con estatinas y debe evitarse.

Ácidos grasos ω -3 marinos

Probablemente sea más seguro en los pacientes que reciben un tratamiento con estatinas de intensidad alta añadir ácidos grasos ω -3 con al menos 3,4 mg de ácido docosahexaenoico (DHA) o de ácido eicosapentaenoico (EPA). Esta cantidad de DHA/EPA puede obtenerse con cuatro cápsulas que contengan 850 mg de DHA/EPA por cada 1.000 mg de cápsula de aceite marino, y puede tomarse en dosis divididas. Dosis menores (1.000 mg diarios) pueden reducir el riesgo de infarto de miocardio, pero no de todas las complicaciones cardiovasculares importantes. En el ensayo REDUCE-IT, el etilo de icosapento, un éster del ácido eicosapentaenoico muy purificado (4 g diarios), redujo las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con ECVA de muy alto riesgo con concentraciones de triglicéridos de 135 a 499 mg/dl. Tras una media de 5 años de tratamiento, se produjo una reducción del 25% del riesgo de complicaciones

cardiovasculares importantes. No está claro si este beneficio se debió a la reducción de los triglicéridos *per se* o a un efecto del EPA. La fibrilación auricular, el edema periférico y las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes en el grupo tratado con etilo de icosapento.

Otros fármacos hipolipidémicos

La niacina tiene efectos modestos de reducción de los triglicéridos, pero puede exacerbar la hiperglucemia, y esto, junto con sus otros efectos adversos, limita su utilidad. La ezetimiba y los anticuerpos monoclonales frente a PCSK9 no tienen efectos significativos reductores de los triglicéridos. Los quelantes de ácidos biliares deben evitarse cuando los triglicéridos superan los 300 mg/dl, porque se sabe que causan una pancreatitis hipertrigliceridémica.

El *volanesorsén* es un fármaco huérfano aprobado para el tratamiento de los pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar y lipodistrofia parcial familiar, dos trastornos graves autosómicos recesivos de los triglicéridos con una morbilidad significativa. El *volanesorsén* es un oligonucleótido antisentido que se dirige al ARN mensajero de apo C-III.

En las mujeres embarazadas, los beneficios del tratamiento con fenofibrato y gemfibrocilo deben sopesarse cuidadosamente con los riesgos; los fibratos no deben utilizarse en las madres lactantes.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-1405.
- A2. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, et al. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2018;3:823-828.
- A3. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:1172-1180.
- A4. Mills EJ, O'Regan C, Eyo O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011;32:1409-1415.
- A5. Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316:2008-2024.
- A6. Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1217-1227.
- A7. Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11. CD012502.
- A8. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500-1509.
- A9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-2107.
- A10. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-1297.
- A11. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681.
- A12. Cholesterol Treatment Center Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407-415.
- A13. He Y, Li X, Gasevic D, et al. Statins and multiple noncardiovascular outcomes: umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomized controlled trials. *Ann Intern Med*. 2018;169:543-553.
- A14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.
- A15. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390:1962-1971.
- A16. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Circulation*. 2019; [Epub ahead of print].
- A17. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319:1566-1579.
- A18. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-2267.
- A19. Probstfield JL, Boden WE, Anderson T, et al. Cardiovascular outcomes during extended follow-up of the AIM-HIGH trial cohort. *J Clin Lipidol*. 2018;12:1413-1419.
- A20. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34:1279-1291.
- A21. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:23-32.
- A22. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

GLUCOGENOSIS

DAVID A. WEINSTEIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El glucógeno, un polímero de la glucosa sumamente ramificado, es la forma en la que se almacena la glucosa en los mamíferos. Los depósitos fundamentales del glucógeno se localizan en el músculo esquelético y el hígado. La síntesis de glucógeno tiene lugar en diversos tejidos y órganos, como el corazón, el músculo liso, el riñón y el intestino. La síntesis de glucógeno puede verse alterada en las glucogenosis (GG).¹

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia global de las GG es aproximadamente de 1 caso por cada 20.000 a 25.000 nacimientos. Se han identificado 16 tipos diferentes, que se denominan tanto por la enzima deficiente como por un número que refleja la secuencia histórica de su descripción. Todas ellas son infrecuentes y algunas son extremadamente raras. Seis tipos son responsables del 97% de los casos de GG: GG I (25%), GG II (15%), GG III (24%), GG IV (3%), y GG VI y IX (30%). No obstante, es probable que las formas más leves de las GG queden muchas veces sin diagnosticar y la GG IX puede ser la causa identificable más frecuente de hipoglucemia recurrente (cap. 217) en los pacientes hombres.

BIOPATOLOGÍA

El transportador de glucosa de tipo 2 (GLUT2) predomina en el hígado (y en las células β pancreáticas) y posee un K_m alto (de ≈ 15 a 20 mmol/l); consecuentemente, la concentración de glucosa libre en los hepatocitos aumenta en proporción directa al incremento en la concentración plasmática de glucosa. La glucosa es fosforilada rápidamente por la glucocinasa para formar glucosa-6-fosfato, la cual se convierte a glucosa-1-fosfato, que representa el punto de partida para la síntesis del glucógeno (fig. 196-1). La sintasa de glucógeno hepática cataliza la formación de enlaces α -1,4, los cuales alargan las cadenas

de las moléculas de glucosa. Una enzima de ramificación da lugar a la formación de enlaces α -1,6 en los puntos de ramificación a lo largo de la cadena. La concentración de GLUT4 en la membrana plasmática del músculo esquelético aumenta notablemente después de la exposición a insulina y en respuesta al ejercicio; como resultado, aumenta el transporte de glucosa hacia el interior del músculo esquelético, donde se oxida para generar energía para el músculo que se está contrayendo o se convierte en glucógeno.

En los intervalos entre comidas y durante el ayuno nocturno, una cascada de reacciones enzimáticas (tales como la adenilato ciclasa, la fosforilasa *b* cinasa y la proteína cinasa dependiente del monofosfato de adenosina cíclico) activa la fosforilasa de glucógeno hepática, que es la enzima que limita el ritmo de la glucogenólisis y da lugar a la formación de glucosa-6-fosfato. La glucosa-6-fosfato cataliza la reacción terminal, tanto de la glucogenólisis como de la gluconeogénesis (hidrólisis de la glucosa-6-fosfato), permitiendo de este modo que la glucosa sea liberada desde el hígado hacia la circulación sistémica. Este proceso es de vital importancia para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. Como el músculo carece de glucosa-6-fosfato, es incapaz de liberar glucosa para su uso sistémico. El glucógeno muscular se utiliza para satisfacer las necesidades energéticas del músculo en contracción y es una fuente de lactato, piruvato y alanina para la gluconeogénesis en las fases iniciales del ayuno. El ritmo de la glucogenólisis en el músculo es más rápido durante los primeros 5 a 10 min del ejercicio. A medida que continúa el ejercicio y aumenta el flujo sanguíneo al músculo, los sustratos transportados por la sangre (glucosa y ácidos grasos libres) van adquiriendo una importancia creciente como fuentes energéticas.

Las GG o glucogenosis abarcan varias enfermedades hereditarias de la síntesis o la degradación del glucógeno. Todas ellas son autosómicas recesivas con la excepción de un subtipo de GG, la IX, que está ligada al cromosoma X. Se deben a mutaciones en los genes que codifican las enzimas implicadas en la síntesis o la degradación del glucógeno y pueden afectar al hígado, el músculo esquelético y el riñón. Todas ellas se caracterizan por una concentración tisular anormal y/o por una estructura anormal de la molécula de glucógeno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hepatomegalia y la hipoglucemia constituyen las manifestaciones clínicas principales de las glucogenosis hepáticas; mientras que los calambres musculares, la intolerancia al ejercicio, la fatiga fácil y la debilidad progresiva son las manifestaciones principales de las glucogenosis musculares. En la tabla 196-1 se enumeran las características de las GG más frecuentes. Las formas más comunes de las GG se diagnostican analizando, mediante técnicas de genética molecular, ADN extraído a partir de muestras de sangre o saliva.

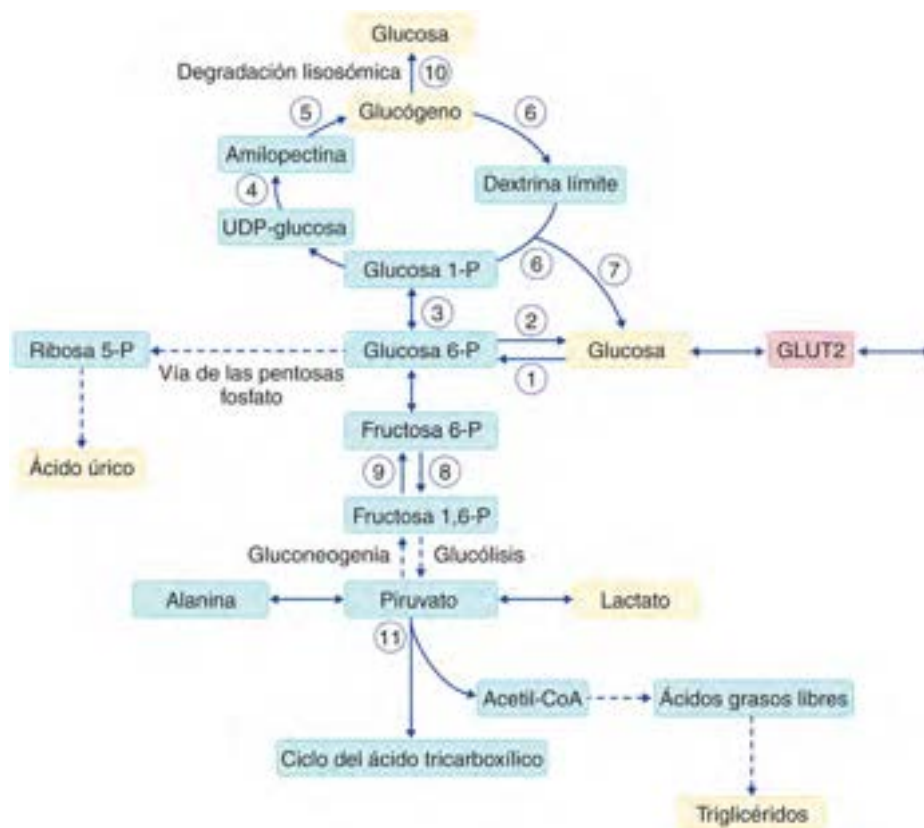


FIGURA 196-1. Esquema simplificado de la síntesis y la degradación del glucógeno en el hígado. Obsérvese que, en el músculo esquelético, el transportador de glucosa de tipo 4 (GLUT4) transporta la glucosa a través de la membrana celular y la glucosa-6-fosfato está ausente. 1, hexocinasa/glucocinasa; 2, glucosa-6-fosfato; 3, fosfoglucomutasa; 4, glucógeno sintasa; 5, enzima de ramificación; 6, glucógeno fosforilasa; 7, enzima desramificadora; 8, fosfofructocinasa; 9, fructosa 1,6-bisfosfatasa; 10, maltasa ácida; 11, piruvato deshidrogenasa. CoA, coenzima A; UDP-glucosa, difosfato de uridina-glucosa.

TABLA 196-1 CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LAS GLUCOGENOSIS MÁS FRECUENTES

TIPO Y DEFECTO ENZIMÁTICO	RASGOS CLÍNICOS CARACTERÍSTICOS	POBLACIONES DE ALTO RIESGO	TRATAMIENTO
0 <i>Glucógeno sintasa hepática</i>	Hígado de tamaño normal o pequeño, hipoglucemia cetósica en ayunas, hiperglucemia e hiperlactatemia posprandial	Canadienses franceses Italianos	FMC, especialmente al acostarse, con dieta rica en proteínas
Ia <i>Glucosa-6-fosfato</i> <i>Enfermedad de von Gierke</i>	Hepatomegalia, retraso del desarrollo, retraso del crecimiento, hipoglucemia grave, acidosis láctica, hiperuricemia, hiperlipidemia	Judíos askenazíes Mexicanos Chinos Japoneses	FMC durante el día y la noche o alimentación intragástrica continua durante la noche
Ib <i>Transportador</i> <i>de la glucosa-6-fosfato</i>	Los mismos que en el tipo Ia; también neutropenia, infecciones bacterianas recurrentes y enfermedad intestinal inflamatoria	Nativos americanos Judíos iraníes Italianos	FMC como en la glucogenosis de tipo Ia; factor estimulante de las colonias de granulocitos, mesalacina
II <i>Maltasa ácida lisosómica</i> <i>(α-glucosidasa)</i> <i>Enfermedad de Pompe</i>	La forma infantil se caracteriza por hipotonía generalizada grave, debilidad muscular, y miocardiopatía hipertrófica que da lugar a insuficiencia cardiorrespiratoria, habitualmente al año de vida La miopatía esquelética con debilidad muscular lentamente progresiva es la manifestación clínica principal en las formas de inicio juvenil y del adulto La concentración de creatinina cinasa sérica está muy aumentada	Ninguna	Reposición intravenosa enzimática con α -glucosidasa humana recombinante
III <i>Enzima desramificadora</i> <i>Enfermedad de Cori o Forbes</i>	Hepatomegalia, hipoglucemia cetósica moderada a grave, debilidad y consumo muscular, miocardiopatía hipertrófica (IIIa), aumento de las transaminasas; sin afectación muscular (IIIb)	Nativos de las Islas Feroe Primeras Naciones (Canadá) Subcontinente indio	Dieta rica en proteínas con dosis bajas de FMC
IV <i>Enzima ramificadora del glucógeno</i> <i>Enfermedad de Andersen</i>	Trastorno clínicamente heterogéneo La presentación típica es con hepatopatía en los primeros años de la infancia que progresa a cirrosis letal La forma neuromuscular, menos frecuente, se divide según la edad de presentación en cuatro grupos: perinatal, congénita, en la infancia y en la edad adulta	Ninguna	Dieta rica en proteínas con restricción de hidratos de carbono El trasplante hepático ha resultado en la disminución de los depósitos de glucógeno en el corazón y el músculo esquelético
V <i>Fosforilasa del glucógeno muscular</i> <i>Enfermedad de McArdle</i>	Los síntomas suelen comenzar en la adolescencia o los primeros años de la vida adulta con intolerancia al ejercicio, fatiga, mialgia, calambres musculares y edema muscular. La mioglobinuria transitoria debida a rbdomiólisis puede ocurrir después del ejercicio. La mioglobinuria grave puede producir insuficiencia renal aguda En etapas más avanzadas de la vida adulta puede cursar con debilidad muscular progresiva y persistente y atrofia con sustitución grasa. La creatinina cinasa sérica está aumentada	Ninguna	Dieta rica en proteínas (50% de hidratos de carbono, 25-30% de proteínas) La sacarosa por vía oral antes de un ejercicio aeróbico mantenido puede ser beneficiosa
VI <i>Glucógeno fosforilasa hepática</i> <i>Enfermedad de Hers</i>	Hepatomegalia; retraso del crecimiento; hipoglucemia cetósica moderada; aumento de las transaminasas, el colesterol y los triglicéridos séricos	Menonitas Escoceses	FMC para evitar la hipoglucemia y la cetosis
VII <i>Fosfofructocinasa muscular</i> <i>Enfermedad de Tarui</i>	Se manifiesta en la infancia con fatiga, calambres musculares, intolerancia al ejercicio; rbdomiólisis y mioglobinuria con el ejercicio intenso; aumento de la creatinina cinasa sérica; puede cursar con anemia hemolítica leve e hiperbilirrubinemia leve; hiperuricemia	Ninguna	No existe tratamiento específico; se debe evitar el ejercicio intenso
IX <i>Fosforilasa b cinasa</i>	Hepatomegalia, hipoglucemia cetósica leve, retraso del crecimiento, aumento de las transaminasas séricas, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia Puede ser autosómica recesiva o ligada al cromosoma X	Ninguna	FMC para evitar la hipoglucemia y la cetosis; dieta rica en proteínas para normalizar la prealbúmina

FMC, fécula de maíz crudo.

TRATAMIENTO

Tto

El objetivo del tratamiento de las GG hepáticas es prevenir la hipoglucemia y los efectos de la contrarregulación de la glucosa. Los detalles específicos del tratamiento dependen principalmente de si puede tener lugar una gluconeogénesis normal. En la GG I la actividad anormal de la glucosa-6-fosfato afecta tanto a la glucogenólisis como a la gluconeogénesis, mientras que en las otras formas hepáticas de GG la gluconeogénesis se encuentra intacta, lo que permite que se utilicen las proteínas como sustrato para la producción endógena de glucosa. La oxidación de los ácidos grasos no se encuentra alterada en ninguno de los tipos de GG, excepto en la GG de tipo I, por lo que en los episodios de hipoglucemia se forman cuerpos cetónicos.²

El tratamiento de la GG I consiste en aportar una fuente dietética continua de glucosa para mantener los valores de la glucemia entre 75 y 90 mg/dl antes de las comidas y durante la noche. La concentración de glucosa debe mantenerse por encima de 70 mg/dl para evitar la contrarregulación, que produciría la derivación de la glucosa-6-fosfato hacia vías alternativas y provocaría hiperlactacidemia, hiperuricemia e hipertrigliceridemia. El aporte continuo de glucosa en los lactantes puede lograrse con tomas frecuentes durante el día y mediante una alimentación intragástrica continua a través de una sonda nasogástrica o de una sonda de gastrostomía durante la noche. A partir de los 6-12 meses de edad se puede utilizar fécula de maíz crudo (FMC), que se digiere y se absorbe lentamente hacia la circulación en forma de glucosa, como método alternativo para el aporte continuo de glucosa. Inicialmente, la FMC se administra cada 3 h. A medida que los niños crecen, y en función de los resultados de las determinaciones periódicas de glucemia y de lactato en sangre, el intervalo entre tomas puede aumentar

hasta dejarlo finalmente en 4 a 5 h. Un preparado a base de almidón de maíz de liberación prolongada permite a muchos pacientes de edad avanzada dormir sin interrupciones durante toda la noche, pero no se recomienda su uso en niños menores de 5 años.³ La galactosa y la fructosa deben restringirse, ya que no pueden convertirse en glucosa y el consumo de cantidades grandes puede exacerbar los desequilibrios bioquímicos. El tratamiento adecuado generalmente mejora las alteraciones bioquímicas; sin embargo, si el control dietético óptimo es incapaz de reducir la concentración de ácido úrico y de los triglicéridos en sangre hasta valores aceptables, estaría indicado un tratamiento con alopurinol y gemfibrocilo, respectivamente. La neutropenia (cap. 158) de la GG de tipo Ib responde bien al tratamiento con dosis bajas de factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF); sin embargo, los efectos adversos del tratamiento pueden ser esplenomegalia y casos muy raros de leucemia.⁴ La dosis de inicio recomendada (2,5 μ g/kg/día) es por tanto inferior a la administrada en otros trastornos, y se utiliza la dosis más baja con la que se eviten las infecciones. La suplementación con vitamina E puede mejorar la supervivencia de los neutrófilos y permitir dosis menores de G-CSF.⁵ En prácticamente todos los pacientes con GG de tipo Ib aparece una enterocolitis que recuerda a la enfermedad de Crohn (cap. 132) y la mesalacina es el tratamiento de primera elección, ya que predomina la enfermedad del intestino delgado.

Los pacientes con las otras formas de GG siguen una dieta rica en proteínas (2-3 g/kg) suplementada con hidratos de carbono complejos y FMC, que se administra típicamente cada 6-8 h para mantener las concentraciones de glucosa por encima de 75 mg/dl. Como en estas formas de GG puede tener lugar la β -oxidación de los ácidos grasos, puede producirse con rapidez un cuadro de cetosis, y las dosis de FMC deben regularse para mantener una concentración normal de

cetonas en sangre (< 0,3 mmol/l). La dosificación de proteínas tiene por objeto la normalización de las concentraciones de proteínas totales y de prealbúmina. No es preciso abstenerse estrictamente de ingerir fructosa y sacarosa; no obstante, se sigue recomendando evitar el consumo de azúcares simples para que no se almacenen cantidades excesivas de glucógeno. Esto es especialmente importante en la GG III, porque el almacenamiento excesivo de glucógeno se asocia con empeoramiento de la miocardiopatía hipertrófica acompañante.

En la [tabla 196-1](#) se presenta el tratamiento de las glucogenosis musculares.

Prevención de las complicaciones

Anteriormente, las complicaciones a largo plazo eran frecuentes en las GG I y III. Sin embargo, hay cada vez más datos que indican que estas complicaciones pueden retrasarse, e incluso prevenirse, mediante un control metabólico idóneo.⁶ Los adenomas hepáticos pueden aparecer en los pacientes con GG I en la adolescencia o en los primeros años de la vida adulta; los tumores pueden aumentar de tamaño gradualmente y sufrir una transformación maligna o hemorragias hacia la cavidad peritoneal. La nefrocalcinosis y la nefrolitiasis, debidas a hipocitraturia, también son frecuentes y pueden evitarse mediante la administración de suplementos de citrato por vía oral. El mantenimiento de un control metabólico óptimo puede evitar el desarrollo de adenomas hepáticos, la disfunción tubular renal, la glomeruloesclerosis segmentaria focal, la anemia, la gota y la osteoporosis.

Los pacientes con GG de tipo III pueden desarrollar miocardiopatía hipertrófica. Parece que la enfermedad cardíaca se debe al almacenamiento de cantidades excesivas de glucógeno, y se ha comprobado que, restringiendo los azúcares simples y los hidratos de carbono, la función cardíaca se normaliza. El 10% de los pacientes desarrollan adenomas hepáticos, pero el cáncer hepatocelular no es frecuente. La mayoría de los pacientes con GG de tipo III no presentan síntomas de miopatía durante la infancia ni los primeros años de la edad adulta. La miopatía progresiva puede iniciarse en la adolescencia y llegar a ser debilitante. La enfermedad muscular se puede retardar mediante una dieta muy hiperproteica (3 o 4 g/kg).⁷

La talla baja y la osteoporosis son las únicas complicaciones frecuentes de las GG 0, VI y IX; estas complicaciones pueden evitarse manteniendo un control metabólico óptimo y evitando la cetosis. Se han descrito casos de cirrosis en pacientes con GG de tipo IX no tratada, pero las lesiones cicatriciales se pueden prevenir mediante el tratamiento.

PRONÓSTICO

En la actualidad, el pronóstico de todas las GG hepáticas es excelente. Casi todas las complicaciones se pueden retardar o prevenir mediante un buen control metabólico. Los pacientes se mantienen bien durante la edad adulta, y hoy en día los embarazos se han convertido en una cuestión rutinaria. El trasplante hepático debe considerarse un arma de último recurso, especialmente porque se espera que en el futuro se disponga de sistemas de terapia génica para tratar estas enfermedades. La genoterapia se ha usado con éxito en modelos animales de GG I y II, y recientemente se han empezado ensayos con genoterapia en seres humanos con GG Ia.

En la página web de la Association for Glycogen Storage Disease (<http://www.agsdus.org>) se dispone de información básica sobre las GG dirigida a pacientes afectados por alguna de estas enfermedades, a sus familias y a otras personas interesadas en estas cuestiones. También existen organizaciones parecidas en el Reino Unido, Francia, España, Holanda, Alemania, Italia, Suecia, las islas Faroe, Rusia, Polonia, Brasil y México, así como una organización para toda Sudamérica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

197

ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO

DONNA M. KRASNEWICH Y ELLEN SIDRANSKY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades por almacenamiento lisosómico abarcan un grupo de más de 50 enfermedades hereditarias diferentes que comparten un defecto en la función lisosómica. Los lisosomas son orgánulos ácidos rodeados de membrana, presentes en el citoplasma, que contienen enzimas que degradan macromoléculas. Estas enfermedades aparecen

cuando una o más de las enzimas hidrolíticas son deficientes o cuando los transportadores lisosómicos esenciales, los receptores, los cofactores o las proteínas protectoras son deficientes o se encuentran ausentes. Típicamente, las macromoléculas complejas, como los glucolípidos, los mucopolisacáridos y las glucoproteínas, son transportadas a los lisosomas, donde sufren modificaciones secuenciales por una serie de hidrolasas. El déficit enzimático se vuelve clínicamente importante cuando las macromoléculas se acumulan debido a una degradación inadecuada. En las enfermedades por almacenamiento lisosómico los diferentes tipos de defectos resultan en disfunciones lisosómicas; en la [tabla 197-1](#) se exponen ejemplos de cada tipo.

Aunque la mayoría de las enfermedades por almacenamiento lisosómico son raras, como grupo su frecuencia se estima es 1 de cada 7.000-8.000 recién nacidos vivos. Esta cifra infravalora la incidencia, ya que las formas más leves o atenuadas de estas enfermedades a menudo no son identificadas. Cada uno de estos trastornos se transmiten con carácter autosómico recesivo, con las excepciones de la enfermedad de Fabry y el síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis de tipo II), que tienen carácter recesivo ligado al cromosoma X, y la enfermedad de Danon, debida a mutaciones en la proteína de membrana asociada a lisosomas de tipo 2 (LAMP-2), que se transmite con carácter dominante ligado al cromosoma X. Todos estos trastornos se caracterizan por un espectro extenso de manifestaciones, que algunas veces hacen que el diagnóstico sea evasivo. Muchas fueron clasificadas tradicionalmente en tipo infantil, juvenil y del adulto, en función de la edad del paciente en el comienzo de las manifestaciones, pero las

TABLA 197-1 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO SEGÚN EL TIPO DE DEFECTO*

ESFINGOLIPIDOSIS

Enfermedad de Fabry (α -galactosidasa)
Enfermedad de Farber (ceramidasa)
Gangliosidosis GM₁/enfermedad de Landau (β-galactosidasa)
Gangliosidosis GM₂/enfermedad de Tay-Sachs
Enfermedad de Sandhoff (α -hexosaminidasas A y B)
Enfermedad de Gaucher (glucocerebrosidasa)
Enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B (esfingomielinasa)
Leucodistrofia metacromática (arilsulfatasa A)
Enfermedad de Krabbe (β-galactocerebrosidasa)

ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO DE LÍPIDOS

Enfermedad de Wolman (lipasa ácida)
Lipofuscinosis ceroid (adultos)/enfermedad de Kufs/enfermedad de Parry (CLN4, heterogénea)

MUCOPOLISACARIDOSIS

Tipo I/enfermedad de Hurler (α -L-iduronidasa)
Tipo II/enfermedad de Hunter (iduronato-2-sulfatasa)
Tipo III/enfermedad de Sanfilippo (cuatro enzimas diferentes en la degradación del sulfato de heparano definen los tipos A-D)
Tipo VI/enfermedad de Maroteaux-Lamy (N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa)
Tipo VII/enfermedad de Sly (α -glucuronidasa)

OLIGOSACARIDOSIS

Aspartilglucosaminuria (aspartilglucosaminasa)
Fucosidosis (α -fucosidasa)
 α -manosidosis (α -manosidasa)
Enfermedad de Schindler (α -N-acetilgalactosaminidasa)
Sialidosis I (sialidasa)
Sialidosis II/mucopolidosis I (sialidasa)

MUCOLIPIDOSIS

Mucopolidosis II/enfermedad de células I (N-acetilglucosaminilfosfotransferasa)
Mucopolidosis III/seudo-Hurler (N-acetilglucosaminilfosfotransferasa)
Mucopolidosis IV (mutación MCOLN1)

ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO LISOSÓMICO

Glucogenosis de tipo II/enfermedad de Pompe (α -1,4-glucosidasa)

TRASTORNOS DEL TRANSPORTE LISOSÓMICO

Enfermedad por almacenamiento de ácido siálico/enfermedad de Salla (sialina/SLC17A5)
Cistinosis (transportador de cistina)
Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C (transporte del colesterol intracelular)

TRASTORNOS POR DÉFICIT ENZIMÁTICO MÚLTIPLE

Galactosialidosis (β-galactosidasa y sialidasa)
Déficit de sulfatasa múltiple/enfermedad de Austin (sulfatasas)

*Los capítulos completos en los que se describen cada una de estas enfermedades se encuentran disponibles en Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al., eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. <http://www.ommbid.com/OMMBID>.

TABLA 197-2 MANIFESTACIONES ENCONTRADAS EN LAS DISTINTAS ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO

HALLAZGO	ENFERMEDADES
Hepatoesplenomegalia	Gangliosidosis GM ₁ , enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Wolman, déficit de lipasa ácida lisosómica, fucosidosis, enfermedad de Pompe, manosidosis, déficit de sulfatasa múltiple, sialidosis, galactosialidosis, varias mucopolisacaridosis, cistinosis
Cara tosca	Gangliosidosis GM ₁ , fucosidosis, enfermedad de Pompe, manosidosis, déficit de sulfatasa múltiple, enfermedad de células I, varias mucopolisacaridosis, mucopolipidosis II, enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, aspartilglucosaminuria
Alteraciones esqueléticas	Gangliosidosis GM ₁ , enfermedad de Gaucher, fucosidosis, manosidosis, sialidosis, galactosialidosis, varias mucopolisacaridosis, enfermedad de células I, mucopolipidosis III
Mancha rojo cereza (retina)	Formas infantiles de GM ₁ gangliosidosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Niemann-Pick, sialidosis, galactosialidosis, enfermedad de células I
Pérdida de la transparencia corneal	Gangliosidosis GM ₁ , varias mucopolisacaridosis, manosidosis, enfermedad de células I, mucopolipidosis III y IV, déficit de sulfatasa múltiple, galactosialidosis
Alteraciones cognitivas	Gangliosidosis GM ₁ , enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher de tipo 2, enfermedad de Wolman, fucosidosis, manosidosis, déficit de sulfatasa múltiple, sialidosis, galactosialidosis, varias mucopolisacaridosis, enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, aspartilglucosaminuria, enfermedad de células I, mucopolipidosis III y IV, enfermedad de Krabbe, leucodistrofia metacromática, lipofuscinosis cerioide neuronal
Hematológicos	
Células espumosas	GM ₁ gangliosidosis, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, déficit de lipasa ácida, fucosidosis
Leucocitos granulados/vacuolados	Varias mucopolisacaridosis, sialidosis, galactosialidosis, lipofuscinosis cerioide neuronal, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Wolman, fucosidosis, manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de células I, mucopolipidosis III, déficit de sulfatasa múltiple
Manifestaciones psiquiátricas o conductuales	Varias mucopolisacaridosis (especialmente Sanfilippo), sialidosis, galactosialidosis, enfermedad de Fabry, manosidosis, lipofuscinosis cerioide neuronal, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C
Presentaciones en el recién nacido	Enfermedad de Gaucher de tipo 2; gangliosidosis GM ₁ ; enfermedad de Krabbe; enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y C; mucopolisacaridosis I, IVA, y VII; enfermedad de Pompe; sialidosis de tipos I y II; mucopolipidosis de tipos I y II; enfermedad de Schindler; enfermedad de Wolman; enfermedad por almacenamiento de ácido siálico infantil; sialuria; enfermedad de Salla; galactosialidosis; déficit de sulfatasa múltiple; déficit de prosaposina

presentaciones atípicas dificultan estas distinciones. Entre los factores que contribuyen a esta diversidad fenotípica se encuentran la cantidad de actividad enzimática residual, la localización celular de la enzima, el genotipo y los antecedentes genéticos del paciente afectado, así como otras características genéticas, ambientales o epigenéticas.¹

Con el descubrimiento de nuevos tratamientos para algunas de las enfermedades por almacenamiento lisosómico, el diagnóstico precoz es de capital importancia. Entre los hallazgos clínicos sugestivos se encuentran la facies tosca, las organomegalias, las alteraciones oftalmológicas (como la pérdida de la transparencia corneal o la presencia de una mancha rojo cereza macular), la citopenia y las alteraciones esqueléticas, principalmente la disostosis múltiple. Las enfermedades asociadas con cada uno de estos hallazgos se exponen en la *tabla 197-2*. Debe mantenerse un alto índice de sospecha cuando estas alteraciones aparecen asociadas, si los hallazgos son progresivos; existe una regresión del desarrollo, o si el paciente no se parece al resto de miembros de la familia.

El estudio diagnóstico consiste en la obtención de una historia clínica detallada, con análisis del pedigrí familiar y la valoración de los hitos del desarrollo durante la infancia y la adolescencia. Los antecedentes familiares de consanguinidad, la presencia de otros hermanos afectados, abortos múltiples o la existencia de muertes prematuras pueden ayudar a establecer el diagnóstico. La pertenencia a un grupo étnico puede ser una pista útil porque la incidencia de algunas de las enfermedades lisosómicas es superior en poblaciones específicas, como los judíos askenazíes (enfermedad de Gaucher de tipo 1, enfermedad de Tay-Sachs, mucopolipidosis de tipo IV) y los escandinavos (manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de Salla, enfermedad de Gaucher de tipo 3). Durante la exploración física, se debe prestar especial atención al perímetro cefálico (micro- o macrocefalia), el aspecto de la cara (cara tosca), la presencia de macroglosia, la hepatoesplenomegalia, las alteraciones esqueléticas incluida la cifosis, el ensanchamiento de los huesos largos y la rigidez articular. En la exploración cutánea pueden observarse angioqueratomas, especialmente alrededor del ombligo y en los pliegues cutáneos. La evaluación ocular debe incluir una exploración del fondo de ojo y con la lámpara de hendidura para detectar la presencia de material de almacenamiento en la retina (manchas rojo cereza), así como una evaluación de los movimientos oculares atípicos, que pueden ser patognomónicos en el caso de trastornos como la enfermedad de Gaucher neuronopática y la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C. Las presentaciones iniciales de la enfermedad de Fabry pueden adoptar la forma de cardiopatías y accidentes cerebrovasculares criptógenos inexplicables. La valoración neurológica y cognitiva detallada puede resultar muy fructífera, porque las presentaciones tardías cursan con demencia o manifestaciones psiquiátricas en varios de estos trastornos. La regresión de los hitos del desarrollo puede proporcionar una pista diagnóstica precoz. Los estudios diagnósticos clínicos preliminares consisten en la cromatografía de capa fina en orina, el estudio del frotis sanguíneo para descartar la presencia de leucocitos vacuolados, las radiografías esqueléticas y la exploración oftalmológica.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de una enfermedad específica por almacenamiento lisosómico se realiza mediante el estudio de la actividad enzimática en una muestra de sangre o en una línea celular de fibroblastos. Históricamente, la primera prueba ha consistido en un panel lisosómico que estudia la actividad de múltiples enzimas lisosómicas de la misma muestra. Si se sigue sospechando una enfermedad por almacenamiento lisosómico se puede considerar realizar una biopsia tisular, principal-

mente de la médula ósea o hepática, aunque esta raramente está indicada. La mayoría de los genes que codifican las enzimas lisosómicas han sido identificados, y normalmente se utiliza el análisis de mutaciones cuando una mutación ya ha sido identificada en una familia o cuando se sabe que determinadas mutaciones son frecuentes en un cierto grupo étnico. Están surgiendo pruebas de diagnóstico basadas en la secuenciación del ADN de grupos de genes implicados en la enfermedad por almacenamiento lisosómico.

La mejora de los cuidados y las nuevas modalidades terapéuticas han transformado la evolución natural de varias de estas enfermedades. Al aumentar la esperanza de vida de los pacientes, las enfermedades que antes solo eran observadas por los pediatras en la actualidad también llegan a la consulta de los internistas. Además, muchas de las complicaciones clásicas son evitadas en la actualidad por las intervenciones terapéuticas precoces, como el tratamiento de sustitución enzimática.² Sin embargo, en algunos casos, la longevidad prolongada ha desenmascarado manifestaciones clínicas imprevistas. Además, la llegada de la secuenciación de ADN de alto rendimiento de personas afectadas con diagnósticos desconocidos ha llevado a identificar trastornos por almacenamiento lisosómico en personas que carecen de las manifestaciones clásicas de la enfermedad. El mayor conocimiento por parte de los médicos de la gama de manifestaciones y presentaciones de los trastornos lisosómicos puede reducir los prolongados retrasos en el diagnóstico que experimentan frecuentemente los pacientes. A medida que se sigue investigando la patogenia de muchos de esos trastornos, se están descubriendo algunos elementos comunes, entre ellos la participación de la red CLEAR (expresión y regulación lisosómica coordinada), que relaciona la autofagia, los lisosomas y los orgánulos similares a los lisosomas en respuesta a la disponibilidad de nutrientes con los acontecimientos inflamatorios posteriores. En este capítulo se describen las enfermedades lisosómicas encontradas en los pacientes adultos, y se presta especial atención a la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Fabry. Se incluye una breve discusión sobre las enfermedades específicas que se diagnostican con frecuencia en la vida adulta, así como las enfermedades lisosómicas de comienzo en la infancia que persisten hasta la vida adulta.

ENFERMEDAD DE GAUCHER

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Gaucher, o déficit de la enzima lisosómica glucocerebrosidasa, se hereda con carácter autosómico recesivo y se trata de una enfermedad principalmente del sistema reticuloendotelial.³ Los lisosomas del interior de los macrófagos aumentan de tamaño debido a la acumulación del sustrato glucocerebrósido, lo que da lugar a las células de Gaucher características, con aspecto de papel arrugado, debido al depósito de sustrato intracitoplásmico. El glucolípido acumulado glucocerebrósido deriva de la degradación de las membranas eritrocíticas o leucocíticas envejecidas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clínicamente, la enfermedad de Gaucher se ha dividido en tres tipos, en función de la ausencia o la presencia de afectación neurológica y según la velocidad de su progresión. El tipo 1, la forma no neuronopática, es el más frecuente y puede manifestarse a cualquier edad. El tipo 2, o forma neuronopática aguda, se presenta antes o poco tiempo después del nacimiento y su evolución es rápida y progresiva. El tipo 3 es la forma neuronopática

subaguda. El espectro de manifestaciones observado en esta enfermedad varía desde los pacientes octogenarios asintomáticos a los lactantes que fallecen intraútero, y algunos pacientes no pueden clasificarse en ninguno de estos tres tipos. Se trata de una enfermedad que afecta a todos los grupos étnicos, aunque la enfermedad de Gaucher de tipo 1 es más frecuente en los judíos askenazíes, donde la frecuencia de portadores es de alrededor de 1 de cada 16, mientras que la frecuencia aproximada de portadores en la población general es de 1 de cada 100.

El gen que codifica la glucocerebrosidasa (*GBA1*) se localiza en el cromosoma 1q21. Se han identificado más de 300 mutaciones distintas en los pacientes, y varias de ellas se observan con mayor frecuencia en la enfermedad de Gaucher de tipo 1; en los judíos askenazíes, por ejemplo, el alelo más frecuente es la mutación N370S. Sin embargo, las mutaciones identificadas no justifican adecuadamente el rango de manifestaciones encontradas.

En los últimos años, se ha descrito la asociación entre la enfermedad de Gaucher y el parkinsonismo (cap. 381). Tanto los pacientes con la enfermedad de Gaucher como los portadores de mutaciones del gen *GBA1* presentan una mayor incidencia de enfermedad de Parkinson y de enfermedad con cuerpos de Lewy. Los estudios en cohortes de pacientes con enfermedad de Parkinson alrededor del mundo demuestran que presentan una incidencia de mutaciones *GBA1* 5 veces superior, por lo que hasta la fecha se trata del factor de riesgo genético de parkinsonismo identificado más frecuentemente. Sin embargo, la mayoría de los sujetos afectados y de los portadores no sufren la enfermedad de Parkinson.

Los síntomas observados con mayor frecuencia en todos los tipos de enfermedad de Gaucher consisten en la facilidad de aparición de equimosis, la hepatomegalia, la esplenomegalia, la fatiga crónica y el dolor óseo o las fracturas patológicas. Entre los hallazgos de las pruebas de laboratorio se encuentran la anemia, la trombocitopenia y las elevaciones de la ferritina, la fosfatasa ácida, la enzima convertidora de la angiotensina y, en ocasiones, de las enzimas hepáticas. La forma de presentación más frecuente en los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 es la esplenomegalia indolora, que puede ser muy importante. Algunos pacientes ocasionales pueden presentar afectación pulmonar o hipertensión pulmonar. La afectación ósea es una causa importante de morbilidad y puede manifestarse con un cuadro de dolor óseo muy intenso o fracturas patológicas. La mayoría de los pacientes presentan signos radiológicos de afectación esquelética, como la clásica deformidad en matraz de Erlenmeyer del extremo distal del fémur y osteopenia (fig. 197-1A). Pueden producirse fracturas patológicas, especialmente en la cadera, las costillas o la columna vertebral, lesiones osteolíticas y osteoporosis. Las crisis óseas dolorosas, los episodios de infartos óseos, pueden durar semanas y puede ser preciso instaurar un tratamiento analgésico agresivo. Se ha comunicado la alteración de la función de los macrófagos y del procesamiento del complemento, y un mayor riesgo de mieloma múltiple (cap. 178).

La enfermedad de Gaucher de tipo 2, que es poco frecuente, se caracteriza por una rápida evolución neurodegenerativa con una extensa afectación visceral, y se asocia a retraso del crecimiento, laringoespasmos, estrabismo y convulsiones. La muerte suele producirse en los primeros 3 años de vida.

La enfermedad de tipo 3 es clínicamente variable y a menudo se detecta durante la infancia. Además de organomegalias y afectación ósea, los pacientes presentan movimientos oculares horizontales anormales y algunos sufren epilepsia mioclónica o neurodegeneración. Un subgrupo de pacientes presenta calcificaciones cardíacas, hidrocefalia y otras manifestaciones atípicas. Todos son portadores de la mutación D409H en el gen *GBA1*.

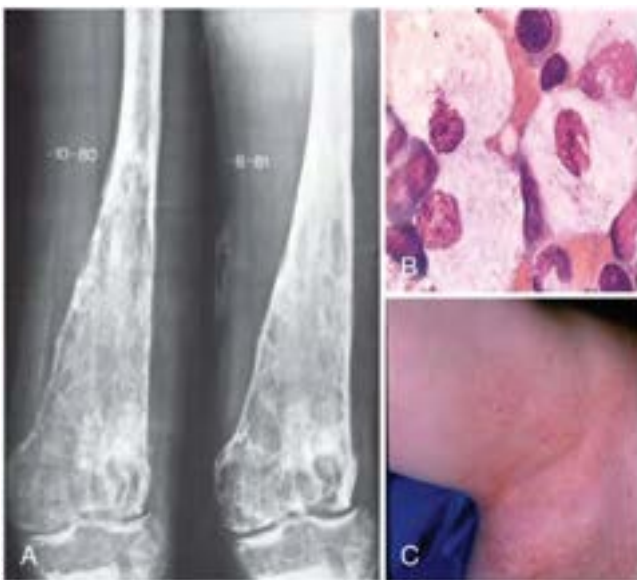


FIGURA 197-1. A. Imagen radiográfica en la que se observa la deformidad en matraz de Erlenmeyer de la enfermedad de Gaucher. Existe adelgazamiento cortical y aumento de la cavidad medular de la metafisis y de la diáfisis adyacente. B. Células de Gaucher: células reticuloendoteliales que almacenan cantidades anormales de lípidos. C. Angioqueratomas, las lesiones cutáneas puntiformes que no se blanquean, observadas en la enfermedad de Fabry.

DIAGNÓSTICO

La enfermedad de Gaucher debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes de cualquier edad con organomegalia inexplicable, facilidad para la aparición de equimosis o dolor óseo (tabla 197-3). El diagnóstico puede establecerse por la demostración del déficit de actividad de la glucocerebrosidasa en los leucocitos o los cultivos celulares. En algunas poblaciones, especialmente en los judíos askenazíes, el análisis de mutaciones puede ser diagnóstico ya que la mutación N370S representa el 70% de los alelos mutantes. Sin embargo, la presencia de una secuencia cercana de pseudogenes que guarden una gran homología puede complicar el análisis molecular. En las biopsias de médula ósea y hepática se observan cambios patológicos (fig. 197-1B), pero no están indicadas con fines diagnósticos. Cuando el alelo mutante es conocido, el mejor método para identificar a los portadores es mediante pruebas de ADN. El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación de la actividad enzimática o de las mutaciones específicas en las vellosidades coriónicas o en los cultivos de células del líquido amniótico.

TRATAMIENTO

Tto

Se han utilizado dos abordajes terapéuticos para reducir la acumulación patológica de glucocerebrósidos en la enfermedad de Gaucher: el tratamiento sustitutivo de enzimas y el tratamiento de reducción de sustratos. El tratamiento enzimático sustitutivo con glucocerebrosidasa recombinante se encuentra

TABLA 197-3 CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS SUGESTIVAS DE ENFERMEDAD DE GAUCHER Y DE ENFERMEDAD DE FABRY EN INDIVIDUOS ADULTOS

ENFERMEDAD DE GAUCHER	ENFERMEDAD DE FABRY
Miembro de la familia con enfermedad de Gaucher	Antecedentes familiares de enfermedad de Fabry
Hepatomegalia, esplenomegalia (en algunas ocasiones masiva)	Lesiones de capilares cutáneos (angioqueratoma)
Epistaxis frecuente	Hipohidrosis o intolerancia al calor
Tendencia a la equimosis	Episodios intermitentes de dolor intenso en las extremidades (acroparestesias)
Movimientos oculares sacádicos anómalos	Hipertrofia ventricular izquierda de origen desconocido en los primeros años de la edad adulta
Trombocitopenia o anemia	Accidente cerebrovascular de origen desconocido en los primeros años de la edad adulta
Crisis de dolor óseo	Enfermedad renal crónica de origen desconocido en los primeros años de la edad adulta
Deformación en forma de matraz Erlenmeyer en el fémur distal, necrosis aséptica de las cabezas femorales	Hallazgo casual de múltiples quistes sinusales renales
Fracturas patológicas, fracturas costales inexplicables	Las mujeres portadoras pueden presentar síntomas más variables, menos graves y de presentación más tardía
Mieloma múltiple	
Parkinsonismo	
Elevaciones de la ferritina, la enzima convertidora de la angiotensina o la fosfatasa ácida resistente al tartrato en el suero	

TABLA 197-4 TRATAMIENTOS ENZIMÁTICOS SUSTITUTIVOS (TES) EN LAS ENFERMEDADES DE GAUCHER Y DE FABRY

ENFERMEDAD DE GAUCHER	ENFERMEDAD DE FABRY
El TES es un tratamiento intravenoso eficaz, aunque de costo elevado, que generalmente es preciso administrar una vez cada 2 semanas durante toda la vida del paciente	El TES es caro, y no hay unanimidad en cuanto a las recomendaciones acerca de su utilización
Durante el primer año de tratamiento se pueden producir disminuciones de los volúmenes esplénico y hepático, así como aumentos de la concentración de hemoglobina y del recuento de plaquetas	Según diversos estudios actualmente en curso, los hombres hemicípticos con concentraciones bajas o indetectables de α -galactosidasa A deberían ser sometidos a TES, independientemente de si presentan o no síntomas clínicos
Los pacientes adultos asintomáticos o con síntomas leves pueden no requerir tratamiento	Según diversos estudios actualmente en curso, las mujeres portadoras y los hombres afectados de una forma atípica con síntomas clínicos de enfermedad de Fabry (renales, neurológicos, cardiovasculares) deberían ser sometidos a TES
El TES no puede atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que no corrige los síntomas neurológicos de las formas neuronopáticas de la enfermedad de Gaucher	Otros estudios sugieren que los pacientes con insuficiencia renal terminal por enfermedad de Fabry deben ser tratados con TES, porque esto podría reducir la afectación de otros órganos
El TES no impide el desarrollo de parkinsonismo	

disponible para los pacientes sintomáticos con enfermedad de Gaucher de tipo 1 (tabla 197-4). Los estudios demuestran que la anemia, la trombocitopenia y la organomegalia son revertidas en 12-36 meses con dosis de enzima de 15-60 UI/kg cada 2 semanas. El tratamiento es continuo, se administra por vía intravenosa y es sumamente caro. Los adultos asintomáticos o con síntomas leves no siempre requieren tratamiento. Varias compañías están comercializando en la actualidad diferentes tipos de enzima recombinante. La enzima no atraviesa la barrera hematoencefálica y no altera la evolución neurológica de los pacientes con formas neuronopáticas de enfermedad de Gaucher, pero sigue siendo útil para mejorar las manifestaciones viscerales. El tratamiento enzimático sustitutivo no previene el desarrollo de parkinsonismo. También se está trabajando en la búsqueda de terapias alternativas, como el tratamiento reductor de sustratos, los tratamientos de acompañamiento químico y el tratamiento genético. Un nuevo tratamiento de reducción de los sustratos es el eliglustat, que es un análogo de la ceramida.⁴ Es un potente inhibidor específico de la glucosilceramida sintasa, que reduce la producción de glucosilceramida para contrarrestar su menor degradación. Se administra por vía oral, reduce considerablemente el volumen del bazo y del hígado, y aumenta la concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas. Sin embargo, se necesita compararlo a largo plazo con el tratamiento reductor de enzimas estándar.⁵

Entre los tratamientos de soporte útiles se encuentran los bisfosfonatos para la osteoporosis, la cirugía ortopédica para las fracturas óseas, y el tratamiento paliativo y la hidratación para las crisis óseas. La esplenectomía total o parcial, un procedimiento realizado antiguamente con frecuencia en los pacientes con enfermedad de Gaucher, raramente está indicada en la actualidad. El trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 168) ha mejorado las manifestaciones sistémicas, pero no las neurológicas.

ENFERMEDAD DE FABRY

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Fabry, de herencia ligada al cromosoma X, se debe al déficit de la enzima lisosómica α -galactosidasa, posee una penetrancia intermedia en las mujeres y se considera una enfermedad vascular sistémica. Este defecto en la separación hidrolítica de la molécula terminal de galactosa de los glucolípidos causa la acumulación lisosómica de globotriaosilceramida y galabiosilceramida en muchos tipos celulares. Las inclusiones lisosómicas o los depósitos lipídicos pueden observarse en las células vasculares, incluyendo las células endoteliales y musculares lisas; las células cardíacas, incluyendo las células endocárdicas, los miocardiocitos y las válvulas cardíacas; las células epiteliales renales, incluyendo las células glomerulares y tubulares y los podocitos; y las células nerviosas, incluyendo los ganglios de la raíz dorsal y algunas neuronas del sistema nervioso central.

El gen que codifica la α -galactosidasa A, *GLA*, se localiza en el cromosoma Xq22.1. Se han descrito más de 400 mutaciones, incluyendo mutaciones sin sentido/de sentido erróneo, deleciones pequeñas, deleciones grandes, defectos de empalme y reorganizaciones complejas. La mayoría de los pacientes afectados pueden conservar un 2-25% de actividad enzimática residual, pero la forma más grave de enfermedad de Fabry se ha correlacionado con la ausencia completa de actividad de la α -galactosidasa A.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clínicamente, en la infancia pueden presentarse angioqueratomas (lesiones cutáneas negro-azuladas, puntiformes, no blanqueantes), dolor debilitante y opacidades corneales, lo que puede llevar al diagnóstico. Si el diagnóstico es pasado por alto, la enfermedad puede evolucionar al deterioro cardíaco y renal progresivo. Los adultos afectados son propensos a sufrir accidentes cerebrovasculares isquémicos, en ocasiones en la tercera década de la vida, pero más frecuentemente en la cuarta y quinta décadas. Al igual que ocurre con muchas enfermedades metabólicas, existen diversas presentaciones que pueden simular enfermedades más frecuentes, y muchos pacientes no son diagnosticados.

La enfermedad de Fabry de los hombres afectados por la forma clásica se manifiesta en la infancia en forma de episodios de dolor en las extremidades. En la adolescencia se desarrollan angioqueratomas, y aparece más tarde, ya en la edad adulta, enfermedad renal. La afectación cardíaca y cerebrovascular progresiva es la causa de la mayoría de los fallecimientos relacionados con la enfermedad de Fabry en la edad adulta. La inactivación de genes del cromosoma X y la elevada penetrancia de este trastorno asociado a dicho cromosoma se reflejan en el hecho de que aproximadamente el 90% de las mujeres portadoras de la mutación presentan síntomas, aunque con frecuencia no se diagnostican. Sin embargo, las manifestaciones clínicas son más importantes y aparecen más tempranamente en los hombres afectados que en las mujeres heterocigotas.

Aunque son variables, las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry se producen en un orden predecible: acroparestesia, angioqueratoma, proteinuria, poliuria, polidipsia, intolerancia al calor, al frío y al ejercicio, hipohidrosis o hiperhidrosis, linfadenopatías, dolor abdominal y diarrea, con un riesgo creciente en la edad adulta de afectación progresiva del corazón y del sistema nervioso central.

La mayoría de los pacientes tienen acroparestesias o «crisis de Fabry», caracterizadas por dolor urente insoportable, que puede ser continuo o episódico. A menudo, esta es la manifestación clínica inicial. El dolor afecta típicamente primero a los pies, seguidos por

las manos, y puede desencadenarse por el ejercicio, el estrés y las temperaturas ambientales extremas. Puede cursar con dolor abdominal o en el costado, que simula un cólico renal.

Los angioqueratomas (fig. 197-1C) son a menudo un signo temprano de la enfermedad de Fabry y se acompañan de hipohidrosis. Estas lesiones cutáneas clásicas aumentan en número y tamaño a lo largo del tiempo y típicamente son más densas entre el ombligo y las rodillas; sin embargo, pueden presentarse en cualquier localización, incluyendo la mucosa oral. Los hallazgos oftalmológicos consisten en tortuosidad de los vasos retinianos y conjuntivales y opacidades corneales (córnea vitelíada). Durante la exploración con la lámpara de hendidura se observan lesiones cristalinas características, que se encuentran presentes en los hombres afectados y en las mujeres heterocigotas. La pérdida de audición progresiva también puede ocurrir.

La afectación renal se observa aproximadamente en el 50% de los hombres afectados a los 35 años y en el 20% de las mujeres y se manifiesta inicialmente en forma de proteinuria, a la que sigue una insuficiencia renal progresiva, y se puede observar en algunas ocasiones en el sedimento urinario «cruces de Malta» birrefringentes. La enfermedad renal crónica es parte de la historia natural de la enfermedad, y entre la segunda y la cuarta décadas de la vida puede adquirir carácter terminal. Cuando en un estudio de imagen se observan múltiples quistes sinusales renales, es preciso considerar la posibilidad de enfermedad de Fabry. Al ir envejeciendo los hombres y mujeres afectados, pueden aparecer trastornos cardiovasculares, como hipertrofia ventricular, defectos de la conducción, enfermedad coronaria, insuficiencia de las válvulas aórtica y mitral, y dilatación de la raíz aórtica. Además, hay casos atípicos de enfermedad de Fabry en que el único hallazgo es una hipertrofia ventricular izquierda concéntrica. La afectación cerebrovascular, que puede conducir a episodios transitorios de isquemia e accidente cerebrovascular, aparece a los 40 años de edad por término medio aproximadamente en el 25% de los pacientes.

Las mujeres portadoras de este trastorno ligado al cromosoma X tienden a presentar síntomas más variables, de menor gravedad y de aparición más tardía. Las mujeres afectadas pueden no presentar proteinuria, incluso aunque existan importantes anomalías renales, y prácticamente en el 40% de ellas la forma de presentación inicial son los accidentes cerebrovasculares. Aunque los angioqueratomas no son típicos en las mujeres afectadas, la mitad de ellas presentan hipohidrosis e intolerancia al calor. En general, la miocardiopatía aparece en las mujeres afectadas 10 años más tarde que en los hombres, y puede constituir la única manifestación de la enfermedad de Fabry.

DIAGNÓSTICO

La enfermedad de Fabry debe considerarse en los pacientes con acroparestesias, angioqueratomas y lesiones corneales, así como en los pacientes con accidentes cerebrovasculares criptógenos, miocardiopatías o nefropatías idiopáticas (v. tabla 197-3). Los hombres y mujeres con hipertrofia ventricular izquierda no explicable de otra manera, o con antecedentes familiares de trastornos renales, cardiovasculares, cerebrovasculares o cutáneos, deben ser sometidos a un cribado para descartar la presencia de enfermedad de Fabry. Los angioqueratomas deben diferenciarse de la enfermedad de Fordyce, los angioqueratomas benignos del escroto y el angioqueratoma circunscrito. Los angioqueratomas también pueden observarse en otros trastornos lisosómicos, como la mannosidosis, la fucosidosis, la sialidosis y el déficit de β -galactosidasa y β -hexosaminidasa. Las anomalías de la córnea son parecidas a las que origina el uso de cloroquina o amiodarona. La exposición a polvo de silicio puede dar lugar a hallazgos renales parecidos.

El diagnóstico de presunción puede confirmarse por la baja actividad de la α -galactosidasa en los leucocitos de sangre periférica o en los cultivos de fibroblastos cutáneos. Los niveles inferiores al 20% de los valores normales se consideran diagnósticos y los niveles hasta el 35% de los valores normales deben considerarse sospechosos. Hay técnicas disponibles para detectar la mutación de *GLA*, lo que es esencial para confirmar casos con presentaciones atípicas en hombres y en mujeres heterocigotas, ya que la inactivación aleatoria del cromosoma X puede provocar reducciones muy ligeras o incluso inexistentes de la actividad enzimática normal. El aumento de la conciencia sobre la enfermedad de Fabry, los estudios piloto de cribado de los recién nacidos y la aplicación de estrategias de secuenciación de alto rendimiento en las enfermedades cardiovasculares han hecho que se aprecie que la enfermedad de Fabry es más frecuente de lo que se reconocía anteriormente. Hay mutaciones asociadas a las características clásicas de la enfermedad de Fabry aproximadamente en 1:22.000 a 1:40.000 hombres, y hay mutaciones asociadas a las presentaciones atípicas aproximadamente en 1:1.000 a 1:3.000 hombres y en 1:6.000 a 1:40.000 mujeres. Hasta un 3-12% de los adultos con una miocardiopatía hipertrófica pueden tener una enfermedad de Fabry.

TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry debe seguir las recomendaciones del tratamiento médico estándar.⁵ Deben administrarse fármacos antiagregantes plaquetarios, como el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico o el dipiridamol de acción prolongada para prevenir los accidentes cerebrovasculares. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los bloqueantes del receptor de angiotensina resultan adecuados para tratar la hipertensión y conservar la función renal. El trasplante renal resulta

eficaz en los pacientes con nefropatía terminal. El dolor neuropático puede tratarse con dosis relativamente bajas de fármacos antiepilépticos, antidepresivos, anestésicos tópicos o analgésicos. No se deben administrar fármacos antiinflamatorios no esteroideos, debido a su potencial nefrotoxicidad.

Desde 2001 se dispone de una terapia de reemplazo enzimático, y en los ensayos clínicos se han observado ligeras mejorías en el curso de la enfermedad.⁵ Aunque no se han publicado recomendaciones específicas, existe un acuerdo general en que esta modalidad de tratamiento es adecuada para hombres con la forma clásica de la enfermedad, mujeres sintomáticas y hombres con formas atípicas de la enfermedad (v. tabla 197-4). Estudios recientes en curso han revelado la posible eficacia del clorhidrato de migalstat, un chaperón farmacológico oral, en personas afectadas con ciertas mutaciones específicas de *GLA*.⁶

OTRAS ENFERMEDADES LISOSÓMICAS EN ADULTOS

La *leucodistrofia metacromática*, o déficit de arilsulfatasa A, da lugar a la acumulación de sulfátidos en el sistema nervioso central y el periférico, lo que produce desmielinización de los axones y los nervios periféricos. Tiene diversas manifestaciones y se divide en una variante infantil, juvenil y otra del adulto.⁶ La neuropatía periférica a menudo es la característica de presentación, y también se observan alteraciones de la marcha y regresión cognitiva. La forma del adulto normalmente se presenta con demencia y alteraciones conductuales, que a menudo se diagnostica erróneamente como psicosis. La leucodistrofia metacromática es una causa subyacente reconocida de enfermedades psiquiátricas en los adultos, y entre las características más importantes se encuentran las alucinaciones auditivas, los delirios extraños, los cambios conductuales, los cambios de personalidad, la desinhibición y la desorganización en las tareas cotidianas y las posturas catatónicas. El diagnóstico de estos pacientes puede ser especialmente complicado. A medida que la enfermedad progresa pueden aparecer otros signos neurológicos, como la disartria y la espasticidad. La leucodistrofia metacromática debe considerarse en sujetos que presenten al mismo tiempo una velocidad de conducción nerviosa reducida y concentraciones elevadas de proteínas en el líquido cefalorraquídeo. El diagnóstico se realiza por la demostración de la menor actividad de la arilsulfatasa A. Sin embargo, como pueden existir pseudodeficiencias, el diagnóstico debe confirmarse mediante técnicas moleculares o la demostración de la excreción de sulfátidos en la orina. Actualmente no se dispone de ningún tratamiento específico. Una serie de casos señala que la genoterapia con células troncales hematopoyéticas podría prevenir la aparición de los síntomas en los niños presintomáticos y podría retardar o incluso detener la progresión de la enfermedad.⁷

La *enfermedad de Tay-Sachs*, causada por el déficit de β -hexosaminidasa A, se caracteriza por la acumulación excesiva en las neuronas del gangliósido GM₂ derivado de ácidos grasos. Existen tres variantes clínicas, basadas en la edad de comienzo: tipo 1, infantil aguda; tipo 2, subaguda (2-18 años), y tipo 3, de comienzo tardío.⁸ Las principales características de la enfermedad son las alteraciones neurológicas y el deterioro cognitivo, así como la ceguera, una mancha roja cereza macular y la sordera. En los pacientes con gangliosidosis GM₂ de comienzo tardío, generalmente hay antecedentes de problemas motores sutiles. En algunos pacientes, las alteraciones psiquiátricas pueden manifestarse años antes de la aparición de los hallazgos motores significativos. Las alteraciones psiquiátricas más frecuentes son la psicosis aguda, la manía y la depresión sin psicosis. Pueden presentarse cuadros de psicosis progresiva recurrente, consistente con esquizofrenia-hebefrenia, o cuadros de depresión mayor seguidos de características psicóticas. La disartria y la pérdida progresiva del habla también son frecuentes. La enfermedad se diagnostica midiendo la actividad de la β -hexosaminidasa A en el suero o en los leucocitos en presencia de actividad normal o elevada de la isoenzima β -hexosaminidasa B. En las mujeres embarazadas o en las que toman anticonceptivos orales, la prueba debe realizarse únicamente en los leucocitos. Las campañas de cribado comunitarias en la población judía askenazi de alto riesgo han disminuido enormemente la incidencia de este trastorno.

La *enfermedad de Niemann-Pick* de tipo C se debe al transporte celular defectuoso del colesterol exógeno, lo que produce la acumulación lisosómica de colesterol no esterificado y se ha asociado a mutaciones en los genes *NPC1* (95% de los casos) y *NPC2* (5% de los casos). Los sujetos afectados presentan un espectro de características que van desde un fenotipo neonatal mortal y rápidamente progresivo hasta un curso neurodegenerativo crónico de inicio en la edad adulta. Los glucosfingolípidos y el colesterol se acumulan en diferentes tejidos, como el hígado, el bazo, la médula ósea y el encéfalo. En los adultos, la presentación puede incluir ataxia progresiva, oftalmoplejía supranuclear vertical y distonía. La demencia, la depresión, los síntomas bipolares o la esquizofrenia pueden ser las características de presentación. Puede haber una hepatoesplenomegalia y preceder al deterioro neurológico. El diagnóstico se hace mediante la demostración de una esterificación del colesterol deteriorada en fibroblastos cutáneos cultivados, lo que se denomina prueba de tinción con filipina. Se dispone de pruebas genéticas moleculares de las mutaciones. Se han llevado a cabo ensayos clínicos en los que se ha demostrado que el miglustat (*N*-butildesoxinojirimicina) estabiliza los principales hallazgos neurológicos, pero no los previene ni los revierte. La utilización de este tratamiento debe estar previamente acordada por el equipo médico, los familiares y los cuidadores del individuo afectado. En 2017, se inició un ensayo con 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina intratecal.⁹

La *aspartilglucosaminuria*, una enfermedad más frecuente en Finlandia que en ninguna otra parte del mundo, se trata de un trastorno autosómico recesivo de la degradación de las glucoproteínas con posterior almacenamiento lisosómico de los compuestos no degradados. Las personas afectadas normalmente presentan un retraso lento o progresivo del desarrollo. El retraso del habla y los defectos motores a menudo se ven acompañados por infecciones repetidas de las vías respiratorias altas. Los pacientes típicamente logran el desarrollo de un niño de 5-6 años alrededor de la pubertad. Posteriormente pueden sufrir un deterioro progresivo que resulta en las alteraciones cognitivas profundas observadas en la vida adulta. Las características tales como los rasgos faciales toscos, la calota gruesa y la osteoporosis se deben a la transformación leve del tejido conectivo. Alrededor del 20% de los pacientes sufren convulsiones durante las etapas avanzadas de la enfermedad, que se deben principalmente a alteraciones en la diferenciación entre la materia blanca y la materia gris y la mielinización retardada. El diagnóstico se realiza por la detección de concentraciones elevadas de oligosacáridos en la orina y la actividad deficitaria de la aspartilglucosaminidasa en los leucocitos.

Las *lipofuscinoses ceroides neuronales* se han dividido tradicionalmente en cuatro grupos principales (infantil, infantil tardía clásica, juvenil y adulta), que reflejan la edad de aparición de los síntomas y la aparición de lipopigmentos ceroides autofluorescentes en el encéfalo y otros tejidos. Hasta la fecha, se han encontrado mutaciones que causan lipofuscinoses ceroides neuronales en 13 genes humanos, lo que complica el análisis genético. Los síntomas se deben a deficiencias en la palmitoil-proteína tioesterasa 1, la catepsina D y la tripeptidilpeptidasa 1. Estas enfermedades, cuando se identifican en niños y adolescentes, se caracterizan por una deficiencia visual que conduce a la ceguera, anomalías de la marcha, convulsiones y muerte prematura. Los dos fenotipos clínicos principales en los adultos son: 1) epilepsia mioclónica progresiva con demencia, ataxia y síntomas parkinsonianos tardíos, o 2) cambios de comportamiento y demencia con disfunción motora, ataxia, síntomas extrapiramidales y afectación del tronco del encéfalo. El diagnóstico se basa en la disminución de la actividad enzimática, las pruebas genéticas moleculares y, en algunos casos, los hallazgos clínicos y la microscopía electrónica de los tejidos biopsiados. Distinguir entre los fenotipos clínicos puede resultar difícil debido a la amplia variación tanto de la edad de inicio como de la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, puede ser necesario realizar pruebas moleculares para realizar una clasificación óptima. El tratamiento reemplazativo con tripeptidilpeptidasa 1 humana recombinante intratecal puede frenar el declive de las funciones motoras y del lenguaje.¹⁰

La *deficiencia de lipasa ácida lisosómica* (LAL-D o enfermedad de Wolman de los lactantes) es una enfermedad por almacenamiento autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *LIPA*. Las manifestaciones clínicas se deben a la acumulación lisosómica de ésteres de colesterol y triglicéridos, lo que conduce a la reducción de la generación de colesterol libre, al aumento de la producción de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B y a la reducción de la formación de colesterol de lipoproteínas de alta densidad. En los lactantes, la progresión de la enfermedad es rápida y suele ocurrir en los primeros 6 meses de edad. Las manifestaciones clínicas de la LAL-D son bastante diversas.^{11,12} Las más frecuentes, específicamente la dislipidemia, la hepatomegalia y el daño celular hepático, las transaminasas séricas elevadas y la progresión a la fibrosis y la cirrosis, las comparte con otras enfermedades cardiovasculares, hepáticas y metabólicas más frecuentes. La LAL-D es una enfermedad que pasa a menudo desapercibida, y muchos afectados no son diagnosticados o reciben diagnósticos incorrectos de hipercolesterolemia familiar heterocigota, hiperlipidemia familiar combinada, esteatohepatitis no alcohólica o esteatosis hepática no alcohólica. El tratamiento reemplazativo con sebelipasa α es un tratamiento aprobado por la FDA para reducir las anomalías hepáticas y de los lípidos en niños y adultos con LAL-D.¹³

La *enfermedad de Pompe* se aborda en los capítulos 196 y 393.

Las *mucopolisacaridoses* (MPS) son un grupo de enfermedades que resultan de la degradación lisosómica y almacenamiento defectuosos de los glucosaminoglucanos. Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades por almacenamiento, progresivas, crónicas, varían de un tipo a otro. Entre los hallazgos se pueden encontrar la alteración del crecimiento, los rasgos faciales toscos, la disostosis múltiple, las organomegalias y las manifestaciones neurológicas con regresión. Los sujetos afectados pueden sufrir complicaciones oftalmológicas, cardiovasculares, osteomusculares, neurológicas, digestivas y auditivas. La herencia de todos los tipos es autosómica recesiva, excepto la MPS II (síndrome de Hunter)¹³ que está ligada al cromosoma X. Las mucopolisacaridoses se consideraban antes trastornos pediátricos típicos, pero, con la llegada del tratamiento reemplazativo de enzimas, la mejora de las estrategias terapéuticas y el reconocimiento de las formas más leves, se están atendiendo cada vez más pacientes en clínicas para adultos.¹⁴ Las características clínicas de cada tipo tienen similitudes y diferencias. Por ejemplo, los pacientes con una MPS de tipo IS (síndrome de Hurler) pueden presentar una estatura de normal a baja, una inteligencia normal, una enfermedad degenerativa de las articulaciones, opacidades corneales y lesiones en las válvulas cardíacas. Sin embargo, los pacientes con MPS II comparten los síntomas de la MPS I, excepto porque la afectación de la vía respiratoria puede ser más importante en los pacientes con MPS II y las córneas son transparentes. Los pacientes con MPS III (Sanfilippo) presentan principalmente manifestaciones del sistema nervioso central con afectación somática leve. Desarrollan alteración del habla progresiva y aparecen trastornos del sueño y conductuales graves. En etapas más avanzadas presentan pérdida de las habilidades y deterioro inexorable que conduce a un estado vegetativo y a la muerte

en la tercera década. Los pacientes con MPS IV presentan displasia esquelética grave con inteligencia normal en el tipo A y una evolución degenerativa en el tipo B. El tratamiento médico es específico del tipo. En general, se debe prestar atención a la necesidad de optimizar la función y la movilidad articular mediante terapia física y de tratar la afectación de la vía respiratoria debida a la acumulación progresiva en los tejidos blandos de las vías respiratorias superiores. Los pacientes con MPS I, II y VI deben ser controlados para descartar el desarrollo de mielopatía cervical debido al engrosamiento dural, que puede afectar la resistencia antes de que la parálisis ascendente se haga aparente. El tratamiento está disponible en forma de tratamiento sustitutivo de enzimas para la MPS IS, la MPS II y las MPS IVA y VI, y se están desarrollando tratamientos enzimáticos para otras formas. Es interesante observar que la genoterapia directa del sistema nervioso central ha resultado prometedora en un modelo murino de síndrome de Hunter.

La *cistinosis* es una enfermedad por almacenamiento lisosómico con tres fenotipos clínicos: la forma más frecuente, infantil o nefropática; la forma intermedia o de comienzo en la juventud, y una forma benigna que se observa típicamente en los adultos, y que afecta principalmente a los ojos. La acumulación lisosómica de cistina se debe a mutaciones en el gen *CTNS*, que codifica la cistinosisina, una proteína transportadora lisosómica. Los pacientes con la forma nefropática presentan acumulación de cistina en los lisosomas, lo que produce una afectación sistémica multiorgánica, que puede cursar con nefropatía progresiva, cristales corneales y efectos sobre la glándula tiroidea, las gónadas, el páncreas, el músculo y el sistema nervioso central. La forma del adulto cursa únicamente con cristales corneales. El tratamiento es de sostén y debe incluir la cisteamina, que es un fármaco que se administra por vía oral y disminuye la acumulación de cistina. Los colirios a base de clorhidrato de cisteamina disuelven los cristales de la córnea y alivian la fotofobia.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:695-706.
- A2. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et al. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naive adults with Gaucher disease type 1: the phase 3 ENGAGE trial. *Am J Hematol*. 2017;92:1170-1176.
- A3. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2. CD006663.
- A4. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomized phase III ATTRACT study. *J Med Genet*. 2017;54:288-296.
- A5. Burton BK, Balwani M, Feillet F, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med*. 2015;373:1010-1020.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

198

HOMOCISTINURIA E HIPERHOMOCISTEINEMIA

MANUEL SCHIFF Y HENK J. BLOM

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La homocisteína es un aminoácido no proteico que desempeña un papel metabólico esencial al enlazar las vías de transulfuración y remetilación del metabolismo de la metionina. Existen muchas enfermedades que cursan con concentraciones elevadas de homocisteína y cuyas manifestaciones clínicas son muy variadas.¹ En condiciones normales, la concentración plasmática de homocisteína total (tHcy) es inferior a 15 μM . No obstante, la concentración umbral a partir de la cual se debe sospechar la existencia de un trastorno relacionado con el metabolismo de la homocisteína y que es indicativo de la necesidad de iniciar un tratamiento específico es de alrededor de 50 μM . Estas enfermedades metabólicas son principalmente trastornos genéticos heredados de forma recesiva del metabolismo de la homocisteína, pero también deficiencias nutricionales graves adquiridas de la cobalamina (cbl, vitamina B₁₂) o del folato. Los trastornos hereditarios del metabolismo de la homocisteína (figs. 198-1 y 198-2) comprenden los *trastornos de la vía de la transulfuración* (u homocistinuria clásica), con déficit de cistationina β -sintasa (CBS), y los *trastornos de la remetilación* de la homocisteína, que da lugar a metionina. Entre estos últimos se encuentran el déficit de 5,10-metil-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), los trastornos hereditarios de la absorción, transporte y

metabolismo intracelular de la cbl, y la malabsorción congénita de folato, un trastorno extremadamente raro. Entre los defectos de la remetilación intracelular se encuentran varios trastornos que tienen en común una síntesis defectuosa de metionina: el déficit de MTHFR impide la síntesis de 5-metil-tetrahidrofolato (5-metil-THF); los defectos de la liberación lisosómica de cobalamina (cblF y cblJ) y de la reducción y transporte citosólicos de hidroxicobalamina (cblC y cblD) imposibilitan la síntesis tanto de metilcobalamina como de adenosilcobalamina. Los déficits aislados de metionina sintetasa (cblE y cblG) van asociados a una síntesis defectuosa de metilcobalamina, así como a la variante cblD-Hcy.

En el déficit de CBS, además de grandes elevaciones de la concentración de tHcy se observa también un aumento de la concentración de metionina en plasma. Por el contrario, en los defectos de la remetilación, el aumento de tHcy se asocia a concentraciones bajas (o casi normales) de metionina en plasma, debido a una deficiente conversión (remetilación) de homocisteína en metionina. Entre los trastornos más frecuentes de la remetilación se encuentran el defecto de cblC (el trastorno hereditario más frecuente del metabolismo intracelular de la cbl) y el déficit de MTHFR.

Por ello, en este capítulo se presta especial atención al déficit de CBS, al defecto cblC y al déficit de MTHFR.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia e incidencia

Se ha publicado que la prevalencia mundial del déficit de CBS es de 1 por cada 344.000. En los programas de cribado neonatal, la estimación de incidencia mínima ha oscilado entre 1 por cada 60.000 y 1 por cada 300.000 nacidos vivos, dependiendo de la población y del método de cribado. La estimación de la incidencia en Europa es de alrededor de 1 por cada 40.000 nacidos vivos, lo que corresponde a una proporción de portadores (heterocigotos) de alrededor del 1%, pero los estudios de cribado en que se investigan mutaciones conocidas indican que la incidencia puede ser de más del doble. En algunos estudios llevados a cabo en Arabia Saudí se han observado incidencias hasta de 1 por cada 1.800 nacidos vivos. Nunca se ha evaluado la incidencia de los defectos graves de la remetilación de la homocisteína, pero puede ser inferior a 1 por cada 500.000 nacidos vivos.

BIOPATOLOGÍA

La homocisteína que se acumula tanto en la deficiencia de CBS como en los defectos de la remetilación es una conocida sustancia tóxica multisistémica. Ejerce sus efectos directos o indirectamente mediante la conversión a S-adenosilmetionina (AdoHcy) (v. fig. 198-1), que puede inhibir muchas metiltransferasas esenciales. La toxicidad celular directa de la homocisteína produce daño endotelial y muerte celular neuronal. Los efectos de la homocisteína sobre el endotelio vascular predisponen a la trombosis, que puede aparecer a cualquier edad y afectar a arterias y/o venas de cualquier tamaño. En el déficit de CBS, en concreto, la acumulación de homocisteína y/o el déficit de cisteína inducen modificaciones en las proteínas del tejido conectivo, lo que puede ser la causa de las manifestaciones esqueléticas y oculares de la enfermedad. Probablemente estos efectos guardan relación con la fibrilina, un constituyente de la matriz del periostio y el pericondrio, el componente principal de las fibras zonulares del cristalino, y una proteína con un contenido extraordinariamente elevado de cisteína. La estructura de la fibrilina puede verse afectada por el enlace entre homocisteína y cisteína; en consecuencia, algunas características clínicas de la homocistinuria coinciden con las de las mutaciones del gen de la fibrilina (síndrome de Marfan; cap. 244).

Los defectos de la remetilación (cblC y MTHFR) no solo dan lugar a elevaciones acentuadas de la homocisteína, sino también a un agotamiento de la metionina que se requiere para sintetizar proteínas y AdoMet. Esta última causa por esta vía una reducción de la capacidad de metilación celular, además de la acumulación de AdoHcy, especialmente en el sistema nervioso central (SNC). El defecto cblC es un error innato del metabolismo intracelular de la cobalamina debido a una mutación en *MMACHC*, el gen que codifica la proteína de la aciduria metilmalónica con homocistinuria de tipo C. Después de su ingestión dietética normal, su absorción intestinal, su transporte en la sangre y su absorción celular, la cobalamina llega al citosol, donde se une a *MMACHC*. Se ha demostrado que esta proteína cataliza la desalquilación de las alquilcobalaminas, como la adenosilcobalamina (Ado-cbl) y la metilcobalamina (Me-cbl), y la desanción de la cianocobalamina. Sin una *MMACHC* normal, ni el Me-cbl (el cofactor de la metionina sintetasa) ni el Ado-cbl (el cofactor de la metilmaloni-CoA mutasa) son funcionales, con los consiguientes defectos secundarios de la metionina sintetasa (defecto de remetilación) y de la metilmaloni-CoA mutasa (acumulación de ácido metilmalónico [AMM]), respectivamente (v. fig. 198-2). En la deficiencia de MTHFR, no se puede producir el donante de metilo 5-metil-THF, lo que reduce secundariamente la función de la metionina sintetasa y la posterior remetilación (v. fig. 198-2). La patogenia de la deficiencia de MTHFR puede atribuirse a la toxicidad de la homocisteína junto con el agotamiento celular de la metionina. Además, se obstaculiza la formación de 5-metil-THF (la forma circulante del folato), lo que causa, en particular, una deficiencia cerebral de folato. La fisiopatología del otro trastorno de la remetilación, el defecto cblC, sigue sin comprenderse del todo. Un mecanismo particular del defecto cblC es el atrapamiento de 5-metil-THF debido a la disfunción de la metionina sintetasa. Debido a que la actividad

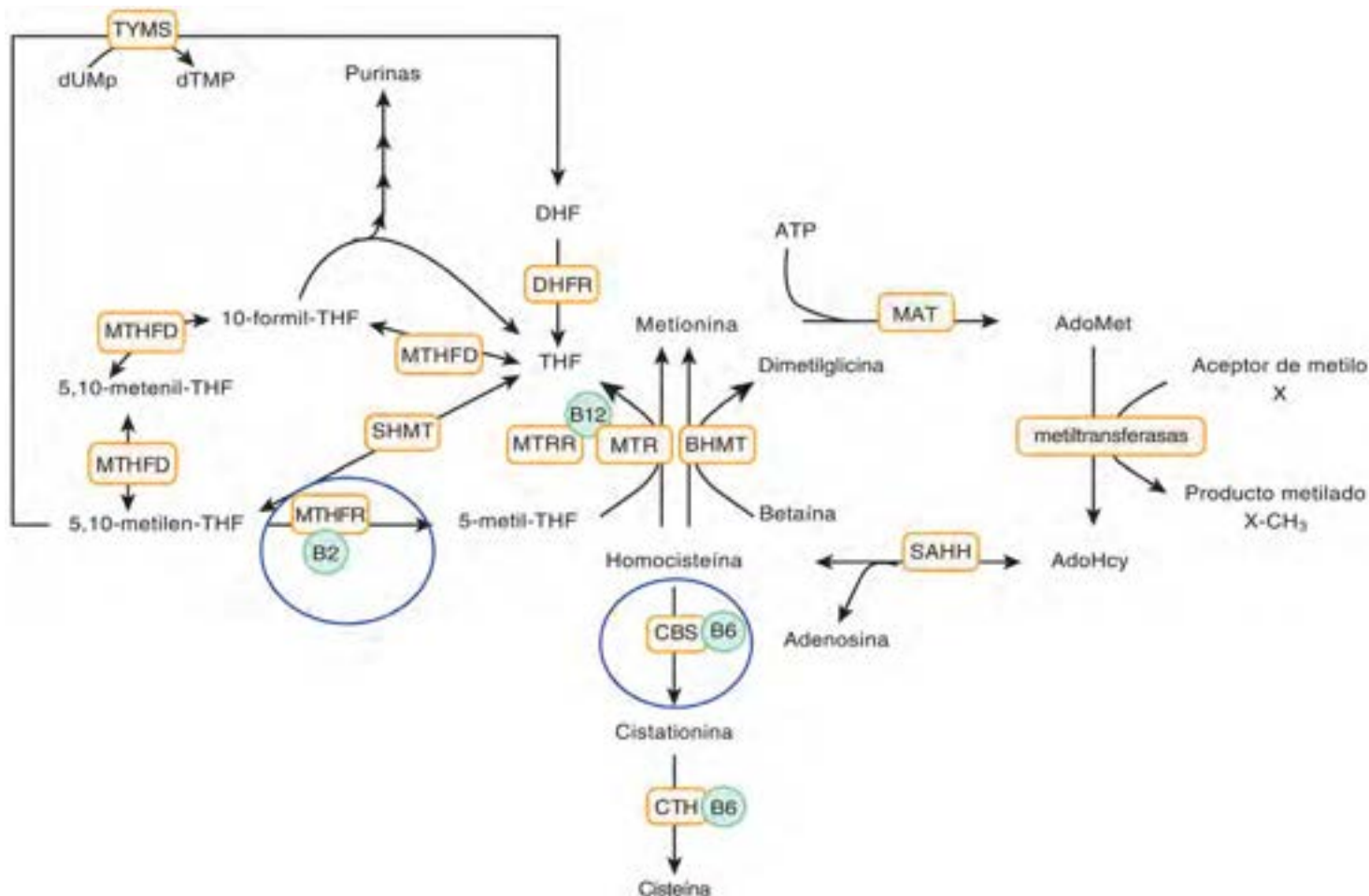


FIGURA 198-1. Metabolismo de la homocisteína y ciclo del folato. AdoHcy, S-adenosilhomocisteína; AdoMet, S-adenosilmetionina; AICAR, ribonucleótido de 5-aminoimidazol-4-carboxamida; ATP, trifosfato de adenosina; BHMT, betaina-homocisteína metiltransferasa; CBS, cistationina β -sintasa; CTH, cistationina γ -liasa; DHF, dihidrofolato; DHFR, dihidrofolato reductasa; dTMP, monofosfato de desoxitimidina; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; FAICAR, formil-AICAR; MAT, metionina adenosiltransferasa; MTHFD, metilentetrahidrofolato deshidrogenasa/metilentetrahidrofolato ciclohidrolasa/formil-tetrahidrofolato sintetasa; MTHFR, metilentetrahidrofolato reductasa; MTR, metionina sintetasa; MTRR, metionina sintetasa acumuladora de homocisteína (CBS y MTHFR) se muestran rodeados por un círculo azul.

del MTHFR es irreversible, esto provoca la acumulación de 5-metil-THF. Como esta forma de folato no está disponible para el metabolismo en el defecto cblC, se produce una deficiencia celular de folato. La acumulación tóxica de AMM en el defecto cblC podría desempeñar un papel adicional, aunque se considera que es menor.

Todos estos defectos se transmiten con carácter autosómico recesivo (tabla 198-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Deficiencia de cistationina β -sintasa (CBS)

Descripción general de la presentación clínica

Como enfermedad autosómica recesiva, la deficiencia de CBS puede producir síntomas clínicos a los sujetos homocigotos o heterocigotos compuestos. En el momento del nacimiento y tras un embarazo y parto sin incidentes, los individuos afectados son normales. En caso de no ser tratados, van desarrollando paulatinamente los síntomas clínicos característicos del déficit de CBS,^{2,3} que afectan fundamentalmente a cuatro sistemas orgánicos.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. Los retrasos mentales y del desarrollo afectan aproximadamente al 60% de los pacientes, con grados diversos de gravedad. También se han descrito convulsiones, anomalías electroencefalográficas y alteraciones psiquiátricas aproximadamente en la mitad de los casos. Los signos neurológicos focales pueden ser consecuencia de accidentes cerebrovasculares.

OJOS. La luxación del cristalino (lente ectópica), la miopía y el glaucoma son complicaciones frecuentes, graves y características. También se pueden producir desprendimiento y degeneración de la retina, atrofia óptica y cataratas. La luxación del cristalino suele ir precedida de miopía. Generalmente se detecta en la mayoría de los pacientes no tratados entre los 5 y los 10 años de edad, y en prácticamente todos los pacientes no tratados antes de los 40 años. Suele ser un elemento clave para el diagnóstico tanto en niños como en adultos. La luxación es generalmente hacia abajo, al contrario que en el síndrome de Marfan, en que suele ser hacia arriba. Sin embargo, también puede producirse una luxación de la lente hacia arriba en la deficiencia de CBS. Una vez que se ha producido la luxación puede aparecer un temblor característico del iris (iridodonesis) tras el movimiento de los ojos o la cabeza.

ESQUELETO. Prácticamente en todos los casos se detecta osteoporosis, al menos después de la infancia. Entre sus consecuencias frecuentes se encuentran la escoliosis y la propensión a las fracturas patológicas y al aplastamiento vertebral. Los pacientes con homocistinuria tienden a ser altos, con adelgazamiento y elongación (dolicoostenomelia) de los huesos largos al llegar a la pubertad, metafisis y epífisis de mayor tamaño de lo normal (especialmente en las rodillas), y aracnodactilia aproximadamente en la mitad de los pacientes. Otras deformaciones óseas son la rodilla valga, el pie cavo y el tórax en quilla o excavado. El movimiento articular restringido, especialmente en las extremidades, contrasta con la laxitud articular propia del síndrome de Marfan.

SISTEMA VASCULAR. Las complicaciones tromboembólicas pueden afectar a cualquier arteria o vena⁴ y constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad a todas las edades. Se conocen dos variantes fenotípicas, la homocistinuria que responde a la vitamina B₆ y la que no lo hace. La homocistinuria respondedora suele ser de carácter más leve que la no respondedora.

Presentación clínica en la edad adulta

La presentación de los múltiples síntomas clínicos es extremadamente variable, y estos pueden manifestarse durante la infancia o la edad adulta, a veces a partir de los 60 años. Los pacientes suelen ser altos y delgados, con hábito marfanoide, y suelen ser propensos a la osteoporosis. La principal manifestación aguda en la edad adulta es la enfermedad tromboembólica. Las enfermedades oclusivas arteriales o venosas aisladas pueden aparecer en todas las formas de homocistinuria hereditaria y a cualquier edad. Las tromboembolias son la causa más importante de morbilidad y de muerte prematura. Los pacientes adultos también pueden presentarse con pérdida de dioptrías aislada, el síntoma más frecuente antes del diagnóstico.

El coeficiente intelectual (CI) de los individuos con homocistinuria no tratada es muy variable, y se han descrito casos con CI entre 10 y 138. En los individuos no tratados respondedores a la vitamina B₆ (piridoxina), el CI medio es de 79 frente a 57 en los no respondedores.

Los síntomas neuropsiquiátricos (como la esquizofrenia o los rasgos autistas) pueden presentarse aparentemente aislados, pero una anamnesis y una exploración clínica

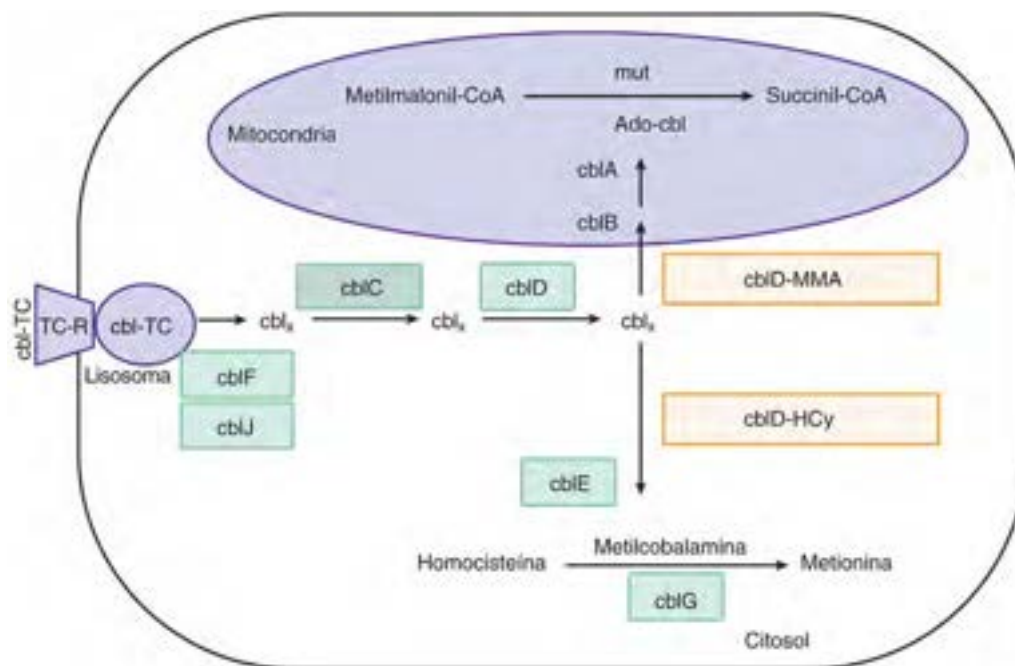


FIGURA 198-2. Vía del metabolismo intracelular de la cobalamina y sus defectos. Hasta la fecha se han descrito 10 grupos de complementación de defectos en la vía de la cobalamina. Una vez que se une al receptor de transcobalamina (TC-R), la cobalamina unida a la TC penetra en la célula mediante endocitosis mediada por lisosomas y es liberada mediante proteólisis. La exportación desde el lisosoma hasta el citoplasma es defectuosa en pacientes con los defectos cblF y cblJ, este último descrito recientemente. Las transformaciones citosólicas que siguen a la liberación lisosómica vienen definidas por los grupos de complementación cblC y cblD. No se sabe con certeza la forma exacta en que se encuentra la cobalamina en esta fase (como indica la abreviatura «cblx»). En el citosol, la cobalamina experimenta un proceso de metilación reductora catalizado por la enzima metionina sintetasa reductasa (cblE), que da lugar a metilcobalamina, el cofactor de metionina sintetasa (cblG). Después de ser transportada al interior de las mitocondrias, la cobalamina es transformada por la cobalamina adenosiltransferasa (cblB) en adenosilcobalamina, el cofactor de la metilmaloni-coenzima A (CoA) mutasa (mut). El defecto cblD puede originar aciduria metilmalónica aislada (grupo de complementación cblD-AMM), homocistinuria aislada (cblD-Hcy) o ambas (cblD). En todos estos trastornos con remetilación defectuosa (déficit de TC y TC-R, y defectos cblF, cblJ, cblC, cblD, cblE y cblG) se acumula homocisteína debido a disfunciones en la síntesis de metionina.

TABLA 198-1 DEFECTOS GENÉTICOS ASOCIADOS A HOMOCISTINURIA

DEFECTO FUNCIONAL	DENOMINACIÓN COMÚN	DEFECTO ENZIMÁTICO	GEN	LOCUS CROMOSÓMICO
Transulfuración	Homocistinuria «clásica»	Cistationina β-sintasa	<i>CBS</i>	21q22.3
Remetilación	Homocistinuria dependiente de folato	Metilentetrahidrofolato reductasa	<i>MTHFR</i>	1p36.3
		Metiltransferasa reductasa	<i>MTRR</i>	5p15.2-p15.3
		Metionina sintetasa	<i>MTR</i>	1q43
Transporte de cobalamina	TC-II	Transcobalamina	<i>TCN2</i>	22q11.2-qter
	cblF	Vitamina B ₁₂ lisosómica translocasa	<i>LMBRD1</i>	6q13
Procesamiento de la cobalamina	cblC	¿Chaperona de la cobalamina intracelular?	<i>MMACHC</i>	1p34.1
	cblD	¿Cobalamina reductasa?	<i>MMADHC</i>	2q23.2
	cblJ	¿Procesamiento de la cobalamina?	<i>ABCD4</i>	14q24.3

cuidadosas revelarán frecuentemente circunstancias asociadas, como hábito marfanoide, anomalías óseas y luxación de cristalino.

Trastornos de la remetilación: defecto cblC y déficit de MTHFR

Los signos clínicos de los defectos de la remetilación son fundamentalmente neurológicos. Los individuos en los que la enfermedad se manifiesta desde el momento del nacimiento o en las primeras fases de la vida padecen sufrimiento neurológico agudo. Durante la infancia, los pacientes muestran un retraso del desarrollo inespecífico asociado con frecuencia a microcefalia adquirida. En caso de no instaurarse un tratamiento adecuado, los pacientes con defectos de la remetilación pueden experimentar un deterioro neurológico agudo o rápidamente progresivo, que algunas veces conduce a la muerte. Los adolescentes y los adultos, tras un período de desarrollo normal o casi normal, sufren un rápido deterioro mental o psiquiátrico. Estos pacientes pueden presentar signos típicos de degeneración subaguda combinada de la médula espinal. Además, los adultos pueden permanecer asintomáticos o presentarse con accidentes cerebrovasculares aislados.

En la enfermedad cblC se acumula 5-metil-THF debido al bloqueo de la metionina sintetasa (la «trampa» del 5-metil-THF), lo que provoca un déficit funcional de folato a nivel celular (v. fig. 198-1). Esto explica los signos hematológicos (médula ósea megaloblástica, con la consiguiente anemia macrocítica o pancitopenia), que no existen en el caso del déficit de MTHFR. En el defecto cblC se puede producir también un grave fallo multiorgánico, que en algunas ocasiones puede llegar a resultar fatal. Cursa con síndrome urémico hemolítico (SUH),⁵ miocardiopatía y neumonía intersticial, todo ello provocado por una misma entidad patológica (es decir, la microangiopatía trombótica;

cap. 163). También se ha informado de hipertensión pulmonar. Además, muchas veces se observa una retinopatía con nistagmo muy peculiar y no bien comprendida, especialmente en presentaciones graves de inicio temprano.

Presentación clínica en la edad adulta

La enfermedad cblC que se presenta en la edad adulta es menos frecuente que la que aparece en la niñez, y se caracteriza por manifestaciones neuropsiquiátricas, como ataxia, alteraciones cognitivas y psicosis.⁶ También se puede desarrollar SUH (incluso aislado; cap. 163).

En el déficit de MTHFR, la presentación neuropsiquiátrica es parecida, pero puede ser sutil. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos o sufrir accidentes cerebrovasculares aislados.

En ambos defectos de la remetilación, el trastorno neurológico se traduce en muchos signos parecidos a los observados en las fases tardías de la enfermedad infantil. Inicialmente, estos pacientes no presentan retraso del desarrollo o tienen un retraso leve, y una de las características más sorprendentes es la rapidez del deterioro mental que se produce en la segunda década de vida, que va acompañado de episodios de letargo inexplicable y de un trastorno cerebral, mielopático y neuropático progresivo que da lugar a diversas manifestaciones neurofisiológicas.

En ambos grupos de homocistinurias hereditarias se pueden presentar a cualquier edad y de forma aislada complicaciones oclusivas arteriales o venosas. Debido a la muy baja prevalencia de aterosclerosis y trombosis en niños y adolescentes, las homocistinurias deben excluirse en cualquier caso en este grupo de edad en el marco de la enfermedad oclusiva arterial o venosa.

TABLA 198-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS HOMOCISTINURIAS

CLASE	CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS			CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
	THCY	MET	AMM	SISTEMA	SIGNOS
Déficit de CBS	↑	↑	-	Ocular Óseo Vascular Nervioso	Luxación del cristalino, miopía, glaucoma, atrofia óptica, desprendimiento de retina Elongación y adelgazamiento de los huesos, aracnodactilia, rodilla valga, malformaciones torácicas, escoliosis Tromboembolia (arterial o venosa) Retraso mental en casos no tratados, trombosis cerebrovasculares, convulsiones Enfermedades psiquiátricas, trastornos de la personalidad
Déficit de MTHFR	↑	↓	-	Vascular Nervioso	Trombosis Variables: desde psiquiátricos hasta neurológicos graves
Transcobalamina	↑	-/↓	+	Hematológico	Pancitopenia de aparición precoz, macrocitosis
cblF, cblJ	↑	-/↓	+	Pansistémica	AMM, macrocitosis, estomatitis, defectos cardíacos congénitos
cblC, cblD	↑	↓	+	Hematológico Neuropsiquiátrico Sistémico (cblC)	Pancitopenia SUH
cblE, cblG	↑	↓	-	Vascular Hematológico Neurológico Ocular	Trombosis Pancitopenia Retinopatía (afectación macular) en cblC de inicio temprano

AMM, ácido metilmalónico (en orina o plasma); cbl, cobalamina; CBS, cistationina β-sintasa; Met, metionina plasmática; MTHFR, metilentetrahidrofolato reductasa; SUH, síndrome urémico hemolítico; tHcy, homocisteína plasmática total.

DIAGNÓSTICO

Siempre que exista sospecha clínica de homocistinuria se debe determinar la concentración plasmática total de homocisteína (tHcy). Si la concentración de tHcy (valores de referencia, 5-15 μM) es mayor de 50 μM, se han de realizar análisis de vitamina B₁₂ y folato en suero y eritrocitos, de aminoácidos plasmáticos y de ácidos orgánicos urinarios (y/o de ácido metilmalónico en plasma). Si la tHcy es inferior a 50 μM, la probabilidad de un trastorno del metabolismo de la homocisteína es muy baja, pero no se excluye. Una concentración plasmática de metionina alta o que se encuentre alrededor del límite superior de la normalidad, unida a una baja concentración de cisteína, apunta a un déficit de CBS, mientras que una concentración baja de metionina o próxima al valor inferior del intervalo de referencia, junto con una tHcy elevada, son sugestivas de un defecto de remetilación. En la enfermedad cblC se observan anomalías hematológicas con insuficiencia megaloblástica en la médula ósea junto con concentraciones sanguíneas normales de vitamina B₁₂ y folato. También hay que tener en cuenta los déficits nutricionales de vitamina B₁₂ o folato, así como otras anomalías genéticas del metabolismo de la cobalamina y el folato como otras posibles causas de los defectos de la remetilación. Es preciso no olvidar que el déficit de CBS también puede originar un déficit secundario de vitamina B₁₂ y folato, y que los defectos de la remetilación pueden acarrear un déficit secundario de folato. En el MTHFR, la concentración de folato (en eritrocitos y/o en plasma, LCR) suele ser baja. Para diferenciar entre los diversos tipos de homocistinuria suele ser suficiente llevar a cabo un hemograma, una extensión sanguínea (para buscar características morfológicas compatibles con los déficits de vitamina B₁₂ o folato; cap. 155) y un análisis sanguíneo de vitaminas y de los marcadores bioquímicos propios de estos trastornos (tHcy, metionina y AMM) (tabla 198-2). El diagnóstico definitivo se puede confirmar mediante técnicas de biología molecular analizando la secuencia del gen implicado o secuenciación directa del panel de homocistinurias (v. tabla 198-1); si estos estudios moleculares no son concluyentes, se pueden llevar a cabo estudios funcionales en fibroblastos o linfocitos.

TRATAMIENTO

Tto

En el contexto de la red y el registro europeos de homocistinurias y defectos de metilación (E-HOD) (<http://www.e-hod.org>), ya disponemos de la publicación de directrices terapéuticas. Ninguna de las opciones terapéuticas se basa en datos científicos, debido a la rareza de estos trastornos (grado D).⁷

Objetivos terapéuticos

El objetivo terapéutico principal es reducir la acumulación de tHcy y, en los trastornos de la remetilación, sortear el defecto metabólico, manteniendo de esa manera concentraciones normales de metionina y folato. Esto debería corregir las anomalías hematológicas, garantizar un desarrollo neurológico normal y prevenir un deterioro neurológico en el futuro. En ambos trastornos, lo ideal sería que se normalizase la concentración plasmática de tHcy, pero en la práctica esto es difícil, si no imposible, de conseguir. No obstante, la gran experiencia con pacientes con déficit de CBS ha demostrado que el tratamiento previene acontecimientos tromboembólicos futuros incluso aunque la concentración de tHcy se mantenga muy por encima del límite de referencia superior. Por tanto, un objetivo razonable en muchos pacientes con déficit de CBS o con trastornos

de la remetilación podría consistir en reducir la concentración de tHcy hasta valores entre 50 y 70 μM.

Tratamientos disponibles

Hasta la fecha, los trastornos de la remetilación se tratan mediante la administración de una combinación de vitamina B₁₂, vitamina B₉ (folato), vitamina B₆, betaína y metionina, aunque las dosis y las vías de administración pueden variar según el tipo de defecto.

En el déficit de CBS se dispone de más experiencia, por lo que el tratamiento está más estandarizado. Consiste en: 1) incrementar la actividad residual de CBS mediante la administración de vitamina B₆ (en pacientes que responden a la misma); 2) aliviar la carga que ha de soportar la vía afectada y reemplazar los productos deficitarios mediante una dieta pobre en metionina, la limitación de la ingesta de proteínas naturales, la utilización de mezclas de aminoácidos sin metionina y de alimentos especiales de bajo contenido proteico, y la administración de cistina suplementaria para aumentar la concentración de cisteína, y 3) aumentar la remetilación a metionina mediante la administración de folato, vitamina B₁₂ y betaína para reducir la acumulación de tHcy.

Vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ es el cofactor de la metionina sintetasa. En su forma natural, como hidroxicobalamina (OHcbl), es más eficaz que en su forma sintética, la cianocobalamina (CNcbl). Dependiendo de la concentración sérica de vitamina B₁₂, la OHcbl se puede administrar por vía oral (entre 1 mg/día y 1 mg/semana) a pacientes con déficit de CBS para prevenir el déficit de cbl (cap. 155).

En los trastornos de la remetilación, el tratamiento inicial consiste en la administración diaria de OHcbl por vía parenteral (1 mg/día). Si se confirma el déficit de MTHFR, se puede considerar la posibilidad de cambiar el tratamiento a hidroxicobalamina por vía oral (de 1 mg/día a 1 mg/semana) o incluso de interrumpirlo. Por el contrario, en el defecto cblC es preciso administrar durante toda la vida al paciente altas dosis de hidroxicobalamina por vía intramuscular. Todavía no está bien definido con qué frecuencia se deben administrar estas inyecciones.

Folato

El folato (o vitamina B₉) se encuentra disponible en tres formas diferentes. Como ácido fólico, una forma sintética estable de la vitamina que se utiliza, por ejemplo, como complemento alimenticio; como ácido folínico (5-formil-THF), la forma más estable de la vitamina reducida y activa, y como 5-metil-THF (CH₃-THF), la forma de la vitamina que predomina en la naturaleza y en la circulación sanguínea (cap. 155). Existe una formulación a base de ácido folínico para administración parenteral en situaciones de urgencia, mientras que hay las otras formas disponibles son para uso exclusivamente oral. Sea cual sea el trastorno que se vaya a tratar, el compuesto de elección es el ácido folínico, ya que se trata de la forma reducida más estable, y el ácido fólico puede exacerbar el déficit cerebral de CH₃-THF, especialmente en casos de déficit de MTHFR. En el déficit de CBS, el ácido folínico se debe administrar por vía oral (1-5 mg/día) para evitar la depleción de folato. Además, puede ser necesario restaurar las reservas de folato para que los pacientes respondan a la piridoxina (vitamina B₆); es decir, la respuesta a la piridoxina se debe evaluar siempre después de haber corregido el déficit de folato. En el defecto cblC es preciso un suplemento de ácido folínico en altas dosis y durante largos períodos de tiempo para compensar la trampa del

metilfolato y corregir las anomalías hematológicas. La dosis diaria oscila entre 5 y 30 mg. En el déficit de MTHFR se deben utilizar también estas mismas dosis.

Vitamina B₆

La vitamina B₆ (o piridoxina), cofactor de la CBS, se administra por vía oral en dosis farmacológicas a pacientes con déficit de CBS para detectar posibles respondedores a la misma. No existe consenso sobre la dosis ni sobre la duración del tratamiento; se suelen administrar 100, 500 o 1.000 mg/día durante varias semanas, tras lo cual se determina la concentración de tHcy para comprobar si la misma se ha reducido (o incluso normalizado). Como se ha señalado anteriormente, la vitamina B₆ se debe asociar siempre a ácido fólico. En los pacientes que responden a la vitamina B₆, el tratamiento a largo plazo con piridoxina y ácido fólico impide el deterioro ulterior. Teóricamente, en los trastornos de la remetilación, la administración de dosis bajas de vitamina B₆ (50-100 mg/día) podría facilitar la eliminación de homocisteína.

En los pacientes con déficit de CBS que responden a la piridoxina, esta se debe administrar en la dosis más baja que sea suficiente para mantener un control metabólico adecuado. Debido a la toxicidad sobre el sistema nervioso central de la piridoxina administrada en altas dosis, es aconsejable evitar la administración durante períodos prolongados de dosis superiores a 400-500 mg/día, tanto en niños como en adultos. En los pacientes que no responden a la piridoxina se puede añadir al tratamiento una dosis diaria de entre 50 y 100 mg.

Betaína

La betaína es un derivado de la colina que actúa como sustrato de la enzima betaína-homocisteína metiltransferasa, y se comporta, por tanto, como donante de grupos metilo (v. fig. 198-1). La administración por vía oral de suplementos de betaína reduce la concentración de homocisteína. Pese a que su uso está muy extendido, no existe acuerdo acerca de las dosis recomendables y de la frecuencia con que se deben administrar. En algunos estudios y en publicaciones antiguas se han usado dosis de entre 150 y 250 mg/kg/día en niños y de 5 a 10 g/día en adultos, repartidos en dos o tres tomas. Estos datos preliminares han sido confirmados mediante estudios farmacocinéticos, en los que se ha demostrado que a partir de una dosis de 200 mg/kg/día administrada en dos o tres tomas no se obtienen mejores resultados en cuanto a la reducción de la concentración de tHcy (en estudios llevados a cabo en pacientes con déficit de CBS).

En el déficit de CBS, la administración de betaína suele ir seguida de un aumento de la concentración plasmática de metionina y una disminución de la de tHcy. Las concentraciones de metionina deben mantenerse por debajo de los 1.000 μM, porque existe un serio riesgo de edema encefálico con concentraciones de metionina superiores a los 1.000 μM. En los pacientes tratados de forma temprana con B₆ que no responden, una dieta pobre en metionina puede ser por sí sola muy exitosa con muy buenos resultados a largo plazo, siempre y cuando el cumplimiento a lo largo de la vida sea bueno. Por lo tanto, los beneficios clínicos de la betaína son cuestionables en los pacientes que cumplen con una dieta pobre en metionina. No obstante, la betaína ha resultado útil para tratar a algunos pacientes (especialmente a los incapaces de respetar la dieta) y permite incrementar la cantidad de proteínas naturales ingeridas, lo que mejora la situación nutricional de los pacientes.

En los trastornos de la remetilación, la betaína aumenta la concentración sistémica de metionina y, probablemente, la disponibilidad de metionina en el SNC, especialmente en pacientes con déficit de MTHFR. En cuanto al defecto cblC, existen algunos datos que avalan una acción sinérgica de la OHcbl y la betaína en lo relativo a la reducción de la concentración de tHcy.

Metionina por vía oral

La metionina administrada por vía oral también es un tratamiento adicional prometedor para pacientes con defectos de la remetilación, debido a varias razones. La depleción de metionina cerebral es un factor clave en la patogenia de estos trastornos. La metionina adicional puede actuar de forma sinérgica con la betaína e inducir un aumento de la cantidad de metionina intracelular; además, la sobrecarga aguda de metionina no provoca una acumulación adicional de homocisteína (que podría aumentar el riesgo de tromboembolia). En resumen, sea cual sea el defecto de la remetilación, la depleción de metionina rara vez es corregida por la betaína por sí sola, mientras que la combinación de metionina y betaína sí que suele solucionar el problema.

PREVENCIÓN

Es prudente adoptar medidas para prevenir el riesgo adicional de trombosis, como el uso prolongado de dosis bajas de ácido acetilsalicílico o de dipiridamol en la deficiencia de CBS y evitar el tabaco y los anticonceptivos orales en todas las homocistinurias. En los trastornos de la remetilación, el óxido nítrico está contraindicado, porque inhibe la metionina sintetasa. En la deficiencia de CBS, la cirugía presenta graves riesgos y debe evitarse en la medida de lo posible, especialmente cuando la tHcy es superior a 50 μM. Sin embargo, puede realizarse con seguridad si la tHcy es inferior a 50 μM (o se ha reducido a esas concentraciones después de unos días de régimen alimentario de urgencia), siempre que se preste atención a la hidratación del paciente (1,5 veces el mantenimiento i.v.) y al estado de coagulación. Puede utilizarse heparina de bajo peso molecular.

PRONÓSTICO

En el déficit de CBS, la respuesta a la piridoxina muestra correlación con la existencia de mayor actividad enzimática residual, y el resultado es considerablemente mejor que el de los no respondedores, con o sin tratamiento. Los riesgos óseos, oculares, vasculares y neurológicos se reducen con un tratamiento exitoso. En un extenso estudio llevado a cabo con pacientes en los que el tratamiento no se inició precozmente, la mediana del CI resultó ser de 57 para los pacientes no respondedores y de 78 para los respondedores. Por el contrario, si el tratamiento se inicia precozmente, los pacientes que no responden a la piridoxina presentan un CI prácticamente normal. El pronóstico en lo relativo al desarrollo intelectual de los pacientes que responden al tratamiento y que lo cumplen correctamente es muy bueno, especialmente en los que únicamente han de seguir una dieta adecuada. No obstante, si el cumplimiento no es correcto, suelen persistir concentraciones elevadas de tHcy, y es posible que también exista mayor riesgo de complicaciones vasculares.

Algunos pacientes con déficit de MTHFR tratados durante el período neonatal presentan un buen desarrollo neurológico durante los primeros años de vida, independientemente de que el control metabólico no sea óptimo. Por el contrario, si no son diagnosticados, no se les trata o se les trata demasiado tarde, la evolución de estos pacientes es muy mala, y se producen graves secuelas. Pese a la similitud de la patogenia (depleción de metionina intracelular debida a una remetilación defectuosa), el pronóstico a largo plazo de los pacientes con el defecto cblC de inicio temprano es malo, con afectación multiorgánica, microangiopatía trombótica y retinopatía.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

199

PORFIRIAS

RICHARD J. HIFT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las porfirias son un grupo de trastornos que surgen de perturbaciones en la síntesis del hemo y se caracterizan por la acumulación de porfirinas o de sus precursores, los metabolitos intermedios, en la vía de la biosíntesis del hemo. La mayoría de las porfirias son genéticas y hereditarias, salvo la forma esporádica de porfiria cutánea tardía y los casos inusuales de porfiria debida a mutaciones somáticas adquiridas.

CLASIFICACIÓN

Aproximadamente el 90% de la biosíntesis del hemo ocurre dentro del eritrón, donde se produce hemo para incorporarlo a la hemoglobina. El resto se sintetiza en todas las demás células nucleadas del cuerpo, que producen hemo para incorporarlo a las hemoproteínas. El hígado es el sitio predominante de síntesis de hemo no eritrocítico, y gran parte del producto se incorpora a las enzimas del sistema del citocromo P-450 (CYP).

Así pues, las porfirias pueden clasificarse en dos categorías: las eritropoyéticas y las hepáticas.¹ Las alteraciones en la biosíntesis eritrocítica del hemo dan lugar a la porfiria eritropoyética congénita (PEC) y a dos formas de protoporfiria: la protoporfiria eritropoyética (PPE) y la protoporfiria ligada al cromosoma X (PLX). Recientemente se ha descrito una posible tercera forma de protoporfiria, relacionada con mutaciones en el gen *CLPX2*.² Las alteraciones en la biosíntesis no eritrocítica del hemo dan lugar a cinco formas de porfiria hepática: la porfiria aguda intermitente (PAI), la porfiria *variegata* (PV), la porfiria cutánea tardía (PCT), la coproporfiria hereditaria (CPH) y la porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa (PALAD).

Una clasificación clínica divide las porfirias en otros dos grupos transversales (tabla 199-1). Las porfirias hepáticas agudas (PHA) son las que se caracterizan por la posibilidad de dar lugar a crisis agudas potencialmente mortales (PAI, PV, CPH y PALAD), mientras que las porfirias no agudas presentan solo manifestaciones cutáneas (PCT, PEC, PPE y PLX).

EPIDEMIOLOGÍA

Cada porfiria tiene una prevalencia que varía entre las poblaciones. La evaluación de la prevalencia se complica por la penetración incompleta, el reconocimiento subóptimo de los casos y la desigualdad en la precisión del diagnóstico bioquímico realizado por

TABLA 199-1 RESUMEN DE LAS PORFIRIAS

PORFIRIA	ENZIMA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS CLAVE Y COMPLICACIONES A LARGO PLAZO	HERENCIA
PORFIRIAS AGUDAS			
Más frecuentes			
Porfiria aguda intermitente (PAI)	Hidroximetilbilano sintasa (HMBS)	Crisis agudas Hipertensión Enfermedad renal crónica Carcinoma hepatocelular	Autosómica dominante
Porfiria <i>variegata</i> (PV)	Protoporfirinógeno oxidasa (PPOX)	Enfermedad cutánea vesiculoerosiva Crisis agudas Carcinoma hepatocelular	Autosómica dominante
Menos frecuentes			
Coproporfiria hereditaria (CPH)	Coproporfirinógeno oxidasa (CPOX)	Enfermedad cutánea vesiculoerosiva Crisis agudas	Autosómica dominante
Inusuales			
Porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa (PALAD)	Porfobilinógeno sintasa (PBGS)	Crisis agudas Neuropatía	Autosómica recesiva
PORFIRIAS NO AGUDAS			
Más frecuentes			
Porfiria cutánea tardía (PCT)	Uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD)	Enfermedad cutánea vesiculoerosiva Asociada a carga de hierro, enfermedad hepática alcohólica, hepatitis C, infección por el VIH, insuficiencia renal y otros trastornos	Adquirida, a veces sobre un fondo de una mutación hereditaria
*Protoporfiria eritropoyética (PPE)	Ferroquelatasa (FECH)	Fotosensibilidad inmediata Colelitiasis, enfermedad hepática	Autosómica recesiva; frecuentemente asociada a un polimorfismo frecuente en el gen de la ferroquelatasa
*Protoporfiria ligada al cromosoma X (PLX)	5-aminolevulinato sintasa (ALAS)	Fotosensibilidad inmediata Colelitiasis, enfermedad hepática	Ligada al cromosoma X
Inusuales			
*Porfiria eritropoyética congénita	Uroporfirinógeno III sintasa (UROS)	Enfermedad cutánea vesiculoerosiva Fotomutilación grave	Autosómica recesiva

*Las tres formas de porfiria eritropoyética. El resto se clasifican como porfirias hepáticas. Recientemente se han descrito casos inusuales de PEC fenotípica que se presenta asociada a mutaciones de *GATA1* y de PPE con mutaciones de *CLPX*, que requieren una mayor investigación y descripción.

diferentes laboratorios. La prevalencia comunicada en Europa es de 9,2 por millón en el caso de la PPE, de 5,9 por millón en el caso de la PAI y de 3,2 por millón en el caso de la PV. Se cree que las cifras correspondientes a América del Norte son similares. La prevalencia de mutaciones potencialmente patógenas puede ser mayor de lo que indican estas cifras, posiblemente hasta de 560 casos por millón, pero con una baja penetrancia de aproximadamente el 1%.³ La incidencia de la PCT en Europa se calcula entre los 40 y los 120 millones. La CPH tiene una prevalencia menor, mientras que la PEC y la PALAD son muy inusuales, y la experiencia se limita a pequeñas series de casos e informes de casos. El efecto fundador ha dado lugar a una alta prevalencia de PAI en el norte de Suecia, de 23 por millón, y de PV entre la población inmigrante de Sudáfrica de ascendencia holandesa, de 1,2 por 1.000 en la población blanca.

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de las porfirias se entiende fácilmente remitiéndonos a la vía biosintética del hemo (fig. 199-1). Existen ligeras diferencias en la síntesis eritrocítica y no eritrocítica del hemo. El paso inicial de la vía es la síntesis de 5-aminolevulinato (ALA), catalizada por la enzima 5-aminolevulinato sintasa (ALAS). La enzima no eritrocítica, ALAS1, se expresa fuertemente en el hígado y está codificada por el gen *ALAS1*. La forma eritrocítica, ALAS2, está codificada por el gen *ALAS2* en el cromosoma X. Los dos genes comparten un 73% de homología. Los genes restantes son comunes a ambos sistemas.

Regulación de la biosíntesis del hemo

La síntesis de ALA es, en circunstancias normales, el paso que limita la velocidad en la vía. ALAS1 y ALAS2 están reguladas por diferentes mecanismos, como se describe más adelante. En la actualidad se reconoce cada vez más la importancia de los elementos reguladores y de las proteínas asociadas al control de la síntesis del hemo.⁴ Pueden ser responsables en parte de la modulación de la expresión fenotípica de las porfirias y, en algunos casos, las perturbaciones pueden dar un fenotipo de una porfiria incluso sin un defecto primario en las enzimas de la vía de biosíntesis del hemo. Son posibles objetivos para la intervención terapéutica.

Biosíntesis hepática del hemo

La transcripción de la *ALAS1* aumenta en respuesta a una reducción del hemo dentro del hepatocito y, a la inversa, se suprime con la reposición del hemo. Los mecanismos son menos conocidos que los de la síntesis de hemo en los eritrocitos.

Biosíntesis eritrocítica del hemo

La ALAS2 no está sujeta a represión por la hemina exógena ni es inducida por los factores responsables de la inducción de la ALAS1 hepática. La regulación parece ejercerse en varios niveles, como la ALAS2, la HMBS y la ferroquelatasa. Se regula principalmente por la disponibilidad de hierro. Cuando se reduce la reserva intracelular de hierro, las proteínas reguladoras del hierro IRP1 y IRP2 se unen a un elemento de respuesta al hierro (IRE) en la región 5' del ARNm de ALAS2, lo que impide su traducción y, por lo tanto, bloquea la síntesis de ALAS2. También se ha demostrado que la eritropoyetina influye directamente sobre la síntesis del hemo, lo que vincula la producción de hemo con la eritropoyesis.

Vía de biosíntesis del hemo

La estructura de los intermediarios bioquímicos de la biosíntesis del hemo, así de como los productos catabólicos del hemo, biliverdina y bilirrubina, se muestra en la e-figura 199-1. Después de la síntesis mediada por ALAS, la ALA se convierte en porfobilinógeno (PBG), que tiene una estructura de anillo monopirrólico. A continuación, se combinan cuatro moléculas de PBG para formar el hidroximetilbilano tetrapirrólico lineal, que luego es ciclado por la acción de la enzima uroporfirinógeno III sintasa, lo que da lugar al macrociclo tetrapirrólico, uroporfirinógeno III. La modificación secuencial de las cadenas laterales del porfirinógeno del uroporfirinógeno III da lugar a la producción de una secuencia de porfirinógenos y sus homólogos oxidados, las porfirinas. En el paso final, el hierro se incorpora al macrociclo tetrapirrólico, y da como resultado la molécula hemo funcional. Las enzimas ALAS, coproporfirinógeno oxidasa, protoporfirinógeno oxidasa y ferroquelatasa son todas mitocondriales, mientras que las enzimas restantes son citosólicas. Por lo tanto, la síntesis del hemo comienza y termina en la mitocondria, aunque una parte intermedia del metabolismo tiene lugar en el citoplasma.

Características de las porfirinas

La ALA y el PBG se clasifican como precursores de las porfirinas, mientras que las estructuras tetrapirrólicas posteriores se conocen como porfirinas. La distinción entre los precursores de las porfirinas y las porfirinas es importante para el diagnóstico y la predicción de la presentación clínica de cada forma de porfiria. Los precursores de las porfirinas y las porfirinas iniciales de la vía (ALA, PBG, uroporfirina y coproporfirina) son solubles en agua, circulan libremente en el plasma y se excretan en gran parte en la orina. La protoporfirina es hidrófoba, puede estar ligada a proteínas en el plasma y

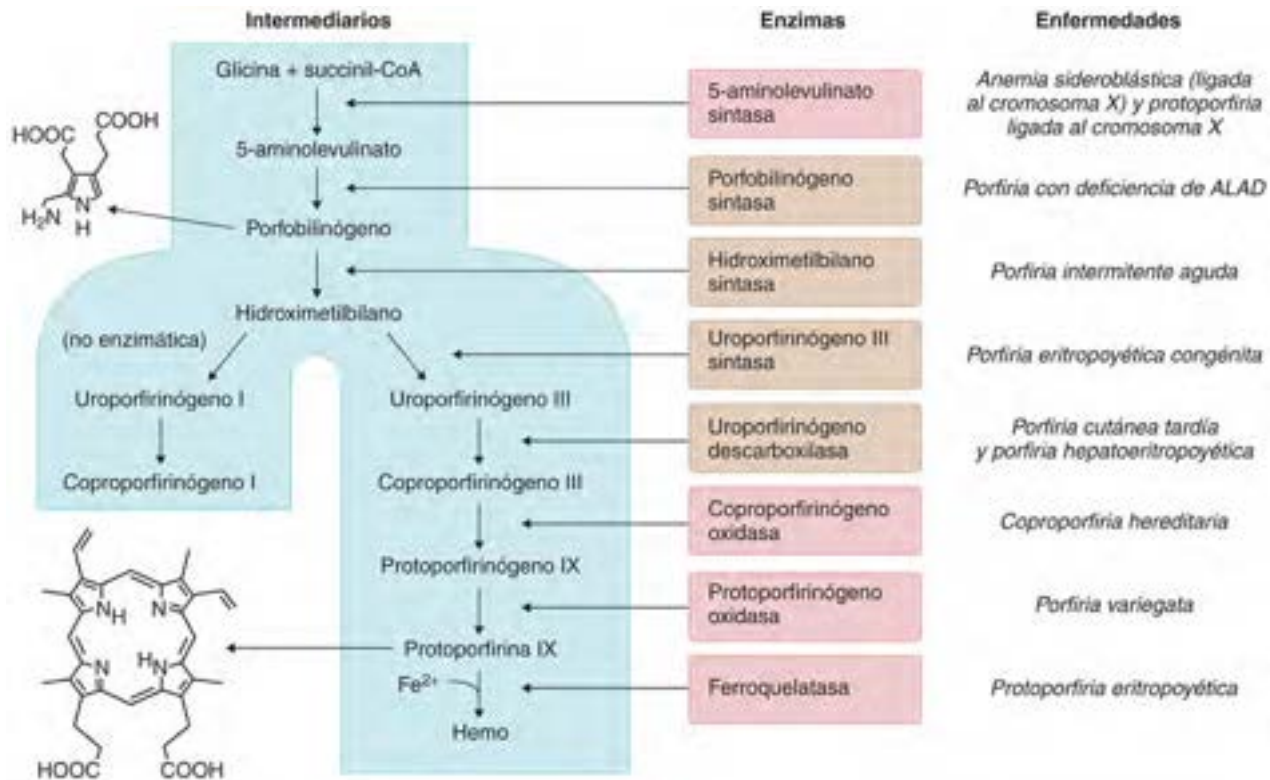


FIGURA 199-1. Vía biosintética del hemo. El hemo se sintetiza a través de una serie de precursores de porfirinas e intermediarios de porfirinas, mediante pasos catalizados por las enzimas situadas a la izquierda de la figura. La forma de porfiria asociada a una función enzimática anómala se muestra a la derecha.

está sujeta a la excreción biliar, y finalmente se excreta en las heces. La coproporfirina tiene una solubilidad en el agua intermedia y se encuentra tanto en la orina como en las heces. El patrón de acumulación y excreción de los precursores y de las porfirinas se aprovecha para el diagnóstico bioquímico de las porfirias y, en última instancia, subyace a las diversas presentaciones de las porfirias agudas y no agudas. La crisis aguda siempre se asocia a elevaciones de precursores en la orina y el plasma, mientras que la enfermedad cutánea es característica de los trastornos en los que se acumulan cantidades sustanciales de porfirinas en el plasma y en la piel, y de forma variable en la orina y las heces.

Etiología

Porfirias hepáticas agudas

La PAI, la PV y la CPH se heredan como trastornos autosómicos dominantes. La PALAD es autosómica recesiva e inusual. Las porfirias dominantes se caracterizan por numerosas mutaciones en diferentes familias. La penetración clínica de cada una de ellas es baja, por lo que la prevalencia de portadores asintomáticos supera a la de los pacientes con afectación clínica.⁵ Se han descrito casos raros de PAI, PV y CPH homocigotas. Esos pacientes están gravemente afectados y pueden tener anomalías en el desarrollo esquelético y neurológico.

Porfirias no agudas

Aproximadamente en el 75% de los pacientes con una PCT, el gen *UROD* es normal, y los síntomas se deben a la inhibición de la actividad enzimática de la *UROD* por el uroporfometeno, un producto oxidativo del sustrato normal uroporfirina. La PCT se asocia a la sobrecarga hepática de hierro, la ingesta de alcohol, la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), la infección por el VIH, el tratamiento con estrógenos, la insuficiencia renal, el linfoma, el lupus eritematoso sistémico y la exposición a toxinas como el hexaclorobenceno. En el otro 25% hay una mutación hereditaria que da lugar a una reducción de la actividad de *UROD* (PCT familiar). Dado que esto no es suficiente por sí solo para causar síntomas, se encontrará que los pacientes que tienen síntomas también tienen una o más de las asociaciones mencionadas antes.

La sobrecarga de hierro puede ser secundaria a causas conocidas de sobrecarga de hierro (cap. 201). Por lo tanto, la mutación C282Y en el gen *HFE* que se encuentra con frecuencia en los pacientes de raza blanca con hemocromatosis hereditaria está sobrerrepresentada en la PCT. En otros casos se desconoce la razón de la carga de hierro. El alcohol, las toxinas y la infección por el VHC pueden inducir la PCT a través de la disminución de la hepcidina y el estrés oxidativo. Se han descrito casos inusuales de PCT homocigota. Esto se conoce como porfiria hepatoeritropoyética y se presenta en la clínica con una fotomutilación grave que se asemeja a la observada en la PEC.

La PPE es un trastorno recesivo asociado a mutaciones de la ferroquelatasa. Aproximadamente el 5% de los casos son homocigotos, lo que da lugar a una actividad de

la ferroquelatasa lo suficientemente reducida como para que la enfermedad manifieste síntomas.⁶ El resto son portadores de una mutación asociada a la enfermedad en un solo alelo, pero han heredado un polimorfismo *FECH*IVS3-48C* en el otro. Este alelo está sujeto a un corte y empalme aberrantes y a una disminución de la estabilidad de la transcripción, lo que da lugar a una baja expresión. El efecto acumulativo de la mutación específica de la familia y del alelo de baja expresión es suficiente para reducir las actividades de la ferroquelatasa a un nivel inferior al 35% aproximadamente, que puede dar lugar al síndrome clínico. La prevalencia del polimorfismo en la población varía del 1% en el África occidental al 12% en las poblaciones europeas y al 47% en las japonesas. Como resultado de la alta prevalencia del polimorfismo, la PPE expresa síntomas con más frecuencia de lo que se esperaría de un trastorno recesivo, y su herencia se ha descrito como «seudodominante».

Aproximadamente el 10% de los pacientes con una presentación similar a la PPE no tienen mutaciones en *FECH*. Estos pacientes son portadores de mutaciones en una región muy restringida en el extremo C terminal del gen *ALAS2*, lo que provoca la interrupción de una región de control y una elevada actividad de la *ALAS2*. Estas mutaciones de ganancia de función causan un aumento del flujo de porfirinas a través de la vía biosintética eritrocítica del hemo. La ferroquelatasa y la disponibilidad de hierro se convierten entonces en limitantes de la síntesis, de manera que no pueden seguirse metabolizando cantidades sustanciales de protoporfirina en hemo, sino que se desvían al plasma, replicando así el fenotipo de la PPE. Las concentraciones de protoporfirina en los eritrocitos tienden a ser más altas en los pacientes con una PLX que en los que tienen una PPE. La penetrancia parece cercana al 100%, y las complicaciones hepáticas son más frecuentes. La transmisión es la esperada para un trastorno ligado al cromosoma X, una de cuyas manifestaciones es la ausencia de transmisión del padre al hijo. Los hombres tienden a estar gravemente afectados, mientras que la expresión en las mujeres se ve influida de forma variable por la desactivación del cromosoma X.¹

Se ha comunicado que una familia con una PPE fenotípica es portadora de una tercera mutación: una mutación dominante en el gen de *ClpX*. La actividad reducida dependiente de la mutación en esta desplegada mitocondrial aumenta la estabilidad posterior a la traducción de la *ALAS2*, lo que da lugar a un aumento de la síntesis de porfirinas y a la acumulación de protoporfirinas, como en la PLX.²

La PEC es una enfermedad autosómica recesiva asociada a homocigosis o heterocigosis compuesta para mutaciones del gen *UROS*. La mayoría de las mutaciones subyacentes a la PEC se asocian a un plegamiento anómalo de la proteína *UROS* causante de inestabilidad termodinámica. Se ha demostrado que varios pacientes con una PEC tienen un gen *UROS* normal, pero llevan una mutación en el gen ligado al X que codifica el factor de transcripción *GATA1*. Se ha formulado la hipótesis de que la mutación de *GATA1* puede afectar al promotor del gen *UROS*, reduciendo su expresión genética, lo que proporciona un mecanismo alternativo para la PEC.⁷ Se ha comunicado que varios

factores hereditarios funcionan como genes modificadores, incluida una mutación con ganancia de función de *ALAS2*, cuya herencia en un paciente con una mutación homocigota de *UROS* expresaba un fenotipo muy grave.

Mutaciones somáticas que dan lugar a porfirias adquiridas

Esos casos muy inusuales, mutaciones específicas de tejidos no germinales pueden dar lugar a una porfiria manifiesta. Se han descrito casos de PEC, PPE y PV en entornos neoplásicos y paraneoplásicos como la mielodisplasia (cap. 172), los trastornos mieloproliferativos (cap. 157) y el carcinoma hepatocelular (cap. 186).

Patogenia

Deficiencia de hemo

La reducción de la producción de hemo no parece tener un efecto clínico adverso directo en los pacientes con porfirias. Aunque los pacientes con PEC, PPE y PLX pueden estar ligeramente anémicos, esto es, en parte, secundario a la hemólisis en la PEC y a la deficiencia de hierro en la PLX. En las porfirias agudas, hemoproteínas como la CYP y la triptófano pirrolasa, y los citocromos de la cadena respiratoria, pueden revelar signos de desaturación del hemo sin consecuencias clínicas evidentes. Una posible excepción pueden ser las formas homocigotas de porfiria hepática aguda, que se acompañan de una serie de anomalías del desarrollo que pueden depender posiblemente del hemo. La principal consecuencia de la deficiencia de hemo en las porfirias hepáticas es la inducción del gen *ALAS1*. Esto estimula la biosíntesis del hemo con el consiguiente aumento del flujo de porfirinas a través de la vía. Si este flujo supera la capacidad de un paso limitante secundario de la velocidad de la vía (en la mayoría de los casos, una enzima posterior mutante o inhibida), se acumularán las porfirinas, sus precursores o ambos, precipitando potencialmente los síntomas. Este mecanismo es la clave para comprender las porfirias.

Fotosensibilidad

En las porfirias asociadas a manifestaciones cutáneas, las porfirinas se encuentran en concentraciones altas en el plasma, la piel y el líquido de las ampollas. Las porfirinas son fluorescentes. La estimulación por la luz da lugar a la excitación de las moléculas de porfirina, la promoción de los electrones a un estado de mayor energía y la producción de oxígeno singlete. La relajación al estado basal se acompaña de una pérdida de energía que se manifiesta en forma de radiación de luz roja. En la piel, esta energía puede transferirse a las moléculas biológicas y dar como resultado la oxidación de los lípidos de la membrana, los polipéptidos y los ácidos nucleicos, y daño fototóxico de la piel. Las longitudes de onda más potentes para la excitación de las porfirinas se encuentran dentro del espectro ultravioleta, en la banda de Soret entre 400 y 410 nm. Hay otras cuatro bandas de absorción en el intervalo de 500 a 700 nm; por lo tanto, incluso la luz visible, frente a la cual la mayoría de los preparados de protección solar tópicos son ineficaces, es perjudicial para la piel en los sujetos con una porfiria cutánea. El examen anatomopatológico revelará ampollas epidérmicas, duplicación de las membranas basales y depósito de material hialino, que parece asociarse a fibrinógeno, inmunoglobulinas y complemento en y alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis, lo que indica que estos vasos pueden ser el principal objetivo de las lesiones inducidas por la luz.

Crisis aguda

Hay siempre concentraciones elevadas de los precursores del hemo ALA y PBG en los pacientes durante la crisis aguda, y la remisión suele acompañarse de una reducción de esas concentraciones. El desarrollo de la crisis aguda está fuertemente asociado a la hiperinducción del gen *ALAS1*. En los pacientes con PAI, la HMBS se convierte en el limitador de la síntesis, lo que da lugar a un aumento de las concentraciones de ALA y PBG, y a síntomas agudos. En la PV y la CPH, la acumulación de coproporfirinógeno y protoporfirinógeno inhibe de manera secundaria la HMBS con las mismas consecuencias, lo que explica la simultaneidad de las crisis agudas y la enfermedad cutánea.

Muchos fármacos inducirán la *ALAS1* como parte de su metabolismo. Tales fármacos se denominan *porfirinógenos*, y la exposición a los medicamentos porfirinógenos es una causa frecuente de la crisis aguda. Entre los compuestos porfirinógenos más potentes se encuentran los inductores multifuncionales, que inducen múltiples enzimas microsómicas autosómicas hepáticas, los que inducen las subclases CYP3A y CYP2C9 y los que se asocian a la inhibición irreversible de la CYP basada en el mecanismo. Esa inhibición da lugar a la destrucción de la enzima y a la liberación del hemo, que luego es catabolizado por la hemo oxigenasa, lo que conduce a una reducción de la reserva de hemo libre y, por consiguiente, a la inducción del gen *ALAS1*. Estos procesos están mediados por receptores nucleares, particularmente el receptor activo de forma constitutiva (CHR) y el receptor para pregnano xenobiótico (PXR). Ahora que se comprenden estos mecanismos, es posible predecir con gran precisión qué fármacos tienen más probabilidades de ser porfirinógenos. Los pacientes portadores de un gen de la porfiria aguda no responden de manera uniforme ni predecible a la exposición a los fármacos. No se comprende la razón de esta predisposición variable. Se sabe que la privación calórica induce la síntesis de porfirinas y potencialmente la crisis aguda, mientras que la administración de glucosa tiene un efecto supresor. Esto es mediado por el coactivador de la transcripción, el coactivador 1 α del receptor γ activado por el proliferador del peroxisoma (PGC-1 α), que se eleva cuando el hígado pasa de usar

la glucosa como sustrato energético a β -oxidar los ácidos grasos, induciendo la transcripción de *ALAS1* y aumentando la síntesis de hemo.

Las mujeres con una PAI pueden mostrar un patrón recurrente regular de las crisis asociado a la fase luteínica del ciclo menstrual. La producción endógena de hormonas es suficiente para inducir la *ALAS* y causar una crisis aguda. Fumar, el estrés y la infección se han considerado posibles inductores de la crisis aguda, aunque las pruebas son débiles. El mecanismo puede implicar la inducción de la proteína de fase aguda hemo oxigenasa 1, que causará un aumento del catabolismo del hemo.

Varias líneas probatorias apuntan al papel directo de la ALA en los síntomas de la crisis aguda. La ALA tiene una estructura similar a neurotransmisores como la glutamina y el ácido γ -aminobutírico (GABA). Los pacientes con una tirosinemia hereditaria y con una intoxicación por plomo, situaciones en las que la ALAD se inhibe y se eleva la ALA, pueden experimentar síntomas neurológicos que se asemejan a los de la crisis aguda de una porfiria. El trasplante de hígado cura la PAI y la PV; por el contrario, los receptores sin porfiria que recibieron el hígado explantado de un paciente con porfiria como parte de un trasplante dominó han sufrido crisis agudas. Los estudios de hígados explantados han señalado que, aunque hay una elevada expresión de *ALAS1* y concentraciones hepáticas muy elevadas de ALA y PBG, aparentemente no hay una deficiencia generalizada de hemo hepático. Sin embargo, hay pruebas que indican que en el estado hiperinducido hay defectos manifiestos en los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial hepática no hemo relacionados con la retirada de la succinil-CoA del ciclo de los ácidos tricarbóxicos, así como deficiencias en la síntesis suprarrenal de esteroides.

Daño neural

El daño en los nervios se caracteriza por la pérdida axónica, aunque puede haber cierto grado de desmielinización segmentaria. Puede haber una reducción en la densidad de las fibras nerviosas intradérmicas en la biopsia cutánea. El músculo esquelético puede mostrar una atrofia neurógena. Los estudios de conducción nerviosa muestran un patrón característico de necrosis axónica con pocos indicios de desmielinización. Las extremidades superiores pueden estar más afectadas que las inferiores. Los nervios sensitivos pueden verse afectados de forma variable. La electromiografía muestra inicialmente un patrón de desnervación, con una fibrilación generalizada, sustituida más tarde por un patrón de reinervación marcado por potenciales de unidades motoras polifásicas con mayor amplitud y duración.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con PEC y PPE y los pacientes con las formas homocigotas de porfirias agudas suelen debutar en la infancia, aunque, en ocasiones, los pacientes con una expresión más leve pueden hacerlo en la vida adulta. Las porfirias dominantes suelen presentarse después de la pubertad.

Crisis aguda

La manifestación cardinal de las porfirias hepáticas agudas es la crisis aguda. A menudo se produce un breve pródromo de alteración leve del comportamiento, ansiedad e inquietud, seguido de un cuadro característico de dolor abdominal intenso y generalizado, que se siente en todo el abdomen y a veces en la parte baja de la espalda, las nalgas y los muslos. El dolor es intenso y requiere opiáceos para su alivio. No se acompaña de signos de peritonitis y, por lo general, la exploración abdominal es normal. La sobreactividad autónoma puede presentarse en forma de hipertensión, taquicardia y disfunción digestiva, vómitos y estreñimiento. Ocasionalmente, la sobreactividad autónoma es tan intensa que se asemeja a una crisis de feocromocitoma. La hiponatremia es frecuente y puede llevar a convulsiones y alteraciones de la conciencia. Aunque a menudo se atribuye al síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH), el patrón de excreción de electrolitos señala frecuentemente una pérdida renal de sal, a veces asociada a pérdidas urinarias acentuadas de potasio, calcio y magnesio. Es típico que la orina se oscurezca al estar de pie. Esto se debe a la conversión no enzimática del PBG en moléculas coloreadas de porfobilina y uroporfirina I en la orina.

Una crisis aguda grave puede complicarse con una neuropatía motora de inicio rápido, que suele aparecer 24 h o más después de la aparición del dolor abdominal. Pocas veces un paciente presentará una neuropatía de inicio agudo con el antecedente de un dolor abdominal mínimo o nulo. La neuropatía suele ser simétrica y afecta predominantemente a los músculos proximales; puede evolucionar hacia cuadriparesia y parálisis respiratoria, que requiere ventilación. Aunque predominan los signos motores, puede haber cierta afectación sensitiva en una distribución central, «en traje de baño». Una vez establecida, la recuperación de la función motora suele ser lenta, pero, por lo general, casi completa. Ocasionalmente, se observa una afectación de los nervios craneales o del cerebelo. Los pacientes con crisis agudas graves pueden sufrir el síndrome de la encefalopatía posterior reversible (SERP) con signos radiológicos de isquemia cerebral reversible (cap. 265). Se ha descrito rabdomiólisis (cap. 105) como complicación de la crisis aguda, así como insuficiencia renal aguda y arritmias cardíacas potencialmente mortales.

En ocasiones, los pacientes manifiestan un episodio psicótico de corta duración, que revierte completamente con la remisión de la crisis. Sin embargo, existe la percepción errónea generalizada de que las manifestaciones psiquiátricas son una parte prominente de los síntomas de las porfirias agudas. Las afirmaciones de que figuras históricas como el rey

Jorge III de Inglaterra y Vincent van Gogh tenían porfiria no están respaldadas por pruebas. Se ha demostrado una asociación estadística a la ansiedad y la depresión crónicas en los pacientes con PAI, pero puede que no difiera de la que se encuentra en otros trastornos crónicos. Los datos nacionales de Suecia han señalado una asociación estadística entre la porfiria, la esquizofrenia y la enfermedad bipolar en los pacientes con PAI y sus parientes de primer grado. Esta conclusión es provisional; actualmente, los expertos en porfiria aceptan en general que se ha exagerado mucho la relación entre la porfiria y la enfermedad psicótica crónica.

La crisis aguda es más frecuente en las mujeres que en los hombres, es inusual antes de la pubertad y se vuelve poco frecuente a partir de la sexta década de la vida. Las crisis agudas son más frecuentes en los pacientes con una PAI y es más probable que se asocien a factores hormonales que en la PV. El embarazo puede, en ocasiones, precipitar una crisis aguda. La alteración analítica más característica es la hiponatremia (cap. 108), que puede estar presente hasta en el 40% de los casos. Puede ser grave y asociarse a encefalopatía, convulsiones y coma. Puede haber un ligero aumento de la urea, reflejo probablemente de la deshidratación y, muy ocasionalmente, de hipocalcemia e hipomagnesemia asociadas a hiponatremia, como reflejo de una disfunción tubular renal. Los parámetros hematológicos suelen ser normales.

Manifestaciones de la fase crónica de las porfirias hepáticas agudas Crisis recurrentes

Aproximadamente, entre el 3 y el 5% de los pacientes, normalmente mujeres jóvenes con una PAI, pueden mostrar un curso caracterizado por crisis agudas recurrentes.⁸ En algunas de estas mujeres hay una clara asociación al ciclo menstrual. En el resto, tal asociación no es obvia. Los pacientes más afectados se debilitan y se vuelven caquéticos, muestran signos de un daño neuronal acumulado, experimentan una mala calidad de vida⁹ y pueden, finalmente, morir.

Neuropatía sensitiva crónica

Los pacientes que han sufrido crisis graves o recurrentes pueden presentar una neuropatía persistente de fibras pequeñas que se presenta con disestesia e hiperalgia generalizadas. En la actualidad, esto se reconoce cada vez más como un problema, en particular porque puede ser difícil distinguir una crisis aguda recurrente de un brote de dolor neuropático centrado en el abdomen. Este dolor puede incluso aparecer de forma cíclica. No se conocen bien los factores que determinan la intensidad y la frecuencia de ese dolor.

Hipertensión e insuficiencia renal crónica

Al menos el 40% de los pacientes con una PAI sufren hipertensión crónica, posiblemente debido, en parte, a la activación crónica del sistema nervioso simpático. Muchos pacientes con una PAI sintomática sufrirán insuficiencia renal crónica. No es una característica de la enfermedad latente y es independiente de la hipertensión. Se presenta como una nefropatía tubulointersticial crónica o una atrofia cortical focal. Se cree que el mecanismo es la muerte de las células tubulares y el daño tubulointersticial secundario a la reabsorción de la ALA. Su gravedad varía con la variación genética del transportador de péptidos 2 (PEP2), que media la reabsorción de ALA en el túbulo proximal.¹⁰ La enfermedad progresa lentamente y puede provocar insuficiencia renal terminal que requiera diálisis o trasplante renal.

Carcinoma hepatocelular

Varios países han informado de una fuerte asociación entre la PAI y la PV, y el carcinoma hepatocelular no cirrótico (cap. 186). Se ha demostrado que los pacientes suecos con PAI mayores de 50 años tienen un riesgo 86 veces mayor de padecer un carcinoma hepatocelular. El riesgo es significativamente mayor en las mujeres. También hay pruebas de un mayor riesgo en la PV, aunque sorprendentemente no se ha observado tal asociación en Sudáfrica a pesar de la frecuencia de la PV en esa población. Se desconoce el mecanismo, pero puede tener que ver con la mutagenia estimulada por un estado oxidativo más elevado en el hepatocito en respuesta a concentraciones crónicamente elevadas de ALA. En algunos casos se ha demostrado una inactivación genética bialélica, con una mutación somática en el tejido tumoral en *trans* con la mutación heredada. Un estudio realizado en toda la población de Noruega ha indicado una asociación entre las porfirias hepáticas agudas, el cáncer de riñón y el cáncer de endometrio; es necesario corroborarlo.

Crisis agudas en niños

Las tres porfirias agudas con herencia dominante suelen debutar después de la pubertad, más frecuentemente en la tercera década de la vida. La presentación clínica en los niños prepúberes es sumamente inusual. La presentación en los niños afectados es como se describió en la crisis de los adultos, aunque los pacientes tienen más probabilidades de ser hombres, tienden a tener crisis graves y presentan complicaciones como convulsiones y, ocasionalmente, déficits neurológicos irreversibles. La presentación prepuberal de la PV es aún menos frecuente.

Enfermedad cutánea vesiculoerosiva

La enfermedad cutánea vesiculoerosiva de la PV, la CPH, la PCT y la PEC se presenta en forma de ampollas y erosiones, habitualmente en respuesta a un traumatismo cutáneo leve, en zonas expuestas al sol, particularmente las superficies dorsales de las manos y los antebrazos, la cara y la parte posterior del cuello. No hay fotosensibilidad

inmediata, y los cambios aparecen lentamente. Por lo tanto, los pacientes con frecuencia no reconocen la asociación entre la exposición al sol y los daños en la piel. Las lesiones se curan lentamente, dejando un residuo de cicatrices y zonas de hipopigmentación o hiperpigmentación (fig. 199-2). Puede haber milios, en particular en las superficies dorsales de las manos y en las zonas interdigitales. La enfermedad cutánea más grave se caracteriza por la fotomutilación, que incluye la pérdida de apéndices de la piel, como la nariz, las orejas y los labios. Esto se observa en la PEC y la PHE. Los pacientes con PV y CPH homocigotas pueden mostrar cambios más leves.

La PCT suele presentarse en sujetos de mediana edad y mayores que presentan lesiones cutáneas vesiculoerosivas características en las zonas expuestas al sol.¹¹ Pueden presentar engrosamientos cutáneos en los dedos y las manos (los llamados cambios pseudoesclerodérmicos), lo que puede llevar a un diagnóstico erróneo de esclerodermia. Otros rasgos frecuentes son la hipertricosis facial, el oscurecimiento de la piel y la alopecia. A menudo hay pruebas de aumento del almacenamiento del hierro, disfunción hepática, abuso de alcohol o disfunción renal.

La PEC suele ser mutilante.¹² Los pacientes suelen presentar cicatrices, pérdida de apéndices cutáneos, como las orejas, la nariz y los labios, pérdida de uñas y dedos, queratitis ulcerosa y cicatrices en la córnea (fig. 199-3). Los pacientes pueden presentar eritrodontia, osteodistrofia, una médula ósea hiperplásica, anemia hemolítica y esplenomegalia. La piel se deteriora progresivamente con la edad. La repercusión sobre la calidad de vida y las consecuencias psicosociales pueden ser graves. Se han descrito



FIGURA 199-2. Manos en la porfiria *variegata*. Las lesiones características son las ampollas, erosiones superficiales que presentan costras y curan lentamente dejando zonas de hipopigmentación e hiperpigmentación. La enfermedad cutánea de la porfiria cutánea tardía y de la coproporfiria hereditaria es parecida.



FIGURA 199-3. Manos de un paciente con una forma homocigota de porfiria *variegata*. Además de las lesiones cutáneas vesiculoerosivas características, hay una braquidactilia acentuada, que representa tanto la fotoosteólisis como un defecto del desarrollo esquelético.

casos prenatales que se presentan en el útero con una anemia grave asociada a una hidropesía fetal. Existe una correlación variable entre el genotipo y el fenotipo, y algunos pacientes se ven menos afectados. Los informes han señalado una interacción con genes modificadores, incluidos *ALAS2* y *GATA1*, de modo que la gravedad del fenotipo está modulada por las variantes de esos genes. Las características que mejor predicen una evolución grave son la edad temprana de aparición y la presencia de complicaciones hematológicas, en particular de anemia grave y trombocitopenia.

Enfermedad cutánea asociada a fotosensibilidad inmediata Protoporfiria

Los pacientes con PPE, PLX y el síndrome recientemente descrito similar a la PPE asociado a mutaciones de *CLPX* no manifiestan el patrón vesiculoerosivo de la enfermedad cutánea descrito antes, sino que presentan un patrón característico de fotosensibilidad inmediata. Los pacientes comunican que, después de un corto período de exposición al sol, presentan una molestia acentuada y dolor en las zonas expuestas al sol. Esto puede asociarse a eritema y edema, o puede no haber signos objetivos visibles de lesión. El malestar puede tardar de 24 a 48 h en desaparecer después de dejar de exponerse al sol. La fotosensibilidad es a menudo lo suficientemente intensa como para perjudicar notablemente la calidad de vida y restringir la elección de la ocupación y la actividad recreativa del paciente.

La aparición de la enfermedad suele producirse en la infancia, pero normalmente hay un retraso de meses o años antes de que se haga el diagnóstico. Los cambios cutáneos crónicos son mínimos y suelen limitarse al desarrollo de un engrosamiento ceroso y a la formación de surcos en la piel, habitualmente sobre el puente de la nariz y sobre los nudillos (fig. 199-4). Los pacientes que son homocigotos o heterocigotos compuestos respecto a las mutaciones de la ferroquelatasa pueden presentar una queratodermia palmar estacional. Puede presentarse una leve anemia hipocrómica microcítica. Es frecuente la colelitiasis asociada a cálculos pigmentarios en la vía biliar. Aproximadamente del 1 al 3% de los pacientes con una PPE sufrirán una enfermedad hepática potencialmente mortal secundaria a la acumulación masiva de protoporfirina en los hepatocitos.

Protoporfiria ligada al cromosoma X

La PLX y la PPE no pueden distinguirse por sus manifestaciones clínicas a efectos prácticos. Es probable que la PLX tenga una mayor penetrancia, así como un patrón típico de herencia ligado al X. Algunos pacientes referirán una correlación entre la deficiencia de hierro y la gravedad de los síntomas. Los pacientes con una PLX, en particular los hombres, tienden a tener concentraciones más altas de protoporfirinas que los pacientes con una PPE y parecen tener un mayor riesgo de hepatopatía.

Fotosensibilidad inmediata en otros entornos

En ocasiones se observa una fotosensibilidad aguda transitoria e inmediata en los pacientes con una PV al salir de una crisis aguda. Esto se asocia a veces a la pérdida aguda de las uñas. Los pacientes con una PEC pueden manifestar fotosensibilidad inmediata, además de la característica respuesta vesiculoerosiva de la piel. La fotosensibilidad inmediata se observa en pacientes tratados con ALA o análogos sintéticos de porfirinas como parte de un tratamiento fotodinámico para el cáncer.

Porfirias hepáticas agudas homocigotas

La porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa es un trastorno recesivo sumamente inusual, que puede presentarse tanto en la infancia como en la edad adulta, dependiendo



FIGURA 199-4. Manos en la protoporfiria eritropoyética. Hay un engrosamiento y estriado de la piel sobre los nudillos.

de la gravedad del fenotipo, habitualmente con neuropatía crónica, otros síntomas neurológicos y crisis agudas.

Los pacientes con una PAI homocigota presentan graves anomalías del desarrollo neurológico, como porencefalia, retraso psicomotor y del desarrollo, ataxia, epilepsia, cataratas y otras manifestaciones neurológicas. Suele ser mortal en la infancia. Recientemente se ha descrito una familia en la que persistió hasta la edad madura una leucoencefalopatía acompañada de déficits neurológicos progresivos, como paraparesia espástica de progresión lenta, ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, atrofia óptica, nistagmo y parálisis de la mirada con inicio en la infancia. Se descubrió que los afectados eran heterocigotos compuestos respecto a las mutaciones bialélicas de HMBS, que, según se había informado anteriormente, se asociaban a la PAI sintomática.¹³

La enfermedad cutánea de la PV homocigota se caracteriza por una enfermedad cutánea vesiculoerosiva, alopecia, dimorfismo esquelético, resorción de los dedos, nistagmo, convulsiones, neuropatía sensitiva y deterioro cognitivo. Se ha descrito una asociación a la desmielinización cerebral, detectable en las imágenes de resonancia magnética. A pesar de la gravedad de los síntomas, no hay una mortalidad temprana apreciable y, por razones aún desconocidas, las crisis agudas no son una característica de la PV homocigota.

La CPH homocigota adopta dos formas: la primera se asemeja a la PV homocigota, con pequeña estatura, fotosensibilidad, retraso psicomotor y defectos neurológicos; la segunda se presenta al nacer, con anemia hemolítica e ictericia grave. Esta variante, conocida como harderoporfiria, se asocia a mutaciones específicas en el gen *CPOX* que bloquean una etapa intermedia en la oxidación del coproporfirinógeno en protoporfirinógeno, lo que da lugar a la acumulación de un intermediario tricarbóxico de harderoporfirinógeno.

DIAGNÓSTICO

El retraso en el diagnóstico puede dar lugar a un deterioro innecesario de la calidad de vida y a una crisis aguda potencialmente mortal. A la inversa, no es inusual que se etiquete erróneamente a los pacientes de portadores de porfiria, y es esencial un diagnóstico analítico preciso. Los médicos deben reconocer la crisis aguda en una fase temprana y deben estar particularmente alertas a la presencia de hiponatremia, orina oscura o debilidad muscular en el paciente con un dolor abdominal intenso.

Pruebas bioquímicas

El análisis bioquímico es el primer y esencial paso en el diagnóstico y la evaluación de las porfirias. Se recomienda encarecidamente que las pruebas diagnósticas de la porfiria se limiten a laboratorios nacionales de referencia que analicen suficientes casos como para desarrollar conocimientos especializados y que cooperen en una red que prime la calidad.¹⁴

El análisis de las porfirinas suele realizarse con una técnica de separación cromatográfica de líquidos de alto rendimiento con detección fluorométrica de las porfirinas. Las distintas solubilidades en agua de los precursores y las porfirinas dan lugar a patrones diferenciales de acumulación en la orina, las heces y el plasma, mientras que las porfirias eritropoyéticas se diagnostican con mayor fiabilidad midiendo las concentraciones eritrocíticas de porfirinas. En consecuencia, deben presentarse muestras de orina, heces y sangre para su examen. El examen de la orina puede conducir por sí solo tanto a un diagnóstico erróneo como a una clasificación errónea de la porfiria. Pueden distinguirse los isómeros de las series I y III y cuantificar la concentración de cada especie de porfirina individual por referencia a muestras estándar. La diferenciación de los isómeros es particularmente importante para la identificación de la CPH. Ya no se recomiendan los análisis de enzimas, dada su inexactitud.

La coproporfirinuria se refiere a una elevación de la coproporfirina urinaria que es frecuente en los pacientes con enfermedades hepáticas. Se debe a una desviación de la excreción de coproporfirina de la bilis a la orina. No está relacionada con ninguna perturbación de la biosíntesis del hemo y es esencialmente irrelevante, pero con frecuencia se ha diagnosticado erróneamente de porfiria a los pacientes con una coproporfirinuria.

La exploración por fluorescencia del plasma es una prueba inicial útil de cribado que es factible en la mayoría de los laboratorios. El máximo de emisión de fluorescencia varía entre las diferentes porfirinas y en función de su grado de unión a las proteínas. Cuando se somete a la luz ultravioleta, una muestra de plasma mostrará de forma típica un pico de emisión a aproximadamente 630 nm en la PPE, a 625 nm en la PV y a 619 nm en la PAI, la CPH y la PCT. El pico de emisión de fluorescencia en la PAI puede ser transitorio, y una prueba negativa no excluye, por lo tanto, el diagnóstico.

La crisis aguda siempre se acompaña de una elevación de los precursores de porfirinas ALA y PBG. Por lo tanto, es esencial presentar la orina con una solicitud específica de medida de la concentración de PBG para confirmar la presencia de una crisis aguda. La prueba de porfirinas en la orina en el entorno agudo tiene poco valor, ya que no confirmará la presencia de una crisis aguda. En el entorno clínico apropiado, las concentraciones elevadas son confirmatorias; por el contrario, cuando la concentración de PBG es normal, es muy poco probable que se produzca una crisis aguda. Se recomienda un resultado cuantitativo. Una muestra muy diluida puede producir falsos resultados negativos: por consiguiente, la concentración de PBG debe expresarse en relación con la concentración de creatinina en la orina, que se corregirá en función de la concentración o la dilución. Dado que es esencial el diagnóstico temprano de la crisis aguda, la muestra debe analizarse en un laboratorio que pueda dar el resultado en menos de 24 h.

Para su uso inmediato en situaciones urgentes, se han desarrollado juegos de reactivos semicuantitativos que permiten identificar concentraciones elevadas de PBG en la orina sin necesidad de utilizar equipo especializado. Se recomienda que todos los servicios de urgencia tengan fácil acceso a ellos.

Puede ser difícil confirmar la presencia de una crisis aguda recurrente en un paciente del que se sabe que tiene una PAI sintomática, porque la PBG puede permanecer elevada en la PAI en remisión. A menudo es cuestión de juicio clínico si el paciente con una PAI conocida que se queja de dolor abdominal está experimentando una crisis aguda o no, ya que no existe un umbral diagnóstico definido que distinga de manera fiable la PAI en fase aguda de la PAI en remisión.

Pruebas genéticas

Una vez que se ha hecho un diagnóstico bioquímico de la porfiria, debe identificarse la mutación subyacente. El examen en los miembros de la familia en busca de esta mutación determinará el estado de portador. Esto es particularmente importante en el caso de las porfirias hepáticas agudas, para que los miembros de la familia que aún no estén afectados puedan evitar los riesgos. Cuando hay una prevalencia muy alta de una sola mutación debido a un efecto fundador, la detección de esa mutación puede resultar útil en la evaluación preliminar. Así ocurre en Sudáfrica, donde una sola mutación de PPOX, la mutación R59W, está presente en más del 95% de todos los casos de PV.

Dado que las diversas porfirias son el resultado de mutaciones de diferentes genes, y que dentro de cada porfiria numerosas mutaciones específicas de la familia pueden dar lugar al fenotipo característico, el diagnóstico molecular no se adapta bien a la evaluación primaria de un paciente. Ninguna prueba diagnóstica para una mutación específica excluirá ninguna forma de porfiria que no sea la asociada específicamente a ese gen y a esa mutación. Por el contrario, la detección de una mutación en el gen de una o más enzimas biosintéticas del hemo no establece el diagnóstico, ya que puede representar un polimorfismo accidental. Para demostrar que una mutación está efectivamente asociada a una enfermedad clínica, se requiere experiencia y conocimientos. Las pruebas genéticas, a diferencia de las pruebas bioquímicas, no proporcionan información sobre el grado de actividad de la porfiria en el momento de la prueba.

Diagnóstico diferencial Crisis aguda

El diagnóstico diferencial de una crisis aguda incluye cualquier causa de dolor abdominal intenso. Alrededor del 40% de los niños con tirosinemia hereditaria de tipo I pueden sufrir un síndrome muy parecido a la crisis aguda; esto está mediado por la acumulación de succinilacetona, que es un potente inhibidor de la ALAD. La intoxicación por plomo también puede acompañarse de una crisis abdominal aguda, y ambas afecciones pueden distinguirse demostrando una elevación aislada de la ALA con una concentración normal del PBG. Cuando los pacientes se presentan con una neuropatía motora o cuadriparesia, deben considerarse otras causas de neuropatía de inicio agudo, como el síndrome de Guillain-Barré. Una anamnesis cuidadosa puede revelar una historia de dolor abdominal (aunque muy ocasionalmente está ausente), y las pruebas neurofisiológicas en la porfiria aguda mostrarán un patrón de necrosis axónica en lugar de desmielinización. Un análisis bioquímico de la porfiria confirmará el diagnóstico correcto.

Enfermedad cutánea

El diagnóstico diferencial de una porfiria vesiculoerosiva típica es limitado. Hay que excluir otras enfermedades ampollosas crónicas (cap. 410). La epidermolisis ampollosa no se limita a las zonas expuestas al sol. La pseudoporfiria es una enfermedad asociada a la enfermedad vesiculoerosiva parecida a la porfiria, pero no hay ningún defecto enzimático ni genético subyacente, y los perfiles de porfirina plasmática son normales. La pseudoporfiria se asocia a enfermedades renales o hepáticas en fase terminal, al uso de camas de bronceado o a una clase de reacciones cutáneas inducidas por fármacos, en particular en respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos, el ácido nalidixico o la tetraciclina, los diuréticos que contienen azufre, los retinoides sistémicos, la ciclosporina y la dapsona. Se desconoce el mecanismo patógeno.

TRATAMIENTO

Crisis aguda

Los pacientes deben ser atendidos por un médico con experiencia en porfirias o siguiendo sus indicaciones. El dolor es intenso y requiere analgesia con opiáceos en dosis suficientes para aliviarlo. Los médicos y profesionales de enfermería sin experiencia no suelen recetar opiáceos en las dosis y con la frecuencia necesarias; pueden verse engañados por la falta de signos abdominales y pueden sospechar incorrectamente una exageración de los síntomas o la adicción a los opiáceos. Hay que dar preferencia a la morfina y los opiáceos más recientes sobre la meperidina, dado su potencial adictivo. Es esencial que se suspendan todos los fármacos porfirinógenos y otros posibles precipitantes, y no debe administrarse ningún medicamento al paciente a menos que se haya comprobado su seguridad en la porfiria. Los pacientes pueden necesitar

antieméticos. Aunque los β -bloqueantes pueden ayudar a disminuir el pulso y a reducir la presión arterial, estos pocas veces son lo suficientemente elevados como para requerir tratamiento.

El equilibrio de los electrólitos requiere un control cuidadoso. Aunque se ha demostrado que la sobrecarga de hidratos de carbono tiene un efecto supresor en la síntesis de porfirina, su efecto es mínimo en comparación con el del tratamiento con hemina. La administración enteral de glucosa es más eficaz y segura que la intravenosa, porque las infusiones de líquidos hipotónicos que contienen glucosa pueden agravar la hiponatremia.

Tratamiento específico

La administración de hemo exógeno (en forma de hemina, una variante del hemo en la que el hierro se encuentra en estado férrico, con un ligando de cloruro coordinado) da lugar a una inhibición de la retroalimentación negativa de ALAS1, lo que origina una rápida reducción de la síntesis de porfirinas. Este es ahora el tratamiento estándar de la crisis aguda. Acorta la duración de los síntomas, permite una descarga más temprana y evita complicaciones graves, como la encefalopatía y la neuropatía motora.

La hemina humana se comercializa en dos formas.¹ Son igualmente eficaces. La hemina humana liofilizada está autorizada para su uso en EE. UU. Se presenta en forma de polvo que se reconstituye con agua estéril para su inyección y se infunde por vía intravenosa en una dosis de 1 a 4 mg por kg al día. El alginato de hemo es un compuesto más reciente en el que el hemo forma complejo con la arginina. Actualmente no está autorizado para su uso en EE. UU., pero se utiliza ampliamente en Europa y otras zonas. Se administra por vía intravenosa en una dosis de 3 mg/kg diarios durante 4 días. El fabricante recomienda reconstituir la dosis en 100 ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9% y que se infunda en una vena grande durante al menos 30 min. Sin embargo, es práctica frecuente administrar alginato de hemo en albúmina sérica humana, ya que la albúmina tiene un efecto amortiguador, que puede reducir la incidencia de flebitis en el lugar de la infusión y puede facilitar la captación hepática.

La administración de la hemina suele producir una mejora clínica en un plazo de 24 h. Después de la tercera o cuarta dosis, el paciente suele estar libre de síntomas y puede ser dado de alta. Es esencial que la hemina se administre pronto, ya que prevendrá la neuropatía, pero no la revertirá una vez establecida. Es seguro el tratamiento de los niños y las mujeres embarazadas.

Aunque es poco frecuente, los pacientes pueden presentar un síndrome con hipertensión grave y acelerada, taquicardia y complicaciones cerebrales, que pueden incluir coma, convulsiones y síndrome de encefalopatía posterior reversible. La administración de sulfato de magnesio por vía intravenosa asociada al bloqueo combinado α y β controla la sobreactividad autónoma mientras se aborta la crisis con hemina. La recuperación suele ser rápida y completa.

Crisis recurrentes

Las crisis agudas recurrentes son una manifestación poco frecuente de las porfirias agudas, que afectan aproximadamente del 3 al 5% de todos los pacientes sintomáticos. Hay que revisar los medicamentos y suspender los potencialmente porfirinógenos. Debe desalentarse el consumo de tabaco y alcohol.

Los pacientes que experimentan crisis recurrentes deben estar bajo el cuidado de un médico o equipo experimentado. Deben hacerse los arreglos anticipados para asegurar la disposición de hemina cuando se requiera. Es aconsejable que los pacientes sean ingresados directamente en un departamento hospitalario donde se les conozca y el personal se sienta cómodo con el tratamiento en lugar de ser atendidos a través del departamento de urgencias.

Uso profiláctico de la hemina

Algunos pacientes con antecedentes de crisis agudas recurrentes han recibido hemina profiláctica a intervalos programados o tratamiento a demanda ante la primera aparición de los síntomas, según se ha informado, con beneficios. El uso doméstico se ha practicado en el Reino Unido. La administración frecuente se asocia a una alta incidencia de tromboflebitis, y a menudo se requiere un catéter venoso central permanente. La administración regular de hemina profiláctica no está exenta de riesgos. La administración frecuente de la hemina puede inducir la hemo oxigenasa, lo que conduce a un rápido catabolismo del hemo, e inicia así un círculo vicioso de reducción de las concentraciones reguladoras de hemo libre de los hepatocitos, inducción de ALAS1 y aumento de la síntesis de precursores, lo que promueve el desarrollo de una nueva crisis. El hemo contiene un 9% de hierro por peso, y los pacientes que reciben tratamientos frecuentes pueden llegar a tener una sobrecarga de hierro. Debe medirse la ferritina a intervalos regulares, y deben realizarse flebotomías si es necesario. Las inyecciones mensuales de givosirán (un fármaco de interferencia del ARN en investigación que inhibe la síntesis hepática de la sintasa del ácido δ aminolevulínico 1) es un tratamiento experimental para reducir la frecuencia de crisis en los pacientes con una porfiria aguda intermitente.¹⁵

Tratamiento del dolor crónico

El dolor neuropático crónico tras las crisis agudas recurrentes es difícil de tratar. Puede tener un curso recurrente/remite, lo que puede dificultar su distinción con las crisis agudas recurrentes. No responde a la hemina, pero puede responder a los medicamentos utilizados para el dolor neuropático, como los antiepilépticos y los antidepresivos. Debe buscarse el asesoramiento de un neurólogo o de un especialista en tratamiento del dolor.

Crisis menstruales

Algunas pacientes han tenido un patrón de crisis menstruales tratadas con éxito con combinaciones de dosis bajas de estrógenos y gestágenos, mientras que otras han tenido crisis precipitadas por ese tratamiento. Algunas pacientes han respondido satisfactoriamente al tratamiento profiláctico con hemina administrada justo antes de la fase luteínica del ciclo. La ovariectomía no es apropiada. Puede intentarse la supresión gonadal utilizando agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, como la gonadorelina, la goserelina, la buserelina, la leuprorelina, la triptorelina, la histrelina o la nafarelina. Esto aborta el patrón de crisis recurrentes aproximadamente en la mitad de las pacientes tratadas.¹⁶ El tratamiento debe iniciarse durante los primeros 3 días del ciclo, ya que un inicio posterior puede precipitar una crisis. El tratamiento da lugar a una deficiencia de estrógenos, que suele ser sintomática y va acompañada de una desmineralización ósea. Esto puede contrarrestarse con la administración de una dosis baja de estrógenos, preferiblemente como un parche cutáneo. La adición de un suplemento de gestágeno precipitará frecuentemente una crisis.

Trasplante ortotópico de hígado

El trasplante ortotópico de hígado evita futuras crisis agudas tanto en la PAI como en la PV. Debe considerarse en cualquier paciente que sufra un patrón de crisis agudas graves y repetitivas, en particular cuando hay una recuperación incompleta entre ellas, una discapacidad progresiva o una calidad de vida gravemente deteriorada. Puede ser necesario el trasplante combinado de hígado y riñón cuando la PAI se acompaña de insuficiencia renal crónica.

Enfermedad cutánea

No hay ningún tratamiento específico de la enfermedad cutánea vesiculorrosiva. Evitar el sol es fundamental para su tratamiento. Esto puede requerir una modificación del comportamiento, así como una cuidadosa atención a la vestimenta, con el uso de ropa no traslúcida para reducir la exposición de la piel a los rayos ultravioleta. Hay que minimizar los traumatismos en las zonas expuestas. Los protectores solares deben evitar la transmisión de los rayos ultravioleta (UV) A, UVB y las longitudes de onda visibles. El óxido de cinc es más eficaz que el dióxido de titanio. Aunque los protectores solares que contienen óxido de cinc micronizado o dióxido de titanio son traslúcidos y tienen un mejor aspecto estético, reflejan menos luz y, por lo tanto, solo proporcionan una protección parcial. Las lesiones establecidas deben limpiarse cuidadosamente con antisépticos no astringentes. Según nuestra experiencia, la punción aséptica de las ampollas puede acelerar la resolución. Cuando se observa una infección secundaria, se indican antibióticos tópicos o sistémicos.

Porfiria cutánea tardía

La PCT remitirá una vez que se hayan eliminado los factores precipitantes. El consumo de alcohol debe restringirse severamente. Debe tratarse la hepatitis C. Hay que reducir las reservas elevadas de hierro (cap. 201). Un régimen frecuente es llevar a cabo una flebotomía de 500 ml cada 15 días hasta que la ferritina sérica esté en el intervalo normal bajo; esto suele requerir de 8 a 12 sesiones. El tratamiento quelante del hierro es eficaz, aunque menos eficiente que las flebotomías. Los pacientes anémicos, como los que padecen una insuficiencia renal, pueden requerir eritropoyetina concurrente para mantener una concentración adecuada de hemoglobina, y además movilizarán el hierro hepático.

La cloroquina oral es tan eficaz como las venosecciones para inducir la remisión en la PCT. Al interrumpir la estructura lisosómica, permite la liberación de las porfirinas almacenadas en el hígado al plasma, desde donde son eliminadas por los riñones. El inicio del tratamiento con cloroquina suele provocar un aumento inicial y transitorio de las porfirinas plasmáticas y de la gravedad de la enfermedad cutánea. La cloroquina debe utilizarse en dosis bajas, habitualmente 125 mg dos veces por semana, ya que dosis mayores pueden provocar una transaminitis significativa.

El tratamiento específico de la infección por el VHC inducirá una remisión de la PCT. Los fármacos antivirales de acción directa son preferibles al interferón α y la ribavirina, tratamiento que induce una exacerbación inicial de la gravedad de la enfermedad cutánea por PCT según se ha informado. Sin embargo, habida cuenta de los efectos perjudiciales de la sobrecarga de hierro, parecería prudente combinar el tratamiento con antivirales o cloroquina con un tratamiento de reducción del hierro en los casos en que se demuestre la sobrecarga de hierro que lo acompaña. La remisión de la PCT, una vez alcanzada, suele mantenerse durante muchos años, aunque ocasionalmente puede ser necesario volver a tratarla.

Protoporfirias

Reducir la exposición al sol requiere un cambio de comportamiento, una atención a la vestimenta y el uso de protectores solares de amplio espectro. Algunos pacientes parecen responder positivamente a la administración de caroteno β en dosis suficientemente grandes para inducir la carotenodermia, aunque su eficacia no se ha demostrado de manera convincente. La fototerapia con UVB de banda estrecha ha dado lugar, en algunos casos, a una mayor fototolerancia.

El tratamiento con afamelanotida se ha mostrado eficaz en ensayos controlados.¹⁷ Se trata de un análogo sintético de la hormona estimulante de los melanocitos, administrado en forma de implante subcutáneo de liberación lenta, con una duración de acción más larga que la de la hormona natural. Induce la síntesis tanto de feomelanina como de eumelanina, que juntas absorben y reflejan la radiación en un amplio espectro de luz. La síntesis de la eumelanina no depende

de la exposición a los rayos UV. La afamelanotida está autorizada actualmente en la PPE en Europa y se está revisando en EE. UU. El tratamiento no tiene efectos adversos graves, y ahora puede recomendarse como tratamiento estándar.

La anemia y la deficiencia de hierro son frecuentes en los pacientes con PPE y PLX. Es apropiado proporcionar un tratamiento reconstitutivo del hierro con una supervisión cuidadosa tanto de la respuesta clínica como de las concentraciones de protoporfirínico en el plasma, ya que se ha informado de que algunos, aunque no todos los pacientes, responden favorablemente.

Se ha reivindicado el beneficio de una serie de intervenciones para reducir el dolor agudo de la PPE, incluidas lociones, esteroides, anestésicos locales, antihistamínicos, la inmersión en agua y las bolsas de hielo. Aunque pacientes individuales pueden sentir que mejoraron con una u otra, no se ha demostrado ningún beneficio reproducible de ninguna de las intervenciones. Un método para medir de manera dinámica las concentraciones cutáneas de protoporfirinas de forma incruenta ha demostrado que las concentraciones cutáneas y eritrocíticas de porfirinas están estrechamente correlacionadas con la fotosensibilidad en la PPE y ofrece un posible método para vigilar a dichos pacientes con el fin de determinar la fotosensibilidad y controlar la respuesta al tratamiento.

La hepatopatía asociada a la protoporfiria no se entiende bien. Ciertos grupos tienen un riesgo elevado: los homocigotos, los que tienen PPE, PLX o un antecedente familiar de enfermedad hepática y los que tienen concentraciones altas de protoporfirínico en los eritrocitos. Estos pacientes requieren la atención de un hepatólogo experimentado. No se ha establecido la sensibilidad de las pruebas químicas hepáticas para proporcionar una alerta temprana de la afectación del hígado ni se han formulado recomendaciones basadas en pruebas que orienten el tratamiento. La administración de absorbentes orales, como el carbón activado, la colestiramina y el colestipol, que interrumpen el reciclaje de la porfirina hepática, ha arrojado resultados discordantes. La hipertransfusión y la administración de hemina pueden suprimir la síntesis de porfirinas, pero no son adecuadas a largo plazo. Los pacientes gravemente afectados son candidatos para el trasplante ortotópico de hígado. Dado que las vísceras están cargadas de porfirina y son propensas a una grave necrosis inducida por la luz, es necesario preparar cuidadosamente al paciente, y la cirugía debe llevarse a cabo utilizando luces filtradas. La neuropatía motora grave ha resultado ser una complicación inesperada del trasplante de hígado en los pacientes con una protoporfiria. Después del trasplante, la protoporfirina vuelve a acumularse en el hígado. Por lo tanto, puede considerarse la posibilidad de realizar un trasplante combinado de médula ósea e hígado.

Porfiria eritropoyética congénita

Es esencial evitar la luz, con protección tanto de la piel como de los ojos. Cuando la enfermedad cutánea es grave (como en el caso de la PEC), puede considerarse la sustitución de la iluminación fluorescente por otras formas de iluminación con una menor emisión de luz de longitud de onda corta y la aplicación de una película transparente a las ventanas, las gafas y el parabrisas para excluir las longitudes de onda pertinentes. La afamelanotida se ha mostrado beneficiosa en un solo caso. Algunos pacientes requieren una transfusión crónica para la anemia y les puede beneficiar la esplenectomía. El trasplante temprano de células troncales propias evitará una mayor desfiguración y las inevitables consecuencias psicosociales en las personas gravemente afectadas. Actualmente existe consenso en que a los sujetos jóvenes con una PEC grave se les debe ofrecer el trasplante de células troncales antes de que se establezca la enfermedad mutilante. El fenotipo de la PEC es sumamente variable. Se recomienda que el trasplante de médula ósea se reserve para los pacientes con una mutación que se sepa asociada a un fenotipo grave y para los que tienen debut en la infancia o anemia hemolítica o trombocitopenia grave.

Tratamientos en investigación para las porfirias Porfirias hepáticas agudas

Aunque la administración de la hemina es efectiva, está sujeta a limitaciones que hacen que la búsqueda de mejores tratamientos valga la pena. Entre ellas figuran un inicio de acción relativamente lento, la frecuencia de la flebitis que requiere la administración por vía venosa central en pacientes con ataques recurrentes, y la tolerancia con el uso repetido.

La administración intravenosa de la proteína HMBS recombinante en pacientes con una PAI se ha estudiado en una serie pequeña. Aunque el tratamiento redujo las concentraciones plasmáticas de PBG, las concentraciones de ALA permanecieron altas y los síntomas no se vieron afectados, presumiblemente debido al acceso limitado de este preparado al hepatocito. La genoterapia en la PAI, utilizando varios vectores, se está desarrollando activamente y se ha mostrado prometedora en estudios de laboratorio. Ahora se ha investigado en un pequeño estudio clínico la administración de un vector recombinante asociado a un adenovirus que expresa HMBS. Las concentraciones de los precursores no cambiaron en respuesta, aunque se comunicó una aparente tendencia a la mejora en el curso clínico. Se están realizando más estudios. El trasplante de hepatocitos se ha mostrado prometedor a nivel experimental en el tratamiento de la PAI y tendría ventajas sobre el trasplante ortotópico de hígado.

Debido a que la ALAS1 es fundamental en la patogénesis de la crisis aguda, la disminución de la ALAS1 se considera un objetivo principal para la intervención terapéutica. Se han identificado varios posibles lugares: la regulación de la transcripción y del momento posterior a ella, la modulación de la importación de la enzima precursora desde el citosol a la mitocondria, la inhibición de la enzima y la

disminución de LON1P, una proteasa que controla el recambio de las proteínas de la matriz mitocondrial. El efecto de la hemina exógena está mediado por al menos tres de estos mecanismos. El silenciamiento genético dirigido al ARNm del gen *ALAS1* para bloquear la inducción de la *ALAS1* parece alentador en las porfirias hepáticas agudas. Los pacientes con una PAI tienen concentraciones más altas de ARNm de *ALAS1* que los controles. Se ha comunicado que el uso del givosirán, que es un nucleótido antisentido de *ALAS1* (secuencia de ARN de interferencia pequeño, siRNA1), que forma un complejo con la *N*-acetilgalactosamina para promover su captación por los hepatocitos, reduce las concentraciones de *ALA* y *PBG* de forma eficaz y segura y las crisis recurrentes en los pacientes con PAI.¹⁷ Se necesitan más estudios que determinen su papel en el tratamiento clínico.

Protoporfiria eritropoyética congénita

En estudios con animales se han obtenido resultados alentadores con la genoterapia, incluido el diseño de células troncales pluripotentes inducidas. Cuando el efecto de una mutación es reducir la estabilidad de la proteína, las intervenciones para mejorar la estabilidad pueden mejorar la concentración y la actividad de las enzimas. Los estudios *in vitro* indican que la administración de un inhibidor de proteosomas puede mejorar la función de UROS cuando la deficiencia de la enzima se debe a una proteína inestable.

Protoporfiria eritropoyética

Un estudio ha demostrado que un oligonucleótido antisentido dirigido al lugar de corte y empalme criptico de FECH codificado por el polimorfismo frecuente de expresión baja aumenta el uso del sitio natural de corte y empalme, lo que da lugar a un aumento de las concentraciones de ARNm, una mayor actividad de FECH y una disminución de la acumulación de protoporfirinas *in vitro*. Esto podría tener valor terapéutico.

PREVENCIÓN

Prevención primaria

Dado que la mayoría de las porfirias están determinadas por los genes, no existe actualmente ninguna forma práctica de prevenir estas enfermedades. Son importantes el asesoramiento genético y la educación del paciente y la familia, así como el acceso a los recursos bibliográficos apropiados para el apoyo del paciente. Es posible el diagnóstico dentro del útero mediante métodos moleculares para la identificación de mutaciones específicas de la familia. El aborto selectivo no es apropiado, dado que una proporción muy alta de portadores no se expresarán o experimentarán síntomas que se pueden controlar fácilmente. Las enfermedades con más probabilidades de provocar un deterioro grave de la calidad de vida son la PEC y las porfirias agudas homocigotas. Estas afecciones recesivas son sumamente inusuales, y en muchos casos no se ha reconocido antes a los padres como portadores del gen, lo que impide el diagnóstico prenatal. Sin embargo, las pruebas prenatales pueden ser apropiadas en casos de consanguinidad conocida, en los que la posibilidad de herencia recesiva es mayor.

Prevención secundaria Porfirias hepáticas agudas

Hay que prevenir las crisis agudas. Los pacientes deben evitar las reducciones repentinas de la ingestión calórica y no deben exponerse a ningún medicamento porfirinógeno. Todos los portadores de genes, tanto si la enfermedad se expresa como si no, y los profesionales de la salud que los atienden, deben comprender la importancia de consultar una base de datos sobre la seguridad de los medicamentos antes de tomar o prescribir cualquiera de ellos. Recomendamos el uso de la base de datos europea en línea *The Drug Database for Porphyria* (<http://www.drugs-porphyr.org>), mantenida por el Norwegian Porphyria Centre. Las recomendaciones de esta base de datos se basan en el metabolismo de los fármacos y su riesgo de porfirinogenicidad. La experiencia ha demostrado que estas predicciones son fiables y evitan muchas de las deficiencias de las listas más antiguas basadas en gran medida en la experiencia clínica o animal.

La anestesia es segura en la porfiria hepática aguda, siempre que no se utilicen anestésicos ni fármacos complementarios porfirinógenos. El embarazo pocas veces es problemático. Pacientes ocasionales experimentan crisis más frecuentes durante el embarazo. La administración de hemina es segura en el embarazo. Existe un riesgo ligeramente mayor de pérdida fetal en las pacientes que han experimentado crisis recurrentes. Hay que examinar a las pacientes a intervalos regulares para detectar hipertensión, insuficiencia renal crónica y carcinoma hepatocelular.

Porfirias cutáneas

Se debe alentar a los niños con riesgo de padecer porfirias cutáneas, incluidos los que se sabe que han heredado un gen de PV o CPH, a que adquieran hábitos saludables de evitación del sol y de protección solar antes de la aparición de los síntomas. Los pacientes con enfermedades establecidas deben modificar su comportamiento y vestirse para limitar la exposición al sol. En los casos con una fotosensibilidad extrema, puede ser beneficiosa la filtración de la luz natural y artificial.

A los pacientes con una PCT se les debe examinar para detectar mutaciones asociadas a la hemocromatosis (cap. 201). Una vez en remisión, deben evitarse los factores precipitantes de la PCT descritos antes. Hay que examinar a los pacientes anualmente para medir las concentraciones de porfirinas en la orina y las concentraciones de ferritina, y, si es necesario, debe repetirse un ciclo de flebotomías. Algunas autoridades recomiendan la vigilancia de la diabetes y el carcinoma hepatocelular, en particular en los casos de hepatitis C o cirrosis alcohólica.

PRONÓSTICO

Con pocas excepciones, el pronóstico de las porfirias es favorable.

Porfirias hepáticas agudas

Los pacientes pueden esperar una vida normal, siempre que se eviten las crisis agudas y, si las experimentan, sean tratadas eficazmente. El pronóstico de la crisis individual es bueno si se trata al paciente, generalmente con hemina, antes de la aparición de la neuropatía. Incluso cuando el paciente ha desarrollado una cuadriparesia, el pronóstico en cuanto a la recuperación final es bueno siempre que el paciente reciba una atención de alta calidad, incluida la ventilación asistida si es necesario. Normalmente, el paciente puede ser retirado del respirador en 4 meses y suele ser totalmente ambulante e independiente a los 8 meses. Puede quedar algún resto leve en los pies y las muñecas, pero la recuperación suele estar casi completa a los 12 meses. Es importante evitar nuevas crisis agudas durante el período de convalecencia y, de ser necesario, tratarlas de manera adecuada y eficaz para evitar una recaída de la neuropatía.

En los últimos cinco decenios ha disminuido drásticamente la incidencia de crisis agudas, probablemente debido al aumento de la sensibilización, al cribado temprano, a la mejora de la educación y al cambio de hábitos en la prescripción de los fármacos. En manos de los expertos, la muerte es ahora sumamente inusual. Sin embargo, en los países en que históricamente no se habían reconocido las porfirias agudas, como la India, una proliferación de informes de casos recientes y pequeñas series indica un aumento del diagnóstico de pacientes que sufren crisis agudas, habitualmente realizado tarde con una alta incidencia de complicaciones graves y una mortalidad significativa.

El pronóstico es menos benigno en los pacientes que presentan crisis agudas recurrentes que no responden bien al tratamiento. La evolución es frecuentemente un deterioro lento a lo largo de varios años que puede ser finalmente mortal. A estos pacientes hay que evaluarlos para un trasplante ortotópico de hígado. Los pacientes con una PAI homocigota son propensos a anomalías graves del desarrollo y pueden morir en la infancia. En cambio, no parece haber una mortalidad temprana en los pacientes con una PV homocigota, aunque la fotomutilación y los efectos sobre el desarrollo neurológico pueden tener consecuencias psicosociales y educativas.

Porfirias cutáneas

La enfermedad cutánea de la porfiria no es mortal. Los pacientes con una PEC están sujetos a una fotomutilación grave con graves consecuencias psicosociales y se les debe evaluar para el trasplante de células troncales alógenas. La PCT es tratable y es de esperar una remisión una vez que los factores precipitantes, incluida la sobrecarga de hierro, se hayan corregido. Una pequeña proporción de los pacientes con protoporfiria sufrirán una hepatopatía, que puede resultar mortal. La mayoría, sin embargo, tendrán una vida normal.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, et al. Afamelanotide for erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med*. 2015;373:48-59.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

200

ENFERMEDAD DE WILSON

MICHAEL L. SCHILSKY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad de Wilson es un trastorno del transporte de cobre que se transmite con carácter autosómico recesivo. Los individuos afectados acumulan cantidades anómalas de cobre en el hígado y, más tarde, en el cerebro como consecuencia de mutaciones en ambos alelos del gen de la enfermedad de Wilson (*ATP7B*). Este gen codifica una

ATPasa transportadora de cobre que se expresa fundamentalmente en los hepatocitos en el hígado, en donde su función principal es la excreción del cobre hepático hacia el tracto biliar. La entidad clínica denominada degeneración hepatolenticular asociada a cirrosis fue descrita en detalle por primera vez en 1912 por S. A. K. Wilson. Los pacientes presentan grandes diferencias en cuanto a la edad de presentación de la enfermedad y los síntomas asociados.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la enfermedad de Wilson, definida como la aparición de nuevos casos, es de aproximadamente 1 de cada 30.000 a 40.000 nacidos vivos. En algunas poblaciones en las que la consanguinidad es frecuente, la incidencia es mayor. La prevalencia de portadores heterocigotos del gen en la población general (definida como el cociente entre el número de individuos con un alelo mutante del gen *ATP7B* y la población en general) se estima que es de 1 entre 90 a 1 entre 180. Algunos expertos consideran que esta incidencia infravalora el problema, de acuerdo con datos sobre la frecuencia de mutaciones de *ATP7B* en la población del Reino Unido.

BIOPATOLOGÍA

Normalmente una persona ingiere entre 1 y 3 mg diarios de cobre; el 50% de esta cantidad se absorbe en el tubo digestivo. La mayoría de las dietas contienen cantidades adecuadas de cobre, y determinados alimentos (p. ej., marisco, hígado, setas, chocolate, frutos secos) contienen mayores cantidades. En la homeostasis normal, el cobre se absorbe en el estómago y el duodeno, en donde la absorción en la superficie apical del enterocito se lleva a cabo mediante la acción de un transportador específico de cobre, hCTR1. El *ATP7A* codifica una proteína ATPasa transportadora de cobre que presenta gran homología con la codificada por *ATP7B*, y que transporta el cobre desde las células del epitelio intestinal hasta el torrente circulatorio, en donde se une a albúmina o a aminoácidos, y es transportado hasta el hígado u otros órganos o tejidos, o excretado por vía renal. La excreción renal de cobre constituye una vía menor, y los adultos solo excretan normalmente hasta 40 µg de cobre por día en la orina.

En el hígado, el cobre puede: 1) ser incorporado a la ceruloplasmina, una α_2 -glucoproteína enzimática multifuncional de 132 kDa que contiene seis o siete átomos de cobre por molécula; 2) ser utilizado para la síntesis de otras enzimas que contienen cobre; 3) unirse a la metalotioneína, una proteína con alto contenido de cisteína y bajo peso molecular que actúa como almacén de cobre y otros oligoelementos, y evita que ejerzan sus posibles efectos tóxicos, y 4) ser excretado en la bilis. *ATP7B*, el gen mutado en la enfermedad de Wilson, se expresa principalmente en el hígado y codifica otra proteína transportadora de cobre que facilita la eliminación del exceso de cobre hepático a través de la bilis.^{1,2} El cobre biliar no sufre recirculación enterohepática y, por lo tanto, la pérdida fecal de cobre normalmente representa una vía importante para la excreción de cobre.

En la enfermedad de Wilson, la excreción de cobre se ve entorpecida por la ATPasa anómala transportadora del cobre codificada por el gen mutado *ATP7B*, lo que produce una sobrecarga hepática masiva de cobre cuando la afección no se reconoce y no se trata.³ Si no se trata la sobrecarga hepática de cobre, el exceso de cobre entra a la circulación y posteriormente el cobre se deposita en otros tejidos, incluido el cerebro, que es particularmente sensible a las perturbaciones en la homeostasis de los oligoelementos metálicos. Dado que el cobre se acumula primero en el hígado antes que, en otros órganos, las enfermedades hepáticas tienden a preceder a la aparición de lesiones por cobre en otros órganos, en particular el encéfalo.

En la enfermedad de Wilson, la adquisición de cobre por la ceruloplasmina suele reducirse, lo que refleja el deterioro del transporte de cobre al compartimento trans-Golgi, donde se produce el procesamiento de la glucoproteína y la incorporación del cobre en la apoceruloplasmina. Esto da lugar a concentraciones circulantes bajas de holoceruloplasmina (la proteína con su carga completa de cobre) debido a la inestabilidad de la apoproteína (sin cobre) en la circulación. Debido a que el cobre en la ceruloplasmina constituye el 90% del cobre circulante, el cobre sérico total es bajo en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Wilson.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Wilson se puede manifestar inicialmente en forma de hepatopatía inespecífica (fig. 200-1), anomalías neurológicas, enfermedad psiquiátrica, anemia hemolítica, síndrome tubular renal de Fanconi y diversas anomalías esqueléticas.⁴

Existe una considerable variabilidad en la presentación clínica y el fenotipo en la enfermedad de Wilson.⁵ Las presentaciones específicas difieren con la edad, y la enfermedad hepática se presenta con mayor frecuencia a una edad inferior a los 30 años, a veces incluso en la primera o segunda décadas de la vida. Por el contrario, los que presentan signos neurológicos o psiquiátricos suelen hacerlo después de los 20 años, aunque los informes muestran un intervalo de edad que va desde la primera a la octava décadas de la vida. Independientemente de la presentación clínica, en todos los pacientes existe un cierto grado de afectación hepática.⁶ En una serie anterior de 400 pacientes adultos con enfermedad de Wilson, aproximadamente el 50% presentaron síntomas neurológicos y psiquiátricos; el 20%, síntomas neurológicos y hepáticos, y el 20%, síntomas exclusivamente hepáticos.

Los signos y síntomas de las presentaciones hepáticas son fatiga, ictericia, hepatomegalia, edema y ascitis. Entre los efectos secundarios endocrinos de la hepatopatía se

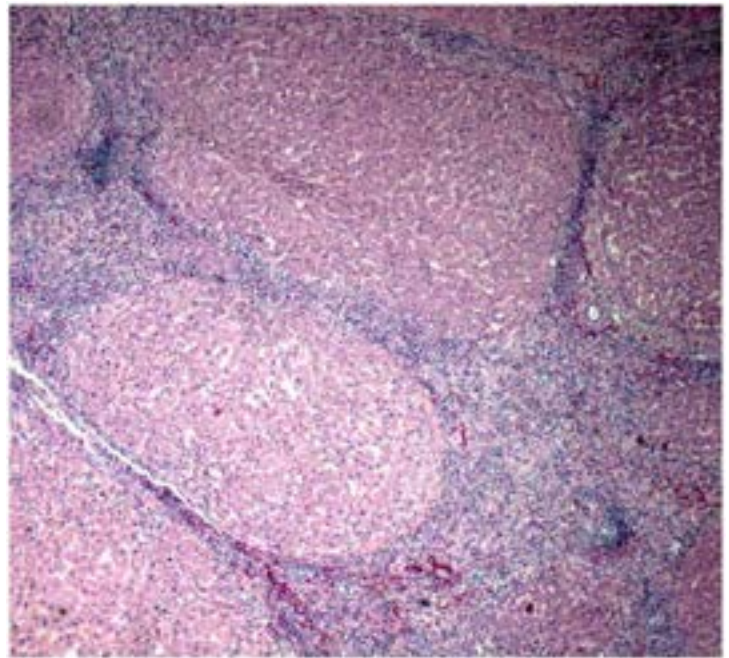


FIGURA 200-1. Cirrosis hepática en la enfermedad de Wilson. (Imagen por cortesía de Kisha A. Mitchell, MD.)



FIGURA 200-2. Anillo de Kayser-Fleischer en un paciente con enfermedad de Wilson recién diagnosticada.

pueden producir retrasos en la pubertad o amenorrea. En los pacientes con enfermedad de Wilson son habituales las sospechas iniciales de hepatitis viral y hepatitis autoinmunitaria. En raras ocasiones se observan pacientes que padecen enfermedad de Wilson asociada a otra hepatopatía; esto suele retrasar el diagnóstico de enfermedad de Wilson.

Entre las anomalías neurológicas que pueden presentar los pacientes se encuentran las dificultades del habla (disartria), distonía, rigidez, temblores o movimientos coreiformes, caminar de forma anómala, descoordinación al escribir y (raras veces) una neuropatía periférica combinada motora y sensitiva.⁷⁻¹⁰ La enfermedad de Wilson se puede clasificar adecuadamente como un trastorno del movimiento. Los signos y síntomas neurológicos reflejan una afectación preferente de los ganglios basales (p. ej., caudado, putamen) del cerebro de estos individuos. Pueden producirse errores diagnósticos con la enfermedad de Parkinson u otros trastornos del movimiento.

En las presentaciones psiquiátricas¹¹ son signos comunes los cambios de personalidad (irritabilidad, ira, falta de autocontrol), la depresión y la ansiedad. También pueden observarse psicosis o trastorno bipolar. Los pacientes en los que la enfermedad debuta con síntomas psiquiátricos suelen tener alrededor de 20 años, una edad en la que también hay que tener en consideración la posible utilización de drogas de abuso y la esquizofrenia. La enfermedad de Wilson debe ser considerada y descartada formalmente en todos los adultos jóvenes en los que aparezcan nuevos síntomas de índole psiquiátrica, especialmente si los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático son anómalos o si existen antecedentes familiares de enfermedad de Wilson.

Además del cerebro y el hígado, otro punto en el que se deposita cobre en la enfermedad de Wilson es el ojo, lo que produce un signo benigno pero característico, el anillo de Kayser-Fleischer (fig. 200-2). El anillo de Kayser-Fleischer es un depósito de cobre

de forma anular que aparece en la periferia de la córnea. Este importante signo diagnóstico aparece inicialmente en forma de media luna dorada en la parte superior de la córnea, se extiende luego hacia abajo y termina abarcando toda la circunferencia. Para la detección de anillos en las fases iniciales de formación se requiere una lámpara de hendidura. El cobre también se puede acumular en el cristalino y dar lugar a cataratas «en girasol».

El anillo de Kayser-Fleischer es detectable en aproximadamente el 95% de los pacientes con signos neurológicos o psiquiátricos, mientras que solo aparece en el 50-65% de aquellos en los que la presentación es de tipo hepático. Con el tiempo, los tratamientos con quelantes del cobre o con cinc, así como el trasplante hepático, difuminan y pueden llevar a hacer que desaparezca el cobre de la córnea.

Los pacientes con enfermedad de Wilson pueden presentar anemia hemolítica debida a los efectos tóxicos directos del cobre sobre las membranas de los eritrocitos. Esto suele ir acompañado de la liberación en sangre circulante de grandes cantidades de cobre hepático, un fenómeno que puede producirse súbitamente y tener consecuencias catastróficas debido al desarrollo de insuficiencia hepática aguda (fulminante).¹² En algunas ocasiones puede producirse anemia hemolítica sin insuficiencia hepática.

La disfunción renal de la enfermedad de Wilson es de naturaleza tubular y conduce a la pérdida de cantidades anómalas de aminoácidos, electrolitos, calcio, fósforo, ácido úrico y glucosa. Este efecto probablemente se deba a la toxicidad tubular directa del cobre o de sus complejos con metalotioneína. El tratamiento con agentes quelantes del cobre suele mejorar las alteraciones renales.

La enfermedad de Wilson puede dar lugar a afectación esquelética, como osteoporosis y raquitismo; en parte estas pueden deberse a las pérdidas renales de calcio y fósforo. Otra anomalía que pueden presentar los pacientes con enfermedad de Wilson es una osteoartritis que afecta fundamentalmente a las rodillas y las muñecas, y que puede deberse al depósito de cantidades excesivas de cobre en el hueso y el cartilago.

DIAGNÓSTICO

Se debe considerar la posibilidad de enfermedad de Wilson en cualquier paciente con hepatopatía de etiología incierta; en los que presentan insuficiencia hepática asociada a hemólisis; en los que tienen enfermedades neurológicas y psiquiátricas, especialmente si también presentan enfermedad hepática, y en los familiares de primer grado de pacientes diagnosticados.¹³

Entre los hallazgos de laboratorio que sustentan el diagnóstico se encuentran la concentración baja de cobre y de ceruloplasmina en el suero, una elevada excreción urinaria de cobre (> 100 µg/24 h), alta actividad de las transaminasas hepáticas, albúmina sérica baja, tiempo de protrombina prolongado (índice normalizado internacional), aminoaciduria, baja concentración de ácido úrico y anemia hemolítica con prueba directa de antiglobulina (Coombs) negativa. El estudio de las características histológicas y del contenido de cobre de muestras de biopsia hepática también puede ser útil para el diagnóstico (v. más adelante). Entre los signos clínicos propios de la enfermedad se encuentran los característicos de los trastornos hepáticos crónicos, signos y síntomas neurológicos, y los anillos de Kayser-Fleischer (para cuya detección a menudo se precisa una lámpara de hendidura). Los expertos desarrollaron un sistema de puntuación que utiliza datos bioquímicos, clínicos y genéticos moleculares para dar una puntuación acumulativa que permita establecer el diagnóstico, indique la necesidad de una evaluación adicional o excluya el diagnóstico; se ha utilizado en un algoritmo de diagnóstico desarrollado por la European Association for the Study of the Liver.

El diagnóstico molecular de las mutaciones en *ATP7B* ha resultado ser de gran utilidad, especialmente en los casos en que el diagnóstico es difícil y para el cribado familiar, y en este último caso puede ser utilizado como prueba de primera línea si se han identificado las mutaciones implicadas.¹⁴ Se conocen más de 500 mutaciones específicas de la enfermedad, y la mayoría de los pacientes tienen diferentes mutaciones en cada alelo.

La incorporación de un radioisótopo estable, el⁶⁴ Cu, a la ceruloplasmina sérica es el fundamento de una técnica diagnóstica de alta especificidad; los pacientes con enfermedad de Wilson incorporan muy poco⁶⁴ Cu a la ceruloplasmina. Esta prueba es especialmente útil en pacientes en los que se sospecha la existencia de enfermedad de Wilson, pero que presentan concentraciones normales de ceruloplasmina. No obstante, la disponibilidad clínica de esta prueba es limitada.

Otra prueba diagnóstica de esta enfermedad es la excreción urinaria de cobre, que en estos pacientes se encuentra elevada (> 100 µg/24 h). Para la recolección de orina se deben emplear recipientes exentos de cobre. Una alternativa que incluye medidas seriadas del cobre en la orina es la «provocación» con penicilamina, en la que se administran 500 mg de penicilamina por vía oral al comenzar la recogida de orina de 24 h y de nuevo 12 h después. Un aumento de más de 10 veces en la excreción de cobre es muy indicativo de la enfermedad de Wilson, aunque el uso de un umbral de excreción basal de cobre en la orina de 40 µg/24 h es igualmente sensible para la detección de pacientes.

La biopsia hepática con aguja percutánea para determinar la concentración hepática de cobre sigue siendo una prueba útil para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson. Valores de cobre superiores a 250 µg/g de tejido seco (valores normales, entre 20 y 50 µg/g de tejido seco) son característicos de la enfermedad de Wilson, aunque en raras ocasiones los pacientes pueden presentar valores inferiores, de hasta 75 µg/g de tejido

hepático seco. La cuantificación del cobre mediante espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente o espectrometría de absorción atómica en muestras secadas y digeridas es preferible a la utilización de muestras incluidas en parafina, aunque estas últimas pueden ser utilizadas para el diagnóstico retrospectivo si la muestra fue obtenida en su momento mediante un procedimiento correcto. La tinción histoquímica de una muestra de biopsia hepática con rodanina para poner de manifiesto la presencia de cobre puede servir para diagnosticar la enfermedad de Wilson, pero es una técnica menos fiable.

En suma, en ausencia de datos moleculares definitivos, el diagnóstico de enfermedad de Wilson se debe considerar cuando se cumplan al menos dos de las siguientes condiciones: antecedentes familiares, anillos de Kayser-Fleischer, anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa, baja concentración sérica de cobre y ceruloplasmina, alto contenido hepático de cobre, excreción urinaria de cobre durante 24 h elevada o una prueba de estimulación con penicilamina positiva. Los portadores heterocigotos de la enfermedad de Wilson no requieren tratamiento.

TRATAMIENTO

Tto

La D-penicilamina se une al cobre y promueve intensamente su excreción urinaria, con lo que impide la acumulación del metal y los efectos de la misma. Un seguimiento estricto del tratamiento con penicilamina por vía oral ha permitido disfrutar de un buen estado de salud a miles de pacientes de todo el mundo con enfermedad de Wilson a lo largo de los últimos 50 años.¹⁵⁻¹⁷ Al mismo tiempo, se debe tratar a los pacientes con piridoxina (vitamina B₆) para contrarrestar el déficit de esta vitamina que se puede producir con la administración a largo plazo de d-penicilamina.

Aproximadamente el 20% de los individuos son intolerantes a la d-penicilamina. Los efectos adversos más frecuentes son hipersensibilidad; nefrotoxicidad; anomalías hematológicas, y un exantema característico, la elastosis perforante serpiginosa, que suele afectar al cuello y a las axilas. Además, en algunos pacientes con presentación neurológica, el tratamiento con d-penicilamina induce un agravamiento paradójico de la enfermedad neurológica.

Aunque la D-penicilamina es el tratamiento sobre el que se tiene experiencia desde hace más tiempo, también se dispone de otros fármacos que pueden ser utilizados como tratamiento de primera elección. Por ejemplo, el acetato de cinc y el diclorhidrato de trietilentetramina (trientina) son alternativas adecuadas que presentan efectos adversos algo menos importantes.¹⁸

El acetato de cinc por vía oral es también muy eficaz como tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Wilson. Su mecanismo de acción se basa en la inducción de la metalotioneína en las células epiteliales intestinales; esta proteína almacena cobre, lo que provoca una disminución de la absorción intestinal del mismo hacia el torrente circulatorio. La monoterapia con cinc es especialmente útil en el caso de pacientes jóvenes, que aún no presentan síntomas y en las embarazadas, dados los posibles efectos teratógenos en el feto de otros compuestos. Aunque la mayoría de los pacientes toleran bien el cinc, entre el 10 y el 20% de ellos desarrollan dispepsia, y al comparar este tratamiento con los basados en agentes quelantes se observa una mayor incidencia a largo plazo de descompensación hepática. Otro inconveniente del cinc es el tiempo relativamente largo (4-6 meses) necesario para restaurar el equilibrio adecuado del cobre cuando se utiliza cinc en monoterapia como tratamiento inicial.

El tetratiomolibdato (TTM) continúa siendo experimental para el tratamiento de la enfermedad de Wilson, y hay ensayos clínicos en curso de una forma estabilizada de este compuesto. El TTM forma complejos tripartitos estables con la albúmina y el cobre, y promueve la excreción biliar de cobre. Actúa rápidamente y puede restaurar el equilibrio del cobre en el plazo de unas pocas semanas, en lugar de los varios meses que requieren otros agentes quelantes del cobre o el cinc. De acuerdo con un ensayo clínico en fase 2 ya concluido, el TTM es especialmente adecuado para el tratamiento inicial de pacientes en los que la enfermedad se presenta con síntomas neurológicos.¹⁹

Independientemente del tratamiento escogido, este debe prolongarse durante toda la vida del paciente. El incumplimiento conduce finalmente a enfermedad sintomática o a insuficiencia hepática.

El trasplante de hígado para la enfermedad de Wilson es curativo, pero se debe contemplar esta posibilidad solo en pacientes con insuficiencia hepática aguda debida a enfermedad de Wilson o con enfermedad hepática en fase terminal con lesiones hepáticas irreversibles poco proclives a responder a ningún tratamiento médico. El pronóstico a largo plazo tras el trasplante hepático a pacientes con enfermedad de Wilson es excelente, y la enfermedad no vuelve a reproducirse en el órgano implantado.¹⁹

Aparte del tratamiento farmacológico, existen otras cuestiones que se deben considerar con respecto a los pacientes con enfermedad de Wilson. Entre ellas se encuentra la restricción dietética de cobre, especialmente marisco, hígado y chocolate, que son ricos en cobre.²⁰ Se debe analizar el contenido de cobre de las principales fuentes de agua consumida por el paciente, y evitarlas si la concentración se aproxima a 1,3 mg/l, que es el límite máximo establecido actualmente por la Environmental Protection Agency de EE. UU.

Los pacientes recién diagnosticados con manifestaciones neurológicas suelen tener que recurrir a logopedas o terapeutas físicos u ocupacionales, y otros han de recibir asesoramiento psicológico y genético.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad de Wilson suele ser bueno. Las estrategias terapéuticas utilizadas actualmente sirven para prevenir, estabilizar y revertir la mayoría de los signos y síntomas clínicos importantes, incluidos los anillos de Kayser-Fleischer. No obstante, si se interrumpe el tratamiento, es inevitable la reaparición de los síntomas y el desarrollo de lesiones hepáticas potencialmente fatales.

ORIENTACIONES FUTURAS

El tratamiento con metanobactina, un péptido producido por *Methylosinus trichosporium* OB3b y que tiene una afinidad excepcionalmente alta por el cobre, puede eliminar el exceso de cobre de las mitocondrias hepáticas, así como prevenir la consiguiente muerte de los hepatocitos y la insuficiencia hepática en las ratas, pero no se ha probado en los seres humanos.²¹ Es posible que la enfermedad de Wilson sea también tratable mediante terapia génica. Como el transportador de cobre defectuoso se expresa y ejerce sus funciones más importantes en el hígado, se podría dirigir el tratamiento hacia este órgano mediante la utilización de vectores adenovirales o asociados a adenovirus (p. ej., AAV8). Esto se ha logrado en un modelo animal de la enfermedad de Wilson, y puede que se realicen pruebas en seres humanos en un futuro próximo. El trasplante de hepatocitos, una alternativa a la terapia génica, también se puede utilizar para el tratamiento de los trastornos metabólicos hepáticos mediante la repoblación terapéutica del hígado.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Weiss KH, Askari FH, Czlonkowska A, et al. Phase 2 study of WTX101 (bis-choline tetrathiomolybdate) in patients with Wilson disease. *Lancet*. 2017;2:869-876.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

201

SOBRECARGA DE HIERRO (HEMOCROMATOSIS)

KRIS V. KOWDLEY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los trastornos por sobrecarga de hierro (tabla 201-1) constituyen afecciones crónicas debidas a la acumulación excesiva de hierro en diversos tejidos y órganos, lo que puede provocar lesiones, fibrosis e insuficiencia de algunos órganos. El trastorno genético más frecuente con sobrecarga de hierro es la hemocromatosis hereditaria.¹ Cabe destacar que la absorción excesiva del hierro de la dieta puede ser el resultado de otras afecciones, como las anemias crónicas asociadas a la eritropoyesis ineficaz (p. ej., talasemia; cap. 153) o la hepatitis crónica (cap. 140).²

EPIDEMIOLOGÍA

Se han descrito tres mutaciones frecuentes de HFE: C282Y, H63D y S65C. La frecuencia de portadores del alelo C282Y es mayor del 10% entre la población general irlandesa y del 5 al 10% en otros países del norte de Europa. Se ha estimado que la homocigosis de la mutación C282Y en toda la población de EE. UU. es del 0,26%, mientras que la heterocigosis compuesta C282Y/H63D ocurre aproximadamente en el 2%. Existen diferencias raciales significativas en la distribución de la mutación C282Y y, por lo tanto, en la prevalencia general de la hemocromatosis hereditaria. La prevalencia de la hemocromatosis hereditaria es 6 veces mayor en los sujetos de raza blanca que en los de raza negra. Se estima que la prevalencia de homocigosis de C282Y es significativamente mayor en los sujetos de raza blanca no hispanos que en otras poblaciones, como los nativos americanos, los hispanos, los afroamericanos, los isleños del Pacífico o los asiáticos.

BIOPATOLOGÍA

La absorción de hierro en la dieta está regulada por las necesidades de hierro del cuerpo.^{3,4} En circunstancias de deficiencia de hierro, hay una mayor absorción de hierro hasta que las reservas corporales de hierro están repletas, momento en el que la absorción de hierro

TABLA 201-1 CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES POR SOBRECARGA DE HIERRO

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

Relacionadas con HFE

C282Y/C282Y
C282Y/H63D
C282Y/S65C
Otras mutaciones

No relacionadas con HFE

Mutaciones de hemojuvelina (HJV) (autosómica recesiva)
Mutaciones de hepcidina (HAMP) (autosómica recesiva)
Mutaciones de ferroportina (SLC40A1) (autosómica dominante)
Mutaciones del receptor 2 de transferrina (TFR2) (autosómica recesiva)
Mutaciones de transportador de metales divalentes 1 (SLC11A2) (inusuales)
Mutaciones reguladoras de la ferritina (inusuales)

Miscelánea

Sobrecarga de hierro africana
Sobrecarga de hierro neonatal (inusual)

SOBRECARGA DE HIERRO SECUNDARIA

Anemia causada por la eritropoyesis ineficaz

Talasemia mayor
Anemias sideroblásticas
Anemias diseritropoyéticas congénitas
Atransferrinemia congénita

Hepatopatías

Enfermedad hepática alcohólica
Hepatitis viral crónica B y C
Porfiria cutánea tardía
Esteatohepatitis no alcohólica
Después de derivación portocava

Miscelánea

Sobrecarga de hierro transfusional
Administración excesiva de hierro parenteral

Tomado de Bruce R. Bacon. Chapter 212. Iron overload (hemochromatosis). *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

disminuye a los niveles basales. El hierro de la dieta se absorbe en la porción proximal del duodeno, ya sea como hierro inorgánico o como hierro hemo, como se muestra en la figura 201-1. El equilibrio del hierro en los seres humanos se regula principalmente a nivel de la absorción intestinal, porque el cuerpo no tiene un mecanismo para excretar hierro que no sea a través de la pérdida fisiológica de las células descamadas o de la menstruación. La hepcidina es un péptido de 25 aminoácidos que se sintetiza principalmente en el hígado y se secreta a la sangre; se considera el regulador hormonal principal de la homeostasis del hierro.⁵ Actúa bloqueando la absorción de hierro en el intestino y bloqueando la liberación de hierro de sus depósitos en las células reticuloendoteliales, principalmente dentro del hígado. Las concentraciones inapropiadamente bajas de hepcidina son la causa de muchos trastornos por sobrecarga de hierro.⁶ Los trastornos primarios por sobrecarga de hierro se deben a mutaciones en los genes reguladores del hierro, cuyo efecto neto es la absorción elevada de por vida del hierro alimentario. Dado que el cuerpo humano carece de un mecanismo fisiológico para excretar el exceso de hierro, la carga progresiva de hierro en varios órganos puede causar finalmente las formas características de daño orgánico que se observan en los estados avanzados de sobrecarga de hierro.

La absorción de ambas formas de hierro aumenta en la hemocromatosis hereditaria. La absorción de hierro inorgánico sigue un proceso coordinado que comienza con la conversión de hierro de la forma férrica a la ferrosa por la reductasa férrica relacionada con el citocromo b duodenal (dcytb) que está presente en la superficie luminal de los enterocitos duodenales. El hierro ferroso atraviesa entonces la membrana apical de los enterocitos a través del transportador de metales divalentes 1 (DMT1). El hierro absorbido puede utilizarse para procesos intracelulares, ser almacenado como ferritina en los enterocitos, o puede convertirse de nuevo en hierro férrico por la acción de la hefaestina, permitiendo así que se transfiera a través de la membrana basolateral de los enterocitos al plasma circulante por medio de la proteína exportadora de hierro, la ferroportina. El hierro se une a la transferrina en el receptor de transferrina (TfR1) en la circulación. Las células parenquimatosas del hígado (hepatocitos) absorben el hierro ligado a la transferrina a través de los receptores, TfR1 y posiblemente TfR2, así como por mecanismos que no están mediados por receptores. Los hepatocitos también pueden absorber el hierro libre que se encuentra en la circulación cuando la transferrina se satura mucho. Por el contrario, las células del sistema reticuloendotelial (SRE) (células de Kupffer en el hígado) absorben hierro principalmente mediante la fagocitosis de los

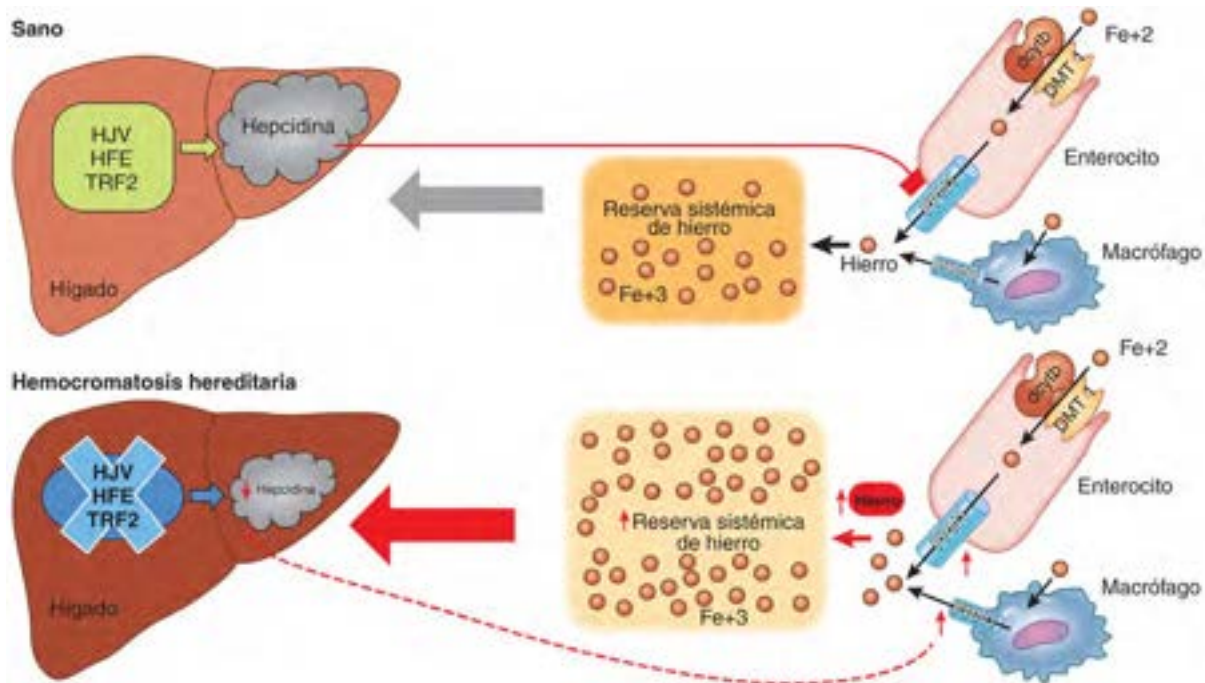


FIGURA 201-1. Regulación de la homeostasis del hierro en sujetos sanos y en sujetos con una hemocromatosis hereditaria. El hierro no hemo es reducido de hierro férrico (Fe^{3+}) a hierro ferroso (Fe^{2+}) por el citocromo b duodenal (Dcytb) que está en la superficie apical de los enterocitos. El Fe^{2+} se lleva a las células a través del transportador de metales divalentes 1 (DMT1). En los sujetos sanos, la saturación de la transferrina plasmática controla la expresión de la hepcidina hepática a través de una vía productora de señales inducida por *HFE*, *TRF2* y *HJV*. La hepcidina se secreta a la sangre, donde se une a la ferroportina (FPN) en los enterocitos del intestino y los macrófagos, lo que induce la interiorización y degradación de la FPN, reduciendo la absorción de hierro intestinal y el reciclaje por parte de los macrófagos para mantener la saturación de la transferrina plasmática. En los sujetos con las mutaciones en *HFE*, *HJV* o *TRF2* se ve afectada la síntesis de hepcidina, lo que lleva a la reducción de las concentraciones sanguíneas de hepcidina, lo que, a su vez, provoca un aumento de las concentraciones/actividad de FPN y una mayor liberación de hierro de las células intestinales y los macrófagos, todo lo cual eleva la saturación de la transferrina plasmática y promueve la acumulación de hierro en el hígado y otros tejidos.

eritrocitos senescentes o posiblemente los hepatocitos apoptóticos. También pueden secuestrar el hierro unido a la transferrina a través de TfR1. La hepcidina, un péptido circulante, la producen los hepatocitos en respuesta al estado de las reservas de hierro del cuerpo y regula el metabolismo del hierro reduciendo la absorción de hierro por medio de su unión a la ferroportina.⁷ A continuación, la ferroportina se internaliza y degrada, y provoca una reducción de la exportación de hierro de los enterocitos y las células reticuloendoteliales, lo que conduce a una disminución de la absorción intestinal de hierro. Las mutaciones en los genes *HFE*, *TFR2* y *HJV* dan lugar a concentraciones de hepcidina muy reducidas, lo que permite aumentar de manera persistente la absorción del hierro de una dieta normal. Las mutaciones en el gen *HAMP* (hepcidina) también pueden dar lugar a concentraciones inapropiadamente bajas de hepcidina, lo que provoca una sobrecarga de hierro. La sobrecarga de hierro en el parénquima también puede deberse a mutaciones en el gen de la ferroportina.

Aproximadamente el 85-90% de los pacientes de ascendencia blanca con hemocromatosis fenotípica son homocigotos respecto a la mutación C282Y del gen *HFE*. En los últimos años, una mayor comprensión de la biología y la biopatología del hierro ha llevado a identificar varias otras formas genéticas de hemocromatosis.^{8,9} Estas otras formas son infrecuentes, pero pueden identificarse por sus presentaciones clínicas inconfundibles.

La nueva clasificación Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) de la hemocromatosis hereditaria define ahora la clásica (hemocromatosis *HFE*) como el tipo 1. Otros tipos de hemocromatosis hereditaria se clasifican ahora en los tipos 2 al 4. La hemocromatosis juvenil, una forma grave de hemocromatosis que se asocia a una sobrecarga acentuada de hierro que debuta en la segunda o la tercera décadas de la vida, consta de las formas tipo 2A y tipo 2B. El tipo 2A se debe a una mutación en el gen de la hemojuvelina (*HJV*), ubicado en el cromosoma 1, que codifica la proteína hemojuvelina. El tipo 2B se debe a una mutación en el gen de la proteína antimicrobiana hepática (*HAMP*), que codifica la hepcidina. El tipo 3 se debe a una mutación en el gen del receptor 2 de transferrina (*TFR2*), que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7; *TFR2* es similar a *TFR1*, pero se expresa predominantemente en el hígado y ahora se reconoce que está implicado en la homeostasis del hierro. El tipo 4 suele asociarse a una mutación autosómica dominante inusual en el gen de la ferroportina (*SLC40A1*) que codifica la proteína ferroportina, ubicada en el cromosoma 2. El tipo 4 también se ha llamado «enfermedad de la ferroportina», porque las características clínicas, bioquímicas e histológicas son muy diferentes a las de otras formas de hemocromatosis hereditaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Nuestra comprensión de las características clínicas de la hemocromatosis hereditaria ha evolucionado sustancialmente desde la descripción original de la «diabetes de bronce».

TABLA 201-2 SÍNTOMAS EN PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

ASINTOMÁTICOS

Anomalías en los estudios del hierro sérico en el perfil químico de cribado habitual
Resultados anómalos en las pruebas hepáticas
Identificado por estudio de la familia
Identificado por cribado de población

SÍNTOMAS SISTÉMICOS INESPECÍFICOS

Debilidad
Astenia
Letargo
Apatía
Pérdida de peso

SÍNTOMAS ESPECÍFICOS RELACIONADOS CON LOS ÓRGANOS

Dolor abdominal (hepatomegalia)
Artralgias (artritis)
Síntomas de diabetes mellitus (páncreas)
Amenorrea (cirrosis)
Pérdida de libido, impotencia (hipófisis, cirrosis)
Síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva (corazón)
Arritmias (corazón)

Tomado de Bacon BR. Chapter 212. Iron overload (hemochromatosis). *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

Antes de la identificación del gen *HFE*, el trastorno se identificaba por el fenotipo de la sobrecarga de hierro y ocasionalmente en los hermanos de un probando por el haplotipo HLA A y B. Posteriormente se encontró que la mutación C282Y homocigota estaba presente en la mayoría de los pacientes de raza blanca que expresaban el fenotipo de la hemocromatosis hereditaria. Ahora es evidente que muchos pacientes portadores de mutaciones de *HFE*, ya sean heterocigotos u homocigotos, no expresan el fenotipo clínico de la enfermedad por sobrecarga de hierro (tablas 201-2 y 201-3) ni incluso signos bioquímicos de sobrecarga de hierro (aumento de la saturación de hierro en la transferrina sérica, ferritina). Este hallazgo indica que tanto la mutación C282Y como la H63D del gen *HFE* tienen una baja penetrancia.¹⁰ Se ha estimado que alrededor del 50% de las mujeres y el 25% de los hombres adultos homocigotos respecto a la mutación C282Y tienen concentraciones séricas de ferritina normales y nunca requerirán

TABLA 201-3 HALLAZGOS FÍSICOS EN PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA**ASINTOMÁTICOS**

No hay hallazgos físicos
Hepatomegalia

SINTOMÁTICOS**Hígado**

Hepatomegalia
Estigmas cutáneos de enfermedad hepática crónica
Esplenomegalia
Signos de insuficiencia hepática: ascitis, encefalopatía

Articulaciones

Artritis
Hinchazón articular

Corazón

Miocardiopatía dilatada
Insuficiencia cardíaca congestiva

Piel

Aumento de la pigmentación

Endocrino

Atrofia testicular
Hipogonadismo
Hipotiroidismo

Tomado de Bacon BR. Chapter 212. Iron overload (hemochromatosis). *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

tratamiento con flebotomías.¹¹ Incluso los homocigotos que tienen concentraciones de ferritina moderadamente elevadas no progresan necesariamente a una sobrecarga clínica de hierro. Sobre la base de estos descubrimientos, la hemocromatosis hereditaria puede clasificarse en tres estadios clínicos, como se muestra a continuación:

- Estadio 1: predisposición genética a la hemocromatosis hereditaria sin indicios de aumento de las reservas de hierro (estudios normales del hierro en el suero).
- Estadio 2: predisposición genética a la hemocromatosis hereditaria y algunas características fenotípicas de sobrecarga de hierro sin daño orgánico.
- Estadio 3: predisposición genética a la hemocromatosis hereditaria acompañada de sobrecarga de hierro demostrada con lesión tisular o daño orgánico.

Síntomas y signos asociados a la hemocromatosis hereditaria

Artropatía

La artropatía se produce en un 20-60% de los pacientes con hemocromatosis hereditaria.¹² Las rodillas y las articulaciones metacarpofalángicas segunda y tercera son las más frecuentemente afectadas, pero pueden afectarse otras articulaciones, y puede producirse una artritis monoarticular o poliarticular. El esqueleto axial puede estar afectado con deformidades acompañantes. Se cree que el mecanismo es el depósito de cristales de pirofosfato de calcio en los espacios articulares, lo que provoca inflamación, estrechamiento del espacio articular, condrocalcinosis, la formación de quistes subcondrales y osteopenia. Las características de la artritis que acompaña a la hemocromatosis hereditaria pueden superponerse a las de la artrosis y la enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio. El signo físico clásico es el «dolor en el apretón de manos», que refleja los cambios inflamatorios de las articulaciones metacarpofalángicas segunda y tercera. La radiografía simple puede diferenciar la artritis asociada a la hemocromatosis hereditaria de la enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio al encontrar una afectación específica de la segunda y la tercera articulaciones metacarpofalángicas y osteófitos «en forma de gancho» en las cabezas del metacarpo. Lamentablemente, la eliminación de hierro con la flebotomía no mejora de manera fiable los síntomas articulares, por lo que debe aconsejarse a los pacientes al respecto.

Astenia

La astenia es un síntoma inespecífico, pero puede afectar hasta al 60% de los pacientes con una hemocromatosis hereditaria. En un estudio se demostró que los pacientes con hemocromatosis hereditaria son significativamente más propensos a referir astenia que sus compañeros de trabajo. La astenia puede mejorar con la reducción del hierro.

Enfermedad hepática

El hígado, como principal lugar de almacenamiento del hierro, siempre está afectado en los pacientes con una importante sobrecarga de hierro en la hemocromatosis hereditaria, y la enfermedad hepática es la causa más frecuente de mortalidad en la hemocromatosis hereditaria asociada a *HFE*.¹³ Frecuentemente se produce hepatomegalia, que puede

ser asintomática o estar asociada con dolor en el hipocondrio derecho debido a la distensión de la cápsula hepática. La acumulación progresiva de hierro en el hígado puede provocar una fibrosis hepática y una cirrosis. Pueden producirse fibrosis avanzada e incluso cirrosis sin inflamación; por lo tanto, las concentraciones séricas de aminotransferasa no identifican a los pacientes con una fibrosis hepática avanzada. La presencia de enfermedades hepáticas coincidentes, en particular la esteatohepatitis (alcohólica o no alcohólica) y la hepatitis C crónica, puede aumentar el nivel de sobrecarga de hierro hepático y la probabilidad de cirrosis en los pacientes con hemocromatosis hereditaria. Los pacientes con cirrosis tienen un riesgo significativamente mayor de padecer un carcinoma hepatocelular, especialmente en presencia de otra forma coexistente de enfermedad hepática. El carcinoma hepatocelular puede aparecer en pacientes con una hemocromatosis hereditaria sin cirrosis, pero, en la gran mayoría de los casos, el carcinoma hepatocelular se desarrolla con una cirrosis subyacente. Los pacientes con una enfermedad hepática avanzada por otra causa, en particular la hepatitis C y el alcohol, pueden tener una mayor saturación de la transferrina sérica y mayores concentraciones de ferritina, además de un mayor contenido hepático de hierro incluso sin una hemocromatosis hereditaria. Por lo tanto, es necesaria la genotipificación de *HFE* para establecer el diagnóstico en este entorno, aunque las pruebas genéticas no serán útiles en los pacientes con una hemocromatosis hereditaria sin *HFE* (tipos 2 a 4).

Enfermedad cardíaca

Las manifestaciones cardíacas de la hemocromatosis hereditaria son poco frecuentes, pero son la segunda causa principal de muerte relacionada con la enfermedad. La sobrecarga cardíaca de hierro en la hemocromatosis hereditaria se asocia a defectos de conducción que pueden provocar arritmias o bloqueo cardíaco. Los pacientes pueden presentar inicialmente una disnea de esfuerzo debido a una disfunción diastólica que crea una hemodinámica restrictiva y presiones de llenado elevadas. Las manifestaciones de la miocardiopatía dilatada y la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se producen más tarde.¹⁴

Diabetes mellitus

La relación entre la diabetes mellitus y la hemocromatosis hereditaria se ha estudiado mejor en la hemocromatosis hereditaria de tipo 1. Se ha estimado que la prevalencia es aproximadamente del 13 al 23%, pero se ha comunicado que es mayor en la hemocromatosis hereditaria juvenil (tipo 2) y posiblemente en el tipo 4. Entre sus posibles mecanismos están el daño directo a las células β del páncreas por el hierro con algún componente de resistencia a la insulina en el hígado debido a la carga de hierro del órgano.¹⁵

Hipogonadismo y enfermedad tiroidea

El hipogonadismo hipogonadotrópico en la hemocromatosis hereditaria se debe al depósito de hierro en la porción anterior de la hipófisis. Es la segunda complicación endocrina más frecuente de la hemocromatosis hereditaria después de la diabetes mellitus. Es una característica predominante de la hemocromatosis hereditaria juvenil (tipo 2). Las manifestaciones clínicas en los hombres incluyen pérdida de la libido, la impotencia y la osteoporosis temprana. En las mujeres se observan amenorrea, pérdida de la libido o menopausia prematura. La prevalencia del hipotiroidismo es 80 veces mayor en la hemocromatosis hereditaria que en la población general.

Pigmentación de la piel

La hiperpigmentación de la piel en la hemocromatosis hereditaria se debe principalmente a la insuficiencia suprarrenal primaria, que lleva a un aumento de la producción de melanina, lo que da lugar al característico tono metálico o gris pizarra frecuentemente conocido como bronceado. Es más pronunciado en la cara, el cuello y las extremidades. También se ha comunicado un aumento de la pigmentación del paladar duro y la retina, así como la atrofia epidérmica y dérmica.

Infección e inmunidad

La sobrecarga de hierro se asocia a una reducción de la función de las células inmunitarias. También se asocia a una alteración de la regulación de los linfocitos T CD8, tanto de los pacientes *HFE* como de los ratones con *Hfe* nulo. Los microbios siderófilos crecen rápidamente en los nichos en los que se dispone de más hierro, y estos microorganismos pueden causar infecciones graves en los pacientes con una sobrecarga de hierro.¹⁶ Posiblemente como resultado, aumenta el riesgo de infecciones por *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas hydrophila*, *Cunninghamella bertholletiae* y *Vibrio vulnificus* en la hemocromatosis hereditaria.

DIAGNÓSTICO

La amplia disponibilidad de análisis de mutaciones frecuentes de *HFE* ha revolucionado el diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria.¹⁷ Las pruebas genéticas de las mutaciones de *HFE* han eliminado la necesidad de realizar pruebas basadas en el fenotipo, como la biopsia hepática, para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, es importante recordar que las pruebas genéticas clínicas se limitan a las mutaciones C282Y, H63D

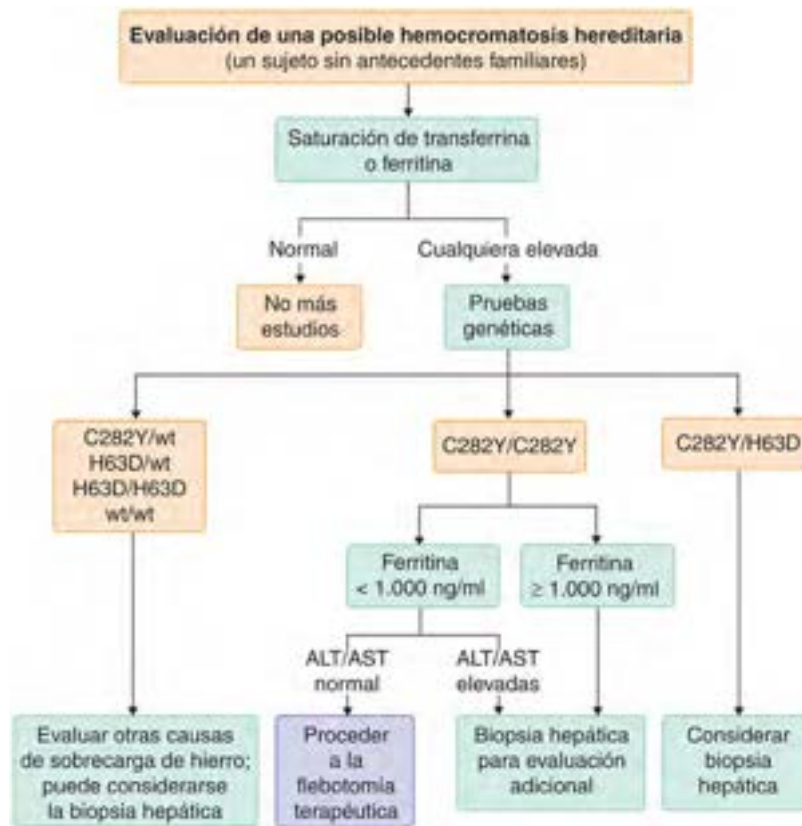


FIGURA 201-2. Algoritmo propuesto para el diagnóstico y el tratamiento de la hemocromatosis hereditaria. ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; wt, tipo salvaje (normal).

y S65C. Además, debido a que la mutación C282Y está presente principalmente en las poblaciones de raza blanca, las pruebas del gen *HFE* tienen menos probabilidades de ser positivas en las personas de ascendencia distinta. Por ende, en los pacientes que no son homocigotos respecto a C282Y, es más probable que exista una explicación adicional para la sobrecarga de hierro hepático que en los homocigotos. Un estudio de 182 pacientes estadounidenses con hemocromatosis hereditaria fenotípica mostró que los pacientes con la mutación heterocigota compuesta C282Y/H63D y otros genotipos de *HFE* tenían más probabilidades de presentar inflamación portal o lobulillar y esteatosis en la biopsia hepática que los homocigotos respecto a C282Y, lo que indica que hay que evaluar a los pacientes con genotipos de *HFE* para detectar la presencia de enfermedades hepáticas concomitantes, como la hepatitis o la esteatosis hepática.

Está indicado el cribado de los parientes de primer grado de los pacientes con una hemocromatosis hereditaria con un genotipo confirmado. Además del análisis de las mutaciones de *HFE*, la medida de la saturación de la transferrina y de la ferritina debe formar parte del examen básico. Los familiares de los pacientes con una hemocromatosis hereditaria relacionada con *HFE* con resultados negativos en el estudio de mutaciones de *HFE* no requieren más pruebas, mientras que en los que tienen resultados positivos deben vigilarse anualmente las concentraciones séricas de ferritina, y debe iniciarse la flebotomía cuando aparezca una sobrecarga clínica de hierro, si aparece.

En la figura 201-2 se muestra un algoritmo para evaluar a los pacientes con sospecha de sobrecarga de hierro. La prueba de detección inicial de la hemocromatosis hereditaria debe incluir el hierro sérico (Fe), la capacidad total de fijación del hierro (TIBC), el cálculo de la saturación de hierro de la transferrina ($\text{Fe}/\text{TIBC} \times 100$) y la ferritina sérica.¹⁸ Una saturación de hierro de la transferrina superior al 45% debe motivar una evaluación adicional, que debe incluir la prueba del gen *HFE* y la medida de la ferritina sérica. Puede confirmarse que los pacientes homocigotos respecto a C282Y tienen una hemocromatosis hereditaria.

El siguiente paso es evaluar el grado de sobrecarga hepática de hierro, la posibilidad de que haya una fibrosis hepática avanzada y las manifestaciones extrahepáticas. Entre las medidas adicionales para evaluar el grado de fibrosis hepática están las concentraciones séricas de ácido hialurónico, la elastografía transitoria o la elastografía por resonancia magnética.¹⁹ Los pacientes con una ferritina sérica superior a 1.000 ng/ml tienen hasta un 40% de riesgo de tener una fibrosis hepática avanzada o una cirrosis, y hay que evaluarlos para detectar la fibrosis hepática avanzada. La resonancia magnética (RM) (ponderada en T2*) es la modalidad de imagen más sensible y específica que se encuentra fácilmente disponible en los principales centros médicos para el diagnóstico y la cuantificación de la sobrecarga de hierro en los pacientes con una hemocromatosis hereditaria. La biopsia hepática ha sido la prueba de referencia para confirmar el diagnós-

tico de la hemocromatosis hereditaria y para la medida bioquímica de la concentración hepática de hierro (HIC) y el cálculo del índice de hierro hepático (HII), así como para determinar el grado de fibrosis hepática. La biopsia hepática puede establecer el diagnóstico fenotípico de la hemocromatosis hereditaria cuando el genotipo *HFE* es negativo. En el caso de la sobrecarga de hierro secundaria (p. ej., la sobrecarga de hierro transfusional), el patrón de distribución del hierro en el hígado es similar al observado en la hemocromatosis hereditaria de tipo 4, con el depósito de hierro localizado principalmente en las células de Kupffer del SRE, escasez de hierro en los hepatocitos y falta de un gradiente de hierro periportal a pericentral.

Los métodos incruentos han ganado popularidad en los últimos años para evaluar la fibrosis hepática avanzada y pueden considerarse especialmente cuando el diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria se ha confirmado con la genotipificación *HFE*. Entre ellos están marcadores que se basan en el suero, así como la elastografía transitoria y la elastografía por RM. Entre los biomarcadores basados en el suero de la fibrosis están la puntuación del European Liver Fibrosis Group y el ácido hialurónico. La elastografía transitoria controlada por vibración es una intervención incruenta y rápida para detectar la fibrosis hepática midiendo la rigidez del hígado.

En los pacientes con signos clínicos o analíticos de sobrecarga de hierro que no tienen una mutación del gen *HFE* que se asocie a la hemocromatosis hereditaria clásica (tipo 1), debe considerarse una de las formas de hemocromatosis hereditaria sin *HFE*. El análisis fenotípico de la hemocromatosis hereditaria causada por una de las 70 mutaciones diferentes identificadas hasta la fecha en los genotipos *HJV*, *HAMP* y *TFR2* ha demostrado que estos pacientes tienen una edad de aparición más temprana y un curso clínico más grave que la hemocromatosis hereditaria por *HFE*, y son particularmente prevalentes la miocardiopatía y el hipogonadismo.²⁰

TRATAMIENTO

Tto

La piedra angular del tratamiento de la hemocromatosis hereditaria ha sido la flebotomía terapéutica, con la extracción de una unidad de sangre a intervalos regulares, con el objetivo de reducir la ferritina sérica a menos de 100 ng/ml.²¹ Cada unidad de sangre completa (450-500 ml) contiene aproximadamente 200-250 mg de hierro. La mayoría de los pacientes toleran flebotomías frecuentes (semanales o quincenales) hasta que han agotado las reservas totales de hierro corporales. La eritrocitaféresis elimina selectivamente los eritrocitos y es más eficiente, y conduce a un agotamiento más rápido del hierro que la flebotomía simple, pero requiere un equipo de aféresis y experiencia. Es importante vigilar

las concentraciones séricas de ferritina y las de hemoglobina durante el tratamiento, porque la velocidad de movilización del hierro puede variar entre los pacientes.²² Aunque hay poca controversia sobre la necesidad de instituir el tratamiento con flebotomías en los pacientes con una hemocromatosis hereditaria que tienen concentraciones séricas de ferritina superiores a 1.000 ng/ml, algunos han abogado por la «espera vigilante» en los que solo tienen una hiperferrinemia modesta. Sin embargo, un ensayo controlado con asignación aleatoria y enmascarado de eritrocitaféresis frente a un tratamiento simulado con plasmaféresis en pacientes con una hemocromatosis hereditaria con concentraciones séricas de ferritina moderadamente elevadas (300-1.000 ng/ml) y una saturación de TF elevada encontró que la reducción del hierro conducía a una mejora significativa de la calidad de vida, medida (de forma enmascarada) por las puntuaciones de la Modified Fatigue Impact Scale cumplimentadas por el paciente.[■]

Siempre antes de cada flebotomía se comprueban las concentraciones de hemoglobina, y la flebotomía se suspende o el programa se modifica si ha bajado a menos de 11 g/dl. Después de alcanzar la concentración sérica objetivo de ferritina de 50 a 100 ng/ml, se instituye una flebotomía de mantenimiento (cada 2-4 meses) debido a la continua hiperabsorción y reacumulación de hierro.²³ Entre otras opciones terapéuticas adicionales están los quelantes de hierro orales o parenterales, que pueden estar indicados en los pacientes con una sobrecarga de hierro y una anemia que no pueden someterse a la flebotomía terapéutica.²⁴ Estudios recientes sugieren que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden reducir la absorción de hierro y la necesidad de flebotomía,[■] aunque actualmente no se recomienda la administración terapéutica de IBP para este propósito. El desarrollo futuro de los agonistas de la hepcidina es prometedor.

Se han realizado trasplantes de hígado en enfermedades hepáticas en fase terminal o carcinoma hepatocelular debidos a la hemocromatosis hereditaria. Hay datos que indican que los pacientes con una hemocromatosis hereditaria pueden correr un mayor riesgo de sufrir complicaciones infecciosas o cardíacas después de un trasplante de hígado, por lo que debe prestarse una cuidadosa atención al grado de sobrecarga de hierro cardíaco y debe intentarse reducir el hierro antes del trasplante de hígado.

Grado
A

Bibliografía de grado A

- A1. Ong SY, Gurrin LC, Dolling L, et al. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2017;4:e607-e614.
- A2. Vanclooster A, van Deursen C, Jaspers R, et al. Proton pump inhibitors decrease phlebotomy need in HFE hemochromatosis: double-blind randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2017;153:678-680.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

RELACIÓN ENTRE NUTRICIÓN, Y SALUD Y ENFERMEDAD

DONALD D. HENSRUD Y DOUGLAS C. HEIMBURGER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PARADIGMAS NUEVOS Y VIEJOS EN LA CIENCIA DE LA NUTRICIÓN

La ciencia de la nutrición se caracterizó por dos grandes fases en el siglo xx. Durante la primera fase, los científicos de la nutrición descubrieron, caracterizaron y sintetizaron los nutrientes esenciales y describieron con detalle los síndromes causados por su deficiencia. Las necesidades dietéticas de estos nutrientes se estimaron y actualizaron periódicamente como aportes dietéticos recomendados (ADR). Los ADR son el nivel medio diario de consumo suficiente para satisfacer las necesidades de nutrientes de casi todas las personas sanas (97-98%). A partir de 1997, los ADR se reformularon en una serie de volúmenes que contenían ingestiones dietéticas de referencia (IDR). Además de los ADR, las IDR incluyen los consumos adecuados (CA), que se determinan cuando no hay información suficiente para determinar un ADR, y los límites superiores (LS) de consumo tolerable, que son los niveles de consumo más altos que probablemente no planteen ningún riesgo para la salud.

Las IDR toman en consideración sobre todo las pruebas acumuladas sobre las relaciones entre la dieta y el estado nutricional y las enfermedades crónicas, como la enfermedad coronaria (EC), el cáncer, la diabetes y las otras causas importantes de muerte.¹ Las IDR recomiendan consumos que no solo evitan deficiencias, sino que además promueven la salud y la prevención de la enfermedad a largo plazo.

Junto a esto se han ampliado la investigación sobre la dieta y la nutrición y las directrices dietéticas, pasando de centrarse en la prevención de deficiencias con nutrientes aislados a hacerlo en la prevención de enfermedades crónicas y en los patrones dietéticos que pueden ayudar a conseguirlo. Su importancia se ve subrayada por el hecho de que aproximadamente la mitad de todos los estadounidenses adultos tienen una o más enfermedades crónicas prevenibles, y dos tercios de los adultos y un tercio de los niños tienen sobrepeso o son obesos. Las Dietary Guidelines for Americans de 2015-2020 reflejan estos cambios en la prevención de las enfermedades crónicas a través de patrones de alimentación saludables.

INFLUENCIA DE LA NUTRICIÓN SOBRE LA MORTALIDAD Y LA MORBILIDAD

Pruebas de las conexiones entre la dieta y la enfermedad

Las deficiencias de nutrientes específicos se conocen bien. Establecer relaciones concluyentes entre la dieta y las enfermedades crónicas puede ser mucho más difícil. Los estudios *in vitro* y en animales pueden tener una relevancia limitada para los seres humanos. Los estudios epidemiológicos son proclives a variables de confusión no reconocidas y no pueden inferir causalidad. Las dificultades para aislar las variables nutricionales hacen que los ensayos controlados con asignación aleatoria que conectan los factores dietéticos con las enfermedades crónicas sean difíciles de realizar. Someter a las personas a una intervención dietética para prevenir un cáncer específico, por ejemplo, no es factible debido al tiempo, el costo y el cambio de comportamiento que implica.

Sin embargo, al considerar la totalidad de las pruebas, se han observado relaciones. En algunos casos, estudios de grandes poblaciones han comunicado resultados coherentes que han sido apoyados por medio de metaanálisis. Los ensayos controlados con asignación aleatoria llevados a cabo en sujetos en riesgo han hecho hallazgos aún más claros. Aunque sigue habiendo controversias en algunas áreas específicas, las características de las pautas dietéticas que promueven una salud óptima son más evidentes ahora que nunca. Nuevas investigaciones probablemente hagan que este conjunto de pruebas evolucione, pero no es probable que la reemplacen con nuevas afirmaciones revolucionarias.

La dieta no debe considerarse de forma aislada, porque otros factores del estilo de vida también influyen en el riesgo de enfermedades crónicas. Los mayores problemas de salud pública en materia de nutrición en EE. UU. y en muchas otras partes del mundo son el sobrepeso y la obesidad y sus enfermedades asociadas. El peso corporal viene determinado en última instancia por el equilibrio entre el consumo de energía mediante la dieta y el gasto de energía mediante la actividad física. Las recomendaciones para la promoción de la salud y la prevención de enfermedades deben incluir la dieta, la actividad física y otros factores del estilo de vida.

Enfermedades influenciadas por la nutrición

En la [tabla 202-1](#) se enumeran las 10 principales causas de muerte en EE. UU.² Seis de las principales causas de muerte están relacionadas con la dieta, cuatro con el consumo

excesivo de alcohol y seis con la obesidad. La tabla también enumera otras enfermedades importantes asociadas a la dieta y la nutrición. La [tabla 202-2](#) resume las Dietary Guidelines for Americans de 2015-2020. Cabe señalar que los principales destinatarios de estas guías son los encargados de formular políticas, así como los profesionales de la nutrición y la salud, y no el público en general. Las Dietary Guidelines for Americans son una herramienta fundamental para que los profesionales ayuden a los estadounidenses a tomar decisiones saludables. En la [tabla 202-3](#) se comparan las recomendaciones dietéticas promulgadas por las sociedades profesionales para reducir los riesgos o tratar las principales enfermedades crónicas. El fuerte consenso existente sobre estas recomendaciones aumenta su credibilidad.

Enfermedad coronaria

Las influencias nutricionales en la principal causa de muerte en EE. UU., la EC, han sido objeto de una gran cantidad de investigaciones. De los siete principales factores de riesgo de EC, cuatro están relacionados con la dieta: hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad y diabetes. El colesterol elevado de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el plasma es un fuerte factor de riesgo de EC y se eleva por el aumento del consumo de grasas saturadas y grasas *trans* en la dieta. Las grasas *trans* también disminuyen el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las grasas saturadas se encuentran en la carne, en los productos lácteos sin desgrasar y en los aceites tropicales. Las grasas *trans* provienen casi en su totalidad de aceites parcialmente hidrogenados y no tienen beneficios para la salud, lo que llevó a la Food and Drug Administration de EE. UU. a exigir a los fabricantes de alimentos que eliminaran estas grasas de los alimentos procesados en junio de 2018. En las directrices recientes se hace menos hincapié en la limitación del colesterol alimentario, porque este tiene un efecto menor sobre el colesterol LDL que las grasas saturadas y suele encontrarse en los mismos alimentos. La limitación de los alimentos que contienen grasas saturadas también limita el colesterol alimentario. Las concentraciones de colesterol LDL pueden reducirse sustituyendo las grasas saturadas por grasas insaturadas más saludables (aceites poliinsaturados o monoinsaturados) o por hidratos de carbono (preferiblemente cereales integrales). El colesterol LDL también puede reducirse modestamente aumentando el consumo de fibra soluble y fitosteroles de las legumbres, las frutas, las verduras y las semillas de lino, así como consumiendo proteínas e isoflavonas de los alimentos de soja.

En los últimos decenios, ha quedado claro que la dieta puede influir en el riesgo de EC a través de muchos mecanismos diferentes independientes del colesterol LDL y de los factores de riesgo tradicionales, como la inflamación, el estrés oxidativo, la función endotelial, la sensibilidad a la insulina y otros.^{3,4} Sin embargo, no es necesario identificar ni caracterizar los mecanismos precisos cuando se ha demostrado de forma consistente que ciertos alimentos y patrones dietéticos influyen en el riesgo de sufrir una EC. Los metaanálisis de grandes estudios de cohortes han aportado pruebas convincentes de que la mortalidad cardiovascular y la total disminuyen cuando aumenta el consumo de frutas y verduras,⁵ cereales integrales⁶ y frutos secos, y de que el pescado y el aceite de oliva reducen la incidencia de EC y la mortalidad total.^{7,8} Los ensayos con asignación aleatoria suelen ser coherentes con los estudios de cohortes, y una pauta alimentaria mediterránea compuesta por muchos de esos grupos de alimentos ha producido efectos favorables en los factores de riesgo cardiovascular.■ El ensayo Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) realizado en España asignó al azar a los sujetos de alto riesgo de enfermedades cardíacas a una dieta control frente a una dieta mediterránea complementada con aceite de oliva o con frutos secos.■ Los sujetos que siguieron una de las dos dietas complementadas experimentaron un 30% menos de enfermedades cardiovasculares (ECV) que los que siguieron la dieta de control. El ensayo Optimal Macronutrient Intake Trial for Heart Health (OmniHeart) se basó en los fundamentos de la dieta Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) (v. «Hipertensión») y comparó tres dietas diferentes en un ensayo con asignación aleatoria con un núcleo común construido en torno a la dieta DASH: mayor contenido de hidratos de carbono (similar a la DASH), mayor contenido de grasas insaturadas y mayor contenido de proteínas. La dieta rica en hidratos de carbono redujo el riesgo de EC en los hombres en un 20%, mientras que las dietas más ricas en grasas no saturadas y más ricas en proteínas redujeron el riesgo en un 30%. El índice nutricional pronóstico (INP), un parámetro bien aceptado del estado nutricional, calculado en función de la concentración sérica de albúmina y el recuento de linfocitos, ha resultado ser un factor pronóstico independiente de la mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC).⁹

El consumo moderado de alcohol, definido como no más de una bebida diaria en las mujeres y dos en los hombres, se ha asociado a una reducción del riesgo de EC, principalmente por el aumento del colesterol HDL, la inhibición de la agregación plaquetaria y la estimulación de la actividad fibrinolítica. Los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) señalaron que el azúcar añadido se asociaba a un aumento de la mortalidad por ECV. Además, el consumo de carne roja y particularmente de carne procesada se ha asociado al aumento de las ECV y a la mortalidad total.¹⁰

Cáncer

Se ha comprobado repetidamente que un tercio de los cánceres se deben a hábitos subóptimos en la dieta, la actividad física y el control del peso. Debido a que el cáncer abarca muchos trastornos diferentes que comparten una característica común de división celular anómala incontrolada, los factores de riesgo, incluida la dieta, varían entre los diferentes tipos de cáncer. Los nutrientes, los componentes dietéticos no nutritivos y el estado nutricional pueden influir en el riesgo de cáncer a través de muchos mecanismos diferentes, como la eliminación de los radicales libres y la reparación del ADN. Los suplementos de nutrientes específicos han tenido un éxito limitado en la prevención y el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, al igual que en el caso de las enfermedades cardíacas, el enfoque en los alimentos y las pautas dietéticas proporciona el mejor abordaje nutricional para prevenir el cáncer. En los dos últimos decenios se ha observado que la obesidad es un importante factor de riesgo de al menos 11 tipos de cáncer, tal vez debido a la elevación de las concentraciones séricas de insulina y leptina,

la inducción de la resistencia a la insulina y la creación de un estado inflamatorio crónico (cap. 169). El consumo excesivo de alcohol también aumenta el riesgo de muchos cánceres, incluidos los de hígado, mama y todo el tubo digestivo. El World Cancer Research Fund International ha realizado un amplio examen de los factores de riesgo de la dieta y el estilo de vida en diversos tipos de cáncer y sigue actualizando la bibliografía de manera continua.¹¹

Cáncer de pulmón

Aunque el factor causal más importante del cáncer más letal, el cáncer de pulmón (cap. 182), es el consumo de cigarrillos, el consumo de fruta se asocia inversamente al riesgo de cáncer de pulmón tanto en los fumadores como en los no fumadores. Dos grandes ensayos con asignación aleatoria de suplementación con β -carotenos comunicaron un aumento de la mortalidad por cáncer de pulmón y por todas las causas, principalmente en los fumadores y los exfumadores, por lo que debe evitarse la suplementación con β -carotenos.

Cáncer de mama

La segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres es el cáncer de mama (cap. 188). El cáncer de mama posmenopáusico se asocia positivamente a la obesidad, especialmente cuando el exceso de adiposidad se localiza predominantemente en el abdomen. Paradójicamente, el riesgo de cáncer de mama premenopáusico disminuye con la obesidad. El alcohol aumenta y la lactancia probablemente disminuye el riesgo de ambos tipos de cáncer de mama.

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (cap. 184) es la tercera causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres. El riesgo de cáncer colorrectal se correlaciona positivamente con el consumo de carnes rojas y procesadas, la obesidad y el alcohol. La Organización Mundial de la Salud ha clasificado la carne procesada como una sustancia cancerígena y la carne roja como una sustancia cancerígena probable basándose en una monografía de la International Agency for Research on Cancer sobre este tema.¹² Los alimentos que contienen fibra dietética (a diferencia de la fibra *per se*), los productos lácteos y el calcio disminuyen el riesgo.¹³

Cáncer de próstata

Aunque los estudios han evaluado diferentes factores dietéticos sobre el riesgo de cáncer de próstata, el factor de riesgo más claro es la obesidad.

Cáncer de hígado

El factor de riesgo más fuerte para el cáncer de hígado es el alcohol; la obesidad también aumenta el riesgo. Las aflatoxinas son un fuerte factor de riesgo, principalmente fuera de EE. UU., donde son más frecuentes en el suministro de alimentos. El café protege contra el cáncer de hígado.

TABLA 202-1 PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE (2017) Y MORBILIDAD EN EE. UU. RELACIONADAS CON FACTORES ALIMENTARIOS

CAUSA DE MUERTE	NÚMERO	%
1. Cardiopatía*†	647.000	23
2. Cáncer*†‡	599.000	21
3. Accidentes‡	169.000	6
4. Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores‡	160.000	6
5. Enfermedades cerebrovasculares*†‡	146.000	5
6. Alzheimer*†	121.000	4
7. Diabetes mellitus*†	84.000	3
8. Neumonía/gripe	56.000	2
9. Enfermedad renal*	51.000	2
10. Suicidio‡	47.000	2
MORBILIDAD		
1. Obesidad		
2. Enfermedad hepática crónica y cirrosis		
3. Hipertensión		
4. Enfermedad diverticular y estreñimiento		
5. Osteoporosis		

*Relacionado con la dieta.

†Relacionado con la obesidad.

‡Relacionado con el consumo excesivo de alcohol.

TABLA 202-2 DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS 2015-2020 Y RECOMENDACIONES PRINCIPALES

DIRECTRICES DIETÉTICAS

1. Siga un patrón de alimentación saludable a lo largo de la vida
2. Concéntrese en la variedad, la densidad de nutrientes y la cantidad
3. Limite las calorías de los azúcares añadidos y las grasas saturadas, y reduzca el consumo de sodio
4. Cambie a opciones de alimentos y bebidas más saludables
5. Apoye los patrones de alimentación saludable para todos

RECOMENDACIONES CLAVE

Consuma un patrón de alimentación saludable que tenga en cuenta todos los alimentos y bebidas dentro de un nivel de calorías apropiado

Un patrón de alimentación saludable comprende:

- Una variedad de vegetales de todos los subgrupos: verde oscuro, rojo y naranja, legumbres (judías y guisantes), almidón y otros
- Las frutas, especialmente las frutas enteras
- Los cereales, al menos la mitad de los cuales son integrales
- Lácteos desnatados o semidesnatados, incluidos leche, yogur, queso o bebidas de soja enriquecidas
- Una variedad de alimentos proteicos, incluidos mariscos, carnes magras y aves de corral, huevos, legumbres (judías y guisantes) y frutos secos, semillas y productos de soja
- Aceites

Un patrón de alimentación saludable limita:

- Grasas saturadas y *trans*, azúcares y sodio añadidos

Se proporcionan recomendaciones clave que son cuantitativas respecto a varios componentes de la dieta que deben limitarse. Estos componentes tienen un particular interés para la salud pública en EE. UU., y los límites especificados pueden ayudar a los sujetos a lograr patrones de alimentación saludables dentro de los límites de las calorías:

- Consumir menos del 10% de las calorías diarias de azúcares añadidos
- Consumir menos del 10% de calorías al día de grasas saturadas
- Consumir menos de 2.300 mg de sodio al día
- Si se consume alcohol, debe hacerse con moderación –hasta una bebida al día en las mujeres y hasta dos al día en los hombres–, y solo los adultos con edad legal para beber

Junto con las recomendaciones anteriores, los estadounidenses de todas las edades –niños, adolescentes, adultos y adultos mayores– deben cumplir con las Physical Activity Guidelines for Americans para ayudar a promover la salud y reducir el riesgo de enfermedades crónicas. Los estadounidenses deben tratar de alcanzar y mantener un peso corporal saludable. La relación entre la dieta y la actividad física contribuye al equilibrio calórico y al control del peso corporal. Como tal, las guías alimentarias incluyen una recomendación clave para:

- Cumplir con las Physical Activity Guidelines for Americans

TABLA 202-3 DIRECTRICES DIETÉTICAS PROMULGADAS POR ORGANIZACIONES NACIONALES*

	DEPARTMENT OF AGRICULTURE AND DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES DE EE. UU.: DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS (2015-2020)	AMERICAN HEART ASSOCIATION (2013 Y 2016)	AMERICAN CANCER SOCIETY (2012)	NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM/JOINT NATIONAL COMMITTEE: 7 DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION (DASH; 2006)	AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2014 Y 2017)
Indicación u objetivo	Promoción de la salud general y prevención de la enfermedad	Prevención de la cardiopatía	Prevención del cáncer	Prehipertensión e hipertensión (nivel de 2.000 calorías)	Prevención y tratamiento de la diabetes
GRUPO DE NUTRIENTES/ALIMENTOS					
Energía total	Alcanzar y mantener un peso corporal saludable	Alcanzar y mantener un peso saludable	Alcanzar y mantener un peso saludable durante toda la vida. Elegir alimentos y bebidas en cantidades que ayuden a lograr y mantener un peso saludable	Reducir el consumo de energía para perder peso en caso de sobrepeso	Pérdida de peso modesta alcanzable por la combinación de reducción de consumo de calorías y modificación del estilo de vida en adultos con sobrepeso y obesos con diabetes mellitus de tipo 2 y prediabetes
Frutas y verduras	Incluye 2 piezas de fruta, especialmente frutas enteras, y 2½ piezas de varias verduras de todos los subgrupos al día	Hacer hincapié en las verduras y frutas	Consumir una dieta saludable, con énfasis en los alimentos vegetales. Comer al menos 2,5 porciones de verduras y frutas al día	4-5 porciones/día de verduras y 4-5 porciones/día de fruta	
Carne	Elegir varios alimentos proteicos, incluidos 150 g de pescado, carne magra y aves, huevos, legumbres (judías y guisantes) y frutos secos, semillas y productos de soja	Limitar carne roja, usar fuentes magras	Limitar el consumo de carnes procesadas y rojas	≤ 170 g/día de carne magra, aves o pescado	
Lácteos	3 vasos de lácteos desnatados o semidesnatados al día, incluyendo leche, yogur, queso y/o bebidas de soja enriquecidas	Incluye lácteos semidesnatados y desnatados		2-3 raciones/día de lácteos desnatados o semidesnatados	
Cereales, fibra	Consumir 170 g al día con al menos la mitad de cereales integrales	Hincapié en los cereales integrales, 28-30 g/día de fibra	Elegir cereales integrales en lugar de cereales refinados	6-8 raciones/día de cereales integrales y derivados, 30 g/día de fibra	Seguir las recomendaciones dietéticas de EE. UU.
Grasa	Incluir 27 g al día de aceites con AGPI y AGMI Limitar grasas saturadas y trans		La totalidad de las pruebas no apoyan la relación entre el consumo total de grasa y el riesgo de cáncer	El 27% de las calorías	Individualizar la mezcla de hidratos de carbono, proteínas y grasas
Grasas saturadas	< 10% de las calorías diarias, sustituyéndolas por AGMI y AGPI	Limitar al 5-6% de las calorías		El 6% de las calorías	Seguir las recomendaciones dietéticas de EE. UU.
Grasas poliinsaturadas	Sustituir grasas sólidas por AGPI	Incluir aceites vegetales no tropicales			
Grasas monoinsaturadas	Sustituir grasas sólidas por AGMI				Hacer hincapié en el estilo de dieta mediterránea
Grasas trans	Mantener lo más bajo posible	Evitar			Evitar
Colesterol				150 mg/día	
Hidratos de carbono				El 55% de las calorías	Sustituir hidratos de carbono refinados y azúcares añadidos por cereales integrales, legumbres, verduras y frutas. Individualizar la mezcla de hidratos de carbono, proteínas y grasas
Azúcar	< 10% de las calorías	Limitar los azúcares añadidos a no más de 100 calorías/día en mujeres y 150 calorías/día en hombres	Limitar las bebidas azucaradas y los alimentos con mucha azúcar	≤ 5 raciones/semana	Las personas con diabetes de tipo 2 o riesgo de padecerla deben evitar bebidas azucaradas y minimizar los azúcares añadidos
Proteínas	Escoger una variedad de alimentos proteicos, que incluye huevos, judías y guisantes, productos de soja y frutos secos y semillas sin salar (más detalles en «Carnes»)	Incluir pescado, aves, frutos secos y judías		El 18% de las calorías de carnes magras, aves, pescado y 4-5 raciones/semana de frutos secos, semillas, judías y guisantes	Individualizar la mezcla de hidratos de carbono, proteínas y grasas. Seleccionar fuentes de proteínas magras

TABLA 202-3 DIRECTRICES DIETÉTICAS PROMULGADAS POR ORGANIZACIONES NACIONALES (cont.)

	DEPARTMENT OF AGRICULTURE AND HUMAN SERVICES DE EE. UU.: DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS (2015-2020)	AMERICAN HEART ASSOCIATION (2013 Y 2016)	AMERICAN CANCER SOCIETY (2012)	NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM/JOINT NATIONAL COMMITTEE: 7 DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION (DASH; 2006)	AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2014 Y 2017)
Indicación u objetivo	Promoción de la salud general y prevención de la enfermedad	Prevención de la cardiopatía	Prevención del cáncer	Prehipertensión e hipertensión (nivel de 2.000 calorías)	Prevención y tratamiento de la diabetes
Alcohol	Hasta 2 bebidas al día en hombres y hasta 1 bebida al día en mujeres; deben abstenerse personas en circunstancias especiales (p. ej., embarazo, antecedentes de alcoholismo)	Si bebe alcohol, hágalo con moderación. No más de 1 bebida/día en mujeres y 2 bebidas/día en hombres	No más de 1 bebida/día en mujeres y 2 bebidas/día en hombres	< 2 bebidas/día en hombres y < 1 bebida/día en mujeres	Si sujetos con diabetes de tipo 2 eligen beber, limitar a 2 bebidas/día en hombres y 1 bebida/día en mujeres, y tomar precauciones extra para evitar la hipoglucemia
Sodio	Reducir el consumo diario de sodio a menos de 2.300 mg, y reducir más el consumo a 1.500 mg en personas que tengan prehipertensión o hipertensión	No consumir más de 2.300 mg/día de sodio; es deseable una mayor reducción del consumo de sodio a 1.500 mg/día		1.500-2.300 mg/día	< 2.300 mg/día
Potasio				4.700 mg/día	

*Para obtener más detalles, véanse las páginas web enumeradas en este capítulo.

AGMI, ácido graso monoinsaturado; AGPI, ácido graso poliinsaturado; LDL, lipoproteína de baja densidad.

Adaptado de Heimburger DC, Ard JD, eds. *Handbook of Clinical Nutrition*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.

Cáncer de páncreas

Existen asociaciones entre el cáncer de páncreas y diversos factores dietéticos, pero la causalidad no está clara, excepto en el caso de la obesidad, que aumenta el riesgo.

Resumen

Aunque hay diferencias entre los riesgos dietéticos de padecer distintos cánceres, las American Cancer Society Guidelines for Cancer Prevention son generalmente similares a otras directrices dietéticas importantes: consumir una dieta basada en vegetales, actividad física regular y mantenimiento de un peso corporal saludable. El consumo de alcohol es la principal diferencia entre las directrices para prevenir las enfermedades cardíacas, en las que un consumo moderado es beneficioso, y las directrices para prevenir el cáncer, en las que el consumo, incluso a niveles bajos respecto a algunos tipos de cáncer, como el de mama, aumenta el riesgo. Los ensayos con asignación aleatoria con nutrientes aislados, como los carotenoides, las vitaminas C y E, el ácido fólico, el selenio, y la fibra no han mostrado beneficios sobre el riesgo de cáncer. Los alimentos vegetales contienen cientos de vitaminas, nutrientes y otros fitoquímicos diferentes que pueden reducir en grupo el riesgo de cáncer más que los nutrientes específicos.

Hipertensión

La presión arterial elevada (cap. 70) es un factor de riesgo importante para el accidente cerebrovascular, la EC, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad vascular periférica y la enfermedad renal. Hay cinco factores de estilo de vida que reducen la presión arterial: la pérdida de peso si se tiene sobrepeso o se es obeso, la dieta de los Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), el aumento de la actividad física, la restricción del sodio y la restricción del alcohol. La obesidad, especialmente la obesidad abdominal, se asocia a la hipertensión, y la reducción de peso es el cambio de estilo de vida que más disminuye la presión arterial. La dieta DASH es una dieta basada en vegetales que se ha estudiado extensamente, originalmente por su efecto sobre la presión arterial, donde disminuyó la presión arterial tanto como el tratamiento farmacológico (11,6/5,3 mmHg), en personas con hipertensión. El ensayo DASH-sodio encontró que la restricción de sodio proporcionaba un beneficio adicional añadido a la dieta DASH.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 216) está fuertemente asociada a la obesidad, especialmente a la obesidad abdominal, por lo que el mantenimiento de un peso corporal adecuado a lo largo de la vida tiene gran importancia tanto en la prevención como en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. El consumo de azúcar no conduce a la diabetes, excepto en la medida en que puede promover el aumento de peso. Sin embargo, hay pruebas de que las bebidas azucaradas contribuyen al aumento del peso y al incremento

del riesgo de padecer diabetes de tipo 2. Una dieta con un alto índice glucémico (una medida de la cantidad que un alimento aumenta la glucosa en la sangre) también aumenta el riesgo. Las carnes rojas y especialmente las carnes procesadas aumentan el riesgo de diabetes de tipo 2. El consumo de café disminuye el riesgo de diabetes en forma dependiente de la dosis. Al igual que en la población general, puede utilizarse el consumo de macronutrientes en diferentes proporciones para tratar la diabetes, lo que permite individualizar las prácticas dietéticas. Se ha demostrado que una dieta mediterránea más rica en grasas saludables conduce a un control ligeramente mejor de la glucosa que una dieta rica en hidratos de carbono. Sin embargo, puede seguirse utilizando una dieta rica en hidratos de carbono, siempre y cuando se controlen las calorías y se incluyan preferentemente cereales integrales. Una pauta general de alimentación saludable ayuda a reducir el riesgo de ECV, la principal causa de muerte de las personas con diabetes.

Osteoporosis

El consumo adecuado de calcio, vitamina D y proteínas en la infancia es importante para lograr una masa ósea óptima en la edad adulta y prevenir la osteoporosis (cap. 230) más adelante en la vida. Los productos lácteos son la principal fuente de calcio en la mayoría de los niños. Los adultos deben tratar de alcanzar el ADR de calcio (1.000 mg/día hasta la edad de 50 años en las mujeres y 70 años en los hombres, y luego 1.200 mg/día), principalmente a través de una dieta rica en calcio y suplementos de calcio cuando sea necesario. El consumo óptimo y la concentración de vitamina D en la sangre son discutidos. Aunque hay datos que señalan beneficios más amplios para la salud del aumento de los niveles de vitamina D, esto depende de la interpretación de los datos. Por lo tanto, la mayoría de los adultos deben tratar de lograr un consumo de vitamina D que cubra el ADR (600 UI/día hasta los 70 años, luego 800 UI/día). El consumo de frutas y verduras se asocia a un aumento de la densidad ósea a través de varios mecanismos. La vitamina K, el magnesio y el cinc participan en el metabolismo óseo, pero no se ha demostrado que la suplementación sea beneficiosa para la salud ósea. La suplementación excesiva de vitamina A aumenta el riesgo de fracturas, al igual que el consumo excesivo de alcohol.

Otras enfermedades Obesidad

Las causas y los efectos sobre la salud de la obesidad, el trastorno nutricional más frecuente en EE. UU., se examinan en el capítulo 207. El síndrome metabólico, una constelación que incluye la obesidad con una gran circunferencia de la cintura, el aumento de la glucosa sérica, los triglicéridos y la presión arterial y la reducción del colesterol HDL, es sorprendentemente prevalente en EE. UU. y es un factor de riesgo importante de EC, cáncer, diabetes de tipo 2 e hipertensión (cap. 70).

Enfermedad diverticular intestinal

El bajo consumo de fibra dietética causa estreñimiento, y se cree que es una causa de la enfermedad diverticular intestinal.

Demencia

Aunque la actividad física es el factor más importante del estilo de vida para prevenir el declive cognitivo, también intervienen factores dietéticos. Algunos estudios sobre las dietas mediterránea y DASH apoyan su papel en la conservación de la función cognitiva. Las personas que siguieron la dieta Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) experimentaron menos deterioro cognitivo con el tiempo que los que siguieron la dieta mediterránea o la dieta DASH.¹⁴ Este patrón dietético es un híbrido de ambas dietas y hace hincapié en 10 grupos de alimentos saludables que han demostrado en algún estudio favorecer la protección cognitiva (p. ej., las verduras de hoja verde, las bayas, el pescado, los frutos secos, el aceite de oliva), y limita cinco grupos de alimentos menos saludables (p. ej., carnes rojas, pasteles y dulces).

Defectos congénitos del tubo neural

Se ha demostrado definitivamente que el consumo materno inadecuado de ácido fólico es un factor de riesgo importante para los defectos congénitos del tubo neural, como la espina bífida y el mielomeningocele. Por esta razón, los cereales y sus derivados se han enriquecido con ácido fólico en EE. UU. desde 1998, y se recomienda la suplementación con ácido fólico en todas las mujeres en edad fértil.¹⁵

Suplementos dietéticos

Son relativamente pocos los suplementos dietéticos que han demostrado ser beneficiosos para prevenir enfermedades. Los metaanálisis de ensayos con asignación aleatoria y controlados de antioxidantes han hallado un aumento de la mortalidad total con vitamina A, vitamina E y β -carotenos. La vitamina D y el calcio son necesarios para una adecuada salud ósea, y la vitamina D puede tener otros beneficios para la salud, aunque las interpretaciones de las pruebas que lo sustentan y la dosis óptima de vitamina D son polémicas. Un reciente ensayo con asignación aleatoria extenso no mostró ninguna reducción del cáncer, las enfermedades cardiovasculares ni la mortalidad con los suplementos de vitamina D en los hombres mayores de 50 años ni en las mujeres mayores de 55 años. Aunque las multivitaminas son uno de los suplementos dietéticos más utilizados, consumidos por más de un tercio de los estadounidenses, hay pocas pruebas de que prevengan las ECV o el cáncer. El consumo de pescado se asocia a la disminución de las ECV; sin embargo, los ensayos con asignación aleatoria no han encontrado ningún beneficio derivado de los suplementos de ω -3.¹⁶ Una enfermedad en la que se han demostrado útiles los suplementos dietéticos es la degeneración macular temprana. El segundo ensayo Age Related Eye Disease Study (AREDS2) demostró que la combinación más eficaz de suplementos para prevenir la progresión de la degeneración macular temprana contenía vitaminas C y E, cinc, cobre, luteína y zeaxantina.¹⁷

TRADUCCIÓN DE LAS PRUEBAS A UN CAMBIO DE DIETA

Hay pruebas fehacientes de que los hábitos alimentarios pueden influir en la incidencia y la gravedad de muchas enfermedades incapacitantes o mortales.^{16,17} No existe justificación para la creencia de que la modificación de la dieta estadounidense «habitual» es innecesaria o inútil. La siguiente declaración del informe científico del Dietary Guidelines Advisory Committee de 2015 esboza de manera concisa el patrón dietético óptimo basado en pruebas actuales: «El conjunto de pruebas examinadas por el Dietary Guidelines Advisory Committee de 2015 identifica que un patrón dietético saludable es más rico en verduras, frutas, cereales integrales, productos lácteos desnatados o semidesnatados, mariscos, legumbres y frutos secos; moderado en alcohol (entre los adultos); pobre en carnes rojas y procesadas; y pobre en alimentos y bebidas endulzados con azúcar y en cereales refinados».¹⁸ Varias organizaciones han proporcionado recomendaciones dietéticas que, en general, coinciden con esta declaración (v. tabla 202-3). Los Departments of Agriculture and Health and Human Services de EE. UU. han desarrollado y revisado periódicamente las Dietary Guidelines for Americans (v. tabla 202-2). En las directrices dietéticas se enumeran tres pautas de alimentación que son coherentes con las directrices y que las personas pueden utilizar como una plantilla práctica que deben seguir: la dieta DASH, la dieta mediterránea y la dieta vegetariana.¹⁹ Un sistema de orientación alimentaria, actualmente llamado MyPlate (fig. 202-1), es parte de una iniciativa de comunicación más amplia para ayudar a los consumidores a elegir mejores alimentos. Aunque las aplicaciones prácticas de la genómica nutricional y del microbioma no están todavía preparadas para la práctica clínica habitual, son importantes ciencias



FIGURA 202-1. MyPlate del Department of Agriculture de EE. UU. MyPlate ilustra que una proporción sustancial del consumo dietético debería derivar de las verduras, las frutas y los cereales, en contraste con la expectativa de muchos estadounidenses de que deberían dominar las fuentes de proteínas. Para más información, véase www.ChooseMyPlate.gov.

emergentes que podrían aplicarse en el futuro a los ensayos de nutrigenética para proporcionar asesoramiento dietético.

Los médicos pueden influir en la salud de sus pacientes alentándolos a optimizar sus hábitos alimentarios y proporcionándoles material didáctico, la asistencia de dietistas o el asesoramiento conductual, en particular en los pacientes con sobrepeso, obesos o con otros factores de riesgo cardiovascular. Si las aseguradoras sanitarias ampliaran la cobertura a los servicios de los dietistas, podría eliminarse una barrera significativa para las intervenciones nutricionales prácticas.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Rees K, Takeda A, Martin N, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3. CD009825.
- A2. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2010;127:172-184.
- A3. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.1-e34.14.
- A4. Wang L, Sesso HD, Glynn RJ, et al. Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: post-trial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:915-923.
- A5. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet*. 2013;381:1029-1036.
- A6. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1. CD005195.
- A7. Yao Y, Sui T, Andersson R, et al. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1. CD003430.
- A8. Sanezi P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, et al. Influence of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:1253-1261.
- A9. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:505-516.
- A10. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3. CD007176.
- A11. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33-44.
- A12. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:23-32.
- A13. Writing group for the AREDS2 research group. Effect of long-chain ω -3 fatty acids and lutein + zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes: results of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:763-771.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

203

DESNUTRICIÓN PROTEICO-CALÓRICA

MARK J. MANARY E INDI TREHAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término *desnutrición proteico-calórica* comprende al menos tres síndromes clínicos diferentes. El primero y más frecuente, el *retraso en el crecimiento*, está presente en todos los países en vías de desarrollo. Es consecuencia de un déficit crónico de macronutrientes y micronutrientes durante el período prenatal y en los primeros años de vida, y se manifiesta en forma de bajo peso en el momento del nacimiento y retraso cognitivo y físico irreversible, que incluye un peso y una estatura anormalmente bajos durante la primera infancia.¹ Una segunda manifestación es la denominada *desnutrición aguda*, un déficit principalmente de macronutrientes que también se puede producir en adultos. Sus formas más graves se denominan kwashiorkor, marasmo (consunción) y kwashiorkor marasmico. El tercer síndrome consiste en una consunción secundaria a enfermedades médicas o quirúrgicas crónicas o agudas subyacentes.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia global de retraso en el crecimiento y desnutrición aguda es difícil de calcular de forma precisa, dado que estos trastornos afectan principalmente a poblaciones rurales.² Cerca del 23% de los niños menores de 5 años de todo el mundo presentan retraso en el crecimiento, y el 8% padecen consunción.³ El número con kwashiorkor se desconoce y no se informa suficientemente debido a que los datos de vigilancia de alta calidad son mínimos; más de la mitad de los niños con una desnutrición aguda grave en el África meridional tienen kwashiorkor. Se estima que alrededor del 15% de la mortalidad en menores de 5 años en todo el mundo es atribuible al retraso del crecimiento, y otro 12%, a la emaciación.

La prevalencia de desnutrición proteico-calórica en pacientes médicos y quirúrgicos es muy variable y depende de los procesos patológicos subyacentes, las enfermedades asociadas, el estado nutricional previo a la enfermedad y el grado de apoyo económico y social. No es infrecuente encontrar publicadas cifras de desnutrición en pacientes hospitalizados de entre el 25 y el 60% (cap. 204).

BIOPATOLOGÍA

El retraso en el crecimiento se suele presentar durante los críticos «1.000 días» que transcurren entre el momento de la concepción y los 2 años de edad.⁴ La desnutrición materna provoca bajo peso en el momento del nacimiento, que persiste después de él, baja estatura y retraso cognitivo. El retraso en el crecimiento también se observa en niños con alto riesgo de desnutrición aguda en situaciones de hambruna o cuando se ven afectados por infecciones agudas. Cuando crecen en entornos empobrecidos, incluso los niños que no presentan al nacer retraso en el crecimiento presentan un alto riesgo de padecerlo más adelante.⁵ La exposición al VIH y la infección por él, la diarrea, la neumonía, el sarampión y el paludismo pueden provocar anorexia, con la consiguiente disminución de la ingesta, aumento de las necesidades energéticas y malabsorción de nutrientes, y todo ello lleva al niño a una situación de riesgo de retraso en el crecimiento y desnutrición aguda. Al finalizar el período en que el niño se alimenta exclusivamente de leche materna (ya sea prematuramente o a los 6 meses, como se recomienda) y al empezar a introducir en su dieta otros alimentos representa un período de alto riesgo, ya que el niño comienza entonces a ingerir diversos patógenos ambientales y a menudo se reduce el aporte de proteínas de alta calidad, lípidos y micronutrientes.

Además de la inseguridad alimentaria crónica y las repetidas infecciones gastrointestinales, recientemente se han definido dos factores biopatológicos principales que contribuyen de forma importante al desarrollo de la desnutrición proteico-calórica en los niños. El primero es la disfunción entérica ambiental (DEA), que es endémica en niños y adultos de todas las regiones del mundo en vías de desarrollo.⁶ La DEA se caracteriza por lesiones y atrofia de las vellosidades intestinales, hiperplasia de las criptas e infiltración linfocítica de la lámina propia, muy parecida histológicamente a la que se observa en la enfermedad celíaca. El efecto neto de la DEA es un aumento de la permeabilidad intestinal que da lugar a la translocación de bacterias y toxinas, y que se debe al deterioro de las uniones celulares oclusivas, a anomalías del funcionamiento inmunitario y a malabsorción. La DEA suele ser subclínica, predispone a los niños a padecer retraso en el crecimiento y los hace más propensos a la desnutrición aguda. Un segundo factor de riesgo para el desarrollo de desnutrición aguda es una configuración anómala del microbioma intestinal.⁷

La desnutrición proteico-calórica secundaria debida a una enfermedad subyacente suele producirse como consecuencia de la tríada de menor ingesta energética, malabsorción y agentes estresantes que promueven el catabolismo. Prácticamente cualquier enfermedad crónica y/o grave puede desencadenar desnutrición proteico-calórica, pero entre la más

frecuentes se encuentran el cáncer,⁸ el VIH/sida, la tuberculosis, la enfermedad inflamatoria intestinal, las nefropatías y hepatopatías crónicas, y las enfermedades reumáticas. Los afectados presentan un equilibrio energético negativo que se refleja en una disminución del peso y de la actividad metabólica, a la que acompañan grados variables de consunción muscular, depleción de las reservas grasas, disminución de la capacidad cardiorrespiratoria, adelgazamiento de la piel que se torna quebradiza y con tendencia a formar úlceras, hipotermia, inmunodeficiencia con dificultad para que cicatricen las heridas y apatía.

Las etiologías biopatológicas concretas y los factores de riesgo para el desarrollo de la desnutrición proteico-calórica secundaria son numerosos. Uno de los más importantes es la insuficiencia de la dieta como consecuencia de las náuseas, anorexia, depresión, problemas dentales y debilidad motora oral asociados a la enfermedad subyacente. Además, los nutrientes ingeridos pueden no ser absorbidos, debido, por ejemplo, a la disminución de la secreción de sales biliares en la enfermedad de Crohn, que conduce a esteatorrea, insuficiencia pancreática y lesiones de la mucosa intestinal. La inflamación sistémica y el estrés oxidativo son frecuentes en las enfermedades graves, la cirrosis, los pacientes con VIH/sida, la tuberculosis y otras infecciones, así como en los pacientes tratados mediante hemodiálisis, lo que contribuye a que estos individuos se encuentren en estado catabólico. Entre los factores que favorecen las pérdidas de proteínas y energía en los pacientes con enfermedad renal crónica se encuentran las alteraciones de la homeostasis de los aminoácidos por parte del riñón, la resistencia a la hormona del crecimiento y al factor de crecimiento semejante a la insulina de tipo 1, las bajas concentraciones de testosterona, la resistencia a la insulina y las alteraciones en las vías de señalización mediadas por la insulina.⁹ Los pacientes con enfermedad hepática crónica suelen sufrir desnutrición proteico-calórica debido a una combinación de factores, entre los que se encuentran alteraciones de la movilidad intestinal, dispepsia, colestasis con absorción deficiente de las vitaminas liposolubles, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, estado hipermetabólico, síntesis inadecuada de proteínas en el hígado, falta de reservas de glucógeno, y pérdida de sangre a través de varices y de la luz intestinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El retraso en el crecimiento se manifiesta sencillamente como una talla y un peso demasiado bajos para la edad del niño. El desarrollo cerebral y, en consecuencia, la circumference de la cabeza también puede ser inferiores a los propios de su edad, si bien esto depende del tamaño corporal total.

La desnutrición aguda se manifiesta al menos de tres maneras diferentes. Los niños y adultos con consunción se muestran demacrados y débiles, al haber sufrido una pérdida de peso considerable en un período de tiempo relativamente corto.¹⁰ La consunción se suele manifestar inicialmente en las axilas y las ingles, progresa después hacia los muslos y las nalgas, y se hace visible, finalmente, en el rostro, lo que puede conferir al niño un aspecto de «hombre viejo». La consunción puede ser leve, moderada o grave («marasmo») (fig. 203-1).

La segunda forma de desnutrición aguda, la malnutrición edematosa o kwashiorkor,¹¹ se ha considerado clásicamente que aparece cuando se interrumpe bruscamente la lactancia materna, que proporciona al niño un aporte proteico de alta calidad,¹² aunque



FIGURA 203-1. Kwashiorkor y marasmo en dos hermanos. El hermano más joven, a la izquierda, presenta kwashiorkor con edema generalizado, alteraciones cutáneas, pelo claro de color rojizo amarillento y expresión de tristeza. El mayor, a la derecha, padece marasmo, con consunción generalizada, extrema delgadez de los brazos y las piernas, y una expresión apática. (Tomado de Peters W, Pasvol G, eds. *Tropical Medicine and Parasitology*, 5th ed. London: Mosby; 2002, Fig. 986.)



FIGURA 203-2. Desnutrición edematosa o kwashiorkor.

los niños mayores y los adultos pueden ciertamente sufrirlo también, particularmente en el contexto de una infección tuberculosa extrapulmonar. El edema periférico bilateral comienza en las zonas más en declive del cuerpo y progresa en sentido cefálico a medida que empeora. Aunque el edema puede ser relativamente intenso, rara vez presentan ascitis, y la enfermedad no suele ser consecuencia de insuficiencia hepática ni de hipoalbuminemia. La piel puede presentar zonas aisladas de despigmentación a modo de «pintura desconchada», algunas de las cuales pueden abrirse y consecuentemente infectarse (fig. 203-2).

La desnutrición proteico-calórica de los pacientes con enfermedades subyacentes graves o crónicas se caracteriza por un bajo índice de masa corporal (IMC) o por pérdida progresiva de peso.

En cualquier forma de desnutrición proteico-calórica la energía escasea en casi todos los órganos y tejidos, lo que fuerza cambios homeostáticos para adaptarse a la disminución de la energía disponible. Durante días, las grasas se convierten en la fuente primaria de energía en lugar de la glucosa, lo que rápidamente origina cetosis. En general, las alteraciones notables en la producción de glucosa y la degradación de las proteínas se asocian con la reducción de la producción de urea y las pérdidas urinarias de líquido. La actividad metabólica basal disminuye, lo que va acompañado de hipotermia y tendencia a la fatiga. Si el aporte de nutrientes no se corrige, las reservas de grasas del organismo se van agotando y la masa de tejido muscular magro puede reducirse a la mitad. La hipopotasemia produce fatiga muscular rápida. El músculo cardíaco no es una excepción, y las alteraciones metabólicas pueden conducir a bradicardia, disminución del volumen de eyección, hipotensión y perfusión tisular deficiente. El volumen intravascular puede estar reducido, y al mismo tiempo se incrementa la salida de líquido de las células y capilares, lo que conduce a un edema generalizado, especialmente en el kwashiorkor.

La capacidad pulmonar se ve afectada negativamente debido a la reducción de la masa de la musculatura respiratoria y a las alteraciones electrolíticas. La piel y el pelo se suelen atrofiar, despigmentar y romperse, lo que hace al paciente propenso a las infecciones cutáneas. Las concentraciones de insulina y de hormonas tiroideas disminuyen, mientras que las de cortisol aumentan. La atrofia de los tejidos linfoides conduce a un estado de inmunodeficiencia que afecta fundamentalmente a la inmunidad de tipo celular, lo que aumenta el riesgo del paciente desnutrido de contraer infecciones oportunistas. La supresión de la médula ósea puede conducir a pancitopenia, a veces debido a la transformación gelatinosa de la médula. La desnutrición prolongada provoca finalmente el deterioro de todos los tramos del tubo digestivo; se producen atrofia y alteraciones estructurales de las vellosidades intestinales (lo que complica la alimentación terapéutica), anomalías de la función exocrina pancreática, y disminución de las secreciones gástricas y biliares. También se observan hepatomegalia e infiltración grasa del hígado. Excepto en los casos en que el origen de la enfermedad es el propio riñón, la afectación renal no es frecuente y solo se observa en las fases más avanzadas de la enfermedad. Aunque la afectación cerebral también aparece más tarde que la de otros órganos, en la desnutrición aguda se puede producir atrofia cerebral, y el retraso del desarrollo cognitivo (generalmente de carácter permanente) es una complicación grave que acarrea consecuencias para el resto de la vida de los supervivientes.

DIAGNÓSTICO

La evaluación de cualquier individuo con sospecha de desnutrición proteico-calórica requiere inicialmente la realización de una cuidadosa antropometría. En el caso de los niños, puede ser especialmente difícil conseguir que colaboren para poder llevarla a

cabo correctamente. Se deben medir la estatura exacta (con una precisión mínima de 0,5 cm), el peso (con una precisión de 100 g o menor) y la circunferencia de la parte media del brazo (con una precisión mínima de 2 mm), y se ha de constatar si existe edema periférico con fóvea. Para el diagnóstico y la clasificación de los pacientes se deben utilizar las tablas de crecimiento estándar de la Organización Mundial de la Salud.

Se considera que los niños y los adultos tienen un retraso del crecimiento cuando la puntuación Z de la altura para la edad (HAZ) es de 2 o más desviaciones estándar (DE) por debajo de la mediana.¹³ En el diagnóstico diferencial de un niño con retraso del crecimiento hay que considerar la baja estatura familiar, el hipotiroidismo, el déficit de hormona del crecimiento y el déficit de micronutrientes, si bien todas estas entidades suelen ser más bien raras en los contextos epidemiológicos en que es frecuente el retraso en el crecimiento.

La emaciación puede diagnosticarse en función de la puntuación Z del peso para la altura (WHZ) o la puntuación Z del IMC para la edad (BMIZ) de más de 2 DE por debajo de la mediana. También puede utilizarse la circunferencia en la zona superior-media del brazo para diagnosticar la emaciación en los niños menores de 5 años, en las mujeres embarazadas y en los adultos. Hay que considerar las enfermedades cardíacas congénitas, la diarrea grave y la deshidratación, los síndromes de malabsorción debidos a parásitos intestinales, el paludismo, el VIH/sida, la tuberculosis y las enfermedades malignas en el diagnóstico diferencial de un paciente que presenta emaciación.

La presencia de edema en un contexto epidemiológico adecuado, independientemente de los valores de otros parámetros antropométricos, debe hacer considerar seriamente el diagnóstico de kwashiorkor. El lugar en donde el edema se detecta más fácilmente es el dorso de los pies y se clasifica como 1+ si se observa solo en las extremidades inferiores, como 2+ si también aparece en las superiores, y como 3+ si se extiende por el rostro. En el diagnóstico diferencial se deben considerar las causas fisiológicas más habituales de edema, como las enfermedades cardíacas, hepáticas o renales subyacentes. En las poblaciones rurales pobres en las que el kwashiorkor es endémico, la atención sanitaria es habitualmente muy limitada; por ello, se debe considerar también la posibilidad de cardiopatía congénita o reumática, glomerulonefritis proliferativa aguda (postinfecciosa o postestreptocócica), anemia grave (por déficit primario de hierro, paludismo grave, anquilostomiasis, entre otras posibles causas) y tuberculosis. No obstante, en estas poblaciones, la mayoría de los niños con edema realmente padecen kwashiorkor (e-fig. 203-1).

La desnutrición secundaria debida a enfermedades subyacentes también requiere una antropometría cuidadosa; un IMC inferior a 18,5 kg/m² se considera desnutrición moderada, y uno inferior a 15 kg/m², desnutrición proteico-calórica grave. Incluso en ausencia de un IMC tan bajo, cualquier pérdida importante de peso, especialmente si va acompañada de pérdida de musculatura magra además de la de reservas de grasa, debe hacer sospechar la existencia de desnutrición proteico-calórica y hace preciso el estudio del individuo en busca de alguna enfermedad subyacente si esta no ha sido detectada aún. No se dispone de pruebas de laboratorio fiables para la detección de la desnutrición proteico-calórica, porque los marcadores séricos, como la albúmina, la prealbúmina y la proteína C reactiva, son por sí mismos proteínas de fase aguda y, en consecuencia, inespecíficos para este propósito. La disminución de la fuerza de prensión es quizás la mejor medida clínica para evaluar el grado de desnutrición en este contexto.

TRATAMIENTO

Tto

Es relativamente poco lo que se puede hacer para revertir el retraso del crecimiento, ya que los problemas de crecimiento físico y cognitivo sufridos en los primeros «1.000 días» se deben a una confluencia de factores ambientales que no pueden tratarse con tratamientos médicos. Estos niños siguen teniendo un alto riesgo de retraso en el crecimiento durante su infancia, aunque en los últimos años de la misma y en la adolescencia pueden recuperarse parcialmente. Se debe prestar especial atención a la mejora de la calidad y variedad de la dieta, especialmente en lo que se refiere a la ingesta completa de proteínas. Se debe recomendar que siempre que sea posible se alimente al niño exclusivamente con leche materna hasta los 6 meses de edad, y que la lactancia se prolongue hasta al menos los 2 años con la adición de alimentos suplementarios adecuados, con consideraciones especiales en el caso de hijos de mujeres infectadas con el VIH.¹⁴ Se debe proporcionar la atención sanitaria básica, en la que hay que incluir vacunaciones, suplementos de vitamina A y desparasitaciones periódicas. Se deben llevar a cabo determinaciones diagnósticas y proporcionar el tratamiento del VIH. Probablemente la intervención que más beneficios acarrearía sería la mejora de las condiciones sanitarias.

Los niños con desnutrición aguda grave *sin complicaciones* pueden tratarse de forma ambulatoria utilizando un alimento terapéutico listo para su uso, en la mayoría de los casos una pasta de cacahuete enriquecida, si pueden ingerir con éxito aproximadamente 30 g de alimento terapéutico listo para su uso bajo observación directa (v. e-fig. 203-1). A continuación, pueden tratarse en casa con 1-2 semanas de 175 kcal/kg/día de alimento terapéutico listo para su uso, volviendo para reevaluaciones periódicas hasta que alcancen los objetivos finales antropométricos y terapéuticos. La inclusión de 1 semana de tratamiento empírico con antibióticos orales disminuye la mortalidad y mejora la recuperación nutricional. ■ A los niños con una desnutrición aguda grave *complicada* se les debe tratar como pacientes hospitalizados, centrandó la atención

TABLA 203-1 COMPOSICIÓN DE NUTRIENTES DE LOS ALIMENTOS TERAPÉUTICOS UTILIZADOS EN LA DESNUTRICIÓN AGUDA GRAVE

	F-75 (100 ml)	F-100 (100 ml)	ATLU (100 mg)
Energía (kcal)	75	100	543
Proteínas (g)	0,9	2,9	13,6
Lactosa (g)	1,3	4,2	
Potasio (mg)	156	246	1.111
Sodio (mg)	14	44	189
Magnesio (mg)	10,5	17,7	92
Cinc (mg)	2	2,3	14
Cobre (mg)	0,25	0,25	1,78
Osmolaridad (mOsm/l)	413	419	
% de la energía total de origen proteico	5	12	10-12
% de la energía total de origen graso	36	53	45-60

ATLU, alimentos terapéuticos listos para usar.

inicial de manera urgente en las infecciones, la hipoglucemia, la hipotermia y la deshidratación que conducen a la mortalidad temprana. Si el niño no puede consumir al principio alimentos terapéuticos listos para su uso, entonces la rehabilitación nutricional puede comenzar con una fórmula láctea conocida como F-75 antes de pasar a un alimento más denso en nutrientes (tabla 203-1).

Los resultados de mortalidad y recuperación nutricional de los programas comunitarios son generalmente superiores a los que se logran con la atención hospitalaria, lo que hace que este sea el estándar internacional actual de atención y relega la atención hospitalaria solo a los niños con anorexia o complicaciones médicas o que se encuentran en una zona donde no se dispone de alimentos terapéuticos listos para usar.

En los pacientes con desnutrición proteico-calórica secundaria lo fundamental es el abordaje de la enfermedad subyacente, ya que, con casi total seguridad, al desaparecer esta desaparecerían también los problemas nutricionales. Al mismo tiempo se debe llevar a cabo una rehabilitación nutricional para evitar que se siga perdiendo energía y para que vuelvan a la normalidad las vías orgánicas alteradas. Se deben corregir cuidadosamente los desequilibrios hidroelectrolíticos y acidobásicos. En términos generales es preferible la nutrición entérica (cap. 204) a la parenteral, siempre y cuando el tubo digestivo funcione correctamente. Puede ser precisa la alimentación en dosis muy pequeñas o mediante goteo. En las fases iniciales de la rehabilitación no es conveniente utilizar sistemas agresivos, como la alimentación por sonda o parenteral, ya que en los pacientes desnutridos el peligro de que se presente el síndrome de realimentación es elevado. Una realimentación agresiva conlleva el riesgo de hipofosfatemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiperglucemia, sobrecarga de líquidos, debilidad muscular, arritmias cardíacas y diarrea. A lo largo de toda la realimentación se deben controlar meticulosamente la hidratación, la glucemia y las concentraciones de electrolitos.¹⁵ Existen pocos estudios sobre la eficacia del apoyo nutricional durante la enfermedad aguda,¹⁶ pero es probable que gran parte de los beneficios se observen a largo plazo, más allá de la duración de la mayoría de los estudios clínicos.

PREVENCIÓN

La prevención del retraso en el crecimiento y la desnutrición aguda sigue siendo uno de los retos más difíciles en el campo de la salud global, debido especialmente a los efectos intergeneracionales de la desnutrición materna. Al proporcionar a las mujeres embarazadas suplementos nutricionales, tratamiento periódico del paludismo, tratamiento inmediato de las infecciones de transmisión sexual y unos cuidados prenatales completos, se consigue una cierta mejoría en el peso en el momento del nacimiento y se reduce el número de partos prematuros. Otra estrategia muy beneficiosa es alimentar al niño exclusivamente con leche materna durante 6 meses y no interrumpir la lactancia hasta los 2 años.¹⁶ El diagnóstico precoz y el tratamiento de la infección por el VIH en madres y lactantes también son beneficiosos. No obstante, los niños pobres siguen presentando un alto riesgo de retraso en el crecimiento y de desnutrición aguda debido a la relativa escasez de instalaciones de saneamiento, la alta inseguridad en cuanto a la calidad de los alimentos, la irregularidad de las pautas de vacunación y el acceso limitado a la atención sanitaria. Abordar estos factores sociales subyacentes y realizar intervenciones dietéticas para mejorar la ingestión completa de proteínas¹⁷ puede ser lo mejor para disminuir la desnutrición proteico-energética infantil y sus consecuencias en la edad adulta.

Para reducir el riesgo de desnutrición proteico-calórica en pacientes médicos o quirúrgicos durante el tratamiento de sus enfermedades subyacentes es preciso vigilar

atentamente su situación nutricional, estratificando los riesgos según el IMC y su historial de peso. Un estado nutricional óptimo repercutirá positivamente en la curación de los trastornos primarios y, de la misma forma, esta recuperación contribuirá a la mejora de la situación nutricional. En momentos de gran estrés oxidativo o de catabolismo acelerado, administrar cantidades adicionales de proteínas, calorías y micronutrientes permitirá minimizar las pérdidas de peso y sus efectos adversos.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los niños con retraso en el crecimiento en general es malo, ya que los defectos físicos y cognitivos que sufren suelen acompañarles durante el resto de sus vidas. Los niños que se recuperan de un episodio grave de desnutrición aguda grave son más propensos que sus compañeros de la misma edad a padecer nuevos episodios en los meses posteriores; los que padecen enfermedades adicionales, como infección por el VIH o tuberculosis, siguen presentando un riesgo elevado. Las mejores cifras de recuperación en los programas de tratamiento de la desnutrición aguda grave alcanzan aproximadamente el 90%, con una mortalidad de entre el 4 y el 5%. Las cifras de mortalidad son sustancialmente más altas, de alrededor del 35%, en los niños que requieren hospitalización.¹⁷ Si no se tratan adecuadamente, los episodios graves de consunción acarrearán una mortalidad mensual del 10-20%. Aunque muchos niños se recuperan espontáneamente, la mayoría no consiguen retornar nunca a su estado nutricional basal ni alcanzar un crecimiento final normal.

Lo más importante para el médico internista debe ser comprender que la desnutrición proteico-calórica en la primera infancia está vinculada a un mayor riesgo de síndrome metabólico en la edad adulta, lo que contribuye a la doble epidemia de desnutrición infantil y de obesidad adulta que se observa cada vez con mayor frecuencia en todo el mundo.¹⁸ De este modo, aunque la desnutrición proteico-calórica afecta sobre todo a niños de corta edad, su efecto intergeneracional y sus consecuencias para toda la vida hacen de la evaluación de los desafíos nutricionales durante la infancia y la adolescencia una consideración importante a la hora de atender a cualquier paciente adulto que se haya criado en un medio vulnerable.

Grado A Bibliografía de grado A

1. Trehan J, Goldbach HS, LaGrone LN, et al. Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition. *N Engl J Med.* 2013;368:425-435.
2. Isanaka S, Langendorf C, Berthé F, et al. Routine amoxicillin for uncomplicated severe acute malnutrition in children. *N Engl J Med.* 2016;374:444-453.
3. Bally MR, Blaser Yildirim PZ, Bounoure L, et al. Nutritional support and outcomes in malnourished medical inpatients: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2016;176:43-53.
4. Iannotti LL, Lutter CK, Stewart CP, et al. Eggs in early complementary feeding and child growth: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2017;140:1-8.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

204

DESNUTRICIÓN: EVALUACIÓN Y APOYO

THOMAS R. ZIEGLER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La evaluación nutricional tiene por objeto identificar y abordar la posible desnutrición o el sobrepeso/obesidad. Hay una desnutrición proteico-calórica, que es el tema central de este capítulo, cuando un paciente ha perdido involuntariamente más de 5 kg o el 5% del peso corporal o tiene hipoalbuminemia (no debida a una sobrecarga de líquidos ni a una inflamación/infección, que son causas no nutricionales de la hipoalbuminemia). Acompaña con frecuencia a deficiencias dietéticas específicas, que se examinan con más detalle en el capítulo 205. La obesidad se analiza en el capítulo 207.

EPIDEMIOLOGÍA

La desnutrición proteico-calórica y el agotamiento de micronutrientes específicos son frecuentes en los pacientes adultos con enfermedades crónicas y en los que requieren ingreso hospitalario para cuidados agudos (tabla 204-1), con una prevalencia típica del 20 al 40%. Entre las enfermedades crónicas frecuentes asociadas están la insuficiencia cardíaca, la

TABLA 204-1 CAUSAS FRECUENTES DE DESNUTRICIÓN PROTEICO-CALÓRICA Y AGOTAMIENTO DE LOS MICRONUTRIENTES EN PACIENTES MÉDICOS CON ENFERMEDADES AGUDAS O CRÓNICAS

- Disminución del consumo espontáneo de alimentos debido a anorexia por enfermedad crónica o aguda, síntomas digestivos (p. ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal) o depresión/ansiedad
- Consumo restringido de alimentos necesario para las operaciones quirúrgicas o las intervenciones diagnósticas/terapéuticas y la disfunción digestiva que sigue a ellas
- Pérdidas anómalas de macronutrientes y micronutrientes debido a malabsorción (p. ej., esprúe celíaco, síndrome del intestino corto, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, diarrea), mala digestión (p. ej., pancreatitis), vómitos, poliuria (p. ej., en la diabetes), drenaje de heridas o tratamiento renal sustitutivo
- Períodos de mayor gasto energético (necesidades calóricas), necesidades de proteínas y necesidades de micronutrientes (p. ej., enfermedades críticas, aumento de la inflamación)
- Efectos catabólicos de las hormonas contrarreguladoras (p. ej., cortisol, catecolaminas, glucagón), liberación de citocinas proinflamatorias de células inmunitarias estimuladas y células endoteliales y epiteliales (interleucinas 1, 6 y 8, y factor de necrosis tumoral α) y resistencia de los tejidos periféricos a las hormonas anabólicas insulina y factor de crecimiento insulinoide I
- Reposo en cama, disminución de la ambulancia y parálisis química durante la ventilación mecánica (pérdida de músculo esquelético debido a la alteración de la síntesis de proteínas)
- Administración de medicamentos que inducen el catabolismo del músculo esquelético, lesiones digestivas o pérdidas de electrolitos y vitaminas hidrosolubles (p. ej., corticosteroides, fármacos antineoplásicos, diuréticos y regímenes contra el rechazo)
- Privación socioeconómica, cuidados inadecuados, dificultades para la deambulancia en el entorno doméstico
- Suministro inadecuado de calorías, proteínas y micronutrientes esenciales (vitaminas, minerales y oligoelementos) durante la hospitalización

depresión y las enfermedades pulmonares, renales o hepáticas crónicas. Los pacientes con infecciones crónicas, como el VIH, o afecciones digestivas (que van desde la malabsorción hasta el síndrome del intestino corto, pasando por los parásitos intestinales) también sufren desnutrición. Los trastornos de la alimentación (cap. 206) constituyen un desafío específico más allá de la propia desnutrición. La hospitalización puede empeorar o incluso precipitar la desnutrición, porque los pacientes suelen consumir o recibir cantidades inadecuadas de calorías, proteínas, vitaminas y minerales durante su estancia en el hospital.

Los pacientes con enfermedades agudas y crónicas suelen haber experimentado varios días o varias semanas o meses de disminución continua o intermitente del consumo de alimentos debido a la anorexia, los síntomas digestivos, la depresión/ansiedad y otros factores médicos. También pueden haber tenido un consumo de alimentos restringido debido a una operación quirúrgica o a una intervención diagnóstica/terapéutica y su posterior recuperación. Algunos pacientes se ven afectados por la falta de nutrientes debido a la diarrea, los vómitos, la poliuria, el drenaje de las heridas, la diálisis y otras causas. Los medicamentos, incluidos los corticosteroides, los antineoplásicos, los medicamentos contra el rechazo y los diuréticos, se asocian a la pérdida del músculo esquelético, las lesiones digestivas y las pérdidas de electrolitos o vitaminas hidrosolubles.¹ El reposo en cama completo o la limitación de la deambulancia son frecuentes en los marcos ambulatorio y hospitalario, y se acompañan de una pérdida muscular esquelética y de un deterioro de las respuestas musculares anabólicas.

BIOPATOLOGÍA

Las enfermedades catabólicas y críticas se asocian a un aumento concomitante de las concentraciones sanguíneas de hormonas catabólicas (cortisol, catecolaminas, glucagón), la liberación de citocinas proinflamatorias de las células inmunitarias, endoteliales y epiteliales estimuladas (interleucinas [p. ej., IL-1, IL-6, IL-8]) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la resistencia de los tejidos periféricos a las hormonas anabólicas (insulina y factor de crecimiento insulinoide I [IGF-I]). Estas alteraciones hormonales y citocínicas sirven para aumentar la disponibilidad de sustratos metabólicos endógenos críticos para la función celular y orgánica, la cicatrización de las heridas y la supervivencia del huésped (p. ej., la glucosa mediante la glucogenólisis y la gluconeogénesis, los aminoácidos mediante el catabolismo de los músculos esqueléticos y los ácidos grasos libres mediante la lipólisis). Esta combinación frecuente de disminución del consumo de nutrientes y aumento de las pérdidas de nutrientes en los tejidos, junto con el aumento de las necesidades de energía (calorías), proteínas y micronutrientes debido a la inflamación, la infección, la citocinemia y otros factores similares, es responsable de la pérdida y el agotamiento de los micronutrientes, que son frecuentes en los pacientes médicos con enfermedades agudas y crónicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La erosión significativa de la masa corporal magra o la deficiencia de vitaminas y minerales específicos se asocia de diversas maneras a la debilidad y la astenia, el aumento de

TABLA 204-2 EVALUACIÓN NUTRICIONAL COMPLETA DE LOS PACIENTES MÉDICOS

- Revisar el historial médico y quirúrgico pasado y la enfermedad actual
- Obtener el registro del peso corporal
- Determinar las pautas de consumo de alimentos en relación con las necesidades de nutrientes
- Realizar una exploración física detallada (considerar la atrofia de los músculos esqueléticos, las lesiones de la piel, el cabello y la lengua que indiquen deficiencias de micronutrientes)
- Evaluar la función del tubo digestivo
- Determinar el estado funcional ambulatorio y mental
- Evaluar las pruebas bioquímicas estándar de los índices de función de los órganos y obtener las concentraciones sanguíneas de micronutrientes según lo indicado por el estado clínico (p. ej., cinc, cobre, tiamina)
- Considerar la posibilidad de consultar con un equipo de apoyo nutricional multidisciplinario

las cifras de infección, el deterioro de la cicatrización de las heridas y la prolongación de la convalecencia. Esta relación es especialmente evidente en los pacientes con una desnutrición proteica y calórica crónica y una pérdida de peso corporal asociada a la enfermedad.

El índice de masa corporal (IMC; peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados) puede cuantificar la desnutrición. Debe sospecharse desnutrición en los pacientes: a) con una pérdida involuntaria de entre el 5 y el 10% o más de su peso corporal habitual en las semanas o meses anteriores; b) que pesen menos del 90% de su peso corporal ideal, o c) que tengan un IMC inferior a 18,5 kg/m². Pueden utilizarse plicómetros para medir el grosor del pliegue cutáneo del tríceps como una estimación de la grasa corporal; un grosor inferior al quinto percentil ajustado por edad (generalmente un grosor de pliegue cutáneo \geq 5 mm en los hombres o de 12 a 13 en las mujeres debería suscitar la sospecha de una desnutrición [e-tabla 204-1]). Otro abordaje consiste en medir la circunferencia muscular de la parte media superior del brazo: una medida inferior a 24 cm en los hombres o a 19 cm en las mujeres indica una desnutrición. En los pacientes ambulatorios, instrumentos como la Mini Nutritional Assessment Score (https://www.nestle.com/asset-library/documents/library/events/2010-malnutrition-in-older-people/mna_mini_english.pdf) pueden identificar a los pacientes que requieren la evaluación formal de un nutricionista.^{2,3}

EVALUACIÓN NUTRICIONAL

La evaluación precisa del estado nutricional es esencial para detectar el agotamiento preexistente de las proteínas corporales, las reservas de energía y los micronutrientes, identificar los factores de riesgo de desnutrición y definir las medidas para prevenir las deficiencias de nutrientes, el agotamiento de la masa corporal magra y la pérdida de músculo esquelético. Las concentraciones en la sangre de micronutrientes específicos (p. ej., cobre, tiamina, 25-hidroxitiamina D, vitamina B₆, folato, vitamina B₁₂) y electrolitos (p. ej., magnesio, potasio, fósforo) son importantes para orientar las necesidades y las respuestas a la reposición. Lamentablemente, no existe ninguna prueba práctica y sencilla que pueda utilizarse como índice del estado nutricional proteico-calórico general. La evaluación nutricional supone la integración de múltiples factores, entre ellos los antecedentes médicos/quirúrgicos, el tipo y la gravedad de la enfermedad aguda/crónica subyacente, y la evolución médica y quirúrgica prevista, los líquidos que drenan líquido y su cantidad, los resultados de la exploración física, los antecedentes de cambios en el peso corporal (grado y aspectos temporales), la pauta de consumo de alimentos, la utilización de suplementos nutricionales, incluida la administración previa de nutrición enteral especializada o nutrición parenteral, la evaluación de la función orgánica actual y del estado hídrico, y la determinación de concentraciones seleccionadas de vitaminas, minerales y electrolitos en la sangre (tabla 204-2).⁴ En el entorno de la unidad de cuidados intensivos (UCI), el peso corporal medido suele reflejar la administración reciente de líquidos por vía intravenosa y suele ser mucho más alto que su peso «seco» más reciente, o el peso preoperatorio, que es el mejor parámetro que debe utilizarse.⁵

En los pacientes hospitalizados, especialmente los que se encuentran en la UCI, las concentraciones circulantes de proteínas (p. ej., albúmina, prealbúmina, transferrina) suelen ser bastante bajas y no son útiles como biomarcadores del estado nutricional de las proteínas, dada su falta de especificidad. Las concentraciones plasmáticas durante la inflamación/infección activa, y las enfermedades críticas y similares se ven notablemente afectadas por factores no nutricionales, como el estado hídrico, la fuga capilar, las reservas de hierro (ferritina), la alteración de la función sintética hepática o la eliminación anómala de proteínas de la sangre. Debido a la larga semivida circulante de la albúmina (18-21 días), las concentraciones sanguíneas siguen siendo bajas a pesar de una alimentación adecuada y tardan en responder a la repleción nutricional, independientemente de los otros factores de confusión mencionados anteriormente. La prealbúmina tiene una semivida en la circulación mucho más corta que la albúmina (varios días), y pueden usarse las concentraciones sanguíneas seriadas como un indicador aproximado del estado proteico en pacientes ambulatorios con estabilidad clínica.

TABLA 204-3 NECESIDADES ESTIMADAS DE PROTEÍNAS EN PACIENTES MÉDICOS ADULTOS

ESTADO CLÍNICO	DOSIS DE PROTEÍNAS/AMINOÁCIDOS (g/kg/día)
Bien alimentado con enfermedad aguda	1,2-1,5
Desnutrido y/o estrés catabólico grave	1,5-2
Postoperatorio	12-1,5
Fallo hepático	0,6-1 (dependiendo de la función hepática estimada)
Encefalopatía aguda	0-0,6
Insuficiencia renal aguda, no en tratamiento renal sustitutivo	0,6-1 (en función de la función renal estimada/hiperazoemia)
Fallo renal, en terapia de reemplazo renal	1,2-2

TABLA 204-4 ALGUNAS INDICACIONES CLÍNICAS PARA EL APOYO ESPECIALIZADO DE LA NUTRICIÓN ORAL/ENTERAL O PARENTERAL

- Pruebas de desnutrición proteica o proteico-calórica moderada a grave o pruebas de deficiencia específica de uno o más micronutrientes esenciales
- Pérdida involuntaria del 5-10% o más del peso corporal habitual
- El consumo de alimentos en la dieta es probablemente < 50% de las necesidades durante más de 5-10 días
- Estrés catabólico grave (p. ej., en unidad de cuidados intensivos, infección grave, operación importante), disfunción digestiva prolongada (> 5-10 días) o fallo intestinal (p. ej., síndrome del intestino corto)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección crónica y otros trastornos inflamatorios o catabólicos crónicos con un consumo reducido registrado de nutrientes y una pérdida de peso reciente

toleran los medicamentos orales un preparado multivitamínico-mineral oral potente, al menos durante varios meses, en particular en los que presentan o corren el riesgo de presentar desnutrición, aunque no hay pruebas específicas que lo avalen.

TRATAMIENTO

Tto

Requerimientos nutricionales

Las necesidades calóricas pueden estimarse con métodos estándar. Entre ellos figura la ecuación de Harris-Benedict, que incorpora la edad, el sexo, el peso y la altura del paciente para determinar el gasto energético basal en kilocalorías (kcal) por 24 h. La ecuación de Harris-Benedict para estimar el gasto energético basal (GEB) en hombres y mujeres es la siguiente:

$$\text{Hombres (kcal por 24 h)} = 66 + (13,7 \times \text{kg de peso corporal}) + (5 \times \text{talla en cm}) - (6,8 \times \text{edad en años})$$

$$\text{Mujeres (kcal por 24 h)} = 655 + (9,6 \times \text{kg de peso corporal}) + (1,8 \times \text{talla en cm}) - (4,7 \times \text{edad en años})$$

La estimación de las necesidades calóricas de mantenimiento es aproximadamente 1,3 veces el GEB en los sujetos que caminan. Un método simple y relativamente preciso para estimar las necesidades calóricas es utilizar simplemente 20-25 kcal/kg/día utilizando el peso corporal real, seco o ideal en la mayoría de los pacientes. Esto supone que el peso corporal utilizado no refleja la administración de líquidos intravenosos o los síndromes de fuga capilar (v. más arriba). En los pacientes de la UCI, algunos han propugnado dosis calóricas aún más bajas (equivalentes a 15-20 kcal/kg de peso seco/día), basándose en las complicaciones conocidas de la sobrealimentación (v. más adelante) y los datos limitados de los resultados clínicos en función de la dosis calórica. En los sujetos obesos (definidos para estos cálculos como entre un 20 y un 25% por encima del peso corporal ideal), el cálculo de las necesidades calóricas y de proteínas debe basarse en el peso corporal ajustado de la siguiente manera:

$$\text{Peso corporal ajustado} = \text{peso actual} - \text{peso corporal ideal} \text{ (de tablas o ecuaciones estándar)} \times 0,25 + \text{peso corporal ideal}$$

En la [tabla 204-3](#) se muestran las directrices para la administración de proteínas y aminoácidos. En la mayoría de los pacientes catabólicos que requieren alimentación especializada, la dosis de proteínas generalmente recomendada es de 1,5 g/kg/día con una función renal normal. Esto es aproximadamente el doble del aporte dietético recomendado (ADR) en los adultos sanos, que es de 0,8 g/kg/día. La dosis de proteínas administrada debe ajustarse a la baja en función del grado de hiperazoemia (sin diálisis) y de hiperbilirrubinemia.

APOYO NUTRICIONAL

El apoyo nutricional más allá de la alimentación oral habitual debe considerarse cuando los pacientes tienen signos de desnutrición proteico-calórica o una enfermedad clínica que pueda dar lugar a una desnutrición. Las principales indicaciones para la nutrición oral o enteral especializada o la nutrición parenteral se muestran en la [tabla 204-4](#).

Apoyo nutricional oral

La suplementación de la nutrición oral incluye el suministro de dietas orales equilibradas de los alimentos habituales complementadas con productos nutritivos líquidos (o sólidos) completos, suplementos proteicos (p. ej., suero hidrolizado o caseína en polvo que puede mezclarse con bebidas dietéticas), suplementos multivitamínico-minerales de alta potencia o micronutrientes específicos necesarios para tratar una deficiencia diagnosticada (p. ej., cinc, cobre, vitaminas B₆, B₁₂ o D). Se dispone de suplementos especiales diseñados para pacientes con insuficiencia renal crónica que contienen calorías concentradas y cantidades bajas de proteínas y electrolitos, así como diversos preparados diseñados para otras categorías de enfermedades específicas. Varios estudios muestran que la convalecencia mejora añadiendo uno o dos envases diarios de suplementos nutritivos líquidos completos a las comidas después de situaciones de estrés, como la artroplastia total de cadera. Es prudente administrar a los pacientes que

Alimentación por sonda

Los pacientes con una función digestiva intacta pueden ser incapaces de consumir una dieta adecuada por vía oral debido a enfermedades médicas o quirúrgicas (p. ej., los pacientes en ventilación mecánica, los que padecen pancreatitis, demencia o disfagia, y los que han sufrido traumatismos o quemaduras). Aunque en estos contextos suele administrarse nutrición parenteral, esta práctica no se basa en pruebas. Las directrices actuales indican firmemente utilizar suplementos nutricionales orales o alimentación por sonda enteral si está indicado el apoyo nutricional especializado en los pacientes con un tubo digestivo funcional.⁶ La subalimentación permisiva (que proporciona el 80% de las necesidades calóricas) y la alimentación trófica (que proporciona solo el 25% de las necesidades calóricas) pueden ser tan buenas como la alimentación completa en los adultos en estado crítico durante la primera o las primeras 2 semanas de hospitalización, con la salvedad de que, a falta de buenos datos, la desnutrición proteico-calórica preexistente a la hospitalización puede requerir un apoyo nutricional inicial más intenso durante este período inicial de hospitalización.

La nutrición enteral se asocia a una mejor función de la barrera intestinal, una disminución de las complicaciones infecciosas, un menor hipermetabolismo, y una reducción de la morbilidad y la mortalidad, comparada con la nutrición parenteral.⁷ Cuando se administra en las cantidades recomendadas, la alimentación por sonda con líquidos proporciona una nutrición completa a la mayoría de los pacientes, aunque algunos pacientes de la UCI y los pacientes con malabsorción pueden tener necesidades especiales.

Los alimentos pueden administrarse por sondas nasogástricas tradicionales en el estómago, por sondas nasogástricas o nasoyeyunales de pequeño calibre, por sondas de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) o yeyunostomía, o por sondas de gastrostomía percutánea (en las que el acceso gástrico puede utilizarse para la aspiración y el yeyunal para la alimentación).⁸ La alimentación gástrica puede ser continua o en bolo, mientras que la alimentación del intestino delgado debe ser mediante administración continua y lenta utilizando una bomba de infusión para evitar la diarrea ([tabla 204-5](#)). Las alimentaciones por sonda deben iniciarse a un ritmo lento (p. ej., 10-20 cm³/h) durante 8-24 h y avanzar lentamente hasta la velocidad objetivo en incrementos de 8 a 24 h para suministrar las necesidades calóricas y proteicas calculadas durante las siguientes 24 a 48 h, dependiendo de la tolerancia clínica y las condiciones clínicas. En las directrices recientes se hace hincapié en colocar a los pacientes alimentados por sonda semisentados (p. ej., elevando el cabecero de la cama), avanzar la alimentación con cautela (con una evaluación seriada para detectar diarrea, náuseas, vómitos, distensión abdominal, residuos gástricos importantes) y utilizar fármacos procinéticos o la alimentación pospilórica cuando no se tolere bien la alimentación gástrica. Datos recientes indican que los volúmenes más altos de residuos gástricos (p. ej., > 250 ml) suelen tolerarse bien; los volúmenes residuales más bajos que se utilizan con frecuencia como límite para la interrupción temporal de la alimentación (p. ej., > 100-125 ml) pueden no ser necesarios si se mantienen las medidas de seguridad anteriores.

La mayoría de los pacientes ambulatorios y de los pacientes hospitalizados en la UCI y los que no están en la UCI toleran las fórmulas enterales estándar y baratas administradas por vía gástrica o intestinal que proporcionan entre 1 y 1,5 kcal/ml. Se dispone de una gran variedad de productos de alimentación por sonda enteral para uso clínico. El producto específico que se elija debe basarse tanto en el estado clínico como en la función de los órganos subyacentes, con la asistencia de un dietista u otro profesional de apoyo a la nutrición.

La diarrea es frecuente en los pacientes hospitalizados que reciben alimentación por sonda, pero suele deberse a factores independientes de la alimentación, como la administración de antibióticos, medicamentos que contienen sorbitol o hipertónicos (p. ej., jarabe de paracetamol) e infecciones. Se produce una diarrea debida a la alimentación por sonda en sí misma con la administración rápida del preparado, en pacientes con una enfermedad subyacente de la mucosa intestinal y en los que presentan una hipoalbuminemia acentuada que causa un edema de la pared intestinal. El uso de un preparado

TABLA 204-5 NUTRICIÓN ENTERAL (PROTOCOLO DE ALIMENTACIÓN NASOGÁSTRICA)

1. Elevar el cabecero de la cama 30-45° en todo momento
2. Examinar y corregir las anomalías electrolíticas (especialmente K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ y fósforo)
3. Colocar la brida nasal
 - Colocar una sonda nasogástrica de 12 F en el estómago
 - Asegurar la sonda a la brida
 - Confirmar la posición mediante una radiografía del abdomen
4. Iniciar la nutrición enteral (NE) con péptidos pequeños/triglicéridos de cadena media (TCM) en fórmula oleosa de potencia máxima a una velocidad de 10-25 ml/h
 - Aumentar 10-25 ml/h cada 8-12 h según se tolere hasta el objetivo
 - Indicar la alimentación objetivo en kcal/día y la velocidad de infusión en ml/h
5. Administrar un colutorio de clorhexidina con buena higiene oral dos veces al día
6. Comprobar el volumen residual gástrico (VRG) cada 4 h
 - Devolver todo el contenido < 500 ml al paciente
7. Si el VRG es > 400 ml, iniciar lo siguiente:
 - Continuar la NE a la velocidad actual
 - Girar al paciente a la posición de decúbito lateral derecho si es posible durante 30 min
 - Comenzar con 10 mg de metoclopramida por vía intravenosa cada 6 h (si el paciente está recibiendo opiáceos)
 - Comenzar con 8 mg de naloxona en 10 ml de solución salina por la sonda cada 6 h
 - Volver comprobar el VRG en 4 h
8. Solo si segundo VRG 4 h después es > 400 ml, mantener la NE
 - Volver a comprobar el VRG cada 2 h y reiniciar la NE cuando el VRG sea < 400 ml
 - Si no hay otros signos de intolerancia, reiniciar a la misma velocidad
 - Si hay otros signos de intolerancia, considerar reducir la velocidad en 25 ml/h cuando el VRG sea < 400 ml (o hasta el basal de 25 ml/h)
9. Si la sonda está en el intestino delgado y el VRG > 50 ml, volver a comprobar la posición de la sonda mediante una radiografía del abdomen. Considerar la posibilidad de cambiar a aspiración/alimentación por sonda nasoyeyunal

ental que contenga fibra es a veces una maniobra útil para disminuir la diarrea. Otras complicaciones de la alimentación por sonda son la aspiración del líquido hacia el pulmón y los problemas mecánicos de las sondas de alimentación colocadas por vía nasal, como las molestias, la sinusitis, la erosión de la mucosa faríngea o esofágica debido a un traumatismo local de la sonda, y, con las sondas de alimentación percutánea, las fugas en el lugar de entrada, la escarificación de la piel, la celulitis y el dolor. Las complicaciones metabólicas de la alimentación por sonda son los desequilibrios hídricos, la hiperglucemia, las anomalías electrolíticas, la hiperazoemia y, ocasionalmente, el síndrome de realimentación. En general, si se considera que la alimentación por sonda es necesaria durante más de 4-6 semanas, debe colocarse una sonda de alimentación percutánea.

En los pacientes alimentados por sonda que reciben insulina subcutánea o intravenosa para controlar la hiperglucemia, puede producirse una hipoglucemia significativa debido a la acción continua de la insulina cuando se interrumpe la alimentación por sonda de forma inadvertida o para hacer pruebas diagnósticas o terapéuticas. Un abordaje prudente es tener una orden permanente en la historia clínica del paciente de comenzar a administrar líquidos intravenosos que contengan glucosa (p. ej., el 10% de glucosa en una solución salina seminormal a 42 ml/h) si se interrumpe la alimentación por sonda durante más de 2 h en los pacientes que no siguen una dieta oral.

Los pacientes hospitalizados que reciben alimentación por sonda deben, por lo general, someterse a una vigilancia diaria de la glucemia (con la frecuencia que se indique) y a una vigilancia de los electrolitos en la sangre (incluidos el magnesio y el fósforo) y de la función renal varias veces por semana (generalmente a diario en la UCI). Las demás determinaciones de la bioquímica sanguínea deben realizarse al menos una vez por semana. Esto debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los registros de entradas y pérdidas (incluidos la orina, las heces y el drenaje), la tolerancia digestiva, las constantes vitales, los cambios en la exploración física y la revisión de los gráficos, y de la comunicación con los médicos de asistencia primaria para detectar cambios recientes o previstos en el curso clínico. Cuando los pacientes puedan consumir alimentos por vía oral, debe reducirse la alimentación por sonda y luego interrumperse cuando se establezca claramente la ingestión oral (p. ej., con un recuento de las calorías diarias por un dietista titulado).

Nutrición parenteral

El apoyo con nutrición parenteral incluye la administración de mezclas completas estándar de nutrientes, que contienen glucosa, L-aminoácidos, emulsión lipídica, electrolitos, vitaminas y minerales (y ciertos medicamentos indicados, como la insulina u octreótido) administrados por una vena periférica o central. La nutrición parenteral técnicamente también incluye la administración parenteral de micronutrientes específicos o de combinaciones de micronutrientes para suplir una deficiencia (p. ej., tiamina, cobre, electrolitos). La administración de la nutrición parenteral completa en pacientes con una disfunción digestiva se ha convertido en un estándar de asistencia en la mayoría de los hospitales y unidades de cuidados intensivos de todo el mundo, aunque el uso en las

distintas instituciones varía mucho. La nutrición parenteral salva vidas en los pacientes con insuficiencia intestinal (p. ej., el síndrome del intestino corto); lamentablemente, en los subgrupos de pacientes con menores grados de insuficiencia intestinal, se dispone de pocos datos objetivos de estudios controlados, con asignación aleatoria y de gran tamaño, debidamente diseñados, para determinar la verdadera eficacia de la nutrición parenteral y sus indicaciones óptimas. La nutrición enteral es al menos tan buena como la parenteral en los pacientes que toleran la primera. En los pacientes que no toleran la nutrición enteral, la nutrición parenteral temprana no es mejor que retrasarla 3-4 días.

En consecuencia, el principio básico al considerar la nutrición parenteral es que el paciente no logre un consumo adecuado de nutrientes por vía enteral. En comparación con la nutrición parenteral, la nutrición enteral es menos costosa, probablemente mantiene la estructura y la función de la mucosa intestinal en mayor medida, es más segura en cuanto a las complicaciones mecánicas y metabólicas (v. más adelante), y se asocia a cifras reducidas de infecciones hospitalarias. Por lo tanto, la vía enteral de alimentación debe utilizarse y proponerse siempre que sea posible, y, en consecuencia, reducirse la cantidad de nutrición parenteral administrada. Las indicaciones generalmente reconocidas de la nutrición parenteral son:

1. Pacientes con síndrome de intestino corto u otras afecciones que causan insuficiencia intestinal y que limitan el consumo o la absorción adecuados de nutrientes enterales (p. ej., trastornos de la motilidad, obstrucción, íleo grave, enfermedad inflamatoria intestinal grave), especialmente en los que tienen una desnutrición preexistente.
2. Pacientes estables en los que es improbable una alimentación enteral adecuada (p. ej., > 50% de las necesidades) durante 7-10 días debido a cualquier enfermedad o enfermedades subyacentes.
3. Pacientes con estrés catabólico grave que requieren atención en la UCI, en los que es poco probable un consumo adecuado de nutrientes enterales durante más de 3-5 días.

Las contraindicaciones generalmente aceptadas de la nutrición parenteral son: 1) la incapacidad para tolerar el líquido intravenoso adicional que puede ser necesario para satisfacer las necesidades de nutrientes a través de la nutrición parenteral; 2) la presencia de hiperglucemia acentuada o de anomalías electrolíticas en el momento en que está previsto el inicio de la nutrición parenteral; 3) la coexistencia de una septicemia no controlada o de una inestabilidad hemodinámica grave, o 4) los riesgos indebidos que plantea la inserción de una nueva vía intravenosa solo con el fin de la nutrición parenteral.

La nutrición parenteral puede administrarse en forma de soluciones para una vena periférica o para una vena central. Para reducir al mínimo el posible desarrollo de flebitis, las soluciones de nutrición parenteral típicas para las venas periféricas proporcionan bajas concentraciones de glucosa (5%; proporciona 3,4 kcal/g) y aminoácidos (< 3,5%; proporciona 4 kcal/g). Un porcentaje importante de la energía se proporciona en forma de emulsión grasa (el 50-60% del total de calorías). Dado que la restricción de líquidos o la disfunción orgánica impiden a menudo la infusión de grandes volúmenes de líquidos para la nutrición parenteral, la nutrición parenteral a través de las venas periféricas suele evitarse en los pacientes de la UCI o en los pacientes con sobrecarga de líquidos o con insuficiencia renal, hepática o cardíaca. Estas soluciones son más útiles en los pacientes estables que toleran los grandes volúmenes de líquido necesarios para alcanzar los objetivos de aminoácidos y calorías (por lo general de 2,5 a 3 l/día) sin proporcionar un exceso de lípidos.

Las emulsiones lipídicas intravenosas (normalmente añadidas a la nutrición parenteral como una solución a base de aceite de soja al 20%) proporcionan tanto ácidos grasos esenciales linoleico y α -linoléico como energía (10 kcal/g); estos se infunden generalmente durante un período de 24 h en la bolsa de administración de la nutrición parenteral completa.^{10,11} La velocidad máxima recomendada de infusión de emulsiones grasas es de aproximadamente 1 g/kg/día. La mayoría de los pacientes eliminan bien los triglicéridos de la emulsión grasa intravenosa del plasma. Se ha aprobado para uso clínico en EE. UU. una nueva emulsión lipídica intravenosa para nutrición parenteral que contiene una combinación de aceite de soja, triglicéridos de cadena media, aceite de pescado y aceite de oliva. En todo el mundo se dispone de otros productos lipídicos intravenosos que contienen triglicéridos de cadena media o aceite de oliva con aceite de soja y aceite de pescado, incluso desde hace poco en EE. UU. Es importante vigilar las concentraciones séricas de triglicéridos al comienzo de las emulsiones lipídicas intravenosas y luego semanalmente o con la frecuencia que se indique para determinar la eliminación de la grasa intravenosa. Las concentraciones de triglicéridos deben mantenerse por debajo de los 400-500 mg/dl para reducir el riesgo de pancreatitis o de alteración de la capacidad de difusión pulmonar en las personas con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.

La administración venosa central de la nutrición parenteral permite que se suministren mayores concentraciones de glucosa y aminoácidos en forma de soluciones hipertónicas, por lo que se necesitan menores cantidades de emulsión grasa para alcanzar los objetivos calóricos. Las necesidades de potasio, magnesio y fósforo suelen ser mayores con la nutrición parenteral para una vena central que con la solución para una vena periférica, debido al aumento de la glucosa suministrada (desplazamiento electrolítico intracelular mediado por la insulina) y a las necesidades relacionadas con el aumento del metabolismo de la glucosa y la producción de ATP. Las mayores concentraciones de glucosa y aminoácidos pueden permitir posiblemente a la mayoría de los pacientes alcanzar los objetivos calóricos y de aminoácidos con solo 1-1,5 l de nutrición parenteral al día. En la nutrición parenteral de una vena central, las órdenes iniciales prescriben habitualmente el 60-70% de las calorías no procedentes de aminoácidos en forma de

TABLA 204-6 COMPLICACIONES METABÓLICAS FRECUENTES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

PROBLEMA DE PRESCRIPCIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL	CONSECUENCIAS METABÓLICAS/CLÍNICAS
Exceso de kcal, HC, grasa	Pruebas de función hepática alteradas
Exceso de kcal, HC, grasa	Esteatosis hepática
Exceso de HC	Hipercapnia
Exceso de líquido, kcal, HC, grasa	Insuficiencia respiratoria
Exceso de aminoácidos	Hiperazoemia
Exceso de sodio y líquido	Retención de sodio y líquidos
Exceso de HC, insulina inadecuada	Disfunción de las células inmunitarias mediada por la hiperglucemia, infección
Electrólitos inadecuados o excesivos	Concentraciones anómalas de electrolitos en la sangre
Exceso de líquido, kcal, sodio, HC, electrolitos inadecuados	Fallo cardíaco, arritmias
Exceso de HC, electrolitos inadecuados, tiamina	Síndrome de realimentación

HC, hidratos de carbono; kcal, calorías.

glucosa y el 30-40% de las calorías no procedentes de los aminoácidos en forma de emulsión de grasa. Estos porcentajes se ajustan según lo indicado en función de las concentraciones de glucosa y de triglicéridos en la sangre, respectivamente. Debido a que muchas investigaciones asocian la hiperglucemia a morbilidad y mortalidad hospitalarias, grupos de expertos recomiendan ahora que la glucemia en la UCI y en las salas generales se mantenga entre 80 y 180 mg/dl y que se vigile estrechamente. La cantidad de glucosa en la nutrición parenteral de una vena central debe reducirse o debe añadirse insulina regular a la bolsa de nutrición parenteral para mantener la glucemia dentro de los límites deseados. Es posible que se requieran infusiones de insulina intravenosa por separado en algunos pacientes de la UCI para mantener un control adecuado de la glucemia.

Las necesidades de oligoelementos y vitaminas por vía intravenosa no se han determinado rigurosamente; por lo tanto, el tratamiento sigue las dosis recomendadas publicadas, que tienen por objeto mantener las concentraciones sanguíneas dentro de los límites normales en la mayoría de los pacientes estables con el uso de preparados intravenosos estandarizados.

La complicación más frecuente de la nutrición parenteral periférica es la flebitis local debida al catéter (normalmente, se añade una pequeña dosis de hidrocortisona y heparina a estas soluciones). Las alteraciones de los electrolitos sanguíneos pueden tratarse ajustando la concentración en la prescripción de la nutrición parenteral periférica. La hipertrigliceridemia suele responder bien a la reducción de la dosis total de lípidos de la nutrición parenteral. La nutrición parenteral central se asocia a una cifra mucho más alta de complicaciones mecánicas, metabólicas e infecciosas que la nutrición parenteral periférica.¹² Entre las complicaciones mecánicas están las relacionadas con la inserción del catéter venoso central (p. ej., neumotórax, hemotórax, mala posición del catéter y trombosis). Entre las complicaciones infecciosas están la septicemia relacionada con el catéter y las infecciones no relacionadas con el catéter por bacterias y hongos, que en algunos casos pueden deberse a la translocación de bacterias endógenas de la luz intestinal. El riesgo de estas infecciones parece aumentar con el uso de vías venosas centrales no subclavias (p. ej., venas yugulares o femorales) y de catéteres de uso múltiple con puertos de infusión de nutrición parenteral no exclusivos que se utilizan con fines adicionales, como la extracción de sangre o la administración de medicamentos. El control deficiente de la glucemia no es infrecuente en los pacientes que requieren nutrición parenteral por una vena central y se acompaña de un mayor riesgo de infección hospitalaria. Los factores que pueden contribuir al desarrollo de la hiperglucemia son: 1) un control deficiente de la glucosa al comienzo de la nutrición parenteral; 2) la administración de concentraciones altas de glucosa (> 10%) durante el inicio de la nutrición parenteral o un aumento excesivamente rápido de la carga total de glucosa; 3) la dosificación insuficiente de insulina exógena; 4) el control inadecuado de la glucemia durante la administración de la nutrición parenteral por una vena central, o 5) la administración de corticosteroides y vasoconstrictores, como la noradrenalina (que estimulan la gluconeogénesis y causan resistencia a la insulina).

La sobrealimentación puede inducir graves complicaciones metabólicas, entre ellas la producción excesiva de dióxido de carbono, la hiperazoemia, la hiperglucemia, las alteraciones de los electrolitos, y la esteatosis y las lesiones hepáticas (tabla 204-6). Las dosis de glucosa y lípidos en la nutrición parenteral deben continuarse durante varios días después del inicio, y deben vigilarse estrechamente la glucemia, los electrolitos, los triglicéridos y las pruebas de función orgánica, las medidas de las entradas y las salidas, y

la evolución clínica. El síndrome de realimentación¹³ con la administración de nutrición parenteral por una vena central puede ocurrir particularmente en pacientes de riesgo, incluidos los que tienen una desnutrición preexistente, una pérdida de electrolitos, alcoholismo o después de períodos prolongados de tratamiento de hidratación intravenosa (p. ej., glucosa al 5%) sin apoyo nutricional, todos los cuales son frecuentes en los pacientes hospitalarios. El síndrome de realimentación se debe a la infusión intravenosa excesiva de glucosa (> 150-250 g, como la administrada en 1 l de nutrición parenteral con un 15-25% de glucosa). La glucosa induce sustancialmente la liberación de insulina, que reduce rápidamente las concentraciones de potasio, magnesio y especialmente de fósforo en la sangre como resultado del cambio intracelular y el consumo en las vías metabólicas de los hidratos de carbono. La administración de dosis altas de hidratos de carbono también utiliza tiamina, que es necesaria como cofactor del metabolismo de los hidratos de carbono y puede precipitar los síntomas de la deficiencia de tiamina. La hiperinsulinemia también puede provocar la retención de sodio y líquidos a nivel del riñón. La combinación de la retención de líquidos y de sodio, la disminución de las concentraciones de electrolitos en la sangre (que pueden causar arritmias) y el hipermetabolismo debido al suministro excesivo de calorías puede provocar una insuficiencia cardíaca, especialmente en las personas con enfermedades cardíacas preexistentes y con atrofia del músculo cardíaco debido a la desnutrición proteica y calórica prolongada. La prevención del síndrome de realimentación requiere vigilancia para identificar a los pacientes que corren un riesgo especial, iniciar la glucosa en la nutrición parenteral en concentraciones relativamente bajas y la suplementación empírica con dosis más altas de potasio, magnesio y fósforo, sobre la base de las concentraciones sanguíneas y la función renal actuales, y la adición de tiamina (100 mg/día durante 3-5 días).

En el caso de los pacientes en los que está indicada la nutrición parenteral en el hogar, los médicos de atención primaria deben consultar con los profesionales de los servicios sociales para identificar las empresas apropiadas de atención en el hogar y los profesionales de apoyo a la nutrición para evaluar el acceso a la vía intravenosa, el estado metabólico y el orden de la nutrición parenteral en el hogar y para organizar la atención de seguimiento y la vigilancia de la nutrición parenteral.¹⁴ Es importante no dar el alta hospitalaria demasiado pronto a los pacientes que acaban de empezar a recibir nutrición parenteral; la obtención de una vía venosa adecuada y la vigilancia hídrica y electrolítica durante un período de 2-3 días son aspectos importantes de la atención de la mayoría de los pacientes que empiezan a recibir nutrición parenteral y son imprescindibles en los que sufren desnutrición grave y en los que corren el riesgo de sufrir un síndrome de realimentación.

ORIENTACIONES FUTURAS

El campo de la desnutrición, la evaluación nutricional y el apoyo nutricional debería avanzar significativamente en el futuro, con novedades como las que se enumeran a continuación.

- Se definirán mejor las concentraciones óptimas de vitaminas y oligoelementos (p. ej., vitamina D, cinc) y otros micronutrientes, con lo que se aclararán las circunstancias en que deben medirse y suministrarse.
- Se generarán mejores pruebas sobre las concentraciones objetivo de glucosa en la sangre que logren un beneficio óptimo en comparación con las consecuencias adversas en los pacientes hospitalizados con enfermedades agudas y con diversos trastornos.
- Se elaborarán mejores métodos para evaluar con precisión el estado nutricional subyacente en los pacientes hospitalizados (p. ej., el uso de la metabolómica).

Grado A Bibliografía de grado A

1. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2019;393:2312-2321.
2. Arabi YM, Aldawood AS, Al-Dorzi HM, et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in high- and low-nutritional-risk critically ill adults Post hoc analysis of the PerMIT trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:652-662.
3. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2015;372:2398-2408.
4. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012;307:795-803.
5. Bally MR, Blaser Yildirim PZ, Bounoure L, et al. Nutritional support and outcomes in malnourished medical inpatients: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016;176:43-53.
6. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2014;371:1673-1684.
7. Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, et al. Enteral versus parenteral nutrition and enteral versus a combination of enteral and parenteral nutrition for adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6. CD012276.
8. Caser MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011;365:506-517.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

VITAMINAS, OLIGOELEMENTOS Y OTROS MICRONUTRIENTES

JOEL B. MASON Y SARAH L. BOOTH

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

LOS MICRONUTRIENTES EN LA CIENCIA DE LA NUTRICIÓN

Necesidades dietéticas

Los micronutrientes son un conjunto diverso de componentes de la dieta necesarios para mantener un buen estado de salud. Sus funciones fisiológicas son tan variadas como su composición. Algunos son utilizados por las enzimas, bien en forma de coenzimas o como grupos prostéticos, mientras que otros actúan como sustratos bioquímicos u hormonas; en algunos casos sus funciones no están aún bien definidas. En circunstancias normales, la ingesta dietética diaria media de cada micronutriente necesaria para mantener las funciones fisiológicas se mide en miligramos o en cantidades aún menores, lo que permite distinguir a los micronutrientes de los macronutrientes formados por los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas, y también de los macrominerales como el calcio, el magnesio, el fósforo, el sodio, el potasio y el cloruro.

Ingesta óptima

Para que se mantenga una homeostasis ordenada, la mayoría de los nutrientes de la dieta deben ingerirse en cantidades que no sean ni demasiado pequeñas ni demasiado grandes, por lo que cuando la ingesta traspasa de forma habitual esta ventana fisiológica, pueden producirse trastornos. El tamaño de esta ventana fisiológica varía con cada nutriente y hay que tenerla en cuenta, sobre todo en esta época en que se está explorando la administración de grandes cantidades de determinados micronutrientes por sus posibles implicaciones terapéuticas. Las necesidades dietéticas de un micronutriente determinado dependen de muchos factores, de los cuales solo uno es la cantidad necesaria para el mantenimiento de las funciones en las que interviene (tabla 205-1). El Institute of Medicine of the National Academies Food and Nutrition Board de EE. UU. actualiza periódicamente las directrices dietéticas que definen la cantidad de cada micronutriente «adecuada para cubrir las necesidades nutritivas conocidas de la práctica totalidad de las personas sanas». Estos *aportes dietéticos recomendados* (ADR) se revisaron por última vez entre 1998 y 2001 (los valores de vitamina D y calcio se actualizaron en 2010) y los valores para los adultos se recogen en las tablas 205-2 y 205-3. También se establecieron por primera vez los *límites superiores tolerables* (LST) de cada micronutriente que son las «cantidades diarias máximas de ingesta oral que es probable que no produzcan riesgos sanitarios adversos». La *ingesta adecuada*, o cantidad necesaria para evitar un estado de deficiencia, no necesariamente es sinónima de *ingesta óptima*.

TIPOS Y FUNCIONES DE LOS MICRONUTRIENTES

Vitaminas

Como se muestra en la tabla 205-2, las vitaminas se han dividido en liposolubles (A, D, E y K) e hidrosolubles (todas las demás), una clasificación que conserva su significado fisiológico. Las vitaminas liposolubles rara vez sirven de coenzimas, mientras que la

mayoría de las vitaminas hidrosolubles actúan como coenzimas. La absorción intestinal de las vitaminas liposolubles tiene lugar sobre todo a través de una fase micelar, y los cuadros fisiopatológicos asociados a la malabsorción de las grasas suelen asociarse a deficiencias selectivas de estas vitaminas. En cambio, las vitaminas hidrosolubles no se absorben a través de la fase lipófila en el intestino.

Oligoelementos

Se han identificado quince oligoelementos esenciales para la salud: hierro, cinc, cobre, cromo, selenio, yodo, flúor, manganeso, molibdeno, cobalto, níquel, estaño, silicio, vanadio y arsénico (v. tabla 205-3), pero solo para los 10 primeros de ellos hay evidencia concluyente que indique que son nutrientes esenciales en el ser humano. Parece que el cobalto solo es esencial como componente de la vitamina B₁₂, pero nunca se ha descrito un cuadro de deficiencia aislada. Los síndromes de deficiencia de varios oligoelementos esenciales no se han conocido hasta fechas recientes debido a su presencia ubicua en los alimentos y a que sus necesidades son extraordinariamente pequeñas. Solo en circunstancias excepcionales, por ejemplo, en una nutrición parenteral total de larga evolución que no los incluya, se han observado algunos casos de síndromes de deficiencia.

Las funciones bioquímicas de estos elementos están relacionadas con su participación en los grupos prostéticos o como cofactores de enzimas. La determinación de la naturaleza esencial de un oligoelemento es problemática, salvo en el caso del hierro. Las bajas concentraciones en los líquidos y tejidos orgánicos, la observación de que no existe una buena correlación entre sus concentraciones en la sangre y en los tejidos donde actúan y el hecho de que no sea posible desarrollar pruebas funcionales hasta que no se conozcan mejor sus funciones bioquímicas, hacen que no existan métodos analíticos exactos para valorar la idoneidad de la mayoría de ellos.

Otras sustancias de importancia nutricional

Existen pruebas que indican que el ser humano tiene también una necesidad absoluta de colina, un componente de la dieta precursor indispensable de la acetilcolina y de los fosfolípidos, e imprescindible para mantener un grado de metilación biológica normal. Hasta el momento, el efecto adverso más importante de su insuficiencia en la dieta ha sido la inflamación hepática. Sin embargo, parece que su deficiencia es extraordinariamente rara, aunque en el embarazo y sobre todo en la lactancia, es probable que aumenten sus necesidades. Las personas cuyas necesidades nutricionales se cubren durante mucho tiempo de forma exclusiva con nutrición parenteral total parecen más susceptibles a la deficiencia de colina. Ya se han establecido tanto su ADR (425 mg en la mujer y 550 mg en el hombre) como su LST (3,5 g).

La L-carnitina es un componente de la dieta que facilita el transporte de los ácidos grasos al interior de las mitocondrias, por lo que un déficit de la misma limita la magnitud del proceso de β -oxidación de los ácidos grasos que se lleva a cabo en estos orgánulos. Aunque no hay pruebas de que exista una necesidad dietética en los niños ni en los adultos sanos, las personas que se someten a hemodiálisis crónica sufren una disminución de las concentraciones plasmáticas y musculares. Los ensayos clínicos controlados en pacientes de hemodiálisis que sufren miocardiopatía, hipertensión durante la diálisis o anemia resistente a la eritropoyetina han mostrado mejoras en estos parámetros con la suplementación parenteral intermitente. Los lactantes prematuros también tienen muy pocas reservas de carnitina en el músculo esquelético, aunque, en los ensayos clínicos, la suplementación parenteral no ha mejorado en general los criterios de valoración clínicos. De manera análoga, se ha señalado que las personas con nutrición parenteral total prolongada también pueden ser proclives a las consecuencias clínicas del agotamiento de la L-carnitina, pero faltan pruebas convincentes.

La luteína y la zeaxantina son dos carotenoides que no son precursores de la vitamina A, pero que parecen desempeñar un papel en la degeneración macular relacionada con la edad. Las concentraciones plasmáticas de luteína y zeaxantina o la ingestión dietética bajas se asocian a una baja densidad de pigmento macular y un mayor riesgo de degeneración macular. En el ensayo AREDS2 se indicó que un suplemento combinado que incluía luteína y zeaxantina (además de las vitaminas C y E, óxido de cinc y óxido cúprico) disminuía significativamente la progresión de la degeneración macular.

SITUACIONES EN QUE AUMENTAN LAS NECESIDADES DE LOS APORTES DIETÉTICOS

Muchos factores fisiológicos, fisiopatológicos y farmacológicos aumentan las necesidades dietéticas de micronutrientes (v. tabla 205-1), potenciando el riesgo de desarrollo de cuadros de deficiencia.

Factores fisiológicos

Las fases del ciclo vital ejercen a menudo un impacto importante en las necesidades de nutrientes. Las fases de crecimiento y desarrollo rápidos, como son el desarrollo intrauterino, la lactancia, la adolescencia y el embarazo, se asocian a incrementos de la utilización de determinados micronutrientes proporcionalmente al peso en kilogramos.

TABLA 205-1 FACTORES QUE DETERMINAN LOS REQUISITOS DIETÉTICOS DE UN MICRONUTRIENTE

FACTORES FISIOLÓGICOS

Biodisponibilidad: proporción de un micronutriente ingerido que es susceptible de ser asimilada y utilizada con fines fisiológicos

Cantidad requerida para satisfacer las funciones fisiológicas

Possibilidad de reutilización del micronutriente por parte del organismo

Distribución del nutriente en el organismo: compartimentos de almacenamiento

Sexo

Etapas del ciclo vital: desarrollo intrauterino, infancia, etapa adulta, senectud, embarazo, lactancia

FACTORES FISIOPATOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS

Errores congénitos del metabolismo: afectan de forma variable a la asimilación, utilización o excreción de los micronutrientes

Estados patológicos adquiridos que alteran las cantidades requeridas para mantener la homeostasis (p. ej., malabsorción, maldigestión, estados que aumentan la utilización)

Hábitos de vida: tabaquismo o consumo de alcohol

Fármacos: pueden alterar la biodisponibilidad o la utilización

TABLA 205-2 LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES

	BIOQUÍMICA Y FISIOLÓGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST [†]]	VALORACIÓN DEL ESTADO
VITAMINAS LIPOSOLUBLES				
Vitamina A	Forma una familia dentro de los retinoides, en el que cada miembro tiene una actividad biológica cualitativamente similar a la del retinol. Los carotenoides están relacionados estructuralmente con los retinoides. Algunos carotenoides, y sobre todo el β -caroteno, se metabolizan a compuestos con actividad de vitamina A, por lo que se consideran como compuestos provitamínicos A. La vitamina A es un componente integral de la rodopsina y de las yodopsinas, proteínas sensibles a la luz de los conos y bastones de la retina. <i>Funciones adicionales:</i> es necesaria para la inducción y el mantenimiento de la diferenciación celular en algunos tejidos; actúa como una señal para la morfogenia adecuada en el embrión en desarrollo y es necesaria para el mantenimiento de la inmunidad celular. 1 μg de retinol = 3,33 UI de vitamina A	Las primeras manifestaciones son hiperqueratosis folicular y ceguera nocturna. Más tarde aparecen xerosis conjuntival, degeneración de la córnea (queratomalacia) y desdiferenciación de los epitelios que proliferan con rapidez. Las <i>manchas de Bitot</i> (áreas focales en la conjuntiva o la córnea de aspecto espumoso) son una indicación de xerosis. Si la deficiencia no se corrige, se produce ceguera por destrucción de la córnea y disfunción de la retina. Otra consecuencia es el aumento de la susceptibilidad a las infecciones. [M: 700 μg ; H: 900 μg]	En el adulto > 150.000 μg pueden producir toxicidad <i>aguda</i> : hipertensión intracraneal mortal, exfoliación de la piel y necrosis hepatocelular. La toxicidad <i>crónica</i> puede ocurrir con una ingesta diaria habitual > 10.000 μg : las manifestaciones frecuentes son alopecia, ataxia, dolor óseo y muscular; dermatitis, queratitis, conjuntivitis, <i>seudotumor cerebri</i> , necrosis hepatocelular, hiperlipidemia e hiperostosis. Las dosis únicas grandes de vitamina A (30.000 μg) o ingestas habituales > 4.500 $\mu\text{g}/\text{día}$ al comienzo del embarazo pueden ser teratógenas. La ingesta crónica excesiva de carotenoides puede producir un trastorno benigno caracterizado por coloración amarilla de la piel. [3.000 μg]	Las concentraciones de retinol en el plasma y las de vitamina A en la leche y las lágrimas indican con razonable seguridad que su estado es el adecuado. La mejor forma de valorar la toxicidad es mediante la elevación de las concentraciones de los ésteres de retinol en el plasma. La medición cuantitativa de la adaptación a la visión nocturna y la electroretinografía son pruebas funcionales útiles
Vitamina D	Un grupo de compuestos de esterol derivados del colecalfiferol (vitamina D ₃). El colecalfiferol se forma en la piel a partir del 7-deshidrocolesterol (provitamina D ₃) por exposición a la radiación UVB. Un esterol vegetal, el ergocalciferol (provitamina D ₂) puede convertirse también en vitamina D ₂ con actividad similar a la de la vitamina D. La vitamina sufre una hidroxilación secuencial en el hígado y el riñón en las posiciones 25 y 1 respectivamente, que dan lugar a la forma de mayor bioactividad de la vitamina, la 1,25-hidroxivitamina D. La vitamina D mantiene las concentraciones intracelulares y extracelulares de calcio y fósforo aumentando la absorción intestinal de los dos iones y, junto con la PTH, fomentando su movilización del mineral óseo. La vitamina D retrasa la proliferación y estimula la diferenciación de algunos epitelios. Las presuntas propiedades antidiabéticas, antiinflamatorias y preventivas del cáncer de la vitamina D siguen siendo motivo de controversia, y la investigación en este sentido continúa. 1 μg = 40 UI	La deficiencia produce una mineralización reducida del nuevo hueso formado llamada <i>raquitismo</i> en los niños y <i>osteomalacia</i> en los adultos. La deficiencia también contribuye a la osteoporosis y al aumento del riesgo de fracturas en la edad adulta. Aparece con frecuencia después de derivaciones gástricas. Las manifestaciones cardinales del raquitismo son la expansión de las placas de crecimiento epifisarias y la sustitución del hueso normal por matriz ósea no mineralizada; estas últimas son también características de la osteomalacia. Se producen deformidades óseas y fracturas patológicas. Las concentraciones séricas de calcio y fósforo pueden disminuir [15 μg ; 19-70 años, 20 μg ; > 70 años]	Cantidades excesivas producen una concentración anormalmente alta de calcio y fósforo en el suero. Pueden producirse calcificaciones metastásicas, daño renal y alteraciones mentales [100 μg para edad \geq 9 años]	La concentración sérica del principal metabolito circulante, la 25-hidroxivitamina D, es el mejor indicador del estado sistémico, salvo en la nefropatía avanzada (estados 4 y 5) en la que la alteración de la 1-hidroxilación renal produce su disociación de las concentraciones de mono- y dihidroxivitamina. En estos casos es necesario medir la concentración sérica de la 1,25-dihidroxivitamina D
Vitamina E	Un grupo de al menos 8 sustancias naturales, algunas de las cuales son tocoferoles y otras tocotrienoles. Por el momento, la única forma dietética que parece tener actividad biológica en el ser humano es el α -tocoferol. La vitamina E funciona como antioxidante y eliminador de radicales libres en ambientes lipófilos, sobre todo en las membranas celulares. Actúa junto a otros antioxidantes como el selenio	La deficiencia dietética es rara. Suele verse en lactantes prematuros, personas con malabsorción de las grasas y personas con abetalipoproteinemia. Se manifiesta con fragilidad eritrocítica que puede conducir a una anemia hemolítica. La degeneración neuronal produce neuropatía periférica, oftalmoplejía y destrucción de las columnas posteriores de la médula espinal. La enfermedad neurológica suele ser irreversible si la deficiencia no se corrige con suficiente rapidez. Puede contribuir a la anemia hemolítica y a la fibroplasia retrocristalina en los lactantes prematuros. Se ha descrito que inhibe la inmunidad celular [15 μg]	Se ha descrito una disminución de las concentraciones de los procoagulantes dependientes de la vitamina K y potenciación de los anticoagulantes orales, así como alteración de los leucocitos. Las dosis de 800 mg/día se han asociado a una incidencia ligeramente mayor de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. [1.000 mg]	Las más utilizadas son las concentraciones plasmáticas o séricas de α -tocoferol. Se obtiene mayor exactitud expresando este valor en miligramos por lípidos plasmáticos totales. La prueba de la hemólisis con peróxido de los eritrocitos no es totalmente específica pero constituye una medida funcional útil del potencial antioxidante de las membranas celulares

TABLA 205-2 LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES (cont.)

	BIOQUÍMICA Y FISIOLÓGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST [†]]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Vitamina K	Una familia de sustancias naftoquinonas de actividad biológica similar. La filoquinona (vitamina K ₁) es de origen vegetal; diversas menaquinonas (vitamina K ₂) proceden de fuentes bacterianas y animales. La vitamina K actúa como cofactor esencial en la γ -carboxilación postranslacional de los residuos de ácido glutámico de muchas proteínas entre las que se encuentran varios procoagulantes y anticoagulantes circulares y proteínas en varios tejidos	El síndrome de deficiencia es raro salvo en los recién nacidos alimentados con lactancia materna, en los que puede producir una «enfermedad hemorrágica del recién nacido», especialmente entre los recién nacidos cuyos padres rechazan la administración profiláctica de vitamina K al nacer. También se produce entre los adultos con malabsorción de grasas o que toman fármacos que interfieren en el metabolismo de la vitamina K (p. ej., cumarina, fenitoína o antibióticos de amplio espectro) y las personas que toman grandes dosis de vitamina E y fármacos anticoagulantes. La manifestación habitual son las hemorragias excesivas. [M: 90 μ g; H: 120 μ g]	La perfusión intravenosa rápida de vitamina K ₁ se ha asociado a disnea, sofocos y colapso cardiovascular, probablemente relacionados con los productos dispersantes de la solución. El aporte suplementario puede interferir en la anticoagulación con cumarínicos. Las mujeres embarazadas que toman grandes cantidades de la provitamina menadiona pueden parir niños con anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia y querníctero. [LST no establecido]	La medida que se usa para conocer el estado funcional de la vitamina K es el tiempo de protrombina; no es sensible ni específico de la deficiencia de esta vitamina. La determinación de la concentración plasmática de vitamina K en ayunas es un buen indicador del estado de sus reservas. La protrombina infracarboxilada plasmática también es un parámetro útil, pero solo para estados carenciales, y su disponibilidad es menor que la de la vitamina K
VITAMINAS HIDROSOLUBLES				
Tiamina (vitamina B ₁)	Una sustancia hidrosoluble que contiene anillos sustituidos de pirimidina y tiazol y una cadena lateral hidroximetilo. La forma coenzima es el pirofosfato de tiamina (TPP). La tiamina actúa como coenzima en muchas reacciones de descarboxilación y transcetolación de los α -cetoácidos. Una disponibilidad inadecuada de tiamina conduce a alteraciones de las reacciones mencionadas, con una síntesis anormal de adenosina trifosfato en el primer caso y un metabolismo anormal de los hidratos de carbono en el segundo. Puede intervenir también en la conducción neuronal a través de un mecanismo independiente de las acciones anteriores	El síndrome de deficiencia clásico (beriberi) continúa siendo endémico en poblaciones asiáticas que consumen una dieta rica en arroz descascarillado. A nivel global, el alcoholismo, la diálisis renal crónica y las náuseas y los vómitos persistentes tras la cirugía bariátrica son desencadenantes frecuentes. La ingestión abundante de hidratos de carbono aumenta las necesidades de vitamina B ₁ . La deficiencia leve suele producir irritabilidad, fatiga y cefaleas. Una deficiencia más importante se manifiesta con distintas combinaciones de neuropatía periférica, disfunción cardiovascular y disfunción cerebral. La afectación cardiovascular (beriberi húmedo) consiste en insuficiencia cardíaca congestiva y disminución de la resistencia vascular periférica. En la enfermedad cerebral se producen nistagmo, oftalmoplejía y ataxia (encefalopatía de Wernicke), así como alucinaciones, alteración de la memoria reciente y confabulación (psicosis de Korsakoff). El síndrome de deficiencia responde a la tiamina parenteral en 24 h, pero si está evolucionado se hace parcial o totalmente irreversible. [M: 1,1 mg; H: 1,2 mg]	El exceso de ingesta se excreta en su mayor parte por la orina, aunque se ha descrito que las dosis parenterales > 400 mg/día producen letargo, ataxia y disminución del tono del tubo digestivo. [LST no establecido]	La forma más eficaz de medir el estado de la vitamina B ₁ es el coeficiente de actividad transcetolasa en los eritrocitos, que mide la actividad enzimática antes y después de la adición de TPP exógeno: los eritrocitos de una persona con deficiencia expresan un aumento sustancial de la actividad enzimática cuando se añade el TPP. También se utiliza la determinación de las concentraciones sanguíneas y urinarias de tiamina
Riboflavina (vitamina B ₂)	Sustancia que consiste en un anillo isoaloxacina sustituido, con una cadena lateral ribitol. La riboflavina actúa como coenzima en diversas reacciones bioquímicas. Las principales formas coenzimáticas son el mononucleótido de flavina y el dinucleótido de adenina y flavina. Las holoenzimas de riboflavina intervienen en las reacciones de oxidación-reducción de gran número de vías metabólicas	La deficiencia suele encontrarse combinada con deficiencias de otras vitaminas del grupo B. La deficiencia aislada de riboflavina produce hiperemia y edema de la mucosa nasofaríngea, queilosis, estomatitis angular, glositis, dermatitis seborreica y anemia normocítica y normocrómica. [M: 1,1; H: 1,3]	No se ha descrito toxicidad en el ser humano [LST no establecido]	El método de valoración más usado es la determinación del coeficiente de actividad de la glutatión reductasa en los eritrocitos (la prueba no es válida en las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). Las mediciones de las concentraciones sanguínea y urinaria son métodos menos deseables

TABLA 205-2 LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES (cont.)

	BIOQUÍMICA Y FISIOLÓGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST [†]]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Niacina (vitamina B ₃)	Conocida como ácido nicotínico, y en forma de amida como nicotinamida. Las formas coenzimáticas activas están formadas por nicotinamida unidas al dinucleótido de adenina formando NAD o NADP. Más de 200 apoenzimas utilizan estas sustancias como aceptores de electrones o como donantes de hidrógeno, bien como coenzimas o como cosustratos. El aminoácido esencial triptófano se usa como precursor de la niacina; 60 mg de triptófano en la dieta producen alrededor de 1 mg de niacina. Por tanto, las necesidades dietéticas dependen en parte del contenido de triptófano en la dieta. A menudo, las necesidades se determinan sobre la base de la ingesta calórica (es decir, equivalentes de niacina/1.000 kcal). Las grandes dosis de ácido nicotínico (1,5-3 g/día) reducen eficazmente el colesterol asociado a la lipoproteína de baja densidad y elevan el asociado a la lipoproteína de alta densidad	El síndrome de deficiencia clásico es la <i>pelagra</i> , que suele encontrarse en poblaciones cuya principal fuente de energía es el maíz; sigue siendo endémica en China, África y la India. Las características típicas son diarrea, demencia (o síntomas asociados de ansiedad o insomnio) y dermatitis pigmentada en áreas expuestas al sol. Los signos iniciales son glositis, estomatitis, vaginitis, vértigo y disestesias ardientes. Se describe a veces en el síndrome carcinoide debido a la desviación del triptófano hacia otras vías sintéticas. [M: 14 mg; H: 16 mg]	La toxicidad humana se conoce sobre todo por los estudios sobre sus efectos hipolipidémicos. Consisten en fenómenos vasomotores (sofocos), hiperglucemia, lesión del parénquima hepático e hiperuricemia. [35 mg]	La valoración de su estado es problemática ya que las concentraciones sanguíneas de la vitamina no son fiables. La medición de la excreción urinaria de los metabolitos de la niacina, N-metilnicotinamida y 2-piridona, parece la forma más eficaz de valoración
Vitamina B ₆	Conjunto de varios derivados de la piridina, entre ellos la piridoxina, el piridoxal y la piridoxamina, que son interconvertibles en el organismo. Las formas enzimáticas son el piridoxal-5-fosfato (PLP) y la piridoxamina-5-fosfato. Como coenzima, la vitamina B ₆ interviene en muchas reacciones de transaminación (y, por tanto, en la gluconeogénesis), en la síntesis de niacina a partir del triptófano, en la síntesis de varios neurotransmisores y en la síntesis de ácido δ-aminolevulínico (y, por tanto, en la síntesis del hemo). También posee funciones no relacionadas con la actividad coenzimática; el piridoxal y el PLP se unen a la hemoglobina alterando su afinidad por el oxígeno; el PLP también se une a los receptores de esteroides inhibiendo su afinidad por el ADN, con la consiguiente modulación de la actividad de los esteroides	La deficiencia suele combinarse con otras deficiencias de vitaminas hidrosolubles. En la depleción moderada o grave se observa estomatitis, queilosis angular, glositis, irritabilidad, depresión y confusión; en la deficiencia grave se ha descrito anemia normocítica y normocrómica. Se han observado anomalías del electroencefalograma y, en los lactantes, convulsiones. Algunas anemias sideroblásticas responden a la administración de vitamina B ₆ . La isoniacida, la cicloserina, la penicilamina, el etanol y la teofilina pueden inhibir el metabolismo de la vitamina B ₆ . [19-50 años: 1,3 mg; > 50 años: 1,5 mg en la mujer y 1,7 mg en el hombre]	El consumo a largo plazo de dosis > 200 mg/día (en adultos) puede producir neuropatías periféricas y fotosensibilidad. [100 mg]	Existen muchos métodos analíticos de valoración útiles. Los más utilizados son las concentraciones de PLP en el plasma o los eritrocitos. La excreción urinaria de ácido xanturénico tras una sobrecarga oral de triptófano y los índices de actividad de la alanina o la aspartato transaminasas en los eritrocitos son medidas funcionales de la actividad enzimática dependientes de la vitamina B ₆
Folato	Un grupo de sustancias relacionadas con la pterina. En la naturaleza existen más de 35 formas de la vitamina. La forma totalmente oxidada, el ácido fólico, no se encuentra en la naturaleza, pero es la forma farmacológica de la vitamina utilizada en suplementos y programas de fortificación. Todas las funciones del folato están relacionadas con su capacidad para transferir grupos de un carbono. Es esencial en la síntesis nueva de nucleótidos y en el metabolismo de varios aminoácidos y es un componente indispensable para la regeneración del donante «universal» de metilos, la S-adenosilmetionina. La inhibición del metabolismo del folato en las bacterias y en las células cancerosas es la base de los antibióticos sulfamidados y de los fármacos quimioterapéuticos del tipo del metotrexato y del 5-fluorouracilo, respectivamente	Las mujeres en edad fértil son las que tienen mayores probabilidades de desarrollar deficiencias. <i>Síndrome de deficiencia clásico</i> : anemia megaloblástica y diarrea. Las células hematopoyéticas de la médula ósea aumentan de tamaño y tienen núcleos inmaduros, reflejo de una síntesis ineficaz de ADN. Las extensiones de sangre periférica muestran macrovalocitos y leucocitos polimorfonucleares con una media de más de 3,5 lóbulos nucleares. Las alteraciones megaloblásticas se encuentran también en otros epitelios que proliferan con rapidez (p. ej., mucosa oral con glositis y tubo digestivo con diarrea). La sulfasalacina y la difenitoína inhiben la absorción y predisponen a la deficiencia. [400 µg de equivalentes de folato dietético (EFD); 1 EFD = 1 µg de folato en los alimentos = 0,6 µg de ácido fólico]	Las dosis > 1.000 µg/día pueden corregir parcialmente la anemia por deficiencia de vitamina B ₁₂ , por lo que pueden enmascarar (y quizá exacerbar) la neuropatía asociada. También se ha descrito que dosis mayores pueden reducir el umbral convulsivo en personas propensas a las convulsiones. Rara vez se ha descrito que la administración parenteral sea la causa de alergia, lo cual es, probablemente, el resultado de agentes de dispersión. [1.000 µg]	El folato sérico mide el equilibrio de folato a corto plazo, mientras que el folato en los eritrocitos refleja mejor el estado de los tejidos. La homocisteína sérica se eleva en las primeras fases de la deficiencia, pero es inespecífica ya que también se eleva en deficiencias de las vitaminas B ₁₂ y B ₆ , en la insuficiencia renal y en los ancianos

TABLA 205-2 LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES (cont.)

	BIOQUÍMICA Y FISIOLÓGIA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Vitamina C (ácido ascórbico y deshidroascórbico)	En solución acuosa, el ácido ascórbico se oxida fácilmente a ácido deshidroascórbico. Como este último puede reducirse <i>in vivo</i> , posee actividad de vitamina C. Por tanto, la vitamina C se mide como la suma de las concentraciones de los ácidos ascórbico y deshidroascórbico. La vitamina C funciona sobre todo como antioxidante biológico en ambientes acuosos. La biosíntesis del colágeno, carnitina, ácidos biliares y noradrenalina y el funcionamiento adecuado del sistema de oxigenasa de función mixta del hígado dependen de sus propiedades. La vitamina C de los alimentos aumenta la absorción intestinal del hierro no hemo	La deficiencia franca es infrecuente en los países desarrollados. El síndrome de deficiencia clásico es el <i>escorbuto</i> : depresión, astenia y anomalías generalizadas de los tejidos conjuntivos, con inflamación gingival, petequias, hemorragias perifoliculares, alteración de la cicatrización de las heridas, cabellos ensortijados, hiperqueratosis y hemorragias en las cavidades orgánicas. En los lactantes pueden producirse defectos de la osificación y del crecimiento óseo. El tabaco reduce las concentraciones plasmáticas y leucocítica de la vitamina C. [M: 75 mg; H: 90 mg; incremento de 35 mg/día de las necesidades de los fumadores]	Las cantidades ≥ 500 mg/día (en el adulto) producen a veces náuseas y diarrea, > 1 g/día incrementa ligeramente el riesgo de litiasis biliar por oxalatos. La administración de suplementos puede interferir en las pruebas de laboratorio que dependen del potencial redox (p. ej., pruebas de hemorragias ocultas en heces, colesterol sérico y glucosa). La interrupción de la ingesta prolongada de suplementos de vitamina C en dosis elevadas debe hacerse de forma gradual porque parece que se produce una acomodación, lo que plantea la posibilidad de un «escorbuto de rebote». [2 g]	Las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico reflejan la ingesta dietética reciente, mientras que las concentraciones leucocíticas reflejan con mayor exactitud los depósitos tisulares. Para una ingesta dietética determinada, las concentraciones plasmáticas de las mujeres son un 20% más altas que las de los hombres
Vitamina B ₁₂	Un grupo de compuestos de cobalamina estrechamente relacionados formados por un anillo corrina (con un átomo de cobalto en el centro) conectado a un ribonucleótido por medio de un enlace aminopropanol. Los microorganismos son la fuente última de la vitamina B ₁₂ natural. Las dos formas de coenzima son la desoxiadenosilcobalamina y la metilcobalamina. Estas coenzimas son necesarias para la síntesis de succinil-CoA, que es esencial para el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono, y para la síntesis de metionina. La síntesis de metionina es esencial para el metabolismo de los aminoácidos, para la síntesis de purina y pirimidina, para muchas reacciones de metilación y para la retención intracelular de los folatos	La ingesta dietética inadecuada es una causa rara de deficiencia salvo en los vegetarianos estrictos. La mayoría de las deficiencias se deben a la disminución de la absorción intestinal que puede deberse a anemia perniciosa, insuficiencia pancreática, gastritis atrófica, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado o enfermedad ileal. La anemia megaloblástica y las alteraciones megaloblásticas de los epitelios (v. «Folato») se deben a una depleción mantenida. Puede producirse desmielinización de los nervios periféricos, de las columnas laterales y posteriores de la médula espinal y de los nervios en el encéfalo. Las consecuencias son alteraciones mentales, depresión y psicosis. Las complicaciones hematológicas y neurológicas pueden aparecer de forma independiente. El suplemento de folato con dosis de 1.000 μ g/día puede corregir en parte la anemia, pero enmascarando (o quizá exacerbando) las complicaciones neuropáticas. [2,4 μ g]	Se han descrito algunas reacciones alérgicas a la vitamina B ₁₂ cristalina que probablemente se deban a impurezas y no a la vitamina. [LST no establecido]	Las concentraciones séricas o plasmáticas suelen ser exactas. La mejor forma de confirmar deficiencias sutiles con complicaciones neurológicas como las descritas en la columna de «Deficiencia» es mediante la medición simultánea de la concentración plasmática de vitamina B ₁₂ y la sérica de ácido metilmalónico, que es un indicador sensible de la deficiencia celular. Este estado sutil de deficiencia se ha reconocido cada vez más entre las poblaciones de ancianos
Biotina	Compuesto bicíclico formado por un anillo ureido unido a un anillo tetrahidrotiofeno sustituido. La síntesis endógena por la flora intestinal puede contribuir de manera importante al aporte de biotina. La mayor parte de la biotina de la dieta está unida a lisina, formando un compuesto llamado biotilil-lisina o biocitina. La lisina tiene que ser hidrolizada por una enzima intestinal llamada biotinidasa para que se produzca la absorción. La biotina actúa sobre todo como coenzima de varias carboxilasas; cada holoenzima cataliza una transferencia de dióxido de carbono dependiente del trifosfato de adenosina. Las carboxilasas son esenciales en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos	La deficiencia aislada es rara. En el ser humano, la deficiencia se ha producido por nutrición parenteral total prolongada carente de vitamina y por ingesta de grandes cantidades de clara de huevo cruda, que contiene avidina, una proteína que se une a la biotina con tal afinidad que anula su biodisponibilidad. Se pueden producir alteraciones de la conciencia, mialgias, hiperestésias y anorexia. Más tarde, dermatitis seborreica y alopecia. La deficiencia de biotina se acompaña muchas veces de acidosis láctica y aciduria orgánica. [30 μ g]	No se ha descrito toxicidad en el ser humano con dosis de incluso 60 mg/día en niños. [LST no establecido]	Las concentraciones plasmáticas y urinarias de biotina disminuyen en el estado de deficiencia. En la deficiencia se observan también concentraciones urinarias elevadas de metilcitrato, 3-metilcrotonilglicina y 3-hidroxiisovalerato

TABLA 205-2 LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES (cont.)

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST [†]]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Ácido pantoténico	El ácido pantoténico se une a la β-alanina a través de un enlace amida. El ácido pantoténico es un componente esencial de la CoA y la fosfopanteteína, necesarias para la β-oxidación de los ácidos grasos, así como para la síntesis de colesterol, hormonas esteroideas, vitaminas A y D y otros derivados isoprenoides. La CoA interviene también en la síntesis de varios aminoácidos y del ácido δ-aminolevulínico, un precursor del anillo corrina de la vitamina B ₁₂ , del anillo de porfirina del hemo y de los citocromos. La CoA es necesaria también para la acetilación y la acilación de los ácidos grasos y de diversas proteínas	La deficiencia es poco frecuente; se ha informado de ella solo como resultado de la alimentación con dietas semisintéticas o del consumo de un antagonista como el homopantotenato de calcio (que se ha utilizado para tratar la enfermedad de Alzheimer). La deficiencia aislada experimental en el ser humano produce fatiga, dolor abdominal, vómitos, insomnio y parestesias de las extremidades. [5 mg]	Con dosis de 10 g/día se describe diarrea. [LST no establecido]	Las concentraciones de pantotenato en sangre y orina indican su estado; parece que las concentraciones séricas no son exactas

*Aportes dietéticos recomendados (ADR) establecidos para mujeres (M) y hombres (H) adultos por el Food and Nutrition Board de EE. UU., 1999-2001 (actualizados en 2010 para la vitamina D y el calcio). Cuando los datos disponibles son insuficientes para establecer un ADR, se recoge la ingesta adecuada (IA) establecida por ese mismo organismo.

[†]Límites superiores tolerables (LST) establecidos para los adultos por el Food and Nutrition Board de EE. UU., 1999-2001.

CoA, coenzima A; NAD, dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADP, dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato; PTH, hormona paratiroidea; UVB, ultravioleta B.

TABLA 205-3 OLIGOELEMENTOS NUTRICIONALES Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICAS

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST [†]]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Cinc	La absorción intestinal se produce a través de un proceso específico al que potencian el embarazo y los corticoides, y que disminuye con la coingestión de fitatos, fosfatos, hierro, cobre, plomo y calcio. Una disminución de la ingesta determina una mayor eficiencia de su absorción y una reducción de su excreción fecal, lo que supone un sistema de homeostasis. El cinc forma parte de más de 100 enzimas, entre las cuales se encuentran la ADN polimerasa, la ARN polimerasa y la sintetasa del ARN de transferencia	La deficiencia de cinc produce sus efectos más importantes en los tejidos que proliferan con rapidez. <i>Deficiencia leve:</i> retraso del crecimiento en los niños. <i>Deficiencia más grave:</i> interrupción del crecimiento, teratogenia, hipogonadismo y esterilidad, disgeusia, mala cicatrización de las heridas, diarrea, dermatitis en las extremidades y alrededor de los orificios, glositis, alopecia, enturbiamiento corneal, pérdida de la adaptación a la oscuridad y alteraciones conductuales. Se observa alteración de la inmunidad celular. La pérdida excesiva de las secreciones gastrointestinales por una diarrea crónica o fistulas puede desencadenar la deficiencia. La <i>acrodermatitis enteropática</i> es una rara enfermedad hereditaria recesiva en la que la absorción intestinal del cinc está alterada. [M: 8 mg; H: 11 mg]	La toxicidad aguda por cinc puede inducirse con una ingesta > 200 mg en un solo día (en el adulto). Se manifiesta con dolor epigástrico, náuseas, vómitos y diarrea. La inhalación de humos de cinc puede provocar hiperpnea, diaforesis y debilidad. El cobre y el cinc compiten por la absorción intestinal: la ingestión prolongada > 25 mg de cinc al día puede provocar una deficiencia de cobre. Se ha descrito que la ingestión prolongada > 150 mg de cinc al día produce erosiones gástricas, disminución de las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad y alteración de la inmunidad celular. [40 mg]	No existen indicadores exactos del estado del cinc utilizables en la clínica. Las concentraciones de cinc en el plasma, los eritrocitos y el pelo suelen dar lugar a confusiones. En concreto, se sabe que las enfermedades agudas reducen las concentraciones plasmáticas de cinc en parte porque desvían el cinc desde el plasma hasta el hígado. Las pruebas funcionales para determinar la adaptación a la oscuridad, la agudeza visual y la velocidad de cicatrización de las heridas son inespecíficas
Cobre	El cobre se absorbe a través de un mecanismo de transporte intestinal específico. Es transportado al hígado donde se une a la ceruloplasmina, que entra en la circulación general y lo lleva a los tejidos efectores. Se excreta sobre todo por la bilis a las heces. Los procesos de absorción y excreción varían según los aportes dietéticos de cobre, lo que supone una forma de controlar la homeostasis del metal. El cobre actúa como componente de muchas enzimas, entre ellas las aminooxidadas, las ferroxidasas, la citocromo c oxidasa, la dopamina β-hidroxilasa, la superóxido dismutasa y la tirosinasa	La deficiencia dietética es rara; se ha observado en lactantes prematuros y de bajo peso al nacer alimentados solo con leche de vaca y en personas tratadas durante mucho tiempo con NP sin cobre. También se ha descrito tras intervenciones quirúrgicas de derivación gástrica y en la administración crónica de suplementos de cinc. Las manifestaciones clínicas son despigmentación de la piel y el pelo, mielopatía y otros trastornos neurológicos, leucopenia, anemia y alteraciones esqueléticas. La anemia se debe a la utilización alterada del hierro por lo que con frecuencia se manifiesta como anemia sideroblástica. Las extensiones de sangre periférica y de médula ósea pueden ser parecidas a las de la mielodisplasia. Un síndrome de deficiencia se observa también en la enfermedad de Menkes, una rara entidad hereditaria asociada a una alteración de la utilización del cobre. [900 μg]	La toxicidad aguda por cobre se ha descrito tras una ingesta oral excesiva y con la absorción de sales de cobre aplicadas a la piel quemada. Las manifestaciones más leves consisten en náuseas, vómitos, dolor epigástrico y diarrea; en los casos graves puede producirse coma y necrosis hepática. La toxicidad puede aparecer con dosis de tan solo 70 μg/kg/día. También se describe la toxicidad crónica. La enfermedad de Wilson es una rara entidad hereditaria asociada a concentraciones anormalmente bajas de ceruloplasmina, con la consiguiente acumulación de cobre en el hígado y el encéfalo que acaba conduciendo a la alteración de estos dos órganos. [10 mg]	No existen métodos prácticos para detectar una deficiencia marginal. La deficiencia importante se detecta con facilidad por la disminución de las concentraciones séricas de cobre y ceruloplasmina y por la baja actividad de la superóxido dismutasa en los eritrocitos

TABLA 205-3 OLIGOELEMENTOS NUTRICIONALES Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICAS (cont.)

	BIOQUÍMICA Y FISIOLÓGIA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST [†]]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Cromo	El cromo de la dieta es tanto inorgánico como orgánico. Su función principal en el ser humano es potenciar la acción de la insulina. Esta función se efectúa mediante un complejo circulante denominado <i>factor de tolerancia a la glucosa</i> , que influye en el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas	En el ser humano, la deficiencia solo se describe en paciente tratados con NP total a largo plazo y aporte insuficiente de cromo. Siempre se observa hiperglucemia o alteración de la tolerancia a la glucosa. También se han descrito elevación de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, neuropatía, encefalopatía y alteraciones del metabolismo del nitrógeno. Sigue discutiéndose si el aporte suplementario de cromo puede mejorar la tolerancia a la glucosa en personas con intolerancia a la glucosa. [M: 25 µg; H: 35 µg]	La toxicidad tras la ingestión oral es infrecuente y parece limitada a irritación gástrica. La exposición al cromo aerotransportado puede producir dermatitis de contacto, eccema, úlceras cutáneas y carcinoma broncogénico. [LST no establecido]	La concentración plasmática o sérica del cromo es un indicador tosco de su estado; parece significativo cuando el valor está muy por encima o por debajo de los límites normales
Flúor	Más conocido por su forma iónica, el fluoruro. Se incorpora a la estructura cristalina del hueso, alterando sus características físicas. La fluoración del agua ha reducido la incidencia de caries en las comunidades con programas de fluoración	La ingesta < 0,1 mg/día en los lactantes y < 0,5 mg/día en los niños se asocia a una mayor incidencia de caries dental. La ingesta óptima en el adulto es de 1,5 a 4 mg/día. [M: 3 mg; H: 4 mg]	La ingestión aguda de > 30 mg/kg de peso corporal es probable que provoque la muerte. Una ingesta excesiva prolongada (0,1 mg/kg/día) produce un aspecto moteado de los dientes (fluorosis dental), calcificación de los tendones y ligamentos y exostosis, y puede incrementar la fragilidad ósea. [10 mg]	Se utiliza el cálculo de la ingesta o una valoración clínica ya que no existen buenas pruebas de laboratorio
Hierro	Aporta la capacidad de participar en reacciones redox a varias metaloproteínas como la hemoglobina, la mioglobina, las enzimas citocromos y muchas oxidasas y oxigenasas. La forma de almacenamiento principal es la ferritina y, en menor grado, la hemosiderina. La absorción intestinal es del 15-20% para el hierro «hemo» y del 1-8% para el contenido en los vegetales. El ácido ascórbico de los alimentos, las aves, el pescado o la carne de bovino y el estado de deficiencia de hierro potencian la absorción de esta última forma. El fitato y los taninos la reducen	Es la deficiencia de micronutriente más frecuente en el mundo. Las mujeres en edad fértil son el grupo de mayor riesgo debido a las pérdidas de sangre menstrual, los embarazos y la lactancia. El síndrome de deficiencia clásico es la anemia microcítica e hipocrómica. También se observan glositis y coiloniquia (uñas en «cuchara»). Un síntoma inicial, que aparece antes que la anemia, es la tendencia a fatigarse. En los niños, la deficiencia leve, insuficiente para producir anemia, se asocia a trastornos de la conducta y disminución del rendimiento escolar. [M posmenopáusicas y H: 8 mg; M premenopáusicas: 18 mg]	La sobrecarga de hierro es típica cuando la ingesta dietética habitual es extremadamente rica, la absorción intestinal es excesiva, existe una administración parenteral repetida o se combinan estos factores. Los depósitos excesivos de hierro suelen acumularse en los tejidos reticuloendoteliales y producen pocas alteraciones (hemosiderosis). Si la sobrecarga continúa, el hierro acaba por acumularse en tejidos como el parénquima hepático, el páncreas, el corazón y las sinoviales, provocando una hemocromatosis (cap. 201). La hemocromatosis hereditaria se debe a la homocigosis de un rasgo recesivo frecuente. En los homocigotos la absorción intestinal de hierro es excesiva. [45 mg]	Un balance negativo de hierro determina inicialmente una depleción de los depósitos del metal en la médula ósea; una biopsia de médula ósea y la concentración de ferritina sérica son indicadores exactos de la depleción precoz. Cuando la gravedad de la deficiencia aumenta, el hierro sérico (HS) disminuye y la capacidad total de captación de hierro (CTCH) aumenta: una saturación de hierro (HS/CTCH) < 16% indica una deficiencia del metal que se manifiesta con microcitosis, hipocromía y anemia. La elevación de las concentraciones séricas de ferritina o una saturación de hierro > 60% indican una sobrecarga de hierro, aunque una inflamación sistémica eleva la ferritina sérica con independencia del estado del hierro
Manganeso	Es un componente de varias metaloenzimas. La mayoría del manganeso se encuentra en las mitocondrias donde es un componente de la manganeso superóxido dismutasa	La deficiencia de manganeso no se ha demostrado de forma concluyente en el ser humano. Se dice que causa hipocolesterolemia, adelgazamiento, alteraciones del pelo y las uñas, dermatitis y alteración de la síntesis de las proteínas dependientes de la vitamina K. [M: 1,8 mg; H: 2,3 mg]	La toxicidad por ingestión oral es desconocida en el ser humano. La inhalación tóxica produce alucinaciones, otras alteraciones del estado mental y trastornos extrapiramidales del movimiento. [11 mg]	Hasta que no se defina mejor el síndrome de deficiencia, es difícil desarrollar un método adecuado para valorar el estado
Molibdeno	Es un cofactor de varias enzimas, sobre todo de la xantina oxidasa y de la sulfito oxidasa	Se ha descrito un caso probable de deficiencia humana secundario a la administración parenteral de sulfito y que se manifestó por hiperoxipurinemia, hipouricemia y baja excreción de sulfato. [45 µg]	La toxicidad no se ha descrito bien en el ser humano, aunque en grandes dosis puede interferir en el metabolismo del cobre. [2 mg]	Las pruebas de laboratorio para valorarlo no serán significativas hasta que no se describa mejor el síndrome de deficiencia

TABLA 205-3 OLIGOELEMENTOS NUTRICIONALES Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICAS (cont.)

	BIOQUÍMICA Y FISIOLÓGICA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST [†]]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Selenio	La mayor parte del selenio de la dieta se encuentra en forma de un complejo de aminoácidos, cuya absorción es casi completa. La homeostasis tiene lugar sobre todo en el riñón, que regula la excreción urinaria según el estado del selenio. Este forma parte de varias enzimas, sobre todo de la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa. Esas enzimas protegen frente al daño oxidativo y de radicales libres de varias estructuras celulares. La protección antioxidante del selenio actúa aparentemente junto a la de la vitamina E, ya que la deficiencia de uno de ellos potencia el daño inducido por la deficiencia del otro. El selenio también participa en la conversión enzimática de tiroxina a su metabolito más activo, la triyodotironina	La deficiencia es rara en Norteamérica, pero se ha observado en personas tratadas durante mucho tiempo con NP sin selenio, en las que se manifiesta con mialgias y miocardiopatías. La ingesta de selenio es marginal en algunas regiones del mundo, en especial de algunas partes de China, zonas en las que es endémica la <i>enfermedad de Keshan</i> , que se caracteriza por una miocardiopatía. Puede prevenirse (pero no tratarse) con aportes suplementarios de selenio. [55 µg]	La toxicidad se manifiesta con náuseas, diarrea, alteraciones del estado mental, neuropatía periférica y pérdida de pelo y uñas; estos síntomas se observaron en adultos que consumieron inadvertidamente 27-2.400 mg. [400 µg]	Los métodos más utilizados para valorar el estado del selenio son la actividad de glutatión peroxidasa eritrocítica y las concentraciones del elemento en el plasma o la sangre completa. Su exactitud como indicadores del estado del selenio es moderada
Yodo	Se absorbe fácilmente y se concentra en la tiroides integrándose en las hormonas tiroideas tiroxina y triyodotironina. Estas hormonas circulan unidas en gran parte a la globulina de unión con la tiroxina. Modulan el gasto energético en reposo y, en el ser humano en desarrollo, el crecimiento y el desarrollo	En ausencia de suplementos, las poblaciones que dependen sobre todo de alimentos procedentes de suelos con escaso contenido en yodo sufren deficiencias endémicas. La deficiencia materna de yodo conduce a una deficiencia fetal que produce abortos, recién nacidos muertos, hipotiroidismo, cretinismo y enanismo. La deficiencia de yodo puede inducir déficits cognitivos permanentes durante los primeros 2 años de vida. En el adulto se produce una hipertrofia compensadora del tiroides (bocio) y grados diversos de hipotiroidismo. [150 µg]	Las grandes dosis (> 2 mg/día en el adulto) pueden inducir hipotiroidismo a través del bloqueo de la síntesis de hormona tiroidea. Si existe deficiencia, el suplemento con > 100 mg/día puede inducir un hipertiroidismo. [1,1 mg]	El estado del yodo en la población puede calcularse por la prevalencia del bocio. La excreción urinaria de yodo es un método analítico efectivo para la valoración. La concentración sanguínea de tirotopina es un método de valoración indirecto y, por tanto, no totalmente específico

*Aportes dietéticos recomendados (ADR) establecidos para mujeres (M) y hombres (H) adultos por el Food and Nutrition Board de EE. UU., 1999-2001. Cuando los datos disponibles son insuficientes para establecer un ADR, se recoge la ingesta adecuada (IA) establecida por ese mismo organismo.

[†]Límites superiores tolerables (LST) establecidos para los adultos por el Food and Nutrition Board de EE. UU., 1999-2001.

Embarazo

Las necesidades de la mayoría de los micronutrientes aumentan en el embarazo,¹ pero los incrementos observados en las necesidades maternas de hierro y folato son proporcionalmente mucho mayores, lo que se debe a la rápida proliferación de los tejidos placentarios y fetales. Los períodos de lactancia también se asocian a incrementos notables de las necesidades; una mujer que lacta experimenta un aumento desproporcionado de sus necesidades de cinc y vitaminas A, E y C para cubrir las necesidades metabólicas relacionadas con la producción de leche, que se suman a las antes mencionadas durante el embarazo.

Además de su función general como soporte de la proliferación rápida de los tejidos placentarios y fetales, el folato tiene una función específica en la prevención de determinados defectos congénitos. Cuando se proporciona a las mujeres en edad fértil un aporte diario de ácido fólico en forma de suplemento o de alimentos reforzados se consigue una reducción del 20 al 85% de las complicaciones congénitas relacionadas con defectos del tubo neural (DTN; es decir, espina bífida y anencefalia). La mayoría de las mujeres no reciben la cantidad diaria recomendada de folato solo con la dieta. La dosis óptima no está bien definida, pero la U. S. Preventive Services Task Force, que recientemente reevaluó el equilibrio entre los beneficios y los daños de la suplementación con folato en las mujeres en edad fértil, determinó que el beneficio neto es sustancial, y recomendó que todas las mujeres que estén planeando o puedan quedarse embarazadas tomen un suplemento diario de 0,4 a 0,8 mg (400-800 µg) de folato.² Las mayores reducciones se consiguen con suplementos de folato en poblaciones con tasas de base elevadas de DTN congénitos. No obstante, el cierre del tubo neural naciente tiene lugar hacia el día 20 tras la concepción, por lo que, para ser eficaz, el folato suplementario debe aportarse antes de este momento.

Lactancia

La lactancia es un período muy vulnerable para determinadas deficiencias de micronutrientes. En EE. UU. los lactantes sanos reciben suplementos de vitamina K al nacimiento y de hierro y vitamina D a lo largo del primer año de vida, debido a su especial sus-

ceptibilidad a las deficiencias de estos nutrientes. Recientemente ha habido un aumento del rechazo de los padres a la profilaxis con vitamina K en el momento del nacimiento, principalmente entre las parejas que dan a luz en centros obstétricos que planean amamantar exclusivamente y que rechazan las vacunas, lo que aumenta la probabilidad de enfermedades hemorrágicas en el recién nacido.

Mujeres en edad fértil

La capacidad para mantener un estado adecuado del hierro desde la menarquia hasta la menopausia se ve comprometida en la mujer debido a las pérdidas adicionales relacionadas con la menstruación, los embarazos y la lactancia. Por tanto, no resulta sorprendente que el subgrupo de población en el que casi sin excepción se encuentran los mayores porcentajes de deficiencia de hierro sea el de las mujeres en edad fértil.

Ancianos

Las recomendaciones dietéticas específicas para los ancianos se han incorporado de manera formal a los aportes dietéticos recomendados (ADR) porque el envejecimiento produce un impacto sobre las necesidades de determinados micronutrientes.³ Los niveles de vitamina B₁₂ disminuyen de forma significativa con la edad, en gran parte debido a la elevada prevalencia de gastritis atrófica, con la consiguiente alteración de la absorción de la vitamina B₁₂ unida a las proteínas.⁴ Se estima que el riesgo de tener una deficiencia clínicamente significativa de vitamina B₁₂ es del 10 al 20% en la población de edad avanzada. Por tanto, los ancianos deben consumir una parte de sus necesidades de esta vitamina en forma cristalina y no confiar solo en las formas naturales unidas a las proteínas que existen en los alimentos, ya que la gastritis atrófica no altera la absorción de la forma cristalina. Los ancianos también necesitan mayores cantidades de vitaminas B₆ y D para mantener la salud que las personas más jóvenes, lo que se refleja asimismo en los nuevos ADR (v. tabla 205-2). Parece que la necesidad aumentada de vitamina D se debe a la disminución del consumo y de la síntesis cutánea de vitamina D en la

piel senil y a la menor exposición a la luz solar, circunstancia que es especialmente importante en los pacientes ancianos que viven en centros institucionales. La necesidad de vitamina B₁₂ cristalina y de una cantidad de vitamina D que es difícil cubrir sin recurrir a los suplementos, indica que el consumo universal de un comprimido diario con el suplemento de esos nutrientes podría ser beneficioso para la población de mayor edad. Más controvertido es el uso generalizado de un multivitamínico que contenga un amplio espectro de micronutrientes, en parte por las dudas que existen respecto a una ligera toxicidad. Por ejemplo, los ancianos con insuficiencia renal crónica son vulnerables a la toxicidad de la vitamina A, por lo que el uso de suplementos que contengan esta vitamina estaría contraindicado.

FACTORES FISIOPATOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS

Enfermedades del tubo digestivo

La malabsorción y la maldigestión predisponen a las deficiencias de múltiples micronutrientes. Tanto las vitaminas liposolubles como las hidrosolubles (salvo la B₁₂) se absorben principalmente en la porción proximal del intestino delgado. Por tanto, las enfermedades difusas de la mucosa que afectan a la porción proximal del aparato gastrointestinal pueden dar lugar a deficiencias. Incluso en ausencia de alteraciones de mucosa de esta parte del intestino, una enfermedad extensa del íleon, el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado y la colestasis crónica pueden interferir en el mantenimiento de concentraciones intraluminales adecuadas de ácidos biliares conjugados, con la consiguiente alteración de la absorción de las vitaminas liposolubles. La maldigestión suele ser consecuencia de una pancreatitis crónica, y si no se trata suele producir malabsorción y deficiencias de vitaminas liposolubles. En estos casos puede demostrarse a menudo una malabsorción de vitamina B₁₂ debida a una digestión inadecuada de la proteína R, si bien es raro que se traduzca en una deficiencia clínica de la vitamina.

Errores congénitos del metabolismo

Se han descrito muchos errores congénitos del metabolismo de las vitaminas y de los minerales que alteran la capacidad de la persona para asimilar, utilizar o retener un micronutriente determinado (cap. 194). Estos defectos suelen ser parciales y a menudo pueden superarse en cierta medida administrando el nutriente en una cantidad superior en varios órdenes de magnitud a la requerida en circunstancias normales. Esos defectos deben sospecharse si existe un defecto conocido en la familia, si se produce un síndrome de deficiencia al nacimiento o durante la lactancia o si el síndrome de deficiencia persiste a pesar de una ingesta dietética adecuada y en ausencia de toda enfermedad que pudiera alterar la capacidad para asimilar el nutriente.

Medicaciones

La utilización prolongada de muchos fármacos puede tener un efecto adverso sobre el estado de un micronutriente. Las formas de interacción entre el fármaco y el nutriente son variables y algunos de los mecanismos más frecuentes se recogen en la tabla 205-4. Ciertos fármacos ejercen sus efectos terapéuticos inhibiendo de manera específica las acciones de un micronutriente. Algunos ejemplos de ello son la cumarina, que inhibe las reacciones de γ -carboxilación mediadas por la vitamina K, y el metotrexato, que se une estrechamente a la dihidrofolato reductasa anulando el metabolismo del folato.

Toxinas

El humo del tabaco altera el metabolismo de varias vitaminas, entre ellas el folato y las vitaminas C y E. En estudios de gran tamaño se ha observado una disminución de las concentraciones plasmáticas de folato y ácido ascórbico en los fumadores crónicos. El tabaco se asocia también a concentraciones de folato disminuidas en las células de la mucosa oral y disminución de las concentraciones de ácido ascórbico en los leucocitos y de las de vitamina E en el líquido alveolar, lo que indica que su efecto no se limita al desplazamiento de estos micronutrientes fuera del compartimiento plasmático.

PROGRESOS EN LA CIENCIA DE LA NUTRICIÓN

Nuevas fronteras en los estados de deficiencia marginal de micronutrientes

¿Mejora la salud una ingesta óptima de los micronutrientes?

Por diversas razones ha sido difícil actualizar la definición de la deficiencia de un micronutriente y establecer la ingesta diaria recomendada que sea compatible con la evidencia más reciente. En algunos casos, se ha identificado una nueva función bioquímica o fisiológica de un nutriente, pero surge la duda de si la optimización de esa función se traduce en la optimización de la salud. Por ejemplo, el aporte de suplementos de vitamina E a los ancianos cuyo estado de repleción en esta vitamina es normal potencia la respuesta de los linfocitos T; sin embargo, no está claro que este efecto se traduzca en tener menores índices de infección. Otra dificultad se refiere al uso de micronutrientes en cantidades supra fisiológicas para lograr un efecto farmacológico. Un ejemplo es la ingesta de cantidades de varios gramos de niacina para reducir el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Estos efectos fisiológicos no se observan con la ingesta de cantidades más habituales.⁵ Es decir, la determinación de la ingesta óptima

TABLA 205-4 EFECTOS PRODUCIDOS POR LOS FÁRMACOS SOBRE EL ESTADO DE LOS MICRONUTRIENTES: EJEMPLOS

FÁRMACO	NUTRIENTE	MECANISMO DE LA INTERACCIÓN
Dextroanfetamina, fenfluramina, levodopa	Potencialmente todos los nutrientes	Inducen anorexia
Colestiramina	Vitamina D, folato	Absorbe nutrientes, disminuye la absorción
Omeprazol	Vitamina B ₁₂	Produce un modesto sobrecrecimiento bacteriano, disminuye el ácido gástrico, altera la absorción
Sulfasalacina	Folato	Altera la absorción e inhibe las enzimas dependientes del folato
Isoniacida	Piridoxina	Altera la utilización de la vitamina B ₆
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos	Hierro	Inducen pérdidas gastrointestinales de sangre
Penicilamina	Cinc	Aumenta la excreción renal

del nutriente depende en gran medida del efecto fisiológico que se busca. Además, si solo un segmento de la población se beneficia de las cantidades supra fisiológicas de un nutriente, ¿deben establecerse las directrices dietéticas para el resto de la población de acuerdo con este efecto?

La determinación de la cantidad deseable de ingesta también implica la existencia de un sistema para medir el estado del nutriente. Cuando se busca una medición adecuada del estado de un nutriente, la diversidad de sus funciones dificulta decidir qué medida es la idónea. Por ejemplo, el humo del tabaco disminuye la concentración de vitamina E en el líquido alveolar pero no en el suero. Es decir, el concepto de deficiencias localizadas de nutrientes y las necesidades específicas de cada tejido añaden un grado adicional de complejidad a la determinación del estado del nutriente.

Redefinición de los requerimientos nutricionales. Un ejemplo actual: folato y B₁₂

Las vitaminas hidrosolubles, el folato y la vitamina B₁₂ son ejemplos de la complejidad que implica redefinir las deficiencias y necesidades de vitaminas.

En el pasado, la base de las directrices sobre la ingesta necesaria de folato estaba clara, ya que se basaba únicamente en la prevención de la anemia megaloblástica. La medición de las concentraciones séricas y eritrocíticas de folato fueron los métodos más usados para valorar su estado y el mantenimiento de esas concentraciones dentro de los límites aceptados era garantía de que el estado del folato era adecuado para evitar la anemia. Sin embargo, grados de deficiencia que no son suficientes para provocar una anemia pueden alterar la homeostasis bioquímica fisiológica y, en algunos casos, provocar una enfermedad clínica. Los estudios clínicos han demostrado que las probabilidades de que una mujer tenga un niño con un DTN son mucho menores en las que toman suplementos de ácido fólico en el momento de la concepción que en las que no los toman, aunque su estado con respecto a esta vitamina se encuentre dentro de los límites aceptados (v. apartado «Embarazo»).

Una ingesta de folato inferior a la óptima se manifiesta también por un aumento de la homocisteína sérica, un aminoácido que se metaboliza normalmente a través de una vía que depende del folato. Antes de la orden federal de reforzar la harina, la mediana de la ingesta de folato en los adultos era solo la mitad de los ADR actuales, y una minoría sustancial de estadounidenses tenían concentraciones séricas de homocisteína significativamente elevadas. La homocisteína elevada (cap. 198) se asocia al desarrollo de enfermedad vascular oclusiva y deterioro cognitivo acelerado. Sin embargo, en estudios clínicos aleatorizados los suplementos dietéticos de folato, vitamina B₁₂ y vitamina B₆ no han conseguido ningún efecto frente a la enfermedad cardiovascular a pesar de su capacidad para reducir las concentraciones de homocisteína. El suplemento tampoco proporciona beneficios claros para la función cognitiva, salvo quizá en los pacientes que tienen concentraciones basales de folato bajas.

Una gran cantidad de observaciones convincentes en hombres y animales demuestra que el consumo bajo habitual de folato incrementa sustancialmente el riesgo de cáncer colorrectal⁶ y quizás de cáncer en otros órganos como la mama y el páncreas. Esta relación inversa se observa incluso cuando la ingesta dietética de folato entra dentro de los límites de los valores normativos aceptados convencionalmente. Estas observaciones han complicado aún más el establecimiento de un valor para la ingesta óptima de folato, ya que los datos epidemiológicos más recientes sugieren que unos 500 μ g diarios son una cantidad óptima para la supresión del riesgo de cáncer de colon. Siembran aún más confusión en este asunto determinadas observaciones, sobre las que existe cierta controversia, según las cuales la administración de dosis excepcionalmente altas de ácido fólico a individuos con lesiones precancerosas o cancerosas no diagnosticadas puede promover paradójicamente la progresión de estas neoplasias, lo que subraya los posibles

efectos nocivos derivados del consumo de un nutriente en cantidades que excedan su ventana fisiológica.

En la actualización más reciente de los ADR de folato en EE. UU., se elevó el valor desde 200 hasta 400 µg/día, citando tanto la prevención de la anemia como la optimización de la homocisteína sérica como criterio, y se recomendaba que las mujeres que pudieran quedarse embarazadas tomaran 400 µg/día más en forma de suplementos o alimentos reforzados. En esta definición de 1998 no se incluían los problemas que rodean la prevención de la enfermedad cardiovascular, el cáncer y el deterioro cognitivo, ya que los datos existentes en aquel momento no eran concluyentes. No obstante, puede que estos nuevos conocimientos sean tomados en consideración en las futuras revisiones de los ADR. La posibilidad de su toxicidad, basada en un primer momento en su capacidad de enmascarar la deficiencia de vitamina B₁₂, se adaptó al establecer los LST en 1.000 µg/día de ácido fólico obtenido a partir de suplementos y alimentos reforzados, además de las cantidades obtenidas con las fuentes alimentarias naturales (v. tabla 205-2).

Como en el caso del folato, también están evolucionando los parámetros con los que evaluamos el estado de la vitamina B₁₂. Las concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ se consideraba anteriormente que reflejaban de forma precisa el estado de la vitamina B₁₂ (v. una exposición completa de la deficiencia clínica de vitamina B₁₂ y folato en el cap. 155). Se pensaba que concentraciones superiores a 150 µg/ml permitían descartar el déficit de vitamina B₁₂ como causa de síndromes neurológicos o psiquiátricos.⁷ Sin embargo, recientemente se ha observado que entre el 7 y el 10% de las personas mayores con concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ comprendidas entre 150 y 400 µg/ml pueden desarrollar las complicaciones neuropsiquiátricas propias del déficit de vitamina B₁₂ en ausencia de cualquier señal de anemia megaloblástica. Estos individuos presentan una concentración elevada de ácido metilmalónico en la sangre que retorna a los valores normales tras la reposición de vitamina B₁₂ por vía parenteral. La elevación de la concentración sérica de ácido metilmalónico es un indicador sensible y específico del déficit celular de vitamina B₁₂. Otra forma de abordar esta cuestión es inyectar dosis de vitamina B₁₂ por vía parenteral a los individuos que presenten síndromes neuropsiquiátricos inexplicables y cuyas concentraciones de vitamina B₁₂ se encuentren comprendidas entre 150 y 400 µg/ml y seguir la respuesta clínica. Es importante estar al tanto de este fenómeno, ya que ha quedado claro que la gastritis atrófica, un trastorno asintomático que afecta aproximadamente al 30% de la población de personas mayores, suele dar lugar a ligeras disminuciones de las reservas de vitamina B₁₂; de la misma manera, la utilización prolongada de fármacos inhibidores de la bomba de protones inhibe la absorción de la vitamina, aumentando así el riesgo de déficit clínicamente significativo.⁸

Cada vez se reconocen más las nuevas funciones bioquímicas de las vitaminas. A medida que se defina la importancia clínica de cada una de estas nuevas funciones y se determinen las cantidades de cada vitamina necesarias para optimizarlas, es probable que se produzca una redefinición del intervalo deseable del estado vitamínico. No obstante, en los esfuerzos futuros por precisar mejor los objetivos dietéticos apropiados para cada micronutriente, habrá que tener en cuenta una cuestión importante: como hemos visto en el debate previo, el nivel de consumo de un determinado micronutriente que aporta beneficios para la salud a un segmento de la población no es necesariamente beneficioso, ni siquiera apropiado, para todos los segmentos de la sociedad.

¿Es beneficiosa la administración rutinaria de suplementos de vitaminas y minerales?

Según una gran encuesta nacional representativa de los adultos estadounidenses, el uso de suplementos, incluidas las vitaminas y los minerales, permaneció estable entre 1999 y 2012, y el 52% de los adultos declararon haberlos consumido en los 30 días anteriores; las tendencias variaron en función de los suplementos individuales y de la edad, el sexo, la raza o el origen étnico y la educación.⁹ Una pregunta que plantean con mucha frecuencia los pacientes es si la utilización regular de suplementos de vitaminas y minerales es segura y eficaz para la salud. Aunque no existe un consenso universal acerca de la respuesta «correcta» a esta cuestión, la mayor parte de los datos de que se dispone indican que estos suplementos aportan poco o ningún beneficio a la población adulta norteamericana en lo que respecta a la prevención de las enfermedades degenerativas crónicas más comunes, como las enfermedades vasculares, el cáncer y la demencia.¹⁰

Esta aparente falta de eficacia ha sido desmentida por dos ensayos clínicos llevados a cabo en países occidentales industrializados en los que se observó una ligera disminución de la incidencia de cáncer entre los hombres que consumían complejos multivitamínicos, pero estos efectos beneficiosos no han podido ser confirmados por otras investigaciones.

Aunque el consumo diario de las cantidades de sustancias suplementarias que suelen contener la mayoría de los preparados multivitamínicos no supone riesgo alguno, sí que se han detectado efectos adversos para la salud en varios ensayos clínicos llevados a cabo de forma muy rigurosa cuando se administraron durante períodos prolongados de tiempo cantidades de micronutrientes varias veces superiores al ADR (o al contenido de una dieta estándar convencional). Por ejemplo, en el estudio SELECT se detectó un aumento de la incidencia de cáncer de próstata tras la administración de 400 UI/día de vitamina E,¹¹ y en los estudios ATBC y CARET la utilización de dosis de β-carotenos de entre 20 y 30 mg/día dio lugar a un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón en una población de grandes fumadores.

Esto no quiere decir que no se puedan obtener efectos beneficiosos al administrar micronutrientes suplementarios a determinados grupos de individuos, aunque se debe analizar cuidadosamente a qué segmentos de la población pueden favorecer estas prácticas y qué nutrientes concretos se deben administrar. No cabe duda de que sí que se verán favorecidos los individuos cuya dieta es crónicamente inadecuada, así como los pacientes cuyas enfermedades se complican previsiblemente por déficits de micronutrientes, como los sometidos a diálisis renal crónica o los que padezcan malabsorción intestinal mal controlada. Los ancianos no logran con frecuencia los consumos recomendados de vitamina D y de calcio para optimizar su salud ósea solo con la dieta, por lo que a menudo se les indica un suplemento específico de estos nutrientes. Los beneficios extraesqueléticos adicionales de los suplementos de vitamina D siguen siendo objeto de controversia, y un metaanálisis reciente de más de 50.000 pacientes no mostró ningún beneficio de la vitamina D sobre la salud osteomuscular.¹² Aunque en una revisión sistemática de 2014 de ensayos clínicos con asignación aleatoria sobre personas de edad avanzada se identificó una disminución pequeña (7%), pero significativa, de la mortalidad por todas las causas con la administración de suplementos de vitamina D, el ensayo más definitivo sobre la administración de suplementos de vitamina D hasta la fecha, que se realizó después de la revisión sistemática, no observó ninguna disminución en la incidencia de cáncer ni de complicaciones cardiovasculares entre más de 25.000 participantes inscritos.¹³ Además de los adultos de mayor edad, ciertos subgrupos raciales y étnicos y las personas obesas pueden tener mayores necesidades de algunas vitaminas. También se han comunicado pautas dietéticas más deficientes entre las personas de condición socioeconómica inferior y entre ciertos grupos raciales o étnicos. Antes de que los suplementos dietéticos se consideren de forma categórica no beneficiosos, es necesario estudiarlos más a fondo en los subgrupos de población que tienen más probabilidades de beneficiarse de ellos.

Además, en muchas regiones del mundo, la prevalencia de los estados carenciales de micronutrientes sigue siendo muy alta en la población general adulta, por lo que en esas zonas podría estar indicada una administración generalizada de suplementos nutricionales.

Grado A Bibliografía de grado A

- Higuchi T, Abe M, Yamazaki T, et al. Levocarnitine improves cardiac function in hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:260-270.
- Age-Related Eye Disease Study 2 Research, Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309:2005-2015.
- Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37,485 individuals. *Arch Intern Med.* 2010;170:1622-1631.
- Fortmann S, Burda B, Senger C, et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: an updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;159:824-834.
- Lamas G, Roineau R, Goertz C, et al. Oral high-dose multivitamins and minerals after myocardial infarction: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:797-805.
- Klein EA, Thompson Jr IM, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011;306:1549-1556.
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:847-858.
- Manson JE, Cook N, Lee I-M, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *New Engl J Med.* 2019;380:33-44.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

206

TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN

MARIAN TANOFSKY-KRAFF

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los trastornos de la alimentación se definen como síndromes que «se caracterizan por una alteración persistente de la alimentación o de los hábitos alimentarios que tiene como consecuencia un consumo o absorción anómala de nutrientes que afecta de forma significativa a la salud física o al desenvolvimiento psicosocial».¹ La quinta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* define como diagnósticos primarios en adolescentes y adultos la anorexia nerviosa (AN), la bulimia nerviosa (BN) y el trastorno

por atracón (TA). Todos los demás diagnósticos se agrupan bajo la denominación trastornos de la conducta alimentaria no especificados; se trata de presentaciones que no reúnen los criterios necesarios para ser clasificadas como ninguno de los trastornos primarios de la alimentación, pero que aun así son causa de importante malestar y discapacidad. La gravedad de cada trastorno puede ser a su vez leve, moderada, grave o extrema.

Anorexia nerviosa

La AN consiste en una restricción de la «ingesta de energía por debajo de las necesidades mínimas, que conduce a un peso corporal significativamente bajo en relación con la edad, sexo, evolución del desarrollo y salud física». Los individuos con AN experimentan pánico ante la posibilidad de engordar o convertirse en personas obesas, están obsesionados con el peso y el aspecto corporal, y muchas veces no son conscientes de las consecuencias negativas que puede conllevar su excesiva delgadez. Existen dos subtipos de AN: el tipo restrictivo y el tipo atracón/purga. En la [tabla 206-1](#) se muestran los criterios de AN del DSM-5.

Bulimia nerviosa

Para establecer un diagnóstico de BN es preciso que se hayan producido varios episodios de atracón (es decir, la ingestión de una cantidad desmesurada de alimentos para una situación dada acompañada de una sensación de pérdida de control sobre el deseo de comer). Estos atracones suelen ir seguidos de conductas encaminadas a compensar la energía ingerida y a prevenir el aumento de peso, como la autoinducción de vómitos o el ayuno. Los atracones y las conductas compensatorias se deben producir, por término medio, al menos una vez a la semana durante 3 meses. La autoestima de los individuos con BN depende excesivamente de su peso y aspecto corporal. En la [tabla 206-2](#) se enumeran los criterios de BM del DSM-5.

Trastorno por atracón

El TA² se caracteriza por episodios recurrentes de atracón, pero habitualmente en ausencia de los mecanismos compensatorios propios de la BN. Los atracones presentan al menos tres características comunes: la rapidez con que come el individuo, comer hasta sentirse desagradablemente saciado y sensación de arrepentimiento y culpabilidad que sigue a cada episodio. Los individuos sienten un profundo malestar tras cada atracón, y estos últimos se deben producir al menos una vez a la semana durante 3 meses. Los criterios del DSM-5 de TA se muestran en la [tabla 206-3](#).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia a lo largo de la vida de la AN es aproximadamente del 0,6%, y estas cifras son más elevadas entre las mujeres (0,9%) que entre los hombres (0,3%). La prevalencia a lo largo de la vida de la BN parece ser de alrededor del 1%, y también es más elevada entre las mujeres (1,5%) que entre los hombres (0,5%). Se estima que la prevalencia del TA es del 3,5% entre las mujeres y del 2% entre los hombres. Entre los adolescentes se han publicado cifras de prevalencia para la AN, la BN, y el TA del 0,3, 0,9 y 1,6%, respectivamente. Los trastornos de la alimentación afectan a individuos de todas las razas, etnias y culturas, en contra de la creencia de que solamente los padecen mujeres acualdadas de raza blanca y de etnia no hispanica.

BIOPATOLOGÍA

Varias regiones del encéfalo pueden estar implicadas en las manifestaciones de todos los trastornos alimentarios y pueden interactuar con ellas. Con respecto a la *neurobiología estructural*, la patología de los trastornos de la alimentación se asocia a la atrofia general del encéfalo y al agrandamiento de los ventrículos. En términos de *neurobiología*

funcional, los sujetos con trastornos de la alimentación parecen tener alteraciones de la función encefálica en los circuitos de control emocional/límbico, de recompensa y cognitivo. Al comparar individuos que padecen estos trastornos con individuos control, se ha detectado en los primeros una activación diferencial de las redes neuronales que controlan el miedo (amígdala, corteza cingulada anterior, hipocampo, corteza insular, núcleo estriado y corteza prefrontal). En concreto, tiende a haber una exacerbación de la respuesta de los circuitos límbicos a estímulos potencialmente amenazantes, como la comida o el peso o aspecto corporal.

Parece que los sistemas de recompensa de los individuos con AN también se encuentran alterados, pero no se sabe bien en qué sentido. Por el contrario, al exponer a individuos con BN y TA a imágenes de alimentos, se observan respuestas exageradas de los centros de recompensa y somatosensitivos. La regulación de las redes neuronales implicadas en las actividades cognitivas de la corteza frontal de los individuos con trastornos de la alimentación puede presentar anomalías y actuar concertadamente con los sistemas regionales de recompensa. Los individuos con trastornos de alimentación también pueden manifestar anomalías de la flexibilidad cognitiva. En el caso concreto de la BN, también se han descrito impulsividad y falta de control inhibitorio.

Parece que los individuos con AN presentan anomalías de la señalización dopaminérgica, particularmente en los circuitos del núcleo estriado, que podrían tener relación con las alteraciones de los mecanismos de recompensa y afectividad, la toma de decisiones y el control ejecutivo, así como con el comportamiento compulsivo y la disminución de la ingestión de alimentos. El aumento de la actividad dopaminérgica en el estriado dorsal se asocia a una mayor ansiedad en la AN, lo que indica que la liberación endógena de dopamina podría tener un efecto ansiógeno que impulse la restricción del consumo de alimentos.³ El aumento de la conectividad funcional entre el estriado dorsal y la zona dorsolateral de la corteza prefrontal (DLCPF) para los alimentos con bajo contenido graso frente a los de alto contenido graso y su asociación a la disminución del consumo de alimentos en los sujetos con AN pone de relieve el papel de los circuitos frontoestriados en la biopatología de la AN. Puede haber anomalías de la dopamina del cuerpo estriado en los sujetos con BN y TA. Debido a que los receptores para la serotonina 1A y 2A y el transportador de la serotonina pueden desempeñar un papel en los síntomas de los trastornos alimentarios, como en el control de los impulsos y los síntomas asociados al estado de ánimo, es probable que las interacciones entre los sistemas de la serotonina y dopaminérgico contribuyan a los trastornos alimentarios. Además, la microbiota intestinal atípica también puede contribuir a la alteración de la homeostasis energética y del comportamiento en los trastornos alimentarios a través del eje encéfalo-intestino.⁴

Factores de riesgo

Los trastornos de la alimentación aparecen debido a un cúmulo de factores biológicos, psicológicos y socioculturales. La AN, la BN y el TA tienden a afectar a familias, y se ha estimado en estudios llevados a cabo con gemelos que entre el 40 y el 60% de la vulnerabilidad frente a los trastornos de la alimentación es de origen genético. Aunque mediante estudios de ligamiento y asociación genética se han localizado varias regiones que confieren susceptibilidad frente a la AN, la BN y el TA, no se han identificado genes concretos que de forma consistente incrementen la vulnerabilidad frente a los trastornos de la alimentación.

Entre los factores de riesgo que se han descrito para los trastornos de la alimentación se encuentran el sexo femenino, la edad, la presencia de trastornos de la alimentación en hermanos, y de otras enfermedades en la familia, el sobrepeso en la edad pediátrica, la preocupación excesiva por el peso y aspecto físico, los abusos sexuales, los traumas y los trastornos emocionales.⁵ Hay rasgos de la personalidad, como la impulsividad y el perfeccionismo, que parecen estar asociados también a los trastornos de la alimentación. Se ha sugerido que la asimilación del «ideal de delgadez» (las presiones socioculturales sobre el peso y el aspecto, que priman un peso corporal bajo), con la consiguiente preocupación por el peso y el aspecto

TABLA 206-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DSM-5* PARA LA ANOREXIA NERVIOSA

- Restricción de la ingesta energética en relación con las necesidades, que conduce a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, el sexo, el curso del desarrollo y la salud física. *Peso significativamente bajo* se define como un peso que es inferior al mínimo normal o, en niños y adolescentes, inferior al mínimo esperado
- Miedo intenso a ganar peso o a engordar, o comportamiento persistente que interfiere en el aumento de peso, incluso con un peso significativamente bajo
- Alteración en la forma en que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación, o falta persistente de reconocimiento de la gravedad del bajo peso corporal actual

Especificar si:

Tipo restrictivo: durante los últimos tres meses, el individuo no ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas). Este subtipo describe presentaciones en las que la pérdida de peso es debida sobre todo a la dieta, el ayuno y/o el ejercicio excesivo

Tipo con atracones/purgas: durante los últimos tres meses, el individuo ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas)

*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

TABLA 206-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DSM-5* PARA LA BULIMIA NERVIOSA

- Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por los dos hechos siguientes:
 - Ingestión, en un período determinado (p. ej., dentro de un período cualquiera de 2 h), de una cantidad de alimentos que es claramente superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período similar en circunstancias parecidas
 - Sensación de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio (p. ej., sensación de que no se puede dejar de comer o controlar lo que se ingiere o la cantidad de lo que se ingiere)
- Comportamientos compensatorios inapropiados recurrentes para evitar el aumento de peso, como el vómito autoprovocado, el uso incorrecto de laxantes, diuréticos, enemas u otros medicamentos, el ayuno o el ejercicio excesivo
- Los atracones y los comportamientos compensatorios inapropiados se producen, de promedio, al menos una vez a la semana durante 3 meses
- La autoevaluación se ve indebidamente influida por la constitución y el peso corporal
- La alteración no se produce exclusivamente durante los episodios de anorexia nerviosa

*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

TABLA 206-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DSM-5* PARA EL TRASTORNO DE ATRACONES

- A. Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por los dos hechos siguientes:
1. Ingestión, en un período determinado (p. ej., dentro de un período cualquiera de 2 h), de una cantidad de alimentos que es claramente superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período similar en circunstancias parecidas
 2. Sensación de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio (p. ej., sensación de que no se puede dejar de comer o no se puede controlar lo que se ingiere o la cantidad de lo que se ingiere)
- B. Los episodios de atracones se asocian a tres (o más) de los hechos siguientes:
1. Comer mucho más rápidamente de lo normal
 2. Comer hasta sentirse desagradablemente lleno
 3. Comer grandes cantidades de alimentos cuando no se siente hambre físicamente
 4. Comer solo debido a la vergüenza que se siente por la cantidad que se ingiere
 5. Sentirse luego a disgusto con uno mismo, deprimido o muy culpable
- C. Malestar intenso respecto a los atracones
- D. Los atracones se producen, de promedio, al menos una vez a la semana durante 3 meses
- E. El atracón no se asocia a la presencia recurrente de un comportamiento compensatorio inapropiado como en la bulimia nerviosa o no se produce exclusivamente en el curso de la bulimia nerviosa o la anorexia nerviosa

*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

físico, contribuye a la aparición de los trastornos de la alimentación, especialmente entre adolescentes que están sometidos a fuertes influencias por parte de sus amigos y parientes. Por ejemplo, una excesiva preocupación de los padres acerca de la alimentación, el peso y el aspecto físico, así como las bromas de la familia en este sentido, incrementan el riesgo de desarrollo de los trastornos de la alimentación. En el caso del TA, los maltratos, bromas y acoso escolar incluidos, y el estrés percibido actúan también como factores de riesgo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos

Entre los síntomas y signos físicos de la AN se encuentran la amenorrea, el estreñimiento, la intolerancia al frío, la anemia y el crecimiento de lanugo. La disminución de la densidad ósea puede predecir el desarrollo prematuro de osteopenia y osteoporosis. Los problemas de salud asociados a la malnutrición afectan a los sistemas cardiovascular, digestivo, reproductivo, hematológico y endocrino.⁶ Muchas de las complicaciones médicas de la AN son potencialmente reversibles con realimentación y una mejor nutrición. Un hallazgo característico es la bradicardia sinusal causada por el aumento del tono vagal que acompaña a la pérdida de peso. Sin embargo, los pacientes con AN también pueden sufrir arritmias, prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma, muerte cardíaca súbita y cambios estructurales en el corazón, como la atrofia del ventrículo izquierdo y la fibrosis cardíaca. Los pacientes con AN pueden tener un vaciado gástrico muy lento, que se manifiesta con saciedad temprana, náuseas, dolor abdominal y distensión abdominal. El síndrome de la arteria mesentérica superior, que provoca una obstrucción duodenal crónica intermitente o aguda (que puede ser completa o parcial), puede ser el resultado de la pérdida de tejido graso que normalmente mantiene el ángulo entre la arteria mesentérica superior y la aorta, lo que lleva a que la arteria mesentérica superior comprima el duodeno. Son frecuentes las elevaciones transitorias de las transaminasas hepáticas. El hipogonadismo, con amenorrea en las mujeres, y las anomalías transitorias de la función tiroidea son manifestaciones endocrinas frecuentes de la AN. En la AN avanzada puede aparecer una pancitopenia como resultado de la transformación gelatinosa de la médula ósea.

Los individuos con AN presentan muchas veces enfermedades psiquiátricas asociadas, como trastornos emocionales y ansiedad (p. ej., fobia social, fobias específicas, trastorno de estrés postraumático), y una alta frecuencia de ideación y comportamiento suicida.

Los individuos con BN suelen presentar signos y síntomas relacionados con las fases de purga. Entre ellos se encuentran la erosión del esmalte dental secundaria a los vómitos, los síntomas digestivos, incluido el reflujo de ácido gástrico que conduce a la dispepsia y la exposición repetida al ácido gástrico con disfgia, hipertrofia de las glándulas salivales y alteración de los electrolitos. Las anomalías electrolíticas y los cambios en el equilibrio acidobásico pueden tener consecuencias peligrosas. Los pacientes con BN presentan riesgo de trastornos cardiometabólicos (p. ej., diabetes, accidentes cerebrovasculares), así como dolor crónico. Los pacientes que ingieren cantidades excesivas de laxantes también pueden desarrollar acidosis metabólica, como consecuencia de las pérdidas intestinales de bicarbonato (cap. 110). El síndrome del colon catártico se debe al daño permanente del plexo de Auerbach en el colon por el consumo crónico de laxantes. Aunque las acciones terapéuticas agudas de los laxantes estimulan estos plexos nerviosos para promover el peristaltismo, su uso crónico incapacita la capacidad del colon para propagar la materia fecal y conduce a un estreñimiento acentuado.

La hinchazón de naturaleza no inflamatoria de las glándulas salivales es una manifestación clínica muy frecuente en la BN. Las enfermedades psiquiátricas que se asocian

con más frecuencia a la BN son la depresión mayor, los trastornos de ansiedad, el abuso de drogas y los trastornos de comportamiento disruptivo.

Los individuos con TA suelen presentar sobrepeso u obesidad. No obstante, los adultos con TA suelen desarrollar otros componentes propios del síndrome metabólico (p. ej., dislipidemia, hipertensión, diabetes de tipo 2) aparte del sobrepeso. La presencia de TA puede afectar a los resultados de la cirugía bariátrica (cap. 207), dando lugar a una menor pérdida de peso o a una mayor recuperación del mismo, aunque esto no ocurre en todos los casos. De todas formas, el «descontrol» en el comer tras la intervención quirúrgica sí que predice de forma consistente menor pérdida de peso o mayor recuperación del mismo. En comparación con adultos obesos sin TA, los que sí que lo padecen experimentan importantes desajustes en ciertas áreas de funcionamiento psicosocial, disfrutando de una menor calidad de vida y sufriendo problemas en su vida doméstica y social. Los individuos con TA suelen presentar mayores grados de discapacidad, problemas de salud y disminución de la productividad laboral en comparación con controles obesos y sanos que no comen compulsivamente. En cuanto a los trastornos psiquiátricos asociados (cap. 406), los adultos con TA padecen alteraciones psiquiátricas del eje I con una frecuencia comparable (o mayor) que los individuos con AN o BN, entre las que se encuentran depresión mayor, trastornos de ansiedad, abuso de drogas y trastornos de comportamiento disruptivo.

Evolución natural

La AN se manifiesta habitualmente durante la adolescencia, aunque es un trastorno que puede desarrollarse antes de la pubertad. La BN aparece normalmente en la adolescencia tardía o en los primeros años de la edad adulta. El TA se suele manifestar en la edad adulta, pero también hay adolescentes que lo padecen. Hay varios estudios retrospectivos y prospectivos en que se describen casos de atracones y comer «descontrolado» hasta en las fases medias de la infancia.

Los datos sobre la evolución natural de los trastornos de la alimentación en ausencia de tratamiento son limitados. Estas enfermedades tienden a presentar una pauta de remisiones y recaídas a lo largo de la vida, y parece que los diagnósticos cruzados entre los diferentes trastornos son frecuentes. Los datos sobre los resultados de los tratamientos indican que la AN tiende a evolucionar a BN o a un trastorno de la conducta alimentaria no especificado, y que los pacientes con BN y TA tienden a pasar de un trastorno al otro.

DIAGNÓSTICO

Existen una serie de sistemas de evaluación estructurados y suficientemente validados para el diagnóstico de los trastornos de la alimentación. Entre ellos se encuentran la entrevista clínica estructurada para establecer el DSM, el examen de trastornos de la alimentación y la Eating Disorders Assessment for DSM-5 (EDA-5). No obstante, los trastornos de la alimentación se suelen diagnosticar mediante una revisión de la historia clínica del paciente, los síntomas y el comportamiento en una entrevista. También es preciso evaluar los problemas psiquiátricos asociados, principalmente el estado de ánimo, la ansiedad, el consumo de drogas y los trastornos de comportamiento disruptivo. Se debe recopilar información sobre relaciones interpersonales, antecedentes de abuso sexual y físico, autolesiones e ideación o comportamiento suicida. La implicación de la familia es esencial, especialmente en el caso de los pacientes pediátricos. Se recomienda también llevar a cabo una exploración física completa de todos los pacientes, en la que se incluyan la determinación de la composición corporal, las constantes vitales, el estudio de la función cardiovascular, y análisis hematológicos y bioquímicos en sangre.

TRATAMIENTO

Tto

Anorexia nerviosa

Hay poca evidencia acerca de tratamientos eficaces para la AN y en la actualidad no hay ningún medicamento aprobado por la FDA disponible.^{7,8} En el caso de pacientes con desnutrición grave es preciso ingresar al paciente para monitorizarlo y tratarlo mediante rehabilitación nutricional supervisada. La modalidad de tratamiento más adecuada (ingreso hospitalario frente a atención ambulatoria) sigue siendo motivo de debate,⁹ y la evaluación del costo del tratamiento de la AN es importante a la hora de decidir qué tratamiento se aplica. No obstante, se ha constatado la eficacia del tratamiento de los pacientes pediátricos mediante psicoterapia en familia, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad.¹⁰ El tratamiento en familia de Maudsley consiste en sesiones en las que participa toda la familia y, al mismo tiempo, pero de forma independiente, intervenciones sobre el paciente y sobre todo el conjunto familiar. Los antidepresivos (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS]) van asociados a un alto grado de incumplimiento terapéutico, y no existen pruebas convincentes de que ejerzan un efecto beneficioso. Se ha estudiado la posible utilización de antipsicóticos, pero todavía no hay datos definitivos que avalen su eficacia. Además, actualmente se está estudiando el potencial terapéutico de las técnicas neuromoduladoras, como la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS), la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) y la estimulación cerebral profunda (DBS).¹⁰

Bulimia nerviosa

La terapia cognitivo-conductual (TCC) se considera el tratamiento de elección para la BN. La psicoterapia interpersonal (PIP) también es eficaz para tratar la BN, especialmente en los pacientes que no responden a la TCC.¹¹ Cada día es mayor el convencimiento de que los tratamientos farmacológicos pueden ser útiles en algunos casos de BN. Los antidepresivos, especialmente los ISRS, son moderadamente eficaces a la hora de reducir los atracones de los pacientes con BN a corto y largo plazo. La fluoxetina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la BN.¹² Se ha demostrado que el topiramato reduce el número de atracones en la BN, pero sus efectos adversos pueden restringir su uso. No está claro si sería preciso utilizar tratamientos combinados para obtener los mejores resultados posibles.

Trastorno por atracón

El tratamiento psicológico del TA va encaminado a reducir los atracones, la preocupación por el peso y el aspecto físico, y prevenir un aumento excesivo de peso y/o inducir una ligera pérdida del mismo. Las modalidades de psicoterapia que más se han evaluado en ensayos clínicos son la TCC, la PIP, la pérdida de peso conductual y la autoayuda asistida mediante TCC (aa-TCC). La TCC y la PIP son los tratamientos de primera elección. Dada su relación costo-eficacia, la aa-TCC puede ser una opción idónea de tratamiento cuando no existe la posibilidad de asistencia especializada. La TCC cara a cara conduce a reducciones más rápidas y mayores del número de días con episodios de atracones objetivos, mejores cifras de abstinencia y menos manifestaciones psicopatológicas de trastorno alimentario, y puede ser generalmente una mejor opción terapéutica inicial que la autoayuda guiada por Internet. En cuanto al tratamiento farmacológico del TA, se han estudiado tres medicamentos o clases de medicamentos en dos o más ensayos clínicos controlados con placebo. Tanto los ISRS como la sibutramina y el topiramato inducen reducciones de la frecuencia de atracones en comparación con el placebo en estudios a corto plazo. No obstante, la sibutramina ha sido retirada del mercado y el topiramato produce muchas veces efectos cognitivos indeseables, lo que limita su utilidad clínica. Se ha demostrado que la lisdexanfetamina reduce los episodios de atracones en los estudios controlados aleatorizados y es actualmente el único medicamento aprobado por la FDA para el TA en los adultos.

PREVENCIÓN

En general, los datos indican que las campañas de concienciación en medios de comunicación son eficaces para la prevención universal y que los abordajes cognitivos son eficaces para la prevención selectiva de los trastornos de la alimentación.¹³ Sin embargo, no se han evaluado de forma empírica la mayoría de las iniciativas de salud pública comunitaria a gran escala (es decir, campañas contra las dietas en los medios de comunicación y sanciones a las prácticas publicitarias que propagan un ideal de delgadez extrema). Se dispone de más información sobre la eficacia de las intervenciones individuales, a pequeña escala, encaminadas a reducir los factores de riesgo de los trastornos de la alimentación, así como la patología alimentaria actual y distal. Es probable que los programas selectivos e interactivos, consistentes en sesiones múltiples con mujeres adolescentes, sean más eficaces para reducir los factores de riesgo de los trastornos de la alimentación que los programas de una sola sesión con pretensiones didácticas, de universalidad y dirigidos a grupos de población heterogéneos. Por ejemplo, se han obtenido buenos resultados en este sentido mediante un programa basado en la disonancia cognitiva dirigido a mujeres adolescentes.¹⁴

PRONÓSTICO

Anorexia nerviosa

La proporción de remisiones en el caso de la AN es muy variable. Se han descrito proporciones de remisión bajas (29%), especialmente en los estudios en los que el período de seguimiento fue más corto, con cifras de remisión relativamente más altas (40%) con un seguimiento más largo (20 años). No obstante, la mayoría de las personas con AN (aproximadamente el 76%) tratadas de forma ambulatoria presentarán una remisión en los primeros 5 años después del inicio del tratamiento. La mayoría de los individuos que no experimentan esta remisión suelen evolucionar hacia la BN o hacia algún trastorno de la conducta alimentaria no especificado, como el síndrome de AN parcial, aunque la transición a TA u obesidad es menos probable. En cuanto a los diagnósticos psiquiátricos, la AN presenta una de las cifras más elevadas de mortalidad por suicidios, déficits nutricionales, complicaciones cardíacas y abuso de drogas. La tasa de mortalidad acumulativa no corregida de la AN es del 2,8%, y son indicadores pronósticos negativos el tiempo durante el que se ha padecido la enfermedad antes del inicio del tratamiento y la necesidad de ingreso hospitalario. Entre los factores que predicen recaídas se encuentran el deseo de pesar menos al final del tratamiento y el seguimiento terapéutico en una consulta convencional (en vez de en una especializada), con el mayor riesgo de recaída durante el primer año después del tratamiento.¹⁵

Bulimia nerviosa

Al igual que en la AN, la mayoría de los pacientes con BN (70% o más) sometidos a tratamiento presentan una remisión completa entre 5 y 20 años después del tratamiento, y estas cifras son mucho más bajas (27-28%) cuando el período de seguimiento es de

solamente 1 año. No obstante, cuando la BN persiste transcurridos 5 años desde el inicio del tratamiento, la enfermedad tiende a hacerse crónica. Las tasas de mortalidad para la BN oscilan entre el 0 y el 2%. No es frecuente que la BN evolucione a AN, ni viceversa. Sin embargo, sí que es frecuente el entrecruzamiento diagnóstico entre la BN y el TA, lo que sugiere que estas dos entidades pueden compartir algún mecanismo psicológico y/o biológico subyacente. Entre los indicadores pronósticos negativos para la BN se encuentran la coexistencia de otros trastornos psiquiátricos, la multiplicidad de comportamientos impulsivos (p. ej., autolesiones, abuso de drogas) y los antecedentes familiares de alcoholismo. La probabilidad de recaída es mayor en los individuos que requieren hospitalización y en los que no están suficientemente motivados como para seguir el tratamiento.

Trastorno por atracón

Se dispone de pocos datos acerca de la evolución a largo plazo de los individuos afectados por el TA. Hay datos que indican que después de un tratamiento ambulatorio de 1 año de duración la enfermedad remite en más del 80% de los pacientes. En un ensayo clínico en que se evaluaron los resultados tras 4 años desde el inicio del tratamiento, presentaron remisión entre el 52 y el 76% de los individuos con TA tratados psicológicamente. Estos datos preliminares sugieren que el curso pronóstico puede ser semejante al de la BN. El entrecruzamiento diagnóstico entre el TA y la BN es considerable, mientras que es relativamente infrecuente con la AN. Aunque el estudio de los indicadores pronósticos del TA se encuentra en sus inicios, los pacientes cuya autoestima depende en alto grado de su peso y aspecto físico son menos proclives a presentar una remisión tras un seguimiento de 12 meses. La remisión precoz de los atracones es un factor pronóstico positivo para que esta sea completa.

Grado A Bibliografía de grado A

- Lock J, Le Grange D, Agras WS, et al. Randomized clinical trial comparing family-based treatment with adolescent-focused individual therapy for adolescents with anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:1025-1032.
- Lipsman N, Lam E, Volpini M, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow up of an open-label trial. *Lancet Psychiatry*. 2017;4:285-294.
- Poulsen S, Lunn S, Daniel SI, et al. A randomized controlled trial of psychoanalytic psychotherapy or cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*. 2014;171:109-116.
- de Zwaan M, Herpertz S, Zipfel S, et al. Effect of internet-based guided self-help vs individual face-to-face treatment on full or subsyndromal binge eating disorder in overweight or obese patients: the INTERBED randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:987-995.
- Hudson JL, McElroy SL, Ferreira-Cornwell MC, et al. Efficacy of lisdexamfetamine in adults with moderate to severe binge-eating disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:903-910.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

OBESIDAD

MICHAEL D. JENSEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La obesidad es el trastorno nutricional más frecuente en EE. UU. y es directa o indirectamente responsable de una parte importante del costo sanitario. Además, no es frecuente que los médicos utilicen los enfoques terapéuticos más seguros (cambio integral del estilo de vida y modificación de la conducta), que requieren entrenamiento y tiempo para su implantación. La Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults orienta a los médicos para el tratamiento de la obesidad.

DEFINICIÓN

La Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults, publicada por los National Institutes of Health y el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), y difundida por el American College of Cardiology (ACC), la American Heart Association (AHA) y The Obesity Society (TOS), proporciona recomendaciones científicas basadas en la evidencia sobre la evaluación y tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

El índice de masa corporal (IMC) continúa siendo el método recomendado para clasificar el peso con relación a la talla en los adultos. El IMC se calcula dividiendo el peso (en kilogramos) entre la talla al cuadrado (en metros):

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura}^2 (\text{m}^2)}$$

La directriz no recomendaba cambios en la clasificación del peso según el IMC, que se resume en la **tabla 207-1**. Los sujetos con sobrepeso (IMC de 25 a 29,9) no siempre tienen exceso de grasa; algunos adultos con «sobrepeso» tienen una mayor masa muscular, lo cual es una observación clínica directa. Aunque en general el riesgo de desarrollar problemas de salud relacionados con el exceso de tejido adiposo aumenta de forma continua una vez que el IMC supera el valor de 25, en la nueva directriz se recomienda la medida de la circunferencia de la cintura para seleccionar a los pacientes que requieren un estudio más minucioso. Los pacientes con sobrepeso u obesidad de clase I y una circunferencia de cintura en la categoría de alto riesgo han de ser informados sobre cuestiones relacionadas con el estilo de vida que puedan mejorar su salud y ayudarles a perder peso. Algunos individuos con un IMC comprendido entre 27 y 29,9 desarrollan complicaciones metabólicas graves que mejoran al perder peso, y pueden ser tratados de forma más agresiva de lo normal, incluyendo la posibilidad de administrar fármacos si se considera justificado. Las poblaciones asiáticas son especialmente propensas a las complicaciones metabólicas típicas de la obesidad, aun presentando IMC y circunferencias de cintura inferiores a los individuos de raza blanca, hispanos, negros y polinesios; según la directriz, las poblaciones asiáticas presentan riesgo con IMC a partir de 23-24.

La prevalencia de enfermedades coincidentes y el riesgo de morbilidades futuras aumentan de forma considerable cuando el IMC es mayor de 30, valor que define la obesidad. La obesidad se divide en tres clases que también dependen del IMC (v. **tabla 207-1**). Las estrategias terapéuticas que se utilizan en el sobrepeso y en los distintos grados de obesidad pueden ser diferentes. Las directrices actuales de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. indican que la farmacoterapia puede ser un tratamiento complementario en cualquier clase de obesidad, incluso aunque no existan complicaciones médicas. Es importante estar familiarizado con las directrices. Los organismos supervisores y los seguros las utilizan para determinar quién es elegible para el tratamiento. La obesidad de clase III (IMC > 40) es una de las características que hacen que se considere a un paciente candidato a la cirugía bariátrica cuando el tratamiento médico fracasa. En los enfermos con obesidad de clase II (IMC, 35-39,9) puede plantearse la cirugía bariátrica cuando el tratamiento médico fracasa y existen complicaciones graves, potencialmente mortales.

Se recomienda la medición de la circunferencia de la cintura como herramienta para la toma de decisiones relativas al tratamiento. Las directrices coinciden en que los puntos de corte para la circunferencia de la cintura de más de 102 cm para los hombres y más de 88 cm para las mujeres, son indicadores de un riesgo metabólico elevado. La relación entre el riesgo de enfermedad y la circunferencia de la cintura es de naturaleza continua y progresiva, sin que sea posible establecer puntos de corte concretos. Se recomienda medir la circunferencia de la cintura de pacientes adultos con sobrepeso y obesidad de clase I. Los adultos cuya circunferencia de cintura exceda los puntos de corte han de ser estudiados más a fondo para comprobar si existen factores de riesgo cardiovascular adicionales. Los adultos con obesidad de clase II o III presentan un riesgo tan elevado que la circunferencia de la cintura no aporta información adicional útil. Estas definiciones de sobrepeso y obesidad y de circunferencia de cintura de alto riesgo suelen aplicarse a las personas de ascendencia europea y africana, pero en las que proceden de Asia se recomiendan valores más bajos porque el riesgo de alteraciones metabólicas comienza con IMC y con circunferencias de cintura más bajas en estas poblaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia de la obesidad

Se ha estimado que un total de 107,7 millones de niños (< 20 años de edad) y 603,7 millones de adultos eran obesos en todo el mundo en 2015. Utilizando los datos y métodos del estudio Global Burden of Disease, el exceso de peso corporal fue la causa de unos 4 millones de muertes y de la pérdida de 120 millones de años de vida ajustados por discapacidad en todo el mundo en 2015.¹ La prevalencia de adultos con sobrepeso y

obesidad en EE. UU. aumentó dramáticamente entre la década de los ochenta del siglo xx y la primera década del siglo xxi, pero el aumento en la prevalencia ahora se está estabilizando. La prevalencia de la obesidad fue del 36,5% (el 38,3% en las mujeres y el 34,3% en los hombres) entre los adultos de EE. UU. entre 2011 y 2014. Aproximadamente el 60% de los hombres y el 51% de las mujeres de EE. UU. tienen sobrepeso o son obesos. De 2013 a 2016 hubo diferencias en la prevalencia de obesidad y obesidad grave en función de la edad, la raza y el origen hispano y el nivel educativo del hogar, y la obesidad grave se asoció inversamente a la urbanización.² Hubo una prevalencia significativamente mayor de obesidad y obesidad grave entre los adultos que vivían en zonas no metropolitanas que en las grandes áreas estadísticas metropolitanas.³ Existen diferencias sustanciales en la prevalencia de la obesidad según la edad, la raza y el nivel socioeconómico. La prevalencia de la obesidad en los adultos tiende a aumentar de forma continua desde los 20 hasta los 60 años, y disminuye en los años posteriores. Se ha calculado que en EE. UU. casi el 75% de los hombres de entre 60 y 69 años tienen un IMC mayor de 25.

Dado que los adultos jóvenes acumularán una mayor exposición a los daños metabólicos y mecánicos debidos al sobrepeso o la obesidad a lo largo de su vida, corren un mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas, como la cardiopatía coronaria y la diabetes mellitus de tipo 2.⁴ En comparación, el aumento del IMC medio con la edad, aunque nocivo, no es una amenaza tan grande para la salud de la población como un aumento similar en el IMC de las poblaciones más jóvenes. En un estudio en el que participaron 62.565 hombres daneses cuyo peso y altura se habían medido a los 7 y 13 años de edad y en la primera etapa de la vida adulta (de 17 a 26 años), se comprobó que el sobrepeso en la infancia a los 7 años de edad se asociaba a un mayor riesgo de diabetes de tipo 2 en la edad adulta solo si continuaba hasta la pubertad o edades posteriores.⁵

Las cifras de mortalidad más bajas de los adultos jóvenes se han registrado históricamente con un IMC situado en el intervalo normal (20 a 24,9),⁶ mientras que el IMC asociado a las cifras de mortalidad más bajas es algo superior a 25 kg/m² en las personas de 60 y 70 años. Los datos también indican que el IMC óptimo puede estar evolucionando a medida que vivimos más tiempo. Por ejemplo, un reciente estudio danés de gran envergadura descubrió un aumento gradual del IMC ideal de 23,7 a 27 desde finales de los años setenta hasta el siglo xxi.⁷ Debido a esto, los profesionales deben basar sus recomendaciones en cuanto al peso en cada paciente en función de si están presentes las consecuencias adversas para la salud asociadas a la obesidad.

Las diferencias en el sobrepeso y la obesidad entre los afroamericanos y los estadounidenses descendientes de mexicanos y europeos son evidentes. En EE. UU., los mayores índices de sobrepeso y obesidad son los de las mujeres afroamericanas y las personas de ascendencia mexicana de ambos sexos. Sin embargo, cuando se interpretan estos datos es importante no olvidar que existe una relación inversa entre el nivel socioeconómico y la obesidad, sobre todo en las mujeres (cap. 4). Las probabilidades de que una mujer perteneciente a las clases socioeconómicas más bajas sea obesa son mucho mayores que las que tienen las pertenecientes a clases socioeconómicas más altas. Esta asociación reduce, pero no elimina las diferencias raciales en la prevalencia de la obesidad. No se sabe si las restantes diferencias raciales en la prevalencia de la obesidad obedecen a factores genéticos, constitucionales o sociales.

BIOPATOLOGÍA

Etiología

La susceptibilidad genética y constitucional al desarrollo de obesidad está muy influenciada por el entorno ambiental. Los estudios sobre hermanos gemelos criados en familias diferentes indican que, en un entorno ambiental concreto, una parte importante de la variabilidad del peso es de origen genético.⁸ Dicho esto, el notable aumento de la prevalencia de la obesidad en EE. UU. a lo largo de las últimas tres décadas no se puede explicar por los cambios genéticos en la población.

Aspectos genéticos de la obesidad humana

Aunque la susceptibilidad a la obesidad es un rasgo típicamente poligénico, también se conocen varios síndromes de obesidad de tipo sindrómico y monogénico. Entre los defectos genéticos que conducen a la obesidad se encuentran los síndromes de Prader-Willi y de Laurence-Moon-Biedl. Las formas monogénicas de obesidad humana poco frecuentes pueden deberse a mutaciones en el gen de la leptina, el gen del receptor de leptina y los genes del sistema de señalización de la melanocortina.⁹ Estas mutaciones genéticas se asocian a un aumento del apetito, y no a una disminución del consumo de energía. En estudios de asociación pangénica se describen varios genes asociados a un IMC más alto. Los genes que predicen la máxima variación del IMC son el gen asociado a la masa grasa y la obesidad (*FTO*) y el gen del receptor de melanocortina 4 (*MC4R*). Otros genes que se han asociado a obesidad son *TMEM18*, *KCTD15*, *GNPDA2*, *SH2B1*, *MTCH2* y *NEGR1*. Sin embargo, los efectos combinados de todas las contribuciones genéticas identificadas explican menos del 1% de la varianza del IMC, lo que resalta la importancia de los enormes efectos ambientales y la naturaleza poligénica de la susceptibilidad a la obesidad.¹⁰

Influencias de la constitución corporal en la obesidad

Existen factores ambientales que pueden dar lugar a largo plazo a efectos epigenéticos que afectan a la regulación del peso corporal y la susceptibilidad a problemas de salud relacionados con la obesidad. Estos efectos epigenéticos se atribuyen a los cambios en

TABLA 207-1 CLASIFICACIÓN DEL SOBREPESO Y DE LA OBESIDAD SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

	CLASE DE OBESIDAD	IMC (kg/m ²)
Peso inferior al normal		< 18,5
Normal		18,5-24,9
Sobrepeso		25-29,9
Obesidad	I	30-34,9
Obesidad	II	35-39,9
Obesidad extrema (mórbida)	III	≥ 40

Tomado de Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2985-3023.

la metilación, la acetilación y la reestructuración de la cromatina del ADN. El mejor estudiado es el efecto del ambiente intrauterino y del período neonatal sobre el peso y la salud posteriores. La desnutrición en el último trimestre del embarazo y al principio del período neonatal reduce el riesgo de obesidad al llegar a la edad adulta, si bien el bajo peso al nacimiento que se asocia a la desnutrición (o al tabaquismo) al final del embarazo también aumenta el riesgo de hipertensión, tolerancia anómala a la glucosa y enfermedades cardiovasculares en la vida adulta. Por el contrario, la desnutrición limitada a los dos primeros trimestres del embarazo se asocia a una mayor probabilidad de obesidad en el adulto. Los hijos de madres diabéticas tienden a ser más gruesos que los de madres no diabéticas, y la prevalencia de la obesidad en los hijos de madres diabéticas es mayor cuando tienen de 5 a 19 años, con independencia de que la madre tenga obesidad. Por último, la exposición intrauterina al ambiente diabético se traduce en un mayor riesgo de diabetes mellitus y obesidad en los hijos. Es decir, el problema de los genes frente al ambiente en lo que respecta a la obesidad y a sus complicaciones metabólicas tiene unos límites borrosos en los intervalos temporales intrauterino y perinatal. Los aspectos preocupantes de estos efectos metabólicos son la influencia que tienen a largo plazo sobre la regulación del peso y la salud de la persona y la probabilidad de que estos rasgos puedan pasar a las generaciones siguientes.

Contribución ambiental a la obesidad humana

A lo largo de los últimos 50 años se han producido cambios ambientales muy importantes en los países occidentales, entre los que se encuentran la menor necesidad de llevar a cabo actividad física y ciertas modificaciones relacionadas con el suministro de alimentos. Parece que estos cambios en el suministro de alimentos han originado un incremento de la ingesta calórica, o al menos han impedido que esta ingesta se reduzca en la medida que correspondería al menor gasto energético que conlleva la disminución de la actividad física.

Alimentos

Algunos factores ambientales que influyen en la ingesta de alimentos se enumeran en la tabla 207-2. El consumo de alimentos ricos en calorías determina una mayor ingesta energética ya que los adultos responden al volumen de los alimentos más que a su contenido energético. Es probable que este factor sea el responsable de la asociación entre las dietas ricas en grasa y el exceso de peso corporal; muchos alimentos ricos en grasa tienen también una alta densidad energética. Cuando el ser humano consume dietas ricas en grasa, pero de baja densidad energética, la ingesta de energía no es mayor de la esperada según la densidad energética de los alimentos. Hay pruebas de que el consumo de bebidas azucaradas, como los refrescos y los zumos de frutas, no se acompaña de una disminución del consumo de alimentos para compensar el consumo adicional de energía. Esto implica que algunos tipos de bebidas aumentarán el consumo de energía y promoverán el aumento de peso. El aumento del tamaño de las porciones de alimentos también aumenta el consumo de alimentos. La tendencia a servir porciones más grandes de alimentos y bebidas en EE. UU. podría contribuir a un mayor riesgo de obesidad. La variedad de alimentos también puede influir en la ingesta de energía. Una mayor variedad de entrantes, dulces, tentempiés e hidratos de carbono en la dieta se asocia al aumento de la grasa corporal y de la ingesta alimentaria, mientras que el aumento en la variedad de alimentos vegetales disponibles no parece aumentar la ingesta energética y no se asocia al aumento de grasa corporal. Otros factores que pueden tener amplios efectos en EE. UU. son la disminución del costo de los alimentos, su creciente disponibilidad y sus características más apetitosas.

Factores psicológicos, como la restricción o la desinhibición dietéticas, así como el contexto social en el que está presente el alimento, pueden influir en la forma en que las propiedades del alimento afectan al consumo de energía.

Actividad física

La actividad física puede dividirse en tres categorías: 1) ejercicio (actividades relacionadas con el buen estado físico y los deportes); 2) actividad física relacionada con el trabajo, y 3) actividades (espontáneas) no relacionadas con el ejercicio o con el trabajo. Existen recursos en línea que permiten calcular el gasto energético basadas en el peso y el tipo y la duración del ejercicio. Solo el 20-30% de los estadounidenses hacen ejercicio con la frecuencia, intensidad o duración recomendadas para que pueda esperarse una reducción sustancial de las posibilidades de desarrollar obesidad y problemas de salud relacionados, pero no parece que esto haya cambiado en las últimas décadas. El tiempo empleado en actividades sedentarias (p. ej., ver televisión o estar ante el ordenador) es un factor predictivo independiente de las anomalías metabólicas asociadas a la obesidad, aparte de los efectos propios del ejercicio. Por tanto, en la medida en que la actividad física reducida está contribuyendo a la epidemia de obesidad, lo más probable es que esto se deba, sobre todo, a la disminución de la actividad física laboral y la espontánea.

Aunque cada vez es más fácil para las personas medir la energía gastada en la actividad no relacionada con el ejercicio con contadores de pasos y sensores electrónicos de movimiento, se dispone de pocos datos de seguimiento que cuantifican los cambios en esta actividad en la población. Ciertamente, la actividad física laboral ha disminuido con la llegada de más sistemas automatizados en el lugar de trabajo. El análisis de los datos del Bureau of Labor Statistics de EE. UU. indica que, desde 1960, la actividad física relacionada con el trabajo ha disminuido lo suficiente como para reducir el gasto energético diario medio en más de 100 calorías/día.

TABLA 207-2 FACTORES AMBIENTALES QUE FAVORECEN LA OBESIDAD

DIETA	ACTIVIDAD
↑ Densidad energética de los alimentos	↑ Conducta sedentaria
↑ Tamaño de las raciones	↓ Actividades de la vida diaria
↑ Variedad*	↓ Actividad física relacionada con el trabajo
↑ Alimentos más apetecibles	
↑ Disponibilidad	
↓ Costo	
↑ Bebidas calóricas (bebidas edulcoradas)	

*Variedad de dulces, tentempiés y entrantes.

La energía que los estadounidenses gastan realizando las actividades cotidianas probablemente se ha reducido debido a la gran comodidad con que se pueden llevar a cabo (p. ej., gestiones bancarias y compra de alimentos desde el automóvil, escaleras mecánicas, mandos a distancia, correo electrónico, compras a través de Internet). Aunque existen pocos datos para valorar la cuantía de estos cambios, sí se han documentado una reducción de los desplazamientos diarios a pie y un incremento de los viajes en automóvil.

Hay una gran cantidad de información sobre la relación entre las actividades sedentarias (ver televisión, videojuegos y uso del ordenador) con la obesidad y sus complicaciones. Los datos indican que un mayor tiempo dedicado a actividades sedentarias se asocia a un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad. El aspecto más llamativo de estos estudios es que el efecto adverso de las actividades sedentarias es independiente de la participación en otras actividades de ejercicio tradicionales.

Los profesionales que son conscientes de la disminución de la actividad física relacionada con el trabajo y las actividades de la vida diaria, así como del aumento del comportamiento sedentario, pueden ayudar a sus pacientes a descubrir costumbres que puedan estar relacionadas con el aumento de peso. Asimismo, los profesionales que comprenden los efectos de los factores ambientales pueden ayudar a sus pacientes obesos a identificar los factores ambientales que contribuyen al problema y así ayudarles a elaborar planes de intervención. Así, los pacientes que utilizan de forma habitual contadores de pasos u otros tipos de dispositivos medidores de la actividad son capaces de detectar y corregir por sí mismos su comportamiento para realizar suficiente actividad física.

Regulación del peso corporal y del equilibrio energético

La regulación del peso corporal del adulto es un proceso bien equilibrado. El adulto estadounidense medio ingiere y gasta alrededor de 2.000 a 3.000 kcal/día. Errores sostenidos de hasta un 1% de exceso de consumo de alimentos pueden dar lugar a un aumento de grasa corporal de 11 a 13 kg en 10 años, asumiendo que no haya cambios en el gasto de energía. Esto significa que muchos de los adultos regulan el equilibrio energético con una precisión mayor del 1%. Parece existir, pues, una regulación tanto de la ingesta como del gasto de energía mediante procesos conscientes e inconscientes.

El exceso de energía consumida por los adultos suele almacenarse en los adipocitos en forma de triglicéridos. Para reemplazar los adipocitos que van muriendo, en el ser humano se está continuamente reclutando adipocitos nuevos a partir de una extensa reserva de preadipocitos. Aunque el medio principal por el que el tejido adiposo aumenta su masa es a través del incremento del tamaño del adipocito (hipertrofia adipocítica), este proceso solo permite almacenar una cantidad limitada de grasa. Los adultos que almacenan grasa en las piernas tienden a acumular por término medio más adipocitos, y no adipocitos de mayor tamaño, lo que da lugar a un incremento neto del número del adipocito al producirse más de los necesarios para reemplazar las células muertas. Algunos adultos parecen reclutar nuevos adipocitos con mayor facilidad que otros y, si ganan grasa corporal, lo harán más por la hiperplasia de los adipocitos (aumento del número de células grasas) que por la hipertrofia. Los que aumentan la grasa con adipocitos grandes tienen más probabilidades de ser resistentes a la insulina.

La leptina es una hormona secretada por los adipocitos. Como tal, la leptina es una de las adipocinas más importantes.¹¹ Una baja cantidad de leptina, como la que se observa en la deficiencia de leptina o la pérdida extrema de grasa corporal, provoca un hambre extrema, que puede reducirse administrando leptina. La leptina tiene otras funciones hipotalámicas e hipofisarias y se ha propuesto que desarrolla diversas acciones fisiológicas periféricas. El modelo animal de obesidad, los ratones *ob/ob* carentes de leptina, produce animales gravemente obesos, hiperfágicos, hipometabólicos, sexualmente inmaduros y con un bajo grado de actividad espontánea; la administración de leptina corrige todos estos defectos. Se han identificado algunos niños con deficiencia de leptina (debido a mutaciones del gen de la leptina). Estos niños con obesidad grave tienen unas concentraciones plasmáticas de leptina muy bajas, muestran hiperfagia y responden a la administración exógena de leptina con una pérdida de peso espectacular, reducción de la ingesta alimenticia y maduración acelerada del eje hipofisario-gonadal. Los seres humanos obesos casi nunca padecen déficit de leptina, y presentan, por el contrario, concentraciones plasmáticas elevadas de leptina

salvo en circunstancias de importante desequilibrio energético negativo. La detección selectiva de la deficiencia de leptina no está indicada, salvo en los casos de obesidad grave con hiperfagia que comienza en la infancia, se acompaña de inmadurez sexual y existe en ausencia de otras causas conocidas (p. ej., síndrome de Prader-Willi).

Algunos modelos animales de obesidad genética (el ratón *db/db* y la rata *fa/fa*) se caracterizan por alteraciones de los receptores de leptina que impiden la respuesta a esta hormona. Hay casos muy poco frecuentes de humanos obesos con defectos de los genes receptores de leptina. Como no existe posibilidad de tratamiento, la detección selectiva de las mutaciones de receptor de la leptina no está justificada.

Ingesta energética

Gran parte del conocimiento de la regulación biológica de la ingesta de alimentos se ha adquirido gracias al estudio de modelos animales. Las señales pueden afectar a varios aspectos de la conducta alimentaria: al *hambre*, la necesidad o deseo imperiosos de ingerir alimentos; al *hartazgo*, estado de sentirse satisfactoriamente lleno e incapaz de comer más, y a la *saciedad*, sensación de no tener hambre, un complejo conjunto de acontecimientos posprandiales que afectan al intervalo hasta la siguiente comida o a la cantidad ingerida en ella. Algunas de las señales alteran solo un aspecto de la conducta alimentaria y otras afectan a varios. Por ejemplo, la grelina, un péptido producido por el estómago, aumenta el hambre, pero no parece afectar al hartazgo o la saciedad. La colecistocinina provoca hartazgo, pero no afecta a la saciedad. La leptina parece actuar en varias vías y la deficiencia de leptina se asocia al aumento del hambre y al descenso del hartazgo y la saciedad.

Las señales periféricas de saciedad actúan inhibiendo la ingesta alimentaria en algún punto mientras se toman las comidas. Algunas de estas señales llegan al encéfalo a través del nervio vago y otras a través de la circulación sistémica. En la [tabla 207-3](#) se recogen ejemplos de los factores que se cree que modulan el apetito. Estas sustancias son hormonas de origen intestinal (grelina, colecistocinina, péptido similar al glucagón 1) o pancreático (insulina y amilina) o péptidos como la apolipoproteína A-IV, secretada con los quilomicrones. Los estímulos que desencadenan estas señales son tanto mecánicos (p. ej., plenitud gástrica) como debidos a la presencia de nutrientes en el yeyuno o el ileon.

Se está entendiendo mejor la regulación por el sistema nervioso central del consumo de alimentos, el gasto de energía y el metabolismo periférico (o el llamado eje intestino-encéfalo).¹² Varios neuropéptidos, derivados lipídicos y monoaminas tienen propiedades tanto anabólicas (aumento de la ingesta alimenticia con o sin disminución del gasto energético) como catabólicas (disminución de la ingesta alimenticia con o sin aumento del gasto energético). Una lista de estas moléculas se recoge en la [tabla 207-4](#). Muchas de ellas desarrollan más de una función, por ejemplo, regulación de la secreción hormonal (tiroliberina y corticoliberina), vigilia (noradrenalina) o sistemas de refuerzo conductual (endocannabinoides).

Gasto energético

Los límites del gasto energético de los adultos son muy amplios ya que varían entre 1.400 y más de 5.000 kcal/día, y las personas de mayor tamaño y mayor actividad física tienen mayores necesidades de energía. El gasto energético diario se divide en el gasto metabólico de reposo (o basal), el efecto térmico de los alimentos y el gasto de energía con la actividad física.

Índice metabólico basal

El índice metabólico basal (IMB) es el gasto energético que se produce estando tumbado, en reposo y en estado postabsortivo durante la noche. El índice metabólico en reposo (IMR) se define de forma similar pero no se mide necesariamente antes de levantarse. En los adultos estadounidenses más sedentarios, el IMR representa la parte más importante del gasto energético durante el día y puede oscilar entre menos de 1.200

y más de 3.000 kcal/día. La mayor parte (~80%) de la variabilidad del IMB puede explicarse por la cantidad de tejido magro y graso que tiene un sujeto. Además, el IMB es ligeramente menor en las mujeres que en los hombres, y también es menor en los ancianos que en los adultos jóvenes, incluso después de tener en cuenta la cantidad de tejido magro y graso. Hay pruebas de que los factores hereditarios o familiares influyen en el IMB y representan hasta un 10% de las diferencias interindividuales. El IMR tiene componentes obligatorios y facultativos. Con una dieta con restricción calórica se producen reducciones significativas del IMB en relación con la cantidad de masa libre de grasa. Se cree que la reducción de la producción de triiodotironina a partir de la tiroxina y la activación del sistema nervioso simpático contribuyen a este fenómeno. Asimismo, durante breves períodos de sobrealimentación, el IMR aumenta ligeramente por encima de lo que se esperaría para la cantidad de tejido magro presente. Existen diversas ecuaciones para estimar el IMB. La ecuación de Harris-Benedict (existen en Internet numerosas calculadoras para aplicarla) predice el IMB según la estatura, el peso, la edad y el sexo, y da lugar a desviaciones inferiores al 10% aproximadamente en el 90% de los adultos con IMC comprendidos entre 18,5 y 45 kg/m².

En contraste con lo que se piensa, el músculo representa solo el 25% del IMR, pero, durante el ejercicio, el músculo puede representar entre el 80 y el 90% del gasto de energía. El tejido adiposo contribuye poco al gasto energético diario ya que solo consume alrededor de 3 kcal/kg de grasa corporal/día.

La grasa parda es tejido adiposo que expresa grandes cantidades de proteína 1 no acoplante, una proteína que permite la fuga de protones de la membrana mitocondrial, provocando la liberación de calor en contraste con el trabajo químico de la adenosina trifosfato («desacoplamiento» de la oxidación del sustrato por trabajo químico o mecánico). Se ha pensado que este tejido termógeno solo estaba presente en los lactantes humanos, pero existe en pequeñas cantidades en los adultos. Debido a la elevada actividad metabólica del tejido adiposo pardo y a su posible papel en la estimulación del gasto energético (es decir, el gasto energético en reposo y posiblemente la termogénesis), es un objetivo atractivo para las intervenciones destinadas a reducir la adiposidad.¹³ El método más utilizado para detectar la grasa parda es la tomografía de emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa en seres humanos expuestos a temperaturas bajas.

La medición del IMB ayuda a veces a valorar a los pacientes que insisten en que son incapaces de perder peso con dietas que contienen menos de 1.000 kcal/día. Casi sin excepción, cuando se mide el IMB de forma fiable, su valor es notablemente superior a la ingesta de alimentos alegada por el paciente. Esto subraya el hecho de la escasa fiabilidad de la valoración que hace la mayoría de los adultos de su propia ingesta alimentaria.

Efecto térmico de los alimentos

Una media del 10% del contenido energético de los alimentos se gasta en el proceso de digestión, absorción y metabolismo de los nutrientes, pero las variaciones entre las personas son importantes, de forma que el porcentaje de calorías «desperdiciadas» en el intervalo posprandial oscila entre el 3 y el 15%.

Gasto energético en la actividad física

El gasto energético en la actividad física es el producto de la cantidad del trabajo realizado por la eficiencia de la persona en dicho trabajo. El registro de la actividad física total que realiza un ser humano a lo largo de 1 día es una tarea que se ha ido simplificando con la introducción de diversos dispositivos relativamente baratos. De esta manera, es posible comparar la energía consumida con los valores publicados para estimar el costo energético del trabajo realizado. Las unidades de trabajo se expresan como equivalentes metabólicos (MET), un múltiplo del IMR. Si en una persona el IMR es de 1 kcal/min (1.440 kcal/día), una carga de trabajo de 5 MET supondría 5 kcal/min. Los atletas bien entrenados pueden trabajar con MET extraordinariamente altos (> 16) durante

TABLA 207-3 POSIBLES MODULADORES BIOLÓGICOS DE LA INGESTA DE ALIMENTOS

SEÑAL PERIFÉRICA	EFFECTO PROPUESTO EN LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS
Vagal	-
Colecistocinina	-
Apolipoproteína A-IV	-
Insulina	-
Amilina	-
Péptido YY ₃₋₃₆	-
Péptido similar al glucagón 1	-
Oxintomodulina	-
Leptina	+ cuando leptina ↓↓
Grelina	+
Obestatina	-

TABLA 207-4 MODULADORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DEL EQUILIBRIO ENERGÉTICO

ANABÓLICOS CENTRALES (↑ INGESTA)	CATABÓLICOS CENTRALES (↓ INGESTA)
Neuropéptido Y	Hormona estimulante de los melanocitos α
Proteína relacionada con el agutí	Corticoliberina
Hormona concentradora de la melanina	Tiroliberina
Hipocretinas y orexinas	Transcrito regulado por la cocaína y la anfetamina
Galanina	Interleucina 1β
Noradrenalina	Urocortina
Endocannabinoides endógenos (anandamida y 2-araquidonilglicerol)	Oxitocina
	Neurotensina
	Serotonina

períodos de tiempo prolongados, pero la mayoría de los individuos sedentarios solo pueden trabajar durante un tiempo limitado y con cargas de trabajo mucho menores. Esta diferencia se debe a que los atletas tienen una capacidad de trabajo máxima mayor (o una cantidad máxima de calorías o de oxígeno que puede consumirse) y un umbral de lactato también mayor. Este umbral está fuertemente relacionado con el nivel en el que el ejercicio comienza a ser tan incómodo que no puede mantenerse mucho más tiempo. Las personas con una forma física mucho mejor pueden consumir cantidades mucho mayores de energía por minuto de ejercicio con menores molestias que las personas obesas y sedentarias que normalmente tienen una forma física aerobia y umbrales de lactato bajos. El umbral de lactato puede ser muy bajo en los pacientes obesos con diabetes de tipo 2, de forma que puede excederse solo por caminar a 5 km por hora. Para poder hacer recomendaciones realistas de actividad es necesario tener en cuenta las limitaciones físicas de los pacientes, que normalmente pueden superarse con un programa de entrenamiento cuidadosamente diseñado.

El ejercicio (actividades relacionadas con el buen estado físico y los deportes) suele considerarse como el componente principal de la termogenia de la actividad física. Como la mayoría de los adultos no hacen un ejercicio de alto nivel o durante un tiempo suficiente como para que el gasto energético sea importante, al centrarse solo en el «ejercicio» como el componente fundamental de la actividad física se pasarán por alto oportunidades importantes de mejorar el equilibrio energético. Los efectos beneficiosos de las actividades extradeportivas y la cantidad de energía consumida en las mismas pueden ser mucho mayores que en el caso de las actividades deportivas, dado el poco tiempo y esfuerzo que la mayoría de los pacientes dedican a estas últimas.

La termogenia de la actividad no relacionada con el ejercicio (TANE) es el gasto calórico del conjunto de las actividades distintas al ejercicio: la actividad relacionada con la actividad laboral y la actividad espontánea. Los límites de la TANE oscilan entre menos de 100 y hasta alrededor de 800 kcal/día. El gasto energético de un trabajo físicamente activo o del ejercicio voluntario no siempre puede compensarse por la reducción de la actividad espontánea (no laboral). Por ejemplo, la respuesta es distinta cuando un hombre y una mujer adultos realizan un ejercicio extra durante 1 año: los hombres pierden peso y las mujeres no, a pesar de la ausencia de cambios detectables en la ingesta de alimentos. Las mujeres reducen la actividad espontánea en respuesta al ejercicio o aumentan ligeramente la ingesta de alimentos. También se ha demostrado que las variaciones en el incremento inconsciente de la TANE están fuertemente relacionadas con la cantidad de grasa ganada en respuesta a la sobrealimentación. Se ha descrito que los valores bajos de TANE anuncian una ganancia futura de peso en algunas poblaciones.

Causas secundarias de obesidad

Medicaciones

Diversas medicaciones producen ganancia de peso en algunos o en la mayoría de los pacientes a los que se prescriben. El conocimiento de los fármacos que pueden producir

este efecto puede facilitar el tratamiento para la pérdida de peso en algunos casos. La [tabla 207-5](#) recoge varios de los medicamentos que se asocian a ganancia de peso y los tratamientos alternativos, si los hay, para la enfermedad en cuestión.

Enfermedades

Menos del 1% de los pacientes obesos tienen una enfermedad que puede explicar el desarrollo de su obesidad. Las causas más frecuentes de obesidad secundaria son algunas endocrinopatías como el síndrome de Cushing (cap. 214), la lesión hipotalámica que provoca una alimentación excesiva (en la mayoría de las ocasiones tras una cirugía hipofisaria), el insulinooma (cap. 217) y el hipotiroidismo (cap. 213). La distribución cushingoides de la grasa es frecuente, por lo que hay otros hallazgos físicos o analíticos, como las clásicas estrías violáceas, el adelgazamiento de la piel, la facilidad para la formación de hematomas, la debilidad de los músculos proximales y las anomalías electrolíticas, que proporcionan las mejores pistas para el diagnóstico. La corrección del síndrome de Cushing suele asociarse a una pérdida sustancial del exceso de grasa corporal. El insulinooma es un tumor raro y solo una pequeña proporción de pacientes con este tipo de neoplasia desarrollan obesidad. La ganancia de peso asociada al hipotiroidismo se debe principalmente a retención de líquidos y cede con un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. Por desgracia, no hay un tratamiento satisfactorio para la hiperfagia secundaria a una lesión hipotalámica. Los pacientes adultos con deficiencia de hormona del crecimiento, sobre todo tras una hipofisectomía, pueden perder una cantidad excesiva de grasa corporal cuando se inicia el tratamiento sustitutivo con esta hormona.

Aspectos psicosociales de la obesidad

Los malos tratos sexuales, físicos y emocionales pueden dar lugar a consecuencias adversas a largo plazo, entre ellas la obesidad, sobre todo en las mujeres. Los efectos de estos abusos tienden a ser más importantes si se producen durante la infancia y la adolescencia. Estas mujeres pueden desarrollar una obesidad grave, sufrir depresión crónica y experimentar varios síntomas psicosomáticos, en especial molestias gastrointestinales crónicas. Para que los programas de pérdida de peso tengan éxito hay que identificar estos problemas antes de iniciarlos, ya que una pérdida de peso satisfactoria puede agravar el sufrimiento que experimentan estas mujeres. Además, antes de iniciar el tratamiento de la obesidad, puede ser necesario buscar la ayuda de una consulta psiquiátrica.

FISIOPATOLOGÍA

Complicaciones metabólicas de la obesidad

Más que la masa grasa total, el factor predictivo de estas complicaciones metabólicas es la distribución de la grasa en la parte central o superior del cuerpo. La liberación desde el tejido adiposo de ácidos grasos libres (AGL) y glicerol hacia la circulación a través de la lipólisis proporciona el 50-100% de las necesidades energéticas diarias. La regulación de la lipólisis en el tejido adiposo depende sobre todo de la insulina (inhibición) y las

TABLA 207-5 INFLUENCIAS FARMACOLÓGICAS EN LA GANANCIA DE PESO Y TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

FÁRMACOS QUE PUEDEN FAVORECER LA GANANCIA DE PESO

MEDICACIONES PSIQUIÁTRICAS-NEUROLÓGICAS

Antipsicóticos: olanzapina, clozapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol

Antidepresivos

Tricíclicos: imipramina, amitriptilina

Triazolopirimidinas: trazodona

Inhibidores de la recaptación de serotonina: paroxetina, fluoxetina, citalopram

Tetracíclicos: mirtazapina

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Fármacos antiepilépticos: gabapentina (dosis altas), ácido valproico, carbamacepina, valproato

Estabilizadores del estado de ánimo: litio, carbamacepina, lamotrigina, gabapentina (dosis altas)

HORMONAS ESTEROIDEAS

Esteroides progestacionales

Corticoesteroides

Anticonceptivos orales

FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS

Insulina (la mayoría de las formas)

Sulfonilureas

Tiazolidinedionas

ANTIHIISTAMÍNICOS

En general se describe con los fármacos más antiguos; también oxatomida, loratadina y acelastina

Fármacos antihipertensivos

Bloqueantes de los receptores adrenérgicos α y β

Antagonistas del calcio: nisoldipino

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS (PESO NEUTRO O PÉRDIDA DE PESO)

MEDICACIONES PSIQUIÁTRICAS Y NEUROLÓGICAS ALTERNATIVAS

Ciprasidona

Nortriptilina, bupropión, nefazodona, fluvoxamina, sertralina, duloxetina

Topiramato, zonisamida (pérdida de peso), lamotrigina (menor ganancia de peso)

ALTERNATIVAS A LAS HORMONAS ESTEROIDEAS

Métodos de barrera, dispositivo intrauterino

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS ALTERNATIVOS

Metformina

Acarbosa, miglitol

Exenatida

Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4

Liraglutida

Inhibidores del cotransportador de glucosa sódica 2

ALTERNATIVA A LOS ANTIHIISTAMÍNICOS

Descongestivos, estabilizadores de los mastocitos, antagonistas de los mediadores endógenos de la inflamación

FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS ALTERNATIVOS

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Bloqueantes del receptor de angiotensina

Antagonistas del calcio: la mayoría de los otros fármacos

Diuréticos

catecolaminas (estimulación), aunque también la hormona del crecimiento, el cortisol y el péptido natriurético auricular la estimulan en menor medida. La obesidad de la parte superior del cuerpo se asocia a varias anomalías de la lipólisis del tejido adiposo, de las que la más importante es la elevación de liberación y concentraciones de AGL posprandial; esta anomalía es particularmente evidente en la diabetes mellitus de tipo 2. Unas concentraciones anómalamente altas de AGL pueden contribuir a varias de las complicaciones metabólicas de la obesidad.

Resistencia a la insulina

El término *resistencia a la insulina* se usa para referirse a la capacidad de la insulina para estimular la captación y para inhibir la liberación de glucosa hacia la circulación. El tejido donde la captación, la oxidación y el almacenamiento de glucosa inducidos por la insulina son más importantes es el músculo esquelético, mientras que el órgano más importante en la producción de glucosa es el hígado. La resistencia a la insulina determina primero una hiperinsulinemia que puede acabar conduciendo a una diabetes mellitus de tipo 2 si se produce el agotamiento de las células β (cap. 216).

La capacidad de la insulina para estimular la captación, la oxidación y el almacenamiento de la glucosa en el músculo y para reducir las concentraciones plasmáticas de AGL disminuye en los pacientes con obesidad de la parte superior del cuerpo. Las concentraciones plasmáticas elevadas de AGL pueden inducir un estado de resistencia a la insulina tanto en el músculo (captación de glucosa) como en el hígado (liberación de glucosa), que es independiente de la obesidad. Por tanto, una regulación anómala de los AGL del tejido adiposo es un componente significativo del desarrollo de la resistencia a la insulina. Se ha propuesto que el exceso de AGL puede inducir la resistencia muscular a la insulina al promover un aumento de la síntesis de diacilgliceroles y ceramidas, productos ambos capaces de interferir en las vías normales de señalización de la insulina.

También se ha propuesto que la alteración de la regulación de la síntesis de varias hormonas producidas por los adipocitos, o adipocinas, contribuye a la resistencia a la insulina y a las complicaciones metabólicas de la obesidad. La adiponectina, una hormona producida por los adipocitos que mejora la acción de la insulina, se secreta en cantidades reducidas en la diabetes y la obesidad. Además, en modelos animales se ha relacionado la resistencia a la insulina con un aumento de la producción de resistina, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral en los adipocitos. En la actualidad carecemos de datos experimentales procedentes de estudios en el ser humano efectuados con el objeto de conocer cuál es la intervención de las adipocinas en las complicaciones metabólicas de la obesidad.

Insuficiencia de las células de los islotes y diabetes mellitus de tipo 2

La diabetes de tipo 2 suele deberse a defectos tanto de la secreción como de la acción de la insulina (cap. 216). Muchas personas obesas tienen resistencia a la insulina, aunque solo una parte de ellas acaban desarrollando diabetes mellitus. La consecuencia es que los que desarrollan una diabetes mellitus de tipo 2 desarrollan una descompensación de las células β del páncreas con la consiguiente hiperglucemia. Los estudios en animales (roedores) indican que en la insuficiencia de las células β del páncreas interviene un proceso conocido como lipotoxicidad. En este modelo, se piensa que el aumento de los AGL contribuye a las alteraciones de la secreción de insulina que se observan en la obesidad y que en último término acaban conduciendo a la insuficiencia de las células β . Existen datos que indican que los AGL elevados ejercen efectos adversos sobre la función de las células β de los islotes pancreáticos humanos.

Hipertensión

La presión arterial puede aumentar a través de varios mecanismos (cap. 70), y tanto el aumento del volumen sanguíneo circulante, como la vasoconstricción anómala, la disminución de la relajación vascular y el aumento del gasto cardíaco pueden contribuir a la hipertensión en la obesidad. El efecto de la hiperinsulinemia para aumentar la absorción renal de sodio puede favorecer la hipertensión a través del aumento del volumen sanguíneo circulante. Las alteraciones de la resistencia vascular contribuyen a la fisiopatología de la hipertensión relacionada con la obesidad. En determinadas condiciones experimentales se ha observado que la elevación de los AGL produce un aumento de la vasoconstricción y una disminución de la relajación vascular dependiente del óxido nítrico, de forma similar a la que se observa en el síndrome metabólico. Algunos adultos obesos muestran un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático que puede ser otro factor en la hipertensión asociada a la obesidad. Por último, el angiotensinógeno (también producido por los adipocitos) es un precursor de la angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora, y se ha propuesto que contribuye a la elevación de la presión arterial.

Dislipidemia

La obesidad de la parte superior del cuerpo y la diabetes mellitus de tipo 2 se asocian a aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y mayor proporción de partículas pequeñas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (cap. 195). Esta dislipidemia contribuye al incremento del riesgo cardiovascular que se observa en el síndrome metabólico. La hipertrigliceridemia en ayunas se debe a un aumento de la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que puede proceder de la mayor llegada de AGL al hígado procedentes tanto de la grasa visceral como de la subcutánea de la parte superior del cuerpo. Es probable que la disminución de las concentraciones de colesterol en las HDL y el aumento de las

concentraciones de partículas pequeñas y densas de LDL asociadas a la obesidad de la parte superior del cuerpo sean una consecuencia indirecta de la elevación de las VLDL ricas en triglicéridos. El aumento de la actividad de la proteína de transferencia del éster de colesterol y de la actividad de la lipasa hepática puede ser teóricamente responsable de desviaciones aterógenas de los triglicéridos y el colesterol entre las lipoproteínas. La participación de las influencias genéticas en la expresión de estas anomalías de los lípidos es importante. Se ha descrito que los polimorfismos de los genes de la apolipoproteína E, la lipoproteína lipasa, la apolipoproteína B-100 y la apolipoproteína A-II se correlacionan con el aumento de los triglicéridos y la disminución de las HDL.

Manifestaciones endocrinas de la obesidad

La obesidad se asocia a anomalías en el sistema endocrino, de las que una de las más frecuentes es el síndrome del ovario poliquístico. Este síndrome (cap. 223) se caracteriza por hirsutismo leve e irregularidades menstruales o amenorrea con ciclos anovulatorios. Se asocia sobre todo a obesidad y a menudo mejora con la pérdida de peso y con otros tratamientos que reducen la resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina asociada a obesidad puede desencadenar el desarrollo del síndrome del ovario poliquístico en pacientes susceptibles. Aunque una hiperproducción leve o moderada de andrógenos es una de las características de la obesidad de la parte superior del cuerpo en la mujer, los hombres obesos pueden tener un hipogonadismo hipotalámico leve o grave. Este déficit de andrógenos mejora con la pérdida de peso, y los esfuerzos encaminados a corregir este trastorno mediante la administración de testosterona han mostrado poca eficacia clínica. Se han expresado algunos temores de que el tratamiento con testosterona de los hombres obesos pueda aumentar el riesgo de apnea del sueño obstructiva y quizá, incluso, de episodios cardiovasculares. Aunque los estrógenos no están elevados en las mujeres obesas premenopáusicas, superan las concentraciones normales en las mujeres obesas posmenopáusicas. Las concentraciones séricas de hormona del crecimiento suelen ser bajas en los adultos obesos, pero las del factor de crecimiento similar a la insulina I son a menudo normales, y las de la hormona del crecimiento aumentan con la pérdida de peso. Se ha descrito que el tratamiento de estos pacientes con hormona del crecimiento empeora la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa, y no está justificado debido al costo y la mala relación riesgo-beneficio.

Complicaciones mecánicas de la obesidad

Parece que el responsable de la mayor prevalencia de enfermedades articulares degenerativas que se observa en las extremidades inferiores de estos pacientes es el peso corporal excesivo asociado a la obesidad. La obesidad extrema puede provocar una enfermedad degenerativa articular prematura, cuyo tratamiento quirúrgico es especialmente difícil debido al mayor estrés que supone la colocación de las prótesis articulares. Los pacientes con obesidad grave también pueden tener problemas de estasis venosa, agravada a veces por la insuficiencia cardíaca derecha (v. más adelante).

Apnea obstructiva del sueño y restricción del sueño

La apnea del sueño (cap. 377) es común en los pacientes con obesidad grave, y tiende a ser más prevalente en los hombres y en las mujeres con obesidad en la parte superior del cuerpo/visceral. La explicación más probable de la apnea del sueño es un aumento de los tejidos blandos de la vía respiratoria superior que provoca el colapso de las vías con la inspiración durante el sueño. La obstrucción conduce a la apnea, con hipoxemia, hipercapnia y elevación de las concentraciones de catecolaminas y endotelina. Los despertares frecuentes para restablecer la respiración hacen que el sueño sea de mala calidad. La apnea del sueño se asocia a un mayor riesgo de hipertensión y, si es grave, puede dar lugar a insuficiencia cardíaca derecha y a muerte súbita. La hipersomnolencia durante el día, los ronquidos fuertes, el sueño inquieto y las cefaleas matinales son signos indicativos de apnea del sueño. Su tratamiento es importante para reducir el riesgo cardiovascular, y si no se diagnostica y trata esta complicación, el resultado de las estrategias para disminuir el peso puede ser mucho menos satisfactorio.

En diversos estudios epidemiológicos se ha establecido una relación entre el sueño de corta duración y las perturbaciones del ritmo circadiano con un mayor riesgo de síndrome metabólico y diabetes. En los seres humanos, la restricción del sueño inducida experimentalmente, unida a la perturbación del ritmo circadiano, conduce a una disminución del IMR y a un aumento de la concentración posprandial de glucosa plasmática debido a la secreción inadecuada de insulina.

Cáncer

El riesgo de cáncer de mama y de endometrio es mayor en las mujeres obesas (cap. 170). Parece que la causa puede ser el aumento de las concentraciones de estrógenos asociado a la obesidad en las mujeres posmenopáusicas. El riesgo de mortalidad por cáncer de próstata y colon también es mayor en los hombres obesos, aunque se desconoce cuáles son las razones. El International Agency for Research on Cancer Working Group identificó los siguientes tipos de cáncer adicionales respecto de los cuales existen ahora pruebas suficientes de que la ausencia de grasa corporal reduce el riesgo de cáncer: esófago, cardias, colorrectal, hígado, vesícula biliar, páncreas, ovario, células renales, meningioma, tiroides y mieloma múltiple.¹⁴

Enfermedades gastrointestinales

El reflujo gastrointestinal y los cálculos biliares son más frecuentes en los pacientes obesos. Asimismo, el hígado graso y la esteatohepatitis no alcohólica (cap. 143) están fuertemente asociados al sobrepeso, la obesidad y el síndrome metabólico.¹⁵ La esteatohepatitis no alcohólica puede progresar a cirrosis hepática potencialmente mortal. Ambos cuadros hepáticos mejoran con la pérdida de peso y las intervenciones que aumentan la sensibilidad a la insulina.

DIAGNÓSTICO

Evaluación de la obesidad

En la consulta médica se puede calcular el IMC midiendo la estatura y el peso. En el caso de pacientes con IMC comprendido entre 25 y 35, la medida de la circunferencia de la cintura aporta más información acerca de si el paciente presenta un riesgo más elevado de lo normal de desarrollar algún tipo de acontecimiento adverso (v. anteriormente). La determinación de la presión arterial (para la que puede ser preciso un manguito de tamaño grande) proporciona el tercero de esta serie de parámetros que se pueden obtener sin apenas costo alguno. Hay que documentar la presencia o ausencia de dislipidemia (concentración de colesterol HDL < 45 mg/dl en la mujer o < 35 mg/dl en el hombre y triglicéridos > 150 mg/dl), hipertensión, intolerancia a la glucosa o diabetes e hiperuricemia. La presencia de apnea del sueño es una indicación para la realización de una oximetría a lo largo de la noche o para la valoración de un posible trastorno del sueño.

La revisión de su estilo de vida, en la que se incluya la actividad física y los hábitos alimenticios, puede ayudar a proporcionar información que ayude a explicar por qué el paciente es obeso. Los antecedentes familiares de obesidad o una obesidad de larga duración son signos en contra de una causa secundaria. Una anamnesis cuidadosa, incluyendo medicamentos de venta sin receta, y los aspectos sociales del paciente pueden ayudar a identificar los factores desencadenantes que pueden modificarse. Hacer hincapié en la importancia de los factores modificables relacionados con el estilo de vida que incrementan el riesgo de enfermedad, en lugar de centrarse exclusivamente en el peso del paciente, puede favorecer el establecimiento de una conversación sobre las cuestiones de peso y enfermedad de una manera que resulte menos amenazante para el paciente.

Antes de admitir a un paciente en un programa de tratamiento del sobrepeso se debe comprobar si el paciente está realmente interesado y dispuesto a modificar su estilo de vida, así como si sus objetivos y expectativas son realistas. Los pacientes que esperan perder mucho peso en poco tiempo están prácticamente condenados a la decepción. Los programas de tratamiento médico, incluso los que incluyen farmacoterapia, tienen por objeto conseguir una pérdida de peso sostenida de más del 10%. Aunque esta pérdida de peso es suficiente como para reducir de forma importante las complicaciones médicas asociadas a la obesidad, la decepción al perder «solamente» el 10% del peso corporal puede hacer que el paciente abandone un tratamiento médico que estaba siendo eficaz. Ayudar al paciente a aceptar que llevar a cabo cambios en el estilo de vida que conduzcan a una pérdida de peso moderada (10%) constituye un objetivo inicial razonable puede ser un desafío para el médico.

A veces es necesario retrasar la puesta en marcha de cualquier programa de tratamiento si el paciente no está preparado para hacer los cambios necesarios en su estilo de vida. Todas las formas de tratamiento disponibles actualmente requieren cierto grado de adaptación del estilo de vida, y debe aconsejarse a quienes no estén interesados en hacerlo que reconsideren sus objetivos en una fecha posterior. Una estrategia razonable consiste en recordar periódicamente al paciente los beneficios para la salud de la mejora de la actividad y los hábitos alimentarios, y reconsiderar los esfuerzos una vez que se manifieste la voluntad de hacer cambios.

TRATAMIENTO

Tto

La obesidad representa una respuesta del individuo al entorno sobre una base genética y de conductas aprendidas y lo mejor es considerarla como una enfermedad crónica. Por tanto, hay que contemplar el tratamiento como un asunto a largo plazo, de forma muy similar a lo que sucede con la diabetes, la hipertensión o la dislipidemia. Una restricción calórica intensa en la dieta puede dar lugar a una pérdida de peso importante, pero sin estrategias para asegurar la continuidad de los cambios de conducta, la grasa corporal se recupera siempre. En la medida en que los factores ambientales contribuyen al estado de sobrepeso del paciente y como es poco probable que el entorno general cambie, el paciente tiene que aprender cómo mantener los cambios del estilo de vida (alimentarios y de actividad) para que la pérdida de peso sea permanente. Las técnicas de modificación conductual,¹⁶ que pueden ayudar a los pacientes a detectar y a evitar los factores ambientales que originan su comportamiento sedentario y su alimentación excesiva, pueden incrementar la probabilidad de que los pacientes se adapten a estos cambios de estilo de vida. En un estudio aleatorizado se ha demostrado que una intervención intensiva en cuestiones relacionadas con el estilo de vida (en comparación con únicamente apoyo y educación) está relacionada con un menor número de ingresos hospitalarios, menos medicación y menores costos sanitarios en adultos con sobrepeso u obesos y con diabetes de tipo 2.¹⁷

Reducir al aporte energético es la medida más eficaz y efectiva para perder peso.¹⁷ Por ejemplo, conseguir un déficit diario de 500 kcal reduciendo la ingesta de

alimento permitirá inicialmente, en teoría, alcanzar una pérdida de peso de 0,45 kg de grasa por semana. Es más difícil aumentar el gasto energético en 500 kcal/día mediante el ejercicio. Sin embargo, una mayor actividad física sí puede evitar la ganancia de peso (o la recuperación del peso después de haberlo perdido). Algunos pacientes son capaces de cambiar sus hábitos de comida y actividad por sí mismos si se les proporciona la información adecuada, mientras que otros necesitan intervenciones formales o informales de modificación de la conducta (v. más adelante) que les ayuden a hacer los cambios. En algunos casos, puede ser necesario recurrir a la farmacoterapia, a los tratamientos endoscópicos o a la cirugía bariátrica para tratar la obesidad. En la figura 207-1 se recoge un diagrama de flujo de la forma de valorar y tratar a los pacientes con sobrepeso y obesidad.

Dieta

Si se quiere mantener la pérdida de peso, los cambios en los hábitos alimentarios han de ser permanentes. Un dietista diplomado con experiencia puede valorar los hábitos alimentarios del paciente y proporcionar la educación necesaria. La anamnesis referida a la dieta permite identificar algunas conductas alimentarias que dan lugar a una ingesta de energía excesiva. Aunque es importante modificar las conductas alimentarias adversas concretas, los pacientes tienen que conocer algunos principios generales relacionados con la dieta. La reducción de la densidad energética de los alimentos (lo que en la mayoría de los casos se consigue reduciendo la grasa de la dieta) puede hacer que los pacientes se sientan satisfechos consumiendo menos calorías. Una recomendación de consenso consiste en que los médicos prescriban entre 1.200 y 1.500 kcal/día a las mujeres y entre 1.500 y 1.800 kcal/día a los hombres.¹⁸ Otra posibilidad es recomendar dietas que originen un déficit energético diario de entre 500 y 750 kcal/día. Como parece que no hay ninguna dieta que presente ventajas claras sobre las demás (p. ej., baja en hidratos de carbono en comparación con baja en grasas) en lo que respecta a la pérdida de peso, se recomienda que se prescriba alguna de las dietas basadas en la evidencia que restringen ciertos tipos concretos de alimentos (p. ej., alimentos de alto contenido en hidratos de carbono, con bajo contenido de fibra o con muchas grasas), para generar un déficit energético debido a la disminución de la ingesta y, al mismo tiempo, para abordar cuestiones como la dislipidemia, la diabetes o la hipertensión. Se debe informar a los pacientes de que el consumo de alimentos con alto contenido en agua y fibra (frutas, verduras, legumbres y sopas) puede producir saciedad sin aportar excesivas calorías. También se debe desaconsejar a los pacientes el consumo de bebidas que contengan cantidades importantes de calorías, sobre todo de refrescos azucarados. Finalmente, se deben promover pautas de alimentación a intervalos de tiempo regulares.

Los programas comerciales de pérdida de peso (Weight Watchers, Jenny Craig, Nutrisystem) generalmente consiguen una pérdida de peso de un 2-4% más que la educación y el asesoramiento habituales. Sin embargo, contrariamente a lo esperado, la oportunidad de elegir la dieta que se va a seguir no necesariamente mejora la pérdida de peso.

Continuamente se promocionan dietas nuevas que prometen una pérdida de peso fácil. Una característica común de todas ellas es su pretensión de que las propiedades específicas de determinados alimentos ayudan a las personas a adelgazar o que, por el contrario, son la causa de la obesidad. Si se siguen, la mayoría de estas dietas producen una pérdida de peso debido a la reducción de la ingesta energética. La reducción de la ingestión puede explicarse a menudo por la monotonía de la dieta, y no se ha identificado ninguna dieta que haga adelgazar sin respetarse los principios fisiológicos. Aunque existen distintas estrategias dietéticas que pueden ser eficaces para promover la pérdida de peso, en caso de que no se disponga de datos fiables acerca de la seguridad y eficacia de una determinada nueva dieta se debe solicitar que la seguridad nutricional de esta sea revisada por un dietista. La directriz NHLBI/AHA/ACC/TOS sobre obesidad señala que existen muchas dietas útiles para que los pacientes consigan perder peso de forma sostenida y clínicamente significativa. Por tanto, qué dieta se recomienda (dieta DASH, dieta mediterránea, dietas de alto contenido en hidratos de carbono y bajo contenido en grasa, o de alto contenido en grasa y bajo contenido en hidratos de carbono) puede tener menos importancia que el hecho de que al paciente le sea relativamente fácil respetarla. Los mejores resultados se obtienen mediante modificaciones radicales del estilo de vida del paciente, para las que son precisas intervenciones conductuales presenciales y de alta intensidad.

Las dietas extremadamente bajas en calorías (< 800 calorías/día) se siguen utilizando para conseguir pérdidas de peso muy rápidas. Estas dietas no se usan con frecuencia porque los resultados a largo plazo de estas dietas no son mejores, y muchas veces son incluso peores, que los de las dietas hipocalóricas estándares unidas a cambios del comportamiento. La costosa monitorización analítica necesaria en las dietas muy bajas en calorías, sin un mejor resultado a largo plazo ha planteado dudas sobre la relación entre costo y beneficios de esta estrategia.

Actividad física

El aumento de la actividad física a largo plazo, bien a través de las actividades de la vida diaria o mediante un ejercicio regular, es esencial para evitar la recuperación del peso al aumentar la cantidad del peso perdido tras una pérdida de peso satisfactoria. Por desgracia, muchas personas con sobrepeso u obesas no están en forma y son incapaces de andar sin parar 1,5 km. Para la mayoría de las personas adultas no es posible consumir grandes cantidades de energía mediante el ejercicio físico. Por ejemplo, una persona de 70 kg que camina

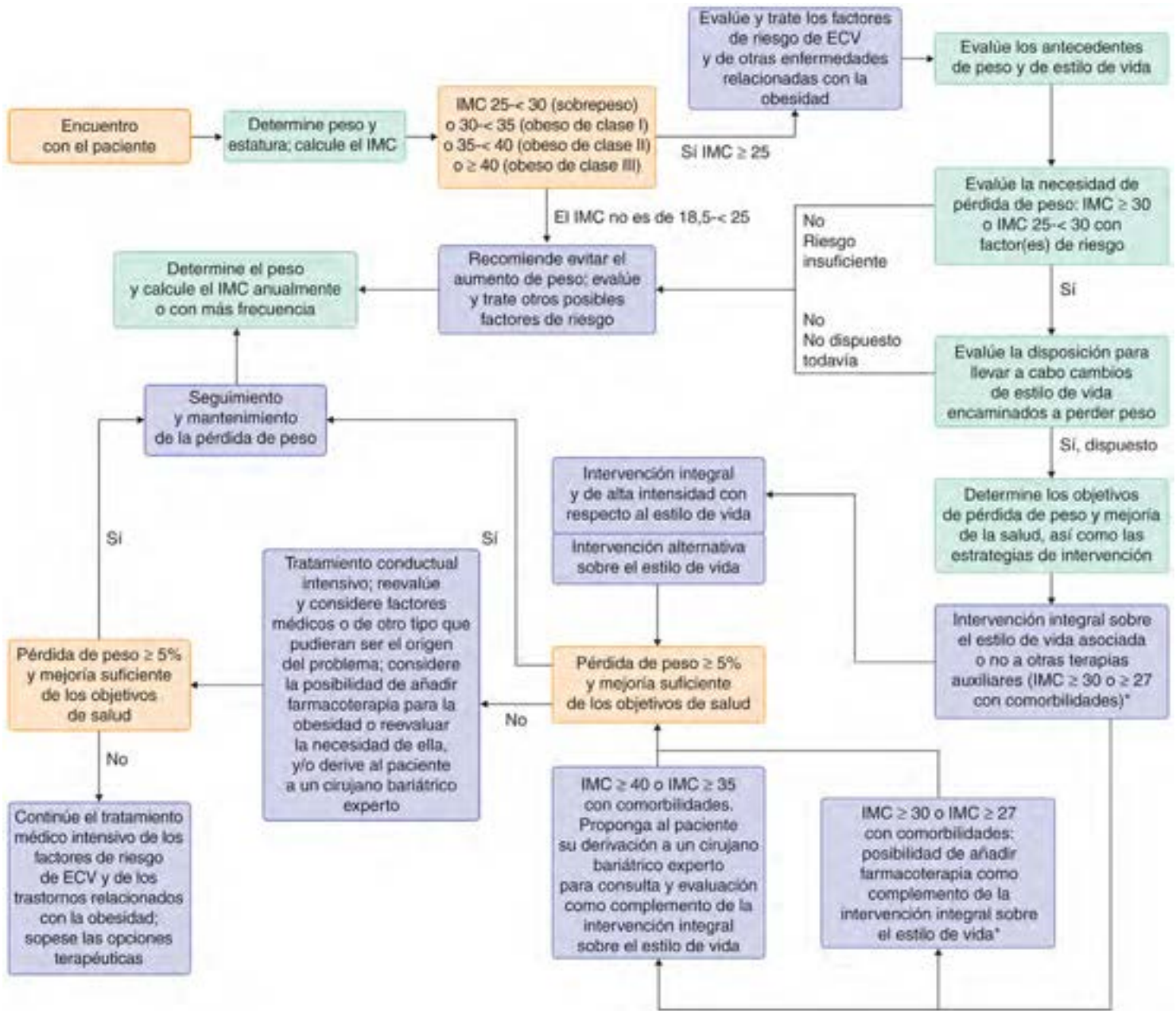


FIGURA 207-1. Diagrama de flujo para evaluar y tratar el sobrepeso y la obesidad. ECV, enfermedad cardiovascular; IMC, índice de masa corporal. *Puntos de corte del IMC establecidos por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. y reflejados en los prospectos de los medicamentos para la obesidad autorizados por la FDA. (Modificado de Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2985-3023.)

1,5 km gasta solo alrededor de 100 kcal. La mayoría de los pacientes no pueden adelgazar solo incrementando el ejercicio que hacen; sin embargo, casi todos son capaces de mantener la pérdida de peso aumentando su actividad física.

El mantenimiento satisfactorio de la pérdida de peso normalmente implica mantener un gasto energético diario aproximadamente un 80-90% por encima del IMR, lo que supone un incremento considerable para la mayoría de los pacientes. Por ejemplo, alguien con un IMR de 1.500 kcal/día necesitaría gastar alrededor de 1.000 kcal/día en actividades físicas para lograr este objetivo. Las actividades distintas al «ejercicio» son un medio importante para conseguirlo. La estrategia que se aplica con mayor frecuencia es aumentar el tiempo que el paciente pasa andando a lo largo del día.

Aparte de sus efectos sobre el peso, la actividad física regular es beneficiosa para la salud en otros aspectos, como la disminución de mortalidad cardiovascular y general, y la promoción de un mejor estado de humor y cognición. Las opciones para aumentar la actividad física son el ejercicio (deportes o ejercicios para mantener la forma física) y la aplicación de cambios del estilo de vida.

Ambos métodos pueden mejorar el estado físico y permitir la estabilización del peso. En un ensayo con asignación aleatoria en el que participaron 160 adultos mayores obesos, un programa combinado de ejercicios aeróbicos y de resistencia con control de peso mejoró más el estado funcional que los programas solo aeróbicos o solo de resistencia combinados con control de

peso. ■ Persuadir a los pacientes obesos para que aumenten su actividad no es nada fácil. Los médicos pueden comenzar preguntando a los pacientes por sus hábitos de actividad actuales y pasados y por los obstáculos que perciben para aumentar su actividad física. Con ello se logra el objetivo de estimular de forma discreta a los pacientes para que piensen en estos aspectos. También puede ser útil preguntar al paciente qué beneficios personales cree que conseguirá aumentando su grado de actividad. Si los pacientes acceden a comenzar un programa de ejercicio o de actividad física, necesitarán establecer objetivos realistas sobre la cantidad de ejercicio que pueden desarrollar y controlar su actividad. La fácil accesibilidad a los podómetros y dispositivos de control de actividad electrónicos incorporados en muchos «teléfonos inteligentes» ofrece un medio práctico para que los pacientes controlen su actividad física a lo largo del día y valoren los efectos que los cambios del estilo de vida producen en su nivel de actividad. Se debe recomendar a los pacientes que utilicen dispositivos que cuenten los pasos con exactitud. El autocontrol durante 1-2 semanas de la cantidad de pasos que se dan al día puede proporcionar al paciente una buena información sobre su nivel de actividad basal. Muchos estadounidenses apenas dan 4.000 o 5.000 pasos al día, cuando la cantidad de pasos necesaria para mantener una pérdida de peso significativa puede ser de 15.000 a 17.000. En la mayoría de las personas es probable que un incremento paulatino del número de pasos diarios mediante una serie de cambios en los hábitos (p. ej., aparcarse

TABLA 207-6 INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

Índice de masa corporal > 27 kg/m²
 Una o más complicaciones o cuadros que es probable que mejoren con la pérdida de peso
 Fracaso previo del tratamiento conservador con intervención conductual, dieta y ejercicio
 Aceptación de realizar un ensayo previo de 2 a 4 semanas haciendo los primeros cambios dietéticos y de ejercicio antes de iniciar la farmacoterapia
 Aceptación de continuar el tratamiento con dieta, ejercicio y modificaciones conductuales mientras se hace el tratamiento farmacológico
 Aceptación de un seguimiento periódico
 Las mujeres premenopáusicas (que pueden quedarse embarazadas) deben usar alguna forma de anticoncepción
 Prueba de embarazo al iniciar el tratamiento si existe alguna posibilidad de gestación
 Ausencia de contraindicaciones de un fármaco concreto de los utilizados en el tratamiento farmacológico

más lejos, caminar durante los descansos en el trabajo) resulte más eficaz a largo plazo que un sistema establecido de 2 h diarias o más de marcha continua.

Modificación de la conducta

Los pacientes que no son capaces de cambiar sus hábitos de alimentación o de actividad por sí mismos o con un asesoramiento informal en la consulta, pueden acudir a un médico intervencionista experto en terapia conductual. Los objetivos son ayudar a los pacientes para que modifiquen los hábitos de alimentación, actividad y pensamiento que los predisponen a la obesidad y se centran en las vías específicas para lograr estas metas. Estas vías pueden ser la identificación y eliminación de los obstáculos que se oponen al desarrollo de mejores hábitos de alimentación y actividad. Deben estimularse los cambios de conducta pequeños, crecientes y constantes. Se considera que una característica esencial para el éxito es el autocontrol de la alimentación y la actividad porque la mayoría de los pacientes obesos infravaloran su ingesta alimentaria y sobrevaloran su ejercicio. Para ayudar a los pacientes a superar los procesos de pensamiento que pueden conducir al fracaso de un programa de control del peso se ha introducido la reestructuración cognitiva en la que se les enseña a identificar, a enfrentarse y a corregir los pensamientos autofrustrantes.

Los mejores resultados en cuanto a pérdida de peso se obtienen mediante intervenciones conductuales integrales, presenciales y de alta intensidad (≥ 14 sesiones en 6 meses), con las que se consigue un promedio de 8 kg de pérdida de peso (5-10% del peso corporal) en 6 meses. Con otras estrategias en que se utilizan sistemas de apoyo a distancia (teléfono o Internet), entre las que se encuentran algunos programas informáticos comerciales, también se pueden conseguir disminuciones del peso, pero en general de menor magnitud que mediante las estrategias presenciales. Es preferible utilizar programas cuyos resultados hayan sido publicados en revistas científicas prestigiosas. Sería conveniente que los médicos que deriven a sus pacientes a programas intensivos e integrales de intervención sobre el estilo de vida recopilen datos sobre los resultados obtenidos mediante los mismos.

Farmacoterapia

En la actualidad existen varios fármacos disponibles para ayudar a los pacientes a perder peso.^{19,20} En todos los principales estudios sobre medicamentos para la obesidad, los profesionales bien informados los utilizan junto con una intervención integral en el estilo de vida; la prescripción de estos medicamentos sin ese apoyo probablemente tenga menos éxito. Los tratamientos farmacológicos para la obesidad no son aplicables a todos los pacientes obesos o con sobrepeso. En la tabla 207-6 se recogen los criterios que deben ayudar a seleccionar a los pacientes para un tratamiento farmacológico. Como este tipo de tratamiento expone a los pacientes a algunos riesgos y gastos, es razonable exigir un beneficio objetivo. Un argumento racional es que debe darse prioridad a los que tienen una o varias complicaciones o cuadros médicos que es probable que mejoren con la pérdida de peso. Cuando se prescribe una medicación para la obesidad, es importante establecer unos objetivos claros en relación con la pérdida de peso y con los beneficios para la salud.

Fármacos existentes en estos momentos

Los fármacos actualmente disponibles para uso a largo plazo actúan reduciendo el apetito o inhibiendo la lipasa pancreática con la consiguiente maldigestión de la grasa. Todos son mejores que el placebo para lograr la pérdida de peso.[■]

La fentermina solo está aprobada para su uso a corto plazo (3 meses). Otros fármacos autorizados recientemente por la FDA para el tratamiento crónico de la obesidad son la lorcaserina, un agonista selectivo de los receptores 2C de serotonina, una asociación de topiramato y fentermina (v. más adelante), una asociación de bupropión y naltrexona, y la liraglutida. Como el peso que se pierde con la farmacoterapia a menudo se vuelve a ganar cuando se interrumpe la medicación, las mejores elecciones terapéuticas son los fármacos aprobados para un uso a largo plazo.

Cuando se administra orlistat en la dosis habitual de 120 mg tres veces al día con las comidas, alrededor del 30% de la grasa de la dieta no se absorbe. Como es lógico, no son infrecuentes los efectos secundarios gastrointestinales,

como manchado aceitoso, dolor abdominal, flatulencia excesiva, sensación de urgencia para la defecación y heces grasas o aceitosas. Estos efectos secundarios disminuyen con el tiempo, y el uso simultáneo de laxantes que aumentan el volumen de las heces (p. ej., *psyllium* o metilcelulosa) puede reducir los síntomas. En los pacientes tratados a largo plazo con orlistat se recomienda un suplemento multivitamínico diario. Si la dieta que se consume no tiene grasa no es necesario tomar orlistat. El orlistat puede adquirirse sin receta y mejora los resultados de los programas de tratamiento médico que incluyen dieta, ejercicio y modificaciones de la conducta, con lo que casi duplica el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de pérdida de peso (10% del peso corporal).

La asociación de fentermina y topiramato en cápsulas de liberación prolongada está autorizada para el tratamiento crónico de la obesidad. Con las dosis más elevadas (15 mg de fentermina/92 mg de topiramato con liberación controlada) se han obtenido pérdidas de peso a los 2 años de alrededor del 10% por término medio (un 8% más que con placebo), con una disminución de peso de un 10% en algo más de la mitad de los pacientes y de un 20% en el 15% de los pacientes.[■] Como ambos componentes de este medicamento ya se habían aprobado (topiramato para la prevención de las convulsiones y las migrañas), los efectos secundarios son algo predecibles. Los efectos adversos más comunes son estreñimiento, parestesias, sinusitis y sequedad de la boca; la incidencia de efectos adversos en un individuo concreto disminuye significativamente tras el primer año de tratamiento.

La lorcaserina inhibe la vía de la serotonina de manera parecida a la fenfluramina, pero sin los efectos valvulopáticos que ejerce esta última sobre el corazón. Los pacientes tratados con 10 mg/día de lorcaserina durante 1 año perdieron una media de 5,8 kg en comparación con los 2,2 kg que perdieron los individuos tratados con placebo. Después del primer año, el 47% de los pacientes tratados con lorcaserina perdieron al menos un 5% de su peso corporal, en comparación con solo el 20% de los pacientes en el grupo placebo.[■] La lorcaserina puede apoyar la pérdida de peso sin efectos cardiovasculares adversos, aunque con un riesgo ligeramente mayor de hipoglucemia que el placebo.[■]

La combinación de bupropión y naltrexona se desarrolló para evitar el problema de la gratificación inducida por la dopamina y el comportamiento adictivo. El medicamento produce una pérdida de peso promedio comparable a la de otros medicamentos aprobados, con pocos efectos secundarios y sin potencial de drogadicción, y probablemente sin un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares importantes.[■]

La liraglutida está aprobada por la FDA para el tratamiento de la obesidad en los pacientes con un IMC mayor o igual a 30 o un IMC mayor o igual a 27 asociado a dislipidemia o hipertensión. Administrado en forma de inyección subcutánea una vez al día en una dosis de 3 mg, puede reducir el peso en una media de alrededor del 8% (comparado con alrededor del 3% con placebo) cuando se usa como complemento de la dieta y del ejercicio.[■]

Resultados satisfactorios del tratamiento médico

Se ha calculado que más del 95% de las personas que inician autodietas o dietas de moda no logran mantener una pérdida de peso significativa que pueda considerarse valorable desde el punto de vista de los beneficios para la salud. Los datos publicados relativos a dos programas comerciales han mostrado mejores resultados. Estas intervenciones de carácter comercial para la pérdida de peso consistieron en una intervención integral y presencial, y con ellas se obtuvieron pérdidas de peso de entre 4,8 y 6,6 kg por término medio en 6 meses, según ensayos clínicos en los que los individuos se alimentaban con alimentos convencionales, y de entre 6,6 y 10,1 kg a los 12 meses cuando la alimentación se basaba en preparados alimenticios. Con los programas integrales para el tratamiento del sobrepeso que se proporcionan en ciertas instituciones médicas académicas y que se basan en técnicas de modificación del comportamiento, en instrucciones dietéticas y en la actividad física, se pueden obtener resultados tan impresionantes como estos, o incluso mejores. Se pueden conseguir pérdidas medias de peso de alrededor del 10% en 1 año, y mantenerlas durante 1 o 2 años, según la intensidad del seguimiento. Pruebas adicionales de que las intervenciones intensivas en el estilo de vida pueden proporcionar beneficios a largo plazo proceden de los grupos control de los estudios que comparan la cirugía bariátrica con el estilo de vida en la diabetes de tipo 2. Incluso después de 5 años (3 de ellos prácticamente sin apoyo conductual), los grupos control han mantenido una pérdida de peso del 8-10%. Con la adición de fármacos, si es que está indicada (v. anteriormente), se pueden conseguir resultados todavía mejores.

Tratamiento endoscópico de la obesidad

La FDA ha aprobado tres tipos diferentes de balones gástricos para el tratamiento de la obesidad, así como un dispositivo de aspiración gástrica. Se ha registrado que los balones gástricos producen una pérdida de peso significativamente mayor que el placebo a los 6 meses (cuando es necesario retirarlos). Se produce una recuperación de peso después de la extracción del dispositivo a pesar de los esfuerzos por brindar apoyo conductual. El dispositivo de aspiración gástrica proporcionó una pérdida de peso significativamente mayor que el estilo de vida solo al año y ha sido aprobado por la FDA para su uso durante un máximo de 5 años. Todavía no está claro dónde encajan estos dispositivos en el creciente número de opciones para tratar la obesidad. Se ha aprobado un sistema de estimulación eléctrica que produce estímulos eléctricos de bajo nivel al nervio vago con el objetivo de bloquear la actividad nerviosa entre el encéfalo y el estómago, reduciendo así el consumo de alimentos. Aunque este

dispositivo se coloca en el abdomen por vía quirúrgica en vez de endoscópica, conceptualmente esto está más cerca de los tratamientos endoscópicos que de la cirugía bariátrica. La pérdida de peso obtenida con este tratamiento es modesta en el mejor de los casos.

Cirugía bariátrica

El tratamiento quirúrgico puede proporcionar pérdidas de peso mayores a las obtenidas con los tratamientos farmacológicos en pacientes obesos de las clases II y III (v. tabla 207-1) con complicaciones médicas susceptibles de mejorar con la pérdida de peso, como diabetes de tipo 2 no controlada,²¹ en casos en que otros tratamientos médicos previos han fracasado. Los pacientes con un IMC de 35 a 40 y complicaciones potencialmente mortales pueden ser candidatos a la cirugía, pero los más típicos son los que tienen un IMC mayor de 40 y complicaciones graves. Como los riesgos y los costos del tratamiento quirúrgico son mayores que los del tratamiento médico, la selección de pacientes candidatos a la cirugía debe ser llevada a cabo considerando la relación entre riesgo y beneficio. Entre los pacientes con obesidad grave seguidos durante una mediana de 6,5 años, la cirugía bariátrica, comparada con el tratamiento médico, se asoció a un aumento clínico importante del riesgo de complicaciones (depresión de reciente aparición, tratamiento con opiáceos, necesidad de una intervención quirúrgica adicional), pero a menores riesgos de enfermedades relacionadas con la obesidad. Las contraindicaciones son el abuso activo de sustancias, una clara falta de seguimiento del tratamiento médico o imposibilidad para hacerlo y esquizofrenia, trastornos de personalidad límite o depresión no controlada.

Para que los resultados sean óptimos es importante la participación de un equipo multidisciplinario con un médico, un dietista, un psicólogo o un psiquiatra con experiencia en este campo y un cirujano experto en las intervenciones bariátricas. Una parte importante del proceso de evaluación es la definición de las expectativas realistas. No es probable que los pacientes sometidos a cirugía bariátrica consigan su peso ideal. Una pérdida de peso satisfactoria típica se define como una pérdida media del 50-60% del exceso de peso corporal, que es un criterio difícil de explicar a los pacientes. Es más sencillo indicarles que en los mejores casos se obtienen disminuciones de peso de entre el 25 y el 35% del peso corporal. Para lograr los mejores resultados de la pérdida de peso a largo plazo se recomienda el apoyo permanente de los cambios necesarios de la conducta.

Se han utilizado diversas intervenciones quirúrgicas bariátricas. Las intervenciones que solo modifican la capacidad del estómago (cerclaje gástrico laparoscópico) son mucho menos eficaces que la derivación gástrica en Y de Roux en cuanto a la pérdida de peso a largo plazo. Las intervenciones que reducen el tamaño del estómago y modifican otras propiedades gástricas (gastrectomía vertical) son algo menos eficaces que la derivación gástrica en Y de Roux en cuanto a la pérdida de peso a largo plazo y el éxito quirúrgico rotundo. El seguimiento a los 12 años después de la cirugía de derivación gástrica en Y de Roux en un gran ensayo prospectivo ha confirmado la durabilidad de la intervención para la pérdida de peso y la prevención de la diabetes de tipo 2, la hipertensión y la dislipidemia. Otra ventaja es la ausencia de cualquier malabsorción de nutrientes. La derivación pancreático-biliar parcial, la derivación gástrica en Y de Roux con asa muy larga y los procedimientos de cruce duodenal dan lugar a una malabsorción que origina mayores pérdidas de peso que la derivación gástrica en Y de Roux estándar. Desgraciadamente, con estos procedimientos son mucho más frecuentes los déficits graves, incluso fatales, de vitaminas y minerales (cap. 205). Los abordajes laparoscópicos se emplean habitualmente para la cirugía bariátrica, porque reducen el tiempo de hospitalización y disminuyen el riesgo de hernias en la incisión en comparación con las técnicas abiertas. El Swiss Multicenter Bypass or Sleeve Study realizado en pacientes con obesidad mórbida no informó de ninguna diferencia significativa en el exceso de pérdida de IMC entre los pacientes asignados al azar a la gastrectomía laparoscópica vertical y a la derivación gástrica laparoscópica en Y de Roux a los 5 años de seguimiento. También a los 5 años de seguimiento, el ensayo con asignación aleatoria SLEEVEPASS comunicó un exceso de pérdida peso que no fue estadísticamente significativo en el grupo de derivación gástrica.

Tras la cirugía, casi toda la pérdida de peso se produce durante los primeros 1-2 años. Los porcentajes de éxito a largo plazo (> 5 años) son extraordinarios en los buenos programas. En la práctica totalidad de los pacientes que consiguen una pérdida de peso satisfactoria, las complicaciones médicas de la obesidad mejoran de forma espectacular, lo que ha hecho que la cirugía bariátrica sea importante en el tratamiento de la obesidad grave con complicaciones médicas.

Los resultados de la derivación gástrica en Y de Roux para el tratamiento de la obesidad mórbida han sido muy buenos, con éxitos en alrededor del 70% de los pacientes según las definiciones anteriores. La mortalidad y la morbilidad (es decir, infección, pérdida por la anastomosis, dehiscencia de la sutura) de esta intervención son bajas en los centros con experiencia, a pesar de que se trata de una población de alto riesgo. Las bandas gástricas implantadas mediante laparoscopia se utilizan menos porque la disminución de peso que proporcionan es menor y porque pueden dar lugar a complicaciones a largo plazo, como deslizamiento y desgaste de la banda, y recuperación del peso perdido. Después de llevar a cabo cualquier procedimiento que implique malabsorción, los pacientes deben ser sometidos a un seguimiento específico para la detección de efectos nutricionales adversos.

También es necesario el seguimiento a largo plazo de los pacientes que se han sometido a una cirugía de derivación gástrica para garantizar una nutrición

adecuada de proteínas, calorías, vitaminas y minerales. El suplemento de vitamina B₁₂, hierro y calcio a los preparados multivitamínicos estándar se añade de forma sistemática. Las consecuencias nutricionales más frecuentes de los procedimientos de malabsorción son los trastornos del metabolismo del calcio y de la vitamina D, aunque muchos pacientes con obesidad mórbida presentan concentraciones bajas de vitamina D antes de ser intervenidos quirúrgicamente (cap. 231). Un aumento de la fosfatasa alcalina ósea puede anunciar una deficiencia de calcio o de vitamina D. Las concentraciones plasmáticas bajas de vitamina D y una excreción urinaria de calcio baja deben impulsar la instauración rápida de tratamiento sustitutivo. Se han descrito deficiencias de hierro y de otras vitaminas liposolubles, así como algunos casos de deficiencia de cobre que han aparecido más de 5-10 años después de la intervención. También existen casos de hipoglucemia de origen pancreático que se desarrollan tras la cirugía bariátrica. Los síntomas son principalmente posprandiales y pueden ser bastante intensos. El tratamiento médico realizado por especialistas en este campo es el mejor abordaje para estos pacientes.

PREVENCIÓN

El espectacular aumento de la prevalencia de la obesidad en las últimas décadas indica claramente la necesidad de disponer de las estrategias preventivas. Las estrategias de salud pública que insisten en la educación han sido casi siempre insatisfactorias en lo que se refiere tanto a la prevención de la ganancia de peso como a la pérdida de peso. En este sentido, son más eficaces las estrategias de salud pública que prácticamente imponen los cambios de conducta. A menos que se hagan esfuerzos generalizados para combatir el problema de la obesidad, es probable que su prevalencia y sus complicaciones se conviertan en un problema sanitario cada vez más importante.

Grado A Bibliografía de grado A

- LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, et al. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:1172-1191.
- Espeland MA, Glick HA, Bertoni A, et al. Impact of an intensive lifestyle intervention on use and cost of medical services among overweight and obese adults with type 2 diabetes: the action for health in diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:2548-2556.
- Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319:667-679.
- Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;312:923-933.
- Schwingshackl L, Dias S, Hoffmann G. Impact of long-term lifestyle programmes on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight/obese participants: a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev*. 2014;3:130.
- Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, et al. Aerobic or resistance exercise, or both, in dieting obese older adults. *N Engl J Med*. 2017;376:1943-1955.
- Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;315:2424-2434.
- Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:297-308.
- Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010;363:245-256.
- Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, et al. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *N Engl J Med*. 2018;379:1107-1117.
- Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:990-1004.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373:11-22.
- Jakobsen GS, Smaustuen MC, Sandbu R, et al. Association of bariatric surgery vs medical obesity treatment with long-term medical complications and obesity-related comorbidities. *JAMA*. 2018;319:291-301.
- Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. *N Engl J Med*. 2017;377:1143-1155.
- Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity: the SM-BOSS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:255-265.
- Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity: the SLEEVEPASS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:241-254.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

ABORDAJE DEL PACIENTE CON UNA ENDOCRINOPATÍA

DAVID R. CLEMMONS Y LYNNETTE K. NIEMAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La mayoría de los trastornos endocrinos se deben a un exceso o a una deficiencia de una hormona que es transportada en la circulación general y, por lo tanto, produce manifestaciones multiorgánicas. Rara vez, los pacientes presentan un solo conjunto aislado de síntomas relacionado con un solo sistema orgánico. Son frecuentes los síntomas inespecíficos generalizados, como debilidad, dificultad para concentrarse, astenia y cambios en el apetito. A menudo, para señalar el diagnóstico correcto son necesarios una serie de síntomas, y los síntomas individuales evaluados de forma aislada rara vez resultan útiles, incluso si se plantea un diagnóstico diferencial exhaustivo (tabla 208-1). Como consecuencia, resulta fundamental obtener una buena anamnesis cronológica. La duración del exceso o la deficiencia de hormonas a menudo determina la gravedad de los síntomas, y caracterizar la evolución de los síntomas a lo largo del tiempo puede resultar muy útil a la hora de seleccionar las pruebas diagnósticas, y comprobar la necesidad de tratamiento o seleccionar el tratamiento óptimo. La exploración física ayuda a confirmar la probabilidad de un diagnóstico; por ejemplo, la presencia de un aumento de tamaño simétrico de la glándula tiroidea indica que la enfermedad de Graves es la causa más probable de hipertiroidismo. Incluso si los trastornos endocrinos son diagnosticados mediante un cribado bioquímico en ausencia de síntomas o signos de enfermedad manifiesta (p. ej., hiperparatiroidismo), siguen siendo importantes una anamnesis y una exploración física exhaustivas. Estas establecen si el paciente se encuentra realmente en la fase asintomática de la enfermedad y si es necesario un tratamiento u observación. La anamnesis cuidadosa de un cambio sintomático también puede ayudar con el diagnóstico diferencial, por ejemplo, si una masa tiroidea se debe a un quiste hemorrágico (es decir, que aparece repentinamente) o es un adenoma que evolucionó durante un período prolongado. Una anamnesis y una exploración física general concienzudas pueden identificar enfermedades asociadas con alteraciones endocrinológicas, como las neoplasias malignas que segregan hormonas de forma ectópica.

A medida que las pruebas genéticas para establecer la etiología de los síndromes endocrinos estén más disponibles, la anamnesis familiar detallada puede indicar la necesidad de pruebas genéticas o de un cribado familiar. También resulta imprescindible una evaluación exhaustiva del consumo de fármacos. Algunos medicamentos pueden enmascarar los síntomas de una endocrinopatía manifiesta, como los β -bloqueantes en el hipertiroidismo, y otros pueden agravar los síntomas, como el uso de diuréticos tiazídicos en el hiperparatiroidismo. Los medicamentos también pueden interferir en la evaluación de laboratorio, como los diuréticos en pacientes con hiperaldosteronismo o el paracetamol en pacientes examinados en busca de un feocromocitoma. Puede ser necesario retirar la medicación antes de la prueba. Por último, puede resultar difícil obtener una anamnesis clara de ciertos síntomas. Por ejemplo, al evaluar la disfunción sexual masculina, puede resultar necesaria una anamnesis de confirmación de su pareja.

SÍNTOMAS FRECUENTES DE ENDOCRINOPATÍA

Una serie de signos y síntomas son comunes a muchos trastornos endocrinos y a la población general sin trastornos endocrinos. Son, entre otros, debilidad y cansancio, alteración de la función menstrual, estreñimiento o diarrea, caída generalizada del cabello o alopecia de patrón masculino, cefaleas recurrentes o episódicas, alteración de la libido, poliuria y nicturia, aumento o pérdida de peso, depresión, alteración del estado de ánimo, acné, piel seca y vitiligo. Por el contrario, el dolor es infrecuente y suele acompañar a una urgencia endocrina aguda, como una cetoacidosis diabética o una insuficiencia suprarrenal aguda, aunque en el hiperparatiroidismo y la osteomalacia se observa un dolor óseo crónico. Otros signos no son tan frecuentes en la población general y pueden indicar más específicamente un trastorno endocrino. Son, por ejemplo, estrías, plétora, facilidad en la formación de hematomas, acantosis *nigricans* e hiperpigmentación.

Es poco probable que cualquier síntoma conduzca al diagnóstico correcto. Sin embargo, las combinaciones de estos síntomas (p. ej., aumento de peso, estreñimiento, intolerancia al frío y piel seca en el hipotiroidismo) tienen más probabilidades de indicar un diagnóstico.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física puede confirmar o refutar los signos y síntomas determinados por una anamnesis (tabla 208-2). A menudo, una enfermedad tiroidea se sospecha por primera vez según la exploración física.¹

Las endocrinopatías producen cambios en la piel que pueden aparecer en el inicio de la enfermedad y evolucionar con el tiempo, y pueden ayudar a identificar el diagnóstico.²

Por el contrario, en múltiples trastornos endocrinos se encuentran varios síntomas, como hipertensión, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, acromegalia, síndrome de Cushing,³ diabetes mellitus, feocromocitoma, obesidad y aldosteronismo primario.

La presencia de edema puede ser un signo inicial de tumores productores de hormonas que provocan una retención de sal, como el síndrome de Cushing y el hiperaldosteronismo. La medición de las proporciones entre las partes superior e inferior del cuerpo y la envergadura resulta útil a la hora de establecer el momento y el inicio de la pubertad en los trastornos gonadales primarios.

La exploración pélvica resulta de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de los trastornos ováricos. La palpación puede identificar ovarios poliquísticos e indicar la ausencia de tejido ovárico. En el diagnóstico diferencial del pseudohermafroditismo es importante la ausencia de útero, y la evaluación de los genitales externos puede resultar fundamental para establecer la presencia de una hiperplasia suprarrenal congénita. La sequedad vaginal es un signo de deficiencia grave de estrógenos, al igual que la atrofia mamaria.

Los cambios en el estado mental aparecen con frecuencia con la hipercalcemia extrema, el síndrome de Cushing y el hipertiroidismo. Muchos trastornos endocrinos primarios se asocian con manifestaciones psiquiátricas características.⁴

EVALUACIÓN DE LABORATORIO

Con frecuencia, las endocrinopatías se diagnostican en una fase asintomática debido a alteraciones en las pruebas radiológicas u hormonales.

Los problemas radiológicos más frecuentes aparecen en pacientes en los que se observa de manera casual que presentan pequeñas masas hipofisarias, tiroideas o suprarrenales. Suele ser necesaria la evaluación para comprobar si el tumor es funcionalmente activo, aunque solo una minoría resultan positivos en las pruebas. Para los tumores hipofisarios, estas consisten en la medición de una concentración basal de prolactina sérica y, en casos con síntomas indicativos, de cortisol en la orina de 24 h y hormona de crecimiento después de la inhibición de la glucosa. En pacientes con masas suprarrenales encontradas de manera fortuita («incidentalomas»),^{5,6} se debería evaluar la heterogeneidad, el tamaño (> 4 cm) y la densidad del tumor, la hipertensión o la hipopotasemia, y los síntomas y signos de síndrome de Cushing. Si existe alguno de estos, se debería realizar una evaluación en busca de síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo y un feocromocitoma.⁷

En general, son suficientes las mediciones de la hormona activa en la sangre, la orina o la saliva. En ocasiones, es más fiable la medición de un metabolito (como el 25-hidroxicolecalciferol, un metabolito de la vitamina D). La medición de hormonas con una semivida plasmática muy larga (p. ej., la tiroxina) se puede obtener en cualquier momento del día. Sin embargo, otras hormonas (p. ej., la hormona del crecimiento) se segregan de forma episódica y, por lo tanto, una medición estática puede o no ser indicativa de un exceso o deficiencia hormonal. En estos casos, para confirmar el diagnóstico se utilizan pruebas de inhibición o estimulación. Habitualmente, se administra una sustancia exógena (p. ej., la hormona adrenocorticotrópica [ACTH]) por vía oral o intravenosa, y se estimula o inhibe la producción de la hormona (p. ej., cortisol) por la glándula.

Muchas hormonas circulan unidas a proteínas de fijación, lo que puede ocasionar problemas de interpretación. Los medicamentos o las enfermedades concomitantes pueden provocar un cambio importante en la concentración de la proteína de fijación, que, a su vez, altera la concentración total de las hormonas. Este problema puede evitarse midiendo la proteína de fijación en sí o midiendo directamente la hormona libre, como la medición de la tiroxina libre.⁸

A menudo, para el cribado se usan mediciones de hormonas estáticas, por ejemplo, cortisol matutino para la insuficiencia suprarrenal. Luego, para confirmar el diagnóstico se utilizan pruebas de estimulación o inhibición. En algunos casos, las mediciones plasmáticas son mucho menos fiables que las pruebas de orina (p. ej., una sola cifra de cortisol matutino para identificar el síndrome de Cushing).⁹ En estos casos, a menudo se requiere una medición de la hormona en la orina de 24 h para documentar la superproducción. Los análisis urinarios presentan la ventaja de proporcionar una evaluación integradora durante 24 h y, por lo tanto, es menos probable que sean propensos a errores debido a la secreción hormonal episódica. En ocasiones, las mediciones de otras sustancias, como electrolitos o metabolitos, también son informativas para confirmar el diagnóstico. Por ejemplo, la medición de calcio en la orina de 24 h puede ser importante en el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia. Algunos metabolitos en la orina pueden ser sumamente importantes en la evaluación de los trastornos suprarrenales y en la documentación del feocromocitoma y el síndrome carcinoide. Las mediciones simultáneas de dos sustancias son sumamente útiles en el diagnóstico de algunos trastornos. La medición simultánea del calcio sérico y la hormona paratiroidea (PTH) es importante para confirmar la existencia de hiperparatiroidismo. Del mismo modo, se necesitan mediciones simultáneas de glucosa e insulina en la sangre para detectar un tumor productor de insulina. La medición indirecta del estado hormonal también puede ser importante; por ejemplo, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), o somatomedina, que es inducible por la hormona del crecimiento (GH), refleja la

TABLA 208-1 CONJUNTO DE SÍNTOMAS QUE INDICAN TRASTORNOS ENDOCRINOS ESPECÍFICOS

CONJUNTO DE SÍNTOMAS	DIAGNÓSTICO
Debilidad, cansancio, anorexia, pérdida del apetito, hipotensión postural	Insuficiencia suprarrenal
Intolerancia al frío, piel seca, estreñimiento, aumento de peso	Hipotiroidismo
Cansancio, facilidad para los hematomas, estrías, debilidad muscular proximal, obesidad, hipertensión, acné	Síndrome de Cushing
Pérdida de peso, aumento del apetito, palpitaciones, temblor, labilidad emocional, adelgazamiento difuso del cabello	Hipertiroidismo
Galactorrea, amenorrea, cefaleas	Prolactinoma
Pérdida de peso, anorexia, pérdida del vello púbico y axilar	Hipopituitarismo
Palpitaciones episódicas, temblor, ansiedad, cefaleas, sudación, pérdida de peso	Feocromocitoma
Crisis vasomotoras episódicas, palpitaciones, cólicos intestinales y diarrea	Síndrome carcinoide

TABLA 208-2 SIGNOS FÍSICOS QUE INDICAN TRASTORNOS ENDOCRINOS ESPECÍFICOS

Hiperpigmentación de las palmas de las manos, las superficies extensoras y la mucosa de la boca	Insuficiencia suprarrenal
Plétora facial, cara de luna llena, estrías, púrpura, debilidad muscular proximal	Síndrome de Cushing
Acrocordones, crecimiento de las partes acras, prognatismo, ortodondia, cardiomegalia, aumento del tamaño de la mano/pie/lengua	Acromegalia
Proptosis, asinergia oculopalpebral (con retraso del párpado superior), hipertrofia tiroidea simétrica difusa, movimientos extraoculares anómalos	Enfermedad de Graves
Hiperreflexia, piel húmeda, cabello fino, taquicardia, presión de pulso amplia, soplo de flujo o sistólico carotídeo, soplo sobre la tiroides, temblor	Hipertiroidismo
Hiperqueratosis, mixedema, hiporreflexia, cabello áspero	Hipotiroidismo
Microaneurismas retinianos, edema macular, alteración nerviosa motora, incapacidad para detectar el monofilamento o la sensibilidad vibratoria	Retinopatía/neuropatía diabética
Baja estatura, cuello alado, disminución de la producción de lágrimas, coartación de la aorta	Síndrome de Turner
Tórax en escudo o coraza, cuarta vértebra corta	Insuficiencia ovárica primaria
Arqueamiento de las piernas	Raquitismo hipofosfatémico
Presión arterial ortostática	Feocromocitoma
Galactorrea	Hiperprolactinemia
Eritema de color púrpura	Tumor carcinoide de intestino medio

secreción integrada de GH, y la hemoglobina A_{1c} es una medida integradora del control del azúcar en la sangre a largo plazo en la diabetes.

Con frecuencia, en el diagnóstico endocrinológico se utilizan pruebas de imagen. La resonancia magnética y la tomografía computarizada resultan útiles para evaluar las masas hipofisarias y suprarrenales. La capacidad de la glándula tiroidea para absorber yodo radiactivo se utiliza para evaluar su estado funcional y la etiología de los nódulos. Las pruebas de densidad mineral ósea se utilizan para documentar la osteoporosis y evaluar los síndromes de fractura establecidos. Las pruebas de imagen se pueden combinar con mediciones hormonales. En concreto, una muestra venosa puede confirmar la presencia de un aldosteronoma y el lugar de los tumores secretores de PTH. Del mismo modo, las mediciones intraoperatorias de hormonas que cambian rápidamente, como la PTH intraoperatoria, pueden ayudar a determinar si la extirpación quirúrgica del tumor secretor de hormonas ha resultado suficiente. El principal uso de la biopsia en el diagnóstico endocrinológico es la aspiración con aguja fina guiada por ecografía de la glándula tiroidea en el ámbito ambulatorio. Puede determinar si es necesaria una evaluación diagnóstica o una intervención terapéutica complementaria.

EVALUACIÓN GENÉTICA

En el diagnóstico endocrinológico, las pruebas genéticas son omnipresentes. Para determinar la presencia de un trastorno específico, a menudo se usa la amplificación

mediante la reacción en cadena de la polimerasa del ADN obtenido de las células de sangre periférica. Esto ha resultado sumamente útil en el diagnóstico diferencial, para determinar el pronóstico y para decidir si es necesario un cribado familiar (p. ej., en presencia de una neoplasia endocrina múltiple).

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DE UNA ENDOCRINOPATÍA AL TRATAMIENTO

La mayoría de los síndromes hormonales por exceso se tratan de forma quirúrgica mediante la extirpación de la glándula endocrina o el tumor concreto que está segregando en exceso la hormona.¹⁰ Sin embargo, el seguimiento adecuado de estos pacientes requiere que: 1) se establezca que la enfermedad realmente se ha curado mediante la extirpación, o si existe enfermedad residual, y 2) si el paciente no se ha curado, se debe determinar si es probable que una nueva operación produzca la remisión, o si se debería emprender alguna otra forma de tratamiento. Por lo general, estas decisiones se toman en consulta con cirujanos y radioterapeutas.

Si existe una deficiencia endocrina, más a menudo se usa el tratamiento de reposición hormonal para corregir el trastorno. Para determinar la eficacia del tratamiento de reposición se requiere una combinación de retorno de los síntomas y signos a la normalidad, pruebas de laboratorio y pruebas indirectas (p. ej., potasio, urea y creatinina en la sangre en el caso de una insuficiencia suprarrenal). A veces, la eficacia del tratamiento de reposición puede ser evaluada mediante pruebas de laboratorio, como la medición de la hormona estimulante de la tiroides durante la reposición de tiroxina. Para un adecuado tratamiento de reposición, resulta importante conocer la farmacología de la hormona sintética concreta utilizada. Por ejemplo, los glucocorticoides sintéticos varían mucho en su semivida y, por lo tanto, la dosis y el momento de la administración son cuestiones importantes para los pacientes que reciben estas hormonas. Algunos pacientes, como los que padecen hipopituitarismo, requieren reposición con múltiples hormonas y, a menudo, estas interactúan y deben ser coordinadas.

Las hormonas también se utilizan en múltiples ramas de la medicina para el tratamiento de otros trastornos y, a veces, estos tratamientos provocan un síndrome de exceso hormonal. El ejemplo más frecuente es la aparición de un síndrome de Cushing tras la administración de dosis altas inmunodepresoras de glucocorticoides. Del mismo modo, puede administrarse hormona del crecimiento a niños con baja estatura que no tienen deficiencia de GH. Un conocimiento riguroso de las funciones de estas hormonas y la comprensión del efecto deseado distinto del fisiológico pueden orientar de manera inteligente el uso adecuado de estas sustancias en el tratamiento de trastornos distintos de los endocrinos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

PRINCIPIOS DE ENDOCRINOLOGÍA

ALLEN M. SPIEGEL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

La principal manifestación de la mayoría de las enfermedades endocrinas es la hiper- o hiposecreción de una o más hormonas, pero las causas de las enfermedades endocrinas no son exclusivas de la endocrinología como subespecialidad médica. La proliferación benigna o maligna de las células endocrinas; la destrucción de las mismas por procesos autoinmunitarios, infecciosos o infiltrantes de otro tipo; las mutaciones de los genes expresados por las células endocrinas, y las alteraciones en la función de las células endocrinas causadas por trastornos metabólicos o fármacos son las principales causas de enfermedad endocrina y coinciden con las causas de las enfermedades de otros sistemas orgánicos. Aunque las causas de las enfermedades endocrinas no sean específicas, existen algunos principios generales de la endocrinología que la definen como una subespecialidad médica. Todos estos principios derivan del estudio de las hormonas. La endocrinología surgió tras el reconocimiento de que algunas células secretan entidades químicas específicas (hormonas) directamente hacia el torrente circulatorio para que actúen sobre dianas lejanas específicas. Esto se tradujo de forma inmediata en una serie de dudas: ¿cómo se regula la síntesis y la secreción hormonal?; ¿cómo se transportan

y metabolizan las hormonas?; ¿cómo actúan las hormonas sobre sus tejidos diana específicos? En este capítulo se resumen las respuestas a estas dudas y cómo influye esta información sobre el abordaje y tratamiento actuales de las enfermedades endocrinas.

¿QUÉ ES UNA HORMONA?

La definición inicial de una hormona se basó en la fisiología más que en la química. La acción sobre las células diana a las que llegaba a través del torrente circulatorio era el principio operativo. La secretina, que actualmente se sabe que es una hormona peptídica secretada por las células enteroendocrinas del revestimiento digestivo y que actúa sobre las células exocrinas pancreáticas, fue el primer ejemplo.¹ A diferencia de las células enteroendocrinas dispersas en el revestimiento intestinal junto con otros tipos celulares, pronto se reconocieron grupos delimitados de células secretoras de hormonas, o glándulas endocrinas, como las suprarrenales, las gónadas, la tiroides y las paratiroides, y se caracterizó su secreción hormonal a nivel químico. Actualmente sabemos que los péptidos, los esteroides y muchas otras sustancias químicas se ajustan a la definición de hormona.

La acción endocrina, en la que una hormona se secreta hacia el torrente circulatorio y actúa a distancia, se contraponen con la acción paracrina, en la que un factor de crecimiento u otra molécula transmisora de señales secretada por una célula actúa sobre las células adyacentes, y con la acción autocrina, en la que la molécula transmisora de señales secretada por una célula actúa sobre sí misma. La diferenciación entre acciones paracrina, autocrina y endocrina no es tan nítida. En algunos casos, un factor como el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), que actúa fisiológicamente de forma paracrina durante el desarrollo óseo normal, puede comportarse como un factor endocrino en el síndrome de hipercalemia humoral asociado a los tumores malignos. La definición de qué se considera una glándula endocrina también es la difuminada. En primer lugar, se descubrió que neuronas especializadas pueden sintetizar y secretar hormonas de forma directa al torrente circulatorio, en la denominada acción neuroendocrina, como sucede en la secreción de vasopresina por las células de la neurohipófisis. Este tipo de secreción contrasta con la clásica secreción de neurotransmisores en una hendidura sináptica por parte de las neuronas. Conforme se ha ido reconociendo que muchos tejidos secretan hormonas (p. ej., eritropoyetina a nivel renal, leptina y otras adipocinas en los adipocitos), se ha reducido el papel de las glándulas endocrinas como responsables exclusivos de la secreción hormonal. Esta difuminación de los límites entre la endocrinología y otras especialidades médicas es un fenómeno general en el que el estudio de las hormonas se ha desarrollado en campos en apariencia dispares. Actualmente el radioinmunoanálisis, el concepto de receptores y otros principios de la transducción de las señales que se empezaron a estudiar en la acción hormonal se aplican de forma generalizada en todos los ámbitos de la medicina.

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS Y SECRECIÓN HORMONALES

Existen dos categorías amplias de síntesis hormonal: 1) la responsable de la síntesis de las hormonas peptídicas, y 2) la responsable de la síntesis de esteroides, incluida la forma activa de la vitamina D, las hormonas tiroideas, las catecolaminas y otras hormonas no peptídicas. En la primera de ellas se codifica la estructura de la hormona de forma genética y la traducción del ARNm da origen a un precursor proteico (pre-hormona), que en general se rompe gracias a una serie de pasos sucesivos para dar lugar al producto maduro que se secreta. Algunos precursores de proteínas, como la proopiomelanocortina, contienen múltiples productos hormonales, como la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la hormona estimuladora de los melanocitos (MSH) y endorfinas. En determinados procesos patológicos se produce la secreción inadecuada de una hormona inmadura (p. ej., secreción excesiva de proinsulina en un insulinoma). En algunas hormonas se producen cambios tras la traducción, como la formación de enlaces disulfuro en el caso de la vasopresina y la insulina; la separación del péptido C en la insulina, y la glucosilación de las hormonas glucoproteicas hipofisarias, como la tirotropina (TSH), la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Las mutaciones de los genes que codifican las hormonas peptídicas pueden alterar la síntesis o la secreción normal de las hormonas, una causa poco frecuente de deficiencia hormonal. Las hormonas peptídicas se almacenan típicamente en los gránulos de secreción y se secretan mediante exocitosis, un proceso regulado por el calcio (Ca^{2+}) y otros factores. En el caso de las hormonas esteroideas y no peptídicas, la síntesis hormonal ocurre a través de una serie de pasos enzimáticos que actúan sobre los precursores (colesterol en el caso de las hormonas esteroideas; aminoácidos aromáticos en las hormonas tiroideas, catecolaminas y compuestos relacionados). Las mutaciones de los genes que codifican las enzimas responsables de uno o más de los pasos de la síntesis hormonal pueden producir una deficiencia hormonal.

La regulación mediante retroalimentación negativa es el principio general que regula la síntesis y la secreción hormonales normales. En las glándulas endocrinas cuyos crecimiento y secreción hormonal son estimulados por hormonas tróficas hipofisarias (gónadas, corteza suprarrenal, tiroides), las hormonas secretadas por la glándula actúan de forma directa sobre las células tróficas hipofisarias correspondientes (es decir, el cortisol actúa sobre las corticotropas secretoras de ACTH hipofisarias) para suprimir la secreción hormonal (fig. 209-1).² Por el contrario, una reducción con repercusión

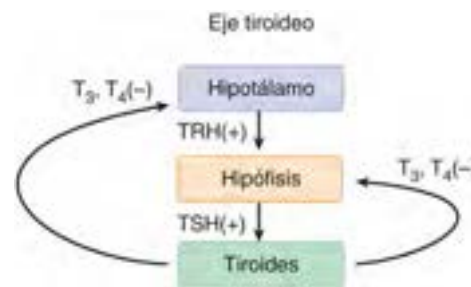


FIGURA 209-1. Eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo que ilustra la regulación por retroalimentación negativa. Tras la estimulación por la tirotropina (TSH) a nivel hipofisario, la glándula tiroides secreta triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4), que ejercen retroalimentación sobre el hipotálamo y la hipófisis para suprimir el incremento adicional de la secreción de hormona liberadora de tirotropina (TRH) y TSH.

fisiológica de la secreción de la hormona de la glándula diana determina un aumento de la secreción de la hormona trófica hipofisaria. En otros muchos casos, la regulación mediante retroalimentación negativa funciona sin la acción de la hipófisis como intermediario (p. ej., la secreción de PTH por las glándulas paratiroides regula la homeostasis del Ca^{2+} extracelular y el Ca^{2+} ejerce una retroalimentación directa sobre las células paratiroides para regular la secreción de PTH). La deficiencia crónica de hormona con la consiguiente pérdida de la retroalimentación negativa puede determinar una hipersecreción de la correspondiente hormona trófica e incluso la proliferación neoplásica de las células secretoras de la hormona trófica. Los ejemplos son el síndrome de Nelson, en el que se forman tumores de células corticotropas tras una suprarrenalectomía, y el hiperparatiroidismo terciario, en el que aparecen adenomas de paratiroides en pacientes con una hipocalcemia crónica. En algunos trastornos de la corteza suprarrenal, la deficiencia hormonal que produce la pérdida de la retroalimentación negativa de la secreción de la hormona trófica condiciona una hipersecreción patológica de hormonas esteroideas alternativas. Las diversas variantes de hiperplasia suprarrenal congénita se deben a mutaciones en una de las diversas enzimas implicadas en la vía de síntesis del cortisol. La más frecuente es la deficiencia de 21-hidroxilasa, que puede producir virilización en las lactantes de sexo femenino y en la que se produce una secreción excesiva de andrógenos suprarrenales por la estimulación de ACTH secundaria a la incapacidad de sintetizar cortisol. La inhibición de los pasos enzimáticos de la síntesis hormonal, como los inhibidores de la aromataza para reducir la formación de estrógenos en las variantes de carcinoma de mama que expresan receptores de estrógenos, puede ser una diana terapéutica importante.

Los síndromes de hipersecreción hormonal en los que se produce una secreción excesiva de la hormona a pesar de que las concentraciones del factor que habitualmente la suprime son «normales» son causados por definición por algún defecto intrínseco en la supresión por retroalimentación negativa. Este puede ser secundario a una proliferación neoplásica de las células secretoras de hormonas, de forma que la secreción hormonal «basal» de la masa aumentada de células supera las concentraciones fisiológicas. También puede deberse a alteraciones en el «punto de ajuste» intrínseco para la supresión por retroalimentación negativa de la secreción hormonal. En la práctica puede resultar imposible diferenciar estos dos mecanismos, que no se excluyen mutuamente.

La secreción hormonal está sujeta a muchas formas más de regulación, además de la sencilla supresión por retroalimentación negativa. Entre ellas se incluyen las aferencias metabólicas, neurales e internas y ambientales de otro tipo. El patrón temporal de la secreción hormonal a menudo se relaciona con ritmos diurnos, como sucede clásicamente en el caso del cortisol, y con pulsatilidad. Los cambios de la secreción de gonadotropinas durante el ciclo menstrual y durante la evolución de la pubertad son llamativos ejemplos de la compleja regulación de los patrones temporales de la secreción hormonal.

TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS

La mayor parte de las hormonas peptídicas circulan como péptido libre, pero el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) se une de forma específica a una serie de proteínas de unión especializadas. Las hormonas esteroideas y tiroideas son moléculas lipófilas, que circulan sobre todo ligadas a proteínas. Las proteínas de transporte especializadas para el cortisol, los andrógenos, los estrógenos y las hormonas tiroideas son selectivas para la hormona correspondiente. La concentración de hormona libre circulante es solo una pequeña fracción de la hormona total medida con métodos analíticos habituales. Se pueden producir trastornos en las proteínas de transporte en las hepatopatías, porque la mayoría se sintetizan en el hígado. Por tanto, la determinación de la concentración de hormona plasmática total libre en comparación con la total puede resultar fundamental para conseguir un diagnóstico exacto en determinados contextos clínicos.

El metabolismo hormonal es otro determinante clave de la acción de algunas hormonas. En el caso de la testosterona, la tiroxina y la vitamina D, la conversión enzimática a hormonas más potentes (dihidrotestosterona en los tejidos diana como la piel por la

5 α -reductasa; conversión de tiroxina a triyodotironina por las desyodinasas; y formación de 1,25-dihidroxitiamina D gracias a las hidroxilaciones secuenciales a nivel hepático y renal) resulta fundamental para la acción hormonal normal. Los defectos en estos pasos metabólicos condicionan una alteración de la acción hormonal. Incluso algunas hormonas peptídicas, como la angiotensina, deben sufrir una conversión enzimática a partir de una forma precursora secretada para generar la hormona activa.

MECANISMO DE LA ACCIÓN HORMONAL

Un aspecto clave en la acción hormonal es cómo la hormona circulante en el torrente circulatorio en concentraciones diminutas reconoce las células diana específicas y regula los procesos fisiológicos de las mismas. Las investigaciones sobre este tema durante las cuatro últimas décadas permitieron definir los receptores, que antes eran un concepto puramente teórico, en términos moleculares. Los receptores son moléculas muy selectivas que se ligan a las hormonas correspondientes con alta afinidad y especificidad. Se identificaron dos clases generales de receptores: 1) los receptores de la superficie celular, que típicamente atraviesan la membrana celular una o más veces (fig. 209-2), y 2) los denominados receptores nucleares, que se localizan en el núcleo o el citoplasma, con posterior translocación al núcleo³ (fig. 209-3).

Las hormonas regulan los procesos fisiológicos celulares, como la secreción de hormonas, enzimas y otros compuestos, la contracción muscular, el crecimiento y la proliferación. El término *transducción de señal* alude de forma general a los procesos bioquímicos que van desde la unión de la hormona al receptor a las alteraciones de la

fisiología celular. La mayor parte de las hormonas peptídicas y proteicas (p. ej., insulina, hormona del crecimiento, ACTH) se ligan a receptores de la superficie celular, que se pueden clasificar en función del mecanismo de transducción de la señal a la que están acoplados (p. ej., receptores de tirosina cinasa o serina cinasa acoplados a proteína G,^{4,5} acoplados a JAK/STAT; v. fig. 209-2). Los receptores de la superficie celular pueden generar «segundos mensajeros», que regulan a su vez una cascada de cinasas. La activación del receptor puede tener efectos rápidos, como la exocitosis de gránulos de secreción, pero las acciones a más largo plazo que implican la regulación de genes pueden ser también consecuencia de la activación de una cascada de segundos mensajeros y cinasas. Las hormonas esteroideas y tiroideas y la vitamina D se ligan a miembros de la familia de receptores nucleares, que actúan como factores de transcripción «regulados por ligando» para regular la expresión génica (v. fig. 209-3).

La selectividad de la unión de la hormona a los receptores no es absoluta. El «rebo-samiento de especificidad» es un fenómeno clínicamente importante que consiste en que, cuando hay concentraciones suprafiológicas de una hormona, esta se une a un receptor específico para otra hormona estrechamente relacionada y lo activa. Ejemplos de esta situación son la hipoglucemia presente en los tumores secretores de IGF-2 no de islotes, que se ligan al receptor de insulina;⁶ la hiperpigmentación cutánea en los pacientes con enfermedad de Addison en los que una secreción excesiva de ACTH activa el receptor de melanocortina en los melanocitos normalmente regulado por MSH, y el hipertiroidismo en gestantes con unas concentraciones elevadas de gonadotropina coriónica humana (hCG), que activan al receptor de TSH.

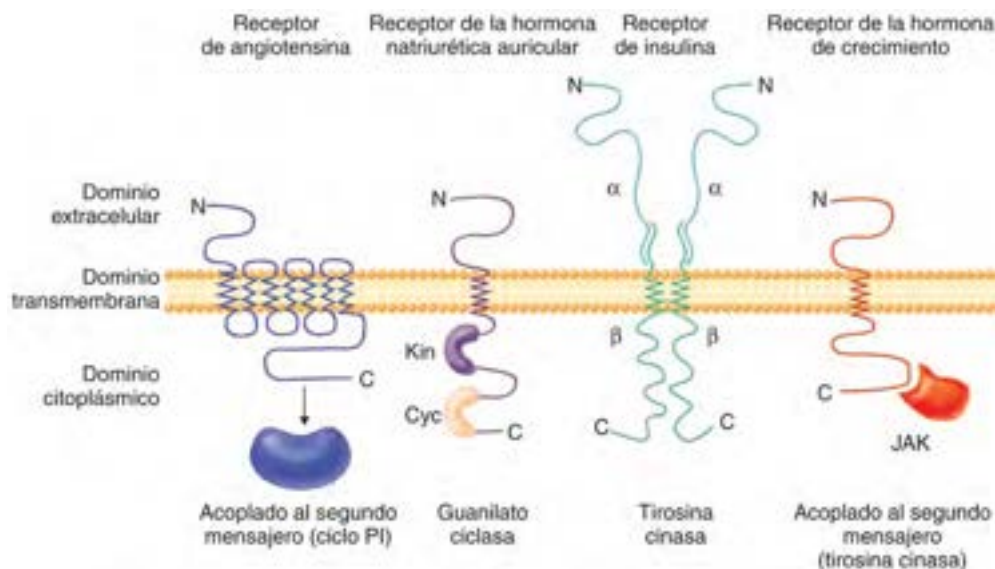


FIGURA 209-2. Estructuras de los distintos tipos de receptores para la hormona peptídica. PI, fosfatidilinositol.

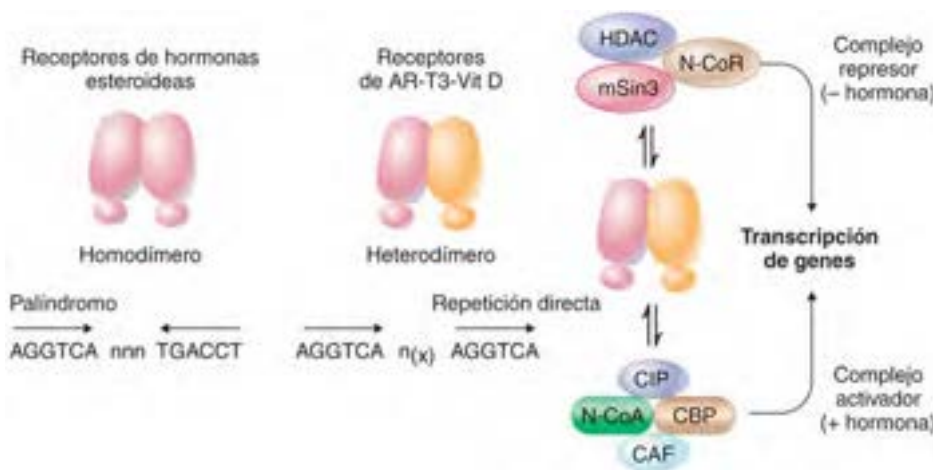


FIGURA 209-3. Funcionamiento de las hormonas esteroideas. *Izquierda.* Los miembros de la familia de receptores de los glucocorticoides se unen como homodímeros a los sitios de ADN palindrómico. Los miembros de la familia de receptores de la hormona tiroidea se ligan principalmente como heterodímeros con el receptor de retinoides X para dirigir los sitios de ADN de repetición separados por un número de pares de bases variables. *Derecha.* Como consecuencia de la unión a las hormonas, los complejos represores se disocian y los complejos activadores se unen a los receptores nucleares. Los complejos represores contienen histona desacetilasa (HDAC), y los complejos activadores, histona acetilasa (CAF), CBP, proteína de unión a creB (creB, proteína de unión al elemento de respuesta del AMPc); CIP, proteína que interactúa con la cinasa dependiente de ciclina; mSin3, homólogo de mamífero del gen *SIN3* de la levadura; N-CoA, proteína coactivadora del receptor nuclear; N-Cor, proteína correpresora del receptor nuclear; AR-T3-Vit D, ácido retinoico-triyodotironina-vitamina D.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 209-1 ENFERMEDADES CAUSADAS POR MUTACIONES CON PÉRDIDA DE FUNCIÓN DEL RECEPTOR ACOPLADO A LA PROTEÍNA G

RECEPTOR	ENFERMEDAD	HERENCIA
V2 de la vasopresina	Diabetes insípida nefrótica	Ligada al cromosoma X
ACTH	Resistencia familiar a ACTH	Autosómica recesiva
GHRH	Deficiencia familiar de GH	Autosómica recesiva
GnRH	Hipogonadismo hipogonadotrofo	Autosómica recesiva
GPR54	Hipogonadismo hipogonadotrofo	Autosómica recesiva
Receptor 2 de procinetina	Hipogonadismo hipogonadotrofo	Autosómica dominante*
FSH	Disgenesia ovárica hipergonadotrofa	Autosómica recesiva
LH	Seudohermafroditismo masculino	Autosómica recesiva
TSH	Hipotiroidismo familiar	Autosómica recesiva
Percepción de Ca ²⁺	Hipercalemia hipocalciúrica familiar, hiperparatiroidismo primario neonatal grave	Autosómica dominante Autosómica recesiva
Melanocortina 4	Obesidad	Autosómica recesiva
PTH/PTHrP	Condrodisplasia de Blomstrand	Autosómica recesiva

*Con penetrancia incompleta.

ACTH, hormona adrenocorticotrófica; Ca²⁺, calcio; FSH, hormona estimulante del folículo; GH, hormona de crecimiento; GHRH, hormona liberadora de hormona de crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante; PTH, hormona paratiroidea; PTHrP, proteína relacionada con la hormona paratiroidea; TSH, tirotrópina.

TABLA 209-2 ENFERMEDADES CAUSADAS POR MUTACIONES CON GANANCIA DE FUNCIÓN DEL RECEPTOR ACOPLADO A LA PROTEÍNA G

RECEPTOR	ENFERMEDAD	HERENCIA
LH	Pubertad precoz masculina familiar	Autosómica dominante
TSH	Nódulos tiroideos hiperfuncionales esporádicos	No hereditaria (somática)
TSH	Hipertiroidismo no autoinmunitario familiar	Autosómica dominante
Percepción de Ca ²⁺	Hipercalemia hipocalcémica familiar	Autosómica dominante
PTH/PTHrP	Condrodisplasia metafisaria de Jansen	Autosómica dominante
V2 de la vasopresina	Antidiuresis nefrótica inadecuada	Autosómica dominante

Ca²⁺, calcio; LH, hormona luteinizante; PTH, hormona paratiroidea; PTHrP, proteína relacionada con la hormona paratiroidea; TSH, tirotrópina.

Las enfermedades endocrinas genéticas incluyen las producidas por mutaciones en un componente de una vía de transducción de señales que determina «resistencia» a la hormona o bien una activación independiente de la misma (tablas 209-1 y 209-2). En la primera situación, los sujetos parecen tener una deficiencia de hormona, pero la determinación directa de la misma identifica concentraciones altas de hormona bioactiva, que no actúa sobre el órgano diana por resistencia del mismo. En la segunda situación, los pacientes parecen tener una hiperfunción endocrina, pero la determinación directa de la misma revela supresión de la concentración hormonal por una retroalimentación negativa intacta. En los pacientes con resistencia hormonal se han descrito mutaciones con pérdida de función de los receptores y productos implicados en la transmisión de señales, como las proteínas G. Por el contrario, en las enfermedades que se caracterizan por hiperactividad endocrina se han encontrado mutaciones que activan por sí solas los receptores o la transmisión de señales distales;⁷ así ocurre en cuadros como la pubertad precoz masculina familiar y el hipertiroidismo no autoinmunitario familiar. Se han identificado mutaciones inactivadoras de receptores que provocan enfermedades de resistencia hormonal, como las mutaciones de los receptores de andrógenos responsables de diversos grados de insensibilidad a la testosterona,⁸ tanto para los receptores de la superficie celular como para los nucleares. Las mutaciones en genes que codifican proteínas, como los correceptores que forman parte del complejo receptor nuclear, también pueden ocasionar resistencia hormonal (p. ej., hipotiroidismo central producido por mutaciones TBLIX).⁹

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

NEUROENDOCRINOLOGÍA Y EL SISTEMA NEUROENDOCRINO

ROY E. WEISS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

REGULACIÓN NEUROENDOCRINA

Las interacciones entre el sistema nervioso y las actividades homeostáticas metabólicas y hormonales del sistema endocrino se denominan neuroendocrinología. Una de las funciones del sistema nervioso es vincular el medio ambiente con el organismo. Los factores ambientales más importantes son la temperatura y la luz, que fluctúan de manera predecible cada día. Los seres humanos presentan un reloj circadiano que asegura que la fisiología y el comportamiento estén en sintonía con la hora del día. El sistema nervioso detecta la temperatura y la luz, y las utiliza como pistas para orientar la alimentación, la actividad, el sueño y otras funciones esenciales de la vida. Las neuronas neurohipofisarias se originan en los núcleos paraventricular y supraóptico, y atraviesan el tallo hipotalámico-hipofisario hasta la neurohipófisis, donde las terminaciones nerviosas liberan vasopresina y oxitocina. Las neuronas hipofisótropas se localizan en núcleos hipotalámicos específicos, desde los cuales proyectan sus axones hacia la eminencia media, donde segregan hormonas que, a su vez, estimulan o inhiben la liberación de péptidos y bioaminas en los vasos hipotalámico-hipofisarios proximales (fig. 210-1). La irrigación de la eminencia media proviene de la arteria hipofisaria superior y sus lechos capilares muy ramificados, que se extienden hasta la eminencia media y luego confluyen para formar las venas porta que atraviesan el tallo hipofisario y terminan en la hipófisis. El sistema neuroendocrino se basa en una serie de circuitos de retroalimentación, que regulan las hormonas hipofisarias, así como las concentraciones de las hormonas de los órganos efectores. Estas regulan tanto el hipotálamo como la hipófisis para completar el circuito de retroalimentación. Los trastornos en los circuitos de retroalimentación pueden verse modificados por factores como los ritmos circadianos (periodicidad circadiana), el estrés, el estado nutricional y la respuesta a enfermedades multisistémicas.



FIGURA 210-1. Organización neuroendocrina del hipotálamo y la hipófisis. La neurohipófisis es irrigada por la arteria hipofisaria inferior, y el hipotálamo, por la arteria hipofisaria superior, ambas ramas de la arteria carótida interna. La mayor parte del riego sanguíneo a la adenohipófisis es venoso a través de los vasos porta largos, que unen los lechos capilares porta en la eminencia media con los sinusoides venosos en la adenohipófisis. Se muestra que la neurona hipofisótropa 3 en la división parvocelular del núcleo paraventricular y la neurona 2 en el núcleo *arcuato* terminan en la eminencia media en los capilares porta. Estas neuronas del sistema tuberoinfundibular segregan hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras a las venas porta para su transporte a la adenohipófisis. La neurona 2 está inervada por neuronas monoaminérgicas. Obsérvese que las múltiples aferencias a tales neuronas, usando la neurona 2 como ejemplo, pueden ser estimuladoras, inhibidoras o neuromoduladoras, en las que otra neurona puede influir en la liberación de neurotransmisores. La neurona 1 representa una neurona peptidérgica que se origina en la división magnocelular del núcleo paraventricular o el núcleo supraóptico y se proyecta directamente a la neurohipófisis a través del haz hipotalámico-neurohipofisario. (Tomado de Gay VL. The hypothalamus: physiology and clinical use of releasing factors. *Fertil Steril.* 1972;23:50-63, con autorización de la American Society for Reproductive Medicine.)

Hormonas hipofisótropas

Las hormonas hipofisótropas regulan las hormonas hipofisarias al liberar diversas hormonas que luego influyen en la secreción de hormonas hipofisarias. Algunos circuitos de retroalimentación son redundantes, ya que algunas hormonas hipofisótropas ejercen efectos sobre más de una hormona hipofisaria. Además, las propias hormonas hipofisótropas son reguladas por señales superiores en el cerebro, como el tálamo y los relojes moleculares.

Hormona liberadora de tirotropina

La principal función neuroendocrina de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) es estimular la síntesis y la liberación tanto de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) como de la prolactina. La TRH se sintetiza a partir del precursor prepro-TRH y luego se procesa a la TRH biológicamente activa. Los tanticitos que recubren el tercer ventrículo contienen una enzima, la piroglutamilpeptidasa II, que degrada la TRH para regular la cantidad de TRH que se transporta a la parte distal de la adenohipófisis. En el hipotiroidismo, el aumento de la síntesis de TRH y de fijación de la misma a los receptores de TRH de los tirocitos produce mayores concentraciones de TSH y prolactina. La corrección del hipotiroidismo con la reposición de hormonas tiroideas disminuye las concentraciones elevadas de TSH y prolactina. Por el contrario, en el hipertiroidismo primario, las cifras de TSH se encuentran notablemente reducidas debido a un efecto directo de la hormona tiroidea sobre la expresión del ARNm de la TRH en el núcleo paraventricular (fig. 210-2). Si bien la TRH es el principal regulador de la síntesis y la secreción de la TSH, el papel de la TRH a la hora de regular el factor liberador de la prolactina es bastante menos conocido.

Hormona liberadora de gonadotropinas

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es un péptido de 10 aminoácidos; sus neuronas se originan fuera del sistema nervioso central, en el epitelio de la parte medial de la placoda olfativa. Este origen de las neuronas productoras de GnRH a partir del epitelio olfativo resulta de interés clínico con respecto a la entidad del síndrome de Kallmann (cap. 220), en el que la deficiencia de GnRH se asocia con la agenesia congénita de los bulbos olfatorios. Una de sus formas genéticas se produce por una pérdida de anosmina, que es una proteína que facilita la migración embriológica de estas neuronas productoras de GnRH.

La principal función de la GnRH es controlar el eje reproductor. La GnRH, que se libera de manera pulsátil a la circulación portal hipotalámico-hipofisaria, llega posteriormente a la adenohipófisis, donde estimula la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH). En los seres humanos, se han identificado dos formas diferentes de GnRH: GnRH-1 y GnRH-2. La función de esta última no se conoce bien, y no regula la secreción de LH y FSH.

Una vez que la neurona productora de GnRH migra al hipotálamo, se activa un generador de pulsos de GnRH. Al principio de la vida posnatal, aumenta la secreción de GnRH, lo que conduce a la activación temporal de la producción de hormonas gonadales, denominada «minipubertad». Durante la infancia, las gónadas responden a la estimulación exógena de LH y FSH, pero permanecen inactivas, porque la liberación pulsátil endógena de GnRH se encuentra inhibida hasta la pubertad. Los procesos que provocan los períodos inactivos infantil y prepuberal no se conocen por completo.

La GnRH produce una secreción diferencial de LH y FSH debido a la sensibilidad variable de los circuitos de retroalimentación para las hormonas esteroideas y peptídicas, así como a la sensibilidad variable para la GnRH. La secreción pulsátil de GnRH aumenta directamente su propio receptor, mientras que la administración continua de GnRH se asocia con una disminución. En las mujeres, la retroalimentación positiva y negativa de las hormonas esteroideas del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal se produce tanto a nivel hipotalámico como hipofisario. Los efectos hipotalámicos dependen de la amplitud

y la frecuencia de la liberación pulsada de GnRH, mientras que los efectos hipofisarios se modulan por la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH. En los hombres, la testosterona disminuye la secreción pulsátil de GnRH, con una disminución que causa la amplitud y la frecuencia del pulso de gonadotropinas, así como una disminución de la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH exógena.

Además de la pulsatilidad y la regulación de los receptores de GnRH, la kisspeptina puede estimular de forma indirecta la liberación de LH y FSH al estimular a las neuronas productoras de GnRH. Los niveles de kisspeptina aumentan justo antes de la pubertad. Las mutaciones en el gen de la kisspeptina se han asociado con hipogonadismo hipotalámico y alteración del desarrollo puberal, lo que demuestra su papel en el eje reproductor.

Los efectos de retroalimentación negativa de la inhibina, un péptido producido por las células testiculares de Sertoli y las células de la granulosa ovárica, se producen sobre todo sobre la FSH a nivel hipofisario, donde la inhibina provoca una disminución en la sensibilidad de las células gonadótropas a la GnRH. Una proteína ovárica relacionada, la activina, estimula la síntesis basal y estimulada por GnRH y la liberación de FSH de la hipófisis, pero su principal efecto consiste en favorecer la respuesta de las células de la granulosa ovárica a la FSH. Otro péptido gonadal, la follistatina, inhibe el aumento en la FSH provocado por la GnRH que sigue a la ovariectomía, fundamentalmente al unirse a la activina. Estos péptidos ováricos también se encuentran en la hipófisis; por lo tanto, pueden tener más efectos locales sobre la secreción de gonadotropinas.

La administración pulsátil de GnRH exógena resulta muy eficaz para restablecer la función sexual normal y la fecundidad en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico (cap. 221) secundario a deficiencia de GnRH. Los agonistas de la GnRH de acción prolongada también resultan útiles para regular a la baja los receptores de GnRH y la secreción de gonadotropinas en una serie de afecciones, como la pubertad precoz (cap. 220), el cáncer de próstata (cap. 191), el cáncer de mama (cap. 188), los miomas uterinos (cap. 189) y la endometriosis (cap. 223). Los antagonistas directos de la GnRH, que se unen de forma competitiva a los receptores de GnRH, se usan para afecciones parecidas.

Somatostatina

La somatostatina (también conocida como factor inhibidor de la liberación de somatotropina) inhibe la secreción de la hormona del crecimiento. Las interacciones entre la somatostatina y la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) y sus efectos sobre la secreción de la hormona del crecimiento son complejas. Los episodios secretores de la hormona del crecimiento se asocian con una mayor secreción de GHRH, a menudo acompañados de concentraciones bajas de somatostatina. En comparación, los valores basales o mínimos de la hormona del crecimiento se asocian con cifras más bajas de GHRH y concentraciones más elevadas de somatostatina. La somatostatina también inhibe la secreción tanto basal como estimulada de la TSH. Sin embargo, la hormona del crecimiento es aproximadamente 10 veces más sensible a la inhibición por la somatostatina que la TSH, lo que indica que el papel fisiológico de la somatostatina a la hora de inhibir la secreción de TSH es limitado. Otros tejidos con somatostatina son la mucosa intestinal, las células D de los islotes pancreáticos y el plexo nervioso mientérico. Por sus acciones paracrina y endocrina, la somatostatina inhibe la secreción de insulina, glucagón, gastrina, secretina, colecistocinina, polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y otras hormonas gastrointestinales que, a su vez, regulan funciones como la secreción ácida gástrica, el vaciado gástrico, la contracción de la vesícula biliar y el flujo sanguíneo visceral. Los análogos de la somatostatina se usan para tratar la acromegalia (cap. 211), los tumores carcinoides (cap. 219), los tumores secretores de VIP (cap. 219), los tumores hipofisarios secretores de TSH (cap. 211) y los tumores de células de los islotes (cap. 217).

Hormona liberadora de corticotropina

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) estimula la liberación de cantidades equimolares de hormona adrenocorticotropa (ACTH), β -endorfina, β -lipotropina,

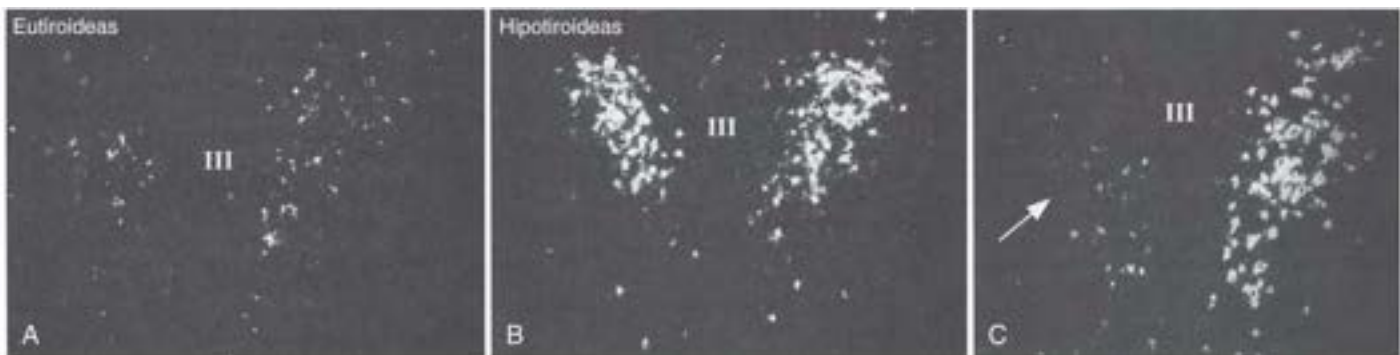


FIGURA 210-2. Autorradiografías de hibridación *in situ* de ARNm de pro-TRH en el núcleo paraventricular de ratas (A) eutiroides y (B) hipotiroideas. Obsérvese el acusado aumento en la señal de hibridación en (B). C muestra el efecto de la colocación estereotáctica de un implante de hormona tiroidea adyacente a un lado del núcleo paraventricular en un animal hipotiroideo. La notable asimetría de la señal de hibridación es evidente, con una señal disminuida en el lado del implante (flecha III, tercer ventrículo). (Tomado de Lechan RM and Hollenberg A. Thyrotropin releasing hormone [TRH]. In: Henry H, Norman AW. *Encyclopedia of Hormones*. Academic Press: Amsterdam; 2003:519.)

hormona estimulante de melanocitos (MSH) y otros péptidos que son generados a partir de la proopiomelanocortina. La CRH y la vasopresina poseen efectos sinérgicos sobre la liberación de ACTH. Por ejemplo, en la liberación de ACTH en respuesta al estrés actúan como mediadores en un 75% la CRH y en un 25% la vasopresina. Sin embargo, dado que las liberaciones de CRH y vasopresina no siempre están coordinadas, el estrés puede activar de forma selectiva el subconjunto de neuronas de CRH que contienen vasopresina. Mediante un circuito de retroalimentación, el cortisol disminuye la secreción de ACTH tanto a nivel hipotalámico como hipofisario. La ACTH y la β -endorfina también se ejercen una retroalimentación negativa para disminuir la liberación de CRH por el hipotálamo. Las bioaminas, los opioides y los péptidos centrales también influyen en la secreción de CRH. Las monocinas inflamatorias, como la interleucina (IL) 1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α , estimulan la síntesis y la liberación de CRH y vasopresina a partir del hipotálamo. El aumento resultante en el cortisol reduce a continuación la intensidad de la respuesta inflamatoria y la liberación relacionada de monocinas, completando así el circuito de retroalimentación. Los receptores de CRH, que están ampliamente distribuidos en el cerebro, son activados por el sistema nervioso simpático e inhibidos por el sistema nervioso parasimpático. La CRH también puede ayudar a regular el peso corporal, porque la sobrealimentación aumenta las concentraciones de leptina, lo que estimula a la CRH, que, a su vez, inhibe el apetito y aumenta el gasto calórico.

La CRH humana biosintética resulta útil para diferenciar la enfermedad de Cushing del síndrome de ACTH ectópico, al observarse que los pacientes con enfermedad de Cushing responden con un incremento superior al 35%, mientras que los que tienen secreción ectópica de ACTH presentan una respuesta menor. Si los resultados son dudosos, la estimulación con CRH durante el muestreo bilateral del seno petroso inferior para la determinación de ACTH a menudo proporciona información más precisa.

Hormona liberadora de la hormona del crecimiento

La GHRH estimula la secreción de la hormona del crecimiento de forma dependiente de la dosis. La administración repetida de GHRH puede liberar suficiente hormona del crecimiento en niños con deficiencia de GHRH como para aumentar las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) 1 y acelerar el crecimiento. La retroalimentación negativa tanto del IGF-1 como de la hormona del crecimiento sobre la secreción de la hormona del crecimiento disminuye la GHRH y aumenta la somatostatina. Este efecto de retroalimentación tiene interés clínico, como lo demuestran las elevadas concentraciones circulantes de hormona del crecimiento en estados deficientes en IGF-1, como la insuficiencia renal (cap. 121) y la cirrosis (cap. 144). En niños en los que las mutaciones en los receptores de la hormona del crecimiento los hacen insensibles a la hormona del crecimiento (también conocido como enanismo de tipo Laron), las concentraciones de IGF-1 son muy bajas, y las de la hormona del crecimiento se encuentran elevadas en la misma medida.

Un sistema independiente de estimulación de la hormona del crecimiento implica a un receptor distinto, denominado receptor *secretagogo de la hormona del crecimiento*, que interactúa con un péptido de 28 aminoácidos llamado grelina, que, inicialmente, fue aislado del estómago. Tanto el receptor secretagogo de la hormona del crecimiento como el ARN mensajero de la grelina están presentes en el hipotálamo y la hipófisis humanos. La interacción fisiológica de la grelina con el GHRH y la somatostatina es compleja. Además de un efecto estimulante directo sobre la hipófisis, la grelina aumenta la secreción de la hormona del crecimiento mediante acciones hipotalámicas indirectas. Sin embargo, la grelina parece ser más importante para la regulación del apetito y la ingesta de alimentos.

Factor inhibidor de prolactina

El componente inhibidor de la regulación hipotalámica de la secreción de prolactina predomina sobre el componente estimulante. La dopamina es el principal factor que inhibe la prolactina en la mayoría de las circunstancias fisiológicas (p. ej., la lactancia), como cuando una concentración creciente de prolactina se acompaña de una caída simultánea de dopamina, así como de un aumento de los factores de liberación de prolactina, como VIP. Cuando los receptores endógenos de dopamina son bloqueados por fármacos, como los antipsicóticos, las concentraciones de prolactina aumentan. Las lesiones que interrumpen las vías neuronales hipotalámicas basales que transportan dopamina a la eminencia media o que interrumpen el flujo sanguíneo portal (p. ej., craneofaringiomas u otras grandes lesiones expansivas o compresivas) disminuyen la cantidad de dopamina que llega a la hipófisis y pueden provocar una hiperprolactinemia.

Factor liberador de prolactina

Los péptidos hipotalámicos distintos de la TRH que presentan actividad del factor liberador de prolactina incluyen el VIP, que estimula la síntesis y liberación de prolactina en la sangre portal hipotalámico-hipofisaria. Dentro del precursor VIP, otro péptido de tamaño similar (péptido histidina metionina) también presenta actividad del factor liberador de prolactina.

Péptidos opioides endógenos

Los péptidos opioides endógenos, que poseen una secuencia común de cinco aminoácidos en sus terminales amino (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met [o Leu]), se unen a los receptores

opioides endógenos. El receptor μ de los opioides actúa como mediador en la mayoría de los efectos endocrinos y la analgesia de los opioides (cap. 27). Su principal ligando peptídico es el β -endorfina, que deriva de la proopiomelanocortina. Para el receptor opioide δ , que actúa como mediador de los efectos conductuales, analgésicos y endocrinos, los principales ligandos peptídicos son metencefalinas y leuencefalinas que derivan de la proencefalina A. La naloxona no es tan eficaz para bloquear al receptor δ como para bloquear al receptor μ . El receptor κ , que actúa como mediador de la sedación y la ataxia, se une fundamentalmente a la dinorfina y las neoendorfinas. Un cuarto receptor, que es parcialmente homólogo con el receptor δ , se fija a la nociceptina, un péptido endógeno de 17 aminoácidos.

La proopiomelanocortina, que es un péptido precursor de 31 kDa, contiene ACTH, β -lipotropina y β -endorfina. Sus principales productos de escisión en la adenohipófisis son la ACTH y la β -lipotropina, y gran parte de esta última se procesa a continuación en β -endorfina. En el lóbulo intermedio de la hipófisis, los principales productos son la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH), el péptido intermedio semejante a la corticotropina, la β -endorfina y la lipotropina γ . Sin embargo, en el cerebro, la proopiomelanocortina es procesada fundamentalmente en β -endorfina, lipotropina γ y ACTH, y la mayor parte de esta última se procesa aún más a continuación en péptido intermedio semejante a la corticotropina y α -MSH. Las encefalinas pentapeptídicas derivan de la proencefalina A precursora de 28 kDa. Las somas neuronales que contienen encefalinas se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro. La dinorfina es un péptido de 17 aminoácidos que deriva de un precursor de 28 kDa llamado proencefalina B o prodinorfina. Este péptido, así como los péptidos más cortos llamados neoendorfina α (con 10 aminoácidos) y neoendorfina β (con 9 aminoácidos), reaccionan casi exclusivamente con el receptor κ . La nociceptina, que es un péptido de 17 aminoácidos que deriva de un precursor κ llamado pronociceptina, y su receptor, que también está presente en el hipotálamo y en otras áreas del cerebro, son fuentes de neurotransmisores monoamina. La nociceptina parece tener un efecto antiopioide o antinociceptivo. Los péptidos opioides que influyen en la secreción de hormonas en la adenohipófisis son producidos mediante la modulación por bioaminas hipotalámicas y factores hipofisótropos.

Las funciones específicas de los diversos péptidos opioides y sus receptores no se conocen por completo, aunque se ha demostrado que intervienen en una serie de funciones corporales, como el estrés, la enfermedad mental, la tolerancia y dependencia a los opiáceos, el embarazo, la alimentación, la bebida, la función gastrointestinal, el aprendizaje, la memoria, la recompensa, las respuestas cardiovasculares, la respiración, la termorregulación, la actividad locomotora, las convulsiones, la actividad eléctrica cerebral y la actividad neuroinmunitaria. Los opioides endógenos inhiben la secreción de gonadotropinas a través de su acción sobre la secreción de GnRH. La administración exógena de análogos de la β -endorfina o la encefalina aumenta las concentraciones séricas de hormona del crecimiento y prolactina, pero el bloqueo de las vías opioides endógenas con naloxona no altera las cifras basales o estimuladas de la hormona del crecimiento o la prolactina. Los opioides ejercen una retroalimentación negativa sobre la secreción de ACTH y β -endorfina, y la naloxona aumenta las cifras basales y estimuladas de ACTH. En general, los efectos de los opioides endógenos sobre la regulación fisiológica normal de las diversas hormonas hipofisarias en los seres humanos son mínimos. Sin embargo, los opioides exógenos en dosis farmacológicas pueden afectar a la secreción de GnRH y gonadotropinas, provocando así un hipogonadismo (disminución de la libido, la función sexual y la fecundidad) e insuficiencia suprarrenal (al afectar a la secreción de CRH y ACTH).

Ritmos del sistema nervioso central y función neuroendocrina

Las hormonas hipofisarias son segregadas de forma pulsátil, pero en el contexto de ritmos subyacentes. La amplitud del pulso de una hormona hipofisaria refleja la cantidad de hormona liberadora, así como los factores que alteran la sensibilidad de la hipófisis a esa hormona liberadora. Por lo tanto, la amplitud del pulso será reducida por factores inhibidores (p. ej., GHRH frente a somatostatina), por la retroalimentación de las hormonas de los órganos efectores, por factores alimenticios y por la estimulación previa, que puede agotar la reserva de hormonas liberables. La frecuencia de los pulsos depende de la frecuencia a la que se libera el factor hipofisótropo, que, a su vez, viene regulada por el sistema generador del pulso hipotalámico.

La hipófisis presenta un ritmo intrínseco de pequeñas amplitudes a una frecuencia de cada 2-10 min. La liberación pulsátil de factores de liberación hipofisótropos se superpone a este ritmo intrínseco con o sin la retirada de un factor inhibidor correspondiente. Los ritmos ultradianos duran menos de 1 día, los ritmos circadianos presentan una periodicidad de aproximadamente 24 h (sincronizados por una señal ambiental como el ciclo luz-oscuridad) y los ritmos infradianos tienen una periodicidad de más de 24 h. El núcleo supraquiasmático funciona como un marcapasos circadiano y recibe impulsos eléctricos generados por la luz desde la retina y luego transmite estos impulsos a la glándula pineal, donde son convertidos en señales hormonales. Uno de los ritmos infradianos es la influencia gravitatoria de la Luna, que guía el ciclo menstrual.

Los mecanismos subyacentes a la regulación circadiana consisten en circuitos de retroalimentación de transcripción-traducción autónomos de las células. Los factores de transcripción *circadian locomotor output cycles kaput* (CLOCK) y los genes *brain and muscle ARNT-like 1* (BMAL1) impulsan la expresión del período (Per1/2) y el cripto-

cromo (*Cry1/2*), que, a su vez, inhiben *CLOCK* y *BMAL1*. La mayoría de las células del organismo poseen un reloj molecular, y el líder de la orquesta de estos ritmos reside en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Las señales de alimentación, glucocorticoides, temperatura y marcadores metabólicos (como la leptina) modulan esta orquesta y la periodicidad de diversas reacciones fisiológicas/metabólicas.

Los ritmos circadianos e infradianos están modulados por el ciclo sueño-vigilia. Por ejemplo, la secreción de la hormona del crecimiento, la prolactina, la ACTH y la LH puberal está relacionada más con el ciclo de sueño-vigilia que con el ciclo de luz-oscuridad (e-fig. 210-1). Cada una de estas hormonas alcanza su concentración máxima después del inicio del sueño. La acusada variación diurna de la ACTH y el cortisol es, a menudo, indicativa de que el sistema funciona con normalidad (e-fig. 210-2). Se produce la pérdida de este ritmo diurno cuando la regulación de la CRH es anómala, lo que puede aparecer con la depresión, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas o la secreción autónoma de ACTH en la enfermedad de Cushing (cap. 214). De hecho, una prueba diagnóstica para el síndrome de Cushing es la comprobación del ritmo diurno de cortisol.

En la secreción de las gonadotropinas se producen cambios interesantes a medida que un niño pasa por la pubertad a la edad adulta. Al principio de la pubertad, la amplitud de los pulsos aumenta durante el sueño nocturno, especialmente para la LH, pero esta elevación nocturna se pierde en la edad adulta. En pacientes con anorexia nerviosa (cap. 206), el patrón de secreción de gonadotropinas a menudo revierte a este patrón puberal. Este fenómeno hace pensar en que la composición corporal puede influir en la secreción pulsátil de las gonadotropinas. El porcentaje de grasa corporal también puede influir en el momento del inicio de la pubertad. Estudios recientes implican a las concentraciones de leptina como la señal que indica cambios en la composición corporal.

El eje hipotalámico-hipofisario también experimenta cambios con el envejecimiento. Se desconoce si la causa de los hábitos anómalos del sueño en los ancianos son consecuencia de los cambios en el ritmo circadiano. Sin embargo, ha sido bien descrito que los ejes hipotalámico-hipofisarios se encuentran debilitados con el envejecimiento (e-fig. 210-3). Además, los cambios en el medio hormonal asociados con la falta de sueño y con la interrupción de los ejes dan lugar a importantes secuelas metabólicas, como hipertensión e intolerancia a la glucosa.

ENFERMEDAD NEUROENDOCRINA

Enfermedades del hipotálamo

Las enfermedades que producen cambios hipotalámicos localizados son, entre otras, enfermedades generalizadas del sistema nervioso central (p. ej., neurosarcoidosis [cap. 89]) y otros trastornos cerebrales (p. ej., hidrocefalia) (tabla 210-1). Las enfermedades multisistémicas también pueden alterar la regulación hipotalámica y provocar trastornos hormonales.

Los axones que se proyectan hasta la eminencia media contienen diversos factores hipofisotropos que se concentran en la porción basal del hipotálamo. Por lo tanto, las lesiones localizadas en esta vía común final pueden disminuir la secreción de algunas o todas las hormonas hipofisarias, excepto la prolactina, que puede aumentar, porque se elimina su inhibición tónica por la dopamina. También puede producirse una diabetes insípida (cap. 212). Los síntomas de la disfunción hipotalámica también se correlacionan con el tamaño de la lesión, el área del hipotálamo afectada y la rapidez con que crece la lesión. Normalmente, las lesiones de crecimiento lento provocan una desregulación hormonal gradual más que síntomas repentinos. Sin embargo, las lesiones de crecimiento lento, pero grandes, también pueden ocasionar síntomas agudos si un ligero incremento de su tamaño anula por completo la secreción de vasopresina o ACTH. La mejor manera de diagnosticar las lesiones hipotalámicas es la resonancia magnética (RM) con realce de gadolinio, aunque la tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso también resulta eficaz. Una campimetría puede detectar una compresión del quiasma y los nervios ópticos por lesiones hipotalámicas. Pruebas funcionales hipotalámico-hipofisarias detalladas pueden mostrar una alteración hipotalámica funcional que de otra manera no es clínicamente manifiesta.

TRASTORNOS EMBRIOPÁTICOS CONGÉNITOS

Los trastornos embriopáticos más frecuentes que afectan al hipotálamo son los síndromes de hendidura de la línea media, que producen diversas lesiones de las estructuras de la línea media, especialmente las cintillas óptica y olfativa, el *septum pellucidum*, el cuerpo calloso, la comisura anterior, el hipotálamo y la hipófisis. Las manifestaciones clínicas de las lesiones de hendidura de la línea media varían desde la cicloplasia al labio leporino, y desde las anomalías de hormonas hipotalámicas aisladas al panhipopituitarismo.

La hipoplasia del nervio óptico es un trastorno congénito frecuente, pero complejo, de causa desconocida. Implica un espectro de malformaciones anatómicas y manifestaciones clínicas que van desde la hipoplasia aislada de uno o ambos nervios ópticos, con un grado variable de deficiencia visual, hasta las malformaciones cerebrales extensas, la disfunción hipotalámico-hipofisaria, la discapacidad neurocognitiva y los trastornos del espectro autista (cap. 389). Es la segunda causa principal de deficiencia visual congénita, desbancada solo por la deficiencia visual cortical. Estudios más amplios y recientes han demostrado que la hipoplasia del nervio óptico es un factor de riesgo independiente de disfunción hipotalámico-hipofisaria. Las anomalías del *septum pellucidum* carecen de valor pronóstico independiente, pero la combinación de una ausencia del *septum pellucidum* más una hipoplasia del nervio óptico (denominada displasia septoóptica) se asocia con

TABLA 210-1 ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD HIPOTALÁMICA

RECIÉN NACIDOS

Trastornos embriopáticos congénitos: agenesia del cuerpo calloso, paladar hendido (*HESX1*)
Trastornos congénitos: mutaciones aisladas de hormonas y receptores, deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (*PIT1*, *PRO1*), síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, síndrome de Prader-Labhart-Willi
Tumores: glioma, hemangioma
Traumatismos
Hidrocefalia, hidranencefalia, querníctero o encefalopatía bilirrubínica

1 MES A 2 AÑOS

Tumores: glioma, especialmente glioma óptico, hemangiomas
Enfermedad infiltrante: histiocitosis de células de Langerhans, meningitis
Hidrocefalia

2-10 AÑOS

Tumores: craneofaringioma, glioma, disgerminoma, hamartoma, leucemia, ganglioneuroma, ependimoma, meduloblastoma
Enfermedad infiltrante: histiocitosis de células de Langerhans, meningitis, tuberculosis, encefalitis
Irradiación: por tumores nasofaríngeos, tumores intracraneales, leucemia
Trastornos funcionales: marginación psicosocial

10-25 AÑOS

Trastornos congénitos: síndrome de Kallmann, anomalías en los receptores de la hormona liberadora de gonadotropinas
Tumores: craneofaringioma, tumores hipofisarios, glioma, hamartoma, disgerminoma, dermoide, lipoma, neuroblastoma
Traumatismos: hemorragia subaracnoidea, aneurisma vascular, malformación arteriovenosa
Enfermedades infiltrantes: histiocitosis de células de Langerhans, sarcoidosis, tuberculosis, meningitis, encefalitis, leucemia
Hidrocefalia crónica o mayor presión intracraneal
Trastornos funcionales: hipogonadismo hipogonadotrópico asociado con pérdida de peso, ejercicio

25-50 AÑOS

Tumores: tumores hipofisarios, meningioma, craneofaringioma, quiste de la hendidura de Rathke, glioma, linfoma, angioma, quistes coloides, ependimoma
Enfermedades infiltrantes: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, tuberculosis, encefalitis viral
Hemorragia subaracnoidea, aneurismas vasculares, malformación arteriovenosa
Irradiación: por adenoma hipofisario, tumores nasofaríngeos, tumores intracraneales
Alimenticio: enfermedad de Wernicke
Trastornos funcionales: hipogonadismo hipogonadotrópico asociado con pérdida de peso, ejercicio

50 AÑOS Y MAYORES

Tumores: tumores hipofisarios, meningioma, craneofaringioma, sarcoma, glioblastoma, linfoma, quistes coloides, ependimoma
Vascular: infarto, hemorragia subaracnoidea, apoplejía hipofisaria, aneurisma
Irradiación: por adenoma hipofisario, tumores nasofaríngeos, tumores intracraneales
Enfermedades infiltrantes: encefalitis, sarcoidosis, meningitis
Trastornos nutricionales: enfermedad de Wernicke

Modificado de Plum F, Van Uiter R. Non-endocrine diseases of the hypothalamus. In: Reichlin S, Baldessarini RJ, Martin JB, eds. *The Hypothalamus*. New York: Raven Press; 1978:415.

alteraciones en el hipotálamo y otras estructuras diencefálicas. Algunos de estos pacientes presentan una pubertad precoz (cap. 220), supuestamente porque carecen de otras influencias inhibitorias, pero presentan estructuras productoras de GnRH indemnes.¹

Los niños con lesiones leves de hendidura de la línea media (p. ej., labio leporino, paladar hendido o ambos) tienen más probabilidades de presentar deficiencias de la hormona del crecimiento y otras hormonas hipofisarias. Casi el 50% de los pacientes con deficiencia «idiopática» de la hormona del crecimiento presentarán una ausencia del infundíbulo detectable en la RM.

Las mutaciones en los genes de los factores de transcripción *HESX1*, *SOX2*, *SOX3* y *OTX2* provocan una agenesia del cuerpo calloso y un panhipopituitarismo. El diagnóstico se realiza al encontrar anosmia y concentraciones bajas de gonadotropinas, y la RM mostrará la ausencia o hipoplasia de los bulbos olfativos. La forma ligada al cromosoma X del síndrome de Kallmann, que representa aproximadamente el 85% de los casos, aparece cuando una anomalía génica (*KAL1*) produce la pérdida de la función de una proteína llamada anosmina que facilita la migración embriológica de las neuronas productoras de GnRH. Otros genes implicados son *PROK2*, *PROKR2*, *FGFR1* y *FGF8*. La hipófisis suele encontrarse inalterada, y la GnRH o las gonadotropinas exógenas pulsátiles estimulan la espermatogonía y restablecen la función gonadal normal. Algunos pacientes presentan de forma concomitante sordera nerviosa, ataxia cerebelosa, dalto-

nismo, labio leporino y paladar hendido, retraso mental, trastorno de la sed, agenesia renal unilateral, sincinesia, agenesia dental y anomalías esqueléticas, como sindactilia y polidactilia; estas anomalías tienden a seguir con mutaciones específicas de los genes descritos anteriormente.

TUMORES

Los tumores más frecuentes que afectan al hipotálamo son los adenomas hipofisarios con importante extensión supraselar. Normalmente, tales tumores producen grados variables de hipopituitarismo e hiperprolactinemia, ya sea porque alteran el tallo hipofisario y la porción basomedial del hipotálamo o porque la hipófisis normal está comprimida. Una cifra de prolactina normal o elevada señala al hipotálamo o al tallo como el sitio de la lesión y, a menudo, la función hipofisaria normal regresa después del tratamiento. De forma sorprendente, los adenomas hipofisarios no suelen provocar diabetes insípida (cap. 212).

Los craneofaringiomas, que surgen de los restos de la bolsa de Rathke, son los siguientes tumores más frecuentes que afectan al hipotálamo.² A nivel microscópico, los craneofaringiomas constan de quistes que se alternan con epitelio escamoso estratificado. El líquido del quiste suele ser oscuro y espeso y, a menudo, la lesión está calcificada. Un quiste de la hendidura de Rathke es una lesión estrechamente relacionada que se desarrolla a partir del espacio situado entre el lóbulo anterior y el lóbulo intermedio rudimentario. Estos quistes están revestidos con epitelio cúbico (en vez de escamoso), y su líquido suele ser blanco y mucoso. Los craneofaringiomas surgen con mayor frecuencia durante la infancia, pero pueden aparecer en adultos e incluso en ancianos.

Los tumores producen síntomas, porque sus efectos expansivos o compresivos desencadenan dolor de cabeza, vómitos, trastornos visuales, convulsiones, hipopituitarismo y poliuria. Algunos pacientes presentan galactorrea, amenorrea e hiperprolactinemia, sugestivas de prolactinoma. Un estudio endocrino cuidadoso muestra diversos grados de hipopituitarismo en el 50-75% de los casos, hiperprolactinemia moderada en el 25-50% y, a menudo, diabetes insípida. La extirpación quirúrgica de los craneofaringiomas con frecuencia empeora la función hipofisaria, a menudo provoca un panhipopituitarismo completo y diabetes insípida, y puede dañar los centros hipotalámicos que regulan la sed, la temperatura corporal y la ingesta de alimentos, dando lugar así a una obesidad grave. La cirugía con conservación del hipotálamo puede ocasionar menos obesidad sin aumentar las tasas de recidiva. Puede resultar difícil eliminar por completo los craneofaringiomas, pero la radiación postoperatoria reduce el riesgo de recidiva. Los quistes de la hendidura de Rathke tienen menos probabilidades de recidivar.

Los disgerminomas supraselares surgen de células germinativas primitivas que, desde el punto de vista estructural, son idénticas a las de los tumores de células germinativas y que migraron durante el desarrollo fetal. Los tumores aparecen con mayor frecuencia en niños, en quienes disminuyen el crecimiento debido al hipopituitarismo y también ocasionan diabetes insípida y problemas visuales. La hiperprolactinemia aparece en más del 50% de los niños afectados, y el 10% presentan una pubertad precoz debido a la producción de gonadotropina coriónica humana (hCG) por el tumor. La observación de una concentración elevada de HCG en el líquido cefalorraquídeo puede resultar diagnóstica. En comparación con los craneofaringiomas, estos tumores son muy radiosensibles, y la radioterapia combinada con quimioterapia es el tratamiento preferido.

Un hamartoma hipotalámico es un nódulo de neuronas hipotalámicas, neuroglía y haces de fibras. Está unido al hipotálamo por un pedículo entre el *tuber cinereum* y los cuerpos mamilares, y se extiende hasta la cisterna basal.³ Se pueden identificar hamartomas asintomáticos hasta en el 20% de las autopsias ordinarias. Rara vez estas lesiones pueden aumentar de tamaño y alterar la función hipotalámica, porque comprimen los tejidos adyacentes. Con menos frecuencia, pueden provocar convulsiones, especialmente convulsiones gelásticas. Algunos hamartomas pueden asociarse con otras anomalías congénitas y mutaciones en el gen del factor de transcripción *GLI3*. Un coristoma (o gangliocitoma) es una variante hamartomatosa compuesta de tejido similar en la adenohipófisis, pero no unido al hipotálamo. Estos tumores neuronales ocasionan pubertad precoz, acromegalia o síndrome de Cushing cuando producen GnRH. La cirugía puede ser arriesgada. Para reducir la secreción de gonadotropinas se puede usar un tratamiento con un análogo de la GnRH de acción prolongada, que puede preferirse si el hamartoma no provoca efectos expansivos o compresivos.

Otros tumores y lesiones expansivas en el área supraselar son quistes aracnoideos, meningiomas (cap. 180), gliomas (cap. 180), astrocitomas, cordomas, infundibulomas, colestomatomas (cap. 400), neurofibromas (cap. 389), lipomas y cáncer metastásico (especialmente de mama y pulmón). Dichas lesiones pueden ocasionar diversos grados de hipopituitarismo, diabetes insípida e hiperprolactinemia. Por desgracia, a menudo el tratamiento quirúrgico empeora el déficit hormonal y puede producir otros daños hipotalámicos.

TRASTORNOS INFLAMATORIOS E INFILTRANTES

Desde el punto de vista clínico, la sarcoidosis (cap. 89) afecta al sistema nervioso central en el 1-5% de los pacientes y hasta en el 16% de los pacientes en la autopsia. Sin embargo, la sarcoidosis aislada del sistema nervioso central es poco frecuente. Cuando la sarcoidosis implica al sistema nervioso central, afecta al hipotálamo en el 10-20% de los casos. Se pueden ver granulomas sarcoides en el hipotálamo, la hipófisis o el tallo, ya sea como un proceso infiltrante o como una lesión expansiva o compresiva.⁴ Las secuelas endocrinológicas más frecuentes son diversos grados de hipopituitarismo, diabetes insípida

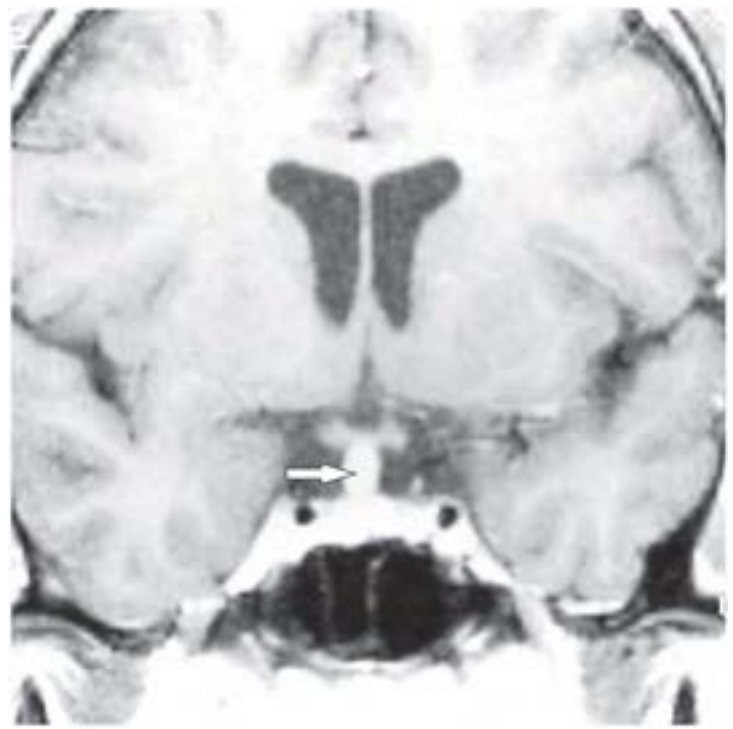


FIGURA 210-3. Tallo hipofisario engrosado en la histiocitosis de células de Langerhans. Imagen de resonancia magnética de una paciente con histiocitosis de células de Langerhans que se manifestó inicialmente con amenorrea, galactorrea y diabetes insípida. La flecha apunta al tallo hipofisario engrosado. (Reproducido con autorización de Purdy LP, Molitch ME. Sudden onset of diabetes insipidus in an adolescent. *Endocr Trends*. 1998;5:1-7.)

e hiperprolactinemia. La obesidad también puede ser consecuencia de la afectación hipotalámica por sarcoidosis. El examen del líquido cefalorraquídeo suele mostrar una pleocitosis, concentraciones elevadas de proteínas, valores bajos de glucosa y elevaciones variables de la enzima convertidora de la angiotensina. En un paciente con sarcoidosis aislada del sistema nervioso central, el diagnóstico puede resultar sumamente difícil de establecer y, a menudo, es necesaria una biopsia. El tratamiento con corticosteroides puede revertir, al menos parcialmente, los trastornos de la sed, pero los déficits en las hormonas de la adenohipófisis no suelen mejorar.

La histiocitosis de células de Langerhans (cap. 160) del hipotálamo puede producir diabetes insípida, diversos grados de hipopituitarismo e hiperprolactinemia.⁵ Es la causa más frecuente de diabetes insípida en niños. Esta infiltración suele engrosar el tallo hipofisario, pero puede provocar una lesión expansiva o compresiva del hipotálamo o la hipófisis (fig. 210-3). Se pueden ver lesiones osteolíticas en las radiografías de la mandíbula o la apófisis mastoides. El tratamiento consiste en cirugía, irradiación focal o quimioterapia con alquilantes y corticosteroides en dosis altas.

Otras enfermedades infiltrantes que pueden ocasionar una alteración progresiva en la regulación hipotalámica de la secreción de hormonas hipofisarias son la tuberculosis (cap. 308), los linfomas (caps. 176 y 177) y las enfermedades fúngicas (e-fig. 210-4).

ENFERMEDAD VASCULAR

Un aneurisma aumentado de tamaño (cap. 380) puede manifestarse como una lesión expansiva o compresiva en el área hipotalámico-hipofisaria, donde puede producir alteraciones del campo visual e hipopituitarismo. Los tumores y los aneurismas también pueden coexistir, y es fundamental una evaluación cuidadosa con una RM. El infarto vascular rara vez provoca una enfermedad hipotalámica, pero casi el 50% de los casos de hemorragia subaracnoidea (cap. 380) pueden asociarse con diversos grados de hipopituitarismo. La diabetes insípida es una complicación poco frecuente.

TRAUMATISMOS

Un traumatismo craneoencefálico (cap. 371) puede ocasionar una serie de trastornos hormonales que van desde la deficiencia aislada de ACTH hasta el panhipopituitarismo con diabetes insípida. Con lesiones frontales, el cerebro se desplaza hacia atrás, pero la hipófisis no puede moverse; como consecuencia, el tallo hipofisario sufre un arrancamiento, con la interrupción de los vasos porta. Los núcleos paraventricular y supraóptico y la eminencia media son especialmente afectados por microhemorragias, de ahí la elevada frecuencia de panhipopituitarismo con diabetes insípida. La mayoría de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico son hiperprolactinémicos, lo que, desde el punto de vista clínico, confirma que el principal sitio de la lesión es el hipotálamo o el tallo. Las concentraciones sanguíneas de hormona del crecimiento,

ACTH, TSH, LH y prolactina en realidad pueden estar elevadas. Posteriormente, estas concentraciones descienden, y luego la función hipofisaria puede volver a la normalidad o puede aparecer hipopituitarismo.⁶ En general, aproximadamente el 25% de los pacientes supervivientes padecen hipopituitarismo después de un traumatismo craneoencefálico importante, pero se observa un considerable daño hipotalámico, del tallo hipofisario o de la adenohipófisis en alrededor del 85% de los casos mortales. Las deficiencias en ACTH (y, por lo tanto, cortisol) pueden ser potencialmente mortales, por lo que las cifras de cortisol deberían controlarse cuidadosamente en las horas y días posteriores a un traumatismo cerebral grave.⁷ El hipocortisolismo debe tratarse con dosis de carga de glucocorticoides (cap. 32). Sin embargo, el hipopituitarismo no debería confundirse con alteraciones endocrinas prolongadas relacionadas con el estrés.

IRRADIACIÓN

La irradiación de todo el cerebro con frecuencia produce una disfunción hipotalámica, con alteraciones endocrinas y cambios de comportamiento resultantes. La pérdida de la función hipofisaria es tan frecuente que todos los pacientes que han sido sometidos a irradiación de sus áreas hipofisaria e hipotalámica deben ser vigilados periódicamente para detectar la anomalía más frecuente, que es la hiperprolactinemia, así como el hipopituitarismo, que aparece especialmente cuando la radioterapia se dirige al área hipotalámica.⁸ Sin embargo, tales deficiencias pueden ocurrir muchos años después, por lo que se recomiendan pruebas anuales hasta durante 20 años. La irradiación estereotáctica con bisturí de rayos γ y la radiación de haz externo de tumores hipofisarios y otros paraselares parecen conllevar un riesgo parecido de posterior hipopituitarismo.

Efectos de la enfermedad hipotalámica sobre la función hipofisaria

Las enfermedades hipotalámicas pueden ocasionar tanto hiperfunción como hipofunción hipofisaria de diversos grados de gravedad. Aunque las enfermedades graves pueden producir deficiencia absoluta de todas las hormonas, las enfermedades más leves pueden provocar alteraciones sutiles, como la pérdida del ciclo menstrual y la consiguiente amenorrea «hipotalámica» (cap. 223). Además, estas anomalías hipotalámicas pueden estar relacionadas entre sí. Un fenómeno bastante frecuente se produce cuando la hiperprolactinemia debida a una disfunción hipotalámica provoca un hipogonadismo hipogonadotrofo que puede ser revertido cuando se normalizan las concentraciones elevadas de prolactina. A menudo, la RM no muestra una lesión estructural, por lo que es, presumiblemente, una anomalía funcional la causante de la alteración de la regulación del neurotransmisor.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

La pérdida de la secreción normal de la hormona del crecimiento es la anomalía hormonal más frecuente provocada por una enfermedad hipotalámica estructural. Alrededor del 75% de los pacientes con deficiencia congénita idiopática de la hormona del crecimiento responden normalmente a la GHRH exógena, lo que implica que el problema es probablemente un trastorno de la regulación hipotalámica. Una forma infrecuente de deficiencia de la hormona del crecimiento se produce por una mutación en los receptores de GHRH. La deficiencia reversible idiopática de la hormona del crecimiento, que puede ser ocasionada por la falta de atención y afecto por los padres, se denomina síndrome de privación emocional o enanismo psicossocial (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal [cap. 132]). El trastorno de la regulación de la hormona del crecimiento probablemente se produce por alteraciones psicógenas en el equilibrio de los neurotransmisores necesarios para la secreción normal de GHRH y somatostatina. La restitución de la atención adecuada normaliza rápidamente la secreción de la hormona del crecimiento y el posterior crecimiento. El tratamiento de enfermedades generalizadas que también pueden disminuir la secreción de la hormona del crecimiento corregirá la anomalía del crecimiento. El tratamiento de niños y adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento se analiza en el capítulo 211.

GONADOTROPINAS

Hipogonadismo hipotalámico

La principal anomalía en el hipogonadismo hipotalámico es la disminución de la secreción de GnRH que afecta a la secreción de las gonadotropinas hipofisarias y la función gonadal.⁹ La causa puede ser congénita o adquirida. Según la edad de inicio, estas afecciones pueden manifestarse como un retraso en el desarrollo o una pérdida de la función gonadal del adulto. Las deficiencias hormonales pueden ser aisladas para la GnRH o afectar también a otras hormonas. La deficiencia primaria de la hormona del crecimiento es la causa más frecuente; algunos casos son idiopáticos, pero pueden estar implicadas mutaciones en los receptores de la GnRH. El daño estructural hipotalámico es la segunda causa más frecuente, pero una porción considerable de estas anomalías es ocasionada por la hiperprolactinemia y son reversibles si esta se corrige.

En niños con trastornos aislados de la GnRH y las gonadotropinas, el crecimiento y el desarrollo son normales hasta la pubertad, cuando no se produce el estirón esperado. Alrededor del 50% de los hombres con deficiencia de GnRH presentan criptorquidia, probablemente secundaria a la ausencia de gonadotropinas durante el desarrollo fetal. La lesión congénita más frecuente que produce una deficiencia de GnRH prepuberal es el síndrome de Kallmann, que afecta al 50% de los hombres y al 37% de las mujeres con

deficiencia aislada de gonadotropinas (v. anteriormente). En pacientes con deficiencia de GnRH, la reposición subcutánea de GnRH cada 2 h a través de una bomba portátil aumenta rápidamente la FSH y la LH, de modo que las concentraciones de testosterona se elevan a la normalidad, y se produce una espermatogenia normal. Abordajes similares en mujeres restablecen los ciclos ovulatorios en el 80% de los casos. En los hombres, se pueden obtener resultados comparables con una administración más práctica de gonadotropinas exógenas tres veces por semana. En pacientes con mutaciones de los receptores de la GnRH, el tratamiento con GnRH no tiene éxito. La reposición solo con testosterona provoca una androgenización adecuada, pero no aumenta el tamaño testicular ni genera espermatogenia.

La pérdida adquirida de la secreción de GnRH previamente normal en la edad adulta puede ser producida por un daño hipotalámico estructural (p. ej., un tumor), un cambio funcional sin una lesión anatómica detectable o una hiperprolactinemia. Para evaluar una posible enfermedad estructural está indicada una TC o una RM. La mayoría de los casos de hipogonadismo hipogonadotrofo funcional aparecen en mujeres, especialmente en relación con la pérdida de peso, el ejercicio excesivo con reducción de la grasa corporal, incluso si el peso corporal no cambia, el estrés psicógeno o la enfermedad generalizada, pero también se observan formas idiopáticas. Suele perderse la secreción pulsátil de gonadotropinas, pero la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH inyectada es normal. El aumento de peso y la reducción del ejercicio pueden restablecer la función gonadal normal. Además, la administración de leptina también puede restablecer la secreción pulsátil normal de gonadotropinas y la posterior ovulación, lo que confirma que la leptina ejerce una influencia mediadora fundamental sobre la función reproductora. La hiperprolactinemia posterior a la pubertad también puede disminuir la GnRH, así como la secreción pulsátil de LH y FSH, provocando de este modo una anovulación con oligomenorrea y amenorrea en las mujeres e impotencia e infertilidad en los hombres.

En la forma idiopática, no se produce la resolución espontánea. El tratamiento de la amenorrea hipogonadotrofa funcional idiopática se centra en la restitución de un estado estrogénico normal para promover el bienestar, evitar la osteoporosis y facilitar la ovulación.¹⁰ Los dos primeros habitualmente se pueden lograr con estrógenos cíclicos y progesterona (cap. 223), mientras que el último puede requerir tratamiento con clomifeno, GnRH o gonadotropinas. En los hombres, se pueden conseguir objetivos parecidos con testosterona, GnRH o gonadotropinas.

Hipergonadismo hipotalámico (pubertad precoz)

Se define la pubertad precoz cuando la pubertad comienza antes de los 8 años en las niñas o los 9 años en los niños. La pubertad precoz central (dependiente de GnRH) se caracteriza por cambios hormonales parecidos a los que ocurren en el momento de la pubertad normal, es decir, un aumento en la liberación pulsátil de LH, un aumento en la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH y un aumento en la secreción gonadal de esteroides. La seudopubertad precoz se produce por causas periféricas (gonadales o suprarrenales).

La base molecular de la pubertad precoz no está bien definida. Algunos pacientes presentan mutaciones activadoras de *KISS1* y *KISSR1*, y una mutación de pérdida de función en la *makorin ring finger protein 3* (*MKRN3*) también puede provocar una pubertad precoz central.¹¹ La pubertad precoz dependiente de GnRH puede relacionarse con la activación prematura del generador de pulsos de GnRH por una serie de lesiones, o también puede ser idiopática.

Los niños representan solo alrededor del 10% de los casos de pubertad precoz central, pero a menudo presentan causas subyacentes más graves. Por ejemplo, los hamartomas hipotalámicos representan aproximadamente el 40% de los niños con pubertad precoz central dependiente de GnRH, otro 30% son ocasionados por lesiones del sistema nervioso central, las enfermedades familiares representan aproximadamente el 25% de los casos y el resto son idiopáticos. El cuadro es bastante diferente en las niñas, en las que los hamartomas hipotalámicos representan solo alrededor del 15% de los casos, otras lesiones del sistema nervioso central el 14% y el síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa poliostótica [cap. 218]) el 6%; el 65% restante son idiopáticos.

El tratamiento de la pubertad precoz central dependiente de GnRH se basa en la extirpación quirúrgica del tumor o el tratamiento médico con un análogo de la GnRH de acción prolongada, ya sea como inyecciones mensuales o implantes anuales. Cuando se suspende el tratamiento en el momento de la pubertad normal, aumentan las concentraciones de esteroides sexuales, se presentan de nuevo los caracteres sexuales secundarios, aumenta el crecimiento y aparecen menstruaciones regulares de forma espontánea.

PROLACTINA

Hiperprolactinemia hipotalámica

Las lesiones hipotalámicas estructurales o infiltrantes pueden disminuir la cantidad de dopamina que llega a las células lactótropas y, por lo tanto, provocar una hiperprolactinemia moderada (habitualmente < 100 ng/ml).¹² Un adenoma hipofisario no secretor con prolongación supraselar extensa puede ocasionar una elevación de las cifras de prolactina que debe ser distinguida de un adenoma secretor de prolactina, que suele elevar los valores de prolactina de 5 a 50 veces más. En pacientes con tumores muy grandes, debería medirse la concentración de prolactina sin diluir y a una dilución 1:100 para evitar datos falsos. Una serie de fármacos, especialmente los antipsicóticos, pueden ocasionar una hiperprolactinemia, fundamentalmente al interferir en las catecolaminas centrales.

HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES

El hipotiroidismo hipotalámico (cap. 213) se debe a una lesión central que daña la secreción de TRH, habitualmente junto con la pérdida de otras hormonas.¹³ Ocurre con mucha menos frecuencia que las deficiencias hipotalámicas en la hormona del crecimiento y las gonadotropinas. Las causas moleculares del hipotiroidismo central consisten en mutaciones de los receptores de la TRH y del gen β de la TSH que codifica la glucoproteína β de la TSH. En estos pacientes, la TSH es menos biológicamente activa de lo normal, por lo que se fija peor a los receptores de la TSH.

El cribado prenatal solo con TSH (como se hace en áreas de EE. UU. e Inglaterra) no detectará a los niños lo suficientemente pronto como para evitar las secuelas neuropsiquiátricas del hipotiroidismo. El cribado tanto con T_4 como TSH, como se hace en los Países Bajos, ofrece la posibilidad de diagnosticar a estos niños pronto y quizás descubrir a otros recién nacidos con deficiencias hipofisarias potencialmente mortales.

El tratamiento se realiza con L-tiroxina (cap. 213), y los pacientes deberían ser controlados con concentraciones de tiroxina libre (T_4) en vez de con cifras de TSH.

HORMONA ADRENOCORTICÓTropa

Rara vez las lesiones hipotalámicas provocan una deficiencia de ACTH. Esta puede ser una anomalía aislada o acompañarse de deficiencias en otras hormonas hipofisarias. La causa más frecuente es la inhibición por glucocorticoides exógenos o endógenos, pero un traumatismo craneal o un trastorno hipofisario autoinmunitario también pueden ser causales. Está indicado el tratamiento con glucocorticoides, pero no el tratamiento con mineralocorticoides.

Efectos de la enfermedad hipotalámica sobre otras funciones neurometabólicas

Otras funciones que son reguladas, al menos en parte, por el hipotálamo comprenden la ingesta de alimentos, el metabolismo de los hidratos de carbono, la termorregulación, el sueño y el comportamiento.

ALTERACIONES EN LA INGESTA DE ALIMENTOS

Obesidad hipotalámica

La destrucción de la porción basomedial del hipotálamo puede inhibir el fenómeno de la saciedad, provocando de este modo una hiperfagia y una obesidad hipotalámica.¹⁴ Dada la situación de las lesiones, a menudo coexisten el hipopituitarismo y la diabetes insípida. No se ha demostrado que la obesidad observada en el pequeño número de pacientes con síndromes de Prader-Willi (cap. 220) y Laurence-Moon-Biedl-Bardet (cap. 220) sea producida por una disfunción hipotalámica.

Anorexia hipotalámica

Las lesiones bilaterales de los núcleos laterales del hipotálamo son muy infrecuentes y pueden destruir las fibras dopaminérgicas nigroestriadas que pasan por esta área, inhibir el apetito, aumentar el recambio periférico de noradrenalina e incrementar el índice metabólico. En comparación, los cambios hormonales observados en pacientes con anorexia nerviosa (cap. 206) se deben a la pérdida de peso, sin datos de que exista una anomalía hipotalámica primaria preexistente.

HIPERGLUCEMIA

La respuesta hipotalámica al estrés puede liberar hormona del crecimiento, ACTH y prolactina, que luego estimulan la gluconeogénesis, la lipólisis y la resistencia a la insulina, dando lugar a una elevación de las cifras de glucosa en la sangre. Esta respuesta hipotalámica también activa el sistema nervioso simpático, que libera catecolaminas que inhiben la secreción de insulina y estimulan la gluconeogénesis.

TERMORREGULACIÓN

Aunque la información sobre la temperatura corporal proviene de diversas señales de retroalimentación, todas ellas parecen converger en un conjunto común de neuronas en el área preóptica del hipotálamo. El hipotálamo anterior y el área preóptica contienen neuronas sensibles a la temperatura que responden a los cambios internos de temperatura iniciando las respuestas termorreguladoras que son necesarias para restablecer una temperatura constante. Las medidas que disipan el calor comprenden la vasodilatación cutánea, la sudación y el jadeo; las medidas que aumentan el calor corporal son el aumento de la producción metabólica de calor, los temblores y la vasoconstricción cutánea.

Los infrecuentes pacientes con lesiones del hipotálamo anterior pueden presentar hipotermia o hipertermia paroxística o mantenida, porque estas actividades termorreguladoras fallan. Algunos pacientes responden a los anticonvulsivos, lo que hace pensar que los cambios de temperatura son producidos por descargas similares a las convulsiones.

La poiquiloterminia es consecuencia de la incapacidad de disipar o generar calor para mantener constante la temperatura corporal frente a las diferentes temperaturas ambientales. Esta afección es provocada por lesiones bilaterales en el hipotálamo posterior y el mesencéfalo rostral, que son las áreas responsables de la integración final de los eferentes nerviosos termorreguladores. Los pacientes con esta afección no se molestan por los cambios de temperatura y, normalmente, no son conscientes de que tienen ese problema. En función de la temperatura ambiente, pueden presentar hipotermia o hipertermia potencialmente mortales.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

211

ADENOHIPÓFISIS

ROY E. WEISS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA

La hipófisis se encuentra en la silla turca, que es una parte del hueso esfenoides del cráneo. Está unida a la base del cerebro por un tallo, conocido como el infundíbulo, y está contenida en una cápsula que es continua con la duramadre, lo que la sitúa técnicamente fuera de la barrera hematoencefálica. La propia glándula está compuesta de dos partes, la adenohipófisis y la neurohipófisis. La adenohipófisis presenta tres componentes anatómicos: la parte distal (donde se encuentran las células secretoras de hormonas); la parte tuberal (que abraza al infundíbulo), y en los niños se puede apreciar una tercera estructura entre las dos, conocida como parte intermedia, que básicamente está ausente en la edad adulta. El infundíbulo contiene fibras nerviosas directas que se dirigen hacia la neurohipófisis y se comunica con la adenohipófisis a través de una red de vasos sanguíneos. El borde inferior de la hipófisis descansa en el suelo de la silla turca, y el borde superior se encuentra justo debajo del quiasma óptico. El crecimiento de la hipófisis en la parte inferior puede conducir a la erosión del suelo de la silla turca y a la invasión del hueso esfenoides y el seno esfenoidal, mientras que el seno cavernoso y la carótida se encuentran lateralmente. El crecimiento anómalo superior de la hipófisis explica los problemas visuales encontrados cuando la hipófisis aumenta de tamaño por un tumor, una hemorragia o una infiltración.

Es necesario conocer la irrigación y el drenaje de la hipófisis tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la enfermedad hipofisaria (fig. 211-1). Las arterias hipofisarias superior e inferior proporcionan el principal suministro arterial a la adenohipófisis y la neurohipófisis, respectivamente. Estos vasos son ramas de las arterias carótidas internas. La arteria hipofisaria superior forma el plexo primario del sistema porta hipofisario en el origen del infundíbulo. La sangre de este plexo fluye hacia abajo por los vasos porta. La parte distal recibe muy poca sangre de la carótida interna y, en cambio, es irrigada principalmente por el sistema venoso: largas venas porta desde el plexo y desde la neurohipófisis a través de vasos porta cortos. Esta anatomía permite que la parte distal se exponga a las hormonas del hipotálamo, la neurohipófisis y la circulación sanguínea general. La falta de aporte arterial directo a la parte distal la hace vulnerable a la isquemia secundaria a hipovolemia e hipotensión. El drenaje venoso de la adenohipófisis lo realizan las venas hipofisarias, y el de la neurohipófisis, las venas porta cortas e hipofisarias hasta el seno cavernoso. Este drena hacia los senos petrosos inferiores y luego hacia la vena yugular interna. A menudo, la lateralidad (tumor del lado izquierdo o derecho) de un pequeño tumor secretor de la adenohipófisis puede ser detectada midiendo las concentraciones de las hormonas en la sangre de los senos petrosos inferiores.

La hipófisis se forma tan pronto como en la quinta semana de crecimiento embrionario, cuando la bolsa de Rathke, que finalmente se convierte en la adenohipófisis, y el diencéfalo, que se transforma en la neurohipófisis, se mueven desde las regiones rostrales a las caudales. Después de 13 semanas de desarrollo, descansan en una posición similar a la encontrada en el recién nacido. El área de contacto entre la bolsa de Rathke y el diencéfalo da lugar a que las células presenten mayores rasgos epiteliales. En consecuencia, cuanto menos epiteliales, más «potentes desde el punto de vista hormonal» son estas células. La interacción entre el movimiento celular espacial y temporal es controlada mediante la expresión de factores de transcripción como *Sonic hedgehog* del ectodermo oral, así como de factores en dirección 3' que controlan la proliferación y la formación de la hipófisis. La familia Wnt de moléculas de señalización y la proteína morfógena ósea 4 (BMP4) son algunos de los factores que guían la proliferación y la especificación de los tipos de células hipofisarias. Existen cinco tipos de células hipofisarias maduras en la adenohipófisis: somatotropas (hormona del crecimiento); lactótropas (prolactina); tirótropas (tirotropina u hormona estimulante de la tiroides [TSH], gonadótropas (gonadotropinas u hormona luteinizante [LH] y hormona foliculoestimulante, FSH); y corticotropas (hormona adrenocorticotropa [ACTH]). El desarrollo temporoespacial de estos tipos de células maduras requiere una cascada de factores de transcripción y señalización (e-fig. 211-1).¹ La identificación de los factores necesarios para la diferenciación celular fue ayudada por el análisis de pacientes con deficiencias hormonales hipofisarias y la identificación del (los) gen(es) mutado(s) asociado(s) con la deficiencia. Varios tipos de células pueden necesitar el mismo factor, lo que conduciría a múltiples alteraciones hormonales, incluso si un solo factor está alterado o ausente.

PRUEBAS DE IMAGEN DE LA HIPÓFISIS

La indicación para obtener imágenes de la hipófisis se suele basar en la anamnesis, la exploración física y la evaluación de laboratorio del paciente. Se sospecha una lesión en la hipófisis cuando existen pruebas de una secreción excesiva o insuficiente de una o más de las hormonas hipofisarias o una alteración visual compatible con la interrupción del quiasma óptico. En ocasiones, sin embargo, no existe una sospecha previa de alteración hormonal o hipofisaria, pero la prueba de imagen se obtiene por una razón diferente (p. ej., un accidente de tráfico, dolores de cabeza o un efecto de masa intracerebral distinto del hipofisario), y un microadenoma hipofisario o una silla turca vacía es un hallazgo casual. Estos hallazgos se denominan «incidentalomas», que, de otro modo, habrían evitado la detección clínica, porque son asintomáticos o latentes.²

La resonancia magnética (RM) es el método radiológico preferido para la definición anatómica de la hipófisis y sus estructuras circundantes.³ La hipófisis normal mide menos de 1 cm de altura y un tumor pequeño (microadenoma) puede ser de tan solo 1 mm, por lo que se necesitan pruebas de imagen de alta calidad. Las imágenes sagitales y frontales son las más útiles (fig. 211-2). La calidad y la resolución de una imagen dependen de: 1) el grosor de los cortes obtenidos, generalmente de 2 mm; 2) la granulosidad de la imagen, que se relaciona con la fuerza del campo magnético, y 3) el tiempo de adquisición. Cuanto más largo sea el tiempo de adquisición, mejor será la calidad, pero es más probable que la imagen se vea influida por el artefacto de movimiento.

Las imágenes de RM se suelen obtener como imágenes ponderadas en T1 o T2. T1 (tiempo de relajación longitudinal) es el tiempo que tardan los protones en realinearse en el tejido cuando son estimulados por la interrupción del campo magnético por una radiofrecuencia externa. T2 (tiempo de relajación transversal) se produce cuando los protones se desfazan entre sí. Diferentes tejidos presentan distintas propiedades con T1 o T2. Por ejemplo, el líquido cefalorraquídeo es negro en las imágenes en T1 y blanco en las imágenes en T2. Para mejorar las imágenes, se puede usar un contraste intravenoso y obtener imágenes directamente después, porque la hipófisis normal generalmente se realza más que los tumores. Cuando no se recomienda el uso de un contraste, las imágenes en T2 pueden resultar útiles para distinguir la hipófisis normal de un tumor (fig. 211-3).

Existen pocas contraindicaciones para una RM, como dispositivos metálicos implantados (marcapasos, clips de aneurisma más antiguos, implantes cocleares y algunas válvulas cardíacas artificiales, y algunos implantes oculares) y pacientes inestables o que no colaboran. En esos casos, puede resultar útil una tomografía computarizada (TC) helicoidal con adquisición de imágenes sin contraste e inmediatamente después del contraste.

Las pruebas de imagen funcionales de la hipófisis todavía se encuentran en fase de desarrollo y no se recomiendan como herramienta de imagen sistemática. Sin embargo, existen varias modalidades que resultan más útiles cuando un tumor está segregando de forma activa una hormona. Son, por ejemplo, la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la espectroscopia de resonancia magnética (MRS). La PET se basa en que los tumores captan glucosa radiomarcada (¹⁸F-fluorodesoxiglucosa, FDG) o metionina (¹¹C-L-metionina), y esta captación se puede detectar con una TC simultánea para crear una imagen tridimensional de la posición del isótopo respecto a los puntos de referencia anatómicos. La MRS permite el análisis espectral junto con la RM para ver cambios en los valores máximos de *N*-acetilaspártato con el uso de ¹H.

Dado que el tratamiento de elección de la mayoría de los tumores hipofisarios no funcionantes sintomáticos es la extirpación quirúrgica (v. más adelante), las pruebas de imagen intraoperatorias permiten ahora al cirujano distinguir el tejido tumoral de

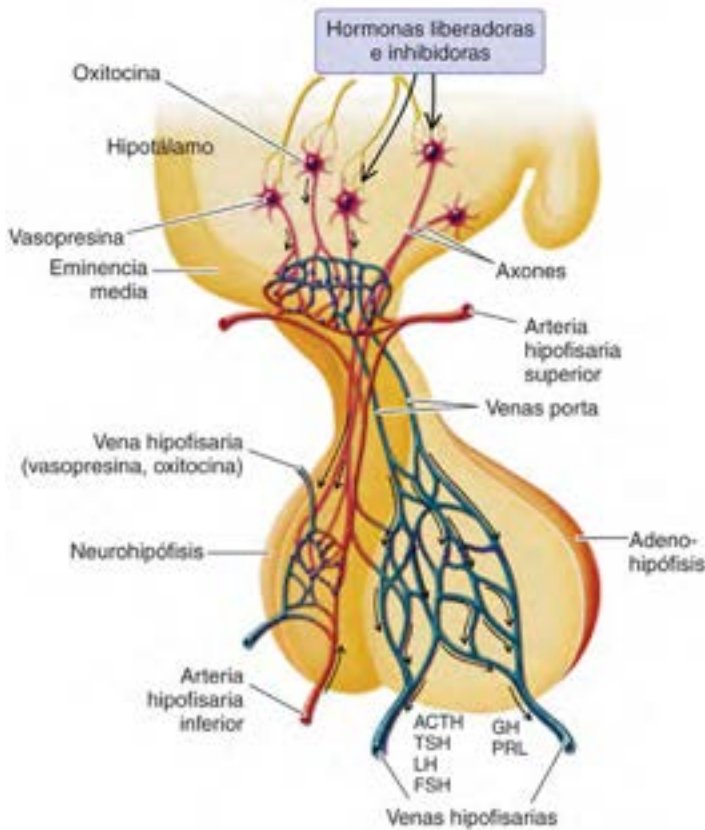


FIGURA 211-1. Las relaciones estructurales-funcionales, humorales, endocrinas y neuroendocrinas en la unidad hipotalámico-hipofisaria ponen de relieve la interdependencia singular e íntima de las estructuras nerviosas y la secreción hormonal con la circulación. Los cuerpos de las neuronas productoras de oxitocina y vasopresina situados en el hipotálamo envían axones a través del tallo hipofisario que terminan en la neurohipófisis, donde liberan oxitocina y vasopresina al interior de los vasos sanguíneos en la neurohipófisis. Las neuronas hipotalámicas que producen la hormona liberadora de la hormona del crecimiento, la hormona liberadora de corticotropina, la hormona liberadora de tirotropina y la hormona liberadora de gonadotropina envían sus axones a través de la eminencia media para terminar y liberar sus hormonas en la circulación porta hipofisaria. Esta red de vasos sanguíneos se encuentra en la eminencia media, que rodea el tallo hipofisario y penetra en el lóbulo anterior de la hipófisis. Estas neurohormonas hipotalámicas estimulan a las células sensibles de la adenohipófisis para que segreguen la hormona del crecimiento (GH), la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH), respectivamente. Las neuronas productoras de dopamina que alcanzan la eminencia media son responsables de la inhibición tónica de la secreción de prolactina (PRL) desde la adenohipófisis, mientras que la somatostatina liberada por las neuronas somatostatinérgicas inhibe la liberación de GH y TRH. (Tomado de Melmed S. *The Pituitary*. 3rd ed. London: Elsevier; 2011.)

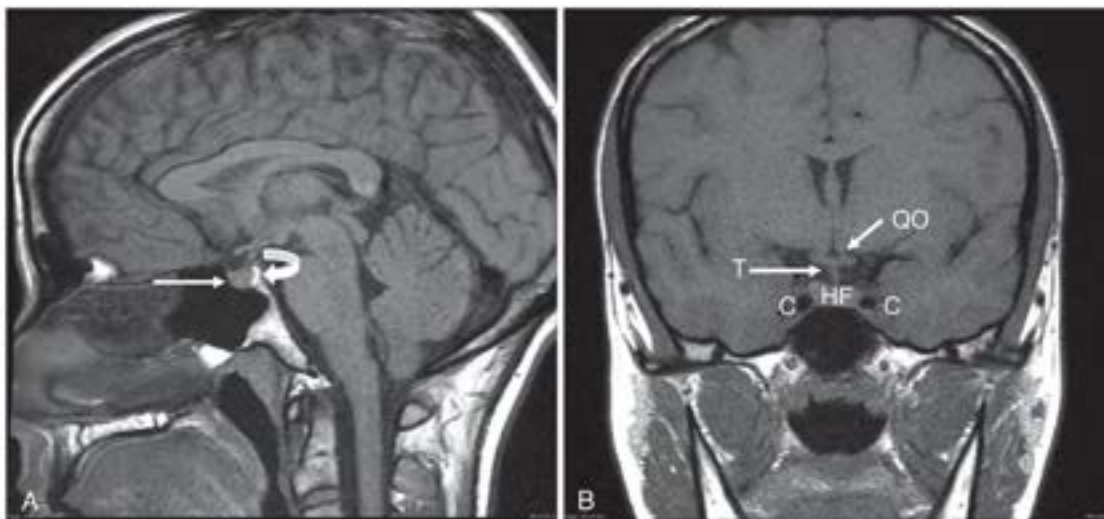


FIGURA 211-2. Imagen de resonancia magnética de una hipófisis normal. A. Corte sagital con contraste. Adenohipófisis normal (flecha larga), neurohipófisis (flecha curva). B. La imagen frontal después del contraste muestra una hipófisis (HF) y un tallo (T) que captan de manera homogénea. Obsérvense las arterias carótidas (C), fácilmente representadas por sus vacíos de flujo. El quiasma óptico (QO) corresponde a los pares craneales dentro de los senos cavernosos.

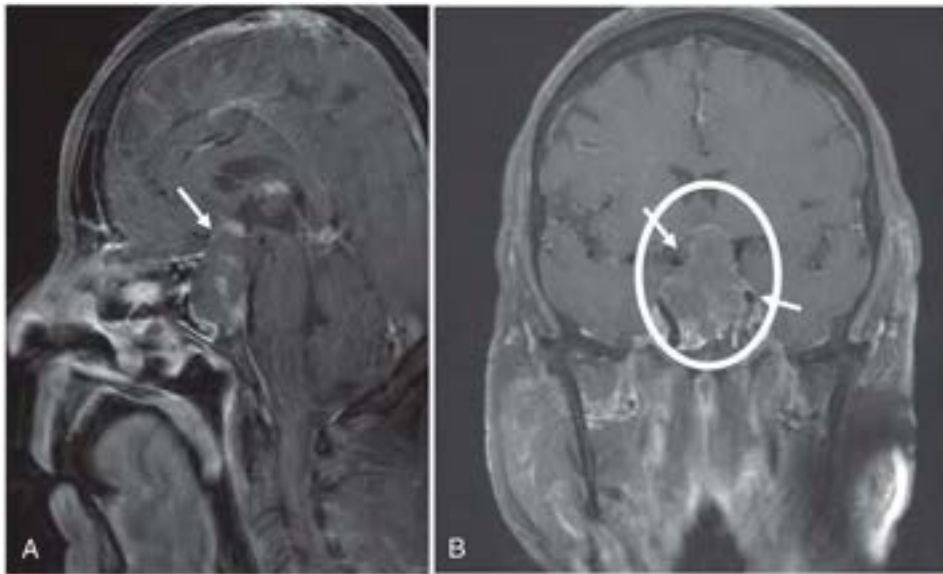


FIGURA 211-3. Imagen de resonancia magnética de un gran macroadenoma hipofisario. A. Corte sagital con contraste. Obsérvese la extensión del tumor (flecha) por debajo y por encima de la silla turca. B. Corte frontal con contraste. El gran tumor desplaza las arterias carótidas (flecha), erosiona el suelo de la silla turca y se extiende hacia los senos.

la hipófisis normal utilizando una técnica de contraste óptico que aprovecha la sobreexpresión de los receptores de folato en los adenomas hipofisarios. El uso de la RM intraoperatoria se ha probado en entornos limitados y es costoso.

REGULACIÓN DEL EJE HIPOFISARIO

Dado el gran número de efectos que las hormonas de la hipófisis ejercen sobre la fisiología y el metabolismo de todo el organismo, el exquisito control de la secreción hormonal viene regulado a través de numerosos circuitos de retroalimentación y otros estímulos, ya sea desde el hipotálamo o a un nivel más alto en el cerebro o en el medio ambiente. Las hormonas hipofisarias son reguladas y segregadas con una variación diurna muy reproducible y con secreción episódica superpuesta durante todo el día y la noche, y se ven influenciadas por el sueño y la vigilia (cap. 210). Por lo tanto, la medición de las concentraciones hormonales debe tener en cuenta la secreción episódica de las hormonas, y un solo punto en el tiempo puede no reflejar la actividad general del eje. Por ejemplo, el estrés y el dolor (aunque mínimo) de la flebotomía en sí misma podrían ser suficientes para provocar un aumento en la prolactina y el cortisol.

Un ejemplo de regulación del eje es la liberación de la hormona tiroidea por la tiroides bajo el control de la TSH de las células tirótrovas hipofisarias. Cuanta más TSH estimulan los receptores de TSH en las células tiroideas (tirocitos), más hormona tiroidea se libera. Luego, la hormona tiroidea retroalimenta a la hipófisis para disminuir la secreción de más TSH, lo que, a su vez, desactiva la liberación de hormona tiroidea por los tirocitos. Superpuesto a este proceso se encuentra el hipotálamo, que segrega hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y estimula la liberación de TSH. Sin embargo, la hormona tiroidea también proporciona retroalimentación al hipotálamo y, de forma independiente de la TSH, desactiva la secreción de TRH. Por lo tanto, las células tirótrovas de la hipófisis deben integrar la estimulación positiva de la TRH y, al mismo tiempo, la inhibición por las concentraciones de la hormona tiroidea para modular el grado de liberación de TSH. La historia aún no está completa, porque la dopamina y otros neurotransmisores de los centros del cerebro situados por encima del hipotálamo pueden estimular e inhibir la TRH, proporcionando así otro nivel de control sobre la secreción de hormona tiroidea. Se pueden describir mecanismos similares de control de retroalimentación de múltiples niveles para el cortisol de la glándula suprarrenal, así como otras hormonas hipofisarias como las gonadotropinas, la prolactina y la hormona del crecimiento. Conocer las bases de la regulación de los ejes hipotálamo-hipófisis-glándula endocrina diana es fundamental para el diagnóstico de las alteraciones en niveles específicos del eje mediante las pruebas de estimulación e inhibición utilizadas clínicamente para evaluar cada eje hipofisario.

No se comprende por completo la base molecular de los circuitos de retroalimentación negativos descritos anteriormente. En resumen, la unión de la hormona a su receptor análogo da lugar a un cambio conformacional del complejo receptor-hormona y se incorpora un cofactor del medio citoplásmico o nucleoplásmico. A continuación, el cofactor puede servir como: 1) un coactivador que presenta actividad de histona desacetilasa y permite deshebrar el ADN y la transcripción del gen sensible a la hormona, o 2) un correpressor que desactiva el gen.

HIPOPITUITARISMO

BIOPATOLOGÍA

El hipopituitarismo es una enfermedad en la que existe una deficiencia de una o más hormonas hipofisarias.⁴ La prevalencia se sitúa entre 290 y 455 casos por millón, con una incidencia de 42 casos por millón por año. Resulta útil clasificar el hipopituitarismo en

TABLA 211-1 CAUSAS CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS DE HIPOPITUITARISMO

ANOMALÍAS EMBRIOPÁTICAS CONGÉNITAS

Anencefalia
Anomalías de la hendidura de la línea media: displasia septoóptica, encefalocele basal, labio leporino y paladar hendido
Aplasia hipofisaria
Síndrome de Kallmann (anomalía de la GnRH con anosmia)

ANOMALÍAS ADQUIRIDAS

Tumores: adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, disgerminomas, meningiomas, gliomas, tumores metastásicos, hamartomas, quistes de la hendidura de Rathke
Irradiación
Traumatismos: cirugía, traumatismo contuso externo
Síndrome de la silla turca vacía
Vasculares
Apoplejía hipofisaria
Síndrome de Sheehan
Aneurisma de la carótida interna
Vasculitis
Hemorragia subaracnoidea
Enfermedades inflamatorias e infiltrantes
Sarcoidosis
Histiocitosis de células de Langerhans (histiocitosis X, granuloma eosinofílico)
Tuberculosis, sífilis
Meningitis
Hipofisitis linfocítica, infundibulohipofisitis
Trastornos metabólicos
Hemocromatosis
Amiloidosis
Enfermedad grave
Desnutrición
Anorexia nerviosa
Marginación psicosocial
Idiopática

GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

dos categorías principales: congénito (con causas genéticas conocidas y desconocidas) y adquirido (tabla 211-1). Aunque los tipos congénitos pueden suponer la deficiencia de una o varias hormonas hipofisarias, los tipos adquiridos de hipopituitarismo suelen afectar de manera simultánea a más de una de las hormonas hipofisarias. El panhipopituitarismo se refiere a una anomalía en todas las líneas hormonales hipofisarias. Además de las anomalías congénitas y adquiridas, el hipopituitarismo puede deberse a un trastorno hipotalámico. Las manifestaciones clínicas de diabetes insípida e hipopituitarismo suelen indicar defectos combinados hipotalámicos e hipofisarios. Además, la presencia de hiperprolactinemia indica la interrupción de la inhibición dopaminérgica hipotalámica de la prolactina y puede ser el resultado de defectos hipotalámicos.

Las anomalías congénitas se suelen observar poco después del parto, cuando las consecuencias de la ausencia de una hormona hipofisaria se hacen evidentes debido al retraso del crecimiento o la falta de desarrollo. El hipopituitarismo adquirido suele

manifestarse antes en mujeres en edad de procrear, porque cualquier alteración en el medio hipotalámico-hipofisario probablemente se traducirá en una alteración del ciclo menstrual. La menstruación normal requiere la coordinación de múltiples hormonas, que son exquisitamente sensibles a los cambios en las hormonas hipofisarias. Los hombres de todas las edades y las mujeres que han superado la edad de procrear suelen presentar hipopituitarismo durante varios años antes de que se realice el diagnóstico. En tales pacientes, los síntomas pueden ser indefinidos y no reconocidos durante muchos años después del inicio del hipopituitarismo.

En los siguientes párrafos se encuentra una descripción clínica de cada deficiencia hormonal. Aunque la deficiencia de la hormona del crecimiento puede existir hasta en el 60% de los pacientes con hipopituitarismo, no es probable que dicha deficiencia en un adulto ocasione síntomas tan llamativos como la talla baja que se observa en los niños. Cuando son deficientes múltiples hormonas, las manifestaciones en la edad adulta pueden ser tan sutiles como cambios cutáneos, disminución del funcionamiento sexual, disminución de la masa muscular y aumento de la masa grasa.

Se han comunicado anomalías genéticas en todos los niveles del eje hipotalámico-hipofisario, como defectos en los factores hipotalámicos, en los receptores para los factores hipotalámicos y en los genes para las hormonas hipofisarias. Estos pacientes presentan una insuficiencia congénita de una función hipofisaria específica que se manifiesta con anomalías de crecimiento de inicio precoz, pubertad tardía o hipotiroidis-

mo. Las anomalías en los genes que codifican la hormona específica casi siempre se traducen en una baja concentración sérica de la hormona, y factores como los genes *PIT1* y *PRO1* pueden dañar la diferenciación de las células hipofisarias. Además, el receptor de la hormona hipofisaria en las respectivas glándulas puede ser defectuoso, lo que ocasiona una resistencia a la acción de las hormonas hipofisarias. Por último, las anomalías genéticas en el gen que codifica la hormona o el receptor de la hormona pueden provocar una intensa deficiencia hormonal.

Los defectos adquiridos, como un tumor, en concreto un macroadenoma en la silla turca, son la causa más frecuente de hipopituitarismo. El aumento del tamaño del tumor dentro de los límites de la silla turca ósea puede comprimir las células hipofisarias normales e impedir su funcionamiento. La irradiación de la hipófisis, los infartos hipofisarios, intervenciones quirúrgicas y enfermedades infiltrantes pueden alterar el funcionamiento normal de la hipófisis. Además de estos daños estructurales de las células, también puede producirse una disfunción de las mismas en la desnutrición, en las enfermedades graves y en trastornos psiquiátricos.

El diagnóstico de hipopituitarismo en pacientes con masas hipofisarias secretoras o no secretoras suele implicar una combinación de análisis de sangre basales y tras estimulación (tabla 211-2). Si bien existen varias pruebas disponibles, cada una tiene ventajas y desventajas, y la elección de la prueba puede depender de la edad del paciente y la situación clínica. A veces se pueden realizar múltiples pruebas si los resultados de una prueba son dudosos. El tratamiento consiste en la reposición de las hormonas deficientes (tabla 211-3).⁵

TABLA 211-2 PRUEBAS DE INSUFICIENCIA HIPOFISARIA

HORMONA	PRUEBA	INTERPRETACIÓN
Hormona del crecimiento (GH)	<p><i>Prueba de tolerancia a la insulina:</i> se administra insulina regular (0,05-0,15 U/kg) por vía i.v., y se extrae sangre a los -30, 0, 30, 45, 60 y 90 min para la medición de la glucosa y la GH</p> <p><i>Prueba de arginina-GHRH:</i> bolo i.v. de GHRH 1 µg/kg seguido de una infusión de 30 min de L-arginina (0,5 g/kg hasta 30 g)</p> <p><i>Prueba del glucagón:</i> 1 mg i.m. con medición de la GH a los 0, 60, 90, 120, 150 y 180 min</p> <p><i>Prueba de arginina-L-dopa:</i> L-dopa 500 mg p.o. al inicio de arginina 30 g en infusión i.v. de una solución al 10% durante 30 min, muestra de sangre a los 30, 60, 90, 120 min</p>	<p>Si aparece hipoglucemia (glucosa < 40 mg/dl), la GH debería aumentar a > 5 µg/l*</p> <p>La respuesta normal es una GH > 4,1 µg/l</p> <p>La respuesta normal es una GH > 3 µg/l</p> <p>La respuesta normal es una GH > 1,5 µg/l</p>
Hormona adrenocorticotropa (ACTH)	<p><i>Prueba de tolerancia a la insulina:</i> se administra insulina regular (0,05-0,15 U/kg) por vía i.v., y se extrae sangre a los -30, 0, 30, 45, 60 y 90 min para la medición de la glucosa y el cortisol</p> <p><i>Prueba de la CRH:</i> 1 µg/kg de CRH ovina i.v. a las 08:00, con muestras de sangre extraídas a los 0, 15, 30, 60, 90 y 120 min para la medición de la ACTH y el cortisol</p> <p><i>Prueba de estimulación con ACTH:</i> ACTH₁₋₂₄ (cosintropina), 0,25 mg i.m. o i.v. Se mide el cortisol a los 0, 30 y 60 min</p>	<p>Si aparece hipoglucemia (glucosa < 40 mg/dl), el cortisol debería aumentar en > 7 µg/dl o a > 20 µg/dl</p> <p>En la mayoría de las personas normales, la ACTH basal aumenta de 2 a 4 veces y alcanza un máximo (20-100 pg/ml). Las respuestas de la ACTH pueden encontrarse retrasadas en casos de disfunción hipotalámica. Las concentraciones de cortisol suelen alcanzar los 20-25 µg/dl</p> <p>Una respuesta normal consiste en un cortisol > 18 µg/dl. En la sospecha de deficiencia hipotalámico-hipofisaria, una prueba con una dosis baja (1 µg) puede ser más sensible</p>
Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	<i>Pruebas funcionales tiroideas basales:</i> T ₄ libre, T ₃ libre, TSH	Concentraciones bajas de hormona tiroidea libre en el contexto de concentraciones de TSH que no aumentan de forma adecuada
Hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH)	<i>Concentraciones basales de LH, FSH, testosterona, estrógenos</i>	En mujeres posmenopáusicas, la LH y la FSH basales deberían estar aumentadas. Concentraciones bajas de testosterona junto con cifras bajas o normales de LH y FSH son compatibles con deficiencia de gonadotropinas

*Los valores se establecen con análisis policlonales.

CRH, hormona liberadora de corticotropina; GHRH, hormona liberadora de la hormona del crecimiento; i.m., vía intramuscular; i.v., vía intravenosa; p.o., vía oral; T₃, triyodotironina; T₄, tiroxina.

TABLA 211-3 TRATAMIENTO DE REPOSICIÓN HORMONAL EN EL HIPOPITUITARISMO*

EJE HIPOFISARIO	REPOSICIONES HORMONALES
Hormona del crecimiento (GH)	En niños, GH (0,25 mg/kg) s.c. al día. En adultos, GH (0,3-1,2 mg) s.c. al día. Ajuste la dosis para alcanzar concentraciones de IGF-1 en la parte media a superior del intervalo normal. Las mujeres que reciben estrógenos orales requieren dosis más altas
Prolactina	Ninguna
Hormona adrenocorticotropa-cortisol	Hidrocortisona (10-15 mg p.o. cada mañana; 5-10 mg p.o. cada tarde) o prednisona (2,5 mg p.o. cada mañana; 2,5 mg p.o. cada tarde). Dosis ajustada según la clínica. Dosis de carga: 50-75 mg de hidrocortisona i.v. cada 8 h
Hormona estimulante de la tiroides-tiroides	L-tiroxina (0,075-0,15 mg) p.o. al día
Gonadotropinas-gónadas	Para estimular la ovulación en mujeres se pueden usar FSH y LH (o hCG). Para estimular la espermatogénesis en hombres se puede usar hCG sola o con FSH En los hombres, enantato de testosterona (100-300 mg) i.m. cada 1-3 semanas o ciclopentilpropionato de testosterona (100-300 mg) i.m. cada 1-3 semanas. También se pueden usar parches transdérmicos de testosterona (5 mg al día). Gel de testosterona 5-10 g al día En las mujeres, estrógenos conjugados (0,625-1,25 mg) p.o. los días 1-25 de cada mes, en ciclos con acetato de medroxiprogesterona (5-10 mg) p.o. los días 15-25 de cada mes. También se pueden usar anticonceptivos orales de baja dosis También existen parches transdérmicos con estrógenos
Neurohipófisis	Desmopresina, 0,05-0,2 ml (5-20 µg) por vía intranasal una o dos veces al día, o comprimidos (0,1-0,4 mg cada 8-12 h) o 0,5 ml (2 µg) s.c.

*El tratamiento de reposición viene determinado por los tipos de deficiencias hormonales y por las circunstancias clínicas. En cada caso, los preparados y las dosis recomendadas son representativos, pero deben ser ajustados para pacientes individuales. También existen otros preparados hormonales.

FSH, hormona estimulante del folículo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; hCG, gonadotropina coriónica humana; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1; i.m., vía intramuscular; LH, hormona luteinizante; p.o., vía oral; s.c., vía subcutánea.

Hipofisitis

La inflamación de la hipófisis se conoce como hipofisitis y, desde el punto de vista clínico, puede ser clasificada como hipofisitis primaria cuando la inflamación aislada de la hipófisis no se asocia con otros procesos inflamatorios, infecciones o medicamentos. Desde el punto de vista histológico, la hipofisitis linfocítica es la forma más frecuente y aparece con una frecuencia 3 veces mayor en las mujeres, normalmente en la cuarta década. Antes se pensaba que la hipofisitis linfocítica inflamatoria estaba relacionada principalmente con el final del embarazo o los primeros meses después del parto; sin embargo, se han descrito unos pocos casos en hombres y niños. Los otros tipos histológicos, hipofisitis granulomatosa y xantomatosa, no se asocian con el embarazo, aunque son más frecuentes en las mujeres. La forma menos frecuente, la hipofisitis linfoplasmocítica o relacionada con la IgG4, aparece en hombres en una proporción de 2:1 y, habitualmente, se manifiesta en la séptima década. Además, los casos de hipofisitis relacionada con la IgG4 suelen presentar afectación de otros órganos. Se desconoce la etiología de cualquiera de las formas de hipofisitis, y aún no se ha identificado con claridad un autoantígeno en la hipófisis.⁶

Los pacientes con hipofisitis suelen presentar cefaleas y deficiencias múltiples de hormonas de la adenohipofisis. En la mitad de los pacientes se observa diabetes insípida (cap. 212), y la mayoría presentan una hiperprolactinemia leve asociada. Normalmente, el diagnóstico no puede ser confirmado solo con pruebas de imagen. Una RM no puede diferenciar de manera fiable una hipofisitis de un adenoma hipofisario, pero la hipofisitis suele ocasionar una hiperplasia hipofisaria difusa, tamaño normal de la silla turca y engrosamiento de la línea media del tallo. Se puede realizar el diagnóstico en función de las características radiológicas y clínicas durante o justo después del embarazo, o si existe un antecedente próximo de uso de fármacos anti-CTLA-4 varios meses antes del inicio de los síntomas (dolores de cabeza y debilidad). Sin embargo, el diagnóstico definitivo se suele realizar mediante biopsia. Puede estar indicada la cirugía cuando se necesita una biopsia para el diagnóstico, cuando la anamnesis no está clara o si existe un efecto de masa. Es imprescindible realizar pruebas cuidadosas de función hipofisaria incluso en pacientes que no son sometidos a cirugía, porque, de lo contrario, podrían morir por una insuficiencia corticosuprarrenal sin diagnosticar. El pronóstico no está claro, pero tanto las anomalías estructurales como funcionales pueden, en ocasiones, resolverse de manera espontánea. Los glucocorticoides en dosis fisiológicas pueden tener un efecto directo sobre la invasión linfocítica en la hipofisitis linfocítica, pero no existen ensayos prospectivos de tratamiento de esta enfermedad bastante infrecuente.

Apoplejía hipofisaria

La lesión hipofisaria puede ser en forma de hemorragia, infarto o ambos. Cuando se produce un infarto hemorrágico repentino y, a veces, muy grave en la hipófisis, se define como apoplejía. El conjunto de síntomas de dolor de cabeza, vómitos, deficiencia visual y alteración de la conciencia con inestabilidad hemodinámica no es específico de la apoplejía hipofisaria, pero suscita sospechas para el diagnóstico (tabla 211-4). A menudo, esta gravísima presentación constituye la primera manifestación de un posible tumor hipofisario. La hemorragia y el infarto asintomáticos en un tumor hipofisario pueden aparecer en el 10-25% de los pacientes, pero la apoplejía verdadera ocurre solo en el 2-10% de los pacientes con tumor hipofisario.

El síntoma de presentación más frecuente, la cefalea, puede manifestarse de forma variable desde cefaleas retroorbitarias hasta temporales unilaterales o bilaterales durante la fase aguda de la apoplejía. A medida que se resuelve el infarto hemorrágico, a menudo el paciente queda con hipopituitarismo.

Determinadas enfermedades predisponen a un paciente a una apoplejía hipofisaria (tabla 211-5). Aunque todos los tumores hipofisarios grandes corren el riesgo de sufrir un infarto hemorrágico, ciertos tumores hipofisarios funcionales, como los de la enfermedad de Cushing o la acromegalia, pueden ser especialmente propensos. Casi el 25% de todos los pacientes con apoplejía padecen una hipertensión tratada de forma insuficiente.

Los principales síntomas y consecuencias de la apoplejía se deben al aumento de la presión dentro de las paredes óseas de la silla turca en la que se encuentra la hipófisis. Un aumento repentino en el contenido de la silla, debido a sangre y edema, produce un aumento de la presión. Esta mayor presión y la irritación meníngea son responsables de

los síntomas neurológicos descritos en la tabla 211-4, como la mayor presión en el seno cavernoso y las parálisis de los pares craneales, así como la hemianopsia bitemporal. La extravasación de sangre al espacio subaracnoideo provoca una irritación meníngea.

DIAGNÓSTICO

Para evitar la muerte o el deterioro neurológico irreversible es imprescindible un reconocimiento rápido de los pacientes que presentan la tríada de cefalea, vómitos y trastornos visuales. La evaluación clínica debería comenzar con una anamnesis concienzuda obtenida del propio paciente, si está lo suficientemente consciente como para proporcionarla, o de los familiares. Un antecedente de un tumor hipofisario debería suscitar la sospecha de una apoplejía. Puede resultar útil la presencia de otras alteraciones más sutiles asociadas con la disfunción hipofisaria (funcionamiento insuficiente de los sistemas tiroideo, suprarrenal o gonadal). La clave para el diagnóstico es la evaluación radiológica urgente. Las imágenes de RM ponderadas en T2 son la prueba de elección y deberían obtenerse de forma urgente en todos los pacientes con síntomas visuales. Una TC puede resultar útil cuando una RM no está disponible o no es posible. Puede resultar útil la medición urgente de la bioquímica sanguínea, incluidos los electrolitos, la función renal, la función hepática, el hemograma completo con plaquetas y el tiempo de protrombina. Dado que más del 80% de los pacientes presentarán una disfunción endocrina, puede resultar útil la medición urgente de T₄ libre, TSH, prolactina y cortisol aleatorio. Otras hormonas hipofisarias, como LH, FSH, estradiol o testosterona, hormona del crecimiento e IGF-1, están disponibles de forma menos rápida y son menos útiles (y menos importantes en el diagnóstico y abordaje iniciales). El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) no suele resultar diagnóstico y es innecesario si el diagnóstico de apoplejía es seguro. Sin embargo, si existe una hemorragia en el LCR como consecuencia de la apoplejía, se pueden ver eritrocitos, así como una concentración elevada de proteínas y xantocromía.

El diagnóstico diferencial de la apoplejía hipofisaria debería incluir otras afecciones que provocan síntomas de cefalea, vómitos, trastornos visuales e inestabilidad hemodinámica, como infecciones (meningitis [cap. 384]), trombosis del seno cavernoso (cap. 385), migrañas (cap. 370), hemorragia del quiste de Rathke (cap. 380) e hipermesis gravídica (cap. 226). Cada una de estas afecciones es en sí misma una urgencia médica que requiere un tratamiento específico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento inicial consiste en la estabilización de la situación hemodinámica con bolos intravenosos de NaCl al 0,9% para mantener una perfusión tisular normal, habitualmente acompañados de glucocorticoides parenterales en dosis altas (100 mg de hidrocortisona cada 8 h por vía intravenosa). Aunque el 80% de los pacientes presentan un hipopituitarismo residual después de la apoplejía (con o sin descompresión quirúrgica), algunos pacientes no muestran signos ni síntomas inmediatos de hipopituitarismo. Además, se han descrito casos de apoplejía recidivante. Se debería obtener una RM de la hipófisis a intervalos de 3 a 6 meses hasta que la anatomía sea estable y, luego, anualmente durante 5 años. Un mes después del alta hospitalaria y la recuperación del episodio agudo, deberían repetirse las pruebas endocrinas para determinar si persiste la alteración endocrina. La repetición de las pruebas confirmará si el paciente necesita permanecer en tratamiento de reposición hormonal de por vida.

TABLA 211-5 SITUACIONES PREDISONENTES ASOCIADAS CON UNA APOPLEJÍA HIPOFISARIA

Tumor hipofisario
Macroadenoma hipofisario no funcionante
Determinados tumores funcionantes
Hipertensión y/o hipotensión
Cirugía
Cirugía cardíaca (circulación extracorpórea; injertos de revascularización coronaria)
Intervenciones importantes de traumatología
Fármacos
Cabergolina
Bromocriptina
Pruebas de estimulación endocrina (estimulación de la hormona liberadora de tirotropina; prueba de tolerancia a la insulina)
Anticoagulantes
Estrógenos
Traumatismo craneoencefálico
Embarazo y parto (cuando se produce una hemorragia e hipovolemia considerables, llamado síndrome de Sheehan)
Infecciones
Dengue
Hipofisitis
Radioterapia
Diabetes, mal controlada
Anemia drepanocítica

TABLA 211-4 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE APOPLEJÍA HIPOFISARIA

SÍNTOMA	INCIDENCIA
Cefalea	95%
Vómitos	70%
Alteraciones de la visión:	
Defecto del campo visual	64%
Disminución de la agudeza visual	52%
Diplopía (PC III, IV, V y VI)	
Hemiplejía	Infrecuente
Meningismo	Infrecuente
Hipotensión (choque cardiovascular)	95%

PC, pares craneales.

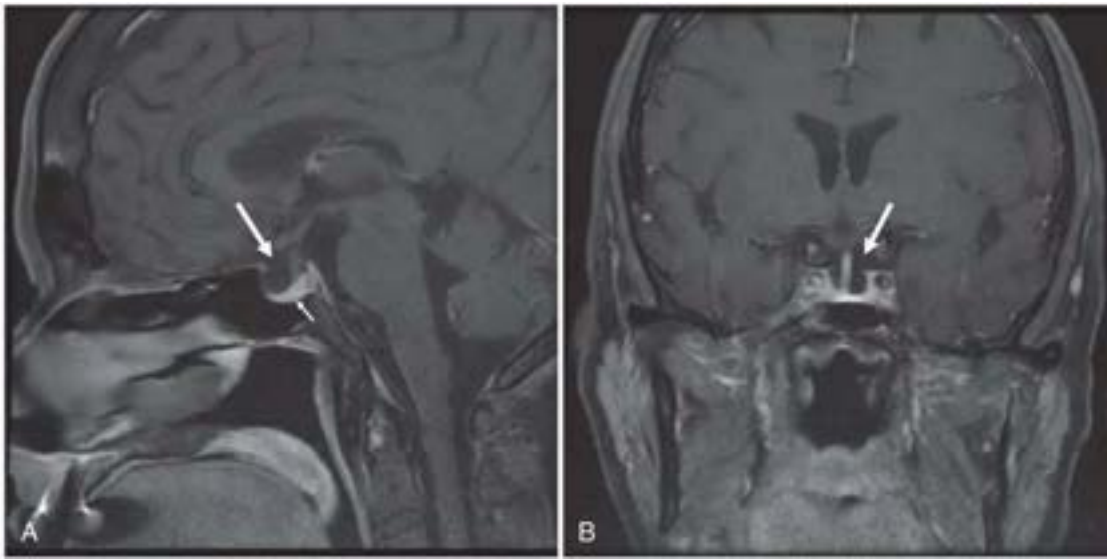


FIGURA 211-4. Imagen de resonancia magnética de una silla turca vacía. A. Corte sagital con contraste. Obsérvese el vacío en la silla turca (flecha grande) con compresión de la hipófisis normal contra la silla turca (flecha pequeña y delgada). B. Corte frontal con contraste. La silla turca está rellena de líquido cefalorraquídeo y aparece como vacía.

Silla turca vacía

La silla turca vacía es un diagnóstico radiológico que se refiere a la observación en las pruebas de imagen de la presencia de LCR en la silla turca acompañado de una hipófisis aplanada (fig. 211-4). Se suele observar como un hallazgo fortuito cuando se realiza una RM o una TC del cráneo debido a problemas no relacionados con la hipófisis. Puede ser primaria o adquirida cuando un defecto en el diafragma de la silla permite que la membrana aracnoidea se hernie al interior de la silla. Si la hernia ha estado presente durante años, la silla se agranda, probablemente debido a la exposición persistente a la presión intracraneal. La silla turca vacía primaria es más frecuente en mujeres y puede ir acompañada de una hipertensión intracraneal benigna (caps. 180 y 370). La función hipofisaria suele ser normal, pero alrededor del 10% de los pacientes presentan una hiperprolactinemia leve, probablemente debido al estiramiento del tallo hipofisario. Los pacientes con una silla turca vacía adquirida pueden tener antecedentes de infarto hipofisario, cirugía o irradiación. Una vez que se realiza el diagnóstico de silla turca vacía y el paciente se encuentra asintomático, no es necesario medir las concentraciones hormonales a menos que se sospeche una alteración clínica relacionada con la hipófisis. Dado que la función hipofisaria suele ser normal, no es necesario ningún tratamiento específico. Sin embargo, ante cualquier posible sospecha de hipopituitarismo, se debería realizar un estudio, como se describe anteriormente.

Otras causas de hipopituitarismo

En la desnutrición grave se pueden ver alteraciones hipofisarias de causa funcional (cap. 203). Esto puede ocurrir en pacientes graves que se encuentran en un estado de privación calórica intensa o con anorexia nerviosa (cap. 206). En ambos ejemplos, es probable que existan mecanismos centrales (hipotalámicos y superiores) y mediadores moleculares (p. ej., caquexinas y factor de necrosis tumoral) que inhiben la liberación de hormonas hipofisarias. Por lo general, esta forma de hipopituitarismo es reversible cuando mejora la situación calórica. El depósito y la infiltración de la proteína amiloide en la amiloidosis (cap. 179) o de hierro en la hemocromatosis (cap. 201) pueden provocar hipopituitarismo.

TUMORES HIPOFISARIOS

BIOPATOLOGÍA

La proliferación clonal de los diferentes tipos de células en la hipófisis da lugar a la formación de tumores. Aunque la base molecular de esta proliferación clonal no se comprende bien, desde el punto de vista clínico los tumores hipofisarios se clasifican como «funcionantes», lo que significa que producen una o más hormonas en exceso, o «no funcionantes», lo que significa que no producen un exceso de hormonas en la sangre.⁷ Dado que la mayoría de los tumores funcionantes no responden adecuadamente a la retroalimentación fisiológica debido a su naturaleza oncológica, suelen segregar un exceso de hormona(s) que produce(n) una serie de síndromes clínicos que describiremos. No es raro que la confirmación de la naturaleza secretora del tumor hipofisario se realice en el momento de la extirpación cuando el anatomopatólogo quirúrgico, según la inmunquímica, demuestra la inmunoreactividad de una(s) hormona(s) en el tumor. Sin embargo, no todos los tumores positivos desde el punto de vista inmunohistoquímico dan lugar a concentraciones excesivas de la hormona en la sangre. Se desconoce el motivo exacto, pero puede producirse cuando un defecto en el procesamiento intracelular de la hormona inhibe la liberación de esa hormona. No obstante, el de tumor hipofisario funcionante es un diagnóstico realizado desde el punto

de vista clínico y basado en pruebas de estimulación, como se analiza a continuación. Los cinco tipos de células dan lugar a diferentes adenomas hipofisarios. Las prevalencias comunicadas difieren entre las grandes series quirúrgicas, que representan solo pacientes que son sometidos a cirugía en lugar de ser tratados con tratamiento médico.

Es probable que los prolactinomas, que pueden representar hasta el 50% de los tumores hipofisarios, se formen cuando la proliferación de las células lactótropas produce un exceso de prolactina que da lugar a galactorrea e hipogonadismo. Las células somatotropas que producen la hormona del crecimiento, las corticotropas que producen la ACTH y las gonadótropas que producen la LH y la FSH representan en conjunto del 10 al 20% de los adenomas. Los tumores no funcionantes, que fundamentalmente provocan un efecto de masa o hipopituitarismo, representan del 10 al 25%. El tamaño del tumor suele ser proporcional a la cantidad de hormona que produce cuando está en funcionamiento. Según la gravedad de la alteración clínica ocasionada, ciertos tumores suelen ser diagnosticados más pronto y, por lo tanto, suelen ser más pequeños en el momento del diagnóstico que otros. Por ejemplo, los gonadotropinomas suelen ser diagnosticados como macroadenomas, porque sus síntomas suelen ser más sutiles que los de los tumores secretores de TSH, cuyos síntomas se manifiestan pronto y, por ello, suelen ser más pequeños en el momento del diagnóstico. Además de en funcionantes y no funcionantes, los tumores se clasifican por su anatomía según las pruebas de imagen: los microadenomas tienen menos de 10 mm de diámetro, frente a los macroadenomas, que tienen más de 10 mm de diámetro (y normalmente con extensión fuera de la silla).

Los adenomas hipofisarios son monoclonales y pueden ser localmente invasivos, pero rara vez son malignos. Las mutaciones somáticas que ocasionan la mayoría de los tumores hipofisarios siguen siendo desconocidas, y el ambiente hormonal también puede afectar a la velocidad de crecimiento tumoral (p. ej., el crecimiento de tumores secretores de ACTH después de una adrenalectomía bilateral, como se ve en el síndrome de Nelson).

Se reconocen al menos seis tipos de predisposiciones hereditarias a los tumores hipofisarios (tabla 211-6). Cuando se encuentran macroadenomas en niños o cuando existen antecedentes familiares de adenomas hipofisarios, está justificada la realización de pruebas genéticas (v. tabla 211-6), de modo que pueda llevarse a cabo un seguimiento adecuado antes de que el paciente se encuentre sintomático.⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de los tumores hipofisarios dependen en gran medida de si son funcionales y de si su tamaño afecta a la función normal de la hipófisis y, por consiguiente, produce síntomas clínicos de hipopituitarismo.⁹ En general, el diagnóstico de un tumor debido a un exceso o disminución de la secreción hormonal presenta la mayor dificultad clínica. Históricamente, los tumores hipofisarios han sido diagnosticados con mayor frecuencia en mujeres en edad de procrear, porque incluso una ligera alteración en el medio hormonal producirá un trastorno en las múltiples interacciones hormonales necesarias para una menstruación normal. En hombres o mujeres posmenopáusicas, ligeras alteraciones en las concentraciones hormonales (ya sea exceso o deficiencia) no se suelen apreciar durante varios años. Más recientemente, el diagnóstico de adenomas hipofisarios suele ser un hallazgo casual en una prueba de imagen obtenida por razones no relacionadas. La evaluación endocrina de los pacientes con tumores casuales, por cuidadosa que sea, solo demuestra hiper- o hiposecreción de hormonas hipofisarias en un pequeño porcentaje de los pacientes, y estos tumores casuales no suelen aumentar de tamaño con el tiempo.

Además de los efectos hormonales, otros motivos para sospechar una masa hipofisaria son las cefaleas y las alteraciones del campo visual. Un 33-72% de los pacientes con una

TABLA 211-6 SÍNDROMES HEREDITARIOS DE ADENOMAS HIPOFISARIOS

SÍNDROME	TUMOR HIPOFISARIO	PATOGENIA MOLECULAR	MODO DE HERENCIA	OTRAS MANIFESTACIONES
McCune-Albright	F/NF	<i>GsαSU</i>	Mutación somática	Disfunción ovárica, ósea, tiroidea
Neoplasias endocrinas múltiples*	F(30% PRL)/NF	Menin (<i>MEN1</i>) y MEN4 (<i>CDKN1B</i>)	AD	Tumores paratiroideos y de páncreas
Síndrome del adenoma hipofisario familiar aislado (FIPA)*	F/NF	Proteína que interactúa con el receptor de hidrocarburos de arilo (<i>AIP</i>) [†]	AD con penetrancia variable	Ninguna
Complejo de Carney (con o sin PPNAD)	1/3 con Cushing	Subunidad reguladora de tipo 1A de la proteína cinasa A (<i>PRKARIA</i>)	AD	Mixomas auriculares, pigmentación cutánea irregular, schwannomas
Enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada primaria (PPNAD)	Cushing	Subunidad de la succinato deshidrogenasa (<i>SDH</i>)	AD	Feocromocitomas, paragangliomas
Gigantismo de la segunda infancia	GH	<i>CD40LG</i> , <i>ARHGEF6</i> , <i>RBMX</i> , <i>GPR101</i>	Ligado al cromosoma X	Gigantismo

*Los tumores son generalmente más invasores y ocurren a una edad más temprana.

[†]Alrededor del 15% de FIPA y del 50% de acromegalia familiar.

AD, autosómico dominante; F, funcionante; GH, hormona del crecimiento; NF, no funcionante; PPNAD, enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada primaria; PRL, prolactina.

TABLA 211-7 PRUEBAS SELECCIONADAS DE EXCESO DE FUNCIÓN HIPOFISARIA

HORMONA	PRUEBA	INTERPRETACIÓN
Hormona del crecimiento (GH)	<i>IGF-1 basal</i> <i>Prueba de inhibición de la glucosa oral:</i> tras una carga de 75 g de glucosa, se mide la GH a los -30, 0, 30, 60, 90, 120 min	Las elevaciones del IGF-1 son compatibles con acromegalia cuando se interpretan en el contexto de la edad y el estado nutricional La GH debería ser reducida a < 1 µg/l en personas normales con radioinmunoanálisis policlonales; < 0,4 µg/l con análisis monoclonales de dos sitios. La GH puede aumentar de forma paradójica en la acromegalia
Prolactina	<i>Concentraciones basales de prolactina</i>	La elevación de la prolactina (> 200 µg/l) es compatible con un prolactinoma. Cuando las concentraciones de prolactina se encuentran entre 20 y 200 µg/l, se deberían tener en cuenta otras causas de hiperprolactinemia
Hormona adrenocorticotropa (ACTH)	<i>Medición del cortisol libre en la orina de 24 h</i> <i>Cortisol salival a medianoche:</i> tubos especiales con torundas de algodón disponibles para recoger saliva de las 23:00 a las 00:00 <i>Prueba de inhibición con dexametasona durante la noche:</i> dexametasona (1 mg) p.o. a medianoche, seguido de cortisol plasmático a las 8 de la mañana <i>Prueba de la CRH:</i> se administra CRH ovina (1 µg/kg) i.v., y se extraen la ACTH y el cortisol a los -15, 0, 15, 30, 60, 90 y 120 min <i>Muestreo de ACTH de los senos petrosos:</i> se cateteriza de forma bilateral el seno petroso inferior, y se compara la ACTH plasmática con muestras periféricas simultáneas. El muestreo puede hacerse junto a la estimulación de la CRH	La elevación de la concentración es indicativa de síndrome de Cushing, pero también tiene otras varias causas En personas normales, el cortisol salival de medianoche es muy bajo debido a la variación diurna normal. En pacientes con síndrome de Cushing, el cortisol salival está elevado En personas normales, se debería reducir el cortisol matutino a < 5 µg/dl. Una prueba normal descarta el síndrome de Cushing. Otros trastornos pueden ocasionar ausencia de inhibición normal En la enfermedad de Cushing, suele existir un aumento del 50% en la ACTH y un aumento del 20% en el cortisol. El adenoma suprarrenal se asocia a inhibición de la ACTH. La ACTH ectópica se asocia con concentraciones basales altas de ACTH y cortisol que no se ven afectadas por la CRH En la enfermedad de Cushing, el cociente de ACTH en el seno petroso con respecto a la periferia es al menos de 2 en situación basal y al menos de 3 después de la CRH. En la ACTH ectópica, el cociente del seno petroso con respecto a la concentración periférica es < 1,5
Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	<i>Pruebas funcionales tiroideas basales</i> <i>Concentración de la subunidad α libre</i>	Una TSH inadecuadamente normal o elevada en el contexto de un aumento de las concentraciones de hormona tiroidea libre es compatible con un tumor productor de TSH u otras causas de secreción inapropiada de TSH Las concentraciones elevadas asociadas con una TSH inapropiadamente elevada son indicativas de un tumor productor de TSH
Hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH)	<i>FSH, LH, testosterona basales</i>	Las concentraciones elevadas de LH y testosterona en los hombres son compatibles con tumores secretores de LH. La FSH elevada y la testosterona baja-normal son indicativas de un tumor productor de FSH si no existe una insuficiencia gonadal primaria. En las mujeres, la evaluación del exceso de secreción hormonal resulta difícil debido a los cambios durante el ciclo menstrual y en la menopausia

CRH, hormona liberadora de corticotropina; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; TRH, hormona liberadora de tirotrópica.

lesión hipofisaria refirieron dolores de cabeza, un porcentaje que es mayor que el 22% de las mujeres y el 11% de los hombres en la población general que refieren dolores de cabeza (cap. 370). La compresión por parte de la masa de la duramadre invadida es una explicación de la cefalea, pero resulta difícil determinar qué pacientes presentan una cefalea por la lesión hipofisaria y cuáles presentan una causa no relacionada. Las cefaleas debidas a lesiones hipofisarias son más frecuentes en las mujeres y en pacientes con quistes de la hendidura de Rathke y apoplejía. El efecto de masa del tumor también es responsable de los problemas del campo visual temporal asociados con los macroadenomas que se expanden en la región supraselar y se apoyan contra el quiasma óptico. Los campos visuales superiores y temporales son los más afectados y, en la exploración mediante pruebas de confrontación, se pueden hallar campos visuales gravemente dañados. El grado de pérdida del campo visual depende de cómo esté fijada la hipófisis a la silla turca, del modo de la expansión y del grado de crecimiento. Si existe algún signo en la RM de que el tumor está cerca o se apoya en el quiasma, se debería realizar una campimetría formal. En general, cuanto antes se inicie el tratamiento para descomprimir el quiasma (con cirugía o, en el caso de un prolactinoma capaz de responder desde el punto de vista médico, con la medicación adecuada), más probable es que se restablezca la visión; no obstante, se ha observado una mejora visual incluso después de meses de deterioro del campo visual.

El diagnóstico de los adenomas hipofisarios que están segregando de forma activa una hormona se basa en pruebas de estimulación (tabla 211-7).

TRATAMIENTO

Tto

Cirugía

La primera línea de tratamiento para los tumores hipofisarios que requieren tratamiento es la cirugía (vídeo 211-1). La principal excepción es para los prolactinomas (incluso los que son macroadenomas y provocan alteraciones del campo visual, dolores de cabeza y síntomas de hipopituitarismo selectivo), para los que el tratamiento médico es el primer modo de tratamiento. Las indicaciones de cirugía son, entre otras, la descompresión de los efectos de masa, la evitación de una mayor expansión tumoral y la normalización de las concentraciones hormonales. El abordaje endoscópico transfenoidal es el método de referencia para la descompresión o extirpación. La craneotomía subfrontal se reserva para tumores que requieren una exploración extraselar extensa. La cirugía transfenoidal resulta eficaz, con una tasa de complicaciones de menos del 5% y una tasa de mortalidad del 1% en centros experimentados, pero las posibles secuelas consisten en sinusitis,

hemorragia, fuga de LCR, hipopituitarismo y lesión del nervio óptico. Alrededor del 5% de los pacientes presentan una diabetes insípida pasajera postoperatoria que rara vez persiste. Alrededor del 80-90% de los microadenomas y solo del 30-60% de los macroadenomas se curan por completo con la hipofisectomía transfenoidal, y la mayoría de los pacientes restantes mejoran notablemente en cuanto a sus concentraciones hormonales. Incluso tras la aparente curación quirúrgica, aproximadamente el 10-20% de los tumores recidivan en el transcurso de varios años, como se manifiesta por la hipersecreción de sus hormonas, y es más probable una recidiva si el tumor se extendió al espacio supraselar o se fragmentó al ser extirpado.

Radioterapia

La irradiación (normalmente de 45 Gy) puede ser un tratamiento complementario después de la cirugía o usarse en combinación con un tratamiento médico. La radioterapia estereotáctica CyberKnife puede administrar en una sola sesión la misma dosis total que proporcionaría un ciclo de 5 semanas de radioterapia externa tradicional. El tratamiento CyberKnife evita la irradiación de estructuras críticas radiosensibles, pero la respuesta puede llevar de meses hasta varios años.¹⁰ Para lesiones intraselares se puede realizar un tratamiento con haz de protones, aunque está disponible en pocos centros. La irradiación proporciona una remisión completa, y resulta más útil para macroadenomas no funcionantes y para pacientes que presentan algo de tumor postoperatorio residual o un tumor visible. Por regla general, las complicaciones se relacionan con la dosis y consisten en hipopituitarismo parcial o completo (el 50-70% de los pacientes), segundos tumores en el campo de irradiación (aproximadamente el 2% de los pacientes durante un período de 20 años), disfunción cognitiva, daño al nervio óptico y accidente cerebrovascular. La radioterapia estereotáctica parece producir tasas de complicación similares de hipopituitarismo, pero menos accidentes cerebrovasculares que la radioterapia externa convencional.

Tratamiento médico

La bromocriptina y la cabergolina, agonistas dopamínicos, son actualmente los principales tratamientos para los prolactinomas. Estos fármacos disminuyen el tamaño del tumor y provocan una reducción rápida en las concentraciones de prolactina. También pueden tratar la acromegalia, pero la disminución en el tamaño del tumor y en las concentraciones de la hormona del crecimiento es menos acusada que en los prolactinomas, y suelen funcionar mejor si el tumor también está segregando prolactina y hormona del crecimiento. Los análogos de la somatostatina (octreótido, lanreótido y pasireótido) –que inhiben la secreción de la hormona del crecimiento, la TSH y la ACTH– pueden tratar la acromegalia, la enfermedad de Cushing y los tumores productores de TSH. Otros medicamentos (ketoconazol, metirapona, etomidato y mitotano) utilizados en la enfermedad de Cushing inhiben la biosíntesis de esteroides, pero estos fármacos presentan efectos secundarios que afectan de forma negativa al cumplimiento. Además, dado que la mayoría de los tumores no pueden ser controlados con estos fármacos, se usan fundamentalmente para reducir las concentraciones preoperatorias de cortisol o como tratamiento complementario postoperatorio.

Los efectos hormonales de los tumores hipofisarios funcionantes también pueden ser tratados con bloqueantes de los receptores. Por ejemplo, el pegvisomant, que es un análogo de la hormona del crecimiento, se une de forma competitiva al receptor de la hormona del crecimiento y puede usarse para tratar la acromegalia. La mifepristona bloquea la interacción del cortisol con su receptor y resulta útil para tratar el síndrome de Cushing, sobre todo para mejorar el control glucémico. Sin embargo, estos fármacos no afectan al tamaño ni al crecimiento del tumor, solo al efecto biológico de su hormona en los tejidos periféricos.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

BIOPATOLOGÍA

La hormona del crecimiento es el principal regulador del crecimiento de los huesos y otros tejidos. El gen de la hormona del crecimiento humano, junto con otros cuatro genes relacionados, se encuentra en el locus de la hormona del crecimiento en el cromosoma 17, donde, por duplicación génica, estos genes son intercalados en la misma orientación transcripcional. Los cinco genes no solo presentan un alto grado de identidad de secuencia, sino que también existen como isoformas múltiples según empalmes variables. La variante expresada en las células somatotropas de la hipófisis da lugar a dos isoformas. El crecimiento puede producirse en el feto y en el estado posnatal temprano, con independencia de la hormona del crecimiento; pero, poco después del parto, la hormona del crecimiento controla el crecimiento y su deficiencia se traduce en enanismo.

Los efectos metabólicos de la hormona del crecimiento son tanto directos, por interacción con sus receptores tisulares, como mediados por un factor sérico segregado por el hígado (somatomedina o factor de crecimiento similar a la insulina 1 [IGF-1]). A su vez, el IGF-1 actúa sobre una variedad de tejidos para estimular el crecimiento del organismo. El IGF-1 también se produce en una serie de tejidos como el músculo liso, la piel, los pulmones, los huesos y los cartílagos. Sin embargo, además de la producción de IGF-1 en los diversos tejidos, la hormona del crecimiento provoca la hidrólisis de los triglicéridos en el tejido adiposo. En el músculo esquelético, la hormona del crecimiento mejora la absorción de aminoácidos y la retención de nitrógeno, de forma parecida a lo que se esperaría en el ejercicio muscular. La hormona del crecimiento también estimula la gluconeogénesis y la glucoenergía.

La hormona del crecimiento es una hormona peptídica cuyo receptor se encuentra en la superficie celular. La hormona del crecimiento promueve la dimerización de dos receptores de la hormona del crecimiento y activa la JAK2 por fosforilación de residuos de tirosina. La JAK2 activada a su vez activa la STAT y una cascada completa de factores de señal, provocando, de este modo, la activación nuclear.

Deficiencia de la hormona del crecimiento

BIOPATOLOGÍA

La deficiencia de la hormona del crecimiento en los niños puede deberse a defectos hipotalámicos en la producción, liberación o detección de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH). La deficiencia también puede ser producida por cualquier trastorno congénito del desarrollo de la hipófisis o por alteraciones del sistema nervioso central, como tumores (craneofaringioma, germinoma, ependimoma, adenoma hipofisario, meningioma, meduloblastoma, glioma, quiste de la hendidura de Rathke y quiste aracnoideo). La interrupción quirúrgica del eje hipotalámico-hipofisario, los traumatismos, la radiación o la infiltración también pueden ocasionar una deficiencia de la hormona del crecimiento. La deficiencia aislada de la hormona del crecimiento, que es la forma más frecuente de deficiencia distinta de la familiar, es responsable de la mayoría de los casos de hipopituitarismo en los niños. La deficiencia de la hormona del crecimiento también puede aparecer en combinación con otros defectos de las hormonas hipofisarias, como se analizó anteriormente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los niños, la deficiencia de la hormona del crecimiento se manifiesta fundamentalmente por un crecimiento lento. El niño puede presentar talla baja (> 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal) o tener una altura que esté bajando de percentil en la tabla de crecimiento. Debido a que hay otras hormonas y factores que también estimulan el crecimiento, los niños no suelen ser pequeños para la edad gestacional al nacer, pero pueden manifestar hipoglucemia debido al efecto contrarregulador de la hormona del crecimiento. Se produce un aumento en la grasa corporal, lo que puede dar lugar a un aspecto de que el niño es más joven que la edad establecida, y el hipogonadismo o los genitales pequeños pueden estar presentes de manera variable. Por lo general, a los niños se les diagnostica cuando se observa que son más bajos que sus compañeros, en las visitas de puericultura, cuando entran en el colegio o en la pubertad. En el síndrome de enanismo de Laron, las concentraciones de la hormona del crecimiento son altas debido al fracaso de la estimulación con IGF-1 producido por mutaciones en el receptor de la hormona del crecimiento.

DIAGNÓSTICO

En los niños, el diagnóstico de deficiencia aislada de la hormona del crecimiento se realiza de manera más fiable mediante mediciones cuidadosas del crecimiento, una anamnesis concienzuda para descartar otras causas de retraso del crecimiento (acidosis tubular renal [cap. 110], enfermedad tiroidea [cap. 213], síndrome de Turner en niñas u otra enfermedad crónica) o deficiencias hormonales combinadas. Dado que la hormona del crecimiento se segrega de forma episódica, para confirmar el diagnóstico también resultan útiles las mediciones de la hormona del crecimiento, el IGF-1 y la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3) séricos.

Las pruebas de estimulación no están indicadas en niños que presentan un trastorno hipofisario conocido más retraso en el crecimiento o talla baja grave (< 3 desviaciones estándar por debajo de lo normal) sin otra explicación (alimentación). Del mismo modo, si un niño presenta una velocidad normal de estatura y concentraciones normales de IGF-1 e IGFBP-3, no son necesarias pruebas de estimulación, porque es poco probable una deficiencia de la hormona del crecimiento. Sin embargo, en todos los demás niños suelen ser necesarias dos pruebas de estimulación.

Para diagnosticar la deficiencia de la hormona del crecimiento en niños suelen ser necesarias pruebas de estimulación (v. tabla 221-2), y se pueden aplicar criterios diagnósticos similares para la deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio en adultos. Los niños diagnosticados de deficiencia idiopática de la hormona del crecimiento deberían ser estudiados de nuevo de adultos si fueron diagnosticados de forma insuficiente o presentaron una forma leve que se resolvió en la edad adulta. Si un adulto presenta una deficiencia de tres hormonas hipofisarias y tiene una concentración de IGF-1 por debajo del límite inferior de lo normal, no son necesarias pruebas de estimulación.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la deficiencia aislada de la hormona del crecimiento en la infancia es la reposición de la hormona del crecimiento recombinante humana a una dosis de 0,3 mg/kg/semana fraccionada en 6 o 7 dosis. El crecimiento promedio es de 9-10 cm en el primer año de tratamiento, y luego comienza a disminuir a 6-7 cm por año durante los siguientes 2 años. En el momento de la pubertad, algunos endocrinólogos pediátricos aumentan la dosis a 0,7 mg/kg/semana en dosis fraccionadas mientras realizan un seguimiento de las concentraciones séricas de IGF-1 e IGFBP-3 para asegurarse de que superen en más de dos desviaciones estándar el límite superior de la normalidad. Si el crecimiento

se ralentiza, se debería comprobar la función tiroidea, porque en algunos niños que son tratados con hormona del crecimiento aparece hipotiroidismo.

El tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio en adultos se realiza con hormona del crecimiento recombinante humana en una dosis de 0,2 mg/día en hombres y 0,3 mg/día en mujeres, pero 0,1 mg/día en personas mayores. La dosis se suele administrar por la tarde para imitar la variación diurna en la secreción de hormona del crecimiento en condiciones fisiológicas. La evaluación de la grasa y la masa muscular, así como la evaluación objetiva de la calidad de vida, pueden resultar útiles para controlar el tratamiento. Aunque generalmente es seguro, las complicaciones del tratamiento consisten en retención de líquidos (que ocasiona edema de las extremidades inferiores o síndrome del túnel carpiano) e intolerancia leve a la glucosa. Las contraindicaciones para el tratamiento son, entre otras, las neoplasias malignas conocidas, la hipertensión intracraneal y la retinopatía proliferativa.

Exceso de hormona del crecimiento: acromegalia y gigantismo

La acromegalia es una enfermedad con crecimiento excesivo y trastornos metabólicos producidos por la proliferación de las células somatotropas hipofisarias y la secreción excesiva de hormona del crecimiento. Si no se trata, da lugar a una desfiguración pronunciada de las partes acras y la cara, cardiopatía, cáncer, alteraciones metabólicas, como diabetes, y una mayor mortalidad.

BIOPATOLOGÍA

Existen múltiples niveles de control normal de la síntesis y liberación de la hormona del crecimiento. Un factor hipotalámico, el factor inhibidor de la liberación de somatotropina, inhibe la liberación de la hormona del crecimiento, mientras que la hormona liberadora de la hormona del crecimiento estimula tanto su síntesis como su liberación. Otros secretagogos de la hormona del crecimiento, como la grelina del tubo gastrointestinal, se unen directamente a los receptores estimulantes de la hormona del crecimiento en el hipotálamo y provocan la liberación de la hormona del crecimiento. Además, en la acción de la hormona del crecimiento interviene como mediador el IGF-1 hepático,

que inhibe la síntesis de la hormona del crecimiento al estimular el factor inhibidor de la liberación de somatotropina en el hipotálamo y la hipófisis. Por lo tanto, la acromegalia puede deberse a adenomas hipofisarios que producen cantidades excesivas e incontroladas de hormona del crecimiento, a la producción ectópica de la hormona del crecimiento por tumores de las células de los islotes (cap. 217) o linfomas (caps. 176 y 177), o a la producción ectópica de hormona liberadora de la hormona del crecimiento en tumores carcinoides bronquiales (cap. 182), tumores microcíticos de pulmón (cap. 182), carcinomas medulares de tiroides (cap. 213) o feocromocitomas (cap. 215).

La base molecular de los adenomas hipofisarios está empezando a ser entendida. Las mutaciones en los adenomas hipofisarios secretores de la hormona del crecimiento pueden ser genes supresores de tumores y oncogenes. El gen *MEN1*, que codifica la menina, se asocia con defectos en la metilación de histonas, acromegalia sindrómica, glándulas paratiroides hiperplásicas, y adenomas del páncreas endocrino y la adenohipófisis. En el 50% de estos pacientes se forman adenomas hipofisarios, y el 10% de esos tumores segregan hormona del crecimiento. Las mutaciones activadoras en la subunidad α de Gs producen una actividad de Gs independiente del ligando, provocando así una elevación de las concentraciones de AMPc e hipersecreción de la hormona del crecimiento. Es probable que se descubran muchos mecanismos moleculares complementarios como causas de la acromegalia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando se encuentra por primera vez con pacientes con un exceso de hormona del crecimiento, el apretón de manos por una mano grande, engrosada y envoltante y un «Hola, doctor» áspero y resonante pueden ser las primeras pistas de acromegalia. Con frecuencia, los síntomas asociados con la hipersecreción de la hormona del crecimiento no se reconocen durante 10 años o más tras su aparición a menudo sutil. Los rasgos faciales toscos clásicos no suelen ser evidentes de inmediato, sino que se reconocen en retrospectiva y después de mirar fotografías pasadas (fig. 211-5). Dado que estos tumores hipofisarios se suelen diagnosticar solo años después del inicio de los síntomas,¹¹ suelen ser macroadenomas en el momento de la presentación (75%). Los dolores de cabeza son un síntoma inicial hasta en el 60% de los pacientes, y el 10% presentan la hemianopsia temporal clásica. Puede existir una talla alta en función de cuándo comenzó el exceso de hormona del crecimiento, y la edad más temprana de inicio se correlaciona con la talla más alta.



FIGURA 211-5. Manifestaciones clínicas de la acromegalia. A. Fotografías en serie de una mujer con acromegalia. Durante un período de 9 años, se van formando de manera progresiva unos rasgos faciales toscos, como el agrandamiento de la nariz y los labios y la aparición de prognatismo. También presentó hipertensión, artropatía y agrandamiento de las manos. B. RM del adenoma hipofisario de la paciente en el momento de la presentación.

Los efectos son más evidentes en los huesos y los tejidos blandos con sobrecrecimiento óseo, en concreto se observan con frecuencia: mandíbula sobresaliente, diastema, maloclusión, prognatismo mandibular y macroglosia. El crecimiento excesivo de los tejidos blandos de la faringe puede provocar apnea del sueño. El aumento de tamaño de la nariz y los huesos faciales da lugar a una frente prominente. El aumento de tamaño de los huesos y los tejidos blandos también explica los cambios que los pacientes pueden observar en su talla de anillos, zapatos o sombrero. El crecimiento de los tejidos blandos, como los múltiples papilomas cutáneos, a menudo se asocia con pólipos premalignos de colon y cáncer de colon (cap. 184). La hiperhidrosis en reposo es muy frecuente. Pueden producirse neuropatías, como el síndrome del túnel carpiano (cap. 392), a consecuencia de la compresión del nervio.

La acromegalia aumenta las tasas de mortalidad de 2 a 3 veces, con un aumento de la mortalidad atribuible principalmente a complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares. Este riesgo puede ser explicado en parte por las elevadas frecuencias de hipertensión (25-35%) y diabetes mellitus (10-25%). La mayoría de los pacientes presentan una hipertrofia miocárdica que, a menudo, se asocia en última instancia con cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca sintomáticas. La apnea del sueño (cap. 377) puede contribuir a las arritmias cardíacas. Las múltiples consecuencias estéticas, metabólicas, cardíacas y de otro tipo de la acromegalia ponen de relieve por qué son tan importantes el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado.

DIAGNÓSTICO

Dado que la hormona del crecimiento es segregada de manera pulsátil y a elevadas amplitudes (> 50 ng/ml), las mediciones aleatorias no resultan muy útiles para diagnosticar o descartar la acromegalia. Dado que el estrés, el ejercicio y el sueño producen aumentos fisiológicos en la hormona del crecimiento sérica, un índice mejor integrado de producción de la hormona del crecimiento y una forma más útil de examinar en busca de acromegalia es medir las concentraciones de IGF-1 (que se correlacionan bien con la secreción diaria de la hormona del crecimiento y con la actividad de la enfermedad) a las 2 h de una prueba de tolerancia oral con 75 g de glucosa (v. tabla 211-7). En la acromegalia, la administración de glucosa no reducirá las concentraciones de la hormona del crecimiento por debajo de 1 ng/ml en el inmunoanálisis de anticuerpos policlonales ni por debajo de 0,4 ng/ml en el análisis inmunoradiométrico quimioluminiscente. La respuesta a una carga de glucosa también resulta útil para determinar la eficacia del tratamiento, porque debería normalizarse rápidamente después de que las concentraciones de la hormona del crecimiento se normalicen. Se debería medir la secreción simultánea de prolactina, ya que un porcentaje considerable de tumores segregan hormona de crecimiento y prolactina a la vez, y estos hallazgos tienen implicaciones para el tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos.

Una vez que se ha realizado el diagnóstico de acromegalia según una evaluación endocrina completa, se debería obtener una RM para determinar la extensión del crecimiento tumoral. Aunque el 90% de los pacientes presentan un adenoma hipofisario visible en la RM, el 10% de los pacientes muestran una silla turca vacía. Las infrecuentes causas de acromegalia distintas de las hipofisarias consisten en tumores hipotalámicos que producen un exceso de hormona liberadora de la hormona del crecimiento o tumores distintos de los endocrinos que segregan hormona del crecimiento ectópica. En ocasiones, el muestreo venoso selectivo sobre lechos tumorales identificados de forma radiológica puede identificar fuentes de secreción de IGF-1 o compuestos similares.

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos del tratamiento son reducir el tumor, evitar los efectos de masa tumoral y eliminar la función del tumor, reduciendo así la morbimortalidad a largo plazo resultante del exceso de producción de la hormona del crecimiento. El tratamiento suele resultar satisfactorio a la hora de invertir muchas de las alteraciones de los tejidos blandos, así como la diabetes y otros trastornos metabólicos. Sin embargo, los cambios de las partes acras se suelen detener, pero no se corrigen, de modo que la desfiguración física persiste, aunque se evita su progresión. Aunque cualquier reducción en la concentración de la hormona del crecimiento puede mejorar los síntomas, el objetivo es normalizar los valores de la hormona del crecimiento y el IGF-1, impedir la progresión del tumor y evitar provocar un hipopituitarismo. La curación suele definirse por la normalización de concentraciones sanguíneas aleatorias, así como de los valores tras pruebas de estimulación, como la prueba de tolerancia a la glucosa oral.

La cirugía transesfenoidal puede reducir las concentraciones de hormona del crecimiento por debajo de 2,5 ng/ml en el 80-90% de los microadenomas. Los macroadenomas presentan tasas de curación tumoral inferiores al 30%, pero la concentración de la hormona del crecimiento suele reducirse notablemente.

Los tratamientos médicos para la acromegalia consisten en análogos de la somatostatina (octreótido, lanreótido y pasireótido), agonistas dopaminérgicos (p. ej., cabergolina) y un antagonista del receptor de la hormona del crecimiento (pegvisomant). Los análogos de la somatostatina se pueden usar como tratamiento complementario si la cirugía o la irradiación no curan el tumor o como tratamiento primario cuando no es posible una curación quirúrgica, como cuando el tumor ha invadido el seno cavernoso. El octreótido, el lanreótido y, sobre todo,

el pasireótido intramuscular administrado cada 4 semanas casi siempre reducen las cifras de hormona de crecimiento e IGF-1, y normalizan los valores de IGF-1 aproximadamente en el 50-60% de los casos. El pasireótido LAR (ya sea 40 o 60 mg administrados una vez cada 28 días durante 24 semanas) proporciona una eficacia superior en comparación con el octreótido o el lanreótido, y se está convirtiendo en la nueva pauta en pacientes cuya acromegalia no es controlada de forma suficiente por un análogo de somatostatina de primera generación. El tamaño del tumor se reduce de forma moderada aproximadamente en el 50% de los casos, y alrededor del 10 al 20% de los pacientes que alcanzan concentraciones normales de la hormona del crecimiento y el IGF-1 pueden, al final, abandonar con éxito el tratamiento tras varios años. Los efectos secundarios de los análogos de la somatostatina consisten en diarrea y colestasis, aunque la colestitis y la posterior colecistectomía son poco frecuentes. Algunos pacientes presentan un beneficio añadido cuando se combinan dos clases de medicamentos en dosis bajas para evitar los efectos adversos.

Aunque a menudo la cabergolina puede reducir las concentraciones de la hormona del crecimiento y el IGF-1, los valores vuelven a la normalidad solo en alrededor del 30% de los pacientes. El pegvisomant, que es un análogo biosintético de la hormona del crecimiento, evita que la hormona del crecimiento se una a su receptor. Cuando es administrado por inyección subcutánea diaria, puede normalizar las cifras del IGF-1 en más del 90% de los pacientes, pero no afecta al tamaño del tumor en sí. Puede reservarse para pacientes que no responden a otros tratamientos, ser usado como tratamiento médico inicial para tumores pequeños o ser combinado con análogos de la somatostatina. El efecto adverso más frecuente del pegvisomant es un aumento en las concentraciones de enzimas hepáticas.

La radioterapia no es un tratamiento primario eficaz, porque no reducirá las concentraciones de hormona del crecimiento hasta 5-10 años después y conlleva un alto riesgo de hipopituitarismo y otras complicaciones. La radioterapia complementaria, especialmente la radioterapia estereotáctica, puede beneficiar a los pacientes cuyos macroadenomas persisten a pesar de la cirugía transesfenoidal y el tratamiento médico.

Los datos muestran que los pacientes con acromegalia presentan una mortalidad similar a la de la población general si logran la reducción de la hormona del crecimiento a menos de 1 ng/ml durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral y cifras normales del IGF-1, especialmente con el uso continuo de análogos de la somatostatina como tratamiento complementario. Sin embargo, la mayor esperanza de vida se ha asociado con más muertes por cáncer.

PROLACTINA

Tanto la prolactina como la hormona del crecimiento tienen secuencias de aminoácidos parecidas y están presentes en todos los vertebrados. Durante el embarazo, las concentraciones de prolactina aumentan y, junto con las otras hormonas del embarazo, estimulan al epitelio mamario para producir leche. Las lactótroas, que son las células que segregan prolactina, representan del 20 al 50% de la población celular de la adenohipófisis y son las más propensas a dar origen a tumores hipofisarios. Hoy en día, se implica a la prolactina no solo en la lactancia, sino también en la inhibición de la función reproductora (mediante la inhibición de las gonadotropinas) y el apoyo del comportamiento materno. La función es menos clara cuando la prolactina se expresa fuera de la hipófisis, incluso en la glándula mamaria y la decidua uterina. Una variante de la prolactina, «prolactina grande» o macroprolactina, es una variante de alto peso molecular debido a la tendencia de la prolactina a juntarse y formar puentes disulfuro intermoleculares de manera espontánea o con IgG. A pesar de su inmunoreactividad, estas variantes de prolactina suelen presentar una actividad biológica disminuida.

La prolactina se une al receptor de prolactina, que es miembro de la familia de receptores de citocinas de tipo 1. La Janus cinasa 2 es una proteína cinasa que se asocia con el receptor de prolactina y actúa como mediadora del efecto de la prolactina en las células objetivo de formas que no se comprenden por completo. El receptor de prolactina también es el receptor de los lactógenos placentarios, que son hormonas sintetizadas durante el embarazo y que también son el resultado de la duplicación de genes de la prolactina o la hormona del crecimiento.

La regulación de la secreción de prolactina por las células lactótroas está fundamentalmente sometida a la inhibición de la dopamina, que actúa a través de los receptores de tipo D₂ en las lactótroas. La inhibición de la dopamina («inhibición del inhibidor») se traduce en una liberación de prolactina, como se ve en los tumores hipofisarios no secretores o los traumatismos que interrumpen el tallo hipofisario, evitando así que la dopamina inhiba la liberación de prolactina. Los estrógenos son potentes estimuladores de la proliferación de lactótroas y plantean la posibilidad de que los estrógenos exógenos puedan aumentar el crecimiento de los prolactinomas, aunque la evidencia clínica indica que este fenómeno puede ser cierto solo para los macroprolactinomas. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) también estimulan la liberación de prolactina, por lo que, cuando el hipotiroidismo aumenta la liberación de TRH desde el hipotálamo, produce hiperprolactinemia. Además del control hipotalámico, la secreción de prolactina la provocan el sueño, el estrés, la estimulación de la pared torácica y el embarazo. Durante el embarazo, las elevadas concentraciones de estrógenos y progesterona inhiben la lactancia, y su disminución después del parto permite la lactancia acompañada de la secreción de oxitocina en respuesta a la succión.

Deficiencia de prolactina

La concentración normal de prolactina es de menos de 15 a 20 pg/ml en mujeres y menos de 10 a 15 pg/ml en hombres. Las consecuencias de los bajos valores de prolactina y los límites inferiores de la normalidad no se conocen bien, pero el límite de detección de prolactina en la mayoría de los ensayos clínicos es inferior a 1 pg/ml. En el hipertiroidismo se pueden observar concentraciones séricas bajas de prolactina, porque la TRH está inhibida. La prolactina baja puede impedir la lactancia suficiente en madres lactantes y puede ser un marcador fiable de hipopituitarismo cuando se observa con otra deficiencia de hormona hipofisaria. La lactancia no está completamente ausente, porque la estimulación del pezón puede ser suficiente para comenzar la producción de leche. No se han comunicado casos de deficiencia aislada de prolactina en hombres.

Hiperprolactinemia

BIOPATOLOGÍA

Entre las causas de concentraciones elevadas de prolactina (tabla 211-8) se encuentran los medicamentos que antagonizan la acción de la dopamina o aumentan la actividad de las endorfinas o la serotonina. Estos mecanismos provocan una hiperprolactinemia leve (< 100 pg/ml), pero la causa más frecuente de hiperprolactinemia mayor de 100 pg/ml es un prolactinoma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque infrecuentes en los niños (< 2-3% de los tumores intracraneales), los prolactinomas suelen ser detectados y presentan síntomas clínicos cuando se convierten en macroadenomas y producen síntomas neurológicos (problemas visuales, dolores de cabeza), retraso de la pubertad o retraso del crecimiento. Los dos últimos signos pueden deberse a los efectos directos del tumor sobre otras estirpes celulares o al efecto del exceso de prolactina sobre la liberación de la hormona del crecimiento y la disminución de la respuesta de la gonadotropina.

En mujeres premenopáusicas adultas, la presentación típica consiste en galactorrea y oligomenorrea. Dado que los estrógenos permiten la galactorrea, las mujeres posmenopáusicas, que por lo general son deficientes en estrógenos, no presentan galactorrea a pesar de los valores elevados de prolactina. La prolactina también puede inhibir la GnRH, por lo tanto, la LH y la FSH, y, a su vez, los estrógenos. Como consecuencia, la hiperprolactinemia también puede dar síntomas secundarios a las cifras bajas de estrógenos, como infertilidad, disminución de la libido y sequedad

vaginal. Los anticonceptivos orales (cap. 225) pueden superar las alteraciones en la GnRH y provocar menstruaciones normales incluso en presencia de concentraciones elevadas de prolactina. La osteopenia (cap. 230) puede ser un efecto directo de una cifra elevada de prolactina sobre el hueso o de sus efectos indirectos sobre los estrógenos. Si el prolactinoma crece lo suficiente, pueden aparecer síntomas neurológicos (p. ej., cambios visuales y dolores de cabeza) incluso antes que las manifestaciones endocrinas.

En los hombres adultos, los prolactinomas suelen detectarse tarde, porque es necesaria una gran masa para producir manifestaciones neurológicas o endocrinas. Sin embargo, el exceso de prolactina inhibe la GnRH, reduciendo así la testosterona y provocando una disminución de la libido, impotencia, reducción de la masa muscular y aumento de la masa grasa. En situaciones infrecuentes en las que los hombres presentan cifras elevadas de estrógenos (p. ej., cirrosis), las concentraciones altas de prolactina pueden ocasionar ginecomastia e incluso galactorrea. En los hombres con osteopenia (cap. 230), se debería medir la prolactina, porque los valores elevados disminuyen la testosterona y los osteoblastos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hiperprolactinemia se basa en una medición directa de la prolactina sanguínea elevada por inmunoanálisis. Cuando un macroprolactinoma ocasionalmente produce una concentración de prolactina superior a 1.000 pg/ml, se pueden comunicar valores falsamente bajos, porque la concentración alta «supera» al anticuerpo y, de forma artificial, reduce el valor medido. Por el contrario, la prolactina puede dimerizarse consigo misma («gran prolactina») o formar un complejo con IgG circulante («gran gran prolactina») para formar complejos de «macroprolactina» que no son activos desde el punto de vista biológico, pero pueden dar lugar a valores elevados de prolactina en algunos inmunoanálisis.

Los valores de prolactina ligeramente superiores a lo normal, pero menores de 70 pg/ml, suelen deberse a causas farmacológicas. Las causas distintas de las farmacológicas son, entre otras, el síndrome de la pared torácica, el embarazo, la lactancia y la insuficiencia renal, así como los adenomas secretores de prolactina. Dado que la dopamina inhibe la prolactina, los tumores hipofisarios o hipotalámicos no secretores de prolactina que comprimen el tallo hipofisario también pueden ocasionar un aumento de la prolactina al interrumpir el flujo de dopamina a las células lactótropas. Como en la mayoría de los adenomas funcionantes, en los que los tumores más grandes generalmente producen más hormonas, los macroadenomas pueden asociarse con valores superiores a 1.000 pg/ml, mientras que los microadenomas solo pueden elevar ligeramente las concentraciones de prolactina. En pacientes que presentan cifras de prolactina ligeramente elevadas (< 100 pg/ml), pero en los que no se observa ningún tumor en la RM, la causa puede ser la macroprolactina, un microadenoma demasiado pequeño para ser visto en la RM o la hiperprolactina «idiopática» debido a una disfunción hipotalámica.

TABLA 211-8 CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA

CAUSAS FARMACOLÓGICAS	EJEMPLOS	MECANISMO	INTERVALO SÉRICO DE PRL pg/ml
Antieméticos	Metoclopramida, domperidona, proclorperacina	Bloqueo de receptores dopaminérgicos	
Antipsicóticos	Primera generación: flufenacina; haloperidol, otros; Segunda generación: paliperidona; risperidona	Bloqueo de receptores dopaminérgicos	20-70
Antidepresivos, cíclicos	Clomipramina	Desconocido	20-70
Opioides	Metadona, morfina, otros	Efecto indirecto de activación del receptor opioide μ	20-70
Estrógenos	Anticonceptivos orales	Estimula la PRL en su transcripción	20-70
CAUSAS DISTINTAS DE LAS FARMACOLÓGICAS			
Estrés		Hipotalámico	20-70
Embarazo		Estrógenos	20-500
Adenoma hipofisario			Macro: 200- > 10.000 Micro: 20-250
Hipotiroidismo		Aumento en la TRH	Moderado; < 100
Insuficiencia renal crónica, cirrosis		Disminución de la eliminación y efecto central	Moderado; < 100
Lesión de la pared torácica, estimulación del pezón		Desconocido	20-70

PRL, prolactina; TRH, hormona liberadora de tiotropina.

TRATAMIENTO

Tto

El objetivo del tratamiento es restablecer la función gonadal normal.¹² Un objetivo adicional es reducir el tamaño del tumor para aliviar cualquier efecto de masa anatómico o neurológico. Los agonistas dopaminérgicos, que activan los receptores de dopamina situados en el tumor, son el tratamiento de elección para pacientes con prolactinomas. La cabergolina (0,5 mg por vía oral dos veces por semana) es el fármaco más popular, porque es eficaz y relativamente bien tolerado (fig. 211-6). Se suele preferir a la bromocriptina debido a la menor cantidad de efectos secundarios y una mejor eficacia para reducir el tamaño tumoral. Se debería recetar a los pacientes la dosis más baja que reduzca la concentración de prolactina sérica a menos de 10 pg/ml. En general, los pacientes con macroprolactinomas requieren dosis más altas, habitualmente mayores de 2 mg/semana. Entre el 80 y el 90% de los pacientes con macroprolactinomas presentan una disminución de más del 50% en el tamaño del tumor, y los campos visuales pueden mejorar en la primera semana. Los pacientes que no pueden tolerar la cabergolina debido a las náuseas y el mareo pueden responder mejor a la bromocriptina, que se puede introducir por vía vaginal en las mujeres. Un paciente que parece ser resistente a los agonistas dopaminérgicos puede ser incumplidor, incapaz de tolerar los efectos secundarios o presentar una resistencia real. Debido a la preocupación de que estos fármacos puedan dañar las válvulas cardíacas, es razonable realizar ecocardiogramas anuales en pacientes que padecen una cardiopatía valvular conocida o que requieren tratamiento a largo plazo en dosis superiores a 5 mg/semana.

Los pacientes que responden bien –con disminución de las cifras de prolactina, la desaparición de su tumor y la resolución de los síntomas durante al menos 1 año– deberían reducir su dosis o suspenderla por completo. Se deberían solicitar concentraciones de prolactina y una RM a los 3 meses después de suspender la medicación, luego a los 6 meses y luego anualmente hasta que sea seguro que no existe una recidiva. Los macroprolactinomas tienen más probabilidades de recurrir que los microprolactinomas. Si se reinicia la cabergolina, se debería prescribir la dosis más baja necesaria para mantener la prolactina sérica por debajo de 10 pg/ml.

Una vez que un paciente está en tratamiento y los valores de prolactina se normalizan, puede ser posible la ovulación. En general, las pacientes embarazadas deberían interrumpir el tratamiento médico y se deberían vigilar sus cifras de prolactina, reconociendo que el embarazo solo hace que aumenten las concentraciones de prolactina. Ningún dato hace pensar que ni la cabergolina

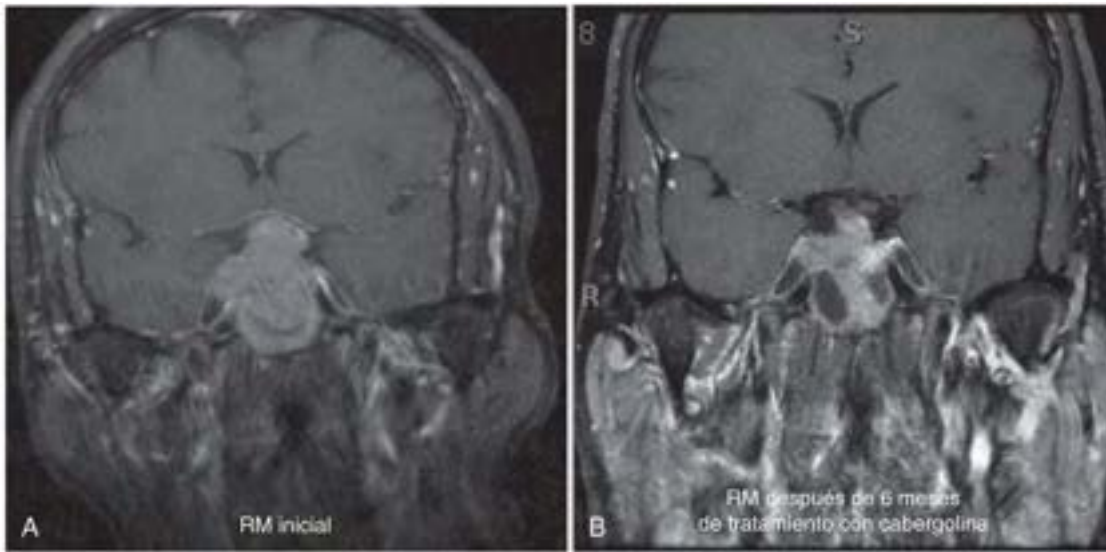


FIGURA 211-6. Imagen de resonancia magnética de un macroprolactinoma antes (A) y después (B) de comenzar el tratamiento con cabergolina. Hombre de 43 años que presentó dolores de cabeza durante 4 semanas y visión normal. La RM mostró la gran masa. En el momento de la presentación, la prolactina fue de 8.000 ng/dl (normal < 20). Después de 2 dosis de cabergolina (0,5 mg p.o. por la noche), la prolactina sérica fue de 2.086; después de 6 meses de tratamiento, la prolactina fue de 15 ng/dl, y la RM repetida mostró una disminución considerable en el tamaño del tumor.

ni la bromocriptina se asocian con malformaciones congénitas. Los estrógenos pueden estimular la prolactina y, tal vez, el tumor hipofisario; los microadenomas tienen menos probabilidades de crecer, pero alrededor del 25% de los macroprolactinomas crecen durante el embarazo, como lo demuestran los síntomas de dolor de cabeza y alteraciones en el campo visual. Una vez que se confirma el embarazo y se mantiene la cabergolina, el seguimiento del tumor requiere mediciones del campo visual en cada trimestre para evitar las RM durante el embarazo. Si los campos visuales son normales, el embarazo puede seguir adelante sin medicación. Si los campos visuales cambian, se debería mantener una conversación acerca de reiniciar el medicamento. Durante el embarazo se suele preferir la bromocriptina, porque se tiene más experiencia con ella.

Como una segunda opción clara, y solo en pacientes en los que la intervención farmacológica no tiene éxito, se recomienda la resección transesfenoidal del tumor. Aunque las tasas de curación no son tan impresionantes como las de los medicamentos, la prolactina se normaliza en el 65-85% de los microadenomas y el 30-40% de los macroadenomas, con tasas recurrentes del 20% en 10 años. Rara vez se usa la radioterapia.

HORMONA ADRENOCORTICÓTropa (ACTH) Introducción

La ACTH es un péptido de 39 aminoácidos sintetizado como parte de un polipéptido precursor, la proopiomelanocortina (POMC; 241 aminoácidos).

En los seres humanos, el gen POMC se encuentra en 2p23 en el brazo corto del cromosoma 2 y está compuesto por tres exones. El primer exón es la secuencia líder y se une al ribosoma. El segundo exón contiene la secuencia señal, que permite que la proteína sea translocada al retículo endoplásmico y codifica la parte inicial de la POMC. El tercer exón codifica la proteína madura y la cola poliA. En los seres humanos, existen tres transcripciones de ARN. La transcripción T1 es la forma que se encuentra en las células corticotropas de la hipófisis, así como en el hipotálamo. La transcripción T2 surge del extremo 5' del exón 3 y se encuentra fundamentalmente en tejidos periféricos, y la transcripción T3 tiene elementos promotores en dirección 5' del exón 1 y es expresada en tumores secretores de ACTH, como el cáncer microcítico de pulmón. La POMC sufre una escisión proteolítica para generar pro-ACTH y β -lipotropina. En concreto, dos serina proteasas, la prohormona convertasa 1 (PC1) y la PC2, son responsables de la escisión de los péptidos que producen ACTH, así como la hormona estimulante de los melanocitos γ (MSH), la lipotropina γ y la endorfina β . La ACTH es escindida en péptido del lóbulo intermedio semejante a corticotropina y MSH α . La porción biológicamente activa de la ACTH se encuentra en los primeros 18 de sus 39 aminoácidos. Un péptido sintético (cosintropina) incorpora los primeros 24 de estos aminoácidos y presenta una semivida más larga, porque PC1 no lo escinde con facilidad. Esta semivida más larga hace que tal preparado sea útil desde el punto de vista clínico para evaluar la función corticosuprarrenal.

En los tumores extrahipofisarios, el procesamiento de la POMC es variable y se producen varios intermediarios. Por lo tanto, los tumores que producen ACTH ectópica suelen acompañarse de concentraciones sanguíneas detectables de otros intermediarios de la POMC que no se ven cuando un adenoma hipofisario ocasiona un exceso de ACTH.

Las concentraciones equilibradas de ACTH en la sangre y, por lo tanto, las cifras de cortisol requieren varias capas de control de la secreción de ACTH por la hipófisis.

El estimulador más importante de la secreción de ACTH es la hormona liberadora de corticotropina hipotalámica (CRH). La estimulación crónica con CRH provoca una hiperplasia de las células corticotropas, que rara vez se puede ver en los tumores neuroendocrinos que segregan CRH. Sin embargo, otros neurotransmisores y péptidos cerebrales (como varias citocinas que producen sinergia con hormonas hipotalámicas, el factor inhibidor de la leucemia y la CRH) también atraviesan el eje portal hipotalámico y estimulan a las células corticotropas para liberar ACTH. Además, la hipoglucemia, el estrés (como de la septicemia, la cirugía, la enfermedad aguda) y la depresión pueden estimular las citocinas periféricas e hipotalámicas que activan el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. El cortisol inhibe la liberación de ACTH, reduce la respuesta de la ACTH a la CRH e inhibe la producción de CRH. Tras la administración prolongada de glucocorticoides exógenos y la inhibición resultante del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, la recuperación de la secreción endógena de CRH, que parece ser el paso limitante de la velocidad para un retorno a la función normal, puede llevar varios meses.

La ACTH se libera de manera pulsátil ultradiana, con 10-12 pulsos cada día, lo que da lugar a concentraciones plasmáticas de menos de 10 a 80 pg/ml. Los valores son más altos alrededor de las 08:00 y aumentan con las comidas. La concentración mínima suele ocurrir alrededor de la 01:00 a las 02:00. Incluso el estrés de una punción venosa puede aumentar las concentraciones plasmáticas de ACTH. La liberación pulsátil, combinada con una semivida corta (minutos), explica por qué la medición al azar de la ACTH generalmente no resulta útil, excepto cuando los valores obtenidos de forma aleatoria son muy altos, como se puede ver en la insuficiencia suprarrenal primaria (cortisol bajo). Las concentraciones plasmáticas de ACTH casi indetectables en el contexto de un hipercortisolismo indican una fuente suprarrenal primaria (un adenoma suprarrenal que produce cortisol o una hiperplasia suprarrenal congénita).

La hipoglucemia provocada por la insulina proporciona un mecanismo para evaluar la integridad del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (v. tabla 211-2). Los traumatismos y las infecciones aumentan la secreción de CRH, ACTH y, como consecuencia, las concentraciones de cortisol. En pacientes graves son necesarios ajustes análogos en las dosis del tratamiento de reposición con cortisol.

Deficiencia de la hormona adrenocorticotropa: hipocortisolismo secundario

La insuficiencia suprarrenal secundaria se refiere a estados de cortisolismo bajo debido a concentraciones inadecuadamente bajas de CRH o ACTH. Cualquier enfermedad congénita o adquirida que altere la función hipofisaria normal puede interrumpir la formación y liberación de ACTH. Los síntomas de fiebre, náuseas, vómitos, debilidad y cansancio suelen ir acompañados de hipotensión relativa o absoluta. Los resultados anómalos de las pruebas de laboratorio pueden consistir en hipoglucemia, hiponatremia y eosinofilia. La insuficiencia suprarrenal primaria (cap. 214) suele producir una deficiencia de cortisol más grave y una deficiencia asociada de mineralocorticoides, mientras que la insuficiencia suprarrenal secundaria a menudo no es tan grave y no se acompaña de deficiencia de mineralocorticoides, porque estos son controlados fundamentalmente a través del sistema renina-angiotensina en vez de mecanismos dependientes de la ACTH. Como consecuencia, la hipovolemia es menos acusada en la deficiencia de ACTH, y la hipotensión no forma parte del síndrome clínico. Otra característica diferenciadora es que las concentraciones de MSH son bajas cuando las cifras de ACTH son bajas, de modo que la hiperpigmentación no es una manifestación de la insuficiencia suprarrenal

primaria. En las mujeres, una reducción de los andrógenos suprarrenales puede disminuir la libido y provocar la caída de cabello en las áreas axilar y púbica.

La deficiencia de ACTH aparece sobre todo cuando el tratamiento con glucocorticoides exógenos inhibe el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Debido a la falta de estimulación de la ACTH, la interrupción repentina de los glucocorticoides exógenos o una mayor necesidad insatisfecha de ellos por un estrés grave intercurrente puede producir síntomas y signos de deficiencia de glucocorticoides. Cuando la deficiencia de ACTH se debe a otras causas, en adultos casi siempre se acompaña de deficiencias en otras hormonas hipofisarias, sobre todo en mujeres que padecen una hipofisitis linfocítica. La deficiencia primaria aislada de ACTH es infrecuente,¹³ aunque puede verse en los defectos de algunos factores de transcripción (T-Box19 y factor de transcripción limitado a la hipófisis), de la expresión de la proopiomelanocortina o de la expresión del gen de la CRH.

La reserva de ACTH se suele evaluar mediante la inducción controlada de hipoglucemia con insulina intravenosa a través de una prueba de tolerancia a la insulina que analiza directamente el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal estimulando al cerebro a liberar citocinas y CRH, que a su vez estimulan la liberación de ACTH. La prueba de tolerancia a la insulina se realiza después de un ayuno nocturno administrando 0,1 U de insulina/kg/peso corporal por vía intravenosa (o 0,05 U si existe una elevada sospecha de deficiencia de ACTH) usando NaCl al 0,9% para mantener el acceso i.v. Se mide la glucemia cada 15 min, hasta que la cifra de glucosa sea inferior a 40 mg/dl o aparezcan síntomas de hipoglucemia (lo que ocurra primero). Los pacientes con deficiencia de ACTH pueden no recuperarse de la hipoglucemia y pueden necesitar recibir 50 ml de solución de dextrosa al 50% para normalizar su glucemia. Una prueba normal consistiría en un valor de cortisol mayor de 18 µg/dl en el momento de la hipoglucemia confirmada o poco después. La prueba de tolerancia a la insulina se debería realizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos, porque la hipoglucemia puede reducir el umbral convulsivo.

Otra forma de determinar la reserva de ACTH cuando se sospecha una deficiencia de ACTH es administrar CRH (1 µg/kg) por vía intravenosa en el momento «cero», con mediciones de cortisol a los 5, 10, 15 y 30 min después de la inyección. Esta prueba, que no está tan bien normalizada como la prueba de tolerancia a la insulina, evita el hipotálamo. La prueba de metirapona, que a menudo se tolera mal y puede ser difícil de obtener, rara vez se usa hoy en día.

La deficiencia de ACTH responde a la reposición con glucocorticoides. En general, la deficiencia aislada de ACTH requiere solo hidrocortisona, habitualmente 20 mg por la mañana y 10 mg por la tarde, para imitar el perfil fisiológico de la liberación de cortisol. Dichas dosis se suelen duplicar durante el estrés de leve a moderado. Los equipos de urgencia de inyección de hidrocortisona merecen la pena en caso de que el vómito impida la administración oral. Para la enfermedad aguda son necesarias dosis de esteroides de carga (p. ej., de 50 a 75 mg cada 8 h para el estrés intenso). En los pacientes que han estado tomando glucocorticoides potentes de acción prolongada (p. ej., prednisona) durante meses por enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., asma [cap. 81], lupus eritematoso sistémico [cap. 250] o enfermedad inflamatoria intestinal [cap. 132]), los glucocorticoides crónicos pueden ser retirados si el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal se estimula cambiando a glucocorticoides de acción más corta (p. ej., hidrocortisona) en dosis gradualmente decrecientes, a menudo con ajuste de dosis lentamente durante muchos meses. Sin embargo, si la enfermedad subyacente para la que se administraron los esteroides aún está activa, hay que sustituirlos por otros medicamentos inmunodepresores, o la enfermedad subyacente empeorará.

Enfermedad de Cushing

El síndrome de Cushing es un síndrome clínico que refleja la excesiva exposición de los tejidos a los glucocorticoides. El diagnóstico se realiza en función de una sospecha y de pruebas de laboratorio definitivas. El síndrome puede ser dependiente e independiente de ACTH, pero la causa más frecuente es aquella en la que el exceso de cortisol es producido por la liberación descontrolada de ACTH por un adenoma hipofisario; el término *enfermedad* de Cushing se reserva para esta causa específica del *síndrome* de Cushing. Otras causas de síndrome de Cushing dependiente de la ACTH son la secreción ectópica de ACTH, la secreción ectópica de CRH y la administración exógena de ACTH. Las causas del síndrome de Cushing independiente de la ACTH son adenomas suprarrenales, carcinomas suprarrenales, enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria, hiperplasia macronodular bilateral independiente de la ACTH (cap. 214) y la administración exógena de glucocorticoides.

BIOPATOLOGÍA

Aproximadamente del 60 al 70% de todos los casos de síndrome de Cushing se deben a una enfermedad de Cushing producida por un adenoma corticotropo solitario, aunque casos infrecuentes son producidos por hiperplasia corticotropa o incluso, más raramente, por un carcinoma corticotropo. La enfermedad de Cushing aparece de 8 a 10 veces con más frecuencia en mujeres que en hombres. Aunque la mayoría de los tumores son pequeños cuando son identificados debido a los intensos efectos biológicos del exceso de cortisol, del 10 al 15% se manifiestan como macroadenomas. Se desconoce la patología molecular de la mayoría de los adenomas corticotropos, porque los habituales oncogenes y genes supresores de tumores no parecen estar a menudo involucrados. En pacientes con síndromes tumorales endocrinos familiares, los adenomas productores de células

corticótropas son más infrecuentes que los adenomas no secretores o los adenomas que segregan hormona del crecimiento o prolactina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presencia de receptores de glucocorticoides en la mayoría de las células del organismo explica por qué la producción excesiva de ACTH tiene múltiples manifestaciones. Los síntomas que llevan a la mayoría de los pacientes a buscar asistencia médica son aumento de peso, trastornos del sueño, labilidad emocional y los cambios físicos típicos asociados con el exceso de glucocorticoides. La mayoría de los pacientes sufren depresión y, si no son tratados, algunos incluso tienen ideas de suicidio. En las mujeres que menstrúan, las primeras alteraciones pueden ser oligomenorrea y amenorrea. Los pacientes también pueden observar debilidad muscular proximal al entrar o salir de un coche o incluso al cepillarse el cabello. Pacientes esporádicos refieren dolores de cabeza y pérdida de visión según el tamaño del adenoma hipofisario. Las mujeres también pueden presentar hirsutismo y empeoramiento del acné. Debido a su estado inmunodeprimido, la presentación inicial también puede ser con infecciones y septicemia potencialmente mortales. El estado de hipercoagulabilidad asociado puede provocar una trombosis venosa profunda o una embolia pulmonar (cap. 74).

Un signo frecuente en la exploración física es, entre otros, la obesidad central, debido a la atrofia muscular. También se ven estrías grandes, anchas y violáceas en el abdomen, debajo de las mamas, en las axilas y en la parte superointerna de los muslos. En comparación con las estrías gravídicas, las estrías de Cushing suelen ser más anchas que un través de dedo, de color púrpura, y pueden presentar una hemorragia subcutánea que contribuye a su pigmentación. Entre las escápulas («cuello de bisonte») o en el espacio supraclavicular suele verse tejido adiposo anómalo. En la cara, el depósito de grasa provoca una «cara de luna llena», y el aumento del hematocrito contribuye a la plétora facial (mejillas rubicundas) (tabla 211-9). El crecimiento del cabello está aumentado en una distribución dependiente de los andrógenos y, en las mujeres, aparece una calvicie de patrón masculino (fig. 211-7). Se pueden ver múltiples equimosis en el tronco y las extremidades debido a hematomas por fragilidad capilar.

TABLA 211-9 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING

GENERALES

Obesidad (distribución centripeta)
«Cara de luna llena» y proptosis ligera
Aumento de la grasa supraclavicular y «cuello de bisonte»
Hipertensión

CUTÁNEAS

Hiperpigmentación
Plétora facial
Hirsutismo
Estrías violáceas y piel fina
Fragilidad capilar y fácil formación de hematomas
Acné
Edema
Calvicie femenina

OSTEOMUSCULARES

Debilidad muscular (proximal)
Osteoporosis y dolor de espalda

GENITALES Y SEXUALES

Disminución de la libido
Oligomenorrea y amenorrea

NEUROPSIQUIÁTRICAS

Depresión
Irritabilidad y labilidad emocional
Psicosis
Desorganización del sueño

METABÓLICAS

Hipopotasemia y alcalosis
Hipercalcemia y cálculos renales
Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus
Alteración de la cicatrización de las heridas
Disminución de la resistencia a las infecciones
Granulocitosis y linfopenia
Estado de hipercoagulabilidad — embolia pulmonar, trombosis venosa profunda

EFFECTOS DE MASA TUMORALES

Cefalea
Pérdida del campo visual
Hipopituitarismo y efecto de masa tumoral



FIGURA 211-7. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Cushing antes (A, C) y después (B, D) de la extirpación transesfenoidal de un adenoma hipofisario secretor de ACTH. Un hombre de 18 años presentó dolor lumbar secundario a fracturas vertebrales, depresión y aumento de peso de 9 kg en un periodo de 2 años. Obsérvese la «cara de luna llena» y la plétora facial (A) y la obesidad abdominal con extremidades delgadas, así como estrías violáceas (C). Un año después de la extirpación del tumor hipofisario, el paciente perdió peso y, aunque las estrías permanecieron como tejido cicatricial, eran menos violáceas. La masa muscular aumentó y la obesidad abdominal disminuyó.

Los pacientes pueden presentar intolerancia leve a la glucosa o diabetes evidente en función de la elevación absoluta de la concentración de cortisol, así como de su cronicidad. Las concentraciones relativamente altas y constantes de cortisol no siguen la variación diurna fisiológica. Un signo complementario en la enfermedad de Cushing dependiente de la ACTH es la hiperpigmentación debido a la hormona estimulante de melanocitos (MSH) que es segregada junto con la ACTH desde el adenoma. Aunque la hiperpigmentación no es tan acusada como se observa en la enfermedad de Addison (en la que las cifras de ACTH suelen ser de 10 a 100 veces mayores) o en el hipercortisolismo ectópico, ciertamente es más intensa que la que se observa en las causas del síndrome de Cushing independiente de la ACTH. La hipertensión, que es frecuente, es ocasionada por la capacidad directa de la ACTH de estimular la secreción de mineralocorticoides por la corteza suprarrenal, así como por el exceso de glucocorticoides. Con frecuencia, el exceso de mineralocorticoides también conduce a potasiuria e hipopotasemia.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes con obesidad, hipertensión e intolerancia a la glucosa o diabetes no padecen un síndrome de Cushing, pero la presencia de los datos clásicos obtenidos en la exploración física puede indicar la necesidad de más estudios. Ninguna prueba diagnóstica única puede confirmar la enfermedad de Cushing, pero un conjunto de resultados de pruebas suele ser determinante. El primer paso, y con frecuencia el más difícil, es documentar el hipercortisolismo.

Medición de la concentración sérica de cortisol

El hipercortisolismo es difícil de confirmar midiendo una concentración sérica de cortisol al azar, porque el 80% del cortisol sérico está unido a la globulina fijadora de cortisol, el 10% está unido a la albúmina y solo el 10% está libre. Los cambios en la globulina fijadora de cortisol (p. ej., en el embarazo) y la albúmina pueden, por tanto, afectar a la medición. Aunque el análisis de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) proporciona una elevada sensibilidad y especificidad analítica, una concentración sérica al azar rara vez es diagnóstica debido a la secreción episódica del cortisol.

Medición del cortisol libre en la orina de 24 h

Una muestra de orina de 24 h recogida de forma adecuada, que mide el cortisol libre en la orina, evita las fluctuaciones que hacen que las concentraciones séricas del cortisol no sean fiables y es lo suficientemente fiable como para que una cifra elevada de cortisol libre en la orina en un paciente sin estrés con una función renal normal suela bastar para diagnosticar el síndrome de Cushing. Por el contrario, un resultado normal es un dato sólido en contra de ese diagnóstico. Sin embargo, la variación biológica, así como los problemas de recogida excesiva o insuficiente de orina, hacen que esta prueba no sea la ideal para el cribado inicial del síndrome de Cushing.

Medición del cortisol salival nocturno

Cada vez más se usa la prueba del cortisol salival nocturno (entre las 23:00 y las 00:00) como prueba inicial para evaluar a los pacientes con sospecha clínica de síndrome de Cushing. La sensibilidad diagnóstica de esta prueba es alta (80-90%), pero su especificidad es menor (70-90%). No obstante, su excelente sensibilidad lo convierte en una buena prueba de cribado.

Medición de la ACTH plasmática

Aunque sujetas a la misma variabilidad circadiana que las concentraciones de cortisol, las mediciones de ACTH no están sujetas a los efectos de la globulina fijadora de cortisol. Los valores de ACTH superiores a 100 pg/ml son indicativos de una insuficiencia suprarrenal primaria, mientras que los valores superiores a 500 pg/ml son diagnósticos. Las bajas concentraciones de ACTH plasmática no son diagnósticas, excepto las cifras indetectables observadas con los adenomas suprarrenales productores de cortisol. La concentración plasmática de ACTH también es baja en los pacientes que toman esteroides exógenos.

Prueba de inhibición con dexametasona

Se han descrito al menos cinco variaciones de las pruebas de inhibición con dexametasona. Todas las versiones requieren que los pacientes se autoadministren la dexametasona a horas inoportunas del día (23:00) o hasta cuatro veces al día. El muestreo requiere o bien la recogida de orina durante 24 h o acudir al consultorio médico o al laboratorio a las 08:00 para sacar múltiples muestras de sangre.

Una opción popular es una dosis única de 1 mg de dexametasona administrada a las 23:00, obteniendo la sangre a las 08:00 de la mañana siguiente. Una respuesta normal es una concentración sérica de cortisol de menos de 1,8 µg/dl. Un punto de corte alternativo, inferior a 5 µg/dl, es más específico, pero menos sensible. Si la cifra de cortisol es superior a 10 µg/dl, la probabilidad de un hipercortisolismo es alta. Los pacientes con macroadenomas o tumores muy activos secretores de ACTH pueden presentar cifras de cortisol libre en orina superiores a 1.000 µg/dl y requerirán dosis más altas de dexametasona para confirmar la capacidad de inhibición y descartar la producción ectópica de ACTH.

Prueba de estimulación con CRH

La prueba de estimulación con CRH es una de las más sensibles para determinar si existe una alteración en el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y para diagnosticar la etiología del hipercortisolismo en el síndrome de Cushing dependiente de la ACTH. Las concentraciones medias de ACTH a los 15 y 30 min tras la administración de CRH deberían aumentar al menos un 35% por encima del valor basal medio en pacientes con enfermedad de Cushing, pero no en pacientes con secreción ectópica de ACTH. Esta medida proporciona la mejor sensibilidad (93%) y especificidad (100%).

RM

El mejor siguiente paso en la evaluación de pacientes con hipercortisolismo documentado (es decir, falta de inhibición con dosis bajas de dexametasona e hiperestimulación con CRH) es la RM para confirmar la presencia de una masa hipofisaria. Por desgracia, el 10% de todas las personas sanas pueden presentar alteraciones leves de sus hipófisis en la RM, y muchos pacientes con enfermedad de Cushing pueden presentar tumores que son demasiado pequeños para ser vistos en la RM. Sin embargo, cuando se somete a un paciente a una exploración quirúrgica de la hipófisis en ausencia de una masa demostrable, lo más probable es que la intervención resulte inútil.

Muestreo de los senos petrosos inferiores

Si la inhibición previa con dexametasona y las pruebas de CRH han resultado dudosas, entonces se debería realizar un muestreo de los senos petrosos inferiores para confirmar

que la hipófisis es la fuente de la ACTH. Aunque esta prueba es menos fiable para determinar la lateralidad de la fuente de ACTH (es decir, izquierda o derecha) que para confirmar que la ACTH es de origen central, puede descartar la producción ectópica de ACTH por un tumor. Sin embargo, generalmente no puede distinguir un tumor ectópico secretor de CRH de la enfermedad de Cushing verdadera.

Los valores plasmáticos de ACTH se normalizan al valor de prolactina para corregir la posible situación diferente de los catéteres o el movimiento de los catéteres durante el estudio. El valor de prolactina/ACTH post-CRH de los catéteres centrales debería ser más de 2,1 veces más alto que el valor de ACTH/prolactina de la muestra periférica. En la mayoría de los casos de síndrome de Cushing dependiente de la hipófisis, el aumento es mayor de 5 veces. Un gradiente de ACTH de central a periférico de 2 o más antes de la administración de CRH o por encima de 3 a los 10 min después de la infusión de CRH se considera diagnóstico de una fuente hipofisaria de ACTH (enfermedad de Cushing). La lateralización significaría que el cociente del lado izquierdo al derecho es mayor de 2. A menudo, se pueden cumplir los criterios de los cocientes sin la necesidad de estimulación con CRH, pero la precisión diagnóstica aumenta del 86 al 90% con la CRH.

TRATAMIENTO

Tto

La mejor opción para curar un adenoma secretor de ACTH es la cirugía transesfenoidal (v. fig. 211-7).¹⁴ Se observan recidivas en el 7% de los casos cuando el cortisol plasmático postoperatorio inmediato es inferior a 3 µg/dl en comparación con el 100% cuando el cortisol plasmático postoperatorio es de 3 a 8 µg/dl. En pacientes con enfermedad de Cushing y macroadenomas, solo alrededor de un tercio de los pacientes presentan una remisión a largo plazo. Cuando la cirugía inicial fracasa, una segunda cirugía hipofisaria tiene una tasa de éxito de solo alrededor del 50%.

Se puede recomendar la radioterapia hipofisaria o la adrenalectomía bilateral en pacientes que presentan una recidiva, en quienes la cirugía está contraindicada (tumor grande con invasión del seno carotídeo o cavernoso) o cuando un neurocirujano experto no está disponible. La radiación hipofisaria puede tardar hasta 2-5 años para ser eficaz, y se suele producir un panhipopituitarismo. Si no se puede demostrar con certeza un tumor hipofisario, las adrenalectomías laparoscópicas bilaterales curarán el hipercortisolismo y luego será necesaria la reposición postoperatoria de esteroides de por vida.

El tratamiento médico para inhibir la liberación de ACTH de las células corticotropas, bloquear la síntesis de cortisol por las glándulas suprarrenales o inhibir la acción del cortisol a nivel tisular no es especialmente bien tolerado ni fácil de controlar. La mifepristona, que es un antagonista de los receptores de glucocorticoides, y algunos análogos más recientes, son eficaces contra la hiperglucemia y pueden mejorar la calidad de vida, pero los pacientes pueden llegar a presentar una insuficiencia suprarrenal grave debido al bloqueo del receptor, a pesar de las cifras muy altas de cortisol y ACTH. En los tumores que segregan prolactina y ACTH a la vez, la cabergolina puede tener algún efecto limitado. El análogo de la somatostatina pasireótido puede normalizar los valores del cortisol aproximadamente en el 20% de los pacientes, pero empeora la hiperglucemia aproximadamente en el 75%. La adrenalectomía química con ketoconazol, mitotano, metirapona o etomidato se tolera mal y es difícil de ajustar a la función suprarrenal normal.

Síndrome de Nelson

El síndrome de Nelson es una infrecuente afección que consiste en el crecimiento incontrolado de un adenoma hipofisario secretor de ACTH, habitualmente en los 3 años posteriores a la realización de una adrenalectomía bilateral para tratar la enfermedad de Cushing. La incidencia del síndrome de Nelson tras una adrenalectomía bilateral puede ser tan alta como del 43% en pacientes con macroadenomas, elevadas concentraciones plasmáticas de ACTH y tumores hipofisarios visibles antes de la adrenalectomía. Otros factores de riesgo para el síndrome de Nelson son una mayor duración de la enfermedad de Cushing antes del diagnóstico y el tratamiento, pacientes más jóvenes, reposición insuficiente de glucocorticoides y tumores con índices mitóticos más altos.

Todos los pacientes presentan concentraciones plasmáticas elevadas de ACTH tras la adrenalectomía bilateral, incluso los que no tienen enfermedad de Cushing previa. En dichos pacientes se debería medir sus hormonas antes de la administración de la dosis matutina de esteroides o 1 h después. Algunos expertos recomiendan una RM de seguimiento cada 6 meses durante varios años en pacientes que han sido sometidos a una adrenalectomía bilateral después de una adenomectomía hipofisaria transesfenoidal fallida. El tratamiento del síndrome de Nelson se suele realizar con las mismas modalidades utilizadas para los adenomas hipofisarios secretores de ACTH.¹⁵

GONADOTROPINAS (HORMONA ESTIMULANTE DEL FOLÍCULO Y HORMONA LUTEINIZANTE)

BIOPATOLOGÍA

Las tres hormonas glucoproteicas hipofisarias –FSH, LH y TSH– presentan una subunidad α común y una subunidad β específica de la hormona que se combinan para formar la hormona. La gonadotropina coriónica (hCG), que es muy similar a la LH desde el punto de vista estructural, se produce en la placenta. La proteína se glucosila en el aparato

de Golgi, y esta glucosilación es responsable de la síntesis y el transporte adecuados de la molécula desde la hipófisis hacia la sangre. Estos péptidos interactúan con sus receptores afines situados en la membrana celular de sus células diana. Clásicamente, estos receptores transmembrana poseen un dominio extracelular que se une a la hormona, un dominio intramembranoso y un dominio intracelular que transduce la señal de la hormona a la célula. Las mutaciones en el dominio extracelular o intracelular pueden provocar la activación constitutiva del receptor incluso en ausencia del ligando. El resultado es la aparición de un estado rico en hormonas en ausencia de la hormona (p. ej., pubertad precoz debido a la activación constitutiva del receptor de FSH). Del mismo modo, las mutaciones en el receptor pueden hacer que sea insensible al ligando, de manera que el receptor no reconozca ni siquiera las concentraciones hormonales elevadas. Por último, debido a la similitud de la subunidad α entre estas hormonas glucoproteicas, puede existir cierta promiscuidad en la estimulación del ligando cuando las concentraciones de este son altas. Durante el embarazo, por ejemplo, la concentración de hCG es muy alta y puede estimular al receptor de TSH como si la TSH estuviera presente.

Las gonadotropinas regulan la diferenciación sexual, la producción de esteroides sexuales y la gametogenia. En los hombres, los receptores de FSH se encuentran en las células de Sertoli y los túbulos seminíferos, donde estimulan la maduración de los espermatozoides, mientras que los receptores de LH sobre las células de Leydig en los testículos estimulan la producción de andrógenos. Juntas, la FSH y la LH estimulan la espermatogenia (cap. 221). En las mujeres, los receptores ováricos de FSH sobre las células de la granulosa estimulan la biosíntesis de estrógenos, mientras que los receptores de LH situados sobre las células tecales ováricas estimulan la síntesis de andrógenos ováricos y precursores de esteroides que las células de la granulosa aromatizan a estrógenos. La secreción de FSH y LH regula el ciclo menstrual (caps. 222 y 223).

Hipogonadismo hipogonadótropo

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El hipogonadismo hipogonadótropo o hipogonadismo secundario se define como la insuficiencia de la función gonadal debido a alteraciones hipofisarias o hipotalámicas que dan lugar a reducciones adquiridas o congénitas de LH, FSH o GnRH.¹⁶ Las formas adquiridas pueden deberse a un tumor que interfiere en la producción normal de LH o FSH, como los quistes de la bolsa de Rathke, los craneofaringiomas u otros tumores cerebrales. La deficiencia funcional de gonadotropina puede ser pasajera, como se observa en las enfermedades crónicas, la inanición, el síndrome de Cushing, la anorexia nerviosa (cap. 206) o el alcoholismo (cap. 30). Otras causas de hipogonadismo hipogonadótropo adquirido son las infecciones (tuberculosis [cap. 308], el VIH [cap. 366], sífilis [cap. 303]), los traumatismos, las enfermedades infiltrantes (p. ej., hemocromatosis [cap. 201] y sarcoidosis [cap. 89]), y medicamentos como los opioides y los esteroides anabólicos. Las formas congénitas de hipogonadismo hipogonadótropo pueden deberse a menos a 18 genes diferentes implicados en la migración de las neuronas de GnRH y la estimulación de la señalización de GnRH.

La presentación clínica del hipogonadismo hipogonadótropo depende del inicio (adquirido o congénito), la gravedad de la alteración y cualquier afección asociada. Clásicamente, en la segunda o tercera década de la vida, los pacientes presentan una deficiencia o ausencia de los caracteres sexuales, fallo en la entrada a la pubertad y amenorrea primaria o infertilidad. El diagnóstico endocrinológico del hipogonadismo hipogonadótropo es bastante sencillo cuando existen concentraciones bajas de testosterona en los hombres o de estradiol en las mujeres en presencia de cifras bajas o normales de gonadotropinas. La deficiencia selectiva de LH o FSH rara vez puede deberse a mutaciones inactivadoras de la subunidad β .

En ocasiones, es necesaria una prueba de estimulación para confirmar el hipogonadismo hipogonadótropo y distinguir la enfermedad hipotalámica de la hipofisaria. En tales casos, se administra leuprolida (10 µg/kg por vía subcutánea), y luego se miden la LH y la FSH a los -10, 0, 30, 60, 90, 180, 240 y 1.440 min más tarde, con medición del estradiol (o la testosterona) también al inicio y a los 1.440 min.

TRATAMIENTO

Tto

La reposición de las hormonas gonadales suele ser el mejor tratamiento. En las mujeres que aún no han comenzado la pubertad, los estrógenos deberían iniciarse en dosis bajas para favorecer el desarrollo de las mamas. Cuando se produce una metrorragia intercurrente aproximadamente 6 meses después, se puede comenzar el tratamiento cíclico añadiendo un progestágeno y luego aumentando gradualmente las dosis de estrógenos durante un período de 2 a 3 años. También se debería proporcionar vitamina D. El capítulo 223 ofrece una orientación para inducir la ovulación a las mujeres que esperan quedar embarazadas.

En los hombres, la testosterona puede ser sustituida con inyecciones intramusculares a intervalos de 2 a 4 semanas (p. ej., ciproionato de testosterona 200 mg cada 2 semanas). Las dosis y los intervalos entre inyecciones deberían ajustarse en función de las concentraciones máximas y mínimas de testosterona (1 semana después y justo antes de la siguiente dosis) y de la libido referida por el paciente. Los andrógenos orales pueden provocar hepatotoxicidad y deberían evitarse, pero la testosterona transdérmica resulta eficaz para mantener valores estables.

Tumores productores de hormona estimulante del folículo y hormona luteinizante

BIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista clínico, una mayoría de los tumores hipofisarios se clasifican como adenomas no secretores o no funcionales. Sin embargo, con nuevos estudios, la mayoría (el 70-80% de ellos) segregan pequeñas cantidades ya sea de la subunidad α o la subunidad β de LH o FSH (que no tendría manifestaciones clínicas) o, rara vez, una LH o FSH intacta con ambas subunidades α y β . La FSH es más frecuente que la LH, y las subunidades α libres son más frecuentes que las subunidades β . Poco se sabe sobre la base molecular de estos tumores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los gonadotropinomas son asintomáticos, excepto cuando su tamaño provoca síntomas y signos neurológicos, como problemas en el campo visual o dolores de cabeza. Los pacientes suelen presentar hipogonadismo, porque las gonadotropinas segregadas resultan ineficaces para estimular las gónadas. Las mujeres premenopáusicas pueden presentar quistes ováricos y trastornos menstruales. Con frecuencia, los hombres presentan síntomas hipogonadales debido a las bajas concentraciones de testosterona, pero también presentan un aumento del tamaño testicular por los tumores secretores de FSH. En los infrecuentes tumores que segregan LH, los hombres presentan concentraciones elevadas de testosterona y hemoglobina.

DIAGNÓSTICO

Ningún síndrome clínico se asocia de forma exclusiva con estos tumores. Algunos pacientes pueden presentar elevaciones moderadas inespecíficas de prolactina, pero casi todos los casos se diagnostican después de la operación cuando se analiza la muestra quirúrgica.

TRATAMIENTO

Tto

Dado que los principales síntomas de los tumores productores de gonadotropina o los adenomas no funcionales se relacionan con los efectos de masa locales y la extensión fuera de la silla turca, el objetivo del tratamiento es reducir el tamaño del tumor. Habitualmente, la cirugía transfenoidal puede invertir total o parcialmente cualquier hipopituitarismo y deterioro del campo visual, pero rara vez es curativa, porque los tumores son grandes. La radioterapia postoperatoria puede beneficiar a los pacientes que presentan un tumor residual mínimo. Si no se observa ningún tumor en una RM postoperatoria, está indicado el seguimiento anual con campimetría más TC o RM. Los marcadores tumorales también permiten vigilar la actividad tumoral. Para los tumores en crecimiento, están indicadas la cirugía repetida, la radioterapia o ambas. El tratamiento médico (p. ej., agonistas dopaminérgicos y análogos de la somatostatina) no suele resultar útil.

HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES

BIOPATOLOGÍA

La función tiroidea (cap. 213) y el crecimiento están controlados por la acción de la TSH. Parecida a la LH y la FSH, la TSH se compone de una subunidad α común y una subunidad β única que es exclusiva de las células tirótroas. La regulación de la secreción de TSH la realizan la TRH hipotalámica y la propia hormona tiroidea. La retroalimentación negativa por parte de la hormona tiroidea depende de los receptores intranucleares de la hormona tiroidea, que se unen a la T_3 .

La T_4 entra en el plexo portohipofisario y es desyodada a T_3 , donde luego se efectúa la liberación de la tirotropina hipofisaria. La TSH actúa sobre las células tiroideas a través de un receptor de membrana específico de TSH, que contiene dominios extracelulares, intramembranosos e intracelulares. Grandes cantidades de hormonas parecidas a la TSH, por ejemplo, la hCG, pueden estimular al receptor de TSH y, por consiguiente, a la glándula tiroidea, en ausencia de TSH. Además, la mayoría de los nódulos tiroideos que segregan hormonas tiroideas («tóxicos» o «calientes») se deben a mutaciones activadoras constitutivas en el gen *TSHR*. Aunque la mayoría de los casos de hipertiroidismo neonatal se deben a la transferencia transplacentaria o anticuerpos activadores, algunos casos de mutaciones activadoras del receptor de TSH derivadas de la estirpe germinal dan lugar a un hipertiroidismo neonatal.

La TSH es segregada en una variación pulsátil y diurna; pero, a diferencia de otras hormonas hipofisarias, las mediciones al azar de la TSH sérica matutina son lo suficientemente constantes como para que la medición de la TSH sea útil desde el punto de vista clínico a la hora de determinar el grado de producción de hormona tiroidea. Mientras que el intervalo de TSH en la población normal se encuentra, en general, entre 0,4 y 4 mU/l, cada persona tiene un «termostato tiroideo» individual establecido en un nivel específico. Esta variabilidad significa que alguien que normalmente tiene una TSH de 2 podría sentirse hipertiroides cuando la TSH es de 0,5, y, por el contrario, alguien con una TSH normal de 0,5 podría sentirse relativamente hipotiroideo cuando su TSH es de 2, aunque ambos valores se encuentran dentro del intervalo normal para la población. En general, el cribado de la enfermedad tiroidea se realiza mejor mediante la medición de la TSH y, si se encuen-

tra fuera del intervalo normal, confiere una elevada probabilidad de disfunción tiroidea (cap. 213). Cuando la producción de hormona tiroidea es baja debido a una alteración en la hormonogenia tiroidea, las concentraciones de hormonas tiroideas son bajas y las de TSH son altas, y viceversa. Sin embargo, cuando las concentraciones de hormonas tiroideas son bajas y la TSH es normal o baja, existe un hipotiroidismo secundario o central. Por otra parte, cuando las concentraciones de hormonas tiroideas son altas y la TSH no está inhibida, es probable que exista un hipotiroidismo secundario, del que los adenomas hipofisarios secretores de TSH se encuentran en el diagnóstico diferencial (v. más adelante).

Hipotiroidismo central

El fracaso de la hipófisis para producir TSH en respuesta a cifras bajas de hormona tiroidea es compatible con un hipotiroidismo central o secundario. Una alteración aislada de la TSH es relativamente infrecuente y se suele relacionar con un factor genético necesario para la diferenciación de las células tirótroas. Las masas hipofisarias que afectan a las células tirótroas dificultarán la producción de cantidades suficientes de TSH en el contexto de concentraciones bajas de hormonas tiroideas. Otra causa de pruebas tiroideas compatibles con hipotiroidismo central es el síndrome del enfermo eutiroideo (cap. 213) o enfermedad no tiroidea. En pacientes con enfermedad grave concurrente, las citocinas inhiben la liberación de hormonas hipotalámicas e hipofisarias. Este hallazgo es más notable en pacientes que presentan T_4 , T_3 y TSH bajas. Además, el síndrome del enfermo eutiroideo se caracteriza por un aumento de la T_3 inversa sérica, que se forma por la 5' desyodación de la T_4 y no es activa desde el punto de vista biológico. La conversión a T_3 inversa inactiva ocurre en los tejidos y se cree que conserva la demanda metabólica durante una enfermedad grave. Los mismos resultados de las pruebas se ven en la inanicación debido a la activación de la desyodinas. En la [tabla 211-10](#) se enumeran otras causas de concentraciones bajas de hormonas tiroideas y TSH inadecuadamente normal.

Una vez que se realiza el diagnóstico, el tratamiento del hipotiroidismo secundario es sencillo. Se administra una dosis fisiológica de reposición de T_4 (p. ej., levotiroxina) para mantener las concentraciones séricas de T_4 en el extremo superior de la normalidad, si no ligeramente elevada. La TSH no es un marcador útil como en otras formas de hipotiroidismo, porque las células tirótroas no responden a la concentración de hormona tiroidea. Dado que la deficiencia aislada de TSH es infrecuente, el médico debe estar seguro de que no sea necesaria otra reposición hormonal.

Tumores que segregan hormona estimulante de la tiroides

En raras ocasiones, los adenomas hipofisarios conocidos como TSHomas o adenomas hipofisarios secretores de TSH pueden producir TSH. Estos tumores representan menos del 1% de todos los casos de hipertiroidismo. Además de los signos y síntomas clásicos de hipertiroidismo, las manifestaciones clínicas en el TSHoma consisten en bocio difuso, alteraciones del campo visual, dolor de cabeza e irregularidades menstruales en las mujeres. En ocasiones, los pacientes no presentan síntomas de hipertiroidismo, probablemente debido a la adaptación a las concentraciones hormonales ligeramente elevadas.

Se debería tener en cuenta un diagnóstico de TSHoma cuando los pacientes presentan concentraciones séricas elevadas de tiroxina y triyodotironina total y libre. En algunos casos, pueden observarse concentraciones séricas elevadas de la subunidad α de la molécula de TSH y de TSH no inhibida. En la [tabla 211-10](#) se muestran otras causas de elevación de T_4 y T_3 en presencia de TSH no inhibida. Rara vez el diagnóstico es sencillo. Una combinación de pruebas (p. ej., pruebas tiroideas repetidas en otro laboratorio, subunidad α , otras hormonas hipofisarias) puede confirmar el diagnóstico, pero ninguna prueba única es diagnóstica. En ausencia de antecedentes o pruebas indicativas de un adenoma hipofisario, y dada la dificultad a la hora de distinguir entre los pacientes con tumores secretores de TSH y los que tienen resistencia a la hormona tiroidea, se debería considerar la realización (cuando esté disponible) de un análisis de mutaciones en el gen del receptor β de la hormona tiroidea en pacientes con T_4 y T_3 libres elevadas, TSH no inhibida y una subunidad α sérica normal.

TRATAMIENTO

Tto

El objetivo del tratamiento es reducir el tamaño del tumor. Los tratamientos y los desenlaces clínicos son parecidos a los de los adenomas productores de gonadotropina (v. anteriormente).

Se puede administrar un β -bloqueante como propranolol (80-160 mg diarios) o atenolol (25-50 mg diarios) para mejorar algunos de los síntomas y signos del hipertiroidismo (cap. 213). El tratamiento farmacológico antitiroideo a largo plazo o la ablación tiroidea con yodo radiactivo o cirugía no están indicados, porque cabría esperar que reducciones mantenidas en la secreción de hormona tiroidea aumenten la secreción de TSH y estimulen el crecimiento del tumor. Sin embargo, si no se puede lograr el eutiroidismo con análogos de la somatostatina o agonistas dopaminérgicos, es necesaria la administración a corto plazo de una etionamida para restablecer el eutiroidismo antes de la neurocirugía.

ADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES

Los adenomas hipofisarios no funcionales no provocan un exceso hormonal,¹⁷ aunque puede producirse una hiperprolactinemia si el tallo hipofisario está suficientemente

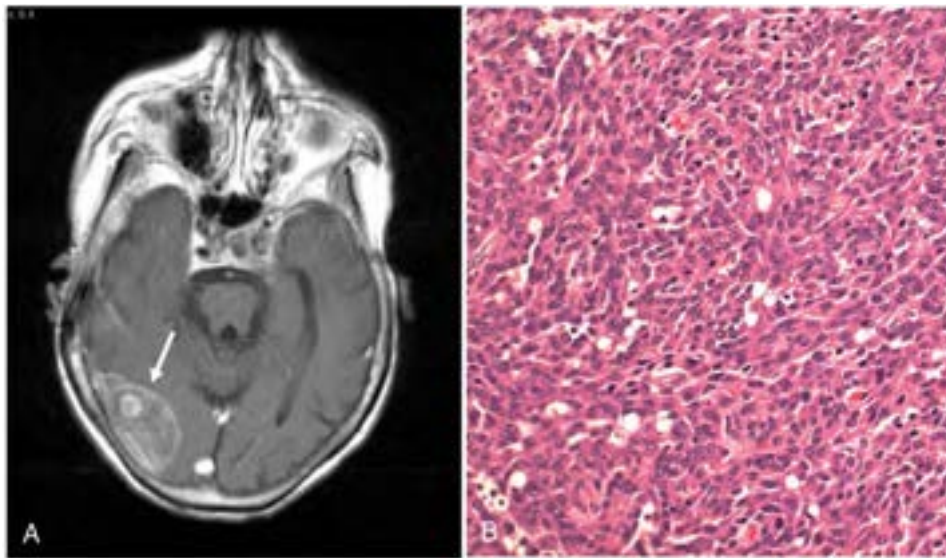


FIGURA 211-8. Carcinoma hipofisario. Imagen de resonancia magnética de una masa cerebral en un paciente hombre de 43 años con un adenoma secretor de TSH invasor (A). El paciente presentó convulsiones. La biopsia de la lesión cerebral mostró capas de células hipofisarias desorganizadas (B).

TABLA 211-10 CAUSAS DE PRUEBAS TIROIDEAS DISCORDANTES

TH BAJA Y TSH NORMAL O BAJA

Hipotiroidismo secundario
 Disfunción hipofisaria
 Mutación de la TRH
 Mutación de la TSH
 TBG u otras proteínas transportadoras bajas (la T_4 libre sería normal)
 Enfermedad distinta de la tiroidea
 Medicamentos

HT ALTA Y TSH NORMAL O ALTA

TSHoma
 Resistencia a hormonas tiroideas del receptor β de hormonas tiroideas
 Elevación de las proteínas transportadoras (p. ej., elevación de la TBG, hipertiroidismo familiar)
 Adaptación de hormonas tiroideas
 Síndrome de deficiencia de selenocisteína (incapacidad para convertir T_4 en T_3)

TBG, globulina transportadora de la tiroidea; TH, hormona tiroidea; TRH, hormona liberadora de la tiroidea; TSH, hormona estimulante de la tiroidea.

comprimido. Como consecuencia, estos tumores son detectados habitualmente cuando su tamaño ocasiona síntomas neurológicos, sobre todo alteraciones del campo visual, dolores de cabeza y oftalmoplejías. Las concentraciones elevadas de prolactina por la compresión del tallo son mucho más bajas que las cifras observadas con un macroprolactinoma. A menudo, un adenoma hipofisario no funcionante se encuentra de forma casual cuando se descubre una masa hipofisaria en un paciente al que se realiza una prueba de imagen cerebral por otro motivo. La evaluación (v. tabla 211-7) muestra que no existe un exceso hormonal. Los adenomas hipofisarios no funcionantes que producen síntomas neurológicos requieren su extirpación quirúrgica, pero los adenomas hipofisarios no funcionantes asintomáticos pueden ser vigilados mediante pruebas hormonales, para asegurar que no aparezcan alteraciones patológicas, y por RM, para evaluar el posible crecimiento del tumor.

CARCINOMAS HIPOFISARIOS

Con pocas excepciones, los tumores hipofisarios son adenomas que pueden crecer alrededor de la silla turca e invadir las carótidas y los senos esfenoidales, pero que no metastatizan. El término *carcinoma hipofisario* queda limitado al 0,1-0,2% de los tumores hipofisarios que metastatizan más allá de la proximidad inmediata de la silla turca, en la región craneovertebral o en otras localizaciones. Un índice de proliferación Ki-67 de más del 3% puede resultar útil como guía para hacer pensar en un tumor hipofisario más invasor. Aproximadamente la mitad de estos tumores producen o bien ACTH o prolactina, y el resto son no secretores. La citorreducción quirúrgica es el tratamiento habitual, pero también se han utilizado la radioterapia y la quimioterapia con temozolomida, porque los tumores hipofisarios pueden presentar múltiples recidivas y ser resistentes a los tratamientos habituales. Por lo general, estos tumores invasores presentan una alta tasa de mortalidad (más del 50%), con una mediana de esperanza de vida de aproximadamente 10 meses tras el diagnóstico (fig. 211-8).

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:875-884.
- A2. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *Pituitary.* 2015;18:385-394.
- A3. Tahara S, Murakami M, Kaneko T, Shimatsu A. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism: results from a multicenter, open-label, randomized, phase 2 study. *Endocr J.* 2017;64:735-747.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

212

NEUROHIPÓFISIS

JOSEPH G. VERBALIS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ANATOMÍA Y SÍNTESIS HORMONAL

Las hormonas de la neurohipófisis (lóbulo posterior de la glándula), vasopresina y oxitocina, se sintetizan en neuronas especializadas del hipotálamo denominadas neuronas neurohipofisarias. Estas neuronas destacan por su gran tamaño y se denominan *neuronas magnocelulares*. En el hipotálamo, las neuronas magnocelulares se concentran en el par de núcleos paraventricular y supraóptico (fig. 212-1). La vasopresina y la oxitocina también se sintetizan en las neuronas parvocelulares (es decir, células pequeñas) de los núcleos paraventriculares,^{1,2} y la vasopresina (a diferencia de la oxitocina) también se sintetiza en el núcleo supraquiasmático.

Los procesos completos de la transcripción del ARN mensajero de la vasopresina y la oxitocina y la traducción de las prohormonas de la vasopresina y la oxitocina tienen lugar por completo en los cuerpos celulares de las neuronas neurohipofisarias. Las prohormonas provasopresina y prooxitocina se juntan con las enzimas de procesamiento en los gránulos neurosecretorios. Estos se transportan fuera del soma de las neuronas neurohipofisarias a través de microtúbulos a lo largo de los axones largos que forman la vía supraóptico-hipofisaria para acabar en la neurohipófisis. Durante el transporte, las enzimas de procesamiento escinden la provasopresina en vasopresina (9 aminoácidos), vasopresina-neurofisina (95 aminoácidos) y el glucopéptido de vasopresina o copeptina (39 aminoácidos). La prooxitocina se escinde de forma similar para producir oxitocina (que difiere de la vasopresina en solo dos de los nueve aminoácidos) y oxitocina-neurofisina. Las neurofisinas

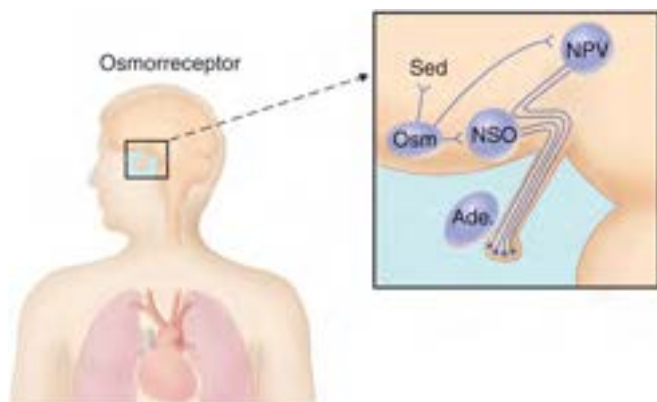


FIGURA 212-1. Vista sagital de la cabeza que muestra la posición de la neurohipófisis. Las neuronas magnocelulares se concentran en los dos núcleos paraventriculares (NPV) y los dos núcleos supraópticos (NSO). Solo se ilustra un núcleo de cada par. Los núcleos supraópticos se sitúan en posición lateral con respecto al borde del quiasma óptico, mientras que los paraventriculares tienen una posición central a lo largo de la pared del tercer ventrículo. Los axones de los cuatro núcleos se combinan para formar el tracto supraóptico-hipofisario en su paso por el tallo hipofisario hasta sus terminales de almacenamiento en la neurohipófisis. El osmostato (Osm) se localiza en el hipotálamo por delante del tercer ventrículo; el centro de la sed (Sed) se distribuye por diferentes áreas cerebrales. Ade., adenohipófisis. (Tomado de Buonocore CM, Robinson AG. Diagnosis and management of diabetes insipidus during medical emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22:411-423.)

forman complejos neurofisiología-hormona que estabilizan las hormonas. Los terminales neurotransmisores estimuladores (p. ej., glutamatérgicos, colinérgicos y angiotensina) e inhibidores (p. ej., ácido γ -aminobutírico y noradrenérgicos) controlan la liberación de vasopresina mediante la actividad de los contactos sinápticos en los cuerpos celulares neurohipofisarios. La liberación fisiológica de vasopresina o de oxitocina a la circulación general se produce a nivel de la neurohipófisis donde, en respuesta a un potencial de acción, aumenta el calcio intracelular, lo que causa la fusión de los gránulos neurosecretorios con la membrana axónica, liberando cada una de las hormonas a la circulación general. Aunque cada uno de los demás fragmentos de prohormona se libera a la circulación, la vasopresina y la oxitocina son los únicos componentes conocidos de las prohormonas con actividad biológica. Los factores que estimulan la liberación de hormonas neurohipofisarias también estimulan su síntesis. Como la síntesis requiere más tiempo, es fundamental mantener una gran reserva de hormona en la adenohipófisis para la liberación instantánea de cada una de las hormonas que son necesarias en caso de hemorragia aguda (vasopresina) o durante el parto (oxitocina). En la mayoría de las especies, se almacena suficiente vasopresina en la neurohipófisis como para soportar una anti-diuresis máxima durante varios días y para mantener los niveles basales de anti-diuresis durante semanas.

Vasopresina

Vasopresina y regulación de la osmolalidad

La principal acción fisiológica de la vasopresina es su función como hormona de retención hídrica. El sistema de detección central (osmostato) para el control de la liberación de vasopresina se localiza desde el punto de vista anatómico en un área pequeña del hipotálamo, justo por delante del tercer ventrículo (v. fig. 212-1). El osmostato controla la liberación de vasopresina, que permite la retención de agua y también estimula la sed para recuperar agua.

La regulación osmótica de la liberación de vasopresina y la de la sed suelen estar muy relacionadas, pero pueden disociarse en condiciones patológicas. El sodio es el principal osmolito extracelular al que responde el osmorreceptor. En condiciones fisiológicas normales, la glucosa y la urea atraviesan las membranas celulares de las neuronas y no estimulan la liberación de vasopresina. Aunque la osmolalidad basal en personas sanas oscila entre 280 y 295 mOsm/kg H_2O , la osmolalidad del líquido extracelular de cada persona se mantiene dentro de unos intervalos estrechos. Un aumento de la osmolalidad plasmática de tan solo un 1-2% es suficiente para estimular la liberación de vasopresina. Los niveles plasmáticos basales de vasopresina suelen ser de 0,5-2 pg/ml, lo que mantiene la osmolalidad urinaria por encima de la osmolalidad plasmática y para mantener el volumen urinario en el intervalo de 1-3 l/día. Cuando los niveles de vasopresina disminuyen por debajo de 0,5 pg/ml, la osmolalidad urinaria máxima descende por debajo de 100 mOsm/kg H_2O y se produce una diuresis de agua libre (o «acuareis») hasta niveles que próximos a los 800-1.000 ml/h (18-24 l/día). Los aumentos de la osmolalidad plasmática causan un incremento lineal de la vasopresina plasmática y un aumento lineal correspondiente de la osmolalidad urinaria. Con una osmolalidad plasmática de alrededor de 295 mOsm/kg H_2O , la osmolalidad urinaria se concentra al máximo hasta 1.000-1.200 mOsm/kg H_2O . Por tanto, todo el intervalo fisiológico de la osmolalidad urinaria se consigue con cambios relativamente pequeños de la vasopresina plasmática de 0-5 pg/ml (fig. 212-2).

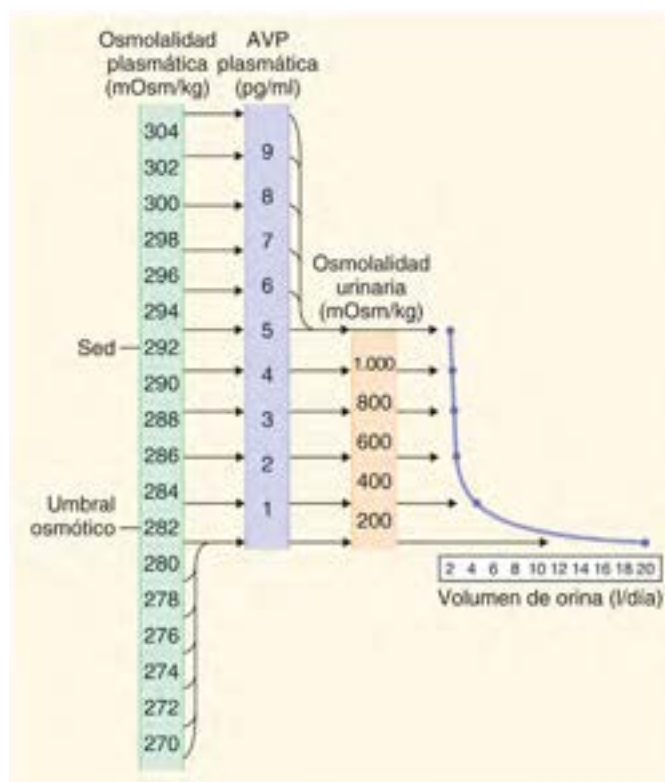


FIGURA 212-2. Esquema idealizado de las relaciones fisiológicas normales entre la osmolalidad plasmática, la vasopresina (AVP) plasmática, la osmolalidad urinaria y el volumen urinario. Todo el intervalo fisiológico de la osmolalidad urinaria se produce con los niveles de AVP plasmática de entre 0 y 5 pg/ml. Los aumentos de la osmolalidad plasmática por encima de los 290-295 mOsm/kg H_2O aproximadamente conllevan un incremento de la AVP plasmática, pero no una mayor concentración de la orina, que está limitada por la osmolalidad máxima de la médula interna. La relación de volumen (calculada en función de una carga osmolar constante) es inversamente exponencial a los otros parámetros. Debido a esta relación, el volumen urinario no cambia sustancialmente hasta que casi desaparece la secreción de AVP, después de lo cual el volumen urinario disminuye drásticamente. (Calculado a partir de fórmulas presentadas en Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int.* 1976;10:25-37. Figura creada por J. G. Verbalis, Georgetown University, Washington, D. C.)

Para mantener el balance hídrico, el agua no solo debe conservarse, sino también consumirse, para reemplazar las pérdidas de agua mínimas y forzar la diuresis. La sed no se estimula hasta que no se alcanza una osmolalidad plasmática algo mayor (5-10 mOsm/kg H_2O) por encima del umbral para la liberación de vasopresina. La mayoría de las personas obtienen suficiente agua a partir de la ingesta habitual de líquidos y del catabolismo de los alimentos para mantener la osmolalidad plasmática por debajo del umbral necesario para activar la sed. Por ello, en condiciones fisiológicas normales, el balance hídrico (y, por tanto, la osmolalidad plasmática) se regula más con la secreción de vasopresina que con la sed. Sin embargo, en casos graves de deshidratación, la sed es fundamental para restablecer las deficiencias hídricas del organismo.

La vasopresina actúa sobre los receptores de vasopresina de tipo V_2 en las células principales del conducto colector del riñón, provocando la retención de agua o anti-diuresis. Los receptores V_2 de la vasopresina son receptores acoplados a la proteína G que activan la adenilato ciclasa, con el posterior aumento de los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) tras la activación del receptor por el ligando. El aumento del AMPc inicia el movimiento de los canales de agua acuaporina 2 (AQP2) hasta la membrana apical (luminal) de las células de los tubos colectores. Estos canales permiten el transporte facilitado rápido de agua desde la luz de los tubos colectores hasta el interior de la célula principal gracias a los gradientes osmóticos. Después, el agua sale de la célula a través de la membrana basolateral hasta la circulación medular renal a través de los canales de agua acuaporina 3 y acuaporina 4, expresados de forma constitucional. Todo este proceso se denomina *anti-diuresis*. En ausencia de vasopresina, los canales AQP2 se reinteriorizan desde la membrana apical hasta el interior de vesículas subapicales. De esta forma, se evita la reabsorción activa de agua desde la luz del tubo colector, lo que provocaría diuresis. Además de este «movimiento» rápido de los canales de la AQP2 para regular la reabsorción hídrica minuto a minuto, la vasopresina también actúa a través de los receptores V_2 para regular las reservas a largo plazo de AQP2; es decir, que el aumento de vasopresina estimula la síntesis de AQP2 y la ausencia de vasopresina provoca la disminución de dicha síntesis. El intersticio medular hipertónico determina la concentración máxima de orina, que se encuentra en equilibrio con la osmolalidad de la médula interna del riñón en condiciones de anti-diuresis máxima (cap. 107).

Vasopresina y regulación de la presión y del volumen

Los barorreceptores de alta presión se localizan en la aorta y el seno carotídeo, mientras que los barorreceptores de baja presión se sitúan en las aurículas derecha e izquierda. Las disminuciones de la presión arterial o del volumen intravascular estimulan la liberación de vasopresina, mientras que las situaciones en las que aumenta el volumen sanguíneo o la presión en la aurícula izquierda (p. ej., respiración con presión negativa) disminuyen la secreción de vasopresina.² La liberación de esta en respuesta a los cambios del volumen o de la presión es mucho menos sensible que la liberación como respuesta a los osmorreceptores y, por lo general, se necesita una disminución del 10-15% del volumen sanguíneo o de la presión arterial para estimular la liberación de vasopresina. Sin embargo, cuando la presión arterial desciende por debajo de este umbral, la respuesta a la estimulación es exponencial, lo que da lugar a niveles plasmáticos de vasopresina que son mucho mayores que los que se consiguen con estimulación osmótica.

Los efectos vasopresores de la vasopresina están mediados por un subtipo de receptor de la vasopresina específico, los receptores V_{1a} , que se encuentran en el músculo liso vascular. La regulación relativamente insensible de la secreción de vasopresina por cambios de volumen y de presión y el papel modesto de la vasopresina en la regulación de la presión arterial concuerdan con el concepto de que la regulación de la homeostasis sérica del organismo por el sistema de la renina-angiotensina-aldosterona (cap. 214) es más relevante para el control del volumen extracelular y sanguíneo que para la regulación de la homeostasis hídrica. No obstante, los efectos vasopresores de la vasopresina para aumentar la presión arterial puede hacerse prominentes cuando falla el resto de los sistemas de regulación de la presión arterial (p. ej., neuropatía autónoma o bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona) o en los estados de vasodilatación patológica (p. ej., cirrosis hepática, shock séptico).

Vasopresina y corticotropina

La vasopresina estimula la secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) mediante la estimulación del receptor de vasopresina V_{1b} presente en las células corticótropas de la adenohipófisis. Aunque el principal regulador de la secreción de ACTH es la hormona de liberación de corticotropina (cap. 211), la vasopresina activa un sistema de transducción de señales diferente en las células corticótropas, por lo que estas hormonas tienen efectos sinérgicos en la secreción de ACTH.

Interacción de la regulación osmótica y del volumen

El sistema de la vasopresina ha evolucionado para aumentar al máximo la perfeccionar la homeostasis del agua en los mamíferos. El agua se consume según disponibilidad cuando no existe sed estimulada y la secreción de vasopresina regula la excreción de agua para mantener la osmolalidad del plasma. La sed sirve como mecanismo de defensa si la deshidratación es excesiva. Dado que la regulación por presión-volumen de la vasopresina es menos sensible, los cambios modestos de presión o volumen ocasionados por la posición de bipedestación no interfieren en la regulación de la osmolalidad. A pesar de todo, el efecto vasopresor de una concentración alta de vasopresina sirve para mantener la presión arterial si la depleción de volumen o la hipotensión resultan excesivas. Habitualmente, la regulación fisiológica de la osmolalidad y la presión-volumen son sinérgicas. La deshidratación aumenta la osmolalidad plasmática y reduce la volemia, y estos dos factores estimulan la liberación de vasopresina. Por el contrario, cuando se administra un volumen excesivo de líquido, disminuirá la osmolalidad del plasma y se producirá una expansión de la volemia, situaciones ambas que inhiben la secreción de vasopresina.

Otros factores también pueden modular la liberación osmótica y la acción de la vasopresina. En caso de expansión del volumen, los factores natriuréticos como el péptido natriurético auricular y el péptido natriurético cerebral se liberan de los miocitos auriculares y actúan en el riñón para inducir la natriuresis. El péptido natriurético cerebral también se sintetiza en el hipotálamo, donde puede actuar disminuyendo la secreción de vasopresina. Durante el embarazo se produce una reducción aproximada de 10 mOsm/kg H_2O de la osmolalidad plasmática como consecuencia del reajuste del osmostato para la secreción de la vasopresina y el osmostato de la sed se reajusta de forma paralela hacia abajo. Parece que estos efectos están mediados por la hormona placentaria relaxina.

Las anomalías en el balance hidroelectrolítico son frecuentes en ancianos. Esto se debe en parte a los cambios de la función renal y del volumen del organismo relacionados con la edad (a partir de los 75 años, el agua total del organismo disminuye hasta en un 50%). No obstante, las personas mayores pierden también parte de la sensación de sed; aunque la capacidad para secretar vasopresina es normal o está incluso aumentada con el paso de los años, disminuye la capacidad para conseguir una concentración máxima de orina para retener agua o una máxima dilución de la orina para excretarla. Por consiguiente, los ancianos tienen una tendencia especial a sufrir hipernatremia e hiponatremia en caso de enfermedades que afectan al balance hídrico o por los fármacos que utilizan en el tratamiento de diversas enfermedades.

Oxitocina

La prolactina es la hormona principal necesaria para la producción de leche, pero la oxitocina es fundamental para la secreción láctea. El lactante estimula los receptores táctiles en el pezón, lo que envía una señal aferente hasta el hipotálamo que produce la liberación sincronizada de oxitocina desde la neurohipófisis. La oxitocina se une a

sus receptores de la mama e induce la contracción de las células mioepiteliales que rodean los alvéolos y los conductillos para expulsar la leche. Además, la regulación al alza de los receptores uterinos de oxitocina aumenta de forma espectacular las contracciones del músculo liso uterino en respuesta a la secreción de oxitocina al final del embarazo. La máxima liberación de oxitocina se produce en el momento del parto, no antes, posiblemente de forma secundaria a la distensión de la pared vaginal. Dado que los ratones transgénicos que carecen de oxitocina o de receptores para la misma pueden tener un parto normal, la liberación de oxitocina parece más importante para inducir contracciones uterinas orientadas a reducir la pérdida de sangre tras el parto que para estimular el inicio del parto. No se han descrito todavía síndromes patológicos asociados a la reducción o el aumento de la secreción de oxitocina, pero los estudios experimentales relacionan la oxitocina con el comportamiento materno y filial y con la formación de hueso.³ Sin embargo, dado el parecido estructural entre la vasopresina y la oxitocina, cuando las concentraciones plasmáticas de oxitocina son elevadas, se pueden activar los receptores de vasopresina y la vasopresina puede activar los receptores de oxitocina, procesos ambos con posibles consecuencias patológicas.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

El exceso de secreción de vasopresina puede deberse a una secreción regulada de una forma anómala desde la neurohipófisis o a una síntesis y secreción ectópicas de la vasopresina por tumores. Una secreción inadecuada a nivel osmótico de vasopresina provoca una retención de agua a nivel renal con expansión del volumen de los líquidos corporales y la consiguiente hiponatremia por dilución. Este trastorno se denomina síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y se explica en el capítulo 108.

DIABETES INSÍPIDA

DEFINICIÓN

La diabetes insípida es la excreción de un gran volumen de orina hipotónica, insípida (sin sabor), que se manifiesta normalmente por poliuria (aumento de la producción de orina) y polidipsia (aumento de la sed).^{4,5} El gran volumen de orina, por lo general superior a 50-60 ml/kg/día, debe distinguirse de la mayor frecuencia de pequeños volúmenes y de grandes volúmenes de orina isotónica o hipertónica, que tienen relevancia clínica diferente.

BIOPATOLOGÍA

Se deben considerar cinco mecanismos fisiopatológicos en el diagnóstico diferencial de la diabetes insípida.

1. La diabetes insípida central se debe a la incapacidad del eje hipotalámico-neurohipofisario de secretar (y normalmente de sintetizar) la vasopresina en respuesta a un aumento de la osmolalidad.⁶ En el tubo colector renal no se produce ninguna concentración del filtrado glomerular diluido y, por tanto, se excreta un gran volumen de orina hipotónica (es decir, diluida). Esto produce un aumento secundario de la osmolalidad sérica con estimulación de la sed y polidipsia secundaria. Los niveles plasmáticos de vasopresina no pueden medirse o son inadecuadamente bajos para la osmolalidad plasmática.
2. La diabetes insípida nefrótica se debe a la incapacidad de un riñón por lo demás sano para responder a la vasopresina. Al igual que en la diabetes insípida hipotalámica (central), el filtrado glomerular diluido que entra en el tubo colector se excreta como un gran volumen de orina hipotónica. El aumento de la osmolalidad plasmática estimula la sed y produce polidipsia. No obstante, a diferencia de la diabetes insípida central, los niveles plasmáticos de vasopresina son altos o adecuados para la osmolalidad plasmática.
3. La diabetes insípida gestacional⁷ es una enfermedad infrecuente producida por la elevación de los niveles o de la actividad de la cisteína aminopeptidasa placentaria (oxitocinasa o vasopresinasa) durante el embarazo. La destrucción rápida de la vasopresina produce diabetes insípida con poliuria y estimulación secundaria de la sed con polidipsia. Debido a la vasopresinasa circulante, es frecuente que no se puedan medir los niveles plasmáticos de vasopresina.
4. La polidipsia primaria es un trastorno por ingestión excesiva de líquido más que de la secreción o actividad de la vasopresina. El exceso de agua ingerida produce una leve disminución de la osmolalidad plasmática que suprime la secreción de vasopresina. Cuando la vasopresina no actúa en el riñón, la orina no puede concentrarse y se excreta una gran cantidad de orina hipotónica. La cantidad de vasopresina plasmática no puede medirse o es baja, pero adecuada para la baja osmolalidad plasmática.
5. La disfunción de los osmorreceptores es una variante de diabetes insípida central en la que la neurohipófisis está intacta, pero las células osmorreceptoras del hipotálamo anterior han sufrido lesiones (v. fig. 212-1). Dado que las células osmorreceptoras son precisas para la secreción de vasopresina estimulada por mecanismo osmótico, el paciente sufrirá una poliuria. Sin embargo, como las células osmorreceptoras también controlan la sed, estos enfermos no presentan polidipsia. En consecuencia, presentarán de forma característica un incremento de la concentración de sodio en suero y la osmolalidad plasmática. Por este motivo, se ha denominado al proceso hipernatremia esencial y diabetes insípida adipsica, reconociendo el profundo déficit de sed que presentan la mayoría de los afectados.⁸

Aunque los mecanismos fisiopatológicos de estos cinco trastornos son diferentes, los pacientes de las cuatro primeras categorías suelen presentar una poliuria con polidipsia y la concentración de sodio sérico es normal en general, porque el mecanismo de la sed conservado resulta lo suficientemente sensible como para mantener la homeostasis del agua en los tres primeros cuadros y el riñón normal tiene capacidad de excretar la sobrecarga de agua en el cuarto. La quinta categoría de disfunción de los osmorreceptores es la excepción, porque el defecto del mecanismo de la sed produce hipernatremia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Diabetes insípida central

Obviamente, la aparición repentina de poliuria hipotónica tras cirugía transcraneal en la zona hipotalámica o después de un traumatismo craneoencefálico con fractura de la base del cráneo y lesión hipotalámica sugiere el diagnóstico de diabetes insípida central.⁹ En estas situaciones, si el paciente está inconsciente y es incapaz de reconocer la sensación de sed, la hipernatremia es una manifestación frecuente. No obstante, incluso los pacientes con mayor progresión de una enfermedad específica o aquellos con diabetes insípida central idiopática presentan con frecuencia un inicio de la poliuria relativamente abrupto, que se produce durante varios días o semanas. La mayoría de los pacientes no refieren poliuria hasta que el exceso del volumen urinario supera los 3-4 l/día y, tal como se ilustra en la figura 212-2, el volumen de orina no supera los 4 l/día hasta que la capacidad para concentrar la orina se ve muy limitada y la vasopresina plasmática casi ha desaparecido. Basta con un 10-15% de la cantidad normal de neuronas vasopresinérgicas del hipotálamo para mantener un volumen de orina asintomático, pero una pérdida adicional de solo un número reducido de estas neuronas produce un rápido aumento del volumen urinario y una poliuria sintomática. Es raro que el volumen urinario supere la cantidad de líquido diluido que pasa por el tubo colector ($\approx 18-24$ l en el ser humano); en muchos casos, el volumen urinario es considerablemente menor, ya que los pacientes restringen de forma voluntaria el consumo de líquidos, lo que causa una leve contracción del volumen y aumenta la reabsorción de líquidos en el túbulo proximal. Los pacientes suelen expresar una preferencia por los líquidos fríos, que tienen más eficacia a la hora de saciar la sed. Tanto la sed como el aumento de la diuresis persisten durante la noche, lo que dificulta conciliar el sueño. Los pacientes con diabetes insípida central parcial tienen cierta capacidad para secretar vasopresina, pero esta secreción está muy atenuada cuando los niveles de la osmolalidad plasmática son normales. Por tanto, a menudo estos pacientes tienen un volumen urinario y síntomas similares a los de los pacientes con diabetes insípida central completa. Como la mayoría de los pacientes con diabetes insípida central tienen suficiente sed como para beber líquidos e igualar la diuresis, se observan pocas anomalías en las pruebas de laboratorio en la evaluación inicial. La natremia puede estar en la parte superior del rango de referencia, mientras que el nivel de nitrógeno ureico sanguíneo puede ser bajo debido al gran volumen urinario. El ácido úrico está relativamente elevado debido a la leve contracción del volumen intravascular y la falta de acción de la vasopresina sobre los receptores V_{1a} del riñón que estimulan el aclaramiento del ácido úrico. Los niveles de ácido úrico superiores a 5 mg/dl pueden ayudar a distinguir la diabetes insípida de la polidipsia primaria.

La diabetes insípida central puede heredarse como una enfermedad autosómica dominante que se suele caracterizar por una lactancia asintomática y un inicio más adelante en la infancia. La mayoría de los defectos genéticos se localizan en el péptido señal de la preprohormona o en la porción neurofina de la prohormona.¹⁰ Hay pocas mutaciones que afecten a la propia secuencia de la vasopresina. La mayoría de los casos se deben a un fallo de la escisión del péptido señal o a un plegamiento anómalo de la neurofina, lo que ralentiza la circulación de la prohormona mutante a través del retículo endoplásmico y motiva una disfunción de las células neuronales o su muerte. Este proceso es acumulativo, lo que explica el inicio tardío de la diabetes insípida central con estos tipos de mutaciones.

Tanto el mixedema como la insuficiencia suprarrenal alteran la capacidad para excretar agua libre por los mecanismos renales. La aparición simultánea de cualquiera de estas enfermedades con diabetes insípida central (al igual que puede producirse con un tumor hipotalámico o hipofisario) puede disminuir una diuresis por lo demás cuantiosa, lo que enmascara los síntomas de la diabetes insípida. El tratamiento sustitutivo para la deficiencia adenohipofisaria, sobre todo con glucocorticoides, puede producir una excreción súbita y masiva de orina diluida. De forma similar, el inicio tanto del hipotiroidismo como de la insuficiencia suprarrenal durante el curso de la diabetes insípida puede disminuir la necesidad de sustitución con vasopresina y, en algunos casos, incluso causar hiponatremia. La diabetes insípida central es muy común en pacientes con isquemia cerebral grave y a menudo indica muerte cerebral. Se puede utilizar el tratamiento de la diabetes insípida junto con el de cualquier deficiencia hormonal de la adenohipofisis para conservar los órganos donantes en esos casos.

Disfunción de los osmorreceptores

Una variante de la diabetes insípida central es el síndrome de disfunción de los osmorreceptores. Las maniobras fisiológicas demuestran que, cuando los pacientes son eurolémicos, el aumento de la osmolalidad plasmática no produce ni secreción de vasopresina ni sensación de sed. Sin embargo, la vasopresina sigue sintetizándose en el hipotálamo y se almacena en la neurohipofisis, ya que la estimulación de los barorreceptores por la hipovolemia o la hipotensión produce secreción rápida de vasopresina; el riñón responde, ya que la

liberación de vasopresina por estimulación de los receptores volumétricos causa concentración urinaria. Como los pacientes no tienen sed, presentan deshidratación crónica, a menudo con un incremento marcado de las concentraciones de sodio sérico (hipernatremia hipovolémica). No obstante, lo que finalmente estimula la secreción de vasopresina es la disminución de volumen inducida por la deshidratación y no el aumento de la osmolalidad. El volumen de la diuresis depende del grado de secreción de vasopresina inducida por la deshidratación. Si la reposición de líquidos es suficiente para que el volumen de líquidos extracelulares sea normal, estos pacientes no son capaces de regular la vasopresina con la osmolalidad y de nuevo se vuelven poliúricos, lo que pone de manifiesto su diabetes insípida central subyacente. Las lesiones que producen una disfunción de los osmorreceptores son parecidas a las que producen una diabetes insípida central, pero, a diferencia de lo que ocurre en este proceso, las lesiones suelen ser más rostrales en el hipotálamo, lo que concuerda con la localización en el hipotálamo anterior de las células osmorreceptoras primarias (v. fig. 212-1). Una lesión propia de este trastorno es el aneurisma de la arteria cerebral comunicante anterior, sobre todo tras la resección del aneurisma.

Diabetes insípida nefrógena

La diabetes insípida nefrógena está causada por mutaciones del receptor V_2 de la vasopresina o del canal de agua inducido por vasopresina, AQP2, o por trastornos en el sistema de transducción de señales que relaciona la activación del receptor V_2 y la inserción de AQP2 en la membrana. La diabetes insípida nefrógena familiar es una enfermedad infrecuente y la mayoría de los casos (> 90%) se deben a mutaciones del receptor V_2 .¹¹ Se han descrito más de 100 mutaciones diferentes del receptor V_2 , y pueden clasificarse en varias categorías generales según las diferencias en el transporte del receptor mutante hasta la superficie celular y la unión a la vasopresina o la estimulación de la adenilato ciclasa. Como el gen para el receptor V_2 se localiza en el cromosoma X, es una enfermedad recesiva asociada al cromosoma X. Los síntomas solo se manifiestan en los hombres afectados, que a menudo presentan vómitos, estreñimiento, retraso del crecimiento, fiebre y poliuria durante la primera semana de vida. Existe normalmente hipernatremia junto con orina hipotónica. El fenotipo es similar en los pacientes con mutaciones del canal de agua AQP2 (que suponen menos del 10%), pero como el gen de la AQP2 se localiza en el cromosoma 12, las mutaciones causan enfermedad autosómica recesiva; por consiguiente, es frecuente la consanguinidad y antecedentes familiares de enfermedad en hombres y mujeres. Este trastorno debe sospecharse cuando el probando sea una mujer.

La diabetes insípida nefrógena también puede adquirirse durante el tratamiento con determinados fármacos, como la demeclociclina (que puede utilizarse para el tratamiento de la secreción inadecuada de hormona anti-diurética), el carbonato de litio (usado para el tratamiento de los trastornos bipolares) y el fluoruro (utilizado antes en la anestesia con fluorocarbonos), así como en las anomalías electrolíticas como hipopotasemia e hipercalcemia graves. Todas las causas de diabetes nefrógena adquirida comparten una disminución de la síntesis y función de AQP2 debida a alteración de la señalización de vasopresina a partir de la unión y activación del receptor V_2 . Otras nefropatías pueden producir poliuria e incapacidad para concentrar la orina debido a una alteración de la circulación sanguínea de la médula renal o a otros trastornos que inhiben el mantenimiento del gradiente de concentración hiperosmolar en la médula interna. Las manifestaciones renales de estos trastornos (p. ej., drepanocitosis, sarcoidosis, pielonefritis, mieloma múltiple, nefropatía por analgésicos) se describen en el capítulo 113.

Diabetes insípida gestacional

Durante el embarazo aumenta el metabolismo de la vasopresina debido a la cisteína aminopeptidasa (oxitocinasa o vasopresinasa), una enzima que degrada la oxitocina circulante e impide las contracciones uterinas prematuras. Por lo general, esto se compensa aumentando la síntesis y la secreción de vasopresina. Es raro que las mujeres con regulación normal de la vasopresina desarrollen diabetes insípida debido a una elevación marcada de los niveles de vasopresinas. En algunas de estas pacientes se asocian pre-eclampsia, hígado graso agudo y coagulopatías, pero no se han identificado las relaciones causales entre la diabetes insípida y estas anomalías. En general, la diabetes insípida no persiste cuando termina el embarazo y no reaparece en gestaciones normales posteriores.

La poliuria también puede manifestarse en pacientes que tienen una reserva limitada de vasopresina (diabetes insípida central parcial), o que responden mal a la acción de la vasopresina (diabetes insípida nefrógena compensada). El tratamiento puede ser necesario solo durante el embarazo y la paciente suele volver a su función basal previa sin necesidad de tratamiento cuando finaliza el embarazo. Con menor frecuencia, la diabetes insípida central de otra etiología empieza a ser sintomática durante el embarazo y después persiste posteriormente, siguiendo la evolución habitual de la diabetes insípida.

Polidipsia primaria

La ingesta excesiva de líquidos también causa poliuria hipotónica y, por definición, polidipsia. Este trastorno debe diferenciarse de las diversas causas de diabetes insípida. A pesar de presentar una función hipofisaria y renal normal, los pacientes con este trastorno comparten muchas características tanto de la diabetes insípida central (la secreción de vasopresina está suprimida debido a la disminución de la osmolalidad plasmática) como de la diabetes insípida nefrógena (la expresión de la AQP2 renal está disminuida por la supresión de los niveles plasmáticos de vasopresina). Se han empleado muchos

nombres distintos para esta ingesta de líquido excesiva, pero polidipsia primaria sigue siendo el que mejor la describe para evitar confundir este proceso con la diabetes insípida según se define clásicamente.¹²

La polidipsia primaria se debe a veces a una enfermedad mental grave, como esquizofrenia, manía o un trastorno obsesivo-compulsivo, en tal caso se denomina polidipsia psicógena. Estos pacientes suelen negar una sed verdadera y atribuyen su polidipsia a motivos extraños, como necesidad de limpiar su organismo de toxinas. La incidencia en los hospitales psiquiátricos puede llegar al 40%, pero no existe una explicación evidente de la polidipsia. La polidipsia primaria también puede deberse a una anomalía del control osmorregulador de la sed, lo que se denomina diabetes insípida dipsógena. Estos pacientes no presentan una enfermedad psiquiátrica manifiesta y atribuyen siempre su polidipsia a una sed casi constante. La diabetes insípida dipsógena suele ser idiopática, pero también puede ser secundaria a lesiones estructurales orgánicas del hipotálamo idénticas a cualquiera de los trastornos que causan diabetes insípida central, como neurosarcooidosis hipotalámica, meningitis tuberculosa, esclerosis múltiple o traumatismos. Por consiguiente, todos los pacientes polidípsicos deben ser evaluados con resonancia magnética (RM) cerebral antes de concluir que el exceso de ingesta de agua se debe a una causa idiopática o psiquiátrica. La polidipsia primaria también puede estar producida por enfermedades o fármacos que causan sequedad bucal o por cualquier otro trastorno periférico causante grandes elevaciones de la renina o la angiotensina II.

Por último, la polidipsia primaria está causada a veces por médicos, profesionales de enfermería, profesionales legos o escritores de libros sobre la salud que recomiendan un gran consumo de líquidos (p. ej., en caso de nefrolitiasis recidivante) o por razones sanitarias no confirmadas. Estos pacientes carecen de signos manifiestos de enfermedad mental, pero también niegan la sed y suelen atribuir su polidipsia a costumbres adquiridas durante años en su forma de beber. Las pruebas de laboratorio de estos pacientes suelen ser normales, aunque la natremia puede estar a veces en la zona inferior del rango de referencia y el nivel de ácido úrico generalmente es inferior que en pacientes con otras formas de diabetes insípida.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico fisiológico

Se debe sospechar una diabetes insípida en todos los pacientes que presenten poliuria significativa, definida como diuresis por encima de 50 ml/kg/día. Aunque la diuresis osmótica secundaria a hiperglucemia, los contrastes intravenosos o la lesión renal son una causa clínica más común de poliuria, la anamnesis, la osmolalidad urinaria isotónica y las pruebas de laboratorio rutinarias suelen distinguir estos trastornos de la diabetes insípida. Se puede realizar un diagnóstico de diabetes insípida cuando la osmolalidad urinaria es inadecuadamente baja en presencia de una osmolalidad plasmática elevada debida a hipernatremia.¹³ A veces, estos criterios se cumplen en la exploración inicial, sobre todo en casos de diabetes insípida aguda secundaria a traumatismos o cirugía en la que no ha sido adecuada la reposición de líquidos. En estos pacientes con hipernatremia y osmolalidad urinaria hipotónica con función renal normal basta con administrar un agonista de la vasopresina para diferenciar la diabetes insípida central, en la que se produce respuesta renal con disminución del volumen urinario y aumento de la osmolalidad urinaria, de la diabetes insípida nefrógena, en la que se observa una respuesta renal por debajo de lo normal. En ocasiones, se produce una diuresis hídrica en el período postoperatorio como resultado de la retención de agua durante el procedimiento quirúrgico. La vasopresina se segrega normalmente como respuesta al estrés quirúrgico, lo que motiva la retención del líquido administrado por vía intravenosa durante la intervención. Durante la recuperación, los niveles de vasopresina disminuyen y se produce diuresis del líquido retenido. En este caso la natremia es casi siempre normal; pero si se administra más líquido para compensar la diuresis, la poliuria persistente puede confundirse con diabetes insípida. En esta situación, el médico debe disminuir la cantidad de líquido administrado y monitorizar la diuresis y la natremia. Si disminuye la diuresis y el nivel plasmático de sodio permanece normal, no es necesario ningún tratamiento. Si el sodio aumenta por encima del rango de referencia y la orina permanece hipotónica, es probable que se trate de diabetes insípida y la respuesta a un agonista de la vasopresina confirmará el tipo (central frente a nefrógena).

La mayoría de los pacientes ambulatorios con diabetes insípida no tienen hipernatremia porque la polidipsia producida por una respuesta normal a la sed suele ser suficiente para mantener la homeostasis hídrica. En su lugar, presentarán poliuria, polidipsia y una natremia normal. En estos pacientes, es necesario realizar más pruebas para aumentar la osmolalidad sérica y después medir la vasopresina plasmática o la respuesta urinaria a la administración de un agonista de la vasopresina. La prueba mejor descrita es la de privación de agua (fig. 212-3), que debe realizarse en el hospital con observación controlada o en un área ambulatoria adecuadamente equipada. El momento exacto de realizar la prueba depende de los síntomas del paciente. Si este tiene una gran poliuria durante la noche, es mejor empezar la prueba durante el día, ya que el paciente puede deshidratarse demasiado en el período nocturno. Sin embargo, si el paciente solo presenta 2-3 episodios de nicturia por noche, es mejor comenzar la prueba por la noche, de modo que la mayor parte de la deshidratación se produzca cuando el paciente está dormido. En cualquiera de los casos, el paciente se pesa antes de comenzar la prueba y a continuación se suspenden todos los líquidos. Se miden el volumen y la osmolalidad de toda la orina excretada y se vuelve a pesar el paciente después de cada litro de orina.

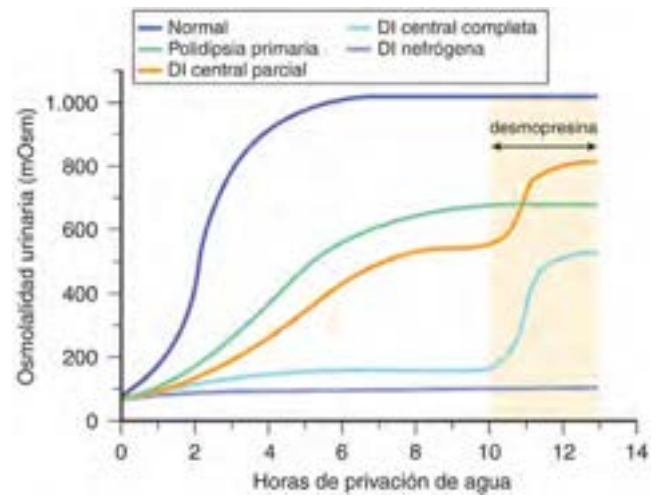


FIGURA 212-3. Respuestas a la prueba de privación de agua para diferenciar varios tipos de diabetes insípida (DI) y polidipsia primaria (según la descripción de Miller M, Dalakos T, Moses AM, et al. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med.* 1970;73:721-729). La respuesta a la deshidratación alcanza una meseta. Se ilustra el cambio posterior en la osmolalidad urinaria en respuesta a la desmopresina administrada. Véase la explicación en el texto.

Cuando tres muestras consecutivas de orina tengan una osmolalidad con una diferencia menor al 10% y el paciente haya perdido al menos un 2% del peso corporal, se obtiene una muestra de sangre para medir la osmolalidad sérica, el sodio y la vasopresina plasmática. Después, se administran 2 µg de desmopresina por vía intravenosa o subcutánea al paciente y se observa durante 2 h más.

Los adultos con secreción normal de vasopresina concentran la orina por encima de 800 mOsm/kg H₂O y presentan un aumento menor del 10% de la osmolalidad urinaria en respuesta a la desmopresina administrada. Los pacientes con diabetes insípida central completa tienen una concentración mínima de la orina con deshidratación y un gran aumento de la osmolalidad urinaria (por lo general, > 50%) en respuesta a la desmopresina administrada. Los pacientes con diabetes insípida nefrógena no suelen tener un aumento de la concentración urinaria en respuesta a la desmopresina administrada, aunque en algunos casos de diabetes insípida nefrógena adquirida se puede observar un cierto aumento de la concentración urinaria (pero por lo general < 10%). La mejor forma para distinguir la diabetes insípida nefrógena de la diabetes insípida central es la medición de la vasopresina plasmática: sus niveles están elevados en la diabetes insípida nefrógena, sobre todo después de la deshidratación.

En los pacientes con diabetes insípida central parcial y aquellos con polidipsia primaria, la orina suele estar más o menos concentrada en respuesta a la deshidratación, pero no al máximo de una persona sana, porque la reducción crónica de los niveles de vasopresina disminuye la síntesis de canales de agua AQP2 y el gran volumen de orina, con independencia de la causa, elimina el gradiente osmótico medular que determina la concentración máxima de orina. Cuando se administra desmopresina, los pacientes con diabetes insípida central parcial presentan un aumento adicional (por lo general, > 10% pero < 50%) de la osmolalidad urinaria, mientras que la mayoría de los pacientes con polidipsia primaria no presentan este aumento (es decir, < 10%). No obstante, la fiabilidad de la prueba de privación de agua a la hora de distinguir entre estos dos trastornos no es óptima. Algunos pacientes con polidipsia primaria pueden no deshidratarse lo suficiente con la prueba como para segregar una cantidad máxima de vasopresina y, por tanto, presentan un aumento de la osmolalidad urinaria en respuesta a la desmopresina administrada. De forma alternativa, algunos pacientes con diabetes insípida central parcial pueden deshidratarse lo suficiente como para alcanzar la concentración máxima de orina durante la prueba y no se observa una concentración adicional con la administración de desmopresina. Los niveles plasmáticos de vasopresina al final de la deshidratación ofrecen una manera mejor para discriminar entre estos dos trastornos, pero solo en caso de hipernatremia (es decir, > 145 mmol/l). Por consiguiente, algunos investigadores recomiendan una infusión limitada de solución hipertónica de cloruro sódico (al 3%) para conseguir estos niveles elevados de sodio, si no se consiguen con la propia privación de agua. Dado que la medición de la vasopresina en el plasma resulta difícil, estudios recientes han señalado que el fragmento C-terminal de la prohormona de la vasopresina copeptina puede ser una medida indirecta fiable y más útil de la secreción de vasopresina.¹⁴

En algunos casos difíciles, la respuesta al tratamiento con un agonista de la vasopresina puede ayudar al diagnóstico. Si se produce una disminución de la poliuria y la sed con mantenimiento de la natremia normal, es probable el diagnóstico de diabetes insípida central parcial; no obstante, si la polidipsia persiste y se desarrolla hiponatremia, se confirma el diagnóstico de polidipsia primaria. Si se utiliza este método, deben comprobarse las concentraciones séricas de sodio en diferentes días para evitar la aparición de hiponatremia grave en pacientes con polidipsia primaria.

Diagnóstico etiológico

Si la prueba de deshidratación confirma que la secreción inadecuada de hormona antidiurética es responsable de la poliuria, debe determinarse la causa subyacente. La RM del área hipotalámico-hipofisaria es la herramienta diagnóstica fundamental en estos casos. Las tres áreas de interés son la región inmediatamente supraselar del hipotálamo, el tallo hipofisario y la neurohipófisis dentro de la silla turca (v. la descripción anatómica previa). La mayoría de los tumores de crecimiento lento que están confinados a la silla turca no causan diabetes insípida. Para provocar diabetes insípida central, los tumores hipotalámicos justo por encima de la silla turca deben ser lo bastante grandes como para destruir el 80-90% de las células de vasopresina o deben localizarse en el origen del tallo hipofisario justo por encima del diafragma de la silla, lugar donde convergen las vías de los cuatro grupos nucleares. Los tumores primarios, sobre todo craneofaringiomas, germinomas supraselares, metástasis y enfermedades infiltrantes, también pueden causar diabetes insípida por afectación del tallo hipofisario, que aparecerá engrosado (es decir, > 2 mm) en la RM. En las imágenes de RM potenciadas en T1, la vasopresina y la oxitocina almacenadas en los gránulos neurosecretorios de la neurohipófisis se visualizan como una mancha brillante en la silla turca. La mayoría de las personas sanas presentan esta mancha brillante (falta con más frecuencia en ancianos y pacientes deshidratados); también, en la mayoría de los pacientes con diabetes insípida central, se pierde la mancha brillante. Por tanto, el engrosamiento del tallo y la ausencia de la mancha brillante son muy sugestivos de un proceso patológico hipotalámico.¹⁵

Un traumatismo craneoencefálico (cap. 371), sobre todo cuando es grave, también puede provocar una diabetes insípida. En concreto, las lesiones por desaceleración pueden producir un cizallamiento del tallo hipofisario a nivel del diafragma de la silla turca. Los pacientes con fracturas de la base del cráneo siempre deberían ser evaluados en busca de una posible diabetes insípida acompañante.

Los tumores que causan diabetes insípida central son tumores intracraniales primarios benignos en la mayoría de las ocasiones, como craneofaringiomas, ependimomas (germinoma supraselar) y pinealomas, que surgen en el tercer ventrículo. Los tumores primarios del lóbulo anterior de la hipófisis (cap. 211) causan diabetes insípida solo cuando existe una extensión supraselar considerable. Sin embargo, las lesiones intraselares de crecimiento rápido, como las metástasis de los carcinomas pulmonares, mamarios y de los melanomas, o las hemorragias de los adenomas hipofisarios, pueden causar diabetes insípida debido al poco tiempo que dejan a los axones de vasopresina para que se adapten mediante la liberación de la vasopresina del hipotálamo. Las metástasis hipotalámicas también pueden destruir la vía supraóptico-hipofisaria y producir diabetes insípida.

Las enfermedades granulomatosas como la histiocitosis de células de Langerhans, la sarcoidosis, la tuberculosis y los infiltrados leucémicos y linfomas en el hipotálamo pueden causar diabetes insípida al destruir las células de vasopresina. En estos pacientes, el diagnóstico suele sospecharse por las manifestaciones periféricas de las respectivas enfermedades. La infundibuloneurohipofisitis linfocítica es una enfermedad autoinmunitaria similar a la hipofisitis linfocítica de la adenohipófisis (cap. 211) en la que los linfocitos infiltran la neurohipófisis para producir diabetes insípida. Los signos característicos de este proceso son un engrosamiento del tallo hipofisario y una ausencia de la mancha brillante en un paciente con inicio brusco de poliuria y polidipsia, sobre todo en mujeres durante el posparto. El diagnóstico se demostró en un primer momento por la biopsia hipofisaria, pero ahora suele establecerse por la regresión del engrosamiento del tallo con un seguimiento continuado por RM. Cuando no se identifica ninguna causa específica, el diagnóstico de exclusión es la diabetes insípida idiopática, pero la causa probable de la mayoría de estos casos es una enfermedad autoinmunitaria y se observan otras enfermedades autoinmunitarias, incluida una hipofisitis de la adenohipófisis,¹⁶ en los pacientes afectados. Cuando se sospecha una enfermedad del sistema nervioso central, pero no se diagnostica mediante RM o exploración física general, el líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar puede ayudar a identificar las células tumorales o marcadores de tumores o procesos inflamatorios (p. ej., un aumento de la concentración de enzima convertidora de la angiotensina en la neurosarcoidosis, aumento de las concentraciones de β -hCG en los disgerminomas).

Los antecedentes familiares sugestivos de diabetes insípida deberían ser analizados mediante pruebas genéticas para descartar mutaciones hereditarias en los genes de la vasopresina o su receptor según la localización del defecto.¹⁷

TRATAMIENTO

Tto

Como el exceso de la diuresis de agua es la principal manifestación de la diabetes insípida, la sustitución del agua en cantidades adecuadas evita las complicaciones metabólicas de todas las formas de esta enfermedad. No obstante, la administración por vía oral o intravenosa del volumen de líquido requerido para reemplazar las pérdidas urinarias normalmente abundantes en la diabetes insípida es difícil e incómoda. Por consiguiente, la finalidad del tratamiento es reducir la cantidad de poliuria y polidipsia hasta un nivel tolerable mientras se evita el exceso de tratamiento que puede producir retención de agua e hiponatremia.

Diabetes insípida central

El mejor agente terapéutico para el tratamiento de la diabetes insípida central es un agonista de la vasopresina, la desmopresina. Esta difiere de la

vasopresina porque el grupo amino del residuo de cisteína del extremo amino se ha eliminado para prolongar la duración de acción y la L-arginina se ha sustituido por D-arginina en la posición 8 para disminuir los efectos vasopresores. En las dosis terapéuticas, este fármaco actúa principalmente en los receptores antidiuréticos o V_2 y tiene una actividad mínima en los receptores vasopresores o V_1 . La desmopresina está disponible en comprimidos de 0,1 o 0,2 mg para la administración por vía oral. También está disponible tanto en un frasco nebulizador que suministra una dosis fija de 10 μ g en 100 μ l como en una botella con un catéter nasal que puede suministrar 50-200 μ l (5-20 μ g) para la administración por vía intranasal. Cuando comienza el tratamiento, lo mejor suele ser empezar con una dosis baja (p. ej., mitad de un comprimido de 0,1 mg, 5 μ g por el tubo nasal o una nebulización única de 10 μ g en 100 μ l) a la hora de acostarse para que el paciente pueda dormir toda la noche, y después determinar la duración de acción cuantificando la poliuria al día siguiente. La duración de acción de una dosis única es de 6-24 h, pero en la mayoría de los pacientes se puede lograr una respuesta terapéutica buena con una pauta cada 12 h para el nebulizador nasal o una pauta de 8 o 12 h para los comprimidos. La desmopresina también está disponible para su uso por vía parenteral en viales de 1 ml con 4 μ g/ml. La administración parenteral es especialmente útil en el período postoperatorio o cuando el paciente es incapaz de tomar la preparación nasal. En los pacientes hospitalizados, algunos médicos añaden vasopresina directamente a una solución cristaloide para administrar dosis en el intervalo de 0,25-2,7 mU/kg/h con el fin de causar una concentración urinaria leve, pero persistente, como tratamiento de la diabetes insípida. Con la administración de cualquier forma de desmopresina, debe hacerse un seguimiento regular de los niveles séricos de sodio para evitar el desarrollo de hiponatremia.¹⁸

Disfunción de los osmorreceptores

Dado que la diabetes insípida de los pacientes con disfunción de los osmorreceptores es central, responden a la desmopresina igual que los que tienen una diabetes insípida central. Sin embargo, como presentan un defecto en la sed, en general esto no resulta suficiente para mantener una osmolalidad plasmática normal. En consecuencia, se les debe «prescribir» la ingesta de una cantidad de líquido determinada en 24 h para que consigan mantener una concentración de sodio sérico y una osmolalidad plasmática normales. Es necesario individualizar la indicación en cada paciente, porque una ingesta excesiva de líquido asociada a la administración de desmopresina podría ocasionar una hiponatremia grave. Es útil medir el peso corporal con una báscula de precisión para prevenir la sobrehidratación o la deshidratación, aunque en general también se debe vigilar el sodio sérico.

Diabetes insípida nefrótica

Aunque la mayor parte de los pacientes con una diabetes insípida nefrótica no responden a la desmopresina, un pequeño número de ellos tienen una respuesta parcial a dosis elevadas (p. ej., 10-20 μ g por vía subcutánea o intranasal).¹⁹ En la mayor parte de los pacientes que no responden a la desmopresina, algunos fármacos orales pueden ser útiles como tratamiento de la diabetes insípida nefrótica. Para reducir la poliuria de la diabetes insípida nefrótica pueden usarse la clorotiacida, la amilorida y los inhibidores de la prostaglandina sintasa. La diabetes insípida nefrótica sintomática se suele tratar con un diurético tiazídico, que es potenciado con la administración conjunta del diurético ahorrador de potasio amilorida. Los diuréticos tiazídicos causan depleción del sodio, contracción del volumen y disminución de volumen de orina al aumentar la reabsorción de filtrado glomerular en el túbulo proximal. Los inhibidores de la prostaglandina sintasa (p. ej., indometacina) bloquean la acción de la prostaglandina E de inhibir la acción renal de la vasopresina. No obstante, ninguno de estos fármacos tiene la aprobación de la Food and Drug Administration de EE. UU. para el tratamiento de la diabetes insípida; por ello, el médico que prescribe los fármacos debe tener en cuenta los posibles efectos secundarios y la toxicidad. Cuando se utilizan diuréticos para tratar la diabetes insípida nefrótica debe prestarse especial atención a la posibilidad de que la deshidratación inducida pueda aumentar la concentración de otros fármacos. En los casos de diabetes insípida nefrótica inducida por fármacos, el tratamiento más directo es interrumpir el uso del fármaco, si fuera posible. La amilorida puede ser especialmente beneficiosa en casos de diabetes insípida nefrótica inducida por litio, ya que el fármaco disminuye la entrada de litio a las células del túbulo distal.

Diabetes insípida gestacional

Durante el embarazo, la vasopresinasa aumenta el metabolismo de la vasopresina, pero no de la desmopresina, de forma que este fármaco es de elección en estas pacientes. La actividad de la vasopresinasa desaparece en unas pocas semanas tras el parto y las pacientes que tienen una diabetes insípida parcial que debuta durante el embarazo pueden quedar asintomáticas tras el parto. Una ventaja adicional de la desmopresina es que actúa poco sobre los receptores uterinos de oxitocina. Durante el embarazo, el sodio sérico normal disminuye aproximadamente en 10 mOsm/kg H_2O debido a un osmostato de reinicio, por lo que las pacientes embarazadas con diabetes insípida solo necesitan suficiente desmopresina para mantener la osmolalidad plasmática en esta cifra más baja.

Corrección de la hiperosmolalidad

Algunas situaciones requieren una especial atención durante el tratamiento. En raras ocasiones, si los pacientes con diabetes insípida no pueden beber o

reciben una solución hipertónica, pueden desarrollar una hipernatremia grave de forma aguda. El equilibrio osmótico con el agua intracelular de las neuronas y de la glía produce retracción cerebral. El encéfalo está en una bóveda cerrada (es decir, el cráneo) y, cuando se retrae, la tracción sobre los vasos del sistema nervioso central puede causar rotura de dichos vasos y hemorragia subaracnoidea o intracerebral. Si la hipernatremia persiste más tiempo, las neuronas se adaptan con la producción de osmolitos orgánicos, antes denominados osmoleos idiógenos, que limitan el grado de retracción cerebral. Una vez se ha producido esta adaptación, un descenso demasiado rápido de la osmolalidad en el líquido extracelular producirá un desplazamiento del agua hacia el encéfalo, lo que causará edema cerebral. Esto resulta de especial interés en los niños, en quienes una rehidratación demasiado rápida puede producir convulsiones. En este caso, puede administrarse desmopresina para producir antidiuresis constante y puede regularse la cantidad de agua administrada para disminuir la osmolalidad de modo que no supere alrededor de 12 mEq/l cada 24 h. La diabetes insípida postoperatoria o secundaria a un traumatismo craneoencefálico puede ser temporal (v. «Pronóstico») y no puede establecerse inmediatamente la necesidad de tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la diabetes insípida tratada de forma adecuada es excelente. Si se diagnostica una diabetes insípida nefrótica y se trata pronto, no se producen calcificación intracraneal ni retraso mental. Cuando la diabetes insípida es secundaria a una enfermedad conocida, es esta la que suele determinar el pronóstico definitivo. En algunas situaciones clínicas específicas, la evolución es diferente y característica. La diabetes insípida tras cirugía o lesión traumática de la neurohipófisis puede desarrollarse según varios patrones bien definidos (fig. 212-4). En algunos pacientes, la poliuria aparece 1-4 días después de la lesión y se resuelve de forma espontánea. En menos ocasiones, la diabetes insípida es permanente y continúa de forma indefinida. De forma más interesante, se puede observar una respuesta «trifásica» que se ha descrito bien tras la sección del tallo hipofisario. La primera fase de la diabetes insípida se debe a un shock axónico y a la ausencia de función de las neuronas dañadas. Esta fase dura varias horas o varios días y se sigue de una segunda fase antidiurética que se debe a la liberación incontrolada de vasopresina desde la neurohipófisis desconectada y en degeneración o desde las neuronas lesionadas restantes. La administración demasiado

agresiva de líquidos durante esta segunda fase no suprime la liberación incontrolada de vasopresina desde la neurohipófisis dañada y puede provocar hiponatremia. La antidiuresis puede durar 2-14 días, tras los cuales la diabetes insípida recidiva cuando se agota la vasopresina procedente de la neurohipófisis en degeneración (tercera fase). Se ha comunicado una hiponatremia pasajera sin diabetes insípida previa o posterior con una frecuencia sorprendentemente elevada tras la cirugía transesfenoidal por microadenomas hipofisarios, y es una causa frecuente de reingreso hospitalario tras una intervención quirúrgica hipofisaria.²⁰

Cuando la deficiencia de secreción de vasopresina ha estado presente durante más de unas semanas, no suele mejorar, aunque se elimine la causa subyacente de destrucción neurohipofisaria. La principal excepción a esto la constituyen los pacientes con diabetes insípida postoperatoria en quienes la resolución espontánea es la norma. Aunque la recuperación de la diabetes insípida que persiste más de varias semanas después de la operación es menos frecuente y es inhabitual después de 1 año de diabetes insípida continuada, se han descrito casos bien documentados de recuperación a largo plazo incluso después de 10 años del episodio inicial. El posible retorno de la función es una razón para, en ocasiones, suspender la terapia de forma transitoria (es decir, una dosis cada 1-2 semanas) durante el tratamiento a largo plazo. Tras un traumatismo craneoencefálico, la diabetes insípida se asocia con una elevada mortalidad, pero suele resolverse en unos pocos días a unas pocas semanas. En la minoría de casos en que es permanente, el tratamiento es parecido al de la diabetes insípida central no traumática.

No debe considerarse que la diabetes insípida es idiopática hasta que pasan al menos 4 años de seguimiento. Durante este intervalo, están indicadas la tomografía computarizada o la RM anuales para detectar la posible aparición de un tumor o una enfermedad infiltrante que no se haya detectado en una primera exploración.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

213

GLÁNDULA TIROIDES

JACQUELINE JONKLAAS Y DAVID S. COOPER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

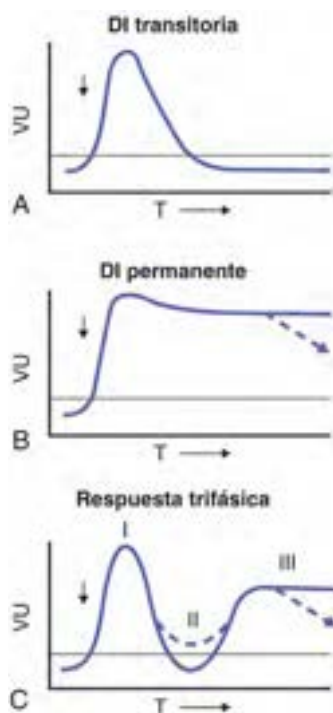


FIGURA 212-4. A-C. Resumen gráfico de los principales patrones de diabetes insípida (DI) postoperatoria y postraumática. El eje de las abscisas representa el tiempo (T) después de la lesión inicial (flecha); las ordenadas representan el volumen urinario (VU) en relación con una diuresis «normal» hipotética de 2-3 l/24 h (línea continua). Véase la explicación en el texto. Durante la respuesta trifásica (C), la liberación incontrolada de vasopresina de la neurohipófisis desconectada o dañada causa una antidiuresis que puede provocar retención de agua e hiponatremia por dilución. La diabetes insípida regresa como tercera fase cuando la hormona almacenada en la neurohipófisis se ha agotado. (Tomado de Verbalis JG, Robinson AG, Moses AM. Postoperative and post-traumatic diabetes insipidus. In: Czernichow AP, Robinson A, eds. *Diabetes Insipidus in Man: Frontiers of Hormone Research*. Basel: SKarger; 1985:247.)

La función de la glándula tiroides es segregar las hormonas tiroideas: 3,5,3',5'-L-tetraiodotironina (tiroxina, T_4) y una cantidad menor de 3,5,3'-L-triiodotironina (T_3). La principal fuente de T_3 circulante la constituye la posterior desyodación extratiroidea de T_4 en los tejidos periféricos. En los tejidos sensibles a la hormona tiroidea, la T_3 interactúa con los receptores nucleares de T_3 que se unen a las regiones promotoras de genes que están regulados de forma positiva o negativa por la hormona tiroidea. Las hormonas tiroideas son de importancia crítica para el crecimiento y el desarrollo fetales e infantiles; regulan la frecuencia cardíaca y la función contráctil; influyen en la motilidad gastrointestinal, la función respiratoria y la eliminación renal del agua, y también modulan el gasto energético del organismo, la generación de calor, el peso y el metabolismo lipídico. Además, la glándula tiroides contiene células parafoliculares o C que producen calcitonina, un polipéptido de 32 aminoácidos que inhibe la reabsorción ósea, pero carece de un papel fisiológico aparente en los seres humanos. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, la calcitonina es importante como marcador tumoral producido por los cánceres medulares de tiroides que se originan a partir de estas células.

En el útero, la glándula tiroides se desarrolla en la base de la lengua y desciende a través del agujero ciego hasta su posición normal a lo largo de la porción anterior de la tráquea a medio camino entre el cartílago tiroideos y la horquilla esternal. La glándula tiroides adulta tiene forma de mariposa y contiene dos lóbulos unidos por un istmo. Cada lóbulo tiene aproximadamente el tamaño de una cucharilla de café (5 cm^3) y mide aproximadamente 4 cm de largo, 2 cm de ancho y 1 cm de profundidad. Puede existir tejido tiroideo ectópico en cualquier lugar a lo largo del trayecto de su descenso embriológico, comenzando en la base de la lengua («tiroides lingual») y bajando hacia el mediastino. Los restos del trayecto pueden formar «quistes del conducto tirogloso» o pueden persistir como un lóbulo tiroideo piramidal, que puede aumentar de tamaño de manera palpable en la enfermedad tiroidea difusa (p. ej., tiroiditis autoinmunitaria y enfermedad de Graves).

Cuando la glándula tiroides se hipertrofia, puede extenderse hacia fuera, atrás o abajo hacia el mediastino superior, provocando una desviación y compresión de la tráquea, las venas en la abertura torácica y el esófago. Durante la cirugía tiroidea también pueden verse afectadas estructuras importantes alrededor de la glándula: las glándulas

paratiroides, que suelen encontrarse detrás de los polos superior e inferior de la glándula tiroidea, y los nervios laríngeos recurrentes, que transcurren hacia arriba a través del surco traqueoesofágico y luego se ramifican detrás de cada lóbulo tiroideo.

Desde el punto de vista histológico, el tejido tiroideo se compone de folículos esféricos agrupados, cada uno revestido por una sola capa de tirocitos epiteliales, que, a su vez, rodean una luz que contiene coloide. La tiroglobulina, que es el principal componente del coloide, es la forma de almacenamiento de las hormonas tiroideas. Las células C parafoliculares productoras de calcitonina, que provienen de la cresta neural, se distribuyen entre los folículos.

FISIOLOGÍA

Síntesis y secreción de hormona tiroidea

El yodo de la alimentación (yoduro I^- o yodato IO_3^-) es absorbido y luego distribuido en el líquido extracelular. En EE. UU., la ingesta diaria de yodo excede de forma sistemática las necesidades diarias recomendadas (150 μg) debido al uso generalizado de sal yodada y conservantes de yodato en productos horneados. El transporte activo del yodo circulante hacia el tirocito se ve facilitado por un cotransportador unidireccional de yoduro sódico que se encuentra en su membrana basolateral. Una vez que el yoduro se ha desplazado a la membrana apical, en su salida actúan como mediadores tres canales apicales de yoduro. Se han identificado la pendrina, la anoctamina 1 y el canal de cloruro 5 como posibles transportadores de yoduro implicados en la salida del yodo. En la superficie apical del tirocito se halla un sistema de generación de H_2O_2 mediante el que la enzima oxidasa dual 2 produce el peróxido de hidrógeno. Las moléculas de la enzima peroxidasa tiroidea, también presentes en la superficie apical del tirocito, son activadas por el H_2O_2 . Luego, la peroxidasa tiroidea oxidada puede a su vez oxidar el yoduro. El ion reactivo yodonio resultante se une de forma covalente a residuos de tirosilo en la tiroglobulina, donde genera residuos de monoyodotirosina y diyodotirosina a través de la organificación. La peroxidasa tiroidea también cataliza la formación de tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) mediante el acoplamiento de residuos de monoyodotirosina y diyodotirosina.

A continuación, la tiroglobulina es sometida a un proceso de pinocitosis en la membrana apical y, tras la proteólisis de la tiroglobulina, son segregadas la T_4 y la T_3 . La proteólisis de la tiroglobulina también libera monoyodotirosina y diyodotirosina, y estos compuestos son sometidos a una desyodación para que el yoduro pueda ser reciclado. En la liberación de T_4 y T_3 desde la membrana basolateral del tirocito actúan como mediadores transportadores de hormona tiroidea, como el transportador de monocarboxilato 8 (e-fig. 213-1). Normalmente, son liberados a la circulación alrededor de 100 μg de T_4 y 5 μg de T_3 al día. La propia tiroglobulina también puede ser medida en la circulación. Cantidades farmacológicas de yodo inhiben la captura y la organificación del yoduro, así como la liberación de las hormonas tiroideas. La liberación de la hormona tiroidea también puede ser bloqueada por el litio.

Transporte y metabolismo de la hormona tiroidea

Más del 99% de la T_4 y la T_3 circulantes están unidas a tres clases de proteínas plasmáticas. La globulina fijadora de tiroxina funciona como la principal proteína de transporte, mientras que la prealbúmina fijadora de tiroxina (también conocida como transtiretina) y la albúmina contribuyen en menor medida al transporte de T_4 y T_3 en la sangre. Dosis farmacológicas de estrógenos, el embarazo, la hepatitis y algunos medicamentos (p. ej., 5-fluorouracilo, tamoxifeno y metadona) aumentan la concentración sérica de globulina fijadora de tiroxina, y también se puede observar un exceso familiar de globulina fijadora de tiroxina. Por el contrario, las concentraciones de globulina fijadora de tiroxina se encuentran disminuidas con la insuficiencia hepática (cap. 145), una enfermedad generalizada grave, el síndrome nefrótico (cap. 113) y algunos medicamentos (p. ej., andrógenos, glucocorticoides y ácido nicotínico de liberación lenta). Aunque las concentraciones totales de T_4 y T_3 cambian con los cambios en la globulina fijadora de tiroxina, las concentraciones séricas libres de estas hormonas permanecen constantes. La hipertiroidismo disalbuminémico familiar es un trastorno autosómico dominante caracterizado por la producción de una molécula de albúmina que se une a la T_4 con una afinidad superior a la normal. Las personas afectadas pueden presentar valores altos de T_4 total con una hormona estimulante de la tiroides (TSH) en apariencia inadecuadamente normal, y con una T_4 libre normal cuando esta se mide por diálisis de equilibrio.

La T_3 es el ligando preferido por los receptores de las hormonas tiroideas. Más del 80% de la T_3 presente en los tejidos diana proviene de la T_4 a través de la acción de las enzimas desyodasas que eliminan un yodo del anillo externo, convirtiendo la T_4 en T_3 , generando el conjunto de T_3 en los tejidos diana y contribuyendo a la T_3 de la circulación. La desyodasa de tipo 2 está presente en la hipófisis y el cerebro, mientras que la desyodasa de tipo 1 predomina en otros tejidos periféricos, como el hígado y los riñones. La actividad de estas desyodasas puede ser inhibida por compuestos que contienen yoduro (p. ej., amiodarona, medios de contraste radiológico), tratamiento con glucocorticoides, enfermedad generalizada y deficiencia de selenio. La T_4 también puede ser convertida en T_3 inversa biológicamente inactiva (rT_3) cuando su anillo interno es desyodado por la desyodasa de tipo 1 y una desyodasa de tipo 3 que está presente en las células neurogliales del sistema nervioso central. La desyodasa de tipo 3, que también es expresada en la placenta, es uno de varios factores que conducen a un aumento de las

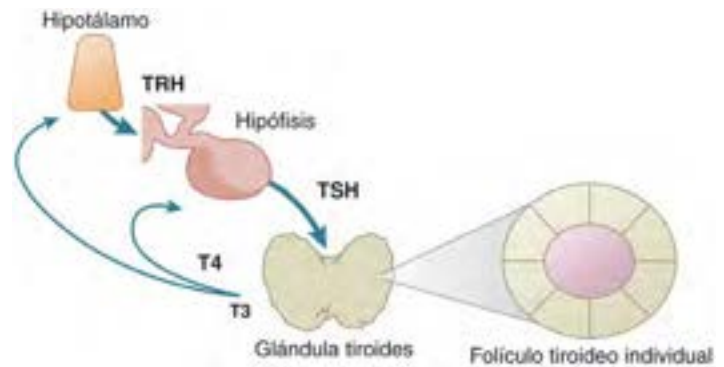


FIGURA 213-1. Esquema de control de la glándula tiroidea. T_3 , triyodotironina; T_4 , tiroxina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

necesidades de dosis de tiroxina en las embarazadas. Tanto la T_3 como la rT_3 pueden ser convertidas por la acción de las desyodasas en diyodotironina inactiva (T_2).

Control de la función tiroidea

El hipotálamo y la hipófisis controlan el crecimiento del tejido tiroideo y su producción de hormonas tiroideas. La hormona liberadora de tirotropina (TRH), que es un tri péptido sintetizado en el hipotálamo, se transporta a la hipófisis a través del sistema porta hipotalámico-hipofisario (cap. 211). Luego se une a los receptores sobre las células tirótropas, donde estimula la síntesis y la secreción de TSH (tirotropina). La TSH es una glucoproteína heterodimérica compuesta por una subunidad α (que es idéntica a la de la hormona estimulante del folículo, la hormona luteinizante y la gonadotropina coriónica humana) acoplada a una subunidad β única. Después de ser transportada por la circulación a la glándula tiroidea, se une al receptor de TSH de los tirocitos, donde estimula el crecimiento, así como la síntesis y secreción de la hormona tiroidea. La T_3 y T_4 circulantes ejercen una retroalimentación negativa que inhibe la síntesis y la secreción de TRH en el hipotálamo y de TSH en la hipófisis (fig. 213-1).

Acción de la hormona tiroidea

Aunque las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas vienen determinadas por el eje hipotalámico-hipofisario, las concentraciones intracelulares y el efecto de la T_3 están regulados por varios factores distintos. Son, entre otros, transportadores de hormona tiroidea, enzimas desyodasas, receptores de hormona tiroidea específicos de tejido y correguladores.¹ Los receptores de hormona tiroidea que se unen a la T_3 son miembros de la superfamilia de receptores nucleares, y existen al menos tres isoformas distintas, α_1 , β_1 y β_2 . En presencia de T_3 , las diversas isoformas de los receptores de la hormona tiroidea se unen a secuencias específicas de ADN conocidas como elementos de respuesta a la hormona tiroidea. La regulación de los genes diana se logra mediante la incorporación y la liberación de correpresores y coactivadores que interactúan con la maquinaria transcripcional.² La visión clásica de la acción de la hormona tiroidea es la regulación positiva de la expresión génica. En el hígado, por ejemplo, la T_3 aumenta la expresión del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), acelerando así la eliminación del colesterol LDL. En el miocardio, la T_3 aumenta la contractilidad de los miocitos al promover la expresión de miocitos de cadena pesada de miosina α , y la relajación al favorecer la adenosina trifosfatasa (ATPasa) del retículo sarcoplásmico. La T_3 aumenta la frecuencia cardíaca al acelerar la despolarización y la repolarización en el nódulo sinusal. La hormona tiroidea también aumenta el metabolismo basal, la termogenia,³ el impulso respiratorio, la motilidad gastrointestinal, la agilidad mental y el recambio óseo. Durante el desarrollo fetal, la hormona tiroidea es fundamental para la maduración esquelética y el desarrollo cerebral. Curiosamente, aunque la T_3 regula la expresión de muchos genes, también regula a la baja la expresión de otros genes, como los que codifican la subunidad β de la TSH. La regulación negativa tiene lugar en el hipotálamo, la hipófisis y el hígado.

Aunque clásicamente la T_4 se considera como una prohormona que requiere la conversión a T_3 para presentar actividad biológica, en ciertas circunstancias la T_4 también puede unirse a los receptores de la hormona tiroidea. La capacidad de la T_4 para unirse al receptor de la hormona tiroidea parece estar determinada por alteraciones en la dotación celular de correpresores y coactivadores. Además, la capacidad del receptor de la hormona tiroidea para responder a la T_4 parece diferir según la isoforma del receptor. Por lo tanto, la T_4 puede funcionar directamente como una hormona en situaciones fisiológicas específicas aún por determinar.

DIAGNÓSTICO

Exploración física

La exploración de la glándula tiroidea comienza con la inspección de la porción anterior inferior del cuello para determinar si la glándula está aumentada de tamaño de manera difusa o asimétrica, si la tráquea está desviada y si existen adenopatías o distensión venosa yugular. La palpación puede realizarse mediante un abordaje anterior o pos-

TABLA 213-1 CAUSAS DE HIPERTIROXINEMIA EUTIROIDEA (AUMENTO DE T₄ TOTAL, TSH NORMAL, T₄ LIBRE NORMAL)

Aumento de la síntesis de la globulina fijadora de la tiroxina
Embarazo
Hepatitis
Porfiria intermitente aguda
Fármacos
Estrógenos
Tamoxifeno
Raloxifeno
Metadona
5-fluorouracilo
Aumento de la fijación de la hormona tiroidea a la albúmina
Hipertiroxinemia disalbuminémica familiar
Aumento de la fijación de la hormona tiroidea a la transtiretina
Variantes hereditarias

T₄, tiroxina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

TABLA 213-2 CAUSAS DE HIPOTIROXINEMIA EUTIROIDEA (DISMINUCIÓN DE T₄ TOTAL, TSH NORMAL, T₄ LIBRE NORMAL)

Aumento del metabolismo de la hormona tiroidea
Fármacos
Fenitoína
Fenobarbital
Carbamacepina
Rifampicina
Disminución de la síntesis de globulina fijadora de tiroxina
Hepatopatía grave
Desnutrición
Fármacos
Andrógenos
Danazol
L-asparaginasa
Aumento de la eliminación de la globulina fijadora de tiroxina
Síndrome nefrótico
Enteropatía con pérdida de proteínas
Disminución de la fijación de hormona tiroidea a la globulina fijadora de tiroxina
Fármacos
Salicilatos (dosis alta)
Fenitoína (dosis alta)
Furosemida (intravenosa)

T₄, tiroxina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

terior. La palpación anterior usa un pulgar para localizar el istmo de la glándula por debajo del cartilago cricoides. Luego se palpa el lóbulo tiroideo derecho colocando el pulgar derecho a lo largo del lado izquierdo de la tráquea, desplazando así el lóbulo contralateral. A continuación, colocando las yemas de los dedos de la mano izquierda por la cara interna del músculo esternocleidomastoideo derecho en el istmo de la glándula tiroides, se utilizan los dedos de la mano derecha para definir el tamaño, la consistencia, el contorno, las características de la superficie y el posible dolor en la palpación, así como los posibles nódulos palpables en ese lóbulo tiroideo mientras el paciente traga. La maniobra se invierte para explorar el lóbulo izquierdo. La glándula tiroidea normal apenas es palpable, y presenta una superficie lisa y una consistencia ligeramente gomosa. Un aumento del tamaño de la glándula tiroidea se denomina bocio. Este puede ser difuso o nodular, y el aumento del tamaño de la glándula tiroidea puede ser simétrico o asimétrico. Otros signos en la exploración física son la desviación traqueal por una gran masa tiroidea, la presencia de adenopatías cervicales y un lóbulo piramidal palpable. A menudo se observa un frémito palpable sobre la glándula tiroidea en la enfermedad de Graves debido al aumento de la vascularización, que también puede ser documentado como un soplo a la auscultación sobre la glándula.

Pruebas de laboratorio

Concentraciones de TSH y hormonas tiroideas

Cada vez que se sospeche una disfunción tiroidea, debería medirse la concentración sérica de TSH, que es un indicador sensible de disfunción primaria de la glándula tiroidea,⁴ pero el cribado sistemático de la disfunción tiroidea no tiene un valor comprobado en adultos asintomáticos fuera del embarazo. De hecho, la exquisitamente sensible relación inversa entre las concentraciones de hormonas tiroideas y la secreción de TSH, que es logarítmica, da lugar a concentraciones séricas de TSH que son anómalas incluso cuando las concentraciones de hormonas tiroideas de los pacientes permanecen dentro de los intervalos de referencia. Aparece un hipotiroidismo asintomático cuando la concentración sérica de T₄ libre es normal y la TSH sérica está elevada (habitualmente entre 5 y 10 mU/l), y existe una tirotoxicosis asintomática cuando la T₄ libre sérica es normal, pero la TSH sérica está por debajo del intervalo de referencia. En estas circunstancias, la T₄ libre sérica es «normal», pero se ha vuelto más baja, o más alta en comparación con el «punto de ajuste» individual del paciente. Una sola medición de TSH clasifica con exactitud la función tiroidea, excepto cuando la deficiencia de TSH es provocada por una enfermedad hipotalámica o hipofisaria, por alteraciones temporales en el eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo o problemas analíticos que afectan al inmunoenálisis de la TSH. Aparentemente, el envejecimiento normal también se asocia con un aumento de las concentraciones séricas de TSH sin ningún cambio en las cifras de T₄ libre, lo que hace pensar que la elevación de los valores de TSH en muchas personas ancianas se debe a alteraciones relacionadas con la edad en el punto de ajuste de la TSH o a una reducción de la bioactividad de la TSH, más que a una enfermedad tiroidea real.

Las mediciones simultáneas de la concentración sérica de T₄ libre pueden confirmar la importancia clínica de una cifra de TSH anómala, definir la gravedad de cualquier disfunción tiroidea y (junto con una cifra sérica de T₃ en un paciente tirotóxico) indicar una causa subyacente. Los análisis de las concentraciones totales de T₄ y T₃ son precisos, pero no pueden distinguir las fracciones grandes unidas a las proteínas plasmáticas (> 99,5%) de las fracciones libres mucho más pequeñas (< 0,5%) de cada hormona. Los trastornos congénitos y adquiridos de la globulina fijadora de tiroxina (y, con menos frecuencia, la transtiretina y la albúmina), que alteran las concentraciones totales, pero no libres, de T₄ y T₃, serán diagnosticados de forma errónea como una disfunción tiroidea a menos que se mida la cifra de TSH (tablas 213-1 y 213-2). Los inmunoenálisis de T₄ libre se encuentran ahora ampliamente disponibles y producen resultados fiables en afecciones frecuentes que alteran las concentraciones de proteínas plasmáticas, como el exceso de globulina fijadora de tiroxina provocado por estrógenos. La medición de T₄ libre después de la diálisis de

equilibrio del suero es el método más preciso, pero es técnicamente exigente y está menos disponible. Dadas las pequeñas cantidades circulantes de T₃ libre, los análisis séricos de T₃ libre no son tan fiables como los de T₄ libre, por lo que algunos expertos recomiendan los análisis de T₃ total, reconociendo la posibilidad de una mala interpretación en el embarazo y cuando las cifras de la globulina fijadora de tiroxina estén elevadas. Las mediciones séricas de T₃ resultan útiles en pacientes con diversas formas de tirotoxicosis, en quienes las concentraciones de T₃ suelen estar elevadas. Dado que la T₃ es segregada preferentemente en la enfermedad de Graves y el bocio multinodular tóxico, las concentraciones séricas de T₃ a menudo se elevan por encima del intervalo de referencia de la T₃ en un mayor grado que las concentraciones séricas de T₄ o T₄ libre. Por el contrario, la T₄ y la T₄ libre séricas se elevan en mayor grado que la T₃ sérica en diversas formas de tiroiditis, porque la tirotoxicosis se debe a la fuga de las reservas hormonales tiroideas a la circulación, y se almacena mucha más T₄ que T₃ dentro de la glándula tiroidea.

Otras pruebas de laboratorio

Los valores de autoanticuerpos tiroideos pueden ayudar en la evaluación de la disfunción tiroidea. Los valores de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina pueden confirmar el diagnóstico de tiroiditis autoinmunitaria. Para confirmar el diagnóstico de la enfermedad de Graves pueden usarse las concentraciones de inmunoglobulinas estimulantes y de unión a los receptores de TSH. La velocidad de sedimentación globular (VSG) puede resultar útil en el diagnóstico de la tiroiditis subaguda. Las concentraciones séricas de tiroglobulina y calcitonina se usan como marcadores tumorales en el seguimiento de pacientes tratados por cánceres tiroideos diferenciados y medulares, respectivamente.

Pruebas de imagen

Pruebas de imagen anatómicas

La ecografía puede evaluar el tamaño, la textura, la vascularización, la simetría y las anomalías estructurales de la glándula tiroidea, como quistes simples, nódulos sólidos y nódulos quísticos.⁵ La heterogeneidad ecográfica difusa es indicativa de una tiroiditis autoinmunitaria. Ciertas características de los nódulos –como su número, ecogenicidad, regularidad capsular, vascularización y patrones de calcificación– alteran la probabilidad de malignidad, pero, rara vez, confirman o descartan el cáncer tiroideo con certeza. Las pruebas de imagen de las estructuras circundantes pueden identificar adenopatías cervicales no detectables en la exploración física.

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) pueden detectar el estrechamiento o la desviación traqueal y determinar si la glándula tiroidea se prolonga por debajo del esternón hasta el mediastino. Las adenopatías regionales también pueden ser detectadas mediante TC cervical. La tomografía por emisión de positrones (PET) puede ayudar a localizar sitios metastásicos del cáncer tiroideo.

Pruebas de imagen de medicina nuclear

La gammagrafía con yodo 123 (¹²³I) radiactivo muestra el perfil de absorción dentro de la glándula tiroidea. La gammagrafía puede determinar si un nódulo es hipofuncional (frío), hiperfuncional (caliente) o si tiene una función aparentemente equivalente a la glándula tiroidea extranodular circundante. Las pruebas diagnósticas de medicina nuclear también pueden identificar tejido tiroideo ectópico en la base de la lengua (tiroides lingual), en teratomas ováricos (estruma ovárico) o en metástasis distantes de cáncer tiroideo. Sin embargo, las pruebas de imagen de medicina nuclear han sido

sustituidas básicamente por la ecografía y la biopsia por aspiración con aguja fina (v. «Nódulos tiroideos») para la evaluación de los nódulos tiroideos.

La cantidad fraccionaria de yodo o tecnecio radiactivo administrada que la glándula tiroidea absorbe y retiene durante un período definido es un indicador de la actividad de la glándula. La absorción normal de pertecnetato de tecnecio varía del 0,5 al 3% a los 20 min, mientras que la absorción de yodo radiactivo varía del 8 al 28% a las 24 h. La absorción de radionúclidos es elevada en la enfermedad de Graves, los nódulos tóxicos y el bocio multinodular tóxico, pero es baja en la tiroiditis. Aunque las mediciones de absorción de yodo radiactivo rara vez están indicadas para realizar estos diagnósticos, siguen siendo valiosas para calcular la dosis de ¹³¹I necesaria para tratar el hipertiroidismo y el cáncer tiroideo.

HIPOTIROIDISMO

DEFINICIÓN

El hipotiroidismo primario, que cuando es grave se denomina *mixedema*, es la deficiencia hormonal ocasionada cuando la disfunción intrínseca de la glándula tiroidea reduce la síntesis y secreción de T₄ y T₃ (tabla 213-3). En el hipotiroidismo primario clínicamente manifiesto, la concentración de TSH está elevada (habitualmente > 10 mU/l), junto con una cifra de T₄ libre por debajo del límite inferior del intervalo de referencia. En el hipotiroidismo asintomático, la concentración de TSH está solo moderadamente elevada; la cifra de T₄ libre permanece en el intervalo bajo-normal a normal.

El hipotiroidismo secundario o central aparece cuando la hipófisis no estimula de manera suficiente a la glándula tiroidea con la TSH. La causa puede ser un trastorno congénito o adquirido hipofisario o hipotalámico que hace que la TSH sea insuficiente, ya sea en cantidad o integridad funcional (cap. 211).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia a lo largo de la vida del hipotiroidismo primario es de alrededor del 5%. Hasta el 15% de las personas mayores pueden padecer un hipotiroidismo leve, en función de cómo se defina el hipotiroidismo asintomático (v. «Hipotiroidismo asintomático y leve»). El hipotiroidismo es más frecuente en mujeres, blancos y latinoamericanos. Más del 99% de todo el hipotiroidismo refleja la disfunción primaria de la propia glándula tiroidea.

BIOPATOLOGÍA

La carencia de yodo en la alimentación es una causa de hipotiroidismo primario en regiones del mundo donde existe carencia de este micronutriente que no es corregida

TABLA 213-3 CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

Insuficiente tejido tiroideo funcionante
Ausencia congénita de tejido tiroideo
Destrucción autoinmunitaria de tejido tiroideo (tiroiditis de Hashimoto)
Extirpación quirúrgica de tejido tiroideo
Radioablación de tejido tiroideo mediante yodo radiactivo o radioterapia externa
Destrucción infiltrante de tejido tiroideo
Hemocromatosis
Esclerodermia
Amiloidosis
Alteración de la síntesis de hormona tiroidea
Carencia de yodo
Defectos enzimáticos congénitos que interrumpen la síntesis de hormona tiroidea
Inhibición de la producción y liberación de hormona tiroidea en la que actúan fármacos como mediadores
Etionamidas
Amiodarona
Litio
Bexaroteno
Determinados inhibidores de la tirosina cinasa (p. ej., sunitinib)
Alteración del metabolismo de la hormona tiroidea
Hipotiroidismo consuntivo
Fármacos que alteran el metabolismo de la hormona tiroidea

HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO

Insuficiente secreción de TRH o TSH
Trastornos hipotalámicos
Tumor (linfoma, germinoma, glioma)
Irradiación
Inflamación (sarcoidosis, vasculitis)
Hipofisuitarismo
Lesiones con efecto de masa
Cirugía hipofisaria
Radiación hipofisaria
Apoplejía hemorrágica (síndrome de Sheehan)
Infiltración (hemocromatosis, tuberculosis, infección fúngica)
Hipofisitis linfocítica
Síndrome de resistencia a la hormona tiroidea

por la administración de suplementos de yodo. Sin embargo, en los países desarrollados, el hipotiroidismo primario es, con mayor frecuencia, una enfermedad autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto) en la que la alteración de la inmunidad en la que actúan como mediadores los linfocitos T conduce a un infiltrado linfocítico, inflamación y fibrosis, con estudios de ligamiento genético que indican una predisposición genética poligénica. En algunos pacientes, la tiroiditis autoinmunitaria se acompaña de otros trastornos autoinmunitarios endocrinos y distintos de los endocrinos (p. ej., el síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo 2 con insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus de tipo 1 o el síndrome autoinmunitario de tipo 1 con insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea crónica [cap. 218]). Otras afecciones autoinmunitarias distintas de las endocrinas asociadas son la gastritis atrófica, la anemia perniciosa (cap. 155), la enfermedad celíaca (cap. 131), el síndrome de Sjögren (cap. 252), la esclerosis sistémica y el vitíligo (cap. 412). El tratamiento con interferón α también puede provocar una tiroiditis autoinmunitaria pasajera o permanente.

La extirpación quirúrgica de la glándula tiroidea conduce previsiblemente a hipotiroidismo. El uso del yodo radiactivo para el tratamiento del hipertiroidismo con frecuencia destruye suficiente tejido tiroideo como para ocasionar un hipotiroidismo postablato. La radioterapia con haz externo para el cáncer de cabeza y cuello también puede provocar un hipotiroidismo. La exposición a fármacos y medios de contraste que contienen grandes cantidades de yodo (p. ej., amiodarona, colorantes de contraste radiológico, algunos expectorantes y algunos desinfectantes tópicos) puede interrumpir la producción de hormona tiroidea, provocando de este modo hipotiroidismo. El litio inhibe la secreción de T₄ y T₃, lo que conduce a hipotiroidismo en el 10% de los pacientes tratados. Otros fármacos que se ha comunicado que producen hipotiroidismo son: estavudina, talidomida, lenalidomida, imatinib, sunitinib, sorafenib, motesanib, bexaroteno, ipilimumab y aminoglutetimida. Curiosamente, el ipilimumab y el nivolumab se asocian con hipotiroidismo tanto primario como secundario.⁶

Otras causas infrecuentes de hipotiroidismo primario (v. tabla 213-3) son la agenesia tiroidea, los trastornos infiltrantes (p. ej., hemocromatosis [cap. 201], amiloidosis [cap. 179], esclerosis generalizada [cap. 251] y tiroiditis fibrosa invasora [tiroiditis de Riedel]). La tiroiditis subaguda y la tiroiditis indolora (después del parto) también pueden provocar un hipotiroidismo pasajero. El hipotiroidismo consuntivo puede aparecer con hemangiomas o tumores del estroma gastrointestinal que expresan la desyodasa de tipo 3, que convierte la T₄ en T₃ inversa biológicamente inactiva.

El hipotiroidismo central o secundario puede observarse en trastornos que dañan el control normal de la glándula tiroidea por el hipotálamo o la hipófisis (cap. 211). Los trastornos hipotalámicos infiltrantes son la sarcoidosis (cap. 89), la hemocromatosis (cap. 201) y la histiocitosis (cap. 160). La compresión de las células tiorótropas por adenomas hipofisarios y otras masas puede inhibir la síntesis y la secreción de la TSH, al igual que la radioterapia o la cirugía utilizadas para tratar los adenomas. Otros trastornos que pueden producir un hipotiroidismo secundario son la hipofisitis linfocítica, la hipofisitis ocasionada por inhibidores de puntos de control inmunitario (p. ej., ipilimumab, nivolumab), los tumores metastásicos, el infarto hipofisario y la lesión cerebral traumática (cap. 371).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de hipotiroidismo son, entre otros, letargo, cansancio, debilidad, mialgias, disminución de la tolerancia al ejercicio, intolerancia al frío, estado de ánimo deprimido, aumento de peso a pesar de la falta de apetito, ronquera, estreñimiento, artralgias, parestias, piel seca y caída de cabello.⁷ Si es grave, las mujeres pueden presentar amenorrea, menorragia y galactorrea. Los cambios cognitivos pueden variar desde lapsus de memoria leves hasta *delirium*, demencia, convulsiones e incluso coma mixedematoso. Dado que estos síntomas son inespecíficos y que, a menudo, el hipotiroidismo es lento en su inicio, puede ser poco reconocido, especialmente en personas mayores.

Los datos obtenidos en la exploración física varían según la edad y la gravedad. Los niños pueden presentar retraso del crecimiento a pesar del aumento de peso, pubertad retrasada o precoz y pseudohipertrofia muscular. Los adultos pueden manifestar hipotermia leve, bradicardia e hipertensión diastólica. Los ruidos cardíacos pueden encontrarse amortiguados por un derrame pericárdico. La piel puede estar seca, gruesa, amarilla y fría al tacto debido a la vasoconstricción periférica. El cabello del cuero cabelludo se adelgaza, a veces acompañado también por un adelgazamiento de la parte externa de las cejas. Las uñas pueden volverse quebradizas. En la tiroiditis autoinmunitaria, la glándula puede estar aumentada de tamaño de forma difusa, ser de tamaño normal, o atrófica y difícil de detectar en la palpación. La glándula puede ser blanda y lisa o firme e irregular, y su textura puede ser lobulada o nodular. El edema difuso sin fovea de las extremidades puede ser consecuencia del depósito de glucosaminoglicanos. La fase terminal de relajación de los reflejos tendinosos profundos puede estar notablemente retrasada. En el hipotiroidismo grave pueden verse afectadas el habla y la actividad mental.

Otras alteraciones de pruebas habituales

Las alteraciones típicas de laboratorio pueden consistir en anemia macrocítica (cap. 155), hiponatremia (cap. 108), hipoglucemia (cap. 217) y elevación de las concentraciones sanguíneas de creatina fosfoquinasa, colesterol total y LDL, triglicéridos, homocisteína y prolactina.⁸ En la electrocardiografía, los signos típicos son bradicardia sinusal y bajo

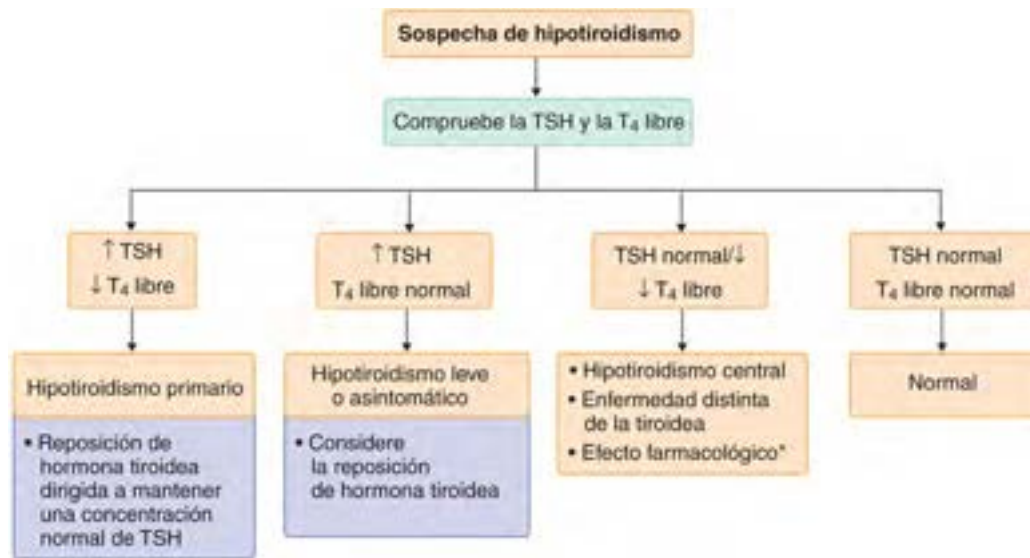


FIGURA 213-2. Evaluación de laboratorio de la sospecha de un hipotiroidismo. *Por ejemplo, reducción de la TSH por dopamina, disminución de la T_4 libre debido al aumento del metabolismo por fármacos anticonvulsivos. TSH, hormona estimulante de la tiroides.

voltaje en las derivaciones de las extremidades. La radiografía de tórax puede mostrar una silueta cardíaca ensanchada, que la ecocardiografía puede confirmar como un derrame pericárdico.

DIAGNÓSTICO

La sospecha de hipotiroidismo primario se confirma con una concentración elevada de TSH (fig. 213-2). Los intervalos de referencia establecidos para los valores de TSH normalmente se extienden de 0,5 a 4,5 mU/L. Sin embargo, la distribución de valores dentro de este intervalo está sesgada hacia la mitad inferior, de modo que la concentración media de TSH en adultos es de 1,5 mU/L. La medición de la cifra de T_4 libre confirma el diagnóstico de hipotiroidismo primario y determina su gravedad. Un valor bajo de T_4 libre junto con una cifra de TSH persistentemente elevada representa un hipotiroidismo primario manifiesto, mientras que una concentración de T_4 libre baja-normal con una cifra elevada de TSH se denomina *hipotiroidismo primario leve o asintomático*. Deberían tenerse en cuenta otras causas poco frecuentes de elevación aislada de la TSH en ciertas situaciones, como la recuperación de una enfermedad generalizada grave, la insuficiencia renal y la insuficiencia suprarrenal. Desde el punto de vista clínico, la causa subyacente del hipotiroidismo primario suele ser obvia y, en la mayoría de los casos, las pruebas de laboratorio son innecesarias. Cuando resulta útil la confirmación (p. ej., para mejorar el conocimiento del paciente sobre la causa de su afección o en una mujer que planea un embarazo), se pueden evaluar los anticuerpos antitiroideos séricos. La medición de los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea es una prueba más sensible que los anticuerpos antitiroglobulina para este propósito. Sin embargo, el 10% de los pacientes con una tiroiditis autoinmunitaria documentada desde el punto de vista histológico no presentan anticuerpos antitiroideos circulantes.

Si una masa de la silla turca, una cirugía hipofisaria previa o una irradiación hacen pensar en un posible hipotiroidismo secundario, no se puede confiar en la concentración de TSH para proporcionar un índice exacto de la función tiroidea. Sin embargo, una cifra baja o incluso baja-normal de T_4 libre confirma el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Tto

La levotiroxina sódica (tiroxina T_4) es la hormona de reposición preferida y su dosis debe ajustarse para restablecer las concentraciones normales de TSH y hormonas tiroideas. La tiroxina se absorbe bien, con una semivida de 7 días que permite la pauta posológica diaria. Aunque la T_3 es la hormona tiroidea activa en el receptor de la hormona tiroidea, la T_4 (que es convertida en T_3 por las desyodasas presentes en los tejidos periféricos) proporciona concentraciones circulantes constantes de T_3 , por comparación, la T_3 es más difícil de usar desde el punto de vista terapéutico, porque su semivida de 1 día se asocia con concentraciones fluctuantes de T_3 .

Sin embargo, incluso la tiroxina tiene un índice terapéutico relativamente estrecho y requiere un ajuste cuidadoso de la dosis para evitar la tirotoxicosis yatrógena. La biodisponibilidad de diferentes preparados puede variar hasta en un 12%, tal vez porque diversos excipientes afectan a la absorción del preparado. En consecuencia, un paciente individual debería tomar una única fórmula farmacéutica de tiroxina identificable de forma constante (es decir, la misma fórmula farmacéutica genérica o de marca).

La dosis óptima de tiroxina es aproximadamente de 1,6 a 1,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, pero a menudo es menor en personas mayores (p. ej., 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$), posiblemente debi-

TABLA 213-4 INTERFERENCIA EN EL TRATAMIENTO DE REPOSICIÓN DE TIROXINA

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A UNA REPOSICIÓN INSUFICIENTE

Dosis prescrita insuficiente
 Cumplimiento limitado
 Disminución de la absorción debido a la ingesta de sustancias que fijan tiroxina
 Sulfato ferroso
 Carbonato cálcico
 Hidróxido de aluminio
 Sucralfato
 Colestiramina
 Proteína de soja
 Aumento del metabolismo de la tiroxina
 Embarazo
 Fármacos
 Fenitoína
 Fenobarbital
 Carbamacepina
 Rifampicina
 Disminución de la función tiroidea residual
 Formas farmacéuticas cambiantes

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A UN EXCESO DE REPOSICIÓN

Dosis prescrita excesiva
 Ingestión simulada de más dosis
 Disminución del metabolismo de la tiroxina debido al envejecimiento
 Aumento de la función tiroidea residual
 Formas farmacéuticas cambiantes

do a su eliminación metabólica más lenta del fármaco. La dosis necesaria es, a menudo, más alta en pacientes sin función tiroidea residual (p. ej., hipotiroidismo posquirúrgico o postablato) que en pacientes con tiroiditis autoinmunitaria, en los que la glándula puede retener alguna función residual. La malabsorción puede interferir en la absorción intestinal de tiroxina, al igual que los alimentos que contienen soja y algunos medicamentos (p. ej., los comprimidos orales de hierro, el carbonato de calcio, el hidróxido de aluminio, el sucralfato, la colestiramina) (tabla 213-4). Como consecuencia, se debería administrar la tiroxina 4 h o más antes o después de dichos medicamentos.

En muchas embarazadas, las necesidades de tiroxina pueden aumentar hasta en un 75% debido a la mayor producción de globulina fijadora de tiroxina provocada por las altas concentraciones de estrógenos, su mayor eliminación de la hormona tiroidea por la actividad desyodasa placentaria y su mayor volumen plasmático.⁹ Pacientes con un síndrome nefrótico (cap. 113) o enfermedades generalizadas, así como los pacientes que están siendo tratados con algunos medicamentos (p. ej., fenitoína, carbamacepina, fenobarbital o rifampicina), pueden requerir dosis diarias más altas.

La mayoría de los adultos *sin* cardiopatía conocida o sospechada pueden comenzar de inmediato con una dosis de reposición completa, con medición de la cifra de TSH de 4 a 6 semanas después. Normalmente, la concentración objetivo de TSH es la mitad inferior del intervalo normal (es decir, de 0,5 a 2 mU/L). Una

vez que la dosis es apropiada, la cifra de TSH debería comprobarse anualmente a menos que cambios apreciables de peso, nuevos medicamentos que puedan interferir, síntomas de hipertiroidismo o hipotiroidismo o el embarazo indiquen la necesidad de un control más frecuente. En el hipotiroidismo secundario, la concentración sérica de T_4 libre debería comprobarse de 2 a 4 semanas después de que se inicia o ajusta la tiroxina, y el objetivo es lograr una cifra de T_4 libre en la mitad superior del intervalo de referencia.

Evitación de los efectos adversos

Las complicaciones del tratamiento con tiroxina se limitan a la tirotoxicosis yatrógena y, en raras ocasiones, a los efectos adversos del restablecimiento del eutiroidismo. Los síntomas y signos típicos de tirotoxicosis suelen acompañar a grados importantes de sobretratamiento. Sin embargo, incluso una dosis moderadamente excesiva de tiroxina puede provocar una desmineralización ósea, especialmente en mujeres posmenopáusicas, y puede aumentar el riesgo de fibrilación auricular en personas mayores. En pacientes con arteriopatía coronaria subyacente, los efectos cronótrópicos e inótrópicos positivos de la tiroxina pueden agravar la isquemia miocárdica. En consecuencia, los adultos con cardiopatía isquémica conocida o sospechada deberían comenzar con una dosis baja que se ajusta al alza en pequeños incrementos una vez que se comprueba la buena tolerancia (p. ej., comenzando con 25 μg al día, luego aumentando la dosis en 12,5-25 μg cada 4-6 semanas). En algunos casos, puede que sea necesario intensificar el tratamiento con β -bloqueantes para contrarrestar la inducción de isquemia miocárdica. Sin embargo, se debería evitar la pauta posológica subóptima deliberada de tiroxina. Si es necesario, puede requerirse una revascularización coronaria antes de que el eutiroidismo pueda restablecerse por completo.¹⁰ La insuficiencia suprarrenal asociada a un hipopituitarismo o a un síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo 2 puede quedar desenmascarada cuando se acelera la eliminación de cortisol y aumenta la necesidad de cortisol por el retorno al estado eutiroides. Incluso una dosis moderadamente excesiva de tiroxina puede provocar una desmineralización ósea, especialmente en mujeres posmenopáusicas. Otros efectos adversos poco frecuentes son la caída pasajera del cabello y los síntomas simpaticomiméticos.

Aproximadamente el 15% de los pacientes hipotiroideos siguen refiriendo síntomas molestos a pesar de los datos bioquímicos de una reposición suficiente de las hormonas tiroideas. Múltiples ensayos clínicos aleatorizados han refutado la hipótesis de que las combinaciones de tiroxina/liotironina son superiores a la reposición de tiroxina sola. Incluso el tratamiento combinado con glándula tiroidea desecada no mejora el rendimiento ni las medidas cognitivas, aunque algunos pacientes pueden preferir la glándula tiroidea desecada, en parte porque puede aumentar moderadamente la pérdida de peso.¹¹

Hipotiroidismo asintomático y leve

Las personas con hipotiroidismo asintomático (es decir, una cifra de T_4 libre dentro del intervalo normal, pero una TSH elevada) pueden beneficiarse del tratamiento con tiroxina si sus valores de TSH son superiores a 10 mU/l, es poco probable que se beneficien si sus valores de TSH son superiores a 7 mU/l, pero es mucho menos probable que se beneficien si sus valores de TSH se encuentran entre 4,5 y 7 mU/l.¹¹ Por ejemplo, un ensayo aleatorizado de administración de tiroxina para pacientes mayores de 65 años con un valor medio de TSH de 6,4 mU/l no mostró mejoría en los síntomas hipotiroideos, y el tratamiento con hormona tiroidea no mejora la calidad de vida general ni los síntomas relacionados con la glándula tiroidea en pacientes con hipotiroidismo asintomático.¹² Otro ensayo aleatorizado encontró que el tratamiento del hipotiroidismo asintomático en embarazadas entre las 8 y las 20 semanas de gestación no produjo desenlaces cognitivos considerablemente mejores en sus hijos hasta los 5 años de edad.¹³ En la práctica, muchos médicos pueden intentar el tratamiento con tiroxina en pacientes levemente hipotiroideos, sintomáticos, jóvenes o de mediana edad que presentan una hipercolesterolemia subyacente, o tienen una elevada probabilidad de evolucionar a un hipotiroidismo manifiesto. Los factores predictivos de hipotiroidismo progresivo son, entre otros, la edad mayor de 65 años, una cifra de TSH superior a 10 mU/l y la presencia de autoanticuerpos tiroideos circulantes, lo que indica una tiroiditis autoinmunitaria subyacente.

Coma mixedematoso

El coma mixedematoso es una manifestación infrecuente y potencialmente mortal del hipotiroidismo grave. Se caracteriza por hipotensión, bradicardia, hipotermia, alteración del estado mental e insuficiencia multiorgánica. Los factores de riesgo de mixedema pueden consistir en edad avanzada, acceso deficiente a la asistencia sanitaria, clima frío y enfermedades subyacentes graves. La mayoría de los pacientes presentan una deficiencia de hormonas tiroideas grave y de larga duración, pero la exposición a medios de contraste con yodo u otras fuentes de yodo puede desencadenar una disminución intensa en la liberación de hormonas tiroideas. El tratamiento consiste en tiroxina parenteral (1,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ tras una dosis de carga de 200 a 400 μg), pero algunos expertos recomiendan la administración conjunta de liotironina (dosis de carga de 5 a 20 μg seguida de 2,5 a 10 μg cada 8 h) para compensar la conversión periférica de T_4 a T_3 alterada de forma temporal. A menudo se recomienda la pauta posológica intravenosa debido a una posible disfunción gastrointestinal coexistente, pero el coma mixedematoso se trata con éxito con tiroxina administrada a través de una sonda de alimentación en países donde no existen preparados intravenosos disponibles. Se recomiendan dosis de carga de glucocorticoides (cap. 214) hasta

que esté disponible el resultado de una prueba de estimulación con cosintropina, realizada antes del tratamiento para comprobar si existe insuficiencia suprarrenal concomitante (cap. 214). Se debería tratar la hipotermia con calentamiento pasivo externo para reducir el riesgo de que la vasodilatación periférica conduzca a un choque circulatorio. Se deberían evitar los sedantes o analgésicos. La edad avanzada, la necesidad de ventilación mecánica, los vasopresores y las puntuaciones desfavorables en la escala de coma de Glasgow se asocian con tasas de mortalidad más altas, que pueden acercarse al 30-50%.

Enfermedad distinta de la tiroidea

Los pacientes con una enfermedad grave distinta de la tiroidea pueden presentar resultados de las pruebas funcionales tiroideas que hacen pensar en un hipotiroidismo central, pero son compatibles con el llamado «síndrome del enfermo eutiroides» (v. fig. 213-2).¹² La concentración de T_3 suele disminuir y se acompaña de un aumento en las concentraciones de T_3 inversa (rT_3). La reducción de la actividad de la desyodasa de tipo 1 y el aumento de la actividad de la desyodasa de tipo 3 son al menos parcialmente responsables de estos cambios. Con una enfermedad cada vez más grave, las concentraciones totales de T_4 y T_4 libre disminuyen progresivamente. Los valores de TSH suelen ser bajos-normales o bajos. Durante la recuperación, las cifras de TSH pueden elevarse por encima de lo normal, imitando así al hipotiroidismo primario. La correlación clínica (p. ej., un antecedente de enfermedad tiroidea o hipofisaria preexistente, la presencia de bocio o manifestaciones que hacen pensar en otros elementos de hipopituitarismo) es esencial para determinar si realmente existe una enfermedad tiroidea que requiera tratamiento en pacientes graves. Si no, el abordaje preferido es la observación con una nueva prueba de 6 a 8 semanas después de la recuperación, porque la reposición de las hormonas tiroideas no resulta beneficiosa para los pacientes con enfermedad distinta de la tiroidea.

TIROTOXICOSIS

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La tirotoxicosis es un síndrome clínico resultante de la exposición de los tejidos a concentraciones circulantes excesivas de hormonas tiroideas (tabla 213-5).¹³ Su prevalencia es de 1 de cada 2.000 adultos y afecta al 2% de las mujeres durante su vida.

BIOPATOLOGÍA

La tirotoxicosis se refiere a cualquier estado en el que las concentraciones de hormonas tiroideas están elevadas, ya sea por secreción tiroidea real o por cualquier otro medio (p. ej., ingestión exógena de hormona tiroidea). En comparación, hipertiroidismo es el término para las tirotoxicosis que se producen cuando la glándula tiroidea por sí misma produce hormona tiroidea excesiva, ya sea por un estímulo tirótróico o por secreción hormonal autónoma (v. tabla 213-5). La enfermedad de Graves, que es la causa más frecuente de hipertiroidismo, aparece cuando el receptor de TSH es activado por autoanticuerpos que se unen a él. La TSH excesiva provoca hipertiroidismo en pacientes con infrecuentes adenomas hipofisarios secretores de TSH (cap. 211). La gonadotropina coriónica humana (hCG), una glucoproteína con un alto grado de homología con la TSH,

TABLA 213-5 CAUSAS DE TIROTOXICOSIS

HIPERTIROIDISMO

Estimulación del tejido tiroideo en la que participan los anticuerpos como mediadores
Enfermedad de Graves
Tejido tiroideo funcionante de forma autónoma
Bocio multinodular tóxico
Adenoma tóxico
Exposición al yodo (en un paciente con nódulos tiroideos)
Tejido tiroideo heterotópico funcionante de forma autónoma
Estruma ovárico
Cáncer diferenciado metastásico de tiroides
Secreción excesiva de TSH
Adenoma hipofisario secretor de TSH

TIROTOXICOSIS SIN HIPERTIROIDISMO

Ingestión de hormona tiroidea exógena
Farmacológica
Levotiroxina
Liotironina
Preparados combinados
Distinta de la farmacológica
Complementos alimenticios
Productos cárnicos procesados de forma incorrecta
Inflamación que provoca la liberación de hormona tiroidea endógena
Tiroiditis subaguda (De Quervain)
Tiroiditis asintomática o indolora
Tiroiditis provocada por amiodarona

TSH, hormona estimulante de la tiroides.

puede ocasionar hipertiroidismo gestacional pasajero durante el embarazo si las cifras de hCG son excesivas, como ocurre en la hiperemesis gravídica o el coriocarcinoma. Por otra parte, los receptores mutantes de TSH pueden unirse a la hCG de forma más ávida, como ocurre en un infrecuente síndrome de tirotoxicosis gestacional familiar.

La producción autónoma de hormona tiroidea aparece cuando los tirocitos funcionan de forma independiente de la activación del receptor de TSH. Este fenómeno se observa con un adenoma tiroideo funcionante benigno o con el crecimiento de múltiples nódulos funcionantes de manera autónoma en un bocio multinodular tóxico. En casos raros, un cáncer tiroideo bien diferenciado puede presentar metástasis funcionantes. En algunos adenomas tóxicos, el aumento de la función de mutaciones somáticas en el gen del receptor de TSH y, con menos frecuencia, las mutaciones activadoras en el gen *Gs α* conducen a la activación constitutiva. En pacientes cuyas glándulas tiroides presentan la posibilidad de una función autónoma, la exposición a cantidades excesivas de yodo en forma de amiodarona o medios de contraste yodados puede provocar hipertiroidismo (el llamado «fenómeno de Jod-Basedow»).

Diversas formas de tiroiditis pasajera son la causa más frecuente de tirotoxicosis sin hipertiroidismo verdadero. En estas afecciones, la inflamación de la glándula tiroides provoca la liberación de una cantidad excesiva de hormona tiroidea almacenada (v. «Tiroiditis»). Los ejemplos incluyen la tiroiditis subaguda (que puede ser desencadenada por una infección viral), la tiroiditis aguda o supurativa (producida por una infección bacteriana o fúngica), la tiroiditis provocada por la radiación y la tiroiditis farmacológica (como puede ser producida por la amiodarona). De forma típica, la tiroiditis aparece después del parto, y se llama «tiroiditis posparto»; cuando aparece en hombres o en mujeres en un momento distinto de después del parto, se llama tiroiditis asintomática o indolora. El exceso de hormona tiroidea también puede ser segregado en raras ocasiones por tejido tiroideo ectópico, que puede localizarse en cualquier lugar desde el mediastino hasta la base de la lengua, o por tejido tiroideo heterotópico en un teratoma ovárico (enfermedad conocida como estruma ovárico).

La tirotoxicosis también puede ser producida por la ingestión de cantidades excesivas de hormona tiroidea. Esto es más a menudo el resultado de la prescripción de dosis excesivas de preparados farmacológicos de hormona tiroidea, pero ocasionalmente puede deberse a una ingestión a escondidas o accidental. Un ejemplo de esto último es la inclusión de hormonas tiroideas en suplementos de venta libre.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos

Los síntomas clásicos de la tirotoxicosis son, entre otros, ansiedad, irritabilidad, insomnio, debilidad, pérdida de peso a pesar de la hiperfagia, intolerancia al calor, temblor, palpitations y aumento de la frecuencia de deposiciones formadas. Algunos pacientes presentan dolor torácico, disnea de esfuerzo e incluso parálisis periódica (cap. 393).

Los signos de tirotoxicosis son: taquicardia en reposo, hipertensión sistólica con un aumento de la tensión diferencial, piel húmeda y cálida con una textura aterciopelada, onicólisis (separación de las uñas del lecho ungueal) y una mirada fija con asinergia oculopalpebral (la esclerótica es visible entre el párpado superior y el borde superior del iris durante la mirada hacia abajo). A menudo se escucha un soplo de flujo sistólico, y el impulso apical puede ser prominente y acompañarse de bruscas pulsaciones carotídeas. Las manifestaciones neurológicas pueden consistir en un comportamiento impaciente e inquieto, habla apresurada, temblor de manos, debilidad muscular proximal y reflejos profundos exagerados. Los pacientes ancianos pueden presentar «tirotoxicosis apática», caracterizada por adelgazamiento o fibrilación auricular en ausencia de síntomas y signos adrenérgicos.

Varias manifestaciones clínicas son indicativas de una causa subyacente específica. En la enfermedad de Graves, la glándula está aumentada de tamaño de forma difusa, presenta

un contorno liso o ligeramente lobulado y puede asociarse con un frémito palpable o un soplo audible. La orbitopatía (oftalmopatía) y la dermopatía tiroidea también son exclusivas de la enfermedad de Graves. Con un bocio nodular tóxico, se pueden apreciar uno o más nódulos separados. En comparación, en la tiroiditis subaguda, la glándula es sumamente dolorosa en la palpación, firme y, habitualmente, aumentada de tamaño de forma moderada. Un antecedente de embarazo reciente hace pensar en una posible tiroiditis indolora. La exposición a la amiodarona, otros compuestos que contienen yodo, el interferón α , el inhibidor de la tirosina cinasa sorafenib o preparados farmacológicos de hormona tiroidea hace pensar en una tirotoxicosis desencadenada por estas sustancias.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

En ocasiones, los pacientes presentan pocos síntomas o signos de tirotoxicosis, y son las pruebas de laboratorio ordinarias las que proporcionan la primera señal de tirotoxicosis. Los pacientes tirotóxicos pueden presentar hipercalcemia o hipercalcemia, aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina, cifras moderadamente elevadas de aminotransferasa y valores bajos o decrecientes de colesterol total y LDL. Cuando se miden, las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales, ferritina y enzima convertidora de la angiotensina a menudo están aumentadas. Normalmente, el electrocardiograma muestra una taquicardia sinusal en reposo o una taquiarritmia auricular, sobre todo fibrilación auricular (cap. 58) a una frecuencia ventricular rápida. En la tirotoxicosis grave, la radiografía de tórax puede mostrar una cardiomegalia y una insuficiencia cardíaca de alto gasto.

El diagnóstico se establece mediante una cifra elevada de T_4 libre combinada con un valor bajo de TSH (fig. 213-3). Sin embargo, los pacientes con tumores hipofisarios secretores de TSH o resistencia hipofisaria aislada a la hormona tiroidea no presentarán concentraciones disminuidas de TSH. Los valores de T_4 y T_3 libre definen la gravedad de la tirotoxicosis y pueden apuntar a su causa subyacente. Si solo se eleva una hormona (T_4 o T_3 libre), se utilizan los términos T_4 -toxicosis o T_3 -toxicosis. Si se reduce la cifra de TSH, pero ambos valores de T_4 y T_3 libre son normales, el paciente presenta una tirotoxicosis leve o asintomática.

Causas específicas de tirotoxicosis ENFERMEDAD DE GRAVES

La enfermedad de Graves es una forma autoinmunitaria de hipertiroidismo, asociada con oftalmopatía aproximadamente en el 30% de los pacientes, dermopatía (también llamada «mixedema pretibial» en el 1-3% de los pacientes) y acropaquia (dedos en palillo de tambor, aproximadamente en el 0,1% de los pacientes).¹⁴ La enfermedad de Graves es 3-4 veces más frecuente en mujeres que en hombres, y hasta 1 de cada 50 mujeres padecerá la enfermedad de Graves durante su vida. La enfermedad de Graves puede manifestarse a cualquier edad, pero el inicio es más frecuente entre las edades de 30 y 60 años.

BIOPATOLOGÍA

El hipertiroidismo de Graves se debe a la producción de inmunoglobulinas estimulantes de la tiroidea que se unen al receptor de TSH y lo activan, estimulando así el crecimiento de la glándula tiroidea, así como la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. Los anticuerpos estimulantes de los receptores de TSH están presentes en más del 95% de los pacientes, mientras que los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y los anticuerpos antitiroglobulina se encuentran aproximadamente en el 50% de los pacientes. Aunque se desconoce la causa subyacente, la mayor incidencia en gemelos monocigotos y familiares

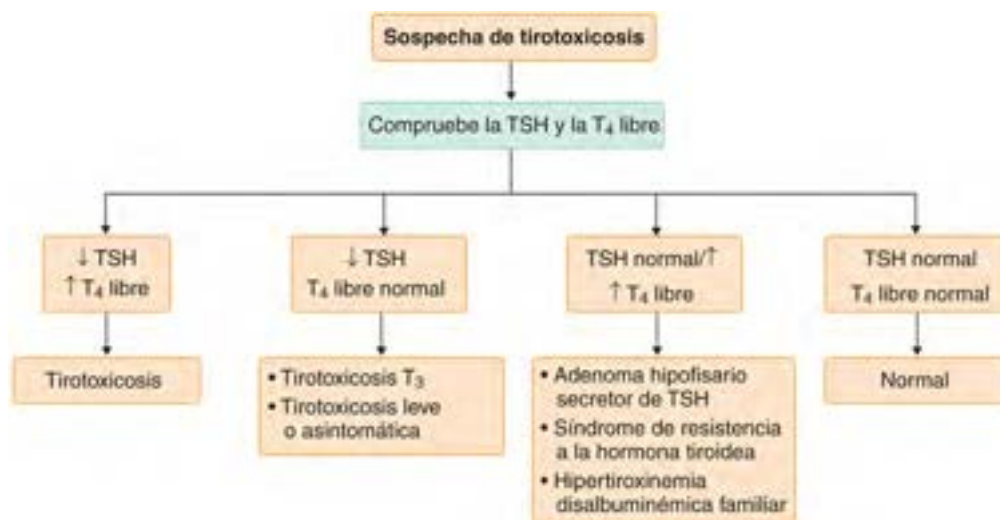


FIGURA 213-3. Evaluación de laboratorio de la sospecha de una tirotoxicosis. TSH, hormona estimulante de la tiroidea.

de primer grado indica una predisposición genética. Los factores que posiblemente están implicados en la activación de la enfermedad de Graves son, entre otros, el sexo femenino, el tabaquismo, una elevada ingesta de yodo alimenticio, acontecimientos vitales estresantes e infecciones, sobre todo por *Yersinia enterocolitica* (cap. 296).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de la tirotoxicosis, normalmente los pacientes presentan una glándula lisa y gomosa aumentada de tamaño de forma difusa; un lóbulo piramidal definible, y un frémito palpable o un soplo audible. En los 6 meses anteriores o posteriores al diagnóstico de hipertiroidismo suele aparecer una oftalmopatía tiroidea, pero puede manifestarse mucho antes o después de la presentación inicial. Escasos pacientes pueden presentar signos típicos de oftalmopatía tiroidea sin hipertiroidismo bioquímico («enfermedad de Graves eutiroidea»).

Orbitopatía de Graves

La oftalmopatía de Graves se caracteriza por proptosis (también llamada exoftalmos; cap. 395) con inflamación e hinchazón de la grasa orbitaria y los músculos extraoculares, retracción, edema periorbitario, edema conjuntival e inyección vascular episcleral.¹⁵ La oftalmopatía es más frecuente cuando la enfermedad de Graves ha sido de mayor duración y en pacientes que fuman. Normalmente, las personas afectadas observan un cambio en el aspecto de sus ojos, sequedad e irritación oculares, sensación de cuerpo extraño e, irónicamente, lagrimeo excesivo. La enfermedad más grave puede ocasionar queratitis por exposición con úlcera corneal, diplopía y visión borrosa. En la exploración física, los pacientes pueden presentar una mirada fija, un borde escleral visible entre el párpado superior y el borde superior del iris durante la mirada hacia abajo (asinergia oculopalpebral), inflamación conjuntival, edema periorbitario y alteraciones de la visión de colores, de la agudeza visual e incluso de la mirada conjugada (fig. 213-4). Los pacientes pueden padecer diplopía y, con poca frecuencia, compresión del nervio óptico, que puede poner en peligro la vista y se trata de una urgencia oftalmológica.

El grado exacto de proptosis se puede medir con un exoftalmómetro. Se han creado herramientas clínicas como la «puntuación de actividad clínica» para enumerar y cuantificar el alcance y la actividad de la enfermedad. La TC, la RM o la ecografía orbitaria pueden confirmar el diagnóstico y distinguirlo de otras causas de proptosis bilateral y unilateral, como la miositis y los tumores orbitarios, respectivamente.

Dermopatía y acropaquia de Graves

La dermatopatía infiltrante o mixedema pretibial, normalmente sin fovea, es un dato poco frecuente obtenido en la exploración física, provocado por el depósito dérmico de glucosaminoglicanos y la proliferación de fibroblastos asociada. Las personas afectadas, que casi siempre muestran una oftalmopatía concomitante, presentan un engrosamiento levemente pruriginoso, parecido al de la cáscara de naranja, que es más notable a lo largo de las superficies anteriores de las crestas tibiales (espinillas) y otras áreas de traumatismos repetidos y mayor presión intradérmica, como las caras dorsales de los pies y los dedos de las manos y la superficie extensora de los codos. El diagnóstico puede confirmarse

mediante una biopsia cutánea. Desde el punto de vista clínico, la acropaquia tiroidea parece similar a los dedos en palillo de tambor que se observan en la enfermedad cardiopulmonar.

PRONÓSTICO

La enfermedad de Graves sin tratamiento es persistente y progresiva, pero hasta el 25% de los pacientes presentan remisiones espontáneas. La probabilidad de remisión parece estar relacionada con una disminución en los valores de los anticuerpos estimulantes de los receptores de TSH.

ADENOMA TÓXICO

Un adenoma tóxico es una neoplasia tiroidea, casi siempre benigna, que sintetiza y segrega de forma autónoma un exceso de hormona tiroidea independiente de la estimulación con TSH. La mayoría de los adenomas son palpables en el momento en que producen una tirotoxicosis manifiesta. Algunos son ocasionados por mutaciones somáticas que activan de forma constitutiva al receptor de TSH. Si no se trata, el hipertiroidismo persiste, excepto en casos infrecuentes de infarto hemorrágico espontáneo.

BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

Un bocio multinodular tóxico se compone de múltiples nódulos que sintetizan y segregan de forma autónoma un exceso de hormona tiroidea. Normalmente, un bocio se palpa con múltiples nódulos tiroideos palpables, pero el tamaño del bocio puede resultar difícil de evaluar debido a la extensión subesternal. Los bocios multinodulares tóxicos se vuelven más frecuentes con la edad avanzada. En algunos pacientes eutiroideos con bocios multinodulares preexistentes, los contrastes radiológicos yodados pueden estimular a nódulos previamente inactivos hasta la hiperfunción y provocar una tirotoxicosis.

ADENOMA HIPOFISARIO SECRETOR DE TSH

Los adenomas hipofisarios secretores de TSH representan menos del 1% de todos los tumores hipofisarios funcionantes (cap. 211). Los pacientes presentan las manifestaciones clínicas típicas de una tirotoxicosis, pero también suelen presentar síntomas y signos de secreción excesiva de otras hormonas de la adenohipofisis (hormona del crecimiento, prolactina u hormona adrenocorticotropa) o de panhipopituitarismo. La clave para sospechar la afección suele ser el reconocimiento de una concentración de TSH no inhibida de manera inapropiada en un paciente con tirotoxicosis. El diagnóstico puede confirmarse por una cifra elevada de subunidad α de las hormonas glucoproteicas hipofisarias, asociada con una masa de la silla turca en las pruebas de imagen hipofisarias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA TIROTOXICOSIS

La causa específica de la tirotoxicosis orienta su tratamiento.¹⁶ El cociente de T_3/T_4 libre séricas se encuentra elevado en la enfermedad de Graves y el bocio nodular tóxico, debido a la mayor secreción tiroidea relativa de T_3 . Por el contrario, el cociente T_3/T_4 libre es más bajo de lo normal en diversas formas de tiroiditis, porque las concentraciones hormonales circulantes reflejan la liberación de las reservas hormonales tiroideas, que contienen una mayor proporción de T_4 que de T_3 . El hipertiroidismo provocado por el yodo también se asocia con un cociente T_3/T_4 libre más bajo.

Los anticuerpos frente a los receptores de TSH son patognomónicos de la enfermedad de Graves, y su presencia descarta otras etiologías. En pacientes con estigmas evidentes de la enfermedad de Graves (es decir, orbitopatía, dermatopatía) no es necesaria la medición de estos anticuerpos, pero puede resultar muy útil cuando el diagnóstico no es evidente desde el punto de vista clínico.

La ecografía tiroidea puede detectar nódulos tiroideos solitarios o múltiples. En el Doppler, el flujo sanguíneo tiroideo está aumentado en la enfermedad de Graves y es normal en la tiroiditis. En la gammagrafía, la absorción del radiomarcador y su distribución pueden establecer un diagnóstico definitivo (tabla 213-6). La radiografía de tórax y la TC pueden ayudar a delimitar un bocio subesternal.



FIGURA 213-4. Oftalmopatía de Graves. A. Mujer de 59 años con exceso de proptosis, edema moderado de párpados y eritema con retracción moderada de los párpados que afecta a los cuatro párpados. Son evidentes las quemosis (edema) conjuntival y el eritema con edema bilateral de las carúnculas, con prolapso de la carúncula derecha. B. Mujer de 40 años con exceso de proptosis, inyección bilateral mínima y quemosis con ligero eritema de los párpados. En el examen con lámpara de hendidura, también presentó signos de queratoconjuntivitis límbica superior moderada. (Tomado de Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010;362:726-738. Copyright 2010, Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

TRATAMIENTO

Tto

La selección del tratamiento más eficaz para la tirotoxicosis requiere un conocimiento del proceso fisiopatológico subyacente y de la evolución natural.¹⁷ Por ejemplo, el bocio multinodular tóxico no remite y suele necesitar un tratamiento definitivo con yodo radiactivo o cirugía; la tiroiditis asintomática y subaguda remite espontáneamente y precisa solo un tratamiento sintomático en un intento de ganar tiempo (v. más adelante). Para la enfermedad de Graves, el tratamiento sintomático proporciona una mejoría temporal mientras los pacientes son sometidos a un tratamiento primario con fármacos antitiroideos, yodo radiactivo o tiroidectomía total quirúrgica (tabla 213-7).

Tratamiento sintomático: β -bloqueantes

Los β -bloqueantes, que ayudan a aliviar las manifestaciones simpaticomiméticas de la tirotoxicosis con independencia de la causa subyacente, a menudo pueden controlar rápidamente el temblor, la ansiedad y las palpitaciones. Sin embargo, otras manifestaciones clínicas de la tirotoxicosis (como cansancio, pérdida de peso e intolerancia al calor) no responden a los bloqueantes β . En pacientes tirotóxicos con taquicardia sinusal o fibrilación auricular acusada con

TABLA 213-6 EVALUACIÓN RADIOLÓGICA DE LA SOSPECHA DE TIROTOXICOSIS

CAUSA	ABSORCIÓN FRACCIONARIA DE YODO RADIACTIVO DE 24 h (%)	ASPECTO DE LA GAMMAGRAFÍA TIROIDEA
Enfermedad de Graves	35-95	Aumento de la absorción homogénea difusa; lóbulo piramidal visible que se extiende desde el istmo
Adenoma tóxico	20-60	Foco solitario de absorción intensa; reducción de la absorción en el resto de la glándula tiroideas
Bocio multinodular tóxico	20-60	Focos heterogéneos irregulares de aumento de la absorción intercalados con áreas de disminución de la absorción
Tiroiditis subaguda	0-2	Absorción de mínima a ausente
Tiroiditis autoinmunitaria	0-2	Absorción de mínima a ausente; absorción heterogénea irregular durante la recuperación
Hipertiroidismo provocado por yodo	0-2	Absorción de mínima a ausente
Intoxicación por hormona tiroidea exógena	0-2	Absorción de mínima a ausente
Cáncer diferenciado metastásico de tiroides	0-5	Absorción focal en las metástasis
Adenoma hipofisario secretor de TSH	30-80	Aumento difuso de la absorción homogénea

TSH, hormona estimulante de la tiroides.

TABLA 213-7 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES

TRATAMIENTO	DESENLACE
Fármacos antitiroideos: metimazol, carbimazol, propiltiouracilo	Tasa de remisión de alrededor del 50%; hipotiroidismo infrecuente
Yodo radiactivo (¹³¹ I)	Tasa de curación de alrededor del 75% (eutiroideo o hipotiroidismo) tras una dosis; hasta el 80% de riesgo de hipotiroidismo a 1 año
Tiroidectomía total quirúrgica	Curación definitiva e hipotiroidismo universal, excepto en casos muy raros de tejido tiroideo ectópico

una frecuencia de respuesta ventricular rápida, se pueden usar los β -bloqueantes como fármacos controladores de la frecuencia. El propranolol en dosis altas también inhibe parcialmente la conversión extratiroidea de T_4 a T_3 , por lo que puede beneficiar en concreto a pacientes con tirotoxicosis grave.

El propranolol puede iniciarse con dosis de 20 a 40 mg cada 8 h y luego ajustarse a una dosis diaria máxima de 240 mg según sea necesario para aliviar los síntomas. También se pueden usar propranolol de liberación lenta o β -bloqueantes de acción más prolongada, como el metoprolol y el atenolol. Los β -bloqueantes deben usarse con precaución en pacientes con asma (cap. 81), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 82), fenómeno de Raynaud (cap. 72) o insuficiencia cardíaca (cap. 53). El esmolol es una opción parenteral de acción corta si el control de la frecuencia cardíaca es urgente en pacientes con insuficiencia cardíaca tirotóxica. En pacientes en los que los β -bloqueantes están contraindicados, pueden usarse antagonistas del calcio, como el diltiazem, para controlar la frecuencia cardíaca.

Para la tirotoxicosis pasajera (tiroiditis subaguda, tiroiditis asintomática o intoxicación exógena por hormona tiroidea), un β -bloqueante puede ser el único tratamiento necesario. Sin embargo, en la enfermedad de Graves y el bocio nodular tóxico, el alivio inicial inmediato proporcionado por los β -bloqueantes debería considerarse una medida temporal hasta que el tratamiento definitivo (p. ej., fármacos antitiroideos, tratamiento con yodo radiactivo o cirugía curativa) reduzca las concentraciones de hormonas tiroideas.

Fármacos antitiroideos

El metimazol, el carbimazol y el propiltiouracilo inhiben la biosíntesis de la hormona tiroidea al limitar de forma competitiva la organificación del yodo y

el acoplamiento de yodotirosina. El propiltiouracilo, pero no el metimazol ni el carbimazol, inhibe la conversión de T_4 a T_3 en los tejidos periféricos. Estos fármacos se usan para el tratamiento de la tirotoxicosis provocada por la superproducción de hormonas tiroideas. Dado que las etionamidas bloquean solo la nueva síntesis de hormona tiroidea, las reservas glandulares de la hormona tiroidea preexistente deben agotarse antes de que sean completamente eficaces. Esto puede requerir de 3 a 8 semanas en pacientes con enfermedad de Graves o bocio multinodular tóxico. Aunque los fármacos antitiroideos pueden proporcionar un control a largo plazo del hipertiroidismo, se usan de manera más apropiada cuando existe la posibilidad de que la afección subyacente remita, como en la enfermedad de Graves, o cuando la tirotoxicosis debe ser atenuada antes del tratamiento con yodo radiactivo o la cirugía.

El metimazol es el fármaco antitiroideo más utilizado. Para el hipertiroidismo de leve a moderado, el metimazol se suele iniciar con 5-10 mg al día si la cifra de T_4 libre es 1-1,5 veces el límite superior de la normalidad; 10-20 mg diarios si la cifra de T_4 libre es 1,5-2 veces el límite superior de la normalidad, y 30-40 mg diarios si la cifra de T_4 libre es 2-3 veces el límite superior de la normalidad. Se puede aumentar a 120 mg al día si es necesario. El propiltiouracilo, que es un fármaco de segunda línea debido a su hepatotoxicidad, puede usarse en el primer trimestre en embarazadas con enfermedad de Graves, en una crisis tiroidea debido a su capacidad para bloquear la conversión de T_4 a T_3 o cuando no se tolera el metimazol.

Por lo general, el tratamiento médico crónico se reserva para pacientes que tienen más probabilidades de lograr una remisión (definida como el mantenimiento de un estado eutiroideo durante 1 año sin metimazol): aquellos con hipertiroidismo bioquímico leve, una glándula tiroidea pequeña, concentraciones bajas de anticuerpos de los receptores de TSH y sin oftalmopatía activa.

En pacientes que están tomando fármacos antitiroideos, se debería controlar la función tiroidea cada 3-12 semanas mientras se está ajustando la dosis. Son frecuentes los efectos secundarios leves (fiebre, erupción cutánea, prurito y artralgias). La agranulocitosis (cap. 158) aparece aproximadamente en el 0,2% de los pacientes, normalmente en los primeros 90 días. La hepatotoxicidad provocada por fármacos (1/1.000 a 1/10.000 pacientes) puede requerir un trasplante hepático. Dado que estas reacciones adversas graves son impredecibles y de aparición relativamente súbita, no se suele recomendar el seguimiento de los hemogramas y la función hepática. Sin embargo, se debería aconsejar a los pacientes, preferiblemente por escrito, que busquen atención médica si presentan fiebre alta, faringitis, ictericia o dolor abdominal.

Yodo radiactivo

Tras la administración oral, el yodo radiactivo (¹³¹I) se concentra en la glándula tiroidea, donde su destrucción del tejido tiroideo puede controlar la tirotoxicosis de forma eficaz, habitualmente en 1-2 meses. Aunque la dosis puede ser calculada en función de la absorción fraccionaria del yodo radiactivo en las pruebas de imagen y del tamaño de la glándula tiroidea, una dosis fija logra una tasa de curación similar aproximadamente del 75%.

El efecto adverso más frecuente del yodo radiactivo es una agudización pasajera de la tirotoxicosis, que puede aparecer en las primeras semanas después del tratamiento como consecuencia de la tiroiditis por radiación, y de 1 a 3 meses después del tratamiento debido al empeoramiento de la enfermedad de Graves provocado por un aumento en los valores de los anticuerpos de los receptores de TSH. Después del tratamiento con yodo radiactivo, se debería evaluar la función tiroidea cada 4-8 semanas. Algunos pacientes pueden presentar un hipotiroidismo leve pasajero seguido de un regreso al hipertiroidismo. Aproximadamente en el 50% de los pacientes aparece un hipotiroidismo postablato en los primeros 6-12 meses. Es necesario un seguimiento de por vida de la función tiroidea, porque los pacientes que permanecen eutiroideos o levemente hipertiroides después del primer año presentan posteriormente un hipotiroidismo postablato a una tasa aproximadamente del 3% por año. El riesgo de hipotiroidismo postablato es mucho menor en pacientes con nódulos autónomos solitarios o bocio nodular tóxico, porque el tejido normal paranodular no concentra el yodo radiactivo debido a que las concentraciones de TSH están reducidas. Una cifra de T_4 libre por debajo del intervalo normal, acompañada de un valor persistentemente bajo de TSH, también indica la aparición de un hipotiroidismo, ya que la recuperación de las células tiroideas del hipertiroidismo previo puede retrasarse. El tratamiento inmediato del hipotiroidismo puede limitar el empeoramiento de la orbitopatía de Graves.

En la enfermedad de Graves, el tratamiento con yodo radiactivo puede empeorar la oftalmopatía tiroidea preexistente, por lo que el yodo radiactivo está contraindicado en pacientes con enfermedad ocular activa de moderada a grave. En pacientes con afectación ocular más leve, el tratamiento con glucocorticoides (p. ej., prednisona 40 mg/día) en el momento de la terapia y disminuido de forma progresiva durante 2-3 meses puede evitar las agudizaciones.

Los pacientes tratados con yodo radiactivo no corren un mayor riesgo de cáncer tiroideo, otras neoplasias malignas, infertilidad, aborto espontáneo o niños con anomalías congénitas. No obstante, las mujeres deberían evitar el embarazo hasta que se haya confirmado el eutiroidismo 3-6 meses después del tratamiento.

Otros fármacos

El yoduro potásico inhibe de forma pasajera la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas de la glándula y se usa ocasionalmente para acelerar la recuperación después del tratamiento con yodo radiactivo, para preparar a los pacientes

para la tiroidectomía y para potenciar otros tratamientos utilizados para controlar la tirotoxicosis grave (v. más adelante). También puede controlar temporalmente el hipertiroidismo si alergias graves impiden el uso de otros medicamentos.

Cirugía

En EE. UU., rara vez se recomienda la tiroidectomía total para la enfermedad de Graves hipertiroidica, excepto cuando el tratamiento con yodo radiactivo está contraindicado, cuando se sospecha una neoplasia maligna en un nódulo tiroideo o cuando el hiperparatiroidismo concomitante también requiere una intervención quirúrgica. Sin embargo, puede ser un tratamiento de primera línea si una mujer con enfermedad de Graves desea quedar embarazada y evitar tomar fármacos antitiroideos durante el embarazo. La tiroidectomía es el tratamiento de elección para los bocios multinodulares tóxicos que provocan una desfiguración estética o síntomas de compresión. Antes de la cirugía, se debería dejar eutiroideos a los pacientes con metimazol.

Situaciones específicas de tratamiento

Tratamiento de la oftalmopatía y la dermatopatía de Graves

La oftalmopatía tiroidea leve se puede tratar con pomadas o colirios humectante, gafas e incluso pegando los párpados con cinta al acostarse. En casos más graves, el tratamiento con glucocorticoides por vía general en dosis altas puede disminuir suficientemente la inflamación orbitaria para que la irradiación orbitaria, que se recomendaba en el pasado, no ofrezca un beneficio añadido.¹⁴ El teprotumumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe al receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I, también reduce la proptosis en la oftalmopatía activa.¹⁵ En ocasiones, puede ser necesaria una cirugía de descompresión orbitaria por complicaciones corneales persistentes, compresión del nervio óptico o razones estéticas. La dermatopatía infiltrante puede responder a los glucocorticoides tópicos, pero para la enfermedad avanzada se han probado los glucocorticoides intradérmicos o por vía general, los análogos de la somatostatina de acción prolongada y la cirugía.

Embarazo

En pacientes embarazadas, la enfermedad de Graves es casi siempre la causa subyacente del hipertiroidismo.¹⁶ El diagnóstico requiere una evaluación cuidadosa de los síntomas, especialmente la intolerancia al calor, las palpitations y los vómitos, que también ocurren durante el embarazo normal. En el embarazo, las concentraciones totales de T_4 están elevadas debido al aumento de la globulina fijadora de tiroxina, y la cifra de TSH puede estar reducida en el primer trimestre debido a la estimulación tiroidea en la que actúa como mediadora la hCG. Si se confirma el hipertiroidismo, se deberían usar los β -bloqueantes solo de forma transitoria para los síntomas graves. El propiltiouracilo puede producir malformaciones congénitas, pero es el fármaco preferido para el primer trimestre, porque el metimazol se ha relacionado con anomalías congénitas más graves. Sin embargo, se prefiere el metimazol después del primer trimestre debido a su mejor perfil de efectos secundarios. Si la enfermedad de Graves se ha controlado bien con metimazol en dosis bajas, se puede suspender con un control cuidadoso antes de la concepción con el objetivo de evitar su uso durante el embarazo. Dado que la enfermedad de Graves a menudo remite al final del embarazo, con frecuencia se puede reducir la dosis del fármaco antitiroideo. Se pueden usar los valores de anticuerpos de los receptores de TSH para estimar la probabilidad de que el bebé padezca la enfermedad de Graves neonatal.

Hipertiroidismo asintomático y leve

Los pacientes que presentan hipertiroidismo leve o asintomático (es decir, una reducción de la concentración de TSH con cifras de T_4 y T_3 libres normales) pueden presentar signos, en concreto desmineralización ósea (cap. 230) o fibrilación auricular (cap. 58), que pueden justificar el tratamiento. Sin embargo, está menos claro si los pacientes asintomáticos más jóvenes con cifras de TSH moderadamente disminuidas (p. ej., 0,1-0,5 mU/l) requieren algo más que un seguimiento periódico.¹⁹

Crisis tirotóxica

La crisis tirotóxica (crisis tiroidea) es una secuela infrecuente, pero potencialmente mortal, de la tirotoxicosis mantenida y grave.²⁰ El mayor riesgo se encuentra en pacientes con enfermedad de Graves insuficientemente tratada, en quienes puede ser desencadenada por la interrupción de medicamentos, enfermedades intercurrentes, traumatismos, infecciones, cirugía, parto, contrastes radiológicos o tratamiento con yodo radiactivo. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre, taquiarritmias auriculares, insuficiencia cardíaca, náuseas, vómitos, diarrea y convulsiones. Se observa agitación, psicosis, *delirium* e incluso coma. Son cruciales el reconocimiento rápido y el tratamiento inmediato bajo monitorización. El tratamiento debería consistir en paracetamol, enfriamiento externo, β -bloqueantes, etionamidas, yoduro potásico y glucocorticoides, así como una evaluación rápida y un tratamiento intensivo de cualquier problema médico subyacente. La adición de secuestradores de ácidos biliares puede reducir las concentraciones de T_4 libre más rápido que los fármacos antitiroideos solos. Los salicilatos están contraindicados, porque pueden aumentar las concentraciones séricas de T_4 y T_3 libres al desplazar a las hormonas tiroideas de las proteínas fijadoras de tiroxina. También se ha utilizado la plasmáferesis en pacientes críticos que no responden a los tratamientos farmacológicos tradicionales.

TIROIDITIS

Tiroiditis subaguda (de Quervain)

BIOPATOLOGÍA

La liberación incontrolada de hormona tiroidea de una glándula tiroidea inflamada y dañada puede provocar una tirotoxicosis pasajera que se resuelve espontáneamente de 2 a 8 semanas después, cuando se ha liberado toda la hormona almacenada. Luego se produce un hipotiroidismo durante aproximadamente 1 mes, después del cual en la mayoría de los pacientes regresa la función tiroidea normal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen presentar dolor que se localiza en la glándula tiroidea, pero que puede irradiarse a la garganta, los oídos o la mandíbula. Son frecuentes síntomas generales como fiebre, escalofríos, sudores y malestar general, y, en ocasiones, pueden dominar el cuadro clínico. Los pacientes suelen presentar síntomas de tirotoxicosis pasajera seguida de hipotiroidismo transitorio. Muchos pacientes refieren una infección precedente de las vías respiratorias altas. En la exploración, normalmente la glándula tiroidea es muy dolorosa, se encuentra moderadamente aumentada de tamaño y es leñosa o dura en la palpación.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial comprende la tiroiditis aguda (supurativa), la hemorragia en un nódulo tiroideo existente y el rápido crecimiento de un cáncer tiroideo anaplásico o infiltrante o un linfoma tiroideo.

Pruebas de laboratorio

Inicialmente, las pruebas de laboratorio muestran datos de tirotoxicosis manifiesta, con cifras de T_4 proporcionalmente más altas que las de T_3 . La velocidad de sedimentación globular se encuentra elevada durante la fase aguda. En la gammagrafía, la absorción fraccionaria de yodo radiactivo suele ser inferior al 2% a las 24 h (v. tabla 213-6).

TRATAMIENTO

Tto

Dosis altas de ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden tratar el dolor tiroideo y los síntomas inflamatorios generales, y los glucocorticoides se reservan para pacientes que no responden al tratamiento (y se reducen progresivamente durante varias semanas para evitar una recaída). Los síntomas pasajeros de tirotoxicosis responderán después de 1-3 semanas de tratamiento con β -bloqueantes. El posterior hipotiroidismo sintomático puede requerir tiroxina a corto plazo, pero no suele ser necesaria la reposición a largo plazo de la hormona tiroidea.

Tiroiditis asintomática

EPIDEMIOLOGÍA

La tiroiditis asintomática (también conocida como tiroiditis indolora o linfocítica) ocurre con más frecuencia en mujeres que en hombres, con una edad máxima de incidencia entre los 30 y 40 años. Parece ser más frecuente en áreas de elevado consumo de yodo.

BIOPATOLOGÍA

Esta inflamación indolora de la glándula tiroidea se caracteriza por una infiltración linfocítica difusa. Debido a este signo y a la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea aproximadamente en el 50% de los pacientes, se cree que esta afección es autoinmunitaria. Normalmente, la tiroiditis asintomática sigue la misma evolución trifásica que la tiroiditis subaguda, con tirotoxicosis pasajera seguida de hipotiroidismo transitorio y recuperación final del eutiroidismo. La fase tirotóxica suele ser reconocida con menos frecuencia que la fase hipotiroidea. En ocasiones, el hipotiroidismo puede persistir. Cada una de estas fases de la disfunción tiroidea puede tener una duración variable de semanas a meses.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de tiroiditis asintomática puede sospecharse cuando un paciente presenta síntomas de hipotiroidismo precedidos por síntomas de hipertiroidismo. La glándula tiroidea es de tamaño normal o está moderadamente aumentada de tamaño y no es dolorosa en la palpación. El diagnóstico de tiroiditis asintomática se puede realizar encontrando una cifra de TSH reducida durante la fase tirotóxica, pero una concentración elevada de TSH durante la fase hipotiroidea. La absorción fraccionaria de yodo radiactivo es muy baja o ausente durante la fase tirotóxica y luego vuelve a la normalidad a medida que la glándula se recupera (v. tabla 213-6).

TRATAMIENTO

Tto

A menudo, la tiroiditis asintomática puede ser abordada con observación y tranquilizando al paciente. Los síntomas de hipertiroidismo pueden tratarse con una tanda de β -bloqueantes, mientras que el hipotiroidismo manifiesto justifica la reposición de tiroxina a corto plazo.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con tiroiditis asintomática vuelven a un estado eutiroideo, pero el 10-20% presentan un hipotiroidismo persistente. En el 5-10% de los pacientes puede producirse una recidiva de la tiroiditis asintomática.

Tiroiditis posparto**EPIDEMIOLOGÍA**

La tiroiditis posparto se define como la aparición de una disfunción tiroidea en una mujer previamente eutiroidea en el plazo de 12 meses desde el embarazo. Afecta al 8-11% de las mujeres en los primeros 12 meses posteriores al parto o a un aborto espontáneo. Factores predisponentes son, entre otros, antecedentes de episodios previos de tiroiditis posparto, diabetes mellitus de tipo 1 y autoanticuerpos antitiroideos circulantes.

BIOPATOLOGÍA

La tiroiditis posparto, que es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por una infiltración linfocítica de la glándula tiroidea, es probablemente una forma de tiroiditis asintomática específicamente relacionada con el embarazo. La inflamación de la glándula tiroidea es indolora, pero puede producir una tirotoxicosis pasajera seguida de un hipotiroidismo transitorio o persistente. Sin embargo, el patrón de disfunción tiroidea puede ser bastante variable, ya que algunos pacientes muestran el patrón trifásico clásico y otros solo muestran hipertiroidismo o hipotiroidismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

A menudo, el diagnóstico de tiroiditis posparto se pasa por alto porque sus síntomas tirotóxicos inespecíficos (p. ej., pérdida de peso, insomnio, ansiedad) o síntomas hipotiroideos (p. ej., cansancio, depresión) son atribuidos al estado posparto. La mayoría de las pacientes presentan un bocio pequeño e indoloro. El diagnóstico puede confirmarse o excluirse mediante una cifra de TSH reducida durante la fase tirotóxica seguido de una concentración elevada de TSH durante la fase hipotiroidea. La mediana de tiempo de inicio de las fases tirotóxica e hipotiroidea es de aproximadamente 13 y 19 semanas después del parto, respectivamente. Aproximadamente el 80% de las pacientes presentan anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, y esta afección debe distinguirse de la enfermedad de Graves posparto, que puede aparecer aproximadamente al mismo tiempo, pero se asocia con anticuerpos estimulantes de la TSH. La absorción fraccionaria de yodo radiactivo está ausente o es muy baja en el contexto de una tiroiditis posparto, mientras que se encuentra aumentada en la enfermedad de Graves activa (v. tabla 213-6).

TRATAMIENTO

Tto

Habitualmente, la tiroiditis posparto puede ser abordada con observación y tranquilizando a la paciente. Para la tirotoxicosis sintomática se puede usar una tanda de tratamiento con β -bloqueantes. El hipotiroidismo manifiesto puede requerir reposición de tiroxina a corto plazo. Es esencial el seguimiento de la función tiroidea después de la recuperación, porque puede ser necesario un tratamiento con tiroxina si un posterior embarazo también se ve afectado por una tiroiditis posparto o si se produce un hipotiroidismo permanente.

PRONÓSTICO

Aunque la mayoría de las pacientes se recuperan de su hipotiroidismo, los estudios a largo plazo muestran que alrededor del 15 al 50% de las pacientes con tiroiditis posparto con el tiempo presentan un hipotiroidismo permanente. Además, las pacientes corren un riesgo del 70% de tiroiditis posparto recidivante tras un posterior embarazo.

Tiroiditis aguda (supurativa)

La infección de la glándula tiroidea es una afección infrecuente que, normalmente, presenta un dolor tiroideo intenso, fiebre y otras manifestaciones generales de infección. La infección bacteriana puede deberse a la propagación directa de bacterias desde la piel o el seno piriforme, o a la diseminación hematógena (bacterias, micobacterias, hongos o parásitos, especialmente *Pneumocystis carinii*) en personas inmunodeprimidas.

En la exploración física, la fiebre se asocia con un eritema localizado e inflamación asimétrica de una glándula tiroidea dolorosa en la palpación, caliente e incluso fluctuante. La ecografía tiroidea puede mostrar un absceso, que puede ser aspirado para identificar al microorganismo patógeno. Es posible que el tratamiento antibiótico inmediato guiado por la tinción de Gram y el cultivo del aspirado deba ir acompañado del drenaje quirúrgico de cualquier absceso.

Otras formas de tiroiditis

La amiodarona puede producir una tiroiditis indolora que puede asociarse con una tirotoxicosis o conducir a una tirotoxicosis provocada por yodo. La primera debería tratarse con glucocorticoides, pero esta última requiere fármacos antitiroideos.²¹ El interferón α puede ocasionar una tiroiditis indolora y una tirotoxicosis pasajera que debe diferenciarse de la enfermedad de Graves provocada por el interferón α ; la primera se trata con β -bloqueantes, pero la segunda requiere fármacos antitiroideos.

La tiroiditis o estruma de Riedel consiste en una sustitución fibrótica del tejido tiroideo. La glándula tiroidea llega a aumentar de tamaño, endurecerse y fijarse notablemente. La adherencia y la infiltración de estructuras adyacentes pueden ocasionar síntomas locales de compresión. Algunos pacientes también presentan fibrosis mediastínica y retroperitoneal (cap. 259), colangitis esclerosante (cap. 146) o pseudotumor orbitario como parte del espectro de enfermedades relacionadas con la IgG4 que se caracterizan por una fibroinflamación linfoplasmocítica (cap. 259). El diagnóstico requiere una biopsia abierta. Los glucocorticoides son un tratamiento de primera línea, y el tamoxifeno y el rituximab son fármacos de segunda línea. Por desgracia, la extirpación quirúrgica es difícil o imposible.

BOCIO**DEFINICIÓN**

Un bocio puede ser difuso o nodular, simple o tóxico (es decir, asociado con la superproducción de hormona tiroidea) y benigno o maligno.²² Puede ser el resultado de la proliferación de tirocitos estimulada por la TSH circulante o por autoanticuerpos estimulantes de la tiroidea, de la infiltración por células inflamatorias o malignas, o de una neoplasia benigna o maligna.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, la causa más frecuente de bocio es la deficiencia de yodo. Tales bocios solo se encuentran en EE. UU. en los inmigrantes de regiones carentes de yodo. En pacientes más jóvenes, el bocio se reducirá si se proporciona un adecuado aporte complementario de yodo, mientras que el aporte suplementario de yodo en personas mayores con bocios multinodulares deficientes en yodo no disminuirá su tamaño, pero puede provocar una tirotoxicosis.

BIOPATOLOGÍA

Las mutaciones en los genes de tiroglobulina, peroxidasa tiroidea, oxidasa dual y pendrina pueden producir bocios o adenomas multinodulares benignos. Los fármacos (p. ej., carbonato de litio) que inhiben la síntesis de la hormona tiroidea también pueden provocar bocio, pero la causa subyacente suele ser desconocida en los pacientes sin carencia de yodo.

La tiroiditis autoinmunitaria puede ocasionar un bocio moderado debido a la infiltración de la glándula por linfocitos, inflamación y fibrosis. La tiroiditis autoinmunitaria hipotiroidea produce un aumento de las concentraciones de TSH, lo que estimula aún más el aumento de tamaño. En la enfermedad de Graves, el agrandamiento tiroideo difuso es estimulado por las inmunoglobulinas estimulantes de la tiroidea. Otras formas de tiroiditis y neoplasias malignas también pueden hacer que se forme un bocio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO**Exploración clínica**

El agrandamiento tiroideo verdadero se confirma por palpación, pero una ecografía tiroidea puede ayudar a resolver cualquier incertidumbre. La anamnesis sobre la infancia puede proporcionar una pista de carencia de yodo. Los síntomas de hipotiroidismo sugieren una tiroiditis autoinmunitaria, mientras que la tirotoxicosis hace pensar en bocio multinodular tóxico o enfermedad de Graves. Las manifestaciones clínicas pueden conducir al reconocimiento de una de las diversas formas de tiroiditis (p. ej., dolor en la tiroiditis subaguda o estado posparto en la tiroiditis linfocítica).

En la exploración física, se debería medir la glándula y evaluar cualquier signo de desviación traqueal, adenopatías cervicales o distensión venosa. El agrandamiento difuso es compatible con una enfermedad de Graves, una tiroiditis o una neoplasia infiltrante difusa. La formación de nódulos indica un bocio multinodular benigno o una neoplasia maligna. Se puede diagnosticar una obstrucción subtotal de la abertura torácica superior si se observan signos de plétora facial y distensión venosa cervical cuando el paciente junta sus manos por encima de la cabeza (maniobra de Pemberton).

Pruebas de laboratorio

Una cifra de TSH determina si existe hipotiroidismo primario o tirotoxicosis. Los valores elevados de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea pueden confirmar la sospecha de tiroiditis autoinmunitaria. Otros análisis de sangre (p. ej., VSG para la tiroiditis subaguda o calcitonina para el cáncer medular de tiroidea) pueden resultar útiles si la exploración clínica hace pensar en diagnósticos específicos.

Pruebas de imagen

La ecografía puede determinar con precisión si un bocio es difuso o nodular, produce un conflicto de espacio con otras estructuras cervicales o se asocia con una linfadenopatía. La ecografía también es esencial para guiar la aspiración con aguja fina para el diagnóstico citológico. Si el bocio se extiende hacia atrás o por debajo de la horquilla esternal, es posible que se requiera una TC o una RM para la evaluación. Se deberían evitar los contrastes radiológicos yodados, porque la carga de yoduro puede provocar hipertiroidismo en pacientes con bocio nodular. La gammagrafía con ¹²³I puede determinar el estado funcional de la glándula, la causa del bocio y si alguna masa mediastínica es realmente tejido tiroideo. En pacientes con síntomas deglutorios está indicado un tránsito esofágico

y, si se sospecha una compresión traqueal, están indicadas pruebas funcionales respiratorias (cap. 79). La laringoscopia puede evaluar la función de las cuerdas vocales si se sospecha una afectación del nervio laríngeo recurrente.

TRATAMIENTO

Tto

Si pueden descartarse una disfunción tiroidea y una neoplasia maligna, los bocios asintomáticos pueden ser observados y controlados con una ecografía periódica. La reducción de las concentraciones de TSH con el tratamiento de tiroxina disminuye solo una minoría de los bocios y conlleva el riesgo de tirotoxicosis sintomática, fibrilación auricular y desmineralización ósea.

Si el bocio produce complicaciones de compresión, a menudo se prefiere la cirugía, sobre todo cuando existe una extensión subesternal del bocio o un empeoramiento agudo de los síntomas. Si la cirugía está contraindicada, el tratamiento con yodo radiactivo puede reducir el tamaño del bocio en un promedio del 50% durante 12-24 meses.

NÓDULOS TIROIDEOS

Los nódulos tiroideos se detectan por palpación aproximadamente en el 6% de las mujeres y el 2% de los hombres,^{23,24} pero la ecografía de alta resolución encontrará un nódulo tiroideo hasta en el 75% de todos los adultos, sobre todo en las mujeres. Aunque la mayoría de estos representan pequeños nódulos o quistes adenomatoideos benignos, del 5 al 10% de los nódulos tiroideos son malignos. Con menos frecuencia, los nódulos tiroideos suponen problemas clínicos por ser hiperfuncionantes o producir síntomas por compresión local o insatisfacción estética.

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

Un nódulo tiroideo por lo demás asintomático puede ser observado por el paciente o descubierto por una exploración del médico, pero también puede ser detectado de forma casual en una ecografía carotídea o en una TC o RM de la columna cervical.²⁴ Los síntomas locales de compresión o invasión hacen pensar en una neoplasia maligna. Los ejemplos son, entre otros, dolor en la porción anteroinferior del cuello, tos o disnea (debido a compresión traqueal), hemoptisis (debido a invasión traqueal), disfonía (debido al atrapamiento del nervio laríngeo recurrente) y disfagia u odinofagia (debido a compresión esofágica). Debería sospecharse un adenoma tóxico si los pacientes presentan datos de una tirotoxicosis, mientras que los síntomas y signos de hipotiroidismo indican una tiroiditis autoinmunitaria. Los síntomas y signos relacionados con metástasis de cáncer tiroideo son, entre otros, dolor torácico, disnea, dolor óseo y manifestaciones neurológicas. Raramente, los nódulos tiroideos pueden representar la diseminación metastásica de un cáncer primario de riñón (cap. 187), colon (cap. 184) o mama (cap. 188).

Un antecedente de irradiación del cuello aumenta en gran medida el riesgo de cáncer papilar de tiroides. Los cánceres medular y papilar de tiroides presentan una intensa predisposición familiar. Se debería tener en cuenta el cáncer medular de tiroides si existen antecedentes personales o familiares de síndromes de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN 2) diagnosticados o posibles, como el hiperparatiroidismo y el feocromocitoma (cap. 218). Otros síndromes genéticos asociados con el cáncer

tiroideo son el síndrome de Cowden y la poliposis adenomatosa familiar (síndrome de Gardner; cap. 184).

Exploración física

La exploración física de un nódulo tiroideo debería definir su dolor en la palpación, tamaño, consistencia, textura de la superficie y movilidad. Una adenopatía ipsolateral de textura dura y con fijación o una paresia de cuerdas vocales hacen pensar en una neoplasia maligna. La presencia de múltiples nódulos indica un bocio nodular benigno, pero no es suficientemente diagnóstica para evitar una nueva evaluación. Además, el riesgo de un paciente de padecer un cáncer tiroideo es ligeramente menor cuando hay múltiples nódulos que cuando solo hay un nódulo.

Pruebas de laboratorio

Una cifra de TSH puede identificar un hipertiroidismo o un hipotiroidismo. Si la concentración de TSH es baja o indetectable, la gammagrafía tiroidea puede diagnosticar un adenoma tóxico autónomo benigno o múltiples nódulos funcionantes (v. tabla 213-6). Si la concentración de TSH es elevada, los valores de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea pueden diagnosticar una tiroiditis autoinmunitaria. Si se plantea un MEN 2 o un cáncer medular de tiroides familiar, se debería medir la concentración de calcitonina.

Pruebas de imagen

La ecografía tiroidea es fundamental para confirmar que una masa es un nódulo tiroideo y luego definir su tamaño, si es quístico o sólido, y si existe más de un nódulo.²⁵ Nódulos que son más del 50% quísticos o presentan un aspecto «espongiforme» rara vez son malignos. Por el contrario, la hipoecogenicidad, las microcalcificaciones, los bordes nodulares irregulares, una orientación «más alta que ancha» y una adenopatía cervical indican la necesidad de una nueva evaluación con aspiración con aguja fina (fig. 213-5A).

La gammagrafía con yodo radiactivo o pertecnato de tecnecio resulta útil solo si la concentración de TSH se encuentra reducida. En esta situación, la gammagrafía puede determinar si el nódulo está hiperfuncionando, y en tal caso habitualmente se puede evitar la biopsia.

Evaluación invasiva

Biopsia por aspiración con aguja fina

La aspiración con aguja fina guiada por ecografía es la forma más precisa de confirmar o descartar una neoplasia maligna cuando un nódulo se acompaña de una cifra normal de TSH (fig. 213-5B). El tamaño del nódulo es de interés, pero menos importante que sus características ecográficas completas. Por lo general, los nódulos de menos de 1 cm de diámetro no requieren una biopsia (tabla 213-8).

Una muestra suficiente de neoplasia puede ser clasificada con exactitud como benigna, atípica, sospechosa de neoplasia folicular, sospechosa de neoplasia maligna o maligna (tabla 213-9). La clasificación de benignidad es muy precisa, con una tasa de falsos negativos de menos del 3% en muestras de biopsia dirigidas mediante ecografía. Además, normalmente, el diagnóstico de neoplasia maligna en la biopsia presenta una tasa de verdaderos positivos del 98%. Si una biopsia se considera sospechosa de neoplasia maligna, aproximadamente el 70% serán cánceres tiroideos cuando sean extirpados.

Alrededor del 20% de las biopsias obtienen material citológico suficiente, pero indeterminado desde el punto de vista diagnóstico. Aunque la mayoría de los nódulos

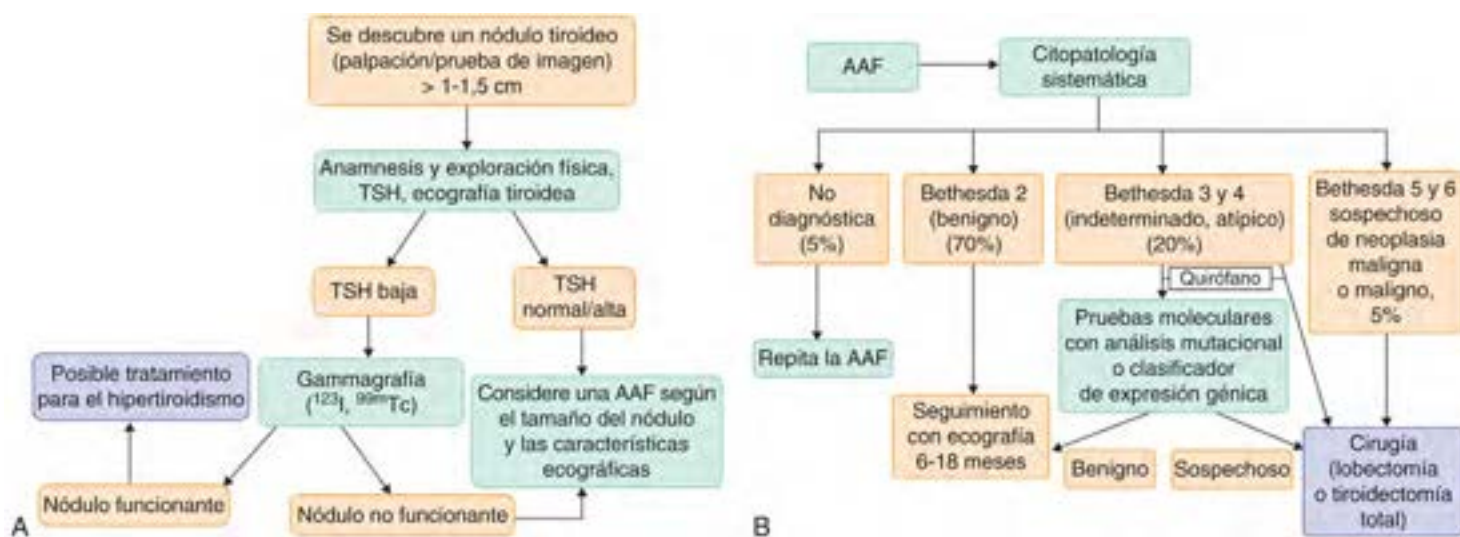


FIGURA 213-5. A. Evaluación inicial de un nódulo tiroideo. TSH, hormona estimulante de la tiroides; ¹²³I, yodo radiactivo 123; ^{99m}Tc, tecnecio 99m. B. Algoritmo para la evaluación de un nódulo tiroideo con aspiración con aguja fina (AAF). Con nódulos indeterminados (clase 3 y 4 de Bethesda), tanto la cirugía, normalmente una lobectomía diagnóstica, como las pruebas moleculares son posibles estrategias.

TABLA 213-8 UMBRALES DE TAMAÑO PARA LA ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (AAF) DE NÓDULOS TIROIDES SEGÚN LOS SIGNOS ECOGRÁFICOS

SIGNOS ECOGRÁFICOS DE LOS NÓDULOS	TAMAÑO UMBRAL DEL NÓDULO RECOMENDADO PARA LA AAF
Alta sospecha: Hipoecoico Y microcalcificaciones, estructura más alta que ancha, márgenes irregulares	≥ 1 cm
Sospecha intermedia: Hipoecoico sin otras características sospechosas	≥ 1 cm
Baja sospecha: Iso- o hiperecoico sin ninguna característica sospechosa	≥ 1,5 cm
Muy baja sospecha: Espangiforme o parcialmente quístico sin características sospechosas	> 2 cm o considere no realizar una AAF en absoluto
Benigno (quiste puro)	Innecesario

Datos tomados de Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.

TABLA 213-9 SISTEMA DE BETHESDA PARA INFORMAR LA CITOPATOLOGÍA

CLASE DE BETHESDA	DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO	RIESGO DE NEOPLASIA MALIGNA*
2	Benigno	0-3% (1-10%)
3	Atipia de importancia indeterminada	14% (6-48%)
4	Sospechoso de una neoplasia folicular	25% (14-34%)
5	Sospechoso de una neoplasia maligna	70% (53-97%)
6	Maligno	99% (94-100%)

Categorías diagnósticas asociadas con riesgo de neoplasia maligna.

*El riesgo de neoplasia maligna es menor que el representado para la clase 3, 4 y 5 ahora que la variante folicular encapsulada no invasiva del cáncer papilar de tiroides se considera «no maligna» (v. texto). (Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E, et al. The impact of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on rates of malignancy for fine-needle aspiration diagnostic categories. *Thyroid*. 2015;25:987-92.) Adaptado de Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56:333-339.

indeterminados son benignos, aproximadamente del 15 al 25% son carcinomas tiroideos. El muestreo repetido puede permitir que se realice un diagnóstico más específico.

Las pruebas de diagnóstico molecular resultan útiles para los nódulos indeterminados en el estudio citológico, aproximadamente el 75% de los cuales son benignos desde el punto de vista histopatológico.^{26,27} Para un nódulo indeterminado típico en el estudio citológico con una probabilidad de cáncer tiroideo del 20 al 35%, el valor predictivo negativo de las pruebas oncogénicas y del perfil de expresión génica es del 90 al 95%. Para pacientes sin manifestaciones clínicas de neoplasia maligna, especialmente mujeres de mediana edad o mayores con glándulas multinodulares en las que la prevalencia de una neoplasia maligna es del 5% o menos, la observación vigilante con ecografías seriadas es una alternativa a las pruebas moleculares.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La mayoría de los nódulos tiroideos asintomáticos, benignos en los estudios ecográfico o citológico, no crecen en los 5 años posteriores y es muy infrecuente que se desarrolle un cáncer tiroideo. Como consecuencia, se puede recomendar la observación con reevaluación ecográfica periódica. Un mayor aumento de tamaño durante la observación (es decir, > 20% de incremento en dos de las tres dimensiones) debería motivar una biopsia repetida. Un nódulo benigno en el estudio debería ser extirpado quirúrgicamente solo si provoca síntomas de compresión o desfiguración estética.

A menudo, el diagnóstico definitivo de un nódulo sospechoso requiere la extirpación quirúrgica para su examen anatomopatológico. Para el diagnóstico definitivo y el tratamiento del nódulo, normalmente se recomienda una lobectomía unilateral, que produce menos complicaciones quirúrgicas y un menor riesgo de hipotiroidismo posoperatorio en comparación con la tiroidectomía completa. Solo suele ser necesaria una tiroidectomía total cuando se diagnostica un cáncer de mayor riesgo.

CÁNCER TIROIDEO

Los tumores malignos de la glándula tiroidea varían desde microcarcinomas casuales e intrascendentes hasta tumores anaplásicos invasores y prácticamente intratables.^{28,29}

La U. S. Preventive Services Task Force recomienda no realizar pruebas de cribado del cáncer tiroideo.^{30,31} Los tumores malignos de tiroides suelen manifestarse como nódulos tiroideos asintomáticos, aunque pueden presentar síntomas locales, o adenopatías cervicales. Rara vez presentan signos o síntomas metastásicos, como una masa pulmonar o dolor óseo.

Carcinomas papilar y folicular de tiroides (epitelial o diferenciado)

Los cánceres papilar y folicular de tiroides, que surgen del epitelio folicular, a menudo conservan las características de los tirocitos normales, como la capacidad de respuesta a la TSH, la producción de tiroglobulina y la concentración de yoduro. Se distinguen por sus aspectos histopatológicos y sus patrones característicos de progresión. El carcinoma de células de Hürthle está compuesto por tirocitos con abundante citoplasma cargado de mitocondrias y se comporta como un cáncer folicular de tiroides, aunque normalmente carece de la capacidad de concentrar yodo.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., cada año se diagnostican aproximadamente 50.000-60.000 nuevos casos de cáncer de tiroides. El cáncer tiroideo es 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres (alrededor de 21 frente a 7 por cada 100.000 habitantes), y la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 51 años. Desde 2004, la incidencia de cáncer de tiroides ha aumentado tanto en mujeres como en hombres, aunque las tasas de incidencia parecen ahora estabilizarse, con alrededor de 52.000 casos nuevos por año. Varios factores, como la intensificación diagnóstica, pueden explicar esta incidencia cambiante de cáncer tiroideo (e-tabla 213-1). Los microcarcinomas papilares también son un resultado anatomopatológico casual frecuente, visto en el 10% de las glándulas tiroideas extirpadas por otras razones o examinadas en la autopsia. Las tasas de mortalidad por cáncer de tiroides (aproximadamente 0,5 por cada 100.000 habitantes) son similares en ambos sexos, pero el porcentaje de muertes por cáncer de tiroides aumenta con la edad y es más alto en el grupo de edad de 75 a 84 años.

BIOPATOLOGÍA

La irradiación infantil de la glándula tiroidea y la exposición al yodo radiactivo tras incidentes nucleares son factores de riesgo para el cáncer de tiroides. Las mutaciones en *RET/PTC*, *RAS* y *BRAF* activan la vía de señalización de la MAP cinasa y están implicadas en la patogenia y la progresión del cáncer papilar de tiroides.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El carcinoma papilar de tiroides, que es la forma más frecuente, representa el 90% de los casos. La mayoría de los carcinomas papilares de tiroides son de crecimiento lento y se limitan a la glándula tiroidea o se extienden a los ganglios linfáticos cervicales locales. Sin embargo, los carcinomas papilares de tiroides pueden ser más invasores, con extensión a los tejidos adyacentes, afectación ganglionar extensa y diseminación metastásica, con más frecuencia a los pulmones. Los tumores invasores son más frecuentes en pacientes mayores y con mutaciones específicas, como las mutaciones combinadas *BRAF* y *TERT*.

Los carcinomas foliculares y de células de Hürthle de tiroides representan el 9% de los casos de cáncer tiroideo. La variante folicular encapsulada no invasora del cáncer papilar de tiroides se considera ahora una lesión benigna. Si estos tumores invaden solo la cápsula tumoral, son *mínimamente invasores* y, normalmente, se comportan como carcinomas papilares de tiroides. Sin embargo, si los carcinomas foliculares y de células de Hürthle invaden los vasos sanguíneos, es más probable que metastaticen, con más frecuencia a los pulmones y los huesos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides conlleva cirugía, seguida de forma selectiva de una ablación con yodo radiactivo del tejido tiroideo residual.³² La tiroidectomía total o casi total con o sin extirpación selectiva de los ganglios linfáticos del compartimento central suele ser la técnica quirúrgica apropiada inicial. Sin embargo, se puede plantear la lobectomía para pacientes con tumores menores de 4 cm limitados a un lóbulo de la glándula tiroidea y sin otros indicadores pronósticos negativos, como la afectación de los ganglios cervicales o la extensión extratiroidea. La cirugía tiroidea puede complicarse por un hipoparatiroidismo o una lesión del nervio laríngeo recurrente, que provoca ronquera si es unilateral y obstrucción de la vía respiratoria si es bilateral. Tradicionalmente, la justificación de la cirugía bilateral es la presencia frecuente de enfermedad bilateral en el cáncer papilar de tiroides y el menor riesgo de recidiva después de la extirpación bilateral de la glándula en algunos estudios, pero no en todos. Además, puede producirse una mayor exactitud en la detección de la enfermedad residual después de la erradicación de todo el tejido tiroideo normal restante. Directrices recientes han propuesto que la selección

de la cirugía inicial (tiroidectomía frente a lobectomía) pueda ser evaluada caso por caso, teniendo en cuenta el grado de sospecha de la enfermedad en función de la ecografía tiroidea y del estudio preoperatorio de los ganglios linfáticos cervicales, y la probabilidad de que sea preciso añadir tratamiento con yodo radiactivo. La ecografía cervical seriada y la evolución de las concentraciones de tiroglobulina proporcionan herramientas sensibles para la vigilancia en los pacientes que no han sido sometidos a una tiroidectomía total o no han recibido tratamiento con yodo radiactivo.

Seguimiento

Una vez que se ha realizado la cirugía, el tratamiento complementario con yodo radiactivo aprovecha las propiedades que las células del cáncer tiroideo comparten con el tejido tiroideo normal, es decir, la capacidad de acumular yodo y la capacidad de respuesta a la estimulación por la TSH. Después de la operación, puede emplearse la administración de ¹³¹I tras la estimulación con TSH para destruir la pequeña cantidad de tejido tiroideo normal que habitualmente permanece después de la tiroidectomía total. La tiroglobulina es un marcador tumoral más específico, que presenta valores de referencia prácticamente de cero si todo el tejido tiroideo normal restante ha sido extirpado. Sin embargo, la eliminación del tejido residual no mejora la tasa de mortalidad en la enfermedad de bajo riesgo, que es cercana a cero, ni disminuye las tasas de recidiva en pacientes con cánceres tiroideos de bajo riesgo. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con yodo radiactivo para la gran mayoría de los pacientes con cáncer de tiroides con enfermedad de bajo riesgo. Aunque el paciente puede presentar tiroglobulina circulante detectable y tejido tiroideo residual detectable mediante ecografía, ambos pueden ser vigilados para detectar cualquier modificación. Del mismo modo, para los pacientes en los que se ha elegido la lobectomía sola, el seguimiento se basa en la evaluación de las cifras de tiroglobulina y la ecografía de los ganglios cervicales ipsolaterales y el tejido tiroideo restante. Los ensayos controlados, pero no aleatorizados, han demostrado que el tratamiento con yodo radiactivo se asocia con una tasa más baja de recidiva tumoral en pacientes con enfermedad avanzada (etapas 3 y 4) en el momento de la presentación (v. más adelante). Los estudios de algunas cohortes también muestran una mejor supervivencia. La estimulación con TSH del tejido tiroideo residual, que es esencial para un tratamiento eficaz con yodo radiactivo, puede lograrse bien mediante la retirada temporal del tratamiento con hormona tiroidea para favorecer la producción de TSH endógena o, con mayor frecuencia, mediante la administración de tirotrópina humana recombinante, que evita la morbilidad del hipotiroidismo.

El tratamiento con tiroxina es necesario para todos los pacientes que han sido sometidos a una tiroidectomía total. Además de proporcionar la reposición de la hormona tiroidea, la tiroxina puede ser ajustada para reducir la concentración de TSH circulante del paciente al intervalo bajo o bajo-normal a fin de disminuir la probabilidad de una recidiva tumoral. A la hora de determinar en qué medida se debería reducir la concentración de TSH, el riesgo de recidiva del cáncer del paciente debe sopesarse con las posibles complicaciones tirotóxicas, como la desmineralización ósea en mujeres posmenopáusicas y la fibrilación auricular en pacientes mayores. En pacientes que han sido sometidos a una lobectomía, es posible que no sea necesaria la reposición de tiroxina, ya que muchos pacientes presentarán concentraciones séricas de TSH que se encuentran en el intervalo apropiado (0,5-2 mU/l).

La gammagrafía con yodo radiactivo resulta útil en la fase posoperatoria temprana en los pacientes en los que se está planteando el tratamiento con yodo radiactivo, ya que puede detectar enfermedad metastásica en los ganglios cervicales o en sitios distantes. La gammagrafía postratamiento con yodo radiactivo se realiza siempre para documentar áreas de avided por el yodo radiactivo. Los pacientes que recibieron tratamiento con yodo radiactivo suelen ser sometidos al menos a una nueva gammagrafía diagnóstica con yodo radiactivo 6-12 meses después para comprobar que las regiones previas de concentración de yodo radiactivo han sido eliminadas. El seguimiento a largo plazo de los pacientes conlleva una evaluación clínica periódica, la medición de las concentraciones séricas de tiroglobulina y el uso de la ecografía cervical. Desde el punto de vista clínico, los pacientes deberían ser evaluados para detectar síntomas locales del cuello o masas cervicales recidivantes, así como para la optimización del tratamiento con hormona tiroidea. Para los pacientes tratados con yodo radiactivo, que presentan una gammagrafía y valores estimulados de tiroglobulina negativos en el seguimiento inicial y posteriormente concentraciones indetectables de tiroglobulina bajo tratamiento con hormona tiroidea inhibidora de la TSH, no son necesarias más pruebas con yodo radiactivo.

La mayoría de las «recidivas» del cáncer de tiroides diferenciado en realidad representan una enfermedad persistente, normalmente en los ganglios cervicales o en el lecho tiroideo. La ecografía resulta especialmente útil para el seguimiento postoperatorio en pacientes que presentaron enfermedad cervical extensa o que presentan valores séricos de tiroglobulina detectables de forma persistente. Si se realizan nuevas gammagrafías de seguimiento con yodo radiactivo para identificar la recidiva de la enfermedad, una vez que dichas gammagrafías resultan negativas, ofrecen poca o ninguna ventaja sobre la medición de las concentraciones de tiroglobulina u otras pruebas de imagen. Las tendencias en las concentraciones de la tiroglobulina, evaluadas usando los tiempos de duplicación de la tiroglobulina, resultan útiles para predecir la progresión de la enfermedad, de forma análoga al uso de los tiempos de duplicación de la calcitonina para el seguimiento del cáncer medular de tiroides (v. más adelante). Por desgracia, las pruebas de la tiroglobulina no son fia-

bles en el 15-20% de los pacientes que presentan autoanticuerpos circulantes antitiroglobulina que interfieren en los inmunoanálisis de tiroglobulina. En tales pacientes, la tendencia en el valor de los autoanticuerpos de tiroglobulina puede ser informativa. Las TC de tórax pueden detectar la enfermedad intratorácica si se sospecha una recidiva fuera del cuello. En pacientes con concentraciones notables de tiroglobulina detectables (> 10 ng/ml) y resultados negativos en las pruebas de imagen habituales, una PET con fluorodesoxiglucosa (FDG) puede localizar la enfermedad residual en más del 50% de los pacientes.

La enfermedad cervical recidivante suele ser una indicación para una disección compartimental extensa del cuello. Las metástasis a distancia e irreseccables que son ávidas por el yodo pueden ser tratadas con ¹³¹I repetido. La radioterapia externa puede proporcionar alivio sintomático en metástasis ganglionares hiliares y óseas. La cirugía puede resultar útil en metástasis aisladas.

La quimioterapia convencional es de uso limitado para el cáncer diferenciado metastásico de tiroides, pero son prometedores los fármacos que se dirigen a las vías moleculares implicadas.³⁹ El sorafenib y el lenvatinib están aprobados por la FDA para pacientes con cáncer diferenciado de tiroides progresivo que no responde a los tratamientos habituales, como el ¹³¹I. El sorafenib (un inhibidor oral de receptores del factor de crecimiento endotelial vascular, los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas, RET y KIT) puede duplicar la supervivencia sin progresión a casi 11 meses en pacientes que presentan un cáncer tiroideo metastásico. El lenvatinib (un inhibidor oral de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos, receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas, RET y KIT) en una dosis diaria de 24 mg por día en ciclos de 28 días proporciona al menos una respuesta parcial en el 65% de los pacientes y prolonga la mediana de supervivencia sin progresión de 3,6 meses a 18,3 meses. Los inhibidores multicitinasa presentan efectos adversos considerables, como hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas, pérdida de peso y cansancio. Dado que solo inhiben el crecimiento tumoral, su suspensión se asocia con una reanudación del crecimiento tumoral. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos deben tenerse en cuenta con cuidado el tamaño y el sitio de las lesiones metastásicas, la posibilidad de medidas de tratamiento local, y la edad y las enfermedades concomitantes del paciente.

PRONÓSTICO

El sistema de estadificación TNM (tumor, ganglio, metástasis) se usa con frecuencia para predecir la supervivencia de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. El tamaño del tumor, la extensión extratiroidea, el grado de afectación ganglionar, la presencia de enfermedad metastásica a distancia y la edad del paciente son importantes factores predictivos del desenlace (e-tablas 213-2 y 213-3). Las tasas de supervivencia a 10 años para pacientes con enfermedad en estadio I y estadio II son ahora del 99% y más del 95%, respectivamente. Sin embargo, los tumores recidivan hasta en el 5% de los pacientes con cáncer de tiroides de bajo riesgo, por lo que todos los pacientes deben ser vigilados.

Carcinoma medular de tiroides

A diferencia del cáncer diferenciado de tiroides, el cáncer medular de tiroides surge de las células parafoliculares o C, que producen calcitonina. Es una neoplasia maligna infrecuente, que comprende aproximadamente el 2% de todas las neoplasias tiroideas. La edad promedio de diagnóstico es aproximadamente de 50 años. El cáncer medular de tiroides puede ser hereditario o no hereditario. El cáncer medular de tiroides hereditario, que representa aproximadamente el 25% de los casos, se asocia con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2 (MEN2A y MEN2B; cap. 218) y con mutaciones en el protooncogén *RET*. Tiende a ser bilateral y multifocal. El 75% restante de los cánceres medulares de tiroides son el resultado de mutaciones esporádicas, que pueden encontrarse en el gen *RET* y, normalmente, se asocian con una lesión unilateral.

Los pacientes con síndromes de neoplasia endocrina múltiple familiar (cap. 218) a menudo son diagnosticados mediante pruebas genéticas en la fase asintomática de su enfermedad. En el más frecuente síndrome MEN2A, el cáncer medular de tiroides normalmente aparece en la tercera década de la vida, en comparación con la primera década de la vida en pacientes con el menos habitual síndrome MEN2B. El MEN2A puede acompañarse de feocromocitoma (cap. 215), enfermedad de Hirschsprung (cap. 127) e hiperparatiroidismo (cap. 232), mientras que MEN2B se acompaña de feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinales y una complexión marfanoide (cap. 244). Los pacientes con cáncer medular de tiroides no hereditario suelen presentar un nódulo tiroideo y una adenopatía cervical. Los síntomas de rubefacción, diarrea y prurito pueden aparecer cuando la concentración de calcitonina circulante está notablemente elevada. En el momento de la presentación, aproximadamente el 35% de los tumores pueden haberse diseminado a los ganglios cervicales, y el 13% pueden presentar metástasis a distancia.

Una vez que se ha diagnosticado un cáncer medular esporádico de tiroides, el tratamiento consiste en la tiroidectomía total y la disección de los ganglios linfáticos del compartimento central. Puede plantearse la disección de los compartimentos laterales del cuello según las cifras de calcitonina. Por lo general, se recomienda la tiroidectomía antes de los 5 años de edad en pacientes con MEN2A y antes de la edad de 1 año en los que tienen MEN2B, aunque estas recomendaciones pueden ser modificadas en

función de la mutación específica. Para controlar a los pacientes después de la operación se utilizan las concentraciones séricas de calcitonina, y el tiempo de duplicación de la calcitonina sérica proporciona un valioso indicador pronóstico de supervivencia. Un aumento en la concentración de calcitonina debería llevar a la realización de pruebas de imagen del cuello, el tórax y el abdomen. La enfermedad recidivante o persistente se trata mejor con cirugía. Sin embargo, las opciones terapéuticas para la enfermedad irrecesible o avanzada consisten en radioterapia y tratamiento sistémico con inhibidores multicinasas. Tanto el vandetanib como el cabozantinib son fármacos aprobados para el tratamiento del cáncer medular de tiroides progresivo. El diagnóstico precoz es la clave para el tratamiento con éxito del cáncer medular de tiroides: la supervivencia a 10 años es del 100% para la enfermedad en el estadio I, en comparación con aproximadamente del 20% en el estadio IV.

Carcinoma anaplásico de tiroides

El carcinoma anaplásico de tiroides es una neoplasia maligna infrecuente, histológicamente indiferenciada y clínicamente invasora que, normalmente, surge en pacientes mayores, alrededor del 25% de los cuales han presentado un cáncer diferenciado de tiroides previo. Habitualmente, este cáncer se manifiesta con una masa de la parte anterior o lateral del cuello que aumenta de tamaño con rapidez y que se asocia con dolor, dolor en la palpación y síntomas de compresión, como disfagia, disfonía y disnea estridulosa. La biopsia por aspiración con aguja fina de la masa suele obtener células grandes, pleomorfas e indiferenciadas, pero a veces es necesaria una biopsia quirúrgica abierta para confirmar el diagnóstico.

La mayoría de los cánceres anaplásicos de tiroides no pueden ser extirpados por completo porque, cuando son diagnosticados, ya han invadido otras estructuras cervicales. La cirugía se dirige a la conservación de la vía respiratoria. En el caso de una impronta esofágica, a menudo es necesaria una sonda de gastrostomía percutánea para garantizar una alimentación suficiente. Normalmente, los pacientes recaen en unos pocos meses y mueren en una mediana de 3 a 7 meses.³⁴ Sin embargo, se ha comunicado una supervivencia general de 22 meses con tratamiento trimodal con cirugía, radio- y quimioterapia (que posiblemente incluya un tratamiento dirigido e inmunoterapia) en comparación con 6,5 meses solo con radio- y quimioterapia.

Linfoma primario de la tiroides

El linfoma (cap. 176), que rara vez surge en la glándula tiroides, representa, sin embargo, del 1 al 5% de todas las neoplasias malignas tiroideas. Normalmente aparece en personas mayores, con una edad promedio de diagnóstico de 66 años. La tiroiditis de Hashimoto es el factor de riesgo más potente para el linfoma primario tiroideo.

Por lo general, el linfoma tiroideo se manifiesta como un bocio difuso que aumenta de tamaño rápidamente con síntomas de compresión. La biopsia por aspiración con aguja fina suele mostrar abundantes linfocitos, y la citometría de flujo puede identificar linfocitos monoclonales, habitualmente linfocitos B. A veces se necesita una biopsia quirúrgica para establecer el diagnóstico.

La mayoría de los tumores responden a la quimioterapia y a la radioterapia externa (cap. 176). Rara vez está indicada la cirugía, pero, en ocasiones, la compresión traqueal requiere una traqueotomía programada. Las tasas de supervivencia sin enfermedad varían, pero la enfermedad en etapa inicial localizada en la glándula tiroides se asocia con una tasa de supervivencia a 5 años de más del 85%.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, et al. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1982-1990.
- A2. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017;376:2534-2544.
- A3. Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;320:1349-1359.
- A4. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med.* 2017;376:815-825.
- A5. Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ, et al. Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2 x 2 factorial, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:299-309.
- A6. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2017;376:1748-1761.
- A7. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Soralenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384:319-328.
- A8. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:621-630.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

CORTEZA SUPRARRENAL

LYNNETTE K. NIEMAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las glándulas suprarrenales pesan 6-8 g en los adultos (fig. 214-1). Cada una está formada por una corteza, que produce hormonas esteroideas, y una médula, que sintetiza catecolaminas. Las enfermedades de la médula suprarrenal se describen en el capítulo 215. En la corteza suprarrenal, la producción de las tres clases principales de esteroides tiene lugar en zonas específicas: 1) la capa glomerular, la más externa, produce mineralocorticoides, sobre todo aldosterona; 2) la capa media o fascicular produce glucocorticoides, principalmente cortisol, y 3) la capa reticular, la más interna, produce «andrógenos» suprarrenales, sobre todo deshidroepiandrosterona (DHEA) y su conjugado sulfatado (DHEA-S) (fig. 214-2). Esta división refleja el hecho de que determinadas enzimas esenciales están restringidas a zonas específicas, con la capacidad o incapacidad resultante de sintetizar los productos finales específicos.

FUNCIÓN

Las acciones y la regulación de estas clases de esteroides son muy diversas. Los mineralocorticoides actúan a través del receptor renal de mineralocorticoides¹ para favorecer la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. Además de esta acción clásica, los mineralocorticoides ejercen una importante acción sobre la vasculatura y pueden agravar el síndrome metabólico. La secreción de aldosterona está estimulada sobre todo por la hiperpotasemia y por la angiotensina II (que a su vez está estimulada por la hipovolemia y el exceso de renina). Estos agentes aumentan la producción de aldosterona sintasa para restablecer la homeostasis a través de este bucle de retroalimentación. La producción de aldosterona se estimula en un grado mucho menor por la corticotropina (ACTH).

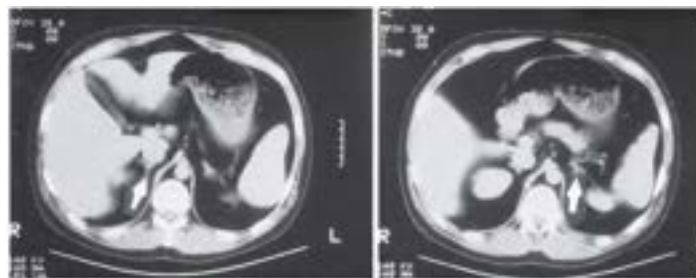


FIGURA 214-1. Imágenes de resonancia magnética del abdomen que muestran la posición y el tamaño relativo de las glándulas suprarrenales normales.

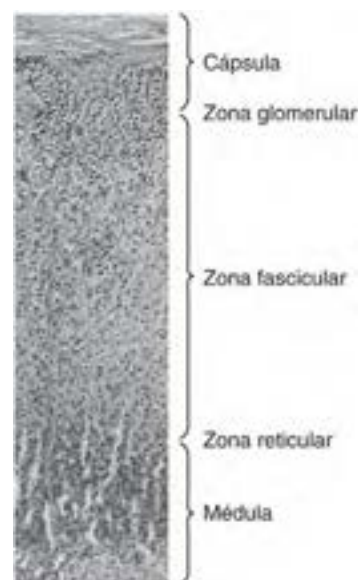


FIGURA 214-2. Corte histológico a través de una glándula suprarrenal normal de un adulto que muestra la progresión, de fuera hacia dentro, de las zonas glomerular, fascicular y reticular y la médula.

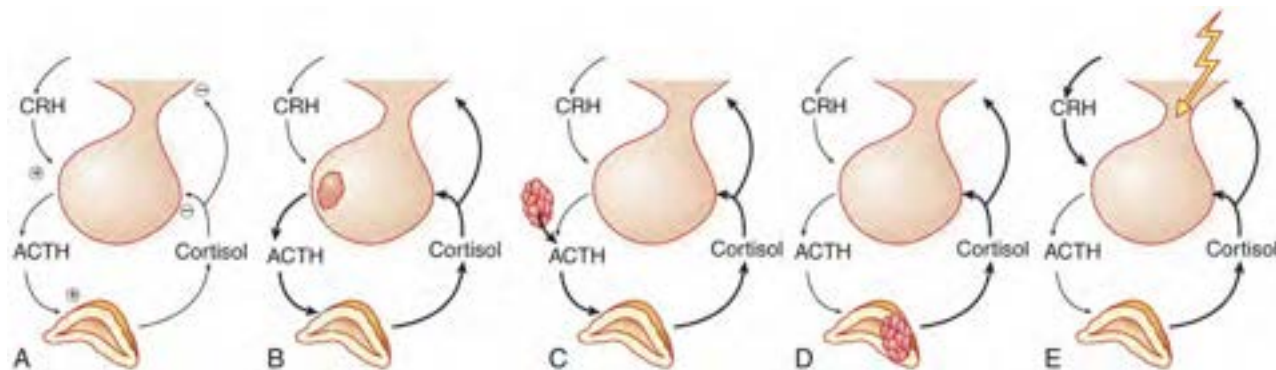


FIGURA 214-3. Fisiología del eje suprarrenal en una persona sana, en el síndrome de Cushing y en los estados cushingoides. **A.** En las personas sanas, la producción de cortisol está estimulada por el aumento de la liberación hipotalámica de hormona liberadora de corticotropina (CRH), que después llega al tallo hipofisario para estimular la secreción y liberación de corticotropina (ACTH). La ACTH circulante estimula la producción y secreción suprarrenales de cortisol. Este inhibe mediante un mecanismo de retroalimentación negativa tanto la CRH como la ACTH. **B.** En la enfermedad de Cushing, la presencia de un tumor hipofisario libera cantidades excesivas de ACTH que aumentan la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales. **C.** En la secreción ectópica de ACTH, un tumor no hipofisario secretor de ACTH libera cantidades excesivas de ACTH, lo que aumenta la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales. **D.** En las formas de síndrome de Cushing suprarrenales independientes de la ACTH, el tumor suprarrenal libera de forma autónoma cantidades excesivas de cortisol. En todas las formas de síndrome de Cushing, los efectos de la retroalimentación negativa producida por el exceso de cortisol inhiben la secreción endógena de CRH y ACTH, de modo que los niveles circulantes de ACTH reflejan la producción de cortisol por el tumor subyacente (niveles normales o aumentados) o independiente (niveles inhibidos). **E.** En los estados cushingoides, una estimulación central aumenta la secreción de CRH que, a su vez, incrementa la ACTH y, por tanto, la producción de cortisol. En este caso, los efectos de la retroalimentación negativa del exceso de cortisol inhiben la secreción endógena de CRH y ACTH, de modo que al final los niveles de cortisol están limitados, aunque a un nivel más elevado.

El cortisol y otros glucocorticoides actúan a través del receptor de glucocorticoides de tipo 2 y sus isoformas. Las acciones de esta clase de esteroides son mucho más numerosas e incluyen efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y el calcio, así como sobre los sistemas inmunitario y nervioso. La producción de cortisol está regulada sobre todo por ACTH, que se segrega según un ritmo circadiano en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina (CRH), de modo que los niveles de cortisol son máximos por la mañana y disminuyen a un mínimo alrededor de la medianoche. El cortisol coordina la producción de ACTH mediante retroalimentación negativa en la hipófisis (ACTH) y en el hipotálamo (CRH). La secreción de vasopresina también interviene en la estimulación de la liberación de ACTH.

La DHEA y la DHEA-S son los productos más abundantes de las glándulas suprarrenales. Ejercen sus efectos estrogénicos y androgénicos como prohormonas, que se convierten en estrógenos y testosterona en los tejidos periféricos y activan los receptores de andrógenos y estrógenos. No existe un regulador fisiológico conocido de la síntesis de DHEA, pero se ha observado que su producción disminuye con la edad.

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN SUPRARRENAL

La mayoría de los trastornos de la corteza suprarrenal causan un exceso o defecto de la elaboración de productos de una única zona de síntesis: cortisol, aldosterona y testosterona o estrógenos (fig. 214-3). Las hiperplasias suprarrenales congénitas son una excepción y presentan tanto un exceso de producción como un defecto de la misma. La alteración de la secreción se sospecha por las manifestaciones clínicas de cada trastorno y se refleja en los niveles plasmáticos o urinarios de las hormonas correspondientes o en el aumento o disminución consiguiente de los sistemas de retroalimentación, que representan la base para las pruebas diagnósticas bioquímicas.

Exceso de glucocorticoides: síndrome de Cushing

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de Cushing es un complejo sintomático que se produce cuando un tejido se expone en exceso a la acción del cortisol. Sus manifestaciones clásicas consisten en aumento de peso, plétora, hipertensión y estrías (tabla 214-1). No todos los pacientes presentan todas las características; la cantidad y la gravedad de estas muestran una correlación aproximada con la duración y la gravedad del hiper cortisolismo. Como muchos de los signos y síntomas son inespecíficos, el diagnóstico puede confundirse con trastornos psiquiátricos, síndrome de poliquistosis ovárica, síndrome metabólico, obesidad simple, fibromialgia o enfermedad aguda. No obstante, debido a que un empeoramiento del hiper cortisolismo puede desencadenar hipertensión, intolerancia a la glucosa, infecciones, trastornos psiquiátricos, alteraciones cognitivas e hipercoagulabilidad, se debe identificar este trastorno tratable para prevenir su morbimortalidad asociada.²

Los cambios del estado de ánimo y las alteraciones cognitivas son marcadores útiles de hiper cortisolismo. Consisten en irritabilidad, llanto e inquietud, estado de ánimo deprimido, disminución de la libido, insomnio, ansiedad, así como disminución de la concentración y alteración de la memoria.

DIAGNÓSTICO

Exploración física

Es más probable que la detección selectiva del síndrome de Cushing sea positiva en presencia de signos típicos de exceso de glucocorticoides, como anomalías de la distribución de la

TABLA 214-1 FRECUENCIA DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS DEL SÍNDROME DE CUSHING

SIGNO O SÍNTOMA	PORCENTAJE
Disminución de la libido en hombres y mujeres	100
Obesidad o aumento de peso	97
Plétora	94
Cara redonda	88
Alteraciones menstruales	84
Hirsutismo	81
Hipertensión	74
Equimosis	62
Letargo, depresión	62
Estrías	56
Debilidad	56
Cambios electrocardiográficos o aterosclerosis	55
Almohadilla grasa dorsal	54
Edema	50
Alteración de la tolerancia de la glucosa	50
Osteopenia o fractura	50
Cefaleas	47
Dolor de espalda	43
Infecciones recidivantes	25
Dolor abdominal	21
Acné	21
Alopecia femenina	13

grasa en las fosas supraclavicular y temporal, debilidad muscular proximal, estrías púrpuras anchas (> 1 cm), irritabilidad de nueva aparición, deterioro cognitivo y disminución de la memoria a corto plazo.³ Las pruebas están indicadas cuando las manifestaciones clínicas han evolucionado con el tiempo y en pacientes con masas suprarrenales que se detectan de forma casual en pruebas de imagen obtenidas por razones no relacionadas (los llamados incidentalomas suprarrenales).⁴ Por ejemplo, la oligomenorrea es más sugestiva de síndrome de Cushing si una mujer tenía previamente menstruaciones regulares. A la cabecera del enfermo, puede ser útil pedir al paciente que reste de siete en siete y que recuerde tres ciudades (u objetos) para identificar problemas de la cognición y de la memoria.

Pruebas de laboratorio

Debe descartarse la administración exógena de glucocorticoides antes del cribado del síndrome de Cushing endógeno. Cuando no existe un cuadro cushingoides (v. más adelante), los resultados de al menos dos pruebas de cribado distintas deberían ser patológicos para establecer el diagnóstico. No se deberían realizar pruebas de diagnóstico

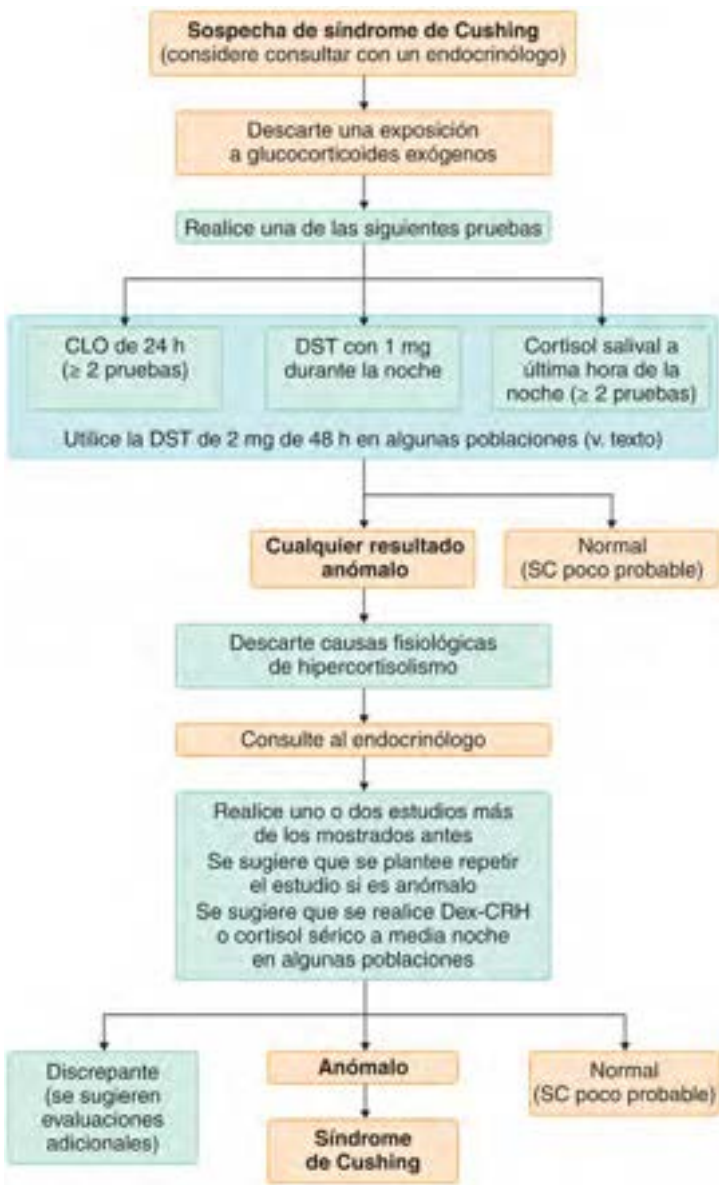


FIGURA 214-4. Algoritmo para el estudio de los pacientes con sospecha de síndrome de Cushing (SC). Todas las afirmaciones son recomendaciones, salvo las que vienen precedidas por «se sugiere». Los criterios diagnósticos que sugieren un síndrome de Cushing incluyen un cortisol libre en orina (CLO) superior al normal para la prueba, un cortisol sérico superior a 1,8 µg/dl (50 nmol/l) tras la administración de 1 mg de dexametasona (1 mg de DST) y un cortisol en saliva a última hora de la noche superior a 145 ng/dl (4 nmol/l). Dex-CRH, prueba de dexametasona-hormona liberadora de corticotropina; DST, prueba de supresión con dexametasona. (Reproducido con autorización a partir de Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-1540.)

diferencial del síndrome de Cushing para llegar a este diagnóstico. La figura 214-4 recoge el algoritmo recomendado por la Endocrine Society para el estudio de los pacientes con sospecha de síndrome de Cushing.

Medición del cortisol en la orina, en la saliva y en el suero

La excreción de cortisol libre en orina (CLO) de 24 h es una buena prueba de cribado. Las técnicas de análisis específicas con base estructural, como la cromatografía líquida de alto rendimiento y la espectrometría de masas en tándem, son los métodos de referencia. El límite superior de referencia de estas pruebas es mucho menor y más específico que el de los análisis basados en anticuerpos, en los que pueden reaccionar de forma cruzada otros esteroides. Esta reactividad cruzada puede tener una ventaja para el cribado del hiperkortisolismo.

La excreción de CLO está elevada en aproximadamente el 20% de los incidentalomas suprarrenales⁵ y también puede aumentar en los estados denominados *cushingoides*, como trastornos psiquiátricos (depresión, trastorno de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo), dolor crónico, ejercicio intenso, alcoholismo, diabetes no controlada y obesidad mórbida. En estos casos, se plantea la hipótesis de que las vías cerebrales superiores estimulan la liberación de CRH y la activación de todo el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (v. fig. 214-3E). La inhibición por retroalimentación negativa del cortisol sobre la liberación de la CRH y la ACTH hipofisaria mantiene la hiperkortisolemia resultante

TABLA 214-2 ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE CUSHING

EXÓGENO	ENDÓGENO
Causa más frecuente del síndrome de Cushing	Independiente de la ACTH: activación suprarrenal autónoma (20% de los casos)
Desencadenado por glucocorticoides o ACTH	Adenoma suprarrenal (40-50%)
Puede ser facticio o iatrogénico	Carcinoma suprarrenal (40-50%)
	Enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria
	Síndrome de McCune-Albright
	Enfermedad suprarrenal macronodular masiva
	Inducido por polipéptido inhibidor gástrico o por los alimentos
	Dependiente de ACTH: activación suprarrenal por exceso de ACTH (80% de los casos)
	Adenoma corticotropo (80%)
	Secreción ectópica de ACTH (20%)
	Secreción ectópica de CRH (infrecuente)

ACTH, corticotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina.

por debajo del cuádruple de lo normal. Por tanto, el síndrome de Cushing no puede diagnosticarse con certeza a menos que los valores alcancen este umbral. A la inversa, los pacientes con síndrome de Cushing pueden tener una excreción de CLO normal debido al hiperkortisolismo leve o intermitente o a la alteración del metabolismo renal del cortisol. Si la elevación del CLO es solo leve y las manifestaciones clínicas son mínimas, es mejor tratar cualquier estado cushingóide y volver a medir la excreción de CLO con la esperanza de que se normalice. De forma alternativa, si la excreción de CLO es normal, pero la sospecha clínica es alta, la repetición de la medición puede revelar un hiperkortisolismo intermitente.

La medición de la concentración plasmática de cortisol a medianoche distingue los estados cushingóides del síndrome de Cushing con una precisión diagnóstica del 95%. Se requiere un nivel superior a 7,5 µg/dl para el diagnóstico del síndrome de Cushing. La medición del cortisol salival al acostarse por la noche o a medianoche es eficaz y es más cómoda y puede ser la mejor herramienta de cribado en pacientes con un hiperkortisolismo leve o intermitente.⁶ Sin embargo, los criterios para su interpretación difieren, por lo que cada análisis debe validarse antes de utilizarla para este fin.

Pruebas de supresión con dexametasona

La prueba de supresión con dexametasona es un método sencillo de cribado que utiliza el efecto de retroalimentación negativa de los glucocorticoides para reducir la ACTH (y por tanto el cortisol sérico). Se administra 1 mg de dexametasona por vía oral entre las 23:00 y las 00:00 h y se mide la concentración plasmática de cortisol entre las 8:00 y las 9:00 h del día siguiente. La prueba tiene una tasa del 8% de falsos negativos en pacientes con enfermedad de Cushing y del 30% de falsos positivos en personas con enfermedades crónicas, obesidad, con trastornos psiquiátricos y personas sanas. Por tanto, el síndrome de Cushing no puede diagnosticarse solo con esta prueba a menos que el resultado sea muy anómalo.

La prueba de inhibición con 2 mg de dexametasona durante 2 días permite detectar a los pacientes con un estado cushingóide si se utilizan criterios de valoración del cortisol plasmático inferior a 1,4 o 2,2 µg/dl. Se administran 500 µg de dexametasona por vía oral cada 6 h durante ocho dosis y se mide el cortisol plasmático a las 2 h de la última dosis. La prueba tiene una sensibilidad (90-100%) y una especificidad (97-100%) excelentes para diagnosticar el síndrome de Cushing, pero es cara y el cumplimiento del paciente ha de ser excelente. La administración de CRH (1 mg por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa) justo después con medición del cortisol a los 15 min aumentó la sensibilidad y especificidad hasta el 100% en un estudio pequeño, en el que se usaron valores superiores a 1,4 µg/dl para diagnosticar el síndrome de Cushing. Aunque esta prueba combinada de dexametasona-CRH tiene una precisión diagnóstica alta, presenta los mismos inconvenientes que la prueba de supresión con dexametasona durante 2 días y el costo añadido de la prueba con CRH. Debido a estos inconvenientes, estas pruebas suelen reservarse para pacientes con resultados ambiguos o confusos en otras pruebas de cribado. La CRH está disponible a nivel comercial y en su prospecto indica la aprobación de la Food and Drug Administration estadounidense para el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. Su uso en la prueba de dexametasona-CRH se sale de las indicaciones aprobadas.

Cualquier prueba con dexametasona puede dar resultados falsos en pacientes con anomalías del aclaramiento metabólico del fármaco. Las sustancias que interfieren en las enzimas del citocromo P-450 CYP3A4 (alcohol, rifampicina, difenilhidantoína y fenobarbital) aumentan el aclaramiento de dexametasona, mientras que la insuficiencia renal o hepática lo disminuyen. La medición del nivel de dexametasona puede determinar si su aclaramiento se ha alterado.

Diagnóstico diferencial

Las causas de síndrome de Cushing endógeno pueden dividirse básicamente en las formas dependientes de ACTH (80%) y las independientes de ACTH (20%) (tabla 214-2). El

hipercortisolismo debido a tumores suprarrenales con funcionamiento autónomo inhibe la ACTH, mientras que en los trastornos primarios con exceso de ACTH, la glándula suprarrenal responde a la ACTH elaborada por el tumor. La concentración plasmática de ACTH permite distinguir entre estas causas. La ACTH suele ser inferior a 10 pg/ml en los trastornos suprarrenales primarios, pero también está inhibida por esteroides exógenos, prescritos (síndrome de Cushing iatrogénico) o tomados de forma facticia. Los pacientes del último grupo suelen tener antecedentes de múltiples intervenciones quirúrgicas y ocultan que se están tomando esteroides por su cuenta. Por tanto, se debe insistir a los pacientes sobre la administración de esteroides exógenos, ya que tanto los esteroides por vía parenteral, los inhalados y los administrados por vía tópica pueden producir un exceso de glucocorticoides. En los pacientes con síndrome de Cushing endógeno y concentraciones bajas de ACTH deben realizarse pruebas de imagen de las glándulas suprarrenales para identificar la localización de la anomalía suprarrenal. El tejido suprarrenal no autónomo se atrofia cuando el aporte de ACTH es inferior al normal; por tanto, las formas frecuentes de síndrome de Cushing independiente de ACTH (adenomas y carcinomas suprarrenales) se presentan como una masa suprarrenal unilateral, con atrofia del tejido adyacente y contralateral en la resonancia magnética o la tomografía computarizada.

Las formas bilaterales de enfermedad suprarrenal primaria son infrecuentes y pueden cursar con nódulos suprarrenales pequeños o grandes. La enfermedad suprarrenal nodular primaria pigmentada se produce sobre todo en niños y adultos jóvenes y se caracteriza por glándulas de tamaño pequeño-normal que contienen pequeños nódulos (< 5 mm) corticales de color negro-marrón. Alrededor de la mitad de estos pacientes tienen características adicionales, denominadas *complejo de Carney*, que suelen heredarse de forma autosómica dominante.⁷ Las características clínicas del complejo de Carney consisten en mixomas de la piel, mama y corazón, pigmentación punteada como lentigos y nevos azules, así como otros excesos de actividad endocrina, como acromegalia y tumores testiculares. Algunos de estos pacientes presentan mutaciones que causan una forma truncada de la subunidad 1 α reguladora de la proteína cinasa A. El aumento resultante de la activación de la proteína cinasa A por el monofosfato de adenosina cíclico permite probablemente la formación de tumores. La hiperplasia nodular bilateral con síndrome de Cushing puede observarse en el contexto de un *síndrome de McCune-Albright*, sobre todo en lactantes o niños. La enfermedad suprarrenal macronodular masiva suele manifestarse después de los 40 años, con glándulas suprarrenales inmensas y la expresión aberrante de receptores «ilícitos» de varios ligandos (polipéptido inhibidor gástrico, β -adrenérgicos, vasopresina), que probablemente medie la producción autónoma de cortisol.

Un nivel plasmático normal o elevado de ACTH (> 15 pg/ml; 3,3 pmol/l) concuerda con un tumor productor de ACTH. Unas concentraciones intermedias de ACTH entre 5 y 15 pg/ml (1,1-3,3 pmol/l) en la prueba de sándwich doble no se consideran diagnósticas. En estos pacientes, las respuestas subóptimas del cortisol a la estimulación por CRH pueden identificar la minoría de casos de síndrome de Cushing independiente de la ACTH con valores basales límite de ACTH. Además, un valor de DHEA-S plasmática suprimida apoya el diagnóstico de un trastorno de síndrome de Cushing independiente de la ACTH.

La enfermedad de Cushing* (un adenoma hipofisario secretor de ACTH) es la causa más frecuente de síndrome de Cushing (cap. 211). Es más habitual en mujeres que en hombres (proporción 6:1), con una media de edad al inicio en la cuarta década. La ACTH también puede deberse a una secreción ectópica por diversos tumores neuroendocrinos, como se muestra en la [tabla 214-3](#).

En la resonancia magnética hipofisaria solo se observa un tumor en el 40-50% de los pacientes con enfermedad de Cushing, pero se realiza de forma rutinaria en los pacientes con enfermedad dependiente de ACTH para descartar un macroadenoma o una alteración de la anatomía antes de tomar muestras del seno petroso o de realizar la cirugía. Se encuentra una lesión hipofisaria menor de 6 mm hasta en el 10% de los individuos sanos, por lo que no siempre indica una enfermedad de Cushing. Las pruebas bioquímicas deben usarse para distinguir entre las causas de síndrome de Cus-

hing dependientes de ACTH y deben realizarse tras 6-8 semanas de hipercortisolismo mantenido suficiente como para suprimir la función corticótropa normal.

La toma de muestras de sangre del seno petroso inferior es la mejor prueba para distinguir entre un origen hipofisario y ectópico de exceso de ACTH; la sensibilidad y especificidad globales son de alrededor del 94%. La prueba consiste en el cateterismo de una vena periférica y también de los senos petrosos que drenan la hipófisis, la medición simultánea de los niveles de ACTH en cada sitio antes y 3, 5 y 10 min después de la administración de CRH y el cálculo de la proporción ACTH central/periférica en cada momento. Las proporciones superiores a 2 antes de la administración de CRH o superiores a 3 después de la administración de CRH son compatibles con una enfermedad de Cushing.

Aunque es una prueba precisa en manos expertas, la obtención de muestras de sangre del seno petroso inferior conlleva un pequeño riesgo de accidente cardiovascular, es cara y no está disponible de forma generalizada. Otras pruebas, como la de CRH y la de supresión con 8 mg de dexametasona, pueden resultar útiles si las dos respuestas indican enfermedad de Cushing. En este contexto, la probabilidad de secreción ectópica de ACTH es baja. Sin embargo, el diagnóstico no está claro si las dos respuestas difieren, son ambas negativas o discordantes. (Los trastornos de la adenohipofisis, como la enfermedad de Cushing, se analizan en detalle en el capítulo 211.)

Si las pruebas hormonales sugieren una secreción ectópica de ACTH, se realizan pruebas de imagen para localizar el tumor. La tomografía computarizada y la resonancia magnética del tórax son las mejores pruebas de cribado iniciales, ya que estos tumores suelen situarse en la cavidad torácica. La gammagrafía con octreótido es una prueba complementaria útil. La medición de la calcitonina y gastrina séricas y la de las catecolaminas plasmáticas o urinarias pueden identificar un carcinoma medular de tiroides, un gastrinoma o un feocromocitoma. El proceso puede repetirse cada 6-12 meses, puesto que los tumores que producen ACTH de forma ectópica tienen un potencial maligno variable, por lo que las pruebas selectivas anuales deben continuar a pesar del tratamiento del hipercortisolismo.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento óptimo del síndrome de Cushing es la resección quirúrgica de la lesión que produce el exceso de ACTH o de cortisol. En el síndrome de Cushing dependiente de ACTH, si la cirugía no tiene éxito o no puede realizarse, la adrenalectomía bilateral es una opción.⁹

La resección transesfenoidal de un microadenoma es el tratamiento óptimo para los pacientes con enfermedad de Cushing que tienen hasta un 90% de posibilidades de curarse en manos de un neurocirujano experto. Es menos probable que se consiga un resultado satisfactorio si la cirugía inicial no es curativa, en caso de recidiva y en los macroadenomas. Los criterios de remisión no están claros; aunque un nivel bajo de cortisol en el postoperatorio es alentador, no permite descartar una posible recidiva posterior. Si esta se produce, debe pensarse en una nueva resección o en tratamientos alternativos.

Los pacientes con una secreción ectópica de ACTH pueden curarse si se puede extirpar el tumor y no es metastásico. Si no, se opta por la suprarrenalectomía o tratamiento médico (v. más adelante). La suprarrenalectomía se considera adecuada cuando el paciente no puede tolerar la toxicidad, el costo médico o los efectos adversos fisiológicos del tratamiento y la monitorización a largo plazo; cuando se necesita una corrección rápida del hipercortisolismo, o cuando las dosis máximas diarias de ketoconazol (1.600 mg) y metirapona (2 g) combinadas no consiguen normalizar el cortisol del paciente.

Las causas suprarrenales primarias no malignas de síndrome de Cushing se curan mediante la resección del tejido anómalo. La laparoscopia es el abordaje preferido. La cirugía es la clave del tratamiento del cáncer suprarrenal. Pueden ser precisas múltiples cirugías para reseccionar las lesiones primarias, las recidivas locales y las metástasis hepáticas, torácicas e intracraneales. El tratamiento adrenolítico adyuvante con mitotano puede aportar beneficios terapéuticos.

Radioterapia

La radioterapia sobre la hipófisis junto con el tratamiento adyuvante con inhibidores de la esteroidogénesis para normalizar las concentraciones de cortisol representa una buena opción en pacientes con una enfermedad de Cushing que no pueden someterse a cirugía, en los que se considera que existe un elevado riesgo de síndrome de Nelson (cap. 211) y en los que presentan enfermedad recidivante. Suele administrarse en dosis con incrementos de 200 rads diarios hasta una dosis total de 4.500 cGy. El inconveniente de la radioterapia es que necesita mucho tiempo para conseguir la respuesta completa (hasta 10 años), además de la posibilidad de hipopituitarismo. Todavía hay poca experiencia con la radiocirugía con energía elevada, como el bisturí de rayos γ , que tiene la ventaja de que precisa solo uno o dos tratamientos. Se prefiere la adrenalectomía si se necesita una normalización rápida del hipercortisolismo y esta puede ser la opción escogida por pacientes con temor de desarrollar un hipopituitarismo y esterilidad inducidos por la radiación.

Tratamiento médico

Es posible emplear tratamiento médico en los pacientes con tumores secretores de ACTH ectópica ocultos o combinarlo con radioterapia hipofisaria como tratamiento de la enfermedad de Cushing.

TABLA 214-3 INCIDENCIA Y TIPOS DE TUMORES QUE CAUSAN SÍNDROME DE SECRECIÓN ECTÓPICA DE ACTH

TIPO DE TUMOR	PORCENTAJE
Carcinoma de pulmón (microcítico o de células de avena)	19-50
Carcinoma bronquial	2-37
Carcinoma tímico	8-12
Tumores pancreáticos, carcinoides y de las células de los islotes	4-12
Feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioma, paraganglioma	5-12
Carcinoma medular de tiroides	0-5
Varios*	< 1

*Entre los tumores que secretan ACTH, en 1 de cada 10 casos se encuentran el carcinoma ovárico, prostático, de mama, de tiroides, renal, de glándulas salivales, testicular, de la vesícula biliar, esofágico y del apéndice, el carcinoma gástrico y el renal, la leucemia mieloblástica aguda, el melanoma y el carcinoma basaloide anorrectal.
ACTH, corticotropina.

El tratamiento médico con inhibidores de la esteroidogénesis aislados no suele ser apropiado para la enfermedad de Cushing, porque exige una monitorización estrecha y el ajuste de las dosis. La cabergolina o el pasireótido pueden normalizar la CLO en alrededor del 40% de los pacientes. Existen datos limitados sobre la eficacia a largo plazo de cualquier tratamiento médico en la enfermedad de Cushing.

Tras la extirpación completa, la recidiva del carcinoma corticosuprarrenal es más frecuente en pacientes que presentaban un mayor tamaño tumoral, un trombo venoso tumoral y el marcador de proliferación tumoral Ki67.¹⁰ En los carcinomas corticosuprarrenales avanzados, la velocidad de respuesta y la supervivencia libre de progresión son significativamente mejores cuando se administra un tratamiento de primera línea con una combinación de etopósido (100 mg/m² los días 2 a 4), doxorubicina (40 mg/m² el día 1) y cisplatino (40 mg/m² los días 3 y 4) más mitotano oral (para conseguir una concentración en sangre de 14-20 mg/l) que cuando se emplea estreptozotocina más mitotano como tratamiento de primera línea, con una frecuencia de episodios tóxicos parecida. Dicho efecto no se encuentra sobre la supervivencia global.■

Exceso de mineralocorticoides

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con exceso de mineralocorticoides suelen tener pocos síntomas clínicos aparte de la fatiga y de la debilidad muscular, o de los calambres relacionados con la hipopotasemia. La mayoría de las veces, la enfermedad se sospecha por la hipertensión, sobre todo si se produce a una edad temprana asociada con hipopotasemia espontánea o si es difícil de controlar.¹¹ La prevalencia de aldosteronismo primario en pacientes con hipertensión es incierta, pero, en general, se considera que no supera aproximadamente el 5%.¹² El exceso de mineralocorticoides puede deberse a enfermedad suprarrenal primaria, en la que la aldosterona (u otro mineralocorticoide) se produce de forma autónoma (y los niveles de renina son bajos)¹³ o puede deberse a causas no relacionadas con las glándulas suprarrenales por un aumento de los niveles de renina que estimulan la secreción de aldosterona. Estas situaciones de hiperreninemia incluyen estados de contracción del volumen intravascular arterial como insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis con ascitis, disminución del flujo arterial renal y producción tumoral de renina (tabla 214-4).

TABLA 214-4 CAUSAS DE EXCESO DE MINERALOCORTICOIDES

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO: ALDOSTERONA ALTA, RENINA BAJA

Adenomas productores de aldosterona (30-50%)

Hiperplasia bilateral de la zona glomerular

Hiperaldosteronismo familiar

Tipo 1: hiperaldosteronismo tratable con glucocorticoides. Se debe a la formación de un gen quimérico que contiene la porción reguladora de la 11 β -hidroxilasa (normalmente regulada por ACTH) y la región sintética de la aldosterona sintasa; como resultado, la ACTH estimula la aldosterona sintasa y, por tanto, la producción de aldosterona

Tipo 2: adenomas suprarrenales o hiperplasia expresada en un patrón familiar

Tipo 3: causada por *KCNJ5* mutante, que suele afectar más a sujetos jóvenes y ser más grave que la de tipo 2

Carcinoma suprarrenal productor de aldosterona

Secreción ectópica de aldosterona (infrecuente): riñón, ovario

HIPERALDOSTERONISMO SECUNDARIO: ALDOSTERONA ALTA, RENINA ALTA

Hipertensión vascularrenal y estenosis aórtica

Uso de diuréticos

Tumores secretorios de renina

Insuficiencia cardíaca grave

EXCESO APARENTE DE MINERALOCORTICOIDES: ALDOSTERONA BAJA, RENINA BAJA

Ingesta de regaliz: el regaliz (caramelos o tabaco con sabor a regaliz) que contiene ácido glicirretínico (o compuestos similares como carbenoxolona) inhibe la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2, lo que reduce la conversión de cortisol a cortisona y permite que el cortisol actúe como mineralocorticoide endógeno

Hipercortisolismo grave: es un mecanismo similar al de la ingesta de regaliz. Se cree que los niveles muy altos de cortisol superan la capacidad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 para convertir el cortisol en cortisona en el riñón y el propio cortisol actúa como un potente mineralocorticoide

Síndrome de Liddle (la mutación del gen para la subunidad β o γ del canal de sodio del tubo colector produce un aumento constitutivo de la reabsorción de sodio y de la excreción de potasio)

Hiperplasia suprarrenal congénita con deficiencia de 11 β -hidroxilasa; el 11-desoxicortisol se acumula debido a la incapacidad de convertirlo en cortisol

Hiperplasia suprarrenal congénita con deficiencia de 17-hidroxilasa; aumentan la desoxicorticosterona y la corticosterona

EXCESO DE MINERALOCORTICOIDES INDEPENDIENTE DE LA RENINA

DIAGNÓSTICO

Aunque la mayoría de estos trastornos se deben a una producción excesiva de aldosterona por una o las dos glándulas suprarrenales, debe descartarse la producción excesiva de otro mineralocorticoide o la activación constitutiva del canal de sodio renal. En estos trastornos, tanto el valor de la aldosterona como el de la renina están bajos, lo que da lugar al denominado síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides. En estos casos, la información diagnóstica se obtiene de la anamnesis (ingesta de regaliz) o de la medición de otros mineralocorticoides (v. tabla 214-4).

Se establece el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario cuando aumenta el cociente entre la aldosterona matutina y la actividad de renina plasmática (> 20) (fig. 214-5). Excepto como se indica en la figura, se emplea una de las cuatro pruebas (en general, la sobrecarga de sal) para confirmar el hiperaldosteronismo primario al demostrar la falta de supresión con aldosterona.¹⁴

Diagnóstico diferencial

Si se ha establecido el diagnóstico de exceso de mineralocorticoides dependiente de aldosterona, se debe diferenciar entre las dos causas suprarrenales más frecuentes, la hiperplasia y el adenoma, después de excluir las causas infrecuentes de hiperaldosteronismo. Dos variantes autosómicas dominantes poco frecuentes de hiperaldosteronismo familiar son la de tipo 1, un hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides, y la de tipo 2. El hiperaldosteronismo familiar de tipo 1 se produce por un intercambio genético del promotor de *CYP11B1* (11 β -hidroxilasa) por *CYP11B2* (aldosterona sintasa), que genera un gen quimérico en el que la ACTH estimula la aldosterona sintasa. Se debería sospechar en pacientes con una enfermedad familiar, sobre todo cuando existen antecedentes de episodios cardiovasculares de aparición precoz, y se confirma con pruebas genéticas (v. http://www.brighamandwomens.org/Departments_and_Services/medicine/services/endocrine/Services/gra/default.aspx). El análisis de una familia con hiperaldosteronismo familiar de tipo 2 y 80 probandos más con aldosteronismo primario de inicio precoz sin resolver mostró que ocho presentaban nuevas variantes heterocigotas en el gen *CLCN2* que codifica un canal de cloruro dependiente de voltaje que es expresado en células de la glomerulosa suprarrenal.¹⁵

Para las enfermedades más frecuentes, la tomografía computarizada de las glándulas suprarrenales puede mostrar nódulos no funcionantes y sugerir de forma errónea la presencia de un adenoma. Sin embargo, no se recomiendan más pruebas en un paciente menor de 35 años con aldosteronismo acusado y una masa suprarrenal.¹⁴ Las respuestas a maniobras fisiológicas, como la bipedestación y la carga salina con sodio por vía oral o intravenosa, suelen reservarse para pacientes con hiperplasia, pero existe un gran solapamiento entre los grupos de pacientes. La mejor prueba diagnóstica consiste en medir el cortisol y la aldosterona en los retornos venosos suprarrenales bilaterales y en una vena periférica antes y durante una infusión de ACTH. El cortisol se usa para valorar la colocación del catéter en las venas suprarrenales, pues los niveles en ambos lados deberían ser similares. Cuando hay un adenoma, la proporción aldosterona/cortisol en un lado suele ser al menos 5 veces mayor que en el otro, que puede ser similar al nivel periférico, lo que indica supresión. La hiperplasia bilateral tiende a producir valores similares en cada lado.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del hiperaldosteronismo primario consiste en la resección laparoscópica o robótica de los adenomas,¹⁶ tras lo que la hipopotasemia suele resolverse, pero la hipertensión persiste hasta en el 65% de los pacientes. Se emplea un antagonista de los mineralocorticoides, espironolactona o eplerenona, para tratar a los pacientes que no pueden realizarse una cirugía o que tienen hiperplasia. La eplerenona es un antagonista más selectivo de los mineralocorticoides (con menos efectos secundarios de disfunción sexual y ginecomastia que la espironolactona). Puede ser útil seguir con un antagonista de los canales de sodio (p. ej., amilorida) y antihipertensivos, según demanda.

Exceso de andrógenos

DEFINICIÓN

Las mujeres con exceso de andrógenos circulantes o aumento de la sensibilidad a los andrógenos presentan hirsutismo, acné y anovulación o infertilidad. Cuando se segrega un exceso de testosterona, las mujeres pueden adquirir rasgos viriles y una voz grave, clitoromegalia, hábito corporal masculinizado y alopecia.

DIAGNÓSTICO

Las causas suprarrenales de hiperandrogenismo (hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedad de Cushing, cáncer suprarrenal y adenoma suprarrenal productor de andrógenos) son infrecuentes. La mayoría de las mujeres no presenta una etiología clara (hirsutismo idiopático) o síndrome de poliquistosis ovárica. En raras ocasiones,

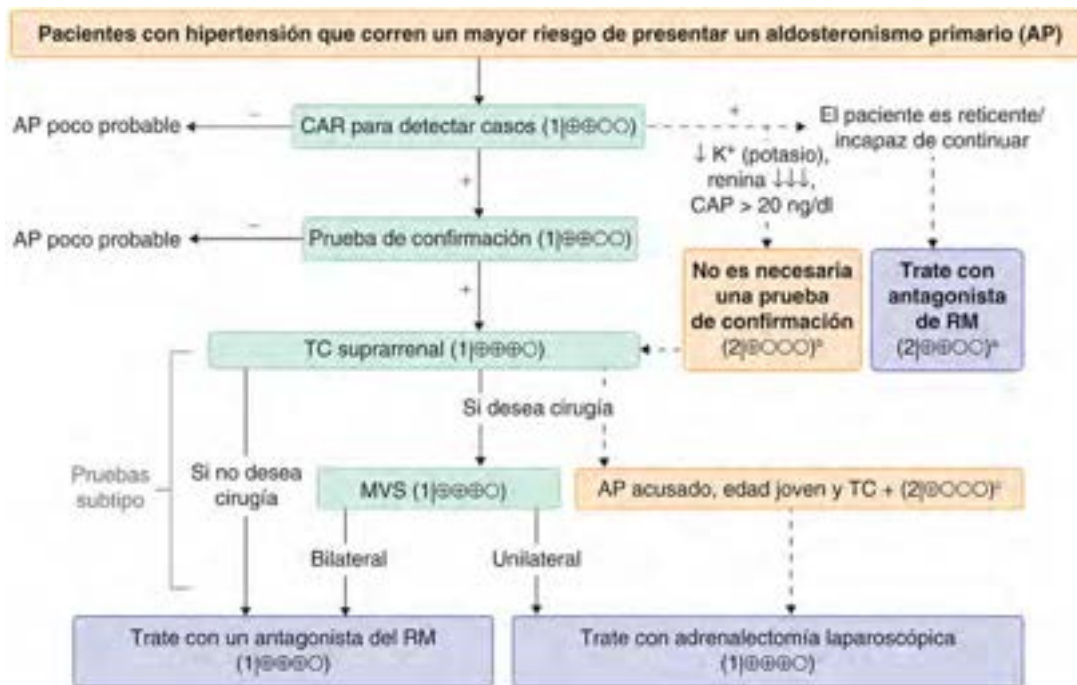


FIGURA 214-5. Algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento del aldosteronismo primario (hiperaldoesteronismo). Los círculos con una cruz indican la calidad de la evidencia, de modo que ⊕⊕⊕⊕ denota evidencia de muy baja calidad; ⊕⊕⊕⊕, baja calidad; ⊕⊕⊕⊕, calidad moderada, y ⊕⊕⊕⊕, alta calidad. AP, aldosteronismo primario; CAP, concentración de aldosterona plasmática; CAR, cociente aldosterona/renina; MVS, muestreo venoso suprarrenal; RM, receptor de mineralocorticoides; TC, tomografía computarizada. (Reproducido, con ligeras modificaciones del texto, a partir de Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1889-916.)

los tumores ováricos secretores de andrógenos, la hiperprolactinemia, la resistencia a los glucocorticoides o los fármacos exógenos causan hiperandrogenismo. Las pacientes cuyo hiperandrogenismo tiene causa suprarrenal suelen mostrar un aumento de los niveles séricos de DHEA, de DHEA-S o de androstenediona, a diferencia del exceso de testosterona, que es más típico de un origen ovárico. La DHEA y la DHEA-S son andrógenos débiles que pueden convertirse a nivel local en testosterona en los folículos pilosos. Como los niveles de DHEA y DHEA-S disminuyen a lo largo de la vida adulta, estos valores deben interpretarse según los intervalos de referencia específicos para la edad. Aunque es más probable la existencia de un tumor cuando el nivel de DHEA-S es superior a 500 µg/dl o el de testosterona es superior a 200 ng/ml, no puede descartarse con niveles menores.

Las pruebas de imagen identifican casi todos los tumores suprarrenales, pero pueden pasar por alto un pequeño tumor intraovárico. El CLO puede estar elevado en las pacientes con carcinoma suprarrenal virilizante o enfermedad de Cushing (v. anteriormente) y en las que tienen resistencia a los glucocorticoides. Por el contrario, los adenomas suprarrenales secretores de andrógenos no presentan un exceso de glucocorticoides. En las mujeres en quienes se sospechan formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita deberían medirse los precursores y las hormonas antes y después de la administración de ACTH para confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de las causas suprarrenales de hiperandrogenismo varía según el trastorno. La hiperplasia suprarrenal congénita clásica se trata con glucocorticoides para normalizar la ACTH y, por tanto, los niveles de andrógenos (por lo general, con 0,125-0,375 mg de dexametasona a la hora de dormir). Las variantes no clásicas responden bien al tratamiento con anticonceptivos o antian-drógenos orales, y la dexametasona se reserva para inducir la ovulación. Se puede emplear la cirugía y el tratamiento médico adyuvante en el carcinoma suprarrenal (v. anteriormente).

Deficiencia mixta de mineralocorticoides y glucocorticoides: insuficiencia suprarrenal

BIOPATOLOGÍA

Insuficiencia suprarrenal primaria Destrucción autoinmunitaria

La destrucción autoinmunitaria es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria en los países industrializados y puede producirse de forma aislada o, en raras ocasiones, asociada a síndromes poliglandulares autoinmunitarios. Estos síndromes

tienden a manifestarse en la infancia (tipo 1) junto con hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea o en la edad adulta (tipo 2) junto con diabetes mellitus insulino-dependiente, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, alopecia *areata* o vitiligo. Las glándulas tienen un aspecto pequeño en las imágenes.

Adrenoleucodistrofia

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad infrecuente (1/25.000) ligada al cromosoma X, que se caracteriza por deficiencia de la proteína de la adrenoleucodistrofia de la membrana peroxisómica, que transporta los derivados activados de acil-coenzima A a los peroxisomas, donde se escinden mediante β-oxidación. Esta deficiencia produce una acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en el sistema nervioso central y otros tejidos, así como un aumento de los ácidos grasos C_{26:0} en el plasma. La penetrancia incompleta del defecto genético y la acumulación variable de los ácidos grasos de cadena muy larga en la glándula suprarrenal, el encéfalo, los testículos y el hígado son los responsables de los distintos fenotipos clínicos, que difieren en la edad y la presentación.¹⁷

Sustitución del tejido suprarrenal

Las infecciones causan alrededor del 15% de los casos de insuficiencia suprarrenal primaria. Suelen consistir en tuberculosis y enfermedades fúngicas sistémicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis), en las que el tejido suprarrenal es sustituido por granulomas caseificantes. Las infecciones oportunistas asociadas a los estadios terminales del sida, como las infecciones por citomegalovirus o *Mycobacterium avium-intracellulare*, pueden reducir la función suprarrenal. El tejido suprarrenal puede sustituirse por metástasis bilaterales (sobre todo en los carcinomas primarios de pulmón, mama, riñón o intestino) o por un linfoma primario, aunque la insuficiencia suprarrenal es infrecuente. La hemorragia en el seno de las glándulas suprarrenales también puede causar una esteroidogénesis insuficiente. La hemorragia suele producirse en un paciente hospitalizado con estrés que recibe anticoagulación profiláctica de larga duración y se acompaña a menudo de lumbalgia. Las glándulas suprarrenales se ven a menudo con aumento de tamaño en las pruebas de imagen.

Hiperplasias suprarrenales congénitas

Las hiperplasias suprarrenales congénitas¹⁸ son un grupo variado de enfermedades causadas por una deficiencia genética de una de las enzimas necesarias para la esteroidogénesis suprarrenal. Los pacientes con deficiencia casi completa de una enzima necesaria para la síntesis de cortisol presentan insuficiencia suprarrenal y crisis de pérdida salina en la lactancia. Esto es más problemático en los pacientes con mutación del gen de la 21-hidroxilasa (*CYP21A2*) o de la 11β-hidroxilasa (*CYP11B1*). El aumento de los niveles de ACTH causado por la deficiencia de cortisol activa las vías intactas de la esteroidogénesis, de modo que se observa una producción excesiva de los esteroides justo previos al bloqueo enzimático (17-hidroxiprogesterona y 11-desoxicortisol, res-

TABLA 214-5 CAUSAS DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

CAUSAS ESPECÍFICAS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SUGESTIVAS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ÚTILES
Insuficiencia suprarrenal primaria	Hiperpigmentación, hipotensión ortostática	Hiperpotasemia, ACTH alta
Destrucción autoinmunitaria idiopática	Principal causa (80%) en los países desarrollados; con o sin otra endocrinopatía	Presencia de anticuerpos contra la 21-hidroxilasa. En las pruebas de imagen, las glándulas suprarrenales son pequeñas
Insuficiencia poliglandular de tipo 1	Hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea, vitiligo; edad < 20 años	
Insuficiencia poliglandular de tipo 2	Diabetes insulino dependiente, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, alopecia <i>areata</i> , vitiligo; edad > 40 años	En las pruebas de imagen, estas glándulas suprarrenales son pequeñas
Infecciones: tuberculosis, enfermedades fúngicas sistémicas e infecciones oportunistas asociadas al sida (p. ej., citomegalovirus)	15% de los pacientes en las series estadounidenses	Estas glándulas suprarrenales tienden a ser grandes en la TC y pueden estar calcificadas
Lesiones suprarrenales ocupantes de espacio	Metástasis de carcinoma de pulmón, de mama, de riñón, de intestino; linfoma o hemorragia (uso de heparina)	Forma anómala de las glándulas suprarrenales en la TC; signos de hemorragia
Adrenalectomía bilateral o tratamiento con inhibidores de la esteroidogénesis		El ketoconazol, el mitotano, la aminoglutetimida, el trilostano y la metirapona reducen los niveles de cortisol
Adrenoleucodistrofia	Ligada al cromosoma X, detección selectiva en hombres; en la infancia, trastornos cognitivos y de la marcha; en adultos, paraparesia espástica	La deficiencia de acil-coenzima A sintetasa de cadena muy larga peroxisómica incrementa los niveles plasmáticos de ácidos grasos C _{26:0}
Insuficiencia suprarrenal secundaria		
Supresión del eje suprarrenal por glucocorticoides exógenos o endógenos	Antecedentes farmacológicos; antecedentes de síndrome de Cushing	Glándulas suprarrenales pequeñas en las pruebas de imagen
Lesiones estructurales del hipotálamo o de la hipófisis (tumores, destrucción por trastornos infiltrantes, radiación e hipofisitis linfocítica)	Otras deficiencias hipofisarias	Glándulas suprarrenales normales o pequeñas en las pruebas de imagen; la RM o TC pueden mostrar una lesión hipofisaria o hipotalámica
Deficiencia aislada de ACTH		
Traumatismo craneal		

ACTH, corticotropina; RM, resonancia magnética; sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TC, tomografía computarizada.

pectivamente, en las deficiencias de 21-hidroxilasa y 11 β -hidroxilasa). El incremento de los niveles de precursores de esteroides hace que aumente la síntesis de andrógenos suprarrenales, por lo que las niñas con afectación grave pueden virilizarse en el útero. Las niñas y las mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica debutan más tarde. Tienen una actividad enzimática mayor, de modo que la producción de cortisol es adecuada, pero los niveles aumentados de ACTH causan hiperandrogenismo.

Causas infrecuentes

Otras causas infrecuentes de insuficiencia suprarrenal primaria son la resistencia a la ACTH, la hipoplasia suprarrenal congénita, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz y la amiloidosis. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria deben someterse a una evaluación adicional para determinar la etiología (tabla 214-5). La detección de anticuerpos contra la 21-hidroxilasa identifica a casi todos los pacientes con enfermedad idiopática. En los hombres con resultados negativos, la determinación de los ácidos libres C_{26:0} en plasma detecta la adrenoleucodistrofia. En conjunto, esta estrategia permite identificar la etiología de casi todos los pacientes adultos con insuficiencia suprarrenal idiopática. Se deben realizar pruebas en los pacientes con enfermedad autoinmunitaria para descartar otras deficiencias hormonales y los que presentan adrenoleucodistrofia requieren una evaluación neurológica.

Insuficiencia suprarrenal secundaria

Supresión del eje hipofisario

La supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal por glucocorticoides exógenos o endógenos es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal secundaria. Este fenómeno depende de la dosis, la duración y la posología de la administración de los glucocorticoides. Por tanto, la supresión suprarrenal es infrecuente con dosis «de sustitución» de glucocorticoides que son más o menos equivalentes a la producción diaria (p. ej., dosis diarias totales de 20 mg de hidrocortisona, 5 mg de prednisona o de 0,3-0,5 mg de dexametasona). Con dosis mayores, la inhibición suprarrenal no suele observarse antes de 3 semanas desde la administración, y una dosis única por la mañana es menos supresora que las dosis repartidas durante el día. Cuando se interrumpen las dosis de glucocorticoides que pueden provocar la supresión, los síntomas de insuficiencia suprarrenal pueden aparecer a las 48 h y todo el eje puede tardar hasta 18 meses en recuperarse. Durante este tiempo, el paciente debe recibir tratamiento de sustitución con glucocorticoides o esteroides adicionales en momentos de estrés fisiológico, según el grado de alteración (v. más adelante). El uso crónico de opiáceos puede inhibir la secreción hipofisaria de ACTH, pero la aparición de insuficiencia suprarrenal es infrecuente.¹⁹

Lesiones del hipotálamo o de la hipófisis

La insuficiencia suprarrenal secundaria también puede deberse a lesiones estructurales del hipotálamo o de la hipófisis que alteran la producción o el transporte de CRH o la función corticotropa. Puede tratarse de tumores, traumatismos, destrucción por

trastornos infiltrantes, radiación e hipofisitis linfocítica. En general, no se trata de enfermedades reversibles. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria no debida a los glucocorticoides deben someterse a pruebas de imagen de la hipófisis y del hipotálamo para descartar una lesión estructural o infiltrante, así como a pruebas de otra función hipofisaria para descartar deficiencias adicionales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la insuficiencia suprarrenal refleja la etiología y la duración de esta patología infrecuente. La insuficiencia suprarrenal primaria acaba destruyendo toda la corteza suprarrenal, con pérdida tanto de la actividad glucocorticoide como mineralocorticoide. Por el contrario, la insuficiencia suprarrenal secundaria refleja una incapacidad de la unidad hipotalámico-hipofisaria para liberar CRH o ACTH, lo que disminuye el aporte trófico a unas glándulas por lo demás normales. Como resultado, solo disminuye la producción de cortisol, ya que la producción de mineralocorticoides no depende demasiado de la ACTH (fig. 214-6).

La presentación clínica característica de la insuficiencia suprarrenal primaria aguda consiste en hipotensión ortostática, agitación, confusión, shock circulatorio, dolor abdominal y fiebre.²⁰ Es más probable que estas características se deban a hemorragia, metástasis o infección aguda y pueden causar el fallecimiento si no se tratan. En cambio, la anamnesis y las manifestaciones clínicas típicas de la insuficiencia suprarrenal primaria crónica consisten en malestar, fatiga, anorexia, pérdida de peso, dolor articular y de espalda, así como oscurecimiento de la piel (sobre todo en los pliegues de las manos, superficies extensoras, cicatrices recientes, mucosa bucal y vaginal, y pezones) durante más tiempo. Los pacientes pueden tener antojo de sal y desarrollar preferencias alimenticias inusuales, como beber la salmuera de los pepinillos en vinagre. Las características bioquímicas asociadas en ambas presentaciones (aguda y crónica) consisten en hiponatremia, hipoglucemia, hiperpotasemia, eosinofilia sin explicación aparente y leve uremia prerrenal.

La insuficiencia suprarrenal secundaria crónica se manifiesta de manera similar, pero sin hiperpigmentación ni anomalías de los mineralocorticoides.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas bioquímicas confirman el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. La medición del cortisol sérico matinal es una prueba de cribado barata, pero relativamente insensible, de insuficiencia suprarrenal en pacientes que no tienen una enfermedad aguda. El diagnóstico puede descartarse casi del todo si se obtienen valores superiores a 19 μ g/dl (524 nmol/l) y es probable si el valor es inferior a 3 μ g/dl (83 nmol/l). Sin embargo, tanto los pacientes sanos como los que presentan una insuficiencia suprarrenal pueden tener resultados indeterminados (3-19 μ g/dl), que obligan a realizar una evaluación adicional.

En los pacientes con una insuficiencia suprarrenal aguda se deberían realizar pruebas adicionales orientadas a descartar una sepsis, metástasis suprarrenales y hemorragia. Los estudios radiológicos de la suprarrenal y otras pruebas pueden desvelar una causa

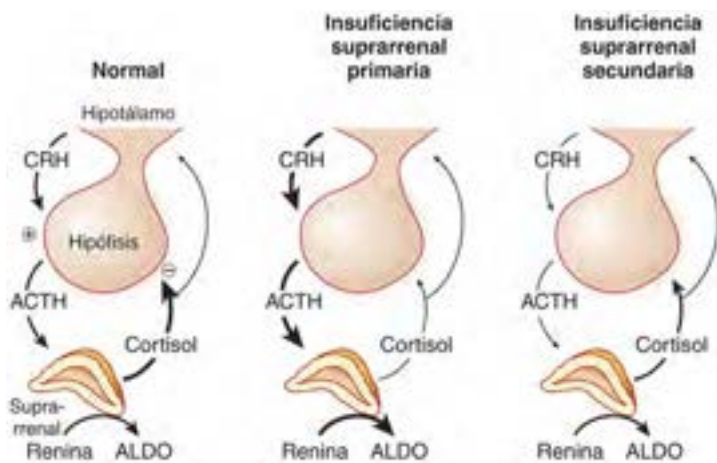


FIGURA 214-6. Fisiología del eje suprarrenal en individuos sanos y en caso de insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria. En individuos sanos (normales), la producción de cortisol se estimula por el aumento en la liberación hipotalámica de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que circula por el tallo hipofisario para estimular la secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y su liberación por las células corticotropas. La ACTH circulante estimula la producción y la secreción de cortisol en la suprarrenal, el cual ejerce, a su vez, un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la CRH y la ACTH, inhibiéndolas. En pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, la destrucción o sustitución de toda la corteza suprarrenal determina una reducción de la secreción suprarrenal de cortisol, aldosterona y deshidroepiandrosterona (DHEA; no se muestra). En consecuencia, disminuye la retroalimentación negativa del cortisol, lo que aumenta la secreción de CRH y ACTH por parte del hipotálamo y de la hipófisis normales. La reducción de las concentraciones de aldosterona se traduce en un aumento de las de renina. En pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria, se reduce la secreción de ACTH o CRH por destrucción o sustitución del hipotálamo o de la hipófisis, o por la alteración del tallo hipofisario. La menor estimulación por ACTH disminuye la secreción de cortisol (y de DHEA, aunque no se muestra) en las suprarrenales. La producción de aldosterona solo resulta afectada de forma mínima por la estimulación de ACTH y las concentraciones siguen siendo normales. El hipotálamo y la hipófisis patológicos no incrementan la secreción de CRH y ACTH en respuesta a la reducción de la retroalimentación negativa del cortisol.

infecciosa. En la insuficiencia suprarrenal aguda, un valor de cortisol sérico es inadecuadamente normal o inferior a lo normal en caso de hipotensión (en la que los valores de cortisol suelen estar muy por encima de 18 µg/dl).

Existe controversia sobre cuál es la mejor prueba para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal crónica. Muchos autores usan la respuesta del cortisol a la ACTH exógena como método de referencia oro de la capacidad esteroidogénica de la glándula suprarrenal. En la prueba clásica, se administran por vía intravenosa 250 µg de ACTH (1-24, cosintropina) en cualquier momento del día. Esta dosis de ACTH es un estímulo máximo para la glándula suprarrenal, de modo que el pico de cortisol sérico medido 30-60 min después es superior a 18 µg/dl. Una dosis de 1 µg es igualmente correcta para establecer el diagnóstico, pero, por desgracia, ambas dosis se asocian con un riesgo considerable de falso negativo.²¹ Si se obtienen valores inferiores, se establece el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. Se ha propuesto que la hipoglucemia inducida por insulina y la estimulación con metirapona son pruebas mejores en los pacientes con insuficiencia suprarrenal leve o secundaria reciente, ya que estos pacientes pueden responder a dosis farmacológicas de ACTH. Ninguna de estas pruebas es ideal. Además, como no existe una formulación comercial de ACTH para las pruebas con dosis menores, el producto debe diluirse en el centro, lo que suscita dudas sobre la precisión de la dosis administrada y la validez de los resultados. Es difícil conseguir metirapona en EE. UU.

La adrenoleucodistrofia cerebral, que aparece en la infancia, se caracteriza por trastornos cognitivos y de la marcha; la forma adulta, la adrenomieloneuropatía, se caracteriza por desmielinización de la médula espinal y de los nervios periféricos. En ambas formas, la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en la corteza suprarrenal altera la función de la membrana e inhibe la transducción de las señales por la ACTH. Como una minoría considerable de pacientes de ambos grupos presenta en primer lugar insuficiencia suprarrenal, debe realizarse una prueba de detección selectiva a los pacientes de sexo masculino en la infancia y la adolescencia en caso de insuficiencia suprarrenal para descartar una adrenoleucodistrofia.

Diagnóstico diferencial

Las insuficiencias suprarrenales primaria y secundaria pueden distinguirse midiendo la ACTH plasmática. En la forma primaria, los niveles de ACTH suelen estar por encima del intervalo de referencia y pueden superarlo antes de que la respuesta del cortisol a la estimulación con ACTH exógena sea anómala. Además, la hiperpotasemia y el aumento de la renina son característicos de la insuficiencia suprarrenal primaria, pero no de la secundaria, que se identifica por una concentración de ACTH suprimida o inadecuadamente normal.

TRATAMIENTO

Tto

Insuficiencia suprarrenal aguda

Cuando se sospecha una insuficiencia suprarrenal aguda, la hidrocortisona es el tratamiento de elección, puesto que tiene actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide. El tratamiento con suero salino por vía intravenosa para expandir el volumen, con glucosa para tratar la hipoglucemia y con 100 mg de hidrocortisona intravenosa comienza justo después de colocar una vía intravenosa y de sacar sangre para analizar el nivel de cortisol.

Insuficiencia suprarrenal crónica

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal crónica²² se dirige a aportar la sustitución fisiológica de los esteroides. La sustitución de los glucocorticoides se consigue con la administración de 10-12 mg/m² de hidrocortisona diarios en una o tres dosis por vía oral, que intentan imitar la variación diurna fisiológica de las concentraciones de cortisol. La hidrocortisona ofrece la ventaja de su presentación en comprimidos de múltiples dosis, lo que permite un ajuste muy preciso y repartir la dosis diaria. Lo ideal es administrar la dosis matinal lo antes posible tras despertarse; para los pacientes que se sienten sumamente fatigados por la mañana antes de que el fármaco se absorba, la estrategia de tomar la medicación 30 min antes de levantarse puede ser útil. Algunos datos indican que, en términos de función inmunitaria, aumento de peso y calidad de vida, es preferible una dosis una vez al día. Aunque muchos pacientes obtienen buenos resultados con una sola dosis diaria, otros refieren un cansancio intenso por la tarde y por la noche. En estos casos puede ser útil un régimen de dosis divididas, en el que se administra aproximadamente un tercio de la dosis diaria hacia las 16:00 h o se usan dos dosis por la tarde.

También pueden usarse otros glucocorticoides para el tratamiento de sustitución. La prednisona (5-7,5 mg/día) tiene la ventaja de una semivida larga y puede resultar útil en los pacientes con cansancio al atardecer y por la noche. Puede emplearse dexametasona, pero presenta un metabolismo interindividual variable, de modo que es difícil recomendar una dosis de sustitución específica; además, se dispone de pocas opciones para las dosis fijas, por lo que resulta complicado ajustar la dosis.

Se debe animar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria a que pongan sal en los alimentos y a que no limiten la ingesta de sal. La mayoría también necesita mineralocorticoides (p. ej., 50-300 µg/día de fludrocortisona). La dosis se ajusta hasta que la actividad plasmática de la renina sea normal. Se ajusta la dosis hasta que se normaliza la actividad de renina plasmática. Cuando no se administra un mineralocorticoide, se suele incrementar de forma inadecuada la dosis de hidrocortisona o de otros esteroides con actividad mineralocorticoide para reducir la sensación de malestar o la hiperpotasemia o el ansia de sal. Sin embargo, cuando el paciente recibe dosis suprafsiológicas, desarrollará rasgos cushingoides.

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria también tienen una reducción de los niveles plasmáticos de DHEA. Existe controversia sobre su tratamiento sustitutivo. En un metaanálisis se llegó a la conclusión de que los datos son insuficientes para recomendar su uso habitual en estos pacientes.

Garantizar la dosis adecuada

Educación del paciente

Todos los pacientes que reciben terapia de sustitución crónica con glucocorticoides deben ser instruidos sobre la obligación de tomar los glucocorticoides tal como se le han prescrito y sobre que, si se deja de tomar la medicación o existen problemas con su absorción, se puede producir una crisis suprarrenal y, posiblemente, el fallecimiento. Deben llevar una pulsera o un collar con información médica que identifique este requisito. Se debe educar a los pacientes y a sus familias sobre el ajuste de la dosis de glucocorticoides durante las situaciones de estrés fisiológico, como administración de urgencia de glucocorticoides por vía intramuscular mediante un kit que contenga jeringuillas precargadas con esteroides inyectables.

Dosis en casos de estrés

La dosis oral diaria de glucocorticoides suele duplicarse en situaciones fisiológicas «estresantes» como fiebre, náuseas y diarrea, aunque existen pocos datos que respalden esta estrategia. Además, esta práctica puede hacer que el paciente se sobremedique de forma crónica debido a la libre interpretación que se puede hacer de lo que constituye una situación de estrés físico. Por tanto, debe reforzarse periódicamente la educación sobre cuándo y cómo cambiar la dosis de esteroides, preferiblemente con material escrito y hay que hacer hincapié en los peligros de un exceso de esteroides. Si el paciente vomita, tiene diarrea grave o está en estado de shock deben administrarse glucocorticoides por vía intramuscular antes de llevarlo a un centro sanitario.

Vía intramuscular de glucocorticoides se aumenta en función de la situación de estrés. Por tanto, durante situaciones de estrés máximo (p. ej., crisis suprarrenal, cirugía mayor, traumatismo o parto), la dosis diaria de hidrocortisona será de 100-300 mg. Pocos datos respaldan Pocos datos apoyan la necesidad de emplear estas dosis suprafsiológicas, pero la seguridad de no hacerlo no se ha establecido. La dosis suele disminuirse un 50% cada día si el paciente se estabiliza. En casos de estrés más moderado, como en la colecistectomía, se administran 75-100 mg de hidrocortisona el día de la cirugía y la dosis se disminuye más

deprisa. Los pacientes sometidos a un estrés mínimo, como extracción dental o intervenciones ortopédicas quirúrgicas cortas, pueden no necesitar ningún suplemento adicional.

Evaluación para asegurar la posología adecuada

La evaluación clínica es la mejor forma de juzgar si la dosis de glucocorticoides es correcta. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal mejoran con el tratamiento adecuado. El desarrollo de características cushingoides o de osteopenia sugiere un exceso considerable o leve de terapia sustitutiva, respectivamente. La presencia de síntomas de insuficiencia suprarrenal (fatiga, anorexia, pérdida de peso) indica que el tratamiento sustitutivo es deficiente. En las mujeres, la sustitución con DHEA aumenta los niveles de testosterona, de modo que el hirsutismo, el acné u otros signos de exceso de andrógenos pueden sugerir un exceso de la terapia sustitutiva. En la insuficiencia suprarrenal primaria, la sustitución adecuada reduce los niveles plasmáticos de ACTH, aunque permanecen elevados en el rango de 100-200 pg/ml. Sin embargo, los valores de renina se normalizan por completo y pueden usarse para valorar la idoneidad de la sustitución con mineralocorticoides. Aunque la hidrocortisona se metaboliza en cortisol, los valores del cortisol plasmático no deben usarse para controlar el tratamiento, porque el aclaramiento de la circulación sanguínea es rápido y los valores circulantes son bajos durante la mayor parte del día. El CLO no refleja la idoneidad del tratamiento: el aumento del cortisol plasmático tras una única dosis diaria puede superar la capacidad de unión de la globulina a los corticoides, lo que origina niveles excesivos en orina y una sobreestimación de la secreción integrada de cortisol.

PRONÓSTICO

Incluso en pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica bien instruidos, la incidencia de crisis suprarrenales es de 8,3 por cada 100 años-paciente. Causas desencadenantes frecuentes son, entre otras, las infecciones gastrointestinales, la fiebre y el estrés emocional (aproximadamente el 20% de los casos cada una), pero el dolor importante, la cirugía, la actividad física extenuante, el calor y el embarazo son otros factores desencadenantes. Alrededor del 6% de las crisis son mortales.²³

Deficiencia de mineralocorticoides

El hipoadosteronismo puede clasificarse como un estado con nivel de renina bajo-normal o alto midiendo la actividad de renina plasmática tras 4 h de bipedestación. La deficiencia de renina es la causa más frecuente de hipoadosteronismo y la mayoría de las veces se produce en pacientes mayores con nefropatía leve u oligúrica y que suelen tener diabetes insulino dependiente y una posible nefropatía diabética. La indometacina y otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, así como la disfunción autónoma asociada con un encamamiento prolongado también pueden provocar un hipoadosteronismo hiporreninémico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay pocas características clínicas que se asocian con la deficiencia de mineralocorticoides; por tanto, se suele sospechar cuando los resultados de laboratorio indican hiperpotasemia, hiponatremia y una leve alcalosis metabólica. Si se descarta una deficiencia de glucocorticoides, se establece el diagnóstico de hipoadosteronismo aislado si el nivel circulante de aldosterona es inadecuadamente bajo.

Los estados de hipoadosteronismo hiporreninémicos incluyen las hiperplasias suprarrenales congénitas con deficiencia de mineralocorticoides y la insuficiencia suprarrenal primaria, tratada con sustitución mediante glucocorticoides puros.

El tratamiento de estos trastornos consiste en la sustitución de sodio con al menos 10 mEq/kg/día, lo que equivale a alrededor de los 4 g de cloruro sódico de una dieta típica en EE. UU. Para las personas que no siguen esa dieta, por lo general los ancianos y los jóvenes, puede administrarse fludrocortisona en las mismas dosis usadas en la insuficiencia suprarrenal primaria.



Bibliografía de grado A

- A1. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:17-26.
- A2. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366:2189-2197.
- A3. Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:173-185.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

MÉDULA SUPRARRENAL, CATECOLAMINAS Y FEOCROMOCITOMA

WILLIAM F. YOUNG, JR.

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MÉDULA SUPRARRENAL Y CATECOLAMINAS

La médula suprarrenal ocupa la zona central de la glándula suprarrenal. Las células suprarrenomedulares se denominan células cromafines (se tiñen de marrón con sales de cromo). Las células cromafines se diferencian en el centro de la glándula suprarrenal en respuesta al cortisol; algunas de estas células también migran para formar los paraganglios. La mayor acumulación de células cromafines fuera de la médula suprarrenal se localiza cerca del nivel de la arteria mesentérica inferior y se denomina órgano de Zuckerlandl.

Las catecolaminas son las sustancias que contienen catecol (*o*-hidroxibenceno) y una cadena lateral con un grupo amino, el núcleo catecol (fig. 215-1). La adrenalina se sintetiza y almacena en la médula suprarrenal y se libera a la circulación sistémica. La noradrenalina se sintetiza y almacena no solo en la médula suprarrenal, sino también en los nervios simpáticos periféricos. La dopamina es el precursor de la noradrenalina y se encuentra en la médula suprarrenal y en los nervios simpáticos periféricos.

Las catecolaminas ejercen muchas acciones cardiovasculares y metabólicas, como el aumento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la contractibilidad miocárdica y la velocidad de conducción cardíaca. Existen tres tipos de receptores adrenérgicos que median sus acciones biológicas: α , β y DA. Sus subtipos de receptores son α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 , DA₁ y DA₂. El subtipo α_1 es un receptor postsináptico que media la contracción vascular y del músculo liso; su estimulación causa vasoconstricción e hipertensión. Los receptores α_2 se localizan en las terminaciones nerviosas simpáticas presinápticas y, cuando se activan, inhiben la liberación de noradrenalina; su estimulación inhibe las señales simpáticas centrales y causa hipotensión. La estimulación del receptor β_1 produce efectos inótrópicos y cronótrópicos positivos en el corazón, aumento de la secreción de renina en el riñón y lipólisis en los adipocitos, así como broncodilatación, vasodilatación en el músculo esquelético, glucogenólisis y aumento de la liberación de noradrenalina a partir de las terminaciones nerviosas simpáticas. El receptor β_3 regula el gasto energético y la lipólisis. Los receptores DA₁ se localizan en los vasos cerebrales, renales, mesentéricos y coronarios; su estimulación causa vasodilatación en esos lechos vasculares. Los receptores DA₂ son presinápticos y se localizan junto a los terminales de los nervios simpáticos, ganglios simpáticos y encéfalo; su estimulación inhibe la liberación de noradrenalina, la transmisión ganglionar y la liberación de prolactina.

Las catecolaminas se sintetizan a partir de la tirosina mediante un proceso de hidroxilación y descarboxilación (v. fig. 215-1). La tirosina procede de la dieta o se sintetiza a partir de fenilalanina en el hígado y entra en las neuronas y en las células cromafines mediante transporte activo. La tirosina se convierte en 3,4-dihidroxi fenilalanina (dopa) mediante la tirosina hidroxilasa, que constituye el paso limitante de la síntesis de catecolaminas. La α -metil-*p*-tirosina (metirosina) es un inhibidor de la tirosina hidroxilasa que puede utilizarse en el tratamiento de pacientes con tumores secretores de catecolaminas. La L-aminoácido aromático descarboxilasa cataliza la descarboxilación de dopa para dar dopamina. Esta se transporta de forma activa a vesículas granuladas, donde se hidroxilan para producir noradrenalina mediante la dopamina β -hidroxilasa. Estas reacciones se producen en la vesícula sináptica de las neuronas adrenérgicas y en las células cromafines de la médula suprarrenal. En esta última, la noradrenalina se libera del gránulo al citoplasma, donde la feniletanolamina *N*-metiltransferasa la convierte en adrenalina. La expresión de feniletanolamina *N*-metiltransferasa se regula de forma positiva por los glucocorticoides. Por tanto, los tumores secretores de catecolaminas que segregan sobre todo adrenalina se localizan en la médula suprarrenal. En el tejido medular normal, la adrenalina supone alrededor del 80% de las catecolaminas liberadas.

La semivida biológica inicial de las catecolaminas circulantes es de 10-100 s. Por tanto, las concentraciones plasmáticas de catecolaminas varían en gran medida. Las catecolaminas desaparecen de la circulación bien por recaptación en las terminaciones nerviosas simpáticas, bien por metabolismo a través de dos vías enzimáticas (v. fig. 215-1), seguido por sulfoconjugación y excreción renal. Casi el 90% de las catecolaminas liberadas en las sinapsis simpáticas se recuperan localmente por las terminaciones nerviosas (captación 1). La primera captación puede bloquearse por cocaína, antidepresivos tricíclicos y fenotiacinas. Los tejidos extraneuronales también captan catecolaminas (captación 2). La mayoría de estas catecolaminas se metabolizan por la catecol-*O*-metiltransferasa. La metanefrina y la normetanefrina son oxidadas por la monoaminoxidasa para producir ácido vainillilmandélico mediante desaminación oxidativa. La monoaminoxidasa también

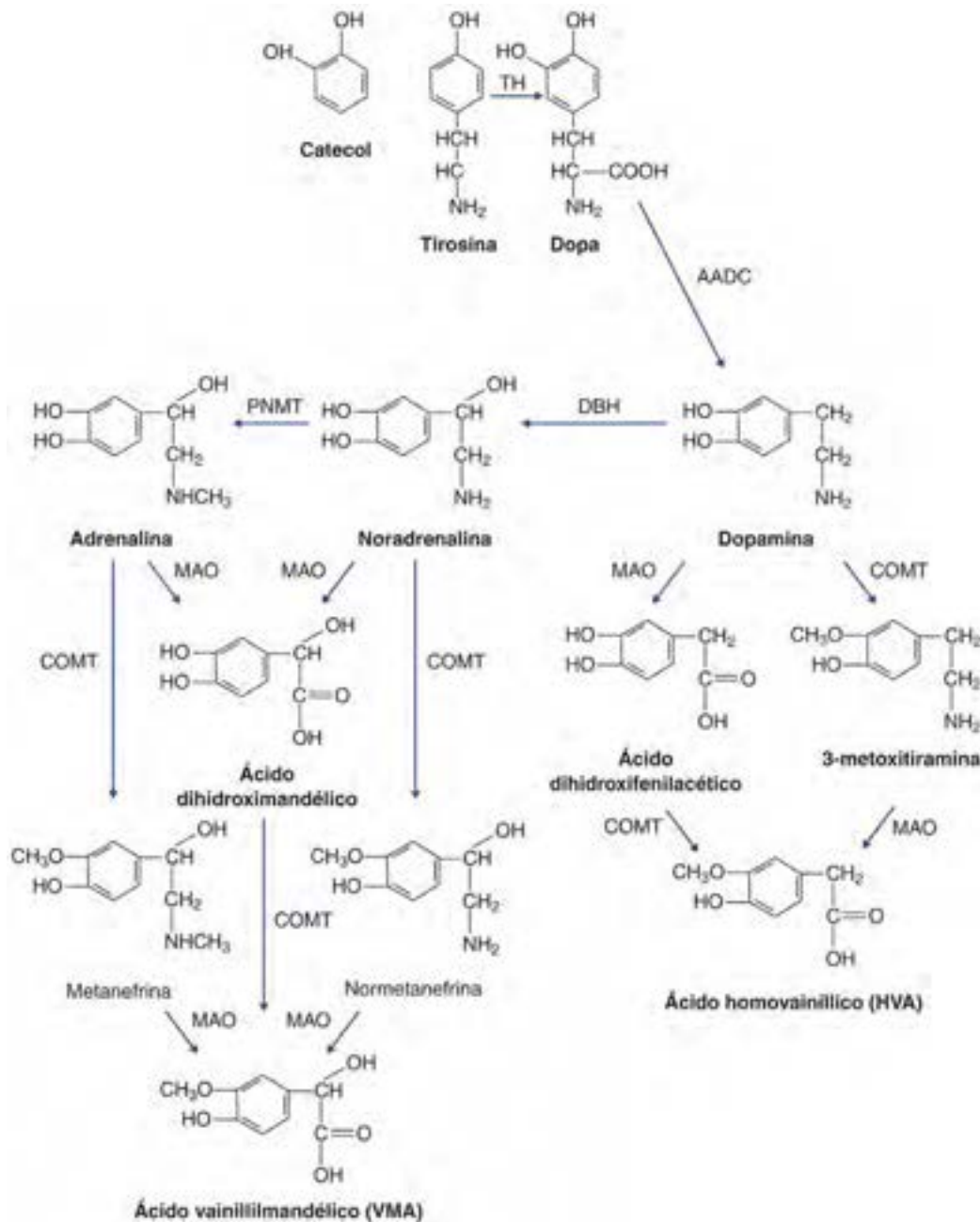


FIGURA 215-1. Vías de la biosíntesis y del metabolismo de las catecolaminas. El término *catecolamina* procede de la estructura catecol (*o*-dihidroxibenceno) y una cadena lateral con un grupo amino, el núcleo catecol (*parte superior izquierda*). La tirosina se convierte en 3,4-dihidroxitirósina (dopa) mediante la tirosina hidroxilasa (TH), que constituye el paso limitante. La L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) convierte la dopa en dopamina. Esta se hidroxila para producir noradrenalina mediante la dopamina β-hidroxilasa (DBH). La noradrenalina se convierte en adrenalina por la feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT); el cortisol sirve como cofactor para la PNMT y esa es la razón por la que los feocromocitomas secretores de adrenalina se localizan casi exclusivamente en la médula suprarrenal. El metabolismo de las catecolaminas tiene lugar a través de dos vías enzimáticas. La catecol-O-metiltransferasa (COMT) convierte la adrenalina en metanefrina y la noradrenalina en normetanefrina por meta-O-metilación. La metanefrina y la normetanefrina se oxidan por la monoaminoxidasa (MAO) para producir ácido vainillilmandélico mediante desaminación oxidativa. La monoaminoxidasa también puede oxidar la adrenalina y la noradrenalina para producir ácido dihidroximandélico que después se convierte por la COMT en ácido vainillilmandélico. La dopamina también se metaboliza por la monoaminoxidasa y la COMT para obtener el metabolito final, el ácido homovainillico.

puede oxidar la adrenalina y la noradrenalina para producir ácido 3,4-dihidroxitirósina que después se convierte por la catecol-O-metiltransferasa en ácido vainillilmandélico. En la vesícula de almacenamiento, la noradrenalina está protegida del metabolismo por la monoaminoxidasa. Tanto la monoaminoxidasa como la catecol-O-metiltransferasa metabolizan la dopamina para obtener ácido homovainillico (v. fig. 215-1).

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

DEFINICIÓN

Los tumores secretores de catecolaminas que se originan en las células cromafines de la médula suprarrenal y los ganglios simpáticos se denominan feocromocitomas y paragangliomas secretores de catecolaminas extrasuprarrenales, respectivamente. Como los tumores tienen presentaciones clínicas similares y se tratan de forma parecida, muchos

médicos utilizan el término *feocromocitoma* para denominar a ambos. No obstante, deben distinguirse, porque existen diferencias en cuanto al riesgo de neoplasias asociadas y de transformación maligna, así como en lo referente al tipo de pruebas genéticas que deben tenerse en cuenta.^{1,2}

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores secretores de catecolaminas son infrecuentes y su incidencia anual es de 2-8 casos por millón de personas. Sin embargo, hay que tenerlos en cuenta, confirmar su presencia, localizarlos y researlos. La hipertensión asociada se puede curar con la extirpación quirúrgica, aunque existe un riesgo de paro cardíaco mortal, y al menos el 10% de los tumores son malignos. Aproximadamente el 40% de los casos son familiares, por lo que la detección de este tumor en el probando puede permitir un diagnóstico precoz en otros familiares.

BIOPATOLOGÍA

Genética

Alrededor del 40% de los pacientes con tumores secretores de catecolaminas presentan mutaciones de las líneas germinales (mutaciones heredadas presentes en todas las células del organismo) en los genes asociados con enfermedad genética.³ Los tumores secretores de catecolaminas hereditarios suelen aparecer a una edad más temprana que las neoplasias esporádicas. El feocromocitoma esporádico se diagnostica por lo general por los síntomas o se detecta de forma accidental en la tomografía computarizada, mientras que el feocromocitoma y el paraganglioma sindrómicos suelen diagnosticarse en una fase más temprana de la enfermedad debido a la monitorización bioquímica o a las pruebas genéticas.

Neoplasia endocrina múltiple

La neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 2A es un trastorno autosómico dominante (cap. 218). El fenotipo asocia un feocromocitoma suprarrenal en el 50% (normalmente bilateral, aunque puede ser asincrónico), carcinoma medular de tiroides en el 100%, hiperparatiroidismo en el 20-30% y amiloidosis liquenoide cutánea en el 5%.⁴ El carcinoma medular de tiroides suele detectarse antes que el feocromocitoma. Se han descrito numerosas mutaciones activadoras en el protooncogén *RET* en personas con MEN de tipo 2A.

La MEN de tipo 2B también es un trastorno autosómico dominante que representa alrededor de un 5% de todos los casos de MEN tipo 2. El fenotipo engloba feocromocitoma en el 50% (normalmente bilateral), carcinoma medular de tiroides agresivo en el 100%, neuromas mucosos (que suelen afectar a la lengua, los labios y los párpados) en la mayoría de los pacientes, engrosamiento de los nervios corneales, ganglioneuromatosis intestinal y hábito marfanoide. Los tumores asociados a la MEN de tipo 2B se deben a mutaciones en el dominio intracelular de la proteína *RET*, como se describe con detalle en el capítulo 218.

Enfermedad de von Hippel-Lindau

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por feocromocitoma (con frecuencia, bilateral), paraganglioma (de la base del cráneo, mediastínico, abdominal, pélvico), hemangioblastoma (del cerebelo, la médula espinal o el tronco del encéfalo), angioma retiniano, carcinoma renal de células claras, tumor neuroendocrino pancreático, tumor del saco endolinfático del oído medio, cistoadenoma seroso del páncreas y cistoadenoma papilar del epidídimo y del ligamento ancho.⁵ El feocromocitoma se describe en el 10-20% de los pacientes con enfermedad de VHL. Casi el 100% de los pacientes presentan una mutación génica identificada en el gen supresor tumoral *VHL*.⁶ Parece que algunas mutaciones de aminoácido se asocian con una forma de enfermedad de VHL que cursa «solo con feocromocitoma».

Neurofibromatosis

La neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por neurofibromas, múltiples manchas café con leche, efélides axilares e inguinales, hamartomas del iris (nódulos de Lisch), anomalías óseas, gliomas del sistema nervioso central, feocromocitoma y paraganglioma, macrocefalia y déficits cognitivos. La expresión de cada una de estas alteraciones es variable. Alrededor del 3% de los pacientes con NF1 desarrolla tumores secretores de catecolaminas. En estos pacientes, el tumor suele ser un feocromocitoma suprarrenal benigno solitario, a veces un feocromocitoma suprarrenal bilateral y en raras ocasiones un paraganglioma abdominal.⁷ El trastorno está causado por mutaciones inactivadoras del gen *NF1* (gen supresor tumoral *NF1*).

Paraganglioma familiar

El paraganglioma familiar es un trastorno autosómico dominante caracterizado por paragangliomas que se localizan en la base del cráneo y el cuello, tórax, abdomen y pelvis. La mayoría de los casos de paraganglioma familiar se deben a mutaciones de los genes (*SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2* y *SDHA*) de las subunidades de la succinato deshidrogenasa (SDH; succinato:ubiquinona oxidoreductasa), que componen porciones del complejo mitocondrial II. En los pacientes con mutaciones del gen *SDHD*, la penetrancia depende del progenitor de origen de la mutación. Por tanto, la enfermedad no se manifiesta cuando la mutación se hereda de la madre, pero es muy penetrante cuando se hereda del padre. Este fenómeno se denomina impronta materna. Se precisan múltiples cofactores para la actividad normal del complejo SDH, como el dinucleótido de flavina-adenina (FAD) en la subunidad *SDH1*. El FAD se une de forma covalente a *SDH1*, y la delección del gen *SDHAF2* causa la pérdida completa de la unión al cofactor FAD (flavinación) de *SDH1*. Al igual que las familias con mutaciones del gen *SDHD*, las familias con mutaciones de *SDHAF2* también presentan impronta materna y paragangliomas parasimpáticos que suelen aparecer en la base del cráneo y el cuello. Los pacientes con mutaciones de *SDHB* tienen un mayor riesgo de paraganglioma maligno.

Pruebas genéticas

Desde 1990 se han descrito 15 genes distintos de susceptibilidad al feocromocitoma y el paraganglioma: *NF1*, *RET*, *VHL*, *SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, *EGLN1/PHD2*, *KIF1B*, *SDHAF2*, *IDH1*, *TMEM127*, *SDHA*, *MAX*, *HIF2A* y *FH*, que codifica la fumarato hidratasa.⁸

Debe plantearse la realización de pruebas genéticas si un paciente presenta uno o más de los siguientes criterios: paraganglioma, feocromocitomas suprarrenales bilaterales, feocromocitoma suprarrenal unilateral y antecedentes familiares de feocromocitoma o paraganglioma, feocromocitoma suprarrenal unilateral con inicio a una edad temprana (antes de los 45 años), o bien otros hallazgos clínicos sugestivos de uno de los trastornos sindrómicos que se han explicado anteriormente. Las pruebas genéticas pueden ser complejas, ya que la evaluación de un familiar tiene implicaciones para las personas relacionadas.^{9,10} Se recomienda el consejo genético para ayudar a que las familias comprendan las implicaciones de los resultados de las pruebas genéticas, para coordinar las pruebas en las personas con riesgo de padecer la enfermedad y para ayudar a las familias a afrontar las cuestiones psicosociales que puedan surgir antes, durante y después de la realización de las pruebas. Se puede consultar una lista de los laboratorios de diagnóstico de genética molecular autorizados en www.genetests.org

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tumores secretores de catecolaminas se producen con la misma frecuencia en mujeres y en hombres, sobre todo en la tercera, cuarta y quinta décadas de la vida. Estos tumores son infrecuentes en niños; cuando se detectan, pueden ser multifocales, extrasuprarrenales, metastásicos y pueden asociarse a un síndrome hereditario.¹¹ Cuando aparecen síntomas, se deben a los efectos farmacológicos de la concentración excesiva de catecolaminas circulantes (tabla 215-1). La hipertensión resultante puede ser mantenida (en alrededor de la mitad de los pacientes) o paroxística (en alrededor de un tercio de los pacientes). El resto de los pacientes tienen una presión arterial normal. Pueden producirse síntomas episódicos en forma de crisis o paroxismos, que

TABLA 215-1 SIGNOS Y SÍNTOMAS ASOCIADOS A TUMORES SECRETORES DE CATECOLAMINAS

RELACIONADOS CON LAS CRISIS

Ansiedad y miedo de muerte inminente
Diaforesis
Disnea
Dolor epigástrico y torácico
Cefalea
Hipertensión
Náuseas y vómitos
Palidez
Palpitación (latido hiperdinámico)
Temblor

CRÓNICOS

Frialdad de manos y pies
Insuficiencia cardíaca congestiva: miocardiopatía dilatada o hipertrófica
Estreñimiento (megacolon)
Diaforesis
Disnea
Síntomas que dependen de la secreción ectópica de hormonas (p. ej., CRH/ACTH, GHRH, PTH-RP, VIP)
Dolor epigástrico y torácico
Eritrocitosis
Fatiga
Fiebre
Retinopatía de grados II a IV
Cefalea
Hiperglucemia
Hipertensión
Livedo reticular
Hipotensión ortostática
Hematuria indolora (asociada a paraganglioma de la vejiga urinaria)
Palpitaciones (latido hiperdinámico)
Fenómeno de Raynaud
Temblor
Pérdida de peso

NO TÍPICO DE FEOCROMOCITOMA

Rubefacción

ACTH, corticotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; PTH-RP, péptido relacionado con la hormona paratiroidea; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo.

Modificado de Young WF Jr. Pheochromocytoma: 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab.* 1993;4:122-127.

pueden ser muy variables en su presentación, pero que suelen asociar latidos cardíacos hiperdinámicos, palidez, temblor, cefalea y diaforesis. La crisis puede empezar con una sensación de «rubor» en el tórax y disnea, seguida de un latido «hiperdinámico» en el tórax que suele progresar a cefalea punzante. La vasoconstricción periférica con una crisis produce sensación de frialdad de las manos y los pies, así como palidez facial. El aumento de la sensación de calor corporal y la diaforesis son síntomas frecuentes que se producen al final de la crisis. Las crisis pueden ser espontáneas o estar desencadenadas por cambios posturales, ansiedad, fármacos (p. ej., metoclopramida, inhibidores β -adrenérgicos, fármacos anestésicos, corticoesteroides), ejercicio o maniobras que aumentan la presión intraabdominal (p. ej., cambio de postura, levantamiento de peso, defecación, ejercicio, colonoscopia, embarazo, traumatismo). Aunque los tipos de crisis son muy variables, tienden a ser estereotípicas para cada paciente. Pueden producirse varias veces al día o solamente una vez al mes. La duración típica de una crisis de feocromocitoma es de 15-20 min, pero puede ser mucho más corta o incluso durar varias horas. El médico debe saber que la mayoría de los pacientes con crisis no presentan un feocromocitoma.

La hiperglucemia en ayunas y la diabetes mellitus están causadas en parte por la inhibición α -adrenérgica de la liberación de insulina. Algunas de las hormonas cosegregadas que pueden dominar la presentación clínica son: corticotropina (síndrome de Cushing), péptido relacionado con la hormona paratiroidea (hipercalcemia), vasopresina (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética), péptido intestinal vasoactivo (diarrea acuosa) y hormona liberadora de hormona del crecimiento (acromegalia) (v. tabla 215-1). La miocardiopatía y la insuficiencia cardíaca congestiva son las presentaciones sintomáticas causadas por el feocromocitoma que probablemente pasan más desapercibidas a los médicos. La miocardiopatía, tanto dilatada como hipertrofica, puede ser totalmente reversible con la resección del tumor. Algunos pacientes con feocromocitoma pueden estar asintomáticos a pesar de los altos niveles circulantes de catecolaminas, lo que refleja probablemente la desensibilización de los receptores adrenérgicos relacionada con la estimulación crónica.

Los feocromocitomas sintomáticos se localizan en las glándulas suprarrenales y tienen un diámetro medio de 4,5 cm (fig. 215-2). Los paragangliomas se encuentran donde hay tejido cromafín: a lo largo de la cadena simpática paraaórtica, dentro de los órganos de Zuckerkandl (en el origen de la arteria mesentérica inferior), en la pared de la vejiga urinaria y a lo largo de la cadena simpática cervical o mediastínica. Los paragangliomas de la base del cráneo y la región cervical (p. ej., tumores de los cuerpos carotídeos, tumores glómicos, quimiodectomas) suelen originarse en tejido parasimpático y no suelen segregar un exceso de catecolaminas y metanefrinas, mientras que los paragangliomas del mediastino, abdomen y pelvis suelen originarse en el tejido cromafín simpático y es frecuente que segreguen un exceso de catecolaminas y metanefrinas.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Muchos trastornos pueden causar síntomas y signos que obligan al médico a realizar pruebas para descartar un feocromocitoma. Estos trastornos afectan a numerosos aparatos y engloban trastornos endocrinos (p. ej., hipogonadismo primario), cardiovasculares



FIGURA 215-2. Imagen de tomografía computarizada abdominal con contraste de una estudiante de segundo año de Medicina de 32 años en la que se aprecia un feocromocitoma descubierto en el parto. Las metanefrinas plasmáticas fraccionadas eran patológicas: metanefrina, 0,19 nmol/l (normal, < 0,5 nmol/l) y normetanefrina, 28,6 nmol/l (normal, < 0,9 nmol/l). Los niveles en orina de 24 h fueron patológicos: nora-drenalina, 781 μ g (normal, < 170 μ g); adrenalina, 2,4 μ g (normal, < 35 μ g); dopamina, 197 μ g (normal, < 700 μ g); metanefrina, 117 μ g (normal, < 400 μ g); y normetanefrina, 8.760 μ g (normal, < 900 μ g). La imagen axial muestra una típica masa suprarrenal derecha de 5 cm, que se realiza de manera heterogénea, compatible con un feocromocitoma (flecha). Después del bloqueo α - y β -adrenérgico, se reseccó un feocromocitoma de 5,3 \times 5 \times 2 cm y 40 g mediante laparoscopia.

(p. ej., hipotensión ortostática idiopática), psicológicos (p. ej., trastorno de pánico), causas farmacológicas (p. ej., interrupción del tratamiento con inhibidores adrenérgicos), trastornos neurológicos (p. ej., síndrome de taquicardia ortostática postural) y afecciones diversas (p. ej., mastocitosis). De hecho, la mayoría de los pacientes evaluados por un feocromocitoma no lo presentan. Además, las catecolaminas y metanefrinas fraccionadas pueden estar aumentadas en diversas situaciones clínicas: interrupción del consumo de fármacos o drogas (p. ej., clonidina, alcohol), cualquier enfermedad aguda (p. ej., hemorragia subaracnoidea, migrañas, preeclampsia) y la administración de muchas drogas y fármacos (p. ej., antidepresivos tricíclicos, levodopa, cocaína, fenciclidina, dietilamida del ácido lisérgico, anfetaminas, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropranolamina, isoproterenol) (tabla 215-2).

Debe sospecharse la presencia de un feocromocitoma en los pacientes que tengan uno o más de los siguientes criterios: crisis hiperadrenérgicas (p. ej., episodios autolimitados de palpitaciones no relacionadas con el ejercicio, diaforesis, cefalea, temblor o palidez); hipertensión refractaria; un síndrome familiar que predisponga al desarrollo de tumores secretores de catecolaminas (p. ej., MEN 2, NF1, enfermedad de VHL); antecedentes familiares de feocromocitoma o antecedentes de resección de un feocromocitoma e historia actual de hipertensión recidivante o crisis hipertensivas; una masa suprarrenal descubierta de forma casual con una mayor atenuación precontraste en la TC de más de 20 unidades Hounsfield (HU); hipertensión y diabetes; respuesta vasopresora durante la anestesia, la cirugía o una angiografía; inicio de la hipertensión a una edad temprana (p. ej., antes de los 20 años); y miocardiopatía dilatada idiopática.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico debe confirmarse en un análisis de la bioquímica por el aumento de las concentraciones plasmáticas de metanefrinas fraccionadas o de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en la orina de 24 h (fig. 215-3). En la actualidad, la mayoría de los laboratorios miden las catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina) y metanefrinas (metanefrina y normetanefrina) fraccionadas mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con detección electroquímica o espectroscopia de masas en tándem.^{12,13} Estas técnicas evitan los problemas asociados con el análisis fluorométrico (p. ej., resultados falsos positivos causados por α -metildopa, labetalol, sotalol y contrastes radiológicos). Uno de los métodos de detección más fiables para identificar los tumores secretores de catecolaminas es la medición de las metanefrinas y catecolaminas fraccionadas en la orina de 24 h (sensibilidad, 98%; especificidad, 98%). Si la sospecha clínica es alta, también deben medirse las metanefrinas plasmáticas fraccionadas. Algunos grupos han recomendado que se midan las metanefrinas plasmáticas fraccionadas como prueba de primera línea para detectar feocromocitomas; el valor predictivo de un resultado negativo de la prueba es sumamente alto y el hallazgo de niveles normales de metanefrinas plasmáticas fraccionadas excluye la presencia de feocromocitoma, excepto en pacientes con enfermedad preclínica temprana y en aquellos con neoplasias que solo segregan dopamina. La prueba plasmática también es atractiva por su sencillez. Aunque la medición de las metanefrinas plasmáticas fraccionadas tiene una sensibilidad del 96-100%, la especificidad es solo del 85-89% y disminuye hasta el 77% en pacientes mayores de 60 años. Se estima que el 97% de los pacientes con hipertensión vistos en un centro de atención terciaria que presentan una medición anómala de las metanefrinas plasmáticas fraccionadas no tienen un feocromocitoma. Esta tasa elevada de resultados falsos positivos provoca un gasto sanitario excesivo debido a la realización posterior de pruebas de imagen, así como de cirugía que pueden no ser adecuadas. Por ello, las metanefrinas plasmáticas fraccionadas no tienen la especificidad necesaria para recomendarse como prueba de

TABLA 215-2 MEDICAMENTOS QUE PUEDEN AUMENTAR LAS CONCENTRACIONES DE CATECOLAMINAS Y METANEFRINAS

Antidepresivos tricíclicos (incluida la ciclobenzaprina)
Levodopa
Fármacos que contienen agonistas de los receptores adrenérgicos (p. ej., descongestionantes)
Anfetaminas
Buspirona y antipsicóticos
Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO)
Proclorperacina
Reserpina
Inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (IRSN)
Interrupción del tratamiento con clonidina y otros fármacos
Etanol

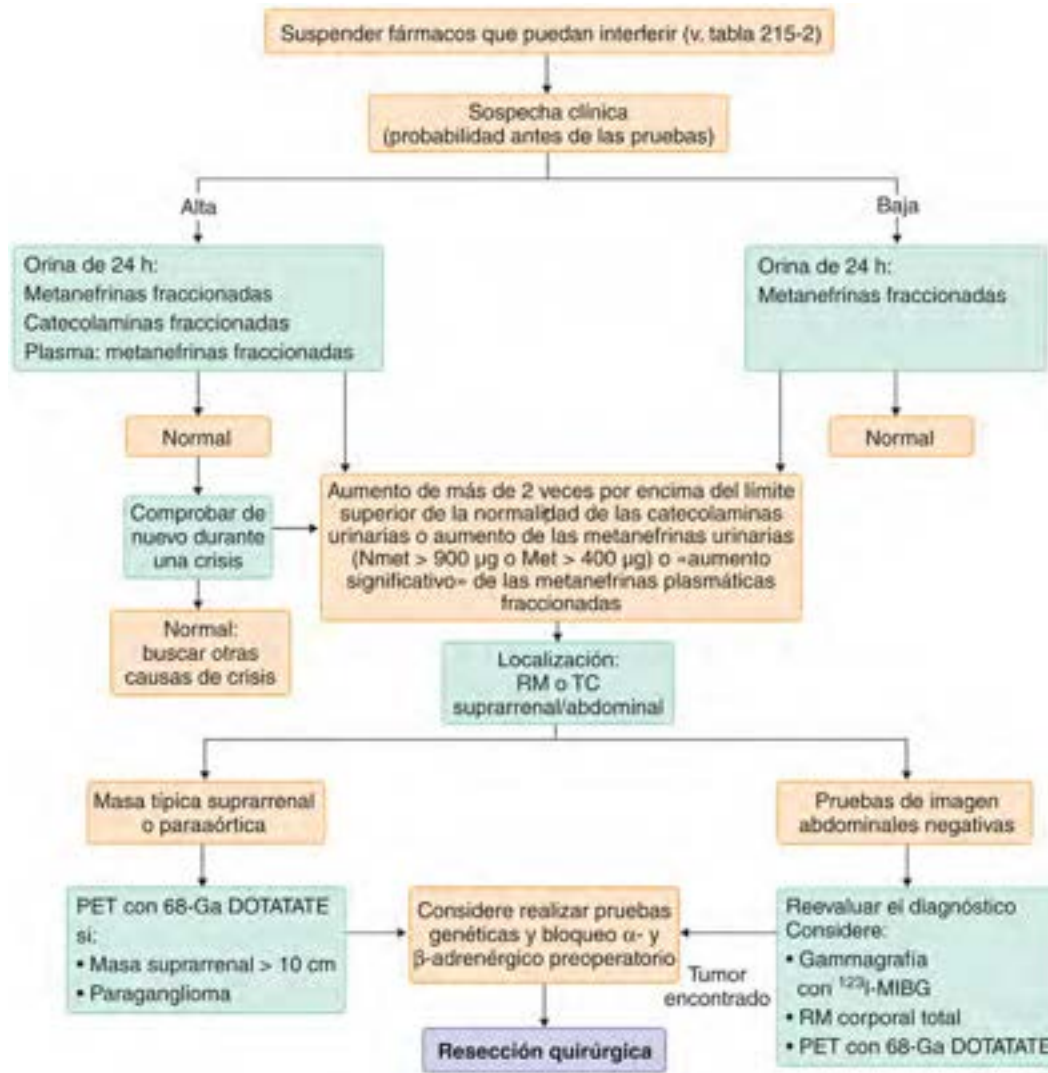


FIGURA 215-3. Evaluación y tratamiento de los tumores secretores de catecolaminas. La sospecha clínica está desencadenada por los siguientes criterios: síntomas paroxísticos (sobre todo hipertensión); hipertensión intermitente, anómalamente lábil o refractaria al tratamiento; antecedentes familiares de feocromocitoma o enfermedades asociadas; o detección accidental de una masa suprarrenal. Los detalles se explican en el texto. Ga-68 DOTATATE, galio 68 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-ácido tetraacético (DOTA)-octreotato; ^{123}I -MIBG, ^{123}I -metayodobencilguanidina; Met, metanefrinas; Nmet, normetanefrinas; PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada. (Modificado de Young WF Jr. Pheochromocytoma: 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab.* 1993;4:122.)

primera línea; esta medición se reserva para los casos en los que el índice de sospecha es alto. Sin embargo, la medición de la concentración plasmática de las metanefrinas fraccionadas es un buen análisis de primera línea para los niños, en los que es difícil obtener una muestra completa de orina de 24 h.

El índice de sospecha de feocromocitoma debe ser alto (v. fig. 215-3) en los pacientes con las situaciones clínicas descritas con anterioridad y en los pacientes en quienes se ha descubierto de forma accidental una masa suprarrenal con características concordantes con un feocromocitoma en las pruebas de imagen. Estas consisten en un aumento de atenuación precontraste en la tomografía computarizada (TC) (p. ej., > 10 HU), captación intensa del contraste intravenoso en la TC, con lavado lento del mismo, alta intensidad de señal en la resonancia magnética (RM) ponderada en T2, cambios quísticos y hemorrágicos, bilateralidad y gran tamaño (> 4 cm) (v. más adelante).

Aunque se prefiere que los pacientes no reciban medicación durante la evaluación diagnóstica, puede continuarse el tratamiento con la mayoría de los fármacos. Los antidepresivos tricíclicos interfieren con mayor frecuencia en la interpretación de los niveles de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas. Para que el cribado de los tumores secretores de catecolaminas sea eficaz, el tratamiento con antidepresivos tricíclicos y otros fármacos psicoactivos descritos en la tabla 215-2 debe disminuirse e interrumpirse al menos 2 semanas antes de cualquier valoración hormonal. Además, la secreción de catecolaminas puede aumentar normalmente en situaciones de estrés físico o de enfermedad (p. ej., accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, apnea obstructiva del sueño). Por tanto, en todos los casos deben valorarse las circunstancias clínicas en las que se miden las catecolaminas y metanefrinas.

Pruebas de imagen

No se deben iniciar los estudios de localización hasta que las pruebas bioquímicas hayan confirmado el diagnóstico de tumor secretor de catecolaminas (v. fig. 215-3). Las técnicas de imagen asistidas por ordenador de las glándulas suprarrenales y del abdomen con RM o TC deben ser la primera prueba de localización (sensibilidad > 95%, especificidad > 65%). Alrededor del 85% de estos tumores se localizan en las glándulas suprarrenales y el 95% en el abdomen. Si los resultados de las pruebas de imagen del abdomen son normales, está indicada la localización con una tomografía por emisión de positrones (PET) con galio 68 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-ácido tetraacético (DOTA)-octreotato (68-Ga DOTATATE) (v. fig. 215-3). La PET-TC con Ga-68 DOTATATE presenta una tasa de detección de las lesiones del 96-98% y es superior a la gammagrafía con ^{123}I metayodobencilguanidina (^{123}I -MIBG).¹⁴⁻¹⁶ Si en la TC o la RM se encuentra un feocromocitoma suprarrenal unilateral típico (< 10 cm), es innecesaria una PET-TC con Ga-68 DOTATATE o una MIBG. Si el feocromocitoma suprarrenal mide más de 10 cm de diámetro o si se identifica un paraganglioma en la TC o la RM, está indicada una PET-TC con Ga-68 DOTATATE o una gammagrafía con ^{123}I -MIBG, porque es mayor el riesgo de malignidad y de que haya más paragangliomas. La PET con Ga-68 DOTATATE y la PET con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa son excelentes modalidades de imagen para detectar las metástasis.

Otros procedimientos de localización que también pueden usarse, pero que no suelen solicitarse son las pruebas de imagen asistidas por ordenador del tórax, base del cráneo y cuello (v. fig. 215-3). Debido a los notables gradientes que existen entre las glándulas suprarrenales en los pacientes sin feocromocitoma, no es útil tomar una muestra de sangre venosa suprarrenal para medir la concentración de catecolaminas en la investigación de un feocromocitoma suprarrenal.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento médico

Está indicado utilizar algún tipo de preparación farmacológica preoperatoria en todos los pacientes con neoplasias secretoras de catecolaminas. Sin embargo, ningún ensayo controlado y aleatorizado ha comparado las diferentes alternativas. El bloqueo combinado α - y β -adrenérgico es una alternativa para controlar la presión arterial y prevenir las crisis hipertensivas intraoperatorias. El bloqueo α -adrenérgico debe comenzarse 7-10 días antes de la operación para normalizar la presión arterial y expandir el volumen sanguíneo contraído. En los pacientes con infarto miocárdico reciente, miocardiopatía por catecolaminas y vasculitis inducida por catecolaminas está indicada una mayor duración del bloqueo α -adrenérgico preoperatorio. Debe controlarse la presión arterial con el paciente en sedestación y bipedestación dos veces al día. La presión arterial debe ser inferior a 120/80 mmHg (en sedestación), con una presión arterial sistólica superior a 90 mmHg (en bipedestación); ambos objetivos pueden modificarse en función de la edad del paciente y de las enfermedades concurrentes. En el segundo o tercer día del bloqueo α -adrenérgico, los pacientes deben comenzar una dieta con gran contenido en sodio (≥ 5.000 mg diarios) debido a la contracción del volumen inducida por las catecolaminas y al ortostatismo asociado con el bloqueo α -adrenérgico. Este grado de expansión del volumen puede estar contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal. Una vez que se ha conseguido un bloqueo α -adrenérgico adecuado, se inicia el bloqueo β -adrenérgico si la frecuencia cardíaca media es mayor a 80 latidos/min.

La fenoxibenzamina es el fármaco de elección para el control preoperatorio de la presión arterial y la arritmia.¹⁷ Es un fármaco que bloquea los receptores α -adrenérgicos de manera irreversible, inespecífica y de larga duración. La dosis inicial es de 10 mg una o dos veces al día y la dosis se aumenta 10-20 mg en dosis divididas cada 2-3 días según sea necesario para el control de la presión arterial y de las crisis. La dosis final de fenoxibenzamina suele ser de 20-100 mg/día. En comparación, el bloqueante α -adrenérgico más selectivo, doxazosina, parece producir una hipotensión intraoperatoria más pasajera durante la cirugía y una mayor necesidad de apoyo postoperatorio de la presión arterial.¹⁸

El antagonista β -adrenérgico solo debe administrarse una vez que el bloqueo α -adrenérgico sea eficaz, ya que solo con el bloqueo β -adrenérgico la hipertensión puede ser más grave por la estimulación α -adrenérgica sin oposición. El bloqueo β -adrenérgico preoperatorio está indicado para controlar la taquicardia asociada tanto con las concentraciones altas de catecolaminas circulantes como con el bloqueo α -adrenérgico. El médico debe ser cauteloso con los pacientes asmáticos o con insuficiencia cardíaca. El exceso crónico de catecolaminas puede producir una miocardiopatía que puede manifestarse al iniciar el bloqueo β -adrenérgico y causar un edema pulmonar agudo.¹⁹ Por tanto, cuando se administre el bloqueante β -adrenérgico, debe utilizarse con cuidado y en dosis bajas. Otros fármacos que pueden utilizarse para preparar al paciente para la cirugía del feocromocitoma son la α -metil-*p*-tirosina (metirosina) y los antagonistas del calcio. A pesar del tratamiento, los pacientes normotensos con feocromocitomas presentan una inestabilidad hemodinámica perioperatoria más o menos comparable a la de los pacientes hipertensos con feocromocitoma, y ambos difieren notablemente de los pacientes sin feocromocitoma sometidos a cirugía suprarrenal.²⁰ Las crisis hipertensivas agudas pueden producirse antes de la operación o durante esta y deben tratarse con nitroprusiato sódico, fentolamina o nicardipino por vía intravenosa.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección del feocromocitoma es la resección quirúrgica completa. Las tasas de supervivencia quirúrgica son del 98-100% y dependen mucho del equipo compuesto por el endocrinólogo, el cirujano endocrino y el anestesiólogo. Una preparación farmacológica preoperatoria cuidadosa es fundamental para el éxito del tratamiento. La mayoría de los tumores secretores de catecolaminas son benignos y pueden extirparse por completo. La escisión tumoral suele curar la hipertensión.

El abordaje laparoscópico de la glándula suprarrenal es la técnica de elección para un feocromocitoma intrasuprarrenal solitario menor de 8 cm de diámetro. La experiencia y los conocimientos quirúrgicos resultan clave para evitar la rotura intraoperatoria de la cápsula tumoral. La adrenalectomía laparoscópica para los feocromocitomas debe convertirse en una adrenalectomía abierta en caso de disección difícil, invasión, adherencias o falta de experiencia del cirujano. El abordaje abdominal por la línea media anterior está indicado en paragangliomas abdominales. Los paragangliomas del cuello, el tórax y la vejiga urinaria requieren abordajes especializados.

Tratamiento de las complicaciones

Puede aparecer hipotensión durante la cirugía y después de la resección quirúrgica del feocromocitoma, y debe tratarse con líquidos y coloides, y después

con fármacos vasopresores por vía intravenosa si fuera necesario. La hipotensión postoperatoria es menos frecuente en los pacientes que han recibido un tratamiento preoperatorio adecuado mediante bloqueo α -adrenérgico y expansión del volumen. Si se manipularon ambas glándulas suprarrenales durante la cirugía, la insuficiencia suprarrenal debe considerarse una causa posible de hipotensión postoperatoria. Dado que puede producirse hipoglucemia en el postoperatorio inmediato, debe controlarse la glucemia y administrarse líquidos por vía intravenosa que contengan un 5% de glucosa.

Alrededor de 1-2 semanas después de la cirugía, deben medirse los niveles de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en una muestra de orina de 24 h. Si los niveles son normales, debe considerarse que la resección del feocromocitoma ha sido completa. La persistencia de unos niveles postoperatorios aumentados es compatible con la existencia de tumor residual debido a una segunda lesión primaria o a metástasis ocultas.

Seguimiento

La excreción de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en la orina de 24 h o en el plasma debería comprobarse anualmente durante toda la vida. Las pruebas bioquímicas anuales valoran la presencia de enfermedad metastásica, de recidiva tumoral en el lecho suprarrenal o la aparición tardía de múltiples tumores primarios. No es necesario realizar un seguimiento con TC o RM a menos que los niveles de metanefrinas o catecolaminas aumenten o que el tumor original se asociara con un exceso mínimo o ausente de catecolaminas o metanefrinas.

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA METASTÁSICOS

La distinción entre tumores secretores de catecolaminas benignos y malignos resulta difícil de establecer solo por sus características clínicas, bioquímicas o histopatológicas; por lo tanto, el diagnóstico de malignidad se basa en la documentación de metástasis (p. ej., en ganglios linfáticos, huesos, pulmones o hígado). Las metástasis aparecen en una mediana de 5,5 años (intervalo, 0,3-53,4 años) desde el diagnóstico inicial.²¹ La mediana de las supervivencias general y específica de la enfermedad es de 24,6 y 33,7 años, respectivamente. Sin embargo, el 13% de los pacientes mueren en los 5 años posteriores al diagnóstico y la supervivencia más corta se correlaciona con el sexo masculino, la edad avanzada en el momento de la detección del tumor primario, las metástasis sincrónicas, el tamaño más grande del tumor primario, la dopamina elevada y la no extirpación del tumor primario. El médico debe valorar en primer lugar el ritmo del tumor maligno y establecer el nivel del tratamiento según la agresividad del comportamiento del tumor. Está indicada una estrategia multidisciplinaria individualizada para controlar los síntomas dependientes de las catecolaminas, los efectos de masa local y la carga general del tumor.

FEOCROMOCITOMA DURANTE EL EMBARAZO

El feocromocitoma durante el embarazo puede causar el fallecimiento tanto del feto como de la madre. El procedimiento de diagnóstico bioquímico es el mismo que para las pacientes no embarazadas. La RM sin gadolinio es la prueba de imagen preferida. La gammagrafía con ¹²³I-MIBG y la PET-TC con Ga-68 DOTATATE están contraindicadas. El tratamiento de las crisis hipertensivas es el mismo que para las pacientes no embarazadas, excepto por el uso de nitroprusiato, que debe evitarse. Aunque existe controversia sobre el tratamiento más apropiado, los feocromocitomas suprarrenales deben researse con rapidez tras el bloqueo α - o β -adrenérgico, si el diagnóstico se realiza durante los primeros dos trimestres del embarazo.²² La preparación preoperatoria es la misma que en mujeres no embarazadas. Si la paciente se encuentra en el tercer trimestre del embarazo, se recomienda una operación para una cesárea y extirpación del feocromocitoma suprarrenal al mismo tiempo. Debe evitarse el parto espontáneo. El tratamiento de los paragangliomas secretores de catecolaminas durante el embarazo puede requerir una modificación de estas directrices, en función de la localización del tumor.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

DIABETES MELLITUS

JILL P. CRANDALL Y HARRY SHAMOON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La diabetes mellitus es un trastorno crónico caracterizado por una regulación metabólica anómala y por el riesgo de complicaciones vasculares y neuropáticas. La diabetes comprende un conjunto de trastornos heterogéneos, que se caracterizan todos por el aumento de las concentraciones de glucosa en la sangre; sin embargo, los estudios moleculares y genéticos han sugerido que posiblemente en este grupo se incluyan muchas subcategorías, cada una de las cuales necesita unas medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento ajustadas. Según el contexto en el que se presenta el paciente, la diabetes puede ser un proceso agudo con riesgo vital, un trastorno asociado a la gestación o un cuadro crónico de evolución gradual con riesgo de complicaciones secundarias, que pueden acabar siendo más debilitantes que la propia hiperglucemia. Otros factores convierten a la diabetes en un reto clínico poco habitual, como es la necesidad de participación activa de los pacientes en su tratamiento, la variabilidad de las presentaciones en función de la edad, y la clínica inestable y evolutiva. Dado que la gravedad de los defectos metabólicos de base no es estática, el tratamiento de la diabetes siempre exige cambios según el estadio de la enfermedad. Estos patrones evolutivos se superponen sobre el fenotipo en el momento de presentación y dependen de una serie de factores del paciente, como la edad, el sexo, la raza y la situación social, entre otros.

Actualmente está establecido que las complicaciones vasculares y neuropáticas de la diabetes se deben a un tratamiento imperfecto de las alteraciones metabólicas, definidas principalmente por la hiperglucemia. También existe evidencia de que los factores genéticos pueden predisponer o proteger a los pacientes de los efectos negativos de la hiperglucemia. Independientemente del subtipo concreto de diabetes, todos comparten cierto grado de deficiencia de insulina. Esta puede ser absoluta en la diabetes de tipo 1 o relativa con presencia de una resistencia a la insulina asociada, como en la diabetes de tipo 2. La deficiencia de insulina es la principal responsable del trastorno en la homeostasis de los combustibles del organismo, mientras que la hiperglucemia juega el papel clave en las complicaciones ocasionadas por la enfermedad. Durante los últimos 40 años se han logrado grandes avances en el conocimiento de la diabetes y se han conseguido mejoras en las herramientas diagnósticas y terapéuticas.

DEFINICIONES

A pesar de la heterogeneidad de los fenotipos, se puede clasificar en general a la diabetes en dos subgrupos principales: la de tipo 1 (llamada antes de inicio juvenil o dependiente de insulina) y la de tipo 2 (llamada antes de inicio en la edad adulta o no dependiente de insulina). La [tabla 216-1](#) resume las principales características clínicas de estos dos tipos, que se comentan en detalle en los correspondientes apartados.

Además de estas dos grandes categorías, la diabetes puede asociarse a otros trastornos, al uso de determinados fármacos o, con poca frecuencia, ser consecuencia de una mutación genética específica, como ocurre en la diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY).

TABLA 216-1 CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

	TIPO 1	TIPO 2
Edad de aparición	Infancia o adulto joven, aunque se puede manifestar a cualquier edad	Mediana edad o ancianos, pero puede aparecer en niños y adolescentes obesos
Antecedentes familiares/factores genéticos	Riesgo genético definido, pero la mayor parte de los casos, esporádicos	Importante componente genético, poligénico en la mayoría de los casos
Desencadenantes ambientales	Desconocidos en gran medida	Obesidad, sedentarismo
Necesidad de tratamiento con insulina	Universal	Variable
Frecuencia entre los pacientes diabéticos	5-10%	≈90%
Trastornos asociados	Autoinmunidad, sobre todo tiroidea, otros trastornos endocrinos	Hipertensión, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome del ovario poliquístico

DIABETES ASOCIADA A OTROS TRASTORNOS O SÍNDROMES

La diabetes puede aparecer como parte de varios síndromes hereditarios, entre otros los síndromes de Turner, Klinefelter, Prader-Willi, Down y Wolfram. Los defectos metabólicos y genéticos implicados son heterogéneos, aunque en general se deben a alteraciones en la función de las células β . La obesidad (y la consiguiente resistencia a la insulina) asociada a muchos de estos síndromes también participa. Las enfermedades del páncreas exocrino, como la pancreatitis, el cáncer de páncreas, la hemocromatosis y la fibrosis quística, también pueden asociarse a un trastorno de la función endocrina pancreática, con desarrollo de una diabetes por deficiencia de insulina. Varias endocrinopatías asociadas a resistencia a la insulina, como la acromegalia, el síndrome de Cushing y el feocromocitoma, pueden condicionar un trastorno de la tolerancia a la glucosa o una diabetes franca en los pacientes predispuestos. Las infecciones virales, como la rubéola congénita y el citomegalovirus, pueden producir diabetes por destrucción de las células β . Por último, la hiperglucemia puede asociarse al uso de algunos fármacos, entre otros los que empeoran la resistencia a la insulina (glucocorticoides, ácido nicotínico, diuréticos tiazídicos) y los que alteran la función de las células β (pentamidina, diazóxido, interferón γ).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES

La diabetes se diagnostica cuando existe uno de diversos criterios, entre los que se incluyen una concentración de glucosa plasmática en ayunas, la concentración de glucosa plasmática tras una sobrecarga convencional de 75 g de glucosa oral (prueba de tolerancia a la glucosa oral) y el porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) ([tabla 216-2](#)). En la mayor parte de los casos, los resultados anómalos obligan a realizar una prueba de confirmación, aunque es posible diagnosticar la diabetes en presencia de una hiperglucemia indudable (concentración de glucosa plasmática medida al azar > 200 mg/dl) en presencia de síntomas típicos de poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

Dado que las concentraciones de glucosa plasmática se distribuyen en un continuo, la selección de un umbral diagnóstico específico es en cierto modo arbitraria. Los criterios actuales se basan en la presencia de una concentración de glucosa plasmática o HbA_{1c} por encima de la cual se produce un aumento perceptible del riesgo de complicaciones microvasculares específicas de la diabetes (p. ej., retinopatía). En situaciones que cursan con alteraciones del recambio de los eritrocitos y en determinadas hemoglobinopatías, puede que la HbA_{1c} no refleje de forma exacta las concentraciones medias de glucosa plasmática (v. comentario posterior sobre hemoglobina glucosilada), y se debería emplear una determinación directa de la glucosa. Existen unos criterios específicos de glucosa para diagnosticar la diabetes gestacional (v. comentario posterior sobre diabetes gestacional en «Manifestaciones clínicas» de la diabetes de tipo 2).

Se han definido también una serie de estados de alteración de la regulación de la glucosa, que no cumplen los criterios de diabetes (concentración de glucosa en ayunas de 100-125 mg/dl; concentración de glucosa a las 2 h de 140-199 mg/dl, o concentración de HbA_{1c} del 5,7-6,4%). Los pacientes de estas categorías tienen un mayor riesgo de diabetes, aunque no todos progresan y algunos pueden recuperar una regulación normal de la glucosa. Los trastornos de la tolerancia a la glucosa (concentración de glucosa tras la prueba de tolerancia a la glucosa oral de 2 h de 140-199 mg/dl) también se han asociado a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica, que puede ser independiente del futuro desarrollo de una diabetes.

Hemoglobina glucosilada

Las determinaciones de hemoglobina glucosilada se usan en clínica desde la década de los ochenta para valorar el control de la glucosa en los pacientes diabéticos y, de forma más reciente, se emplean también para diagnosticar los estados de diabetes y prediabetes. La hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) se forma por la glucosilación no enzimática de la hemoglobina y su porcentaje refleja la exposición de la molécula de hemoglobina A a la glucosa durante la vida de los eritrocitos circulantes (alrededor de 120 días). Por tanto, la concentración de HbA_{1c} presenta una relación predecible (no lineal) con las concentraciones medias de glucosa plasmática durante los 3-4 meses previos, aunque

TABLA 216-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES

	ALTERACIÓN		
	NORMAL	(PREDIABETES)	DIABETES
Concentración de glucosa en ayunas (mg/dl)	< 100	100-125	≥ 126
Concentración de glucosa a las 2 h de la PTGO (mg/dl)	< 140	140-199	≥ 200
HbA_{1c} (%)	$< 5,7$	5,7-6,4	$\geq 6,5$

PTGO, prueba de tolerancia a la glucosa oral.

Modificado de American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S13-S27.

una exposición más reciente a la glucosa (4 semanas previas) contribuye relativamente más a la glucosilación. La relación entre las concentraciones de HbA_{1c} y medias de glucosa se basó inicialmente en los datos obtenidos en el ensayo clínico Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y se ha actualizado recientemente en función de los datos obtenidos en estudios que realizan una monitorización continua de la glucosa en pacientes ambulatorios, tanto diabéticos como no diabéticos (tabla 216-3).

Aunque se emplean distintos tipos de ensayos (p. ej., cromatografía de afinidad, inmunoanálisis) para medir la HbA_{1c}, la mayor parte de los métodos se han adaptado a un estándar común y en general es posible emplear de forma intercambiable los resultados obtenidos en distintos laboratorios. La concentración de HbA_{1c} viene condicionada por una serie de factores, como los procesos que alteran la supervivencia de los eritrocitos (p. ej., anemia hemolítica) o que provocan interferencias en una prueba específica. En estos casos, la determinación de la fructosamina (una proteína sérica glucosilada) o de la albúmina glucosilada, que reflejan las concentraciones medias de glucosa durante las 2-3 semanas previas, puede permitir una valoración más precisa de las concentraciones de glucosa reciente. Sin embargo, estas pruebas no están bien estandarizadas y la relación con las concentraciones medias de glucosa plasmática están peor establecidas.

BIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES

La figura 216-1 resume los efectos de la deficiencia de insulina sobre el metabolismo energético del organismo.

Dado el predominante papel de la insulina en el metabolismo de los hidratos de carbono, no resulta sorprendente que su disponibilidad y eficacia influyan en todos

TABLA 216-3 RELACIÓN ENTRE HbA_{1c} Y CONCENTRACIONES MEDIAS ESTIMADAS DE GLUCOSA DURANTE LOS 3 MESES PREVIOS

HbA _{1c} (%)	CONCENTRACIÓN MEDIA ESTIMADA DE GLUCOSA	
	mg/dl	mmol/l
5	97	5,4
6	126	7
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

Tomado de Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31:1473-1478.

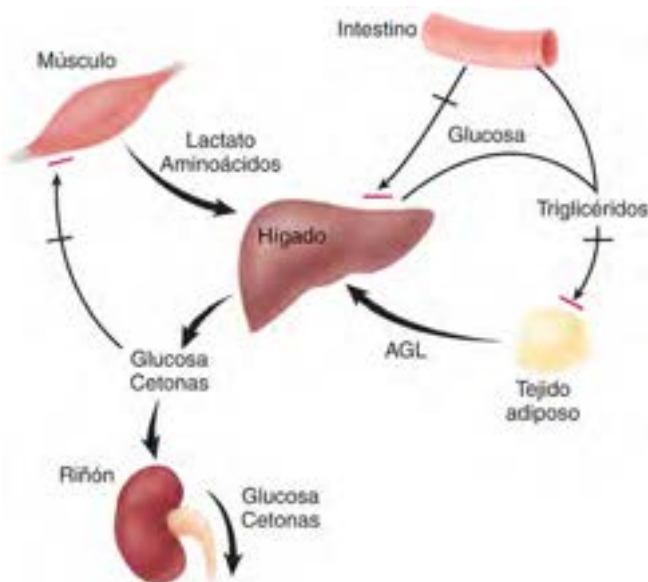


FIGURA 216-1. Efectos de la deficiencia de insulina sobre el metabolismo de los combustibles corporales. La falta de insulina determina la movilización de sustratos para la gluconeogénesis y la cetogénesis a partir del tejido muscular y adiposo, la producción acelerada de glucosa y cetonas en el hígado, y el trastorno en la eliminación de los combustibles exógenos y endógenos por parte de los tejidos que responden a la insulina. Los resultados netos son hiperglucemia e hiperketonemia importantes, que superan los mecanismos de eliminación renal. AGI, ácidos grasos libres.

los tipos de diabetes. Sin embargo, dado que otros muchos factores diabéticos pueden estar operativos y existe interdependencia entre los mecanismos homeostáticos, resulta virtualmente imposible determinar la participación individual de cada uno en un paciente determinado.

La fisiología normal de la insulina se organiza en una dinámica compleja que implica a los combustibles metabólicos, los neurotransmisores y otras hormonas. La insulina se sintetiza como proinsulina en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso de las células β de los islotes pancreáticos y posteriormente se convierte en proinsulina, que se transporta al aparato de Golgi, donde se empaqueta en gránulos de secreción. La proinsulina se rompe en cantidades equimolares de insulina y un segmento de conexión (péptido C) en los gránulos de secreción. La estimulación de la secreción de insulina determina la liberación de cantidades equimolares de insulina y péptido C (junto con una pequeña cantidad de proinsulina) hacia la vena porta hepática. Un elevado porcentaje de la insulina se une a su receptor hepático y se metaboliza durante el «primer paso» hepático, pero el péptido C muestra mucha menos tendencia a sufrir metabolismo hepático y refleja mejor la secreción de insulina, aunque a nivel cuantitativo tiene una utilidad limitada para el diagnóstico clínico o el tratamiento de la diabetes.

El principal regulador de la secreción de insulina es la glucosa. La figura 216-2 refleja de forma esquemática el proceso de secreción de insulina por las células β . Estas células captan la glucosa a través del sistema de transportador de la glucosa GLUT2 y luego la fosforilan a glucosa-6-fosfato por una glucocinasa específica de los islotes. Por eso, la glucocinasa se puede considerar el «sensor de glucosa» de las células β ; las mutaciones de esta enzima pueden producir un síndrome de diabetes específico (MODY2), y existen pruebas de su implicación en las formas frecuentes de diabetes de tipo 2. La conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato condiciona un aumento secuencial del trifosfato de adenosina (ATP) intracelular, que determina el cierre de los canales de potasio dependientes de ATP (K_{ATP}) en la membrana de las células β , la despolarización de la membrana y la entrada de calcio, la migración de los gránulos de secreción de insulina hacia la membrana celular y su fusión con la misma y, por último, la liberación de insulina hacia el líquido extracelular. El canal K_{ATP} está constituido por el receptor de sulfonilurea 1 (SUR1) y una subunidad del canal de entrada de potasio, Kir6.2. Las mutaciones de los genes SUR1 o Kir6.2 condicionan la pérdida de actividad de K_{ATP} , y como consecuencia, se produce una despolarización de la célula, con liberación crónica de insulina y desarrollo de un síndrome llamado *hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia*. Las mutaciones de Kir6.2 y SUR1 se han descrito en pacientes con una diabetes mellitus neonatal permanente; el tratamiento con sulfonilurea puede normalizar la secreción de insulina en estos pacientes.

La magnitud de la respuesta secretora de insulina viene determinada por la concentración de glucosa en sangre y también por la velocidad y el modo de entrada de la misma. En comparación con la administración intravenosa de glucosa, las concentraciones más altas de insulina se consiguen cuando se toma glucosa oral, porque se produce una liberación simultánea de las incretinas de origen intestinal, como el péptido 1 parecido al glucagón (GLP-1) y el péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP), sustancias que aumentan ambas la secreción de insulina. De hecho, los fármacos que imitan o potencian el efecto de la incretina son útiles como tratamiento de la diabetes de tipo 2.

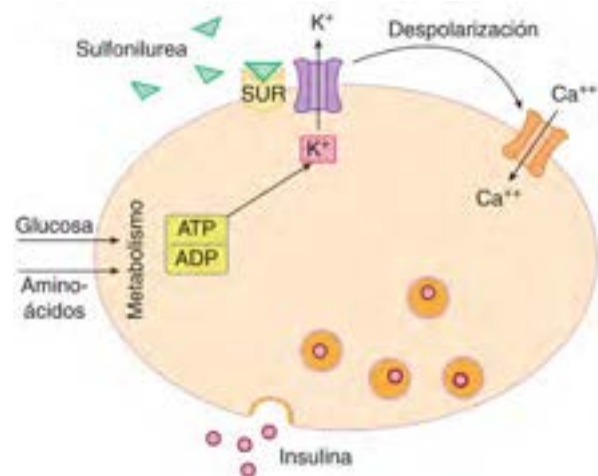


FIGURA 216-2. Regulación por los nutrientes de la secreción de insulina. La glucosa es captada por la célula β a través del transportador de glucosa GLUT2 y es metabolizada (inicialmente por fosforilación mediante la glucocinasa a glucosa-6-fosfato). De este modo aumenta el ATP intracelular (y el cociente ATP/ADP citoplásmico), con el consiguiente cierre de los canales de potasio dependientes de ATP, despolarización de la membrana y apertura de los canales de calcio regulados por voltaje. La entrada de calcio moviliza la fusión de los gránulos secretores de insulina con la membrana celular y la liberación de insulina al líquido extracelular. El receptor de sulfonilurea 1 (SUR1) es un componente del canal de potasio dependiente de ATP. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

TABLA 216-4 EFECTOS METABÓLICOS DE LA INSULINA

EFEECTO METABÓLICO	ESTIMULADO POR LA INSULINA	INHIBIDO POR LA INSULINA
Metabolismo de los hidratos de carbono	Transporte de glucosa Glucólisis Síntesis de glucógeno	Degradación de glucógeno Gluconeogénesis
Metabolismo de las proteínas	Transporte de aminoácidos Síntesis de proteínas	Degradación de proteínas
Metabolismo de los lípidos	Captación de triglicéridos Lipogénesis	Lipólisis Oxidación de los ácidos grasos

Los incrementos rápidos de la concentración de glucosa en sangre (p. ej., tras la administración intravenosa de la misma) producen un pico de secreción de insulina, que alcanza el máximo en unos pocos minutos y disminuye con rapidez (la denominada secreción de insulina de primera fase). Cuando la concentración de glucosa plasmática se eleva de forma más persistente, la secreción de insulina se mantiene (la llamada secreción de insulina de segunda fase). El indicador fisiopatológico más precoz del defecto de la función de las células β puede ser la pérdida de la secreción de primera fase de insulina, que antecede años a la reducción de la reserva de insulina secretora en magnitud suficiente como para producir una intolerancia franca a la glucosa o una diabetes.

Acción de la insulina

Las acciones de la insulina sobre sus principales órganos diana (músculo, grasa, hígado) tienen efectos complejos y coordinados sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos, que vienen mediados por su interacción con el receptor de la insulina. La transmisión de señales del receptor de la insulina a través del sustrato 1 del receptor de la insulina y la fosfatidilinositol 3 cinasa es una vía clave en el transporte de glucosa estimulado por la insulina, de forma notable mediante la estimulación de la translocación del transportador de la glucosa GLUT4 a la membrana celular. Esta vía también es responsable de los efectos vasodilatadores de la insulina (por aumento de la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial), lo que puede contribuir a la utilización de la glucosa mediante un aumento del aporte de nutrientes a los tejidos. Los defectos de estas vías de transmisión de señales intracelulares son una causa importante de alteración en la acción de la insulina o «resistencia a la insulina» (v. «Alteraciones en la acción de la insulina (resistencia a la insulina)» en el apartado «Biopatología» sobre la diabetes de tipo 2).

Las acciones globales de la insulina tienden a fomentar la captación y depósito de nutrientes en estado de saciedad y su liberación a partir de los depósitos corporales en ayunas, según resume la tabla 216-4.

En el período posprandial, el aumento de las concentraciones de glucosa estimula de forma simultánea la secreción de insulina y suprime la liberación de glucagón. El aumento consiguiente de la relación insulina-glucagón aumenta la síntesis de glucógeno hepático e inhibe la liberación de glucosa por el hígado. La insulina estimula la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo, y fomenta la síntesis de proteínas y triglicéridos. En ayunas, la reducción de las concentraciones de glucosa inhibe la liberación de insulina, lo que aumenta la glucogenólisis y la gluconeogénesis, y condiciona una mayor entrada de glucosa a la circulación. En situaciones de deficiencia absoluta o relativa de insulina, unas concentraciones basales inadecuadas de insulina permiten una producción no controlada de glucosa hepática, origen de la hiperglucemia en ayunas. Una insulina inadecuada en situaciones de saciedad dificulta la captación de glucosa periférica (sobre todo en el músculo esquelético), motivo por el que contribuye a la hiperglucemia posprandial. La alteración en la supresión de la producción de glucosa hepática también contribuye a la hiperglucemia posprandial en los pacientes diabéticos (v. también apartado «Diabetes de tipo 2»).

DIABETES DE TIPO 1

Epidemiología

La diabetes de tipo 1 puede manifestarse a cualquier edad, aunque suele aparecer en la infancia y sobre todo cerca de la pubertad. Sin embargo, los casos de diabetes de tipo 1 nuevos pueden aparecer en cualquier momento de la vida, y en EE. UU. aproximadamente el 30% de los pacientes se diagnostican en los primeros años adultos.¹

La incidencia de diabetes de tipo 1 a nivel mundial varía entre 50 y 100 veces, y las frecuencias más elevadas se describen en pacientes de origen noreuropeo. Se afectan igual los dos sexos durante la infancia, pero en los primeros años adultos se afectan más los hombres. La incidencia de diabetes de tipo 1 infantil está aumentando de forma rápida en todas las poblaciones, pero sobre todo en los menores de 5 años, con un tiempo de duplicación inferior a 20 años en Europa. En EE. UU., la incidencia de diabetes de tipo 1 en los jóvenes aumentó considerablemente de manera lineal en un 1,8% anual entre 2002 y 2012, especialmente en los jóvenes de grupos raciales y étnicos minoritarios.² Estas tendencias se detallan a continuación en este apartado. Este incremento de la incidencia de diabetes de tipo 1 sugiere una importante participación ambiental, aunque la implicación de los factores patógenos específicos todavía no está

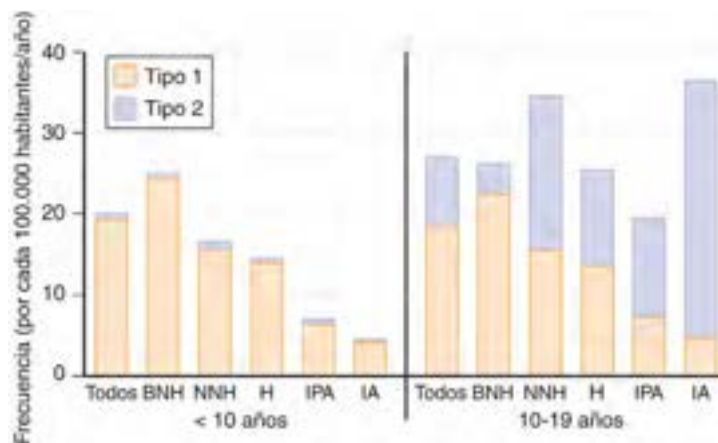


FIGURA 216-3. Frecuencia de casos nuevos de diabetes de tipos 1 y 2 entre las personas menores de 20 años en EE. UU. en función de la edad y de la raza/etnia, 2008-2009. BNH, blancos no hispanos; H, hispanos/latinos; IA, indios americanos; IPA, americanos de las islas del Pacífico/asiáticos; NNH, negros no hispanos. (Tomado de Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2014. Fuente: SEARCH for Diabetes in Youth Study.)

bien definida. En fases posteriores de la vida, la diferencia entre la diabetes de tipo 1 y la de tipo 2 no resulta tan nítida, y por eso se desconoce la verdadera incidencia a lo largo de la vida de este proceso.

En Europa, las mayores tasas de diabetes infantil se encuentran en Escandinavia, y la incidencia en los niños desde el nacimiento hasta los 14 años oscila entre 57 de cada 100.000 en Finlandia y 4 de cada 100.000 en Macedonia. En EE. UU., la incidencia global anual en los jóvenes es aproximadamente de 19 de cada 100.000. La prevalencia es llamativamente distinta según el grupo étnico dentro de la misma región geográfica, posiblemente por diferencias genéticas en la susceptibilidad a la enfermedad. La diabetes de inicio precoz se asocia a un elevado riesgo familiar y es más probable que los padres transmitan la diabetes de tipo 1 a su descendencia que las madres afectadas, con un riesgo respectivo del 6-9 y del 1-3%.

Dado que en EE. UU. no se dispone de un registro de salud sistemático y que la población es multiétnica, las estimaciones previas sobre la prevalencia e incidencia de la diabetes de tipo 1 se habían basado en extrapolaciones de los datos obtenidos en cohortes limitadas. El estudio multicéntrico SEARCH for Diabetes in Youth (financiado por los Centers for Disease Control and Prevention y los National Institutes of Health de EE. UU.) analizó la diabetes en niños y adolescentes de EE. UU. Durante el período 2008-2009 se estima que 18.436 personas menores de 20 años fueron diagnosticadas en este país por primera vez de diabetes de tipo 1 y 5.089 de diabetes de tipo 2. Entre los menores de 10 años, el número de casos de diabetes de tipo 1 fue muy superior al de tipo 2 (22,2 de cada 100.000 año en el primer caso frente a 0,8 de cada 100.000 en el segundo). En los pacientes de 10 años en adelante, la frecuencia de casos de diabetes de tipo 1 duplicó la de tipo 2 (21,9 de cada 100.000 casos al año de diabetes de tipo 1 frente a 11 de cada 100.000 de tipo 2). Los jóvenes blancos no hispanos presentaron la frecuencia más elevada de diabetes de tipo 1 en todos los grupos de edad. La figura 216-3 resume la incidencia de diabetes según la edad y la etnia/raza.

El índice de masa corporal (IMC) elevado se asocia a una menor edad en el momento del diagnóstico de la diabetes de tipo 1, aunque esto solo se cumple en los niños que ya tienen algún compromiso de la función de las células β . Además, un bajo peso al nacer puede acelerar la aparición de la diabetes de tipo 1, lo que sugiere que el medio ambiente intrauterino puede ser un determinante importante de la edad de aparición de la diabetes de tipo 1.

Biopatología

En la diabetes de tipo 1, una interacción compleja de factores genéticos, ambientales y autoinmunitarios ataca de forma selectiva a las células β de los islotes pancreáticos productoras de insulina y, finalmente, destruye las células β . Hace tiempo que se reconoce la implicación de los factores genéticos en la diabetes de tipo 1, como se observa por la acumulación familiar con otros trastornos endocrinos autoinmunitarios³ y por la tasa de concordancia en gemelos idénticos del 30-40%. Dado que estas tasas de concordancia no son tan altas como en la diabetes de tipo 2 (es decir, > 80%), resulta evidente que los factores ambientales tienen que desempeñar un papel importante. Aunque es muy probable que exista un factor ambiental que origine la diabetes de tipo 1, incluso los gemelos idénticos no expresan genes del receptor de linfocito T y de las inmunoglobulinas idénticos, y por eso no cabe esperar una concordancia total. Los hermanos con antígenos de histocompatibilidad (HLA) idénticos respecto del probando tienen un riesgo del 12-15% de desarrollar diabetes antes de los 20 años.

Aunque muchos de los genes relacionados con la diabetes de tipo 1 todavía no se han identificado, se conocen alrededor de 60.⁴ Los genes HLA, localizados en el brazo corto del

cromosoma 6, son responsables aproximadamente de un 50% de la susceptibilidad genética a la diabetes de tipo 1.⁵ Dos haplotipos de HLA de clase II, DR4-DQ8 y DR3-DQ2, se describen aproximadamente en el 90% de los niños con diabetes de tipo 1. El genotipo que contiene estos dos haplotipos se asocia al máximo riesgo de diabetes (aproximadamente el 5%) y es más frecuente en la enfermedad de inicio precoz. Por el contrario, el haplotipo DR15-DQ6 es muy protector y solo se encuentra en el 1% de los niños con diabetes de tipo 1 frente a 20% de la población general. Los haplotipos de susceptibilidad HLA están sobrerrepresentados en la diabetes de tipo 1 de inicio en la edad adulta, aunque con una frecuencia inferior a la descrita en la diabetes juvenil. Otros genes parecen contribuir a la susceptibilidad genética a la diabetes de tipo 1, entre otros el gen de la insulina (cromosoma 11) y una serie de locus asociados a otros procesos autoinmunitarios, lo que sugiere que existen vías comunes que predisponen a la pérdida de la autotolerancia. Otro gen, *IFIH1*, localizado en el cromosoma 2, codifica una proteína implicada en la inmunidad innata y juega un papel en el reconocimiento de los genomas ARN de algunos virus. Se ha sugerido que unas concentraciones altas de *IFIH1* pueden producir una respuesta inmunitaria antiviral exagerada, que predispone a la autoinmunidad. Se han implicado muchos otros genes, lo que confirma la naturaleza poligénica de esta enfermedad.

Históricamente, las causas ambientales de la diabetes de tipo 1 se atribuyeron sobre todo a virus por las asociaciones con pandemias estacionales de infección y raras veces por el aislamiento de un patógeno específico. Las epidemias de sarampión, rubéola e infección por el virus de Coxsackie se han asociado a un incremento de la frecuencia de diabetes de tipo 1. Además, se han publicado algunos casos poco frecuentes, pero específicos y convincentes, de diabetes inducida por virus. Sin embargo, se cree que las lesiones de las células β mediadas por virus no son responsables de la destrucción masiva de dichas células, sino que desencadenan una respuesta autoinmunitaria en individuos con predisposición genética. Por tanto, puede que los virus contengan moléculas que se parezcan a una proteína de las células β y la infección viral anule la autotolerancia y desencadene una respuesta autoinmunitaria.

Se sabe desde hace tiempo que aproximadamente el 80% de los pacientes con una diabetes de tipo 1 de reciente aparición presentan anticuerpos frente a diversas proteínas de las células de los islotes, como insulina, ácido glutámico descarboxilasa (GAD65 y GAD67) y el antígeno 512 de la proteína de los gránulos secretores de las células de los islotes (IA-2). Estos biomarcadores son herramientas importantes para estudiar la posible identificación precoz y prevención de la destrucción total de las células β en los individuos susceptibles a la diabetes de tipo 1. En la destrucción de las células β actúan como mediadores, sobre todo, una serie de citocinas o la actividad directa de los linfocitos T que produce una apoptosis o destrucción celular, aunque los datos indican que los

anticuerpos dirigidos contra los islotes también pueden desempeñar un papel. Tanto los modelos animales como los estudios patológicos en personas han establecido que los infiltrados inflamatorios centrados en los islotes (llamados insulitis) y constituidos por linfocitos T CD8⁺ y CD4⁺, macrófagos y linfocitos B se relacionan con la aparición de la diabetes. Con el tiempo, los islotes quedan completamente deplecionados de células β e infiltrados inflamatorios; las células α , δ y productoras de polipéptido pancreático están respetadas, lo que confirma la especificidad del ataque autoinmunitario hacia las células β .

La importante participación de los linfocitos T queda sugerida por los estudios sobre trasplante pancreático en gemelos idénticos. Los gemelos monocigotos con diabetes que recibieron injertos de riñón y páncreas procedentes de hermanos idénticos a nivel genético no diabéticos necesitaron poca o nula inmunodepresión terapéutica. Sin embargo, estos pacientes terminaron presentando una insulitis, con la consiguiente reaparición de la diabetes. Las evidencias que relacionan a los linfocitos T con la autoinmunidad en la diabetes también proceden de ensayos clínicos con fármacos inmunodepresores. Los fármacos, como la ciclosporina o los anticuerpos frente a un componente del receptor de linfocitos T (anti-CD3) o que modifican la presentación antigénica por los linfocitos B (anti-CD20), retrasan la progresión de la diabetes de reciente aparición, pero este efecto no se mantiene si se retira la inmunodepresión.

Manifestaciones clínicas

Se ha establecido de forma clara que la diabetes de tipo 1 tiene una fase preclínica prolongada, que se describe en la figura 216-4. En el momento del diagnóstico clínico, aproximadamente el 10-20% de la masa original de células β sigue siendo funcional. En la mayor parte de los casos se puede precipitar una hiperglucemia franca (y cetosis si existe) por una enfermedad médica no relacionada o por un estrés superpuesto sobre una reserva de los islotes ya limitada, lo que da lugar a las manifestaciones clínicas específicas. Es típico que la hiperglucemia sintomática, que se caracteriza a nivel clínico por poliuria, polidipsia, pérdida de peso y fatiga, aparezca de forma abrupta en un niño o adulto joven sano. En una minoría de los casos, la enfermedad debuta con una cetoacidosis diabética (CAD), que puede aparecer cuando se retrasa el reconocimiento de los síntomas de la diabetes. Aunque la enfermedad presenta una mayor incidencia durante los meses invernales, lo que se atribuye clásicamente a las infecciones por virus respiratorios, este patrón estacional puede ser consecuencia de las hormonas contrarreguladoras asociadas a la enfermedad, que producen hiperglucemia en los individuos que ya tienen una afectación de la función de las células β . De un modo parecido, la coincidencia de la diabetes de tipo 1 y la pubertad se ha explicado por la resistencia a la insulina asociada al aumento de la secreción de las hormonas sexuales y de crecimiento.

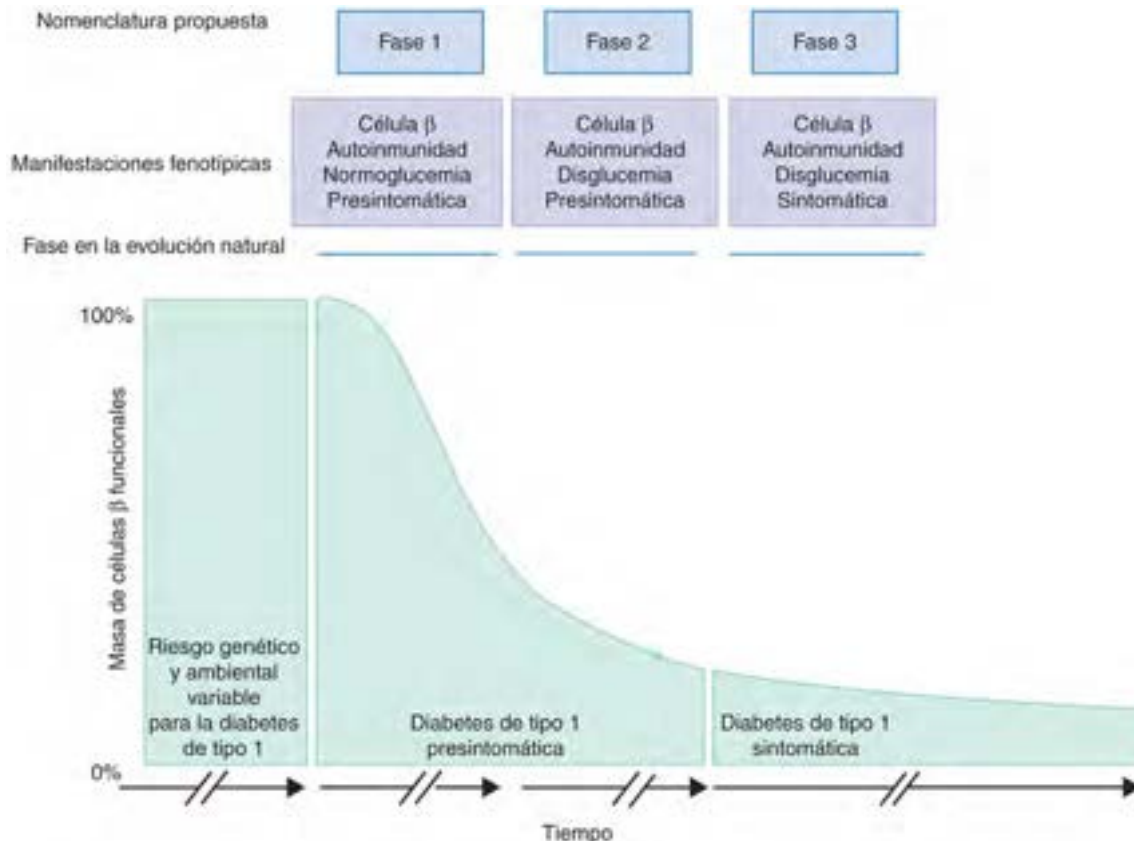


FIGURA 216-4. Resumen de la secuencia de acontecimientos que condiciona la pérdida de células β pancreáticas y la evolución clínica de la diabetes de tipo 1. (Tomado de Insel RA, Dunne J, Atkinson MA, et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Oct 2015;38[10]:1964-1974.)

El diagnóstico de diabetes se establece en función de los síntomas o de la glucemia (v. tabla 216-2). En raras ocasiones se miden los anticuerpos frente a la ácido glutámico descarboxilasa, pero la clasificación del cuadro como de tipo 1 se suele hacer a partir de la clínica. Tras iniciar el tratamiento con insulina y estabilizar las concentraciones de glucosa plasmática, el paciente puede presentar un período de semanas a meses con una hiperglucemia relativamente fácil de controlar. Esta fase, denominada de luna de miel, de la diabetes de tipo 1 es consecuencia de la mejoría del estrés subyacente y del mantenimiento de cierta función de las células β , y refleja la destrucción intensa, pero no total, de las células β , que mantienen (aunque de forma parcial) la secreción de insulina. Posteriormente, la disminución progresiva y continua en la producción de insulina generalmente conduce a cifras indetectables después de unos años. Sin embargo, con análisis de péptidos C muy sensibles, se ha detectado una pequeña producción de insulina en algunos pacientes con diabetes de tipo 1 de larga duración que demuestran un control glucémico más estable. En los pacientes con una diabetes de tipo 1 que debuta en la edad adulta, la clínica puede ser más indolente (llamada diabetes autoinmunitaria latente en adultos), quizá porque la disminución de la masa de células β se produce a una velocidad menor. De hecho, la diabetes de tipo 1 se puede diagnosticar de forma errónea como diabetes de tipo 2 en muchos de estos pacientes hasta que la progresión de la deficiencia de insulina revela el fenotipo de dependencia permanente y completa de la insulina.

TRATAMIENTO

Tto

La clave del éxito en el tratamiento de la diabetes de tipo 1 es conseguir la sustitución de la insulina fisiológica, de forma que se reproduzca la relación normal estrechamente regulada entre la glucosa plasmática y la secreción de insulina. Aunque la tecnología actual solo consigue imitar esta fisiología normal, se han realizado notables avances para mantener una relativa euglucemia en muchos pacientes. Para conseguir controlar con éxito la glucemia, tanto el paciente como el profesional sanitario deben mostrar un notable compromiso.⁶

Tratamiento con insulina

Todos los diabéticos de tipo 1 necesitan el tratamiento con insulina para sobrevivir. El tipo de sustitución de la insulina en esta enfermedad debe tener en consideración tanto las necesidades basales de insulina (insulina necesaria para mantener la homeostasis en ayunas) como la insulina que se necesita para el aporte de alimentos que se asocia a la ingesta. Existen distintos preparados de insulina, que se diferencian en el patrón de absorción tras la inyección subcutánea. Los compuestos de insulina más empleados en la actualidad son análogos de la insulina humana modificados (en general mediante el cambio de uno o más aminoácidos) para cambiar la farmacocinética y conseguir acelerar o retrasar la absorción (tabla 216-5).

Los diabéticos de tipo 1 reciben una insulina «basal» de actividad prolongada y otra de acción más corta «prandial» en el momento de las comidas a través de un régimen de inyecciones múltiples de insulina diarias o con una bomba de infusión de insulina subcutánea continua. Es típico que las necesidades diarias de insulina en un diabético de tipo 1 oscilen entre 0,3 y 1 unidades/kg/día; la mitad se administra en forma de insulina basal y el resto en emboladas previas a la ingesta. Las dosis de insulina prandiales se determinan en función del contenido de hidratos de carbono de la dieta más un «factor de corrección» si la glucosa se eleva tras la ingesta. Por ejemplo, un frecuente abordaje es administrar 1 unidad por cada 10-15 g de hidratos de carbono en los alimentos más un factor de corrección de 1 unidad para reducir la concentración de glucosa plasmática en 20-50 mg/dl. Sin embargo, las necesidades de insulina vienen condicionadas por una serie de factores (p. ej., edad, tamaño corporal, sensibilidad a la insulina) y son muy distintas en cada paciente, lo que obliga a individualizar estos algoritmos. Se dispone de una serie de aplicaciones de teléfono móvil y programas de ordenador para facilitar el cálculo de las dosis a los pacientes. Un aspecto clave para conseguir reponer con éxito la insulina es que el paciente monitorice la glucemia, en general varias veces al día (v. más adelante).

Es posible programar una bomba de infusión de insulina subcutánea continua que administra un análogo de la insulina de acción corta para administrar tanto la infusión basal como las emboladas preprandiales. La mayor parte de las bombas de insulina contienen un reservorio de insulina unido a un sistema de tubos flexibles y delgados que se conectan con un catéter muy pequeño que el paciente se pincha a nivel subcutáneo y se cambia cada 2-3 días para evitar la inflamación y la fibrosis local, que pueden interferir en la absorción de insulina. La velocidad de administración de la insulina basal puede programarse para que varíe a lo largo del día y puede tener especial utilidad en la prevención de la hiperglucemia asociada al «fenómeno del amanecer» (aumento de las concentraciones de glucosa en sangre en las primeras horas de la mañana, que se considera debido en gran parte al aumento de la secreción de hormona de crecimiento). La mayor parte de las bombas de insulina se pueden programar para que calculen las dosis de insulina prandiales, en función de las concentraciones de glucosa previas a la ingesta y el contenido de hidratos de carbono de la dieta, datos que introduce el paciente. Sin embargo, si la bomba funcionara mal, se podría producir una descompensación metabólica, incluida una CAD, en pocas horas, dado que no se dispone de un reservorio subcutáneo de insulina de acción prolongada. Para poder usar una bomba de insulina con éxito, el paciente debe estar bien formado y motivado, y además recibir el apoyo de un equipo especializado en diabetes, en el que participe un educador formado en diabetes. En niños y adolescentes se puede utilizar con éxito un tratamiento con bomba de insulina que se asocia con tasas reducidas de complicaciones agudas, como la hipoglucemia grave y la CAD, en comparación con el tratamiento de inyección de insulina.⁷ Cuando se emplean de forma adecuada, las infusiones de insulina subcutánea continua permiten al paciente la máxima flexibilidad en su vida y la mejor opción de conseguir unas concentraciones de glucosa en sangre casi normales.⁸ Más recientemente, se encuentran disponibles sistemas híbridos de circuito cerrado de administración de insulina, en los que un algoritmo de control aumenta o disminuye de manera autónoma y continua la administración subcutánea de insulina basal en función de las cifras de glucosa en tiempo real registradas por un monitor continuo de glucosa (v. más adelante). Estos sistemas pueden mejorar el control de la glucosa y reducir las hipoglucemias, en comparación con el uso convencional de la bomba de insulina.⁹

Algunos pacientes que encuentran difícil cumplir el régimen de inyecciones múltiples o el uso de una bomba de insulina pueden recibir tratamiento con combinaciones de insulina «bifásicas» premezcladas, como la mezcla de NPH e insulina regular dos veces al día. Este abordaje puede resultar adecuado en los pacientes con diabetes de tipo 1 de reciente diagnóstico, que todavía siguen manteniendo cierta producción de insulina endógena. Sin embargo, en la mayor parte de los pacientes, este régimen no suele ser óptimo, dada su falta de flexibilidad y el aumento del riesgo de hipoglucemia.

Dieta y forma de vida

En la diabetes de tipo 1, la planificación de la dieta se concentra en estimar de forma exacta el contenido en hidratos de carbono de los alimentos para poder administrar las dosis de insulina prandial adecuadas. Este cálculo se puede mejorar fomentando una «constancia en los hidratos de carbono» en las distintas comidas y mediante el uso de unas dosis de insulina previas a la ingesta relativamente fijas. Un abordaje más flexible consiste en que el paciente aprenda a «contar los hidratos de carbono», especificando una dosis de insulina por cantidad de hidratos de carbonos en los alimentos. En ambos casos, el paciente debe monitorizar el contenido de nutrientes de sus alimentos. Evitar el uso de dulces concentrados y dietas ricas en hidratos de carbono, incluidas las que tienen un «índice glucémico» elevado, suele facilitar una dosificación exacta de la insulina y reduce el riesgo de excursiones glucémicas posprandiales. A diferencia de lo que sucede en la diabetes de tipo 2, la mayor parte de los diabéticos de tipo 1 no son obesos ni tienen sobrepeso, y la restricción calórica no es útil ni necesaria. Se considera aceptable emplear diversos patrones de ingesta y las recomendaciones de dieta «cardiosaludable» son las mismas que en la población general (pobre en grasas saturadas y colesterol).

Automonitorización de la glucosa

El éxito en el tratamiento de la diabetes de tipo 1 pasa por una automonitorización constante de la concentración de glucosa en sangre por parte del paciente o sus cuidadores varias veces al día. Los glucómetros portátiles pequeños que utilizan tiras reactivas desechables son fáciles de usar y permiten una precisión adecuada en la mayor parte de las situaciones ambulatorias. La realización de esta prueba con frecuencia (antes de las comidas y al acostarse) permite administrar las dosis de insulina prandial adecuadas y corregir las hiperglucemias inesperadas, al tiempo que se detectan o confirman las hipoglucemias. La mayor parte de los glucómetros actuales almacenan un gran número de lecturas, que pueden descargarse en el ordenador para que el paciente y los profesionales sanitarios que lo cuidan puedan analizarlas. Existen monitores de glucosa subcutánea que permiten una lectura continua de las concentraciones de glucosa intersticial y que se suelen combinar con una bomba de insulina. Estos monitores son muy útiles para determinar los patrones de la glucosa y algunos se pueden programar para que salte una alarma cuando las concentraciones de glucosa superen un valor predeterminado o una velocidad de cambio determinada. La precisión de la tecnología de vigilancia continua de la glucosa (VCG) ha mejorado notablemente y puede permitir su uso en lugar de

TABLA 216-5 PREPARADOS DE INSULINA

TIPO DE INSULINA	INICIO DE LA ACCIÓN	EFEECTO MÁXIMO	DURACIÓN DE LA ACCIÓN
INSULINA BASAL			
Glargina	Aproximadamente 2 h	Ninguno	Aproximadamente 24 h
Detemir	Aproximadamente 2 h	3-9 h	6-24 h
Degludec	Aproximadamente 2 h	Ninguno	Aproximadamente 40 h
NPH/NPL	Aproximadamente 2 h	6-12 h	14-24 h
INSULINA PRANDIAL			
Lispro, aspart, glulisina	5-15 min	45-75 min	2-4 h
Regular	Aproximadamente 30 min	2-4 h	5-8 h

NPH, protamina neutra Hagedorn; NPL, protamina neutra lispro.

la medición convencional de glucosa en la sangre para la toma inmediata de decisiones y su uso en un sistema de circuito cerrado con una bomba de insulina. Los datos indican que el uso de VCG, en comparación con la asistencia habitual, puede mejorar el control glucémico para muchos pacientes, incluidos los que utilizan el tratamiento convencional de inyección de insulina.¹¹

También se debe enseñar a los diabéticos de tipo 1 a medir las cetonas urinarias (con una tira reactiva) en situaciones en las que la concentración de glucosa en sangre esté elevada de forma inesperada y persistente, sobre todo cuando tengan síntomas sugestivos de una CAD (v. apartado sobre CAD en estados hiperglucémicos en «Complicaciones metabólicas agudas de la diabetes»). La presencia de cetonas urinarias en cantidad pequeña o de traza no plantea preocupación, pero una cantidad moderada a importante puede indicar que se está desarrollando una CAD, y el paciente debería consultar con urgencia al médico.

Trasplante de páncreas y de células de los islotes

La «curación» definitiva de la diabetes de tipo 1 se podría conseguir con mayor probabilidad mediante el trasplante con éxito de las células β productoras de insulina. Se realizan trasplantes de páncreas completo desde hace casi tres décadas con tasas de supervivencia a los 5 años de los injertos de aproximadamente el 70%. Sin embargo, la cirugía es complicada y se necesita inmunodepresión durante toda la vida, como en todos los trasplantes de órganos. Por este motivo, el trasplante de páncreas se suele reservar para los pacientes que ya han recibido o se someten de forma simultánea a un trasplante renal. Cuando el trasplante renal no está indicado, se puede valorar un trasplante exclusivo de páncreas en los pacientes con antecedentes de complicaciones metabólicas agudas y graves frecuentes (sobre todo hipoglucemia grave) o problemas psicosociales graves e incapacitantes en relación con el tratamiento con insulina. Los trasplantes de células de los islotes pancreáticos pueden tener bastantes ventajas sobre el trasplante de toda la glándula. Sin embargo, en este momento se trata de una técnica experimental, que también exige una inmunodepresión sistémica, y solo se realiza en estudios de investigación controlados.

Prevención de la diabetes de tipo 1

Dado que la diabetes de tipo 1 es una enfermedad de mecanismo inmunológico, se ha supuesto durante mucho tiempo que la intervención inmune debería modificar la evolución natural e incluso prevenirla.⁸ Además, la notable hereditabilidad de la diabetes de tipo 1 sugiere que el tratamiento podría realizarse solo en individuos susceptibles, y la existencia de biomarcadores conocidos (anticuerpos que reflejan la actividad de la enfermedad, así como las concentraciones de insulina o péptido C que reflejan la función de los islotes) también permite tener esperanza en los tratamientos inmunológicos experimentales. Sin embargo, y por desgracia, el principal reto de la mayor parte de este tipo de intervenciones inmunológicas ha sido la falta de especificidad frente a la insulinitis de mecanismo inmune y el riesgo de que la supresión inmune se generalice en unas personas que están sanas. Dada la naturaleza experimental de todos los tratamientos analizados, solo resumiremos de forma breve algunos a continuación.

La prevención de la diabetes de tipo 1 podría realizarse en tres estadios: 1) en los individuos susceptibles antes de que exista evidencia de ataque inmune frente a las células de los islotes (prevención primaria); 2) en personas no diabéticas que ya tengan evidencias de activación inmune (anticuerpos, defectos de insulina) para prevenir la progresión a una diabetes real (prevención secundaria), y 3) en pacientes recién diagnosticados con la finalidad de retrasar el proceso de destrucción de las células β (prevención terciaria).

Una opción es evitar los estímulos ambientales que pueden activar la autoinmunidad frente a los islotes (p. ej., leche de vaca), y se ha tratado de aportar suplementos en la dieta de nutrientes que pueden reducir la autoinmunidad frente a los islotes (p. ej., ácidos grasos ω -3 o vitamina D). A pesar de los resultados prometedores de un estudio piloto, un amplio ensayo de prevención primaria mediante la eliminación de la leche de vaca de la alimentación infantil no logró reducir los casos nuevos de diabetes durante 11 años de seguimiento. También se han realizado ensayos de prevención secundaria con insulina oral, inhalada o inyectada, y nicotinamida, pero los resultados han sido decepcionantes.¹² Se están realizando ensayos de prevención secundaria con teplizumab (un anticuerpo monoclonal frente a CD32 que no se une a FcR) y con abatacept (un modulador de la coestimulación). Se han publicado varios estudios de prevención terciaria (es decir, tras el diagnóstico de diabetes). Las intervenciones inmunitarias inespecíficas, como, por ejemplo, con ciclosporina, demuestran que la inmunoterapia puede incluso rescatar a las células β en fase de destrucción, pero no es una alternativa terapéutica aceptable, dado que solo conserva la función de estas células de forma transitoria y se asocia a un aumento del riesgo de efectos adversos, como la nefropatía. Los anticuerpos anti-CD3 son muy prometedores y se están evaluando en ensayos clínicos.

Pronóstico

En las últimas décadas se han obtenido notables progresos en la mejora del pronóstico de los diabéticos de tipo 1. Esto se debe en gran medida a la realización de un control más intensivo de la glucosa y el uso de tratamientos no glucémicos más eficaces en los primeros estadios de la nefropatía y la retinopatía. Los datos tomados del seguimiento a largo plazo de una cohorte DCCT tratada de forma intensiva demostraron que, en diabetes de 30 años de evolución, la frecuencia de complicaciones graves era sustancialmente inferior a la descrita

en los controles históricos y menos del 1% necesitaron tratamiento de sustitución renal, se quedaron ciegos o tuvieron que someterse a una amputación por la diabetes. En Suecia, de 1998 a 2014, la mortalidad y la incidencia de complicaciones cardiovasculares disminuyeron considerablemente en las personas con diabetes de tipo 1.¹⁰ Cuando no existe una nefropatía, la esperanza de vida de los diabéticos de tipo 1 es comparable a la de la población general en EE. UU. Sin embargo, la mortalidad de todos los diabéticos de tipo 1 de 35 años o más es doble a la que presentan los no diabéticos, incluso cuando las concentraciones de HbA_{1c} son del 6,9% o menores, y aumenta de forma progresiva cuando dichas concentraciones superan el 7,9%. El análisis de los datos de hospitalización y registros nacionales ha demostrado una importante reducción en la incidencia de complicaciones relacionadas con la diabetes de amplio espectro entre 1985 y 2015 en la población de adultos diabéticos norteamericanos;¹¹ sin embargo, a pesar de esta notable reducción de la frecuencia de complicaciones relacionadas con la diabetes en las dos últimas décadas, persiste una gran carga de enfermedad, porque la prevalencia de diabetes sigue aumentando de forma continuada.

DIABETES DE TIPO 2

Epidemiología

La diabetes de tipo 2 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes y afecta a más de 30 millones de personas en EE. UU., y se estima que a unos 366 millones a nivel mundial.¹² La prevalencia de la diabetes de tipo 2 ha ido aumentando en EE. UU. y ha pasado del 3% aproximado en 1995 a más del 9% en 2015.^{13,14} Este incremento se debe en parte a los cambios demográficos (es decir, el envejecimiento de la población), pero la incidencia está aumentando y es paralela al incremento de la obesidad y el sobrepeso y de los hábitos de vida sedentarios. A nivel global se observa un patrón similar, y se estima que en 2030 existirán unos 550 millones de enfermos (la mitad aproximadamente no diagnosticados). Aunque cada vez se reconoce más la diabetes de tipo 2 en adolescentes y adultos jóvenes obesos, la edad avanzada sigue siendo el principal factor de riesgo de diabetes de tipo 2. Más de una cuarta parte de los adultos de 65 años o más presentan una diabetes, y otro 50% tienen unas concentraciones de glucosa o HbA_{1c} en el rango de alteración o prediabetes. La diabetes de tipo 2 es más frecuente en EE. UU. en algunos grupos raciales y étnicos, con unas prevalencias máximas en los negros no hispanos (18%), los hispanos (16%) y los indios americanos (16%), y mínimas en los blancos no hispanos (9%). Los pacientes del subcontinente indio (es decir, India, Paquistán y Bangladesh) y de las islas del Pacífico (p. ej., Hawái, Nauru, Samoa) también presentan una elevada frecuencia de diabetes de tipo 2. En general, los hombres y las mujeres presentan una prevalencia similar de diabetes de tipo 2.

Biopatología

La diabetes de tipo 2 se caracteriza por defectos variables en la secreción y la acción de la insulina. El fenotipo metabólico que subyace a la diabetes de tipo 2 es heterogéneo entre los pacientes afectados; algunos presentan un defecto más llamativo en la secreción de insulina, mientras que otros muestran una mayor resistencia a la acción de la misma. El perfil metabólico también varía en un paciente determinado a lo largo del tiempo, dado que la secreción de insulina disminuye de forma progresiva cuanto más dura la enfermedad. Aunque es heterogénea, la diabetes de tipo 2 se caracteriza en todos los casos por una secreción inadecuada de insulina para la concentración de glucosa existente y el grado de sensibilidad a la insulina.

ALTERACIONES DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

La deficiencia relativa de insulina que caracteriza a la diabetes de tipo 2 parece consecuencia de factores tanto funcionales (es decir, menor respuesta a los secretagogos) como cuantitativos (es decir, reducción de la masa de células β). En las personas resulta difícil medir de forma directa la capacidad secretora de la insulina, pero se estima que en los diabéticos de tipo 2 se produce una reducción de hasta el 60% de la masa de células β . Sin embargo, esta reducción por sí sola no explica la deficiencia de insulina en la diabetes de tipo 2, dado que una pancreatectomía quirúrgica de hasta el 50% del órgano no produce hiperglucemia en los pacientes sanos. Los estudios clásicos sobre pacientes diabéticos han demostrado un fallo en la secreción de insulina en respuesta a la glucosa, pero una respuesta normal con el aminoácido arginina, lo que aporta evidencias adicionales sobre la existencia de un defecto funcional específico en la percepción de la glucosa. En la diabetes de tipo 2 se han demostrado alteraciones en los patrones pulsátiles y oscilatorios habituales de secreción de insulina y una biosíntesis ineficiente de insulina. Por ejemplo, el procesamiento anómalo de los péptidos se traduce en un aumento de la secreción de proinsulina intacta, que sirve como biomarcador del riesgo futuro de diabetes. En los islotes pancreáticos diabéticos también aumenta la acumulación de amiloide, lo que puede contribuir a alterar la función secretora. Por último, parece que los defectos de las células β en la diabetes de tipo 2 son multifactoriales, en parte por un mecanismo genético (v. más adelante), pero con influencias ambientales, como unas concentraciones elevadas de glucosa (glucotoxicidad) y lípidos (lipotoxicidad) circulantes. Además, los defectos de las células β no son estáticos, sino que empeoran al aumentar la duración de la diabetes.

ALTERACIONES EN LA ACCIÓN DE LA INSULINA (RESISTENCIA A LA INSULINA)

La resistencia a los efectos metabólicos de la insulina es un rasgo característico, aunque variable, de la diabetes de tipo 2. Es posible demostrar una hiperinsulinemia, que se

considera una respuesta compensadora a la alteración de la acción de la insulina, en los pacientes con una prediabetes y en muchos diabéticos de tipo 2 establecidos, sobre todo en fases precoces de la enfermedad. Las técnicas más precisas para medir la acción de la insulina (p. ej., pinza hiperinsulinémica euglucémica) han demostrado resistencia a la acción de la insulina principalmente en los tejidos periféricos (menor capacidad de estimular la captación de glucosa en el músculo y la grasa), pero también en el hígado (menor capacidad de la insulina de suprimir la producción de glucosa hepática). La resistencia a la insulina se asocia de forma estrecha a la obesidad (v. más adelante), aunque también tiene determinantes genéticos, como demuestra que algunos obesos no tengan una resistencia a la insulina grave. La resistencia a la insulina suele ser parte de una constelación de características, conocida como *síndrome metabólico* y entre las que se encuentran la hipertensión, la obesidad abdominal, la dislipidemia, la intolerancia a la glucosa y el aumento del riesgo cardiovascular. La resistencia a la insulina también es una característica frecuente del síndrome del ovario poliquístico.

Existen múltiples mecanismos moleculares que pueden producir resistencia a la acción fisiológica de la insulina, como los defectos prerreceptor (p. ej., alteración en la molécula de insulina) y la existencia de receptores anómalos para la insulina (p. ej., por mutaciones genéticas). Sin embargo, las formas frecuentes de resistencia a la insulina asociadas a la diabetes de tipo 2 se suelen deber a defectos posreceptor, es decir, alteraciones en la transmisión de señales intracelulares. En los tejidos diana de la insulina, la transmisión de señales a través de la vía de fosfatidilinositol 3-cinas es responsable de la translocación del transportador de glucosa GLUT4, que es necesario para que la célula capte la glucosa. Se han descrito varios defectos en esta vía en pacientes con resistencia a la insulina, entre otras alteraciones en el sustrato 1 del receptor de insulina y la proteína cinasa B/Akt2. Se han identificado algunas mutaciones genéticas específicas asociadas a la resistencia a la insulina, pero esta puede ser adquirida como consecuencia de la obesidad (v. más adelante), el aumento de las concentraciones de ácidos grasos libres circulantes, algunos fármacos (p. ej., glucocorticoides, niacina) y estados inflamatorios.

Las evidencias tomadas de estudios sobre la evolución natural y la asociación genética (v. más adelante) indican que los defectos en la acción o la secreción de la insulina pueden permanecer silentes clínicamente. Por ejemplo, la resistencia a la insulina puede ser causa de una hiperinsulinemia compensadora, que es suficiente para mantener la euglucemia en las fases precoces de la enfermedad. Sin embargo, en los pacientes con defectos hereditarios o adquiridos de la función de las células β , esta compensación acaba fallando y se produce una hiperglucemia. Visto de otro modo, un defecto subclínico de las células β puede permanecer silente en pacientes con una sensibilidad normal a la insulina y manifestarse como hiperglucemia cuando se desarrolla una resistencia a la misma como consecuencia del aumento de peso, el envejecimiento u otro factor. Una teoría unificadora que explique la coexistencia de defectos en la acción y la secreción de insulina es atractiva, aunque hasta ahora ha sido esquiva.

GENÉTICA

Existen notables evidencias de agregación familiar de la diabetes de tipo 2, lo que apoya la existencia de una importante influencia genética. Un individuo con un padre diabético de tipo 2 presenta un riesgo durante la vida de desarrollar esta enfermedad de aproximadamente el 40%, pero este riesgo se incrementa hasta el 70% cuando son ambos progenitores los afectados. Además, la tasa de concordancia entre los gemelos monocigotos puede alcanzar el 70%. El mayor riesgo de diabetes de tipo 2 en determinados grupos étnicos y raciales también apoya un componente genético importante. Se estima que la heredabilidad global de la diabetes de tipo 2 oscila entre el 25 y el 50%, aunque no se han determinado los genes específicos responsables en último término de las formas frecuentes de diabetes de tipo 2.¹⁵

Mutaciones monogénicas ligadas al fenotipo de la diabetes de tipo 2

Se han reconocido una serie de síndromes, llamados *diabetes juvenil de inicio en la madurez* (MODY), que se caracterizan por una alteración de la función de las células β y se relacionan con mutaciones monogénicas específicas. Los fenotipos varían en función de la mutación, pero en general incluyen una hiperglucemia de aparición precoz relativamente leve en niños y adultos jóvenes no obesos, y sigue una herencia autosómica dominante. Aunque no es frecuente (representa el 1-3% de los casos de diabetes a escala mundial), su descubrimiento ha aportado información sobre la implicación de la función de las células β en las variantes más frecuentes de la diabetes de tipo 2. La MODY 2 se asocia a una mutación de la glucocinasa, que actúa como sensor de la glucosa en las células β . En este caso se necesitan unas concentraciones de glucosa más altas para estimular la liberación de insulina por las células β . MODY 3 se debe a una mutación del gen del factor nuclear hepático 1α , implicado en el desarrollo precoz del páncreas y en la regulación de la expresión de los genes de la insulina. Otras variantes de MODY (1, 4, 5, 6) son mucho menos frecuentes y solo se han descrito en unas pocas familias (tabla 216-6).

Otros ejemplos de mutaciones monogénicas asociadas a síndromes de diabetes específicos incluyen las mutaciones activadoras de *KCNJ11* (que codifica una parte del receptor de sulfonilureas de las células β), que produce la diabetes neonatal grave, y *WFS1*, que codifica una proteína defectuosa en el síndrome de Wolfram (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera).

TABLA 216-6 MUTACIONES MONOGENICAS RESPONSABLES DE LAS FORMAS MÁS FRECUENTES DE DIABETES JUVENIL DE INICIO EN LA MADUREZ (MODY)

	MUTACIÓN	DEFECTO METABÓLICO	FENOTIPO CLÍNICO
MODY 2	Glucocinasa	Menor sensibilidad de las células β a la glucosa	Hiperglucemia leve no progresiva que puede no necesitar tratamiento farmacológico; las complicaciones de la diabetes son infrecuentes
MODY 3	Factor nuclear hepático 1α	Alteración en la regulación de la transcripción de los genes de las células β	Hiperglucemia leve que puede ser progresiva; glucosuria renal; aumento de la sensibilidad a las sulfonilureas; riesgo de complicaciones microvasculares

Diabetes de tipo 2 común poligénica

Posiblemente las formas habituales de diabetes de tipo 2 sean poligénicas y multifactoriales, y representan una interacción compleja entre los genes y el entorno. En los últimos años se han identificado más de 100 locus de riesgo genético para la diabetes de tipo 2 más frecuente en los estudios de asociación pangenómicos, aunque de forma colectiva estos explican menos del 15% aproximadamente de la heredabilidad del proceso. Aparte de las infrecuentes variantes que son exclusivas de grupos específicos, el gen con el máximo efecto descrito hasta la actualidad (razón de probabilidad de diabetes, 1,4) es *TCF7L2*, que se asocia a una reducción de la secreción de insulina, igual que la mayor parte de las demás variantes génicas reconocidas. Otros son el transportador de cinc de las células β (*ZnT-8*; razón de probabilidad, 1,15), el receptor de sulfonilureas (*KCNJ11*; razón de probabilidad, 1,1) y el receptor de melatonina 1B (*MTNR1B*; razón de probabilidad, 1,1). Se han identificado un número menor de variantes génicas asociadas a la resistencia a la insulina, entre las que se incluyen genes que codifican el receptor γ del factor proliferador de peroxisomas (razón de probabilidad, 1,2) y el sustrato 1 del receptor de insulina (razón de probabilidad, 1,1). Se descubrió que las variantes de secuencia de *SLC16A11*, un gen implicado en el metabolismo de los lípidos intracelulares, eran un alelo de riesgo relativamente frecuente (razón de probabilidad, 1,29) en la población mexicana. Los conocimientos actuales sobre las variantes genéticas asociadas al riesgo de diabetes de tipo 2 no son útiles para predecir la enfermedad clínica ni ofrecen ventajas sobre las herramientas clínicas sencillas basadas en los factores de riesgo tradicionales.

Existen cada vez más evidencias sobre el papel de los cambios epigenéticos en la aparición de la diabetes de tipo 2. Los estudios epidemiológicos sugieren que dentro del útero se puede producir una «programación metabólica» y que tanto el ayuno como la sobrenutrición fetal predisponen al desarrollo de diabetes durante la vida adulta. Un ejemplo procede de la experiencia con los indios pima, que muestran una prevalencia extremadamente elevada de diabetes de tipo 2. Los niños de madres diabéticas durante el embarazo presentan una frecuencia más elevada de diabetes cuando son adultos que los niños de la misma madre antes de desarrollar la diabetes, lo que sugiere que la exposición intrauterina puede tener efectos metabólicos duraderos. Los estudios sobre la metilación del ADN en modelos animales apoyan esta hipótesis, aunque solo ahora se están empezando a realizar estudios en todo el epigenoma humano. Por el contrario, la infranutrición de la madre se asocia a diabetes en la descendencia. El bajo peso al nacer se ha relacionado con la predisposición a la enfermedad cardiovascular y la diabetes en la edad adulta. Según la hipótesis de Barker ampliamente citada, la deficiencia intrauterina de nutrientes (p. ej., por ayuno materno o insuficiencia placentaria) altera el desarrollo del páncreas endocrino y condiciona una producción inadecuada de insulina en las fases posteriores de la vida.¹⁶ Los datos existentes sugieren que la nutrición materna puede jugar un importante papel en la programación metabólica y aumenta la susceptibilidad al desarrollo de diabetes en la edad adulta.

OBESIDAD

La presencia de sobrepeso u obesidad (cap. 207) aumenta de forma importante el riesgo de diabetes de tipo 2 y posiblemente explique el incremento espectacular de la prevalencia de diabetes durante las últimas décadas. De hecho, la presencia de sobrepeso u obesidad es el predictor clínico aislado más importante de diabetes de tipo 2, sobre todo en individuos jóvenes o de mediana edad. La relación entre el IMC y la diabetes de tipo 2 es lineal, y se puede observar un aumento del riesgo incluso dentro del rango de valores del IMC considerado normal (< 25 kg/m²). Los factores relacionados, como la vida sedentaria y la dieta (aumento del consumo de alimentos de alta carga glucémica y de grasas *trans* y saturadas), pueden también contribuir al riesgo de diabetes independientemente del IMC. La distribución de la grasa corporal también juega un importante papel, y la obesidad visceral (que se mide con el perímetro de la cintura y el cociente entre cintura y cadera) es un factor de riesgo de diabetes especialmente importante en las poblaciones asiáticas, que tienden a desarrollar una diabetes de tipo 2 con valores de IMC inferiores a otros grupos raciales o étnicos. La acumulación ectópica de tejido

adiposo en el hígado, que se suele manifestar como esteatosis hepática no alcohólica, se asocia también de forma importante a un aumento del riesgo de diabetes.

El aumento de la masa de tejido adiposo altera la acción de la insulina a través de una serie de mecanismos, entre los que se incluyen la alteración del metabolismo de los ácidos grasos, la acumulación de triglicéridos en el hígado y la inflamación sistémica de baja intensidad. Los macrófagos del tejido adiposo producen citocinas proinflamatorias, entre las que se incluyen el factor de necrosis tumoral α y la interleucina 6, que pueden interferir en la transmisión de señales por la insulina. La obesidad se asocia también a una menor concentración del péptido derivado de la grasa adiponectina, que tiene una actividad antiinflamatoria y sensibilizadora a la insulina. El aumento de los ácidos grasos libres circulantes característico del obeso puede interferir en la acción de la insulina en el músculo esquelético y el hígado, y el incremento de los lípidos dentro de las células musculares se asocia también a resistencia a la insulina. Además, el aumento de la acumulación de lípidos en los islotes pancreáticos también puede alterar la secreción de insulina. Es interesante que algunos obesos muestran una sensibilidad a la insulina y un metabolismo de la glucosa aparentemente normales, lo que se denomina a veces la paradoja de la obesidad. Los mecanismos que protegen a algunas personas de los efectos diabéticos del exceso de grasa se desconocen, pero un buen estado cardiopulmonar puede tener influencia.

Manifestaciones clínicas

DIABETES DE TIPO 2 TÍPICA

Los síntomas clásicos de la hiperglucemia, que incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso, se producen cuando se supera el umbral renal de reabsorción de la glucosa (alrededor de 180 mg/dl) y aparece glucosuria con diuresis osmótica. Por tanto, los pacientes pueden tener una concentración de glucosa plasmática elevada, pero por debajo de este umbral, durante años e incluso décadas sin que aparezcan síntomas específicos. En este momento se descubre que muchos pacientes tienen una diabetes en pruebas de cribado habituales o cuando se está investigando otro proceso (típicamente una ECV). La presentación inicial en algunos casos puede ser una hiperglucemia grave descompensada, con deshidratación importante, trastornos electrolíticos y concentraciones de glucosa de 400 mg/dl o superiores, aunque los ejemplos más llamativos son el síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH) y la CAD (v. apartados correspondientes, más adelante).

Un rasgo clave de la diabetes de tipo 2 es que los defectos metabólicos no son estáticos, sino que empeoran con el tiempo. En las primeras fases de la diabetes de tipo 2, el paciente puede mantener un control de la glucosa aceptable con sencillos cambios en la dieta y con una pérdida modesta de peso. En muchos casos, estas medidas acaban fracasando con el tiempo y se hace necesario emplear combinaciones de fármacos orales y a menudo insulina para conseguir controlar la glucosa.

Aunque la característica que define la diabetes de tipo 2 desde un punto de vista clínico es la hiperglucemia, realmente son las complicaciones vasculares de este cuadro las responsables de la máxima morbimortalidad. En una minoría de casos, la presentación clínica inicial de la diabetes es la aparición de complicaciones microvasculares de la enfermedad (retinopatía, neuropatía y nefropatía), que suelen indicar que la hiperglucemia lleva muchos años sin ser diagnosticada. Lo más típico es que las complicaciones microvasculares aparezcan de forma insidiosa tras muchos años de sufrir la diabetes, sobre todo si está mal controlada.

DIABETES ATÍPICA

La CAD puede ser la forma de presentación clínica en una minoría de pacientes con diabetes de tipo 2, que posteriormente recuperan la función de las células β y no necesitan tratamiento con insulina. Esta entidad se denomina diabetes de tipo 2 tendente a la cetosis o diabetes Flatbush (este nombre alude al barrio de la ciudad de Nueva York en el que se describió por vez primera), y parece más frecuente en los afroamericanos y en algunas otras minorías étnicas. Estos pacientes no presentan típicamente los marcadores de autoinmunidad frente a las células β y refieren una importante historia familiar de diabetes de tipo 2. Cuando se trata el episodio inicial de CAD y se estabilizan las concentraciones de glucosa, los pacientes pueden tener remisiones con glucemias casi normales que duran muchos años. No está clara la patogenia de esta variante de la diabetes, pero se ha propuesto una predisposición única de las células β a la desensibilización frente a la glucosa («toxicidad de la glucosa»).

DIABETES GESTACIONAL

La diabetes que aparece por vez primera durante un embarazo y revierte típicamente tras el parto se llama *diabetes gestacional* (cap. 226). Las mujeres que desarrollan este tipo de diabetes suelen tener factores de riesgo, como sobrepeso u obesidad, edad avanzada (> 30 años) y antecedentes familiares de diabetes de tipo 2. La mayoría desarrollan una diabetes de tipo 2 permanente a lo largo de la vida. Los cambios hormonales (aumento del lactógeno placentario, los estrógenos y la progesterona) inducen resistencia a la insulina durante el embarazo y pueden poner de manifiesto defectos latentes en las células β en las mujeres predispuestas. Los hijos de madres con diabetes mellitus tienen un aumento del riesgo de una serie de complicaciones, sobre todo la macrosomía, aunque también se recomienda el cribado habitual, mediante una prueba de tolerancia a la glucosa oral, de todas las gestantes entre las 24 y 28 semanas de embarazo. Como las glucemias suelen ser inferiores a las existentes fuera del embarazo, se han desarrollado unos criterios especiales

para diagnosticar la diabetes durante el embarazo. Estos incluyen la presencia de cualquiera de las siguientes características: concentración de glucosa en ayunas de 92 mg/dl o superior; concentración de glucosa de 180 mg/dl o superior a la hora o 153 mg/dl o superior a las 2 h de administrar una sobrecarga de 75 g de glucosa oral. Se ha demostrado que un control intensivo de la glucemia reduce los malos resultados del embarazo, incluida la macrosomía y el parto traumático, aunque sus efectos sobre el pronóstico a largo plazo en la descendencia no se han establecido. Se recomienda un tratamiento con nutrición médica en todas las mujeres con diabetes gestacional, centrado en un consumo de hidratos de carbono moderado y en evitar el excesivo aumento de peso. Si la modificación de la dieta resulta inadecuada para mantener la euglucemia, tradicionalmente se consideraba que la insulina es el primer tratamiento farmacológico de la diabetes gestacional. Los antidiabéticos orales, como gliburida y metformina, se emplean cada vez más para tratar la diabetes gestacional, aunque no se ha establecido su seguridad a largo plazo y no están aprobados en esta indicación por la Food and Drug Administration de EE. UU. En mujeres con diabetes gestacional, un ensayo multicéntrico de no inferioridad no ha podido demostrar que el uso de gliburida en comparación con insulina subcutánea no dé lugar a una mayor frecuencia de complicaciones perinatales. ■ Tras el parto, se debería seguir observando a las mujeres con diabetes gestacional por si desarrollan una diabetes de tipo 2.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento eficaz de la diabetes de tipo 2 plantea retos únicos, porque incluye la modificación de hábitos (dieta, ejercicio y control del peso), el uso de múltiples fármacos orales o inyectables, la automonitorización de la concentración de glucosa en la sangre y el tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes. La participación del paciente en este complejo programa resulta fundamental para que el tratamiento tenga éxito, y muchos pacientes se benefician de la participación en un programa de formación para el autotratamiento de la diabetes.

Objetivos del tratamiento, incluidos los relativos a la glucosa

Los principales objetivos del tratamiento de la diabetes son prevenir la hiperglucemia y la hipoglucemia sintomáticas y prevenir las complicaciones vasculares asociadas a la diabetes (v. más adelante «Complicaciones vasculares crónicas»). Se ha demostrado que un control intensivo de la glucemia (casi normoglucemia) reduce las complicaciones microvasculares y neuropáticas de la diabetes, pero no la ECV o la mortalidad. ■ La idea de consenso actual es que reducir la concentración de HbA_{1c} al 7% o menos es un objetivo adecuado en la mayor parte de los diabéticos. Un control más estricto de la glucemia (concentraciones de HbA_{1c} próximas a los valores normales) puede considerarse adecuado en algunos casos (p. ej., personas jóvenes con enfermedad de corta evolución) si se puede conseguir sin una hipoglucemia excesiva. Por el contrario, en los pacientes con una vasculopatía establecida, comorbilidades importantes o baja esperanza de vida se pueden aceptar objetivos menos exigentes. En general, se acepta que las concentraciones de glucosa deseables son 80-130 mg/dl en ayunas y menos de 180 mg/dl en el período posprandial. Los valores de glucemia deseables durante el embarazo son distintos, en parte porque las concentraciones de glucosa plasmática son menores durante el embarazo y por el riesgo de mal pronóstico fetal incluso con una hiperglucemia modesta (tabla 216-7).

Dieta y forma de vida

Las recomendaciones dietéticas para los pacientes con una diabetes de tipo 2 se han modificado a lo largo de los años, y antes incluían una evitación estricta de los azúcares y el uso de planes dietéticos específicos (p. ej., «sistemas de intercambio») que aportaban las cantidades prescritas de hidratos de carbono, grasas y proteínas. El abordaje actual en la mayor parte de los casos se centra en

TABLA 216-7 OBJETIVOS DE GLUCEMIA RECOMENDADOS EN ADULTOS CON DIABETES

	CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN AYUNAS	CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA POSPRANDIAL	HbA _{1c}
Adultas no gestantes	80-130 mg/dl	< 180 mg/dl	< 7%
Diabetes gestacional	≤ 95 mg/dl	< 140 mg/dl (1 h después de la comida) o < 120 mg/dl (2 h después de la comida)	—
Prediabetes gestacional	< 95 mg/dl	< 140 mg/dl (1 h después de la comida) o < 120 mg/dl (2 h después de la comida)	6-6,5%

Modificado de American Diabetes Association standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S55-S64.

la limitación del aporte calórico para conseguir una pérdida de peso modesta (aproximadamente el 5-10% del peso corporal) y mantenerla, una ingesta de hidratos de carbono moderada, y la prohibición de los azúcares concentrados y los alimentos ricos en grasas saturadas y colesterol. No se ha establecido la distribución óptima de macronutrientes en los diabéticos de tipo 2, por lo que se recomienda individualizar los planes de nutrición en función de factores, como la función renal, el peso y las preferencias de los pacientes. Las evidencias indican que las dietas pobres en grasa e hidratos de carbono (de tipo Atkins) y las dietas mediterráneas pueden reducir el peso y mejorar el control de la glucosa de forma eficaz en la diabetes. No se prohíbe un consumo moderado de alcohol, pero considerando el aporte calórico (7 kcal/g) y el riesgo de hipoglucemia si el alcohol no se consume con alimento, sobre todo si el paciente recibe insulina. Se debería plantear una derivación a un dietista titulado en nutrición médica en los pacientes recién diagnosticados de diabetes de tipo 2 y en los que no consiguen los objetivos de glucemia o peso.

Es importante el ejercicio regular, que con frecuencia no se contempla como parte del control de la diabetes. Tanto el ejercicio aeróbico como el entrenamiento en resistencia pueden mejorar el control de la glucosa, incluso sin conseguir cambios importantes en el peso. Las recomendaciones actuales incluyen un mínimo de 150 min a la semana de actividad física de intensidad moderada-intensa, como caminar rápidamente, montar en bicicleta o nadar, y la realización de ejercicios de fortalecimiento muscular dos o tres veces a la semana. Se debe valorar el estado cardiovascular antes de comenzar un programa de ejercicio en algunos pacientes seleccionados, pero no se recomienda el cribado sistemático (p. ej., mediante una prueba de esfuerzo) si el paciente está asintomático. La presencia de algunas complicaciones de la diabetes puede obligar a limitar determinadas actividades. Por ejemplo, en pacientes con una retinopatía proliferativa, el ejercicio aeróbico enérgico o los ejercicios de resistencia podrían precipitar una hemorragia o desprendimiento de la retina. La presencia de una pérdida sensitiva importante por una neuropatía periférica podría incrementar el riesgo de lesiones en el pie, como las úlceras cutáneas y la destrucción articular de Charcot. Se recomienda emplear un calzado adecuado y vigilar bien los pies, y en algunos pacientes de alto riesgo se debe evitar el ejercicio con carga de peso. Por último, en los pacientes tratados con insulina o algunos secretagogos (es decir, sulfonilureas) se puede desarrollar una hipoglucemia inducida por el ejercicio, que obligue a ajustar el régimen farmacológico o administrar hidratos de carbono antes del ejercicio.

Cirugía bariátrica

La pérdida de peso se considera clave en el tratamiento de los diabéticos de tipo 2, ya que la mayoría son obesos o tienen sobrepeso. Se ha demostrado de forma clara que esta medida mejora el control de la glucosa. Como cabía esperar, los diabéticos que se someten a cirugía bariátrica (para reducción del peso) (cap. 207) también consiguen un mejor control de la glucosa, en algunos casos de forma espectacular. La mejora de la glucemia suele producirse inmediatamente después de la intervención, antes de que se haya producido una pérdida de peso importante, y parece relacionada con cambios en las hormonas intestinales (incluidas GLP-1 y GIP) o en el metabolismo de los ácidos biliares. Muchos pacientes pueden abandonar el tratamiento con fármacos antidiabéticos, y se han descrito frecuencias de remisión de la diabetes superiores al 50%. En los obesos con una diabetes de tipo 2 no controlada se ha descrito que el tratamiento médico intensivo durante 3 años asociado a la cirugía bariátrica consiguió un control glucémico en un número significativamente superior de pacientes comparado con el tratamiento médico exclusivo; también se demostró que el peso, el uso de fármacos hipoglucemiantes y la calidad de vida eran mejores a los 5 años en los grupos operados.

Tratamiento farmacológico

Aunque el control del peso y la nutrición son la base del tratamiento eficaz, la mayor parte de los diabéticos de tipo 2 necesitan tratamiento farmacológico, a menudo múltiple, para mantener los niveles de control glucémico recomendados. Durante las dos últimas décadas, se han introducido varias clases de fármacos nuevos, que antagonizan distintas vías metabólicas, como tratamiento de la diabetes de tipo 2. Sin embargo, algunos de los fármacos más antiguos son los más eficaces y todavía se tiene que determinar cuál es el perfil de seguridad de los fármacos más recientes. Los medicamentos se pueden clasificar de forma amplia en los que aumentan la disponibilidad de insulina (insulina y secretagogos de insulina), los que aumentan la acción de la misma o un grupo mixto que actúa sobre otras dianas. El tratamiento con insulina se aborda más adelante y en el apartado «Diabetes de tipo 1».

Sensibilizantes a la insulina

Metformina

La biguanida metformina es el antidiabético más empleado y se considera el tratamiento inicial preferido para la diabetes de tipo 2. Los efectos pleótopos de la metformina se consideran mediados por la inhibición del complejo mitocondrial 1 (efectos sobre la fosforilación oxidativa mitocondrial y la carga de energía celular), y en parte por la regulación de la actividad de la proteína cinasa activada por 5'-adenosina monofosfato y la diana de rapamicina en los mamíferos. La metformina reduce las concentraciones de glucosa principalmente por la supresión de la producción de glucosa hepática, pero también puede aumentar la sensibilidad a

la insulina (mejora la captación de glucosa mediada por insulina) y limitar la absorción de glucosa intestinal. La metformina se asocia con frecuencia a una pérdida de peso modesta y mantenida (alrededor de 2-4 kg). La metformina se administra por vía oral dos veces al día y se dispone de formas de liberación sostenida para la administración en una sola dosis diaria. Es raro que aparezca hipoglucemia, si es que alguna vez lo hace, con la metformina en monoterapia. El efecto adverso más frecuente es la intolerancia digestiva (dispepsia, diarrea), que puede reducirse al mínimo ajustando lentamente la dosis al alza. Se ha descrito malabsorción de vitamina B₁₂, que produce una deficiencia clínica de la misma. La aparición de una acidosis láctica es el efecto adverso más grave, aunque es infrecuente, y se produce casi de forma exclusiva en pacientes en insuficiencia renal y que tienen otro factor precipitante, como sepsis o shock. Se debe monitorizar de forma periódica la función renal; la metformina debería emplearse con cuidado en los pacientes con una filtración glomerular (FG) estimada de 45 ml/min o inferior y se debería suspender cuando la FG estimada sea 30 ml/min o inferior. De forma única entre los fármacos antidiabéticos existentes, la metformina reduce la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en el estudio U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS), un aspecto que aumenta su atractivo como fármaco de primera línea. También se ha demostrado que la metformina es útil para la prevención de la diabetes y el tratamiento del síndrome del ovario poliquístico.

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas, incluidas la rosiglitazona y la pioglitazona, mejoran la captación de glucosa mediada por insulina y reducen la producción hepática de glucosa. Se ligan al receptor nuclear, el receptor γ y del peroxisoma activado por proliferador, y de este modo regulan la transcripción de diversos genes implicados en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos. El tratamiento con tiazolidinediona ejerce efectos pronunciados sobre el tejido adiposo, reduciendo la lipólisis, aumentando la masa grasa y determinando una redistribución de la grasa de los depósitos viscerales a los subcutáneos. El aumento de la adiponectina circulante, una adipocina con propiedades sensibilizadoras a la insulina y antiinflamatorias, puede influir también en los efectos hipoglucemiantes de estos fármacos. Los tiazolidinedionas se administran por vía oral en una dosis única diaria. Los efectos adversos frecuentes incluyen aumento de peso y retención de líquidos, incluida la precipitación o deterioro de la insuficiencia cardíaca congestiva. También se ha descrito un aumento del riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas y de cáncer vesical. La posible toxicidad cardiovascular de la rosiglitazona es controvertida y su uso se ha limitado en muchos países; estos efectos no se han descrito en la pioglitazona.

Secretagogos de la insulina

Sulfonilureas

La clase sulfonilurea de secretagogos de la insulina es uno de los fármacos antidiabéticos orales más antiguos disponibles. Las sulfonilureas más utilizadas incluyen glicipida, gliburida y glimepirida; las sulfonilureas más antiguas (clorpropamida, tolbutamida) se siguen usando a veces fuera de EE. UU. El mecanismo de acción es ligarse a los canales de potasio sensibles a ATP de la membrana de las células β (en un lugar denominado *receptor de sulfonilureas*), lo que se traduce en una despolarización de la membrana y en último término en la liberación de insulina a partir de los gránulos secretorios preformados. Por tanto, la presencia de una masa suficiente de células β intactas es necesaria para que estos fármacos sean eficaces. Se pueden emplear en monoterapia o combinada con otros fármacos. El principal efecto adverso de las sulfonilureas es el riesgo de hipoglucemia, porque se produce secreción de insulina independientemente de la glucosa plasmática ambiental. Es frecuente que el paciente aumente de peso de forma modesta. Los resultados de un estudio realizado en la década de los setenta (University Group Diabetes Program) sugirieron que estos fármacos pueden aumentar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y la mortalidad. Estos hallazgos no se confirmaron en otros ensayos, pero sigue siendo un aspecto controvertido. A pesar de ello, las sulfonilureas siguen siendo uno de los antidiabéticos más empleados.

Glinidas

La repaglinida y la nateglinida son secretagogos de la insulina químicamente distintos de las sulfonilureas que se ligan también a los canales de potasio sensibles al ATP en la membrana de la célula β . Su inicio y duración de acción son mucho más cortos que los de las sulfonilureas, y la frecuencia de hipoglucemia en ayunas puede ser menor. Se administran por vía oral antes de cada comida y esto los convierte en fármacos algo menos cómodos que los que se administran en una sola dosis diaria, pero pueden ser ventajosos en los pacientes que tienen horarios o dietas inconstantes.

Tratamientos basados en incretinas/agonistas de GLP-1

La exenatida, la liraglutida, la semaglutida, la dulaglutida y la lixisenatida son análogos de la hormona de tipo incretina endógena GLP-1 y estimulan la secreción de insulina mediante la unión a los receptores de GLP-1 en las células β . Estos fármacos incrementan la secreción de insulina estimulada por la glucosa y por eso tienen menos riesgo de hipoglucemia que las sulfonilureas y las glinidas. Suprimen además la producción hepática de glucosa (mediante la reducción de la secreción de glucagón), retrasan el vaciamiento gástrico y suprimen el apetito, por lo que consiguen un modesto adelgazamiento en muchos pacientes. Los agonistas de GLP-1 se administran mediante una o dos inyecciones diarias y también se dispone de un preparado semanal de acción prolongada. Los principales

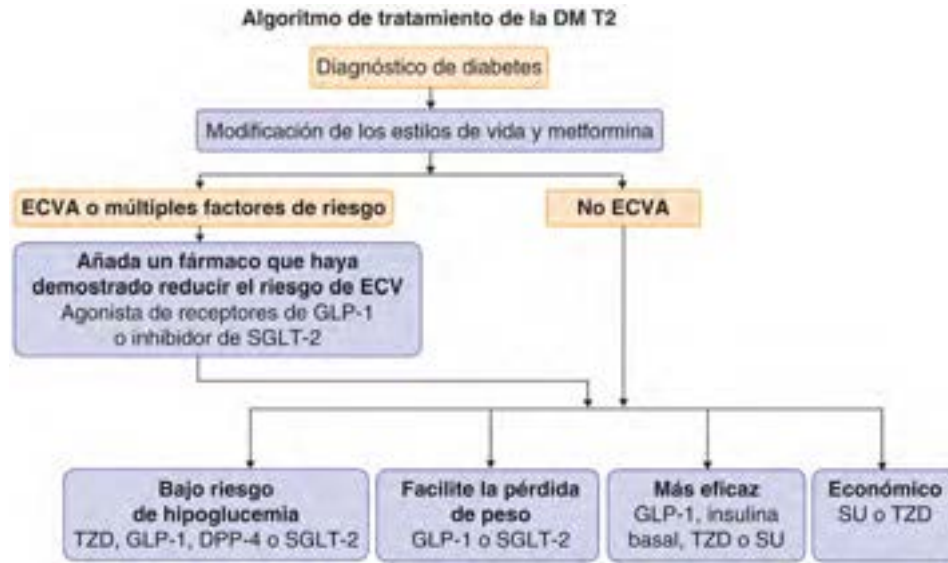


FIGURA 216-5. Algoritmo para el tratamiento farmacológico de la diabetes de tipo 2. DPP-4, dipeptidilpeptidasa 4; ECV, enfermedad cardiovascular; ECVA, enfermedad cardiovascular aterosclerótica; GLP-1, péptido 1 parecido al glucagón; SGLT-2, cotransportador de glucosa sodio 2; SU, sulfonilurea; TZD, tiazolidinediona.

efectos adversos son la intolerancia digestiva (náuseas y vómitos), que pueden reducirse empezando con una dosis baja y realizando un ajuste gradual. En combinación con el tratamiento con insulina basal, estos fármacos pueden mejorar el control glucémico sin aumentar las hipoglucemias y, a menudo, ocasionan una pérdida importante de peso.¹⁶ La liraglutida también reduce la mortalidad por todas las causas aproximadamente en un 15%, además de reducir el riesgo de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal.¹⁷ Añadida al tratamiento habitual, la liraglutida también dio lugar a tasas más bajas de aparición y progresión de nefropatía diabética que el placebo.¹⁸ De modo parecido, la semaglutida semanal (0,5 o 1 mg) reduce considerablemente la tasa de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal en pacientes con diabetes de tipo 2 con alto riesgo cardiovascular.¹⁹ También se ha publicado una mejoría en los resultados renales para la liraglutida y la semaglutida. Se ha descrito un aumento del riesgo de pancreatitis aguda con los agonistas de GLP-1 (y los inhibidores de DPP-4; v. más adelante), pero se desconoce la magnitud de este riesgo, que debe ser mejor estudiado. Se ha descrito un aumento de la hiperplasia de células C y de carcinomas medulares de tiroides en animales de laboratorio, pero no está clara su importancia en las personas.

Tratamientos basados en incretinas/inhibidores de DPP-4

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), una proteasa de serina ubicua, actúan mediante la prevención de la degradación de la GLP-1 endógena, lo que consigue prolongar sus efectos. Los inhibidores de DPP-4, como la sitagliptina, la saxagliptina y la linagliptina, se administran por vía oral en una sola dosis diaria. Igual que los agonistas de GLP-1, es raro que produzcan hipoglucemia, pero en general no modifican el peso y provocan menos efectos secundarios a nivel digestivo. En un amplio ensayo aleatorizado de pacientes con ECV preexistente, la sitagliptina no produjo ningún efecto sobre futuras complicaciones cardiovasculares.²⁰ Un metaanálisis en red ha demostrado que el uso de agonistas del GLP-1 (arriba) o de inhibidores de la SGLT2 (abajo) se asoció con una mortalidad por todas las causas más baja en pacientes con diabetes de tipo 2 que la de los inhibidores de DPP-4 o el placebo o ningún tratamiento.¹⁷ También han surgido preocupaciones sobre el posible riesgo de pancreatitis y cáncer medular de tiroides, pero no se ha confirmado; sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes pueden aparecer artralgias intensas y reacciones cutáneas (penfigoide ampolloso).

Otros agentes farmacológicos

Inhibidores de SGLT2

La canagliflozina, la dapagliflozina y la empagliflozina son inhibidores del cotransportador de glucosa sodio 2 (SGLT2) en el túbulo renal proximal, y su inhibición permite la reabsorción de la glucosa filtrada y provoca glucosuria, que se asocia a una diuresis osmótica leve con una pérdida de peso modesta. El efecto adverso más frecuente es el aumento de las infecciones genitales micóticas; se ha descrito hiperpotasemia, infecciones de las vías urinarias y reducción de la presión arterial. Otros efectos adversos son un mayor riesgo de cetoacidosis diabética y, para la canagliflozina, de amputación de las extremidades inferiores. En un amplio ensayo aleatorizado de pacientes con diabetes de tipo 2 con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares, la empagliflozina redujo la muerte cardiovascular y por todas las causas en un 32% cuando se añadió al tratamiento habitual.²¹ Se ha comunicado un beneficio cardiovascular parecido con la cana-

gliflozina, pero con un mayor riesgo de amputación, principalmente a nivel de los dedos del pie o los metatarsianos,²² y ambos fármacos parecen prevenir la disminución de la función renal. En los pacientes con datos de insuficiencia renal crónica (albuminuria y/o filtrado glomerular estimado de 30-90 ml/min), la canagliflozina puede reducir el riesgo de desenlaces renales adversos en un 30%.²³

Otros fármacos

La acarbosa y el miglitol son inhibidores de las enzimas glucosidasas α en la luz intestinal. Se administran con las comidas para disminuir la absorción de los hidratos de carbono. Los efectos secundarios gastrointestinales (p. ej., flatulencia e hinchazón) son frecuentes y limitan su uso. La pramlintida, la bromocriptina y el colesevelam también están aprobados para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Sin embargo, se usan con poca frecuencia debido a los efectos secundarios y las moderadas propiedades hipoglucemiantes.

Tratamiento con insulina

El tratamiento con insulina se puede plantear en diabéticos de tipo 2 en cualquier momento de la evolución, aunque lo habitual es emplearlo cuando «fracasan» los tratamientos orales o de otro tipo distintos de la insulina. La insulina puede ser la opción de elección en algunas situaciones específicas, como, por ejemplo, durante los ingresos hospitalarios (sobre todo en el período perioperatorio) o el embarazo. A diferencia de lo que sucede a los diabéticos de tipo 1, los de tipo 2 pueden controlarse de forma adecuada con insulina basal sola o combinada con otros fármacos antidiabéticos. La insulina basal se suele combinar con fármacos orales (p. ej., metformina, inhibidores de DPP-4) o agonistas GLP-1 (p. ej., exenatida, liraglutida). Sin embargo, y como reflejo de la heterogeneidad de la diabetes de tipo 2, algunos pacientes pueden necesitar un aporte de insulina fisiológico igual que se emplea en la diabetes de tipo 1, y el tratamiento mediante bomba de insulina es una opción segura y útil en los pacientes que necesitan múltiples inyecciones diarias.²⁴ Las necesidades diarias de insulina suelen ser más altas en los pacientes diabéticos de tipo 2 que en los de tipo 1, lo que refleja la existencia de resistencia a la insulina. El uso de preparados concentrados de insulina (U-200 degludec, U-300 glargina, U-500 regular, U-200 lispro) puede resultar útil para pacientes resistentes a la insulina que requieren dosis de insulina superiores a 100 unidades por día. En los pacientes con diabetes de tipo 2 con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares (CCV), degludec no es inferior a glargina con respecto a la incidencia de CCV graves y reduce el riesgo de hipoglucemia sintomática. Se aporta información sobre los compuestos de insulina y los regímenes de administración disponibles en «Tratamiento con insulina», en el apartado «Diabetes de tipo 1» y en la [tabla 216-5](#).

Algoritmos terapéuticos

En la diabetes de tipo 2 es frecuente usar regímenes de múltiples fármacos y se han desarrollado algoritmos para orientar el tratamiento; sin embargo, la evidencia actual que permite apoyar estas recomendaciones es limitada. En general, se acepta que la metformina debería ser el tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes y que se añaden más fármacos (si fuera preciso), pero no sustituyen a la metformina. La selección de una combinación de fármacos específica depende de una serie de factores, como la eficacia, el costo, el perfil de efectos secundarios (p. ej., hipoglucemia, aumento de peso) y la preferencia del paciente ([fig. 216-5](#)). Se debería dar preferencia al uso de fármacos con beneficios cardiovasculares en pacientes con cardiopatía aterosclerótica establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular.

Monitorización metabólica

La evaluación mantenida del control glucémico es necesaria para garantizar una evolución óptima de los diabéticos. La determinación de HbA_{1c}, que refleja las concentraciones medias de glucosa durante el período de 2-3 meses previos, debería realizarse de forma habitual en todos los diabéticos, desde el momento del diagnóstico y de forma periódica posteriormente. Se deben realizar pruebas cuatrimestrales en los pacientes que hayan modificado recientemente su medicación o que no cumplan los objetivos glucémicos. Los pacientes más estables pueden ser valorados dos veces al año. Se recomienda una automonitorización de las concentraciones de glucosa en sangre en todos los pacientes que reciben insulina y puede ser útil en los que tratan de conseguir el control deseado de la glucosa. La monitorización de posibles complicaciones vasculares se analizará más adelante, en el apartado «Complicaciones vasculares crónicas».

Tratamiento hospitalario

Cada vez se reconoce más que el control de las concentraciones de glucosa en sangre durante el ingreso hospitalario es un aspecto clínico importante, sobre todo porque el 40-70% de los pacientes hospitalizados tienen un diagnóstico simultáneo de diabetes. Con frecuencia, la diabetes no es el motivo de ingreso y la atención al control de la glucosa es secundaria a problemas médicos más críticos de otro tipo. Sin embargo, la hiperglucemia y la hipoglucemia se asocian a una mala evolución de los pacientes hospitalizados, lo que ha estimulado el desarrollo de algoritmos y recomendaciones para el control hospitalario de la glucosa, aunque las evidencias que los apoyan son limitadas. Es evidente que todos los pacientes con una diabetes de tipo 1 deben seguir recibiendo insulina durante los ingresos hospitalarios.

Pacientes críticos

Tras un entusiasmo inicial por el control intensivo de la glucosa (mantenimiento de una situación cercana a la normoglucemia) en los pacientes críticos, las evidencias más recientes sugieren que puede resultar lesivo, sobre todo si se asocia a hipoglucemia. Las recomendaciones actuales incluyen la administración de insulina intravenosa en todos los enfermos críticos en unidades de vigilancia intensiva con el objetivo de mantener la concentración de glucosa plasmática entre 140 y 180 mg/dl. Se recomienda aplicar protocolos de infusión estandarizados, que incluyen una monitorización frecuente de la glucosa.

Pacientes no críticos

Las evidencias que apoyan las recomendaciones de tratamiento específicas en los pacientes hospitalizados que no están en situación crítica son débiles, porque esto no se ha estudiado de forma sistemática en los ensayos aleatorizados. Sin embargo, existe acuerdo de que la administración subcutánea de insulina es el tratamiento preferido para controlar la glucosa en la mayoría de los pacientes diabéticos ingresados (no críticos). En general, se aceptan valores inferiores a 140 mg/dl para la concentración de glucosa en ayunas e inferiores a 180 mg/dl en la concentración de glucosa posprandial o al azar, si se puede conseguir este valor con un riesgo mínimo de hipoglucemia. Es preciso evaluar de forma frecuente la situación del paciente y ajustar las dosis de insulina según necesidad para mantener estas glucosias. El uso de insulina basal (v. tabla 216-5) es suficiente en muchos diabéticos de tipo 2, aunque algunos pueden necesitar dosis prandiales o correctoras de insulina de acción corta. Sin embargo, se debería evitar la dependencia prolongada de «dosis deslizantes» de insulina para tratar la hiperglucemia, porque es raro que tenga éxito y se asocia a un aumento del riesgo de hipoglucemia. En los pacientes estables que siguen un protocolo de alimentación constante y están a punto de recibir el alta hospitalaria, se puede plantear el uso de los fármacos orales o inyectables distintos de la insulina que empleen habitualmente. La mayor parte de los diabéticos de tipo 1 se pueden tratar con un régimen de insulina inyectable habitual, pero se debería prestar atención extra al riesgo de hipoglucemia en el contexto de una comida retrasada u olvidada. El tratamiento con bomba de insulina puede mantenerse durante el ingreso si el paciente puede controlar el uso y el personal hospitalario tiene suficiente experiencia con este tipo de tratamiento.

Prevención de la diabetes de tipo 2

La notable carga humana y social que determina la diabetes de tipo 2 y la dificultad para tratarla de forma eficaz cuando está desarrollada la convierten en un objetivo adecuado para la prevención. Además, la existencia de un estado definido de aumento del riesgo, la prediabetes (es decir, alteración de la tolerancia a la glucosa y de la glucosa en ayunas), permite identificar a los pacientes con más probabilidad de obtener beneficio. Las intervenciones que se han estudiado hasta la fecha incluyen cambios en el estilo de vida (es decir, pérdida de peso y ejercicio) y varios fármacos antidiabéticos.¹⁸

CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA

El estudio de prevención de la diabetes más amplio y prolongado hasta la fecha fue el Diabetes Prevention Program, realizado en EE. UU. desde la década de los noventa. En este se asignó de forma aleatorizada a los individuos con alto riesgo de sufrir una diabetes de tipo 2 por presencia de sobrepeso u obesidad e hiperglucemia prediabética (glucosa en ayunas de 95-125 mg/dl y glucosa a las 2 h de 140-199 mg/dl) a un programa de estilo de vida intensivo o a un brazo de tratamiento farmacológico (metformina o placebo), y se

les observó durante una media de 3 años. La intervención sobre el estilo de vida se centró en conseguir una modesta reducción del peso (mínimo un 7% del peso corporal) con una dieta baja en calorías y grasas, y actividad física de intensidad moderada durante 150 min/semana. La diabetes incidente (determinada mediante la prueba de tolerancia a la glucosa oral) se redujo un 58% comparada con placebo, aunque la reducción del riesgo fue algo menor (34%) tras el seguimiento a más largo plazo de la cohorte. La pérdida de peso fue un predictor mayor de la prevención de diabetes y cada kilogramo de peso perdido redujo el riesgo de diabetes un 16%. Los programas de control del peso dirigidos desde la atención primaria y el uso de lorcaserina pueden reducir la hiperglucemia y provocar la remisión de la diabetes de tipo 2. Otros estudios han encontrado hallazgos parecidos, incluidos el estudio de prevención de la diabetes finlandés. Incluso los pacientes que no perdían peso redujeron su riesgo de diabetes si conseguían el objetivo de actividad física.

MEDICACIÓN

Se han estudiado varias clases de fármacos antidiabéticos para la prevención de la diabetes, incluida la metformina, que redujo el riesgo de diabetes un 31% en el Diabetes Prevention Program. En estudios más pequeños, el inhibidor de la α -glucosidasa acarboxa consiguió reducir de forma modesta el riesgo de diabetes (aproximadamente el 25%). Las tiazolidinedionas (p. ej., troglitazona y rosiglitazona) también han demostrado efectos preventivos de la diabetes, aunque no se emplean de forma generalizada con esta indicación por el temor a la seguridad a largo plazo. La liraglutida utilizada en la dosis aprobada para la pérdida de peso (3 mg/día) redujo los nuevos casos de diabetes en un 21% en pacientes con sobrepeso y prediabetes. Ninguno de estos fármacos está aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. para prevenir la diabetes.

RECOMENDACIONES

Se puede recomendar la modificación del estilo de vida y la metformina en los pacientes con alto riesgo de diabetes. Los candidatos a la prevención son los pacientes que tienen alteraciones definidas de la glucosa (trastorno de la tolerancia a la glucosa o glucosa en ayunas alterada) y los que presentan sobrepeso u obesidad más un factor de riesgo adicional, como los antecedentes familiares de diabetes. El currículum de las intervenciones sobre el estilo de vida empleado en el programa de prevención de la diabetes está disponible en Internet (http://www.bsc.gwu.edu/dpp/lifestyle/dpp_part.html) y se ha aplicado de forma amplia en entornos comunitarios, incluido el YMCA. Tanto la modificación del estilo de vida como la metformina han demostrado efectos positivos sobre los factores de riesgo cardiovascular, pero todavía se tiene que determinar si las intervenciones para prevenir la diabetes conseguirán una frecuencia menor de complicaciones micro- o macrovasculares.

Cribado de la diabetes de tipo 2

En los pacientes con factores de riesgo para desarrollar una diabetes de tipo 2 se debería plantear el cribado de la diabetes y el trastorno de la regulación de la glucosa, a pesar de que no se ha demostrado que el cribado reduzca la mortalidad posterior.^{19,20} Esto resulta especialmente importante, dado que la hiperglucemia puede existir durante años sin síntomas específicos y hasta el 30% de las personas diabéticas en EE. UU. no están diagnosticadas. El cribado permite también identificar a los pacientes prediabéticos, que pueden beneficiarse de intervenciones preventivas (tabla 216-8).

Se puede realizar el cribado de la diabetes mediante la determinación de la concentración de HbA_{1c} o la glucosa en ayunas y la prueba de tolerancia a la glucosa oral, y la prueba elegida depende de la situación clínica y las preferencias del paciente. Se debería plantear el cribado también en niños asintomáticos cuyo IMC esté por encima del percentil

TABLA 216-8 CRITERIOS PARA EL CRIBADO DE LA DIABETES EN ADULTOS ASINTOMÁTICOS

1. Sobrepeso u obesidad (IMC > 25 kg/m²) con uno o más de los siguientes:

- Pariente de primer grado con diabetes de tipo 2
- Raza/etnia de alto riesgo (p. ej., afroamericano, latino, nativo americano, asiático-americano, isleño del Pacífico)
- Antecedente de ECV
- Hipertensión
- Concentración de colesterol HDL < 35 mg/dl o concentración de triglicéridos > 250 mg/dl
- Mujeres con síndrome del ovario poliquístico
- Inactividad física
- Otros cuadros clínicos asociados con resistencia a la insulina

El cribado debería comenzar a los 45 años y repetirse al menos cada 3 años

2. Los pacientes con prediabetes (HbA_{1c} \geq 5,7%, IGT o IFG) deberían ser evaluados anualmente

3. Las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional deberían ser evaluadas al menos cada 3 años

IMC, índice de masa corporal; HDL, lipoproteína de alta densidad; IFG, alteración de la glucosa en ayunas; IGT alteración de la tolerancia a la glucosa.

Modificado de American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S55-S64.

85 para la edad y sexo y que tengan dos de los siguientes factores de riesgo: antecedentes familiares de diabetes de tipo 2; raza/etnia de alto riesgo, o evidencia de resistencia a la insulina o rasgos asociados a la misma (acantosis *nigricans*, hipertensión, dislipidemia, síndrome del ovario poliquístico o bajo peso para la edad gestacional al nacimiento). En las gestantes con factores de riesgo de diabetes se debería descartar una diabetes en la primera visita prenatal. Si no es así, la prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 g se debería realizar en todas las gestantes a las 24-28 semanas para descartar una diabetes gestacional.

Pronóstico

La diabetes de tipo 2 es una enfermedad crónica y en la mayor parte de los casos progresiva, que puede tener consecuencias graves para la salud. Sin embargo, es un proceso extremadamente sensible a los cambios nutricionales y de la forma de vida, que ha resultado eficaz para la prevención y el tratamiento de la diabetes. Además, se dispone de varias clases de fármacos antihiperglucemiantes eficaces. Se dispone de bastante evidencia de que una intervención precoz con un abordaje multifactorial para conseguir y mantener el control metabólico, unida a un control intensivo de los factores de riesgo de la ECV, reduce de forma importante la carga de complicaciones por la diabetes y mejora la calidad de vida.

COMPLICACIONES METABÓLICAS AGUDAS DE LA DIABETES

Hipoglucemia

La hipoglucemia iatrogénica en los diabéticos es la causa más frecuente de disminución de la concentración de glucosa en sangre. La hipoglucemia (cap. 217) afecta a las vidas diarias de las personas diabéticas y puede tener un efecto espectacular sobre la calidad de vida. Puede generar gran temor, impedir una participación cómoda en actividades normales (p. ej., conducir, dormir de forma ininterrumpida), y llevar al paciente y al médico a establecer unos objetivos de glucemia más altos, de forma que empeore el control metabólico. Por tanto, la hipoglucemia sigue siendo un factor limitante principal en el tratamiento de la diabetes, sobre todo con la insulina.²¹

Aunque las causas principales de hipoglucemia iatrogénica inducida por fármacos son los fármacos estimuladores de la insulina (p. ej., sulfonilureas) y la insulina parenteral, los defectos asociados en alguna parte de la cascada contrarreguladora contribuyen a una mayor frecuencia y un mayor riesgo de morbimortalidad de la hipoglucemia en los diabéticos. La respuesta contrarreguladora normal frente a la hipoglucemia y los síntomas típicos de tipo adrenérgico y neuroglucopéxico de la hipoglucemia se describen en el capítulo 217.

El umbral de glucosa plasmática que produce síntomas hipoglucémicos no es constante; es menor tras una hipoglucemia reciente y más alto en los pacientes con mal control de la glucemia. Sin embargo, en general se acepta que un valor de glucosa automonitoreada de 70 mg/dl o menor debe alertar al paciente o el cuidador, independientemente de la presencia de síntomas. Se ha establecido un sistema de clasificación más detallado para describir la hipoglucemia, que se emplea de forma generalizada en el ámbito de la investigación (tabla 216-9).

Sin embargo, estas variaciones no se suelen tener en cuenta en la práctica clínica y a menudo se confunde la gravedad de los síntomas con la gravedad del estado fisiológico. Sin embargo, el paciente puede tener síntomas intensos con una concentración de glucosa de 50-60 mg/dl, sin evidencia de trastorno cognitivo o peligro inminente, mientras que otros pueden tener glucemias de 20-40 mg/dl que pueden entrañar riesgos sin notarlo por no presentar los síntomas clásicos. Este hecho tiene implicaciones de cara a la epidemiología de la hipoglucemia; la mayor parte de los estudios han valorado solo la frecuencia de hipoglucemia grave, dado que los otros episodios tienen menos probabilidad de estar confirmados. En la diabetes de tipo 1, el DCCT describió 62 episodios de hipoglucemia grave por 100 paciente-años, aunque puede que el riesgo real sea más elevado en el entorno clínico. Un episodio de hipoglucemia grave puede ser la causa inmediata de muerte en los pacientes con diabetes de tipo 1, y la mortalidad

recientemente publicada ha oscilado entre el 4 y el 10%. Sigue existiendo incertidumbre sobre la relación temporal entre la hipoglucemia y la muerte; aunque los episodios prolongados de glucosa circulante muy baja (< 15 mg/dl) pueden provocar la muerte cerebral, los episodios de hipoglucemia mortal pueden deberse a otros mecanismos, como las arritmias ventriculares. Los episodios de hipoglucemia grave son mucho menos frecuentes en los diabéticos de tipo 2 (v. más adelante).

En los pacientes con una diabetes tratada, el inicio del episodio de hipoglucemia se debe a un mal ajuste entre las concentraciones de insulina predominantes y la situación fisiológica basal del individuo. Por tanto, incluso en ausencia de una sobredosis franca de insulina, algunos factores, como la falta de una comida, el ejercicio, la pérdida de peso reciente, el alcohol o los fármacos sensibilizantes frente a la insulina, pueden ocasionar un desajuste y condicionar que la concentración plasmática de glucosa tenga tendencia a disminuir. Además, los sistemas de contrarregulación que deberían contrarrestar en condiciones normales la reducción de la glucosa hasta niveles peligrosos pueden estar alterados. En los diabéticos de tipo 1 se puede alterar la secreción de glucagón durante la hipoglucemia al poco tiempo de comenzar la diabetes, aunque se siga secretando glucagón en respuesta a otros secretagogos, lo que indica un defecto funcional. La liberación de adrenalina durante la hipoglucemia también se vuelve progresivamente defectuosa en la diabetes de tipo 1 y no se activa hasta que la concentración de glucosa plasmática es menor y la concentración máxima de adrenalina liberada se reduce de forma significativa. Esta reducción de la respuesta de la adrenalina a la hipoglucemia se acompaña de una respuesta neural autónoma atenuada, que provoca un síndrome clínico de *alteración de la conciencia de la hipoglucemia*. Sin síntomas autónomos, una hipoglucemia leve pasa desapercibida y alcanza fases más avanzadas y peligrosas. Los pacientes que tienen una alteración de la conciencia de hipoglucemia y una contrarregulación defectuosa tienen el máximo riesgo de sufrir una hipoglucemia grave.

Parece que la *insuficiencia autónoma asociada a hipoglucemia* en la diabetes de tipo 1 es consecuencia de episodios previos de hipoglucemia leve que degradan todavía más la respuesta contrarreguladora. En los experimentos con pacientes no diabéticos, los episodios repetidos o recientes de hipoglucemia se asocian a una reducción de las respuestas autónomas (adrenalina y noradrenalina), sintomáticas y cognitivas funcionales a episodios posteriores de hipoglucemia, lo que altera los mecanismos defensivos endógenos y los signos clínicos necesarios para la detección de la hipoglucemia. Dado que los pacientes con diabetes de tipo 1 ya tienen una respuesta contrarreguladora reducida, la insuficiencia autónoma vinculada a la hipoglucemia puede influir en el círculo vicioso en el que la hipoglucemia favorece la hipoglucemia. Evitar de forma metódica la aparición de la hipoglucemia es la única forma de mejorar la respuesta de adrenalina y revertir la alteración en la conciencia de la hipoglucemia.

Si se compara con la diabetes de tipo 1, la de tipo 2 se asocia a un riesgo mucho menor de hipoglucemia. Sin embargo, la hipoglucemia sigue siendo un grave problema clínico en esta población. Los episodios de hipoglucemia grave se hacen progresivamente más frecuentes en los pacientes cuanto más prolongada es la duración de la diabetes de tipo 2, en parte por una insuficiencia progresiva de las células β y por una mayor dependencia de los tratamientos farmacológicos. El uso de sulfonilureas explica una notable proporción de casos de hipoglucemia inducida por fármacos, y se han descrito episodios graves caracterizados por coma con todos los fármacos de uso frecuente. Otros fármacos antihiperglucémicos, como la metformina, las tiazolidinedionas y los fármacos basados en incretinas, se han asociado a un riesgo medible, pero menor, de hipoglucemia; sin embargo, es raro que se produzca una hipoglucemia sintomática, salvo que estos fármacos se combinen con insulina. Los ancianos tienen un especial riesgo de hipoglucemia iatrogénica, porque la intensidad de los síntomas adrenérgicos es menor y el trastorno cognitivo inducido por la hipoglucemia es mayor.

ABORDAJE CLÍNICO DE LA PREVENCIÓN Y DEL TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA

Tto

Los pacientes diabéticos deben estar bien informados sobre los síntomas de la hipoglucemia y los factores que predisponen a su desarrollo: el momento y contenido de las comidas, el ejercicio y el efecto a lo largo del tiempo de los fármacos utilizados (sobre todo de la insulina). Los pacientes también deberían ser conscientes de que la precisión de algunos glucómetros domésticos y monitores continuos de glucosa puede ser menor en los valores de hipoglucemia y que los síntomas simpáticos/suprarrenales típicos pueden disminuir durante los años de diabetes. Se debería evaluar con cuidado el antecedente de hipoglucemia de repetición y tratar de determinar si el paciente ha presentado episodios no diagnosticados. Por ejemplo, la aparición de sudoración nocturna no explicada o un estado de obnubilación mental al levantarse por la mañana pueden relacionarse con una hipoglucemia nocturna y se deberían investigar.

La tabla 216-10 enumera varios factores de riesgo de hipoglucemia grave. Los pacientes con estas características exigen una mayor vigilancia, tanto a la hora de elegir el régimen terapéutico como de reconocer y tratar los episodios agudos.

La mayor parte de los episodios de hipoglucemia leve o moderada los puede tratar el propio paciente mediante la ingesta de hidratos de carbono de acción rápida, como comprimidos o geles de glucosa o alimento (zumos, bebidas

TABLA 216-9 CLASIFICACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA IATRÓGENA EN DIABÉTICOS TRATADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Hipoglucemia grave	Episodio de trastorno neurocognitivo que obliga a otras personas a administrar el tratamiento
Hipoglucemia sintomática demostrada	Concentración de glucosa medida ≤ 70 mg/dl que coincide con síntomas simpáticos/suprarrenales o neurológicos. El episodio se lo trata el propio paciente
Hipoglucemia asintomática	Concentración de glucosa medida ≤ 70 mg/dl, pero sin síntomas asociados. La ausencia de síntomas puede deberse a la falta de conciencia de la hipoglucemia o a un fallo del sistema nervioso autónomo en relación con la hipoglucemia
Seudohipoglucemia	Síntomas típicos de hipoglucemia, pero glucosa medida > 70 mg/dl. Los síntomas pueden deberse a un reajuste del sistema de contrarregulación en presencia de un mal control de la glucosa

TABLA 216-10 FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA GRAVE EN PACIENTES DIABÉTICOS

Juventud (niños)
 Ancianos que reciben sulfonilureas o insulina
 Alteración de la conciencia
 Consumo de etanol
 Ejercicio agotador en las 24 h previas
 Antecedentes de hipoglucemia reciente
 Uso de pentamidina, quinina o β -bloqueantes no selectivos
 Enfermedad concomitante, como sepsis o insuficiencia hepática, renal o cardíaca
 Diabetes de tipo 1 con antecedentes de hipoglucemia grave de repetición
 Mejora rápida reciente de HbA_{1c} hasta normalizarse

gaseosas azucaradas o una comida). La cantidad de hidratos de carbono que se debe ingerir son unos 15 g, lo que aumenta la glucemia unos 15 mg/dl. Es importante saber que los alimentos ricos en grasa retrasan la absorción de la glucosa y son menos eficaces. Si la concentración de glucosa plasmática sigue siendo inferior a 70 mg/dl y los síntomas no desaparecen en 15 min, el paciente debería tomar otros 15 g de hidratos de carbono más. Dado que la respuesta glucémica a la glucosa oral es relativamente transitoria, se recomienda comer un tentempié o una comida poco después de corregir la hipoglucemia.

Se recomienda el tratamiento parenteral de la hipoglucemia en los pacientes que no quieren o no pueden tomar hidratos de carbono (p. ej., por alteración del estado mental) o cuando presentan una hipoglucemia inducida por sulfonilureas (que puede ser prolongada). La administración de glucosa intravenosa (25 g) es el tratamiento preferido para la hipoglucemia. El glucagón parenteral (1 mg subcutáneo) es una alternativa, sobre todo en los diabéticos de tipo 1 que pueden tener que recibir tratamiento por una hipoglucemia grave administrado por sus familiares. Dado que el glucagón estimula la secreción de insulina, además de fomentar la producción de glucosa, es menos eficaz en los diabéticos de tipo 2.

La hipoglucemia nocturna puede plantear un problema especialmente importante en la diabetes de tipo 1. Puede ser asintomática y no sospecharse, porque es raro medir la concentración de glucosa plasmática durante la noche. Los factores de riesgo de hipoglucemia nocturna incluyen un aumento de la actividad física en las 24 h previas, algunos regímenes de insulina (p. ej., uso de NPH o insulina regular), el contenido de las comidas (p. ej., cantidad de grasa) y el consumo de alcohol. Además, el sueño se asocia a una reducción de la respuesta autónoma frente a la hipoglucemia. En este momento, el único abordaje práctico para detectar la hipoglucemia nocturna es la automonitorización regular durante la noche (3:00 h) o el uso de monitores de glucosa continuos con alarma. Algunos pacientes con hipoglucemia nocturna presentan alteraciones del sueño, cefalea matutina, fatiga crónica o depresión. Los niños, en concreto, pueden debutar con enuresis o convulsiones. Las estrategias orientadas a prevenir la hipoglucemia nocturna incluyen la ingesta de tentempiés «de acción prolongada» al acostarse (hidratos de carbono de absorción lenta, como maicena cruda) y la monitorización regular de la concentración de glucosa en sangre al acostarse para que se puedan adoptar medidas correctoras (consumo de hidratos de carbono).

Estados hiperglucémicos

La cetoacidosis diabética (CAD) y el síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH) son las complicaciones hiperglucémicas agudas más graves de la diabetes. La CAD se asocia típicamente a estados de deficiencia grave de insulina (es decir, diabetes de tipo 1). Puede aparecer también en raras ocasiones en la diabetes de tipo 2 cuando existe un estrés extremo, como una infección grave o un traumatismo, o también como forma de presentación en una variante de diabetes de tipo 2 (la denominada tendente a la cetosis o diabetes de Flatbush). Por otro lado, el SHH aparece típicamente en la diabetes de tipo 2. Sin embargo, en ocasiones resulta dudosa la distinción entre estas dos situaciones clínicas (p. ej., los pacientes con un SHH pueden debutar con cetosis y acidosis), y estos dos procesos se consideran parte de un espectro de descompensación metabólica grave. A pesar de un tratamiento intensivo, la mortalidad sigue siendo elevada en ambos cuadros y se aproxima al 5% en la CAD y al 15% en el SHH. La mortalidad no se asocia solo a las edades extremas (es decir, muy jóvenes y muy ancianos) y a la comorbilidad, sino también a la gravedad del episodio o a la enfermedad que la precipitó. Por tanto, además de corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos y administrar insulina, el tratamiento debe incluir un reconocimiento y un tratamiento rápidos de cualquier enfermedad o acontecimiento precipitante. En la **tabla 216-11** se recoge una clasificación de los trastornos precipitantes que se asocian con mayor o menor frecuencia a la CAD y el SHH.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la CAD y del SHH depende del tipo de diabetes de base. Las tres características bioquímicas fundamentales de la CAD (hiperglucemia, cetosis y acidosis) son consecuencia de los efectos combinados de una deficiencia de insulina circulante y del exceso de hormonas contrarreguladoras. Este entorno hormonal favorece el aporte de sustratos procedentes del músculo (aminoácidos, lactato, piruvato) y del tejido adiposo (ácidos grasos libres, glicerol) al hígado, donde se convierten en glucosa o cuerpos cetóni-

TABLA 216-11 PRECIPITANTES DE UNA CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y DE UN ESTADO DE HIPERGLUCEMIA HIPEROSMOLAR

MÁS FRECUENTES

Tratamiento inadecuado con insulina o falta de cumplimiento
 Diabetes de nueva aparición
 Infecciones
 Infarto de miocardio

OTROS FACTORES PRECIPITANTES

Accidente cerebrovascular
 Embolia pulmonar aguda
 Pancreatitis aguda
 Trombosis intestinal o mesentérica
 Intoxicación alcohólica
 Endocrinopatías: síndrome de Cushing, tirotoxicosis, acromegalia
 Quemaduras graves, hipertermia, hipotermia
 Fármacos: clozapina, olanzapina, cocaína, litio, simpaticomiméticos, corticoesteroides, diuréticos tiazídicos, inhibidores SGLT-2

SGLT-2, cotransportador sodio-glucosa 2.

cos (β -hidroxibutirato, acetoacetato, acetona). Esto condiciona una liberación de glucosa y cetonas a la circulación a una velocidad mayor de la que se utilizan, lo que determina una hiperglucemia grave (> 250 mg/dl), cetoacidosis (pH arterial $< 7,3$) y diuresis osmótica, que fomenta la deshidratación y la pérdida de electrolitos. En el SHH, a pesar de que el glucagón está aumentado en niveles similares, la presencia de algo de insulina endógena modula la cetosis, aunque la concentración de glucosa plasmática en el SHH supera típicamente los 600 mg/dl, mientras que en la CAD suele superar los 250 mg/dl.

En ambos procesos, la depleción de líquidos juega un papel clave en el incremento espectacular de la glucosa circulante. De hecho, la hiperosmolaridad asociada a la CAD y el SHH se relaciona mejor con el nivel de función cognitiva y neurológica del paciente, y el tratamiento de estos dos procesos se basa en recuperar el equilibrio hídrico. Por último, se han invocado otros factores, como otras hormonas (como la adrenalina, la hormona del crecimiento y el cortisol), citocinas proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral α y las interleucinas 1 β , 6 y 8) y marcadores de peroxidación lipídica, además del inhibidor 1 del activador del plasminógeno y la proteína C reactiva. No está claro si todos estos factores son sencillamente «marcadores de estrés», que reflejan el trastorno en el estado metabólico, o verdaderos factores patógenos.

Cetoacidosis diabética MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La CAD (cap. 110) puede suponer el debut de una diabetes de tipo 1, pero los cambios en la práctica médica en el mundo desarrollado durante las últimas décadas han permitido un diagnóstico más precoz de esta enfermedad, y ahora la mayor parte de los casos infantiles se detectan y tratan antes de que se produzca una cetoacidosis. Por eso, la CAD aparece con mayor frecuencia en los pacientes con una diabetes establecida, a menudo en presencia de una enfermedad coexistente o por un mal cumplimiento del tratamiento. Por ejemplo, un paciente puede no ser capaz de mantener una hidratación adecuada durante una enfermedad, como una gastroenteritis viral, y puede olvidarse de administrarse la insulina porque no puede comer. Un componente clave del programa de tratamiento de la diabetes es la educación sobre las reglas para los «días de enfermedad», que se centra en la prevención domiciliar de la CAD (p. ej., monitorización frecuente de la glucosa en sangre, determinación de las cetonas en suero u orina, ingesta de líquidos, determinación de las dosis de insulina o de problemas de administración). También pueden estar implicados factores conductuales; algunos pacientes jóvenes pueden no administrarse de forma deliberada la insulina para tratar de perder peso o llamar la atención acerca de una situación disfuncional en su hogar. Esto se debería sospechar ante episodios repetidos de CAD.

La historia clínica de la CAD típicamente incluye un deterioro en varias horas a días, con poliuria, polidipsia y otros síntomas de hiperglucemia progresivos. Otros rasgos clínicos frecuentes son debilidad, obnubilación, náuseas y anorexia. El dolor abdominal alto sin localización concreta en los pacientes con una CAD puede recordar a un abdomen agudo. La reducción de la motilidad del tubo digestivo o, en casos graves, el íleo paralítico puede contribuir a la confusión diagnóstica. Las náuseas y los vómitos son síntomas que indican la necesidad de tratamiento hospitalario, porque impiden la ingesta de líquidos orales. Los hallazgos físicos en la CAD son principalmente secundarios a la deshidratación, a la hiperosmolaridad y a la acidosis y entre ellos están la sequedad de piel y mucosas, una menor presión venosa yugular, taquicardia, hipotensión ortostática, depresión de la función mental y respiraciones rápidas y profundas (respiración de Kussmaul).

DIAGNÓSTICO

En la CAD, las concentraciones de glucosa pueden variar desde elevaciones modestas a superar los 1.000 mg/dl, la concentración de bicarbonato sérico disminuye por debajo

TABLA 216-12 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA (CAD) Y DEL SÍNDROME HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR (SHH)

CRITERIO	CAD LEVE	CAD MODERADA	CAD GRAVE	SHH
Concentración de glucosa plasmática (mg/dl)	≥ 250	≥ 250	≥ 250	≥ 600
Osmolalidad efectiva del suero (mOsm/kg)	Variable	Variable	Variable	≥ 320
Cetonas en orina o suero (reacción de nitroprusiato)	Positivas	Positivas	Positivas	De negativas a bajas
pH arterial	7,25-7,3	7-7,24	< 7	> 7,3
Bicarbonato sérico (mEq/l)	15-18	10-15	< 10	> 15
Hiato aniónico (mEq/l)	> 10	> 12	> 12	Variable, en general < 12
Estado mental típico	Alerta	Obnubilado	Estupor o coma	Estupor o coma

de 18 mEq/l y existe un exceso de hiato aniónico, que en general es proporcional a la reducción del bicarbonato sérico (tabla 216-12). Puede superponerse una hipercloremia si el paciente mantiene una FG adecuada y consigue intercambiar cetoes ácidos por cloruro a nivel renal. El grado de depresión del pH arterial depende principalmente de la compensación respiratoria. En los casos leves, el pH puede oscilar entre 7,2 y 7,3; en los casos graves, puede disminuir por debajo de 7. En ocasiones, un cierto grado de alcalosis metabólica superpuesta (p. ej., causada por los vómitos o por el uso de diuréticos) puede ocultar la verdadera gravedad de la cetoacidosis. Un hiato aniónico desproporcionado para la reducción del bicarbonato debería sugerir esta posibilidad. Otros trastornos analíticos frecuentes en la CAD son una reducción de la concentración de sodio medida en el suero (por la hiperosmolaridad y el consiguiente desplazamiento osmótico del agua intracelular al espacio intravascular), la uremia prerrenal y el aumento de la amilasa sérica. Esta última suele tener un origen no pancreático y puede llevar al diagnóstico erróneo de pancreatitis. Puede encontrarse una concentración de potasio, fosfato y magnesio normal, elevada o baja cuando se diagnostica una CAD; sin embargo, las deficiencias importantes de estos electrolitos se encuentran de forma invariable en relación con la diuresis osmótica y se hacen aparentes durante el tratamiento. La concentración de triglicéridos séricos a menudo está elevada, lo que refleja el trastorno del metabolismo de los lípidos en presencia de una deficiencia de insulina. El recuento de leucocitos está típicamente elevado; la hemoglobina y el hematocrito pueden estar altos, como reflejo de la contracción de volumen intravascular (hemoconcentración).

Se debería tener especial cuidado a la hora de interpretar los valores de cetonas en el suero u orina. Como no se dispone con facilidad de las determinaciones cuantitativas de β -hidroxibutirato y acetoacetato, el diagnóstico rápido suele exigir una evaluación cualitativa de las cetonas séricas mediante el uso de diluciones de suero y tiras reactivas (p. ej., Ketostix) o comprimidos (p. ej., Acetest), que dependen de la reacción del nitroprusiato con el acetoacetato. Sin embargo, la acetona reacciona débilmente con el nitroprusiato y el β -hidroxibutirato no reacciona en absoluto; por eso, los resultados de las pruebas cualitativas de cetonas pueden ser erróneamente bajos. Además, la presencia de acidosis intracelular determina que las concentraciones de β -hidroxibutirato sean en general mucho más altas que las de acetoacetato, lo que puede ocultar todavía más el grado de cetoacidosis real. Por el contrario, cuando se inicia el tratamiento con insulina, la reacción de nitroprusiato puede dar una impresión «falsa» de cetoacidosis mantenida durante horas e incluso días. Esto se debe a que la acetona no ácida se elimina lentamente de la circulación y porque, al mejorar la acidosis, el β -hidroxibutirato se convierte en acetoacetato, dando la falsa impresión de que la cetosis está empeorando.

TRATAMIENTO

Tto

La figura 216-6 resume el tratamiento de la CAD y el SHH.

En las primeras horas de tratamiento, las principales consideraciones son recuperar el volumen intravascular, corregir la hipoperfusión tisular y recuperar la sensibilidad a la insulina. En la CAD, pueden encontrarse grandes deficiencias de agua corporal total (5-10 l), de sodio (5-10 mEq/kg) y de otros electrolitos (cap. 110). Estas pérdidas pueden ser incluso más graves en el SHH, que se desarrolla típicamente durante un tiempo más prolongado. Aunque las pérdidas de agua suelen ser superiores a las de sodio, casi siempre resulta preferible comenzar la reposición de líquidos con salino normal isotónico (solución de NaCl al 0,9%) para conseguir recuperar el volumen intravascular de una forma eficiente. Los regímenes de reposición de líquido varían, aunque es frecuente administrar 1 l de salino normal durante la primera hora y luego seguir con una infusión continua de NaCl al 0,45 o al 0,9%, según la concentración de sodio corregida, el estado hemodinámico del paciente y la valoración clínica de la perfusión tisular. Además, se debería ajustar la velocidad de infusión (habitualmente 250-500 ml/h) según las respuestas bioquímicas, y la edad y situación clínica del paciente (p. ej., oliguria o ECV de base). En los niños se prefieren en general las soluciones isotónicas, porque es menos probable que aceleren el desplazamiento de agua desde el espacio intracelular en comparación con las soluciones hipotónicas, fenómeno que contribuye al edema cerebral. Cuando la concentración de glucosa en sangre disminuye por debajo de 250 mg/dl, se

debería añadir dextrosa a los líquidos intravenosos para evitar la hipoglucemia inducida por insulina posterior, dado que puede ser necesario administrar insulina de forma continuada para corregir la acidemia persistente.

Aunque tanto en la CAD como en el SHH existe resistencia a la insulina, no es necesario administrar dosis suprafisiológicas de insulina y es probable que hacerlo induzca hipopotasemia, hipofosfatemia y una hipoglucemia tardía. El régimen de sustitución de insulina típico emplea una embolada intravenosa de 0,1 U/kg de insulina de acción rápida (p. ej., regular), seguida de 0,1 U/kg/h posteriormente. La administración intravenosa es la forma más predecible de conseguir que la insulina alcance los tejidos diana, sobre todo en los pacientes con una hipovolemia grave, que tienen una reducción del flujo de sangre periférico. Si no es posible administrar la insulina intravenosa, las vías intramuscular o subcutánea son una alternativa. Sería ideal que la concentración de glucosa se redujera a una velocidad constante y predecible (50-75 mg/dl/h), por lo que es importante monitorizar las concentraciones de glucosa cada hora durante el tratamiento con insulina para garantizar que la velocidad de disminución es adecuada. Las concentraciones de glucosa en sangre no deberían disminuir demasiado rápido, sobre todo en los niños pequeños, en los que una corrección acelerada de las concentraciones de glucosa plasmática se ha asociado a edema cerebral.

Cuando se consigue una concentración de glucosa estable de 150-250 mg/dl y se resuelve la acidosis con hiato aniónico, se podrá empezar a administrar insulina subcutánea y suspender la infusión intravenosa de la misma. En la CAD es importante solapar la administración intravenosa y subcutánea durante al menos 1-2 h para evitar la cetoacidosis por rebote cuando las concentraciones de insulina disminuyen de forma precipitada. Tras conseguir la estabilización y reiniciar la ingesta de alimentos orales, se debería iniciar (o retomar) el tratamiento médico con insulinas de acción prolongada y corta para acercarse al régimen ambulatorio deseado. Se debería evitar una «dosificación oscilante de insulina regular», porque este tratamiento es reactivo frente a la hiperglucemia y las oscilaciones en la glucemia no permitirán un alta segura del paciente. La dosis y la frecuencia de la insulina dependen de múltiples factores, como el peso corporal, la comorbilidad, la sensibilidad a la insulina y la eficacia de los regímenes terapéuticos previos.

En general, es preciso reponer el potasio en la CAD. Una hipopotasemia franca puede producir debilidad muscular, calambres y náuseas; la hipopotasemia y la hipopotasemia se asocian a arritmias cardíacas. Incluso en ausencia de una hipopotasemia grave, los pacientes presentan una deficiencia significativa de potasio corporal total (aproximadamente 3-7 mEq/kg), y las concentraciones de potasio sérico medidas pueden ser normales o altas, dado que la acidosis y la insuficiencia renal pueden enmascarar la deficiencia de potasio. Cuando se infunde insulina, el potasio se desplaza hacia el espacio intracelular, lo que reduce todavía más la concentración de potasio, que alcanza niveles que pueden desencadenar arritmias con riesgo vital. Además, el aporte de líquidos condiciona la dilución del potasio extracelular, y esto mejora la perfusión renal y aumenta la excreción urinaria de potasio. Por eso se debería iniciar el aporte de potasio en cuanto se establece que el paciente no se encuentra en insuficiencia renal. Un potasio bajo (< 3,5 mEq/l) necesita un tratamiento rápido con hasta 40 mEq/h, mientras que las concentraciones séricas «normales» (3,5-5 mEq/l) exigen una repleción menos intensiva del potasio (20-30 mEq/h), asumiendo que la diuresis sea adecuada. En los pacientes que pueden haber perdido potasio por motivos adicionales, como el uso de diuréticos o las pérdidas digestivas, será preciso administrar más suplementos de potasio.

En la mayor parte de los pacientes con una CAD leve a moderada, los cetoes ácidos se eliminan de forma espontánea con medidas terapéuticas convencionales y resulta innecesaria la corrección del pH con álcalis (como el bicarbonato). La supresión de la lipólisis con la insulina reduce el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado y bloquea la cetogénesis, y los cetoes ácidos circulantes se eliminan y oxidan, con la consiguiente regeneración del bicarbonato y la recuperación del pH arterial. Sin embargo, en los casos de acidosis grave (pH < 6,9-7) puede estar indicado administrar bicarbonato si el cuadro clínico así lo exige (p. ej., hipotensión sin respuesta a los líquidos, disfunción cardíaca, agotamiento respiratorio).²² El tratamiento con bicarbonato se debería emplear con cuidado y solo en las dosis mínimas necesarias para estabilizar al paciente, porque puede agravar la hipopotasemia. Además, el bicarbonato produce un desplazamiento a la izquierda súbito de la curva de disociación de la oxihemoglobina, de forma que puede alterar el aporte de oxígeno a los tejidos. Por tanto, cuando se admi-

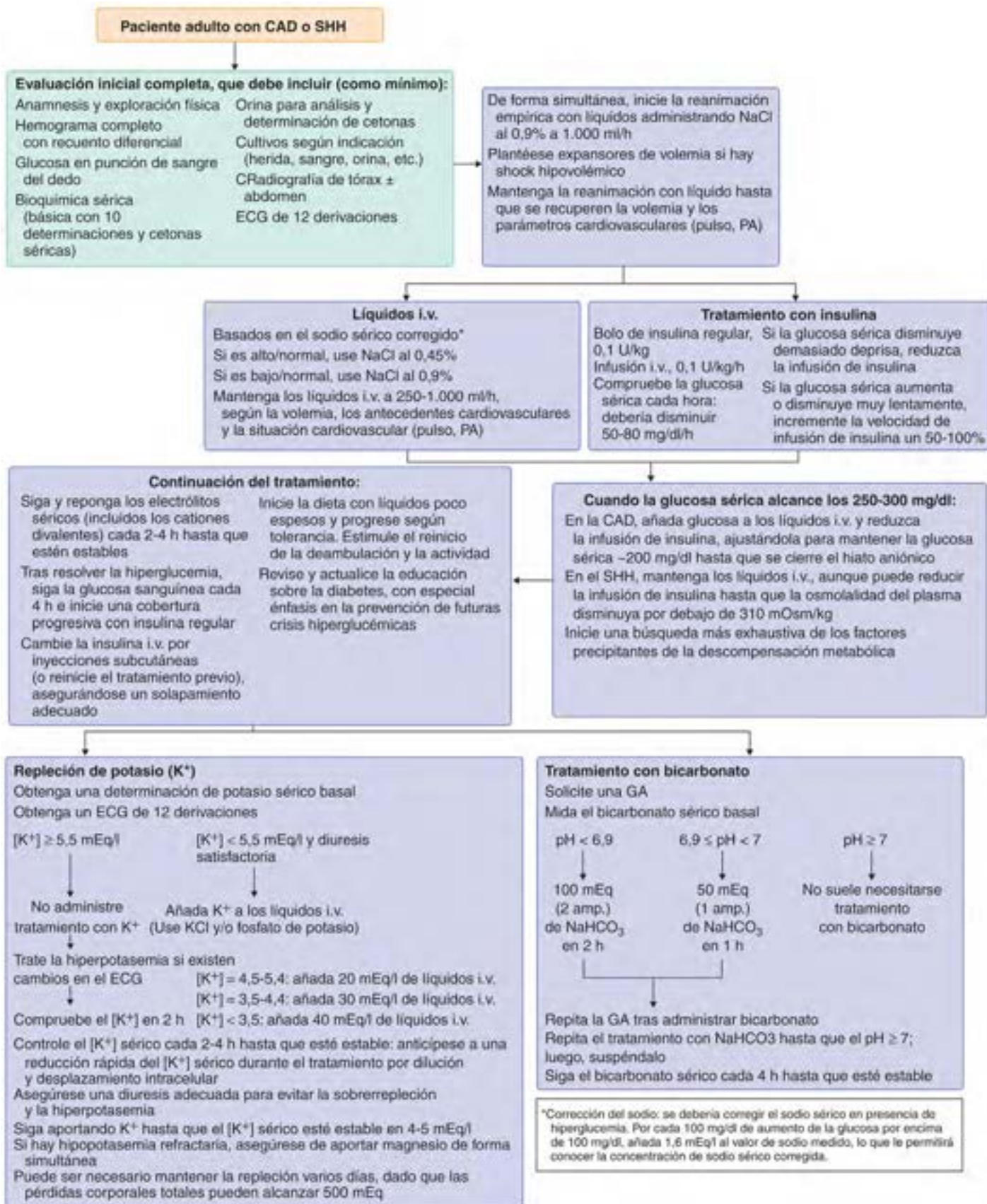


FIGURA 216-6. Tratamiento de la cetoacidosis diabética (CAD) y el síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH). amp., ampolla; ECG, electrocardiograma; GA, gasometría arterial; i.v., vía intravenosa; PA, presión arterial.

nistra tratamiento con alcalinos, se deberían administrar cantidades pequeñas lentamente: 50 mEq de NaHCO₃ durante 1 h si el pH arterial es 6,9-7 y 100 mEq durante 2 h si el pH es inferior a 6,9. Tras administrar el bicarbonato, se debería controlar el pH arterial (y la concentración sérica de potasio) cada 2 h e interrumpir el tratamiento con alcalinos cuando el pH se incremente por encima de 7.

En presencia de una CAD, las pérdidas de fosfato son como promedio 3-7 mmol/kg y las de magnesio llegan a 1-2 mEq/kg. El fosfato se desplaza extracelularmente durante los estados hiperosmolares, de forma que las concentraciones séricas iniciales pueden estar falsamente incrementadas y pueden disminuir con rapidez durante el tratamiento. Las complicaciones de la hipofos-

fatemia suelen aparecer cuando las concentraciones séricas son inferiores a 1 mg/dl y entre ellas están debilidad muscular y respiratoria, alteración de la función cardíaca sistólica y anemia hemolítica. La repleción de potasio se debería emplear en los pacientes con concentraciones de fosfato sérico inferiores a 1 mg/dl y en los casos con evidencia de afectación cardíaca o respiratoria, hipoxia o anemia hemolítica. Un método eficaz para reponer el fosfato es aportar entre un tercio y la mitad de las pérdidas de potasio (se ha comentado anteriormente) en forma de fosfato de potasio. En las hipofosfatemias graves, puede ser necesaria la administración cuidadosa de pequeñas cantidades adicionales de fosfato de potasio intravenoso. Como se une al calcio, la tetania hipocalcémica puede complicar el tratamiento con fosfatos, salvo que se aporten también suplementos de magnesio. Por este motivo, se deberían monitorizar las concentraciones de calcio, fosfato y magnesio sérico durante cualquier infusión de fosfato.

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El estado metabólico que antes se conocía como estado o coma hiperosmolar hiperglucémico no cetósico ha sido rebautizado como *síndrome hiperosmolar hiperglucémico* (SHH) para descartar dos puntos importantes: 1) puede existir un grado variable de cetosis (y acidosis) en el SHH, y 2) las alteraciones del nivel de conciencia generalmente no llegan al coma. De hecho, solo el 10% de los pacientes con un SHH desarrollan un coma franco, y un porcentaje parecido no presentan signos de ningún cambio del estado mental. Los principales factores de riesgo del SHH incluyen edad avanzada (la mayor parte de los casos afectan a personas de 65 años o más) y trastornos cognitivos (es decir, alteración en la capacidad de reconocer la sed u obtener acceso al agua).

Como se muestra en la *tabla 216-12*, las características del SHH son hiperosmolaridad (> 320 mOsm/l) e hiperglucemia (> 600 mg/dl) graves. La hiperglucemia grave aparece porque los pacientes no consiguen consumir suficiente cantidad de líquido como para adaptarse a la energética diuresis osmótica. La consiguiente alteración de la función renal contribuye a reducir todavía más la excreción renal de glucosa y esto condiciona una notable elevación de la glucosa en sangre, que puede llegar a superar 1.000 mg/dl. A diferencia de lo que sucede en la CAD, aunque las concentraciones de glucosa suelen ser más elevadas, en el SHH no se suelen observar cetosis ni acidosis graves. Esto posiblemente se explique por la presencia de cierta capacidad residual de secretar insulina, suficiente para suprimir la lipólisis y evitar una producción significativa de cetoadsidos. Algunos diabéticos de tipo 2 con depresión de la secreción de insulina endógena pueden ser incapaces de suprimir la producción de cetonas por completo en presencia de un aumento de las hormonas contrarreguladoras asociado a una enfermedad física. Sin embargo, como los pacientes con un SHH muestran unas concentraciones de insulina más elevadas en la vena porta que los pacientes con una CAD, la producción de cetoadsidos hepáticos es cuantitativamente inferior y solo aparece una acidosis leve. En el SHH, cuando no existen alteraciones acidobásicas simultáneas, es raro que el pH arterial disminuya por debajo de 7,3 y las concentraciones de bicarbonato sérico típicamente no descienden por debajo de 18 mEq/l.

En el SHH, la gravedad clínica y el nivel de conciencia se suelen correlacionar con la gravedad y la duración de la hiperosmolaridad. Los signos clínicos indican una deshidratación grave; los síntomas digestivos son menos frecuentes que en la CAD. Se pueden encontrar una serie de alteraciones neurológicas, a menudo reversibles, incluidas crisis convulsivas de gran mal o focales, reflejos plantares extensores, afasia, deficiencias motoras o sensitivas en un hemisferio y deterioro de un síndrome mental orgánico previo. El cuadro analítico viene dominado por los efectos de una diabetes no controlada y de la deshidratación; se altera la función renal, la hemoglobina y el hematocrito se encuentran elevados, y las pruebas de función hepática pueden ser anómalas por la presencia de una esteatosis hepática de base. Aunque cabe esperar que una hiperglucemia grave reduzca la concentración de sodio sérico medida, no es infrecuente encontrar concentraciones de sodio normales e incluso altas por la gravedad de la deshidratación. Es posible medir de forma directa la osmolaridad o bien estimarla.

TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico del SHH se parece al de la CAD y exige un control intensivo de los líquidos y electrolitos (v. *fig. 216-6*).²³ Es importante recordar que los pacientes con un SHH suelen tener una contracción de volumen más llamativa y por definición no tienen acidosis o muestran un grado mínimo de la misma. Es importante realizar una reanimación con volumen adecuada antes de administrar la insulina, porque los desplazamientos de líquido intracelular que se producen cuando disminuyen las concentraciones de glucosa pueden empeorar la perfusión tisular sistémica. De hecho, las concentraciones de glucosa suelen reducirse de forma notable con la mera hidratación, en parte porque mejora la perfusión renal, lo que fomenta la glucosuria. En general no es necesaria la coadministración de dextrosa con la insulina, como se recomienda en los pacientes con una CAD para permitir la eliminación de las cetonas y la resolución de la acidosis. Además, como la acidosis de repetición es menos probable, los pacientes pueden pasar directamente de la insulina en infusión a

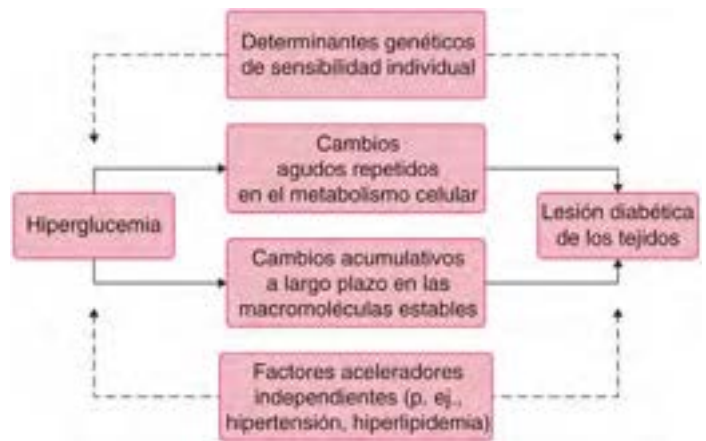


FIGURA 216-7. Factores relacionados con la patogenia de las complicaciones de la diabetes. (Tomado de Brownlee M. *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes.* 2005;54:1615-1625.)

inyecciones subcutáneas de la misma. Como las alteraciones del estado mental (y, en algunos casos, el coma) son un rasgo frecuente en el SHH, se debería prestar atención al estado respiratorio y la protección adecuada de la vía respiratoria. También se debería buscar de forma diligente la enfermedad precipitante de base, recordando que los pacientes con SHH típicos son ancianos y pueden tener una ECV franca o subclínica. La alteración de la función cardíaca, que también es frecuente en los ancianos, debe tenerse en consideración a la hora de reanimar a los pacientes con líquidos intravenosos.

Una vez resuelto el episodio de SHH, algunos pacientes pueden ser tratados con fármacos orales. Sin embargo, la aparición de un SHH implica un grado significativo de deficiencia de insulina y en consecuencia siempre se considera mejor prescribir inyecciones de insulina antes de dar de alta al paciente y reservarse la decisión sobre la idoneidad de emplear tratamientos sin insulina hasta que se pueda monitorizar y reevaluar la evolución del paciente en situación ambulatoria.

COMPLICACIONES VASCULARES CRÓNICAS

Epidemiología

La principal carga clínica asociada a la diabetes de larga evolución es la aparición de enfermedad vascular, que incluye las complicaciones microvasculares características (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y una aterosclerosis acelerada de vasos medianos y grandes. La diabetes es la causa principal de insuficiencia renal, de amputaciones no traumáticas de los miembros inferiores y de nuevos casos de ceguera en adultos de EE. UU. La diabetes es también una causa importante de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca e accidente cardiovascular y es la séptima causa de muerte en EE. UU. Las complicaciones microvasculares guardan una relación directa con la hiperglucemia, y los principales factores de riesgo son la duración de la diabetes y la intensidad del aumento de la glucosa. Otros factores, como la susceptibilidad genética, el tabaquismo y los trastornos concomitantes, como la hipertensión, también contribuyen al riesgo de complicaciones (*fig. 216-7*). Las complicaciones microvasculares diabéticas aparecen en la diabetes de tipos 1 y 2, pero, dado que la mayor parte de los diabéticos de tipo 1 desarrollan más jóvenes la enfermedad, el riesgo durante la vida de complicaciones es más elevado.

Durante mucho tiempo se ha sospechado un papel central de la hiperglucemia en la aparición de las complicaciones diabéticas, y al final se comprobó en el estudio de referencia DCCT, publicado en 1993. En este estudio se asignó de forma aleatorizada a 1.441 adolescentes y adultos jóvenes con una diabetes de tipo 1 a recibir tratamiento convencional para evitar la hipoglucemia o hiperglucemia sintomáticas (tratamiento convencional en aquel momento) o un tratamiento experimental orientado a conseguir casi la normoglucemia. El grupo experimental fue tratado de forma intensiva con múltiples inyecciones diarias de insulina o mediante el uso de una bomba de insulina subcutánea continua; frecuentes autodeterminaciones de la glucosa en sangre, y adopción de algoritmos detallados para orientar al paciente a la hora de determinar la dosis de insulina durante las comidas y en respuesta a la glucosa y el ejercicio. Durante el estudio se observó que las concentraciones medias de HbA_{1c} fueron del 7,2% en el grupo de tratamiento intensivo frente al 9% en el grupo convencional. Los incuestionables resultados del DCCT demostraron una frecuencia sustancialmente inferior de retinopatía, nefropatía y neuropatía en el grupo de tratamiento intensivo, y esto generó cambios importantes en el abordaje del tratamiento de la diabetes en EE. UU. y a nivel mundial. Los resultados del UKPDS, realizado sobre una cohorte de pacientes con diabetes de tipo 2 recientemente diagnosticada, confirmaron más tarde los beneficios de un control más intensivo de la glucosa en la prevención de las complicaciones microvasculares. Estos estudios, entre otros, han aportado evidencias convincentes de que la hiperglucemia es la fuerza responsable de la enfermedad microvascular diabética.

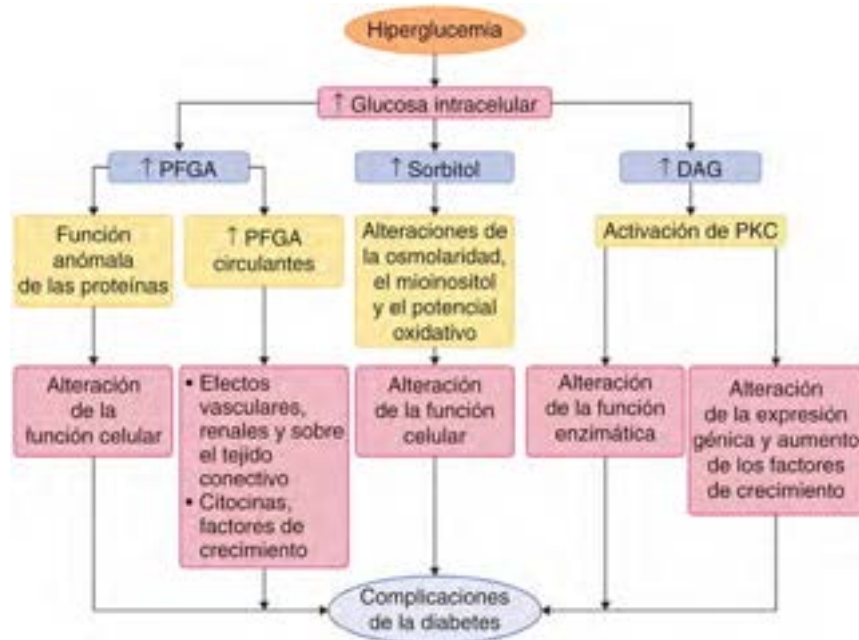


FIGURA 216-8. Mecanismos propuestos para las complicaciones vasculares inducidas por la hiperglucemia. Véase el comentario en el texto. DAG, diacilglicerol; PFGA, productos finales de la glucación avanzada; PKC, proteína cinasa C.

De hecho, el seguimiento a largo plazo de la cohorte DCCT ha demostrado que los beneficios encontrados en el grupo de tratamiento intensivo persistían durante al menos una década después de la finalización del estudio, aunque las concentraciones de HbA_{1c} acabaron convergiendo en los dos grupos de tratamiento. Esto sugiere que los mecanismos que determinan las complicaciones microvasculares están condicionados por el entorno metabólico predominante.

Biopatología

Los mecanismos celulares y moleculares que influyen en las lesiones tisulares hiperglucémicas son complejos y todavía se están analizando. Ahora se sabe que participan múltiples vías interrelacionadas, incluidas cuatro que han recibido la máxima atención como mediadores claves en las vasculopatías (fig. 216-8).

PRODUCTOS FINALES DE LA GLUCACIÓN AVANZADA

Los productos finales de la glucación avanzada (PFGA) son un grupo heterogéneo de compuestos, que se forman mediante la interacción no enzimática de la glucosa con los grupos amino de las proteínas. Este proceso se produce de forma continua *in vivo*, pero se acelera de forma importante en presencia de hiperglucemia. De hecho, el uso de la prueba de HbA_{1c} para medir el nivel de glucemia crónica es consecuencia de las observaciones de la glucosilación de las subfracciones de la hemoglobina adulta. Las concentraciones de los PFGA en suero y tejido (p. ej., en el colágeno de la piel) se correlacionan con las complicaciones vasculares diabéticas y las concentraciones medias de glucosa a lo largo del tiempo. Los PFGA pueden modificar las propiedades y las funciones de las proteínas de vida prolongada, como el colágeno y la elastina, ocasionando rigidez vascular y aumento del grosor de la membrana basal. Los PFGA se unen a receptores específicos en la superficie celular (p. ej., receptores de PFGA [RPFGA]), sobre todo en los macrófagos y las células endoteliales, y esto activa las cascadas de transmisión de señales, que fomentan la inflamación y el estrés oxidativo. Por ejemplo, la interacción entre los PFGA y sus receptores activa el factor de transcripción NF-κB, ocasionando múltiples cambios patológicos en la expresión génica. Además, los PFGA formados intracelularmente alteran la función de muchas proteínas celulares importantes. Los estudios en modelos animales aportan evidencias fuertes de que la formación de PFGA es un proceso clave implicado en la lesión hiperglucémica. Sin embargo, hasta la fecha, los estudios sobre compuestos anti-PFGA (p. ej., aminoguanidina) no han conseguido demostrar su eficacia en la prevención o reducción de las complicaciones diabéticas en las personas.

AUMENTO DEL FLUJO EN LA VÍA DE LOS POLIOLES

El metabolismo de la glucosa a través de la vía de la aldosa reductasa suele ser menor, porque esta enzima presenta una afinidad baja por la glucosa. Sin embargo, en presencia de hiperglucemia intracelular (que sucede con más frecuencia en los tejidos que no pueden regular a la baja la captación de glucosa, como las neuronas y las células endoteliales), aumenta el flujo a través de esta vía y esto determina la acumulación de sorbitol con actividad osmótica en el interior celular. Se produce así un aumento de la osmolaridad celular, además de un incremento del estrés oxidativo por depleción de la forma reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato y el glutatión reducido. Se ha propuesto usar inhibidores de la aldosa reductasa como estrategia terapéutica para

reducir las complicaciones diabéticas. Las evidencias disponibles de ensayos clínicos no apoyan su uso, aunque se sigue investigando de forma activa en este tema.

ACTIVACIÓN DE LA PROTEÍNA CINASA C

La hiperglucemia intracelular condiciona un aumento de la síntesis de diacilglicerol *de novo*, que es un activador clave de la familia de enzimas de la proteína cinasa C. La activación de estas proteína cinasas C inicia una compleja red de transmisión de señales intracelulares, que modifica la expresión génica y aumenta la angiogenia, la vasoconstricción y la permeabilidad vascular (por incremento del factor de crecimiento endotelial vascular), determina la activación de citocinas y conduce a la expansión de la matriz extracelular. Estas alteraciones de la función celular se han vinculado con la aparición de complicaciones microvasculares (sobre todo retinopatía) y aterosclerosis. Se están realizando ensayos clínicos con inhibidores específicos de algunas isoformas de la proteína cinasa C como tratamientos específicos de la retinopatía diabética y el edema macular.

AUMENTO DEL FLUJO EN LA VÍA DE HEXOSAMINAS

En presencia de hiperglucemia y una oxidación excesiva de ácidos grasos, se produce también un aumento del flujo de glucosa por la vía de las hexosaminas, con el consiguiente incremento de la glucosamina-6-fosfato y, en último término, la modificación tras la traducción de algunas proteínas citoplásmicas y nucleares. Asociado a esta se produce un aumento en la expresión de algunos genes clave, como los del factor de crecimiento transformante (α y β_1) y el inhibidor 1 del activador del plasminógeno, y la inhibición de la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial. Aunque esta vía se ha relacionado con una acción defectuosa de la insulina, todavía no está clara su participación en las complicaciones específicas.

Estas vías múltiples y complejas no son mutuamente excluyentes, porque están interconectadas y pueden compartir algunos procesos comunes, como la sobreproducción de superóxido por la cadena de transporte de electrones mitocondrial. El superóxido determina la producción de otras especies reactivas del oxígeno, que pueden producir daños celulares por diversos mecanismos. Los datos obtenidos de modelos animales apoyan la posibilidad de que la corrección de la hiperproducción de superóxido inducida por la diabetes tenga efectos positivos distales sobre las diversas vías responsables de la lesión tisular por hiperglucemia, aunque todavía se tiene que confirmar este aspecto en estudios humanos.

Complicaciones microvasculares RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética (cap. 395) es una complicación microvascular muy prevalente y patognomónica, que acaba afectando a más del 50% de los diabéticos de larga evolución, aunque produce trastornos visuales con menos frecuencia. La aparición de pérdida de visión secundaria a una retinopatía diabética ha disminuido en las últimas décadas al mejorar el control de la glucosa y la presión arterial en los diabéticos, pero sigue siendo una causa importante de ceguera prevenible, sobre todo en los pacientes con un mal control metabólico. Los tejidos vasculares y neurales de la retina se afectan por la hiperglucemia crónica. Inicialmente se observa una pérdida de células de soporte de la retina (pericitos), engrosamiento de la membrana basal y cambios en el flujo de sangre de la retina. Los capilares retinianos lesionados permiten la extravasación de proteínas, eritrocitos y lípidos y provocan edema de retina. La hipoxia retiniana crónica

TABLA 216-13 CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
RDNP leve	Al menos un microaneurisma
RDNP moderada	Microaneurismas, hemorragia intrarretiniana, exudados blandos, venas arrosariadas, alteraciones microvasculares intrarretinianas
RDNP grave	Hemorragias intrarretinianas más extensas (> 20 en cada uno de los cuadrantes) o venas arrosariadas en al menos dos cuadrantes o llamativas alteraciones microvasculares
RDP	Neovascularización y/o hemorragia vítrea o prerretiniana; desprendimiento de retina por tracción
Edema macular con repercusión clínica	Engrosamiento de la retina o exudados duros que se aproximan o afectan al centro de la mácula

RDNP, retinopatía diabética no proliferativa; RDP, retinopatía diabética proliferativa.

TABLA 216-14 INTERVALOS RECOMENDADOS PARA EL CRIBADO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

TIPO DE DIABETES	PRIMERA EXPLORACIÓN	SEGUIMIENTO
Tipo 1	5 años después del diagnóstico	Anual
Tipo 2	En el momento del diagnóstico	Anual
Diabetes establecida durante el embarazo	Antes o poco después de la concepción	Al menos cada 3 meses

(secundaria a la oclusión de los capilares) induce la neovascularización; estos nuevos vasos son anómalos y tienden a romperse. Las hemorragias retinianas, la inflamación y las cicatrices acaban produciendo un desprendimiento por tracción de la retina con una pérdida permanente de la visión (tabla 216-13).

Es posible detectar la retinopatía diabética con una exploración del fondo de ojo tras dilatar la pupila, y los signos precoces incluyen la presencia de microaneurismas, exudados y hemorragias intrarretinianas. Algunas pruebas más, como la angiografía con fluoresceína y la tomografía de coherencia ocular, resultan útiles para detectar una permeabilidad anómala de los vasos y el edema de la mácula, que pueden poner en riesgo la visión. Se recomienda el cribado regular por un experto en cuidado de los ojos (oftalmólogo u optometrista) en todos los pacientes diabéticos, porque pueden sufrir una retinopatía importante con riesgo para su vista sin tener síntomas.²⁴ El cribado debería comenzar cuando se diagnostica la diabetes en pacientes con una diabetes de tipo 2, porque la hiperglucemia lleva años de evolución antes de que se detecte clínicamente. En los diabéticos de tipo 1, el cribado puede empezarse a los 5 años del diagnóstico o tras la pubertad cuando la enfermedad debuta en la infancia. Dado que la retinopatía puede progresar con rapidez durante el embarazo, en este período se debería realizar un cribado y un seguimiento más intensivos (tabla 216-14).

Igual que sucede en otras complicaciones diabéticas, el control intensivo de la glucemia puede prevenir la retinopatía diabética, retrasar su progresión y reducir la necesidad de cirugía ocular a largo plazo. Sin embargo, tiene efectos limitados sobre la enfermedad retiniana evolucionada. El control de la presión arterial es importante también para prevenir el deterioro de la retinopatía; existen algunas evidencias de que los bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA) puede ser especialmente beneficiosos.

El tratamiento de la retinopatía diabética (cap. 395) incluye la fotocoagulación con láser, que puede provocar la ablación de los vasos anómalos (reduciendo de este modo el riesgo de hemorragia) y tratar el edema de mácula. La fotocoagulación con láser puede realizarse de forma focal (para tratar el edema macular con clínica o la retinopatía diabética no proliferativa) o panretiniana (para tratar la retinopatía diabética no proliferativa grave o la retinopatía diabética proliferativa). La vitrectomía es una intervención quirúrgica para eliminar la hemorragia y el tejido cicatricial que dificulta la visión. Los tratamientos no quirúrgicos incluyen la inyección intravítrea de glucocorticoides o anticuerpos monoclonales frente al factor de crecimiento endotelial vascular (p. ej., ranibizumab) para tratar el edema macular. La eficacia establecida del tratamiento de la retinopatía, especialmente mediante fotocoagulación, para prevenir la pérdida de visión se considera una justificación suficiente para realizar un cribado rutinario de la retinopatía. Existen evidencias de que el tratamiento con fenofibrato reduce la progresión de la retinopatía, aunque este fármaco no está aprobado para esta indicación en EE. UU. Además de sus reconocidos efectos sobre el metabolismo de los lípidos, parece que el fenofibrato tiene importantes efectos antiinflamatorios, antiangiogénicos y antioxidantes, importantes para la enfermedad retiniana. La presencia de una retinopatía no se considera una contraindicación para el uso de ácido acetilsalicílico en la prevención de la ECV.

Los diabéticos también pueden sufrir otros trastornos oculares. Es frecuente la aparición de errores de refracción transitorios de mecanismo osmótico, sobre todo cuando se diagnostica la diabetes, pero se resuelven cuando se controla la glucosa. Los

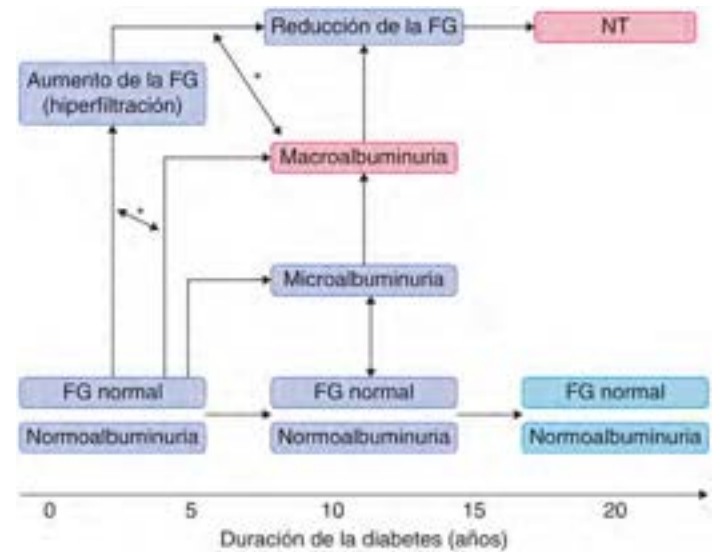


FIGURA 216-9. Desarrollo de una nefropatía diabética. Véase el comentario en el texto. FG, filtración glomerular; NT, nefropatía terminal. *La FG y la albuminuria pueden progresar de forma independiente, de forma que los pacientes pueden tener micro- o macroalbuminuria con una FG normal e incluso ligeramente elevada. Sin embargo, la macroalbuminuria suele asociarse a una reducción de la FG e implica un importante riesgo de NT progresiva. (Tomado de Boger CA, Sedor JR. GWAS of diabetic nephropathy: is the GENIE out of the bottle? *PLoS Genet.* 2012;8:e1002.)

trastornos oculares asociados al envejecimiento, como las cataratas y el glaucoma, suelen aparecer en edades más tempranas en los diabéticos. La diplopía y otros trastornos del movimiento ocular por una mononeuropatía aguda de los pares craneales (típicamente III o VI) son también más frecuentes en la diabetes.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

La nefropatía diabética (cap. 116) sigue siendo la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal, que produce hasta el 50% de los casos en las sociedades occidentales. Además, a pesar de los avances en el tratamiento de la hiperglucemia y la hipertensión, la prevalencia de nefropatía crónica en los diabéticos ha disminuido poco, si es que lo ha hecho, en las últimas décadas. En general, el 20-30% de los diabéticos de tipos 1 y 2 desarrollan evidencias de nefropatía, aunque menos pacientes con diabetes de tipo 2 evolucionan a una nefropatía terminal (NT). Esto se puede explicar por la mortalidad causada por la ECV, lo que reduce el número de pacientes que sobreviven hasta desarrollar una NT. Sin embargo, dado que la frecuencia en esta población es mucho mayor, la mayoría de los diabéticos que consultan para tratamiento de la NT (diálisis o trasplante) son diabéticos de tipo 2.²⁵ El principal factor de riesgo para el desarrollo de una nefropatía diabética es la duración y gravedad de la hiperglucemia, pero existe evidencia de variación en la susceptibilidad genética. Por ejemplo, los afroamericanos y los pacientes con antecedentes familiares de nefropatía diabética o no diabética tienen un riesgo mayor de nefropatía diabética. Se ha publicado de forma generalizada que un polimorfismo por inserción/delección en el gen que codifica la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) se asocia a un aumento del riesgo de nefropatía diabética, pero también se han identificado variantes en los genes implicados en la vía de los polioles, el metabolismo lipídico, las citocinas inflamatorias, la angiogenia y el estrés oxidativo.

La nefropatía diabética se desarrolla en muchos años a décadas, con un período «silente» prolongado previo a la detección clínica, que se sigue de una progresión más rápida a una nefropatía franca (cap. 116). Desde esta perspectiva clásica, la característica fundamental de la nefropatía diabética es la aparición de proteinuria, que se debe a una alteración de la permeabilidad de la membrana basal glomerular y al aumento de la presión intraglomerular. La primera evidencia clínica de una nefropatía incipiente es el desarrollo de albuminuria, que es cuantitativamente menor al principio (microalbuminuria, cociente entre albúmina y creatinina en la orina de 30-300 mg/g) y luego progresa a una proteinuria franca, en ocasiones en el rango nefrótico (> 2 g/día). Durante la fase de microalbuminuria, la FG se conserva, pero empieza a deteriorarse en paralelo al aumento de la proteinuria y culmina en una NT a los 5-15 años de la primera identificación de una excreción anómala de albúmina. Sin embargo, las evidencias recientes sugieren que las nefropatías crónicas en los diabéticos son más heterogéneas de lo que se creía antes, y algunos pacientes evolucionan a estadios avanzados de nefropatía crónica en ausencia de albuminuria (fig. 216-9). La nefropatía diabética no albuminúrica parece más frecuente en los diabéticos de tipo 2 ancianos y puede reflejar, en parte, la concurrencia de múltiples factores de riesgo renal, como la hipertensión, la obesidad y la dislipidemia. Además, la microalbuminuria no progresa siempre y algunos pacientes se normalizan o conservan unas cantidades de albuminuria pequeñas, pero estables. Los cambios patológicos típicos de una nefropatía diabética incluyen un aumento del

grosor de la membrana basal glomerular y una acumulación de matriz extracelular, que condiciona la expansión mesangial y la clásica lesión nodular de Kimmelstiel-Wilson.

En los pacientes diabéticos se debería realizar un cribado anual para descartar afectación renal (cap. 116) mediante la determinación de la albúmina en una muestra de orina aleatoria con un inmunoanálisis sensible para detectar la microalbuminuria y mediante la medida de creatinina sérica para calcular la FG estimada. La identificación de un cociente entre albúmina y creatinina urinaria moderadamente elevado (30-300 mg de albúmina por gramo de creatinina) se debería confirmar en dos de tres pruebas repetidas, porque no es raro que se produzcan incrementos transitorios, que no tienen repercusión clínica. Los datos procedentes del DCCT y otros estudios aportan evidencias importantes de que un control intensivo de la glucemia puede prevenir la aparición de la nefropatía diabética y retrasar la progresión de la microalbuminuria. Sin embargo, existen pocas evidencias de que el control de la glucemia permita modular la evolución cuando ya existe una albuminuria clínica (> 300 mg/día) y un deterioro de la FG. Un aspecto clave del tratamiento de los pacientes con albuminuria (microscópica o clínica) es un control intensivo de la presión arterial, preferentemente mediante el bloqueo del SRA. Los inhibidores de ECA y los bloqueantes de los receptores de angiotensina retrasan la progresión de la nefropatía diabética y se recomiendan en los pacientes con albuminuria, incluso sin hipertensión. A pesar del entusiasmo inicial, el tratamiento combinado con inhibidores de ECA y bloqueantes de los receptores de angiotensina no se recomienda por la elevada frecuencia de hiperpotasemia y daño renal agudo. En los pacientes hipertensos, es posible emplear otros fármacos, como los antagonistas de los canales de calcio, los diuréticos y los β -bloqueantes, como tratamiento adicional si fuera necesario para conseguir un control adecuado de la presión arterial. Existen pocas evidencias a favor del uso del bloqueo del SRA en diabéticos normotensos y normoalbuminúricos, aunque puede existir una base teórica para usar estos compuestos en pacientes que no consiguen un control adecuado de la glucemia. Antes se recomendaba restringir el contenido de proteínas en la dieta en los pacientes con una nefropatía, pero los estudios recientes no han conseguido demostrar que la dieta hipoproteica influya en la velocidad de deterioro de la FG.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética (cap. 392) es una complicación frecuente de la diabetes, con una prevalencia estimada a lo largo de la vida aproximadamente del 50%. La neuropatía diabética puede manifestarse con diversos síndromes, como una radiculoplexopatía y una neuropatía autónoma, aunque la forma más frecuente es la polineuropatía simétrica distal (PSD) característica.²⁶ A pesar de su elevada prevalencia, no existe un síntoma neuropático ni una lesión específica de la diabetes, y puede resultar difícil distinguir la neuropatía diabética de otras causas. Igual que sucede con otras complicaciones microvasculares, la etiología de la PSD se atribuye a hiperglucemia, algo que se confirma por la espectacular reducción de un 60% en la neuropatía en el grupo de tratamiento intensivo del estudio DCCT. Sin embargo, recientemente se ha planteado la posibilidad de que la patogenia de la PSD sea distinta en la diabetes de tipo 2, y también contribuyan la dislipidemia y la resistencia a la insulina. Esta perspectiva se ha visto apoyada por los resultados negativos de los ensayos clínicos sobre control intensivo de la glucosa a nivel de la neuropatía en la diabetes de tipo 2 (p. ej., ensayo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD], estudio cooperativo de los VA) y la observación de que la PSD ya está aumentada en pacientes con prediabetes y síndrome metabólico.

Las manifestaciones clínicas de una PSD son síntomas de dolor, parestesias y hormigueo, que típicamente comienzan en los pies y progresan en sentido más proximal con una distribución en «guantes y calcetines» (cap. 392). La pérdida de sensibilidad, que puede pasar desapercibida al paciente, es un factor de riesgo importante para las caídas por la inestabilidad de la marcha. Pueden aparecer úlceras, infecciones incontroladas e incluso necesitarse una amputación por la alteración de la mecánica del pie y la incapacidad para percibir los traumatismos repetidos u otras lesiones del pie. Para algunos pacientes, el dolor neuropático puede ser intenso e incapacitante, lo que provoca una reducción importante en su calidad de vida. La PSD se puede diagnosticar por la presencia de los síntomas clásicos y por la pérdida de capacidad para percibir la presión originada por un monofilamento de nailon (de Semmes-Weinstein). En ocasiones están indicadas pruebas adicionales, como los estudios de conducción nerviosa o la electromiografía, para diferenciar la PSD de una radiculopatía. Las opciones terapéuticas actuales se limitan básicamente al control de los factores de riesgo metabólico (es decir, glucosa, lípidos) y de los síntomas. Puede resultar difícil tratar el dolor crónico de la PSD. Los tratamientos disponibles son, entre otros, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina y anticonvulsivos (como la gabapentina y la pregabalina); los opioides no son especialmente útiles, y su uso tiene un gran potencial de adicción.

Otras formas de lesión nerviosa diabética (cap. 392) incluyen la neuropatía con afectación predominante de fibras pequeñas, la radiculoplexopatía (amiotrofia diabética), la radiculopatía no compresiva y la mononeuritis múltiple. La neuropatía autónoma puede cursar como gastroparesia, retención urinaria, disfunción eréctil, disfunción sudomotora (típicamente anhidrosis de las extremidades asociada o no a hiperhidrosis del tronco), arritmias cardíacas y trastornos de la motilidad intestinal (diarrea o estreñimiento diabéticos). La neuropatía autónoma cardíaca es una forma especialmente ominosa de neuropatía autónoma diabética. Las manifestaciones clínicas típicas de una neuropatía autónoma cardíaca incluyen taquicardia en reposo, reducción de la variabilidad de la

frecuencia cardíaca y cambios ortostáticos de la presión arterial. Los pacientes con una neuropatía autónoma cardíaca presentan un elevado riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita cardíaca.

PIE DIABÉTICO

La combinación de alteración sensitiva por una neuropatía periférica y reducción de la perfusión tisular en el contexto de una aterosclerosis de grandes vasos (enfermedad arterial periférica) o disfunción microvascular puede producir úlceras, infecciones y, al final, la amputación del miembro inferior. Un caso típico sería la aparición de úlceras (a menudo rodeadas de un callo) en la superficie plantar del pie, con frecuencia por debajo de las cabezas de los metatarsianos.²⁷ Las úlceras tardan en curarse por los traumatismos repetitivos en relación con la deambulación y el trastorno del flujo; la hiperglucemia puede alterar la cicatrización de las heridas por sus efectos sobre la migración y la función de los leucocitos. Cuando no se dispone de sensibilidad protectora, las infecciones pueden prolongarse durante semanas y al final invaden el hueso, con la consiguiente osteomielitis. La alteración de la mecánica del pie también puede provocar fracturas repetidas (en general no detectadas), que destruyen la arquitectura normal del pie y ocasionan la clásica deformidad de Charcot del pie.

Muchos pacientes diabéticos consideran la amputación del pie la complicación más temida de su enfermedad, pero por suerte se puede prevenir en la mayor parte de los casos, aunque necesita vigilancia por parte del paciente y el equipo sanitario. Se debería realizar una exploración regular de los pies, sobre todo en los pacientes con evidencia de pérdida sensitiva, en cada consulta médica, y se debería enseñar a los pacientes a inspeccionarse los pies todos los días para identificar fisuras, úlceras, grietas o inflamación. Los pacientes deberían evitar caminar descalzos (incluso en casa) y deberían emplear cubiertas protectoras (evitar las sandalias) en la calle. Las lesiones térmicas se pueden prevenir usando mantas eléctricas o botellas de agua caliente sobre los pies. Se debería plantear la derivación a un especialista en cuidados de los pies en los pacientes con pérdida de la sensibilidad, deformidades del pie, formación extensa de callos y úlceras que no se curan. Las úlceras se tratan con desbridamiento agresivo del tejido necrótico y antibióticos sistémicos (elegidos en función del cultivo del tejido infectado) cuando existe una infección. El «alivio» de la presión mediante el uso de zapatos especiales, ortesis o la aplicación de férulas de contacto total es en ocasiones necesario para permitir la curación. Otros tratamientos incluyen el uso de factor de crecimiento derivado de las plaquetas tópico, sustitutos de la piel fabricados mediante bioingeniería, oxígeno hiperbárico y tratamiento de las heridas con presión negativa, aunque no se ha demostrado de forma concluyente que ninguno de ellos sea eficaz para conseguir mejorar la curación de las heridas.

Otros trastornos asociados

Los pacientes con diabetes pueden presentar una serie de alteraciones electrolíticas y acidobásicas,²⁸ incluso en ausencia de cetoacidosis o hiperosmolaridad. En la acidosis tubular renal de tipo 4 (cap. 110), por ejemplo, la hiperpotasemia puede requerir intervenciones alimentarias y médicas.

Aunque no se reconocen tradicionalmente como complicaciones de la diabetes, existen una serie de trastornos cuya frecuencia o gravedad están aumentadas en los diabéticos y que tienen una relación establecida o plausible con la hiperglucemia. Entre ellos destacan la enfermedad periodontal, la demencia de Alzheimer y los trastornos musculoesqueléticos, como la limitación de la movilidad articular, la capsulitis adhesiva, la contractura de Dupuytren y el dedo en gatillo (tenosinovitis de los flexores). Los pacientes con una diabetes mal controlada parecen tener un aumento de la susceptibilidad a las infecciones, sobre todo por patógenos fúngicos. Los defectos de la función inmune (alteración de la quimiotaxis de los neutrófilos) se han descrito en la diabetes, pero no está claro si aparecen en la diabetes bien controlada o si contribuyen a la infección clínica. La incidencia de fracturas osteoporóticas parece aumentada en las mujeres diabéticas, a pesar de que existe una densidad ósea normal o incluso aumentada. También existen evidencias crecientes de que la frecuencia de algunos cánceres (p. ej., páncreas, endometrio, colorrectal, mama) está aumentada entre los diabéticos.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES

La ECV aterosclerótica es la causa principal de morbimortalidad en los pacientes diabéticos y contribuye en gran medida a los costos económicos. Las características clínicas y patológicas de la ECV en la diabetes no se pueden distinguir en general de las que aparecen en personas no diabéticas, pero se manifiestan en edades más tempranas, son más agresivas y se asocian a una mortalidad de 2 a 4 veces mayor en los diabéticos (cap. 46). Este aumento del riesgo de ECV se produce en la diabetes de tipos 1 y 2, pero en la primera se asocia de forma estrecha a la aparición simultánea de nefropatía. La diabetes también es un factor de riesgo importante para la enfermedad vascular periférica y el accidente cardiovascular, que se asocia a un mayor riesgo de mortalidad que en los pacientes no diabéticos.

Biopatología de la enfermedad cardiovascular en la diabetes

La patogenia de la ECV aterosclerótica en la diabetes es compleja y multifactorial, y varios mecanismos juegan papeles importantes. Los factores metabólicos, incluida la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la dislipidemia y el aumento de la concentración de ácidos grasos libres circulantes, contribuyen a la formación de las placas de aterosclerosis. El incremento de la oxidación y glucoxidación de las lipoproteínas aumenta su aterogenicidad y fomenta la formación de células espumosas. La disfunción endotelial, que

es un acontecimiento precoz en el desarrollo de la aterosclerosis, se ha descrito en relación con varios componentes del síndrome metabólico, como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipidemia. La *inflamación sistémica*, que contribuye a la formación acelerada de la placa, está aumentada en la diabetes y la obesidad como consecuencia del aumento de la producción de citocinas en el tejido adiposo. Por último, la diabetes se caracteriza por un estado *protrombótico* debido a una mayor reactividad de las plaquetas con alteraciones en los factores de la coagulación, incluido el aumento de las concentraciones circulantes de fibrinógeno e inhibidor 1 del activador del plasminógeno.

Miocardiopatía diabética e insuficiencia cardíaca

La miocardiopatía diabética se define como alteraciones en la estructura y función cardíaca, que no se pueden atribuir de forma directa a la enfermedad arterial coronaria o a la hipertensión (caps. 52 y 53). Los rasgos característicos incluyen hipertrofia cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo (la diastólica puede anteceder a la sistólica) y alteración del metabolismo del miocardio. La diabetes es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de una insuficiencia cardíaca, incluso en los pacientes sin una cardiopatía aterosclerótica. Por ejemplo, la frecuencia de insuficiencia cardíaca en el Framingham Heart Study fue doble en los hombres diabéticos y 5 veces más en las mujeres diabéticas en comparación con los controles de la misma edad, y persistió a pesar de corregir el dato en función de la hipertensión, la obesidad, la dislipidemia y la enfermedad arterial coronaria. Se considera que el aumento de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la formación de PFGA contribuyen a la fibrosis y rigidez del miocardio, y la alteración de la utilización de los sustratos (uso preferencial de ácidos grasos libres) puede contribuir a la disfunción de miocitos mediante el aumento de producción de especies reactivas del oxígeno y otros mecanismos. Los cambios característicos de la función y estructura miocárdica están descritos en la diabetes de tipo 1 en los estudios DCCT y Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) y se relacionaron con el control a largo plazo de la glucemia.

Prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes

Se recomienda el control intensivo de los factores de riesgo de ECV en la mayor parte de los pacientes diabéticos, recordando que la presencia de diabetes se considera un riesgo equivalente a los antecedentes de infarto de miocardio previo en la mayor parte de los algoritmos de valoración del riesgo (p. ej., escala de riesgo del Framingham, Adult Treatment Panel III Report del National Cholesterol Education Program). La valoración de la presión arterial, el perfil lipídico y el consumo de tabaco deberían ser incluidos como parte de la asistencia habitual de la diabetes. La determinación de las dianas óptimas para el control de los factores de riesgo ha sido sujeto de varios ensayos aleatorizados grandes, que tienen recomendaciones de consenso informado.

CONTROL DE LA GLUCOSA

La hiperglucemia es un factor de riesgo importante de ECV aterosclerótica. En los estudios de poblaciones, incluidas cohortes de diabéticos y no diabéticos, se ha descrito que la HbA_{1c} es un predictor independiente de la mortalidad por todas las causas y por ECV, y dentro de los pacientes diabéticos, cada incremento de un 1% en su concentración se asocia a un aumento del 30% de la mortalidad por todas las causas y del 40% en la mortalidad por ECV. En el estudio DCCT/EDIC se obtuvieron resultados convincentes sobre los beneficios del control intensivo de la glucosa en diabéticos de tipo 1, en los que se redujeron los episodios de ECV un 58%. Sin embargo, en la diabetes de tipo 2, la hiperglucemia se acompaña de otros factores de riesgo de ECV, como hipertensión, dislipidemia y obesidad, que también aumentan el riesgo, de forma que no queda clara la aportación del control de la glucosa. Varios ensayos de gran tamaño en diabéticos de tipo 2 no han conseguido demostrar que el control agresivo de la hiperglucemia tenga efectos importantes sobre el pronóstico de la ECV (v. más adelante), lo que pone de manifiesto la compleja patogenia de la enfermedad vascular en la diabetes. Tampoco se ha demostrado que un programa de cambio de hábitos orientado a conseguir el adelgazamiento y unos objetivos de ejercicio tenga efectos significativos sobre el pronóstico de la ECV en la diabetes de tipo 2.■

Las evidencias más sólidas a favor del control intensivo de la glucosa proceden del seguimiento a largo plazo del UKPDS, que demostró una reducción del 15% en la frecuencia de infarto de miocardio y del 13% en la mortalidad por todas las causas en el grupo de tratamiento intensivo comparado con el convencional. De forma más reciente, en el ensayo ACCORD se comparó un brazo de tratamiento intensivo, diseñado para mantener una concentración de HbA_{1c} por debajo del 6%, con otro tratamiento convencional que buscaba mantenerlas en el 7,5% en una cohorte de diabéticos de tipo 2 con alto riesgo de ECV. Este ensayo se tuvo que suspender de forma prematura por un aumento inesperado de la mortalidad, sobre todo en relación con la ECV, en el grupo de tratamiento intensivo. Los motivos de este aumento de la mortalidad con el tratamiento intensivo no se conocen con certeza, pero se ha propuesto una posible relación con el aumento de la frecuencia y gravedad de la hipoglucemia o la toxicidad de algunos fármacos o combinaciones específicas. El análisis secundario de los datos de ACCORD demostró una reducción de los infartos de miocardio no mortales en el grupo de tratamiento intensivo, lo que ha llevado a plantear que algunos pacientes pueden beneficiarse. Otros estudios diseñados para valorar este tema, incluidos el VA Cooperative Study y el ADVANCE, tampoco consiguieron demostrar beneficios sobre la ECV del control intensivo de la glucosa.■ Estos ensayos son algo distintos en relación con las características de los

pacientes, los objetivos de HbA_{1c} y los regímenes terapéuticos específicos, y los resultados en gran medida negativos de los mismos han estimulado la controversia. Sin embargo, se han generado algunas perspectivas de consenso:²⁹ 1) en la época actual de tratamiento eficaz de otros factores de riesgo de ECV (con estatinas, bloqueantes del SRA, uso de antiagregantes), los beneficios adicionales de un control intensivo de la glucemia son modestos, como mucho; 2) es menos probable que los pacientes con una diabetes de larga evolución o ECV establecida se beneficien de una reducción intensiva de la glucosa; 3) los beneficios de la reducción de la glucosa para la prevención de las complicaciones microvasculares son un motivo independiente para mantener un control estricto de la glucosa en muchos pacientes, y 4) se deberían individualizar los objetivos de glucemia específicos en función de las características de los pacientes (p. ej., comorbilidades, esperanza de vida, riesgo de hipoglucemia) y sus preferencias.

HIPERTENSIÓN

La hipertensión (cap. 70) es una comorbilidad frecuente en la diabetes y afecta a la mayor parte de los diabéticos de tipo 2; representa un factor de riesgo de ECV modificable importante. Además, en los pacientes con nefropatía diabética (es decir, microalbuminuria), la hipertensión se acelera todavía más, incluso en los estadios más tempranos. En la diabetes de tipo 1, la hipertensión suele ser consecuencia de una nefropatía asociada y ambas contribuyen al riesgo de ECV. Varios ensayos importantes han comprobado la importancia de controlar la presión arterial para reducir los episodios de ECV y mejorar el pronóstico cardiovascular en los diabéticos, entre otros el UKPDS, el Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) y el Hypertension Optimal Treatment (HOT).■ Sin embargo, el análisis de estos y otros ensayos no ha conseguido demostrar que mejore el pronóstico (en términos de infarto de miocardio o mortalidad) cuando la presión arterial sistólica buscada es 130 mmHg o menos.■ Se demostró que un objetivo de presión arterial sistólica todavía más intensivo con valores inferiores a 120 mmHg no aportaba beneficios adicionales sobre la reducción de episodios de ECV en el ensayo ACCORD. Las directrices actuales de la American Heart Association y el American College of Cardiology recomiendan un objetivo de presión arterial inferior a 130/80 mmHg para la mayoría de los pacientes, incluidos los que padecen diabetes. Otras recomendaciones, como las de la American Diabetes Association (ADA), sugieren que el valor de presión arterial deseable debería ser inferior a 140/90 mmHg en los diabéticos, pero se incluye una recomendación de plantearse un objetivo todavía menor en los pacientes seleccionados, si se puede conseguir sin una carga terapéutica excesiva. Sin embargo, muchas de estas recomendaciones se basan en la opinión de expertos, más que en evidencias derivadas de ensayos aleatorizados, y persisten las dudas.

La selección del fármaco antihipertensivo ha sido también muy estudiada, pero este análisis se complica porque muchos pacientes necesitan tratamiento con dos fármacos o más para conseguir el valor de presión arterial deseado. Los inhibidores de ECA y los bloqueantes del receptor de angiotensina se suelen considerar el tratamiento de primera línea en los pacientes diabéticos, en parte porque se han demostrado beneficios renoprotectores. Además, los resultados de varios ensayos aleatorizados, como el Heart Outcomes Protection Study (HOPE), el Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) y Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD), indicaron una mejor evolución cardiovascular con los inhibidores de la ECA en comparación con otros fármacos antihipertensivos, aunque esto no se observó en el estudio UKPDS, en el que los β-bloqueantes mostraron la misma eficacia. Los antagonistas de los canales de calcio y los diuréticos en dosis bajas se recomiendan también como tratamiento complementario si fuera necesario para conseguir los valores de presión arterial deseados. El uso de β-bloqueantes debería plantearse en presencia de una ECV establecida por sus beneficios demostrados en los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, estos fármacos deberían utilizarse con cuidado en los pacientes con alto riesgo de hipoglucemia, porque pueden amortiguar los síntomas autónomos de alerta asociados a una baja concentración de glucosa. Se ha descrito que los β-bloqueantes y los diuréticos tiazídicos aumentan el riesgo de desarrollar diabetes, aunque existen pocas evidencias de que se deteriore de forma significativa el control de la glucemia en la diabetes.

DISLIPIDEMIA

La dislipidemia característica de la diabetes de tipo 2 y los estados de resistencia a la insulina, que incluyen concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), aumento de los triglicéridos y pequeñas partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) densas, son muy aterógenas (cap. 195). Las LDL también muestran tendencia a la modificación oxidativa en presencia de hiperglucemia, lo que aumenta su aterogenicidad. Existen notables evidencias procedentes de ensayos clínicos favorables a la reducción de las concentraciones de colesterol ligado a LDL con estatinas en la mayor parte de los diabéticos mayores de 40 años. Estos hallazgos proceden de ensayos limitados a diabéticos (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study [CARDS]) y también de los análisis de subgrupos de diabéticos en ensayos más amplios (Heart Protection Study), todos los cuales refieren beneficios similares sobre la ECV al administrar estatinas en diabéticos y no diabéticos. Las recomendaciones de la ADA incluyen concentraciones de LDL inferiores a 100 mg/dl en la mayor parte de los pacientes diabéticos adultos e inferiores a 70 mg/dl en los diabéticos con una ECV establecida o múltiples factores de riesgo. Las recomendaciones recientes de la

American Heart Association (AHA) y el American College of Cardiology (ACC) se han centrado en la estratificación del riesgo de ECV para determinar la necesidad e intensidad del tratamiento con estatinas. Mediante este abordaje, virtualmente todos los pacientes diabéticos (de 40 a 75 años) serían candidatos al tratamiento con estatinas, con independencia de las concentraciones de colesterol ligado a LDL basal. Los diabéticos con una ECV aterosclerótica establecida o un riesgo estimado de ECV a los 10 años superior al 7,5% deberían recibir tratamiento con estatinas de alta intensidad (régimen suficiente como para reducir el colesterol ligado a LDL en más de un 50% en relación con el valor basal sin tratamiento); todos los demás pacientes podrían ser candidatos para un tratamiento de intensidad moderada (reducción del colesterol ligado a LDL de entre un 30 y un 50%). Las evidencias que apoyan estas nuevas recomendaciones se consideran relativamente intensas. Aunque las recomendaciones de la ADA y AHA/ACC tienen una estructura distinta, las recomendaciones serán similares para la mayoría de los diabéticos en ambas aproximaciones.

Observaciones recientes de varios ensayos (p. ej., JUPITER) y estudios observacionales de cohortes que indican un aumento de la diabetes incidente cuando se administra tratamiento con estatinas han generado preocupación, aunque parece que la magnitud del riesgo es pequeña (razón de riesgos, $\approx 1,2$) y es inferior a los notables beneficios de protección frente a la ECV.³⁰ No se han demostrado efectos con importancia clínica de las estatinas sobre el control de la glucosa en los diabéticos establecidos. En los pacientes que no toleran las estatinas se puede emplear el ácido nicotínico (niacina), aunque los ensayos sobre la evolución de la ECV han sido poco alentadores a pesar de la notable mejoría de los parámetros lipídicos, incluida la reducción del colesterol ligado a LDL y el aumento de las concentraciones de colesterol ligado a HDL. Además, el ácido nicotínico puede empeorar la resistencia a la insulina y el control de la glucemia en algunos pacientes. Los quelantes de ácidos biliares, como el colesvelam o la colestiramina, puede emplearse también, aunque pueden agravar la hipertrigliceridemia característica de la dislipidemia diabética.

En contraposición con los beneficios definitivos de la reducción de LDL, se dispone de menos evidencias de que el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia o de unas concentraciones bajas de colesterol ligado a HDL reduzca el riesgo de ECV. Esto se debe en parte a la menor eficacia de los fármacos disponibles para modificar estas subfracciones de los lípidos. Los ensayos con derivados de los fibratos (gemfibrocilo y fenofibrato) han conseguido resultados mixtos y la adición de fenofibrato a la estatina no redujo la frecuencia de episodios de ECV mayor en comparación con las estatinas solas en el ensayo ACCORD. Dado que la mayor parte de las estatinas tienen algo de efecto reductor de los triglicéridos, se debería plantear aumentar al máximo las dosis de estatinas en los pacientes con concentraciones elevadas de triglicéridos. Los factores asociados a la forma de vida también son eficaces e incluyen la pérdida de peso y la modificación de la dieta (menor contenido en grasa, evitar el alcohol). El aporte complementario con ácidos grasos ω -3 puede reducir las cifras de triglicéridos, pero no resulta eficaz para la prevención primaria sistemática de complicaciones cardiovasculares en pacientes diabéticos. El tratamiento farmacológico (es decir, con fibratos o suplementos de aceite de pescado) de la hipertrigliceridemia grave (concentraciones de triglicéridos, > 1.000 mg/dl) está indicado para prevenir una pancreatitis aguda.

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

El tratamiento con ácido acetilsalicílico profiláctico en dosis bajas se emplea mucho para la prevención de los episodios cardiovasculares en los pacientes de alto riesgo (es decir, los que tienen antecedentes de infarto de miocardio o accidente cardiovascular previos), con una reducción del riesgo aproximadamente del 12%. En pacientes con diabetes, el ácido acetilsalicílico no resulta eficaz para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares y aumenta las complicaciones hemorrágicas. Las directrices actuales recomiendan el tratamiento con ácido acetilsalicílico para pacientes diabéticos con una complicación cardiovascular previa (prevención secundaria), pero no está claro si la prevención primaria resulta beneficiosa incluso en pacientes de mayor riesgo, porque los posibles efectos adversos hemorrágicos pueden superar los posibles beneficios. No se ha establecido la dosis óptima de ácido acetilsalicílico (que permita equilibrar el riesgo de hemorragia y la prevención de la trombosis), y puede ser distinta según las características del paciente, aunque en general se recomiendan 75-162 mg/día. En pacientes de alto riesgo que no toleran el ácido acetilsalicílico, el clopidogrel es una alternativa eficaz.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA EN LA DIABETES

Tto

En general, el tratamiento de una ECV clínicamente establecida, incluidos los síndromes coronarios agudos y la angina estable, es similar en los pacientes diabéticos y en los no diabéticos. Existen algunas evidencias de que los síntomas isquémicos pueden ser menos intensos, atípicos o incluso faltar por completo en los diabéticos, lo que explicaría la elevada frecuencia de infartos de miocardio «silentes». Sin embargo, una estrategia de cribado de la cardiopatía isquémica con pruebas de esfuerzo mediante ejercicio en los pacientes asintomáticos no se tradujo en

una reducción de la frecuencia de episodios o en una mejoría del pronóstico. Por tanto, las recomendaciones actuales incluyen el cribado de la enfermedad arterial coronaria solo en los pacientes con síntomas sugestivos de isquemia.

Unos pocos estudios han valorado el papel de la insulina intravenosa (asociada o no a infusión de potasio y glucosa) en los pacientes con un infarto agudo de miocardio. En el estudio Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI), los diabéticos con un infarto agudo de miocardio recibieron el tratamiento convencional o con infusión de insulina durante las primeras 48 h, seguido de insulina continua tras recibir el alta hospitalaria. La mortalidad al año se redujo un 30% en el grupo tratado con insulina. Sin embargo, se han discutido mucho las implicaciones de estos resultados, dado que algunos factores distintos del tratamiento con insulina eran diferentes entre los dos grupos (es decir, en el grupo sometido a tratamiento convencional se empleaban de forma habitual sulfonilureas, que no se administraban a los pacientes tratados con insulina). Un estudio de seguimiento posterior no confirmó estos hallazgos y este abordaje se ha abandonado en gran medida.

Varios estudios han valorado la utilidad del tratamiento médico y la revascularización en los diabéticos con una enfermedad arterial coronaria. Entre ellos, el estudio Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) demostró que la política de tratamiento médico (que incluye una modificación intensiva de los factores de riesgo) era igual de eficaz que la revascularización temprana en los diabéticos con angina estable. En el ensayo Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease (FREEDOM), los diabéticos con enfermedad coronaria de múltiples vasos presentaron una mejor evolución (menor mortalidad de cualquier causa o infartos de miocardio no mortales) cuando se sometieron a una cirugía de derivación coronaria que cuando se realizó una intervención percutánea con endoprótesis liberadoras de fármacos, aunque la frecuencia de accidentes cerebrovasculares fue superior en el grupo tratado quirúrgicamente.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:CD005103.
- Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet.* 2018;392:1321-1329.
- Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections. The DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317:371-378.
- Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 317:379-387.
- The Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group. Effect of oral insulin on prevention of diabetes in relatives of patients with type 1 diabetes. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:1891-1902.
- Senat MV, Affres H, Letourneau A, et al. Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:1773-1780.
- Hemmingsen B, Lunc S, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD008143.
- Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;372:2197-2206.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376:641-651.
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:964-973.
- Eng C, Kramer CK, Zinman B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014;384:2228-2234.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314:687-699.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322.
- Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:839-848.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232-242.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-2306.
- Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1265-1272.
- Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al. The NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2012;367:1108-1118.
- Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018;391:541-551.

- A23. Bohula EA, Scirica BM, Inzucchi SE, et al. Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:2269-2279.
- A24. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:866-875.
- A25. Aiello LP, Sun W, Das A, et al. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:1722-1733.
- A26. Nguyen Q, Brown D, Marcus D, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801.
- A27. Fried L, Emanuele N, Zhang J, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1892-1903.
- A28. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145-154.
- A29. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1392-1406.
- A30. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603-615.
- A31. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:1-10.
- A32. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1540-1550.
- A33. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529-1539.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

217

HIPOGLUCEMIA Y TRASTORNOS DE LAS CÉLULAS DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

KHALID HUSSAIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

La hipoglucemia es una de las alteraciones bioquímicas más frecuentes en la práctica clínica. Los trastornos hipoglucémicos son más frecuentes en los neonatos, los lactantes y los niños comparados con los adultos. El tratamiento inadecuado de una hipoglucemia puede acarrear consecuencias graves, como convulsiones, lesiones cerebrales permanentes o la muerte. Esto se describe principalmente en los neonatos con formas de hipoglucemia persistente, que tienen un elevado riesgo de lesión cerebral relacionada con retraso en el diagnóstico y tratamiento eficaz.

Los trastornos hipoglucémicos en los neonatos, los lactantes y los niños son distintos de los encontrados en los adultos en algunos aspectos importantes. En primer lugar, se suelen deber a trastornos congénitos o genéticos, como alteraciones de la secreción de insulina y también a una serie de enfermedades metabólicas y endocrinas. En segundo lugar, durante un período de transición de 1-3 días tras el nacimiento, es frecuente encontrar concentraciones de glucosa plasmática bajas en los neonatos normales, lo que dificulta la identificación de los escasos lactantes que podrían tener un trastorno genético asociado a hipoglucemia. La importancia del reconocimiento precoz y el tratamiento de los trastornos por hipoglucemia persistente en los neonatos se pone de relieve en los casos publicados de retraso del desarrollo que podrían haberse evitado con un reconocimiento y tratamiento precoces y que se describen en el 25-50% de los casos de hiperinsulinismo congénito.¹

Las recomendaciones actuales para los adultos definen la hipoglucemia clínica como una concentración de glucosa plasmática (o sérica) lo bastante baja como para producir síntomas o signos, incluidos trastornos de la función cerebral. Dado que sus manifestaciones clínicas y los síntomas de la hipoglucemia son inespecíficos, no es posible establecer una concentración de glucosa plasmática única que defina de forma categórica la hipoglucemia. La concentración de glucosa plasmática o sérica medida puede ser baja por un artefacto (p. ej., se recoge la sangre en un tubo que no tiene un inhibidor de la glucólisis o cuando se retrasa la separación del plasma o el suero de los elementos formes).

Por estos motivos, las recomendaciones en los adultos ponen de relieve la utilidad de la triada de Whipple para confirmar la hipoglucemia: 1) síntomas y/o signos compatibles con hipoglucemia; 2) una concentración de glucosa plasmática medida baja, y 3) resolución de los signos y síntomas cuando aumentan las concentraciones de glucosa. Dado que el encéfalo puede emplear los combustibles circulantes, como los cuerpos cetónicos, puede aparecer una concentración de glucosa plasmática baja en individuos sanos, sobre todo

en mujeres y niños, sin síntomas ni signos durante un ayuno prolongado. Recientemente, la Pediatric Endocrine Society (PES) ha publicado directrices para la evaluación y el tratamiento de la hipoglucemia persistente en recién nacidos, lactantes y niños.²

El objetivo de este capítulo es resumir los cambios fisiológicos y bioquímicos asociados al mantenimiento de la glucemia normal, describir la utilidad de las hormonas contrarreguladoras, revisar los diversos trastornos hipoglucémicos en los adultos y los niños y, por último, analizar las diversas estrategias terapéuticas.

BIOPATOLOGÍA

Cambios fisiológicos y bioquímicos durante el ayuno y la ingesta

Perspectiva general

La concentración de glucosa plasmática está regulada por el equilibrio entre la producción y la utilización de la glucosa. La glucosa procede de tres fuentes: 1) absorción intestinal tras la digestión de los hidratos de carbono de la dieta; 2) gluconeólisis, o degradación del glucógeno, que es la forma polimerizada de depósito de la glucosa, y 3) gluconeogénesis, o formación de glucosa a partir de precursores (lactato, piruvato, alanina, glutamina y glicerol). Normalmente la velocidad de entrada de glucosa endógena a la circulación y la salida desde la misma hacia los tejidos dependientes de insulina (músculo esquelético, tejido adiposo e hígado) está regulada de modo que a pesar de los períodos de ayuno e ingesta se mantiene la concentración de glucosa plasmática en un intervalo relativamente estrecho que oscila entre 70 y 110 mg/dl (3,8-6 mmol/l). La figura 217-1 resume de forma esquemática la fisiología de la glucosa.

La glucosa es un combustible metabólico obligado para el cerebro en condiciones fisiológicas. A diferencia de los demás tejidos corporales, el cerebro no puede oxidar los ácidos grasos ni tampoco sintetizar o almacenar glucosa para uso posterior. Depende del aporte continuo de glucosa procedente de la circulación. Dada la vital importancia de la función cerebral y las circunstancias descritas antes, no es sorprendente que se hayan desarrollado mecanismos fisiológicos para mantener las concentraciones de glucosa plasmática normales.

Cambios durante el ayuno

Durante el ayuno, la producción basal de glucosa a nivel hepático (2,2 mg/kg/min en los adultos sanos tras el ayuno nocturno) se ajusta de forma precisa a la captación de la misma por los diversos tejidos corporales. En los lactantes esta cantidad es muy superior (≈ 6 mg/kg/min), porque su masa cerebral es relativamente más grande en relación con el peso corporal. El cerebro consume casi dos tercios de la glucosa basal. El tercio restante lo utilizan los eritrocitos, la médula suprarrenal y, en cierta medida, el músculo y la grasa.

La producción de glucosa hepática es una combinación de gluconeólisis y gluconeogénesis. La gluconeogénesis renal también participa en la producción endógena de glucosa. La degradación del glucógeno hepático almacenado es una fuente fácilmente disponible de glucosa libre. Sin embargo, en un adulto promedio, este proceso solo aporta glucosa libre para un período inferior a 8 h (en los lactantes solo aporta glucosa libre para 4 h). Dada la limitada capacidad de gluconeólisis, la gluconeogénesis es muy importante para mantener los depósitos de glucógeno hepático durante el ayuno nocturno.

Las enzimas clave que participan en la gluconeogénesis son piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPCK) y fructosa-1,6-bisfosfatasa. Los tejidos muscular y adiposo, que utilizan glucosa en estado de saciedad, responden a un ayuno prolongado reduciendo la captación de glucosa y satisfacen las necesidades energéticas mediante la β -oxidación de los ácidos grasos. Además, mediante el proceso de proteólisis, el tejido muscular aporta aminoácidos al hígado para que sirvan como precursores para la gluconeogénesis en la formación neta de glucosa. Los cambios del medio hormonal durante el ayuno (supresión de la insulina e incremento de las hormonas contrarreguladoras) estimulan la cetogénesis. Las cetonas se convierten en una fuente fundamental de energía para el cerebro cuando disminuye la utilización de glucosa por el cerebro. Esto se traduce en una reducción de la gluconeogénesis necesaria para mantener la concentración de glucosa plasmática y, por tanto, disminuye la pérdida de proteínas.

Cambios durante la ingesta

Tras la ingesta, las concentraciones de glucosa plasmática aumentan, lo que estimula la secreción de insulina por las células β pancreáticas y suprime la secreción de glucagón por las células α pancreáticas. Este cambio del entorno hormonal inhibe la producción de glucosa endógena a nivel hepático y acelera la utilización de glucosa por el hígado, el músculo y el tejido adiposo. Luego, la concentración de glucosa vuelve de forma gradual a las concentraciones tras la absorción, momento en el que la producción de glucosa endógena equivale a la captación de glucosa en los tejidos periféricos.

Respuestas hormonales contrarreguladoras ante la hipoglucemia

Las hormonas contrarreguladoras juegan un papel clave en el mantenimiento de la concentración de glucosa plasmática normal. Durante la respuesta hormonal contrarreguladora, una reducción en la concentración de glucosa en el plasma determinará una reducción de la secreción de insulina y un aumento de la de glucagón, adrenalina,

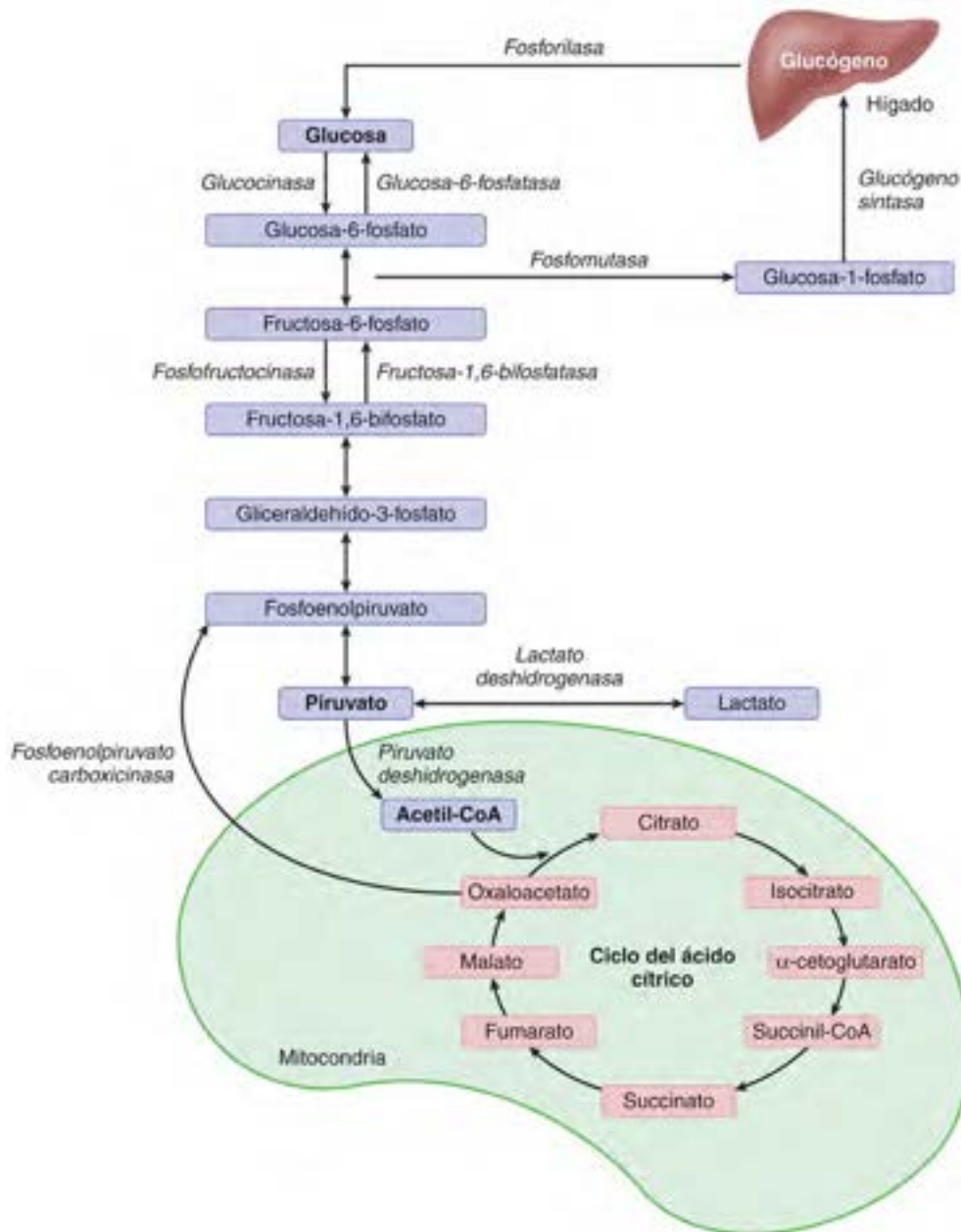


FIGURA 217-1. Esquema de las vías bioquímicas implicadas en la fisiología de la glucosa.

noradrenalina, cortisol y hormona del crecimiento (GH). La secreción de glucagón se incrementa con rapidez en respuesta a la disminución del nivel de glucosa plasmática y los estudios han demostrado que la respuesta del glucagón es el principal mecanismo de defensa esencial frente a una hipoglucemia aguda. La GH y el cortisol ejercen muchos efectos sobre el metabolismo de la glucosa, incluido el aumento de la gluconeogénesis y el antagonismo de los efectos de la insulina. En los adultos, los umbrales glucémicos para la activación de las hormonas contrarreguladoras de la glucosa, como la GH y el cortisol, se encuentran dentro de las concentraciones de glucosa en el plasma fisiológicas o ligeramente por debajo de las mismas y son ligeramente más altos que el umbral para la aparición de síntomas. Esto sugiere que la secreción de GH y cortisol aumenta en respuesta a las concentraciones de glucosa plasmática dentro del intervalo normoglicémico, y estos incrementos son inversamente proporcionales al valle de glucosa en el plasma. La *figura 217-2* resume el papel de las hormonas contrarreguladoras.

La secreción de insulina en las células β pancreáticas en individuos sanos se inhibe cuando la concentración de glucosa en el plasma disminuye por debajo de 72 mg/dl (4 mmol/l). Cuando se reduce la secreción de insulina, se pierde el efecto represor de la misma sobre la función de las células α pancreáticas, lo que aumenta con rapidez la secreción de glucagón. El glucagón actúa sobre el hígado y aumenta la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática. Cuando la concentración de glucosa plasmática disminuye todavía más (≈ 68 mg/dl [3,8 mmol/l]), se libera adrenalina y noradrenalina de las glándulas suprarrenales y directamente al líquido intersticial desde las terminaciones nerviosas, lo que suprime todavía más la secreción de insulina, aumenta la secreción de glucagón y reduce la utilización periférica de la glucosa en el músculo y aumenta la lipólisis de los tejidos adiposos.

Las respuestas adicionales incluyen la secreción de GH y cortisol, que se producen cuando la concentración de glucosa plasmática disminuye por debajo de unos 66 mg/dl ($\approx 3,7$ mmol/l) y son iniciadores de la respuesta adaptativa a la hipoglucemia (p. ej., durante el ayuno prolongado); las acciones que incrementan la glucosa se inician de una forma mucho más lenta (varias horas). Estas respuestas hormonales estimulan la lipólisis, la cetogénesis y la gluconeogénesis. Se necesitan cantidades permisivas de cortisol y GH para que la respuesta hepática al glucagón y la noradrenalina sea normal. En los individuos sanos, este sistema garantiza que la hipoglucemia es infrecuente y solo se pueda producir durante el ayuno o en deportes de ultrarresistencia. Los fármacos o las enfermedades que inhiben la secreción o la acción contrarreguladora predisponen a los pacientes a la hipoglucemia.

La activación de la contrarregulación depende de la detección eficaz de la disminución de la concentración de glucosa plasmática. Esto se consigue gracias a la integración compleja de los diversos sistemas de percepción de la glucosa en el sistema nervioso central y en la periferia. Las fluctuaciones de las concentraciones de glucosa periférica se detectan por las neuronas sensibles a la glucosa en la cavidad oral, el intestino, la vena mesentérica/porta (VMP) y el cuerpo carotídeo. Las neuronas de la VMP detectan cambios en la glucosa sanguínea antes de que entre en el hígado procedente del intestino. Esta información es transmitida a través del nervio vago y la médula espinal al metencéfalo y luego al hipotálamo. Además, el hipotálamo, dada su localización adyacente al tercer ventrículo y la eminencia mediana, puede muestrear factores de la circulación periférica, incluida la glucosa, y también hormonas, como la insulina y la leptina. Aunque se ha descrito una compleja red de sensores de la glucosa en el sistema nervioso central y a nivel periférico, parece que el cerebro tiene un papel dominante durante la hipoglucemia y, de

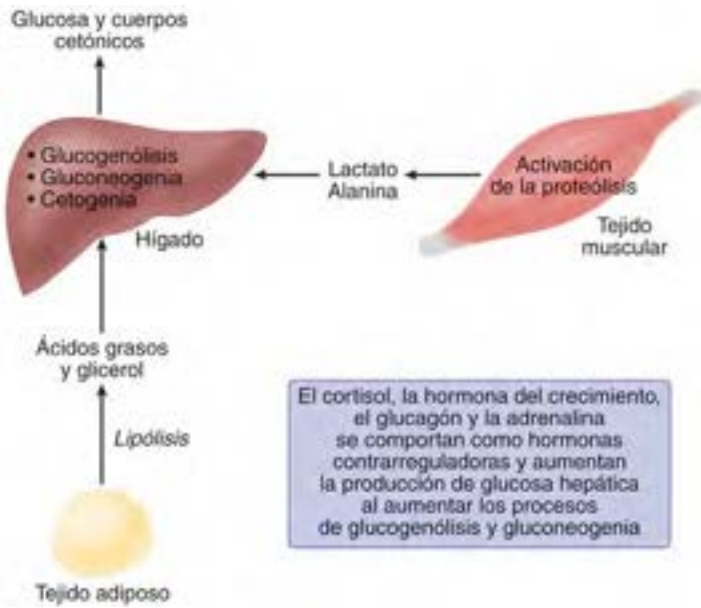


FIGURA 217-2. Papel de las hormonas contrarreguladoras, la gluco-genólisis, la gluconeogé-nia y la lipólisis en la fisiología de la glucosa.

forma específica, la región ventromedial del hipotálamo (HVM). Las neuronas del HVM contienen los mismos mecanismos sensores de glucosa (p. ej., glucocinasa, canales de K^+ sensibles a trifosfato de adenosina) que se encuentran en las células β pancreáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas de la hipoglucemia

Los síntomas de la hipoglucemia reflejan las respuestas del cerebro a la reducción de la glucosa sanguínea; estos síntomas pueden ser inespecíficos y vagos, sobre todo durante la infancia. Los niños y las personas con disminución del nivel de consciencia pueden ser incapaces de notificar los síntomas de hipoglucemia. Es posible clasificar estos síntomas en dos grupos principales: 1) los que se deben a la falta de glucosa en el sistema nervioso central (neuroglucopénicos), y 2) los que dependen de la percepción de los cambios fisiológicos causados por la descarga simpaticosuprarrenal mediada por el sistema nervioso central y desencadenada por la hipoglucemia (neurógena o autónoma). Los síntomas neurógenos de la hipoglucemia son consecuencia en gran medida de la activación neural simpática, más que de la generada en la médula suprarrenal.

Los síntomas neuroglucopénicos (p. ej., mareo, confusión, cansancio, dificultad para hablar, cefalea, incapacidad de concentración, coma y convulsiones) se deben a la ausencia de función del propio cerebro y a un aporte deficiente de glucosa al cerebro. Los síntomas neurógenos incluyen tanto respuestas adrenérgicas (síntomas producidos por las catecolaminas, como palpitaciones, temblor y ansiedad) como respuestas colinérgicas (síntomas mediados por acetilcolina, como sudoración, hambre y parestesias). La consciencia de la hipoglucemia depende principalmente de la percepción de los efectos centrales y periféricos de las respuestas neurógenas (en contraposición con las neuroglucopénicas) a la hipoglucemia.

En los adultos no diabéticos, durante la hipoglucemia aguda inducida por insulina, los síntomas autónomos se ponen de manifiesto con un umbral aproximado de 60 mg/dl (3,3 mmol/l) y la alteración de la función cerebral manifestada por síntomas neuroglucopénicos tiene lugar con un umbral aproximado de 50 mg/dl (2,8 mmol/l) en la sangre venosa arterializada (las concentraciones venosas deberían ser ≈ 3 mg/dl [0,16 mmol/l] menos). Sin embargo, en pacientes con una hipoglucemia de repetición, los umbrales glucémicos para las respuestas frente a la hipoglucemia se reajustan a concentraciones de glucosa plasmática menores. Los umbrales de la glucosa para la activación de los síntomas neuroglucopénicos y autónomos no están tan claramente definidos en los niños como en los adultos. Los síntomas y los signos de hipoglucemia no dependen de la velocidad de disminución de la glucosa sanguínea en los pacientes no diabéticos.

Abordaje clínico del paciente con hipoglucemia

Una anamnesis detallada, la descripción de los síntomas, la exploración física y el abordaje sistemático escalonado son las claves para establecer un diagnóstico. Los síntomas de hipoglucemia pueden ser bastante inespecíficos, de forma que en todos los niños y adultos sintomáticos se debe medir y recoger la concentración de glucosa en sangre.

La relación entre el episodio hipoglucémico y la ingesta más reciente puede tener importancia diagnóstica. La hipoglucemia que se produce tras un corto período de ayuno (2-3 h) puede sugerir un hiperinsulinismo o una gluconeogé-nia. La hipoglucemia que aparece tras un ayuno prolongado (12-14 h) puede ser sugestiva de un trastorno de la gluconeogé-nia. La hipoglucemia posprandial puede indicar una galactosemia,

TABLA 217-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPOGLUCEMIA*

HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINÉMICA (INCLUIDA LA POSPRANDIAL)

Transitoria: lactante de madre diabética, asfisia perinatal, enfermedad de Rhesus, retraso del crecimiento intrauterino, síndrome de Beckwith-Wiedemann
Congénita: *ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *GDH*, *HADH*, *HNFA4A*, *HNFA1A*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HK-1*, *PGM-1*

Síndrome por vaciamiento rápido

Mutaciones y anticuerpos frente al receptor de insulina

Hipoglucemia hipoinsulinémica hipocetósica con sobrecrecimiento

Mutaciones activadoras en *AKT2*, *AKT3* y *PIK3CA*

Insulinoma

Hipoglucemia pancreatogé-nica distinta del insulinoma (adultos)

Cirugía de derivación gástrica por obesidad mórbida

Hipoglucemia por tumor distinto del de las células de los islotes o IGF-2-oma

Síndrome autoinmunitario por insulina

Hipoglucemia facticia por insulina

DEFICIENCIA/RESISTENCIA HORMONAL

Hormona adrenocorticotropa

Cortisol

Hormona del crecimiento

Glucagón[†]

Adrenalina[†]

DEFECTOS DE LA LIBERACIÓN/ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO HEPÁTICO

Glucogenosis: **deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, de amilo-1,6-glucosidasa**, deficiencia de fosforilasa hepática, glucogenosis de tipo 0

DEFECTOS EN LA GLUCONEOGENIA

Deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa, de fosfoenolpiruvato carboxilasa, deficiencia de piruvato carboxilasa

METABOLISMO DE LA CARNITINA

Deficiencia de carnitina (primaria y secundaria)

Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT 1 y 2)

Defectos en los transportadores de carnitina

OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena intermedia (DACM)

Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (DACML)

Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (DACC)

Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA de cadena larga/corta (DHACL/C)

DEFECTOS EN LA SÍNTESIS/UTILIZACIÓN DE LOS CUERPOS CETÓNICOS

Deficiencia de HMG-CoA sintasa, deficiencia de HMG-CoA liasa

Deficiencia de succinil-CoA: 3-oxoácido-CoA transferasa (SCOT)

TRASTORNOS METABÓLICOS (FRECUENTES)

Acidemias orgánicas (propiónicas, metilmalónicas)

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, galactosemia, fructosemia, tirosinemia

Intolerancia hereditaria a la fructosa

Deficiencias del complejo de la cadena respiratoria mitocondrial

Trastornos congénitos de la glucosilación (TCG)

INDUCIDA POR FÁRMACOS

Hipoglucemiantes orales

Insulina

β -bloqueantes

Salicilatos

Alcohol

Quinina

Haloperidol

Pentamidina

Levofloxacino

Metadona

Disopiramidina

Indometacina

Cibenzolina

Gatifloxacino

INDUCIDA POR TOXINAS

Lichi

OTRAS CAUSAS (MECANISMOS NO CLAROS)

Hipoglucemia cetósica idiopática (diagnóstico de exclusión)

Infecciones (sepsis, paludismo), cardiopatía congénita

*La negrita indica más frecuencia en los adultos.

[†]No se ha publicado todavía ningún caso humano con deficiencia de glucagón o adrenalina. HMG, 3-hidroxi-3-metilglutarilo; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina.

intolerancia hereditaria a la fructosa, síndrome por vaciamiento rápido, insulinoma, síndrome autoinmunitario frente a la insulina y síndrome de hipoglucemia pancreatogénica no asociada a insulinoma. Es importante documentar de forma clara los antecedentes de uso de fármacos tanto en niños como en adultos.

DIAGNÓSTICO

Tras realizar la anamnesis y completar la exploración, se precisa una cascada de pruebas diagnósticas adecuadas, que pueden elegirse según las causas más frecuentes de hipoglucemia que se recoge en la [tabla 217-1](#).

Las actuales recomendaciones para los adultos afirman que la evaluación y el tratamiento de la hipoglucemia solo deberían realizarse en pacientes en los que se demuestre la tríada de Whipple: síntomas o signos compatibles con hipoglucemia, una concentración de glucosa plasmática baja y la resolución de dichos síntomas o signos cuando se incrementa la concentración de glucosa plasmática. Sin embargo, esto no se puede aplicar en los niños por los motivos que se han comentado anteriormente.

Causas de hipoglucemia

La hipoglucemia es más frecuente durante la infancia que en la edad adulta y puede deberse a una gran cantidad de causas. La [tabla 217-1](#) resume el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia.

Hipoglucemia debida a una producción excesiva de hormonas

Una producción inadecuada y excesiva de determinadas hormonas puede producir una hipoglucemia. Los dos trastornos que se asocian con más frecuencia a una producción excesiva de hormonas son la hipoglucemia hiperinsulinémica y la hipoglucemia causada por tumores distintos de los de células de los islotes o IGF-2-oma (tumor secretor de factor de crecimiento similar a la insulina). La producción inadecuada de insulina puede ser origen de hipoglucemia en ayunas o posprandial.

Hipoglucemia hiperinsulinémica

La hipoglucemia hiperinsulinémica es un grupo de trastornos heterogéneos caracterizados por una secreción no regulada de insulina por las células β pancreáticas. Cuando existe una hipoglucemia, los pacientes presentan concentraciones de insulina inadecuadas en el suero y una baja concentración de cuerpos cetónicos y ácidos grasos, y además presentan una respuesta glucémica frente al glucagón.

Formas congénitas de hipoglucemia hiperinsulinémica

En los pacientes con formas congénitas de hipoglucemia hiperinsulinémica se encuentran mutaciones de genes clave (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *HK-1*, *PGM-1* y *UCP2*) reguladores de la secreción de insulina.³ Los niños con mutaciones inactivadoras de los genes *ABCC8* y *KCNJ11* presentan las formas más graves de hipoglucemia hiperinsulinémica, típicamente durante el periodo neonatal. El síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia se debe a mutaciones activadoras del gen *GLUD1*, y se han descrito también mutaciones activadoras del gen *GCK*, que producen hipoglucemia hiperinsulinémica, en adultos y niños. La hipoglucemia hiperinsulinémica inducida por el ejercicio debida a mutaciones activadoras del gen *SLC16A1* se ha descrito también en adultos.

Hipoglucemia hipoinsulinémica hipocetósica con crecimiento excesivo

Las mutaciones activadoras en los genes que codifican *AKT2*, *AKT3* y *PIK3CA* conducen a la activación autónoma de la vía de señalización de insulina, pero sin insulina detectable en la sangre. Estas situaciones se asocian con diversas manifestaciones de crecimiento excesivo y, desde el punto de vista bioquímico, con hipoglucemia hipocetósica.⁴

Insulinoma

El insulinoma es la causa más frecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica endógena en los adultos. Estos tumores tienen una incidencia máxima en la quinta y sexta décadas de la vida.⁵ Los insulinomas son tumores secretores de insulina de origen pancreático y su incidencia es de 1-4 casos por millón de habitantes. La mayor parte de ellos (90%) son benignos, solitarios e intrapancreáticos, y miden menos de 2 cm de diámetro. Los síntomas se ponen de relieve en ayuno o tras un ejercicio. Sin embargo, ahora se sabe que el insulinoma puede debutar también con síntomas posprandiales. El diagnóstico se basa en la identificación de unas concentraciones anormales de insulina y péptido C (también proinsulina) en el suero durante una hipoglucemia en ayunas. El insulinoma puede aparecer de forma aislada o asociarse a un síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1), con una prevalencia durante toda la vida del 10% en los adultos portadores de mutaciones en *MEN1* (cap. 218). Aproximadamente el 6% de todos los insulinomas aparecen en pacientes con MEN 1 y la mayoría son benignos, aunque un 5-10% se comportan de forma maligna. En algunos insulinomas esporádicos se observan mutaciones somáticas recurrentes en el gen *YY1*, y algunos insulinomas muestran una mayor expresión de hexocinasa 1.

Hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial

El término hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial alude a una hipoglucemia que se produce a las pocas horas de la ingesta, en relación con una secreción inadecuada de insulina

en respuesta al alimento. Si se sospecha clínicamente una hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial, se debería realizar una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) o una prueba de provocación con una comida mixta. (V. comentario posterior en el apartado «Pruebas complementarias para la hipoglucemia»). La reducción fisiológica de la glucemia en la PTGO puede ocasionar un error diagnóstico. Sin embargo, la correspondiente evidencia bioquímica de hipoglucemia hiperinsulinémica endógena y síntomas de neuroglucopenia durante un episodio de hipoglucemia debería ayudar a diferenciar entre la hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial patológica y la hipoglucemia reactiva. Una reducción superior a 108 mg/dl (6 mmol/l) entre la glucemia máxima y mínima durante la PTGO se ha empleado como criterio diagnóstico del síndrome de vaciamiento rápido en los adultos.

SÍNDROME DE VACIAMIENTO RÁPIDO. El síndrome de vaciamiento rápido que aparece en lactantes tras una funduplicatura de Nissen es un ejemplo clásico de hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial. El vaciamiento precipitado de soluciones hiperosmolares con hidratos de carbono hacia el intestino delgado determina una absorción rápida de la glucosa, con hiperglucemia e hipoglucemia reactiva. Estos niños suelen presentar también una secreción anormalmente exagerada del péptido 1 parecido al glucagón (GLP-1), que puede contribuir a un pico exagerado de insulina, con la consiguiente hipoglucemia.

SÍNDROME POR AUTOINMUNIDAD FRENTE A LA INSULINA. El síndrome por autoinmunidad frente a la insulina, o enfermedad de Hirata, es un proceso infrecuente caracterizado por hipoglucemia hiperinsulinémica asociada a títulos altos de anticuerpos frente a la insulina endógena en pacientes que no tienen trastornos patológicos de los islotes pancreáticos y antes de la exposición a la insulina exógena.⁶ La enfermedad es tremendamente infrecuente en los países occidentales. El síndrome por autoinmunidad frente a la insulina afecta por igual a los pacientes de ambos sexos y es más frecuente en los mayores de 40 años. Se cree que la cinética de unión a la insulina endógena de los anticuerpos determina unas concentraciones inadecuadas desde un punto de vista fisiológico de insulina biodisponible, y esto se traduce en hiper- o hipoglucemia.

En este síndrome, las concentraciones de insulina están muy aumentadas, en general por encima de 100 mU/l. Tras una comida o carga de glucosa, estos pacientes suelen tener una hiperglucemia inicial, seguida de hipoglucemia a las pocas horas. La hiperglucemia se debe a anticuerpos frente a la insulina, que se ligan a la insulina secretada en respuesta al incremento de la glucemia tras una comida. Esta unión reduce la disponibilidad de insulina secretada para los receptores hepáticos y de los tejidos periféricos, lo que condiciona hiperglucemia y una mayor secreción de insulina. Cuando la concentración de glucosa en sangre empieza a disminuir y también lo hace la secreción de insulina, se libera la insulina ligada a los anticuerpos, y esto produce unas concentraciones de insulina libre inadecuadamente elevadas para la glucemia e induce hipoglucemia.

HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINÉMICA POSPRANDIAL EN PACIENTES CON MUTACIONES DEL RECEPTOR DE INSULINA. Se ha descrito una hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial en pacientes portadores de una mutación heterocigota (Arg1174Gln) del gen del receptor de la insulina. Parece que el hiperinsulinismo se asocia a una menor degradación más que a un incremento de la secreción de insulina, lo que se traduce en un aumento de las concentraciones de insulina sérica en ayunas a pesar de que el péptido C sérico sea normal y se produzca una menor eliminación de insulina exógena durante los estudios de pinzamiento.

HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINÉMICA POSPRANDIAL TRAS LA CIRUGÍA DE DERIVACIÓN GÁSTRICA. El uso cada vez mayor de la derivación gástrica en Y de Roux para la obesidad patológica (cap. 207) ha dado lugar a notificaciones de hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial.⁷ Esta se asocia con carácter independiente con una menor edad, una mayor pérdida de peso y una mayor función celular β y sensibilidad a la insulina, pero no con la masa celular. En una revisión del registro de Swedish Bariatric Surgery, se comunicó que la incidencia de hospitalización por hipoglucemia en pacientes con derivación gástrica fue inferior al 1%.

Se han planteado varias explicaciones diferentes para aclarar la hipoglucemia que ocurre tras la cirugía de derivación gástrica. Se ha propuesto la nesidioblastosis pancreática (hiperplasia de células β en islotes, células β que brotan del epitelio ductal e islotes en yuxtaposición con los conductos) como el mecanismo subyacente para este trastorno, pero sigue siendo controvertido. La hipoglucemia puede deberse a un efecto sobre el eje enteroinsular provocado por la desviación de nutrientes al intestino delgado.

El aumento de la secreción de insulina posprandial se acompaña de una mayor secreción de péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), y las concentraciones de GLP-1 y de polipéptido insulínotropo dependiente de la glucosa (GIP) se encuentran aumentadas de 2 a 5 veces después de la derivación gástrica. El aumento de las incretinas suele ser precoz, tan solo 2 días después de la intervención, y su concentración puede disminuir cuando se produce pérdida suficiente de peso y se normaliza la sensibilidad a la insulina. En los pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial, las concentraciones de GIP y GLP-1 permanecen elevadas durante años tras la cirugía.

El incremento de la secreción de insulina posprandial por las incretinas viene mediado por una hipertrofia e hiperplasia de las células de los islotes. Se ha relacionado a GIP y GLP-1 con el aumento de la masa de células β pancreáticas en modelos murinos. GLP-1 regula el crecimiento de los islotes mediante la inducción del factor de transcripción de *homeobox 1* para el páncreas y el duodeno (PDX-1).

Se ha descrito la sobreexpresión de IGF-2 y del receptor α de IGF-1 (IGF1R α) en el tejido pancreático extirpado de pacientes con una hipoglucemia hiperinsulinémica

posprandial persistente tras la cirugía de derivación gástrica en comparación con los controles. Estos datos sugieren que los factores de crecimiento están implicados en la hiperfunción de los islotes descrita en los pacientes sometidos a derivación.

SÍNDROME DE HIPOGLUCEMIA PANCREATÓGENA DISTINTO DEL INSULINOMA.

El síndrome de hipoglucemia pancreatogénica distinto del insulinoma (SHPDI) se caracteriza por una neuroglucopenia posprandial en presencia de pruebas de ayuno prolongado negativas y datos de localización perioperatoria de insulinoma negativos.³ Sin embargo, en algunos pacientes la prueba de estimulación selectiva de calcio arterial es positiva y la histología del páncreas extirpado revela nesidioblastosis. La base genética de este síndrome se desconoce.

Estos pacientes no tienen mutaciones de *ABCC8/KCNJ11* y tienen una hipertrofia de los islotes en el estudio histológico (igual que se encuentra en la hipoglucemia hiperinsulinémica congénita difusa).

Los estudios inmunohistológicos del tejido pancreático extirpado no han conseguido demostrar un aumento de la velocidad de proliferación de las células β ni tampoco trastornos en la síntesis o el procesamiento de la proinsulina o la amilina. Tampoco se ha demostrado evidencia de sobreexpresión de los factores de diferenciación pancreática, PDX-1 y Nkx-6.1, ni del receptor sensor de calcio (CaSR).

Hipoglucemia facticia por insulina

También es posible inducir una hipoglucemia farmacológica, bien de forma intencionada como herramienta diagnóstica o accidental como complicación del tratamiento de la diabetes mellitus, o bien como secuela de una intoxicación con la propia insulina o con otros fármacos (p. ej., sulfonilureas) que estimulan la liberación de insulina. Siempre que se encuentre una hipoglucemia grave con hiperinsulinismo demostrado, se debería plantear un síndrome de Munchausen por poderes en los niños. La posibilidad de administración malintencionada de insulina o de una sulfonilurea oral se debería sospechar siempre en los pacientes con hipoglucemia de aparición súbita que antes estaban sanos. Cuando se administra insulina, la pista bioquímica será un aumento de la concentración de la misma con un péptido C normal.

Hipoglucemia por un tumor distinto del de células de los islotes o IGF-2-oma

El término hipoglucemia causada por tumores distintos de los de células de los islotes (HTDCI) o IGF-2-oma alude al síndrome de hipoglucemia ocasionado por cualquier neoplasia distinta de un insulinoma. Se trata en general de tumores de origen mesenquimatoso y epitelial (incluidos hepatocarcinomas, fibromas y fibrosarcomas). El mecanismo de base de la hipoglucemia en casi todos estos pacientes es la sobreproducción de IGF-2 por el tumor, que incluye IGF-2 madura y formas procesadas de manera incompleta de IGF-2, que se denominan de forma conjunta IGF-2 «grande».⁹ El incremento de los péptidos relacionados con IGF-2 recuerda a la hipoglucemia de ayuno, típica de los pacientes con tumores de células de los islotes productores de insulina. Es raro que unas concentraciones de IGF-2 marcadamente aumentadas produzcan cambios somáticos sugestivos de una acromegalia. Es típico que las concentraciones altas de IGF-2 se asocien a niveles plasmáticos disminuidos de insulina, IGF-1 y GH. También puede producirse una hipoglucemia debido a la secreción paraneoplásica del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-1).

Hipoglucemia por deficiencia hormonal

La deficiencia de glucagón y adrenalina debe ser sumamente infrecuente, ya que, hasta la fecha, no se han descrito verdaderas anomalías humanas, genéticamente probadas, con deficiencia de glucagón o adrenalina. Las deficiencias hormonales pueden ser o bien aisladas (p. ej., GH aislada, hormona adrenocorticotropa [ACTH] o deficiencia de cortisol) o bien en combinación con otras hormonas, como en pacientes con hipopituitarismo. La deficiencia de GH y cortisol conduce a hipoglucemia al reducir la disponibilidad de sustrato gluconeogénico (disminución de la movilización de grasas y proteínas) y aumentar la utilización de glucosa debido a la mayor sensibilidad a la insulina de los tejidos en ausencia de estas dos hormonas.

Se puede producir un hipopituitarismo adquirido por tumores (sobre todo craneofaringioma), radioterapia, infecciones, hidrocefalia, malformaciones vasculares y traumatismos. La enfermedad de Addison (EA) se debe a una hipofunción/disfunción de la corteza suprarrenal con una producción deficiente de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos, y concentraciones altas de ACTH y actividad de renina plasmática aumentada (cap. 214). La EA autoinmunitaria es la causa más frecuente en los adultos, en los que representa aproximadamente el 80% de los casos, seguida de la EA tras una tuberculosis, que causa el 10-15%. El 5% de los casos restantes se deben a variantes de origen vascular, neoplásico o las infrecuentes formas genéticas.

Los marcadores de una EA autoinmunitaria son los autoanticuerpos frente a la corteza suprarrenal (ACA) o la 21-hidroxilasa (21-OHAc) y aparecen en más del 90% de los casos en el momento del diagnóstico. En la EA autoinmunitaria, la corteza suprarrenal se encuentra infiltrada por linfocitos y células plasmáticas, y las glándulas están esclerosadas y tienen un menor volumen. La EA autoinmunitaria aparece sobre todo en las mujeres de mediana edad, sola o asociada a otras enfermedades autoinmunitarias (clínicas, subclínicas o posibles), lo que se denomina síndrome autoinmunitario poliglandular. El tratamiento sustitutivo con glucocorticoides o mineralocorticoides puede salvar la vida de los pacientes con una insuficiencia suprarrenal crónica.

Hipoglucemia debida a defectos en la liberación/almacenamiento de glucógeno hepático

La deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (glucogenosis de tipo I, enfermedad de von Gierke) es la variante más frecuente de glucogenosis que produce hipoglucemia (cap. 196). La deficiencia de esta enzima condiciona incapacidad para liberar la glucosa a partir de glucosa-6-fosfato con la consiguiente hepatomegalia en relación con el depósito de glucógeno. Estos niños y adultos presentan una hipoglucemia de repetición asociada a acidosis láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia. Las otras dos glucogenosis que se asocian a hipoglucemia se deben a deficiencias de las enzimas amilo-1,6-glucosidasa (tipo III) y fosforilasa hepática (tipo VI). Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con una glucogenosis de tipo III son bastante heterogéneas.

Hipoglucemia por defectos en la gluconeogénica

La gluconeogénica o formación de glucosa a partir de lactato/piruvato, glicerol, glutamina y alanina juega un papel clave en el mantenimiento de la normoglucemia durante el ayuno. Se describen deficiencias congénitas para las cuatro enzimas de la vía glucolítico-gluconeogénica que garantiza el flujo unidireccional de piruvato a glucosa: piruvato carboxilasa; fosfoenolpiruvato carboxinasa (PEPCK); fructosa-1,6-bisfosfatasa, y glucosa-6-fosfatasa. La gluconeogénica se puede considerar como una inversión de la glucólisis, pero con unas diferencias importantes. Los pacientes con defectos de la gluconeogénica consultan con hipoglucemia de ayuno y acidosis láctica. La deficiencia de piruvato carboxilasa puede producir una clínica más extensa, con acidosis láctica, retraso mental y del desarrollo grave, y acidosis tubular proximal renal.

Hipoglucemia por trastornos del metabolismo de la carnitina y defectos en la oxidación de los ácidos grasos

Se pueden encontrar graves secuelas clínicas cuando se altera la oxidación de los ácidos grasos (OAG), incluidas convulsiones por hipoglucemia, lesiones musculares, miocardiopatía, acidosis metabólica y disfunción hepática. Los hepatocitos y el músculo captan los ácidos grasos y los activan a ésteres de coenzima A (CoA). Los trastornos de la OAG son infrecuentes de forma individual, pero en conjunto son frecuentes porque se afectan muchas enzimas distintas. Cuando los defectos afectan a la degradación de los ácidos grasos, se acumula un exceso de productos de acilcarnitina intermedios en los tejidos, incluido el corazón, el hígado y el músculo esquelético, y esto puede producir una disfunción orgánica. La derivación de los intermediarios de acil-CoA hacia la β -oxidación se traduce en la acumulación de ácidos dicarboxílicos tóxicos. Las acilcarnitinas pasan luego a la sangre y sirven como marcadores diagnósticos.

La deficiencia primaria de carnitina es un trastorno autosómico recesivo de la oxidación de los ácidos grasos que puede aparecer en distintas edades con una hipoglucemia hipocetósica y miocardiopatía o miopatía esquelética (cap. 194). Esta enfermedad se sospecha en presencia de concentraciones bajas de carnitina en plasma y se confirma midiendo el transporte de esta sustancia en los fibroblastos del paciente. El transporte de carnitina está muy reducido (normalmente, < 5% del normal) en los fibroblastos de pacientes con una deficiencia primaria de carnitina. Los pacientes con una deficiencia de la isoforma hepática de carnitina palmitoiltransferasa (CPT-1) presentan una hipoglucemia hipocetósica en el período neonatal.

El trastorno más frecuente de la β -oxidación de los ácidos grasos es la deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena intermedia (DACM), proceso autosómico recesivo que afecta a niños que están asintomáticos salvo en períodos de ayuno y estrés metabólico, en general asociados a una enfermedad viral, momento en el que presentan una hipoglucemia no cetósica de ayuno; si no se diagnostica, el 20-25% de los pacientes afectados fallecerán en el primer episodio.

Enfermedades metabólicas

Una serie de trastornos metabólicos pueden producir también hipoglucemia (cap. 194), como la galactosemia, la fructosemia, la tirosinemia, las acidemias orgánicas, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, la aciduria glutárica de tipo II y los defectos en la cadena respiratoria mitocondrial. La intolerancia hereditaria a la fructosa, que se debe a una deficiencia catalítica de la aldolasa B (fructosa-1,6-fosfato aldolasa), es un trastorno hereditario recesivo en el que los homocigotos desarrollan hipoglucemia y síntomas abdominales graves tras ingerir alimentos que contienen fructosa y azúcares que la contienen. La ingesta continuada de azúcares nocivos provoca daño renal y hepático, y retraso del crecimiento.

Tumores de células de los islotes distintos del insulinoma

Los tumores de células de los islotes son un importante reto para los clínicos por sus variadas manifestaciones y riesgo de mortalidad. Estos tumores pueden ser silentes o activos (funcionantes) desde un punto de vista clínico. Es clave el diagnóstico precoz, que depende del reconocimiento de los síndromes clínicos clásicos y sus variantes, seguido de una confirmación diagnóstica mediante la determinación de concentraciones elevadas de los péptidos con radioinmunoanálisis.¹⁰ El glucagonoma, el gastrinoma, el VIPoma (VIP, péptido intestinal vasoactivo), el somatostatina y el ACTHoma son tumores funcionantes que pueden aparecer de forma aislada, pero también pueden formar parte del síndrome MEN 1 (cap. 218) y de la enfermedad de von Hippel-Lindau (cap. 389).

La determinación de los marcadores tumorales aporta información útil para el seguimiento y tratamiento de los pacientes con tumores de células de los islotes distintos del insulinoma (tumores neuroendocrinos). Los marcadores tumorales que se emplean en este momento son la enolasa neuronal específica (NSE) y la cromogranina A (CgA). La precisión clínica de estos biomarcadores depende de la histología y la extensión de la enfermedad. Se piensa que la CgA es el marcador óptimo para la mayor parte de los tumores neuroendocrinos, al ser independiente de las características biológicas de los mismos.

Glucagonoma

Los glucagonomas son tumores de las células α , que, cuando son activos, producen un síndrome caracterizado por eritema necrolítico migratorio, diabetes mellitus, pérdida de peso, anemia, glositis, tromboembolia, trastornos neuropsiquiátricos e hiperglucagonemia. La caracterización del tumor se realiza con tomografía computarizada (TC) y/o ecografía endoscópica (EE) pancreática y octreótido marcado con indio. El diagnóstico se establece demostrando una hiperglucemia y se considera diagnóstica una concentración superior a 500 pg/ml en general (normal, < 120). Es importante recordar que otras enfermedades pueden producir también hiperglucagonemia, como la cirrosis, la pancreatitis, la diabetes mellitus, el ayuno prolongado, la sepsis, las quemaduras, la insuficiencia renal, la acromegalia y la hiperglucagonemia familiar. La cirugía es el principal componente del tratamiento, en ocasiones asociada a quimioterapia.

Gastrinoma

Los gastrinomas son tumores poco frecuentes del sistema endocrino que se localizan en el páncreas y el duodeno. La hiperproducción de la hormona gastrina en estos tumores determina un aumento mantenido de la secreción de ácido gástrico, con las consiguientes complicaciones derivadas de la úlcera péptica que se denominan síndrome de Zollinger-Ellison (SZE). Los gastrinomas pueden ser esporádicos o tener un patrón familiar, como parte del síndrome MEN 1. Los gastrinomas pueden provocar metástasis en los ganglios linfáticos regionales, el hígado y otros sitios lejanos.

VIPoma

El VIPoma es muy infrecuente y el 80% de estos tumores se originan en el páncreas, sobre todo en la cola. La mayor parte de los casos son esporádicos. Aproximadamente el 50-60% de los casos han producido metástasis cuando se establece el diagnóstico. La mayor parte de los pacientes cursan con una diarrea secretora acuosa, que determina alteraciones electrolíticas, como hipopotasemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica (síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreático, síndrome WDHA [diarrea acuosa-hipopotasemia, aclorhidria]). Se describe hipoclorhidria o aclorhidria en el 75% de los casos por inhibición de la producción de ácido gástrico por el VIP. Puede aparecer también acidosis hiperclorémica como consecuencia de una baja concentración de bicarbonato por una pérdida intestinal importante. En ocasiones puede aparecer hipercalcemia, intolerancia a la glucosa e hipotensión. La concentración de VIP está elevada en casi todos los casos, pero puede ser normal entre los episodios de diarrea.

Somatostatina

Los somatostatinas son tumores neuroendocrinos poco frecuentes con una incidencia de 1 de cada 40 millones. Estos infrecuentes tumores se originan principalmente en el páncreas y el duodeno peripancreático, y los pacientes debutan con frecuencia con síntomas inespecíficos. En raras ocasiones, los pacientes presentan un síndrome por somatostatina (diabetes, cálculos biliares y esteatorrea) cuando el tumor es secretor.

Hipoglucemia provocada por fármacos y toxinas

Una serie de fármacos se han relacionado con la hipoglucemia (v. tabla 217-1). Los mecanismos varían y, a excepción de la insulina y los hipoglucemiantes orales, los riesgos en cualquier paciente son muy bajos.

La baya de lichi de carne blanca ha sido implicada como causa de hipoglucemias graves a gran escala en el estado de Bihar de la India. La causa probable es una toxina del lichi que se sabe que ocasiona hipoglucemia en las ratas. Se han comunicado enfermedades parecidas en las regiones de Bangladés y Vietnam que cultivan lichis.¹¹

Pruebas complementarias para la hipoglucemia

La anamnesis, la descripción de los síntomas y la exploración física pueden aportar datos importantes sobre la causa de base de la hipoglucemia y es posible ajustar las pruebas complementarias a la causa concreta. Sin embargo, en algunos casos, la anamnesis y la exploración no aportan datos y en estos casos será preciso realizar pruebas más amplias.

Las tiras reactivas combinadas con un sistema para medir reflectancia son el método más frecuente para medir la glucemia a la cabecera del paciente. Sin embargo, es importante recordar que estas son solo una orientación (pueden ser imprecisas) y siempre se debería confirmar la concentración de glucosa sanguínea en el laboratorio. La glucosa en sangre completa es aproximadamente un 15% inferior a la glucosa sérica, porque los eritrocitos contienen menos glucosa y más agua intracelular. Las concentraciones de glucosa en la sangre venosa son aproximadamente un 10% inferiores a las arteriales. La muestra de sangre para determinación de la glucosa se debería recoger en un envase con fluoruro para

inhibir la glucólisis. Además, se debería analizar de forma inmediata, porque, incluso en presencia de fluoruro, la concentración de glucosa en sangre disminuye con el tiempo.

En una situación ideal, se debería medir la concentración de glucosa en sangre en el momento de aparición de un episodio de hipoglucemia espontáneo, y se deben obtener muestras para medir la glucosa, la insulina, el péptido C, la proinsulina y el β -hidroxibutirato en plasma, así como realizar un cribado toxicológico para descartar el uso de anti-diabéticos orales. La glucosa en sangre siempre se debería interpretar en el contexto de la economía energética en su conjunto y en función de las concentraciones de otras hormonas. Sin embargo, esto no siempre es posible y algunos pacientes pueden necesitar más técnicas (p. ej., determinación en ayuno, con una comida mixta o pruebas de provocación) para revelar la causa de la hipoglucemia. A continuación, se describen las distintas pruebas para valorar la hipoglucemia en los adultos y los niños. La tabla 217-2 muestra las pruebas basales habituales que se deberían realizar en los adultos y los niños con una hipoglucemia.

Pruebas en ayunas

Las pruebas de ayuno controladas son importantes para dilucidar la causa de hipoglucemia en los niños y los adultos. En estos últimos se recomienda realizar un ayuno supervisado prolongado (72 h) de forma estandarizada (tabla 217-3). Durante el ayuno, si los pacientes desarrollan síntomas o signos de hipoglucemia con una glucemia baja confirmada en la sangre, se debería interrumpir el ayuno. En la actualidad se recomienda no prolongar el ayuno más de 72 h si los pacientes no presentan signos o síntomas de hipoglucemia y no se dispone de una medición de la hipoglucemia. La monitorización de los síntomas o signos de la hipoglucemia durante el ayuno es esencial, porque los pacientes pueden presentar síntomas, pero tener glucemias superiores al valor que define la hipoglucemia. Algunas mujeres (delgadas y atléticas) y hombres sanos pueden tener glucemias de 40 mg/dl (2,2 mmol/l) durante el ayuno prolongado. Algunos pacientes tienen umbrales glucémicos más bajos sin signos o síntomas de hipoglucemia.

En un paciente adulto en el que se demuestra la tríada de Whipple, el ayuno de 72 h puede interrumpirse cuando la concentración de glucosa plasmática sea 55 mg/dl (3 mmol/l) o inferior. La interpretación de las concentraciones de insulina, péptido C y proinsulina sérica durante el ayuno de 72 h dependerá de la concentración de glucosa plasmática simultánea. La secreción de insulina por las células β pancreáticas se hace indetectable en las personas sanas cuando la concentración de glucosa plasmática llega a 55 mg/dl (3 mmol/l). La mayor parte de los pacientes con un insulinoma tendrán

TABLA 217-2 PRUEBAS BASALES HABITUALES EN LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE HIPOGLUCEMIA

SANGRE	ORINA
Glucosa	Cetonas
Insulina	Sustancias reductoras
Cortisol	Ácidos orgánicos
Lactato	
Hormona del crecimiento	
Ácidos grasos no esterificados	
3β -hidroxibutirato	
Carnitina (libre y total)	
Acilcarnitina puntual en sangre	
Amoníaco	

TABLA 217-3 PROTOCOLO PARA EL AYUNO DE 72 H EN ADULTOS

1. Inicie el ayuno tras la última ingesta de alimentos. Suspnda todos los fármacos que puedan interferir en la prueba
2. El paciente puede beber agua durante la prueba
3. El paciente debe estar activo durante las horas de vigilia
4. Determine los niveles de glucosa, insulina, péptido C y β -hidroxibutirato plasmáticos (en la misma muestra venosa) cada 6 h hasta que la glucosa plasmática llegue a 60 mg/dl (3,3 mM). A continuación, realice la determinación cada 1-2 h
5. Termine el ayuno cuando la cifra de glucosa plasmática sea de 45 mg/dl (2,5 mM) y el paciente tenga signos o síntomas de hipoglucemia, o cuando la cifra de glucosa plasmática sea de 55 mg/dl si se había demostrado previamente la tríada de Whipple
6. Al final del ayuno, determine los niveles de glucosa, insulina, péptido C, β -hidroxibutirato y sulfonilurea plasmáticos (en la misma muestra venosa). Posteriormente, inyecte 1 mg intravenoso de glucagón y mida la glucosa plasmática cada 10 min tres veces. Tras terminar el ayuno, permita al paciente comer con normalidad

Adaptado de Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709-728.

hipoglucemia antes de 72 h. Sin embargo, es preciso mantener el ayuno durante 72 h para descartar una posible hipoglucemia orgánica.

La hipoglucemia hiperinsulinémica en los adultos se caracteriza por concentraciones de insulina plasmática de 3 $\mu\text{U/ml}$ o superiores (péptido C de 200 pmol/l o más y proinsulina 5 pmol/l o más). Los pacientes con un insulinoma tienen concentraciones de insulina plasmática que no suelen superar 100 $\mu\text{U/ml}$ y unas concentraciones de insulina plasmática superiores a 1.000 $\mu\text{U/ml}$ sugieren la administración de insulina exógena o la existencia de anticuerpos frente a la insulina. Durante la infancia, cualquier insulina plasmática detectable en presencia de hipoglucemia es inadecuada y muy sugestiva de hipoglucemia hiperinsulinémica.

La determinación de la concentración de β -hidroxibutirato plasmática es un marcador indirecto de la acción de la insulina al final del período de ayuno de 72 h en los adultos sanos y cuando se cumple la triada de Whipple en los pacientes sometidos a un ayuno diagnóstico. En los pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica, y dada la acción supresora de la insulina sobre la cetogenia, las concentraciones plasmáticas de β -hidroxibutirato son típicamente inferiores a 2,7 mmol/l , algo que contrasta con los individuos sanos, que tienen un incremento progresivo de la concentración de β -hidroxibutirato durante el ayuno de 72 h. Si se demuestra una concentración superior a 2,7 mmol/l en cualquier momento durante el ayuno, será posible terminar la prueba. En la infancia no se ha definido un punto de corte claro para la β -hidroxibutirato plasmática que permita confirmar la hipoglucemia hiperinsulinémica.

Otro marcador útil de la acción de la insulina en los adultos y los niños es el aumento glucémico en respuesta a la inyección intravenosa/intramuscular de glucagón (dosis de 1 mg en adultos). Los pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica tendrán un aumento de las reservas de glucógeno y la administración de glucagón producirá gluco-genólisis. La respuesta máxima se define como un aumento máximo de al menos 25 mg/dl (1,3 mmol/l) superior a la glucemia sérica terminal en ayunas.

Durante el ayuno prolongado de 72 h, se debería recoger sangre también para medir las sulfonilureas y las meglitinidas cuando el paciente desarrolla una hipoglucemia. Las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina y péptido C por las células β , y el patrón bioquímico se parece al del insulinoma.

Prueba con una comida mixta

Se realiza una comida mixta en los pacientes con antecedentes sugestivos de síntomas neuroglucopénicos hasta 5 h después de la ingesta de alimentos (tabla 217-4). La prueba se define como positiva cuando los síntomas neuroglucopénicos aparecen asociados a una glucemia baja confirmada (p. ej., $\leq 50 \text{ mg/dl}$). En la hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial puede encontrarse un aumento inadecuado de las concentraciones de insulina y péptido C en plasma. Los síntomas neuroglucopénicos tras la ingesta se describen en los pacientes con insulina, en casos de HTDCI y en las personas sometidas a cirugía como tratamiento de la obesidad.

La combinación de una prueba de comida mixta positiva y un ayuno a las 72 h negativo puede indicar insulinoma o HTDCI. La prueba de tolerancia a la glucosa oral de 5 h no se debería emplear como única herramienta diagnóstica en la hipoglucemia, porque un porcentaje importante de personas sanas pueden tener una concentración de glucosa sérica de 50 mg/dl (2,7 mmol/l) o menor.

Anticuerpos frente a la insulina

En los pacientes con una hipoglucemia autoinmunitaria por insulina los anticuerpos pueden ser monoclonales o policlonales y están presentes en títulos muy altos, lo

que contrasta con los títulos mucho menores de la diabetes tratada con insulina. Es importante determinar la presencia de anticuerpos frente a la insulina, porque incluso en títulos bajos (que pueden no tener significado diagnóstico) pueden determinar resultados falsos en la prueba de insulina. La hipoglucemia secundaria a un síndrome por autoinmunidad frente a la insulina se produce típicamente en el período de ayuno, aunque también puede ocurrir durante el período posprandial.

Pruebas radiológicas

Algunas pruebas radiológicas no invasivas, como la TC o la resonancia magnética (RM), se emplean cuando se ha establecido el diagnóstico de insulinoma para localizar el origen de la secreción patológica de insulina. Las pruebas invasivas, como la EE y el muestreo de sangre venosa tras estimulación arterial (MSVEA), son muy precisas para la localización preoperatoria de los insulinomas y con frecuencia se ha demostrado que son mejores que las técnicas de localización no invasivas. La palpación manual intraoperatoria del páncreas por un cirujano experto y la ecografía intraoperatoria son métodos sensibles que pueden confirmar la localización de los insulinomas.

La sensibilidad de la ecografía transabdominal para localizar los insulinomas es mala (con valores entre el 9 y el 64%). Sin embargo, los insulinomas tienen rasgos característicos cuando se visualizan con TC y RM, y la sensibilidad de estas técnicas oscila entre el 33-64 y el 40-90%, respectivamente. La sensibilidad y especificidad de la RM suele ser superior a la de la TC, igual que lo es la detección de extensión extrapancreática. Los insulinomas suelen presentar una intensidad de señal baja en las RM potenciadas en T1 y alta en las potenciadas en T2.

Las técnicas invasivas, como la EE y el MSVEA, han resultado muy precisas para la localización preoperatoria de los insulinomas y a menudo se ha demostrado que son mejores que la localización con técnicas no invasivas. La EE es actualmente la prueba de elección en la mayor parte de los centros occidentales y se describen tasas de detección del 86,6-92,3%.

El MSVEA ha facilitado mucho la regionalización exacta de los insulinomas menores de 2 cm, que con frecuencia no se localizan con estudios no invasivos, como la ecografía, la TC y la RM. Esta prueba obliga a acceder a los vasos intraabdominales, incluida la vena hepática derecha, la arteria esplénica, la arteria gastroduodenal y la arteria mesentérica superior. Un aumento al doble o triple de la concentración de insulina en la vena hepática derecha en respuesta a la inyección de calcio en una o más de las arterias que irrigan el páncreas sugiere que la región irrigada por esta arteria puede contener células β con una función anormal, que pueden corresponder a un insulinoma o a una hipertrofia de los islotes o nesidioblastosis. La inyección de calcio puede estimular una respuesta breve a la insulina, el péptido C y la proinsulina de forma simultánea, y la magnitud de este aumento de insulina y péptido C parece correlacionarse bien con el grado de diferenciación de las células tumorales.

Los insulinomas expresan una elevada densidad de GLP-1R y se han empleado pruebas radiológicas para GLP-1R para localizar el insulinoma en algunos casos.¹² La tomografía por emisión de positrones (PET) con flúor-18-L-dihidroxifenilalanina (18F-DOFA) también se ha empleado para localizar los tumores neuroendocrinos. En los niños con una hipoglucemia hiperinsulinémica congénita, la PET-TC con 18F-DOFA es la prueba de referencia para localizar las lesiones focales antes de la cirugía. La PET con 18F-DOFA es útil en algunos pacientes con un insulinoma, que tienen resultados negativos en la TC, la RM y la ecografía.

Las respuestas positivas a la estimulación arterial selectiva con calcio en algunos pacientes con HTDCI a pesar de los resultados negativos en las pruebas radiológicas de localización hacen recomendable la realización de esta prueba en todos los adultos con una hipoglucemia hiperinsulinémica de etiología desconocida.

Pruebas de sensibilidad a proteínas/leucina

Se observa sensibilidad a las proteínas en algunos pacientes con una hipoglucemia hiperinsulinémica congénita debido a mutaciones de los genes *ABCC8/KCNJ11*, *GDH* y *HADH* que producen una hipoglucemia inducida por proteínas. Estos pacientes tendrán una hipoglucemia grave en respuesta a la carga de proteínas o leucina.

Prueba de esfuerzo

En algunos pacientes, el ejercicio puede estimular una secreción no regulada de insulina, que se denomina hiperinsulinismo inducido por el esfuerzo. Las mutaciones activadoras del promotor inducen la expresión del gen *SLC16A1* en las células β , en las que este gen no se suele transcribir, lo que permite la captación de piruvato y la liberación de insulina estimulada por el piruvato a pesar de la hipoglucemia resultante. La prueba de esfuerzo físico identificará a este grupo de pacientes.

Estudios genéticos

Se deberían realizar pruebas genéticas en los niños diagnosticados de hipoglucemia hiperinsulinémica congénita e hipoglucemia de otras causas con posible base genética. Las mutaciones de los genes *ABCC8/KCNJ11* son la causa más frecuente de una hipoglucemia hiperinsulinémica congénita que no responde a tratamiento médico. En todos los pacientes con insulinomas o tumores de células de los islotes distintos del insulinoma se debería analizar la presencia de mutaciones de los genes *MEN1/YY1*.

TABLA 217-4 PROTOCOLO SUGERIDO PARA LA PRUEBA DIAGNÓSTICA DE COMIDA MIXTA EN ADULTOS

1. Deje al paciente en ayunas toda la noche. Suspnda todos los fármacos que puedan interferir en la prueba
2. Use una comida mixta parecida a la que produce síntomas en el paciente
3. Recoja muestras para glucosa, insulina, péptido C y proinsulina plasmáticos antes de la ingesta y cada 30 min durante 300 min tras la ingesta del alimento
4. Observe al paciente por si desarrolla síntomas y/o signos de hipoglucemia y pídale que lleve un registro por escrito de todos los síntomas, desde el momento en que empezó a comer
5. La prueba de comida mixta se debería interpretar en función de las concentraciones de glucosa plasmática medidas en el laboratorio, no de las estimadas con un monitor de glucemia en el lugar de asistencia. Si considera necesario tratar antes de los 300 min por la presencia de síntomas graves, obtenga muestras para todo lo siguiente *antes* de administrar hidratos de carbono: insulina, péptido C y proinsulina plasmáticos (remita para análisis solo las muestras cuya glucosa plasmática sea $< 60 \text{ mg/dl}$ [3,3 mmol/l]), y también para medir los antidiabéticos orales. Si se demuestra la triada de Whipple, se debería determinar también la presencia de anticuerpos frente a la insulina

Adaptado de Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:709-728.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento correcto de la hipoglucemia dependerá de la causa de base. Por tanto, es fundamental establecer el diagnóstico correcto.

Tratamiento de urgencia

El tratamiento agudo de la hipoglucemia¹³ consiste en administrar emboladas de glucosa intravenosa (en adultos un bolo de solución glucosada al 50%) para corregir la glucemia. En niños se usa un bolo de 2 ml/kg de dextrosa al 10%. Posteriormente será preciso administrar una infusión de solución glucosada al 10% para mantener la glucemia normal. Se puede administrar glucagón en el tratamiento de urgencia de la hipoglucemia (en urgencia se inyecta 1 mg intramuscular). El glucagón puede ocasionar una hipoglucemia de rebote y por eso es preciso monitorizar la glucemia durante la administración de glucagón.

Tratamiento de las causas específicas de hipoglucemia

El tratamiento a largo plazo de la hipoglucemia depende de la causa de base. A continuación, se resume el tratamiento de las distintas variantes de hipoglucemia.

Hipoglucemia hiperinsulinémica

El diazóxido (5-20 mg/kg/día orales tres veces al día) es el tratamiento médico de primera línea en los niños y los adultos con una hipoglucemia hiperinsulinémica. La retención de líquidos es un efecto secundario importante. Puede combinarse diazóxido con un diurético para reducir este efecto secundario. Los tratamientos de segunda línea son el octreótido (5-35 µg/kg/día en infusión o inyección tres o cuatro veces al día) y el glucagón (1-10 µg/kg/h en infusión subcutánea o intravenosa). En algunos pacientes se han intentado los inhibidores de mTOR.

En los pacientes adultos con un insulinooma, el tratamiento de elección es la pancreatometomía. Sin embargo, se han publicado casos de insulinooma de adultos que han respondido al tratamiento con diazóxido y octreótido (incluido el de acción prolongada). El inhibidor de mTOR everolímús es eficaz en el control de la hipoglucemia en pacientes con insulinomas malignos o que no pueden someterse a una resección quirúrgica. Los pacientes adultos con una hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial tras la cirugía de derivación gástrica pueden ser tratados con diazóxido y octreótido, pero algunos necesitarán una pancreatometomía. El síndrome por autoinmunidad frente a la insulina responderá al tratamiento con glucocorticoides, pero algunos pacientes han respondido a diazóxido y octreótido. Los pacientes con hipoglucemia por tumores distintos a los de células de los islotes o por IGF-2-omas deben ser sometidos a la resección del tumor primario.

Hipoglucemia debida a deficiencias hormonales

Los adultos y niños con deficiencia de GH y cortisol necesitan tratamiento sustitutorio con GH recombinante e hidrocortisona (prednisolona), respectivamente. El tratamiento de sustitución con glucocorticoides y mineralocorticoides puede salvar la vida de los pacientes con una insuficiencia suprarrenal.

Hipoglucemia por glucogenosis

Los pacientes con una hipoglucemia por trastornos en el almacenamiento y liberación de glucógeno hepático deben evitar los períodos prolongados de ayuno. Los niños deben ser alimentados de forma continua durante la noche. Se suele emplear el almidón de maíz crudo como fuente de glucosa de liberación lenta, lo que ayuda a prolongar el período de ayuno.

Hipoglucemia por defectos en la oxidación de ácidos grasos, trastornos de la gluconeogénesis y trastornos del metabolismo de los cuerpos cetónicos

Los principios que ya se han comentado se aplican también a estos pacientes. Sin embargo, cuando existe un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos, se deberían administrar suplementos de carnitina.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TRASTORNOS POLIGLANDULARES

LYNNETTE K. NIEMAN Y ALLEN M. SPIEGEL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN E IMPORTANCIA CLÍNICA

Los síndromes poliglandulares son procesos en los que se produce una disfunción y afectación patológica de más de una glándula endocrina. Estos trastornos pueden clasificarse en: a) síndromes neoplásicos en los que existe una proliferación anormal de las células endocrinas y a menudo, aunque no siempre, hipersecreción de hormonas, y b) síndromes autoinmunitarios en los que existe evidencia de destrucción inmunitaria de las células endocrinas, que a menudo se traduce en una hipofunción con reducción de la secreción hormonal. Tanto en los síndromes poliglandulares neoplásicos como en los autoinmunitarios es frecuente encontrar manifestaciones no endocrinas, que son relativamente específicas de cada síndrome.

Con pocas excepciones, los síndromes poliglandulares se producen por mutaciones en la línea germinal de algunos genes reguladores del crecimiento clave (síndromes neoplásicos) o de genes reguladores de la inmunidad (síndromes autoinmunitarios).¹ Es importante reconocer estos trastornos y distinguirlos de las enfermedades esporádicas que afectan a una sola glándula endocrina por diversos motivos. En primer lugar, reconocer un síndrome poliglandular específico debería alertar a los clínicos para que busquen las demás manifestaciones endocrinas y extraendocrinas del mismo. Aunque algunos pacientes presentarán múltiples manifestaciones de las glándulas endocrinas, algunos se presentarán inicialmente con afectación de una sola glándula. Es importante en estos casos realizar una anamnesis detenida de la familia y pruebas de cribado para las diversas manifestaciones endocrinas y extraendocrinas características. En segundo lugar, el tratamiento de la enfermedad poliglandular puede ser diferente del empleado en la enfermedad de una sola glándula. En tercer lugar, dada la base genética de la mayoría de estos síndromes, está indicada la realización de una cuidadosa anamnesis familiar y, en algunos casos, las pruebas de cribado en otros familiares para prevenir la enfermedad en los individuos afectados.

En este capítulo se comentan los trastornos poliglandulares mejor caracterizados. Se deberían consultar los capítulos sobre adenohipofísis (cap. 211), tiroides (cap. 213), corteza suprarrenal (cap. 214), médula suprarrenal (cap. 215), islotes pancreáticos (caps. 217 y 219) y paratiroides (cap. 232) para encontrar un comentario más detallado sobre las enfermedades de cada glándula.

SÍNDROMES NEOPLÁSICOS

Seis síndromes neoplásicos definidos afectan a más de una glándula endocrina. Estos son la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1), de tipo 2A (MEN 2) y 2B (llamada en ocasiones MEN 3) y de tipo 4 (MEN 4), el complejo de Carney,² la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) y el síndrome de McCune-Albright (SMA) (tabla 218-1).³ Todos estos síndromes, salvo el último, se deben a mutaciones heterocigotas en línea germinal y se heredan de forma autosómica dominante. Los genes responsables del MEN 1⁴ y 4, del complejo de Carney y de la enfermedad de VHL se comportan como genes supresores de tumores. Las mutaciones con pérdida de función en línea germinal de uno de los alelos se siguen de mutaciones somáticas que inactivan el segundo alelo normal y permiten la oncogenia. La base de la expresión específica en cada tejido de las manifestaciones endocrinas y extraendocrinas de estos síndromes no se comprende bien, pero el origen en línea germinal de la mutación y la expresión del gen afectado en más de una glándula endocrina explican el carácter poliglandular del trastorno. Por el contrario, los síndromes MEN 2A y 2B se deben a mutaciones activadoras en línea germinal del oncogén *RET*. El patrón de expresión de este gen, que afecta a las células cromafines, ayuda a explicar las manifestaciones clínicas específicas. El SMA se debe a una mutación somática y no de la línea germinal, que condiciona la activación constitutiva del gen *GNAS* que se expresa de forma ubicua. Esta mutación, que puede producirse en etapas precoces de la embriogénesis, condiciona una formación no regulada de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en las células afectadas. La consiguiente distribución en mosaico del gen mutante ayuda a explicar las manifestaciones tan variadas de esta enfermedad.

Los pacientes con síndromes de neoplasia poliglandular debutan típicamente con los correspondientes tumores endocrinos en una edad más temprana que los pacientes con tumores endocrinos esporádicos que afectan a una sola glándula. El tratamiento de los síndromes neoplásicos poliglandulares representa un reto mayor, tanto en lo que respecta al componente neoplásico como a la hipersecreción hormonal, que el tratamiento de los tumores endocrinos inviduales.⁵ En los procesos que se asocian a un riesgo elevado de cáncer mortal, como el carcinoma medular de tiroides en el MEN 2, estará indicado el diagnóstico genético precoz y la extirpación quirúrgica profiláctica de la tiroides.⁶ En otros procesos, como el MEN 1 y el complejo de Carney, puede resultar más adecuado una resección selectiva del tumor y un tratamiento farmacológico orientado a reducir

TABLA 218-1 SÍNDROMES DE NEOPLASIAS POLIGLANDULARES

SÍNDROME	BASE GENÉTICA*	TUMORES ENDOCRINOS	CARACTERÍSTICAS NO ENDOCRINAS
MEN 1	<i>MEN1</i>	Paratiroides Adenohipófisis Islotes pancreáticos	Lipomas subcutáneos Colagenomas cutáneos
MEN 2 (A y B)	<i>RET</i>	Carcinoma medular de tiroides Feocromocitoma Paratiroides (2A)	Neuromas mucosos (2B) Megacolon (2B)
MEN 4	<i>CDNK1B</i>	Adenohipófisis Paratiroides	Tumores renales
Complejo de Carney	<i>PKARIA</i>	Corteza suprarrenal Adenohipófisis Tiroides	Mixomas auriculares Lentigos cutáneos Nevo azul
Enfermedad de von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	Feocromocitoma Islotes pancreáticos	Carcinoma de células renales Hemangioblastoma del SNC
Síndrome de McCune-Albright	<i>GNAS</i> (mosaico)	Tiroides Adenohipófisis Corteza suprarrenal Gónadas	Displasia fibrosa Manchas café con leche cutáneas

*Salvo el síndrome de McCune-Albright, todos los síndromes están causados por mutaciones heterocigotas en línea germinal de los genes descritos y siguen un patrón de herencia autosómico dominante. SNC, sistema nervioso central.

TABLA 218-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS SÍNDROMES AUTOINMUNITARIOS POLIGLANDULARES

CARACTERÍSTICA	TIPO 1	TIPO 2
Candidiasis mucocutánea	Muy frecuente	No aparece
Hipoparatiroidismo	Frecuente	Infrecuente
Enfermedad de Addison	Frecuente	Frecuente
Hipogonadismo primario	Frecuente	Aparece
Enfermedad tiroidea autoinmunitaria	Infrecuente	Frecuente
Diabetes autoinmunitaria	Aparece	Frecuente
Hipofisitis	Aparece	Aparece
Hepatitis autoinmunitaria	Aparece	No aparece
Anemia perniciosa	Aparece	Aparece
Vitiligo	Aparece	Aparece
Síndrome de malabsorción	Aparece	Aparece como enfermedad celíaca
Alopecia	Frecuente	Aparece
Miastenia grave	No aparece	Aparece
Queratopatía	Frecuente	No aparece
Calcificación de la membrana timpánica	Frecuente	No aparece
Herencia	Autosómica recesiva	Asociación al HLA
Edad de aparición	En general, en la infancia	En general, en la edad adulta
HLA, antígeno leucocítico humano.		

la hipersecreción hormonal. Se puede encontrar un comentario más detallado sobre las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de estos síndromes neoplásicos en otros capítulos (MEN 1 en cap. 232; MEN 2 y 3 en cap. 219; SMA en caps. 220 y 222).

SÍNDROMES AUTOINMUNITARIOS

La enfermedad autoinmunitaria específica de un órgano, que se caracteriza por infiltrados linfocíticos y autoanticuerpos específicos frente a un órgano, suele producir una hipofunción endocrina. No es raro, sin embargo, que los trastornos de más de una glándula endocrina aparezcan en familias o pacientes concretos. Los patrones característicos de presentación de la enfermedad y herencia genética permiten definir dos síndromes con manifestaciones solapadas (tabla 218-2).⁷

Síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo 1

DEFINICIÓN

El síndrome autoinmunitario poliglandular (SAP) de tipo 1 es una enfermedad infrecuente, también conocida como síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y distrofia ectodérmica. Se manifiesta típicamente en la primera infancia.

PATOGENIA

El SAP de tipo 1 es un trastorno autosómico recesivo causado por diversas mutaciones inactivadoras del gen que codifica el regulador 1 de la autoinmunidad (AIRE-1),⁸ que controla la expresión de autoantígenos por las células epiteliales de la médula tímica. Estos antígenos se expresan también en los tejidos periféricos. La expresión en el timo tiene importancia para la selección negativa (eliminación) de los linfocitos T autorreactivos, base para el desarrollo de la (auto)tolerancia. Estos linfocitos T autorreactivos se escapan hacia la periferia en ausencia de AIRE y, cuando se activan, inducen la destrucción autoinmunitaria del tejido específico. La aparición de estos autoanticuerpos específicos frente a un órgano antecede al desarrollo de la enfermedad y predice el desarrollo de lesiones en un órgano diana. Sin embargo, se desconoce su papel.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aparece una candidiasis mucocutánea (cap. 318) virtualmente en todos los pacientes y suele ser la primera manifestación de la enfermedad.⁹ Las manifestaciones endocrinas más frecuentes incluyen el hipoparatiroidismo y la enfermedad de Addison, que aparecen cada una en el 70-80% de los pacientes. El hipoparatiroidismo suele anteceder a la enfermedad de Addison y ambos cuadros se manifiestan típicamente antes de los 15 años de edad. La insuficiencia prematura del ovario (en el 60% de las mujeres afectadas) suele determinar una amenorrea secundaria; la insuficiencia testicular es menos frecuente. Existe una diabetes mellitus dependiente de insulina en el 12% de los pacientes, en general adultos, pero el hipotiroidismo es poco frecuente.

Los componentes no endocrinos de este síndrome, además de la candidiasis mucocutánea, incluyen alopecia, vitiligo, complicaciones oculares (como queratitis, blefaritis, retinitis, opacidades corneales y ptosis), ataxia cerebelosa, hepatitis autoinmunitaria, hipoplasia del esmalte dentario, calcificación del tímpano, enfermedad respiratoria obstructiva, distrofia ungueal que se correlaciona poco con la candidiasis franca, atrofia de células parietales y malabsorción de vitamina B₁₂, y, en general, malabsorción intestinal con esteatorrea. Varios pacientes han presentado asplenia, con cuerpos de Howell-Jolly en los frotis de sangre periférica (cap. 148). Se deben buscar todos los componentes de la enfermedad en cualquier paciente que debuta con hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal primaria o candidiasis mucocutánea.

TRATAMIENTO

Tto

El hipoparatiroidismo se trata con calcio oral y 1,25-dihidroxitamina D, igual que los casos esporádicos, aunque la malabsorción intestinal puede representar un reto terapéutico especial. La hormona paratiroidea (PTH) sintética 1-34 o 1-84 es una nueva opción terapéutica.¹⁰ La candidiasis se puede controlar de forma satisfactoria con ketoconazol. La insuficiencia suprarrenal primaria se trata con glucocorticoides y mineralocorticoides.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los diversos trastornos hormonales con expresiones variables es parecido al de las variantes esporádicas. Cuando se establece el diagnóstico de SAP de tipo 1, se deberían buscar de forma precoz los demás componentes del síndrome para permitir un tratamiento más temprano en caso de aparecer.

Síndrome autoinmunitario poliglandular de tipos 2, 3 y 4

219

PATOGENIA

Los SAP de tipos 2 y 3 se suelen heredar en familias con variantes características (normales) de los genes que regulan la presentación de antígenos a los linfocitos T y la consiguiente función de los mismos. Los locus genéticos más frecuentes asociados a este síndrome son el antígeno leucocítico común (HLA) y, sobre todo, los alelos B8, DR3 y DR4. Las asociaciones HLA no predicen de forma absoluta la enfermedad, ni siquiera en los gemelos idénticos, de forma que los factores ambientales u otros factores genéticos deben influir en la presentación de la enfermedad. Variantes de los genes que codifican el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), el alelo 5.1 del gen A (MICA) relacionado con la cadena de clase I del MHC (complejo principal de histocompatibilidad), el transductor de señal y el activador de la transcripción 4 (STAT4), y la proteína 3 de unión a GATA (GATA) también pueden predisponer a la enfermedad de Addison (SAP de tipo 2). El gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptora de tipo 22 que codifica una tirosina fosfatasa linfocítica se opone a la transmisión de señales por el receptor del linfocito T activado. Una variante de este gen está enriquecida en las familias con diabetes mellitus de tipo 1 y enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Los estudios de asociación del genoma completo han identificado una gran cantidad de genes asociados con la diabetes de tipo 1 que influyen en la reactividad inmunitaria. Parece probable que algunos de estos genes demostrarán estar relacionados con los tipos 2 y 3 del SAP, pero esto aún no se ha evaluado. El genotipado no está ampliamente disponible en la práctica clínica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los SAP de tipos 2 y 3 son bastante más frecuentes que el de tipo 1 y se manifiestan típicamente en la cuarta década de la vida.¹¹ Las manifestaciones más frecuentes incluyen diabetes mellitus dependiente de insulina y disfunción tiroidea, que puede ser un hipotiroidismo autoinmunitario o una enfermedad de Graves.¹² La enfermedad de Addison (cap. 214) es el tercer componente endocrino más importante en este trastorno; cuando está presente, el trastorno se puede denominar SAP de tipo 3. Aunque la mayor parte de los pacientes que debutan con diabetes o enfermedad tiroidea autoinmunitaria solo presentan afectación clínica de una glándula, muchos pacientes con enfermedad de Addison autoinmunitaria desarrollan evidencia de enfermedad en las demás glándulas endocrinas. Otros componentes menos frecuentes del SAP de tipos 2 y 3 son el hipogonadismo primario y la hipofisitis. También se puede asociar a anemia perniciosa, vitiligo, enfermedad celíaca, alopecia y miastenia grave.

El SAP de tipo 4 es una combinación de enfermedades endocrinas y autoinmunitarias, como diabetes insulino dependiente, anemia perniciosa, alopecia, vitiligo o trastorno de la unión neuromuscular, pero sin enfermedad de Addison, enfermedad de la tiroides o hipoparatiroidismo. Una proporción considerable de estos pacientes también pueden presentar autoanticuerpos positivos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD).

Los anticuerpos específicos de órganos aparecen antes que la enfermedad clínica y predicen la enfermedad posterior. Sin embargo, no está todavía establecido el papel de estos anticuerpos en la hipofunción de los órganos.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los componentes individuales de los SAP de tipos 2 y 3 es el mismo que el observado en las variantes esporádicas de los mismos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de los diversos componentes de este síndrome es idéntico al empleado en cada trastorno de forma aislada, aunque se debe recordar la probabilidad de que se acumulen enfermedades durante la valoración y seguimiento de todos los pacientes con un trastorno individual concreto. El tratamiento con hormonas tiroideas puede precipitar los síntomas de insuficiencia suprarrenal en los pacientes que tienen ambos cuadros. En consecuencia, la anamnesis detallada (incluida la familiar), la exploración física y un umbral bajo para la realización de pruebas de laboratorio específicas para descartar una insuficiencia suprarrenal deberían ser parte de la valoración de todos los pacientes con un hipotiroidismo autoinmunitario. Además, la combinación de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo puede confundirse con un hipopituitarismo, aunque las pruebas hormonales específicas (cap. 211) permiten distinguir con facilidad estos procesos. Dado que los múltiples componentes de este síndrome pueden aparecer de forma asincrónica, está indicada una evaluación periódica para descartar de forma precoz la aparición de enfermedades adicionales.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TUMORES NEUROENDOCRINOS

EDWARD M. WOLIN Y ROBERT T. JENSEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ASPECTOS GENERALES

DEFINICIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) comprenden los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEp) y los TNE en otros lugares, que en el pasado generalmente fueron se denominaron tumores carcinoides.¹ Estos dos grupos de TNE tienen muchas similitudes, que se analizarán juntas, y varias diferencias importantes, que se examinan por separado.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de TNE en EE. UU. aumentó 6,4 veces desde 1973 (1,09 por cada 100.000) hasta 2012 (6,98 por cada 100.000), y las tasas más altas aparecen en el pulmón (1,5 por cada 100.000); el 50% aparece en el tubo gastrointestinal (GI), el 21% en el pulmón, y en el 12% de los casos la localización primaria se desconoce.² Los TNEp representan del 1 al 10% de todos los tumores pancreáticos, con una prevalencia de 1 por cada 100.000 y una incidencia anual de 1 a 4 por millón, que también está aumentando. Sin embargo, los TNEp aparecen en el 0,5-1,5% de las autopsias. En estudios recientes, los TNEp no funcionales (TNEp-NF) han representado del 60 al 80% de todos los TNEp (tabla 219-1). Entre los TNEp funcionales (TNEp-F) asociados con síndromes clínicos, los insulinomas y los gastrinomas son los más frecuentes, con incidencias anuales de 0,5 a 3 por millón (v. tabla 219-1). En general, los insulinomas y los gastrinomas son 8 veces más frecuentes que los VIPomas, 17 veces más que los glucagonomas y más de 20 veces más que los demás.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica/clasificación

Los TNE se originan a partir del sistema neuroendocrino difuso, que está presente en todo el organismo. Todos los TNE comparten características citológicas, y anteriormente se denominaron APUDomas (tumores con captación y descarboxilación de precursores de aminas). Aunque inicialmente se propuso que su origen era la cresta neural, los estudios actuales apoyan más un origen endodérmico. Desde el punto de vista ultraestructural, presentan gránulos electrodenso con múltiples péptidos/aminas, enolasa específica de neuronas, sinaptofisina y cromograninas. Desde el punto de vista histológico, de forma característica muestran células pequeñas con núcleos uniformes y bajas tasas de figuras mitóticas. Para identificarlos como TNE, hoy en día se usa ampliamente la inmunorreactividad de cromogranina en el tumor. La existencia de una neoplasia maligna puede determinarse de manera fiable solo demostrando la presencia de una enfermedad metastásica; los datos ultraestructurales o de microscopía óptica no pueden establecer con claridad un comportamiento maligno.

Recientemente se han elaborado varios sistemas de clasificación para la estadificación/calificación de los TNE (Organización Mundial de la Salud [OMS], European Neuroendocrine Tumor Society [ENET], Union for International Cancer Control y American Joint Committee on Cancer [AJCC/UICC]), que se están volviendo esenciales para tratar a los pacientes con TNE, porque tienen importancia pronóstica y, en algunos casos, se combinan con diferentes abordajes terapéuticos. Estos sistemas de clasificación usan la diferenciación (buena frente a mala), el tamaño del tumor, la invasión y la extensión. Los TNE se dividen en tres grados según índices de proliferación como la tasa mitótica y la expresión de Ki-67.

Patogenia molecular

La patogenia molecular de los TNE aún se desconoce en gran medida y difiere de los tumores no endocrinos en que rara vez presentan mutaciones de oncogenes frecuentes (*ras*, *fos*, *myc*, etc.) y genes supresores tumorales (antioncogenes) frecuentes (*p53*, *rb*).³ Numerosos estudios que utilizan la hibridación genómica comparativa, la secuenciación y las micromatrices (genochips) muestran que los TNEp, TNE-GI y TNE de pulmón presentan una patogenia molecular diferente.

Con mayor frecuencia, los TNEp sufren pérdidas alélicas en los locus cromosómicos 1p, 1q, 3p, 11p y 22p, mientras que los TNE-GI sufren pérdidas en 18q, 18p, 9p y 16q.⁴ Los estudios de secuenciación de TNEp han demostrado que el 44% presentan mutaciones inactivadoras del gen de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (*MEN1*); el 43% presentan mutaciones en genes que codifican cualquiera de las dos subunidades de un complejo de transcripción/remodelado de la cromatina compuesto por DAXX (proteína asociada al dominio de muerte) y ATRX (remodelador de la cromatina ligada

TABLA 219-1 TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS (TNEP)

NOMBRE DEL TUMOR	NOMBRE DEL SÍNDROME	PRINCIPALES SIGNOS O SÍNTOMAS	LUGAR (%)	NEOPLASIA MALIGNA (%)	HORMONA RESPONSABLE DEL SÍNDROME
I. TNEP FUNCIONAL					
Gastrinoma	Síndrome de Zollinger-Ellison	Dolor abdominal, diarrea, síntomas esofágicos	Páncreas: 10-30 Duodeno: 70-90 Otros: 0-10	60-90	Gastrina
Insulinoma	Insulinoma	Síntomas hipoglucémicos	Páncreas: 100	5-15	Insulina
Glucagonoma	Glucagonoma	Dermatitis, diabetes/intolerancia a la glucosa, pérdida de peso	Páncreas: 100	60	Glucagón
VIPoma	Verner-Morrison, cólera pancreático, WDHA	Diarrea líquida intensa, hipopotasemia	Páncreas: 90 Otros: 10 (tejido nervioso, suprarrenal, periganglionar)	80	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
Somatostatina	Somatostatina	Diabetes mellitus, colestiasis, diarrea	Páncreas: 56 Duod/yeyuno: 44	60	Somatostatina
GRFoma	GRFoma	Acromegalia	Páncreas: 30 Pulmón: 54 Yeyuno: 7 Otros: 13 (suprarrenal, intestino proximal, retroperitoneo)	30	Factor liberador de la hormona de crecimiento (GRF)
ACTHoma	ACTHoma	Síndrome de Cushing	Páncreas: el 4-16% de todos los casos de síndrome de Cushing ectópico	> 95	Hormona adrenocorticotropa (ACTH)
TNEp responsable del síndrome carcinoide	TNEp responsable del síndrome carcinoide	Diarrea, rubefacción	Páncreas: < 1% de todos los carcinoides	60-90	Serotonina, taquicinas
TNEp responsable de la hipercalcemia	TNEp responsable de la hipercalcemia	Signos/síntomas de hipercalcemia	Páncreas (infrecuente causa de hipercalcemia)	> 85	PTHrP, otras desconocidas
TNEp secretor de eritropoyetina	TNEp secretor de eritropoyetina	Policitemia	Páncreas	Desconocida	Eritropoyetina
TNEp secretor de renina	TNEp secretor de renina	Hipertensión	Páncreas	Desconocida	Renina
Síndrome del TNEp secretor de hormona luteinizante	TNEp secretor de hormona luteinizante	Masculinización, pérdida de la libido	Páncreas	Desconocida	Hormona luteinizante
CCKoma	CCKoma	Diarrea, úlcera péptica, litiasis biliar	Páncreas	Desconocida	Colecistocina
TNEp secretor de enteroglucagón	TNEp secretor de enteroglucagón	Hipertrofia de intestino delgado	Páncreas, renal, duodenal	Desconocida	Enteroglucagón
TNEp secretor de IGF-2 o GLP-1	TNEp secretor de IGF-2 o GLP-1	Síntomas hipoglucémicos	Páncreas	Desconocida	IGF-2/GLP-1
II. TNE-NF					
PPoma/NO FUNCIONAL	PPoma/NO FUNCIONAL	Pérdida de peso, masa abdominal, hepatomegalia	Páncreas: 100	60-90	Ninguna: polipéptido pancreático, liberada cromogranina, pero sin síntomas conocidos debido a la hipersecreción

CCKoma, TNE secretor de colecistocina; Duod, duodeno; GLP-1, péptido similar al glucagón 1; IGF-2, factor de crecimiento similar a la insulina 2; PP, polipéptido pancreático; PPoma, PTHrP, péptido relacionado con la parathormona; TNE secretor de polipéptido pancreático; TNEp, tumor neuroendocrino pancreático; WDHA, diarrea líquida, hipopotasemia y aclorhidria.

al cromosoma X del síndrome de talasemia α /retraso mental), y el 14% presentan mutaciones en la vía mTOR. Con frecuencia, en los TNEp, las mutaciones somáticas se encuentran en cuatro vías principales, incluidos los genes involucrados en el remodelado de la cromatina, la reparación del ADN, la señalización de mTOR y el mantenimiento de los telómeros. Por el contrario, en los tumores carcinoideos pequeños del intestino delgado, los estudios de secuenciación muestran una baja tasa de mutación, con mutaciones y deleciones somáticas recurrentes en el 8% en *CDKN1B*, el gen inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina que codifica p27. Estudios recientes señalan que la disregulación epigenética puede desempeñar un papel importante en la patogenia de los TNE.

Cuatro trastornos hereditarios autosómicos dominantes se asocian con la aparición de TNEp: a) MEN1 (el 80-100% presentan TNEp); b) enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL; el 10-17% presentan TNEp); c) enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis 1 [NF-1]; el 12% padecen somatostatinas duodenales), y d) esclerosis tuberosa (< 1% presentan TNEp). Los síndromes familiares asociados con TNE GI/pulmonares (carcinoideos) son poco frecuentes.⁵

Lugar del tumor

Para evaluar la situación primaria y el alcance de un TNE, el estudio de localización inicial del tumor se realiza, por lo general, mediante métodos de cortes seriados, como la tomografía computarizada (TC) trifásica o la resonancia magnética (RM) con contraste, debido a su amplia disponibilidad. Más del 90% de los TNE bien diferenciados sobreexpresan uno de los cinco subtipos de receptores de la somatostatina (sst1-5), y

sst2 es el que se sobreexpresa con mayor frecuencia (> 80%). Las pruebas de imagen basadas en la detección del receptor de la somatostatina con análogos de la somatostatina radiomarcados de alta afinidad por sst2 es ahora la modalidad de imagen más sensible para los TNE.⁶ La más utilizada para la SRI es la TC de emisión de fotón único (SPECT) tras la inyección de los análogos de somatostatina marcados indio 111-[dietilendiamina penta-ácido acético-D-fenilalanina-1]-octreótido o ⁶⁸Ga-DOTA (1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-ácido tetraacético), combinando la tomografía por emisión de positrones con la TC (PET-TC) o con la RM (PET-RM). Más recientemente, otra técnica de imagen con análogos de la somatostatina marcados con ⁶⁸Ga ha sido aprobada en EE. UU., y numerosos estudios demuestran que presenta una mayor sensibilidad que la prueba con análogos de la somatostatina marcados con Indio 111 y una mayor sensibilidad que las pruebas de imagen de cortes seriados. Los estudios endoscópicos son especialmente importantes para localizar los TNE duodenales, gástricos y rectales. La ecografía endoscópica se usa ampliamente para localizar los TNEp y evaluar la profundidad de penetración de los TNE gástricos y rectales.

TUMORES NEUROENDOCRINOS ESPECÍFICOS

Tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEp)

DEFINICIÓN

Los TNEp también se denominan tumores de células de los islotes, pero, como se desconoce la célula de origen de la mayoría de estos tumores, se prefiere el término general TNEp. Sin embargo, este término también es inapropiado, porque los TNEp pueden

aparecer fuera del páncreas. Los síndromes de TNEp establecidos se enumeran en la tabla 219-1 y comprenden 16 TNEp funcionales que producen síndromes clínicos específicos y TNEp no funcionales. TNEp no funcional también es un nombre inapropiado, en el sentido de que estos tumores segregan múltiples péptidos (cromogranina, polipéptido pancreático [PP], etc.), pero estos no producen un síndrome clínico específico. Varios de los síndromes causados por los TNEp funcionales son muy poco frecuentes (con menos de cinco casos notificados), como los TNEp que segregan renina, eritropoyetina, enteroglucagón, hormona luteinizante y colecistocinina (CCKoma) (v. tabla 219-1), así como los TNEp que segregan GLP1 e IGF-2, que producen hipoglucemia (dos casos). Además, se han comunicado TNEp que sintetizan neurotensina, calcitonina y grelina, pero, por lo general, no se han establecido síndromes característicos relacionados con ellos.

BIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO

A excepción de los insulinomas, con frecuencia los TNEp son malignos (> 50%). Por lo tanto, los pacientes con TNEp funcionales presentan dos problemas de tratamiento: tanto debe controlarse el estado de exceso de hormonas como dirigirse el tratamiento contra el propio tumor debido a su naturaleza maligna. La extirpación quirúrgica resolvería ambos problemas, pero, por desgracia, en muchos casos los pacientes presentan una enfermedad avanzada e irrecusable.

Síndromes causados por tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionales (TNEP-F)

Síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinomas)

DEFINICIÓN

El síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) es un síndrome clínico producido por un tumor neuroendocrino secretor de gastrina habitualmente situado en el páncreas o el duodeno y caracterizado por síntomas/signos clínicos resultantes de la hipersecreción ácida gástrica (enfermedad ulcerosa péptica, diarrea, enfermedad por reflujo esofágico).^{7,8}

BIOPATOLOGÍA

Actualmente, los gastrinomas se detectan en el duodeno (80-100%) con mayor frecuencia que en el páncreas (0-20%). Por lo general, los gastrinomas duodenales son pequeños (< 1 cm), mientras que los gastrinomas pancreáticos son, en general, más grandes. En ocasiones, el SZE es consecuencia de un gastrinoma en el hilio esplénico, el mesenterio o el estómago, o solo en un ganglio linfático o un ovario. Se han notificado gastrinomas extrapancreáticos que producen SZE en el corazón y con un cáncer microcítico de pulmón.

La gastrina estimula a las células parietales para que segreguen ácido y posee un efecto de crecimiento sobre la mucosa gástrica. La hipergastrinemia crónica conduce así a un aumento del grosor de la mucosa gástrica, pliegues gástricos prominentes y un mayor número de células parietales y células gástricas pseudoenterocromafinas. Los pacientes con gastrinomas presentan una mayor secreción ácida basal y máxima del estómago. *Helicobacter pylori* parece no ser importante en la patogenia de la enfermedad ulcerosa en el SZE, a diferencia de la de las úlceras pépticas comunes (cap. 130). La diarrea es frecuente, porque la salida de gran volumen de ácido gástrico provoca daños estructurales en el intestino delgado (inflamación, aplanamiento de vellosidades, edema), interferencia en el transporte de grasa, inactivación de la lipasa pancreática y precipitación de los ácidos biliares. Si se prolongan, estos mismos mecanismos pueden provocar esteatorrea. Si se controla la hipersecreción ácida, la diarrea se detendrá.

Del 20 al 25% de los pacientes con SZE presentan una MEN1 (MEN1/SZE) (cap. 130). Estos pacientes presentan una hiperplasia o tumores de múltiples glándulas endocrinas (hiperplasia paratiroidea [$> 90\%$], tumores hipofisarios [60%]). En pacientes con MEN1/SZE, del 80 al 95% de los gastrinomas se encuentran en el duodeno. Con frecuencia son pequeños (< 0,5 cm), casi siempre múltiples, y en el 40-60% de los casos se asocian con metástasis en los ganglios linfáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SZE se diagnostica con mayor frecuencia entre las edades de 35 y 65 años, pero se ha comunicado tanto en niños como en ancianos. El dolor abdominal resultante de una úlcera péptica es el síntoma más frecuente (> 80%). La mayoría de las úlceras aparecen en el duodeno (> 85%), pero, en ocasiones, ocurren en el área posbulbar, el yeyuno o el estómago, o en múltiples lugares. Inicialmente, el dolor suele ser similar al de los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica típica (cap. 130). Con el tiempo, sin embargo, los síntomas se hacen persistentes y, por lo general, responden mal a los tratamientos destinados a eliminar *H. pylori* y a las dosis convencionales de antihistamínicos 2, así como a los tratamientos quirúrgicos para la úlcera que ahora se usan con poca frecuencia. En comparación, las dosis convencionales de inhibidores de la bomba de protones (IBP) (p. ej., omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol) alivian con frecuencia los síntomas de la mayoría de los pacientes con SZE.

La pirosis también es frecuente (20%). La diarrea (60-70%) aparece con frecuencia y puede ser el primer síntoma (10-20%). En la MEN1, el SZE es el síndrome TNEp funcional más frecuente (54%), aunque los pacientes normalmente presentan primero cálculos renales relacionados con la hipercalcemia por el hiperparatiroidismo asociado

o muestran concentraciones elevadas de prolactina como consecuencia de tumores hipofisarios que solo aparecen más tarde. Sin embargo, los estudios muestran que del 20 al 40% de los pacientes con MEN1/SZE inicialmente presentan síntomas de SZE.

Casi todos los síntomas iniciales del SZE se producen por los efectos de la hipersecreción ácida, pero, al final de la enfermedad, los pacientes pueden presentar síntomas relacionados con el tumor. Aproximadamente un tercio de los pacientes manifiestan una hepatopatía metastásica en el momento de la presentación, pero menos del 20% del resto de los pacientes presentan una enfermedad metastásica en el hígado durante un período de seguimiento de 10 años.

Hasta el 5% de los pacientes con SZE padecen un síndrome de Cushing ectópico (cap. 214) debido a la secreción de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) por el gastrinoma. Estos pacientes suelen presentar un gastrinoma metastásico en el hígado, padecen un SZE sin MEN1 y tienen un pronóstico desfavorable.

DIAGNÓSTICO

Se debería sospechar un SZE en cualquier paciente cuya enfermedad ulcerosa péptica (EUP) se acompañe de diarrea, sea recurrente, no cure con tratamiento, no se asocie con una infección por *H. pylori*, se asocie con una complicación (hemorragia, obstrucción, estenosis esofágica), sea múltiple o aparezca en sitios infrecuentes, o se asocie con un tumor pancreático. También se debería sospechar un SZE en pacientes con diarrea secretora crónica (cap. 131), así como cuando la EUP se asocie con grandes pliegues gástricos, antecedentes familiares/personales de nefrolitiasis/endocrinopatías, o datos de hipercalcemia, hipergastrinemia o hipersecreción ácida.

Cuando se sospeche, la prueba inicial consiste en la determinación de una concentración sérica de gastrina en ayunas, que se encuentra elevada en el 99-100% de los pacientes con SZE. Tras este, los siguientes pasos para establecer el diagnóstico se han vuelto controvertidos. Estudios recientes informan que hasta el 60% de los análisis comerciales de gastrina no son fiables (sobrestiman/subestiman el valor verdadero), por lo que se debería usar un análisis fiable.⁹ Además del SZE, otras causas de hipergastrinemia en ayunas son las que también se asocian con hiperclorhidria (antro retenido, hiperfunción/hiperplasia antral, insuficiencia renal, infecciones por *H. pylori*) y las asociadas con hipoclorhidria/aclorhidria (hipergastrinemia fisiológica) debido a anemia pernicioso, gastritis atrófica o el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Todas las directrices recomiendan que, si la concentración sérica de gastrina se encuentra elevada, se debería determinar el pH gástrico en ayunas. Si la gastrina sérica es mayor de 1.000 pg/ml (normal < 100) y el pH gástrico menor de 2, casi con toda seguridad el paciente presenta un SZE; aproximadamente el 40% de los pacientes presentan esta combinación. Si la gastrina se encuentra aumentada menos de 10 veces y el pH gástrico es inferior a 2 en la secreción ácida basal (BAO), se debería realizar una prueba de secretina. La BAO se encuentra aumentada en pacientes con SZE, y más del 95% de ellos presentan una BAO mayor de 15 mEq/h si no se ha realizado una cirugía previa reductora de ácido gástrico, y el 94% una prueba de secretina positiva (estimulando un aumento > 120 pg/ml en la gastrina sérica). Dado que, cuando son vistos inicialmente, la mayoría de los pacientes ya están siendo tratados con IBP, que tienen una larga duración de acción, los IBP deberían suspenderse hasta durante 1 semana, si es posible, para garantizar que la causa de la hipergastrinemia no sea el fármaco en sí. Suspender un IBP en un paciente con un SZE sin diagnosticar puede llevar a complicaciones de EUP, por lo que este abordaje es controvertido y no lo realizan muchos médicos. Si se realiza, debe hacerse con cuidado, y es mejor consultar a un equipo con amplia experiencia en realizar este tipo de diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Una prueba de secretina positiva descarta otras causas de hipergastrinemia e hiperclorhidria que pueden imitar un SZE. No se comunican resultados falsos positivos, excepto en pacientes con aclorhidria y, por lo tanto, no es fiable si el paciente está tomando IBP. En todos los pacientes con un SZE, la evaluación debe excluir el síndrome MEN1 buscando otras endocrinopatías y evaluando los antecedentes familiares.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento médico

Los pacientes necesitan un tratamiento médico dirigido a controlar la hipersecreción ácida gástrica y, si es posible, un tratamiento quirúrgico para extirpar el gastrinoma. Los IBP son actualmente los fármacos de elección. Dada su larga duración de acción, en casi todos los pacientes se puede controlar la hipersecreción ácida con dosis de una o dos veces al día. La dosis inicial recomendada para omeprazol es de 60 mg una vez al día. En el 30% de los pacientes se necesitan dosis más altas, en concreto en pacientes con enfermedad complicada (MEN1), cirugía gástrica previa o antecedentes de reflujo esofágico grave. Con el tiempo, en la mayoría de los pacientes con enfermedad sin complicaciones, la dosis de omeprazol puede reducirse a 20-40 mg/día. Los pacientes deben ser tratados de modo indefinido a menos que se curen con cirugía. Por lo general, el tratamiento a largo plazo es seguro, y los pacientes han sido tratados con omeprazol hasta 20 años sin pérdida de eficacia, aunque puede aparecer una disminución de las cifras de vitamina B₁₂.

Los antihistamínicos H₂ también son eficaces, pero se necesitan dosis frecuentes (cada 4-6 h) y altas. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada también pueden controlar la hipersecreción ácida, pero se usan con poca frecuencia, porque se necesita la administración parenteral, mientras que los IBP son eficaces con la administración por vía oral.¹⁰ La gastrectomía total, el tratamiento histórico, ahora se realiza solo para pacientes que no pueden o no quieren tomar por vía oral los fármacos antisecretorios. La vagotomía selectiva reduce la secreción ácida, pero muchos pacientes continúan necesitando una dosis baja del fármaco, y rara vez se realiza en la actualidad. En pacientes con MEN1 con hiperparatiroidismo y SZE se debería realizar una paratiroidectomía, porque la intervención reduce la secreción ácida y aumenta la sensibilidad a los fármacos antisecretorios.

Tratamiento quirúrgico

Se recomienda la exploración quirúrgica para la curación en todos los pacientes sin metástasis hepáticas irresecables, MEN1 o enfermedades complicadas que limiten la esperanza de vida. Los cirujanos endocrinos experimentados encuentran los tumores en el 95% de los pacientes sometidos a cirugía. La extirpación quirúrgica disminuye la tasa metastásica, aumenta la supervivencia y da como resultado una tasa de curación a 5 años del 30 al 40%. Durante la intervención, resulta esencial realizar una duodenotomía para localizar los gastrinomas duodenales pequeños, así como una ecografía intraoperatoria para encontrar y estadificar los pequeños tumores pancreáticos. Los pacientes con un gastrinoma metastásico en el hígado presentan un pronóstico desfavorable, con una tasa de supervivencia a 5 años del 30%. El tratamiento quirúrgico de los pacientes con MEN1/SZE es controvertido, ya que del 80 al 90% presentan múltiples tumores duodenales pequeños y del 50 al 60% presentan ganglios linfáticos metastásicos, y de este modo no se pueden curar sin extirpaciones extensas (habitualmente una intervención de Whipple). Los pacientes con MEN1/SZE con un tumor en la prueba de imagen de menos de 2-2,5 cm tienen un pronóstico excelente sin cirugía. Por lo tanto, la mayoría de las directrices recomiendan la cirugía solo en estos casos.¹¹

Tratamiento de la enfermedad metastásica en el SZE

Si la enfermedad metastásica se puede extirpar, se debería plantear la cirugía (el 5-15% de los casos). El tratamiento adicional de la enfermedad metastásica se examina más adelante.

PRONÓSTICO

Aproximadamente, el 25% de los gastrinomas muestran un crecimiento invasor. El factor predictivo pronóstico más importante es la aparición de metástasis hepáticas. La presencia de un grado o estadio avanzado de gastrinoma, un tumor primario grande, un tumor pancreático, metástasis óseas, aparición de un síndrome de Cushing ectópico o una concentración elevada de gastrina en ayunas se asocia con un crecimiento invasor.

Glucagonomas

DEFINICIÓN

Los glucagonomas son tumores neuroendocrinos del páncreas que segregan glucagón de forma ectópica, ocasionando un síndrome específico.

BIOPATOLOGÍA

La hipersecreción de glucagón explica la intolerancia a la glucosa. El origen exacto de la erupción (eritema necrolítico migratorio; v. más adelante) no está claro; algunos estudios informan de que las infusiones prolongadas de glucagón pueden provocar las lesiones cutáneas características. Se ha propuesto un papel para la posible carencia de cinc debido a la similitud de la erupción con la observada con la deficiencia de cinc (acrodermatitis enteropática) y porque la erupción mejora en algunos pacientes que reciben cinc. Se cree que la hipominoacidemia es secundaria al efecto del glucagón sobre el metabolismo de los aminoácidos al alterar la gluconeogénesis. La consunción y el adelgazamiento son partes intrínsecas del síndrome de glucagonoma, y estudios recientes proponen que una nueva sustancia anorexígena distinta del glucagón puede ser la responsable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales manifestaciones clínicas son una dermatitis inconfundible (eritema necrolítico migratorio [ENM], visto en el 70-90%) (fig. 219-1), diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa (40-90%), pérdida de peso (70-96%), anemia (30-85%), hipominoacidemia (80-90%) con deficiencias de ácidos grasos esenciales, tromboembolia (10-25%), diarrea (15-30%) y trastornos psiquiátricos (0-20%).¹² El ENM se suele encontrar en sitios intertriginosos y periorificiales, especialmente en las ingles y las nalgas. Inicialmente es eritematoso, se eleva y forma ampollas centrales cuyas partes superiores se desprenden, y las áreas erosionadas se vuelven costrosas. La curación se acompaña de hiperpigmentación.

DIAGNÓSTICO/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico se establece demostrando cifras elevadas de glucagón en el plasma con síntomas/signos acompañantes. Los valores normales son de 150 a 200 pg/ml; en pacientes con glucagonomas, los valores suelen ser mayores de 1.000 pg/ml en más del



FIGURA 219-1. Un paciente con un glucagonoma con la erupción característica (eritema necrolítico migratorio). La erupción suele encontrarse en áreas intertriginosas o sitios periorificiales, y muestra varias fases de eritema y formación de costras. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London. Mosby; 2003.)

90%. Sin embargo, en algunos estudios recientes, hasta el 40% de los pacientes presentan valores más bajos de glucagón en el plasma. También aparecen mayores concentraciones plasmáticas de glucagón en la insuficiencia renal, la pancreatitis aguda, el hipercortisolismo, las hepatopatías, la enfermedad celíaca, el estrés intenso y el ayuno prolongado; en pacientes tratados con danazol, y en la hiper glucagonemia familiar. En estas situaciones, la cifra suele ser inferior a 500 pg/ml, excepto en pacientes con hepatopatías o en los que presentan hiper glucagonemia familiar. El ENM no es específico de los glucagonomas, y también se observa en el síndrome del intestino corto, los síndromes mielodisplásicos, la desnutrición, las infecciones por hepatitis B, la cirrosis, la enfermedad celíaca, otras neoplasias malignas, la enfermedad inflamatoria intestinal y las carencias nutritivas. Se han descrito dos nuevos síndromes relacionados con el glucagonoma: 1) la enfermedad de Mahvash (caracterizada por mutaciones en el gen del receptor del glucagón, hiperplasia de células de glucagón, hiper glucagonemia, pero sin síntomas del síndrome de glucagonoma), y 2) la adenomatosis de células de glucagón (caracterizada por hiperplasia de células de glucagón y síntomas ocasionales que imitan al síndrome de glucagonoma).

Por lo general, cuando se descubren los glucagonomas son grandes (media, 5-10 cm), y aparecen con mayor frecuencia en la cola pancreática (> 50%). Con frecuencia, suelen existir metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico (45-80%).

TRATAMIENTO

Tto

La administración subcutánea (mensual) de un análogo sintético de la somatostatina de acción prolongada, octreótido (octreótido [LAR]/lanreótido [Autogel]), controla la erupción en el 80% de los pacientes y mejora la pérdida de peso, la diarrea y la hipominoacidemia, pero no suele mejorar la diabetes mellitus. Los aportes complementarios de cinc y las infusiones de aminoácidos o ácidos grasos, o ambos, pueden disminuir la gravedad de la erupción. Tras la localización del tumor, se prefiere la extirpación quirúrgica; incluso la cirugía citorrreductora del tumor metastásico puede resultar beneficiosa. Para la enfermedad avanzada, el tratamiento es parecido al descrito para otros TNEP avanzados e irresecables que se presenta más adelante.

PRONÓSTICO

En la actualidad, el pronóstico viene determinado en gran medida por el crecimiento del tumor por sí mismo, ya que los síntomas del exceso de glucagón pueden ser controlados en gran medida por los análogos de la somatostatina. Esto es especialmente cierto con los glucagonomas. En muchas series, más del 50-80% son metastásicos en el momento de la presentación, y los pacientes suelen consultar tarde con tumores primarios grandes. La tasa media de supervivencia a 5 años es del 50%; sin embargo, en algunos pacientes con tratamiento con análogos de la somatostatina y otros tratamientos dirigidos a los tumores, se notifican supervivencias prolongadas (> 15 años).

VIPomas

DEFINICIÓN

El síndrome de VIPoma, también llamado síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreático y síndrome WDHA (por diarrea líquida, hipopotasemia y aclorhidria), es

consecuencia de un tumor neuroendocrino, habitualmente en el páncreas, que segrega de forma ectópica el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP).¹³

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En los adultos, los VIPomas se encuentran en el páncreas en el 80-90% de los casos; casos infrecuentes son consecuencia de carcinoides intestinales, ganglioneuromas, ganglioneuroblastomas y feocromocitomas. En niños menores de 10 años y rara vez en adultos, el síndrome de VIPoma es ocasionado por ganglioneuromas o ganglioneuroblastomas en sitios extrapancreáticos. Los VIPomas suelen ser grandes y solitarios; del 50 al 75% aparecen en la cola pancreática, y del 40 al 70% han metastatizado en el momento del diagnóstico. Con frecuencia, los VIPomas segregan tanto VIP como péptido histidina metionina, pero el VIP es responsable de los síntomas. El VIP es un potente estimulante de la secreción en el intestino delgado y grueso, que ocasiona las principales manifestaciones clínicas. El VIP también produce una relajación del músculo liso GI, y esto puede contribuir a la dilatación de las asas del intestino que son frecuentes en este síndrome, así como a la dilatación de una vesícula biliar atónica. Se cree que la hipoclorhidria es consecuencia del efecto inhibitor del VIP sobre la secreción ácida gástrica, la rubefacción se relaciona con los efectos vasodilatadores del VIP y la hiperglucemia se produce por el efecto glucogenolítico del VIP. El mecanismo de la hipercalcemia sigue sin estar claro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La principal manifestación clínica es una diarrea líquida intensa, de gran volumen (> 1 l/día) en todos los casos, que es secretora y ocurre durante el ayuno. Con frecuencia aparecen hipopotasemia (67-100%) y deshidratación (83%) debido al volumen de la diarrea. La aclorhidria solo se observa en ocasiones, pero se suele encontrar hipoclorhidria (el 34-72% de los casos). La rubefacción aparece en el 20% de los pacientes, la hiperglucemia en el 25-50% y la hipercalcemia en el 41-50%. La esteatorrea es poco frecuente (16%) a pesar del volumen de la diarrea.

DIAGNÓSTICO/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La diarrea de los VIPomas persiste de forma característica durante el ayuno y es de gran volumen (> 3 l/día en el 70-80%); se descarta el diagnóstico cuando el volumen de heces en ayunas es inferior a 700 ml/día. Para diferenciar los VIPomas de otras causas de diarrea de gran volumen en ayunas, se deberían determinar las concentraciones plasmáticas de VIP en ayunas. En la mayoría de los laboratorios, el valor normal es inferior a 190 pg/ml, y existen cifras elevadas en el 90-100% de los pacientes. El diagnóstico diferencial de la diarrea de gran volumen en ayunas (> 700 ml/día) comprende el SZE, la hiperplasia difusa de las células de los islotes, el consumo a escondidas de laxantes, el síndrome de cólera pseudopancreático y, rara vez, la infección por el VIH (cap. 366). Las concentraciones séricas de gastrina identifican a los pacientes con un SZE, y los valores plasmáticos de VIP son normales en la mayoría de los pacientes que abusan de laxantes, en el 82% de los pacientes con hiperplasia de las células de los islotes pancreáticos y en pacientes con diarrea secretora provocada por el VIH.

TRATAMIENTO

Tto

En más del 85% de los pacientes, los síntomas producidos por el VIP se controlan inicialmente mediante dosis diarias de octreótido (50-400 µg 1-3 veces/día) o mediante inyecciones mensuales de una forma de liberación lenta (octreótido [LAR]/lanreótido [Autogel]), pero con el tiempo pueden ser necesarias mayores dosis. Antes de la disponibilidad de octreótido, se comunicó que un pequeño número de pacientes respondía a una serie de fármacos, como dosis altas de prednisona (60-100 mg/día; 40-50%), clonidina, carbonato de litio, indometacina, loperamida, metoclopramida y fenotiacinas. Tras los estudios de localización tumoral, se debería intentar la extirpación quirúrgica si es posible extirpar todo el tumor visible; sin embargo, más del 50% de los pacientes presentan metástasis hepáticas generalizadas en el momento del diagnóstico, por lo que puede no resultar posible la extirpación completa. Para los pacientes con enfermedad avanzada e irrecable, el tratamiento es parecido al de otros TNEp irrecables avanzados (v. más adelante).

PRONÓSTICO

En la actualidad, el pronóstico viene determinado en gran medida por el crecimiento del tumor por sí mismo, porque los síntomas del exceso de VIP pueden ser controlados en gran medida con los análogos de la somatostatina. La tasa media de supervivencia a 5 años es del 50-70%.

Somatostatinomas

DEFINICIÓN Y BIOPATOLOGÍA

Los somatostatinomas son tumores neuroendocrinos que aparecen fundamentalmente en el páncreas o los primeros tramos del intestino delgado y segregan somatostatina

de forma ectópica. En el tubo GI, la somatostatina inhibe la secreción ácida gástrica basal y estimulada, la secreción pancreática, la absorción intestinal de aminoácidos, la contractilidad de la vesícula biliar y la liberación de numerosas hormonas, como la colecistocinina y la gastrina. Los somatostatinomas pancreáticos aparecen en la cabeza pancreática en el 60-80% de los casos; el 70-92% habrán metastatizado en el momento del diagnóstico, y suelen ser grandes (media, 5 cm) y solitarios. Por el contrario, los somatostatinomas duodenales son más pequeños (media, 2,4 cm), con frecuencia asociados con cuerpos de psamoma en el examen histológico (11%), y con menos frecuencia presentan metástasis en el momento del diagnóstico (30-40%).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los somatostatinomas notificados se diagnostican desde el punto de vista histológico como un tumor neuroendocrino que contiene inmunorreactividad de tipo somatostatina y no se asocian con un síndrome clínico manifiesto (el síndrome del somatostatinoma). El síndrome del somatostatinoma consiste en diabetes mellitus, colecistopatía, diarrea, esteatorrea y pérdida de peso. El 60% de los somatostatinomas aparecen en el páncreas y el 40% se encuentran en el duodeno o el yeyuno.

El síndrome del somatostatinoma ocurre con mucha más frecuencia en pacientes con somatostatinomas pancreáticos que duodenales o intestinales. Los somatostatinomas duodenales aparecen hasta en el 10% de los pacientes con enfermedad de von Recklinghausen y suelen ser asintomáticos.

DIAGNÓSTICO/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los somatostatinomas se suelen encontrar de forma casual, sobre todo durante una laparotomía exploradora o una colecistectomía, durante una endoscopia o en las pruebas de imagen. La presencia de cuerpos de psamoma en el examen histológico de un tumor neuroendocrino duodenal o de cualquier lesión duodenal en pacientes con enfermedad de von Recklinghausen debería hacer sospechar un somatostatinoma duodenal. El diagnóstico del síndrome del somatostatinoma requiere la demostración de mayores concentraciones de inmunorreactividad de tipo somatostatina en el plasma y el tumor extirpado. Sin embargo, otros tumores fuera del páncreas o el intestino, como el cáncer microcítico de pulmón, el carcinoma medular de tiroides, los feocromocitomas y los paragangliomas, también pueden presentar concentraciones elevadas de inmunorreactividad de tipo somatostatina. Para evaluar la situación del tumor se pueden obtener imágenes de los somatostatinomas mediante gammagrafía de los receptores de la somatostatina o, si es necesario, con otras pruebas de imagen convencionales.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento con octreótido o lanreótido puede mejorar los síntomas. Si es posible, se debería practicar cirugía. Para los pacientes con enfermedad avanzada e irrecable, el tratamiento es parecido al de otros TNEp irrecables avanzados (v. más adelante).

PRONÓSTICO

Los pacientes con somatostatinomas intestinales, que rara vez producen el síndrome del somatostatinoma y son menos malignos, presentan un excelente pronóstico (tasa de supervivencia a 5 años > 80%), mientras que los que tienen somatostatinomas pancreáticos, que con frecuencia producen el síndrome del somatostatinoma y presentan enfermedad metastásica (> 70%), tienen una tasa de supervivencia a 5 años muy reducida (< 50%).

GRFomas

DEFINICIÓN

Los GRFomas son tumores neuroendocrinos que pueden originarse en el páncreas, pero también aparecen en otros lugares extrapancreáticos y liberan el factor liberador de la hormona del crecimiento (GRF) de forma ectópica. El GRF produce acromegalia, que, desde el punto de vista clínico, es indistinguible de la provocada por un adenoma hipofisario.

BIOPATOLOGÍA

Los GRFomas aparecen con mayor frecuencia en el pulmón (54%). La mayor parte del resto ocurre en el tubo GI, incluido el 30% en el páncreas. Los GRFomas pancreáticos suelen ser grandes (media, 6 cm), el 39% son metastásicos en el momento del diagnóstico, el 40% aparecen en combinación con un SZE y el 33% se encuentran en pacientes con MEN1.

DIAGNÓSTICO/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los GRFomas son una causa poco frecuente de acromegalia. En un estudio no aparecieron en ninguno de los 177 pacientes sin seleccionar que presentaban acromegalia. Sin embargo, se debería sospechar un GRFoma en cualquier paciente con acromegalia

y molestias abdominales, con acromegalia, pero sin tumor hipofisario (cap. 211), o con acromegalia e hiperprolactinemia (que aparece en el 70% de los GRFomas). Las manifestaciones intraabdominales de los GRFomas son consecuencia de sus metástasis. El diagnóstico se confirma realizando un análisis del plasma para determinar el GRF y la hormona del crecimiento.

TRATAMIENTO

Tto

En más del 90% de los pacientes, los efectos del GRF pueden ser controlados con octreótido o lanreótido. El tratamiento debería dirigirse al propio GRFoma, como se describe para los otros TNEP más frecuentes. Para los pacientes con enfermedad avanzada e irrecable, el tratamiento es parecido al de otros TNEP irrecables avanzados (v. más adelante).

Tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionales

DEFINICIÓN

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionales (TNEP-NF) son tumores neuroendocrinos que se originan en el páncreas y, o bien no segregan péptidos, o bien segregan productos que no provocan síntomas clínicos.¹⁴

BIOPATOLOGÍA

Con frecuencia, los TNEP-NF segregan péptidos no funcionales, como cromogranina A (100%), polipéptido pancreático (60%) y la subunidad α (40%) y la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana. Desde el punto de vista inmunocitoquímico, incluso porcentajes aún más altos contienen estos péptidos, así como insulina (50%), glucagón (30%) y somatostatina (13%).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En series anteriores, los TNEP-NF eran diagnosticados con frecuencia solo en fases tardías de la enfermedad una vez que el paciente presentaba síntomas o signos de enfermedad metastásica y una biopsia hepática mostraba un TNEP metastásico. En series más recientes, un porcentaje creciente de TNEP-NF se encuentra de forma casual durante el estudio de síntomas no relacionados o en un cribado. Cualquier síntoma o signo en estos pacientes es consecuencia del propio tumor y consiste en dolor abdominal (36-56%), masa abdominal o hepatoesplenomegalia (8-40%), pérdida de peso o caquexia (8-46%) e ictericia (27-40%).

DIAGNÓSTICO/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debería sospechar un TNEP-NF en cualquier paciente con una supervivencia prolongada (> 5 años) después de un diagnóstico de adenocarcinoma pancreático metastásico. En series más antiguas de pacientes sintomáticos, los tumores primarios eran grandes (el 70% eran > 5 cm) y las metástasis hepáticas eran frecuentes (38-62%) en el momento de la presentación, mientras que, en series recientes de pacientes asintomáticos, los TNEP-NF detectados de manera fortuita han sido con frecuencia de menos de 2 cm, sin metástasis. Una concentración plasmática elevada de cromogranina A o de polipéptido pancreático o una gammagrafía positiva del receptor de la somatostatina es un dato sólido de que una masa pancreática es un TNEP. El cáncer se correlaciona con invasión vascular/perineural, un índice proliferativo de más del 2%, una tasa mitótica de más de 2, un tamaño de al menos 4 cm, penetración capsular, atipia nuclear, falta de receptores de progesterona y la presencia de inmunorreactividad frente a la calcitonina en el tumor.

TRATAMIENTO

Tto

La supervivencia es mejor en pacientes con tumores más pequeños, pacientes asintomáticos en el momento de la presentación, pacientes sin metástasis y pacientes en quienes se puede realizar una extirpación quirúrgica.

Siempre que sea posible, se debería realizar una extirpación quirúrgica en pacientes con TNEP-NF mayores de 2-3 cm, si se encuentra una compresión del conducto o si existe un tumor de evolución más rápida. El papel de la cirugía en los TNEP-NF de menos de 2-2,5 cm es controvertido, y algunos autores recomiendan la observación con reevaluación, y otros, la cirugía.¹⁵ Para los pacientes con enfermedad avanzada e irrecable, el tratamiento es parecido al descrito más adelante para otros TNEP irrecables avanzados.

PRONÓSTICO

La tasa de supervivencia general a 5 años varía en diferentes series del 30% a más del 90%, pero depende en gran medida de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con tasas de supervivencia del 96% en pacientes sin metástasis en el momento de la presentación, que disminuyen al 30-50% con enfermedad metastásica.

ACTHomas y otros tumores infrecuentes

Los TNEP que segregan ACTH de forma ectópica ocasionan del 4 al 16% de los casos de síndrome de Cushing ectópico.¹⁶ El síndrome de Cushing (cap. 214) aparece en el 5% de todos los casos de SZE, pero en pacientes con SZE esporádico es una manifestación tardía, que aparece con hepatopatía metastásica. Su aparición se asocia con un pronóstico desfavorable, y la respuesta a la quimioterapia es, generalmente, mala; sin embargo, algunos pacientes se benefician del uso de análogos de la somatostatina de acción prolongada (octreótido, lanreótido).

La hipercalcemia paraneoplásica (cap. 169) puede ser consecuencia de un TNEP que libera péptido relacionado con la parathormona o una sustancia hipercalcémica desconocida. Los tumores suelen ser grandes, con hepatopatía metastásica en el momento del diagnóstico. Los análogos de la somatostatina pueden ayudar a controlar la hipercalcemia, pero la cirugía, la quimioterapia, la embolización hepática y la quimioembolización son la base del tratamiento.

Los TNEP que producen el síndrome carcinoide (v. más adelante) suelen ser grandes, y del 68 al 88% son malignos. El octreótido puede controlar los síntomas, y el recientemente aprobado inhibidor de la triptófano hidrolasa 1, telotristat, puede resultar útil para controlar la diarrea. La cirugía, la quimioterapia, la embolización hepática, la quimioembolización o el tratamiento molecular dirigido (everolímús, sunitinib) pueden resultar útiles.

Un único caso de un TNEP secretor de renina se manifestó con hipertensión grave; el tumor fue localizado con gammagrafía de receptores de la somatostatina y los síntomas del paciente mejoraron notablemente tras la extirpación del tumor. Se han descrito un único caso de un TNEP secretor de eritropoyetina que produce policitemia y un único caso de un TNEP secretor de IGF-II o GLP-1 que produce hipoglucemia. Se han descrito dos casos sintomáticos de TNEP secretores de hormona luteinizante; en la paciente de sexo femenino se produjo una virilización, mientras que el paciente de sexo masculino presentó un mayor acné y una erupción cutánea. En ambos casos, los tumores fueron resecables y los síntomas mejoraron después de la operación. Se ha descrito un único caso de TNEP secretor de colecistocinina (CCKoma), y el paciente mostró una EUP, una enfermedad de la vesícula biliar, diarrea y pérdida de peso. También se ha descrito un caso de TNEP secretor de enteroglucagón que produce hipertrofia del intestino delgado.

Tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal y el tórax (carcinoides, TNE no pancreáticos)

Estos TNE bien diferenciados, también llamados carcinoides, aparecen con mayor frecuencia en el tubo gastrointestinal (alrededor del 25% en el intestino delgado, el 15% en el recto, el 10% en el apéndice y el 5% en el estómago) y el pulmón (30%), pero también pueden aparecer en muchos otros órganos.¹⁷

Tumores neuroendocrinos gástricos

Los TNE gástricos aparecen en varios subtipos con diferente fisiopatología, evolución natural y tratamiento.^{18,19} El TNE gástrico de tipo 1 (carcinoide) surge en el cuerpo y el fondo del estómago en el contexto de una gastritis atrófica autoinmunitaria. Es el tipo más frecuente y comprende el 80% de los casos.

En las lesiones de tipo 1, la gastrina está elevada de forma acusada debido a la ausencia de retroalimentación negativa del ácido gástrico, no porque los tumores estén segregando gastrina. La elevada gastrina estimula la proliferación de células gástricas neuroendocrinas pseudoenterocromafines (ECL) en el cuerpo y el fondo del estómago, lo que provoca una hiperplasia de células neuroendocrinas y pequeñas lesiones neuroendocrinas multifocales que, en ocasiones, evolucionan a carcinoides gástricos de tipo 1. Por lo general, estos TNE son bien diferenciados y presentan un bajo potencial metastásico cuando tienen menos de 2 cm de tamaño y suelen ser extirpados por vía endoscópica. Los TNE multifocales con recidivas múltiples pueden ser tratados con antrectomía laparoscópica para normalizar la concentración de gastrina y producir una regresión del TNE y la hiperplasia neuroendocrina.

Los TNE gástricos de tipo 2, que se asocian con el síndrome de Zollinger-Ellison con MEN1, comprenden solo alrededor del 5% de los TNE gástricos, lo que los convierte en el tipo menos frecuente. Estos tumores son casi siempre multifocales. A diferencia del tipo 1, que también se asocia con gastrina elevada, la mucosa gástrica es hipertrófica en lugar de atrófica. Las lesiones de tipo 2 suelen ser pequeñas y de baja a intermedia capacidad invasora, y se tratan mejor con extirpación endoscópica.

El TNE gástrico de tipo 3 es un TNE gástrico esporádico. En comparación con los TNE de tipo 1 y 2, los TNE de tipo 3 no se asocian con hipergastrinemia y suelen ser de estadio/grado más alto, lo que les confiere un peor pronóstico. Pueden producir un síndrome carcinoide atípico. En la mayoría de los casos, los pacientes requieren una gastrectomía parcial, como en el adenocarcinoma del estómago.

Tumores neuroendocrinos del intestino delgado y el ciego

Los pacientes con TNE del intestino delgado y el ciego pueden presentar síntomas relacionados con la masa tumoral o síntomas producidos por péptidos biológicamente activos que son liberados al sistema circulatorio (p. ej., síndrome carcinoide).^{20,21} Los tumores o metástasis primarios abdominales pueden producir dolor abdominal e incluso una oclusión del intestino delgado o del intestino grueso debido a un tumor en crecimiento

y desmoplasia asociada. Con poca frecuencia, un tumor primario puede provocar una hemorragia GI. Las metástasis hepáticas extensas pueden ocasionar una hepatomegalia palpable. El ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), la serotonina, la cromogranina A, la pancreastatina y la neurocinina A son biomarcadores medidos con frecuencia.

La mayoría de los TNE del intestino delgado surgen a menos de 60 cm de la válvula ileocecal y, aproximadamente, el 25% presentan múltiples focos primarios del intestino delgado. Los tumores localizados deberían ser tratados con hemicolectomía derecha o extirpación del segmento afectado del intestino delgado, según la situación. El potencial metastásico aumenta con el tamaño, de menos del 5% en tumores de menos de 1 cm a aproximadamente el 50% en tumores de más de 2 cm. Cuando es metastásico, la supervivencia general a 5 años varía del 40 al 85%, y la supervivencia a 10 años varía del 40 al 60%.

Los carcinoides duodenales pueden producir varios tipos de síndromes hormonales. Los gastrinomas duodenales pueden ser esporádicos o pueden aparecer en un contexto de MEN 1, donde a menudo se asocian con un SZE. En los casos asociados con MEN 1, se puede observar una hiperplasia de células G. Los somatostatínomas duodenales pueden asociarse con cuerpos de psamoma y neurofibromatosis de tipo 1. El TNE duodenal no funcional aún puede producir calcitonina y serotonina. Los TNE ampulares presentan potencial metastásico incluso cuando son pequeños, y también se asocian con neurofibromatosis. Estos tumores se tratan con extirpación endoscópica cuando es posible, aunque los tumores más grandes e invasores, en concreto los de la ampolla, pueden requerir una resección de Whipple modificada.

Tumores neuroendocrinos del apéndice

Con frecuencia, los TNE del apéndice se encuentran de forma casual en el momento de la apendicectomía simple. Si tienen menos de 2 cm de diámetro y no existen características patológicas desfavorables, el pronóstico es excelente y no se necesita cirugía adicional. Sin embargo, si estos tumores son mayores de 2 cm, se debería realizar una hemicolectomía derecha. El carcinóide de células calciformes (CCC) contiene elementos tanto carcinoides como adenocarcinomas. Estos tumores surgen con mayor frecuencia en el apéndice y, debido a su naturaleza invasora, deberían ser tratados con una hemicolectomía derecha, incluso cuando tengan menos de 2 cm de diámetro. Estos tumores pueden manifestarse como masas sólidas de CCC, como tumores mucinosos, que pueden conducir a un pseudomixoma peritoneal, o como un adenocarcinoma, que prolifera en el CCC. Los CCC deberían distinguirse de los «carcinoides tubulares», que a menudo presentan mucina focal, pero tienen un pronóstico excelente y se tratan como TNE apendiculares habituales en lugar de CCC.

Tumores neuroendocrinos del recto

Los TNE del intestino distal surgen en la porción distal del colon y el recto, y casi nunca se asocian con síndromes funcionales.²² Con frecuencia son detectados en la colonoscopia de cribado y, si tienen menos de 2 cm, pueden ser tratados con extirpación endoscópica de la mucosa o resección transrectal con bajo riesgo de recidiva. Sin embargo, si son mayores de 2 cm o de grado histológico más alto, es necesaria una resección anterior baja del recto o una resección posteroanterior del recto, y el riesgo metastásico es mayor del 50%. Rara vez, en el colon también puede aparecer un carcinoma adeno-neuroendocrino mixto, que contiene elementos neuroendocrinos y de adenocarcinoma anaplásico, que deberían ser diferenciados del adenocarcinoma anaplásico de recto con diferenciación neuroendocrina (este último no es un tumor neuroendocrino).

Tumores neuroendocrinos pulmonares

Los TNE pulmonares (carcinoides bronquiales) comprenden del 1 al 2% de las neoplasias malignas pulmonares (cap. 182) en adultos y del 20 al 30% de los casos de TNE.²³ La incidencia anual es de 1,35 por cada 100.000 habitantes/año. No existe una relación definitiva con el tabaquismo. Entre los TNE pulmonares, el 90% son esporádicos, el 5% se asocian con MEN 1 y, en ocasiones, surgen casos de hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas pulmonares (DIPNECH). Existe una preponderancia femenina 5:1. El carcinóide típico (NE de grado bajo) presenta un número mitótico inferior a 2 por 10 campos de gran aumento y sin necrosis. El carcinóide atípico (grado intermedio) presenta un número mitótico de 2 a 20 por 10 campos de gran aumento y/o necrosis focal. La estadificación es exactamente la misma que la del cáncer de pulmón (cap. 182). El síndrome carcinóide (v. más adelante) con producción de serotonina aparece en menos del 10% de los casos, pero puede ser grave incluso en ausencia de enfermedad metastásica. El rubor atípico, en el que actúa como mediador la histamina, que puede durar más de 30 min, es de color rojo brillante y puede afectar a las extremidades y la parte superior del tronco, y se asocia con sudación, lagrimeo, sibilancias y ardor, y, a veces, rosácea. El síndrome de Cushing por secreción de ACTH o CRH ocurre en menos del 5% de los pacientes con tumores carcinoides pulmonares. Puede curarse mediante la extirpación de un tumor localizado. Si es producido por un TNE irresecable o metastásico, la adrenalectomía bilateral laparoscópica es el tratamiento de elección, porque el tratamiento médico suele ser insuficiente. La acromegalia por producción ectópica de GHRH puede aparecer con un TNE bronquial, que, a menudo, responde a análogos de la somatostatina o a citorreducción quirúrgica.

La DIPNECH se caracteriza por una infiltración del parénquima pulmonar con células neuroendocrinas y *tumorlets* (< 0,5 mm), y puede conducir al desarrollo de un TNE

pulmonar bilateral multifocal. Al cabo de muchos años puede provocar bronquiectasias, fibrosis intersticial y bronquiolitis obliterante. La TC del tórax, que normalmente muestra numerosos nódulos pulmonares subcentimétricos, debería repetirse cada 6 meses junto con pruebas funcionales pulmonares, como la prueba de la capacidad de difusión. Se debería evitar la tentación de la cirugía radical para conservar la mayor cantidad posible de parénquima pulmonar. Si el paciente se vuelve sintomático por enfermedad progresiva, se podría plantear el tratamiento con análogos de la somatostatina.

La cirugía es el tratamiento de elección para la enfermedad localizada. La citorreducción endoscópica con láser puede resultar útil para permitir la recuperación de la neumonía obstructiva distal y una extirpación más conservadora. En ausencia de enfermedad localmente avanzada, a menudo se puede realizar una extirpación en manguito con una pérdida mínima de tejido pulmonar funcional. Para una estadificación precisa y aumentar al máximo las posibilidades de curación, suele ser necesaria una lobectomía y una linfadenectomía con cirugía toracoscópica videoasistida (VATS). Las tasas de supervivencia a 10 años para los carcinoides típicos son del 82 al 87%.

Tumores neuroendocrinos del timo

El TNE del timo es una neoplasia infrecuente, con una incidencia anual del 0,02 por cada 100.000 por año, y representa el 2% de todos los tumores mediastínicos y el 5% de las lesiones tímicas. La mayoría de los casos son esporádicos, pero el 25% se asocian con una MEN 1. Pueden producirse síndromes funcionales, como el síndrome de Cushing y la acromegalia, como en los TNE pulmonares. Los criterios para el grado patológico son los mismos que en el TNE pulmonar. No existe un sistema de estadificación aceptado, pero los TNE del timo se suelen dividir en tres grupos: encapsulado, invasivo y metastásico. Es frecuente la presentación tardía con invasión de estructuras vitales, pero la extirpación completa es la única intervención curativa posible. Es importante una estadificación preoperatoria cuidadosa. Si existen metástasis extratorácicas importantes o si el paciente no es un buen candidato quirúrgico, no debería realizarse una cirugía definitiva, que normalmente requiere una esternotomía media y una disección de los ganglios mediastínicos y puede requerir una circulación extracorpórea con paro cardiopléjico.

SÍNDROME CARCINOIDE

Aparece un *síndrome carcinóide* cuando los mediadores neuroendocrinos liberados por los TNE, más a menudo los TNE metastásicos del intestino delgado, producen síntomas y signos generalizados.^{24,25} Los síntomas consisten en rubefacción episódica, diarrea, sibilancias, taquicardia y fluctuaciones de la presión arterial. Puede producirse la aparición permanente de fibrosis intraperitoneal y retroperitoneal, así como fibrosis endomiocárdica que conduce a una cardiopatía valvular. Aproximadamente del 8 al 35% de todos los TNE evolucionan a un síndrome carcinóide, sobre todo los TNE del intestino delgado con metástasis hepáticas. Los TNE del intestino proximal (p. ej., bronquio, estómago, páncreas y timo), así como los TNE del intestino distal, rara vez provocan un síndrome carcinóide. El síndrome carcinóide es consecuencia de la producción de sustancias biológicamente activas por las células del TNE, como serotonina, taquicinas, histamina y prostaglandinas. Con frecuencia, los carcinoides del intestino proximal producen un síndrome carcinóide atípico debido a la liberación de 5-hidroxitriptófano en lugar de serotonina.

La diarrea de tipo secretora es una manifestación importante del síndrome carcinóide. El volumen de las heces suele ser mayor de 1 l/día y persiste con el ayuno (cuando se administran líquidos por vía intravenosa). No existe una «hiato osmótico» cuando se mide la osmolalidad de las heces. La rubefacción del síndrome carcinóide implica crisis de enrojecimiento cutáneo sin sudor, que puede asociarse con ardor, calor y eritema de la cara y el cuello, que a veces se extienden hasta el tronco y el abdomen. Es ocasionada por vasodilatadores producidos por tumores que aumentan el flujo sanguíneo a la piel. Aparecen manifestaciones psiquiátricas de la deficiencia de triptófano cuando un gran porcentaje de triptófano alimentario es desviado para producir serotonina, lo que deja menos triptófano para formar ácido nicotínico y proteínas. Puede verse una pelagra (deficiencia de ácido nicotínico) cuando la excreción urinaria de 5-HIAA es mayor de 100 mg/día como consecuencia de esta desviación.

La **cardiopatía carcinóide** consiste en una fibrosis endomiocárdica producida por la serotonina.²⁶ La concentración de serotonina suele ser mayor de 1.000 pg/ml, y el 5-HIAA urinario, mayor de 57 mg/24 h. Con frecuencia, las manifestaciones fibróticas cardíacas consisten en insuficiencia valvular tricúspide (65%), insuficiencia valvular pulmonar (20%) y miocardiopatía restrictiva ventricular derecha, pero alrededor del 10% de los pacientes pueden padecer una afectación cardíaca izquierda. Los síntomas de insuficiencia cardíaca derecha son, entre otros, hinchazón en las piernas y el abdomen, disnea y cansancio. A menudo, el diagnóstico se realiza con facilidad mediante una ecocardiografía. Los diuréticos ayudan, pero más del 80% de los pacientes mueren en 4-5 años sin sustitución valvular. Con la valvuloplastia de las válvulas tricúspide y pulmonar dañadas, la supervivencia a 4 años es del 50%. Las válvulas bioprotésicas pueden formar fibrosis carcinóide, pero las válvulas mecánicas requieren anticoagulación de por vida, por lo que la elección del tratamiento debe ser individualizada. Los mejores resultados para la valvuloplastia se producen cuando la concentración de serotonina no está elevada de manera exagerada, la edad es menor de 60 años y la función del músculo cardíaco sigue siendo buena (cap. 66).

La **fibrosis intraperitoneal y retroperitoneal** también es consecuencia de la elevada concentración de serotonina en el síndrome carcinóide. Este hecho produce una intensa

fibrosis en la cavidad peritoneal que conduce a oclusiones intestinales aproximadamente en el 50% de los pacientes, así como al cierre de los vasos mesentéricos e isquemia intestinal. La fibrosis retroperitoneal puede provocar una obstrucción ureteral.

La **crisis carcinoide** consiste en un acceso de rubefacción intensa y mantenida con deterioro hemodinámico y broncoconstricción potencialmente mortales, desencadenado por la anestesia, la cirugía, la necrosis tumoral o la infusión de catecolaminas. Otras manifestaciones son la astenia generalizada, la broncoconstricción, la taquicardia, la rosácea y la miopatía proximal.

Se debería plantear el **diagnóstico de síndrome carcinoide** si al menos una manifestación clínica está presente en pacientes con un TNE comprobado mediante biopsia. El signo diagnóstico patognomónico es el aumento de la excreción urinaria del 5-HIAA. Normalmente, la excreción urinaria del 5-HIAA no excede de 6 a 10 mg/día cuando los pacientes han sido sometidos a una alimentación con bajo contenido en serotonina y han evitado los medicamentos que se sabe que elevan falsamente el 5-HIAA antes de la recogida de la orina. En estas circunstancias, la excreción urinaria mayor o igual a 25 mg/día de 5-HIAA suele establecer el diagnóstico del síndrome carcinoide. También se pueden encontrar cifras de 9 a 25 mg/día en pacientes con vómitos, oclusión intestinal aguda o celiaquía. En la actualidad, se encuentra disponible la medición del 5-HIAA plasmático en ayunas sin requerir una alimentación con bajo contenido en serotonina o una recogida de orina de 24 h. Con frecuencia, la cromogranina A y muchos otros biomarcadores en el plasma están elevados en el TNE y en algunas afecciones benignas, pero ninguno es diagnóstico de síndrome carcinoide.

El **tratamiento del síndrome carcinoide** se inicia con un análogo de la somatostatina. El octreótido produce una reducción del 50% en la excreción del 5-HIAA y puede disminuir drásticamente la frecuencia y la intensidad de la diarrea y la rubefacción. Se recomienda que el tratamiento con octreótido se inicie por vía subcutánea cada 8 h, con un aumento de la dosis tan rápido como pueda ser tolerado por el paciente de 50 a 300 µg tres veces al día. En ese momento, se puede iniciar octreótido (LAR), 20-30 mg por vía intramuscular cada 4 semanas (o lanreótido [Autogel], 40-60 mg/mes). Para mantener una concentración sanguínea terapéutica en equilibrio, los pacientes deberían continuar la pauta posológica subcutánea hasta 2 semanas después de que se haya iniciado el tratamiento con el análogo de la somatostatina de acción prolongada. El telotristat de etilo es un potente inhibidor de la triptófano hidroxilasa, la enzima limitante de la velocidad en la biosíntesis de serotonina a partir de triptófano. No reduce la producción de serotonina en el cerebro, y los efectos adversos son bajos. El telotristat de etilo, 250 mg por vía oral dos veces al día, reduce el 5-HIAA en un 40%, lo que produce una acusada disminución de la diarrea del síndrome carcinoide (en combinación con el tratamiento continuo con análogos de la somatostatina), si la diarrea no se controla de forma suficiente solo con el tratamiento con análogos de la somatostatina. La reducción de la mayor parte de las células tumorales productoras de hormonas mediante cirugía, embolización o ablación de metástasis hepáticas también es un componente importante del control a largo plazo del síndrome carcinoide. El tratamiento por vía general con productos biológicos, como everolimus, radioterapia a través de receptores de péptidos o interferón, también puede mejorar los síntomas del síndrome carcinoide.

CONTROL DEL CRECIMIENTO TUMORAL EN TUMORES NEUROENDOCRINOS METASTÁSICOS

Cirugía citorrreductora primaria/tratamiento regional/trasplante hepático

Si es posible extirpar quirúrgicamente al menos el 90% de las metástasis, se puede mejorar la supervivencia, así como los síntomas de la secreción hormonal. La colecistectomía en el momento de la cirugía abdominal previene la aparición de coledocistitis por el tratamiento con análogos de la somatostatina y hace más segura la posterior embolización hepática. El tumor primario debería ser extirpado en los casos de síndrome carcinoide por TNE ileoyeyunales para evitar o tratar la oclusión intestinal, la hemorragia y otras complicaciones locales. Las metástasis hepáticas pueden ser tratadas mediante ablación por radiofrecuencia o por microondas de lesiones de menos de 4 cm de diámetro, con una cánula introducida en la metástasis en el momento de la cirugía o bajo control con TC, que logra la destrucción del tumor con calor localizado. La electroporación irreversible (Nanoknife), la radiocirugía estereotáctica, la inyección de alcohol y otras técnicas localmente destructivas también pueden ayudar a reducir el volumen de las metástasis hepáticas. Se puede lograr una excelente destrucción de las metástasis hepáticas mediante embolización, porque su irrigación proviene de la arteria hepática. Cuando las metástasis hepáticas están demasiado extendidas para estas técnicas, se puede utilizar la embolización transcáteter de la arteria hepática para controlar las metástasis hepáticas. La embolización de la arteria hepática debería ser una embolización simple o quimioembolización, no una radioembolización en el tratamiento del TNE, porque la radioembolización parece aumentar el riesgo de hepatopatía provocada por la radiación cuando posteriormente se usa la radioterapia a través de receptores de péptidos. En ocasiones, se utiliza el trasplante hepático para pacientes con síntomas resistentes al tratamiento con enfermedad metastásica limitada al hígado.

Tratamiento con análogos de la somatostatina

La somatostatina es una hormona peptídica que tiene efectos inhibitorios sobre la secreción hormonal y el crecimiento tumoral a través de su unión a receptores acoplados a proteínas G específicos de somatostatina situados en la superficie celular.²⁷ Los análogos de la somatostatina, octreótido y lanreótido, tienen una semivida más larga que la somatostatina y se unen con carácter preferente al receptor subtipo 2, el receptor más responsable de controlar la proliferación y secreción celular, y son tratamientos eficaces para los tumores neuroendocrinos pancreáticos y gastrointestinales. En un ensayo, 85 pacientes con TNE de intestino delgado localmente inoperable o metastásico fueron asignados al azar para recibir octreótido (LAR) 30 mg mensuales o placebo. La mediana del tiempo hasta la progresión del tumor fue considerablemente más larga con octreótido en comparación con placebo (14,3 frente a 6 meses), con independencia de si el síndrome carcinoide estaba presente o no. Un ensayo aleatorizado en fase 3 mucho más amplio, de lanreótido (Autogel) frente a placebo, el estudio CLARINET, ha establecido el lanreótido como un tratamiento de primera línea eficaz en pacientes con TNE metastásico que expresaban receptores de somatostatina. En el estudio CLARINET, 204 pacientes con TNE no funcionante de grado 1 o 2 de origen gastrointestinal o pancreático fueron asignados al azar para recibir 120 mg de lanreótido (Autogel) ($n = 101$) o placebo ($n = 103$) cada 4 semanas durante 96 semanas. Cuando se publicaron los datos a los 2 años, la supervivencia sin progresión (SSP) fue mayor de 96 semanas para el lanreótido frente a 18 meses para el placebo. Un seguimiento más prolongado de la extensión del ensayo de lanreótido como ensayo abierto demostró que la SSP inmediata real era de 38,5 meses. La prolongación de la SSP fue considerable, tanto si el TNE era de grado 1 como de grado 2, si era metastásico o localmente avanzado, y si existía una carga tumoral hepática alta o baja. El lanreótido redujo el riesgo de progresión tumoral o muerte en un 53%.

Tratamiento radiactivo del receptor peptídico

El tratamiento radiactivo del receptor peptídico (TRRP) utiliza la unión de un análogo de la somatostatina radiomarcado al receptor de somatostatina para irradiar de forma selectiva los sitios de metástasis con un daño mínimo a los tejidos normales circundantes. El ensayo clínico en fase 3 NETTER-1 asignó al azar a pacientes con tumores carcinoide avanzados del intestino medio que se habían vuelto resistentes al tratamiento con dosis máximas aprobadas de un análogo de la somatostatina para recibir TRRP con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE 200 mCi cada 8 semanas \times 4 más octreótido 30 mg por vía intramuscular cada 28 días o solo octreótido 60 mg por vía intramuscular cada 28 días. La supervivencia sin progresión (SSP) se incrementó de 8,4 meses en el grupo sin TRRP a una mediana de SSP aún no alcanzada en el grupo de TRRP, aunque se estima que sea de al menos 40 meses ($P < 0,0001$). Un análisis intermedio indicó un aumento en la supervivencia general del 3 al 18%. El TRRP con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, como se usa en este ensayo con aminoácidos protectores de nefronas, demostró un perfil de seguridad favorable, sin nefrototoxicidad de grado 3 a 4, y mielotoxicidad de grado 3 a 4 del 1%. En múltiples ensayos en fase 2, el TRRP ha demostrado una eficacia similar en el control tumoral de los TNE que surgen en el tubo GI, el páncreas y el pulmón. Se prevé que el TRRP desempeñará un papel importante en el abordaje de pacientes con TNE que progresan con el tratamiento con análogos de la somatostatina, quienes presentan una unión de elevadas afinidad y especificidad del análogo de la somatostatina por el tumor, como lo demuestran las pruebas de imagen del receptor de la somatostatina (p. ej., PET con ⁶⁸Ga-DOTATATE).

Tratamiento dirigido a PI3K/Akt/mTOR

Varias observaciones apuntan a que la inhibición de mTOR es un abordaje lógico para el tratamiento del TNE pancreático. El TNE pancreático aparece con frecuencia cuando existen anomalías en el gen *TSC2* (cuyo producto proteico inhibe la activación de mTOR) y si se produce una pérdida del gen *NF1* (que regula la actividad de mTOR). Los TNEp esporádicos expresan de forma simultánea el IGF-1 y el receptor de IGF-1 (IGF-1R), activando la vía PI3K-mTOR. Los TNE pancreáticos muestran una disminución de los genes *TSC2* y *PTEN* (reguladores negativos de la vía PI3K/Akt/mTOR). Esto llevó al estudio en fase 3 de 410 pacientes (RADIANT-3), que asignó al azar a pacientes con TNE pancreáticos avanzados y progresivos al inhibidor mTOR, everolimus 10 mg por vía oral al día, frente a placebo. El everolimus aumentó la SSP de 5,4 meses a 11,4 meses ($P < 0,0001$). El estudio RADIANT-4 mostró una mejora similar en la SSP (3,9 a 11 meses) en los TNE que surgen del tubo GI y el pulmón, lo que llevó a la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para todas estas indicaciones.

Antiangiógenos

Los tumores neuroendocrinos son muy vasculares y pueden ser controlados con antiangiogénos. El sunitinib es un inhibidor oral de la tirosina cinasa que inhibe VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3 y RET.²⁸ Un ensayo en fase 3 de 159 pacientes con un TNE pancreático progresivo asignó al azar a sunitinib 37,5 mg/día frente a placebo. La SSP fue de 11,4 meses para sunitinib frente a 5,5 meses para placebo, lo que llevó a la aprobación de la FDA para el TNE pancreático. Importantes efectos adversos (todos de menos del 10%) fueron, entre otros, neutropenia, hipertensión, dolor abdominal, diarrea, hipoglucemia y eritrodismetia palmoplantar. El cabozantinib, otro TKI dirigido

a receptores de VEGF, MET, AXL y RET, resulta prometedor en el TNE pancreático, y el pazopanib en tumores carcinoides. En el TNE pancreático se ha estudiado el bevacizumab más everolimus frente a everolimus, y en el carcinóide, el bevacizumab más octreótido (LAR) frente a interferón α más octreótido.²⁴ En ambos casos, el bevacizumab mejoró la tasa de respuesta, pero no la SSP y, por esa razón, actualmente no es un tratamiento recomendado.

Quimioterapia

La quimioterapia citotóxica presenta una tasa de respuesta baja en los TNE que se originan fuera del páncreas.²⁹ Sin embargo, los TNE pancreáticos tratados con combinaciones de estreptozotocina (con doxorubicina, ciclofosfamida o 5-fluorouracilo [5-FU]) han presentado tasas de respuesta publicadas hasta de un 70%. La combinación de dos fármacos citotóxicos orales, temozolomida más capecitabina, parece tener una actividad similar en el TNE pancreático, y están pendientes los resultados de un estudio en fase 3 recientemente completado de temozolomida con o sin capecitabina. Para los TNE de grado G3 poco diferenciados, la quimioterapia con etopósido y análogos del cisplatino presenta una tasa de respuesta del 30 al 70%, pero suele ser de corta duración.

Inmunoterapia

En pacientes con TNE avanzado resistente al tratamiento asignados al azar a octreótido (LAR) más interferón α -2 o bevacizumab, no hubo diferencias en la SSP entre los dos grupos, lo que indica una actividad antitumoral parecida. Dado que los inhibidores del punto de control inmunitario que se dirigen a PD-1 han demostrado su eficacia en el control del carcinoma microcítico de pulmón poco diferenciado, en la actualidad se están realizando varios estudios para evaluar dichos fármacos en el TNE.

Resumen del enfoque clínico del tratamiento

Los análogos de la somatostatina (octreótido, lanreótido), el everolimus, el interferón α , el TRRP, la observación, el telotristat para el síndrome carcinóide y la participación en ensayos clínicos son todos ellos opciones para los carcinoides intestinales.^{30,31} Los análogos de la somatostatina (octreótido, lanreótido), el everolimus, el sunitinib, la temozolomida más capecitabina, la estreptozotocina más 5-FU, el TRRP, la observación y los ensayos clínicos son todos ellos opciones para los TNE pancreáticos. El tratamiento debería iniciarse con urgencia si existe una carga tumoral pesada con síntomas relacionados con la masa, un tumor funcional incontrolado, un deterioro de la función hepática, un tumor poco diferenciado o anaplásico, o un crecimiento rápido en las pruebas de imagen. Por otro lado, el tratamiento tiene poca urgencia si los tumores presentan un volumen pequeño, son bien diferenciados y asintomáticos. La cirugía es siempre una opción cuando el TNE locorregional o metastásico es potencialmente resecable. La metástasis hepática dominante puede ser tratada posiblemente con embolización de la arteria hepática, ablación o metastasectomía. El TNE metastásico que progresa con un análogo de la somatostatina y una prueba de imagen positiva del receptor de somatostatina puede ser tratado con TRRP. Los productos biológicos por vía general y la quimioterapia tienen un papel en los casos seleccionados que se enumeran en el comienzo de este apartado.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Vinik AI, Wolin EM, Liyanage N, et al. Evaluation of lanreotide depot/autogel efficacy and safety as a carcinoid syndrome treatment (ELECT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocr Pract.* 2016;22:1068-1080.
- A2. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol.* 2017;35:14-23.
- A3. Kaderli RM, Spanjol M, Kollár A, et al. Therapeutic options for neuroendocrine tumors: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5:480-489.
- A4. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014;371:224-233.
- A5. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2017;376:125-135.
- A6. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2011;378:2005-2012.
- A7. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364:514-523.
- A8. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2016;387:968-977.
- A9. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;365:518-527.
- A10. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III prospective randomized comparison trial of depot octreotide plus interferon Alfa-2b versus depot octreotide plus bevacizumab in patients with advanced carcinoid tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol.* 2011;35:1695-1703.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

DESARROLLO E IDENTIDAD SEXUAL

PERRIN C. WHITE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

En este capítulo se revisan los conceptos implicados en la evaluación inicial y el tratamiento de los pacientes con trastornos del desarrollo sexual. Por definición, en estos pacientes no existe concordancia entre varios aspectos de su género, entre los que se encuentran el sexo cromosómico (46,XX, 46,XY u otros), el sexo gonadal o reproductivo (ovarios, trompas de Falopio y útero frente a testículos, vesículas seminales, próstata y conductos eyaculadores), el sexo genital (vagina y clítoris frente a escroto y pene) y la conducta específica de género.¹ Los pacientes pueden clasificarse en función del sexo cromosómico como hombres 46,XY con masculinización incompleta, mujeres 46,XX con virilización excesiva y pacientes con anomalías del sexo cromosómico, como la disgenesia gonadal mixta. (Antiguamente, los pacientes con 46,XY y 46,XX con trastornos del desarrollo sexual se denominaban pseudohermafroditas masculinos y femeninos, pero estos términos ya no se utilizan.) Hay muchas afecciones que provocan trastornos del desarrollo sexual (tabla 220-1).

Diferenciación sexual normal

Diferenciación gonadal

A las 4-5 semanas de gestación, los primordios gonadales (crestas gonadales) se desarrollan a partir del epitelio celómico que recubre la superficie medial del mesonefros (riñones primitivos; fig. 220-1). Estas gónadas primitivas son iguales en ambos sexos. Las células germinales se forman a las 3-4 semanas de gestación y migran a través del mesenterio intestinal hasta alcanzar las gónadas en esta etapa precoz bipotencial. La diferenciación de las células germinales hacia una gametogenia masculina o femenina depende en gran parte del ambiente generado por las células somáticas circundantes, más que de factores intrínsecos de las células germinales.

Durante la séptima semana, las gónadas masculinas XY comienzan a diferenciarse bajo la influencia de una serie de genes determinantes del testículo.² El primero en expresarse es *SRY*, el gen clave del cromosoma Y que controla la diferenciación masculina y que inicia el desarrollo de las células de Sertoli aumentando la expresión del factor de transcripción *SOX9*. Estas células rodean a las células germinales para formar cordones testiculares, que nutren a las células germinales y las orientan en la dirección de la gametogenia masculina. El reclutamiento de células endoteliales da lugar al desarrollo de un sistema vascular específico del testículo, que es necesario para la organización testicular normal.

Las células esteroideógenas se desarrollan a partir del mesonefros y migran hacia la corteza suprarrenal y el testículo en desarrollo en la semana 8 de la gestación. En el testículo, se transforman en células de Leydig, que secretan la testosterona necesaria para el desarrollo posterior del sistema reproductor masculino. En el primer trimestre, la secreción de testosterona se encuentra controlada sobre todo por la gonadotropina coriónica humana (hCG), mientras que después se precisa la hormona luteinizante (LH) secretada por la adenohipófisis fetal.

Los ovarios son reconocibles aproximadamente a las 10 semanas. Las moléculas de señalización *WNT4* y *RSPO1* desempeñan un papel activo en el desarrollo ovárico, estabilizando la expresión intracelular de la β -catenina y reprimiendo la expresión de genes específicos de los testículos y la formación vascular. El factor de transcripción *FOXL2* también es necesario para el desarrollo ovárico.³ Las células germinales del ovario entran en la primera profase meiótica que comienza en la semana 12 de la gestación y continúa hasta el séptimo mes de embarazo.

Desarrollo de los aparatos reproductores internos masculino y femenino

Los aparatos reproductores derivan del mesodermo intermedio. El aparato reproductor masculino se desarrolla a partir de los conductos mesonefricos (de Wolff) y el femenino deriva de los conductos paramesonefricos (de Müller) (fig. 220-2). Los embriones normales poseen ambos tipos de conductos.

El desarrollo de las estructuras derivadas de los conductos de Wolff o de Müller depende de la presencia o ausencia de testículos funcionantes con normalidad, respectivamente. Las células de Sertoli comienzan a secretar hormona antimülleriana (denominada también sustancia inhibidora de Müller) cuando los testículos se diferencian.⁴ La expresión de la hormona antimülleriana está controlada por varios factores de transcripción, como *SOX9*. Las acciones de *SF1* y *WT1* (locus del tumor de Wilms) son sinérgicas para estimular la transcripción, mientras que *DAX1* la antagoniza. El efecto global de la hormona antimülleriana es la inducción de la regresión de las estructuras

TABLA 220-1 TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL*

VIRILIZACIÓN O REVERSIÓN SEXUAL EN MUJERES XX

Formas virilizantes de hiperplasia suprarrenal congénita
 Déficit de 21-hidroxilasa (1:16.000 nacimientos) [CYP21A2]: formas con pérdida de sal o virilizante simple
 Déficit de 11 β -hidroxilasa [CYP11B1]
 Déficit de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa [HSD3B2]
 Déficit de citocromo P-450 oxidorreductasa (también tiene efecto materno) [POR]
 Andrógenos maternos o exógenos
 Fármacos (danazol, progestágenos)
 Luteoma
 Déficit de aromataasa [CYP19A1]
 Mutaciones del factor de transcripción
 Mutaciones en genes que afectan la diferenciación gonadal
 SRY (translocación a X)
 SOX9 (duplicación)
 SOX3 (duplicación)
 SOX10 (duplicación)
 WT1 (síndrome de Denys-Drash)
 NR5A1 (la mutación Arg92Trp provoca un DSD ovotesticular)
 FOXL2 (insuficiencia ovárica asociada con blefarofimosis, ptosis y epicanto inverso; BPES)
 RSPO1
 WNT4
 Estructural/idiopática

HIPOVIRILIZACIÓN O REVERSIÓN SEXUAL EN HOMBRES XY

Defectos biosintéticos
 Hiperplasia suprarrenal lipoide [STAR]
 17 α -hidroxilasa/17,20 liasa [CYP17A1]
 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa [HSD3B2]
 17-cetosteroide reductasa [HSD17B3]
 5 α -reductasa [SRD5A2]
 Déficit de citocromo P-450 oxidorreductasa [POR]
 Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (1:20.000) [DHCR7]
 Insensibilidad a los andrógenos (1:20.000) [AR]: completa o parcial
 Insensibilidad a hormona luteinizante [LHR]
 Mutaciones en genes que afectan a la diferenciación gonadal
 SRY
 SOX9 (displasia campomélica)
 NR5A1 (factor esteroideogénico 1; asociado en ocasiones con hipoplasia suprarrenal)
 WT1 (síndromes WAGR y de Denys-Drash)
 Duplicaciones de NR0B1 (DAX1) o WNT4
 DHH (asociada con neuropatía periférica)
 ATRX (talasemia α ligada al cromosoma X y retraso mental)
 GATA4
 ZFPM2(FOG2)
 MAP3K1
 HHAT
 DMRT1
 Exposición a inhibidores de la 5 α -reductasa, otra interferencia endocrina

*Las frecuencias de las enfermedades relativamente comunes (al menos 1:20.000) se indican entre paréntesis. Cuando las mutaciones genéticas causales no han sido identificadas, el locus afectado se expone entre corchetes.

WAGR, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias o gonadoblastoma y retraso mental.

MICROPENE

Panhipopituitarismo (deficiencia combinada de hormonas hipofisarias) [PRO1, FGF8, PROKR2, WDR1]
 Displasia septoóptica [HESX1, FGFR1]
 Hipogonadismo hipogonadótropo aislado [GNRH1, GNRHR, KISS1, KISS1R, TAC3, TACR3]
 Otros síndromes, como el hipogonadismo hipogonadótropo
 Síndrome de Kallmann [KAL1, AXL, FEZF1, HS6TS1, NSMF, OLI4RD, PROK2, SEMA3A, SEMA7A]
 Síndrome de Prader-Willi [eliminación 15q11 del cromosoma paterno]
 Hipoplasia suprarrenal congénita [NR0B1 (DAX1)]
 Complejo CHARGE (colobomas, alteraciones cardíacas, atresia de coanas, retraso del crecimiento, alteraciones genitales, alteraciones auditivas o sordera) [CHD7]
 Síndrome de Dandy-Walker (hipoplasia del vermis cerebeloso y dilatación quística del cuarto ventrículo) [FGF17]
 Deficiencia de leptina y del receptor de leptina (obesidad grave) [LEP, LEPR]
 Deficiencia de proproteína convertasa 1/3 (obesidad y endocrinopatía debido a la alteración del procesamiento de prohormonas) PCSK1
 Deficiencias poliendocrinas y polineuropatía [DMXL2]
 Síndrome de Gordon-Holmes (ataxia cerebelosa y neurodegeneración de inicio en adultos) [RNF216, OTUD4, PNPLA6]
 Síndrome de Waardenburg (alteraciones pigmentarias del cabello, la piel y los ojos; hipoacusia neurosensorial congénita) [SOX10]
 Testículo evanescente (también puede causar genitales ambiguos)

OTROS SÍNDROMES QUE AFECTAN A LOS SISTEMAS REPRODUCTORES

Aneuploide cromosómica
 Síndrome de Turner (1:2.500): 45,X, mosaicismo 45,X/46,XX, 46,XXr, 46,XXq-
 Síndrome de Klinefelter (1:1.000): 47,XXY
 Disgenesia gonadal mixta (1:20.000): 45,X/46,XY, 45,X/47,XXY
 Otras: trisomía 13, trisomía 18, triploidia, 4p-, 13q-
 Síndrome de persistencia del conducto de Müller en hombres XY
 Tipo 1 [AMH]
 Tipo 2 [AMHR2]
 Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (atresia vaginal) (1:6.000)

de Müller entre las semanas 8 y 12 de la gestación. En su ausencia, se desarrollan los conductos de Müller y se forman los genitales internos femeninos (trompas de Falopio, útero, cuello uterino y tercio superior de la vagina).

El desarrollo de las estructuras derivadas de los conductos de Wolff (como el epidídimo, los conductos deferentes, los conductos eyaculadores y los túbulos seminíferos) requiere concentraciones locales elevadas de testosterona, secretada por las células de Leydig testiculares aproximadamente la semana 7 de la gestación. Si no existe testosterona, los conductos de Wolff involucionan. La concentración de testosterona circulante es insuficiente para el desarrollo de las estructuras derivadas del conducto de Wolff. Por tanto, en los casos en los que las gónadas se desarrollan de forma asimétrica (p. ej., trastornos del desarrollo sexual ovotesticulares o disgenesia gonadal mixta; v. más adelante), las estructuras derivadas del conducto de Wolff también tienen un desarrollo asimétrico. El desarrollo de las estructuras que se derivan de los conductos de Wolff precisa que el receptor de andrógenos esté intacto.

Desarrollo de los genitales externos

Las estructuras genitales externas también son bipotenciales al inicio de la gestación. Entre las mismas se encuentran el tubérculo genital, los pliegues genitales (que después serán los pliegues uretrolabiales) y la tumefacción genital (que después dará lugar a los pliegues labioscrotales) (v. fig. 220-2). La diferenciación en genitales masculinos se produce aproximadamente en las semanas 8-14 de gestación bajo la influencia de la dihidrotestosterona, que debe interactuar con un receptor de andrógenos intacto. El

tubérculo genital se transforma en el glande del pene; los pliegues genitales se fusionan para formar el cuerpo del pene y la uretra peniana, mientras que los pliegues labioscrotales (derivados de la tumefacción genital) se fusionan para formar el escroto. Sin andrógenos, estas estructuras darán lugar al clítoris, los labios menores y los labios mayores, respectivamente.

Esteroidogénesis suprarrenal y gonadal normal

Los defectos de la biosíntesis esteroidea en los testículos o en la corteza suprarrenal, o los defectos del metabolismo de los esteroides en la placenta o en los órganos diana producen numerosos tipos de ambigüedad genital (fig. 220-3 y e-fig. 220-1).

La biosíntesis esteroidea en los testículos y en las suprarrenales comienza con la entrada de colesterol en la mitocondria, un proceso muy regulado, controlado en gran parte por la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis (StAR). La concentración de StAR está controlada en la corteza suprarrenal por la corticotropina (ACTH) y en el testículo por la hCG durante el primer trimestre y por la LH en etapas posteriores del embarazo.

En el interior mitocondrial, la enzima colesterol desmolasa (CYP11A, una enzima del citocromo P-450) escinde la cadena lateral del colesterol entre los carbonos 20 y 22. El producto es la pregnenolona, que es transportada al retículo endoplásmico. Parte de la pregnenolona es convertida por la 17 α -hidroxilasa (CYP17) en 17-hidroxipregnenolona. Tanto la 17-hidroxipregnenolona como la pregnenolona restante son convertidas por acción de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD3B2) en 17-hidroxiprogesterona y progesterona, respectivamente. Las cadenas laterales de la 17-hidroxipregnenolona son

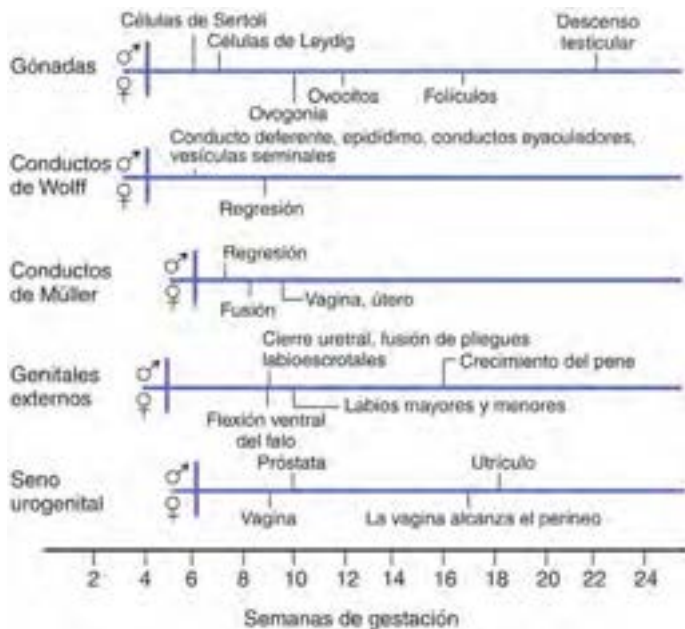


FIGURA 220-1. Cronología de la diferenciación sexual prenatal en los fetos masculinos y femeninos. (Modificado de Barthold JS, Gonzalez R. *Intersex states*. In: Gonzales ET, Bauer SB, eds. *Pediatric Urology Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.)

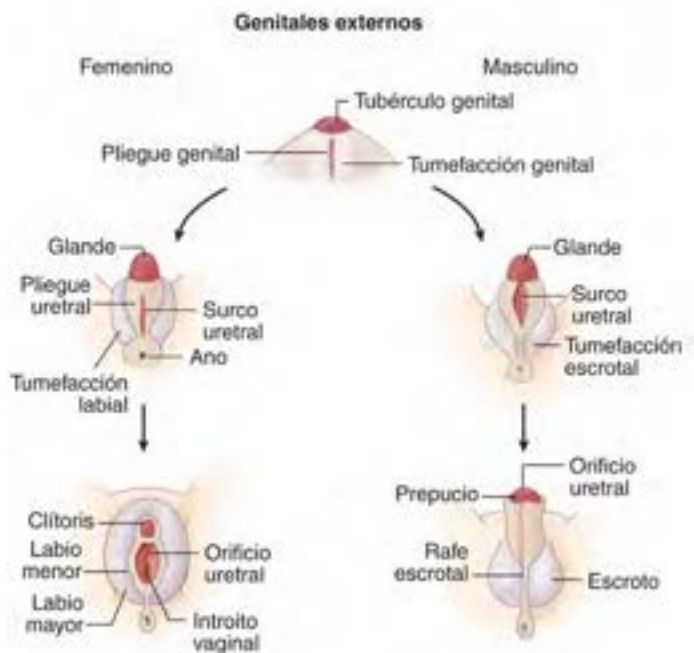
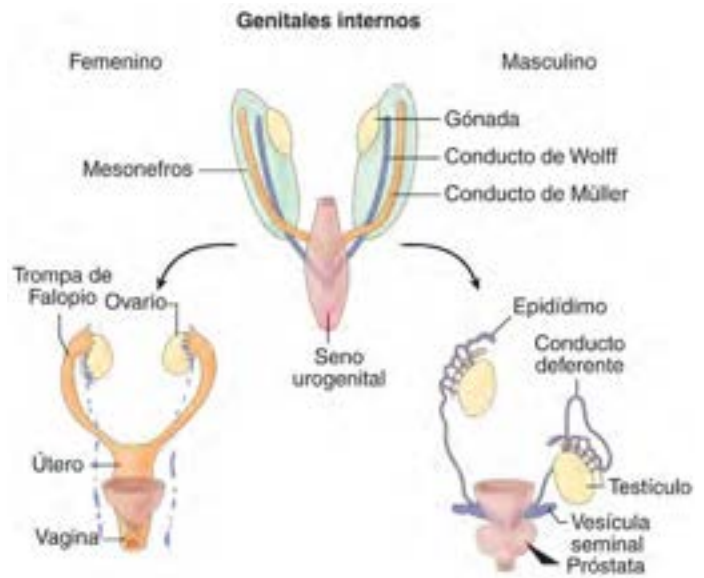


FIGURA 220-2. Diferenciación de los genitales internos y externos del feto humano. (Modificado de Griffen JE, Ojeda SR, eds. *Textbook of Endocrine Physiology*. New York: Oxford University Press; 1996.)

escindidas por la actividad 17,20-lias de la CYP17, dando lugar a deshidroepiandrosterona (DHEA). Esta también puede convertirse en androstenediona por la HSD3B2.

Todos los pasos descritos pueden tener lugar en la corteza suprarrenal, en las células de Leydig testiculares y (después de la pubertad) en las células tecaales de los folículos ováricos. Los pasos biosintéticos siguientes son específicos de las diferentes glándulas. En la corteza suprarrenal, la 17-hidroxiprogesterona se convierte por la 21-hidroxilasa (CYP21, también denominada CYP21A2, una P-450 microsómica) en 11-desoxicortisol, que a su vez se convierte en la mitocondria en cortisol por acción de la 11 β -hidroxilasa (CYP11B1). Además, la progesterona se convierte en desoxicorticosterona por acción de la CYP21, y después es transformada en aldosterona por medio de la aldosterona sintasa (CYP11B2).

En las células de Leydig testiculares, la androstenediona se convierte en testosterona por acción de la 17-cetosteroido reductasa (17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 [HSD17B3]). Esta misma reacción tiene lugar en las células tecaales del ovario, catalizada por la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (HSD17B1). En las células granulosa ováricas (después de la pubertad), la androstenediona y la testosterona se convierten por aromatasas (CYP19) en estrona y estradiol, respectivamente. En la piel de los genitales externos masculinos en desarrollo, la 5 α -reductasa (SRD5A2) convierte la testosterona en un andrógeno más potente, la dihidrotestosterona.

La placenta es un tejido que también sintetiza y metaboliza esteroides; posee una elevada actividad esteroide sulfatasa que convierte la DHEA sulfato originada en la glándula suprarrenal fetal de nuevo en DHEA, que después se transforma sucesivamente por acción de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (HSD3B1) y la aromataza (CYP19) en androstenediona y estrona, respectivamente, que a continuación se convierten en estradiol por la HSD17B1.

DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Defectos de la esteroidogénesis

BIOPATOLOGÍA

La ambigüedad genital en las mujeres genéticas suele deberse a la exposición a concentraciones excesivas de andrógenos. La hiperplasia suprarrenal congénita virilizante es la causa más frecuente de ambigüedad genital en lactantes de sexo femenino, y se presenta en 1 de cada 16.000 nacimientos.

Por el contrario, si el déficit grave de andrógenos está presente desde una etapa inicial de la gestación, dará lugar a genitales externos ambiguos o de aspecto femenino en los lactantes de sexo masculino. Por lo general, las estructuras de Müller, como el útero, el cuello uterino y la parte superior de la vagina, no se encuentran presentes porque los testículos son capaces de secretar sustancia inhibidora de Müller. Por tanto, los pacientes que sufren estos trastornos poseen una vagina corta que termina en un saco ciego.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

El defecto fundamental en los pacientes con cualquier forma de hiperplasia suprarrenal congénita es la síntesis inadecuada de cortisol (v. fig. 220-3 y e-fig. 220-1).⁵ La

síntesis ineficaz de cortisol estimula el hipotálamo y la hipófisis para que aumenten la síntesis de hormona liberadora de corticotropina y ACTH, respectivamente (cap. 210). Por consiguiente, las glándulas suprarrenales se vuelven hiperplásicas y los precursores esteroideos se acumulan antes del punto de bloqueo de la biosíntesis. En algunos trastornos estos precursores pueden llegar a convertirse en andrógenos.

Hiperplasia lipóide

La hiperplasia lipóide se debe a mutaciones del gen *STAR*. La mitocondria no importa el colesterol con eficacia, por lo que se acumula en las células. Se produce una drástica disminución en la biosíntesis esteroidea debido a la falta de sustrato, y la acumulación de lípidos destruye con rapidez las células que sintetizan esteroides, tanto en las glándulas suprarrenales como en los testículos. Por tanto, los hombres afectados nacen con fenotipo femenino porque no pueden sintetizar testosterona. Las mujeres afectadas pueden presentar una pubertad espontánea transitoria, porque las células de la granulosa del ovario humano no sintetizan hormonas esteroideas (y, por tanto, no acumulan colesterol) hasta la pubertad. Ambos sexos sufren insuficiencia suprarrenal y son incapaces de sintetizar cortisol o aldosterona.

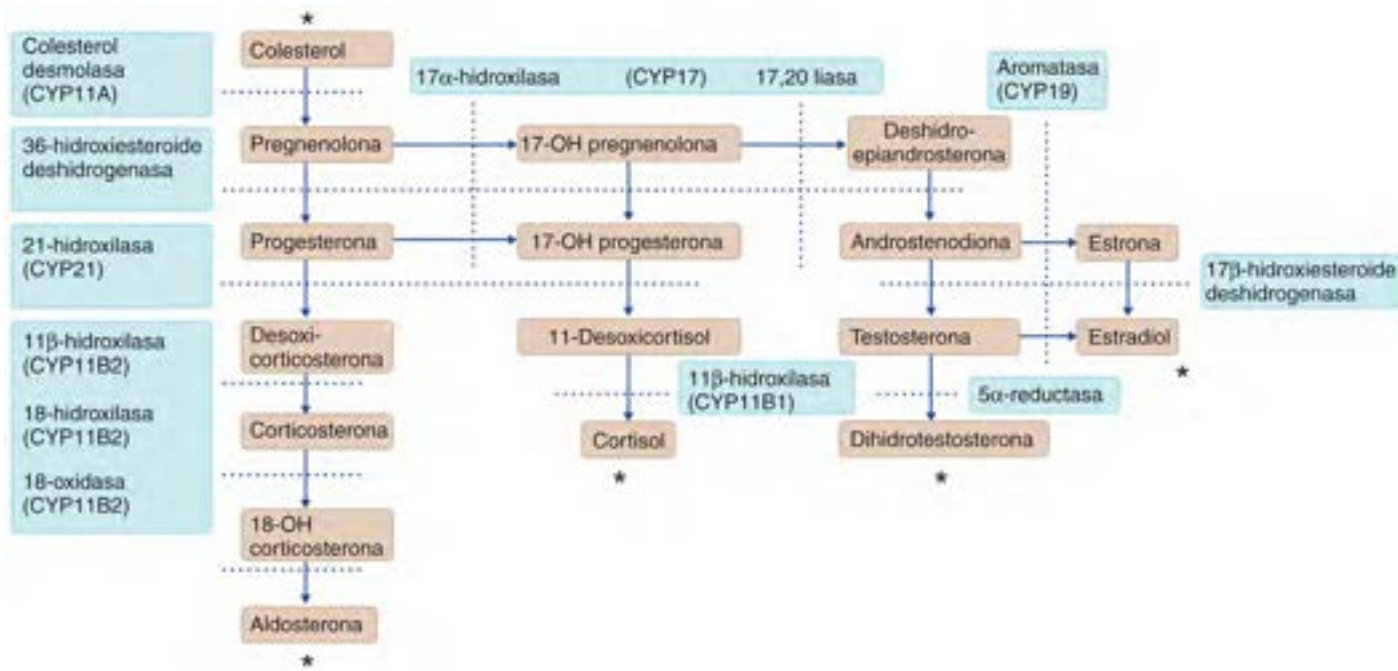


FIGURA 220-3. Esteroidogénesis. De izquierda a derecha se exponen las vías de la síntesis de progesterona y mineralocorticoides (aldosterona), glucocorticoides (cortisol), andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona) y estrógenos (estradiol). Las actividades enzimáticas que catalizan cada bioconversión aparecen en recuadros. Las actividades mediadas por subtipos específicos de citocromo P-450 se exponen entre paréntesis con el nombre sistemático de la enzima (CYP seguido por un número). Las actividades de la CYP11B2 y la CYP17 son múltiples. (Se puede consultar una versión ampliada de esta imagen, con las estructuras planares del colesterol y de los productos finales de cada vía en la e-figura 220-1.)

Déficit de 17 α -hidroxilasa/17,20 liasa

Las mutaciones graves del gen *CYP17* impiden la síntesis de todas las hormonas sexuales.⁶ Los hombres afectados poseen genitales externos de aspecto femenino, pero carecen de estructuras de Müller porque los testículos sintetizan la hormona antimülleriana. Las mujeres afectadas presentan rasgos sexuales infantiles si no se administra tratamiento hormonal sustitutivo. Las mutaciones más leves producen genitales ambiguos en los pacientes del sexo masculino. Aunque la síntesis de cortisol también se encuentra abolida, incluso los pacientes más gravemente afectados son capaces de sintetizar corticosterona, un glucocorticoide activo, así como aldosterona. Por tanto, no sufren insuficiencia suprarrenal. Por el contrario, secretan cantidades excesivas de desoxicorticosterona, que posee actividad mineralocorticoide, por lo que son propensos a sufrir hipertensión.

Aunque la mayor parte de las mutaciones de *CYP17* afectan tanto a la actividad hidroxilasa como liasa, algunas mutaciones poco frecuentes solo afectan a la actividad liasa. Además, las mutaciones en genes distintos de *CYP17* pueden tener el mismo fenotipo que la deficiencia de 17,20 liasa (es decir, una síntesis deficiente de andrógenos con una síntesis de cortisol normal). Incluyen una proteína de transferencia de electrones accesorios, el citocromo *b₅*, y mutaciones en los genes de las dos aldosterorreductasas, *AKR1C2* y *AKR1C4*. Estas isoenzimas *AKR1C* normalmente catalizan la actividad de la 3 α -hidroxisteroide deshidrogenasa, que permite la síntesis del potente andrógeno dihidrotestosterona, a través de una vía biosintética alternativa que no incluye la testosterona como producto intermedio.

Déficit de 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa

Las mutaciones graves del gen *HSD3B2* impiden la síntesis de aldosterona, cortisol, testosterona y estrógenos. Como la DHEA, un andrógeno débil, se sintetiza y se secreta en concentraciones elevadas, es posible que exista cierto grado de crecimiento fálico. Por tanto, los hombres afectados poseen ambigüedad genital grave, pero las mujeres afectadas pueden tener clitoromegalia. Ambos sexos sufren insuficiencia suprarrenal si no se administra tratamiento.

Como muchos niños con adrenarquia prematura (aparición precoz de vello púbico y axilar), así como muchas mujeres con síndrome de ovario poliquístico, presentan concentraciones elevadas de DHEA, hubo un tiempo en el que se consideraba que dichos pacientes podrían presentar una forma leve de déficit de *HSD3B2*. Sin embargo, las mutaciones de *HSD3B2* son muy infrecuentes o inexistentes en dichos pacientes, en los que, en cambio, existe un desequilibrio de las concentraciones relativas de actividad de *HSD3B2* y *CYP17* en la corteza suprarrenal.

Déficit de 21-hidroxilasa

Más del 90% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita están causados por déficit de 21-hidroxilasa, debido a mutaciones del gen *CYP21* (o *CYP21A2*).⁷

CYP21 y un pseudogén muy homólogo, *CYP21P* (o *CYP21A1P*), se localizan en el complejo mayor de histocompatibilidad del cromosoma 6p21.3, una región genómica caracterizada por su elevado índice de recombinación. Más del 90% de todas las mutaciones se deben a recombinaciones intergénicas entre *CYP21* y *CYP21P*. La mayoría representa transferencias de mutaciones nocivas de *CYP21P* a *CYP21*, mientras que el 20% son deleciones netas de *CYP21*, debidas a un entrecruzamiento meiótico desigual.

En los pacientes con déficit de 21-hidroxilasa, las suprarrenales producen un exceso de 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnenolona y progesterona, que se metabolizan en DHEA y androstenediona. Una vez secretadas, estas sustancias prosiguen su metabolismo para producir andrógenos activos (testosterona y dihidrotestosterona) y, en menor grado, estrógenos (estrona y estradiol).

La secreción suprarrenal de un exceso de precursores de andrógenos no afecta de modo significativo la diferenciación sexual masculina, pero el seno urogenital de las mujeres afectadas se encuentra en fase de tabicación cuando la glándula suprarrenal fetal comienza a producir el exceso de andrógenos, lo que impide la formación de conductos uretrales y vaginales separados. Los nuevos andrógenos de origen suprarrenal actúan sobre los receptores de andrógenos de la piel de los genitales e inducen el aumento de tamaño del clitoris, estimulan la fusión de los pliegues labiales y producen la migración rostral del orificio perineal vaginal/uretral. Sin embargo, las estructuras internas derivadas del conducto de Wolff, como la próstata y los conductos espermáticos, no suelen virilizarse, debido supuestamente a que el desarrollo de las estructuras derivadas del conducto de Wolff requiere unas concentraciones locales mucho más elevadas de testosterona que los genitales externos. Sin embargo, las mujeres con afectación grave en ocasiones pueden presentar cierto desarrollo de estructuras genitales internas típicamente masculinas.

Por tanto, las niñas con afectación grave suelen presentar genitales externos ambiguos o de aspecto masculino con hipospadias perineal y encordamiento, pero sin testículos palpables (fig. 220-4). La gravedad de la virilización a menudo se cuantifica mediante la escala de cinco grados de Prader (fig. 220-5). El grado de ambigüedad genital en pacientes del sexo femenino con hiperplasia suprarrenal congénita clásica se correlaciona con la gravedad de la alteración enzimática conferida por las mutaciones de cada paciente.

La mayoría (75%) de los pacientes no pueden sintetizar suficiente aldosterona para mantener el balance del sodio y se denominan *perdedores de sal*. Estos pacientes están predispuestos al desarrollo de deshidratación hiponatrémica episódica y potencialmente mortal. Los pacientes con una producción de aldosterona suficiente para evitar la pérdida de sal y que presenten signos de virilización prenatal y/o una producción muy elevada de sustratos hormonales de la 21-hidroxilasa (p. ej., 17-hidroxiprogesterona) se denominan *virilizadores simples*.

Déficit de 11 β -hidroxilasa

Los pacientes con déficit de 11 β -hidroxilasa sufren mutaciones del gen *CYP11B1*. Presentan concentraciones elevadas de desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol, así como de precursores precoces del cortisol, como la 17-hidroxiprogesterona. Estos pacientes secretan un exceso de andrógenos suprarrenales, con consecuencias similares a las observadas en el déficit de 21-hidroxilasa. Sin embargo, los pacientes con déficit de 11 β -hidroxilasa sintetizan aldosterona con normalidad y no presentan problemas de pérdida de sal. Por el contrario, pueden volverse hipertensos por las elevadas concentraciones de desoxicorticosterona y sus metabolitos.

DEFECTOS DE LA BIOSÍNTESIS DE ANDRÓGENOS

La hiperplasia lipóide, el déficit de 17-hidroxilasa/17,20 liasa y el déficit de HSD3B2 afectan a la biosíntesis tanto de corticoides como de hormonas sexuales. Por el contrario, existen dos déficits enzimáticos que afectan únicamente a la biosíntesis de andrógenos y cursan con fenotipos similares. Los hombres afectados nacen con genitales ambiguos, pero se virilizan durante la pubertad y a menudo optan por adoptar el género masculino en caso de haber sido criados como niñas. Carecen de estructuras de Müller debido a la secreción de hormona antimülleriana por los testículos.

Déficit de 17-cetosteróide reductasa (17-hidroxiesteroide deshidrogenasa 3)

Esta enfermedad se debe a mutaciones del gen *HSD17B3*.⁸ Aunque la síntesis de testosterona no es correcta, se sintetiza androstenodiona, un andrógeno activo. Como existen



FIGURA 220-4. Genitales externos virilizados en una lactante con hiperplasia suprarrenal congénita producida por déficit de 21-hidroxilasa. No existían gónadas en el escroto.

otras isoenzimas con actividad 17-cetosteróide reductasa en otros tejidos, siempre existe cierta síntesis de testosterona, en especial en la pubertad, cuando aumenta la concentración de androstenodiona circulante.

Déficit de 5 α -reductasa

Los pacientes con déficit de 5 α -reductasa debido a mutaciones del gen *SRD5A2* sintetizan cantidades completamente normales de testosterona, pero no pueden sintetizar cantidades adecuadas de dihidrotestosterona, el andrógeno natural más potente.⁹ Esta enzima no se expresa en concentraciones elevadas en los testículos (las concentraciones circulantes de dihidrotestosterona son relativamente bajas), pero sí se expresa en la piel de los genitales. Las estructuras internas derivadas del conducto de Wolff no precisan esta enzima y se encuentran intactas; el aumento de la concentración de testosterona en la pubertad induce un crecimiento fálico considerable sin que exista actividad de la 5 α -reductasa.

OTROS DEFECTOS DE LA ESTEROIDOGENIA

Déficit de aromatasa

Las mutaciones del gen *CYP19* producen déficit de aromatasa tanto en el feto como en la placenta. La placenta puede transformar normalmente la DHEA sulfato en androstenodiona y testosterona, pero no puede convertir estos andrógenos en estrona y estradiol. Estos andrógenos se acumulan en las circulaciones materna y fetal, y virilizan tanto a la madre como al feto afectado, si es de sexo femenino. El fenotipo de los lactantes del sexo masculino afectados es normal. La virilización de las niñas afectadas aumenta aún más en la pubertad si no reciben tratamiento. La falta de actividad de la aromatasa en los huesos da lugar a una talla alta en ambos sexos (porque los estrógenos son necesarios para cerrar los cartílagos de crecimiento) y más adelante a osteoporosis.

Déficit de citocromo P-450 oxidorreductasa

Este déficit es una forma del síndrome de Antley-Bixler, que se caracteriza por alteraciones esqueléticas y craneoestenosis, y la mayoría de los pacientes presentan, además, genitales ambiguos asociados con mutaciones del gen *POR*.¹⁰ El síndrome de Antley-Bixler sin alteraciones genitales se debe a mutaciones del gen receptor de FGF (*FGFR2*).

Como esta enfermedad afecta a la actividad de todos los subtipos de citocromo P-450 microsómicos, el déficit completo de la oxidorreductasa del citocromo P-450 (POR) es mortal, por lo que las mutaciones identificadas en el ser humano dan lugar a una POR con una actividad parcial. Las mutaciones del gen *POR* pueden producir alteraciones esqueléticas por su interferencia en la síntesis del colesterol. La ambigüedad genital se debe a diversos mecanismos. La disminución de la actividad de la 17 α -hidroxilasa/17,20 liasa (*CYP17*) afecta a la síntesis de andrógenos y produce hipovirilización en los pacientes del sexo masculino. Por el contrario, la disminución de la actividad de la 21-hidroxilasa (*CYP21*) puede virilizar a las pacientes de sexo femenino. Estos dos déficits también pueden producir insuficiencia suprarrenal. Por último, la disminución de la actividad de la aromatasa (*CYP19*) placentaria viriliza tanto a la madre como al feto (si este es femenino).

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Este trastorno relativamente frecuente (1 de cada 20.000 europeos del norte) del paso final de la biosíntesis del colesterol (conversión a partir de 7-deshidrocolesterol)

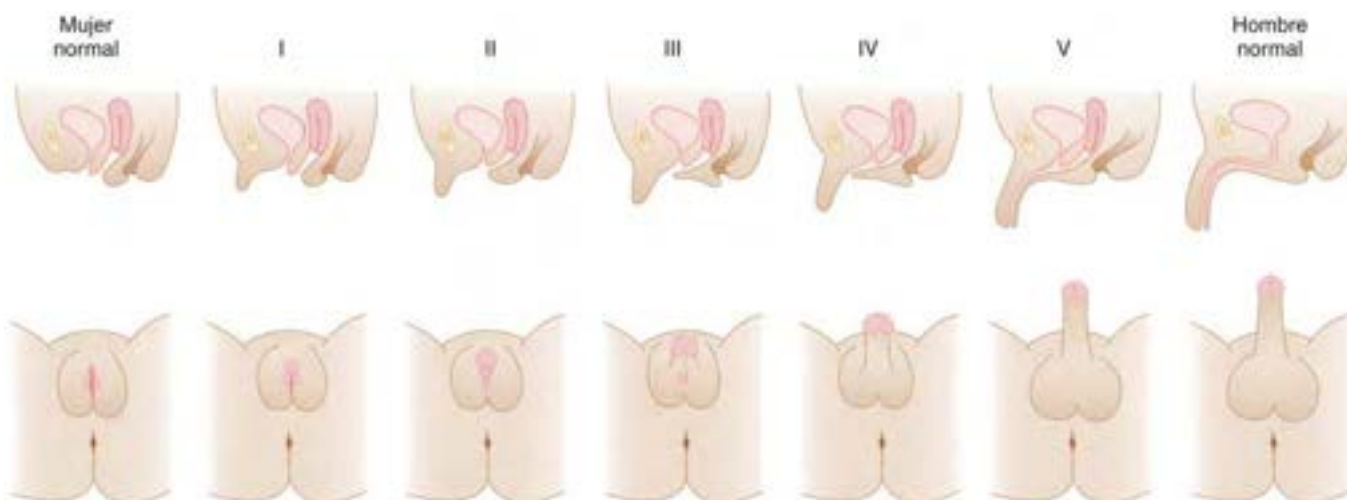


FIGURA 220-5. Diferenciación anómala del seno urogenital y de los genitales externos. Las representaciones esquemáticas de las anatomías masculina y femenina normales flanquean una serie de dibujos en los que se ilustran los diferentes grados de virilización o feminización, clasificados según la escala de Prader. El útero (*sombreado*) persiste en las pacientes virilizadas incluso cuando los genitales externos poseen un aspecto completamente masculino (grado V de Prader). (Modificado de Prader A. Der Genitalbefund beim Pseudohermaphroditismus femininus der kengenitalen adrenogenitalen Syndroms. *Helv Paediatr Acta*. 1954;9:231-248.)

está causado por mutaciones del gen *DHCR7* que codifica la 7-deshidrocolesterol reductasa. El síndrome se caracteriza por múltiples anomalías congénitas, como tamaño pequeño para la edad gestacional, talla baja, microcefalia, retraso mental, conducta agresiva, crisis comiciales, hipotonía, polidactilia, paladar hendido, defectos cardíacos, hipoplasia pulmonar y anomalías renales. Los hombres presentan genitales ambiguos. El grado de la afectación clínica es muy variable y depende del tipo de mutación. Los mecanismos patogénicos responsables de la ambigüedad genital pueden consistir en la provisión insuficiente de colesterol para la biosíntesis de hormonas esteroideas o los efectos tóxicos del precursor, 7-deshidrocolesterol, sobre las células esteroidogénicas.

ENFERMEDADES MATERNAS QUE AFECTAN AL FETO

LUTEOMA DEL EMBARAZO

Los luteomas son la causa más frecuente de virilización materna. A menudo son bilaterales. Aunque muchos se descubren casualmente durante una cesárea o una ligadura tubárica tras el parto, el 25% de las madres sufren virilización durante la última mitad del embarazo, y la mitad de las lactantes de sexo femenino nacidas de estas madres también muestran signos de virilización, sobre todo clitoromegalia y fusión labial. La regresión espontánea del luteoma comienza por lo general días después del parto.

EXPOSICIÓN A FÁRMACOS

Dependiendo del agente, la exposición materna a fármacos puede afectar a los fetos masculinos o femeninos. Los fetos de sexo femenino pueden virilizarse por andrógenos como la 19-nortestosterona o progestágenos administrados para evitar abortos espontáneos. La exposición materna a inhibidores de la 5 α -reductasa, como la finasterida, puede dar lugar a hipovirilización de los fetos de sexo masculino. El fluconazol, un fármaco antifúngico, puede inhibir numerosas enzimas del citocromo P-450 y puede producir un cuadro muy parecido al síndrome de Antley-Bixler.

El dietilestilbestrol, un estrógeno sintético, se utilizaba hace décadas para evitar abortos espontáneos (aunque en realidad era ineficaz para este fin). Los hombres expuestos a este fármaco durante la vida intrauterina nacían con hipoplasia testicular, criptorquidia, hipospadias y/o micropene. Las lactantes de sexo femenino nacían con anomalías uterinas, cervicales y vaginales, y presentaban un riesgo superior de sufrir adenocarcinoma vaginal de células claras. Si se tiene en cuenta que muchos casos de ambigüedad genital son idiopáticos, es probable que existan otras interferencias endocrinas en el ambiente todavía no identificadas.

SÍNDROMES DE INSENSIBILIDAD HORMONAL Y OTROS DÉFICITS HORMONALES

INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS

Los hombres suelen poseer una única copia del gen del receptor de andrógenos (RA) ligado al cromosoma X.¹¹ Por tanto, una única mutación puede inactivar por completo el receptor en los hombres y puede dar lugar a un cuadro de insensibilidad completa a andrógenos (denominado antiguamente *síndrome de feminización testicular*).¹² Esta es una de las formas más frecuentes de trastornos del desarrollo sexual 46,XY y se produce en alrededor de 1 de cada 20.000 nacimientos de hombres.

Los pacientes con la forma completa de insensibilidad a los andrógenos poseen genitales externos femeninos normales. A no ser que se sospeche por el conocimiento previo del cariotipo del lactante, el trastorno pocas veces se descubre antes de la pubertad, a menos que se palpen los testículos en la ingle o los labios en una exploración rutinaria. Como los testículos secretan hormona antimülleriana, las estructuras de Müller, incluidos el útero, las trompas de Falopio y el cuello uterino, se encuentran ausentes. Por tanto, la vagina suele ser poco profunda y termina en un saco ciego. Las estructuras derivadas del conducto de Wolff también se encuentran ausentes. Los testículos pueden localizarse en el abdomen o en los labios mayores y no presentan espermatogonia. Las concentraciones de hormona antimülleriana se encuentran elevadas durante el primer año y (si no se han extirpado los testículos) después de la pubertad. Las concentraciones de testosterona y LH se encuentran elevadas durante la lactancia y en la pubertad, debido a un defecto de la regulación por retroalimentación producido por la resistencia a los andrógenos en el hipotálamo.

En la pubertad, el vello púbico y axilar es escaso o ausente. La testosterona puede ser aromatizada a estradiol por la CYP19 en la grasa mamaria. Los receptores estrogénicos no se ven afectados en esta enfermedad. Por tanto, el desarrollo mamario es el de una mujer normal.

La insensibilidad parcial a los andrógenos (síndrome de Reifenstein) se caracteriza por un grado variable de ambigüedad genital, y aparición de virilización y desarrollo mamario al alcanzar la pubertad. La insensibilidad leve a los andrógenos también puede cursar con fenotipo masculino, con ginecomastia y esterilidad como únicas manifestaciones. Las mutaciones del receptor de los andrógenos no se detectan en muchos casos leves, que pueden deberse a defectos en otros factores de transcripción que afectan a las acciones del receptor.

AGENESIA DE LAS CÉLULAS DE LEYDIG

La agenesia de las células de Leydig es un síndrome autosómico recesivo infrecuente, producido por mutaciones del gen *LHGCR*, que codifica el receptor de LH. Sin la estimulación de la LH (o de la hCG al inicio de la gestación), las células de Leydig no se diferencian normalmente y no secretan testosterona. Por tanto, los hombres afectados nacen con genitales externos ambiguos o de aspecto femenino. Las estructuras derivadas del conducto de Müller se encuentran ausentes debido a que la secreción de hormona antimülleriana por las células de Sertoli no se afecta. Las concentraciones de LH se encuentran aumentadas durante la infancia y la pubertad, y responden normalmente a la hormona liberadora de gonadotropinas, mientras que la concentración de testosterona es baja y no responde a la estimulación por la hCG. Las afectadas poseen un fenotipo normal, pero pueden padecer oligomenorrea, debido a la disfunción ovárica primaria.

SÍNDROME DE PERSISTENCIA DEL CONDUCTO DE MÜLLER

El síndrome de persistencia del conducto de Müller (SPCM) es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente, debida a mutaciones de los genes de la hormona antimülleriana (SPCM de tipo I) o del receptor de hormona antimülleriana (gen *AMHR2*, SPCM de tipo II).¹³ Los dos tipos se distinguen clínicamente por las concentraciones bajas o ausentes de hormona antimülleriana en los pacientes con mutaciones de la hormona antimülleriana y por los niveles de hormona antimülleriana en el rango normal-alto en los pacientes con mutaciones del receptor de la hormona antimülleriana.

Los hombres afectados presentan una secreción normal de testosterona, por lo que sus genitales externos y las estructuras derivadas del conducto de Wolff son normales. Sin embargo, la falta de acción de la hormona antimülleriana impide la regresión de las estructuras de Müller, por lo que estos pacientes poseen útero y trompas de Falopio. Estas estructuras a menudo se encuentran muy cerca de los conductos deferentes. Las estructuras de Müller suelen ser arrastradas hacia el conducto inguinal por el descenso testicular. Sin embargo, estas estructuras a menudo impiden el descenso testicular al escroto, por lo que dan lugar a hernias inguinales bilaterales (con el útero en un lado) y criptorquidia bilateral, o en ocasiones unilateral. La enfermedad suele descubrirse durante el acto quirúrgico. La fertilidad de los pacientes afectados puede ser normal o alterada, con un riesgo mayor de sufrir neoplasias malignas en los testículos no descendidos de localización abdominal.

HIPOGONADISMO HIPOGONADÓTROPO

Los defectos más leves o de aparición más tardía de la biosíntesis de los andrógenos (tras la semana 13 o 14) pueden permitir la fusión completa de los pliegues labioescrotales y la posición normal del conducto externo de la uretra, pero el crecimiento subsiguiente del pene es menor y dichos pacientes presentan un micropene. La causa más frecuente es la falta de secreción de gonadotropinas (específicamente, de LH); incluso cuando no existe LH, el desarrollo masculino inicial es normal porque la secreción de testosterona está controlada sobre todo por la hCG durante el primer trimestre.

Puede haber una secreción defectuosa de LH y tirotrópina cuando las neuronas que secretan normalmente la hormona liberadora de gonadotropinas no migran al hipotálamo. A menudo, esta enfermedad, denominada *síndrome de Kallmann*,¹⁴ se hereda ligada al cromosoma X y se debe a mutaciones en el gen *KAL1*, pero muchos otros genes han sido implicados (v. tabla 220-1). A menudo se asocia con anosmia. Otras enfermedades que afectan al desarrollo hipotalámico y producen hipogonadismo hipogonadótropo son el *síndrome de Prader-Willi*, que se debe a deleciones paternas, los defectos de la metilación y la disomía uniparental materna de locus con impronta situados en el cromosoma 15q12.¹⁵ El aspecto de los niños que sufren este síndrome es característico, con una disminución del diámetro bitemporal, ojos almendrados con hendidura antimongoloide y manos y pies pequeños. Suelen presentar una hipotonía intensa durante la lactancia y después sufren un retraso moderado del desarrollo y crecimiento somático lento. La obesidad hipotalámica se desarrolla durante la infancia. Los pacientes con hipoplasia suprarrenal congénita debida a mutaciones del factor de transcripción *DAX1* también presentan defectos del desarrollo del hipotálamo ventromedial, con el consiguiente hipogonadismo hipogonadótropo, asociado con insuficiencia suprarrenal que cursa por lo general con deficiencia de aldosterona y pérdida de sal. El factor esteroideogénico 1 (SF-1), codificado por el gen *NRS1A1*, es un receptor nuclear huérfano que resulta clave para el desarrollo y la función de las glándulas suprarrenales, las gónadas, las gonadotropas hipofisarias, el núcleo ventromedial del hipotálamo y la diferenciación sexual masculina. Las mutaciones nulas heterocigotas o más leves homocigotas se han descrito principalmente en los individuos 46,XY infravirilizados y en mujeres 46,XX con una insuficiencia ovárica prematura. Solo una minoría tienen insuficiencia suprarrenal.

El hipogonadismo hipogonadótropo suele deberse al desarrollo insuficiente de toda la adenohipófisis, o de ciertas poblaciones celulares.¹⁶ Las alteraciones hipofisarias pueden asociarse con otros defectos de la línea media, como la hipoplasia de los nervios ópticos y del *septum pellucidum*, una enfermedad denominada *displasia septoóptica*. Puede haber déficits asociados de hormonas hipofisarias, como de hormona de crecimiento, ACTH y tirotrópina. Estas deficiencias pueden presentarse en el período neonatal como hipoglucemia o hipotiroidismo, que se detecta mediante los

programas de cribado neonatal. La disfunción del nervio óptico es difícil de detectar en las exploraciones rutinarias del período neonatal, pero produce un nistagmo errático característico unos meses después.

Aunque el panhipopituitarismo suele ser esporádico, se han documentado mutaciones en los factores de transcripción que controlan el desarrollo hipofisario (cap. 211), en especial PROP1, y la displasia septo-óptica se ha asociado con mutaciones del gen *HESX*. En raras ocasiones, las mutaciones del gen que codifica la subunidad β de la LH pueden producir un fenotipo similar al hipogonadismo hipogonadotrópico.

OTRAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

ANEUPLOIDÍA DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Síndrome de Turner

Las pacientes con síndrome de Turner poseen genitales externos femeninos, útero y trompas de Falopio normales, pero tienen ovarios disgénicos en cintilla.^{17,18} La mayoría de los fetos con síndrome de Turner sufren abortos espontáneos, pero la incidencia en recién nacidos vivos es de alrededor de 1 de cada 2.500. El cariotipo clásico es 45,X, pero muchas pacientes conservan un segundo cromosoma X anómalo o incluso un fragmento de un cromosoma Y sin gen *SRY*. Otras pacientes son mosaicos con células 46,XX y 45,X y pueden presentar fenotipos relativamente leves.

Las pacientes no tratadas tienen talla baja. Muchas presentan características dismórficas típicas, como linfedema cervical al nacer, cuello membranoso, implantación baja del pelo a nivel posterior, codo valgo, tórax en escudo con pezones muy separados, implantación baja de las orejas y micrognatia. Las pacientes suelen tener amenorrea primaria y son estériles, pero en ocasiones pueden presentar menarquia seguida de insuficiencia ovárica prematura. El tratamiento con estrógenos puede mejorar considerablemente la densidad ósea, pero no está claro si reduce las fracturas o mejora el desenlace clínico a largo plazo.^{19,20}

Síndrome de Klinefelter

Los hombres que sufren esta enfermedad poseen un desarrollo normal del pene y el escroto, pero los testículos son pequeños y duros. Los pacientes suelen ser altos. La ginecomastia es frecuente en los adolescentes. Más de la mitad de los adultos afectados presentan signos de déficit de testosterona y la mayoría sufren azoospermia. El cariotipo típico es 47,XXY. Las alteraciones hormonales consisten en la presencia de concentraciones séricas elevadas de gonadotropinas y reducidas de testosterona. El síndrome de Klinefelter es una enfermedad frecuente que afecta a 1 de cada 500-1.000 hombres.²¹

Disgenesia gonadal mixta

La disgenesia gonadal mixta es una causa común de ambigüedad sexual. Se presenta en alrededor de 1/20.000 nacimientos.²² El cariotipo suele ser un mosaico 45,X/46,XY. Las características anatomopatológicas gonadales pueden variar desde unas cintillas fibrosas indistinguibles del síndrome de Turner a un desarrollo testicular y un fenotipo masculino normales. Los pacientes suelen tener un testículo en un lado y una cintilla fibrosa en el otro. Algunos pacientes pueden presentar un fenotipo parecido al del síndrome de Turner. En el lado de la gónada en cintilla suele existir una trompa de Falopio. La función de la célula de Leydig, evaluada por la respuesta de la testosterona a la hCG, y la función de la célula de Sertoli, evaluada por las concentraciones séricas de hormona antimülleriana, varían de escasas a normales.

SÍNDROME DEL HOMBRE XX

Los hombres con cariotipo 46,XX poseen genitales masculinos internos y externos normales; sin embargo, se parecen a los pacientes con síndrome de Klinefelter por presentar testículos pequeños, azoospermia e infertilidad. En el 75-90% de los casos esporádicos, se detectan translocaciones del gen *SRY* al cromosoma X; este defecto puede producirse porque el gen se localiza muy cerca de la región pseudoautosómica, en la que los brazos cortos de los cromosomas X e Y son homólogos, por lo que es posible la recombinación meiótica. La duplicación del factor de transcripción *SOX9* puede ser responsable de algunos casos familiares de reversión sexual XX.

SÍNDROMES DE MUJERES XY

Las pacientes con disgenesia gonadal XY pura (síndrome de Swyer) poseen un fenotipo femenino normal, con útero y trompas de Falopio, pero poseen gónadas en cintilla. Estas pacientes no presentan las malformaciones del síndrome de Turner y poseen una estatura normal. Se han identificado mutaciones del gen *SRY* en el 15% de los casos. A diferencia de las pacientes 45,X con síndrome de Turner, estas pacientes presentan un riesgo mayor de sufrir gonadoblastomas.

Pueden observarse fenotipos similares como consecuencia de la duplicación de la región del cromosoma X que contiene el gen *DAX1*, de la duplicación del gen *WNT4* o por haploinsuficiencia del factor de transcripción *SF1* (v. anteriormente). La reversión sexual XY también puede deberse a mutaciones del factor de transcripción *SOX9*, asociado con la displasia campomélica (una forma de enanismo). Las mutaciones del gen *DHH* producen disgenesia gonadal XY, asociada con neuropatía periférica.

Algunos pacientes 46,XY con ausencia gonadal presentan grados variables de ambigüedad sexual y carecen de estructuras derivadas del conducto de Müller. La implicación

de que una parte de tejido testicular era funcional hasta al menos la semana 10 de la gestación y regresó posteriormente dio lugar al denominado *síndrome de regresión testicular fetal*. La regresión testicular puede producirse al final del embarazo o incluso en el período posnatal. Estos hombres con virilización completa presentan anorquidia aislada.

ATRESIA VAGINAL

El término *síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser* alude a una aplasia del útero y la parte superior de la vagina, que aparece aproximadamente en 1 de cada 5.000 mujeres. En un tercio de estos casos se asocia a otras alteraciones, como la aplasia renal unilateral y la displasia de los somitas cervicotorácicos (asociación MURCS). Se desconoce la base genética de la mayor parte de los casos. Un pequeño número de pacientes afectadas presentan mutaciones heterocigotas de *WNT4*; estas pacientes suelen tener signos clínicos y bioquímicos derivados de un exceso de andrógenos.

TRASTORNO DEL DESARROLLO SEXUAL OVOTESTICULAR (HERMAFRODITISMO VERDADERO)

El trastorno del desarrollo sexual ovotesticular (hermafroditismo verdadero) es una enfermedad infrecuente y por lo general esporádica, que se define como la coexistencia de túbulos seminíferos y folículos ováricos. La mayoría de los pacientes poseen un ovariotestis en un lado, con un ovario o un testículo en el lado opuesto; una gónada en el escroto suele ser un testículo, pero puede ser un ovariotestis.

Los genitales suelen ser ambiguos, pero pueden poseer un aspecto completamente masculino o femenino. La anatomía del aparato reproductor interno depende de la naturaleza de las gónadas, en especial de la secreción de hormona antimülleriana. El 90% de los pacientes poseen útero o un cuerno uterino. La respuesta de la testosterona a la hCG es variable, y las concentraciones de hormona antimülleriana suelen ser bajas. La mayoría de los pacientes presentan desarrollo mamario, ovulación e incluso menstruación al alcanzar la pubertad; los embarazos y los partos son posibles en los casos en los que se pueda realizar una extirpación selectiva del tejido testicular. A menos que los padres hayan optado por un sexo determinado para su hijo, la asignación masculina debe reservarse para los pacientes sin útero y con testículos descendidos, ya que el tejido testicular suele ser disgénico y propenso a la transformación maligna. El cariotipo de la mayoría de los pacientes con trastorno del desarrollo sexual ovotesticular es 46,XX. A pesar de la presencia de tejido testicular, estos pacientes suelen carecer del gen *SRY*. Algunos pacientes en diferentes grupos étnicos y nacionales son portadores de una mutación específica en *NRSA1*, Arg92Trp.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL: IDENTIDAD Y ROL DE GÉNERO

La influencia sobre la personalidad de la exposición prenatal a los esteroides sexuales es un tema controvertido.²³ A la hora de considerar este tema, se debe diferenciar el rol de género, la orientación sexual y la identidad de género.

Rol de género

El rol de género hace referencia a las conductas estereotipadas en cada género, como la elección del tipo de juguete en los niños pequeños. Por ejemplo, los padres de niñas pequeñas con hiperplasia suprarrenal congénita a menudo comentan que sus hijas prefieren jugar con camiones en vez de con muñecas y que suelen ser poco femeninas en etapas posteriores de la infancia. Es frecuente que muestren poco interés en la conducta materna, comenzando con la poca frecuencia con la que juegan con muñecas y extendiéndose a la falta de interés por criar hijos en las etapas posteriores de la infancia y en la edad adulta.²⁴

Orientación sexual

La orientación sexual se refiere a la tendencia homosexual o heterosexual. En muchos estudios, se ha observado que una minoría significativa de mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita presentan una conducta homosexual o bisexual activa, o una mayor tendencia a tener fantasías homoeróticas. Estas características son más frecuentes en las mujeres con la forma de déficit de 21-hidroxilasa con pérdida de sal, lo que sugiere que es consecuencia de la exposición prenatal del cerebro a los andrógenos. Sin embargo, la inmensa mayoría de los homosexuales masculinos y femeninos no presentan ninguna alteración endocrinológica identificable.

Identidad de género

La identidad de género se refiere a la autoidentificación como hombre o como mujer. Se han descrito casos de autorre asignación de género masculino en caso de pacientes hombres con traumatismos penianos o extrofia vesical que fueron criados como niñas. Esto también puede ocurrir en pacientes con trastorno del desarrollo sexual 46,XY que fueron criados como niñas, en especial en los casos de déficit de 5 α -reductasa o 17-cetosteroido reductasa, en los que el cerebro fetal pudo haber estado expuesto a concentraciones circulantes elevadas de andrógenos. La autorre asignación al género masculino es poco frecuente en las mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita. Cuando se produce, puede deberse a retrasos en la asignación de género, a cirugía genital o a la supresión inadecuada de los andrógenos suprarrenales con el tratamiento con glucocorticoides.

Los individuos transexuales no suelen tener alteraciones hormonales identificables; los mecanismos no hormonales que regulan la identidad sexual se comprenden poco. Los trastornos de la identidad sexual son mucho más probables en los gemelos idénticos que en los dicigotos, lo que sugiere un alto grado de heredabilidad. Los estudios neuroanatómicos indican que el núcleo del techo de la estría terminal es más grande en los hombres y en los hombres transexuales (transexuales de mujer a hombre) y más pequeño en las mujeres y las mujeres transexuales (transexuales de hombre a mujer). La resonancia magnética ha identificado hallazgos parecidos en otras regiones del cerebro con dimorfismo sexual. Por eso se podrían considerar los trastornos de la identidad sexual como una forma limitada al cerebro de trastorno del desarrollo sexual.

DIAGNÓSTICO

El tratamiento de los niños que nacen con genitales ambiguos plantea un reto difícil al personal médico.²⁵ Hay que abstenerse de asignar el sexo hasta contar con toda la información diagnóstica. Por lo general, los resultados de las pruebas pueden tardar 24-48 h, momento en el que se puede informar a los progenitores acerca del sexo cromosómico y gonadal de su hijo, así como de la anatomía de las estructuras sexuales internas.

Además, el médico debe tener en cuenta que los trastornos del desarrollo sexual pueden asociarse con anomalías anatómicas o bioquímicas potencialmente mortales. En especial, la forma de hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida de sal debida al déficit de esteroide 21-hidroxilasa, que es la causa más común de genitales externos con masculinización grave en niñas, puede causar hiponatremia, hiperpotasemia, hipovolemia y shock. Por el contrario, los pacientes hombres con genitales ambiguos pueden sufrir una hiperplasia suprarrenal lipóide o una forma de déficit de 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD3B2) con pérdida de sal. Los hombres con micropene pueden tener panhipopituitarismo, en este caso presentan un riesgo de sufrir hipoglucemia e hiponatremia intensa debido a la concentración baja de cortisol (secundario a los niveles bajos de ACTH) y de hormona de crecimiento, o pueden padecer hipoplasia suprarrenal congénita, en tal caso pueden presentar insuficiencia suprarrenal. Por último, los pacientes con genitales ambiguos poseen un riesgo mayor de sufrir anomalías renales o pueden presentar síndromes cromosómicos con otras anomalías asociadas.

Anamnesis

La anamnesis gestacional debe centrarse en la posible exposición a fármacos que pueden interferir en la diferenciación sexual normal. En el caso de una lactante con genitales virilizados, se deben tener en cuenta los fármacos progestacionales, mientras que en un hombre con masculinización incompleta de sus genitales debe pensarse en una posible exposición de su madre a un inhibidor de la 5α -reductasa utilizado por su marido, como los tratamientos para combatir la alopecia androgénica masculina o la hipertrofia prostática. Debe determinarse si se ha practicado una amniocentesis y un cariotipo. Si en los antecedentes familiares existen casos similares de ambigüedad genital o de muerte súbita, debe sospecharse una forma no diagnosticada de hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida de sal o hipoplasia suprarrenal congénita.

Exploración física

La exploración física debe documentar el tamaño del falo (clitoris o pene), el grado de encordamiento (curvatura ventral del falo) y el grado de fusión de los pliegues labioescrotales. El orificio externo de la uretra debe identificarse y se deben palpar cuidadosamente las gónadas en el conducto inguinal, los labios o el escroto. Ante un caso de criptorquidia bilateral, incluso si se trata de un hallazgo aislado en un paciente con fenotipo masculino, siempre debe realizarse un estudio para descartar un posible trastorno del desarrollo sexual.

Pruebas bioquímicas de la mujer virilizada

Como mínimo, las pruebas diagnósticas deben incluir la determinación de la concentración sérica basal de 17-hidroxiprogesterona, androstenodiona y testosterona. Lo ideal es obtener un perfil completo de hormonas corticosuprarrenales antes y 1 h después de la estimulación de la corteza suprarrenal con 125-250 μ g de cosintropina (ACTH₁₋₂₄). Estos análisis deben posponerse hasta pasadas las primeras 24 h de vida. Estas pruebas identificarán defectos potenciales de la esteroidogénesis suprarrenal (es decir, hiperplasia suprarrenal congénita); el déficit de 21-hidroxilasa se identifica por la elevación de la 17-hidroxiprogesterona, mientras que el déficit de 11β -hidroxilasa se acompaña de elevaciones de 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona.

Pruebas bioquímicas del hombre hipovirilizado

En los pacientes con trastornos del desarrollo sexual 46,XY es necesario explorar la función gonadal y suprarrenal, así como el metabolismo extragonadal de los andrógenos. Con respecto a los defectos suprarrenales, la 11-desoxicorticosterona y la proporción pregnenolona/17-hidroxipregnenolona se encuentran elevados en el déficit de 17α -hidroxilasa; la 17-hidroxipregnenolona y la DHEA se encuentran elevadas en el déficit de HSD3B2, y las concentraciones de todos los esteroides se encuentran reducidas en la hiperplasia lipóide.

La mejor forma de evaluar los defectos de la esteroidogénesis gonadal es tras la estimulación con hCG (1.500 UI por vía i.m. los días 1, 3 y 5; extrayendo la sangre el día 6). Sin

embargo, los déficits de 17-hidroxilasa y de HSD3B2 afectan tanto a las gónadas como a la corteza suprarrenal, por lo que a menudo se diagnostican mediante la prueba de estimulación con cosintropina. La disminución de las concentraciones de todos los precursores de los andrógenos apunta a hiperplasia lipóide, déficit de 17α -hidroxilasa/17,20 liasa o un defecto generalizado de la función testicular, como el síndrome del testículo evanescente (síndrome de regresión testicular) o la insensibilidad a las gonadotropinas. La presencia de una proporción androstenodiona/testosterona elevada es indicativa del déficit de 17-cetosteróide reductasa (HSD17B3), y el aumento de la proporción testosterona/dihidrotestosterona es diagnóstico del déficit de 5α -reductasa. El diagnóstico de síndrome de insensibilidad a los andrógenos se sospecha cuando un paciente 46,XY posee genitales externos ambiguos o de aspecto femenino a pesar de tener concentraciones circulantes de testosterona y dihidrotestosterona normales o elevadas.

Biopsias gonadales

En los pacientes con disgenesia gonadal mixta, trastornos del desarrollo sexual ovotesticular o diagnósticos confusos deben realizarse biopsias gonadales bilaterales, pues la histología de las dos gónadas suele diferir. Las gónadas disgénicas poseen un gran potencial de sufrir transformación maligna, por lo que a menudo deben extirparse en la infancia.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento médico inicial

Los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita debida a déficit de 21-hidroxilasa o de HSD3B2, o los que presentan hiperplasia lipóide o hiperplasia suprarrenal congénita precisan tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides, por lo general con hidrocortisona (15-20 mg/m²/día en dosis repartidas) y fludrocortisona (por lo general, 0,1 mg/día, pero en los recién nacidos con crisis de pérdida de sal deben administrarse hasta 0,4 mg/día). Los recién nacidos con pérdida de sal grave pueden requerir suplementos de cloruro sódico (≤ 8 mEq/kg/día). La biosíntesis de aldosterona es normal en los pacientes con déficits de 11β -hidroxilasa o 17α -hidroxilasa, por lo que solo precisan tratamiento con glucocorticoides. Los pacientes con panhipopituitarismo suelen requerir tratamiento con hidrocortisona, tiroxina y hormona de crecimiento.

Todos los lactantes hombres con genitales ambiguos o micropene que hayan sido criados como niños deben recibir durante 3-4 meses inyecciones de testosterona de liberación retardada (25 mg) con el fin de intentar aumentar el tamaño del pene durante la infancia. Este tratamiento puede mejorar la aceptación social de sus genitales en etapas posteriores de la infancia y en la adolescencia y/o puede facilitar la cirugía reconstructiva. Cuando se sospeche insensibilidad parcial a los andrógenos, este tratamiento también documentará hasta qué grado responde el paciente a los andrógenos, lo que puede proporcionar información útil acerca de si se debe criar al niño como un hombre. En estas circunstancias pueden utilizarse dosis más elevadas de testosterona (75 mg cada 4 semanas).

Consideraciones relacionadas con la asignación de sexo

En los centros médicos grandes, el diagnóstico debe revisarlo rápidamente un equipo multidisciplinario compuesto por un neonatólogo, un endocrinólogo pediátrico, un urólogo y preferiblemente un trabajador social con experiencia y/o un psiquiatra o psicólogo infantil, para recomendar a la familia con qué sexo deben criar a su hijo y aconsejar los tratamientos médicos y/o quirúrgicos posibles. Estas recomendaciones deben basarse tanto en el conocimiento actual del desarrollo psicosexual de los trastornos del desarrollo sexual como en la posibilidad de tratamiento quirúrgico (v. más adelante).

Por lo general, la asignación de sexo recomendada se basa en el sexo genético/gonadal, aunque solo sea con el fin de conservar la posibilidad de mantener la función reproductiva. Esto es fundamental en lactantes de sexo femenino con hiperplasia suprarrenal congénita que poseen estructuras genitales internas normales y posibilidades de tener descendencia. Una excepción a lo expuesto es el caso de los lactantes con un sexo genético femenino, pero que presentan genitales de aspecto completamente masculino, en especial si han sido criados como niños durante un período superior a unos pocos meses. Estos niños deben ser sometidos a una castración en la pubertad para evitar que sufran feminización.

Por el contrario, los lactantes de sexo genético masculino que presenten genitales externos completamente femeninos (debido por lo general al síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos, aunque también puede observarse en los defectos graves de la biosíntesis de testosterona) deben ser criados como niñas, por la baja probabilidad de poder reconstruir los genitales masculinos. Sin embargo, los lactantes del sexo masculino con déficit de 17-cetosteróide reductasa o de 5α -reductasa deben ser criados por lo general como niños, porque poseen concentraciones normales de androstenodiona o testosterona, respectivamente, y a menudo se virilizan de manera significativa durante la pubertad. De hecho, muchos de estos pacientes eligen el sexo masculino ellos mismos cuando conocen el diagnóstico. Las mismas consideraciones pueden aplicarse a los pacientes hombres con biosíntesis de testosterona normal que sufren traumatismos penianos o anomalías anatómicas, como extrofia vesical.

Además, las recomendaciones sobre la asignación de sexo se ven influidas en cierta medida por factores culturales específicos. En las culturas que valoran más a los niños que a las niñas, los padres pueden resistirse con firmeza a criar a

un lactante de sexo femenino con genitales ambiguos como una niña, y muchas niñas con genitales externos muy virilizados serán criadas como niños.

Tratamiento quirúrgico Cirugía de los genitales ambiguos

La decisión acerca de si las anomalías genitales se deben tratar con cirugía, así como cuándo y cómo hacerlo, es un tema de continuo debate.^{26,27} Algunos pacientes adultos con trastornos del desarrollo sexual se encuentran insatisfechos con su asignación de género o con el resultado quirúrgico. Algunos médicos aconsejan retrasar la cirugía genital hasta que el paciente sea capaz de proporcionar el consentimiento informado, manteniendo de este modo todas las opciones abiertas para que el paciente decida si prefiere tener una vida sexual con genitales anómalos, aunque con una sensibilidad no modificada por la cirugía o si el paciente opta por cambiar de género. La decisión de retrasar o descartar la cirugía no debe equivaler a criar al hijo con un género indeterminado, un concepto que se encuentra alejado del pensamiento general. La opción de posponer la cirugía siempre debe presentarse como parte del proceso del consentimiento informado.

Los mayores cambios en la práctica que han tenido lugar en las últimas décadas han incumbido probablemente a los lactantes del sexo masculino con genitales externos ambiguos (pero no completamente femeninos). En la actualidad, los médicos son cada vez menos propensos a recomendar criar a estos niños como niñas, porque es un hecho conocido que muchos de estos pacientes eligen ellos mismos el género masculino al llegar a la pubertad. Por tanto, los genitales ambiguos de dichos pacientes raramente deben ser «corregidos» para crear genitales femeninos. Por el contrario, las técnicas quirúrgicas para la corrección del hipospadias han avanzado de modo considerable y la reconstrucción de los genitales masculinos se practica más a menudo, en especial si el lactante responde al tratamiento con testosterona con un crecimiento peniano considerable.

La cirugía de los lactantes de sexo femenino con genitales ambiguos debe englobar la clitoromegalia, la ausencia de introito vaginal, así como la presencia del seno urogenital. En muchas lactantes, el clítoris puede encontrarse aumentado de tamaño de forma fisiológica. En las niñas con hiperplasia suprarrenal congénita y clitoromegalia, puede evitarse que el clítoris siga creciendo mediante la supresión adecuada de los andrógenos suprarrenales mediante tratamiento con glucocorticoides, y se volverá menos prominente a medida que la paciente crece. Por ello, el tratamiento quirúrgico no es el más indicado para tratar la clitoromegalia leve o moderada. Cuando se opte por un tratamiento quirúrgico, la clitoroplastia debe realizarse teniendo en cuenta el papel clave de la sensibilidad del clítoris en la respuesta sexual femenina. Esta cirugía deben realizarla solo cirujanos con experiencia, prestando una atención meticulosa a la conservación de la inervación del clítoris.

No existe un consenso acerca de cuál es la mejor edad para realizar la vaginoplastia. Aunque muchos cirujanos aconsejan realizar una primera cirugía en la infancia, es difícil mantener un introito funcionalmente adecuado en ausencia de exposición a estrógenos y dilatación mecánica (con dilatadores o por medio de relaciones sexuales), y muchas pacientes requieren reintervenciones en la vida adulta. Por el contrario, muchas mujeres con atresia de la parte superior de la vagina (debida a una insensibilidad completa a los andrógenos o a un síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hausser) pueden emplear dilatadores para alargar la vagina sin necesidad de cirugía.

Existen pocos estudios longitudinales a gran escala que comparen los resultados de las pacientes sometidas a cirugía genital precoz frente a las pacientes no operadas o las intervenidas en la adolescencia. Según las encuestas realizadas entre las mujeres sexualmente activas con hiperplasia suprarrenal congénita sometidas a cirugía genital, la mayoría disfrutaban de relaciones sexuales satisfactorias. La mejora de los tratamientos médicos y quirúrgicos en los últimos años ha permitido que cada vez más mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita se queden embarazadas de forma espontánea, consigan embarazos a término y den a luz.

La corrección del hipospadias suele comenzar en el primer año de vida, tras iniciar el tratamiento con testosterona (en caso de que sea necesario aumentar el tamaño del pene). En función del grado de hipospadias, puede ser necesaria más de una intervención quirúrgica.

Extirpación de los testículos intraabdominales en pacientes con trastornos del desarrollo sexual 46,XY

El riesgo de sufrir transformación maligna de los testículos intraabdominales aumenta con el tiempo. En un niño con criptorquidia que está siendo criado como hombre, la orquiopexia debe realizarse tan pronto como sea posible; de este modo también aumentarán las posibilidades de fertilidad cuando la enfermedad subyacente no lo impida. Las gónadas disgénicas que no puedan ser trasladadas al escroto deben ser extirpadas poco tiempo después del diagnóstico, debido a que el riesgo de sufrir transformación maligna en la infancia es relativamente elevado.

No existe un consenso respecto al tratamiento de los testículos no disgénicos en los lactantes del sexo masculino con hipovirilización marcada en quienes se planifica su crianza como niñas. En los pacientes con insensibilidad completa a los andrógenos o con defectos completos de la biosíntesis de la testosterona, la fertilidad es imposible, por lo que no parecen existir motivos para conservar los testículos. Por el contrario, el riesgo de transformación maligna de dichas gónadas es bajo antes de la pubertad, y los pacientes con insensibilidad com-

pleta a los andrógenos pueden presentar un desarrollo mamario espontáneo al alcanzar la pubertad. En ese momento, los propios pacientes pueden aceptar o consentir la gonadectomía, que suele poder efectuarse por vía laparoscópica. Este planteamiento resulta fundamental en los pacientes con genotipo masculino y que tienen insensibilidad parcial a los andrógenos o defectos incompletos de la biosíntesis de testosterona, ya que estos pacientes con el tiempo pueden desear un rol de género masculino.

Los pacientes con SPCM poseen un potencial reducido, aunque todavía apreciable, de ser fértiles, y la virilización no se encuentra afectada. Por tanto, los testículos solo deben extirparse si no pueden ser trasladados al escroto. Como las estructuras derivadas de los conductos de Wolff y Müller están muy cercanas en estos pacientes, la extirpación quirúrgica del útero y las trompas de Falopio puede producir lesiones isquémicas y/o traumáticas en los conductos deferentes y los testículos, por lo que la histerectomía y salpingectomía solo están indicadas en aquellos pacientes cuyas estructuras de Müller impidan el desplazamiento de los testículos al escroto.

No disponemos de espacio suficiente para comentar de forma extensa el tratamiento quirúrgico de los adultos transexuales; las opciones para la conversión de un hombre transexual en mujer incluyen la genitoplastia y, en los casos no sometidos a tratamiento hormonal durante la adolescencia (v. siguiente apartado), aumento del tamaño de las mamas, contorneado del cuerpo y cirugía facial y/o laríngea para conseguir un aspecto más femenino. Los transexuales que desean cambiar de mujeres a hombres suelen requerir una cirugía para reducción del tamaño de las mamas o una mastectomía completa.

Tratamiento de los transexuales

Niños y adolescentes

Los transexuales deberían recibir tratamiento por parte de equipos multidisciplinares, que pueden realizar la valoración y apoyo psicosocial.²⁸⁻³⁰ Los niños prepuberales no precisan tratamiento médico. La mayor parte de estos niños no persisten en su identificación con el sexo opuesto, aunque muchos terminarán siendo homosexuales de adultos. Los niños transexuales de forma permanente pueden presentar una disforia de género importante (malestar al tener que comportarse como su sexo de nacimiento) cuando se inicia la pubertad, y tienen un riesgo aumentado de autolesionarse o cometer suicidio al progresar la adolescencia. Si es posible, se debería recomendar a estos niños que se comporten como el género que ellos desean. La norma de tratamiento actual en muchos centros para los niños que han vivido con un papel transexual durante al menos 6 meses es retrasar la progresión de la pubertad hasta la mitad de la adolescencia (en torno a los 16 años de edad) mediante la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), como las inyecciones de leuprorelina depot o implantes de histrelina. Estas medidas pueden evitar el desarrollo de unas características sexuales secundarias que causan malestar al paciente y que pueden ser conceptuadas como una barrera estética para poder actuar en el sexo deseado distinto al de nacimiento. Entre ellas se incluye el aumento de tamaño de las mamas, el ensanchamiento de las caderas y la distribución ginoide de la grasa en las mujeres, o el aumento de tamaño del pene, la aparición de vello facial y corporal, el aumento de tamaño de la laringe y la voz profunda y la mandíbula prominente en los hombres de nacimiento.

Cada vez se dispone de más pruebas de que la transición social y médica del sexo reduce la angustia que acompaña a la incongruencia entre el sexo natal y el sexo identificado de una persona. Cuando se confirma al paciente en el papel del sexo que desea (p. ej., que lleve al menos 1 año desarrollándolo), puede iniciarse el tratamiento con las correspondientes hormonas sexuales. En dosis altas, este tratamiento suprime por sí mismo la secreción de gonadotropina y se podría suspender el tratamiento con agonistas de GnRH. Los transexuales de mujer a hombre pueden recibir testosterona depot y los transexuales de hombre a mujer pueden recibir formas parentales de estradiol. Se deberían evitar los compuestos de estrógenos orales, porque suelen aumentar la formación de factores de la coagulación en el hígado, con el consiguiente aumento del riesgo de tromboembolia.

Adultos

El tratamiento médico de los adultos transexuales sigue los mismos principios descritos para los adolescentes, salvo porque las características sexuales secundarias ya se han desarrollado y el tratamiento prolongado con agonistas de GnRH es innecesario. Sin embargo, mantener este tratamiento en los transexuales de hombre a mujer permite emplear dosis mucho menores de estradiol, con la consiguiente reducción del riesgo asociado al tratamiento con dosis altas de estrógenos. A pesar de todo, el coste es una barrera para el uso prolongado de agonistas de GnRH.

Apoyo psicosocial

Los pediatras y/o los endocrinólogos pediátricos deben valorar inicialmente el estado emocional de los familiares de los pacientes con trastornos del desarrollo sexual.^{31,32} Se debe ofrecer a los progenitores apoyo psicológico poco después de conocer el diagnóstico. La evaluación intermitente del funcionamiento familiar puede ser un método útil para predecir problemas en el futuro. Los padres y los médicos deben informar de forma reiterada a los niños acerca de su enfermedad a medida que maduran, con delicadeza y de un modo adecuado para su edad. Cuando se instaura un tratamiento de psicoterapia, el equipo médico y psiquiátrico debe mantener una comunicación fluida de modo que

ambas partes conozcan la situación del paciente y de la familia. Por desgracia, muchos centros carecen de profesionales de salud mental con experiencia para aconsejar a los familiares y a los pacientes con trastornos del desarrollo sexual.

Aunque el desarrollo psicosexual de los pacientes con trastornos del desarrollo sexual no puede predecirse con seguridad, las familias de los pacientes deben recibir consejos anticipatorios. Por ejemplo, en el asesoramiento de los progenitores de niñas con hiperplasia suprarrenal congénita, se debe abordar la elevada probabilidad de que dichas niñas presenten conductas poco femeninas y preferencia por juegos masculinos. El endocrino y/o profesional de salud mental (según su inclinación y experiencia) que se ocupa de los adolescentes con trastornos del desarrollo sexual deberían valorar la orientación sexual, tanto fantaseada como real. Por ejemplo, algunas mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita se sienten más cómodas como homosexuales; estas pacientes deberían recibir un apoyo psicosocial adecuado. Los adultos también deberían conocer la existencia de grupos importantes de defensa de este tipo de pacientes.

Grado
A

Bibliografía de grado A

A1. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55:366-375.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

221

TESTÍCULO E HIPOGONADISMO, INFERTILIDAD Y DISFUNCIÓN SEXUAL MASCULINOS

RONALD S. SWERDLOFF Y CHRISTINA WANG

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FISIOLOGÍA

El testículo es un órgano bifuncional, ya que se encarga de la síntesis de los esteroides sexuales (es decir, la testosterona) y de la producción de espermatozoides. Los andrógenos y sus metabolitos (incluidos los estrógenos) también actúan sobre órganos ajenos a la reproducción y desempeñan funciones fundamentales en los tejidos muscular, adiposo, óseo, en el metabolismo y en las funciones cerebrales.

El sistema reproductor masculino se compone de seis elementos principales: 1) el sistema nervioso central (SNC) extrahipotalámico; 2) el hipotálamo; 3) la hipófisis; 4) los testículos; 5) los órganos diana sensibles a los esteroides sexuales, y 6) el sistema de transporte y metabolismo de los andrógenos (fig. 221-1). Los componentes de este sistema funcionan de modo integrado para controlar las concentraciones de los esteroides gonadales circulantes requeridos para la función y el desarrollo sexuales masculinos normales, así como para los efectos mediados por andrógenos y estrógenos sobre órganos diana críticos. El eje reproductor también es responsable de la maduración normal de las células germinales. Los órganos sexuales accesorios, incluido el epidídimo, las vesículas seminales y la próstata, son esenciales para la maduración de los espermatozoides (epidídimo) y la producción de líquido seminal. Se necesita un sistema de transporte del espermatozoide y eyacuación con capacidad funcional a nivel anatómico para garantizar la fertilidad masculina.

Función hipotalámico-hipofisaria

El hipotálamo es responsable de la secreción pulsátil normal de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (cap. 211). Esta liberación pulsátil de GnRH proporciona las señales para la cronología de la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH), que se produce cada 60-90 min en los hombres. La secreción de GnRH viene regulada principalmente por las neuronas kisseptina/neurocinina B/dinorfina (KNDy) en el hipotálamo y por las concentraciones circulantes de esteroides sexuales y hormonas peptídicas como la prolactina y la leptina. La secreción de GnRH está regulada por aferencias neuronales de centros cognitivos y sensoriales superiores, así como por las concentraciones circulantes de esteroides sexuales y hormonas peptídicas como la prolactina y la leptina (cap. 210). La testos-

terona o sus productos metabólicos (es decir, estradiol y dihidrotestosterona [DHT]) inhiben la secreción y la liberación de GnRH, LH y FSH. La prolactina también es un potente inhibidor de la secreción de GnRH.

La LH y la FSH están compuestas por dos subunidades (α y β). Se precisan las dos para ejercer su actividad biológica; las subunidades pueden detectarse en el suero y sus concentraciones pueden aumentar en ciertas afecciones (p. ej., los niveles de subunidad α aumentan cuando existen adenomas hipofisarios secretores de gonadotropinas). La LH tiene una semivida más corta que la FSH. La regulación por retroalimentación de la LH y FSH también se produce en la hipófisis, donde la testosterona, la DHT y los estrógenos inhiben la síntesis o la liberación de ambas gonadotropinas. La inhibina (un péptido testicular circulante) sintetizada por las células de Sertoli también produce una inhibición selectiva de la FSH. La LH y la FSH actúan a través de receptores específicos de la superficie de las células de Leydig y Sertoli, respectivamente.

Testosterona

El testículo es un órgano complejo compuesto por: 1) túbulo seminífero que contienen células de Sertoli y células germinales, y 2) el intersticio, donde residen las células secretoras de esteroides (Leydig), que sintetizan hormonas esteroideas bajo la regulación de la LH. Los receptores de LH de la superficie de las células de Leydig participan en la activación de la proteína G, la adenilato ciclasa y el monofosfato de adenosina cíclico.

La testosterona es la principal hormona masculina secretada por los testículos. El hombre adulto produce alrededor de 5-10 mg/día. La síntesis de testosterona en el testículo humano se produce por la vía Δ^4 o la Δ^5 ; esta última es predominante. Los pasos limitantes de la reacción enzimática son la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis (StAR) inducible por LH y la proteína translocadora que convierte el colesterol en pregnenolona por la enzima P450SCC, que participa en la escisión de la cadena lateral del colesterol (fig. 221-2).

La testosterona circula principalmente unida a dos proteínas plasmáticas, la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y la albúmina. En los hombres adultos jóvenes, alrededor del 54% de la testosterona se encuentra unida a albúmina, el 44% a SHBG y el 2-3% circula libre. La testosterona biodisponible consiste en la suma de la testosterona unida a albúmina y la testosterona libre, y se mide separando la testosterona unida a SHBG de la testosterona total. La concentración sérica de SHBG se encuentra elevada en los estados hiperestrogénicos, el hipertiroidismo, el envejecimiento, los pacientes tratados con difenilhidantoína, la anorexia nerviosa y el estrés prolongado. Las concentraciones de SHBG disminuyen en situaciones de hiperandrogenia (endógenas o exógenas, como sucede al administrar tratamiento con andrógenos), la obesidad, la acromegalia y el hipotiroidismo. En la mayoría de los casos, la medición de la testosterona sérica total aporta un respaldo bioquímico al diagnóstico del déficit de testosterona. En situaciones con unas concentraciones anormales de SHBG, sin embargo, la determinación de la concentración de testosterona total puede inducir a error y la medición de la testosterona no ligada a SHBG puede permitir una mejor interpretación de las concentraciones de testosterona activa. Esto se puede conseguir midiendo directamente la testosterona libre con el método de la diálisis en equilibrio, determinando la testosterona biodisponible o calculando la testosterona libre con fórmulas que incluye la testosterona sérica y la concentración de SHBG. La mayor

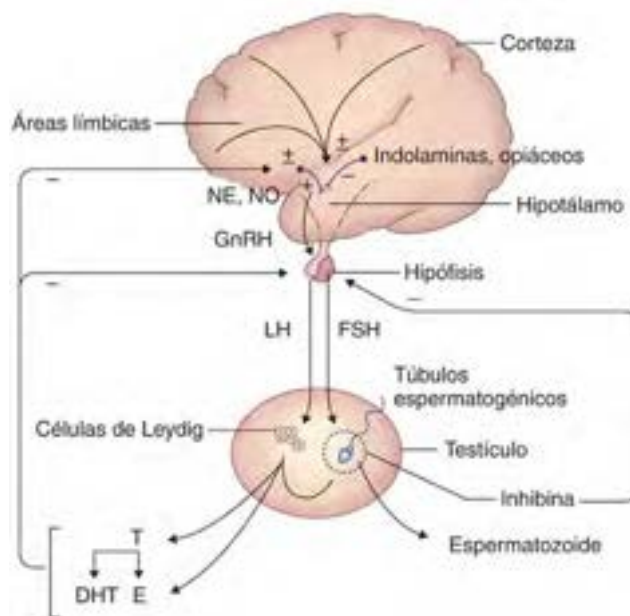


FIGURA 221-1. Eje hipotalámico-hipofisario-gonadal masculino. DHT, dihidrotestosterona; E, estrógeno; FSH, hormona estimulante del folículo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; LH, hormona luteinizante; NE, noradrenalina; NO, óxido nítrico; T, testosterona.

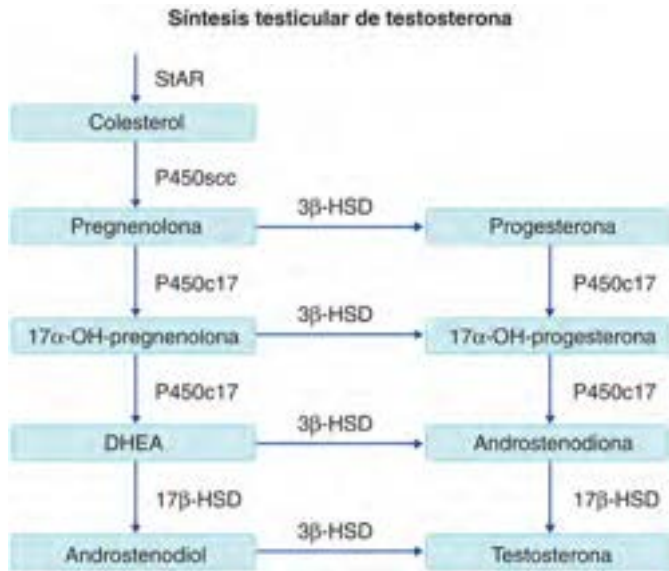


FIGURA 221-2. La proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis (*StAR*) moviliza el colesterol desde los depósitos celulares hasta la mitocondria. Vías esteroidogénicas intratesticulares de la síntesis de testosterona. Aunque existen vías Δ^5 (izquierda) y Δ^4 (derecha), la vía predominante en el testículo es la vía Δ^5 . DHEA, deshidroepiandrosterona; HSD, hidroxisteroide deshidrogenasa.

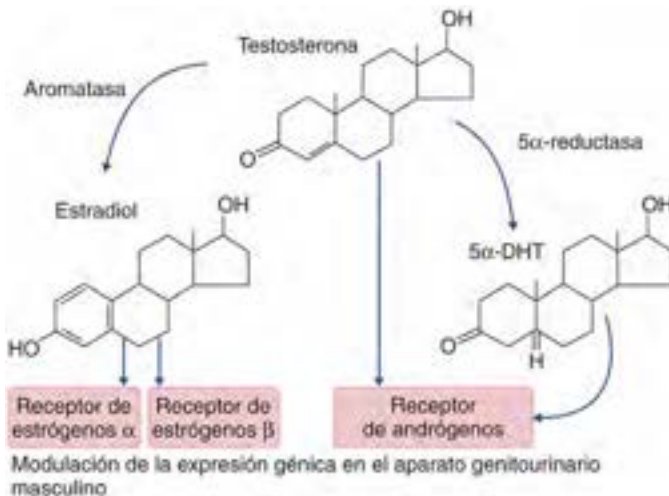


FIGURA 221-3. La acción de la testosterona está mediada directamente (receptor de andrógenos), tras su conversión a estradiol (receptor de estrógenos α o β) o tras su conversión a DHT (receptor de andrógenos). (Tomado de Kuiper GCM, Carlquist M, Gustafsson JA. Estrogen is a male and female hormone. *Sci Med*. 1998;5:36-45.)

parte de las recomendaciones se oponen a la medición de la testosterona libre con un método «directo» o por desplazamiento de análogos, porque no garantiza una suficiente precisión vinculada a una referencia.¹

La testosterona ejerce sus efectos bien de forma directa o tras su conversión en DHT por acción de dos isoenzimas 5α -reductasa distintas (1 y 2) o en estradiol, por acción de la enzima aromatasa (fig. 221-3). La testosterona y la DHT se unen de manera eficiente al receptor de andrógenos. Los diferentes tejidos poseen coactivadores o coinhibidores que modifican la acción del complejo andrógeno-receptor, lo que proporciona selectividad tisular y amplificación. La testosterona también puede ser precursora del estradiol, especialmente en el tejido óseo y adiposo. Tras su conversión, el estrógeno se une a los receptores estrogénicos (α o β) para inducir sus efectos. Los diferentes órganos diana difieren en sus concentraciones o actividad de la isoenzima 5α -reductasa y de la aromatasa. Los defectos congénitos y adquiridos de estas dos enzimas, así como de los receptores de andrógenos y estrógenos, producirán diversos síndromes con fenotipos característicos que son experimentos de la naturaleza y permiten comprender las acciones de receptores específicos y actividades enzimáticas (cap. 220).

Espermatogénesis

El compartimento espermatogénico del testículo está compuesto por las células de Sertoli y las células germinales, que se encuentran estrechamente relacionadas con el compartimento intersticial. Las células de Sertoli ocupan todo el espacio entre la membrana basal y la luz de los túbulos. Estas células son el objetivo de la estimulación de la espermatogénesis por parte de los andrógenos y la FSH y también son la fuente de una

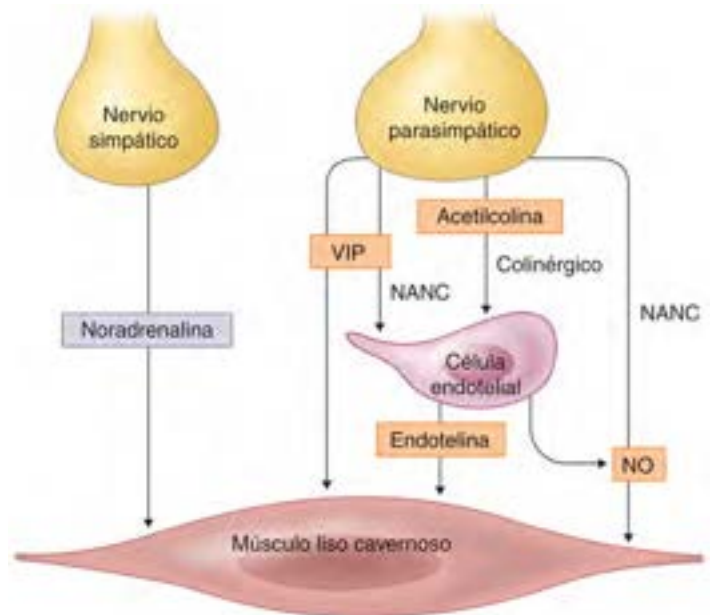


FIGURA 221-4. Interacción entre las vías neuronales colinérgicas, adrenérgicas y no adrenérgicas-no colinérgicas (NANC) y su contribución a la contracción y dilatación (flechas) del músculo liso del pene. NO, óxido nítrico; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo. (Tomado de Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh P, Retick A, Vaughn E, Wein A, eds. *Campbell's Urology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:1164.)

gran variedad de reguladores paracrinos de la espermatogénesis (p. ej., inhibina, activina, factores de crecimiento, citocinas).

El desarrollo y la maduración de las células germinales dependen de los factores hormonales (FSH) y paracrinos (testosterona) adecuados. Tanto la testosterona como la FSH estimulan la progresión de las espermatogonias a espermatozoides maduros, limitan la intensidad de la muerte de células germinales (apoptosis) y regulan la liberación de espermatozoides desde el epitelio germinal.

Tras completar la espermatogénesis, los espermatozoides maduros son liberados al sistema excretor y viajan a través de la red testicular y el epidídimo, donde maduran funcionalmente y adquieren capacidad fertilizante antes de alcanzar el conducto deferente. En la composición del líquido seminal participan las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales antes de la eyaculación.

Función sexual y fisiología de la erección

La función sexual masculina requiere la existencia de deseo sexual (libido) y de capacidades eréctil, eyaculadora y orgásmica normales. El proceso es complejo y su función normal depende de la integración de acciones cognitivas, sensitivas, hormonales, neuronales autónomas y vasculares penianas. Puede haber defectos en múltiples niveles.

El cerebro es el centro integrador del sistema de respuesta sexual. Procesa las aferencias sensitivas y las señales hormonales para crear el mensaje neuronal hipotalámico que atraviesa la médula espinal hasta las vías eferentes simpática T9-12 y parasimpática sacra. Los plexos nerviosos autónomos no adrenérgicos-no colinérgicos inician la vasodilatación de las arterias cavernosas y de los sinusoides de los cuerpos cavernosos del pene mediante la liberación de vasodilatadores locales (p. ej., el óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo) del endotelio vascular y las células musculares lisas de los sinusoides (fig. 221-4). El óxido nítrico produce dilatación del músculo liso por medio de la generación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y la modificación del flujo de calcio. Los mecanismos neurógenos que producen la vasodilatación de las arteriolas y sinusoides cavernosos dan lugar a un rápido incremento del flujo sanguíneo del pene y a la expansión de los conductos vasculares, lo que a su vez inhibe el retorno venoso por la compresión de los conductos venosos contra la túnica albugínea y limita el drenaje venoso.

El principal efecto de la testosterona sobre la función eréctil es el aumento de la libido. La testosterona también aumenta la actividad de la óxido nítrico sintasa peniana y fomenta el crecimiento de las células musculares lisas. El deseo sexual y las fantasías sexuales son muy sensibles a la testosterona, lo que explica la conservación de la capacidad eréctil en muchos hombres con déficit parcial de andrógenos.

Fisiología durante el desarrollo y el envejecimiento

Desarrollo del eje reproductor durante la infancia y la pubertad

Adrenarquia y pubertad

La adrenarquia se produce alrededor de los 7-8 años de edad, cuando madura la zona reticular de la glándula suprarrenal y secreta andrógenos suprarrenales, como androstenodiona, deshidroepiandrosterona (DHEA) y DHEA sulfato (DHEA-S). El proceso

TABLA 221-1 ESTADIOS DE LA PUBERTAD EN LOS NIÑOS

ESTADIO/ EDAD (AÑOS)	VELLO PÚBLICO	GENITALES
I	Ausencia de vello púbico	Pene, testículos y escroto infantiles (testículos de $5 \pm 3,6 \text{ cm}^3$)
II $11,7 \pm 1,3$	Vello ralo, poco pigmentado, principalmente en la base del pene	El escroto aumenta de tamaño y comienza a arrugarse y pigmentarse; los testículos comienzan a aumentar de tamaño ($6,7 \pm 3,5 \text{ cm}^3$)
III $13,2 \pm 0,8$	El vello se hace más tosco, se oscurece, se riza y aumenta en cantidad	El pene crece en longitud y diámetro; testículos de $14,7 \pm 6,3 \text{ cm}^3$; escroto más arrugado
IV $14,7 \pm 1,1$	Vello como el del adulto, pero no se distribuye por la parte interna de los muslos	El pene sigue creciendo y se desarrolla el glande; sigue aumentando el tamaño escrotal y testicular ($20,1 \pm 6,2 \text{ cm}^3$)
V $15,5 \pm 0,7$	Vello como el del adulto y se extiende por los muslos	Pene y escroto adultos; testículos $29,3 \pm 9,1 \text{ cm}^3$

Modificado de Marshall WA, Tanner JM. Variation in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23. Daniel WA Jr, Feinstein RA. Howard-Peebles P et al. Testicular volumes of adolescents. *J Pediatrics.* 1982; 101:1010-2

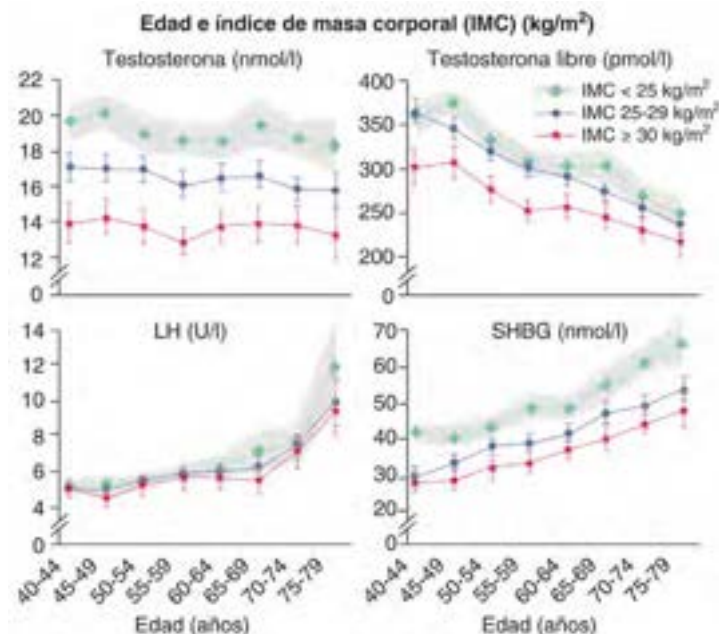


FIGURA 221-5. Relación entre edad, IMC y hormonas. La cohorte fue estratificada según el IMC en tres grupos: no obesos (IMC < 25 kg/m²), sobrepeso (IMC 25-30 kg/m²) y obesos (IMC > 30 kg/m²). La testosterona total y libre y la SHBG medias (IC al 95% en el área sombreada y las líneas verticales) fueron considerablemente menores en los grupos de sobrepeso y obesidad en todas las edades, en comparación con el grupo de los no obesos. Las tendencias de edad en la testosterona total y la SHBG en las tres categorías de IMC fueron similares (lo que indica que no existe una interacción entre el IMC y la edad); las tendencias de edad de testosterona libre en el grupo de obesos fueron menos pronunciadas que en los otros dos grupos (lo que indica una interacción entre el IMC y la edad). La media de LH no fue notablemente diferente entre los tres grupos a la mediana de edad de 60 años. La LH fue mayor en los mayores de 70 años no obesos, en comparación con los grupos con sobrepeso y obesidad, debido a una interacción negativa IMC-edad. (Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2737-2745.)

está controlado por la corticotropina, no por la LH o la FSH. La androstenediona y la DHEA son prehormonas androgénicas. El estrón prepuberal y el desarrollo del vello púbico y axilar están mediados por la conversión de estos precursores en testosterona y DHT en los tejidos periféricos.

El comienzo de la pubertad está determinado por el aumento del patrón pulsátil de secreción hipotalámica de GnRH. Los pulsos secretores de GnRH son sincronizados por la mayor secreción de kisspeptina y neurocinina B/dinorfina (KNDy) desde las neuronas hipotalámicas. Este fenómeno se acompaña de secreción nocturna de picos de LH. A medida que la pubertad progresa, disminuye la sensibilidad hipotalámica e hipofisaria a la retroalimentación por los esteroides circulantes, lo que aumenta la secreción de gonadotropinas. La concentración creciente de testosterona intratesticular y de FSH circulante estimula la producción por parte de las células de Sertoli de factores que intervienen en la maduración de la espermatozoos. A medida que avanza la espermatozoos, el primer signo de pubertad está marcado por el aumento de tamaño de los testículos de 3-5 ml al inicio de la pubertad a 15-35 ml del adulto. La mayoría de los fenómenos que tienen lugar durante la pubertad en los órganos diana extratesticulares son secundarios al aumento de la concentración de testosterona y de sus productos metabólicos (DHT y estradiol) (tabla 221-1). El pene y el escroto aumentan de tamaño y se pigmentan. Hay un incremento progresivo del vello facial, axilar, torácico, abdominal, en los muslos y en la región púbica; la línea de implantación del pelo de la región frontal retrocede y la voz se hace más grave. El desarrollo del vello sexual y de los genitales, así como el retroceso del pelo de la región temporal del cuero cabelludo, requieren DHT. El aumento de las concentraciones de esteroides sexuales produce el cierre de las epífisis y que se alcance la talla adulta.

Alteraciones de la cronología de la pubertad

La pubertad tardía, más frecuente en niños que en niñas, se suele diagnosticar en los hombres cuando el desarrollo sexual no ha comenzado a los 14 años. La mayoría de los niños con retraso en el desarrollo presentan un trastorno hipotalámico-hipofisario funcional y antecedentes familiares de pubertad tardía; finalmente, alcanzan la plena maduración sexual. Una vez iniciada, la pubertad se suele completar en 4,5 años. Existen muchas otras causas de retraso de la pubertad, como trastornos genéticos, fármacos, enfermedades crónicas y enfermedades del hipotálamo y la hipófisis. La documentación cuidadosa de los hallazgos físicos cambiantes y las mediciones de las concentraciones séricas de LH, FSH y testosterona pueden proporcionar pistas valiosas acerca del comienzo de la pubertad. El aumento del tamaño testicular hasta más de 3 ml suele preceder a otros signos del comienzo de la pubertad. La anamnesis y los análisis para descartar la presencia de hiposmia o anosmia y otros defectos de la línea media pueden indicar la existencia de una variante común de hipogonadismo hipogonadotrópico congénito (síndrome de Kallmann). La decisión de iniciar un tratamiento precoz depende del grado percibido de estrés psicológico asociado con el retraso de la maduración. El principal problema es la fusión epifisaria precoz inducida por el tratamiento con testosterona, que pone en peligro el logro de una estatura óptima, aunque esto es infrecuente si se utilizan las dosis correctas y se monitoriza la edad ósea. El tratamiento se suspende periódicamente en los niños adolescentes con retraso de la pubertad y concentraciones bajas de gonadotropinas, con el fin de determinar si la pubertad se produce de forma espontánea. Muchos hombres adultos diagnosticados y tratados como adolescentes debido a un supuesto diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico consiguen una función reproductora normal cuando suspenden el tratamiento.

La pubertad precoz masculina se define como el inicio del desarrollo puberal (caracteres sexuales secundarios) antes de los 9 años de edad. La precocidad sexual puede subclasificarse en pubertad precoz isosexual central o verdadera y pseudopubertad precoz (periférica). La pubertad precoz central o verdadera se asocia con incrementos de la secreción de LH y FSH estimulada por la GnRH (origen hipotalámico-hipofisario), mientras que la pseudopubertad precoz no depende de la estimulación de la secreción de LH y FSH por la GnRH. La pubertad precoz central en chicos se suele asociar con enfermedades del SNC (dos tercios de los niños), como tumores hipotalámicos, quistes, cuadros inflamatorios y trastornos comiciales. El diagnóstico se basa en el hallazgo de precocidad sexual, niveles inapropiadamente aumentados de LH sérica y elevación asociada de la concentración de testosterona. La exploración del SNC mediante resonancia magnética puede localizar la mayoría de las lesiones. Otra causa de pubertad precoz central son los germinomas secretores de gonadotropina coriónica humana (tumores testiculares, hepáticos, hipotalámicos o de la pineal). La pseudopubertad precoz se caracteriza por la elevación de la testosterona con inhibición de la LH. Entre las causas de la pseudopubertad precoz están la hiperplasia suprarrenal virilizante congénita, las neoplasias testiculares secretoras de testosterona y las mutaciones constitutivamente activas del receptor de LH, estas últimas causan una secreción incontrolada de testosterona (testotoxicosis). El tratamiento de la pubertad precoz verdadera consiste en la eliminación o la corrección (con cirugía o radioterapia) de la lesión del SNC siempre que sea posible y el tratamiento con análogos de GnRH para suprimir temporalmente la secreción de LH y FSH. El tratamiento de la pseudopubertad precoz depende de la etiología, pero se realiza con glucocorticoides para la hiperplasia suprarrenal virilizante congénita y ketoconazol (para suprimir la esteroidogénesis) con o sin antiandrogénos (p. ej., espironolactona y flutamida).

Senescencia masculina: disminución de la testosterona y de otras hormonas anabólicas

Déficit de testosterona en ancianos

Las concentraciones sanguíneas de testosterona y prehormonas androgénicas (p. ej., DHEA y DHEA-S) se encuentran mucho más reducidas en los hombres de edad avanzada que en los hombres adultos jóvenes.² Se observa una disminución progresiva con el envejecimiento tanto de la concentración sérica de testosterona total, como de la forma libre (fig. 221-5). Se ha estimado una disminución porcentual en la testosterona sérica tan alta como del 1 al 2% por año, aunque evaluaciones más recientes en el

TABLA 221-2 CAUSAS DE INSUFICIENCIA TESTICULAR PRIMARIA Y RESISTENCIA DEL ÓRGANO DIANA

Trastornos congénitos
Enfermedades cromosómicas
Síndrome de Klinefelter y relacionados (p. ej., hombres XXY, XXY/XY, XYY, XX)
Defectos enzimáticos de la biosíntesis de testosterona
Distrofia miotónica
Trastornos del desarrollo
Síndrome del dietilestilbestrol prenatal
Criptorquidia
Defectos adquiridos
Orquitis
Parotiditis viral y otros virus
Enfermedades granulomatosas (p. ej., tuberculosis, lepra)
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Enfermedades infiltrantes (p. ej., hemocromatosis, amiloidosis)
Quirúrgicos, lesiones traumáticas y torsión testicular
Irradiación
Toxinas (p. ej., alcohol, fungicidas, insecticidas, metales pesados, aceite de semilla de algodón, DDT y otros «perturbadores endocrinos»)
Fármacos
Fármacos citotóxicos
Inhibidores de la síntesis de testosterona y antiandrógenos (p. ej., ketoconazol, cimetidina, flutamida, ciproterona, espironolactona)
Etanol, opiáceos y otras drogas
Insuficiencia testicular autoinmunitaria
Aislada
Asociada con otras enfermedades específicas de órgano (p. ej., enfermedad de Addison, tiroiditis de Hashimoto, diabetes insulino dependiente)
Síndromes de resistencia a andrógenos
Déficit de 5 α -reductasa
Enfermedades sistémicas* (p. ej., cirrosis, insuficiencia renal crónica, drepanocitosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, amiloidosis)
Envejecimiento*

*Las enfermedades sistémicas y el envejecimiento producen un patrón mixto de disfunción testicular e hipotalámico-hipofisaria.

TABLA 221-3 CAUSAS DE HIPOGONADISMO HIPOGONADÓTROPO

IDIOPÁTICAS O CONGÉNITAS
Déficit aislado de hormona liberadora de gonadotropinas
Con anosmia (síndrome de Kallmann)
Con otras anomalías (síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, encefalocele basal)
Déficit parcial de hormona liberadora de gonadotropinas (síndrome del eunuco fértil)
Déficit de múltiples hormonas hipofisarias e hipotalámicas
Aplasia o hipoplasia hipofisaria
ADQUIRIDAS
Traumatismo craneal, tras cirugía o radioterapia
Neoplásica
Adenomas hipofisarios (prolactinomas, otros tumores funcionales y no funcionales)
Craneofaringioma, germinoma, glioma, leucemia, linfoma
Infarto hipofisario, aneurisma carotídeo
Enfermedades infecciosas e infiltrantes de la hipófisis y el hipotálamo (sarcoidosis, tuberculosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, sífilis, abscesos, histiocitosis X, hemocromatosis)
Hipofisitis autoinmunitaria
Envejecimiento y enfermedades sistémicas*
Obesidad
Malnutrición
Anorexia nerviosa, inanición, insuficiencia renal, insuficiencia hepática
Hormonas exógenas y fármacos
Antiandrógenos, estrógenos y antiestrógenos, progestágenos, glucocorticoides, cimetidina, espironolactona, digoxina, hiperprolactinemia inducida por fármacos (metoclopramida, tranquilizantes, antihipertensivos)

*El envejecimiento y las enfermedades sistémicas producen un patrón mixto de disfunción central y testicular.

primario y secundario se produce durante el envejecimiento y en diversas enfermedades sistémicas, como alcoholismo, hepatopatías, síndrome metabólico, diabetes mellitus de tipo 2, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hemocromatosis y drepanocitosis. La obesidad se acompaña de concentraciones bajas de testosterona libre y total. Los mayores descensos se observan en la concentración de testosterona total, ya que la obesidad no solo reduce la secreción de testosterona, sino que también disminuye la concentración de SHBG. La disminución de la acción de los andrógenos, con concentraciones normales o elevadas de testosterona, simulando un cuadro de déficit androgénico, puede observarse en pacientes con defectos de los receptores de andrógenos (resistencia a andrógenos), anomalías de la señalización posreceptor e incapacidad para convertir la testosterona en el metabolito activo DHT (anomalías de la 5 α -reductasa).

En las tablas 221-2 y 221-3 (v. también cap. 220) se enumeran muchas de las etiologías del hipogonadismo primario y secundario.

Hipogonadismo testicular primario

El hipogonadismo primario es un déficit androgénico, con o sin esterilidad, de origen testicular. En la tabla 221-2 se expone una lista de las etiologías frecuentes.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

La malformación congénita más frecuente se debe a alteraciones cromosómicas (síndrome de Klinefelter), y la tabla 221-2 recoge otras causas, que se describen en el capítulo 220.

DEFECTOS ADQUIRIDOS

Parotiditis viral, orquitis, lepra, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y hemocromatosis

Tras la pubertad, la parotiditis viral (cap. 345) se asocia con orquitis clínica en el 25% de los casos, y el 60% de los mismos se vuelven estériles. Durante la orquitis, los testículos se inflaman y aparecen dolorosos y tumefactos. Esto se sigue de una reducción gradual del tamaño. El testículo puede recuperar su tamaño y funcionamiento normales o bien puede atrofiarse. Los defectos espermatogénicos son más frecuentes y se producen antes que la disfunción de las células de Leydig. Por tanto, los pacientes con esterilidad postorquitis pueden presentar concentraciones normales de testosterona y LH con elevación de los niveles séricos de FSH. Con el tiempo, puede elevarse la concentración sérica de LH y disminuir la de testosterona. La lepra (cap. 310) también puede producir orquitis e insuficiencia gonadal. La infección por el VIH a menudo se asocia con hipogonadismo, que puede ser hipogonadótropo o hipergonadótropo. La hemocromatosis (cap. 201) puede afectar al hipotálamo-hipófisis y directamente a los testículos.

Traumatismos

La posición expuesta de los testículos en el escroto los vuelve especialmente vulnerables a sufrir traumatismos. Las lesiones quirúrgicas producidas durante el tratamiento de hernias, varicoceles y vasectomía pueden producir daños testiculares permanentes.

European Male Aging Study muestran una pendiente más gradual.³ En los hombres, las concentraciones séricas de SHBG también aumentan con la edad, lo que da lugar a un mayor porcentaje de testosterona circulante estrechamente unida a la edad, y por lo tanto, a una disminución más pronunciada de testosterona libre con el envejecimiento. La obesidad reduce la testosterona y la SHBG séricas, e influye en la disminución de la testosterona y la testosterona libre con la edad (v. fig. 221-5). En los hombres de 40 a 70 años se estima que la prevalencia bruta de deficiencia de testosterona sintomática es aproximadamente del 2-6%. Unas concentraciones bajas de testosterona se asocian a comorbilidades, como obesidad, síndrome metabólico, uso crónico de fármacos (p. ej., opiáceos) y los síntomas más frecuentes asociados a una concentración de testosterona total o libre en ancianos son de tipo sexual.

Muchos de los efectos de la menor concentración de testosterona en los hombres de edad avanzada son similares a los observados en los hombres más jóvenes con hipogonadismo, como la disminución de la libido, la función eréctil, la masa muscular, la fuerza muscular, la masa ósea, así como las alteraciones del estado de ánimo y de la sensación de bienestar. Los hombres de edad avanzada poseen más grasa corporal, en especial más grasa visceral. Existe una considerable controversia sobre si el hipogonadismo asociado a la edad es un proceso patológico o fisiológico.

Déficit de andrógenos suprarrenales en hombres de edad avanzada

Se ha descubierto que en los hombres y en las mujeres de edad avanzada se produce una disminución marcada de las concentraciones séricas de andrógenos suprarrenales, sobre todo DHEA y DHEA-S. La concentración sérica máxima de DHEA y DHEA-S se alcanza alrededor de la tercera década de la vida y a continuación disminuye a un ritmo del 2% anual, alcanzando valores del 10-20% respecto al valor basal a los 80 años. La DHEA es un precursor de andrógenos como la testosterona y la DHT.

HIPOGONADISMO MASCULINO

DEFINICIÓN

El hipogonadismo (deficiencia de andrógenos) se diagnostica en hombres con síntomas y signos compatibles y concentraciones de testosterona circulante indudablemente bajas. La mayor parte de los hombres con una deficiencia grave de andrógenos presentan unas concentraciones de testosterona intratesticular muy bajas y son infértiles. El hipogonadismo primario indica que la alteración tiene un origen testicular; se caracteriza por un aumento de las concentraciones séricas de LH y FSH. El hipogonadismo secundario indica un defecto en el hipotálamo o en la hipófisis, que causa una disminución de gonadotropinas (LH y/o FSH).⁴ La asociación de hipogonadismo

Irradiación

La exposición de los testículos a la radioterapia como tratamiento de las enfermedades malignas produce lesiones en las células germinales testiculares y, con menos frecuencia, en las células de Leydig.

FÁRMACOS Y TOXINAS

La quimioterapia, en especial con agentes alquilantes como la ciclofosfamida y el busulfano, con frecuencia produce lesiones irreversibles en las células germinales. Los metales pesados (plomo, cadmio) y el aceite de semilla de algodón (gospol) lesionan las células germinales. Las células de Leydig son relativamente más resistentes a la mayoría de los fármacos quimioterápicos que las células de Sertoli y las células germinales. Algunos fármacos pueden interferir en la biosíntesis de testosterona (p. ej., ketoconazol, espirolactona) o con su acción (p. ej., ciproterona, flutamida). El etanol, con independencia de su participación en las hepatopatías, inhibe la biosíntesis de testosterona. La marihuana, la heroína, la metadona, el acetato de medroxiprogesterona, otros progestágenos y los estrógenos disminuyen los niveles de testosterona, sobre todo al reducir la LH. El tratamiento médico con andrógenos, como testosterona, DHT y esteroides anabolizantes sintéticos, o su uso ilegal (p. ej., en deportistas o en culturistas) disminuye las concentraciones séricas de LH y FSH y reduce el recuento de espermatozoides. La concentración de testosterona sérica se encuentra reducida tras el uso de DHT o de esteroides anabolizantes sistémicos. Las toxinas ambientales, como los fungicidas e insecticidas (p. ej., DBCP, metabolitos del DDT, vinclozolina) y los productos intermedios de la industria del plástico (p. ej., ftalatos, bisfenol A) se denominan «perturbadores endocrinos», porque pueden tener efectos estrogénicos o antiandrogénicos débiles, y se ha demostrado que causan disgenesia testicular en los descendientes hombres cuando se administran en dosis elevadas a roedores gestantes. Los datos que vinculan los «factores de disrupción endocrinos» con la disfunción reproductora masculina en humanos son principalmente estudios de asociación, que no demuestran causalidad.⁵

INSUFICIENCIA TESTICULAR AUTOINMUNITARIA

Los autoanticuerpos frente a la fracción microsómica de las células de Leydig pueden representar un trastorno aislado o ser parte de una enfermedad multiglandular (cap. 218) que afecte en grado variable al tiroides, la hipófisis, las glándulas suprarrenales, el páncreas y otros órganos.

RESISTENCIA A LOS ANDRÓGENOS (DEFICIENCIA DE ÓRGANOS TERMINALES SENSIBLE A ANDRÓGENOS)

Determinados procesos presentan fenotipos clínicos que recuerdan a una deficiencia de testosterona sin que existan unas concentraciones bajas de esta sustancia. Estos cuadros de resistencia a andrógenos pueden ser inducidos por fármacos (antiandrógenos) o tratarse de defectos genéticos del receptor de andrógenos, alteraciones en la transmisión de señales del receptor de andrógenos de tipo congénito o adquirido, o deficiencias de la 5 α -reductasa (cap. 220).

Hipogonadismo asociado a enfermedades sistémicas

Las alteraciones del eje hipotalámico-hipofisario-testicular pueden producirse en diversas enfermedades sistémicas, como la insuficiencia hepática, la insuficiencia renal, la malnutrición grave, la drepanocitosis, las enfermedades malignas avanzadas, la obesidad grave, el síndrome metabólico, la diabetes de tipo 2, la fibrosis quística y la amiloidosis, así como en quienes reciben hemodiálisis crónica. Los efectos de la cirrosis hepática sobre la función testicular son complejos y pueden ser independientes o asociarse con los efectos tóxicos directos de la ingesta continuada de alcohol. La ginecomastia, la atrofia testicular y la impotencia son signos acompañantes de la cirrosis. La disminución de la espermatogonia con fibrosis peritubular se produce al menos en el 50% de los casos. La concentración de estradiol suele encontrarse aumentada, lo que aumenta la proporción sérica estradiol/testosterona, que muchas veces se asocia a ginecomastia. En la anemia falciforme y la talasemia mayor, los niños muestran alteraciones de la maduración sexual y los hombres son con frecuencia infértiles. La diabetes y la obesidad son dos causas principales de hipogonadismo.⁶ Hay nuevos datos indicativos de que la diabetes de tipo 2 se asocia con concentraciones bajas de testosterona sérica debido principalmente a disfunción hipotalámico-hipofisaria; esta disminución se correlaciona con el grado de hiperglucemia.

Insuficiencia gonadal secundaria (hipogonadismo hipogonadótropo)

HIPOGONADISMO HIPOGONADÓTROPO CONGÉNITO

El hipogonadismo hipogonadótropo se caracteriza por la disminución de la secreción de gonadotropinas (LH y FSH) debido a un defecto intrínseco o funcional en el hipotálamo o en la hipófisis (v. anteriormente; cap. 220). Las alteraciones de la liberación de kisspeptina/neurocinina B/dinorfina (KNDy) por las neuronas hipotalámicas y las deficiencias de los receptores se han convertido en una causa importante de deficiencia de GnRH. Estos defectos producen una disfunción secundaria de las células de Leydig (v. tabla 221-3). Las manifestaciones clínicas dependen de la edad del paciente al comienzo de la enfermedad.

TRASTORNOS HIPOGONADÓTROPAS ADQUIRIDOS Y TRASTORNOS FUNCIONALES Anorexia nerviosa y pérdida de peso

La anorexia nerviosa (cap. 206) y la pérdida de peso son ejemplos de defectos funcionales que reducen la concentración de testosterona sérica. Los hombres y las mujeres que

padecen anorexia nerviosa presentan manifestaciones de hipogonadismo hipogonadótropo. La inanición también puede reducir la secreción de gonadotropinas. El ejercicio intenso tiene efectos mínimos sobre la función testicular en el hombre.

Estrés y enfermedad

El estrés intenso (p. ej., intervenciones quirúrgicas, traumatismos) y las enfermedades sistémicas graves también reducen las concentraciones de testosterona y gonadotropinas. Entre las enfermedades orgánicas hipotalámico-hipofisarias, se encuentran las neoplasias, las enfermedades granulomatosas e infiltrantes, así como las lesiones postraumáticas del hipotálamo y la hipófisis.

Tumores hipofisarios

La presentación de los prolactinomas es diferente en los hombres y en las mujeres (cap. 211). En los hombres, estos tumores suelen ser grandes (> 1 cm de diámetro [macroadenomas]) cuando se detectan. Los hombres con macroadenomas secretores de prolactina suelen presentar hipogonadismo, disfunción eréctil y manifestaciones visuales por la extensión supraselar. En los tumores pequeños, el hipogonadismo hipogonadótropo puede deberse a los efectos supresores sobre la GnRH descritos con anterioridad, pero en tumores grandes también puede deberse al efecto lesivo de la masa sobre los gonadótropos no neoplásicos.

Los tumores hipofisarios de gran tamaño no secretores de prolactina (hormona de crecimiento, corticotropina, glucopéptidos y células nulas) también pueden producir insuficiencia de gonadotropinas debido a la lesión de la hipófisis contigua sana (cap. 211), lo que reduce las concentraciones séricas de LH y testosterona.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DEL HIPOGONADISMO

El diagnóstico se basa en los síntomas y los signos clínicos y en la disminución de la concentración sérica de testosterona. El intervalo de referencia de la concentración sérica de testosterona total en el hombre adulto joven varía según los laboratorios y las poblaciones. El intervalo normal armonizado en una población sana no obesa de hombres europeos y estadounidenses de cuatro grandes estudios de cohortes, de 19 a 39 años, es de 264 a 916 ng/dl.

Anamnesis

La anamnesis debe centrarse en el descenso testicular, el desarrollo puberal, la frecuencia del afeitado, los cambios en el vello corporal y las enfermedades sistémicas pasadas y presentes. La anamnesis sexual completa debe estudiar los cambios de la libido, la función eréctil y eyaculadora, la frecuencia de la masturbación, la actividad coital y la fertilidad (incluida la de la pareja actual o las anteriores). Se debe preguntar por antecedentes de orquitis, enfermedades sinopulmonares, enfermedades de transmisión sexual, estado respecto al VIH, infecciones genitourinarias e intervenciones quirúrgicas previas que pudieran afectar al aparato reproductor (p. ej., vasectomía, herniorrafia, prostatectomía, ligadura de varicocele). Entre los antecedentes sociales se debe incluir el tabaquismo y la ingesta de alcohol. La anamnesis de fármacos y drogas autoprescritas debe recoger la toma de cualquier sustancia recreativa, opiáceos, esteroides anabolizantes, glucocorticoides, inhibidores de la 5 α -reductasa; y psicofármacos, antihipertensivos, antiandrógenos, citotóxicos y tratamientos de medicinas alternativas, toxinas ambientales y exposición al calor (incluidas las saunas y jacuzzis), así como a irradiación.

Exploración física

La exploración física general debe prestar atención a la medición de la talla y la envergadura, la caracterización de la distribución del vello corporal, púbico y facial, la presencia de acné y arrugas faciales, la exploración mamaria en busca de ginecomastia, la valoración de la masa muscular y la adiposidad, la medición de la longitud del pene y la localización del meato uretral, la exploración prostática mediante tacto rectal y la evaluación de los campos visuales si se sospecha hipogonadismo secundario. Al explorar el escroto se debe valorar la fusión de la línea media (p. ej., escroto bifido, hipospadias), la consistencia y el tamaño testiculares, la presencia de masas intratesticulares, alteraciones del epidídimo, la presencia bilateral de conducto deferente y varicocele, hidrocele o hernias. El tamaño testicular normal es de 3,6-5,5 cm de longitud, 2,1-3,2 cm de anchura y 15-35 ml de volumen tanto en los hombres de raza blanca como en la raza negra. El tamaño testicular medio de los hombres asiáticos es ligeramente inferior. La disminución del volumen testicular suele implicar una disminución de las células espermatogénicas, ya que los túbulos seminíferos representan más del 80% del volumen testicular.

Pruebas de laboratorio

Como el marcado ritmo diurno de la secreción de testosterona en hombres jóvenes hace que sea máxima por la mañana, la medición de la testosterona, la LH y la FSH suele realizarse en muestras de sangre obtenidas por la mañana. Existe una amplia gama de valores de referencia para estas hormonas, en parte por variabilidad en las medidas, pero también condicionada por los criterios de selección de la población de referencia. La mayoría de los laboratorios de los hospitales han utilizado inmunoanálisis para medir la testosterona sérica, que puede carecer de precisión cuando sus cifras son bajas. En

estudios recientes, se indica que los métodos basados en cromatografía líquida o gaseosa y la espectrometría de masas pueden arrojar resultados más precisos incluso con concentraciones séricas muy bajas de testosterona. Los Centers for Disease Control (CDC) de EE. UU. han elaborado un sistema externo para armonizar las mediciones de laboratorio con un método normalizado validado.

La medición de la testosterona total puede ser un indicador engañoso del estado secretor de las células de Leydig cuando existen alteraciones de la concentración de la SHBG (v. apartado anterior). En estas circunstancias, la medición de la testosterona libre (por el método de diálisis en equilibrio), la testosterona biodisponible (libre y unida a albúmina) o la testosterona libre calculada (mediante medición de la testosterona total y la SHBG) pueden resultar útiles.

El aumento de la concentración de LH y FSH diferencia el hipogonadismo primario del secundario (la concentración de testosterona se encuentra reducida en ambos), pero muchos hombres de edad avanzada con concentraciones séricas bajas de testosterona pueden presentar una concentración normal de LH. Se deberían medir las concentraciones de prolactina sérica en todos los casos que tienen una testosterona y una LH bajas (hipogonadismo hipogonadotrópico) y también en los hombres con lesiones de tipo masa hipofisaria o galactorrea. La DHT se determina en los casos con alteraciones en la diferenciación de los genitales y cuando se sospeche una deficiencia de la 5 α -reductasa. El estradiol sérico debe determinarse en casos de ginecomastia. La valoración de otros precursores y productos de la testosterona puede ser necesaria en circunstancias especiales, como cuando se sospechan defectos enzimáticos congénitos. El seminograma es la principal prueba de laboratorio en el estudio de la esterilidad masculina.

Las siguientes reglas para medir la testosterona sérica se pueden aplicar a la mayor parte de los hombres jóvenes o de mediana edad con sospecha de hipogonadismo. Si se mide una concentración de testosterona sérica total matutina por debajo de 230 ng/dl (8 nmol/l) de forma repetida y el paciente presenta signos o síntomas compatibles con una situación de testosterona baja, el paciente posiblemente sufra un hipogonadismo y estará indicado aportar tratamiento sustitutivo con testosterona. Si la concentración oscila entre 230 y 320 ng/dl con unas concentraciones de LH sérica normales, el paciente puede presentar hipogonadismo clínico o no, y puede que el tratamiento androgénico no mejore los síntomas (p. ej., disfunción sexual). Por tanto, cuando la concentración sérica de testosterona total sea límite y la LH no se encuentre aumentada, está indicado realizar determinaciones de la concentración de una de las formas de testosterona bioactiva (p. ej., testosterona libre). Las recomendaciones para los hombres mayores de 60 años están menos establecidas. Dado que la concentración de SHBG se encuentra aumentada a menudo, la concentración de testosterona total puede sobrestimar las formas biológicamente activas de testosterona circulante. Unas concentraciones de testosterona sérica total por encima de 350-400 ng/dl indican que es muy poco probable que el hipogonadismo ocasione los síntomas, y el clínico debería buscar otras causas para los mismos.

TRATAMIENTO

Tto

La principal indicación médica del tratamiento sustitutivo con andrógenos es el hipogonadismo masculino (tabla 221-4). En alrededor del 10% de los hombres con hipogonadismo idiopático revertido con testosterona, la reversión se mantiene después de suspender el tratamiento. Esto sugiere que en algunos de los pacientes con testosterona sérica baja la causa de la deficiencia puede ser transitoria.

En ancianos con concentraciones séricas de testosterona relativamente bajas, se han demostrado los efectos beneficiosos de la reposición de testosterona. El tratamiento de reposición de testosterona (hasta 3 años) disminuye la masa grasa, aumenta la masa corporal magra, mejora la fuerza y aumenta la densidad mineral ósea en hombres mayores. El tratamiento con gel de testosterona en dosis suficiente para elevar la testosterona sérica hasta el nivel medio de los hombres jóvenes mejora la libido, la función eréctil y el estado de ánimo, corrige la anemia inexplicada, y aumenta la densidad mineral ósea y la fuerza. El efecto sobre la actividad física es moderado en el mejor de los casos, y no se observa ninguna mejora en la capacidad intelectual. Los hombres tratados con testosterona presentan un aumento notable del volumen de las placas no calcificadas en la angiografía coronaria por tomografía computarizada, pero las complicaciones cardiovasculares no aumentaron en los cerca de

3 años de duración de varios ensayos aleatorizados. Sin embargo, en estudios de cohortes con un seguimiento de mayor duración, los datos sobre el riesgo cardiovascular son menos claros.⁷⁻⁹ El tratamiento de reposición de testosterona no parece afectar a los síntomas de las vías urinarias bajas.

En la actualidad, no se recomienda el tratamiento con testosterona para hombres mayores con cáncer de próstata o con sospecha de cáncer de próstata, insuficiencia cardíaca de moderada a grave, apnea del sueño grave sin corregir o masa elevada de eritrocitos.¹⁰⁻¹² Antes de iniciar un tratamiento con testosterona se debería realizar un tacto rectal, determinar la concentración de antígeno prostático específico y evaluar los síntomas de obstrucción grave de las vías urinarias.

En hombres mayores con deficiencia de DHEA, la administración oral de DHEA eleva las concentraciones séricas de DHEA y DHEA-S a los valores encontrados en hombres jóvenes. Sin embargo, las concentraciones séricas de testosterona no cambian, y los pacientes no han referido efectos beneficiosos sobre la calidad de vida, la función sexual, el estado de ánimo, la composición corporal o la capacidad de ejercicio.

Entre las contraindicaciones absolutas del tratamiento sustitutivo androgénico se encuentran el carcinoma de próstata y el carcinoma de mama en el hombre. Los andrógenos deben utilizarse con precaución en hombres ancianos con hipertrofia prostática y síntomas urinarios, elevación del hematocrito y trastornos respiratorios relacionados con el sueño.

Sistemas de administración de la testosterona

La tabla 221-5 resume los diversos métodos de administración de testosterona.

Los ésteres de testosterona, como las inyecciones de testosterona enantato (o cipionato), se utilizan mucho en EE. UU. y el resto del mundo. La dosis recomendada es de 150-200 mg por vía intramuscular una vez cada 2-3 semanas. Estudios más recientes mostraron que estos ésteres de testosterona de acción media-larga pueden ser administrados mediante inyecciones subcutáneas (s.c.) semanalmente, produciendo concentraciones de testosterona más estables en comparación con las inyecciones intramusculares. Las inyecciones de undecanoato de testosterona, 750 mg administrados cada 10 semanas o 1.000 mg cada 12 semanas, son el tratamiento de reposición de testosterona preferido en muchas partes del mundo, pero no en EE. UU., debido al requisito regulatorio de un período de observación de aproximadamente 30 min después de la inyección por episodios de tos.

El uso de andrógenos modificados 17 α -alquilados (metiltestosterona y numerosos esteroides anabolizantes), disponibles como preparaciones para uso por vía oral, no se recomienda para realizar tratamientos sustitutivos de andrógenos. Estos fármacos pueden producir alteraciones de la función hepática, reducir en gran medida la concentración de colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad y aumentar los niveles de colesterol total en comparación con los ésteres de testosterona. Las cápsulas orales de undecanoato de testosterona han sido aprobadas recientemente en EE. UU. Las cápsulas, que contienen de 158 a 396 mg de undecanoato de testosterona en un sistema de administración de fármacos autoemulsionante, deben tomarse dos veces al día con alimentos. La liberación transbucal de testosterona mediante comprimidos mucoadhesivos (30 mg aplicados dos veces al día) proporciona niveles fisiológicos de testostero-

TABLA 221-5 PREPARACIONES DE ANDRÓGENOS

VÍA	PREPARACIÓN	DOSIS Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN
Oral*	Testosterona undecanoato	158-396 mg p.o./8-12 h con comidas
Bucal	Testosterona transbucal, comprimidos mucoadhesivos	30 mg/12 h
Inyección	Testosterona enantato y cipionato	100 mg/semana i.m. o 150-200 mg i.m. cada 2 semanas 50 a 100 mg/semana s.c.
	Testosterona undecanoato	750-1.000 mg i.m. cada 10-12 semanas
Implante	Implantes de testosterona	Miniesferas de 75 mg (en EE. UU.), con inserción de 6-10 cada 4-6 meses
Transdérmica	Parche no escrotal	Dos parches; cada uno libera 2,5 mg/día de testosterona, o uno solo que libera 5 mg/día de testosterona
	Parche transdérmico	Un parche, que libera 5 mg/día de testosterona
Geles transdérmicos	Geles de testosterona	Aplicación de gel al 1-2% una vez diaria con administración de 50-100 mg de testosterona sobre la piel y 5-10 mg sobre el cuerpo

*El uso de andrógenos 17 α -alquilados modificados para su administración por vía oral, como la metiltestosterona, fluoximesterona, oximetolona, estanozolol y oxandrolona, no se recomienda para tratar los estados de déficit androgénico, debido al riesgo de hepatotoxicidad y los efectos adversos sobre los lípidos séricos. i.m., intramuscular; p.o., vía oral; s.c., subcutánea.

TABLA 221-4 INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON ANDRÓGENOS

Déficit androgénico (hipogonadismo) (síntomas, signos y bajo nivel de testosterona)
Micropene (neonatal)
Retraso de la pubertad en niños
Edema angioneurótico
Otras causas posibles o en estudio
Anticoncepción hormonal masculina
Sarcopenia asociada al cáncer, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o infecciones crónicas, fragilidad en hombres y mujeres ancianos
Trastorno sexual hipactivo en las mujeres posmenopáusicas

TABLA 221-6 TRATAMIENTO CON ANDRÓGENOS: RIESGOS Y BENEFICIOS

BENEFICIOS	RIESGOS
Desarrollo o mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios	Retención de líquidos
Mejoría de la libido y de la función sexual	Ginecomastia
Aumento de la masa y la fuerza musculares	Acné, piel grasa
Aumento de la densidad mineral ósea	Aumento del hematocrito, eritrocitos
Mejoría de la anemia	Disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (los fármacos orales producen el mayor efecto)
Disminución de la grasa corporal y visceral	Apnea del sueño
Mejoría del estado de ánimo	Conducta agresiva (?)
Efectos sobre la cognición (?)	Enfermedades prostáticas
Efectos sobre la vitalidad y calidad de vida (?)	Hiperplasia benigna prostática (?)
Reducción del riesgo cardiovascular (estudios epidemiológicos); en algunos estudios clínicos no se observa una buena relación beneficio/riesgo	Carcinoma de próstata (agravamiento de cáncer preexistente)
	Aumento de los episodios adversos cardiovasculares en un estudio con hombres ancianos frágiles con múltiples comorbilidades

na tras su absorción directa en la circulación sistémica, lo que evita el efecto de primer paso hepático. Estos comprimidos pueden despegarse de la mucosa oral.

Se comercializan implantes de testosterona cristalina (*pellets*) para el tratamiento crónico del hipogonadismo. Las concentraciones de testosterona sérica se mantienen en niveles fisiológicos durante 4-6 meses dependiendo del número de implantes que se inserten por vía s.c. Los implantes no se suelen emplear, aunque están ganando cierta popularidad entre los urólogos norteamericanos; se emplean de forma generalizada en Australia y el Reino Unido.

En EE. UU. está disponible la administración de testosterona transdérmica mediante parches y geles cutáneos desde hace 15 años. Los parches no escrotales liberan 5 mg/día de testosterona, lo que equivale a la tasa de producción fisiológica. Estos parches aportan concentraciones de testosterona en el rango normal, pero conllevan una incidencia elevada de irritabilidad cutánea (enrojecimiento, tumefacción y ampollas). Han aparecido geles/luciones hidroalcohólicos y no alcohólicos de testosterona para aplicación transdérmica, que se han convertido en la formulación de testosterona más utilizada en EE. UU. Las dosis habituales son 50-100 mg de un gel de testosterona al 1, 1,62 y 2%, que se deben aplicar diariamente sobre la piel y que administran 5-10 mg de testosterona sobre el cuerpo. La administración transdérmica proporciona una concentración sérica más consistente y produce poca irritación cutánea. Puede producirse una transferencia del usuario a otras personas en su empleo habitual y puede ser un problema si existe contacto cutáneo directo con mujeres y niños. Es necesario utilizar ropa protectora o ducharse para no transferir la testosterona de esta forma.

En la [tabla 221-6](#) se exponen los beneficios y los efectos secundarios posibles del tratamiento androgénico. En los hombres con hipogonadismo, el tratamiento sustitutivo androgénico se acompaña del desarrollo y el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios. La testosterona ejerce efectos anabólicos significativos sobre el músculo y mejora la libido y la disfunción sexual. Posee menos efecto sobre la disfunción eréctil. Carece de un efecto importante a corto plazo sobre la próstata, pero aumenta el volumen prostático en un promedio de aproximadamente 4,5 ml después de 12 meses de tratamiento con gel de testosterona.¹³

ESTERILIDAD MASCULINA

DEFINICIÓN

La esterilidad se define como la incapacidad de una pareja para lograr un embarazo después de mantener relaciones sexuales no protegidas durante al menos 1 año. Si no se logra un embarazo pasados 3 años, lo más probable es que la esterilidad persista si no se instaura un tratamiento médico.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios realizados en EE. UU. y Europa han observado una prevalencia de esterilidad durante 1 año en el 15% de las parejas. La prevalencia en los países en vías de desarrollo probablemente sea más alta debido a la mayor prevalencia de infecciones del aparato genital. El 30-35% de los casos de esterilidad pueden deberse a factores de predominio femenino, el 25-30% a factores masculinos y el 25-30% a problemas en ambos miembros de la pareja.

BIOPATOLOGÍA

Los trastornos hipotalámico-hipofisarios son causas poco frecuentes de esterilidad masculina y se describieron en el apartado sobre hipogonadismo y déficit androgénico. Los trastornos testiculares son la causa identificable más frecuente de esterilidad

TABLA 221-7 ESTERILIDAD MASCULINA: PRUEBAS DE LABORATORIO BÁSICAS

SEMINOGRAMA	ANÁLISIS HORMONAL (EN PACIENTES CON SEMINOGRAMA ANÓMALO)
Volumen, pH	LH y FSH séricas
Microscopía: aglutinación, residuos	Testosterona sérica
Espermatozoides: concentración, motilidad, morfología, vitalidad	Prolactina sérica (si las concentraciones de LH y testosterona son bajas)
Leucocitos	
Células germinales inmaduras	
Autoanticuerpos espermáticos (bioquímica del semen y los espermatozoides, pruebas de función espermática)	

TABLA 221-8 SEMINOGRAMA: INTERVALO DE REFERENCIA EN HOMBRES FÉRTILES*

PARÁMETRO	INTERVALO DE REFERENCIA
Volumen seminal	> 1,5 ml
Espermatozoides	
Concentración	> 15 millones/ml
Recuento total	> 39 millones/eyaculación
Motilidad	> 40% móviles
Morfología	> 32% movilidad rápidamente progresiva
Vitalidad (vivos)	> 4% normales [†]
Vitalidad (vivos)	> 58%
Leucocitos	< 1 millón/ml

*Se eligieron hombres cuyas parejas se quedaron embarazadas en \leq 12 meses para obtener las distribuciones de referencia de los parámetros seminales.

[†]Este valor se basa en criterios estrictos de valoración de la morfología de los espermatozoides en estudios que utilizan las técnicas de fertilización *in vitro* como criterio de valoración.

(v. [tabla 221-2](#)). Cada vez se detectan más microdeleciones del cromosoma Y como causa genética de la azoospermia y oligozoospermia grave. Hasta el 25% de los hombres estériles presentan microdeleciones en el brazo largo del cromosoma Y, muchas de las cuales se encuentran en la región Yq11 del cromosoma, que se denomina factor azoospermico (AZF). Las mutaciones de las regiones AZFa y AZFb se asocian a azoospermia, mientras que las mutaciones de la región AFZc pueden hacerlo a oligozoospermia. La pérdida de gr/gr elimina un gran segmento del gen AFZc y representa un importante factor de riesgo de oligozoospermia en algunas poblaciones, pero no en todas. Se han descrito mutaciones en el gen 11 expresado en los testículos (*TEX11*) y en otros genes, como NR5A1, DMRT1, y son una causa frecuente^{14,15} de paro meiótico y azoospermia en hombres infértiles. Las anomalías del cromosoma Y son transmisibles a la descendencia masculina si los casos son tratados con éxito mediante TRA. Por lo tanto, las pruebas genéticas y el asesoramiento deberían realizarse antes de considerar tecnologías como la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (IICE).

DIAGNÓSTICO

El enfoque diagnóstico de una pareja estéril abarca el estudio tanto del hombre como de la mujer ([figs. 221-6 y 221-7](#)).

El seminograma es la prueba fundamental en el estudio de un hombre estéril ([tabla 221-7](#)). Las muestras de semen deben obtenerse en la consulta o en el domicilio, preferiblemente después de 2-7 días de abstinencia de la actividad eyaculatoria. En la [tabla 221-8](#) se exponen los valores de referencia aceptados de forma general para un seminograma. La concentración normal de espermatozoides es mayor de 15 millones/ml, con una cifra superior a 39 millones por eyaculación; sin embargo, los hombres con recuentos de espermatozoides más bajos pueden ser fértiles. Más del 40% de los espermatozoides deben ser móviles y más del 32% deben presentar un patrón de motilidad progresiva. Si se usan criterios estrictos para evaluar la morfología de los espermatozoides, el porcentaje de formas con morfología normal debe ser superior al 4%. Existe un solapamiento considerable en la calidad del semen entre los hombres fértiles y los estériles. Una baja concentración de espermatozoides o una mala morfología de los mismos se asocian a una menor probabilidad de fecundación natural en la pareja femenina. En los pacientes con seminograma patológico, está indicado medir las concentraciones séricas de testosterona, LH y FSH (v. [fig. 221-6](#)). La elevación de la concentración de FSH suele indicar una lesión grave del epitelio germinal. La disminución de los niveles séricos de inhibina B también refleja una alteración funcional de las células de Sertoli y puede indicar una disfunción de la espermatogénia. La elevación de las concentraciones séricas de FSH y LH asociada con unos niveles bajos de testosterona sérica indican la existencia de un fallo

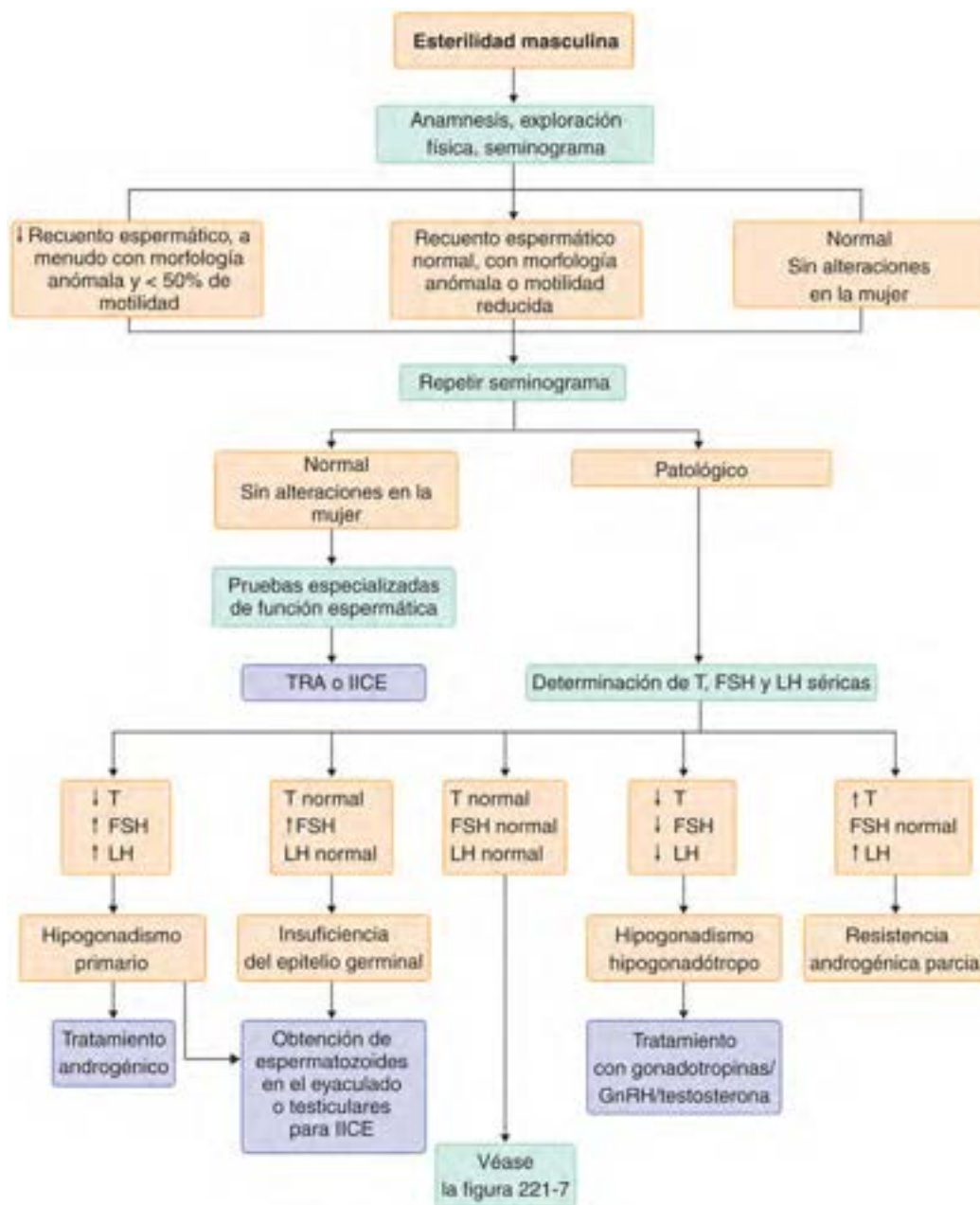


FIGURA 221-6. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la esterilidad masculina. FSH, hormona estimulante del foliculo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; IICE, inyección intracitoplásmica de espermatozoides; LH, hormona luteinizante sérica; T, testosterona sérica; TRA, técnicas de reproducción asistida.

pantesticular que produce hipogonadismo e infertilidad. La presencia de concentraciones séricas bajas de FSH, LH y testosterona sugiere una disfunción hipotalámica hipofisaria; en estos casos, debe medirse la concentración sérica de prolactina y puede que se requieran pruebas adicionales. Los recuentos bajos de espermatozoides y la supresión de la LH, con concentraciones séricas de testosterona bajas, normales o aumentadas (sin manifestaciones clínicas de déficit de andrógenos) pueden sugerir el uso de andrógenos exógenos. El patrón hormonal de la insensibilidad a andrógenos (una causa poco frecuente de esterilidad masculina) se caracteriza por niveles elevados de LH, FSH normal y concentraciones séricas de testosterona elevadas o en el límite alto de la normalidad. La presencia de un patrón hormonal normal en un hombre azoospermico (sin espermatozoides en el semen eyaculado) con testículos de tamaño normal puede sugerir la existencia de una obstrucción congénita o adquirida en el epidídimo o en el conducto deferente.

TRATAMIENTO

Tto

En las figuras 221-6 y 221-7 se expone un algoritmo terapéutico para la esterilidad masculina. Los principios terapéuticos de la esterilidad masculina pueden resumirse del siguiente modo: 1) los hombres con oligozoospermia leve o moderada, con o sin disminución de la motilidad de los espermatozoides y ciertas alteraciones de la motilidad, se consideran subfértiles más que estériles; los hombres de este grupo pueden lograr embarazos espontáneos; 2) los tratamientos farmacológicos fiables se limitan al 1-2% de hombres estériles con

insuficiencia de gonadotropinas; 3) las técnicas de reproducción asistida, incluida la fecundación *in vitro* y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides, han mejorado considerablemente la tasa de embarazos; 4) en la infertilidad por factor masculino secundaria a azoospermia (ausencia de espermatozoides en el semen eyaculado) puede ocurrir con obstrucción del sistema eyaculador; en estos pacientes, la fecundación *in vitro* y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides tras la extracción percutánea o microquirúrgica de espermatozoides epididimarios tienen muy buenos resultados, y 5) la azoospermia debida a alteraciones de la espermatogénesis puede no tratarse de un estado de esterilidad, ya que pueden existir espermatozoides en los testículos. Se puede realizar con gran éxito una extracción testicular microquirúrgica de espermatozoides del testículo seguida de una inyección intracitoplásmica de espermatozoides, incluso en pacientes con síndrome de Klinefelter.

DISFUNCIÓN SEXUAL

La disfunción sexual puede dividirse en cuatro categorías principales: 1) pérdida de deseo (libido); 2) disfunción eréctil; 3) insuficiencia eyaculatoria, y 4) estados anorgásmicos.

Disminución de la libido

La pérdida de la libido se refiere a la disminución del interés e iniciativa sexuales y de la frecuencia e intensidad de las respuestas a estímulos eróticos internos o externos. Los

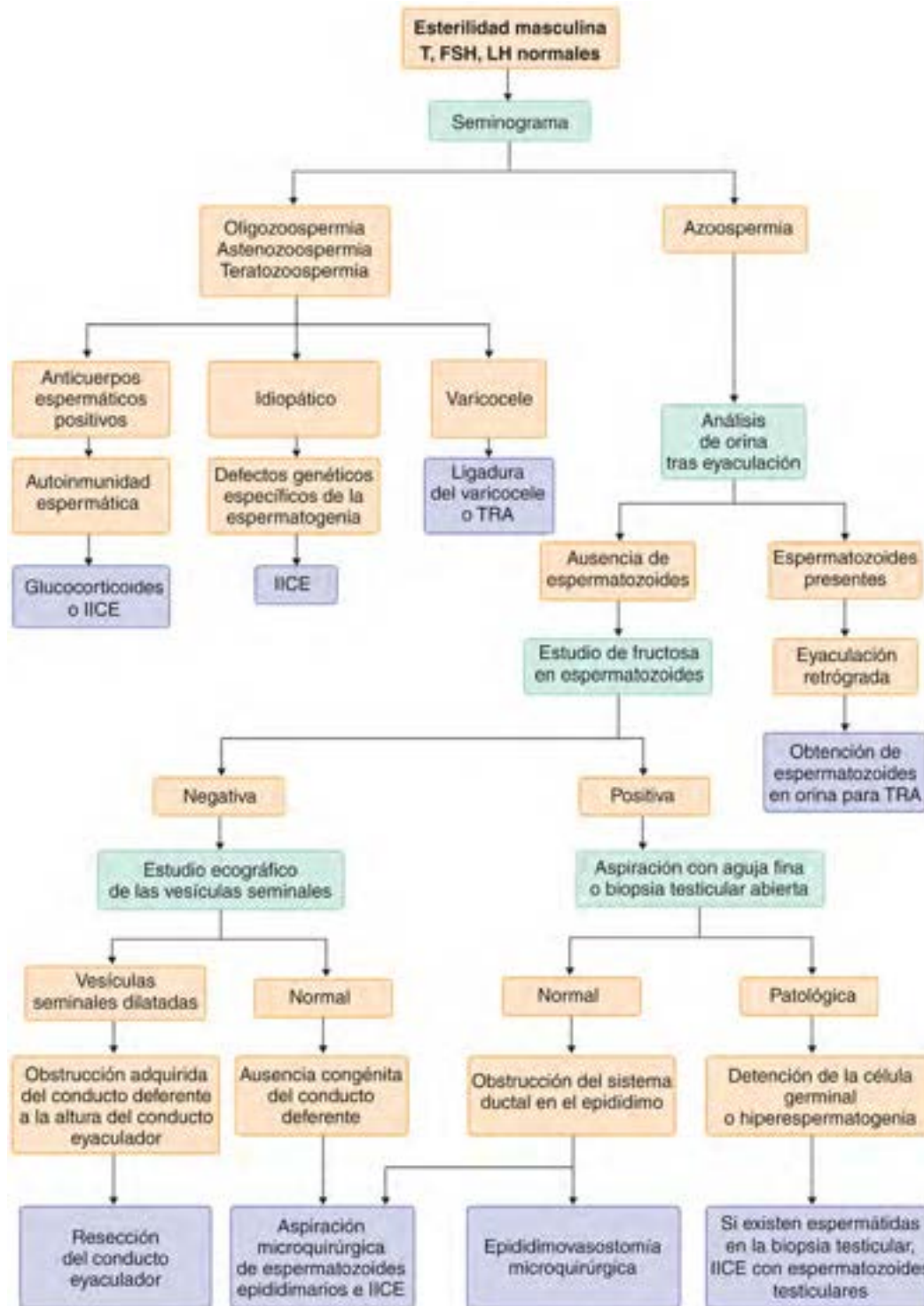


FIGURA 221-7. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la esterilidad masculina en pacientes con concentraciones séricas normales de hormonas. FSH, hormona estimulante del folículo; IICE, inyección intracitoplásmica de espermatozoides; LH, hormona luteinizante sérica; T, testosterona sérica; TRA, técnicas de reproducción asistida.

factores causales pueden ser psicógenos, enfermedades del SNC, déficit y resistencia a andrógenos y efectos secundarios de ciertas medicaciones (p. ej., antihipertensivos, psicótropos, alcohol, opiáceos, bloqueantes dopaminérgicos, antiandrógenos y posiblemente inhibidores de la 5 α -reductasa). La testosterona total y la libre se asocian de manera constante, pero no muy clara, con el deseo sexual, la función eréctil y la actividad sexual en hombres mayores sintomáticos,^{16,17} y el tratamiento con testosterona mejora el deseo sexual en hombres mayores sintomáticos con deficiencia de testosterona.

El tratamiento debe dirigirse hacia el mecanismo causal.

Insuficiencia eyaculatoria y alteraciones del orgasmo

La insuficiencia eyaculatoria se refiere a la disminución o ausencia de emisión seminal o a las alteraciones de la contracción eyaculatoria. Suele asociarse con enfermedades neurológicas y ciertos tratamientos médicos. La anorgasmia es un trastorno angustiante, pero relativamente infrecuente en los hombres, caracterizado porque se producen una

erección y eyaculación normales, pero la eyaculación no se acompaña de una sensación subjetiva placentera. La eyaculación precoz es la disfunción sexual masculina más frecuente. La prevalencia estimada es variable, pero unas cifras del 25-30% parecen ser una estimación razonable. En el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5* (2013) se define la eyaculación precoz como toda aquella que se produce en el minuto siguiente a la penetración vaginal antes de que la persona lo desee en el 75% de las ocasiones durante al menos 6 meses con aparición de malestar personal. Se desconoce la biopatología de la eyaculación precoz. Puede asociarse a un malestar profundo o dificultades en las relaciones interpersonales, y no es un efecto directo del abuso de sustancias, como la privación de opiáceos. El diagnóstico depende básicamente de la historia sexual e incluye el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal, el control percibido, el malestar y las dificultades interpersonales. El tratamiento de primera línea se realiza con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o de su transporte (p. ej., dapoxetina 60 mg o clomipramina 15 mg a demanda),¹⁸ además

de terapia conductual y asesoramiento de pareja. Según un metaanálisis, la adición de un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) a un ISRS logra una mayor eficacia que un ISRS solo en la prolongación del tiempo de latencia antes de la eyaculación.¹⁸ Las cremas de anestésicos tópicos pueden emplearse como alternativas.¹⁹

Disfunción eréctil

DEFINICIÓN

La disfunción eréctil puede definirse como la incapacidad de un hombre para obtener la rigidez suficiente que permita un coito de duración adecuada que logre su satisfacción y la de su pareja.

EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones actuales sugieren que el 10-15% de todos los hombres estadounidenses sufren disfunción eréctil, con un aumento progresivo de la incidencia con el envejecimiento. Los datos del estudio sobre envejecimiento de Massachusetts indican que el 52% de los hombres de 40-70 años de edad sufren grados variables de disfunción eréctil. La prevalencia de disfunción eréctil es incluso más elevada en diabéticos de tipo 2 y tras una prostatectomía radical por un cáncer de próstata. Estudios epidemiológicos realizados en EE. UU. y Europa sobre hombres de 50 a 80 años indican que la disfunción eréctil se asocia a los síntomas obstructivos de la vía urinaria baja/hiperplasia benigna de próstata.

BIOPATOLOGÍA

Las causas de la disfunción eréctil son múltiples, aunque en general se pueden clasificar como vasculógenas, psicológicas, endocrinas, neurológicas, yátrógenas (tras una prostatectomía radical), secundarias a fármacos, enfermedades sistémicas o por envejecimiento. La disfunción eréctil es frecuente en ancianos, aunque las concentraciones séricas de testosterona sean normales; este efecto parece consecuencia de una alteración en la capacidad vasodilatadora del pene como resultado de la disfunción endotelial. La menor actividad de los nervios no adrenérgicos ni colinérgicos y la menor producción de óxido nítrico en las células endoteliales contribuyen a disminuir la relajación del músculo liso cavernoso y reducir el llenado de los sinusoides de los cuerpos cavernosos, y también la menor compresión del plexo venoso contra la túnica condiciona un fracaso en la erección. Los hombres que consultan por una disfunción eréctil muestran muchos de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular (tabaquismo, obesidad, síndrome metabólico, hiperlipidemia y diabetes mellitus de tipo 2). Algunas evidencias indican que los hombres que consultan por una disfunción eréctil leve deben ser valorados para descartar una enfermedad cardiovascular, sobre todo si presentan otros factores de riesgo. Un estudio farmacoepidemiológico retrospectivo mostró que la prescripción de inhibidores de PDE-5 no se acompañó de una evaluación de riesgos cardiovasculares, y que esta puede ser una oportunidad perdida de intervención temprana para prevenir enfermedades cardiovasculares.²⁰

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la disfunción eréctil se basa fundamentalmente en la anamnesis general y sexual detallada tanto del paciente como de su pareja. La anamnesis puede mostrar una

causa de base, como el uso de medicamentos (tabla 221-9), u otros trastornos frecuentes asociados a la disfunción eréctil. La exploración física debería centrarse en los sistemas genitourinario, cardiovascular, endocrino y neurológico. La exploración prostática es importante, dado que la disfunción eréctil se suele asociar a síntomas de una hiperplasia benigna de próstata sintomática. La analítica debería incluir una concentración de testosterona sérica a primera hora de la mañana y, en caso de existir indicación, una determinación del antígeno prostático específico, la glucemia en ayunas (o la hemoglobina A_{1c}) y el colesterol. Es raro que se necesiten más pruebas diagnósticas específicas.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la disfunción eréctil incluye identificar la causa y tratarla cuando se encuentre.²¹ Los síntomas se pueden controlar de forma eficaz mediante la administración oral de los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 5 peniana (sildenafil, vardenafilo, tadalafilo) que tienen una eficacia similar.²² En la figura 221-8 se resume un algoritmo terapéutico de la disfunción eréctil. Las intervenciones sobre la forma de vida reducen la obesidad y mejoran la función eréctil. En los pacientes sometidos a prostatectomía radical, la rehabilitación temprana del pene con inhibidores de la PDE-5 contribuye a la recuperación de la disfunción eréctil.²³ En pacientes con deficiencia de andrógenos (una concentración sérica de testosterona de menos de 275 ng/dl y síntomas que indican una



FIGURA 221-8. Algoritmo terapéutico para la disfunción eréctil (DE). PDE-5, fosfodiesterasa 5 del monofosfato de guanosina cíclico. (Reproducido con autorización a partir de Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol*. 2010;57:804-814. 2015 update: <http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>. Acceso 26 de marzo, 2015.)

TABLA 221-9 FÁRMACOS ASOCIADOS CON FRECUENCIA CON DISFUNCIÓN ERÉCTIL

ANTIDEPRESIVOS

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Antidepresivos tricíclicos
Inhibidores de la monoaminoxidasa

ANTIHIPERTENSIVOS

β-bloqueantes
Verapamilo
Clonidina

MEDICAMENTOS CARDÍACOS

Amiodarona
Digoxina

DIURÉTICOS

Tiacidas
Espironolactona

ANTIISTAMÍNICOS H₂

Cimetidina
Ranitidina

SUSTANCIAS HORMONALES

Corticoesteroides
Antandrogénos (flutamida, acetato de ciproterona)
Agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (leuprorelina, goserelina)
Inhibidores de la 5α-reductasa

deficiencia de testosterona), la función sexual responde moderadamente al gel de testosterona, que también puede ofrecer algún beneficio a la hora de mejorar el estado de ánimo y los síntomas depresivos, pero no la vitalidad o la distancia caminada. La deficiencia combinada de andrógenos con una reducción de la libido y de la respuesta del pene por alteraciones de la actividad óxido nítrico sintasa es frecuente en los ancianos. La introducción de fármacos vasodilatadores eficaces a nivel peniano orientados a garantizar la capacidad eréctil permite tratar de forma eficaz la reducción de la libido con suplementos de andrógenos.

Tratamiento médico

Fármacos orales

La administración por vía oral de inhibidores selectivos de la GMPc fosfodiesterasa 5 (la principal fosfodiesterasa del tejido cavernoso del pene) es eficaz en al menos el 60% de los hombres. La inhibición de la fosfodiesterasa 5 se acompaña de la persistencia del GMPc estimulado en condiciones normales (sexualmente) en el cuerpo cavernoso, lo que aumenta la tumescencia y la rigidez de este. Los pacientes con diabetes mellitus, lesiones de la médula espinal, cirugía prostática e irradiación pélvica también se benefician de los efectos de este tipo de fármacos, pero la tasa de respuesta suele ser menor. La dosis inicial de sildenafil suele ser de 50 mg, aumentando en incrementos de 25 mg hasta un máximo de 100 mg. Debido a su mecanismo de acción, el sildenafil se utiliza a demanda; debe administrarse 20-60 min antes de las relaciones sexuales. Existen otros dos potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (vardenafilo y tadalafilo) muy utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil y que parecen ser igual de eficaces. El vardenafilo (5, 10 y 20 mg) tiene una duración de acción relativamente más prolongada (4-6 h) y el tadalafilo (10 o 20 mg) todavía dura un poco más (hasta 36 h). Los ensayos aleatorizados controlados demostraron que la administración diaria de tadalafilo (5 mg) mejoraba la función eréctil en comparación con el tratamiento a demanda. La administración diaria de tadalafilo se tolera bien y consigue eficacia. Por tanto, la administración de dosis a partir de 2,5 mg de tadalafilo diarios puede ser una alternativa a la administración a demanda si se prevé una mayor frecuencia de coitos, por ejemplo, más de dos veces a la semana. Los hombres hipogonadales con disfunción eréctil y disminución de la libido pueden beneficiarse de un tratamiento combinado con testosterona e inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5). Sin embargo, la incorporación de testosterona, además de sildenafil, no mejora más la disfunción eréctil. Los inhibidores de PDE-5 no se deberían administrar con nitratos, dado que la acumulación de GMPc puede traducirse en una disminución de la presión arterial e hipotensión. Los inhibidores de la PDE-5 pueden interactuar también con los fármacos antihipertensivos, incluidos los α -bloqueantes, con la consiguiente hipotensión ortostática.

Inyección intracavernosa

El tratamiento de segunda línea de la disfunción eréctil obliga a realizar inyecciones intracavernosas de vasodilatadores, como prostaglandina E₁ sola o asociada a otros vasodilatadores (papaverina, fentolamina). Estos fármacos se inyectan en el espacio cavernoso con una aguja de 27-30 G y pueden ser útiles en los pacientes que no responden a los fármacos orales. Los principales efectos secundarios de la inyección intrapeniana son el dolor y la fibrosis cavernosa, que se suele resolver al suspender las inyecciones. La presencia de fibrosis de la túnica puede sugerir una enfermedad de Peyronie precoz y se deberían interrumpir las inyecciones. Se cree que la administración intrauretral de supositorios de prostaglandina E₁ con alprostadil actúa a nivel local sobre los cuerpos cavernosos como fármaco vasodilatador. Este supositorio parece tener buenos resultados sobre la disfunción eréctil en el 30-66% de los casos.

Prótesis de pene

La implantación quirúrgica de prótesis de pene, que pueden ser dispositivos hinchables o maleables, es la tercera línea de tratamiento de los hombres que desean una solución permanente del problema o que no responden a otros tratamientos. (Adaptado de Muneer A, Kalsi J, Nazareth I, et al. *Erectile dysfunction*. *BMJ*. 2014;348:g129.)

- A8. Rastrelli G, Dicuio M, Reismann Y, et al. Cardiovascular impact of testosterone therapy for hypogonadism. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16.
- A9. Ponce OJ, Spencer-Bonilla G, Alvarez-Villalobos N, et al. The efficacy and adverse events of testosterone replacement therapy in hypogonadal men: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1745-1754.
- A10. Corona G, Rastrelli G, Giagulli VA, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: a meta-analysis study of placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3615-3626.
- A11. Kim SW, Choi JB, Kim SJ, et al. Tolerability and adequate therapeutic dosage of oral clomipramine for the treatment of premature ejaculation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, parallel-grouped clinical study. *Int J Impot Res*. 2018;30:65-70.
- A12. Jo JK, Jeong SJ, Oh JJ, et al. Effect of starting penile rehabilitation with sildenafil immediately after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy on erectile function recovery: a prospective randomized trial. *J Urol*. 2018;199:1600-1606.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

222

OVARIOS Y DESARROLLO PUBERAL

WILLIAM H. CATHERINO

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los ovarios o gónadas femeninas liberan de forma periódica gametos femeninos (ovocitos u óvulos) y segregan hormonas esteroideas sexuales, sobre todo androstenodiona, estradiol y progesterona. Los ovocitos se liberan solo durante los años de vida adulta fértil, cuando la secreción de esteroides sexuales alcanza también su máximo, pero los ovarios tienen actividad fisiológica durante toda la vida.

Los esteroides sexuales afectan al crecimiento, diferenciación y función de diversos tejidos y órganos de todo el cuerpo; por tanto, todos los médicos deben ser capaces de identificar las anomalías de los ovarios y de la secreción de esteroides sexuales. Un enfoque racional para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos reproductores femeninos requiere un profundo conocimiento de las funciones de los ovarios y de su unidad fundamental, el foliculo, a lo largo de la vida.

Función de los ovarios durante la infancia y la pubertad Cambios físicos en la pubertad

La pubertad se extiende desde los primeros signos de maduración sexual hasta la consecución de la madurez física, mental y emocional. Los cambios en la pubertad de las niñas son consecuencia directa o indirecta de la maduración de la unidad hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO).¹ La pubertad humana se caracteriza desde el punto de vista hormonal por un reajuste del circuito de retroalimentación negativa de los esteroides gonadales, el establecimiento de unos nuevos ritmos circadianos y ultradianos (frecuentes) de gonadotropinas y la adquisición en la mujer de un circuito de retroalimentación positiva de estrógenos que controla el ciclo menstrual como expresión interdependiente de las gonadotropinas y los esteroides ováricos. En las niñas, el desarrollo puberal se suele producir entre los 7 y los 14 años. La edad de comienzo y la velocidad de progreso durante la pubertad son variables y dependen de factores genéticos, socioeconómicos, nutricionales, físicos y psicológicos. Parece que existen diferencias raciales en el inicio del desarrollo de la pubertad en EE. UU., donde el desarrollo empieza antes en las afroamericanas que en las chicas de raza blanca.

Los cambios físicos se producen en una secuencia ordenada durante un determinado marco de tiempo en la pubertad (fig. 222-1). En las niñas, la aparición del botón mamario suele ser el primer cambio puberal, seguido poco después por la aparición de vello púbico, mientras que la menarquia se produce al final del desarrollo puberal. El tiempo que transcurre entre la aparición del botón mamario (media de edad de 10 años en niñas de raza blanca y de 8,9 años en las afroamericanas) hasta la menarquia es de 2 años. El desarrollo de las mamas se debe al aumento de la producción de estrógenos ováricos, y el vello púbico y axilar al aumento de la producción de andrógenos. Los estrógenos también son necesarios para el crecimiento del vello púbico.

Los esteroides sexuales ováricos actúan junto con la hormona del crecimiento y los andrógenos suprarrenales para producir el «estirón» de la adolescencia.² La velocidad máxima de crecimiento se adquiere relativamente pronto, mientras que tras la menarquia el crecimiento observado es menor. Se ha calculado que intervienen más de 50 genes en la determinación de la estatura adulta final. En la actualidad, está claro que son los estrógenos, y no la testosterona, las hormonas principales que intervienen en el

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Basaria S, Harman SM, Travison TG, et al. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:570-581.
- A2. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med*. 2016;374:611-624.
- A3. Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, et al. Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3096-3104.
- A4. Roy CN, Snyder PJ, Stephens-Shields AJ, et al. Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:480-490.
- A5. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:471-479.
- A6. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA*. 2017;317:717-727.
- A7. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA*. 2017;317:708-716.

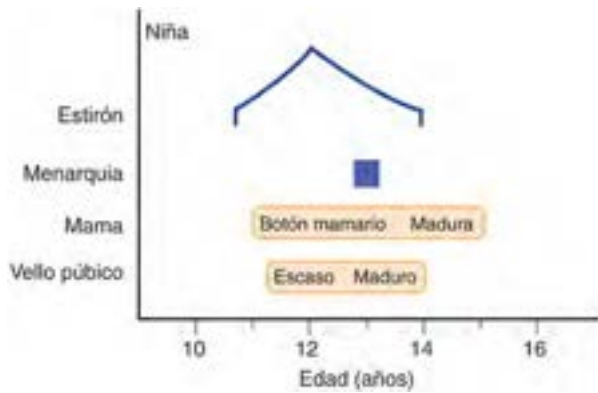


FIGURA 222-1. Secuencia temporal de acontecimientos durante la pubertad de una niña «promedio». (Tomado de Rebar RW. Practical evaluation of hormonal status. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999:710.)

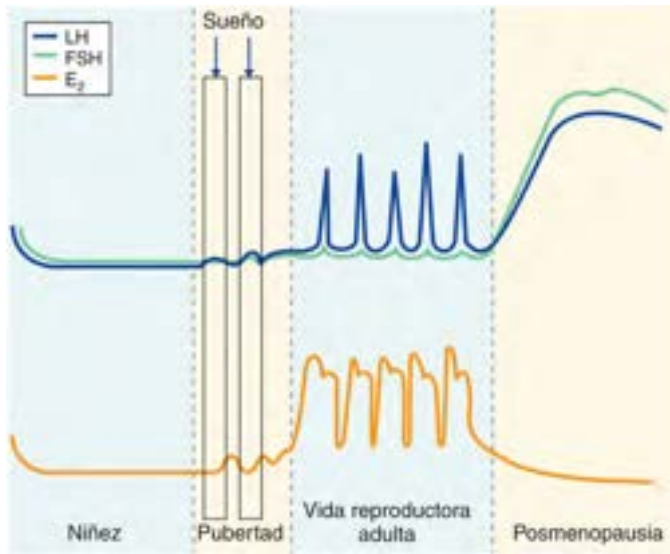


FIGURA 222-2. Patrones cambiantes de las concentraciones de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) y estradiol (E_2) en la sangre periférica a lo largo de la vida de una mujer. No se muestra el hecho de que tanto la LH como la FSH se segregan de forma pulsátil. Se ha expandido el período puberal para ilustrar los incrementos de LH y FSH relacionados con el sueño y que van seguidos por aumentos matinales de E_2 , que se observan durante la pubertad. (Reproducido con autorización a partir de Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry Inc.)

crecimiento óseo de la pubertad en ambos sexos. La masa magra corporal, la masa ósea y la grasa corporal son iguales en los niños y niñas antes de la pubertad, pero, al llegar a la madurez, las mujeres tienen el doble de grasa corporal que los hombres y una menor masa magra corporal y masa ósea, debido a las diferencias en la secreción de esteroides sexuales. Los estrógenos son necesarios para la formación, mineralización y maduración óseas normales. Existen estándares bien establecidos para determinar si la edad ósea se corresponde con la edad cronológica, por lo general con la evaluación de una radiografía de los huesos de la muñeca. El déficit de estrógenos retrasa, mientras que su exceso aumenta la edad ósea en relación con la edad cronológica.³

Cambios hormonales

Los ovarios son funcionales incluso ya al inicio de la infancia. Los bajos niveles de hormona luteinizante (LH) y de hormona estimulante del folículo (FSH) que se encuentran presentes habitualmente aumentan si los ovarios se extirpan antes de la pubertad, igual que en fases posteriores de la vida, lo que indica una exquisita sensibilidad del eje hipotálamico-hipofisario a niveles circulantes muy bajos de esteroides sexuales. A medida que se acerca la pubertad, se produce una disminución progresiva de la sensibilidad del eje hipotálamico-hipofisario a los esteroides sexuales, lo que causa un incremento de la secreción de gonadotropinas hipofisarias, un estímulo de la liberación de esteroides sexuales y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. La mayor secreción tanto de LH como de FSH se produce inicialmente por la noche durante el sueño y se asocia con una mayor secreción de estradiol a la mañana siguiente (fig. 222-2). Como también sucede con la mayoría de las hormonas, la LH y FSH se segregan más de forma

episódica o pulsátil que continua. Al final de la pubertad, la secreción de LH y FSH está aumentada a lo largo de todo el día, salvo durante la fase folicular precoz, cuando aún se producen incrementos nocturnos. Los niveles basales de estradiol, principal estrógeno segregado por los ovarios, aumentan a lo largo de la pubertad. Puede que sea necesaria una «masa crítica corporal» para que se produzca una retroalimentación positiva y la ovulación. Durante los primeros 2 años tras la menarquia, hasta el 90% de los ciclos menstruales pueden ser anovulatorios por un retraso de la sincronización del eje HHO.

Quistes ováricos y masas anexiales

El crecimiento folicular, que da lugar a un quiste ovárico, es un signo esperado durante los años reproductivos. Sin embargo, las masas palpables antes o después de los años reproductivos requieren pruebas exhaustivas para descartar diversos tipos de cáncer. Una masa pélvica durante los años reproductivos podría representar un quiste ovárico, pero también podría representar un endometrioma, un fibroma ovárico, un embarazo intrauterino, un embarazo ectópico, un mioma uterino, un absceso tuboovárico, un quiste peritubárico o, menos probablemente, un cáncer de ovario o de trompas.⁴ Una anamnesis, una exploración física, una prueba de embarazo y una ecografía pélvica ayudarían a dirigir el diagnóstico diferencial. Durante los años reproductivos, el CA-125 es inespecífico y no debería usarse para descartar un cáncer de ovario. Las lesiones anexiales detectadas de forma casual se encuentran aproximadamente en el 4-5% de las mujeres sometidas a una tomografía computarizada (TC) y en el 9-10% de las sometidas a una ecografía. La gran mayoría de estas masas son benignas, y la resonancia magnética (RM) permite disminuir las tasas de extirpación u ovariectomía de lesiones benignas.⁵

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO PUBERAL

Las anomalías del desarrollo puberal⁶ pueden dividirse en las siguientes cuatro categorías principales (tabla 222-1):

1. *Pubertad precoz*, que representa cualquier cambio puberal antes de los 9 años de edad en niñas blancas y antes de los 8 años en niñas afroamericanas. Esta definición sigue siendo objeto de debate. Algunos clínicos creen que solo estaría justificado realizar una evaluación cuando el desarrollo puberal comience antes de los 7 años en niñas blancas y de los 6 años en niñas afroamericanas. Una solución intermedia puede consistir en realizar un cribado minucioso mediante la anamnesis y la exploración física de las niñas con inicio precoz de la pubertad, en busca de síntomas del sistema nervioso central (SNC), problemas conductuales y cualquier otro hallazgo anómalo que pudiera precisar una investigación adicional. Cuanto más cerca comience el desarrollo puberal respecto al promedio de edad de comienzo de la pubertad, menos probable será que tenga una base patológica. El desarrollo precoz es isosexual cuando es el habitual del sexo fenotípico del individuo y heterosexual cuando el desarrollo es característico del sexo opuesto. La pubertad precoz central o verdadera se debe a una maduración prematura del eje hipotálamico-hipofisario. En ausencia de un aumento de la actividad hipotálamico-hipofisaria, se habla de pseudopubertad precoz.
2. *Retraso (o interrupción) puberal*, definido como la ausencia de cualquier carácter sexual secundario a los 13 años, la ausencia de menarquia a los 16 años, o cuando transcurren 5 años o más desde la aparición del botón mamario hasta la menarquia.
3. *Retraso puberal asincrónico*, que se produce cuando existe una desviación del patrón normal de desarrollo puberal.
4. *Desarrollo puberal heterosexual*, que es aquel que se produce a la edad adecuada, pero con algunas características del sexo opuesto.

Pubertad precoz

DIAGNÓSTICO

Se ha calculado que la incidencia mundial de pubertad precoz es de 1 caso por cada 5.000-10.000 niños.⁷ Las mujeres se afectan 10 veces más que los hombres.

Diagnóstico diferencial

La secuencia temporal con la que se manifiestan los signos y síntomas del exceso de producción de hormonas sexuales esteroideas parece ser el factor fundamental. La *pubertad precoz isosexual incompleta* consiste en un desarrollo prematuro de una sola característica puberal. Si el desarrollo de los botones mamarios se produce antes de los 8 años en ausencia de cualquier otro signo de desarrollo, el diagnóstico puede ser *telarquia prematura*, que se atribuye a un aumento transitorio de la secreción de estrógenos o a un aumento de la sensibilidad mamaria a pequeñas cantidades de estrógenos circulantes presentes antes de la pubertad. Algunas niñas con este trastorno pueden tener quistes ováricos simples, que en algunos casos pueden deberse a la misma anomalía genética que se encuentra en las niñas con síndrome de McCune-Albright (caps. 211 y 234). Si se desarrolla vello axilar o púbico de forma aislada y persistente, se debería considerar la posibilidad de *pubarquia* y *adrenarquia prematuras*. Estas anomalías se asocian con un ligero incremento de la secreción de andrógenos suprarrenales, pero no con clitoromegalia ni otros signos de virilización. Estos síndromes no requieren tratamiento y las niñas afectadas suelen comenzar una pubertad verdadera a la edad habitual. Es necesario efectuar un seguimiento cuidadoso para distinguir estos trastornos de la pubertad precoz verdadera.

Cuando el desarrollo precoz es isosexual, el propósito de la evaluación es determinar si la causa es central (pubertad precoz verdadera) o periférica, en tal caso se considera

TABLA 222-1 ANOMALÍAS DEL DESARROLLO PUBERAL

<p>DESARROLLO PRECOZ</p> <p>Precocidad isosexual</p> <ul style="list-style-type: none"> Precocidad sexual incompleta <ul style="list-style-type: none"> Telarquia prematura Pubarquia prematura Adrenarquia prematura Pubertad precoz verdadera (central) <ul style="list-style-type: none"> Idiopática (constitucional) Secundaria a lesiones del sistema nervioso central Hipotiroidismo primario Síndrome de Silver-Russell Seudopubertad precoz (de causa periférica) <ul style="list-style-type: none"> Neoplasias ováricas Neoplasias suprarrenales Yatrogénica (preparados que contienen estrógenos) Neoplasias secretoras de gonadotropina coriónica humana distintas de tumores ováricos y del sistema nervioso central Síndrome de McCune-Albright <p>Precocidad heterosexual</p> <ul style="list-style-type: none"> Neoplasias ováricas Neoplasias suprarrenales Hiperplasia suprarrenal congénita Otros trastornos infrecuentes de la diferenciación sexual 	<p>Hipogonadismo hipogonadótropo normogonadótropo (LH y FSH < 10 mUI/ml o LH y FSH = 6-25 mUI/ml con al menos una > 10 mUI/ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> Déficit aislado de gonadotropina <ul style="list-style-type: none"> Asociado a anomalías de la línea media (síndrome de Kallmann) Independiente de otros trastornos asociados Neoplasias del eje hipotalámico-hipofisario <ul style="list-style-type: none"> Craneofaringiomas Tumores hipofisarios Otros Procesos infiltrantes (histiocitosis de tipo Langerhans) Hipopituitarismo idiopático Formas «hipotalámicas» de amenorrea <ul style="list-style-type: none"> Psicógenas Asociadas al ejercicio Asociadas a desnutrición Anorexia nerviosa Trastornos diversos <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Prader-Labhart-Willi Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl Hipotiroidismo primario Retraso puberal constitucional
<p>RETRASO DEL DESARROLLO PUBERAL*</p>	<p>DESARROLLO PUBERAL ASINCRÓNICO</p> <ul style="list-style-type: none"> Formas incompletas de insensibilidad a los andrógenos Formas completas de insensibilidad a los andrógenos
<p>ANOMALÍAS ANATÓMICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> Agenesia o disgenesia mülleriana (síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser) Obstrucción del tracto genital distal <ul style="list-style-type: none"> Tabique vaginal transverso Himen imperforado Agenesia vaginal <p>Hipogonadismo hipergonadótropo (FSH > 30-40 mUI/ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> Disgenesia gonadal <ul style="list-style-type: none"> Con estigmas de síndrome de Turner Pura (46,XX o 46,XY) Mixta Insuficiencia ovárica con desarrollo ovárico normal <ul style="list-style-type: none"> Trastornos genéticos Trastornos autoinmunitarios Anomalías del receptor o poseceptor de gonadotropina (¿ovario resistente o síndrome de Savage?) Anomalías enzimáticas (déficit de 17α-hidroxilasa, galactosemia) Causas físicas: radiación, agentes quimioterápicos, agentes virales Idiopático 	<p>DESARROLLO PUBERAL HETEROSEXUAL</p> <ul style="list-style-type: none"> Síndrome del ovario poliquístico Hiperplasia suprarrenal congénita (seudohermafroditismo femenino) <ul style="list-style-type: none"> Déficit de 21-hidroxilasa Déficit de 11β-hidroxilasa Déficit de 3β-ol-hidroxiesteroide deshidrogenasa Seudohermafroditismo masculino por déficit de 5α-reductasa Seudohermafroditismo masculino por insensibilidad parcial a los andrógenos Disgenesia gonadal mixta Neoplasias productoras de andrógenos <ul style="list-style-type: none"> Ováricas Suprarrenales Síndrome de Cushing

*Ausencia de desarrollo a los 13 años; ausencia de menarquia a los 15 años; \geq 5 años sin menarquia desde la aparición del botón mamario. FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante.

que es una pubertad precoz independiente de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o pseudopubertad precoz. Una anamnesis exhaustiva de la paciente y de sus padres puede indicar la ingestión o absorción inadvertida de esteroides sexuales (de forma yatrogénica o facticia). Hasta el 20% de las personas con pubertad precoz verdadera presentan alguna enfermedad orgánica cerebral, como neoplasias, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, encefalitis, meningitis, malformaciones vasculares e hidrocefalia. La gravedad de las lesiones intracraneales obliga a que las niñas con pubertad precoz sean evaluadas con pruebas de imagen del SNC, siendo la RM la más eficaz. Sin embargo, en al menos el 75% de las niñas con pubertad precoz verdadera no se logra identificar ninguna causa (pubertad precoz idiopática o constitucional).

La exploración física también puede proporcionar información esencial sobre la causa del desarrollo precoz. La presencia de manchas cutáneas de color café con leche, asimetría facial, displasia poliostrófica fibrosa y otras anomalías óseas, déficits de los nervios craneales y múltiples quistes foliculares del ovario sugieren un síndrome de McCune-Albright (caps. 211 y 234) en una niña con pubertad precoz. En la actualidad, se sabe que varios clones de células de las glándulas endocrinas de las niñas con este trastorno funcionan de forma autónoma con respecto a la producción de monofosfato de adenosina cíclico como consecuencia de una mutación en el exón 8 de la subunidad α de la proteína G. Es probable que esta misma mutación sea la responsable de las lesiones óseas y de la hiperpigmentación café con leche. Puede haber una afectación similar de otras células endocrinas que ocasionen adenomas hipofisarios (que suelen segregar hormona del crecimiento), hipertiroidismo y, en raras ocasiones, hiperplasia suprarrenal.

Los estudios sobre las causas etiológicas de la pubertad precoz están en sus comienzos, pero se sabe que una molécula, la kisspeptina, está implicada en el desarrollo puberal. La kisspeptina y su receptor GPR54 son reguladores clave de la secreción de gonadotropinas inducida por GnRH y la aparición de la pubertad. La activación estimula el eje HHO, y el aumento de las concentraciones de kisspeptina se asocia a pubertad

precoz. Además, las mutaciones con pérdida de función de kisspeptina producen un hipogonadismo hipogonadótropo idiopático normoósmico.

La exploración abdominal y rectal puede revelar una masa sugestiva de la existencia de un tumor ovárico o suprarrenal. Como en raras ocasiones de pubertad precoz verdadera pueden desarrollarse quistes ováricos palpables antes de la ovulación, la presencia de una masa de estas características no confirma el diagnóstico de pseudopubertad precoz.

Cuando la hemorragia vaginal es el único signo de desarrollo, se debe sospechar el diagnóstico de precocidad sexual. Entre las causas habituales de hemorragia en este grupo de edad se encuentran la irritación por infección vaginal o por un cuerpo extraño, agresión sexual, prolapso del meato uretral e ingestión de medicamentos que contengan estrógenos (la mayoría de las veces, anticonceptivos orales). La presencia de una neoplasia vaginal o del cuello cervical es también una rara posibilidad. Por tanto, antes de proceder a más evaluaciones, una colpografía requiere que se realice una exploración vaginal, que suele ser mejor efectuar bajo anestesia.

La precocidad heterosexual en una niña aparentemente prepuberal se debe casi siempre a hiperplasia suprarrenal congénita o a una neoplasia ovárica o suprarrenal secretora de andrógenos. Solo en raras ocasiones se debe considerar la posibilidad de otros trastornos de la diferenciación sexual (cap. 220). Se deben explorar de forma detallada los genitales externos, pues la hiperplasia suprarrenal congénita suele asociarse a algún grado de ambigüedad sexual.

El exceso de andrógenos producidos de forma endógena durante el período intrauterino por anomalía de las glándulas suprarrenales del feto o por difusión desde la madre a través de la placenta puede virilizar los genitales externos y provocar un pseudohermafroditismo femenino. La intensidad de la virilización varía desde solo una clitoromegalia hasta la suficiente ambigüedad sexual como para que sea difícil determinar el sexo del feto.

La secreción excesiva de andrógenos maternos, habitualmente por una neoplasia ovárica o suprarrenal, puede causar la virilización de un feto femenino. Esto solo se produce en contadas ocasiones, por la gran capacidad de la placenta de aromatizar los

andrógenos naturales a estrógenos. La virilización de un feto femenino es mucho más probable que se produzca en una mujer gestante que haya ingerido un preparado de esteroides sintéticos con propiedades androgénicas, porque los compuestos sintéticos no se suelen poder aromatizar.

La secreción excesiva de andrógenos que comienza en el período intrauterino se suele relacionar con una anomalía de la síntesis de cortisol. Como consecuencia, aumenta la secreción de corticotropina hipofisaria, lo que provoca hiperplasia suprarrenal congénita y una secreción excesiva de andrógenos. En el capítulo 220 se describen las tres anomalías enzimáticas diferentes de la esteroidogénesis que pueden causar la virilización del feto femenino. La forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita es el déficit de 21-hidroxilasa, que causa el 90% de los casos de dicho trastorno. La anomalía puede variar desde un déficit parcial a completo de la enzima.

Pruebas diagnósticas

Determinación de hormonas peptídicas y esteroideas

La presencia de cifras elevadas de gonadotropina coriónica humana (hCG) inmunorreactiva puede sugerir una neoplasia secretora de hCG, la mayoría de las veces un teratoma o un disgerminoma ovárico.⁸ En esos casos, la hCG, que es similar desde los puntos de vista antigénico y biológico a la LH, estimula la secreción ovárica de esteroides y un desarrollo pseudopuberal. Como incluso los inmunoanálisis específicos de la LH muestran una cierta reactividad cruzada con la hCG, los valores de LH sérica pueden estar elevados en personas con tumores secretores de hCG. Cuando existen tales tumores, la hCG inmunorreactiva siempre está elevada. La presencia de unas cifras y proporciones respectivas de FSH y LH típicas de la pubertad en comparación con las niñas prepuberales ayuda al diagnóstico de pubertad precoz verdadera. Si fuera necesario, se pueden utilizar muestras de orina obtenidas en momentos determinados en vez de muestras de sangre para medir la secreción de gonadotropina. La utilización de GnRH exógena para estimular la secreción endógena de LH y FSH puede ayudar a diferenciar la pubertad precoz dependiente de gonadotropina de la que es independiente de esta hormona y se considera como el método de referencia en el diagnóstico de la pubertad precoz central. Si no se dispone de GnRH, puede utilizarse un análogo. Los niveles circulantes excesivamente elevados de estrógenos (> 100 pg de estradiol) sugieren la existencia de una neoplasia productora de estrógenos o un quiste ovárico funcionante. Las cifras elevadas de testosterona sérica sugieren una fuente ovárica del exceso de andrógenos en niñas con desarrollo heterosexual, mientras que los niveles elevados de deshidroepiandrosterona o de su derivado sulfato (los principales precursores de 17-cetosteroides) sugieren una fuente suprarrenal. Las cifras elevadas de 17-hidroxiprogesterona sérica implican la existencia de hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a déficit de 21-hidroxilasa, mientras que la elevación sérica de 11-desoxicortisol indica un déficit de 11 β -hidroxilasa (cap. 220). En la hiperplasia suprarrenal congénita, estas cifras hormonales pueden disminuir bruscamente tras la administración oral de dosis supresoras de dexametasona. La supresión en respuesta a corticoides exógenos se produce de forma menos constante en pacientes con adenomas y carcinomas corticosuprarrenales (cap. 214) y solo raramente en casos con neoplasias ováricas secretoras de andrógenos.

Pruebas complementarias

Las pruebas de imagen del SNC son las fundamentales en caso de pubertad precoz verdadera, o si se observa algún déficit neurológico. Para confirmar las sospechas clínicas, puede estar indicado realizar una ecografía de las glándulas suprarrenales y los ovarios, o una tomografía computarizada (TC) de las suprarrenales. En niñas con neoplasias ováricas o suprarrenales, el tumor casi siempre puede localizarse con técnicas radiológicas. Solo cuando la TC, la ecografía o la RM son incapaces de identificar la lesión está indicado realizar un cateterismo de las venas ováricas y suprarrenales con medición del flujo aferente de esteroides de cada glándula. También está indicado realizar una estimación radiográfica de la edad ósea, pues constituye una herramienta útil para monitorizar el resultado del tratamiento.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la pubertad precoz debe iniciarse pronto, de forma que la talla final de la paciente no se vea comprometida por un cierre epifisario prematuro inducido por los esteroides sexuales, y que se eviten o se atenúen los trastornos emocionales de la paciente y de sus progenitores.⁹⁻¹¹

Para suprimir la secreción de gonadotropina y prevenir también la maduración ósea prematura, el tratamiento de elección actual son los análogos de la GnRH. No se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados, pero se acepta de forma generalizada que los análogos de la GnRH aumentan la talla adulta final en las niñas que empiezan a recibirla antes de los 6 años. Quedan dos temas por resolver: si se debe iniciar el tratamiento con análogos de la GnRH en niñas de 6-8 años y cuándo debe detenerse el tratamiento. Además, algunos datos sugieren que las píldoras anticonceptivas y la metformina pueden mejorar el hirsutismo y la oligomenorrea en las adolescentes.¹² Estos análogos no son

eficaces en niños con síndrome de McCune-Albright, y otros compuestos como el ketoconazol y la testolactona solo han tenido éxito de forma marginal. Para suprimir la secreción de gonadotropina, también puede utilizarse el acetato de medroxiprogesterona acuoso de liberación retardada (100-200 mg i.m. cada 2-4 semanas), pero no siempre evita el cierre epifisario prematuro y la consiguiente talla baja.

En caso de neoplasias del SNC o secretoras de esteroides, se deben aplicar los tratamientos adecuados para cada lesión concreta. Como se perfila en el capítulo 220, el tratamiento adecuado de las niñas con hiperplasia suprarrenal son los glucocorticoides (más mineralocorticoides cuando esté indicado).

Retraso puberal

Las niñas que no presentan indicios de telarquia a los 13 años o que no tienen menarquia a los 15 presentan un retraso puberal y deben ser evaluadas.¹³ En series extensas de pacientes, la insuficiencia ovárica, la ausencia congénita de útero y vagina, y el retraso constitucional constituyen alrededor del 66% de los casos. La ansiedad generada por un retraso puberal siempre justifica realizar algún tipo de evaluación, con independencia de la edad de la paciente.

Cuando el desarrollo puberal progresa normalmente, pero la menstruación no comienza, se debe considerar la posibilidad de anomalías de las vías genitales. Las malformaciones congénitas de los conductos de Müller son infrecuentes y solo se producen en el 0,02% de todas las mujeres. La mayoría no provoca amenorrea y en muchos casos no se altera la reproducción. Las anomalías asociadas con amenorrea varían en gravedad desde un himen imperforado a la aplasia completa de todas las estructuras derivadas de los conductos de Müller, con atresia vaginal. Aunque la aplasia suele afectar a todas las estructuras derivadas del conducto de Müller, puede que los defectos solo afecten a una parte de las vías genitales distales. Pueden producirse varios casos familiares de los trastornos más comunes de la diferenciación de los conductos de Müller en las mujeres (aplasia y fusión incompleta del conducto de Müller), que se explican mejor por herencia poligénica o multifactorial. Los genes *HOX*, una familia de genes reguladores que codifican factores de transcripción, son esenciales para el desarrollo adecuado del conducto de Müller.

Se debe pensar en una anomalía del conducto de Müller cuando se observan: 1) cifras séricas normales de gonadotropinas y esteroides; 2) un tracto genital anómalo; 3) antecedentes de dolor abdominal cíclico con o sin masa palpable, y 4) un desarrollo normal de los caracteres sexuales secundarios. La función ovárica normal todavía induce el crecimiento y la descamación endometrial tras la menarquia si el útero es normal. Sin embargo, en ausencia de un tracto genital normal, el flujo menstrual se retiene y puede salir o no a la cavidad abdominal. Si logra salir a la cavidad abdominal, el flujo menstrual puede producir endometriosis. Si queda atrapado en la cavidad uterina, el flujo provoca hematometra y una masa abdominal de gran tamaño. En ausencia de masa abdominal o de dolor cíclico, está indicado efectuar un cariotipo a las niñas con evidencia de anomalías de las vías genitales para descartar la presencia de trastornos de la diferenciación sexual (cap. 220). Sin embargo, esos trastornos casi nunca se producen junto con un desarrollo puberal totalmente normal. En niñas con un cariotipo normal y alguna anomalía de las vías genitales, se debe llevar a cabo una exploración bajo anestesia y una laparoscopia diagnóstica para delimitar la extensión de la anomalía. Cuando esta se limita a un himen imperforado o un tabique vaginal transversal, puede lograrse la restauración quirúrgica con relativa sencillez. Si no existe cuello cervical, no se deben intentar procedimientos para crear un tracto genital distal al útero por el elevado riesgo de infección pélvica recidivante. Incluso con un cuello cervical funcional, es poco probable que se pueda construir un tracto genital que permita un embarazo con éxito. Se puede construir una vagina funcional por métodos quirúrgicos o con el uso diario de dilatadores progresivamente mayores. Para evitar la posibilidad de retracción y aparición de cicatrices, la cirugía debe retrasarse hasta que la paciente esté dispuesta a utilizar dilatadores diarios o que vaya a empezar sus relaciones sexuales.

Otras causas de retraso puberal y amenorrea primaria son las que también producen amenorrea en mujeres mayores (cap. 223).¹⁴ Cuando no se encuentre una causa aparente de retraso del desarrollo, se debe contemplar la posibilidad de retraso puberal constitucional como diagnóstico de exclusión.¹⁵ Unos antecedentes familiares muy claros de retraso de la maduración respaldan esta suposición. Con el fin de inducir algún desarrollo puberal, se pueden administrar pequeñas dosis de estrógenos, pero pueden ocultar la causa patológica del retraso y comprometer el crecimiento lineal y la talla final.

Desarrollo puberal asincrónico

El desarrollo puberal asincrónico es característico del pseudohermafroditismo masculino por insensibilidad a los andrógenos, sobre todo la feminización testicular completa. Este síndrome de insensibilidad a los andrógenos se hereda bien como carácter recesivo ligado al cromosoma X o como rasgo autosómico dominante limitado por el sexo. A pesar de la existencia de testículos inguinales o intraabdominales, se produce un fallo

ENDOCRINOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN E INFERTILIDAD

WILLIAM H. CATHERINO

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CICLO MENSTRUAL NORMAL

Endometrio

El endometrio experimenta cambios histológicos y citológicos que culminan con la hemorragia menstrual cuando el cuerpo lúteo deja de segregar progesterona (fig. 223-1). La capa basal del endometrio regenera a continuación la capa superficial de células epiteliales compactas que tapizan la cavidad uterina y una capa intermedia de esponjosa. Ambas capas superficiales se eliminan con cada menstruación. Las glándulas endometriales proliferan bajo influencia de los estrógenos y la mucosa aumenta de espesor. En la fase lútea, las glándulas adoptan una forma espiral y se hacen secretoras, con aumento de la vascularización y edema del estroma. Cuando tanto el estradiol como la progesterona disminuyen, el estroma se vuelve edematoso, se necrosa el endometrio y los vasos sanguíneos y, como consecuencia, se produce la hemorragia. La liberación local de prostaglandinas puede iniciar un vasoespasmo, con necrosis isquémica y las contracciones uterinas que acompañan al flujo menstrual. Los inhibidores de la prostaglandina sintetasas pueden aliviar los dolores menstruales. Los cambios histológicos son característicos, por lo que se pueden utilizar biopsias endometriales para caracterizar la fase del ciclo y para valorar la respuesta tisular a los esteroides gonadales.

Cuello uterino y moco del cuello uterino

Durante la fase folicular, la vascularización, la congestión y el edema del cuello uterino aumentan bajo influencia de los estrógenos. El moco del cuello uterino aumenta de

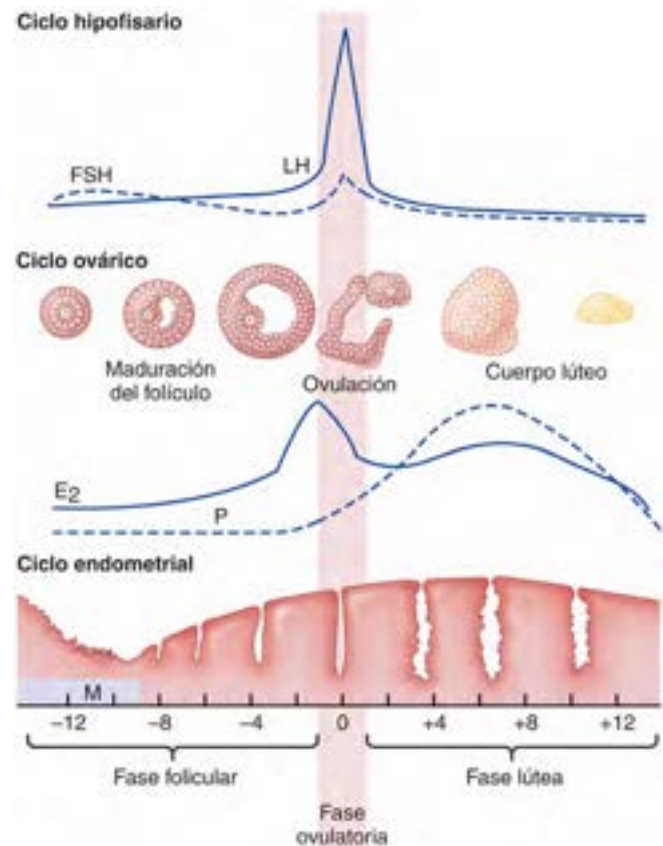


FIGURA 223-1. Cambios cíclicos idealizados que se observan en las gonadotropinas, el estradiol (E₂), la progesterona (P) y el endometrio uterino durante el ciclo menstrual normal. Los datos se centran en el día del pico de la hormona luteinizante (LH) (día 0). Los días de hemorragia menstrual están indicados por la letra M. FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante. (Tomado de Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry, Inc.)

completo de la virilización. Las personas afectadas desarrollan mamas (pero solo hasta el estadio 3 de Tanner) y un hábito femenino típico, con genitales externos femeninos no ambiguos, pero con ausencia de estructuras femeninas internas y por lo general con solo una vagina acortada y en fondo de saco. Apenas hay vello púbico o axilar, que incluso puede no llegar a desarrollarse en absoluto. En estas personas, el cariotipo es 46,XY. Los niveles circulantes de testosterona son equivalentes o mayores que los observados en hombres normales y los niveles de LH están elevados, mientras que los de FSH son normales en comparación con los de las mujeres menstruantes. En el capítulo 220 se expone una descripción más detallada.

Desarrollo puberal heterosexual SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

El síndrome del ovario poliquístico (SOP), la causa más frecuente con gran diferencia de desarrollo puberal heterosexual, se asocia con la aparición de algunos rasgos sexuales secundarios característicos de los hombres a la edad normal de la pubertad.¹⁶ En las niñas afectadas, se produce feminización, y desarrollan mamas normales y un hábito femenino típico, pero también se produce masculinización (por el contrario, las niñas con hiperplasia suprarrenal congénita suelen mostrar un desarrollo femenino escaso o nulo durante la pubertad). El SOP es un síndrome heterogéneo y suele comenzar en la pubertad o muy cerca de ella, con hirsutismo y con menstruaciones irregulares desde la menarquia. Muchas niñas con SOP tienen sobrepeso durante la infancia, y la obesidad es un factor de riesgo claro. Actualmente parece que muchas niñas que desarrollan un SOP tienen alteraciones en la transmisión de señales a través de la insulina.¹⁷ La menarquia también puede verse retrasada en unos pocos casos, de forma que las mujeres jóvenes pueden presentar amenorrea primaria. Las cifras basales de LH tienden a estar ligeramente elevadas en alrededor de dos tercios de los casos y los niveles circulantes de todos los andrógenos están moderadamente elevados. También se observa normalmente algún grado de resistencia a la insulina y la hipercolesterolemia puede predisponer a enfermedad cardiovascular en edades posteriores. Esto se describe de forma más completa en el capítulo 223.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

La hiperplasia suprarrenal congénita se suele diagnosticar antes de la pubertad y la existencia de seudopubertad precoz heterosexual es típica.¹⁸ Sin embargo, si la anomalía es leve y las alteraciones de los genitales externos son mínimas, la masculinización puede producirse a la edad esperada de la pubertad. Esta forma atenuada o no clásica de déficit de 21-hidroxilasa parece ocurrir en familias con fuertes antecedentes de hirsutismo. Las niñas afectadas suelen presentar una cierta falta de feminización, con escasa prominencia mamaria, hirsutismo intenso, talla relativamente baja y obesidad. En el capítulo 220 se expone una descripción más exhaustiva.

DISGENESIA GONADAL MIXTA

La disgenesia gonadal mixta es un desarrollo gonadal asimétrico, con un tumor de las células germinales o un testículo en un lado y una gónada rudimentaria en cintilla e indiferenciada, o ausencia total de gónada en el otro.¹⁹ En este trastorno infrecuente, la magnitud de la virilización genital antes de la pubertad es variable. La mayoría de estos pacientes son criados como niñas, en quienes la virilización se produce durante la pubertad; en algunos casos también puede haber desarrollo mamario. Las personas afectadas suelen tener un cariotipo en mosaico, siendo lo más frecuente el 45,X/46,XY. En los pacientes con tumores, la existencia de talla baja y de otros estigmas asociados con el cariotipo 45,X del síndrome de Turner es menos frecuente que en los pacientes con testículos. La gonadectomía está indicada en todos los pacientes con un cromosoma Y, para eliminar la elevada posibilidad de neoplasia de esas gónadas disgénicas, y en todos aquellos en quienes se produce virilización en la pubertad, para eliminar la fuente de andrógenos. Tras la gonadectomía, está justificada la terapia de sustitución con estrógenos. En el capítulo 220 se describen otras causas de pseudohermafroditismo masculino asociado a desarrollo puberal heterosexual.

OTRAS CAUSAS

Durante los años de la pubertad, pueden producirse casos esporádicos de neoplasias suprarrenales productoras de andrógenos o síndrome de Cushing que causan un desarrollo heterosexual (cap. 214).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

cantidad (10-30 veces) y de elasticidad. La arborización del moco (en forma de helechos) se hace más patente. La progesterona estimula el espesamiento del moco del cuello uterino y su pérdida de elasticidad y de capacidad de ramificarse en forma de helecho. Estas características son útiles para evaluar la fase del ciclo y la cantidad de estrógenos presentes.

Vagina

Una hiposecreción de estrógenos ováricos se asocia con un epitelio vaginal pálido y fino. Cuando aumentan los estrógenos, se incrementa el número de células epiteliales maduras cornificadas. Después, la progesterona reduce el porcentaje de células cornificadas y aumenta el número de células intermedias precornificadas. También existe una mayor cantidad de detritos celulares y aglomeración de las células descamadas. Los cambios histológicos del epitelio vaginal son indicadores sensibles de la situación estrogénica.

Ovario

Los ovarios producen un único folículo de De Graaf dominante que crece y se desarrolla hasta el estadio preovulatorio durante la fase folicular. Este proceso tiene lugar por la acción combinada de la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH) sobre la pared del folículo, para aumentar la biosíntesis de estradiol. El pico de LH actúa sobre el folículo preovulatorio y provoca la secreción de un ovocito maduro susceptible de ser fecundado. Tras la ovulación, la pared del folículo se transforma en el cuerpo lúteo, que sintetiza progesterona y estradiol. Si no se produce la implantación, el cuerpo lúteo sufre luteólisis y detiene la producción hormonal. Al final de la fase lútea, se desarrolla otro folículo dominante y comienza un nuevo ciclo menstrual.

Cronología de la foliculogénesis

El folículo preovulatorio comienza su desarrollo cuando el folículo primordial es reclutado al conjunto de folículos en crecimiento. En la foliculogénesis existen dos fases principales, el período preantral (independiente de gonadotropina) y el período antral (dependiente de gonadotropina; v. fig. 223-1). La primera fase se caracteriza por el crecimiento del ovocito y por la proliferación de la granulosa. La foliculogénesis preantral es lenta y requiere al menos 300 días. Durante la segunda fase, las células de la granulosa y de la teca proliferan y el antro aumenta de tamaño. El folículo de De Graaf aumenta con relativa rapidez conforme se desarrolla. El folículo de De Graaf maduro que terminará ovulando requiere 40-50 días para completar la fase antral.

Selección

El folículo dominante se selecciona a partir de una cohorte al final de la fase lútea del ciclo menstrual previo. El folículo seleccionado requiere unos 20 días para desarrollarse hasta el estadio ovulatorio.

Poco después del punto medio de la fase lútea del ciclo, las células de la granulosa muestran un abrupto incremento de la tasa de mitosis. La primera indicación de la selección es que las células de la granulosa continúan dividiéndose con elevada frecuencia. Como consecuencia de la elevada y mantenida tasa mitótica y de la acumulación progresiva de líquido folicular, el folículo dominante experimenta un crecimiento considerable. El aumento de los niveles plasmáticos de FSH que comienza al final de la fase lútea y continúa a lo largo de la fase folicular precoz es el que provoca la selección del folículo. La concentración de FSH aumenta en el líquido folicular del folículo sano (dominante), pero no en los folículos atrésicos no dominantes. Se desconoce la forma en la que se controla este incremento selectivo de la FSH. Más del 99,9% de los folículos no se seleccionan y sufren atresia.

Ovulación

A mitad del ciclo menstrual, los picos preovulatorios de LH y FSH actúan sobre el folículo preovulatorio para iniciar los acontecimientos que conducen a la ovulación (v. fig. 223-1). La elevación de LH induce la maduración meiótica, un proceso que convierte al ovocito en un óvulo fertilizable detenido en la segunda metafase de la meiosis. Durante la maduración meiótica, las células de la granulosa próximas al ovocito son estimuladas por la FSH para que se produzca la expansión del cúmulo prólogo (fig. 223-2), que es un requisito previo para la recogida y transporte del ovocito por el oviducto. El pico de LH también estimula la producción de enzimas proteolíticas en la vecindad del supuesto estigma. Este proceso requiere la estimulación por LH de la progesterona y las prostaglandinas, obligatorias para la formación del estigma. Tras un período de 36 h, el óvulo fertilizable y las células del cúmulo circundante son segregados a través del estigma (v. fig. 223-1). Una concentración de progesterona sérica superior a 3 ng/ml 1 semana antes de la menstruación probablemente sea diagnóstica de ovulación.¹

Luteogénesis

La ovulación conlleva cambios en las células de la granulosa y de la teca del folículo que ha ovulado, lo que culmina en un aumento de la producción de progesterona y estradiol durante la primera semana de la fase lútea. Este hecho, denominado *luteinización*, es relevante para la formación y desarrollo de un endometrio secretor. Tres mecanismos fisiológicos principales son los responsables de la luteinización: eliminación de

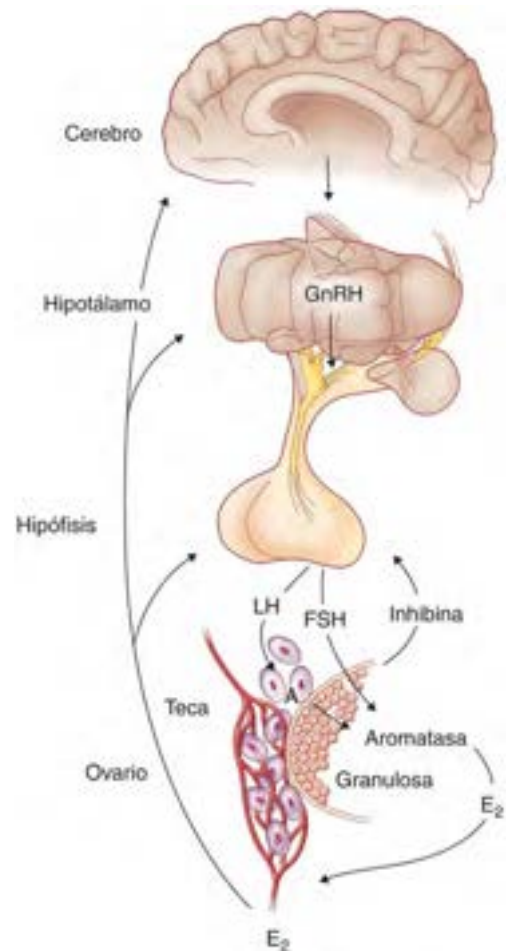


FIGURA 223-2. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario en la regulación de la maduración folicular y de la esteroidogénesis. A, andrógenos; E₂, estradiol; FSH, hormona estimulante del folículo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante. (Modificado de Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry, Inc.)

los inhibidores de la luteinización, secreción de LH por la hipófisis y suministro de concentraciones elevadas de colesterol. La inducción de proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis StAR, P450c22 y 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa en las células luteínicas de la granulosa ocasiona la producción de progesterona por el cuerpo lúteo. El mecanismo de acción de las gonadotropinas es el responsable de la producción de estradiol. Si no se produce la implantación, el cuerpo lúteo pone en marcha la luteólisis, que conlleva la disminución de la progesterona y del estradiol, y la apoptosis. Cuando se produce la luteólisis se selecciona otro folículo dominante y comienza un nuevo ciclo menstrual.

ANOMALÍAS DURANTE LOS AÑOS DE VIDA FÉRTILES

Dismenorrea y endometriosis

DEFINICIÓN

La *dismenorrea*, que se define como una menstruación dolorosa, afecta a alrededor del 50% de las mujeres después de la pubertad y puede clasificarse como primaria o secundaria. La *endometriosis*, que puede provocar dismenorrea, infertilidad y dispareunia (coito doloroso), es la aparición ectópica de tejido endometrial, la mayoría de las veces dentro de la cavidad abdominal, pero en ocasiones en cicatrices quirúrgicas, en la vulva, en el ombligo y en otros lugares.

BIOPATOLOGÍA

La dismenorrea primaria solo se produce en ciclos ovulatorios. Las prostaglandinas producen dismenorrea al iniciar unas contracciones uterinas exageradas e isquemia del miometrio. Entre los síntomas sistémicos asociados, se observan náuseas, diarrea, cefalea y cambios emocionales. En la dismenorrea secundaria, la etiología es patológica y la más frecuente es la endometriosis. Otras causas son la enfermedad pélvica inflamatoria, algunas anomalías congénitas (como atresia de alguna porción del tracto genital distal y duplicación quística de los conductos paramesonéfricos) y la estenosis del cuello uterino.

Algunos estudios han indicado la posibilidad de que el dolor de la endometriosis se deba a la presencia de fibras nerviosas en el endometrio ectópico.

TRATAMIENTO

Tto

Los inhibidores de la prostaglandina sintetas, como naproxeno, ibuprofeno, ácido mefenámico e indometacina, se utilizan en el tratamiento de la dismenorrea primaria.¹ Si la dismenorrea persiste, suele ser eficaz añadir un anticonceptivo oral para inhibir la ovulación y limitar la liberación de prostaglandinas. Cuando el dolor pélvico sea refractario, está justificado realizar una evaluación adicional.² Si una evaluación completa de las vías urinarias y del aparato digestivo no muestra una causa definitiva, podría estar indicado realizar una exploración bajo anestesia y una laparoscopia diagnóstica.

Si se diagnostica una endometriosis en la laparoscopia, el tratamiento varía según la gravedad de la enfermedad y los objetivos de la paciente con respecto a su fertilidad.³ Es posible fulgurar los implantes o liberar las adherencias. Los datos disponibles no demuestran beneficios de la resección sobre la ablación en el momento del diagnóstico inicial como abordaje preferido para controlar los síntomas. De aquí en adelante, los esfuerzos deben dirigirse al tratamiento médico de la endometriosis, posponiendo otras intervenciones quirúrgicas hasta que se manifieste la infertilidad (si es que existe). El tratamiento médico puede consistir en la supresión continua con anticonceptivos orales,⁴ progestágenos (orales, inyectables o implantables),⁵ análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o danazol durante 3-6 meses. En la actualidad, los análogos de la GnRH⁶ constituyen el tratamiento médico supresor más frecuente.⁴ Tras un ciclo terapéutico, es probable que se deba continuar con anticonceptivos orales hasta que se desee una situación de fertilidad. La resección quirúrgica conservadora del tejido endometriósico debería retrasarse casi siempre hasta que se establezca como la causa de la infertilidad. Sin embargo, la cirugía puede ser necesaria en casos de dolor intenso continuado, endometriosis grave o grandes quistes ováricos con tejido endometriósico (endometriomas). Si los síntomas continúan a pesar del tratamiento adecuado o si se sospecha la superposición de un factor psicológico, podría estar indicado realizar una evaluación psiquiátrica. Sin embargo, antes deben eliminarse todas las causas médicas de dismenorrea.

Síndrome premenstrual

DEFINICIÓN

El *síndrome premenstrual* (SPM), también denominado *tensión premenstrual*, consiste en una serie de síntomas físicos y emocionales que se producen de forma repetida y cíclica antes de la menstruación y que disminuyen o desaparecen con esta menstruación.⁵

DIAGNÓSTICO

Los síntomas cíclicos suelen ser lo bastante intensos como para interferir en algunos aspectos de la vida. En la actualidad, se cree que más de 150 síntomas diferentes varían con el ciclo menstrual (tabla 223-1). Las estimaciones sobre la prevalencia del SPM oscilan entre el 25 y el 100%. La quinta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* clasifica el SPM grave como trastorno disfórico premenstrual (TDPM). En la mayoría de las mujeres, el SPM es simplemente molesto; el SPM grave (o TDPM) produce dificultades intensas en el 3-5% de las mujeres en edad fértil. La mejor forma

de establecer el diagnóstico de SPM y TDPM se realiza pidiendo a las mujeres que mantengan un registro prospectivo diario de sus síntomas durante un período de 2-3 meses. Cuando se examinan esos registros, se encuentra que menos del 50% de las mujeres que referían síntomas de TDPM presentan realmente dicho síndrome.

La mayoría de las mujeres solicitan ayuda para el SPM en la treintena, tras 10 años o más de síntomas. Muchas refieren que sus síntomas comenzaron con la menarquia; alrededor de la mitad afirman que los síntomas empezaron después de tener hijos. A menudo, las mujeres refieren que la intensidad y la duración de los síntomas aumentan después de cada nuevo embarazo y que se agravan con la edad. Las mujeres con SPM intenso de larga duración describen casi siempre reacciones psicológicas asociadas, incluidas dificultades sociales, como desavenencias de pareja, dificultad para relacionarse con sus hijos, dificultad para mantener amistades y abandono de sus actividades sociales.

TRATAMIENTO

Tto

Medidas generales

Se desconoce la causa del SPM, y se debe informar a las pacientes de que ningún tratamiento ha sido eficaz en todos los casos. Las mujeres con síntomas premenstruales leves se benefician a menudo de cambios simples del estilo de vida, como la realización de ejercicio aeróbico diario moderado, reducción de la ingesta de bebidas que contengan cafeína, sal y azúcar refinado, sobre todo durante la fase lútea, reducción del estrés y descanso adecuado.

Tratamiento médico

Las mujeres con SPM de mayor intensidad pueden beneficiarse de un tratamiento sintomático.⁶ Los anticonceptivos orales de forma mantenida tienen un beneficio terapéutico inconstante, aunque en general positivo,⁷ aunque se ha encontrado que drospirenona/etinilestradiol intermitentes administrados con un intervalo libre de hormonas de 7 días presentan una eficacia comparable al anticonceptivo oral combinado continuo.⁸ La bromocriptina (por lo general, 2,5 mg/12 h) o el danazol (100-400 mg/día divididos en dos dosis) se pueden administrar de forma continua para el alivio de la mastalgia (dolor mamario), aunque este uso no consta en la ficha técnica del fabricante ni está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU., y no se ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados rigurosos. Los inhibidores de la prostaglandina sintetas pueden ayudar a reducir la dismenorrea y aliviar la cefalea. Los sedantes y tranquilizantes suaves pueden ayudar a reducir el insomnio y la ansiedad. Las dosis bajas de fluoxetina (10-20 mg) y de otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, administrados a diario o durante las últimas 2 semanas de cada ciclo menstrual, son muy eficaces para reducir los síntomas emocionales asociados con el SPM.⁹ Los diuréticos suaves (sobre todo la espironolactona en dosis de hasta 100 mg cada mañana) pueden aliviar el edema cíclico.

Se ha utilizado la progesterona natural en forma de supositorios vaginales, pero los resultados de ensayos con doble enmascaramiento controlados con placebo no han demostrado su eficacia.⁸ Asimismo, no se ha comprobado la utilidad de megadosis de preparados multivitámicos o de aceite de onagra, que contiene el ácido graso esencial γ -linolénico, un precursor de las prostaglandinas.

Tratamiento quirúrgico

Como el SPM requiere la existencia de ovulación cíclica, en ocasiones se ha considerado la ovariectomía en las pacientes con síntomas especialmente refractarios. Sin embargo, la ovariectomía puede crear nuevos problemas relacionados con el déficit de estrógenos en las mujeres con SPM tratadas de esta forma irreversible. Varios ensayos clínicos en los que se ha utilizado un agonista de la GnRH junto con esteroides exógenos han descrito una reducción del SPM. Queda todavía por determinar si dicho tratamiento puede utilizarse a largo plazo.

Hemorragia uterina anómala

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Existe una confusión considerable en cuanto a la terminología de la *hemorragia uterina anómala*, por lo que se deben delimitar los términos distintos a este.⁹ La hemorragia posmenárgica en adolescentes secundaria a inmadurez del eje hipotálamo-hipofisis-ovario (que ocasiona anovulación) es responsable de alrededor del 20% de los casos, y la hemorragia perimenopáusica debida a insuficiencia ovárica incipiente constituye más del 50%.

Entre las causas de hemorragia uterina anómala durante los años de vida fértil se encuentran las complicaciones del uso de anticonceptivos orales; complicaciones del embarazo, especialmente temidas, como el aborto incompleto o el aborto diferido y el embarazo ectópico; los trastornos de la coagulación, sobre todo la púrpura trombocitopénica idiopática y la enfermedad de von Willebrand, y las enfermedades pélvicas, como la poliposis intrauterina, los leiomiomas y los tumores de la vagina y del cuello uterino. En mujeres

TABLA 223-1 SÍNTOMAS FRECUENTES DEL SÍNDROME PREMENSTRUAL CÍCLICO

SÍNTOMAS SOMÁTICOS	
Distensión abdominal	Estreñimiento o diarrea
Acné	Cefalea
Intolerancia al alcohol	Edemas periféricos
Turgencia e hipersensibilidad mamarias	Ganancia de peso
Torpeza	
SÍNTOMAS MENTALES Y EMOCIONALES	
Ansiedad	Insomnio
Cambios de la libido	Irritabilidad
Depresión	Letargo
Astenia	Cambios de humor
Antojos alimentarios (especialmente de sal y azúcar)	Ataques de pánico
Hostilidad	Paranoia
Incapacidad para concentrarse	Violencia hacia sí misma y hacia otros
Aumento del apetito	Retraimiento social

expuestas a dietilestilbestrol durante la vida fetal puede desarrollarse un adenocarcinoma de células claras de la vagina o del cuello uterino. Las mujeres afectadas también pueden presentar anomalías congénitas de la zona superior de la vagina, del cuello uterino y del útero. Las mujeres con antecedentes de exposición al dietilestilbestrol deben ser tranquilizadas e informadas de que la incidencia de transformación maligna es ínfima. Otros procesos, como traumatismos (coitales o por otras causas), cuerpos extraños, enfermedades sistémicas incluidas varias endocrinopatías (como diabetes mellitus, hipotiroidismo e hipertiroidismo, síndrome de Cushing y enfermedad de Addison), leucemia y nefropatías también se pueden asociar con hemorragia anómala como manifestación principal.

La hemorragia uterina anómala sin causa orgánica demostrable genital ni extragenital (75% de los casos) se asocia la mayoría de las veces con ciclos anovulatorios y podría ser más apropiado denominarla *hemorragia anovulatoria* (en ocasiones denominada *hemorragia disfuncional*). La mayoría de las veces, la hemorragia anovulatoria se debe a supresión estrogénica o a hemorragia intermenstrual por estrógenos. En las mujeres anovulatorias, los estrógenos estimulan al endometrio sin la oposición de la progesterona. El endometrio prolifera, aumenta de grosor y puede desprenderse de forma irregular. La hemorragia anovulatoria tiende a ocurrir a intervalos menos frecuentes, mientras que las lesiones orgánicas tienden a producir hemorragia con más frecuencia que las menstruaciones cíclicas.

Evaluación clínica

Todos los casos de hemorragia anómala deben ser evaluados mediante una anamnesis completa, con énfasis en la cantidad y duración de las pérdidas de sangre. Con el fin de evaluar el patrón de hemorragia, puede ser necesario solicitar a la paciente que realice una gráfica prospectiva de los días en los que presente hemorragia. Siempre se deben descartar las complicaciones del embarazo o una diátesis hemorrágica.

Los hallazgos de la exploración (incluidos los resultados del frotis de Papanicolaou) son normales en la hemorragia anovulatoria, excepto los signos de anemia que se pueden observar en los casos más graves. Entre las pruebas de laboratorio, se debe incluir un hemograma completo, recuento de plaquetas, estudios de coagulación, incluyendo la detección de la enfermedad de von Willebrand, pruebas de función tiroidea y glucemia en ayunas. La hemorragia uterina anovulatoria debe ser un diagnóstico de exclusión, cuyo tratamiento dependerá de la edad de la enferma y de la intensidad de la hemorragia. En las mujeres mayores de 35 años y en aquellas con mayor riesgo de carcinoma endometrial por hemorragia anovulatoria prolongada, se debe obtener una muestra de endometrio por biopsia o por dilatación y legrado.

Amenorrea

DEFINICIÓN

La amenorrea es la ausencia de menstruación durante 3 meses o más en mujeres con ciclos menstruales previos (amenorrea secundaria) o la ausencia de menarquia a los 15 años de edad, con independencia de la ausencia o presencia de caracteres sexuales secundarios (amenorrea primaria).

TRATAMIENTO

Tto

Incluso las hemorragias abundantes en mujeres anovulatorias hemodinámicamente estables pueden ser tratadas casi siempre de forma satisfactoria con la administración de una píldora de anticonceptivos orales combinados cada 6 h durante 5-7 días, aunque esta indicación no consta en la ficha técnica del fabricante ni está aprobada por la FDA. La hemorragia debe cesar en 24 h, pero se debe advertir a las pacientes sobre la posibilidad de hemorragia intensa entre 2 y 4 días después de interrumpir el tratamiento. Si los signos de anemia son intensos, puede ser necesaria una transfusión sanguínea. Si la hemorragia persiste a pesar del tratamiento, se puede realizar un legrado. Se pueden prevenir las recidivas administrando anticonceptivos orales combinados de forma cíclica si no se desea el embarazo. Si la mujer desea quedarse embarazada, puede inducirse la ovulación.

Los episodios agudos de hemorragia anovulatoria pueden tratarse también con la administración intravenosa de estrógenos conjugados (25 mg cada 4 h, con un máximo de tres dosis) hasta que cese la hemorragia, aunque esta indicación no consta en la ficha técnica del fabricante ni está aprobada por la FDA. Debería iniciarse simultáneamente el tratamiento con progestágenos (acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg por vía oral durante 10 días). Tras la interrupción del tratamiento, se produce una hemorragia por supresión, y la paciente puede ser tratada entonces con anticonceptivos orales durante al menos tres ciclos.

Para las mujeres con hemorragia anovulatoria sin episodios profusos, se puede recurrir al tratamiento con anticonceptivos orales cíclicos o con progestágenos, a menos que desee quedarse embarazada, en tal caso debe inducirse la ovulación.

Cada vez con más frecuencia se utiliza la ablación endometrial por cualquier método disponible para tratar una hemorragia persistente, aunque no es eficaz al 100%, y el tratamiento médico sigue siendo la terapia de primera línea para la mayoría de las mujeres. En un pequeño número de casos, la histerectomía puede ser una elección adecuada.

BIOPATOLOGÍA

Si las vías genitales están intactas y no se observa una patología uterina primaria, la amenorrea es un signo de insuficiencia del eje hipotálamo-hipófisis-ovario en la producción cíclica de las hormonas necesarias para provocar la menstruación. La amenorrea es fisiológica en la niña prepuberal, durante el embarazo y al inicio de la lactancia, y después de la menopausia. En cualquier otro momento de la vida es patológica y requiere evaluación. La utilización del término *amenorrea postanticonceptivos* para referirse a la falta de reinicio menstrual en los 3 meses siguientes a la interrupción de los anticonceptivos orales es inadecuada. Las mujeres afectadas por esta situación deben ser evaluadas de la misma forma que cualquier otra mujer con amenorrea. De forma similar, las mujeres con menstruaciones a intervalos infrecuentes de más de 40 días o que tengan menos de nueve menstruaciones al año, lo que se denomina *oligomenorrea*, deben ser evaluadas de forma idéntica que las mujeres con amenorrea.

DIAGNÓSTICO

Evaluación clínica

En las pacientes con amenorrea, incluso las anomalías hormonales más sutiles pueden manifestarse con signos y síntomas evidentes. El desarrollo mamario indica exposición a los estrógenos y la presencia de vello púbico y axilar indica una estimulación androgénica.

Se debe interrogar a las pacientes con especial atención para detectar evidencias de trastornos psicológicos, hábitos dietéticos y de ejercicio físico,¹⁰ estilo de vida, motivos de estrés ambiental,¹¹ antecedentes familiares de anomalías genéticas, así como sobre anomalías de su crecimiento y desarrollo, signos de hiperandrogenismo, como hirsutismo, alopecia temporal, voz grave, aumento de la masa muscular, clitoromegalia e incremento de la libido, y signos de pérdida de la feminización, como disminución del tamaño mamario y atrofia vaginal. Es necesario identificar cualquier antecedente de galactorrea e investigar cualquier antecedente de síntomas relacionados con disfunción tiroidea y suprarrenal (caps. 213, 214 y 215).

La exploración física debe enfocarse a la evaluación del hábito y de las dimensiones corporales, extensión y distribución del vello corporal, así como desarrollo y secreciones mamarias y de los genitales. En la mujer adulta sana, la envergadura de los brazos es similar a la talla; en las mujeres con hipogonadismo, esa envergadura suele sobrepasar en más de 5 cm a su talla. La distribución y cantidad del vello corporal deben evaluarse teniendo en cuenta los antecedentes familiares. Se registrará la magnitud de cualquier hirsutismo, preferiblemente con fotografías. También se deben buscar de forma exhaustiva otros signos de virilización. El desarrollo mamario debe clasificarse según el método de Tanner (tabla 223-2).¹² La secreción mamaria se investigará aplicando una cierta presión sobre las mamas mientras la paciente está sentada. Cualquier secreción que se obtenga deberá examinarse al microscopio para observar los glóbulos grasos perfectamente redondeados de tamaño variable, que indican galactorrea. Por último, se examinarán cuidadosamente los genitales femeninos, porque son unos indicadores muy sensibles del ambiente hormonal. También se registrará el estadio de Tanner en lo referente al desarrollo del vello púbico (v. tabla 223-2).

Como la sensibilidad de los genitales a los andrógenos disminuye a lo largo del tiempo desde el comienzo del desarrollo fetal, se debe observar la magnitud de cualquier virilización. En mujeres expuestas a los andrógenos durante los primeros 3 meses del desarrollo fetal, se observa fusión de los labios mayores y la hipertrofia del clitoris con o sin formación de una uretra peniana (cap. 220). La existencia de una clitoromegalia significativa sin otros signos de ambigüedad sexual y en presencia de otros signos de virilización requiere un estímulo androgénico intenso y señala con fuerza la posibilidad de una neoplasia secretora de andrógenos. El desarrollo de los labios menores en las mujeres después de la pubertad indica influencia de los estrógenos. Se deben buscar anomalías francas de las vías genitales distales y cualquier evidencia de obstrucción al flujo de la sangre menstrual. Bajo la influencia estrogénica, la mucosa vaginal cambia durante la maduración sexual desde un tejido brillante de color rojo vivo con finas secreciones aisladas a una superficie mate, rugosa de color gris-rosado con secreciones abundantes y espesas.

La anamnesis y la exploración distinguen enseguida las diversas causas de amenorrea (tabla 223-3). Los distintos trastornos de la diferenciación sexual y las otras causas anatómicas suelen ser visibles en la inspección. La obstrucción de las vías genitales distales debería identificarse durante la exploración pélvica incluso si no hay anomalías específicas obvias. Por lo general, los estigmas físicos del síndrome de Turner, descrito más adelante, simplifican el diagnóstico. Cualquier tipo de ambigüedad sexual indica la necesidad de un estudio cromosómico y la medición de la cifra de 17 α -hidroxiprogesterona para descartar una hiperplasia suprarrenal congénita. La existencia de gestación o de una enfermedad trofoblástica gestacional puede diagnosticarse por determinación de la gonadotropina coriónica humana (hCG). Se debe tener en cuenta la posibilidad de sinequias o adherencias intrauterinas (síndrome de Asherman) en mujeres cuya amenorrea se desarrolle tras un legrado o endometritis. La endometritis tuberculosa puede dar lugar a este trastorno, sobre todo en mujeres jóvenes. Si no se miden las cifras hormonales, puede ser imposible distinguir entre la anovulación crónica (en la que la función hipotálamo-hipófisis-ovario está poco coordinada para producir ovulación cíclica) y la insuficiencia ovárica, aunque suele ser posible formarse una impresión clínica sobre la causa de la amenorrea. Se puede detectar si el desarrollo de los caracteres

TABLA 223-2 CRITERIOS PARA DISTINGUIR LOS ESTADIOS 1 A 5 DE TANNER DURANTE LA MADURACIÓN PUBERAL

ESTADIO DE TANNER	MAMAS	VELLO PÚBLICO
1 (prepuberal)	Ausencia de tejido glandular palpable o de pigmentación de la aréola; solo elevación de la aréola	Ausencia de vello púbico; solo vello púbico corto y fino
2	Tejido glandular palpable con elevación conjunta de la mama y la aréola como un pequeño montículo; aumento del diámetro areolar	Vello ralo, largo, con pigmentación terminal principalmente a lo largo de los labios mayores
3	Crecimiento adicional sin separación de la mama y la aréola; aunque la aréola aparece pigmentada algo más oscura, todavía se observa pálida e inmadura; pezón generalmente en o por encima del plano medio del tejido mamario cuando la niña está sentada en posición erecta	Vello oscuro, tosco y rizado, escasamente poblado sobre el monte de Venus
4	Montículo secundario de la aréola y la papila por encima de la mama	Vello de tipo adulto, abundante, pero limitado al monte de Venus y a los labios mayores
5 (adulto)	Recesión de la aréola al contorno de la mama; desarrollo de las glándulas y conductos de Montgomery en la aréola; pigmentación adicional de la aréola; pezón generalmente por debajo del plano medio del tejido mamario cuando la mujer está sentada en posición erecta; maduración independiente del tamaño de la mama	Vello de tipo adulto en cantidad y distribución; extendido a las caras mediales de los muslos en la mayoría de los grupos raciales

Datos tomados de Ross GT. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Textbook of Endocrinology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1985:206; Speroff L, Glass RH, Kase N. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983:377; and Kustin J, Rebar RW. Menstrual disorders in the adolescent age group. *Primary Care*. 1987;14:139-166.

TABLA 223-3 CAUSAS DE AMENORREA**CAUSAS ANATÓMICAS**

Embarazo
 Trastornos diversos de la diferenciación sexual
 Obstrucción distal del tracto genital (agenesia o disgenesia de Müller)
 Disgenesia gonadal*
 Ambigüedad de los genitales externos (seudohermafroditismo masculino y femenino)
 Sinequias intrauterinas (síndrome de Asherman)
 Enfermedad trofoblástica gestacional

ANOVLACIÓN CRÓNICA

Por disfunción del hipotálamo-hipofisis-SNC
 Con retroalimentación esteroidea inadecuada (p. ej., síndrome del ovario poliquístico)
 Por trastornos suprarrenales o tiroideos

«INSUFICIENCIA» OVÁRICA

Menopausia
 Anomalías genéticas
 Causas físicas y ambientales (p. ej., agentes quimioterápicos, radiación)
 Enfermedades autoinmunitarias
 Idiopática

*La disgenesia gonadal puede considerarse tanto un trastorno de la diferenciación sexual como un tipo de «insuficiencia» gonadal.
 SNC, sistema nervioso central.

sexuales secundarios es nulo, incompleto o completo. La presencia de vello corporal excesivo o de galactorrea puede proporcionar evidencias clínicas sobre la patogenia de la amenorrea. La existencia de signos y síntomas de disfunción suprarrenal o tiroidea también puede ser relevante. Para valorar el nivel de estrógenos de origen endógeno, se ha recomendado la administración de un progestágeno (por lo general, acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg p.o. durante 5-10 días, o progesterona oleosa, 100 mg por vía i.m.). Sin embargo, esta prueba tiene una utilidad limitada, porque casi la mitad de las mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica prematura experimentan una hemorragia por supresión en respuesta al progestágeno.

Para determinar la integridad de las vías genitales, podría administrarse un estrógeno activo por vía oral, como 2,5 mg/día de estrógeno conjugado durante 21 días, con 5-10 mg de acetato de medroxiprogesterona por vía oral durante los últimos 5-10 días. Si el endometrio es normal, debe aparecer una hemorragia por supresión. Puede que la histerosalpingografía y la histeroscopia sigan siendo necesarias para diagnosticar un síndrome de Asherman porque algunas pacientes con un endometrio normal pueden no presentar una hemorragia por privación en relación con la obstrucción del agujero del cuello uterino por tejido cicatricial.

Pruebas de laboratorio

Para confirmar la impresión clínica, se deben medir las cifras basales de FSH, prolactina y tirotropina (TSH) en todas las mujeres con amenorrea y oligomenorrea (fig. 223-3).

El aumento de las cifras de TSH con o sin incremento de los niveles de prolactina indica un hipotiroidismo primario y estaría indicado realizar una evaluación más completa para confirmarlo (cap. 213). Aunque el hipotiroidismo suele provocar anovulación, la amenorrea solo se produce en algunas mujeres hipotiroideas. También puede aparecer menorragia y oligomenorrea. Los enzimoanálisis sensibles empleados para

medir la TSH también permiten identificar a las mujeres con hipertiroidismo, porque en ellas la TSH está suprimida.

Si la concentración de prolactina estuviese mínimamente elevada y la cifra de TSH fuese normal, se debe repetir la medición de la concentración de prolactina antes de llevar a cabo evaluaciones más amplias, porque los niveles de prolactina están elevados por estímulos inespecíficos de estrés, sueño e ingestión de alimentos. Las concentraciones de prolactina pueden estar elevadas hasta en un tercio de las mujeres con amenorrea.

Las cifras elevadas de FSH (generalmente por encima de 30 mUI/ml) implican una insuficiencia ovárica y requieren más evaluación. Hay que tener en cuenta la insuficiencia ovárica incipiente en mujeres con FSH basal de 15 mUI/ml o más, salvo que se encuentren en el pico de LH de mitad del ciclo. Muchos médicos piensan que está indicada la evaluación cromosómica en todas las mujeres con elevación de la FSH antes de los 40 años, y está indicada sin duda en la amenorrea hipergonadótropa antes de los 30 años.

Si las concentraciones de FSH son bajas o normales, la medición de las cifras totales de testosterona podría ayudar tanto si hay como si no evidencia de hirsutismo o virilización. Las mujeres hiperandrogénicas no tienen por qué presentar hirsutismo, ya que algunas tienen una relativa insensibilidad de los folículos pilosos a los andrógenos. Una elevación leve de las cifras de testosterona (y quizá también del sulfato de deshidroepiandrosterona) sugiere un síndrome del ovario poliquístico (SOP). Sin embargo, los niveles totales de andrógenos circulantes no tienen por qué estar elevados, debido a las alteraciones de la velocidad de eliminación metabólica y de la globulina de unión a hormonas sexuales presentes en el SOP. Por tanto, algunos clínicos prefieren medir la concentración de testosterona libre circulante.

Las cifras de LH y FSH circulantes pueden ayudar a diferenciar el SOP de la disfunción hipotalámico-hipofisaria. Con frecuencia, las cifras de LH están elevadas en el SOP, de forma que la proporción LH/FSH está aumentada; sin embargo, los niveles de LH pueden ser idénticos a los observados en mujeres sanas durante la fase folicular. Por el contrario, los niveles de LH y FSH son normales o ligeramente reducidos en la disfunción hipotalámico-hipofisaria. Existe un cierto solapamiento entre mujeres con trastornos «similares al ovario poliquístico» y aquellas con disfunción hipotalámico-hipofisaria. En todas las mujeres con amenorrea y concentraciones siempre bajas de LH y de FSH (ambas por debajo de 10 mUI/ml) está indicado hacer una valoración radiológica de la silla turca para excluir una neoplasia hipofisaria o parahipofisaria (cap. 211). En cualquier mujer con alteración significativa de la secreción de LH y FSH, también deberían evaluarse otras funciones hipofisarias. En caso de hirsutismo o virilización, se deben medir los niveles de testosterona y de sulfato de deshidroepiandrosterona. Las cifras de testosterona mayores de 200 ng/dl obligan a buscar posibles neoplasias productoras de andrógenos, con mayor probabilidad de origen ovárico. Una concentración de sulfato de deshidroepiandrosterona mayor de 7 µg/ml requiere descartar la presencia de una neoplasia suprarrenal, y unos niveles de 5-7 µg/ml obligan a evaluar la presencia de hiperplasia suprarrenal congénita de inicio en el adulto (cap. 220).

Amenorrea hipergonadótropa (supuesta insuficiencia ovárica, hipogonadismo primario, insuficiencia ovárica primaria)**DIAGNÓSTICO****Diagnóstico diferencial**

La insuficiencia gonadal puede comenzar en cualquier momento durante el desarrollo embrionario o posnatal y puede deberse a muchas causas. Por lo general, la insuficiencia ovárica se produce en la menopausia, cuando ya casi no quedan folículos funcionantes. Sin embargo, puede producirse una pérdida prematura de ovocitos antes de los 40

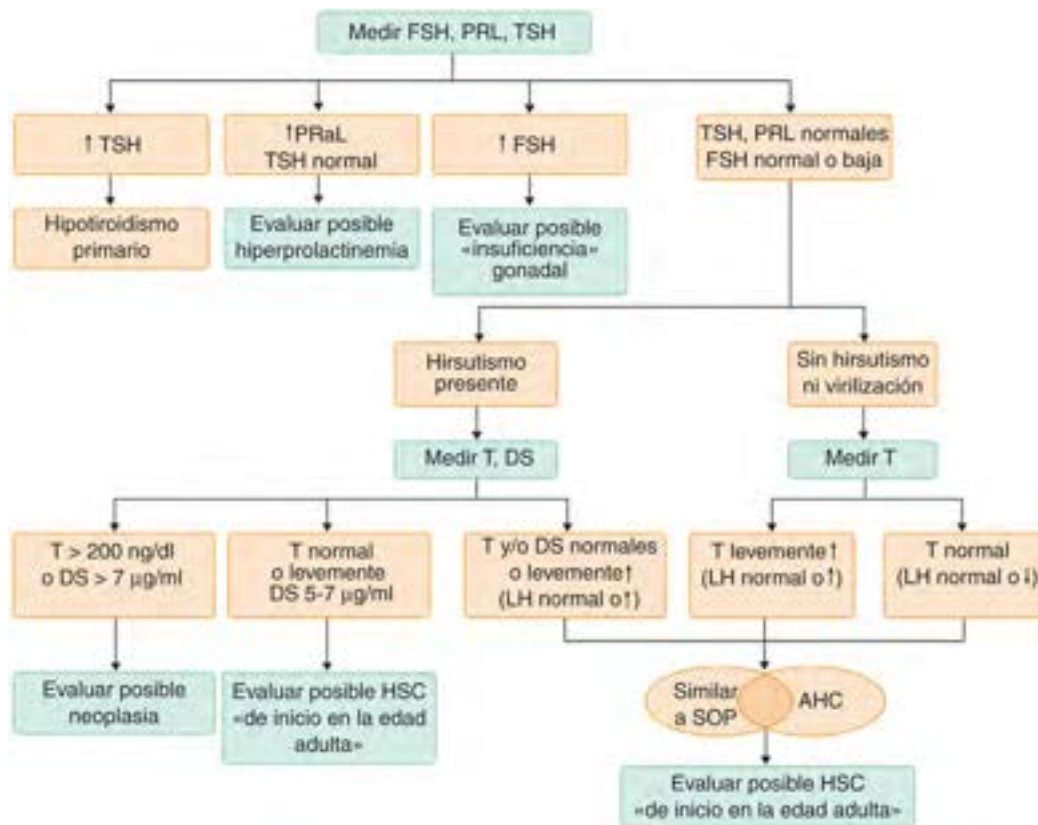


FIGURA 223-3. Evaluación bioquímica de la amenorrea. Este esquema debe considerarse un anexo de la evaluación clínica de la paciente. Véase el texto para más detalles. AHC, anovulación hipotalámica crónica; DS, sulfato de dehidroepiandrosterona; FSH, hormona estimulante del folículo; HSC, hiperplasia suprarrenal congénita; LH, hormona luteinizante; PRL, prolactina; SOP, síndrome del ovario poliquístico; T, testosterona; TSH, tirotropina.

años que conlleva una insuficiencia ovárica prematura. Las cifras de gonadotropinas circulantes aumentan siempre que se produce insuficiencia ovárica, por la menor retroalimentación negativa estrogénica sobre la unidad hipotálamo-hipofísis.

BIOPATOLOGÍA

Hay varias causas de insuficiencia ovárica prematura, como las genéticas (una lista que no cesa de aumentar, con anomalías del cariotipo, mutaciones monogénicas y herencia poligénica multifactorial compleja), causas físicas y ambientales, así como trastornos autoinmunitarios. Además, puede que en algunas familias la menopausia empiece antes de la edad prevista sin que haya causas patológicas.

Anomalías genéticas

Varias situaciones patológicas con gónadas disgénicas se manifiestan con cifras elevadas de gonadotropinas y amenorrea, así como con anomalías del cromosoma X. El término *disgenesia gonadal* se refiere a los pacientes con gónadas en cintilla indiferenciadas sin otra asociación con estigmas extragonadales ni aberraciones cromosómicas. Como las mujeres con disgenesia gonadal presentan el contingente normal de ovocitos a las 20 semanas de edad fetal, pero casi ninguno al nacer, este trastorno es una forma de insuficiencia ovárica prematura.

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner (cap. 220) describe a las enfermas con gónadas en cintilla compuestas por estroma fibroso y cuatro características cardinales: fenotipo femenino, infantilismo sexual, talla baja y diversas anomalías anatómicas, que incluyen a veces cuello membranoso, orejas de implantación baja, múltiples nevos pigmentados, pestañas dobles, micrognatia, pliegues epicánticos, tórax en escudo con microtelia, cuartos metacarpianos cortos, cúbito valgo y determinadas anomalías renales y cardiovasculares (la mayoría de las veces coartación de aorta y estenosis aórtica). El diagnóstico puede realizarse a veces ya al nacimiento por la existencia de linfedema no explicado de manos y pies. El síndrome se debe a una anomalía del número de cromosomas sexuales, de su morfología o de ambos. En la mayoría de los casos, no existe el segundo cromosoma sexual (45,X). El síndrome de Turner es el trastorno cromosómico aislado más frecuente en el ser humano, aunque más del 95% de estos fetos se abortan, por lo que la incidencia en recién nacidos es de alrededor de 1 de cada 3.000-5.000 personas. También se producen roturas cromosómicas y mosaicismo. En las pacientes mosaicos

con una línea celular normal 46,XX pueden persistir suficientes folículos después del nacimiento como para iniciar los cambios puberales y producir ovulación, de forma que sea posible el embarazo. Las deleciones del gen *SHOX* ligado al cromosoma X explican muchas de las características esqueléticas dismórficas que se observan, como la talla baja. Se cree que el número de hallazgos fenotípicos puede estar relacionado con el porcentaje de células que son 45,X. Puede haber también un efecto de impronta y la variación del fenotipo se explica en parte por el origen parental del cromosoma X restante.

Disgenesia gonadal pura

La *disgenesia gonadal pura* es el término que se aplica a los casos de fenotipo femenino que tienen gónadas en cintilla, estatura normal y ninguno de los estigmas anatómicos asociados con el síndrome de Turner. Estas personas pueden tener un cariotipo 46,XX o 46,XY. La anomalía en las pacientes 46,XX puede heredarse de forma autosómica recesiva, y el 10% presentan sordera neurosensorial asociada. La anomalía en las pacientes 46,XY puede heredarse de forma recesiva ligada al cromosoma X, con clitoromegalia en el 10-15% de los casos y desarrollo de tumores gonadales en el 25% si no se extirpan las gónadas.

Mutaciones del cromosoma X que se asocian a insuficiencia ovárica prematura

En la actualidad, se sabe que varias regiones del cromosoma X contienen mutaciones de genes que pueden causar insuficiencia ovárica prematura. Hay que destacar sobre todo el gen del retraso mental X frágil (*FMR1*). Más del 5% de las mujeres con insuficiencia ovárica prematura espontánea 46,XX presentan mutaciones del gen *FMR1*. Este riesgo aumenta si existen antecedentes familiares de insuficiencia ovárica prematura. Los antecedentes familiares de síndrome del cromosoma X frágil, retraso mental sin explicación, demencia, retraso del desarrollo del niño o síndrome de temblor-ataxia son motivo para buscar consejo genético. Se sabe que las mutaciones del gen *FMR1* se asocian a un trastorno neurodegenerativo. Las mujeres con mutaciones del gen *FMR1* corren el riesgo de tener un hijo con retraso mental, si pertenecen al 6-8% de las mujeres con insuficiencia ovárica prematura que conciben de manera espontánea. En el gen *FMR1* existe una secuencia repetida CGG, y es normal que haya hasta 60 repeticiones. Si se superan las 200 repeticiones, se produce el síndrome del X frágil; el elevado número de repeticiones causa la hipermetilación del gen promotor y se silencia el gen. Las mujeres portadoras de la permutación tienen un número intermedio e inestable de repeticiones (es decir, 60-199) y una predisposición a la insuficiencia ovárica prematura.

Trisomía X

La trisomía X (cariotipo 46,XXX) también se asocia con menopausia prematura, aunque muchas de estas pacientes tienen una vida reproductiva normal. También se puede producir menopausia prematura en pacientes mosaicos que tienen líneas celulares con un exceso de cromosomas X. Cuando las anomalías gonadales se producen en mujeres con exceso de cromosomas X, parece que ocurren tras la diferenciación del ovario, de forma que es posible que exista algún tipo de función ovárica. Esas mujeres solo desarrollan amenorrea secundaria e insuficiencia ovárica prematura con el transcurso de los años.

Alteraciones genéticas conocidas de genes específicos

En las niñas con el raro síndrome del déficit de 17 α -hidroxilasa que afecta al gen *p450c17* y que sobreviven hasta la edad esperada de la pubertad, se produce un infantilismo sexual y amenorrea primaria, junto con cifras elevadas de gonadotropinas (cap. 220). Las anomalías de las enzimas 20,22-liasa (*p450sc*) o aromatasas (*p450arom*) también pueden causar insuficiencia ovárica. Las mujeres con galactosemia también presentan insuficiencia ovárica precoz, incluso aunque se introduzca una dieta baja en galactosa desde el inicio de la lactancia.

Las mutaciones de varios genes específicos producen una insuficiencia ovárica prematura. Entre estas mutaciones (que no cesan de aumentar) se incluyen las que afectan a los genes *FSHR* (gen del receptor de FSH), *FOXL2* (un factor de transcripción de la familia Forkhead asociado con el síndrome blefarofimosis/ptosis/epicanto inverso), *INHA* (gen de la inhibina α), *EIF2B* (una familia de genes asociados con leucodistrofia del sistema nervioso central e insuficiencia ovárica), *PMM2* (gen de la fosfomanomutasa), *GALT* (gen de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa) y *AIRE* (causante del síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica). La distrofia miotónica (cap. 393) se debe a una mutación de repetición triple autosómica, como el síndrome del cromosoma X frágil, que también se asocia a la pérdida prematura de células germinales del ovario. La lista de mutaciones asociadas a una insuficiencia ovárica precoz sigue aumentando conforme se va determinando la función de más genes.

Mutaciones que afectan a las hormonas de la reproducción, a sus receptores y a sus acciones

El síndrome del ovario refractario (de Savage) se produce en mujeres jóvenes amenorreicas que presentan concentraciones periféricas elevadas de gonadotropina, folículos normales (aunque inmaduros) en la biopsia ovárica, cariotipo 46,XX sin evidencia de mosaicismo, caracteres sexuales secundarios totalmente desarrollados y resistencia ovárica a la estimulación con gonadotropinas humanas menopáusicas o hipofisarias. Al menos algunas de estas mujeres presentan mutaciones del receptor de FSH. Posiblemente resulte inadecuado hablar de «síndrome de resistencia ovárica», porque es probable que se trate de un trastorno heterogéneo relacionado con distintas mutaciones genéticas.

Otras causas físicas y ambientales

La radiación y los agentes quimioterápicos que se utilizan para tratar diversas enfermedades malignas pueden causar también insuficiencia ovárica prematura. En algunas de estas pacientes, la ovulación y las menstruaciones cíclicas reaparecen incluso tras intervalos prolongados de amenorrea hipergonadótropa asociada con signos y síntomas de hipoestrogenismo intenso. En general, cuanto más joven es la paciente cuando se trata, menos probable será que desarrolle una insuficiencia ovárica permanente tras terminar el tratamiento. En raras ocasiones, la parotiditis viral afecta a los ovarios y produce insuficiencia ovárica.

Trastornos autoinmunitarios

La insuficiencia ovárica prematura puede asociarse a diversos trastornos autoinmunitarios. El síndrome mejor conocido (síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1) consta de actividad suprarrenal baja, hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea junto con la insuficiencia ovárica (cap. 218). Las pruebas para detectar anticuerpos suprarrenales por inmunofluorescencia indirecta identifican a alrededor del 4% de mujeres con insuficiencia ovárica prematura espontánea que presentan autoinmunidad celular esteroideogénica y riesgo de insuficiencia suprarrenal. La tiroiditis es la anomalía que se asocia con más frecuencia. En algunos casos, se han identificado anticuerpos frente al receptor de FSH. Estas asociaciones obligan a descartar otras endocrinopatías potencialmente mortales en mujeres jóvenes con amenorrea hipergonadótropa.

TRATAMIENTO

Las mujeres con amenorrea hipergonadótropa e insuficiencia ovárica deben ser tratadas de forma idéntica tanto si tienen como si no signos de hipoestrogenismo o desean quedarse embarazadas. Si se diagnostica una insuficiencia ovárica prematura, debe ofrecerse consejo genético y apoyo psicológico. No está

indicado realizar una biopsia ovárica para documentar la existencia de folículos, porque solo se pueden obtener muestras de una pequeña porción de cada ovario y porque se han producido embarazos en pacientes que presentaban biopsias desprovistas de folículos. Para prevenir la pérdida ósea acelerada que se produce en las mujeres afectadas (cap. 230) está justificado administrar terapia estrogénica sustitutiva. Para evitar la hiperplasia endometrial, el estrógeno debe administrarse de forma secuencial con un progestágeno. Las mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica pueden necesitar hasta el doble de estrógenos que las mujeres posmenopáusicas para aliviar los signos y síntomas de hipoestrogenismo. Sin razón aparente, las mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica prematura pueden concebir mientras reciben estrógenos exógenos, aun en forma de anticonceptivos orales, con la misma frecuencia que quienes no los reciben, por lo que hay que recomendar los anticonceptivos de barrera si no se desea un embarazo.

Las mujeres con amenorrea hipergonadótropa pocas veces quedan embarazadas. No está claro por qué pueden producirse embarazos de forma ocasional en estas mujeres, pero la frecuencia de embarazos y partos oscila entre el 6 y el 8%. El tratamiento de la infertilidad de las mujeres jóvenes con amenorrea hipergonadótropa conlleva la restitución hormonal con el fin de imitar el ciclo menstrual normal y la transferencia de un embrión utilizando ovocitos de donante. Se debate actualmente si se debe ofrecer la posibilidad de embarazo utilizando ovocitos de donante a las mujeres con disgenesia gonadal, porque se ha detectado un aumento llamativo de la incidencia de rotura aórtica secundaria a necrosis de la media durante la gestación. Las mujeres con síndrome de Turner que contemplan la posibilidad de quedarse embarazadas deben ser aconsejadas acerca de estos riesgos.

ANOVULACIÓN CRÓNICA

La anovulación crónica es la forma más frecuente de amenorrea observada en mujeres de edad fértil e implica que sigue habiendo folículos ováricos funcionales y que se puede inducir ovulación cíclica con el tratamiento adecuado (tabla 223-4). Es preciso determinar la causa de la anovulación. Se desconocen las bases fisiopatológicas de varias

TABLA 223-4 CAUSAS DE ANOVULACIÓN CRÓNICA

Anovulación crónica de causa hipotalámico-hipofisaria
Anovulación crónica hipotalámica
Psicógena
Asociada al ejercicio
Asociada con la dieta, con pérdida de peso o desnutrición
Anorexia nerviosa y bulimia
Seudociosis
Formas aisladas (idiopáticas) de hipogonadismo hipogonadótropo (incluido el síndrome de Kallmann)
Por lesión hipotalámico-hipofisaria
Tumores hipofisarios y parahipofisarios
Síndrome de la silla turca vacía
Posquirúrgica
Postirradiación
Postraumática
Postinfecciosa
Postinfarto
Hipopituitarismo idiopático
Disfunción o insuficiencia hipotalámico-hipofisaria con hiperprolactinemia (causas múltiples)
Por enfermedades sistémicas
Anovulación crónica por retroalimentación inadecuada (es decir, síndrome del ovario poliquístico)
Producción extraglandular excesiva de estrógenos (es decir, obesidad)
Desequilibrios relacionados con la globulina de unión a hormonas sexuales (incluidas las hepatopatías)
Exceso de función androgénica (suprarrenal u ovárica)
Neoplasias productoras de andrógenos o estrógenos
Neoplasias productoras de gonadotropina coriónica
Anovulación crónica por otros trastornos endocrinos y metabólicos
Hipofunción suprarrenal
Síndrome de Cushing
Hiperplasia suprarrenal congénita (seudohermafroditismo femenino)
Disfunción tiroidea
Hipertiroidismo
Hipotiroidismo
Exceso de prolactina o de hormona del crecimiento
Disfunción hipotalámica
Disfunción hipofisaria (microadenomas y macroadenomas)
Inducido por fármacos
Desnutrición

formas de anovulación, pero se sabe que puede interrumpirse de forma transitoria por inducción inespecífica de la ovulación en la mayoría de las mujeres afectadas. La anovulación puede provocar amenorrea o menstruaciones irregulares (esto último suele ser menos frecuente).

Anovulación hipotalámica crónica

DEFINICIÓN

La anovulación hipotalámica crónica (AHC) es un grupo heterogéneo de trastornos con manifestaciones similares. El estrés emocional y físico, el ejercicio excesivo, las deficiencias nutricionales, la pérdida de peso, la reducción de la grasa corporal y otros factores no identificados pueden contribuir en diverso grado a la anovulación. Las mujeres con AHC son normales desde el punto de vista neuroanatómico.

ANOREXIA NERVIOSA

En las mujeres con amenorrea y pérdida significativa de peso, se debe investigar la posibilidad de anorexia nerviosa (cap. 206).

HIPOGONADISMO HIPOGONADÓTROPO AISLADO

Las personas afectadas no presentan desarrollo puberal espontáneo. La mayoría tiene una deficiencia de GnRH, pero algunas presentan anomalías de la gonadotropina localizadas en la hipófisis.

El síndrome de Kallmann es un trastorno hereditario consistente en déficit de gonadotropinas, anosmia o hiposmia, así como daltonismo en hombres o, más raramente, en mujeres (cap. 210). En la autopsia se observa la agenesia parcial o completa del bulbo olfatorio, lo que explica la utilización del término *displasia olfatorgenital*. También puede aparecer un déficit aislado de gonadotropina en ausencia de anosmia. El infantilismo sexual con hábito eunucoide es el signo clínico característico de este trastorno, pero también puede existir un desarrollo mamario moderado. Las concentraciones de LH y FSH circulantes son bajas, pero casi siempre detectables. La inducción de la ovulación requiere el uso de gonadotropinas exógenas y de hCG o de GnRH pulsátil. En estas mujeres, está indicado el tratamiento de reposición con estrógenos hasta que se dese el embarazo. No siempre es posible distinguir entre un déficit parcial de gonadotropina aislado y una AHC funcional.

HIPOPITUITARISMO

El hipopituitarismo puede ser evidente ya desde la inspección superficial o lo bastante sutil como para requerir pruebas endocrinológicas (cap. 211). La presentación clínica depende de la edad de comienzo, de la causa y de la situación nutricional del paciente. La imposibilidad de desarrollar caracteres sexuales secundarios debe hacer que se sospeche siempre la posibilidad de hipopituitarismo. Cuando la paciente desea quedar embarazada, se puede inducir satisfactoriamente la ovulación con gonadotropinas exógenas y después se trata de forma adecuada el hipopituitarismo. Está indicado administrar tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos.

HIPERPROLACTINEMIA

La galactorrea asociada con hiperprolactinemia, con independencia de su causa, se asocia casi siempre a amenorrea debida a disfunción o insuficiencia hipotalámico-hipofisaria. El exceso de secreción de prolactina puede estar producido por numerosos trastornos (cap. 211). Hay que descartar el prolactinoma. En ocasiones, puede observarse hirsutismo asociado con amenorrea-galactorrea e hiperprolactinemia. También pueden detectarse cifras elevadas de andrógenos suprarrenales (desidroepiandrosterona y sulfato de desidroepiandrosterona), que podrían ser los responsables de los ovarios de tipo poliquístico presentes en algunas mujeres con hiperprolactinemia.

INSUFICIENCIA DE LA UNIDAD HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS

La función normal de la unidad hipotálamo-hipófisis también puede fracasar en diversas enfermedades sistémicas estresantes y debilitantes, que interfieren en el crecimiento y desarrollo somáticos. Los ejemplos más destacados son la insuficiencia renal crónica, las enfermedades hepáticas y la diabetes mellitus.

DIAGNÓSTICO

La interrupción brusca de la menstruación en mujeres menores de 30 años sin anomalías anatómicas del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y ninguna otra alteración endocrina sugiere el diagnóstico de AHC. Las mujeres afectadas tienden a ser brillantes, educadas e involucradas en ocupaciones intelectuales y pueden presentar antecedentes de problemas psicosexuales y traumatismos socioambientales. La AHC se caracteriza por niveles bajos o normales de gonadotropinas y un hipoestrogenismo relativo. Sin embargo, en raras ocasiones, las mujeres afectadas presentan signos y síntomas de déficit de estrógenos. Se debe descartar una lesión central como causa del hipogonadismo hipogonadotrópico en mujeres que parecen tener AHC.

TRATAMIENTO

Tto

El consejo psicológico o los cambios del estilo de vida, sobre todo para las mujeres que practican programas de ejercicios extenuantes, puede ser eficaz para inducir la ovulación cíclica y la menstruación en mujeres con AHC funcional. El tratamiento cognitivo-conductual es eficaz en algunas mujeres con AHC funcional. En aquellas que deseen quedarse embarazadas, la ovulación también puede inducirse con citrato de clomifeno (50-100 mg/día durante 5 días comenzando en el tercer o quinto día de la hemorragia por supresión). En las mujeres que no ovulen en respuesta al clomifeno puede ser eficaz el tratamiento con gonadotropinas exógenas para inducir la maduración folicular, seguido de hCG para inducir la ruptura del folículo. Como las mujeres con AHC presentan concentraciones bajas de leptina circulante, algunos investigadores han administrado leptina recombinante y han documentado que la ovulación puede reaparecer en algunas mujeres afectadas. Dada la naturaleza heterogénea de este trastorno, no es sorprendente que la leptina exógena no sea eficaz en todas las mujeres.

La mayoría de los médicos recomiendan el uso de esteroides gonadales exógenos para prevenir la osteoporosis. Un régimen puede consistir en estrógenos conjugados o esterificados administrados diariamente por vía oral (0,625-1,25 mg), etinilestradiol (20 µg), o bien 17β-estradiol micronizado (1-2 mg) o 17β-estradiol transdérmico (0,05-0,1 mg) diario, con acetato de medroxiprogesterona oral (5-10 mg) añadido durante los primeros 12-14 días de cada mes. Las mujeres que tengan relaciones sexuales pueden recibir anticonceptivos orales como alternativa. Si se administra tratamiento esteroideo, se debe informar a las pacientes de la posible aparición de amenorrea al suspender la terapia. Otros médicos creen que solo está indicado realizar observación periódica y recomendar métodos anticonceptivos de barrera para el control de la natalidad. Con independencia del tratamiento elegido, se debe garantizar una ingesta adecuada de calcio. En las mujeres que tengan relaciones sexuales y AHC, es necesario utilizar métodos anticonceptivos, porque la anomalía funcional es leve en estos trastornos y puede resolverse espontáneamente en cualquier momento, con ovulaciones antes de cada episodio de menstruación.

Anovulación crónica relacionada con una retroalimentación inadecuada

SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

DEFINICIÓN

El SOP es un trastorno heterogéneo con una variabilidad clínica y bioquímica considerable en las mujeres afectadas.¹³ En la actualidad, se considera que existe SOP en mujeres con dos de las siguientes situaciones: 1) oligoovulación o anovulación; 2) hiperandrogenismo, o 3) ovarios poliquísticos en la ecografía, y en las que se ha eliminado la posibilidad de otras etiologías. El SOP es el trastorno clásico que cursa con amenorrea u oligomenorrea secundaria a una retroalimentación inadecuada de los esteroides gonadales de origen ovárico.¹⁴

BIOPATOLOGÍA

Los datos actuales apuntan a que la unidad hipotálamo-hipófisis está intacta y que una alteración funcional, que tal vez afecte a factores de crecimiento similar a la insulina, como IGF-1 intraováricos, provoca una secreción anómala de gonadotropina. El SOP se caracteriza por resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria. Esta resistencia a la insulina se ha observado en mujeres afectadas de muchos grupos raciales y étnicos, lo que implica que es una característica universal y que puede existir una anomalía común. Cada vez hay más datos de anomalías genéticas específicas en algunas mujeres con SOP.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque las pacientes suelen presentar amenorrea, hirsutismo y obesidad, algunas mujeres afectadas pueden referir una hemorragia uterina irregular y profusa, pueden no tener hirsutismo y tal vez presenten un peso normal. El exceso de andrógenos de cualquier origen o el aumento de la conversión extraglandular de andrógenos en estrógenos pueden dar lugar a los signos típicos de SOP. Puede tratarse de trastornos tan diversos como el síndrome de Cushing, la hiperplasia suprarrenal congénita leve, tumores virilizantes de origen ovárico o suprarrenal, hipertiroidismo e hipotiroidismo, obesidad y SOP primario sin otra causa identificable.

En el síndrome primario, las irregularidades de la menstruación, la obesidad moderada y el hirsutismo comienzan durante la pubertad y suelen agravarse con el tiempo, aunque cada vez existen más evidencias de mejoría en los años previos a la menopausia. La obesidad puede provocar por sí sola un síndrome similar al SOP, aunque el grado de obesidad necesario para provocar anovulación es muy variable. El aumento de la prevalencia de la obesidad está incrementando la prevalencia del SOP. Todas estas pacientes mantienen un nivel de estrógenos adecuado, con independencia de que

presenten amenorrea primaria o secundaria, o hemorragia disfuncional. Las concentraciones de LH tienden a estar elevadas, con cifras relativamente bajas y constantes de FSH, pero ambas pueden estar dentro del rango normal durante la fase folicular del ciclo menstrual. Las concentraciones de la mayoría de los andrógenos circulantes, sobre todo la testosterona, tienden a estar algo elevadas.

DIAGNÓSTICO

Una conferencia de consenso en Rotterdam en 2003 concluyó que, tras la exclusión de otras etiologías, son necesarios dos de los tres signos siguientes para el diagnóstico de SOP: 1) hiperandrogenismo (clínico o bioquímico); 2) oligoovulación o anovulación, o 3) ovarios poliquísticos en la ecografía o durante la cirugía.

Esta definición puede ser confusa para los clínicos, porque implica que se debe considerar que las mujeres con hirsutismo, ovarios poliquísticos en la ecografía y ovulación con regularidad tendrían un SOP. Además, está claro que los ovarios poliquísticos pueden identificarse por ecografía en algunas mujeres sanas. En cualquier caso, el objetivo de la evaluación diagnóstica es descartar cualquier otra causa (como neoplasias) que requieran un tratamiento definitivo. El hirsutismo debería evaluarse como se detalla en el capítulo 413.

Un subconjunto de mujeres con una afectación especialmente grave presenta obesidad marcada, anovulación, intolerancia moderada a la glucosa y cifras elevadas de insulina circulante, acantosis *nigricans*, hiperuricemia, hirsutismo intenso y niveles elevados de andrógenos circulantes. Estas mujeres presentan hipertrofia teal de los ovarios, donde las células productoras de andrógenos de las regiones hiliar, estromal y de la teca del ovario se encuentran en un número mucho mayor del habitual. Es probable que la hipertrofia teal deba considerarse como parte del espectro de trastornos que constituyen el SOP.

TRATAMIENTO

Tto

Por lo general, las pacientes requieren tratamiento para el hirsutismo, para la inducción de la ovulación si desean quedar embarazadas y para la prevención de la hiperplasia endometrial y del cáncer inducidos por estrógenos. No existe ningún tratamiento ideal; el enfoque terapéutico debe ser individualizado. Los riesgos de síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus son mayores en mujeres con SOP, al menos en parte por el aumento de andrógenos y la resistencia a la insulina. Además, muchas mujeres presentan hipercolesterolemia.

Tratamiento médico

En las mujeres anovulatorias sin hirsutismo que no deseen quedar embarazadas, se puede administrar un tratamiento intermitente con progestágenos (como acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg p.o. durante 10-14 días al mes) o anticonceptivos orales para reducir el mayor riesgo de carcinoma endometrial que presentan dichas mujeres sin una oposición a los estrógenos. Se debe advertir a todas las mujeres que utilicen la administración intermitente de progestágenos sobre la necesidad de una anticoncepción eficaz si mantienen relaciones sexuales, porque el uso intermitente de estos agentes no inhibe la ovulación.

Cualquier mejora de la sensibilidad a la insulina en mujeres con ovarios poliquísticos, bien a través de cambios del estilo de vida (p. ej., ejercicio y dieta), bien por medio de intervenciones farmacológicas, mejora siempre las anomalías reproductoras y metabólicas. La ovulación se puede reanudar hasta en el 60-70% de las mujeres afectadas.¹⁵

De los productos para mejorar la sensibilidad a la insulina en el SOP, la metformina, una biguanida que actúa sobre todo suprimiendo la gluconeogénesis hepática y que también mejora la sensibilidad periférica a la insulina, cuenta con la experiencia más amplia y prolongada de las publicadas. Su utilización en mujeres con SOP disminuye los niveles de insulina y de andrógenos y permite la reanudación de las menstruaciones en algunas mujeres. Las dosis divididas de 1.500-2.000 mg/día han demostrado ser eficaces.

Algunos clínicos recomiendan administrar metformina a todas las mujeres con ovarios poliquísticos, mientras que otros administrarían alguno de estos agentes solo en caso de resistencia documentada a la insulina. Algunos clínicos también sugieren administrar primero la metformina a las mujeres que desean quedarse embarazadas y después añadir un agente para inducir la ovulación si la metformina es ineficaz. Estos productos no están aprobados para su uso en mujeres embarazadas ni para la inducción de la ovulación.

Tratamiento en función del deseo de gestación

Los anticonceptivos orales son el tratamiento de primera línea para las mujeres con hirsutismo y anovulación que no desean quedarse embarazadas y protegen frente a la hiperplasia endometrial. En las mujeres con SOP que desean quedarse embarazadas, se puede utilizar el citrato de clomifeno o el letrozol para inducir la ovulación. El letrozol no está aprobado con esta indicación por la FDA, pero un amplio ensayo aleatorizado multicéntrico ha demostrado que es mejor que el clomifeno en las mujeres obesas con SOP. Alrededor del 75-80% de ellas logran concebir con esa terapia. Además de los agentes sensibilizantes a la insulina, otros posibles métodos para inducir la ovulación son el uso de

gonadotropinas y hCG exógenas, y cirugía laparoscópica ovárica con múltiples punciones del ovario por diatermia o láser. En un ensayo clínico a gran escala, se documentó que el citrato de clomifeno es más eficaz que la metformina para inducir la ovulación y lograr el embarazo; no se observaron mejoras adicionales con el uso conjunto de ambos agentes.¹⁶

Tratamiento quirúrgico

La cirugía laparoscópica ovárica puede lograr la ovulación de un solo folículo, o facilitarla para la inducción médica de la ovulación, pero aumenta el riesgo de que se produzcan sinequias ováricas (que por sí mismas producen infertilidad). Puede tener buenos resultados en un pequeño subgrupo de mujeres con SOP que están alejadas por motivos geográficos de una buena asistencia médica.

Anovulación crónica relacionada con otros trastornos endocrinos y metabólicos

La hiperfunción suprarrenal parece producir anovulación crónica al inducir un síndrome similar al SOP secundario a un aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales. Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo se asocian con diversas alteraciones menstruales, como la hemorragia uterina disfuncional y la amenorrea debida a alteraciones del metabolismo de los andrógenos y los estrógenos. Estos cambios metabólicos causan a su vez una retroalimentación inadecuada de los esteroides y anovulación crónica.

INFERTILIDAD

DEFINICIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la *infertilidad* como «un trastorno del sistema reproductor que se define por la imposibilidad de lograr un embarazo clínico tras 12 meses o más de relaciones sexuales habituales sin protección». La *esterilidad* es la incapacidad total para reproducirse. Más del 10% de las parejas en EE. UU. buscan asistencia médica por infertilidad.

Existen varios requisitos para que se produzca el embarazo:

- El hombre debe producir un número adecuado de espermatozoides móviles y normales.
- El hombre debe ser capaz de eyacular el esperma a través de un sistema ductal permeable.
- El esperma debe ser capaz de atravesar una vía genital reproductora femenina sin obstrucciones.
- La mujer debe ovular y liberar un óvulo.
- El esperma debe ser capaz de fertilizar el óvulo.
- El óvulo fertilizado debe ser capaz de desarrollarse e implantarse en un endometrio adecuadamente preparado.

En alrededor del 40% de los casos, la infertilidad tiene su origen en el hombre (tabla 223-5). En el 33% de las parejas, existe más de una causa que contribuye a la infertilidad.

La edad a la que se alcanza el máximo de fertilidad en la mujer son los 25 años. En las mujeres nulíparas de esta edad, el tiempo medio durante el que se producen relaciones sexuales no protegidas hasta el embarazo es de 5,3 meses. En las mujeres que ya han tenido hijos, la duración media de las relaciones sexuales hasta la concepción es de 2,7 meses. El rendimiento reproductor de las parejas se ve influenciado por la edad de la mujer y del hombre, la frecuencia de las relaciones sexuales y la duración del tiempo que la pareja ha estado intentando concebir. Tanto en el hombre como en la mujer, se produce un declive del rendimiento reproductor después de los 25 años.

DIAGNÓSTICO

Las parejas que refieren infertilidad requieren una evaluación, con independencia de la duración de esa infertilidad. Se debe evaluar a todas las mujeres al cabo de 12 meses y a las mujeres de 35 años de edad en adelante tras 6 meses de relaciones sexuales habituales sin protección.

Esta evaluación comienza con una anamnesis detallada obtenida de ambos miembros de la pareja y con sendas exploraciones físicas. Si es posible, se debe ver a ambos miembros de la pareja juntos. Cada pareja debe ser interrogada cuando estén juntos y por separado, porque las entrevistas separadas pueden revelar información que podría no ser transmitida en presencia del otro miembro de la pareja.

La evaluación inicial por infertilidad abarca la valoración del semen, la documentación de la ovulación mediante la temperatura corporal basal, la determinación de progesterona sérica 6-8 días antes de la menstruación, la hormona tiroidea sérica o (en pocas ocasiones) una biopsia endometrial obtenida menos de 3 días antes del comienzo de la menstruación, así como la evaluación de la vía genital femenina por histerosalpingografía o ecohisterografía. Si el resultado de todas las pruebas anteriores es normal, puede realizarse una laparoscopia diagnóstica con instilación de colorante en las trompas, porque durante la evaluación quirúrgica se encuentra que el 30-50% de las mujeres tienen endometriosis o alguna enfermedad de las trompas; como alternativa, las pacientes con hallazgos iniciales normales pueden recibir tratamiento para la infertilidad idiopática.

TABLA 223-5 CAUSAS DE INFERTILIDAD Y SU INCIDENCIA APROXIMADA

Factores masculinos (40%)	
Producción disminuida de espermatozoides	
Varicocele	
Insuficiencia testicular	
Trastornos endocrinos	
Criptorquidia	
Estrés, tabaquismo, cafeína, nicotina, drogas	
Obstrucción ductal	
Del epidídimo (tras infección)	
Ausencia congénita de conductos deferentes	
De los conductos eyaculadores (tras infección)	
Posvasectomía	
Incapacidad para depositar espermatozoides en la vagina	
Alteraciones de la eyaculación	
Hipospadias	
Problemas sexuales (p. ej., impotencia), médicos o psicológicos	
Anomalías del semen	
Por infección	
Volumen anómalo	
Viscosidad anómala	
Factores inmunológicos	
Anticuerpos inmovilizantes de los espermatozoides	
Anticuerpos aglutinantes de los espermatozoides	
Factores femeninos	
Afecciones de las trompas de Falopio (20-30%)	
Enfermedad pélvica inflamatoria o infección puerperal	
Anomalías congénitas	
Endometriosis	
Secundaria a peritonitis previa de causa no genital	
Amenorrea y anovulación (15%)	
Alteraciones ovulatorias leves ($\geq 5\%$)	
Factores del cuello uterino y uterinos (10%)	
Leiomiomas y pólipos	
Anomalías uterinas	
Sinequias intrauterinas (síndrome de Asherman)	
Destrucción de las glándulas endocervicales (tras cirugía o infección)	
Factores vaginales ($< 5\%$)	
Ausencia congénita de vagina	
Himen imperforado	
Vaginismo	
Vaginitis	
Factores inmunológicos ($< 5\%$)	
Anticuerpos inmovilizantes de los espermatozoides	
Anticuerpos aglutinantes de los espermatozoides	
Factores nutricionales y metabólicos (5%)	
Trastornos tiroideos	
Diabetes mellitus	
Alteraciones nutricionales graves	
Idiopáticas o inexplicadas ($< 10\%$)	

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento debe basarse en las características encontradas durante la evaluación de la infertilidad. Las anomalías de los espermatozoides son difíciles de tratar. El mejor tratamiento para las concentraciones bajas de espermatozoides o su escasa movilidad es la inseminación con espermatozoides de donante o la fecundación *in vitro* con inyección intracitoplásmica de un único espermatozoide viable en cada ovocito. La obstrucción de las trompas de Falopio puede ser susceptible de intervención quirúrgica, pero las tasas de éxito suelen ser mayores con la fecundación *in vitro*. La endometriosis causante de infertilidad puede tratarse con cirugía o diversos fármacos supresores si estuviera indicado; sin embargo, en estos casos también podría estar más indicada la fecundación *in vitro*.

La inducción de la ovulación es una de las terapias más satisfactorias cuando se utiliza en mujeres anovulatorias. La inducción de la ovulación nunca debe intentarse hasta que se haya descartado o tratado cualquier trastorno grave que impida la gestación. Además, la inducción de la ovulación no debe utilizarse en mujeres con insuficiencia ovárica, porque no responden a ninguna forma de inducción de la ovulación.

El citrato de clomifeno es el fármaco que suele inducir la ovulación con mayor facilidad. El clomifeno debe utilizarse en mujeres sin hiperprolactinemia que tengan capacidad de segregar LH y FSH. Un ciclo típico de tratamiento con clomifeno comienza a los 3-5 días de hemorragia uterina, tanto espontánea como inducida. La dosis inicial es de 50 mg/día durante 5 días. El clomifeno

parece actuar como antiestrógeno y estimula la secreción hipofisaria de gonadotropina para iniciar el desarrollo folicular. Si en el primer ciclo de tratamiento no se logra la ovulación, se incrementa la dosis diaria hasta 100 mg. Si tampoco se logra la ovulación, se aumenta la dosis de forma paulatina en incrementos de 50 mg hasta un máximo de 200-250 mg/día durante 5 días. Antes de considerar que la paciente no responde al clomifeno, se mantendrá la dosis más elevada durante 3-6 meses. Como se sugiere aquí, la cantidad de fármaco y la duración del tratamiento que puede utilizarse son mayores de lo que consideran los fabricantes y la FDA, pero se ajusta a lo publicado en varias series. A pesar de que la FDA no lo ha aprobado, el letrozol se emplea cada vez más en lugar del clomifeno. En un ensayo aleatorizado, la estimulación ovárica con letrozol fue equivalente al clomifeno, pero llevó aparejada una frecuencia ligeramente menor de gestación múltiple y también una menor frecuencia de nacimientos vivos en comparación con el tratamiento con gonadotropinas.

El pico ovulatorio de LH puede producirse 5-12 días (media, 7 días) tras la finalización del tratamiento con clomifeno. Se aconseja a las parejas que mantengan relaciones sexuales en días alternos durante este intervalo. La ovulación puede documentarse monitorizando los cambios de la temperatura corporal basal o, preferiblemente, midiendo la progesterona sérica 14 días después de tomar la última dosis de clomifeno. La menstruación debe aparecer 3 semanas después. Si la paciente no presenta menstruación en un período de 4 semanas de tratamiento y si los niveles séricos de hCG demuestran que no está embarazada, se puede inducir una hemorragia por supresión con progestágenos. Para determinar el momento de la ovulación, también puede ser útil un análisis urinario para detectar el pico de LH.

Algunos clínicos administran 5.000-10.000 UI de hCG por vía intramuscular 7 días después del último tratamiento con clomifeno para desencadenar la ovulación, pero no se ha establecido que este sistema sea más eficaz. Sin embargo, la administración de hCG sirve para determinar el momento de la ovulación y puede ser útil en determinadas parejas. Cabe esperar que la ovulación se produzca unas 36 h tras la administración de hCG.

De las pacientes adecuadamente seleccionadas, el 75-80% ovulan y es de esperar que el 40-50% queden embarazadas. Es previsible lograr alrededor del 15% de embarazos con cada ciclo ovulatorio. La tasa de embarazos múltiples es de alrededor del 8%, siendo casi todos gemelos. No se ha observado un incremento de la incidencia de anomalías congénitas.

Los efectos secundarios del clomifeno son infrecuentes y pocas veces graves. Entre los más graves, se encuentran los sofocos vasomotores (10%), molestias abdominales (5%), hipersensibilidad mamaria (2%), náuseas y vómitos (2%), síntomas visuales (1,5%) y cefalea (1%). Se puede producir hipertrofia del ovario, pero es infrecuente (5%). Ha surgido cierta preocupación sobre la posibilidad de que el clomifeno aumentase el riesgo de cáncer epitelial del ovario. La mayor parte de la evidencia indica en la actualidad que el clomifeno no incrementa este riesgo.

En las mujeres hiperandrogénicas que no consiguen ovular en respuesta al clomifeno puede ser útil añadir dexametasona, 0,5 mg por vía oral al acostarse, para atenuar la secreción nocturna de corticotropina. Otras pacientes que no responden al clomifeno suelen requerir gonadotropinas y hCG exógenas, o quizá GnRH pulsátil para inducir la ovulación.

Tanto la bromocriptina como la cabergolina son eficaces para inducir la ovulación en mujeres hiperprolactinémicas. El fármaco debe interrumpirse cuando se confirma el embarazo. En alrededor del 80% de las pacientes con galactorrea e hiperprolactinemia, se consiguen menstruaciones ovulatorias y la gestación. La mayoría de las mujeres con tumores hipofisarios secretores de prolactina permanecen asintomáticas durante el embarazo. Es raro que una paciente con un microadenoma o un macroadenoma hipofisarios desarrolle algún problema relacionado con el tumor que afecte a la madre o al feto durante la gestación. La vigilancia durante el embarazo consistirá solo en interrogar a la paciente sobre la aparición de síntomas visuales y cefaleas. En cualquier paciente que experimente síntomas sugestivos, se llevará a cabo una valoración reglada de los campos visuales y una tomografía computarizada o una resonancia magnética. Los síntomas suelen desaparecer tras instaurar tratamiento con un agonista dopaminérgico. No se han descrito efectos adversos de los agonistas de la dopamina sobre el feto o la gestación. Han surgido temores de que los agonistas dopaminérgicos derivados de la ergotamina, en las dosis elevadas que se usan para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, puedan aumentar el riesgo de insuficiencia valvular cardíaca. Aunque no hay evidencia de riesgo en mujeres tratadas con dosis mucho menores en los casos de hiperprolactinemia, se debe advertir a las pacientes acerca de este efecto secundario potencial.

En la actualidad, se pueden utilizar diversos preparados de gonadotropinas purificadas y sintéticas diseñadas con técnicas bioquímicas para inducir la ovulación. Los preparados sintéticos consisten solo en FSH, mientras que la mayoría de los preparados purificados también contienen una pequeña cantidad de LH. Por lo general, cada vial contiene 75 UI de gonadotropina. Las mujeres con déficit de gonadotropina requieren un preparado que contenga una cierta cantidad de LH. Las gonadotropinas exógenas se administran habitualmente en dosis de dos a cuatro viales (por vía intramuscular o subcutánea, dependiendo de cada preparado) durante 5-12 días para conseguir un desarrollo folicular que se monitoriza por ecografía y por medición de las concentraciones urinarias o séricas de estradiol; la hCG (5.000-10.000 UI) se administra en dosis única intramuscular cuando la maduración folicular se hace evidente. La hCG debe

interrumpirse si se observa la maduración simultánea de más de tres folículos. En la actualidad, se utilizan análogos de la GnRH para suprimir la actividad folicular endógena antes de iniciar el tratamiento con gonadotropinas exógenas y se continúan hasta que se administra hCG en las mujeres de mayor edad y en aquellas con mala respuesta a las gonadotropinas exógenas. La utilización de estos análogos exige la administración de dosis mayores de gonadotropinas exógenas. Sin embargo, las tasas de éxito parecen ser algo mejores con esta terapia combinada. Como consecuencia de los costos y de las tasas de complicaciones, antes de utilizar gonadotropinas y hCG exógenas se debe llevar a cabo una evaluación completa para excluir otras causas de infertilidad. La ovulación puede inducirse en casi el 100% de las pacientes, pero la gestación solo se logra en el 50-70% de los casos. No existe un mayor riesgo de anomalías congénitas con la utilización de gonadotropinas y hCG exógenas. La tasa de embarazos múltiples con gonadotropinas y hCG exógenas puede llegar al 30%, con un 5% de trillizos o de mayor multiplicidad.

La hiperestimulación ovárica (*síndrome de hiperestimulación ovárica* [SHO]) es el principal efecto secundario y puede ser potencialmente mortal. Los ovarios presentan un aumento llamativo de tamaño y muestran varios quistes foliculares, edema del estroma y múltiples cuerpos lúteos. Se produce un transvase de líquido desde el espacio intravascular a la cavidad abdominal con la consiguiente hipovolemia y hemoconcentración. Se desconoce la causa de la ascitis. Las complicaciones más graves del SHO son la tromboembolia, insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y hemorragia por rotura ovárica. El tratamiento es conservador, con monitorización del estado hidroelectrolítico. No se deben realizar exploraciones pélvicas por el riesgo de ruptura de los ovarios. La hiperestimulación se resuelve por lo general en unos 7 días, pero dura más tiempo si el ciclo acaba en un embarazo.

En mujeres con infertilidad no explicada, se puede usar el citrato de clomifeno o las gonadotropinas exógenas junto con la inseminación intrauterina de espermatozoides, lo que se denomina hiperestimulación ovárica controlada (HOC). La intención es estimular la ovulación de varios ovocitos, aunque existe un riesgo significativo de gestaciones múltiples (a veces de orden muy elevado). En un ensayo aleatorizado se ha observado que el riesgo de gestación múltiple y los costos disminuyen si no se utiliza HOC con gonadotropinas y las pacientes empiezan a recibir de inmediato tratamiento mediante fecundación *in vitro*.

Técnicas de reproducción asistida

Las técnicas de reproducción asistida, en las que por definición se manipulan fuera del cuerpo tanto los óvulos como los espermatozoides, se están utilizando de manera habitual para tratar a las parejas infértiles con enfermedad tubárica, endometriosis, oligospermia y azoospermia, anticuerpos frente a los espermatozoides e infertilidad inexplicada. El procedimiento consiste en la fecundación *in vitro* con diversas variantes. La fecundación *in vitro* consiste en la hiperestimulación ovárica, recuperación del ovocito, fertilización, cultivo del embrión y transferencia de este. La hiperestimulación ovárica con citrato de clomifeno y gonadotropinas exógenas, gonadotropinas solas o bien un agonista de la GnRH o un antagonista más gonadotropinas suele lograr la maduración de entre 1 y 20 ovocitos, dependiendo de la edad y de la «reserva» ovárica de la paciente. Cuando se considera por exploración ecográfica que el crecimiento folicular es suficiente, se administra hCG para inducir la maduración final del folículo. Alrededor de 34 h tras la administración de hCG, se recuperan los ovocitos de cada folículo por punción directa con aguja, habitualmente por vía transvaginal con guiado ecográfico. A continuación, los ovocitos se inseminan *in vitro* con espermatozoides lavados, o se inyecta un único espermatozoide directamente en un óvulo (lo que se denomina inyección intracitoplásmica de espermatozoides). Después, los embriones se cultivan durante unas 40-120 h, tras lo cual se transfiere uno o más embriones a la cavidad uterina. Los embriones se pueden cultivar hasta la fase de blastocisto (a las 120 h) antes de la transferencia. Los embriones restantes pueden congelarse en nitrógeno líquido para su transferencia en un ciclo natural posterior. La tasa de éxito depende sobre todo de la edad de la madre. En EE. UU., el porcentaje de ciclos que dan lugar a nacidos vivos oscila del 40,1% en mujeres menores de 35 años de edad al 12,2% en mujeres de 41-42 años de edad. Alrededor del 30% son gemelos y el 1% son trillizos o más hermanos. A las mujeres con infertilidad inexplicada se les puede ofrecer una inseminación intrauterina con estimulación ovárica como alternativa a la fertilización *in vitro*. La inseminación intrauterina con estimulación ovárica es un tratamiento seguro y eficaz para mujeres con infertilidad inexplicada y un pronóstico desfavorable para la concepción natural.¹⁶

En la actualidad, es posible analizar el embrión incipiente para detectar anomalías genéticas mediante biopsia de trofoblasto de un embrión *in vitro* y evaluarlo mediante la secuenciación de nueva generación para identificar aneuploidías o mutaciones productoras de enfermedades familiares conocidas.¹⁷ La identificación de embriones normales y anómalos permite que solo se transfieran los embriones normales en familias con anomalías genéticas reconocidas y comprobables. Además, los futuros padres preocupados pueden ser sometidos a un cribado previo a la concepción para identificar cientos de enfermedades para las que ambos sean portadores autosómicos recesivos. A continuación, se puede realizar un diagnóstico genético preimplantatorio de tales enfermedades para seleccionar embriones inafectados.¹⁸

FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN SEXUAL

Función sexual

DEFINICIÓN

Desde el punto de vista histórico, las respuestas sexuales se han dividido en cuatro fases: excitación, meseta, orgasmo y resolución. Durante el deseo y la excitación sexuales, hay un aumento progresivo de la congestión vascular y la tensión muscular, sobre todo en la zona genital, lo que se manifiesta por lubricación vaginal en la mujer. La lubricación se debe a la formación de un trasudado en la vagina. La excitación sexual se inicia por cualquiera de diversos estímulos sexuales de origen psíquico o somático y debe reforzarse para llegar al orgasmo. Con la estimulación continuada, la fase de excitación aumenta de intensidad hasta llegar a una fase de meseta durante la cual se mantiene un estado intenso de interés sexual. La fase de meseta puede ser corta o prolongada, y desde esta fase el individuo puede llegar al orgasmo. La fase orgásmica tiende a ser breve y se caracteriza por una resolución rápida de la congestión vascular y de la tensión muscular que se habían producido. La descarga orgásmica se denomina también clímax, porque se alcanza el máximo de intensidad física y psicológica y se produce una sensación acompañante de satisfacción. Durante el orgasmo femenino puede fluir una gran cantidad de secreciones y trasudado. Durante estas fases, se producen respuestas genitales y extragenitales características. Los estrógenos magnifican las respuestas sexuales, pero estas también pueden producirse en mujeres con déficit estrogénico. En las mujeres, estos cambios se producen en las mamas y en la región pudenda y son variables de un ciclo de respuestas a otro. Para algunas mujeres, la excitación avanza rápidamente a la fase de meseta y al orgasmo, y este es explosivo y va acompañado de vocalización y contracciones involuntarias de los músculos esqueléticos de la pelvis. Para otras mujeres, las respuestas se constituyen despacio, son de amplitud controlada y muy duraderas. En unas pocas, nunca se produce el orgasmo, mientras que en muchas, está ausente de forma intermitente.

El foco somático de las sensaciones que permiten la descarga del orgasmo es variable y puede incluir la estimulación de las mamas, la vagina o el clítoris. El aspecto psicológico del coito puede involucrar la concentración en la pareja o en la actividad del momento o fantasear sobre ocasiones previas y sobre otras personas. Aunque los orgasmos pueden variar en intensidad fisiológica, lo fundamental es la satisfacción psicológica. Tanto los hombres como las mujeres pueden obtener satisfacción sin orgasmo.

Muchos médicos han apuntado varias limitaciones de este ciclo tradicional de respuesta sexual humana. Muchos clínicos e investigadores ven este ciclo en forma circular, con estímulos de diferentes tipos que causan la excitación sexual. Los clínicos que trabajan en este campo han ampliado actualmente esta teoría para incluir el deseo y la excitación sexuales. Las mujeres buscan experiencias sexuales para obtener intimidad además de por gratificación sexual. Las mujeres pueden ser receptivas o buscar estímulos sexuales para incrementar su intimidad. Diversos factores biológicos y psicológicos contribuyen al procesamiento de estos estímulos y pueden incrementar la excitación sexual y el deseo simultáneamente.

Disfunción sexual

Las mujeres pueden consultar por trastornos de la excitación sexual normal o del orgasmo.^{19,20} Dicha disfunción sexual puede deberse a anomalías orgánicas o funcionales.

Varias enfermedades que afectan a la función neurológica, como la diabetes mellitus y la esclerosis múltiple, pueden impedir la excitación sexual. También puede deberse a algunos trastornos pélvicos locales, como endometriosis y vaginitis, que producen dispareunia y hacen que se evite la actividad sexual. El déficit de estrógenos que origina atrofia vaginal y dispareunia es una causa relativamente frecuente de disfunción sexual. Algunas enfermedades sistémicas debilitantes, como el cáncer, pueden afectar también de forma indirecta a la función sexual.

En muchos casos, la causa de la disfunción sexual es psicológica y las intervenciones psicológicas pueden ser exitosas.²¹ Por ejemplo, el vaginismo conlleva contracciones involuntarias de los músculos que rodean el introito y causa dispareunia. Es una respuesta condicionada debida a una experiencia sexual previa traumática, real o imaginaria. Los sentimientos de culpabilidad (p. ej., causados por incesto o violación), de inadecuación (debido a una histerectomía o una mastectomía) o de depresión o ansiedad pueden impedir la excitación sexual de la mujer. La imposibilidad de alcanzar el orgasmo puede considerarse una disfunción si la mujer está frustrada o insatisfecha.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la disfunción sexual debe descartar las causas funcionales y proporcionar a la paciente, a menudo junto con su pareja, el consejo psicológico adecuado.²¹ Las modificaciones conductuales son eficaces para tratar a muchas mujeres con disfunción sexual psicológica. En un ensayo aleatorizado, la satisfacción sexual según las pacientes aumentó en las tratadas con testosterona, aunque las directrices psicológicas no están claras, y no se puede considerar el estándar de asistencia, a la luz de los datos disponibles.

Tto



Bibliografía de grado A

- A1. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7:CD001751.
- A2. Brown J, Crawford TJ, Datta S, et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD001019.
- A3. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:523-529.
- A4. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD009590.
- A5. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med.* 2017;377:28-40.
- A6. Eisenlohr-Moul TA, Girdler SS, Johnson JL, et al. Treatment of premenstrual dysphoria with continuous versus intermittent dosing of oral contraceptives: results of a three-arm randomized controlled trial. *Depress Anxiety.* 2017;34:908-914.
- A7. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD001396.
- A8. Liu C, Feng C, Huang W, et al. Comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33:872-876.

- A9. Wang R, Kim BV, van Wely M, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systemic review network meta-analysis. *BMJ.* 2017;356:1-11.
- A10. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. Letrozole, gonadotropin, or clomiphene for unexplained fertility. *N Engl J Med.* 2015;373:1230-1240.
- A11. Eskew AM, Bedrick BS, Hardi A, et al. Letrozole compared with clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2019;133:437-444.
- A12. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, et al. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet.* 2018;391:441-450.
- A13. Frühauf S, Gerger H, Schmidt HM, Munder T, et al. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Sex Behav.* 2013;42:915-933.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

APROXIMACIÓN A LA SALUD DE LA MUJER

KAREN M. FREUND

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La aproximación al cuidado de las mujeres debe ir más allá del conocimiento de las diferencias en la incidencia de la enfermedad entre hombres y mujeres. El personal sanitario tiene que tener en cuenta el impacto que tienen las diferencias entre ambos sexos (las basadas en las diferencias genéticas y hormonales) y entre ambos géneros (las atribuibles a las funciones propias que la sociedad asigna a hombres y mujeres). En la toma de decisiones terapéuticas se deben tener en cuenta las diferencias tanto genéticas como ambientales en la presentación de la enfermedad y en la efectividad de las opciones terapéuticas, la etapa reproductiva en la que se encuentre la paciente y el contexto asistencial sociocultural. Las evidencias empíricas sobre la asistencia a la mujer han crecido mucho desde 1994, cuando los National Institutes of Health instaron a la inclusión de las mujeres como sujetos de investigación. El número creciente de mujeres que participan en investigación clínica junto con las iniciativas desarrolladas a través de la Office on Research and Women's Health han permitido ampliar nuestros conocimientos; sin embargo, hay una necesidad continua de disponer de análisis de datos específicos de la mujer para evaluar el impacto de cualquier intervención terapéutica. El requisito de los NIH de que la investigación básica y la clínica aborden el sexo como una variable biológica ampliará nuestra base de conocimiento.¹

GRUPOS SEGÚN LA EDAD

Muchos de los temas importantes de salud para las mujeres están relacionados con el contexto social, psicológico y biológico en determinadas edades y etapas de la vida. A la hora de considerar las medidas preventivas y las causas más frecuentes de mortalidad y morbilidad, las distintas etapas vitales proporcionan el contexto para organizar la asistencia (tabla 224-1).

Para la mayoría de las mujeres, el inicio de la edad adulta (15-44 años) está marcado por la transición social en la estructura familiar, como formar la propia familia y ser madre y entrar en el mundo laboral. Las tasas de mortalidad son bajas y las consultas médicas se pueden centrar en decisiones conductuales que influirán en el riesgo de desarrollar patologías en el futuro, como son las relacionadas con la conducta sexual, el tabaquismo, el consumo de alcohol y drogas y el ejercicio. La morbilidad a esta edad está causada principalmente por lesiones voluntarias o accidentales, incluyendo la violencia de pareja (cap. 228) y los accidentes de tráfico. La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una importante causa de morbilidad y de mortalidad en este grupo de edad. La depresión y la ansiedad son frecuentes en esta y en todas las edades. Hay que tener en cuenta los problemas relacionados con la reproducción al tomar la mayoría de las decisiones terapéuticas.

Las mujeres de mediana edad (45-65 años) aún están bajo el influjo de decisiones conductuales, como dietas, ejercicio, y consumo de alcohol y sustancias de abuso. El contexto social incluye los cambios de rol, a medida que los niños alcanzan la edad adulta; las responsabilidades de cuidado son ahora para los hijos dependientes y posiblemente nietos, así como padres ancianos. El paso de la menopausia puede acompañarse de nuevas molestias. Las causas más frecuentes de morbilidad, como son la diabetes y la obesidad, reflejan ahora las decisiones conductuales tomadas en el pasado. El cáncer es la principal causa de mortalidad.

Los problemas de salud de las mujeres mayores (a partir de los 65 años) se presentan en el contexto de la pérdida de función y de independencia, y tienen más probabilidades de estar solas, y más aisladas, porque habitualmente sobreviven a sus parejas del sexo masculino. La enfermedad cardiovascular (ECV) es ahora la causa principal de mortalidad, seguida por el cáncer, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la neumonía. La pérdida de la independencia se debe fundamentalmente al deterioro cognitivo, la artrosis, las fracturas osteoporóticas y la incontinencia.

DIFERENCIAS EN EL ESTADO DE SALUD ENTRE LAS MUJERES

Al estudiar el estado de salud de las mujeres es fundamental tener en cuenta la influencia de las diferencias raciales y étnicas en las causas más frecuentes de mortalidad y morbilidad. Las mujeres estadounidenses, con minorías raciales o étnicas con ascendencia africana (nacidas en EE. UU. o en otros países), las procedentes de muchos países de Asia e islas del Pacífico, las nativas americanas y las mujeres de origen latino comparten peores resultados en una variedad de problemas de salud. Estos resultados en grupos étnicos y raciales muy diferentes indican la cada vez menor influencia de diferencias genéticas específicas, anuladas por los determinantes sociales de salud. Cada vez contamos con más datos sobre los beneficios de la evaluación de los determinantes sociales de la salud (ingresos, educación, violencia, residencia e inseguridad alimentaria, entre otros). La

pertenencia a una minoría racial y étnica se correlaciona con menores logros educativos, ingresos más bajos, residencia en barrios de criminalidad mayor y más peligros ambientales para la salud, menor acceso a seguros sanitarios completos y menor acceso a la asistencia incluso cuando hay seguro sanitario. Las recomendaciones habituales para la promoción de la salud, como una dieta baja en grasas animales y azúcares refinados y rica en cereales integrales, frutas, frutos secos y verduras junto con el ejercicio regular, como caminar, pueden ser difíciles de seguir en vecindarios con alto índice de criminalidad o cuando no existe un mercado con opciones nutritivas a buen precio. Las barreras para el acceso a la salud y el escaso cumplimiento del tratamiento médico son más frecuentes en mujeres de nivel socioeconómico bajo. Por ejemplo, pueden tener problemas para programar las citas de forma que no interfieran en su calendario laboral o con el tiempo libre no remunerado en su trabajo administrativo o de servicios. La necesidad de cuidar a niños y ancianos dependientes también interfiere en la disposición de la mujer de atender sus propias necesidades de salud. Los escasos conocimientos sobre temas de salud y las barreras culturales se suman a los problemas de acceso a la asistencia sanitaria (cap. 4).

CAUSAS FRECUENTES DE MORTALIDAD EN LAS MUJERES

Enfermedad cardiovascular

La ECV (cap. 46) es la principal causa de muerte en las mujeres. Sin embargo, su efecto pasa desapercibido, o es subestimado, ya que las muertes de origen CV son más frecuentes en mujeres mayores de 65 años. La etnia o la raza son importantes para el riesgo de ECV: las mujeres afroamericanas tienen tasas de ECV y muerte por ECV mucho mayores que las de cualquier otra raza o grupo étnico, y las mujeres latinas y asiáticas también tienen tasas más altas de ECV y muerte por ECV que las poblaciones blancas.

La tasa de incidencia de ECV en las mujeres lleva un retraso de 10 años con respecto a las de los hombres entre los 40 y los 70 años, es decir, las mujeres de 65 años tienen un riesgo similar al de los hombres de 55 años. La llegada de la menopausia no implica un incremento brusco del riesgo de ECV, lo que indica que esa etapa y los cambios en el estado de estrógenos o progesterona que conlleva no explican esa diferencia entre los sexos. Además, en estudios clínicos aleatorizados se ha confirmado que el tratamiento hormonal sustitutivo de las mujeres no previene la ECV y, por lo tanto, no está indicado para prevención de ECV. Al repetirse el análisis de la Women's Health Initiative se confirmó el aumento de riesgo de ECV con el tratamiento hormonal, incluso cuando este comenzó a los 10 años de iniciarse la menopausia. Sin embargo, el tratamiento con estrógenos o estrógenos más progestágenos tiene efectos sistémicos complejos, y sus tasas netas de resultados adversos cuando se usa para la prevención de enfermedades crónicas podrían variar según el perfil de factores de riesgo de cada mujer. Por este motivo, se ha propuesto un abordaje de estratificación del riesgo personalizado en mujeres que serían candidatas potenciales al tratamiento hormonal por otras indicaciones.² Ha suscitado cierta controversia el impacto de los suplementos de calcio para la salud de los huesos sobre un mayor riesgo de infarto de miocardio, no así fallecimientos por ECV. Sin embargo, la mayoría de los estudios observacionales no encuentran asociaciones en las mujeres, y se siguen recomendando los suplementos de calcio y vitamina D para las mujeres, independientemente del riesgo de ECV (cap. 230). Otros factores de riesgo de ECV en las mujeres son los mismos que en los hombres: lípidos elevados, ausencia de actividad física, obesidad, tabaquismo, hipertensión y diabetes. Las mujeres con diabetes tienen el mismo riesgo de ECV que los hombres de la misma edad con diabetes.

No obstante, hay diferencias notables en la carga de cardiopatía coronaria entre algunos grupos de mujeres, especialmente las desfavorecidas por la raza, el grupo étnico, los ingresos y el nivel académico. Por ejemplo, como las tasas de tabaquismo en las cohortes actuales de mujeres jóvenes continúan aumentando, el consumo de cigarrillos sigue siendo un importante factor de riesgo conductual de ECV, especialmente en las mujeres de menor edad, mujeres indias americanas y las que tienen ingresos bajos y escaso nivel educativo. La incidencia de muchos otros factores de riesgo conocidos, como la obesidad, la hipertensión y la hipercolesterolemia es mayor en mujeres afroamericanas que en las de raza blanca. Además, los datos apuntan a que las mujeres tienen menos probabilidad de recibir el tratamiento de reducción de los factores de riesgo, reflejo de la inercia causada por la percepción errónea de clínicos y pacientes sobre el riesgo de cardiopatía.

La presentación de la enfermedad arterial coronaria es diferente en las mujeres que en los hombres. Aunque el dolor torácico es la forma de presentación más frecuente en las mujeres, con más frecuencia que en los hombres es un dolor atípico y no cardíaco, y menos a menudo refieren opresión o presión torácica típicas.² Por este y otros motivos, se producen demoras en la búsqueda y prestación de asistencia urgente en todos los puntos, desde el domicilio hasta la llegada al hospital, en las mujeres, comparado con los hombres, hecho que puede limitar ciertas opciones terapéuticas y aumentar la gravedad de las complicaciones, como insuficiencia cardíaca congestiva.

Las directrices actuales de tratamiento de los trastornos de los lípidos (cap. 195) se basan en el riesgo a 10 años de ECV, así como en las concentraciones absolutas de lípidos exclusivamente.³ Aunque estas directrices no son específicas según el sexo, sí señalan que centrarse en el riesgo global evita el sobretreatmento de mujeres de menor edad con riesgo bajo, y el infratreatmento de aquellas con menor concentración de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), pero un riesgo mucho mayor de ECV. Se recomienda el tratamiento de alta intensidad con estatinas a mujeres con

TABLA 224-1 ASPECTOS DE SALUD IMPORTANTES PARA LAS MUJERES A LO LARGO DE SU VIDA

ASPECTO	EDAD		
	15-44 AÑOS	45-65 AÑOS	+65 AÑOS
Aspectos conductuales	Conductas de riesgo Conducta sexual Tabaquismo Consumo de alcohol y sustancias Ejercicio Dieta	Conductas de riesgo Tabaquismo Consumo de alcohol y sustancias Ejercicio Dieta	Conductas de riesgo Tabaquismo Ejercicio
Roles sociales	Entrar en el mercado laboral Transiciones en las relaciones Maternidad	Cuidado de varias generaciones Transiciones en los entornos familiar y laboral	Pérdidas y aislamiento social
Reproducción	Salud de la reproducción	Transición en la menopausia	
Lesiones	Violencia de pareja voluntaria e involuntaria Accidentes de tráfico		Caídas
Causas frecuentes de mortalidad y morbilidad	Depresión Ansiedad VIH/sida	Cáncer Obesidad Diabetes Depresión Ansiedad	Enfermedad cardiovascular Cáncer Deterioro cognitivo Osteoporosis Artrosis Incontinencia Depresión Ansiedad

enfermedad vascular clínica menores de 75 años y como prevención primaria con un riesgo calculado de ECV aterosclerótica en 10 años superior al 7,5%.

El tratamiento médico es similar para hombres y mujeres con síndromes coronarios agudos, incluida la angina inestable y el infarto agudo de miocardio (cap. 63).^{4,5} Las recomendaciones para el uso de ácido acetilsalicílico, β -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), heparina y terapia trombolítica, y para el uso de pruebas no invasivas son idénticas para mujeres y hombres. Los datos obtenidos en estudios clínicos aleatorizados y controlados también demuestran que la utilización temprana de la revascularización no ofrece beneficios en las mujeres de bajo riesgo con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, y en esas situaciones está indicado el tratamiento médico.

Diabetes de tipo 2

Las tasas de diabetes de tipo 2 (cap. 216) continúan en aumento, siendo el riesgo mayor en las mujeres con sobrepeso u obesidad y físicamente inactivas. Las tasas son mayores en muchos grupos raciales o étnicos que entre las de raza blanca, incluyendo las afroamericanas, asiáticas, nativas americanas y latinas. Hasta la fecha, ningún estudio clínico aleatorizado en poblaciones de riesgo bajo o moderado ha mostrado que el cribado logre beneficios sobre la mortalidad, y la mayoría de las directrices no recomiendan actualmente el cribado universal. Algunos autores abogan por utilizar esta estrategia en mujeres con factores de riesgo conocidos (p. ej., hipertensión [presión arterial > 130/85 mmHg], obesidad, antecedentes familiares). Las poblaciones asiáticas tienen tasas mayores de diabetes con un índice de masa corporal (IMC) menor que el de otros grupos, lo que motivó que la American Diabetes Association recomendará el cribado de DM con un IMC superior a 23. En cuanto a las mujeres que desarrollan diabetes gestacional (cap. 226), su riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 en el futuro es 5 veces mayor; por este motivo, algunos recomiendan realizar el cribado con hemoglobina A_{1c} a las 6-12 semanas posparto y cada 3 años después.

La incidencia de diabetes está en aumento en mujeres cada vez más jóvenes, lo que tiene implicaciones muy importantes en el período perinatal. En las mujeres diabéticas en edad fértil es esencial discutir el control de la fertilidad y la planificación familiar. Es de gran importancia mantener el control estricto de la glucemia antes de la concepción y en el primer trimestre para reducir el riesgo de defectos congénitos, y al final del embarazo para reducir el riesgo de efectos adversos en el feto, incluida la macrosomía (feto grande para la edad gestacional) y el parto pretérmino (cap. 226). Lo ideal sería que las mujeres que tienen previsto quedarse embarazadas cambien los fármacos orales por insulina, con monitorización estricta de la glucosa en el domicilio (tabla 224-2).

Cáncer

El cáncer es la principal causa de muerte en las mujeres de 40 a 65 años, y también es la principal causa de años de vida perdidos en las mujeres menores de 65 años. El cáncer

de mama (cap. 188) es el tipo más frecuente de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres, si bien la mayoría de las mujeres que desarrollan cáncer de mama sobreviven. Parece que muchas mujeres sobreestiman muchísimo su riesgo personal de padecer esta enfermedad. No se han conseguido los efectos deseados en el control del cáncer de mama, quizá por la falta de conocimientos sobre la causa de la mayoría de los cánceres de mama o quizá por las limitaciones que plantean los estudios radiológicos utilizados como pruebas de cribado. Datos recientes que apuntan a un diagnóstico excesivo de cáncer de mama, especialmente en mujeres de 40 a 50 años, han motivado un interés creciente en la toma de decisiones compartida sobre el cribado en este grupo de edad.⁶ Después de décadas de aumento de incidencia de cáncer de mama en EE. UU., las tasas de incidencia en ese país han disminuido en la última década. La causa de este descenso es desconocida, aunque parecen ser importantes la reducción del tratamiento hormonal posmenopáusico y el descenso reciente de la utilización de pruebas de cribado. En mujeres portadoras conocidas de las mutaciones BRCA1 y BRCA2, actualmente es posible estimar los riesgos específicos según la edad de cáncer de mama, ovario y mama contralateral.⁷

El cáncer de pulmón (cap. 182) es actualmente la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres, y la incidencia continúa en aumento en relación con el número de mujeres que comenzaron a fumar en las décadas de los cuarenta y los cincuenta y con las tasas menores de abandono del tabaquismo en las mujeres en comparación con los hombres. La mayoría de los cánceres de pulmón están relacionados con el tabaquismo, si bien las mujeres tienen más probabilidades que los hombres de tener cánceres de pulmón que no están relacionados con el tabaco. Se ha demostrado que la tomografía torácica en dosis baja reduce la muerte por cáncer de pulmón en quienes tienen antecedentes de tabaquismo superiores a 30 paquetes-año que siguen fumando o han abandonado el hábito en los 15 años previos; los riesgos son tomografías falsas positivas y posible sobrediagnóstico. El National Lung Screening Trial encontró un beneficio mayor en el límite de lo significativo del cribado en mujeres respecto a los hombres. Debido a los riesgos de la detección sistemática, la estrategia más eficaz para prevenir el cáncer de pulmón sigue siendo las campañas dirigidas a dejar de fumar.

El cáncer colorrectal (cap. 184) tiene una incidencia similar en hombres y mujeres. La detección sistemática de sangre oculta en heces con una prueba inmunológica fecal con o sin sigmoidoscopia o la colonoscopia son eficaces para la detectar lesiones precancerosas y por tanto para reducir las tasas tanto de cánceres nuevos como de enfermedad en estadios avanzados. Las tasas de cribado en mujeres van por detrás de las masculinas, pero ninguna alcanza los objetivos Healthy People 2020 para esta detección sistemática preventiva eficaz.

El cáncer de ovario (cap. 189) es relativamente infrecuente: se diagnostican 21.500 casos en EE. UU. cada año, pero su mortalidad es alta debido a su presentación en estadios avanzados en la mayoría de los casos. El dolor abdominal bajo o pélvico, los síntomas urinarios y los cambios en los hábitos intestinales son tan inespecíficos como frecuentes en muchas mujeres, limitando las posibilidades de detectar este cáncer en una etapa inicial. No hay una prueba de cribado inicial para las mujeres que presentan un riesgo medio y la exploración pélvica de cribado ya no está recomendada para mujeres asintomáticas.⁸ El CA-125 tiene una sensibilidad y una especificidad bajas. El brazo original y de seguimiento a largo plazo de cribado del cáncer de ovario del estudio PLCO, actualmente con una mediana de 14,7 años de seguimiento, no mostró beneficios del cribado para la mortalidad. El UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) aleatorizó a 202.638 mujeres y encontró una reducción no significativa del 15% en la mortalidad para el cribado multimodal con ecografía y CA-125, con una reducción significativa del 20% en la mortalidad tras una media de 11 años cuando se eliminaban los casos prevalentes. A la vista de estos resultados no definitivos, esperamos seguimientos más prolongados de los estudios antes de recomendar el cribado.

El avance reciente más importante en la prevención del cáncer es el desarrollo de vacunas frente a los subtipos más carcinógenos del virus del papiloma humano (VPH) asociado al cáncer de cuello uterino (caps. 189 y 349) y al cáncer anal. La vacuna puede reducir significativamente la morbilidad causada por el tratamiento de las lesiones premalignas, incluido el riesgo de incompetencia cervical y parto pretérmino. Las tasas de vacunación en EE. UU. continúan siendo bajas, especialmente en las minorías. A pesar de esto, hay indicios de que la prevalencia de VPH ha disminuido desde la introducción de la vacuna. Aunque los padres han mencionado su preocupación por la aprobación tácita que provoca una mayor actividad sexual en los adolescentes jóvenes como motivo para retrasar la vacunación, los indicios no demuestran que estas dudas tengan fundamento. Las normas ahora proponen retrasar la prueba de cribado de Papanicolaou en las mujeres hasta los 21 años y prolongar el intervalo del cribado a cada 2 años en las mujeres de 20 a 29 años y a cada 3-5 años en las mujeres de 30 años y mayores, si el cribado previo ha detectado subtipos del VPH que no sean de alto riesgo y serología del VPH-negativa.⁹ La prueba de Papanicolaou no está recomendada en las mujeres sometidas a histerectomía por indicaciones distintas de neoplasias malignas ni en las mayores de 65 con pruebas de cribado recientes correctas y ausencia de factores de riesgo.

Osteoporosis

La fractura de cadera por osteoporosis (cap. 230) es una de las causas principales de discapacidad, pérdida de independencia y mortalidad en las mujeres mayores.

TABLA 224-2 MEDICAMENTOS DE ELECCIÓN EN LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL

AFECCIONES FRECUENTES EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL	ASPECTOS QUE DEBEN TENERSE EN CUENTA	MEDICAMENTOS O GRUPOS DE MEDICAMENTOS DE ELECCIÓN
Depresión	Se deben tener en cuenta los efectos de la depresión no tratada en la madre y el lactante	Evitar nuevos medicamentos cuando no se disponga de fármacos más antiguos con más información. Los ISRS se consideran seguros en general; la fluoxetina tiene la mayor parte de los datos de seguridad.
Ansiedad	Se asocia habitualmente a depresión en las mujeres	Las benzodiazepinas se suelen considerar seguras
ERGE	No hay datos sobre efectos nocivos con bloqueantes H ₂ o IBP. El misoprostol está contraindicado: puede causar aborto, muerte fetal o anomalías congénitas.	Los antiácidos que contienen calcio son el tratamiento de primera línea. Se prefiere usar bloqueantes H ₂ frente a IBP.
Acné	El uso de isotretinoína oral y tazaroteno tópico está contraindicado, debido a los defectos congénitos que provocan.	La mayoría de los fármacos tópicos se consideran de clase B y C.
Asma	Existen muchos datos de seguridad sobre las categorías de los fármacos más utilizados: los efectos beneficiosos superan con mucho el riesgo del tratamiento en las mujeres.	Inhaladores de cortisona. Prednisona sistémica en los brotes. Broncodilatadores de acción corta y larga.
Trastornos convulsivos	Es difícil separar los efectos de la medicación de los efectos de la convulsión en el desarrollo fetal. Todos los fármacos implican un cierto aumento del riesgo de anomalía fetal (4-8%, comparado con el 1-2% en población general). El valproato y el fenobarbital tienen los riesgos más altos.	Se recomienda monoterapia con las dosis más bajas. Evitar cambiar la medicación en el primer trimestre. Suplemento de folatos antes de la concepción.
Hipertensión (no preeclampsia)	Los inhibidores de la ECA y los ARA están contraindicados en el embarazo; posiblemente, se asocian a anomalías cardiovasculares y neurológicas en el primer trimestre; pueden causar anomalías de la hemodinámica renal en el tercer trimestre. La mayoría de los datos indican que los diuréticos del grupo de las tiazidas son seguros si el uso se mantiene estable antes de la gestación.	Los β-bloqueantes, especialmente el labetalol, y la metildopa son los fármacos de primera línea. Los antagonistas del calcio también se consideran seguros.
Trastornos lipídicos	Las concentraciones de lípidos circulantes están elevadas en el embarazo y la lactancia.	Ningún medicamento durante el embarazo; idealmente, las estatinas se interrumpen antes de la concepción.
Analgésicos para la fiebre y el dolor	Hay controversias sobre si los AINE aumentan ligeramente el riesgo de aborto en el primer trimestre.	Se prefiere el paracetamol; el ácido acetilsalicílico también se considera seguro.
Cefalea	Hay controversias sobre si los AINE aumentan ligeramente el riesgo de aborto en el primer trimestre.	Se prefiere el paracetamol; el ácido acetilsalicílico también se considera seguro.
Diabetes	Las sulfonilureas de primera generación están contraindicadas en el embarazo; pueden causar hiperinsulinemia fetal y defectos congénitos.	Conversión a insulina antes de una concepción programada. La insulina, la metformina y la gliburida son los preferidos en las mujeres en edad fértil.
Enfermedades autoinmunitarias	Se deben sopesar los beneficios de la inmunodepresión frente a los riesgos potenciales para la madre y para el lactante. El uso de metotrexato está contraindicado en el embarazo, ya que induce abortos. Datos limitados sobre el TNF-α e inhibidores de la IL-17; los datos existentes indican un paso mínimo de IgG a través de la placenta y ausencia de defectos en el nacimiento o prematuridad conocidos.	La prednisona se considera segura durante el embarazo. La azatioprina, la sulfasalacina, la ciclosporina y la hidroxicloroquina son los preferidos cuando se necesita uno de ellos.
Control del tabaco	El consumo de cigarrillos posee efectos nocivos demostrados en el feto. En un pequeño estudio clínico aleatorizado y controlado, la reposición de nicotina se asoció a concentraciones menores de nicotina y mejoró el resultado del parto. Se ha asociado el uso de bupropión a anomalías fetales en algunas publicaciones.	Probar métodos no farmacológicos para dejar de fumar. Es probable que un ciclo corto de reposición de nicotina sea mejor para el feto que el tabaquismo.
Ovarios poliquísticos	La metformina puede restaurar los ciclos ovulatorios; utilizar con anticoncepción.	
Infecciones bacterianas	Las tetraciclinas se acumulan en el hueso fetal y los dientes. Las sulfamidas aumentan el riesgo de defectos del tubo neural cuando se usan en el primer trimestre y de querníctero en el tercer trimestre. El trimetoprim interfiere en el metabolismo del ácido fólico. La estreptomina y la kanamicina se asocian a sordera bilateral.	Penicilinas, cefalosporinas, eritromicina y azitromicina se consideran seguras.

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ARA, antagonistas del receptor de la angiotensina; ECA, enzima convertidora de la angiotensina; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP, inhibidores de la bomba de protones; IL-17, interleucina 17; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina; TNF, factor de necrosis tumoral.

La prevención de la osteoporosis mediante la ingestión de calcio y vitamina D y ejercicios con soporte de peso comienza en la pubertad, y se prolonga durante toda la edad adulta. Las mujeres necesitan una ingesta de calcio de 1.000 mg/día, cifra que aumenta hasta 1.300 mg en la pubertad y durante la lactancia y 1.200 mg después de la menopausia, para mantener la fuerza estructural del hueso. La vitamina D es un elemento necesario para la absorción del calcio (cap. 205), y puede obtenerse a través de la exposición solar directa o con el suplemento de vitamina D de la leche (y no de la mayoría de los demás productos lácteos) y de algunos zumos. Los datos epidemiológicos indican una deficiencia generalizada de vitamina D en las mujeres de EE. UU., atribuida a los bajos niveles de reposición en la dieta, al descenso de la exposición al sol por el uso de los protectores solares y la falta de producción de vitamina D en la piel (incluso con la exposición al sol) en climas nórdicos durante los meses invernales. El cribado de una concentración basal aislada de 25-hidroxivitamina D puede aportar una información útil sobre la idoneidad de la dieta, y se considera que las concentraciones mayores de 20 ng/ml son suficientes o ideales. Se recomienda

una reposición diaria de vitamina D con 600 UI en las mujeres en general, y con 800 UI después de los 70 años.

Aunque no existen datos de resultados a largo plazo sobre el beneficio de utilizar la densitometría de rayos X con doble nivel de energía (DXA) (densitometría ósea con DEXA), la mayoría de las directrices recomiendan DXA de cribado a los 65 años en las mujeres, y en las de 50 a 65 años que presenten un factor de riesgo (tabaquismo, antecedentes familiares, índice de masa corporal [IMC] < 22 o consumo de alcohol). A través de la Organización Mundial de la Salud puede obtenerse un algoritmo que permite evaluar el riesgo de fractura ósea basado en la DXA y en los factores de riesgo individuales y puede guiar la toma de decisiones sobre el tratamiento preventivo.¹⁰ Para la prevención de la osteoporosis no se recomienda administrar estrógenos a largo plazo. Las complicaciones del tratamiento con bisfosfonatos son erosiones digestivas, evitables en la mayoría de las mujeres con dosis semanales tomadas en ayunas y sentadas a continuación en posición erecta durante 30 min. Excepcionalmente ha aparecido osteonecrosis de la mandíbula, complicación incapacitante (cap. 234), en

mujeres con y sin factores de riesgo, como enfermedad dental. La administración de raloxifeno, un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, ofrece la ventaja de prevenir la osteoporosis y reducir el riesgo de cáncer de mama sin aumentar el riesgo de ECV. Ha sido poco utilizado como fármaco preventivo. La hormona paratiroidea es el único compuesto asociado a mayor densidad ósea, y los datos preliminares indican que podría ser más útil en las que no hayan usado bisfosfonatos; se recomiendan fármacos antiabsortivos, como los bisfosfonatos, tras completar 2 años de tratamiento para mantener la fortaleza ósea ganada.

CAUSAS FRECUENTES DE MORBILIDAD EN LAS MUJERES

Obesidad

Las tasas de obesidad continúan en aumento y la prevalencia de la obesidad es mayor en las mujeres que en los hombres, especialmente en mujeres pertenecientes a minorías y con bajos ingresos (cap. 207). Las tasas de obesidad en las mujeres se han duplicado desde 1976-80, cuando eran del 17%, hasta el 36,5% en 2011-14. La reducción de las calorías de la dieta y el aumento en el gasto calórico mediante ejercicio aeróbico son los métodos de control idóneos a corto y largo plazo. También se ha demostrado que no hay ninguna dieta mejor que otras, y el peso se puede reducir con muchas dietas corrientes. El aumento de la actividad durante la rutina cotidiana es tan eficaz como los períodos más breves de actividad más agotadora. Además de la dieta y el ejercicio, los programas más eficaces incluyen terapia conductual, individualizada o en grupos para abordar los patrones conductuales de la ingesta de alimentos. La pérdida de 0,5-1 kg/semana y una pérdida total de hasta el 5-10% del peso son objetivos realistas. Incluso los pequeños cambios de peso y los pequeños incrementos de la actividad física reducen la morbilidad y la mortalidad en estudios poblacionales.

Muchas personas tienen problemas para lograr cambios en su nivel de ejercicio y su dieta, por muchos motivos. Las características físicas del entorno pueden no favorecer la actividad física debido a la naturaleza sedentaria de la mayoría de los centros de trabajo, a la ausencia de zonas seguras para hacer ejercicio y a las características del diseño arquitectónico, como la ausencia de un acceso sencillo a las escaleras en lugar de ascensores. El uso de alimentos preparados y el consumo de comida rápida, ricos calorías y con un contenido bajo de nutrientes, aumenta el riesgo de obesidad.

Actualmente, no hay intervenciones basadas en la evidencia que apoyen la reducción de peso en el contexto de visitas breves a la consulta. La mayoría de las guías se basan en medir el IMC en todas las mujeres y en recomendar la reducción del peso con restricción alimentaria y ejercicio, utilizando la terapia conductual para apoyar estos cambios. En mujeres de minorías e ingresos bajos también tiene lugar desproporcionadamente un mantenimiento del peso posparto excesivo ($\geq 4,5$ kg respecto el peso previo a la gestación a los 6-12 meses del parto), y se asocia del mismo modo con mayor riesgo de complicaciones como diabetes y enfermedad cardiovascular. A diferencia de las directrices generales sobre el tratamiento de la obesidad del momento actual, que hacen hincapié en intervenciones presenciales intensivas para lograr modificaciones del estilo de vida, se demostró que el abordaje del mantenimiento del peso posparto específicamente es más eficaz mediante métodos en remoto basados en Internet. ■

Orlistat y sibutramina son fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. con eficacia moderada para la reducción de peso, y deberían usarse junto con un programa de ejercicio y dieta, no como único tratamiento. La cirugía bariátrica (cap. 207) está indicada en mujeres obesas con un IMC mayor de 40, o en las que tienen un IMC mayor de 35 y enfermedades asociadas como diabetes, apnea del sueño o artrosis, después del fracaso de otros métodos para perder peso. La cirugía bariátrica aporta beneficios a corto y largo plazo en relación con mejor control de las comorbilidades, con el descenso consecuente de la mortalidad. Para el éxito de esta intervención es fundamental el abordaje en equipo, con evaluación psicofisiológica y programas de dieta y ejercicio que empiezan antes de la cirugía y continúan después. El tratamiento de la obesidad en general se describe con detalle en el capítulo 207.

Depresión

La depresión mayor y otros trastornos relacionados, incluida la distimia, predominan en las mujeres (cap. 406). Para identificar la depresión se han desarrollado varias herramientas breves de cribado. Las mujeres afectadas acuden a solicitar asistencia al sistema sanitario. La depresión es una comorbilidad importante de muchas dolencias crónicas y también es una complicación incapacitante, pero tratable, del período posparto.¹¹ Las molestias somáticas son una presentación frecuente de los trastornos depresivos. Cualquier especialista atiende a pacientes con síntomas de origen no explicado, como dolor torácico, cefalea, dolor abdominal y otras dolencias y es fundamental considerar la depresión como diagnóstico primario o secundario y tratar la depresión como parte del plan terapéutico global.

Trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad también predominan en las mujeres. Incluido el trastorno de estrés posttraumático, estos trastornos normalmente coexisten con trastornos depresivos y pueden ser consecuencia de la violencia contra las mujeres, una causa a menudo no

identificada (cap. 228). Las benzodiazepinas han sido seguras y eficaces en pruebas de uso a corto plazo, mientras que los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y las terapias cognitivas conductuales son eficaces para el tratamiento a largo plazo de los trastornos de ansiedad.

Artrosis

La artrosis (cap. 246) es una de las causas más frecuentes de morbilidad y limitación del estado funcional, en especial cuando las mujeres envejecen. La evaluación del dolor y del estado funcional es el núcleo del tratamiento. La fisioterapia y la terapia ocupacional para restaurar el estado funcional son un componente esencial de la asistencia. La artroplastia (cap. 260) se recomendará cuando el estado funcional interfiera en las actividades de la vida diaria y cuando hayan fracasado el tratamiento de soporte y otras estrategias de control de los síntomas.

Tabaquismo

El tabaquismo, principalmente el consumo de cigarrillos, sigue siendo una de las principales causas prevenibles de morbilidad y mortalidad en las mujeres (cap. 29). Si bien se han hecho grandes avances en las políticas para abandonar este hábito, las mujeres de nivel socioeconómico bajo y las mujeres más jóvenes continúan empezando a fumar y no son capaces de dejarlo en un elevado porcentaje. El personal sanitario puede lograr tasas de abandono del tabaquismo del 1-2%, preguntando a los pacientes sobre ello y dando recomendaciones simples que alienten el abandono. Se pueden alcanzar objetivos más ambiciosos con consejos dirigidos que implican la evaluación de la disposición del paciente a cambiar su estado y la administración de consejos relevantes para cada situación.

La reposición de nicotina es igualmente eficaz en ambos sexos. Los fumadores con adicción fisiológica a la nicotina (los que fuman más de un paquete al día o que fuman antes de 20 min después de despertarse) son los que más se benefician de la reposición de la nicotina. Muchas mujeres refieren el aumento de peso como la principal barrera para abandonar el tabaquismo. En el capítulo 29 se describen detalladamente los métodos utilizados para dejar de fumar.

Consumo de alcohol y sustancias de abuso

La frecuencia de alcoholismo femenino se calcula en el 5%, pero este problema se subestima en la práctica clínica (cap. 30). Está bien establecido que en las mujeres la hepatopatía alcohólica y otras enfermedades aparecen con cantidades menores de alcohol que en los hombres; además, aumenta el riesgo de cáncer de mama. También resulta preocupante la frecuencia de consumo esporádico de alcohol en grandes cantidades (definido como cuatro o más bebidas de una sola vez) por parte de las mujeres: se ha descrito que una de cada ocho bebe de esta manera, con el riesgo de escaso juicio sobre su seguridad personal.

Globalmente, las mujeres tienen tasas menores de consumo de la mayoría de sustancias que los hombres, y las mujeres suponen cerca de la mitad de los fallecimientos relacionados con opiáceos que los hombres.¹² Presentan tasas similares de uso no médico de opiáceos (en torno al 2% de la población), un problema cuya incidencia ha pasado a ser más del doble en la última década, y las muertes por sobredosis de opiáceos en las mujeres se han multiplicado por cinco en este período. Las recomendaciones actuales consisten en formación específica para todos los médicos prescriptores; además, todos los pacientes no oncológicos que reciban opiáceos durante más de 30 días deberían formar parte de un programa de opiáceos, con consentimiento firmado sobre riesgos y beneficios, acuerdo de obtener los medicamentos de un solo centro y aceptación de la vigilancia, incluidos recuentos aleatorios de pastillas y detección de los compuestos, en busca de la presencia de la medicación prescrita y ausencia de otras.

El abuso de alcohol y alcoholismo, y el consumo de drogas y la drogadicción se describen y abordan con detalle en los capítulos 30 y 31, respectivamente.

Incontinencia

La incontinencia urinaria (cap. 23) es una causa de limitación funcional importante que a menudo se pasa por alto en las mujeres de mediana edad y mayores. Hasta la mitad de las mujeres afectadas no comunica debidamente este problema a sus médicos y altera su estilo de vida para adaptarse al problema, con disminución de la ingesta de líquidos, evitando actividades que exacerben el problema e incluso restringiendo viajes en los que el acceso a un baño pueda estar limitado. La incontinencia puede clasificarse en dos categorías generales, incontinencia de esfuerzo e incontinencia de urgencia, si bien las mujeres presentan normalmente ambos tipos. La incontinencia de esfuerzo se define como pérdidas que aumentan con la presión intraabdominal, por ejemplo, al estornudar o toser, y también al correr o caminar. El motivo más frecuente es la laxitud del suelo pélvico, a menudo después del parto. Se recomiendan los ejercicios de Kegel, aunque sus resultados son escasos. Existen varios procedimientos quirúrgicos que abordan esta afección. Primero pueden probarse los menos invasivos, como el ajuste de un pesario vaginal o de inyecciones periuretrales con materiales biodegradables, como el colágeno, o no biodegradables. La incontinencia de urgencia, descrita como la inestabilidad del músculo detrusor, da lugar a la urgencia para orinar con pequeños volúmenes. Los medicamentos anticolinérgicos y el entrenamiento vesical son eficaces.

El estudio urodinámico debe plantearse si la historia clínica no identifica una causa clara. El problema de la incontinencia se trata más detalladamente en el capítulo 23.

Enfermedad por el VIH

Los factores de riesgo de la infección por el VIH en las mujeres son el contacto heterosexual en el 80% de los casos nuevos y el consumo de sustancias por vía intravenosa en el otro 20%. El VIH afecta aún a mujeres de algunas minorías étnicas de forma desproporcionada, con el 61% de casos incidentes en mujeres afroamericanas. Las tasas de incidencia siguen siendo más bajas en las mujeres que en los hombres, y solo el 27% de los casos incidentes afecta a las mujeres, en gran parte, esta diferencia se debe a que el contacto sexual entre hombres sigue siendo el responsable del 72% de los casos nuevos entre los hombres. No obstante, el número absoluto de infecciones nuevas por contacto heterosexual es 2 veces mayor en las mujeres que en los hombres. La supervivencia de las mujeres con el VIH/sida sigue siendo peor que la de los hombres, a pesar de la disponibilidad de los tratamientos antirretrovirales. No hay datos de eficacia diferente del tratamiento según el sexo, ni recomendaciones específicas de sexo respecto a la temporalidad y tipo de tratamiento antirretroviral. Según algunos datos, las mujeres cumplen peor esos tratamientos. En un estudio, la diferencia entre sexos en la adherencia al tratamiento se asoció al cuidado de los hijos dependientes, lo que indicaba que sus funciones de cuidadoras pueden suponer una barrera para su propio cuidado. La displasia y el cáncer en cuello uterino y ano son más frecuentes en las mujeres con el VIH que en las que no lo padecen, por tanto, se recomienda hacer una prueba de Papanicolaou en todas las mujeres infectadas por el VIH incluso en ausencia de un resultado positivo para el VPH. No existen indicios suficientes que apoyen el cribado anal de la displasia, aunque los profesionales sanitarios deberían ser conscientes del aumento de riesgo y realizar una exploración externa en busca de lesiones.

La profilaxis y el tratamiento de las complicaciones del VIH/sida se tratan detalladamente en el capítulo 365, y otros aspectos del VIH/sida se estudian en capítulos específicos de la sección XXV.

ABORDAJE DE LA SALUD REPRODUCTIVA

Los profesionales sanitarios que atienden a mujeres en edad fértil deben tener en cuenta las implicaciones que sus decisiones preventivas y terapéuticas tendrán en la reproducción de la mujer. La mitad de las gestaciones que se producen en EE. UU. no son programadas, por lo que se deberá preguntar siempre sobre los métodos anticonceptivos utilizados, y tenerlos en cuenta en la planificación asistencial.

Además, sería conveniente que los profesionales sanitarios de atención primaria se sientan cómodos al aconsejar a las pacientes sobre sus opciones anticonceptivas y prescribir anticonceptivos orales. Las contraindicaciones absolutas a los anticonceptivos orales son los antecedentes personales de ECV, enfermedad tromboembólica, migraña con aura y cáncer de mama o ginecológico. Los antecedentes familiares de cáncer no se consideran una contraindicación, de hecho, parece que su uso reduce el riesgo de cáncer de ovario o endometrio. El consumo de cigarrillos junto con los anticonceptivos orales aumenta el riesgo de episodios tromboembólicos en todas las mujeres, pero especialmente en las mayores de 30 años. El uso de anticonceptivos orales se considera seguro en las mujeres no fumadoras hasta la menopausia. Si bien el factor V de Leiden y otras trombofilias (cap. 73) se han asociado a un aumento de riesgo de trombosis venosa profunda en las mujeres que toman anticonceptivos orales, el riesgo absoluto de cualquier mujer aún es muy bajo; por tanto, no procede el cribado rutinario de esta u otras trombofilias genéticas. La hipertensión preexistente es una contraindicación relativa al uso de anticonceptivos orales. La presión arterial aumenta en algunas mujeres cuando toman anticonceptivos orales, lo que obliga a vigilar la presión arterial a los 3 meses de iniciar el tratamiento y después al menos cada año.

El aborto médico lo llevaron a cabo inicialmente clínicos capaces de realizar una intervención de legrado por hemorragia prolongada y aborto incompleto. Sin embargo, con la mayor experiencia y un nuevo régimen basado en la evidencia, el aborto médico es seguro para que lo pongan en práctica los profesionales de atención primaria con el apoyo adecuado. El régimen basado en la evidencia está aprobado para usarse hasta con 63 días de gestación, usando mifepristona 200 mg por vía oral en una sola dosis, seguido de 800 µg de misoprostol administrados bucalmente de 24 a 72 h después. Hay estudios recientes que demuestran su seguridad incluso como telemedicina con asesoramiento, aunque sin administración supervisada. Las tasas de éxito oscilan entre el 94 y el 98%; las de complicaciones son similares a las del aborto quirúrgico e incluyen hemorragia que requiere transfusión de sangre en el 0,05% de los casos, y con muy poca frecuencia infecciones, habitualmente con métodos no basados en la evidencia. Hay que informar a las mujeres acerca de los efectos secundarios, como náuseas y dolor abdominal, con hemorragia y expulsión de los productos de la concepción que siguen habitualmente al misoprostol. Los profesionales deben revisar la legislación local: tienen que registrarse en la empresa para prescribir mifepristona. Algunas zonas exigen el uso del protocolo original y cuentan con regulaciones adicionales acerca del asesoramiento.

El médico tendrá en cuenta las implicaciones reproductivas de todos los medicamentos crónicos en mujeres en edad fértil (cap. 226). Como los efectos teratogénos de los medicamentos pueden producirse durante el primer trimestre y antes de la primera evaluación obstétrica, el principio que rige la elección de fármacos para uso crónico en

las mujeres en edad fértil se basa en el máximo perfil de seguridad posible durante el primer trimestre de la gestación. En la tabla 224-2 se resumen las principales categorías de fármacos y las recomendaciones de uso durante el embarazo.

Los medicamentos antidepressivos merecen una atención especial, ya que existen datos contradictorios sobre su uso en el embarazo.¹³ Algunas descripciones iniciales indicaron que los antidepressivos, especialmente la paroxetina, se asociaban con defectos congénitos y prematuridad. Sin embargo, en estudios que lograron determinar si las recetas se materializaban o no y tenían en cuenta la gravedad de la depresión y otros factores de riesgo de defectos en el nacimiento, tabaquismo específicamente, los riesgos de los antidepressivos no son mayores que los presentes en la población general. Podría haber un riesgo mayor de hemorragia posparto con el uso de ISRS. En las mujeres que no desean tomar medicación durante el embarazo se recomienda reducir gradualmente la dosis a lo largo de varias semanas, sin dejar de tomar bruscamente la medicación. El riesgo de depresión no tratada durante la gestación y el riesgo de depresión posparto en las mujeres y sus hijos son notables. Por este motivo merece la pena la detección sistemática de la depresión.¹⁴ Los objetivos terapéuticos deben ser administrar una dosis correcta, incluso mayor, para prevenir el empeoramiento de la depresión durante este período y seguir de cerca a las pacientes, suspendan o no los antidepressivos.



Bibliografía de grado A

- Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1. CD004143.
- Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med.* 2013;369:245-254.
- Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up. *Gynecol Oncol.* 2016;143:270-275.
- Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:945-956.
- Arbyn M, Xu L, Simoons C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5. CD009069.
- Phelan S, Hagobian T, Brannen A, et al. Effect of an internet-based program on weight loss for low-income postpartum women: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317:2381-2391.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ANTICONCEPCIÓN

BEVERLY WINIKOFF Y DANIEL GROSSMAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

USO DE ANTICONCEPTIVOS

La anticoncepción permite a mujeres y hombres evitar la fertilidad indeseada al impedir la gestación. Los métodos pueden clasificarse de muchas formas distintas. Algunas clasificaciones diferencian los mecanismos (p. ej., barreras al contacto entre espermatozoides y óvulo frente a métodos que previenen la ovulación); otras categorías hacen hincapié en el momento de uso (durante el coito o mantenidos); otras más se centran en la permanencia del método (esterilización, planteada como método permanente, métodos prolongados que duran años y métodos a corto plazo que dependen del cumplimiento del usuario periódicamente, todos los días o en cada exposición a la gestación). Cada método anticonceptivo tiene sus ventajas y desventajas,^{1,2} que hay que explicar exhaustivamente para que la persona o pareja elija el método más aceptable que se adapte a su estilo de vida y sea utilizado con la máxima eficacia. Como las contraindicaciones médicas a los métodos individuales son infrecuentes en las mujeres jóvenes, en la mayoría de los casos la elección del método anticonceptivo depende sobre todo de las preferencias del usuario.

En EE. UU. hay cerca de 61 millones de mujeres en edad fértil (15-44 años) y aproximadamente 38 millones (62%) están utilizando un método anticonceptivo. Del resto, la mayoría era estéril sin anticoncepción (en torno al 3%), estaba embarazada o intentando concebir (9,5%), o no había tenido actividad sexual nunca o recientemente (19%). Aproximadamente el 8% de las mujeres tuvieron actividad sexual en los 3 meses anteriores, pero no estaban usando un método anticonceptivo. Cerca del 45% de las gestaciones de EE. UU. no son intencionadas, en cuanto a que se producen en un momento no previsto o son indeseadas,³ y más de la mitad de esas gestaciones se producen en mujeres que no emplean anticoncepción.⁴

En EE. UU., de 2011 a 2013 los métodos más frecuentes de prevención de embarazos fueron los anticonceptivos orales (ACO) y la esterilización femenina, empleados por el 16 y el 15,5% de las mujeres de 15 a 44 años de edad, respectivamente.⁵ El uso de anticonceptivos reversibles de acción prolongada ha aumentado rápidamente los últimos años: el 6,4% refieren usar el dispositivo intrauterino (DIU), y el 0,8%, el implante. Otros métodos descritos son los preservativos masculinos (9,4%), la esterilización masculina (5,1%), la progesterona inyectable (2,8%) y el anillo o parche anticonceptivo (1,6%). El 3% referían usar el método de retirada de 2011 a 2013. Entre 1982 y 2013 se produjo un notable descenso del uso del diafragma y un incremento del empleo de preservativos.

Gestación no intencionada y uso de anticonceptivos

Tras años de estancamiento, los últimos datos indican una reducción importante en las gestaciones no intencionadas, probablemente debida a un mejor uso de la anticoncepción. De los 6,1 millones de gestaciones que tuvieron lugar en EE. UU. en 2011 (último año disponible), el 45% fueron no intencionadas; en 2008 llegaban al 51%. Los datos indican que el 95% de las gestaciones no intencionadas se producen en mujeres que no usan anticonceptivos (54%) o los utilizan de forma inconstante (41%). En los últimos años, las tasas de embarazo en adolescentes han disminuido, y las mujeres de 18 a 24 años tienen las tasas de gestación no intencionada más elevadas. Las mujeres pobres y las que no están casadas y viven con su pareja tienen una tasa significativamente mayor de gestaciones no previstas que las que tienen ingresos más altos y las que están casadas o no conviven con su pareja. La investigación ha identificado distintos factores asociados con la ausencia de uso de anticoncepción o empleo inconstante, como efectos secundarios (reales y temidos), no gustar un método, motivos religiosos o personales, y obstáculos al acceso, incluidos problemas para obtener una prescripción o el propio método y el costo elevado de un método.

Aunque ciertamente existe la necesidad de desarrollar nuevos métodos anticonceptivos con menos efectos secundarios, así como métodos para hombres, podría hacerse mucho más para mejorar el acceso a toda la gama de métodos existentes con un costo mínimo o ninguno. Las mujeres tienen distintas preferencias sobre los métodos anticonceptivos, y emparejar esas preferencias con el método más adecuado es una misión crítica del médico responsable.

Uso perfecto y uso habitual

«Uso perfecto» y «uso habitual» son dos enfoques diferentes para describir la eficacia de los distintos métodos anticonceptivos. Uso perfecto significa el uso del método tal como está previsto y cubriendo todos los actos de exposición a la gestación. Así pues, para los métodos dependientes del usuario, como píldoras orales o preservativos, por ejemplo, esta medida solo puede aplicarse a las situaciones en las que el usuario emplee con fiabilidad el método todos los días o en todos los coitos. El uso perfecto es una medida de la máxima eficacia posible de un método. El *uso habitual*, por otra parte, es una medida de cuán eficaces son los métodos cuando se emplean como el grupo de personas estudiadas los usa realmente. Estas tasas pueden ser notablemente menores que las tasas de uso perfecto, especialmente si existe la posibilidad de no utilizar el método en todas las relaciones sexuales o hay otras formas de no emplearlo como está previsto. Los métodos utilizados en el momento del coito tienen mayores tasas de fracaso que los ACO, los implantes, las inyecciones, los DIU y la esterilización. Los DIU, los implantes y la esterilización tienen tasas de fracaso menores que las píldoras, los parches y las inyecciones, porque actúan a lo largo de un período de tiempo mayor y el usuario no tiene que hacer nada para seguir empleándolos. La [tabla 225-1](#) muestra las diferencias de las tasas de fracaso de los métodos anticonceptivos en condiciones de uso perfecto y habitual.

Las tasas de fracaso acumuladas para el uso de los métodos de acción prolongada son bajas. La eficacia de la anticoncepción reversible de acción prolongada es superior a la de las píldoras anticonceptivas, los parches o los anillos y no varía en adolescentes y mujeres jóvenes. Las tasas de fracaso acumuladas de todos los tipos de esterilización tubárica son del 1,31% durante los primeros 5 años después de la intervención y del 1,85% tras 10 años; las tasas son mayores para la fulguración tubárica y mínimas con la resección segmentaria. La tasa de gestaciones acumuladas con el uso a 5 años del DIU liberador de levonorgestrel (LNG) es del 0,5%, y con 10 años de uso del DIU T380 de cobre es del 1,7%.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha creado una lámina que representa elegantemente las tasas de fracaso con el uso real (habitual) de la mayoría de los anticonceptivos, dividiéndolos en tres clases principales de eficacia ([fig. 225-1](#)).

Contraindicaciones, riesgos y beneficios

La mayoría de los anticonceptivos pueden ser usados con seguridad por la mayor parte de las personas, pero algunos trastornos o medicamentos concomitantes se consideran contraindicaciones para su uso. Los Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU. han desarrollado unos criterios de elegibilidad médicos (CEM) para el uso de anticonceptivos, basándose en un documento similar generado por la OMS.^{6,7} Los CEM dividen las situaciones o medicamentos en cuatro grupos para cada método anticonceptivo: 1) sin restricción al uso; 2) las ventajas del uso superan por lo general los riesgos teóricos o demostrados; 3) los riesgos teóricos o demostrados superan por

lo general las ventajas de usar el método, y 4) la situación representa un riesgo de salud inaceptable si se usa el método. En las situaciones que representan contraindicaciones relativas (grupo 3 del CEM) es importante tener en cuenta que la gestación también puede suponer un riesgo, y si el método es la mejor elección para evitar una gestación no intencionada, podría merecer la pena correr ese riesgo.

Además de prevenir embarazos no intencionados, muchos métodos anticonceptivos tienen beneficios adicionales. Algunos de los beneficios no anticonceptivos más importantes son un riesgo reducido de transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y otras infecciones de transmisión sexual con el uso de los preservativos masculino y femenino, así como la disminución de dismenorrea y menorragia asociada al empleo de anticonceptivos hormonales combinados.

TIPOS DE ANTICONCEPTIVOS

Métodos naturales

Los métodos basados en la infertilidad natural de distintos períodos del ciclo menstrual o vital suelen llamarse «naturales». Estos métodos no son realmente más naturales que otros, porque suponen alteraciones del deseo «natural» de relaciones sexuales; sin embargo, no dependen de ninguna tecnología externa específica para crear un estado de bajo potencial de fertilidad. Como el espermatozoides masculino solo sobrevive 5 días en el aparato genital femenino y los óvulos femeninos apenas duran unas 24 h, el intervalo para la fecundación es únicamente de 5-6 días al mes. En teoría, si las parejas evitan el coito sin protección en esos 5-6 días, el potencial de gestación disminuye notablemente. El método del calendario cuenta los días del ciclo con el fin de predecir los días fértiles e infértiles, y el método sintotérmico se basa en el calendario más los signos biológicos de ovulación inminente (cambios del moco vaginal) y de la propia ovulación (aumento de la temperatura corporal basal) para potenciar la predicción de los días «seguros» de cara al coito. La lactancia materna en el posparto también reduce la fertilidad y se considera otro método natural de anticoncepción. La lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses después del parto constituye un buen nivel de protección frente a los embarazos. Sin embargo, cuando el lactante tiene más de 6 meses o si se introducen otros alimentos en su dieta aparte de la leche materna, la mujer tendrá un riesgo mucho mayor de ovulación y una posible gestación.

La retirada o *coitus interruptus*, en la que el pene se retira de la vagina antes de la eyaculación, es un método muy usado; hasta el 60% de las mujeres refieren haberlo empleado alguna vez. Aunque podría ser eficaz con el uso perfecto, con una tasa de gestación de solo el 4% en el primer año de uso, el fracaso es mucho más frecuente con el uso habitual. Un estudio describió que, en mujeres estadounidenses de 15 a 24 años que utilizaban la retirada como método principal, el 21% tuvieron un embarazo no intencionado, tasa significativamente mayor que la de usuarias de otros métodos anticonceptivos.

Métodos de barrera

Los métodos de barrera se llaman así porque su mecanismo de acción consiste en interponer una barrera física o química entre el óvulo y los espermatozoides de modo que no sea posible la fecundación. Los métodos de barrera incluyen espermicidas, diafragma, y preservativos masculinos y femeninos, entre otros.

Espermicidas

Todos los compuestos espermicidas contienen un surfactante (en los productos de EE. UU. esta sustancia es nonoxinol 9) que inmoviliza o destruye los espermatozoides al contacto. Los productos espermicidas están disponibles en espumas, cremas y supositorios vaginales que deben insertarse en la vagina antes de cada coito, y aplicarse de nuevo incluso si el coito sigue inmediatamente a otro. La eficacia de los espermicidas con el uso habitual como anticonceptivos exclusivos es de las menores de los métodos modernos (cerca del 28% de las mujeres que emplean este método refieren una gestación no intencionada durante 1 año de uso). No hay un riesgo mayor de defectos del nacimiento en los hijos de mujeres que se quedan embarazadas usando espermicidas.

Diafragma

El diafragma es un dispositivo de látex o silicona en forma de cúpula con un anillo flexible que sella el aparato genital superior impidiendo su contacto con el semen depositado. Habitualmente se usa con un espermicida aplicado dentro del anillo y alrededor de este. Los diafragmas tradicionales deben ajustarlos un profesional sanitario empleando el tamaño mayor que no cause molestias ni una presión excesiva en la vagina. Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha aprobado un nuevo diafragma de silicona llamado Caya, en un solo tamaño válido para todas las mujeres con tamaños comprendidos entre 65 y 80 mm, que son la mayoría. La mujer tendrá que insertarse el diafragma antes de cada coito. Debe permanecer colocado 6 h después del coito, pero no hay que dejarlo más de 24 h porque puede causar úlceras del epitelio vaginal. Con el uso habitual, el diafragma es más eficaz que otros métodos de barrera (tasa de gestaciones no intencionadas del 12% en el primer año de uso) y logra una protección anticonceptiva casi tan eficaz como las píldoras hormonales con el uso real. El tamaño del diafragma de una mujer puede variar tras un parto o aborto

TABLA 225-1 PORCENTAJE DE MUJERES CON UNA GESTACIÓN NO INTENCIONADA DURANTE EL PRIMER AÑO DE USO HABITUAL Y EL PRIMER AÑO DE USO PERFECTO DE ANTICONCEPCIÓN, Y PORCENTAJE DE LAS QUE CONTINÚAN UTILIZANDO EL MÉTODO AL FINAL DEL PRIMER AÑO (EE. UU.)

MÉTODO	MUJERES CON UNA GESTACIÓN NO INTENCIONADA EN EL PRIMER AÑO DE USO (%)		MUJERES CON USO CONTINUADO DURANTE 1 AÑO (%) [‡]
	USO TÍPICO*	USO PERFECTO [†]	
Ningún método [§]	85	85	—
Espermicidas	28	18	42
Métodos basados en la detección de la fertilidad [¶]	24	—	47
Días estándar	—	5	—
Método de 2 días	—	4	—
Método de ovulación	—	3	—
Método sintotérmico	—	0,4	—
Retirada	22	4	46
Esponja			
Mujeres con hijos	24	20	36
Mujeres nulíparas	12	9	—
Preservativo**			
Femenino	21	5	41
Masculino	18	2	43
Diafragma ^{††}	12	6	57
Píldora combinada y píldora solo con progestágeno	9	0,3	67
Parche (estrógeno y progestágeno)	9	0,3	67
Anillo	9	0,3	67
Acetato de medroxiprogesterona	6	0,2	56
Dispositivos intrauterinos			
De cobre	0,8	0,6	78
Liberador de levonorgestrel	0,2	0,2	80
Implante	0,05	0,05	84
Esterilización femenina	0,5	0,5	100
Esterilización masculina	0,15	0,1	100
Método lactancia-amenorrea ^{†††}	—	—	—

*Entre las parejas promedio que inician el uso de un método (no necesariamente por primera vez), el porcentaje de las que presentan una gestación accidental durante el primer año si no dejan de usarlo por otro motivo. Las estimaciones de la probabilidad de gestación durante el primer año de uso típico para espermicidas y diafragma están tomadas de la National Survey Growth (NSFG) de 1995 y corregidas según la infranotificación de abortos; las estimaciones para los métodos basados en la detección de la fertilidad, retirada, preservativo masculino, píldora y acetato de medroxiprogesterona están tomadas de la NSFG de 1995-2002 corregidas según la infranotificación de abortos.

[†]En parejas que inician el uso de un método (no necesariamente por primera vez) y lo usan perfectamente (todo el tiempo y correctamente), porcentaje que presenta una gestación accidental durante el primer año si no dejan de usarlo por otro motivo.

[‡]En parejas que intentan evitar una gestación, porcentaje que continúa usando un método durante 1 año.

[§]El porcentaje que tuvo una gestación en la segunda y tercera columnas se basa en datos de poblaciones que no utilizan anticonceptivos y mujeres que dejan de usar la anticoncepción para quedarse embarazadas. En esas poblaciones, cerca del 89% tienen una gestación en 1 año. Esta estimación se redujo ligeramente (hasta el 85%) para representar el porcentaje que lograría una gestación antes de 1 año entre las mujeres que no dependieran de métodos anticonceptivos reversibles si abandonaran totalmente la anticoncepción.

^{||}Espumas, cremas, gel, supositorios vaginales y capa vaginal.

[¶]Los métodos de ovulación y de 2 días se basan en la evaluación del moco del cuello del útero. El método de días estándar evita el coito en los días 8 a 19 del ciclo. El método sintotérmico es un método de comprobación doble basado en la evaluación del moco del cuello del útero para determinar el primer día fértil y la evaluación del moco del cuello del útero y la temperatura con el fin de valorar el último día fértil.

**Sin espermicidas.

^{††}Con crema o gel espermicida.

^{†††}Este es un método anticonceptivo temporal altamente eficaz. No obstante, para mantener una protección eficaz frente a la gestación, debe utilizarse otro método anticonceptivo en cuanto se reanude la menstruación, disminuya la frecuencia o duración de las tomas, se introduzca el biberón o el bebé cumpla 6 meses de edad.

Adaptado de Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83:397-404.

posterior a las 14 semanas, cirugía abdominal o pélvica, o cambio de peso sustancial. Es posible que el diafragma aporte cierta protección frente a infecciones por gonococo y *Chlamydia*, pero no para el VIH y herpes. Se recomienda usar preservativo si hay dudas sobre infecciones. Las usuarias del diafragma tienen un riesgo mayor de infección de las vías urinarias.

Preservativo masculino
















El preservativo masculino, también denominado condón, es uno de los anticonceptivos más antiguos conocidos. Es seguro, fácil de usar y está muy extendido. La versión moderna consiste en una vaina de látex o plástico extensible que se ajusta sobre el pene erecto y captura el material eyaculado durante el coito. Se trata del modo más eficaz de prevenir la transmisión de infecciones (incluidas las infecciones por el VIH) durante las relaciones sexuales y puede utilizarse en el coito vaginal, anal y sexo oral. Sin embargo, los preservativos de membrana natural (fabricados a partir de intestino ovino) no previenen las infecciones de transmisión sexual. Los preservativos pueden usarse como protección frente a las infecciones incluso aunque se esté empleando otro método para prevenir

embarazos. Si el preservativo se utiliza en exclusividad para la anticoncepción, con el uso habitual cerca del 18% de las mujeres tendrán una gestación no intencionada en 1 año. Para lograr una protección óptima, el preservativo debe usarse en todos los actos sexuales y requiere la participación activa del hombre. Los lubricantes con productos oleosos pueden debilitar los preservativos de látex y no deberían usarse con estos; los lubricantes con base de agua son seguros. El preservativo masculino no causa efectos secundarios, excepto posible irritación o alergia.

Preservativo femenino

El preservativo femenino, también denominado preservativo interno, es una bolsa blanda y suelta prelubricada con dos anillos de poliuretano flexibles, uno en cada extremo. El anillo de menor tamaño situado en el extremo cerrado se inserta en la profundidad de la vagina, creando una barrera al esperma. El anillo más grande permanece fuera de la vagina, cubriendo la vulva y proporcionando más protección. El preservativo femenino puede insertarse antes de comenzar la actividad sexual y permanecer en su lugar más tiempo que el masculino después de la eyaculación. Como el poliuretano es más fuerte

Eficacia de los métodos de planificación familiar

<p>Máxima eficacia</p> <p>↑</p> <p>Menos de una gestación por cada 100 mujeres en 1 año</p> <p>6-12 gestaciones por cada 100 mujeres en 1 año</p> <p>↓</p> <p>18 o más gestaciones por cada 100 mujeres en 1 año</p> <p>Mínima eficacia</p>	<p>Reversibles</p> <p>Implante</p>  <p>0,05%*</p> <p>Dispositivo intrauterino (DIU)</p>  <p>LNG: 0,2%; cobre T: 0,8%</p>	<p>Permanentes</p> <p>Esterilización masculina (vasectomía)</p>  <p>0,15%</p> <p>Esterilización femenina (abdominal, laparoscopia, histeroscopia)</p>  <p>0,5%</p>	<p>Cómo lograr la máxima eficacia con su método</p> <p>Tras la intervención, apenas hay nada que hacer o recordar</p> <p>Vasectomía y esterilización mediante histeroscopia: use otro método los primeros 3 meses.</p>
	<p>Inyectables</p>  <p>6%</p> <p>Píldora</p>  <p>9%</p> <p>Parche</p>  <p>9%</p> <p>Anillo</p>  <p>9%</p> <p>Diafragma</p>  <p>12%</p>	<p>Inyectables: recuerde ponerse las inyecciones a tiempo.</p> <p>Píldoras: tome una píldora todos los días.</p> <p>Parche, anillo: manténgalo en su lugar, cámbielo cuando corresponda.</p> <p>Diafragma: úselo correctamente en todas las relaciones sexuales.</p>	
	<p>Preservativo masculino</p>  <p>18%</p> <p>Preservativo femenino</p>  <p>21%</p> <p>Retirada</p>  <p>22%</p> <p>España</p>  <p>El 24% entre las mujeres con hijos El 12% entre las mujeres nulíparas</p> <p>Métodos basados en la detección de la fertilidad</p>  <p>24%</p> <p>Espermicida</p>  <p>28%</p>	<p>Preservativos, esponja, retirada, espermicidas: úselos correctamente en todas las relaciones sexuales.</p> <p>Métodos basados en la detección de la fertilidad: absténgase o use preservativos los días fértiles.</p>	

Siempre deben usarse preservativos para reducir el riesgo de infecciones de transmisión sexual.

Otros métodos anticonceptivos

Método lactancia-amenorrea: es un método anticonceptivo temporal muy eficaz.

Anticoncepción urgente: las píldoras anticonceptivas de urgencia o un DIU de cobre tras relaciones sexuales sin protección reducen significativamente el riesgo de gestación.

FIGURA 225-1. Lámina detallada de la eficacia de los métodos de planificación familiar con instrucciones para los usuarios. LNG, levonorgestrel. (Adaptado de World Health Organization [WHO] Department of Reproductive Health and Research, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs [CCP], Knowledge for Health Project. *Family Planning: A Global Handbook for Providers*. 2011 updates. Baltimore, Geneva: CCP and WHO; 2011, and Trussell J. *Contraceptive failure in the United States*. *Contraception*. 2011;83:397-404.)

que el látex empleado en la mayoría de los preservativos masculinos, es menos probable que el preservativo femenino se rompa. El poliuretano y el látex previenen la transmisión de virus y deberían reducir el riesgo de contagio por el VIH.

Anticoncepción hormonal (esteroides)

Los anticonceptivos con hormonas esteroideas existen desde la década de los sesenta. El uso de hormonas (o derivados/análogos hormonales) producidas naturalmente en el ciclo reproductor femenino puede alterar el sistema reproductor para que no se produzca la ovulación, de modo que los factores físicos (como producción de moco, movilidad tubárica y espesor del endometrio) que aumentan la probabilidad de fecundación o implantación se ven alterados. Todas las formulaciones hormonales modernas se producen a partir de esteroides sintéticos. Las hormonas son una combinación de un estrógeno y un progestágeno o, en algunas formulaciones, solo un progestágeno. Hay dos tipos principales de progestágenos sintéticos: derivados de la 19-nortestosterona (usados en los ACO) y derivados de la 17 α -acetoxiprogesterona (pregnanos). Los pregnanos se relacionan estructuralmente con la progesterona y se usan en los anticonceptivos inyectables, no en las píldoras.

Tras la suspensión de los anticonceptivos hormonales, la tasa de retorno de la fertilidad es ligeramente menor para las usuarias de ACO que la correspondiente a los métodos de barrera, pero mayor que con acetato de medroxiprogesterona. Los ACO no causan infertilidad permanente ni afectan negativamente a las gestaciones producidas

tras su suspensión. Los ACO no son teratógenos si se ingieren accidentalmente durante la gestación.

En lo que respecta a la usuaria, las diferencias principales son la vía de administración, la duración de la acción, cuánta atención hay que prestar a la administración del fármaco y los efectos secundarios. Todos estos métodos son muy eficaces y, si se usan constantemente, tienen tasas de gestación muy bajas. Incluso con el uso habitual, están entre los métodos más eficaces, aunque, con la excepción de los implantes, son menos eficaces que la esterilización o el DIU. El más usado de estos métodos es el ACO («la píldora»), que fue además el primer anticonceptivo hormonal y el más usado globalmente.

Anticonceptivos orales

Hay tres grandes tipos de formulaciones de ACO: combinación de dosis fijas, combinación fásica y progestágeno diario. Las formulaciones de combinación son las más usadas y recetadas. Consisten en comprimidos que contienen un estrógeno y un progestágeno, y habitualmente se administran todos los días durante 3 semanas. Por lo general, no se toman esteroides en la cuarta semana. Hay tres tipos de ACO, que consisten en comprimidos activos durante 24 días, y 4 días de comprimidos inactivos. Otros aportan comprimidos activos para 84 días, seguido de 7 días sin comprimidos activos o con una dosis baja de estrógeno para permitir la hemorragia por suspensión. El endometrio suele comenzar a desprenderse de 1 a 3 días después de suspender la ingesta de esteroides, causando la hemorragia por privación, que habitualmente dura 3-4 días (y que las usuarias interpretan

como sangrado menstrual). La hemorragia uterina con el uso de ACO llega de media a unos 25 ml cada ciclo, por debajo del promedio de 35 ml para los ciclos ovulatorios.

En los ACO combinados se emplean tres estrógenos (etinilestradiol y su éster 3-metil, mestranol, así como un compuesto con valerato de estradiol). Se combinan con uno de los tipos principales de progestágenos a base de 19-nortestosterona, estranos y gonanos, ambos con actividad androgénica. Los estranos usados actualmente en varios ACO son la noretisterona y sus acetatos, el acetato de noretisterona y el diacetato de etinodiol. Los gonanos tienen mayor actividad progestágena por unidad de peso que los estranos, de modo que en las formulaciones de ACO se usa una cantidad menor de estos progestágenos. Se ha formulado otro progestágeno distinto relacionado estructuralmente con la espirolactona en un ACO. Este progestágeno se denomina drospirenona y tiene acciones antimineralocorticoideas y antiandrógenas, así como actividad progestágena sin actividad androgénica. También hay formulaciones diarias solo con progestágenos compuestas por noretisterona, norgestrel, LNG o desogestrel.

Los ACO combinados, que contienen estrógenos y progestágenos, inhiben constantemente el pico de gonadotropina de mitad del ciclo, e impiden así la ovulación. La formulación con progestágenos únicamente tiene una dosis menor de progestágenos que los combinados, y no inhibe constantemente la ovulación, aunque se tome todos los días. Las píldoras solo con progestágenos que contienen desogestrel parecen inhibir la ovulación más constantemente que las de otras formulaciones a base de progestágenos. Tanto los ACO combinados como los preparados con progestágenos exclusivamente actúan sobre el moco del cuello del útero y la motilidad tubárica interfiriendo en el transporte de los espermatozoides. Los progestágenos también alteran el endometrio, de modo que, si se produce fecundación, es posible que se impida la implantación. Para que se mantenga la eficacia anticonceptiva con las formulaciones de combinación, es importante que el intervalo sin píldoras esté limitado a 7 días como máximo. Esto es más sencillo de recordar con la inclusión de placebos en la caja para los 7 días sin hormonas. Los ACO combinados de ciclo continuo o prolongado son una opción igualmente segura para las mujeres que los prefieran. ■

Efectos secundarios

Los esteroides sintéticos en los preparados de ACO tienen muchos efectos metabólicos además de sus acciones anticonceptivas. Estos efectos pueden causar los efectos secundarios más frecuentes y menos graves, además de las complicaciones infrecuentes y graves. La magnitud de estos efectos está relacionada directamente con la dosis y la potencia de los esteroides de la formulación.

Los síntomas más frecuentes producidos por el componente estrógeno son náuseas, hipersensibilidad mamaria y retención de líquidos (hinchazón). Los progestágenos pueden producir ciertos efectos andrógenos, como aumento de peso, acné y depresión. Sin embargo, como los estrógenos reducen la producción de sebo, las mujeres con acné pueden notar una mejoría de los síntomas. Una cantidad insuficiente de estrógeno, demasiado progestágeno o la combinación de ambos provoca en ocasiones hemorragias no programadas (intermenstruales). Este problema es más frecuente con los preparados que contienen 20 µg de estrógeno que con los de 30-35 µg y aumenta en las mujeres que, además, fuman cigarrillos. Acortar el intervalo sin píldoras a 3-4 días podría disminuir la incidencia de hemorragias intermenstruales con las formulaciones bajas en estrógeno.

Los estrógenos sintéticos usados en los ACO causan un incremento en la producción hepática de varias proteínas. Algunas de las proteínas que aumenta el etinilestradiol, como los factores V, VIII y X y el fibrinógeno tienen el potencial de fomentar la trombosis (v. más adelante), y una elevación de las concentraciones de angiotensinógeno podría aumentar la presión arterial en algunas mujeres. La incidencia de trombosis venosas y arteriales es mayor con las formulaciones de 50 µg de estrógeno que con los preparados que contienen 20-35 µg. Hay que vigilar la presión arterial en todas las usuarias de ACO combinados y suspender el fármaco si se produce una elevación clínicamente relevante. Los progestágenos no afectan a la síntesis de proteínas excepto en que reducen las concentraciones de globulina de fijación de hormonas sexuales.

Los preparados con una cantidad elevada de progestágeno tienen un efecto adverso sobre el perfil de lípidos. Sin embargo, el estrógeno ejerce un efecto beneficioso sobre la pared arterial y los lípidos séricos, de modo que las mujeres que toman estos fármacos no presentan un riesgo mayor de enfermedades cardiovasculares. Las nuevas formulaciones combinadas con menos progestágenos andrógenos tienen un efecto más favorable sobre el perfil de lípidos. El efecto de los ACO sobre el metabolismo de la glucosa está relacionado directamente con la dosis, la potencia y el tipo de progestágeno. Aunque los preparados con más progestágeno causaban resistencia periférica a la insulina, las formulaciones con progestágeno bajo usadas actualmente no alteran significativamente las concentraciones de glucosa, insulina ni glucagón tras una sobrecarga de glucosa.

Complicaciones y factores de riesgo

Trombosis

La tasa de fondo de trombosis venosa y embolia en mujeres de edad fértil es aproximadamente 3 por 10.000 mujeres-año. Las mujeres en edad fértil que no estén embarazadas ni usen ACO presentan trombosis con una tasa de 1,9-3,7 por 10.000 mujeres-año. En 2017, la American Society for Reproductive Medicine publicó directrices basadas en la evidencia para el riesgo de tromboembolia venosa con los anticonceptivos hormonales combinados.⁸ En las consumidoras de ACO, el riesgo relativo es 3,5 (intervalo de

confianza al 95%, 2,9-4,3) comparado con las que no toman ACO, pero está por debajo de la tasa de 5 a 20 por 10.000 mujeres-año correspondiente a la gestación. ■ El riesgo de trombosis venosa y embolia es mayor para las mujeres que usan ACO con 50 µg de etinilestradiol que con 30-35 µg. En presencia de un estado de hipercoagulabilidad hereditario (cap. 73), el riesgo de trombosis venosa es varias veces mayor. No se recomienda la evaluación de posibles déficits de la coagulación antes de pautar ACO por primera vez a una mujer, a no ser que tenga antecedentes personales o familiares significativos de trombosis. Las mujeres con trastornos trombotógenos hereditarios o adquiridos conocidos no deben usar anticonceptivos esteroides con estrógenos en píldoras, anillos ni parches, porque todos ellos tienen efectos trombotógenos. Algunos estudios epidemiológicos han encontrado que el riesgo de tromboembolia venosa es mayor en las personas que toman ACO con los nuevos progestágenos, menos andrógenos, que con los que contienen LNG con la misma cantidad de estrógeno. Sin embargo, otros estudios describen que el riesgo es similar para los preparados⁹ que contienen estos dos tipos de progestágenos. Todos esos estudios son observacionales y, por tanto, sujetos a sesgos.

Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular

El infarto de miocardio es infrecuente en mujeres de edad fértil, con una tasa de 10,1 por 100.000 personas-año en una cohorte danesa reciente. Aunque se encontró que los riesgos absolutos de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular trombotóico asociados al uso de anticoncepción hormonal eran bajos, el riesgo se incrementaba en un factor de 0,9-1,7 para los ACO que incluían etinilestradiol en dosis de 20 µg, y en un factor de 1,3-2,3 con los compuestos por etinilestradiol en dosis de 30-40 µg, con diferencias relativamente pequeñas en el riesgo según el tipo de progestágeno. El uso de ACO de dosis altas por las mujeres que fuman cigarrillos aumenta el riesgo de infarto de miocardio unas 10 veces. Por tanto, no deben prescribirse ACO de combinación a mujeres mayores de 35 años consumidoras de cigarrillos o de otras formas de nicotina. Los estudios epidemiológicos indican que el uso de ACO en dosis bajas por mujeres no fumadoras sin hipertensión no se asocia con una incidencia significativamente mayor de infarto de miocardio ni accidente cerebrovascular trombotóico o hemorrágico.

Cánceres del sistema reproductivo

Un análisis de datos epidemiológicos mundiales en 1988 mostró que el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama aumentaba en cerca del 25% en las mujeres jóvenes que estaban usando ACO en ese momento, pero este riesgo mayor ya no estaba presente 10 años o más después de haber dejado de tomar los ACO. Un estudio de cohortes de tamaño muy grande en el Reino Unido con usuarias de ACO y mujeres equiparables que no habían tomado ACO comenzó en 1968. Los datos acumulados hasta 2004 mostraron una incidencia de cáncer de mama similar en los dos grupos. Más recientemente, un estudio de grupos prospectivos mucho mayor que contó con todas las mujeres de Dinamarca entre 15 y 49 años de edad (1,8 millones) seguidas durante 10,9 años de promedio observó del mismo modo que los datos epidemiológicos mundiales que el riesgo de cáncer de mama en las que estaban usando o habían utilizado recientemente anticonceptivos hormonales era un 20% mayor que el de las que nunca los habían usado, en este caso con formulaciones contemporáneas en vez de las más antiguas y de dosis habitualmente más altas.^{10,11} El riesgo aumentaba en paralelo a la duración del uso. No obstante, los incrementos absolutos del riesgo eran pequeños.

Varios estudios han descrito que el uso de ACO por mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama no aumenta el riesgo de desarrollar esta neoplasia.

Los datos epidemiológicos son contradictorios respecto al uso de ACO y riesgo de cáncer invasivo o neoplasia intraepitelial de cuello uterino.¹² La mayoría de los estudios bien controlados indican que no hay variaciones en el riesgo de neoplasia intraepitelial con el uso de ACO. Los estudios que sí apuntan a un riesgo mayor con frecuencia adolecen de falta de información sobre el uso de preservativos. En todo caso, esos estudios indican que el riesgo disminuye con el tiempo desde el último uso.

Varios estudios han mostrado que el uso de ACO ejerce un efecto protector frente al cáncer de endometrio. Además, la disminución del riesgo persiste muchos años después de dejar de tomarlos. Este efecto protector está relacionado con la duración del uso y se incrementa desde una reducción del 20% con 1 año de uso hasta una disminución del 60% con 4 años. El nivel de protección desciende con el tiempo tras dejar de tomar ACO.

Además, los ACO reducen el riesgo de desarrollar cáncer epitelial de ovario, así como cánceres de escaso potencial de malignidad. La magnitud del descenso del riesgo es directamente proporcional a la duración del uso de ACO, pasando de una reducción de aproximadamente el 40% con 4 años de uso al 60% con 12 años. El efecto protector continúa durante al menos 20 años después de finalizar el uso de ACO. Al igual que en el cáncer de endometrio, el efecto protector solo se produce en mujeres con pocos hijos (menos de cuatro), que tienen el riesgo más alto de este tipo de cáncer.

Los estudios han descrito que los ACO reducen significativamente el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en cerca del 20%, así como el riesgo de neoplasias hematológicas.

Adenoma hepatocelular benigno

El desarrollo de un adenoma hepatocelular benigno fue un acontecimiento excepcional en usuarias a largo plazo de ACO en dosis altas que contenían mestranol, pero no aumenta con el uso de ACO con etinilestradiol. No hay un riesgo mayor de cáncer hepático asociado al uso de ACO.

Contraindicaciones

Los ACO pueden prescribirse a la mayoría de las mujeres en edad fértil.¹³ Según los CEM estadounidenses, para el uso de anticonceptivos (adaptado al uso de anticonceptivos hormonales combinados (categoría 4), como fumar 15 o más cigarrillos al día, con 35 años de edad o más, e hipertensión grave, entre otros. No hay indicios de que las mujeres con prolapso de la válvula mitral asintomático deban evitar los ACO. La presencia de jaquecas sin aura tampoco es una contraindicación para el uso de ACO, pero, si hay aura, no deben prescribirse ACO de combinación por un posible riesgo mayor de accidente cerebrovascular. El uso de ACO no aumenta el riesgo de desarrollar melanoma maligno ni adenomas hipofisarios secretores de prolactina.

Tratamiento con anticonceptivos orales

Si una mujer sana no tiene contraindicaciones al uso de ACO, es innecesario solicitar pruebas de laboratorio, citología del cuello del útero incluida, antes de comenzar su uso. No es precisa una exploración ginecológica. Comenzar las píldoras en el día de la consulta se asocia con un mejor uso a largo plazo del método. No hay motivos para suspender los ACO a menos que se desee una gestación. La suspensión intermitente es innecesaria y pone a las mujeres en riesgo de un embarazo no deseado.

Aunque los esteroides sexuales sintéticos pueden demorar la biotransformación de ciertos fármacos (p. ej., fenazona y meperidina) como resultado de la competición por el sustrato, esa interferencia no suele ser clínicamente relevante. Sin embargo, algunos fármacos sí interfieren clínicamente en la acción de los ACO al inducir enzimas hepáticas que convierten a los esteroides en metabolitos más polares y menos activos biológicamente. Estos medicamentos son barbitúricos, sulfonamidas, ciclofosfamida, griseofulvina y rifampicina. Hay una alta incidencia de fracaso de los ACO en mujeres que toman rifampicina, así como griseofulvina sistémica, y ninguno de ellos debería administrarse al mismo tiempo que los ACO. Los productos que contienen hierba de San Juan reducen la eficacia anticonceptiva y causan hemorragias intermenstruales. Las mujeres que toman ciertos fármacos antiépilépticos deberían recibir los formulados con 50 µg de estrógeno, porque muchos antiépilépticos reducen las concentraciones de etinilestradiol y causan hemorragias intermenstruales, que pueden provocar la suspensión prematura del uso.

Debido a sus múltiples beneficios para la salud, como reducción del riesgo de cáncer de endometrio y ovario e inducción de hemorragias uterinas cíclicas y regulares, el uso de ACO puede mantenerse hasta la menopausia en mujeres normotensas no fumadoras sin contraindicaciones.

Una cuestión clínica frecuente es qué hacer si se olvida tomar un comprimido. La recomendación estándar para los ACO combinados es tomar la primera píldora olvidada en cuanto sea posible y el resto de las píldoras en su momento habitual, aunque esto signifique tomar dos el mismo día (descartando posibles píldoras olvidadas adicionales). Si se han olvidado dos o más píldoras, se debe tomar la más recientemente olvidada en cuanto sea posible, y seguir tomando las restantes en el momento habitual, aunque esto signifique tomar dos o más el mismo día, y utilizar anticonceptivos de seguridad (p. ej., preservativos) o evitar las relaciones sexuales hasta que las píldoras se hayan tomado durante 7 días consecutivos. Si las píldoras se olvidaron en la última semana de las píldoras hormonales (tercera semana del ciclo), se omite el intervalo sin hormonas, comenzando una caja nueva al día siguiente. Hay que considerar la anticoncepción urgente. Los vómitos y la diarrea durante 48 h como máximo cuentan como una píldora olvidada; si duran más de 48 h, hay que tratarlos como dos o más píldoras olvidadas. En el caso de los ACO exclusivamente con progestágenos de noretisterona, una píldora se considera «olvidada» si se retrasa más de 3 h.

Anticoncepción urgente

Actualmente hay una forma de que las mujeres eviten la gestación incluso tras relaciones sexuales sin protección. El método se denomina *anticoncepción urgente*, porque debe emplearse tan pronto como sea posible después del sexo sin protección.¹⁴ Un preparado de 1.500 µg (1,5 mg) de LNG en un solo comprimido previene cerca del 85% de las gestaciones esperables, si se usa en las 72 h posteriores al coito.¹⁵ Otro compuesto recientemente aprobado para la anticoncepción urgente es el modulador selectivo de los receptores de progesterona acetato de ulipristal, administrado en dosis individual de 30 mg. Este fármaco es más eficaz que el LNG y resulta útil durante 5 días después del coito. Otra opción es la inserción inmediata de un dispositivo intrauterino de cobre (v. más adelante), que prácticamente elimina el riesgo de gestación.

Anticonceptivos esteroideos transdérmicos e intravaginales

Parche transdérmico

En EE. UU. hay un parche anticonceptivo transdérmico que contiene estrógeno y progestágeno. El parche tiene un área de 20 cm² y administra 150 µg del progestágeno norelgestromina, el metabolito activo del norgestimato, y 35 µg de etinilestradiol al día. Puede aplicarse en las nalgas, la parte inferior del abdomen, el brazo o la porción superior del torso (no en las mamas). El parche se retira a los 7 días y se coloca uno

nuevo en un área de la piel distinta. Las mujeres que empleen este método usan tres parches consecutivos, 7 días cada uno. Una vez retirado el tercero, esperan 7 días antes de aplicarse el siguiente, remediando así el ciclo de 28 días de los ACO combinados (21 días de hormonas, seguidos de 7 días sin hormonas, en los que se produce la hemorragia por privación). Como el parche no requiere atención diaria, el cumplimiento es ligeramente mayor que el de los ACO. La eficacia anticonceptiva, los patrones de hemorragia y los efectos secundarios son similares a los asociados a los ACO, y las contraindicaciones también son parecidas. Aunque la eficacia del parche podría disminuir en las mujeres con más de 90 kg de peso, no parece existir una asociación entre riesgo de gestación e índice de masa corporal (IMC). Para todos los anticonceptivos hormonales combinados, los CEM consideran un IMC igual o superior a 30 kg/m² como categoría 2 (los beneficios del uso superan los riesgos potenciales).

Anillo intravaginal

Otra opción de anticoncepción hormonal no oral es el anillo vaginal. Este anillo blando y flexible mide 58 mm de diámetro y 4 mm de anchura. Está compuesto por acetato de etinilvinilo y contiene el progestágeno etonogestrel, metabolito principal del desogestrel, y etinilestradiol. Es la propia mujer quien inserta y retira el anillo. No hay posiciones o inserciones «incorrectas» del anillo siempre que esté dentro de la vagina. Cada anillo permanece inserto 3 semanas; después de este tiempo se retira 1 semana para permitir la hemorragia por privación. Cada día se liberan 120 µg de etonogestrel y 15 µg de etinilestradiol, y son infrecuentes las hemorragias con el anillo colocado. La eficacia anticonceptiva y los efectos secundarios son similares a los correspondientes a los ACO combinados, al igual que las contraindicaciones. Las mujeres pueden dejarse puesto el anillo durante las relaciones sexuales o bien retirarlo con seguridad durante 3 h como máximo y después volver a insertarlo. Es posible usar tampones al mismo tiempo que el anillo sin afectar a su eficacia.

Anticonceptivos esteroideos inyectables

Componentes y uso

Aunque en el mundo existen varios tipos de preparados con esteroides inyectables para su uso como anticonceptivos, actualmente el único inyectable disponible en EE. UU. es el acetato de medroxiprogesterona depot (AMPD). La formulación inicial de este anticonceptivo se administraba en inyección intramuscular de 1 ml de una suspensión oleosa que contenía 150 mg de acetato de medroxiprogesterona cristalino cada 3 meses. Existe también un preparado que se administra por vía subcutánea (AMPD-SC) que contiene 104 mg de AMPD en 0,65 ml de solución. Esta formulación, con menos dosis, tiene una concentración máxima de acetato de medroxiprogesterona más baja que el AMPD y mayor duración de acción, y suprime la ovulación durante al menos 13 semanas; además, no se ve afectado por la masa corporal. El preparado para la administración subcutánea permite que la propia mujer se inyecte la medicación. Otros anticonceptivos inyectables son el enantato de noretisterona, en una dosis de 200 mg cada 2 meses, y varias inyecciones mensuales de combinaciones de distintos progestágenos y estrógenos.

El AMPD tiene una tasa de fracaso baja, del 0,1% a 1 año y del 0,4% a 2 años. La acción anticonceptiva principal de este compuesto es la inhibición de la ovulación, y también obstaculiza el transporte de los espermatozoides al espesar el moco del cuello del útero. Con AMPD y AMPD-SC, las concentraciones séricas de medroxiprogesterona aumentan rápidamente hasta valores eficaces como anticonceptivos (> 0,5 ng/ml) en las 24 h siguientes a la inyección. Con AMPD, las concentraciones de medroxiprogesterona alcanzan una meseta durante unos 3 meses; después de este tiempo se produce un descenso gradual hasta que las concentraciones llegan a ser indetectables de 7 a 9 meses después de la inyección. Con AMPD-SC, las concentraciones de medroxiprogesterona disminuyen paulatinamente tras el máximo inicial y llegan a 0,2 ng/ml de 3 a 4 meses después de la inyección.

Efectos secundarios

Con ambos preparados, las concentraciones medias de estradiol endógeno permanecen por encima del intervalo posmenopáusico (40-60 pg/ml) y no se producen síntomas de déficit de estrógenos. Aunque es posible que el AMPD disminuya la densidad mineral ósea durante el uso, no es necesario medir este parámetro ni administrar compuestos antirresorción ósea a las usuarias de AMPD, porque la pérdida de hueso es temporal y reversible una vez suspendido el AMPD.

Debido al tiempo necesario para eliminar el AMPD de la circulación, la reanudación de la ovulación se retrasa un período variable después de la última inyección. Los ciclos ovulatorios pueden tardar hasta 1 año en volver a producirse. Tras esta demora inicial, la fecundidad se restablece con una velocidad similar a la presente tras la suspensión de un anticonceptivo de barrera.

El efecto secundario principal del AMPD es la alteración completa del ciclo menstrual. Como este preparado solo contiene un progestágeno, sin estrógeno, la integridad endometrial no se mantiene, y habitualmente aparecen hemorragias uterinas ligeras con intervalos irregulares e impredecibles. A medida que aumenta la duración del tratamiento, la incidencia de hemorragias frecuentes disminuye gradualmente y aumenta paulatinamente la incidencia de amenorrea, de modo que, tras 2 años de uso, cerca del 70% de las mujeres tendrán amenorrea. Puesto que el motivo principal para suspender

todos los anticonceptivos inyectables con progestágenos son las irregularidades menstruales, se han desarrollado varios inyectables con estrógeno y progestágeno combinados que se administran una vez al mes y producen hemorragias por privación regulares, pero no están comercializados en EE. UU.

La mayoría de las usuarias de AMPD aumentan de peso entre 1,5 y 4 kg el primer año de uso, y siguen ganando peso después. Como no hay estrógenos en el AMPD, su uso no causa hipertensión ni tromboembolia. El uso de AMPD se asocia con una reducción de las crisis en las mujeres con epilepsia, así como con una disminución de las crisis de dolor en las mujeres con drepanocitosis.

Implantes subdérmicos Componentes y uso

El único implante subdérmico¹⁶ existente actualmente en EE. UU. es una varilla de 4 cm por 2 mm de acetato de etilvinilo que contiene 68 µg de etonogestrel, el metabolito activo del desogestrel (radiopaco). Logra una anticoncepción eficaz durante 3 años. La varilla se presenta precargada en un trocar de metal desechable y no requiere una incisión de la piel para su inserción, solo para su retirada. La ovulación se inhibe por las concentraciones de etonogestrel circulantes, y tres estudios clínicos de gran tamaño no comunicaron ninguna gestación. Al igual que sucede con otros implantes con progestágenos exclusivamente, las hemorragias irregulares son el efecto secundario más frecuente. Como los implantes no dependen de la conducta de la usuaria, las tasas de fracaso con el uso habitual y perfecto son idénticas y muy bajas, lo que hace que este método sea básicamente tan eficaz como los DIU y la esterilización. Otro preparado consiste en dos varillas de 4,3 cm que contienen 75 mg de LNG cada una y está aprobado para 5 años de anticoncepción; aún no se ha comercializado en EE. UU.

Dispositivos intrauterinos

Hay dos opciones de anticonceptivos intrauterinos en EE. UU.: el DIU de cobre y el sistema intrauterino con LNG (SIU-LNG). Ambos métodos con extremadamente eficaces, con tasas de fracaso inferiores al 1% con el uso perfecto y habitual.

El DIU de cobre T380A está aprobado en EE. UU. para usarse durante 10 años y mantiene su alto nivel de eficacia como mínimo 12 años. El SIU-LNG está aprobado para 5 años de uso y libera una dosis de 20 µg de LNG del dispositivo a la cavidad endometrial diariamente. Esto causa atrofia del revestimiento endometrial, lo que reduce notablemente la cuantía de las hemorragias uterinas, y está aprobado como tratamiento de la menorragia. Un DIU con LNG nuevo es de menor tamaño y diseñado para utilizarse en mujeres nulíparas, libera hasta 14 µg de LNG y está aprobado para su uso durante 3 años.

El mecanismo de acción principal del DIU de cobre es espermicida. Este efecto está causado por una respuesta leucocítica estéril local producida por el cobre, así como el DIU de plástico. El DIU liberador de LNG actúa principalmente impidiendo el transporte de espermatozoides a través del moco del cuello del útero e impidiendo así la fecundación del óvulo. Además, algunas mujeres no ovulan por la absorción sistémica del LNG. Tras la retirada de ambos tipos de DIU, la reacción inflamatoria desaparece rápidamente y la fertilidad se restablece en muy poco tiempo.

La diferencia principal entre los dos DIU es el patrón de hemorragia menstrual. Con el DIU de cobre, las mujeres siguen teniendo por lo general un período menstrual regular, que puede asociarse con más dolor y hemorragias más cuantiosas. Con el SIU-LNG son frecuentes las hemorragias irregulares en los primeros 4-6 meses de uso, pero, después de ese periodo, la mayoría de las mujeres desarrollan amenorrea.

Ambos DIU son sencillos de insertar por clínicos formados. No son necesarias pruebas especiales antes de su colocación y, si se está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada, puede insertarse el mismo día que acude a consulta a solicitarlo. No es necesario esperar al siguiente período menstrual. Prácticamente todas las mujeres, nulíparas y jóvenes incluídas, se consideran buenas candidatas al DIU. La perforación uterina es una complicación infrecuente de la inserción del DIU: aparece en menos del 0,1% de los casos. La expulsión espontánea del DIU tras su colocación también es infrecuente y sucede en menos del 5% de las usuarias. El DIU puede insertarse con seguridad inmediatamente después de un parto o aborto, aunque es posible que la tasa de expulsión sea ligeramente mayor.[■]

El desarrollo de salpingitis aguda más de 1 mes después de la inserción del DIU se debe a infección por un patógeno de transmisión sexual y no está relacionada con la presencia del dispositivo. Todas las infecciones del aparato genital superior relacionadas con el DIU se producen únicamente durante el proceso de inserción. Si hay una sospecha clínica de cervicitis, hay que realizar una prueba endocervical para *Chlamydia* y gonorrea y retrasar la inserción hasta obtener resultados negativos. No se recomienda administrar antibióticos universalmente en la inserción de un DIU.

Esterilización

Si se consideran en conjunto la ligadura de trompas de las mujeres y la vasectomía de los hombres, la esterilización es el método anticonceptivo más frecuente usado por las parejas en EE. UU. La esterilización femenina puede realizarse por vía abdominal, por ejemplo, durante una cesárea; a través de una incisión de minilaparotomía inmedia-

tamente después del parto; por laparoscopia, o por histeroscopia. Es posible realizar la ligadura de trompas laparoscópica y la esterilización mediante histeroscopia en consultas ambulatorias. La oclusión tubárica mediante histeroscopia con el dispositivo Essure requiere una evaluación mediante histerosalpingografía 3 meses después de la intervención para confirmar la oclusión de las trompas. A partir de diciembre de 2018, el dispositivo Essure ya no se vende en EE. UU.

La vasectomía es una intervención ambulatoria sencilla que puede realizarse con anestesia local. Aunque a muchos hombres les preocupa la posibilidad, la función sexual no se ve afectada por la vasectomía. Existen programas frecuentes que ofrecen servicios anticonceptivos a mujeres de ingresos bajos, pero suele resultar más difícil que los hombres con pocos ingresos accedan a la vasectomía.

Aborto médico

La mifepristona fue el primer fármaco diseñado para poner fin a la gestación sin una intervención manual. La mifepristona con intención abortiva ha sido registrada en más de 60 países y se usa en la mayoría de los abortos en varios países europeos.¹⁷ En EE. UU., la mifepristona, un antiprogéstágeno, se autorizó para la venta en 2000, y su ficha técnica recogía su uso junto con el misoprostol, un análogo sintético de la prostaglandina E₁, para poner fin a las gestaciones en el comienzo del primer trimestre. Desde entonces, el uso de esta combinación ha ido en aumento año a año. En 2014, la mifepristona, seguida del misoprostol, era el método del 45% de todos los abortos antes de las 9 semanas de gestación.

Este tratamiento se puede suministrar como un servicio completamente ambulatorio y por este motivo lo utilizan muchos tipos de profesionales, como médicos de familia e internistas, matronas, asistentes médicos y profesionales de enfermería. Los estándares de prestación de servicios han evolucionado con la experiencia hasta permitir un tratamiento mucho más centrado en la mujer, en el que ella puede decidir dónde y con quién quiere estar cuando tome la medicación.

De acuerdo con la ficha técnica revisada y actualizada por la FDA en marzo de 2016, varios aspectos de la experiencia de aborto médico han sido modificados oficialmente para acomodarse a las mejores prácticas médicas de investigación. El régimen recomendado actual, según la FDA, es un comprimido de 200 mg de mifepristona seguido a las 24-48 h por cuatro comprimidos de 200 µg de misoprostol (800 µg en total) administrados bucalmente (entre la encía y la mejilla). El tratamiento se recomienda para poner fin a la gestación hasta 70 días después de la fecha de la última regla (FUR). Las mujeres pueden tomarse los fármacos en casa o ingerir el primer comprimido en consulta.

El tratamiento con este régimen de aborto médico es muy certero, con cerca de un 97% de eficacia (definida como no someterse a aspiración por vacío). Su eficacia es ligeramente mayor si se usa en las edades gestacionales menores. Los efectos secundarios principales son retortijones y hemorragia uterina (que son, en realidad, los efectos principales del tratamiento) así como casos descritos con menos frecuencia de náuseas, vómitos y diarrea. Los acontecimientos adversos graves son bastante infrecuentes y se encuadran sobre todo en dos grupos: consecuencias de una hemorragia excesiva (p. ej., transfusión de sangre y/o finalización quirúrgica del aborto) o infección, que es incluso más excepcional. Se producen complicaciones importantes aproximadamente en el 0,3% de los casos. El riesgo de muerte en las usuarias de este método es del 0,00063%, 14 veces menos que el riesgo asociado con un recién nacido vivo.

En EE. UU., el acceso a la mifepristona solo es posible directamente de los profesionales. Esta medicación no puede prescribirse y obtenerse en farmacias, como la mayoría de los fármacos, sino que los profesionales tienen que solicitar los comprimidos al distribuidor y dispensárselos a las mujeres que deseen usar este tratamiento. Otros países, como Canadá, han hecho que el acceso concuerde mejor con el suministro de otros medicamentos recetados.

Grado A Bibliografía de grado A

- Edelman A, Micks E, Gallo MF, et al. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD004695.
- Piaggio G, Kapp N, von Hertzen H. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials. *Contraception.* 2011;84:35-39.
- Shen J, Che Y, Showell E, et al. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD001324.
- Hohmann HL, Reeves MF, Chen BA, et al. Immediate versus delayed insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine device following dilation and evacuation: a randomized controlled trial. *Contraception.* 2012;85:240-245.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

PROBLEMAS MÉDICOS COMUNES DURANTE EL EMBARAZO

KAREN ROSENE-MONTELLA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En EE. UU. hay 62 millones de mujeres en edad fértil, el 85% de las cuales habrá dado a luz antes de los 44 años. La mayoría de ellas no habrá recibido asistencia preventiva en ningún momento y más de la mitad de los embarazos serán no planeados o no deseados. Al menos el 25% de las mujeres llegará al embarazo con un problema médico crónico y más de la mitad tendrá sobrepeso u obesidad, lo que convierte al internista en un profesional clave para el manejo de la salud materna. En la Confidential Enquiry más reciente sobre mortalidad materna en el Reino Unido, más de la mitad de las mujeres que fallecieron por causas directas o indirectas tenían sobrepeso u obesidad y más del 15% de todas las muertes se produjeron en mujeres con obesidad mórbida. El 16% de las mujeres gestantes tienen depresión en el período perinatal y las tasas de depresión son aún mayores en caso de enfermedades crónicas, como diabetes o asma.

Cuando las mujeres embarazadas son vistas por sus médicos obstetras ya se han producido la mayoría de las anomalías teratógenas (fig. 226-1) y ha pasado el plazo para intentar mantener un embarazo estable con el perfil farmacológico más seguro. Por este motivo, los internistas que atienden a las mujeres en edad fértil tienen una enorme responsabilidad al proporcionar la asistencia preconcepción en un momento en el que las intervenciones tendrán el máximo beneficio tanto para el feto como para la madre. En la tabla 226-1 se describen las intervenciones preconcepción para las mujeres que presenten enfermedades médicas crónicas.

A continuación, se revisan los principios básicos de la asistencia a las mujeres embarazadas que presentan patologías médicas, para ofrecer a continuación algunos comentarios más detallados sobre enfermedades seleccionadas por su contribución a la mortalidad materna o por su frecuencia de presentación.

PRINCIPIOS BÁSICOS

El embarazo se asocia a cambios fisiológicos, importantes, pero normales, que afectan al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y a la farmacocinética de la mayoría de los fármacos (tabla 226-2). Los cambios fisiológicos necesarios durante el embarazo pueden alterar la capacidad de adaptación de la mujer, en particular en presencia de una enfermedad subyacente. La respuesta de la madre al embarazo desenmascara a menudo otras enfermedades o predice su riesgo futuro, por lo que se convierte en una oportunidad para identificar a las mujeres con riesgo de presentar otras enfermedades no relacionadas con la gestación. Por ejemplo, la presencia de la diabetes gestacional predice un aumento de riesgo de diabetes de tipo 2, la preeclampsia es un factor predictivo del aumento de riesgo de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular, y la trombosis, la pérdida fetal tardía o la preeclampsia pueden desenmascarar una trombofilia subyacente.

El bienestar fetal depende del bienestar materno. Aunque a menudo se concibe una especie de dicotomía entre las necesidades de la madre y del feto, normalmente son solo una, y la misma para ambos. El feto depende de la madre para su perfusión, oxigenación y nutrición. Por tanto, en ocasiones puede ser más perjudicial posponer o retirar tratamientos y estudios que son necesarios para las mujeres gestantes que administrarlos. Los síntomas no investigados pueden hacer que progrese una enfermedad no tratada, y una enfermedad materna no tratada compromete la seguridad, el crecimiento y el desarrollo del feto. La principal causa de las reagudizaciones de asma y de las crisis convulsivas durante el embarazo es la retirada brusca de medicamentos, que expone al feto a hipoxemia y acidosis cuando se lo intenta resguardar de la exposición al fármaco. Un análisis poblacional de las prescripciones de medicamentos para el asma en los Países Bajos mostró que las recetas de fármacos controladores disminuían un 30% durante los primeros meses de gestación. En la Confidential Enquiry del Reino Unido, en más de la mitad de los casos de muerte materna por embolia de pulmón (EP), el fracaso en establecer el diagnóstico se debió a un miedo infundado a realizar un estudio diagnóstico que podría ser nocivo para el feto. La mayoría de los estudios radiológicos pueden hacerse de forma segura durante la gestación. Los efectos de la radiación en el útero dependen tanto de la edad gestacional como de la exposición y del nivel de exposición. En la tabla 226-3 se resumen las recomendaciones sobre la exposición fetal de la National Commission on Radiation Protection. La exposición a la radiación de las pruebas diagnósticas específicas se resume en la tabla 226-4.

El efecto de los medios de contraste está relacionado con la biodisponibilidad del yodo, y en este caso existen dudas sobre el efecto en el tiroides fetal. La disponibilidad

TABLA 226-1 INTERVENCIONES PREVIAS A LA CONCEPCIÓN EN MUJERES CON ENFERMEDADES MÉDICAS

DIABETES DE TIPOS 1 Y 2

Comentar la importancia de una hemoglobina A_{1c} normal antes de la concepción y la importancia de la anticoncepción hasta que se consiga
 Evaluar las complicaciones microvasculares
 Obtener la remisión de la retinopatía proliferativa
 Resaltar la necesidad de suspender el inhibidor de la ECA después de la primera falta
 Suspender las tiazolidinedionas y las estatinas
 Valorar cambiar al tratamiento con insulina de pacientes diabéticas de tipo 2 que reciben fármacos orales, a menos que se utilice metformina para la inducción de la ovulación en el SOP
 Comentar la necesidad probable de reducir la dosis de insulina en el primer trimestre

ENFERMEDAD TIROIDEA

Cribado de hipotiroidismo en mujeres de riesgo
 Normalizar la TSH y la T₄ libre antes del embarazo
 Aconsejar a las mujeres que toman levotiroxina sobre la necesidad de aumentar la dosis poco después de la concepción
 Diagnosticar la causa del hipertiroidismo y valorar el tratamiento ablativo si hay una enfermedad de Graves que requiera dosis altas de PTU

HIPERTENSIÓN CRÓNICA/ENFERMEDAD RENAL

Descartar causas secundarias de hipertensión, si procede
 Descartar lesiones de órgano diana
 Cuantificar la FG y la proteinuria
 Comentar los fármacos de elección para la hipertensión y reemplazar el inhibidor de la ECA
 Comentar el riesgo de preeclampsia superpuesta y el uso de ácido acetilsalicílico en dosis bajas en mujeres con riesgo importante de preeclampsia

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Valorar descartar trombofilias congénitas o adquiridas en mujeres con TEV previa, desenlaces obstétricos adversos previos o antecedentes familiares
 Comentar el riesgo de usar warfarina en la gestación, la necesidad de retirar la warfarina a las 4-6 semanas de gestación y la conversión a heparina no fraccionada o de bajo peso molecular
 Comentar las alternativas a los anticonceptivos orales combinados

EPILEPSIA

Determinar si se pueden retirar los fármacos antiepilépticos
 Valorar la monoterapia con el fármaco más eficaz en la dosis más baja posible
 Prescribir folatos en dosis de 1-4 mg/día
 Comentar la posible ineficacia de los anticonceptivos en dosis bajas si se utiliza fenobarbital, fenitoína o carbamacepina
 Valorar la retirada de valproato

ENFERMEDAD CARDÍACA

Obtener una ecocardiografía basal si se sospecha una enfermedad congénita, una lesión estenótica o hipertensión pulmonar
 Evaluar la arteriopatía coronaria en mujeres con varios factores de riesgo

ASMA

Verificar el plan de acción para el asma del paciente y el uso del espirómetro
 Comentar la seguridad relativa de todos los medicamentos utilizados para el asma, excepto los modificadores de los leucotrienos

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA

Evaluar la enfermedad renal y cardiopulmonar y la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos, anti-Ro y anti-La
 Evitar el embarazo si la enfermedad es activa
 Comentar la seguridad relativa de la mayoría de los inmunodepresores

ECA, enzima convertidora de la angiotensina; FG, filtración glomerular; PTU, propiltiouracilo; SOP, síndrome de ovarios poliquísticos; T₄, tiroxina; TEV, tromboembolia venosa; TSH, hormona estimuladora del tiroides.

Tomado de Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient*. 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.

del yodo es muy baja y es improbable que las exposiciones a dosis únicas sean nocivas, aunque sean elevadas. Por tanto, los medios de contraste pueden usarse cuando sean necesarios. No hay muchos datos sobre el gadolinio, por tanto, la recomendación actual es evitar la exposición a gadolinio siempre que sea posible.

El uso de medicamentos para tratar a las mujeres gestantes requiere un análisis racional beneficio-riesgo y un profundo conocimiento de las indicaciones maternas. Para tomar la decisión, es útil analizar si el tratamiento está o no justificado, más que revisar su seguridad. Es importante valorar si la afección es autolimitada o inocua, las consecuencias que tendrá la retirada de un medicamento para la madre y para el feto, y los datos de seguridad del fármaco. Los datos sobre la seguridad de las distintas categorías de fármacos proporcionados por la Food and Drug Administration (FDA)

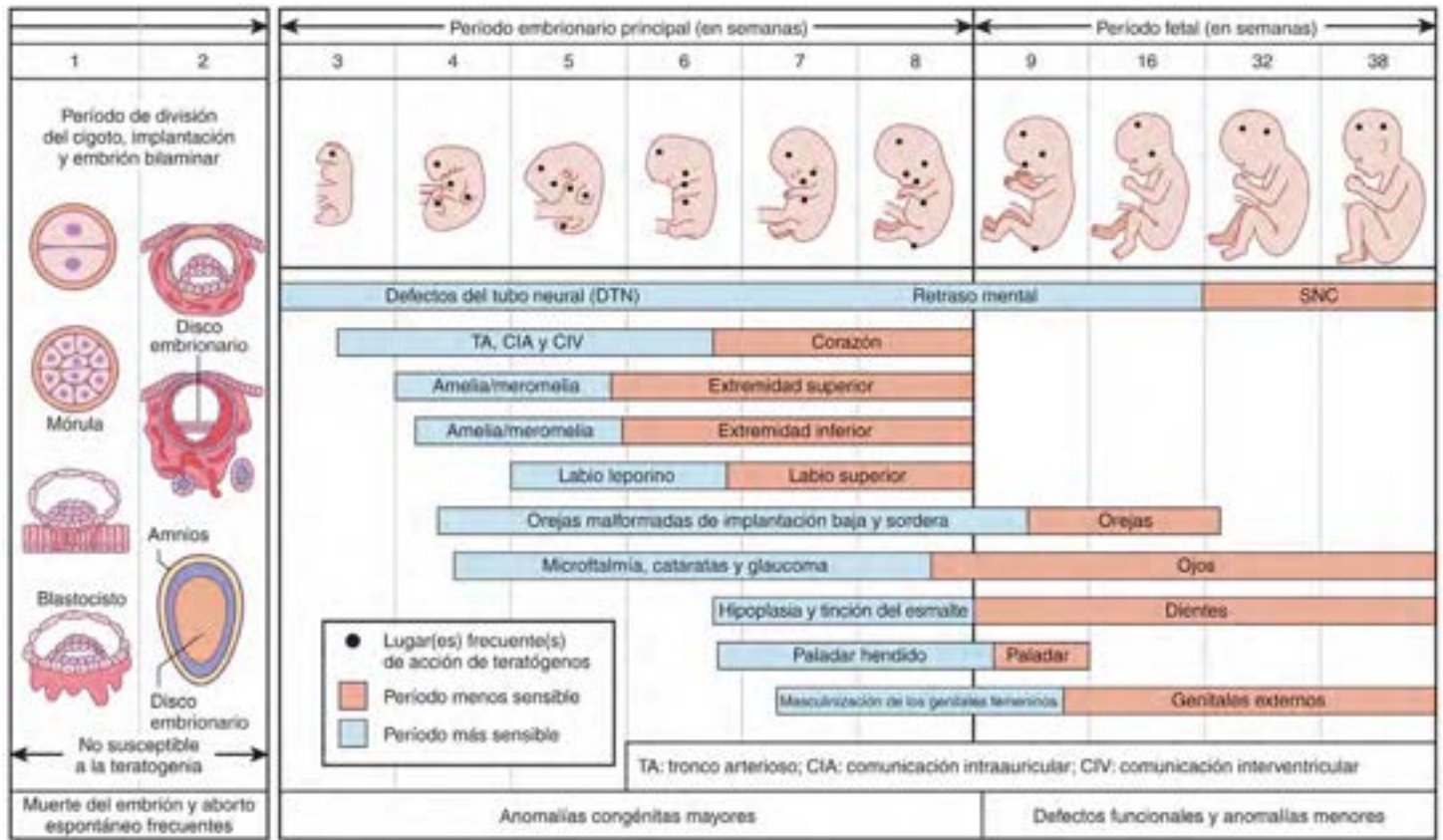


FIGURA 226-1. Desarrollo del feto. SNC, sistema nervioso central. (Tomado de Moore K. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Philadelphia: WB Saunders; 1982, con autorización de Annals of Internal Medicine.)

TABLA 226-2 CAMBIOS FISIOLÓGICOS NORMALES EN EL EMBARAZO

CARDÍACOS

Aumento del gasto cardíaco en un 40%
 Aumento del volumen sanguíneo en un 30-50%
 Aumento de la frecuencia cardíaca en 10-20 latidos/min
 Descenso de la presión arterial en 10-15 mmHg
 Modificaciones del ECG en relación con el ensanchamiento del tórax, dextrorrotación cardíaca y elevación del diafragma

PULMONARES

Hiperemia de vías respiratorias altas e hiperactividad glandular que aumentan el edema y la friabilidad
 Congestión nasal, rinitis gestacional, ronquido
 Dificultad para el tratamiento de las vías respiratorias e intubación fallida
 Aumento de la ventilación por minuto (debido al aumento del volumen corriente, no de la frecuencia respiratoria, que se mantiene sin cambios), que provoca alcalosis respiratoria relativa (pH 7,4-7,45)
 PaO₂ normal: 100-105 mmHg
 Paco₂ normal: 28-32 mmHg

RENALES

Aumento del FG hasta 150-180 ml/min/1,73 m²
 Creatinina sérica normal < 0,8 mg/dl
 Aumento de la excreción renal de bicarbonato, que limita la capacidad de taponamiento en pacientes que desarrollan acidosis
 Descenso de la presión oncótica

ALTERACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA

Aumento de la eliminación renal y hepática
 Alteración de la eliminación de fármacos
 Alteración de la unión a proteínas
 Aumento del volumen de distribución

Estos cambios fisiológicos suelen evolucionar a lo largo de la gestación.
 ECG, electrocardiograma; FG, filtración glomerular.

TABLA 226-3 RECOMENDACIONES PARA EL EMBARAZO DE LA NATIONAL COMMISSION ON RADIATION PROTECTION (NCRP)

EXPOSICIÓN TOTAL DURANTE EL EMBARAZO (RADS)	RECOMENDACIONES DE LA NCRP
≤ 5	Aceptable; probabilidad baja de problemas
5-10	Riesgo bajo de problemas
10-15 (≤ 8 semanas de gestación)	Riesgo más alto; valorar la terminación
> 15	Se recomienda la terminación de la gestación

Tomado de Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient*. 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.

TABLA 226-4 EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN

ESTUDIO	EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN (RADS)
Radiografía de tórax	< 0,001
Gammagrafía pulmonar	0,01-0,02 ventilación 0,01-0,03 perfusión
Angiograma pulmonar	< 0,05 vía braquial 0,2-0,3 vía femoral
Angiograma con TC	0,2-0,3
Ecografía	Ninguna
RM/ARM/VRM	Ninguna
Serie gastrointestinal alta	0,1
Serie de columna lumbar	0,9
Enema de bario	1
PIV completo	0,5
TC de cabeza	< 0,01
TC de abdomen	2-3

ARM, angiografía por resonancia magnética; PIV, pielograma intravenoso; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; VRM, venograma con resonancia magnética.

de EE. UU. pueden ser equívocos y a menudo no incluye los datos adecuados para el análisis adecuado de riesgo-beneficio.

Recientemente, la FDA ha eliminado las categorías a favor del lenguaje descriptivo por este motivo. Se puede obtener una información más completa utilizando recursos como el Teratology Information Service, que puede consultarse en <http://depts.washington.edu/terisweb/teris>.

La lista de fármacos teratogénos conocidos para el hombre es pequeña e incluye warfarina, ciclofosfamida, dietilestilbestrol, litio, talidomida, penicilamina, isotretinoína, metotrexato, acetazolamida y los fármacos antiepilépticos fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y ácido valproico. De los fármacos antiepilépticos, el valproato presenta los datos más importantes y es el único fármaco antiepiléptico del cual se recomienda la retirada durante el embarazo, si existe alguna alternativa eficaz. A esta lista deben sumarse los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA) a partir de los datos que confirman que la exposición en el primer trimestre se asocia a agenesia renal e insuficiencia renal en el feto. Hay que evitar el uso de tetraciclinas debido a sus efectos posteriores en los dientes y los huesos del feto.

TRASTORNOS PROVOCADOS POR LA HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO

DEFINICIÓN

La hipertensión en el embarazo se define como una presión arterial (PA) de 140/90 mmHg o mayor. Se define como hipertensión crónica cuando ya estaba presente antes del embarazo, se diagnostica antes de la semana 20 de la gestación o persiste en el posparto. La hipertensión tardía o gestacional transitoria se presenta cerca del término de la gestación y se resuelve en el posparto en ausencia de otros signos o síntomas de preeclampsia.¹

EPIDEMIOLOGÍA

La hipertensión crónica es el problema médico más frecuente que se detecta en mujeres en edad fértil. La incidencia aumenta paralelamente al incremento de la obesidad, la resistencia a la insulina y los embarazos en mujeres mayores de 30 años. La hipertensión complica del 5 al 8% de las gestaciones y se asocia a un riesgo de desarrollo de preeclampsia del 20%.

BIOPATOLOGÍA

La PA disminuye entre 10 y 15 mmHg durante la gestación normal, con un descenso mayor de la presión diastólica probablemente debido al descenso de la sensibilidad a la angiotensina II que se ha demostrado en mujeres gestantes. La PA comienza a bajar en el primer trimestre, alcanzando el nadir hacia el final del segundo trimestre y volviendo al valor basal al término. Este descenso puede ser exagerado en mujeres con hipertensión crónica, lo que hace que el diagnóstico de la hipertensión crónica sea muy difícil durante el embarazo y afecta a las consideraciones tanto diagnósticas como terapéuticas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hipertensión se basa, simplemente, en la medición de la PA en sedestación a la altura del corazón, con valores de 140/90 o mayor en dos ocasiones con un intervalo de 6 h. En fases más avanzadas de la gestación la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido reduce la PA sustancialmente en decúbito supino, por lo que es fundamental medir la PA en sedestación. La evaluación inicial también debe incluir la detección de lesiones de órganos diana, como la hipertrofia ventricular izquierda, la enfermedad renal (concentración de creatinina, análisis de orina y concentración de potasio) y la retinopatía, para establecer una situación basal. En personas jóvenes es necesario plantear causas secundarias (cap. 70), pero su diagnóstico se complica por los cambios habituales del embarazo. El diagnóstico del síndrome de Cushing se complica por las concentraciones elevadas de cortisol y la producción placentaria de hormona adrenocorticotropa y de hormona liberadora de corticotropina, así que la mejor prueba analítica es determinar el cortisol libre de 24 h usando intervalos de referencia más altos, específicos para la gestación. El hiperaldosteronismo primario (cap. 214) también es difícil de diagnosticar cuando se tienen en cuenta la elevación de la actividad de renina plasmática y de la aldosterona en relación con el embarazo normal, porque la progesterona mejora la hipertensión y los efectos potasiuréticos de la aldosterona. Se debe descartar un hiperaldosteronismo primario en cualquier paciente que tenga hipertensión crónica cuando se detecte un incremento importante de la PA cerca del término o en el posparto. El feocromocitoma (cap. 215) se asocia a una tasa de mortalidad materna y fetal muy alta, en gran parte debido al retraso del diagnóstico. Durante la gestación pueden usarse de forma segura tanto la resonancia magnética como la angiografía con resonancia magnética (que no necesita gadolinio) para evaluar las glándulas suprarrenales y las arterias renales.

TRATAMIENTO

Tto

Las pacientes que recibían tratamiento farmacológico antes de la gestación pueden a menudo suspender los antihipertensivos y reintroducirlos cuando la PA aumenta gradualmente hasta los valores previos a la gestación cerca del término. Es difícil determinar si el aumento de la PA representa el retorno fisiológico normal a una PA anterior o el desarrollo de preeclampsia. Serán necesarios el estudio de laboratorio basal de la preeclampsia (v. más adelante), un seguimiento muy estricto y el abordaje del caso en colaboración con su obstetra. Las pacientes que mantienen un buen control de la PA pueden preferir continuar con medicamentos seguros o cambiar a otro régimen. Los fármacos con evidencias de grado A de eficacia y seguridad son metildopa y labetalol (tabla 226-5). También se han estudiado el nifedipino, la hidralacina y otros β -bloqueantes, especialmente los que tienen actividad simpaticomimética intrínseca, y son fármacos de segunda y tercera línea aceptables.

En el cálculo de la dosis debe tenerse en cuenta el aumento del aclaramiento renal y hepático y el aumento del volumen de distribución, lo que puede requerir dosis más altas o menores intervalos posológicos durante el embarazo. Los inhibidores de la ECA y los ARA deben suspenderse al diagnosticar la gestación, debido a su capacidad teratogénica y a su asociación a agenesia renal fetal y neonatal y a insuficiencia renal incluso cuando se usan en etapas más avanzadas del embarazo.

El objetivo del tratamiento antihipertensivo en el embarazo no está claro. En un estudio aleatorizado no hubo diferencias significativas en el riesgo de aborto, cuidados neonatales de alto nivel ni complicaciones maternas globales con un control estricto de la presión arterial (objetivo de presión arterial diastólica, 85 mmHg) respecto a otro menos estricto (objetivo de presión arterial diastólica, 100 mmHg), aunque el control menos estricto se asociaba con un riesgo significativamente mayor de hipertensión materna grave.² En la mayoría de las recomendaciones de consenso actuales, en las que se abordan solo problemas fetales y aspectos de seguridad de la madre a corto plazo, se recomienda mantener la PA por debajo de 160/100 mmHg. Basándose en los datos a largo plazo, en la mayoría de centros se prefiere mantenerla por debajo de 140/90 mmHg, en especial en caso de diabetes o insuficiencia renal. Las recomendaciones de consenso están de acuerdo en que es necesario mantenerla por encima de 120/80 mmHg para preservar la perfusión placentaria. No hay evidencias que demuestren que la restricción de sal o los cambios de la dieta mejoren el control de la PA en la gestación, y no se recomienda perder peso. Asimismo, no hay indicios claros de que el control de la PA disminuya el riesgo de preeclampsia. Es importante obtener la analítica basal antes de la preeclampsia (hemograma completo con plaquetas, concentración de creatinina, nivel de ácido úrico, nivel de aspartato transaminasa y análisis de orina) en todas las pacientes con hipertensión, dado que el riesgo de preeclampsia es del 20% y se valorará añadir ácido acetilsalicílico y suplementos de calcio para prevenir la preeclampsia (v. más adelante). Se recomienda realizar monitorización fetal con ecografía seriada para supervisar el crecimiento y el volumen de líquido amniótico y un estudio sin esfuerzo añadido (aceleración de la frecuencia cardíaca fetal en respuesta al movimiento) una o dos veces por semana después de la semana 32 y plantear la utilización de velocimetría Doppler.

Se aconsejará mantener la lactancia materna, ya que la mayoría de los fármacos antihipertensivos son seguros durante esta etapa. Las hidroclorotiacidas, α -metildopa, nifedipino, acebutolol y metoprolol son fármacos aprobados por la American Academy of Pediatricians. No hay evidencias que indiquen que las hidroclorotiacidas afecten al volumen de la leche, pero el propranolol y el atenolol se concentran en la leche materna, por lo que deberían evitarse. El enalapril y el captopril son los inhibidores de la ECA preferidos en las mujeres que dan el pecho, pero en vista de los datos adversos sobre el embarazo podría ser prudente retrasar su uso durante las primeras semanas de la vida del niño y recién nacidos prematuros.

PRONÓSTICO

La hipertensión puede aumentar el riesgo de desprendimiento de placenta, de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y de bajo peso al nacer. Sin embargo, su principal riesgo es su contribución al riesgo de preeclampsia y el incremento asociado de la morbilidad perinatal. Además, la hipertensión crónica en pacientes con otros trastornos concomitantes, como diabetes, nefropatía, colagenosis y trastornos tiroideos aumenta significativamente el riesgo de complicaciones maternas y fetales (v. tabla 226-5).

Las mujeres que desarrollen hipertensión durante la gestación tienen un aumento del riesgo vital de desarrollar hipertensión crónica, aunque la PA se normalice en el posparto.

PREECLAMPSIA

DEFINICIÓN

La preeclampsia es un trastorno multisistémico, definido anteriormente como hipertensión y proteinuria. De acuerdo con la observación de que la preeclampsia a menudo

TABLA 226-5 COCIENTES DE PROBABILIDADES DE COMPLICACIONES FETALES Y MATERNAS: 1995-2008

VARIABLE	DIABETES PREGESTACIONAL		ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA		ENFERMEDAD COLAGENOVASCULAR		TRASTORNOS TIROIDEOS	
	CON HIPERTENSIÓN CRÓNICA	SIN HIPERTENSIÓN CRÓNICA	CON HIPERTENSIÓN CRÓNICA	SIN HIPERTENSIÓN CRÓNICA	CON HIPERTENSIÓN CRÓNICA	SIN HIPERTENSIÓN CRÓNICA	CON HIPERTENSIÓN CRÓNICA	SIN HIPERTENSIÓN CRÓNICA
RESULTADOS FETALES								
Muerte fetal tardía*	4,3 (3,81-4,85)	3,05 (2,88-3,23)	7,29 (5,59-9,52)	1,74 (1,51-2,02)	7,42 (5,37-10,25)	2,74 (2,35-3,2)	1,86 (1,48-2,33)	0,98 (0,92-1,05)
Escaso crecimiento fetal*	2,66 (2,4-2,94)	1,2 (1,14-1,27)	7,94 (6,67-9,44)	2,29 (2,12-2,49)	7,99 (6,44-9,91)	3,87 (3,55-4,22)	3,59 (3,2-4,02)	1,29 (1,25-1,34)
Parto espontáneo con < 37 semanas de gestación*	4,88 (4,63-5,15)	2,9 (2,83-2,98)	8,6 (7,64-9,67)	2,25 (2,15-2,35)	7,19 (6,22-8,3)	3,15 (2,98-3,33)	3,24 (3,02-3,48)	1,24 (1,21-1,27)
RESULTADOS MATERNOS								
Preeclampsia*	13,96 (13,29-14,66)	3,8 (3,69-3,91)	27,87 (24,85-31,25)	3,28 (3,1-3,47)	17,41 (15,09-20,09)	2,96 (2,76-3,18)	9,74 (9,15-10,35)	1,38 (1,35-1,42)
ACV/complejaciones cerebrovasculares*	7,14 (4,9-10,4)	1,85 (1,41-2,44)	13,73 (6,63-28,44)	3,52 (2,34-5,31)	23 (11,47-46,14)	7,6 (5,26-10,97)	3,87 (2,07-7,23)	1,58 (1,29-1,94)
Insuficiencia renal aguda*	35,41 (28,39-44,16)	4,43 (3,57-5,48)	253,4 (199,5-321,9)	62,4 (54,37-71,63)	191,5 (141,4-259,4)	12,6 (8,88-17,88)	14,17 (9,65-20,82)	1,27 (0,97-1,65)
Edema de pulmón*	11,97 (7,86-18,24)	4,01 (3,07-5,25)	23,29 (10,32-52,56)	9,06 (5,84-14,06)	15,52 (4,92-48,95)	6,08 (3,46-10,69)	9,85 (5,64-17,19)	1,54 (1,16-2,05)
Ventilación*	11,87 (9,22-15,26)	3,34 (2,8-4)	19,29 (11,36-32,76)	8,25 (6,43-10,6)	26,2 (15,04-45,63)	11,09 (8,46-14,52)	5,71 (3,69-8,86)	1,84 (1,55-2,18)
Parto por cesárea†	5,75 (5,46-6,05)	3,33 (3,26-3,41)	5,73 (5,03-6,53)	1,74 (1,68-1,81)	4,38 (3,74-5,12)	1,89 (1,8-1,98)	3,16 (2,97-3,36)	1,27 (1,25-1,29)
Ingreso > 6 días‡	14,74 (13,68-15,89)	5,34 (5,09-5,6)	42,16 (36,78-48,32)	6,52 (6,12-6,95)	30,29 (25,45-36,04)	6,18 (5,69-6,71)	8,4 (7,6-9,28)	1,77 (1,71-1,84)
Mortalidad intrahospitalaria*	6,02 (2,71-13,4)	2,58 (1,59-4,17)	27,02 (8,72-83,73)	6,88 (3,56-13,29)	88,81 (41,9-188,2)	23,81 (14,67-38,66)	1,74 (0,24-12,4)	1,72 (1,06-2,77)

En todos los análisis, el grupo de referencia fue el de ingresos para parto sin hipertensión crónica y sin la enfermedad en cuestión. Las ingresadas con hipertensión crónica sin la enfermedad en cuestión fueron incluidas como grupo en cada análisis. No se muestran los resultados por la similitud de las asociaciones estimadas en estos grupos con las obtenidas al analizar el efecto de la hipertensión crónica global.

*Ajustado según nacimiento múltiple, año de estudio, tipo de seguro sanitario, región y edad.

†Ajustado según cesáreas previas, nacimiento múltiple, año de estudio, tipo de seguro sanitario, región y edad.

‡Ajustado según tendencia, situación del ingreso, nacimiento múltiple, año de estudio, tipo de seguro sanitario, región y edad.

ACV, accidente cerebrovascular.

Tomado de Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, et al. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:134.e1-134.e8, 2012.

se presentaba en ausencia de proteinuria, la definición fue revisada en 2013. Ahora se define como PA de 140/90 mmHg o mayor, acompañada de las anomalías recogidas en la sección «Diagnóstico» que encontrará más adelante. Cuando se diagnostica en una paciente con hipertensión crónica preexistente se denomina hipertensión crónica con preeclampsia superpuesta.

Se puede usar un cociente de proteínas-creatinina en la orina de 0,3 como mínimo en vez de la orina de 24 h, que anteriormente era necesaria para demostrar proteinuria. El edema y la hiperreflexia ya no se consideran criterios diagnósticos y también se han caído de la lista de criterios de hipertensión el incremento de 30 mmHg de la presión sistólica o de 15 mmHg de la presión diastólica. La preeclampsia grave se define como la presencia de uno de los siguientes signos o síntomas en presencia de preeclampsia: presión sistólica de 160 mmHg o mayor, o presión diastólica de 110 mmHg o mayor; edema de pulmón; oliguria (< 400 ml en 24 h); cefaleas persistentes; dolor epigástrico o alteración de la función hepática; trombocitopenia, y RCIU.

EPIDEMIOLOGÍA

La preeclampsia complica el 6-8% de las gestaciones de todo el mundo. La preeclampsia/eclampsia es la principal causa de mortalidad materna en los países en desarrollo y sigue contribuyendo a la mortalidad materna en EE. UU. a pesar de la disponibilidad de medicamentos antihipertensivos y anticonvulsivantes. De hecho, en ese país se cree que la preeclampsia es responsable del 15% de los partos prematuros y del 17,6% de las muertes maternas y se calcula que, en todo el mundo, la preeclampsia y la eclampsia son responsables del 14% de las muertes maternas cada año (entre 50.000 y 75.000).

Las mujeres primigrávidas y multíparas con nuevas parejas tienen mayor riesgo, lo que indicaría la participación de los antígenos paternos. Otros factores de riesgo son antecedentes de preeclampsia, raza negra, diabetes o resistencia a la insulina, obesidad, lupus eritematoso sistémico (LES), especialmente en presencia de anticuerpos antifosfolípidos, enfermedad renal, hipertensión, trombofilia, obesidad, embarazo con mola, gestación múltiple y edades extremas (menores de 20 o mayores de 40 años). La hipertensión gestacional o preeclampsia también es más frecuente en donantes de riñón que en no donantes equiparables.²

BIOPATOLOGÍA

La preeclampsia es un trastorno que se debe a un desarrollo anormal de la placenta y que comienza en etapas tempranas de la gestación, mucho antes de que sus manifestaciones sean clínicamente evidentes. Algunos datos indican una asociación con la concentración de apoproteína L11 fetal.³ En un embarazo normal las arterias espirales

uterinas sufren remodelado cuando son invadidas por células citotroblásticas fetales, lo que da lugar a un desplazamiento de los receptores de adhesión desde las células con características epiteliales a otras de fenotipo endotelial, con la transformación de los vasos sanguíneos uterinos maternos estrechos y de alta resistencia en otros dilatados de alta capacitancia. Las porciones proximales de las arterias espirales se dilatan aún más por los efectos hormonales de los estrógenos y la progesterona, con lo que se aumenta el flujo sanguíneo uterino global desde 45 ml/min durante la menstruación hasta 750 ml/min a término. En la preeclampsia no se produce este cambio celular y la invasión superficial de las células fetales hacia la vasculatura materna solo provoca una perfusión escasa de la placenta. La placentación defectuosa produce hipoxia relativa e isquemia a medida que la gestación avanza, ya que este flujo sanguíneo comprometido no puede satisfacer las demandas crecientes del feto y la placenta. El resultado es la disfunción endotelial difusa, que se manifiesta como el síndrome clínico de la preeclampsia (fig. 226-2). En la preeclampsia grave puede producirse disfunción del ventrículo izquierdo y derecho.⁴

Un trabajo reciente sobre el posible mecanismo de la disfunción endotelial que subyace en esta enfermedad se ha centrado en el desequilibrio entre los factores pro- y antiangiogénicos, a partir de estudios que demuestran concentraciones elevadas de la tirosina cinasa similar a fms soluble 1 placentaria en el plasma de mujeres con preeclampsia. Esta proteína impide la interacción del factor de crecimiento placentario y el factor de crecimiento endotelial vascular con los receptores endoteliales, con lo que se induce la disfunción endotelial. Un correceptor del factor de crecimiento transformante β procedente de la placenta, denominado endoglina soluble, está elevado en el suero de pacientes con preeclampsia e induce la permeabilidad vascular y la hipertensión. El grado de elevación se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y las concentraciones disminuyen después del parto. Otros factores que se están investigando actualmente son ADAM12 trofoblástico y marcadores de angiogenia, proteína A plasmática asociada a la gestación, proteína 13 placentaria y factor de crecimiento placentario. Hasta ahora no se ha establecido ningún modelo predictivo definitivo. Se están llevando a cabo estudios que abordan tanto la causa como el mecanismo que vincula la preeclampsia con el riesgo de enfermedad cardiovascular, centrados en la disfunción endotelial.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de preeclampsia se establece por una PA de 140/90 mmHg o mayor, acompañada de proteinuria superior a 300 mg/24 h, recuento de plaquetas < 100.000, creatinina > 1,1 o el doble de la basal, anomalías de las pruebas de función hepática de más del doble del límite superior de la normalidad, edema de pulmón, o alteraciones

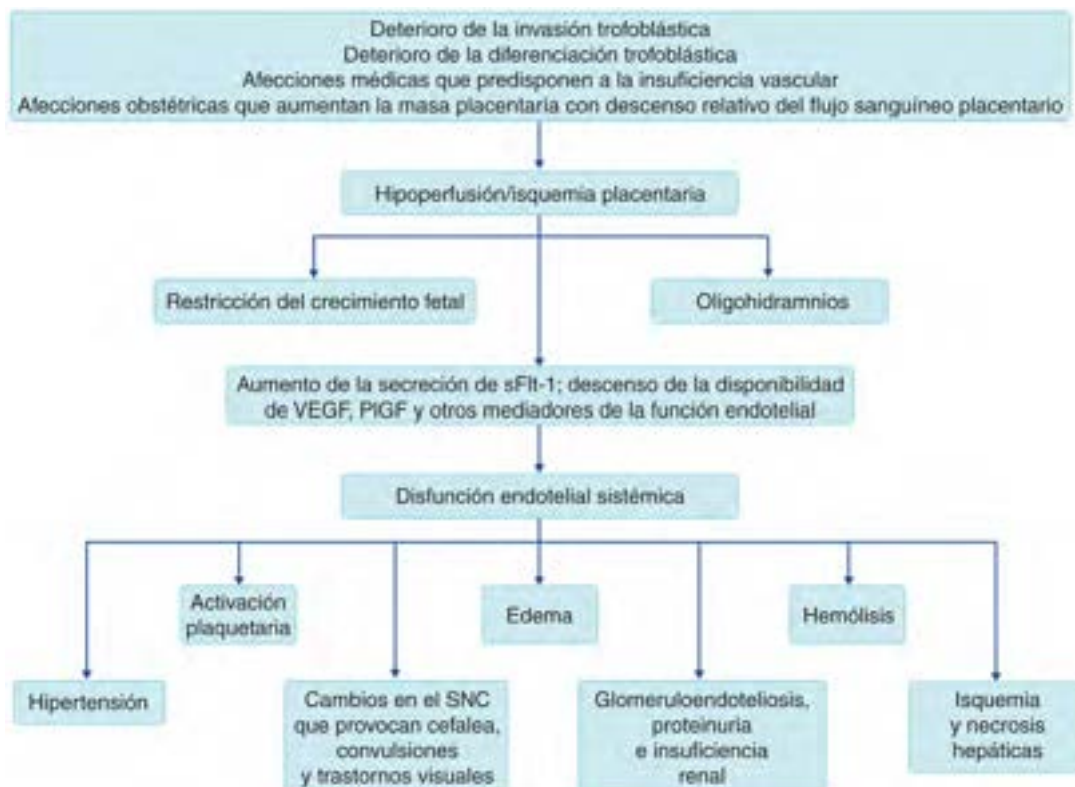


FIGURA 226-2. Modelo de patogenia de la preeclampsia. PIGF, factor de crecimiento de la placenta; sFlt-1, tirosina cinasa similar a fms soluble 1; SNC, sistema nervioso central; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular. (Tomado de Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient*. 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.)

cerebrales o visuales de reciente comienzo después de la semana 20 de gestación en una paciente previamente normotensa. La eclampsia se diagnostica cuando una paciente con preeclampsia tiene una convulsión. El síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas) (cap. 163) parece ser una forma más grave de preeclampsia. El diagnóstico de preeclampsia grave depende de los criterios que se acaban de comentar.

La evaluación diagnóstica debe incluir una historia detallada, interrogando sobre la presencia de cefalea, molestias visuales, dolor epigástrico, aumento de peso y edema, y revisión de la presencia de factores de riesgo. La exploración física debe incluir una exploración neurológica detallada, con búsqueda de cambios en el fondo de ojo (vasoespasmo de la retina, edema o hemorragia) o hiperreflexia, así como de cualquier indicio focal que sugiera la presencia de un efecto de masa, sensibilidad hepática a la palpación y edema. El estudio de laboratorio de la preeclampsia debe incluir un hemograma completo con recuento de plaquetas, cociente proteínas-creatinina en orina o proteínas en orina de 24 h, pruebas hepáticas, concentración de creatinina y nivel de ácido úrico. Por último, se debe revisar el estado del feto y vigilar estrechamente en la madre las consecuencias que pondrían su vida en peligro, como hipertensión grave, convulsiones, edema de pulmón, hemorragia cerebral, infarto o rotura del hígado, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal.

Actualmente, el diagnóstico se basa en el desarrollo del síndrome clínico completo, pero el diagnóstico puede establecerse antes utilizando los biomarcadores. Es probable que un modelo combinado que utilice las concentraciones de endoglina soluble, tirosina cinasa similar a fms soluble 1 placentaria, proteína A plasmática asociada a la gestación, ADAM12 y factor de crecimiento placentario sea un instrumento de predicción mejor antes de la semana 20 de gestación que cualquier otro marcador individual. Un cociente de 38 o menor entre la tirosina cinasa 1 similar a FMS soluble y el factor de crecimiento placentario predice con fiabilidad la ausencia a corto plazo de preeclampsia en mujeres con sospecha clínica del síndrome.⁵

El diagnóstico diferencial de cada manifestación individual de la preeclampsia es amplio, por tanto, el diagnóstico se centra en la constelación de signos y síntomas que indican la existencia de la preeclampsia. Las enfermedades que pueden imitar a la preeclampsia son el LES con nefritis (cap. 250), la púrpura trombótica trombocitopénica y el síndrome urémico hemolítico (cap. 163). La distinción entre la preeclampsia y un brote de LES con nefritis (cap. 250) es muy difícil, ya que ambos pueden causar hipertensión, proteinuria, trombocitopenia y aumento de la concentración de creatinina sérica. Las características del diagnóstico diferencial que señalan la existencia del LES son el descenso de las concentraciones séricas de complemento, la elevación de los anticuerpos anti-ADN y las manifestaciones extrarrenales del LES como erupción cutánea y artralgias. La proteinuria y la hipertensión de la preeclampsia son probablemente de inicio más súbito.

TRATAMIENTO

Tto

El único tratamiento conocido de la preeclampsia es inducir el parto en cuanto sea obstétricamente viable. Los resultados son mejores con el parto inmediato después de las 36 semanas de gestación, pero podría ser preferible una actitud expectante entre las 24 y 36 semanas.⁴ No obstante, la preeclampsia puede manifestarse en el posparto, y que tanto la preeclampsia como la eclampsia se han descrito hasta 21 días después del parto. El tratamiento de la preeclampsia consiste en tratar la hipertensión, administrar profilaxis para las convulsiones y limitar los líquidos, debido al riesgo de edema pulmonar.⁶ El tratamiento de la hipertensión grave de la preeclampsia se revisa en la tabla 226-6. Se recomienda el sulfato de magnesio como tratamiento de primera línea de la eclampsia, así como para la profilaxis de la eclampsia en mujeres con preeclampsia grave o no grave.⁴ La fenitoína y las benzodiacepinas no deben usarse para la profilaxis o tratamiento de la eclampsia, salvo si hay alguna contraindicación al sulfato de magnesio o este es ineficaz. En dos estudios clínicos aleatorizados y controlados se ha demostrado que el magnesio es mejor que la fenitoína para la prevención de las convulsiones tanto primarias como recurrentes de la eclampsia.

El tratamiento de las convulsiones agudas de la eclampsia consiste en proteger la vía respiratoria, la monitorización fetal, magnesio, control de la PA y benzodiacepinas según necesidades para detener las crisis convulsivas en el momento agudo. El tratamiento de la hipertensión grave se resume en la tabla 226-6.

Las manifestaciones graves de la preeclampsia en la madre que podrían justificar un parto prematuro son convulsiones, insuficiencia renal, hipertensión grave, trombocitopenia o hemólisis graves, elevación de la aspartato transaminasa o de la alanina transaminasa mayor de dos o tres veces la normalidad, edema de pulmón, hemorragia retiniana u otros síntomas que indiquen el daño de órganos diana (cefalea, trastornos visuales y dolor en epigastrio o cuadrante superior derecho). Las indicaciones fetales para adelantar el parto pueden incluir un RCIU significativo, oligohidramnios o un estudio fetal preocupante. Las mujeres con preeclampsia antes de las 34 semanas de gestación deberían recibir un corticoide que atraviese la placenta, como betametasona o dexametasona, para acelerar la maduración fetal pulmonar.

TABLA 226-6 TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN GRAVE EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA

FÁRMACO	INICIO Y DURACIÓN DE LA ACCIÓN	DOSIS AGUDA PARA LA HIPERTENSIÓN GRAVE	DOSIS DE MANTENIMIENTO
Labetalol	Comienza a actuar en 5-10 min Dura 3-6 h	Administrar en bolo i.v. hasta que la PA alcance el nivel deseado: 10 mg i.v. en bolo; después en 10 min, 20 mg i.v. en bolo; después en 10 min, 40 mg i.v. en bolo; después en 10 min, 80 mg i.v. en bolo; después en 10 min, 80 mg i.v. en bolo, hasta una dosis total de no más de 300 mg Seguir con labetalol p.o. o labetalol en infusión i.v.	100-200 mg p.o. 2-3 veces al día (100-600 mg 2-3 veces al día; máx. 2.400 mg/día) Infusión i.v. de 0,5-2 mg/min (labetalol se presenta en viales de 100 mg/20 ml) Poner 5 viales (100 ml) de labetalol en 150 ml de líquido i.v. (solución de glucosa al 5%, LR o SSN) para obtener una solución con 2 mg/ml; empezar con 15 ml/h (0,5 mg/min); ajustar hasta un máximo de 60 ml/h (2 mg/min)
Nifedipino	Comienza a actuar en < 30 min Dura 4-5 h	10-20 mg p.o. cada 30 min hasta un máximo de 50 mg	10-20 mg p.o. 3 veces al día de nifedipino de acción corta, o 30-120 mg 1 vez al día de la formulación de acción prolongada
Hidralacina	Comienza a actuar en 10-20 min Dura 3-6 h	2,5-10 mg i.v. cada 30 min	Comenzar con 10 mg p.o. 4 veces al día; puede aumentarse gradualmente hasta 50 mg p.o. 4 veces al día

LR, solución de Ringer lactato; PA, presión arterial; SSN, solución salina normal.

Tomado de Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient*. 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.

PREVENCIÓN

El tratamiento de prueba con antihipertensivos, suplemento de antioxidantes con vitaminas C y E, magnesio, restricción de proteínas o sal, aceite de pescado y otros cambios en la dieta no ha podido prevenir la preeclampsia. El ácido acetilsalicílico en dosis bajas administrado a poblaciones de alto riesgo es la única intervención sobre la que existen datos que apoyen un efecto positivo. La administración de ácido acetilsalicílico a dosis bajas (< 100 mg/día) disminuye tanto el riesgo de preeclampsia como la mortalidad fetal y neonatal⁷ y es preferible en todas las pacientes que tengan factores de riesgo para preeclampsia. Las pruebas con suplemento de calcio han obtenido resultados contradictorios, pero dada la relación inversa que existe entre la ingesta de calcio en la dieta y la PA en población general se recomienda administrar suplemento de calcio con al menos 1 g/día cuando la ingesta de calcio en la dieta es baja (< 600 mg/día). Una alternativa al suplemento podría ser el incremento del calcio en la dieta, tomando al menos tres o cuatro raciones al día de productos lácteos (suponiendo un contenido de 250 a 300 mg de calcio por ración).

PRONÓSTICO

Las mujeres que han tenido preeclampsia tienen un mayor riesgo de enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular. La preeclampsia también es un marcador del aumento de riesgo de nefropatía terminal. Un año después del parto, las pacientes con preeclampsia observadas en un estudio longitudinal tenían signos de aumento de la resistencia a la insulina, PA, colesterol y triglicéridos, que podrían ser las primeras manifestaciones del síndrome metabólico. En un estudio, los riesgos de desarrollar enfermedad cardiovascular a los 10 años, a los 30 años y a lo largo de la vida comparado con mujeres que no tuvieron preeclampsia fueron del 18,2 frente a 1,7%, el 31,3 frente a 5,1% y el 41,4 frente a 17,8% en controles equiparables, respectivamente. No está claro si estamos ante una patología compartida, el desenmascaramiento de una enfermedad establecida o una contribución al desarrollo de la enfermedad. Es posible que la función endotelial anómala preexistente predisponga a la enfermedad renal y vascular en años posteriores y, de hecho, se trata de la misma anomalía que altera la implantación, provocando preeclampsia y pérdida fetal. También es posible que la propia preeclampsia contribuya al desarrollo de la enfermedad en el futuro.

Se recomienda encarecidamente continuar la asistencia después de las 6 semanas posparto. Si hay antecedentes de preeclampsia grave deberá descartarse la existencia

previa de hipertensión, una enfermedad renal subyacente, trombofilia e incluso causas secundarias de hipertensión. Las mujeres deberán estar informadas del riesgo de presentar preeclampsia en embarazos posteriores, en particular cuando el intervalo entre partos sea menor de 2 o mayor de 10 años. Se aconsejará a las mujeres con sobrepeso que normalicen su índice de masa corporal antes del siguiente embarazo y que reduzcan su riesgo a largo plazo. La evaluación global del riesgo cardiovascular, que incluya el perfil lipídico, el abandono del tabaquismo y las intervenciones precoces de reducción del riesgo, será beneficiosa para las mujeres, tanto si la PA se normaliza como si había hipertensión previa.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA, EMBOLIA DE PULMÓN Y TROMBOFILIA

La EP es una de las principales causas médicas de mortalidad materna en el mundo desarrollado y se considera responsable del 30% de las muertes maternas directas según la Confidential Enquiry más reciente del Reino Unido. A pesar de que se hace todo lo posible, las tasas de mortalidad por EP no se han modificado en más de 20 años y su incidencia en EE. UU. sigue en aumento, debido, probablemente, al aumento de la obesidad y de los partos por cesárea. Las estrategias actuales de reducción del riesgo por EP deben incluir la extensión del uso de la profilaxis adecuada, la detección precoz de la tromboembolia venosa (TEV) y el tratamiento rápido, seguro y eficaz (caps. 73 y 74).

EPIDEMIOLOGÍA

Más de la mitad de los episodios de TEV en mujeres menores de 40 años se presentan en relación con un embarazo. La TEV es 10 veces más frecuente en mujeres gestantes que en las no gestantes de edades equivalentes y se presenta en 5-12 de cada 10.000 embarazos antes del parto y en 3-7 de cada 10.000 en el posparto. El riesgo de TEV durante el embarazo aumenta en presencia de otros factores de riesgo como reposo en cama prolongado, cesárea, preeclampsia, tres o más hijos, tabaquismo, obesidad, antecedentes de tromboflebitis superficial o TEV, trombofilia y antecedentes familiares de TEV.

BIOPATOLOGÍA

El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad (cap. 73) que se caracteriza por estasis venosa, un desequilibrio protrombótico de la madre por el cual la activación del sistema de la coagulación supera a la respuesta fibrinolítica progresivamente a lo largo de la gestación y alteraciones endoteliales. La estasis venosa aparece como consecuencia de la venodilatación que provoca la progesterona al comienzo de la gestación, y aumenta posteriormente debido al efecto compresor que ejerce el útero grávido. La compresión de la vena ilíaca común izquierda por la arteria ilíaca común derecha (síndrome de May-Thurner, anomalía congénita que se ha detectado en el 20% de población general adulta)⁷ aumenta aún más la estasis venosa en la izquierda, lo que podría explicar el hallazgo de que más del 90% de los casos de trombosis venosa profunda (TVP) de la gestación tengan lugar en la pierna izquierda. En caso de preeclampsia y tanto durante el parto vaginal como en el parto instrumental hay daño endotelial que aumenta el riesgo de TEV.

Trombofilias genéticas y adquiridas

Los antecedentes familiares positivos de TEV (un posible marcador de trombofilia) o de trombofilia diagnosticada aumentan significativamente el riesgo de TEV durante el embarazo (cap. 73). Las trombofilias genéticas mejor descritas comprenden las deficiencias de proteína C, proteína S y antitrombina III, todas ellas de herencia autosómica dominante de penetrancia variable, y la presencia de mutaciones monogénicas, factor V de Leiden y protrombina G20210. Entre estas, las mujeres homocigotas con deficiencia de antitrombina (infrecuentes) y las heterocigotas compuestas tienen el máximo riesgo de presentar TEV en el embarazo. Las trombofilias también se han asociado en algunos estudios a complicaciones obstétricas, como RCIU, desprendimiento de placenta, pérdida de la gestación tanto precoz como tardía y preeclampsia (precoz, grave o recurrente). El síndrome antifosfolipídico es la principal trombofilia adquirida, y disponemos de datos convincentes que apoyan tanto su relación con el riesgo de trombosis y de complicaciones obstétricas durante la gestación. El boletín técnico del American College of Obstetricians and Gynecologists y las directrices del American College of Chest Physicians más recientes se posicionan en contra de la profilaxis destinada a prevenir resultados adversos de la gestación en los pacientes con trombofilias distintas del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la TEV durante el embarazo se complica tanto por los propios cambios fisiológicos normales como por la renuencia a utilizar estudios de imagen durante este período.⁸ Los signos clínicos no son fiables y tanto la hinchazón de la pierna como la disnea son frecuentes durante el embarazo, lo que hace que sea difícil decidir cuándo hay que descartar una posible TEV. El hecho de que el 90% de las

TVP afecten a la pierna izquierda hizo pensar que la combinación de síntomas en la pierna izquierda, la diferencia en el perímetro de la pantorrilla de 2 cm o mayor y la presentación en el primer trimestre (en el que es menos probable la hinchazón de las piernas) sería un factor altamente predictivo de TVP. La mayoría de las TVP se presenta antes del parto y su incidencia se distribuye homogéneamente durante la gestación. La mayoría de las EP mortales observadas en los estudios se produjeron en el periodo posparto, por tanto, la vigilancia debe ser prolongada después del parto. Para el diagnóstico de la TVP se necesita una ecografía con compresión que abarque hasta las venas ilíacas y la vena cava inferior a la altura del hígado (cap. 74), que deberá ser repetida si los hallazgos son normales, pero la probabilidad pretest es alta y los síntomas persisten. Se recomienda realizar una resonancia magnética o una resonancia magnética con venografía cuando se sospeche una trombosis venosa ilíaca o pélvica y los estudios ecográficos sean negativos.

El diagnóstico de la EP es incluso más problemático, debido a la frecuencia de la disnea, la probabilidad de oxigenación normal en pacientes jóvenes sin enfermedad cardiopulmonar subyacente y el carácter invasivo del estudio diagnóstico. La gasometría arterial no es útil, ya que el gradiente A-a fue normal en el 60% de las pacientes gestantes con EP diagnosticada en una revisión retrospectiva realizada en dos centros.

La exposición a la radiación en los estudios radiológicos necesarios para el diagnóstico de la EP es muy inferior a la permitida por la National Commission on Radiation Protection (v. tabla 226-3), por tanto, el estudio nunca se omitirá por evitar la exposición al feto. La gammagrafía con ventilación-perfusión (V/Q) sigue siendo la prueba diagnóstica de elección en la mayoría de los centros situados fuera de EE. UU.: se trata de la prueba mejor validada en el embarazo, no implica la administración de contraste y presenta un valor predictivo negativo bueno en estudios normales y en los de probabilidad baja cuando se equipara a los estudios de las piernas. Si se usa la V/Q, debe entenderse que el riesgo de EP sigue siendo importante cuando el resultado es de probabilidad «intermedia» o «indeterminada» y que, por tanto, en esos casos se requieren otros estudios. La angiografía con tomografía computarizada (TC) ha reemplazado a la gammagrafía de V/Q en la mayoría de los centros estadounidenses, basándose en los resultados obtenidos en pacientes no gestantes. La técnica depende del gasto cardíaco y del volumen plasmático, factores ambos aumentados durante la gestación. Esto puede hacer que empeore la opacificación de los vasos, provocando artefactos que se interpretarán como defectos de llenado o que impidan ver los coágulos; por tanto, los parámetros de la técnica deben ajustarse en caso de embarazo. Se trata de una prueba sensible y rentable que constituye una alternativa diagnóstica en el 25-40% de los casos y es la preferida cuando la radiografía de tórax muestra anomalías. Se tolera bien y requiere un tiempo de apnea menor que la gammagrafía con V/Q, por lo que es de elección también en pacientes inestables, especialmente si se sospecha un diagnóstico alternativo. Es importante mencionar que la angiografía con TC expone las mamas de la madre a 2-3,5 rads, y la exposición a 1 rad aumenta el riesgo vital de cáncer de mama en un 13%. El uso de escudos para las mamas disminuye la exposición en un 50% sin comprometer la integridad de la prueba, por lo que se recomienda encarecidamente su uso.

Aún no se ha determinado el papel que juega el análisis del dímero D en la gestación, ya que está elevado durante el embarazo normal. Puede tener alguna utilidad por su valor predictivo negativo, pero los estudios no son adecuados para recomendar su uso en este momento.

TRATAMIENTO

Tto

Es de sobra conocida la seguridad para el feto de la heparina no fraccionada (HNF) y de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) (cap. 76); sin embargo, en la actualidad, la HBPM es el fármaco de elección para el tratamiento y la prevención de la TEV.⁹ La warfarina es un teratógeno que atraviesa la placenta y se ha asociado a hemorragia fetal y anomalías del sistema nervioso central al final de la gestación, por lo que no se utiliza en esta indicación en el embarazo. El tratamiento inicial de la TEV en la gestación consiste en administrar HNF por vía intravenosa seguida por HNF o HBPM por vía subcutánea, o con una directamente con HBPM ajustada al peso, que después se mantendrá. Ambos procedimientos son aceptables.

Las HBPM tienen una incidencia mucho menor de trombopenia inducida por heparina que la HNF (cap. 163) y también menos osteoporosis, de modo que son los fármacos preferidos por la prolongada administración en la gestación. Las directrices de consenso de 2012 del American College of Chest Physicians recomiendan las HBPM como fármaco de elección en la gestación. Esta misma conferencia de consenso indica reservar el fondaparinux y los inhibidores directos de trombina por vía parenteral a pacientes con reacciones alérgicas graves a la heparina (p. ej., trombocitopenia inducida por heparina) que no puedan recibir danaparoides. No está recomendado el uso de anticoagulantes orales directos (contra el factor Xa o la trombina; tabla 226-7). La HBPM ofrece

TABLA 226-7 SEGURIDAD Y FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTICOAGULANTES EN LA GESTACIÓN

	HEPARINOIDES SEMISINTÉTICOS (DANAPAROIDE)	HEPARINAS SINTÉTICAS E INHIBIDORES DEL FACTOR Xa (FONDAPARINUX, RIVAROXABÁN)	INHIBIDORES DE TROMBINA (HIRUDINAS RECOMBINANTES)	INHIBIDORES DE TROMBINA (ARGATROBÁN, DABIGATRÁN)	WARFARINA
Vigilancia	HNF	HBPM	TTPa	TTPa	INR
Semivida	Concentración de anti-Xa 24 h Prolongada en la insuficiencia renal grave	Concentración de anti-Xa 17-21 h Prolongada en la insuficiencia renal grave	Lepirudina: 1,3 h Bivalirudina: 2,5 min Desirudina: 2 h Todas aumentan en la insuficiencia renal	Argatrobán: 39-51 min Dabigatrán: 12-17 h	20-60 h
Eliminación	Hígado, sistema reticuloendotelial	Plasma Excreción urinaria	Lepirudina: metabolismo desconocido; excreción urinaria: 48% Bivalirudina: plasma (80%), excreción urinaria (20%) Desirudina: riñón	Argatrobán: hígado; excreción urinaria y fecal Dabigatrán: hígado, excreción urinaria	Hígado Excreción urinaria: 92%
Seguridad	No atraviesa la placenta Sin riesgo de teratogenia conocido	Enoxaparina, tinzaparina y dalteparina: no parecen atravesar la placenta y se cree que no aumentan el riesgo de defectos congénitos de acuerdo con estudios en animales y algunos resultados de estudios humanos	Fondaparinux: de acuerdo con estudios experimentales en animales, no es de esperar que aumente el riesgo de malformaciones congénitas, aunque se ha detectado que atraviesa la placenta de rata. Las descripciones de casos de uso en distintas etapas de la gestación no mostraron acontecimientos adversos en los neonatos expuestos Bivalirudina: no se han descrito estudios epidemiológicos de anomalías congénitas en lactantes nacidos de mujeres tratadas con bivalirudina en la gestación Desirudina: se observaron efectos teratogénicos en algunos estudios reproductivos de animales	Argatrobán: no produce malformaciones en ratas y conejos, pero la dosis era baja en comparación con las dosis humanas terapéuticas. Hay algunos casos descritos de su uso en la gestación sin resultados adversos en el recién nacido. No se recomienda su uso durante el embarazo Dabigatrán: se observaron acontecimientos adversos en algunos estudios reproductivos de animales. No hay estudios correctos y bien controlados en mujeres gestantes. No se recomienda su uso durante el embarazo	La warfarina atraviesa la barrera placentaria. Riesgo de defectos congénitos con la exposición temprana; potencial de hemorragia mortal del feto <i>in utero</i> . No se recomienda su uso durante el embarazo
Lactancia	Segura	En la leche materna apenas hay danaparoides, el cual probablemente será inactivado en el estómago del lactante	Fondaparinux: aparece en la leche de rata. No se han descrito posibles efectos adversos de la exposición por la leche Rivaroxabán: no hay datos	Argatrobán, dabigatrán: no hay datos	Segura
Administración	i.v. y s.c.	i.v. y s.c.	Lepirudina: i.v. Bivalirudina y desirudina: no hay datos	Argatrobán: i.v. Dabigatrán: p.o.	p.o.

HBPM, heparina de bajo peso molecular; HNF, heparina no fraccionada; INR, índice normalizado internacional; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado. Tomado de Mazer J, Zouein J, Bourjaily G. Treatment of pulmonary embolism in pregnancy. *US Respir Dis*. 2012;8:30-35.

TABLA 226-8 TRATAMIENTO DE LA TROMBOEMBOLIA VENOSA EN EL EMBARAZO: ANTICOAGULACIÓN ANTEPARTO

FÁRMACO	PROFILAXIS		PROFILAXIS INTENSIVA		DOSIS TERAPÉUTICAS
	PRIMERAS 20 SEMANAS	20-37 SEMANAS	PRIMERAS 20 SEMANAS	20 SEMANAS A TÉRMINO	
Dalteparina	5.000 U/día	5.000 U cada 12 h	100 U/kg/día	100 U/kg/día	100 U/kg cada 12 h o 200 U/kg cada 24 h con vigilancia del anti-Xa
Enoxaparina	40 mg/día	30-40 mg cada 12 h	1 mg/kg/día	1 mg/kg/día	1 mg/kg cada 12 h con vigilancia del anti-Xa
Tinzaparina	3.500-4.500 U/día	3.500-4.500 U cada 12 h	88 U/kg/día	88 U/kg/día	88 U/kg cada 12 h o 175 U/kg cada 24 h con vigilancia del anti-Xa
Heparina	Alternativa si la HBPM es inasequible: 750 U dos veces al día las primeras 20 semanas; 10.000 U dos veces al día en las semanas 20-37		Alternativa si la HBPM es inasequible: 10.000 U dos veces al día para alcanzar una concentración de anti-Xa de 0,1-0,3 U/ml		Ajustar hasta un valor medio del intervalo de anti-Xa de 0,35-0,67 con inyecciones s.c. cada 12 h

HBPM, heparina de bajo peso molecular.

Modificado de Bourjely G, Rosene-Montella K, eds. Venous thromboembolism in pregnancy. In: *Pulmonary Problems in Pregnancy, Respiratory Medicine*. New York: Humana Press; 2009.

una biodisponibilidad mayor, pero la facilidad de administración en el embarazo se atenúa porque debe hacerse dos veces al día y requiere una monitorización frecuente. Las necesidades de administración aumentan a medida que avanza la gestación y es necesario vigilar las concentraciones de anti-Xa. Como la HBPM presenta una reversibilidad limitada con protamina, y su uso se ha asociado a la aparición de hematomas epidurales en pacientes no gestantes que reciben anestesia espinal o epidural, algunos de los centros recomiendan cambiar a HNF hacia las semanas 34 o 36, aunque algunas directrices recientes no respaldan este cambio. De esta forma, las pacientes pueden recibir anestesia epidural para el parto y en caso de parto urgente, la HNF puede revertirse con protamina antes de suspender temporalmente la anticoagulación. Las recomendaciones específicas de tratamiento se exponen en la [tabla 226-8](#).

PREVENCIÓN

El riesgo global de recurrencia de TEV durante la gestación varía entre el 5 y el 20%, dependiendo en parte de las circunstancias del coágulo índice. Las pacientes con mayor riesgo de recurrencia incluyen pacientes con TEV idiopática previa (aún no embarazadas) o con TEV secundaria producida durante un embarazo previo o mientras recibían anticonceptivos orales y las pacientes con antecedentes de trombofilia o antecedentes familiares de trombofilia. Las trombofilias con el riesgo de recurrencia más alto son el síndrome antifosfolípídico y la homocigosidad o heterocigosidad compuesta con más de una mutación y deficiencia de antitrombina.

Desafortunadamente, los estudios aleatorizados de profilaxis *anteparto* con HBPM no han encontrado reducción de la TEV, aborto ni complicaciones de la gestación mediadas por la placenta en mujeres con trombofilia y riesgo alto de estas complicaciones; además, se asociaba con un riesgo mayor de hemorragia leve. Sin embargo, las pacientes con síndrome antifosfolípídico y un aborto previo no han sido bien estudiadas y se les sigue recomendando profilaxis *anteparto*.

Las directrices de consenso del American College of Chest Physicians (v. [tabla 226-8](#)) indican control con tromboprofilaxis *postparto* en pacientes sin antecedentes familiares de trombofilia en las que la TEV previa se produjo en asociación con un factor de riesgo transitorio distinto de la gestación o uso de anticonceptivos orales. La mayoría de los centros estadounidenses recomiendan la profilaxis *anteparto* en pacientes con antecedentes de TVP idiopática o relacionada con estrógenos y las que padecen trombofilias de alto riesgo. Cuando se instaura la profilaxis, hay que mantenerla 6-8 semanas después del parto como mínimo, cuando los cambios hemostáticos del embarazo vuelven a los valores previos a la gestación. Otros grupos en los que deberá valorarse la profilaxis de la trombosis son los formados por pacientes sometidas a cesárea, en particular si tienen algún factor de riesgo adicional de TEV y pacientes con reposo en cama prolongado. Las pacientes que continúan con dosis profilácticas o terapéuticas después del parto tienen la opción de cambiar a warfarina, que también es un fármaco seguro durante la lactancia.

PRONÓSTICO

La TEV durante la gestación puede ser la primera manifestación de un estado de hipercoagulabilidad, ya que el embarazo actúa como una «prueba de estrés» para la trombofilia. El 50% de los episodios iniciales de TEV en mujeres menores de 40 años se presentan asociados a un embarazo. La evaluación de la trombofilia está indicada en todas las pacientes que acuden con TEV durante el embarazo para evaluar el riesgo materno y familiar a largo plazo y para orientar las recomendaciones profilácticas secundarias en el futuro. Las pacientes con trombofilia diagnosticada y un desenlace

adverso de un embarazo tienen riesgo de presentar un desenlace similar en una gestación futura, deben recibir consejo sobre este riesgo y se valorará la profilaxis de la trombosis.

Las pacientes que han tenido TVP durante el embarazo tienen un riesgo alto de presentar un síndrome posflebítico e insuficiencia venosa. En dos estudios aleatorizados y controlados se demostró una reducción del riesgo del 50% en los síntomas de síndrome posttrombótico cuando se usaron medias de compresión en el mes siguiente al diagnóstico y hasta un mínimo de 1 año después del diagnóstico.

ASMA

Para un buen desenlace materno y del feto es importante mantener el control adecuado del asma durante la gestación. El asma puede asociarse a un aumento de la mortalidad perinatal, parto pretérmino, RCIU, diabetes gestacional y preeclampsia. El buen control del asma reduce la probabilidad de esos resultados adversos hasta los valores basales, por tanto, es más seguro tanto para la madre como para el feto tratar el asma de la madre que permitir que se presenten reagudizaciones (cap. 81).

EPIDEMIOLOGÍA

El asma es la enfermedad respiratoria más frecuente en el embarazo. Afecta a entre el 3,7-8,4% de los embarazos en EE. UU. y en el 12-13% de los embarazos en Australia y el Reino Unido. Cerca del 10% de las mujeres estadounidenses en edad fértil tienen asma, y las tasas de asma comunicadas durante el parto y el nacimiento se han duplicado en la última década.

Efecto del embarazo en el asma

La evolución del asma en la gestación es impredecible y en la mayoría de los estudios se ha demostrado que un tercio de los casos mejora, un tercio empeora y un tercio se mantiene estable. El factor predictivo más fiable en una paciente es su evolución durante un embarazo anterior. En la mayoría de los estudios, la mayor parte de las reagudizaciones se produjo entre 17 y 32 semanas, y se describió alguna mejoría hacia las 36 semanas de gestación. Las pacientes con asma leve evolucionan favorablemente durante el parto y el alumbramiento, pero casi el 50% de los casos con asma grave empeora durante ambos procesos. Los factores de riesgo para las reagudizaciones incluyen el asma grave, el mal cumplimiento con los medicamentos, especialmente los corticoides inhalados, la obesidad, las infecciones virales, la rinitis, el reflujo gastroesofágico y la asistencia prenatal insuficiente. Las tasas de morbilidad y mortalidad son más altas en pacientes afroamericanas.

Efecto del asma en el embarazo

El desenlace del embarazo y el parto mejoran cuando el asma está bien controlada. Un asma mal controlada aumenta el riesgo de aborto espontáneo, peso bajo al nacer, RCIU y cesárea. El parto pretérmino, la diabetes gestacional y la preeclampsia también se han asociado a asma mal controlada, pero se desconoce cómo contribuyen los esteroides sistémicos a esas complicaciones. Los esteroides sistémicos se han asociado a un mayor riesgo de rotura prematura de membranas, preeclampsia, prematuridad y peso bajo al nacer y diabetes gestacional. Un estudio retrospectivo indicó que algunas complicaciones podrían aumentar incluso en pacientes con asma leve o bien controlada.

BIOPATOLOGÍA

Los cambios fisiológicos normales que se producen durante el embarazo contribuyen a las variaciones en la intensidad del asma. Los factores que empeoran el asma son la

enfermedad por reflujo gastroesofágico y la rinitis o sinusitis, desencadenantes del asma que son frecuentes durante la gestación. La enfermedad por reflujo gastroesofágico puede debutar durante el embarazo o bien empeorar una enfermedad por reflujo gastroesofágico previa por efectos tanto hormonales como mecánicos. La progesterona actúa como dilatador del músculo liso, lo que reduce la presión del esfínter esofágico inferior y contribuye al retraso del vaciamiento gástrico. En etapas posteriores de la gestación el aumento de tamaño del útero contribuye al desplazamiento gástrico y al aumento del reflujo. La rinitis y la sinusitis contribuyen claramente a las reagudizaciones en pacientes no gestantes. La rinitis gestacional relacionada con los efectos hormonales se presenta en la mayoría de las mujeres embarazadas y su comportamiento parece ser paralelo al del asma. La sinusitis bacteriana es 5 o 6 veces más frecuente en el embarazo y debe ser tratada intensivamente.

Los efectos hormonales en las vías respiratorias también contribuyen al estado asmático. Se produce un incremento progresivo del cortisol y estradiol en suero que afecta a la calidad de la producción del moco, y de la progesterona, que disminuye la contractilidad del músculo liso y, por tanto, provoca la dilatación de las vías respiratorias y mejora la ventilación por minuto. Los factores inmunitarios que se modifican durante la gestación normal también contribuyen a la evolución del asma, con supresión de la inmunidad celular con predominio del entorno T_H2 y aumento de interleucina 5 y ARN mensajero del factor de necrosis tumoral. En las mujeres gestantes con asma (que no reciben corticoides inhalados) la relación T_H2/T_H1 es aún mayor, lo que podría contribuir a las reagudizaciones.

El mecanismo por el que las reagudizaciones del asma afectan a la evolución perinatal está relacionado con la hipoxia crónica materna, con la consecuente disfunción de la placenta y el descenso del flujo uteroplacentario, lo que contribuye al descenso del crecimiento fetal. El asma mal controlada aumenta en 2,5 veces la frecuencia de peso bajo al nacer. La isquemia placentaria relativa del asma, en particular cuando la enfermedad estaba mal controlada antes de la concepción, es el nexo probable con un aumento de riesgo de preeclampsia. Las placentas de las mujeres con asma muestran cambios en la respuesta a los vasodilatadores y constrictores *in vitro*, parecido al proceso observado en la preeclampsia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de asma durante el embarazo es el mismo que en sujetos no gestantes (cap. 81): un volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM_1)/capacidad vital forzada normal en las pruebas de función pulmonar basal con una fisiología obstructiva durante las reagudizaciones que es reversible, espontáneamente o con medicamentos. La hiperreactividad de las vías respiratorias, demostrada porque la estimulación con metacolina causa un descenso del 20% en el VEM_1 respecto al valor basal, también es útil para el diagnóstico en la gestación. La clasificación de la intensidad del asma en el embarazo es la misma que en pacientes no gestantes y se aplica la nueva clasificación de gravedad del asma que incorpora el uso de agonistas β de acción corta junto con el nivel de deterioro (frecuencia diurna y nocturna, calidad de vida e interferencia en las actividades normales, función pulmonar) y añade el riesgo de reagudizaciones basado en la frecuencia e intensidad de reagudizaciones previas.

Diagnóstico diferencial

La disnea del embarazo es una situación benigna frecuente al final del embarazo y se caracteriza por una mayor conciencia del trabajo respiratorio que resulta molesta para muchos pacientes. No es probable que sea aguda, se presenta menos con reposo y no debería interferir en las actividades diarias normales. La disnea de la gestación no debe acompañarse del incremento de la frecuencia respiratoria, sibilancias o hipoxia. Es importante descartar el edema de pulmón en todas las mujeres gestantes que se quejan de disnea (cap. 53). Las causas de edema de pulmón y del síndrome de dificultad respiratoria aguda relacionadas con el embarazo son el uso de tocolíticos (fármacos que frenan las contracciones), preeclampsia, aspiración gástrica, embolia de líquido amniótico, sepsis (relacionada con pielonefritis, corioamnionitis, endometritis o aborto séptico), desprendimiento de placenta y hemorragia obstétrica. Se sospecharán causas cardíacas cuando el edema de pulmón se presenta durante el máximo de la volemia (28-32 semanas), cuando es más probable desenmascarar una enfermedad valvular oculta (cap. 66). Otras enfermedades cardíacas que hay que tener en cuenta son la miocardiopatía periparto, la preeclampsia y la cardiopatía isquémica, que en el embarazo también puede deberse a la disección coronaria.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del asma durante la gestación no difiere mucho del que se utiliza en pacientes no gestantes (cap. 81).¹⁰ No obstante, la PA normal del dióxido de carbono ($PaCO_2$) en el embarazo es de 28 a 32 mmHg, por lo que una paciente gestante con taquipnea y una $PaCO_2$ por encima de este intervalo podría estar ante una insuficiencia respiratoria inminente. La ventilación por minuto en la gestación aumenta gracias al aumento del volumen corriente,

pero la frecuencia respiratoria no se modifica durante el embarazo, es decir, la taquipnea siempre es un hallazgo anormal.

El objetivo del tratamiento del asma durante la gestación es mantener el control adecuado y garantizar la salud de la madre y del feto. Siempre es más seguro que las mujeres gestantes con asma reciban tratamiento con medicamentos para el asma que dejar que sufran los síntomas y reagudizaciones de la enfermedad. Para garantizar la oxigenación apropiada del feto se necesita la monitorización minuciosa durante todas las visitas prenatales, preferiblemente con espirometría y ajuste consecuente de la medicación. Para mantener la oxigenación fetal, la saturación de oxígeno arterial en la madre debe mantenerse en el 95% o mayor, o la PA de oxígeno (PaO_2) debe mantenerse en 80 mmHg o mayor. En la e-figura 226-1 se resume la clasificación del asma y la asistencia de las pacientes embarazadas con asma. También pueden consultarse otras recomendaciones más detalladas para el tratamiento domiciliario de las reagudizaciones y para la hospitalización y tratamiento de urgencia de las pacientes embarazadas en el *National Asthma Education and Prevention Program Working Group Report for Managing Asthma during Pregnancy*.

El salbutamol es el agonista β de acción corta preferido, ya que presenta un perfil de seguridad excelente y la mayoría de los datos relacionados con la seguridad durante la gestación humana. Los corticoides inhalados son el tratamiento de elección para el control a largo plazo. Por su parte, la budesonida es el corticoide inhalado preferido, únicamente porque existe una cantidad razonable de datos sobre su uso en pacientes gestantes. Sin embargo, no hay datos negativos sobre el uso de otros corticoides inhalados. Los datos sobre la efectividad y la seguridad de los agonistas β de acción prolongada durante el embarazo son escasos, aunque parece razonable asumir que tienen un perfil de seguridad similar al del salbutamol. El salmeterol es el fármaco preferido, por su amplia experiencia de uso y porque no se han descrito acontecimientos adversos en los embarazos expuestos. El cromoglicato tiene un perfil de seguridad excelente, pero con una efectividad limitada en comparación con los corticoides inhalados.

Las publicaciones sobre el uso en el embarazo de antagonistas del receptor de los leucotrienos son muy escasas, si bien los datos de seguridad obtenidos en animales son tranquilizadores. En las guías actuales no se recomienda utilizar estos fármacos debido a la escasez de datos, a menos que el asma de la paciente estuviera bien controlada con este tipo de fármacos antes de la gestación.

Para el tratamiento de la rinitis alérgica se recomienda usar corticoides intranasales, por su efecto sistémico limitado. Los antihistamínicos no sedantes actuales de elección son la loratadina y la cetiricina.

Las pacientes con riesgo de asma mortal son las que presentan una respuesta broncodilatadora importante, dependen excesivamente de broncodilatadores de acción corta, muestran una variación circadiana importante de la función pulmonar, tienen antecedentes de hospitalización o intubación y utilizan esteroides sistémicos con frecuencia. Hay algunas consideraciones específicas dependientes de la propia fisiología del embarazo que se deben tener en cuenta en las pacientes gestantes que requieren intubación, como son la capacidad funcional residual y la reserva de oxígeno bajas, una respuesta más profunda a los sedantes, edema de vías respiratorias y vías respiratorias más grandes. El fracaso de la intubación es mucho más frecuente en las mujeres gestantes, por lo que el procedimiento debe quedar en manos del profesional disponible con mayor experiencia.

Se alertará la lactancia en todas las pacientes con asma, ya que hay datos que señalan el descenso de la atopia en el niño. Los datos sobre el desarrollo de asma en los hijos son contradictorios.

DIABETES

La diabetes afecta a 1,85 millones de mujeres en edad fértil, y se calcula que el manejo adecuado antes de la concepción podría reducir el riesgo de 113.000 partos cada año (cap. 216). Todas las mujeres en edad fértil con diabetes deben recibir consejo sobre la relación entre el control de la glucosa y las anomalías congénitas. La hiperglucemia es teratógena y la incidencia de anomalías congénitas está relacionada directamente con la concentración de hemoglobina A_{1c} en el momento de la concepción (fig. 226-3). La tasa de anomalías fue hasta del 11% en mujeres que no recibieron asistencia previa a la concepción, incluyendo anomalías cardíacas, defectos del tubo neural y agenesia sacra. El factor contribuyente aislado más importante que el internista puede manipular para prevenir anomalías congénitas es comentar el riesgo de la gestación con todas las mujeres en edad fértil con diabetes. La responsabilidad de normalizar la hemoglobina A_{1c} antes de la concepción recae en el personal médico, ya que los efectos teratógenos ya se han producido cuando se diagnostica en el embarazo y la paciente es atendida por su obstetra.

DEFINICIÓN

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como una intolerancia a la glucosa que aparece o se identifica por primera vez durante la gestación. Tanto la diabetes de tipo 1 como la de tipo 2 en una paciente gestante se denominan diabetes preexistente o pregestacional.

Clasificación de gravedad: características clínicas antes del tratamiento o control adecuado		Medicamentos necesarios para mantener el control a largo plazo	
	Síntomas/ día	FEM o VEM ₁	Medicamentos diarios
	Síntomas/ noche	Variabilidad del FEM	
Escalón 4 Grave persistente	Continuo	≤ 60%	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento preferido: <ul style="list-style-type: none"> – Corticoesteroide inhalado en dosis altas* Y – Agonista β₂ de acción prolongada inhalado Y, en caso necesario – Comprimidos o jarabe de corticoesteroide a largo plazo (2 mg/kg/día, por lo general sin superar 60 mg/día). (Intentar repetidamente reducir los corticoesteroides sistémicos y mantener el control con corticoesteroide inhalado en dosis altas)* • Tratamiento alternativo: <ul style="list-style-type: none"> – Corticoesteroide inhalado en dosis altas* Y – Teofilina de liberación prolongada hasta alcanzar una concentración sérica de 5-12 µg/ml
	Frecuente	> 30%	
Escalón 3 Moderado persistente	Diario	> 60–< 80%	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento preferido: <ul style="list-style-type: none"> – Corticoesteroide inhalado en dosis bajas* y agonista β de acción prolongada inhalado O BIEN – Corticoesteroide inhalado en dosis intermedias En caso necesario (especialmente en pacientes con reagudizaciones graves repetidas): – Corticoesteroide inhalado en dosis intermedias* y agonista β₂ de acción prolongada inhalado • Tratamiento alternativo: <ul style="list-style-type: none"> – Corticoesteroide inhalado en dosis bajas* y teofilina o antagonista del receptor de leucotrienos.¹ En caso necesario: – Corticoesteroide inhalado en dosis intermedias* y teofilina o antagonista del receptor de leucotrienos¹
	> 1 noche/ semana	> 30%	
Escalón 2 Leve persistente	> 2 días/ semana, pero < diariamente	≥ 80%	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento preferido: <ul style="list-style-type: none"> – Corticoesteroide inhalado en dosis bajas* • Tratamiento alternativo (por orden alfabético): antagonista del receptor de leucotrienos, cromoglicato¹ O teofilina de acción prolongada hasta alcanzar una concentración sérica de 5-12 µg/ml
	> 2 noches/mes	20-30%	
Escalón 1 Leve intermitente	≤ 2 días/semana	≥ 80%	<ul style="list-style-type: none"> • No es necesaria la medicación diaria • Puede haber reagudizaciones graves separadas por largos periodos de función pulmonar normal y ausencia de síntomas. Se recomienda un ciclo de corticoesteroide sistémico
	≤ 2 noches/mes	< 20%	
Alivio rápido Todas las pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • Broncodilatador de acción corta: 2-4 inhalaciones de agonista β₂ de acción corta inhalado² según sea necesario para los síntomas • La intensidad del tratamiento dependerá de la gravedad de la reagudización; hasta tres tratamientos en intervalos de 20 min o tratamiento con un solo nebulizador según sea necesario. Puede ser necesario un ciclo de corticoesteroides sistémicos • El uso de un agonista β₂ de acción corta inhalado² > 2 veces/semana en el asma intermitente (diario o uso en aumento en el asma persistente) podría indicar la necesidad de instaurar (aumentar) el tratamiento controlador a largo plazo 		

E-FIGURA 226-1. Abordaje en escalones para el tratamiento del asma durante la gestación y la lactancia. El abordaje en escalones tiene como fin ayudar y no sustituir a la toma de decisiones clínicas necesaria para satisfacer las necesidades de cada paciente. Las recomendaciones son las siguientes: obtener el control lo antes posible, considerando un ciclo breve de corticoesteroides sistémicos, y a continuación bajar de escalón hasta la medicación mínima necesaria para mantener el control; minimizar el uso de agonistas β₂ de acción corta inhalados;² suministrar educación sobre el autotratamiento y control de los factores ambientales que empeoran el asma (p. ej., alérgenos, irritantes), y derivar a un especialista en asma si hay problemas para controlarla o si es necesario un tratamiento del escalón 4. Se puede plantear la derivación si es preciso el tratamiento del escalón 3. *Hay más datos sobre el uso de budesonida en la gestación que con otros corticoesteroides inhalados. ¹Apenas hay datos relativos el uso de antagonistas del receptor de leucotrienos en gestación humana, aunque los datos de animales resultan tranquilizadores. ²Contamos con más datos sobre el uso de salbutamol en la gestación que de otros agonistas β₂ inhalados de acción corta. FEM, flujo espiratorio máximo; VEM₁, volumen espiratorio máximo en el primer segundo. (Tomado de National Asthma Education and Prevention Program Working Group Report on Managing Asthma during Pregnancy. *Recommendations for Pharmacologic Treatment—Update 2004. NIH Publication No. 05-5236.* U. S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; March 2005.)

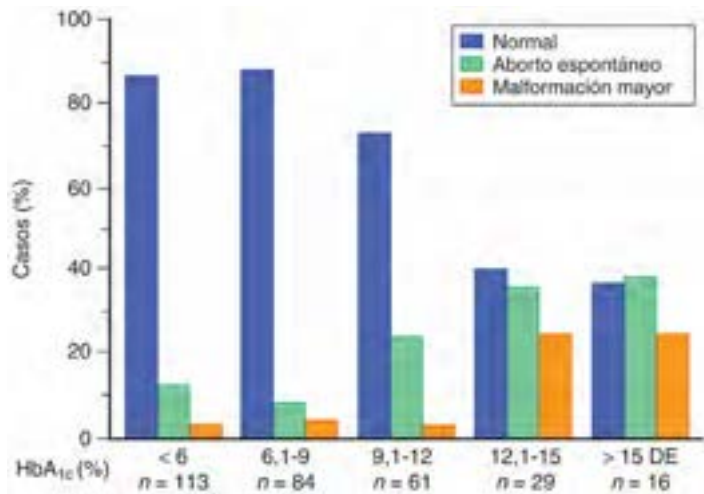


FIGURA 226-3. Relación entre hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), anomalías congénitas y aborto espontáneo.

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de la DMG está en aumento en EE. UU. Actualmente, se presenta en el 4-14% de todos los embarazos, dependiendo de las características de la paciente. La epidemia de diabetes de tipo 2 ha dado lugar a una mayor prevalencia en edades más tempranas. En EE. UU. se ha encontrado un incremento del 70% de la prevalencia de diabetes en el grupo de edad de 30 a 39 años, frente al 33% en la población general. También ha aumentado la proporción de mujeres con diabetes de tipo 2 pregestacional frente a la de tipo 1, desde el 26% en 1980 al 65% en 2000, y aún sigue en aumento. La morbilidad perinatal asociada a la diabetes de tipo 2 es al menos tan importante como la asociada a la diabetes de tipo 1 durante el embarazo.

BIOPATOLOGÍA

La diabetes de tipo 1 se debe a la destrucción autoinmunitaria de las células β del páncreas, con la consecuente deficiencia absoluta de insulina. El 90% de los casos se diagnostican antes de los 25 años de edad, y a menudo se asocian a otras enfermedades autoinmunitarias o a antecedentes familiares de una enfermedad autoinmunitaria, incluidos los trastornos tiroideos, la enfermedad de Addison y la enfermedad celíaca. La diabetes de tipo 2 forma parte del síndrome metabólico que incluye la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, dislipidemia, obesidad abdominal e hipertensión con aterosclerosis prematura; es probable que tenga un componente genético. La DMG también puede ser una manifestación del síndrome metabólico, desenmascarada por el estado de resistencia a la insulina propio de la gestación. Las pacientes con DMG tienen un 50% de posibilidades de desarrollar diabetes de tipo 2 en los 5 o 10 años siguientes y un riesgo aproximado del 70% a largo plazo.

El embarazo es un estado de ayuno acelerado con una importante resistencia a la insulina. Se ven concentraciones de glucosa en ayunas más bajas en el primer trimestre, y es frecuente la hipoglucemia nocturna. La paciente es menos consciente de su hipoglucemia debido al descenso de la liberación de adrenalina y noradrenalina, con caídas de la glucemia y aumento de la cetogénesis que aumentan el riesgo de cetoacidosis diabética. Las necesidades de insulina pueden disminuir en un 20% entre las semanas 7 a 12, pero después vuelven a aumentar, lo que hace necesario aumentar la dosis de insulina hacia la semana 16. La elevada resistencia a la insulina está relacionada con la presencia de concentraciones altas de cortisol, prolactina, lactógeno placentario humano y hormona de crecimiento placentaria humana. La sensibilidad a la insulina está disminuida en el 50% en el tercer trimestre, por lo que aumentan la insulina sérica y la glucemia posprandial y explicaría el momento de inicio de la DMG.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de diabetes pregestacional se basa en una glucemia en ayunas mayor de 125 mg/dl o una glucemia 2 h posprandial o aleatoria de 200 mg/dl o mayor. La American Diabetes Association ha añadido recientemente una concentración de hemoglobina A_{1c} del 6,5% o mayor como un criterio diagnóstico alternativo aceptable. La DMG se basa en los resultados del cribado de la glucemia después de una prueba de sobrecarga con 50 g de glucosa (≥ 140 mg/dl), seguida por una prueba de tolerancia oral con 100 g de glucosa 3 h después. Los resultados positivos son dos glucemias cualesquiera de las siguientes: en ayunas, 95 mg/dl o mayor; a 1 h, 180 mg/dl; a 2 h, 155 mg/dl; y a 3 h, 140 mg/dl. Puede ser difícil distinguir entre la DMG y una diabetes de tipo 2 que no ha sido diagnosticada antes del embarazo. La elevación de la glucemia en ayunas antes de las 24 semanas de gestación y la elevación de la hemoglobina A_{1c} indican diabetes de tipo 2. Toda diabetes que se

diagnostique durante la gestación se denomina DMG; si persiste en el posparto, se reclasifica como diabetes de tipo 2.

TRATAMIENTO

Tto

Las recomendaciones alimentarias son de 30 kcal/kg, con un 40-50% de hidratos de carbono, divididas entre tres comidas y tres refrigerios. El ejercicio aeróbico puede disminuir la resistencia a la insulina y reduce la glucemia materna, y puede ser un adyuvante eficaz en pacientes con DMG. El ajuste del tratamiento farmacológico debe incluir la retirada de los inhibidores de la ECA, los ARA y las estatinas y la introducción de folatos y vitaminas prenatales. La evaluación de la enfermedad basal en todas las pacientes con diabetes debe incluir la hemoglobina A_{1c}, exploración oftalmológica, electrocardiograma, evaluación de la excreción de proteínas en orina, concentración de creatinina sérica y nivel de hormona estimuladora del tiroides. También se recomienda obtener la analítica basal de preeclampsia.

El plan de evaluación fetal comprende la ecografía, para confirmar fechas y la viabilidad, lo que será responsabilidad del obstetra de la paciente. También se hará un cribado cuádruple (examen prenatal del segundo trimestre) con estudio de marcadores séricos que indiquen defectos del tubo neural o síndrome de Down, una ecografía de nivel 2 para evaluar anomalías congénitas y un ecocardiograma fetal.

Control de la glucemia

El objetivo del tratamiento de la diabetes pregestacional es obtener la mejor concentración de hemoglobina A_{1c} posible, sin una hipoglucemia excesiva.¹¹ Para ello, es necesario realizar ajustes frecuentes de la insulina y autocontroles de la glucosa sanguínea al menos cuatro veces al día. Los objetivos específicos en la DMG y en la diabetes pregestacional son obtener una concentración de glucosa en ayunas de 65 a 95 mg/dl, una concentración de glucosa 1 h posprandial menor de 140 mg/dl y concentración de glucosa menor de 120 mg/dl a las 2 h. Esto se consigue mejor mediante un control continuo de la glucosa, ya sea con bomba de insulina o utilizando múltiples dosis de insulina, incluidas insulina basal, intermedia y de acción prolongada, con un bolo preprandial de insulina de acción rápida para cubrir la sobrecarga esperable de hidratos de carbono. Este régimen requiere automonitorización de la glucosa sanguínea seis o siete veces al día, un régimen difícil de cumplir. Además, el riesgo de hipoglucemia grave limita estos objetivos de glucemia, en particular en mujeres con diabetes de tipo 1. Se necesita una vigilancia extrema para evitar la hipoglucemia grave, en particular entre las semanas 7 y 12, cuando las necesidades de insulina son las más bajas de todo el embarazo. Cuando disminuye la sensación de hipoglucemia existe riesgo importante de hipoglucemia nocturna, y se debe asesorar a la pareja sobre esta situación.

Cada vez es más frecuente usar análogos de insulina. Entre los análogos de acción rápida, parece que lispro no atraviesa la placenta, pero aún no hay datos sobre aspart. Aunque se usa glargina de acción prolongada en la gestación, se desconoce si atraviesa la placenta y hay dudas sobre la posibilidad, al menos teórica, de unión al receptor del factor de crecimiento similar a la insulina y efecto mitógeno.

De los fármacos orales que disponen de datos al efecto, la glibenclamida es segura y eficaz en las mujeres con DMG y es más eficaz que la metformina en este contexto. Los fármacos orales son menos útiles si la resistencia a la insulina es marcada y en caso de diabetes de tipo 2, por lo que la insulina sigue siendo el patrón de tratamiento en este grupo. Si bien parece que la administración de metformina no aumenta el riesgo de anomalías congénitas o aborto espontáneo, sí atraviesa la placenta. Las mujeres que tienen un síndrome de ovarios poliquísticos tratado con metformina pueden recuperar la fertilidad, y se recomendará usar anticoncepción. En estudios recientes se apoya la seguridad de metformina en el segundo y tercer trimestres, pero en EE. UU. aún no se recomienda usar este fármaco en la diabetes de tipo 2 en el embarazo o en la DMG. No hay datos suficientes para recomendar meglitinidas y glitazonas en la gestación.

Monitorización materna y fetal

Durante el embarazo se debe aumentar la vigilancia y la evaluación continuada del desarrollo de complicaciones como hipertensión, preeclampsia o empeoramiento de la nefropatía y la retinopatía. La incidencia de retinopatía en las mujeres gestantes con diabetes de tipos 1 y 2 es del 34-50 y del 3-5%, respectivamente, mientras que se detecta una nefropatía en el 4% de las gestaciones diabéticas, y se asocia a una mayor morbilidad materna y perinatal. La mayoría de los estudios coincide en señalar que la gestación puede acelerar la progresión de la nefropatía, aunque no hay acuerdo sobre la reversibilidad de esta complicación. En la mayoría de los estudios se demuestra un empeoramiento de la retinopatía en las pacientes gestantes similar a la que se produce en el mismo período de tiempo en pacientes no gestantes. La intensidad de la retinopatía antes del embarazo es el principal factor predictivo de empeoramiento durante la gestación y se recomienda su tratamiento antes de la concepción.

Parto y alumbramiento

Durante el parto y el alumbramiento es necesario mantener un control estricto de la glucosa para evitar la hipoglucemia neonatal por hiperinsulinemia en el momento del parto, con el objetivo de mantener una concentración de

glucosa sérica de 72-144 mg/dl. Se recomienda usar un gotero con insulina y solución glucosada durante la fase activa de la dilatación y el parto. Las necesidades de insulina disminuyen inmediatamente después del alumbramiento, volviendo a los valores previos a la gestación. En ese momento, serán la mitad o dos tercios de las establecidas antes del embarazo, y disminuirán aún más durante la lactancia.

Consideraciones en el posparto

Entre el 15 y el 25% de las pacientes embarazadas con diabetes de tipo 1 desarrollarán tiroiditis en el posparto, por tanto, es necesario medir la tirotrópina en el posparto y 6 meses después. Otras recomendaciones útiles en el posparto son reintroducir los inhibidores de la ECA y vigilar de cerca el desarrollo de infecciones. También es importante comentar las medidas para la prevención de la diabetes en los hijos y plantear las necesidades de anticoncepción. Lo más importante es recomendar un método anticonceptivo eficaz que sea aceptable para la paciente. Los estrógenos orales aumentan los triglicéridos y los anticonceptivos orales o inyectables que contienen solo progesterona pueden incrementar la resistencia a la insulina. Los anticonceptivos orales combinados en dosis bajas y el dispositivo intrauterino con liberación de progesterona parecen tener pocos efectos en la glucosa.

El uso de insulina durante la lactancia está aceptado, y hay algunos datos, aunque pocos, que indican que también es seguro usar glibenclamida y metformina. En un pequeño estudio se encontró que glibenclamida no se excreta en la leche materna y que se excreta metformina en pequeñas cantidades que, probablemente, carecen de importancia clínica.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Las complicaciones de la diabetes para la madre pueden verse afectadas por el embarazo y a su vez pueden afectar al curso de la gestación. Las pacientes con nefropatía presentan un aumento de la proteinuria y riesgo de progresión de la enfermedad renal, en especial cuando la concentración de creatinina sérica es mayor de 1,4 mg/dl. Además, existe un aumento del riesgo de hipertensión, que se detecta en el 30% de las mujeres durante el primer trimestre y en el 75% en el tercer trimestre. La neuropatía autónoma puede empeorar y se manifiesta por aumento de la gastroparesia, hipotensión ortostática y descenso en la percepción de síntomas de hipoglucemia. En las pacientes con diabetes de larga evolución puede ser necesario descartar una cardiopatía isquémica, que deteriora la capacidad del corazón para cubrir las demandas cardiovasculares del embarazo. Las pacientes gestantes tienen riesgo de desarrollar hiperlipidemia y preeclampsia. La diabetes aumenta el riesgo de parto instrumental y de infecciones, sobre todo en relación con la herida, las vías urinarias y el aparato respiratorio.

La cetoacidosis diabética puede precipitarse por el uso de esteroides para estimular la madurez pulmonar fetal, la hiperemesis, las infecciones y el incumplimiento de las

pautas de insulina. La acidosis se desarrolla con mayor rapidez y con concentraciones de glucosa más bajas en las pacientes gestantes que en las no gestantes. También existe una tasa alta de mortalidad fetal en relación con la cetoacidosis diabética (9-10%), lo que exige la monitorización en cuidados intensivos.

Efectos en el feto y el recién nacido

En las pacientes con diabetes existe un mayor riesgo de aborto espontáneo, pérdida fetal, anomalías congénitas, preeclampsia y parto pretérmino (fig. 226-4). El control insuficiente de la glucemia durante la gestación, en especial en la diabetes de tipo 2 y en la DMG, también se asocia a macrosomía (peso del recién nacido, > 4.000 g) e hipertrofia del tabique interventricular fetal, así como a otros efectos causados por la vasculopatía, la nefropatía y la cetoacidosis de la madre, como pérdida fetal, preeclampsia y peso bajo al nacer. Un estudio que examinó las diferencias respecto a las causas de aborto entre madres con diabetes de tipos 1 y 2 comparó la histología placentaria de las pacientes con diabetes de tipos 1 y 2, y encontró un aumento de los infartos histológicos en las diabéticas de tipo 2, lo que apunta a una causa vascular más que glucémica de las complicaciones de la gestación y signos de desarrollo anómalo de las placentas de las pacientes con diabetes de tipo 1.

Las complicaciones para el recién nacido incluyen el síndrome de dificultad respiratoria, hipoglucemia, hipocalcemia, hipertrofia cardíaca, hiperbilirrubinemia y policitemia. El riesgo de hipoglucemia mejora si la glucemia materna se controla minuciosamente durante el parto y el alumbramiento. La normalización de la glucosa materna previene la hiperinsulinemia del feto y mitiga el riesgo de hipoglucemia neonatal.

Efectos en la madre

La DMG es un marcador de diabetes de tipo 2: el 50% de las mujeres desarrollará diabetes de tipo 2 en un plazo de 7 a 10 años y, en conjunto, el 70% desarrollará la enfermedad, de manera que se hace necesario estudiar a las pacientes que hayan tenido DMG cuando vuelvan para la visita posparto a las 6 semanas, y después anualmente, y se darán recomendaciones para modificar su estilo de vida y reducir el riesgo cardiovascular. Los descendientes de las pacientes con DMG y diabetes de tipo 2 tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad e intolerancia a la glucosa.

HEPATOPATÍAS EN LA GESTACIÓN

Una hepatopatía detectada durante la gestación puede ser exclusiva de esta, representar una hepatopatía subyacente desenmascarada en ese período o desarrollarse durante el embarazo.¹² La mayoría de las pruebas de función hepática no resultan modificadas por la gestación, con la excepción de un incremento en la fosfatasa alcalina (producida por la placenta), aumento de fibrinógeno y reducción de la albúmina sérica.

La tabla 226-9 recoge las hepatopatías relacionadas con la gestación. Esta sección se dedica a las enfermedades exclusivas de la gestación y aquellas para las que existen consideraciones específicas sobre su tratamiento durante el embarazo.

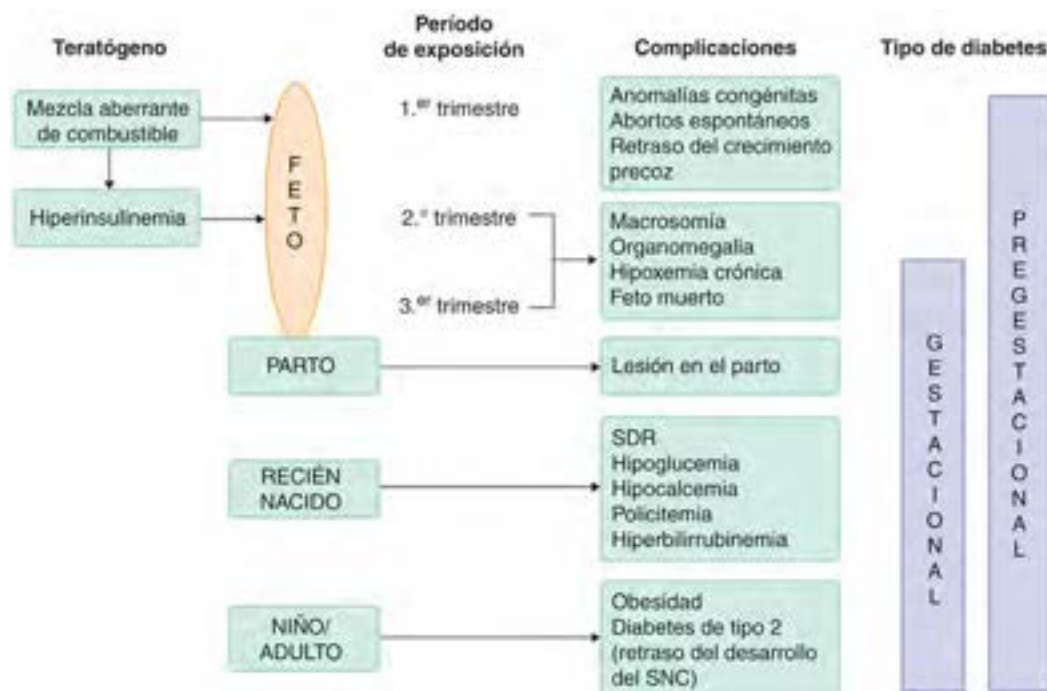


FIGURA 226-4. Efectos fetales, neonatales e infantiles de la exposición a la hiperglucemia. SDR, síndrome de dificultad respiratoria; SNC, sistema nervioso central.

TABLA 226-9 HEPATOPATÍAS Y GESTACIÓN**EXCLUSIVAS DE LA GESTACIÓN**

Hígado graso agudo de la gestación
 Síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas)
 Hiperemesis gravídica
 Colestasis intrahepática del embarazo
 Preeclampsia y eclampsia

MAYOR INCIDENCIA DURANTE LA GESTACIÓN

Síndrome de Budd-Chiari
 Hepatotoxicidad inducida por fármacos
 Colelitiasis
 Trasplante de hígado
 Sepsis
 Hepatitis viral

TRASTORNO SUBYACENTE QUE PUEDE PONERSE DE MANIFIESTO

Hepatitis autoinmunitaria
 Cirrosis
 Hepatitis B y C
 Cirrosis biliar primaria
 Colangitis esclerosante primaria
 Enfermedad de Wilson

Modificado de Mufti AR, Reau N. Liver disease in pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2012;16:247-269.

TABLA 226-10 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SWANSEA DEL HÍGADO GRASO AGUDO DE LA GESTACIÓN

Seis o más de las siguientes características en ausencia de otra explicación:

- Vómitos
- Dolor abdominal
- Polidipsia/poliuria
- Encefalopatía
- Bilirrubina alta
- Hipoglucemia
- Urato elevado
- Leucocitosis
- Ascitis o hígado claro en la ecografía
- Elevación de las transaminasas
- Amoníaco alto
- Insuficiencia renal
- Coagulopatía
- Esteatosis microvesicular en la biopsia hepática

Tomado de Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth J, et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut.* 2002;51:876-880.

HÍGADO GRASO AGUDO DE LA GESTACIÓN**DIAGNÓSTICO**

El hígado graso agudo de la gestación es un trastorno infrecuente que aparece en 5 de cada 100.000 embarazos, según se ha estimado. Se presenta con más frecuencia en el tercer trimestre y posparto; en su forma más grave puede asociarse con insuficiencia hepática fulminante y necesidad de trasplante hepático. Anteriormente, se creía que las tasas de mortalidad materna alcanzaban el 20%, pero un estudio británico más reciente señaló una tasa de mortalidad materna del 2% y perinatal del 11%. Los criterios de Swansea han sido validados recientemente como herramienta diagnóstica para la detección del hígado graso agudo de la gestación (tabla 226-10).

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad materna estimada es del 18%. El hígado graso agudo de la gestación se asocia con un defecto heredado en la oxidación B mitocondrial de los ácidos grasos. El defecto provoca la acumulación de metabolitos tóxicos producidos por el feto y la placenta, que, tras pasar a la circulación materna, se depositan en el hígado de la madre. El diagnóstico es clínico, basado en el grupo de hallazgos descritos en la tabla 226-10. Las anomalías de la función hepática pueden ser graves, y la hipoglucemia es un signo de mal pronóstico. Cualquier paciente con indicios de insuficiencia hepática debe ser evaluada en un centro de trasplantes tan pronto como sea posible.

Hepatopatías previas o de inicio durante la gestación

La relevancia principal de la detección de hepatopatías subyacentes en la gestación es la salud materna y las enfermedades que sin tratamiento provocan una tasa elevada de transmisión vertical al feto o neonato.

HEPATITIS VIRAL

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC; cap. 139) se ha convertido en una cuestión cada vez más importante y prevalente en la gestación; la tasa de transmisión vertical del VHC de madre a hijo es del 5-10%, y llega hasta el 22% en caso de coinfección por el VIH. Las nuevas directrices de cribado conducirán a una detección sistemática más universal en este grupo de edad. El tipo de parto no influye en la transmisión vertical. Cuanto más alta sea la carga viral y mayor la duración de la bolsa rota, más alto es el riesgo de transmisión. La infección por el virus de la hepatitis E y herpes simple tiene muchas más probabilidades de ser grave en las mujeres embarazadas. Especialmente en el tercer trimestre puede asociarse con enfermedad fulminante y elevada mortalidad materna y perinatal. En todas las pacientes gestantes con hepatitis *de novo* hay que buscar también la presencia de citomegalovirus y virus de Epstein-Barr.

TRATAMIENTO

En EE. UU. se realiza a todas las mujeres gestantes el cribado del virus de la hepatitis B (VHB) mediante el antígeno de superficie de hepatitis B (cap. 139). Todos los neonatos nacidos de madres positivas son tratados con inmunoglobulina antihepatitis B en las 12 h siguientes al nacimiento, y se les administra la primera dosis de vacuna de hepatitis B en cuanto nacen. Este régimen es menos eficaz en madres con una carga viral alta o en presencia de antígeno de hepatitis B.

Los riesgos fetales asociados al uso de interferón durante la gestación superan sus beneficios. Todos los fármacos orales anti-VHB actuales (incluidos la lamivudina, el entecavir y el adefovir) pertenecen a la categoría C de la gestación de la FDA, excepto la telbivudina y el tenofovir, fármacos de la categoría B. Si hay transmisión vertical del VHC, pero los datos a favor de recomendaciones preventivas son limitados. La ribavirina y el interferón están contraindicados en la gestación.

Hepatopatías exclusivas de la gestación**COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO (COLESTASIS OBSTÉTRICA)****DIAGNÓSTICO**

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) o colestasis obstétrica afecta a 0,5-2% de las gestantes, aunque en Bolivia y Chile se han observado tasas del 4 al 28%. La CIE se manifiesta con más frecuencia al final del segundo trimestre o en el tercero, con prurito intenso acompañado de elevación de los ácidos biliares séricos y a menudo también de las transaminasas y el tiempo de protrombina. La CIE es probablemente una enfermedad metabólica de etiología multifactorial caracterizada en la mayoría de los casos por una variación genética en los transportadores biliares y receptores encargados de la homeostasis de los ácidos biliares. Resulta más frecuente en pacientes con hepatitis C subyacente, de modo que es importante evaluar a todas las pacientes con serología de hepatitis C. La CIE se asocia con parto pretérmino, líquido manchado de meconio, hipoxia fetal y muerte súbita del feto.

TRATAMIENTO

Tto

Como ninguna prueba antenatal ha sido capaz de predecir las pacientes en riesgo de muerte fetal, las directrices de consenso recomiendan forzar el nacimiento a las 37-38 semanas de gestación en las pacientes con un aumento significativo de los ácidos biliares séricos ($\geq 40 \mu\text{mol/l}$). El tratamiento de elección consiste en ácido ursodesoxicólico, 10-15 mg/kg, que logra mejorías sintomáticas y bioquímicas. No hay estudios que demuestren un efecto beneficioso sobre el resultado de la gestación.

PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA

Como describimos previamente, la preeclampsia puede asociarse con anomalías hepáticas, incluidos edema e infarto del hígado, hematoma subcapsular, laceración hepática y síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetas bajas).

HIPEREMESIS GRAVÍDICA

La hiperemesis gravídica, definida como náuseas y vómitos graves y persistentes del embarazo con pérdida de peso, cetosis o deshidratación, se asocia con elevación de las transaminasas en el 50-60% de los casos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es de soporte, con rehidratación, antieméticos y reposición de vitaminas; a menudo requiere ingreso. Con frecuencia es posible lograr la reposición oral de líquidos, ya las vías intravenosas permanentes se han relacionado con un riesgo significativo de infecciones y trombosis. La hiperemesis gravídica suele ser un trastorno reversible sin daño hepático permanente.

HEPATOPATÍA CRÓNICA

La hepatopatía crónica puede asociarse con anovulación, amenorrea e infertilidad. Por este motivo, no es frecuente atender pacientes embarazadas con descompensación hepática importante y cirrosis. Las pacientes con hipertensión portal, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Wilson, masas hepáticas y trasplante de hígado exitoso si se observarán durante la gestación.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de estas pacientes exige conocer su evolución en la gestación y el reconocimiento de la importancia de continuar el tratamiento previo.

La hipertensión portal (cap. 144) de cualquier causa se verá afectada por el incremento del volumen sanguíneo durante la gestación, obligando a un seguimiento minucioso y al tratamiento de las varices esofágicas y los aneurismas de la arteria esplénica. Hay que mantener los β -bloqueantes y realizar precozmente una endoscopia basal para plantear el tratamiento con bandas de las varices de mayor tamaño.

La hepatitis autoinmunitaria (cap. 140) mejora espectacularmente con inmunodepresores, de modo que muchas mujeres recuperan la fertilidad con el tratamiento. Debe mantenerse la inmunodepresión con corticoides y azatioprina para prevenir recaídas y progresión de la enfermedad. La colestasis asociada a la cirrosis biliar primaria se trata con ácido ursodesoxicólico, como mencionamos en la CIE.

Del mismo modo que las mujeres con hepatitis autoinmunitaria, las pacientes con enfermedad de Wilson tratada (cap. 200) vuelven a ser fértiles. Los quelantes deben mantenerse, ya que su suspensión se asocia con un aumento notable de la concentración de cobre y puede provocar insuficiencia hepática fulminante.

Las masas hepáticas en las mujeres en edad fértil son con más frecuencia adenomas benignos, hiperplasia nodular focal o hemangiomas. Es importante realizar un seguimiento exhaustivo de estas masas sensibles a los estrógenos, porque pueden aumentar de tamaño y sangrar como complicaciones de la gestación.

RESUMEN

Las mujeres de edad fértil con problemas médicos crónicos obtienen grandes beneficios de consejos e intervenciones previos a la gestación dirigidos al control de su enfermedad y a la seguridad del uso de sus medicamentos. En las pacientes gestantes con enfermedades médicas agudas o crónicas se requiere disponer de equipos multidisciplinares que comprendan los riesgos maternos y fetales relacionados tanto con la propia enfermedad subyacente como con la ausencia de su tratamiento. El embarazo brinda la oportunidad de abordar la salud de la madre, y su respuesta ante el embarazo puede ser un factor predictivo del riesgo futuro. La visita que se realiza a las 6 semanas en el posparto debería representar, más que el final de la asistencia de la gestación, el comienzo de la asistencia médica de larga duración para la mujer.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Magee LA, von Dadelszen P, Bey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372:407-417.
- A2. Churchill D, Duley L, Thornton JG, et al. Interventionist versus expectant care for severe preeclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10. CD003106.
- A3. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362:1282-1291.
- A4. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377:613-622.
- A5. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;160:695-703.
- A6. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 2016;127:1650-1655.
- A7. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet*. 2014;384:1673-1683.
- A8. Bain E, Pierides KL, Clifton VL, et al. Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD010660.
- A9. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390:2347-2359.
- A10. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, et al. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115:55-59.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

MENOPAUSIA

NANETTE SANTORO Y GENEVIEVE NEAL-PERRY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La *menopausia* se define como el cese permanente de la menstruación y supone la culminación de un proceso de envejecimiento reproductivo que se produce típicamente en la quinta o sexta décadas de la vida, con una mediana de edad de 52,5 años. La menopausia se define típicamente por amenorrea de 12 meses de duración como mínimo. Sin embargo, esta definición depende de que la mujer tenga ciclos menstruales con cierto grado de regularidad. Las mujeres de 45 años o más tienen un 90% de probabilidad de no volver a presentar otro período menstrual una vez que alcanzan la marca de 12 meses de amenorrea. Por el contrario, la probabilidad de experimentar menstruaciones posteriores es sustancialmente mayor en las mujeres de menor edad. El período menstrual final (PMF) está precedido habitualmente por varios años de inestabilidad en los ciclos menstruales y la secreción hormonal; este proceso se denomina transición menopáusica y, por lo general, dura 4 años, con una gran variabilidad de esta mediana.¹ Las mujeres que llegan a la transición con menor edad tienden a presentar más síntomas y una duración mayor, mientras que las que llegan en años posteriores de la vida es más probable que alcancen más rápido el PMF.

Diversos factores influyen en el tiempo del PMF de una mujer determinada. Los factores genéticos y familiares son muy importantes. Conocer la edad de la madre en el PMF es un factor predictivo potente de cuándo es probable que una mujer tenga el suyo. Los factores genéticos, ambientales, raciales/étnicos y ginecológicos conocidos que se asocian con el tiempo del PMF están resumidos en la [tabla 227-1](#).

Transición menopáusica hace referencia a los procesos de envejecimiento reproductivo que comprenden cambios en el ciclo menstrual, irregularidad y desmoronamiento de los patrones hormonales reproductivos y mecanismos de retroalimentación

TABLA 227-1 ALGUNOS FACTORES CONOCIDOS QUE INFLUYEN EN LA EDAD DE LA MENOPAUSIA

FACTOR	DIRECCIÓN	GRADO
GENÉTICOS/FAMILIARES		
<i>CYP3A4</i> y <i>CYP1B1</i>	Menopausia más temprana	Interacción con tabaquismo
<i>MSH6</i>	Menopausia más temprana	Reparación de emparejamientos erróneos del ADN
<i>MCM8</i>	Menopausia más temprana	
Polimorfismo PvuII de ER	Menopausia más temprana, histerectomía	6 meses
Síndrome de Turner mosaico	Menopausia más temprana	Variable
X frágil	Menopausia más temprana	Variable
AMBIENTALES		
SQDE	Menopausia más temprana	1,8-3,8 años
Altitud elevada	Menopausia más temprana	1-1,5 años
ESTILO DE VIDA		
Fumar	Menopausia más temprana	1-2 años
Estatus socioeconómico bajo	Menopausia más temprana	1-2 años
Uso de anticonceptivos orales	Menopausia más tardía	6 meses
RACIALES/ÉTNICOS		
Raza afroamericana	Menopausia más temprana*	2 años
Grupo étnico hispano	Menopausia más temprana	2 años
Grupo étnico asiático	Menopausia más tardía	1-2 años
CARACTERÍSTICAS MENSTRUALES		
Ciclos más cortos (< 26 días)	Menopausia más temprana	1,4 años
Mayor paridad	Menopausia más tardía	

*Respecto a mujeres de raza blanca.

ER, receptor de estrógenos; SQDE, sustancias químicas disruptoras endocrinas.

TABLA 227-2 ESTADIOS DEL ENVEJECIMIENTO REPRODUCTIVO

ESTADIO	REPRODUCTIVO (-5 A -3)	TRANSICIÓN MENOPÁUSICA (-2 A -1)		POSMENOPAUSIA (+1 A +2)
Subdivisiones	Inicial, máximo, tardío	Inicial (-2)	Tardía (-1)	Inicial, tardía
Intervalo de edad (aproximado)	13-47	47-49	49-52	50+
Menstruaciones	Mayoritariamente regulares	Irregularidades ligeras	≥ 60-364 días de amenorrea	Amenorrea
Características distintivas hormonales	FSH: alta (se eleva esporádicamente en el estadio -3) AMH: alta	FSH: elevada esporádicamente AMH: normal-baja	FSH: elevada más constantemente AMH: baja	FSH: constantemente elevada (> 25 UI/l) AMH: indetectable

La tabla condensa los indicios del paradigma STRAW (Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1159-1168) en un cuadro de referencia breve para ayudar a «situar» a una mujer a lo largo de la transición menopáusica. El estadio 0 es el período menstrual final (PMF). Los hitos clínicamente útiles están relacionados en su mayoría con la regularidad menstrual. La FSH se puede usar como prueba confirmatoria en caso de contexto clínico incierto. Los nuevos análisis de AMH, muy sensibles, quizás permitan diferenciar entre los estadios -1 y +1. AMH, hormona antimülleriana; FSH, hormona estimulante del foliculo.

normales que caracterizan los ciclos fértiles de las mujeres en la parte media de la edad reproductiva.² Los patrones de producción hormonal reproductiva se alteran de tal modo que los ciclos pasan a ser más cortos y esporádicos y muestran menos producción de progesterona. La hormona estimulante del foliculo (FSH) aumenta esporádicamente a medida que el conjunto de folículos ováricos restante (reserva ovárica) requiere más y más estimulación para producir un folículo preovulatorio. Por último, la FSH no es capaz de sostener la foliculogenia, y comienzan a faltar menstruaciones. Como la reserva ovárica fluctúa a lo largo de la transición, los ciclos no se detienen bruscamente, sino que, por lo general, se alternan ciclos ovulatorios y anovulatorios de forma aleatoria. Esto da lugar a fluctuaciones hormonales que pueden ser incapacitantes para muchas mujeres. Así pues, los síntomas de la menopausia no aparecen simplemente con el PMF, habitualmente están presentes durante toda la transición, si bien es posible que se intensifiquen con el avance por la transición. Para muchas, los síntomas se inician en la transición menopáusica inicial y empeoran hacia el final de la transición hasta el período posmenopáusico inicial. La *tabla 227-2* recoge los estadios del envejecimiento reproductivo.

Determinar la proximidad de una mujer a su PMF tiene implicaciones importantes para su salud de varias formas. Una mujer con PMF temprano pasará una proporción mayor de su vida en un estado de deficiencia relativa de estrógenos, lo que tendrá consecuencias para su salud ósea y posiblemente para su salud cardiovascular. Las mujeres con PMF más tardíos son más susceptibles de sufrir enfermedades relacionadas con los estrógenos, como cáncer de mama y endometrio. Es posible que las mujeres que no hayan pasado aún por 12 meses de amenorrea deseen saber cuándo pueden dejar de usar anticonceptivos con seguridad. Por último, muchas mujeres sintomáticas quizás quieran predecir cuánto es probable que duren los síntomas.

Desafortunadamente, no hay una prueba diagnóstica definitiva que prediga el PMF infaliblemente. A pesar de todo, la concentración sérica de hormona antimülleriana (AMH), un péptido de la familia del factor de crecimiento transformante β sintetizado por las células de la granulosa, es un sustituto fiable de reserva ovárica. Si la AMH es baja, se puede usar para ayudar a aproximar al momento del PMF. Otras medidas, como FSH o las inhibinas, no se suelen recomendar con este fin, en parte porque, a diferencia de la AMH, fluctúan a lo largo del ciclo menstrual.

Las directrices actuales sobre abordaje de la menopausia coinciden en que el tratamiento sintomático solo está indicado para esta transición normal de la vida. El resto del capítulo se dedicará, por tanto, a los síntomas frecuentes de la menopausia, la eficacia de los tratamientos hormonales y no hormonales, y el equilibrio de los riesgos y beneficios del tratamiento que facilitan compartir la toma de decisiones con las pacientes.

CONSECUENCIAS BIOLÓGICAS DE LA MENOPAUSIA Y DE LA TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA

El encéfalo tiene receptores de estrógenos (ER), y se ha propuesto que la señalización de los ER interviene en múltiples procesos clave en el sistema nervioso central (SNC), entre otros, efectos neurotróficos y de neuroprotección.³ La menopausia y la edad avanzada confieren efectos adversos sobre el funcionamiento del SNC.

Los estudios en humanos y no humanos demuestran diferencias sexuales en la estructura y función del hipocampo y el lóbulo temporal que se consideran relacionadas con diferencias en los efectos de activación y organización del estradiol sobre la ejecución de la memoria. Se ha propuesto que las diferencias estructurales del hipotálamo mediadas por estrógenos se traducen en mejores funciones ejecutivas en las mujeres. En consecuencia, la ansiedad y los vaivenes del ánimo son más frecuentes en mujeres perimenopáusicas y en las que están en el inicio de la menopausia, especialmente en las que tienen antecedentes de disfunción afectiva.^{4,5} El hipogonadismo de la menopausia podría aportar un motivo por el cual las mujeres perimenopáusicas y en el comienzo de la menopausia refieren con frecuencia pérdida de memoria e incapacidad para concen-

trarse. Sin embargo, los estudios en mujeres menopáusicas describen resultados contradictorios respecto al beneficio del tratamiento hormonal sobre la atención y funciones ejecutivas tales como memoria operatoria no espacial y espacial, así como memoria verbal.⁶ Además, muchas de estas funciones ejecutivas se recuperan espontáneamente unos pocos años después de la menopausia. Por último, se ha propuesto que los cambios relacionados con la edad en los esteroides de origen encefálico son responsables de la mayor incidencia de demencia.

La *salud ósea* resulta afectada notablemente por los esteroides gonadales.⁷ A lo largo de la transición menopáusica, las concentraciones séricas de estradiol y estrona disminuyen hasta un 90%. Este descenso camina de la mano con un período de pérdida ósea acelerada y progresiva. La señalización reducida de estrógenos en la menopausia altera el balance de las concentraciones del ligando del factor nuclear $\kappa\beta$ activador del receptor (aumentada) y de osteoprotegerina (reducida), de modo que el efecto final es una mayor actividad osteoclástica, reabsorción ósea acelerada y tasas de remodelado óseo atenuadas. En consecuencia, los marcadores de reabsorción y formación de hueso están aumentados significativamente en el suero y la orina de mujeres menopáusicas. Los cambios en la densidad mineral ósea comienzan lentamente en la perimenopausia inicial. Con la llegada de la posmenopausia temprana, la pérdida de densidad mineral ósea se acelera, con tasas anuales de pérdida de aproximadamente el 1,8-2,3% en la columna y el 1-1,4% en la cadera, y hasta el 30% de pérdida de hueso trabecular y el 10% del cortical en los 6-10 años correspondientes a la perimenopausia y el comienzo de la menopausia. La fisiología ósea alterada da lugar a un riesgo mayor de osteoporosis y un aumento del 50 al 100% en la tasa de fracturas. Los estrógenos atenúan la pérdida ósea de forma dependiente de la dosis.

El *aumento de peso y la distribución alterada de la grasa* son descripciones frecuentes en mujeres perimenopáusicas y menopáusicas que trascienden la raza y el estatus socioeconómico. Las mujeres de mediana edad tienden a ganar aproximadamente 0,6 kg. Hay que destacar que el tejido adiposo, un órgano endocrino, expresa receptores de estrógenos, y se ha teorizado que los estrógenos aumentan la lipólisis en los adipocitos. Así, resulta razonable proponer que la menopausia podría impulsar la fisiopatología del tejido adiposo.

Una mayor adiposidad central,⁸ estado fisiológico caracterizado por inflamación crónica de bajo grado, también es frecuente en las mujeres de mediana edad. La adiposidad central/metabólica se asocia con síndrome metabólico y un riesgo mayor de mortalidad global, con un incremento superior a 4 veces en el riesgo mayor de muerte cardiovascular. Además, las mujeres perimenopáusicas y menopáusicas iniciales con obesidad sufren sofocos más frecuentes e intensos, así como disfunción sexual. Las alteraciones en la distribución de la grasa podrían contribuir en parte al mayor riesgo de acontecimientos cardiovasculares en las mujeres menopáusicas.

SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS

Aunque las mujeres refieren muchos síntomas cuando atraviesan la menopausia, resulta complejo separar los relacionados con el envejecimiento de los propios de la menopausia. Existen cuatro síntomas cardinales que se consideran relacionados directamente con la menopausia, de acuerdo con su asociación con la transición y la posibilidad de tratarse con hormonas. Estos son síntomas vasomotores/sofocos, sequedad vaginal, alteraciones del sueño y problemas afectivos/cognitivos.

Los *síntomas vasomotores (SVM)* son uno de los síntomas cardinales de la menopausia y los sufren hasta el 80% de las mujeres. En un estudio de grupos multiétnico y longitudinal de la transición menopáusica, se observó que los SVM tenían una mediana de duración de 7,4 años, con una persistencia media tras el PMF de 4,5 años.⁹ Sin embargo, la anamnesis posterior ayuda a predecir la duración de los SVM con más precisión. Es importante conocer el inicio de los SVM de una mujer y su relación temporal con la transición, porque las mujeres con menor edad en el inicio que son más jóvenes en su transición en el comienzo de los síntomas tendrán una duración mayor de estos, y algunas llegan a sufrírselos más de una década en total. En torno al 50% de las mujeres con

inicio de los SVM antes de llegar a la transición menopáusica tendrán SVM persistentes durante 10 años o más después de su PMF. Las mujeres afroamericanas también es más probable que presenten SVM persistentes, comparado con otros grupos raciales/étnicos; cerca del 40% referirán la persistencia de 10 años o más después del PMF. Otros factores que podrían dar lugar a una mayor duración de los SVM son menor nivel académico, mayor estrés percibido, sensibilidad a los síntomas, más síntomas depresivos y presencia de ansiedad en el momento de los primeros SVM referidos. Por último, mientras que un índice de masa corporal (IMC) más alto en el momento de la menopausia inicial se asocia con más SVM, un IMC mayor en la menopausia tardía se relaciona con menos SVM. La toma de decisiones compartida acerca del tipo y la duración del tratamiento resulta más fácil si se tienen en cuenta estos factores adicionales.¹⁰

Sequedad vaginal, dispareunia y síntomas urogenitales son menos frecuentes que los SVM, pero, aun así, resultan muy prevalentes. Según la muestra estudiada y cómo se les pregunte, entre el 25 y el 57% de las mujeres menopáusicas refieren síntomas de atrofia urogenital. Hay indicios de que estos síntomas no se tratan correctamente. La nueva terminología agrupa los síntomas de sequedad vaginal aparte del coito, la dispareunia y los síntomas urinarios asociados bajo el término *síndrome genitourinario de la menopausia* (SGM). Las mujeres pueden referir sequedad, irritación crónica o quemazón de la vagina y la vulva; en las sexualmente activas es posible la falta de lubricación al intentar el coito, dolor en el coito y sangrado después de este. También aparecen en ocasiones poliquiritis, uretritis e infecciones de orina frecuentes. Se cree que todos estos síntomas reflejan el hipogonadismo y la ausencia de exposición a estrógenos del epitelio vaginal y de las vías urinarias. A diferencia de los SVM, los síntomas del SGM no se resuelven espontáneamente con el tiempo. Por este motivo, lo mejor es considerar el tratamiento a largo plazo.

Las *alteraciones del sueño* son más frecuentes en las mujeres, pero también empeoran con la edad. Por este motivo, resulta complejo diferenciar entre los cambios relacionados con el envejecimiento y los de la menopausia. Mientras que algunos estudios epidemiológicos indican que la transición menopáusica empeora problemas de sueño preexistentes y se asocia con un sueño peor, otros apenas han observado efectos independientes de la insuficiencia ovárica sobre el sueño, excepto en un subgrupo pequeño y vulnerable de mujeres con un sueño relativamente malo en la situación basal. Los estudios de mujeres premenopáusicas que recibieron un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) para producir una abstinencia brusca de estrógenos indican alteraciones importantes del sueño, en gran medida relacionadas con la determinación subjetiva, y no tanto en cuanto a la objetiva, de sofocos nocturnos. Los SVM parecen intervenir en la alteración del sueño en mujeres en la transición menopáusica, en parte al causar despertares nocturnos. Los estudios de arquitectura del sueño en mujeres menopáusicas demuestran más alteraciones del sueño en la segunda mitad de la noche, en asociación con deterioro del sueño de movimientos oculares rápidos (REM).

Otro problema adicional en la atribución de las alteraciones del sueño a la menopausia es la posibilidad de que estén presentes trastornos del sueño adquiridos concomitantes. Estos son apnea del sueño y síndrome de las piernas inquietas (SPI). La apnea del sueño se diagnostica con la valoración del sueño en una noche. Típicamente, antes se realiza una prueba de cuestionario para identificar mujeres con antecedentes de ronquidos, somnolencia diurna y sueño percibido como menos reparador. Los criterios diagnósticos de SPI son: 1) impulsos irresistibles de mover las piernas; 2) síntomas presentes en reposo; 3) el impulso mejora con el movimiento, y 4) síntomas máximos por la noche o a última hora de la tarde. Puede aparecer insomnio en el momento de la transición menopáusica, pero también es posible que sea de larga duración. Las mujeres de 35 o más años con insomnio tienen las tasas más elevadas de persistencia del problema. La [tabla 227-3](#) contiene criterios para una valoración diagnóstica breve de problemas del sueño frecuentes.

TABLA 227-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE PROBLEMAS DEL SUEÑO

SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS	APNEA DEL SUEÑO	INSOMNIO
Necesidad irresistible de mover las piernas	Por lo general, es necesaria la valoración del sueño a lo largo de la noche	Dificultad para iniciar/mantener el sueño al menos 3 noches/semana
Síntomas predominantes en reposo	Ronquidos, episodios de apnea	Índice de gravedad del insomnio
El malestar se alivia con el movimiento de las piernas	Escala de somnolencia de Epworth	Índice de calidad del sueño de Pittsburgh
Síntomas máximos por la noche o a última hora de la tarde		Uso de fármacos promotores del sueño

Los criterios del síndrome de las piernas inquietas se describen y se obtienen en la anamnesis. En la apnea del sueño suele ser necesaria una prueba a lo largo de la noche para iniciar el tratamiento; en la apnea del sueño y el insomnio, los instrumentos de evaluación auxiliares indicados resultan útiles para establecer el diagnóstico.

El *estado de ánimo negativo* se asocia con el *paso por la menopausia* de una forma compleja. La abstinencia brusca de estrógenos usando un agonista de la GnRH en mujeres premenopáusicas da lugar a un deterioro del estado de ánimo.¹¹ Los síntomas depresivos se asocian con los sofocos nocturnos y la alteración del sueño, lo que es indicativo de la relación estrecha entre sueño y estado de ánimo. Múltiples estudios de grupos han identificado la transición tardía como un período de vulnerabilidad a la depresión en mujeres de mediana edad. Las mujeres tienen 2-4 veces más probabilidad de presentar depresión mayor de reciente comienzo durante la transición menopáusica que antes de la perimenopausia o después de su PMF. La ansiedad y los sofocos concomitantes son predictivos de depresión mayor durante esta etapa de la vida. Si bien las concentraciones absolutas de hormonas no se asocian claramente con depresión mayor ni síntomas depresivos, una mayor variabilidad de la FSH, la hormona luteinizante y el estradiol se han visto relacionados con síntomas depresivos.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS

Las opciones hormonales deberían reservarse para mujeres con SVM molestos. Los tratamientos hormonales consisten en estradiol, estrógenos y, cuando las mujeres conservan el útero, progestágenos. Los riesgos y efectos secundarios del tratamiento hormonal son modulados por la vía de administración, formulación de las hormonas, edad, tiempo desde el PMF y presencia o ausencia de útero, además de trastornos concomitantes, como enfermedad cardiovascular, demencia y diabetes.^{12,13}

La *neoplasia uterina* aumenta en situaciones de exposición crónica a estrógenos sin oposición en mujeres con el útero intacto. Así pues, la indicación primaria del tratamiento con progestágenos en la menopausia es prevenir la hiperplasia endometrial y el cáncer inducido por estradiol. Los progestágenos usados habitualmente son acetato de medroxiprogesterona (MPA), acetato de noretindrona y progestágenos micronizados (progesterona original). Los progestágenos administrados de forma continua o secuencialmente proporcionan una protección adecuada al endometrio. No obstante, se debate si los progestágenos micronizados protegen el útero tan eficazmente como los sintéticos.

El riesgo de *cáncer de mama* y el tratamiento hormonal menopáusico están descritos en estudios controlados y aleatorizados y estudios observacionales. Es posible que los distintos tipos de formulaciones hormonales para la menopausia, la duración del tratamiento y el momento en el cual se inicia el tratamiento hormonal menopáusico modifiquen y aumenten el riesgo de cáncer de mama.

- *Tratamiento con estrógenos y progestágenos combinados*: varios estudios epidemiológicos han descrito que la adición de progestágeno al estrógeno aumenta el riesgo de cáncer de mama, comparado con estrógeno solo.
- El estudio Women's Health Initiative (WHI) describió un riesgo mayor de cáncer de mama invasivo en el grupo con estrógeno equino combinado (CEE) y MPA, comparado con el grupo de placebo y CEE solo. Se detectó por primera vez un aumento no significativo a los 3 años, se convirtió en significativo tras más de 5 años y seguía estando elevado a los 13 años en el estudio postintervención. El riesgo de cáncer de mama se tradujo en 1 caso adicional por cada 1.000 usuarias o 9 casos de cáncer de mama adicionales por cada 10.000 personas-año. El cáncer de mama era más frecuente en mujeres que habían utilizado el tratamiento menopáusico antes de la aleatorización. Estos datos indican un nexo entre la duración del tratamiento y los progestágenos con un riesgo mayor de cáncer de mama.
- El estudio de cohortes francés E3N, que investigó la asociación entre formulaciones de hormonas menopáusicas y riesgo de cáncer de mama en 80.377 mujeres posmenopáusicas, encontró que el riesgo de cáncer de mama estaba aumentado significativamente en mujeres que usaron un progestágeno distinto de la progesterona o didrogesterona y en las que referían más de 5 años de uso de hormonas menopáusicas.
- *Tratamiento menopáusico solo con estrógenos*: el tratamiento hormonal menopáusico solo con estrógenos ha puesto de manifiesto resultados mixtos en lo que respecta al riesgo de cáncer de mama.
- En el estudio WHI, comparado con las mujeres asignadas al grupo de placebo, no hubo un riesgo mayor de cáncer de mama invasivo en las mujeres asignadas al CEE solo. Más bien, comparado con mujeres expuestas previamente al tratamiento hormonal, las asignadas al grupo de CEE mostraron un riesgo significativamente menor de cáncer de mama invasivo. Este hallazgo concuerda con el Estrogen for the Prevention of Re-Infarction Trial, un estudio clínico aleatorizado y controlado diseñado para determinar el efecto del estradiol sin oposición en la mortalidad por todas las causas y la incidencia de cáncer. Estos hallazgos contrastan con un estudio retrospectivo finlandés de gran tamaño cuyo fin era averiguar si el riesgo del tratamiento con estrógenos solos respecto al cáncer de mama variaba según la dosis, el componente y la vía de administración. Este estudio encontró que el estradiol oral, así como el transdérmico durante 6 meses hasta menos de 5 años, no se asociaba con cáncer de mama. Sin embargo, el riesgo variaba con más de 5 años de tratamiento y era equivalente con las formulaciones de estradiol transdérmico y oral. Los investigadores también señalaron que ni el estriol ni el estradiol vaginal se asociaban con cáncer de mama.

El tratamiento hormonal menopáusico y la edad afectan al riesgo de enfermedad cardiovascular

Las mujeres premenopáusicas tienen un riesgo menor de acontecimientos cardiovasculares, comparado con hombres de edad equiparable y mujeres posmenopáusicas, lo que indica que el estradiol podría intervenir en la cardioprotección observada en mujeres premenopáusicas. Sin embargo, los estudios observacionales y clínicos no han respaldado uniformemente la hipótesis de que el tratamiento hormonal sea cardioprotector.

En 1985, el Nurses' Health Study, un gran estudio observacional prospectivo, publicó sus resultados tras 4 años de estudio que indicaban que el tratamiento hormonal era cardioprotector en mujeres posmenopáusicas. Por el contrario, el estudio Framingham recogió efectos adversos del tratamiento hormonal para la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el estudio de seguimiento a 10 años del Nurses' Health Study en 1991 refirmó su hallazgo original de que el tratamiento hormonal era cardioprotector. Después del Nurses' Health Study, el Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), estudio clínico diseñado para investigar los beneficios cardioprotectores del tratamiento hormonal, no logró generar datos a favor de la hipótesis de que los estrógenos son cardioprotectores.

El estudio Women's Health Initiative (WHI), el mayor estudio a doble ciego aleatorizado y controlado, fue diseñado para poner a prueba la hipótesis de que el tratamiento hormonal era cardioprotector en mujeres posmenopáusicas. El grupo de terapia hormonal del estudio WHI fue finalizado prematuramente tras 5,2 años, porque el estudio detectó un aumento del cociente de riesgos instantáneos para cardiopatía coronaria (1,29), cáncer de mama (1,26), accidente cerebrovascular (1,41) y embolia de pulmón (2,13). Además, las mujeres incluidas en el grupo de tratamiento hormonal tenían un riesgo mayor de disfunción cognitiva, reducción ósea y cáncer digestivo. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo no mostró diferencias en la mortalidad global a los 18 años. Si bien el estudio WHI cambió por completo el panorama de la medicina menopáusica, muchos investigadores expresaron sus dudas acerca de la aplicabilidad de los hallazgos, porque la edad media de las mujeres era mayor de 60 y muchas de las participantes del estudio llevaban más de 10 años de menopausia. Además, este grupo de edad de mujeres no representa la población primaria de pacientes que usan o solicitan tratamiento hormonal, mujeres perimenopáusicas. En consecuencia, se llevó a cabo un análisis secundario de los datos del estudio WHI comparando el placebo con estrógeno solo, y el estudio señaló 19 acontecimientos cardiovasculares menos por 10.000 personas-año en mujeres de 50 a 59 años, comparado con 51 acontecimientos cardiovasculares más por 10.000 personas-año en las de 70 a 79. Estas observaciones dieron pie a dos estudios diseñados para determinar si el tiempo desde la menopausia influye en la capacidad del tratamiento hormonal de atenuar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares, idea conocida como la hipótesis del tiempo.

- **Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS):** este fue un estudio clínico aleatorizado compuesto por 728 mujeres de 42 a 58 años de edad y de 6 a 36 meses posmenopausia. El KEEPS estaba diseñado para determinar si existe un marco temporal crítico antes del cual el riesgo cardiovascular aumenta o disminuye por el tratamiento hormonal. Las participantes recibieron CEE, estradiol transdérmico o placebo con progestágeno micronizado secuencial o placebo durante 4 años. Los resultados iniciales indican un control apropiado de los síntomas vasomotores sin mayor incidencia de tromboembolia venosa, acontecimientos cardiovasculares ni cáncer de mama o endometrio. Los investigadores tampoco encontraron una progresión acelerada del espesor de la íntima-media carotídea (EIMC) ni del calcio de las arterias coronarias (CAC). Los futuros estudios de seguimiento de este grupo aportarán más información sobre la importancia de la pauta temporal en el tratamiento hormonal.
- **Early vs. Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE):** el ELITE fue un estudio aleatorizado y doble ciego de 5 años con 643 mujeres posmenopáusicas diseñado para determinar si el resultado cardiovascular después del tratamiento hormonal refleja el tiempo (menos de 6 o más de 10 años posmenopausia) tras la menopausia cuando se inicia el tratamiento. La mediana de edad para los dos grupos de participantes era de 55,4 y 63,6 años. Del mismo modo que el KEEPS, los resultados primarios y secundarios eran la variación de EIMC y CAC a lo largo del tiempo de tratamiento. Las participantes recibieron estradiol, 1 mg más progesterona vaginal secuencial (45 mg) o placebo. Comparado con el placebo, el tratamiento hormonal menopáusico se asociaba con una menor progresión de la aterosclerosis subclínica (EIMC) cuando el tratamiento comenzaba en los 6 años siguientes a la menopausia. Por el contrario, si el tratamiento hormonal se iniciaba más de 10 años después de la menopausia, no había beneficios. Estos estudios son estimulantes en su indicación de que el tratamiento hormonal podría aportar un beneficio cardioprotector. No obstante, se necesitan más estudios para confirmar los resultados apuntados.

TROMBOEMBOLIA VENOSA

Está bien documentado el mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV) con el uso de estrógenos orales. Además, el riesgo de TEV es más alto en mujeres que utilizan tratamientos hormonales combinados de estrógenos y progestágenos o solo con estrógenos. El riesgo de tromboembolia aumenta en paralelo a la edad y está relacionado con la vía de administración y la dosis de estradiol. Cuando se ingieren por vía oral, los estrógenos pasan a la circulación

enterohepática y aumentan la producción de proteínas hepáticas implicadas en la coagulación y asociadas a la inflamación. Los efectos del primer paso de los estrógenos en el hígado explican muy probablemente por qué los metaanálisis de los estudios observacionales indican en gran medida un mayor riesgo de TEV con los estrógenos orales comparado con los transdérmicos. Los episodios de TEV tienden a producirse el primer año de tratamiento hormonal, y el riesgo se magnifica si está presente un factor de riesgo preexistente, como obesidad o trombofilia. También es importante que los progestágenos modulan el riesgo de TEV; este no resulta afectado significativamente por progesterona micronizada, acetato de medroxiprogesterona o noretindrona, pero aumenta con los derivados del norpregneno.

El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico también es mayor con el tratamiento hormonal. El riesgo de accidente cerebrovascular es máximo con el uso de estrógenos orales y en mujeres con trombofilia.

DISFUNCIÓN COGNITIVA

Los estudios observacionales que investigaron el efecto del tratamiento hormonal sobre la cognición indicaron que era beneficioso para las funciones cognitivas. Por el contrario, el WHI Memory Study describió una incidencia mayor de demencia en mujeres mayores de 65 que iniciaban el tratamiento hormonal. Del mismo modo, no se observó un riesgo de reducción del funcionamiento cognitivo global cuando las mujeres de 50 a 55 años comenzaban el tratamiento hormonal. Sin embargo, los estudios clínicos KEEPS⁷ y ELLITE⁸ indican que el tratamiento hormonal seguido por mujeres de menor edad en el comienzo de la menopausia no afecta negativamente al funcionamiento cognitivo.

SÍNTOMAS VAGINALES Y TRATAMIENTO TÓPICO

Actualmente contamos con tratamientos tópicos consistentes en estrógenos únicamente, y dos tratamientos no estrogénicos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU.¹⁴ A diferencia de los sofocos, los síntomas de atrofia vaginal, como irritación de las vías urinarias, prurito y quemazón vaginal y dispareunia (denominados colectivamente síndrome genitourinario de la menopausia [SGM]), no desaparecen con el tiempo. Por este motivo puede ser necesario un tratamiento a largo plazo para preservar la calidad de vida. La tabla 227-4 recoge formulaciones frecuentes de estrógenos locales. El ospemifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógenos con propiedades estimulantes del receptor β estrogénico, es uno de los tratamientos no estrogénicos; sin embargo, se administra por vía sistémica. Recientemente, la FDA también ha aprobado la deshidroepiandrosterona (DHEA) para uso vaginal como tratamiento de la dispareunia. Estudios no controlados recientes han suscitado la posibilidad de que el tratamiento con láser de la vagina podría mejorar los síntomas del SGM;¹⁵ no hay información suficiente para recomendar esta estrategia por el momento.

Tratamiento hormonal prolongado

Las mujeres que usan tratamiento hormonal con estrógenos y progestágenos combinados durante más de 5,6 años presentaron un riesgo mayor de cáncer de mama invasivo en el grupo del estudio WHI. Las que continuaban utilizándolo más allá de 4-5 años

TABLA 227-4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO HORMONAL PARA LOS SOFOCOS

FÁRMACO	DOSIS DIARIAS HABITUALES	EFICACIA RELATIVA [†]	EFFECTOS SECUNDARIOS
Citalopram	20-40 mg	50%	Náuseas, somnolencia o insomnio, boca seca, dispepsia
Clonidina	Transdérmica: 0,1-0,2 mg Oral: 0,1-0,3 mg	30%	Boca seca, hipotensión ortostática, mareo
Desvenlafaxina	100-150 mg	60%	Náuseas, boca seca, insomnio/somnolencia, estreñimiento, presión arterial alta, disfunción sexual
Escitalopram	10-20 mg	50%	Náuseas, insomnio, cefalea, disfunción sexual
Fluoxetina	10-20 mg	50%	Náuseas, insomnio, cefalea, disfunción sexual
Gabapentina	100-900 mg	60%	Somnolencia, mareo, aumento de peso
Mesilato de paroxetina*	7,5 mg	30%	Náuseas, insomnio, cefalea, disfunción sexual
Venlafaxina	37,5-150 mg	60%	Náuseas/vómitos, anorexia, boca seca, disfunción sexual, presión arterial alta

*Aprobado por la Food and Drug Administration.

[†]Eficacia relativa: efectividad estimada comparado con estrógenos.

deberían ser controladas minuciosamente. Sin embargo, para muchas mujeres sanas, no es necesario suspender las hormonas siempre y cuando continúen cumpliendo su misión. Esto resulta especialmente cierto para las mujeres que están cerca de completar 5-10 años con tratamiento hormonal y siguen teniendo síntomas graves. Es posible intentar opciones no hormonales (v. más adelante); si no es posible retirarlo, puede ser necesario el tratamiento hormonal prolongado para preservar la calidad de vida.

Suspensión del tratamiento hormonal

Muchas mujeres deciden dejar de usar hormonas una vez que ha pasado lo peor de sus síntomas menopáusicos. Los síntomas parecen ser subjetivamente peores en el año previo al PMF y hasta 2 años después. En la mayoría de las mujeres, es posible reducir la dosis de hormonas, o bien intentarán suspenderlas reduciendo lentamente la dosis o poniendo fin «a las bravas». Hay datos limitados que indican que una estrategia de suspensión gradual es menos perturbadora, pero no lleva necesariamente a una proporción mayor de mujeres que acaban con éxito el tratamiento hormonal. Sin embargo, una proporción pequeña de mujeres, estimada en el 3-15%, tendrá síntomas intensos persistentes y precisará seguir con las hormonas o alternativas no hormonales.

El *tratamiento no hormonal de los síntomas menopáusicos* consiste en métodos conductuales, no farmacológicos y farmacológicos. Para los síntomas leves y moderados, podrían ser preferibles las estrategias conductuales y no farmacológicas. Sin embargo, en caso de síntomas más graves, es probable que sea necesario un tratamiento farmacológico.

Estrategias conductuales y no farmacológicas para los sofocos

1. La terapia cognitivo-conductual (TCC) ha demostrado su eficacia en el tratamiento de los sofocos en mujeres con cáncer de mama. En el grupo de intervención, se observó una reducción en torno al 50% en la «valoración del problema» subjetiva de los sofocos, comparado con la situación basal, y a diferencia de un 15% de reducción, aproximadamente, en el grupo de comparación (mujeres que recibieron la asistencia habitual sin una instrucción en TCC de seis sesiones). Por su nulo potencial de daño, se puede recomendar directamente. Esta intervención se limita a programas que cuenten con un terapeuta formado en TCC.
2. Las mujeres pueden experimentar «activadores» de los sofocos por la cafeína o el alcohol y modificar su consumo concordantemente. Reducir la temperatura ambiental y usar varias capas de ropa para adaptarse a los cambios bruscos en la percepción de calor posiblemente también sean útiles, pero estas recomendaciones no se basan en la evidencia médica.¹⁶
3. La acupuntura tiene ciertos datos científicos de eficacia, pero no todos los estudios han demostrado beneficios.
4. La pérdida de peso ha mostrado cierta eficacia en estudios fundamentales y observacionales.
5. El yoga, el ejercicio y el consumo de *Cimicifuga racemosa* y ácidos grasos ω-3 han demostrado ser ineficaces en varios estudios aleatorizados.

Hay varios medicamentos de prescripción no hormonales que es posible usar para tratar los sofocos en mujeres que no pueden o no desean usar hormonas. Aunque muchos de estos tratamientos están respaldados por estudios clínicos aleatorizados bien realizados, solo el mesilato de paroxetina está aprobado por la FDA en el momento de escribir este capítulo. La *tabla 227-4* resume los tratamientos no hormonales para los sofocos conocidos con los datos científicos a su favor existentes, junto con el estado actual de la aprobación de la FDA.

Para los síntomas vaginales o el SGM hay menos opciones. Los tratamientos no hormonales que se recomiendan son hidratantes vaginales (que deben usarse regularmente para que sean eficaces) y lubricantes vaginales, específicamente útiles en el coito. Apenas se ha prestado atención a la composición exacta de estos productos, vendidos sin receta. Una revisión reciente ha recomendado que las mujeres elijan productos con un pH equilibrado (es decir, relativamente ácido) y osmolalidad fisiológica.¹⁷

El tratamiento no hormonal del estado de ánimo negativo consiste en psicoterapia y antidepresivos, con o sin ansiolíticos según sea necesario. En los trastornos afectivos moderados y graves, el tratamiento hormonal no debería usarse como primera línea.

Los problemas para dormir se abordan conductualmente. Un estudio reciente de intervenciones telefónicas de TCC en mujeres menopáusicas indicó que el 84% de las mujeres con insomnio moderado en la evaluación mejoraban hasta pasar al grupo sin insomnio tras el tratamiento. Está disponible una aplicación de autoayuda para teléfonos inteligentes que permite a las pacientes poner en práctica el tratamiento directamente (<https://mobile.va.gov/app/cbt-i-coach>). En las pacientes que deseen utilizar tratamientos vendidos sin receta, la difenhidramina o la hidrocina en dosis bajas podrían facilitar el inicio del sueño. Es posible que la melatonina en dosis bajas sea eficaz para reducir la latencia del sueño, aunque faltan estudios clínicos de gran calidad en la población menopáusica. Existe una gran variedad de hipnóticos y agonistas del receptor de la melatonina para tratar los problemas del sueño; su revisión exhaustiva queda fuera del objetivo de este capítulo. El uso cauteloso y a corto plazo de estos compuestos tal vez sea útil en las mujeres que están pasando por la menopausia.

Los problemas de ánimo y sueño a menudo están entrelazados, y el tratamiento que se ocupe de uno de estos trastornos probablemente afectará al otro.¹⁴ Para com-

plicar el asunto, los sofocos o sudores nocturnos que interrumpen el sueño son un factor contribuyente al deterioro del estado de ánimo y del sueño. Un estudio clínico reciente de pequeño tamaño que comparaba la venlafaxina con el citalopram observó un efecto relativamente mayor del citalopram en la reducción de los sofocos, pero con un efecto relativamente mayor de la venlafaxina para mejorar la depresión. Resulta difícil desenredar estos factores contribuyentes (y solapados) del estado de ánimo negativo en la clínica. Cuando los síntomas son variados o se solapan, en vez de utilizar múltiples fármacos específicos para el estado de ánimo, sueño y sofocos, si es posible, un ciclo corto de tratamiento hormonal podría ser la forma más eficaz de determinar qué síntomas se deben a la transición menopáusica y cuáles son independientes de esta.

RESUMEN

La menopausia es un fenómeno universal en las mujeres y su experiencia vivida varía según la persona. La llegada de la menopausia y la pérdida concomitante de esteroides gonadales afectan significativamente a múltiples sistemas de las mujeres afectadas, lo que da lugar a un riesgo mayor de trastornos como osteoporosis, demencia y cardiopatía. Los estudios observacionales y clínicos aleatorizados indican que el riesgo de morbilidad aumenta con la edad avanzada y el tiempo desde el inicio de la menopausia. Además, los riesgos y beneficios del tratamiento hormonal varían según el sistema, la formulación del tratamiento y el tiempo transcurrido desde el PMF. Los estudios observacionales, así como los clínicos aleatorizados, indican asimismo que el tratamiento hormonal, cuando se administra en los primeros 5 años de la menopausia final, atenúa algunos de los efectos adversos del hipogonadismo secundario a la menopausia, aunque no todos ellos.

Los síntomas asociados con más frecuencia a la menopausia son sofocos, disfunción del sueño, estado de ánimo y síndrome genitourinario de la menopausia, y mejoran inmediatamente con el tratamiento hormonal. A pesar de todo, el miedo a las hormonas ha llevado a un infratratamiento generalizado de los síntomas y a la proliferación de tratamientos populares no estudiados rigurosamente, como hormonas y píldoras combinadas según la persona y una gran variedad de preparados a base de hierbas. Los clínicos deben valorar los síntomas de la paciente y ofrecer un tratamiento basado en la evidencia, con reevaluación periódica de su necesidad. Mientras que es muy probable que la necesidad de tratamiento de los sofocos, los problemas del sueño y el estado de ánimo dejará de estar presente con el tiempo, una minoría de mujeres seguirá teniendo síntomas importantes y precisará tratamiento a largo plazo, ya sea con tratamiento hormonal prolongado o con alternativas no hormonales. Los síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia son muy duraderos, y por este motivo puede ser necesario un tratamiento a largo plazo.

Grado A Bibliografía de grado A

1. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: analyses of data from 2 Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2015;1:296-305.
2. Cherry N, McNamee R, Heagerty A, et al. Long-term safety of unopposed estrogen used by women surviving myocardial infarction: 14-year follow-up of the ESPRIT randomized controlled trial. *BJOG.* 2014;121:700-705.
3. Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017;318:2234-2249.
4. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2017;318:927-938.
5. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;161:249-260.
6. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med.* 2016;374:1221-1231.
7. Archer DF, Kimble TD, Lin FDY, et al. A randomized, multicenter, double-blind, study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with vaginal dryness as the most bothersome symptom. *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27:231-237.
8. Kroll R, Archer DF, Lin Y, et al. A randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with dyspareunia as the most bothersome symptom. *Menopause.* 2018;25:133-138.
9. Ayers B, Smith M, Hellier J, et al. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flashes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial. *Menopause.* 2012;19:749-759.
10. Mann E, Smith MJ, Hellier J, et al. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:309-318.
11. Ee C, Xue C, Chondros P, et al. Acupuncture for menopausal hot flashes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;164:146-154.
12. McCurry SM, Guthrie KA, Morin CM, et al. Telephone-based cognitive behavioral therapy for insomnia in perimenopausal and postmenopausal women with vasomotor symptoms: a MsFLASH randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176:913-920.
13. Davari-Tanha F, Soleymani-Farsani M, Asadi M, et al. Comparison of citalopram and venlafaxine's role in treating sleep disturbances in menopausal women, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293:1007-1013.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

VIOLENCIA DE PAREJA

GENE FEDER Y HARRIET L. MACMILLAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La violencia de pareja (VP) se define como cualquier conducta que se produce en el marco de una relación íntima actual o pasada que provoca daños físicos, psicológicos o sexuales.¹ En esta definición se incluyen la agresión física, como golpes, patadas y puñetazos; la violencia psicológica, como la intimidación o la humillación constante; las conductas de control, como el aislamiento de la familia y los amigos, la vigilancia de las actividades, el control financiero y la restricción del acceso a los servicios; y la violencia sexual, incluidas las relaciones forzadas y otras coerciones sexuales. La prevalencia de actos violentos aislados a lo largo de la vida en el marco de una relación es comparable entre ambos sexos, pero la violencia reiterada coercitiva, sexual o física grave es perpetrada principalmente por los hombres contra las mujeres. También hay VP en relaciones entre personas del mismo sexo;^{2,3} aunque los datos científicos procedentes de la investigación sobre las consecuencias para la salud de la VP y el tratamiento de los supervivientes están limitados mayormente a mujeres en relaciones heterosexuales, hay cada vez más indicios de alteraciones parecidas.

Históricamente, hemos creado el estereotipo de un hombre abusador violento como aquel que utiliza la violencia intensa, repetida y unilateral frente a una víctima femenina no violenta. Ahora, sabemos que la *violencia bilateral* es una forma frecuente de VP, incluso cuando la carga abrumadora de la morbilidad relacionada con la VP recae en las mujeres. La violencia bilateral, que a veces se denomina *violencia de pareja habitual*, se considera menos grave que el patrón de abuso que se conoce como *apaleamiento* o *terrorismo conyugal*, una forma grave y creciente de VP que se caracteriza por amenazas, intimidación, varias formas de abuso y conducta controladora por parte del abusador. Según estudios actuales, las mujeres raramente someten a los hombres a un apaleamiento.

La VP es un factor de riesgo de una amplia gama de trastornos médicos y psiquiátricos que requiere una respuesta clínica y de salud pública. La violencia perpetrada por la pareja o expareja consiste esencialmente en una violación de los derechos humanos y es un problema psicosocial prevenible que debe ser abordado mediante políticas sociales y educativas.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la VP contra las mujeres es variable en cada país, pero es alta en todos ellos y comparable a la de afecciones crónicas como la diabetes y el asma. Una síntesis de 151 encuestas en 81 países de todo el mundo reveló que casi un tercio (30%) de todas las mujeres que habían mantenido una relación habían sufrido violencia física y/o sexual por parte de su pareja. En algunas regiones, el 38% de las mujeres habían sido objeto de violencia de pareja. Una revisión sistemática más reciente pone el acento en el mayor riesgo de VP de las mujeres indígenas.⁴ Otra revisión sistemática, con datos de 66 países, concluyó que uno de cada siete homicidios globalmente es producto de una pareja. Esta cifra es 6 veces mayor para los homicidios de mujeres, comparado con los masculinos.⁵

Causalidad

A lo largo de los años se han propuesto varias teorías sobre las causas de VP. Según la teoría del aprendizaje social, la VP es una conducta aprendida. El hecho de que la probabilidad de referir antecedentes de exposición a la violencia en la infancia sea mayor en los agresores masculinos y sus víctimas femeninas apoya esta teoría. No obstante, la mayoría de los sujetos expuestos a la violencia en la infancia no son violentos en la edad

adulta, y no todos los maltratadores refieren una educación familiar violenta. Además, la relación entre una paternidad negativa, incluido el abandono, y la VP ulterior en la edad adulta sugiere que el efecto no se limita solamente al ajuste de un modelo de conducta abusiva. La exposición a una paternidad de rechazo o abandono se asocia a efectos negativos en el desarrollo intrapersonal (p. ej., valía personal) e interpersonal, que se asocian a la VP.

Una perspectiva feminista contempla la VP contra las mujeres como una forma de control coercitivo anclado en la estructura patriarcal de la sociedad, reflejo de la desigualdad persistente en las relaciones económicas y sociales entre hombres y mujeres. Esta perspectiva se apoya en el hecho de que la VP es menos frecuente en sociedades más democráticas y económicamente menos polarizadas. Aunque la VP es más frecuente en entornos en los que se apoya la autoridad masculina en la familia y las mujeres tienen un menor acceso a la seguridad económica, se desconoce por qué algunas personas son más proclives a ser violentas en esas condiciones que otras.

Con respecto a la teoría psicológica, también hay opiniones contradictorias sobre la asociación entre la VP y la psicopatología. En opinión de algunos investigadores, los hombres maltratadores tienen carencias en uno o más mecanismos de adaptación, control del enfado y habilidades de comunicación, mientras que otros sugieren que la VP es consecuencia de los patrones de interacción disfuncionales existentes entre la pareja. Los tipos de VP varían en cada pareja, por tanto, probablemente haya múltiples causas para su manifestación. La mayor parte de la investigación se centra en los factores asociados con mayor riesgo de que los hombres abusen de las mujeres (tabla 228-1); no obstante, ignoramos hasta qué punto estos factores son causales a partir de estudios transversales.

Un marco conceptual explicativo que puede guiar la investigación etiológica y de intervención sobre la VP (y otros problemas de salud pública) es el modelo ecológico. Aspira a integrar los datos científicos sobre factores individuales (genéticos y de la vida), familiares, comunitarios y socioeconómicos estructurales. El modelo ecológico se ha seguido desarrollando recientemente para incorporar el impacto de la globalización en la violencia contra las mujeres.⁶

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de la investigación que estudia las manifestaciones clínicas asociadas a la exposición a la VP se ha centrado en las mujeres. No obstante, en estudios recientes de víctimas masculinas se sugiere que los hombres también tendrían un mayor riesgo de mala salud y de presentar de forma crónica lesiones y problemas de salud físicos y emocionales.^{7,8}

Las pacientes no se presentan normalmente con la VP como motivo de consulta. Las lesiones son la manifestación más evidente y el médico debe mantener un índice de sospecha alto de VP si observa lesiones múltiples, la historia de presentación de las lesiones no es compatible con la exploración física y se observa un retraso en la búsqueda de asistencia médica para ellas. Las pacientes expuestas a la violencia física se pueden presentar con lesiones que varían desde abrasiones leves a traumatismos que pueden poner en peligro su vida. Aunque también puede existir cierta superposición entre las lesiones que se producen como consecuencia de la VP y las lesiones debidas a otras causas, las primeras consisten habitualmente en traumatismos craneales, faciales o cervicales, mientras que las segundas son más típicamente lesiones que afectan a las extremidades. La presencia de múltiples lesiones faciales hace pensar en VP más que en otras causas. Las lesiones que son más específicas de la VP son las fracturas zigomáticas complejas, fracturas orbitarias por estallido y perforación de la membrana timpánica. Aunque las lesiones faciales son las más frecuentes en la VP, la especificidad es baja. Las lesiones osteomusculares se consideran el segundo tipo de lesión más frecuente, con esguinces, fracturas y luxaciones. Un traumatismo cerrado en los antebrazos debe hacer sospechar la VP, ya que se suele producir cuando se intenta bloquear un golpe.

Las víctimas de la VP a menudo sufren varios mecanismos lesionales. Ser golpeada con la mano es la más frecuente, seguida por el uso de un objeto doméstico. Las lesiones producidas por armas, como cuchillos o pistolas, son mucho menos frecuentes (< 1%) pero se asocian a un riesgo mayor de mortalidad. La estrangulación también es frecuente,

TABLA 228-1 FACTORES ASOCIADOS AL RIESGO DE QUE UN HOMBRE ABUSE DE SU PAREJA

INDIVIDUALES	RELACIONES	COMUNIDAD	SOCIEDAD
Joven	Funcionalidad familiar baja	Sanciones comunitarias débiles frente a la violencia de pareja	Normas de género tradicionales
Bebedor importante	Inestabilidad matrimonial	Pobreza	Normas sociales que apoyan la violencia
Depresión	Conflictos matrimoniales	Desigualdad económica	
Trastornos de personalidad	Dominio masculino	Bajo capital social	
Logros académicos bajos	Estrés económico		
Ingresos escasos			
Exposición a violencia en la infancia			

Adaptado de WHO. *World Report on Violence and Health*. Geneva: WHO; 2002.

pero se sabe poco sobre las manifestaciones clínicas de esta forma de VP. Otras lesiones que hacen sospechar la VP son las fracturas de columna o tronco, mordeduras, tiro-nes de pelo y heridas abiertas. Las víctimas expuestas a abuso sexual pueden mostrar signos de traumatismos en las zonas genitales, pero la agresión sexual se asocia a signos de lesión en menos de un tercio de los casos.

La mayoría de las víctimas de VP que acuden a un centro médico no tienen signos evidentes de traumatismo, sino una constelación de problemas de salud físicos y mentales superpuestos. Un paciente que acude con signos y síntomas imprecisos o molestias somáticas crónicas, incluido el dolor, debe hacer pensar en la posibilidad de VP. Otras conductas que indican VP son el retraso en la búsqueda de asistencia o varias cancelaciones de las citas o una pareja siempre presente en la consulta.

No existen revisiones sistemáticas de estudios realizados sobre las consecuencias físicas generales de la VP, pero en una revisión de estudios se ha indicado un aumento de la frecuencia de afecciones físicas crónicas, en particular de trastornos ginecológicos, gastrointestinales y en el sistema nervioso central, si bien la mayoría de esos estudios era de pequeño tamaño y con un ajuste insuficiente según otros factores de riesgo. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis han puesto de manifiesto una asociación entre violencia contra las mujeres y su diagnóstico de cáncer⁹ y riesgo cardiovascular;¹⁰ este último incluye relaciones importantes con el desarrollo de hipertensión y cardiopatía autorreferida. Sin embargo, no se ha establecido una relación de causa y efecto entre VP y estos problemas médicos. También se estableció que las mujeres con antecedentes de abusos, en particular de violencia física o sexual, tenían más probabilidades de presentar dolor crónico y síntomas inespecíficos, aunque la asociación entre el abuso y el número de síntomas físicos también se encuentra en mujeres que sufren abuso emocional sin abuso físico. En un estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con 24.097 mujeres de 10 países se describieron asociaciones significativas entre las experiencias vitales de las mujeres con la violencia de pareja y una salud deficiente y problemas de salud específicos autorreferidos en las 4 semanas precedentes, como dificultad para caminar, dificultad con las actividades diarias, dolor, pérdida de memoria, mareos y secreción vaginal. Otras afecciones que deben hacer sospechar una VP son los síntomas ginecológicos o digestivos crónicos, como el dolor pélvico crónico o el síndrome de intestino irritable. No obstante, no debe asumirse que existe una asociación específica entre los trastornos funcionales como el síndrome de intestino irritable o la fibromialgia por encima de síndromes físicos en general. La exposición a la VP se asocia a un aumento de riesgo de infecciones de transmisión sexual, incluido el virus del papiloma humano.

La exposición a cualquier tipo de VP puede asociarse a una amplia variedad de síntomas emocionales y conductuales; la depresión y el trastorno de estrés posttraumático (TEPT) son los dos problemas emocionales asociados con mayor frecuencia, pero los trastornos de ansiedad y de abuso de sustancias también se asocian a la exposición a la VP. En el estudio de la OMS las mujeres que refirieron VP al menos una vez en su vida informaron de problemas emocionales con una frecuencia 3 o 4 veces mayor de angustia, pensamientos suicidas e intentos de suicidio que las mujeres que no son objeto de abuso. Existen indicios importantes de un aumento de riesgo de depresión, ansiedad, abuso de sustancias y TEPT. Un metaanálisis que estudió la asociación entre VP contra mujeres adultas y trastornos depresivos encontró un riesgo 2-3 veces mayor de trastorno depresivo mayor y 1,5-2 veces mayor de depresión posparto y de síntomas depresivos elevados. El diseño transversal de la mayoría de los estudios sobre las consecuencias asociadas con la VP impide extraer conclusiones definitivas sobre la función causal de la VP en esas situaciones, pero los escasos estudios longitudinales publicados demuestran el inicio o empeoramiento de la depresión, el TEPT y el abuso de sustancias *después* de la exposición a la VP, con ciertos indicios a favor de la mayor vulnerabilidad a la VP de mujeres con trastornos de salud mental previos.

Las mujeres embarazadas merecen una mención aparte, ya que la VP amenaza la salud tanto de la madre como del feto. Los patrones de las lesiones que se producen durante la gestación son de carácter más central, como el traumatismo cerrado de cabeza, tórax, abdomen, mamas y genitales.¹¹ Las agresiones dirigidas al abdomen provocan desenlaces adversos de la gestación y muerte perinatal. Una revisión sistemática de 50 estudios observacionales encontró una asociación entre VP en la gestación y parto prematuro y bajo peso en el nacimiento; no había indicios claros de un riesgo mayor de retraso del crecimiento intrauterino.¹²

Además, cada vez hay más datos que indican que la exposición de los niños a la VP se asocia significativamente a problemas de internalización y externalización, incluidos los síntomas de traumatismos, retraso del desarrollo, problemas educativos y problemas de salud mental a largo plazo.

Si bien la violencia de pareja contra las mujeres se ha estudiado por lo general aparte de la violencia contra los niños y de otros tipos de violencia interpersonal, un estudio importante ha demostrado actualmente intersecciones significativas entre ellas que deberían tener implicaciones para los programas, políticas e investigación sanitaria en el futuro.¹³ El estudio multinacional sobre hombres y violencia en Asia y el Pacífico de la Organización de las Naciones Unidas ha puesto de manifiesto un ciclo de malos tratos, con malos tratos infantiles que dan lugar a una mayor violencia contra las mujeres y maltrato adicional de los niños, que a su vez aumenta el riesgo de violencia en la etapa adulta.¹⁴

Identificación

A pesar de que algunas directrices recomiendan un cribado universal de la VP,¹⁵ una revisión sistemática ha confirmado los hallazgos de estudios anteriores que concluyeron que, aunque el cribado aumenta la identificación de las mujeres con VP, no ha demostrado mejorar los resultados de salud de las mujeres ni reducir la aparición de VP. No obstante, es importante mantenerse alerta sobre los signos y síntomas asociados a la VP, incluidos los que se asocian con la amplia variedad de afecciones físicas y mentales que hemos comentado con anterioridad, y que los clínicos mantengan un umbral bajo para inquirir sobre malos tratos. Los indicadores que señalan una mayor probabilidad de VP son los síntomas de depresión, somatización y TEPT en la mujer, y antecedentes de abuso de alcohol o drogas y desempleo en su pareja masculina (o expareja). Cuando se pregunta sobre la exposición a la VP, es importante hacerlo en privado, sin que haya otras personas presentes, por ejemplo, los niños (que ya no sean lactantes) y la pareja. Si la respuesta trascendiera por casualidad, podría suponer un riesgo de nueva VP para la paciente. En un metaanálisis de estudios cualitativos sobre las expectativas y experiencias de las mujeres se describió que los pacientes desean un interrogatorio imparcial, compasivo y cariñoso cuando se plantea el tema de la VP. Las mujeres desean ser preguntadas por la VP cuando se garantiza la confidencialidad, pero no desean ser presionadas para contestar. Sin embargo, en algunas jurisdicciones la detección de la VP cuando un paciente tiene hijos a su cargo puede dar lugar a la notificación obligatoria a los servicios de protección infantil. Antes de preguntar a los pacientes sobre la exposición a la VP, es importante que estén informados sobre los límites de la confidencialidad.

Las posibles preguntas que pueden hacerse cuando se sospecha VP son las siguientes: 1) a veces, las parejas o exparejas utilizan la fuerza física. ¿Le ha pasado esto alguna vez?; 2) ¿se ha sentido humillada o dañada emocionalmente por su pareja o expareja?; 3) ¿tiene o ha tenido miedo alguna vez de su pareja o expareja?; 4) ¿ha sido alguna vez amenazada o agredida físicamente por su pareja o expareja?; 5) ¿ha sido alguna vez forzada a mantener alguna clase de actividad sexual por su pareja o expareja?; y 6) ¿ha intentado alguna vez su pareja o expareja controlar su comportamiento, por ejemplo, controlando dónde va o a quién ve?

La primera respuesta clínica tras identificar una VP debería ser validar la experiencia (todo el mundo merece sentirse seguro en su domicilio), para después afirmar que la violencia es inaceptable y expresar su apoyo. El profesional sanitario debe ser conocedor de la complejidad de la VP y respetar las dudas y las decisiones de cada paciente. La valoración debe incluir aspectos de seguridad y se preguntará al paciente si cree que es seguro que él, ella o los niños vuelvan a casa. Estos son algunos ejemplos de problemas de seguridad: 1) ¿ha aumentado la frecuencia o la intensidad de la violencia?; 2) ¿está la pareja o expareja obsesionada con la paciente?; 3) ¿hasta qué punto se siente segura?; 4) ¿tiene la pareja o expareja un arma, o acceso a ella?; y 5) ¿ha sido la paciente amenazada con un arma? Hacer una discusión más amplia sobre la violencia con armas de fuego queda fuera del ámbito de este apartado, pero disponer en la vivienda de armas de fuego se asocia a un aumento de riesgo de homicidio relacionado con la VP. Otro factor predictivo del homicidio doméstico es la expresión verbal de amenazas de muerte.

También se ha detectado que los médicos de atención primaria a menudo interactúan con pacientes hombres perpetradores de VP y, por tanto, ocupan un lugar donde potencialmente podrían intervenir.¹⁶ Si un paciente revela la comisión de VP, los médicos deberían valorar su letalidad, disposición al cambio y trastornos médicos concomitantes que podrían afectar al tratamiento, como consumo de sustancias y enfermedad mental. Hay que ofrecer derivaciones a un terapeuta cualificado o programa de intervención con maltratadores, pero la obligación de notificar la VP depende de la jurisdicción local.

TRATAMIENTO

Tto

La respuesta inicial del médico ante el reconocimiento de VP en las pacientes, tanto si lo hacen de forma espontánea como si en respuesta a una pregunta del clínico, es crucial para lograr su confianza y es la base del tratamiento futuro. La VP es una situación altamente estigmatizante, paralela a una infección de transmisión sexual o al abuso de sustancias, con la dimensión añadida del riesgo de sufrir nuevos daños por haber roto la confidencialidad. Un metaanálisis de 25 estudios cualitativos sobre expectativas y experiencias de las mujeres (847 informantes) se describieron mensajes coherentes sobre la forma en que los médicos pueden responder de forma más apropiada ante la revelación. *Antes de preguntar sobre este asunto*, el médico debe haber entendido el problema, incluso debe conocer los recursos disponibles en la comunidad y los procedimientos de derivación pertinentes. Además, debe garantizar que el entorno médico es un lugar de apoyo en el que la paciente es bienvenida, y no un lugar amenazante. Se deberían instalar pósters relacionados y poner algunos folletos, se intentará garantizar la continuidad de la asistencia y se informará a las mujeres que han sido objeto de abuso sobre las cuestiones de privacidad, seguridad y confidencialidad. El médico se mantendrá alerta sobre los signos de abuso y se planteará esta cuestión

cuando parezca indicado. Aplicará habilidades de comunicación verbal y no verbal para desarrollar la confianza y se mostrará compasivo y respetuoso, ofreciendo su apoyo a las mujeres que han sufrido abusos. *Cuando se plantea el tema de la VP*, debe mantenerse imparcial, compasivo y atento durante el interrogatorio sobre el abuso, mostrándose seguro y tranquilo al preguntar sobre la violencia doméstica, sin presionar a las mujeres para que desvelen el abuso porque el mero hecho de plantear el tema puede servir de ayuda. El interrogatorio sobre el abuso puede hacerse a lo largo de varias visitas, porque la mujer puede confesarlo abiertamente en una cita posterior. En todo momento se garantizará un entorno privado y confidencial. Y se dará tiempo al tiempo. La *respuesta inmediata a esta revelación* debe ser imparcial, compasiva, con manifestaciones de apoyo y de creer en las situaciones sufridas. Se reconocerá la complejidad del problema y se respetarán las dudas y decisiones que tome la mujer, y que dependen exclusivamente de ella. Se priorizarán las necesidades identificadas por la paciente y se garantizará que se van a cubrir sus necesidades sociales y psicológicas. Se tomará el tiempo necesario para escuchar, aportar información y ofrecer derivaciones a especialistas, se aceptarán las experiencias, no se dará nada por sentado, se animará a seguir con el proceso, y se responderá a cualquier duda sobre la seguridad. La *respuesta en consultas posteriores* deberá ser paciente y de apoyo, dejando que la paciente evolucione a su propio ritmo en el proceso. Se debe entender la cronicidad del problema, se facilitará el seguimiento y se brindará apoyo continuado. Se respetarán los deseos de la mujer y no se la presionará para que tome ninguna decisión. Tampoco se mostrará crítico si la mujer no desea ser derivada inmediatamente a otro especialista y se dejará la puerta abierta para que revele la situación de abuso en otra cita, más adelante.

Más allá de la primera respuesta y del tratamiento de las secuelas médicas del abuso, la mayoría de los generalistas no tienen ni la formación ni la capacidad necesarias para cubrir las necesidades específicas de las mujeres que sufren VP, ya que abarcan aspectos tan variados como la situación legal o financiera, el alojamiento y las necesidades de seguridad. Un paso clave en el contexto de la violencia actual o reciente es ofrecer la derivación a algún tipo de soporte especializado. Se han evaluado dos tipos principales de servicios: los programas de apoyo y las intervenciones psicológicas (individualmente o en grupos). En general, los servicios de apoyo reciben a las pacientes que son objeto de abuso de forma individualizada, con el objetivo de fortalecerlas y vincularlas a los servicios comunitarios. Las actividades centrales de soporte consisten en administrar asesoría legal y financiera, brindar alojamiento, facilitar el acceso y la utilización de los recursos comunitarios, por ejemplo, los refugios (albergues, casas seguras y pisos francos), alojamiento de urgencia y ayuda para elaborar un plan de seguridad. Los asesores también pueden aportar soporte continuado y consejos informales. Una revisión Cochrane de 13 estudios aleatorizados y controlados (2.141 participantes) de servicios de apoyo a la violencia doméstica concluyó que estos servicios podrían tener ciertos beneficios físicos y psicosociales, pero no había certeza sobre la magnitud del beneficio, el impacto de la gravedad de los malos tratos y su generalización a mujeres objeto de estos servicios de apoyo en entornos de salud mental o derivadas desde estos últimos. Solo en dos de los estudios los participantes fueron derivados desde centros médicos. Los médicos deben contar con la capacidad de derivar a sus pacientes a los centros especializados de asesoría de VP y, probablemente, harían más preguntas sobre abusos si dispusieran del apoyo de esos servicios. Si el acceso a esos servicios no es inmediato, las mujeres que se han trasladado a residencias o que utilizan otro tipo de recurso de ayuda pueden obtenerlos a través de los albergues y refugios.

Se describió un amplio abanico de intervenciones psicológicas individuales con las que se demostraron mejoras de parámetros psicológicos como la depresión, el TEPT y la autoestima. Estudios sobre intervenciones basadas en terapia cognitiva individualizada para mujeres con TEPT que ya no eran víctimas de violencia aportaron indicios razonables para recomendar el uso de esta intervención, aunque estos resultados no pueden extrapolarse a las mujeres que aún sufren la relación de abuso. Prácticamente en todos los estudios de intervenciones psicológicas de grupo se demostró la mejoría de uno o más criterios de valoración psicológicos o de salud mental, con la excepción de uno de realización más deficiente. Por tanto, la efectividad de este tipo de intervención sigue siendo incierta, en particular en las mujeres que aún sufren VP, si bien los tratamientos centrados en el trauma resultan, al menos, alentadores para reducir los síntomas.

Aunque la evaluación y el tratamiento del abusador deben estar en manos de profesionales con experiencia en este campo, puede ser útil que los médicos generales sean conscientes de algún modo de los efectos del tratamiento, como se comentó anteriormente. Los datos científicos a favor del tratamiento del maltratador son contradictorios: los estudios aleatorizados y controlados indican por lo general un pequeño beneficio o ninguno de peligro potencial (es decir, más recidivas), mientras que otros diseños de estudio con seguimientos más prolongados apuntan a que las intervenciones cognitivo-conductuales que hacen hincapié en las relaciones entre sexos podrían ser eficaces para reducir la violencia. Hasta la fecha no hay datos científicos suficientes para recomendar un tratamiento específico a los que cometen VP. Apenas hay indicios de estudios referentes a la terapia de pareja, y no queda clara su idoneidad o seguridad cuando existe VP en una relación.

Un estudio con una población militar mostró cierta reducción de la violencia futura, pero excluía parejas en las que el hombre había sido violento en los últimos 6 meses. La mayoría de los autores alerta acerca de la falta de seguridad de esos programas de terapia de pareja para muchas de las mujeres que han sido objeto de abuso, en particular las que sufren «terrorismo conyugal». Además, es importante proporcionar a las mujeres asesoramiento y soporte simultáneamente cuando los maltratadores son incluidos en programas de tratamiento. Algunos datos indican que las órdenes de protección civil permanentes pueden ser eficaces reduciendo la violencia en el futuro, pero no las temporales.

Con la VP identificada claramente en la actualidad como un problema de salud, cada vez es más patente la necesidad de educación de todos los profesionales sanitarios que atienden a pacientes expuestas a VP. Dos revisiones sistemáticas, una dedicada a médicos y otra a profesionales sanitarios afines, encontró ciertas mejoras del conocimiento y las actitudes y, en menor grado, habilidades y comportamientos, pero hasta la fecha no hay datos científicos sobre el efecto de esa formación en los resultados de pacientes.

PREVENCIÓN

Desde la perspectiva de la salud pública, la prevención primaria de la VP es una prioridad, si bien la mayor parte de las investigaciones existentes se centran en la respuesta de la asistencia sanitaria a las supervivientes a la VP, tanto si se trata de una mujer que aún está expuesta al abuso (prevención secundaria) como si sufre los problemas a largo plazo asociados a la VP (prevención terciaria).

Los trabajos dirigidos a la prevención primaria de la VP mediante programas educativos se han centrado por lo general en cambios de actitud, conocimientos, habilidades o comunicaciones propias de violencia en las citas románticas (relaciones). Hasta la fecha, ningún estudio ha medido los resultados de salud física y emocional. Un metaanálisis que abordó la eficacia de las intervenciones dirigidas a la prevención de la violencia en citas o relaciones en la adolescencia y los adultos jóvenes (con frecuencia, esa violencia se considera un precursor de la VP en la etapa adulta) concluyó que no había indicios de que las intervenciones fueran eficaces para mejorar las actitudes, comportamientos o habilidades asociados con la violencia en las relaciones ni reducir los episodios de esta violencia.

No existen datos obtenidos de estudios clínicos sobre la efectividad de las intervenciones proporcionadas en servicios médicos generales con el objetivo de mejorar la prevención secundaria. Una revisión sistemática concluyó que no hay indicios suficientes para determinar la eficacia de las intervenciones en la prevención de la VP contra las mujeres embarazadas. No obstante, un programa de asesoramiento y fortalecimiento impartido en consultas prenatales redujo la violencia psicológica y la violencia física leve, mientras que un programa dirigido a embarazadas afroamericanas basado en sesiones de asesoramiento individuales redujo la violencia y mejoró los resultados de la gestación. En un entorno de medicina de familia en Australia, se obtuvieron beneficios ambiguos en lo que respecta a la salud mental y seguridad con una intervención de asesoramiento breve realizada por médicos. Fuera del entorno asistencial, el asesoramiento intensivo (con una duración de 12 h o mayor) puede reducir el abuso físico entre las mujeres que abandonan los albergues o los refugios después de 12 o 24 meses de seguimiento, aunque no con seguimientos más breves o más prolongados. Hay indicios de que un programa de formación y apoyo para clínicos de atención primaria mejora la identificación de las mujeres que sufren malos tratos y su derivación a los servicios de asesoramiento. La OMS ha publicado directrices de respuesta de la asistencia sanitaria a la VP con recomendaciones ligadas a la base científica actual. La tabla 228-2 recoge las recomendaciones clave relacionadas con la prevención de la VP y el tratamiento de los trastornos asociados a esta. Merece la pena destacar especialmente la recomendación sobre la formación de clínicos en el apoyo de primera línea a las mujeres que han revelado VP y las recomendaciones contra el cribado y la declaración obligatoria.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la VP con y sin intervención es desconocido. En los estudios de intervención se utilizan muestras pequeñas y seguimientos a corto plazo, y la mayoría indica un agotamiento sustancial de los participantes. En lo que refiere a la «evolución natural» del problema, los estudios de cohortes son poco frecuentes y los estudios transversales podrían inducir a error. En un estudio de seguimiento a 3 años de participantes que recibieron apoyo después de abandonar el albergue, el 36% de las mujeres habían sido agredidas por su pareja original o por una nueva pareja en los 6 meses previos a la entrevista. La diferencia en la recaída como víctima a los 2 años entre los grupos de intervención y control no persistió, pero aún había una diferencia significativa en la calidad de vida y el apoyo social entre las mujeres que recibieron apoyo. En un estudio de cohortes estadounidense, el 37% de las participantes aún sufrían abusos después de 3,5 años.

TABLA 228-2 RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES SELECCIONADAS SOBRE LA VIOLENCIA DE PAREJA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

CATEGORÍA	RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE LA EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Asistencia centrada en la mujer	A las mujeres que revelen cualquier tipo de violencia por parte de su pareja (u otro miembro de la familia) hay que ofrecerles inmediatamente apoyo por parte de los clínicos, como mínimo. Si los clínicos no pueden proporcionar este apoyo de primera línea, tienen que garantizar que otra persona (en su centro sanitario o bien alguien fácilmente accesible) pueda hacerlo al momento	Indirecta	Sólida
Identificación de supervivientes	No se recomienda el cribado universal	Baja-moderada	Condicional
	Pregunte por la exposición a VP en la evaluación de trastornos que puedan estar causados o se vean complicados por los malos tratos	Indirecta	Sólida
	En todos los centros sanitarios debe existir información por escrito sobre la VP	Sin evidencia relevante	Condicional
Atención a supervivientes	Las mujeres con trastornos mentales previamente diagnosticados o relacionados con VP deben recibir tratamiento de salud mental por profesionales sanitarios familiarizados con la violencia contra las mujeres	Indirecta	Sólida
	A las mujeres con trastorno por estrés postraumático que ya no estén sufriendo la violencia hay que ofrecerles terapia cognitivo-conductual o desensibilización mediante movimientos oculares por parte de profesionales sanitarios familiarizados con la violencia contra las mujeres	Baja-moderada	Sólida
	A las mujeres que hayan pasado al menos una noche en un albergue, un refugio o una casa de acogida hay que ofrecerles un programa estructurado de asesoramiento, apoyo y/o empoderamiento	Baja	Condicional
	A las mujeres embarazadas hay que ofrecerles asesoramiento sobre empoderamiento de duración breve-intermedia (por asesores con formación específica en VP) y apoyo/asesoramiento de VP, incluido un componente de seguridad	Baja	Condicional
	Debe ofrecerse una intervención psicoterapéutica a los niños expuestos a la VP en casa	Moderada	Condicional
Formación de los clínicos	Los clínicos (especialmente médicos, personal de enfermería y matronas) deben recibir formación en los estudios de pregrado sobre el apoyo de primera línea a las mujeres que han sufrido VP	Muy baja	Sólida
	Los clínicos que atienden a mujeres tienen que recibir formación interna integrada en el aprendizaje del abordaje de las agresiones sexuales	Baja-moderada	Sólida
Política de asistencia sanitaria	La asistencia a las mujeres que sufren VP debería estar integrada en los servicios sanitarios existentes, en vez de constituir un servicio independiente	Muy baja	Sólida
Declaración obligatoria	No se recomienda la declaración obligatoria a la policía por parte de los clínicos; estos deberían ofrecerse a declarar el incidente a las autoridades adecuadas (policía incluida) si la mujer así lo desea y conoce sus derechos	Muy baja	Sólida

VP, violencia de pareja.

Reproducido de Feder G, Wathen CN, MacMillan HL. An evidence-based response to intimate partner violence: WHO guidelines. *JAMA* 2013;310:479-480.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Feltner C, Wallace I, Berkman N, et al. Screening for intimate partner violence, elder abuse, and abuse of vulnerable adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:1688-1701.
- A2. Rivas C, Ramsay J, Sadowski L, et al. Advocacy interventions to reduce or eliminate violence and promote the physical and psychosocial well-being of women who experience intimate partner abuse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD005043.
- A3. Tirado-Muñoz J, Gilchrist G, Farre M, et al. The efficacy of cognitive behavioural therapy and advocacy interventions for women who have experienced intimate partner violence: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2014;46:567-586.
- A4. Arroyo K, Lundahl B, Butters R, et al. Short-term interventions for survivors of intimate partner violence: a systematic review and meta-analysis. *Trauma Violence Abuse*. 2017;18:155-171.
- A5. Nessel MB, Lara-Cabrera ML, Dalsbo TK, et al. Cognitive behavioural group therapy for male perpetrators of intimate partner violence: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2019;19:1-13.
- A6. Taft CT, Creech SK, Gallagher MW, et al. Strength at Home couples program to prevent military partner violence: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 2016;84:935-945.
- A7. Zaher E, Keogh K, Ratnapalan S. Effect of domestic violence training: systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician*. 2014;60:618-624.

- A8. Sawyer S, Coles J, Williams A, et al. A systematic review of intimate partner violence educational interventions delivered to allied health care practitioners. *Med Educ*. 2016;50:1107-1121.
- A9. Fellmeth GL, Heffernan C, Nurse J, et al. Educational and skills-based interventions for preventing relationship and dating violence in adolescents and young adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD004534.
- A10. Jahanfar S, Janssen PA, Howard LM, et al. Interventions for preventing or reducing domestic violence against pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD009414.
- A11. Kiely M, El-Mohandes AA, El-Khorazaty MN, et al. An integrated intervention to reduce intimate partner violence in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115:273-283.
- A12. Hegarty K, O'Doherty L, Taft A, et al. Screening and counselling in the primary care setting for women who have experienced intimate partner violence (WEAVE): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:249-258.
- A13. Feder G, Davies RA, Baird K, et al. Identification and Referral to Improve Safety (IRIS) of women experiencing domestic violence with a primary care training and support programme: a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:1788-1795.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON OSTEOPATÍA METABÓLICA

THOMAS J. WEBER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

Los pacientes con osteopatía metabólica pueden acudir al médico con diferentes cuadros, de distintas maneras, desde asintomáticos hasta con dolor osteomuscular incapacitante, según la naturaleza del trastorno subyacente. Las enfermedades más frecuentes, osteoporosis e hiperparatiroidismo primario, abarcan un espectro clínico que va de una enfermedad asintomática (diagnosticada por densidad ósea baja y por hipercalcemia, respectivamente) a enfermedad grave (fracturas y dolor óseo intenso).^{1,2} Otras enfermedades menos frecuentes, como la osteomalacia, tienen presentaciones más previsibles. En la osteoporosis son claramente evidentes las fracturas de huesos largos (húmero, antebrazo distal, fémur, tibia), mientras que las de otros huesos (vértebras, costillas, pelvis) pueden no ser clínicamente aparentes (v. más adelante y cap. 230). Los pacientes con osteomalacia pueden presentar dolor óseo profundo o molestias, aunque a menudo es difícil para ellos distinguir dicho dolor del muscular. También experimentan a veces debilidad muscular proximal, que disminuye su capacidad para subir escaleras. La carencia de vitamina D, la causa más frecuente de osteomalacia, puede producir también síntomas óseos y musculares parecidos. En el hiperparatiroidismo, el cansancio subjetivo o provocado es frecuente, junto con el deterioro cognitivo y de la memoria. Un antecedente de nefrolitiasis recurrente es signo distintivo de hiperparatiroidismo primario. Los pacientes con hipofosfatasa presentan habitualmente dolor musculoesquelético y antecedente de fracturas.³

Exploración física

Los pacientes presentan en general indicios físicos de su osteopatía. Una pérdida de altura de más de 5 cm respecto al máximo referido por el paciente, medida con precisión con un estadiómetro calibrado, indica la presencia de fracturas vertebrales por compresión, que son clínicamente asintomáticas hasta en el 75% de los pacientes. Es posible la cifosis correspondiente, y el dolor a la palpación o a la percusión sobre la apófisis espinosa puede indicar una fractura vertebral reciente. La cifosis dorsal produce también características físicas cuantificables, como disminución y aumento de las distancias costilla-pelvis y pared-occipucio, respectivamente, que se someten a seguimiento clínico y predicen en buena medida eventuales fracturas vertebrales. En la *figura 229-1* se muestra el método para medir la distancia costilla-pelvis. La distancia pared-occipucio es el espacio entre la pared y el occipucio de la cabeza con el paciente levantado, manteniendo los talones, las nalgas y la espalda contra la pared: refleja el grado de cifosis. Los pacientes pueden presentar también signos de causas secundarias de osteoporosis (p. ej., escleróticas azules por osteogenia imperfecta, bocio y exoftalmos por hipertiroidismo, congestión facial y estrías moradas por síndrome de Cushing). Los pacientes con enfermedad de Paget pueden tener una



FIGURA 229-1. Método para medir la distancia costilla-pelvis. De pie detrás del paciente, quien efectúa la exploración mantiene sus manos horizontales y las coloca en el espacio entre el borde inferior de las costillas y el borde superior de la pelvis en la línea axilar media. A continuación, se mide la distancia vertical en dedos.

deformidad ósea y aumento de temperatura en las regiones afectadas. Los pacientes con osteomalacia presentan con frecuencia dolor a la palpación sobre la tibia u otros huesos largos debido a la expansión del espacio subperióstico por osteoide poco mineralizado con el resultado de irritación nerviosa perióstica. Estos pacientes pueden tener también una marcha «de pato» con base amplia debido al dolor. Los afectados de hiperparatiroidismo padecen dolor lumbar a la palpación en presencia de nefrolitiasis activa y, en ocasiones inhabituales, presentan calcificación corneal si la hipercalcemia es grave y prolongada. Es infrecuente en estos pacientes la presencia de un adenoma paratiroideo palpable. Sin embargo, si está presente, debe descartarse el diagnóstico de carcinoma paratiroideo.

Pruebas de laboratorio y radiológicas

Las pruebas de laboratorio son un complemento útil en la evaluación de la osteopatía metabólica, aunque su especificidad depende en cierta medida de la enfermedad en cuestión. En concreto, las pruebas realizadas en la evaluación de la osteoporosis no son por lo general solo diagnósticas sino también indicativas de etiologías secundarias que pueden contribuir a la pérdida ósea. Algunos ejemplos son las concentraciones de tirotrópina, 25(OH)D y testosterona (*tabla 229-1*). Además de una evaluación diagnóstica somera como la señalada, pueden requerirse pruebas adicionales en función del cuadro clínico y en personas con déficit de densidad ósea en la absorciometría de doble energía (DEXA) mayor de la prevista para la edad (v. más adelante y cap. 230).⁴ Por el contrario, el diagnóstico de otras enfermedades se basa de modo más fiable en estudios bioquímicos anómalos, como los de fosfatasa alcalina (alta en la enfermedad de Paget y baja en la hipofosfatasa), fósforo sérico (alterado en trastornos del metabolismo del factor de crecimiento fibroblástico 23)⁵ y la paratirina (alta en el hiperparatiroidismo). Algunas pruebas diagnósticas más modernas de diagnóstico específico se basan en la anamnesis y en la exploración (p. ej., pruebas genéticas para hipofosfatasa y osteogenia imperfecta). Los marcadores de recambio óseo, que son productos celulares de formación y resorción ósea que pueden medirse en la sangre y en la orina de los pacientes, pueden proporcionar información no invasiva sobre el recambio óseo (es decir, alto o bajo), pero no pueden utilizarse para el diagnóstico. También presentan una variabilidad biológica y de medición inaceptable que descarta su utilidad clínica en este momento.

Las pruebas de imagen son cruciales para el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes. Con frecuencia está indicada la obtención de radiografías simples, ya que los episodios clínicos más usuales son las fracturas. Es importante recordar que las radiografías son relativamente insensibles para identificar fracturas de estrés y también pueden tener un retraso de horas a días para detectar una fractura patente. Por estos motivos, para confirmar una fractura pueden emplearse modalidades más sensibles, como tomografía computarizada y resonancia magnética. Estas modalidades muestran también patrones característicos de afectación ósea en ciertas enfermedades (es decir, enfermedad de Paget). La gammagrafía ósea corporal total con tecnecio 99m es la modalidad más sensible para identificar un proceso óseo activo, aunque es inespecífica en relación con la naturaleza del proceso subyacente (p. ej., fractura, infección, cáncer). La determinación de la densidad mineral ósea (DMO), por lo general mediante DEXA, es probablemente la más utilizada y fundamental para el tratamiento de la osteoporosis. Como se detalla en el capítulo 230, la DEXA es una exploración con poca radiación y no invasiva de la columna vertebral, fémur proximal y antebrazo distal que puede emplearse para realizar evaluaciones en serie de la probabilidad de una fractura futura⁶ e identificar y hacer un seguimiento de la respuesta al tratamiento farmacológico o conservador. Por último, aunque no suele ser necesaria, la biopsia ósea transcortical de la cresta iliaca marcada con tetraciclina, seguida del consiguiente análisis histomorfológico, a veces es útil. La biopsia ósea, generalmente a cargo de un cirujano ortopédico con sedación consciente, sirve para guiar el tratamiento en pacientes con fragilidad ósea excesiva que no puede definirse de manera adecuada con pruebas no invasivas (p. ej., pacientes con osteodistrofia renal, sospecha de osteomalacia, fracturas con DMO normal mediante DEXA).

TABLA 229-1 PRUEBAS DE LABORATORIO PARA LA OSTEOPOROSIS

TODOS LOS PACIENTES CON OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS	SEGÚN INDICACIÓN CLÍNICA
Creatinina sérica, calcio, proteínas totales, albúmina, fósforo, fosfatasa alcalina, pruebas funcionales hepáticas	Electroforesis de proteínas en suero y orina (si la proporción proteína/ albúmina es > 2)
Hemograma completo	Paratirina íntegra
Tirotrópina	Cortisol en orina de 24 h
Calcio y creatinina en orina de 24 h	Pruebas celíacas (antigliadina/ anticuerpos antiendomiso)
25(OH)D sérica	Testosterona matinal en ayunas (hombres)

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de los pacientes con osteopatía metabólica es orientado generalmente por el proceso de la enfermedad, aunque existen algunos aspectos terapéuticos comunes. Los pacientes con osteoporosis deben mantener una ingesta adecuada de calcio, habitualmente mediante una combinación de dieta y de suplementos. En la osteomalacia relacionada con vitamina D baja está indicada una dosis alta de vitamina D. El fósforo combinado con análogos de la vitamina D (p. ej., calcitriol) es necesario para curar la osteomalacia y facilitar el crecimiento longitudinal normal en niños y adolescentes, y para favorecer la mineralización y la consolidación de las fracturas de estrés en adultos con algunos trastornos osteomalácicos (p. ej., raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X y osteomalacia paraneoplásica). El apoyo en carga y el ejercicio contra resistencia son aconsejables también en pacientes osteoporóticos, aunque en ocasiones se recomienda consulta de fisioterapia en pacientes con riesgo alto de fractura (fracturas previas, caídas frecuentes). El tratamiento farmacológico con bisfosfonatos orales y parenterales es uno de los más utilizados en pacientes con osteoporosis y enfermedad de Paget, por su efecto anticatabólico en la resorción ósea osteoclástica excesiva subyacente en estas enfermedades. Además, otros fármacos antirresortivos, como el raloxifeno y el denosumab, están aprobados para tratar la osteoporosis. Los bisfosfonatos parenterales y el denosumab son efectivos también contra la osteopatía relacionada con cáncer (p. ej., cáncer de mama metastásico, mieloma múltiple). Por último, varios fármacos anabólicos óseos, como la teriparatida y la abaloparatida, que son análogos recombinantes de la hormona paratiroidea y del péptido relacionado con la hormona paratiroidea, respectivamente, son útiles para «acumular» densidad ósea y bajar el riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis grave, definida como una DMO muy baja, riesgo alto de fractura y/o fracturas múltiples. Fármacos nuevos en desarrollo dirigidos contra procesos de la fisiología ósea identificados recientemente (p. ej., la vía Wnt de formación ósea), así como intervenciones específicas en enfermedades menos frecuentes (p. ej., anticuerpo FGF-23 en la hipofosfatemia ligada al cromosoma X), sin duda mejorarán en el futuro el tratamiento de la osteopatía metabólica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

230

OSTEOPOROSIS

THOMAS J. WEBER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La osteoporosis se define como un trastorno óseo caracterizado por alteración de la resistencia ósea, que predispone a un aumento del riesgo de fractura. Las consecuencias clínicas relevantes de esta enfermedad son fracturas, dolor óseo, pérdida de altura y deformidad física. Esta definición fue establecida por los National Institutes of Health en 2000 para ayudar a los médicos a diagnosticar y tratar mejor la enfermedad. El concepto de resistencia ósea es fundamental para comprender el trastorno, porque los pacientes que sufren una fractura osteoporótica o por fragilidad pueden padecer osteoporosis o no según los criterios de densidad mineral ósea (DMO). La Organización Mundial de la Salud define la *osteoporosis* como una DMO equivalente o superior a 2 o más desviaciones estándar por debajo de la media de una persona en el momento de alcanzar la masa ósea máxima (por lo general, a los 20-30 años de edad, según el hueso medido). Sin embargo, se sabe con certeza que la mayoría de las fracturas por fragilidad, definidas como fracturas causadas por una caída desde la propia altura o más baja, ocurren en personas con DMO baja (*osteopenia*) o incluso normal. La osteopenia, o densidad ósea baja, se define como una DMO entre -1 y -2,5 desviaciones estándar por debajo de la media de una persona joven sana. Esta observación es coherente con la ausencia de un umbral de DMO específico de fractura. Ante estas observaciones, queda claro que otros factores deben influir también de manera considerable en el riesgo de fractura. Sin duda, las caídas y los traumatismos son un factor de riesgo independiente y relevante de fractura. Sin embargo, aparte de estos datos, los estudios realizados hasta ahora han identificado también factores cualitativos esenciales para la resistencia ósea, como microarquitectura ósea, recambio óseo, acumulación de daño (p. ej., microfracturas) y

tipo o grado de mineralización. En la actualidad están en desarrollo nuevas tecnologías destinadas a comprender mejor cómo influyen en la resistencia ósea estos cambios cualitativos en la composición del hueso. Cabe citar entre ellas la tomografía computarizada (TC) cuantitativa periférica de alta resolución y la resonancia magnética (RM) de alta resolución (fig. 230-1).¹ Aunque resultan prometedoras, la disponibilidad de estas tecnologías nuevas es limitada y, lo que es más importante, hasta ahora no han mejorado la predicción de las fracturas en comparación con los factores de riesgo conocidos y la DMO. De hecho, la disponibilidad y la aplicación generalizada de métodos de predicción de fracturas basados en Internet, como el FRAX, que incorpora factores de riesgo clínicos independientes y aditivos de fractura con o sin DMO del cuello femoral, se utilizan en la actualidad para identificar a las personas de riesgo y con más probabilidad de beneficiarse del tratamiento preventivo de las fracturas por fragilidad.

EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor de la mitad de las mujeres blancas sufrirán una fractura relacionada con la osteoporosis a lo largo de su vida,² con riesgo más alto que el de cáncer de mama o el de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular combinados. También uno de cada cinco hombres sufrirá una fractura. En EE. UU. se producen cada año más de dos millones de fracturas, con un costo directo total estimado de 17.000 millones de dólares. Casi el 75% afectan a mujeres, la mayor parte a mujeres de raza blanca. No obstante, no hay exclusiones raciales que descarten la enfermedad. La localización más frecuente de la fractura osteoporótica es la columna vertebral, con más de 750.000 fracturas al año. Las fracturas del fémur proximal, que causan un costo desproporcionadamente elevado en comparación con el generado por otras fracturas osteoporóticas, suponen el 14% de las fracturas nuevas, pero casi el 75% del costo. Otras regiones con fracturas frecuentes son el antebrazo distal, el húmero proximal y la pelvis, estas dos últimas más frecuentes en ancianos. El riesgo de fractura aumenta sensiblemente con la edad, aunque el patrón difiere según la localización. El riesgo de fractura de Colles aumenta de manera exponencial hasta los 65 años y después se estabiliza, mientras que el de fractura de cadera aumenta de manera exponencial en la mujer a partir de los 65 años. El riesgo de fractura vertebral aumenta antes que el de cadera, aunque muchas fracturas vertebrales no producen síntomas y solo se identifican mediante pruebas de imagen. Aunque asintomáticas, dichas fracturas son un factor de riesgo independiente y relevante de fracturas futuras, sobre todo si son recientes. Los hombres registran también un aumento del riesgo de fractura dependiente de la edad, pero el aumento de incidencia se retrasa al menos de 5 a 10 años con respecto a la mujer (fig. 230-2). La razón de esta diferencia entre sexos en la incidencia de fracturas está relacionada probablemente con diferencias anatómicas. Específicamente, a pesar de que los hombres y las mujeres tienen una densidad ósea volumétrica parecida en una región ósea determinada, el tamaño óseo es mayor en el hombre y confiere protección mecánica independiente frente a la fractura. No obstante, la contribución independiente de la edad al riesgo de fractura predice necesariamente una morbilidad y un costo elevados relacionados con la osteoporosis en los hombres y en las mujeres mayores, con un aumento previsto que supera los tres millones de fracturas en EE. UU. hacia el año 2025 y un costo anual asociado de 25.300 millones de dólares. A pesar de estas predicciones desfavorables, datos recientes indican que en menos de un tercio de las mujeres que sufren una fractura de cadera por traumatismo leve se mide la masa ósea o se inicia tratamiento farmacológico antifractura, lo que refleja la necesidad de mejorar la asistencia sanitaria de la osteoporosis.³

También existen diferencias étnicas y geográficas considerables en la tasa de fracturas osteoporóticas. Los afroamericanos están expuestos a un riesgo de padecer una fractura osteoporótica a lo largo de su vida equivalente aproximadamente a la mitad que el de las personas de raza blanca. Las diferencias en el tamaño óseo, microarquitectura ósea (trabéculas más gruesas en personas de raza negra), composición corporal, absorción de calcio en la juventud y esperanza de vida son posibles razones de este dato. Los estadounidenses de origen asiático o hispano están expuestos a un riesgo de fractura

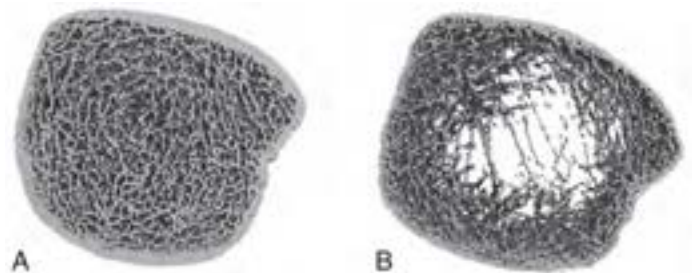


FIGURA 230-1. Tomografía computarizada periférica de alta resolución (Xtreme CT) de la tibia distal de una persona con densidad ósea normal (A) y de otra con osteoporosis grave (B). En la persona osteoporótica se aprecia con facilidad deterioro de la arquitectura trabecular con disminución del número de trabéculas, adelgazamiento trabecular, aumento del espacio intertrabecular, adelgazamiento cortical generalizado y aumento de la porosidad cortical. (Tomado de Griffith JF, Genant HK. New advances in imaging osteoporosis and its complications. *Endocrine*. 2012;42: 39-51.)

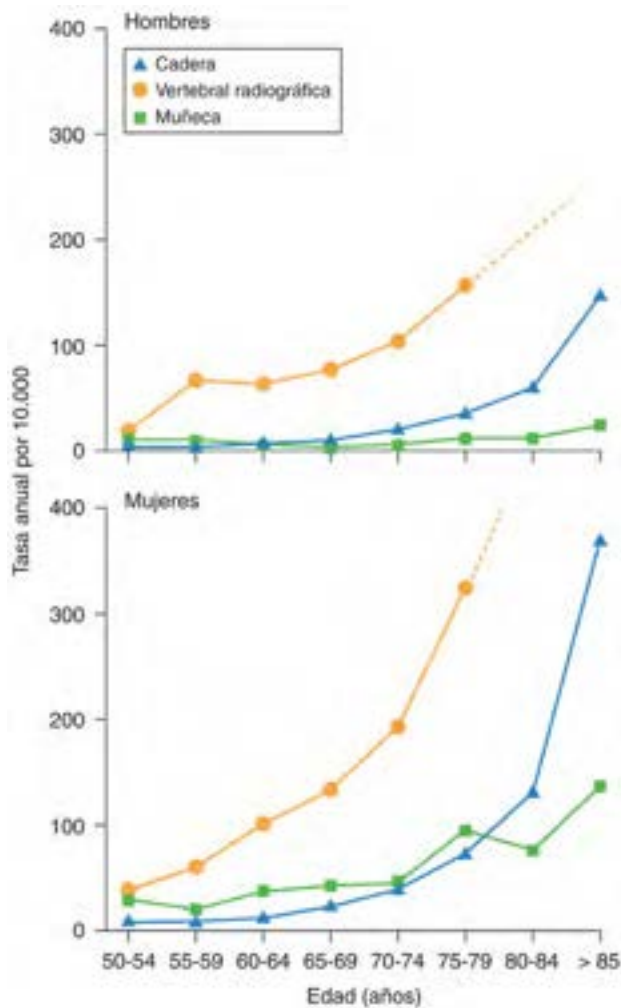


FIGURA 230-2. Incidencia específica por edad y por sexo de fracturas radiográficas vertebrales, de cadera y de antebrazo distal. (Datos derivados del European Prospective Osteoporosis Study and General Practice Research Database; from Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367:2010-2018.)

intermedio entre el de los blancos y los negros, a pesar de que los asiáticos tienen una DMO que por lo general se aproxima a la de los blancos. De hecho, el riesgo de fractura de cadera en los hombres y las mujeres estadounidenses de origen asiático es en realidad igual o menor que el de los afroamericanos. Los datos estadounidenses coinciden también con la experiencia global, porque la incidencia de fractura de cadera en China es menor que en EE. UU., a pesar de la densidad ósea en la cadera equiparable. Las posibles explicaciones propuestas son diferencias en la geometría de la articulación, en la actividad física y en la alimentación. A pesar de ello, la incidencia de fractura de cadera ha aumentado realmente en Extremo Oriente, mientras que en EE. UU. ha descendido por causas no conocidas. Los cambios en la alimentación y en la actividad física pueden ser responsables en el primer caso, pero no existe una explicación clara para esta última observación. No obstante, los datos más recientes indican que el descenso observado de la frecuencia de fracturas de cadera en EE. UU. ha alcanzado una fase de meseta, en parte probablemente por el descenso concomitante de la DMO en el cuello femoral.⁴

BIOPATOLOGÍA

Biología ósea normal

En los adultos, la DMO es determinada por la magnitud de la adquisición ósea durante la adolescencia y la etapa de adulto joven, y por la tasa de disminución de la masa ósea a partir de entonces. Estos procesos se denominan por lo general modelación y remodelado óseo, respectivamente. Los factores hereditarios, como el sexo y la raza, son responsables del 60-80% de la variabilidad en factores asociados a la formación ósea, como masa ósea máxima, tamaño óseo y geometría ósea, aunque la alimentación, el estilo de vida y otros factores ejercen también una influencia considerable. La mayoría de las personas alcanzan la masa ósea máxima en la tercera década de vida, aunque varía según la localización (18-20 años en el fémur proximal, 25-30 años en la columna vertebral). La modelación del esqueleto se produce durante este período y representa un aumento real de la masa y del tamaño óseos mediante osificación endocondral en los huesos de la cabeza y del tronco, y aposición perióstica en los huesos de las extremidades.

Para entender mejor la fisiopatología subyacente en la osteoporosis, en primer lugar, debe comprenderse el concepto de remodelado óseo. El remodelado óseo es un proceso coordinado de resorción ósea seguida de formación ósea. Es una función fisiológica necesaria que repara el hueso dañado y redistribuye el hueso para adaptarlo a cambios en las fuerzas mecánicas y aportar a la circulación general calcio imprescindible para procesos celulares cruciales. Hallazgos recientes indican que el osteocito, que representa el 90-95% de todas las células óseas, es la célula fundamental que regula la formación y la resorción óseas. Los osteocitos proceden de los osteoblastos inmersos en la matriz ósea. Durante esta fase de maduración, esta célula «osteocito-osteocito» segrega y calcifica activamente material de la matriz ósea. Los osteocitos maduros en el interior del hueso contienen expansiones dendríticas que regulan directamente la atracción de osteoblastos y la formación ósea. Estudios recientes indican también que los osteocitos maduros pueden formar hueso nuevo dentro de sus lagunas. Además, los osteocitos producen proteínas que regulan la mineralización, tanto factores positivos (PHEX, DMP-1) como negativos (FGF-23).

Los osteocitos regulan también la resorción ósea, tanto de manera directa, mediante apoptosis cerca de microfisuras óseas o lesión por fatiga que precisa reparación, como de modo indirecto, mediante estimulación del desarrollo de preosteoblasto o de célula estromal mesenquimatosa. Las células estromales mesenquimatosas se desarrollan también en adipocitos, condrocitos y células musculares, según los estímulos de desarrollo. Estos procesos conducen a la producción, expresión y liberación de citocinas cruciales para la atracción y el desarrollo del osteoclasto, como interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6), osteoprotegerina (OPG) y ligando del receptor del activador del factor nuclear κ B (RANKL). El receptor análogo para RANKL, RANK, se expresa en la superficie del osteoclasto en desarrollo y maduro, que, a su vez, procede de células de la estirpe monocito-macrófago. El RANKL es un determinante crucial de la atracción, desarrollo y supervivencia del osteoclasto, de manera que la alteración de la señalización RANKL provoca trastornos por fragilidad con densidad ósea alta (p. ej., osteopetrosis). La OPG, producida también por los preosteoblastos, es un receptor trampa para RANK que se une a RANKL, evitando la unión de RANKL a RANK y actuando, así como inhibidor endógeno de la función del osteoclasto. Básicamente, RANKL/OPG representan un paradigma que podría asimilarse a la noción de «yin-yang», en el que la biología del osteoclasto y la resorción ósea son reguladas y dirigidas de manera compleja (e-fig. 230-1).

Factores que afectan a la masa ósea máxima y al remodelado

Como se ha comentado, la masa ósea máxima se alcanza hacia la tercera década de vida. Estudios longitudinales en niños y adolescentes indican que en este proceso son importantes factores hormonales, de actividad física, nutricionales y genéticos. La influencia hereditaria es el determinante más importante y, hasta ahora, el menos conocido. La hormona de crecimiento y las hormonas sexuales desempeñan papeles cruciales en el crecimiento de los huesos de las extremidades (huesos largos) y del tronco (vértebras), si bien los primeros maduran antes que los segundos (final de la pubertad y edad adulta joven). Los hombres tienen los huesos más grandes, como consecuencia de una mayor expansión perióstica (superficie externa del hueso). Datos recientes indican un efecto positivo del ejercicio y de la carga sobre el tamaño óseo y la densidad mineral, aunque no se ha demostrado un potencial efecto protector antifractura más adelante en la edad adulta. La alimentación inadecuada y las enfermedades concomitantes afectan también a la acumulación de hueso, principalmente mediante retraso del inicio y de la progresión de la pubertad, aunque los estudios indican la posibilidad de «recuperar» el crecimiento, que depende del grado de agresión y del momento de la resolución.

Aunque todos estos factores son importantes, los genéticos son responsables del 60-80% de la discrepancia en la DMO máxima. Los estudios de asociación del genoma completo han detectado 62 locus distintos asociados significativamente a DMO. Además, ahora está más claro que la determinación genética de la DMO es relativamente específica de la región ósea (e-fig. 230-2).⁵ Este tipo de estudios han identificado tres vías obligatorias del metabolismo óseo, denominadas Wnt, RANK-RANKL-OPG y osificación endocondral. La vía RANK se ha explicado con anterioridad. La vía de señalización Wnt es imprescindible para la formación ósea, debido a su participación en la proliferación y diferenciación del osteoblasto. La osificación endocondral, un proceso en el que participa el cartílago de crecimiento con osificación ulterior del esqueleto cartilaginoso, depende de factores de transcripción (SOX6, RUNX2) y proteínas (péptido relacionado con la paratirina, sialoproteína ósea 2 y osteopontina) necesarios para el desarrollo del cartílago de crecimiento, la mineralización de la matriz ósea y la diferenciación del osteoblasto. Las tres vías son en la actualidad destinatarias de tratamientos existentes y en fase de desarrollo de la osteoporosis.

En los adultos, el remodelado óseo es un proceso fisiológico de reparación y adaptación a los cambios en las fuerzas biomecánicas. El ciclo de remodelado óseo se produce en la unidad multicelular básica, formada por osteoclastos que reabsorben hueso, osteoblastos que lo forman, células de revestimiento óseo y osteocitos inmersos y es la estructura que lleva a cabo el remodelado (e-fig. 230-3). Después de los 30 años de edad, este proceso está razonablemente equilibrado, con una tasa de disminución de la masa ósea de tan solo un 0,3-0,5% al año de la tercera a la quinta décadas de vida. Al ir incrementándose la edad se desequilibra el remodelado óseo por disminución de la formación, aumento de la resorción o una combinación de ambos, que provoca una

aceleración de la osteopenia. Algunos cambios biológicos, como la menopausia y el envejecimiento, enfermedad sistémica, hábitos perjudiciales y medicamentos (sobre todo glucocorticoides), contribuyen a este desequilibrio. Hay indicios de que los factores genéticos influyen en la tasa de disminución de masa ósea y de fractura,⁶ incluso si la información actual es inadecuada para perfilado genético verdadero.⁷

Aunque es importante conocer mejor las influencias genéticas en la acumulación de masa ósea y en la pérdida subsiguiente, quizá es más importante ampliar estos análisis a la consecuencia clínica más relevante de esta enfermedad: la fractura. Ello se ve respaldado, además, por la considerable discrepancia descrita con anterioridad entre DMO y riesgo de fractura. Por desgracia, esta línea de trabajo ha arrojado hasta el momento resultados desalentadores, probablemente en parte porque la transmisión genética del riesgo de fractura disminuye de modo significativo al envejecer. Además, las contribuciones de variantes genéticas individuales al riesgo de fractura son bastante pequeñas y posiblemente resulten ser falsos negativos al estudiarlas. De hecho, a pesar de los indicios preliminares de que la determinación simulada de la huella genética con un número más elevado de variantes podría aumentar el valor discriminante de los modelos de predicción de fractura existentes y volver a estratificar de manera significativa a las personas con o sin necesidad de tratamiento anti fractura, datos más recientes indican un beneficio adicional marginal aparte del de la DMO, la edad, la altura y el peso.

Mecanismos de disminución de la masa ósea

Disminución de la masa ósea «natural» y relacionada con el envejecimiento

La tasa de disminución de la masa ósea neta tiende a aumentar en las últimas décadas debido a varios factores. Probablemente más importante en mujeres, esa disminución ósea se incrementa sensiblemente en los años perimenopáusicos y posmenopáusicos iniciales, con una pérdida anual del 1-5%. Por desgracia, en la actualidad no hay marcadores biológicos que ayuden a determinar con antelación qué mujeres son más propensas a la «pérdida rápida». La evolución es más lenta en las mujeres obesas, probablemente por una concentración más alta de estrógenos producida mediante aromatización en el tejido adiposo. El descenso de la concentración de estrógenos circulantes es uno de los responsables principales de la disminución de la masa ósea después de la menopausia natural o quirúrgica, mediada principalmente por aumento de citocinas (sobre todo RANKL) y aumento consiguiente del número, actividad y profundidad de las zonas de resorción ósea mediada por osteoclastos. Además, disminuye la producción de OPG, lo que aumenta todavía más la resorción, aunque la reposición de estrógenos puede restablecer la producción de OPG y disminuir la expresión de RANKL, ayudando así a aminorar la pérdida ósea durante este período. Aunque la resorción y la formación ósea son secuenciales en esta fase, la resorción va más deprisa que la formación por la potenciación de la primera, debido a la liberación de citocinas solubles que producen un desacoplamiento considerable del remodelado óseo y aceleran el proceso. Por fortuna, la fase de pérdida ósea rápida suele durar solo 5-7 años en la mayoría de las mujeres. Por último, están surgiendo evidencias que indican la regulación del acoplamiento entre formación y resorción ósea mediante otros factores en el microambiente óseo (p. ej., factor de crecimiento transformante $\beta 1$, esfingosina 1-fosfato) que será posible aprovechar terapéuticamente para el beneficio óseo en el futuro.

Las actuales evidencias indican un papel fundamental en la disminución de masa ósea de la disminución de la concentración de estrógenos en los hombres, probablemente por disminución de la actividad de la aromatasa en el tejido graso. La concentración de factor de crecimiento similar a la insulina 1 circulante disminuye también con la edad y puede inhibir la producción de células estromales mesenquimatosas y de preosteoblastos, además de limitar la expansión ósea perióstica. Este último es un proceso adaptativo normal al envejecimiento que aumenta el tamaño óseo, más en el hombre que en la mujer, y atenúa en cierta medida el aumento observado del riesgo de fractura al envejecer. La pérdida ósea en las últimas décadas de vida es causada también por un descenso de la concentración de 25-hidroxivitamina D ($25[\text{OH}]\text{D}$) relacionado con disminución de la exposición al sol y de la capacidad para generar provitamina D en la piel al envejecer, así como por una ingesta escasa de vitamina D y calcio. De hecho, más del 75% de las personas en EE. UU. presentan carencia o insuficiencia de vitamina D ($25[\text{OH}]\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$). La vitamina D baja provoca hiperparatiroidismo secundario, que acelera la pérdida cortical y, probablemente, eleva el riesgo de caídas. El aumento del tejido graso en la médula ósea guarda asimismo una correlación inversa y significativa con la pérdida ósea relacionada con el envejecimiento. Este proceso disminuye la formación de hueso mediante la producción de menos precursores de osteoclastos, que comparten con los adipocitos una estirpe común de células madres mesenquimatosas. También se debe probablemente al aumento de activación del receptor activador del proliferativo de peroxisoma γ (PPARG), que dirige las células madre hacia la diferenciación en adipocitos en vez de en osteoclastos. Además, las adipocinas procedentes de la grasa (adiponectina y leptina) afectan negativamente el remodelado óseo mediante una conexión «hueso-grasa», disminuyendo la formación de hueso y aumentando todavía más la pérdida ósea. Por último, la pérdida de peso y de masa muscular (sarcopenia) se asocia a disminución ósea, con indicios de un factor común identificado recientemente (miostatina) que puede aportar nueva información sobre esta interacción músculo-hueso.

Causas secundarias y consecuencias clínicas de la disminución de la masa ósea

La disminución de la masa ósea es consecuencia, por otro lado, de procesos secundarios, como enfermedades y fármacos. De hecho, tales procesos están presentes en más de un cuarto de las personas con osteoporosis y pueden ser más probables con grados mayores de déficit óseo. En la [tabla 230-1](#) se muestra una lista de las causas secundarias de osteoporosis agrupadas por sistemas. Como es previsible, predominan los trastornos endocrinos, como el hipogonadismo y el síndrome de Cushing. No obstante, en algunas enfermedades, la reducción es mediada indirectamente por efectos concomitantes en el metabolismo de la vitamina D (p. ej., malabsorción, hepatopatía crónica), como ocurre también con ciertos fármacos (antiepilépticos como fenitoína y fenobarbital). En la carencia de vitamina D, la mineralización escasa del hueso complica el cuadro clínico de pérdida ósea (cap. 231) y debe tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento con fármacos activos en el hueso (v. más adelante). Es infrecuente que la causa principal de la osteoporosis sea el cáncer, y el ejemplo más representativo en tal contexto es el mieloma múltiple (cap. 178). El mieloma produce disminución de la masa ósea mediante desacoplamiento de la resorción y la formación ósea. Los fármacos generan asimismo reducción ósea mediante activación osteoclástica e inhibición osteoblástica. La disminución de la formación ósea es el mecanismo por el que los glucocorticoides producen osteopenia, tanto mediante administración exógena como mediante un

TABLA 230-1 CAUSAS SECUNDARIAS DE OSTEOPOROSIS

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Hipogonadismo: femenino y masculino
Hiper cortisolismo: endógeno y exógeno
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Hiper calcemia idiopática
Diabetes mellitus: tipos 1 y 2

TRASTORNOS ALIMENTARIOS Y DIGESTIVOS

Malabsorción: enfermedad celíaca, derivación digestiva
Carencia de vitamina D
Cirrosis (incluida cirrosis biliar primaria)
Insuficiencia pancreática
Enfermedad intestinal inflamatoria
Fibrosis quística
Anorexia nerviosa, bulimia

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS Y ONCOLÓGICOS

Mieloma múltiple
Anemia hemolítica
Hemoglobinopatías: talasemia, drepanocitosis
Neoplasias mieloproliferativas
Metástasis óseas
Enfermedad de Pompe
Mastocitosis

TRASTORNOS METABÓLICOS Y DEL TEJIDO CONECTIVO

Osteogenia imperfecta
Síndrome de Ehlers-Danlos
Síndrome de Marfan
Homocistinuria
Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Pompe

FÁRMACOS

Glucocorticoides
Inhibidores de la aromatasa
Tiroxina (en exceso)
Antiepilepticos
Heparina
Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina
Acetato de medroxi progesterona
Inmunodepresores: tacrolimus, ciclosporina
Quimioterapia
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*
Inhibidores de la bomba de protones*
Tiazolidinedionas*
Inhibidores del cotransportador de glucosa sodio 2*
Alcohol

OTRAS

Artritis reumatoide
Inmovilización
Osteoporosis juvenil
Osteoporosis asociada a embarazo

*Basado en asociación.

exceso de producción endógena.⁸ Estudios previos han confirmado una atenuación de la función y de la supervivencia de osteoblastos y osteocitos como mecanismo principal de la osteoporosis por glucocorticoides. La anorexia nerviosa interfiere probablemente en el efecto anabólico óseo del factor de crecimiento similar a la insulina 1. El exceso de alcohol puede suprimir la función osteoblástica, probablemente tanto de manera directa como indirecta por la malnutrición asociada, pero también puede hacerlo mediante hipogonadismo, que acelera el recambio óseo. Por último, algunos trastornos del tejido conectivo relativamente infrecuentes, como la osteogenia imperfecta y el síndrome de Marfan, favorecen la fragilidad ósea mediante alteraciones en la matriz ósea y en la integridad mecánica en vez de por alteración del remodelado óseo.

Las consecuencias clínicas de la disminución de la masa ósea y de la persistencia del efecto dependen de varios factores, tanto modificables como inmodificables. La edad a la que se produce tal disminución (p. ej., adulto joven o anciano de 80 años) influye en la posibilidad de recuperar la DMO al curar o tratar la enfermedad (la gente joven tiene una recuperación más pronunciada que los ancianos) y también es así en circunstancias con resorción ósea acelerada (p. ej., inmovilización) o formación ósea escasa (p. ej., glucocorticoides). Basada en y paralela a esta observación, la respuesta de la DMO al tratamiento es por lo general más pronunciada en personas con una tasa más alta de recambio óseo, lo que refleja probablemente en cierta medida un «relleno» del espacio de remodelado óseo. En mujeres, la menopausia influye en la tasa de disminución de la masa ósea, como se indicó previamente, con una tasa mayor de deterioro en los primeros 5-7 años de la menopausia (cap. 227). La carencia de vitamina D concomitante con el consiguiente hiperparatiroidismo secundario potencia la tasa de pérdida de DMO, sobre todo en ancianos; se cree que este es uno de los principales factores que contribuyen al aumento de incidencia de fractura de cadera en este grupo de edad. El consumo excesivo de tabaco y de alcohol acelera, asimismo, la disminución de masa ósea por efectos globales, como reducción de las hormonas sexuales, alteración del metabolismo del calcio, pérdida de peso y debilidad, que desacoplan el remodelado óseo. Por tanto, para lograr un diagnóstico y un tratamiento adecuado de los pacientes con osteoporosis es fundamental valorar con precisión el contexto clínico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Históricamente, el diagnóstico de osteoporosis se venía estableciendo cuando una persona sufría una fractura por fragilidad o por un traumatismo de baja energía, generalmente en las vértebras o las caderas. Las clásicas representaciones de mujeres con la denominada joroba de viuda o cifosis eran descripciones frecuentes de esta enfermedad. Sin embargo, en la actualidad, la afección se valora por sus manifestaciones tanto clínicas como subclínicas, debido al advenimiento de las pruebas de densidad ósea y a la apreciación de que muchas fracturas vertebrales son asintomáticas. Este método es parecido al de los modelos que identifican un marcador indirecto, tanto para diagnosticar como para estratificar el riesgo, como la hipertensión en el accidente cerebrovascular y la hiperlipidemia en el infarto de miocardio.

Un antecedente de fractura por fragilidad es altamente indicativo de osteoporosis, aunque hay datos que apuntan a que un antecedente de fractura por traumatismo de alta energía identifica también a las personas con DMO baja y a las que corren alto riesgo alto de fracturas por un traumatismo de baja energía. La National Osteoporosis Foundation considera como fracturas osteoporóticas «principales» las de la columna vertebral, el fémur proximal, el antebrazo distal y el húmero proximal, aunque otras regiones del esqueleto son propensas también a fracturas por fragilidad, como la pelvis, las costillas y la tibia proximal, y existe controversia sobre si deben incluirse entre ellas también las de tobillo. Las fracturas de la columna vertebral se localizan por lo general desde la región dorsal intermedia hasta la región lumbar baja, con frecuencia máxima entre T11 y L2.⁹ A menudo las consultas en este contexto se registran tras una caída o un episodio de carga-flexión de la columna vertebral en el que se puede oír un «chasquido» y notar un dolor intenso en la línea media de la espalda, a veces irradiado a los costados. Los pacientes pueden presentar también síntomas como «fatiga» de espalda, que mejora al sentarse o tumbarse. Este síntoma está relacionado con debilidad o espasmo paravertebral por alteración de la curvatura normal de la columna producida por una compresión vertebral crónica. El dolor de espalda puede estar relacionado con frecuencia con otra patología, como discopatía degenerativa o una espondiloartropatía concomitante. Es importante identificar esta patología, ya que la disminución de la masa ósea no produce dolor, a menos que se deba a osteomalacia (v. más adelante). También es posible que las fracturas vertebrales no produzcan síntomas agudos, como se explica más adelante. Por el contrario, las fracturas no vertebrales siempre producen síntomas clínicos. Las fracturas de cadera se producen por lo general por caídas, aunque en ocasiones obedecen a una carga leve, como la producida en un giro.

La exploración física indica a menudo presencia de osteoporosis y de fracturas asociadas, además de identificar procesos secundarios que contribuyen al proceso. Una pérdida de altura de más de 4 cm con respecto a la altura máxima de un adulto joven, preferentemente si se confirma con un aparato calibrado, por ejemplo, un estadímetro, es indicativa de fracturas vertebrales previas. La pérdida de altura se produce también por escoliosis y envejecimiento (aproximadamente 1,25 cm por década a partir de los 50 años). Otro posible signo es la cifosis de la columna dorsal alta, aunque es importante distinguirla de una lordosis cervical acentuada asociada a prominencia de T1. El dolor en la palpación y en la percusión de la columna vertebral puede indicar una fractura vertebral aguda por compresión. El dolor en la palpación de los huesos largos puede



FIGURA 230-3. Descubrimiento accidental de fracturas vertebrales por compresión en la radiografía de tórax. Radiografía lateral de tórax de un hombre de 74 años que presenta tos. La radiografía anteroposterior era normal (no mostrada). La exploración de la columna dorsal muestra presencia de una fractura por compresión en cuña ligera anterior de T9 (flecha gruesa) y una fractura en cuña moderada anterior de T6 (flecha delgada). Ninguna de estas fracturas estaba reflejada en el informe radiográfico.

indicar osteomalacia subyacente, por expansión perióstica e irritación nerviosa. La disminución de la distancia costilla-pelvis y el aumento de la distancia pared-occipucio se correlacionan igualmente con fracturas vertebrales.

Además de la anamnesis y la exploración física, los hallazgos radiológicos identifican la presencia de osteoporosis, a veces de modo encubierto. Las radiografías simples detectan disminución de la masa ósea por acentuación de las estrías verticales en las radiografías de la columna vertebral, que corresponde a pérdida de la trabéculas horizontales, aunque por lo general indica una pérdida de DMO del 25% o más. Puede haber cifosis y fracturas por compresión, y muchos pacientes no son conscientes de las deformidades, ya que casi las tres cuartas partes de estas fracturas no provocan dolor agudo. Además, el informe radiográfico no siempre detecta estas fracturas, lo que hace que, si es posible, el médico deba analizar las radiografías laterales de tórax digitalizadas disponibles, e incluso imágenes de exploración a menudo obtenidas por TC, a fin de para identificar estas fracturas (fig. 230-3). Ello resulta fundamental para que el tratamiento sea apropiado, debido al riesgo señalado de fracturas futuras atribuible a fracturas previas. También es importante el grado de compresión causado por la fractura, porque las fracturas más graves (pérdida, > 25% de altura vertebral) predicen mejor las fracturas futuras, al igual que las no vertebrales. Si se sospecha una fractura reciente, puede emplearse TC o RM, porque las radiografías simples tienen poca sensibilidad en la fase aguda y en las fracturas de estrés. La RM puede utilizarse también para definir mejor una fractura vertebral con tumefacción y edema persistentes en T2, que permite identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de vertebroplastia o cifoplastia (v. más adelante). Por último, la gammagrafía ósea corporal total es la prueba de imagen más sensible para la fractura, aunque en ocasiones determina falsos positivos, por inflamación, infección o tumor y, habitualmente, continúa siendo positiva de 6 a 12 meses después de producirse la fractura.

DIAGNÓSTICO

Aunque una fractura por fragilidad reciente es un criterio razonable para diagnosticar osteoporosis, cabe considerar otras enfermedades óseas, como osteomalacias hereditarias y adquiridas, y fracturas patológicas por cáncer. Estos trastornos se distinguen a menudo en la anamnesis y la exploración física, si bien puede ser necesario realizar pruebas diagnósticas adicionales. Esta distinción es esencial, dado que el tratamiento es muy diferente según el trastorno. La mayoría de los pacientes con osteoporosis se diagnostican mediante la medición de la DMO, por lo general con absorciometría de doble energía.¹⁰ La absorciometría de doble energía es una medición radiológica de la densidad ósea regional (g/cm^2) en la columna lumbar, el fémur proximal y el radio distal que utiliza poca radiación. Puede diagnosticarse osteoporosis si la DMO de una mujer posmenopáusica o de un hombre mayor de 50 años está más de 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media normal en jóvenes (puntuación $T \leq -2,5$). Una puntuación T de entre -1 y $-2,5$ se considera densidad ósea baja u osteopenia, y una puntuación Z (DMO ajustada por edad) en una mujer premenopáusica y en un hombre menor de 50 años más de 2 desviaciones estándar por debajo de la media de personas de la misma edad se considera densidad ósea baja para la edad. La DMO es un factor predictivo independiente para riesgo de fractura, de modo que el riesgo relativo de esta se multiplica por 1,5 o 2 por cada 1 desviación estándar de disminución de la puntuación T. Además, el riesgo aumenta de manera exponencial con una puntuación T por debajo de $-2,5$. La DMO del cuello femoral puede utilizarse en los modelos de predicción de fractura como el FRAX para definir mejor el riesgo individual de fractura subsiguiente (v. más adelante). Además de la absorciometría de doble energía, también se utilizan otras modalidades para diagnosticar osteoporosis, como la TC cuantitativa

de la columna vertebral, y de la muñeca y la tibia (TC cuantitativa periférica), absorciometría de doble energía del dedo y ecografía del calcáneo o de la muñeca. La medición de la DMO con cualquiera de estas modalidades predice de manera global las fracturas, igual que la absorciometría de doble energía. La TC cuantitativa y la TC cuantitativa periférica aportan información adicional sobre los compartimentos óseos cortical y trabecular, pero aumentan la exposición a la radiación y son menos reproducibles que la absorciometría de doble energía. La ecografía no emplea radiación ionizante y es fácil de realizar, pero es menos sensible para diagnosticar osteoporosis y no mide el cambio de manera fiable en respuesta a la edad o al tratamiento, lo que hace que sea útil para el cribado, pero no para el seguimiento. Por último, el desarrollo continuo de pruebas de imagen adicionales (HRpQCT y RMm) puede precisar mejor el riesgo de fracturas por fragilidad.

Aunque la absorciometría de doble energía es una prueba diagnóstica efectiva, el médico debe tener en cuenta algunas limitaciones y advertencias. La primera es que la absorciometría de doble energía no distingue entre densidad ósea baja y mineralización escasa de la matriz ósea, esta última presente en la osteomalacia (cap. 231). La DMO es también bastante dispar en distintas regiones corporales hasta en un tercio de las personas. Esta disparidad se debe a varios factores, como diferencias en la composición del hueso (predominio de hueso trabecular en la columna y de hueso cortical en el radio) con las variaciones consiguientes en la disminución de masa ósea por envejecimiento o enfermedad (pérdida trabecular con la menopausia y tratamiento con glucocorticoides frente a pérdida cortical en el hiperparatiroidismo). Los cambios degenerativos por envejecimiento, como la artrosis facetaria y la calcificación aórtica, aumentan de manera ficticia la DMO en la columna vertebral. Por ello, para el diagnóstico debe utilizarse la región ósea más baja. Por último, la DMO ha de medirse a lo largo del tiempo con el mismo aparato de absorciometría de doble energía si es posible, porque las diferencias entre aparatos y entre fabricantes pueden alterar la capacidad para validar los cambios de DMO con el tiempo. A pesar de estas advertencias, la absorciometría de doble energía sigue siendo la mejor prueba de imagen para diagnosticar y tratar la osteoporosis mediante evaluación de la densidad ósea.

A pesar de su utilidad, la densidad ósea ha tenido desde el principio un uso limitado en la predicción del riesgo de fractura en pacientes individuales.¹¹ Además, la DMO no tiene en cuenta factores clínicos que predicen la fractura de manera independiente. Bajo esta premisa, se han elaborado modelos de predicción de fractura que combinan la DMO y los factores de riesgo para estratificar mejor el riesgo de fractura. El modelo de predicción mejor conocido y utilizado es el FRAX. Este fue diseñado por la Organización Mundial de la Salud, en colaboración con fundaciones de osteoporosis nacionales e internacionales, como algoritmo informático basado en Internet para definir el riesgo a 10 años de que una persona sufra una fractura de cadera o una fractura osteoporótica principal (cadera, columna vertebral sintomática, antebrazo y húmero proximal combinadas). El modelo usa datos específicos del país referidos a factores de riesgo clínicos y la DMO del cuello femoral para calcular la probabilidad de fractura y está disponible en Internet, de modo que los médicos pueden aplicarlo a sus pacientes para tomar decisiones fundadas sobre el tratamiento de la osteoporosis (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). También existe una FRAX modificada para definir mejor el riesgo de fractura osteoporótica grave en personas con una DMO mucho más baja en la columna lumbar que en el fémur proximal. También puede usarse para definir los umbrales de diagnóstico y tratamiento recomendados para cada país. Un ejemplo es la recomendación de la National Osteoporosis Foundation de

EE. UU., en el sentido de que un riesgo a 10 años ≥ 3 y uno del 20% de fractura de cadera y principal, respectivamente, justifica la valoración de un tratamiento farmacológico, basada en criterios de rentabilidad. Además, permite determinar el número de individuos que es necesario tratar (NNT) para informar a los pacientes de su riesgo previsto y de los beneficios del tratamiento (p. ej., el uso de bisfosfonatos reduce aproximadamente a la mitad el riesgo de fractura, o un 10-5%, con un NNT de 1/0,05 o 20 pacientes tratados para prevenir una fractura de cadera). A pesar de su utilidad y facilidad de uso, el FRAX tiene limitaciones. Comprende la incapacidad para utilizar pacientes que han recibido tratamiento previo, ausencia de antecedente/riesgo de caída en el modelo y uso de factores de riesgo clínico fijos. La Recommendation Statement actualizada en 2018 sobre cribado de la osteoporosis^{12,13} modificó su apoyo a la FRAX en 2011 para identificar mujeres candidatas para cribado de 50 a 64 años (posmenopáusicas jóvenes) a la vista de los estudios publicados en este intervalo que señalaban que la FRAX era inferior a otros métodos para cribar a este grupo de pacientes. La 2018 U. S. Preventive Services Task Force recomienda ahora que el cribado de las mujeres menores de 65 años utilice varios métodos clínicos de valoración del riesgo, como FRAX, Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) y Osteoporosis Self-Assessment Tool (OST). Se han propuesto modificaciones de las últimas recomendaciones, como subir o bajar la puntuación FRAX según la dosis de glucocorticoide. Además, aunque existen calculadores del riesgo de fractura que incluyen el riesgo de caída (p. ej., del Garvan Institute), no incluyen el riesgo concurrente de mortalidad como hace el FRAX. Por tanto, el FRAX debe considerarse como un instrumento complementario de la DMO para definir mejor el riesgo de fractura de una persona y la idoneidad de una intervención farmacológica.¹⁴ Por último, datos recientes indican que el uso de la Trabecular Bone Score con FRAX, que es una supuesta medida del índice textural de la estructura ósea que puede realizarse al mismo tiempo que la absorciometría de doble energía, puede estimar mejor el riesgo de fracturas osteoporóticas graves y de cadera calculado mediante FRAX (fig. 230-4).¹⁵

Por último, todos los pacientes con osteoporosis precisan valoración de las causas secundarias de disminución de la masa ósea, ya que el 20-25% de las mujeres y, probablemente, un porcentaje todavía mayor de los hombres tienen causas adicionales identificables que contribuyen a tal disminución (v. tabla 230-1). En la mayoría de los casos, se realizan análisis bioquímicos, hematológicos y tiroideos anuales. Como ya se ha indicado, por diversas razones es necesario medir la concentración de 25(OH)D en todos los pacientes. También es conveniente realizar otras pruebas diagnósticas, en función de la anamnesis y la exploración física. Además, un grado elevado de déficit de DMO (es decir, una puntuación Z más baja) indica la necesidad de evaluación diagnóstica más profunda, al crecer la probabilidad de causas secundarias. Los marcadores de recambio óseo son productos séricos y urinarios de formación o resorción ósea que también pueden aplicarse en la mejora del tratamiento. Los análisis disponibles son fosfatasa alcalina ósea específica, osteocalcina, propéptido aminoterminal de procolágeno de tipo I y propéptido carboxiterminal de procolágeno de tipo I como marcadores de formación ósea, y péptidos C y N terminal de colágeno de tipo I en el suero y la orina como marcadores de resorción ósea, entre otros.¹⁶ Su uso se basa en estudios que demuestran que un recambio óseo elevado aumenta el riesgo de fractura, con independencia de la DMO. Además, la disminución del riesgo de fractura se correlaciona con la disminución del recambio óseo en estudios clínicos con fármacos anticatabólicos. No obstante, su utilidad clínica ha

The image shows a screenshot of the FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) questionnaire. The interface is for a user from the US (Caucasian). The questionnaire includes the following questions and answers:

- 1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth: Age 70, Date of Birth: Y: [blank], M: [blank], D: [blank]
- 2. Sex: Female (selected)
- 3. Weight (kg): 60
- 4. Height (cm): 160
- 5. Previous Fracture: Yes (selected)
- 6. Parent Fractured Hip: Yes (selected)
- 7. Current Smoking: No (selected)
- 8. Glucocorticoids: No (selected)
- 9. Rheumatoid arthritis: No (selected)
- 10. Secondary osteoporosis: No (selected)
- 11. Alcohol 3 or more units/day: No (selected)
- 12. Femoral neck BMD (g/cm²): Hologic, 0.800, T-score: -2.2

The results section shows:

- BMD: 23.4
- The ten year probability of fracture (%)
- with BMD
- Major osteoporotic: 31
- Hip Fracture: 9.1

There is a button 'Adjust with TBS' at the bottom.

FIGURA 230-4. El método FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) es una aplicación informática de estimación del riesgo que puede usarse para calcular el riesgo individual a 10 años de fractura de cadera y de fractura osteoporótica grave (cadera, vertebral sintomática, antebrazo distal y húmero proximal). También puede usarse con la puntuación de hueso trabecular (TBS iNsight) para analizar la cantidad y la calidad de la matriz ósea, y ayuda notablemente a calcular el riesgo de fractura mediante FRAX.

sido escasa por diversos motivos. El primero es que existe una variabilidad biológica considerable por factores inmodificables (p. ej., edad, sexo, enfermedad concomitante subyacente, fármacos) y modificables (p. ej., hora del día, ingesta de alimentos, presencia de fractura), que limitan la capacidad para detectar cambios significativos en el tiempo en un paciente individual. El segundo es la necesidad de un procesamiento adecuado de la muestra para que los resultados y la interpretación sean válidos. Por último, y probablemente secundario en parte a estos motivos y a otros, los indicios disponibles hasta ahora no demuestran un efecto beneficioso apreciable de los marcadores de recambio óseo en pacientes individuales para predecir con seguridad el aumento de la DMO, la disminución del riesgo de fractura o la rentabilidad mediante respuesta del paciente y la mejora del cumplimiento terapéutico. Por tanto, en la actualidad los marcadores de recambio óseo no se utilizan de manera habitual en la práctica clínica, aunque en ocasiones ayudan a fundamentar el tratamiento en los casos más complicados de osteopatía metabólica.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

Calcio

La ingesta adecuada de calcio es fundamental para la acumulación y el mantenimiento de la DMO. Los suplementos de calcio tienen una repercusión significativa en la DMO (mejora moderadamente, un 1-2%) y, hasta el momento, no hay indicios de una disminución definitiva del riesgo de fractura de cadera o no vertebral cuando se administra sin vitamina D. Es aconsejable que los adultos con osteoporosis ingieran de 1.200 a 1.500 mg de calcio de una combinación de suplementos y alimentos, debido al aumento confirmado de la tasa de nefrolitiasis y al posible, aunque no conformado, aumento de los episodios cardíacos no mortales con suplementos de calcio en dosis mayores. A favor de este abordaje, un metaanálisis reciente y las directrices consiguientes no apoyan el uso restringido de suplementos de calcio por problemas cardiovasculares.¹⁷

Vitamina D

Para conseguir una absorción intestinal de calcio y una acumulación y mantenimiento óseos adecuados, es necesaria una concentración sérica apropiada de 25(OH)D. A pesar de ello, un porcentaje considerable de niños y adultos presentan una concentración de vitamina D insuficiente (25[OH]D < 20 ng/ml). Los datos en adultos con osteopenia y osteoporosis confirman el efecto beneficioso de los suplementos de vitamina D en lo que respecta a la disminución del riesgo de fractura, aunque este efecto depende del tipo de paciente y de la dosis del suplemento. Dosis de entre 400 y 800 UI de vitamina D, combinadas con 1.000 mg de calcio, aminoran el riesgo de fractura de cadera en mujeres posmenopáusicas y en hombres de 65 años o más, aunque el beneficio es más dudoso en personas de edad avanzada que viven en casa que en los ingresados en residencias. Aunque algunos datos indican que para bajar el riesgo de fractura de cadera es necesaria una concentración de 25(OH)D de 30 ng/ml como mínimo, existe bastante controversia sobre si una concentración de vitamina D > 30 ng/ml baja el riesgo global de fractura.

Por comparación, los suplementos sistemáticos de vitamina D (con o sin suplementos de calcio) no evitan las caídas ni las fracturas en adultos que viven en casa sin osteoporosis, deficiencia de vitamina D ni fracturas previas. Aunque los análogos activos de la vitamina D como el calcitriol y el α -calcidiol disminuyen el riesgo de fractura, no están indicados por lo general, por el riesgo inasumible de hipercalcemia. La excepción para usar análogos de vitamina D son probablemente los pacientes con nefropatía crónica en estadio 3 y 4, en los que el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario puede tener un efecto óseo favorable.

Ejercicio y estilo de vida

La actividad física es también un elemento crucial del tratamiento de la osteoporosis, como se deduce indirectamente del intenso efecto sobre la densidad ósea de la disminución de la fuerza de gravedad (p. ej., inmovilización, paraplejía, ausencia de gravedad en el espacio). La actividad tiene probablemente efectos beneficiosos adicionales, al aumentar la fuerza muscular, mejorar del estado cardiovascular y aminorar el riesgo de caída. Los metaanálisis han confirmado un escaso efecto favorable del ejercicio en la DMO en la columna lumbar (diferencia media = 0,85%) y trocántera (diferencia media = 1,03%) en las mujeres posmenopáusicas, en comparación con placebo, aunque no se registraron cambios significativos de DMO en el cuello femoral ni en la cadera total. Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora no han confirmado un aumento de la resistencia ósea con el ejercicio en este grupo de pacientes. Los estudios en hombres de mediana edad y mayores son mucho más limitados en número y en calidad, pero los indicios preliminares señalan que el ejercicio contra resistencia con o sin actividades de carga-impacto es el que más aumenta la DMO. Es importante señalar que, si bien ninguno de estos estudios ha constatado un claro efecto antifractura del ejercicio, hay abundantes datos que indican que las intervenciones de ejercicio dirigido múltiple disminuyen el riesgo de caídas (taichí), o tanto la incidencia como el riesgo de caídas (programas de ejercicio en grupo y domiciliario), y este último factor es el más relevante en pacientes mayores que sufren una fractura osteoporótica (cap. 22). Por último, en casos de osteoporosis está indicada la modificación de los estilos de vida inadecuados, especialmente el abandono del consumo de tabaco y caféina y de bebidas azucaradas y alcohol. Sin embargo, no hay datos sobre si todo ello atenúa el riesgo global de fractura.

Fármacos

Hay indicios sólidos de que el tratamiento farmacológico disminuye significativamente el riesgo de fractura osteoporótica, con el consiguiente incremento de la rentabilidad, tanto clínica como económica.¹⁸ Los fármacos aprobados para la osteoporosis pueden diferenciarse por su mecanismo de acción en anticatabólicos (es decir, antirresortivos) y anabólicos (es decir, formadores de hueso).

Fármacos anticatabólicos

Los fármacos anticatabólicos, o antirresortivos, inhiben la atracción, la función y/o la supervivencia de osteoclastos, lo que aminora el recambio óseo y la disminución de masa ósea. Estos fármacos, según la potencia y la persistencia del efecto óseo, reducen el número de puntos de activación nuevos (unidades multicelulares básicas) y el espacio de remodelado óseo, mejorando así la DMO, fortaleciendo la microestructura ósea y atenuando el riesgo de fractura.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son los fármacos más recetados y utilizados para tratar la osteoporosis, debido en gran medida a su buena tolerabilidad y a la comodidad de la posología (desde una vez a la semana hasta una vez al año, según el fármaco). Los bisfosfonatos son análogos manipulados químicamente de la molécula natural de pirofosfato, en la que el carbono se sustituye por oxígeno. Como consecuencia de ello, tienen una afinidad muy alta por los cristales de hidroxiapatita en el interior del hueso. Después de incorporar a este, los bisfosfonatos son captados por los osteoclastos e inhiben la adhesión, la función y la supervivencia celular. Las moléculas de la cadena lateral de carbono determinan en gran medida la afinidad ósea y la potencia del efecto de los bisfosfonatos. El etidronato, un bisfosfonato de primera generación, que en la actualidad no está aprobado en EE. UU. para tratar la osteoporosis, es el menos potente de esta clase farmacológica. Además, debe administrarse de modo intermitente durante 2 semanas cada 3 meses, por el potencial riesgo de osteomalacia focal y de síntomas digestivos inferiores (dolor abdominal y diarrea). No obstante, se ha comprobado que disminuye el riesgo de fracturas vertebrales, aunque no el de fracturas no vertebrales o de cadera.

En la actualidad, en EE. UU. se utilizan tres bisfosfonatos orales aprobados por la Food and Drug Administration (FDA): alendronato, risedronato e ibandronato, enumerados según el orden de aprobación por la FDA. Existen preparados genéricos de estos tres fármacos, aunque hay algunas diferencias entre los originales y los genéricos en lo que se refiere a los excipientes inactivos. Los bisfosfonatos orales pueden administrarse una vez a la semana (alendronato y risedronato) o una vez al mes (ibandronato y risedronato), en ayunas por la mañana solo con agua, y el paciente debe permanecer en ayunas sentado o levantado durante 30-60 min tras la ingestión. Hace poco tiempo se ha aprobado un preparado de risedronato de liberación prolongada que se toma inmediatamente después del desayuno. El efecto colateral más frecuente es el inicio o el empeoramiento del reflujo gastroesofágico, aunque la mayoría de los pacientes toleran bien estos fármacos. Debido a este efecto colateral y al posible riesgo de irritación y úlcera esofágica, estos fármacos están contraindicados en pacientes con trastornos funcionales o anatómicos del tránsito esofágico (p. ej., estenosis, acalasia). Todos estos fármacos reducen significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, y existen indicios firmes de disminución del riesgo de fractura de cadera y no vertebral con el alendronato y el risedronato, pero no con el ibandronato (tabla 230-2). Por último, y probablemente más importante, los estudios confirman una respuesta de la DMO persistente y probablemente un efecto beneficioso antifractura después de 5 años de tratamiento.

También hay bisfosfonatos parenterales aprobados y disponibles para tratar la osteoporosis, aunque deben considerarse de segunda línea por detrás de los bisfosfonatos orales, basándose en una valoración global de riesgo/beneficio en la mayoría de los pacientes osteoporóticos. Se emplean en pacientes con contraindicaciones para los bisfosfonatos orales (p. ej., enfermedad esofágica, imposibilidad para sentarse erguido y/o para ayunar después de la administración), cumplimiento inadecuado previsible o confirmado con bisfosfonatos orales, o ausencia de respuesta a los bisfosfonatos orales o a otros tratamientos aprobados por la FDA (fracturas recurrentes y menor DMO). Puede administrarse ácido zoledrónico, 5 mg una vez al año, o ibandronato, 3 mg con periodicidad trimestral, aunque existen sólidos indicios favorables al ácido zoledrónico, debido a su efecto indiscutible en la disminución del riesgo de fractura vertebral, de cadera y no vertebral en mujeres y hombres. El ácido zoledrónico disminuye la mortalidad en las mujeres y en los hombres después de una fractura de cadera por un traumatismo de baja energía, aunque se desconoce el mecanismo de este efecto. La DMO permanece estable y el efecto antifractura persiste probablemente durante 3 años después de tres a seis dosis anuales de ácido zoledrónico. Además, el zoledronato disminuye significativamente el riesgo de fracturas por fragilidad vertebrales y no extravertebrales en mujeres de edad avanzada con osteopenia que no cumplen los criterios de osteoporosis.

Ambos bisfosfonatos intravenosos se asocian a una probabilidad del 15-20% de reacción pseudogripal, por lo general con fiebre, artralgias y mialgias, habitualmente limitada a la primera inyección, y en general con una duración de 24 a 48 h, aunque se ha comunicado a la FDA la persistencia de estos síntomas durante semanas o meses en un número reducido de pacientes. Ambos fármacos aumentan el riesgo de retraso de consolidación del hueso expuesto en la cavidad oral, en comparación con los bisfosfonatos orales (v. más adelante).

TABLA 230-2 FUERZA PROBATORIA DE LA DISMINUCIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA MEDIANTE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN MUJERES CON OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA

	LOCALIZACIONES DE LA FRACTURA			
	VERTEBRAL	NO VERTEBRAL	CADERA	MUÑECA
Alendronato	•••	•••	•••	•
Ibandronato	•••	••	•	1
Risedronato	•••	•••	•••	•
Ácido zoledrónico	•••	•••	•••	1
Denosumab	•••	•••	•••	1
Teriparatida	•••	••	•	1
Raloxifeno	•••	1	1	1
Bacedoxifeno*	•••	1	1	1
Abaloparatida*	•••	••	1	1

*Basado en la revisión del autor de los datos del ensayo clínico.

Símbolo de fuerza probatoria: 1, fuerza probatoria insuficiente; •, fuerza probatoria baja; ••, fuerza probatoria moderada; •••, fuerza probatoria alta.

Adaptado con autorización de Levis S, Theodore G. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of the 2007 report. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(4 Suppl B):S1-S15, discussion S13.

Los bisfosfonatos orales y los intravenosos se han asociado a efectos adversos bastante más graves en un reducido número de pacientes. La osteonecrosis de la mandíbula, que se define como la exposición de hueso en el interior de la cavidad oral durante más de 8 semanas después de una intervención dental invasiva (p. ej., extracción dental, implante dental) o la pérdida espontánea de un diente, afecta a 1 de cada 10.000-100.000 pacientes tratados con bisfosfonatos orales, y probablemente a 1 de cada 1.000-10.000 pacientes con osteoporosis tratados con bisfosfonatos intravenosos. Los indicios recientes señalan que en la aparición de este trastorno puede estar implicada la formación de biopelícula microbiana sobre una superficie ósea acelular, facilitada probablemente por los bisfosfonatos y por el denosumab, un fármaco distinto de los bisfosfonatos (v. más adelante). Por tanto, los pacientes tratados con bisfosfonatos intravenosos han de mantener una higiene oral óptima, y a veces es conveniente retrasar o evitar la dosis de bisfosfonatos si está prevista una intervención dental invasiva. En los últimos años se han observado fracturas femorales atípicas en pacientes tratados a largo plazo con bisfosfonatos, por lo general después de 5 años o más de tratamiento. Los afectados presentan normalmente dolor prodrómico en el muslo o inguinal, atribuido a una fractura por sobrecarga en la cortical femoral lateral engrosada por debajo del trocánter mayor. Estas fracturas pueden ser bilaterales y se identifican con radiografías simples, RM o TC. Los programas informáticos nuevos de absorciometría de doble energía permiten identificar cambios característicos en el fémur (engrosamiento cortical, reacción perióstica, espícula medial) que pueden ayudar más a identificar a las pacientes con riesgo de sufrir estas fracturas. Estos pacientes están expuestos a riesgo de fracturas transversales (en «barra de tiza»), oblicuas, graves por un traumatismo de baja energía, que a menudo resultan problemáticas para la osteosíntesis y la consolidación. Por suerte, la prevalencia estimada de fracturas femorales atípicas es baja (~1 de cada 5.000-10.000). No obstante, las manifestaciones graves, como la osteonecrosis de la mandíbula y las fracturas femorales atípicas, hacen que convenga que los médicos consideren la interrupción temporal del tratamiento con bisfosfonatos, sobre todo porque existen fuertes evidencias de que el efecto beneficioso persiste al interrumpir el tratamiento después de 3 a 5 años de terapia continua (3 años por vía intravenosa y 5 años por vía oral).¹⁹

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos

Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos son fármacos que se unen al receptor estrogénico y de este modo alteran la biología reproductora y ósea. Igual que el estrógeno (v. más adelante), los moduladores selectivos del receptor de estrógenos tienen efecto anticatabólico en el hueso, por disminución de las citocinas (RANKL, factor de necrosis tumoral α) que aumentan la activación y la función de los osteoclastos. El raloxifeno fue el primero de estos fármacos aprobado por la FDA para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, aunque el tamoxifeno, utilizado en el cáncer de mama, también ejerce probablemente efectos favorables en el hueso. Ambos fármacos tienen efectos antiestrogénicos en la mama y están aprobados por la FDA para la prevención del cáncer de mama en pacientes de riesgo alto. El raloxifeno disminuye el riesgo de fracturas vertebrales en un 30-50%, pero no el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales. Este perfil antifractura lo convierte en una alternativa a los bisfosfonatos en mujeres posmenopáusicas con osteopenia y un riesgo relativamente bajo de fracturas de cadera y otras no vertebrales. Los efectos colaterales más frecuentes son sofocos y calambres en las piernas en el 10-15% y en el 5% de las pacientes, respectivamente. Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos aumentan también el riesgo de trombosis venosa

profunda, con un riesgo absoluto de 1 de cada 400, igual que el tratamiento sustitutivo con estrógenos orales. El raloxifeno se ha asociado también a aumento del riesgo de accidente cerebrovascular mortal en mujeres con un riesgo basal de accidente cerebrovascular más alto de lo normal, lo que probablemente desaconseja su uso en mujeres mayores de 65 años. Tiempo después, se observó que otro modulador selectivo del receptor estrogénico (bacedoxifeno) baja un 42% el riesgo de fractura vertebral y está disponible combinado con una dosis de 0,45 mg de estrógenos conjugados para profilaxis de la osteoporosis.[■]

Estrógenos

El tratamiento sustitutivo con estrógenos solo o combinado con un progestágeno en mujeres con útero intacto ha sido clásicamente uno de los principales tratamientos de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (cap. 227). El tratamiento sustitutivo con estrógenos previene la pérdida si se administra a las mujeres en la menopausia y aumenta significativamente la DMO en un 3-5% en la mujer menopáusica avanzada. Se ha comprobado la eficacia de las dosis habituales de estrógenos (0,625 mg de estrógeno equino conjugado y 1 mg de etinilestradiol), aunque dosis más bajas de estrógenos pueden tener un efecto óseo favorable. El tratamiento prolongado con estrógenos disminuye un 27% el riesgo de todas las fracturas sintomáticas según los indicios de calidad científica intermedia.[■] El tratamiento sustitutivo con estrógenos es también la más eficaz para tratar los síntomas vasomotores. A pesar de estos datos, el tratamiento sustitutivo con estrógenos se asocia a aumento del riesgo de accidente cerebrovascular (aumento del 34%), y el uso continuo de tratamiento sustitutivo hormonal combinado implica un riesgo global inaceptable más alto que el beneficio en la mujer que inicia el tratamiento sustitutivo hormonal según los resultados de la Woman's Health Initiative. Sin embargo, es posible que estos resultados no sean aplicables a la población más joven de mujeres posmenopáusicas, debido a las diferencias en el riesgo cardiovascular, aunque por ahora no hay datos que lo confirmen. Tanto el tratamiento sustitutivo con estrógenos como el tratamiento sustitutivo hormonal se asocian a un riesgo de 2 a 3 veces más alto de enfermedad tromboembólica venosa. Por tanto, el tratamiento sustitutivo con estrógenos/tratamiento sustitutivo hormonal se recomienda solo en mujeres posmenopáusicas con riesgo considerable de fractura en las que otros tratamientos antifractura son inapropiados.

Denosumab

Como se ya se ha indicado, el aumento de la activación de los osteoclastos mediante la vía RANKL es un mecanismo clave de la disminución de la masa ósea en la menopausia y en otras circunstancias osteoporóticas. Lógicamente, sería deseable un tratamiento dirigido contra este proceso. El denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano anti-RANKL aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas y en los hombres, así como en casos de cáncer de mama o próstata para disminuir la osteopenia asociada al tratamiento hormonal de bloqueo. Se administra dos veces al año mediante inyección subcutánea en la consulta y disminuye claramente el riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales en mujeres y hombres.[■] El denosumab no se metaboliza por el riñón ni por el hígado y, por esta razón, puede emplearse en pacientes con disfunción renal avanzada, a diferencia de los bisfosfonatos. En contraste con los bisfosfonatos, es reversible, de modo que al suspender el tratamiento se produce una disminución de la masa ósea notable. De hecho, hay datos recientes que indican que algunas personas pueden sufrir fracturas de «rebote» si se interrumpe el denosumab sin cambiar a otra terapia antifractura.²⁰ Estudios recientes indican también con contundencia que no debe utilizarse teriparatida (v. información sobre este fármaco más adelante) después del tratamiento con denosumab, porque la respuesta de la DMO es inadecuada. La tolerabilidad del denosumab ha sido óptima en los estudios clínicos, aunque con él se observó una incidencia elevada de enfermedades cutáneas (eccema y erisipela) y de infecciones, incluyendo infecciones graves con necesidad de ingreso hospitalario, en personas tratadas con el fármaco comparado con placebo. Por tanto, este fármaco es inapropiado probablemente en pacientes con tratamiento inmunodepresor que tienen un riesgo basal de infección alto.

Fármacos anabólicos

Aunque los fármacos anticatabólicos son efectivos para retrasar la pérdida de masa ósea y disminuir el riesgo de fractura, son preferibles los fármacos anabólicos o «formadores de hueso». La teriparatida es un análogo recombinante de la paratirina que contiene los aminoácidos 1 a 34, aprobado por la FDA en 2002. Se lo administra el propio paciente una vez al día mediante inyección subcutánea y es realmente anabólico, como lo atestigua el notable incremento de la densidad ósea (~10% durante 2 años en la columna lumbar) y de la formación de hueso determinada mediante biopsias óseas y otras técnicas avanzadas de imagen. Es reseñable el hecho de que la teriparatida reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales alrededor de dos tercios y la mitad, respectivamente. Al suspender el tratamiento se produce por lo general disminución de masa ósea, ya que, junto con la formación, aumenta la resorción ósea, lo que obliga a iniciar la administración de un fármaco anticatabólico óseo para preservar el aumento de la DMO facilitado por la teriparatida. Por último, aunque es razonable considerar que una combinación de teriparatida y fármaco anticatabólico es más efectiva que cualquiera de los dos por separado, los resultados de estudios comparativos aleatorizados no han logrado confirmar este dato hasta el momento. Sin embargo, estudios recientes indican que la combinación de teriparatida y denosumab ejerce un efecto sinérgico real en la DMO.

La teriparatida es más costosa que otros tratamientos de la osteoporosis, aunque por lo general está cubierta por los seguros médicos en pacientes con osteoporosis grave (según la DMO y/o el riesgo de fractura) que no toleran o con contraindicaciones para otros fármacos anti fractura. Este fármaco tiene buena tolerabilidad por lo general, y los efectos adversos más frecuentes son mareo y calambres en las piernas. La teriparatida cuenta con una advertencia de precaución en el prospecto, dado que los estudios toxicológicos realizados con el fármaco en ratas registraron un aumento del riesgo de osteosarcoma en animales tratados con dosis suprafarmacológicas del fármaco, sobre todo en animales en fase de crecimiento. Por esta razón, la teriparatida está contraindicada en pacientes con alto riesgo basal de osteosarcoma, como los pacientes con enfermedad de Paget y radioterapia previa, así como en personas más jóvenes con epífisis abiertas. Por suerte, desde que se aprobó este fármaco en 2002, la tasa de osteosarcoma en pacientes tratados con teriparatida es bastante más baja que la previsible en el conjunto de la población.

Otros tratamientos y consideraciones terapéuticas

Tratamientos disponibles en la actualidad y novedosos

Aprobada en 2017, la abaloparatida (activador selectivo del receptor de tipo 1 de la hormona paratiroidea; administrado en dosis de 80 µg diarios por vía subcutánea) es tan efectiva como la teriparatida para bajar el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, con menos hipercalcemia asociada al tratamiento. Igual que la teriparatida, puede aumentar el riesgo de osteosarcoma según los datos de estudios en ratas. En el momento de la redacción del presente texto, la calcitonina nasal estaba aprobada por la FDA y disponible para tratar la osteoporosis posmenopáusica, aunque es considerada el fármaco anti fractura más débil con diferencia, por su escaso efecto marginal en la fractura vertebral. Estudios recientes en el ser humano han revelado, por otro lado, un posible vínculo con el cáncer, que reduce todavía más su utilidad clínica y su disponibilidad futura en EE. UU. El ranelato de estroncio está aprobado en Europa para tratar la osteoporosis, y ejerce un efecto doble anticatabólico y formador de hueso. Se ha observado que disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, así como de fracturas osteoporóticas sintomáticas. No está disponible en EE. UU. y no hay razones para presumir que otras sales de estroncio tengan el mismo efecto. Además, es imposible hacer un seguimiento de la DMO mediante absorciometría de doble energía en pacientes tratados con estroncio, dado que produce un aumento ficticio de la DMO relacionado con la incorporación de la sal de estroncio al hueso.

Los tratamientos novedosos que se perfilan serán probablemente alternativas óptimas para tratar esta enfermedad debilitante, y entre ellos se cuentan nuevos fármacos anabólicos (p. ej., anticuerpo anti esclerostina). La esclerostina es un inhibidor natural de la vía Wnt y de la formación ósea, y los estudios clínicos confirman un aumento considerable de la DMO y un descenso del 75% del riesgo de fracturas vertebrales osteoporóticas con el romosozumab (un anticuerpo monoclonal que se une a la esclerostina en una dosis de 210 mg por vía subcutánea una vez al mes durante 1 año). A diferencia de la teriparatida, la inhibición de la esclerostina no estimula la resorción ósea, por lo que puede conseguir un aumento más pronunciado y persistente de la DMO.

Osteoporosis por glucocorticoides y osteoporosis masculina

Como se ha apuntado con anterioridad, los glucocorticoides son una de las causas principales y más frecuentes de osteoporosis secundaria a fármacos. Se utilizan en numerosas enfermedades inflamatorias, a menudo en tratamiento crónico a largo plazo. Son potentes inhibidores de la formación ósea y, en dosis altas, aumentan probablemente la resorción ósea, sobre todo mediante supresión central de la producción de esteroides sexuales. Este «desacoplamiento» resultante del recambio óseo puede provocar un descenso notable de la DMO en los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento. Además de la pérdida ósea, hay indicios firmes de que las personas tratadas con glucocorticoides pueden presentar fracturas con una DMO más alta que las personas que no toman glucocorticoides. Las tasas de fractura aumentan también con dosis de prednisona tan bajas como 2,5 mg diarios, aunque el aumento del riesgo puede mitigarse si se interrumpe el tratamiento glucocorticoide. El tratamiento de la osteoporosis por glucocorticoides es parecido al de la osteoporosis general, con la excepción de la necesidad de reducir la dosis de glucocorticoide al mínimo que permita la enfermedad subyacente.²¹ El calcio y la vitamina D son complementos importantes, pero insuficientes, para prevenir la disminución de la masa ósea o las fracturas. Aunque no hay indicios claros que lo confirmen, la reposición de los esteroides sexuales deficientes es una medida razonable en personas jóvenes, con menor riesgo de fractura. Los bisfosfonatos alendronato, risedronato y ácido zoledrónico están aprobados por la FDA para la osteoporosis por glucocorticoides en mujeres y en hombres. En un estudio aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, 60 mg de denosumab por vía subcutánea cada 6 meses no era inferior y era superior a 5 mg de risedronato oral diario a los 12 meses en el efecto en la DMO en pacientes con osteoporosis por glucocorticoides. Un tratamiento más lógico y apropiado de la osteoporosis por glucocorticoides es la teriparatida, que como fármaco anabólico actúa directamente en el mecanismo principal de la osteoporosis por glucocorticoides: la inhibición del osteoblasto. La teriparatida está aprobada por la FDA para tratar la osteoporosis por glucocorticoides en mujeres y en hombres, y es mejor que el alendronato para aumentar la DMO y disminuir el riesgo de fractura vertebral. Aunque este fármaco se usó durante 36 meses

en este estudio cara a cara, se recomienda no prolongar el tratamiento más de 24 meses por las consideraciones sobre seguridad señaladas con anterioridad.

Hasta hace poco, los médicos de atención primaria y los pacientes pasaban por alto e infravaloraban la osteoporosis masculina, aunque datos recientes indican que es un trastorno prevalente y clínicamente relevante. En EE. UU., más de dos millones de hombres padecen osteoporosis, y uno de cada cuatro hombres mayores de 50 años sufre una fractura por fragilidad en etapas posteriores de su vida. Alrededor del 30% de las fracturas vertebrales y de cadera combinadas afectan a hombres, y son las fracturas más frecuentes en hombres ancianos. Además, los hombres tienen una mortalidad bastante más alta que las mujeres después de una fractura de cadera. Igual que en las mujeres, el envejecimiento, el peso corporal escaso y las fracturas por fragilidad previas son factores predictivos independientes para fractura. Sin embargo, en cierta contraposición a las mujeres, la osteoporosis en los hombres tiene con más frecuencia una etiología multifactorial y las causas secundarias más frecuentes son exceso de glucocorticoides, hipogonadismo y consumo excesivo de alcohol. A pesar de estas y otras asociaciones (tabaquismo persistente, antecedentes de caídas), en la actualidad no hay datos suficientes que justifiquen la realización de pruebas diagnósticas o un cribado específico para identificar a los hombres con un riesgo alto de fractura. Las pruebas de laboratorio para la osteoporosis masculina son parecidas a las de la mujer, con excepción de la concentración de testosterona matinal en ayunas. A veces la osteoporosis es también idiopática, sobre todo en hombres jóvenes sin causa aparente. Los factores genéticos pueden ser importantes también en estos hombres, y los estudios indican una asociación a descenso de la producción y de la concentración sérica de estrógenos. Igual que en la mujer, el tratamiento principal de la osteoporosis masculina consiste en la introducción de cambios en el estilo de vida, alimentación adecuada (calcio y vitamina D) y ejercicio. Los bisfosfonatos (por vía oral o intravenosa), el denosumab y la teriparatida aumentan la DMO en los hombres, aunque un metaanálisis reciente confirmó la eficacia anti fracturas vertebrales y probablemente no vertebrales con bisfosfonatos solo, mientras que no se ha confirmado la eficacia anti fractura de otros fármacos distintos de los bisfosfonatos en los hombres. Aunque de menor alcance, el denosumab ejerce una acción anti fractura en hombres con cáncer de próstata tratados con terapia hormonal anti androgénica. La eficacia real anti fractura de los otros fármacos y escenarios clínicos es menos convincente o nula según los escasos datos obtenidos en estudios comparativos aleatorizados, aunque no debe considerarse una razón para no tratar. La reposición de testosterona en hombres con hipogonadismo bioquímico considerable (testosterona total, < 200 ng/dl) aumenta la densidad ósea, aunque no se dispone de datos sobre disminución del riesgo de fractura. En hombres mayores (> 50 años), con riesgo considerable de fractura según la anamnesis y los factores de riesgo, la reposición de andrógenos debe considerarse como tratamiento de segunda línea, basándose en la relación global riesgo-beneficio y en los datos de ausencia de fractura.

Vertebroplastia, cifoplastia y vibración de intensidad baja

Aunque con frecuencia son asintomáticas, las fracturas vertebrales causan a menudo dolor de espalda agudo e intenso. Además, hasta un tercio de ellas producen dolor crónico, probablemente relacionado con consolidación incompleta o inestabilidad de la fractura. En las últimas dos décadas se han empleado la vertebroplastia y la cifoplastia para disminuir la morbilidad asociada a fracturas vertebrales agudas. Estas técnicas invasivas introducen, a través de los pedículos vertebrales, una sustancia parecida al cemento (polimetilmetacrilato) en el cuerpo vertebral comprimido, con (cifoplastia) o sin (vertebroplastia) balones que se inflan con suero salino y permiten levantar varios milímetros los platillos vertebrales. Los estudios aleatorizados iniciales señalaron un efecto beneficioso de la vertebroplastia comparada con el tratamiento conservador en pacientes con fracturas vertebrales agudas, pero un metaanálisis reciente de dos estudios comparativos aleatorizados no ha confirmado este hallazgo, y estudios comparativos con simulación muestran resultados contradictorios incluso si la intervención se realiza poco después de la fractura aguda.

La vibración de baja intensidad está investigándose también como intervención anticatabólica y, posiblemente, anabólica para la osteoporosis. Los estudios en animales con este tipo de vibración muestran aumento del desarrollo del osteoblasto y disminución del desarrollo del osteoclasto con «acoplamiento» del remodelado óseo. Los estudios clínicos indican un efecto beneficioso escaso, aunque significativo, en la DMO en mujeres posmenopáusicas y en otros grupos (niños con parálisis cerebral, adultos con reposo en cama prolongado), aunque un estudio aleatorizado, comparativo con placebo más reciente no halló efecto en la DMO ni en los marcadores de recambio óseo en personas de edad avanzada. Es necesario realizar más estudios para confirmar el efecto clínico e idealmente anti fractura verdadero de esta intervención.

PRONÓSTICO

La carga osteoporótica para los pacientes individuales y para la sociedad en conjunto mediante una combinación de intervenciones diagnósticas, preventivas y terapéuticas. Aunque no existe una «cura» real para la osteoporosis, el tratamiento farmacológico actual disminuye el riesgo de fractura aproximadamente a la mitad. Esta reducción

OSTEOMALACIA Y RAQUITISMO

ROBERT S. WEINSTEIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Ya no puede considerarse el raquitismo una enfermedad del pasado limitada a los países menos industrializados o a personas pobres. El incremento reciente de la migración a Europa y EE. UU. ha ido acompañado de un resurgimiento de las enfermedades carenciales, y la deficiencia de vitamina D es especialmente prevalente.¹ La función principal de la vitamina D es mantener una concentración adecuada de calcio y fósforo,² aumentando la absorción intestinal, permitiendo que estén disponibles para la mineralización normal del hueso y del cartilago de crecimiento. El raquitismo afecta a los niños en fase de crecimiento y daña tanto el cartilago de crecimiento como el hueso, ocasionando deformidades características. La osteomalacia aparece después de finalizar el crecimiento, y sus manifestaciones son más tenues y pasan desapercibidas con frecuencia. La mineralización normal requiere disponibilidad suficiente de calcio y fósforo, presencia de colágeno óseo normal, ausencia de inhibidores de la mineralización, y una actividad adecuada de fosfatasa alcalina ósea. Los defectos en estos requisitos causan la mayoría de los tipos de osteomalacia. La deficiencia aislada de vitamina D se ha implicado clásicamente como causa de la osteomalacia, pero, en la actualidad, muchos datos indican que la alteración de la mineralización por deficiencia de vitamina D está causada por un calcio y un fósforo inadecuados, no por la ausencia de un efecto directo de la vitamina D en las células óseas. Para que el tratamiento sea efectivo, es necesario identificar la causa de la mineralización anómala (tabla 231-1). No obstante, si el diagnóstico es correcto, el tratamiento es efectivo habitualmente.

TABLA 231-1 CAUSAS DE OSTEOMALACIA

DEFICIENCIA DE VITAMINA D

Carenacia alimentaria y ausencia de exposición solar

MALABSORCIÓN DE VITAMINA D

Posgastrectomía
Derivación gástrica por obesidad
Enteropatía por gluten
Enfermedad intestinal inflamatoria
Insuficiencia pancreática
Tratamiento con colestiramina
Abuso de laxantes
Fitatos en algunos cereales y pan sin levadura

ALTERACIÓN DE LA 1-HIDROXILACIÓN DE LA 25-HIDROXIVITAMINA D

Nefropatía crónica
Hipofosfatemia ligada al cromosoma X
Osteomalacia paraneoplásica
Raquitismo dependiente de vitamina D de tipo I

ALTERACIÓN DE LA RESPUESTA DEL ÓRGANO DIANA A LA 1,25-DIHIPOXIVITAMINA D

Raquitismo dependiente de vitamina D de tipo II

HIPOFOSFATEMIA

Hipofosfatemia ligada al cromosoma X
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante
Osteomalacia paraneoplásica
Osteomalacia inducida por antiácidos
Acidosis metabólica crónica
Síndrome de Fanconi
Paraproteinemia
Sacarato de óxido férrico
Tenofovir o adefovir
Cadmio

INHIBIDORES DE LA MINERALIZACIÓN

Etidronato
Flúor
Aluminio
Hierro
Hipofosfatasa

resulta primordial, puesto que se dispone de sólidas evidencias de la existencia de un aumento independiente de la mortalidad tras sufrir una fractura osteoporótica en la columna vertebral, el húmero, la tibia y la pelvis, además del fémur proximal. Los datos disponibles, procedentes principalmente de estudios comparativos aleatorizados con bisfosfonatos, confirman una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad gracias al tratamiento farmacológico de la osteoporosis, aunque no se conoce el mecanismo de este efecto. Los datos indican que el aumento de la DMO relacionado con el tratamiento se asocia a descenso del riesgo de fracturas sucesivas.²² Tales datos subrayan la importancia de identificar y tratar a los pacientes con osteoporosis.

Bibliografía de grado A

- A1. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, et al. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318:2466-2482.
- A2. Cesario R, Iozzino M, D'Onofrio L, et al. Effectiveness and safety of calcium and vitamin D treatment for postmenopausal osteoporosis. *Minerva Endocrinol*. 2015;40:231-237.
- A3. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4. CD000227.
- A4. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, et al. Treatment of vitamin D insufficiency in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1612-1621.
- A5. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, et al. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1600-1612.
- A6. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:847-858.
- A7. Xu J, Lombardi G, Jiao W, et al. Effects of exercise on bone status in female subjects, from young girls to postmenopausal women: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Sports Med*. 2016;46:1165-1182.
- A8. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7. CD000333.
- A9. Sanderson J, Martyn-St James M, Stevens J, et al. Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 2016;89:52-58.
- A10. Chen L, Wang G, Zheng F, et al. Efficacy of bisphosphonates against osteoporosis in adult men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2015;26:2355-2363.
- A11. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27:243-254.
- A12. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30:934-944.
- A13. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379:2407-2416.
- A14. Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ, et al. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. *Menopause*. 2015;22:806-813.
- A15. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1. CD004143.
- A16. Langdahl BL, Teglbjaerg CS, Ho PR, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1335-1342.
- A17. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:722-733.
- A18. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX. *Osteoporos Int*. 2011;22:2347-2355.
- A19. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017;377:1417-1427.
- A20. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375:1532-1543.
- A21. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10. CD001347.
- A22. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:445-454.
- A23. Saag KG, Agnusdei D, Hans D, et al. Trabecular bone score in patients with chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis treated with alendronate or teriparatide. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2122-2128.
- A24. Nayak S, Greenspan SL. Osteoporosis treatment efficacy for men: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:490-495.
- A25. Staples MP, Kallmes DF, Comstock BA, et al. Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis. *BMJ*. 2011;343:1-11.
- A26. Clark W, Bird P, Gonski P, et al. Safety and efficacy of vertebroplasty for acute painful osteoporotic fractures (VAPOUR): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1408-1416.
- A27. Firanescu CE, de Vries J, Lodder P, et al. Vertebroplasty versus sham procedure for painful acute osteoporotic vertebral compression fractures (VERTOS IV): randomised sham controlled clinical trial. *BMJ*. 2018;361:1-9.
- A28. Kiel DP, Hannan MT, Barton BA, et al. Low-magnitude mechanical stimulation to improve bone density in persons of advanced age: a randomized, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2015;30:1319-1328.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

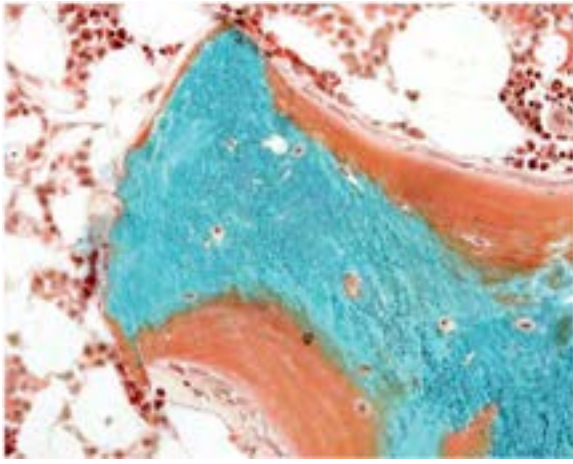


FIGURA 231-1. Esta imagen de una muestra de biopsia ósea sin descalcificar muestra osteoide abundante y osteoblastos aplanados característicos de la osteomalacia. (En condiciones normales, el hueso mineralizado es azul, y el osteoide, rojo carmín.)

EPIDEMIOLOGÍA

El raquitismo nutricional sigue siendo un problema cambiante y multifactorial en todo el mundo.^{3,4} Alrededor del 25% de las mujeres en EE. UU. tienen una concentración de 25-hidroxivitamina D < 20 ng/ml (una concentración adecuada es > 30 ng/ml), y el 8%, < 12 ng/ml, lo que indica que la alteración de la mineralización ósea es, como mínimo, un factor de confusión en el tratamiento de su osteoporosis y, como máximo, que el diagnóstico correcto es osteomalacia (mineralización defectuosa) en vez de osteoporosis (descenso de volumen de hueso bien mineralizado). Antes de administrar fármacos antirresortivos usados en la osteoporosis posmenopáusicas, debe descartarse osteomalacia y deficiencia de vitamina D. Esto es más importante todavía si se usa zoledronato o denosumab. La deficiencia de vitamina D es más frecuente en personas de edad avanzada con ingresos bajos, en especial durante el invierno y en latitudes más extremas. La deficiencia de vitamina D puede aparecer por dietas voluntarias que evitan los productos lácteos y el pescado, o en los veganos. La osteomalacia es frecuente también en pacientes hospitalizados y en mujeres posmenopáusicas con una fractura de cadera reciente. Los inmigrantes de regiones tropicales tienen más riesgo por su piel oscura, movimiento a climas más templados, ropa en todo el cuerpo y cosméticos que bloquean la luz solar, vida en interiores y elecciones alimentarias (cereales ricos en fitatos o harina que se fija al calcio [como la usada en el pan sin levadura] y rechazo de los productos lácteos). La prevalencia de deficiencia de vitamina D por osteomalacia varía según la procedencia. Este trastorno es bastante más frecuente en los pacientes remitidos por los geriatras, gastroenterólogos (hasta el 30% de los pacientes con cirugía o derivación gástrica por obesidad presentan deficiencia de vitamina D), residencias de ancianos o traumatólogos preocupados por las lesiones simétricas o las fracturas que no consolidan.

BIOPATOLOGÍA

La mineralización anómala característica de la deficiencia de vitamina D está causada por ralentización o detención del depósito mineral en la matriz orgánica del hueso (osteoide) provocadas por uno o más de los defectos mencionados antes. No obstante, los osteoblastos siguen produciendo osteoide, que se acumula en exceso. En el análisis histológico se observa un ensanchamiento notable del osteoide (fig. 231-1). La deficiencia de vitamina D manifiesta puede tardar muchos años en aparecer según la magnitud del retraso de la mineralización. Después de normalizar las concentraciones séricas de calcio y fósforo, el hueso puede tardar en curar 6-18 meses.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la deficiencia de vitamina D depende de tres manifestaciones solapadas: las causadas por el trastorno subyacente, como enfermedad o cirugía digestiva (en especial, resección gástrica o derivación por obesidad, celiaquía y malabsorción intestinal); las secundarias a hipocalcemia o hipofosfatemia, y las causadas directamente por la osteopatía. Los signos y síntomas más frecuentes son dolor en la pelvis y en las extremidades inferiores, debilidad muscular y dolor óseo en la palpación. Si están afectadas las rodillas y la resonancia magnética (RM) muestra hiperintensidad de señal en T2, puede confundirse la deficiencia de vitamina D con osteonecrosis espontánea. El análisis de la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D y de fosfatasa alcalina revela el diagnóstico correcto. El dolor óseo suele ser inespecífico y difuso. Debido a la escasez de signos, el dolor se atribuye a menudo a reumatismo o neurosis. Puede empeorar por la noche y después de movimientos bruscos, como girarse en la cama o pasar de sentado a levantado. El dolor empeora al apoyar en carga, y provoca una marcha de pato sin resorte con pie plano característica, que empeora por debilidad muscular proximal.

Este tipo de marcha se denomina «marcha de mamá pingüino». Los pacientes pueden quejarse de que solo pueden subir escaleras ayudándose del pasamanos o levantarse de una silla o del inodoro impulsándose con las manos. La pérdida de fuerza es bastante más pronunciada que la amiotrofia. No se producen fasciculaciones, y los reflejos y la sensibilidad son normales. Nunca afecta a los músculos bulbares, faciales ni oculares. No obstante, la debilidad muscular es leve o ausente si la osteomalacia está causada por hipofosfatemia ligada al cromosoma X (HLX, la forma hereditaria más frecuente de osteomalacia hipofosfática [prevalencia 1:20.000]), pero es intensa, a menudo con necesidad de una silla de ruedas, en el raquitismo hipofosfático autosómico dominante (RHAD) y en la osteomalacia paraneoplásica (OPN). Sin embargo, los tres trastornos están causados por aumento (o concentración inapropiada para el fosfato sérico bajo) del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), que provoca fosfatúria excesiva e inhibición de la 1 α -hidroxilasa de la 25-hidroxivitamina D. La hipofosfatemia empeora por la concentración inapropiadamente baja de 1,25-dihidroxivitamina D. En la HLX, el antecedente familiar es positivo y la presentación habitual es una talla baja con deformidad de las extremidades inferiores. El RHAD se caracteriza por antecedente familiar positivo, remisiones espontáneas, cansancio y debilidad bruscos, fracturas, dolor óseo y abscesos dentales recurrentes. Este trastorno puede estar desencadenado por deficiencia de hierro. La OPN es un tipo infrecuente de osteomalacia hipofosfática paraneoplásica adquirida causada por un tumor mesenquimatoso benigno pequeño y a menudo difícil de detectar.⁵ La OPN debe tenerse en cuenta en adultos con hipofosfatemia, deformidad escasa o ausente y sin antecedentes familiares de osteopatía. No obstante, si los antecedentes familiares son imprecisos o desconocidos, el RHAD puede enmascarse como OPN, pero la concentración sérica de FGF-23 es, por lo general, mucho más alta en la OPN que en el RHAD. El diagnóstico diferencial comprende también el síndrome de Fanconi, pero, en este trastorno, la hipofosfatemia se acompaña de hipopotasemia, glucosuria y acidosis hiperclorémica.

En la osteomalacia es frecuente el dolor óseo al comprimir la parrilla costal o presionar las tibias, las muñecas, las ramas púbicas o las crestas ilíacas. La hipocalcemia es leve a moderada por lo general, aunque a veces es suficientemente grave para producir parestesias en el pulpejo de los dedos, calambres musculares, signos de Chvostek o de Trousseau positivos, o convulsiones. Si se confunde la osteomalacia con osteoporosis y se inicia tratamiento con un bisfosfonato o denosumab, el paciente puede presentar parestesias, palpitaciones y calambres musculares nuevos. Estos síntomas relativamente frecuentes aparecen porque el tratamiento antirresortivo interfiere en la movilización del calcio óseo por la hormona paratiroidea (PTH), lo que agrava la hipocalcemia. El hiperparatiroidismo secundario empeora también la hipofosfatemia por el efecto de la PTH en la excreción renal al mismo tiempo que dificulta la absorción intestinal y bloquea la movilización desde el hueso.

DIAGNÓSTICO

Los cambios bioquímicos dependen de la fase de la enfermedad y de la causa. En la deficiencia de vitamina D, la hipofosfatemia precede y es más pronunciada que la hipocalcemia por el hiperparatiroidismo secundario (cap. 232) que acompaña habitualmente a este trastorno cuando ya presenta osteomalacia. Sin embargo, no está claro por qué algunos pacientes no tienen una concentración alta de PTH a pesar de un déficit pronunciado de vitamina D. En la malabsorción, la hipomagnesemia puede contribuir a la hipocalcemia mediante alteración de la secreción de PTH, y la hipoalbuminemia puede conducir a un diagnóstico falso de hipocalcemia. El incremento de la actividad sérica de fosfatasa alcalina se asocia característicamente a osteomalacia por deficiencia de vitamina D, pero no suele ser un hallazgo temprano. La concentración sérica de 25-hidroxivitamina D es a menudo < 10-15 ng/ml. Por el contrario, la concentración sérica de 1,25-dihidroxivitamina D es alta por lo general debido al hiperparatiroidismo secundario concomitante y habitualmente no contribuye al diagnóstico de osteomalacia. No obstante, en el trastorno autosómico recesivo infrecuente por deficiencia del receptor de vitamina D (raquitismo dependiente de vitamina D de tipo II), las concentraciones séricas de 1,25-dihidroxivitamina D y PTH pueden ser extraordinariamente altas (v. tabla 231-1). Este trastorno se caracteriza por consanguinidad, alopecia e hipocalcemia temprana. En otro trastorno autosómico recesivo infrecuente por hidroxilación 1 α defectuosa de la 25-hidroxivitamina D (raquitismo dependiente de vitamina D de tipo I), la concentración sérica de 1,25-dihidroxivitamina D puede ser indetectable. Este trastorno se caracteriza también por consanguinidad e hipocalcemia temprana. Las alteraciones son bastante distintas en la hipofosfatemia hereditaria: la 25-hidroxivitamina D y el calcio sérico son normales, el fósforo normal-alto o ligeramente alto y la actividad fosfatasa alcalina inferior a la normal para la edad.⁶ Esta enfermedad está causada por una deficiencia de la isoenzima de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (hígado, hueso, riñón), que normalmente evita la acumulación extracelular de pirofosfato inorgánico. La actividad fosfatasa alcalina deficiente provoca acumulación de pirofosfato inorgánico junto con el hueso que inhibe la mineralización. La forma del adulto de esta enfermedad puede manifestarse como osteomalacia leve o grave. Se asocia a menudo a enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico dihidratado (condrocalcinosis).

En todos los tipos de osteomalacia, los hallazgos radiográficos son tenues o ausentes y es posible que solo se observen márgenes borrosos del hueso trabecular con corticales delgadas. La presencia de bandas radiotransparentes delgadas (2-3 mm) simétricas bilaterales



FIGURA 231-2. Radiografía de una pseudofractura del cuello femoral con sospecha de osteomalacia (flecha).



FIGURA 231-3. El aumento de captación focal de radionúclido en la gammagrafía ósea provocado por la osteomalacia puede interpretarse erróneamente como enfermedad metastásica (flechas).

denominadas pseudofracturas (fig. 231-2) perpendiculares a la superficie perióstica en las costillas, ramas púbicas e isquiáticas, cuello femoral, metatarsianos y por debajo de la cavidad glenoidea en el borde externo de las escápulas se considera, por lo general, patognomónica de osteomalacia. No obstante, este hallazgo radiográfico puede verse también en trastornos sin exceso de osteoide. Los rasgos distintivos de las pseudofracturas en la osteomalacia son ausencia de callo o esclerosis adyacente y ausencia de un fenómeno desencadenante. Por lo general, hay como mínimo dos o tres fracturas de este tipo con una como mínimo en las costillas, ramas púbicas o fémures, y anomalías bioquímicas (hipocalcemia e hipofosfatemia). Si lo que parece una pseudofractura se acompaña de calcio, fósforo y actividad fosfatasa alcalina séricos normales, la osteomalacia es improbable. Las pseudofracturas muestran hiper captación en la gammagrafía ósea (fig. 231-3) y pueden confundirse con cáncer. Muchas pseudofracturas se localizan en la cortical medial de los huesos largos y deben distinguirse de las fracturas femorales atípicas localizadas en la cortical lateral y asociadas a engrosamiento y a formación de un pico cortical. Ambas son probables en pacientes tratados con bisfosfonatos. La hipofosfatemia puede causar también pseudofracturas subtrocanterias en la cortical lateral del fémur. En la enfermedad de Paget, la reacción cortical o las fracturas capilares pueden parecer pseudofracturas, pero predominan en la cara anterior del fémur o la tibia arqueados. A diferencia de la osteomalacia, el hueso vecino tiene un aspecto radiográfico anómalo característico. En la osteomalacia, las puntuaciones T de densidad mineral ósea son -3 o -4 con frecuencia, y la puntuación T en la diáfisis radial es más baja que en la columna total y en el fémur proximal total.

Aunque los hallazgos clínicos, radiográficos y bioquímicos característicos pueden llevar a sospechar una osteomalacia, la ausencia de estos hallazgos no permite descartarla. Es necesaria una biopsia ósea para confirmar la presencia indudable de osteomalacia

(v. fig. 231-1). No obstante, pocas veces es necesaria excepto si el paciente presenta un dolor inusual o una pérdida progresiva de densidad ósea y los hallazgos de exploración física, radiográficos y bioquímicos son ambiguos. Si es necesaria la biopsia, lo mejor es derivar al paciente a un centro de histomorfometría ósea porque asegura una comunicación adecuada entre el médico, el técnico y el patólogo, y es el mejor seguro contra muestras incompletas, rotas, fragmentadas o descalcificadas accidentalmente.

Varias causas posibles de osteomalacia (fármacos antiepilépticos, acidosis metabólica sin hipofosfatemia, pseudohipoparatiroidismo, insuficiencia renal crónica) no producen acumulación de osteoide por retraso de la mineralización y representan principalmente un hiperparatiroidismo secundario. Los pacientes con síndrome nefrótico pierden albúmina y metabolitos de la vitamina D en la orina, pero el calcio iónico sérico y la concentración de PTH son normales, y los adultos con síndrome nefrótico no presentan osteopatía metabólica. Una elevación injustificada de la actividad fosfatasa alcalina sérica está causada habitualmente por fármacos (antiepilépticos, esteroides anabolizantes, fenotiacinas o antibióticos) o por osteopatía de Paget (cap. 233). Para distinguir entre estas causas debe medirse la fosfatasa alcalina ósea sérica mediante inmunoanálisis, aunque tiene una reacción cruzada hasta del 15-20% con la fosfatasa alcalina hepática. No es útil la determinación de las isoenzimas mediante fraccionamiento térmico. También es posible calcular la contribución ósea mediante la concentración sérica del propéptido aminoterminal del procolágeno de tipo I. No obstante, una actividad fosfatasa alcalina alta es pocas veces el único signo de osteomalacia en un paciente con dolor óseo.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la osteomalacia se entiende mejor separando la enfermedad en tres subgrupos. El primer subgrupo es la osteomalacia por trastornos de la absorción o del metabolismo de la vitamina D; el segundo es la osteomalacia por hipofosfatemia crónica. El cadmio, el tenofovir o el adefovir pueden provocar un síndrome de Fanconi y causar osteomalacia por la hipofosfatemia resultante. La mayoría de los pacientes con osteomalacia se engloban en estos dos primeros grupos. Desde hace poco tiempo está disponible un anticuerpo anti-FGF-23 (burosumab) para niños⁷ y adultos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X.⁸ El tercer subgrupo es la osteomalacia causada por inhibidores de la mineralización, como el etidronato (primer bisfosfonato oral, apenas utilizado en la actualidad en Norteamérica), dosis altas de flúor (en té a granel), acumulación ósea de aluminio en el agua de diálisis o como contaminante de soluciones de nutrición parenteral (poco frecuente en la actualidad), sobrecarga de hierro, como en la talasemia, e hipofosfatemia. El tratamiento sustitutivo hormonal (asfotasa α) es efectivo en la hipofosfatemia del adulto.⁸ Las medidas generales siguen siendo importantes y comprenden consejo nutricional sistemático y prevención de la pérdida ósea adicional por osteoporosis posmenopáusia o deficiencia de vitamina D. El tratamiento de la hipofosfatemia con vitamina D en dosis altas ha causado nefrocalcinosis, nefrolitiasis e insuficiencia renal, y debe evitarse.

Osteomalacia por trastornos de la vitamina D

La anemia ferropénica, la hipocalcemia, la pérdida de peso, la glositis o el exantema y el dolor óseo en un paciente con densidad mineral ósea baja hacen sospechar celiaquía (cap. 131), incluso sin síntomas digestivos. Estos pacientes pueden tener también una concentración sérica baja de 25-hidroxivitamina D de manera persistente a pesar de la suplementación con vitamina D en dosis altas. En este contexto es recomendable determinar la inmunoglobulina A antiendomisio y los anticuerpos antitransglutaminasa tisular. Los consejos sobre alimentación y exposición solar, abandono de los fármacos nocivos, cumplimiento de una dieta sin gluten y sustitución de enzimas pancreáticas pueden curar el defecto de mineralización en algunos pacientes con enfermedad leve sin necesidad de tratamiento adicional. La colestiramina para tratar la colestasis o el uso excesivo de laxantes pueden causar también malabsorción y resistencia a los suplementos de vitamina D.

Los pacientes con enfermedad grave necesitan suplementos de vitamina D⁹ y calcio. Una dosis de carga acelera la recuperación y depende de la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D, como se muestra en la tabla 231-2. La suplementación con vitamina D₃ puede ser más potente que con vitamina D₂, pero las diferencias no tienen trascendencia clínica con las dosis recomendadas para la osteomalacia. Las subidas de la dosis deben ser prudentes, porque las dosis farmacológicas de vitamina D tienen riesgo de intoxicación por vitamina D. El intervalo entre subidas de la dosis debe ser como mínimo el plazo necesario para alcanzar el efecto máximo más un 50% aproximadamente. No obstante, la experiencia con las dosis reflejadas en la tabla 231-2 indican que la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D sube a 80-100 ng/ml en pocos pacientes. La intoxicación por vitamina D es improbable incluso con una concentración sérica de 150 ng/ml. El objetivo es subir la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D bastante por encima de 30 ng/ml y normalizar la concentración alta de PTH sin hipercalcemia ni hipercaleiuria. Después de que el tratamiento haya normalizado la concentración sérica de calcio, debe vigilarse la excreción urinaria de calcio. Debe mantenerse un índice calcio-creatinina (mg/mg) $< 0,22$. Una dosis inicial razonable es 1-1,5 g/día aproximadamente de calcio elemental oral según el

TABLA 231-2 PREPARADOS DE VITAMINA D PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOMALACIA

	VITAMINA D ₂ (ERGOALCIFEROL)	VITAMINA D ₃ (COLECALCIFEROL)	CALCITRIOL [†] [1,25(OH) ₂ D ₃]
Nombre comercial	Drisdol y otros*	Bio-Tech D3-50	Rocaltrol
Dosis	Cápsulas: 50.000 U = 1,25 mg	Cápsulas: 50.000 U = 1,25 mg	Cápsulas: 0,25 and 0,5 µg
Dosis de carga:			
Si 25(OH)D = 20-30 ng/ml	50.000 U semanales durante 10 semanas [‡] y mensuales a partir de entonces (o 2.000 unidades diarias)	50.000 U semanales durante 10 semanas [‡] y mensuales a partir de entonces (o 2.000 unidades diarias)	
Si 25(OH)D = 10-20 ng/ml	50.000 U dos veces por semana durante 10 semanas [‡] y cada 15 días a partir de entonces	50.000 U dos veces por semana durante 10 semanas [‡] y cada 15 días a partir de entonces	
Si 25(OH)D = < 10 ng/ml	50.000 U tres veces por semana durante 10 semanas [‡] y tres veces al mes a partir de entonces	50.000 U tres veces por semana durante 10 semanas [‡] y tres veces al mes a partir de entonces	
Dosis en casos resistentes	Hasta 50.000 unidades diarias	Hasta 50.000 unidades diarias	2-8 µg/día
Tiempo hasta el efecto máximo	4-10 semanas	4-10 semanas	3-7 días
Persistencia de efectos después de suspender el tratamiento	6-30 semanas	6-30 semanas	3-4 días
Costo	203 dólares/100 cápsulas de gelatina	20,7 dólares/100 cápsulas	120,95 dólares/100 cápsulas de calcitriol genérico de 0,25 µg 91,86 dólares/100 cápsulas de calcitriol de 0,25 µg 193,38 dólares/100 cápsulas de calcitriol genérico de 0,5 µg 294 dólares/100 cápsulas de calcitriol de 0,5 µg 179 dólares/15 ml (1 µg/ml) solución oral de calcitriol genérico 235,2 dólares/15 ml (1 µg/ml) solución oral de calcitriol

*Las cápsulas de gelatina son mejores, porque las cápsulas duras pueden ser indigeribles y poco fiables.

[†]El calcitriol se reserva para los pacientes con elevación persistente de la hormona paratiroidea a pesar de la normalización de la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D. Debe evitarse la hipercalcemia y la hipercalemia.

[‡]Si no > 30 ng/ml después de 10 semanas, descarte malabsorción, celiaquía o incumplimiento terapéutico. Si fracasa el tratamiento con vitamina por vía oral, puede emplear tratamiento semanal con cámara de bronceado o, si es necesario, puede cambiarlo por calcitriol, que es más caro.

TABLA 231-3 PREPARADOS DE CALCIO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOMALACIA

PREPARADO	PORCENTAJE DE CALCIO ELEMENTAL	CANTIDAD DE CALCIO ELEMENTAL EN LA DOSIS RECOMENDADA	COSTO POR MES DE TRATAMIENTO
Carbonato cálcico Comprimidos de 600 mg	40	4 comprimidos = 960 mg	5 dólares
TUMS Ultra 1.000 mg (masticable)	40	2 comprimidos = 800 mg	5 dólares
CitraCal, liberación lenta 1.200 mg (un 85% de carbonato cálcico y un 15% de citrato cálcico) más 1.000 unidades de vitamina D		4 comprimidos = 892 mg	7 dólares

grado de malabsorción (tabla 231-3). Las dosis bajas frecuentes (tres veces al día) son más efectivas y tolerables que las dosis altas menos frecuentes, y la absorción de los suplementos de calcio mejora con la comida.

En pacientes con malabsorción, las necesidades de vitamina D pueden aumentar durante los períodos con más diarrea, y estos pacientes absorben mejor el calcitriol. El inicio de acción inmediato y una desaparición rápida de los efectos después de suspender el tratamiento aumentan la seguridad del tratamiento, aunque es más caro (v. tabla 231-2). El uso de calcitriol implica prudencia para evitar la hipercalcemia y la hipercalemia. En los pacientes con malabsorción son beneficiosos también el calcio, el fósforo, el potasio, el magnesio y los complejos multivitaminicos (tabla 231-4; v. tabla 231-3). Pocos pacientes no toleran ningún tipo de vitamina D oral, y las presentaciones parenterales de calciferol disponibles en Norteamérica son inefectivas. Estos pacientes pueden mejorar, pero no recuperar la normalidad, mediante tratamiento semanal en cámaras

de bronceado en zonas corporales que normalmente no están expuestas al sol, pero con precaución para evitar el riesgo de cáncer de piel provocado por el sol (cap. 193). El calcitriol es el fármaco más apropiado en pacientes con raquitismo dependiente de vitamina D de tipo I. En los pacientes con raquitismo dependiente de vitamina D de tipo II y disminución de la sensibilidad del receptor a la 1,25-dihidroxivitamina D, las dosis extraordinariamente altas de calcitriol pueden corregir parcialmente el defecto. Si el tratamiento oral fracasa, las infusiones nocturnas de calcio y fósforo han tenido éxito, lo que supone una demostración adicional de que la osteomalacia es secundaria a calcio y fósforo inadecuados, no a un defecto en el metabolismo de la vitamina D.

El incremento de la actividad fosfatasa alcalina sérica (el «brute» de curación) y un aumento ligero de la concentración sérica y urinaria de calcio son los primeros signos de un tratamiento efectivo. A partir de entonces, la actividad de fosfatasa alcalina sérica baja progresivamente conforme se produce la curación. En el inicio del tratamiento, debe medirse la concentración sérica de calcio cada 2-3 semanas. En presencia de hipoalbuminemia, es útil determinar el calcio iónico sérico o el calcio ajustado para la albúmina. Cuando el tratamiento se estabiliza, es suficiente, por lo general, medir el calcio cada 6-8 semanas, pero incluso en el tratamiento a largo plazo deben realizarse estas mediciones tres veces al año como mínimo. En algunos pacientes con osteomalacia grave durante las primeras semanas de tratamiento puede empeorar el dolor y las parestesias, y bajar la concentración sérica de calcio. Esto se debe a la mayor avidez del hueso por el mineral durante la curación e indica la necesidad de suplementación adicional de calcio.

Osteomalacia por hipofosfatemia

El objetivo del tratamiento de la hipofosfatemia crónica es mantener una concentración sérica normal de fósforo sin causar hiperparatiroidismo secundario ni nefrocalcinosis.¹⁰ Este objetivo bastante difícil requiere dosis frecuentes de suplementos de fósforo y calcitriol para aumentar la absorción de fósforo y de calcio y para evitar el incremento resultante de la PTH. Por desgracia, esta pauta se tolera mal por lo general, porque produce diarrea, hiperparatiroidismo secundario o terciario, nefrocalcinosis o nefrolitiasis. Por tanto, la dosis inicial debe ser ≤ 250 mg de fósforo elemental cuatro veces al día y 0,25-0,5 µg de calcitriol dos veces al día, aumentando lentamente. Los análisis deben repetirse en 3-4 semanas para ver la tendencia. Si el fósforo sérico no ha cambiado o ha bajado y la concentración de PTH ha subido, debe aumentar la dosis de calcitriol y no la de fósforo. En caso contrario, el hiperparatiroidismo secundario causado por el fósforo producirá una excreción rápida de fósforo y también la osteopatía adicional del hiperparatiroidismo (cap. 232). Deben realizarse

TABLA 231-4 PREPARADOS DE FOSFATO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOMALACIA

PREPARADO	CONTENIDO DE FÓSFORO (mg/cápsula o comprimido)	CONTENIDO DE SODIO (mEq/cápsula o comprimido)	CONTENIDO DE POTASIO (mEq/cápsula o comprimido)	CANTIDAD QUE CONTIENE 1 g DE FÓSFORO ELEMENTAL	COSTO
Neutra-Phos	250	7	7	4 cápsulas con dosis unitaria*	
Phos-NaK	250	7	7	4 paquetes*	39 dólares/100 paquetes
Neutra-Phos-K	250	0	14	4 cápsulas con dosis unitaria*	
K-Phos Neutral	250	13	1,1	4 comprimidos	72 dólares/100 comprimidos
K-Phos Original	114	0	3,7	9 comprimidos	52 dólares/100 comprimidos
Phospha 250 Neutral	250	13	1,1	4 comprimidos	91 dólares/100 comprimidos
K-Phos No 2	250	5,8	2,3	4 comprimidos	99 dólares/100 comprimidos

*Cada cápsula con dosis unitaria se reconstituye con 75 ml de agua como mínimo, zumo de frutas o cola. La cápsula con dosis unitaria o el paquete contienen el polvo concentrado y aquella no debe ingerirse sin diluir. Los preparados en polvo son más baratos.

ecografías renales en el inicio y anualmente para un diagnóstico precoz de nefrocalcinosis o nefrolitiasis.

La OPN se trata también mediante suplementación de fósforo y calcitriol hasta que se localiza y se extirpa el tumor primario. La resección total de estos tumores cura la osteomalacia, pero son bastante difíciles de localizar. Algunos datos alentadores recientes indican que hasta el 60% de estos tumores elusivos pueden localizarse mediante gammagrafía con octreótido marcado con tecnecio 99m o galio 68 conjugado con análogos de péptidos de la somatostatina o mediante tomografía computarizada/tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa 18.¹¹ Si el tumor sigue siendo evasivo y el paciente no tolera el tratamiento con fósforo y calcitriol, puede ser útil el anticuerpo anti-FGF-23 (burosumab) si está disponible. Se ha añadido un agonista del receptor sensor de calcio, el cinacalcet (30 mg/día), a los suplementos de fósforo y calcitriol para tratar la OPN cuando no se toleran las dosis de los suplementos de fósforo. Esto provoca un hipoparatiroidismo farmacógeno y aumenta la concentración sérica de fósforo a pesar del incremento del FGF-23, lo que permite bajar los suplementos de fósforo. El descenso de la PTH combinado con el tratamiento con calcitriol puede causar hipercalcemia, lo que hace necesario añadir una dosis baja de hidroclorotiacida. Debe vigilarse la excreción urinaria de calcio y la creatinina sérica.

PREVENCIÓN

La osteomalacia y el raquitismo nutricional son frecuentes en personas de piel oscura y en poblaciones migrantes, y su incidencia global está aumentando por los cambios demográficos, el fracaso de las medidas preventivas y la aplicación de estrategias inadecuadas. Las poblaciones de riesgo alto necesitan suplementación durante toda la vida y alimentos enriquecidos con vitamina D o calcio. Los consejos sobre la suplementación de vitamina D deben ayudar a prevenir la osteomalacia causada por deficiencia de vitamina D, pero se ha comprobado que es difícil, porque el uso habitual de suplementos sin receta puede ser insuficiente y porque el cumplimiento de los suplementos nutricionales es deficiente. No está clara la dosis óptima de suplementación de vitamina D, pero la mayoría de los problemas óseos y minerales se evitan con 50.000 unidades de colecalciferol una vez al mes (o 1.600-2.000 unidades diarias). Algunas excepciones notables son los pacientes con celiaquía, cirugía gástrica o derivaciones para la obesidad, que necesitan con frecuencia dosis mucho más altas (v. tabla 231-2). Los pacientes con osteomalacia por hipofosfatemia pueden necesitar suplementación con fósforo durante toda la vida (v. tabla 231-4).

PRONÓSTICO

La respuesta al tratamiento apropiado de la mayoría de los tipos de osteomalacia es excelente por lo general. El dolor óseo y la debilidad muscular mejoran habitualmente en 2-3 meses, y las lesiones óseas curan en 6-18 meses. Según el exceso de osteoide, la medición repetida de la densidad mineral ósea puede mostrar un aumento hasta del 20% en la columna lumbar y en el fémur proximal total. Sin embargo, es posible que la densidad ósea en la diáfisis radial no mejore debido a la pérdida irreversible de hueso cortical provocada por un hiperparatiroidismo secundario prolongado. Además, si el exceso de osteoide se acompaña de disminución del volumen óseo, la recuperación ósea puede ser incompleta, causando una osteoporosis residual. No obstante, hay que ser muy prudentes antes de añadir un fármaco antirresortivo. La adición de fármacos para la osteoporosis debe retrasarse hasta la normalización del calcio, el fósforo y la actividad fosfatasa alcalina séricas. El aumento de densidad ósea causado por el tratamiento de la osteomalacia puede prolongarse hasta 1 año.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Inosigna KL, Briot K, Imel EA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-GFG23 antibody in adults with X-linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *J Bone Miner Res.* 2018;33:1383-1393.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Expert Consult (<https://expertconsult.inking.com>).

232

GLÁNDULAS PARATIROIDEAS, HIPERCALCEMIA E HIPOCALCEMIA

RAJESH V. THAKKER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

METABOLISMO DEL CALCIO

El cuerpo de un adulto sano contiene 1 kg de calcio; aproximadamente el 99% en el interior de la estructura cristalina mineral ósea y menos del 1% en forma soluble en los compartimentos líquidos extracelular (LEC) e intracelular. En el compartimento de LEC, alrededor de la mitad del calcio total es iónico, y el resto está unido principalmente a la albúmina o forma complejos con otros contraiones. El calcio iónico en el LEC desempeña una función destacada en muchas vías fisiológicas, como contracción muscular, secreción de neurotransmisores y hormonas, y en la vía de la coagulación. La concentración sérica de calcio iónico varía entre 4,65 y 5,25 mg/dl (1,16-1,31 mmol/l), mientras que la de calcio total lo hace entre 8,5 y 10,5 mg/dl (2,12-2,62 mmol/l).¹ Sin embargo, la proporción 2:1 normal entre calcio total y calcio iónico se altera en trastornos como la acidosis metabólica, que disminuye la unión de calcio a las proteínas, o por cambios en la concentración de proteínas, causada por cirrosis, deshidratación, insuficiencia venosa o mieloma múltiple. Por este motivo, la concentración sérica de calcio total se ajusta, o «corrige», para una concentración de albúmina de referencia: la cifra real de calcio sérico total se ajusta añadiendo o restando 0,8 mg/dl (0,016 mmol/l) por cada 1 g/dl (10 g/l) de albúmina por abajo o por arriba de una concentración de albúmina de referencia de 4 g/dl (40 g/l), respectivamente.

La regulación del calcio corporal implica equilibrio entre las cantidades absorbidas en el intestino, depositadas en el hueso y en las células, y las excretadas por el riñón (fig. 232-1). Este equilibrio preciso, en el que participan tres órganos, es regulado principalmente por la hormona paratiroidea (PTH), sintetizada y segregada por las glándulas paratiroideas. La hipocalcemia aumenta la secreción de PTH y la hipercalcemia la reduce. La regulación del calcio extracelular se realiza mediante interacciones complejas (fig. 232-2) en los órganos en los que actúa la principal hormona reguladora del calcio, la PTH, y la vitamina D y sus metabolitos activos, 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]₂D).

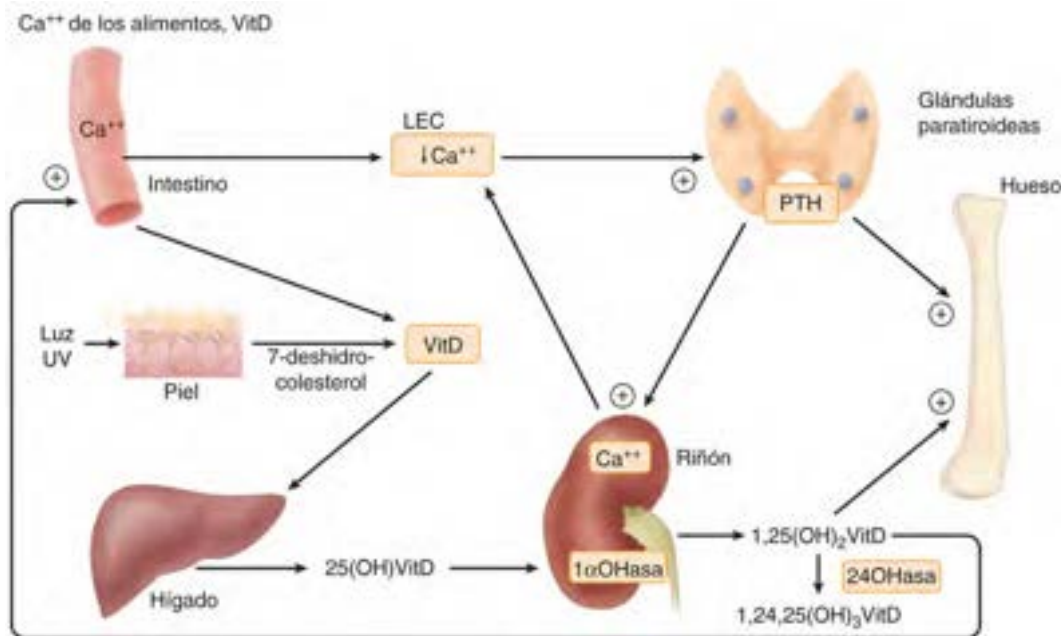


FIGURA 232-1. Regulación del calcio (Ca^{2+}) en el líquido extracelular (LEC) por acción de la hormona paratiroidea (PTH) en los riñones, los huesos y los intestinos. La disminución de Ca^{2+} en el LEC es detectada por el receptor-sensor de calcio (v. fig. 232-2), y ello provoca un aumento de la secreción de PTH y una reducción de la degradación de PTH. El aumento de la PTH circulante actúa predominantemente de manera directa en el riñón y en el hueso que poseen el receptor PTH (PTHr; v. fig. 232-2). Los efectos óseos de la PTH tienden a incrementar (+) la resorción ósea osteoclástica. Sin embargo, dado que los osteoclastos no tienen PTHr, esta acción es mediada por los osteoblastos, que sí tienen PTHr, y como respuesta liberan citocinas y factores que a su vez activan los osteoclastos. En el riñón, la PTH estimula (+) la 1α -hidroxilasa ($1\alpha\text{OHasa}$) para aumentar la conversión de 25-hidroxivitamina D [$25(\text{OH})\text{VitD}$] en el metabolito activo 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$]. Además, la PTH incrementa (+) la reabsorción de Ca^{2+} en el túbulo renal distal e inhibe la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal, lo que provoca hipercalcemia e hipofosfatemia. Por otra parte, la PTH inhibe la actividad cotransportadora bidireccional Na^+ , H^+ y la reabsorción de bicarbonato, y causa de este modo una acidosis hiperclorémica leve. La $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$ elevada actúa en el intestino para aumentar (+) la absorción de calcio y fósforo de los alimentos. Es importante señalar que la PTH no tiene acción intestinal directa. Por tanto, en respuesta a la hipocalcemia y al aumento de la secreción de PTH, todas estas acciones directas e indirectas de la PTH en los riñones, los huesos y los intestinos ayudan a aumentar el Ca^{2+} en el LEC, que a su vez actúa a través del receptor sensor de calcio para disminuir la secreción de PTH. UV, ultravioleta. (Tomado de Thakker RV, Bringham FR, Jüppner HH. Regulation of calcium homeostasis and genetic disorders that affect calcium metabolism. In: Jameson JL, De Groot LJ, Giudice LC, et al., eds. *Endocrinology: Adult & Pediatric*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.)

GLÁNDULAS PARATIROIDEAS, HORMONA PARATIROIDEA, GEN PTH Y ACCIONES DE LA HORMONA PARATIROIDEA

Glándulas paratiroides

La mayoría de las personas tienen cuatro glándulas paratiroides, muy próximas a los polos superior e inferior de los lóbulos de la glándula tiroidea. Las paratiroides superiores derivan del endodermo de los cuartos arcos faríngeos embrionarios, y las inferiores derivan, con el timo del endodermo, de los terceros arcos faríngeos. Es frecuente la presencia de glándulas paratiroides adicionales en localizaciones anómalas a lo largo de su trayecto migratorio, y también en el interior del timo y de la glándula tiroidea. Las células paratiroides expresan un receptor acoplado a la proteína G (GPCR), denominado *receptor sensor de calcio* (CaSR), que detecta cambios en el calcio extracelular y modifica la secreción de PTH.^{2,3} Por ejemplo, la activación del CaSR, expresado también en células tubulares renales, como consecuencia del aumento de la concentración extracelular de calcio, produce una estimulación dependiente de la proteína G de la actividad fosfolipasa C mediante $G\alpha_q$ y $G\alpha_{11}$, que induce acumulación de inositol 1,4,5-trifosfato y aumento de la concentración intracelular de calcio. A su vez, estos cambios disminuyen la concentración de PTH circulante y elevan la excreción urinaria de calcio. Los trastornos de las glándulas paratiroides pueden causar hipercalcemia o hipocalcemia, y pueden diferenciarse en exceso de PTH, carencia de PTH o insensibilidad a sus efectos (tabla 232-1; v. fig. 232-2).

Hormona paratiroidea y gen PTH

La PTH es un péptido de 84 aminoácidos codificado por el gen *PTH* localizado en el cromosoma 11p15. El péptido PTH maduro es segregado por las células principales paratiroides como péptido de 84 aminoácidos; sin embargo, en la primera traducción del ARNm *PTH*, es un péptido prepro-PTH. La secuencia «pre» es un péptido señal de 25 aminoácidos (secuencia guía) responsable de dirigir el péptido emergente al interior del retículo endoplásmico para prepararlo para la secreción por parte de la célula. La secuencia «pro» tiene una longitud de seis aminoácidos y, aunque su función no está tan clara como la de la secuencia «pre», también es fundamental para un procesamiento y una secreción correctos de la PTH. La secuencia «pro» tiene una longitud de seis aminoácidos y, aunque su función está peor definida que la de la secuencia «pre», también es esencial para el procesamiento y la secreción adecuada de la PTH. Después de que el péptido PTH maduro de 84 aminoácidos es segregado por la célula paratiroidea,

con una semivida corta de 2 min aproximadamente, se extrae de la circulación mediante captación hepática insaturable y excreción renal.

Acciones de la hormona paratiroidea

La PTH comparte un receptor con el péptido relacionado con la PTH (PTHrP); este PTH/PTHrP (v. fig. 232-2) pertenece al subgrupo de la familia del receptor acoplado a la proteína G. Los receptores PTH/PTHrP se expresan en el riñón y en el hueso, donde son predominantemente agonistas, y, por tanto, la PTH actúa de manera directa en el riñón y en las células óseas, e indirecta en las células intestinales (v. fig. 232-1) para aumentar la reabsorción de calcio, liberar al LEC de calcio almacenado en los huesos y aumentar la absorción intestinal de calcio, respectivamente. El receptor PTH/PTHrP también se expresa en el encéfalo, el corazón, la piel, los pulmones, el hígado y los testículos, localizaciones en las que interviene en las acciones del PTHrP. Las mutaciones que afectan a los genes que codifican estas proteínas y receptores en esta vía reguladora del calcio (v. fig. 232-2) se asocian a trastornos hiper- e hipocalcémicos (v. tabla 232-1).

Acciones renales

El calcio se absorbe por los riñones en distintos puntos del túbulo renal mediante diferentes mecanismos, como el transporte paracelular pasivo o el transporte transcelular activo. Las acciones renales de la PTH son: 1) estimular la actividad 1α -hidroxilasa celular tubular proximal; 2) incrementar la reabsorción de calcio por las células del túbulo distal, túbulo colectores y rama ascendente gruesa del asa de Henle; y 3) inhibir la reabsorción de fósforo por las células tubulares proximales (v. fig. 232-1). La PTH aumenta la formación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a partir de su precursor, 25-OH-D , mediante estimulación de la actividad 1α -hidroxilasa renal e inhibición de 24-hidroxilasa , que metaboliza $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a la forma inactiva $24,25[\text{OH}]_2\text{D}$ (v. fig. 232-1). La PTH regula la reabsorción de calcio por las células tubulares distales, a través de un incremento de la expresión del receptor transitorio potencial vainilloide 5 (TRPV5), promoviendo así la entrada de calcio en la célula y aumentando la expresión de calbindina D28K para elevar la reabsorción transcelular de calcio mediante un aumento del amortiguamiento de iones Ca^{2+} subapicales. En la rama ascendente gruesa del asa de Henle, la PTH intensifica el transporte transcelular activo de calcio y el transporte paracelular de calcio mediante un incremento del gradiente de voltaje transepitelial. El transporte de fósforo en las células tubulares proximales está mediado por cotransportadores sodio-fósforo de membrana luminal 2a y 2c (NPT2a y NPT2c), y las acciones de la PTH conducen a la internalización y la degradación de NPT2a y NPT2c, lo que disminuye la reabsorción de fósforo.

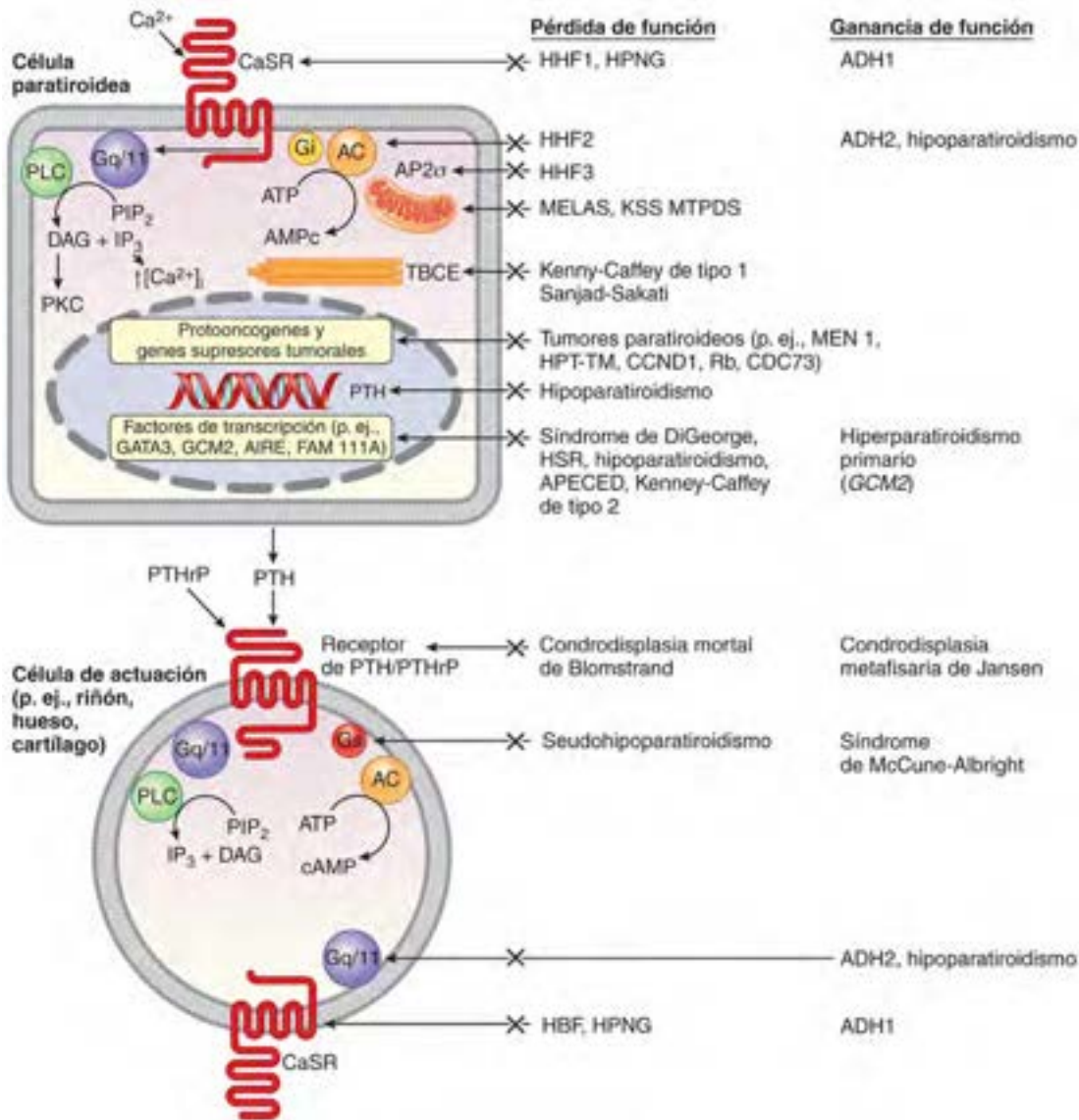


FIGURA 232-2. Representación esquemática de algunos de los componentes implicados en la homeostasis del calcio. Las alteraciones del calcio extracelular son detectadas por el receptor sensor de calcio (CaSR), un receptor acoplado a la proteína G de 1.078 aminoácidos. El receptor de hormona paratiroidea (PTH)/péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), que interviene en las acciones de PTH y PTHrP, es también un receptor acoplado a la proteína G. Por tanto, Ca^{2+} , PTH y PTHrP implican vías de señalización acopladas a la proteína G, y la interacción con sus receptores específicos puede activar Gs, Gi y Gq/ α 11, respectivamente. Gs estimula la adenilato ciclasa (AC), que cataliza la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) a partir de trifosfato de adenosina (ATP). Gi inhibe la actividad de la AC. El AMPc estimula la proteína cinasa A (PKA), que fosforila sustratos específicos de célula. La activación de Gq/ α 11 estimula la fosfolipasa C (PLC), que cataliza la hidrólisis del fosfoinosítido (PIP_2) en trifosfato de inositol (IP_3), que a continuación aumenta el calcio intracelular, y diacilglicerol (DAG), activando la proteína cinasa C (PKC). Estas señales proximales regulan vías anterógradas que producen efectos fisiológicos específicos. Se han identificado mutaciones de pérdida y ganancia de función en varios genes, mostradas a la derecha con sus sitios de acción respectivos, en trastornos específicos de la homeostasis del calcio (v. también tabla 232-1). (Tomado de Thakker RV, Bringham FR, Jüppner H. Regulation of calcium homeostasis and genetic disorders that affect calcium metabolism. In: Jameson JL, De Groot LJ, Giudice LC, et al., eds. *Endocrinology: Adult & Pediatric*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.)

Acciones óseas

La PTH actúa de forma directa en los osteoblastos e indirectamente en los osteoclastos, para aumentar su número y actividad, incrementando así el recambio óseo y la liberación de calcio almacenado. Por tanto, la PTH aumenta el tamaño del conjunto de precursores de osteoblasto, intensifica la actividad formadora de hueso de los osteoblastos maduros y estimula los osteoblastos para liberar citocinas como el factor estimulante de colonias 1 y el ligando del receptor del activador del factor nuclear κB (NF- κB) (RANKL), que estimulan la formación de osteoclastos nuevos y activan los osteoclastos maduros. Además, la PTH inhibe la producción por el osteoblasto de osteoprotegerina (OPG), un receptor trampa soluble para RANKL, que inhibe el desarrollo del osteoclasto. TRPV4 y TRPV5 participan en el transporte de calcio en las células óseas; TRPV4 regula la concentración intracelular de calcio en los osteoblastos y los osteoclastos, mientras que el TRPV5 expresado en los osteoclastos elimina la matriz ósea mineral. El resultado neto de una elevación persistente de la PTH está vinculado a un aumento de la actividad del osteoclasto más que a la actividad del osteoblasto, liberando el calcio almacenado al LEC (v. fig. 232-1).

Acciones intestinales

El calcio se absorbe a lo largo del intestino por vías paracelulares pasivas y transcelulares activas, en las que intervienen TRPV6 y calbindina D9K. La PTH ejerce acciones directas

en la absorción intestinal de calcio mediante aumento de la concentración sérica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (v. fig. 232-1). La elevación de la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ incrementa la expresión TRPV6, que facilita un aumento de entrada de calcio en la célula desde la luz y la expresión de calbindina D9K citosólica, que estimula el transporte transcelular de calcio.

HIPERCALCEMIA

DEFINICIÓN

La *hipercalcemia* se define como una concentración sérica de calcio más de 2 desviaciones estándar superior a la media normal, lo que supone por lo general un calcio total sérico por encima de 10,5 mg/dl (2,62 mmol/l) y de calcio iónico sérico por encima de 5,25 mg/dl (1,31 mmol/l). No hay un sistema de graduación formal para definir el grado de hipercalcemia, aunque, respectivamente, se consideran leves, moderadas y graves concentraciones totales séricas menores de 12 mg/dl (3 mmol/l), de entre 12 y 14 mg/dl (3-3,5 mmol/l), y mayores de 14 mg/dl (3,5 mmol/l).

BIOPATOLOGÍA

La hipercalcemia obedece a tres mecanismos: aumento de resorción ósea, aumento de absorción digestiva de calcio y disminución de excreción renal de calcio (v. fig. 232-1).

TABLA 232-1 ENFERMEDADES PARATIROIDEAS Y LOCALIZACIONES CROMOSÓMICAS CORRESPONDIENTES

ANOMALÍA METABÓLICA	ENFERMEDAD	HERENCIA	GEN/PRODUCTO GÉNICO	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA
HIPERCALCEMIA				
	Neoplasia endocrina múltiple 1	Autosómica dominante	Menina	11q13
	Neoplasia endocrina múltiple de tipos 2 y 3	Autosómica dominante	RET	10q11.2
	Neoplasia endocrina múltiple de tipo 4	Autosómica dominante	CDNK1B	12p13.1
	Hiperparatiroidismo primario y tumores mandibulares (HPT-TM)	Autosómica dominante	CDC73	1q31.2
	Hiperparatiroidismo familiar aislado	Autosómica dominante	Parafibromina	
			Menina, CDC73, CaSR	11q13, 1q31.2
			GCMB	3q21.1, 6p24.2
	Hiperparatiroidismo esporádico	Esporádica	PRAD1/CCND1, PTH	11q13, 11p15
			Retinoblastoma	13q14
			Desconocido	1p32-pter
	Carcinoma paratiroideo	Autosómica dominante o esporádica	Parafibromina	1q31.2
			Retinoblastoma	13q14
	Hipercalcemia benigna familiar (HBF)			
	HBF1	Autosómica dominante	CaSR	3q21.1
	HBF2	Autosómica dominante	Gα11	19p13
	HBF3	Autosómica dominante	AP2S1	19q13
	Hipoparatiroidismo neonatal grave (HPNG)	Autosómica recesiva o autosómica dominante	CaSR	3q21.1
	Enfermedad de Jansen	Autosómica dominante	Receptor PTH/PTHrP	3p21.3
	Síndrome de Williams	Autosómica dominante	Elastin, LIMK (y otros genes)	7q11.23
	Hipercalcemia del lactante	Autosómica recesiva	CYP24A	20q13.2-q13.3
	Síndrome de McCune-Albright	¿Mutaciones al principio del desarrollo embrionario?	Gsα	20q13.3
HIPOCALCEMIA				
	Hipoparatiroidismo aislado	Autosómica dominante	PTH, GCMB	11p15*
		Autosómica recesiva	PTH, GCMB	11p15,* 6p24.2
		Recesiva ligada al cromosoma X	SOX3	Xq26-27
	Hipocalcemia autosómica dominante de tipo 1 (HAD1)	Autosómica dominante	CaSR	3q21.1
	Hipocalcemia autosómica dominante de tipo 2 (HAD2)	Autosómica dominante	Gα11	19p13
	Hipoparatiroidismo asociado a síndrome autoinmunitario poliglandular (APECED)	Autosómica recesiva	AIRE-1	21q22.3
	Hipoparatiroidismo asociado a síndromes de Kearns-Sayre y MELAS	Materna	Genoma mitocondrial	
	Hipoparatiroidismo asociado a síndromes congénitos complejos			
	Síndrome de DiGeorge de tipo 1	Autosómica dominante	TBX1	22q11.2
	Síndrome de DiGeorge de tipo 2	Autosómica dominante	NEBL	10p14,p13
	Síndrome HSR	Autosómica dominante	GATA3	10p15
	Condrosplasia mortal de Blomstrand	Autosómica recesiva	Receptor de PTH/PTHrP	3p21.3
	Síndrome de Kenney-Caffey de tipo 1, síndrome de Sanjad-Sakati	Autosómica dominante	TBCE	1q42.3
	Síndrome de Kenney-Caffey de tipo 2	Autosómica recesiva	FAM111A	11q12.1
	Síndrome de Barakat	Autosómica recesiva [†]	Desconocido	¿?
	Linfoedema	Autosómica recesiva	Desconocido	¿?
	Nefropatía, sordera nerviosa	Autosómica dominante [†]	Desconocido	¿?
	Sordera nerviosa sin displasia renal	Autosómica dominante	Desconocido	¿?
	Seudohipoparatiroidismo (tipo 1a)	Autosómica dominante con sellado paterno	GNAS exones 1-3	20q13.3
	Seudohipoparatiroidismo (tipo 1b)	Autosómica dominante con sellado paterno	GNAS	20q13.3
			Delección anterior	

*Mutaciones del gen PTH solo en algunas familias.

[†]Herencia más probable.

HSR, hipoparatiroidismo, sordera y displasia renal; MELAS, encefalopatía mitocondrial, episodios parecidos a accidente cerebrovascular y acidosis láctica; ¿?, localización desconocida.

Por ejemplo, las metástasis óseas líticas aumentan la resorción ósea; los diuréticos tiazídicos disminuyen la excreción de calcio, y el exceso de PTH, de manera directa o indirecta, incrementando la producción de 1,25(OH)₂D, estimula la resorción ósea y la absorción de calcio en el intestino y en los túbulos renales. Las causas de hipercalcemia son distintas si la concentración sérica de PTH es alta (es decir, por hiperparatiroidismo primario y terciario por tumores paratiroideos) o si es baja (es decir, no por tumores paratiroideos, sino más bien por exceso de producción de PTHrP por parte de un cáncer; por defecto en el receptor PTH [p. ej., del receptor PTH/PTHrP]; por exceso de producción de mediadores anterógrados, como, por ejemplo, 1,25[OH]₂D, o por alteración del punto de ajuste del receptor sensor de calcio) (tabla 232-2; v. fig. 232-2). El hiperparatiroidismo primario y el cáncer son las causas más frecuentes y están presentes en más del 90% de los pacientes con hipercalcemia. Una anamnesis y una exploración clínica minuciosas ayudan por lo general a distinguir entre estos dos diagnósticos. En el hiperparatiroidismo primario, la hipercalcemia suele ser menor de 12 mg/dl (3 mmol/l) y asintomática, y está presente durante meses o años. Si produce síntomas, como nefrolitiasis, es probable

que el cuadro haya perdurado desde hace meses. Sin embargo, los pacientes con cáncer suelen estar muy enfermos, a menudo con síntomas neurológicos; la hipercalcemia es mayor de 12 mg/dl (3 mmol/l) y el cáncer (p. ej., pulmón, mama o mieloma) da lugar a manifestaciones aparentes. La hipercalcemia obedece también a otras causas (v. tabla 232-2), y para establecer el diagnóstico es fundamental realizar una anamnesis (sobre ingesta de vitamina D, fármacos, nefropatía) y una exploración (hipertiroidismo, enfermedad suprarrenal, enfermedades granulomatosas) meticulosas, además de pruebas diagnósticas apropiadas (tabla 232-3 y fig. 232-3).⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico de la hipercalcemia varía de una anomalía bioquímica leve asintomática detectada durante un cribado ordinario a una urgencia médica a veces potencialmente mortal. En general, la presencia o ausencia de síntomas se correlaciona con la gravedad y la rapidez de inicio de la hipercalcemia. Por tanto, no es habitual la presencia de

TABLA 232-2 CAUSAS DE HIPERCALCEMIA**CONCENTRACIONES ELEVADAS DE HORMONA PARATIROIDEA**

Hiperparatiroidismo primario* (adenoma, hiperplasia o carcinoma): no familiar o familiar, p. ej., MEN 1, MEN 2, HPT-TM, HPAF

Hiperparatiroidismo terciario (hiperplasia o adenoma en insuficiencia renal crónica)

CONCENTRACIONES BAJAS DE HORMONA PARATIROIDEA

Neoplasia maligna*

Primaria

- Péptido relacionado con hormona paratiroidea (PTHrP): carcinoma de pulmón, esófago, células renales, ovario y vejiga urinaria
- Exceso de producción de 1,25(OH)₂D (linfoma)

Secundaria

- Metástasis óseas líticas* (mieloma múltiple* y cáncer de mama*)
- Otra localización, factores ectópicos (p. ej., citocinas)

Exceso de vitamina D

Efecto secundario de vitamina D por compuesto de vitamina D original, 25(OH) vitamina D₃ o 1,25(OH)₂ vitamina D₃ en preparados vitamínicos, aceite de hígado de bacalao, hierbas medicinales

Producción endógena de 1,25(OH)₂ vitamina D₃-síndrome de Williams

Producción endógena de 1,25(OH)₂ vitamina D₃, p. ej., trastornos granulomatosos (sarcoidosis, VIH, TB, histoplasmosis, coccidioomicosis, lepra), linfoma e hipercalcemia del lactante

Medicamentos y tratamientos

Diuréticos tiazídicos

Litio

Nutrición parenteral total

Estrógenos/antiestrógenos, testosterona

Fármacos para el síndrome de leche y alcalinos

Vitamina A (toxicidad)

Aluminio (intoxicación en insuficiencia renal crónica)

Aminofilina

Trastornos endocrinos extrapariroideos

Hipertiroidismo

Feocromocitoma

Insuficiencia suprarrenal aguda

Tumor productor de hormona de polipéptido intestinal vasoactivo (VIPoma)

Inmovilización

CONCENTRACIÓN INAPROPIADA DE HORMONA PARATIROIDEA POR ALTERACIÓN DEL PUNTO DE AJUSTE

Hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar (HBF o HHH)

*Causas más frecuentes.

HPAF, hiperparatiroidismo aislado familiar; HPT-TM, hiperparatiroidismo con tumores mandibulares; MEN, neoplasia endocrina múltiple; TB, tuberculosis; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

TABLA 232-3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS INICIALES PARA HIPERCALCEMIA**SANGRE**

Dos o tres determinaciones de calcio, fósforo, albúmina, urea y electrolitos, creatinina, fosfatasa alcalina en suero y pruebas funcionales hepáticas

Hormona paratiroidea

Hemograma completo

Electroforesis de proteínas en tira reactiva, electroforesis de proteínas séricas o inmunofijación

25-OH-D₃ (y si está indicado, 1,25[OH]₂D₃)

Pruebas funcionales tiroideas

Magnesio

Péptido relacionado con la hormona paratiroidea (si hay sospecha de cáncer)

ORINA

Dos o tres determinaciones de calcio urinario y de aclaramiento de creatinina en 24 h, e índices de aclaramiento

Pruebas de imagen

Radiografía de tórax

Radiografía de las manos

Ecografía renal

síntomas si el calcio sérico es menor de 12 mg/dl (3 mmol/l), que siempre están presentes si la hipercalcemia supera los 14 mg/dl (3,5 mmol/l). Sin embargo, existe una variabilidad considerable y algunos pacientes presentan síntomas con hipercalcemia leve. Aunque hay múltiples causas de hipercalcemia (v. tabla 232-2), los signos y síntomas son parecidos, con independencia de la etiología. De hecho, en las manifestaciones

TABLA 232-4 SIGNOS CLÍNICOS DE HIPERCALCEMIA

Renales

Cálculos (nefrolitiasis) y nefrocalcinosis, poliuria, polidipsia

Musculosqueléticos

Dolor óseo, osteopenia, fractura, debilidad muscular, especialmente miopatía proximal

Digestivos

Náuseas, vómitos, anorexia, estreñimiento, úlceras pépticas y pancreatitis

Neurológicos

Cansancio, letargo, incapacidad para concentrarse, somnolencia, depresión, confusión, coma

Cardíacos

Bradicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, arritmias, intervalo QT corto

TABLA 232-5 RESUMEN DE LAS DIRECTRICES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Se recomienda tratamiento quirúrgico* si el paciente cumple alguno de los criterios siguientes:

- Calcio sérico > 1 mg/dl (0,25 mmol/l) por encima del límite normal
- Cualquier complicación de hiperparatiroidismo primario (p. ej., nefrolitiasis, nefrocalcinosis o erosiones óseas de osteítis fibrosa quística)
- Episodio de hiperparatiroidismo primario agudo con hipercalcemia potencialmente mortal
- Hipercalcemia pronunciada (> 10 mmol/24 h o > 400 mg/24 h) y aumento del riesgo de litiasis mediante análisis bioquímico del riesgo de litiasis
- Reducción considerable del aclaramiento de creatinina (es decir, < 60 ml/min)
- Disminución de la densidad mineral ósea (es decir, puntuación T < -2,5 en la columna lumbar, la cadera total, el cuello femoral o el tercio distal del radio y/o fractura vertebral previa)
- Edad < 50 años

*El tratamiento quirúrgico está indicado también si no es posible la supervisión médica o si el paciente la rechaza.

Adaptado de Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3561-3569.

clínicas de la hipercalcemia están implicados diversos sistemas de órganos, como el genitourinario, el locomotor, el digestivo, el nervioso y el cardiovascular (tabla 232-4). Las pruebas diagnósticas deben ir encaminadas a confirmar la presencia de hipercalcemia y a determinar la causa (tabla 232-5; v. tabla 232-3).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la hipercalcemia depende de su grado y de la presencia de síntomas.⁵ Por tanto, los pacientes asintomáticos con hipercalcemia leve no requieren habitualmente tratamiento urgente, mientras que los casos de hipercalcemia grave precisan tratamiento, con independencia de los síntomas, en tanto que los moderados precisan tratamiento urgente si están sintomáticos. Antes de iniciar el tratamiento, es importante analizar siempre la causa subyacente (v. tabla 232-2) y realizar pruebas diagnósticas (v. tabla 232-3). Además, deben suspenderse fármacos como las tiazidas y la vitamina D, que producen hipercalcemia, y, si procede, debe restringirse el calcio en la alimentación.

El tratamiento agudo de la hipercalcemia comprende medidas generales para mejorar la hidratación y la diuresis, y medidas farmacológicas específicas para bajar el calcio sérico. Es muy frecuente la deshidratación por síntomas hipercalcémicos, como anorexia, náuseas, vómitos y poliuria por alteración de la concentración urinaria, y los pacientes pueden precisar de 5 a 10 l de solución salina al 0,9% en un período de 24 a 48 h. Esta hidratación intensiva con suero fisiológico reduce hasta 1-3 mg/dl (0,25-0,75 mmol/l) el calcio sérico; el suero aumenta la excreción urinaria de calcio mediante incremento de la filtración glomerular y reducción de la reabsorción tubular renal proximal y distal de calcio y sodio. Esta diuresis salina puede precisar tratamiento complementario con un diurético de asa (p. ej., furosemida, 10-20 mg), según sea necesario para evitar complicaciones por sobrecarga de volumen, especialmente en ancianos y en pacientes con deterioro de las funciones cardiovascular y renal. Conviene recordar que el uso excesivo de furosemida antes de restablecer el volumen intravascular con suero fisiológico intravenoso normal empeora la hipercalcemia al aumentar la hipovolemia. La diuresis salina puede causar hipopotasemia, hipomagnesemia y desequilibrio hidroelectrolítico, que deben corregirse.

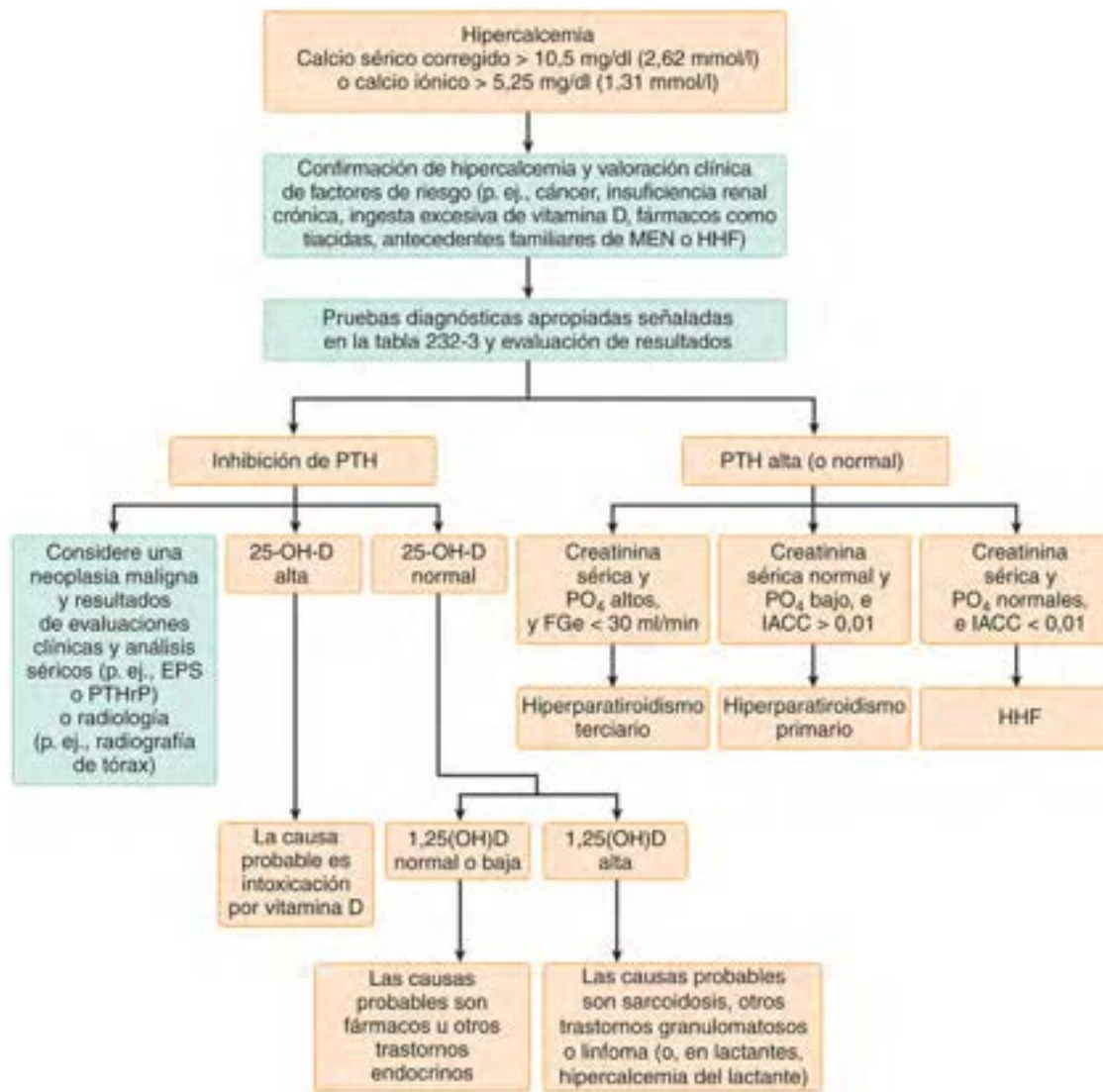


FIGURA 232-3. Método clínico para investigar las causas de hipercalcemia. 1,25(OH)₂D, 1,25-dihidroxitamina D; 25-OH-D, 25-hidroxitamina D; EPS, electroforesis de proteínas séricas; FGe, filtración glomerular estimada; HHF, hipercalcemia hipocalciúrica familiar; IACC, índice de aclaramiento urinario calcio-creatinina en 24 h; MEN, neoplasia endocrina múltiple; PTH, hormona paratiroidea; PTHrP, péptido relacionado con la hormona paratiroidea.

Si la diuresis salina no es eficaz, especialmente si la hipercalcemia es muy grave, en ocasiones son necesarias medidas más específicas, como diálisis o fármacos. Los fármacos de elección son pamidronato y ácido zoledrónico, que son bisfosfonatos potentes, pero que no deben utilizarse si la hipercalcemia es causada por hiperparatiroidismo primario o terciario. El tratamiento recomendado consiste en administrar pamidronato (15-60 mg según la concentración sérica de calcio, en una sola infusión i.v. o en varias dosis, según la función renal y las respuestas, durante 2-4 días; máximo 90 mg por ciclo de tratamiento) o ácido zoledrónico (4 mg en una sola infusión i.v.). En el pasado se usaban otros bisfosfonatos (p. ej., etidronato y clodronato) y distintos fármacos, como la mitramicina, la calcitonina y el nitrato de galio. El tratamiento con glucocorticoides (p. ej., hidrocortisona, 120 mg/día repartidos en tres dosis, en adultos) es especialmente efectivo si la hipercalcemia es mediada por las acciones de 1,25(OH)₂D, por ejemplo, enfermedades granulomatosas, linfoma o mieloma. Si estos tratamientos no son efectivos o si el paciente presenta insuficiencia renal, a veces es apropiada la diálisis con solución de diálisis con escaso o nulo contenido de calcio. Al finalizar el tratamiento agudo de la hipercalcemia debe aplicarse un tratamiento apropiado de la causa subyacente.

HIPERPARATIROIDISMO

DEFINICIÓN

El hiperparatiroidismo se caracteriza por una concentración sérica alta de PTH inmunoreactiva, y se distinguen tres tipos: primario, secundario y terciario. El hiperparatiroidismo primario y el terciario se asocian a hipercalcemia (v. tabla 232-2), mientras que el secundario se vincula a hipocalcemia (v. más adelante). El hiperparatiroidismo

primario es, por lo general, una endocrinopatía no sindrómica aislada y pocas veces forma parte de síndromes complejos, como la neoplasia endocrina múltiple (MEN) y el hiperparatiroidismo con tumores mandibulares (HPT-TM). Las formas sindrómicas y no sindrómicas de hiperparatiroidismo primario pueden ser trastornos hereditarios (familiares), habitualmente autosómicos dominantes, o enfermedades no familiares (esporádicas). El hiperparatiroidismo terciario se asocia con frecuencia a insuficiencia renal crónica.

Hiperparatiroidismo primario

EPIDEMIOLOGÍA

El hiperparatiroidismo primario, que afecta a 3 de cada 1.000 adultos, es una de las causas más frecuentes de hipercalcemia y obedece a una secreción excesiva de PTH por uno o más tumores paratiroideos. Los estudios han calculado que la prevalencia global de tumores paratiroideos es de cuatro millones. El hiperparatiroidismo primario es habitualmente una endocrinopatía aislada no sindrómica, que aparece entre los 40 y los 65 años, y es 3 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres.

BIOPATOLOGÍA

El 80% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen un adenoma paratiroideo solitario, y el 15-20% de los pacientes presentan una hiperplasia de las cuatro glándulas paratiroideas. Menos del 0,5% de los casos de hiperparatiroidismo primario se relacionan con carcinoma paratiroideo. Se desconocen las causas subyacentes del hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, más del 10% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario no familiar clínicamente antes de los 45 años de edad tienen una mutación de línea germinal en uno de 12 genes, como MEN 1 (MEN1), ciclo de división celular 73 (CDC73) y CaSR. Los estudios de los adenomas paratiroideos esporádicos no familiares han mostrado que el 35-50% de ellos presentan mutaciones somáticas

del gen *MEN1*; el 15%, sobreexpresión de ciclina D1, y más del 85%, una anomalía en la vía *Wnt/β-catenina*.^{6,7}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos pacientes con hiperparatiroidismo primario son asintomáticos y la hipercalcemia, que suele ser leve, se detecta accidentalmente al realizar análisis bioquímicos por otros motivos.⁸ Sin embargo, es importante recordar que casi la mitad de los pacientes tienen síntomas neuromusculares poco llamativos, como cansancio y debilidad, que se hacen aparentes solo tras una paratiroidectomía con resultado satisfactorio.

La hipercalcemia sintomática (v. tabla 232-4) afecta predominantemente a los sistemas locomotor, genitourinario y digestivo; pueden aparecer úlceras pépticas y pancreatitis. En la actualidad, los cambios óseos de osteítis fibrosa quística por resorción subperióstica de las falanges distales, afilamiento de la región distal de las clavículas, imagen en sal y pimienta del cráneo, quistes óseos y tumores pardos de los huesos largos están presentes en menos del 5% de los pacientes. Sin embargo, el 25% de los casos presentan osteopenia, determinada por medición de la densidad mineral ósea. La nefropatía por cálculos (nefrolitiasis y nefrocalcinosis) afecta al 20% de los pacientes y el 30% de los afectados registran hipercalcemia; la disfunción renal es una potencial complicación de esta enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Una concentración sérica alta de PTH en presencia de hipercalcemia es diagnóstica, ya que la PTH está elevada en el 90% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, que siempre tienen hipercalcemia (v. fig. 232-3). Sin embargo, es importante asegurarse de que se empleen análisis inmunoradiométricos (IRMA) e inmunoquimioluminométricos (ICMA) para medir la molécula intacta de PTH en lugar de los radioinmunoanálisis más antiguos, no tan fiables. Aparte del hiperparatiroidismo, los únicos trastornos hipercalcémicos en los que la PTH está elevada ocasionalmente son los relacionados con la hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar (HBF o hipercalcemia hipocalciúrica familiar [HHF]), la inmovilización, o el tratamiento con litio o tiacida (v. tabla 232-2). Una anamnesis exhaustiva y la interrupción de la administración de estos fármacos ayudan a descartar estas posibilidades.⁹ La hipercalcemia del hiperparatiroidismo primario, a diferencia de la del cáncer o de la de la enfermedad granulomatosa, no suele corregirse con un ciclo de 10 días de hidrocortisona oral (120 mg/día repartidos en tres dosis). Esta prueba, denominada *prueba de supresión con corticoides*, se usaba anteriormente para distinguir el hiperparatiroidismo primario de otras causas de hipercalcemia; sin embargo, con la llegada de análisis de la PTH más fiables, en la actualidad apenas se utiliza. Alrededor de un tercio de los pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen una concentración sérica de potasio baja (v. fig. 232-3), y otros están en la parte inferior del intervalo de normalidad. Además, algunos pacientes registran un leve aumento de la concentración sérica de cloro y un descenso concomitante de la concentración de bicarbonato. La actividad sérica de la fosfatasa alcalina puede estar elevada en algunos pacientes y el 30% de ellos tienen una excreción urinaria de calcio alta. La concentración sérica de 1,25(OH)₂D está elevada en algunos pacientes con hiperparatiroidismo primario, aunque el hallazgo tiene valor diagnóstico por estar igualmente elevada en otros trastornos hipercalcémicos, como la sarcoidosis y los linfomas (v. fig. 232-3). La concentración sérica de 25-OH-D es normal. La densitometría se usa para detectar cambios óseos tempranos. Los pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen una densidad mineral ósea baja (osteopenia) principalmente del hueso cortical (p. ej., en el tercio distal del antebrazo) en comparación con la observada en el hueso esponjoso (p. ej., de la columna lumbar). Los huesos de la cadera, con una proporción parecida de hueso cortical y esponjoso, registran una disminución moderada de la densidad mineral ósea. En general, el riesgo de fractura ósea en pacientes con hiperparatiroidismo primario leve es parecido al de controles sanos equiparables. Sin embargo, una paratiroidectomía satisfactoria aumenta la densidad mineral ósea durante un período de 6-12 meses, incremento que perdura durante 10 años. De hecho, en la evaluación de los pacientes con hiperparatiroidismo primario y para decidir entre tratamiento conservador o quirúrgico se realizan mediciones de la densidad mineral ósea (v. tabla 232-5).

Puede realizarse una localización preoperatoria para definir la ubicación de los tumores paratiroides.¹⁰ Las pruebas de imagen no invasivas son ecografía, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y gammagrafía con tecnecio 99m sestamibi. En la actualidad se considera que la gammagrafía con sestamibi es la prueba de imagen más apropiada y conveniente; puede realizarse con técnicas de TC (p. ej., tomografía computarizada por emisión monofotónica [SPECT]) para obtener una imagen tridimensional con más resolución anatómica. Es importante señalar que hay un porcentaje apreciable de resultados positivos falsos con todas las pruebas de localización no invasivas, por lo que es preferible confirmarla con dos técnicas distintas. Las pruebas de imagen de localización invasiva son la arteriografía y la obtención de una muestra venosa selectiva en las venas que drenan la región tiroidea para determinar la PTH. Estas pruebas diagnósticas son laboriosas, costosas y complejas, y dependen de la capacidad del radiólogo. Se acepta por lo general que estas pruebas preoperatorias están indicadas en caso de intervención quirúrgica cervical previa. Sin embargo, no se ha determinado su utilidad en pacientes en los que esta no se haya realizado y, por ahora, las preferencias

y la experiencia de los equipos médicos, radiológicos y quirúrgicos locales determinan habitualmente el uso de las técnicas de obtención de una muestra venosa.

TRATAMIENTO

Tfo

La paratiroidectomía, que consigue la curación definitiva, es por lo general una técnica eficaz y segura si la realiza un cirujano experto. También se han logrado avances quirúrgicos importantes que permiten realizar la intervención con anestesia local en vez de general. Un ejemplo de ello es la técnica de paratiroidectomía mínimamente invasiva en pacientes con enfermedad localizada en una sola glándula, mediante una combinación de gammagrafía sestamibi y ecografía. Se recomienda tratamiento quirúrgico en los pacientes sintomáticos y en los que padecen complicaciones óseas y renales (v. tabla 232-5). Las complicaciones de la cirugía de paratiroidectomía son lesión del nervio laríngeo recurrente e hipoparatiroidismo permanente. La decisión de recomendar tratamiento quirúrgico resulta a menudo comprometida en pacientes asintomáticos, que pueden ser más del 50% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. La evolución natural del hiperparatiroidismo primario en la mayoría de los casos es de progresión lenta o nula. Por ejemplo, solo el 25% de los pacientes asintomáticos tienen una enfermedad progresiva, que se manifiesta habitualmente por disminución de la densidad mineral ósea en un período de 10 años. Ello ha generado controversias relacionadas con las indicaciones de tratamiento quirúrgico. A tal respecto, el Fourth International Workshop (2013) on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism y la American Association of Endocrine Surgeons han publicado una serie de recomendaciones (v. tabla 232-5).¹¹ Sin embargo, es posible que estas recomendaciones influyan no solo en la decisión a favor o en contra de tratamiento quirúrgico, por lo que en general la mayoría de los equipos médicos y quirúrgicos realizan, junto con los pacientes, una evaluación y una valoración previa y detallada de los riesgos y beneficios.

Los pacientes a los que no se realiza paratiroidectomía (p. ej., los pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático) precisan evaluación clínica y vigilancia del calcio sérico, la creatinina y la filtración glomerular estimada (FGe) a intervalos de 12 meses; de la densidad mineral ósea en tres regiones a intervalos de 1 a 3 años mediante radiografías o valoración de fracturas vertebrales si pierden altura o tienen dolor de espalda, y, ante la sospecha de nefrolitiasis, análisis de orina de 24 h y pruebas de imagen renal.⁵ Además, en los pacientes con hiperparatiroidismo primario se recomiendan las directrices médicas siguientes.¹² La primera es que deben evitar la deshidratación y deben mantener la deambulación. La segunda es que debe corregirse la deficiencia de vitamina D y debe mantenerse una concentración de 25-hidroxivitamina D > 50 nmol/l. La tercera es que deben recibir un aporte alimentario de calcio normal; no se recomienda disminuir el aporte alimentario. La cuarta es que deben evitar los diuréticos tiazídicos y las plantas o las infusiones medicinales que contienen vitamina D o vitamina A. Los fármacos utilizados para tratar el hiperparatiroidismo primario son fósforo oral, estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE) en mujeres posmenopáusicas; bisfosfonatos, y cinacalcet, un calcimimético. El fósforo no se usa debido a las preocupaciones de que pueda promover la calcificación ectópica de tejidos blandos. Los estrógenos y los MSRE (p. ej., raloxifeno) aumentan la densidad ósea en las mujeres posmenopáusicas con hiperparatiroidismo primario, pero tienen poco efecto en la concentración sérica de calcio y de PTH. Los bisfosfonatos (p. ej., alendronato) inhiben la resorción ósea y aumentan la DMO en la columna lumbar sin alterar las concentraciones séricas de calcio y PTH. Una dosis diaria alta de colecalciferol (70 mg o 2.800 U) puede bajar también la PTH y mejorar la densidad ósea si se administra 6 meses antes y después de la paratiroidectomía. Sin embargo, estos efectos no son duraderos. En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, el cinacalcet fue eficaz en la reducción de la concentración sérica de calcio con reducciones modestas de la concentración de PTH en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Estos efectos se mantuvieron con tratamiento a largo plazo sin efectos adversos importantes. Sin embargo, la densidad mineral ósea permaneció inalterada en los pacientes tratados, aunque disminuyeron los marcadores bioquímicos de resorción y de formación ósea. Está aprobado el uso de cinacalcet en adultos (es decir, mayores de 18 años) con hipercalcemia grave por hiperparatiroidismo primario a los que no puede realizarse paratiroidectomía, o con hipercalcemia por carcinoma paratiroides inoperable o en diálisis con hiperparatiroidismo secundario descontrolado. El uso de estos fármacos está determinado por los objetivos terapéuticos. Por ejemplo, si el objetivo es aumentar la DMO, deben utilizarse bisfosfonatos, y, si el objetivo es bajar la concentración sérica de calcio, debe utilizarse cinacalcet. Se ha empleado la combinación de cinacalcet y alendronato en un estudio para normalizar y aumentar la DMO en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO FAMILIAR

El hiperparatiroidismo primario es mayoritariamente un trastorno no familiar (esporádico). Sin embargo, alrededor del 10% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario presentan una forma hereditaria que puede estar incluida en los síndromes de neoplasia

endocrina múltiple (MEN) 1, MEN 2, MEN 3 y MEN 4 o en el síndrome HPT-TM (v. más adelante). Además, el hiperparatiroidismo primario hereditario es en ocasiones una endocrinopatía solitaria que también se denomina hiperparatiroidismo aislado familiar. Los pacientes con estas formas familiares de hiperparatiroidismo primario, como los síndromes MEN, tienen diferencias importantes con los que tienen formas no familiares, entre las que destacan una edad de inicio más temprana (20-25 frente a 55 años) y una proporción hombre:mujer igual (1:1 frente a 1:3). Además, los síndromes MEN se asocian a tumores paratiroides múltiples en lugar de a los adenomas paratiroides solitarios característicos de la forma esporádica, y el HPT-TM se asocia a carcinoma paratiroides en el 15% de los pacientes. Esto tiene implicaciones en el tratamiento de los tumores paratiroides en los pacientes con estos trastornos. De este modo, la paratiroidectomía mínimamente invasiva es inapropiada para los pacientes MEN debido a la enfermedad multiglandular, y los pacientes con HPT-TM precisan probablemente un tratamiento quirúrgico más temprano, ante el mayor riesgo de carcinoma paratiroides. Las investigaciones sobre las formas hereditarias y esporádicas de hiperparatiroidismo primario han ayudado a identificar algunos genes y regiones cromosómicas implicados en la etiología de los tumores paratiroides (v. tabla 232-1 y fig. 232-2). Se ha detectado hiperparatiroidismo aislado familiar en varios parientes, algunos con mutaciones de los genes *MEN1*, *CDC73*, *GCM2* o *CaSR*.¹³ Los síndromes familiares asociados a MEN 1, MEN 2, MEN 3 y MEN 4 se analizan con detalle en el capítulo 218.

SÍNDROME HIPERPARATIROIDISMO-TUMOR MAXILAR

Este síndrome es un trastorno autosómico dominante caracterizado por presencia de tumores paratiroides, que pueden ser carcinomas en el 15% de los pacientes y fibromas osificantes, habitualmente en el maxilar superior o inferior. Además, algunos pacientes pueden presentar también tumores de Wilms, quistes renales, hamartomas renales, adenomas corticales renales, carcinomas renales papilares, tumores uterinos que pueden ser malignos, adenocarcinomas pancreáticos, tumores de células germinales mixtos testiculares, con un componente principal de seminoma, y adenomas tiroideos de células de Hürthle. Las mutaciones del gen *CDC73*, localizado en el cromosoma 1q31.2 y que codifica una proteína de 531 aminoácidos, la parafibromina, causan este síndrome.¹⁴ La parafibromina está asociada al homólogo humano del complejo de proteína Paf1, que interactúa con la ARN polimerasa II. Como parte de este complejo proteico, la parafibromina regula episodios postranscripcionales y la modificación de la histona. Los pacientes con carcinomas paratiroides tienen con frecuencia mutaciones *CDC73* de línea germinal.

HIPERPARATIROIDISMO URÉMICO

BIOPATOLOGÍA

La concentración sérica de PTH aumenta en respuesta a la hipocalcemia, y este hiperparatiroidismo secundario se corrige habitualmente al tratar la causa subyacente de hipocalcemia (tabla 232-6). Sin embargo, en la insuficiencia renal crónica (cap. 121), el hiperparatiroidismo secundario persiste más tiempo y, con el paso del tiempo, las células paratiroides adquieren una función autónoma, segregando PTH en exceso a pesar de la hipercalcemia; este estado se denomina hiperparatiroidismo terciario (v. tabla 232-2). No se conoce la causa de la progresión desde la hiperplasia inicial secundaria, probablemente policlonal, de las paratiroides a los tumores tardíos, probablemente monoclonales, aunque en el proceso están implicados probablemente genes diferentes de los relacionados con las etiologías de las formas esporádicas y familiares de hiperparatiroidismo primario (v. tabla 232-2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

Tto

En la insuficiencia renal crónica (cap. 121), la consiguiente retención de fósforo y disminución de la producción de 1,25(OH)₂D producen hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario. Esta combinación de anomalías bioquímicas causa una osteopatía grave con características combinadas de hiperparatiroidismo y carencia de vitamina D (es decir, osteomalacia). Por tanto, en la osteodistrofia renal se observan al mismo tiempo erosiones óseas y osteomalacia. El tratamiento consiste en corregir la hipocalcemia, por ejemplo, con sales de calcio por vía oral, que además mejoran la hiperfosfatemia mediante quelación intestinal de fósforo, y con calcitriol (1,25(OH)₂D). No se ha determinado qué quelante del fósforo es más apropiado, pero está claro que deben evitarse los que contienen aluminio. El aluminio en estos preparados y como contaminante de las soluciones de diálisis ha contribuido en los últimos años al desarrollo de osteopatía osteomaláica y a otros aspectos de la toxicidad por metal en pacientes con insuficiencia renal (p. ej., anemia hipocrómica y encefalopatía). El tratamiento precoz de la alteración metabólica previene o retrasa el inicio de hiperparatiroidismo secundario grave o de hiperparatiroidismo terciario, que precisan paratiroidectomía. En pacientes con insuficiencia renal avanzada tratados con diálisis puede utilizarse cinacalcet, activador alostérico de CaSR,

TABLA 232-6 CAUSAS DE HIPOCALCEMIA

CONCENTRACIONES BAJAS DE HORMONA PARATIROIDEA (HIPOPARATIROIDISMO)

Agnesia paratiroidea
Aislada o parte de anomalía del desarrollo compleja (p. ej., síndrome de DiGeorge)
Dstrucción paratiroidea
Cirugía*
Radiación
Infiltración por metástasis o enfermedad sistémica (p. ej., hemocromatosis, amiloidosis, sarcoidosis, enfermedad de Wilson, talasemia)
Autoinmunitaria
Aislada
Poliglandular (tipo 1)
Hipofunción paratiroidea (es decir, secreción de hormona paratiroidea)
Defectos en los genes de la hormona paratiroidea
Hipomagnesemia*
Hipocalcemia neonatal (puede asociarse a hipercalcemia materna)
Enfermedad del hueso hambriento (posparatiroidectomía)
Mutaciones en el receptor-detector de calcio o Gα11

CONCENTRACIONES ALTAS DE HORMONA PARATIROIDEA (HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO)

Carencia de vitamina D*
Por carencia alimentaria,* malabsorción,* hepatopatía o defectos en el receptor de vitamina D
Producción inadecuada de vitamina D activa (1,25[OH] ₂ D) por insuficiencia renal crónica*
Resistencia a la vitamina D (raquitismo)
Por disfunción tubular renal (síndrome de Fanconi) o defectos en el receptor de vitamina D
Resistencia a la hormona paratiroidea (p. ej., pseudohiperparatiroidismo, hipomagnesemia)
Medicamentos
Quelantes de calcio (p. ej., transfusiones de sangre con citrato, leche de vaca rica en fósforo)
Inhibidores de la resorción ósea (p. ej., bisfosfonatos, calcitonina, plicamicina)
Fenitoína, ketoconazol, etc. (metabolismo de vitamina D alterado)
Foscarnet
Otras
Pancreatitis aguda
Rabdomiólisis aguda
Lisis tumoral masiva
Metástasis osteoblásticas (p. ej., carcinoma de próstata o mama)
Síndrome de shock tóxico
Hiperventilación

*Causas más frecuentes.

para tratar el hiperparatiroidismo secundario grave. El cinacalcet disminuye la concentración de PTH y puede tener además un efecto antiproliferativo,¹⁵ pero la paratiroidectomía subtotal es mejor que el cinacalcet para bajar la hipercalcemia en receptores de alotrasplante renal.■

TRASTORNOS Y SÍNDROMES ASOCIADOS A HIPERCALCEMIA

Causas endocrinas de hipercalcemia distintas del hiperparatiroidismo

Varios trastornos no paratiroides (v. tabla 232-2) están asociados a hipercalcemia; cabe citar los siguientes: hipertiroidismo, feocromocitoma, enfermedad de Addison, tumor productor de polipéptido intestinal vasoactivo (VIPoma), hipercalcemia hipocalciúrica familiar, enfermedad de Jansen y síndrome de Williams.

HIPERTIROIDISMO

En el hipertiroidismo es frecuente una hipercalcemia moderada (< 12 mg/dl o 3 mmol/l) que aumenta el recambio óseo y la resorción ósea. La hipercalcemia puede responder al tratamiento con β-bloqueantes.

HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA BENIGNA FAMILIAR

La HBF, también denominada HHF, es un trastorno autosómico dominante caracterizado por hipercalcemia asintomática, presente durante toda la vida, asociada a una excreción urinaria de calcio excesivamente baja (es decir, índice aclaramiento de calcio-aclaramiento de creatinina [ICC] < 0,01) y una concentración sérica de PTH normal en el 80% de los pacientes. También es habitual la presencia de hipermagnesemia. Aunque la mayoría de

los pacientes con HBF están asintomáticos, en ocasiones se ha observado condrocalcinosis y pancreatitis aguda. Los pacientes con HHF se han diagnosticado de manera equivocada de hiperparatiroidismo primario, porque el 20% de ellos pueden tener una concentración plasmática alta de PTH. Además, hasta el 20% de los casos de HHF presentan un ICC > 0,01 y, por tanto, son indistinguibles de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. En pacientes con hiperparatiroidismo primario y carencia de vitamina D, insuficiencia renal, o de origen afroamericano, se observan ICC bajos. Es importante distinguir los pacientes con HHF de los que tienen hiperparatiroidismo primario, porque en la HHF, la hipercalcemia es benigna por lo general y no deja secuelas (v. tabla 232-4). Es más, la paratiroidectomía no corrige la hipercalcemia en la HHF. El análisis de mutaciones puede ayudar a identificar los pacientes con HHF frente a los que padecen hiperparatiroidismo primario.

La HHF es genéticamente heterogénea, con tres variantes detectadas (HHF1, HHF2 y HHF3), cuyos locus están en los cromosomas 3q21.1, 19p y 19q13, respectivamente (v. tabla 232-1). La HHF1 se debe a mutaciones heterocigotas con pérdida de función del receptor sensor de calcio (CaSR), que es un GPCR que señala a través de $G\alpha_q$ y $G\alpha_{11}$. El CaSR humano, un GPCR de superficie celular de 1.078 aminoácidos codificado por el gen *CaSR* localizado en el cromosoma 3q21.1, se expresa en las células paratiroides, las células tiroideas y el riñón (v. fig. 232-2). Alrededor de dos tercios de los familiares con HHF tienen mutaciones heterocigotas exclusivas de *CaSR*, y los estudios de expresión de estas mutaciones han revelado pérdida de la función de CaSR, mientras que se produce un aumento del punto de ajuste dependiente del ion calcio para la liberación de PTH por la célula paratiroidea. La HHF2 se debe a mutaciones con pérdida de función en la subunidad α_{11} de la proteína G ($G\alpha_{11}$) (v. fig. 232-2), que disminuye la sensibilidad de las células que expresan CaSR, probablemente alterando la liberación de difosfato de guanosina. Dichas mutaciones con pérdida de función $G\alpha_{11}$ están presentes en menos del 5% de los pacientes con HHF.

La HHF3 se debe a mutaciones con pérdida de función de la subunidad σ ($AP2\sigma$) de la proteína adaptadora 2 (AP2) (v. fig. 232-2). La AP2 es un componente central de las vesículas recubiertas de clatrina (CCV) y es esencial en la endocitosis mediada por clatrina, que internaliza constituyentes de la membrana plasmática, como GPCR. La AP2 es un heterotetramero de subunidades α , β , μ y σ , une la clatrina a las membranas de las vesículas y se une a unidades basadas en tirosina y en dileucina de las proteínas cargo asociadas a la membrana. Las mutaciones $AP2\sigma$ asociadas a HHF3, que afectan al residuo Arg15, formador de contactos clave con las unidades basadas en dileucina de las proteínas cargo CCV, disminuyen la sensibilidad de las células que expresan CaSR al calcio extracelular y la endocitosis CaSR, probablemente mediante pérdida de interacción con la unidad basada en dileucina CaSR C-terminal, cuya interrupción reduce también la señalización intracelular. Dichas mutaciones de pérdida de función $AP2\sigma$ están presentes en más del 5% de los pacientes con HHF. HHF1, HHF2 y HHF3 tienen características clínicas parecidas, por lo que es necesario un análisis genético para identificar las mutaciones relevantes. No obstante, la hipercalcemia en pacientes HHF3 puede ser más grave y sintomática que en los pacientes HHF1, y el cinacalcet puede corregir la hipercalcemia en los pacientes HHF3 con mejoría de los síntomas.

HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA AUTOINMUNITARIA

Algunos pacientes con características clínicas de HHF1, pero sin mutaciones CaSR, pueden tener una hipercalcemia hipocalciúrica autoinmunitaria (HHA).¹⁶ Estos pacientes presentan varias manifestaciones clínicas autoinmunitarias, como anticuerpos antitiroideos, anti gliadina o anti endomisio. Se ha observado que estos pacientes tienen anticuerpos circulantes contra el dominio extracelular de CaSR. Los autoanticuerpos unidos a CaSR estimulan la liberación de PTH por las células paratiroides humanas dispersas *in vitro*, probablemente mediante inhibición de la activación de CaSR por el calcio extracelular. Los efectos del tratamiento con glucocorticoides han sido variables, con respuesta de la hipercalcemia en un paciente, pero no en otro. Por tanto, la HHA es un trastorno de la detección del calcio extracelular que debe tenerse en cuenta en pacientes con HHF1 sin mutaciones CaSR.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NEONATAL GRAVE

El hiperparatiroidismo primario neonatal grave (HPNG) se define como una hipercalcemia asintomática con manifestaciones óseas de hiperparatiroidismo en los primeros 6 meses de vida. Los niños con HPNG a menudo presentan en los primeros días o semanas de vida retraso del desarrollo, deshidratación, hipotonía, estreñimiento, deformidades de la jaula torácica y fracturas múltiples por inframielinización ósea. Con frecuencia tienen una hipercalcemia potencialmente mortal y precisan una paratiroidectomía urgente que corrige la hipercalcemia dependiente de PTH y la desmineralización ósea. El cinacalcet es efectivo para bajar la hipercalcemia en algunos niños con HPNG. La HBF o HHF es causada por mutaciones inactivadoras heterocigotas de *CaSR*, y el HPNG se asocia a menudo a mutaciones de *CaSR* homocigotas inactivadoras cuando los lactantes son de progenitores consanguíneos con HHF1 (v. fig. 232-2). Sin embargo, se ha observado también HPNG en niños en los que uno de los progenitores tenía HBF clínicamente aparente y muchos otros pacientes con HPNG pueden ser esporádicos, es decir, con ambos progenitores con concentración sérica de calcio normal. En estos pacientes con HPNG y mutaciones *CaSR* heterocigotas, el *CaSR* mutante puede tener una acción negativa dominante sobre el *CaSR* normal.

SÍNDROME DE WILLIAMS

Este es un trastorno autosómico dominante caracterizado por estenosis aórtica supralabial, aspecto facial «élfico», retraso psicomotor e hipercalcemia del lactante. Se desconoce la anomalía subyacente que produce hipercalcemia en un porcentaje comprendido entre el 5 y el 50% de los pacientes, pero se ha propuesto una anomalía del metabolismo de $1,25(OH)_2D_3$ y una disminución de la producción de calcitonina, aunque ninguna de estas anomalías se ha demostrado de manera sistemática. En pacientes con síndrome de Williams se ha observado hemicigotidad por microdelección del cromosoma 7q11.23 que afecta a los genes *ELASTIN* y *LIM-KINASE*, que puede explicar las características cardiovasculares y neurológicas respectivas. Sin embargo, el gen del receptor de calcitonina, localizado en el cromosoma 7q21 y cerca de la región delecionada en el síndrome de Williams, no está implicado en la deleción observada en cuatro pacientes con síndrome de Williams, lo que indica que es improbable su implicación en la hipercalcemia de estos niños. Es posible que otro gen todavía sin definir situado en esta región delecionada contigua esté implicado en las anomalías del metabolismo del calcio.

HIPERCALCEMIA DEL LACTANTE

La hipercalcemia del lactante se asocia a retraso del crecimiento y se caracteriza por hipercalcemia grave, hipercalcemia, nefrocalcinosis y concentración sérica alta de $1,25(OH)_2D$. Algunos lactantes con este trastorno tienen mutaciones homo- o heterocigotas complejas del gen que codifica la enzima 24-hidroxilasa (CYP24A1), que metaboliza la $1,25(OH)_2D$ activa a la forma inactiva $1,24,25(OH)_3D$ (v. fig. 232-1).

Neoplasia maligna

La hipercalcemia está presente en el 20-30% de los pacientes con cáncer y se debe habitualmente a aumento de la resorción ósea, que puede estar causada de manera directa, por metástasis óseas, o indirecta, por la producción por el tumor de un factor humoral que estimula la resorción ósea osteoclástica.¹⁷ Los cánceres que suelen generar metástasis óseas líticas son el cáncer de mama, los linfomas o el mieloma múltiple (v. tabla 232-2). La osteólisis asociada, mediada por atracción y activación de osteoclastos, implica a las citocinas. Para prevenir la atracción y la activación de osteoclastos y la hipercalcemia resultante puede utilizarse denosumab, un anticuerpo monoclonal neutralizante humanizado anti-RANKL. Los cánceres asociados habitualmente a hipercalcemia humoral oncológica (HHO) son carcinomas epidermoides pulmonares, esofágicos, de cuello uterino, vulva, piel, cabeza o cuello, aunque también cabe reseñar otros tipos, de riñón, vejiga urinaria, ovario y mama. La HHO supone el 80% de los casos de hipercalcemia asociada a cáncer. El factor causal de HHO más frecuente es PTHrP, que puede medirse en suero mediante inmunoanálisis. Sin embargo, estos análisis son relativamente insensibles y la incapacidad para detectar la PTHrP sérica no descarta el diagnóstico de HHO. Por lo general, los pacientes con HHO tienen hipercalcemia asociada a una concentración sérica baja o indetectable de PTH, hipercalcemia notable y una concentración plasmática baja de $1,25(OH)_2D$. El tratamiento de la HHO va dirigido a: 1) disminuir la masa tumoral mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia; 2) disminuir la resorción ósea osteoclástica con denosumab, bisfosfonatos (p. ej., ácido zoledrónico) o calcitonina, y 3) aumentar la eliminación renal de calcio mediante diuresis salina.

Trastornos granulomatosos

Varios trastornos granulomatosos se asocian a hipercalcemia (v. tabla 232-2) y siempre se asocian a concentración sérica elevada de $1,25(OH)_2D$ por síntesis extrarrenal. La sarcoidosis es el trastorno granulomatoso que con más frecuencia se relaciona con la hipercalcemia; el 10% de los pacientes con sarcoidosis padecen hipercalcemia, y alrededor de la mitad, hipercalcemia. El aumento de la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina ayuda a confirmar el diagnóstico. Los glucocorticoides (p. ej., 40-60 mg al día de prednisona) disminuyen la producción de $1,25(OH)_2D$ y normalizan la concentración de calcio. Si la concentración sérica de calcio no se normaliza en 10 días de tratamiento glucocorticoide (p. ej., 40 mg de hidrocortisona tres veces al día) o con una prueba de supresión con corticoides, debe sospecharse otra causa de hipercalcemia, como hiperparatiroidismo primario o neoplasia maligna.

Fármacos

Algunos fármacos (v. tabla 232-2) causan hipercalcemia por mecanismos diferentes. Algunos que contienen vitamina A o D se utilizan con frecuencia y a menudo se asocian a hipercalcemia. Los diuréticos tiazídicos también generan hipercalcemia a menudo. Se trata de una hipercalcemia en gran parte de origen renal, ya que las tiazidas aumentan la reabsorción tubular renal distal de calcio. La hipercalcemia remite rápidamente al interrumpir el fármaco.

El síndrome de leche y alcalinos se describió por primera vez en los años treinta del pasado siglo, por lo general en el contexto del tratamiento de la úlcera péptica con grandes cantidades de leche y bicarbonato sódico. En la actualidad, el fármaco responsable suele ser el carbonato cálcico, aunque también se ve implicado el consumo elevado de lácteos (leche, queso y yogur). Las características típicas son hipercalcemia moderada o grave con alcalosis y disfunción renal. La cantidad de calcio ingerida por los pacientes con este síndrome es habitualmente de 5 a 15 g/día. El tratamiento consiste en: 1) suspender la ingesta de fármacos y antiácidos con calcio; 2) rehidratación, y 3) diuresis salina.

HIPOCALCEMIA

DEFINICIÓN

La hipocalcemia se define como concentración sérica de calcio por debajo del límite inferior del intervalo normal, lo que corresponde habitualmente a un calcio iónico sérico menor de 4,65 mg/dl (1,16 mmol/l) y a un calcio total sérico menor de 8,5 mg/dl (2,12 mmol/l). La hipocalcemia leve se define como calcio total sérico de 8 a 8,5 mg/dl (2-2,12 mmol/l), y la hipocalcemia grave, como un calcio total sérico menor de 7,6 mg/dl (1,9 mmol/l).

BIOPATOLOGÍA

La hipocalcemia (v. tabla 232-6) se clasifica según la causa en función de si la concentración sérica de PTH es baja (es decir, trastornos hipoparatiroides) o alta (es decir, trastornos asociados a hiperparatiroidismo secundario). La hipocalcemia es provocada con más frecuencia por hipoparatiroidismo, una carencia o una alteración del metabolismo de la vitamina D, insuficiencia renal aguda o crónica, o hipomagnesemia. Las enfermedades hipocalcémicas (v. tabla 232-6) pueden producirse por destrucción de las glándulas paratiroides, alteración del desarrollo de las glándulas paratiroides, o disminución de la secreción de PTH o de las acciones mediadas por la PTH en los tejidos de actuación. Por tanto, se diferencian en causadas por carencia de PTH, por defecto en el receptor PTH (es decir, receptor PTH/PTHrP) o por resistencia a la PTH por defectos anterógrados en el receptor PTH/PTHrP (v. fig. 232-2). Las enfermedades pueden encuadrarse también como parte de los trastornos hipoparatiroides, de las anomalías CaSR o de los trastornos pseudohipoparatiroides.¹⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico de la hipocalcemia varía de una anomalía bioquímica asintomática a un trastorno grave y potencialmente mortal.¹⁹ Los pacientes con hipocalcemia leve pueden ser asintomáticos. Los que padecen hipocalcemia más grave y prolongada presentan síntomas agudos de irritabilidad neuromuscular (tabla 232-7), calcificación ectópica (p. ej., en los ganglios basales, potencialmente asociada a síntomas neurológicos extrapiramidales), catarata subcapsular, papiledema y dentición anómala. Las pruebas diagnósticas deben orientarse a confirmar la presencia de hipocalcemia y a determinar la causa (fig. 232-4).

En el hipoparatiroidismo, el calcio sérico está bajo, el fósforo alto y la PTH es indetectable; por lo general, la función renal y las concentraciones de los metabolitos

25-hidroxi y 1,25-hidroxi de la vitamina D son normales (v. fig. 232-4). Las características del pseudohipoparatiroidismo (SHP) son parecidas a las del hipoparatiroidismo, salvo por la notable elevación de la PTH. En la insuficiencia renal crónica, la causa más frecuente de hipocalcemia, el fósforo, la fosfatasa alcalina, la creatinina y la PTH están elevados, con 25-OH-D₃ normal y 1,25(OH)₂D₃ baja (v. fig. 232-1). En la osteomalacia por carencia de vitamina D, el calcio y el fósforo sérico están bajos, la fosfatasa alcalina y la PTH altas, la función renal es normal y la 25-OH-D₃ baja (v. fig. 232-4). La causa más frecuente de hipocalcemia por artefacto es la hipoalbuminemia, como ocurre en la hepatopatía o en el síndrome nefrótico.

TRATAMIENTO

Tto

Hipocalcemia aguda

El tratamiento de la hipocalcemia aguda depende del grado de hipocalcemia, la rapidez de aparición y el grado de irritabilidad neuromuscular (v. tabla 232-7). Deben tratarse los pacientes sintomáticos (p. ej., convulsiones o tetania) y los asintomáticos con calcio sérico menor de 7,6 mg/dl (1,9 mmol/l) y riesgo alto

TABLA 232-7 SIGNOS CLÍNICOS HIPOCALCÉMICOS DE IRRITABILIDAD NEUROMUSCULAR

Parestesia, habitualmente en los dedos de las manos y los pies, y alrededor de la boca
Tetania, espasmo carpopedio, calambres musculares
Signo de Chvostek*
Signo de Trousseau†
Convulsiones de todo tipo (es decir, focales o ausencias, tónico-clónicas generalizadas o síncope)
Intervalo QT largo en el electrocardiograma
Laringoespasmo
Broncoespasmo

*El signo de Chvostek es la fasciculación de los músculos alrededor de la boca en respuesta a un golpe suave sobre el nervio facial justo delante del oído; puede estar presente en el 10% de las personas sanas.

†El signo de Trousseau es un espasmo carpiano causado al inflar un manguito de presión arterial a 20 mmHg por encima de la presión sistólica del paciente durante 3 min.

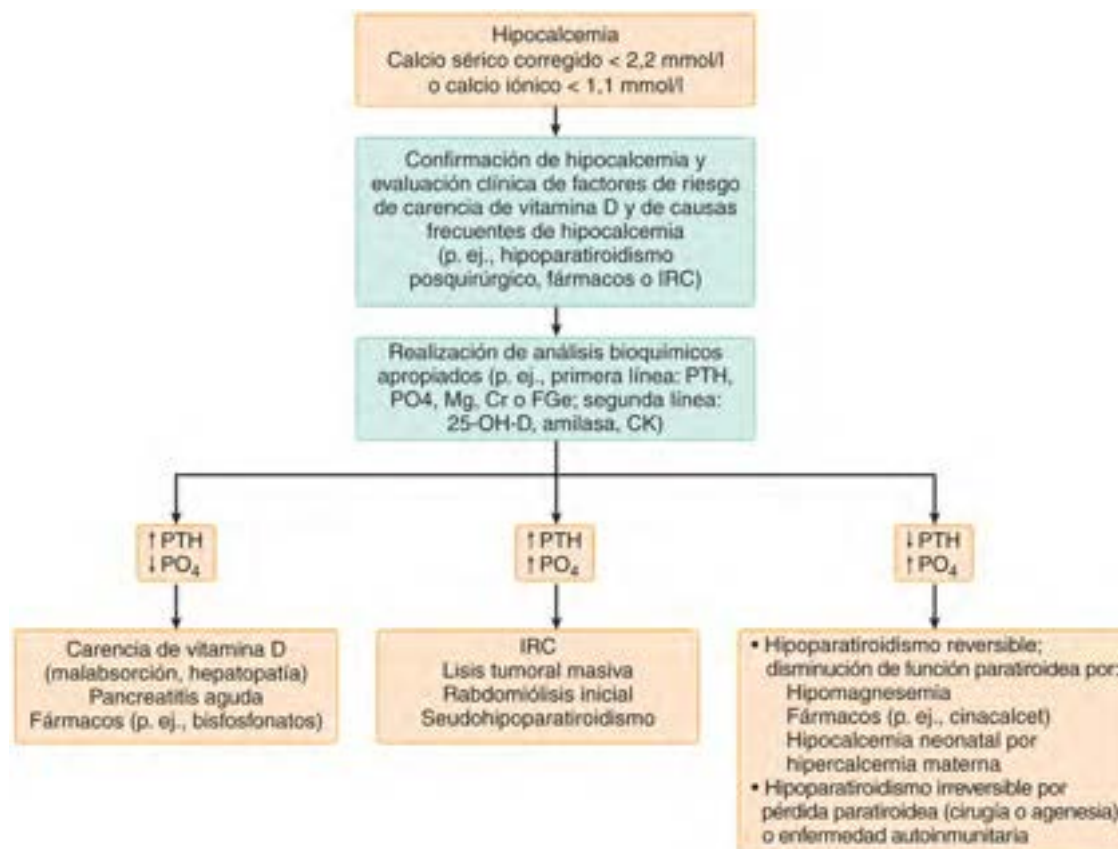


FIGURA 232-4. Método clínico para investigar las causas de hipocalcemia. 25-OH-D, 25-hidroxivitamina D; CK, creatinina cinasa; Cr, creatinina; FGe, filtración glomerular estimada; IRC, insuficiencia renal crónica; PTH, hormona paratiroidea.

de sufrir complicaciones. El mejor tratamiento de la hipocalcemia sintomática aguda es el gluconato cálcico, 10 ml al 10% de masa/volumen (2,2 mmol de calcio) intravenoso, diluido en 50 ml de solución glucosada al 5% o de solución salina al 0,9% mediante inyección lenta (> 5 min); puede repetirse según sea necesario para neutralizar los síntomas. Debe medirse la concentración sérica de calcio de manera regular. La hipocalcemia persistente debe tratarse de manera intensiva mediante administración de una infusión de gluconato cálcico; por ejemplo, se diluyen 10 ampollas de gluconato cálcico, 10 ml al 10% de masa/volumen (22 mmol de calcio) en 1 l de suero glucosado al 5% o de solución salina al 0,9%, iniciando la infusión a 50 ml/h y ajustándola después para mantener una concentración sérica de calcio normal. Por lo general, de 1,2 a 1,6 mg/kg (0,3-0,4 mmol/kg) de calcio elemental administrados en 4-6 h aumentan de 2 a 3 mg/dl (0,5-0,75 mmol/l) el calcio sérico. Si se prevé persistencia de la hipocalcemia, debe administrarse también vitamina D oral (v. más adelante). En pacientes con hipomagnesemia asociada a la hipocalcemia es preciso corregir la hipomagnesemia antes de que se resuelva la hipocalcemia. Ello ocurre en el período posparatiroidectomía o en pacientes con malabsorción grave, por ejemplo, los que padecen enfermedad celíaca confirmada (cap. 131).

Hipocalcemia crónica

Los dos fármacos principales disponibles para tratar la hipocalcemia crónica (a largo plazo) son el calcio, de 10 a 20 mmol de calcio cada 6-12 h, y la vitamina D. Pocos pacientes con hipoparatiroidismo necesitan suplementos de calcio después de las fases iniciales de estabilización con vitamina D. Se han usado diversos preparados de vitamina D, como vitamina D₃ (colecalciferol) o vitamina D₂ (ergocalciferol), de 10.000 a 50.000 unidades (0,25 a 1,25 mg/día); dihidrotaquisterol (poco empleado en la actualidad), de 0,25 a 1,25 mg/día; α -calcidiol (1 α -hidroxicolecalciferol), de 0,25 a 1 μ g/día, y calcitriol (1,25-hidroxicolecalciferol), de 0,25 a 2 μ g/día. En los niños, estos preparados se prescriben en dosis basadas en el peso. El colecalciferol y el ergocalciferol son los más baratos, pero su duración de acción es más prolongada y pueden provocar efectos secundarios duraderos; no obstante, son los más apropiados para tratar la hipocalcemia asociada a carencia de vitamina D (v. tabla 232-6). Los otros preparados, que no precisan 1 α -hidroxilación renal, tienen la ventaja de presentar una semivida más corta y, por tanto, menos riesgo de efectos secundarios duraderos. El calcitriol es el fármaco más apropiado en la hipocalcemia por hipoparatiroidismo o insuficiencia renal crónica, ya que es el metabolito activo y, a diferencia del α -calcidiol, no precisa 25-hidroxilación hepática. Al principio es necesaria una supervisión intensiva (a intervalos de 1-2 semanas) de la concentración sérica y urinaria de calcio, y el seguimiento a intervalos de 3-6 meses es apropiado una vez conseguida la estabilización. El objetivo es evitar hipercalcemia, hipercalcemia, nefrolitiasis e insuficiencia renal. Conviene señalar que puede haber hipercalcemia en ausencia de hipercalcemia. Se ha observado que el uso de PTH (1-84) en pacientes hipoparatiroides mejora los índices bioquímicos y óseos, así como al estado psíquico y físico.^{20,21}

TRATAMIENTO

Tto

Los tratamientos principales de la hipocalcemia por hipoparatiroidismo son preparados de vitamina D y suplementos de calcio, como se ha descrito antes. La FDA de EE. UU. ha aprobado la PTH (1-84) humana recombinante, rhPTH, para el tratamiento de pacientes con hipocalcemia resistente al tratamiento con vitamina D y suplementos de calcio. El tratamiento con una dosis diaria de 50 μ g de rhPTH puede ayudar a bajar las dosis de calcio y de vitamina D.²⁵ Las dosis deben ajustarse cada 4 semanas con el objetivo de bajar los suplementos orales de calcio a 500 mg/día y de suspender los suplementos de vitamina D manteniendo un calcio sérico en el intervalo normal-bajo. Cuando se consigue una dosis estable, debe medirse el calcio y el fosfato sérico cada 3-6 meses y la excreción urinaria de calcio una vez al año como mínimo.

Causas específicas del hipoparatiroidismo HIPOPARATIROIDISMO AISLADO

El hipoparatiroidismo aislado es hereditario o adquirido por lesión de las glándulas paratiroides por cirugía, metástasis infiltrante o enfermedad sistémica (v. tabla 232-6).

Formas adquiridas de hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo puede aparecer después de una cirugía del cuello, radioterapia o por infiltración por metástasis o enfermedad sistémica, por ejemplo, hemocromatosis, amiloidosis, sarcoidosis, enfermedad de Wilson o talasemia (v. tabla 232-6). La lesión quirúrgica de las glándulas paratiroides es más frecuente durante la disección cervical radical, como la realizada para un carcinoma laríngeo o esofágico, después de tiroidectomía total o después de paratiroidectomías repetidas por enfermedad poliglandular (p. ej., MEN 1 o 2, citadas anteriormente). Los síntomas hipocalcémicos empiezan de 12 a 24 h después de la operación quirúrgica y precisan tratamiento con calcio oral o intravenoso. La función paratiroidea se recupera a menudo, pero la hipocalcemia persistente requiere tratamiento con preparados de vitamina D.

En el lactante de una madre con hipercalcemia causada por hiperparatiroidismo primario es posible el desarrollo de hipoparatiroidismo neonatal con hipocalcemia (v. tabla 232-6). La hipercalcemia materna aumenta la liberación de calcio al feto, y esta hipercalcemia fetal suprime la secreción fetal de PTH. Después del parto, las glándulas paratiroides del lactante son incapaces de mantener la normocalcemia. El trastorno suele remitir de modo espontáneo, si bien en ocasiones es necesario aplicar tratamiento. Además, la leche de vaca, rica en fósforo, es causa potencial de hipocalcemia en algunos lactantes.

El hipoparatiroidismo funcional se debe a hipomagnesemia grave (< 0,4 mmol/l), que puede ser consecuencia de un trastorno con malabsorción intestinal grave (p. ej., enfermedad de Crohn) o a un trastorno tubular renal (v. tabla 232-6). Se asocia a hipoparatiroidismo porque se necesita magnesio para que las glándulas paratiroides liberen PTH y también para la acción de la PTH a través de la adenilato ciclasa. Para restablecer la normomagnesemia es preciso a veces administrar repetidamente cloruro magnésico, 35-50 mmol por vía intravenosa en 1 l de glucosa al 5% u otra solución isotónica durante 12 a 24 h.

Hipoparatiroidismo hereditario

Los pacientes con formas hereditarias de hipoparatiroidismo presentan a menudo convulsiones hipocalcémicas en el período neonatal o lactante y precisan tratamiento de por vida con preparados orales de vitamina D, como calcitriol. Se han observado patrones hereditarios autosómicos dominantes, autosómicos recesivos y recesivos ligados al cromosoma X (v. tabla 232-1). Algunas formas autosómicas son causadas por mutaciones en el gen *PTH*, el *CaSR* (v. más adelante), la subunidad *G α 11* (v. más adelante) y el factor transcripcional *GCMB* (células gliales sin B). Las formas ligadas al cromosoma X alteran la regulación de *SOX3* (v. fig. 232-4).

Hipocalcemia autosómica dominante de tipos 1 y 2

La hipocalcemia autosómica dominante de tipo 1 (HAD1) se caracteriza por hipocalcemia leve o grave durante toda la vida asociada a concentración sérica normal de PTH en alrededor del 40% de los pacientes y baja en el 60% restante. La concentración sérica de magnesio y de fósforo es baja o alta, respectivamente, en cada uno de los grupos. En torno al 50% de los pacientes con HAD1 tienen hipocalcemia asintomática, y el otro 50% presentan parestesias, calambres musculares, espasmos carpopedios y convulsiones, a veces asociados a una enfermedad febril. Además, alrededor del 10% de los pacientes con HAD1 presentan hipercalcemia absoluta, asociada a nefrocalcinosis y a cálculos renales en el 35% de los pacientes. Los preparados de vitamina D y los suplementos de calcio para corregir la hipocalcemia pueden empeorar la hipercalcemia y causar disfunción renal. Más del 35% de los pacientes tienen calcificación ectópica o en los ganglios basales. Alrededor del 20% de estos pacientes no tienen un antecedente

HIPOPARATIROIDISMO

El hipoparatiroidismo se caracteriza por hipocalcemia e hiperfosfatemia como consecuencia de una carencia en la secreción o en la acción de la PTH.^{22,23} La incidencia de hipoparatiroidismo es aproximadamente 0,8 por cada 100.000 personas-año, con una prevalencia estimada de 22-37 por cada 100.000 personas-año.

BIOPATOLOGÍA

La causa más frecuente de hipoparatiroidismo es el hipoparatiroidismo posquirúrgico. El hipoparatiroidismo también es causado por agenesia (p. ej., síndrome de DiGeorge) o destrucción de las glándulas paratiroides (p. ej., en enfermedades autoinmunitarias), por disminución de la secreción de PTH (p. ej., hipocalcemia neonatal o hipomagnesemia) o por resistencia a la PTH (a veces un trastorno primario, p. ej., SHP o secundario a hipomagnesemia) (v. tabla 232-6). En ocasiones es, asimismo, un trastorno sindrómico hereditario (v. tabla 232-1) que puede formar parte de un defecto congénito complejo (p. ej., síndrome de DiGeorge) o de un trastorno autoinmunitario poliglandular (v. tabla 232-6 y fig. 232-2). El hipoparatiroidismo asume igualmente la forma de una endocrinopatía solitaria o sindrómica, que se ha denominado hipoparatiroidismo idiopático o aislado. Se han detectado casos familiares de hipoparatiroidismo aislado con herencia autosómica dominante, autosómica recesiva y recesiva ligada al cromosoma X.²⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con hipoparatiroidismo pueden presentar síntomas y signos de hipocalcemia aguda o crónica, como se ha descrito antes. Para hacer el diagnóstico es necesaria una medición precisa de la PTH. Las concentraciones séricas de PTH inmunorreactiva son bajas o indetectables a pesar de la presencia de hipocalcemia. Las concentraciones de 1,25(OH)₂D₃ son normales o bajas, pero la actividad de la fosfatasa alcalina es normal (v. fig. 232-4). La excreción diaria de calcio en la orina puede ser baja, pero la excreción fraccionaria de calcio es alta siempre.

familiar registrado, porque presentan mutaciones *de novo*. La HAD1 es provocada por mutaciones de ganancia de función en *CaSR* (v. tabla 232-1 y fig. 232-2). La HAD2 es causada por mutaciones de ganancia de función en la subunidad *Gα11*, y los pacientes tienen características clínicas parecidas a las de los pacientes con HAD1.

SÍNDROMES COMPLEJOS ASOCIADOS A HIPOPARATIROIDISMO

El hipoparatiroidismo forma parte de un síndrome complejo que puede estar asociado a una anomalía congénita del desarrollo o a un síndrome autoinmunitario. Las anomalías congénitas del desarrollo asociadas a hipoparatiroidismo, que afectan a 1 de cada 4.000 nacidos vivos, son síndrome de DiGeorge, síndrome de hipoparatiroidismo, sordera y anomalías renales (HSR), síndromes de Kenney-Caffey y de Barakat, y también síndromes asociados a linfedema o a rasgos dismórficos y retraso de crecimiento (v. tabla 232-1 y fig. 232-2).

Hipoparatiroidismo autoinmunitario poliglandular

El hipoparatiroidismo autoinmunitario poliglandular comprende hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, candidiasis y dos o tres de los siguientes cuadros: diabetes mellitus de tipo 1, hipogonadismo primario, enfermedad autoinmunitaria tiroidea, anemia perniciosa, hepatitis crónica activa, esteatorrea (malabsorción), alopecia (total o circunscrita) y vitíligo. Esta variante de hipoparatiroidismo se denomina también síndrome de distrofia ectodérmica, candidiasis y poliendocrinopatía autoinmunitaria (APECED) o síndrome autoinmunitario glandular de tipo 1 (v. tabla 232-1). El suero de algunos pacientes contiene anticuerpos contra las glándulas suprarrenales, tiroideas y paratiroides. El síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo 2 se caracteriza por insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus de tipo 1 y enfermedad tiroidea sin hipoparatiroidismo. Altos niveles de incidencia de APECED, con herencia autosómica recesiva, se han detectado en Finlandia y en judíos de origen iraní. El gen *APECED*, localizado en el cromosoma 21q22.3, codifica una proteína con 545 aminoácidos que contiene motivos asociados a un factor transcripcional y contiene dos unidades de cinc, una región rica en prolina y tres unidades LXXLL. Este gen se denomina *AIRE* (regulador autoinmunitario) (v. fig. 232-2). Las familias APECED presentan con frecuencia cuatro mutaciones *AIRE* que, probablemente, anulan la actividad ligasa ubicuitina E3 de la proteína *AIRE1*. Se ha observado que *AIRE1* regula la eliminación de linfocitos T específicos de órgano en el timo, y es probable que APECED esté causado por un fallo de este mecanismo especializado para anular linfocitos prohibidos y producir tolerancia inmunológica.

Hipoparatiroidismo adquirido autoinmunitario

El 20% de los pacientes con hipoparatiroidismo adquirido (HA) asociado a hipoparatiroidismo autoinmunitario tienen autoanticuerpos contra el dominio extracelular de *CaSR* (v. tabla 232-1 y fig. 232-2). Los autoanticuerpos *CaSR* no persisten mucho tiempo; el 72% de los pacientes con HA hace menos de 5 años presentaban autoanticuerpos *CaSR* detectables frente a solo un 14% de los pacientes con HA de más de 5 años. La mayoría de los pacientes con autoanticuerpos *CaSR* eran mujeres, un hallazgo parecido al observado en otras enfermedades mediadas por autoanticuerpos. De hecho, pocos pacientes con HA habían tenido características de un síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1. Los epítomos para anticuerpos anti-*CaSR* estaban localizados

en la región N-terminal del dominio extracelular del receptor. Estos hallazgos indican que *CaSR* es un autoantígeno en el HA.

Síndrome de DiGeorge

Los pacientes con este síndrome sufren hipoparatiroidismo neonatal, inmunodeficiencia de linfocitos T, cardiopatías congénitas y deformidades en el oído, la nariz y la boca (p. ej., labio leporino y/o paladar hendido). Muchos de estos niños mueren por infecciones relacionadas con la inmunodeficiencia. El trastorno obedece a un fallo congénito en el desarrollo de los derivados del tercer y del cuarto arcos faríngeos, con la consiguiente ausencia o hipoplasia de las glándulas paratiroides y del timo. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han observado herencia autosómica dominante y asociación entre este síndrome y una translocación no equilibrada y deleciones en el cromosoma 22q11.2 (v. tabla 232-1). En algunos pacientes se han detectado deleciones de otro locus en el cromosoma 10p13-p14 asociadas a este síndrome, que se denomina DGS2, mientras que los pacientes con deleciones 22q11.2 se consideran DGS1. Los estudios sobre la región delecionada DGS1 en el cromosoma 22q11.2 han hallado cuatro genes implicados (*RNEX40*, *NEX2.2-NEX3*, *UDFIL* y *TBX1*). Sin embargo, en pacientes con DGS1 solo se han detectado mutaciones puntuales en el gen *TBX1*, y en la actualidad se considera que *TBX1* es el gen que causa el DGS1 (v. tabla 232-1 y fig. 232-2). *TBX1* codifica un factor transcripcional de unión a ADN, de la familia T-BOX, que se sabe que desempeña un papel importante en la organogénesis y en la formación del patrón. El gen *TBX1* está delecionado en el 96% de los pacientes con DGS1, y algunos de los que no tienen deleciones son portadores de mutaciones de *TBX1*.

SEUDOHIPOPARATIROIDISMO

Los pacientes con SHP, heredado como trastorno autosómico dominante, se caracterizan por hipocalcemia e hiperfosfatemia por resistencia de la PTH en vez de por carencia de PTH (v. tabla 232-6).²⁶ Se reconocen cinco variantes, que forma parte de un grupo de trastornos con inactivación de la señalización PTH/PTHrP (iPPSD),²⁷ según las características bioquímicas y somáticas (tabla 232-8), y tres de estas (SHP de tipo 1a [SHP 1a], SHP de tipo 1b [SHP 1b] y seudoseudohipoparatiroidismo [SSHP]) se explican con más detalle. Los pacientes con SHP 1a tienen resistencia a la PTH (hipocalcemia, hipofosfatemia, PTH sérica alta y ausencia de aumento del AMPc sérico y urinario y del fósforo urinario tras infusión intravenosa de PTH humana), además de las características de la osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA), como talla baja, obesidad, calcificación subcutánea, retraso mental, cara redonda, hipoplasia dental y braquidactilia (es decir, acortamiento de los metacarpios, sobre todo el tercero, el cuarto y el quinto). Además de braquidactilia hay otras anomalías óseas de los huesos largos y acortamiento de los metatarsianos. Los pacientes con SHP 1b tienen resistencia a la PTH solo sin rasgos somáticos de OHA, mientras que los pacientes con SSHP sí tienen los rasgos somáticos de OHA en ausencia de resistencia a la PTH. La ausencia de un incremento normal de la excreción urinaria de AMPc tras la infusión de PTH en el SHP 1a indica un defecto en algún punto del sistema receptor PTH-adenilato ciclasa (v. fig. 232-2). Este sistema receptor está regulado al menos por dos proteínas G, una de las cuales estimula (G_{α}) y la otra inhibe (G_{α}) la actividad de la enzima unida a la membrana que cataliza la formación del AMPc segundo mensajero intracelular. Los pacientes con SHP

TABLA 232-8 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y GENÉTICAS DE LOS TRASTORNOS HIPOPARATIROIDEOS Y SEUDOHIPOPARATIROIDEOS

	HIPOPARATIROIDISMO	SEUDOHIPOPARATIROIDISMO				
		SHP 1a	SSHP	SHP 1b	SHP 1c	SHP 2
Manifestaciones de la OHA	No	Sí	Sí	No	Sí	No
Calcio sérico	↓	↓	N	↓	↓	↓
PO ₄ sérico	↑	↑	N	↑	↑	↑
PTH sérica	↓	↑	N	↑	↑	↑
Respuesta a PTH:						
AMPc urinario* (prueba de Chase-Aurbach)	↑	↓	↑	↓	↓	↑
PO ₄ urinario (prueba de Ellsworth-Howard)	↑	↓	↑	↓	↓	↓
Actividad de G _s α	N	↓	↓	N	N	N
Herencia	AD, AR, X	AD	AD	AD	AD	Esporádica
Defecto molecular	PTH, <i>CaSR</i> , <i>GATA3</i> , <i>Gcm2</i> , otros	<i>GNAS1</i>	<i>GNAS1</i>	<i>GNAS1</i> [†]	¿Adenilato ciclasa?	¿Dianas de AMPc?
Otra resistencia hormonal	No	Sí	No	No	Sí	No

*Las respuestas del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) plasmático son parecidas a las del AMPc urinario.

[†]Implica deleciones anteriores de *GNAS1*.

↓, bajo; ↑, alto; ¿...?, supuesto, pero no demostrado; AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; N, normal; OHA, osteodistrofia hereditaria de Albright; PTH, hormona paratiroidea; SHP, seudohipoparatiroidismo; SSHP, seudoseudohipoparatiroidismo; X, ligado al cromosoma X.

La pueden tener también resistencia a otras hormonas, como tirotrópina, folitropina y lutropina, que actúan mediante GPCR. Se han identificado mutaciones inactivadoras del gen *Gsα* (denominadas *GNAS1*), localizado en el cromosoma 20q13.2, en pacientes con SHP 1a y SSHP (v. tabla 232-1 y fig. 232-2). Sin embargo, las mutaciones *GNAS1* no explican en su totalidad los fenotipos SHP 1a o SSHP. Estudios de SHP 1a y SSHP en una misma familia revelaron que la resistencia hormonal corresponde a un fenómeno de sellado genómico de tipo parental. Por tanto, el SHP 1a aparece en un niño solo cuando la mutación se hereda de una madre afectada por SHP 1a o SSHP, en tanto que el SSHP solo se da cuando la mutación se hereda de un padre afectado por SHP 1a o SSHP. El SHP 1b está causado por deleciones en dirección 5' del gen *GNAS1*. Además, en personas afectadas, la deleción afectaba el alelo materno, mientras que su presencia en el alelo paterno estaba relacionada con portadores sanos no afectados. Ello concuerda con el sellado genómico parental de la anomalía *GNAS1* causante de SHP 1b.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1072-1080.
- A2. Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA, et al. Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E9-E18.
- A3. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. A randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2487-2494.
- A4. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer.* 2014;22:679-687.
- A5. Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT, et al. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. *Eur J Cancer.* 2015;51:1467-1475.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

233

OSTEOPATÍA DE PAGET

STUART H. RALSTON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La osteopatía de Paget es un trastorno focal del esqueleto caracterizado por aumento y desorganización del remodelado óseo. Los huesos afectados aumentan de tamaño, se deforman y están expuestos a mayor riesgo de fracturas patológicas.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la enfermedad de Paget es de en torno al 1% en el Reino Unido. También es frecuente en otros países de Europa occidental y en emigrantes de origen europeo. La enfermedad es en cambio poco habitual en escandinavos, africanos y asiáticos. Se cree que estas diferencias tienen un origen genético causadas por mutaciones iniciadoras que ocurrieron en el noroeste de Europa hace muchos siglos, con la propagación consiguiente al resto del mundo a través de la emigración. La incidencia de la enfermedad de Paget aumenta con la edad; en el Reino Unido, la incidencia es de 0,3-0,5 casos por cada 10.000 personas-año entre los 55 y los 59 años, si bien se duplica cada década a partir de esa edad hasta alcanzar una incidencia de 5,4 y 7,6 casos por cada 10.000 personas-año, respectivamente, en mujeres y en hombres de 85 años o más. Su prevalencia y su gravedad han disminuido en muchos países durante los últimos 25 años.¹ No están claros los mecanismos de ello, aunque las explicaciones propuestas son la llegada de inmigrantes a algunos países desde regiones con prevalencia baja, la mejora de la alimentación, un estilo de vida más sedentario asociado a menos lesiones óseas y el descenso de la exposición a infecciones.

BIOPATOLOGÍA

La predisposición a la enfermedad de Paget está muy influida por factores genéticos, pero también son importantes los factores ambientales.² La importancia de la genética queda reflejada en el hecho de que el 15-40% de los pacientes presentan antecedentes

familiares, y el riesgo de sufrir enfermedad de Paget en un familiar de primer grado de un paciente es 7 veces mayor aproximadamente que en la población general.³ En muchas familias se transmite con un patrón autosómico dominante, aunque la penetrancia es incompleta. El gen de predisposición más importante de la enfermedad de Paget típica es *SQSTM1*. Las mutaciones de *SQSTM1* están presentes hasta en el 40% de los pacientes con antecedente familiar y en el 5-10% de las personas sin antecedentes familiares. El gen *SQSTM1* codifica una proteína denominada p62 que participa en la regulación de la transducción anterógrada de la señal del receptor del activador del factor nuclear κ B (NF- κ B; RANK), que desempeña un papel crucial en la regulación de la osteoclastogénesis cuando es activado por el ligando RANK (RANKL) (fig. 233-1). Estas mutaciones causantes de la enfermedad se agrupan en el dominio asociado a la ubiquitina, aumentan la señalización del NF- κ B y estimulan la osteoclastogénesis mediante complejos mecanismos, analizados con detalle en otro capítulo. Los estudios de asociación del genoma completo han identificado otros siete locus que predisponen a la enfermedad de Paget y que, individualmente, multiplican el riesgo por 1,4 y 1,7.³ Estos locus tienen efectos aditivos, de manera que las personas portadoras de varios alelos predisponentes tienen un riesgo bastante más alto de presentar una enfermedad de Paget. Muchos están cerca de genes importantes en la función de los osteoclastos, como *CSF1*, que codifica el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), *TNFRSF11A*, que codifica RANK, *TM7SF4*, que codifica DC-STAMP, *OPTN*, que codifica la optineurina y *RIN3*, que codifica un factor de intercambio de guanina expresado por los osteoclastos (v. fig. 233-1). También se han descrito varias enfermedades hereditarias infrecuentes solapadas con la enfermedad de Paget,⁴ como la osteólisis expansiva familiar y síndromes relacionados por mutaciones que alteran la señal del péptido RANK; enfermedad de Paget juvenil causada por mutaciones con pérdida de función que afectan a la osteoprotegerina; proteinopatías multisistémicas causadas por mutaciones en *VCP*, *hnrNPA2B1*, y *hnrNPA1*, en las que la enfermedad de Paget puede estar acompañada de demencia, miopatía o esclerosis lateral amiotrófica, y un síndrome en el que la enfermedad de Paget se acompaña de tumores de células gigantes y está causado por mutaciones en *ZNF687*, que codifica una proteína dedo de cinc cuya función no se conoce por completo todavía.

El hueso se renueva normalmente y se repara de manera ordenada y estrictamente regulada mediante el proceso de remodelado óseo, muy alterado en la enfermedad de Paget. En ella aumenta el número y el tamaño de los osteoclastos que contienen más núcleos. Algunos contienen cuerpos de inclusión nucleares. Al principio se pensó que eran nucleocápsides de paramixovirus, aunque más recientemente algunos estudios sugieren que pueden ser agregados de proteínas sin degradar causados por defectos en la vía de la autofagia. La formación ósea está aumentada y la cantidad de hueso nuevo formado es mayor que la cantidad de hueso reabsorbida mediante actividad osteoclástica, lo que produce aumento de tamaño y deformidad de los huesos afectados (fig. 233-2). El hueso recién formado se deposita de manera desorganizada (hueso reticular) y tiene menos resistencia mecánica. Otras características son aumento de la vascularización y fibrosis de la médula ósea. La naturaleza focal de la enfermedad de Paget sigue siendo un enigma. Las explicaciones propuestas son la presencia de mutaciones somáticas en los huesos afectados, que aumentan localmente la actividad osteoclástica, una carga mecánica excesiva o lesiones óseas en los primeros años de vida, que, al causar lesiones microscópicas, actúan como foco para el aumento localizado del remodelado óseo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se calcula que el 7-16% de los pacientes con enfermedad de Paget solicitan asistencia sanitaria, pero el cuadro clínico es muy diverso. Alrededor del 20% están asintomáticos, y en estos pacientes la enfermedad de Paget se detecta por un aumento de la fosfatasa alcalina sérica (ALP) o alteraciones radiográficas en pacientes a los que se realizan pruebas diagnósticas por otro motivo. En el resto se observan síntomas atribuibles a la enfermedad de Paget. El más frecuente es el dolor, que puede estar causado por aumento del recambio óseo o por complicaciones como artrosis, estenosis vertebral, seudofracturas, aumento de tamaño del cráneo, arqueamiento de los huesos largos o síndromes de compresión nerviosa. Los pacientes con afectación craneal presentan en ocasiones sordera, habitualmente de conducción en vez de por compresión del nervio auditivo. Menos del 0,5% de los pacientes pueden presentar un osteosarcoma, pero este debe sospecharse en pacientes que sufren un aumento repentino del dolor óseo o tumefacción en la región afectada. Otras complicaciones poco frecuentes son hidrocefalia obstructiva, insuficiencia cardíaca con gasto elevado e hipercalcemia en pacientes inmovilizados. El riesgo de enfermedad cardiovascular es más alto en pacientes con enfermedad de Paget que en personas sanas del mismo sexo y edad, probablemente por aumento de la prevalencia de calcificación vascular. La mayoría de los pacientes no tienen signos clínicos, pero algunos presentan deformidad ósea (v. fig. 233-2) o aumento de la temperatura de la piel sobre el hueso afectado.

DIAGNÓSTICO

Por lo general, el diagnóstico se establece a partir de radiografías que muestran cambios característicos de osteólisis focal con alteración del patrón trabecular, expan-

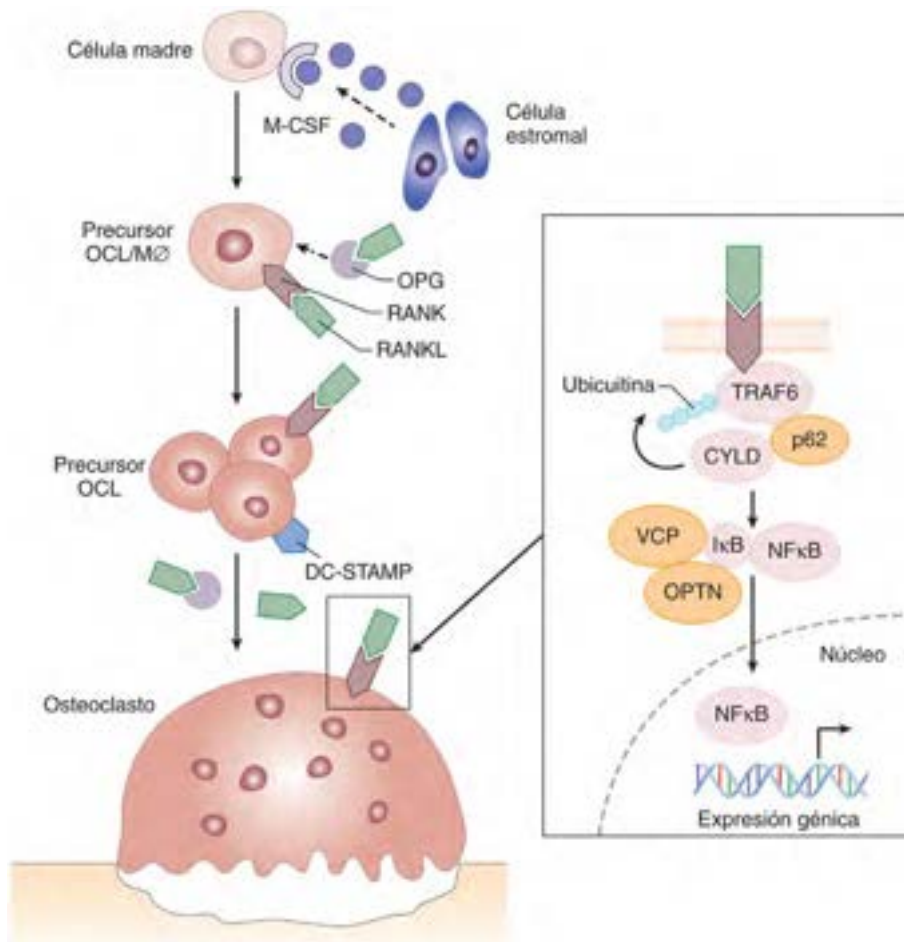


FIGURA 233-1. Reguladores de la disfunción de los osteoclastos en la enfermedad de Paget. Se muestran algunas de las moléculas clave implicadas en la patogenia de la enfermedad de Paget. El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) codificado por *CSF1* es necesario para la diferenciación de células madre de la estirpe osteoclasto/macrófago (OCL/MΦ). La diferenciación y la actividad de los osteoclastos aumentan cuando RANK (codificado por *TNFRSF11A*) es activado por RANKL, aunque inhibido por la osteoprotegerina (OPG; codificada por *TNFRSF11B*). La fusión de precursores de osteoclastos para formar osteoclastos maduros requiere DC-STAMP (codificado por *TM7SF4*). Dentro de la célula (recuadro) es necesaria p62 (codificada por *SQSTM1*) para la traducción anterógrada de la señal del receptor RANK; también está implicada en la regulación de la autofagia. Tanto la proteína contenedora de valosina (VCP; codificada por *VCP*) como la optineurina (OPTN; codificada por *OPTN*) participan en la regulación de la señalización del factor nuclear κ B (NF- κ B) y en la autofagia.

sión ósea y engrosamiento cortical (v. fig. 233-2). A veces la enfermedad puede ser predominantemente lítica (v. fig. 233-2). La manera más sensible de determinar la extensión de la enfermedad de Paget es una gammagrafía, en la que la captación del marcador es muy intensa en las zonas afectadas (v. fig. 233-2).⁵ No suele ser necesario realizar una tomografía computarizada ni una resonancia magnética, salvo en caso de sospecha de complicaciones, como estenosis vertebral u osteosarcoma. Las pruebas de laboratorio deben comprender una evaluación de la función renal, calcio, albúmina, ALP y 25(OH)D; es necesario analizar la función hepática para descartar la posibilidad de elevación de la ALP de origen hepático. Normalmente, la enfermedad de Paget se asocia a ALP alta, con el resto de parámetros normales, aunque una concentración normal de ALP no descarta el diagnóstico. La carencia de vitamina D es un hallazgo frecuente, pero lo más probable es que refleje el hecho de que la enfermedad de Paget afecta de modo predominante a personas ancianas en las que la carencia de vitamina D es prevalente. Algunos marcadores especializados, como ALP ósea específica o péptido N-terminal de procolágeno de tipo I, pueden ser útiles en pacientes con hepatopatía coexistente, pero por lo demás no ofrecen ventajas frente a la ALP total para el diagnóstico ni para valorar la respuesta al tratamiento. Está estudiándose el análisis de marcadores genéticos para identificar a las personas con riesgo de enfermedad de Paget,⁶ pero, en la práctica clínica, no se realizan habitualmente análisis genéticos de predisposición.

El diagnóstico diferencial comprende hiperostosis frontal interna (enfermedad benigna caracterizada por osteoesclerosis de los huesos frontales del cráneo), displasia fibrosa, artroosteoitis pustulosa (que produce lesiones mixtas osteoescleróticas y osteolíticas en la clavícula y las costillas) y metástasis osteoescleróticas, con más frecuencia de carcinoma de próstata. Por lo general, es posible distinguir la enfermedad de Paget de estas enfermedades mediante pruebas diagnósticas bioquímicas y de imagen, pero en ocasiones puede ser necesaria una biopsia de la región afectada.

TRATAMIENTO

Tto

La indicación más frecuente de tratamiento farmacológico de la enfermedad de Paget es el dolor óseo localizado en una región afectada.^{7,8} Dicho dolor puede obedecer a una elevación de la actividad metabólica, pero también se ven implicadas a veces otras causas, como síndromes de compresión nerviosa, seudofracturas, artrosis secundaria y otras enfermedades osteomusculares. Por este motivo es necesaria una evaluación minuciosa del paciente para elegir el tratamiento más apropiado.⁷ El dolor óseo causado por un aumento de la actividad metabólica se localiza en la región afectada y, normalmente, va acompañado de una concentración alta de ALP. Muchos pacientes con dolor presentan artrosis, deformidad ósea u otras enfermedades osteomusculares concomitantes. En estos pacientes puede ser difícil estar seguro del origen del dolor y muchos médicos realizan una prueba terapéutica con bisfosfonatos para ayudar al diagnóstico. Si el dolor mejora, cabe suponer que está causado por una actividad metabólica alta y, si no, debe ampliarse la evaluación para identificar la causa y tratar al paciente de manera apropiada. Las seudofracturas plantean un reto terapéutico distinto. Se trata de zonas de osteólisis focal que atraviesan la cortical lateral de los huesos de carga de las extremidades inferiores. Algunas permanecen estables durante períodos prolongados sin causar síntomas, otras desaparecen de manera espontánea y otras avanzan a fractura patológica, asociada a menudo a un aumento localizado del dolor en la zona afectada.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son los fármacos de primera línea para tratar el dolor causado por aumento de la actividad metabólica, y hay datos fehacientes de que son más efectivos que el placebo para calmar el dolor óseo en la enfermedad de



FIGURA 233-2. Signos radiográficos e histológicos de enfermedad de Paget. A. La imagen de gammagrafía muestra una intensa captación del marcador, característica de la osteopatía de Paget que afecta al fémur derecho. B. En la radiografía del fémur izquierdo afectado se observan expansión ósea con zonas mixtas osteolíticas/osteoescleróticas y desaparición del patrón trabecular normal. Se aprecia una pseudofractura en la cortical lateral (flecha negra). C. Signos histológicos en un corte teñido con hematoxilina y eosina. Se observa un osteoclasto grande (flecha negra) cerca de una zona de formación de hueso nuevo (flechas blancas). Hay fibrosis extensa de la médula ósea. En la derecha del corte se observan líneas de cemento irregulares características del hueso reticular. D. Enfermedad de Paget predominantemente lítica en el fémur izquierdo. La zona lítica está en la región intertrocanterea y se extiende hacia abajo por la diáfisis femoral (flechas blancas).

Paget. Están aprobados varios bisfosfonatos para tratar la enfermedad de Paget (tabla 233-1), pero, en la actualidad, se usan casi exclusivamente bisfosfonatos que contienen nitrógeno (aminobisfosfonatos) en vez de los bisfosfonatos antiguos, porque son más potentes para bajar la concentración de ALP.

Hay pocos datos comparativos de diferentes aminobisfosfonatos, pero se ha observado que el ácido zoledrónico es mejor que el pamidronato y el risedronato para bajar la ALP. Los estudios aleatorizados indican también que el ácido zoledrónico tiene más efecto analgésico que el pamidronato y el risedronato. Un estudio comparativo entre una infusión única de 5 mg de ácido zoledrónico y 30 mg diarios de risedronato oral durante 2 meses halló que los pacientes aleatorizados a ácido zoledrónico tenían mejores puntuaciones en los apartados de calidad de vida relacionada con la salud, pero las diferencias entre los grupos eran pequeñas (1-2 puntos) e inferiores al umbral de 5 puntos que se considera clínicamente relevante. Un seguimiento a largo plazo de este estudio encontró que el efecto supresor de la ALP por el ácido zoledrónico duraba hasta 6,5 años en algunos pacientes, bastante más que con el risedronato.

Otro estudio aleatorizado con un seguimiento medio de 3 años comparó los efectos de tandas repetidas de bisfosfonatos para normalizar la ALP (tratamiento intensivo) con un tratamiento dirigido principalmente a mejorar los síntomas

(tratamiento sintomático) de la enfermedad de Paget. No había diferencia en la intensidad del dolor, la calidad de vida ni las complicaciones entre los grupos. En una ampliación de este estudio durante 3 años, en la que el tratamiento de elección en el grupo de tratamiento intensivo era el ácido zoledrónico, tampoco se observaron ventajas clínicas del tratamiento intensivo con bisfosfonatos, pero sí una tendencia no significativa a un aumento del riesgo de fracturas y de intervenciones con el tratamiento intensivo. Esto indica que intentar normalizar la ALP con bisfosfonatos potentes no es más efectivo que el tratamiento sintomático en pacientes con enfermedad de Paget sintomática.

Después de iniciar el tratamiento con bisfosfonato, la concentración de ALP empieza a disminuir a los 10 días y alcanza un mínimo entre los 3 y los 6 meses. La concentración de ALP permanece reducida muchos meses, o incluso años, a partir de entonces, en especial con ácido zoledrónico. Los síntomas suelen mejorar mientras la concentración de ALP sigue bajando, si bien es frecuente una respuesta clínica óptima en pacientes en los que la concentración de fosfatasas no se normaliza. Por el contrario, los síntomas pueden reaparecer antes de que vuelva a subir la concentración de ALP.

Es posible que los bisfosfonatos intravenosos provoquen dolor óseo transitorio, mialgia, cefalea, náuseas, fiebre y cansancio de 1 a 3 días después de

TABLA 233-1 BISFOSFONATOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PAGET

FÁRMACO	DOSIS	EFFECTOS ADVERSOS FRECUENTES
VÍA ORAL		
Risedronato	30 mg/día durante 2 meses	Dispepsia, esofagitis
Ácido alendrónico*	40 mg/día durante 6 meses	Dispepsia, esofagitis
VÍA INTRAVENOSA		
Pamidronato	180 mg en dosis divididas, normalmente 60 mg en 3 días consecutivos	Respuesta de fase aguda, hipocalcemia
Ácido zoledrónico	5 mg	Respuesta de fase aguda, hipocalcemia

*No aprobado en el Reino Unido ni en otros países europeos para la enfermedad de Paget. Deben evitarse el pamidronato y el risedronato con filtración glomerular estimada (FGe) < 30; deben evitarse el ácido zoledrónico y el ácido alendrónico con FGe < 35.

la infusión en el 25% de los pacientes (respuesta de fase aguda). Estos síntomas mejoran con paracetamol administrado antes y varios días después de la infusión, aunque casi siempre remiten en 7 días incluso sin tratamiento. La respuesta de fase aguda es mucho menos frecuente después de la segunda infusión y las siguientes. En ocasiones se registra hipocalcemia, sobre todo en los pacientes con un aumento considerable del recambio óseo y carencia de vitamina D. Es posible bajar el riesgo corrigiendo la carencia de vitamina D antes del tratamiento y administrando suplementos de calcio y vitamina D durante 1 o 2 semanas después de la infusión.

Los pacientes que toman bisfosfonatos orales deben ayunar antes de la dosis y al menos 30 min después para que la absorción sea adecuada. El efecto adverso más frecuente es la dispepsia. Otros efectos secundarios menos usuales son uveítis, exantemas, fibrilación auricular y osteonecrosis mandibular, además de fracturas subtrocantéreas. Los bisfosfonatos causan a veces lesión renal y están contraindicados en pacientes con disfunción renal importante.

Otros fármacos

Los analgésicos, antiinflamatorios y antineuropáticos son necesarios con frecuencia en pacientes con enfermedad de Paget, sobre todo en presencia de artrosis o de síndrome de compresión nerviosa concomitante. La calcitonina puede mejorar el dolor óseo por aumento de la actividad metabólica en la enfermedad de Paget, aunque se usa poco, excepto en pacientes en los que están contraindicados los bisfosfonatos. Efectos adversos tales como náuseas y rubor pueden ser problemáticos y cabe la posibilidad de desarrollo de resistencia por formación de anticuerpos neutralizantes. Algunos casos clínicos publicados indican que el denosumab, inhibidor de los osteoclastos, es eficaz en la reducción de la concentración de ALP en la osteopatía de Paget,⁹ aunque no está aprobado ni recomendado para esta indicación.

Tratamientos no farmacológicos

Los tratamientos no farmacológicos (acupuntura, fisioterapia, hidroterapia, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea) se usan con frecuencia para neutralizar el dolor, aunque no se ha investigado su eficacia de manera específica en estudios comparativos. La experiencia clínica indica que algunos problemas específicos, como el acortamiento y la deformidad de una extremidad, mejoran con ayudas y recursos tales como muletas y alzas en el calzado.

Seguimiento de la actividad de la enfermedad y efectos del tratamiento

La actividad metabólica y la respuesta al tratamiento se valoran normalmente midiendo la ALP, aunque la concentración puede ser normal en pacientes con enfermedad localizada y activa metabólicamente. En ocasiones es conveniente administrar ciclos adicionales de tratamiento en pacientes con dolor recurrente o persistente en los que la concentración de ALP aumenta o permanece elevada.

Tratamiento quirúrgico

Puede ser necesaria alguna técnica de cirugía ortopédica o de traumatología para tratar la artrosis, las seudofracturas, las fracturas, la deformidad ósea y la estenosis vertebral coexistentes. Pocas veces se realizan osteotomías, aunque los análisis de estudios con un número reducido de casos han obtenido resultados óptimos. El tratamiento quirúrgico es necesario con frecuencia para reparar fracturas y realizar artroplastias en presencia de artrosis avanzada. El tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Paget puede plantear dificultades técnicas por deformidad, osteoesclerosis y aumento de la vascularización, pero los indicios obtenidos en series de casos indican que las fracturas en hueso pagético consolidan con normalidad excepto cuando afectan al fémur proximal y que las artroplastias consiguen buenos resultados. Se ha señalado que debe administrarse un bisfosfonato antes de una intervención quirúrgica ortopédica o de la

columna vertebral a fin de disminuir la hemorragia durante la intervención, pero no hay evidencia sólida que sugiera que esto sea efectivo.⁸ Existe el problema teórico de que el tratamiento con bisfosfonatos dificulte la consolidación de una fractura y la reparación ósea, si bien se cuenta con escasas evidencias de que este sea un problema clínico real. A veces es necesaria una intervención quirúrgica ortopédica en pacientes que presentan un osteosarcoma, pero el pronóstico es malo incluso con tratamiento quirúrgico agresivo.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad de Paget es muy variable. Algunos pacientes permanecen completamente asintomáticos a lo largo de su vida, aunque los que presentan síntomas sufren complicaciones con frecuencia y sufren un notable deterioro de la calidad de vida. Aunque los bisfosfonatos nuevos son muy efectivos para inhibir el recambio óseo en la enfermedad de Paget, no se ha demostrado todavía su utilidad para modificar la evolución natural de la enfermedad ni para prevenir las complicaciones.⁸ Es posible predecir la gravedad y la extensión de la enfermedad mediante genotipificación de las mutaciones *SQSTM1* y otros alelos de riesgo, y en la actualidad están realizándose estudios para determinar si los análisis genéticos pueden combinarse con profilaxis con bisfosfonato para prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad.



Bibliografía de grado A

- Corral-Gudino L, Tan A, del Pino Montes J, et al. Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12: CD004956.
- Reid IR, Lyles K, Su G, et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in Paget disease: data to 6.5 years. *J Bone Miner Res*. 2011;26:2261-2270.
- Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, et al. Randomised trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2010;25:20-31.
- Tan A, Goodman K, Walker A, et al. Long-term randomized trial of intensive versus symptomatic management in paget's disease of bone: the PRISM-EZ study. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1165-1173.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

234

OSTEONECROSIS, OSTEOESCLEROSIS/HIPEROSTOSIS Y OTRAS ENFERMEDADES ÓSEAS

MICHAEL P. WHYTE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

OSTEONECROSIS

DEFINICIÓN

La *osteonecrosis* (necrosis aséptica, avascular o isquémica del hueso) hace referencia al infarto esquelético. Los infartos óseos pueden ser asintomáticos, producir molestias autolimitadas o causar colapso doloroso del hueso subarticular con destrucción de la articulación.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La osteonecrosis se asocia con muchas entidades (tabla 234-1). En los adultos la causa más frecuente es una fractura previa de cadera, la osteomielitis, la dialisis renal, el consumo excesivo de alcohol y el tratamiento esteroideo a largo plazo.¹

El infarto óseo ocurre por destrucción de los vasos sanguíneos (p. ej., en una luxación articular o una fractura), por obstrucción del flujo sanguíneo (p. ej., por tromboembolia, anemia de células falciformes, émbolos grasos o síndrome por descompresión) y, teóricamente, por compresión como consecuencia de la expansión local del tejido graso (p. ej., en el alcoholismo, el tratamiento esteroideo y la diabetes mellitus). Sin embargo, los síntomas pueden no aparecer hasta varias semanas después, cuando la resorción del hueso muerto durante el proceso de reparación del esqueleto produce una fractura patológica. Algunos lugares del esqueleto (a menudo zonas subarticulares) presentan una

predisposición a la osteonecrosis, pero con diferencias entre si hay traumatismo, o no, y entre niños y adultos. La *osteochondrosis* es la necrosis de los centros de osificación y se han identificado más de 50 tipos. La susceptibilidad de los niños a la osteochondrosis y su patogenia no se conoce con precisión. La cabeza del fémur es, sin embargo, especialmente susceptible al infarto óseo en todos los grupos de edad. La osteonecrosis no asociada a traumatismo afecta frecuentemente también la cabeza del húmero, los cóndilos femorales, el extremo distal de la tibia, la cabeza del húmero y el astrágalo. Aunque la patogenia es dudosa, la administración de fármacos antirresortivos potentes, sobre todo a pacientes con enfermedad maligna, se ha asociado a osteonecrosis maxilar (fig. 234-1).²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En caso de colapso óseo aparece dolor agudo. La artralgia crónica es consecuencia de la descamación del tejido necrótico y la destrucción articular.

DIAGNÓSTICO

La resonancia magnética pone de manifiesto la presencia de edema de la médula ósea y es especialmente sensible para la detección precoz de la osteonecrosis. La gammagrafía ósea muestra la reconstrucción del esqueleto con o sin fractura. Las radiografías muestran en una fase relativamente tardía del proceso patológico áreas parcheadas de osteopenia y osteoesclerosis que reflejan la reparación ósea. La presencia de una línea subcondral radiotransparente (signo de la media luna) indica la presencia de colapso óseo.

TABLA 234-1 CAUSAS DE NECROSIS ISQUÉMICA DEL CARTÍLAGO Y DEL HUESO

Endocrinológicas/metabólicas
Alcoholismo
Tratamiento con corticoides
Enfermedad de Cushing
Diabetes mellitus
Hiperuricemia
Osteomalacia
Hiperlipidemia
Tratamiento antirresortivo óseo (osteonecrosis maxilar)
Enfermedades de depósito (p. ej., enfermedad de Gaucher)
Hemoglobinopatías (p. ej., anemia falciforme)
Traumatismo (p. ej., luxación, fractura)
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Condiciones disbáricas (p. ej., enfermedad por descompresión)
Enfermedades vasculares del colágeno
Radiación
Pancreatitis
Trasplante de órganos
Hemodiálisis
Quemaduras
Coagulación intravascular
Idiopática, familiar
Embarazo



FIGURA 234-1. La osteonecrosis de la mandíbula se caracteriza por hueso necrótico expuesto.

TRATAMIENTO

Tto

Es recomendable no cargar sobre el miembro afectado. La descompresión mediante la inserción de una trefina se realiza en algunos centros. A veces es necesaria la realización de artrotomía para limpiar los restos, osteotomía por transposición, artroplastia o recambio articular. Los tratamientos farmacológicos de la osteonecrosis mandibular han sido decepcionantes,³ pero la resección quirúrgica puede ser efectiva.⁴

OSTEOSCLEROSIS/HIPEROSTOSIS

Un gran número de enfermedades se asocia con evidencia radiológica de aumento de la densidad ósea. Las displasias esqueléticas, algunas enfermedades del metabolismo y otras entidades pueden producir un aumento generalizado o focal de la masa ósea (tabla 234-2). Las aberraciones en el crecimiento, el modelado y/o el remodelado óseos pueden ser las causas. La *osteoesclerosis* consiste en el engrosamiento del hueso trabecular (esponjoso).⁵ La *hiperostosis* se define como el engrosamiento del hueso cortical (compacto). El aumento en el hueso trabecular, el cortical o en ambos se asocia con un aumento de la densidad ósea. La mayoría de las displasias pueden diagnosticarse mediante análisis de mutación génica.

Osteoesclerosis

Los procesos neoplásicos, hematológicos y metabólicos producen sobre todo esclerosis en el hueso trabecular porque es donde se asienta la médula ósea y el remodelado es más rápido que en el hueso cortical.

FIBROGENIA IMPERFECTA ÓSEA

DEFINICIÓN

Este trastorno esporádico y normalmente infrecuente se caracteriza por osteopenia generalizada, pero el engrosamiento de las trabéculas restantes lo sitúa entre los trastornos que producen osteoesclerosis.

BIOPATOLOGÍA

La causa es desconocida, pero posiblemente sea genética. La formación de hueso subperióstico y la síntesis de colágeno en los tejidos no óseos parecen normales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

De forma típica el comienzo consiste en dolor óseo progresivo que no responde a tratamiento en la edad media de la vida o después. La progresión es rápida y aparece debilidad e incluso inmovilidad. Las fracturas espontáneas son una complicación muy prominente. En la exploración es evidente una hipersensibilidad ósea muy marcada.

DIAGNÓSTICO

En el estudio radiológico solo el cráneo parece respetado. Al principio se aprecia osteopenia y un aspecto ligeramente alterado del hueso trabecular. Posteriormente los hallazgos radiológicos sugieren la presencia de osteomalacia. Las uniones corticomedulares se hacen indistinguibles, ya que el hueso compacto se sustituye por un patrón trabecular anormal. La osteopenia generalizada hace que el hueso esponjoso restante tenga un aspecto más compacto y denso en patrón de red de pescar con áreas mixtas de lisis y esclerosis. La actividad sérica de la fosfatasa alcalina está aumentada.

La lesión esquelética consiste en una forma localizada de osteomalacia con un grado de afectación variable en función del área.

Hiperostosis DISPLASIA DIAFISARIA PROGRESIVA (ENFERMEDAD DE CAMURATI-ENGLMANN)

BIOPATOLOGÍA

La displasia diafisaria progresiva afecta a personas de cualquier raza y se hereda con rasgo autosómico dominante con expresividad variable. La formación de hueso nuevo envuelve de forma gradual tanto el periostio como el endostio de las diáfisis de los huesos largos. En los casos con enfermedad grave, la osteoesclerosis también afecta al esqueleto axial.

Las mutaciones comprometen el gen que codifica el factor de crecimiento transformante $\beta 1$. La diferenciación de los osteoblastos también puede ser anormal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Durante la infancia aparece cojera o marcha de ánade con base amplia. A veces se puede confundir con la distrofia muscular. Los individuos con enfermedad grave presentan un fenotipo característico con cabeza grande, frente prominente, proptosis y miembros delgados con tejido subcutáneo y masa muscular escasos, así como huesos engrosados y sensibles. También pueden verse parálisis de los pares craneales y aumento de la

TABLA 234-2 ALTERACIONES ASOCIADAS A HUESOS DENSOS**DISPLASIAS**

Disosteoesclerosis
 Displasia craneodifisaria
 Displasia craneometafisaria
 Displasia difisaria progresiva (enfermedad de Engelmann)
 Displasia frontometafisaria
 Displasia metafisaria (enfermedad de Pyle)
 Displasia oculodentoósea
 Displasia tricodentoósea
 Distrofia ósea esclerosante mixta
 Enfermedad de Paget juvenil
 Hiperostosis cortical infantil (enfermedad de Caffey)
 Hiperostosis del endostio
 Enfermedad de van Buchem
 Esclerosteosis (tipos 1 y 2)
 De tipo Worth (activación LRP5 y LRP6)
 Melorreostosis
 Osteodisplasia de Melnick y Needles
 Osteoesclerosis central con displasia ectodérmica
 Osteopatía estriada
 Osteopetrosis (varios tipos)
 Osteopoiquiosis
 Picnodisostosis
 Síndrome de Lenz-Majewski

ENFERMEDADES METABÓLICAS

Deficiencia de anhidrasa carbónica II
 Fluorosis
 Hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo
 Hipervitaminosis A, D
 Intoxicación por metales pesados
 Osteodistrofia renal
 Osteoesclerosis asociada a hepatitis C
 Raquitismo u osteomalacia hipofosfática (varios tipos)
 Síndrome de leche y alcalinos

OTROS TRASTORNOS

Enfermedad de Erdheim-Chester
 Enfermedad de Paget ósea
 Esclerosis tuberosa
 Fibrogenia imperfecta ósea
 Linfoma
 Mastocitosis
 Metástasis esqueléticas
 Mielofibrosis
 Mieloma múltiple
 Osteomalacia axial
 Osteomielitis
 Osteonecrosis
 Radiación ionizante
 Sarcoidosis

presión intracraneal. Algunos pacientes presentan hepatoesplenomegalia y fenómeno de Raynaud. Los síntomas pueden remitir después de la pubertad.

DIAGNÓSTICO

La hiperostosis irregular de las diáfisis de los huesos largos aparece lentamente como consecuencia de la formación de hueso nuevo sobre el periostio y el endostio. El fémur y la tibia son los huesos que se afectan con más frecuencia. En algunos casos se afectan las metafisis. La edad de inicio, la velocidad de progresión y la gravedad son variables. Los hallazgos clínicos, radiológicos y gammagráficos suelen ser concordantes. La actividad de fosfatasa alcalina, los marcadores bioquímicos de recambio óseo y la velocidad de sedimentación globular pueden estar aumentados. El estudio patológico muestra hueso neoformado reticular que madura y se incorpora al hueso cortical. Con el microscopio electrónico se aprecian cambios miopáticos en los músculos y alteraciones vasculares.

TRATAMIENTO

El tratamiento con glucocorticoides (típicamente una dosis baja de prednisona a días alternos) puede aliviar el dolor óseo y normalizar la histología esquelética. Los bisfosfonatos y el losartán a veces parecen útiles.

HIPEROSTOSIS DEL ENDOSTIO**BIOPATOLOGÍA**

La esclerosteosis, tipos 1 y 2, y la enfermedad de van Buchem son las dos formas más graves de hiperostosis del endostio. La esclerosteosis se debe a mutaciones inactivadoras en los genes llamados *SOST* y *LRP4*. La enfermedad de Van Buchem implica una delección anterógrada de *SOST*. El aumento de la actividad osteoblástica por el deterioro de la acción de la esclerostina, con insuficiencia de los osteoclastos para compensar el exceso de formación ósea, provoca cambios óseos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esclerosteosis (hiperostosis generalizada con sindactilia) afecta de manera predominante a pacientes con ancestros de origen holandeses. La distribución por sexos resulta similar. Los pacientes son de estatura alta y de peso elevado desde la infancia, tienen la mandíbula prominente y cuadrada, y sufren sordera y parálisis facial por atrapamiento de los pares craneales. El aumento de la presión intracraneal y las frecuentes cefaleas son consecuencia de una cavidad craneal pequeña, que puede acortar la esperanza de vida. En los pacientes con enfermedad de Van Buchem ocurre un aumento progresivo asimétrico de la mandíbula durante la pubertad. Es posible que la enfermedad curse sin síntomas, o también que se manifieste desde la infancia con parálisis faciales recurrentes, sordera y atrofia óptica por estrechamiento de los agujeros craneales. Los huesos largos son dolorosos a la presión, pero son fuertes.

DIAGNÓSTICO

En la esclerosteosis el esqueleto es radiológicamente normal en la infancia. La sindactilia congénita afecta a tejidos blandos y hueso en el tipo 1 y el 2, respectivamente. El engrosamiento óseo progresivo ensancha el cráneo y produce prognatismo. La osteoesclerosis también afecta a la base del cráneo, los huesos faciales, las vértebras, la pelvis y las costillas. El engrosamiento endóstico ensancha de manera homogénea las corticales diafisarias y estrecha el conducto medular. La tomografía computarizada muestra fusión de los huesecillos y estrechamiento de los canales auditivos internos y los acueductos cocleares. La actividad de la fosfatasa alcalina sérica aumenta por el aumento de la formación de hueso.

TRATAMIENTO

La descompresión quirúrgica de los agujeros estrechos alivia las parálisis de los pares craneales. Puede ser necesaria una craneotomía.

PAQUIDERMOPERIOSTOSIS**BIOPATOLOGÍA**

La paquidermoperiostosis (osteoartritis hipertrófica, primaria o idiopática) se caracteriza por dedos en palillos de tambor, hiperhidrosis con engrosamiento de la piel (sobre todo de la cara) y formación de hueso perióstico nuevo, sobre todo en los extremos distales de los miembros inferiores. No todos los pacientes presentan los tres rasgos principales de la enfermedad. Se han observado mutaciones inactivadoras en el gen que codifica la 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa en la forma autosómica recesiva. También puede ocurrir la herencia autosómica dominante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hombres se afectan más que las mujeres y los negros más que los blancos. Los síntomas empiezan de forma típica durante la adolescencia y se intensifican durante la siguiente década de la vida, pero luego la enfermedad entra en un estado quiescente. La artralgia y la astenia son frecuentes. La rigidez y la limitación del movimiento ocurren tanto en el esqueleto apendicular como en el axial. Las acropaquias, con aumento progresivo del tamaño de las manos y los pies, producen una apariencia en zarpa. Los cambios cutáneos consisten en engrosamiento, aparición de surcos, erosión y piel grasa, sobre todo en el cuero cabelludo y la cara.

DIAGNÓSTICO

La periostitis produce un engrosamiento de las porciones distales de la tibia, el peroné, el radio y el cúbito. Las acropaquias son evidentes y puede ocurrir acroosteólisis. El periostio prolifera de forma exuberante con una textura irregular y a menudo afecta a las epífisis, mientras que la osteoartritis hipertrófica secundaria (pulmonar o de otras localizaciones) produce una reacción perióstica suave y en ondas. La anquilosis de las articulaciones, sobre todo en las manos y los pies, produce molestias en los pacientes mayores. La gammagrafía ósea muestra en todas las entidades captación simétrica,

regular a lo largo de los bordes corticales de los huesos largos, sobre todo en las piernas, signo de la línea doble.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con derrames sinoviales dolorosos pueden responder a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En caso de contracturas o de compresión neurovascular puede ser necesaria la cirugía.

Osteoesclerosis con hiperostosis OSTEOPETROSIS

DEFINICIÓN

La osteopetrosis (enfermedad de los huesos de marfil) comprende varios trastornos infrecuentes con masa ósea alta por falta de formación o de acción de los osteoclastos durante el crecimiento.⁶ Hay dos categorías principales: la autosómica recesiva o tipo «maligno», que a menudo produce la muerte durante la infancia si no se trata; y la autosómica dominante o tipo «benigno» (enfermedad de Albers-Schönberg), que produce complicaciones menores. Las formas autosómicas recesivas pueden presentar grados variables de gravedad, enfermedad de depósito neuronal, o acidosis tubular renal con calcificación cerebral secundaria a déficit de anhidrasa carbónica II. También se ha descrito la osteopetrosis inducida por bisfosfonatos.

PATOGENIA

El gen deficitario que produce la osteopetrosis autosómica dominante codifica un canal de cloruro fundamental para que los osteoclastos liberen ácido clorhídrico. Las mutaciones bialélicas en este gen o en los que codifican una bomba de hidrógeno (H⁺) vacuolar causan osteopetrosis maligna. El déficit de anhidrasa carbónica II ocurre por mutaciones desactivadoras en el gen que codifica la isoenzima. Los casos autosómicos recesivos especialmente infrecuentes implican osteoclastogénesis defectuosa por mutaciones con pérdida de función en los genes del receptor activador del factor nuclear κB (RANK) o de su ligando (RANKL).

Los estudios patológicos demuestran que todas las formas verdaderas de osteopetrosis se caracterizan por déficit marcado de la actividad de los osteoclastos. La esponjosa primaria inmersa en el hueso (cartilago calcificado depositado durante la formación de hueso endocondral) persiste fuera de las placas de crecimiento, lo que constituye el signo patognomónico. El defecto en la resorción de hueso endóstico altera la formación del espacio medular. El remodelado óseo quiescente produce fragilidad ósea por la disminución de las interconexiones de las osteonas por el retraso en la conversión de hueso inmaduro (plexiforme) en maduro (compacto) y la imposibilidad de curar las microfisuras. La enfermedad por depósito neuronal (lipofusina cerioide) puede tener como origen un defecto en los lisosomas. Se ha considerado que la producción deficitaria de superóxido (necesario para la resorción ósea) desempeña un papel relevante en la patología.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La osteopetrosis maligna se presenta durante la infancia como taponamiento nasal por la falta de desarrollo de la mastoides y los huesos paranasales. Los pequeños agujeros craneales producen parálisis de los nervios óptico, oculomotor o facial. Las alteraciones en el crecimiento, el retraso en la dentición y las fracturas son frecuentes. El hiperesplenismo, las infecciones de repetición, la tendencia a la aparición de hematomas y hemorragias son consecuencia de la mieloptosis. Los hallazgos físicos característicos son talla baja, cabeza grande, frente prominente, nistagmo, hepatoesplenomegalia y rodilla valga. Los niños que no reciben tratamiento mueren generalmente durante la primera década de la vida por hemorragia, neumonía, anemia grave o sepsis. La osteopetrosis benigna produce fracturas, parálisis facial, sordera, osteomielitis mandibular, fallo medular, alteraciones en la visión, retraso psicomotor, síndrome del túnel del carpo o artrosis. El déficit de anhidrasa carbónica II causa alteraciones del crecimiento, fracturas, retraso en el desarrollo, discapacidad mental y talla baja. La calcificación cerebral se desarrolla durante la infancia, pero el defecto en el modelado esquelético y la osteoesclerosis se pueden corregir. Se ha descrito también la aparición de acidosis tubular renal tanto proximal como distal.

DIAGNÓSTICO

El aumento generalizado en la densidad ósea aparente es el rasgo radiológico característico de la osteopetrosis. En la enfermedad grave, los defectos en el modelado de los huesos largos producen una «deformación en matraz de Erlenmeyer» (fig. 234-2). En las metafisis y en la pelvis se ve con frecuencia la aparición de bandas alternantes radiodensas y radiotransparentes. El cráneo está generalmente engrosado y denso, sobre todo en la base, y los senos paranasales y las mastoides se encuentran escasamente



FIGURA 234-2. Osteopetrosis. Radiografía anteroposterior del extremo distal del fémur que muestra un ensanchamiento de la región metafisaria con las típicas bandas radiodensas y radiotransparentes. (Tomado de Whyte MP, Murphy WA. Osteopetrosis and other sclerosing bone disorders. In: Avioli LV, Krane SM, eds. *Metabolic Bone Disease*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990.)

neumatizadas. Las vértebras muestran en la proyección lateral una imagen de «hueso dentro del hueso» (endohueso) o esclerosis del platillo distal produciendo una imagen en «jersey de rugby». La gammagrafía ósea revela la presencia de fracturas y osteomielitis. La resonancia magnética sirve para la monitorización de la respuesta al trasplante de médula ósea.

Las concentraciones séricas de fosfatasa ácida y de creatina cinasa (isoenzima cerebral) suelen estar aumentadas. En la osteopetrosis maligna, la hipocalcemia con hiperparatiroidismo secundario y concentraciones elevadas de calcitriol se asocian con los cambios radiológicos similares al raquitismo. En la osteopetrosis benigna, los valores bioquímicos del metabolismo mineral suelen ser normales, aunque las concentraciones séricas de la hormona paratiroidea y de la isoenzima lactato deshidrogenasa pueden estar elevadas.

TRATAMIENTO

Tto

Es esencial un diagnóstico preciso, ya que la patología molecular, el pronóstico y el tratamiento de los más de 10 tipos de osteopetrosis son variables.⁷ Los análisis de mutaciones comercializados diferencian los distintos tipos de pacientes. En la forma maligna, el uso inmediato de trasplante de médula ósea HLA-idéntica para proporcionar osteoclastos funcionales ha tenido un efecto beneficioso notable solo en algunos niños. Se ha intentado aplicar una pauta de alimentación con escaso contenido en calcio, aunque este recurso implica riesgo de hipocalcemia y de raquitismo, con eficacia por lo demás dudosa. Se espera que las dosis farmacológicas de calcitriol (1,25-hidroxivitamina D₃) por vía oral combinadas con restricción alimentaria de calcio (para evitar la hipercalcemia y la hipercalcemia) estimulen la actividad osteoclástica. La prednisona sola o junto con una dieta pobre en calcio y rica en fosfatos también puede ser eficaz. El tratamiento con glucocorticoides o el interferón-γ humano, que se cree que aumenta la producción de superóxido, estabilizan la pancitopenia y la hepatoesplenomegalia. La oxigenación hiperbárica sirve para la osteomielitis. La descompresión quirúrgica de los nervios óptico y facial es útil en algunos casos.

HIPEROSTOSIS ESQUELÉTICA IDIOPÁTICA DIFUSA

Esta enfermedad se expone en el capítulo 257.

PICNODISOSTOSIS

EPIDEMIOLOGÍA

Se piensa que el impresionista francés Henri de Toulouse-Lautrec (1864-1901) padeció picnodisostosis. La mayoría de los casos descritos proceden de Europa y de EE. UU., sin embargo, es especialmente frecuente en Japón.

BIOPATOLOGÍA

Esta dolencia autosómica recesiva se produce por mutaciones de pérdida de función en *CTSK*, el gen que codifica la catepsina K. Como consecuencia, se produce una disminución en la velocidad de degradación del colágeno y del remodelado óseo. En los condrocitos y los osteoblastos se pueden apreciar inclusiones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los rasgos típicos que aparecen durante la infancia son cráneo relativamente grande, prominencia frontooccipital, proptosis, escleróticas azuladas, nariz afilada, cara y barbilla pequeñas, ángulo mandibular obtuso, bóveda del paladar alta y arqueada, maloclusión dental, retención de la primera dentición y talla baja desproporcionada. Las suturas craneales permanecen abiertas. Los dedos de la mano son cortos y con acropaquias por acroosteólisis o por aplasia de las falanges terminales, y las manos son pequeñas y cuadradas. Las fracturas de repetición causan deformidad de la rodilla en valgo. Se detecta retraso mental en el 10% de los pacientes. La talla en los adultos varía entre 1,3 y 1,5 m. La esperanza de vida está limitada por las infecciones respiratorias de repetición y por la aparición de insuficiencia cardíaca derecha debida a obstrucción superior de la vía respiratoria secundaria a micrognatia.

DIAGNÓSTICO

La osteoesclerosis es uniforme, aparece durante la infancia y aumenta con la edad. Los defectos en el modelado esquelético no distorsionan la forma de los huesos largos, pero parecen tener la cortical engrosada debido a un estrechamiento de los canales medulares. Las clavículas son finas e hipoplásicas en su parte lateral. El cráneo y su base son escleróticos, las cuencas orbitarias densas y están presentes los huesos wormianos.

TRATAMIENTO

Tto

No hay disponible ningún tratamiento médico. Las fracturas de los huesos largos se curan de forma satisfactoria. La fijación interna de los huesos largos es muy trabajosa por su espacio medular estrecho y dureza. La extracción dentaria es difícil. La osteomielitis de la mandíbula se trata con antibióticos, cirugía o terapia hiperbárica.

OSTEOSCLEROSIS ASOCIADA A LA HEPATITIS C

En raras ocasiones los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C presentan periódicamente dolor e hipersensibilidad en los miembros. En el estudio radiológico se aprecia un aumento marcado generalizado de la masa ósea por osteoesclerosis e hiperostosis. Las alteraciones en el sistema del factor de crecimiento similar a la insulina son responsables del aumento en la formación de hueso. El tratamiento con calcitonina o bisfosfonatos para ralentizar el recambio óseo o el tratamiento antiviral han sido efectivos en algunos pacientes.

**Osteoesclerosis/hiperostosis focal
OSTEOPOIQUILOSIS**

La osteopoiquiosis («huesos punteados») habitualmente consiste en una curiosidad radiológica que se produce por una mutación desactivadora del gen *LEMD3* y se hereda con un patrón autosómico dominante con alta penetrancia. Las lesiones óseas suelen ser asintomáticas. Sin embargo, la imagen puede plantear el diagnóstico diferencial con otras entidades más graves, incluidas metástasis óseas.⁸ Algunos pacientes presentan nevo del tejido conectivo llamado *dermatofibrosis lenticular diseminada* (síndrome de Buschke-Ollendorff). En la radiografía se observan numerosos focos ovales o redondos pequeños de esclerosis ósea en el hueso esponjoso en las regiones metafisarias de los huesos tubulares del tarso, el carpo y la pelvis.

OSTEOPATÍA ESTRIADA

Suele ser una curiosidad de tipo autosómico dominante representada por estrías lineales asintomáticas en las regiones metafisarias de los huesos largos y del ilion. Sin embargo, dos trastornos dominantes clínicamente importantes ligados al cromosoma X con osteopatía estriada predominan en la mujer: osteopatía estriada con esclerosis craneal por mutación del gen *WTX* y osteopatía estriada con zonas lineales diseminadas de hipoplasia dérmica y distintos defectos óseos en las extremidades por mutación del gen *PORCN* (síndrome de Goltz).

MELORREOSTOSIS**DEFINICIÓN**

La melorreostosis es un trastorno esporádico que presenta alteraciones óseas a menudo con aspecto de la cera que gotea de una vela. No se ha podido establecer un patrón de herencia mendeliano. La distribución anatómica sugiere que se trata de un defecto

segmentario poscigoto, con hallazgos recientes de mutaciones *KRAS* o *MAP2K1* en algunos pacientes.^{9,10}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La afectación de una única extremidad es usual y la enfermedad bilateral es asimétrica. Los cambios cutáneos sobre los huesos afectados son frecuentes (áreas lineales como esclerodermia e hipertriosis) y suelen aparecer antes que la hiperostosis. La enfermedad se suele presentar en la infancia con dolor y rigidez como síntomas principales. Las articulaciones se contraen y deforman a partir del hueso ectópico. Las contracturas de los tejidos blandos y el cierre prematuro de las epífisis producen desigualdad en la longitud de las piernas. Los cambios esqueléticos progresan rápidamente durante la infancia. En los adultos la melorreostosis se disemina gradualmente en algunos casos y el dolor es especialmente frecuente.

DIAGNÓSTICO

En la radiografía se observa hiperostosis irregular, densa, excéntrica, en el periostio y el endostio, que afecta un hueso aislado o varios huesos adyacentes. Los miembros inferiores se afectan con más frecuencia. El engrosamiento del endostio predomina en los niños, mientras que la formación de hueso perióstico nuevo es más frecuente en los adultos. La formación de hueso ectópico puede ocurrir, sobre todo en las articulaciones adyacentes.

TRATAMIENTO

Tto

La corrección quirúrgica de las contracturas puede empeorar la mineralización ectópica. Es frecuente que aparezcan deformidades recurrentes.

DISTROFIA ÓSEA ESCLEROSANTE MIXTA

Esta enfermedad de aparición esporádica presenta combinaciones enigmáticas de osteopoiquiosis, osteopatía estriada, melorreostosis, esclerosis craneal y otras alteraciones óseas en el mismo individuo. Las complicaciones derivan de los tipos específicos de osteoesclerosis o hiperostosis, como parálisis de pares craneales en la esclerosis craneal y dolor óseo con la melorreostosis.

OTRAS ENFERMEDADES ÓSEAS**DISPLASIA FIBROSA**

Esta enfermedad de desarrollo esporádico se caracteriza por una o varias lesiones fibrosas en expansión dentro del hueso. La enfermedad poliostótica se ve sobre todo antes de los 10 años, mientras que la enfermedad monostótica comienza en la adolescencia o al principio de la edad adulta. El *síndrome de McCune-Albright* consiste en displasia fibrosa poliostótica, manchas de color café con leche (fig. 234-3) e hiperfunción metabólica.¹¹



FIGURA 234-3. Síndrome de McCune-Albright. Mancha pigmentada de color café con leche con los bordes irregulares típicos («costa de Mainex»). (Tomado de Whyte MP. *Metabolic and dysplastic disorders*. In: Coe FL, Favus MJ, eds. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York: Raven Press; 1992.)

BIOPATOLOGÍA

La displasia fibrosa y el síndrome de McCune-Albright (caps. 211 y 218) son causados por el mosaicismo poscigoto de una mutación activadora en el gen que codifica la subunidad α de la subunidad del receptor/proteína G acoplada a la adenilato ciclasa, GNAS. Dado que las células mesenquimatosas no se diferencian completamente de los osteoblastos, se forma hueso anómalo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La displasia fibrosa monostótica es más frecuente que la enfermedad poliostótica. El cráneo y los huesos largos son los más afectados. Las lesiones óseas producen deformidades, fracturas y ocasionalmente atrapamiento de los nervios. La degeneración sarcomatosa es infrecuente (incidencia, < 1%), ocurre sobre todo en los huesos faciales o en el fémur y es más frecuente en presencia de enfermedad poliostótica. Durante el embarazo se pueden reactivar lesiones quiescentes. El síndrome de McCune-Albright suele causar pubertad seudoprecoz en las niñas. Menos frecuentemente se observa pubertad seudoprecoz en los niños. También puede haber, tirotoxicosis, enfermedad de Cushing, acromegalia, hiperprolactinemia o hiperparatiroidismo. En algunos pacientes, la pérdida renal de fosfatos adquirida produce raquitismo hipofosfatemico y osteomalacia (caps. 211 y 232).

DIAGNÓSTICO

Las lesiones óseas producen una imagen radiográfica característica desde el principio. En los huesos largos se localizan en la metáfisis o en la diáfisis, habitualmente bien delimitadas con corticales finas y aspecto de vidrio esmerilado (fig. 234-4). Al avanzar la edad, los defectos pueden transformarse en lobulados, con zonas trabeculares radiotransparentes.



FIGURA 234-4. Displasia fibrosa. Una lesión expansiva característica con aspecto de vidrio esmerilado ha producido el adelgazamiento de la cortical en el segmento medio de la diáfisis del peroné. (Tomado de Whyte MP. Fibrous dysplasia. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.)

TRATAMIENTO

Tto

En la enfermedad leve, es posible que la expansión de las lesiones óseas se detenga. En los casos graves, las lesiones progresan y aparecen otras nuevas durante la infancia. La curación espontánea no se ha descrito, pero las fracturas patológicas suelen curar normalmente. Sin embargo, las fracturas por estrés son difíciles de detectar y tratar. Si el cráneo está afectado, las compresiones nerviosas pueden precisar tratamiento quirúrgico. En el síndrome de McCune-Albright es importante conseguir el control farmacológico de las endocrinopatías asociadas. El tratamiento antiresortivo óseo ha resultado de utilidad en algunos pacientes.

EXOSTOSIS MÚLTIPLE HEREDITARIA

Esta enfermedad autosómica dominante con alta penetrancia y relativamente frecuente se caracteriza por excrecencias óseas irregulares que sobresalen desde las metáfisis.¹² Se han identificado mutaciones en los genes *EXT1* y *EXT2*. Las exostosis osteocartilaginosas proceden de los discos de crecimiento y aumentan su tamaño hasta que cesa el crecimiento lineal. Las lesiones pueden desprenderse del hueso de donde proceden. Su estructura es poco llamativa con cortical externa y hueso esponjoso en la parte interior. La discapacidad es consecuencia sobre todo de la diferente longitud de los miembros cuando se afecta el crecimiento lineal a expensas de la expansión transversal. Ocasionalmente puede ocurrir compresión de los nervios, de la médula espinal o de los vasos sanguíneos. La degeneración sarcomatosa (0,5-2% de los pacientes) se debe sospechar cuando una exostosis crece rápidamente, sobre todo en los adultos.

ENCONDROMATOSIS (DISCONDRÓPLASIA, ENFERMEDAD DE OLLIER)

Se trata de una enfermedad de aparición esporádica que se caracteriza por la presencia de masas cartilaginosa que crecen desde los cartílagos de crecimiento.¹³ Se presenta en la infancia como inflamaciones localizadas que interfieren en el crecimiento lineal de los huesos. Después de la pubertad, la expansión de las masas cartilaginosa se detiene y las masas se convierten en hueso maduro. El aspecto radiológico de los encondromas es en forma de lesiones radiotransparentes sobre los huesos planos o en las metáfisis de los huesos tubulares, a menudo con un punteado de calcificaciones en el centro. Si el cuadro de encondromatosis ocurre con hemangiomas múltiples (síndrome de

Maffucci), los encondromas o los hemangiomas sufren una transformación maligna en aproximadamente el 15% de los casos. La enfermedad de Ollier y el síndrome de Maffucci son causados por mutaciones mosaicosomáticas en los genes *IDH1* e *IDH2*.

ACONDROPLASIA

Las condrodistrofias son alteraciones del crecimiento del cartilago que resultan en una talla baja desproporcionada. La acondroplasia es la más frecuente.¹⁴ El origen es un defecto en el gen que codifica el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos de tipo 3. En torno al 80% de los casos se debe a mutaciones de este defecto autosómico dominante y son más frecuentes cuanto mayor es la edad paterna. La osificación endocondral anormal en las extremidades produce huesos tubulares cortos. En el condrocraqueo la osificación membranosa está respetada, por lo que la bóveda craneal es normal. Sin embargo, la base craneal y el *foramen magnum* son pequeños. La cabeza es grande con prominencia frontal e hipoplasia de la parte media de la cara. Existe una exageración de la lordosis lumbar, y el conducto medular se estrecha desde los segmentos superiores hasta los inferiores de la columna vertebral. En la radiografía se aprecia una disminución de la distancia entre los pedículos. El tronco es de tamaño relativamente normal, pero las articulaciones muestran un acortamiento rizomélico y las manos tienen una configuración en tridente. Los huesos largos tienen una apariencia compacta por la anchura desproporcionadamente normal. Las placas de crecimiento no están muy desorganizadas y los condrocitos parecen normales. Las complicaciones incluyen hidrocefalia o compresión del tronco cerebral, de la médula ósea o de las raíces nerviosas. El mínimo pinzamiento del pequeño canal espinal por un disco o un osteófito puede producir problemas neurológicos. A pesar de las complicaciones, la acondroplasia es compatible con una buena salud y una esperanza de vida normal.

Grado A

Bibliografía de grado A

A1. Rollason V, Laverriere A, MacDonald LC, et al. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2: CD008455.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDADES ALÉRGICAS O INMUNITARIAS

KARI C. NADEAU

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades alérgicas y los trastornos del sistema inmunitario afectan a múltiples sistemas orgánicos. En este capítulo se abordan los enfoques de los trastornos alérgicos frecuentes y las inmunodeficiencias primarias. Los trastornos específicos se tratan con detalle en los capítulos siguientes.

ENFERMEDADES ALÉRGICAS

DEFINICIÓN

Las enfermedades caracterizadas por una hipersensibilidad del sistema inmunitario y reacciones inapropiadas a las sustancias frecuentes del ambiente, los alimentos y los medicamentos se denominan *enfermedades alérgicas*. En el sujeto sensibilizado, alimentos frecuentes (p. ej., los cacahuets, la leche, los huevos), partículas aerotransportadas (p. ej., el polen de las gramíneas, el epitelio de los gatos), medicamentos (p. ej., el ácido acetilsalicílico, la penicilina) y picaduras de insectos (p. ej., las abejas, las avispas) u otros (p. ej., el látex, los tintes) pueden desencadenar una reacción alérgica. Las reacciones pueden ser de leves a graves y pueden poner en peligro la vida, y los síntomas de la enfermedad pueden producirse en uno o varios órganos por contacto con la piel, inhalación, ingestión de alérgenos, picaduras o inyecciones. La prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado en los últimos decenios. Aunque la base génica interviene en su etiología, las hipótesis actuales implican en los aumentos observados a las mejoras en la higiene, la mayor exposición a los contaminantes ambientales, y las alteraciones de la dieta y el estilo de vida.

Las enfermedades alérgicas pueden clasificarse sobre la base de los órganos afectados, el tipo de alérgeno causal, el tiempo que tardan en aparecer los síntomas al exponerse a los alérgenos y los mecanismos efectores subyacentes. Las reacciones alérgicas pueden ser inmediatas (minutos a 1 o 2 h) o retardadas (horas o días). Basándose en los mecanismos efectores, la alergia suele clasificarse en enfermedades alérgicas mediadas por la inmunoglobulina E (IgE), enfermedades alérgicas mixtas mediadas por la IgE y por células, y enfermedades alérgicas no mediadas por la IgE. Aunque esta clasificación simplifica en exceso las complejidades asociadas a las enfermedades alérgicas, en la actualidad desempeña un papel esencial en el diagnóstico y el tratamiento.¹ Las enfermedades mediadas por la IgE son las mejor caracterizadas, y las enfermedades alérgicas con concentraciones altas de IgE se denominan *enfermedades atópicas*. En la tabla 235-1 se detallan las principales enfermedades alérgicas mediadas por la IgE, las enfermedades mixtas mediadas por la IgE y células, y las enfermedades alérgicas no mediadas por la IgE, junto con su prevalencia, los principales síntomas y ejemplos de alérgenos causales.

BIOPATOLOGÍA

Los mecanismos que subyacen a la alergia mediada por la IgE son los que mejor se conocen. Los pacientes con reacciones alérgicas mediadas por la IgE pasan por una fase inicial de sensibilización durante la cual se producen anticuerpos IgE que reconocen un alérgeno específico y se unen a receptores de afinidad alta FcεRI situados en los mastocitos o los basófilos. Una mayor exposición a los alérgenos puede dar lugar a un entrecruzamiento de los anticuerpos IgE, con la consiguiente desgranulación de los mastocitos o los basófilos.² La fase de sensibilización inicial tiene lugar cuando se producen las citocinas epiteliales interleucina 25 (IL-25), IL-33 y linfopoyetina estromal tímica en respuesta al aumento de la permeabilidad al alérgeno causado por la pérdida de la integridad de la barrera epitelial. Estas citocinas permiten la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en linfocitos T_H2, y el aumento de las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 y el cambio de clase a IgE en los linfocitos B. La desgranulación de los mastocitos y de los basófilos conduce a la liberación de histamina y otros mediadores químicos inflamatorios (citocinas, interleucinas, leucotrienos y prostaglandinas) en el tejido circundante causando varios efectos sistémicos, como la vasodilatación, la secreción de moco, la infiltración eosinofílica en el tejido y la contracción del músculo liso (fig. 235-1). Las reacciones que no están mediadas por la IgE están mal definidas y suelen estar mediadas por linfocitos T.

Endotipos y fenotipos

Las diferencias en las respuestas al tratamiento de quienes tienen manifestaciones clínicas similares (fenotipo) refuerzan la heterogeneidad de las enfermedades alérgicas y la necesi-

dad de una mayor clasificación basada en sus mecanismos frecuentes. Estos subtipos se denominan *endotipos* y se caracterizan por un mecanismo fisiopatológico característico. Los recientes avances en los métodos de alto rendimiento (p. ej., los estudios de asociación genómica, ARN-Seq, la citometría en tiempo de vuelo, la secuenciación del ARNr 16S), el análisis masivo de datos y la bioinformática han permitido comprender mejor los cambios moleculares que se producen en la sensibilización a los alérgenos y han impulsado la investigación para mejorar los marcadores diagnósticos y pronósticos y los tratamientos. Estas tecnologías están allanando el camino para una mejor clasificación de los pacientes basada en los fenotipos y los endotipos, la medicina de precisión y la atención personalizada.³

EPIDEMIOLOGÍA

Alergia a los alimentos

La alergia a los alimentos es una reacción inmunitaria provocada por sustancias alimentarias comunes. La exposición a cantidades muy pequeñas de alimentos alergénicos puede desencadenar síntomas clínicos en uno o varios órganos, cuya gravedad puede variar de leve a grave. La prevalencia de la alergia alimentaria está aumentando, y la norma actual de asistencia consiste en evitar los alérgenos alimentarios y tratar las reacciones sistémicas graves con adrenalina. La inmunoterapia se ha mostrado prometedora en los ensayos clínicos, pero hay que abordar las preocupaciones en torno a la seguridad y la reparación de la sensibilidad a los alérgenos después de un período de interrupción del tratamiento antes de que pueda convertirse en un tratamiento tradicional. En general, las reacciones alérgicas se producen entre minutos y 2 h después de la ingestión del alérgeno causal. El síndrome de la alergia oral es un tipo de alergia alimentaria que requiere una sensibilización previa a un alérgeno inhalado con reactividad cruzada. Entre los síntomas frecuentes están el prurito labial, lingual y oral. La esofagitis eosinofílica (cap. 129), el síndrome de la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, la proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias y la enteropatía de proteínas alimentarias son algunos de los trastornos en los que la alergia alimentaria puede desempeñar un papel.

Alergia a los fármacos

Las reacciones alérgicas a los fármacos son un grave problema de salud pública. Las reacciones a los fármacos mediadas por reacciones inmunitarias (anticuerpos o linfocitos T específicos) pueden ocurrir inmediatamente después de la exposición al fármaco o retrasarse, pueden afectar a uno o varios órganos y pueden ser leves, graves o poner en peligro la vida. Una anamnesis cuidadosa sobre la exposición, el momento de las reacciones y los síntomas clínicos puede ayudar a estrechar el diagnóstico de alergia al fármaco causal, ya que no existe una prueba diagnóstica definitiva que la confirme. Los factores de riesgo para sufrir una alergia a los fármacos son la edad (adultos jóvenes y de mediana edad), el sexo (mujeres), los polimorfismos genéticos (p. ej., el antígeno leucocítico humano) y ciertas infecciones virales (p. ej., el VIH, el virus de Epstein-Barr). Otros factores son el aumento de la frecuencia de la exposición y las dosis elevadas prolongadas, la vía de administración intravenosa o intramuscular, la masa molecular alta del fármaco y los fármacos que haptenan proteínas tisulares o sanguíneas.

Alergia ambiental

Los alérgenos ambientales exteriores e interiores pueden sensibilizar o exacerbar las enfermedades alérgicas (rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y asma alérgica) a través de los mecanismos mediados por la IgE. Los principales aeroalérgenos de interior derivan de los ácaros del polvo, las cucarachas, el tabaco, el epitelio de los animales (p. ej., perro, gato, ratones) y el moho. Los contaminantes generados por los gases de escape de los motores diésel, las estufas de gas, las chimeneas o los calentadores también pueden exacerbar la alergia y el asma. Los niños que viven cerca de las carreteras principales tienen más probabilidades de verse afectados.⁵

Alergia ocupacional

Varias sustancias utilizadas en diferentes trabajos pueden causar la aparición de enfermedades alérgicas que afectan a las vías respiratorias y a la piel. Entre los ejemplos están los compuestos de masa molecular baja (tintes, isocianatos, metales) y alta (látex, harinas). Los niveles altos recurrentes de exposición son el factor determinante más importante de sensibilización de las personas a los alérgenos ocupacionales.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Las enfermedades alérgicas afectan a diferentes órganos, como la nariz, los pulmones, los ojos, el tubo digestivo o la piel. Los síntomas pueden limitarse a uno o más órganos o, como en el caso de la anafilaxia, ser sistémicos. Además, la misma sensibilización alérgica puede manifestarse de diferentes maneras en diferentes momentos en un sujeto. El concepto de la marcha atópica se ha planteado para describir la relación temporal en la progresión natural y frecuentemente observada de los trastornos atópicos, desde la dermatitis atópica en los lactantes hasta la rinitis alérgica, la alergia alimentaria y el asma alérgica en los niños y los adultos.

Piel

Los trastornos alérgicos que afectan a la piel son el angioedema, la urticaria (aguda y crónica) y la dermatitis (atópica y de contacto). Los síntomas de la urticaria y el

TABLA 235-1 ENFERMEDADES ALÉRGICAS FRECUENTES MEDIADAS POR LA IgE, MIXTAS (MEDIADAS POR LA IgE Y CÉLULAS) Y NO MEDIADAS POR LA IgE

ENFERMEDAD	PREVALENCIA	SÍNTOMAS CLAVE	EJEMPLOS DE ALÉRGENOS CAUSALES
ENFERMEDADES ALÉRGICAS CAUSADAS POR LA IgE			
Síndrome de alergia oral (síndrome polen-alimento)	1-12,2% (niños)	Inicio rápido, hormigueo y prurito de los labios, la boca y la orofaringe. Hinchazón de la faringe en casos graves	Frutas y vegetales frescos, visto con frecuencia en quienes tienen alergia al polen de abedul, ambrosía o gramíneas
Alergia a los alimentos	8% (niños), 5% (adultos)	Inicio rápido, dolor abdominal, vómitos, urticaria, sibilancias, falta de aliento. Anafilaxia en casos graves	Alérgenos alimentarios (p. ej., huevo, cacahuete, leche)
Anafilaxia	0,3-5,1%	Inicio rápido, progresivo, multiorgánico. Progresión rápida al colapso cardiovascular y/o respiratorio en casos graves	Alimentos (p. ej., cacahuetes, mariscos), fármacos, picaduras de insectos
Dermatitis atópica	12,98% (niños), 7,2-10,2% (adultos)	Prurito, infección por <i>Staphylococcus aureus</i> , liquenización, xerosis, excoriaciones	Alimentos, aeroalérgenos, irritantes exógenos (p. ej., lana, jabones)
Conjuntivitis alérgica aguda, estacional y perenne	10-30%	Conjuntivitis, edema de los párpados, secreción acuosa, prurito ocular, hiperemia conjuntival	Aeroalérgenos
Asma alérgica	7,3%	Opresión en el pecho, falta de aire, sibilancias	Epitelios animales, moho, ácaros del polvo doméstico
Rinitis alérgica	10-40% (niños), 10-20% (adultos)	Estornudos, rinorrea, lagrimeo	Ácaros del polvo doméstico, polen de gramíneas, polen de árboles, epitelio animal
ENFERMEDADES ALÉRGICAS MIXTAS MEDIADAS Y NO MEDIADAS POR LA IgE			
Trastornos digestivos eosinofílicos (esofagitis eosinofílica, colitis eosinofílica; gastritis eosinofílica; gastroenteritis eosinofílica)	Esofagitis eosinofílica: 5-10/100.000 Colitis eosinofílica: 2,1 por cada 100.000 Gastroenteritis eosinofílica: 5,1/100.000	Los síntomas dependen de la región y la naturaleza de la infiltración eosinofílica (mucosa, muscular o serosa) y pueden incluir náuseas, disfgia, vómitos, retraso del crecimiento, dolor epigástrico, retención de alimentos, inflamación de algunas o todas las regiones del tubo digestivo	Leche, huevo, trigo, soja, cacahuetes
Urticaria (aguda y crónica) y angioedema	Urticaria aguda: el 20% de la población general Urticaria crónica: el 5-40% de los pacientes con urticaria tienen angioedema	Prurito y lesiones cutáneas eritematosas elevadas	Aeroalérgenos, alimentos, infecciones, picaduras de insectos o fármacos. Muchos casos son idiopáticos
QCA y QCV	QCV: 3,2/10.000 de la población QCA: el 20-40% de los pacientes con DA	Los síntomas clínicos en la QCA y la QCV pueden incluir la fotofobia y el lagrimeo, además del prurito y la sensación de arenilla observadas con frecuencia en la alergia ocular. También hay con frecuencia mucosidad filante, papilas gigantes y manchas de Trantas. Los pacientes con QCA también tienen DA	Alérgenos ambientales
ENFERMEDADES ALÉRGICAS NO MEDIADAS POR LA IgE			
Síndrome de la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (SEIPA)	0,34% (mediada por leche de vaca)	Vómitos, diarrea y falta de crecimiento	Leche, soja
Proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias (PAIPA)	El 0,16-64% de los lactantes con hemorragia rectal aislada	Hemorragia rectal	Leche de vaca
Enteropatía inducida por proteínas alimentarias (EIPA)	Prevalencia desconocida	Esteatorrea por malabsorción, diarrea y retraso del crecimiento	Proteínas de leche de vaca y proteínas de soja
Dermatitis de contacto	Variaciones significativas con el alérgeno causal	Inflamación, erupción cutánea y ampollas	Hiedra venenosa, níquel

DA, dermatitis atópica; QCA, queratoconjuntivitis atópica; QCV, queratoconjuntivitis vernal.

angioedema son el prurito y las lesiones cutáneas transitorias, elevadas y eritematosas que varían en tamaño desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros. La urticaria aguda se define como la recidiva de las lesiones durante un período de hasta 6 semanas, y la urticaria crónica se define como la recidiva de las lesiones durante más de 6 semanas. La urticaria aguda pueden desencadenarla aeroalérgenos, alimentos, infecciones, picaduras de insectos o fármacos. Los casos idiopáticos de urticaria crónica constituyen entre el 80 y el 90% de los casos.⁶ Es frecuente la ocurrencia conjunta del angioedema y la urticaria, y se encuentra principalmente en la cara, los labios, la boca, las vías respiratorias superiores y los genitales. Los síntomas de la urticaria aguda o del angioedema se producen rápidamente (a menudo en cuestión de minutos); sin embargo, incluso sin tratamiento, las lesiones urticariales individuales suelen resolverse en un plazo de 1 a 24 h. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se ha convertido en la principal causa del angioedema adquirido, y los sujetos de origen afroamericano corren un mayor riesgo. La urticaria se debe a mecanismos mediados por la IgE y no mediados por la IgE. Además, en algunos pacientes se han detectado anticuerpos contra la IgE y contra el receptor de alta afinidad para la IgE, lo que indica un componente autoinmunitario; sin embargo, no está clara la importancia clínica de estos autoanticuerpos. La tiroiditis de Hashimoto se ha asociado a la urticaria crónica, y en un 10-30% de estos pacientes se han detectado anticuerpos antitiroideos.⁷

La dermatitis atópica es una enfermedad mediada por la IgE y es frecuente en los lactantes y en los niños. El aumento del riesgo de padecer la enfermedad se ha vinculado

a una mutación en el gen de la filagrina, un gen esencial para la función de barrera de la piel. Se han observado mutaciones con pérdida de función de la filagrina hasta en el 30% de los pacientes con una dermatitis atópica. Se ha observado una mayor colonización de *Staphylococcus aureus* en más del 90% de los pacientes con dermatitis atópica, que puede dar lugar a infecciones secundarias. En los sujetos, a menudo precede al desarrollo de otras enfermedades atópicas. Además, la gravedad de la dermatitis atópica se correlaciona con el aumento del riesgo de asma y otras enfermedades atópicas. Aunque el 20% de los niños con dermatitis atópica leve sufren asma, más del 60% con dermatitis atópica grave sufren asma.⁸

La dermatitis alérgica por contacto es una enfermedad frecuente de la piel. Puede deberse al contacto directo, partículas en el aire, vapores o luz. Los alérgenos que median en la dermatitis alérgica por contacto son generalmente sustancias de masa molecular baja que se combinan con las proteínas de la piel para formar alérgenos completos. Entre sus ejemplos están los metales (p. ej., el níquel), las plantas (p. ej., la hiedra venenosa) o los fármacos (p. ej., la neomicina). Es una reacción retardada, mediada por linfocitos T, no por IgE, frente a sustancias frecuentes. La recaída es frecuente, incluso si se evita el alérgeno por un tiempo prolongado. La prueba del parche es la «prueba de referencia» para el diagnóstico.

Ojos

La conjuntivitis alérgica ocular incluye la conjuntivitis alérgica estacional, la conjuntivitis alérgica perenne, la queratoconjuntivitis vernal y la queratoconjuntivitis atópica (cap. 395). La conjuntivitis alérgica estacional y la conjuntivitis alérgica perenne están

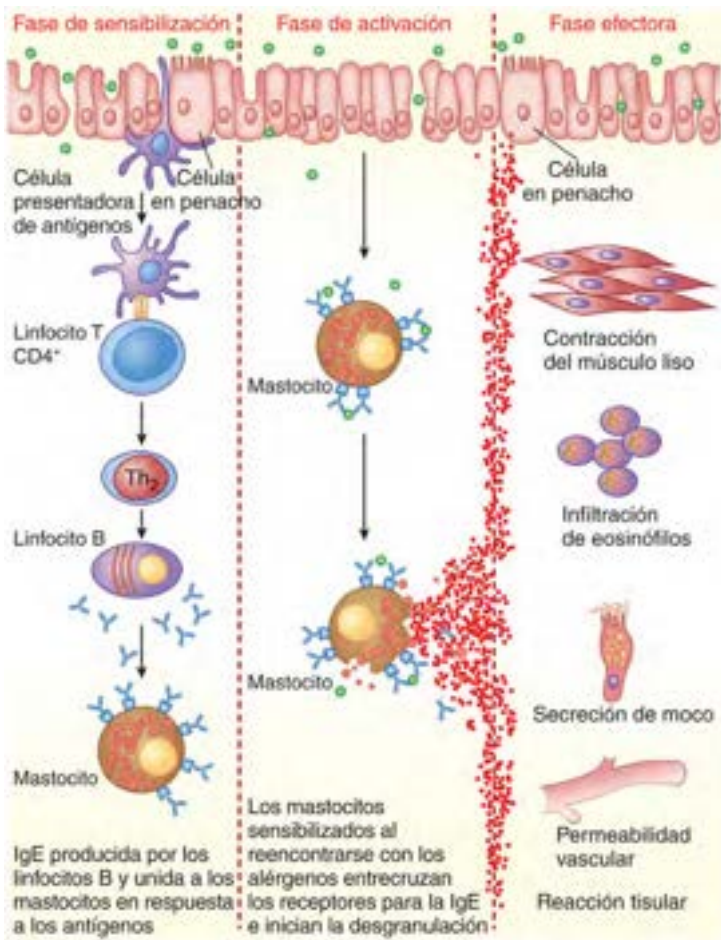


FIGURA 235-1. Mecanismo de las enfermedades alérgicas mediadas por la inmunoglobulina E. En la columna de la derecha se ilustran los diversos efectos sistémicos de las reacciones alérgicas mediadas por la IgE, entre ellas la contracción del músculo liso, la infiltración tisular eosinofílica, la secreción de moco y la vasodilatación con permeabilidad vascular.

mediadas por la IgE, lo que conduce a una respuesta inmediata o temprana (en cuestión de minutos). La activación adicional de las quimiocinas conduce a reacciones de fase tardía. Sin embargo, la queratoconjuntivitis vernal y la queratoconjuntivitis atópica parecen estar mediadas por la IgE y por vías celulares en las que no interviene la IgE.

La alergia ocular puede deberse a numerosos factores, como la exposición a contaminantes del aire, insectos (cucarachas y ácaros del polvo doméstico), epitelios de mascotas o polen. La conjuntivitis alérgica estacional y la conjuntivitis alérgica perenne afectan principalmente a la conjuntiva y posiblemente a los párpados. En la queratoconjuntivitis vernal y en la queratoconjuntivitis atópica también se afecta la córnea y se puede afectar la visión. En la conjuntivitis alérgica estacional y la conjuntivitis alérgica perenne es frecuente el prurito, el enrojecimiento y la hinchazón de la conjuntiva, junto con el lagrimeo y la secreción de moco blanco. Una de las principales características de la queratoconjuntivitis vernal es la presencia de papilas gigantes (de varios milímetros de diámetro) en la conjuntiva tarsal superior, que pueden verse fácilmente en la parte inferior del párpado superior. Otros síntomas son la secreción mucosa en forma de cuerdas, las de Trantas (agregación de células epiteliales y eosinófilos que aparecen como nódulos gelatinosos y mucosos en el limbo superior de la conjuntiva), el pliegue de los párpados inferiores y la formación de pseudomembranas en el párpado superior. También puede aparecer una queratitis punteada en la zona central de la córnea, que lleva a la formación de una placa grisácea, a cicatrices en la córnea y al deterioro de la visión. También puede haber fotofobia. En la queratoconjuntivitis atópica puede haber papilas gigantes y manchas de Trantas, similares a las que se encuentran en la queratoconjuntivitis vernal. Sin embargo, los pacientes con una queratoconjuntivitis atópica suelen ser mayores (30-50 años) que los pacientes con una queratoconjuntivitis vernal (10 años o menos) y suelen tener dermatitis atópica concurrente o antecedentes familiares positivos de atopia. La queratoconjuntivitis atópica y la queratoconjuntivitis vernal son 2 o 3 veces más probables en los hombres que en las mujeres.

Vía respiratoria superior

La rinitis alérgica afecta a las vías respiratorias superiores y puede ser estacional o perenne. Los síntomas son los estornudos, el prurito nasal, la obstrucción al flujo de aire nasal y la secreción nasal. En la rinitis alérgica estacional, los síntomas suelen presentarse en primavera, verano u otoño, y generalmente se asocian al polen de los árboles, la hierba

y las malezas. El recuento y el tipo de polen varían según las regiones geográficas. Incluso dentro de una región específica, los cambios en los patrones climáticos pueden causar variaciones anuales en el recuento de polen y en la prevalencia y la gravedad general de la rinitis alérgica. En la rinitis alérgica perenne debe tenerse en cuenta la exposición a los contaminantes del aire interior y exterior, los epitelios de los animales domésticos, las cucarachas, los ácaros del polvo doméstico, el moho y otros. En algunas personas, las alergias estacionales pueden superponerse, lo que da lugar a síntomas perennes. El 40% de las personas con una rinitis alérgica acaban sufriendo asma.⁹ Dado que el asma y la rinitis alérgica se producen con frecuencia en el mismo paciente, una hipótesis es que ambas son manifestaciones diferentes de la misma enfermedad.

Vía respiratoria inferior

El fenotipo de asma más frecuente es el asma alérgica, una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias. Se caracteriza por la contracción de los músculos lisos de las vías respiratorias, sibilancias, tos y disnea al exponerse a los alérgenos causantes. Se cree que tanto la predisposición génica como la exposición a alérgenos desempeñan un papel en la patogenia de la enfermedad. Entre los ejemplos de alérgenos se encuentran los contaminantes del aire, los virus respiratorios, el humo del tabaco, los fármacos, las endotoxinas, el polen, el epitelio animal, las cucarachas, los ácaros del polvo doméstico y los alimentos. La IgE desempeña un papel central en la fisiopatología del asma alérgica y se ha implicado tanto en las fases tempranas (sibilancias, falta de aire, opresión en el pecho y tos) como en las tardías (infiltración inflamatoria, broncoconstricción y reestructuración de los tejidos). El éxito de los tratamientos anti-IgE en la reducción de las exacerbaciones del asma ha puesto aún más de relieve el papel fundamental de la IgE en el asma alérgica.¹⁰

Entre las enfermedades asociadas al asma alérgica se encuentran la granulomatosis eosinofílica con polivascularitis (cap. 161), antes conocida como síndrome de Churg-Strauss, y la aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 319). La granulomatosis eosinofílica con polivascularitis es una enfermedad alérgica poco frecuente que también afecta a las vías respiratorias inferiores. El asma se encuentra en el 95-100% de los pacientes con una granulomatosis eosinofílica con polivascularitis y generalmente la precede por muchos años.¹¹ Se caracteriza generalmente por una fase alérgica con asma y rinosinusitis, una fase eosinofílica con hipereosinofilia en los pulmones y otros órganos, y una granulomatosis eosinofílica vasculítica con una fase de polivascularitis que conduce a una disminución del flujo sanguíneo y a daños en los tejidos y los órganos. Se cree que está mediada por mecanismos no relacionados con la IgE. Varios estudios han demostrado que aparece después del tratamiento con anti-IgE en los pacientes con asma grave, en los que puede desenmascarse cuando se reducen los corticosteroides. Los criterios diagnósticos de la aspergilosis broncopulmonar alérgica son la presencia de asma o fibrosis quística con deterioro de la función pulmonar, la prueba cutánea positiva con especies de *Aspergillus*, la concentración sérica de IgE total de al menos 416 UI/ml, el aumento de los anticuerpos específicos IgE e IgG frente a especies de *Aspergillus*, y los infiltrados radiográficos en el tórax.

Tubo digestivo

Las enfermedades inflamatorias alérgicas que afectan al tubo digestivo comprenden las enfermedades digestivas eosinofílicas, el síndrome de la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, la proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias y la enteropatía de proteínas alimentarias. Las tres afecciones son trastornos digestivos alérgicos a los alimentos no mediados por la IgE. Las tres se presentan de forma típica en la infancia, y las desencadenan con mayor frecuencia las proteínas de la leche de vaca. Los síntomas del síndrome de la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias son los vómitos, el letargo y la deshidratación. Los pacientes con una proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias presentan heces sanguinolentas y mucosas. La enteropatía por proteínas alimentarias produce diarrea, malabsorción y retraso del crecimiento. Estas enfermedades tienen un pronóstico favorable, y la mayoría se resuelven entre los 3 y 5 años de edad. Las enfermedades digestivas eosinofílicas son trastornos digestivos inflamatorios en los que los eosinófilos infiltran el intestino. La fisiopatología indica mecanismos mixtos mediados y no mediados por la IgE.

La esofagitis eosinofílica (cap. 129) es la más frecuente y la mejor caracterizada de las enfermedades digestivas eosinofílicas. Es un trastorno inflamatorio del esófago. Entre sus síntomas encontramos las náuseas, la disfagia, los vómitos, el retraso del crecimiento, el dolor epigástrico, la retención de alimentos y la inflamación del esófago. Los pacientes con una esofagitis eosinofílica suelen tener enfermedades atópicas asociadas, como la rinitis alérgica, el asma, la alergia alimentaria y la dermatitis atópica. El diagnóstico se confirma si una biopsia esofágica muestra al menos 15 eosinófilos por cada campo de aumento alto.¹² La esofagitis eosinofílica es una alergia alimentaria, y las dietas de eliminación que excluyen los alérgenos causales de la dieta reducen y eliminan los síntomas.

La gastritis eosinofílica (cap. 161), la colitis eosinofílica (cap. 161) y la gastroenteritis eosinofílica (cap. 161) son inusuales y a menudo se encuentran en pacientes con antecedentes de atopia.¹³ Los síntomas varían según la región del tubo digestivo afectada y el grado de infiltración eosinofílica (mucosa, muscular o serosa). En casos inusuales se observa una ascitis eosinofílica con infiltración eosinofílica de la capa serosa.

Vascular

La anafilaxia es una reacción sistémica grave a los alérgenos de inicio rápido (segundos a minutos) que, en los casos graves, puede progresar rápidamente hasta llegar a un colapso cardiovascular o respiratorio a los pocos minutos de su aparición. Se asocia a síntomas cutáneos (rubor, urticaria y angioedema), pulmonares (asma, edema laríngeo), cardíacos (arritmia), vasculares (hipotensión, pérdida de líquido extravascular), digestivos (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea) y síntomas inespecíficos (sabor metálico, sensación de muerte inminente). Los desencadenantes frecuentes son las picaduras de insectos, los fármacos y los alérgenos alimentarios. Además de los mecanismos dependientes de la IgE, también intervienen mecanismos no relacionados con la IgE, como los inmunocomplejos con IgG, el complemento, los neuropéptidos, los opiáceos y los contrastes radiológicos.¹⁴ A todos los pacientes se les debe determinar la concentración basal de triptasa como seguimiento de un episodio anafiláctico y, si está elevada, se les debe evaluar más a fondo para detectar trastornos ocultos de los mastocitos.

El angioedema hereditario es una enfermedad génica poco frecuente que se caracteriza por episodios espontáneos de edema subcutáneo y submucoso en la cara, los labios, la cavidad oral, la laringe y el tubo digestivo. Puede ser mortal, y los sujetos afectados corren el riesgo de sufrir un angioedema laríngeo y asfixia. Se debe a la disminución del nivel o la función de la proteína inhibidora de C1 y la producción excesiva de bradisinina. La duración típica de los episodios es de 3 días.¹⁵

DIAGNÓSTICO

La alergia es una enfermedad inmunitaria sistémica y debe emplearse un abordaje multifocal al explorar a un paciente con sospecha de alergia. Dado que muchas de las enfermedades comprenden distintos subtipos heterogéneos, debe aplicarse un abordaje del tipo medicina de precisión para conseguir un diagnóstico y un tratamiento personalizados. El diagnóstico final de la alergia debe basarse en las correlaciones entre la anamnesis del paciente, los síntomas clínicos y los resultados de las pruebas de laboratorio.

Anamnesis del paciente

Obtener una anamnesis precisa del paciente es un primer paso crucial en el diagnóstico de una enfermedad alérgica. El antecedente familiar de enfermedad atópica aumenta el riesgo de enfermedad alérgica. Los antecedentes del paciente deben incluir la naturaleza de sus síntomas (frecuencia y gravedad) y las posibles exposiciones a alérgenos, como los estacionales (p. ej., polen de árboles o hierba), los perennes (p. ej., ácaros del polvo, cucarachas), los alimentos (p. ej., cacahuetes, frutos secos, huevos, frutas crudas), los ambientales (p. ej., mascotas, contaminantes, cucarachas, mohos, hongos), los farmacológicos (p. ej., penicilina) y los ocupacionales (p. ej., harinas, látex, pinturas). En la tabla 235-2 se detallan los síntomas frecuentes y los abordajes terapéuticos.

Exploración física

Se debe explorar la piel para detectar una posible urticaria (v. fig. 411-1), angioedema o dermatitis atópica (v. tabla 411-4). Las lesiones de la urticaria suelen consistir en habones pequeños, rosados, elevados e irregulares, y pueden asociarse al angioedema. Las lesiones angioedematosas se encuentran más a menudo en la cara y en las zonas acras. La dermatitis atópica es prominente en el tronco y la cara durante la infancia, y se observa una distribución flexural típica en la niñez. Entre los signos de la dermatitis atópica figuran las pápulas en las zonas de flexión, el engrosamiento de la piel debido a la hiperqueratinización, las excoriaciones y la liquenización. En los pacientes con urticaria debe estudiarse el dermatogrfismo.

Hay que explorar los ojos para detectar signos de producción excesiva de lágrima, inyección e hinchazón de la conjuntiva palpebral, y tejidos periorbitarios hinchados u oscurecidos. Puede haber «papilas en empedrado».

TABLA 235-2 ENFERMEDADES ALÉRGICAS: SÍNTOMAS Y ABORDAJES TERAPÉUTICOS

SÍNTOMAS	ABORDAJE TERAPÉUTICO
Cutáneos: prurito, exantema	Antihistamínico H ₁
Oculares: sensación de arenilla, prurito	Antihistamínico tópico H ₁ o estabilizador del mastocito
Vía respiratoria superior: prurito palatino, rinorrea clara, estornudo, obstrucción nasal	Corticoesteroide tópico, antihistamínico H ₁ oral, antagonista del receptor para leucotrienos, antihistamínico H ₁ nasal tópico
Vía respiratoria inferior: sibilancias, tos, disnea	Agonista β ₂ , corticoesteroide inhalado, agonista β ₂ inhalado, antagonista de los receptores para leucotrienos, metilxantina oral, corticoesteroide parenteral, antiinmunoglobulina E parenteral
Digestivos: náuseas, vómitos, dolor cólico	Adrenalina (si es causada por anafilaxia), corticoesteroide oral, cromoglicato oral

La inspección interna de la mucosa nasal debe centrarse en las desviaciones o perforaciones del tabique nasal, la permeabilidad nasal, la presencia de pólipos o cuerpos extraños, el aspecto de la mucosa, y la presencia y naturaleza de las secreciones. A menudo se observan disminuciones de la permeabilidad nasal causadas por la tumefacción de los cornetes inferiores. En los pacientes alérgicos, la mucosa nasal suele tener un aspecto pálido, acuoso, edematoso y azulado, y las secreciones son de naturaleza clara y acuosa a mucoides.

En los pacientes con asma aguda, la exploración clínica puede ayudar a detectar sibilancias, una espiración prolongada, taquipnea y dificultad para respirar. Hay que revisar las extremidades por si hay cianosis. En el asma crónica puede verse una hiperinsuflación crónica (aumento del diámetro del tórax o tórax en forma de barril). Las sibilancias, si son unilaterales, pueden indicar un cuerpo extraño o un tumor. Puede haber sibilancias solo durante la espiración (asma leve o moderada) o tanto durante la inspiración como la espiración (asma grave), o pueden estar ausentes (cuando el flujo de aire está muy limitado o cuando afecta predominantemente a las vías respiratorias pequeñas).

La anafilaxia es un acontecimiento sistémico que afecta a muchos órganos. Los signos de anafilaxia son generalmente el enrojecimiento y la presencia de urticaria y angioedema. Puede observarse ronquera causada por la obstrucción de las vías respiratorias superiores a causa del angioedema de la lengua, la orofaringe o la laringe, o sibilancias secundarias al asma. Otros síntomas pueden ser el prurito, la opresión torácica, la tos, las sibilancias, la rinitis, los estornudos, la congestión, la rinorrea, el dolor abdominal, el dolor cólico uterino, la urgencia o incontinencia urinaria y fecal, las náuseas, los vómitos y la diarrea. Los pacientes pueden quedarse hipóxicos, y la anafilaxia con hipotensión puede indicar un shock (cap. 98) y un colapso cardiovascular.

Evaluación de laboratorio

Las medidas de la IgE específica frente a los alérgenos (sIgE) son la herramienta diagnóstica más frecuente en la alergia. Las medidas de la IgE total tienen una utilidad limitada en el diagnóstico de los pacientes con enfermedades alérgicas. Los valores normales de IgE total no excluyen la presencia de enfermedades alérgicas, y pueden encontrarse concentraciones elevadas en los fumadores y en una serie de otras enfermedades además de la alergia. Sin embargo, en algunos casos, como la aspergilosis broncopulmonar alérgica, las concentraciones séricas de IgE pueden medir la gravedad de la enfermedad o el riesgo de una exacerbación.

La sIgE puede medirse mediante un análisis de sangre *in vitro* o *in vivo* (pruebas intraepidérmicas e intradérmicas). Los alérgenos específicos analizados en la sIgE deben basarse en la anamnesis del paciente y en las exposiciones ambientales. Durante las pruebas intraepidérmicas se provoca una pequeña ruptura en la epidermis (generalmente en el antebrazo o en la parte superior de la espalda) utilizando una lanceta o una aguja para permitir la penetración del alérgeno. En las pruebas cutáneas intradérmicas se inyecta una pequeña cantidad del presunto alérgeno bajo la superficie de la piel. Aunque los estudios indican que las pruebas intradérmicas son más sensibles y reproducibles, son menos frecuentes que las pruebas intradérmicas debido a la preocupación por la seguridad y el bienestar del paciente. Después de unos 15-30 min de la introducción del alérgeno, se obtiene el diámetro máximo tanto de la pápula como del eritema, y los resultados se comparan con de los controles positivo (histamina) y negativo (solución salina). Entre las contraindicaciones figuran las personas con alto riesgo de anafilaxia, ciertas afecciones de la piel, como el dermatogrfismo, la urticaria, la mastocitosis cutánea y la piel afectada por la dermatitis atópica. Entre los medicamentos que pueden afectar a los resultados de la prueba intradérmica cuando se toman simultáneamente figuran los antihistamínicos (incluidas las formas tópicas), los antidepresivos tricíclicos, el omalizumab y los esteroides tópicos en la zona de prueba.¹⁶ Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los β-bloqueantes no interfieren en los resultados de la prueba intradérmica, pero pueden ser problemáticos si se produce una anafilaxia y se requiere tratamiento.

Recientemente, se han comercializado varias pruebas de laboratorio innovadoras de alto rendimiento para medir la sIgE, como ImmunoCAP Immunosorbent Allergen Chip, Immuno Solid Phase Allergen Chip y AdvanSure AlloScreen, y estas pruebas pueden utilizarse junto con las pruebas de detección de sIgE *in vivo* para confirmar aún más un diagnóstico de alergia. Sin embargo, tanto las medidas de laboratorio como *in vivo* de la sIgE se asocian a cifras altas de falsos resultados positivos y solo indican una sensibilización a los alérgenos en lugar de una alergia con relevancia clínica. En el caso de algunos tipos de alergia, como la alergia alimentaria mediada por la IgE, las pruebas de detección de alimentos (en particular, una prueba de detección de alimentos doble ciego y controlada con placebo) pueden proporcionar un diagnóstico definitivo. La prueba debe realizarse únicamente en entornos cuidadosamente supervisados debido al riesgo de reacciones graves.

Entre las pruebas no relacionadas con la IgE están las pruebas inhalatorias y las pruebas del parche. Las pruebas inhalatorias con alérgenos o sustancias químicas específicas pueden ayudar a diagnosticar la alergia ocupacional o el asma (cap. 87). Las pruebas del parche se utilizan para diagnosticar la dermatitis por contacto. Se colocan en la espalda parches que contienen sustancias potencialmente alergénicas (p. ej., tintes, látex, metales) durante unas 48 h, y se realiza una lectura después de 72 a 96 h.

Otras pruebas complementarias en las enfermedades alérgicas

Las radiografías de tórax pueden ser útiles para determinar la presencia de un tumor, una hiperinsuflación o bronquiectasias (lo que indica posible aspergilosis broncopulmonar

TABLA 235-3 HALLAZGOS CLÍNICOS ASOCIADOS DE FORMA CARACTERÍSTICA A TIPOS FRECUENTES DE ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

TRASTORNOS POR DEFICIENCIA DE ANTICUERPOS	DEFECTOS DE LA INMUNIDAD CELULAR	DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO	DISFUNCIÓN DEL NEUTRÓFILO
Comienzo después de los 6 meses de edad	Comienza antes de los 6 meses de edad	Infección bacteriana recurrente	Desprendimiento tardío del cordón umbilical
Infección respiratoria recurrente	Infección viral, micótica o parasitaria (oportunistas) recurrente	Infección recurrente por <i>Neisseria</i> (deficiencia de componentes tardíos)	Leucocitosis neutrofílica persistente
Infección por bacterias, especialmente microorganismos encapsulados	Respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada defectuosas	Trastorno reumático asociado (especialmente lupus eritematoso sistémico)	Gingivitis o periodontitis recurrente o persistente
Ausencia de isohemaglutininas	Malabsorción o diarrea		Infección bacteriana recurrente con formación de granuloma

alérgica). En los pacientes con asma, tanto el flujo de aire como los volúmenes pueden determinar la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Debe evaluarse la respuesta bronquial a los agonistas β_2 -adrenérgicos o un fármaco anticolinérgico de acción corta en quienes presentan una broncoconstricción para determinar su reversibilidad. El hecho de que no se produzca ninguna broncoconstricción utilizando metacolina o histamina como factores desencadenantes es un argumento en contra del diagnóstico de asma. Otra prueba de la inflamación de las vías respiratorias que se utiliza actualmente es la medida del óxido nítrico espirado.

La triptasa sérica, una proteasa específica de los mastocitos, es actualmente el mejor marcador biológico de la anafilaxia. Sin embargo, debido a que tiene una semivida corta en el suero de 2 h, las concentraciones de triptasa deben medirse cerca del inicio de la anafilaxia.

En la actualidad se utilizan dos pruebas nuevas principalmente en entornos de investigación. El diagnóstico por componentes mide la sIgE usando componentes purificados o recombinantes de alérgenos, como Ara h2 de los cacahuets. La prueba de activación de los basófilos mide las concentraciones de las proteínas de superficie (CD63 y CD203c) que se expresan al ser estimulados los basófilos con proteínas alérgicas.

ENFERMEDADES INMUNITARIAS

Las enfermedades por inmunodeficiencia primaria (cap. 236) son trastornos génicos poco frecuentes con defectos en uno o más componentes del sistema inmunitario. Las enfermedades por inmunodeficiencia primaria se caracterizan por una mayor incidencia de infecciones y enfermedades autoinmunitarias. Se han descubierto más de 250 enfermedades por inmunodeficiencia primaria;¹⁷ sin embargo, la mayoría de ellas son poco frecuentes. El International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency clasificó en 2015 las enfermedades por inmunodeficiencia primaria en: 1) inmunodeficiencias que afectan a la inmunidad celular y humoral; 2) inmunodeficiencias combinadas con características asociadas o sindrómicas; 3) deficiencias predominantes de anticuerpos; 4) enfermedades por alteración en la regulación inmunitaria; 5) defectos congénitos en el número, la función o ambos de los fagocitos; 6) defectos de la inmunidad intrínseca e innata; 7) trastornos autoinflamatorios; 8) deficiencias del complemento, y 9) fenocopias de enfermedades por inmunodeficiencia primaria.¹⁸

Se ha estimado que la prevalencia de inmunodeficiencias primarias en EE. UU. es de aproximadamente 1 de cada 1.200 personas. Los trastornos por anticuerpos, que son los más frecuentes, constituyen la mitad o dos tercios de todas las enfermedades por inmunodeficiencia primaria. De estas enfermedades, los trastornos por deficiencia de IgA son los más frecuentes (alrededor del 30%). Los trastornos combinados de los linfocitos B y T, los defectos fagocíticos (anomalías en los neutrófilos o los monocitos) y los trastornos del complemento constituyen entre el 9 y el 10,5%, el 8,5 y el 12,5%, y el 2 y el 3% de todas las enfermedades por inmunodeficiencia primaria, respectivamente.

DIAGNÓSTICO

La presentación de la inmunodeficiencia primaria (cap. 236) es muy variable (tabla 235-3). Los pacientes con infecciones recurrentes, persistentes, graves o inusuales deben ser sospechosos de una enfermedad por inmunodeficiencia primaria. La gravedad suele estar correlacionada con la edad de aparición más temprana.

Anamnesis y exploración física

La anamnesis del paciente puede ayudar a levantar sospechas y a reconocer la necesidad de realizar más pruebas especializadas. Los síntomas clínicos son los que se observan a menudo en los cuidados habituales y pueden pasar desapercibidos en los centros de atención primaria. Muchas enfermedades por inmunodeficiencia primaria son hereditarias. La anamnesis del paciente debe incluir detalles de las infecciones (edad de aparición de las infecciones, número, lugar y tipo), incluidos los antecedentes familiares de infecciones frecuentes y la presencia de otras anomalías, ya que muchas de ellas proporcionan pistas sobre el trastorno subyacente.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio son esenciales para el diagnóstico de los trastornos inmunitarios primarios. Los recuentos sanguíneos, que incluyen la enumeración de los eosinófilos totales, los neutrófilos y los linfocitos (linfocitos T, linfocitos B, células citolíticas naturales [NK]), las citocinas producidas por los linfocitos activados y la determinación de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas (IgA, IgE, IgG, IgM) pueden ayudar a diagnosticar un presunto trastorno por inmunodeficiencia. Una linfopenia significativa puede ser a menudo la primera indicación de una inmunodeficiencia de linfocitos T. Las concentraciones reducidas de anticuerpos pueden ser indicativas de trastornos por inmunodeficiencia de linfocitos B y de anticuerpos. Sin embargo, en los pacientes con infecciones frecuentes y concentraciones de inmunoglobulinas en el límite, pueden resultar útiles pruebas adicionales que midan los títulos de anticuerpos específicos en respuesta a estímulos definidos (p. ej., vacunas, toxoide tetánico o neumococo).

Cuando se sospechen defectos en los neutrófilos, una prueba de nitroazul de tetrazolio o una prueba de respuesta a la dihidrorrodamina pueden ayudar en el diagnóstico. La prueba estándar para detectar las deficiencias en el sistema del complemento es el análisis del complemento hemolítico total o CH50. También puede utilizarse el AH50 para detectar anomalías del complemento en la vía alternativa.

Las radiografías de tórax pueden detectar sombras tímicas y excavaciones y ensanchamientos de la unión costocostal, lo que puede ayudar al diagnóstico de ciertos trastornos de los linfocitos T. Una ecografía abdominal puede determinar anomalías del tamaño del bazo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

236

ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

CHARLOTTE CUNNINGHAM-RUNDLES

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Desde las descripciones de los primeros defectos inmunitarios génicos, la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), en la década de los cuarenta, el número de defectos inmunitarios primarios conocidos (ahora más de 330) se ha ampliado de manera exponencial. Para mantener el ritmo, cada 2 años, la International Union of Immunological Societies ha compilado los defectos conocidos en categorías generales¹ (tabla 236-1). Los síndromes autoinflamatorios se tratan en el capítulo 245. Los trastornos del complemento y de los fagocitos se tratan con más detalle en los capítulos 44 y 160, respectivamente. En este capítulo se considera nuestro conocimiento actual de los defectos inmunitarios primarios, poniendo énfasis en los defectos inmunitarios primarios que se encuentran en los adultos.

UN ABORDAJE PARA LA EVALUACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO

Debido a la cantidad y tipos de inmunodeficiencias, puede ser difícil reconocer los fenotipos clínicos,² lo que en algunos casos lleva a un retraso en el diagnóstico. En general, el espectro de defectos inmunitarios varía con la edad del paciente. Los defectos en los linfocitos T y B, los fagocitos, la alteración de la regulación inmunitaria y la

inmunidad innata se ven más en la primera infancia, mientras que los defectos en el complemento y en la producción de anticuerpos y las enfermedades autoinflamatorias son más característicos de los adolescentes y los adultos. Sin embargo, hay muchas excepciones a esta generalización. Además, aunque se haya diagnosticado un defecto inmunitario en la infancia, el tratamiento adecuado ha permitido que estos pacientes acudan cada vez más a los internistas y especialistas cuando son adultos.³

En la mayoría de los pacientes, el primer síntoma de un defecto inmunitario es una serie de infecciones relativamente frecuentes, que afectan en particular a las vías respiratorias. Entre ellas suelen figurar la sinusitis crónica, la otitis y la neumonía bacteriana. En el caso de los adultos con defectos inmunitarios, es probable que las infecciones duren más tiempo, puedan requerir ciclos adicionales de antibióticos y tiendan a reaparecer. Las infecciones también pueden llevar a complicaciones o intervenciones adicionales, como el empiema después de una neumonía bacteriana o la necesidad de tubos de miringotomía en un adulto con una otitis crónica. En el caso de los lactantes y los niños, las infecciones crónicas dan lugar a una malabsorción y a un retraso del crecimiento; en el caso de los adultos, puede producirse cierta pérdida de peso, pero es menos evidente. Debido a la falta de inmunidad, el herpes zóster (cap. 351) es relativamente frecuente en los pacientes con defectos de los linfocitos T o deficiencias de anticuerpos. Otras presentaciones clínicas frecuentes son las infecciones digestivas agudas por microorganismos característicos, como *Giardia* (cap. 330), y enfermedades inflamatorias intestinales crónicas que conducen a una malabsorción y una pérdida de peso que imitan a la enfermedad de Crohn (caps. 131 y 132). En este capítulo, los defectos inmunitarios primarios se dividen en temas, como se indica en la tabla 236-1. En la tabla 236-2 se ofrecen directrices generales para abordar las pruebas de laboratorio de los principales defectos inmunitarios, basadas en las presentaciones clínicas. En la figura 236-1 se presenta un diagrama de flujo general del análisis de los defectos inmunitarios que se presentan con la infección, pero se han publicado diagramas de flujo más detallados, basados en fenotipos clínicos extendidos.⁴ (Se dispone de una actualización de este tema en una aplicación para teléfono móvil que está en <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.horiyosoft.pidclassification> y <https://itunes.apple.com/us/app/pid-phenotypical-diagnosis/id1160729399?mt=8>.)

Aunque la predisposición a la infección es una manifestación frecuente de los defectos inmunitarios, el reconocimiento de los defectos moleculares que conducen a los síndromes de alteración de la regulación inmunitaria, incluidos los trastornos autoinflamatorios y las interferonopatías, ha mejorado nuestra comprensión de las funciones inmunitarias normales, lo que ha dado lugar a avances terapéuticos que son aplicables a

otras enfermedades de base inmunitaria. Otro avance importante ha sido la observación de que ciertas mutaciones en el sistema inmunitario innato crean predisposición solo frente a ciertos microorganismos patógenos, lo que permite un examen a gran escala de las poblaciones basado en el fenotipo de la infección. Aunque los grupos de genes seleccionados permiten la asignación de causas génicas, la secuenciación genómica de alto rendimiento se ha convertido en una herramienta práctica y rentable. Estos métodos pueden identificar un diagnóstico molecular probable hasta en el 40% de los probandos no relacionados con fenotipos característicos seleccionados, lo que influye en el tratamiento de casi el 25% de las familias.⁵ Con la llegada de las pruebas genéticas y su uso en la medicina clínica, cada vez se identifican más genes autosómicos dominantes con penetrancia variable. Además, también está claro que defectos en el mismo gen pueden llevar a una pérdida o ganancia de función.

DEFECTOS GRAVES COMBINADOS DE LOS LINFOCITOS T Y B

DEFINICIÓN

Los defectos inmunitarios combinados son enfermedades en las que están muy afectados los compartimentos de los linfocitos T y B. Con la aparición temprana y la naturaleza grave de estos defectos, este grupo contiene todas las formas de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) y otros síndromes en los que las ramas tanto de los linfocitos T como de los B del sistema inmunitario están muy alteradas. El creciente reconocimiento de una serie de síndromes menos graves que afectan tanto a las ramas de los linfocitos T y B como a las células citolíticas naturales y a las células del linaje mielocítico ha ampliado recientemente en gran medida este grupo de defectos. Estos trastornos suelen incluir características inflamatorias adicionales, como la autoinmunidad y la pérdida de la función reguladora de los linfocitos T.

EPIDEMIOLOGÍA

Debido al cribado de la IDCG en los recién nacidos, que comenzó en 2009 y desde diciembre de 2018 se realiza en todos los recién nacidos en EE. UU., la incidencia de la IDCG ha disminuido desde el 1:100.000 estimado hace unos años al 1:54.000 aproximadamente.⁶ En la e-tabla 236-1 se enumeran algunas de estas formas graves.

BIOPATOLOGÍA Y GENÉTICA

El sello distintivo de los defectos combinados es que eliminan o deterioran en gran medida el desarrollo de los linfocitos T, lo que en la mayoría de los casos conduce a una linfopenia profunda. Los lactantes con trastornos que afectan a la formación de los receptores de los linfocitos T y B, como los defectos de los genes activadores de la recombinasa *RAG1* y *RAG2*, que impiden la recombinación VDJ, tienen pocos linfocitos T y B, si es que tienen alguno. Del mismo modo, otros defectos de los genes de la recombinación o la reparación del ADN (ARTEMIS, el producto de *DCLREIC* y *DNA-PKcs*) tendrán un fenotipo similar. Cuando la inmunidad de los linfocitos T es nula, puede haber linfocitos B, pero no tendrán ninguna función. Este es el caso de una de las formas más frecuentes de IDCG (la ligada al cromosoma X) debido a las mutaciones en la cadena γ de citocinas, un componente productor de señales esencial en seis receptores para citocinas: interleucina IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Los

TABLA 236-1 CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Deficiencias combinadas de linfocitos B y T
Defectos definidos combinados con características sindrómicas
Deficiencias de anticuerpos
Trastornos del complemento
Defectos fagocíticos
Síndromes por alteración de la regulación inmunitaria
Defectos autoinflamatorios
Defectos de la inmunidad intrínseca e innata

TABLA 236-2 PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EVALUACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO

PRESENTACIÓN CLÍNICA	DEFECTOS	DEFECTOS INMUNITARIOS	ENFERMEDADES	PRUEBAS DE LABORATORIO
Infecciones bacterianas, virales o micóticas recurrentes o crónicas Infecciones oportunistas	Inmunidad celular	Deterioro de la actividad microbicida intracelular Deterioro de la inmunidad contra virus Hipogammaglobulinemia	IDCG y otros síndromes combinados	Recuento absoluto de linfocitos Enumeración de linfocitos T y subgrupos de linfocitos T Pruebas proliferativas para ver la función de los linfocitos T
Infecciones bacterianas Infecciones virales Autoinmunidad Enfermedades inflamatorias Enteropatía Giardiasis	Linfocitos B	Hipogammaglobulinemia Deterioro de la actividad microbicida Deterioro en la eliminación de virus o toxinas Autoinmunidad	Hipogammaglobulinemia Agammaglobulinemia Deficiencia de IgA IDVC Defectos de subclases de IgG Deficiencia de anticuerpos	Enumeración de linfocitos B IgG, IgA e IgM séricas Pruebas de anticuerpos (p. ej. tétanos, difteria) Prueba de exposición a vacuna y anticuerpos (vacuna antineumocócica)
Infecciones bacterianas Predisposición a la enfermedad meningocócica Autoinmunidad Angioedema	Complemento	Opsonización defectuosa Deterioro de la actividad microbicida No se eliminan los inmunocomplejos	Deficiencia de C2 del complemento Otros defectos del complemento HAE	CH50 AHS0 Medida de componentes individuales Proteína inhibidora de C1 y función
Infecciones bacterianas Mala cicatrización de la piel Infecciones micóticas Estomatitis Enfermedad periodontal	Células fagocíticas	Movilización de neutrófilos alterada Opsonización defectuosa Deterioro de la actividad microbicida	Neutropenia crónica Neutropenia cíclica Neutropenia autoinmunitaria LAD CGD	Recuentos absolutos de neutrófilos Estallido oxidativo de neutrófilos examinado por la prueba de dihidrorrodamina por citometría de flujo Examen del frotis sanguíneo Anticuerpos contra neutrófilos

CGD, enfermedad granulomatosa crónica; HAE, angioedema hereditario; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; IDVC, inmunodeficiencia variable combinada; LAD, deficiencia de adhesión del leucocito.

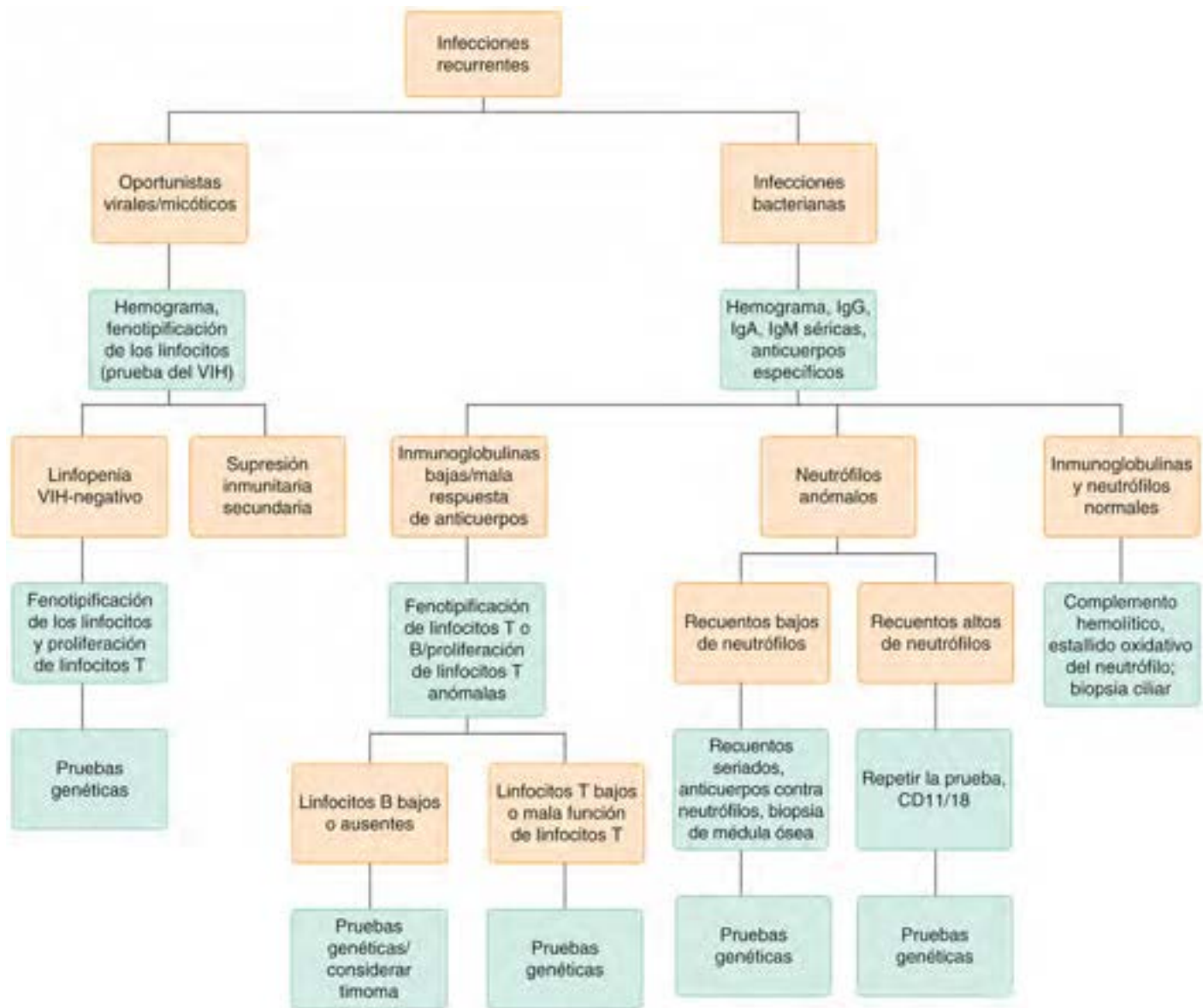


FIGURA 236-1. Evaluación de los defectos inmunitarios que se presentan con infecciones recurrentes.

defectos del gen *JAK3*, situado a continuación de la cadena γ de citocinas, o del propio receptor para la IL-7, llevan a un perfil inmunitario parecido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con la pérdida de las dos ramas esenciales del sistema inmunitario adaptativo, los lactantes con defectos inmunitarios combinados tienen infecciones graves y recurrentes debidas a bacterias, virus y hongos. Otras características frecuentes son la diarrea, la dermatitis y el retraso del crecimiento. Los síntomas debutan en la mayoría de los pacientes antes de los 3 meses de edad, pero en un número significativo de lactantes pueden presentarse más tarde, aunque generalmente en el primer año de vida. Sin intervención, la IDCG da lugar con frecuencia a infecciones graves y a la muerte a la edad de 2 años. En algunos casos, el defecto inmunitario es tal que pueden desarrollarse algunos linfocitos T, pero estos suelen reaccionar frente a lo propio; esos casos suelen denominarse IDCG «con fugas». Cuando la presentación de estos casos incluye exantemas y signos de autoinmunidad, se dice que los lactantes tienen el síndrome de Omenn.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los estados estadounidenses realizan ahora un examen sensible y específico del ADN en los recién nacidos para detectar la IDCG con la prueba del talón (de Guthrie) con el fin de determinar si puede detectarse la firma del número normal de linfocitos T que salen del timo del lactante (círculos de escisión del receptor del linfocito T o TREC), lo que conduce a un rápido reconocimiento clínico y a un tratamiento adecuado. Mientras que los recién nacidos tienen normalmente un recuento medio absoluto de linfocitos de 4.000/ μ l o superior, la mayoría de los lactantes con una IDCG

tienen una linfopenia significativa. El primer paso después de que un análisis de un recién nacido haya indicado un número de TREC bajo o nulo es una citometría de flujo que enumere los linfocitos T y B, y las células citolíticas naturales (NK). Esto también señalará los genes que pueden ser responsables. Con frecuencia se realizan más pruebas genéticas, pero también deben iniciarse pruebas para el trasplante de células troncales. Nótese que las formas menos graves de inmunodeficiencia combinada (e-tabla 236-2) no se identifican en las pruebas de cribado de los recién nacidos debido al desarrollo de algunos linfocitos T.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Si una reconstitución inmunitaria, los niños con las formas graves de inmunodeficiencia combinada morirán, y es esencial su reconocimiento rápido. La reconstitución temprana con células troncales de la médula ósea o movilizadas de la sangre periférica con un antígeno leucocítico humano (HLA) compatible es obligatoria. Cuando el diagnóstico se hace a tiempo y no se han producido infecciones graves, es probable que el trasplante de células troncales hematopoyéticas (HSCT; cap. 168) sea curativo en el 90% de los casos seleccionados.⁷ En otros casos se ha desarrollado la genoterapia como método para corregir las células troncales del propio paciente, que se ha utilizado en varias inmunodeficiencias primarias, como formas de IDCG y el síndrome de Wiskott-Aldrich.⁸ Los nuevos métodos de edición génica, que permiten reparar el gen endógeno y expresarlo bajo controles reguladores normales, son, desde hace poco, otra opción oportuna.⁹

DEFECTOS COMBINADOS MENOS GRAVES DE LOS LINFOCITOS T Y B

Además de las formas graves de IDCG, hay otros defectos génicos que también afectan a las ramas de linfocitos T y B, pero las pruebas de cribado en los recién nacidos no identifican a estos niños, ya que el número de linfocitos T no se ve suficientemente afectado. En estas formas, además de las infecciones, el fenotipo se amplía para incluir la atopia, las infecciones virales graves, la autoinmunidad y, en algunos casos, el cáncer (v. e-tabla 236-2).

DEFINICIÓN

Entre los ejemplos de esos defectos figuran los síndromes en los que no se expresa el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de las clases I ni II (a veces denominados síndromes del linfocito desnudo), los defectos adicionales de las señales de los linfocitos T (como Zap-70) y síndromes resultantes de defectos del citoesqueleto de actina que impiden la activación de los linfocitos T, como las proteínas dedicadas a la citocinesis, DOCK2 y DOCK8.¹⁰

DIAGNÓSTICO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al igual que los estados de inmunodeficiencia combinada más graves, estos síndromes provocan defectos en los compartimentos de los linfocitos T y B, y los lactantes presentan infecciones bacterianas, virales o micóticas graves y recurrentes, diarreas, dermatitis y, por lo general, retraso del crecimiento. Algunos de estos síndromes tienen manifestaciones clínicas únicas, como se muestra en la e-tabla 236-2. Un ejemplo notable, con enfermedad atópica e inmunoglobulina E (IgE) elevada, es la deficiencia de DOCK8, que se reconoció por primera vez en sujetos con un síndrome de hiper-IgE autosómico recesivo.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Es más complejo el tratamiento de los otros defectos combinados, pero el trasplante hematopoyético es la única medida curativa en la actualidad.

DEFECTOS COMBINADOS CON CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS

Otro grupo de defectos inmunitarios primarios combinados son los que tienen manifestaciones sistémicas distintivas, aparte de las anomalías obvias del sistema inmunitario (tabla 236-3). Los más conocidos son el síndrome de Wiskott-Aldrich, la ataxia-telangiectasia,

giectasia, el síndrome de DiGeorge, el síndrome de la hiperinmunoglobulinemia E (Buckley-Job), la hipoplasia cartilago-pelo, la displasia ectodérmica con inmunodeficiencia y la deficiencia de fosforilasa de nucleósidos purínicos (PNP). Estas enfermedades son distintas entre sí y se examinan por separado.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X caracterizada por ecema, trombocitopenia y una deficiencia inmunitaria. El WAS es raro, se estima que hay de 1 a 10 casos por cada millón de hombres. No se conocen las diferencias étnicas.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El WAS se hereda como una enfermedad ligada al cromosoma X, y las principales manifestaciones al principio de la infancia son el ecema, la trombocitopenia crónica que a veces conduce a la diarrea con sangre y la inmunodeficiencia con infecciones recurrentes. No es inusual que aparezca una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria, como la anemia hemolítica autoinmunitaria, la esplenomegalia, la artritis, la enfermedad inflamatoria intestinal y la vasculitis. Hay un claro aumento de la incidencia del linfoma en el WAS. El síndrome se debe a mutaciones en el gen WAS, que codifica la proteína llamada WASP, una proteína citoplásmica intracelular de andamiaje importante para la activación y movilidad de todas las células sanguíneas. La WASP participa en la polimerización de la actina y en el establecimiento de una interfaz entre las células inmunitarias (la sinapsis inmunitaria). Dependiendo en parte de la localización de la mutación en el gen WAS, se conocen versiones más leves, que conducen a la trombocitopenia ligada al cromosoma X en algunas cohortes. Otra versión mucho más inusual conduce a la neutropenia ligada al cromosoma X.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace frecuentemente en los primeros años de vida en los hombres con los síntomas característicos de ecema con una trombocitopenia que provoca petequias. Las concentraciones de IgM son bajas de forma característica, mientras que las concentraciones de IgA (y a veces de IgE) están aumentadas. El tamaño de las plaquetas es menor de lo normal y la retracción del coágulo es deficiente. La historia familiar puede contar con parientes masculinos con WAS o trombocitopenia. El diagnóstico puede indicarlo la falta de la proteína WAS detectada por la citometría de flujo en los laboratorios de referencia, pero el diagnóstico definitivo requiere una prueba genética.

TABLA 236-3 EJEMPLOS DE DEFECTOS COMBINADOS DE LA INMUNIDAD CON CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS

TIPO	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS	FUNCIONES ALTERADAS	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
Síndrome de Wiskott-Aldrich	WAS	XL	Trombocitopenia, plaquetas pequeñas	Alteración de la activación y la movilidad celular	Ecema; linfoma; enfermedad autoinmunitaria; infecciones bacterianas y virales
Ataxia-telangiectasia	ATM	AR	Algunos tienen deficiencia de IgA; defectos de IgG, linfopenia en algunos	Alteración en la reparación de roturas del ADN bicatenario	Ataxia; telangiectasia; infecciones pulmonares; neoplasias malignas linforreticulares y de otros tipos; aumento de la α -fetoproteína; sensibilidad a rayos X
Síndrome de DiGeorge/síndrome velocardiofacial/síndrome de eliminación del cromosoma 22q11.2	Eliminación de 22q11.2; pocas veces, eliminación en 10p	De novo (mayoría) o AD	Linfopenia; número bajo de linfocitos T; eliminación extensa en el cromosoma 22 en hibridación <i>in situ</i> fluorescente	Alteración de la inmunidad del linfocito T	Anomalías cardíacas; hipoparatiroidismo, cara anómala
Síndrome de hiper-IgE (síndrome de Buckley-Job)	STAT3	AD	Eosinofilia, IgE elevada	Pérdida de activación citocínica normal, IL-17 defectuosa	Infecciones bacterianas; ecema, rasgos faciales distintivos, osteoporosis, fracturas, escoliosis, retraso en la caída de los dientes primarios, articulaciones hiperextensibles, candidiasis
Hipoplasia cartilago-pelo	RMRP	AR	Linfopenia, número bajo de linfocitos T	Deterioro del procesamiento del ARN mitocondrial	Enanismo con miembros cortos, cabello escaso, enfermedad celíaca, enfermedad de Hirschsprung, insuficiencia de la médula ósea, autoinmunidad, predisposición al linfoma
Displasia ectodérmica con inmunodeficiencia (EDA-ID)	IKBKG (NEMO)	XL	Disminución de IgG e IgA, elevación de IgM, mala respuesta de anticuerpos específicos, ausencia de anticuerpos a antígenos polisacáridos	Número normal de linfocitos B, activación de BCR alterada, memoria y linfocitos B con cambio de isotipo reducidos	Displasia ectodérmica anhidrótica (en algunos), diversas infecciones (bacterias, micobacterias, virus y hongos), colitis, dientes cónicos, defectos variables de la piel, el pelo y los dientes, disfunción de los monocitos
Deficiencia de fosforilasa de nucleósido purínico (PNP)	PNP	AR	Pérdida progresiva de linfocitos T. Inmunoglobulinas normales o bajas	Alteración de la función del linfocito T	Anemia hemolítica autoinmunitaria, deterioro neurológico

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; ATM, ataxia telangiectasia mutada; BCR, receptor del linfocito B; IL, interleucina; NEMO, modulador esencial de NF- κ B; PNP, nucleósido purínico fosforilasa; RMRP, endorribonucleasa procesadora del ARN mitocondrial; STAT3, transductor de la señal y activador de la transcripción 3; WASP, proteína de Wiskott-Aldrich; XL, ligado al cromosoma X.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Las estrategias de tratamiento del WAS son diversas y por lo general se consideran caso por caso. El tratamiento médico incluye los antibióticos profilácticos, la inmunización con vacunas de polisacáridos conjugados y las inmunoglobulinas intravenosas o subcutáneas en los sujetos con infecciones repetidas. En caso de eccema, se utilizan medidas estándar (cap. 409). En la trombocitopenia significativa (cap. 163) se ha realizado la esplenectomía, pero se desaconseja, ya que la septicemia constituye un riesgo significativo de por vida tras la esplenectomía. En estos sujetos, la profilaxis antibiótica permanente es obligatoria. Más recientemente, se ha utilizado con éxito el trombopag, un fármaco trombopoyético.¹¹ Las transfusiones de plaquetas deben reservarse para las hemorragias activas que no puedan tratarse con los métodos habituales (p. ej., ácido aminocaproico) y deben evitarse en los sujetos en los que se considere un trasplante. La autoinmunidad puede ser difícil de controlar y la supresión inmunitaria debe utilizarse con precaución. El tratamiento de los linfomas se realiza con los regímenes estándar (cap. 176).

El pronóstico del WAS es muy variable. Algunos tienen una trombocitopenia leve que provoca hemorragias nasales ocasionales, mientras que otros tienen una enfermedad inflamatoria u otras complicaciones que requieren un tratamiento médico adicional, a veces intensivo. El HSCT (cap. 168) ofrece la cura, pero es mejor hacerlo pronto y requiere un cuidadoso emparejamiento y protocolos estándar. También se están llevando a cabo ensayos con genoterapia.

Ataxia-telangiectasia

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La ataxia-telangiectasia (AT) es una enfermedad neurodegenerativa poco frecuente que provoca atrofia cerebelosa, telangiectasias cutáneas y defectos inmunitarios. Se estima que la AT ocurre en 1 de cada 40.000 a 100.000, pero es más frecuente en poblaciones aisladas seleccionadas. Los dos sexos se afectan por igual.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AT se debe a mutaciones recesivas en el gen que codifica la proteína ATM, importante tanto en la división celular como en la reparación del ADN. Con la pérdida de la proteína ATM no puede repararse la rotura del ADN, lo que lleva a la muerte celular. Entre sus manifestaciones clínicas se encuentran una dificultad progresiva para caminar, con una ataxia que comienza alrededor de los 5 años de edad. Las telangiectasias cutáneas aparecen en la conjuntiva bulbar y detrás de las orejas. Los defectos inmunitarios comprenden la deficiencia de IgA, los defectos de subclases de IgG y los defectos celulares que llevan a infecciones pulmonares recurrentes y al daño pulmonar en algunos. Los sujetos con una AT tienen radiosensibilidad, y es frecuente la aparición de linfomas con el aumento de la edad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede hacerse normalmente por el fenotipo clínico característico, junto con un aumento de la α -fetoproteína en la sangre. La radiosensibilidad puede evaluarse en el laboratorio en líneas de células fibroblásticas. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la secuenciación del gen *ATM*.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento de la AT incluye un equipo médico que proporciona medidas de apoyo y fisioterapia cuando sea necesario.¹² La esperanza de vida de los sujetos con una AT varía enormemente, pero la mayoría viven hasta el principio de la edad adulta.

Síndrome de DiGeorge

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de DiGeorge es un defecto autosómico dominante y uno de los miembros del síndrome de eliminación de 22q11.2 que abarca el síndrome velocardiofacial, el síndrome facial con anomalías conotruncuales, la aplasia tímica congénita y la hipoplasia tímica.¹³ El síndrome de DiGeorge es uno de los defectos inmunitarios más comunes, estimado en 1:4.000. Se afectan los dos sexos por igual.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque se clasifica como un defecto inmunitario debido a la hipoplasia o aplasia tímica, es probable que los pacientes con el síndrome de DiGeorge también tengan enfermedades cardíacas congénitas, paladar hendido o defectos del cierre de la faringe, una cara característica, hipocalcemia por insuficiencia de las glándulas paratiroideas y dificultades de aprendizaje. Los defectos cardíacos más frecuentes son la tetrada

de Fallot, el cayado aórtico interrumpido, los defectos septales ventriculares, los anillos vasculares y el retorno anómalo de las arterias braquiales. Se ha aplicado la regla mnemotécnica en inglés CATCH-22: problemas cardíacos, facies anómala, aplasia tímica, paladar hendido e hipocalcemia. Con la pérdida de tejido tímico, la inmunidad celular se ve afectada en un grado leve a moderado, lo que conduce a infecciones recurrentes. La hipogammaglobulinemia no es infrecuente y puede asociarse a citopenias autoinmunitarias, especialmente a la trombocitopenia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome de DiGeorge en la mayoría de los pacientes se basa en pruebas genéticas con hibridación *in situ* por fluorescencia, que detectan la pérdida del segmento génico 22q11.2 o, más raramente, la pérdida de 10p14-p13. Sin embargo, alrededor del 10% no tienen ningún defecto génico, sino que el síndrome se debe a una diabetes materna, al síndrome de alcoholismo fetal o a la exposición prenatal a la isotretinoína.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento del síndrome de DiGeorge se basa en las necesidades individuales y puede requerir cirugía cardíaca, la reparación del paladar hendido y suplementos de calcio y vitamina D si se encuentra hipocalcemia. Algunos sujetos son hipotiroideos, lo que requiere tratamiento tiroideo reconstitutivo. El defecto inmunitario del síndrome de DiGeorge varía ampliamente, desde la pérdida completa del desarrollo tímico sin linfocitos T circulantes hasta un número normal de linfocitos T. En la mayoría de los casos, el timo es hipoplásico y, aunque el número de linfocitos T puede estar por debajo de lo normal para la edad, sigue habiendo suficiente función de los linfocitos T y no se necesita ningún tratamiento específico. Puede que no sea necesario retirar las vacunas de virus vivos, ya que los informes de efectos adversos son inusuales y es probable que la protección ofrecida supere cualquier riesgo. En la pérdida completa del timo, el trasplante de timo¹⁴ puede proporcionar una reconstitución suficiente. En la mayoría de los casos, el pronóstico depende de las enfermedades médicas concomitantes, como los resultados de la cirugía cardíaca, de la reparación quirúrgica del paladar hendido, del tratamiento de las dificultades deglutorias y de los recursos para mejorar la fuerza muscular y superar los impedimentos del habla y las dificultades de aprendizaje. En la mayoría de los casos, el defecto de los linfocitos T es un componente menor y es probable que tenga una duración normal; pero, con la edad, la autoinmunidad puede hacerse más evidente.

Síndrome de la hiperinmunoglobulinemia E

DEFINICIÓN

El síndrome de la hiperinmunoglobulinemia E (HIES), también llamado síndrome de Buckley-Job, es un síndrome por inmunodeficiencia caracterizado por eccema, abscesos de la piel y el pulmón, articulaciones hiperextensibles y fracturas óseas recurrentes, una cara tosca característica, eosinofilia y concentraciones séricas altas de IgE.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El HIES es un defecto autosómico dominante debido a mutaciones en el gen *STAT3* que codifica un factor de transcripción, el transductor de la señal y activador de la transcripción 3. Después de la activación producida por citocinas y factores de crecimiento seleccionados, la proteína *STAT3* es fosforilada y pasa al núcleo de la célula. Mientras que la pérdida de las señales de *STAT3* afecta a muchos procesos celulares, el síndrome en sí mismo es a menudo reconocible en la clínica por los característicos hallazgos clínicos del eccema, los furúnculos cutáneos recurrentes, la cara inusual con una nariz tubular, las neumonías formadoras de quistes a menudo debidas a *S. aureus* y el aumento de la IgE sérica. Otras manifestaciones frecuentes son un exantema en el período neonatal, la candidiasis mucocutánea y las anomalías esqueléticas, como la escoliosis, la osteoporosis, las fracturas con un traumatismo mínimo y el retraso en la caída de los dientes primarios. Se han encontrado características del síndrome HIES en algunos pacientes con defectos autosómicos recesivos inusuales en los genes que codifican la tirosina cinasa 2 (*Tyk2*) y la proteína dedicada a la citocinesis 8 (*DOCK8*), pero, en ambos, las infecciones virales también son prominentes.

DIAGNÓSTICO

Puede sospecharse firmemente el diagnóstico por razones clínicas, pero se ha demostrado que un útil sistema de puntuación compuesto de un conjunto de características de laboratorio y clínicas ayuda a separar los sujetos con una hiperinmunoglobulinemia E de otros sujetos con concentraciones séricas altas de IgE, por ejemplo, los sujetos muy atópicos. Las concentraciones de IgE pueden oscilar entre 1.000 y 40.000 UI o más; algunas referencias señalan que las concentraciones de IgE pueden normalizarse en los sujetos de mayor edad. Es frecuente la eosinofilia. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se confirma mejor identificando una mutación de *STAT3*.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

No hay ningún tratamiento definitivo del HIES. Debido a la propensión a las infecciones estafilocócicas, suele utilizarse la profilaxis con los antibióticos adecuados (trimetoprim-sulfametoxazol, 5 mg/kg/día de trimetoprim divididos en dos veces al día), junto con antimicóticos orales como el itraconazol (100 mg diarios en los pacientes < 13 años o que pesen < 50 kg; 200 mg diarios en los > 13 años o que pesen > 50 kg). También es importante el drenaje quirúrgico de los abscesos, pero la cicatrización de las heridas puede ser deficiente. El cuidado de la piel para el eccema puede incluir baños de lejía para reducir la carga bacteriana y antihistamínicos para controlar el prurito. Puede ser útil optimizar las concentraciones de calcio y vitamina D para fortalecer los huesos. El HIES es una enfermedad permanente, y las infecciones u otras complicaciones requieren un cuidado individual. Con el aumento de la edad, es probable que empeore la disfunción respiratoria. Informes recientes señalan anomalías vasculares, especialmente arteriales, que es importantes definir.

Hipoplasia de cartilago-pelo

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La hipoplasia de cartilago-pelo (CHH) es una forma autosómica recesiva inusual de enanismo con extremidades cortas asociada a una inmunodeficiencia celular variable. En la población amish del Viejo Orden, la CHH afecta a 1 de cada 1.300 recién nacidos; en los de ascendencia finlandesa, la incidencia es de aproximadamente 1 de cada 20.000. Una mutación puntual frecuente en el gen prevalece en las poblaciones particularmente afectadas.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El defecto génico en la CHH está en el gen *RMRP*, que codifica el ARN de una endorribonucleasa procesadora del ARN mitocondrial que ayuda a copiar el ADN mitocondrial y a procesar el ARN ribosómico. En la CHH, el ARN codificado es inestable, lo que conduce a la displasia esquelética, al cabello escaso y a la enfermedad por deficiencia de linfocitos T predominante. Por razones poco claras, el defecto celular es variado, desde una inmunidad levemente dañada hasta defectos graves que requieren un HSCT (cap. 168). Otras manifestaciones clínicas de la CHH son la estatura baja, la anemia, la autoinmunidad, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Hirschsprung y varios cánceres, incluido el linfoma.¹⁵

DIAGNÓSTICO

Puede sospecharse el diagnóstico por los patrones de herencia y el fenotipo clínico, pero el diagnóstico definitivo se hace mediante la secuenciación genética del gen *RMRP*.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

En los pacientes con defectos e infecciones graves de linfocitos T (esencialmente el fenotipo IDCG) que hacen pensar en un sistema inmunitario significativamente dañado, se requiere el HSCT (cap. 168). Aparte del defecto celular, el tratamiento se dirige a los otros problemas clínicos que se presenten. El pronóstico de la CHH es variado, y el pronóstico depende de la extensión del defecto celular, los tratamientos requeridos y las complicaciones clínicas asociadas. Como el defecto es tan variable, la vida puede tener una duración normal.

DEFECTOS DE ANTICUERPOS

DEFINICIÓN

Los defectos de anticuerpos se deben a la pérdida de desarrollo de los linfocitos B, a la pérdida de producción de uno o más de los isotipos de inmunoglobulinas (Ig) o a la pérdida de la producción de anticuerpos funcionales.

EPIDEMIOLOGÍA

Como grupo, los defectos de los anticuerpos son los defectos inmunitarios más frecuentes y se encuentran en pacientes de todas las edades. La deficiencia selectiva de IgA es más frecuente en los pacientes de raza blanca, pero la incidencia varía con la población estudiada de 1:400 a más de 1:10.000. La deficiencia de IgA se encuentra en 1:400 en Finlandia, pero con mucha menos frecuencia en sujetos afroamericanos o asiáticos (1:14.000 o menos). La inmunodeficiencia variable común (IDVC) tiene una incidencia estimada de 1 de cada 50.000; la subclase IgG o los defectos selectivos de anticuerpos también son frecuentes, pero se desconoce la incidencia.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Si bien se han dilucidado las causas génicas de muchas de las formas combinadas de inmunodeficiencia, aún no se conocen los genes de muchos de los defectos más frecuentes de los linfocitos B (tabla 236-4). Los defectos de anticuerpos pueden considerarse en

tres formas principales: no hay linfocitos B; hay linfocitos B, pero no se producen uno o más isotipos de inmunoglobulinas, y los valores de linfocitos B y de inmunoglobulinas son normales, pero las inmunoglobulinas producidas no tienen ninguna función.

La falta de linfocitos B conduce a la agammaglobulinemia Defectos génicos del receptor de linfocitos B o de las vías transmisoras de señales

El primer defecto grave de anticuerpos descrito fue la forma de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA). El gen afectado, una tirosina cinasa (BTK) ubicada en el cromosoma X, es esencial para las señales producidas a continuación del receptor del linfocito B. Sin estas señales, los linfocitos B no sobreviven, lo que conduce a una profunda hipogammaglobulinemia. La incidencia de esta enfermedad es aproximadamente de 1 de cada 100.000. Las principales manifestaciones clínicas aparecen en el primer año de vida, pero los hombres pueden solicitar atención médica más tarde, en algunos casos en la segunda década de vida. Mientras que la herencia ligada al cromosoma X es una característica central, los antecedentes familiares pueden o no ser positivos debido a las mutaciones *de novo*. Las infecciones suelen ser bacterianas, generalmente por microorganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y especies de *Pseudomonas*. Desde hace mucho tiempo se ha observado una propensión particular a las infecciones por *Mycoplasma* en la XLA; estas pueden producirse en las articulaciones o en la vía urinaria y pueden ser difíciles de diagnosticar, ya que no se dispone de técnicas de cultivo adecuadas.

Además de la XLA, existen otras formas génicas de agammaglobulinemia. Se trata de defectos génicos del propio receptor del linfocito B, como la cadena pesada μ , el sustituto de cadena ligera $\lambda 5$, la $Ig\alpha$ y la $Ig\beta$. Del mismo modo, las mutaciones en las proteínas transmisoras de señales inmediatamente posteriores al receptor del linfocito B llevan al mismo resultado, con la pérdida de todos los linfocitos B. Como estos genes no están en el cromosoma X, estos defectos, aunque inusuales, se encuentran en los dos sexos.

Síndrome de Good

Un caso especial de agammaglobulinemia con pérdida de los linfocitos B en los adultos es un defecto inmunitario poco conocido asociado a los timomas (síndrome de Good). Parece un defecto inmunitario secundario, pero es importante incluirlo aquí, ya que la pérdida de los linfocitos B, ya sea con agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia, conduce a muchas de las mismas manifestaciones infecciosas de los otros defectos profundos de anticuerpos. Bastante inusual, el síndrome de Good ocurre en los adultos, más a menudo después de los 40 años. Hay una mayor incidencia de infecciones oportunistas, como por *Pneumocystis jirovecii*, infecciones por *Candida* con afectación ungueal u otras afecciones cutáneas, infecciones virales, autoinmunidad y complicaciones inflamatorias, como el liquen plano. La conexión entre el timoma, la pérdida de la función de los linfocitos B y las infecciones inusuales sigue sin estar clara.

Hipogammaglobulinemia con linfocitos B Inmunodeficiencia variable común

Los pacientes con IDVC presentan diversos grados de hipogammaglobulinemia, que van desde la pérdida casi total de inmunoglobulinas hasta reducciones más modestas de la IgG y de la IgA o la IgM.¹⁶ Desde el punto de vista clínico, la IDVC es un trastorno notable, ya que es relativamente frecuente (1:25.000 a 1:50.000), tiene una aparición más tardía que otros defectos inmunitarios (generalmente entre los 20 y 40 años) y tiene una presentación clínica muy heterogénea. Los retrasos en el diagnóstico son frecuentes. Antes del diagnóstico, alrededor del 80% de los sujetos con una IDVC habrán tenido uno o más episodios de neumonía, lo que a veces conlleva un empiema. Con el tiempo, pueden aparecer bronquiectasias. Las especies bacterianas más frecuentes son *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* y especies de *Mycoplasma*. No es inusual que el tubo digestivo se vea afectado; puede ser de origen infeccioso (p. ej. *Giardia*, *Campylobacter*, norovirus) o inflamatorio, incluida la hiperplasia linfática y formas de enfermedad inflamatoria intestinal que conducen a la malabsorción. Sin embargo, una biopsia mostrará la pérdida de células plasmáticas en la mucosa digestiva. Alrededor de una cuarta parte de los sujetos con una IDVC tienen alteraciones autoinmunitarias, como la trombocitopenia, la anemia hemolítica, la aclorhidria, la anemia pernicioso y la enfermedad granulomatosa de los órganos linfáticos, los pulmones, el encéfalo o la piel, lo que hace pensar en una sarcoidosis. A nivel clínico, es frecuente la linfadenopatía, y se observa una esplenomegalia en el 28%. También aumentan las enfermedades malignas, generalmente los linfomas de linfocitos B, pero también aparecen otros cánceres con mayor frecuencia en la IDVC. Se ha identificado un número creciente de genes que conducen a la pérdida de la función de los linfocitos B y al fenotipo IDVC. Esto es especialmente cierto aproximadamente en el 30% de los sujetos con una IDVC con complicaciones inflamatorias o autoinmunitarias; se encuentran los genes causantes hasta en el 32%¹⁷ (v. tabla 236-4). Sin embargo, la mayoría de los sujetos con una hipogammaglobulinemia no tienen ningún defecto génico conocido.

Síndromes con hiperinmunoglobulinemia M

Los síndromes con hiperinmunoglobulinemia M (hiper-IgM) son defectos en los que hay una pérdida del cambio de isotipo; es decir, aunque los linfocitos B producen IgM,

TABLA 236-4 EJEMPLOS DE DEFECTOS DE ANTICUERPOS

TIPO	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
NO HAY LINFOCITOS B: REDUCCIONES ACENTUADAS EN LA IgG, LA IgA Y LA IgM				
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	<i>BTK</i>	XL	La IgG, la IgA y la IgM están muy bajas o ausentes	Infecciones bacterianas graves
Formas autosómicas de agammaglobulinemia	Defectos del receptor del linfocito B o de sus vías transmisoras de señales; $\lambda 5$, $Ig\alpha$, $Ig\beta$	AR	La IgG, la IgA y la IgM están muy bajas o ausentes	Infecciones bacterianas graves
Síndrome de Good	Desconocido	Desconocida	Linfocitos B bajos o ausentes; hipogammaglobulinemia variable	Asociado al timoma; puede tener infecciones oportunistas
LINFOCITOS B PRESENTES: PERO IgG, IgA Y/O IgM SÉRICAS BAJAS				
Inmunodeficiencia variable común	Desconocido	Desconocida	IgG, IgA y/o IgM bajas	Infecciones bacterianas, autoinmunidad, otras complicaciones inflamatorias
Defectos del receptor del linfocito B	<i>CD19</i> , <i>CD81</i> , <i>CD20</i> , <i>CD21</i> <i>TACI</i> , <i>BAFF</i> , <i>TWEAK</i>	AR, AD y esporádica	IgG, IgA y/o IgM bajas	Infecciones recurrentes
Defectos de transmisión de señales, activación y/o regulación	<i>ICOS</i> , <i>NFKb1</i> , <i>NFKb2</i> ; <i>PI3KCD</i> ; <i>CTLA-4</i> , <i>IKAROS</i> , <i>LRBA</i> , <i>STAT3</i> , etc.	AR, AD con penetrancia variable; esporádica	IgG, IgA y/o IgM bajas de forma variable; defectos de anticuerpos. Aumento de IgM en <i>PI3KCD</i>	Infecciones recurrentes y autoinmunidad; expresión clínica variable
LINFOCITOS B PRESENTES: REDUCCIÓN ACENTUADA DE IgG E IgA SÉRICAS, PERO IgM NORMAL O ELEVADA				
Síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X	<i>CD40L</i>	XL	IgG e IgA disminuidas; la IgM puede ser normal o aumentada; el número de linfocitos B puede ser normal o aumentado	Infecciones bacterianas y oportunistas, neutropenia, enfermedad autoinmunitaria
Deficiencia de CD40	<i>CD40</i>	AR	IgG e IgA bajas; IgM normal o aumentada	Infecciones bacterianas y oportunistas, neutropenia, enfermedades autoinmunitarias
Defectos en recombinación del ADN	<i>AID</i> y <i>UNG</i>	AR	IgG E IgA reducidas; IgM aumentada	Infecciones bacterianas; aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y de los centros germinales
LINFOCITOS B PRESENTES: DEFICIENCIAS DE ISOTIPOS				
Deficiencia selectiva de IgA	Desconocido	Desconocida	IgA ausente	Normalmente asintomático; la alergia y la autoinmunidad pueden ser más frecuentes
IgA con deficiencia de subclases de IgG	Desconocido	Desconocida	Reducción de la IgA con disminución de una o más subclases de la IgG (generalmente IgG2/4)	Infecciones en algunos con pérdida de anticuerpos
Deficiencia de subclases de IgG	Desconocido	Desconocida	Reducción de una o más subclases de IgG	Asintomático en muchos; infecciones en algunos con pérdida de anticuerpos
LINFOCITOS B PRESENTES: IgG, IgA E IgM NORMALES				
Deficiencia de anticuerpos	Desconocido	Desconocida	Inmunoglobulinas séricas normales, pero no hay respuestas a vacunas de proteínas y glúcidos	Puede llevar a infecciones recurrentes

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; BAFF-R, receptor del factor activador del linfocito B; *Btk*, tirosina cinasa de Bruton; *CTLA-4*, proteína del linfocito T citotóxico 4; *ICOS*, coestimulador inducible del linfocito T; *LRBA*, proteína de anclaje similar a beige reactiva al LPS; *PI3KCD*, subunidad catalítica δ de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-cinasa; *STAT3*, transductor de la señal y activador de la transcripción 3; *TACI*, activador transmembrana e interactuador con CAML; *TWEAK*, miembro de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral 12; XL, ligado al cromosoma X.

no secretan IgG ni IgA. La forma prototípica es la versión ligada al cromosoma X, en la que falta o no funciona un receptor esencial de activación del linfocito T, el ligando del CD40 codificado en el cromosoma X. Las mutaciones en el gen de su receptor, el CD40 de los linfocitos B, conducen a un defecto similar. Varios otros trastornos génicos conducen a un fenotipo inmunitario similar, incluidos los defectos del gen de la enzima citidina desaminasa inducida por la activación (*AICDA*) y la uracilo-ADN glucosilasa, ambas importantes para la recombinación del ADN. Las complicaciones de los síndromes con hiper-IgM son las infecciones bacterianas, la autoinmunidad y la enteropatía similar a la IDVC, pero también la neumonía por *P. jirovecii*, la neutropenia y cánceres inusuales.¹⁸ Se ha observado una predilección por la infección por *Cryptosporidium* en el síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X, que lamentablemente puede conducir a una enfermedad hepática irreversible. Otros dos defectos génicos pueden presentarse con un aumento de la IgM sérica: *PI3KCD* y, como se observa también en la tabla 236-3, NEMO (*IKBK*).

Deficiencia selectiva de IgA

La deficiencia selectiva de IgA (IgA < 7 mg/dl con otros isotipos normales) es el más frecuente de los trastornos por inmunodeficiencia primaria, pero la mayoría de los sujetos son asintomáticos. La falta de infecciones en la mayoría de los sujetos se atribuye generalmente a la superposición y al papel compensatorio de otras funciones inmunitarias, pero esto no se entiende bien. Sin embargo, la alergia, la autoinmunidad, el aumento de la IgE sérica, el asma, la artritis reumatoide, la intolerancia al gluten y la enfermedad inflamatoria del intestino se encuentran con mayor frecuencia en los sujetos con una deficiencia selectiva de IgA que en otras poblaciones. Presumiblemente debido a la pérdida de la IgA secretora, pueden producirse infecciones por *Giardia* (cap. 330). Los tratamientos utilizados en los sujetos con una deficiencia de IgA se basan en las

enfermedades clínicas observadas. Algunos sujetos con una deficiencia de IgA tienen una deficiencia de IgG2 e IgG4, con una pérdida de anticuerpos antibacterianos que conduce a infecciones graves y, en algunos casos, a una enfermedad pulmonar crónica.¹⁹

Defectos de subclases de IgG

Otra inmunodeficiencia variable está representada por los defectos de las subclases de IgG. Su incidencia es difícil de determinar, en parte porque los intervalos normales de laboratorio varían. Las consecuencias clínicas dependen de cuánta función de anticuerpos se pierda. Aunque existen diferencias estructurales en los isotipos de IgG, sus funciones se superponen considerablemente; por lo tanto, la importancia de los defectos de los isotipos puede ser discutible, especialmente si la pérdida de anticuerpos no es demostrable. En los adultos, la deficiencia de IgG3 parece la más frecuente, pero es probable que no tenga importancia. Sin embargo, una concentración baja de IgG2 o de IgG4, que se encuentra con mayor frecuencia en los sujetos con una deficiencia selectiva de IgA, puede conducir a una profunda deficiencia en la producción de anticuerpos, especialmente frente a antígenos glucídicos, como los de la vacuna antineumocócica.

Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales

Más complejo y heterogéneo es el defecto vagamente descrito que se denomina *deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas séricas normales*, también llamado *deficiencia de anticuerpos específicos*.²⁰ Se desconoce la incidencia; todas las edades están afectadas, pero, en general, no se incluyen los niños menores de 5 años para permitir que se resuelvan las formas transitorias de inmunodeficiencia fisiológica. Aunque hay linfocitos B y hay concentraciones normales de IgG, IgA e IgM, estos sujetos no forman concentraciones séricas protectoras de anticuerpos después de haber estado expuestos a una infección o haber sido vacunados con vacunas de proteínas y/o glúcidos. En los casos más graves

son ineficaces incluso los inmunógenos fuertes, como las vacunas contra el herpes zóster o el tétanos; en los casos más leves, la vacuna antineumocócica no da lugar a títulos de anticuerpos considerados suficientes para la protección.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los defectos de anticuerpos se basa en las pruebas de laboratorio del número de linfocitos B, las concentraciones de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM) y la evaluación de un grupo de respuestas vacunales para determinar las concentraciones de anticuerpos funcionales. Si no hay linfocitos B y las concentraciones de inmunoglobulinas son muy bajas, no se requieren más pruebas de anticuerpos. En el caso de un hombre joven con antecedentes familiares hombres con inmunodeficiencia, el diagnóstico de XLA o hiper-IgM puede investigarse con una citometría de flujo (para determinar el número de linfocitos B en la XLA) o con pruebas genéticas (hiper-IgM). En el caso de sujetos mayores (generalmente mayores de 45 años), puede buscarse un timoma mediante una tomografía computarizada del tórax, que puede mostrar una masa en el mediastino. La mayoría de los sujetos con una hipogammaglobulinemia tendrán linfocitos B en la sangre periférica y alguna cantidad de IgG, IgA o IgM séricas. En estos casos, la pérdida de anticuerpos funcionales debe analizarse en laboratorios comerciales para determinar si pueden detectarse los títulos protectores de anticuerpos frente a los antígenos de vacunas frecuentes (es decir, tétanos, difteria, *H. influenzae* y neumococos). En algunos casos, puede ser necesaria una revacunación para determinar si se produce alguna respuesta (se vuelve a probar en 4-6 semanas). La mayoría de las autoridades utilizan los intervalos de protección estipulados en el laboratorio para las vacunas proteicas y para la vacunación antineumocócica, normalmente de 1,3 µg/ml para los serotipos individuales. Cuando se encuentran números altos de linfocitos B en los adultos, debe considerarse la posibilidad de una expansión clonal de linfocitos B (p. ej., leucemia linfocítica crónica). En el caso de sujetos con defectos de subclases de IgG o concentraciones normales de inmunoglobulinas, también se recomienda usar un grupo de títulos de anticuerpos para tener un conocimiento claro de la competencia inmunitaria o del defecto inmunitario. A menudo se utilizan las pruebas genéticas para definir los genes causantes cuando el asesoramiento genético es importante, o para guiar las decisiones terapéuticas cuando hay complicaciones autoinmunitarias o inflamatorias.

una o más crisis de neumonía, la función pulmonar puede estar alterada y se requieren antibióticos profilácticos o intermitentes, pero no hay consenso sobre los medicamentos, la dosis o los intervalos que se deben utilizar. En referencia a la [tabla 236-4](#), los defectos que requieren la restitución de la IgG son aquellos en los que no hay linfocitos B (XLA, otras agammaglobulinemias, los síndromes con hiper-IgM, los defectos de subclases de IgG con pérdida demostrable de la función de los anticuerpos y algunos casos de pérdida de anticuerpos con inmunoglobulinas normales). Los sujetos con una deficiencia de IgA no requieren la administración de inmunoglobulinas a menos que haya una clara pérdida de anticuerpos funcionales. Por razones poco claras, algunos de los defectos de anticuerpos tienen una mayor incidencia de complicaciones autoinmunitarias o inflamatorias. Estas requieren tratamientos que se prescriben con frecuencia en sujetos inmunocompetentes, pero con vistas a minimizar los ciclos de inmunodepresores. Las citopenias inmunitarias pueden tratarse con rituximab con cierto éxito; debe evitarse la esplenectomía.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los sujetos con defectos de anticuerpos es variable y depende del grado del defecto, de la respuesta al tratamiento, de si se han producido daños en los órganos y de si se producen otras complicaciones. Los sujetos con una pérdida de los linfocitos B tienen un defecto de linfocitos B puro; cuando se les diagnostica y se les trata a tiempo con suficientes inmunoglobulinas, el pronóstico parece excelente. Los sujetos con una deficiencia selectiva de IgA pueden ser indistinguibles de sus correlatos sanos de la misma edad. Los sujetos con una IDVC con grados variables de hipogammaglobulinemia, que van desde la pérdida casi total de inmunoglobulinas hasta reducciones más modestas de IgG e IgA o IgM, suelen tener complicaciones adicionales, en algunos casos porque el diagnóstico se ha retrasado y se han producido daños pulmonares o de otro tipo. Las citopenias autoinmunitarias pueden tratarse con rituximab, pero la enfermedad pulmonar intersticial crónica, la hiperplasia linfática y la enteropatía digestiva pueden ser difíciles de tratar, lo que provoca un aumento de la morbilidad. Es probable que la supervivencia mejore en relación con los años anteriores en general en la IDVC, pero las complicaciones inflamatorias siguen presentando desafíos adicionales. En el caso de los sujetos con defectos de subclases de IgG o deficiencias de anticuerpos, con reconstitución inmunitaria si es necesario, no se espera un aumento de la morbilidad ni de la mortalidad.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento esencial de los defectos significativos de los anticuerpos IgG son las inmunoglobulinas intravenosas o subcutáneas, que suelen administrarse en dosis de 400 a 600 mg/kg de peso corporal al mes. Las formas intravenosas suelen administrarse cada 3 o 4 semanas, y las subcutáneas, semanal, quincenal o mensualmente, según el producto y el peso corporal. No se requieren y se desaconsejan los puertos permanentes. La mayoría de los pacientes también requieren ciclos ocasionales de antibióticos, elegidos en función de los resultados de los cultivos, a intervalos dictados por los acontecimientos clínicos. Como muchos sujetos con defectos de anticuerpos han experimentado

TRASTORNOS DEL COMPLEMENTO

DEFINICIÓN

El sistema del complemento es una red de proteínas que amplifican y controlan muchas acciones del sistema inmunitario. En general, se considera que tiene tres ramas principales, la vía clásica, la alternativa y la de la lectina; las deficiencias de los componentes individuales conducen a una mayor predisposición a las infecciones, la autoinmunidad y las enfermedades inflamatorias ([tabla 236-5](#)). Para más detalles sobre estos trastornos, véase el capítulo 44.

TABLA 236-5 EJEMPLOS DE DEFECTOS DEL COMPLEMENTO

TIPO	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS	FUNCIONES ALTERADAS	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
Deficiencia de C1q, C1r, C1s	<i>C1qA, C1qB, C1qC, C1r, C1s</i>	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH50	Pérdida de la activación temprana del complemento; deterioro de la disolución de los inmunocomplejos; deterioro de la eliminación de células apoptóticas	Infecciones bacterianas; síndrome similar al LES, enfermedad reumatoide, múltiples enfermedades autoinmunitarias, infecciones
Deficiencia de C4	<i>C4A y C4B</i>	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH50	Pérdida de la activación de primeras fases del complemento	Infecciones bacterianas
Deficiencia de C2	<i>C2</i>	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH50	Pérdida de la activación de primeras fases del complemento	Infecciones bacterianas; síndrome similar al LES, vasculitis, aterosclerosis temprana, polimiositis, glomerulonefritis
Deficiencia de C3	<i>C3</i>	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH50	Pérdida de las vías clásicas y alternativas de activación del complemento	Infecciones piógenas que ponen en peligro la vida; enfermedad similar al LES; glomerulonefritis; síndrome urémico hemolítico atípico
Deficiencia de C5, C6, C7, C8	<i>C5</i>	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH50	Pérdida de activación del complemento	Infecciones por <i>Neisseria</i> , LES
Deficiencia de C9	<i>C9</i>	AR	Reducción de la actividad hemolítica CH50 y AP50	Pérdida parcial de la activación del complemento	Algunas infecciones por <i>Neisseria</i>
Deficiencia de inhibidor de C1	<i>C1 inhibidor</i>	AD	Activación del complemento; concentraciones bajas de C4 y C2	Pérdida de la regulación de las actividades de C1 del complemento	Angioedema

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; LES, lupus eritematoso sistémico.

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia del factor C2 del complemento se encuentra en 1:10.000 sujetos blancos y generalmente en los que tienen un haplotipo conservado del complejo principal de histocompatibilidad debido a un defecto fundador; más del 95% de los sujetos con una deficiencia de C2 son homocigotos respecto a la misma mutación de C2. Los otros defectos de componentes del complemento son inusuales, pero se encuentran en una distribución desigual en poblaciones seleccionadas; la deficiencia de C6 es más frecuente en las personas de ascendencia africana, y la deficiencia de C9, en los asiáticos, con una incidencia estimada del 0,036 al 0,095%. Aquí se examinan los trastornos de los componentes de estas vías; la deficiencia del inhibidor de C1 se examina por separado.

BIOPATOLOGÍA

La vía clásica se desencadena por la interacción de la porción Fc de un anticuerpo IgG1, IgG2, IgG3 o IgM con C1q, que posteriormente se une a C1r, C1s, C2 y C3, lo que lleva a la activación de C4, C5, C6, C7, C8 y C9, y da lugar a la lisis de la bacteria (cap. 44). Como la opsonización de las bacterias es esencial para la función de los anticuerpos, los pacientes con estos defectos tienen infecciones similares a las de los sujetos con una pérdida de las inmunoglobulinas. La vía alternativa se activa de manera independiente del anticuerpo y supone la opsonización de las bacterias, con la consiguiente implicación de C3 y la vía alternativa. La vía de la lectina incluye otras proteínas ligadoras séricas que recubren las bacterias o los hongos, lo que conduce a la activación del complemento y al ensamblaje del complejo de ataque de la membrana, los componentes C7, C8 y C9 responsables de la lisis microbiana. Los genes del sistema del complemento se localizan en muchos cromosomas y, en general, los defectos son de herencia autosómica recesiva, con la excepción de los defectos de la properdina, que están ligados al cromosoma X. Además de las tres vías de activación, el sistema del complemento también incluye un número aún mayor de proteínas de control, que, cuando tienen defectos genéticos, también provocan infecciones graves, el síndrome urémico hemolítico, la eclampsia grave, la glomerulonefritis, la trombosis y la degeneración macular, que quedan fuera del alcance de este capítulo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con la pérdida génica de las vías clásica y alternativa, es probable que se produzcan infecciones bacterianas graves; esto es particularmente cierto en los sujetos con defectos de C3, que se encuentra en la convergencia de las tres vías. Por razones poco claras, con la pérdida de C6, C7, C8 y C9 o properdina son más frecuentes las infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* o *Neisseria meningitidis*. Más complejo, pero igualmente potente, es el papel que las proteínas del complemento desempeñan en la regulación inmunitaria. Con la pérdida de los primeros componentes del sistema clásico, C1q, C1r, C1s, C2 y C4, es frecuente la autoinmunidad, especialmente el lupus eritematoso sistémico; esta complicación se estima en un 93% en los sujetos con defectos de C1q y en un 75% en los defectos de C4. El complemento es importante para eliminar los inmunocomplejos y posiblemente las células apoptóticas, lo que podría explicar esta observación.

DIAGNÓSTICO

Las deficiencias del complemento se diagnostican analizando el complemento hemolítico total del suero (CH₅₀) y el complemento hemolítico alternativo (AP₅₀). El CH₅₀ comprueba las deficiencias en la vía clásica determinando si el suero del paciente puede lisis eritrocitos de carnero recubiertos de anticuerpos; tendrá un valor de cero si las proteínas de la vía clásica son defectuosas. El AP₅₀ prueba la actividad de la vía alternativa. Otras pruebas pueden ser la medida y la función de las proteínas individuales del complemento sérico para determinar el diagnóstico más aplicable. (Obsérvese que la razón más frecuente de los valores bajos de CH₅₀ y AP₅₀ es el manejo inadecuado de la sangre.)

TRATAMIENTO

Tto

No hay tratamientos para las deficiencias del complemento. Mientras que la pérdida de estos componentes clásicos puede tener graves consecuencias clínicas, en el caso de C2 en particular, pero también de C4 y de C5-C9, puede no haber antecedentes de enfermedad. El tratamiento antibiótico inmediato de las infecciones agudas y el control de la autoinmunidad son los tratamientos importantes. Sin embargo, las inmunizaciones periódicas con vacunas contra el neumococo, *H. influenzae* y el meningococo pueden ser útiles para aumentar los títulos de anticuerpos y mejorar la eliminación de las bacterias.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los defectos del complemento es muy variable debido a las complicaciones clínicas; además, la mayoría de estos defectos se han encontrado en sujetos sanos. Sin embargo, en el caso de los defectos de la vía clásica, sería importante el reconocimiento y el tratamiento inmediato de las infecciones bacterianas y, posiblemente, la vacunación preventiva con las vacunas adecuadas. El pronóstico de los sujetos con autoinmunidad dependerá de la manifestación de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. Aunque

la deficiencia de C2 se considera habitualmente asintomática, algunos datos indican una mayor incidencia de cardiopatía arterioesclerótica prematura.

DEFICIENCIA DEL INHIBIDOR DE C1

La biopatología, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de la deficiencia del inhibidor de C1 (INH C1) se examinan con detalle en el capítulo 237. Hacen pensar en el diagnóstico de deficiencia de INH C1 los antecedentes de crisis recurrentes de angioedema o, en algunos casos (25%), los episodios de dolor abdominal recurrente debidos al edema.

DEFECTOS FAGOCÍTICOS

DEFINICIÓN

Las anomalías del sistema fagocítico se presentan con detalle en los capítulos 158 y 160. Se clasifican en neutropenia, morfología anómala de los neutrófilos, adhesión y migración celular defectuosas, o actividad microbicida defectuosa (e-ta 236-3). En la e-ta 236-3 se presentan ejemplos de defectos fagocíticos importantes.

EPIDEMIOLOGÍA

Los defectos genéticos que afectan al desarrollo de los neutrófilos, la adhesión, la locomoción o la muerte intracelular son inusuales. La anomalía génica más frecuente es la enfermedad granulomatosa crónica (CGD), con una incidencia estimada de 1:100.000 a 1:200.000.

BIOPATOLOGÍA Y GENÉTICA

Los neutrófilos circulantes son atraídos a los sitios de inflamación por el componente del complemento C5a, las quimiocinas y los subproductos bacterianos, pero, para viajar a estos sitios, es necesario migrar a través de los capilares hacia los tejidos. Las enfermedades más conocidas en las que la adhesión de los neutrófilos se ve afectada son los defectos de la adhesión del leucocito (LAD de los tipos 1, 2 y 3). Otros defectos de la motilidad de los neutrófilos son la periodontitis juvenil, el síndrome de Shwachman-Diamond y el síndrome de Chédiak-Higashi.

Cerca de dos tercios de los pacientes con una CGD son hombres, ya que tienen defectos en un gen ligado al X que codifica el gp91^{phox}. Los defectos autosómicos en p47^{phox} son la siguiente forma más frecuente y aparecen en el 20% de los pacientes, y a menudo debido a la misma eliminación. Otras formas autosómicas se deben a defectos en el gen que codifica las subunidades p22^{phox} o p67^{phox} (alrededor del 5% cada una).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los trastornos genéticos de los neutrófilos muestran asociaciones clínicas específicas: retraso en el desprendimiento del cordón umbilical y mala cicatrización de las heridas en LAD-1; retraso del crecimiento, retraso mental y grupo sanguíneo de Bombay en LAD-2; defectos de conducción del nervio periférico, dilución pigmentaria con albinismo oculocutáneo parcial, fácil aparición de hematomas y riesgo de enfermedad hemofagocítica en el síndrome de Chédiak-Higashi, e insuficiencia pancreática (malabsorción de grasa), retraso del crecimiento y anomalías esqueléticas en el síndrome de Shwachman-Diamond. Tanto en el síndrome de Shwachman-Diamond como en las neutropenias congénitas graves, existe el riesgo de sufrir una enfermedad mielodisplásica y una leucemia.

Las manifestaciones clínicas de la CGD suelen incluir infecciones bacterianas o micóticas. Los hombres con la forma ligada al cromosoma X generalmente se presentarán en la primera década de vida, mientras que los sujetos con formas autosómicas pueden manifestar síntomas más tarde (en la segunda década). Independientemente de la causa génica, la mayoría de los pacientes con una CGD tienen uno o más episodios de neumonía; las causas más frecuentes de infección son *Staphylococcus*, *Burkholderia cepacia*, *Klebsiella*, *Aspergillus*, *Serratia* y especies de *Nocardia*. Las manifestaciones clínicas frecuentes son la linfadenitis aguda o crónica, la colitis con diarrea recurrente, el absceso hepático por estafilococos, la osteomielitis y el absceso rectal. Los pacientes con una CGD también son propensos a las infecciones por microorganismos inusuales, por ejemplo, *Chromobacterium violaceum*, *Trichosporon inkin*, *Francisella philomiragia* y *Granulibacter bethesdensis*. Por esta razón, la exposición a agua contaminada o material vegetal en descomposición (abono, mantillo) representa un riesgo significativo para los sujetos con una CGD.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial de la neutropenia se presenta en la tabla 158-4; el diagnóstico genético de los síndromes con neutropenia congénita, en la tabla 158-5, y un abordaje diagnóstico de los defectos fagocíticos sospechosos, en la tabla 160-4.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de los pacientes con una neutropenia se expone en el capítulo 158.

TABLA 236-6 EJEMPLOS DE ENFERMEDADES POR ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN INMUNITARIA

TIPO	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS	FUNCIONES ALTERADAS	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
Síndromes con linfocitosis hemofagocítica familiar	<i>PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, FAAP24</i>	AR, AD	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, función hepática alterada, concentración sérica alta de ferritina y receptor para IL-2, hemofagocitosis en la médula ósea y el hígado	Disminución o ausencia de células NK y de actividad citotóxica	Fiebre, hepatosplenomegalia, citopenias, linfocitosis hemofagocítica, enfermedad neurológica en algunos
Síndrome de Chédiak-Higashi	<i>LYST</i>	AR	Neutrófilos con inclusiones gigantes; cabello: cúmulos de pigmento	Alteración de la quimiotaxia	Albinismo parcial, infecciones recurrentes, encefalopatía primaria de aparición tardía, aumento del riesgo de linfoma
Síndromes linfoproliferativos (predisposición a VEB)	<i>SAP, XIAP, ITK, CD27, CTPS1, CD70, RASGRP1, MAGT1</i>	XL, AR	Infección por el virus de Epstein-Barr; disminución de células NK y activación de CTL CD8 ⁺ ; deficiencia de células NK-T; anemia; hipogammaglobulinemia en algunos	Pérdida de la función de las células NK-T, lo que lleva a un control deficiente del virus	Características clínicas e inmunológicas desencadenadas por la infección del virus de Epstein-Barr; proliferación linfática, linfoma
Poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED)	<i>AIRE</i>	AR	Disfunción endocrina; hepatitis	Pérdida de autotolerancia tímica	Autoinmunidad que conduce a hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, diabetes, y disfunción suprarrenal y gonadal; candidiasis cutánea; hepatitis
Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS)	<i>FAS, ligando de FAS; Caspasa 10; Caspasa 8, KRAS; NRAS</i>	AD	Aumento de linfocitos T de doble negatividad (CD4 ⁻ /CD8 ⁻), aumento de B ₁₂ sérica	Defectos en la apoptosis del linfocito	Esplenomegalia, linfadenopatía, citopenias autoinmunitarias; mayor riesgo de linfoma
Defectos genéticos de linfocitos T reguladores	<i>FOXP3, CD25, CTLA-4, LRBA, STAT3 (GOF), BACH2, STAT5B y STAT1; STAT5b</i>	XL, AR	Autoinmunidad, diabetes, anemia, eosinofilia, IgE sérica alta en algunos	Ausencia de (o alteración de la función de) linfocitos T reguladores (Treg) CD4 ⁺ , CD25 ⁺ , FOXP3 ⁺	Enteropatía, dermatitis, eccema, diabetes de inicio temprano, tiroiditis, anemia hemolítica, trombocitopenia, IgE e IgA elevadas
Alteración de la regulación inmunitaria que lleva a la colitis	<i>IL-10, IL-10Ra, IL-10Rb, NFAT5</i>	AR, AD	Grupos de linfocitos normales	Defectos de la respuesta inmunitaria a los microbios residentes	EII grave, infecciones sinopulmonares recurrentes

AD, autosómica dominante; *AIRE*, regulador autoinmunitario; AR, autosómica recesiva; *BACH2*, *BTB domain and CNC homolog 2*; CTL, linfocito T citotóxico; *CTLA-4*, proteína asociada al linfocito T citotóxico 4; *CTPS1*, CTP sintasa 1; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; *FAAP24*, proteína asociada al complejo nuclear de la anemia de Fanconi 24; *FAS*, receptor de superficie de muerte celular para Fas; *FOXP3*, cabeza de horquilla P3; IL, interleucina; *ITK*, cinasa del linfocito T inducible por IL-2; *KRAS*, protooncogén *KRAS*; *LRBA*, proteína de anclaje similar a beige reactiva al LPS; *LYST*, regulador del tráfico lisosómico; *MAGT1*, transportador del magnesio 1; *NFAT5*, factor nuclear de linfocitos T activados 5; *NRAS*, protooncogén *NRAS*; *PRF1*, perforina; *RASGRP1*, proteína liberadora de RAS guanilo 1; *SAP*, proteína asociada a SLAM; *STAT1*, transductor de la señal y activador de la transcripción 1; *STAT3* (*ganancia de función*), transductor de la señal y activador de la transcripción 3; *STAT5B*, transductor de la señal y activador de la transcripción 5B; *STX11*, sintaxina 11; *STXBP2*, proteína ligadora de sintaxina 2; *UNC13D*, homólogo D a Unc-13; *XIAP*, inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X; XL, ligado al cromosoma X.

SÍNDROMES POR ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN INMUNITARIA

Estas enfermedades, en su mayoría monogénicas, tienen en común la proliferación linfática, la activación inmunitaria y las complicaciones inflamatorias o autoinmunitarias. Entre ellas se incluyen las enfermedades de la linfocitosis hemofagocítica (HLH) (cap. 160), los síndromes linfoproliferativos vinculados a la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), la poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia electrodérmica autoinmunitaria (APECED), los síndromes linfoproliferativos autoinmunitarios (ALPS), los defectos de los linfocitos T reguladores y los defectos inmunitarios que conducen a una enfermedad intestinal inflamatoria grave de inicio temprano (tabla 236-6).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia estimada de los síndromes genéticos de HLH es de 1:50.000; la incidencia de la enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X es de 1 a 3 de cada 1.000.000, y la incidencia de la APECED es alta en Finlandia (1 de cada 25.000) y en los sardos y judíos iraníes (1 de cada 9.000), pero, por lo demás, es mucho más inusual. Se desconoce la incidencia de los ALPS y de los defectos de los linfocitos T reguladores.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HLH es una forma de activación inmunitaria extrema y potencialmente mortal. Se trata con más detalle en la sección «Linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos» del capítulo 160. Existen dos formas: la génica, debida a mutaciones en los genes que controlan la citotoxicidad celular; y la secundaria, debida a enfermedades virales agudas, activación autoinmunitaria o enfermedad maligna subyacente. La forma familiar es un trastorno autosómico recesivo heterogéneo debido a mutaciones en uno de los cinco genes esenciales para el control de la citotoxicidad de los linfocitos T. La activación inmunitaria conduce a la expansión de los linfocitos T citotóxicos mal controlados y de los macrófagos, lo que lleva a la liberación de interferón γ (IFN- γ), IL-1, IL-6 e IL-10. Los pacientes tienen fiebre alta, citopenias, disfunción hepática, coagulopatía y, a veces, síntomas neurológicos. La HLH puede ser mortal

a menos que se trate con medidas radicales y puede requerir HSCT (cap. 168). Los síndromes de activación inmunitaria acelerada que ponen en peligro la vida también son característicos de otros defectos genéticos que afectan a la citotoxicidad, como el síndrome de Chédiak-Higashi.

Los defectos monogénicos que conducen a una inmunidad alterada frente al VEB producen otro grupo de síndromes por alteración de la regulación inmunitaria.²¹ El primero descrito (y el más frecuente, del 70 al 80%) es el trastorno proliferativo ligado al cromosoma X (XLP) debido a las mutaciones del gen *SH2D1A* ligado al cromosoma X, que codifica *SAP*, una proteína asociada a la molécula de activación linfocítica transmisora de señales (SLAM). Otras causas genéticas de la pérdida de control del VEB se deben a mutaciones en *XIAP* (20 a 30%) o, raramente, en *ITK*, *CD27*, *MAGT1* o *CD70*. *XLP*, *XIAP* y *MAGT1* están en el cromosoma X; los otros defectos se heredan como rasgos autosómicos recesivos. En cada caso, la infección por el VEB conduce a una enfermedad aguda con proliferación linfática, hipogammaglobulinemia progresiva, pero variable, y un linfoma en los defectos de *XLP*, *ITP* y *CD27*. Un aspecto unificador de estos síndromes es la pérdida de función de los linfocitos NK-T, un subconjunto de linfocitos T importantes en la inmunidad contra los virus.

Un miembro único de las enfermedades genéticas por alteración de la regulación inmunitaria genética es el APECED o síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1 (cap. 218). Mientras que la presentación clínica suele deberse a enfermedades endocrinas (hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, hipogonadismo y amenorrea secundaria), la enfermedad se debe a la pérdida del reconocimiento tímico de los autoantígenos debido a mutaciones en el gen regulador autoinmunitario (*AIRE*). La candidiasis mucocutánea crónica es frecuente, probablemente debido a la circulación de anticuerpos anticitocínicos (interferón e IL-17). El factor de transcripción codificado por el gen *AIRE*, que se encuentra en las células epiteliales tímicas, participa en la selección negativa temprana de los linfocitos con potencial autoinmunitario. A nivel clínico, la candidiasis cutánea o el defecto endocrino pueden ser el primer signo del síndrome; por razones poco claras, también es frecuente la diarrea crónica con malabsorción. Otras complicaciones autoinmunitarias pueden ser la hepatitis, la alopecia, el vitiligo, la diabetes mellitus, la anemia y la anemia perniciosa.

Los defectos en la apoptosis de los linfocitos conducen a otra forma de alteración de la regulación inmunitaria; en estos sujetos, debido a la menor muerte de los linfocitos y el aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y del bazo, se producen procesos autoinmunitarios, especialmente la trombocitopenia autoinmunitaria y la anemia hemolítica. Juntos, a estos se les conoce con frecuencia como síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS). Los más frecuentes de estos defectos se deben a mutaciones autosómicas dominantes en el gen *FAS*, que codifica el importante receptor mortal para *FAS*, y menos frecuentemente en el ligando *FAS*.²² Ambos son dominantes, pero tienen una penetración variable. Formas mucho menos frecuentes de proliferación linfática autoinmunitaria se deben a mutaciones en la caspasa 8 o 10 o, incluso más raramente, a los oncogenes *KRAS* y *NRAS* o a la proteína cinasa *Cδ*. Además, las mutaciones en los genes somáticos pueden simular la presentación clínica de las formas congénitas.

Los defectos de los linfocitos T reguladores son los últimos de este conjunto de defectos génicos que conducen a la pérdida de regulación. El primero que se describió fue el síndrome de alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al cromosoma X (IPEX), una enfermedad generalmente mortal en los hombres, caracterizada por una diabetes mellitus dependiente de la insulina de aparición temprana, una enteropatía con diarrea grave y una dermatitis similar al eccema.²³ El defecto se debe generalmente a mutaciones del gen de la proteína cabeza de horquilla 3 del cromosoma X (*FOXP3*), un gen esencial para el desarrollo de los linfocitos T reguladores. Sin embargo, otros defectos génicos pueden conducir a un síndrome clínico similar.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estos síndromes puede sospecharse a partir de las manifestaciones clínicas, los antecedentes familiares y los datos del laboratorio, pero se exige una validación genética para hacer el diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

Tto

En el caso de la HLH y los síndromes relacionados, es necesaria una rápida supresión inmunitaria mediante protocolos establecidos y una intensa atención de apoyo (cap. 160). En las formas génicas, a menudo se requiere un HSCT (cap. 168). Los síndromes linfoproliferativos asociados al VEB son similares, en

cuanto a que se requiere una pronta asistencia de apoyo y a que el trasplante es potencialmente curativo. Se ha utilizado rituximab en estos defectos para reducir el número de linfocitos B y la carga del VEB si se produce una infección. El tratamiento de las citopenias en el ALPS incluye los corticoesteroides, la rapamicina, el micofenolato y otros fármacos. Por razones poco claras, el rituximab puede provocar una hipogammaglobulinemia permanente en el ALPS, y debe evitarse la esplenectomía. Los pacientes con APECED suelen requerir un tratamiento endocrino y posiblemente nutricional, así como un tratamiento para la candidiasis cutánea. En los defectos de linfocitos T reguladores debidos a mutaciones en IPEX, el HSCT es la única medida curativa.

PRONÓSTICO

Las enfermedades por alteración de la regulación inmunitaria tienen un pronóstico variado. En los síndromes génicos de la HLH, las enfermedades linfoproliferativas relacionadas con el VEB y el IPEX, se requiere una reconstitución inmunitaria. Debido al amplio espectro de manifestaciones del ALPS y la APECED, el tratamiento de los problemas clínicos puede ser suficiente.

DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INNATA QUE CONDUCE A INFECCIONES ESPECÍFICAS

DEFINICIÓN

A diferencia del sistema inmunitario adaptativo (en el que se requiere una exposición previa para formar memoria inmunitaria; cap. 40), muchos componentes del sistema inmunitario funcionan rápidamente sin una exposición previa. Estos componentes del sistema inmunitario innato (cap. 39) son, por ejemplo, el complemento, las células fagocíticas y las células citolíticas naturales. El cribado de grandes poblaciones para detectar enfermedades microbianas específicas ha revelado una serie de nuevos defectos de la inmunidad innata. Aquí se exponen algunos de estos defectos (tabla 236-7).

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los defectos de inmunidad innata que causan infecciones específicas parecen inusuales, y se desconoce su incidencia. La displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia,

TABLA 236-7 EJEMPLOS DE ENFERMEDADES DE LA INMUNIDAD INNATA

ENFERMEDAD	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS	FUNCIÓN ALTERADA	MANIFESTACIONES ASOCIADAS
Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia	<i>IKBKG</i> , (<i>NEMO</i>), <i>IKBA</i>	XL, AD	Hipogammaglobulinemia variable con aumento de IgM en algunos; falta de respuesta de los anticuerpos a los polisacáridos	Vía transmisora de señales de NF-κB defectuosa	Infecciones bacterianas y micobacterianas, displasia ectodérmica, pérdida de cabello, intolerancia al calor por pérdida de glándulas sudoríparas, anomalías dentales
IRAK4, MYD88	<i>IRAK4</i> , <i>MYD88</i> , <i>IRAK1</i> , <i>TIRAP</i>	AR, XL	Respuestas de citocinas defectuosas a activadores de receptores de tipo <i>toll</i>	Vía transmisora de señales de TIR-IRAK defectuosa	Infecciones bacterianas, en especial <i>Staphylococcus</i> y <i>S. pneumoniae</i>
Encefalitis por herpes simple	<i>TLR3</i> , <i>UNC93B1</i> , <i>TRAF3</i> , <i>TRIF</i> , (<i>TICAM1</i>), <i>TBK1</i> , <i>IRF3</i>	AD, AR	Respuestas de citocinas defectuosas a activadores de TLR3	Inducción defectuosa de IFN-α, IFN-β e IFN-γ	Encefalitis por virus del herpes simple 1
Predisposición a enfermedades micóticas	<i>CARD9</i>	AR	Cultivos de hongos positivos	Vía transmisora de señales de CARD9 defectuosa	Candidiasis invasora y otras enfermedades micóticas
Candidiasis mucocutánea crónica	<i>IL17RA</i> , <i>IL17F</i> , <i>STAT1</i> , <i>AIRE</i> , <i>ACT1</i>	AR, AD	Cultivos de hongos positivos	Vías transmisoras de señales de IL-17R defectuosas	Candidiasis mucocutánea
Deficiencia de receptor para IL-12 e IL-23	<i>IL12RB</i> , <i>IL12</i> , <i>IL23</i>	AR	Cultivos de micobacterias positivos	Unión a receptor para citocinas y vías transmisoras de señales defectuosas	Infecciones por micobacterias y salmonelas
Deficiencia de receptores 1 y 2 para IFN-γ	<i>IFNGR1</i> , <i>IFNGR2</i>	AR	Cultivos de micobacterias positivos	Unión a receptor para IFN-γ y vías transmisoras de señales defectuosas	Infecciones por micobacterias y salmonelas
Deficiencia de GATA2	<i>GATA2</i>	AR, AD	Citopenias multilineales; número de monocitos muy bajo		Infecciones por micobacterias, virus del papiloma, histoplasmosis, proteinosis alveolar, pero también mielodisplasia y leucemias

AD, autosómica dominante; *AIRE*, regulador autoinmunitario; AR, autosómica recesiva; *GATA2*, un miembro de la familia de GATA de factores de transcripción con dedos de cinc; IFN, interferón; *IFNGR1*, cadena de unión al ligando (α) del receptor para el interferón γ; *IFNGR2*, cadena de unión al ligando (β) del receptor para el interferón γ; *IKBA*, inhibidor α de NF-κB; IL, interleucina; *IL-12*, interleucina 12; *IL-12RB*, receptor B para la interleucina 12 B; *IL-17*, interleucina 17; *IL-17R*, receptor para interleucina 17; *IL17RA*, receptor A para interleucina 17; *IRAK1*, cinasa 1 asociada al receptor para la interleucina 1; *IRAK4*, cinasa 4 asociada al receptor para la interleucina 1; *IRF3*, factor 3 regulador del interferón; *MYD88*, proteína de respuesta primaria de diferenciación mielocítica; *NEMO* (*IKBKG*), modulador esencial de NF-κB; NF-κB, factor nuclear κB; *STAT1*, transductor de la señal y activador de la transcripción 1; *TBK1*, TANK cinasa 1 ligadora de TANK; TIR, receptor intracitoplásmico para *toll* e IL-1; *TIRAP*, proteína adaptadora que contiene un dominio TIR; TLR, receptor del tipo *toll*; *TLR3*, receptor del tipo *toll* 3; *TRAF3*, factor 3 asociado al receptor par el TNF; *TRIF* (*TICAM1*), adaptador con dominio TIR que induce interferón β; *UNC93B1*, homólogo B1 de Unc-93; XL, ligado al cromosoma X.

un síndrome debido a las mutaciones del gen *IKBKG* que codifica el modulador esencial del factor nuclear κB (NF- κB) (NEMO), es una enfermedad ligada al cromosoma X y fue asignada inicialmente a la categoría de síndromes con hiper-IgM. Sin embargo, el fenotipo real es amplio, debido a la alteración del NEMO, que es esencial tanto para las vías de transmisión de señales de las citocinas como de los receptores del tipo *toll*. La alteración de este gen conduce a graves infecciones bacterianas y enfermedades micobacterianas, así como a las características de la displasia ectodérmica: pelo escaso, desarrollo anómalo de los dientes y falta de glándulas sudoríparas. Se ha reconocido una serie de otros defectos génicos en los receptores del tipo *toll* y sus vías transmisoras de señales, por ejemplo, los defectos autosómicos recesivos en *IRAK4* y *MyD88*, que conducen a graves infecciones neumocócicas y estafilocócicas. En cambio, los defectos de la vía del TLR3 conducen a la encefalitis herpética simple temprana. Mucho más heterogéneos desde el punto de vista clínico son los trastornos génicos que conducen a la candidiasis mucocutánea crónica. Estos defectos pueden ser autosómicos dominantes o recesivos y conducen a una onicomiosis simple en algunos casos y a infecciones micóticas invasivas en otros. Pacientes de cualquier edad pueden tener defectos en estas vías. La patogenia de algunos de ellos comprende genes que interrumpen la vía de la dectina 1. La dectina 1 es un receptor de superficie para la lectina que reconoce al glucano $\beta\text{1-3}$ de los hongos; las mutaciones en *CARD9* alteran la secreción de IL-17A, IL-17F e IL-22, citocinas que son esenciales para la eliminación de los hongos.

Una categoría separada y única de defectos innatos son las mutaciones de las citocinas/receptores que alteran las funciones de las citocinas IL-12, IL-23 e IFN- γ , que son necesarias para el control de las micobacterias y otras infecciones intracelulares, como por salmonelas. También pueden darse infecciones micobacterianas crónicas en pacientes con mutaciones autosómicas recesivas en el gen del transductor de la señal y activador de la transcripción 1 (*STAT1*),²⁴ cuyo producto se encuentra a continuación de los receptores para IFN- γ y para IFN- α . Sin embargo, dado que las funciones de ambas citocinas están alteradas, estos pacientes también pueden tener graves infecciones virales o micóticas. Las mutaciones dominantes (activadoras) en *STAT1* pueden conducir a una simple candidiasis cutánea en algunos o a resultados clínicos más complejos en otros. De mayor complejidad es el síndrome de la deficiencia de *GATA2*,²⁵ en el que también puede producirse una enfermedad micobacteriana, pero pueden ser más importantes otros microorganismos (papilomavirus, hongos) y complicaciones graves (citopenias, mielodisplasia, proteinosis alveolar pulmonar, edema periférico). Mientras que los defectos de *GATA2* se heredan de forma dominante, miembros de la misma familia con las mismas mutaciones pueden tener manifestaciones clínicas muy diferentes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los defectos innatos se basa primero en la exclusión de otras causas y luego se confirma mediante pruebas genéticas. Pueden ser útiles los antecedentes familiares, pero, en los pacientes con mutaciones en *STAT1* o *GATA2*, aunque es probable la herencia dominante, el espectro extremo de fenotipos clínicos puede dificultar su fácil reconocimiento.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de los defectos innatos incluye el tratamiento antibiótico para eliminar las infecciones activas y, probablemente, el tratamiento profiláctico pertinente de manera continua. En los defectos más graves, se requiere el HSCT (cap. 168).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

237

URTICARIA Y ANGIOEDEMA

STEPHEN C. DRESKIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

URTICARIA

La urticaria consiste en pápulas pruriginosas, edematosas, eritematosas y que blanquean a la presión, de forma redonda u oval, con centros pálidos elevados (habones), de varios milímetros a unos centímetros de tamaño y transitorias, de forma que duran de minutos a días (fig. 237-1).¹ El angioedema aparece como un edema sin fovea y carnoso, habitual-



FIGURA 237-1. Urticaria extensa. Muchas presentaciones son más sutiles. (Tomado de Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. *Immunology*. 6th ed. London: Mosby; 2001.)

mente sin márgenes bien definidos ni eritema. El angioedema puede acompañarse de una sensación de quemazón, presión o dolor, pero no de prurito, y se distingue de otros estados edematosos por la afectación frecuente de los labios, la lengua, los párpados, las manos, los pies o los genitales y raramente de las zonas en declive del cuerpo. Los episodios (diarios o casi) de habones o angioedema recidivantes que duran menos de 6 semanas se consideran agudos y los que duran más se consideran crónicos. Típicamente, los pacientes presentan solamente urticaria o urticaria con angioedema. Rara vez los pacientes presentan únicamente angioedema y esto se convierte en un dilema diagnóstico, porque el angioedema como hallazgo aislado puede deberse a la activación de los mastocitos (llamado angioedema idiopático, espontáneo o histaminérgico) o del sistema de las cininas (v. más adelante). Los términos *urticaria* y *urticaria/angioedema* se usan aquí de forma intercambiable para referirnos a las enfermedades caracterizadas por urticaria o angioedema en las que están activados los mastocitos.

EPIDEMIOLOGÍA

La urticaria/angioedema aparece en el 15 a 25% de los sujetos en algún momento de su vida y puede afectar a los dos sexos y a todas las razas. La urticaria aguda es más frecuente en los adultos jóvenes y los niños. La urticaria crónica es más frecuente en los adultos, afecta más a las mujeres (75% de los casos) que a los hombres y tiene graves consecuencias adversas en la calidad de vida.^{2,3}

BIOPATOLOGÍA

Los mastocitos, las principales células efectoras en la urticaria/angioedema, se encuentran en números altos por todo el cuerpo, en particular dentro del tejido subcutáneo. Tras la activación de los mastocitos se produce una liberación rápida (< 10 min) de histamina, leucotrieno C_4 y prostaglandina D_2 , que lleva a la vasodilatación, la fuga subcutánea e intradérmica de plasma de las vénulas poscapilares y el prurito. Además, hay una producción y secreción tardías (4-8 h) de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α , la interleucina 4 y la interleucina 5, que llevan a un infiltrado inflamatorio y a la perpetuación de las lesiones de vida larga. El angioedema se forma por una extravasación parecida de líquido, no superficial en la piel sino en localizaciones más profundas de la dermis y la hipodermis.

La mayoría de los episodios de urticaria aguda/angioedema se debe a reacciones inmediatas de hipersensibilidad a los fármacos o los alimentos o son el resultado de procesos inflamatorios iniciados por enfermedades virales. Los fármacos más frecuentes que producen urticaria/angioedema agudo son las penicilinas, las sulfamidas, los relajantes musculares, los diuréticos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque cualquier fármaco que actúe como hapteno puede generar una respuesta alérgica (cap. 239). Los alimentos alergénicos predominantes son la leche, el huevo y el cacahuete en los niños, y el cacahuete, los frutos secos, el pescado y el marisco en los adultos, aunque puede haber sensibilizaciones a muchos otros alimentos. Estos alérgenos entrecruzan la inmunoglobulina (Ig) E unida al receptor de afinidad alta para la IgE (Fc ϵ RI), lo que lleva a la activación de los mastocitos. Algunos fármacos (p. ej., opiáceos, vancomicina,

AINE) y contrastes radiográficos pueden activar a los mastocitos mediante mecanismos independientes de la IgE (seudoalérgicos). La ingestión de pescado contaminado por bacterias que producen histamina lleva a la aparición de habones como parte de una reacción tóxica a la histamina (intoxicación por pescado escombroides).

El mayor subgrupo de urticaria/angioedema crónico es la urticaria idiopática, que es responsable de alrededor del 70-80% de los casos. Recientemente se ha realizado un esfuerzo para reemplazar el término *urticaria idiopática crónica* por el más descriptivo de *urticaria crónica espontánea*. Estos pacientes tienen síntomas sin un desencadenante físico específico, exposición a alérgenos ni enfermedades coexistentes. La mitad de los pacientes con urticaria espontánea presentan datos de autoinmunidad sobre la base de anticuerpos IgG que pueden entrecruzar FcεRI o de anticuerpos antitiroideos. Algunos expertos consideran que estos pacientes tienen una entidad diferenciada, denominada urticaria autoinmunitaria, mientras que otros consideran que estos pacientes tienen una urticaria idiopática con signos de autoinmunidad.⁴

Los estímulos físicos activan a los mastocitos por mecanismos desconocidos y son responsables de alrededor del 20-30% de los casos de urticaria crónica. La más frecuente de las urticarias físicas es el dermatografismo (también llamado dermatografismo), en el que pueden «escribirse sobre la piel» habones mediante simple presión o rascado. La urticaria colinérgica se incluye a menudo como una urticaria física en la que el desencadenante que lleva a la activación del mastocito se relaciona con estímulos colinérgicos que tienen lugar después de la exposición al calor o el ejercicio. Otros estímulos físicos pueden causar urticaria, como el frío, la radiación solar, la presión, la vibración y el agua. La urticaria inducida por el frío debe distinguirse de los síndromes de fiebre periódica asociados a la criopirina (v. más adelante y cap. 245).

En alrededor del 1-2% de los pacientes con urticaria/angioedema crónico, los síntomas parecen causados por sustancias ingeridas (p. ej., alimentos, medicamentos, complementos dietéticos), sustancias con las que se entra en contacto (p. ej., jabones, detergentes, cosméticos, productos capilares o para las uñas, látex), infecciones concomitantes, cambios hormonales o enfermedades sistémicas. Un alimento debe consumirse de forma regular para producir una urticaria crónica. Los parásitos multicelulares (p. ej., los que producen la estrongiloidosis o la filariasis) desencadenan fuertes respuestas IgE y son causas importantes de urticaria crónica en zonas endémicas. La urticaria crónica/angioedema puede asociarse a reactivaciones de trastornos reumáticos, otros trastornos autoinmunitarios (como la tiroiditis de Hashimoto) o trastornos neoplásicos. La neoplasia oculta es una causa sumamente improbable de urticaria crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes comunican a menudo que la primera sensación de urticaria es un prurito mal localizado que aparece con rapidez en las lesiones típicas de urticaria. A menudo aparecen juntos grupos de habones a lo largo de un período corto y pueden surgir habones en forma de oleadas varias veces al día. Los pacientes con una urticaria colinérgica suelen tener una presentación clínica característica con lesiones urticariales difusas, puntiformes e intensamente pruriginosas tras un esfuerzo suficiente para causar la sudoración. Un estudio de calidad de vida puntuada por los propios pacientes con urticaria crónica reveló un deterioro espectacular en términos de pérdida de sueño, astenia y trastornos emocionales. El angioedema, cuando aparece, puede originarse cerca de un habón o independientemente en otras partes del cuerpo. Los síntomas varían desde una molestia ligera a una sensación intensa de presión y pueden conducir a otros problemas, como la disnea intensa si se afecta a la vía respiratoria superior. Los pacientes refieren en algunos casos infrecuentes un angioedema que empieza 4-6 h después de la aplicación de presión en la zona, y a esto se le llama urticaria por presión tardía, un trastorno debilitante difícil de tratar.

DIAGNÓSTICO

El primer episodio de urticaria/angioedema agudo puede aparecer sin un estímulo identificable. Si los habones aparecen a los 5-30 min de la ingestión de un fármaco o alimento, el paciente puede identificar a menudo la asociación. Si se consulta al médico, el mejor enfoque es recoger una anamnesis cuidadosa prestando atención a las sustancias ingeridas o con las que se ha tenido contacto y las enfermedades intercurrentes. Los fármacos y complementos alimenticios innecesarios deben suspenderse, y cualquier medicamento añadido recientemente debe cambiarse por otro con una estructura diferente. En la mayoría de los casos no se identifica ninguna causa y los habones se tratan de forma sintomática (v. más adelante) durante días o semanas antes de su resolución espontánea. La mayoría de las directrices recomiendan nada más que un recuento sanguíneo completo y diferencial, la velocidad de sedimentación glomerular (VSG) y la proteína C reactiva (CRP) como prueba de laboratorio inicial en la evaluación de un paciente con una urticaria crónica.⁵

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la urticaria/angioedema crónico comprende los subgrupos de urticaria expuestos antes: idiopática, autoinmunitaria, físicas, mediadas por alimentos y asociadas a diversas enfermedades sistémicas.⁶ Otros trastornos que pueden confundirse con la urticaria/angioedema crónico son el prurito difuso complicado con dermatografismo, los trastornos que cursan con enrojecimiento generalizado, la vasculitis urticarial,

TABLA 237-1 CLASIFICACIÓN DE LA URTICARIA Y DEL ANGIOEDEMA

- I. Urticaria/angioedema agudo
 - A. Reacciones de hipersensibilidad
 1. Alergia a fármacos
 2. Alergia a alimentos
 3. Alergia a insectos
 - B. Idiopático
 - C. Reacciones pseudoalérgicas
 1. Fármacos
 2. Medios de contraste radiológicos
 - D. Reacciones tóxicas
 - E. Inmunocomplejos
 1. Enfermedad del suero
 2. Relacionados con transfusión
 3. Posviral
- II. Urticaria/angioedema crónicos
 - A. Idiopáticos
 1. Asociados a autoanticuerpos
 - a. Antirreceptor de la IgE (FcεRI)
 - b. Anti-IgE
 - c. Antitiroideos
 - d. Otros
 2. No asociados con autoanticuerpos
 - B. Físicos
 1. Dermatografismo
 2. Colinérgico
 3. Retardada por presión
 4. Solar
 5. Frío
 6. Vibratorio
 7. Acuágeno
 - C. Inmunocomplejos
 1. Vasculitis urticarial
 2. Asociada a enfermedad del colágeno vascular
- III. Urticaria pigmentaria y mastocitosis sistémica
- IV. Angioedema relacionado con el complemento y mediado por cininas
 - A. Angioedema hereditario
 - B. Angioedema adquirido
 - C. Angioedema inducido por el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
 - D. Angioedema inducido por el inhibidor de renina

IgE, inmunoglobulina E.

la urticaria pigmentaria, la mastocitosis sistémica, la anafilaxia inducida por ejercicio, la anafilaxia asociada a alimentos e inducida por el ejercicio, la anafilaxia idiopática, el angioedema hereditario, el angioedema adquirido, el angioedema asociado a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), síndrome hipereosinofílico, lupus eritematoso sistémico, enfermedad autoinflamatoria y erupción polimorfa del embarazo; estas afecciones se consideran simuladoras de urticaria⁷ (tabla 237-1).

Aproximadamente el 95% de los pacientes con urticaria/angioedema no reaccionan a una sustancia ingerida ni tiene otra enfermedad que provoque sus habones. Sin embargo, a veces es difícil para los pacientes (y algunos médicos) aceptar este hecho, lo que les lleva a realizar estudios extensos, cruentos, caros e innecesarios. La mejor «prueba» para identificar a los pacientes con una causa específica subyacente (es decir, desencadenante físico, trastorno autoinmunitario, alérgeno o enfermedad sistémica) es una anamnesis cuidadosa y detallada y una exploración física realizadas por un especialista versado en enfermedades urticariales.

Una buena forma de empezar es excluir un posible desencadenante físico. Disponemos de pruebas específicas para establecer el diagnóstico de la mayoría de las urticarias físicas, como el rascado de la piel y la exposición de la piel al calor, el hielo, la vibración, la presión, la radiación ultravioleta o el agua. La urticaria por frío debe distinguirse de los síndromes de fiebre periódica asociada a la criopirina, que se caracterizan por un exantema papular inducido por el frío (no urticaria) y ahora se clasifican en la familia de síndromes con fiebre periódica hereditaria. La urticaria solar debe distinguirse de otros tipos de sensibilidad a la luz, como las alteraciones metabólicas (p. ej., porfiria eritrógena) y la fotosensibilidad debida a los fármacos.

Aunque los alimentos y los fármacos son causas infrecuentes de urticaria crónica, muchos pacientes se centran en sustancias que ingieren y no se sienten satisfechos hasta que se excluyen estas causas. Como en la evaluación de la urticaria aguda, el paciente debe suspender todos los complementos alimenticios y medicamentos que no sean absolutamente necesarios y, si es posible, cambiar los medicamentos fundamentales por compuestos sin ninguna relación estructural. El paciente mantiene entonces un diario de los alimentos para identificar los alimentos sospechosos que puedan eliminarse. Algunos alergólogos usan pruebas cutáneas con alimentos para identificar «sospechas»

(cap. 238), pero este método no está confirmado. Los antihistamínicos y otros medicamentos usados para controlar la urticaria deben suspenderse. Si la urticaria se resuelve, es fundamental reintroducir los alimentos de una forma controlada, para identificar el alimento específico que provoca la urticaria y reinstaurar una dieta saludable.

Las infecciones crónicas, como las infecciones sinusales, el absceso dental, la infección gástrica por *Helicobacter pylori*, la colecistitis, la onicomicosis y la tiña del pie se han asociado con urticaria. Informes de casos clínicos indican la resolución de la urticaria tras un tratamiento de estas infecciones, aunque carecemos de pruebas rigurosas de tal asociación.

La evaluación de laboratorio de un paciente con una urticaria típica debe incluir siempre un hemograma completo con recuento diferencial, un grupo metabólico básico, las enzimas hepáticas y un análisis de orina. Los especialistas no se ponen completamente de acuerdo con la necesidad de hacer pruebas de laboratorio adicionales. Pueden medirse las concentraciones de tirotrina y anticuerpos antitiroideos en pacientes con un aspecto eutiroides en busca de una tiroiditis de Hashimoto oculta. Pueden solicitarse pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata frente a alimentos en pacientes con una anamnesis indicativa. Algunos especialistas no solicitan ninguna prueba de cribado en absoluto. A medida que las pruebas de laboratorio de detección de autoanticuerpos frente a FcεRI estén más disponibles, muchos especialistas las solicitarán. La presencia de una prueba positiva de autoanticuerpos anti-FcεRI es útil, porque esto tranquiliza

al paciente en el sentido de que la urticaria se debe a un proceso interno y no a algo que se ingiera o a una enfermedad oculta. Solo deben solicitarse otras pruebas si hay observaciones positivas en la anamnesis y en la exploración física.⁸

Aunque no se indica siempre a, una biopsia de la piel puede proporcionar información útil. La indicación más frecuente de este procedimiento es excluir la vasculitis urticarial cuando los habones son más dolorosos que pruriginosos, duran más de 24 h o dejan la piel con un color diferente. La presencia de destrucción vascular, necrosis fibrinoide y depósito de inmunocomplejos en el estudio microscópico (incluida la inmunofluorescencia) debe llevar a considerar las causas específicas de la vasculitis urticarial (p. ej., lupus eritematoso sistémico) y la iniciación rápida de un tratamiento más intensivo.

Los trastornos primarios del mastocito (cap. 240) raramente se manifiestan como una urticaria crónica. La mastocitosis sistémica es un trastorno muy raro caracterizado por un aumento del número de mastocitos atípicos en la médula ósea, la piel y otros órganos. El angioedema hereditario, el angioedema adquirido y el angioedema asociado a los inhibidores de la ECA se exponen más adelante en este capítulo. Brevemente, estos síndromes se caracterizan por una tumefacción episódica sin urticaria y se identifican mejor mediante una anamnesis cuidadosa, una exploración física y una evaluación de laboratorio dirigida. En la figura 237-2 se resume un abordaje para la evaluación y el tratamiento de los pacientes con urticaria o angioedema.

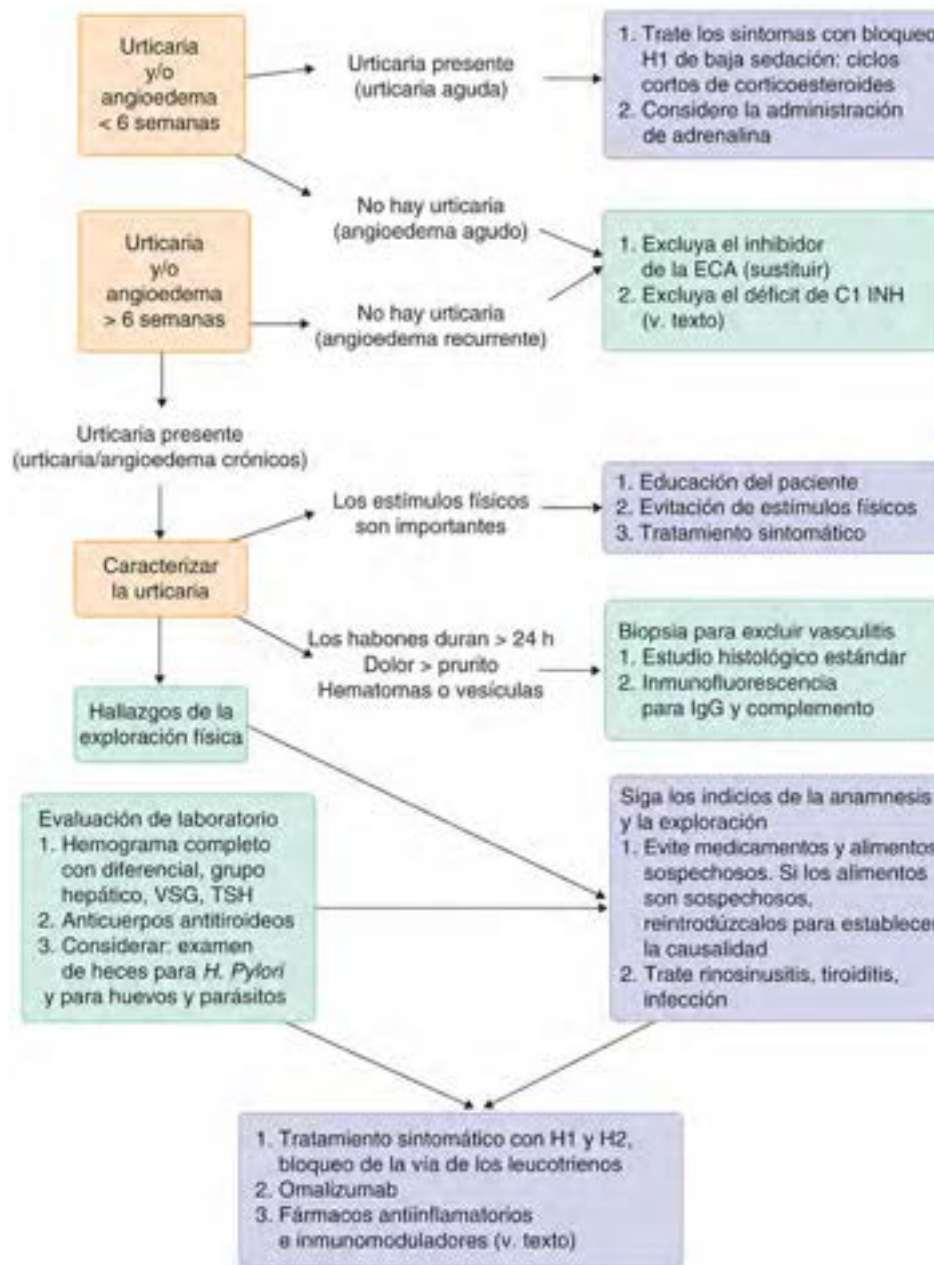


FIGURA 237-2. Evaluación y tratamiento de la urticaria/angioedema. El tratamiento de la urticaria con o sin angioedema (AE) puede ser similar. Sin embargo, el tratamiento del AE sin urticaria depende de la causa. Si el AE está causado por un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), es necesaria la interrupción del medicamento. El tratamiento del AE causado por la deficiencia o disfunción del C1 inhibidor (C1 INH) se expone en el texto. El AE idiopático a menudo responde a los tratamientos descritos para la urticaria/angioedema. AO, analítica de orina; FcεRI, receptor de afinidad alta para la IgE; H₁, antagonista del receptor de histamina 1; H₂, antagonista del receptor de histamina 2; IgE, inmunoglobulina E; IgG, inmunoglobulina G; TSH, tirotrina; VSG, velocidad de sedimentación glomerular.

TRATAMIENTO

Tto

La urticaria aguda suele ser autolimitada y responde bien a los antihistamínicos de tipo 1 (H₁). Los antihistamínicos actúan mejor si se toman de forma profiláctica en lugar de después de que la histamina se haya liberado y unido al receptor. Los pacientes toman a menudo por su cuenta o se les receta difenhidramina (25-50 mg cada 6 h) o hidroxicina (25-50 mg cada 6 h), pero pueden experimentar una sedación significativa. Los antihistamínicos de segunda generación como la cetiricina (10 mg por la noche antes de irse a la cama), la fexofenadina (180 mg al día) y la loratadina (10 mg al día) producen una sedación mínima, se toleran mucho mejor y pueden ser eficaces. En ocasiones se aconseja un ciclo corto de corticosteroides para controlar los síntomas intensos. La adrenalina (0,3 ml a 1:1.000, i.m.) revierte con rapidez (pero de forma transitoria) los signos y síntomas de la urticaria y el angioedema. Los pacientes que han experimentado un angioedema o anafilaxia que ponga en peligro la vida deben tener un acceso fácil a la adrenalina autoinyectable y conocer sus indicaciones, administración y duración corta de acción. Los β-bloqueantes no solo pueden agravar la urticaria sino también interferir en la acción de la adrenalina. Los AINE y la codeína pueden provocar una activación del mastocito independiente de la IgE. Estos medicamentos deben suspenderse si es seguro hacerlo.

En el caso de la urticaria/angioedema crónico, múltiples estudios con asignación aleatoria y controlados con placebo han demostrado la eficacia de los antihistamínicos tanto sedantes como de baja sedación.⁸ Los antihistamínicos de segunda generación se usan con frecuencia en dosis de hasta 4 veces la dosis estándar.⁹ Si es necesario utilizar antihistamínicos sedantes, la doxepina (10-100 mg por la noche a la hora de acostarse) es más eficaz que la difenhidramina, pero su uso puede verse limitado por una sedación significativa y su tendencia a estimular el apetito, lo que conduce a un aumento de peso significativo.

Aproximadamente el 15% de los receptores de la histamina de la piel son del subtipo H₂. Los antagonistas de los receptores H₂ son ineficaces por sí solos, pero un metaanálisis de cuatro estudios con un total de 144 sujetos demostró que son eficaces cuando se combinan con los antagonistas de los receptores H₁.¹⁰ Por tanto, la adición de un antihistamínico H₂, como la ranitidina (150 mg dos veces al día) o la famotidina (20 mg dos veces al día), es un complemento lógico al tratamiento con antihistamínicos H₁ y proporciona un beneficio clínico adicional.

Los síntomas persisten a menudo a pesar del uso de dosis máximas o supra-máximas de antihistamínicos.⁹ Esto no es sorprendente considerando el número de mediadores vasoactivos y pruritógenos liberados por los mastocitos, de los que la histamina es solo uno. Pueden añadirse medicamentos antileucotriénicos, como el montelukast (10 mg/día) o el zafirlukast (20 mg dos veces al día), con cierto éxito. En especial los síntomas intensos pueden exigir corticosteroides sistémicos (prednisona, 10-60 mg/día) para conseguir el control sintomático, pero la importante preocupación por los efectos adversos limita su utilidad. El omalizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE y la inactiva;¹⁰ 300 mg por vía subcutánea cada 4 semanas) se ha mostrado eficaz en los pacientes con una urticaria crónica espontánea que han fracasado con las dosis estándar e incluso máximas de antihistamínicos de baja sedación en un gran ensayo con asignación aleatoria controlado con placebo.¹¹

Los síntomas refractarios se han tratado con una amplia variedad de otros medicamentos. Se cree que algunos de estos medicamentos (fármacos adrenérgicos, antagonistas del calcio) reducen la capacidad de los mastocitos de liberar mediadores. Otros fármacos son los antiinflamatorios (hidrocortisona, sulfasalacina, dapsona, colchicina), los inmunomoduladores (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato) o los antimetabólicos (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato). La ciclosporina (4 mg/kg/día) se ha mostrado eficaz en un estudio paralelo, controlado con placebo y con asignación aleatoria de 30 pacientes con urticaria autoinmunitaria. Otros tratamientos de la urticaria crónica autoinmunitaria refractaria son las inmunoglobulinas intravenosas y la plasmáferesis.

PREVENCIÓN

Es fundamental animar a los pacientes con urticaria crónica a aceptar la naturaleza larga de su enfermedad y a centrarse en conseguir un control sintomático razonable con tratamientos eficaces que produzcan los menos efectos adversos posibles. Muchos pacientes con urticaria física pueden aprender a evitar o minimizar los desencadenantes. Los pocos pacientes cuya urticaria sea un componente de una enfermedad sistémica pueden encontrar alivio a su urticaria si se trata adecuadamente el trastorno subyacente. Un ejemplo excelente es que la urticaria crónica en pacientes con enfermedades tiroideas clínicas se resuelve a menudo una vez que se trata la enfermedad tiroidea. En muchos pacientes, se pueden identificar otros factores que exacerban sus síntomas específicos, lo que incluye el estrés o la ansiedad, las fluctuaciones hormonales, el ácido acetilsalicílico y otros AINE y factores que causan la vasodilatación cutánea (p. ej., alcohol, baños o duchas calientes, ejercicio, camas de agua caliente). El estrés psicosocial es un desencadenante que se menciona con frecuencia como factor que empeora los síntomas. Un mecanismo bioquímico plausible es probablemente el aumento de la liberación de neuropéptidos cutáneos que sabemos reducen el umbral del mastocito para su desgranulación.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la mayoría de los pacientes con urticaria/angioedema crónico es excelente. La resolución espontánea se produce en menos de 12 meses en el 50% de los

pacientes y en menos de 5 años en un 20% adicional. Sin embargo, del 10 al 20% de los pacientes, en particular los que padecen urticarias físicas o autoinmunitarias, continúa teniendo síntomas durante hasta 20 años. Los pacientes que sufrieron un episodio de urticaria crónica que duró meses o años y luego se resolvió pueden experimentar una o más recidivas similares en fases posteriores.

ORIENTACIONES FUTURAS

La tendencia actual en el tratamiento de la urticaria/angioedema es comenzar con antihistamínicos de baja sedación y fármacos antileucotriénicos para bloquear la acción de los mediadores producidos por los mastocitos. Si estos fallan, a los pacientes se les trata con omalizumab. A aquellos en los que falla el omalizumab se les trata con antiinflamatorios e inmunomoduladores. Algunos fármacos en desarrollo para el asma y la rinitis pueden ser útiles para el tratamiento de la urticaria/angioedema, como los inhibidores de la lipooxigenasa 5, los antagonistas del receptor de la prostaglandina D₂ y antihistamínicos no sedantes más potentes. Los fármacos que reducen la sensibilidad de los mastocitos a la desgranulación, como los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 y los inhibidores de la tirosina cinasa, podrían tener un lugar en el tratamiento de este trastorno. A pesar del hecho de que se piensa que la urticaria/angioedema crónico no está mediado por la IgE, como ya se ha mencionado, el omalizumab (anti-IgE) ha mostrado ser muy eficaz. Esto puede ser debido a unos efectos inesperados de la IgE en la activación mastocítica. Este hallazgo podría tener un impacto significativo en los tratamientos futuros.

ANGIOEDEMA HEREDITARIO Y ENFERMEDADES RELACIONADAS

DEFINICIÓN

El angioedema hereditario y las enfermedades relacionadas se caracterizan por crisis recidivantes de angioedema mediadas por péptidos vasoactivos como la bradicinina.¹¹

EPIDEMIOLOGÍA

El angioedema hereditario afecta a aproximadamente 1 de cada 50.000 personas. Es una enfermedad autosómica dominante y por tanto afecta al 50% de la descendencia de los dos sexos. Se obtiene con frecuencia el antecedente de varias generaciones con esta enfermedad, pero hay mutaciones nuevas y no es infrecuente que no haya antecedentes familiares. El angioedema adquirido es más raro y afecta a personas mayores que tienen a menudo una gammopatía monoclonal o una neoplasia maligna, como el linfoma. El angioedema asociado a los inhibidores de la ECA aparece en menos del 1% de los pacientes tratados y puede ser mortal.¹²

BIOPATOLOGÍA

El angioedema hereditario y el angioedema adquirido se deben a concentraciones bajas o a la función anormal de una proteína reguladora del plasma, el inhibidor de C1 (déficit de C1 INH), que controla el complemento y las vías fibrinolítica y generadora de cininas.¹³ Como hay un gen normal, son detectables concentraciones de C1 INH, pero, debido al gen anómalo, no son suficientes para controlar la generación de cininas. La fracción esterasa de C1, cuando se activa, escinde dos productos del complemento, el C4 y el C2. Sin una inhibición adecuada, esto da lugar a concentraciones bajas de C4 y C2 circulantes. El C1 INH también es un modulador fundamental de la vía de la bradicinina y la reducción de la función del C1 INH lleva a un aumento de las concentraciones de bradicinina. La mayor generación de bradicinina (no de mediadores de los mastocitos ni la activación del complemento) lleva a la fuga capilar y al angioedema. Los cambios en las concentraciones de C4 y C2, aunque sin importancia en el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, tienen utilidad diagnóstica.

En el angioedema hereditario de tipo I (85% de los pacientes), el gen anormal no produce C1 INH. En el angioedema hereditario de tipo II (15%) se produce una proteína C1 INH detectable, pero no es funcional. En el angioedema hereditario de tipo III (muy infrecuente), hay C1 INH y es funcional, pero hay otra alteración todavía no definida en la generación de compuestos vasoactivos. En el angioedema adquirido, factores desconocidos activan el C1 y agotan la actividad de C1 INH en el plasma, o hay un autoanticuerpo frente al C1 INH que interfiere en su función.¹⁴ El angioedema asociado al inhibidor de la ECA es debido a la inhibición inintencionada de la enzima que inactiva la bradicinina; la vía del complemento no se afecta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con angioedema hereditario pueden tener crisis poco después del nacimiento, pero tienden a ser leves. En la mayoría de los pacientes, la gravedad de las crisis empeora en la pubertad, con episodios de tumefacción que pueden afectar a la superficie externa del cuerpo, como los genitales. Las superficies mucosas también se afectan, y los pacientes pueden tener una tumefacción de la úvula y la pared posterior de la faringe que lleve a la asfíxia. La tumefacción de la submucosa del tubo digestivo puede causar síntomas de «abdomen agudo», que originen una laparotomía exploratoria innecesaria. Alrededor de la mitad de los pacientes señala que un traumatismo, en particular el traumatismo asociado a presión local, precipita una crisis y alrededor de la mitad nota

una mayor frecuencia de crisis durante los momentos de estrés emocional. Las crisis en los pacientes con angioedema adquirido tienen unas características clínicas parecidas a las de los pacientes con angioedema hereditario. En los pacientes que toman inhibidores de la ECA, el angioedema puede manifestarse en forma de tumefacción intensa o simplemente como una tos crónica que empieza días a meses después de iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA.

DIAGNÓSTICO

Las mejores pruebas para apoyar el diagnóstico de angioedema hereditario o angioedema adquirido son las medidas de la concentración de C1 INH, la función de C1 INH y la concentración de C4, en particular durante una crisis. Las manifestaciones definidoras del angioedema adquirido son el inicio más tardío y la presencia de una neoplasia maligna o de una paraproteinemia. Sin embargo, además de tener un C2 y C4 bajos, los pacientes con angioedema adquirido pueden tener depresiones profundas de la concentración de C1, una proteína que suele ser normal en el angioedema hereditario. Los pacientes con angioedema asociado a un inhibidor de la ECA pueden debutar al cabo de horas de iniciar el tratamiento o pasados muchos meses e incluso años. El angioedema que se observa en la urticaria/angioedema destaca en que suele asociarse a un exantema urticarial pruriginoso, la evaluación de laboratorio es normal, no hay antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ECA, y responde a los antihistamínicos, los esteroides y la adrenalina.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento actual del angioedema hereditario en EE. UU. incluye tanto el tratamiento profiláctico como el tratamiento de los ataques a demanda.

Ataques agudos del angioedema hereditario

El concentrado de C1 INH purificado de plasma humano (20 unidades/kg por vía intravenosa), un inhibidor de la fracción esterasa de C1 recombinante humana purificada de leche de conejos transgénicos (con modificaciones génicas) (50 U/kg, por vía intravenosa),¹⁴ el icatibant,¹⁵ un antagonista del receptor 2 para la bradicinina (30 mg por vía subcutánea) y la ecalantida,¹⁶ un inhibidor de la calicreína (30 mg por vía subcutánea) están todos aprobados por la FDA para el tratamiento a demanda de los ataques agudos de angioedema hereditario.

Si estos fármacos no están disponibles, el tratamiento del angioedema de la vía respiratoria debe incluir la adrenalina racémica (1:1.000) administrada en la vía respiratoria por nebulización y mediante inyecciones intramusculares (0,2-0,3 ml al 1:1.000 a intervalos de 20-30 min). La adición de antihistamínicos para la sedación puede ser útil. Los médicos que tratan este proceso deben estar preparados para realizar una intubación nasotraqueal, preferiblemente en el quirófano en condiciones en que pueda realizarse la traqueotomía si es necesario. La crisis aguda puede terminarse administrando 2 unidades de plasma fresco congelado (PFC) para suplir el C1 INH que falta, aunque en casos raros los pacientes pueden volverse más edematosos, probablemente reflejo de la mayor disponibilidad de sustrato para la generación de cininas. Por tanto, aunque el PFC puede ser útil para tratar las crisis agudas que no amenacen la vida, no se recomienda en el edema laríngeo peligroso para la vida.

Tratamiento a largo plazo del angioedema hereditario

El concentrado de C1 INH (1.000 unidades intravenosas cada 3 o 4 días) está aprobado para el tratamiento a largo plazo. A muchos pacientes con una enfermedad relativamente leve o con ataques poco frecuentes se les trata con un tratamiento «a la carta» con C1 INH, icatibant o ecalantida (v. anteriormente).¹⁵ Los andrógenos atenuados, como el danazol (50-200 mg hasta dos veces al día), aumentan la producción de C1 INH y llevan a una reducción acentuada de los síntomas en los pacientes con angioedema hereditario. Los efectos adversos virilizantes suelen ser leves, pero pueden ser problemáticos. Se ha demostrado que la administración profiláctica de andrógenos, concentrado de C1 INH¹⁷ o inhibidor de la fracción esterasa de C1¹⁸ en un ensayo doble ciego controlado con placebo reduce significativamente el número de ataques agudos. Los andrógenos están absolutamente contraindicados en el embarazo.

Profilaxis

Se debe tratar profilácticamente a los pacientes antes de procedimientos dentales o de otro tipo que impliquen un traumatismo tisular. Los tratados con andrógenos, agentes antifibrinolíticos, PFC (2 unidades intravenosas) o el concentrado de C1 INH (500 unidades subcutáneamente) tienen menos ataques.

Los inhibidores de la calicreína plasmática son prometedores en la profilaxis del angioedema hereditario. En un pequeño ensayo doble ciego controlado con placebo, se administró lanadelumab, un inhibidor monoclonal de la calicreína plasmática, a pacientes con angioedema hereditario en dos inyecciones subcutáneas con 14 días de diferencia, con dosis totales de 30, 100, 300 o 400 mg, y se compararon con las inyecciones de placebo. El lanadelumab en las dosis de 300 y 400 mg redujo la escisión del cininógeno de masa molecular alta en el plasma y también redujo la frecuencia de los ataques.¹⁹ Se administró un inhibidor oral de la calicreína plasmática una vez al día a pacientes con angioedema hereditario en dosis crecientes o como placebo; una dosis de 125 mg o más redujo los

ataques de angioedema en un período de 28 días.²⁰ Asimismo, la restitución del inhibidor de C1 con un preparado subcutáneo se ha mostrado prometedora como fármaco profiláctico en el angioedema hereditario. En un ensayo prospectivo, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes se administraron a sí mismos un preparado de inhibidor de C1 con nanofiltros o placebo por vía subcutánea dos veces por semana en un diseño cruzado que implicaba dos períodos de tratamiento de 16 semanas. En los pacientes, el uso profiláctico del inhibidor de C1 redujo significativamente la frecuencia de los ataques agudos.²¹

Angioedema adquirido

El tratamiento del angioedema adquirido es análogo al del angioedema hereditario, pero el tratamiento definitivo exige la reducción de las enfermedades subyacentes.

Angioedema asociado a un inhibidor de la ECA

El tratamiento del angioedema asociado al uso de un inhibidor de la ECA comprende antihistamínicos, adrenalina, o ambos, cuando sea oportuno, y la suspensión del inhibidor de la ECA. En un ensayo con asignación aleatoria de icatibant, un antagonista selectivo del receptor para la bradicinina B2 administrado por vía subcutánea, el edema en los pacientes con un angioedema inducido por un inhibidor de la ECA se resolvió más rápidamente que con el tratamiento combinado de un glucocorticoide y un antihistamínico.²²

El inhibidor directo de la renina, el aliskirén, también se asocia a un riesgo significativo de angioedema. En escasas ocasiones, los pacientes siguen teniendo angioedema episódico cuando se cambia de un inhibidor de la ECA a un bloqueante de los receptores para la angiotensina. Estos pacientes son más propensos a tener angioedema idiopático o a la persistencia de angioedema por un inhibidor de la ECA en lugar de angioedema debido al bloqueante de los receptores para la angiotensina.

PRONÓSTICO

El pronóstico a largo plazo de los pacientes con angioedema hereditario depende mucho del fenotipo de la enfermedad (frecuencia de las crisis laríngeas), de la capacidad del paciente de tolerar los andrógenos atenuados y del acceso del paciente al concentrado de C1 INH, ya sea icatibant o ecalantida. El uso repetido de estos medicamentos para los ataques agudos recurrentes parece seguro y eficaz.¹⁶ Para la mayoría de los pacientes, la esperanza de vida debería ser normal. El angioedema adquirido suele resolverse con el tratamiento del trastorno subyacente, pero el pronóstico final depende de la naturaleza de la enfermedad. El angioedema asociado al uso de un inhibidor de la ECA se resuelve después de suspender el medicamento.

ORIENTACIONES FUTURAS

En los últimos años se ha realizado un progreso espectacular en la disponibilidad de medicamentos para el angioedema hereditario. En un futuro cercano, el objetivo estará en el ajuste del tratamiento a cada paciente y en el control de los costos.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Sharma M, Bennett C, Carter B, et al. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:710-716.
- Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175:1153-1165.
- Fedorowicz Z, van Zuren EJ, Hu N. Histamine H₂-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3: CD008596.
- Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924-935.
- Dressler C, Werner RN, Eisert L, et al. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1726-1734.
- Riedl MA, Bernstein JA, Li H, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:163-169.
- Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:532-541.
- Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:529-537.
- Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:523-531.
- Lewis LM, Graffeo C, Crosley P, et al. Ecallantide for the acute treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2014;65:204-213.
- Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363:513-522.
- Riedl MA, Grivcheva-Panovska V, Moldovan D, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angio-oedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*. 2017;390:1595-1602.
- Banerji A, Busse P, Shennak M, et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017;376:717-728.
- Aygören-Pürsün E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, et al. Oral plasma kallikrein inhibitor for prophylaxis in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2018;379:352-362.

- A15. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376:1131-1140.
- A16. Bas, M, Greve J, Stelter K, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*. 2015;372:418-425.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

238

ANAFILAXIA SISTÉMICA, ALERGIA ALIMENTARIA Y ALERGIA A LAS PICADURAS DE INSECTOS

LAWRENCE B. SCHWARTZ

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La anafilaxia sistémica surge cuando los mastocitos y posiblemente los basófilos secretan mediadores con potentes actividades contráctiles sobre los vasos y el músculo liso, lo que provoca una respuesta sistémica.¹ Aunque pueden participar los mastocitos de cualquier sistema orgánico, lo que dicta cómo se distribuye el estímulo instigador, los principales objetivos son los sistemas cardiovascular, cutáneo, respiratorio y digestivo, lugares donde los mastocitos son más abundantes. La anafilaxia sistémica se produce cuando estas células son activadas y secretan mediadores como la histamina por la acción de alérgenos multivalentes que se unen a la inmunoglobulina E (IgE) y a los receptores para la IgE de alta afinidad (FcεRI) en las superficies de estas células y los agregan, causando la secreción de mediadores y una reacción clásica de hipersensibilidad inmediata.

EPIDEMIOLOGÍA

Las evaluaciones de la incidencia anual de anafilaxia sistémica y la prevalencia de los que corren el riesgo de sufrirla se ven afectadas por medidas diagnósticas imprecisas. Aproximadamente entre 1.500 y 2.000 muertes anuales en EE. UU. se atribuyen a la anafilaxia sistémica. La incidencia de la anafilaxia sistémica en los adultos a lo largo de la vida se estima entre el 2 y el 8% sobre la base de una encuesta telefónica pública aleatoria e imparcial de adultos realizada en 2011, y el 82% o más de los médicos que practican la alergología/inmunología, la medicina de urgencias, la medicina general o la pediatría comunican haber presenciado alguna anafilaxia sistémica.² Se producen síntomas respiratorios o cutáneos en más del 50% de los casos, mientras que se reconocen síntomas cardiovasculares, neurológicos o digestivos en menos del 50%. Los medicamentos son el desencadenante más frecuente, seguidos de las picaduras de insectos, los alimentos, los alérgenos ambientales y el látex, pero en algunos casos se desconoce la causa (tabla 238-1). Cerca de la mitad de las reacciones ocurren en casa, el 14% en un centro médico y del 6 al 7% en casa de otra persona, en el trabajo o en un restaurante. Los antibióticos y los medios de contraste radiológicos son los desencadenantes más frecuentes en los hospitales. En el entorno perioperatorio, las reacciones anafilácticas sistémicas se producen con una frecuencia de aproximadamente 1 por cada 2.000 a 10.000, y los relajantes musculares o los antibióticos son los más frecuentes, pero también pueden ser los culpables el látex, los fármacos de inducción, la clorhexidina y otros medicamentos.³

TABLA 238-1 CAUSAS DE ANAFILAXIA SISTÉMICA

MEDIADA POR LA IgE	NO MEDIADA POR LA IgE
Picaduras de insectos	Ácido acetilsalicílico
Alimentos (con o sin ejercicio)	Medios de contraste
Fármacos	Ejercicio, frío, calor, vibración, presión
Látex	Opiáceos (excepto fentanilo)
Extractos de alérgenos	Vancomicina
	Autoinmunidad
	Anafilotoxinas del complemento
	Neuropéptidos
	Idiopático

IgE, inmunoglobulina E.

La anafilaxia a los alimentos y las picaduras de insectos constituyen cada una unas 100 muertes por año. La mayoría de las reacciones anafilácticas mortales a las proteínas del veneno inyectado comienzan en los 30 min que siguen a la picadura.⁴ La mayoría de las reacciones mortales a las picaduras de alimentos e insectos y muchas reacciones a los medicamentos van precedidas de una leve reacción inmediata de hipersensibilidad al mismo alérgeno. El reconocimiento de estos acontecimientos anteriores como un importante factor de riesgo para la anafilaxia mortal futura debería conducir a la aplicación de un plan de acción para prevenir y hacer frente a tales reacciones. La edad avanzada y la mastocitosis concomitante también son importantes factores predictivos del aumento del riesgo de anafilaxia grave.⁵

El 19% de los adultos declaran algún tipo de alergia alimentaria, y es probable que esté presente hasta en el 11%. Sin embargo, solo alrededor de la mitad de estas alergias se clasifican como graves. La mayoría de los niños pierden la sensibilidad a la leche de vaca, el huevo, el trigo o la soja antes de los 5 años de edad, mientras que la sensibilidad al cacahuete, los frutos secos o el marisco suele ser duradera. Alrededor del 20% de los niños pierden la sensibilidad al cacahuete en la edad escolar, pero una pequeña parte de ellos recuperan la sensibilidad al cacahuete en fases más tardías, en particular si siguen evitando este alimento.

El látex provoca anafilaxia en un grupo pequeño, pero significativo, de personas, en particular en los pacientes que se han sometido a múltiples intervenciones quirúrgicas en una etapa temprana de la vida, como los que padecen espina bífida o trastornos congénitos de la vía urinaria, y los que se exponen con frecuencia más adelante, como el personal médico.⁷ Las estimaciones de la prevalencia de la hipersensibilidad al látex varían del 1 al 6% en la población general y alrededor del 10% entre los profesionales sanitarios expuestos de forma regular. En un período de 5 años, la Food and Drug Administration (FDA) reunió aproximadamente 1.100 informes de anafilaxia inducida por el látex, incluidas 15 muertes. La eliminación de los guantes de látex con polvo y la disponibilidad de guantes de nitrilo o polivinilo sin látex han disminuido la prevalencia de este problema entre el personal médico. La hipersensibilidad de contacto se diagnostica mediante la prueba del parche, y la hipersensibilidad inmediata mediante pruebas de detección de laboratorio de IgE específica frente al látex.

BIOPATOLOGÍA

Etiología

Los mediadores producidos por los mastocitos y los basófilos activados inician muchos de los signos y síntomas de la anafilaxia. Estas células expresan de manera constitutiva el receptor de alta afinidad para la IgE, FcεRI, en su superficie celular, lo que les permite estar siempre armadas con IgE específica frente al antígeno y ser activadas por antígenos que agregan los complejos IgE:FcεRI. Las intervenciones terapéuticas tienen por objeto impedir la activación de estas células o bloquear la producción o las acciones de sus mediadores. Es probable que también participen en la anafilaxia sistémica otras células distintas a los mastocitos y los basófilos, en particular las que expresan el FcεRI inducible, como los eosinófilos, los monocitos, las células presentadoras de antígenos y las células epiteliales, lo que afecta a la intensidad, la duración o el carácter de las reacciones anafilácticas.

La mayoría de los acontecimientos activadores de los mastocitos dependientes de la IgE se producen de forma local y dan lugar a enfermedades locales, como la conjuntivitis alérgica, la rinitis o el asma, cuando los alérgenos aterrizan en la superficie mucosa correspondiente de un sujeto sensible y se difunden en el tejido donde residen los mastocitos. La anafilaxia sistémica requiere posiblemente que el alérgeno (o el agonista no alérgico) se distribuya por todo el cuerpo para activar los mastocitos en sitios remotos. Sin embargo, la activación del sistema de contacto por productos de los mastocitos como la heparina o la tripsina, que da lugar a la producción de bradícina, también puede aumentar la gravedad de la anafilaxia. El deterioro del metabolismo del mediador de los mastocitos, factor activador de las plaquetas, también puede aumentar la gravedad. La activación de los mastocitos en las ubicaciones perivasculares debería tener el mayor efecto sobre las respuestas vasculares. Además, puede variar la capacidad de respuesta de diversos sistemas orgánicos a los mediadores de los mastocitos.

Alérgenos

La mayoría de los alérgenos son proteínas o glucoproteínas que sirven de antígenos completos, que tienen al menos dos epítopos reconocidos por diferentes anticuerpos IgE y que, por lo tanto, son capaces de agregar la IgE en un sujeto sensibilizado. La actividad de proteasa de algunos alérgenos (p. ej., Der p1 del ácaro del polvo doméstico) puede facilitar su penetración y alergenidad en las mucosas. Otros tienen dominios de unión a los lípidos (p. ej., Der p2) que aumentan su potencia antigénica. Pueden producirse reacciones anafilácticas al anticuerpo monoclonal IgG humanizado, el cetuximab, en la primera exposición, debido a la IgE del huésped contra una fracción glucídica no humana, la galactosa α-1,3-galactosa (α-gal), que fue fabricada por la célula hibridoma animal y conjugada con el anticuerpo IgG durante su expresión. La sensibilización con IgE anti-α-gal la provocan las picaduras de garrapatas estrella solitaria, más frecuentes en el sureste de EE. UU. Estos sujetos sensibilizados también presentan reacciones anafilácticas retardadas 3-7 h después de la ingestión de carnes rojas que contienen α-gal, tal vez debido a la transformación durante la digestión de los alérgenos α-gal monovalentes en polivalentes. A diferencia de los antígenos completos, la mayoría de

los medicamentos actúan como haptenos. Se unen covalentemente a proteínas propias en la circulación, en los tejidos o en las células, y emergen como alérgenos polivalentes capaces de unirse a la IgE:FcεRI y agregarla para activar a los mastocitos.

La exposición a un alérgeno debe conducir a la sensibilización antes de que se produzca una reacción inmediata de hipersensibilidad. Este proceso, que tarda al menos 1 semana, implica el procesamiento de los antígenos por parte de las células presentadoras de antígenos, que luego presentan antígenos peptídicos a los linfocitos T_H2 (linfocitos T cooperadores), que, a su vez, instruyen a los linfocitos B específicos frente a los alérgenos para que pasen de producir IgM o IgG específicas frente a los alérgenos a IgE. La producción de IL-4 o IL-13 por parte de los linfocitos T_H2 y la unión del ligando del CD40 del T_H2 al CD40 del linfocito B son esenciales para este cambio de clase de anticuerpo. Por consiguiente, la anafilaxia no se produce en la primera exposición a un alérgeno (fase de sensibilización), porque es probable que el antígeno haya desaparecido en el momento en que se produce la IgE específica frente al antígeno, pero puede ocurrir en exposiciones posteriores.

Alimentos

La mayoría de los casos de anafilaxia inducida por alimentos en los niños se producen en respuesta al huevo, los cacahuets, la leche de vaca, el trigo o la soja, mientras que los cacahuets, los frutos secos de árbol y el marisco son los causantes de la mayoría de las reacciones en los adultos.⁸ Algunos pacientes padecen el síndrome de alergia oral, que suele producirse en los sujetos sensibles a los alérgenos del polen, cuya IgE frente al polen de ambrosía reacciona de forma cruzada con el melón, o la IgE frente al polen de abedul con el melocotón o la manzana. Los epítomos de estos alérgenos alimentarios suelen ser tridimensionales (más que lineales), y se destruyen más fácilmente con el calor (cocción), el ácido del estómago o las proteasas intestinales, por lo que rara vez progresan hasta convertirse en reacciones sistémicas.

La anafilaxia asociada a la alergia alimentaria inducida por el ejercicio se produce cuando un sujeto sensible hace ejercicio en las horas siguientes a la ingestión del alimento al que es sensible, pero no cuando come el alimento sin hacer ejercicio. Las gambas y el trigo son los alimentos más frecuentemente implicados.⁹ El ejercicio parece aumentar la permeabilidad intestinal a los antígenos de los alimentos, que luego entran en la circulación sistémica. El ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos y el alcohol también actúan aumentando la permeabilidad intestinal y pueden ayudar a desencadenar la anafilaxia inducida por los alimentos. Se recomienda evitar el alimento implicado durante 4-6 h antes de hacer ejercicio.

Veneno de la picadura de los insectos

Entre las familias de himenópteros principalmente responsables de las reacciones anafilácticas provocadas por el veneno de las picaduras figuran Apidae (abejas de la miel y abejorros), Vespidae (avispones, avispas amarillas y avispas de papel) y Formicidae (hormigas de fuego). Entre los principales alérgenos de las abejas de la miel figuran la fosfolipasa A₂ (Api m 1), la hialuronidasa (Api m 2) y la melitina (Api m 4). Las proteínas del veneno de los abejorros muestran reactividad cruzada con las de la abeja de la miel, pero carecen de melitina. Los venenos de los vespídeos reaccionan entre sí, y son la fosfolipasa y la hialuronidasa, esta última un alérgeno que reacciona de forma cruzada con la hialuronidasa de la abeja. El veneno de las hormigas de fuego contiene varios alcaloides que no son alérgenos, pero que producen pústulas estériles, y varias proteínas alérgicas que reaccionan de forma cruzada con los alérgenos de los vespídeos, como la fosfolipasa, y con el veneno del escorpión. Una persona puede presentar una reacción anafiláctica en la primera exposición a la picadura de un insecto si previamente se ha sensibilizado al veneno de un insecto diferente con el que tiene reactividad cruzada. Los alérgenos de los insectos que pican del orden Diptera (mosquitos, mosquitos *midge*s, mosquitos *gnat*, moscas) son de origen salival y no reaccionan de forma cruzada con los alérgenos del veneno de los himenópteros. La anafilaxia a estas proteínas salivales parece poco frecuente, pero los datos epidemiológicos precisos son problemáticos, porque a menudo las personas no son conscientes de la picadura de un mosquito, y todavía no se dispone de reactivos diagnósticos comerciales de alta calidad.

Látex

Las proteínas alérgicas del látex derivan del árbol del caucho, *Hevea brasiliensis*. La dermatitis irritante es la reacción de contacto más frecuente y no implica ningún tipo de inmunidad adquirida. La hipersensibilidad de contacto, debida a la inmunidad celular a sustancias químicas hapténicas utilizadas para procesar el látex, produce una reacción local similar a la de la hiedra venenosa, que puede comenzar el día después de la exposición de un sujeto sensible. En cambio, la hipersensibilidad inmediata dependiente de la IgE se produce contra las proteínas del látex, que se observa en las vías de exposición cutánea (materiales elásticos), la mucosa o a nivel intravascular (catéteres), oral (balón) e inhalado (guantes de látex con polvo), lo que provoca signos y síntomas en cuestión de minutos. Se producen reacciones cruzadas mediadas por la IgE entre el látex y ciertos alimentos frescos, como el plátano, la castaña, el aguacate, el kiwi, el melocotón, el pimiento y el tomate, y puede ser necesario evitar estos alimentos.

Vacunas

La anafilaxia sistémica a las vacunas es poco frecuente, y se produce aproximadamente en 1,31 por millón de receptores.¹⁰ La anafilaxia a la vacuna contra la gripe, que se produce

aproximadamente en 1,3 a 1,9 por millón de receptores, no parece relacionada con el antecedente de alergia al huevo. En cambio, la anafilaxia provocada por la vacuna puede estar relacionada con sensibilidades a diversos componentes de la vacuna.

Agonistas independientes de la IgE

Muchos activadores de los mastocitos que no dependen de la IgE no necesitan ser procesados y pueden provocar una respuesta con la primera exposición. Entre ellos se encuentran los contrastes radiológicos, la mayoría de los opiáceos, excepto el fentanilo, y la vancomicina. La dosis y la velocidad de administración, así como variaciones individuales en la reactividad, son determinantes de la gravedad. En el caso de los contrastes radiológicos, los de baja fuerza iónica e isosmolares tienen menos probabilidades de provocar una reacción sistémica que los de fuerza iónica alta e hiperosmolares. La vancomicina produce un acontecimiento de activación de los mastocitos que no depende de la IgE, conocido como «síndrome del hombre rojo», que suele implicar un enrojecimiento pruriginoso, pero sin afectación cardiovascular a menos que se infunda con demasiada rapidez. Estas reacciones suelen evitarse reduciendo la velocidad de administración del antibiótico, con lo que se reducen las concentraciones máximas.

Los activadores endógenos de los mastocitos son neuropéptidos como la sustancia P, la neurocinina A y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, las defensinas y las anafilotoxinas del complemento C3a y C5a. Aunque C3a y C5a tienen sus propios receptores en los mastocitos, las neurocininas, la vancomicina y los opiáceos activan un receptor acoplado a la proteína G que se expresa selectivamente en los mastocitos, el llamado receptor X2 acoplado a la proteína G relacionado con el mastocito (MRGPCR-X2), lo que provoca la secreción de histamina.

Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos

La hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico se manifiesta habitualmente como una reacción respiratoria con broncoespasmo, congestión nasal y rinorrea, o una reacción cardiovascular con hipotensión y urticaria, aunque a veces se produce una superposición, con signos y síntomas digestivos. En la mayoría de los casos, esas reacciones parecen tener un mecanismo farmacológico (no a través de la IgE), y en los sujetos sensibles pueden producirse en respuesta a cualquiera de los inhibidores de la ciclooxigenasa 1 (COX-1). Aunque los inhibidores de la COX-1 pueden desviar el metabolismo del ácido araquidónico a la vía de la lipooxigenasa, todavía no ha surgido un mecanismo que explique la activación de los mastocitos. Los inhibidores selectivos de la COX-2 parecen seguros en los asmáticos intolerantes al ácido acetilsalicílico, pero no siempre en el grupo cardiovascular. Con menor frecuencia, la sensibilidad se produce solo frente a uno de los fármacos de esta clase, una pista de que está involucrada la IgE frente a una porción química única de ese fármaco en particular.

Estímulos físicos

Los estímulos físicos pueden precipitar la urticaria o la anafilaxia sistémica en ciertos sujetos. Los episodios pueden ocurrir en respuesta al ejercicio, el calor, la radiación solar, la vibración, la presión o el frío. La anafilaxia dependiente del ejercicio se asocia a veces a la ingestión de cualquier alimento, independientemente de que se pueda registrar sensibilidad a él, lo que se produce en el plazo de varias horas después de la ingestión y se podría evitar retrasando el ejercicio hasta varias horas después de comer. En algunos casos de urticaria familiar provocada por el frío o la vibración, se han encontrado defectos genéticos.^{11,12}

Autoinmunidad, mutaciones activadoras de kit y triptasemia α hereditaria

Algunos pacientes experimentan brotes espontáneos de anafilaxia sin un estímulo exógeno evidente. Los que tienen una mastocitosis sistémica (cap. 240) o una triptasemia α hereditaria son particularmente propensos a la anafilaxia sistémica, tal vez porque tienen demasiados mastocitos y porque los mastocitos albergan una mutación somática activadora adquirida de la tirosina cinasa Kit que prepara su estado de activación o un aumento del número de copias de *TPSAB1* cuando ese gen codifica la triptasa α, respectivamente. Un corolario de esto es que la anafilaxia sistémica a la picadura de un insecto himenóptero puede ser una manifestación de estas enfermedades, en particular si la concentración sérica basal de triptasa está elevada.¹³⁻¹⁵ Un trastorno relacionado, el síndrome de activación del mastocito, incluye a los pacientes con una enfermedad clonal de los mastocitos, que tiene estas mismas mutaciones de Kit, o con una triptasemia α hereditaria, que tienen brotes recurrentes de anafilaxia, pero no cumplen los criterios diagnósticos de mastocitosis sistémica. La triptasemia α hereditaria, un trastorno autosómico dominante, se presenta con una concentración sérica elevada de triptasa (8-100 ng/ml) y signos y síntomas en múltiples órganos, entre los que se encuentran el enrojecimiento cutáneo, el prurito y la urticaria vibratoria, la disautonomía con el síndrome del intestino irritable, las articulaciones hiperextensibles, la anafilaxia o la retención de la dentición primaria. Otro síndrome autosómico dominante en la urticaria causada por la vibración o el roce es el resultado de una mutación activadora del receptor E2 acoplado a la proteína G para la adhesión.

Se sabe que algunos casos de urticaria crónica se asocian a anticuerpos IgG e IgM contra el FcεRI o la IgE. Tal vez la activación del complemento ejerza una acción sinérgica con la agregación de FcεRI para activar preferentemente los mastocitos en la piel o en las paredes

de los vasos sanguíneos, donde expresan los receptores para C5a y C3a, a diferencia de la mayoría de los mastocitos del pulmón que carecen de tales receptores. La anafilaxia autoinmunitaria mediada por la progesterona, la anafilaxia catamenial, tiende a ocurrir justo antes de la menstruación, y puede responder a intervenciones médicas o quirúrgicas que impidan la menstruación. Los mastocitos humanos también expresan el receptor de afinidad baja para la IgG, Fc γ RIIa, que, cuando se agrega a los inmunocomplejos con IgG, puede activar los mastocitos y puede contribuir a algunos episodios de anafilaxia.¹⁶

Fisiopatología

Los mastocitos participan en formas de inmunidad tanto adquiridas como innatas. Surgen de progenitores de la médula ósea y completan su desarrollo en los tejidos periféricos, principalmente bajo la influencia del factor de célula troncal, el ligando para el receptor de la tirosina cinasa llamada Kit. Armados con IgE específica frente a un alérgeno, los mastocitos son activados por alérgenos multivalentes que se unen a la IgE y agregan los Fc ϵ RI en su superficie celular. Esto puede ser importante en la defensa contra ciertos microbios, como los helmintos, que provocan una fuerte respuesta IgE, o contra toxinas proteicas que son destruidas por las proteasas de los mastocitos.¹⁷ Los mastocitos expuestos al interferón γ se vuelven capaces de procesar los antígenos y de presentarlos a los linfocitos T.¹⁸ Sigue siendo discutido si los mastocitos humanos desempeñan algún papel crítico y no redundante en estos procesos biológicos e inmunitarios. Sin embargo, está claro su papel central en la hipersensibilidad inmediata.

Entre los mediadores liberados por los mastocitos están los mediadores preformados almacenados en los gránulos secretores, algunos de los cuales se elaboran preferente o exclusivamente en los mastocitos, los productos lipídicos y los proteicos de nueva generación, que no son biomarcadores selectivos de los mastocitos, e incluyen a los metabolitos del ácido araquidónico y a una serie de citocinas y quimiocinas. La histamina, formada a partir de la histidina por la histidina descarboxilasa, es la única amina biogénica almacenada en los gránulos secretores de los mastocitos y los basófilos humanos, pero también la fabrican otros tipos de células. La histamina liberada por los mastocitos o los basófilos se difunde libremente e interactúa con los receptores H₁, H₂, H₃ y H₄. La activación de los receptores H₁ que se encuentran en las células endoteliales, las células del músculo liso y los nervios sensitivos causa la contracción del músculo liso bronquial y digestivo, la relajación del músculo liso vascular, el aumento de la permeabilidad de las vénulas poscapilares, la vasoconstricción de las arterias coronarias y el prurito, signos y síntomas que a menudo se asocian a la anafilaxia sistémica. En el sistema nervioso central (SNC), el bloqueo de los receptores H₁ parece causar somnolencia. La estimulación de los receptores H₂ en las células parietales gástricas puede aumentar la producción de ácido en el estómago, lo que conduce a la enfermedad ulcerosa péptica si las concentraciones de histamina están elevadas de forma crónica, como en la mastocitosis sistémica, pero también modula las respuestas inflamatorias y vasculares. Los receptores H₃ se encuentran principalmente en las células del SNC. Los receptores H₄, que se encuentran en la mayoría de las células inflamatorias hematopoyéticas, pueden modular ciertos aspectos de la inflamación, como el reclutamiento de los eosinófilos y el prurito. La histamina, después de su secreción por los mastocitos y los basófilos, se metaboliza rápidamente en metilhistamina y ácido metilimidazol acético inactivos.

La prostaglandina D₂ (PGD₂), el principal producto del ácido araquidónico catalizado por la COX y secretado por los mastocitos activados, no lo producen los basófilos. Se une

a los receptores acoplados a la proteína G, CRTH2 y DP. Tanto la COX-1 como la COX-2 están involucradas en la producción de PGD₂ por los mastocitos, y el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos las bloquean. El leucotrieno C₄ (LTC₄) lo secretan tanto los mastocitos como los basófilos después de formarse a partir del ácido araquidónico y la glutatión 5-lipooxigenasa, la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa y la LTC sintasa. La conversión en LTD₄ y LTE₄, que también son bioactivos, se produce en el espacio extracelular. Estos leucotrienos sulfopéptidicos se unen a los receptores acoplados a la proteína G para leucotrienos cisteínicos 1 (CysLT₁) y CysLT₂. El LTE₄ puede tener afinidad selectiva por el receptor P2Y, gpr99. Los leucotrienos sulfopéptidicos estimulan la broncoconstricción, la secreción de moco, el reclutamiento de eosinófilos, la permeabilidad vascular, la vasoconstricción de las arterias coronarias y periféricas, la vasodilatación de las vénulas, y una respuesta de habón y eritema ardientes, y disminuyen la contractilidad cardíaca. Los pacientes asmáticos disponen actualmente de antagonistas de CysLT₁ (montelukast, zafirlukast), pero no de CysLT₂, así como de un inhibidor de la 5-lipooxigenasa (zileuton).

El factor activador de las plaquetas (PAF), generado a partir de la 2-liso-glicero-3-fosforilcolina al colocar un grupo acetilo sobre el carbono sn-2 del glicerol por la acetiltransferasa, activa las plaquetas, mejora la vasodilatación y la permeabilidad vascular, y constriñe el músculo liso, causando un broncoespasmo. El PAF lo generan los mastocitos y los basófilos, y otros tipos de células. En la anafilaxia sistémica grave inducida por los alimentos se registran concentraciones elevadas de PAF y concentraciones bajas circulantes de PAF acetilhidrolasa, que inactiva el PAF eliminando la fracción acetilo. La esfingosina 1-fosfato (S1P), generada a partir de la esfingosina por las esfingosina cinasas en los mastocitos activados y en otros tipos de células, puede afectar a la respuesta vascular durante la anafilaxia sistémica.

Los mastocitos son la principal fuente de proteoglicanos de heparina y de ciertas proteasas. Todos expresan las triptasas α/β , y un subconjunto también expresa cinasa, carboxipeptidasa A3 de los mastocitos y catepsina G (como neutrófilos y monocitos). Los mastocitos que solo expresan la triptasa se denominan células MC_T, el principal tipo de mastocito en el pulmón; los que también expresan las otras proteasas se denominan células MC_{Tc}, el principal tipo de mastocito en la piel y en las paredes de los vasos sanguíneos, donde los mastocitos expresan CD88 (receptor para C5a), el receptor para C3a y MRGPCR-X2. Los basófilos son relativamente deficientes en estas proteasas, pero también expresan CD88.

Las citocinas (factor de necrosis tumoral α [TNF- α]; interleucina [IL] 4, 5, 6, 8, 13 y 16; factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF]; factor de crecimiento básico de fibroblastos [bFGF]; factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF] y las quimiocinas (IL-8, proteína quimiotáctica de monocitos 1, proteína inflamatoria de monocitos 1 α) constituyen otra dimensión de los mediadores segregados por los mastocitos y los basófilos. Aunque estas células no las producen de manera selectiva, su potencial vasoactivo e inflamatorio podría influir en la gravedad, el carácter y la duración de la anafilaxia.

DIAGNÓSTICO

La anafilaxia sistémica puede diagnosticarse en la clínica en directo mediante los criterios de consenso esbozados en la figura 238-1.¹⁹ Para diagnosticar la anafilaxia sistémica puede utilizarse la aparición simultánea aguda de los signos cutáneos de hipersensibilidad inmediata junto con la hipotensión o la afectación respiratoria sin una aparente exposición a un alérgeno; la aparición rápida de signos de hipersensibilidad que afecten al menos a dos órganos de los sistemas cutáneo, digestivo, respiratorio y



FIGURA 238-1. Diagnóstico de la anafilaxia sistémica en un entorno clínico. El inicio agudo de la anafilaxia sistémica sin una aparente exposición a un alérgeno significa que los signos y síntomas, una vez que se inician, se desarrollan entre minutos y 1 h, mientras que el inicio rápido después de la exposición a un alérgeno probable o conocido significa que estos signos y síntomas comienzan a presentarse entre minutos y varias horas después de esa exposición. (Tomado de Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391-397.)

cardiovascular después de la exposición a un probable alérgeno, o la aparición rápida de hipotensión después de la exposición a un alérgeno conocido. La IgE específica frente al antígeno, que indica sensibilización, se mide con precisión con pruebas de laboratorio o cutáneas. Esas pruebas deben aplazarse por lo menos hasta 2 semanas después de un episodio anafiláctico para evitar falsos resultados negativos. La sensibilización IgE es necesaria, pero no suficiente, para diagnosticar una enfermedad alérgica, porque muchos sujetos sensibilizados a un aeroalérgeno, en particular con una concentración baja de IgE específica frente al antígeno, no presentan síntomas cuando se exponen. Cuando se sospecha una alergia alimentaria, pero no se confirma mediante pruebas de IgE, pueden realizarse provocaciones alimentarias orales, utilizando protocolos para minimizar el riesgo de anafilaxia sistémica grave. Las reacciones alérgicas a los alimentos en que participa la IgE deben distinguirse de otros tipos de reacciones adversas, como la intolerancia a la lactosa (debida a la deficiencia de lactasa), la enterocolitis inducida por los alimentos (respuestas de linfocitos T a la leche de vaca, la soja o los cereales) y la enfermedad celíaca (respuesta de linfocitos T al gluten del trigo y otros cereales).

Un aumento agudo de la concentración sérica de triptasa (sobre su valor basal), que alcanza su punto máximo entre 30 y 90 min después de la aparición de los signos o síntomas de anafilaxia y luego disminuye con una semivida de unas 2 h, indica que se han activado los mastocitos. Se considera que tiene relevancia clínica un aumento agudo de la concentración sérica de triptasa (recogido entre 30 min y 4 h después del inicio clínico) de al menos $2 + 1,2 \times$ nivel de triptasa sérica basal (recogido antes del inicio o al menos 24 h después de que se hayan resuelto todos los signos y síntomas clínicos). La magnitud de la elevación se correlaciona con la gravedad clínica, es decir, la hipotensión, en la anafilaxia experimental mediada por picaduras de insectos. Aunque un aumento de la concentración sérica de triptasa total es bastante específico de la anafilaxia, la sensibilidad es baja para detectar la anafilaxia desencadenada por la ingestión de alimentos o, en general, si la gravedad de la anafilaxia es modesta (sin hipotensión) o local (edema laríngeo), o si la muestra aguda se recogió fuera de los tiempos óptimos. Se desconoce si existen vías anafilácticas dependientes de la IgE que no impliquen la activación de los mastocitos, sino la activación de los basófilos, pero se ha considerado la posibilidad de una anafilaxia desencadenada por la ingestión de alérgenos alimentarios. Las concentraciones séricas basales de triptasa son estables en los sujetos sanos, lo que refleja factores genéticos más que ambientales, y oscilan entre 1 y 11 ng/ml. Se dan concentraciones basales superiores a 20 ng/ml en la mayoría de los pacientes con una mastocitosis sistémica (cap. 240), lo que es un criterio menor para ese diagnóstico, y superiores a 8 ng/ml en todos los pacientes diagnosticados hasta la fecha de triptasemia α hereditaria. Las concentraciones basales elevadas de triptasa también parecen aumentar el riesgo de anafilaxia sistémica grave provocada por picaduras de insectos, probablemente debido a la mayor prevalencia de una enfermedad clonal de los mastocitos con una mutación activadora del c-kit o un aumento de las copias del gen que codifica la triptasa α .^{13,14}

La histamina plasmática, debido a que se metaboliza rápidamente, no es tan práctica como la triptasa sérica o la plasmática para detectar la anafilaxia. Sin embargo, las concentraciones urinarias de N-metilhistamina también pueden reflejar los niveles generales de histamina liberada, que se acumula en la orina durante la anafilaxia y se almacena en la vejiga hasta la micción. Sin embargo, las concentraciones se ven afectadas por la ingestión de alimentos que contengan histamina, bacterias mucosas productoras de histamina y la variabilidad del metabolismo de la histamina. La prostaglandina D₂ (PGD₂) y el leucotrieno C₄ (LTC₄), mediadores derivados del ácido araquidónico que producen varios tipos de células, incluidos los mastocitos activados, se metabolizan rápidamente en PGF₂ α y LTE₄, respectivamente, y durante la anafilaxia pueden elevarse las concentraciones urinarias o séricas de estos metabolitos.

Las concentraciones séricas bajas de la acetilhidrolasa del factor activador de las plaquetas (PAF), que metaboliza el PAF, y de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que metaboliza la bradicinina, se han asociado a una anafilaxia sistémica más grave inducida por los alimentos. Queda por determinar si el lento metabolismo del PAF y la bradicinina podría permitir que esos mediadores desempeñaran un papel en esas reacciones y si los tratamientos específicos de estos mediadores tendrían utilidad clínica en esas reacciones.

Diagnóstico diferencial

La anafilaxia debe distinguirse de diversos trastornos con presentaciones superpuestas. El síncope vasovagal causa sudoración, náuseas, hipotensión y bradicardia, pero sin urticaria ni taquicardia. Los trastornos con rubor pueden ser benignos y no estar relacionados con la anafilaxia, o pueden ser una manifestación de afecciones patológicas, como el síndrome carcinoide, con el que no suelen asociarse la urticaria y la hipotensión profunda; el feocromocitoma, que causa una hipertensión episódica, o los VIPomas, que causan rubor facial y una diarrea voluminosa con hipopotasemia, pero no hipotensión episódica ni urticaria. Las crisis de pánico y la disfunción de las cuerdas vocales pueden ser difíciles de distinguir de la anafilaxia, especialmente solo por la anamnesis, pero, no obstante, deben considerarse. Las crisis agudas de angioedema causadas por la deficiencia del inhibidor de la fracción esterasa de C1 no se acompañan de prurito ni urticaria, evolucionan más lentamente y persisten más tiempo que las crisis de anafilaxia. El shock debido a la activación del complemento, que generan anafilotoxinas del complemento, o a la activación del sistema de contacto, que conduce a la producción de bradicinina, puede producirse sin que se activen los mastocitos. La escombroidosis se

produce de 5 a 60 min después del consumo de histamina, por lo general en pescado mal refrigerado, y se manifiesta con enrojecimiento, palpaciones, cefalea y síntomas digestivos. La afección dura varias horas, tanto en duración como en gravedad, dependiendo de la cantidad de histamina ingerida, y suele responder a los antihistamínicos de los receptores H₁ y H₂, pero ocasionalmente requiere adrenalina y líquidos intravenosos. La enfermedad aguda del suero, varios síndromes de activación celular, el shock séptico mediado por endotoxinas y los síndromes del shock tóxico mediado por superantígenos se manifiestan con fiebre, que no es característica de la anafilaxia por sí misma. También deben considerarse la hipoglucemia, las convulsiones y los acontecimientos pulmonares o cardíacos primarios. En algunos casos, la anafilaxia sistémica puede provocar otro trastorno (p. ej., el infarto de miocardio, con concentraciones séricas agudas elevadas tanto de triptasa como de troponina).

La mastocitosis sistémica (cap. 240) y la triptasemia α hereditaria son enfermedades importantes que deben tenerse en cuenta en el marco de la anafilaxia.²⁰ En los adultos con mastocitosis, una mutación activadora somática del gen de Kit en los progenitores de los mastocitos da lugar a la acumulación de mastocitos, en particular en la médula ósea y la piel, y aumenta el riesgo de anafilaxia. La triptasemia α hereditaria es un trastorno autosómico dominante que se asocia a un aumento del número de copias de *TPSAB1* cuando ese gen codifica la triptasa α . Ambos trastornos pueden diagnosticarse con precisión mediante pruebas genéticas específicas y pueden presentarse con anafilaxia sistémica, en particular cuando son espontáneos o provocados por una picadura de insecto. Las pruebas de diagnóstico de la mastocitosis sistémica se examinan con detalle en el capítulo 240.

TRATAMIENTO

Tto

Agudo

Los resultados mortales en la anafilaxia son principalmente el resultado de la constricción de las vías respiratorias o de la hipotensión. Por consiguiente, el tratamiento agudo de la anafilaxia sistémica requiere que se aborden la permeabilidad de las vías respiratorias, la presión arterial y el estado cardíaco (fig. 238-2). Es posible que se necesiten una intubación, una traqueotomía, expansores de volumen y vasopresores. Los pacientes que muestren cualquier signo o síntoma de hipotensión deben asumir inmediatamente una posición en decúbito supino con las extremidades inferiores ligeramente elevadas, lo que puede impedir la progresión hacia el shock anafiláctico o lo que se ha denominado en las necropsias el *síndrome del ventrículo vacío*, porque casi todas las muertes por hipotensión anafiláctica van precedidas de un síncope que se produce en sedestación o posición erecta. La adrenalina inyectada por vía intramuscular en el muslo (0,2-0,5 mg en los adultos, 0,01 mg/kg hasta 0,3 mg en los niños, repetida cada 5-30 min según se indique) es el fármaco más eficaz que puede administrarse, mejor cuanto antes durante el curso de un acontecimiento anafiláctico. Como alternativa, puede considerarse la administración intravenosa calibrada de una solución de adrenalina (1 mg/100 ml de solución a partir de 30 a 100 ml/h) que se ajusta a la velocidad de infusión más baja. La adrenalina relaja el músculo liso de los bronquios y mejora el tono y la permeabilidad vascular, contrarrestando así el broncoespasmo, la hipotensión y el edema tisular. Aunque no hay ninguna contraindicación absoluta para su uso en el tratamiento de la anafilaxia sistémica, es necesario sopesar los beneficios de la adrenalina frente a sus desventajas en los sujetos de edad avanzada y en los que presentan enfermedades cerebrovasculares o coronarias, hipertensión, diabetes, hipertiroidismo, miocardiopatía o glaucoma de ángulo estrecho, en los que pueden precipitarse complicaciones como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular o el edema pulmonar. Además, los pacientes que toman un β -bloqueante, en particular si no es selectivo, pueden ser resistentes a la adrenalina; en tal caso, puede utilizarse glucagón (1 mg por vía intravenosa [i.v.] o 1-5 mg/h i.v.) o vasopresina (5-40 UI i.v.). El oxígeno debe administrarse por medio de una cánula nasal. Los broncodilatadores inhalados pueden aliviar el broncoespasmo. La administración parenteral de antihistamínicos de los receptores H₁ (difenhidramina, 1-2 mg/kg hasta 50 mg) y del receptor H₂ (ranitidina, 300 mg i.v. durante 5 min) puede prevenir la progresión de la urticaria y el prurito, pero no es probable que revierta la hipotensión ni el edema tisular. Faltan pruebas que apoyen el uso de los glucocorticoides en el tratamiento de la anafilaxia, y en el entorno de la sala de urgencias no parecen afectar a la cifra de recaídas.■

PREVENCIÓN

Los pacientes que han sufrido una reacción anafiláctica corren el mayor riesgo de sufrir otro episodio. Esos sujetos deben llevar un brazalete de alerta médica, llevar un autoinyector de adrenalina (p. ej., EpiPen o AuviQ) y recibir instrucciones para su uso. Se recomienda evitar los β -bloqueantes inespecíficos y los inhibidores de la ECA, porque cualquiera de ellos puede empeorar la gravedad de un episodio anafiláctico, y los β -bloqueantes pueden interferir en el tratamiento de la adrenalina. En los sujetos con una anafilaxia recurrente, es beneficioso el uso profiláctico de antihistamínicos de los receptores H₁ y H₂. Un antagonista de los leucotrienos y un inhibidor de la ciclooxigenasa podrían proporcionar teóricamente un beneficio profiláctico adicional. La ciclosporina A (≤ 5 mg/kg/día) podría considerarse en casos difíciles de anafilaxia recurrente debido a su capacidad de inhibir la activación de los mastocitos (p. ej., en la urticaria crónica).²¹ Se ha comunicado que el omalizumab, que neutraliza la IgE libre, controla la urticaria, la anafilaxia y las reacciones a la inmunoterapia en los pacientes

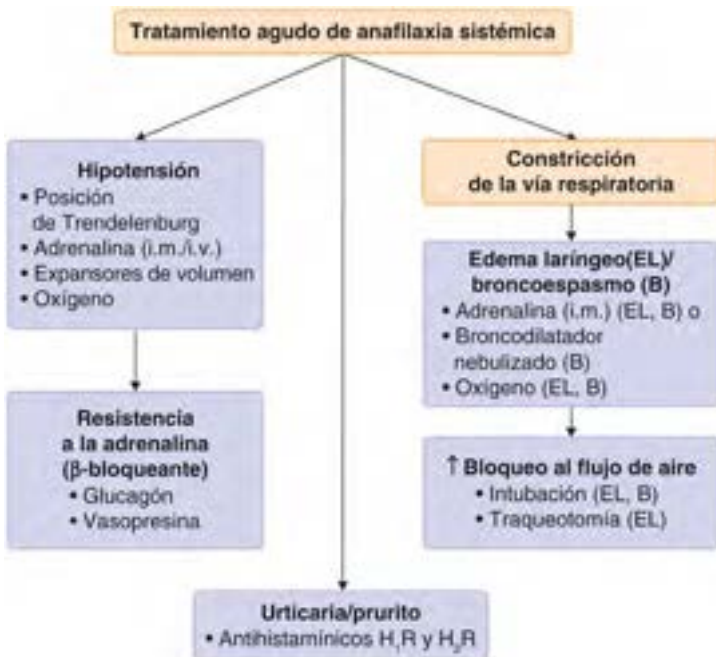


FIGURA 238-2. Tratamiento agudo de la anafilaxia sistémica. B, broncoespasmo; EL, edema laríngeo H₁R, receptor para histamina H₁; H₂R, receptor para histamina H₂; i.m., intramuscular.

con mastocitosis, pero en la actualidad solo está aprobado por la FDA para los casos de asma o urticaria crónica mal controladas. Los glucocorticoides no inhiben la activación de los mastocitos *in vitro* ni las respuestas inmediatas de la piel a los alérgenos *in vivo*; es anecdótico el beneficio en pacientes seleccionados con anafilaxia recurrente.

Los síndromes anafilácticos específicos tienen consideraciones singulares. El tratamiento con anti-IgE en los sujetos alérgicos al cacahuete puede aumentar el umbral de sensibilidad, en promedio, del equivalente a medio cacahuete a casi nueve cacahuetes, lo que proporciona protección contra exposiciones accidentales. Las inmunoterapias biológicas experimentales orales[■] o epicutáneas[■] también han dado resultados prometedores. La alergia al veneno de los insectos puede tratarse mediante inmunoterapia con el veneno, lo que reduce drásticamente el riesgo de anafilaxia a futuras picaduras.[■] Las reacciones a los medios de contraste pueden prevenirse o atenuarse mediante la administración previa de antihistamínicos de los receptores H₁ y H₂. Los pacientes que son hipersensibles a la penicilina deben evitar los antibióticos β-lactámicos en general, pero pueden ser desensibilizados si un antibiótico de esta clase es necesario en una situación crítica (p. ej., penicilina para la neurosífilis). Sin embargo, la desensibilización es temporal; una vez que se elimina el fármaco, es probable que la sensibilidad vuelva. Sin embargo, la mayoría de las personas con antecedentes de alergia a la penicilina o a la amoxicilina pierden su sensibilidad, que puede determinarse mediante pruebas cutáneas de alergia y provocación oral. La anafilaxia catamenial puede responder al análogo de la hormona liberadora de luteína Lupron, a la ovariectomía o a los estrógenos conjugados. Los pacientes con una mastocitosis sistémica, además de las medidas farmacológicas profilácticas, deben evitar el uso de agonistas directos de los mastocitos, como la vancomicina, y la mayoría de los opiáceos, con la excepción del fentanilo. Los asmáticos intolerantes al ácido acetilsalicílico con pólipos sinusales pueden ser desensibilizados al ácido acetilsalicílico y recibir una dosis diaria para mantener el estado de desensibilización, lo que da lugar a un mejor control del asma, la contracción de los pólipos y la reducción de la hiposmia. Los sujetos alérgicos a los alimentos y al látex deben evitar la sustancia provocadora, aunque los datos sobre la alergia alimentaria respaldan el tratamiento de neutralización con anti-IgE o la inmunoterapia oral para protegerse contra la exposición inadvertida a los alérgenos alimentarios; la alimentación con cacahuetes en los niños que corren el riesgo de sufrir una enfermedad alérgica al cacahuete puede evitar que la mayoría de ellos se vuelvan alérgicos.[■] Las investigaciones futuras deberían dar lugar a intervenciones terapéuticas más eficaces para lograr una tolerancia clínica más duradera.

ORIENTACIONES FUTURAS

Las investigaciones en curso proporcionarán instrumentos de diagnóstico más precisos para delinear las diferentes vías de la anafilaxia sistémica, indicando qué tipos de células y vías bioquímicas están implicadas, lo que relevará los tratamientos más apropiados. Se comprenderán mejor los pronósticos del riesgo anafiláctico. En consecuencia, se elaborarán intervenciones que reduzcan ese riesgo (incluidos mejores regímenes de desensibilización) y que revertían con mayor eficacia los signos y síntomas de este trastorno potencialmente mortal.

Grado A Bibliografía de grado A

1. Grunau BE, Wiens MO, Rowe BH, et al. Emergency department corticosteroid use for allergy or anaphylaxis is not associated with decreased relapses. *Ann Emerg Med.* 2015;66:381-389.
2. Vickery BP, Vereda A, Casale TB, et al. AR101 Oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2018;379:1991-2001.
3. Wang J, Sampson HA. Safety and efficacy of epicutaneous immunotherapy for food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29:341-349.
4. Boyle RJ, Eremeli M, Hockenhull J, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10: CD008838.
5. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med.* 2016;374:1435-1443.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

239

ALERGIA A LOS FÁRMACOS

LESLIE C. GRAMMER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las reacciones adversas a los fármacos (RAF) se consideran un problema de salud pública importante, ya que dan lugar a morbilidad y mortalidad. La Organización Mundial de la Salud define una RAF como una respuesta nociva y no intencionada a un fármaco que se produce con una dosis de las prescritas habitualmente a pacientes humanos. La definición clásica de RAF de Rawlins y Thompson las separa en dos tipos principales: las reacciones de tipo A, que son predecibles y dependen de la dosis, y las reacciones de tipo B, que son impredecibles y no dependen de la dosis. Las reacciones de tipo B suponen del 10 al 25% de todas las RAF e incluyen la alergia a los fármacos. El Nomenclature Review Committee de la Organización Mundial de la Salud define la *alergia a los fármacos* se refiere a una reacción de hipersensibilidad en la que se documentan mecanismos inmunitarios definidos, ya sea por un proceso mediado por un linfocito B (anticuerpo) o un linfocito T. La mayoría de los estudios epidemiológicos publicados se refieren a la RAF en general y no a la alergia a los fármacos en concreto porque la demostración de un mecanismo mediado por un linfocito T o B específico frente a un fármaco es a menudo difícil y el culpable inmunitario puede ser un metabolito del fármaco.

EPIDEMIOLOGÍA

La alergia a los fármacos es responsable de una mortalidad, morbilidad y costos socioeconómicos significativos que probablemente están infravalorados. Los datos actuales deben evaluarse con cuidado, porque afectan a poblaciones diferentes e implican definiciones diferentes de RAF y de alergia a los fármacos y métodos diferentes, en especial en términos de análisis de los datos. El Boston Collaborative Drug Surveillance Program recogió información sobre todas las RAF en 4.031 pacientes hospitalizados durante un período de 6 meses. Se comunicó una incidencia del 6,1%, con un 42% de reacciones graves; el 1% de las reacciones graves provocaron la muerte del paciente. Usando un sistema de detección automático en un hospital de Salt Lake City se identificaron 731 RAF en 36.653 pacientes hospitalizados. Hay que señalar que solo el 12,3% de ellas las comunicaron los médicos en el hospital. Un metaanálisis de 33 estudios estadounidenses prospectivos desde 1966 a 1996 señaló que el 15% de los pacientes hospitalizados sufrió una RAF y que la frecuencia de ingresos relacionados con fármacos varió entre el 3 y el 6%. La mayoría de los estudios subsiguientes comunicó datos parecidos. La información epidemiológica sobre la alergia a los fármacos en personas no hospitalizadas y en la población general es incluso más restringida y se limita sobre todo a estudios de antibióticos.

Los médicos de atención primaria suelen ser el primer punto de contacto de un paciente no hospitalizado con una sospecha de reacción adversa a un medicamento. Por lo tanto, desempeñan un papel fundamental en la decisión de descartar el diagnóstico o de remitir al paciente a una investigación ulterior. El hecho de contar con un abordaje diagnóstico estructurado para distinguir entre las reacciones de hipersensibilidad y las que no lo son puede evitar reacciones que pongan en peligro la vida y, al mismo tiempo, reducir el frecuente diagnóstico excesivo de la hipersensibilidad a los fármacos.¹

Factores de riesgo

Se han identificado algunos factores de riesgo de aparición de la alergia a los fármacos. Ciertos fármacos producen con más frecuencia reacciones adversas y algunos de ellos

provocan reacciones más graves (tabla 239-1). La posología y la vía de administración de un fármaco pueden ser también factores de riesgo; las administraciones intermitentes y repetidas de un fármaco pueden ser más sensibilizadoras que el tratamiento continuo. Los fármacos que tienen más probabilidades de causar anafilaxias intraoperatorias son los relajantes neuromusculares, los antibióticos (especialmente los β -lactámicos), el látex y los opiáceos.² La alergia a los fármacos se comunica con mayor frecuencia en mujeres y en pacientes con una infección por el VIH o una reactivación de algunos virus herpes. Algunos grupos étnicos parecen más proclives a ciertas RAF. Por ejemplo, los estadounidenses de raza blanca tienen un mayor riesgo que otros grupos étnicos de sufrir reacciones de hipersensibilidad al abacavir, un inhibidor de la transcriptasa inversa. En el caso de la alergia debida a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, la población más vulnerable es la estadounidense de raza negra. Hay personas que tienen hipersensibilidad a múltiples fármacos (HMF), que es un síndrome que se produce como consecuencia de la excesiva estimulación de los linfocitos T y que se caracteriza por reacciones prolongadas de hipersensibilidad a varios fármacos.³ Desde el punto de vista del mecanismo, cabe señalar que puede encontrarse una activación de los linfocitos T caracterizada por la expresión de PD1⁺/CD38⁺ en los linfocitos T CD4⁺ en la circulación de los pacientes con una HMF durante muchos años.

En EE. UU., alrededor del 10% de los sujetos que buscan asistencia sanitaria tiene antecedentes de alergia a la penicilina.⁴ Sin embargo, si se estudian con un grupo adecuado de pruebas cutáneas, menos del 10% de esos sujetos tendrá hipersensibilidad a la penicilina. La notificación excesiva de la alergia a la penicilina es un obstáculo importante para la administración de antibióticos, con importantes consecuencias, entre ellas una mayor resistencia a los antibióticos, un mayor costo de la atención y un aumento de la duración de la estancia.⁵ Los sujetos con una anamnesis positiva y pruebas cutáneas negativas toleran los antibióticos del tipo de las penicilinas con la misma frecuencia que la población general con una anamnesis negativa; además, hay una frecuencia muy baja de resensibilización.

BIOPATOLOGÍA

Las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos pueden clasificarse en función del tipo de reacción inmunitaria. Una respuesta inmunitaria a cualquier antígeno puede ser diversa y la reacción resultante compleja: los fármacos no son una excepción. Los fármacos que son causantes más frecuentes de alergia significativa se enumeran en la tabla 239-1.

La mayoría de las sustancias farmacológicas son estructuras simples con masas moleculares menores de 1.000 Da. Solas son incapaces de inducir respuestas inmunitarias de hipersensibilidad. Sin embargo, la mayoría de estos fármacos tiene la capacidad de unirse a proteínas mediante enlaces covalentes, formando complejos hapteno-transportador, donde la sustancia de masa molecular baja actúa como el hapteno y la proteína como el transportador. Los complejos hapteno-transportador pueden inducir respuestas inmunitarias, la mayoría dirigidas contra el hapteno. Además de la actuación como haptenos de los fármacos de baja masa molecular, hay pruebas de que pueden activar a los receptores inmunitarios uniéndose directamente a ellos.⁶

Un ejemplo bien conocido de un fármaco de bajo peso molecular es la penicilina. La bencilpenicilina tiene una masa molecular de aproximadamente 300 Da y se metaboliza en una porción hapténica peniciloil. La porción peniciloil, que constituye alrededor del 95% de todos los metabolitos de la penicilina, se denomina determinante principal porque es el principal metabolito en términos cuantitativos. Se ha conjugado con poli-D-lisina para formar peniciloil polilisisina, que en la actualidad se comercializa como Pre-Pen para las pruebas cutáneas. El otro 5% de metabolitos de la penicilina se denomina deter-

minantes secundarios. Aunque están presentes en menor cantidad, estos determinantes causan en realidad la mayoría de las reacciones anafilácticas de tipo inmediato, mientras que el principal determinante se asocia a reacciones menos graves y más tardías. Nunca se han comercializado en EE. UU. reactivos de determinantes secundarios. Los médicos estadounidenses no emplean ampliamente las pruebas cutáneas con penicilina; al año se venden solo 40.000 dosis del determinante principal.

Al contrario que los fármacos simples de baja masa molecular, las sustancias terapéuticas que son proteínas mayores de 5.000 Da de masa molecular pueden ser reconocidas por el sistema inmunitario humano y provocar la sensibilización y reacciones de hipersensibilidad en posteriores exposiciones. Como estas proteínas son antígenos completos, pueden usarse como reactivos para las pruebas cutáneas o como antígenos o alérgenos en los análisis de laboratorio. Entre los reactivos proteicos terapéuticos que se han descrito como causa de hipersensibilidad están la insulina porcina, la globulina antitímocítica (de conejo o caballo), la estreptocinas, el látex y vacunas como el toxoide tetánico. Las sustancias biológicas, incluidos los anticuerpos monoclonales, cada vez se consideran más como causas de hipersensibilidad a los fármacos. Como se había previsto, los anticuerpos murinos son los más inmunógenos, seguidos de los quiméricos y de los humanizados. De una forma que nadie esperaba, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad a diversas proteínas humanas biotecnológicas como la insulina y los anticuerpos monoclonales completamente humanizados. Además de las reacciones de hipersensibilidad, los agentes biológicos como los anticuerpos monoclonales pueden causar otras reacciones inmunológicas (cap. 33). Una de tales reacciones es el *síndrome de liberación de citocinas*, en el que las concentraciones de citocinas producen síntomas sistémicos como fiebre, artralgias y fuga capilar; la interleucina 2 es el agente biológico original con el que se describió esto. El desequilibrio inmunitario es otra reacción inmunológica, que se ilustra con el tratamiento con factor de necrosis tumoral que produce una desregulación inmunitaria que consiste en un aumento de la susceptibilidad a la infección o la autoinmunidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la alergia a los fármacos incluyen a menudo un componente cutáneo (cap. 411). Se calcula que del 80 al 90% de la alergia a los fármacos da lugar a alguna de las siguientes manifestaciones cutáneas: erupción exantemática o morbiliforme; urticaria, angioedema o ambos; dermatitis de contacto; erupción fija a un fármaco; erupción de tipo eritema multiforme; o fotosensibilidad.⁷ Las reacciones adversas cutáneas graves^{8,9} suelen inducirlos los fármacos y engloban los trastornos del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica;¹⁰ el síndrome sistémico con eosinofilia inducido por fármacos, también conocido como síndrome de hipersensibilidad a múltiples fármacos, y la pustulosis exantemática generalizada aguda. La reacción a los fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), también llamada síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, se presenta habitualmente con un exantema maculopapuloso (cap. 411), fiebre y una concentración elevada de alanina aminotransferasa, y cerca del 75% de los casos se relacionan con fármacos antiepilépticos.¹¹ Estos trastornos, aunque inusuales, producen una morbilidad significativa e incluso mortalidad, razón por la que es importante que los médicos responsables reconozcan pronto las reacciones adversas cutáneas graves y suspendan los fármacos implicados. Algunas manifestaciones de las reacciones adversas cutáneas graves que las distinguen de las reacciones cutáneas que no son graves son la afectación de otros órganos (p. ej., hígado, riñones); la fiebre; la eosinofilia; la afectación de las mucosas, y las lesiones que son dolorosas, forman ampollas o son pústulas.¹²

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la alergia a los fármacos puede ser sencillo si un paciente ha comenzado recientemente tratamiento con un único fármaco que se sabe que puede producir hipersensibilidad, como un antibiótico β -lactámico. Por el contrario, en un paciente hospitalizado en el que múltiples fármacos se han iniciado e interrumpido, la identificación del fármaco causal puede ser difícil, y exige una anamnesis completa y exhaustiva, junto con la exploración física. También exige manifestaciones clínicas compatibles y relaciones temporales. Las pruebas de laboratorio raramente son útiles. Las pruebas en vivo, como las pruebas cutáneas y las de provocación, pueden estar indicadas en algunas situaciones.

Diagnóstico diferencial

Para distinguir la alergia a los fármacos de otras RAF son útiles varios criterios. Las reacciones alérgicas aparecen en una pequeña fracción de los sujetos que reciben el fármaco y no pueden predecirse. Los efectos clínicos observados no se parecen a las acciones farmacológicas conocidas del fármaco. Sin una exposición previa al fármaco, los síntomas alérgicos o de hipersensibilidad raramente aparecen antes de 1 semana de tratamiento continuo. Los fármacos usados de forma consistente, durante varios meses o más, raramente son responsables.

La alergia a los fármacos se parece a menudo a otras reacciones alérgicas o de hipersensibilidad como la anafilaxia, la urticaria y las de tipo de la enfermedad del suero. Aunque la mayoría de las reacciones a los fármacos presenta manifestaciones

TABLA 239-1 FÁRMACOS IMPLICADOS CON FRECUENCIA EN LAS REACCIONES ALÉRGICAS A MEDICAMENTOS

Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos
Alopurinol
Amiodarona
Antibióticos (β -lactámicos, sulfamidas, nitrofuranos)
Anticonvulsivos (hidantoína, fenobarbital, carbamacepina)
Antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina)
Antisueros (antitoxinas, antivirales)
Contrastes radiológicos
Enzimas (L-asparaginasa, estreptocinas, quimopapaína)
Fármacos antiarrítmicos (procainamida, quinidina)
Fármacos antituberculosos (isoniacida, rifampicina)
Opioides
Quimioterápicos (platinos, doxorubicina, taxanos)
Relajantes musculares (rocuronio, suxametonio)
Sustancias biológicas (anticuerpos monoclonales como los producidos contra el factor de necrosis tumoral y otros productos proteicos del ADN recombinante)
Tranquilizantes antipsicóticos
Vacunas (basadas en huevo, gelatina)

TABLA 239-2 REACCIONES ESPECÍFICAS DE ÓRGANO Y FÁRMACOS IMPLICADOS

REACCIÓN	FÁRMACOS IMPLICADOS
MANIFESTACIONES PULMONARES	
Infiltrados pulmonares con eosinofilia	Minociclina, nitrofurantoína
Neumonitis y fibrosis	Bleomicina, amiodarona
Edema pulmonar no cardiogénico	Hidroclorotiacida, cocaína, heroína, metadona
MANIFESTACIONES AUTOINMUNITARIAS	
Lupus inducido por fármacos	Hidralacina, procainamida
CITOPENIAS INMUNITARIAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS	
Trombocitopenia	Quinidina, sales de oro, sulfamidas, heparina
Anemia hemolítica	Penicilina, metildopa
Agranulocitosis	Sulfamidas, propiltiouracilo, quinidina, procainamida, fenitoína
MANIFESTACIONES HEPÁTICAS	
Colestasis	Ácido aminosalicílico, dapsona
Lesión hepatocelular	Fenotiacinas, eritromicina
Patrón mixto	Halotano, isoniacida, diclofenaco Fenitoína, sulfamidas
MANIFESTACIONES RENALES	
Síndrome nefrótico	Sales de oro, captopril, AINE, penicilamina
Nefritis intersticial aguda	Antibióticos β-lactámicos, AINE, sulfamidas
MANIFESTACIONES DEL SISTEMA LINFÁTICO	
Seudolinfoma	Fenitoína, lamotrigina
Síndrome de tipo mononucleosis infecciosa	Ácido aminosalicílico, dapsona
MANIFESTACIONES CARDÍACAS	
Sulfamidas, antibióticos β-lactámicos	
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	
Neuritis periférica	Colchicina, nitrofurantoína, sulfamidas
AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.	

cutáneas, algunas solo afectan a otros sistemas orgánicos: por ejemplo, los infiltrados pulmonares con eosinofilia, la hepatitis y la nefritis intersticial aguda. En la [tabla 239-2](#) se proporciona una lista de los fármacos que causan reacciones específicas de órgano. Se han identificado anticuerpos o receptores de linfocitos T específicos que reaccionan con los fármacos sospechosos o metabolitos relevantes del fármaco. Como en las RAF en general, la reacción desaparece a menudo tras retirar el fármaco. Sin embargo, una reacción de hipersensibilidad puede persistir e incluso intensificarse debido a la formación de metabolitos del fármaco, que actúan como haptenos y se unen a proteínas transportadoras, como la albúmina sérica humana.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamientos basados en la evidencia

Existen pocos datos basados en la evidencia respecto a la alergia a los fármacos, una enfermedad que suele ser yatrogénica.¹³ Un estudio evaluó a pacientes infectados por el VIH que habían sufrido reacciones adversas al cotrimoxazol; se concluyó que la desensibilización daba lugar a menos reacciones adversas y a menos suspensiones de los tratamientos en los pacientes con el antecedente de una hipersensibilidad leve o moderada. Un segundo estudio, que evaluó el tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica, concluyó que no existen ensayos controlados con asignación aleatoria de los tratamientos usados con mayor frecuencia (es decir, los esteroides sistémicos, la ciclosporina, las inmunoglobulinas intravenosas).

Hay guías clínicas publicadas para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad causadas por la administración de tratamientos quimioterápicos o biológicos. Estas guías se elaboraron como parte de una iniciativa de mejora y dieron lugar a un enfoque estandarizado del tratamiento y la comunicación de las RAF.

PREVENCIÓN

Aunque el resultado de las RAF suele ser favorable, la prevención es el objetivo obvio. El médico debe recetar medicamentos solo si son adecuados para el cuadro clínico y debe evitar, si es posible, los fármacos conocidos por producir reacciones de hipersensibilidad significativas (v. [tabla 239-1](#)). Antes de la administración de un medicamento,

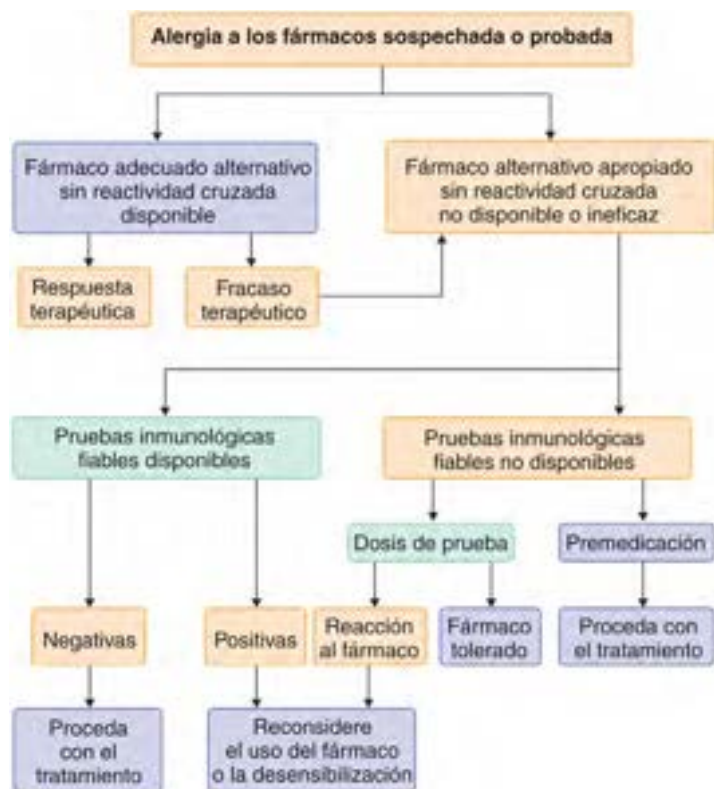


FIGURA 239-1. Directrices para el tratamiento de los pacientes con antecedentes de alergia a fármacos. En los pacientes con una alergia a fármacos sospechada o conocida, la primera opción es usar un fármaco apropiado sin reactividad cruzada. Si este fármaco no está disponible o si el paciente no responde al mismo, la evaluación subsiguiente está basada en una prueba inmunológica fiable para detectar la hipersensibilidad al fármaco.

debe preguntarse al paciente sobre RAF previas al medicamento o a otros que tengan una relación farmacológica. Si es adecuada, la administración oral es probablemente preferible a la administración parenteral; la anafilaxia es menos probable, como la sensibilización. Disponemos de protocolos para las pruebas cutáneas con antisueros extraños y para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos (p. ej., premedicación, dosis de prueba, desensibilización).¹⁴ En la [figura 239-1](#) se proporciona un algoritmo general.

El riesgo de una reacción anafiláctica a un fármaco como la penicilina depende del inicio, gravedad y proximidad ([tabla 239-3](#)). Si un sujeto experimentó una reacción de tipo inmediato que tuvo un inicio rápido, presentó síntomas o signos que amenazaron la vida y ocurrió hace relativamente poco tiempo, el sujeto tiene un riesgo alto de sufrir una reacción anafiláctica grave en una posterior exposición.

Incluso con una prueba cutánea negativa con Pre-Pen, un paciente podría tener reactividad frente a los determinantes; por tanto, el enfoque del paciente que necesita un antibiótico β-lactámico depende del riesgo, como se lista en la [tabla 239-3](#). Los riesgos y beneficios deben exponerse y registrarse exhaustivamente. En un sujeto con un riesgo alto pueden utilizarse dosis de prueba prudentes. Si hay reacción, se puede considerar la desensibilización si los riesgos y beneficios clínicos así lo aconsejan.

PRONÓSTICO

La mayoría de las alergias a los fármacos se acompaña de erupciones cutáneas que son autolimitadas y se resuelven poco después de que se haya suspendido la sustancia causal. Sin embargo, se producen reacciones graves peligrosas para la vida en aproximadamente 1 de cada 1.000 pacientes hospitalizados. Es especialmente probable que las reacciones

TABLA 239-3 RIESGO DE REACCIÓN ANAFILÁCTICA A LA PENICILINA U OTROS AGENTES FARMACOTERAPÉUTICOS

FACTOR	RIESGO BAJO	RIESGO ELEVADO
Inicio de la reacción previa	> 24 h	< 30 min
Signos y síntomas de la reacción previa	Erupción morbiliforme Urticaria aislada	Síntomas que amenazan la vida: hipotensión, angioedema de la vía respiratoria alta, broncoespasmo
Tiempo transcurrido desde la reacción previa	> 20 años	< 1 año

adversas cutáneas graves produzcan morbilidad y mortalidad. En 1998, la mortalidad de los pacientes hospitalizados de Medicare fue un 20% superior en aquellos que padecieron una RAF. La proporción de RAF que fueron reacciones alérgicas no se determinó en este estudio, pero podría calcularse en alrededor de una quinta parte.

La mayoría de las reacciones a los fármacos se resuelven, pero las recaídas pueden ocurrir días o varias semanas después de la suspensión del medicamento infractor, especialmente con la carbamacepina, la difenilhidantoína, el ácido valproico, la sulfasalacina, el alopurinol y los antivirales. En esos casos pueden ser beneficiosos los corticosteroides.¹⁵

Una de las reacciones más graves asociadas a la alergia a los fármacos es el choque anafiláctico (cap. 238).¹⁶ Suele estar mediado por la inmunoglobulina E (IgE), pero puede aparecer en reacciones a los fármacos no mediadas por la IgE, como los antiinflamatorios no esteroideos o los contrastes radiográficos. Se calcula que aproximadamente 1.500 personas mueren anualmente en EE. UU. por anafilaxia por medicamentos. En el Reino Unido, los fármacos son la principal causa de muertes por anafilaxia.

ORIENTACIONES FUTURAS

La farmacogenómica será un método importante para identificar a los sujetos con un riesgo de sufrir una reacción alérgica significativa frente a un fármaco dado.¹⁷ Se ha publicado que la genotipificación del antígeno leucocítico humano (HLA) identifica a los sujetos con mayor riesgo de presentar hipersensibilidad a los fármacos. Por ejemplo, los sujetos con HLA-B*5701 tienen un mayor riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad a abacavir, un inhibidor de la transcriptasa del VIH. Las reacciones cutáneas adversas graves al alopurinol se asocian en gran medida al marcador génico HLA-B*5801. En pacientes de ascendencia asiática, el HLA-B*1508 está muy asociado al desarrollo de síndrome de Stevens-Johnson cuando se les prescribe carbamacepina. No está claro por qué esta variante genética no es un factor de riesgo en pacientes con ascendencia africana o europea. Otros caminos mediante los cuales puede identificarse a los sujetos susceptibles incluyen los polimorfismos en los genes de las moléculas del reconocimiento inmunitario, las enzimas metabolizadoras de los fármacos y los sistemas de reparación de aductos macromoleculares.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

240

MASTOCITOSIS

CEM AKIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La mastocitosis es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la acumulación patológica de mastocitos en tejidos como la piel y la médula ósea. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se basa en la presentación clínica y las observaciones anatomopatológicas, hay siete categorías diferentes de mastocitosis (tabla 240-1).¹ El término *mastocitosis cutánea* describe la afectación exclusiva de la piel sin ningún signo de afectación de órganos internos, mientras que el término *mastocitosis sistémica* describe el trastorno que afecta a los órganos internos (la mayor parte de las veces la médula ósea) con o sin enfermedad cutánea.

EPIDEMIOLOGÍA

La mastocitosis puede diagnosticarse a cualquier edad.² Las formas de inicio en la infancia y de inicio en el adulto se distinguen en función de la edad del paciente en el

TABLA 240-1 CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE LA MASTOCITOSIS

Mastocitosis cutánea
Mastocitosis sistémica indolente
Mastocitosis sistémica latente
Mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (NHA)
Mastocitosis sistémica muy activa
Leucemia de mastocitos
Sarcoma mastocítico

Tomado de Horny HP, Akin C, Arber, DA et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2017:60-69.

momento del diagnóstico inicial. Estas formas muestran diferencias en su evolución clínica, trastorno molecular y pronóstico. El escenario clínico más frecuente que lleva al diagnóstico en la población infantil es un niño que acude con lesiones en la piel de mastocitosis cutánea dentro del primer año de vida. Los pacientes con un inicio más tardío de lesiones en la piel tienen más probabilidades de tener una mastocitosis sistémica, como la mayoría de los pacientes en los que la mastocitosis empieza en la edad adulta. La enfermedad se ha diagnosticado en todas las poblaciones étnicas. Los cálculos de la prevalencia de pacientes con mastocitosis cutánea van de 1 de cada 500 a 1 de cada 8.000 pacientes que acuden a clínicas de dermatología. La prevalencia de mastocitosis sistémica es más difícil de calcular, porque el diagnóstico exige una biopsia de un tejido afectado y un grado alto de sospecha clínica, sobre todo si no hay lesiones cutáneas. Es probable que no se diagnostiquen todas las mastocitosis sistémicas considerando el hecho de que no hay signos físicos ni alteraciones sanguíneas ni bioquímicas habituales que se asocien específicamente a la enfermedad. En consecuencia, no es inusual encontrar un retraso de varios años tras el inicio de los síntomas en muchos pacientes antes de alcanzar el diagnóstico de mastocitosis. La enfermedad es esporádica, aunque se han descrito algunos casos raros de aparición familiar.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

La patogenia de la mastocitosis implica la acumulación de mastocitos en los tejidos, con la liberación de mediadores de los mastocitos activados. La principal razón del aumento del número de mastocitos en los tejidos parece ser un defecto en la apoptosis en lugar de una proliferación descontrolada. Es inusual ver una actividad mitótica aumentada en las muestras de biopsias de los pacientes con mastocitosis y, en la mayoría de los pacientes, la enfermedad sigue una evolución silenciosa. El microambiente tisular y la alteración de la quimiotaxia también podrían contribuir a la carga final de mastocitos en los tejidos.

Aspectos genéticos

Los mastocitos derivan de progenitores hematopoyéticos (cap. 147). La mastocitosis sistémica se asocia a mutaciones puntuales con ganancia de función en el gen *KIT* (antes *c-kit*) del progenitor del mastocito, lo que conduce a una expansión clonal de los mastocitos. *KIT* codifica un receptor transmembrana (Kit), cuya porción intracelular actúa como una enzima cinasa de tirosinas. La porción extracelular de Kit se une a la citocina factor de célula troncal (SCF o ligando de Kit). La interacción entre SCF y Kit proporciona el estímulo aislado más importante para el crecimiento y la diferenciación de los mastocitos a partir de sus progenitores. En condiciones fisiológicas, el SCF homodimérico se une a dos moléculas del receptor Kit y las entrecruza, lo que lleva a la autofosforilación de los aminoácidos tirosina de la porción intracelular de la molécula de Kit. Las tirosinas fosforiladas actúan a su vez como lugares darsena para moléculas adaptadoras y transductoras de señales que regulan la diferenciación, proliferación, quimiotaxia y activación funcional de los mastocitos.

La mutación más frecuente comunicada en la mastocitosis^{3,4} afecta al codón 816 en *KIT* (localizado en el exón 17), que da lugar a la sustitución de un ácido aspártico por una valina (D816V) en la proteína Kit, y conduce a una autofosforilación independiente del ligando. La mutación D816V se ha demostrado en mastocitos de las lesiones cutáneas o del tejido medular en más del 90% de los adultos y en aproximadamente el 40% de los pacientes pediátricos con mastocitosis. Otro 40% de los pacientes pediátricos son portadores de mutaciones en otros exones de *KIT*, sobre todo en los exones 8 y 9. Las mutaciones en *KIT* pueden demostrarse en linajes hematopoyéticos no mastocíticos en variantes avanzadas de mastocitosis sistémica, de forma análoga a la afectación de múltiples linajes que se observa en las neoplasias mieloproliferativas (cap. 157). La sensibilidad para detectar la mutación es mucho mayor cuando se analiza un tejido lesionado como la médula ósea o la piel en comparación con la sangre periférica. Otros factores patógenos, algunos todavía por determinar, parecen responsables del fenotipo final de la enfermedad, porque la mera presencia de la mutación D816V de *KIT* no explica por sí sola la acentuada heterogeneidad de la presentación clínica y el pronóstico de la enfermedad. Las aberraciones moleculares en *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *CBL*, *RUNX1* y *DNMT3A* han sido las otras mutaciones más frecuentemente identificadas en las formas avanzadas de mastocitosis sistémica. En la mastocitosis sistémica avanzada, la mayoría de los pacientes son portadores de tres o más mutaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas

Los síntomas de la mastocitosis están relacionados sobre todo con la liberación de mediadores mastocíticos y raramente por una infiltración destructiva de los mastocitos en los tejidos o las consecuencias de una neoplasia hematológica asociada. La activación del mastocito⁵ da lugar a la liberación de varios mediadores preformados almacenados en los gránulos del mastocito, la síntesis nueva de leucotrienos sulfopéptidicos como LTC₄ y prostaglandinas (sobre todo PGD₂) de los lípidos de la membrana y la síntesis de citocinas. Los mediadores preformados almacenados en los gránulos del mastocito son la histamina; proteasas como la tripsina, la quimasa y la carboxipeptidasa A; y proteoglicanos como la heparina y el sulfato de condroitina. Los mediadores vasoactivos como



FIGURA 240-1. Urticaria pigmentaria.

la histamina, el LTC₄ y la PGD₂ en tejidos locales o distantes causan vasodilatación, lo que puede provocar enrojecimiento, taquicardia, hipotensión, presíncope y síncope. La histamina también causa prurito y estimula la hipersecreción de ácido gástrico en las células parietales. Los mastocitos son ricos en citocinas. Se han encontrado concentraciones séricas elevadas del factor de necrosis tumoral α y la interleucina 6 en pacientes con mastocitosis que pueden contribuir a la astenia y la osteoporosis acelerada observada en algunos pacientes. Categorías muy activas y raras de mastocitosis pueden asociarse a una infiltración destructiva extensa de mastocitos en tejidos como el tubo digestivo, lo que puede provocar malabsorción, y el hígado, lo que puede causar fibrosis portal con hipertensión portal asociada.

La activación del mastocito y la liberación de mediadores pueden producirse tras desencadenantes como los cambios de temperatura (p. ej., duchas calientes); el ejercicio; la ingestión de alcohol o alimentos picantes; el estrés emocional; las picaduras de insectos; la exposición a ciertos fármacos (como los analgésicos opiáceos, los antiinflamatorios no esteroideos o los relajantes musculares), y a veces de forma espontánea sin un desencadenante obvio. La prevalencia de enfermedades atópicas en pacientes con mastocitosis es parecida a la de la población general y la concentración sérica de inmunoglobulina E (IgE) es a menudo baja. Sin embargo, parece que los pacientes con sensibilización anafiláctica a los venenos de himenópteros tienen una incidencia desproporcionadamente alta de mastocitosis.

La mastocitosis es una enfermedad con manifestaciones clínicas variadas.⁶ Aunque en algunos pacientes la única queja es el aspecto estético de las lesiones de la urticaria pigmentaria (fig. 240-1), otros sufren episodios frecuentes de inestabilidad vascular o tienen una enfermedad sanguínea que pone en peligro su vida. En general, los pacientes con mastocitosis pertenecen a una de dos categorías amplias, según la zona de tejido afectada: los que solo tienen una enfermedad cutánea o los que tienen una enfermedad sistémica con o sin afectación de la piel. La mastocitosis cutánea (es decir, la enfermedad limitada a la piel sin afectación de órganos internos) es frecuente en niños menores de 1 año, mientras que la mastocitosis sistémica se diagnostica más en los adultos mediante una biopsia y aspirado de la médula ósea.

Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas de la urticaria pigmentaria (conocida como mastocitosis cutánea maculopapular) son la presentación más frecuente de la mastocitosis cutánea (v. fig. 240-1). También están presentes en el 50-90% de los pacientes con mastocitosis sistémica, dependiendo de la categoría de la enfermedad. Muy diferentes a la urticaria o los habones, las lesiones de la urticaria pigmentaria son lesiones fijas, de un color marrón a salmón y de un tamaño de varios milímetros a unos centímetros. Se observan más en el tronco y las extremidades y tienden a respetar la cara y las zonas de la piel expuestas al sol, aunque puede verse la afectación facial y del cuero cabelludo en los niños. La vesiculación de las lesiones puede darse en niños principalmente en los primeros 3 años de vida. Las lesiones no suelen ser pruriginosas en reposo, pero pueden volverse urticariformes tras exponerse a varios desencadenantes (v. «Biopatología»). Muchos pacientes observan que las lesiones cutáneas se hacen más prominentes tras la exposición al calor o una irritación física como el roce. Las lesiones pueden encontrarse concentradas en zonas de la piel tendientes a la irritación, como las axilas y las ingles.

Las presentaciones infrecuentes de la mastocitosis cutánea son los mastocitomas y la mastocitosis cutánea difusa. Los mastocitomas son benignos y generalmente tumores mastocíticos solitarios, aunque se sabe que preceden a las lesiones de urticaria pigmentaria en algunos casos. Aparecen casi exclusivamente en niños y la irritación física de la lesión puede provocar un enrojecimiento generalizado y otros síntomas de la liberación de mediadores mastocíticos. La mastocitosis cutánea difusa es otra forma de afectación cutánea que se ve exclusivamente en los niños. Se caracteriza por un engrosamiento difuso de la piel y anejos con aspecto de piel de naranja sin lesiones individuales de urticaria pigmentaria. La telangiectasia macular eruptiva persistente (TMEP) es una forma rara de mastocitosis cutánea caracterizada por la presencia de máculas telangiectásicas difusas. Como las lesiones de la TMEP suelen verse en presencia de urticaria pigmentaria, hay un debate sobre si la TMEP representa una forma diferente de mastocitosis cutánea.

Los pacientes con mastocitosis cutánea pueden manifestar otros síntomas como dolor abdominal, diarrea o enrojecimiento.

Manifestaciones sistémicas

Los síntomas causados por la desgranulación del mastocito pueden experimentarse en forma de episodios cortos, recidivantes y autolimitados con manifestaciones multiorgánicas o como síntomas crónicos a lo largo de un período prolongado. Un episodio típico de desgranulación del mastocito puede provocar de forma variable enrojecimiento, hipermia conjuntival, náuseas, vómitos, dolor cólico abdominal, diarrea, taquicardia y mareo. Los síntomas de la activación de los mastocitos (o «síndromes de activación de los mastocitos») pueden presentarse en trastornos distintos a la mastocitosis (cap. 238), en los que la activación de los mastocitos es un proceso reactivo secundario a los estímulos generados por otro proceso patológico. Puede aparecer hipotensión y el episodio puede progresar a una pérdida completa de la conciencia en algunos pacientes. Por tanto, la mastocitosis debe considerarse en todos los pacientes con anafilaxia recidivante antes de hacer el diagnóstico de anafilaxia idiopática. La triptasa, una proteasa almacenada en los gránulos del mastocito, puede estar elevada por encima del valor basal en el suero o el plasma si se mide antes de pasadas 4 h del inicio del episodio en pacientes con sospecha de desgranulación del mastocito o anafilaxia, independientemente de la causa. El angioedema, los habones y las sibilancias son infrecuentes en la mastocitosis. El enrojecimiento suele afectar a la cara y a la región superior del tórax. Puede identificarse un desencadenante constante solo en un pequeño número de pacientes (v. «Biopatología»). Los episodios suelen durar 30 min a algunas horas. Los episodios de hipotensión pueden poner en peligro la vida, en particular en presencia de otros trastornos como alteraciones cardíacas o pulmonares. La mastocitosis sistémica debe sospecharse en todos los pacientes con reacciones sistémicas a las picaduras de los himenópteros, especialmente en los que tienen un síncope hipotensor o un casi síncope.

Síntomas digestivos

Los síntomas digestivos se observan en más del 50% de los pacientes con mastocitosis. El dolor epigástrico, el dolor cólico abdominal inferior, las náuseas, los vómitos o la diarrea pueden aparecer de forma episódica en el contexto de un episodio agudo de desgranulación del mastocito o de forma crónica. La secreción ácida gástrica inducida por la histamina derivada del mastocito puede provocar una esofagitis, una gastritis y una enfermedad ulcerosa péptica, aunque las medidas de la producción basal de ácido han mostrado una gran variabilidad en diferentes estudios, desde una hipersecreción en las cifras del síndrome de Zollinger-Ellison a una aclorhidria. Pueden observarse edema de la mucosa, pliegues mucosos gástricos o duodenales engrosados o lesiones nodulares en evaluaciones radiográficas o endoscópicas. Puede verse diarrea alternando con estreñimiento. La diarrea intensa persistente puede complicarse con una malabsorción significativa en pacientes con una mastocitosis sistémica muy activa. La hematoquecia, la hematemesis y las melenas son infrecuentes y deben llevar a un estudio endoscópico rápido para excluir trastornos coexistentes. Los mastocitos son constituyentes de la lámina propia normal de la mucosa digestiva, y su número puede estar aumentado en estados inflamatorios que influyen en el tubo digestivo. Sin embargo, la cuantificación del número de mastocitos en las muestras de biopsias digestivas no suele ser generalmente útil y debe evitarse el diagnóstico de la mastocitosis mediante biopsias gastrointestinales basado únicamente en un aumento del número de mastocitos sin la presencia de otros criterios de la OMS. Puede observarse una hepatomegalia leve a moderada con o sin alteraciones de las transaminasas séricas, aunque la hipertensión portal y la ascitis son raras e indican la presencia de categorías avanzadas de mastocitosis. En algunos pacientes se han comunicado ictericia y signos en la colangiografía que recuerdan a los de la colangitis esclerosante primaria.

Síntomas osteomusculares

El dolor osteomuscular es frecuente en los pacientes con mastocitosis y suele deberse a un dolor de tejidos blandos que recuerda al de la fibromialgia. Puede observarse una osteoporosis acelerada en un subgrupo de pacientes, en particular en los que tienen otros factores de riesgo, como las mujeres posmenopáusicas y los que reciben tratamiento glucocorticoide. Las fracturas patológicas por compresión y otras fracturas por fragilidad debido a afectación ósea pueden ser el hallazgo inicial en algunos pacientes.⁷ Se recomienda una densitometría ósea como parte de la evaluación estándar de las mujeres con mastocitosis y de cualquier paciente con antecedente de fracturas patológicas. Se han descrito alteraciones radiográficas en hasta el 75% de los pacientes con mastocitosis. Además de la osteoporosis generalizada, los estudios óseos pueden mostrar una mezcla de lesiones escleróticas o líticas y la gammagrafía esquelética puede revelar una captación focal o difusa del radiomarcador.

Manifestaciones sanguíneas

Se han observado alteraciones en la sangre periférica en hasta el 50% de los pacientes con mastocitosis sistémica. La anemia normocrómica normocítica leve es la alteración más frecuente, seguida de la trombocitopenia, la eosinofilia, la monocitosis y la leucopenia. La eosinofilia en la mastocitosis raramente causa daño orgánico, como se observa en la leucemia eosinofílica crónica o el síndrome hipereosinofílico (cap. 161). Es importante

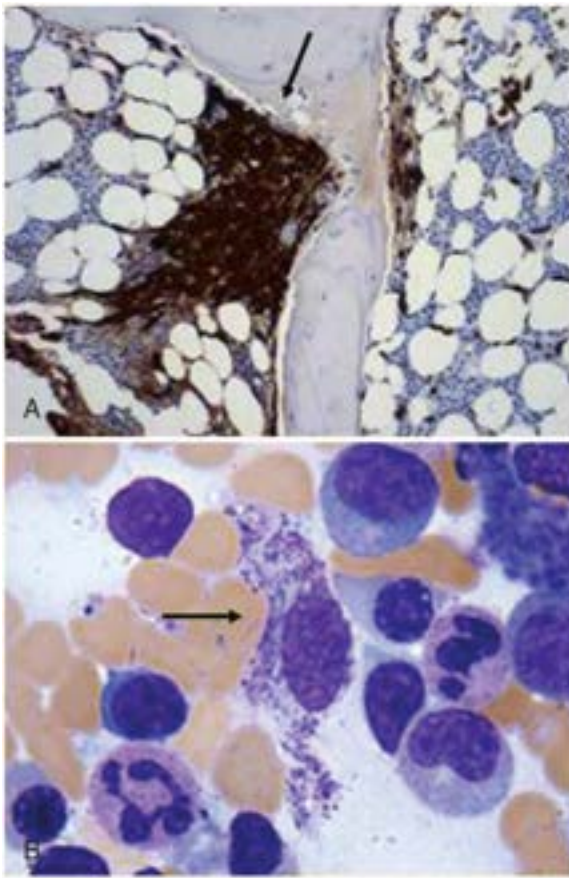


FIGURA 240-3. Hallazgos diagnósticos de la muestra de biopsia y de la extensión del aspirado de la médula ósea. A. Agregados característicos de mastocitos con una tinción para triptasa (criterio principal) en el corte de la biopsia (flecha). B. Mastocitos con formas atípicas en huso en la extensión del aspirado (flecha).

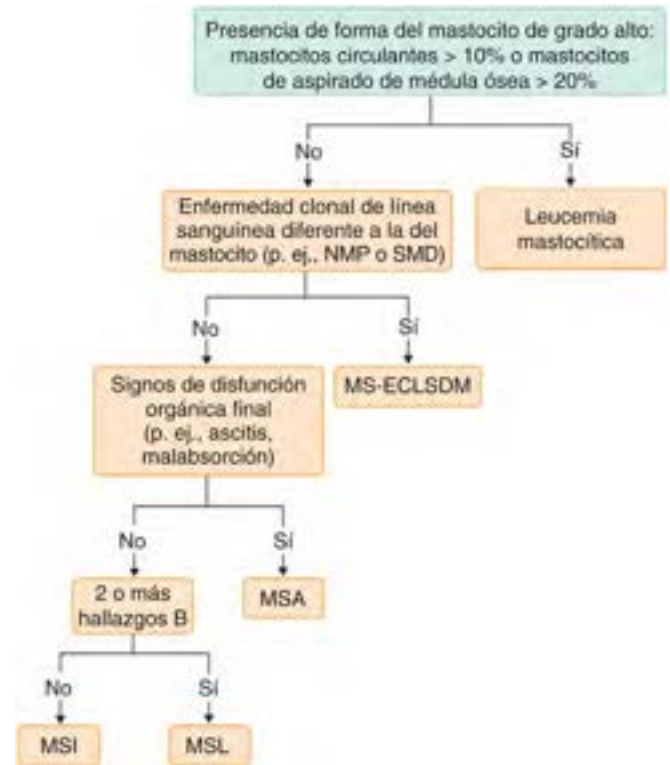


FIGURA 240-4. Algoritmo para la clasificación de la mastocitosis sistémica. MSA, mastocitosis sistémica muy activa; MSI, mastocitosis sistémica indolente; MSL, mastocitosis sistémica latente; MS-ECLSDM, mastocitosis sistémica con enfermedad clonal de línea sanguínea diferente a la del mastocito; NMP, neoplasias mieloproliferativas; SMD, síndromes mielodisplásicos.

o el plasma tras episodios de desgranulación del mastocito como la anafilaxia. Por el contrario, las proenzimas precursoras de la triptasa (protriptasas α y β) se secretan de forma constitutiva fuera de la célula y sus concentraciones séricas se correlacionan con la carga de mastocitos. La mediana de la concentración sérica de triptasa en una población sana es de aproximadamente 5 ng/ml. Una concentración sérica de triptasa mayor de 20 ng/ml plantea la sospecha de mastocitosis sistémica en el marco clínico adecuado. Una concentración normal de triptasa no excluye el diagnóstico de mastocitosis y que pueden verse concentraciones aumentadas de triptasa en otros trastornos, como la triptasemia α hereditaria, los síndromes mielodisplásicos, las leucemias mielocíticas agudas, la leucemia eosinofílica crónica y la insuficiencia renal crónica. Los metabolitos de la histamina, como la *N*-metilhistamina, y la prostaglandina D_2 se encuentran elevados en una muestra de orina de 24 h, pero no son sensibles ni más específicos que la medida basal de la triptasa sérica en la mastocitosis.

La demostración de una mutación en el codón 816 de *KIT* (D816V) puede ser necesaria para cumplir los criterios diagnósticos en los pacientes que carecen del criterio principal (v. «Biopatología»).¹⁰ El estudio de los tejidos afectados como la piel y la médula ósea consigue la mayor sensibilidad. Se han detectado mutaciones del codón 816 de *KIT* en otras enfermedades neoplásicas, como las leucemias mielocíticas agudas con factor ligador del centro y los seminomas, además de la mastocitosis.

Se ha descrito una variante inusual con agrupamiento de mastocitos redondos maduros sin la expresión de CD25 que se denomina mastocitosis sistémica bien diferenciada. Estos pacientes tienen generalmente antecedentes de mastocitosis de comienzo en la infancia sin la mutación D816V *KIT* y, por tanto, pueden responder al imatinib, a diferencia de los que tienen una mastocitosis sistémica portadores de la mutación D816V (v. «Tratamiento»).

Categorías de la enfermedad de la Organización Mundial de la Salud

Todo paciente diagnosticado de mastocitosis debe asignarse a una categoría de la enfermedad según la clasificación de la OMS (v. tabla 240-1).¹¹ La mastocitosis cutánea sin afectación de la médula ósea ni de órganos internos es la categoría más frecuente en los pacientes con la enfermedad de inicio en la infancia.

La mastocitosis sistémica se divide en las categorías de mastocitosis sistémica indolente, mastocitosis sistémica latente, mastocitosis sistémica con neoplasia

hematológica asociada (MS-ECLSDM), mastocitosis sistémica muy activa y leucemia de mastocitos. En la figura 240-4 se presenta un algoritmo para la clasificación de la mastocitosis sistémica. La mastocitosis sistémica indolente es la categoría más frecuente en los adultos. Los pacientes de esta categoría suelen tener una esperanza de vida normal comparados con sujetos de la misma edad de la población general, aunque experimentan síntomas relacionados con la liberación de mediadores de los mastocitos. La mastocitosis sistémica indolente sigue una evolución persistente y la progresión a una categoría más avanzada es inusual (< 5% de los casos). La MS-ECLSDM es la segunda categoría más frecuente en los adultos y suele diagnosticarse una enfermedad sanguínea no mastocítica en el momento de diagnosticar la mastocitosis. Por tanto, en todos los pacientes con una mastocitosis sistémica recién diagnosticada hay que evaluar con cuidado las muestras de la biopsia y el aspirado de la médula ósea en busca de la presencia de otra enfermedad sanguínea. La mastocitosis sistémica muy activa es una categoría rara caracterizada por la presencia de una disfunción orgánica resultado de la infiltración destructiva por mastocitos. La mastocitosis sistémica muy activa puede afectar a los sistemas hematopoyético, digestivo y esquelético en forma de citopenias, hiperesplenismo, malabsorción con pérdida de peso, hepatomegalia con hipertensión portal y ascitis y lesiones osteolíticas grandes con fracturas patológicas; estos constituyen los hallazgos de tipo C según los definen los criterios de la OMS. La mastocitosis sistémica latente denota pacientes con una alta carga de mastocitos, como se evidencia en dos o más hallazgos B (más del 30% de infiltrados de mastocitos en la biopsia de médula ósea o triptasa > 200 ng/ml; signos de displasia o mieloproliferación sin cumplir los criterios de una ECLSDM; hepatomegalia o esplenomegalia sin disfunción hepática o hiperesplenismo) sin hallazgos C ni leucemia de mastocitos. La leucemia mastocítica se caracteriza por un 10% o más de mastocitos en la circulación periférica o un 20%, más de mastocitos en las extensiones de aspirados de la médula ósea o ambos. Para diagnosticar la leucemia mastocítica, el porcentaje de mastocitos en la extensión del aspirado de médula ósea debe evaluarse en una zona del porta que esté suficientemente lejos de las espículas. El sarcoma de mastocitos es un diagnóstico poco frecuente caracterizado por un tumor maligno e invasor de mastocitos sólido.

Estudios recientes identificaron un subgrupo de pacientes con anafilaxia recurrente idiopática o inducida por veneno de himenópteros con una demostración de mastocitos clonales que comportan la mutación D816V de *KIT* o que expresan de forma aberrante en su superficie el CD25, sin reunir por completo los criterios diagnósticos de la OMS y sin tener las lesiones cutáneas de la urticaria pigmentaria. Provisionalmente se dice que estos pacientes tienen un síndrome de activación mastocítica monoclonal.

TRATAMIENTO

Tto

El principal objetivo del tratamiento de todas las categorías de mastocitosis es el control de los síntomas. Se considera una reducción del número de mastocitos solo en las categorías de enfermedad con un mal pronóstico (es decir, MS-ECLSDM, mastocitosis sistémica muy activa, leucemia mastocítica y sarcoma mastocítico).¹² No se ha demostrado que las modalidades terapéuticas actuales cambien la evolución natural de la enfermedad.

Tratamiento médico

A los adultos con mastocitosis cutánea o mastocitosis sistémica indolente se les trata de forma sintomática. El prurito en la mastocitosis suele responder a dosis pautadas de antihistamínicos bloqueantes del receptor 1 para la histamina, como la loratadina (10 mg/día), la fexofenadina (180 mg con agua al día) o la cetiricina (5-10 mg/día).¹³ Estas dosis pueden duplicarse a dos veces al día si es necesario en los pacientes sintomáticos. Los antihistamínicos sedantes como la hidroxicina (25 mg tres veces al día) o la difenhidramina pueden usarse antes de irse a la cama. La fototerapia (psoraleno oral más ultravioleta A) o la fototerapia pueden ser útiles en pacientes con prurito refractario; obtienen una mejora sintomática y un aclarado temporal de las lesiones cutáneas pigmentadas en hasta el 50% de los pacientes. Cuando se considere este tratamiento deben tenerse en cuenta los efectos adversos de la fototerapia, como el mayor riesgo de cáncer cutáneo.

Los antihistamínicos bloqueantes del receptor 2 para la histamina, como la ranitidina (150 mg dos veces al día) o la famotidina (20 mg una o dos veces al día), suelen recetarse como tratamiento de primera línea para los pacientes con síntomas digestivos como pirosis, náuseas y dolor abdominal. El antagonista dual de los receptores H₁ y de los receptores para la serotonina ciproheptadina (4 mg tres veces al día) puede usarse para la diarrea, el rubor o la cefalea. Pueden añadirse inhibidores de la bomba de protones en los pacientes cuyos síntomas abdominales sean refractarios a los bloqueantes del receptor 2 para la histamina. El cromoglicato sódico por vía oral (dosis del adulto de 200 mg cuatro veces al día) ha reducido el dolor abdominal, la diarrea, las náuseas, los vómitos y el prurito en varios estudios, aunque los efectos beneficiosos son variables entre los pacientes. Finalmente, las dosis bajas a moderadas de glucocorticoides sistémicos pueden ser beneficiosas en casos inusuales de mastocitosis muy activa que debute con diarrea resistente al tratamiento asociada a malabsorción o hepatomegalia con ascitis.

Se cree que los leucotrienos cisteinílicos, como el LTC₄, que se producen después de la activación del mastocito, contribuyen a los síntomas en la mastocitosis. Por tanto, suelen añadirse fármacos dirigidos contra la síntesis de leucotrienos o la unión a su receptor al régimen terapéutico de los pacientes con un alivio subóptimo del prurito y del dolor abdominal con el tratamiento bloqueante de los receptores de histamina. Por ejemplo, el montelukast (10 mg diarios) o el zileuton pueden ser útiles cuando se usan junto con los antagonistas de los receptores H₁ y H₂. Hay que advertir a los pacientes sobre los efectos secundarios psiquiátricos.

Se debe considerar la adrenalina autoinyectable en todos los pacientes, incluso sin que haya antecedentes de episodios de hipotensión o anafilácticos que provoquen un presíncope o síncope por una desgranulación aguda del mastocito. Estos episodios deben tratarse como una anafilaxia sistémica (cap. 238).

Se ha demostrado en un ensayo con asignación aleatoria que el masitinib, un inhibidor de la cinasa KIT y LYN, es eficaz y bien tolerado para el tratamiento de la mastocitosis sistémica indolente o latente muy sintomática. Sin embargo, la cifra de respuesta, en términos de una mejora del 75% con respecto a la línea basal, es inferior al 20%. El omalizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE) se ha mostrado beneficioso en los síntomas anafilácticos recurrentes o de activación de los mastocitos en informes de casos.

Tratamientos citorreductores

Generalmente, el tratamiento citorreductor se considera en las variantes de las enfermedades muy activas asociadas a un mal pronóstico. Algunos pacientes con episodios recurrentes peligrosos para la vida de liberación de mediadores mastocíticos que no responden al tratamiento tradicional pueden ser también candidatos al tratamiento citorreductor después de considerar con atención sus riesgos y beneficios. Los abordajes terapéuticos citorreductores de la mastocitosis han incluido inhibidores de la tirosina cinasa,¹⁴ el interferón α -2b y el análogo de nucleósido cladribina. No se ha demostrado que ningún tratamiento citorreductor dé como resultado una remisión completa.

La mayoría de los pacientes con mastocitosis tienen la mutación D816V en *KIT*, que confiere resistencia al imatinib, y, por lo tanto, no son candidatos apropiados para este tratamiento. La midostaurina (100 mg dos veces al día), que inhibe la mutación conductora común D816V en *KIT*, consiguió una cifra de respuesta del 60% en los pacientes con mastocitosis sistémica avanzada, incluida la leucemia de células madre.¹⁵ Por lo demás, la leucemia de mastocitos suele tratarse con poliquimioterapia, como la leucemia mieloide aguda (cap. 173), aunque todavía no se han identificado regímenes terapéuticos satisfactorios. El imatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa con actividad contra el *KIT* de tipo natural, *PDGFR* y *abl*, ha sido eficaz en un pequeño número de pacientes sin la

mutación D816V de *KIT* o con el gen de fusión *FIP1L1-PDGFR*, que presentan leucemia eosinofílica crónica (cap. 161) con un modesto aumento de los mastocitos de la médula ósea.

Se ha publicado que el IFN- α 2b (de 0,5 a 5 millones de unidades, de tres a cinco veces a la semana), solo o con prednisona, mejora parcialmente las alteraciones clínicas y de laboratorio en alrededor del 50% de los pacientes con una mastocitosis sistémica muy activa, los pacientes con osteoporosis y fracturas patológicas y los pacientes con anafilaxia recidivante resistente al tratamiento, aunque las remisiones histopatológicas y moleculares completas parecen raras. El IFN- α es difícil de tolerar por sus muchos efectos adversos, como síntomas gripales, dolor óseo y depresión.

La cladribina es un análogo sintético de purinas (0,14 mg/kg en infusión o por vía subcutánea, los días 1-5; se repite a las 4-12 semanas hasta 1-9 ciclos). En una serie, resultó eficaz en la mastocitosis indolente y muy maligna, con una cifra de respuesta general del 22%. Sin embargo, se acompaña de un alto riesgo de linfopenia, neutropenia e infecciones oportunistas.¹⁶

Tratamientos complementarios y de otro tipo

La evitación de los desencadenantes de la desgranulación del mastocito es otro complemento importante del tratamiento farmacológico de los síntomas. Estos muestran una variación individual acentuada entre los pacientes con mastocitosis sistémica (v. «Biopatología»), y la anamnesis individual puede ser útil para identificar tales desencadenantes. La anestesia general y la cirugía imponen un riesgo adicional a los pacientes con mastocitosis, porque varios fármacos usados a lo largo de la intervención como los relajantes musculares, los analgésicos opiáceos y los antiinflamatorios no esteroideos pueden inducir una desgranulación aguda del mastocito. Deben obtenerse registros quirúrgicos y anestésicos previos si están disponibles y debe determinarse una estrategia adecuada para la anestesia, con una comunicación estrecha entre el paciente, el anestesiólogo, el cirujano y un alergólogo.

Los trastornos sanguíneos clonales no mastocíticos asociados a la mastocitosis deben tratarse siguiendo los modelos de asistencia descritos para esos trastornos, independientemente de la presencia de la mastocitosis. El trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 168) ha obtenido resultados variables en el tratamiento de las enfermedades del mastocito, y en algunos casos han conseguido la remisión completa.

Se recomienda la inmunoterapia con venenos en los que tienen antecedentes de reacciones sistémicas a los himenópteros y signos de sensibilización mediada por la IgE (por pruebas de alergia cutáneas o sanguíneas). La mayoría de los expertos recomiendan que la duración del tratamiento sea indefinida, puesto que se han descrito muertes después de la suspensión de la inmunoterapia.

Debido a la elevada prevalencia de osteoporosis y de fracturas óseas patológicas en la mastocitosis, debe considerarse la densitometría ósea como intervención diagnóstica estándar en los pacientes adultos con mastocitosis. Si se detecta una osteoporosis, debe tratarse siguiendo las recomendaciones estándares (cap. 230).

PRONÓSTICO

El pronóstico de la mastocitosis varía en función de la categoría de la enfermedad. Al menos el 50% de los pacientes con la mastocitosis cutánea de inicio en la infancia consiguen una resolución completa de la enfermedad en la adolescencia y la mayor parte del resto de los pacientes experimenta una mejora o aclarado de las lesiones de la piel. La mastocitosis sistémica indolente es una enfermedad persistente, pero tiene un buen pronóstico sin una reducción de la esperanza de vida y la progresión a una categoría de la enfermedad más grave es infrecuente. Se han descrito factores asociados a un peor pronóstico, como la falta de urticaria pigmentaria, la edad mayor al inicio de los síntomas, la lactato deshidrogenasa o la fosfatasa alcalina séricas elevadas, la trombocitopenia, la anemia, las alteraciones en la extensión de la sangre periférica y la detectabilidad de la mutación D816V de *KIT* en la sangre periférica.¹⁷ El pronóstico del MS-ECLSDM está determinado por el pronóstico del trastorno sanguíneo asociado. La mastocitosis sistémica muy activa y la leucemia mastocítica tienen malos pronósticos, con una mediana de supervivencia de menos de 3 años y menos de 1 año, respectivamente.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Lortholary O, Chandresris MO, Bulai Livideanu C, et al. Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389:612-620.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ENFERMEDAD REUMÁTICA

VIVIAN P. BYKERK Y MARY K. CROW

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades reumáticas son frecuentes y son una causa importante de disminución de la calidad de vida, aumento de las comorbilidades y disminución de la esperanza de vida. Provocan una carga socioeconómica considerable y exigen experiencia a todos los médicos que tratan a estos pacientes. El presente capítulo proporciona un sistema para la evaluación de los pacientes que presentan signos y/o síntomas indicativos de enfermedad reumática. En él se expone un enfoque algorítmico que permite al médico integrar los signos y síntomas iniciales, las características del paciente y las estructuras anatómicas junto con las pruebas diagnósticas para desarrollar el diagnóstico y el plan terapéutico.

DEFINICIÓN Y CATEGORIZACIÓN

Las enfermedades reumáticas son trastornos del tejido conectivo, en las que una inflamación localizada o generalizada se manifiesta a menudo con dolor atribuible a las articulaciones periféricas, la columna vertebral o los músculos y los tejidos blandos relacionados. Algunos signos generales, como rigidez, fiebre o pérdida de peso, y numerosos signos ajenos al aparato locomotor, desde exantemas a disfunción renal, acompañan con frecuencia a las enfermedades reumáticas. En la mayoría de los procesos se conoce la base fisiopatológica, aunque en otros procesos como los trastornos dolorosos y en algunas enfermedades reumáticas no son bien conocidas (cap. 27). En la mayoría de los trastornos reumáticos, los procesos moleculares subyacentes que se consideran desencadenados por factores ambientales en los sujetos con predisposición génica desencadenan patrones específicos de enfermedades del tejido conectivo, que constituyen el fenotipo clínico de una enfermedad reumática determinada. Se están llevando a cabo investigaciones para definir con mayor precisión la fisiopatología molecular específica de estas enfermedades.¹⁻³ Las enfermedades reumáticas se diferencian en líneas generales en las que son principalmente degenerativas con inflamación secundaria y en las que la inflamación es la vía primaria que conduce a las características de la enfermedad. En estas últimas, la patogenia es con frecuencia mediada por respuestas inmunitarias anómalas o por anomalías metabólicas.

Histopatología

Las enfermedades reumáticas suelen denominarse también *enfermedades del tejido conectivo*, porque el tejido conectivo es el blanco más frecuente de los procesos inflamatorios y/o autoinmunitarios. El tejido conectivo es el tejido más abundante del cuerpo, que sostiene y conecta otros tejidos y órganos, y las células y mediadores del sistema inmunitario se distribuyen de forma amplia en él. Juntas, estas características explican la frecuente naturaleza sistémica de las enfermedades reumáticas. Los tejidos conectivos laxos y densos tienen componentes celulares y matriz extracelular. El tejido conectivo laxo ocupa espacios entre las vainas musculares, recubre los vasos sanguíneos y linfáticos, y contiene fibroblastos que sintetizan fibras de colágeno. También contiene fibras reticulares que forman el esqueleto

de las células musculares, los nervios y los capilares. Por su parte, el tejido conectivo denso sustenta los tejidos blandos del cuerpo y contiene más fibras de colágeno y menos células. Se encuentra en la dermis, las cápsulas articulares, el cartilago, el hueso y la fascia muscular, y forma tendones, ligamentos y puntos de conexión en su inserción en el hueso (entesis). Las células presentes en el tejido conectivo pueden ser células migratorias, como mastocitos o macrófagos, o células residentes, como fibroblastos, fibrocitos y células reticulares. Los fibroblastos sintetizan colágeno, fibras reticulares elásticas y sustancia fundamental de la matriz extracelular, incluyendo líquidos tisulares y fibras de colágeno. Es importante recordar que el tejido conectivo está integrado por células asociadas al sistema de defensa del organismo: linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, células dendríticas y eosinófilos. La estrecha proximidad entre el tejido conectivo y los vasos sanguíneos y las células del sistema inmunitario crea el entorno para el desarrollo de un grupo de trastornos mediados por una alteración de la regulación del sistema inmunitario y por alteraciones del sistema vascular.

Clasificación de las enfermedades reumáticas

Se han descrito más de 100 tipos de enfermedades reumáticas. Aunque se considera que están basadas principalmente en uno o dos procesos globales (degenerativos o inflamatorios), las enfermedades reumáticas se subdividen del modo siguiente (que se muestra también en la [tabla 241-1](#)): 1) asociadas a degeneración de los tejidos conectivos (cap. 246) atribuible a: a) traumatismo; b) desequilibrios estructurales/mecánicos, o c) muerte precoz inherente de componentes celulares; 2) asociadas a autoinmunidad sistémica, vinculadas con frecuencia a autoanticuerpos cuantificables que pueden manifestarse principalmente por: a) sinovitis, b) afectación orgánica generalizada, c) inflamación de vasos sanguíneos (vasculitis), o d) inflamación del músculo (miositis); 3) otras enfermedades inflamatorias del tejido conectivo que afectan a tejidos más densos, sin formación de autoanticuerpos y por tanto denominadas *enfermedades reumáticas seronegativas* o *espondiloartritis* (cap. 249); 4) enfermedades en las que predomina la inflamación de los vasos (vasculitis), en especial de las arterias, de calibre pequeño, mediano o grande (cap. 254); 5) enfermedades autoinflamatorias (cap. 245) que se asocian a depósito de cristales o a mutaciones genéticas en las vías de citocina, y 6) síndromes dolorosos que deben considerarse a menudo en el contexto de estas enfermedades, en las que algunos son concurrentes y están muy vinculados a la enfermedad reumática subyacente, como el dolor difuso asociado a síndrome de Sjögren, la hiper movilidad del tejido conectivo o los síndromes dolorosos regionales vinculados anatómicamente a alteración mecánica. Los pacientes que presentan síndromes dolorosos generalizados (cap. 27) han de someterse a investigación para descartar una enfermedad del tejido conectivo. Va en aumento la identificación de genotipos asociados a enfermedades incluidas en estas categorías y, en ciertos casos, las vías inmunitarias específicas han permitido agrupar un conjunto de enfermedades reumáticas que antes se consideraban más dispares.

Existen cuadros patológicos que se asemejan a las enfermedades reumáticas y que el médico debe tener en cuenta al evaluar a un paciente. Por ejemplo, son posibles las artropatías y síndromes parecidos a una enfermedad reumática en un contexto de infección o de cáncer (cap. 259). Los fenómenos autoinmunitarios se reconocen cada vez más en el marco de las neoplasias malignas⁴ o como consecuencia del tratamiento de las neoplasias con inhibidores de los puntos de control inmunitario.^{5,6} En la evaluación de un paciente con posible enfermedad reumática hay que tener en cuenta los signos de alarma específicos.

Ninguna clasificación de las enfermedades reumáticas explica por completo su patogenia. Sin embargo, agruparlas en un sistema de clasificación ayuda a evaluar a un paciente en el que se sospecha una patología de esta índole (v. [tabla 241-1](#)).

TABLA 241-1 CLASIFICACIÓN GENERAL DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS FRECUENTES SEGÚN LA PATOGENIA

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE HUESOS Y ARTICULACIONES	ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS SISTÉMICAS	ESPONDILOARTRITIS SERONEGATIVAS	ENFERMEDADES REUMÁTICAS VASCULARES	ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS	TRASTORNOS DOLOROSOS
Artrosis	Artritis reumatoide	Espondilitis anquilosante	Vasculitis asociada a ANCA	Enfermedad de Still de inicio adulto	Síndromes de dolor miofascial regional
HEID	Lupus eritematoso sistémico	Artritis psoriásica	Vasculitis de la arteria temporal	Enfermedades por cristales	Tendinitis/bursitis
Discopatía degenerativa	Síndrome de Sjögren	Artritis reactiva	Polimialgia reumática	Síndromes de fiebre periódica pediátrica	Capsulitis adhesiva
Estenosis vertebral	Miopatías inflamatorias (polimiositis, dermatomiositis)	Artritis enteropática	Enfermedad de Behçet		Síndrome de dolor regional complejo de tipo 1 (distrofia simpática refleja)
Osteoporosis	Esclerosis sistémica				Síndromes de dolor con hiper movilidad Fibromialgia*

*Único trastorno doloroso no asociado a inflamación.

ANCA, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos; HEID, hiperostosis esclerosante idiopática difusa (vinculada también a factores metabólicos, como elevación de la hormona de crecimiento).

TABLA 241-2 PREVALENCIA E INCIDENCIA MUNDIAL* DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS ASOCIADAS A AUTOINMUNIDAD

ENFERMEDAD	NORTEAMÉRICA	CENTROAMÉRICA	SUDAMÉRICA	EUROPA	ORIENTE PRÓXIMO	ASIA	ÁFRICA SUBSAHARIANA	AUSTRALIA
Artritis reumatoide	600-1.000 (40)	400-2.000	100-500	200-900 (2-7)	200-1.500	100-800 (40-90)	Infrecuente: 900	2.000
Lupus eritematoso sistémico	20-60 (2-7)	50-60 (5)	ND	20-70 (2-7)	ND	20-70 (3)	Infrecuente	20-80 (11)
Esclerosis sistémica	13-28	ND	ND	< 10-15 (< 2)	ND	< 10	ND	23 (2)
Espondiloartritis (principalmente espondilitis anquilosante)	50-130 (7)	ND	ND	100-850 (2-9)	500	10-240	Infrecuente	ND
Síndrome de Sjögren	320 (4)	ND	ND	200-600 (4-5)	ND	330-700 (China)	ND	ND

*Prevalencia (incidencia anual) por 100.000 por región mundial.

Datos tomados de Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geopidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(8):468-476; y Chaaya M, Slim ZN, Habib RR, et al. High burden of rheumatic diseases in Lebanon: a COPCORD study. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(2):136-143.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque las enfermedades del tejido conectivo se clasifican en general según se indica en la tabla 241-1, en los adultos hay seis enfermedades reumáticas prototípicas valoradas y tratadas con más frecuencia por los reumatólogos: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica, espondiloartritis (principalmente espondilitis anquilosante), síndrome de Sjögren y vasculitis. Estas enfermedades están extendidas y la mayoría tienen una incidencia y una prevalencia mundial parecida (tabla 241-2). Cada una de ellas se asocia a alteraciones inmunitarias y mecanismos de lesión inflamatoria característicos, aunque se desconocen la causa y las razones de la cronicidad. Las enfermedades reumáticas autoinmunitarias son también una de las causas principales de morbimortalidad en el mundo industrializado, relacionadas en parte con comorbilidades asociadas, sobre todo enfermedades cardiovasculares. Suponen una carga socioeconómica considerable. Van en aumento los indicios de que su patogenia se asocia a factores ambientales y socioeconómicos, y exposición a microorganismos infecciosos, radiaciones ultravioleta y contaminantes. El tabaquismo, en concreto, se ha asociado a un aumento del riesgo de LES y artritis reumatoide en personas con predisposición genética en la cultura occidental. Los efectos de la emigración ponen de relieve algunos de estos riesgos. Por ejemplo, los africanos que emigran lejos de su ambiente nativo y de sus orígenes culturales son más propensos al LES. Además, algunos estudios han vinculado la exposición laboral a sustancias tales como el polvo de sílice, el mercurio, los pesticidas, los disolventes y los metales, con aumento del riesgo de LES y artritis reumatoide.

En algunos casos, las concentraciones geográficas de una enfermedad autoinmunitaria poco frecuente indican determinantes genéticos. Por ejemplo, se ha observado una incidencia, una prevalencia y una mortalidad más altas por esclerosis sistémica en afroamericanos que en blancos, con mayor prevalencia en el sur de Europa, en concreto en Italia (prevalencia de 7 a 33 por 100.000). Además, ciertos factores sociales y demográficos contribuyen a la epidemiología de las enfermedades reumáticas. Por ejemplo, la prevalencia de LES es muy alta en Georgia (EE. UU.), mientras que la prevalencia de espondilitis anquilosante es baja en regiones endémicas de paludismo, en las que los genotipos HLA-B27 son poco frecuentes. Las artropatías inflamatorias, como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, registran mayor prevalencia en poblaciones de indios nativos de Norteamérica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los médicos de atención primaria y los de atención hospitalaria suelen ser los primeros en evaluar a un paciente con enfermedad reumática en evolución y deben conocer bien los signos y síntomas de presentación para hacer un diagnóstico precoz. En muchos casos, el cuadro clínico indica una enfermedad con riesgo orgánico o vital. La evaluación de síntomas constitucionales sistémicos y articulares debe incluir siempre las enfermedades reumáticas en el diagnóstico diferencial.

Síntomas articulares como presentación inicial frecuente

Casi todas las enfermedades reumáticas se presentan con síntomas articulares como manifestación inicial, relevante y frecuente. Entre ellos cabe citar dolor, rigidez, inflamación y eritema, o todos ellos, en las enfermedades autoinflamatorias como la gota o la pseudogota. El patrón de afectación articular, en especial la duración y el momento de mayor intensidad de los síntomas, ayuda al médico a diagnosticar a los pacientes que presentan una espondiloartritis o una artritis inflamatoria, con independencia de la clasificación patógena. Por ejemplo, el dolor articular que empeora por la mañana, se asocia a rigidez prolongada y mejora con la actividad es una presentación típica de dolor inflamatorio. Por el contrario, el dolor que empeora con la actividad, mejora en reposo y se asocia a un período muy corto de rigidez indica que lo más probable es que tenga una etiología degenerativa. La localización aporta pistas para una clasificación general. El paciente que describe «dolor en todo el cuerpo» puede padecer un síndrome doloroso

primario. Sin embargo, el dolor de tipo inflamatorio localizado en la columna vertebral o en una entesis (zona de inserción ligamentosa) corresponde con mayor probabilidad a una espondiloartritis. Un paciente con síntomas de tipo inflamatorio que afectan sobre todo a las articulaciones pequeñas de manos y pies puede tener una enfermedad reumática autoinmunitaria asociada a anticuerpo antinuclear (ANA), a factor reumatoide (FR) o a anticuerpo antipeptido citrulinado (ACPA). Por tanto, el patrón de afectación articular es crucial en la evaluación y el diagnóstico de cualquier enfermedad reumática.

Presentaciones clínicas inespecíficas

Todas las enfermedades reumáticas pueden estar asociadas a afectación articular. Sin embargo, muchas de ellas no presentan siempre síntomas articulares. Por lo tanto, es importante conocer los patrones no articulares de presentación de la enfermedad. La fiebre o las manifestaciones cutáneas, como los exantemas, son frecuentes en la vasculitis y al inicio del LES. Los síntomas de sequedad son característicos de síndrome de Sjögren. Este y la inflamación de los vasos sanguíneos coexisten en pacientes con LES. Algunos síntomas generales, como mialgias o fatiga, son frecuentes en casi todas las enfermedades reumáticas con independencia de su clasificación, mientras que la verdadera debilidad puede ser el único síntoma de presentación de una miopatía inflamatoria. La afectación renal es frecuente en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas seropositivas y en la vasculitis, y puede producir anasarca si la proteinuria es intensa o prolongada. Por consiguiente, deben identificarse signos y síntomas específicos e inespecíficos asociados a distintas enfermedades del tejido conectivo para hacer un diagnóstico diferencial apropiado que se adapte a la clasificación descrita en la tabla 241-1. Los signos y síntomas evolucionan de manera secuencial a lo largo del tiempo; por tanto, en un paciente cuya enfermedad no se ha manifestado completamente todavía antes del diagnóstico, deben considerarse a menudo enfermedades reumáticas de más de un tipo, calificándola como enfermedad del tejido conectivo inespecífica o indiferenciada. La mayoría de las enfermedades reumáticas obedecen a criterios de clasificación específicos. Si no se cumplen, se analizan los signos y síntomas en el contexto de las clasificaciones generales y mientras tanto pueden utilizarse términos como *poliartritis inflamatoria indiferenciada* o *espondiloartritis indiferenciada* para facilitar el diagnóstico y el tratamiento. Cuando todavía no se ha diagnosticado la enfermedad de un paciente, las pruebas y el seguimiento a lo largo del tiempo, como se indica en la figura 241-1, pueden ayudar a identificar una enfermedad reumática emergente.

Manifestaciones cutáneas

Aunque las manifestaciones cutáneas son frecuentes en pacientes con enfermedades autoinmunitarias seropositivas, sobre todo LES, pueden ser hallazgos importantes en todas las enfermedades autoinmunitarias. Un exantema purpúrico sin blanqueamiento es indicativo en ocasiones de vasculitis, y los exantemas en regiones extensoras específicas son frecuentes en la dermatomiositis. En el LES o en la dermatomiositis, los exantemas aparecen o empeoran por exposición a la luz ultravioleta y tienden a presentar una distribución en zonas expuestas a la luz. Los exantemas vasculíticos indican a veces presencia de una enfermedad autoinmunitaria como el LES o de una enfermedad vascular inflamatoria como la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Suelen estar presentes días antes y a menudo son palpables, y una biopsia de las lesiones es muy útil para el diagnóstico. Los exantemas pueden ser transitorios. En la enfermedad de Still del adulto (una forma de artritis inflamatoria sistémica del adulto clasificada como enfermedad autoinflamatoria), los pacientes presentan fiebre en agujas, que alcanza el máximo al final del día, asociada a un exantema evanescente color salmón con blanqueamiento que dura solo 1-2 h. La localización específica de un exantema ayuda a establecer el diagnóstico. Un exantema facial que respeta los pliegues nasolabiales es característico de lupus, en tanto que el que no respeta dichos pliegues es indicativo de rosácea. La psoriasis está presente casi siempre en la artritis psoriásica

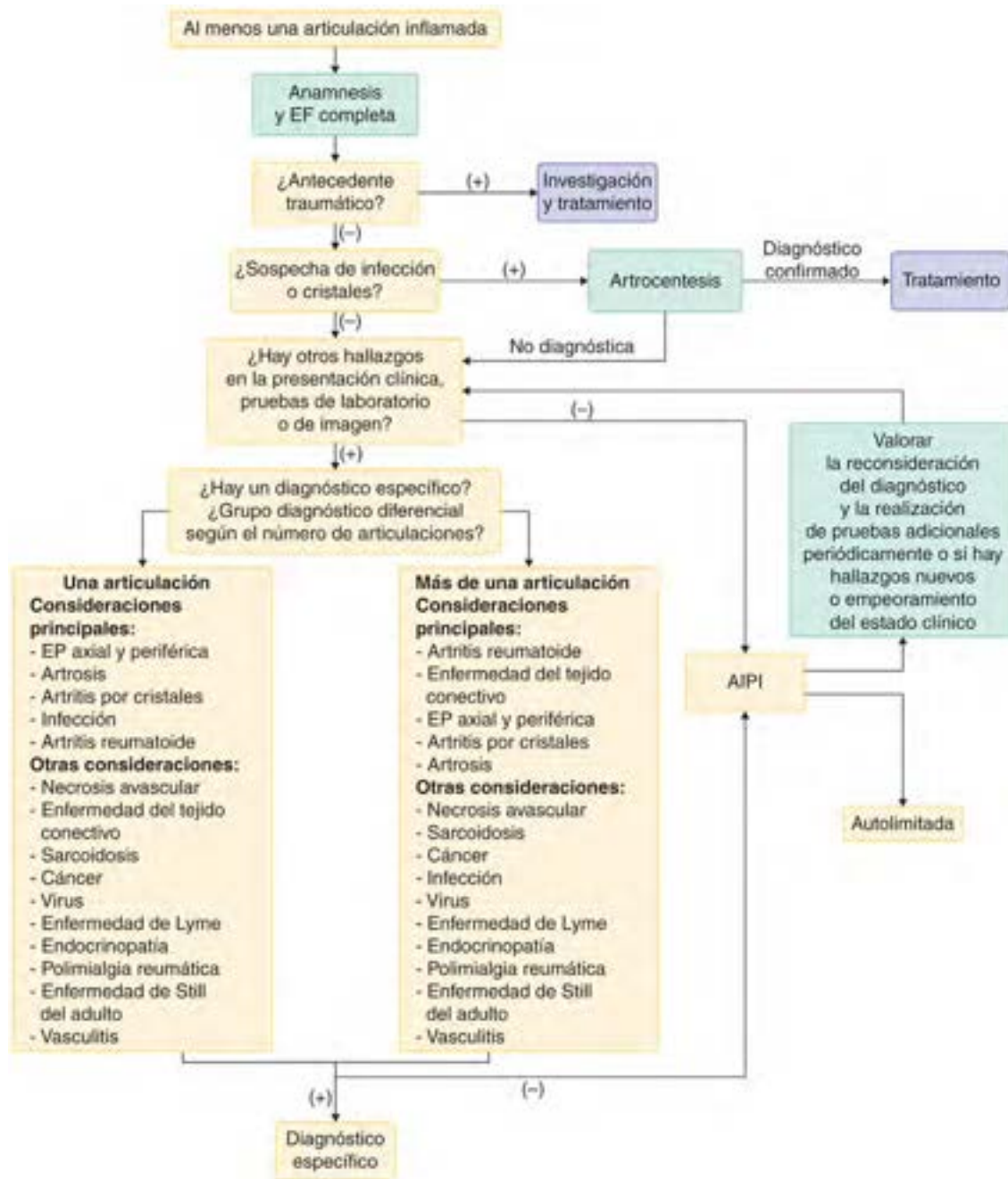


FIGURA 241-1. Algoritmo para identificar artritis inflamatorias periféricas indiferenciadas. Pruebas diagnósticas mínimas recomendadas en todos los pacientes: factor reumatoide y/o anticuerpos antipéptido citrulinado, velocidad de sedimentación glomerular y/o proteína C reactiva, hemograma completo y radiografías de las articulaciones afectadas. AIPI, artritis inflamatoria periférica indiferenciada; EF, exploración física; EP, espondiloartritis. (Tomado de Hazlewood G, Alethaha D, Carmona L, et al. Algorithm for identification of undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a multinational collaboration through the 3e initiative. *J Rheumatol Suppl.* 2011;87:54-58.)

(una variante de espondiloartritis). Aunque la psoriasis suele ser diseminada y afectar a las superficies extensoras, puede pasar desapercibida si hay pocas lesiones, si se localiza en zonas poco visibles (pliegues como los del oído, el ombligo, las nalgas o el cuero cabelludo) o si solo afecta la uña. En ocasiones, la artritis reumatoide produce nódulos o exantemas en las superficies extensoras, aunque estos son cada vez menos frecuentes. Sin embargo, la presencia de nódulos en las superficies extensoras es indicativa también de posibles tofos gotosos. En la esclerosis sistémica se observan retracción distal de la piel, telangiectasias y úlceras digitales, presentes asimismo en el contexto de un síndrome de Raynaud, caracterizado por espasmo vascular en las manos.

Forma de inicio de las enfermedades reumáticas según el tipo

La mayoría de las enfermedades reumáticas aparecen de manera espontánea y a menudo gradual o con inicio subagudo. No todas presentan las manifestaciones habituales al comienzo, y el diagnóstico puede retrasarse hasta que aparecen las manifestaciones más características. Se han publicado criterios de clasificación para casi todas las enfermeda-

des reumáticas, que incluyen las características habituales y específicas de cada patología. (Detalladas en otros capítulos.) Aunque los criterios de clasificación se publican por lo general para lograr una inclusión homogénea de participantes en estudios de investigación, también son útiles para el diagnóstico. Sin embargo, en un paciente individual es posible establecer el diagnóstico sin cumplir todos los criterios de clasificación, porque algunas características de una enfermedad reumática son muy específicas y no están asociadas a otras dolencias. Por ejemplo, el LES es la única enfermedad que produce exantema malar típico y un autoanticuerpo concreto, anti-Sm, en el suero.

La evolución natural de cada enfermedad reumática está relacionada con la gravedad inicial, los órganos adicionales específicos afectados más adelante y la aparición de enfermedades concurrentes. La artritis reumatoide se presenta con una o dos articulaciones inflamadas o con dolor en el antepié. Sin embargo, si el paciente tiene un título alto de anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico (ACPA), asociado a la aparición de artropatía erosiva, el diagnóstico se establece de inmediato y da paso al pertinente tratamiento. Las enfermedades reumáticas autoinmunitarias y vasculares están asociadas a morbilidad alta si no se tratan, y están justificadas las medidas para investigar sin demora todas las manifestaciones.

Enfermedades reumáticas degenerativas

Son las enfermedades reumáticas habitualmente asociadas a edad avanzada. La artropatía degenerativa comprende por lo general la artrosis y la discopatía degenerativa. La artropatía degenerativa se caracteriza por degradación de las estructuras colágenas articulares (cartilago o discos intervertebrales) y aparición de hipertrofia ósea. Se mantiene la controversia sobre qué es lo que sucede con anterioridad. Al degradarse las estructuras de colágeno es frecuente una inflamación asociada. El dolor resultante por distintas causas contribuye a la inmovilidad, enfermedades concurrentes secundarias e incapacidad. La artropatía degenerativa, con diferencia la más frecuente de las enfermedades reumáticas, se describe con detalle en el capítulo 246. En general, estas enfermedades no se asocian a exantemas ni a síntomas inespecíficos generales.

Enfermedades reumáticas autoinmunitarias

Estas enfermedades son LES, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren primario, miositis inflamatoria idiopática y vasculitis sistémicas. Afectan a numerosos órganos y, por tanto, sus manifestaciones clínicas son heterogéneas. Cada presentación sintomática se asocia a signos específicos y debe caracterizarse, además, mediante estudios adicionales (tabla 241-3), incluida la determinación de los autoanticuerpos característicos en el suero. Las especificidades definidas de los autoanticuerpos pueden discernir subtipos de enfermedades reumáticas (cap. 242; v. tabla 241-3). Muchas de estas enfermedades afectan a las mujeres más que a los hombres. Esto es más llamativo en el LES (cap. 250), que afecta a 8-10 mujeres por cada hombre y habitualmente empieza en los años fértiles. Como se ha señalado, las manifestaciones cutáneas, los síntomas de sequedad (ojos o boca), las úlceras en mucosas, la fiebre, la alopecia y el síndrome de Raynaud son frecuentes y son referidos a menudo por los pacientes. Aparecen solos o asociados a síntomas en articulaciones y músculos. La artritis reumatoide (cap. 248) registra una proporción mujer:hombre de 3:1 aproximadamente y suele empezar en la etapa adulta avanzada, con la sinovitis simétrica de las articulaciones pequeñas y medianas como característica clásica de presentación. La piel tersa es el sello distintivo de la esclerosis sistémica (cap. 251), también denominada esclerodermia, que afecta más a menudo a las extremidades. Las manifestaciones cutáneas se presentan inicialmente con tumefacción en los dedos, seguida de tensión en las manos y finalmente tensión en la piel. El fenómeno de Raynaud, aunque no es específico de la esclerosis sistémica, suele preceder a su aparición, a menudo durante muchos años. La tirantez de la piel puede llegar a afectar a la cara, los brazos y, en el caso de la esclerosis sistémica difusa, al tronco, la espalda y las piernas. Cuando las manifestaciones de las enfermedades reumáticas se presentan en forma del fenotipo clásico, es sencillo hacer el diagnóstico. El diagnóstico

es más difícil cuando las manifestaciones que se presentan se superponen entre las enfermedades. Por ejemplo, los síntomas del síndrome seco, que son el prototipo del síndrome de Sjögren primario (cap. 252) y se asocian a los patrones de autoanticuerpos específicos del Sjögren, pueden aparecer simultáneamente en el LES y en la artritis reumatoide. Las vasculitis autoinmunitarias y el LES pueden compartir manifestaciones parecidas en los órganos sistémicos, como las que afectan a los pulmones, los riñones, la piel y el sistema nervioso. Una o más de ciertas características, incluidas manifestaciones constitucionales, como la astenia, la fiebre, la pérdida de peso, las artralgias, la artritis y las migrañas, se ven con frecuencia en casi todas las enfermedades reumáticas. El solapamiento de síntomas amplía el diagnóstico diferencial y a menudo no es inmediata una distinción clara, incluso después de la realización de pruebas serológicas. La biopsia tisular puede ayudar a lograr una respuesta definitiva.

Espondiloartritis

La espondilitis anquilosante (cap. 249) que se manifiesta como una enfermedad de la porción inferior de la columna vertebral y una fusión vertebral más temprana es más frecuente en los hombres que en las mujeres. La enfermedad en las mujeres puede presentarse de forma más atípica con síntomas cervicales o toracolumbares en la presentación inicial. La sacroilitis es el sello distintivo de esta enfermedad. Puede utilizarse la localización de los síntomas en el cuello y la porción toracolumbar de la columna, las articulaciones sacroilíacas y las grandes articulaciones de las «raíces» de las extremidades superiores e inferiores para diferenciar la espondilitis anquilosante de la artritis reumatoide. La presencia típica de lesiones cutáneas psoriásicas en los pacientes con una artritis psoriásica puede ser un rasgo que la diferencie de la artritis reumatoide. La inflamación de la columna vertebral también puede asociarse a la enfermedad inflamatoria intestinal, y no es raro que se produzca en la parte media o superior de la columna, en contraposición a las articulaciones sacroilíacas.

Formas de vasculitis

Hay muchos síndromes de vasculitis que se clasifican según el tamaño del vaso afectado (cap. 254). Algunas se clasifican como tales, aunque no siempre se demuestra un origen vascular. La polimialgia reumática (cap. 255) es una enfermedad reumática inflamatoria frecuente en la vejez y comparte muchas características patógenas y epidemiológicas con la arteritis de células gigantes, una forma de vasculitis senil.⁷ Los pacientes refieren dolor alrededor del cuello y afectación bilateral de la cintura escapular y pélvica, además de rigidez considerable, más intensa por la mañana. El inicio de los síntomas es repentino o gradual, a lo largo de semanas o meses. El diagnóstico de polimialgia reumática es

TABLA 241-3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PISTAS PARA FACILITAR EL DIAGNÓSTICO PARA CADA GRUPO DE ENFERMEDAD REUMÁTICA

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE HUESOS Y ARTICULACIONES	ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS SISTÉMICAS	ESPONDILIOARTRITIS SERONEGATIVAS	ENFERMEDADES REUMÁTICAS VASCULARES	ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS	TRASTORNOS DOLOROSOS
Investigue si hay síntomas persistentes de dolor > 6 semanas o fracaso de medidas conservadoras (fisioterapia, paracetamol, AINE) Si hay riesgo de pérdida ósea y posible fractura por fragilidad, considere osteoporosis	Asociadas con frecuencia a dolor articular inflamatorio y/o inflamación con o sin síntomas inespecíficos y afectación de otro órgano Determine ANA, FR, VSG y CRP	Considere en presencia de psoriasis o si el dolor de espalda tiene características inflamatorias; considere en presencia de signos y síntomas extraarticulares (p. ej., uveítis, enfermedad intestinal inflamatoria, uretritis, entesitis, dactilitis)	Siempre que haya infarto de tejido o exantemas vasculíticos, hemorragia pulmonar o síndromes renales agudos o subagudos	Todas pueden producir fiebre En los niños suelen ser síndromes genéticos mediados por interleucina 1 o TNF- α En adultos, considere enfermedades por cristales	Si el dolor es desproporcionado respecto a los signos objetivos, o si hay antecedente de traumatismo pasado o esfuerzo repetitivo, dolor referido, dolor difuso o descripción minuciosa del dolor
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS INICIALES PARA CONFIRMAR LA SOSPECHA DE ENFERMEDAD REUMÁTICA EN CADA GRUPO					
Imagen de la región específica asociada al dolor persistente (considere la posibilidad de obtener imágenes adicionales en las áreas a las que puede estar refiriéndose el dolor) Si preocupa la osteoporosis, realice la DMO e investigue usando pruebas de laboratorio que incluyan calcio, 25(OH)D y/o PTH para comenzar la evaluación de las enfermedades metabólicas óseas	Las pruebas deben dirigirse específicamente a las enfermedades sospechosas Las pruebas específicas deben incluir la CPK si hay debilidad o mialgias; anti-CCP (ACPA) y FR si hay sinovitis; ANA en la detección de la enfermedad reumática y ADNds, C3, C4, ENA si se presentan síntomas de LES o síndrome seco	Imágenes de articulaciones sacroilíacas (radiográficas si hay síntomas prolongados, RM si el inicio es más reciente) HLA-B27 con dolor de espalda inflamatorio o dolor sacroilíaco, sospecha clínica alta de dolor de espalda inflamatorio, pero pruebas de imagen normales	Las pruebas de laboratorio deben incluir ANCA Anti-PR3 Anti-MPO Reactivos de fase aguda (VSG, CRP) Muestras de tejido de órganos afectados para facilitar la clasificación anatomopatológica	Si hay sospecha de cristales, aspiración de líquido sinovial o tofo y análisis mediante microscopia de luz polarizada	Por lo general, un diagnóstico de exclusión, basado en la exploración física En el síndrome de dolor regional complejo, tendinitis o entesitis, los hallazgos físicos específicos y las pruebas de imagen pueden facilitar el diagnóstico

ACPA, anticuerpos antipéptido citrulinado; ADNds, ADN de doble cadena; AINE, antiinflamatorio no esteroideo; ANA, anticuerpos antinucleares; ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; anti-CCP, antipéptido citrulinado cíclico; anti-MPO, antimieloperoxidasa; anti-PR3, antiproteína 3; CPK, creatina cinasa; CRP, proteína C reactiva; DMO, densidad mineral ósea; ENA, anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles (p. ej., Ro, La, Sm, RNP, Scl-70, Jo-1); FR, factor reumatoide; LES, lupus eritematoso sistémico; PTH, paratohormona; RM, resonancia magnética; TNF- α , factor de necrosis tumoral α ; VSG, velocidad de sedimentación glomerular; 25(OH)D, 25-hidroxivitamina D.

principalmente clínico. Los criterios de clasificación diagnóstica recientes se basan en la presentación clínica típica y en las pruebas de laboratorio con elevación de los reactantes de fase aguda. Entre los imitadores de la polimialgia reumática puede estar la artritis reumatoide de comienzo en el anciano; por lo tanto, pueden indicarse las pruebas para excluirla. Al considerar la polimialgia reumática, es importante incluir la arteritis de células gigantes en el diagnóstico diferencial, en particular cuando los reactantes de fase aguda están muy elevados o hay síntomas o manifestaciones que no son osteomusculares. Estas suelen tener relación con la inflamación de las arterias temporales. Es necesario un alto índice de sospecha de inflamación de las arterias temporales o de enfermedad de los grandes vasos que afecta a la aorta, porque las consecuencias clínicas de la inflamación vascular asociada a la arteritis de células gigantes pueden ser perjudiciales, lo que a veces conduce a la ceguera o a un accidente cerebrovascular, o a una destrucción vascular más grave y a una isquemia de los órganos, que puede poner en peligro la vida.

Enfermedades autoinflamatorias

Las enfermedades autoinflamatorias poco frecuentes basadas en mutaciones en genes implicados en las vías inflamatorias. Se diagnostican habitualmente en los niños y se analizan con detalle en el capítulo 245. La gota (cap. 257) es la enfermedad autoinflamatoria más frecuente y prototípica, que se presenta con mayor frecuencia en hombres de mediana edad y mayores, y su prevalencia está aumentando. Los síntomas iniciales son dolor muy intenso, eritema periarticular e inflamación articular. Los tofos presentes pueden confundirse con nódulos reumatoides. Una concentración sérica elevada de ácido úrico se asocia a la gota, aunque las concentraciones pueden disminuir durante las crisis agudas.

Dolor y síndromes dolorosos

El dolor (cap. 27) es un síntoma frecuente e inespecífico, pero muy importante, fundamental en todas las enfermedades reumáticas. El dolor es la característica clave de las enfermedades articulares que presentan los pacientes. Deben obtenerse la ubicación, la distribución y los patrones, junto con las características temporales, los factores desencadenantes, las características migratorias o de alivio y los antecedentes de traumatismos físicos o psicológicos. En los síndromes dolorosos regionales, la distribución del dolor es la clave para el diagnóstico. El dolor difuso sin signos de patología subyacente asociado a un grado excesivo de fatiga, dificultad de afrontamiento y descripciones intrincadamente detalladas del dolor con analogías extravagantes hacen sospechar fibromialgia (cap. 258). La fibromialgia se define como dolor generalizado que afecta a ambos lados del cuerpo y a las extremidades superiores e inferiores, además del cuello y la espalda. La mayoría de los síndromes dolorosos son síndromes dolorosos regionales. Por ejemplo, el síndrome doloroso regional relacionado con síndrome mecánico en el cuello y el hombro hace que el paciente sienta dolor en las localizaciones afectadas, pero también en el trapecio, la región superior del tórax, la axila y la región superior y/o inferior del brazo y la mano. Un porcentaje elevado de pacientes con dolor en el aparato locomotor tienen dolor regional relacionado con desequilibrios musculares, factores posturales con o sin artritis degenerativa, tenopatía o entesopatía subyacente. Como ejemplo, los síndromes dolorosos en la región del trapecio, irradiados hasta el deltoides o incluso el antebrazo, pueden ser multifactoriales y asociados a una combinación de espasmo muscular, artritis degenerativa subyacente en la columna cervical o pinzamiento del manguito de los rotadores, relacionados con frecuencia con actividades repetitivas. El dolor en la zona distal de una extremidad después de un traumatismo o una intervención quirúrgica asociada a una extremidad fría y brillante es indicativo de un síndrome de dolor regional complejo. Su etiología se pondrá de manifiesto si se recoge una anamnesis cuidadosa de las características del dolor junto con una anamnesis médica, una exploración física y la exclusión de las «señales de alarma» o factores que indiquen una alteración subyacente específica de un órgano afín de la que pueda derivar el dolor. El dolor en el marco de un historial de neoplasia maligna debería indicar la posibilidad de metástasis. Una picadura de garrapata puede indicar una enfermedad de Lyme anterior. Las distribuciones por dermatomas se observan en las hernias de disco o el herpes. La mayoría de los síndromes dolorosos precisan una evaluación médica completa antes de definir el diagnóstico definitivo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Es necesaria una anamnesis exhaustiva para completar la evaluación de un paciente con enfermedad reumática. Además de tener en cuenta la edad y el sexo, una anamnesis personal del paciente, con estado civil, profesión y factores psicosociales, ayuda a determinar el diagnóstico, el pronóstico y las opciones terapéuticas. La tabla 241-3 contiene indicaciones útiles para establecer el diagnóstico de cualquier enfermedad reumática.

La clave del diagnóstico es valorar los signos y los síntomas clínicos. La mayoría de las enfermedades reumáticas producen síntomas que afectan, o parecen afectar, a las articulaciones. Puede ser solo dolor en una articulación específica o en un grupo de articulaciones o de estructuras periarticulares. Pedir al paciente que determine el tipo de síntomas –dolor, inflamación o rigidez asociados a las articulaciones– es clave para delimitar el diagnóstico diferencial de una enfermedad reumática. Los síntomas articulares deben evaluarse para detectar características inflamatorias, como rigidez

prolongada o dolor en reposo, o características mecánicas o no inflamatorias, como inestabilidad o fallo, bloqueo o aumento de los síntomas con el uso. Los tipos de afectación articular –principalmente articulaciones pequeñas de las manos, las muñecas y los pies; articulaciones grandes de los codos, las rodillas, los tobillos o de las «raíces» (hombros o caderas); o afectación vertebral– señalarán un diagnóstico específico. Además, las preguntas sobre enfermedades recientes, viajes, exposición a posibles microorganismos infecciosos y presencia o ausencia de manifestaciones sistémicas, como fiebre, fatiga o pérdida de peso, aportan información importante. La apreciación de los signos y síntomas que indican manifestaciones extraarticulares, en particular las manifestaciones cutáneas, pulmonares, renales, neurológicas o vasculares, guiará el diagnóstico diferencial, y las investigaciones ulteriores ayudarán a determinar el diagnóstico definitivo, así como el pronóstico y la intensidad requerida del tratamiento.

La presencia de una enfermedad reumática se asocia a veces a manifestaciones de enfermedades concurrentes no relacionadas con el tejido conectivo. Por ejemplo, el infarto de miocardio es más frecuente en muchos pacientes con enfermedades reumáticas. La inmovilidad o ciertos factores relacionados con el tratamiento que producen obesidad pueden aumentar el riesgo de diabetes y de artropatía degenerativa inferior.

Factores de la anamnesis que contribuyen al diagnóstico y al pronóstico

Edad y sexo

Algunas enfermedades reumáticas se manifiestan habitualmente en la infancia. Entre ellas destacan trastornos genéticos, como la hemofilia asociada a artritis enfermedades autoinflamatorias, infantiles por definición. La artritis idiopática juvenil es una forma de artritis que se manifiesta antes de los 16 años. Las enfermedades reumáticas autoinmunitarias y las enfermedades reumáticas inflamatorias, como espondiloartropatías, artritis reumatoide y LES, pueden empezar en la edad adulta joven, mientras que los trastornos degenerativos, como la artrosis, suelen manifestarse en la mediana edad y al final de la mediana edad. El inicio de la artritis reumatoide es más frecuente al final de la mediana edad, pero puede hacerlo casi en cualquier etapa de la vida. Las personas ancianas son más propensas a la artrosis y a la polimialgia reumática, aunque esta última presenta un amplio diagnóstico diferencial, por lo que debe tenerse en cuenta a cualquier edad. Las enfermedades autoinmunitarias son más frecuentes en las mujeres, mientras que las espondiloartropatías tienen una frecuencia parecida en las mujeres y los hombres. La artritis gotosa es más frecuente en los hombres y casi nunca afecta a las mujeres premenopáusicas.

Ocupación y ocio

Las actividades laborales y recreativas pueden producir sobrecarga física y psicológica. Deben conocerse las exigencias de la profesión de un paciente, sobre todo cuando actividades repetitivas pueden contribuir a la aparición de artropatía degenerativa o de síndromes dolorosos regionales. Del mismo modo, los traumatismos deportivos, incluyendo las lesiones previas, pueden contribuir de manera considerable a la artropatía degenerativa.

Antecedentes familiares

Es importante realizar una anamnesis familiar, porque las enfermedades autoinmunitarias, las espondiloartropatías y la gota tienen una incidencia familiar alta. Es frecuente ver familias con formas diferentes de autoinmunidad entre sus miembros. Ello no significa que toda enfermedad autoinmunitaria tenga un patrón de herencia específico. Además, la artrosis generalizada que afecta a las manos y otras articulaciones es frecuente en algunas familias.

Medicación concomitante

La medicación concomitante puede contribuir a la patogenia de una enfermedad reumática. Por ejemplo, los diuréticos pueden causar hiperuricemia y aumentar el riesgo de artritis gotosa. La minociclina puede estar asociada a seudolupus. Las fluoroquinolonas se han asociado a entesopatías. Al valorar pacientes con enfermedades reumáticas, hay que tener en cuenta toda la medicación.

Hábitos y circunstancias sociales

El tabaquismo se ha asociado de manera creciente a artritis reumatoide y LES. Además, unas circunstancias socioeconómicas y psicosociales desfavorables o la sobrecarga física pueden contribuir a la intensidad de los síntomas y deben considerarse al planificar las medidas terapéuticas. Del mismo modo, los pacientes de diferentes orígenes étnicos y culturales pueden tener diferencias en su capacidad para describir los síntomas y en sus preferencias terapéuticas.

Inicio y evolución de los síntomas

El conocimiento del tipo de inicio, localización y evolución de los síntomas es esencial para hacer un diagnóstico preciso de una enfermedad reumática. Los síntomas que aparecen en horas a días indican habitualmente un proceso inflamatorio o, posiblemente, infeccioso o traumático. Si persisten más de 6 semanas, el inicio de los síntomas se considera subagudo

yla enfermedad crónica. Al principio de algunas enfermedades reumáticas, los síntomas pueden ser intermitentes o palindrómicos antes de hacerse constantes. El inicio repentino de dolor e inflamación articular, sobre todo en una o en pocas articulaciones, debe hacer sospechar una causa infecciosa o por cristales en el curso de la investigación.

Dolor y rigidez

La valoración del dolor debe incluir una descripción de su inicio, constancia/cronicidad, intensidad, cualidad, factores desencadenantes o que lo mejoran, y localización e irradiación del mismo. La rigidez, que a menudo se describe como tensión o vinculada a dificultad de movimiento o de función, debe determinarse según la localización (p. ej., en una articulación concreta o más difusa), la evolución temporal y la duración (p. ej., después de un período de reposo). La rigidez que desaparece en 10-15 min es más característica de artrosis. En la enfermedad inflamatoria, la rigidez suele ser prolongada, con frecuencia más de 1 h, o incluso todo el día.

Afectación articular

La distribución de la afectación articular es clave para precisar el diagnóstico de una enfermedad reumática. La monoartritis describe síntomas en una sola articulación, la oligoartritis (o pauciartritis) se manifiesta con síntomas en dos, tres o cuatro articulaciones, y la poliartritis indica afectación de cinco articulaciones como mínimo. La artritis periférica afecta a una extremidad, mientras que la afectación vertebral se denomina *enfermedad axial*. La artropatía periférica simétrica se asocia con más frecuencia a enfermedades reumáticas autoinmunitarias, mientras que la artritis asimétrica se correlaciona con espondiloartropatías o artrosis. Del mismo modo, la afectación predominante en articulaciones pequeñas es más frecuente en la artritis reumatoide o el LES, mientras que la afectación de las articulaciones grandes es característica de las espondiloartropatías. Además, la presencia de entesitis asociada y de síntomas axiales indica espondiloartritis. Los síntomas articulares o vertebrales asociados a causas inflamatorias se caracterizan a menudo por predominio de los síntomas por la mañana, asociados a rigidez durante más de 60 min, empeoramiento en reposo y mejoría a lo largo del día y con la actividad. Los síntomas articulares o vertebrales asociados a artropatía degenerativa empeoran habitualmente con la actividad, son más intensos al final del día y se asocian a rigidez, y por lo general desaparecen con rapidez en 15-30 min. El dolor articular se localiza habitualmente en las articulaciones (algunas excepciones son el dolor de hombro que se localiza en el deltoides y el dolor de cadera que se localiza en la ingle). El dolor articular por causas degenerativas o inflamatorias varía en intensidad. La mayoría de los pacientes describen el dolor articular como un dolor sordo y pocas veces lo puntúan por encima de 8/10 en una escala de intensidad creciente. El dolor relacionado con síndromes dolorosos miofasciales localizados, como tenopatías y entesopatías, se localiza cerca de las articulaciones y se acentúa con movimientos concretos. En las personas con síndromes dolorosos generalizados, el dolor suele ser muy intenso (10/10) y poco localizado, en las regiones superior e inferior del cuerpo y con descripciones que comprenden calificativos para subrayar la intensidad del dolor («como si me pasara un camión por encima»).

También es importante distinguir entre artralgia (dolor articular subjetivo sin signos objetivos) y artritis, en la que el dolor espontáneo y en la palpación se asocia a signos objetivos de inflamación y aumento de temperatura articular (sinovitis), deformidad o disminución de la movilidad. Para hacer un diagnóstico de artritis deben identificarse hallazgos objetivos en la exploración física.

Función

La función suele estar alterada en los pacientes con enfermedad reumática. Aunque a menudo se relaciona con fatiga o debilidad muscular, en el caso de las enfermedades reumáticas sin afectación articular, la disfunción está relacionada más a menudo con afectación articular. La función debe valorarse en términos de capacidad del paciente para hacer actividades cotidianas, trabajo y participación. Existen cuestionarios funcionales homologados para identificar limitaciones funcionales.

Exploración física Conceptos básicos

Se conoce mejor la base ontogenética y celular y molecular de los patrones específicos de afectación articular y de los órganos sistémicos afectados, que tienden a asociarse a cada clase de enfermedad reumática.⁸ Para identificar y clasificar una enfermedad reumática es necesaria una exploración completa por un médico. Esta exploración debe incluir una valoración de los síntomas constitucionales, como la temperatura, índice de masa corporal, afecto, conductas dolorosas, marcha y postura, además de una exploración específica de los órganos de cuero cabelludo, piel, ojos, sistema linfático, sistema cardiovascular, pulmones, abdomen, articulaciones, columna vertebral y músculos esqueléticos. Una exploración articular sistemática es clave para la exploración de una enfermedad reumática y debe abarcar todas las regiones, con comparación entre el lado derecho y el izquierdo. Hay que registrar el tipo de afectación articular, incluyendo la simetría, y la afectación axial o periférica. El uso de un dibujo articular (homúnculo) ayuda a sistematizar la afectación articular. La exploración articular debe incluir la confirmación de la presencia o ausencia de dolor en la palpación, atrofia periarticular, eritema, inflamación, disminución de la amplitud de movimiento (ADM), zonas de traumatismo o de intervención quirúrgica

previa y deformidad articular para permitir la comparación a lo largo del tiempo y entre diferentes médicos. Usar un método sistemático en cuatro pasos para la exploración articular facilita una exploración exhaustiva. Estos pasos son: 1) inspección (observar asimetría, eritema, inflamación y deformidad); 2) palpación (dolor, específicamente dolor al palpar la línea articular, aumento de temperatura, engrosamiento sinovial o derrame, hipertrofia ósea y crepitación); 3) ADM (tanto activa como pasiva en cada articulación), y 4) pruebas específicas para cada articulación o región. Una exploración completa debe valorar también manifestaciones extraarticulares relevantes.

Ejemplos de signos y síntomas osteoarticulares que ayudan a clasificar una enfermedad reumática

Respecto a la exploración articular, la presencia de enrojecimiento (eritema) indica en ocasiones una inflamación más aguda y/o intensa. El eritema es más frecuente en el caso de infección o de artritis por cristales (autoinflamatoria). El aumento de temperatura articular indica también inflamación subyacente. La inflamación articular, un signo definitivo de inflamación articular o artritis, puede indicar la presencia de derrame articular (exceso de líquido sinovial) o un engrosamiento sinovial que indica un proceso inflamatorio activo que implica una mayor vascularización, reclutamiento celular y trasudado y edema en la sinovial (sinovitis). Todas las enfermedades reumáticas que no tengan síndromes específicos de dolor mediado por mecanismos neurológicos pueden presentarse con sinovitis. El engrosamiento óseo palpable alrededor de una articulación, en particular de las falanges distales o proximales o de las primeras articulaciones metacarpianas, se debe a la reacción y proliferación ósea o a los osteófitos, característicos de la artrosis. Los examinadores deben palpar en busca de crepitación, que se siente como una sensación de rechinamiento bajo la mano del examinador durante el movimiento activo o pasivo de la articulación. La crepitación fina o aterciopelada puede indicar una sinovitis proliferativa crónica, mientras que la crepitación gruesa puede indicar ya sea un endurecimiento de la superficie del cartilago o una pérdida completa del cartilago hialino con hueso moviéndose sobre hueso. El resultado final de cualquier proceso artrítico crónico conducirá a una degeneración articular primaria o secundaria y se manifestará como una pérdida del cartilago o una hipertrofia ósea. En algunas enfermedades, como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica o la artropatía de Jaccoud (una forma de artropatía deformante relacionada con el LES), la deformación se produce como resultado de una subluxación o contractura articular relacionada con las fuerzas de la naturaleza sobre las cápsulas articulares debilitadas, laxas y distendidas, y los ligamentos y tendones laxos como consecuencia de la hinchazón crónica por la sinovitis. La atrofia muscular se produce habitualmente alrededor de las articulaciones artríticas y contribuye a la sensación de debilidad o inestabilidad. El cartilago interarticular se vuelve más propenso a la rotura.

Exploración de la amplitud de movimiento

Para apreciar la función articular debe explorarse tanto la amplitud de movimiento pasiva como la activa. Por lo general, se explora primero la ADM activa, pidiendo al paciente que mueva la articulación lo máximo posible; la ADM activa precisa fuerza, inervación, función muscular y tendinosa y movilidad articular intactas. La ADM pasiva la explora el médico y en su mayor parte valora la movilidad articular, o en algunos casos el pinzamiento ligamentoso o tendinoso. En primer lugar, explorar la ADM activa permite al médico apreciar las posibles zonas de dolor y los puntos en los que debe explorar con delicadeza. Si la movilidad es completa en la ADM pasiva, es posible considerar otras causas de disminución de la movilidad.

Determinación del diagnóstico

Pueden utilizarse los resultados de una anamnesis y una exploración física minuciosas, junto con un conjunto apropiado de investigaciones, para orientar el diagnóstico. La [tabla 241-3](#) y la [figura 241-1](#) informan del fenotipo clínico típico de una enfermedad reumática, y el diagnóstico se basa en las clasificaciones amplias de la [tabla 241-1](#). Mediante el uso de este algoritmo y los patrones y hallazgos que se indican en la [tabla 241-3](#), los clínicos pueden depurar el diagnóstico diferencial y luego utilizar las pruebas para confirmar el diagnóstico sospechado.

Pruebas de laboratorio y de imagen en las enfermedades reumáticas

La identificación de hallazgos de laboratorio (cap. 242) o de imagen específicos sirve de base a menudo para sustentar un diagnóstico y ayudar a establecer una clasificación específica de una enfermedad reumática.⁹ Por ejemplo, una prueba de anticuerpos antinucleares positiva no es específica,^{10,11} pero la prueba de ANCA o la obtención de imágenes del árbol vascular de una zona afectada puede ser clave para establecer un diagnóstico en los pacientes con vasculitis.¹² Del mismo modo, en las espondiloartritis seronegativas es esencial obtener imágenes radiográficas de las articulaciones sacroilíacas si los síntomas son prolongados, o una resonancia magnética (RM) si la enfermedad es de inicio más reciente. Las radiografías y la RM de regiones articulares específicas en la artropatía degenerativa ayudan no solo a establecer el diagnóstico, sino también a estadificar la enfermedad. En el caso de la artritis reumatoide, es crucial determinar el factor reumatoide y el ACPA. Al considerar otras enfermedades reumáticas sistémicas

seropositivas, la lista de autoanticuerpos posibles es mucho más amplia y, según el grado de dificultad para precisar el diagnóstico o para determinar la extensión de la enfermedad y la afectación orgánica asociada, es útil determinar dichos autoanticuerpos. Conviene recordar que el diagnóstico de una enfermedad reumática no debe basarse en una sola prueba, sino que los resultados de una prueba solo sirven para sustentar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Tto

Las medidas terapéuticas para cada enfermedad reumática se explican con detalle en los siguientes capítulos. Los abordajes terapéuticos de las enfermedades reumáticas degenerativas se centran en el control de los síntomas dolorosos con antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Las medidas físicas, el fortalecimiento y el fomento de la actividad son una parte fundamental del control de la artritis degenerativa; a veces, las inyecciones de glucocorticoides u otros fármacos pueden controlar los síntomas. Cuando los abordajes conservadores fallan, está justificada la cirugía ortopédica. Sin embargo, el tratamiento de las enfermedades reumáticas sistémicas e inflamatorias precisa habitualmente medidas más intensas y fármacos inmunomoduladores. Los corticoides son uno de los elementos principales a este respecto, sobre todo cuando existe riesgo de afectación de un órgano, cuando otros fármacos tardan tiempo en ser efectivos y en circunstancias en las que no hay otras opciones terapéuticas. Sin embargo, implican cierto riesgo que debe explicarse al paciente. Dependiendo de la enfermedad, los tratamientos ahorradores de glucocorticoides suelen iniciarse pronto, y su potencia adaptarse a la gravedad y el riesgo de la propia enfermedad, teniendo en cuenta las demás afecciones acompañantes de los pacientes y otros medicamentos que se estén utilizando. Por ejemplo, los pacientes con un LES que solo presentan una erupción o una sinovitis pueden necesitar un fármaco relativamente débil, la hidroxicloroquina, mientras que los pacientes con una enfermedad renal pueden necesitar micofenolato mofetilo, ciclofosfamida u otros tratamientos inmunomoduladores parenterales para tratar eficazmente esa manifestación de la enfermedad. De manera análoga, en la artritis reumatoide, los pacientes que presentan concentraciones elevadas de ACPA y un recuento alto de articulaciones tumefactas con erosiones observadas en las radiografías basales de las manos y los pies son candidatos a recibir dosis rápidamente crecientes de metotrexato con o sin otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y el uso anterior de fármacos sintéticos biológicos o dirigidos, como se indica en el capítulo 33. En los capítulos que tratan de cada enfermedad reumática se presentan más detalles sobre los abordajes específicos y el uso de tratamientos ahorradores de glucocorticoides. La idea actual es utilizar los glucocorticoides como tratamiento de transición con un plan para disminuirlos tan pronto como sea posible y volver a utilizarlos solo para las exacerbaciones de la enfermedad.

RESUMEN

Un amplio conjunto de clasificaciones de las enfermedades reumáticas proporciona un marco global para analizar muchas de ellas. Cuando las clasificaciones se basan en mecanismos patógenos y en características clínicas, facilitan la identificación de signos y síntomas específicos y orientan las futuras líneas de investigación. Aunque no todas las enfermedades reumáticas se ajustan a esta clasificación, un análisis sistemático y directo ayuda a establecer antes el diagnóstico correcto del paciente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

242

PRUEBAS DE LABORATORIO EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

DAVID S. PISETSKY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades reumáticas son un grupo heterogéneo de enfermedades que implican la inflamación y el daño del sistema osteomuscular, así como de otros órganos. Estas enfermedades van desde dolores musculares y articulares leves y difusos hasta la insuficiencia renal grave y el accidente cerebrovascular, que ponen en peligro la vida. Aunque las enfermedades reumáticas tienen diversos orígenes, la etiología suele ser la de las alteraciones inmunitarias. Por lo tanto, el abordaje diagnóstico implica la realización

de pruebas de laboratorio para evaluar las alteraciones funcionales de cada órgano y su relación con la inflamación y la autoinmunidad.

Las pruebas de laboratorio en pacientes con sospecha de enfermedad reumática comprenden la determinación de biomarcadores de los siguientes tipos: antecedentes (riesgo de enfermedad), cribado (enfermedad subclínica), diagnóstico (enfermedad manifiesta), estadificación (gravedad o actividad de la enfermedad) y pronóstico (evolución de la enfermedad, respuesta al tratamiento, seguimiento del tratamiento). De estas pruebas, algunas son útiles en cualquier circunstancia. Debido a la eficacia creciente del tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide (AR), el cribado de laboratorio puede ser importante para mejorar el pronóstico identificando personas que tienen síntomas (p. ej., artralgiás) que pueden representar las primeras manifestaciones de la enfermedad (autoinmunidad preclínica). El cribado serológico es útil también para identificar personas con riesgo de enfermedad (p. ej., hermanos o familiares de primer grado). En muchas enfermedades, el pronóstico refleja actividad continua de la enfermedad, así como lesión por actividad previa de la enfermedad y por efectos del tratamiento, por lo que son necesarias pruebas de laboratorio para evaluar los distintos procesos.

MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN

En muchos pacientes, el objetivo inicial de la evaluación es determinar la presencia de inflamación. La inflamación es la respuesta del cuerpo a la lesión y se caracteriza por una cascada de acontecimientos celulares y moleculares que surgen independientemente del estímulo o escenario (cap. 42). La respuesta inmediata a los estímulos inflamatorios se denomina *respuesta de fase aguda* e incluye un grupo de proteínas producidas sobre todo por el hígado en respuesta a citocinas como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la IL-1. Estas citocinas son expresadas por los macrófagos y las células dendríticas tras el estímulo de los receptores de reconocimiento del patrón (PRR) que incluyen los receptores de tipo *toll* (TLR) y otros sistemas de detección distintos a los TLR que activan un sistema llamado *inflammasoma*; los PRR reconocen los productos intracelulares y los extracelulares bacterianos y virales, así como moléculas grandes y pequeñas (p. ej., trifosfato de adenosina, ácido úrico) liberadas por las células dañadas. El resultado es la estimulación de la inmunidad innata (caps. 40 y 42). De las proteínas de fase aguda, la proteína C reactiva (CRP) ha recibido la mayor parte de la atención como marcador de la inflamación. La CRP es un miembro de la familia de las pentaxinas; aunque su función no se conoce del todo, su capacidad para unirse a la fosfocolina indica una función basurero para eliminar productos bacterianos o células dañadas y para atenuar las consecuencias de la infección o la lesión tisular. Otras moléculas, como la proteína del amiloide sérico (SAP), el fibrinógeno y el complemento, también muestran elevaciones acentuadas de sus concentraciones durante la respuesta de fase aguda, lo que traduce un esfuerzo amplio de las defensas del huésped.

La concentración de CRP proporciona una medida no específica, pero muy útil, de la inflamación y puede proporcionar información para clasificar el proceso clínico (p. ej., artritis inflamatoria frente a no inflamatoria) así como para evaluar la actividad de la enfermedad o el pronóstico (p. ej., actividad de AR o probabilidad de erosión articular). La ventaja de la medida de la CRP en la sangre, en lugar de las citocinas, es que las concentraciones de la proteína son mucho mayores. Además, las concentraciones de CRP permanecen elevadas durante un período más largo (días) que las de las citocinas; estas últimas aparecen solo de forma transitoria en la sangre. Aunque la determinación de la CRP se realiza con frecuencia para evaluar el riesgo de aterosclerosis (probablemente debido a la íntima relación fisiopatológica entre la inflamación y la aterogenia), su uso en el cribado de un paciente con una enfermedad inflamatoria debe tener en cuenta los distintos determinantes de este marcador.¹

Otra prueba de laboratorio sencilla que refleja la respuesta de fase aguda es la velocidad de sedimentación glomerular (VSG). En esta prueba, llamada con frecuencia *sedimentación*, se coloca sangre anticoagulada dentro de un tubo fino y largo y se la deja precipitar bajo la influencia de la gravedad durante 1 h. La distancia que la sangre recorre depende de varios factores, como la concentración de proteínas séricas como las inmunoglobulinas y el fibrinógeno como reactivos de fase aguda. La velocidad de sedimentación es inespecífica respecto a su asociación a enfermedades, y también depende de la edad y el sexo. Otras pruebas de laboratorio simples (p. ej., el recuento sanguíneo completo) pueden reflejar la inflamación en curso. Por ejemplo, los pacientes con inflamación muestran con frecuencia una leucocitosis o trombocitosis, probablemente reflejo de la acción de citocinas y otros mediadores, como los glucocorticoides, durante este proceso. Con la inflamación crónica puede aparecer también una anemia de enfermedad crónica. En este sentido, en el lupus eritematoso sistémico (LES), la linfopenia, la trombocitopenia y los valores bajos de CRP caracterizan a menudo a la enfermedad activa, con una discordancia entre las observaciones de laboratorio y clínicas para el diagnóstico.

EVALUACIÓN DE LABORATORIO DE LAS ENFERMEDADES OSTEOMUSCULARES

La presentación más frecuente de las enfermedades osteomusculares es el dolor articular y periarticular asociado a un deterioro funcional. A las enfermedades que producen síntomas articulares se les llama en conjunto artritis, lo que implica inflamación. Pero

la extensión de la inflamación en estas enfermedades varía mucho, de forma que algunas formas como la artrosis (cap. 246) solo muestran signos limitados de inflamación local o sistémica.

La artritis se puede caracterizar por el número y tamaño de articulaciones afectadas, la simetría y la afectación de las articulaciones axiales y periféricas. Para cada patrón (p. ej., poliartritis crónica), un aspecto clave del diagnóstico tiene que ver con su lugar en el espectro de artritis inflamatorias frente a no inflamatorias. Además, aunque muchas enfermedades pueden producir artritis, su prevalencia varía mucho. La artrosis o enfermedad articular degenerativa es la forma más frecuente de artritis no inflamatoria y la AR la forma más frecuente de artritis inflamatoria.

El diagnóstico diferencial de la artritis se basa en una anamnesis y exploración física exhaustivas para evaluar síntomas indicativos de inflamación (p. ej., rigidez matutina y astenia), la presencia de sinovitis y los resultados de las pruebas de laboratorio que señalan una inflamación. De estas pruebas, la VSG y la CRP son indicadores inespecíficos de inflamación. Sin embargo, según el estadio de la enfermedad y el tratamiento previo del paciente, la CRP y la VSG pueden ser normales en el momento de la evaluación inicial, dado que numerosos tratamientos, sobre todo los dirigidos contra las citocinas, disminuyen la respuesta de fase aguda. Dos pruebas de autoanticuerpos, el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos frente a las proteínas citrulinadas, proporcionan información diagnóstica más específica. Dadas las características demográficas de la artritis inflamatoria, las pruebas de anticuerpos antinucleares (ANA) forman también a menudo parte de esta evaluación.

Factor reumatoide

El FR comprende una familia de anticuerpos específicos que se une a la molécula de inmunoglobulina G (IgG), reaccionando con determinantes antigénicos que probablemente sean de origen tridimensional en la porción Fc. Los FR IgM son los más abundantes de estos anticuerpos y son los más fáciles de medir mediante análisis de aglutinación con eritrocitos o esferas de látex cubiertas de IgG. Recientemente se ha usado un análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) y la nefelometría para detectar FR.

Los FR aparecen aproximadamente en el 60-80% de los pacientes con AR (cap. 248) y representan un criterio para la clasificación o diagnóstico de esta enfermedad.² Además, las concentraciones altas de FR se asocian a menudo a un peor pronóstico, a la aparición de erosiones articulares en las radiografías y a la deformidad. A pesar de estas asociaciones, el FR aparece en los sueros de pacientes con una amplia variedad de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, así como en sujetos normales, en especial con la edad (tabla 242-1). Como resultado, la especificidad del 94% de la prueba de la AR da como resultado un valor predictivo positivo (la proporción de personas con una prueba positiva que tienen AR) de solo alrededor del 20 al 35%.³ La aparición frecuente de FR puede reflejar su origen y función en las respuestas inmunitarias innatas para favorecer la unión de la IgG al antígeno por el entrecruzamiento de los Fc.

Anticuerpos frente a proteínas citrulinadas

Los anticuerpos frente a proteínas citrulinadas son otros autoanticuerpos específicos importantes en el diagnóstico de la AR (cap. 248). La citrulina es una modificación post-translacional del aminoácido arginina debida a una desaminación. Esta reacción química la cataliza la enzima peptidilo arginina desaminasa (PAD) y puede aparecer en el marco de la inflamación; se desconoce la función de esta modificación. La citrulinación puede afectar a muchas proteínas diferentes, lo que crea lugares antigénicos sobre proteínas como vimentina, enolasa y filagrina.⁴

Aunque los anticuerpos se dirigen contra residuos citrulinados en proteínas intactas, pueden medirse usando péptidos sintéticos que contienen citrulina. Entre estos antígenos sintéticos, un péptido que contenga citrulina con una estructura cíclica proporciona análisis sensibles y específicos en un formato de ELISA. Los anticuerpos dirigidos contra este tipo de antígeno se llaman anti-CCP y pueden distinguirse formalmente de los anticuerpos frente a las propias proteínas citrulinadas (ACPA). Suele usarse el término *anti-CCP* para estas especificidades, aunque formalmente no es sinónimo de ACPA. Los ACPA se evalúan con diversas técnicas analíticas, utilizando como antígenos proteínas modificadas o conjuntos de péptidos. Para detectar anticuerpos anti-CCP, la formulación de péptidos ha cambiado con los años como designa la generación del análisis. Además, los resultados varían entre los distintos análisis comercializados, lo que hace importante conocer las características de rendimiento para interpretar los resultados de las pruebas.

Los anticuerpos anti-CCP están estrechamente asociados a la AR y son uno de los criterios de clasificación de los pacientes afectados por esta enfermedad.⁵ Según la técnica de análisis, estos anticuerpos están presentes en el 60-70% de los pacientes con AR y son infrecuentes en otras formas de artritis inflamatoria. De manera notable, los anticuerpos anti-CCP pueden estar presentes antes que otros signos y síntomas de AR, lo que indica la utilidad del cribado en pacientes de riesgo. Además, en pacientes con artralgias sin signos de sinovitis en la exploración, la presencia de anti-CCP predice la aparición consiguiente de artritis. Por tanto, debido a la especificidad de los anti-CCP para la AR, su presencia en pacientes con signos y síntomas iniciales de enfermedad puede indicar el diagnóstico de AR y permitir un inicio del tratamiento antes de que la enfermedad se manifieste por completo. A este respecto, aunque en la AR los anti-CCP

TABLA 242-1 ENFERMEDADES REUMÁTICAS Y ENFERMEDADES NO REUMÁTICAS ASOCIADAS AL FACTOR REUMATOIDE POSITIVO

ENFERMEDADES	FRECUENCIA
Artritis reumatoide	50-90%
Lupus eritematoso sistémico	15-35%
Síndrome de Sjögren primario	75-95%
Esclerosis sistémica	20-30%
Polimiositis/dermatomiositis	5-10%
Crioglobulinemia	40-100%
Enfermedad mixta del tejido conectivo	50-60%
Envejecimiento (> 70 años)	10-25%
Infección	
Endocarditis bacteriana	25-50%
Enfermedad hepática	15-40%
Tuberculosis	8%
Sífilis	Hasta 13%
Enfermedades parasitarias	20-90%
Lepra	5-58%
Infección viral	15-65%
Enfermedad pulmonar	
Sarcoidosis	3-33%
Fibrosis pulmonar intersticial	10-50%
Silicosis	30-50%
Asbestosis	30%
Diversas enfermedades	
Cirrosis biliar primaria	45-70%
Tumores malignos	5-25%

Modificado de Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med.* 1991;91:530.

a veces están ausentes, su presencia define subgrupos de la enfermedad con diferencias en la etiología, la evolución clínica y la respuesta al tratamiento.

Análisis del líquido articular

El análisis del líquido articular puede proporcionar datos decisivos en la evaluación de la artritis y, en algunos casos, un diagnóstico definitivo. Este análisis es esencial en el marco de la monoartritis aguda para investigar la posibilidad de infección; en las formas crónicas de artritis, el líquido articular debe analizarse si hay incertidumbre sobre el diagnóstico y la afectación desproporcionada de una articulación frente a las otras. La artrocentesis es un procedimiento estéril que se realiza con un anestésico local. Aunque el líquido puede analizarse para estudiar su viscosidad y contenido en mucina, los más informativos son el recuento celular, el estudio de los cristales y las tinciones y cultivos para evaluar la infección.

En función de los recuentos celulares, los líquidos articulares pueden clasificarse en cuatro tipos principales: no inflamatorios, inflamatorios, sépticos y hemorrágicos. Un líquido no inflamatorio tiene menos de 2.000 células/ μ l con un predominio mononuclear. Un líquido inflamatorio tiene más de 2.000 células/ μ l, y con frecuencia se usa como límite superior de este tipo de líquido las 50.000 células/ μ l, con un predominio polimorfonuclear. Un líquido séptico es un líquido inflamatorio en el que el cultivo o la tinción en busca de microorganismos demuestra infección. La sospecha de infección es especialmente alta en líquidos con recuentos celulares superiores a los 50.000/ μ l. No obstante, la artritis inducida por cristales puede dar lugar a recuentos celulares de esta magnitud, y un líquido infectado puede tener recuentos inferiores a esta cifra. Los líquidos hemorrágicos tienen un predominio de eritrocitos que puede acercarse al de la sangre.

En el marco de una monoartritis aguda, la enfermedad inducida por cristales es mucho más frecuente que la infección, y la presencia de cristales se demuestra por microscopía con luz polarizada. Con esta técnica, los cristales de urato monosódico en la gota aparecen en forma de aguja y tienen birrefringencia negativa. En un cuidadoso análisis microscópico, los cristales de urato y pirofosfato de calcio coexisten en una sola articulación en alrededor del 2,5% de los casos de artritis por cristales.⁶ Por el contrario, los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en la pseudogota son de forma romboidal y tienen una birrefringencia débilmente positiva. La infección puede coexistir con la enfermedad inducida por cristales, lo que exige un estudio microbiológico incluso cuando se encuentren cristales. Los líquidos hemorrágicos también pueden deberse a la infección, aunque su presencia indica una neoplasia maligna o un traumatismo. La figura 242-1 proporciona un algoritmo para el análisis del líquido articular.

Dependiendo de las observaciones clínicas y los resultados de las pruebas de laboratorio iniciales, pueden realizarse otros estudios para investigar posibilidades diagnósticas menos frecuentes como las enfermedades metabólicas o las neoplasias malignas.

La evaluación de laboratorio de la artritis inflamatoria también puede precisar pruebas serológicas para infecciones como la enfermedad de Lyme, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o la hepatitis.

EVALUACIÓN DE LABORATORIO DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS SISTÉMICAS

Entre las enfermedades reumáticas, algunas pueden dar lugar a manifestaciones que amenacen los órganos y la vida. Estas enfermedades pueden tener artritis como uno de sus componentes y síntoma de presentación, aunque la prominencia de las manifestaciones extraarticulares, especialmente en cómo evolucionan con el tiempo y afectan a órganos como el riñón, apunta a su naturaleza sistémica. Estas enfermedades pueden clasificarse en función de las observaciones clínicas, serológicas y anatomopatológicas, y de la presencia de vasculitis, independientemente del tamaño del vaso sanguíneo, lo que proporciona una característica unificadora para la clasificación de la enfermedad.

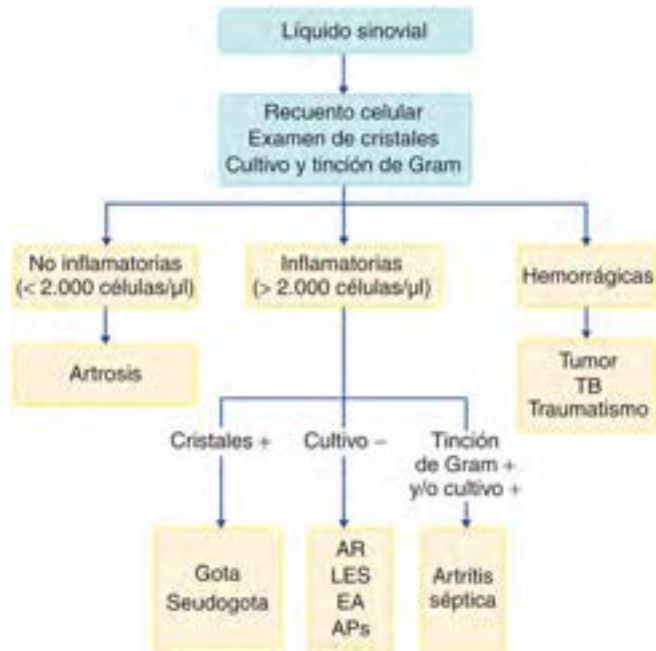


FIGURA 242-1. Algoritmo para el análisis del líquido articular. Se indican ejemplos de artritis inflamatoria, aunque muchas enfermedades pueden producir estos síntomas. APs, artritis psoriásica; AR, artritis reumatoide; EA, espondilitis anquilosante; LES, lupus eritematoso sistémico; TB, tuberculosis.

Los términos *enfermedad del tejido conectivo* (ETC) y *enfermedad vascular del colágeno* denotan un grupo de enfermedades que comprende la AR, el LES, el síndrome de Sjögren, la polimiositis, la dermatomiositis y la esclerosis sistémica progresiva. Las enfermedades de este grupo pueden mostrar manifestaciones clínicas frecuentes, en especial al principio de su evolución, cuando sus presentaciones pueden ser muy parecidas. En este estadio de la enfermedad, el trastorno puede llamarse *ETC indiferenciada*, y los marcadores serológicos son a veces predictivos del diagnóstico final.

Anticuerpos antinucleares

La expresión de anticuerpos frente a los componentes del núcleo celular (anticuerpos antinucleares, o ANA) es característica de la ETC y es prácticamente constante en los pacientes con LES (cap. 250).⁷ La positividad de los ANA también se observa en el 90-95% de los pacientes con esclerosis sistémica (cap. 251).⁸ Estos anticuerpos se dirigen contra macromoléculas nucleares, como el ADN, el ARN y proteínas, así como complejos de proteínas con el ácido nucleico. Estos antígenos se expresan de forma ubicua en las células y ayudan en procesos críticos relacionados con la estructura cromosómica, la división celular, la transcripción y la traducción. Se desconoce la base de la antigenicidad de estas moléculas, aunque el ADN y el ARN tienen actividades inmunitarias intrínsecas y pueden estimular la producción de citocinas mediante su acción en los TLR y los PRR frente a TLR especialmente cuando es en forma de complejos inmunitarios. Además, estos antígenos pueden sufrir modificación postraduccional, así como reacciones de escisión enzimática durante la muerte celular, aumentando probablemente su inmunogenicidad.

Los ANA se miden frecuentemente mediante análisis de inmunofluorescencia (IF) en los que se incuban los sueros con cultivos de células tisulares (p. ej., células HEP2) fijadas al porta de vidrio. La unión del anticuerpo se revela mediante microscopía de fluorescencia tras incubarlo con un antiinmunoglobulina fluorescente. Los resultados se comunican refiriendo el patrón de fluorescencia, así como el título final de sueros en que puede observarse la fluorescencia. Los patrones de unión difieren en función de la localización del objetivo macromolecular, aunque predominan unos pocos patrones. Estos patrones son el homogéneo, el anular, el nucleolar y el moteado; además, las pruebas de ANA pueden detectar anticuerpos frente a antígenos citoplásmicos. La tabla 242-2 presenta una lista de los principales ANA con su patrón y enfermedades asociadas.

Una limitación importante de los análisis de los ANA tiene que ver con la reactividad positiva frecuente en los sueros de sujetos por lo demás sanos que carecen de síntomas de una ETC. Según el título para cribado, los sueros de hasta el 20% de las personas sanas expresan reactividad en la prueba ANA IF.⁹ No se conoce bien el fundamento de esta reactividad, que es más frecuente en las mujeres que en los hombres, pero puede reflejar una predisposición a la autoinmunidad, que se produce en ausencia de otras alteraciones inmunopatológicas para el desarrollo completo de una ETC. Como las pruebas de ANA se realizan a menudo para evaluar síntomas inespecíficos como las artralgiás, la astenia y la fiebre, una prueba positiva debe interpretarse con precaución y no usarse como prueba de una ETC sin una correlación clínica o alteraciones de laboratorio.

Debido a que ahora se conoce el objetivo molecular de muchos ANA, las pruebas de los anticuerpos individuales pueden realizarse ahora por medio de un ELISA o de abordajes basados en LINE. Además, los análisis múltiples proporcionan una evaluación simultánea de anticuerpos frente a un número limitado de especificidades y, por lo

TABLA 242-2 SELECCIÓN DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES Y ENFERMEDADES REUMÁTICAS

PATRÓN DE LA ENFERMEDAD	ANTICUERPO	ANTÍGENO	ASOCIACIÓN
Homogéneo	Antihistona	Histonas H1, H2A, H2B, H3, H4	Lupus inducido por fármacos (> 95%)
Anular	Anti-ADN bicatenario	ADN bicatenario	LES (50%)
Moteado	Anti-Sm Anti-U1-RNP Anti-Ro (SS-A) Anti-La (SS-B) Anti-Ku Anti-SCL-70	Proteínas snRNP Proteínas snRNP U1 Proteína unida al ARN pequeño Y1-Y5 Proteína aislada más el transcripto de la ARN-polimerasa III Proteína de unión al ADN ADN-topoisomerasa I	LES (30%) LES (30%); EMTC (> 95%) LES (30%); síndrome de Sjögren (70-80%) LES (15%); síndrome de Sjögren (50-70%) LES (10%) ESP (40-70%); CREST (10-20%)
Nucleolar	Anti-PM-Scl Anti-Mi-2 Anti-ARN-polimerasa	Complejo proteico nucleolar Complejo proteico nuclear Subunidades de ARN-polimerasa I	ESP (3%); PM (8%) DM (15-20%) ESP (4%)
Células en división	Anticentrómero Antiantígeno nuclear de las células en proliferación	Centrómero/proteína cinetocoro Proteína auxiliar de ADN-polimerasa δ	CREST (80%); ESP (30%) LES (3%)
Citoplásmico	Anti-Jo-1 Anti-PL-7 Anti-PL-12 Anti-SRP Anti-P ribosómico	Histidilo ARNt-sintetasa Treonilo ARNt-sintetasa Alanilo ARNt-sintetasa Partícula de reconocimiento de la señal Subunidad ribosómica grande	EPI en PM/DM (18-25%) PM/DM (3%) PM (4%) PM/DM (3%) LES (10%)

ARNt, ARN de transferencia; CREST, calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia; DM, dermatomiositis; EMTC, enfermedad mixta del tejido conectivo; EPI, enfermedad pulmonar intersticial; ESP, esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia difusa); LES, lupus eritematoso sistémico; PM, polimiositis; snRNP, ribonucleoproteína nuclear pequeña.

tanto, pueden no detectar ciertos ANA. Aunque los análisis múltiples son más fáciles de realizar que las pruebas tradicionales de ANA mediante tinción inmunofluorescente, en situaciones clínicas, el análisis IF sigue siendo una prueba de laboratorio importante para evaluar a los pacientes y puede utilizarse para verificar los resultados de un análisis múltiple.

Entre las muchas especificidades de los ANA identificadas ahora, solo algunas se estudian habitualmente por su valor para el diagnóstico y el pronóstico. En ciertas ETC, el diagnóstico puede determinarse con facilidad a partir de las observaciones clínicas u otras pruebas de laboratorio. En estos casos, la determinación de los ANA proporciona información confirmatoria, así como pistas de la aparición de ciertas manifestaciones clínicas.

Anticuerpos frente al ADN

Los anticuerpos frente al ADN (anti-ADN) son marcadores serológicos del LES y representan un criterio en la clasificación de los pacientes con esta enfermedad (cap. 250).¹⁰ Estos anticuerpos se unen a lugares en el ADN unicatenario (ss) y bicatenario (ds), aunque los anticuerpos anti-ADNs son más específicos del LES y por tanto los que se miden habitualmente. Aunque estos anticuerpos pueden unirse al ADN libre, el ADN de la célula está unido a histonas para formar una estructura llamada *nucleosoma*, donde el ADN rodea a un centro de histona. Luego el anti-ADN puede considerarse un subgrupo de anticuerpos frente a los nucleosomas, donde los nucleosomas probablemente sirven de antígeno rector de esta respuesta.

Las determinaciones de anti-ADN, además de su valor en diagnóstico, pueden servir de índice de la actividad de la enfermedad. La asociación a la actividad de la enfermedad parece más fuerte en la glomerulonefritis, probablemente por la función de los inmunocomplejos de ADN-anti-ADN en la inmunopatogenia. La asociación de anticuerpos anti-ADN a otras manifestaciones de la enfermedad es menos cierta, lo que limita el uso de este marcador como una medida de la actividad general de la enfermedad. No obstante, la presencia de anti-ADN es importante para evaluar la probabilidad de respuesta a tratamientos como belimumab (anti-BLYS o anti-BAFF), un fármaco indicado para tratar pacientes con enfermedad activa manifestada por la presencia de anticuerpos anti-ADN o una prueba ANA positiva.¹¹

Pueden usarse varios métodos inmunquímicos para detectar anticuerpos anti-ADN. El análisis varía en función del espectro de los anticuerpos anti-ADN detectados y los resultados entre los análisis pueden no correlacionarse. No obstante, dentro de cada análisis, el rango dinámico de la prueba es amplio. Con el tratamiento y la inactividad de la enfermedad, los anticuerpos anti-ADN pueden desaparecer prácticamente; con la reactivación, las concentraciones pueden aumentar de forma espectacular. Esta propiedad distingue los anticuerpos anti-ADN de otros ANA en el LES, cuyas concentraciones tienden a ser más constantes en el tiempo.

Como es el caso de otros ANA, la aparición de los anticuerpos anti-ADN en el suero puede preceder a otras manifestaciones del LES, lo que aconseja la vigilancia si estos anticuerpos están presentes en pacientes con síntomas indicativos de una ETC, pero que carecen de otros signos para establecer un diagnóstico firme.

Otros anticuerpos antinucleares

Los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP se relacionan con especificidades que suelen aparecer juntas en los sueros de los pacientes con LES, un fenómeno llamado *ligamiento*. Estos anticuerpos se unen a proteínas en partículas subcelulares llamadas *snRNP* (ribonucleoproteínas nucleares pequeñas) que están compuestas de un grupo de proteínas y de ARN rico en uridina. Los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP difieren en su especificidad y en su capacidad para provocar la inmunoprecipitación de las moléculas de ARN ligadas. Los anticuerpos anti-Sm aparecen solo en pacientes con LES y representan un marcador serológico en la clasificación de la enfermedad. Por el contrario, pueden aparecer anticuerpos anti-RNP en los sueros de los pacientes con otras presentaciones clínicas y, sin anti-Sm, pueden caracterizar a los pacientes con manifestaciones solapadas de ETC, la también llamada ETC mixta (EMTC). En el LES, las frecuencias de los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP varían entre grupos raciales y étnicos, aunque no se ha establecido ninguna asociación clara a manifestaciones clínicas particulares.

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La (o anti-SS-A y anti-SS-B), otro grupo de ANA ligados, se dirigen contra los complejos proteína-ARN que participan en el metabolismo celular del ARN. Existen dos formas de Ro. Ro60 es un complejo de proteína-ARN, mientras que Ro52 es una proteína conocida como TRIM22. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La se expresan más ampliamente en pacientes con ETC y aparecen en el suero de los pacientes con LES, AR y síndrome de Sjögren, entre otras. La evaluación de estos anticuerpos es importante por su asociación al síndrome del lupus neonatal, que se debe al paso transplacentario de anticuerpos y causa un bloqueo cardíaco congénito, así como un exantema en el recién nacido. Aunque Sm/RNP y Ro/La son complejos de proteínas y ARN, estos anticuerpos están expresados en distintos subgrupos de pacientes, lo que indica mecanismos de inducción y asociaciones clínicas diferentes. Aunque los ANA se dirigen a antígenos ubicuos, se expresan no obstante en patrones específicos de enfermedad y pueden asociarse a manifestaciones específicas de órganos particulares. Estas asociaciones incluyen los anticuerpos frente al ribosoma P asociados a la afectación del sistema nervioso central en el LES, los anticuerpos frente a la

ADN-topoisomerasa 1 (anti-SCL-70) asociados a la esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia difusa), los anticuerpos frente a los centrómeros asociados al síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias), y los anticuerpos frente a la sintetasa de ARN de transferencia de histidilo (anti-Jo-1) asociados a la enfermedad pulmonar intersticial en la esclerodermia (cap. 251). En las miopatías inflamatorias, la presencia de ciertos autoanticuerpos puede estar asociada a patrones particulares de enfermedad, con presencia de anticuerpos contra la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa en un síndrome de miositis necrosante. Este síndrome se da en pacientes tratados con estatinas, que inhiben esta enzima.¹²

Además de su asociación a manifestaciones específicas de la enfermedad, los anticuerpos frente a las proteínas de unión al ADN y al ARN como el Sm y el RNP pueden contribuir a la mala regulación inmunitaria global de pacientes con enfermedades autoinmunitarias debido a la formación de complejos inmunitarios que contienen ADN o ARN. Estos complejos pueden estimular la producción del interferón de tipo 1 al activar los detectores de ácido nucleico TLR y no TLR, así como otros receptores celulares (p. ej., receptores del Fc). Debido a que los inmunoanálisis del interferón en el suero del paciente son limitados, se observa con más claridad en el patrón de expresión génica conocido como firma del interferón en las células sanguíneas periféricas. Este distintivo puede evaluarse con análisis de micromatrices de ADN y medición de conjuntos más limitados de moléculas de ARN mensajero. Como los anticuerpos frente a las proteínas de unión al ARN en particular pueden promover este patrón, el análisis serológico de estos ANA puede permitir evaluar la probabilidad de que se produzcan alteraciones inmunitarias específicas e inespecíficas.

Anticuerpos frente a fosfolípidos

Definidos originalmente por sus efectos sobre las pruebas de coagulación hechas en el laboratorio, los anticuerpos frente a los fosfolípidos (APL) se asocian a la trombosis *in vivo* y se han llamado *anticoagulantes lúpicos* (LAC).¹³ Los pacientes con estos anticuerpos muestran un trastorno clínico, denominado *síndrome por anticuerpos antifosfolípidicos*,¹⁴ que se caracteriza por trombosis arterial o venosa, trombocitopenia y aborto espontáneo en el primer trimestre (cap. 73). Este síndrome puede aparecer por sí mismo o en el contexto del LES, donde puede contribuir a la aceleración de la aterosclerosis, el accidente cerebrovascular prematuro y el infarto de miocardio. La evaluación de laboratorio de esta enfermedad consiste en análisis específicos de anticuerpos frente a fosfolípidos y proteínas relacionadas, así como análisis funcionales de la coagulación. Debido a que la expresión de estos anticuerpos puede variar con el paso del tiempo, hay que realizar las pruebas en más de una ocasión al menos separadas 6 semanas. Es más, puede que los resultados de los análisis inmunquímicos y funcionales no sean congruentes, relacionado probablemente con la heterogeneidad de los anticuerpos.

La serología de los APL es complicada, porque está relacionada con la naturaleza de los antígenos destinatarios, así como con la heterogeneidad de los pacientes. Estos antígenos comprenden fosfolípidos como la cardiolipina. Sin embargo, esta puede unirse a la β_2 -glucoproteína 1, que también es un destinatario de los anticuerpos en esta enfermedad. La evaluación serológica comprende análisis con un complejo de cardiolipina y β_2 -glucoproteína 1, así como β_2 -glucoproteína 1 en formato ELISA utilizando reactivos para medir IgG, IgA e IgM, aunque la asociación de anticuerpos y trombosis es más sólida con anticuerpos IgG. Al interpretar estos análisis, es importante conocer los valores de corte utilizados para definir la positividad.

Los análisis funcionales de los LAC son pruebas dirigidas a la inhibición de la coagulación en el laboratorio (p. ej., tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de veneno de víbora de Russell diluido), que reconocen las discordancias entre la trombosis *in vivo* y la anticoagulación en el laboratorio. Los análisis funcionales para detectar los anticuerpos anticardiolipina (ACL) conllevan un paso previo en el cual el plasma del paciente se mezcla con plasma normal para determinar la presencia de un inhibidor (p. ej., un anticuerpo) en lugar de un estado de déficit. Los mecanismos por los que los anticuerpos frente a los fosfolípidos y las proteínas afines pueden provocar la trombosis *in vivo* son desconocidos, aunque estos anticuerpos pueden interactuar con la superficie de las células (p. ej., el endotelio) para promover un estado protrombótico. La mejor manera de evaluar la probabilidad de este síndrome es considerar los resultados de los análisis en cada paciente individual.

Complemento

La evaluación del sistema del complemento puede proporcionar información valiosa sobre la actividad de enfermedades en las que el depósito de inmunocomplejos puede promover la inflamación y la lesión tisular (cap. 44).¹⁵ Este sistema se compone de un gran número de proteínas que funcionan en una cascada enzimática para generar productos de degradación que amplifican las reacciones inmunitarias y favorecen la destrucción o retirada de microorganismos extraños, así como de células dañadas. En el marco del LES y en ciertas formas de vasculitis y glomerulonefritis, los complejos inmunitarios activan el complemento que puede medirse mediante la concentración del complemento total, los niveles de C3 y C4 y mediante la concentración de los

fragmentos del complemento unidos a los eritrocitos. Las proteínas del sistema del complemento son reactantes de fase aguda y pueden aumentar con la inflamación, incluida la enfermedad activa. En correspondencia, las concentraciones bajas pueden reflejar un déficit hereditario del complemento o variaciones en el número de copias en lugar de su consumo; el déficit génico de C1q, por ejemplo, se asocia mucho al LES.

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)^{16,17} son autoanticuerpos que reaccionan frente a determinantes del neutrófilo y aparecen sobre todo en pacientes con ciertas formas de vasculitis necrosante o glomerulonefritis rápidamente progresiva. Como reflejo de la serología, estos trastornos se han denominado vasculitis asociada a ANCA (VAA). Se distinguen dos formas principales de ANCA en función de los antígenos diana y del patrón de inmunofluorescencia de los neutrófilos fijados: PR3-ANCA (C-ANCA), que reaccionan con la proteinasa 3 (PR3) y MPO-ANCA (P-ANCA), que reaccionan con la mieloperoxidasa (MPO). Mediante inmunofluorescencia, los PR3-ANCA tiñen el citoplasma; la tinción de los MPO-ANCA se localiza en la zona perinuclear. Los ANCA pueden aparecer en otras enfermedades, como un síndrome inmunitario resultante del fármaco levamisol, que se utiliza como adulterante de la cocaína.

Al evaluar una enfermedad inflamatoria multisistémica grave, es importante determinar los ANCA para analizar las posibilidades diagnósticas. Los ANCA se asocian a distintas manifestaciones clínicas en pacientes con VAA y ayudan a definir patrones de afectación clínica en términos de afectación de un sistema de órganos, así como de histopatología (p. ej., presencia de inflamación granulomatosa).^{18,19} El PR3-ANCA es frecuente en pacientes con granulomatosis con polivascularitis (GPV, antes granulomatosis de Wegener) y en la granulomatosis eosinofílica con polivascularitis (GEPV, antes enfermedad de Churg-Strauss). El MPO-ANCA marca la evolución de la vasculitis causada por polivascularitis microscópica. Aunque existe superposición entre la serología y las manifestaciones clínicas, PR3-ANCA es más frecuente en los pacientes con enfermedad de las vías respiratorias altas y MPO-ANCA es más frecuente en los pacientes con nefropatía rápidamente progresiva (cap. 254).

En los pacientes con glomerulonefritis asociada a ANCA, el riñón carece de depósitos inmunitarios, como indica la falta de tinción de las inmunoglobulinas o el complemento. La enfermedad renal es este tipo se denomina *glomerulonefritis paucimunitaria*. Aunque las pruebas de ANCA son útiles para el diagnóstico inicial, su papel en la evaluación de la actividad de la enfermedad está menos claro. En ocasiones, en pacientes muy afectados y que no pueden tolerar una biopsia pulmonar o renal, la presencia de un ANCA puede usarse como prueba preliminar para el diagnóstico con el fin de iniciar el tratamiento inmunodepresor. La prueba de ANCA es útil también para evaluar la probabilidad de recidiva, porque los pacientes que expresan PR3-ANCA están expuestos a riesgo de enfermedad recurrente.

Crioglobulinas

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas séricas que precipitan con el frío y pueden producir la enfermedad a través de su depósito tisular.²⁰ La presencia de una crioglobulina se detecta permitiendo a la sangre, que se recoge caliente, permanecer a 2-4 °C durante 1 o más días. Tras la centrifugación, la cantidad de crioprecipitado se mide y expresa en forma de criocrito. Antes del análisis, es importante que la sangre permanezca a una temperatura de 37 °C durante todos los pasos.²¹

El análisis posterior del crioprecipitado por análisis inmunológico permite detectar sus componentes. Las crioglobulinas pueden clasificarse en tres tipos principales en función de su composición: 1) simples o de tipo I; 2) mixtas de tipo II, y 3) mixtas de tipo III. Una crioglobulina de tipo I consta solo de una inmunoglobulina monoclonal que precipita con el frío. Una crioglobulina mixta contiene FR unido a IgG policlonal para formar un inmunocomplejo. En las crioglobulinas de tipo II, el FR IgM es monoclonal, y en el tipo III el FR IgM es policlonal.

Las crioglobulinas de tipo I aparecen en pacientes con trastornos linfoproliferativos como la macroglobulinemia de Waldenström, el mieloma múltiple o el linfoma linfocítico crónico (caps. 174 y 178). Por el contrario, los pacientes con crioglobulinas mixtas pueden presentar una amplia variedad de signos y síntomas debidos a la vasculitis. Estas manifestaciones son la púrpura (un signo de una vasculitis leucocitoclástica), la debilidad, la artritis y la neuropatía; representan un síndrome conocido como *crioglobulinemia mixta esencial*. La mayoría de los pacientes con este trastorno tiene una infección por el virus de la hepatitis C, y hay componentes del virus en estos complejos. Estos pacientes tienen pruebas serológicas de esta infección, así como manifestaciones atribuibles a la hepatopatía subyacente. Como en el caso de otras ETC y enfermedades inflamatorias sistémicas, la evaluación de los pacientes con crioglobulinemia mixta esencial exige prestar atención a todo el paciente y a la influencia de la enfermedad sobre múltiples órganos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

PRUEBAS DE IMAGEN EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

RONALD S. ADLER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Tradicionalmente, las enfermedades reumáticas se han tipificado bien mediante las pruebas de imagen habituales. La evaluación radiográfica ha sido suficiente para describir las anomalías y para proporcionar un número relativamente pequeño de posibilidades diagnósticas diferentes, ya que estos trastornos se manifiestan a menudo con distribuciones características y presentan alteraciones específicas en el esqueleto del tronco y/o de las extremidades y en los tejidos blandos adyacentes. El ejemplo mejor estudiado es la artritis reumatoide (AR), en la que son patognomónicas la afectación simétrica de las articulaciones metacarpofalángicas, el pinzamiento uniforme del espacio articular, la osteopenia periarticular y las erosiones yuxtaarticulares en las zonas desnudas de cartilago articular.

El descubrimiento de nuevas opciones terapéuticas para las artritis inflamatorias, los denominados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), y de medidas condroprotectoras en el caso de la artrosis, hace necesario disponer de técnicas para diagnosticar estas enfermedades en una fase más temprana, describir el grado de inflamación y proporcionar un sistema de medición útil para valorar la respuesta terapéutica (caps. 32 y 33). En la actualidad es, pues, preciso valorar posibles anomalías articulares y en los tejidos blandos antes de que el daño tisular sea irreversible, cuando los hallazgos radiográficos aún no son anómalos. Por suerte, la necesidad de conseguir un diagnóstico más precoz ha discurrido en paralelo a los pertinentes avances en las pruebas de imagen. La ecografía y la resonancia magnética (RM) han sustituido en gran medida a la evaluación radiográfica tradicional en el diagnóstico por imagen de los pacientes con sospecha de enfermedades reumáticas y radiografías normales. Se ha aplicado el término *imagen molecular*, sobre todo en el caso de la RM y la tomografía por emisión de positrones (PET), ya que estas modalidades reflejan el ambiente tisular local o la actividad metabólica.^{1,2}

EVALUACIÓN RADIOGRÁFICA

La evaluación radiográfica es una de las primeras pruebas diagnósticas en pacientes con sospecha de enfermedad reumática. En la moderna era digital, las radiografías analógicas tradicionales han sido reemplazadas en gran medida por la radiografía computarizada. Las imágenes se representan habitualmente en ordenadores con monitores de alta resolución en el contexto de un sistema de archivo de imágenes (PACS). Las radiografías digitales tienen una resolución espacial elevada, pero relativamente poco contraste de tejidos blandos. Estas imágenes se procesan con distintos métodos que mejoran la definición de las superficies corticales y del hueso esponjoso, lo que resulta útil para visualizar erosiones tenues.

Es importante tener presente que las radiografías son imágenes de proyección. Para detectar una anomalía a veces es necesario visualizar una articulación u otra estructura con un ángulo específico. Por ejemplo, es posible que las erosiones tenues solo se vean en imágenes tangenciales y no en imágenes frontales. Por eso es necesario disponer de protocolos de imagen específicos que representen bien la articulación, la superficie cortical o una estructura de tejidos blandos. La mayoría de las evaluaciones radiográficas emplean al menos dos proyecciones perpendiculares. A veces es preciso añadir una proyección oblicua u otra proyección especial para un problema clínico concreto.

La naturaleza y la distribución del pinzamiento del espacio articular, presencia de osteopenia, formación de hueso nuevo, inflamación o calcificación de tejidos blandos, condrocalcinosis, presencia y tipo de erosiones, y valoración de la desalineación articular permiten un diagnóstico específico y ayudan a determinar la gravedad de la enfermedad (fig. 243-1). Por ejemplo, la presencia de erosión yuxtaarticular con extensión a una región vecina de inflamación de tejidos blandos ligeramente hiperdensos con mineralización ósea normal y conservación del espacio articular adyacente es diagnóstica de gota, a diferencia de la AR antes señalada. Las artritis seronegativas, como la psoriásica, tienen imágenes características en las articulaciones pequeñas de las manos y los pies, con pindilección por las articulaciones interfalángicas distales, asimetría y formación de hueso nuevo por aposición.

La tabla 243-1 resume algunos signos radiográficos de varias de las enfermedades reumáticas más frecuentes en la práctica clínica.

Por último, las radiografías proporcionan una vía directa para localizar la aguja en las intervenciones percutáneas, predominantemente inyecciones articulares, artrocentesis y algunas biopsias. Estas intervenciones se realizan por lo general con imagen en directo (radioscopia) utilizando descargas breves de intensidad baja de rayos X amplificadas mediante un intensificador de imagen. La punción de articulaciones con guía radioscópica permite asegurar la administración intraarticular de fármacos o realizar una



FIGURA 243-1. Tres manos con diagnósticos diferentes. **A. Gota.** La radiografía de la mano izquierda muestra varios nódulos de tejido blando denso (n) con numerosas erosiones pequeñas en la apófisis estiloides cubital, el hueso piramidal y el quinto radio. Una erosión grande (flecha) en la quinta articulación interfalángica distal (IFD) presenta una formación ósea con extensión circunferencial alrededor del depósito toféaco adyacente característica de un borde saliente. La mineralización ósea y los espacios articulares son normales. **B. Artritis reumatoide (AR).** Hay desviación cubital de la segunda a la quinta articulación metacarpofalángica (MCF) con pérdida uniforme del espacio articular de las articulaciones MCF y del carpo. Hay una leve desviación cubital del carpo. Las articulaciones IFD son normales. Se observa desmineralización periarticular con erosiones pequeñas en la región radial y volar de la segunda articulación MCF (flecha). L, izquierda. **C. Artrosis.** Se observa inflamación de los tejidos blandos en el tercer dedo con pinzamiento del espacio articular y formación de hueso en las articulaciones IFD, tercera y quinta articulación interfalángica proximal (IFP), articulación trapeciometacarpiana del pulgar y articulación escafotrapeciotrapezoide. Hay cambios quísticos subcondrales en la tercera articulación IFP de tipo erosivo (flecha). La mineralización es normal, igual que los espacios articulares radiocarpiano y MCF.

TABLA 243-1 SIGNOS RADIOGRÁFICOS DIFERENCIALES DE VARIAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS FRECUENTES

ENFERMEDAD	LOCALIZACIONES FRECUENTES	DISTRIBUCIÓN	SIGNOS RADIOGRÁFICOS
Artritis reumatoide	Manos: MCF, IFP; intercarpianas, ARCD, apófisis estiloides radial; pies: quinta articulación MTF, columna cervical (atloaxoidea)	Bilateral, simétrica, poliarticular	Osteopenia yuxtaarticular, inflamación periarticular, subluxaciones (p. ej., cubital, palmar), pinzamiento uniforme del espacio articular, erosiones (zonas desnudas de cartilago articular)
Artrosis (primaria)	Manos (IFD), muñecas (articulación trapeciometacarpiana del pulgar, ETT), pies (primera MTF), caderas (superolateral), rodillas (interno), columna vertebral (discos, facetas, interapofisarias, uncovertebrales)	Simétrica, articulaciones de carga	Densidad normal o alta, pinzamiento desigual del espacio articular, esclerosis subcondral, quistes, formación ósea (osteófitos) Pinzamiento del espacio intervertebral, esclerosis de platillos vertebrales y formación ósea
Artritis psoriásica	Manos (IFD, penachos), pies (articulaciones IF), entesitis (calcáneo: plantar, posterior), columna vertebral, articulaciones SI	Asimétrica (un solo radio), poliarticular, segmentaria (intervertebral, apofisaria)	Densidad normal o alta, formación ósea perióstica, inflamación de tejidos blandos, anquilosis (articulaciones sacroiliacas), columna con hiperostosis gruesa (sindesmofitos no marginales), erosiones yuxtaarticulares y periarticulares
Espondilitis anquilosante	Columna vertebral, articulaciones sacroilíacas, articulaciones fibrosas (sínfisis púbica), entesis (de origen aductor), articulaciones rizomélicas (caderas, hombros)	Simétrica, continua (puede afectar a toda la columna vertebral, anquilosis vertebral)	Densidad normal o alta, erosiones (cuadratura vertebral, ángulo brillante) con formación ósea superpuesta (anquilosis SI, sindesmofitos finos [marginales])
Gota	Pies (primera MTF), otras articulaciones dañadas, codo, rodilla, retropié	Asimétrica, superficies extensoras (codo), articulaciones anómalas (p. ej., articulaciones artrósicas)	Espacio articular normal, densidad normal o alta; nódulos de tejidos blandos densos (tofos), erosiones paraarticulares y subcondrales con formación de hueso junto a los tofos (borde sobresaliente)
Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado	Manos (segunda, tercera MCF), muñecas (radiocarpiana), FCT, rodillas (compartimento externo y femorrotuliano, meniscos)	Simétrica, articulaciones fibrocartilaginosas	Densidad normal o alta, formación de hueso hipertrófico, quistes subcondrales o periarticulares, condrocalcinosis (cartilago hialino, fibrocartilago), calcificación periarticular, peritendinosa, periligamentosa
Infección	Cualquier articulación, (bacterianas, TB)	Monoarticular (la mayoría), cualquier articulación	Bacteriana: osteopenia (días), espacio articular ensanchado (principio), pérdida de espacio articular (desarrollo rápido), inflamación de tejidos blandos, erosiones (ambos lados de la articulación), secuestros, periostitis TB: espacio articular y mineralización son a veces normales, erosiones yuxtaarticulares Pinzamiento del espacio intervertebral y erosión del platillo vertebral

ARCD, articulación radiocubital distal; ETT, escafotrapeciotrapezoide; FCT, fibrocartilago triangular; IF, interfalángica; IFD, interfalángica distal; IFP, interfalángica proximal; MCF, metacarpofalángica; MTF, metatarsofalángica; TB, tuberculosis.

artrocentesis diagnóstica. La localización intraarticular se verifica mediante inyección de un volumen pequeño de medio de contraste yodado. La artrografía con guía radioscópica puede utilizarse como técnica diagnóstica primaria, aunque su aplicación ha sido sustituida casi por completo por la inyección intraarticular de contraste seguida de tomografía computarizada (TC) o RM.

Según la localización de la anomalía, en algunas intervenciones es más apropiada la TC. Las desventajas principales de la radioscopia se asocian a uso de radiación ionizante y al escaso contraste de tejidos blandos. Este último es todavía más importante al colocar una aguja cerca de estructuras vasculonerviosas que pueden dañarse si la posición es inadecuada. La TC permite controlar mejor la posición de la aguja, a expensas de una

exposición más alta a la radiación. La ecografía ha reemplazado a la radioscopia y a la TC en numerosas intervenciones percutáneas. La RM es otra técnica para realizar diversas intervenciones sin necesidad de radiación ionizante. Estas opciones se exponen con más detalle a continuación.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La TC proporciona un mapa bidimensional de atenuación tisular obtenido con una o varias fuentes externas de rayos X situada en un pórtico rotatorio, cuya radiación es detectada por una serie de detectores situados frente a la fuente. La generación actual de aparatos de TC utiliza numerosos detectores (16, 32, 64 y así sucesivamente), que permiten una adquisición rápida de la imagen que se representa en un solo plano en directo (TC-radioscopia) o en forma de cortes muy finos, contiguos o solapados en el plano axial. Las imágenes adquiridas se reconstruyen en varios planos con elementos de resolución (vóxeles) equivalentes (isotrópicos) o como reconstrucción tridimensional. Los datos de las pruebas de imagen se obtienen generalmente con el escáner funcionando en modo helicoidal (ya que el sujeto avanza continuamente mientras se obtienen los datos), lo que permite realizar adquisiciones rápidas. La reconstrucción de imágenes se ha realizado tradicionalmente utilizando una técnica conocida como retroproyección filtrada. Las técnicas más recientes incluyen la reconstrucción iterativa, que se muestra prometedora como forma de lograr una disminución significativa de los tiempos de reconstrucción de las imágenes, así como de reducir la dosis de radiación. Algunos aparatos utilizan dos fuentes de energía que aprovechan la ventaja de las diferencias en las características de atenuación de los distintos tejidos a distintas energías. Ello resulta de gran utilidad en el caso de la gota, ya que proporciona un diagnóstico definitivo con mayor sensibilidad para mostrar los depósitos tofáceos incluso en localizaciones anatómicas que no se aprecian con radiografías ni con ecografía.³

La TC es la técnica más apropiada para evaluar el hueso esponjoso y el hueso cortical, y resulta excelente para valorar fracturas y erosiones, la presencia de formación de hueso nuevo (p. ej., callo de fractura) y la artritis degenerativa o inflamatoria. También permite definir bien la mineralización de los tejidos blandos, aportando información importante sobre sus causas. Las articulaciones difíciles de visualizar con radiografías, como las articulaciones sacroilíacas, temporomandibulares, esternoclaviculares y las muñecas, se ven bien con TC (fig. 243-2).

La TC tiene por lo general poco contraste de tejidos blandos. No obstante, es muy útil en numerosas intervenciones guiadas, debido a su naturaleza tomográfica y a la adquisición rápida de la imagen. Es posible mejorar el contraste de tejidos blandos con medio de contraste yodado. Diversos tumores de tejidos blandos, la sinovitis inflamatoria y las infecciones presentan realce anómalo después de administrar contraste. La TC se utiliza asimismo para obtener imágenes angiográficas (ATC) si se combina con medio de contraste, proporcionando un pormenorizado detalle de las enfermedades vasculares centrales y periféricas, como en los pacientes con sospecha de vasculitis. El medio de contraste se administra habitualmente por vía intravenosa y produce características de realce bien definidas. La ATC se ha convertido en la técnica más apropiada para evaluar pacientes con sospecha de embolia pulmonar. Del mismo modo, se utilizan medios de contraste para mejorar el contraste intraarticular (artro-

grafía por TC), que en la actualidad es la técnica más apropiada para evaluar lesiones intraarticulares en el hombro, en la rodilla y en otras articulaciones en pacientes a los que no puede realizarse una RM (p. ej., con claustrofobia, grasas vasculares o marcapasos cardíaco). La obtención de imágenes de las anomalías del cartílago y de los tejidos blandos depende con frecuencia de la inhibición anómala de medio de contraste, un signo de degeneración o de rotura. Una limitación de esta técnica es el hecho de que algunas anomalías pueden permanecer ocultas. Un ejemplo es la imposibilidad de detectar una rotura en el lado bursal del manguito de los rotadores mediante artrografía por TC del hombro.

La dosis de radiación de la TC puede ser alta, sobre todo cuando se utilizan aparatos modernos. Ello resulta relevante cuando se intenta disminuir la exposición, como ocurre en los niños; tal es la razón por la que se establecen protocolos específicos para la población pediátrica. Las nuevas técnicas de reconstrucción de imágenes iterativas, así como el muestreo disperso (detección comprimida), pueden permitir la reducción compensatoria de la dosis. El uso de medios de contraste yodados intravenosos (i.v.) está contraindicado en pacientes con disfunción renal o antecedente de reacción alérgica. Los medios de contraste no iónicos pueden disminuir los riesgos asociados, pero incluso así deben utilizarse con precaución.

ECOGRAFÍA

La ecografía aprovecha la ventaja de la velocidad casi uniforme del sonido y las características previsibles de atenuación de la propagación del sonido en los tejidos blandos. Las frecuencias diagnósticas utilizadas en la ecografía osteomuscular oscilan aproximadamente entre 5 y 20 megahercios (MHz). Las imágenes se forman mediante una técnica de pulso-eco, en la que un transductor produce una serie de pulsos de corta duración (del orden de microsegundos) y luego pasa a un modo de recepción a partir del cual se adquiere y procesa la información de la imagen. En general, las imágenes anatómicas proceden de superficies especulares cuyas dimensiones superan la longitud de onda del ultrasonido; el ruido inherente (punto) en el interior de la imagen procede de dispersores pequeños, más pequeños que el elemento de resolución del transductor. Los aparatos de ecografía modernos disponen de diversas funciones para disminuir el punto en la imagen que permiten obtener una representación más anatómica de los tejidos blandos. La adquisición y el procesamiento rápidos de la imagen permiten realizar la ecografía en directo (aproximadamente 30 imágenes por segundo). La ecografía es apropiada también para evaluar el flujo sanguíneo y permite calcular la velocidad del flujo mediante la ecuación Doppler. La información Doppler se representa habitualmente mediante cálculo continuo de la velocidad a una profundidad determinada (Doppler espectral) o mediante un mapa bidimensional con código de colores (Doppler color o de potencia).

La ecografía es muy útil en las enfermedades reumáticas. No usa radiación ionizante, se hace en directo, es barata, relativamente portátil y se tolera bien. Sin embargo, tradicionalmente la ecografía ha tenido solo una utilidad puntual en la evaluación diagnóstica y en el tratamiento de pacientes con sospecha de anomalías del aparato locomotor, y se ha utilizado para distinguir entre masas líquidas y sólidas. La detección de un quiste de Baker en la rodilla o la presencia de derrame articular eran dos de las aplicaciones principales. También se ha utilizado la ecografía para realizar artrocentesis y biopsias.

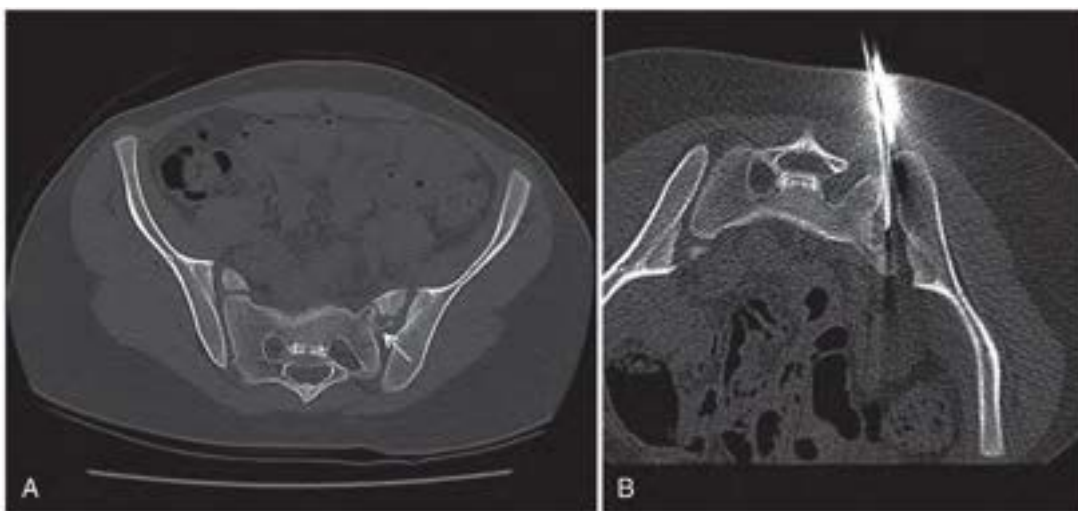


FIGURA 243-2. Sacroilitis infecciosa en un niño de 12 años con dolor lumbar y en la cadera izquierda durante 2 semanas. A. Imagen axial de TC de la pelvis a la altura de las articulaciones sacroilíacas (SI), con ajustes de ventana optimizados para detalle óseo. Hay una asimetría clara de ambas articulaciones SI, con la izquierda más irregular. Los bordes corticales del ala sacra izquierda son más irregulares y hay un fragmento óseo aislado (flecha) rodeado de tejido blando con sospecha de secuestro. B. La artrocentesis guiada por TC de la articulación SI izquierda confirmó un origen infeccioso.

En concreto, en EE. UU., el desarrollo de la RM limitó todavía más las aplicaciones de la ecografía en el aparato locomotor.

La disponibilidad de transductores lineales de alta frecuencia para articulaciones pequeñas, las nuevas opciones de imagen de los ecógrafos y la evolución de un tipo nuevo de ecógrafos portátiles y compactos con una calidad de imagen excelente han modificado sensiblemente las aplicaciones de la ecografía en los últimos años.⁴⁵ Estas aplicaciones nuevas han coincidido con la aparición de nuevas clases de FARME para los que el diagnóstico de sinovitis inflamatoria antes de la destrucción articular es un requisito previo.

La generación actual de aparatos de ecografía permite explorar las articulaciones pequeñas de las manos y los pies y la detección temprana de sinovitis (fig. 243-3). Normalmente se usa un transductor lineal con una frecuencia de 10 MHz o más alta. El desplazamiento de la cápsula articular por tejido blando hipoeicoico (oscuro), que presenta vascularización en la imagen Doppler o que no se comprime mediante presión directa del transductor, es característico y permite distinguir la sinovitis del derrame. Además de detectar la sinovitis, la ecografía es más sensible que las radiografías tradicionales en la detección de erosiones. Estas se aprecian como discontinuidades irregulares aisladas en las superficies corticales reflectantes hipereicoicas (claras) normalmente lisas, a menudo en continuidad con el tejido blando inflamatorio adyacente. Existen ciertas diferencias en la imagen de la sinovitis entre distintas artritis. La distribución, presencia o ausencia de simetría y otros hallazgos concomitantes pueden ser necesarios para establecer un diagnóstico específico.

El grado de vascularización en la imagen de flujo-color refleja a veces inflamación activa, correlacionada con parámetros clínicos y bioquímicos. Normalmente se usa una imagen paramétrica que codifica el desplazamiento Doppler medio (Doppler color) o la amplitud (Doppler de potencia) como mapa Doppler de referencia. Ambos mapas se usan para detectar grados anómalos de vascularización. Mientras que el Doppler de potencia proporciona una medición indirecta del número de dispersores en movimiento dentro de la región explorada, el Doppler color proporciona un mapa de la velocidad, y por tanto es más propenso a artefactos (errores por dependencia del ángulo y del muestreo). Cuando se combina con imagen flujo-color, es posible valorar la actividad de la sinovitis. Los medios de contraste ecográficos pueden mostrar flujo capilar, lo que mejora de manera notable la sensibilidad de detección de inflamación sinovial, y se usan mucho en Europa. Son microburbujas inmersas en una cubierta de lípido o de polisacárido que pueden inyectarse en bolo o en infusión continua, de manera que la cubierta se metaboliza en el hígado y el gas se exhala por los pulmones. Estos medios de contraste tienen semividas biológicas de minutos y son más apropiados para explorar articulaciones específicas. Estos medios de contraste han sido aprobados por la Food and Drug Administration de EE. UU. exclusivamente para aplicaciones cardiovasculares y abdominales por ahora y, por tanto, solo se aplican a otras indicaciones para evaluar la sinovitis.

El cartilago articular y el fibrocartilago producen una imagen característica en la ecografía. Mientras que el cartilago articular se observa como una banda hipoeicoica delgada paralela a la superficie articular, el fibrocartilago es hipereicoico. La condrocalcinosis se ve como focos hipereicoicos discontinuos dentro de la sustancia del cartilago, cuya presencia es indicativa de enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico. La calcificación junto al borde del cartilago articular produce el signo de línea doble observado en la gota.

Los tendones y los músculos exhiben una imagen ecográfica característica. La presencia de tendinosis, roturas tendinosas, edema o inflamación muscular, atrofia y roturas es a menudo diagnóstica. La ecografía es muy sensible, pero inespecífica, para detectar

pequeños grados de calcificación o de osificación. Se trata de un excelente medio de evaluación de la peritendinitis o periartrosis cálcica y para orientar el tratamiento. La distensión anómala por líquido de estructuras revestidas de sinovial puede evaluarse y tratarse con guía ecográfica. La ecografía es una técnica excelente para la guía por imagen de artrocentesis terapéutica e inyección en articulaciones pequeñas y grandes, vainas tendinosas y quistes (p. ej., bolsas sinoviales, ganglión, quistes paralabiales, hematomas, abscesos) (fig. 243-4). La capacidad de imagen en directo de la ecografía es útil para demostrar la presencia de subluxaciones, para evaluar los resaltes dolorosos, para confirmar la distribución de material inyectado y para evaluar adherencias. La ecografía se considera la técnica más apropiada para detectar cuerpos extraños. Las nuevas técnicas ecográficas proporcionan un mapa de las propiedades mecánicas de los tejidos blandos, también conocido como elastografía por ultrasonidos (USE). Estas técnicas se dividen en dos categorías, la elastografía basada en la compresión o en la onda de cizallamiento. La primera emplea el rastreo de puntos para estimar la tensión del tejido local después de una mínima compresión externa del tejido que se está examinando, lo que produce un mapa de tensión codificado por colores o un mapa de la dureza del tejido. El segundo método emplea una onda de cizallamiento producida por una fuente externa o por el propio transductor, y la velocidad de la onda de cizallamiento es una medida indirecta del módulo de Young local; puede obtenerse un mapa codificado con colores o una estimación cuantitativa de la velocidad de la onda de cizallamiento local o del módulo de elasticidad. Ambas técnicas proporcionan información sobre las alteraciones de las propiedades mecánicas de los tendones y los músculos en diversos estados degenerativos, traumáticos y reparadores. Por ejemplo, la infiltración grasa resultante de los trastornos miopáticos crónicos produce alteraciones mensurables en el módulo elástico del músculo local.

Los nervios tienen también una imagen ecográfica característica. En sección transversal, un nervio presenta a menudo aspecto de «racimo de uvas» o «panal», con los fascículos nerviosos hipoeicoicos y rodeados de grasa interna y externa epineural hipereicoica. En el eje longitudinal, los nervios tienen un aspecto característico de «vías del tranvía». La ecografía ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y el tratamiento del síndrome del túnel carpiano y del síndrome del túnel cubital. Es una técnica excelente para valorar la presencia de neuromas postraumáticos o posquirúrgicos e interdigitales y para guía por imagen del tratamiento, como inyecciones terapéuticas, bloqueos nerviosos y resección.

Aunque la ecografía es muy apropiada para evaluar estructuras superficiales, lo es menos para evaluar las estructuras profundas. La frecuencia y la penetración tienen una relación recíproca: a mayor frecuencia, mejor resolución axial, pero menor grado de penetración. Un transductor lineal de 15 MHz es apropiado para la mano, pero no para la cadera. En la exploración de la cadera es a veces necesario un transductor de 5 MHz de geometría curva, con peor calidad de imagen. El exceso de grasa abdominal disminuye aún más la penetración acústica y distorsiona el haz de ultrasonidos, reduciendo la calidad de imagen. La ecografía diagnóstica no atraviesa el hueso, por lo que tiene peor acceso acústico a las estructuras articulares. En determinadas circunstancias, el contraste de tejidos blandos puede ser escaso. Un ecografista con poca experiencia puede tener dificultades para distinguir las inserciones ligamentosas y tendinosas de las estructuras fibrogasas adyacentes.

RESONANCIA MAGNÉTICA

La abundancia natural de hidrógeno en los sistemas biológicos y una propiedad intrínseca del hidrógeno, denominada *espín*, son el fundamento de la RM convencional. Cuando se someten a un campo magnético potente, los protones tienden a alinearse

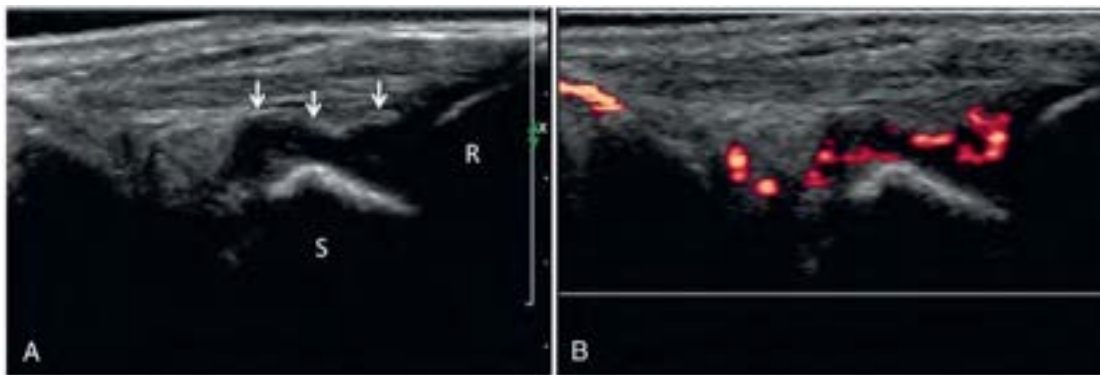


FIGURA 243-3. Sinovitis en la ecografía de una mujer con radiografías de las manos normales. A. Imagen ecográfica en escala de grises obtenida a lo largo de la cara posterior de la articulación radioescafoidea, en la que se aprecia tejido blando hipoeicoico (flechas) que distiende el fondo de saco posterior. Los bordes corticales del escafoides (S) y del radio (R) se ven como reflectores claros en la ecografía. B. La imagen Doppler de potencia muestra la abundante vascularización (tonos rojos) del tejido blando, que refleja el grado de actividad de la enfermedad.

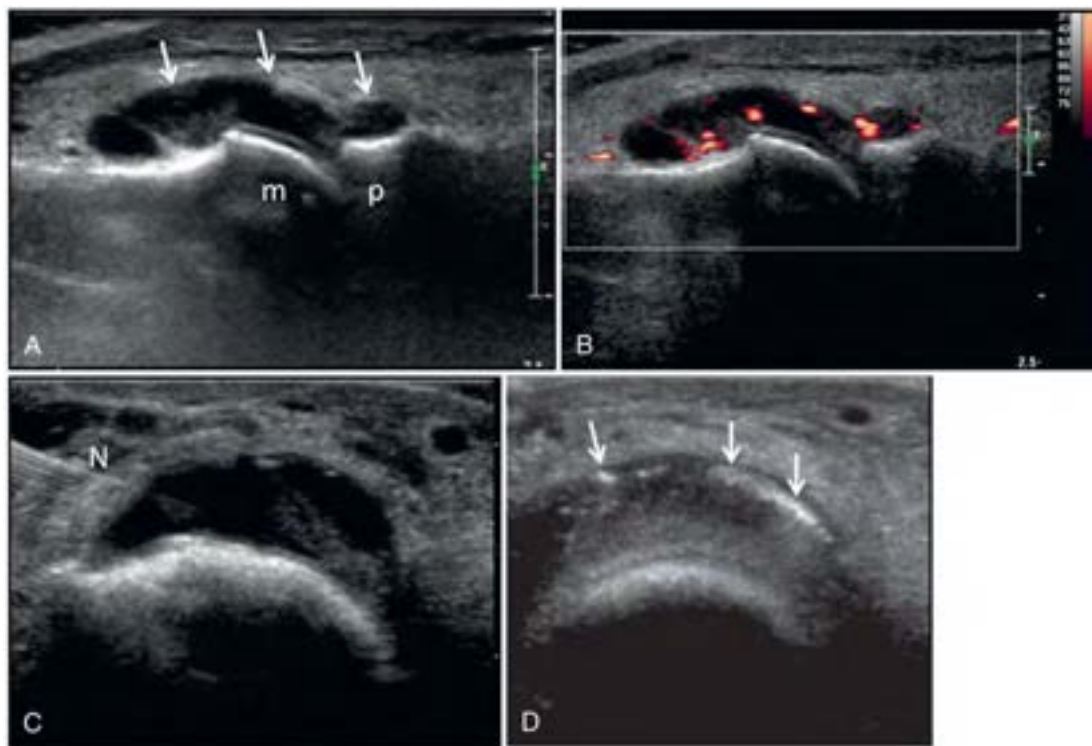


FIGURA 243-4. Tratamiento guiado por ecografía en la primera articulación metatarsofalángica (MTF) de una paciente con dolor e inflamación. **A.** Imagen longitudinal en escala de grises del fondo de saco posterior de la primera articulación MTF. La cápsula está distendida por líquido y tejido blando (flechas). Están marcados el metatarsiano (m) y la falange proximal (p). Obsérvese la banda hipocóica (oscura) delgada paralela a la superficie de la cabeza metatarsiana, que corresponde al cartilago articular. **B.** Aumento de vascularización (tonos rojos) en la imagen Doppler de potencia en el interior del fondo de saco posterior que indica el grado de actividad de la enfermedad. **C.** Imagen ecográfica transversal en escala de grises en la que se observa una aguja (N) dentro del fondo de saco posterior distendido donde se aspiraron varias gotas de líquido sinovial y se realizó una infiltración terapéutica. **D.** Ecografía transversal después de la inyección en la que se ven ecos de nivel bajo (focos ecógenos pequeños en el fondo de saco posterior) y microburbujas (flechas) dentro de la cápsula articular distendida por el material inyectado. Mientras las microburbujas se agrupan a lo largo de la porción más alta de la cápsula articular distendida, el material inyectado tiende a depositarse en la porción profunda de la articulación.

en la dirección del campo. La potencia del campo magnético se expresa en teslas y varía en los diferentes aparatos clínicos. La mayoría de los aparatos de RM de uso clínico tienen entre 1 y 3 teslas. La aplicación de un pulso de radiofrecuencia (RF) al sistema de protones induce los espines a rotar en dirección contraria al campo y durante este tiempo realizan un movimiento de precesión en torno a la dirección del campo magnético, con una frecuencia característica, denominada frecuencia de Larmor. Cuando se interrumpe el pulso de RF, los espines se relajan de vuelta a su estado inicial en un proceso determinado por dos tiempos de relajación dependientes del tejido, T_1 y T_2 , que varían con la potencia del campo. T_1 (también denominado relajación red-espín), T_2 (o tiempo de relajación transversal) y la densidad protónica son los determinantes principales de la intensidad de señal. La imagen puede potenciar las características T_1 o T_2 del tejido, y esto influye en el contraste tisular. Aplicando un sistema de bobinas de gradiente, puede codificarse en el espacio de manera efectiva la distribución de las frecuencias de Larmor. Diferentes tejidos tienen aspecto diverso, a menudo por el contenido variable de grasa y agua, reflejado por sus tiempos de relajación intrínsecos T_1 y T_2 . La morfología tisular se caracteriza a menudo por su aspecto en las imágenes potenciadas en T_1 o en densidad protónica: tendón, músculo, grasa, médula ósea, hueso cortical, cartilago articular y fibrocartilago tienen aspectos característicos. Por el contrario, muchos estados patológicos se caracterizan por aumento del agua móvil o alargamiento T_2 efectivo. Algunos ejemplos son el edema de tejidos blandos, los infiltrados inflamatorios y las neoplasias (fig. 243-5). Las imágenes que potencian el contraste T_2 son útiles, por tanto, para representar la mayoría de los estados patológicos. Se han utilizado mapas selectivos de T_2 para describir el estado del cartilago articular en la fase inicial de la enfermedad degenerativa. Otras propiedades específicas del cartilago relacionadas con el contenido de agua, glucosaminoglicanos (GAG) e integridad de la estructura de colágeno pueden evaluarse utilizando T_2 y otros mapas paramétricos que pueden obtenerse a partir de los datos de RM (fig. 243-6).

Las medidas y las imágenes paramétricas del coeficiente de difusión aparente (CAD) proporcionan un método para cuantificar el edema de los tejidos blandos presentes en los estados inflamatorios y pueden ayudar a diferenciar la inflamación de los tejidos de otras posibles fuentes de aumento del contraste en T_2 .⁶ Esta última utiliza una técnica conocida como imágenes con tensor de difusión (DTI) para estimar la pérdida de asimetría en los coeficientes de difusión axial frente a los radiales que se presentan

después de una lesión del cartilago, y se ha demostrado que se correlaciona tanto con las alteraciones en el contenido de proteoglicanos como con la alteración de la arquitectura del colágeno.

Un medio de contraste utilizado con profusión en la RM es una sal hidrófila del quelato de gadolinio, ácido dietilentriaminopentaacético de gadolinio (Gd-DTPA). El gadolinio se inyecta por vía intravenosa o directamente en la articulación. La inyección intravenosa (artrografía indirecta por resonancia magnética) lleva el contraste desde el sistema vascular a zonas de hiperemia e inflamación (fig. 243-7). Puede usarse para evaluar la actividad sinovial en artropatías inflamatorias. La sinovial inflamada capta gadolinio y ello permite visualizar el tejido de granulación engrosado. La pendiente inicial de la curva tiempo-intensidad de señal es una medida de la perfusión tisular y puede cuantificar la actividad inflamatoria. El medio de contraste excretado en el líquido sinovial permite visualizar muy bien las estructuras intraarticulares, y se emplea en lugar de las técnicas artrográficas directas. En el cartilago con menos contenido de GAG se registra en ocasiones captación diferida de contraste que en condiciones normales estaría inhibida por las moléculas de GAG con carga negativa.

Los pacientes con nefropatía a los que se inyecta gadolinio por vía intravenosa pueden presentar una fibrosis sistémica nefrótica (FSN) (cap. 251). Si el riñón no elimina adecuadamente el gadolinio, este produce fibrosis de muchos tejidos, como piel, músculo, corazón, nervios y pleura. Hasta ahora, la FSN solo se ha observado en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica a los que se ha administrado gadolinio por vía intravenosa. Los cambios cutáneos en la FSN suelen ser bilaterales y simétricos, principalmente en las extremidades y el tronco. Estos cambios se asemejan en ocasiones a los de la esclerosis sistémica, aunque diferenciándose de ellos en que no se registran en la cara. Si mejora la función renal, las lesiones cutáneas se estabilizan o remiten, aunque en algunos pacientes el proceso avanza, afectando la movilidad y causando dolor intenso.

La inyección de gadolinio diluido en una articulación (artrografía directa por RM) es útil para describir estructuras con el fin de determinar si existe daño morfológico. La inyección se realiza habitualmente con guiado radioscópico o ecográfico. Esta técnica es especialmente efectiva para ver estructuras pequeñas como el rodete de la cadera o el hombro, si no hay derrame articular. También es útil para demostrar

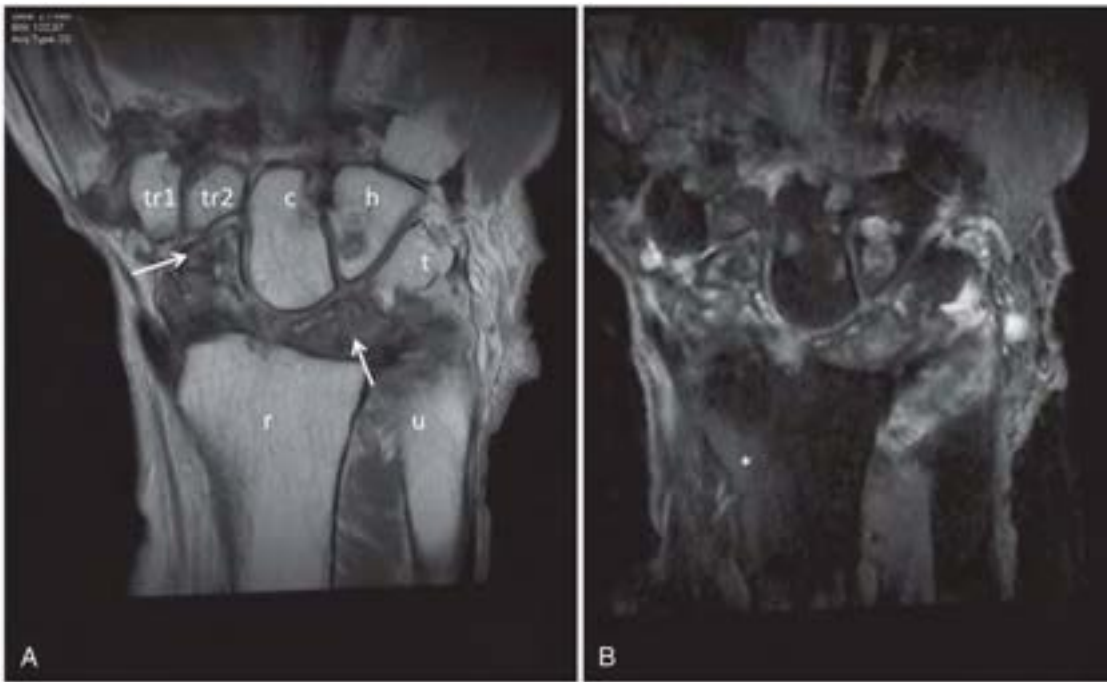


FIGURA 243-5. Imagen de resonancia magnética de la muñeca derecha de una mujer con artritis reumatoide avanzada. A. La imagen frontal en densidad protónica muestra pérdida de la señal clara normal de la médula ósea en el escafoides y el semilunar (flechas). La región proximal del escafoides está erosionada y el semilunar deformado, desplazado e inclinado en dirección volar (no se muestra), lo que hace que parezca triangular. La región distal del cúbito (u) se visualiza mal por una erosión grande. El material de intensidad intermedia (gris oscuro) dentro del carpo y de la articulación radiocubital distal es difícil de separar del cúbito distal, el semilunar y el escafoides. Están marcados los huesos piramidal (t), ganchoso (h), trapecio (tr1), trapecioide (tr2), grande (c) y radio (r). B. La imagen frontal sensible al líquido potenciada en la relajación T₂ muestra hiperintensidad (clara) en el tejido de granulación inflamatorio indicativa de aumento del agua móvil asociado a inflamación. La hiperintensidad es evidente en el semilunar, el escafoides y el cúbito distal, con zonas focales en la fila distal del carpo, correspondientes a erosiones pequeñas. La hiperintensidad difusa en el radio distal refleja probablemente edema de médula ósea reactivo (asterisco).

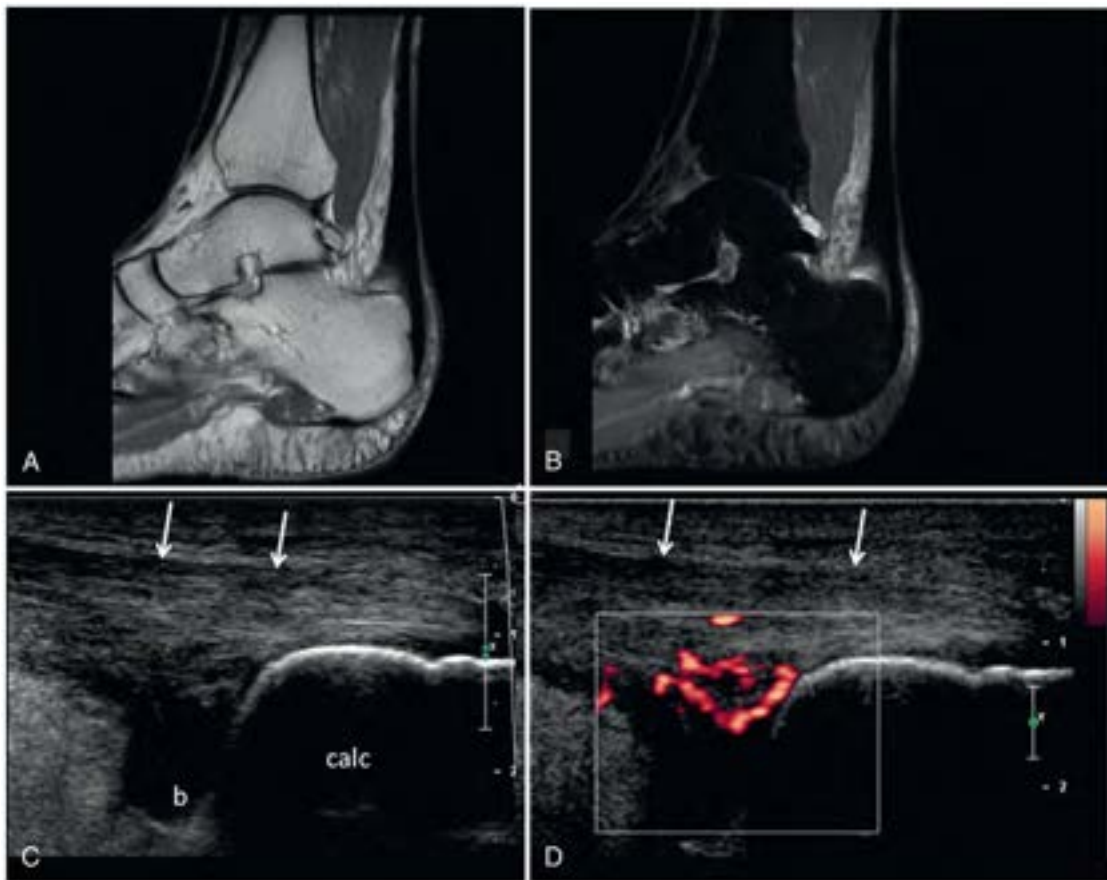


FIGURA 243-6. Imagen de los tejidos blandos en un paciente con dolor retrocalcáneo que demuestra la naturaleza complementaria de la resonancia magnética y la ecografía. La imagen sagital en densidad protónica (A) destaca el detalle anatómico, mientras que la imagen sensible a líquido (B) muestra engrosamiento e hiperintensidad en la región distal del tendón de Aquiles, un signo de tendinosis, bursitis retrocalcánea o una rotura en la cara profunda del tendón. La hiperintensidad circundante (zonas claras) en el tejido blando adyacente indica edema de tejidos blandos. Imágenes longitudinales en escala de grises (C) y Doppler de potencia (D) del mismo paciente obtenidas cuando el paciente acudió para inyección terapéutica guiada por ecografía. El tendón (flechas) es heterogéneo. Una colección hipoeicoica prominente profunda al tendón es indicativa de bursitis retrocalcánea (b). Hay un aumento de vascularización prominente en la imagen Doppler de potencia en el borde de la bolsa y del tendón. Está marcado el calcáneo (calc).

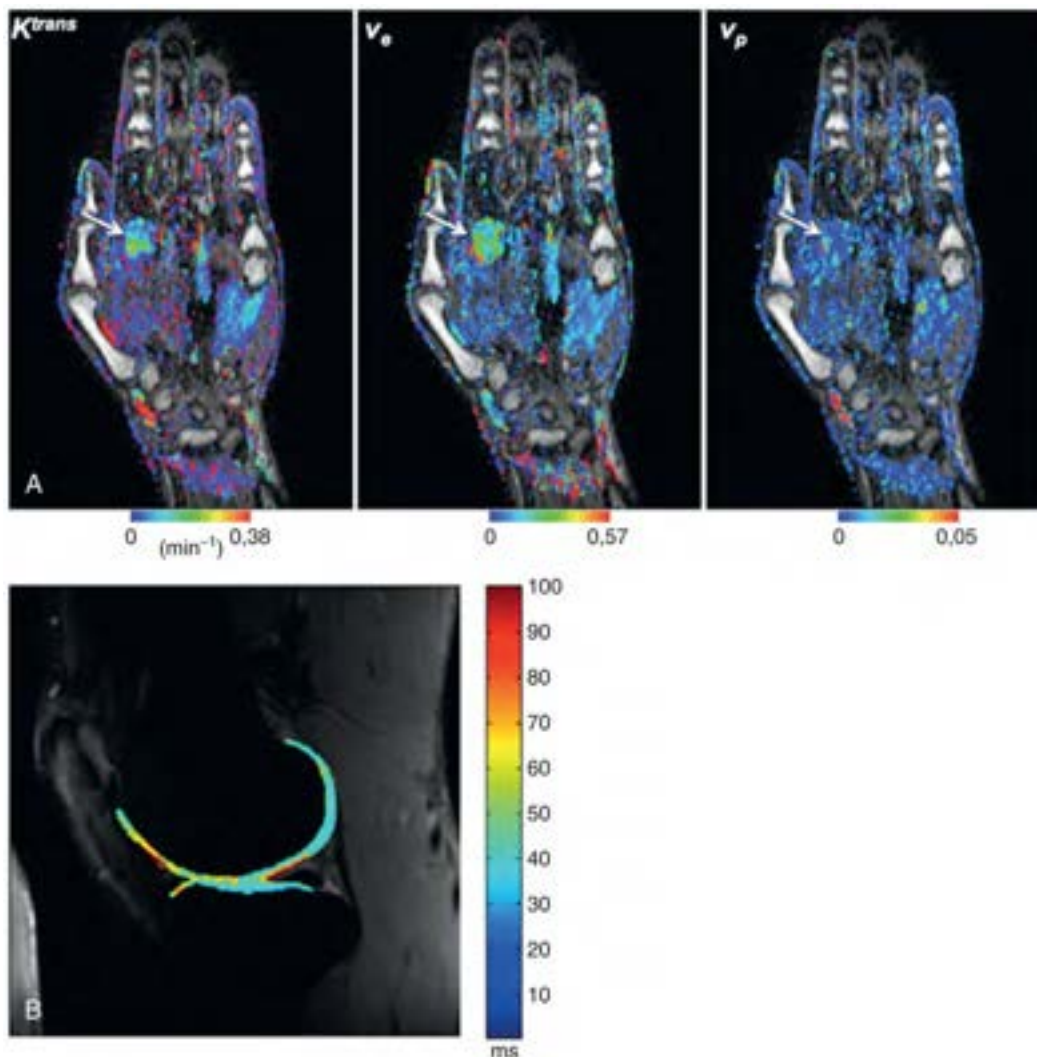


FIGURA 243-7. Imagen de resonancia magnética funcional. A. Imagen paramétrica obtenida mediante ajuste de un modelo de dos compartimentos de realce sinovial y de tejidos blandos después de la administración intravenosa de medio de contraste. Tres parámetros extraídos de las curvas de tiempo-intensidad se representan como imágenes paramétricas: K^{trans} (izquierda) ofrece una medida del intercambio de contraste en los tejidos blandos extravasculares; V_e (centro) y V_p (derecha) muestran los volúmenes de distribución relativos para el espacio extravascular y el plasma, respectivamente. Las flechas señalan una región de volumen sinovial aumentado y realce en la segunda articulación metacarpofalángica. Los valores altos de K^{trans} y de V_e indican aumento de la permeabilidad vascular en la zona de inflamación. (Publicado con autorización del Dr. Luis Beltrán.) B. Mapa sagital en T_2 de la rodilla en el que la relajación T_2 relativa se codifica en color, mostrando regiones con valores T_2 del cartilago más altos en el cóndilo femoral y en la meseta tibial. Ello indica alteraciones en la estructura colágena del cartilago y en el contenido de agua, y probablemente artrosis incipiente. (Publicado con autorización del Dr. Gregory Chang.)

una lesión de estructuras de tejidos blandos que en circunstancias normales impiden la comunicación entre compartimentos articulares como el manguito de los rotadores, el fibrocartilago triangular de la muñeca y los ligamentos de distintas articulaciones. Nuevas técnicas, que permiten adquirir la imagen casi en directo, y la disponibilidad de agujas compatibles con RM permiten en la actualidad diversas intervenciones percutáneas con guía RM directa.

GAMMAGRAFÍA

La gammagrafía es, por su propia naturaleza, una imagen fisiológica, ya que procede del marcado de sustancias fisiológicas con radionúclidos emisores γ y usa detectores en forma de gammacámaras dispuestas en configuración plana o circunferencial para determinar la distribución del radionúclido dentro del tejido. La gammagrafía permite efectuar una evaluación global de la captación anómala del marcador o puede realizarse con una técnica dirigida (fig. 243-8). Las imágenes tienen a menudo mucho contraste tisular, pero una resolución espacial relativamente escasa. Los marcadores utilizados habitualmente varían desde eritrocitos marcados para evaluar el flujo sanguíneo, radionúclidos que reflejan el metabolismo óseo (tecnecio 99m-metileno difosfato [Tc-MDP]), radionúclidos que reflejan el metabolismo de la glucosa (18-fluorodesoxiglucosa [18-FDG]) en el caso de la PET hasta células que se concentran en zonas de inflamación como leucocitos autólogos marcados con ^{111}In (indio) o citrato de ^{67}Ga (galio). Las aplicaciones clínicas son detección de diversos cánceres, enfermedades inflamatorias como AR, vasculitis, enfermedad intestinal inflamatoria, sarcoidosis, fiebre idiopática e infección de prótesis articulares.

La medicina nuclear clásica implica el uso de emisiones γ monofotónicas como producto de la desintegración nuclear. La información se representa en forma de imagen plana, mediante una cámara estenopeica única (o múltiple) o de manera tomográfica parecida a la TC (TC por emisión monofotónica [SPECT]). La gammagrafía ósea usa Tc-MDP como marcador radiactivo. El isótopo llega a zonas de recambio óseo alto y flujo vascular abundante, así como a zonas donde se deposita calcio o hueso. Las gammagrafías óseas en tres fases se realizan a intervalos diferentes después de la inyección, reflejando la fase vascular inicial, la fase de acumulación sanguínea intermedia y la fase tardía. Cada fase permite describir mejor el proceso de enfermedad. Se observa una captación anómala de marcador en zonas de inflamación, infección, neoplasia, osteonecrosis y fractura. La gammagrafía es más útil para identificar la localización de lesiones en el esqueleto, aunque es inespecífica.

La PET se basa en el aspecto de dos rayos γ de 511 keV producidos simultáneamente después de la aniquilación de un par positrón-electrón para localizar la distribución del radionúclido. La detección casi simultánea de fotones (recuento de coincidencia) proporciona una estimación de la concentración del marcador. Los aparatos de PET nuevos se combinan a menudo con TC o RM para mejorar el registro espacial, permitir estimaciones precisas de la atenuación de tejidos blandos, obtener imágenes anatómicas de calidad alta y cuantificar la actividad metabólica.⁸ La PET-TC o la PET-RM combinadas proporcionan imágenes de alta resolución de la actividad metabólica anómala y en última instancia proporcionan los mapas más precisos de actividad inflamatoria en pacientes con enfermedad reumática. Los resultados iniciales hasta ahora han sido prometedores y se espera que permitan una evaluación sensible de la respuesta a los FARME en pacientes con artritis inflamatoria.

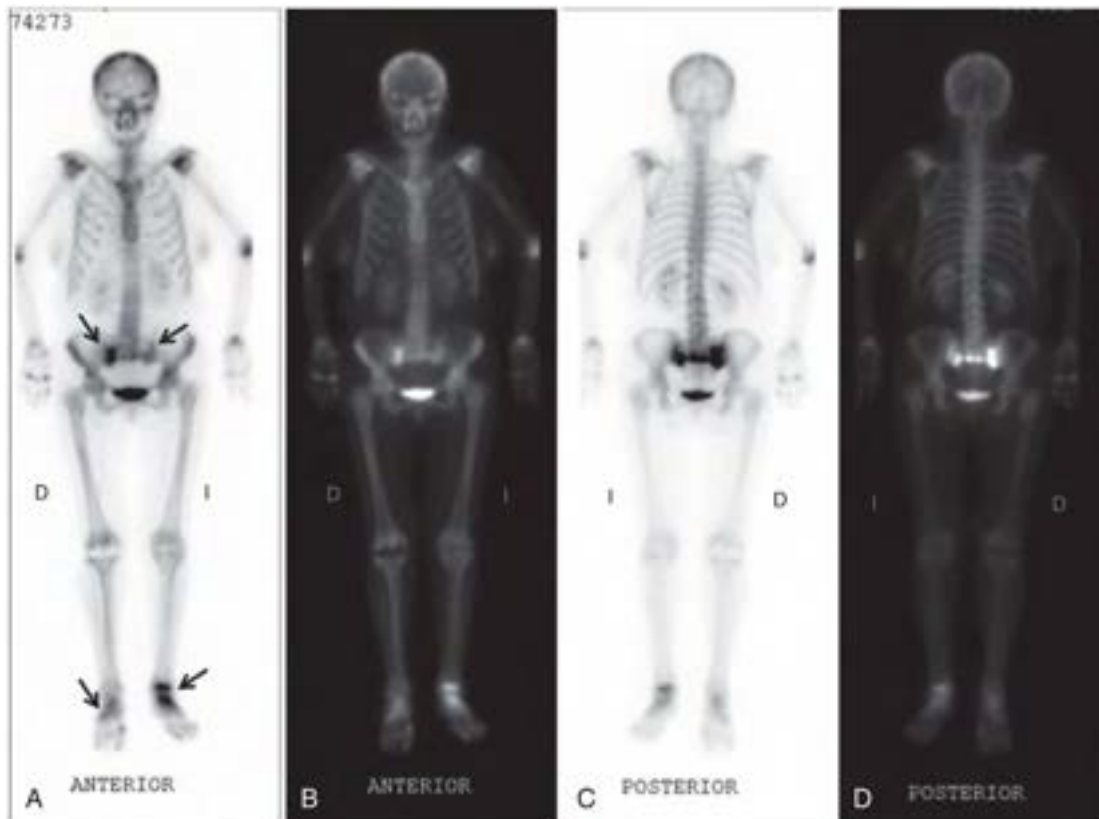


FIGURA 243-8. Gammagrafía ósea rectilínea en un paciente con dolor de espalda. Las imágenes diferidas anterior (A y B) y posterior (C y D) del esqueleto del tronco y de las extremidades muestran aumento de captación del marcador en la región de las alas sacras, el tobillo izquierdo y el mediopié derecho (flechas). Las radiografías de seguimiento confirmaron la presencia de fracturas bilaterales en las alas sacras. Obsérvese que la acumulación central del marcador en la posición de la vejiga urinaria es normal. Las gammagrafías óseas son una técnica sensible, pero inespecífica, para evaluar el esqueleto del tronco y de las extremidades. El aumento de captación en los pies de este paciente se atribuyó a cambios degenerativos. I, izquierda; D, derecha.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

244

ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL TEJIDO CONECTIVO

REED E. PYERITZ

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MUCOPOLISACARIDOSIS

DEFINICIÓN

Los proteoglicanos son componentes ubicuos de la matriz extracelular y de las superficies de las células, y se encuentran entre las moléculas humanas más grandes y complejas. Los proteoglicanos constan de un núcleo proteico al cual se unen de forma covalente glucosaminoglucanos (los GAG; antes llamados mucopolisacáridos) de varios tipos: sulfato de dermatano, sulfato de heparano, sulfato de queratano y sulfato de condroitina. Durante la degradación normal, estas cuatro moléculas poliméricas son separadas de sus núcleos proteicos dentro de los lisosomas; después, junto con el hialuronano (un GAG que carece de núcleo proteico), son catabolizadas aún más en los lisosomas y de una forma escalonada por más de una docena de enzimas. Los defectos genéticos en una de estas enzimas conducen a la acumulación de metabolitos de GAG en los lisosomas, con una alteración profunda del funcionamiento celular. Los fenotipos resultantes de los déficits de estas enzimas catabólicas se denominan *mucopolisacaridosis* y se clasifican en siete tipos (tabla 244-1).¹ Varias tesarismosis adicionales, denominadas *muco-lipidosis*,

se deben a defectos genéticos en la modificación posterior a la traducción de las enzimas lisosómicas y comparten características con las mucopolisacaridosis.

EPIDEMIOLOGÍA

Todas las mucopolisacaridosis son raras, cada una con una incidencia de 1 o menos casos por 100.000 nacimientos y sin predilección étnica.

BIOPATOLOGÍA

Con la excepción de la mucopolisacaridosis II (síndrome de Hunter), que está ligada al cromosoma X, todos estos trastornos son autosómicos recesivos. Todas las mucopolisacaridosis se deben a un déficit de una sola enzima lisosómica responsable de un paso específico en el metabolismo de los GAG. El catabolismo de los GAG procede normalmente hasta el paso que requiere la enzima que falta, cuando se detiene el metabolismo normal. Aunque se produce un grado leve de catabolismo inespecífico (lo que da lugar a una excreción urinaria de GAG escindidos que pueden tener utilidad diagnóstica) la acumulación de GAG dentro de los lisosomas de las células de origen mesenquimatoso, el endotelio y, en la mayoría de los casos, las neuronas causan una disfunción celular generalizada y progresiva y efectos clínicos. Las enzimas lisosómicas están dirigidas hacia los lisosomas mediante la adición postraducción de manosa 6-fosfato. El déficit de la fosfotransferasa que cataliza el primer paso de esta reacción da lugar a una incapacidad para catabolizar cualquier molécula de GAG. Las enzimas catabólicas, que normalmente son transportadas al interior de los lisosomas, se secretan fuera de la célula y se encuentran en concentraciones inusualmente elevadas en el plasma, lo que proporciona una prueba diagnóstica para la mucopolisacaridosis.

Anatomía patológica

Todas las manifestaciones anatomopatológicas de las mucopolisacaridosis y las mucopolisacaridosis empeoran con la edad, y algunas están presentes desde épocas muy tempranas del desarrollo. Las manifestaciones macroscópicas son la hepatoesplenomegalia, las alteraciones esqueléticas acentuadas (denominadas *disostosis múltiples*)² que dan lugar a una estatura corta y a una deformidad de la caja torácica, el engrosamiento y estrechamiento de las vías respiratorias y de las arterias y las características faciales toscas. Aunque el retraso mental es una característica prominente de algunos de estos trastornos, el encéfalo puede mostrar solo una ventriculomegalia secundaria a una

TABLA 244-1 MUCOPOLISACARIDOSIS Y MUCOLIPIDOSIS

TIPO	NOMBRE O EPÓNIMO FRECUENTE	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	HERENCIA	OMIM*	DEFECTO ENZIMÁTICO
MPS IH	Síndrome de Hurler	DM y corta estatura; RM; opacidad corneal; HS; insuficiencia cardíaca; muerte en la infancia	AR	252800	α -L-iduronidasa
MPS IS	Síndrome de Scheie	Cara tosca; articulaciones rígidas; opacidad corneal; enfermedad de las válvulas aórticas; esperanza de vida e inteligencia normales	AR	252800	α -L-iduronidasa
MPS II	Síndrome de Hunter	Forma grave: cara tosca, DM y estatura corta; HS; RM; no hay opacidad corneal; muerte al final de la adolescencia Forma leve: cara tosca, estatura corta; inteligencia normal; supervivencia hasta la edad adulta	LX	309900	Iduronato sulfatasa
MPS IIIA	De Sanfilippo A	RM grave e hiperactividad; cambios somáticos leves	AR	252900	Heparano N-sulfatasa
MPS IIIB	De Sanfilippo B	Igual que MPS IIIA	AR	252920	α -N-acetilglucosaminidasa
MPS IIIC	De Sanfilippo C	Igual que MPS IIIA	AR	252930	Acetil-coenzima A: α -glucosaminidasa acetiltransferasa
MPS IIID	De Sanfilippo D	Igual que MPS IIIA	AR	252940	N-acetilglucosamina 6 sulfatasa
MPS IVA	De Morquio A	Estatura corta y displasia esquelética distintiva con hipoplasia odontoidea y mielopatía; opacidad corneal; inteligencia normal; cardiopatía valvular	AR	253000	Galactosa 6 sulfatasa
MPS IVB	De Morquio B	Igual que MPS IVA	AR	253010	β -galactosidasa
MPS VI	Maroteaux-Lamy	DM y estatura corta; opacidad corneal; inteligencia normal; estenosis aórtica; inclusiones de leucocitos; hidrocefalia en la forma grave	AR	253200	N-acetilgalactosamina
MPS VII	Síndrome de Sly	DM; HS; ampliamente variable, incluye RM	AR	253220	β -glucuronidasa
MPS IX	–	Estatura corta; masas de tejidos blandos periarticulares	AR	601492	Hialuronidasa
ML II	Enfermedad de células I	Similar, pero más grave que el MPS IH, pero con inclusiones celulares; sin mucopolisacariduria	AR	252500	UDP-N-acetilglucosamina: enzima lisosómica N-acetilglucosaminil-1-fosfotransferasa
ML III	Seudopolidistrofia de Hurler	Estatura corta y DM leve; articulaciones rígidas, RM leve; esperanza de vida hasta la edad adulta	AR	252500	Igual que artropatía por ML II, cara tosca; variable, pero más leve

*Entradas en Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University. <http://omim.org>. AR, autosómico recesivo; DM, disostosis múltiple; HS, hepatoesplenomegalia; LX, ligado al cromosoma X; RM, retraso mental; UDP, difosfato de uridina.

hidrocefalia comunicante. En la microscopia, las células mesenquimatosas muestran un citoplasma lleno de vacuolas aparentemente vacías; se trata de lisosomas de los que se han eliminado los GAG con la fijación. Las células cultivadas de los pacientes muestran lisosomas muy grandes con material granular. En la forma grave de mucopolisacaridosis hay inclusiones densas, lo que da lugar al nombre frecuente de *enfermedad de célula I*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cada uno de los trastornos de la [tabla 244-1](#) muestra un amplio espectro de gravedades clínicas. Este espectro amplio ha llevado a una clasificación que da la impresión de trastornos separados dentro de algunos de los tipos de mucopolisacaridosis y mucopolisacaridosis, pero que representa los extremos aparentes de un espectro continuo. Algunos de los trastornos sin tratamiento dan lugar a la muerte en la adolescencia (síndrome de Hurler, síndrome de Hunter grave, mucopolisacaridosis II), pero otros son con frecuencia compatibles con la supervivencia hasta la vida adulta. Aquí se hace hincapié en el principal grupo de trastornos.

El extremo más leve del espectro de la mucopolisacaridosis I, el síndrome de Scheie, puede no diagnosticarse hasta la vida adulta; los pacientes presentan articulaciones rígidas, turbidez corneal y glaucoma, síndrome del túnel del carpo y valvulopatía aórtica. La estatura y la inteligencia no se afectan. Los principales riesgos son la afectación valvular cardíaca, el engrosamiento meníngeo que puede dar lugar a una mielopatía y el engrosamiento de las vías respiratorias superiores que puede producir síntomas obstructivos y apnea del sueño.

La forma más leve de la mucopolisacaridosis II, el síndrome de Hunter, se distingue porque está ligado al cromosoma X (afecta casi exclusivamente a hombres) y la córnea muestra poca turbidez manifiesta. La mielopatía cervical, la enfermedad obstructiva de la vía respiratoria y la cardiopatía pulmonar son preocupaciones importantes. Es frecuente una hipoacusia conductiva y neurosensible combinada.

Ni la mucopolisacaridosis IV (síndrome de Morquio) ni la mucopolisacaridosis VI (síndrome de Maroteaux-Lamy) afectan a la inteligencia. Ambos síndromes se asocian a menudo a cambios esqueléticos graves, que son característicos en los estudios radiográficos, pero producen problemas análogos a los de la cifoescoliosis, el tórax en quilla, la enfermedad pulmonar restrictiva, la estatura corta acentuada y la degeneración articular. La mielopatía cervical resultado del engrosamiento de la duramadre es común en los dos trastornos y se acentúa con la hipoplasia odontoidea en la mucopolisacaridosis IV. El engrosamiento de las válvulas aórtica y mitral puede producir una disfunción grave que exija su sustitución. La anestesia general es especialmente peligrosa por las vías respiratorias superior e inferior estrechas y la inestabilidad cervical.

Los pacientes con mucopolisacaridosis III (seudopolidistrofia de Hurler) se parecen a los pacientes con mucopolisacaridosis VI, pero tienen a menudo un retraso mental leve a moderado. La insuficiencia aórtica es frecuente.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de estos trastornos es difícil en niños pequeños, antes de que la mayoría de las manifestaciones clínicas haya progresado, pero debe considerarse en cualquier persona con hepatoesplenomegalia y características faciales toscas. La evaluación exige un análisis del árbol genealógico, un examen oftalmológico, un estudio radiográfico esquelético, un ecocardiograma y un análisis de la orina en busca de la excreción de GAG. A menudo la mucopolisacaridosis específica es evidente con las radiografías, por la presencia o falta de turbidez corneal y por el patrón de mucopolisacariduria. El análisis enzimático de los leucocitos confirma el diagnóstico. Los pacientes con mucopolisacaridosis no muestran mucopolisacariduria, pero tienen una elevación acentuada de todas las enzimas lisosómicas catabólicas de GAG en el plasma.

TRATAMIENTO

Tto

La derivación ventriculoperitoneal es necesaria si la presión intracraneal está elevada. Es fundamental prestar mucha atención a la audición y a los problemas visuales a lo largo de toda la vida. Muchos adultos con mucopolisacaridosis o mucopolisacaridosis requieren una intervención quirúrgica por un síndrome del túnel del carpo. Puede ser necesaria la cirugía cardiovascular para una enfermedad valvular o coronaria. Cualquier uso de la anestesia es muy arriesgado debido a la estrechez de las vías respiratorias y, en el caso de la mucopolisacaridosis IV, a la inestabilidad atloaxoidea. En los pacientes que pueden caminar puede ser beneficiosa una artroplastia selectiva. Debido a la morbilidad asociada a la deformidad de la caja torácica, hay que considerar la estabilización de la deformidad vertebral antes de que se acentúe.

La reposición de la enzima deficiente mediante infusión intravenosa se está estudiando en la mayoría de las mucopolisacaridosis.³ La laronidasa se ha aprobado en EE. UU. para el tratamiento de la mucopolisacaridosis I. Una infusión cada 2 semanas durante 1 año en pacientes adolescentes y adultos consiguió una reducción sustancial de la hepatoesplenomegalia y una mejoría moderada de la función pulmonar, la apnea del sueño y la movilidad articular. No se sabe

si la instauración temprana de tratamiento en un niño pequeño modularía el retraso mental en la variante de Hurler de mucopolisacaridosis I. La galsulfasa se ha aprobado para el tratamiento de la mucopolisacaridosis VI, en la que predominan los síntomas somáticos sobre los neurológicos. Se ha intentado el trasplante de médula ósea en muchas mucopolisacaridosis,⁴ con un éxito variable. Cuanto antes se realice el trasplante, mejor es el resultado en cuanto a problemas somáticos, pero no se ha evitado el retraso mental. Las directrices actuales basadas en el consenso europeo recomiendan el trasplante de células madres hematopoyéticas en pacientes con síndrome de Hurler antes de los 2,5 años de edad. La reposición enzimática debe iniciarse en el momento del diagnóstico en todos los pacientes. La genoterapia ha tenido éxito en un modelo de ratón del síndrome de Hunter, lo que proporciona una prueba preliminar de su eficacia en los pacientes con síndrome de Hunter con deterioro cognitivo.⁵

SÍNDROME DE MARFAN

DEFINICIÓN

El síndrome de Marfan es un trastorno autosómico dominante y pleótopo causado por defectos en el principal componente de las microfibrillas extracelulares, la glucoproteína grande fibrilina 1.⁶ La enfermedad se manifiesta en múltiples sistemas, en especial el ojo, el esqueleto, el corazón, la aorta, el pulmón y la piel. Las manifestaciones notables son la luxación del cristalino, la estatura alta con miembros y dedos particularmente largos, la deformidad de la caja torácica por un tórax excavado con una curvatura anormal de la columna, el prolapso de las válvulas mitral y tricúspide, la dilatación de los senos de Valsalva y la predisposición a la disección aórtica, el neumotórax espontáneo, las marcas cutáneas anormales por estiramiento, las hernias y la ectasia dural. Si no se trata, los pacientes mueren a menudo antes de los 30 o 40 años de edad por una disección aórtica o una insuficiencia cardíaca congestiva.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Marfan es un trastorno mendeliano frecuente, con una incidencia calculada de alrededor de 1 por 5.000 nacimientos. El síndrome de Marfan se encuentra en todo el mundo, sin predilección por ningún grupo étnico ni geográfico.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

Las mutaciones en *FBNI*, que se sitúa en el cromosoma humano 15q21.1 y codifica la fibrilina 1, producen el síndrome de Marfan y trastornos relacionados del tejido conectivo. Se han encontrado más de 1.500 mutaciones distintas y pocas aparecen en más de una familia. Los pacientes son heterocigotos respecto a las mutaciones de *FBNI*, lo que lleva a una herencia autosómica dominante. Las microfibrillas extracelulares son polímeros de muchas moléculas de fibrilina 1 y son ubicuas en la matriz extracelular de la mayoría de los tejidos. La proteína de unión al factor de crecimiento transformante β (TGF- β) latente, que mantiene la citocina inactiva, presenta una homología llamativa con regiones de la fibrilina. Las alteraciones en la calidad o cantidad de las microfibrillas interrumpen las señales normales emitidas por el TGF- β , especialmente durante el desarrollo embrionario y el crecimiento posnatal. Estudios recientes realizados en ratones modificados para albergar mutaciones en *FBNI* mostraron que el exceso de señales de TGF- β causa una tabicación anómala del pulmón (el precursor del neumotórax), un sobrecrecimiento óseo, un prolapso de la válvula mitral, una hipoplasia muscular y una dilatación aórtica. Este cambio fundamental en el conocimiento de la patogenia del síndrome de Marfan ha dado lugar a nuevos tratamientos, como las moléculas pequeñas que influyen en la actividad del TGF- β o su señalización anterógrada.

Las manifestaciones del síndrome de Marfan son muy variables, incluso entre familiares que comparten la misma mutación en *FBNI*. Esta variabilidad persiste tras descartar los efectos de la edad. Los hombres tienden a afectarse de forma más grave por razones que no están claras.

Anatomía patológica

Las manifestaciones del síndrome de Marfan dependen de la edad. Algunos lactantes muy afectados tienen manifestaciones muy claras y fallecen a menudo de una insuficiencia mitral y de una insuficiencia cardíaca a pesar de un tratamiento radical. En el otro extremo del espectro clínico, el síndrome de Marfan se parece a varios trastornos relacionados, y los pacientes pueden no buscar atención médica, por lo que no reciben un diagnóstico definitivo hasta la fase adulta.

Ninguno de los cambios anatomopatológicos macroscópicos o microscópicos es específico del síndrome de Marfan. La degeneración medial de la pared aórtica, caracterizada por una desorganización y fragmentación de las fibras elásticas y un aumento de proteoglicano (a menudo llamada inadecuadamente *necrosis quística de la media*), también puede verse en otros trastornos y en ancianos con hipertensión. La disección aórtica (cap. 69) comienza habitualmente justo superior a la válvula aórtica (tipo A) y progresa a menudo a la bifurcación. La muerte suele deberse a una disección retrógrada

y un hemopericardio. Alrededor del 10% de las disecciones comienza en la porción descendente de la aorta torácica (tipo B).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cristalino tiende a desplazarse hacia arriba y habitualmente las zónulas permanecen intactas. La retina tiene un mayor riesgo de desprendimiento, en especial en los pacientes con mucha miopía. Los huesos tubulares crecen en exceso, lo que es responsable de la estatura desproporcionadamente alta (dolicoestenomelia), los dedos largos (aracnodactilia) y la deformidad esternal. Los ligamentos pueden ser laxos, lo que provoca escoliosis y movilidad articular excesiva. Por otro lado, son frecuentes las contracturas congénitas, en especial en los codos. El paladar suele ser muy arqueado y la dentadura puede estar hacinada y con mala oclusión. El prolapso de la válvula mitral aparece en alrededor del 80% de los casos, y las valvas se engruesan de forma progresiva (mixomatosis en el estudio de histoanatomía). El anillo mitral puede dilatarse y calcificarse. La dilatación de la raíz aórtica comienza en los senos de Valsalva y progresa con la edad, aunque a velocidades muy variables (caps. 61 y 69).^{7,8} La mayoría de los hombres con síndrome de Marfan tiene una medida de la raíz aórtica superior al límite superior de normalidad para su superficie corporal en la adolescencia. Algunas mujeres muestran una progresión más lenta y pueden tener un diámetro de la raíz cercano al límite superior de la normalidad ya bien entrada la vida adulta. La dilatación no afecta habitualmente a la parte distal de la aorta ascendente. Se produce un neumotórax espontáneo, debido a la rotura de los espacios apicales, en alrededor del 5% de los pacientes. Las marcas de estiramiento (estrias atróficas) aparecen sobre zonas sometidas a una sobrecarga flexural, como los hombros, las mamas y la parte inferior de la espalda. El conducto neural de la región lumbosacra está aumentado de tamaño en la mayoría de las personas con síndrome de Marfan; puede verse en las radiografías simples, en especial si los agujeros intervertebrales están ensanchados. La tomografía computarizada o la resonancia magnética son diagnósticas y deben usarse en pacientes con dorsalgia y síntomas radiculares. La ectasia dural avanza con la edad. Los meningoceles anteriores grandes en la pelvis constituyen una manifestación grave. Los quistes simples hepáticos y renales, bastante frecuentes, aumentan su incidencia con la edad, aunque pocas veces producen problemas clínicos. Los adultos tienen una frecuencia elevada de apnea del sueño.⁹

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Los trastornos que se solapan desde una perspectiva clínica y genética con el síndrome de Marfan son el aneurisma aórtico familiar, ectopia familiar del cristalino, prolapso valvular mitral, dilatación aórtica leve, estrias, fenotipo esquelético (MASS) (que comprende muchas familias con síndrome del prolapso de la válvula mitral) y el síndrome de Loey-Dietz. La mayoría de estos trastornos se diagnostica por las manifestaciones clínicas, de manera que la diferenciación entre ellos es arbitraria. Unos antecedentes familiares cuidadosos son fundamentales para este proceso. Las pruebas genéticas moleculares tienen aquí una utilidad limitada. Pero si se conoce la mutación en *FBNI* en una familia, puede usarse el análisis del ADN de forma eficaz para el diagnóstico presintomático o prenatal. El síndrome de Loey-Dietz, que se asocia a una tortuosidad arterial generalizada y a una tendencia a la disección, se debe a una mutación en los dos receptores para TGF- β , *TGFBR1* y *TGFBR2*, y disponemos de análisis moleculares para uso clínico. La mayoría de las mutaciones en *TGFBR1* y *TGFBR2* no causan el síndrome de Loey-Dietz, pero sí predisponen al aneurisma torácico familiar y a la disección.

En el síndrome de Marfan surgen con frecuencia dudas en el adolescente alto y larguirucho que tiene varias manifestaciones esqueléticas leves, miopía y aspiraciones deportivas. Una exploración oftalmológica detallada con una dilatación pupilar completa y un ecocardiograma transtorácico son componentes fundamentales en la evaluación. Si estas pruebas son negativas y nadie en la familia tiene antecedentes de síndrome de Marfan ni disección aórtica, probablemente pueda tranquilizarse al paciente.¹⁰

TRATAMIENTO

A todos los pacientes les debe ver al menos una vez al año un médico que pueda prestar asistencia general. La mayoría de los pacientes requiere una consulta oftalmológica y cardiológica anual y una consulta ortopédica cuando lo requieran problemas específicos. Suele ser necesaria una corrección quirúrgica de la subluxación del cristalino.¹¹ Varios estudios, aunque solo uno con asignación aleatoria, apoyan el uso profiláctico de β -bloqueantes adrenérgicos desde una edad temprana para reducir la velocidad de dilatación de la raíz aórtica y proteger frente a la disección aórtica. Basándose en modelos de ratón de Marfan, están estudiándose en el ser humano tratamientos que interfieren en el exceso de señalización por las vías mediadas por TGF- β . Un estudio europeo realizado con numerosos pacientes halló un efecto beneficioso del losartán, un antagonista de los receptores de angiotensina, en la tasa de dilatación de la raíz aórtica, aunque tres estudios no constataron un efecto beneficioso del losartán comparado con el atenolol. La reparación quirúrgica profiláctica de la raíz aórtica ha ejercido la mayor influencia beneficiosa. El injerto compuesto, con una prótesis valvular en un tubo de dacrón con la implantación de los orificios coronarios dentro del injerto, fue

el primer método que produjo una mejora muy acentuada de la supervivencia en estos pacientes. En años recientes se ha mostrado prometedora la reparación del aneurisma y la conservación de la válvula aórtica original, y debería considerarse en primer lugar.¹² En el adulto, la intervención sobre la raíz aórtica debe recomendarse cuando el máximo diámetro aórtico alcanza los 45 mm, y unos antecedentes familiares de disección aórtica deben llevar a una reparación temprana (cap. 61).

PRONÓSTICO

La esperanza de vida de las personas con síndrome de Marfan ha mejorado notablemente, hasta el punto de que muchos pacientes pueden esperar sobrevivir hasta edades avanzadas. Algunos datos indican que la disección aórtica y la muerte cardiovascular son más probables en los pacientes con una haploinsuficiencia de *FBN1* con expresión del alelo no mutado que en los pacientes con mutaciones dominantes negativas en las que la fibrilina 1 anómala codificada por el alelo mutado interactúa con la fibrilina 1 normal codificada por el alelo normal.¹³

SÍNDROMES DE EHLERS-DANLOS

DEFINICIÓN

Los síndromes de Ehlers-Danlos son variables desde el punto de vista clínico y heterogéneos desde el punto de vista genético. Los diagnósticos se basan todavía en gran medida en la exploración del paciente. Las características unificadoras entre estos trastornos son la fragilidad de los tejidos, la movilidad articular excesiva y la hiperextensibilidad cutánea.¹⁴

EPIDEMIOLOGÍA

No existe ningún dato preciso, pero una incidencia de alrededor de 1 cada 5.000 nacimientos es un cálculo razonable de cómo los sujetos cumplen los criterios de alguno de los diagnósticos de síndrome de Ehlers-Danlos. Cada tipo representa una parte de un espectro clínico, y el extremo leve se funde con lo que podría considerarse una variación normal. Como los criterios diagnósticos son arbitrarios, así lo sería cualquier determinación de la prevalencia basada en criterios fenotípicos. La extensión con la cual la variación normal en la movilidad articular excesiva, la elasticidad cutánea y la fragilidad tisular representan una variación genética en el locus que codifican colágeno u otros genes de la matriz extracelular requiere una investigación importante.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

Defectos del colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular de varios tejidos subyacen en todas las formas de síndrome de Ehlers-Danlos que se han definido

hasta ahora. Las mutaciones específicas se producen en diversos genes, con el efecto de alterar la estructura, la síntesis, las modificaciones posteriores a la traducción o la estabilidad de los colágenos implicados. Los defectos moleculares conocidos se listan en la tabla 244-2.

Anatomía patológica

Pocas observaciones obtenidas en la evaluación anatomopatológica habitual distinguen entre los diferentes tipos de síndrome de Ehlers-Danlos e incluso entre ciertos tipos y la normalidad. El espesor de la dermis se reduce en algunas formas, en especial el tipo vascular, y el espesor de las paredes de las arterias disminuye en este tipo. Mediante microscopía electrónica, los tipos clásico, hipermóvil y cifoescolótico tienen fibras de colágeno anormales, en especial cuando se ven en su sección transversal (diámetro de la fibra variable y a menudo aumentado con un borde irregular). En el tipo vascular, algunos pacientes tienen dilatado el retículo endoplásmico en consonancia con la secreción aberrante de moléculas de colágeno de tipo III.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones importantes y secundarias de cada síndrome de Ehlers-Danlos se detallan en la tabla 244-2. Los lactantes con el síndrome de Ehlers-Danlos clásico nacen a menudo de forma prematura en unas 4-8 semanas debido a la rotura de las membranas fetales. El diagnóstico de los tipos vascular y cifoescolótico es importante debido a sus manifestaciones cardiovasculares. El tipo vascular, antes denominado *síndrome de Ehlers-Danlos IV*, se caracteriza por la rotura espontánea de arterias grandes y órganos huecos, en especial el colon y el útero, y neumotórax. Debido a que estos acontecimientos conllevan una considerable morbilidad, la esperanza de vida se reduce de media en más de la mitad. Durante el embarazo, las mujeres con esta forma de síndrome de Ehlers-Danlos son especialmente vulnerables a la rotura de las arterias importantes y del útero. En el tipo cifoescolótico puede dilatarse la raíz aórtica y producirse una insuficiencia aórtica. Los pacientes con la mayoría de las formas de síndrome de Ehlers-Danlos tienden a presentar un prolapso de la válvula mitral, y la progresión a la insuficiencia mitral (cap. 66) es más frecuente que en la forma común de prolapso de la válvula mitral.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Siguiendo con atención las manifestaciones clínicas mostradas en la tabla 244-2 y mediante el uso juicioso de las pruebas de laboratorio, pueden diferenciarse los diferentes tipos definidos de síndrome de Ehlers-Danlos. Es necesario excluir muchos síndromes específicos. El tipo cifoescolótico de síndrome de Ehlers-Danlos en los lactantes comparte algunas manifestaciones con el síndrome de Marfan grave. Los pacientes con el síndrome de Larsen pueden parecerse a los pacientes con el tipo

TABLA 244-2 SÍNDROMES DE EHLERS-DANLOS

TIPO	NOMBRE ANTERIOR	MANIFESTACIONES CLÍNICAS*	HERENCIA	OMIM†	DEFECTO MOLECULAR
Clásico	SED I y II	Hipermovilidad articular; hiperextensibilidad cutánea; cicatrices atróficas; piel lisa, aterciopelada; esferoides subcutáneos	AD	130000 130010	Estructura de tipo colágeno V por las mutaciones en <i>COL3A1</i> o <i>COL3A2</i>
Hipermovilidad	SED III	Hipermovilidad articular; cierta hiperextensibilidad cutánea, con o sin textura lisa, aterciopelada	AD AR	130020 225320	¿? Tenascina X (<i>TNX</i>)
Vascular	SED IV	Piel fina; formación de hematoma fácil; nariz afilada; acrogeria; rotura de las arterias de calibre grande y mediano, útero e intestino grueso	AD	130050 (225350) (225360)	Deficiencia de colágeno de tipo III (<i>COL3A1</i>)
Cifoescolótico	SED VI	Hipermovilidad articular; rotura congénita y progresiva; escoliosis; fragilidad esclerótica con rotura globular; fragilidad tisular, dilatación aórtica, PVM	AR	225400	Deficiencia de lisilhidroxilasa
Artrocalasia	SED VII A	Hipermovilidad articular, grave, con subluxaciones, luxación congénita de la cadera; hiperextensibilidad cutánea; fragilidad tisular	AD	130060	No hay escisión del amino terminal del procolágeno de tipo I por mutaciones en <i>COL1A1</i> o <i>COL1A2</i>
Dermatosparaxis	SED VII C	Fragilidad cutánea intensa; disminución de la elasticidad cutánea, formación fácil de hematomas; hernias; rotura prematura de las membranas fetales	AR	225410	No hay escisión del amino terminal del procolágeno de tipo I por la carencia de peptidasa
Tipos no clasificados	SED V	Características clásicas	LX	305200	¿?
	SED VIII	Características clásicas y enfermedad periodontal	AD	130080	¿?
	SED X	Características clásicas leves, PVM	¿?	225310	¿?
	SED XI	Inestabilidad articular	AD	147900	¿?
	SED IX	Características clásicas; cuernos occipitales	LX	309400	Síndrome alélico de Menkes
SED, forma progeroide	Características clásicas y envejecimiento prematuro	AR	130700	Deficiencia de galactosiltransferasa I	

*Enumerado según la importancia diagnóstica.

†Entradas en Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University. <http://omim.org>. AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; LX, ligado al cromosoma X; PVM, prolapso de la válvula mitral; SED, síndrome de Ehlers-Danlos.

de artrocalasia del síndrome de Ehlers-Danlos. La redundancia cutánea y la pérdida de elasticidad de tipo dermatosparaxis de síndrome de Ehlers-Danlos son reminiscencias de la piel laxa autosómica dominante, que no se asocia a hematomas fáciles ni a fragilidad de los tejidos.

La decisión más difícil es si está asegurado cualquiera de los diagnósticos de síndrome de Ehlers-Danlos.¹⁵ Los pacientes que solo tienen movilidad articular aumentada sin cambios en la piel no deben etiquetarse de síndrome de Ehlers-Danlos; sería más adecuado un diagnóstico de hipermovilidad articular familiar. La inestabilidad articular familiar implica una predisposición a las luxaciones de articulaciones importantes que es rara en la mayoría de los tipos de síndrome de Ehlers-Danlos, excepto la artrocalasia.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la mayoría de los problemas cutáneos y articulares debe ser conservador y preventivo. Es necesario colocar las suturas con cuidado para aproximar los bordes y evitar tensión; las suturas que hay que quitar después deben dejarse al menos el doble del tiempo habitual. La mayoría de los casos de movilidad articular aumentada y dolor en el síndrome de Ehlers-Danlos no requieren tratamiento quirúrgico. La fisioterapia diseñada para fortalecer los músculos que proporcionan apoyo a los ligamentos laxos resulta beneficiosa. Todos los pacientes deben recibir consejo genético sobre el modo de herencia y el riesgo de tener niños afectados de síndrome de Ehlers-Danlos. Existe la posibilidad del diagnóstico prenatal en todos los tipos de síndrome de Ehlers-Danlos con defectos moleculares o bioquímicos definidos.

El tipo vascular de síndrome de Ehlers-Danlos requiere un cuidado quirúrgico particular; las arterias rotas son difíciles de reparar por la fragilidad vascular pronunciada. Los cirujanos vasculares con experiencia están logrando buenos resultados mediante reparación profiláctica de los vasos en riesgo de disección o rotura. Un estudio clínico obtuvo mejores resultados con el β -bloqueo profiláctico. La rotura del intestino es una urgencia quirúrgica. Como el riesgo de rotura uterina y vascular es especialmente alto durante el embarazo en las mujeres con la forma vascular, a las mujeres afectadas se les debe advertir de que tienen un riesgo importante de morir en el embarazo y el parto. A los pacientes se les debe avisar que eviten deportes de contacto y que traten intensamente las elevaciones de la presión arterial. Hay que evitar las arteriografías y las vías arteriales si es posible. Los cribados bioquímicos y genéticos pueden tranquilizar a los familiares en riesgo en el sentido de que no tienen un defecto en el colágeno de tipo III.

El tipo cifoescoliótico de síndrome de Ehlers-Danlos puede mejorar con dosis grandes de vitamina C (1-4 g/día) porque la vitamina C es un cofactor para la enzima que falta. Ningún otro tratamiento metabólico o genético es eficaz en otras formas de síndrome de Ehlers-Danlos.

SÍNDROMES CON OSTEOGENIA IMPERFECTA

DEFINICIÓN

El grupo heterogéneo de trastornos llamado *osteogenia imperfecta* comprende, en un extremo de gravedad del espectro, un tipo que es mortal antes del nacimiento o en el período neonatal y, en el otro, manifestaciones leves tales que hacen difícil distinguir a los sujetos afectados de la población general.^{16,17} La característica unificadora es la osteopenia hereditaria (hueso insuficiente), con defectos primarios en la matriz proteica del hueso y otros tejidos. Todos los síndromes clínicos presentan osteoporosis con tendencia a la fractura (cap. 230).

EPIDEMIOLOGÍA

No se ha realizado ningún estudio epidemiológico, y las formas más leves de osteogenia imperfecta de tipo I se funden con los fenotipos de la osteoporosis familiar, la tendencia a la fractura y la movilidad articular excesiva de la población general. Un cálculo bruto de la prevalencia global de osteogenia imperfecta es de 1 a 2 por 20.000 nacimientos. La forma mortal neonatal (tipo II), que casi siempre se debe a una mutación nueva en un gameto de uno de los progenitores, tiene una incidencia de alrededor de 1 cada 50.000 nacimientos.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

La mayoría de los pacientes en los que se han encontrado mutaciones suelen tener defectos en dos genes que codifican las cadenas de procolágeno del colágeno de tipo I, *COL1A1* y *COL1A2*. El colágeno de tipo I está compuesto de dos cadenas de procolágeno $\alpha 1(I)$ y una $\alpha 2(I)$; la fibra madura requiere una considerable modificación posterior a la traducción, que solo es adecuada si se entremezclan tres cadenas de procolágeno para formar una triple hélice que es perfecta y se completa a la velocidad correcta. Una mutación que afecte a la formación de la triple hélice, como una sustitución de una de las glicinas obligadas que aparece cada tercera posición, también tiene efectos adversos sobre las modificaciones que hacen a la molécula capaz de formar fibras maduras eficaces. Como resultado de ello, el cambio de un solo nucleótido produce una mutación de cambio de aminoácido que tiene efectos profundos en la matriz extracelular y produce un trastorno grave. Una alternativa y a primera vista paradójica, una mutación que elimina todo un alelo, o al menos la producción de cualquier producto capaz de entremezclarse con las cadenas de procolágeno normales, tiene un efecto mucho más leve sobre la matriz extracelular y sobre la gravedad de la osteogenia imperfecta. Se ofrecen ejemplos de las clases más frecuentes de mutaciones en la tabla 244-3. Se han descrito centenares de mutaciones. Los pacientes con mutaciones en *COL1A1* o *COL1A2* son heterocigotos, y por esto las formas más frecuentes de osteogenia imperfecta se heredan como rasgos autosómicos dominantes. Varias formas autosómicas recesivas de osteogenia imperfecta

TABLA 244-3 OSTEOGENIA IMPERFECTA

TIPO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	HERENCIA	OMIM*	DEFECTOS BÁSICOS
I	Número variable de fracturas; pequeñas deformidades; estatura normal o casi; esclerótica azul; pérdida de audición frecuente, pero no se produce siempre; DI poco frecuente	AD	166200	Es característico un alelo <i>COL1A1</i> disfuncional
II	Mortal en el útero o poco después del nacimiento; muchas fracturas durante el nacimiento que suelen afectar a las costillas (pueden aparecer «en forma de cuentas») y a otros huesos largos; calota pequeña; hipertensión pulmonar	AD AR	166210 259400	<i>COL1A1</i> o <i>COL1A2</i> : sustitución de residuos glicilo; en ocasiones eliminación de una parte del dominio triple helicoidal Eliminación en <i>COL1A2</i> más un alelo disfuncional
III	Fracturas frecuentes, pero los huesos largos se deforman progresivamente empezando en el útero; estatura notablemente reducida; las escleróticas suelen ser azules, pero se vuelven más claras con la edad; DI y frecuente pérdida de audición	AD AR (raro)	259420 259440	Sustitución de un solo aminoácido Dos mutaciones en <i>COL1A1</i> y/o <i>COL1A2</i> (poco frecuente)
IV	Fracturas frecuentes; la estatura suele estar reducida; deformidad ósea frecuente, pero no suele ser grave; tono esclerótico entre normal y grisáceo; pérdida de audición variable; DI frecuente	AD	166220 166240	Mutaciones puntuales en <i>COL1A1</i> o <i>COL1A2</i> Mutaciones de exón saltadas en <i>COL1A2</i>
V	Similar al tipo IV sin DI ni esclerótica azulada; las fracturas evolucionan en callos hiperplásicos; calcificación de la membrana interósea entre el radio y el cúbito	AD	610967	¿?
VI	Similar al tipo IV sin DI, esclerótica azul ni huesos wormianos; exceso osteoide presente en el hueso	¿?	610968	¿?
VII	Similar a los tipos II o III con fracturas en el nacimiento, esclerótica azul, no hay DI; presencia de acortamiento rizomélico de las extremidades y cadera en varo	AR	610682	Mutaciones en <i>CRTAP</i>
VIII	Similar a los tipos II o III con fracturas en el nacimiento	AR	610915	Mutaciones en <i>LEPRE1</i>
IX	Similar a los tipos II o III con fracturas en el nacimiento	AR	259440	Mutaciones en <i>PPIB</i>

*Entradas en Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University. <http://omim.org>. AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; DI, dentinogenia imperfecta.

se producen por mutaciones en los genes que codifican las enzimas que procesan el colágeno de tipo I en las fibrillas maduras.

Anatomía patológica

Aparte de las alteraciones anatomopatológicas asociadas a las manifestaciones clínicas, la alteración más característica es una reducción primaria de la matriz ósea con una mineralización insuficiente secundaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales manifestaciones fenotípicas de la osteogénia imperfecta se muestran en la [tabla 244-3](#). Entre las formas más frecuentes, el tipo más grave es el II, seguido en orden decreciente de los tipos III, IV y I. En el tipo II, los niños nacen muertos o fallecen poco después del nacimiento de insuficiencia pulmonar secundaria a un tórax pequeño, lo que habitualmente se ve empeorado por diversas fracturas costales. Algunos niños sobreviven unos años, pero requieren una enorme atención a sus necesidades médicas.

El tipo III de osteogénia imperfecta puede confundirse con el tipo II en el nacimiento, pero la sola supervivencia ayuda a distinguirlos. La deformidad ósea es pronunciada y no se debe necesariamente a las fracturas. La movilidad se ve afectada y la mayoría de los pacientes requiere una silla de ruedas a una edad temprana. La estatura puede verse muy reducida. Debido a la deformidad progresiva de la columna vertebral y a las fracturas costales, la enfermedad pulmonar restrictiva es un problema frecuente a medida que los pacientes aumentan en edad; muchos fallecen de complicaciones pulmonares. La impresión basilar que comprime el tronco del encéfalo y la unión craneocervical puede producir una apnea central del sueño, cefalea y signos de motoneurona superior.

Los pacientes con el tipo IV de osteogénia imperfecta tienen generalmente una estatura reducida, cierta deformidad ósea y dientes anormales que son opalescentes y se desgastan con facilidad (dentinogénia imperfecta). Como en el tipo I de osteogénia imperfecta, la tendencia a la fractura es mayor en la infancia y disminuye en la adolescencia. Una característica distintiva del tipo IV de osteogénia imperfecta es un tono esclerótico normal.

La osteogénia imperfecta de tipo I es probablemente la forma más frecuente y se asocia a un tono azulado o azulado grisáceo de la esclerótica. Las personas con el tipo I de osteogénia imperfecta que tienen dentinogénia imperfecta tienden a tener más problemas esqueléticos graves. El riesgo de fractura disminuye durante la vida adulta, pero reaparece como una preocupación importante para las mujeres tras la menopausia. La hipoacusia es frecuente en todas las formas de osteogénia imperfecta y se relaciona con la edad, de forma que es rara antes de la adolescencia. Los déficits son mixtos o de predominio conductivo.

Las formas recesivas de osteogénia imperfecta (tipos VI a IX) varían en cuanto a su gravedad desde el tipo IV al tipo II y pueden tener características radiológicas o histopatológicas distintivas.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

La amplitud de posibilidades diagnósticas en una persona con múltiples fracturas depende en gran medida de la edad. En la lactancia hay que excluir los trastornos genéticos hipofosfatasa, osteocondrodisplasias graves (p. ej., acondrogenia y formas de displasia espondiloepifisaria) y síndrome de Menkes cuando se considera un diagnóstico de osteogénia imperfecta de tipo II o de tipo III. Las características radiográficas se hacen finalmente completamente diagnósticas, pero a menudo el neonatólogo tiene que llegar a una respuesta definitiva en un período corto. El análisis de la fosfatasa alcalina y el cobre séricos puede ser útil. En la infancia, la situación más frecuente que lleva a considerar una forma leve de osteogénia imperfecta es la de los malos tratos infantiles. En esta situación, el patrón de fractura es habitualmente característico, y la mineralización ósea debe ser normal si el niño es objeto de un traumatismo no accidental o accidental repetido. El tono anormal de la esclerótica, la dentinogénia imperfecta y los huesos wormianos (microfracturas a lo largo de las suturas craneales) apoyan el diagnóstico de osteogénia imperfecta. Los sistemas legales y protectores de los niños exigen a menudo excluir la osteogénia imperfecta mediante el análisis de la producción de colágeno a partir de fibroblastos cutáneos cultivados o análisis de mutación del ADN.

En los niños mayores, el trastorno osteoporosis idiopática juvenil debe considerarse en cualquier paciente visto por primera vez con fracturas repetidas. Muchas osteocondrodisplasias se asocian a una estatura corta, una deformidad esquelética y una tendencia a la fractura. La picnodisostosis y la osteopetrosis se asocian a huesos escleróticos en lugar de osteoporóticos. En la fase adulta, la osteoporosis temprana puede confundirse con la osteogénia imperfecta (cap. 230). Las mutaciones del colágeno de tipo I también producen la osteoporosis familiar, y los fenotipos esqueléticos convergen; los pacientes con una osteogénia imperfecta verdadera pueden tener alteraciones escleróticas, auditivas o dentales y antecedentes familiares positivos.

El análisis de las enzimas específicas defectuosas en las formas recesivas de la osteogénia imperfecta es útil para establecer el diagnóstico y posibilita el asesoramiento para la reproducción y el diagnóstico prenatal si se solicitan.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de las complicaciones esqueléticas depende en gran medida de enfoques ortopédicos, físicos y ocupacionales. El risedronato (2,5 o 5 mg/día) aumenta la densidad mineral ósea y disminuye la primera y las siguientes fracturas en niños con osteogénia imperfecta.¹⁴ Los objetivos a largo plazo para el paciente son mantener la función y la independencia como individuo. Estos objetivos pueden avanzarse en algunos pacientes mediante un uso prudente de varillas intramedulares en los huesos largos de las piernas; si pueden mantenerse la movilidad y en especial la deambulacion, podrá evitarse la desmineralización asociada a la inactividad.

Los padres no afectados de un niño con osteogénia imperfecta y todos los sujetos afectados deben recibir consejo genético. En los padres de un niño con una osteogénia imperfecta de tipo II no debe pasarse por alto la posibilidad de un mosaïcismo germinal (que se ha demostrado en este trastorno). Si uno de los progenitores tiene una mutación «nueva» en uno de los genes del procolágeno de tipo I y múltiples células gonadales portan esta mutación, el riesgo de recidiva en los futuros niños no es despreciable. Si puede definirse la mutación en el niño afectado, el riesgo de recidiva puede cuantificarse (a través del análisis molecular del esperma) si la mutación surgió en el padre.

SEUDOXANTOMA ELÁSTICO

DEFINICIÓN

El seudoxantoma elástico es un trastorno hereditario del tejido conectivo con manifestaciones pleótropas en cualquier lugar donde haya fibras elásticas, pero sobre todo en la piel, los ojos y los vasos.¹⁵ La esperanza de vida se reduce, de media, por una predisposición al infarto de miocardio y a las hemorragias digestivas.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la frecuencia exacta de seudoxantoma elástico, pero probablemente esté poco diagnosticada. Algunas aproximaciones señalan una prevalencia de 1 por cada 25.000 a 100.000 nacimientos. Se afectan por igual hombres y mujeres, aunque las mujeres tienen más probabilidades de buscar atención médica por los cambios cutáneos.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

En la mayoría de las familias, el seudoxantoma elástico aparece como un rasgo autosómico recesivo, lo que significa que, en familias relativamente pequeñas, muchos pacientes no tendrán familiares afectados. La herencia autosómica dominante aparente puede reflejar la expresión en heterocigotos ocasionales. El gen de la seudoxantoma elástico se sitúa en el cromosoma humano 16 y codifica uno de los transportadores con bloque ligador de trifosfato de adenosina (ATP) (ABCC6). Debido a la manifestación histopatológica prominente de la calcificación del tejido elástico, este gen puede ser importante en la homeostasis del calcio. Pero no está claro si la calcificación es un fenómeno primario o secundario en el seudoxantoma elástico.

Anatomía patológica

La característica principal del seudoxantoma elástico, y una pista diagnóstica importante, es la observación histopatológica de hiperproliferación de fibras elásticas en la región media de la dermis; estas fibras se fragmentan, agrupan y calcifican. Se produce una esclerosis arteriolar en la media de las arterias y arteriolas musculares; la luz puede estrecharse de forma progresiva y concéntrica. También pueden formarse microaneurismas. En algunos pacientes se produce un engrosamiento del endocardio, en especial del auricular. En el ojo, la membrana de Bruch se calcifica y fragmenta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debido a la naturaleza pleótropa del seudoxantoma elástico, el diagnóstico lo pueden sospechar al principio muchos médicos, en especial dermatólogos, oftalmólogos, cardiólogos y gastroenterólogos. El trastorno debe su nombre a la manifestación cutánea de las pápulas amarillentas que aparecen en zonas sometidas a sobrecarga flexural, en especial el cuello, la ingle y las fosas poplíteas y cubitales; en las regiones periumbilical; y en la mucosa bucal. Este aspecto de la piel afectada se ha relacionado con el de una «gallina desplumada». Con el tiempo, las zonas afectadas se unen y engruesan.

Los cambios oculares comienzan como un patrón generalizado, sutil y moteado en la retina (*peau d'orange*) y progresan a las bandas angioides características.¹⁹ Estos últimos cambios son inespecíficos del seudoxantoma elástico y pueden verse en la diabetes mellitus, la anemia falciforme y diversos trastornos. Las bandas representan roturas de

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS SISTÉMICAS

RICHARD M. SIEGEL Y DANIEL L. KASTNER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias sistémicas (tabla 245-1) son un grupo de trastornos caracterizados por una inflamación aparentemente no provocada, sin evidencia de autoanticuerpos patógenos en títulos altos ni de linfocitos T específicos frente a un antígeno, lo que permite diferenciarlas de las enfermedades autoinmunitarias más clásicas.¹ Los primeros trastornos que se reconocieron como autoinflamatorios fueron las fiebres hereditarias de repetición, un grupo de trastornos mendelianos caracterizados por fiebre episódica o fluctuante de intensidad variable con inflamación localizada. El espectro de la enfermedad autoinflamatoria se ha ampliado para incluir otras enfermedades hereditarias, incluidas algunas en las que predomina la inflamación purulenta o granulomatosa y los trastornos hereditarios del sistema del complemento (cap. 44).^{2,3} Además, en numerosos procesos autoinflamatorios, algunos de los cuales se manifiestan en la infancia y otros en la edad adulta, se produce una compleja interacción entre la susceptibilidad genética y los factores ambientales. Estas enfermedades incluyen la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (enfermedad de Still), la enfermedad de Behçet e incluso las artritis cristalinas. Los recientes avances en la genética y la fisiopatología de las enfermedades autoinflamatorias hereditarias sugieren que estos trastornos son errores congénitos de la inmunidad innata, la parte filogenéticamente más primitiva del sistema inmune, que emplea los receptores de membrana e intracelulares en línea germinal expresados en los granulocitos y los macrófagos para organizar la primera línea de defensa del cuerpo frente a los patógenos (caps. 39 y 42). Los síndromes autoinflamatorios pueden agruparse en función de las principales citocinas patógenas y las vías inflamatorias que están desreguladas y pueden ser diana de tratamientos eficaces. Aquí se agrupan las enfermedades en las que dependen de la interleucina 1 (IL-1), los interferones de tipo I y la activación de las vías de transmisión de señales inflamatorias de NF-κB. En otras enfermedades, como la recientemente descrita deficiencia de adenosina desaminasa 2 (DADA2), se ha demostrado la eficacia empírica de los tratamientos, incluso antes de comprender las vías de transmisión de señales patógena.

SÍNDROMES DE FIEBRES PERIÓDICAS RELACIONADOS CON LA INTERLEUCINA 1

Las enfermedades autoinflamatorias asociadas a la IL-1 se relacionan con una expresión muy aumentada de esta citocina o un aumento de la respuesta celular a la misma y la resolución de los síntomas con el bloqueo de la IL-1. Las interleucinas 1α y 1β (IL-1α e IL-1β) son citocinas relacionadas estructuralmente liberadas por las células activadas por una serie de estímulos inflamatorios, como los lipopolisacáridos. Median las respuestas inflamatorias mediante la unión a un receptor común presente en la superficie de una amplia variedad de tipos celulares y transmiten señales para activar los genes inflamatorios a través del complejo del factor de transcripción nuclear κB (NF-κB). La IL-1 es parte de una familia más amplia de citocinas, que incluyen la IL-18, la IL-33 y la IL-36, que se ligan a receptores relacionados y comparten la propiedad de no tener un péptido señal característico que normalmente dirige las citocinas a las vesículas secretoras. Por este motivo, las citocinas de la familia de la IL-1 solo pueden ser secretadas por las células muertas o que se están muriendo, por lo que sirven como marcadores moleculares de estrés celular, que pueden activar respuestas inflamatorias beneficiosas frente a la infección y las lesiones. La IL-1β y la IL-18 son especiales, porque no tienen actividad biológica hasta que se escinden por la proteasa caspasa 1, que también escinde la gasermina D intracelular para inducir una forma inflamatoria de muerte celular llamada piroptosis. La caspasa 1 se activa por complejos de proteínas citoplásmicas, que contienen diversas proteínas sensoras, como NLRP3 y la proteína adaptadora ASC. Estos complejos se denominan inflamasomas por su capacidad de estimular la inflamación mediada por la IL-1. Las enfermedades autoinflamatorias descritas a continuación se producen por mutaciones en los genes que codifican las proteínas que procesan o perciben IL-1 o afectan a este proceso de forma indirecta.

Fiebre mediterránea familiar

DEFINICIÓN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una enfermedad hereditaria recesiva, que se manifiesta típicamente con episodios de fiebre de 12 a 72 h de duración, asociados a inflamación serosa, sinovial o cutánea localizada. Entre las crisis, los pacientes suelen

la membrana de Bruch, una lámina elástica que se dispone entre los vasos retinianos y la coroides. Las hemorragias espontáneas, en especial las que afectan a la mácula, llevan a una pérdida progresiva de la visión.

La afectación de las arterias de diversos calibres produce problemas por la oclusión y la hemorragia.²⁰ El riesgo a lo largo de la vida de hemorragias digestivas graves desde cualquier lugar, pero en especial del estómago, es de alrededor del 10%. La hipertensión es relativamente frecuente, en parte por la afectación de los vasos renales. La oclusión progresiva de las arterias periféricas lleva a la falta de pulsos; la isquemia acra es rara por el desarrollo de colaterales. El riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina abdominal y claudicación intermitente está aumentado independientemente de otros factores de riesgo. En adultos es frecuente la disfunción ventricular izquierda.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

La secuenciación completa del exoma es una técnica eficaz y sensible para establecer el diagnóstico.²¹ Se ha descrito una forma adquirida de pseudoxantoma elástico que tiene un origen desconocido. Esta forma es difícil de diferenciar de un caso esporádico en una familia debido a la heterocigosidad en los padres, pero tiende a afectar solo a la piel. Como indica su nombre, las manifestaciones cutáneas del pseudoxantoma elástico deben diferenciarse de las del verdadero xantoma, que se debe a un trastorno del metabolismo lipídico (cap. 195). Es necesario diferenciar las manifestaciones cutáneas del elastoma de Miescher, los nevus del tejido elástico (síndrome de Buschke-Ollendorff) y la elastosis solar.

TRATAMIENTO

Tto

No se conoce ninguna cura ni medio de evitar el pseudoxantoma elástico. En muchos casos, la atención cuidadosa de las manifestaciones oculares por parte de un especialista en la retina con experiencia en el pseudoxantoma elástico puede retrasar, pero no evitar, la pérdida de visión. El riesgo de hemorragia digestiva indica que los pacientes deben evitar irritantes gástricos como el ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos y el consumo excesivo de alcohol. Las heces deben estudiarse periódicamente en busca de sangre oculta, y puede ser necesaria la angiografía para detectar la fuente de la hemorragia. Todos los factores de riesgo habituales de la aterosclerosis deben tratarse intensamente. El dolor torácico debe llevar a un estudio rápido y riguroso de una enfermedad de las arterias coronarias. No se ha descrito que la angioplastia sea eficaz, y las lesiones coronarias tienden a ser difusas. Se han llevado a cabo intervenciones de derivación de arteria coronaria, pero no se han publicado los resultados a largo plazo. Sería ventajoso en teoría usar injertos venosos en lugar de arteria mamaria interna para la derivación. Las arrugas excesivas y el pseudoxantoma en las zonas expuestas pueden mejorarse con cirugía plástica.

ORIENTACIONES FUTURAS

Cada uno de estos trastornos posee consideraciones especiales en el diagnóstico clínico, la utilidad de las pruebas moleculares, el consejo genético y el tratamiento. En las tesaurismos, varias compañías farmacéuticas están investigando la utilidad clínica de la reposición enzimática. En varios de los otros trastornos, el tratamiento con células troncales somáticas se ofrece prometedor, pero está lejos del uso clínico habitual. En el síndrome de Marfan se están preparando ensayos clínicos de fármacos que modulen la actividad del TGF-β. Además, el tratamiento médico estrecho de los sujetos con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, esqueléticas y oculares seguirá siendo la piedra angular.

Bibliografía de grado A

- A1. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3491-3500.
- A2. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:2061-2071.
- A3. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36:2160-2166.
- A4. Teixido-Tura G, Forteza A, Rodriguez-Palmares J, et al. Losartan versus atenolol for prevention of aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1613-1618.
- A5. Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective, randomized, open, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2010;376:1476-1484.
- A6. Bishop N, Adams S, Ahmed SF, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1424-1432.
- A7. Dwan K, Phillip CA, Steiner RD, et al. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7. CD005088.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TABLA 245-1 ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS SISTÉMICAS: UNA LISTA PARCIAL

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS HEREDITARIAS	HERENCIA	GENES O FACTORES DE RIESGO	OMIM*
TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA INTERLEUCINA 1β			
Fiebre mediterránea familiar (FMF)	Autosómica recesiva	<i>MEFV</i> [†]	249100
Síndrome periódico asociado al factor de necrosis tumoral (SPART)	Autosómica dominante	<i>TNFRSF1A</i> [†]	142680
Hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica (SHID)	Autosómica recesiva	<i>MVK</i> [†]	260920
Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID)/ síndrome de Muckle-Wells (SMW)/síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF)	Autosómica dominante/ <i>de novo</i>	<i>NLRP3</i> (previamente <i>CIAS1</i>) [†]	607115 191900 120100
Síndrome de Schnitzler	Esporádica	Mutaciones en mosaico <i>NLRP3</i> (algunas)	
Carcinoma palmoplantar múltiple autorresolutivo	Autosómica dominante	<i>NLRP1</i>	606636
Queratosis liquenoide crónica familiar			
Autoinflamación con artritis y disqueratosis			
Deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 1 (DIRA)	Autosómica recesiva	<i>IL1RN</i> [†]	612852
Deficiencia del antagonista del IL-36R (DARTI)	Autosómica recesiva	<i>IL36RN</i> [†]	605507
SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS RELACIONADOS CON EL INTERFERÓN (INTERFERONOPATÍAS)			
Síndrome de Aicardi-Goutières	Autosómica recesiva o autosómica dominante	<i>TREX1</i> , <i>RNASEH2A</i> , <i>2B</i> , <i>2C</i> <i>SAMHD1</i> <i>ADAR</i> (<i>DRADA</i>) <i>IFIH1</i> (<i>MDAS</i>)	225750
Vasculopatía asociada a STING de comienzo en la lactancia (SAVI)	Autosómica recesiva	<i>TMEM173</i>	612374
Dermatitis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y elevación de la temperatura (CANDLE), síndrome de Nakajo-Nishimura, síndrome JMP	Autosómica recesiva	<i>PSMB8</i> , genes que codifican otras subunidades del proteosoma [†]	256040
SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS RELACIONADOS CON NF-κB			
Síndrome por haploinsuficiencia de A20 (HA20)	Autosómica dominante	<i>TNFAIP3</i> [†]	191163
Deficiencia de OTULIN	Autosómica recesiva	<i>FAM105B</i> (<i>OTULIN</i>) [†]	615712
Inmunodeficiencia y enfermedad autoinflamatoria asociada a mutaciones en el extremo C de NEMO	Ligada a X	<i>IKBKG</i>	300248
Inmunodeficiencia, autoinflamación y amilopeptinosis	Autosómica recesiva	<i>HOIL1/RBCK1</i> , <i>HOIP/RNF31</i>	610924 612487
Poliartritis inflamatoria de inicio en la edad pediátrica	Autosómica dominante (<i>de novo</i>)	<i>Myd88</i>	602170
TRASTORNOS GRANULOMATOSOS			
Sarcoidosis de inicio precoz/síndrome de Blau	Esporádica, autosómica dominante	<i>NOD2/CARD15</i> [†]	186580, 605956
Enfermedad de Crohn	Herencia compleja	<i>NOD2/CARD15</i> [†]	266600
TRASTORNOS DEL COMPLEMENTO			
Angioedema hereditario	Autosómica dominante	<i>C1NH</i>	106100
Enteropatía con pérdida de proteínas de inicio temprano y trombosis, linfangiectasias intestinales e inflamación intestinal	Autosómica recesiva	<i>CD55</i>	125240
Síndrome urémico hemolítico	Autosómica dominante, esporádica	<i>CFH</i> (factor H del complemento)	235400
Degeneración macular asociada al envejecimiento	Herencia compleja	<i>CFH</i> (factor H del complemento)	603075
OTROS SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS			
Deficiencia de ADA2 (DADA2)	Autosómica recesiva	<i>ADA2</i> [†]	607575
Síndrome de fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías cervicales (PFAPA)	Idiopática	—	—
Enfermedad autoinflamatoria asociada a mutaciones de <i>NLR4</i>	Autosómica dominante	<i>NLR4</i>	606831
Artritis juvenil idiopática de debut sistémico (SOJIA)/enfermedad de Still de inicio en la edad adulta	Herencia compleja	<i>HLA-DRB1*11</i> , <i>LAC1</i> , <i>IL6</i> , polimorfismos de <i>MIF</i>	604302
Enfermedad de Behçet	Herencia compleja	<i>HLA-B*51</i> , polimorfismos en <i>IL10</i> , <i>IL23R</i> , <i>CCR1</i> , <i>STAT4</i> , <i>KLRC4</i> , <i>ERAP1</i> , <i>MEFV</i> , <i>TLR4</i> , <i>IL1A-IL1B</i> , <i>IRF8</i> , <i>CEPB-PTPN1</i> , <i>ADO-EGR2</i> , <i>RIPK2</i> , <i>LAC1</i> , <i>FUT2</i>	109650
Síndrome de artritis piógena con piodermia gangrenosa y acné (PAPA)	Autosómica dominante	<i>PSTPIP1</i> [†]	604416
Osteomielitis multifocal recidivante crónica (CRMO)	Esporádica, autosómica recesiva	<i>LPIN2</i> [†] cuando se asocia a anemia diseritropoyética congénita (síndrome de Majeed)	259680
Síndrome sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteitis (SAPHO)	Idiopática	—	—
Artropatías cristalinas	Herencia compleja	<i>SLC2A9/GLUT9</i> , <i>ABCG2</i>	—

*Online Mendelian Inheritance in Man, un catálogo en Internet de los trastornos genéticos, disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>. Acceso el 29 de septiembre de 2014.

[†]Existe una lista actualizada de las mutaciones asociadas a enfermedad en Internet en <http://fmf.igh.cnrs.fr/infervers>. Acceso 7 de enero de 2018.

AGS <https://www.nature.com/articles/nri3850>.

HOIP <http://mirror.omim.org/entry/612487?search=HOIP&highlight=hoip#1>.

HOIL-1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104095>.

OTULIN <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27523608>.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27559085>.

ADA2, adenosina desaminasa 2; A20, proteína 3 inducida por el TNE- γ ; JMP, contracturas articulares (joint), atrofia muscular, anemia microcítica, lipodistrofia inducida por paniculitis; NEMO, modulador esencial de NF- κ B.

estar totalmente bien, aunque puede persistir evidencia bioquímica de inflamación y algunos pacientes terminan desarrollando una amiloidosis sistémica. Antes de la identificación del gen responsable, la definición de la FMF era puramente clínica; los rasgos clínicos siguen siendo parte esencial del diagnóstico, porque algunos pacientes con una enfermedad típica tienen solo una y a veces incluso ninguna mutación demostrable en el gen *MEFV*, que es el único responsable conocido.

EPIDEMIOLOGÍA

La FMF es más frecuente en personas de origen judío, árabe, armenio, turco e italiano. La frecuencia de portadores asintomáticos de una sola mutación de *MEFV* en estas poblaciones puede alcanzar 1 de cada 5, dato que sugiere una ventaja selectiva para los heterocigotos. Con las pruebas genéticas, actualmente se reconoce con frecuencia la FMF en los judíos sefardíes (Europa del Este) y en otras poblaciones judías no sefardíes,

además de en poblaciones mediterráneas que antes no se consideraban de riesgo. Se han encontrado pacientes con la mutación que sufren síntomas típicos en todo el mundo. La FMF se suele manifestar en la infancia, incluso a veces durante la lactancia, aunque aproximadamente un 10% de los casos presentan su primera crisis en la edad adulta; es raro que este cuadro debute pasados los 40 años.

BIOPATOLOGÍA

MEFV, el gen de la FMF, se identificó mediante clonaje posicional en 1997. Codifica una proteína de 781 aminoácidos llamada pirina (o marenostrina), que se expresa en granulocitos, monocitos y células dendríticas, así como en los fibroblastos peritoneales, sinoviales y dérmicos. Los 92 aminoácidos del extremo N-terminal de la pirina son el prototipo de un motivo, el dominio PIRINA, que participa en interacciones entre las proteínas; este dominio define una familia de más de 20 proteínas humanas, incluida la propia pirina, que participan en la regulación de la producción de citocinas (sobre todo de la familia de IL-1), la activación del NF- κ B y la muerte celular. La mayor parte de las mutaciones patogénicas de la pirina asociadas a la FMF ocurren en el dominio C terminal codificado por el exón 10 de *MEFV*. Se han descrito un número todavía superior de variantes de significado incierto en pacientes concretos con un espectro de fenotipos inflamatorios, y algunos pacientes con presentaciones clínicas parecidas a la FMF solo han presentado mutaciones en uno de los alelos de la pirina. El ensamblaje de los inflamomas que contienen pirina se activa por las toxinas bacterianas que inactivan la GTPasa RhoA, incluidas las toxinas elaboradas por las bacterias del género *Clostridium*, *Yersinia* y *Vibrio*.⁴ RhoA inactiva la pirina mediante la fosforilación de la misma en los residuos serina del extremo N-terminal, lo que determina su secuestro por las proteínas 14-3-3, y de este modo se inhibe la capacidad de la pirina de fomentar el procesamiento de la citocina IL-1 β . Estos descubrimientos identificaron un papel fisiológico de la pirina en la defensa del huésped frente a las bacterias y, como las mutaciones asociadas a la FMF de *MEFV* hacen que la pirina sea resistente a la inactivación mediada por RhoA, se pudo definir un mecanismo para el aumento de la secreción de IL-1 β por parte de las células que albergan mutaciones de pirina asociadas a la FMF.⁵ Estos hallazgos también sugieren que el aumento de la resistencia a las infecciones bacterianas, como *Yersinia pestis* (responsable de la peste en humanos), puede explicar la frecuencia tan extraordinariamente elevada de portadores de FMF en algunas poblaciones. Se obtuvieron evidencias adicionales sobre la importancia de la fosforilación de la pirina en la regulación de la producción de IL-1 β cuando se encontró que las mutaciones en uno de los sitios de fosforilación de la pirina se asociaban a el síndrome de autoinflamación y dermatosis neutrofílica grave de inicio precoz (PAAND).^{6,7}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los episodios de FMF se deberían llamar *recidivantes* mejor que *episódicos*, y algunos pacientes presentan crisis durante el estrés psicológico o por agotamiento físico. Las mujeres en edad fértil presentan ocasionales crisis con la menstruación y remisiones durante el embarazo. Algunos pacientes no son conscientes de sufrir fiebre durante las crisis, pero, si se busca, se encuentra de forma casi constante. La afectación serosa de la FMF suele ser pleural o peritoneal. Las crisis abdominales son las más frecuentes y pueden ir desde leves molestias a una peritonitis franca con abdomen en tabla, hipersensibilidad directa y por rebote, y niveles hidroaéreos en las radiografías abdominales en bipedestación. Independientemente de la gravedad de la crisis abdominal, el estreñimiento es mucho más frecuente que la diarrea. Si se realizara una laparotomía o una laparoscopia durante una crisis, se podría encontrar una pequeña cantidad de exudado estéril rico en leucocitos polimorfonucleares. Salvo por la inflamación de la serosa, el apéndice es normal. Las crisis abdominales repetidas pueden producir adherencias peritoneales, pero la ascitis es poco frecuente. La pleuritis, que suele ser unilateral, puede asociarse a dolor abdominal o aparecer de forma independiente. Los hallazgos físicos, si existen, pueden incluir reducción del murmullo vesicular y un soplo de roce pleural, mientras que las radiografías torácicas pueden mostrar un pequeño derrame o atelectasias. Cuando se producen crisis múltiples, la pleura puede engrosarse. Se han publicado casos de afectación pericárdica no urémica sintomática en la FMF, pero es rara.

En adultos, la artritis de la FMF cursa típicamente como una afectación monoarticular de la rodilla, la cadera o el tobillo, y las crisis artríticas pueden persistir hasta 1 semana. En los niños se describe afectación oligoarticular o poliarticular. En ocasiones aparece un derrame articular importante y el líquido sinovial puede mostrar hasta 100.000 leucocitos/ml. Aproximadamente en un 5% de los pacientes que no reciben tratamiento profiláctico con colchicina aparece una artritis crónica (en general, de la cadera o la rodilla), que con frecuencia obliga a poner una prótesis articular. Independientemente del tratamiento con colchicina o del estado de antígeno leucocítico humano (HLA-B27), algunos pacientes con FMF desarrollan una sacroilitis. Es frecuente encontrar artralgiás sin artritis franca en la FMF.

Las manifestaciones cutáneas de la FMF suelen ser menos frecuentes que las serosas o sinoviales. La lesión cutánea característica de la FMF es el eritema erisipeloide, una zona eritematosa bien delimitada y dolorosa, que suele afectar a la parte inferior de la pierna, el tobillo o el dorso del pie. Este exantema puede aparecer de forma independiente o asociarse a un episodio de artritis. Desde un punto de vista histológico, aparece un infiltrado celular perivascular mixto. Otra manifestación aguda de la FMF es la inflamación unilateral del escroto (la túnica vaginal es un derivado embriológico del peritoneo) y las

mialgias, que puede asociarse a fiebre o no (sobre todo en los niños) y que se inducen por el ejercicio enérgico. Se han descrito varias formas de vasculitis en la FMF. En niños con este cuadro puede aparecer púrpura de Henoch-Schönlein y, con menos frecuencia, aparece una panarteritis nudosa.

COMPLICACIONES

Antes del uso generalizado de la profilaxis con colchicina, la amiloidosis sistémica AA (cap. 179) era una complicación frecuente de la FMF, causada por el depósito ectópico de un fragmento mal plegado del amiloide sérico A (SAA), un reactante de fase aguda, en el tubo digestivo, los riñones, el bazo, el pulmón, el testículo y las suprarrenales. La malabsorción y la proteinuria nefrótica que determina insuficiencia renal son las manifestaciones más frecuentes de la amiloidosis AA. La miocardiopatía es menos frecuente, y la neuropatía y la artropatía son infrecuentes. Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de amiloidosis en la FMF, como el diagnóstico tardío de la enfermedad, la falta de cumplimiento del tratamiento con colchicina, el sexo masculino y algunos genotipos específicos de los genes *MEFV* y *SAA*. La amiloidosis asociada a la FMF es menos frecuente en EE. UU. que en Oriente Medio. Los aspirados de grasa abdominal son mucho menos sensibles que la biopsia rectal o renal para la detección de la amiloidosis en la FMF. Puede ser preferible la biopsia renal, porque cada vez se reconocen más glomerulopatías no amiloideas en la FMF. Con un diagnóstico precoz, la supresión agresiva de la respuesta de fase aguda con colchicina o fármacos adyuvantes puede condicionar una mejoría de los pacientes, aunque, en los que sufren una insuficiencia renal, se prefiere el trasplante renal precoz.

DIAGNÓSTICO

Según el modelo de herencia recesiva simple para poder establecer el diagnóstico genético de FMF, se deberían identificar dos mutaciones en *MEFV* en *trans*. Sin embargo, la interpretación de las pruebas genéticas se complica por los alelos complejos que corresponden a distintas combinaciones de mutaciones en *cis* y también por la observación de que hasta un tercio de los pacientes con una FMF clínica solo tienen una mutación demostrable en *MEFV* y unos pocos pacientes con enfermedad típica no presentan mutaciones identificables en este gen. Estos dos últimos hallazgos sugieren que, en algunas circunstancias, una sola mutación de *MEFV* puede ser suficiente para que se desarrollen síntomas o que existan otros genes adicionales en la FMF.

Por este motivo, los datos clínicos siguen siendo parte esencial para el diagnóstico de la FMF, y las pruebas genéticas son una herramienta complementaria en escenarios en los que la experiencia clínica es limitada.⁸ Los criterios clínicos dan importancia a la duración de la crisis (12-72 h); la reaparición de los síntomas (tres episodios o más); la fiebre confirmada (temperatura rectal > 38 °C); dolor abdominal, torácico, cutáneo o articular, y ausencia de otros factores causales. El diagnóstico diferencial incluye los otros síndromes de fiebre de repetición hereditarios (tabla 245-2), así como otros cuadros específicos según la clínica. En los pacientes con dolor abdominal de repetición se deben descartar trastornos ginecológicos, porfiria (cap. 199; puede distinguirse por la hipertensión durante las crisis, herencia dominante y determinación de porfirinas en la orina) y angioedema hereditario (cap. 237; no suele asociar fiebre). El síndrome de fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías cervicales es probablemente la causa más frecuente de fiebre de repetición no explicada en niños y también debe formar parte del diagnóstico diferencial. En los pacientes con una monoartritis de repetición como síntoma dominante, la aspiración de la articulación para cultivo y valoración de cristales permitirá descartar una artritis bacteriana y cristalina. La enfermedad de Still en los niños (artritis idiopática juvenil de inicio sistémico) y en los adultos (enfermedad de Still de comienzo adulto) se consideran también dentro del diagnóstico diferencial. La enfermedad de Still de comienzo adulto⁹ (v. tabla 245-1) es un cuadro autoinflamatorio poco frecuente de causa desconocida, que no se considera hereditario. Se caracteriza por fiebre en picos, un exantema evanescente maculopapuloso rosa-asalmonado, artritis y leucocitosis neutrofílica. Puede diferenciarse clínicamente de la FMF por el patrón de la fiebre (intermitente cotidiana en la enfermedad de Still frente a los episodios definidos de la FMF), el patrón de la artritis (poliartritis crónica frente a monoartritis intermitente), la afectación cutánea característica (exantema evanescente frente a eritema erisipeloide) y la presencia de adenopatías (más frecuentes en la enfermedad de Still).

TRATAMIENTO

La base del tratamiento de la FMF es la colchicina diaria oral, que puede prevenir las crisis agudas de la FMF y el desarrollo de amiloidosis sistémica.[■] Aunque la colchicina se emplea como fármaco antiinflamatorio desde la Antigüedad y su especial eficacia en la FMF se descubrió de forma empírica, los nuevos conocimientos sobre la regulación negativa de la pirina por la GTPasa RhoA pueden explicar su mecanismo de acción en la FMF. Como consecuencia de su capacidad de despolimerizar los microtúbulos, la colchicina activa RhoA, posiblemente mediante la liberación del factor de intercambio del nucleótido guanina de RhoA GEF-H1 de los microtúbulos. RhoA activado aumenta la fos-

TABLA 245-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ALGUNAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS SELECCIONADAS

RASGO CLÍNICO	FMF	SPART	SHID	SAFF/SMW/NOMID	DADA2
Etnia típica	Árabe, armenia, italiana, judía, turca	Cualquier etnia	Holandesa, otros del norte de Europa	Europeos	Georgianos, origen judío para la enfermedad parecida a la PAN
Edad de aparición	Infancia o edad adulta	Infancia o edad adulta	Infancia, sobre todo vinculada a las vacunaciones	Infancia o edad adulta (SAFF) Infancia (SMW) Lactancia (NOMID)	Suele ser infantil
Duración del ataque	12-72 h	Días a semanas	3-7 días	12-24 h (SAFF) 1-2 días (SMW) Continuo, con brotes (NOMID)	Fiebres ocasionales Pueden tener prolongados períodos asintomáticos
Afectación abdominal	Peritonitis estéril, estreñimiento > diarrea	Dolor grave, vómitos, peritonitis	Peritonitis estéril, diarrea, en raras ocasiones estreñimiento	Náuseas (SAFF) Dolor abdominal (SMW) Infrecuente (NOMID)	Puede asociarse a vasculitis e infarto abdominal, hipertensión portal
Crisis pleurales	Frecuentes	Frecuentes	Infrecuentes	Infrecuentes (SMW, NOMID)	Infrecuentes
Afectación articular/ ósea	Monoartritis, raras veces artritis tardía en la cadera o la rodilla	Artritis en las articulaciones grandes, artralgiás	Artralgiás, poliartritis simétrica	Poliartralgiás (SAFF, SMW) Oligoartritis (SMW) Acropaquias (SMW, NOMID) Sobrecrecimiento epifisario, contracturas, artritis intermitente o crónica (NOMID)	Infrecuente
Exantema cutáneo	Eritema erisipeloide en la parte distal de la pierna, el tobillo, el pie	Exantema migratorio, mialgiás de base	Exantema maculopapular difuso, urticaria	Exantema urticariforme (inducido por el frío en SAFF)	Livedo reticular, vasculitis cutánea, pueden aparecer lesiones cicatriciales y necrosis
Hematológico	Esplenomegalia y, en ocasiones, linfadenopatías	Esplenomegalia y, en ocasiones, linfadenopatías	Adenopatías cervicales en niños	Hepatoesplenomegalia, adenopatías (NOMID, infrecuentes en el SMW)	Citopenias, incluida la aplasia pura de eritrocitos, hipo-Ig, hepatoesplenomegalia
Afectación neurológica	¿Meningitis aséptica?	Discutido	Cefaleas	Cefaleas (SAFF) Sordera neurosensorial (SMW, NOMID) Meningitis aséptica crónica, discapacidad intelectual (NOMID)	Accidentes cerebrales vasculares isquémicos de repetición
Afectación oftálmica	Infrecuente	Conjuntivitis, edema periorbitario, raras veces uveítis	Infrecuente	Conjuntivitis (todos) Uveítis (SMW, NOMID) Pérdida progresiva de la vista (NOMID)	Oclusión de la arteria retiniana
Vasculitis	Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), panarteritis nudosa	PHS, vasculitis linfocítica	Vasculitis cutánea frecuente, PHS infrecuente	No aparece Ocasional en la NOMID	Vasos pequeños y medianos, puede debutar como una panarteritis nudosa
Amiloidosis sistémica	El riesgo depende de los genotipos de MEFV u SAA; más frecuente en Oriente Medio	Aparece aproximadamente en un 10%; el riesgo aumenta con las mutaciones de cisteína	Infrecuente	Infrecuente (SAFF) 2-5% (SMW) Puede aparecer en adultos (NOMID)	Puede desarrollarse en ocasiones
Autoanticuerpos	No suelen encontrarse	No suelen encontrarse	No suelen encontrarse	No suelen encontrarse	Suele ser ANCA negativo
Tratamientos eficaces	Colchicina, bloqueo de la IL-1	Bloqueo de la IL-1 Etanercept	Bloqueo de la IL-1	Bloqueo de la IL-1	Bloqueo del TNF

forilación de la pirina, inactivando su función proinflamatoria, incluso en las células portadoras de mutaciones de la pirina asociadas a la FMF.

En los adultos, la dosis terapéutica es 1,2-1,8 mg/día, y casi un 90% de los pacientes perciben una mejoría significativa con esta dosis. Los principales efectos secundarios son digestivos y pueden reducirse en general aumentando la dosis y evitando el consumo de lácteos en los pacientes que desarrollan una intolerancia a la lactosa. La mayor parte de los expertos siguen prescribiendo colchicina a las pacientes durante el embarazo, aunque se recomienda realizar una amniocentesis para descartar una trisomía 21, dado que existe un ligero aumento del riesgo. El uso de colchicina en mujeres durante la lactancia se considera seguro. La colchicina intravenosa debe emplearse con extremo cuidado en la FMF, si es que se usa, porque se han publicado casos de toxicidad mortal en pacientes que recibían ya colchicina oral cuando se les administró el fármaco intravenoso.

Los inhibidores de IL-1 suelen ser eficaces en pacientes que responden mal a la colchicina o que no toleran dosis terapéuticas de este fármaco. El canakinumab, un anticuerpo recombinante humano frente a la IL-1 β humana, ha sido recientemente aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para tratar la FMF en niños y adultos. Un ensayo aleatorizado controlado con placebo en pacientes con FMF confirmada mediante estudio genético resistente a la colchicina, deficiencia de mevalonato cinasa o SPART en el momento del brote demostró que la administración de 150 mg de canakinumab por vía subcutánea con opción de añadir una inyección de la misma dosis controlaba y prevenía los brotes de forma eficaz.

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D con fiebre periódica (deficiencia de mevalonato cinasa)

El síndrome de hiperinmunoglobulinemia D con fiebre periódica (SHID) fue descrito en 1984 como una enfermedad similar a la FMF en seis pacientes de origen holandés. Además de la diferencia de la raza afectada, un rasgo diferencial clave es la presencia de unas concentraciones de inmunoglobulina D (IgD) extremadamente altas en el suero de estos pacientes, motivo por el que se le dio el nombre de SHID. Actualmente se reconoce que la distribución racial de este síndrome es más extensa, aunque con predominio de los pacientes del norte de Europa. En conjunto, el SHID sigue siendo bastante infrecuente. Los estudios familiares indican una herencia autosómica recesiva. Parece que las elevadas concentraciones de IgD en estos pacientes son un epifenómeno y no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad ni entre los pacientes ni en un paciente concreto a lo largo del tiempo, aunque la IgD puede contribuir a la liberación de citocinas proinflamatorias *in vitro*. En 1999 se descubrió que los pacientes con SHID tienen mutaciones en *MVK*, que codifica la enzima mevalonato cinasa implicada en la síntesis de isoprenos no esteroides y colesterol.^{10,11} La actividad enzimática está muy reducida en estos pacientes, pero no falta por completo. Datos recientes vinculan la deficiencia de isoprenoides derivada de las mutaciones de *MVK* con las manifestaciones del SHID y establecen una interesante conexión con la FMF y otras enfermedades autoinflamatorias relacionadas con la IL-1. La menor prenilación inactiva la GTPasa RhoA, evitando la regulación negativa del inflammasoma pirina, lo que se traduce en un aumento de la producción de IL-1 β . La IL-1 β y el aumento de temperatura corporal pueden reducir todavía

más la actividad enzimática de la mevalonato cinasa, generando así un círculo vicioso en el que las infecciones o las vacunas pueden precipitar las crisis de SHID. Una de las características clínicas mejor conocidas del SHID es que las vacunas precipitan las crisis. Otros rasgos clínicos típicos de este cuadro incluyen una edad de aparición muy temprana (media, 6 meses), una duración de las crisis intermedias entre la FMF y SPART (3-7 días), llamativas adenopatías cervicales durante las crisis, afectación poliarticular, un exantema maculopapuloso difuso, predominio de la diarrea sobre el estreñimiento con las crisis abdominales y la rareza de la afectación pleurítica o la amiloidosis sistémica.

Es posible establecer el diagnóstico de SHID en un paciente con episodios recidivantes de fiebre o alteraciones clínicas típicas demostrando dos mutaciones de *MVK* o un aumento de las concentraciones del ácido mevalónico, sustrato de la mevalonato cinasa, en la orina durante las crisis. Aproximadamente un 10% de los pacientes con una enfermedad típica presentan solo una mutación reconocible en *MVK*. Dado que en muchos otros trastornos inflamatorios es posible encontrar una elevación modesta de la concentración de IgD y hasta un 20% de los pacientes con fiebres recidivantes típicas y mutaciones de *MVK* (sobre todo niños pequeños) pueden tener una concentración de IgD sérica normal, las concentraciones de IgD aisladas son una herramienta diagnóstica poco fiable. En consecuencia, algunos expertos prefieren denominar a esta entidad *deficiencia de mevalonato cinasa* (DMK). Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los corticoesteroides son útiles para tratar las manifestaciones artríticas del SHID. La colchicina no resulta eficaz en general. Los inhibidores de la IL-1 suelen ser eficaces en el SHID, y recientemente la FDA ha aprobado el canakinumab para tratar este trastorno. La esperanza de vida de los pacientes con SHID es normal, y la frecuencia de las crisis disminuye algo con la edad.

Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral

DEFINICIÓN

A nivel mundial, el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (SPART) es el segundo síndrome de fiebre de repetición hereditario más frecuente, por detrás de la FMF. El SPART se define por episodios repetidos de fiebre e inflamación localizada que recuerda en muchos aspectos a la FMF, pero se distingue de ella en algunos detalles clave (se comentan más tarde) y se debe a mutaciones de *TNFRSF1A*, que codifica el receptor de TNF de 55 kDa (*TNFR1*, p55, CD120a). Aunque no se necesita una prueba genética positiva para diagnosticar una FMF, el diagnóstico de SPART exige la identificación de una mutación en el receptor de TNF. Una de las familias bien caracterizadas del cuadro que posteriormente se ha llamado SPART fue de origen irlandés y se llamó al cuadro fiebre irlandesa familiar, para poner de relieve el origen étnico y las diferencias clínicas respecto de la FMF. Sin embargo, la identificación de las mutaciones del receptor del TNF en familias de otras razas llevó a proponer un término como SPART que no alude a ninguna raza concreta.

BIOPATOLOGÍA

El receptor del TNF de 55 kDa comprende cuatro dominios extracelulares ricos en cisteína, una región transmembrana y un dominio de muerte intracelular. Hasta el momento, casi todas las mutaciones codificantes descritas se localizan en los dominios extracelulares, y aproximadamente un tercio son sustituciones de sentido erróneo de los residuos cisteína, que eliminan enlaces disulfuro muy conservados. La descripción inicial de SPART demostró un defecto en la separación del ectodominio inducida por activación del receptor p55 en pacientes con la mutación C52F de *TNFRSF1A*, lo que posiblemente determina un defecto en la homeostasis por una alteración en la regulación a la baja de los receptores de membrana y disminuye la separación de posibles moléculas de receptor solubles antagonistas. Sin embargo, no todas las mutaciones de *TNFR1* asociadas al SPART presentan este defecto en la separación, y estudios recientes indican que la patogenia es más compleja, de forma que las mutaciones extracelulares producen defectos en el tráfico y la acumulación intracelular de proteína TNFR1 mutante. La transmisión de señales espontánea y posiblemente la activación de una respuesta de proteínas no plegadas conduce a la producción de especies reactivas del oxígeno mitocondrial, con activación constitutiva de las proteína cinasas activadas por mitógeno (MAPK) y el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias por células mieloides que albergan el receptor mutante.^{12,13}

DIAGNÓSTICO

Aunque se necesitan pruebas genéticas para el diagnóstico de SPART, algunos datos clínicos permiten distinguir el SPART de la FMF. Entre ellos destacan la raza (la FMF afecta sobre todo a personas de origen mediterráneo o de Oriente Medio, mientras que el SPART se distribuye de forma más generalizada), el tipo de herencia (autosómico recesivo para la FMF y dominante para el SPART) y la duración de las crisis, que suele ser más prolongada en el SPART y en ocasiones casi parece producir síntomas continuos. El exantema de la FMF típico es un eritema erisipeloide en la extremidad inferior, mientras que los pacientes con SPART suelen tener un exantema eritematoso típico, que suele

asociarse a mialgias de base, que pueden migrar en el tronco o de forma centrífuga en las extremidades. En el SPART se encuentra afectación ocular, con edema periorbitario, conjuntivitis y en ocasiones incluso uveítis, algo que no sucede en la FMF. Por último, mientras que en la FMF la colchicina es mucho más eficaz que los corticoesteroides, en el SPART ocurre lo contrario. A pesar de todo, las manifestaciones abdominales, pleurales, sinoviales e incluso escrotales de ambas entidades son similares, salvo por la diferencia en la duración y la sensibilidad a las intervenciones farmacológicas. La edad habitual de aparición del SPART es la infancia, y se encuentra una amiloidosis AA sistémica aproximadamente en un 10% de los pacientes con SPART no tratados. Igual que sucede con la FMF, la esperanza de vida de los pacientes con SPART no complicada por amiloidosis es normal.

Como se ha comentado antes, el diagnóstico de SPART se establece mediante la identificación de mutaciones de *TNFRSF1A* en un paciente con la clínica adecuada. Se describe una variante, que es la sustitución de glutamina por arginina en el residuo 92 (R92Q), en más de un 1% de los pacientes de origen europeo, y puede asociarse a un espectro de síntomas más amplio que el habitual en el SPART y que incluye artritis inflamatoria precoz o, en algunos casos, ausencia total de síntomas. Se ha descrito sustitución de lisina por prolina en el residuo 46 (P46L) en pacientes afroamericanos con SPART, que se asocia a un defecto en la liberación del receptor, pero también se describe en controles de África Occidental sanos. Estos hallazgos generan una «zona gris» para el diagnóstico de SPART y pone de manifiesto la posible implicación de los polimorfismos en los genes de las fiebres de repetición en otros fenotipos inflamatorios más frecuentes.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del SPART depende de la frecuencia y la gravedad de las crisis.¹⁴ Los pacientes con episodios poco frecuentes y leves pueden responder a los AINE. Los pacientes con crisis más graves, pero infrecuentes, pueden recibir corticoesteroides, aunque pueden necesitar dosis crecientes conforme aumenta la frecuencia de los episodios y la toxicidad puede llegar a ser limitante. En los pacientes con crisis graves que aparecen una vez al mes o más puede estar indicado el tratamiento con etanercept, la proteína de fusión del receptor del TNF p75:Fc soluble. Puede tratarse de un efecto único del etanercept, dado que otros anticuerpos monoclonales pueden incluso agravar el SPART según algunas publicaciones anecdóticas. Se ha observado una alta eficacia de los inhibidores de la IL-1 en el SPART, en concordancia con el modelo que sugiere una regulación al alza de los componentes del inflammasoma NLRP3 por la transmisión aberrante de señales inflamatorias en este proceso; recientemente, el canakinumab ha conseguido la aprobación de las agencias reguladoras para esta indicación tras un ensayo aleatorizado en el que se demostró su eficacia para controlar los brotes (v. apartado de tratamiento en «Fiebre mediterránea familiar»).

Síndromes periódicos asociados a la criopirina: las criopirinopatías

Tres trastornos febriles recidivantes poco frecuentes que suelen debutar en las primeras fases de la vida se han vinculado a mutaciones en *NLRP3* (llamado antes *CIAS1*), el gen que codifica una proteína que se denomina criopirina, NLRP3, NALP3, PYPAF1 o CATERPILLER 1.1, un componente clave del inflammasoma NLRP3 que activa la caspasa 1. Estos trastornos se conocen como criopirinopatías o síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). El fenotipo menos grave a nivel clínico es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF; conocido antes como urticaria familiar por frío), de herencia dominante y que se caracteriza por crisis de escalofríos, fiebre, cefalea, exantema urticarial cutáneo difuso, artralgias y conjuntivitis de 1 día de duración, que se precipita por la exposición generalizada al frío. La amiloidosis es infrecuente en el SAFF. El síndrome de Muckle-Wells (SMW), de gravedad intermedia, es hereditario dominante y cursa con episodios de 1-2 días de duración de escalofríos, fiebre, exantema urticarial, dolor de las extremidades y artritis, que aparecen independientemente de la exposición al frío. En el SMW es frecuente la hipoacusia neurosensorial y puede aparecer amiloidosis sistémica. El fenotipo asociado a *NLRP3* más grave es la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), que en Europa se conoce como síndrome articular y cutáneo neurológico crónico del lactante (CINCA). Suele ser esporádico por la baja capacidad reproductora de la mayor parte de los afectados. Estos pacientes sufren fiebre y síntomas constitucionales casi a diario, a menudo desde que nacen con un exantema cutáneo urticarial generalizado, una artropatía peculiar caracterizada por sobrecrecimiento de las epífisis de los huesos largos y afectación del sistema nervioso central (SNC), que incluye meningitis crónica aséptica, uveítis e inflamación coclear, que pueden producir discapacidad intelectual, ceguera y sordera. En estas tres criopirinopatías, el exantema no es una verdadera urticaria, porque el infiltrado comprende neutrófilos en lugar de mastocitos y las concentraciones de histamina sérica son normales.

La proteína mutada en estos tres procesos es NLRP3, un componente esencial del inflamasoma NLRP3 del mismo nombre, que sirve como andamiaje intracelular para el procesamiento de la IL-1 β . El nombre alternativo para esta proteína, criopirina, alude a su dominio aminoterminal PIRINA, que es la base de la relación estructural y funcional con la proteína mutada en la FMF. Se cree que las mutaciones de la criopirina asociadas a la enfermedad reducen el umbral para la activación del inflamasoma, aumentando de este modo la producción de IL-1 β . Cuando se descubrió que el inflamasoma NLRP3 es necesario también para la producción de IL-1 β en respuesta a las formas cristalinas de urato monosódico y pirofosfato cálcico, se conectó la fisiopatología de estas infrecuentes enfermedades autoinflamatorias con las artritis inducidas por cristales (cap. 257), que comparten algunos rasgos clínicos, como las crisis episódicas autolimitadas, con las enfermedades autoinflamatorias.

Dado que existen pacientes con SAFF, SMW y NOMID/CINCA que no presentan mutaciones en la línea germinal demostrables en NLRP3, el diagnóstico de estos cuadros sigue siendo clínico, aunque la genética sirve como herramienta complementaria útil y ha aumentado mucho la identificación de estos cuadros. La secuenciación masiva ha identificado mutaciones somáticas de NLRP3 en algunos pacientes con síntomas compatibles con CAPS, que tenían resultado negativo para las mutaciones mediante las pruebas genéticas convencionales. Además, se han descrito síndromes de solapamiento intermedios entre SAFF y SMW y NOMID/CINCA. NLRP3 solo es un miembro de una serie de inflamasomas nucleados por otros miembros de la familia del gen NLR, y las mutaciones con ganancia de función de NLRP1, que codifican un miembro de la familia de NLR expresado en la piel, se encuentran en el origen de un espectro de enfermedades caracterizadas por lesiones queratósicas cutáneas, artritis, inflamación sistémica y carcinomas palmoplantares autorresolutivos.¹⁵ Se han descrito mutaciones con ganancia de función de NLRP4, otro miembro de la familia NLR intracelular en pacientes con un espectro de síntomas, que van desde una enfermedad parecida a SAFF a una enfermedad inflamatoria grave con enterocolitis de inicio en la lactancia y síndrome de activación macrofágica. La IL-18, que es una citocina relacionada con IL-1 y que también se procesa intracelularmente por los inflamasomas NLR, está especialmente elevada en pacientes con mutaciones de NLRP4, y el bloqueo de IL-18 ha conseguido mejorar los síntomas con éxito en un individuo con afectación grave resistente a los demás tratamientos.¹⁶

TRATAMIENTO

Tto

El bloqueo con anakinra, un antagonista recombinante del receptor de IL-1, es eficaz para controlar la fiebre y los reactantes de fase aguda en las criopirinas, y los análisis longitudinales de una amplia serie de pacientes de los National Institutes of Health de EE. UU. demostraron que el tratamiento a largo plazo con anakinra reducía de forma importante la inflamación del SNC y las lesiones de órganos terminales en NOMID/CINCA, lo que se tradujo en la aprobación por las agencias reguladoras de este fármaco como tratamiento de esta enfermedad en EE. UU. y Europa. Estudios más recientes han demostrado también la eficacia del riloncept, otro bloqueante soluble de IL-1, y el canakinumab en el SAFF y el SMW. Estos dos últimos compuestos pueden ser menos eficaces frente a NOMID/CINCA por su menor capacidad de penetración en el SNC.

Deficiencias de los antagonistas del receptor de la IL-1 y de la IL-36

La deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1 (DIRA) se caracteriza por exantema cutáneo pustuloso, osteomielitis multifocal, periostitis y, con menos frecuencia, vasculitis de inicio neonatal. La fiebre no es llamativa, aunque los reactantes de fase aguda están muy elevados. La DIRA se debe a mutaciones con pérdida de función de herencia recesiva en *IL1RN*, que codifica el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra). Los pacientes suelen consultar en las primeras 2 semanas de vida por lesiones cutáneas, que van desde brotes definidos de pústulas a una pustulosis generalizada grave o lesiones icliosiformes. El estudio histológico revela extensos infiltrados neutrofilicos en la dermis y la epidermis. La radiología típica revela lesiones osteolíticas multifocales, elevación del periostio de los huesos largos, osificación heterotópica de la parte proximal del fémur y ensanchamiento de los extremos anteriores de la costilla. Las biopsias óseas muestran una osteomielitis purulenta estéril, fibrosis y esclerosis. En la DIRA, la carencia de IL-1Ra condiciona una falta de inhibición de las señales transmitidas por la IL-1 β y la IL-1 α , mientras que, en las criopirinas, las mutaciones de NLRP3 provocan la activación del inflamasoma con aumento de la producción de IL-1 β . Los pacientes con una DIRA responden de forma espectacular a la anakinra, una forma recombinante de la proteína que les falta.

Las mutaciones con pérdida de función de IL36RN, que codifica una proteína que realiza una función parecida a la IL1RA en el bloqueo de la actividad del miembro de la familia de la IL-1, IL-36, se asocian a la herencia autosómica recesiva de un síndrome llamado DARTI (deficiencia del antagonista del receptor de la IL-36), que se caracteriza

por psoriasis pustulosa generalizada, fiebres periódicas y elevación de los marcadores inflamatorios sistémicos.

INTERFERONOPATÍAS: ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS ASOCIADAS AL INTERFERÓN DE TIPO I

Ha aparecido un grupo de síndromes hereditarios caracterizados por inflamación sistémica, que comparte una inducción de la expresión génica de los genes y citocinas diana del interferón de tipo I y se han llamado *interferonopatías*.¹⁷ Aunque una amplia variedad de lesiones genéticas pueden producir estas enfermedades, la inducción común de esta vía de transmisión de señales por citocinas ha generado la esperanza de que, al bloquear los interferones de tipo I o la transmisión de señales por el interferón, sea posible beneficiar a estos pacientes. Estas enfermedades recuerdan algunos aspectos del estado antiviral y los síndromes de infección congénita sin participación de ningún patógeno conocido, y también establecen un contrapunto interesante con el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome de Sjögren, enfermedades autoinmunitarias poligénicas en la que también se encuentra expresión de genes inducidos por el interferón de tipo I en la sangre periférica. A diferencia de lo que sucede en la mayor parte de los demás síndromes autoinflamatorios, en algunas interferonopatías de tipo I se encuentran autoanticuerpos, lo que las sitúa dentro del espectro que va desde la enfermedad autoinflamatoria a la autoinmunitaria.

Síndrome de Aicardi-Goutières y enfermedades asociadas

Un síndrome neonatal caracterizado por una disfunción neurológica grave con pleocitosis del LCR, el síndrome de Aicardi-Goutières (SAG), se asoció a mutaciones del gen *TREX1* que codifica una exonucleasa 3'-5'-ADN. La definición de este síndrome se ha ampliado para incluir mutaciones en una serie de genes asociados a la modificación o percepción del ADN o el ARN; aparición tardía pasado el año de vida en algunos pacientes, sobre todo en los que tienen mutaciones de *IFIH1* o *ADAR*, y alteraciones extracerebrales, como glaucoma, hipotiroidismo y enfermedad inflamatoria intestinal. Algunos rasgos, como los «sabañones», lesiones inflamatorias inducidas por el frío de origen vascular en las manos y los pies, se solapan con las características del lupus pediátrico, y un pequeño número de pacientes con SAG cumplen los criterios clínicos de LES.

Síndromes autoinflamatorios asociados al proteosoma

Se han descrito una serie de trastornos vinculados a mutaciones con pérdida de función recesivas de *PSMB8*, que codifica la subunidad β 5i del proteosoma, llamada también LMP7. Un síndrome autosómico recesivo en adultos caracterizado por fiebres de repetición, lipodistrofia progresiva, contracturas articulares y manifestaciones cardíacas se ha vinculado con mutaciones de sentido erróneo homocigotas en *PSMB8*.¹⁸ Los pacientes con un síndrome llamado *CANDLE* (dermatosis neutrofilica crónica atípica con lipodistrofia y aumento de la temperatura) resultaron tener mutaciones de sentido erróneo y sin sentido homocigotas en *PSMB8*, de forma que algunos pacientes solo tenían una mutación conocida de *PSMB8* o mutaciones compuestas con otras subunidades del proteosoma.¹⁹ No está todavía claro si estos síndromes son enfermedades idénticas relacionadas con pérdida de función de β 5i. La subunidad β 5i del proteosoma es una de las que se inducen en las células inmunes gracias a estímulos inmunitarios, como los interferones, modificando el proteosoma de forma que pueda procesar de forma más eficiente los péptidos para la presentación antigénica a los linfocitos T. Sin embargo, no existe indicación de que exista un componente de linfocitos T en esta enfermedad, y los estudios han demostrado que la subunidad β 5i del proteosoma puede expresarse en células no inmunes, como los adipocitos. En las células circulantes de la sangre de los pacientes con *CANDLE* se ha demostrado una llamativa firma transcripcional del interferón, parecida a la que se encuentra en el LES. Un defecto en la degradación de las proteínas en las células que carecen de β 5i puede determinar la formación de proteínas ubicuitinadas, que desencadenan de algún modo la producción de interferón, o la deficiencia de *PSMB8* puede fomentar la transmisión de señales del interferón estabilizando los componentes de la maquinaria de transducción de señales del interferón, reguladas de forma negativa por la degradación del complejo ubicuitina-proteosoma. Sea cual sea el mecanismo, la relación con la hiperactividad del interferón sugiere que el tratamiento eficaz para el *CANDLE* puede ser el bloqueo de los interferones con anticuerpos o inhibidores de la transducción de señales del interferón, y que también puede ser útil para otros síndromes autoinflamatorios asociados al proteosoma (SAIAP).

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS ASOCIADAS A LA ACTIVACIÓN DE NF- κ B

Aunque la familia de factores de transcripción del NF- κ B fue una de las primeras descritas que transduce las señales extracelulares en la inducción de la expresión de genes inflamatorios, hasta hace poco tiempo no se conocían mutaciones de esta vía como responsables de enfermedad autoinflamatoria humana. Las mutaciones con pérdida de función de *IKBKG*, que codifica NEMO (modulador esencial de NF- κ B), un componente estructural del complejo de la I- κ B cinasa (IKK), producen un síndrome de inmunodeficiencia ligado a X, y las mutaciones hereditarias de

TNFRSF13B, que codifica TACI, un miembro de la familia del gen del receptor de las citocinas de la familia TNF, producen algunos casos de inmunodeficiencia variable común. De forma más reciente, se han descrito una serie de familias con mutaciones con pérdida de función heterocigotas en *TNFAIP3*, que codifica la proteína A20 y que regula de forma negativa la inducción de NF- κ B, fomentando la ubiquitinación ligada a K48 y la degradación intracelular de los complejos de transmisión de señales de los receptores de la familia de TNF, como RIP1.²⁰ En estas familias, los individuos con dichas mutaciones desarrollan síntomas con algunos rasgos de la enfermedad de Behçet, como úlceras genitales y orales, uveítis y abscesos cutáneos. En las células mieloides de la sangre periférica de estos pacientes puede encontrarse una hiperinducción bioquímica de NF- κ B con producción de citocinas inflamatorias por estímulos como LPS y TNF. Se han encontrado también que algunas mutaciones de *IKBKG* que determinan truncamiento de NEMO de forma que no puede unirse a A20 producen enfermedad inflamatoria además de la inmunodeficiencia asociada a defectos en otras funciones del NEMO. Recientemente se ha descrito un paciente con una mutación *de novo* con ganancia de función del gen *MYD88*, que codifica una proteína transductora de señales Myd88, que presentaba una poliartritis destructiva grave de inicio infantil.²¹ Esta mutación es similar a las mutaciones activadoras somáticas asociadas al linfoma. Myd88 activa NF- κ B distal a los TLR y receptores de IL-1, y las células de este paciente muestran una mayor activación de NF- κ B con aumento de la producción de citocinas proinflamatorias. Estos hallazgos y los otros síndromes recogidos en la [tabla 245-1](#) han confirmado la participación de NF- κ B y A20 en la regulación de respuestas inflamatorias con repercusión clínica y orientan a la necesidad de buscar mejores agentes terapéuticos, que puedan regular de forma eficaz la activación de NF- κ B en las enfermedades genéticas y adquiridas en las que esta vía se encuentra hiperactiva.

OTRAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS HEREDITARIAS SISTÉMICAS

Síndrome de artritis piógena con piodermia gangrenosa y acné

El síndrome de artritis piógena con piodermia gangrenosa y acné (PAPA) es una enfermedad autoinflamatoria infrecuente de herencia dominante, caracterizada por episodios intermitentes de artritis piógena estéril, piodermia gangrenosa y acné quístico grave. Se debe a mutaciones en el gen que codifica la proteína 1 de interacción con la fosfatasa de prolina-serina-treonina (*PSTPIP1*), llamada también CD2BP1. *PSTPIP1* es una proteína del citoesqueleto, que interactúa con otras proteínas implicadas en la respuesta inmune, incluida CD2; la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (*WASP*); una fosfatasa llamada *PTP-PEST*, y pirina, la proteína de la FMF. Las mutaciones de PAPA impiden la unión de *PSTPIP1* a *PTP-PEST*, con la consiguiente hiperfosforilación de *PSTPIP1* y aumento de la unión a la pirina. Tanto en los pacientes como en las líneas celulares, este hallazgo se asocia a un aumento marcado de la producción de IL-1 β . El PAPA tiende a manifestarse en etapas precoces de la vida como una artritis piógena mono- o pauciarticular, que en ocasiones se induce por un traumatismo. Cuando no se trata, la artritis puede evolucionar a una lesión articular grave con anquilosis. Cuando los pacientes llegan a la pubertad, empiezan a predominar las manifestaciones cutáneas, entre otras un acné quístico que produce deformidad. Pueden desarrollar también patergia y una piodermia gangrenosa extensa, que puede exigir opiáceos para control del dolor. El diagnóstico del síndrome PAPA se establece demostrando las mutaciones de *PSTPIP1* en el entorno clínico compatible. Se han administrado dosis altas de corticosteroides como tratamiento del PAPA, con resultados variables, y los pacientes con artritis a veces necesitan una punción aspiración, corticosteroides intraarticulares o drenaje abierto. Los nuevos abordajes en investigación para el síndrome PAPA se centran en el uso de inhibidores de citocinas dirigidos. Algunas evidencias anecdóticas apoyan el uso de anakinra o canakinumab para la artritis y anticuerpos monoclonales frente a TNF para la piodermia gangrenosa en estos pacientes.

Artritis, dermatitis y uveítis inflamatoria granulomatosa (síndrome de Blau)

El síndrome de Blau es una enfermedad infrecuente de herencia dominante, que se caracteriza por: sinovitis granulomatosa de aparición precoz, que a menudo se complica con la formación de quistes y camptodactilia (contracturas en flexión de los dedos de pies y manos); uveítis anterior y posterior granulomatosa, que a veces se asocia a desprendimiento de retina, glaucoma, cataratas y ceguera, y un exantema papular intermitente con granulomas no necrotizantes. En general, no se encuentra afectación pulmonar ni visceral de otro tipo. Sin embargo, se encuentra afectación hepática y esplénica en la sarcoidosis de inicio precoz (cap. 89), que se parece mucho a nivel de fenotipo al síndrome de Blau. Tanto este síndrome como algunos casos de sarcoidosis de inicio precoz se asocian a mutaciones de *NOD2/CARD15*. Algunas variantes definidas de *NOD2/CARD15* se han asociado a susceptibilidad a la enfermedad de Crohn, que cursa con inflamación granulomatosa del tubo digestivo (cap. 132). La proteína codificada por este gen parece un sensor intracelular de los productos bacterianos. Las mutaciones asociadas a la enfermedad de Crohn de la región repetida rica en leucina de unión al ligando de la proteína pueden modificar las respuestas a los productos bacterianos en el

tubo digestivo, provocando inflamación, mientras que las mutaciones del síndrome de Blau localizadas en el dominio de unión de los nucleótidos pueden causar inflamación extraintestinal constitutiva. Actualmente, la clave del tratamiento del síndrome de Blau son los corticosteroides tópicos y sistémicos. Existen algunas publicaciones de casos de esta enfermedad con buena respuesta a inhibidores de TNF e IL-1.

Deficiencia de ADA2 (DADA2)

Se ha demostrado que un síndrome caracterizado por fiebre, accidentes cerebrales vasculares de inicio precoz y vasculopatía o vasculitis franca similar a la panarteritis nudosa se debe a mutaciones autosómicas recesivas de *ADA2* (llamada antes *CECR1*) y que codifica la adenosina desaminasa 2 (*ADA2*).²² Aunque comparte la actividad enzimática con la adenosina desaminasa intracelular codificada por el gen *ADA*, *ADA2* no es necesaria para el desarrollo de los linfocitos, y los pacientes con *DADA2* no presentan inicialmente una inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), como sucede en la deficiencia de ADA. La *ADA2* es una proteína extracelular secretada y los estudios funcionales han demostrado que *ADA2* interviene en el desarrollo vascular y la regulación de la diferenciación macrofágica. Aunque esta enfermedad se suele diagnosticar en la infancia, se debería incluir en el diagnóstico diferencial de los adultos jóvenes con accidentes cerebrales vasculares lagunares inexplicados y/o lesiones vasculíticas cutáneas. Dado que las células mieloides expresan *ADA2*, el trasplante de médula ósea puede ser terapéutico, y se ha demostrado que la inhibición del TNF puede prevenir los accidentes cerebrales vasculares de repetición, aunque no se comprenden bien los mecanismos de base.²³

NUEVOS SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS Y LA PROMESA DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA

En estos últimos años se ha producido una aceleración espectacular en la velocidad de descubrimiento de nuevas enfermedades inflamatorias mendelianas como consecuencia de la introducción de la secuenciación masiva del exoma completo, que permite identificar sin errores las mutaciones que producen enfermedad en las secuencias codificantes de proteínas, aunque se debe recordar que la descripción clínica precisa de estos síndromes es igual de importante que las herramientas genéticas para identificar nuevos síndromes. Estos descubrimientos han confirmado la importancia de los productos génicos en la inflamación humana, que se habían identificado en modelos animales, y ha permitido identificar nuevos genes y proteínas que antes no se consideraban relacionadas con la regulación de la inflamación. Las técnicas más sensibles de secuenciación masiva han permitido describir mutaciones en mosaico subgenómicas de *NLRP3* y *TNFRSF1A*, que producen síndromes parecidos o relacionados con los observados en las mutaciones hereditarias o *de novo* de los mismos genes. Por ejemplo, las mutaciones en mosaico de *NLRP3* explican algunos casos de criopirinopatías que resultaron «negativas» para estas mutaciones en los análisis de secuenciación del exoma completo convencionales, y se han encontrado pequeños porcentajes de mutaciones de *NLRP3* en el síndrome de Schnitzler, caracterizado por gammapatía monoclonal, lesiones cutáneas neutrofilicas parecidas a las descritas en las criopirinopatías e inflamación sistémica.²⁴ Se ha comprobado que algunos casos de síndromes inflamatorios esporádicos en apariencia de inicio precoz se deben a mutaciones *de novo* en niños cuando se ha analizado frente al ADN parental. Por ejemplo, una mutación con ganancia de función hereditaria de *CARD14*, que codifica una proteína adaptadora para la percepción inmune innata, produce una psoriasis familiar de herencia dominante, mientras que una mutación más grave con ganancia de función *de novo* del mismo gen produce la psoriasis pustulosa grave de inicio en la lactancia. Las mutaciones recesivas de *HOIL1/RBCK1* que alteran la adición de cadenas de ubiquitina lineales a los complejos del receptor de transmisores de señales provocan un síndrome complejo caracterizado por autoinflamación e inmunodeficiencia con depósitos de glucógeno intramusculares. Las mutaciones con ganancia de función de *PLCG2*, que codifica la fosfolipasa C γ 2, una enzima con funciones esenciales en la transmisión de señales del receptor B y Fc, provoca un síndrome autoinflamatorio de herencia dominante caracterizado por lesiones cutáneas ampollas, bronquiolititis, artralgias, inflamación ocular y enterocolitis sin presencia de autoanticuerpos.

Grado A Bibliografía de grado A

- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:644-651.
- Hashes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Riloncept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:533-541.
- De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378:1908-1919.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

ARTROSIS

VIRGINIA BYERS KRAUS Y TONIA L. VINCENT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La artrosis muestra muchas variantes fenotípicas de presentación y puede afectar a cualquier articulación del cuerpo. Aunque es la forma más prevalente de artritis, se ha equiparado a una serie de enfermedades huérfanas por la heterogeneidad de su presentación.¹ Los patrones característicos de afectación articular son reconocibles y con frecuencia orientan sobre la etiología específica del cuadro (tabla 246-1). Por ejemplo, existe evidencia clara de un subgrupo concreto de afectación de tipo artrósico poliarticular de las manos en mujeres. Existen tres principales determinantes del patrón de afectación poliarticular: simetría, agrupación por localización y agrupación radiológica. Existan también datos de que algunas alteraciones morfométricas sutiles en la cadera, como la profundidad y la forma del acetábulo y la morfometría de la cabeza femoral, pueden aumentar el riesgo de artrosis de la cadera.² Se estima que al menos la mitad de la susceptibilidad a las diversas variantes de artrosis (columna, manos, caderas, rodillas) en la población depende de factores genéticos. Por el contrario, cualquier articulación puede desarrollar una artrosis como consecuencia de un traumatismo grave o un sobreuso repetido. Aunque las características radiológicas típicas (estrechamiento del espacio articular y osteófitos) se aceptan desde hace tiempo como el rasgo *sine qua non* de la artrosis, actualmente se reconoce un prolongado estadio previo a estos cambios radiológicos, lo que ha motivado un nuevo enfoque del proceso patológico, que depende de los endotipos y distintos mecanismos biopatológicos de base. A pesar de estos distintos patrones de afectación articular, el estadio final de la artrosis es una patología común.

A pesar de su prevalencia, la artrosis ha sido objeto de una atención relativamente modesta en la investigación en las últimas décadas en comparación con las artritis autoinmunitarias, y esto ha contribuido a la perpetuación de una serie de paradigmas que no ayudan nada, como «la artrosis se debe al desgaste de las superficies articulares»; «la artrosis es una consecuencia inevitable del envejecimiento»; «las articulaciones que no soportan peso no desarrollan artrosis verdadera»; y «las articulaciones lesionadas no tienen capacidad de repararse por sí mismas». En estos últimos años se han obtenido muchos avances en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad. Dentro de sus esfuerzos por mejorar el conocimiento sobre la fisiopatología de esta enfermedad, facilitar la comunicación en este ámbito y contribuir al avance de la investigación y desarrollo de fármacos para la artrosis, la Osteoarthritis Research Society International (OARSI) apoyó una iniciativa para crear una definición biopatológica de la artrosis. La definición actual reza: «La artrosis es un trastorno de las articulaciones móviles, caracterizado por estrés celular y degradación de la matriz extracelular, iniciado por lesiones macro- y microscópicas y que activa las respuestas de reparación mal adaptati-

vas, incluidas las vías proinflamatorias de la inmunidad innata. La enfermedad comienza como un trastorno molecular (alteración del metabolismo del tejido articular), que se sigue de alteraciones anatómicas y/o fisiológicas (caracterizadas por degradación del cartilago, remodelado óseo, formación de osteófitos, inflamación articular y pérdida de la función articular normal), que pueden acabar produciendo enfermedad».³ Esta definición no trataba de distinguir a los pacientes con artrosis de los afectados por otros tipos de artritis, sino de incorporar los avances científicos y servir como andamiaje para definir los fenotipos de artrosis y los endotipos moleculares de esta enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia y carga social

Dentro de las aproximadamente 100 distintas variantes de artritis, la artrosis es la más prevalente. Afecta a más de 320 millones de individuos a nivel global, incluidos unos 30,8 millones de adultos en EE. UU. (el 13,4% de la población civil adulta norteamericana).⁴ Dado que estas estimaciones de carga global solo consideran la artrosis de la cadera y la rodilla, pero no la artrosis de otras localizaciones, es muy probable que la carga real de este cuadro esté infraestimada. Las estimaciones pueden ser conservadoras también en tanto en cuanto no consideran la tendencia actual al aumento de la obesidad, que contribuye a la artrosis y el «encanecimiento» (envejecimiento) de la sociedad, un factor clave en el aumento de prevalencia de la artrosis. Estimaciones recientes sugieren que la prevalencia de artritis en EE. UU. se ha infraestimado de forma importante, sobre todo entre los adultos menores de 65 años, por la baja sensibilidad de la única pregunta para la detección selectiva dentro de la National Health Interview Survey que permite el diagnóstico por el médico de las artritis.⁵ Dado que la artrosis es con gran diferencia la más prevalente de las artritis, estos hallazgos ponen de manifiesto que la repercusión social de la artrosis en EE. UU. está infraestimada y, por analogía, también lo debe estar a nivel mundial.

Artrosis como enfermedad grave

La artrosis presenta todas las características de una enfermedad grave. La artrosis de la extremidad inferior es una causa fundamental de alteraciones de la movilidad en ancianos de EE. UU. La discapacidad y la pérdida de función asociadas a la artrosis son más importantes en mujeres, en personas con niveles de educación más bajos, en los grupos sociales desfavorecidos y en los que realizan trabajos manuales o que implican carga de peso o adopción de posturas que implican caminar o arrodillarse durante toda la vida. El dolor de la artrosis es una de las barreras esenciales para mantener la actividad física. Cuanto mayor es la incapacidad para caminar, más aumenta el riesgo de muerte, sobre todo por enfermedad cardiovascular. En general, la artrosis de la rodilla se asocia a un aumento de 1,55 veces de la mortalidad por todas las causas en comparación con la población general.

BIOPATOLOGÍA

La artrosis es la enfermedad conocida más antigua y se reconoce desde los homínidos de hace millones de años hasta el momento actual. Algunas articulaciones se afectan con frecuencia, mientras que otras no. Una perspectiva evolutiva atribuye el patrón de afectación articular de la artrosis generalizada a que algunas articulaciones han sufrido un rápido cambio evolutivo reciente y no están bien diseñadas para afrontar el estrés mecánico nuevo al que son sometidas.

Factores mecánicos

Los factores mecánicos son los agentes etiológicos más importantes para el desarrollo de la artrosis. La epidemiología es concluyente; las lesiones articulares mecánicas o el sobreuso articular, la mala alineación articular y la displasia son factores de riesgo independientes para el desarrollo de esta enfermedad, incluso en jóvenes. Los condrocitos tienen varios mecanismos de percepción mecánica y pueden percibir cargas por encima de un umbral determinado como lesivas. Al envejecer, se reduce nuestra capacidad de limitar el impacto sobre las articulaciones de la carga durante la actividad normal por la pérdida de masa muscular (p. ej., potencia del cuádriceps a nivel de la rodilla), por la pérdida de reflejo de la marcha y por unos tiempos de respuesta malos. Las cargas umbral superiores al 10% para 0,5 Hz durante 12 h de carga demostradas *in vitro* determinan que predomine el catabolismo del cartilago. En esencia, se producirá artrosis cuando las cargas anormales atraviesen una articulación normal o cuando una articulación que ha perdido sus mecanismos de protección mecánica experimente cargas normales (tabla 246-2), lo que indica un «principio de Ricitos de Oro» en relación con las cargas que es específico según el contexto (fig. 246-1). Esta idea de la implicación esencial de la sensibilidad mecánica de los condrocitos en la etiología de la artrosis se ajusta bien con la percepción tradicional de que la artrosis es una enfermedad «desde dentro hacia fuera», en contraste con la artritis reumatoide, que es un proceso «de fuera para dentro» (dado que se origina en una sinovitis).

Por el contrario, las articulaciones que están inmovilizadas no sufren esta enfermedad. Esto resulta evidente en los pacientes que han sufrido un accidente cerebral vascular (fig. 246-2) o una poliomielitis previa, y también en estudios animales en los que la colocación de una férula en los miembros tras inducir la enfermedad detiene su desarrollo. Es importante que la carga más significativa se produce más por la acción de los músculos en la articulación que por el peso, y esto explica por qué la artrosis afecta a las articulaciones

TABLA 246-1 PATRONES DEFINIDOS RECONOCIDOS DE ARTROSIS

LOCALIZACIÓN ARTICULAR	PRESENTACIÓN FRECUENTE	VARIACIONES INFORMATIVAS
Rodilla	Medial dominante: idiopática o secundaria a una lesión	Lateral dominante: secundaria a una lesión
Cadera	Pérdida de cartilago central (medial, concéntrica) en mujeres, suele ser bilateral, se asocia a artrosis de las manos, con menos tendencia a la progresión	Polo superolateral en hombres, unilateral y progresiva
Mano	Artrosis nodular generalizada: «artrosis de la menopausia» con afectación de múltiples articulaciones de los dedos y predominio en mujeres	Predisposición a artrosis de rodilla, cadera y columna; subgrupo erosivo*
Tobillo	Secundaria a una lesión	Aumento del riesgo de artrosis del tobillo contralateral a la artrosis de la rodilla
Columna vertebral	Columna lumbar y cervical asociada a artrosis de la mano	

*Suelen existir erosiones en la artrosis de las manos si se emplea un método de detección sensible, como la resonancia magnética. Información obtenida en parte de Doherty M, ed. *Color Atlas and Text of Osteoarthritis*. Barcelona: Wolfe Publishing; 1994.

TABLA 246-2 ETIOLOGÍAS MECÁNICAS DE LA ARTROSIS

CARGA ANORMAL SOBRE UNA ARTICULACIÓN NORMAL	CARGA NORMAL SOBRE UNA ARTICULACIÓN DESPROTEGIDA
Traumatismo articular directo	Envejecimiento por pérdida de soporte muscular y reflejos de la marcha
Obesidad	Condrodisplasia a través de una forma articular mal adaptada y tejidos articulares debilitados
Carga profesional repetitiva, como la «espalda del minero de carbón», «pulgar del recolector de algodón»	Desestabilización articular, por ejemplo, rotura del ligamento cruzado anterior, desgarramiento del menisco
Mala alineación de las articulaciones, como las deformidades en varo o valgo	Debilidad del cartilago por una artritis previa, como en la gota, la artritis reumatoide, la sepsis (antes se llamaba <i>artrosis secundaria</i>)



FIGURA 246-2. Artrosis asimétrica en una paciente con hemiparesia unilateral izquierda. Esto muestra que las articulaciones que están inmobilizadas no desarrollan artrosis.

de la extremidad superior, como los dedos de las manos, y por qué estas se protegen por la inmovilidad (v. fig. 246-2). Es posible observar los umbrales de carga percibida en los estudios de dosis de ejercicio en roedores; un aumento modesto del ejercicio incrementa el grosor del cartilago, lo que sugiere una respuesta de hipertrofia tisular, pero el ejercicio forzado en cinta sin fin determina una degradación con enfermedad del cartilago.⁶

Envejecimiento

La edad es un factor de riesgo muy potente para esta enfermedad. La contribución de la edad a la enfermedad ocurre en distintos niveles. Probablemente, el efecto más importante deriva de la pérdida de soporte muscular mecanoprotector a nivel de las articulaciones con el envejecimiento (v. anteriormente). Además, los tejidos de las articulaciones se vuelven más rígidos por aumento de los enlaces cruzados en la matriz, y esto cambia la capacidad de respuesta de las células articulares ante las cargas mecánicas tanto fisiológicas como patológicas. El envejecimiento celular también induce cambios en el fenotipo metabólico de la célula, de forma que se vuelve más susceptible a las lesiones inducidas por radicales libres y que conducen a la muerte o senescencia celular. Estos rasgos posiblemente contribuyen a la menor capacidad de regeneración asociada a la edad.

Factores genéticos

Los factores genéticos juegan un papel importante en el riesgo, porque la artrosis es muy hereditaria. Aunque existen algunas formas infrecuentes de artrosis monogénica (suelen asociarse a condrodisplasia, que es una formación anormal de las articulaciones), las formas más frecuentes son complejas o poligénicas, con implicación de múltiples genes, cada uno de los cuales determina un riesgo bajo de enfermedad.⁷ Aunque se cree que las etiologías genéticas son responsables hasta de un 60% de la artrosis de la cadera, un 39-65% de la artrosis de la mano y la rodilla y un 70% de la artrosis de la columna

vertebral, se estima que hasta el momento solo se han descubierto un 22,5% de las causas hereditarias de artrosis en un estudio de asociación pangenómico sobre 77.052 casos de artrosis y 378.169 controles.⁸ Los estudios de asociación pangenómicos realizados en pacientes con artrosis de las articulaciones grandes han identificado más de 60 genes candidatos, que tienen repercusión por todo lo ancho del genoma, aunque todavía se tiene que determinar la importancia clínica de cada uno de ellos; puede que algunos resulten ser genes que determinan la forma de las articulaciones durante el desarrollo en lugar de corresponder a vías modificables; sin embargo, están apareciendo algunas vías importantes (p. ej., miembros de la vía de transmisión de señales TGF-β de la familia TGF-β). En general, los factores genéticos implicados en el riesgo de sufrir artrosis suelen modular la regulación de genes y pueden caracterizarse por polimorfismos que determinan diferencias en la transcripción, lo que se denomina *desequilibrios de la expresión alélica*, de forma que un alelo produce menos transcripciones que el otro.⁹

Factores metabólicos

Los factores metabólicos influyen sobre el riesgo de artrosis. Todavía no se sabe si existe una «artrosis metabólica» como entidad definida. Esta terminología se aplica de forma diversa a rasgos asociados al síndrome metabólico (obesidad, dislipidemia, diabetes e hipertensión). La epidemiología parece demostrar que el índice de masa corporal (IMC) por sí solo justifica el aumento del riesgo en este grupo, aunque la hipertensión puede ser también un factor de riesgo independiente.¹⁰ La *obesidad* contribuye al riesgo de enfermedad por la sobrecarga mecánica y también por el mal soporte muscular de las articulaciones como consecuencia del sedentarismo. A pesar de tener un IMC

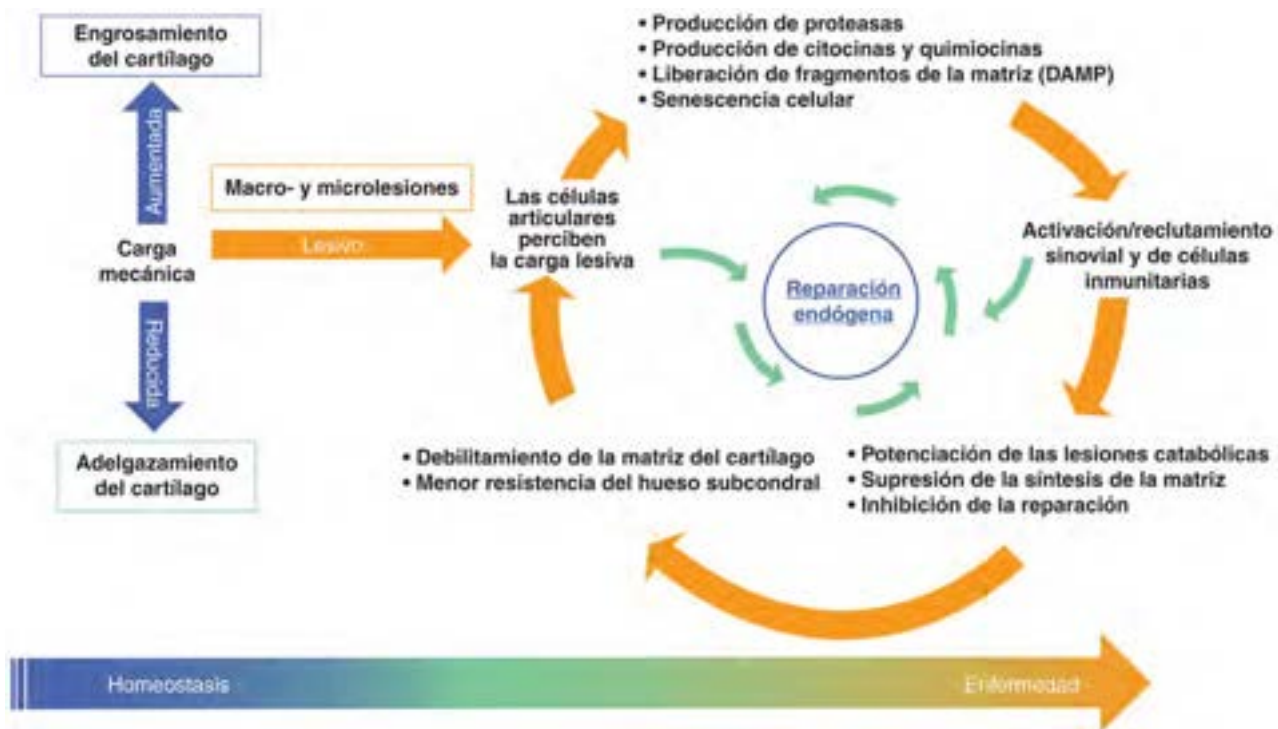


FIGURA 246-1. Círculo vicioso de la inflamación estéril inducida mecánicamente en la artrosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

bajo, los ancianos de Pekín, China, presentaron una prevalencia de artrosis de la rodilla radiológica y sintomática igual (hombres) o superior (mujeres) a la de una cohorte de individuos de Framingham, Massachusetts, lo que sugiere que existen factores genéticos y ambientales (como permanecer en cuclillas o realizar actividades físicas intensas) que explican estas diferencias. La obesidad se asocia también a un aumento de la inflamación sistémica, en parte debida a las citocinas inflamatorias, las llamadas adipocinas, que son sintetizadas por los adipocitos.¹¹ Este componente inflamatorio sistémico de la obesidad parece vincularse a la microbiota y la capacidad de los factores proinflamatorios relacionados con ella, como los lipopolisacáridos, de escapar de la eliminación por un hígado graso. Por tanto, la existencia de un hígado graso no alcohólico puede ser un mejor indicador de efectos inflamatorios adversos de la obesidad que el IMC por sí mismo.

Sexo

El sexo influye sobre la incidencia de artrosis radiológica y sintomática, cuya frecuencia aumenta en las mujeres tras la menopausia. Esta asociación no se encuentra antes de la menopausia, lo que indica que las hormonas sexuales femeninas protegen a las articulaciones de la artrosis. En concreto, la artrosis de la mano muestra una incidencia máxima en el momento de la menopausia en las mujeres.

Fisiopatología molecular: del laboratorio a la cabecera del paciente

Papel de las proteasas en la artrosis

La identificación de fragmentos específicos de agregano en el líquido sinovial de la artrosis fue la primera indicación sobre la importancia de las proteasas en la fisiopatología de la artrosis. Aunque en aquel momento se caracterizaron varias metaloproteinasas de la matriz (MMP), no parecía que los fragmentos de la articulación recordaran a ninguna MMP conocida y se acuñó el término *agrecanasa*. En 1999 se identificó la primera *agrecanasa*, una desintegrina y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 5 (ADAMTSS). La posterior demostración de que los ratones con deficiencia de ADAMTSS estaban protegidos frente a la artrosis inducida quirúrgicamente aportó evidencia definitiva sobre la posibilidad de usar tratamientos dirigidos frente a la artrosis. Los inhibidores de la *agrecanasa* se olvidaron, pero recientemente se ha renovado el interés sobre esta enzima como potencial diana terapéutica en la artrosis. El motivo de este olvido fue, en parte, la aparición de efectos secundarios no deseados, pero también influyó el reto de tener que realizar ensayos clínicos con este tipo de fármacos sin contar con buenos biomarcadores de la enfermedad.

Mecanobiología de la artrosis

La identificación de las proteasas como dianas de esta enfermedad parecía contradecirse, inicialmente, con la etiología mecánica. Sin embargo, se observó que las células del cartílago y la sinovial podían inducir las proteasas en respuesta a las lesiones mecánicas, lo que permite explicar por qué una carga mecánica anormal puede provocar la enfermedad. Esto también podría explicar que la eliminación de los condrocitos de la superficie pueda bloquear el desarrollo de la artrosis tras una lesión. En los ratones, la inmovilización de la articulación tras inducir artrosis no solo protege a la articulación de la pérdida de cartílago, sino que también anula la regulación al alza de los genes catabólicos.¹² Una serie de vías intracelulares se activan en respuesta a las lesiones mecánicas, que potencian las respuestas reparativas y degradantes. Los mecanismos incluyen la liberación de factores de crecimiento de la matriz del cartílago en respuesta a la lesión del tejido y la activación de receptores mecanosensibles en la superficie celular (e-fig. 246-1). Cuando la matriz cartilaginosa se debilita por la actividad proteolítica, incluso una carga no lesiva puede percibirse como tal por los condrocitos, generando un ciclo de degradación crónica de la matriz inducido mecánicamente (v. fig. 246-1).

Citocinas inflamatorias en la artrosis

La inflamación se reconoce como un rasgo característico de la artrosis, aunque se sigue discutiendo si es la causa o una consecuencia de la enfermedad. Las pruebas radiológicas (ecografía, resonancia magnética [RM] y etarfolatida, que identifica la localización de los macrófagos activados) muestran inflamación (derrame y engrosamiento sinovial) en la mayoría (aproximadamente un 75%) de las rodillas con artrosis radiológica. La sinovitis asociada a derrame en la RM y la sinovitis de Hoffa (inflamación de la almohadilla grasa intraarticular) predice aproximadamente el triple de riesgo de artrosis radiológica incidente con 1 año. A diferencia de lo que sucede en la artritis reumatoide, en la artrosis participa el sistema inmunitario innato, como sucede en muchas otras enfermedades crónicas. Los factores comentados antes sugieren un robusto modelo para toda la articulación con una respuesta de cicatrización errónea tras las lesiones, que integra el papel clave de los factores mecánicos como factor incitante y la respuesta inmune innata y la inflamación para la curación de las lesiones como proceso perpetuador (v. e-fig. 246-1). La respuesta de curación normal tras una herida implica una fase de autodesbridamiento inicial seguida de proliferación celular y una fase de remodelado fibrótico posterior de la herida. Parece que una articulación con una artrosis activa se encuentra en un estado perpetuo de autodesbridamiento, en el que los macrófagos asumen papeles dobles con fenotipos pro- y antiinflamatorios de forma simultánea (M1 y M2). Las razas de ratones menos susceptibles de sufrir artrosis tras una lesión tienen una respuesta inflamatoria atenuada. A pesar de que las citocinas inflamatorias, como la

interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), son potentes inductores de la actividad proteolítica en los condrocitos y pueden estimular la degradación de los proteoglicanos y el colágeno de tipo II en los explantes de cartílago *in vitro*, hasta este momento existen pocas evidencias derivadas de ratones defectivos o ensayos clínicos de que la IL-1 β , la IL-1 α o el TNF- α regulen la degradación de cartílago *in vivo*.

Senescencia en la artrosis

La senescencia celular es una colección de fenotipos celulares que con frecuencia coexisten en un ambiente celular de estrés.¹² La senescencia, que es una característica bien establecida del envejecimiento, es un estado biológico en el cual las células han perdido su capacidad de dividirse, pero siguen conservando actividad metabólica; producen las proteínas secretoras asociadas a la senescencia (SASP) con funciones proinflamatorias y citotóxicas. Además de la senescencia replicativa (por acortamiento de los telómeros), el concepto de senescencia celular actual se ha ampliado e incluye la senescencia prematura (por estrés celular). Los senolíticos se están valorando en este momento como antiartríticos; las evidencias preliminares sugieren que eliminar la célula senescente y aliviar el control del punto de control de la célula (mediante la eliminación de p21) son prometedoras estrategias que reducen la susceptibilidad a la artrosis tras un traumatismo y permiten conseguir que una cepa de ratones sin capacidad de cicatrizar una lesión de la oreja adquiera capacidad reparadora, respectivamente.

Regeneración del cartílago articular en la artrosis

La incidencia y la progresión de la artrosis se deben a los efectos netos de la degradación y la reparación de las articulaciones en respuesta a unos factores mecánicos adversos y episodios de macro- y microlesiones. Aunque durante mucho tiempo se pensó que el cartílago carecía de capacidad de reparación innata, se encuentra regeneración del mismo en los pacientes con artrosis que se someten a intervenciones en las que se corrige o elimina temporalmente el estrés mecánico anormal sobre la articulación. Entre estas intervenciones se pueden citar la osteotomía tibial alta y la distracción articular, una intervención en la que se deja rígida la articulación artrósica y se somete a tensión por un soporte de metal externo que se afianza en el hueso por debajo y por encima de la articulación. En ambas intervenciones se puede demostrar recrecimiento del cartílago articular en la RM con mejoría clínica mantenida. Las lesiones también pueden inducir una respuesta reparativa del tejido por liberación de factores de crecimiento de la matriz y reclutamiento de las células progenitoras intra- y extraarticulares. La capacidad reparativa también viene condicionada por la genética, la localización de la articulación, la profundidad de la lesión cartilaginosa, la edad y la inflamación (puede ser una influencia positiva o negativa según el fenotipo inflamatorio).

Al igual que sucede en las personas, las cepas de ratón muestran diferencias en la susceptibilidad a desarrollar artrosis tras una lesión articular. La reparación de las lesiones cartilaginosas focales en el ratón muestra que dependen tanto de la genética como de la edad. El análisis de una serie de cepas de ratones que tienen capacidad de curación y otras que no muestra una serie de fenotipos de regeneración y correlación entre la capacidad de cicatrización de las heridas del cartílago auricular y de la rodilla; los genes que representan las vías de transmisión de señales para la reparación del ADN y Wnt guardan relación con el fenotipo de regeneración, lo que sugiere que existen mecanismos de base para la regeneración que influyen de forma significativa en la susceptibilidad a la artrosis. Se ha obtenido evidencia directa sobre la capacidad innata de reparación del cartílago analizando el contenido en el cartílago de proteínas que sufren modificaciones tras la traducción (que indican formas de proteínas más «viejas» con tiempos de residencia *in vivo* más prolongados) en relación con las formas no modificadas nativas (que indican formas de proteína más «jóvenes» y de síntesis más reciente *in vivo*); si se compara con el cartílago sano, este cociente en la artrosis se caracteriza por una capacidad regenerativa específica según la localización (tobillo > rodilla > cadera) con un menor valor del cociente proteínas viejas/nuevas.¹³ La importancia clínica de la reparación endógena en la patogenia de la artrosis se confirma también porque se sabe que las variantes polimórficas de GDF5, TGF- β 1 (y otros miembros de la familia) y FGF18 (y su receptor FGFR3) identificadas mediante estudios de asociación pangénómicos recientes, como se ha comentado antes, y que la pérdida de los mecanismos de defensa frente al estrés, como la autofagia, se asocian a un aumento del riesgo de artrosis.¹⁴ Estos datos sugieren que la enfermedad puede ser un fracaso de la reparación y regeneración más que un aumento de la degradación. Además, los mecanismos que controlan la reparación del cartílago posiblemente impliquen una liberación inducida por la lesión de factores de crecimiento ligados a la matriz, que contribuyen al reclutamiento y la diferenciación de las células progenitoras mesenquimatosas locales. Se están realizando ensayos clínicos sobre la administración intraarticular del factor de crecimiento fibroblástico 18 (FGF18) para fomentar la regeneración del cartílago en la artrosis, y los primeros resultados son buenos.

La carga mecánica tiene consecuencias tanto mecanoadaptativas (homeostáticas) como patógenas sobre la articulación. Una reducción de la carga determinará un adelgazamiento o atrofia reversible del cartílago. El aumento de la carga en una articulación sana aumentará el volumen del cartílago. Por el contrario, las micro- o macrolesiones (carga mecánica que supera un umbral lesivo definido) activan una cascada de acontecimientos dependientes de las células de la articulación (condrocitos, sinoviocitos, osteocitos), que inducen una respuesta lesiva inflamatoria estéril en el tejido, que incluye la producción y la activación de enzimas que degradan la matriz. El posterior remodelado

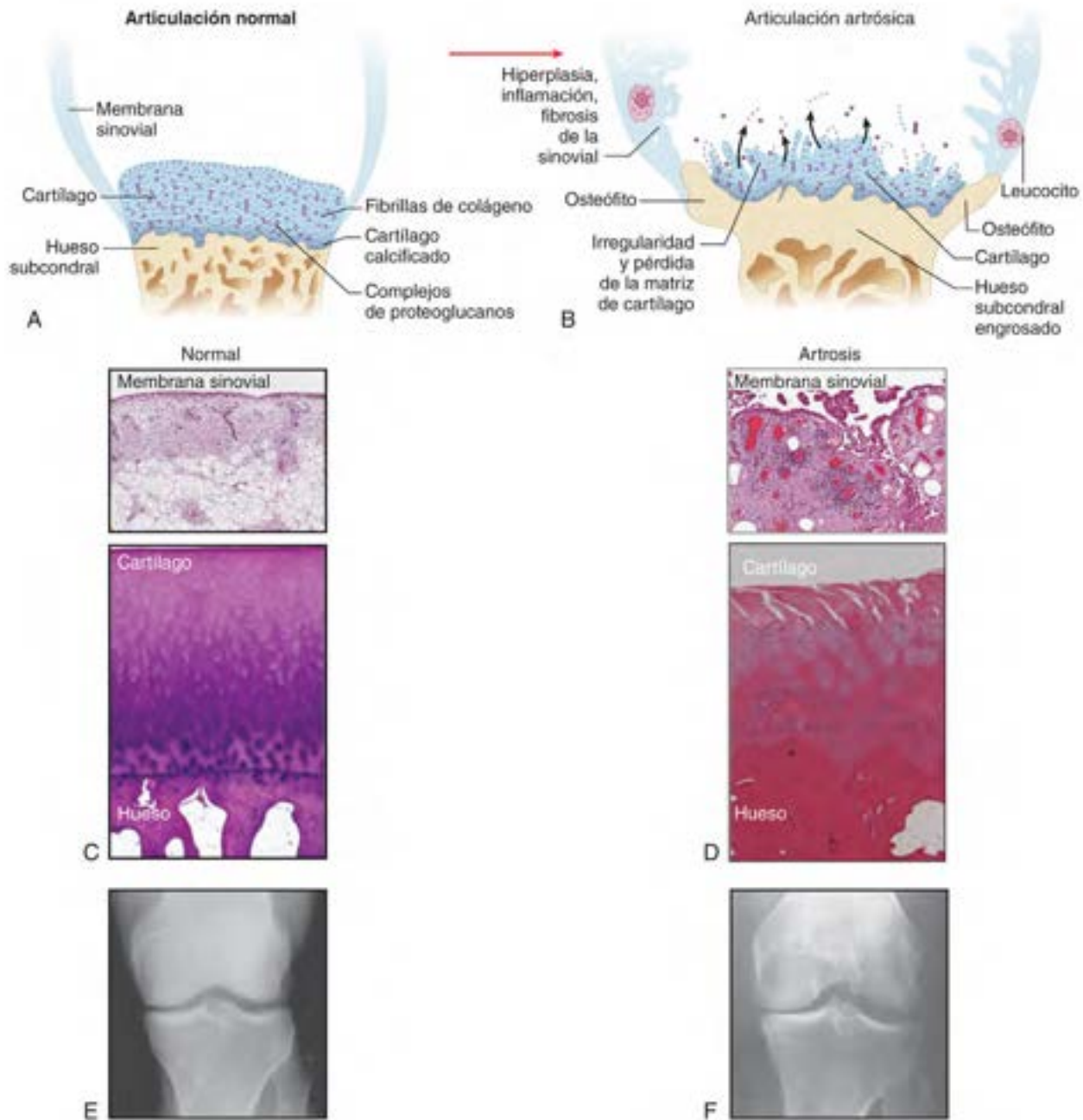


FIGURA 246-3. Hallazgos patológicos de los tejidos articulares artrósicos. **A.** Características de una articulación sinovial adulta normal. El cartilago articular adulto normal se caracteriza por una superficie lisa y una matriz extracelular (MEC) constituida por una red fibrilar de colágeno de tipo II y grandes complejos de proteoglicanos. La MEC se produce y mantiene por los componentes celulares del cartilago o condrocitos. El hueso subcondral comprende una delgada capa cortical y hueso trabecular subyacente. La sinovial reviste la cápsula articular y se une a la interfase entre el cartilago y el hueso. En situación normal es una capa delgada de una a dos células de espesor con un tejido conectivo laxo vascularizado subyacente. **B.** Cambios típicos de los tejidos en la artrosis. Las actividades enzimáticas (ADAMTS4,5 y MMP-13 en concreto) separan los componentes del proteoglicano y el colágeno de la MEC, lo que condiciona la pérdida de estas moléculas de la matriz. Conforme evoluciona el proceso, el cartilago articular se adelgaza y fibrila, y al final se fisura hasta que se puede ver el hueso subyacente. De forma simultánea, se observa una respuesta de remodelado. El tejido subcondral cortical se engruesa y el crecimiento de hueso nuevo en los márgenes determina la aparición de osteófitos. Los cambios que se observan en la sinovial de los pacientes artrósicos incluyen hiperplasia de la capa de revestimiento, inflamación en forma de infiltrado leucocítico y fibrosis, que pueden aparecer en grados variables. Las imágenes (C) (tejido normal) y (D) (tejido artrósico) muestran microfotografías de los tejidos articulares humanos (C y D, por cortesía del Dr. Edward F. DiCarlo. Hospital for Special Surgery, New York, NY). **E, F.** Características radiográficas de una articulación con artrosis. Imagen basal (E) y a los 3 años (F) del mismo paciente con los rasgos típicos de la progresión de la artrosis, que incluyen el estrechamiento del espacio articular medial y la formación de osteófitos (crecimiento de espolones) en los márgenes de la articulación. El sistema de gradación clásico de Kellgren y Lawrence valora las radiografías en cinco categorías (0-4), que se corresponden con: 0, ausencia de artrosis; 1, pequeños osteófitos de dudoso significado; 2, osteófitos claros, con posible estrechamiento del espacio articular; 3, múltiples osteófitos, claro estrechamiento del espacio articular, cierta esclerosis subcondral y posible deformidad de los extremos óseos; 4, osteófitos grandes, marcado estrechamiento del espacio articular, grave esclerosis del hueso subcondral con clara deformidad de los extremos óseos.

del tejido debilita el cartilago y reduce la capacidad de adaptación del hueso, y esta pérdida de protección implica que incluso una carga fisiológica se perciba como lesiva. Cuando el proceso catabólico supera a la respuesta reparativa endógena (variable según la articulación), el ciclo se mantiene (v. e-fig. 246-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Evolución clínica

La artrosis se ha identificado tradicionalmente por dos rasgos radiológicos característicos en la articulación: el estrechamiento del espacio articular, que se debe a la erosión del cartilago por el catabolismo de la matriz extracelular, y la formación de osteófitos, que es una respuesta

anabólica del cartilago (condrofito), que se osifica (fig. 246-3). Estos dos rasgos radiológicos fundamentales a menudo se gradúan usando los criterios de Kellgren y Lawrence de 1957 (v. pie de fig. 246-3) o alguna variación de los mismos. Sin embargo, al igual que sucede en muchas otras enfermedades crónicas, como la osteoporosis, la artrosis también evoluciona en una prolongada fase «silente» durante la cual el cartilago articular aneural pasa de ser un tejido sano a un tejido patológico con afectación de toda la articulación como órgano (v. fig. 246-3), y es reconocido por las alteraciones radiológicas. La velocidad de progresión es variable según la localización de la articulación, por lo que resulta probable que la progresión desde la artrosis subclínica a la artrosis manifiesta venga condicionada por factores mecánicos, biológicos, del desarrollo y genéticos. La reclasificación de la enfermedad de

forma que ya no es una entidad puramente radiológica, sino que se considera un proceso patológico con estadio molecular, prerradiológico y radiológico, ha permitido desarrollar estrategias de prevención primaria (previa a la enfermedad), secundaria (en la fase precoz de la enfermedad) y terciaria (para la enfermedad tardía).

Síntomas clínicos (enfermedad)

Los síntomas de la artrosis son variados e incluyen dolor y/o molestias articulares en reposo o cuando se emplea o moviliza, pérdida de la movilidad y la función articular normales, rigidez matutina de duración corta (< 30 min) y rigidez tras períodos de desuso articular, como al estar sentado (fenómeno de «gel»), con brotes de enfermedad en general localizados e intermitentes. A diferencia de lo que sucede en la artritis reumatoide, la fatiga importante, la fiebre y la debilidad generalizada son infrecuentes en la artrosis. El dolor es un rasgo complejo de la enfermedad con componentes biológicos, psicológicos y sociales. Los principios generales sobre el dolor (cap. 27) sugieren que este se asocia al uso cuando la causa es mecánica o entesopática, mientras que el dolor en reposo es inflamatorio y el nocturno se debe a hipertensión intraósea por edema óseo y sobrecarga del hueso cuando se pierde la función de «almohadillado» normal del cartilago o la función mecánica en la artrosis. La rigidez se explica de forma convincente por una acumulación de fragmentos de hialuronano (HA), que se genera por las especies reactivas del oxígeno en la articulación inflamada, en las capas profundas de la sinovial con artritis, con la consiguiente pérdida de agua en el tejido sinovial y reducción de la distensibilidad del mismo. El movimiento de la articulación moviliza los fragmentos de HA desde el tejido a la cavidad articular y la sangre, con la consiguiente hidratación del tejido sinovial y mejora de la rigidez articular. En la artrosis, los fragmentos de HA se movilizan de forma bastante fácil al moverse la articulación, lo que explica la resolución típica de la rigidez en unos 30 min, en contraste con lo que sucede en las articulaciones gravemente inflamadas de la artritis reumatoide, que muestran rigidez durante varias horas.

Signos clínicos (enfermedad)

La exploración de la articulación permite observar algunos rasgos de la enfermedad, como hipertrofia ósea por formación de condrofitos y/o osteófitos, hipersensibilidad de la articulación en la palpación, limitación de la amplitud de movimiento, crepitantes (sensación de roce cuando se palpa la articulación con la mano), mala alineación y/o inestabilidad articular, atrofia de los músculos adyacentes a la articulación afectada por un fenómeno de autoinmovilización y/o desuso secundario al dolor, sinovitis con distintos grados de calor, derrame (tumefacción articular) y engrosamiento sinovial.

Al analizar las manifestaciones clínicas de la artrosis, es muy importante recordar que la enfermedad empeora y se exagera de forma física. Varios estudios han demostrado que las alteraciones moleculares (p. ej., N-telopéptido del colágeno de tipo II o CTXII y proteína de la matriz oligomérica del cartilago) sugestivas de un aumento del catabolismo del cartilago predicen un deterioro de las alteraciones radiológicas de la artrosis.¹⁵ Según una síntesis de 34 estudios, se estima que el riesgo anual de progresión radiológica (al menos en un grado de Kellgren-Lawrence) es del $5,6 \pm 4,9\%$. La artrosis nodular de la mano es un interesante ejemplo de la naturaleza física de esta enfermedad y del proceso patológico. Las articulaciones afectadas están más calientes de lo normal cuando aparece la artrosis radiológica; cuando la enfermedad se agrava, la temperatura de la superficie articular disminuye. Estos datos apoyan que la artrosis digital evoluciona en fases con variación dinámica del proceso inflamatorio. La implicación del uso en las manifestaciones clínicas de la enfermedad se pone de manifiesto en lo contrario, la afectación asimétrica por artrosis de las manos en los pacientes con un accidente cerebral vascular, dado que en el lado afectado por este no se produce artrosis (v. fig. 246-2).

Biomarcadores moleculares (enfermedad)

La evidencia más potente de un estadio puramente molecular de la artrosis es la secuencia de cambios en los biomarcadores y cambios articulares patológicos observados tras una lesión grave de una articulación. Inmediatamente después de un traumatismo articular grave, como la rotura del ligamento cruzado anterior, los componentes del cartilago se liberan hacia el líquido sinovial en grandes cantidades. A las 6 semanas de la lesión aguda, el perfil de los biomarcadores en el líquido sinovial predice el 50% de los pacientes que van a desarrollar artrosis, según se define por la pérdida de proteoglicanos y colágeno en la RM.¹⁶ Las alteraciones anatómicas progresivas detectables en la RM (mapeo en T₂ e imágenes T₁, rho) resultan evidentes a los 6 meses de la lesión y se agravan en los 2,5 años siguientes. Por el contrario, cuando desaparecen el dolor y la tumefacción iniciales, y a pesar de la persistencia de la degradación del cartilago en la RM, típicamente se produce un período de «luna de miel», durante el cual el paciente no percibe enfermedad y a menudo incluso recupera la actividad deportiva.¹⁷ Sin embargo, a los 2 años de la lesión articular, algunos pacientes ya no tienen un estado de síntomas aceptable (PASS). La incapacidad de mantener un PASS satisfactorio a los 2 años de una lesión puede predecirse por un perfil de biomarcadores del líquido sinovial proinflamatorio (caracterizado por altas concentraciones de IL-1 α) precoz (a las 6 semanas de la lesión); estas observaciones son el fundamento para analizar los marcadores moleculares tempranos como posibles indicadores de estadio para valorar el pronóstico clínico tras una lesión y puede identificar dianas orientadas a la prevención anatómica (estructural) y de la enfermedad (sintomática) asociada a la artrosis.

La observación prolongada de cohortes de pacientes lesionados muestra en ocasiones décadas de cambios subclínicos y moleculares prerradiológicos antes de la aparición de

alteraciones anatómicas (radiológicas) por artrosis. Es importante recordar que estas alteraciones serológicas reflejan la degradación y recambio del tejido articular (fragmentos de agregano, fragmentos de colágeno, elevado recambio óseo), en contraste con los datos analíticos típicos de las artritis autoinmunitarias, como la elevación de la velocidad de sedimentación, el factor reumatoide o los títulos de anticuerpos antinucleares.

DIAGNÓSTICO

El recuento celular en el líquido sinovial de la artrosis suele oscilar entre 50 y 2.000 leucocitos/ μ l. Un recuento leucocítico más alto en el líquido sinovial se correlaciona con una artrosis y una sinovitis más graves en la RM y puede identificar la articulación con mayor probabilidad de mejorar del dolor tras la inyección intraarticular de esteroides.¹⁸ Pueden encontrarse recuentos de leucocitos en el líquido sinovial hasta de 65.000-100.000/ μ l en pacientes sin infección asociados a la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidrato (seudogota) que se encuentra en ocasiones en la artrosis; sin embargo, cuando el recuento de leucocitos en el líquido sinovial de la artrosis es alto, se debería descartar de forma urgente la infección. Dado que los elementos moleculares del cartilago son distintos en función de la localización de la articulación y la profundidad del cartilago, el líquido sinovial y la medición de biomarcadores séricos de algunos componentes específicos de la matriz del cartilago, liberados como consecuencia de los procesos relacionados con la artrosis, se consideran indicadores pronósticos y diagnósticos prometedores para determinar el estadio de la artrosis en articulaciones determinadas.

Visualización de la patología articular (enfermedad)

Actualmente es posible valorar la fisiología de la articulación. En contraste con las medidas puramente anatómicas (una «instantánea puntual») que se obtienen con la ecografía articular y la RM clásica, distintas técnicas de imagen funcionales aportan información sobre la fisiología articular; entre otras cabe destacar la RM con sodio 23, las imágenes por difusión y la tomografía de emisión de positrones (PET),^{19,20} la RM de estrés con imágenes antes y después de someter la articulación a una carga dinámica, la PET-RM,²¹ los estudios con etarfolatida de los macrófagos activados, cuya presencia en la artrosis es típica de las articulaciones sintomáticas y en progresión activa,²² y la gammagrafía ósea, que identifica focos de alto recambio óseo y de forma específica la formación de nuevo hueso típica de las articulaciones con artrosis en progresión activa.

Correlación entre enfermedad y clínica

La relación entre la enfermedad y la clínica es muy variable. La correlación entre la enfermedad clínica y la alteración anatómica radiológica es relativamente mala, aunque, si se controla la variación entre los pacientes, se puede mejorar la correlación entre el dolor y el estrechamiento del espacio articular; si se hace así, existe una relación dosis-respuesta entre la gravedad de la artrosis radiológica de la rodilla y el dolor en la articulación, que es más fuerte para el estrechamiento del espacio articular que para la presencia de osteófitos.²³ La ausencia de correlación en otros estudios se debe, en parte, a las heterogéneas etiologías de la afectación clínica en la artrosis (p. ej., componentes biológico y psicosocial que influyen en la percepción del dolor), la falta de sensibilidad en la detección de las características de la enfermedad con la radiología y la mala clasificación por la naturaleza intermitente de los síntomas de la artrosis. Las radiografías solo permiten visualizar de forma indirecta la patología del cartilago articular y meniscal como una pérdida del espacio articular. Por el contrario, la RM permite visualizar de forma directa el cartilago articular y meniscal. Dado que los osteófitos se forman a partir de los condrofitos (no visibles en la radiografía), este importante rasgo anatómico de la artrosis se puede identificar con la RM antes de que se vea en la radiografía. Aunque el umbral de afectación que se asocia a clínica no se conoce, existe una asociación potente y constante entre el dolor por la artrosis y la patología articular, como sinovitis, edema medular y pérdida de cartilago identificado por múltiples medios.²⁴ Esto demuestra que la afectación anatómica es un determinante importante de la afectación clínica en la artrosis.

TRATAMIENTO

Tto

La clave del tratamiento no quirúrgico central en la artrosis es el no farmacológico, que incluye ejercicio sobre suelo o en el agua, entrenamiento de fuerza, manejo de pesos, dispositivos de ayuda para que los pacientes puedan desarrollar sus actividades ordinarias, técnicas térmicas y también férulas o sistemas de inmovilización articular.²⁵ Según el informe científico sobre actividad física y salud de los Secretary of Health and Human Services de EE. UU. de 2018 (actualizado cada década), la actividad física alivia el dolor, mejora la función física y también la calidad de vida de los pacientes con artrosis de la extremidad inferior, sin riesgo de deteriorar el cuadro cuando la exposición es inferior a 10.000 pasos diarios. Parece que los beneficios medibles de la actividad física persisten hasta 6 meses después de suspender un programa definido. El ejercicio aumenta la lipoproteína de alta densidad, lo que facilita la eliminación de los lipopolisacáridos y mejora la nutrición del cartilago, que es avascular, mediante presurización dinámica de los líquidos.

Las recomendaciones de consenso incluyen otros tratamientos adicionales condicionados por la relación riesgo-beneficio y la comorbilidad en cada caso; este grupo de tratamientos incluyen los analgésicos, como el paracetamol; los antiinflamatorios no esteroideos orales y tópicos (AINE);²⁶ los opioides (como

el tramadol), y fármacos intraarticulares, como los esteroides y los hialuronatos, aunque el beneficio de estos tratamientos es limitado. Por ejemplo, un ensayo clínico aleatorizado sobre la eficacia de los fármacos opioides frente a los no opioides (paracetamol, AINE) para el tratamiento del dolor de espalda, cadera o rodilla en pacientes con artrosis demostró que el tratamiento con opioides no era mejor que el tratamiento con fármacos no opiáceos para mejorar la función relacionada con el dolor en 12 meses. La presencia de comorbilidades, como antecedentes de enfermedad renal, cardiovascular y/o úlceras digestivas, limita el uso de los tratamientos de la artrosis disponibles, como los AINE orales. La ancianidad es una contraindicación para el uso de opioides.

A la vista del temor generado por el aumento del riesgo cardiovascular con el uso de inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), un ensayo aleatorizado comparó los riesgos relativos de episodios adversos cardiovasculares, digestivos y renales durante el tratamiento prolongado con celecoxib (inhibidor de la COX-2) en comparación con los AINE COX-1/COX-2 inespecíficos ibuprofeno y naproxeno en pacientes con artrosis y artritis reumatoide. Con las dosis aprobadas, el riesgo de efectos adversos cardiovasculares, digestivos y renales fue similar o inferior con el celecoxib que con el ibuprofeno y el naproxeno en ambos grupos de pacientes. En un ensayo que valoró la eficacia de los esteroides intraarticulares en la artrosis, se comparó la administración de triamcinolona intraarticular frente a salino intraarticular durante 2 años en pacientes con artrosis de rodilla, y se observó una pérdida de volumen de cartilago significativamente superior sin diferencias significativas en el dolor. Sin embargo, un estudio multinacional controlado con placebo de 24 semanas de duración sobre la inyección intraarticular de un compuesto de acetónido de triamcinolona de liberación mantenida en microesferas frente a solución de salino como placebo en pacientes con artrosis de rodilla demostró una reducción significativa y con repercusión clínica del dolor en la semana 12 (variable de resultado principal). La inyección intraarticular de anakinra, un antagonista modificado del receptor de la IL-1 humano, se tolera bien en una dosis única de 50 o 150 mg, pero no mejoró los síntomas de la artrosis en comparación con el placebo.

Aunque un diagnóstico y una intervención tempranos sobre la artrosis mejorarían la probabilidad de modificar la enfermedad y reducir así los costos médicos, la morbilidad y la discapacidad, en este momento no se ha aprobado ningún fármaco que prevenga, detenga o limite la progresión de esta enfermedad. Un ensayo clínico aleatorizado demostró que la hidroxiquinona no aliviaba el dolor de forma más eficaz que el placebo en los pacientes con dolor moderado a grave de la mano y artrosis radiológica. La opción terapéutica última disponible en este momento es la quirúrgica, que incluye distracción articular (tratamiento emergente), osteotomía y prótesis articular (cap. 260). Por desgracia, someterse a una sustitución protésica de la articulación no implica una remisión o curación de la discapacidad, sino que se asocia a un alivio de la enfermedad en la articulación recambiada, aunque hasta un 30% de los pacientes siguen presentando dolor y discapacidad tras la intervención, y uno de cada cinco necesitan otra prótesis en otra articulación en el curso de 2 años. En un ensayo clínico aleatorizado sobre pacientes con artrosis de rodilla elegibles para una prótesis unilateral de rodilla, el tratamiento protésico se asoció a un mayor número de efectos adversos graves que el tratamiento no quirúrgico, y la mayor parte de los pacientes sometidos a tratamiento no quirúrgico aislado no se sometieron a un tratamiento protésico durante los 12 meses de seguimiento. La cirugía también muestra diferencias raciales, de forma que los afroamericanos tienen menos probabilidad de colocarse una prótesis de rodilla que los pacientes de raza blanca, a pesar de tener un dolor y una función basales peores. La eficacia de la cirugía artroscópica es limitada y se suele observar cierta mejoría a los 3 meses, pero escasa a los 2 años.

Futuros tratamientos individualizados

Dado que la artrosis establecida es una enfermedad crónica, posiblemente será precisa la administración intermitente de fármacos de acción prolongada o la administración crónica de fármacos de acción rápida. A favor de esta idea, la administración intraarticular de un antagonista del receptor de IL-1 para la artrosis de la rodilla consiguió un alivio breve del dolor (hasta 4 días), pero no duró más tiempo, algo compatible con su corta semivida intraarticular (4 h). La entrada de fármacos y moléculas a la cavidad articular desde la circulación sistémica depende del tamaño (por las arteriolas y vénulas de la sinovial) y aumenta con la inflamación sinovial, porque aumenta la permeabilidad vascular. Sin embargo, la salida de fármacos y moléculas de la cavidad articular es independiente del tamaño y rápida a través de los linfáticos de la sinovial y también de los capilares (cuando son moléculas pequeñas); la velocidad de salida aumenta cuando existe inflamación sinovial por aumento del flujo linfático. Las semividas intraarticulares de las sustancias dentro de las articulaciones oscila entre 1 y 4 h en los AINE y los esteroides solubles y 26,3 h para el ácido hialurónico sin enlaces cruzados (peso molecular 3×10^6 D). Este problema de rápida eliminación de los fármacos de las articulaciones ha llevado a desarrollar estrategias para mejorar la eficacia de los fármacos intraarticulares o prolongar el tiempo de permanencia de los fármacos en las articulaciones; las estrategias actuales orientadas a prolongar los efectos del tratamiento incluyen, entre otras muchas, el uso de nanopartículas (esteroides), los enlaces cruzados moleculares (hialuronanos), la administración a través de células (TGF- β 1), y las dianas de expresión génica y diferenciación condrogénica (inhibición de la transmisión de señales por Wnt) (e-tabla 246-1).

en la artrosis. Experiencias recientes con una inmunoglobulina frente al dominio variable dual anti-IL-1 α/β (ABT-981), administrada por vía sistémica en humanos, demostró que el subgrupo de pacientes con una gran carga de osteófitos tiene menor respuesta a placebo y una mayor tasa de respuestas tratamiento frente a placebo. Esto sugiere que la identificación de un subgrupo adecuado de pacientes para un tipo de fármacos concreto puede mejorar el resultado global. Se ha estado desarrollando una estrategia de inhibición de citocinas «ajustable» o a demanda, que se basa en los promotores regulados por citocinas inflamatorias para activar los inhibidores adecuados para el estímulo inflamatorio concreto, de forma que se consigue una respuesta antiinflamatoria dinámica modulada por las condiciones variables del entorno inflamatorio. Todavía se está valorando la utilidad de las citocinas de la familia de IL-6; los resultados de los estudios preclínicos *in vivo* sobre ratones defectivos para IL-6 son contradictorios. Un ensayo clínico que se está desarrollando en este momento está valorando los efectos de un antagonista del receptor de IL-6 (tocilizumab) en pacientes con artrosis refractaria de la mano. Otro abordaje terapéutico que se está investigando es la neutralización del factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos.

La *senescencia celular* y la *autofagia* es un estado de parada de la proliferación en respuesta al estrés celular. Se caracteriza por cambios en la morfología celular y la secreción de SASP, como la IL-6, la IL-8 y el factor de crecimiento endotelial vascular. Aunque los condrocitos no son células muy proliferativas, la senescencia posiblemente contribuye a la reducción asociada al envejecimiento de la capacidad de reparación tisular y puede ser responsable en parte de la activación del catabolismo tisular. Las estrategias orientadas a inhibir y eliminar las células senescentes, los denominados senolíticos, han obtenido resultados prometedores en modelos murinos de artrosis. El aumento de la senescencia con la edad se suele asociar a una reducción de la autofagia, el proceso de destrucción de las organelas celulares disfuncionales. Fomentar la autofagia para mantener la salud celular puede ser una diana terapéutica.

Neutralización del factor de crecimiento neural (NGF)

Ha resultado sorprendentemente difícil identificar los responsables del dolor en la artrosis. Se han descrito correlaciones entre el dolor y la mayor parte de las patologías de la articulación artroscópica, como la sinovitis, el edema óseo y la pérdida de cartilago. La diana molecular más convincente hasta el momento es el *factor de crecimiento neural* (NGF), un factor neurotrófico que sensibiliza las fibras del dolor. Estudios humanos y murinos *in vivo* demuestran la capacidad analgésica de la *neutralización del NGF*. El NGF se regula por los procesos inflamatorios, por el TGF- β y también por la lesión mecánica directa del cartilago, de forma que podría expresarse en varios tejidos articulares. Esta clase de inhibidores se asocian a una artrosis rápidamente progresiva en un 1-2% de los pacientes tratados. Estos efectos adversos dependen de la dosis y se asocian a la administración simultánea de AINE, lo que sugiere que estos efectos adversos pueden representar un fenómeno de articulación de Charcot (artropatía por analgésicos). Esto ha llevado a una aproximación lenta y cautelosa a los ensayos clínicos con una monitorización de la salud articular mediante RM regular.

Aunque todavía no se dispone de fármacos modificadores de la enfermedad para la artrosis, los mayores conocimientos sobre la etiopatogenia de este trastorno en general y los avances en el desarrollo de fármacos para el mismo (biomarcadores de imagen y solubles) están dando un gran ímpetu al renovado interés en el desarrollo de tratamientos para este cuadro tan prevalente y discapacitante.

Grado A Bibliografía de grado A

- Gregori D, Giacovelli G, Minto C, et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320:2564-2579.
- Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: the SPACE randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:872-882.
- Solomon DH, Husni ME, Wolski KE, et al. Differences in safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with osteoarthritis and patients with rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:537-546.
- McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1967-1975.
- Conaghan PG, Hunter DJ, Cohen SB, et al. Effects of a single intra-articular injection of a microsphere formulation of triamcinolone acetonide on knee osteoarthritis pain: a double-blinded, randomized, placebo-controlled, multinational study. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100:666-677.
- Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, et al. Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2018;168:385-395.
- Skou ST, Roos EM, Laursen MB, et al. A randomized, controlled trial of total knee replacement. *N Engl J Med*. 2015;373:1597-1606.
- Brignardello-Petersen R, Guyatt GH, Buchbinder R, et al. Knee arthroscopy versus conservative management in patients with degenerative knee disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2017;7:1-12.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Autonomous University of Mexico de ClinicalKey.es por Elsevier en marzo 16, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

BURSITIS, TENDINITIS, OTROS TRASTORNOS PERIARTICULARES Y LESIONES DE MEDICINA DEL DEPORTE

JOSEPH J. BIUNDO

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Hay una serie de síndromes osteomusculares dolorosos y a veces incapacitantes que no son de origen articular, sino que surgen de los tendones y las bolsas serosas. Estos trastornos se conocen por varios nombres, además de los de *tendinitis* y *bursitis*, como los términos *reumatismo no articular*, *enfermedad de los tejidos blandos*, *síndromes con dolor reumático regional*, *síndromes por uso excesivo* y *síndromes por uso repetitivo* (tablas 247-1 y 247-2). Estas entidades a menudo se ignoran, se diagnostican erróneamente como artritis o se atribuyen al envejecimiento; ser conscientes de la existencia de estos trastornos y conocer las características anatómicas básicas osteomusculares (figs. 247-1 y 247-2) son los requisitos fundamentales para su diagnóstico.¹ Este conocimiento está unido a técnicas diagnósticas físicas breves pero específicas. El diagnóstico preciso y el tratamiento satisfactorio de estos trastornos son gratificantes para el médico, porque se puede aliviar a muchas personas con estos síndromes dolorosos crónicos.

Hay varios términos referidos a las lesiones tendinosas que pueden llevar a confusión. El principal término usado es el de *tendinitis*. *Tendinosis* se ha propuesto como término correcto, porque hay cambios degenerativos en el tendón, pero muy pocas células inflamatorias. Además, se produce una degeneración mucóide grasa y características hialinas en estos síndromes tendinosos. Estos trastornos tendinosos los describen algunos como *tendinopatía*, porque el uso de este término evita la necesidad de decidir si hay inflamación. Además, los tendones pueden *romperse* o *desgarrarse*, parcial o completamente. El término *insuficiencia*

tendinosa se usa cuando el tendón se estira y se rompe parcial o incluso completamente. Los términos *tenosinovitis* y *peritendinitis* se refieren a una respuesta inflamatoria de la tenosinovial o del peritendón, respectivamente. La tendinitis puede aparecer cuando el tendón soporta de forma repetida más carga de la que puede aguantar. Esto puede deberse a cargas excesivamente altas a través de tendones normales o a cargas normales a través de tendones degenerados. Además de la carga y el carácter repetitivo, pueden intervenir los cambios tendinosos debidos a la inmovilidad y el envejecimiento, como el uso de ciertos medicamentos como las fluoroquinolonas y los corticoides.²

Las bolsas serosas son sacos cerrados recubiertos de sinovial que sirven de acolchado. Se localizan entre el tendón y el hueso, el tendón y el tendón o el hueso y la piel, y permiten un deslizamiento suave entre estas estructuras. Una bolsa serosa, que tiene normalmente una cantidad pequeña de líquido, puede inflamarse por un traumatismo o un uso excesivo, o infectarse, lo que produce una bursitis. Cuando esto ocurre puede haber cierta inflamación y dolor de la bolsa serosa.

TABLA 247-2 TENDINITIS Y BURSITIS POR REGIÓN

HOMBRO

Tendinitis del manguito de los rotadores
Rotura del manguito de los rotadores
Tendinitis bicipital
Bursitis subacromial
Capsulitis adhesiva

CODO

Bursitis del olécranon
Epicondilitis medial
Epicondilitis lateral

MUÑECA Y MANO

Tenosinovitis de De Quervain
Tenosinovitis del flexor
Ganglión

CADERA

Bursitis trocantérea
Bursitis del iliopsoas
Bursitis isquiática
Coccidinia

RODILLA

Bursitis prerrotuliana
Bursitis de pata de ganso
Quiste poplíteo (quiste de Baker)
Tendinitis rotuliana
Rotura del tendón rotuliano/cuádriceps

TOBILLO Y PIE

Tendinitis de Aquiles
Rotura del tendón de Aquiles
Tendinitis del tibial posterior
Rotura del tendón del tibial posterior
Bursitis retrocalcánea
Fascitis plantar

TABLA 247-1 ENFERMEDADES OSTEOMUSCULARES SEGÚN SU ETIOLOGÍA

TENDINITIS	ROTURA DE TENDÓN	BURSITIS
Manguito de los rotadores	Manguito de los rotadores	Subacromial
Bicipital	Bicipital	Olécranon
Flexor volar	Cuádriceps	Trocantéreo
De Quervain	Rotuliano	Isquiático
Rotuliano	Tibial posterior	Iliopsoas
Tibial posterior	Aquiles	Pata de ganso
Aquiles		Prerrotuliano
Epicondilitis		Retrocalcáneo



FIGURA 247-1. Relación de la bolsa subacromial (mostrada en color azul) con el músculo supraespinoso y la prolongación del acromion. A. En la posición de aducción del húmero, para mostrar esta bolsa con más claridad, aparece en color azul. La membrana sinovial de la articulación glenohumeral no se muestra. B. En la posición de abducción del húmero, el acromion fricciona la bolsa subacromial y la inserción del tendón supraespinoso. (Tomado de Polley HF, Hunder GG, eds. *Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1978:65.)

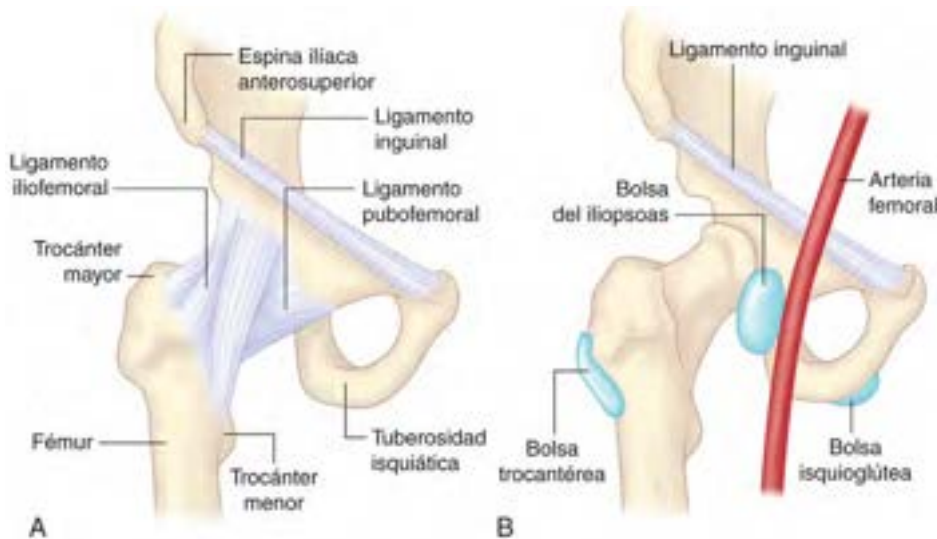


FIGURA 247-2. Anatomía osteomuscular de la cadera. A. Cara anterior de la articulación de la cadera y las estructuras óseas. B. Relación del iliopsoas distendido, las bolsas trocantéreas e isquioglúteas (mostradas en color azul) con la articulación de la cadera y las estructuras adyacentes. (Tomado de Polley HF, Hunder GG, eds. *Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1978:183.)

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de síndromes no articulares de bursitis y tendinitis es alta. Son más frecuentes que la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES). Por ejemplo, la incidencia de dolor en el hombro, en gran medida debido a una tendinitis del manguito de los rotadores y a una rotura del manguito de los rotadores, fue de aproximadamente el 20% en una población anciana de más de 70 años.

DIAGNÓSTICO

Es necesaria una anamnesis precisa para identificar los trastornos presentes, y puede haber más de un síndrome a la vez. El conocimiento práctico de las características anatómicas regionales y un enfoque basado en el diagnóstico diferencial regional ayudarán a obtener un diagnóstico específico. Debe realizarse una exploración osteomuscular completa, subrayando una palpación cuidadosa, la amplitud de movimiento (ADM) pasiva y la ADM activa sola o a veces con resistencia. Hay que considerar las causas sistémicas e infecciosas. La ecografía diagnóstica es cada vez más útil para confirmar un diagnóstico osteomuscular.³ La resonancia magnética (RM) diagnóstica también es a veces una prueba de imagen útil para confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la tendinitis y la bursitis comprende el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el reposo relativo de la zona lesionada, el estiramiento y los ejercicios de fortalecimiento, el masaje con fricción, el uso de modalidades (calor, hielo y ultrasonidos), las férulas, las inyecciones de corticoides y la cirugía. Debe hacerse un tratamiento exhaustivo de estos síndromes regionales, en lugar de apoyarnos solo en medicamentos por vía oral. Deben evaluarse los aspectos causales y debe aconsejarse una modificación de la actividad si es necesario. Los objetivos del ejercicio terapéutico son aumentar la flexibilidad mediante el estiramiento, aumentar la fuerza muscular por los ejercicios contra resistencia y mejorar la resistencia muscular mediante algún régimen repetitivo. Hay que ser cautos al administrar inyecciones de corticoides; las inyecciones no deben ponerse en el propio tendón, sino en la vaina peritendinosa. La solución inyectada debe situarse por debajo del tejido subcutáneo, para evitar la atrofia cutánea y de la grasa subcutánea, y las inyecciones no deben administrarse con demasiada frecuencia, para evitar la posibilidad de debilitamiento y rotura del tendón. La precisión de las inyecciones puede mejorar con el uso concomitante de la ecografía diagnóstica para ayudar a determinar el lugar correcto donde poner la aguja. Además, las inyecciones guiadas con radioscopia pueden aumentar la precisión.

LESIONES DE LA MEDICINA DEL DEPORTE

Hay cierto solapamiento entre los trastornos frecuentes de la tendinitis y la bursitis y los atribuidos a las lesiones deportivas (tabla 247-3). Por ejemplo, la epicondilitis lateral, llamada con frecuencia *codo de tenista*, muchas veces es secundaria a causas no relacionadas con el deporte. Por el contrario, el síndrome de la banda iliotibial se relaciona habitualmente con los deportes. Otras entidades que aparecen con mayor frecuencia en relación con los deportes son las lesiones ligamentosas de la rodilla, la tendinitis rotuliana, los esguinces del tobillo, la luxación del 1° dedo del pie y las separaciones

acromioclaviculares. Es importante en las dos categorías conocer las características anatómicas y biomecánicas del trastorno, de manera que se pueda diagnosticar y tratar mejor el problema. Las lesiones deportivas pueden mejorarse con el tratamiento clásico RICE, que consiste en reposo, hielo, compresión y elevación. A menudo se usan antiinflamatorios y analgésicos. Pero se usan menos las infiltraciones de corticoides en las lesiones deportivas que en los casos habituales de tendinitis y bursitis.

TRASTORNOS DE LA REGIÓN DEL HOMBRO

El dolor en el hombro es uno de los síntomas osteomusculares más frecuentes en las personas mayores de 40 años. En las personas más jóvenes, las lesiones deportivas son una fuente frecuente de este tipo de dolor.⁴

TABLA 247-3 OTRAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL DEPORTE

HOMBRO

Separación acromioclavicular
Rotura del rodete glenoideo (lesión SLAP)
Inestabilidad glenohumeral con luxación

CODO

Tendinopatía del tríceps
Codo de la Pequeña Liga (apofisitis del cóndilo medial)
Tendinitis de la porción distal del bíceps

MUÑECA Y MANO

Pulgar de guardabosques (pulgar de esquiador)
Dedo en martillo (dedo del jugador de béisbol)
Tendinitis del extensor cubital del carpo
Rotura del tendón del flexor profundo de los dedos
Lesión del fibrocartilago triangular

CADERA

Distensión del aductor (tracción inguinal)
Cadera indicadora
Distensión en los tendones isquiotibiales

RODILLA

Rotura del ligamento cruzado anterior
Rotura del ligamento cruzado posterior
Rotura/distensión del ligamento colateral medial
Rotura/distensión del ligamento colateral lateral
Tendinitis poplítea
Rotura del menisco medial y lateral
Tendinitis rotuliana
Síndrome de la banda iliotibial

TOBILLO Y PIE

Esguince de tobillo
Dedo del césped
Fractura por sobrecarga



FIGURA 247-3. El signo de la fricción se produce en respuesta a la elevación forzada del brazo. El dolor se debe a la tuberosidad mayor que fricciona el acromion. Las manos del examinador evitan la rotación escapular. Esta maniobra puede ser positiva en otros trastornos periarticulares. (Tomado de Neer CS II. Impingement lesions. *Clin Orthop*. 1983;173:70-77.)

La tendinitis del manguito de los rotadores, o síndrome por compresión, es la causa más frecuente de dolor en el hombro.⁵ La tendinitis (y no bursitis) es la principal causa de dolor, pero en algunos casos hay una afectación secundaria de la bolsa subacromial. El trastorno puede ser agudo o crónico y puede asociarse o no a depósitos calcificados dentro del tendón. El dato clave es el dolor en el manguito de los rotadores en la abducción activa, en especial entre 60 y 120°, y a veces cuando se baja el brazo. En los casos más graves, el dolor puede empezar al principio de la abducción y continuar a través de la ADM. La tendinitis crónica del manguito de los rotadores se manifiesta como un dolor en el hombro, habitualmente sobre la región lateral del deltoides, y aparece con varios movimientos, especialmente la abducción y la rotación interna. Otros síntomas son la dificultad para vestirse y el dolor nocturno debido a la dificultad para colocar los hombros. Las observaciones físicas son el dolor y la pérdida de la abducción y rotación interna activas, el dolor es menor con el movimiento pasivo, el dolor a la palpación en la zona de inserción del supraespinoso y un signo de compresión positivo (fig. 247-3), el signo de Neer, que es el dolor con la flexión forzada. Las causas de la tendinitis del manguito de los rotadores son multifactoriales, pero con frecuencia se habla del uso excesivo relativo, en especial el derivado de la actividad por encima de la cabeza, que provoca una compresión del manguito de los rotadores. El tratamiento consiste en reposo y modalidades como las bolsas calientes, los ultrasonidos o las aplicaciones de frío, con ejercicios de ADM específicos tan pronto como sean tolerados.⁶ Los AINE son a menudo beneficiosos, pero el tratamiento más frecuente es la infiltración de un corticoide de liberación lenta⁷ en la bolsa subacromial, cuyo suelo es contiguo al manguito de los rotadores. Se ha comprobado que el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) disódico administrado por fonoforesis y mesoterapia a los pacientes con tendinitis calcificada del hombro reduce el dolor, mejora la función del hombro y hace desaparecer las calcificaciones. El tratamiento con ondas de choque extracorpóreas a veces es beneficioso también en la tendinitis cálcica crónica.⁸

En la rotura del manguito de los rotadores, es fácil detectar una rotura aguda tras un traumatismo. El traumatismo puede superponerse a un manguito ya degenerado y posiblemente incluso parcialmente roto. En casos de traumatismo que provoque una rotura del manguito, hay que considerar la fractura de la cabeza del húmero y la luxación de la articulación. Pero la mayoría de los pacientes con una rotura no recuerda ningún traumatismo. En estos casos, la degeneración del manguito de los rotadores se produce gradualmente, lo que al final da lugar a una rotura completa. Las roturas del manguito de los rotadores se clasifican en pequeñas (≤ 1 cm), medias (1 a 3 cm), grandes (3 a 5 cm) o masivas (> 5 cm). El dolor en el hombro, la debilidad en la abducción y la pérdida del movimiento se producen en grados diversos, desde un dolor intenso y una debilidad leve a ningún dolor y una debilidad acentuada. En los pacientes con roturas grandes o masivas puede positivarse el signo del brazo caído, con una incapacidad para mantener activamente 90° de abducción pasiva del hombro. Las roturas pequeñas completas y las roturas incompletas del manguito de los rotadores se tratan de forma conservadora con reposo, fisioterapia y AINE. Aunque su eficacia no se ha establecido con estudios cuidadosos, una infiltración subacromial de un corticoide puede aliviar el dolor. La reparación quirúrgica está indicada en los pacientes más jóvenes.

La tendinitis del bicipital se manifiesta por dolor, sobre todo en la región anterior del hombro y en ocasiones de forma más difusa. El dolor puede ser agudo, pero es habitualmente crónico y se relaciona con la compresión del tendón del bíceps por el acromion. Hay una tenosinovitis de la cabeza larga del bíceps y el tendón puede estar desgastado y fibrótico. La palpación sobre el surco del bicipital revela dolor localizado a la palpación. La respuesta del paciente debe compararse con la respuesta a la palpación del lado opuesto (es decir, tendón con palpación normal). El dolor puede reproducirse sobre el tendón del bicipital en algunos casos supinando el antebrazo contra resistencia (signo de Yergason),

la flexión del hombro contra resistencia (prueba de Speed) o la extensión del hombro. El tratamiento de la tendinitis del bicipital consiste en reposo, bolsas calientes, ultrasonidos y, cuando el dolor disminuye, ejercicios en ADM pasivos y después activos. Los AINE pueden ser útiles, y en ocasiones puede ser beneficiosa la inyección cuidadosa de una pequeña cantidad de corticoides en la vaina del tendón. La rotura del tendón del bíceps puede producirse en el borde superior del surco del bicipital, lo que lleva a un aumento de tamaño bulboso característico de la mitad lateral del vientre muscular.

La capsulitis adhesiva (hombro congelado) se asocia a un dolor generalizado espontáneo y a la presión y a una pérdida acentuada del movimiento activo y pasivo en todos los planos. Es rara antes de los 40 años de edad, pero puede ser secundaria a cualquier tipo de problema en el hombro. Sin embargo, no todo hombro rígido y doloroso es necesariamente una capsulitis adhesiva. La artritis inflamatoria y la diabetes pueden causar una capsulitis adhesiva. Los factores adicionales como la inmovilidad, el bajo umbral al dolor, la depresión y el tratamiento inicial descuidado o inadecuado también favorecen el desarrollo de un hombro congelado. Pero muchos casos son idiopáticos. La cápsula articular se adhiere al cuello anatómico y el pliegue axilar se une a sí mismo, lo que limita el movimiento. La cápsula se engruesa y contrae. La artrografía puede ayudar a confirmar este diagnóstico al demostrar una reducción del volumen de la cápsula de la articulación del hombro. Los esteroides por vía oral mejoran el dolor y la amplitud de movimiento a corto plazo, pero probablemente sea mejor tratar el hombro congelado con un programa integral con AINE e infiltraciones de corticoides en la articulación glenohumeral y en la bolsa subacromial. La fisioterapia consiste en bolsas de hielo, ultrasonidos, estimulación eléctrica transcutánea y ejercicios suaves en la ADM, comenzando con ejercicios en péndulo y trepando por la pared con los dedos y progresando a ejercicios activos en la ADM y de fortalecimiento. La duración de un hombro congelado puede ser de 9 a 12 meses. Ante una duración prolongada, puede considerarse la manipulación del hombro bajo anestesia.

TRASTORNOS DE LA REGIÓN DEL CODO

La bursitis del olécranon es frecuente y afecta a la bolsa subcutánea del olécranon en forma de trastorno secundario a un traumatismo o idiopático. La bolsa está inflamada y dolorosa a la presión, pero el dolor puede ser mínimo y habitualmente no se pierde el movimiento. La artrocentesis puede obtener un líquido transparente o teñido de sangre con una viscosidad baja, o un líquido muy hemorrágico. La bursitis inflamatoria del olécranon puede deberse a la gota, la AR o la enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio, y la infección también puede provocar una bursitis. La artrocentesis y la protección frente a los traumatismos suelen ser suficientes para resolver el trastorno. Puede inyectarse una pequeña inyección de corticoides en la bolsa. En la bursitis séptica del olécranon, el eritema localizado es el principal indicio. El calor, el dolor y el cultivo positivo también frecuentemente están presentes.

La epicondilitis lateral, o codo de tenista, es un trastorno frecuente en los sujetos que usan mucho los brazos.^{7,8} El dolor a la presión localizado directamente sobre el epicóndilo lateral o ligeramente anterior a él es la principal característica de este trastorno. El dolor puede aparecer al darse las manos, al levantar un maletín o con otras actividades parecidas. Probablemente menos del 10% de los pacientes adquiere en realidad una epicondilitis lateral jugando al tenis. El trabajo y las actividades recreativas, incluidas la jardinería y los deportes, son las causas habituales. En el análisis anatomopatológico el trastorno consiste en una degeneración del tendón del extensor común, en particular del tendón del extensor corto radial del carpo. El tratamiento pretende modificar las actividades y evitar el uso excesivo de los músculos del antebrazo. Las bolsas de hielo, el calor y los AINE aportan cierto beneficio. También puede usarse una ortesis en el antebrazo. Una infiltración local de corticoides con una aguja del calibre 25 sobre el epicóndilo lateral consigue a menudo un alivio inicial. El fortalecimiento isométrico es importante como parte inicial de un programa de rehabilitación.

La epicondilitis, o codo del golfista, que afecta sobre todo al flexor radial del carpo, es menos frecuente y menos incapacitante que la epicondilitis lateral. Hay dolor local y a la presión sobre el epicóndilo medial, y la resistencia a la flexión de la muñeca exagera el dolor.

TRASTORNOS DE LA MUÑECA Y DE LA MANO

Un ganglión es una inflamación quística que surge de una articulación o una vaina tendinosa, y es más frecuente sobre el dorso de la muñeca. Está recubierto de sinovial y contiene un líquido espeso parecido a la gelatina. Los gangliones surgen en apariencia secundarios a un traumatismo o una extensión prolongada de la muñeca. El único síntoma suele ser la inflamación, pero en ocasiones un ganglión grande produce molestias al extender la muñeca.

La tenosinovitis de De Quervain puede deberse a una actividad repetitiva que implique sobre todo coger con la pinza del pulgar mientras se mueve la muñeca. Los síntomas son el dolor espontáneo, el dolor a la presión y en ocasiones la inflamación sobre la estiloides radial. Las observaciones anatomopatológicas son la inflamación y estrechamiento de la vaina tendinosa alrededor del abductor largo del pulgar y el extensor corto del pulgar. Suele verse un resultado positivo en la prueba de Finkelstein: el dolor aumenta cuando se dobla el pulgar a través de la palma y se flexionan los dedos sobre el pulgar a medida que el explorador desvía de forma pasiva la muñeca hacia el lado cubital. Sin embargo, esta prueba también puede ser positiva en los pacientes con artrosis de la articulación trapeciometacarpiana y debe diferenciarse de este trastorno frecuente.



FIGURA 247-4. Infiltración de la tenosinovitis de De Quervain.



FIGURA 247-5. Infiltración de la bursitis trocantérea.

El tratamiento consiste en férulas, infiltración local de corticoides (fig. 247-4) y AINE cuando estén indicados. En casos raros es necesario extirpar la tenosinovial inflamada.

La tenosinovitis flexora volar consiste en una inflamación de las vainas tendinosas de los tendones del flexor superficial de los dedos y el flexor profundo de los dedos en la palma. Es sumamente frecuente, pero a menudo no se detecta. El dolor en la palma se percibe con la flexión del dedo, pero en algunos casos el dolor se irradia a las articulaciones interfalángica proximal (IFP) y metacarpofalángica (MCF) en el lado dorsal, lo que confunde al explorador. El diagnóstico se hace mediante palpación e identificación del dolor localizado y la inflamación de las vainas tendinosas volares. Los dedos segundo y tercero son los más afectados, pero el cuarto y quinto también pueden verse implicados. A menudo puede palparse un nódulo compuesto de tejido fibroso en la palma justo proximal a la articulación MCF en el lado volar. El nódulo interfiere en el deslizamiento normal del tendón y puede causar un disparo o bloqueo, que pueden ser intermitentes y pueden producir una sensación incómoda. Puede producirse una afectación análoga en el tendón flexor del pulgar. La causa más frecuente es el traumatismo por uso excesivo de las manos por agarrar con aumento de la polea sobre los tendones flexores. Puede formar parte de los trastornos inflamatorios, como la AR, la artritis psoriásica o la enfermedad por depósito de cristales de apatita. Se ve con frecuencia junto a la artrosis de las manos. La infiltración de un esteroide de acción larga en la vaina tendinosa alivia habitualmente el problema, aunque puede ser necesaria una intervención quirúrgica sobre la vaina tendinosa en casos que no remiten.

El pulgar del guardabosque (pulgar del esquiador) se debe a un traumatismo en el pulgar que da lugar a una inestabilidad de la primera articulación MCF. Esta inestabilidad se debe a una laxitud o rotura del ligamento colateral cubital. Se trata con inmovilización, pero puede ser necesaria la reparación quirúrgica.

La avulsión del flexor profundo de los dedos (dedo del jersey) puede ser el resultado de un traumatismo, habitualmente en el fútbol americano, cuando un jugador se agarra a un jersey. La falange distal, habitualmente la cuarta, se hiperextiende mientras el profundo de los dedos se contrae al máximo. La avulsión del tendón da lugar a una incapacidad para flexionar la falange distal de ese dedo. Es necesaria una intervención quirúrgica para corregir el problema.

TRASTORNOS DE LA REGIÓN DE LA CADERA

Aunque la bursitis trocantérea es frecuente, muchas veces no se diagnostica. Aparece sobre todo en personas de mediana edad y ancianos, y es algo más frecuente en las mujeres. El principal síntoma es el dolor sobre la zona trocantérea y la región lateral del muslo. Caminar, diversos movimientos de la cadera y tumbarse sobre la cadera afectada pueden intensificar el dolor. El inicio puede ser agudo, pero suele ser gradual, con síntomas que duran meses. En los casos crónicos, el paciente puede no localizar o no describir el dolor adecuadamente, o el médico puede no apreciar los síntomas o interpretarlos incorrectamente. En ocasiones, el dolor tiene una característica de seudorradiculopatía, con una irradiación por la cara lateral del muslo.⁹ En pocos casos, el dolor es tan intenso que el paciente no puede caminar y se queja de dolor difuso en todo el muslo. La mejor forma de diagnosticar una bursitis trocantérea es palpar sobre la zona trocantérea y desencadenar un dolor puntual. Además del dolor específico ante la presión profunda sobre el trocánter pueden observarse otros puntos dolorosos en la cara lateral del músculo del muslo. El dolor puede empeorar con la rotación externa y la abducción contra resistencia. Aunque la bursitis se consideraba el problema principal, el trastorno se origina en realidad en las inserciones de los tendones del glúteo medio y del glúteo menor. El traumatismo local y la regeneración participan en la patogenia, y causan tendinopatía y/o roturas tendinosas, trastornos que pueden contribuir a la bursitis trocantérea, en apariencia por sobrecargar la zona, son la artrosis de la columna lumbar o de la cadera, la discrepancia en la longitud de las piernas y la escoliosis. El tratamiento consiste en la infiltración local de corticoides de liberación lenta con una aguja del calibre 22 y de 9 cm para asegurar el alcance de la zona de la bolsa (fig. 247-5). Los AINE, la pérdida de peso y el fortalecimiento y estiramiento del músculo glúteo medio y de la banda iliotalibial ayudan en el tratamiento.

La coccidinia se manifiesta por dolor en la zona del cóccix cuando se aplica presión en la zona. Esto se produce sobre todo al sentarse. El paciente varía el apoyo de una nalga a la otra para aliviar la presión y el consiguiente dolor, y a menudo prefiere sentarse sobre un cojín. Los síntomas pueden ser crónicos e intensos. El trastorno puede relacionarse con una caída sobre el cóccix, dejarse caer sobre una silla dura al sentarse o algún traumatismo relacionado en el cóccix. Sin embargo, a veces no puede detectarse ninguna causa obvia. Las mujeres se afectan mucho más, quizás porque la lordosis que ocurre a menudo en las mujeres expone el cóccix a más traumatismos. El diagnóstico se confirma mediante el hallazgo de un dolor localizado sobre el cóccix a la palpación. Puede solicitarse una radiografía simple para excluir una fractura o luxación del cóccix. El tratamiento con una inyección local de 1 ml de un corticoide de acción larga y 2 ml de solución de lidocaína al 2% es habitualmente muy eficaz. La naturaleza exacta del trastorno de la coccidinia no se ha estudiado, pero se cree que es un hematoma óseo.

En la bursitis del iliopsoas hay dolor en la ingle y en la región anterior del muslo que empeora con la hiperextensión pasiva de la cadera y a veces con la flexión, especialmente contra resistencia. Se palpa dolor sobre la bolsa afectada. El paciente puede mantener la cadera en flexión y rotación externa para eliminar el dolor y puede cojear para evitar la hiperextensión de la cadera. La bolsa del iliopsoas se dispone por detrás del músculo iliopsoas, anterior a la articulación de la cadera y lateral a los vasos femorales. Se comunica con la cadera en el 15% de casos. El diagnóstico es más claro si se ve una masa quística (aproximadamente, el 30% de los casos); sin embargo, hay que excluir primero otras causas de inflamación quística en la zona femoral. Una masa en la bolsa puede provocar una obstrucción venosa femoral o una compresión del nervio femoral. Como en la mayoría de los casos de bursitis, el traumatismo agudo o recidivante y los trastornos inflamatorios como la AR pueden llevar a una bursitis del iliopsoas (también llamada *bursitis iliopéctinea*). La tendinitis del psoas ilíaco se solapa con la bursitis o es independiente, con un cuadro clínico parecido. El diagnóstico se confirma mediante radiografía simple con inyección de medio de contraste en la bolsa, o mediante ecografía, tomografía computarizada o RM. La bursitis/tendinitis del psoas ilíaco responde habitualmente al tratamiento conservador mediante fisioterapia e infiltraciones de corticoides. Si el trastorno es recurrente, a veces es necesario extirpar la bolsa.

La bursitis isquiática o isquioglútea es causada por traumatismo o por permanecer sentado durante un tiempo prolongado sobre superficies duras, como indica uno de los términos por los que se la conoce, *nalga del tejedor*. El dolor suele ser intenso al sentarse o tumbarse. Los músculos isquiotibiales se originan en la tuberosidad isquiática, y la bolsa isquioglútea es superficial a la tuberosidad. Como la bolsa es superficial a la tuberosidad, si se separa el glúteo mayor de la tuberosidad, el dolor puede irradiarse por la cara posterior del muslo. Hay dolor en la palpación sobre la tuberosidad isquiática. El uso de cojines, los estiramientos de los isquiotibiales y la infiltración local de corticoides son medidas útiles.

TRASTORNOS DE LA REGIÓN DE LA RODILLA

La bursitis de la pata de ganso se ve sobre todo en mujeres de mediana edad o mayores con exceso de peso, piernas grandes y artrosis en las rodillas. Los síntomas son dolor espontáneo y a la palpación sobre la cara medial de la rodilla a unos 5 cm por debajo del borde de la articulación, y el dolor empeora al subir escaleras. La pata de ganso (en latín *pes anserinus*) está compuesta de los tendones de los músculos sartorio, recto interno y semitendinoso. La bolsa serosa se extiende por encima de los tendones y el ligamento colateral tibial. La causa predominante del síndrome es la tendinitis de estos tendones, no la bursitis. El diagnóstico se realiza desencadenando un dolor acentuado sobre el área de la bolsa. La bursitis de la pata de ganso se pasa a menudo por alto, porque aparece con frecuencia a la vez que la artrosis de la rodilla que, cuando está presente, se supone la causa del dolor; sin embargo, en algunos casos de afectación dual, la bursitis de la pata de ganso es la principal fuente de dolor. El tratamiento es con reposo, estiramiento de los músculos aductor y cuádriceps y una infiltración de corticoides en el interior de la bolsa y en la inserción del tendón.

La bursitis prerrotuliana se manifiesta en forma de una inflamación superficial a la rótula y se debe a un traumatismo tan frecuente como el producido por arrodillarse, lo que lleva al nombre de *rodilla del ama de casa*. La bolsa prerrotuliana se dispone anterior a la mitad inferior de la rótula y la mitad superior del ligamento rotuliano. El dolor suele ser leve a no ser que se aplique presión directamente sobre la bolsa. La bolsa infrarrotuliana, que se dispone entre el ligamento rotuliano y la tibia, también está sometida al traumatismo y la inflamación. La bursitis prerrotuliana crónica puede tratarse protegiendo la rodilla de un traumatismo irritante.

La tendinitis rotuliana (rodilla del saltador) se ve predominantemente en deportistas que participan en actividades como correr, saltar o dar patadas de forma repetida. Hay dolor espontáneo y a la presión sobre el tendón rotuliano.

El síndrome de la banda ilirotuliana se manifiesta por un dolor lateral en la rodilla causado por la fricción entre la banda ilirotuliana y el cóndilo femoral lateral. Es una lesión por uso excesivo y se ve en corredores, ciclistas y otros deportistas que realizan flexiones repetidas de la rodilla.

Los quistes poplíteos, también conocidos como quistes de Baker, no son infrecuentes, y el médico debe ser bien consciente de la posibilidad de que se disecten o rompan. Una inflamación quística por detrás de la rodilla con molestias leves o nulas puede ser el único signo inicial. Con una mayor distensión del quiste, sin embargo, se percibe su presencia y se experimentan molestias, en particular con la flexión o la extensión completas. El quiste se ve mejor cuando el paciente está de pie y se le explora desde detrás. Cualquier trastorno de la rodilla que tenga un derrame sinovial puede evolucionar a un quiste poplíteo. Los quistes poplíteos son con más frecuencia secundarios a la AR, la artrosis o las desestructuraciones internas de la rodilla. Se han publicado pocos casos secundarios a la gota y la artritis reactiva. Puede surgir un síndrome de seudotromboflebitis debido a la disección del quiste en la pantorrilla o su rotura real. Entre las observaciones encontradas tenemos la inflamación difusa de la pantorrilla, el dolor y a veces el eritema y el edema del tobillo. Una ecografía o artrografía de la rodilla confirma el quiste y la posible disección o rotura.¹⁰ Un quiste relacionado con una artritis inflamatoria se trata con la inyección de un corticoide de liberación lenta en la articulación de la rodilla y posiblemente en el propio quiste, lo que habitualmente resuelve el problema. Si el quiste se debe a una artrosis o a una desestructuración interna de la rodilla, suele ser necesaria la reparación quirúrgica de la lesión articular subyacente para evitar la recidiva del quiste.

En la rodilla, pueden producirse roturas de la zona tendinosa, y el tendón del cuádriceps en alrededor del 50% de los casos; también se produce la rotura del tendón rotuliano. La rotura del tendón del cuádriceps se debe generalmente a contracciones violentas bruscas del músculo cuádriceps cuando se flexiona la rodilla. Puede producir una hemartrosis en la articulación de la rodilla. Se ha publicado que los pacientes con insuficiencia renal crónica, AR, hiperparatiroidismo o gota y los pacientes con LES que toman esteroides sufren roturas espontáneas del tendón del cuádriceps. El paciente experimenta un dolor agudo brusco y no puede extender la pierna. Los estudios radiográficos pueden mostrar una rótula alta. El tendón se encuentra habitualmente degenerado y a menudo está indicada la reparación quirúrgica. La rotura del tendón rotuliano se ha asociado a un traumatismo específico, traumatismos repetidos por actividades deportivas y a enfermedades sistémicas.

Las roturas meniscales son causa frecuente de «bloqueo» de la rodilla y dolor. La exploración física revela dolor, con o sin chasquido, al flexionar 90° la cadera y la rodilla. La RM es la prueba diagnóstica de elección. En muchos pacientes, la fisioterapia es tan efectiva como el tratamiento quirúrgico,¹¹ incluso para los pacientes que se quejan de enganches en las rodillas o bloqueos ocasionales.¹² La inyección intraarticular de células madre mesenquimatosas tiene un beneficio limitado o nulo.¹³

● TRASTORNOS DE LA REGIÓN DEL TOBILLO Y DEL PIE

La tendinitis de Aquiles suele deberse a un traumatismo, una actividad deportiva excesiva o un ajuste inadecuado del calzado con un talón rígido, pero también puede deberse a trastornos inflamatorios como la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva, la gota, la AR y la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio dihidratado.¹⁴ Hay dolor espontáneo, inflamación y dolor a la palpación en el tendón de Aquiles, en su inserción y en la zona proximal a la inserción. Puede haber crepitación con el movimiento y dolor en la flexión dorsal. El tratamiento comprende AINE, reposo, correcciones del calzado, un tacón alto, estiramientos suaves y a veces una férula con una ligera flexión plantar. La inyección local de plasma rico en plaquetas (PRP) se ha convertido en un tratamiento cada vez más usado para liberar factores de crecimiento en los tendones degenerativos;¹⁵ sin embargo, estudios aleatorizados comparativos con placebo más recientes sobre tratamiento de la tendinopatía crónica de Aquiles y otras tendinopatías han mostrado que las inyecciones de PRP no mejoran el dolor ni la actividad.¹⁶ El tendón de Aquiles es vulnerable a la rotura cuando se ve afectado por una tendinitis, y el tratamiento con una infiltración de corticoides podría aumentar esta posibilidad.

La rotura del tendón de Aquiles se conoce bien y se produce con el inicio brusco de dolor durante la flexión dorsal forzada. Puede escucharse un ruido seco seguido de una dificultad para caminar y ponerse de pie sobre los dedos. Suelen aparecer inflamación y edema sobre la zona. El diagnóstico puede hacerse con la prueba de Thompson,

con el paciente de rodillas sobre una silla con los pies extendidos sobre el borde y el explorador comprimiendo la pantorrilla y empujando hacia la rodilla. Normalmente esto produce una flexión plantar, pero en la rotura del tendón no se produce tal flexión. La rotura del tendón de Aquiles suele producirse durante acontecimientos deportivos o por un traumatismo al saltar o caerse. El tendón tiende más a romperse en personas con una enfermedad previa del tendón de Aquiles y en los que toman corticoides. Debe consultarse con un traumatólogo y pueden seleccionarse la inmovilización o la intervención quirúrgica, dependiendo de la situación.

En un esguince de tobillo agudo intenso, una escayola por debajo de la rodilla o Aircast inducen una recuperación más rápida que un vendaje de compresión tubular, pero no hay diferencia en los resultados a los 9 meses. La fascitis plantar, que se ve sobre todo en personas de 40 a 60 años de edad, se caracteriza por dolor en la zona plantar del talón. El inicio puede ser gradual, o puede aparecer con un traumatismo o una actividad que imponga un uso excesivo, como deportes, paseos largos, uso de calzado inadecuado o golpeteo del talón con alguna fuerza. La fascitis plantar puede ser idiopática; también es probable que esté presente en pacientes más jóvenes con espondiloartritis (cap. 249). El dolor aparece de forma característica por la mañana al levantarse y es más intenso durante los primeros pasos. Tras una mejora inicial, el dolor puede empeorar al final del día, en especial después de permanecer de pie o caminar de forma prolongada. El dolor es quemante, agudo y en ocasiones lacerante. La palpación revela a menudo el dolor anteromedial en el tubérculo medial del calcáneo en el origen de la fascia plantar. El tratamiento comprende el reposo relativo con una reducción de las actividades estresantes, los AINE, el uso de una talonera acolchada o de una ortesis de copa para el talón, el apoyo del arco y el estiramiento del tendón de Aquiles y la fascia plantar. A menudo es útil una inyección local de corticoides con una aguja del calibre 25.

En la tendinitis del tibial posterior, el dolor espontáneo y a la presión aparecen justo posterior al maléolo medial; pueden causarlo traumatismos, una pronación acentuada, la AR o una espondiloartritis. La extensión y la flexión pueden ser normales, pero hay dolor en la inversión contra resistencia o la eversión pasiva. Esta molestia empeora habitualmente tras las actividades deportivas, y puede haber inflamación y dolor localizado a la palpación. El tratamiento incluye habitualmente reposo, AINE y posiblemente la infiltración local de corticoides. A veces es necesario inmovilizar con una férula.

La rotura del tendón del tibial posterior, que con frecuencia no se detecta, es una causa de pie equino progresivo. Puede deberse a un traumatismo, una degeneración crónica del tendón o a una AR. Puede apreciarse un dolor espontáneo y a la presión de inicio lento a lo largo del trayecto del tendón justo distal al maléolo medial, junto a una inflamación medial al retropié. La deformidad unilateral del retropié en valgo y la abducción del antepié es una observación importante. La abducción del antepié puede verse mejor desde detrás; desde esta posición se ven más dedos de los que suelen verse normalmente. El resultado de la prueba de elevación del talón es positivo cuando el paciente es incapaz de elevarse sobre el talón del pie afectado mientras el otro pie está levantado del suelo. El tratamiento suele incluir reposo, AINE y, posiblemente, una ortesis. En ocasiones está indicada la reparación quirúrgica del tendón. Las manifestaciones de la bursitis retrocalcánea son el dolor espontáneo en la parte posterior del talón, el dolor a la palpación en la zona anterior al tendón de Aquiles y el dolor con la flexión dorsal. Hay inflamación local, con una protuberancia en las caras medial y lateral del tendón. La bursitis retrocalcánea, también llamada bursitis sub-Aquiles, puede coexistir con la tendinitis de Aquiles, y a veces es difícil distinguir entre las dos. Este trastorno puede ser secundario a la AR, la espondilitis, una artritis reactiva, la gota o un traumatismo.

El dedo es una lesión del dedo gordo descrita originalmente durante el juego en un césped artificial. Se debe a la hiperextensión de la primera articulación metatarsofalángica (MTF) cuando un pie fijo y en flexión dorsal se fuerza hacia el suelo. El ligamento capsular plantar puede sufrir un esguince o romperse.

La fractura por sobrecarga o estrés también se conoce como fractura de la marcha o fractura por fatiga, porque se asociaba en primer lugar a una fractura espontánea tras marchas largas en reclutas. El dolor espontáneo, la inflamación, el dolor a la palpación y en ocasiones el eritema aparecen sobre la zona metatarsiana, habitualmente sin un antecedente claro de traumatismo. Pero al interrogar, en algunos casos puede identificarse el dolor espontáneo relacionado con el inicio de la fractura. El cuello del segundo hueso metatarsiano es la parte más afectada, pero el tercer metatarsiano también es una zona de fractura y con menos frecuencia se ven en el cuarto y el quinto metatarsianos. Junto a la marcha prolongada son frecuentes otros acontecimientos deportivos con una actividad excesiva, como la carrera. Las fracturas por sobrecarga pueden verse en pacientes con AR y en las personas mayores. La dificultad para diagnosticar las fracturas por sobrecarga estriba en que las radiografías iniciales no suelen mostrar anomalías o, en el mejor de los casos, solo una tenue línea de fractura. Una nueva radiografía varias semanas después muestra la consolidación con la formación del callo. Las gammagrafías óseas ayudan en el diagnóstico temprano de las fracturas por sobrecarga al mostrar un aumento de la captación en la zona de la fractura. Habitualmente estas fracturas consolidan espontáneamente y son útiles el reposo y el vendaje del pie. En ocasiones es necesaria una escayola.



Bibliografía de grado A

- A1. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2010;376:1751-1767.
- A2. Rhon DI, Boyles RB, Cleland JA. One-year outcome of subacromial corticosteroid injection compared with manual physical therapy for the management of the unilateral shoulder impingement syndrome: a pragmatic randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:161-169.
- A3. Wu YC, Tsai WC, Tu YK, et al. Comparative effectiveness of nonoperative treatments for chronic calcific tendinitis of the shoulder: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98:1678-1692.
- A4. Bannuru RR, Flavin NE, Vaysbrot E, et al. High-energy extracorporeal shock-wave therapy for treating chronic calcific tendinitis of the shoulder: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:542-549.
- A5. Katz JN, Brophy RH, Chaisson CE, et al. Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2013;368:1675-1684.
- A6. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med*. 2013;369:2515-2524.
- A7. Kise NJ, Risberg MA, Stensrud S, et al. Exercise therapy versus arthroscopic partial meniscectomy for degenerative meniscal tear in middle aged patients: randomised controlled trial with two year follow-up. *BMJ*. 2016;354:i3740.
- A8. Sihvonen R, Englund M, Turkiewicz A, et al. Mechanical symptoms and arthroscopic partial meniscectomy in patients with degenerative meniscus tear: a secondary analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;164:449-455.
- A9. Kim SH, Ha CW, Park YB, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for clinical outcomes and cartilage repair in osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019;139:971-980.
- A10. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, et al. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4. CD010071.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

248

ARTRITIS REUMATOIDE

IAIN MCINNES Y JAMES R. O'DELL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de causa desconocida que afecta sobre todo a los tejidos sinoviales. Es relativamente frecuente, con una prevalencia ligeramente inferior al 1% en los adultos de todo el mundo. La artritis reumatoide acorta la supervivencia e influye significativamente en la calidad de vida de muchos pacientes.¹ Prácticamente todos los afectados muestran alguna manifestación sistémica como astenia, febrícula, anemia y elevaciones de los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación glomerular [VSG] o proteína C reactiva [CRP]). Se cree que esta inflamación sistémica es responsable de diversas comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, disfunción cognitiva y enfermedades psiquiátricas, y cáncer.² Sin embargo, el objetivo principal de la artritis reumatoide es la articulación. Los tejidos sinoviales proliferan de forma descontrolada, lo que da lugar a un exceso de producción de líquido, la destrucción del cartilago, la erosión del hueso marginal y la alteración mecánica de los tendones y los ligamentos. Esos daños predicen una discapacidad a largo plazo y un aumento de la mortalidad.

En las dos últimas décadas, el tratamiento de la artritis reumatoide ha cambiado radicalmente. Las estrategias terapéuticas actuales permiten que más del 50% de los pacientes logren una remisión clínica mediante tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) apropiados, biológicos (FARMEb) y biológicos sintéticos específicos (FARMEs) usados como monoterapia o combinados y de acuerdo con rigurosos principios de tratamiento dirigidos al objetivo.

EPIDEMIOLOGÍA

La artritis reumatoide es una enfermedad mundial con una prevalencia geográfica variable del 0,5 al 1% de los adultos. Por razones que aún no están claras, la prevalencia en las mujeres es alrededor de 3 veces mayor que en los hombres antes de la menopausia. La artritis reumatoide puede presentarse a cualquier edad. En general, la incidencia anual de la artritis reumatoide es de aproximadamente 40 por 100.000 en las mujeres y de alrededor de la mitad en los hombres. Dado que la artritis reumatoide es una enfermedad que dura toda la vida y su incidencia aumenta o se mantiene estable con la edad, la prevalencia de la artritis reumatoide aumenta con cada década. La incidencia

de artritis reumatoide puede estar disminuyendo, aunque las razones no están claras. Las variaciones geográficas de la prevalencia y el fenotipo pueden ser notables. Lo más sobresaliente es que se han descrito cohortes en zonas rurales de Nigeria en las que no hay personas afectadas por la artritis reumatoide (aunque hay que excluir el sesgo de determinación de casos); en cambio, en algunos estudios de las tribus nativas americanas chippewa, yakima e inuit se ha encontrado una prevalencia del 5%. Aún no se conocen bien esos fenotipos extremos, pero es probable que reflejen la repercusión de los genes, el microbioma digestivo o respiratorio u otras influencias ambientales. El estudio detallado de esas poblaciones está generando ahora una importante comprensión de la patología.

BIOPATOLOGÍA

Genética

Una combinación de estudios de asociación de candidatos, gemelos y de asociación del genoma completo (GWAS) ha establecido un fuerte componente genético en el riesgo de sufrir una artritis reumatoide y en la gravedad de la enfermedad.³ Los estudios en gemelos revelan una tasa de concordancia aproximadamente del 12 al 15% en los gemelos monocigotos y del 2 al 5% en los gemelos dicigotos. La heredabilidad es de alrededor del 60%, con valores más bajos en los pacientes seronegativos.

Los GWAS en poblaciones europeas, norteamericanas y recientemente asiáticas, combinados con los subsiguientes análisis metagenómicos, demuestran que la artritis reumatoide es un trastorno poligénico. La mayoría de los más de 100 polimorfismos de nucleótido único (SNP) informativos identificados hasta ahora implican genes inmunitarios, lo que indica una etiología inmunitaria primaria de la enfermedad *a priori*. Alrededor del 40% del riesgo genético se acumula en la región del HLA. Ciertos alelos del HLA-DR (p. ej., DRB*0401, DRB*0404, DRB*0101, DRB*1402) se asocian a un mayor riesgo de sufrir artritis reumatoide y de progresar posteriormente a una enfermedad más grave. Las regiones hipervariables de las moléculas DR son especialmente importantes para el reconocimiento de antígenos al unirse a los péptidos antigénicos y presentarlos al receptor del linfocito T (TCR). Las secuencias de aminoácidos de las cadenas asociadas a la enfermedad DRβ1 comparten un motivo estructural común, llamado *epítipo compartido* (e-ta 248-1).

Los péptidos derivados de las proteínas modificadas después de la traducción (p. ej., mediante citrulinación, acetilación, carbamilación) pueden unirse con una avidez alterada al epítipo compartido, lo que proporciona un posible mecanismo por el cual este factor genético podría mediar el riesgo de enfermedad a nivel molecular. Así pues, la alteración de la unión de esos péptidos a la molécula del HLA (expresada en las células dendríticas o los linfocitos B) podría alterar la dinámica de las interacciones HLA-TCR y conferir así una pérdida de la autotolerancia a los linfocitos T (autorreactivos) activados de manera inapropiada por esta unión anómala al receptor.

Ahora se ha implicado a muchos otros genes relacionados con la inmunidad, que añaden una considerable profundidad a nuestro conocimiento de las vías patógenas. Aunque los SNP individuales suelen presentar una contribución modesta al riesgo (*odds ratios* ≈ 1,05 a 1,2 veces), podrían, sin embargo, conferir una influencia funcional significativa. Los genes de riesgo pueden definirse para un mejor entendimiento sobre la base de su contribución a los compartimentos funcionales del sistema inmunitario. Los SNP asociados a la **inmunidad adaptativa** son un polimorfismo funcional en la proteína tirosina fosfatasa no receptora 22 (PTPN22) que se ha asociado de manera reproducible a la artritis reumatoide y a varias otras enfermedades autoinmunitarias, incluida la diabetes de tipo 1, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto. Los receptores coestimuladores, CTLA4, CD28, CD40 y la proteína cinasa de señal TYK2 se han asociado de manera análoga a la enfermedad. Estos podrían alterar el mantenimiento de los mecanismos de tolerancia tímica central o periférica, o podrían conferir resultados cuantitativos y funcionales alterados de las interacciones entre los linfocitos T, los linfocitos B y otras células presentadoras de antígenos con mayor potencial para que surja la autoinmunidad. Recientemente se ha reconocido una asociación a la peptidilarginina deiminas. Debido a que esta enzima convierte la arginina en citrulina, se plantea la posibilidad de un riesgo de predisposición genética debido a una mayor generación de un autoantígeno importante en la artritis reumatoide. También se han identificado vías que regulan las vías **inmunitarias innatas** (p. ej., TRAF1-CS, STAT4, TNF-AIP3, IRAK1) junto con vías relacionadas con la migración celular (ELMO1) y el desarrollo fetal (LBH). Varios SNP identifican locus que codifican citocinas o receptores para citocinas, entre ellos el receptor del TNF y el receptor de la IL-6R.

Por último, hay un mayor interés en el papel de la epigenética en el riesgo de enfermedades y especialmente en la propagación. Así pues, han surgido patrones alterados de metilación del ADN, modificación de las histonas (p. ej., mediante acetilación) y expresión de micro-ARN que se asocian al aumento o la perpetuación de la inflamación. Estos se han definido mejor en los sinoviocitos similares a los fibroblastos (p. ej., se ha encontrado la metilación diferencial y, por lo tanto, la expresión diferencial de los genes particularmente en las vías relacionadas con el crecimiento y la diferenciación de las células). Recientemente también ha llamado la atención la expresión diferencial de micro-ARN en las células de linaje mielocítico, los linfocitos T y los sinoviocitos similares a los fibroblastos. Por ejemplo, la alteración de la regulación de los miR146 y miR155 promueve las vías de las citocinas e inflamatorias en los macrófagos.

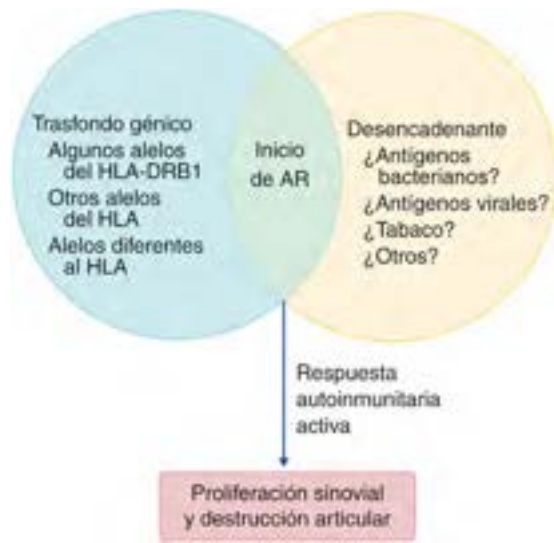


FIGURA 248-1. Inicio de la artritis reumatoide (AR). HLA, antígeno leucocítico humano.

Etiología

Cada vez hay más pruebas que apoyan una función sustancial de los factores ambientales, como el tabaquismo, otras exposiciones pulmonares (p. ej., el sílice), la obesidad, la deficiencia de vitamina D y el menor nivel educativo como factores que aumentan el riesgo de artritis reumatoide. Los niveles bajos de ingestión de alcohol pueden ser protectores (fig. 248-1). El tabaquismo, en particular, se ha asociado durante mucho tiempo a un aumento significativo del riesgo de sufrir artritis reumatoide, pero esto solo es cierto en el caso de la enfermedad con anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA), especialmente en el caso de quienes tienen el epitopo compartido. La inducción de los cambios epigenéticos por el tabaquismo proporciona la explicación más probable a este vínculo etiológico. También están implicados los desencadenantes infecciosos, como las micobacterias, los estreptococos, el micoplasma, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori* y los virus (rubéola, Epstein-Barr, parvovirus). No se conocen bien los mecanismos por los que las infecciones impulsan las enfermedades. La fiebre reumática (cap. 274) y la artritis reactiva (cap. 249) son ejemplos importantes. La artritis reactiva, en particular, puede producirse después de uno de los múltiples desencadenantes infecciosos diferentes, pero específicos, que se presentan en un lugar determinado del cuerpo (p. ej., el tubo digestivo o la vía genitourinaria) sobre un fondo genético predispuesto, en la mayoría de los casos, el HLA-B27. En este síndrome, la edad y el sexo y, por consiguiente, la madurez del sistema inmunitario pueden ser fundamentales para el desarrollo de la enfermedad clínica, que se produce principalmente entre los 15 y los 40 años de edad en los hombres. De manera más reciente, la artritis de Lyme (cap. 305) es un ejemplo de un síndrome artrítico en el que se ha demostrado claramente un desencadenante infeccioso. Existen muchos otros ejemplos en modelos animales de artritis, incluida la artritis inducida por micobacterias y estreptococos. En la actualidad, el mayor interés reside en el papel del microbioma en la inducción de la artritis reumatoide. Los estudios del microbioma digestivo y oral (este último especialmente en la enfermedad periodontal) han identificado la disbiosis asociada a la artritis reumatoide temprana. Se ha implicado a microbios específicos (p. ej., *P. gingivalis*, *P. coprie*, *A. actinomycetemcomitans*). Se está investigando si esto opera a través de la imitación molecular, la alteración de la homeostasis inmunitaria (el tubo digestivo es un área vital para el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria periférica) o la estimulación directa de la función inmunitaria (p. ej., a través de una mayor citrulinación).

Por último, el consumo de anticonceptivos orales se ha asociado a un descenso de la incidencia de artritis reumatoide. Como el efecto parece más fuerte con los anticonceptivos orales que tienen un elevado contenido de estrógenos, se ha propuesto que los estrógenos son responsables de este efecto protector. Algunos estudios que han intentado abordar la cuestión del consumo posmenopáusico de estrógenos y su efecto sobre la artritis reumatoide han dado resultados conflictivos.

Patogenia y patología tisular

La patogenia general de la artritis reumatoide sigue siendo desconocida. Tomando todo lo anterior en conjunto, el mejor modelo actual es el siguiente. Los primeros signos de inflamación se producen a menudo en el pulmón: se han descrito TC de alta resolución anómalas en los pacientes antes de tener una artritis reumatoide. La citrulinación de la mucosa pulmonar está aumentada, tal vez como consecuencia de fumar o de otros irritantes pulmonares. Se observa un aumento de la inflamación local, que favorece la activación inicial de los linfocitos B y luego de los linfocitos T, con la consiguiente «ruptura de la tolerancia» frente a las proteínas propias modificadas después de la traducción. Acontecimientos similares en la mucosa oral, en la enfermedad periodontal o posiblemente en el tubo digestivo también podrían contribuir en algunos

subgrupos de pacientes. Las propiedades físico-químicas de estos péptidos derivados de proteínas propias que confieren una mayor activación inmunitaria presumiblemente se dan dentro de la arquitectura génica descrita antes y especialmente la estructura del epitopo compartido. A continuación, se produce una fase clínica prearticular («pre-AR»), que puede durar hasta varios años, durante la cual el factor reumatoide y los autoanticuerpos contra las proteínas modificadas después de la traducción (AMPA), en particular los anticuerpos contra los péptidos citrulinados (ACPA), aumentan en su título y con una especificidad cada vez más amplia (difusión del epitopo). Los ACPA, por ejemplo, pueden reconocer fragmentos citrulinados en diversas proteínas propias (p. ej., colágeno de tipo II, vimentina, α -enolasa, fibronectina, fibrinógeno e histonas). Así pues, las anomalías parecen ser un fallo general en la regulación de la homeostasis inmunitaria, en lugar de una enfermedad impulsada por un (auto)antígeno individual en general. Sin embargo, un autoantígeno puede servir de desencadenante. Paralelamente, se detectan concentraciones séricas elevadas de citocinas y quimiocinas, lo que indica un aumento generalizado de los niveles de inflamación sistémica, junto con una alteración del metabolismo lipídico. Las biopsias del tejido sinovial durante esta fase pre-AR son, en esencia, normales, lo que concuerda con su naturaleza sistémica.

A partir de entonces, se produce un acontecimiento de transición que anuncia el comienzo de una artritis clínica detectable. La enfermedad sistémica se localiza en la articulación. Este proceso no está bien definido.⁴ Las especificidades de los ACPA son más amplias (se expanden durante la pre-AR), y las concentraciones de citocinas son más elevadas inmediatamente antes de la aparición de la enfermedad (AR inminente). Se ha postulado que los cambios tempranos en la vascularización sinovial, el depósito de inmunocomplejos, la alteración del impulso neurológico, la infección local y el microtraumatismo son mecanismos de localización articular. Una elegante idea reciente tiene ACPA específicos frente a la vimentina citrulinada que se une a los osteoclastos y los activa, lo que, a su vez, conduce a la erosión ósea local y al dolor y a la liberación de quimiocinas, en particular la IL-8. Esta última puede iniciar el reclutamiento celular sinovial.

La artritis reumatoide establecida se asocia al desarrollo de un infiltrado celular sinovial denso que tiene cierto grado de organización (fig. 248-2). Se forma una capa de revestimiento de 4 a 8 células de profundidad que incluye macrófagos y sinoviocitos similares a los fibroblastos (FLS). El área intersticial contiene un gran número de linfocitos T, linfocitos B, células plasmáticas, mastocitos y FLS. En algunos pacientes se forman agregados linfáticos (centros germinales ectópicos) que confieren un peor pronóstico clínico. Estos sirven probablemente de fuente de producción de autoanticuerpos. Estudios prospectivos interesantes de biopsias han identificado aspectos sinoviales específicos en subgrupos de pacientes; se han descrito cuadros mielocíticos, linfocíticos y fibroblásticos a nivel transcripcional e histológico. Estos patrones pueden ser endotipos clínicos específicos que en el futuro podrían definir biomarcadores útiles para determinar las opciones óptimas de tratamientos inmunitarios dirigidos.

La respuesta de los linfocitos T sinoviales es principalmente del tipo T_H1 y T_H17 . Los linfocitos T se activan mediante un antígeno presentado de manera dependiente de CD28/CD80/86 por los macrófagos, los linfocitos B o los FLS, por el entorno local de citocinas (p. ej., IL-7, IL-15, TNF, IL-6) o por la activación de células afines a través del contacto celular con los macrófagos. El abatacept, que bloquea la coestimulación, media sus efectos a través de la interferencia en algunas de estas vías. Los linfocitos T secretan citocinas (p. ej., IL-17 y GM-CSF), que impulsan una mayor proliferación sinovial. Sin embargo, la fuente predominante de citocinas sinoviales son los macrófagos, los mastocitos y los FLS. Las citocinas derivadas de los macrófagos, en particular la interleucina 1 (IL-1), la IL-6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), desempeñan un papel fundamental en este proceso inflamatorio en curso. El TNF y la IL-6 en particular parecen tener un dominio funcional jerárquico, que se refleja en el éxito de su abordaje terapéutico (p. ej., los inhibidores del TNF, el tocilizumab y los inhibidores de la JAK) y acorde con sus perfiles funcionales, que incluyen la activación de los leucocitos, la activación endotelial, la angiogenia o la activación osteoclastica.

También interviene el sistema inmunitario humoral, que se refleja en el éxito del tratamiento con rituximab. La presencia del factor reumatoide (FR) y la presencia de ACPA se correlacionan con enfermedades más graves, incluidas las erosiones óseas, y con la presencia de manifestaciones extraarticulares. El FR y los ACPA desempeñan probablemente un papel patológico. A través de la formación de inmunocomplejos, o tal vez funcionando de forma aislada, aumentan la activación del complemento, promueven la activación de los macrófagos para liberar enzimas lisosómicas, cininas, prostanoides y radicales libres de oxígeno/nitrógeno a través de la unión a los receptores para Fc (FcR) y pueden activar a los osteoclastos. Los ACPA también activan a los macrófagos por medio de la interacción con TLR/FcR mediada por la fibronectina citrulinada.

El daño articular es impulsado principalmente por los FLS y los osteoclastos. Los FLS son células parcialmente transformadas, con un perfil epigenético distinto, que exhiben independencia de anclaje, pérdida de inhibición por contacto, proliferación de bajo grado y expresión de TLR, lo que les proporciona competencia inmunitaria para percibir el daño tisular. Liberan prostanoides, citocinas, quimiocinas y metaloproteinasas de la matriz (MMP), como MMP1, MMP3 y MMP13, en desproporción con la liberación de inhibidores tisulares de las MMP (TIMP). En consecuencia, los FLS promueven el daño del cartilago; esta zona de daño tisular local se conoce como *unión cartilago-paño sinovial*. Es probable que los macrófagos y los mastocitos también contribuyan a este

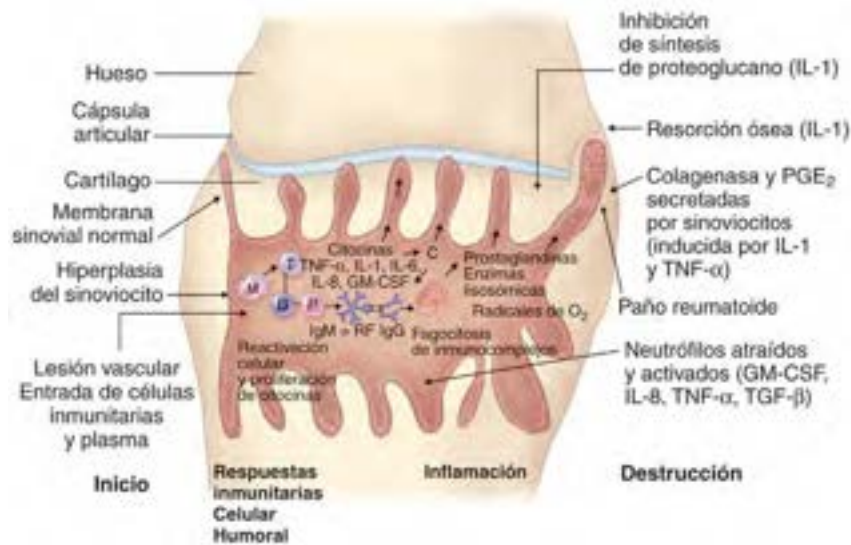


FIGURA 248-2. Acontecimientos implicados en la patogenia de la sinovitis reumatoide (progresa de izquierda a derecha). B, linfocito B; C, complemento; FR, factor reumatoide; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IgG, IgM, inmunoglobulina G, M; IL, interleucina; M, macrófago; P, célula plasmática; PGE₂, prostaglandina E₂; T, linfocito T; TGF-β, factor de crecimiento transformante β; TNF-α, factor de necrosis tumoral α.

proceso local. El daño óseo requiere células con capacidad para acidificar el medio local de maduración del osteoclasto, y la activación es una característica localizada de la artritis reumatoide sinovial, que surge como consecuencia de la actividad de RANKL, IL-1, TNF e IL-17. Los osteoclastos así activados se localizan en el hueso periarticular y en la médula ósea adyacente, lo que provoca las erosiones características detectadas en la radiografía simple. El proceso inflamatorio que subyace a la erosión se detecta en forma de «edema óseo» en la RM. Así pues, la sinovitis da lugar a la destrucción del cartilago del hueso marginal y al estiramiento o la ruptura de la cápsula articular o de los tendones y ligamentos. El daño está directamente relacionado con la discapacidad.

Por último, la inflamación generalizada promueve trastornos concomitantes sistémicos. Se ha propuesto que las citocinas circulantes y los inmunocomplejos activan el endotelio y aceleran la aterosclerosis, pueden provocar una osteoporosis sistémica y pueden impulsar el deterioro cognitivo, la astenia y presentaciones psiquiátricas francas (p. ej., la depresión). La inhibición de esos procesos debería reducir las enfermedades concomitantes en la clínica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones articulares

La artritis reumatoide puede afectar a cualquier articulación sinovial (diartrodica) (fig. 248-3). Lo más frecuente es que la enfermedad clínicamente aparente comience en las articulaciones metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP) y metatarsofalángicas (MTF), seguidas de las muñecas, las rodillas, los codos, los tobillos, las caderas y los hombros en un orden aproximado. El tratamiento temprano limita las articulaciones afectadas. Con menor frecuencia y habitualmente más tarde, la artritis reumatoide puede afectar a las articulaciones temporomandibulares, cricoaritenoides y esternoclaviculares. La artritis reumatoide puede afectar a la parte superior de la columna cervical, en particular a la articulación C1-C2 (e-fig. 248-1), pero al contrario que las espondiloartritis (cap. 249), rara vez afecta al resto de la columna vertebral. Los pacientes también tienen un mayor riesgo de osteoporosis (cap. 230), y este riesgo debe considerarse y tratarse en fases tempranas.

Manos

Las manos son una zona importante de afectación, una proporción significativa de la incapacidad causada por la artritis reumatoide se debe a la lesión y disfunción de las manos. La enfermedad suele empezar con una tumefacción de las IFP y las MCF. Las articulaciones interfalángicas distales (IFD) casi nunca se afectan; una afectación significativa de las articulaciones IFD debe señalar la posibilidad de un diagnóstico diferente (p. ej., artrosis o artritis psoriásica). La figura 248-4 ilustra la clásica desviación cubital de las articulaciones MCF y las deformidades en cuello de cisne (hiperextensión de las articulaciones IFP) que se ven con frecuencia en una fase tardía de la enfermedad. Las deformidades en ojal (en *boutonnière*) también se deben a una hiperflexión de las articulaciones IFP. Si la enfermedad clínica continúa activa, la función de la mano se deteriora. Puede perderse bruscamente la función de algunos dedos de la mano por una rotura del tendón, lo que requiere la experiencia de un cirujano de la mano para su reparación.

Pies

Los pies, en particular las articulaciones MTF, se afectan pronto en la mayoría de los pacientes. Las erosiones radiográficas aparecen al menos tan pronto en los pies como

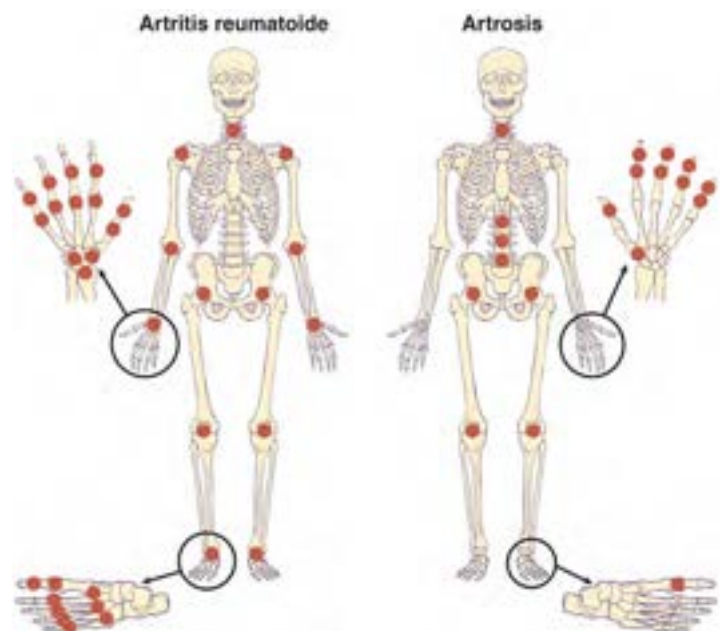


FIGURA 248-3. Distribución de las articulaciones afectadas en las dos formas más frecuentes de artritis: artritis reumatoide y artrosis. Los círculos sombreados se sitúan sobre las zonas articulares afectadas.

en las manos. La subluxación de los dedos de los pies es frecuente y lleva al problema dual de la rotura de la piel y las úlceras en la parte superior de los dedos y a la mala alineación de las cabezas de las MTF. La deambulación dolorosa aparece por la dislocación de las almohadillas amortiguadoras que habitualmente protegen las cabezas de las articulaciones MTF.

Muñecas

Las articulaciones de la muñeca se afectan en la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide. La desviación radial es la regla, y los pacientes con una afectación grave pueden progresar a la subluxación volar. Incluso pronto en el curso de la enfermedad, la proliferación sinovial dentro y alrededor de las muñecas puede comprimir el nervio mediano, lo que produce el síndrome del túnel del carpo (fig. 248-5). Más adelante, esta proliferación sinovial puede invadir tendones y romper, con más frecuencia, tendones extensores.

Articulaciones grandes

La afectación de las rodillas, los tobillos, los codos, las caderas y los hombros es frecuente. Es característica la afectación de toda la superficie articular de una forma simétrica. La artritis reumatoide no es simétrica solo en un lado del cuerpo respecto al otro sino



FIGURA 248-4. Artritis reumatoide avanzada grave de las manos. Hay una gran tumefacción tendinosa en la superficie dorsal de ambas muñecas, atrofia muscular acentuada, desviación cubital de las articulaciones metacarpofalángicas y deformidad en cuello de cisne de los dedos. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)



FIGURA 248-5. Síndrome del túnel carpiano. Distribución del dolor y/o las parestesias (zona sombreada) cuando el edema en la muñeca (túnel carpiano) comprime el nervio mediano.

dentro de cada articulación. En el caso de la rodilla (fig. 248-6A), los compartimentos medial y lateral se ven muy estrechados. Por el contrario, en los pacientes con artrosis (fig. 248-6B), de forma variable solo suele estar afectado un compartimento de la rodilla.

Los quistes sinoviales pueden aparecer alrededor de cualquiera de las articulaciones (grandes o pequeñas) y en ocasiones se manifiestan como masas fluctuantes blandas que ocasionan desafíos diagnósticos. Cuando la rodilla produce un exceso de líquido sinovial, puede acumularse en la fosa poplítea (quiste poplíteo o de Baker) (e-fig. 248-2). Estos quistes pueden comprimir el nervio poplíteo, arterias o venas. Los quistes de Baker pueden disecar los tejidos de la pantorrilla (habitualmente por detrás) o romperse. La disección puede producir solo síntomas leves, como una sensación de pesadez; la rotura del quiste con extravasación de su contenido inflamatorio produce dolor y tumefacción significativos y puede confundirse con la tromboflebitis (el denominado síndrome seudotromboflebitico). La ecografía de la fosa poplítea y de la pantorrilla es útil para establecer el diagnóstico correcto y excluir la tromboflebitis, que puede precipitar los quistes poplíteos. El tratamiento de los quistes poplíteos o de cualquier otro quiste debe dirigirse a la interrupción del proceso inflamatorio inicialmente con una infiltración intraarticular de corticoides en la articulación asociada.

Cuello

Aunque la artritis reumatoide respeta la mayor parte del esqueleto axial, afecta con frecuencia a la columna cervical, particularmente a la articulación C1-C2. Pueden



FIGURA 248-6. Radiografías de las rodillas en las dos formas más frecuentes de artritis: artritis reumatoide y artrosis. A. Afectación grave en la artritis reumatoide, con una pérdida simétrica casi completa del espacio articular en los compartimentos medial y lateral, pero con una pequeña esclerosis subcondral o formación de osteófitos. B. Artrosis típica, con una pérdida acentuada, casi total, del espacio articular de un compartimento y un espacio articular normal o aumentado del otro compartimento. Se observa además la esclerosis subcondral significativa en la zona afectada, típica de la artrosis.

producirse erosiones óseas y lesiones ligamentosas en esta zona que pueden llevar a la subluxación (v. e-fig. 248-1). Lo más frecuente es que la subluxación de C1-C2 sea leve y no presente síntomas; los pacientes y los cuidadores deben tener cuidado y evitar forzar activamente el cuello en posiciones de flexión. En ocasiones, la subluxación de C1-C2 es grave; comprime la médula cervical y provoca síntomas neurológicos y en algunos casos la muerte. Si se planifica una cirugía para un paciente con artritis reumatoide de larga duración, se deben obtener radiografías preoperatorias en flexión y extensión de la columna cervical en busca de una subluxación significativa.

Otras articulaciones

En cualquier lugar en que haya tejido sinovial, la artritis reumatoide puede causar problemas. Las articulaciones temporomandibular, cricoaritenoides y esternoclaviculares son ejemplos de otras articulaciones que pueden afectarse. La articulación cricoaritenoides es responsable de la abducción y aducción de las cuerdas vocales. La afectación de esta articulación puede provocar una sensación de pesadez en la garganta, ronquera y, raramente, cuando las cuerdas se fusionan en posición cerrada, un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda con o sin estridor. En esta última situación, una traqueotomía urgente puede salvar la vida.

Manifestaciones extraarticulares

Son frecuentes las manifestaciones sistémicas de la artritis reumatoide como la astenia, la pérdida de peso y la febrícula. Como en todas las demás manifestaciones extraarticulares, son más frecuentes en los pacientes que son positivos para el factor reumatoide (FR), anticuerpos ACPA o ambos (tabla 248-1) y responden al tratamiento.

Piel

Se ven nódulos subcutáneos en aproximadamente el 20% de los pacientes con artritis reumatoide, casi exclusivamente en los que tienen el FR o ACPA. En los pacientes con nódulos que son seronegativos se debe buscar con cuidado otro diagnóstico, como una gota tofácea crónica. Los nódulos pueden aparecer en cualquier parte (p. ej., pulmones, corazón, ojos), pero suelen desarrollarse a nivel subcutáneo en las superficies extensoras (en particular en los antebrazos) (fig. 248-7), sobre las articulaciones o sobre los puntos de presión. Los nódulos reumatoides son duros a la exploración, habitualmente no son dolorosos, tienen un aspecto histológico característico y se piensa que se inician con una vasculitis de vasos pequeños. Se ha descrito un síndrome con aumento de la nodulosis, a pesar de un buen control de la enfermedad articular, con el tratamiento con metotrexato (fig. 248-8).

En la artritis reumatoide puede aparecer una vasculitis de los vasos pequeños,⁵ que se manifiesta en forma de infartos en los dedos o vasculitis leucocitoclástica (fig. 248-9), y debe llevar a un tratamiento intensivo con FARME. También puede verse una vasculitis de arterias pequeña y mediana que es indistinguible de la panarteritis nodosa y que exige un tratamiento sistémico radical. Finalmente, el piodermia gangrenoso aparece con mayor frecuencia en la artritis reumatoide.

Afectación cardiovascular

Es infrecuente la afectación cardíaca relacionada directamente con la artritis reumatoide. Sin embargo, los pacientes con artritis reumatoide registran un aumento considerable

TABLA 248-1 MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Piel	Nódulos, fragilidad, vasculitis, piodermia gangrenosa
Corazón	Pericarditis, aterosclerosis prematura, vasculitis, enfermedad valvular y nódulos en el anillo valvular
Pulmones	Derrames pleurales, enfermedad intersticial del pulmón, bronquiolitis obliterante, nódulos reumatoides, vasculitis
Ojos	Queratoconjuntivitis seca, epiescleritis, escleritis, escleromalacia perforante, queratopatía ulcerosa periférica
Neurológicas	Neuropatía por compresión, mielopatía cervical, mononeuritis múltiple (vasculitis), neuropatía periférica
Hematopoyéticas	Anemia, trombocitosis, linfadenopatía, síndrome de Felty, síndrome de linfocitos granulares grandes
Riñón	Amiloidosis, vasculitis
Huesos	Osteopenia

**FIGURA 248-7.** Nódulos reumatoides. Se ven nódulos reumatoides grandes en una localización clásica junto a la superficie extensora del antebrazo y en la bolsa del olécranon.**FIGURA 248-8.** Nodulosis reumatoide. En esta paciente hay múltiples nódulos reumatoides sobre las articulaciones. En algunos casos, los nódulos pueden dominar el cuadro clínico. Raramente, puede darse como un efecto secundario al tratamiento con metotrexato.**FIGURA 248-9.** Vasculitis de los vasos pequeños. A y B. Vasculitis reumatoide con pequeños infartos marrones en las palmas y los dedos en la artritis reumatoide crónica. (Por cortesía del Dr. Martin Lidsky, Houston, TX.)**FIGURA 248-10.** Nódulos reumatoides en el pulmón. La radiografía de tórax muestra nódulos reumatoides separados en los lóbulos inferiores derecho e izquierdo. (Por cortesía del Dr. Martin Lidsky, Houston, TX.)

de morbimortalidad por enfermedad arterial coronaria y por insuficiencia cardíaca. Un metaanálisis de estudios observacionales ha mostrado que el riesgo de enfermedad cardiovascular nueva aumenta un 48% en los pacientes con artritis reumatoide comparados con la población general. Las razones no están claras, pero la inflamación crónica parece ser la causa principal, superpuesta a la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales (p. ej., el tabaquismo, la obesidad). Algunos de los medicamentos utilizados para tratar la artritis reumatoide, como los glucocorticoides, y un estilo de vida sedentario pueden ser factores de riesgo adicionales para el desarrollo de las arterias coronarias. Son frecuentes los derrames pericárdicos (el 50% mediante ecografía), que, sin embargo, suelen ser asintomáticos. Pocas veces una enfermedad pericárdica de larga evolución provoca una pericarditis fibrinosa, en tanto que en ocasiones se registra una pericarditis constrictiva (cap. 68). Una cohorte inicial de población general de pacientes con artritis reumatoide en Olmsted County, Minnesota, mostró un aumento de la incidencia de tromboembolia venosa en comparación con los controles.

Manifestaciones pulmonares

Las manifestaciones pulmonares son los derrames pleurales, los nódulos reumatoides y la enfermedad del parénquima pulmonar. Los derrames pleurales son más frecuentes en los hombres y suelen ser pequeños y asintomáticos. Tiene interés que el líquido pleural en la artritis reumatoide se caracteriza por concentraciones bajas de glucosa y un pH bajo y, por tanto, puede confundirse a veces con el empiema. Los nódulos reumatoides pueden aparecer en el pulmón, en especial en los hombres (fig. 248-10); suelen ser sólidos, pero pueden calcificarse, cavitarse o infectarse. En raras circunstancias los nódulos pulmonares se rompen y producen un neumotórax. Si los pacientes con artritis reumatoide se exponen al polvo de carbón o de sílice, pueden aparecer densidades nodulares difusas (síndrome de Caplan). Diferenciar los nódulos reumatoides del cáncer de pulmón puede ser problemático, en particular si la lesión es solitaria. Por tanto, la presencia de nódulos pulmonares en un paciente con artritis reumatoide debe precipitar una evaluación diagnóstica intensiva.

En la artritis reumatoide se produce una fibrosis intersticial difusa y rara vez puede ocurrir antes de las manifestaciones articulares. Puede progresar a un aspecto en panal de abeja en las radiografías con un incremento de la disnea. En casos raros puede verse una bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizativa.

Manifestaciones oculares

La manifestación ocular más frecuente de la artritis reumatoide es la queratoconjuntivitis seca (sequedad ocular) por un síndrome de Sjögren secundario (cap. 252). Los pacientes pueden tener xerostomía asociada (boca seca), tumefacción parotídea o, en ocasiones, linfadenopatía. Puede haber escleritis que puede ser dolorosa, con una progresión al adelgazamiento de la esclerótica que deja ver el pigmento profundo en la exploración física y puede progresar hasta la perforación de la órbita (escleromalacia perforante). En casos raros la tendinitis de los músculos oblicuos superiores puede provocar una visión doble (síndrome de Brown).

Manifestaciones neurológicas

Los síndromes de compresión de nervios periféricos, como el síndrome del túnel del carpo (nervio mediano en la muñeca), y el síndrome del túnel del tarso (nervio tibial anterior en el tobillo), son frecuentes en la artritis reumatoide. La vasculitis induce neuropatía en guante y calcetín o mononeuritis múltiple, y ambas precisan tratamiento intensivo. Las subluxaciones en C1-C2 pueden producir una mielopatía (v. e-fig. 248-1). Se han descrito nódulos reumatoides en el sistema nervioso central, pero son raros y habitualmente asintomáticos.

Síndrome de Felty

El síndrome de Felty es la tríada de artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia. Esta complicación se ve en pacientes con una enfermedad grave y FR/ACPA y puede acompañarse de hepatomegalia, trombocitopenia, linfadenopatía y fiebre. La mayoría de los pacientes con síndrome de Felty no requiere un tratamiento especial; en cambio, el tratamiento debe dirigirse a su artritis reumatoide grave y, cuando esto se hace, el recuento de leucocitos mejora. Si hay una neutropenia acentuada (cap. 158) (< 500 células/ μl) y se acompaña de infecciones bacterianas recidivantes o de úlceras crónicas en las piernas que no cicatrizan, en muy raras ocasiones puede estar indicada la esplenectomía.

Algunos pacientes, que antes se pensaba que tenían síndrome de Felty, tienen cifras de leucocitos periféricos dominados por linfocitos granulares grandes con una ausencia casi completa de neutrófilos. Esta afección se conoce como el *síndrome de los linfocitos granulares grandes (LGL)* y se cree que es un trastorno linfoproliferativo de bajo grado caracterizado por la proliferación clonal de linfocitos granulares grandes. En el marco de la artritis reumatoide o del Sjögren, este síndrome tiene un buen pronóstico, ya que la neutropenia suele responder de forma llamativa a los tratamientos, en particular al metotrexato.

Evolución clínica

Aunque la presentación es variable, la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide manifiestan de forma gradual dolor, rigidez, edema en múltiples articulaciones pequeñas a lo largo de semanas o meses. Rasgos sistémicos como la astenia, las febrículas y la pérdida de peso también pueden estar presentes. Con menor frecuencia, el inicio puede ser fulminante, casi siempre durante la noche, o los pacientes pueden mostrar oligoartritis o monoartritis persistente durante periodos prolongados antes de la manifestación del patrón más típico de afectación articular. En pocos casos, en especial hombres, presentan manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide, especialmente enfermedad pulmonar, antes de que aparezcan los problemas articulares.

La distribución de las articulaciones afectadas es una pista decisiva para el diagnóstico subyacente. Varían las articulaciones afectadas en los pacientes en su presentación; de forma característica, los síntomas empiezan en las articulaciones pequeñas de las manos (articulaciones IFP y MCF) y en los dedos de los pies (articulaciones MTF). Hay que destacar que la artritis reumatoide suele evitar las articulaciones IFD y a las articulaciones pequeñas de los dedos de los pies (v. fig. 248-3). Más adelante, se mueve, o podríamos decir «metastatiza» a las articulaciones más grandes: muñecas, rodillas, codos, tobillos, caderas y hombros (aproximadamente en este orden). Aunque los antecedentes de los síntomas articulares del paciente (artralgia) son importantes, el diagnóstico de la artritis reumatoide requiere la presencia de inflamación (edema, calor o ambos) durante la exploración de las articulaciones.

La rigidez matutina es una característica distintiva de la artritis inflamatoria y es un rasgo prominente de la artritis reumatoide. Los pacientes suelen estar peor por la mañana o después de periodos prolongados de reposo. Esta rigidez en y alrededor de las articulaciones suele durar horas, y cuantificarla es una manera de medir la mejoría. La rigidez se alivia con calor y actividad física, y reducir o eliminar la rigidez articular es un objetivo claro del tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Todos los paradigmas de tratamiento actuales para la artritis reumatoide destacan el uso intensivo y temprano de los FARME. Por tanto, es muy importante un diagnóstico temprano preciso de la artritis reumatoide. No hay un solo rasgo en la exploración física o en las pruebas de laboratorio que sea patognomónico de la artritis reumatoide. En cambio, el diagnóstico requiere un conjunto de rasgos físicos y anamnésticos, así como un médico alerta e informado.

Clasificación

En la actualidad hay dos sistemas de clasificación de la artritis reumatoide: uno para uso clínico y otro para estudios (tabla 248-2). Aunque pensados a efectos de clasificación, estos criterios también se han usado ampliamente como ayuda diagnóstica. En la clasificación clínica anterior, los cinco primeros criterios son clínicos; en otras palabras, se establecen mediante una exploración física o hablando con el paciente. Solo los dos últimos criterios requieren pruebas de laboratorio o radiografías. Los primeros cuatro criterios tienen que presentarse durante al menos 6 semanas antes de que pueda hacerse un diagnóstico de artritis reumatoide. Esta salvedad es importante porque una gran cantidad de enfermedades, entre ellas muchos síndromes asociados a virus, pueden provocar panartritis autolimitada que parece idéntica a la artritis reumatoide, a veces con FR. Estas enfermedades suelen durar solo 2-3 semanas. Los criterios del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism para la artritis reumatoide no precisan 6 semanas de enfermedad y valoran la presencia de un título alto de FR o la positividad para ACPA.⁶ La presencia de anticuerpos ACPA, incluso en las primeras semanas de una artritis inflamatoria, es altamente sospechosa de artritis reumatoide agresiva en curso.⁷ En la e-figura 248-3 se muestran los criterios de clasificación conjuntos de 2010 del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism.

TABLA 248-2 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE*

Rigidez matutina (≥ 1 h)
Edema (tejidos blandos) de tres o más articulaciones
Edema (tejidos blandos) de las articulaciones de las manos (IFP, MCF o muñeca)
Edema simétrico (tejidos blandos)
Nódulos subcutáneos
Factor reumatoide sérico
Erosiones y/o osteopenia periarticular en las articulaciones de la mano o la muñeca observadas en la radiografía

*Los criterios del 1 al 4 tienen que estar presentes de manera continua durante 6 semanas o más, y los criterios del 2 al 5 tienen que observarlos un médico. Una clasificación de artritis reumatoide requiere que se cumplan cuatro de los siete criterios.
IFP, interfalángica proximal; MCF, metacarpo-falángica.

TABLA 248-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

TRASTORNO	NÓDULOS SUBCUTÁNEOS	FACTOR REUMATOIDE
Artritis viral (hepatitis B y C, parvovirus, rubéola, otros)	—	±
Endocarditis bacteriana	±	+
Fiebre reumática	+	—
Sarcoidosis	+	+
Artritis reactiva	—	—
Artritis psoriásica	—	—
Lupus eritematoso sistémico	±	+
Síndrome primario de Sjögren	—	+
Gota tófica crónica	+	—
Enfermedad por pirofosfato de calcio	—	—
Polimialgia reumática	—	—
Artrosis (erosiva)	—	—

—, no presente; +, presente con frecuencia; ±, presente algunas veces.

Pruebas de laboratorio

La alteración de laboratorio más característica ha sido la presencia del FR, que se encuentra aproximadamente en el 75% de pacientes. El FR es un anticuerpo que reconoce la porción Fc de la inmunoglobulina G como su antígeno. La presencia de FR se asocia fuertemente a una afectación articular más grave, así como a todas las manifestaciones extraarticulares expuestas antes. Es importante señalar que el FR se asocia a muchas enfermedades diferentes a la artritis reumatoide, en particular a procesos morbosos que inducen la estimulación crónica del sistema inmunitario (tabla 248-3). Los anticuerpos ACPA (el más detectado de los anticuerpos contra proteínas modificadas [AMPA]), que se encuentran aproximadamente en el 70% de los pacientes con artritis reumatoide, tienen una alta especificidad (93-98%), y pueden estar presentes años antes de que se diagnostique la enfermedad clínica. Se asocian a una enfermedad erosiva muy activa. Aproximadamente el 15% de los pacientes con artritis reumatoide son negativos para FR y ACPA (seronegativos). La artritis reumatoide se asocia a muchos otros autoanticuerpos además de los AMPA, como los anticuerpos antinucleares ($\approx 30\%$) y los anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo, en particular los de tipo perinuclear ($\approx 30\%$) (cap. 242).

Algunos de los pacientes con artritis reumatoide tienen una anemia de enfermedad crónica (o anemia de inflamación crónica) y el grado es proporcional a la actividad de la enfermedad (cap. 149). El tratamiento que controle la enfermedad normalizará las concentraciones de hemoglobina. En la artritis reumatoide también deberían considerarse otras causas de anemia, especialmente la anemia por déficit de hierro por hemorragias digestivas. La trombocitosis es frecuente, y los recuentos de plaquetas se normalizan al controlar la inflamación. Los reactantes de fase aguda como la VSG y la CRP van paralelas a la actividad de la enfermedad, y su elevación persistente conlleva un mal pronóstico, en cuanto a destrucción articular y mortalidad. Los recuentos de leucocitos pueden estar elevados, ser normales o, en el caso del síndrome de Felty, reducirse. Hay eosinofilia en algunos pacientes con artritis reumatoide.

El líquido sinovial en la artritis reumatoide se caracteriza por recuentos de leucocitos entre 5.000 y 100.000/ μl , y aproximadamente dos tercios de las células son leucocitos polimorfonucleares. No hay características del líquido sinovial que sean patognomónicas de la artritis reumatoide.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico preciso de la artritis reumatoide al principio de su evolución, aunque difícil, resulta fundamental para que los pacientes obtengan el máximo beneficio del procedimiento terapéutico. Una vez que se ha presentado la enfermedad y está activa durante años y una vez que han aparecido los cambios radiográficos y las deformidades características, el diagnóstico ya es demasiado obvio. Cuando la artritis reumatoide ha progresado hasta este punto, las deformidades pueden no responder al tratamiento médico.

Muchas enfermedades pueden imitar a la artritis reumatoide (v. tabla 248-3). Al inicio del curso de la enfermedad, es necesario considerar los síndromes virales autolimitados, especialmente la hepatitis B y C, el parvovirus, la rubéola (infección o inoculación) y el virus de Epstein-Barr. El lupus eritematoso sistémico, la artritis psoriásica y la artritis reactiva pueden presentar desafíos al diagnóstico diferencial en cualquier momento. En el caso de estos tres imitadores, es importante que la anamnesis y la exploración estén enfocadas a aclarar sus rasgos clínicos asociados, como los exantemas, las aftas orales, los cambios ungueales, la dactilitis, la uretritis y los problemas renales, pulmonares, digestivos u oftalmológicos. Especialmente en pacientes mayores con artritis reumatoide de inicio fulminante, deberían considerarse la sinovitis simétrica remitente con FR negativo y edema con fovea (el llamado síndrome RS3PE) y los síndromes paraneoplásicos. La gota tofácea crónica también puede imitar a la artritis reumatoide nodular grave. El hipotiroidismo no solo provoca muchas manifestaciones reumáticas, sino que suele aparecer junto a la artritis reumatoide y, por tanto, debería considerarse.

TRATAMIENTO

Tto

Medidas generales

La artritis reumatoide es una enfermedad que dura toda la vida y que no tiene cura conocida; el diagnóstico se basa en criterios clínicos y hay muchas opciones terapéuticas diferentes. Estos factores magnifican la importancia de la relación entre el médico y el paciente y acentúan el papel del arte de la medicina, así como el de la ciencia. El cuidado óptimo de los pacientes exige interacciones eficaces continuas entre los médicos de asistencia primaria y los reumatólogos y en algunos casos entre los fisioterapeutas, los terapeutas ocupacionales y los cirujanos ortopédicos. ■ Debido a la naturaleza grave de la enfermedad, la introducción rápida de nuevos tratamientos y la necesidad de experiencia en la vigilancia de estos tratamientos, un reumatólogo debería evaluar pronto el caso y realizar un seguimiento atento a todos los pacientes con artritis reumatoide.

Debe tenerse siempre presente el objetivo del tratamiento, que es la remisión de la enfermedad (tabla 248-4) o una actividad muy baja de la enfermedad.⁸ Cuando la artritis reumatoide se trata en una fase temprana, la remisión es posible en más del 50% de los pacientes, y la baja actividad de la enfermedad, al menos en otro 35%. Sin embargo, la respuesta continuada requiere el uso continuo de los FARME. En esencia, todos los pacientes con artritis reumatoide deben tratarse con FARME.⁹ En muchos de los pacientes, son necesarias combinaciones de diferentes FARME (tradicionales y biológicos) para un control óptimo. ■ El tratamiento debe aumentarse rápidamente para asegurar la máxima supresión de la enfermedad mientras se minimizan los efectos adversos y el gasto. A los pacientes con artritis reumatoide se les debe educar sobre su enfermedad y su tratamiento. Los pacientes deben tener la oportunidad de emplear tiempo con los fisioterapeutas y los terapeutas ocupacionales para aprender ejercicios en la amplitud de movimiento, la protección de la articulación y los dispositivos de asistencia.

Tratamiento médico

En el tratamiento de la artritis reumatoide se usan tres tipos de tratamientos médicos: AINE, glucocorticoides y FARME (tradicionales y biológicos)¹⁰ (tabla 248-5) El tratamiento inicial debería incluir siempre un FARME.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE son importantes para el alivio sintomático; sin embargo, solo modifican ligeramente el proceso morboso subyacente. Por tanto, los AINE deben usarse solo de forma temporal y concomitante con los FARME para controlar el dolor y la inflamación hasta que los FARME actúen. Muchos médicos malgastan tiempo valioso cambiando de un AINE a otro antes de comenzar el tratamiento con FARME.

Se ha escrito mucho sobre los efectos adversos digestivos de los AINE, y estos son particularmente relevantes para los pacientes con artritis reumatoide, que tienen a menudo factores de riesgo significativos como la edad y el consumo concomitante de esteroides. Por tanto, los fármacos selectivos sobre la ciclooxigenasa 2 (COX-2) se han hecho populares para los pacientes con artritis reumatoide. Sin embargo, la prueba del nexo entre estos fármacos y el aumento de efectos adversos cardiovasculares es particularmente problemático para estos pacientes con artritis reumatoide, que ya tenían un riesgo elevado de infarto de miocardio. En un ensayo clínico con asignación aleatoria se comparó un AINE selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), el celecoxib, con dos AINE no selectivos, el naproxeno o el ibuprofeno, en pacientes con artritis reumatoide y artrosis, y se determinó que el celecoxib no era inferior en cuanto a los eventos cardiovasculares. ■ Si se usan fármacos selectivos sobre la COX-2, deben mantenerse en

TABLA 248-4 CLAVES PARA OPTIMIZAR EL RESULTADO DEL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Diagnóstico temprano y preciso
Tratamiento precoz con FARME
Búsqueda de la remisión en todos los pacientes
Observar detalladamente los efectos tóxicos del tratamiento
Considerar y tratar las enfermedades acompañantes*

*Las enfermedades acompañantes importantes son las enfermedades cardiovasculares, el aumento de la predisposición a las infecciones y la osteoporosis.
FARME, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

TABLA 248-5 OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE

MEDICAMENTO	DOSIS
FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS*	
Celecoxib	100 mg p.o. dos veces al día o 200 mg p.o. al día
Diclofenaco/misoprostol	50/200 mg p.o. dos a cuatro veces al día
Etodolaco	300 mg p.o. dos o tres veces al día; o 400 o 500 mg p.o. dos veces al día
Ibuprofeno	800 mg p.o. tres veces al día
Ketoprofeno	75 mg p.o. tres veces al día; o 50 mg p.o. cuatro veces al día
Naproxeno	500 mg p.o. dos veces al día
Naproxeno/esomeprazol	375/20 mg o 500/20 mg p.o. dos veces al día
Tolmetina	400 mg p.o. tres veces al día
GLUCOCORTICOIDES*	
Prednisona	5-10 mg p.o. una vez al día
FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARME)	
FARME tradicionales	
Hidroxicloroquina	200-400 mg p.o. al día (5 mg/kg)
Leflunomida	10-20 mg p.o. una vez al día
Metotrexato	7,5-25 mg p.o. ¹ una vez a la semana (oral o subcutáneo)
Sulfasalacina	500 mg p.o. una o dos veces al día durante las primeras 2 semanas; después, 2 g al día divididos en dos dosis iguales
Tofacitinib	5 mg p.o. dos veces al día
Azatioprina	1 mg/kg (50-100 mg) p.o. en una sola dosis o dos veces al día; puede aumentarse hasta a 2,5 mg/kg
Minociclina	100 mg p.o. dos veces al día
FARME biológicos	
Abatacept	500-1.000 ² mg i.v. en las semanas 0, 2 y 4, después cada 4 semanas ³
Adalimumab	40 mg s.c. en semanas alternas
Certolizumab	400 mg s.c. las semanas 2 y 4, seguido de 200 mg en semanas alternas
Etanercept	50 mg s.c. una vez a la semana
Golimumab	50 mg s.c. una vez al mes ⁴
Infliximab	Junto al metotrexato, 3-5 mg/kg las semanas 0, 2 y 6, después cada 4-8 semanas
Rituximab	Combinado con metotrexato, dos infusiones de 1.000 mg i.v. separadas 2 semanas (un ciclo) cada 16-24 semanas
Tocilizumab	4 mg/kg i.v. cada 4 semanas seguidos de 8 mg/kg cada 4 semanas**

*El tratamiento inicial debe incluir siempre un FARME; véase texto.

¹Puede administrarse s.c. para reducir los efectos secundarios y cuando se necesitan dosis más altas.

²500 mg si < 60 kg; 750 mg si 60-100 kg; 1.000 mg si > 100 kg.

³Puede administrarse s.c. una vez por semana con o sin una dosis de carga intravenosa.

⁴Puede administrarse i.v. en una dosis de 2 mg/kg en las semanas 0 y 4, y luego cada 8 semanas.

**Puede administrarse s.c. en una dosis inicial de 162 mg cada 2 semanas si < 100 kg, o 162 mg cada semana si > 100 kg.

FARME, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; i.v., intravenoso; p.o., oral; s.c., subcutáneo.

TABLA 248-6 DIRECTRICES PARA EL USO DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Evitar el uso de glucocorticoides sin FARME
 No suelen estar indicados > 10 mg/día de prednisona para la enfermedad articular
 Bajar gradualmente hasta la menor dosis eficaz
 Usar como «tratamiento puente» hasta que los FARME sean eficaces
 Recordar la profilaxis contra la osteoporosis

FARME, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

dosis bajas. Hay que considerar las dosis bajas de ácido acetilsalicílico como profilaxis, pero este tratamiento puede aumentar el riesgo de efectos adversos digestivos de los AINE. Hay que considerar el uso simultáneo de misoprostol o inhibidores de la bomba de protones en todos los pacientes con artritis reumatoide que están tomando AINE. Además, hay que tener en cuenta la posibilidad de que los AINE reduzcan el flujo sanguíneo renal y aumenten la presión arterial.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides han desempeñado una función significativa en el tratamiento de la artritis reumatoide durante más de medio siglo (cap. 32). De hecho, se eligió como la primera enfermedad que debía tratarse con este nuevo tratamiento. Como ocurrió con el primer paciente tratado en 1948, los glucocorticoides son espectacular y rápidamente eficaces en los pacientes con artritis reumatoide. No solo son útiles los glucocorticoides para la mejora sintomática, sino que además reducen significativamente la progresión radiográfica de la artritis reumatoide. Sin embargo, los efectos tóxicos del tratamiento prolongado son extensos y potencialmente devastadores. Por tanto, el uso óptimo de estos fármacos exige conocer varios principios (tabla 248-6).

Los glucocorticoides siguen estando entre los tratamientos antiinflamatorios más potentes disponibles; por esta razón y por su rápido inicio de acción, son adecuados para ayudar a controlar la inflamación en la artritis reumatoide mientras los FARME, que tienen una acción más lenta, empiezan a actuar. La prednisona, el glucocorticoide más usado, raramente se usa en dosis superiores a los 10 mg/día para tratar las manifestaciones articulares de la artritis reumatoide. Con esta dosis al inicio del tratamiento basado en metotrexato, la adición de prednisona disminuye el daño articular erosivo, la actividad de la enfermedad, la incapacidad física y el uso de tratamiento biológico a los 2 años. La dosis debe reducirse lentamente hasta la dosis mínima eficaz y hay que ajustar el tratamiento concomitante con FARME para hacerlo posible. Los glucocorticoides deben usarse en pocos casos sin un tratamiento concomitante con FARME. El paradigma es cortar la inflamación con rapidez con glucocorticoides y después reducirlos hasta que los FARME hagan efecto («tratamiento puente»). El objetivo claro es tener a todos los pacientes con o sin dosis muy bajas de glucocorticoides con su enfermedad controlada con los FARME. En todos los pacientes que reciben glucocorticoides, deben tomarse medidas sólidas para evitar la osteoporosis. Los bisfosfonatos se han mostrado particularmente eficaces a este respecto, pero están contraindicados en las mujeres en edad fértil. Pueden ser necesarias dosis mayores de glucocorticoides para tratar las manifestaciones extraarticulares, en especial la vasculitis y la escleritis.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Los FARME son un grupo de medicamentos que pueden detener el proceso de la enfermedad en la membrana sinovial y modificar o cambiar el potencial incapacitante de la artritis reumatoide.¹¹ Asimismo, pueden detener o ralentizar el avance radiográfico de la enfermedad.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales

Pertenece a este grupo el metotrexato, la sulfasalacina, los compuestos de oro, los antipalúdicos (hidroxicloroquina y otros), la leflunomida, la azatioprina, la minociclina y el tofacitinib, aprobado recientemente. Es fundamental que los médicos y los pacientes comprendan que los FARME tradicionales tardan de 2 a 6 meses en ejercer su máximo efecto, y que todos precisan algún grado de vigilancia (tabla 248-7). La vigilancia de las concentraciones séricas de los fármacos biológicos puede ser especialmente útil en los pacientes en remisión, porque las concentraciones sanguíneas más altas predicen un período más largo sin recaídas.¹² Pueden ser necesarias otras medidas como el tratamiento glucocorticoide para controlar la enfermedad mientras los FARME empiezan a actuar.

Estos FARME se han mostrado eficaces en el tratamiento de la artritis reumatoide temprana y más avanzada. Hasta que estudios adicionales aclaren los factores que permiten seleccionar el mejor tratamiento inicial para cada paciente, la elección dependerá de los efectos adversos y aspectos relacionados con su vigilancia que consideren el paciente y el médico, así como de la actividad de la enfermedad y la presencia de los trastornos asociados. El factor crítico no es con qué FARME empezar sino más bien empezar el tratamiento con los FARME en una fase temprana del proceso de la enfermedad.

Metotrexato

El metotrexato debería ser el FARME inicial en la mayoría de los pacientes; es económico, las toxicidades graves son inusuales y, cuando se usa combinado,

TABLA 248-7 ADVERTENCIAS PARA LA VIGILANCIA DE LOS TRATAMIENTOS CON FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD*

FÁRMACO	ADVERTENCIAS
Prednisona	Uso como puente a un tratamiento eficaz con FARME. ¿Profilaxis para la osteoporosis? (v. tabla 248-6)
Hidroxicloroquina	Mantener la dosis por debajo de 5 mg/kg/día. Control anual ocular por oftalmólogo tras 5 años de tratamiento
Sulfasalacina	Hemograma por la neutropenia, al principio todos los meses, después cada 6 meses
Metotrexato	Hemograma y SGOT/SGPT cada 8-12 semanas cuando la dosis es estable. Muchos efectos tóxicos responden al ácido fólico o a una pequeña reducción de la dosis. Si hay neumonitis, parar y no volver a comenzar. La disminución de la función renal puede precipitar efectos tóxicos. Absolutamente contraindicado durante la gestación
Leflunomida	Hemograma y SGOT/SGPT cada 4-8 semanas; su larga semivida puede requerir lavados de colestiramina; absolutamente contraindicada durante la gestación
Inhibidores del TNF	Si hay fiebre o síntomas infecciosos de cualquier tipo, parar hasta que los síntomas desaparezcan; estudio diagnóstico intensivo y tratar las posibles infecciones. Puede precipitarse una insuficiencia cardíaca congestiva, síndromes desmielinizantes o síndromes lúpicos

*A los pacientes que reciben FARME, tradicionales o biológicos, debería controlarlos un reumatólogo.

FARME, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; SGOT, transaminasa de oxaloacetato glutamato sérica (aspartato aminotransferasa); SGPT, transaminasa de piruvato glutamato sérica (alanina aminotransferasa); TNF, factor de necrosis tumoral.

hace que casi todos los otros FARME funcionen mejor.■ El metotrexato está contraindicado en el embarazo y en pacientes con insuficiencia renal significativa. El metotrexato es muy eficaz para reducir la progresión radiográfica, y se da habitualmente por vía oral en dosis de 5 a 30 mg en una sola dosis semanal. Esta administración semanal merece un comentario; la experiencia previa con el tratamiento diario en la psoriasis ha demostrado la importancia de dejar tiempo al hígado para que se recupere entre las dosis. La absorción oral del metotrexato es variable; las inyecciones subcutáneas de metotrexato suelen ser eficaces cuando el tratamiento oral no lo es y debe considerarse seriamente antes de renunciar al metotrexato. Los efectos adversos del metotrexato son las úlceras orales, las náuseas, las alteraciones hepáticas, la supresión de la médula ósea y la neumonitis. Con la excepción de la neumonitis, estos efectos tóxicos responden a los ajustes de la dosis. Los hemogramas y las pruebas bioquímicas hepáticas (albúmina y aspartato aminotransferasa [AST] o alanina aminotransferasa [ALT]) deben hacerse cada 3 meses, con ajustes en la dosis de metotrexato cuando es necesario. La función renal es fundamental para la eliminación del metotrexato; los pacientes previamente estables pueden experimentar efectos tóxicos graves si la función renal se deteriora. La neumonitis, aunque rara, es menos predecible y puede ser mortal, en particular si el metotrexato no se detiene o se reinicia. El ácido fólico, 1 a 4 mg/día, puede reducir significativamente la mayoría de los efectos tóxicos del metotrexato sin interferir en su eficacia. Si el metotrexato solo no es suficiente para el control de la enfermedad, se combina con otro FARME.■ El metotrexato combinado con casi cualquier otro FARME (tradicional o biológico) se ha mostrado más eficaz que el fármaco solo.

Leflunomida

La leflunomida, un antagonista de la pirimidina, tiene una semivida muy larga y suele comenzarse en dosis de 10-20 mg/día por vía oral. La diarrea es el efecto tóxico más frecuente de este fármaco y responde a la reducción de la dosis. Suelen administrarse 10-20 mg de tres a cinco veces por semana. Además, debido a la semivida larga y al potencial teratogéno de la leflunomida, a las mujeres que desean quedarse embarazadas y han recibido antes leflunomida, aunque el tratamiento se detuviera años antes, se les deben determinar las concentraciones sanguíneas. Si se producen efectos adversos o si se está considerando el embarazo, la leflunomida puede eliminarse con rapidez del cuerpo mediante un tratamiento con colestiramina. Durante el tratamiento con leflunomida deben vigilarse mediante pruebas de laboratorio los efectos adversos sanguíneos y hepáticos, como se recomendó con el metotrexato.

Fármacos antipalúdicos

Los fármacos antipalúdicos hidroxicloroquina y cloroquina se usan con frecuencia para el tratamiento de la artritis reumatoide. Tienen menos efectos adversos que cualquier otro FARME y no es necesaria su vigilancia con pruebas sanguíneas. Se recomienda un control anual por un oftalmólogo tras 5 años

de tratamiento para detectar cualquier signo de toxicidad retiniana (rara). La hidroxilcloroquina es el preparado más usado y se da por vía oral en dosis de 200-400 mg/día (5 mg/kg). Estos fármacos se usan con frecuencia combinados con otros FARME, en particular metotrexato. La hidroxilcloroquina disminuye los niveles de colesterol, mejora la función de HDL y hace poco se ha demostrado que disminuye la incidencia de diabetes en los pacientes con artritis reumatoide.

Sulfasalacina

La sulfasalacina es un tratamiento eficaz cuando se da en dosis de 1 a 3 g/día. Se recomienda la vigilancia con hemogramas, en particular de los recuentos de leucocitos, en los primeros 6 meses. La sulfasalacina y la hidroxilcloroquina suelen combinarse con el metotrexato; esto es lo que llamamos triple terapia, que ha demostrado tener la misma eficacia que la combinación de un inhibidor del TNF y el metotrexato y es mucho más económico.

Minociclina

La minociclina, 100 mg dos veces al día, es un tratamiento eficaz para la artritis reumatoide, sobre todo cuando se usa en fases tempranas en la enfermedad con FR positivo. El tratamiento continuo (> 2 años) con minociclina puede provocar hiperpigmentación cutánea que se revierte cuando se suspende el medicamento. La minociclina también se ha asociado al lupus inducido por fármacos.

Tofacitinib

El tofacitinib es el primer inhibidor de la JAK aprobado para la artritis reumatoide. Se administra por vía oral en dosis de 5 mg dos veces al día, y requiere seguimiento del hemograma y de las pruebas de función hepática. Otros efectos secundarios son las infecciones, como tuberculosis, el cáncer y la reactivación del herpes zóster. El tofacitinib ha sido efectivo como FARME inicial¹⁴ combinado con metotrexato, en los pacientes con respuestas incompletas a este, y en los pacientes con fracaso de los inhibidores del TNF.

Otro inhibidor de la JAK es el baricitinib. En informes iniciales en pacientes cuya artritis reumatoide no había respondido a un FARME, se ha mostrado su efecto beneficioso estable en comparación con el placebo.¹⁵ Además, el baricitinib es mejor que el placebo o que el adalimumab en los pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada al metotrexato.¹⁶ Los medicamentos emergentes se dirigen a distintos miembros de la familia de las JAK (a saber, JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2). Por ejemplo, el upadacitinib (15 o 30 mg semanales) es eficaz como monoterapia o cuando se añade a otros FARME.¹⁷

Fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Las citocinas, en particular el TNF- α , la IL-1 y la IL-6, desempeñan un papel central en la fisiopatología de la artritis reumatoide (cap. 42). Este conocimiento condujo al desarrollo y al uso clínico de fármacos biológicos dirigidos contra el TNF- α (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab), la IL-1 (anakinra) y la IL-6 (tocilizumab y sarilumab). Además, los anticuerpos monoclonales que eliminan los linfocitos B (anti-CD20, rituximab)¹⁸ y que bloquean la segunda señal de activación de los linfocitos T (abatacept) son tratamientos eficaces para la artritis reumatoide. Todos los pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamientos biológicos deben ser supervisados por un reumatólogo, y sus médicos deben ser conscientes del riesgo de infecciones, que a menudo son atípicas.¹⁹ Se ha demostrado que todos los fármacos biológicos, cuando se combinan con el metotrexato, reducen la actividad de la enfermedad y enlentecen la progresión radiográfica en pacientes con enfermedad activa a pesar del metotrexato.²⁰ Se ha demostrado que el tratamiento temprano con tocilizumab más metotrexato produce mayores beneficios clínicos, funcionales y radiográficos sostenibles que el metotrexato solo, con una seguridad y tolerabilidad aceptables, en la artritis reumatoide erosiva temprana. El sirukumab, que es otro fármaco contra la IL-6, también podría convertirse en un fármaco útil en los pacientes que son resistentes al tratamiento con anti-TNF.²¹

Sin embargo, los fármacos biológicos en dosis estándar y dosis altas (con o sin los tradicionales FARME) se asocian a un aumento de las infecciones graves.²² Los fármacos biológicos tampoco deben usarse combinados con otros, porque aumentan significativamente el riesgo de infecciones (cap. 33).

Orden del tratamiento en la artritis reumatoide

Varios estudios aleatorizados doble ciego han analizado el orden del tratamiento en la artritis reumatoide. El estudio Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis (TEAR) mostró que el tratamiento inicial con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide de mal pronóstico no fue inferior a los 2 años que las combinaciones iniciales de FARME convencionales o la combinación de metotrexato y etanercept.²³ El estudio Rheumatoid Arthritis: Comparison of Active Therapies (RACAT) ha mostrado también que en los pacientes que no están estabilizados con metotrexato solo, la adición inicial de sulfasalacina e hidroxilcloroquina al metotrexato (triple terapia) no fue inferior que la adición de etanercept al metotrexato.²⁴ Los pacientes que no se han controlado con metotrexato y otros tratamientos estándar pueden lograr beneficios equivalentes, sin diferencia demostrable en la prevención de daños articulares, con los fármacos tradicionales combinados con modificadores de la enfermedad, como los fármacos biológicos.²⁵ Por tanto, debido a las ventajas económicas, el paciente con artritis reumatoide característica debe empezar el tratamiento con metotrexato y, si no se estabiliza después de 3 a 6 meses con la dosis máxima de metotrexato, debe avanzar a terapia triple. Si el paciente no logra un con-

trol adecuado después de 3 a 6 meses de triple tratamiento, debe agregarse al metotrexato un inhibidor del TNF u otro fármaco biológico.¹⁴ Entre los pacientes cuya artritis reumatoide fue tratada previamente con medicamentos anti-TNF, pero que tuvieron una respuesta primaria inadecuada, un fármaco biológico no dirigido contra el TNF es más eficaz para lograr una respuesta buena o moderada que un segundo medicamento anti-TNF.²⁶

Tratamiento de los trastornos subyacentes

El tratamiento óptimo de los pacientes con artritis reumatoide requiere reconocer los trastornos asociados, como el mayor riesgo de muerte cardiovascular, osteoporosis, infecciones (en especial neumonía) y ciertos cánceres como linfomas y cánceres de pulmón.

Enfermedad cardiovascular

Están identificándose enfermedades cardiovasculares como causas de gran parte del exceso de mortalidad en la artritis reumatoide. A esta mortalidad elevada contribuyen diversos factores, como un estilo de vida sedentario y el tratamiento con glucocorticoides. Sin embargo, se ha identificado una firme correlación entre inflamación crónica y enfermedades cardiovasculares, y es probable que este sea el factor más relevante. Es previsible que los tratamientos que neutralizan antes y mejor la artritis reumatoide disminuyan la morbimortalidad cardiovascular. Tanto el metotrexato como los inhibidores del TNF han reducido significativamente la mortalidad cardiovascular. Los médicos deben considerar la artritis reumatoide como un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y deben abordar de manera intensiva otros factores de riesgo cardiovascular (cap. 45).

Otras enfermedades asociadas

La osteoporosis es frecuente en los pacientes con artritis reumatoide, y el tratamiento temprano ofrece beneficios duraderos. Los pacientes con artritis reumatoide tienen mayor riesgo de infecciones y algunas formas de tratamiento aumentan más este riesgo. Debe advertirse a los pacientes que busquen atención médica pronto incluso por síntomas leves indicativos de infección, en especial si reciben tratamiento biológico. Todos los pacientes con artritis reumatoide deben recibir una vacuna neumocócica, vacunas de la gripe anuales (cap. 15) y una de las vacunas contra el zóster. Finalmente, los pacientes con artritis reumatoide tienen un mayor riesgo de linfoma. En ocasiones, los linfomas de linfocitos B se asocian a la inmunodepresión y remiten después de suspenderla. Los pacientes con artritis reumatoide tienen un riesgo significativamente menor de sufrir cáncer de colon, probablemente debido a la inhibición crónica de la COX por los AINE.

PRONÓSTICO

La artritis reumatoide no es una enfermedad benigna y no se limita a las articulaciones. Una vez establecida, es una enfermedad progresiva de por vida que produce una morbilidad significativa en la mayoría de los pacientes y una mortalidad prematura en muchos. Sin embargo, la mortalidad por todas las causas en los pacientes con artritis reumatoide es ahora similar a la de la población general.¹⁵

En estudios más antiguos se determinó que el 50% de los pacientes habían tenido que dejar de trabajar después de 10 años (≈ 10 veces la cifra media). En comparación, un estudio de cohortes reciente ha demostrado que el uso intensivo de medicamentos modificadores de la enfermedad y fármacos biológicos, en caso necesario, se asocia a reducciones sustanciales de la discapacidad. Por lo tanto, el tratamiento temprano con FARME es crítico. Aunque se dispone de datos limitados a largo plazo, la información actual indica firmemente que los pacientes tienen la oportunidad de beneficiarse en gran medida si se practican los nuevos principios terapéuticos.

Los pacientes con FR o ACPA y que tienen el epítipo compartido tienen un peor pronóstico, con más erosiones y más enfermedad extraarticular (v. e-tabla 248-1). El locus HLA-DRB1, que se asocia a la predisposición a la enfermedad, también puede asociarse a la gravedad radiológica, la mortalidad y la respuesta al tratamiento.¹⁶ Una vez que se encuentran deformidades en la exploración o erosiones en la radiografía, el daño es en gran medida irreversible. Las erosiones suelen producirse en los primeros 1 o 2 años, y los daños radiográficos pueden reducirse mediante un tratamiento temprano.

ORIENTACIONES FUTURAS

Se han producido avances significativos en el tratamiento eficaz de la artritis reumatoide gracias al conocimiento del desequilibrio de citocinas que acompaña a esta enfermedad. Casi toda la investigación está centrada en el desarrollo futuro de productos biológicos para modular este desequilibrio. Sigue existiendo una gran necesidad de un termostato citocínico que ajusta el equilibrio citocínico deseado para el control de la enfermedad sin alterar las funciones inmunitarias fundamentales.

Incluso con los tratamientos existentes, hay distintas opciones eficaces para los pacientes con artritis reumatoide. El reto para el médico es elegir la opción correcta para cada paciente. Actualmente disponemos de pocos datos que ayuden a tomar esta decisión, y el establecimiento de los parámetros, genéticos o de otro tipo, que permitieran seleccionar la mejor opción inicial para cada paciente sería un progreso importante.

A este respecto, la opción de adoptar los principios de la medicina de precisión es la más tentadora. Por último, aclarar el desencadenante o desencadenantes de la artritis reumatoide podría permitir el desarrollo de estrategias para evitar el inicio de la enfermedad clínica.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Lamb SE, Williamson EM, Heine PJ, et al. Exercises to improve function of the rheumatoid hand (SARAH): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:421-429.
- A2. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1113-1136.
- A3. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375:2519-2529.
- A4. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD000957.
- A5. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2824-2835.
- A6. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2377-2386.
- A7. Genovese MC, Kremer JM, Kartman CE, et al. Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:900-908.
- A8. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:652-662.
- A9. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:2513-2524.
- A10. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:2503-2512.
- A11. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016;388:239-247.
- A12. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:516-528.
- A13. Aletaha D, Bingham 3rd CO, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389:1206-1217.
- A14. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374:1243-1252.
- A15. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1985-1994.
- A16. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013;369:307-318.
- A17. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350:1-9.
- A18. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, et al. Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1172-1180.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

249

ESPONDILOARTROPATÍAS

ROBERT D. INMAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARACTERÍSTICAS COMUNES DE LAS ESPONDILOARTROTRITIS

DEFINICIÓN

Las espondiloartropatías son un grupo de síndromes clínicos que están relacionados en sus manifestaciones clínicas y susceptibilidad genética. Los subgrupos clínicos más frecuentes son la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva, la artritis psoriásica y la artritis enteropática (fig. 249-1). Además, un número notable de pacientes no se ajustan a ninguna de estas categorías diagnósticas definidas, pero comparten algunos rasgos clínicos descritos en este capítulo. Este síndrome se llama *espondiloartritis indiferenciada*

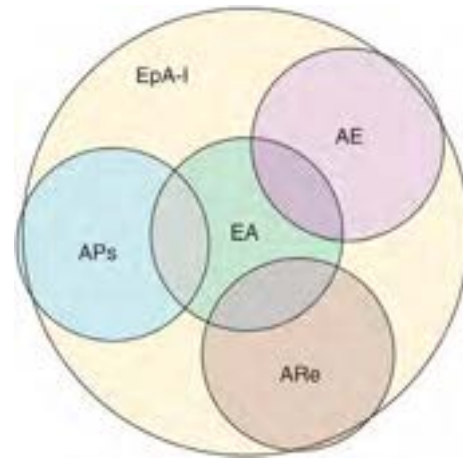


FIGURA 249-1. Esquema de las relaciones entre las distintas clases de espondiloartropatías (EpA). La espondilitis anquilosante (EA), que se considera la EpA clásica, cumple las principales características de esta familia de enfermedades. La EA puede solaparse con la artritis psoriásica (APs), la artritis enteropática (AE) o la artritis reactiva (ARe). Muchos pacientes con rasgos clínicos de EpA no cumplen criterios diagnósticos de ninguna de las cuatro variantes definidas. Estos casos se denominan *EpA indiferenciada* (EpA-I).

y con el tiempo puede evolucionar a un patrón clásico, como la espondilitis anquilosante, o puede seguir siendo indiferenciado en los estudios de seguimiento a largo plazo.

BIOPATOLOGÍA

Los estudios familiares sobre múltiples individuos con espondiloartritis han puesto de manifiesto algunos de los rasgos comunes de los cuatro subgrupos definidos. La impresión derivada de estos estudios es que existe una vía común de susceptibilidad inmunógena, con influencias adicionales de tipo genético y ambiental, que conducen a los subgrupos clínicos característicos. Por tanto, la artritis enteropática puede afectar a una de estas familias, mientras que en otra la enfermedad puede ser una artritis psoriásica. En este sentido, los subgrupos de espondiloartropatía parecen «madurar con el tiempo». Sin embargo, se debería reconocer que algunas entidades definidas pueden tener manifestaciones clínicas parecidas (p. ej., psoriasis en gotas o queratodermia blenorragica), lo que dificulta la diferenciación.

Susceptibilidad genética

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC), que se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 de las personas, es una de las regiones más polimórficas del genoma humano. Esto es especialmente cierto en el caso del locus B, que forma parte de los genes de clase I del MHC de este complejo. En este locus se han detectado más de 200 alelos distintos, de los que B27 solo es uno. Igual que sucede con todos los alelos del HLA, existe una expresión codominante de los genes del locus B, de forma que la mayor parte de los individuos positivos para B27 son heterocigotos para el locus B. Parece que el infrecuente estado homocigoto de B27 tiene poca importancia pronóstica o clínica. El papel convencional de los HLA de clase I es presentar un péptido procesado al receptor del linfocito T de un linfocito T citotóxico CD8⁺ específico, de forma que inicia una respuesta inmunitaria frente al patógeno del cual deriva el péptido mediante proteólisis y procesamiento intracelular. Esta función condiciona que el papel de los HLA en la defensa frente a los patógenos sea clave, y se dice que la heterogeneidad de las respuestas inmunitarias celulares representa una ventaja para una especie (como la humana) con polimorfismos extensos en una región del genoma. Esta idea ha llevado a pensar que las enfermedades infecciosas han generado los polimorfismos alélicos en el MHC. Esta hipótesis plantea una ventaja selectiva en las extensas capacidades de unión a péptidos aportadas por los distintos alelos del locus B, como parece demostrar la asociación entre el HLA-B27 y una respuesta inmunitaria más robusta frente a la infección por el virus de la hepatitis C.

Los recientes estudios de asociación pangenómica en la espondilitis anquilosante han identificado marcadores genéticos adicionales de la susceptibilidad a la espondilitis anquilosante. Los polimorfismos del gen *IL-23R* se asocian a la espondilitis anquilosante, y estas variantes concretas son las mismas que se encuentran en la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis.¹ Por tanto, la convergencia clínica de estas patologías, bien conocida por los clínicos, parece deberse a una base genética común. Los polimorfismos del gen de la aminopeptidasa del retículo endoplásmico (*ERAP*) constituyen el factor de riesgo genético más potente para la espondilitis anquilosante después de HLA-B27, y la asociación con esta enfermedad se limita a los pacientes afectados por espondilitis anquilosante positivos para HLA-B27, lo que sugiere una interacción entre genes. *ERAP* juega un papel clave en el corte de los péptidos en el retículo endoplásmico antes de cargar los complejos peptídicos en una molécula del MHC de clase I naciente. Este hallazgo sigue atribuyendo un papel clave a la presentación de péptidos por el MHC de

clase I en la patogenia de la espondilitis anquilosante. Al aumentar el número de genes estudiados, la lista de candidatas a conferir susceptibilidad a desarrollar esta enfermedad ha crecido hasta superar los 20, pero la razón de riesgos de cualquier gen por separado es modesta, con la notable excepción de HLA-B27.

Está claro que el HLA se asocia de forma potente a las espondiloartritis, pero la prevalencia de HLA-B27 es muy variable según los grupos raciales y étnicos de todo el mundo. Prácticamente no se encuentra en las poblaciones aborígenes de Australia, afecta al 1% de la población de Japón, al 7% de los países del norte de Europa y alcanza un 50% en algunas de las tribus nativas del oeste de Canadá. Se ignora la interacción ambiente-genética que puede explicar la expansión o limitación de este gen en las poblaciones humanas, aunque algunas evidencias indican que B27 puede conferir una respuesta más eficaz del huésped frente a algunos virus, como el de la hepatitis C. Esta variabilidad tiene importancia práctica para los clínicos. Dado que el riesgo relativo representado por el gen refleja la prevalencia del mismo en individuos afectados comparada con la presente en la población normal, el riesgo relativo de sufrir una espondiloartritis es más alto en las poblaciones en las que el gen es infrecuente (p. ej., Japón) que en las que tienen mayor frecuencia de B27 (p. ej., Escandinavia). En la población blanca norteamericana, la prevalencia aproximada de este gen es del 7%, de forma que existe una frecuencia de «falsos positivos» del 7% si se trata de emplear el gen como marcador diagnóstico para descifrar la causa de una lumbalgia crónica en una población de pacientes no seleccionada. Por el contrario, un 90% de los pacientes con espondilitis anquilosante son positivos para B27, de forma que existe una tasa de «falsos negativos» del 10% cuando se emplea esta prueba con fines diagnósticos. El factor clave es la probabilidad previa a la prueba. En un paciente con lumbalgia crónica claramente inflamatoria, la positividad de B27 aumenta la probabilidad de que la causa sea una espondilitis anquilosante. La presencia de rasgos extraarticulares característicos (p. ej., uveítis) aumenta todavía más dicha probabilidad.

Se cree que la prevalencia de la espondilitis anquilosante en las distintas regiones del mundo es paralela a la prevalencia de B27 en esa población, y en general se trata de un patrón válido. La complejidad de este concepto aumenta si se reconoce que existen más de 30 subtipos de B27. Se considera que el subtipo fundamental es HLA-B2705 y que con el tiempo se desarrolla la variabilidad a partir de alteraciones en el ADN genómico. Algunos subtipos, sobre todo B2706 y B2709, no parecen aumentar la susceptibilidad a desarrollar espondilitis anquilosante. Esta observación ha llevado a buscar «péptidos artríticos» que se presentan por los subtipos asociados a la enfermedad, como B2705 y B2704, pero no por los subtipos no asociados a ella. Hasta el momento no se ha demostrado ninguna relación sencilla entre un péptido y la susceptibilidad, pero esta pista es importante sobre la implicación de B27 en la patogenia y se siguen realizando estudios para valorar esta relación. Estudios recientes han sugerido que algunos subtipos de B27 interaccionan de forma específica con ERAP, que puede, fundamentalmente, alterar la estructura y la función del MHC.

Se han dado otros pasos para definir el mecanismo mediante el cual B27 confiere susceptibilidad a esta enfermedad, además de presentar un péptido artrítico específico a los linfocitos T. Según la teoría de la imitación molecular, se puede generar una respuesta autoinmunitaria tras una infección si la respuesta inmunitaria frente al patógeno determina una reacción cruzada con antígenos del huésped. Existe cierto grado de homología de secuencia entre B27 y varias bacterias entéricas gramnegativas candidato, y existe evidencia de anticuerpos monoclonales con reactividad cruzada, aunque todavía no se ha determinado la significación de esta homología para la patogenia de la enfermedad. Se ha planteado también que B27 se caracteriza por la tendencia a plegarse de forma errónea en el retículo endoplásmico, lo que puede inducir una cascada proinflamatoria, llamada respuesta frente a las proteínas no plegadas. Además, B27 puede tener una tendencia clara a formar homodímeros de cadenas pesadas en la superficie celular, y actualmente se están investigando las posibles consecuencias de este cambio para la respuesta inmunitaria. También se ha investigado la alteración de las interacciones primarias entre huésped y patógeno, como la modulación de la invasión por el patógeno, la replicación intracelular y la eliminación del mismo. Sin embargo, no se han demostrado relaciones específicas de alelo definitivas en estos estudios.

En ratas transgénicas para B27, se desarrolla de forma espontánea una patología con un llamativo parecido con las espondiloartritis humanas, lo que confirma que el propio B27 es el factor genético clave en la patogenia de estas enfermedades. Estos animales sufren una patología parecida a la enfermedad de Crohn a nivel digestivo, espondilitis, artritis periférica, uveítis y cambios psoriasiformes en las uñas y la piel. Es interesante recordar que, si estos animales se crían en un ambiente exento de gérmenes, se reduce de forma notable la enfermedad articular e intestinal, lo que sugiere una interrelación dinámica entre factores estimulantes bacterianos y una base genética del huésped, lo que parece recapitular la situación que se encuentra en la clínica.

Se están realizando estudios de detección selectiva pangenómicos de múltiples familias con espondiloartritis, sobre todo con espondilitis anquilosante, en varios países para identificar otros genes implicados en la predisposición a estas enfermedades. La asociación más potente de la espondiloartritis hasta el momento es con el complejo HLA, de forma que al menos en la espondilitis anquilosante familiar puede ser necesario el B27 en cierta medida para tener susceptibilidad a la enfermedad (pero no es suficiente). Los estudios con RM en individuos asintomáticos positivos para B27 indican que la prevalencia de sacroilitis es muy superior que la que se creía antes, y se siguen realizando estudios para definir su prevalencia y también la de espondiloartritis

en la población general. Algunos investigadores han llegado a la conclusión de que la espondiloartritis es igual de frecuente que la artritis reumatoide.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen varios rasgos comunes en los subtipos clínicos de las espondiloartritis, que sirven tanto para vincularlas entre ellas como para distinguirlas de la otra causa principal de poliartrosis crónica, que es la artritis reumatoide (cap. 248).² Las espondiloartritis muestran una gran predilección por la columna, sobre todo por las articulaciones sacroiliacas. Existe una tendencia compartida a que se forme nuevo hueso en los lugares de inflamación crónica, que tiene como secuela la anquilosis articular. Cuando ocurre una artritis periférica, en general afecta a las extremidades inferiores y es asimétrica. Muestra predilección por afectar a los lugares de inserción de los tendones en los huesos (entesis), de forma que la entesitis es una de las manifestaciones clínicas más específicas de la espondiloartritis. Las teorías que tratan de dilucidar la base de esta afectación de órganos diana han aludido a factores biomecánicos, inervación, vascularización local y mediadores inflamatorios procedentes de la médula ósea, pero el mecanismo exacto no se ha definido por completo. Sea cual sea la razón, la inflamación en la entesis y el hueso subcondral adyacente es un rasgo característico de este tipo de artritis, y la aparición de este tipo de inflamación en la resonancia magnética (RM) es un rasgo lo bastante característico como para emplearlo cada vez más con fines diagnósticos, sobre todo cuando la radiología no es diagnóstica. Un rasgo frecuente en las espondiloartritis es la tendencia a la inflamación ocular, sobre todo la uveítis anterior aguda. De hecho, algunos autores consideran que la uveítis anterior es una característica de la espondiloartritis por sí misma, porque afecta a la misma población de pacientes susceptibles, incluso cuando no muestran afectación articular, y puede asociarse a una predisposición genética especial. Por último, todos los subgrupos de espondiloartritis se asocian al alelo B27 del HLA de clase I, aunque la fuerza de la asociación es variable entre ellos. Asociaciones de riesgo genético más recientes, como *IL23R*, son compartidas por las espondiloartritis, la artritis psoriásica y la enfermedad inflamatoria intestinal, lo que confirma todavía más la relación entre estos subtipos clínicos de espondiloartritis.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos (tabla 249-1 [evaluación según los criterios de la Assessment in Spondyloarthritis International Society]) ponen de relieve los rasgos clínicos comunes, en concreto el dolor vertebral inflamatorio o la sinovitis asimétrica de la extremidad inferior. Varios rasgos distinguen la espondiloartritis de la artritis reumatoide, que es el principal cuadro que se debe incluir en el diagnóstico diferencial de las poliartrosis crónicas (tabla 249-2). Los estudios radiológicos suelen ser clave para diferenciar las espondiloartritis axial o periférica, monitorizar la inflamación y las lesiones, predecir el pronóstico, determinar la respuesta al tratamiento y detectar las fracturas vertebrales y la osteoporosis.³ Estos rasgos diferenciales incluyen la preferencia por sexo, la asociación al HLA, el patrón de afectación articular y la existencia de factor reumatoide, que es el rasgo serológico para diferenciar la enfermedad seropositiva (artritis reumatoide) y la seronegativa (espondiloartritis).⁴

El estudio histopatológico de las articulaciones muestra que los focos de inflamación crónica en la artritis reumatoide se asocian a erosiones, pero en las espondiloartritis dichos focos se asocian a formación de hueso nuevo. Esta diferencia sugiere una diferencia esencial en el perfil de citocinas en el microambiente de la articulación, aunque este tema no se ha resuelto y todavía se tiene que identificar los mediadores de la neoinflamación. La desregulación de la vía de wnt/ β -catenina puede jugar un papel clave en el proceso anquilosante. La histología de la sinovial en la espondiloartritis se caracteriza por numerosos neutrófilos, macrófagos e hipervascularización, mientras que en la artritis reumatoide predominan los agregados linfoides, las células dendríticas, la hiperplasia de

TABLA 249-1 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA ASAS DE LAS ESPONDILOARTRITIS AXIALES

Sacroilitis*	O	HLA-B27
Más		Más
≥ 1 rasgo de EpA ¹		≥ 2 otros rasgos de EpA ¹
*Sacroilitis (radiografía simple o RM)		¹ Rasgos de EpA:
<ul style="list-style-type: none"> Sacroilitis clara en la radiología según los criterios de Nueva York modificados (v. tabla 249-3) 		<ul style="list-style-type: none"> LI Artritis Entesitis (talón) Dactilitis Psoriasis Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa Buena respuesta a AINE Antecedentes familiares de EpA Elevación de la CRP HLA-827
O		
<ul style="list-style-type: none"> Inflamación activa (aguda) en la RM altamente sugestiva de sacroilitis asociada a EpA 		

AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; ASAS, Assessment in Spondyloarthritis International Society; CRP, proteína C reactiva; EpA, espondiloartritis; LI, lumbalgia inflamatoria; RM, resonancia magnética.

TABLA 249-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA POLIARTRITIS CRÓNICA

CARACTERÍSTICA	ARTRITIS REUMATOIDE	ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	ARTRITIS ENTEROPÁTICA	ARTRITIS PSORIÁSICA	ARTRITIS REACTIVA
Relación hombre:mujer	1:3	3:1	1:1	1:1	10:1
Asociación HLA	DR4	B27	B27 (axial)	B27 (axial)	B27
Patrón articular	Simétrico, periférico	Axial	Axial y periférico	Axial y periférico asimétrico	Axial y periférico asimétrico
Sacroilíaco	0	Simétrico	Simétrico	Asimétrico	Asimétrico
Sindesmofitos	0	Lisos, marginales	Lisos, marginales	Groseros, no marginales	Groseros, no marginales
Ojo	Escleritis	Iritis	+/-	0	Iritis y conjuntivitis
Piel	Vasculitis	0	0	Psoriasis	Queratodermia
Factor reumatoide	> 80%	0	0	0	0

HLA, antígeno leucocítico humano.

las células de revestimiento y las proteínas citrulinadas. Estas diferencias sugieren que las espondiloartritis representan una alteración fundamental de la inmunidad innata, mientras que la artritis reumatoide corresponde a una desregulación de la adaptativa.

SUBTIPOS CLÍNICOS DE LAS ESPONDILOARTROPATÍAS

Espondilitis anquilosante

EPIDEMIOLOGÍA

La espondilitis anquilosante es el trastorno inflamatorio más frecuente del esqueleto axial. La siguiente regla nemotécnica puede ser útil: la espondilitis anquilosante afecta a un 0,2% de la población general, un 2% de la población positiva para B27 y un 20% de la población positiva para B27 cuando tienen un familiar afectado.⁵ La enfermedad predomina en hombres, y la relación entre hombre y mujer oscila entre 2,5-5:1; sin embargo, estudios epidemiológicos recientes han encontrado más afectación femenina de la que se estimaba inicialmente. La base de esta diferencia entre los sexos no se ha resuelto todavía, aunque se sostiene que esta enfermedad está infradiagnosticada en mujeres, quizá porque la enfermedad axial es más leve y aparece de forma más tardía, pero la existencia de posibles diagnósticos alternativos para el dolor pélvico y lumbar bajo en las mujeres puede hacer que los clínicos no sean tan conscientes de esta enfermedad en ellas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La espondilitis anquilosante típicamente debuta en los primeros años adultos, aunque los síntomas pueden aparecer en la adolescencia e incluso antes. Hasta un 15% de los niños con artritis juvenil idiopática se clasifican como con espondilitis anquilosante juvenil. Estos niños pueden tener un patrón pauciarticular, con predilección por las articulaciones del tarso y, con frecuencia, mínimas molestias vertebrales. Durante la adolescencia cada vez aumenta más la prevalencia de sacroilitis radiológica, y al final de la adolescencia un número significativo de pacientes tienen este rasgo. En el otro extremo del espectro de edades, un pequeño número de pacientes con espondilitis anquilosante de inicio tardío pueden tener sacroilitis y oligoartritis. La afectación axial y asimétrica de la extremidad inferior permite diferenciar estos pacientes de los que sufren una artritis reumatoide de inicio tardío, aunque pueden existir rasgos clínicos solapados. Estudios recientes indican que la progresión radiológica puede ser más lenta en la espondilitis anquilosante juvenil que en la de inicio en la edad adulta.

La manifestación clásica de la espondilitis anquilosante es una lumbalgia que persiste más de 3 meses, se asocia a rigidez a primera hora de la mañana y típicamente mejora con el ejercicio, pero no con el reposo (tabla 249-3). Algunos estudios incluirían la res-

puesta al tratamiento con AINE como rasgo adicional para diferenciar la espondilitis anquilosante de la lumbalgia mecánica. La lumbalgia despierta al paciente, dato que sirve como pista para sospechar un dolor inflamatorio que puede haber sido diagnosticado de forma errónea como secundario a una enfermedad degenerativa discal, dado que este cuadro es una causa mucho más frecuente de lumbalgia en la población en general. El dolor se localiza típicamente en la región de las articulaciones sacroilíacas y puede irradiarse o no de forma ligera a la nalga. El dolor torácico central y cervical, sobre todo durante la noche, son menos frecuentes, pero sugieren de forma importante el origen inflamatorio de la lumbalgia cuando aparecen. La fatiga es otro síntoma sugestivo y con frecuencia es una preocupación importante para el típico hombre joven con una alta exigencia funcional a nivel deportivo y lúdico. Si la inflamación no se controla de forma adecuada, la rigidez se agravará y puede persistir durante la mayor parte del día, con pérdida progresiva de la movilidad y la flexibilidad.

Hasta un 30% de los pacientes con espondilitis anquilosante sufren una oligoartritis periférica. Típicamente se trata de un proceso asimétrico, con predilección por las extremidades inferiores. Es importante preguntar al paciente sobre una tendinitis previa o simultánea (p. ej., tendinitis del Aquiles) y dolor en el talón (p. ej., fascitis plantar), porque pueden indicar una entesitis, que forma parte del cuadro clínico. La cadera puede afectarse en cualquier punto de la evolución de la espondilitis anquilosante y puede acabar destruyendo la articulación. La contractura en flexión de la cadera puede contribuir a aumentar la inclinación al levantarse y caminar, que pueden atribuirse a la afectación vertebral por la enfermedad.

Las manifestaciones extraarticulares suelen afectar al ojo. Puede afectarse el ojo hasta en un 40% de los pacientes con espondilitis anquilosante, sobre todo la uveítis anterior aguda (iritis). La uveítis suele cursar como una ligera alteración de la agudeza visual asociada a fotofobia y dolor ocular. Típicamente es unilateral y recidivante. La enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis se describen aproximadamente en un 10% de las cohortes con espondilitis anquilosante. Las manifestaciones menos frecuentes son la insuficiencia aórtica, los defectos de la conducción cardíaca y la fibrosis pulmonar.

DIAGNÓSTICO

Exploración física

La exploración física de la columna revela de forma típica una limitación del movimiento, que en los estadios iniciales puede reflejar espasmo de los músculos paravertebrales en



FIGURA 249-2. Sacroilitis simétrica bilateral en la espondilitis anquilosante.

TABLA 249-3 CRITERIOS DE NUEVA YORK MODIFICADOS PARA LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (1984)

CRITERIOS CLÍNICOS

Lumbalgia baja y rigidez durante > 3 meses que mejoran con el ejercicio, pero no se alivian con el reposo

Limitación del movimiento de la columna lumbar en los planos sagital y frontal
Limitación de la expansión del tórax

CRITERIOS RADIOLÓGICOS

Sacroilitis: grado ≥ 2 bilateral o grados 3 o 4 unilaterales

GRADACIÓN

EA clara si el criterio radiológico se asocia al menos a una variable clínica

EA probable si:

Se cumplen los tres criterios clínicos

Existe el criterio radiológico sin los criterios clínicos

EA, espondilitis anquilosante.

parte, pero que en fases más avanzadas indica anquilosis de las articulaciones cigapofisarias y formación de puentes por sindesmofitos en los cuerpos vertebrales. La flexión hacia delante queda limitada y se puede monitorizar con la prueba de Schober. Esta prueba permite medir la movilidad de la parte inferior de la espalda mientras el paciente se encuentra en bipedestación, y se marca un rango de 10 cm desde la quinta vértebra lumbar hacia arriba. En flexión hacia delante se vuelve a medir la máxima la distancia entre las marcas. Si la movilidad vertebral es normal, la distancia medida en flexión debería alcanzar 15 cm o aumentar 5 cm. La afectación torácica se mide como la expansión del tórax, de forma que el perímetro torácico en inspiración máxima debe ser más de 5 cm superior al medido en espiración máxima. Los cambios de la movilidad cervical se miden como la distancia entre el occipucio y la pared mientras el paciente apoya los talones contra la pared y trata de tocar con la parte posterior de la cabeza la misma. Una movilidad vertebral limitada en las fases tempranas de la enfermedad se puede detectar mejor mediante la flexión vertebral lateral, medida como la diferencia en la distancia suelo-dedo en bipedestación y en máxima inclinación hacia un lado. La inflamación de la articulación sacroilíaca puede determinar hipersensibilidad de la línea articular cuando se presiona de forma directa o en la prueba de FABERE (flexión, abducción, rotación externa y extensión) o maniobra de Gaenslen. En la primera, el paciente se coloca en supino mientras el responsable de la exploración le flexiona y rota externamente la cadera. En la segunda maniobra, el responsable de la exploración extiende la cadera dejando que la pierna cuelgue sobre el lado de la mesa de exploración. En ambos casos, la articulación sacroilíaca se somete a estrés y puede reproducir el dolor lumbar cuando tiene este origen.

Hallazgos analíticos

Las pruebas analíticas empleadas para valorar las lumbalgias inflamatorias son relativamente inespecíficas. La VSG y la CRP están típicamente elevadas, pero unos valores normales no descartan el origen inflamatorio de la lumbalgia, y el grado de elevación es típicamente inferior al que se encontraría en una artritis reumatoide aguda. Puede aparecer anemia de trastornos crónicos si el cuadro tiene una evolución prolongada. El HLA-B27 rara vez es un factor definitivo para el diagnóstico, y ya se han comentado los resultados falsos positivos y falsos negativos de la misma; sin embargo, cuando existen síntomas lumbares típicos, la prueba tiene una sensibilidad y una especificidad razonablemente altas.

Estudios de imagen

La evaluación radiológica es importante para confirmar la enfermedad, pero, en fases precoces de la misma, pueden no encontrarse cambios radiológicos en las articulaciones sacroilíacas. Si el clínico tiene un alto índice de sospecha en algún caso, la RM puede mejorar la sensibilidad de la radiografía simple, porque los cambios inflamatorios de la RM preceden a las alteraciones radiológicas. Cuando se solicitan estudios de imagen, se puede solicitar una proyección específica de la articulación sacroilíaca. La prueba radiológica diagnóstica convencional es la radiografía anteroposterior de pelvis. Los hallazgos clásicos son cambios bilaterales en las articulaciones sacroilíacas (fig. 249-2). Las alteraciones incluyen erosiones de la línea articular, pseudoensanchamiento, esclerosis subcondral y, por último, anquilosis, que refleja una sustitución completa por hueso de la articulación sacroilíaca.



FIGURA 249-3. Izquierda. Espondilitis lumbar en la espondilitis anquilosante con formación de sindesmofitos con puentes marginales simétricos y calcificación del ligamento vertebral. Derecha. Sindesmofitos asimétricos voluminosos y no marginales de la artritis reactiva con espondilitis lumbar.



FIGURA 249-4. Hombre de 34 años con una espondilitis anquilosante de 9 años de evolución y cervicalgia. Las radiografías muestran una estenosis de las articulaciones apofisarias C2-C3 en la parte posterior con formación de puentes anteriores por sindesmofitos marginales entre C2 y C5.

Las radiografías de la columna pueden mostrar un aspecto cuadrangular de los cuerpos vertebrales (con pérdida de la concavidad anterior normal de las vértebras lumbares) y «esquinas brillantes» (esclerosis subcondral en el extremo superior del cuerpo vertebral), datos ambos que son manifestación de una entesitis. Al final se desarrollan los sindesmofitos, que se corresponden con puentes marginales en las vértebras (figs. 249-3 y 249-4), que facilitan el diagnóstico. Dado que la anquilosis de las articulaciones apofisarias puede ocurrir sin formación de sindesmofitos, es importante valorar las articulaciones posteriores en las proyecciones laterales de la columna vertebral lumbosacra, y también el margen anterior de las vértebras. Al final, los cambios pueden producir una «columna de bambú», que recibe este nombre porque los sindesmofitos de unión pueden recordar el aspecto del bambú. Actualmente se sabe que la osteoporosis (cap. 230) es un rasgo importante de la espondilitis anquilosante, posiblemente como reflejo de la inflamación crónica local y de las alteraciones en las cargas biomecánicas sobre las vértebras al progresar la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la espondilitis anquilosante incluye la osteítis condensante del ilíaco; la hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID; cap. 243); el síndrome de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteomielitis (SAPHO), y algunas situaciones de hiperostosis inducidas (intoxicación por vitamina A, fluorosis). La formación de nuevo hueso se encuentra en las enfermedades degenerativas del disco, pero el voluminoso aspecto de los osteófitos en el plano horizontal resulta fácil de distinguir, en general, de los sindesmofitos, y la estenosis del espacio discal no es un rasgo de la espondilitis anquilosante. Recientemente se ha descrito que la artrosis de la articulación sacroilíaca es más prevalente de lo que se creía antes.

La evolución clínica y la gravedad de la espondilitis anquilosante son muy variables. La lumbalgia inflamatoria y la rigidez predominan en fases precoces, mientras que con el tiempo aparece dolor crónico y deformidad. En las fases precoces y tardías de la enfermedad se puede producir una notable repercusión sobre la capacidad laboral y la calidad de vida. Solo en una minoría de los pacientes se acaba desarrollando el cuadro florido de la columna de bambú, pero existen pocas variables que permitan predecir de verdad la evolución. En este momento, el factor predictor más importante de la formación de nuevos sindesmofitos es la existencia basal de los mismos. En la espondilitis anquilosante se debe descartar una fractura intervertebral cuando los pacientes desarrollan un nuevo dolor vertebral refractario, dado que esta situación puede ocurrir tras un traumatismo mínimo.

Otras complicaciones tardías incluyen el síndrome de la cola de caballo, las fracturas por compresión osteoporóticas, la espondilodiscitis y la neumoapatía restrictiva.

Artritis reactiva

DEFINICIÓN

La artritis reactiva es una artritis aséptica que se produce tras una infección extraarticular, sobre todo de origen digestivo o genitourinario (GU).⁶ En la vía digestiva, los principales patógenos son *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri* y *Campylobacter jejuni*. En la vía GU predomina *Chlamydia trachomatis*.

EPIDEMIOLOGÍA

No está bien definida la incidencia y la prevalencia reales de la artritis reactiva. En las epidemias de *Salmonella* (cap. 292) o *Yersinia* (cap. 296), se estima que aparece una artritis reactiva en un 2-7% de los individuos afectados, pero puede llegar al 20% en los individuos infectados positivos para B27. En estos estudios sobre epidemias, B27 supone un riesgo no solo para que aparezca la artritis, sino también para la afectación axial y la cronicidad. Las variantes genéticas del receptor de tipo toll 2 (TLR-2) se asocian a una artritis reactiva aguda, lo que implica que la inmunidad innata del huésped juega un papel central en la artritis reactiva. La variabilidad en la frecuencia de artritis reactiva viene determinada por la heterogeneidad de las cohortes publicadas, lo que introduce variables de confusión dependientes del distinto origen genético de las poblaciones y distintas especies de patógenos. Incluso en un brote epidémico puntual, el inóculo es muy variable según los individuos expuestos, y la composición genética de la población de riesgo (p. ej., la prevalencia de B27) puede ser muy diferente entre los estudios. Valorar cada caso y el riesgo relativo resulta incluso más difícil en la artritis reactiva tras *Chlamydia*. Los adultos jóvenes de EE. UU. tienen una alta prevalencia de estado de portador asintomático de este germen en el tracto GU, y puede resultar difícil establecer un vínculo causal entre la infección por clamidias y la sinovitis. A pesar de todo, la artritis reactiva se ha estudiado principalmente en relación con este germen.

BIOPATOLOGÍA

Aunque los estudios de inmunofluorescencia han identificado antígenos bacterianos en las articulaciones de los pacientes con artritis reactivas tras infecciones digestivas y GU, los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa del tejido sinovial han sido positivos de forma más constante en la artritis reactiva tras *Chlamydia*, lo que sugiere que pueden persistir clamidias viables en las articulaciones de estos pacientes, aunque en un estado metabólico alterado.

Típicamente, la artritis debuta a las 1-3 semanas de la infección digestiva o GU, pero a menudo resulta difícil definir de forma precisa los detalles temporales.

Aunque la definición de artritis aséptica tras una infección extraarticular puede incluir una gama de patógenos más extensa (p. ej., *Chlamydia pneumoniae*), localizaciones distintas de la infección (p. ej., faringitis por estreptococos) y tipos de infecciones (p. ej., infecciones por *Giardia* del tubo digestivo), estas situaciones clínicas no se han incluido, en general, dentro de la categoría de las artritis reactivas. No presentan las otras características clínicas de las enfermedades del grupo de las espondiloartritis, ni tampoco se asocian a B27.

DIAGNÓSTICO

El patrón de afectación articular en la artritis reactiva es una oligoartritis asimétrica con predilección por la extremidad inferior, patrón común a la mayor parte de los síndromes de espondiloartritis. Pueden desarrollar entesitis, que debutan como una tendinitis del Aquiles o una fascitis plantar. Pueden presentar también dactilitis, que cursa como dedo en salchicha. La dactilitis es la consecuencia neta de los cambios inflamatorios que afectan a las cápsulas articulares, las entesis, las estructuras periarticulares y el hueso perióstico. Puede aparecer una sacroilitis en fase aguda, pero los cambios radiológicos afectan principalmente a pacientes con una evolución más crónica.

Cuando la artritis reactiva se asocia a determinados rasgos extraarticulares, como uretritis, conjuntivitis o lesiones mucocutáneas, se aplicaba históricamente el término *síndrome de Reiter*, pero ya no se emplea mucho. La uretritis puede cursar como disuria o secreción, y el exantema como una balanitis circinada, que cursa con vesículas o úlceras superficiales en el glande del pene. Pueden aparecer úlceras linguales u orales indoloras también. La cervicitis puede ser menos sintomática, lo que explica el infradiagnóstico en las mujeres. La manifestación clásica cutánea en la artritis reactiva es la queratodermia blenorragia, una erupción papulodescamativa indolora en las palmas y las plantas (fig. 249-5). En ocasiones, aparece distrofia ungueal con fositas y onicólisis o queratosis subungueal. La conjuntivitis puede ser bilateral y dolorosa; por el contrario, la uveítis aguda anterior que puede asociarse a este cuadro suele ser menos dolorosa y es unilateral.

Pueden verse cambios radiológicos de artritis reactiva en las articulaciones periféricas afectadas, y los hallazgos iniciales corresponden a edema de tejidos blandos y osteopenia yuxtaarticular. Pueden aparecer áreas de periostitis y formación de hueso nuevo en las articulaciones periféricas. Cuando se encuentran cambios en las articulaciones sacroilíacas, típicamente son asimétricos (fig. 249-6), en contraste con el patrón simétrico de la espondilitis anquilosante. En la fase crónica pueden aparecer sindesmoftos, pero se describen como formaciones asimétricas voluminosas y no marginales, distintas de los clásicos sindesmoftos de la espondilitis anquilosante. No se ha determinado de forma fiable la frecuencia de evolución de una artritis reactiva a una espondilitis anquilosante verdadera.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial más importante de estas artropatías reactivas es la artritis séptica. Tanto *Yersinia* como *Salmonella* pueden producir una artritis séptica, de forma que es preciso realizar un cultivo del líquido sinovial para diagnosticar una artritis reactiva si es posible. La evolución de la artritis reactiva es variable, y el clínico dispone de pocos



FIGURA 249-5. Queratodermia blenorragia en los pies en una artritis reactiva.



FIGURA 249-6. Sacroilitis asimétrica bilateral en la artritis reactiva. Se observan erosiones, pseudoensanchamiento y esclerosis iléal.

marcadores pronósticos para predecir la evolución de un caso concreto. La mayor parte de los pacientes experimentan un episodio inicial que dura 2-3 meses, pero la sinovitis puede persistir durante 1 año o más. En un estudio de seguimiento durante 5 años de una cohorte procedente de una fuente puntual de artritis reactiva tras *Salmonella*, un 20% de los pacientes presentaron inflamación articular mantenida y un 30% mostraron cierto grado de discapacidad funcional a los 5 años del comienzo de la enfermedad.

ARTRITIS REACTIVA Y VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Los pacientes con infección por el VIH pueden presentar una forma agresiva de espondiloartritis. En los pacientes con el VIH no aumenta la frecuencia de artritis reactiva, pero el VIH puede modificar la evolución de estas artropatías, con tendencia a sufrir una enfermedad articular más agresiva y más refractaria. En los pacientes que sufren una artritis psoriásica en presencia de una infección por el VIH, las lesiones cutáneas y articulares son más agresivas en ocasiones. La mayor parte de los pacientes norteamericanos con artritis reactiva por el VIH son positivos para B27, aunque los estudios sobre pacientes semejantes en África reflejan un componente importante de pacientes negativos para B27. La artritis de estos pacientes sigue uno de dos patrones clínicos: 1) una poliartrosis aditiva asimétrica, o 2) una oligoartritis intermitente, que suele afectar a las extremidades inferiores. Estos pacientes pueden desarrollar entesitis, fascitis, conjuntivitis y uretritis. Puede aparecer una sacroilitis, aunque no es frecuente que se formen sindesmoftos extensos en la columna.

Artritis enteropática

DEFINICIÓN

La artritis enteropática es la asociada a la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa (cap. 132; tabla 249-4).

TABLA 249-4 ARTRITIS ENTEROPÁTICA

CARACTERÍSTICA	ARTRITIS PERIFÉRICA	SACROILITIS, ESPONDILITIS
ENFERMEDAD DE CROHN		
Frecuencia en la enfermedad de Crohn	10-20%	2-7%
Asociación a HLA-B27	No	Sí
Patrón	Transitorio, simétrico	Crónico
Evolución	Relacionado con la actividad de la enfermedad de Crohn	Sin relación con la actividad de la enfermedad de Crohn
Efecto de la cirugía	Raro que remita la artritis	Sin efecto
Efecto del tratamiento anti-TNF	Eficaz	Eficaz
COLITIS ULCEROSA		
Frecuencia en la colitis ulcerosa	5-10%	2-7%
Asociación a HLA-B27	No	Sí
Patrón	Transitorio	Crónico
Evolución	Más frecuente en la pancolitis que en la proctitis; relacionado con la actividad de la colitis ulcerosa	No relacionado
Efecto de la cirugía	Remisión de la artritis	Sin efecto

HLA, antígeno leucocítico humano; TNF, factor de necrosis tumoral.

BIOPATOLOGÍA

La asociación entre la inflamación intestinal y la artritis viene confirmada por los datos de ileocolonoscopia, que muestran inflamación subclínica intestinal en enfermedades que abarcan todo el espectro de las espondiloartritis. La valoración histológica revela cambios de ileítis aguda en la artritis reactiva posdisheria, mientras que en los pacientes con espondilitis anquilosante es más probable encontrar cambios inflamatorios crónicos. La alteración de la permeabilidad intestinal con aumento de la bacteriemia o la antigenemia puede explicar la vinculación en ambos casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todas las manifestaciones extraentéricas, incluida la artritis, son más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. Se describe artritis periférica en un 10-20% de los pacientes con enfermedad de Crohn y un 2-7% de los que presentan una colitis ulcerosa. El patrón de artritis es más frecuente en los pacientes con otras alteraciones extraentéricas (p. ej., eritema nudoso, iritis). Se trata típicamente de una poliartritis no erosiva inflamatoria, que afecta de forma predominante a las grandes articulaciones. En general, la actividad clínica de la artritis periférica es paralela a la de la inflamación intestinal, y las medidas que controlan la enfermedad digestiva suelen controlar la articular también. La artritis periférica de la lesión enteropática no se asocia a B27.

Por el contrario, la sacroilitis o la espondilitis de la artritis enteropática sigue un patrón en el cual la inflamación articular aparece y desaparece independientemente de la intestinal. Un 2-7% de los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa desarrollan enfermedad axial, y un 50% de estos pacientes con artritis axial tienen HLA-B27. La evolución suele ser crónica, en contraste con la naturaleza transitoria de la artritis periférica.

DIAGNÓSTICO

Es importante recordar que las alteraciones musculoesqueléticas de la artritis enteropática pueden anteceder a los síntomas y signos digestivos. Por el contrario, la diarrea que aparece antes del inicio de una artritis axial o periférica en un paciente joven podría corresponder tanto a un patógeno de transmisión alimentaria (p. ej., *Salmonella*, *Yersinia*) con una artritis reactiva secundaria como a una enfermedad inflamatoria intestinal con una artritis enteropática asociada. En la evaluación inicial de este paciente es importante solicitar unos coprocultivos completos. Si persistieran los síntomas digestivos, a menudo sería precisa la colonoscopia diagnóstica para resolver las dudas.

Artritis psoriásica

EPIDEMIOLOGÍA

Un 20% de los pacientes con psoriasis sufren artritis psoriásica.⁷ Aunque la mayor parte de los casos aparecen en pacientes con una afectación cutánea establecida, algunos (sobre todo niños) tienen artritis antes de sufrir lesiones cutáneas. Aunque la extensión

de la enfermedad psoriásica cutánea se correlaciona mal con el desarrollo de la artritis, el riesgo de artritis psoriásica aumenta con los antecedentes familiares de espondiloartritis. La edad de aparición oscila entre 30 y 55 años, y la artritis psoriásica muestra igual predilección por ambos sexos. La espondilitis psoriásica muestra un ligero predominio en hombres. Algunos estudios prospectivos amplios sugieren que la obesidad es un factor de riesgo significativo para la artritis psoriásica.

BIOPATOLOGÍA

Las asociaciones genéticas de la artritis psoriásica son complejas. La psoriasis se asocia a varios locos de HLA; se han descrito algunos alelos B, pero el elemento dominante es HLA-Cw6. HLA-B39 y HLA-B27 se han asociado a sacroilitis y afectación axial. No se ha demostrado ningún agente etiológico en la artritis psoriásica, aunque algunos investigadores han propuesto que el proceso patológico es una artritis reactiva en respuesta a bacterias cutáneas. La histopatología de la sinovitis en la artritis psoriásica es comparable a todas las otras formas de espondiloartritis, pero no se producen inmunoglobulinas a nivel local ni existe factor reumatoide, a diferencia de lo que sucede en la artritis reumatoide.⁸ Existe riesgo de osteólisis agresiva, anquilosis fibrosa y formación de hueso nuevo heterotópica en la artritis psoriásica. Como se ha comentado antes, la coexistencia del VIH y artritis psoriásica parece marcar un riesgo de evolución agresiva con destrucción articular en algunos pacientes. Los pacientes con artritis psoriásica pueden sufrir notables limitaciones físicas.⁹

DIAGNÓSTICO

La artritis psoriásica evoluciona y se manifiesta de forma variable, aunque se han descrito varios patrones clínicos en cohortes prospectivas de pacientes.¹⁰ Los subtipos clínicos no son excluyentes entre sí, ni tampoco estáticos con el tiempo. La variante más frecuente, que afecta a un 30-50% de los pacientes, es una oligoartritis asimétrica con afectación de articulaciones grandes y pequeñas. La dactilitis, que cursa con dedos en salchicha, puede afectar a los dedos de las manos y los pies, y corresponde en realidad a una entesitis. En el segundo tipo se produce una afectación selectiva de las articulaciones interfalángicas distales, algo que sucede en un 10-15% de los pacientes. Estos cambios se asocian de forma importante a la distrofia ungueal, caracterizada por onicólisis, queratosis subungueal, formación de fositas y una tinción a modo de gota de aceite (fig. 249-7). El tercer subtipo (el 15-30% de los pacientes) cursa con una poliartritis simétrica, que recuerda a la artritis reumatoide en muchos sentidos, pero no cursa con nódulos reumatoideos ni se asocia a factor reumatoide. La cuarta variante clínica es la espondilitis psoriásica, que afecta a un 20% de los pacientes, un 50% de los cuales son positivos para B27. Por último, la artritis mutilante (el 5% de los pacientes) es una artritis erosiva destructiva, que afecta a las articulaciones grandes y pequeñas y puede producir una notable deformidad con importante discapacidad.

Los cambios radiológicos en la artritis psoriásica incluyen edema de los tejidos blandos (sobre todo en la dactilitis), erosiones y periostitis. La afectación axial puede producir una sacroilitis asimétrica con sindesmofitos voluminosos, asimétricos y no marginales. La típica deformidad «lapicero en portalápiz» puede aparecer en los pacientes con enfermedad de la articulación interfalángica distal o artritis mutilante. En una minoría de los pacientes se produce una acroosteólisis, que refleja un proceso erosivo agresivo.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la artritis psoriásica depende de la identificación de las alteraciones cutáneas o ungueales típicas asociadas a una de las variantes articulares antes descritas. El diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas incluye la dermatitis seborreica, el eccema dishidróico, las infecciones por hongos, la queratoderma blenorragica y la pustulosis palmoplantar.



FIGURA 249-7. Punteado ungueal en la psoriasis. Las fositas son más definidas y regulares que las que afectan a la placa ungueal en las dermatitis.

Espondiloartritis indiferenciada

A pesar de una detallada valoración clínica y radiológica, existe un número notable de pacientes que no se ajustan a una de las subcategorías diagnósticas clásicas de espondiloartritis enumeradas antes. Estos pacientes se suelen describir como con espondiloartritis indiferenciadas con entesitis periférica, artritis o sacroilitis asimétricas o iritis, sin una infección previa o enfermedad inflamatoria intestinal o psoriasis asociadas. No se ha definido bien la evolución natural de la espondiloartritis indiferenciada, y la heterogeneidad de los casos y las dudas diagnósticas dificultan una aproximación sistemática o multicéntrica al problema. Cuando se analiza la evolución clínica, algunos pacientes acaban cumpliendo criterios diagnósticos de espondilitis anquilosante, pero muchos siguen mostrando un patrón claro de espondiloartritis indiferenciada durante períodos prolongados de tiempo.

TRATAMIENTO

Tto

Medidas generales

El manejo de las espondiloartritis es global, y la clave es la educación de los pacientes.¹¹ Dado que la enfermedad debuta típicamente durante los primeros años adultos, estos pacientes pueden presentar una notable frustración o depresión si la artritis aguda evoluciona a una enfermedad crónica, que altera de forma importante su capacidad funcional y su calidad de vida. Los clínicos responsables del tratamiento de los pacientes con espondiloartritis deberían conocer que estos aspectos psicosociales de la enfermedad representan una parte importante de la carga que esta supone. También pueden existir importantes implicaciones laborales, sobre todo en trabajos que exigen inclinarse o girar. Es importante incluir las exigencias mecánicas del puesto de trabajo en la valoración global de los pacientes con una espondiloartritis.

El ejercicio es parte importante del plan de tratamiento de los pacientes con una espondilitis anquilosante.¹² En general, se deberían evitar los deportes de alto impacto, mientras que la natación es un ejercicio ideal. Se deben recomendar los estiramientos para mantener la movilidad y la postura, y un fisioterapeuta experto puede ayudar mucho a los pacientes a aprender sus ejercicios diarios. En los viajes prolongados en coche o en avión se deberían incluir períodos de estiramiento. La posición durante el sueño debería ser en decúbito y boca arriba, evitando tumbarse de lado. Se debería recomendar al paciente que realice respiraciones profundas y evite el tabaco.

Un aspecto clave para los pacientes es el pronóstico, dado que la espondiloartritis, sobre todo la artritis reactiva, afecta a individuos jóvenes y activos, en los que la actividad atlética es prioritaria. En general se acepta que la tendencia a la cronicidad de la artritis reactiva es superior a la que antes se consideraba, y esto debe obligarnos a no dar una perspectiva francamente optimista de la evolución natural de la misma. En un seguimiento a 5 años de una cohorte de pacientes con una artritis reactiva inducida por *Salmonella*, dos tercios siguieron teniendo síntomas subjetivos y un tercio presentaban cambios objetivos a nivel articular. La variabilidad del pronóstico del amplio grupo de pacientes que se incluyen dentro de este grupo de espondiloartritis indiferenciada es sorprendente. De momento no se dispone de predictores de progresión fiables en los pacientes con este heterogéneo conjunto de rasgos articulares y extraarticulares.

Tratamientos médicos

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

En general, la inflamación articular de las espondiloartritis mejora de forma significativa tras la introducción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Esta población suele tolerar bien la indometacina y el diclofenaco (hasta 150 mg/día en dosis divididas) o el naproxeno (hasta 1.000 mg/día en dosis divididas).¹³ Estos fármacos se deberían emplear con cuidado en la artritis enteropática por el temor a exacerbar una posible enfermedad inflamatoria intestinal de base. En el caso de la espondilitis anquilosante, el objetivo del tratamiento antiinflamatorio es conseguir un alivio suficiente del dolor y la rigidez para permitir un programa activo sostenido de ejercicio y actividad física, que permita mantener la postura y mejorar la calidad de vida. Algunos estudios han sugerido que los AINE tienen capacidad de modificar la enfermedad, aunque parece que este efecto se limita a los pacientes que tienen elevación de la proteína C reactiva (CRP) o la velocidad de sedimentación glomerular (VSG).

Tratamientos biológicos

Todavía no está clara la implicación patógena de las citocinas inmunomoduladoras en la patogenia de las espondiloartritis, pero la introducción de los fármacos biológicos ha modificado la situación de la espondiloartritis. Se han empleado agentes biológicos, como los anticuerpos monoclonales frente a TNF- α (infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab) o el receptor soluble de TNF (etanercept), en el tratamiento de la espondiloartritis. Hasta el momento, estos cinco fármacos anti-TNF han mostrado una eficacia comparable en los ensayos sobre espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.¹⁴ Estos estudios han encontrado en general una respuesta rápida en las medidas de pronóstico clínico y en los indicadores analíticos de inflamación, y la valoración mediante RM ha demostrado una mejoría de la inflamación local en la articulación sacroilíaca y la columna vertebral. Los tratamientos anti-TNF se han tolerado bien sin incidencia significativa de efectos adversos graves, pero parece que los pacientes recaen cuando se suspende el tratamiento. En los pacientes con una espondiloartritis axial no radiológica activa en remisión mantenida con adalimumab, el tratamiento mantenido reduce los brotes

posteriores en comparación con la suspensión del mismo.¹⁵ La experiencia a largo plazo con anti-TNF ha sido prometedora, porque persiste el efecto terapéutico y los efectos secundarios tardíos son infrecuentes.¹⁶ Estos fármacos biológicos también retrasan de forma demostrada la progresión radiológica.¹³ Otras alternativas posibles aprobadas por la FDA para la espondilitis anquilosante son los inhibidores de la interleucina 17A secukinumab (intravenoso 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 4 seguidos de 150 o 75 mg subcutáneos cada 4 semanas a partir de la semana 8) e ixekizumab (80 mg subcutáneos cada 2 o 4 semanas), cada uno de los cuales reduce de forma significativa los signos de la espondilitis anquilosante.¹⁷ El filgotinib (un inhibidor oral de la cinasa Janus, que se administra en dosis de 200 mg diarios durante 12 semanas) es una prometedora opción.¹⁸

Corticoesteroides

La respuesta a la inyección intraarticular de corticoesteroides en las articulaciones periféricas de los pacientes con espondiloartritis no es tan llamativa ni tan mantenida como la que se consigue en la artritis reumatoide. La infiltración de corticoesteroides en las articulaciones sacroilíacas se suele realizar bajo control de imagen (radioscopia o tomografía computarizada [TC]). Un estudio demostró que estas inyecciones conseguían una respuesta buena en un 79% de los pacientes y que esta mejoría podría persistir durante muchos meses. Los corticoesteroides sistémicos (orales o en bolos intravenosos) no se recomiendan en general, pero se han empleado para brotes sintomáticos graves, a pesar de que pocos ensayos controlados han validado su eficacia. El objetivo debería ser reducir la dosis cuando se consigue el control sintomático. Saber que la osteoporosis (cap. 230) es un problema significativo en la espondilitis anquilosante es un argumento adicional para usar los corticoesteroides de forma conservadora. Los corticoesteroides tópicos suelen ser eficaces para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas y mucosas de la artritis reactiva. Los colirios de corticoesteroides tópicos son una parte integral del tratamiento de la uveítis, y este debe ser monitorizado en conjunto con un oftalmólogo.¹⁴

Fármacos

Sulfasalacina

Los ensayos aleatorizados controlados con placebo han dado cierta evidencia sobre la utilidad de la sulfasalacina, sobre todo en la artritis psoriásica. Tres estudios multicéntricos aleatorizados doble ciego de 36 semanas en pacientes con espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis reactiva, respectivamente, compararon sulfasalacina (2 g/día) frente a placebo. Un análisis de estos estudios estratificó a los pacientes en los que tenían enfermedad axial y los que sufrían afectación periférica. En los casos con afectación exclusivamente axial, los criterios de respuesta se cumplieron igual en el grupo placebo y el tratado con sulfasalacina. En los casos de artritis periférica, se encontraron respuestas significativamente mejores con la sulfasalacina, de forma que un 59% de los pacientes de este grupo frente al 43% del grupo placebo respondió ($P < 0,0005$).¹⁹ Estos hallazgos son útiles para orientar la selección de los pacientes para tratamiento con sulfasalacina. Un reciente estudio de comparación de sulfasalacina con etanercept en pacientes con espondilitis anquilosante demostró la superioridad del inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) tanto en la mejoría sintomática como en la evidencia de inflamación en la RM.

Metotrexato

En coincidencia con el uso generalizado de metotrexato en los pacientes con artritis reumatoide, ha aumentado el uso de este fármaco en los pacientes con espondiloartritis, pero las respuestas solo han sido buenas en la enfermedad articular periférica. No se dispone de evidencias sobre la eficacia del metotrexato para la inflamación vertebral típica de la espondilitis anquilosante, y tampoco se ha demostrado que este tratamiento modifique la evolución de la afectación axial en esta enfermedad. La experiencia con el tratamiento a largo plazo con metotrexato en los pacientes con artritis psoriásica ha aumentado, aunque no se han hecho muchos ensayos aleatorizados controlados. Puede ser preciso un seguimiento a largo plazo para determinar si el metotrexato protege a la articulación en la artritis psoriásica.

Tratamiento antibiótico

El concepto actual sobre la patogenia de la artritis reactiva plantea que el episodio que la desencadena es una infección bacteriana, habitualmente digestiva o genitourinaria (GU), en un huésped con susceptibilidad inmunogenética. En los demás tipos de espondiloartritis existen menos evidencias convincentes sobre la posible implicación causal de la infección. Es una práctica razonable tratar cualquier uretritis por clamidias confirmada en cultivo tanto en el paciente como en su pareja sexual. En esta indicación se puede conseguir una eficacia similar con 1 g de azitromicina en una sola dosis y con 100 mg de doxiciclina cada 12 h durante 7 días. La utilidad de los antibióticos en el tratamiento de la artritis reactiva se ha discutido,²⁰ pero puede ser útil administrar rifampicina/azitromicina o rifampicina/doxiciclina en la artritis reactiva secundaria a clamidias.²¹

ABORDAJE DE LAS ESPONDILOARTROPATÍAS ESPECÍFICAS

Espondilitis anquilosante

Las recomendaciones de consenso del American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network permiten orientar el tratamiento médico (tabla 249-5).¹⁵

Artritis psoriásica

Los pacientes típicos reciben un tratamiento agresivo para la psoriasis (cap. 409), y el control estrecho de la inflamación mejora de forma significativa el pronóstico.¹⁵ La introducción de los agentes biológicos ha influido de forma importante en el tratamiento de la artritis psoriásica. Los fármacos anti-TNF han sido los más estudiados y se confirma la eficacia del infliximab, el etanercept, el adalimumab y el golimumab.¹⁶ Por ejemplo, el tratamiento de la artritis psoriásica con golimumab subcutáneo (50-100 mg cada 4 semanas) inhibe la progresión de las lesiones estructurales y mantiene su eficacia clínica y su seguridad durante 1 año.¹⁷

Otros fármacos biológicos aprobados por la FDA también pueden ser eficaces. El ustekinumab (un anticuerpo monoclonal frente a la interleucina 12/23) es seguro, se tolera bien y reduce la extensión y la gravedad de la psoriasis, igual que el guselkumab (un anticuerpo monoclonal frente a la subunidad P19 de la interleucina 23, que se administra de forma subcutánea en dosis de 100 mg en las semanas 0, 4, 12, 20 y 28, para posteriormente administrarlo cada 8 semanas).¹⁸ El brodalumab, un anticuerpo monoclonal humano frente al receptor A de la interleucina 17 (IL17RA), mejora de forma significativa la tasa de respuestas en los pacientes con artritis psoriásica.¹⁹ El secukinumab (10 mg/kg intravenosos en las semanas 0, 2 y 4 seguidos de 150 o 75 mg subcutáneos cada 4 semanas)²⁰ es otra alternativa. En los pacientes cuya artritis psoriásica no responde de forma adecuada a los inhibidores de TNF, el tofacitinib (un inhibidor oral de la cinasa Janus en dosis de 5 o 10 mg cada 12 h) reduce la actividad de la enfermedad de forma más eficaz que el placebo a los 3 meses.²¹ El filgotinib (un inhibidor de la cinasa Janus en dosis orales de 200 mg diarios durante 16 semanas) es una opción posible para el futuro.²²

Como aproximación general, se recomiendan los fármacos antiinflamatorios no esteroideos para aliviar los signos y síntomas musculoesqueléticos. Se recomienda tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad, como el metotrexato, la sulfasalacina o la leflunomida, en pacientes con inflamación articular, daño estructural en presencia de inflamación o manifestaciones extraarticulares importantes a nivel clínico. Los fármacos anti-TNF se recomiendan en pacientes con una entesitis o dactilitis activa y respuesta insuficiente a otros medicamentos. Los pacientes deben ser cambiados a otro fármaco anti-TNF si el primero no tiene buenos resultados. Los anticuerpos frente al receptor de la interleucina 17 y otros fármacos más recientes se reservan en este momento para los pacientes que no responden bien.

Artritis reactiva

El tratamiento de la artritis reactiva comienza con el de la infección desencadenante. Por ejemplo, un paciente que tiene CRP positiva en la sangre o el líquido articular para *C. trachomatis* o *C. pneumoniae* debe recibir un ciclo de 6 meses de tratamiento combinado con rifampicina (300 mg diarios) más doxiciclina (200 mg diarios) o azitromicina (500 mg diarios seguidos de 5 días de 2 a 500 mg una vez por semana), lo que consigue respuesta en un 63% de los pacientes (frente al 22% con placebo) y remisión completa en un 20% (frente al 0% con placebo). Los AINE y las inyecciones de glucocorticoides son un tratamiento eficaz de la espondiloartritis. En los casos más graves, la sulfasalacina suele ser eficaz si se empieza a administrar durante los primeros 3 meses. A menudo se emplean tratamientos biológicos en las espondiloartritis crónicas positivas para B27, aunque su eficacia no se ha demostrado, sobre todo porque aproximadamente el 50% de los pacientes se recuperan en unos 6 meses.

Artritis enteropática

La sulfasalacina es más útil para la artritis enteropática asociada a la colitis ulcerosa que a la enfermedad de Crohn (cap. 132), mientras que, en el caso del metotrexato, es al contrario. Los inhibidores de TNF- α (v. tabla 249-5) son eficaces para la espondiloartritis relacionada tanto con la colitis ulcerosa como con la enfermedad de Crohn.¹⁷ Se ha demostrado que el abordaje multidisciplinar mejora el manejo de la enfermedad reumática en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, posibilitando una atención más global.¹⁸

Bibliografía de grado A

- Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7:CD010952.
- Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD005468.
- Landewé R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet.* 2018;392:134-144.
- Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Consistently good clinical response in patients with early axial spondyloarthritis after 3 years of continuous treatment with etanercept: longterm data of the ESTHER trial. *J Rheumatol.* 2014;41:2034-2040.
- Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373:2534-2548.
- van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COASTV): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392:2441-2451.
- van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392:2378-2387.

TABLA 249-5 RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE LAS ESPONDILOARTROPATÍAS

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a demanda (de forma crónica solo si se necesitan)

Si hay respuesta inadecuada a los tratamientos de prueba con dos AINE distintos, añade un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)- α y trate de suspender los AINE si la respuesta es buena; las opciones son:
 Etanercept (50 mg subcutáneos una vez por semana)
 Infliximab* (5 mg/kg intravenoso a las 0, 2 y 6 semanas, luego cada 6 u 8 semanas*)
 Adalimumab* (40 mg subcutáneos semanas alternas)
 Golimumab* (50 mg subcutáneos una vez al mes)
 Certolizumab (400 mg subcutáneos inicialmente y a las 2 y 4 semanas, seguidos de 200 mg en semanas alternas o 400 mg cada 4 semanas)

Si no se obtiene respuesta a los tratamientos de prueba con dos inhibidores de TNF- α distintos o existen contraindicaciones para su uso, añade un fármaco antirreumático de acción lenta
 Sulfasalacina (2-3 g orales diarios en dosis divididas de forma regular con intervalos entre las dosis que no superen 8 h) o
 Metotrexato (10-25 mg en una dosis semanal) para la artritis psoriásica y la artritis enteropática

El tratamiento a corto plazo con inyecciones locales de corticosteroides es útil, pero los corticosteroides sistémicos no se recomiendan

*Se prefiere al etanercept en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

†6 semanas para la espondilitis anquilosante; 8 semanas para la artritis psoriásica.

Adaptado de Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:282-298.

- Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1543-1551.
- Barber CE, Kim J, Inman RD, et al. Antibiotics for treatment of reactive arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2013;40:916-928.
- Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic *Chlamydia*-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1298-1307.
- Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:2489-2498.
- Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2504-2517.
- Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet.* 2018;391:2213-2224.
- Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370:2295-2306.
- Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373:1329-1339.
- Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:1525-1536.
- Mease P, Coates LC, Helliwell PS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392:2367-2377.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

250

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

MARY K. CROW

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica debida a una lesión tisular mediada por el sistema inmunitario. Las manifestaciones del LES pueden afectar a la piel, las articulaciones, el riñón, el sistema nervioso central (SNC), el sistema cardiovascular, las serosas y los sistemas sanguíneo e inmunitario. La enfermedad es muy heterogénea, con pacientes que manifiestan combinaciones variables de manifestaciones clínicas. En la mayoría de los pacientes con LES la enfermedad se caracteriza por una evolución clínica con reactivaciones y remisiones, aunque algunos

muestran un patrón de actividad crónica. Se desconocen los desencadenantes moleculares de la enfermedad, pero en la patogenia interviene la producción de autoanticuerpos específicos frente a los ácidos nucleicos y las proteínas ligadoras de los ácidos nucleicos. Los inmunocomplejos, junto con las células del sistema inmunitario y los mediadores solubles, generan inflamación y daño tisular. Los abordajes terapéuticos generalmente implican la inmunodepresión, aunque se están desarrollando fármacos biológicos prometedores dirigidos contra mecanismos moleculares específicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Una característica notable del LES es que aparece con mucha mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres. Además de la tiroiditis de Hashimoto y el síndrome de Sjögren, la relación mujer:hombre es de aproximadamente 8:1 a 10:1 en los adultos, y en la mayoría de los casos se diagnostica entre las edades de 15 a 44 años. En niños y mujeres mayores de 55, el cociente es cercano a 2:1. La prevalencia de LES se calcula en aproximadamente 62,2 a 84,8 por 100.000 en EE. UU., y la incidencia de casos nuevos es de 4,6 a 5,6 por 100.000 por año.¹² La prevalencia, gravedad y características de la enfermedad difieren en diferentes grupos étnicos, y el LES es de 3 a 4 veces más prevalente en las mujeres afroamericanas e indias americanas que en las mujeres blancas.³ La gravedad de la enfermedad es mayor en los hispanos que en los blancos, aunque hay menos datos sobre las poblaciones hispanas.⁴ Los asiáticos también pueden tener una mayor prevalencia de la enfermedad que los blancos. Estudios del lupus en poblaciones minoritarias indican que los factores socioeconómicos contribuyen de manera importante a la mayor prevalencia y gravedad de la enfermedad en los estadounidenses de raza negra y en los hispanos estadounidenses.

BIOPATOLOGÍA

Los conocimientos actuales sobre la patogenia del lupus incorporan el papel de la predisposición génica basada en un modelo de golpe acumulativo en el que intervienen múltiples genes,⁵ desencadenantes ambientales, como la infección microbiana, la luz del sol y ciertos fármacos; y la alteración de la función del sistema inmunitario. Avances recientes en la inmunología han centrado su atención en los mecanismos que son responsables de la activación del sistema inmunitario innato.⁶ Es probable que al menos algunos de los contribuyentes génicos y ambientales al lupus favorezcan la activación del sistema inmunitario innato y la consiguiente autoinmunidad. Otros pueden contribuir a la inflamación y la lesión tisular. La inducción de respuestas de estrés celular, como la modificación oxidativa de las proteínas celulares, tiene interés en la actualidad como mecanismo que vincula los desencadenantes ambientales y la disfunción inmunitaria.

Los modelos murinos han resultado útiles para identificar genes que podrían contribuir a la proclividad al lupus o definir patrones de enfermedad. La producción de autoanticuerpos característica del LES y el desarrollo de la nefritis y la muerte acelerada se han demostrado en numerosas cepas murinas en las que se habían modificado genes del sistema inmunitario. En la mayoría de los casos no se han observado alteraciones en genes humanos homólogos. La fácil inducción de la enfermedad lúpica en modelos murinos indica que hay numerosas posibles vías patógenas que podrían conducir a las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Un mecanismo inmunitario prominente comprende componentes de la respuesta inmunitaria a la infección viral, en particular la respuesta del interferón de tipo I, que se asocian al lupus tanto en el sistema murino como en el humano, y que probablemente sean importantes en la patogenia de la enfermedad.⁷

Genética

La importante contribución génica a la proclividad al lupus señala la alta concordancia de la enfermedad que hay en los gemelos monocigotos (24%). Las mutaciones inusuales en los genes que codifican los componentes de la vía del complemento, incluidos C1q, C2 y C4A, contribuyen a aumentar la predisposición o la gravedad del lupus. La producción deficiente de estos componentes tempranos del complemento puede disminuir la eliminación de las células apoptóticas, aumentando así el conjunto de autoantígenos disponibles, o disminuir la solubilidad de los inmunocomplejos. La asociación del LES a los alelos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de la clase II antígeno leucocítico humano (HLA) DR3 (DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01) y HLA-DR15 (DRB1*15:01/03-DQA1*01:02-DQB1*06:01) muestra el mayor riesgo, y estos alelos de la clase II se asocian a la producción de autoanticuerpos particulares. Un gran estudio de asociación del genoma completo (GWAS) en varios ancestros de sujetos de origen europeo, africano e hispanoamericano ha identificado 80 polimorfismos de un solo nucleótido diferentes al HLA asociados al LES a un valor de *P* de falso descubrimiento < 0,001 en un metaanálisis. Algunas asociaciones de gran importancia se relacionaron con la ascendencia (e-tabla 250-1).^{8,9} Las variantes polimórficas en los componentes de las vías del receptor de tipo toll (TLR) que regulan la producción de interferones de tipo I, incluido el factor regulador del interferón 5 (*IRF5*) e *IRF7*, están asociados a un diagnóstico de LES y aumentan la actividad del interferón en el plasma en algunas poblaciones. Los polimorfismos en los genes del receptor para el Fc *FCGR2A* y *FCGR3A* se han asociado a la nefritis del LES, posiblemente por una alteración en la eliminación de los inmunocomplejos. Variantes del gen *PTPN22*, que codifica una fosfatasa que regula la activación del linfocito T, también se asocian al LES. Los estudios de asociación pangenómicos han identificado variaciones en los reguladores de la activación del sistema inmunitario innato (p. ej., *TNFAIP3*, *ITGAM*, *IFIH1*) y

moléculas transmisoras de señales importantes en la activación de los linfocitos (p. ej., *STAT4*, *BANK1* y *BLK*). Se han identificado mutaciones poco frecuentes en genes que codifican proteínas que regulan la integridad y la degradación de ácido nucleico. Cabe citar entre ellas las de los genes *TREX1*, que codifica una ADNasa; *SAMHD1*, una trifosfato hidrolasa; *RNASEH2A*, *B* y *C*; y *ADAR*, una adenosina hidrolasa específica de ARN en algunos pacientes con un trastorno parecido al lupus denominado síndrome de Aicardi-Goutieres, caracterizado por lesiones cutáneas, alteración del SNC, autoanticuerpos y una concentración alta de interferón.¹⁰ También se han detectado mutaciones en estos genes en un reducido número de pacientes con LES, y ello ha proporcionado información novedosa sobre la contribución probable de los ácidos nucleicos endógenos a la activación del sistema inmunitario inespecífico y a la patogenia del lupus.¹¹ Los datos disponibles indican un aspecto común: los genes asociados al lupus confieren una mayor activación o una alteración en la regulación de las respuestas inmunitarias innatas o adaptativas, con un aumento del interferón de tipo I observado a menudo asociado al genotipo de riesgo.

Desencadenantes ambientales

Se han estudiado varios posibles desencadenantes ambientales del lupus.¹² Aunque el predominio femenino del LES implica la participación de factores hormonales en la enfermedad, conceptos recientes señalan una contribución de la modificación epigenética o efectos de dosis del cromosoma X como responsables de al menos una parte del sesgo sexual. Se han propuesto los desencadenantes microbianos, en particular las infecciones virales, compatibles con los síntomas constitucionales que a menudo caracterizan la primera fase de la enfermedad. El virus de Epstein-Barr ha generado un particular interés entre los investigadores porque la frecuencia de infección previa en los pacientes con LES es significativamente superior a la de la población general (99 frente a 94%). Las pruebas de exposición a otros virus, como el citomegalovirus, son equivalentes entre los pacientes con LES y los sujetos control sanos. Datos recientes implican a los ortólogos del Ro60 humano, un objetivo común de los autoanticuerpos del lupus, en las bacterias comensales y demuestran la reactividad cruzada de clones de linfocitos T humanos específicos frente a Ro con el Ro60 derivado de las bacterias.¹³ La exposición a la luz ultravioleta es un desencadenante bien descrito de las reactivaciones del lupus. Los posibles mecanismos son el daño del ADN, inducción de respuestas de estrés celular y la inducción de la apoptosis de las células cutáneas, lo que da lugar a la concentración de ácidos nucleicos y proteínas asociadas en vesículas de la membrana celular que pueden ser procesadas por las células presentadoras de antígeno. Los datos también apoyan una asociación entre el consumo actual de tabaco y los anticuerpos contra el ADN bicatenario y la actividad del lupus. Ciertos fármacos, como la procainamida y la hidralacina, pueden inducir un síndrome análogo al lupus, pero los síntomas disminuyen habitualmente tras suspender el fármaco. Estas sustancias pueden favorecer la desmetilación del ADN, lo que altera la expresión de los genes y potencialmente aumenta la disponibilidad de ADN inmunostimulador. Se ha publicado que las sulfamidas antibióticas inducen la reactivación del lupus en algunos pacientes. La administración de interferón α recombinante a los pacientes con neoplasias malignas sanguíneas o hepatitis C se ha asociado a la inducción de un síndrome lúpico. Además, los fármacos contra el factor de necrosis tumoral han inducido autoanticuerpos lúpicos y en ocasiones el lupus clínico en los pacientes con artritis reumatoide.

Desencadenantes inmunitarios

Los factores génicos y ambientales que aumentan la probabilidad de aparición del LES actúan probablemente sobre el sistema inmunitario para inducir la autoinmunidad y la inflamación y lesión tisular consiguiente.¹⁴ Además de los mecanismos que aumentan la disponibilidad de autoantígenos (como la luz ultravioleta), la expresión alterada de los productos génicos que median o regulan la apoptosis o la alteración en la eliminación de restos apoptóticos, dan lugar a la activación generalizada del sistema inmunitario y contribuye a la autoinmunidad en el lupus. En paralelo con los acontecimientos responsables de las respuestas inmunitarias eficaces dirigidas a microorganismos exógenos, la autoinmunidad que aparece en los pacientes con LES exige probablemente la activación de respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. El sistema inmunitario innato (cap. 39) reconoce patrones moleculares frecuentes expresados en el microbio y aumenta la capacidad de la célula presentadora de antígeno y a la generación satisfactoria de una respuesta inmunitaria adaptativa específica frente al antígeno. La caracterización de la familia de TLR de receptores de reconocimiento del patrón ha proporcionado un punto de vista nuevo de los mecanismos a través de los cuales estímulos exógenos y endógenos, entre ellos los inmunocomplejos que contienen ácidos nucleicos, activan al sistema inmunitario innato y promueven la inducción de una respuesta inmunitaria adaptativa frente a lo propio (cap. 40).

Interferón de tipo I

Los estudios sobre la expresión de los genes en las células mononucleares de la sangre periférica de los pacientes con LES utilizando la tecnología de micromatrices y secuenciación de ARN han demostrado una «firma» sostenida y amplia de transcritos de genes inducidos por el interferón de tipo I que reflejan la activación del sistema inmunitario innato. El interferón α (IFN- α), junto con otros IFN de tipo I (p. ej., IFN- β , IFN- ω), puede ser responsable de muchas de las alteraciones inmunitarias observadas

en el LES y se ha identificado como una diana terapéutica prometedora. Se postula que los inmunocomplejos que contienen ADN o ARN inducen la producción de interferón de tipo I en el LES. El ADN desmetilado rico en CpG o el ARN asociado a proteínas ligadoras de ácidos nucleicos pueden activar las células dendríticas plasmocitoides y otras células del sistema inmunitario a través del TLR y así inducir la producción de interferón de tipo I (IFN- α o IFN- β) y otras citocinas proinflamatorias (e-fig. 250-1). La detección de ARN o ADN intracelular por los sensores de ácido nucleico citosólicos es otra posible vía molecular que conduce a la producción de interferón de tipo I. Diversos efectos del interferón de tipo I sobre la función del sistema inmunitario son compatibles con la alteración de las respuestas inmunitarias observadas en los pacientes con LES, como la maduración de las células dendríticas, el aumento del cambio de clase de inmunoglobulina a isotipos de inmunoglobulina maduros (inmunoglobulina [Ig] G e IgA), la inducción de mediadores solubles que aumentan la diferenciación del linfocito B y las respuestas inflamatorias, como el estimulador del linfocito B (BLyS) y el IFN- γ y la modulación de programas de linfocitos T efectores. La inducción de un microambiente inmunoestimulador por el IFN- α puede apoyar el desarrollo de una respuesta inmunitaria humoral dirigida a autoantígenos, en particular partículas intracelulares que contienen ácidos nucleicos y proteínas ligadoras de ácidos nucleicos. No se sabe por qué algunos sujetos inician la activación del sistema inmunitario dirigida contra autoantígenos y otros no. Además de sus efectos sobre la función del sistema inmunitario, el interferón de tipo I se ha asociado a función celular endotelial y de la microglía en el cerebro, y puede contribuir a la aparición de patología vascular aterosclerótica y enfermedad del SNC en pacientes con lupus.^{15,16}

Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos lúpicos más característicos se dirigen contra partículas intracelulares que contienen ácidos nucleicos y proteínas ligadoras de ácidos nucleicos. El conocimiento del significado de la inducción de estos autoanticuerpos particulares puede proporcionar pistas sobre la causa del LES. Un análisis del espectro de autoanticuerpos presente en los sueros de sujetos a los que después se diagnosticó un LES ha señalado que los autoanticuerpos reactivos frente a ciertas proteínas ligadoras del ARN, como la proteína Ro, aparecen pronto en la fase preclínica de la enfermedad, junto a la positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA). A estos les siguen con frecuencia los anticuerpos contra el ADN bicatenario y, finalmente, la aparición de anticuerpos específicos frente a las proteínas espliceosómicas Smith (Sm) y la ribonucleoproteína (RNP) aproximadamente en el momento del diagnóstico (fig. 250-1). Estas observaciones indican que los sujetos que muestran una progresión de los anticuerpos dirigidos contra el ARN a los dirigidos contra el ADN y las proteínas del empalmosoma son aquellos en los que aparece suficiente autoinmunidad como para manifestar síntomas clínicos. Aproximadamente un tercio de los pacientes con LES tiene autoanticuerpos reactivos con los fosfolípidos o las proteínas asociadas a ellos, en particular la β_2 -glucoproteína I. Estos autoanticuerpos también pueden estar presentes independientemente del LES en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (cap. 162).

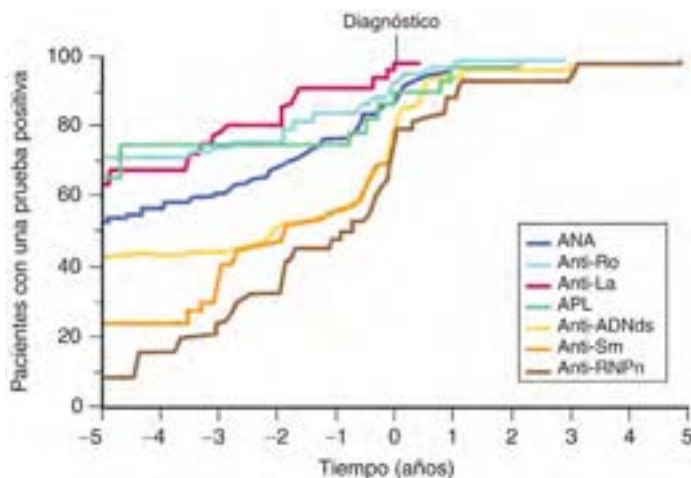


FIGURA 250-1. Proporción de pacientes con pruebas de anticuerpos positivas en relación con el momento del diagnóstico o la aparición de la primera manifestación clínica del lupus eritematoso sistémico (LES). Para cada autoanticuerpo, se evaluó la proporción de pacientes con un resultado positivo en las pruebas en relación con el momento del diagnóstico o el momento de aparición del primer criterio clínico. En los análisis temporales desde el desarrollo del anticuerpo hasta el diagnóstico del LES, los anticuerpos antinucleares (ANA) aparecieron significativamente antes que los anticuerpos anti-Sm y los anticuerpos frente a la ribonucleoproteína nuclear (anti-RNPn), pero no significativamente antes que los antifosfolípidos (APL), los anti-Ro, anti-La o anti-ADN bicatenario (anti-ADNs). (Tomado de Ar buckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349:16.)

Inmunocomplejos y complemento

La lesión en los tejidos y órganos en el LES está mediada por el depósito o formación en el mismo lugar de inmunocomplejos y la consiguiente activación del complemento y la inflamación. El sistema del complemento (cap. 44), compuesto de más de 30 proteínas que actúan en concierto para proteger al huésped frente a los microorganismos invasores, inicia la inflamación y lesión tisular. La activación del complemento favorece la quimiotaxia de células inflamatorias y genera fragmentos proteolíticos que potencian la fagocitosis por los neutrófilos y los monocitos. La vía clásica del complemento se activa cuando los anticuerpos se unen al antígeno y generan efectores potentes. Los mecanismos de activación de la vía alternativa difieren en que lo inicia la unión de componentes del complemento activados espontáneamente en las superficies de los microorganismos patógenos o los propios tejidos. El C3a, una anafilotoxina que se une a receptores en los leucocitos y otras células, causa la activación y liberación de mediadores inflamatorios. El C5a es una potente molécula soluble inflamatoria, anafilotóxica y quimiotáctica que promueve el reclutamiento y activación de neutrófilos y monocitos y media la activación de la célula endotelial a través de su receptor. La liberación de intermediarios reactivos del oxígeno y del nitrógeno es un mecanismo adicional que contribuye a la lesión del tejido.

Los tejidos atacados por la actividad del sistema inmunitario en el lupus son la piel, donde los inmunocomplejos y el complemento se depositan en un patrón lineal (como se demostró en la prueba de banda del lupus, en la que se identificaban anticuerpos depositados por medio de un marcado fluorescente), los glomérulos y las válvulas cardíacas. Los anticuerpos reactivos frente a las neuronas del hipocampo en el encéfalo pueden mediar la muerte excitotóxica. Los mecanismos inmunitarios e inflamatorios responsables de la vasculopatía del lupus son multifactoriales y no se han definido claramente. Se observa una lesión microvascular en las arterias esplénicas que se caracteriza por el típico patrón en piel de cebolla de depósito concéntrico de tejido conectivo. Además de la lesión vascular mediada por la inflamación, la trombosis, incluidos los microtrombos, contribuyen a la isquemia y la necrosis celular en el encéfalo y otros órganos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos

Síntomas constitucionales

El LES es una enfermedad que afecta a casi todos los componentes del sistema inmunitario y puede acompañarse de síntomas constitucionales similares a los que se ven en el marco de una infección microbiana. Son frecuentes la astenia, la cefalea, la pérdida de peso y la fiebre, junto a las artralgias generalizadas, las mialgias y la linfadenopatía. El nivel de actividad del LES suele seguir un patrón de reactivaciones y remisiones, aunque algunos pacientes mantienen una enfermedad activa durante periodos prolongados. Es importante una vigilancia cuidadosa en busca de la aparición de una afectación de órganos importantes para asegurar un ajuste oportuno del tratamiento médico.

Piel y mucosas

La piel y las mucosas se afectan en la mayoría de los pacientes con lupus (tabla 250-1). El exantema facial eritematoso con una distribución en forma de mariposa a través de las prominencias malar y nasal y que respeta los pliegues nasolabiales es el exantema clásico del LES y se ve en el 30-60% de los pacientes (fig. 250-2). El exantema en mariposa lo

TABLA 250-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

MANIFESTACIÓN	FRECUENCIA APROXIMADA (%)
Cutánea	88
Artritis/artralgias	76
Neuropsiquiátrica	66
Pleurresia/pericarditis	63
Anemia	57
Fenómeno de Raynaud	44
Vasculitis	43
Aterosclerosis	37
Nefritis	31
Trombocitopenia	30
Neuropatía sensitivomotora	28
Cardiopatía valvular	18
Hemorragia pulmonar alveolar	12
Pancreatitis	10
Miositis	5
Miocarditis	5



FIGURA 250-2. Exantema malar en una paciente con lupus eritematoso sistémico. Se observa que el exantema no sobrepasa el pliegue nasolabial. (Tomado de Gladman DD, Urowitz MB. *Systemic lupus erythematosus: clinical features*. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby; 1998.)

desencadena a menudo la exposición al sol, pero la fotosensibilidad también puede demostrarse de forma difusa en otras zonas del cuerpo.

Las lesiones cutáneas discoides son placas eritematosas con cicatriz central y pueden estar cubiertas escamas. Estas lesiones se ven en alrededor del 25% de los pacientes, afectan al cuero cabelludo o la cara y los pabellones auriculares, y pueden asociarse a la alopecia. Las lesiones discoides pueden estar presentes sin las manifestaciones sistémicas del LES (lupus discoide). Además de la alopecia cicatricial del lupus discoide, una alopecia más transitoria puede ser un signo clínico de aumento de la actividad de la enfermedad y se asocia a una apoptosis de las células en el folículo piloso.

La inflamación de la dermis profunda y la grasa subcutánea puede provocar una panculitis lúpica, con nódulos duros dolorosos que a veces se adhieren a la epidermis para provocar irregularidades en la superficie de la piel. El lupus eritematoso cutáneo subagudo se ve en zonas expuestas al sol y puede consistir en placas eritematosas o lesiones psoriasiformes. Se asocia a autoanticuerpos frente a la proteína Ro (SSA) ligadora de ARN. Las úlceras mucosas, en especial en la mucosa bucal y la zona superior del paladar, se deben a una mucositis y son típicas del LES. Las manifestaciones de la vasculopatía también son frecuentes en el LES, incluido el espasmo arteriolar o los infartos en los pliegues ungueales, un patrón reticular difuso sobre la piel descrito como lívido reticular y lesiones petequiales y purpúricas o urticariales en las extremidades. La vasculopatía en el LES se asocia a menudo a la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos.

Sistema osteomuscular

Las artralgias y la artritis no erosiva se encuentran entre las manifestaciones clínicas más frecuentes del LES y las experimentan más del 85% de los pacientes. Las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas de la mano son las que con mayor frecuencia son sintomáticas, junto con las rodillas y las muñecas. En algunos pacientes ($\approx 10\%$) pueden aparecer deformidades debidas a la lesión del tejido periarticular, un trastorno denominado *artropatía de Jaccoud*. El uso intenso de corticoesteroides en muchos pacientes con lupus puede acompañarse de la aparición de una osteoporosis, incluidas las fracturas osteoporóticas, o de osteonecrosis, más frecuente en las caderas, aunque la vasculopatía subyacente también puede contribuir al daño articular.

La inflamación de los músculos con aumento de la creatina fosfoquinasa puede aparecer raramente en el LES, y la miopatía puede observarse como consecuencia del tratamiento con corticoesteroides. La fibromialgia, caracterizada por puntos gatillo dolorosos en localizaciones características, acompaña con frecuencia al LES y puede contribuir a la astenia y la depresión.

Sistema renal

La afectación renal es frecuente en el LES (cap. 113), y un 74% de los pacientes se afecta en algún momento de la evolución de su enfermedad y es un indicador de mal pronóstico. La lesión renal se atribuye generalmente al depósito de inmunocomplejos circulantes o a la formación local de estos complejos en los glomérulos, y da lugar a la activación del complemento y al consiguiente reclutamiento de células inflamatorias. Además de la inflamación glomerular, la necrosis y la cicatrización, la lesión renal se caracteriza por lesiones vasculares, como la microangiopatía trombótica y la vasculitis extraglomerular. La enfermedad tubulointersticial con infiltración del intersticio por células mononucleares, atrofia tubular y fibrosis intersticial se detecta con frecuencia

creciente, asociada a mal pronóstico de nefritis persistente y supervivencia renal.¹⁷ La hipertensión puede ser una consecuencia de una afectación renal significativa.

La mayoría de los casos de nefritis lúpica presenta un cuadro inmunopatológico complejo, pero, en general, el patrón de afectación renal refleja la zona de depósito de inmunoglobulinas y la calidad de los mecanismos efectores inducidos. El depósito mesangial de inmunoglobulinas induce la proliferación de la célula mesangial y se asocia a una hematuria microscópica y a una proteinuria leve (fig. 250-3). El depósito subendotelial de inmunocomplejos da lugar a una inflamación proliferativa y a una inflamación exudativa, junto a la hematuria, la proteinuria leve a moderada y la filtración glomerular reducida. El depósito subepitelial de inmunocomplejos adyacente a los podocitos y a lo largo de la membrana basal glomerular puede dar lugar a una nefritis membranosa con proteinuria en los límites nefróticos. Además, los anticuerpos antifosfolípidicos pueden apoyar el desarrollo de lesiones vasculares trombóticas o inflamatorias por dentro o por fuera de los glomérulos.

En 1975 se publicó por primera vez una clasificación de la nefritis lúpica de la Organización Mundial de la Salud con revisiones posteriores. Estas clasificaciones revisaron y reevaluaron de forma rigurosa los criterios de clasificación de la International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society de la glomerulonefritis lúpica (GN) publicados en 2004 y revisados en 2018¹⁸ (e-tabla 250-2; v. tabla 113-7). La GN de la clase I y II implica el depósito mesangial de inmunocomplejos (clase I sin hiper celularidad mesangial y clase II con ella), la clase III describe la GN focal que afecta a menos del 50% de todos los glomérulos, la clase IV incluye la GN difusa que afecta al 50% o más de los glomérulos, la clase V designa la nefritis lúpica membranosa y la clase VI se caracteriza por lesiones escleróticas avanzadas. Las clases III y IV tienen subdivisiones para las lesiones activas y escleróticas, y, en la actualidad, la clase IV también tiene subdivisiones para la afectación segmentaria y global. Las recomendaciones recientes de estas sociedades incluyen la eliminación de las subdivisiones IV-S y IV-G, y la sustitución de las designaciones activa y crónica para las lesiones de la clase III/IV por la aplicación de índices de actividad y cronicidad para todas las clases. También aconsejan eliminar el término «proliferación endocapilar» y están considerando una definición más apropiada de hiper celularidad endocapilar. Se prevé que estos grupos validen los criterios de clasificación. El diagnóstico anatomopatológico incluye descripciones de la enfermedad tubulointersticial y vascular, así como de la afectación glomerular. Varias lesiones anatomopatológicas renales observadas en pacientes con LES que no están incluidas en el esquema de clasificación de la GN lúpica son la podocitopatía lúpica, la glomerulopatía colapsante y la microangiopatía trombótica, esta última a menudo asociada al síndrome antifosfolípidico.

El pronóstico de la enfermedad de la clase I y la clase II es habitualmente bueno, mientras que la clase IV, la más frecuente forma de nefritis lúpica, tiene el peor pronóstico, en particular cuando la concentración sérica de creatinina está elevada en el momento del diagnóstico. La nefritis de la clase V ocurre en 10-20% de los pacientes, y el pronóstico a largo plazo depende del grado de proteinuria, de modo que la proteinuria leve tiene un buen pronóstico y el síndrome nefrótico con edema crónico un pronóstico más negativo. Hay que señalar que las venas renales pueden en ocasiones afectarse con una trombosis, lo que también contribuye al síndrome nefrótico. Esta complicación puede evaluarse mediante una ecografía renal (cap. 113).

Sistema cardiovascular

La pericarditis y los nódulos valvulares fueron algunas de las primeras manifestaciones clínicas descritas en el LES. Actualmente se reconoce que la enfermedad aterosclerótica prematura constituye una contribución significativa a la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con LES. La pericarditis (cap. 68) es la manifestación cardíaca más frecuente, pero a veces solo se detecta en estudios de imagen o en necropsias. Es un componente de la serositis generalizada que forma parte a menudo del LES y se asocia a autoanticuerpos e inmunocomplejos locales. La pericarditis suele manifestarse en forma de dolor torácico subesternal que mejora inclinándose hacia delante y que puede exacerbarse con la inspiración o la tos. Los síntomas y los derrames asociados a la pericarditis responden bien a dosis moderadas (20-30 mg/día de prednisona) de tratamiento con corticoesteroides.

Las alteraciones valvulares en el LES van desde nódulos estériles que describieron inicialmente Libman y Sacks a engrosamientos valvulares inespecíficos (cap. 66). Los nódulos son inmóviles y habitualmente se localizan en el lado auricular de la válvula mitral y a veces en el lado arterial de la válvula aórtica. Las lesiones en el lado derecho son raras. Estos cambios estructurales pueden dar lugar en algunos casos a la insuficiencia valvular. Aunque los nódulos valvulares se detectan en la mayoría de los pacientes con LES en la necropsia, la valvulopatía clínica significativa es mucho menos frecuente (1-18%). Lo más probable es que las lesiones valvulares verrugosas de Libman y Sacks sean de naturaleza inflamatoria y pueden acompañarse de anticuerpos antifosfolípidicos.

La aterosclerosis prematura y acelerada es un factor prevalente en los pacientes con lupus, y se ha demostrado una placa aterosclerótica carotídea preclínica en el 37% de los pacientes con LES a diferencia del 15% en los controles con una edad y sexo parecidos. Se aplican los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, pero el diagnóstico de LES es en sí mismo un factor de riesgo significativo de aterosclerosis prematura (cap. 62). Entre los mecanismos relacionados con el lupus que implican

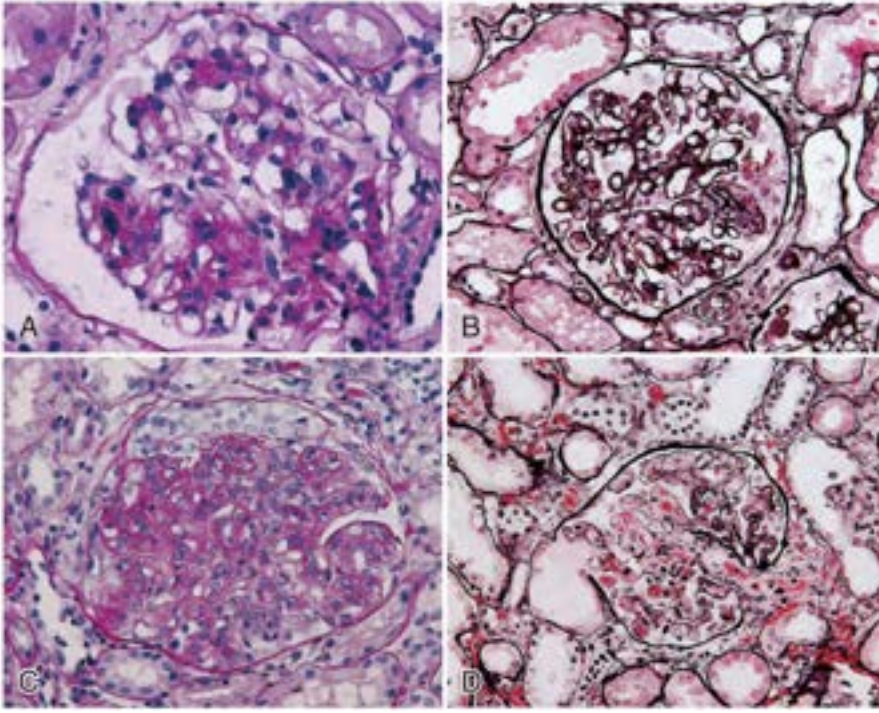


FIGURA 250-3. Aspecto anatomopatológico de la nefritis lúpica. **A.** Nefritis lúpica de clase II. Una microfotografía de microscopía óptica de un glomérulo que muestra una leve hiper celularidad mesangial (ácido peryódico de Schiff). **B.** Nefritis lúpica de clase III (A). Microfotografía de microscopía óptica que muestra un glomérulo con hiper celularidad segmentaria endocapilar, hiper celularidad mesangial, engrosamiento capilar de la pared y necrosis segmentaria capilar temprana (metenamina argéntica). **C.** Nefritis lúpica de clase IV-G (A/C). Un glomérulo presenta la proliferación global endocapilar, la afluencia de leucocitos y cuerpos apoptóticos, contornos dobles, formación de medias lunas con transformación tubular, esclerosis temprana y rotura de la cápsula de Bowman (ácido peryódico de Schiff). **D.** Microangiopatía trombótica en un paciente con lupus eritematoso sistémico y anticoagulante circulante lúpico. Un glomérulo muestra una trombosis capilar y arteriolar intensa, necrosis y edema de las células endoteliales, una afluencia de neutrófilos y estasis de eritrocitos. No hay signos de sedimentos inmunitarios (metenamina argéntica). (Tomado de Wenning JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:241.)

riesgo adicional de aterosclerosis, el IFN- α y la modificación oxidativa de las proteínas asociadas a lípido contribuyen a la acumulación de daño vascular.¹⁹ La mortalidad por la aterosclerosis puede ser hasta 10 veces mayor en los pacientes con LES que en los controles con una edad y sexo similares.

Aunque no es específico del LES, el fenómeno de Raynaud (cap. 72), caracterizado por vasoespasmo episódico y oclusión de las arterias de los dedos en respuesta al frío y al estrés emocional, es una manifestación en hasta el 60% de los pacientes con LES y contribuye al dolor y a veces la necrosis de los extremos distales de las extremidades. La coloración de los dedos cambia clásicamente de la palidez a la cianosis y después al rubor a medida que la perfusión vascular se deteriora y a continuación se produce la reperfusión. Además, las pequeñas arterias, arteriolas y capilares pueden verse afectadas por la vasculitis y la necrosis fibrinoide con manifestaciones clínicas que incluyen las telangiectasias periungueales, el dolor abdominal y los síntomas neuropsiquiátricos.

Sistema pulmonar

La pleuritis es la manifestación más frecuente de la afectación pulmonar en el LES y aparece en alrededor del 30% de los pacientes en algún momento de su enfermedad. La pleuritis se caracteriza por dolor con la respiración y derrames exudativos (cap. 92). La afectación parenquimatosa es menos frecuente, pero puede basarse en diferentes mecanismos, como la neumonitis sin infección demostrada y a veces la hemorragia alveolar (en hasta el 12% de los pacientes), la embolia pulmonar secundaria a la trombosis venosa profunda o la hipertensión pulmonar con aumento de la resistencia pulmonar y reducción de la capacidad de difusión.

Afectación neuropsiquiátrica

Las manifestaciones clínicas del LES relacionadas con el sistema nervioso son neurológicas y psiquiátricas.²⁰ La enfermedad puede afectar a los sistemas nerviosos central y periférico. El American College of Rheumatology ha identificado 19 síndromes neuropsiquiátricos que pueden asociarse al LES, y la validación de estas observaciones neuropsiquiátricas se ha apoyado en varios estudios independientes. Las manifestaciones más frecuentes que son probablemente atribuibles a la cerebritis del LES son la disfunción cognitiva, presente en el 17-66% de los pacientes con LES; la psicosis o los trastornos del humor, la primera descrita en hasta el 8% de los pacientes; la enfermedad cerebrovascular en el 5-18% de los pacientes; y las convulsiones, presentes en el 6-51% de los pacientes. La cefalea también es frecuente. Aunque ninguna de estas manifestaciones del SNC se encuentra exclusivamente en el LES, la actividad global del LES se asocia a manifestaciones neuropsiquiátricas concurrentes atribuibles al LES.

La evaluación del lupus neuropsiquiátrico depende de una anamnesis y una exploración cuidadosas y de un estudio de laboratorio y, en algunos casos, de estudios de imagen y análisis del líquido cefalorraquídeo para excluir una infección. La resonancia magnética es útil para detectar alteraciones intracraneales, que se ven en el 19-70% de los pacientes y son lesiones en la sustancia blanca, infartos cerebrales, trombosis de senos venosos y a veces atrofia. Pueden usarse la angiografía por resonancia magnética y la espectroscopia por resonancia magnética para evaluar el flujo sanguíneo cerebral o el metabolismo neuronal.

La afectación de los nervios craneales y ocular, probablemente debida a una vasculopatía y a una isquemia focal, puede afectar a veces a la visión. La exploración ocular de la retina puede revelar manchas algodinosas como resultado de la isquemia o necrosis retiniana. Aunque rara, la mielopatía transversa, asociada con frecuencia a los anticuerpos antifosfolípidicos, puede tener consecuencias devastadoras, incluida la paraplejía. Las neuropatías sensitivomotoras, a menudo asimétricas, son más frecuentes (hasta el 28%) y se deben a una lesión de las fibras nerviosas pequeñas por la vasculopatía en las arterias pequeñas que las irrigan.

Como ocurre en la nefritis lúpica, los mecanismos fisiopatológicos responsables de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES son diversos y complejos. Datos recientes indican que los autoanticuerpos que muestran reactividad cruzada con los receptores para el glutamato de la superficie de la neurona y el ADN pueden mediar la muerte excitotóxica de las neuronas, y se ha propuesto que contribuyen a la disfunción cognitiva. Los anticuerpos dirigidos contra la proteína P ribosómica también se han asociado al lupus neuropsiquiátrico, y los anticuerpos antifosfolípidicos pueden contribuir a un estado de procoagulación, trombosis vascular e isquemia cerebral. Se ha demostrado claramente la vasculopatía cerebral mediante estudios angiográficos y anatomopatológicos. La vasculopatía no inflamatoria de los vasos pequeños es la lesión más frecuente y puede asociarse a microinfartos. Los mediadores inflamatorios, como las citocinas interleucina (IL) 6 e IFN- α y las metaloproteinasas de la matriz también contribuyen a las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES. Los datos recientes de los estudios sobre el lupus murino indican que el IFN- α media la activación microglial y la excesiva poda sináptica, un posible mecanismo de disfunción cognitiva en los pacientes con LES.

Aparato digestivo

Aunque infrecuente, la vasculitis del tubo digestivo o del mesenterio puede provocar dolor y necrosis intestinal. Menos frecuente que la pleuritis y la pericarditis, la peritonitis puede manifestarse en forma de derrame peritoneal y dolor abdominal. La pancreatitis aparece en menos del 10% de los pacientes, pero puede deberse también a trastornos vasculares. La hepatitis lupoide, un síndrome que se llamó así por la presencia de ANA en pacientes con hepatitis activa crónica, es un nombre confuso porque raramente se observan transaminasas elevadas en los pacientes con lupus.

Linfoadenopatía

Alrededor de un tercio de los pacientes con LES muestra una linfoadenopatía difusa en algún momento de la evolución de su enfermedad. A menudo los ganglios no son dolorosos y a veces se considera el linfoma en el diagnóstico diferencial. La biopsia revela habitualmente una hiperplasia folicular, aunque algunas observaciones histopatológicas parecen similares a las de la linfoadenitis necrosante histiocítica, que es una manifestación de la enfermedad de Kikuchi, un síndrome autolimitado caracterizado por fiebre y linfoadenopatía. Estudios multicéntricos recientes han determinado la frecuencia de neoplasias malignas en pacientes con LES y han encontrado un aumento significativo de neoplasias malignas sanguíneas, en particular de linfoma no hodgkiniano. A veces se ve una esplenomegalia en el LES y la afectación del bazo se caracteriza por un aspecto

histológico clásico en piel de cebolla que aparece en forma de círculos concéntricos de matriz de colágeno rodeando a las arterias esplénicas y a las arteriolas.

Sistema sanguíneo

Además de los autoanticuerpos bastante específicos del LES (anti-ADN, anti-Sm), también son frecuentes anticuerpos que se dirigen contra los elementos celulares de la sangre. Hay anemia en alrededor del 50% de los pacientes y es multifactorial. Puede asociarse a una prueba de Coombs positiva o a una hemólisis microangiopática (cap. 151) o refleja una enfermedad crónica (normocrómica, normocítica) (cap. 149). Se observa leucopenia, en particular la linfopenia, con un recuento de linfocitos que disminuye en el marco del aumento de la actividad de la enfermedad. Se han descrito anticuerpos que se unen a los linfocitos y los neutrófilos, y una mayor tendencia de los linfocitos a sufrir una apoptosis espontánea podría contribuir a la linfopenia. La púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 163) puede ser una manifestación temprana del LES, y la trombocitopenia, inducida a veces por autoanticuerpos antiplaquetarios, puede provocar una hemorragia que ponga en peligro la vida. También puede haber autoanticuerpos frente a factores de la coagulación y contribuir a una alteración para que se forme el coágulo y las hemorragias.

Embarazo en el lupus y lupus neonatal

El debate sobre si el embarazo aumenta la probabilidad de que se exacerbe el lupus suscita diferencias entre los diferentes investigadores. Sin embargo, datos abundantes indican que los pacientes con LES tienen embarazos con resultados fetales peores que los sujetos sanos.²¹ La hipertensión gestacional, el retraso del crecimiento fetal y la dificultad respiratoria del feto aumentan en los pacientes con LES y pueden llevar a una pérdida o parto prematuro del feto. La preeclampsia puede contribuir a un mal pronóstico de la madre y del feto y puede ser difícil de distinguir de una reactivación del lupus asociada a una nefritis lúpica.

El lupus neonatal es una entidad propia que puede aparecer en niños de madres con o sin un diagnóstico de LES.²² El síndrome se caracteriza por lesiones cutáneas y bloqueo cardíaco congénito en el niño y la presencia de anticuerpos frente a las proteínas ligadoras de ARN Ro (SSA) o La (SSB) (o ambas) en la madre. La mortalidad en los niños con un bloqueo congénito es del 15-31%. En muestras de necropsia se ha demostrado el depósito de IgG anti-Ro en el corazón fetal, indicativo de la transferencia transplacentaria de autoanticuerpos maternos, y el tejido conectivo denso rodeando el sistema de conducción. Las pruebas prenatales en madres con lupus en busca de anticuerpos anti-Ro y anti-La son adecuadas, y la monitorización fetal cuidadosa desde la semana 16.ª de embarazo puede detectar defectos de conducción. Los corticosteroides fluorados como la dexametasona han revertido el bloqueo cardíaco en algunos casos.

Está investigándose la utilidad de la hidroxilcloroquina en la prevención de las manifestaciones del lupus neonatal.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos

Los anticuerpos antifosfolípidicos representan una clase especial de autoanticuerpos que se ven en alrededor de un tercio de los pacientes con LES, pero que pueden aparecer en sujetos que no tienen un diagnóstico de LES (cap. 162). Aunque al principio se pensó que estos anticuerpos eran específicos frente a los fosfolípidos expuestos en las membranas celulares, en particular tras el «vuelco» de las membranas de las células apoptóticas, datos extensos apoyan su reactividad primaria frente a las proteínas ligadoras de fosfolípidos, en particular β_2 -glucoproteína I. Ya sea en un síndrome antifosfolípidico primario o en el LES, los anticuerpos antifosfolípidicos se han asociado a trombosis venosas y arteriales.²³ Además de las trombosis vasculares, las manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípidico son la enfermedad glomerular microangiopática trombótica, las lesiones valvulares cardíacas, la liveidez reticular, la trombocitopenia, la anemia hemolítica y la afectación del SNC. Datos recientes indican que estos autoanticuerpos pueden contribuir a la pérdida del feto y a la restricción de su crecimiento al unirse a la placenta, lo que activa el sistema del complemento e induce inflamación. El síndrome antifosfolípidico catastrófico, desencadenado por el inicio agudo de una trombosis multisistémica (tres o más órganos), es resistente al tratamiento anticoagulante y es mortal en aproximadamente el 50% de los casos.²⁴

DIAGNÓSTICO

Clasificación

Los criterios para la clasificación de los pacientes con LES con el fin de realizar estudios clínicos los ideó el American College of Rheumatology, y la revisión completa más reciente se publicó en 1982, con una actualización en 1997 (tabla 250-2). Los criterios son 11 características que engloban manifestaciones de la afectación cutánea y mucosa, la artritis, la serositis, la afectación renal, el trastorno neurológico, el trastorno sanguíneo, el trastorno inmunitario y un título anormal en la prueba del ANA, y se exigen al menos cuatro criterios para diagnosticar el LES. Los ANA tienen una especificidad baja, pero fortalecen la sensibilidad de los criterios porque es positiva en casi todos los pacientes con lupus. Estos criterios no pretenden ser criterios diagnósticos, porque más del 50% de los pacientes con LES no cumple cuatro criterios puntualmente, aunque todos cumplen estos criterios en algún momento de la evolución de la enfermedad.²⁵ Los criterios de clasificación del LES se están revisando actualmente a través de un proyecto copatrocinado por el American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism. Los criterios son útiles para recordar al médico las manifestaciones más

TABLA 250-2 ACTUALIZACIÓN DE LOS CRITERIOS REVISADOS DE 1982 PARA LA CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

CRITERIO*	DEFINICIÓN
1. Exantema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares que no suele afectar a los pliegues nasolabiales
2. Exantema discoide	Manchas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; pueden aparecer cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas
3. Fotosensibilidad	Exantema como consecuencia de una reacción inusual a la luz del sol, por anamnesis u observación física
4. Aftas orales	Úlcera oral o nasofaríngea, generalmente indolora, observada por un médico
5. Artritis no erosiva	Afecta a 2 o más articulaciones periféricas y se caracteriza por dolor con la palpación, edema o derrame
6. Pleuritis o pericarditis	A. Pleuritis: antecedentes convincentes de dolor pleurítico o roce escuchado por un médico o pruebas de derrame pleural o B. Pericarditis: demostrada con electrocardiografía, roce o prueba de derrame pericárdico
7. Trastorno renal	A. Proteinuria persistente > 0,5 g/día o > 3+ si no se realiza la cuantificación o B. Moldes celulares: pueden ser eritrocitos, hemoglobina, granular, tubular o mixtos
8. Trastorno neurológico	A. Convulsiones: sin fármacos causales ni trastornos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis, desequilibrio electrolítico) o B. Psicosis: sin fármacos causales ni trastornos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis, desequilibrio electrolítico)
9. Trastorno hematológico	A. Anemia hemolítica: con reticulocitosis o B. Leucopenia: < 4.000/μl totales en ≥ 2 ocasiones o C. Linfopenia: < 1.500/μl en ≥ 2 ocasiones o D. Trombocitopenia: < 100.000/μl sin fármacos causales
10. Trastorno inmunitario	A. Anti-ADN: anticuerpo frente a ADN natural con valores anómalos o B. Anti-Sm: presencia de anticuerpos frente al antígeno nuclear Sm o C. Indicios positivos de anticuerpos antifosfolípidicos en: 1) una concentración sérica anómala de anticuerpos anticardiolipínicos IgG o IgM; 2) un resultado positivo en la prueba de detección del anticoagulante lúpico con un método estándar, o 3) un falso resultado positivo a la sífilis que se sabe que es positivo durante al menos 6 meses se confirma mediante la prueba de inmovilización de <i>Treponema pallidum</i> o la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescente
11. Anticuerpo antinuclear positivo	Un valor anómalo del anticuerpo antinuclear mediante inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier momento y en ausencia de fármacos

*La clasificación propuesta se basa en 11 criterios. Para identificar a los pacientes en estudios clínicos, se dirá que una persona tiene lupus eritematoso sistémico si hay 4 o más criterios de los 11, en serie o simultáneamente, durante cualquier período de observación.

Modificado de Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271. Modificaciones descritas en Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.

características del LES, pero una anamnesis cuidadosa con una revisión detallada de sistemas y factores desencadenantes, así como los antecedentes familiares, es esencial para plantear la sospecha que lleve a un diagnóstico de LES. Como los fármacos pueden desencadenar un síndrome lúpico, hay que realizar una anamnesis farmacológica detallada. La procainamida y la hidralacina presentan un gran riesgo de aparición de lupus, y la quinidina, la isoniacida, la minociclina y el IFN- α recombinante tienen un riesgo inferior. Al inicio de los síntomas clínicos, el diagnóstico de LES puede ser incierto porque muchas de las manifestaciones sistémicas del lupus pueden parecerse a las de otros trastornos, en particular infecciones virales o neoplasias malignas, y solo algunos de los síntomas clínicos típicos pueden expresarse en cualquier momento. Las manifestaciones importantes del LES son su naturaleza multisistémica y sus manifestaciones serológicas características. El diagnóstico diferencial del LES comprende otros trastornos reumáticos, como la artritis reumatoide y las vasculitis; las infecciones, como la artritis gonocócica, por el parvovirus B19 y la mononucleosis; la enfermedad inflamatoria intestinal; la púrpura trombocitopénica trombótica; las reacciones a los fármacos; y las neoplasias malignas, en particular el linfoma.²⁶ Hay que tener en cuenta que las manifestaciones clínicas del lupus se solapan con las de otras enfermedades reumáticas autoinmunitarias y pueden evolucionar con el tiempo. Muchos factores genéticos, ambientales e inmunitarios asociados a lupus se asocian también a otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas, y contribuyen con frecuencia a la configuración de un cuadro clínico complejo.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio pueden ser muy útiles para apoyar el diagnóstico de LES. Todos los elementos celulares de la sangre pueden verse afectados en el lupus, de manera que los hemogramas completos son pruebas esenciales que ayudan en el diagnóstico y el tratamiento. Un tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado (TPPa) puede indicar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos patógenos (cap. 162). Estos anticuerpos también se asocian a un falso resultado positivo en la prueba serológica de la sífilis, una observación que tiene sobre todo un interés histórico.

La evaluación de la enfermedad renal en el LES consta de un análisis de orina con análisis microscópico del sedimento, el nitrógeno ureico y la creatinina séricas, y la obtención de una muestra de orina a las 24 h (o bien, índice proteína:creatinina en una muestra de orina) para calcular la depuración de proteína y de creatinina. La albúmina sérica baja podría ser compatible con una proteinuria persistente y una GN membranosa, mientras que los moldes celulares de eritrocitos y leucocitos en el sedimento urinario indican una GN proliferativa. Aunque la biopsia renal solo suele realizarse cuando el resultado puede influir en las decisiones terapéuticas, la clasificación anatomopatológica de las características de la enfermedad renal puede proporcionar información pronóstica.

La velocidad de sedimentación glomerular (VSG), aunque un indicador muy inespecífico de inflamación sistémica, se determina a menudo y en muchos pacientes puede ser una indicación de la actividad de la enfermedad. Resulta interesante que la proteína C reactiva, un reactante de fase aguda, sea relativamente poco informativa en el LES porque es a menudo baja comparada con la VSG realizada al mismo tiempo.

Analizar y controlar las pruebas serológicas características del lupus puede apoyar con fuerza el diagnóstico de LES y, en algunos casos, puede ayudar a evaluar la actividad de la enfermedad. La prueba de ANA es positiva en casi todos los pacientes y no debe repetirse después de que se ha demostrado que es positiva (tabla 250-3). Los anticuerpos contra el ADN bicatenario son frecuentes en el LES, y en algunos estudios se ha encontrado que vigilar su título puede ser útil para evaluar la actividad de la nefritis lúpica. Los autoanticuerpos específicos frente a las proteínas que se asocian a los ácidos nucleicos en partículas intracelulares están presentes en muchos pacientes y pueden apoyar el diagnóstico del LES. Los anticuerpos anti-Sm son muy específicos del LES y, junto a los anticuerpos anti-RNP, reaccionan con la partícula espliceosoma. Los anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB) son específicos frente a proteínas presentes en una partícula que contiene ARN y son frecuentes en pacientes con el síndrome de Sjögren y en madres de niños con lupus neonatal, y es una característica del LES. Es útil demostrar la presencia de anticuerpos anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro y anti-La cuando se está

haciendo el diagnóstico de LES, pero los títulos de estos autoanticuerpos no ayudan a vigilar la actividad de la enfermedad.

Las proteínas del sistema del complemento las activan inmunocomplejos, como los que se forman en los pacientes con LES. Los productos de la activación debidos a la escisión enzimática de los componentes del complemento promueven la inflamación directamente, al unirse a receptores de la superficie celular presentes en los fagocitos mononucleares, e indirectamente, actuando como sustancias quimiotácticas para reclutar células inflamatorias. La reducción de las concentraciones de dos de los componentes más estables del complemento, C3 y C4, es típica en el suero, y la reducción de C3 y C4 es a menudo un indicador de su mayor consumo y de la mayor actividad de la enfermedad. Algunos laboratorios usan además una medida funcional de la actividad hemolítica total del complemento (CH₅₀).

Es el cuadro global aportado por una anamnesis cuidadosa, una exploración física y los datos sanguíneos, urinarios y serológicos el que apoya el diagnóstico de LES. Debe reconocerse que hay una heterogeneidad considerable entre los pacientes y que diferentes combinaciones de manifestaciones clínicas caracterizarán a un sujeto. Como es el caso de muchas enfermedades sistémicas, la infección y algunas neoplasias malignas pueden tener un cuadro análogo y deben incluirse en el diagnóstico diferencial hasta que el diagnóstico de LES sea seguro.

TRATAMIENTO

Tto

Aunque el conocimiento actual de los factores de riesgo genéticos del LES no es suficiente para predecir en quiénes se desarrollará la enfermedad, una vez hecho el diagnóstico son fundamentales el asesoramiento y educación periódicos para tratar a los pacientes con LES. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten los desencadenantes conocidos de las exacerbaciones de la enfermedad, como la luz ultravioleta, y se les debe instruir respecto a la necesidad de un reposo adecuado. El embarazo debe llevarse con precaución y con una vigilancia cuidadosa. Los pacientes con lupus deben ser informados de que existen datos que indican que los anticonceptivos orales no contribuyen a las exacerbaciones de la enfermedad.■

Tratamiento médico tradicional

Las manifestaciones clínicas del lupus que no afectan a sistemas orgánicos importantes pueden tratarse a menudo con antiinflamatorios no esteroideos, dosis bajas de corticoesteroides y antipalúdicos. Los corticoesteroides (cap. 32) son inmunodepresores que modulan muchas funciones de los linfocitos y los monocitos, como la producción de citocinas proinflamatorias. La prednisona por vía oral en dosis de 5 a 30 mg diarios es eficaz para los síntomas constitucionales, las artralgias, la pericarditis y la pleuritis, y la afectación cutánea. A veces se aplican corticoesteroides tópicos a las lesiones cutáneas. Aunque eficaces, los corticoesteroides también tienen efectos tóxicos que complican la morbilidad asociada al lupus. La inmunodepresión amplia mediada por estos fármacos contribuye a la proclividad a la infección que es inherente al LES. La osteonecrosis, las fracturas osteoporóticas, las cataratas subcapsulares posteriores, la diabetes, la miopatía, la hipertensión, la insuficiencia suprarrenal y los trastornos emocionales son efectos perjudiciales adicionales de los corticoesteroides.

Los fármacos antipalúdicos, con más frecuencia la hidroxicloroquina administrada en dosis de 200 a 400 mg/día, se han usado desde hace tiempo para controlar la afectación cutánea y las artralgias y se usan habitualmente en la mayoría de los pacientes con lupus. Un importante estudio canadiense que demostró una mayor frecuencia de reactivación de la enfermedad en los pacientes que habían suspendido la hidroxicloroquina contribuyó a su uso reciente en el lupus para una amplia variedad de manifestaciones clínicas. La hidroxicloroquina se ha asociado a una menor incidencia de trombosis, un mecanismo que podría influir en la vasculopatía y la lesión de órganos finales. Un mecanismo adicional de acción es a través de la vía del TLR, que es responsable de la activación de las respuestas inmunitarias innatas. Los efectos de los fármacos antipalúdicos sobre la acidificación de las vesículas intracelulares donde el TLR se asocia a sus ligandos puede inhibir la activación de la célula inmunitaria mediada por ácidos nucleicos estimuladores. Los antipalúdicos se toleran bien. Debido a que en casos raros pueden producir efectos adversos oculares, las exploraciones oculares deben preceder a la iniciación del tratamiento y repetirse cada 6-12 meses.

Tratamiento de enfermedad grave de un sistema orgánico

Si la enfermedad es más grave, como nefritis activa, enfermedad del SNC o vasculitis sistémica, una dosis diaria de 60 mg de prednisona o de 1 g de metilprednisolona intravenosa durante 3 días neutraliza en ocasiones la actividad patológica. En diversas circunstancias es necesario un tratamiento inmunodepresor, citotóxico o biológico adicional. Es útil el algoritmo que describe las directrices de tratamiento farmacológico de la nefritis del lupus elaborado por el Task Force Panel, constituido en el marco del American College of Rheumatology, porque la nefritis del lupus es la manifestación clínica más grave del LES en un sistema orgánico (fig. 250-4). Puede aplicarse

TABLA 250-3 AUTOANTICUERPOS ASOCIADOS AL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

ANTÍGENO DIANA	FRECUENCIA APROXIMADA
Antígenos nucleares	99
ADN bicatenario	70
Antígeno nuclear Sm	38
RNP (U1-RNP)	33
Ro (SSA)	49
La (SSB)	35
Fosfolípidos	21
P ribosómico	10

un método parecido para otras reagudizaciones clínicas importantes de la enfermedad. Las reagudizaciones del lupus, con descompensación rápida de la función renal, enfermedad del SNC (convulsiones, accidentes cerebrovasculares o psicosis), vasculopatía o vasculitis diseminada, pueden ser mortales y deben identificarse con prontitud y tratarse de manera intensiva. Una atención meticulosa a la vigilancia para detectar una infección concurrente o sobreañadida es una prioridad importante durante el tratamiento de una reagudización grave del lupus y puede ser bastante difícil distinguir entre sepsis, lupus activo o síndrome antifosfolípido. Por lo general, al tratamiento con dosis altas de corticosteroides se le puede añadir ciclofosfamida en el contexto de una reagudización grave,²⁶ aunque está aumentando el uso de micofenolato mofetilo en circunstancias en las que el médico o el paciente prefieren evitar los efectos secundarios de la ciclofosfamida.²⁷ Por ejemplo, el tratamiento frente a múltiples objetivos consistente en tacrolímulo (4 mg al día), micofenolato mofetilo (1 g al día) y prednisona oral proporciona una eficacia superior a la ciclofosfamida intravenosa como tratamiento de inducción en la nefritis lúpica.²⁸ Varios estudios comparativos aleatorizados han investigado las opciones para mantener la mejoría en los pacientes que responden al tratamiento de inducción en el contexto de una reagudización de la nefritis lúpica, y los datos recientes son favorables al micofenolato mofetilo frente a la azatioprina.²⁹ La FDA ha aprobado un fármaco biológico, el belimumab, anticuerpo monoclonal que reacciona con BlyS, para el tratamiento del LES activo autoanticuerpo-positivo junto con tratamiento convencional,³⁰ sin embargo, el fármaco no se ha probado aún que sea efectivo en los pacientes con nefritis lúpica u otras manifestaciones graves de lupus. Las pruebas de otros fármacos candidato son prometedoras, entre ellas las pruebas clínicas en fase II positivas de un anticuerpo monoclonal contra el receptor para el interferón de tipo I,³¹ un anticuerpo monoclonal que inhibe la IL-12 y la IL-23, y un inhibidor de la cinasa asociada a Janus. Otros fármacos han iniciado las

pruebas clínicas. A continuación, se analizan los fármacos utilizados en el tratamiento del lupus.

Fármacos inmunodepresores

Fármacos alquilantes

Aproximadamente el 33% de los pacientes con lupus recibe tratamiento citotóxico durante el curso de su enfermedad. La ciclofosfamida es un fármaco citotóxico que ha sido uno de los tratamientos más fiables y estudiados para las manifestaciones orgánicas sistémicas del lupus, en particular la nefritis lúpica y la afectación del SNC. Los estudios realizados en los National Institutes of Health en los años ochenta llevaron a recomendar un régimen estándar de ciclofosfamida, 0,5-1 g/m² de superficie corporal por vía intravenosa una vez al mes durante 6 meses, seguido de un cuarto de esa dosis durante 2 años. La ciclofosfamida suele darse con prednisona por vía oral en dosis decrecientes o a veces con pulsos de metilprednisolona. Aunque este régimen controla a menudo la GN, no se ha demostrado que aumente la supervivencia global de los pacientes, y la ciclofosfamida en dosis altas se asocia a efectos adversos significativos, como la citopenia, la infección y el fracaso gonadal. Un régimen terapéutico modificado para la administración de ciclofosfamida, denominado «régimen Euro-Lupus», consiste en 500 mg administrados por vía intravenosa cada 2 semanas durante seis dosis, seguidos de azatioprina. Este abordaje proporciona una eficacia a largo plazo comparable a la del régimen de dosis altas de ciclofosfamida y es superior para el mantenimiento de la reserva ovárica.²⁷ Un metaanálisis reciente de ensayos clínicos con asignación aleatoria de tratamientos para la nefritis lúpica no fue, en general, concluyente, pero indicó que el micofenolato mofetilo (MMF), los inhibidores de la calcineurina o su combinación inducían la remisión comparados con la ciclofosfamida por vía intravenosa, y que el MMF es el tratamiento de mantenimiento más eficaz.³² La ciclofosfamida está relativamente contraindicada en las mujeres embarazadas.

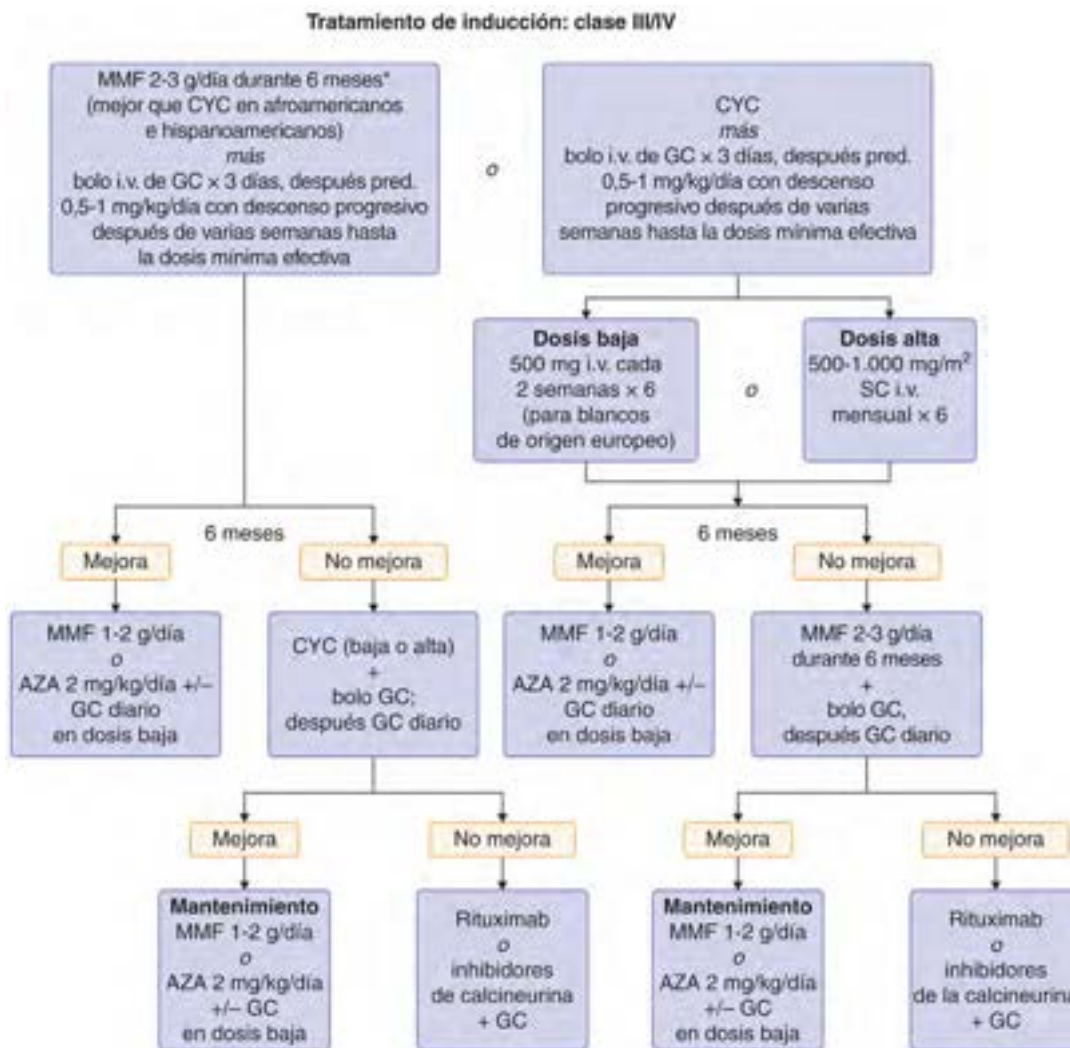


FIGURA 250-4. Algoritmo para el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica. Directrices elaboradas por el Task Force Panel del American College of Rheumatology para el tratamiento de la nefritis lúpica de clase III/IV. Consulte la referencia bibliográfica 29 para las directrices de tratamiento de la nefritis lúpica de clase III/IV con semilunas y la nefritis lúpica membranosa de clase V sin cambios proliferativos y proteinuria en grado nefrótico. *El TASK Force Panel prefirió el micofenolato mofetilo (MMF) a la ciclofosfamida (CYC) en pacientes que desean conservar la fertilidad. AZA, azatioprina; GC, glucocorticoide; i.v., intravenoso; pred., prednisona; SC, superficie corporal. (Tomado de Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res [Hoboken]*. 2012;64:797-808.)

Inhibidores de la síntesis de purinas

La azatioprina se ha usado para el tratamiento de la nefritis lúpica y ha sido un fármaco ahorrador de esteroides en el LES durante muchos años. La azatioprina inhibe la síntesis de ADN e inhibe las vías transmisoras de señales clave en los linfocitos T. La azatioprina se administra con frecuencia en dosis de 2 a 3 mg/kg/día administradas en forma de comprimidos. Los efectos tóxicos de la azatioprina afectan a la médula ósea y dan lugar a citopenias, así como a problemas hepáticos, que a veces producen transaminitis. Su uso se ha asociado en casos raros al linfoma no hodgkiniano (cap. 176). Se ha usado con seguridad en mujeres embarazadas.

El MMF es un inhibidor que se une a la isoforma de la monofosfato de inosina deshidrogenasa que media la síntesis de purinas en los linfocitos activados. Ha mostrado un buen resultado en la inhibición del rechazo de aloinjertos. Ensayos clínicos recientes han comparado el MMF con la ciclofosfamida intravenosa en dosis bajas para el tratamiento de inducción en la nefritis lúpica; los resultados demostraron la equivalencia del MMF y la ciclofosfamida en los pacientes con nefritis lúpica, aunque algunos pacientes con enfermedad aguda activa fueron excluidos. En un estudio aleatorizado, el MMF (1 g dos veces al día) fue más efectivo que la azatioprina como tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica, con una disminución del porcentaje de fracaso terapéutico del 32 al 16%. Al igual que la ciclofosfamida, el MMF no debe usarse en el embarazo.

Metotrexato

El metotrexato es un antagonista del folato que se usa con frecuencia en la artritis reumatoide. Un ensayo a doble ciego, controlado con placebo y con asignación aleatoria de metotrexato por vía oral (15-25 mg/semana durante 6 meses) en el LES controló la enfermedad y permitió reducir la prednisona. Las manifestaciones clínicas que más respondieron fueron cutáneas y articulares.

Tratamientos complementarios y de otro tipo

Gammaglobulinas intravenosas

Aunque no disponemos de datos positivos de ensayos controlados de gammaglobulinas intravenosas, los casos clínicos y la experiencia clínica indican que la administración de mezclas de fracciones de IgG puede a veces recuperar el control del lupus refractario a otros tratamientos. Un régimen frecuente es el de 2 g/kg en dosis divididas durante un período de 3 a 5 días. Se han propuesto varios mecanismos para este tratamiento, como el bloqueo de los receptores para el Fc, la modulación de la función linfocítica a través de receptores para el Fc, el aumento del catabolismo de las inmunoglobulinas patógenas y las acciones de anticuerpos antiidiotípicos que forman parte de la IgG administrada.

Plasmaféresis

La eliminación de anticuerpos e inmunocomplejos patógenos es el objetivo de la plasmaféresis, pero hay pocos datos que apoyen la utilidad de este tratamiento. Sin embargo, la plasmaféresis ha resultado útil en ocasiones en pacientes con lupus y complicaciones que ponían en peligro su vida en los que las manifestaciones clínicas podían atribuirse claramente a autoanticuerpos patógenos. En particular, la plasmaféresis ha sido eficaz en casos de púrpura trombocitopénica trombótica asociada al LES (cap. 163).

Tratamientos biológicos

Se están investigando de forma activa tratamientos biológicos (cap. 33) en ensayos clínicos, pero solo un fármaco se ha mostrado eficaz en la fase III de los estudios. El belimumab, un anticuerpo monoclonal, bloquea la supervivencia del linfocito B y la señal de diferenciación. Con una dosis de 1 o 10 mg/kg por vía intravenosa los días 1 y 28 y después cada 28 días durante 48 semanas, el belimumab redujo la actividad de la enfermedad con medidas confirmadas y con una evaluación médica global y disminuyó las concentraciones de autoanticuerpos. En un segundo estudio, el belimumab, 10 mg/kg por vía intravenosa los días 0, 14 y 28, y después cada 28 días (la pauta posológica recomendada en la actualidad, durante 72 semanas, añadido al tratamiento convencional), mejoró significativamente el porcentaje de respuesta, actividad de la enfermedad y reagudizaciones graves, con una tolerabilidad por lo general óptima en el LES. Los subgrupos clínicos que son más apropiados para el uso del belimumab, aprobado recientemente por la FDA, se determinarán mediante futuros ensayos clínicos y la experiencia clínica. Otros fármacos en investigación se dirigen a los linfocitos B, la activación de los linfocitos T y las citocinas.²⁸

El rituximab un anticuerpo monoclonal específico frente a la molécula CD20 de la superficie del linfocito B, está autorizado para los linfomas B y se ha usado en algunos pacientes con LES que responden mal a otros tratamientos. El rituximab elimina los linfocitos B, a menudo durante muchos meses, y puede limitar la activación del linfocito T al eliminar los linfocitos B activados que pueden servir de células presentadoras de antígeno. Sin embargo, los ensayos clínicos controlados con rituximab en el lupus no han demostrado su eficacia. En un estudio aleatorizado doble ciego comparativo con placebo de fase III en pacientes con nefritis lúpica proliferativa activa, el rituximab aumentó el número de pacientes con respuesta y la disminución de la concentración de anti-ADN bicatenario y de C3/C4, pero no mejoró los criterios de valoración clínicos después de 1 año de tratamiento. No obstante, el rituximab se utiliza cada vez más en pacientes con nefritis lúpica o citopenias resistentes a los tratamientos más tradicionales.²⁹

Se están estudiando otros fármacos que bloquean la supervivencia de los linfocitos B y sus factores de diferenciación o que se dirigen contra moléculas de superficie de los linfocitos B. Los objetivos de los linfocitos T son CD28 y el ligando de CD40 (CD154), una molécula de superficie del linfocito T que participa en la diferenciación de los linfocitos B. El bloqueo de la activación de los linfocitos T por CTLA-4-Ig, un inhibidor soluble de la unión de CD28, o la inhibición de la interacción del ligando de CD40-CD40, podría inhibir la diferenciación de los linfocitos B en el centro germinal. Se están estudiando anticuerpos monoclonales específicos frente al receptor para IFN de tipo I o frente a subtipos de IFN de tipo I. Se están desarrollando pequeños inhibidores de moléculas transmisoras de señales, y los inhibidores de la rapamicina en mamíferos pueden controlar la actividad de la enfermedad lúpica.³⁰

Tratamientos complementarios

Además de neutralizar la autoinmunidad y la inflamación en el LES, cuando está presente, es esencial neutralizar la hipertensión de manera adecuada. En las personas con nefritis lúpica, el tratamiento con un inhibidor de la angiotensina o con un antagonista de los receptores de angiotensina reduce la presión intraglomerular y, por tanto, disminuye la proteinuria. En los pacientes con antecedente de trombosis, que habitualmente tendrán anticuerpos antifosfolípidicos, se recomienda la warfarina a largo plazo. La posibilidad de utilizar estatinas en el lupus es interesante, porque tienen efectos antiinflamatorios e hipolipemiantes, aunque todavía no se ha demostrado su eficacia para neutralizar la actividad de la enfermedad del lupus en estudios comparativos. Se está estudiando el valor de la suplementación con vitamina D y ácidos grasos ω -3, como el aceite de kril, en el lupus.

Orientaciones futuras

Los avances recientes en la inmunología básica, junto con una caracterización molecular y clínica detallada de cohortes de pacientes con LES, han dirigido la atención al papel que los factores de tipo adyuvante desempeñan en la activación de la respuesta inmunitaria innata a través del TLR. Los desencadenantes primarios de esa respuesta son desconocidos, pero datos abundantes apoyan la producción de interferón de tipo I como una consecuencia importante de la activación inmunitaria que influye en muchos aspectos de la función linfocítica, incluida probablemente la inducción de respuestas inmunitarias frente a antígenos propios. Además de los tratamientos biológicos en estudio en la actualidad que se dirigen contra los linfocitos T y B, pueden diseñarse futuros tratamientos que pueden inhibir la activación del TLR, los componentes de la transmisión de señales situados por debajo del TLR, detectores citoplásmicos de ácidos nucleicos estimuladores, o el propio interferón de tipo I. El reconocimiento de que el sistema del complemento contribuye de forma esencial a la inflamación desencadenada por los anticuerpos antifosfolípidicos, así como por los inmunocomplejos, proporciona dianas adicionales que podrían inhibirse con tratamientos y limitar la lesión tisular. La investigación continua de los factores genéticos y ambientales que contribuyen a la proclividad a la enfermedad puede permitir la identificación de sujetos con riesgo de padecer LES y aclarar los principales estímulos que llevan a la autoinmunidad. La identificación de marcadores biológicos informativos que reflejen e incluso predigan las exacerbaciones de la enfermedad debería mejorar el tratamiento médico de los pacientes con lupus.

PRONÓSTICO

Aunque la supervivencia de los pacientes con un diagnóstico de LES es buena, el lupus sigue siendo una enfermedad en potencia mortal. El LES muestra un patrón de mortalidad bimodal, con muertes dentro del primer año atribuibles a un lupus activo y a infecciones y las muertes tardías atribuibles a una enfermedad aterosclerótica cardiovascular. Estudios de cohortes recientes han calculado una supervivencia a los 5 años superior al 90%, y la mejora del tratamiento médico contribuye probablemente a los mejores resultados a diferencia de los primeros estudios, y una supervivencia a los 10 años del 85%. Sin embargo, una vez realizado el diagnóstico de LES, la remisión prolongada es rara. De 702 pacientes registrados en una clínica del lupus en Canadá, el 6,5% consiguió la remisión completa (puntuación de 0 en el SLE Disease Activity Index) y solo el 1,7% mantuvo la remisión durante al menos 5 años sin tratamiento. La presencia de cualquier lesión orgánica permanente dentro del primer año tras un diagnóstico de LES se asocia a una mala supervivencia a los 10 años (en comparación con una tasa del 75 frente a 95% en los que no tienen una lesión orgánica permanente). Respecto al pronóstico renal, un aumento de la creatinina sérica en el momento del diagnóstico se ha correlacionado con un resultado adverso.

Estudios recientes de poblaciones minoritarias de EE. UU. han indicado que los factores pronósticos de una elevada actividad del lupus son las etnias hispana tejana y negra, la falta de seguros sanitarios y un escaso apoyo social. La raza negra y los anticuerpos contra el ADN bicatenario también pronostican una enfermedad muy activa, como la actividad previa de la enfermedad.

Los datos de un estudio multicéntrico de casi 10.000 pacientes han apoyado un incremento del riesgo de neoplasias malignas sanguíneas en los pacientes con LES, en particular del linfoma no hodgkiniano. Los factores pronósticos de un resultado fetal adverso en las madres con lupus son la afectación renal materna y la hipertensión.



Bibliografía de grado A

- A1. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez JV, Ruiz-Sternberg AM. Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:1-11.
- A2. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Crus D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:61-64.
- A3. Houssiau FA, D'Crus D, Sangle S, MAINTAIN Nephritis Trial Group, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2083-2089.
- A4. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:18-26.
- A5. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1575-1582.
- A6. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721-731.
- A7. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:376-386.
- A8. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:324-336.
- A9. Rathi M, Goyal A, Jaryal A, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2016;89:235-242.
- A10. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365:1886-1895.
- A11. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918-3930.
- A12. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1215-1226.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

251

ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

JOHN VARGA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La *esclerosis sistémica*, originalmente denominada *esclerodermia*, es una enfermedad autoinmunitaria crónica de causa desconocida asociada a una morbilidad y una mortalidad considerables. La enfermedad muestra una heterogeneidad clínica acentuada, tiene manifestaciones clínicas proteicas y puede seguir un curso estable, lento o rápido.¹ El sello distintivo de la esclerosis sistémica es el engrosamiento y el endurecimiento de la piel (esclerodermia), pero también se ven afectados los pulmones, el tubo digestivo, los riñones y el corazón. En las primeras etapas de la enfermedad, se observan indicios de inflamación, autoinmunidad y alteración de la función microvascular. Con el tiempo, se producen alteraciones estructurales progresivas e irreversibles en los pequeños vasos sanguíneos y fibrosis en múltiples órganos. No existe una cura ni un tratamiento modificador de la enfermedad aprobado para la esclerosis sistémica. No obstante, las estrategias terapéuticas actuales suelen controlar los síntomas, ralentizar la progresión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. La presencia de esclerodermia (piel dura) distingue la esclerosis sistémica de otras enfermedades autoinmunitarias y reumáticas, pero la induración de la piel también se manifiesta de manera destacada en formas localizadas de esclerodermia, así como en afecciones similares a la esclerodermia, síndromes paraneoplásicos y diversos trastornos no relacionados (tabla 251-1).

Clasificación Esclerosis sistémica

Una clasificación ampliamente utilizada de la esclerosis sistémica divide a los pacientes en dos subconjuntos: esclerosis sistémica cutánea difusa y esclerosis sistémica cutánea limitada. Estos dos subconjuntos se definen por el patrón de afectación de la piel, las manifestaciones clínicas y analíticas asociadas, y la evolución natural (tabla 251-2). En

TABLA 251-1 ENFERMEDADES QUE SE PUEDEN ASOCIAR CON ENDURECIMIENTO CUTÁNEO DE TIPO ESCLERODÉRMICO

Esclerosis sistémica (ES)
ES cutánea limitada
ES cutánea difusa
Esclerodermia localizada
Morfea (placas, en gotas, generalizada)
Esclerodermia lineal, «esclerodermia en golpe de sable» (<i>coup de sabre</i>)
Morfea panesclerótica
Síndrome paraneoplásico
Escleredema y escleredema diabético
Escleromixedema (mucinosis papular)
Síndrome fibrosante nefrótico (fibrosis sistémica nefrótica)
Enfermedad crónica del injerto contra el huésped
Fascitis difusa con eosinofilia (enfermedad de Shulman, fascitis eosinofílica)
Síndrome de eosinofilia-mialgia
Enfermedades parecidas a la esclerodermia asociadas a la exposición a sustancias químicas
• Enfermedad inducida por el cloruro de vinilo, otros disolventes
• Fibrosis cutánea inducida por pentazocina
• Otras asociaciones farmacológicas

TABLA 251-2 CLASIFICACIÓN DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

CARACTERÍSTICAS	ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA LIMITADA	ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA DIFUSA
Endurecimiento cutáneo	Limitado a los dedos, la parte distal de los codos, la cara; progresión lenta	Difuso: dedos, extremidades, cara, tronco; progresión rápida; fricciones en el tendón
Fenómeno de Raynaud	Precede a la afectación cutánea; a menudo grave; asociado a isquemia crítica	El inicio coincide o sigue a la afectación cutánea
Fibrosis pulmonar	Ocasional, en raras ocasiones grave	Frecuente, temprana, puede ser progresiva e intensa
Hipertensión arterial pulmonar	Frecuente, tardía, puede ser aislada	Ocasional, normalmente asociada a la fibrosis pulmonar
Crisis de esclerodermia renal	Poco frecuentes	Ocurren hasta en el 15%; al principio
Calcinosis cutánea	Frecuente, prominente	Infrecuente
Autoanticuerpos característicos	Frente a la centromerasa	Frente a la topoisomerasa I (Scl-70) y polimerasa III del ARN

la esclerosis sistémica cutánea limitada, la afectación de la piel se limita a la región distal de las extremidades y a la cara. La esclerosis sistémica cutánea difusa se caracteriza por la afectación de la piel próxima a los codos y las rodillas, incluido el tronco. En los pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada, el fenómeno de Raynaud suele preceder a otras manifestaciones de la enfermedad, y la afectación de la piel es lenta y limitada. A diferencia de la esclerosis sistémica cutánea limitada, la esclerosis sistémica cutánea difusa suele progresar rápidamente y puede complicarse con una fibrosis pulmonar temprana, una hipertensión acelerada y una insuficiencia renal aguda. La constelación de la calcinosis cutánea, el fenómeno de Raynaud, la alteración de la motilidad esofágica, la esclerodactilia (esclerodermia de los dedos) y las telangiectasias en un subconjunto de pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada se denomina *síndrome CREST*. El fenómeno de Raynaud y otros hallazgos clínicos y analíticos característicos de la esclerosis sistémica sin un engrosamiento evidente de la piel son el sello distintivo de la esclerosis sistémica sin esclerodermia.

Trastorno mixto del tejido conectivo

El trastorno mixto del tejido conectivo (TMT) es un síndrome de solapamiento que se caracteriza por rasgos del lupus eritematoso sistémico, de la esclerosis sistémica y la miositis, todos ellos en el mismo paciente. En la primera fase, la mayoría de los pacientes tiene el fenómeno de Raynaud asociado a edema en las manos y a signos de una enfermedad inflamatoria muscular. Con el paso del tiempo, estos pacientes manifiestan de forma secuencial otras características de enfermedades del tejido conectivo, entre ellas la pericarditis, la alteración de la motilidad esofágica, la esclerodactilia, la neuropatía y la hipertensión arterial pulmonar. No hay artritis erosiva. Por otro lado, algunos pacientes

presentan una afectación renal aguda similar a las crisis de esclerodermia renal. En las fases tempranas de este trastorno puede ser difícil predecir si el paciente llegará a tener una enfermedad definida del tejido conectivo como la esclerosis sistémica o el lupus eritematoso sistémico. Una característica diagnóstica del TMTC es la presencia de especificidad de autoanticuerpos contra la proteína ribonuclear U1 (U1-RNP), a menudo en títulos muy altos. En conjunto, los pacientes con un TMTC suelen tener un pronóstico mejor que los que tienen esclerosis sistémica.

Esclerodermia localizada

La esclerodermia localizada hace referencia a una familia de enfermedades cutáneas relativamente benignas que se caracterizan por zonas poco llamativas de endurecimiento cutáneo sin que haya fenómeno de Raynaud ni afectación sistémica.² La piel con lesiones está descolorida y endurecida y desde el punto de vista histológico puede ser indistinguible de la esclerosis sistémica. La esclerodermia localizada presenta varias formas. Cuando produce placas solitarias únicas o múltiples de induración, se denomina morfea. Si estas placas confluyen, se conoce como morfea generalizada. Las lesiones suelen tener una distribución asimétrica y no afectan a los dedos. El endurecimiento de la piel puede seguir una distribución lineal, con mayor frecuencia en las extremidades inferiores (esclerodermia lineal). En los niños, la esclerodermia lineal puede complicarse con un retraso del crecimiento y contracturas articulares. Una variante inusual, pero grave, con induración cutánea extensa, incapacitante y resistente al tratamiento, pero que carece de una afectación significativa de los órganos internos, se llama morfea pancreática.

EPIDEMIOLOGÍA

La esclerosis sistémica es una enfermedad esporádica con una distribución mundial. Se considera una enfermedad rara en EE. UU., con una incidencia de 9 a 19 casos por millón al año. Al igual que otras enfermedades del tejido conectivo, la esclerosis sistémica muestra un predominio femenino acentuado, particularmente en los años fértiles. El pico de edad de inicio es de 40 a 60 años en las formas cutáneas limitada y difusa. Los sujetos de raza negra tienen una incidencia mayor y una edad de inicio más temprana que los de raza blanca, y es más probable que tengan la forma cutánea difusa de la esclerosis sistémica asociada a la afectación pulmonar intersticial y a un pronóstico peor.

Etiología y exposiciones ambientales y laborales

Aunque se desconoce la causa de la esclerosis sistémica, suele atribuirse a una interacción entre factores ambientales y predisposición génica. Los desencadenantes ambientales probables son laborales, alimentarios, médicos y relacionados con el estilo de vida.

Las exposiciones laborales ligadas provisionalmente a la esclerosis sistémica son el silicio (en los mineros), el cloruro de polivinilo, las resinas epoxi y los hidrocarburos aromáticos como el tolueno y el tricloroetileno. Ciertos fármacos, como la bleomicina, la pentazocina, el tratamiento hormonal reemplazativo, la cocaína y los supresores del apetito, se han ligado de forma anecdótica a la esclerosis sistémica o a la hipertensión arterial pulmonar. Aunque estudios recientes han indicado una posible asociación de la esclerosis sistémica con los implantes mamarios de silicona, las investigaciones epidemiológicas a gran escala no establecieron un incremento del riesgo.

Factores génicos

La contribución génica a la predisposición a la esclerosis sistémica indica el hecho de que el 1,6% de los pacientes tiene un pariente de primer grado con esclerosis sistémica, una prevalencia sustancialmente mayor que en la población general (0,026). De hecho, los antecedentes familiares son el factor de riesgo identificado más importante de la esclerosis sistémica. Además, los pacientes con esclerosis sistémica tienen más probabilidad de que sus familiares de primer grado presenten fenómeno de Raynaud y neumopatía intersticial, así como otras enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y tiroiditis. Los estudios de asociación del genoma completo y de genes candidatos han identificado una asociación significativa de la esclerosis sistémica con diversos locus del antígeno leucocítico humano (HLA). Los locus diferentes al HLA asociados son *STAT4*, *IRF4*, *PTPN22*, *TNEAIP3*, *TNIP1*, *IRAK1*, *CD247* y *BANK1*, cada uno de los cuales codifica genes implicados en la regulación inmunitaria o la autoinmunidad. Sorprendentemente, la mayoría de estos alelos de riesgo no son únicos de la esclerosis sistémica, y también están vinculados a otras enfermedades autoinmunitarias, especialmente al lupus eritematoso sistémico.

BIOPATOLOGÍA

Las manifestaciones proteicas, clínicas y anatomopatológicas de la esclerosis sistémica reflejan una compleja biología subyacente que abarca tres procesos patomecánicos cardinales interrelacionados: la autoinmunidad y la inflamación, la lesión y la obliteración vascular, y la fibrosis y la acumulación excesiva de matriz en múltiples tejidos y órganos (fig. 251-1).

Anatomía patológica

La característica anatomopatológica distintiva de la esclerosis sistémica es el conjunto de la pérdida capilar (rarefacción) y la vasculopatía obliterante que coexisten con la fibrosis en la mayoría de los órganos. En los primeros estadios de la enfermedad, puede detectarse la inflamación perivascular incluso antes de la aparición de la fibrosis. La

lesión vascular se caracteriza por la proliferación de la íntima en las arterias de tamaño medio y pequeño, lo que provoca el estrechamiento luminal y la obliteración,³ y con frecuencia se complica por la activación plaquetaria y la hipercoagulabilidad. En las fases posteriores de la esclerosis sistémica, la fibrosis es prominente en la piel, los pulmones, el tubo digestivo, el corazón, las vainas tendinosas, el tejido perifascicular que rodea el músculo esquelético y algunos órganos endocrinos como la glándula tiroidea. La acumulación de tejido conectivo rico en colágeno fibrilar, fibronectina, proteína de la matriz del cartilago oligomérico y proteoglicanos desorganiza la estructura normal, lo que provoca el deterioro funcional de los órganos afectados.

En la piel, el depósito del colágeno dérmico provoca la obliteración de los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y otros anejos. La fibrosis invade la capa adiposa subyacente con la compresión de los adipocitos y la desaparición de la capa de grasa. La epidermis es atrófica y afecta a las crestas interpapilares. En las últimas fases de la enfermedad, hay escasez de endotelio vascular y linfático. En los pulmones, el intersticio y los espacios alveolares están infiltrados con células inflamatorias al principio de la enfermedad. A medida que progresa, la fibrosis intersticial y el daño vascular, que a menudo coexisten dentro de las mismas lesiones, dominan el cuadro anatomopatológico. El patrón histológico más frecuente en la enfermedad pulmonar asociada a esclerosis sistémica es la neumonitis intersticial inespecífica. El engrosamiento progresivo de los tabiques alveolares provoca la obliteración de los espacios de aire, la formación de colmenas y la pérdida de los vasos sanguíneos pulmonares.

El engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares (fig. 251-2), que se observa mejor mediante tinción de elastina, subyace en la hipertensión arterial pulmonar (cap. 75). Estas lesiones vasculares recuerdan, aunque son distintas, las de la hipertensión arterial pulmonar idiopática, mientras que las lesiones plexiformes características son infrecuentes en la esclerosis sistémica.⁴ Puede haber cambios histopatológicos en cualquier punto del tubo digestivo, desde la boca hasta el recto.^{5,6} La fibrosis de la lámina propia y la submucosa con atrofia de las capas musculares son prominentes en la parte inferior del esófago, mientras que suele respetarse el músculo estriado en el tercio superior del esófago (cap. 129). La sustitución de la estructura normal del intestino lleva a una actividad peristáltica desordenada con reflujo gastroesofágico y alteración de la motilidad, gastroparesia y obstrucción del intestino delgado. El reflujo crónico se puede complicar por la inflamación esofágica, las úlceras, la formación de estenosis y la metaplasia de Barrett.

Los cambios anatomopatológicos en el corazón son frecuentes en la esclerosis sistémica, con afectación del miocardio y del pericardio.⁷ Las lesiones microvasculares características son hipertrofia concéntrica de la íntima y estrechamiento luminal. La necrosis con contracción en banda refleja de la lesión de isquemia-reperusión es prominente y puede ir acompañada por una fibrosis miocárdica parcheada. En los riñones hay lesiones no inflamatorias en las arterias interlobulares. Las crisis de esclerodermia renal⁸ (cap. 116) se asocian a cambios notables en las arterias renales pequeñas con duplicación de la lámina elástica, proliferación notable de la íntima y estrechamiento concéntrico de la luz (piel de cebolla), que a menudo va acompañado de trombosis y hemólisis microangiopática.

Modelos animales de la enfermedad

Aunque ningún modelo animal recapitula completamente la biopatología tripartita inmunitaria, cardiovascular y fibrótica de la esclerosis sistémica, ciertos ratones con modificaciones génicas y ratones sometidos a exposiciones químicas o inmunitarias presentan características particulares de la enfermedad. Los ratones de piel tensa (*Tsk1*) sufren espontáneamente una induración difusa de la piel y fibrosis, con un engrosamiento prominente de la hipodermis. El fenotipo se debe a una mutación de duplicación en la fibrilina 1, un componente de las microfibras extracelulares. Las microfibrillas proporcionan un andamiaje a las fibras de elastina, pero también controlan el almacenamiento y la actividad del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y otras moléculas reguladoras. Las mutaciones en el gen de la fibrilina 1 también subyacen al síndrome de Marfan. Pueden inducirse cambios en la piel similares a la esclerodermia y la fibrosis de los órganos en los ratones mediante la inyección subcutánea de bleomicina, TGF- β , angiotensina II o HOCl, o mediante el trasplante de células de la médula ósea o del bazo con un HLA diferente. Cada vez más se utilizan modificaciones génicas específicas para crear nuevos modelos animales para la disección de las vías moleculares y celulares en la fibrosis y para el descubrimiento y la evaluación preclínica de nuevos tratamientos. Por ejemplo, los ratones con transgenes constitutivos del TGF- β , el factor de crecimiento del tejido conectivo [CTGF], el factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF], el Fra-2 o la señal Wnt10 sufren espontáneamente cambios similares a la esclerodermia en múltiples órganos y sirven de valiosas herramientas experimentales.

Fisiopatología tripartita: vasculopatía, desregulación autoinmunitaria y fibrosis

Vasculopatía

La lesión vascular temprana afecta principalmente a las arterias pequeñas y medianas y las arteriolas en varios lechos vasculares. La lesión endotelial vascular inicial es causada por virus u otros microorganismos infecciosos, radicales de oxígeno, factores citotóxicos circulantes, activación del complemento o autoanticuerpos. La lesión y la

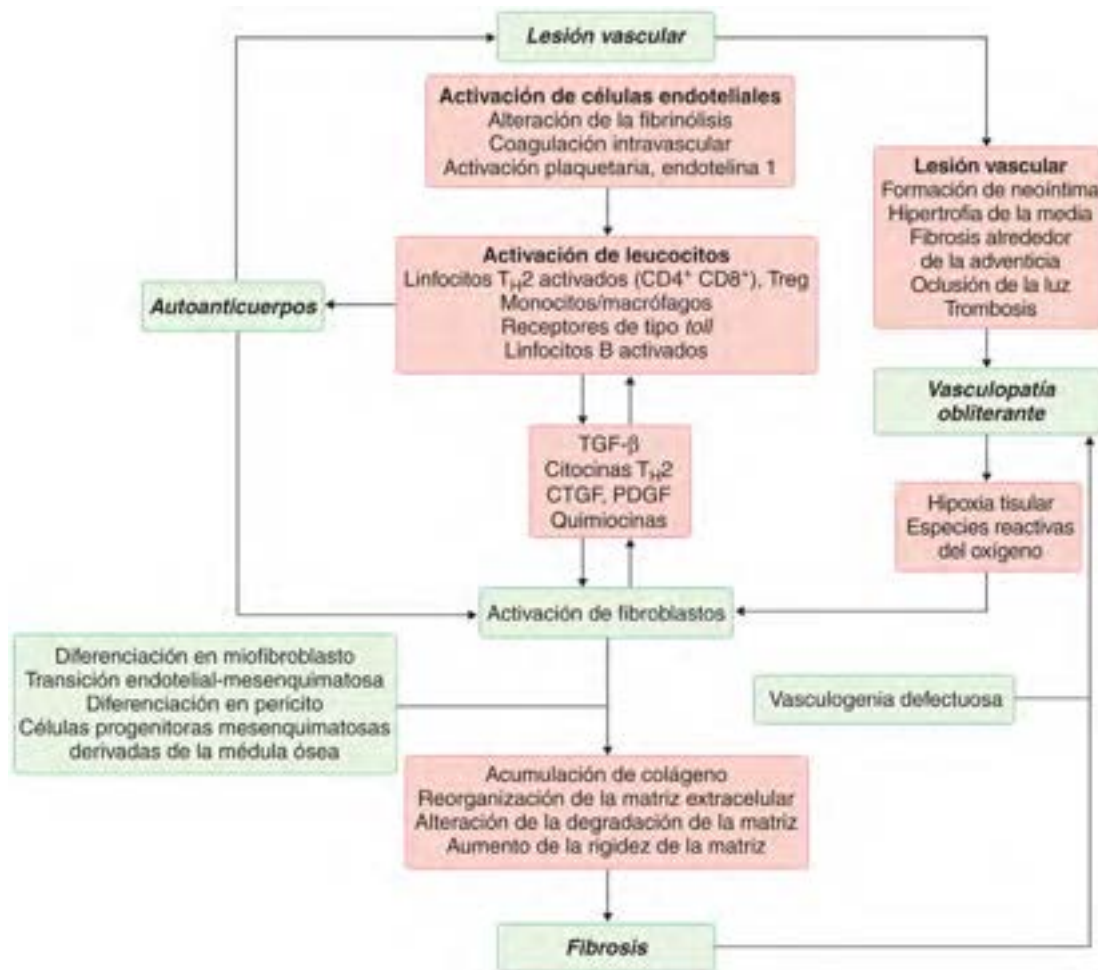


FIGURA 251-1. Patogénesis tripartita de la esclerosis sistémica: vasculopatía, autoinmunidad, fibrosis. La lesión endotelial inicial en un sujeto con predisposición genética es en potencia el acontecimiento primario en la patogénesis de la enfermedad. La lesión conduce al daño vascular, la inflamación y la autoinmunidad. Las respuestas inflamatorias e inmunitarias generan citocinas y factores de crecimiento que inician la activación de los fibroblastos, lo que da lugar a la reestructuración de la matriz y a la fibrosis resistente al tratamiento. La vasculopatía, la pérdida de la microvasculatura y la reducción del flujo sanguíneo dan lugar a la isquemia y a la generación de especies reactivas del oxígeno que contribuyen, y además agravan la lesión vascular, la fibrosis y la atrofia del tejido. CTGF, factor de crecimiento del tejido conectivo; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF-β, factor de crecimiento transformante β.

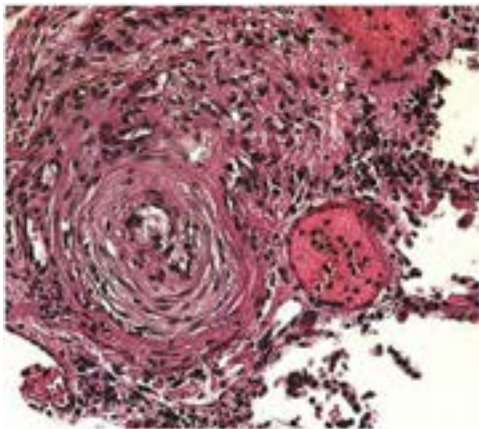


FIGURA 251-2. Vasculopatía pulmonar arterial obliterante. Hiperplasia notable en la íntima y estrechamiento de la luz de una arteria pulmonar pequeña, que coexiste con la fibrosis pulmonar intersticial, en un paciente con esclerosis sistémica cutánea difusa.

apoptosis celular endotelial alteran el equilibrio de moléculas derivadas del endotelio vasodilatadoras (óxido nítrico y prostaciclina) y vasoconstrictoras (endotelina 1), la permeabilidad vascular y el aumento de las moléculas de adhesión con diapedesis leucocítica transendotelial. El aumento de la reactividad de las plaquetas, la activación de la coagulación intravascular, la fibrinólisis defectuosa y la trombosis resultante afectan aún más a la función vascular. Los vasos sanguíneos pequeños presentan hiperplasia de la íntima con engrosamiento y reduplicación de la membrana basal. En la capa media vascular proliferan las células de la mioíntima, mientras que las capas de la adventicia presentan fibrosis. El resultado de todo ello es la obstrucción de los capilares, arteriolas e

incluso vasos grandes, la alteración del flujo sanguíneo y la isquemia tisular diseminada. La isquemia-reperusión recurrente se asocia a generación de especies reactivas del oxígeno, que dañan aún más el endotelio.

Fenómeno de Raynaud

La complicación vascular inicial y más frecuente de la esclerosis sistémica es el fenómeno de Raynaud.^{9,10} El fenómeno de Raynaud (cap. 72) refleja una regulación térmica anómala del flujo sanguíneo y, en ocasiones, precede en años a otras manifestaciones de la enfermedad. En la esclerosis sistémica, el fenómeno de Raynaud se caracteriza por cambios en el sistema nervioso periférico y autónomo, que alteran la producción de un péptido relacionado con la calcitonina por parte de los nervios aferentes sensitivos y aumentan la sensibilidad de los receptores α₂-adrenérgicos en las células musculares lisas vasculares. A diferencia del fenómeno de Raynaud *primario* (denominado enfermedad de Raynaud) que es un trastorno frecuente y relativamente benigno, el fenómeno de Raynaud *secundario* suele ser progresivo y con frecuencia se complica por remodelado vascular, con cambios estructurales irreversibles que dañan el tejido.

Inflamación y autoinmunidad Inmunidad celular

La disregulación inmunitaria es una característica que la esclerosis sistémica comparte con otros trastornos autoinmunitarios. En la fase inicial de la enfermedad se acumulan en los tejidos afectados linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas y monocitos-macrófagos activados.

Los linfocitos T CD4⁺ infiltrantes en los tejidos lesionales presentan patrones de receptor TcR restringidos que indican su expansión oligoclonal en respuesta a antígenos desconocidos. Los linfocitos T muestran polarización TH2 con secreción de interleucina (IL) 4, IL-13 e IL-21, y una concentración baja de interferón (IFN) γ. Las citocinas TH2 inducen TGF-β y promueven la síntesis de colágeno y de otras moléculas de la matriz extracelular.¹¹ La concentración elevada de IL-17 detectada en el suero indica la implicación de los linfocitos TH17 en la esclerosis sistémica. Si bien la frecuencia de

linfocitos T reguladores (Treg) que expresan FOXP3 es elevada, su función inmunopresora parece defectuosa. Las células dendríticas mielocíticas muestran una secreción anormalmente alta de citocinas inflamatorias y quimiocinas como CXCL. Los macrófagos pueden ser prominentes en las lesiones cutáneas y en los pulmones en las primeras etapas de la enfermedad y muestran signos de activación alternativa. Las respuestas inmunitarias innatas aberrantes en las células dendríticas y los fibroblastos del estroma pueden ser desencadenadas y perpetuadas por los ácidos nucleicos asociados al daño y las macromoléculas de la matriz a través de receptores del tipo *tol*. La expresión elevada de genes regulados por interferón de tipo I (patrón de IFN) en la esclerosis sistémica es coherente con la activación inmunitaria innata y puede contribuir a la lesión vascular.

Autoanticuerpos y linfocitos B

Además de los anticuerpos antinucleares que se detectan en prácticamente todos los pacientes con esclerosis sistémica, en la esclerosis sistémica se producen varios autoanticuerpos muy específicos de la enfermedad y mutuamente excluyentes que tienen una utilidad clínica bien establecida en la esclerosis sistémica como marcadores diagnósticos y pronósticos (tabla 251-3). Los autoanticuerpos específicos de la esclerosis sistémica se dirigen frecuentemente contra proteínas intracelulares, como la topoisomerasa I, el centrómero, y las ARN polimerasas I y III. En la esclerosis sistémica se han identificado autoanticuerpos que se dirigen contra las células endoteliales o reconocen los receptores de la superficie celular (el receptor para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGFR], el receptor para la angiotensina II y el receptor para la endotelina 1) que podrían contribuir directamente a la lesión vascular o a la fibrosis tisular. Los linfocitos B participan como mediadores en los componentes autoinmunitario y fibrótico de la esclerosis sistémica. Además de la producción de anticuerpos, los linfocitos B también presentan antígeno, producen IL-6 y otras citocinas profibróticas, y regulan la función de los linfocitos T y de las células dendríticas.

Fibrosis

La fibrosis de la piel y de los múltiples órganos internos distingue la esclerosis sistémica de otras enfermedades reumáticas. La fibrosis se caracteriza por la acumulación de una matriz extracelular rígida y rica en colágeno elaborada por fibroblastos y miofibroblastos residentes, y la sustitución de la arquitectura tisular normal.

Células efectoras en la fibrosis

Los miofibroblastos son células mesenquimatosas similares a las células del músculo liso con propiedades contráctiles y biosintéticas que normalmente aparecen de forma transitoria en las heridas para promover la curación mediante la producción de colágeno y TGF- β y la contracción de la matriz extracelular circundante. En la esclerosis sistémica se acumulan miofibroblastos activados en el tejido afectado a través de una de las tres vías siguientes: 1) activación local de fibroblastos residentes inactivos; 2) transdiferenciación a partir de células epiteliales, células endoteliales o pericitos dañados, o 3) migración y diferenciación terminal de células progenitoras monocíticas derivadas de médula ósea.

TABLA 251-3 AUTOANTICUERPOS CARACTERÍSTICOS EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

AUTOANTICUERPO (FRECUENCIA EN LA ES)	SUBGRUPO DE ES	ASOCIACIÓN CLÍNICA
Topoisomerasa I (10-40%)	Cutánea difusa (con menos frecuencia limitada)	Roces en el tendón, EIP, afectación cardíaca, crisis de esclerodermia renal; HAP aislada poco frecuente
Centrómero (15-40%)	Cutánea limitada	Isquemia digital, calcinosis cutánea, HAP aislada, CBP; la neumopatía intersticial y la crisis renal esclerodérmica graves son poco frecuentes
Polimerasa III del ARN (4-25%)	Cutánea difusa	Afectación cutánea generalizada; roces en el tendón, crisis de esclerodermia renal, aumento del riesgo de cáncer
U3-RNP/fibrilarina (1-5%)	Cutánea difusa	HAP, EIP, miositis
Th/To (1-7%)	Cutánea limitada	EIP, HAP aislada
PM/Scl (0-6%)	Cutánea limitada	Calcinosis, miositis, artritis
U1-RNP (5-35%)	TMTC	HAP grave, miositis

CBP, cirrosis biliar primaria; EIP, enfermedad intersticial pulmonar; ES, esclerosis sistémica; HAP, hipertensión arterial pulmonar; TMTC, trastorno mixto del tejido conectivo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Perspectiva general

Pueden verse afectados múltiples órganos en los pacientes con una esclerosis sistémica, pero la frecuencia relativa, el ritmo y la gravedad muestran una considerable variabilidad entre los pacientes. Los pacientes con una esclerosis sistémica cutánea difusa se caracterizan por una gran induración de la piel y por la rigidez de las articulaciones, lo que se asocia a una afectación temprana de los órganos internos. En cambio, los pacientes con una esclerosis sistémica cutánea limitada suelen presentar un fenómeno de Raynaud de larga duración, cambios limitados en la piel y una progresión lenta de la enfermedad a los órganos internos. Sin embargo, muchos pacientes desafían la fácil subclasificación o muestran una superposición de las manifestaciones típicas de la esclerosis sistémica que coexisten con pruebas clínicas y analíticas de otra enfermedad autoinmunitaria como la polimiositis, el síndrome de Sjögren, la poliartritis inflamatoria o el lupus eritematoso sistémico.¹²

Presentación clínica inicial

Esclerosis sistémica cutánea difusa

Los pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa suelen tener edema de tejidos blandos y dedos hinchados, eritema y prurito, a menudo acompañados de astenia, rigidez, debilidad muscular y síndrome del túnel carpiano. Puede que el fenómeno de Raynaud no aparezca hasta más tarde en el curso de la enfermedad. En las siguientes semanas o meses, la fase inflamatoria edematosa evoluciona a una fase «fibrótica» crónica con endurecimiento cutáneo e hiperpigmentación, pérdida del vello corporal, piel seca y alteraciones en la sudoración. Los cambios cutáneos progresivos suelen anunciar el inicio de la afectación de los órganos internos, que progresa más rápido durante los primeros 4 años de la enfermedad. El riesgo de afectación de órganos nuevos disminuye después de este tiempo.

Esclerosis sistémica cutánea limitada

En la esclerosis sistémica cutánea limitada, el diagnóstico generalmente se hace en fases más tardías de la enfermedad. Estos pacientes tienen antecedentes del fenómeno de Raynaud desde hace tiempo, algunas veces complicado con úlceras isquémicas en las puntas de los dedos. La evolución de la enfermedad es indolora, con una progresión insidiosa del reflujo esofágico, las telangiectasias mucocutáneas o la calcinosis. Las manifestaciones vasculares suelen ser más pronunciadas en la esclerosis sistémica cutánea limitada en comparación con la esclerosis sistémica cutánea difusa, mientras que las crisis de esclerodermia renal son infrecuentes.

Afectación orgánica

Piel

El engrosamiento de la piel suele comenzar en los dedos y suele ir precedido de dedos y manos hinchados.¹³ La afectación cutánea suele avanzar de forma centrípeta a partir de la zona distal de las extremidades. La piel puede hiperpigmentarse, pero las personas de piel oscura pueden sufrir cambios «en sal y pimienta» similares a los del vitíligo, sobre todo en el cuero cabelludo, la parte superior de la espalda y el pecho. La obliteración de las glándulas ecrinas y sebáceas disminuye la sudoración y la secreción de grasa, lo que provoca una piel seca y pruriginosa. Entre los cambios faciales encontramos una nariz en forma de pico, el adelgazamiento y retracción de los labios, arrugas finas (surcos radiales) alrededor de la boca y, ocasionalmente, una cara en forma de máscara debido a la reducción de la movilidad de los párpados, las mejillas y la boca (fig. 251-3). La disminución de la apertura bucal (microstomía) es frecuente y puede interferir en la alimentación y la higiene oral.

En la esclerosis sistémica de larga duración, la piel se encuentra atrófica y ligada al tejido subcutáneo. Las telangiectasias debidas a la dilatación de las vénulas poscapilares en la dermis superior son prominentes en la cara, las manos, los labios y la mucosa oral. La ruptura de la piel atrófica provoca úlceras dolorosas y no curativas en las superficies extensoras de las articulaciones interfalángicas, las puntas de los dedos y prominencias óseas como los codos y los maléolos. Las úlceras isquémicas de la punta de los dedos se curan lentamente, se infectan de manera secundaria y dan lugar a «fosas» patognomónicas en la punta de los dedos. La pérdida de tejido blando isquémico en la punta de los dedos se asocia a la resorción ósea de las falanges terminales (acroosteólisis) (fig. 251-4).

Es frecuente la calcinosis de la piel y de los tejidos blandos. Hay depósitos compuestos de cristales de hidroxipatita de calcio que varían en tamaño desde pequeñas lesiones puntuales hasta grandes masas conglomeradas. Pueden visualizarse fácilmente en radiografías simples y localizarse con precisión y medirse con imágenes de TC de doble energía (fig. 251-5).

Las localizaciones frecuentes de la calcinosis cutánea son las manos (almohadillas de los dedos), las superficies extensoras de los antebrazos, y las bolsas serosas del olécranon y prerrotuliana. Los depósitos calcáreos pueden ulcerarse a través de la piel suprayacente, produciendo el drenaje de un material blanco calcáreo, dolor e inflamación local, y pueden infectarse de forma secundaria.

Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud (cap. 72) es un suceso vasoespástico episódico presente en casi todos los pacientes con esclerosis sistémica.¹⁴ Las crisis típicas empiezan con



FIGURA 251-3. Rasgos faciales en la esclerosis sistémica. A. Surcos peribuciales. Se observan líneas verticales alrededor de la boca en una paciente con esclerosis sistémica cutánea difusa. B. Telangiectasias en los labios y en la lengua en una paciente con esclerosis sistémica cutánea limitada de larga duración.



FIGURA 251-4. Complicaciones vasculares de la esclerosis sistémica en los dedos. A. Cambios microvasculares en el pliegue ungueal. B. Infarto digital. Necrosis muy bien delimitada de la punta del dedo en un paciente con esclerosis sistémica cutánea limitada asociada al fenómeno de Raynaud grave. C. Úlceras y lesiones punteadas en la punta del dedo.



FIGURA 251-5. Calcinosi cutánea en la esclerosis sistémica. Imagen de TC de doble energía de la mano de una mujer de 56 años con una esclerosis sistémica cutánea limitada de larga duración. Obsérvese la calcificación a lo largo de la pulpa distal del dedo índice que se extiende de forma focal a la piel. Otro depósito calcificado a lo largo de la superficie palmar de la cabeza de la falange media del dedo largo. (Por cortesía de Imran Omar MD.)

palidez (vasoconstricción), seguida de cianosis (isquemia) y eritema (revascularización), suelen desencadenarse por la exposición al frío o por estrés emocional. El fenómeno de Raynaud primario (denominado enfermedad de Raynaud) es una enfermedad benigna que representa una respuesta fisiológica exagerada al frío. Aparece en el 3-5% de la

población y es más frecuente en las mujeres. El fenómeno de Raynaud secundario tiene lugar en la esclerosis sistémica, pero también puede presentarse en otras enfermedades del tejido conectivo, así como enfermedades hematológicas y endocrinas y trastornos laborales. El fenómeno de Raynaud también aparece con el uso de β -bloqueantes y fármacos antineoplásicos como el cisplatino y la bleomicina.

Distintuir el fenómeno de Raynaud primario del secundario puede suponer un reto. El fenómeno de Raynaud secundario suele aparecer a una edad más avanzada (> 30 años) y suele ser más grave. La capilaroscopia de los pliegues de las uñas es un método incruento de cabecera para visualizar los capilares cutáneos con un oftalmoscopio. Los pacientes con el fenómeno de Raynaud primario tienen capilares en los pliegues ungueales que aparecen como asas vasculares paralelas a una distancia regular, mientras que, en la esclerosis sistémica, los capilares están deformados con asas ensanchadas e irregulares, luces dilatadas, zonas de «hueco» vascular y microhemorragias (v. fig. 251-4A).

Afectación digestiva

La afectación digestiva es muy frecuente en la esclerosis sistémica cutánea limitada y en la esclerosis sistémica cutánea difusa. A lo largo de todo el tubo digestivo se observa un cuadro anatomopatológico de atrofia del músculo liso y vasculopatía obliterante de vasos pequeños con o sin fibrosis, lo que contribuye a la alteración de la actividad peristáltica y las consiguientes complicaciones. La afectación intestinal grave puede asociarse a la malnutrición y tiene una mortalidad elevada.

Porción superior del tubo digestivo

Las manifestaciones orofaríngeas de la esclerosis sistémica son xerostomía, disminución de la apertura bucal, enfermedad periodontal y resorción de los cóndilos mandibulares. El frenillo lingual puede estar acortado. El reflujo gastroesofágico se asocia a pirosis, regurgitación y disfagia; sin embargo, en algunos pacientes con esclerosis sistémica también puede ser asintomático (cap. 129). La disminución de la presión del esfínter esofágico inferior coexiste a menudo con alteración del vaciado esofágico de contenido gástrico, reflujo por disminución de la motilidad en el esófago distal. El retraso del vaciado gástrico agrava el problema. En la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) del tórax, el esófago está dilatado y contiene aire intraluminal. La endoscopia detecta la esofagitis erosiva grave en pacientes con síntomas mínimos de reflujo. Las estenosis esofágicas y el esófago de Barrett (cap. 129) pueden complicar el reflujo de larga evolución. La ronquera y la tos crónica o el aclaramiento de la garganta son frecuentes y son a veces manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. La microaspiración recurrente de contenido gástrico empeora la neumopatía intersticial subyacente. Algunos pacientes con esclerosis sistémica presentan una neumopatía intersticial específica denominada

fibrosis centrolobulillar, asociada a dilatación esofágica y reflujo gastroesofágico crónico.

Estómago

La gastroparesia y el retraso en el vaciado gástrico se manifiestan en forma de saciedad temprana, distensión abdominal y síntomas agravados de reflujo. La ectasia vascular gástrica o «estómago en sandía» se desarrolla en el 5% de los pacientes y es más frecuente en los que tienen anticuerpos contra la ARN polimerasa III. En la endoscopia, se ven en el antro gástrico pliegues longitudinales paralelos de la mucosa que se asemejan a las rayas de una sandía. Los rasgos histológicos de los capilares de la mucosa dilatados y trombados y la displasia fibromuscular de la lámina propia constituyen la microangiopatía característica de la esclerosis sistémica. Los pacientes con ectasia vascular gástrica pueden tener hemorragias digestivas recurrentes y presentar una anemia por deficiencia de hierro inexplicable.

Porción distal del tubo digestivo

El deterioro de la motilidad en el intestino delgado en la esclerosis sistémica puede provocar diarrea crónica debido a un crecimiento excesivo de bacterias. A esto le sigue una malabsorción de grasas y proteínas, una carencia de vitamina B₁₂ y D y malnutrición, lo que se asocia a mortalidad elevada. La malabsorción se diagnostica con la prueba de hidrógeno respiratorio o prueba de la ¹⁴C-D-xilosa, y la prealbúmina sérica (transtiretina) es útil para el seguimiento de la malnutrición (cap. 131). La alteración de la función intestinal motora también puede provocar pseudoobstrucción intestinal recurrente con dolor abdominal agudo, náuseas y vómitos. La diferencia entre la pseudoobstrucción, que responde a las medidas de apoyo y a los suplementos intravenosos, y la obstrucción intestinal mecánica es un desafío diagnóstico. La afectación colónica y anorrectal produce estreñimiento, prolapso rectal e incontinencia fecal y es la causante de un notable malestar. En las fases posteriores de la enfermedad, los sacos de boca ancha en el colon pueden dar lugar a una perforación y a hemorragias. Un hallazgo radiográfico ocasional es la neumatosiis cistoide intestinal debida a la presencia de aire en la pared intestinal. La rotura de estas lesiones puede provocar un neumoperitoneo. Aunque la esclerosis sistémica no suele afectar al hígado, la cirrosis biliar primaria asociada a anticuerpos frente a las mitocondrias puede complicar la esclerosis sistémica cutánea limitada.

Afectación pulmonar

Hay dos formas principales de afectación pulmonar en la esclerosis sistémica: la neumopatía intersticial y la hipertensión arterial pulmonar, que coexisten en muchos pacientes. Las manifestaciones pulmonares menos frecuentes son la neumonitis por aspiración como complicación del reflujo gastroesofágico, la hemorragia pulmonar, la bronquiolitis obliterante, las reacciones pleurales, la enfermedad respiratoria restrictiva debida a la fibrosis de la pared torácica, el neumotórax espontáneo y la toxicidad pulmonar inducida por fármacos. Aumenta la incidencia del cáncer de pulmón, particularmente de carcinoma broncoalveolar.

Enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar

La enfermedad pulmonar intersticial (cap. 86) en la esclerosis sistémica puede ser asintomática hasta que esté muy avanzada.¹⁵ Los síntomas de presentación más frecuentes son la disnea de esfuerzo, la astenia y la reducción de la tolerancia al ejercicio. Puede haber una tos seca crónica. La exploración física puede revelar crepitantes que suenan a «velcro» en la base de los pulmones. Las pruebas de función pulmonar (cap. 79) son un método utilizado con frecuencia para detectar la enfermedad pulmonar intersticial temprana, pero parece ser menos sensible que las pruebas de imagen con TCAR. Las anomalías más frecuentes de la función pulmonar son las reducciones en la capacidad vital forzada (CVF) o en la capacidad de difusión de una sola respiración (DLCO). Sin embargo, una reducción en la DLCO desproporcionada respecto a la CVF (cociente CVF/DLCO > 1,6) hace pensar en una enfermedad pulmonar vascular.

Pueden encontrarse signos de enfermedad pulmonar intersticial en casi todos los pacientes con esclerosis sistémica, y tiene relevancia clínica en más del 50%. Los factores de riesgo son el sexo masculino, la raza negra, la afectación cutánea difusa, el reflujo gastroesofágico intenso y la presencia de anticuerpos contra la topoisomerasa I. La progresión más rápida en la enfermedad pulmonar intersticial se produce en los primeros 3 años de enfermedad.

La radiografía simple de tórax es relativamente poco sensible para detectar la enfermedad pulmonar intersticial temprana. Por el contrario, la TCAR es muy sensible (cap. 78). Los hallazgos relevantes en la TCAR en la esclerosis sistémica son opacidades intersticiales reticulares, predominantes en la periferia del lóbulo inferior, aisladas o combinadas con opacificación en vidrio esmerilado. Otros hallazgos son adenopatía mediastínica y, en ocasiones infrecuentes, imagen en panal. La extensión de la neumopatía en la TCAR inicial se correlaciona con el avance y el pronóstico de la neumopatía intersticial y puede proporcionar información útil sobre la necesidad de iniciar el tratamiento. El lavado broncoalveolar (cap. 79) se indica a veces para descartar la infección, mientras que la biopsia de pulmón se indica generalmente solo si se sospecha un cáncer de pulmón.

Hipertensión arterial pulmonar

Alrededor de 15% de los pacientes con esclerosis sistémica presentan hipertensión pulmonar, definida como presión arterial pulmonar en reposo media \geq 25 mmHg, con una presión enclavada capilar pulmonar \leq 15 mmHg (cap. 75). En la esclerosis

sistémica, la hipertensión arterial pulmonar es una anomalía aislada (grupo I de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) o puede coexistir con neumopatía intersticial (grupo III de la OMS). Aunque la evolución natural de la hipertensión pulmonar asociada a esclerosis sistémica es variable, los pacientes experimentan una evolución progresiva, con aparición de insuficiencia cardíaca derecha y con mortalidad elevada. Los factores de riesgo son enfermedad cutánea limitada, inicio tardío de la enfermedad, fenómeno de Raynaud grave, telangiectasias cutáneas numerosas y positividad para autoanticuerpos anticentrómero, U1-RNP, U3-RNP (fibrilarina), Th/To, B23 o β_2 -glucoproteína I.

Los primeros síntomas de hipertensión pulmonar son disnea de esfuerzo y disminución de la capacidad de ejercicio, aunque la fase inicial de la enfermedad suele ser asintomática. Al avanzar, aparecen angina, síncope, y síntomas y signos de insuficiencia cardíaca derecha. La exploración física muestra taquipnea, un tono cardíaco S₂ pulmonar prominente, impulso ventricular derecho palpable, presión venosa yugular elevada y edema postural. Las presiones sistólicas arteriales pulmonares superiores a 40 mmHg (determinadas mediante un cribado con ecocardiografía Doppler) indican la presencia de hipertensión pulmonar, al igual que una reducción aislada de la DLCO o una relación CVF/DLCO superior a 1,6. El cateterismo cardíaco derecho es casi siempre necesario para confirmar el diagnóstico de hipertensión pulmonar, evaluar su gravedad y valorar la función ventricular. La concentración sérica de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) está elevada en la hipertensión pulmonar y se correlaciona con la gravedad y la supervivencia.

Afectación renal

Las crisis de esclerodermia renal son poco frecuentes, pero suponen una complicación grave de la esclerosis sistémica que pone en peligro la vida, aunque también se produce enfermedad renal crónica e indolora.

Crisis de esclerodermia renal

Las crisis de esclerodermia renal, la complicación más temida de la esclerosis sistémica, aparece en el 10-15% de los pacientes, y casi siempre ocurre en los primeros 4 años del comienzo.¹⁶ Antes de que aparecieran los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en los años ochenta, las crisis de esclerodermia renal eran siempre mortales, a menudo en semanas. Se cree que el daño vascular desencadena una vasculopatía obliterante y un estrechamiento luminal de las arterias renales arciformes. La reducción progresiva del flujo sanguíneo renal, agravado por el vasoespasmo, lleva a la hiperplasia yuxtaglomerular y al aumento de la secreción de renina, con una vasoconstricción renal adicional que da lugar a un círculo vicioso que culmina en la hipertensión acelerada e insuficiencia renal oligúrica (caps. 70 y 116).

La crisis de esclerodermia renal es una urgencia médica. Aunque los pacientes normalmente tienen una hipertensión brusca e insuficiencia renal progresiva, en algunos casos, la presión arterial permanece normal o se eleva ligeramente. Las crisis renales normotensas se asocian a un peor resultado. Pueden complicar una crisis renal esclerodérmica la encefalopatía y retinopatía hipertensivas, pericarditis y arritmias. Los análisis de orina muestran proteinuria ligera, cilindros granulares y hematuria microscópica. La trombocitopenia y la hemólisis microangiopática con eritrocitos fragmentados pueden a veces conducir erróneamente al diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome urémico hemolítico (cap. 163). En muchos pacientes, la insuficiencia renal oligúrica aparece a lo largo de varias semanas. La biopsia renal puede ser útil para el diagnóstico y el pronóstico, pero las lesiones características de proliferación íntima y medial y estrechamiento luminal son indistinguibles de los cambios de la hipertensión acelerada.

Además de la fase inicial de la enfermedad, los factores de riesgo de una crisis renal esclerodérmica son afectación cutánea rápidamente progresiva o extensa y presencia de roces por fricción tendinosa, raza afroamericana, sexo masculino y anticuerpos anti-ARN polimerasa I y III positivos. Por el contrario, la presencia de anticuerpos frente al centrómero se asocia a un riesgo bajo de crisis de esclerodermia renal. El derrame pericárdico, la anemia de nuevo inicio y la trombocitopenia pueden ser el preludio de una crisis de esclerodermia renal inminente, y los antecedentes de un uso reciente de corticoides se asocian a un incremento del riesgo de más de 10 veces. De acuerdo con esto, a los pacientes con esclerosis sistémica con una enfermedad cutánea temprana y progresiva y otros factores de riesgo se les debería aconsejar que todos los días determinen la presión arterial. En estos pacientes solo deberían usarse corticoides cuando fuera absolutamente necesario y en dosis bajas.

Una vez establecida la crisis renal esclerodérmica, son fundamentales el ingreso hospitalario y la administración inmediata de inhibidores de la ECA de acción corta. El objetivo es conseguir estabilizar la presión arterial antes de que se desarrolle la insuficiencia renal. A pesar de una intervención oportuna, más de la mitad de los pacientes con crisis renal esclerodérmica precisan hemodiálisis, pero algunos recuperan con el tiempo una función renal adecuada que permite interrumpirla. La oliguria o una concentración de creatinina en el suero mayor de 3 mg/dl en la presentación predicen un mal resultado. No se ha demostrado que el uso «profiláctico» de los inhibidores de la ECA en la esclerosis sistémica impida o mejore los resultados en futuras crisis renales, por lo que no se recomienda su uso en esta indicación.

Enfermedad renal crónica

La biopsia renal de los pacientes con esclerosis sistémica muestra con frecuencia cambios crónicos, como reduplicación de fibras elásticas, glomerulos esclerosados, atrofia tubular y fibrosis intersticial. En un estudio se detectó disfunción renal o proteinuria en más de un tercio de los pacientes, ninguno de los cuales progresó a insuficiencia renal terminal. Son infrecuentes la glomerulonefritis asociada a serología de lupus o la vasculitis renal con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

Afectación cardíaca

La afectación cardíaca se detecta con frecuencia mediante pruebas diagnósticas sensibles, aunque en la esclerosis sistémica suele ser clínicamente asintomática.¹⁷ Es más común en pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa, aparece pronto la evolución de la enfermedad y es un factor indicador de mal pronóstico. Puede afectar al endocardio, el miocardio y el pericardio por separado o a todos juntos. Las manifestaciones clínicas son las taquicardias, las anomalías en la conducción, la insuficiencia valvular, la insuficiencia cardíaca diastólica y el derrame pericárdico. La hipertensión arterial sistémica y pulmonar y la afectación pulmonar y renal también afectan al corazón. La ecocardiografía tradicional tiene una sensibilidad baja en la detección de la afectación cardíaca en la esclerosis sistémica asociada. Por el contrario, la ecocardiografía tisular Doppler, la tomografía computarizada por emisión de fotones y en especial la resonancia magnética cardíaca (RMC) revelan una prevalencia alta de anomalías miocárdicas en la esclerosis sistémica. Los hallazgos frecuentes son relajación ventricular anómala y defectos de perfusión reversibles. La concentración sérica elevada de NT-proBNP en la esclerosis sistémica es un marcador sensible del incremento de la presión arterial pulmonar, pero también puede indicar una afectación cardíaca primaria. Puede aparecer miocarditis asociada a la inflamación muscular. El derrame pericárdico ocurre en más del 15% de los pacientes, pero no siempre es significativo.

Complicaciones osteomusculares

El síndrome del túnel carpiano (cap. 392) puede ser una manifestación de presentación de la esclerosis sistémica. La movilidad articular se deteriora progresivamente, especialmente en las manos. Las contracturas de las articulaciones grandes pueden ir acompañadas de movimientos de fricción del tendón que pueden oírse o palparse, que se deben a la fibrosis y a la adhesión de las vainas del tendón y de las caras fasciales de la articulación afectada. La presencia de roces por fricción tendinosa indica con frecuencia una enfermedad agresiva. La inflamación articular evidente es infrecuente en la esclerosis sistémica; sin embargo, puede aparecer una poliartritis erosiva en las manos. La debilidad muscular puede ser un signo del deterioro físico, atrofia por uso inadecuado y malnutrición. Se puede observar una miositis inflamatoria indistinguible de la polimiositis idiopática (cap. 253), normalmente al principio de la enfermedad. Al final de la enfermedad es frecuente una miopatía no inflamatoria, caracterizada por atrofia y fibrosis sin concentraciones elevadas de enzimas musculares. La reabsorción ósea afecta a las cabezas distales de las falanges terminales (acroosteólisis), los condilos mandibulares, las costillas y la parte distal de las clavículas.

Otras manifestaciones clínicas

Además de la microangiopatía, en la esclerosis sistémica puede producirse la afectación de vasos sanguíneos más grandes (> 100 μm). La manifestación más habitual es la oclusión de las arterias digitales y cubitales, que produce úlceras isquémicas, e incluso pérdida de dedos o de la extremidad. Los estudios epidemiológicos indican aumento del riesgo de cardiopatía isquémica en pacientes con esclerosis sistémica. Los ojos y la boca secos son frecuentes en la esclerosis sistémica, pero, a diferencia de lo que sucede en el síndrome de Sjögren (cap. 252), la biopsia de glándula salival en estos pacientes revela fibrosis en vez de infiltración linfocítica focal. Es frecuente el hipotiroidismo por fibrosis tiroidea, a menudo asociado a autoanticuerpos antitiroideos. Aunque la esclerosis sistémica respeta por lo general el sistema nervioso central, puede producir neuropatía autónoma y neuropatía sensitiva primaria del nervio trigémino por fibrosis o vasculopatía. El embarazo en mujeres con esclerosis sistémica activa se ha asociado a aumento de la tasa de complicaciones fetales. Además, durante el embarazo se agrava en ocasiones la afectación cardiopulmonar y puede producirse una crisis renal esclerodérmica. La imposibilidad para conseguir o mantener una erección peniana debido a insuficiencia vascular y fibrosis es un problema frecuente que muchas veces es la manifestación inicial de la enfermedad en hombres con esclerosis sistémica.

Esclerosis sistémica y cáncer

Los pacientes con esclerosis sistémica están expuestos a mayor riesgo de cáncer.¹⁸ En ellos, el cáncer de pulmón y el adenocarcinoma esofágico aparecen habitualmente en el contexto de una neumopatía intersticial o de una enfermedad por reflujo gastroesofágico de larga evolución, y la inflamación crónica y el daño tisular pueden ser factores implicados en el proceso. Por el contrario, en la esclerosis sistémica, el carcinoma de mama, pulmón y ovario y el linfoma presentan una evidente correlación temporal con el inicio de la esclerosis sistémica y a menudo se asocian a anticuerpos anti-ARN polimerasa III. En estos pacientes, la esclerosis sistémica puede ser un síndrome paraneoplásico desencadenado por la respuesta inmunitaria antitumoral.

DIAGNÓSTICO

La induración de la piel de los dedos o en la zona proximal (asociada al fenómeno de Raynaud) y las manifestaciones características de los órganos viscerales suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico de esclerosis sistémica, aunque estos rasgos pueden faltar en los pacientes con una enfermedad en fase temprana. Se han elaborado y validado criterios normalizados para el diagnóstico de la esclerosis sistémica, que muestran un alto grado de especificidad y sensibilidad. En pocas ocasiones se requiere una biopsia de la piel de grosor completo para descartar imitadores de la esclerodermia, como el esclerodermia, el escleromixedema o la morfea pancreática (v. tabla 251-1). La enfermedad de Raynaud primaria se diferencia de la esclerosis sistémica por los capilares de aspecto normal y la ausencia de autoanticuerpos. El diagnóstico de la esclerosis sistémica puede ser difícil en las primeras etapas de la enfermedad, porque los síntomas y hallazgos iniciales suelen ser inespecíficos y pueden confundirse con la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la miositis o la enfermedad del tejido conectivo indiferenciada. Los pacientes ocasionales con esclerosis sistémica presentan una hipertensión acelerada o hemorragia digestiva causada por el estómago en sandía como manifestación inicial de la enfermedad, lo que plantea problemas de diagnóstico.

Pruebas de laboratorio

Es frecuente la anemia en pacientes con esclerosis sistémica, puede indicar inflamación crónica, hemorragia digestiva por ectasia vascular antral gástrica, gastritis erosiva o esofagitis crónica, o carencia de folato y vitamina B₁₂ por proliferación bacteriana en el intestino delgado y malabsorción. La anemia hemolítica microangiopática (cap. 151) causada por un traumatismo mecánico y la fragmentación de los eritrocitos en la microvasculatura dañada es una característica analítica típica de la crisis renal de la esclerodermia. A diferencia de lo que sucede en otras enfermedades del tejido conectivo, la velocidad de sedimentación glomerular y la proteína C reactiva solo suelen estar ligeramente elevadas. En pacientes con proliferación bacteriana en el intestino delgado y malabsorción es útil la determinación periódica de la concentración sérica de vitamina K y prealbúmina.

Los autoanticuerpos antinucleares están presentes en casi todos los pacientes con esclerosis sistémica y pueden detectarse al inicio de la enfermedad o incluso antes. En la tabla 251-3 se describen los autoanticuerpos específicos de esclerosis sistémica. Los anticuerpos anticentrómero están asociados a hipertensión pulmonar, mientras en estos pacientes son poco frecuentes la afectación cardíaca significativa, la fibrosis pulmonar avanzada o la crisis renal esclerodérmica. La presencia de anticuerpos antitopoisomerasa I se asocia a fibrosis pulmonar y disminución de la supervivencia, mientras que los pacientes con anticuerpos anticentrómero tienen una supervivencia más prolongada que los pacientes sin este anticuerpo. Los anticuerpos anti-ARN polimerasa III se asocian a aumento del riesgo de crisis renal esclerodérmica. Los anticuerpos anti- β_2 -glucoproteína I son inespecíficos, pero en la esclerosis sistémica indican aumento del riesgo de isquemia crítica.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

Con excepción de los inhibidores de la ECA en la crisis renal esclerodérmica, hasta ahora ningún tratamiento altera de manera considerable la evolución natural de la esclerosis sistémica y ninguno ha sido aprobado específicamente para esta indicación. Por el contrario, los tratamientos basados en órganos son efectivos para aliviar los síntomas y ralentizar el avance de la afectación del daño orgánico acumulativo. El tratamiento debe adaptarse a las necesidades concretas de cada paciente.¹⁹ Es primordial una evaluación inicial individualizada, debido a la notable variabilidad de la presentación clínica. El tratamiento adecuado debe seguir los principios siguientes: diagnóstico precoz, clasificación y estratificación del riesgo precisas, identificación y evaluación tempranas de las complicaciones orgánicas, y vigilancia de la progresión a largo plazo, actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento. El tratamiento de las complicaciones de la enfermedad debe ser dinámico, con cribado periódico e intervención apropiada lo antes posible. Debido a la naturaleza multiorgánica de la esclerosis sistémica, lo más deseable es un abordaje integral en equipo. El equipo debe incorporar especialistas médicos apropiados y facilitar la atención integral coordinada del paciente.

Tratamiento modificador de la enfermedad Fármacos inmunodepresores

Los fármacos inmunodepresores, a menudo muy eficaces en otras enfermedades del tejido conectivo, no han mostrado por lo general poco o ningún beneficio en la esclerosis sistémica. Los corticoides alivian la rigidez, la fatiga y el dolor en las fases iniciales de la enfermedad, pero no reducen la progresión y se asocian a un aumento del riesgo de crisis de esclerodermia renal. Por tanto, en la medida de lo posible habría que evitar los corticoides; cuando sean absolutamente necesarios, deberán administrarse en la menor dosis posible y solo durante períodos cortos.

Se demostró que la ciclofosfamida reducía la progresión de la enfermedad pulmonar intersticial sintomática al principio de la esclerosis sistémica. En comparación con el placebo, los pacientes tratados con ciclofosfamida oral se estabilizaron y, raramente, mejoraron de forma moderada respecto a sus síntomas

respiratorios, la función pulmonar y las anomalías torácicas en la TCAR después de 1 año de tratamiento, pero estos efectos beneficiosos duraron poco tiempo. Hay que equilibrar el uso de la ciclofosfamida en la esclerosis sistémica frente a sus posibles efectos adversos, como la supresión de la médula ósea, las infecciones oportunistas, la cistitis hemorrágica, el cáncer de vejiga y la insuficiencia ovárica prematura. El rituximab es una alternativa igual de efectiva y segura.¹⁴

En estudios clínicos de pequeño tamaño, el metotrexato se asoció a escasa mejora de la afectación cutánea. Se demostró que el micofenolato mofetilo mejora la afectación de la piel y estabiliza la enfermedad pulmonar, así como la ciclofosfamida, y fue bien tolerado en un ensayo clínico controlado con asignación aleatoria.¹⁵ La bibliografía científica avala en cierta medida el uso de fármacos inmunomoduladores como el tocilizumab o la inmunoglobulina intravenosa y la fotoféresis extracorpórea para tratar la esclerosis sistémica. Estudios recientes indican que el rituximab es eficaz en la mejora de la afectación cutánea y pulmonar.

En pacientes con esclerosis sistémica grave que no responden a otros tratamientos (cap. 168), el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo mejora la supervivencia sin complicaciones a largo plazo, a pesar de un aumento de la mortalidad relacionada con el tratamiento en el primer año.¹⁶ De forma más reciente, se asignó al azar a adultos con esclerosis sistémica grave para que se sometieran a un trasplante mieloeliminador de células madre hematopoyéticas propias (36 pacientes) o para que recibieran inmunodepresión con ciclofosfamida mediante 12 infusiones mensuales (39 pacientes). La supervivencia libre de complicaciones a los 54 meses fue del 79% en el grupo de trasplante y del 50% en el grupo de ciclofosfamida ($P = 0,02$); a los 72 meses fue del 74 frente a 47% ($P = 0,03$). La supervivencia general a los 72 meses también favoreció al trasplante (86 frente a 51%, $P = 0,02$). La mortalidad relacionada con el tratamiento en el grupo de trasplante fue del 3% a los 54 meses y del 6% a los 72 meses, en comparación con el 0% en el grupo de ciclofosfamida.¹⁶ Debido a la morbilidad y la mortalidad potenciales y a su costo sustancial, el trasplante de células madre hematopoyéticas se considera actualmente solo en pacientes con esclerosis sistémica cuidadosamente seleccionados con una enfermedad muy activa o que no respondan al tratamiento.

Tratamiento antifibrótico

Debido a que la fibrosis provoca una afectación orgánica progresiva e irreversible, los fármacos que bloquean o ralentizan los procesos fibróticos son un enfoque terapéutico racional. Sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado que ningún fármaco antifibrótico modifique el curso de la enfermedad en la ES. La penicilamina D se ha usado ampliamente como fármaco antifibrótico. Sin embargo, en un ensayo clínico controlado y aleatorizado no hubo diferencias en la extensión de la afectación cutánea entre los pacientes tratados con dosis estándar de penicilamina D (750 mg/día) o con dosis muy bajas (125 mg cada 2 días). La minociclina, el bosentán, la relaxina, el interferón γ y los inhibidores del factor de necrosis tumoral son supuestos fármacos antifibróticos que no han aportado ningún beneficio significativo en los ensayos clínicos de la esclerosis sistémica. Los inhibidores de molécula pequeña de las cinasas de tirosinas empleados en los tumores malignos (p. ej., el imatinib, el nilotinib y el dasatinib) bloquean la producción de señales a partir del TGF- β y el PDGF, y por tanto evitan las respuestas fibróticas en el laboratorio y en vivo.¹⁷ Los medicamentos antifibróticos que se han aprobado recientemente para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (nintedanib y pirfenidona) podrían desempeñar algún papel en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica. Actualmente se están realizando ensayos clínicos con estos dos fármacos para esta indicación.

Tratamiento de las complicaciones específicas de órganos

Complicaciones digestivas

Debido a que puede haber reflujo gastroesofágico significativo, aunque no haya síntomas, todos los pacientes con esclerosis sistémica deberían tratar esta complicación. Puede que sea necesario administrar inhibidores de la bomba de protones en dosis relativamente altas y durante períodos prolongados, y debería instruirse a los pacientes para que eleven la cabecera de la cama y coman con frecuencia pequeñas cantidades. La hemorragia digestiva recurrente por ectasia vascular gástrica se trata mediante fotocoagulación láser o plasma de argón. La proliferación bacteriana por hipomotilidad del intestino delgado produce meteorismo y diarrea, y malabsorción, pérdida de peso y malnutrición. El tratamiento con ciclos cortos rotatorios de antibióticos de amplio espectro, como metronidazol, eritromicina y tetraciclina, algunas veces puede erradicar la proliferación bacteriana. Sin embargo, el problema recidiva con frecuencia al suspender los antibióticos. En los pacientes con malnutrición, pero una función normal del intestino delgado, es a veces eficaz la nutrición enteral por yeyunostomía. En otros puede estar indicada la nutrición parenteral total. La hipomotilidad del intestino delgado resistente al tratamiento responde en ocasiones a las inyecciones subcutáneas de octreótido. Las complicaciones anorrectales pueden responder a la neuroregulación sacra.

Tratamiento vascular y fenómeno de Raynaud

El objetivo del tratamiento vascular de la esclerosis sistémica es reducir la frecuencia y la duración de los episodios vasoespásticos, evitar las complicaciones isquémicas y mejorar su curación y hacer más lenta la progresión

de la vasculopatía ocluyente. Los pacientes deben abrigarse, minimizar la exposición al frío y evitar los fármacos que podrían precipitar o exacerbar los episodios vasoespásticos. Se usan con frecuencia antagonistas del canal de calcio como el nifedipino y el diltiazem para el fenómeno de Raynaud, pero solo muestran un beneficio moderado y su uso suele limitarse por los efectos adversos (palpitaciones, edema en partes en declive, mareo). Los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II como el losartán son eficaces y en general se toleran bien. Los pacientes con fenómeno de Raynaud grave requieren bloqueantes del receptor adrenérgico α_1 (p. ej., prazosina), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (p. ej., sildenafil), nitroglicerina tópica, inyecciones interdigitales de toxina botulínica o prostaglandinas intravenosas. El ácido acetilsalicílico en dosis bajas y el dipiridamol evitan la activación de las plaquetas y pueden servir de fármacos complementarios, pero debe usarse con precaución por el riesgo de hemorragia por lesiones de ectasia vascular gástrica.

El bosentán, un antagonista del receptor de endotelina 1, disminuye la aparición de nuevas úlceras isquémicas¹⁸ y el sildenafil puede favorecer la curación de la úlcera.¹⁹ Los pacientes con úlceras isquémicas digitales pueden precisar desbridamiento quirúrgico, sobre todo en presencia de tejido necrótico. El tratamiento provisional a largo plazo con estatinas y antioxidantes ralentiza en ocasiones el avance del daño vascular.

Hipertensión arterial pulmonar

Todos los pacientes con esclerosis sistémica deben someterse a un estudio de cribado de la hipertensión pulmonar en la evaluación inicial, y los pacientes con riesgo elevado una vez al año. El tratamiento para la hipertensión pulmonar sintomática debería empezar con un antagonista del receptor de la endotelina 1 o un inhibidor de la fosfodiesterasa 5. Pueden utilizarse los diuréticos, los anticoagulantes orales y la digoxina y oxígeno suplementario cuando sea apropiado. Si la respuesta clínica es inadecuada, pueden usarse inhibidores de la fosfodiesterasa 5 combinados con antagonistas del receptor de la endotelina 1. Pueden administrarse por vía intravenosa análogos de la prostaciclina, mediante infusión subcutánea continua o inhalaciones frecuentes. El trasplante de pulmón sigue siendo una opción para determinados pacientes con hipertensión pulmonar asociada a esclerosis sistémica o enfermedad pulmonar intersticial que no han respondido al tratamiento médico.

Tratamiento y prevención de las crisis de esclerodermia renal

Es esencial reconocer cuanto antes las crisis de esclerodermia renal incapacitantes o tempranas. Debido a que los pacientes con esclerosis sistémica en fases iniciales y afectación cutánea progresiva tienen un riesgo más alto, deben recibir instrucciones para controlar su presión arterial diariamente y anotar las alteraciones significativas inmediatamente. Debería usarse la dosis más baja posible de corticoides y solo cuando fuera absolutamente necesario. Cuando tiene lugar una crisis de esclerodermia renal, hay que hospitalizar al paciente y comenzar de inmediato el tratamiento con inhibidores de la ECA de acción corta para conseguir una normalización rápida de la presión arterial. No hay pruebas de que el uso «profiláctico» de los inhibidores de la ECA pueda evitar el desarrollo de las crisis de esclerodermia renal ni mejorar su gravedad. Aunque más de dos tercios de los pacientes que tienen crisis renales necesitan diálisis, puede que haya un retraso en la recuperación de la función renal. El trasplante de riñón es apropiado en los pacientes incapaces de interrumpir la diálisis después de 2 años. La supervivencia con un trasplante renal en la esclerosis sistémica es comparable a la de otras enfermedades del tejido conectivo, y es infrecuente la recurrencia de las crisis de esclerodermia renal en el injerto renal.

Cuidado de la piel

La afectación cutánea en la esclerosis sistémica de inicio temprano es inflamatoria y puede responder a antihistamínicos sistémicos o corticoides en dosis bajas y a corto plazo. Debido al aumento del riesgo de las crisis de esclerodermia renal, hay que vigilar de forma cautelosa la presión arterial. La ciclofosfamida, el metotrexato, la penicilamina D y el micofenolato se han asociado a una mejora moderada del endurecimiento cutáneo en las fases iniciales de la esclerosis sistémica.²⁰ La sequedad cutánea puede tratarse con pomadas hidrófilas y aceites de baño emolientes. Hay que proteger las úlceras de las puntas de los dedos con vendajes oclusivos para ayudar a la curación y evitar infecciones. Las úlceras cutáneas infectadas se tratan con antibióticos tópicos u orales y pueden exigir un desbridamiento quirúrgico. Ningún tratamiento médico ha evitado la calcificación de los tejidos blandos ni ha estimulado su disolución, y el tratamiento quirúrgico y la litotricia solo es eficaz en ocasiones.

PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN NATURAL

Los pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa experimentan una evolución más rápidamente progresiva, más afectación de órganos internos y, en general, peor pronóstico que los pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada. No obstante, es difícil predecir el pronóstico de la enfermedad.

Los síntomas inflamatorios iniciales de la esclerosis sistémica cutánea difusa, como fatiga, edema, artralgia y prurito, remiten por lo general después de 2-4 años. El engrosamiento cutáneo normalmente se estabiliza y después remite lentamente, siguiendo por lo general un orden inverso característico al de las manifestaciones iniciales, con reblandecimiento en el tronco seguido de la región proximal y después la distal de las extremidades. La

esclerodactilia y las contracturas en los dedos de la mano habitualmente no se resuelven. Puede producirse la recidiva o la recurrencia del engrosamiento cutáneo. La afectación de órganos viscerales se produce y avanza más rápidamente durante los primeros 2-4 años de la enfermedad. La afectación de un nuevo órgano es infrecuente después de estabilizarse la afectación cutánea. Del mismo modo, la crisis renal esclerodérmica se produce casi siempre en los primeros 4 años de la enfermedad. En pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada, el fenómeno de Raynaud puede aparecer años o incluso décadas antes que otras manifestaciones de la enfermedad, y las complicaciones en órganos viscerales, como la hipertensión pulmonar y la cirrosis biliar primaria, aparecen por lo general en una fase tardía.

La mortalidad normalizada ajustada por edad y sexo (SMR) en los pacientes con esclerosis sistémica ha oscilado entre 1,05 y 5,4 en todos los estudios, pero se ha determinado una SMR general de 2,72 más alta que en la población general.²¹ La supervivencia a los 10 años es del 55% en pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa y del 75% en pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada. La supervivencia se correlaciona con la extensión de la afectación cutánea, que representa un indicador indirecto de la afectación de órganos viscerales. Las causas principales de muerte son fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, afectación renal y digestiva grave y cardiopatía. Los indicadores de mal pronóstico son sexo masculino, raza afroamericana, edad avanzada al inicio de la enfermedad, índice de masa corporal bajo, engrosamiento cutáneo extenso con afectación del tronco y signos patentes de afectación de órganos viscerales o progresiva. Los autoanticuerpos antitopoisomerasa I o la ausencia de anticuerpos anticentrómero son indicativos de mal pronóstico. En un estudio, los pacientes con esclerosis sistémica y afectación cutánea extensa, capacidad vital < 55% de la previsible, afectación digestiva considerable y afectación cardíaca con repercusión clínica o crisis renal esclerodérmica registraron una disminución del 40% de la supervivencia a los 10 años. La gravedad de la hipertensión pulmonar se correlaciona con la mortalidad, y los pacientes con esclerosis sistémica y presión arterial pulmonar media ≥ 45 mmHg presentaban un índice de supervivencia del 33% a los 3 años. En la crisis renal esclerodérmica, el tratamiento con inhibidores de la ECA ha logrado un efecto notable en la supervivencia, aumentándola de menos del 10% a 1 año en la época previa a su uso hasta una supervivencia a los 3 años > 70% en el momento actual.

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina (Ig) G4 se expone en el capítulo 259.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Barnes H, Holland AE, Westall GP, et al. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1:CD010908.
- A2. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, et al. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:2106-2113.
- A3. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4:708-719.
- A4. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:2490-2498.
- A5. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. SCOT study investigators. Myeloablative autologous stem-cell transplantation in severe scleroderma. *N Engl J Med.* 2018;378:35-47.
- A6. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:32-38.
- A7. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1009-1015.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

252

SÍNDROME DE SJÖGREN

XAVIER MARIETTE Y GAETANE NOCTURNE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria general caracterizada por infiltrados linfocíticos en las glándulas salivales y lagrimales, que produce sequedad bucal y ocular, y por secreción de autoanticuerpos. Es una enfermedad aislada (síndrome de Sjögren primario) o asociada a otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas (síndrome de Sjögren secundario), como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, miositis inflamatoria y esclerosis sistémica.¹ El síndrome de Sjögren asociado a artritis

reumatoide aparece varios años después de diagnosticar la artritis reumatoide y se manifiesta principalmente por queratoconjuntivitis seca, con manifestaciones generales poco frecuentes. Cuando se asocia a otra enfermedad autoinmunitaria sistémica, el síndrome de Sjögren secundario es muy parecido al síndrome de Sjögren primario.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Sjögren primario es una enfermedad frecuente, que afecta al 0,1-0,6% de la población femenina adulta general.^{2,3} Se ha observado una prevalencia más alta (0,5-2%), que sin embargo debe ser interpretada con precaución, ya que la prevalencia registrada de síndrome de Sjögren depende de los criterios de clasificación usados en los distintos estudios, y la prevalencia de síntomas secos es alta en la población general. Por el contrario, en estudios recientes con criterios estrictos, se ha hallado una prevalencia más baja, del 1,02 cada 10.000 adultos.⁴ El síndrome de Sjögren primario presenta predominio femenino (proporción mujer:hombre de 9:1 como mínimo). La enfermedad tiene una incidencia máxima después de la menopausia, hacia la mitad de la quinta década de vida.

FISIOPATOLOGÍA

En los últimos años se han logrado avances importantes en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad. Varios estudios han confirmado el papel de la inmunidad inespecífica, la genética, la activación de los linfocitos B y la relación entre anomalías en todas ellas.

Se ha detectado una presencia distintiva de interferón (IFN) en las glándulas salivales y en la sangre. Las células dendríticas plasmocitoides, que son las que segregan IFN de tipo 1, están presentes dentro de las glándulas. Los genes dependientes de IFN de tipo 2 son a veces sobreexpresados en las glándulas salivales. Los linfocitos citolíticos naturales (NK), otros de los elementos de la inmunidad inespecífica capaces de segregar IFN de tipo 2, están presentes en las glándulas salivales de los pacientes y están involucrados en la enfermedad.

En línea con este patrón de IFN, se han citado varios virus como factores etiológicos en la aparición o la regulación del síndrome de Sjögren, como virus de Epstein-Barr, retrovirus y virus de Coxsackie, pero en todos los casos los datos siguen siendo controvertidos.

La genética del síndrome de Sjögren primario⁵ se conoce mejor en la actualidad, gracias a los hallazgos en dos estudios de asociación del genoma completo (GWAS). Igual que en otros trastornos autoinmunitarios sistémicos, el antígeno leucocítico humano (HLA) es la región más importante asociada a la enfermedad, en especial HLA-DR3-DQ1 en los pacientes con autoanticuerpos.

Otros genes asociados a la enfermedad están implicados en la respuesta del IFN, como el factor regulador de IFN 5 (*IRF5*), un factor de transcripción crucial en la vía del IFN de tipo 1, y el transductor de señal y activador de transcripción 4 (*STAT4*), e *IL12A*, implicados en la vía del IFN de tipo 2. Otros genes asociados a la enfermedad son *TNIP1*, que participa en el control de la activación del factor nuclear (NF) κ B, y *CXCR5*, implicado en la formación del centro germinal.

La presencia de centros germinales ectópicos en las glándulas salivales demuestra la importancia de la activación de los linfocitos B en el síndrome de Sjögren primario. Diferentes citocinas explican esta activación de linfocitos B. Varios estudios se han centrado en el papel del BAFF (factor activador de linfocito B de la familia del factor de necrosis tumoral [TNF]), una citocina que promueve la maduración, proliferación y supervivencia del linfocito B. Se ha comprobado que el BAFF está aumentado en el suero y en las glándulas salivales de pacientes con síndrome de Sjögren primario. Es interesante el hecho de que las células epiteliales de las glándulas salivales, destinatarias de la autoinmunidad, segreguen BAFF después de la estimulación por acción del sistema inmunitario inespecífico (IFN de tipo 1 o de tipo 2, o infecciones virales). Por tanto, es probable que esta citocina sea un nexo entre la inmunidad inespecífica y la autoinmunidad.

El marco hipotético actual para la aparición del síndrome de Sjögren primario está basado en la activación sucesiva de los sistemas inmunitarios inespecífico y específico (fig. 252-1). Factores ambientales tales como infecciones virales o desequilibrio hormonal actúan en la fase inicial de la enfermedad mediante la activación de células epiteliales. Esta activación celular epitelial se ve favorecida en portadores en los genes de factores de predisposición para las proteínas de la vía del IFN. Estos pacientes presentan un grado más elevado de activación de la vía del IFN, lo que induce sobreproducción de BAFF, activación de linfocitos B y T,⁶ y secreción de autoanticuerpos, sobre todo en los pacientes predispuestos. Estos autoanticuerpos forman inmunocomplejos que participan en el mantenimiento de la producción de IFN- α . En conjunto, estos pasos promueven el establecimiento de un círculo vicioso de activación del sistema inmunitario que daña los tejidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Glandulares

La disminución de la secreción salival causa sequedad en la boca y aumenta la incidencia de infecciones bucales, friabilidad mucosa y caries dental, por pérdida de las propiedades lubricantes, amortiguadoras y antimicrobianas de la saliva.^{7,8} También son frecuentes las infecciones fúngicas (candidiasis primaria). Asimismo, es posible que se registre un aumento de tamaño de la glándula parótida o de otras glándulas salivales principales. Si este es persistente, debe vigilarse con atención la evolución para descartar sobreinfección bacteriana y, lo que es más importante, aparición de linfoma.

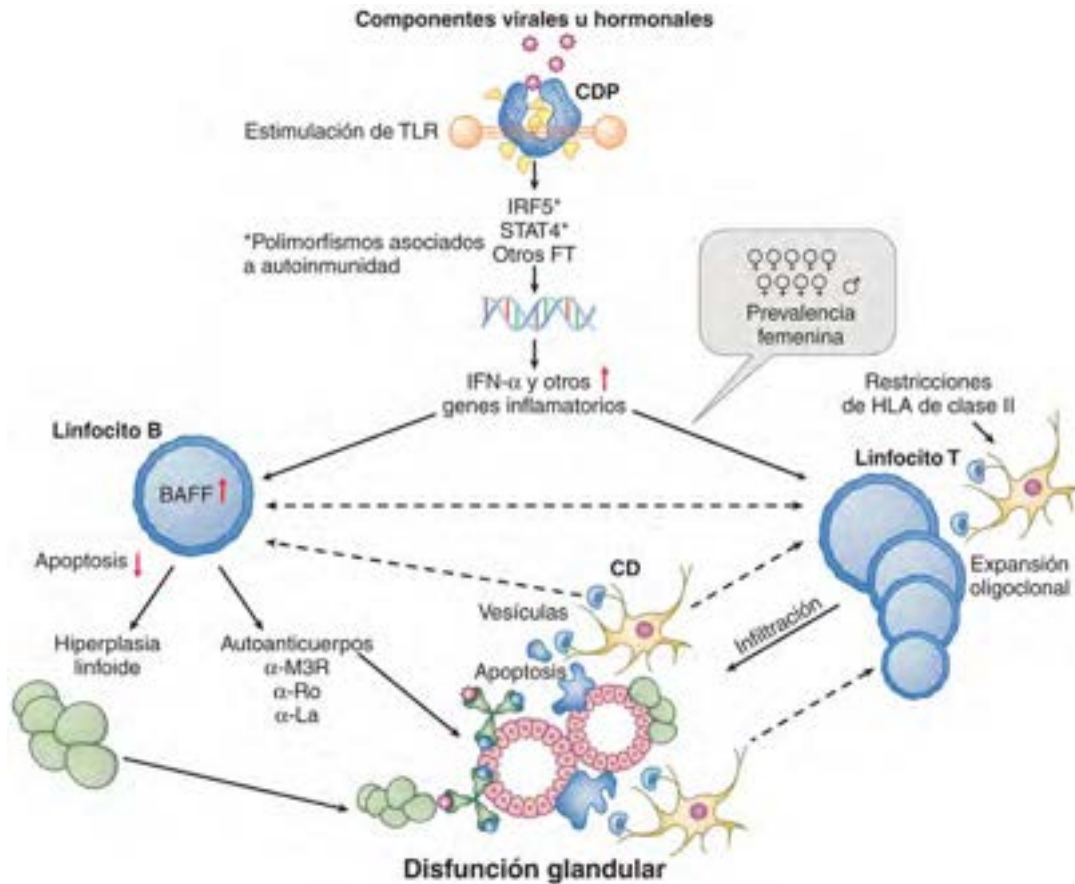


FIGURA 252-1. Hipótesis del desarrollo del síndrome de Sjögren primario. Un factor ambiental (p. ej., virus) activa la célula epitelial y la célula dendrítica (CD). Las CD plasmocitoides también se activan por inmunocomplejos, promoviendo la activación de la vía del interferón (IFN), que conduce a sobreproducción de BAFF y a activación de los linfocitos B y T. La activación de linfocitos B induce producción de autoanticuerpos en las estructuras parecidas al centro germinal. La interleucina 12 segregada por las CD mieloides da lugar a la activación de los linfocitos citolíticos naturales y los linfocitos T cooperadores de tipo 1, que promueven la lesión tisular y la producción de IFN- γ . El IFN- α y el IFN- γ aumentan la secreción de BAFF. Las células epiteliales liberan autoantígenos, que participan en la formación de inmunocomplejos y perpetúan el círculo vicioso de hiperactivación del sistema inmunitario. BAFF, factor activador de linfocito B de la familia del factor de necrosis tumoral; CDP, célula dendrítica plasmocitoide; FT, factores de transcripción; IRF5, factor regulador del interferón 5; STAT4, transductor de señal y activador de transcripción 4; TLR, receptores de tipo toll.

La disminución del flujo lagrimal y la alteración de la composición lagrimal dañan los epitelios corneal y conjuntival, generando una afección denominada queratoconjuntivitis seca. Como consecuencia de la queratoconjuntivitis seca, los pacientes con síndrome de Sjögren experimentan sensación de cuerpo extraño, arenilla, irritación, fotosensibilidad y secreciones parecidas a un hilo grueso en el canto interno, todas las cuales aumentan el malestar y posiblemente deterioran la visión, con una considerable incapacidad funcional. Pueden aparecer otras complicaciones oculares, como ulceración y fibrosis corneal, queratitis bacteriana e infecciones palpebrales, que precisan asistencia y tratamiento oftalmológicos continuos.

Generales

Además de los signos de sequedad, alrededor del 20-30% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario presentan manifestaciones generales.^{9,10} Cada vez está más claro que las manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren se agrupan en dos tipos principales, según el mecanismo fisiopatológico subyacente. Así, la infiltración linfocítica del epitelio de órganos distintos de las glándulas exocrinas (p. ej., células epiteliales renales, hepáticas y bronquiales) produce nefritis intersticial, colangitis autoinmunitaria y bronquiolitis obstructiva, respectivamente. Estas manifestaciones clínicas aparecen pronto y normalmente son de evolución benigna. Por el contrario, el depósito de inmunocomplejos como consecuencia de la hiperreactividad de los linfocitos B ocasiona manifestaciones extraepiteliales –púrpura palpable, glomerulonefritis, neumonitis intersticial y neuropatía periférica– vinculadas a un aumento de la morbilidad y riesgo de linfoma. Las manifestaciones sistémicas principales se enumeran en la [tabla 252-1](#). La neuropatía periférica obedece a distintos mecanismos. Puede estar presente una vasculitis con crioglobulinemia, que produce síntomas sensitivos y motores. Es más frecuente la neuropatía sensitiva pura, a veces exclusivamente atáxica y en ocasiones en forma de neuropatía de fibras pequeñas. Esta última entidad es difícil de diagnosticar, porque la exploración clínica y la electromiográfica son normales. Es posible establecer el diagnóstico mediante biopsia cutánea, en la que se observa un enrarecimiento de las fibras sensitivas pequeñas.

Síndrome de Sjögren y linfomas no hodgkinianos

La activación policlónica crónica de los linfocitos B es frecuente en el síndrome de Sjögren primario, lo que explica la razón por la que esta enfermedad guarda una estrecha correlación con la aparición de linfoma de linfocitos B (riesgo relativo, 15 a 20). Estudios más recientes han calculado que el riesgo es más bajo: 6 en Dinamarca y en Suecia, 7 en Taiwán y 9 en Noruega.

Los linfomas como complicación del síndrome de Sjögren primario tienen características específicas (cap. 176).^{11,12} La mayoría son linfomas no hodgkinianos de linfocitos B con predominio del tipo histológico diferenciado de zona marginal. Predomina la localización mucosa, de manera notable como linfomas del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT). Es interesante reseñar que los linfomas aparecen a menudo en órganos en los que el síndrome de Sjögren primario está activo, como las glándulas salivales.

En el seno del síndrome de Sjögren, la activación autoinmunitaria crónica de los linfocitos B es el fenómeno principal en el proceso de linfogenia, y los factores predictivos identificados de aparición de linfoma en el síndrome de Sjögren primario están en consonancia con este fenómeno. Los factores predictivos clínicos principales son inflamación permanente de las glándulas salivales, esplenomegalia, adenopatía y púrpura palpable. Los factores predictivos biológicos más destacados son positividad del factor reumatoide (FR), crioglobulinemia, linfocitopenia (en especial linfocitopenia CD4), concentración baja de complemento y componente monoclonal en el suero u orina. Recientemente se han descrito tres factores predictivos nuevos de aparición de linfoma: 1) presencia de centros germinales ectópicos asociados a la aparición de linfoma en pacientes con síndrome de Sjögren primario; 2) constatación de una concentración elevada de BAFF en los pacientes con síndrome de Sjögren primario con linfoma presente o pasado comparados con pacientes sin linfoma, y 3) anomalías del gen *TNFAIP3*, codificante de la proteína A20, que regula la activación de NF- κ B, presente hasta en el 77% de los linfomas MALT como complicación del síndrome de Sjögren primario. En la mitad de estos casos hay deleciones o mutaciones de *TNFAIP3* en las células de linfoma, y en el 50% restante son mutaciones *TNFAIP3* de línea germinal con consecuencias funcionales.

TABLA 252-1 MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**SÍNTOMAS INESPECÍFICOS**

Fatiga
Febrícula

CUTÁNEAS Y VASCULARES

Vasculitis de vasos pequeños
Púrpura palpable
Fenómeno de Raynaud
Reacciones de fotosensibilidad parecidas a las lesiones cutáneas del lupus eritematoso sistémico subagudo
Xerosis

VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES E INFERIORES

Sialoadenitis o parotiditis bacteriana
Fibrosis o neumonitis intersticial
Bronquitis crónica
Bronquiectasias
Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

MUSCULOESQUELÉTICAS

Poliartralgia, poliartritis
Miopatía, polimiositis

RENALES

Acidosis tubular renal de tipo I
Nefritis intersticial tubular
Glomerulonefritis asociada a crioglobulinemia

NEUROLÓGICAS

Neuropatía sensitivomotora periférica
Neuropatía sensitiva pura (incluye neuropatía atáxica pura)
Neuropatía sensitiva de fibra pequeña
Múltiples lesiones focales de tipo esclerosis
Disfunción medular espinal, incluye mielitis transversa

HEPATOBILIAR

Colangitis biliar primaria autoinmunitaria

NEOPLASIA

Adenopatía, linfoma MALT (tejido linfoide asociado a las mucosas)

Pruebas de laboratorio

El hallazgo serológico más frecuente en el síndrome de Sjögren primario es una hipergammaglobulinemia. Estas gammaglobulinas contienen varios anticuerpos contra antígenos inespecíficos de órgano,¹³ como FR y anticuerpo antinuclear (ANA).¹⁴ Se detectan ANA específicos, anti-SSA/Ro y anti-SSB/La en el 60-80% y en el 30-40% de los pacientes, respectivamente, y anti-SSB/La no está presente nunca sin anti-SSA/Ro. Es destacable que la presencia de anti-SSA/Ro, posiblemente con anti-SSB/La, se ve implicada en el bloqueo cardíaco completo en recién nacidos por mimetismo cruzado entre antígenos miocárdicos fetales y epítopos del complejo SSA/Ro-SSB/La.

Es frecuente una anemia por inflamación crónica y la velocidad de sedimentación alta (por hipergammaglobulinemia), mientras que la concentración de proteína C reactiva suele ser normal. También se registran citopenias (con más frecuencia linfocitopenia y neutropenia). En el seno de una nefritis intersticial, la presencia de acidosis hiperclorémica hipopotasémica es indicativa de acidosis tubular renal distal.

Es posible detectar una inmunoglobulina monoclonal en el 10-15% de los pacientes con síndrome de Sjögren, según la técnica usada. Alrededor del 20% de los afectados por síndrome de Sjögren presentan crioglobulinas séricas. La concentración de complemento puede ser baja, en especial la de C4. Esta concentración baja de C4 está determinada genéticamente o es secundaria a consumo (en inmunocomplejos o por crioglobulinemia).

DIAGNÓSTICO**Diagnóstico diferencial**

La definición de síndrome de Sjögren primario ha carecido durante mucho tiempo de criterios diagnósticos precisos y consensuados. Ello resulta importante, ya que los síntomas principales del paciente (sequedad, fatiga y dolor) son frecuentes en la población general. Pueden deberse a numerosos medicamentos (tabla 252-2), ansiedad y/o depresión, enfermedades concurrentes o envejecimiento (tabla 252-3). La sarcoidosis se asemeja en ocasiones al cuadro clínico del síndrome de Sjögren. Sin embargo, la biopsia de las glándulas salivales en la sarcoidosis presenta granulomas no caseificantes y no hay autoanticuerpos, generalmente. Otros cuadros similares al síndrome de Sjögren son enfermedad del injerto contra el huésped crónica, amiloidosis,

TABLA 252-2 FÁRMACOS Y TOXINAS QUE PUEDEN DISMINUIR LA SECRECIÓN LAGRIMAL Y SALIVAL**EFFECTO INTENSO**

Atropina, fármacos antiparkinsonianos atropínicos, antihistamínicos anticolinérgicos
Antidepresivos: imipramina (amitriptilina) e inhibidores de la monoaminoxidasa
Neurolepticos
Morfina, codeína, tramadol
Toxina botulínica de tipo A
Antiarrítmico de clase IA (disopiramida)
Isotretinoína
Toxinas y drogas psicotrópicas: tabaco, éxtasis, cannabis, cocaína

EFFECTO MODERADO

β-bloqueantes adrenérgicos
α-bloqueantes adrenérgicos
Antagonistas del calcio
Benzodiazepinas
Inhibidores de la recaptación de serotonina (efecto muy débil)
Antihistamínicos H₁
Diuréticos
Algunos antirretrovirales

TABLA 252-3 DIFERENTES CAUSAS DE LOS SÍNTOMAS SECOS

Fármacos, en especial psicofármacos (v. tabla 252-2)
Envejecimiento, carencia de estrógeno posmenopáusica
Uso prolongado de lentillas
Fibromialgia y síndrome de fatiga crónica
Síndromes ansio depresivos
Radioterapia de la cabeza y del cuello
Diabetes (inestable)
Hiperlipidemia grave
Amiloidosis
Sarcoidosis
Linfoma
Enfermedad del injerto contra el huésped
Algunas infecciones virales (VIH, VHC, HTLV-1)
Sialoadenitis relacionada con IgG4
Síndrome de Sjögren

HTLV-1, virus linfocítico T humano 1; IgG4, inmunoglobulina G4; VHC, virus de la hepatitis C; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

infección por el VIH, virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1), virus de la hepatitis C y enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (IgG4) (cap. 259). Esta última enfermedad es importante en el diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren. Es más frecuente en hombres con aumento de tamaño de las glándulas salivales o lagrimales (antes enfermedad de Mikulicz) con enfermedad autoinmunitaria específica de órgano previa (como pancreatitis autoinmunitaria) sin anticuerpos anti-SSA/SSB. Los síntomas secos sin infiltrado linfoide en las glándulas salivales y sin anticuerpos anti-SSA/SSB forman en ocasiones parte del síndrome de fibromialgia (cap. 258), y se han propuesto varios acrónimos para designar estos pacientes: síndrome seco de astenia y polialgia o síndrome de boca y ojos secos. Las artralgias y la artritis también pueden imitar a veces a la artritis reumatoide (cap. 248).

Criterios diagnósticos

El acuerdo internacional ha elaborado una definición del síndrome de Sjögren basada en los criterios del American-European Consensus Group (AECG), que requieren la presencia de infiltrados linfocíticos locales en las glándulas salivales secundarias con una puntuación focal de 1 o más, o de autoanticuerpos anti-SSA/SSB (tabla 252-4). Un grupo de expertos (American College of Rheumatology [ACR]-Sjögren International Collaborative Clinical Alliance [SICCA]) han propuesto un nuevo conjunto de criterios preliminares para clasificar el síndrome de Sjögren.¹⁶ Según estos criterios, la clasificación de un paciente como síndrome de Sjögren primario requiere la presencia de dos de los tres hallazgos objetivos siguientes: 1) presencia en suero de anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB o de FR y ANA (título > 1:320); 2) presencia de queratoconjuntivitis seca, definida por una puntuación de tinción mayor de 3, y 3) presencia de sialoadenitis linfocítica focal, definida por una puntuación focal de 1 foco/4 mm² o más en una biopsia de una glándula salival labial.

Evaluación de la actividad de la enfermedad

Un grupo de expertos internacional patrocinado por la European League Against Rheumatism (EULAR) elaboró hace poco tiempo una puntuación de actividad síndrome de Sjögren. Se han creado dos índices: 1) un cuestionario autocumplimentado por el paciente para evaluar signos objetivos, el EULAR Sjögren Syndrome Patient Reported Index, basado en tres puntuaciones analógicas visuales diferentes: sequedad, fatiga y dolor en extremidad, y 2) un índice de actividad general para evaluar las complicaciones generales, el EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index. Este último índice contiene 12 apartados con tres o cuatro grados de actividad en cada apartado. Está

TABLA 252-4 2016 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO DEL ACR/EULAR*

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	ÍTEM	PUNTUACIÓN
• Al menos un síntoma de sequedad ocular u oral (basado en las preguntas del AECG) o • Sospecha de SS por el cuestionario de ESSDAI (al menos un dominio con un ítem positivo)	Puntuación del foco ≥ 1	3
	Ab anti-SSA+	3
	Puntuación de tinción ocular ≥ 5	1
	Prueba de Schirmer ≤ 5 mm/5 min	1
	Flujo saliva sin estimulación $\leq 0,1$ ml/min	1
Total		9

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL SS**Caso de pSS definido por una puntuación ≥ 4**

Basada en el 98% de consenso entre expertos clínicos

Nota:

- Criterios de exclusión similares a los criterios del AECG y del ACR, excepto el linfoma pasado y la infección por el VHC curada
- En los pacientes que toman medicamentos anticolinérgicos deben evaluarse la PTO, la prueba de Schirmer y el flujo de SCSE después de un intervalo suficiente sin estos medicamentos

*2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome. AECG, American-European Consensus Group; Anti-SSA, anticuerpos anti-Ro; ESSDAI, EULAR Sjögren's Syndrome (SS) Disease Activity Index; SCSE, saliva completa sin estimulación; VHC, virus de la hepatitis C. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:9-16.

en marcha la determinación del umbral de actividad moderada, así como de la mejoría mínima con relevancia clínica, con el objetivo de determinar los criterios de inclusión y los criterios principales de valoración de estudios clínicos futuros sobre los grados del EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index.

Los hallazgos de la ecografía en las glándulas salivales principales se correlacionan con la sequedad oral y ocular subjetiva y objetiva, y con las características autoinmunitarias sistémicas en los pacientes con síndrome de Sjögren primario. La ecografía también puede ser útil para las evaluaciones de seguimiento.¹⁷

TRATAMIENTO**Tratamiento sintomático**

Los agonistas muscarínicos (clorhidrato de pilocarpina y, desde hace menos tiempo, clorhidrato de cevimeline) son efectivos para tratar los síntomas secos (sequedad bucal y, en menor medida, sequedad ocular).¹⁸ El colirio de ciclosporina (0,05%) también fue efectivo en la sequedad y en la inflamación ocular moderada o intensa en un estudio comparativo aleatorizado con placebo, igual que las gotas oculares de butirato de clobetasona al 0,1%.¹⁹ Las medidas ambientales (evitar sistemas de calefacción por aire caliente o el aire acondicionado a potencia excesiva, uso de humidificador, gafas adecuadas para proteger los ojos del flujo de aire evaporado) y las «medidas menores» (chicles sin azúcar, beber agua con frecuencia, sustitutos de la saliva) son a veces útiles. La exploración dental regular y la higiene bucal son esenciales para evitar problemas subsiguientes de salud bucal (es decir, caries y enfermedad periodontal asociadas a xerostomía). Para tratar el dolor debe empezarse por analgésicos simples, en especial paracetamol, que no produzcan sequedad.

Fármacos inmunomoduladores

Hasta ahora ningún fármaco inmunomodulador ha sido eficaz en el síndrome de Sjögren primario.¹⁸ Las manifestaciones orgánicas graves del síndrome de Sjögren primario deben tratarse igual que en el lupus eritematoso sistémico o en otras enfermedades del tejido conectivo. Los estudios aleatorizados han evaluado la hidroxicloroquina en el síndrome de Sjögren primario, sin apreciar eficacia clínica.²⁰ A pesar de estos resultados negativos en los criterios de valoración clínicos, la hidroxicloroquina se utiliza con frecuencia en el síndrome de Sjögren primario, en especial para tratar la artralgia, con o sin sinovitis o púrpura. Se necesitan estudios comparativos que evalúen el uso de metotrexato, leflunomida, micofenolato sódico, azatioprina y ciclosporina. Se ha usado inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en el tratamiento de las neuropatías sensitivomotoras asociadas a síndrome de Sjögren o en la neuropatía sensitiva sin ataxia ni vasculitis necrosante.

Fármacos biológicos

Los ensayos con asignación aleatoria con el infliximab y el etanercepto no mostraron ninguna eficacia de los fármacos bloqueantes del TNF en el síndrome de Sjögren primario en un resultado primario compuesto que incluía escalas analógicas y visuales del dolor en las extremidades, astenia y sequedad. El tratamiento dirigido a los linfocitos B parece una estrategia prometedora en el síndrome de Sjögren primario.¹⁹ Aunque los registros de cohortes y varios ensayos controlados con asignación aleatoria han comunicado al menos cierta eficacia a corto plazo con el rituximab (un anticuerpo monoclonal anti-CD20),²¹ otros ensayos y un metaanálisis no han mostrado ningún beneficio.²² El rituximab puede ser útil en casos de hinchazón persistente de la parótida o de complicaciones sistémicas, especialmente en la vasculitis inducida por la crioglobulinemia. Los datos tampoco son concluyentes en el caso del belimumab (un anticuerpo monoclonal anti-BAFF).

ORIENTACIONES FUTURAS

El síndrome de Sjögren es un modelo de enfermedad autoinmunitaria, ya que puede ser primario o asociado a otras enfermedades autoinmunitarias; representa una autoinmunidad donde el riesgo de linfoma es el más importante y donde se ha encontrado un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares en una revisión sistemática y un metaanálisis. En el síndrome de Sjögren no se dispone con facilidad del tejido afectado por la autoinmunidad, y el lugar más fácilmente accesible son las glándulas salivales menores, por lo que es necesaria una biopsia local para el diagnóstico. Avances recientes en la fisiopatología han subrayado el número de similitudes con el lupus eritematoso sistémico favorables a considerar el síndrome de Sjögren una forma de lupus de la mucosa. A pesar de que se desconocen gran parte de los mecanismos patógenos de la enfermedad, la mejora del conocimiento de los mecanismos efectores permitirá identificar nuevos objetivos para el tratamiento futuro. De hecho, con las puntuaciones compuestas de actividad homologadas del EULAR Sjögren Syndrome Patient Reported Index y el EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index,²⁰ los métodos disponibles en la actualidad para empezar estudios clínicos nuevos con fármacos novedosos para esta enfermedad mejorarán la insatisfactoria calidad de vida asociada a la misma en la actualidad.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Hamad A, Lodi G, Porter S, et al. Interventions for dry mouth and hyposalivation in Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2019;25:1027-1047.
- A2. Shih KC, Lun CN, Jhanji V, et al. Systematic review of randomized controlled trials in the treatment of dry eye disease in Sjögren syndrome. *J Inflamm (Lond).* 2017;14:1-11.
- A3. Aragona P, Spinella R, Rania L, et al. Safety and efficacy of 0.1% clobetasone butyrate eyedrops in the treatment of dry eye in Sjögren syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23:368-376.
- A4. Wang SQ, Zhang LW, Wei P, et al. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjögren's syndrome? A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18:1-13.
- A5. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:960-968.
- A6. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160:233-242.
- A7. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1440-1450.
- A8. Letaief H, Lukas C, Barneche T, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs modulating B cells in primary Sjögren's syndrome: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2018;85:15-22.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

253

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

STEVEN A. GREENBERG

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de trastornos adquiridos en los que se cree que el sistema inmunitario desempeña una función patógena importante.¹ Aunque algunas alteraciones genéticas que afectan al músculo tienen también una implicación considerable del sistema inmunitario y se tratan con inmunodepresores

TABLA 253-1 CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

TRASTORNO	INTERVALO DE EDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ANATOMÍA PATOLÓGICA MUSCULAR
Dermatomiositis	Formas juvenil y adulta	Debilidad proximal y piel	Inflamación perimisial y perivascular, atrofia perifascicular
Polimiositis	Adulto (infrecuente en la infancia)	Debilidad proximal	Inflamación endomisial con invasión de fibras musculares sin necrosis
Miopatía necrosante inmunitaria	Adulto	Debilidad proximal	Fibras musculares necróticas multifocales
Miositis con cuerpos de inclusión	Adulto > 40 años	Debilidad prominente del cuádriceps y de los flexores de los dedos de la mano; resistente al tratamiento	Inflamación endomisial con invasión de fibras musculares sin necrosis y vacuolas ribeteadas
Síndromes mixtos	Adulto	Miositis y enfermedad del tejido conectivo específica	Inflamación inespecífica
Otras (miositis granulomatosas, miositis eosinofílicas)	Cualquier edad	Debilidad proximal o distal	Específica del tipo (p. ej., presencia de granulomas en la miositis granulomatosa)

como patrón de referencia (p. ej., en el caso del tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne con corticosteroides), no se suelen clasificar como miopatías inflamatorias. Los cuatro tipos principales de miopatía inflamatoria son: dermatomiositis, polimiositis, miopatía necrosante inmunitaria y miositis con cuerpos de inclusión (también denominada miositis con cuerpos de inclusión esporádica). Estos trastornos tienen características anatomopatológicas y fisiopatologías diferenciales (tabla 253-1). Mientras que la dermatomiositis y la polimiositis están descritas en la bibliografía médica desde hace más de 100 años, la miopatía necrosante inmunitaria y la miositis con cuerpos de inclusión se han configurado como síndromes diferentes de la polimiositis en las últimas décadas.

La clasificación original de las miopatías inflamatorias (denominadas en grupo también «miositis»²) se elaboró en 1975 (la clasificación de Bohan y Peter). Desde entonces se ha avanzado mucho con el descubrimiento de autoanticuerpos específicos de las miositis y asociados a ellas, las mejoras en la definición de sus características morfológicas e histopatológicas, y el perfeccionamiento de las distinciones fenotípicas entre las diferentes miopatías inflamatorias. Estos avances hicieron necesario el establecimiento de los nuevos criterios de diagnóstico y clasificación de las miopatías inflamatorias en los adultos y los jóvenes y de sus principales subgrupos por la European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology en 2017.³⁻⁵

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha estimado que la prevalencia de la dermatomiositis es de 100 a 210 por millón. La prevalencia estimada de la polimiositis es confusa, por el diagnóstico erróneo frecuente de miositis con cuerpos de inclusión y de distrofias musculares similares a ella. Clásicamente, se ha considerado más prevalente la polimiositis (70 por millón), aunque estudios comparativos con la miositis con cuerpos de inclusión han hallado una prevalencia de polimiositis de 35 por millón, alrededor de la mitad de la prevalencia de la miositis con cuerpos de inclusión, de 70 por millón. La miositis por cuerpos de inclusión es la enfermedad muscular adquirida más frecuente después de los 50 años.⁶ Se desconoce la prevalencia de la miopatía necrosante inmunitaria.⁷

La dermatomiositis tiene picos bifásicos en la prevalencia en la infancia (7 a 15 años) y otro en la mediana edad (30 a 50 años), mientras que la polimiositis registra una prevalencia máxima en la mediana edad. La miositis con cuerpos de inclusión se diagnostica pocas veces antes de los 40 años y es más frecuente después de los 50. La dermatomiositis y la polimiositis presentan predominio femenino, y la miositis con cuerpos de inclusión, predominio masculino. La raza y la distribución mundial influyen en la aparición de distintas miopatías inflamatorias.

BIOPATOLOGÍA

No se conocen bien las fisiopatologías de las distintas formas de miopatía inflamatoria. Estos trastornos tienen como elemento común la lesión muscular causada por el sistema inmunitario. Gran parte de la teoría sobre la fisiopatología de estos trastornos procede del análisis microscópico de biopsias musculares y de los distintos hallazgos anatomopatológicos específicos (fig. 253-1).

La anatomía patológica muscular de la dermatomiositis consiste en pérdida de vasos sanguíneos y lesión de miofibras en los bordes de los fascículos musculares (es decir, atrofia perifascicular; v. fig. 253-1). La relación entre estas dos anomalías es dudosa, si bien se ha postulado que se debe a una lesión primaria de los capilares musculares, seguida de una lesión isquémica de las miofibras. Otra posibilidad es que un factor común lesiona tanto las miofibras como los capilares. La anatomía patológica de la piel muestra características parecidas a las del músculo, con una dermatitis en la superficie de contacto con lesión en la capa basal de queratinocitos.

Muchos datos indican que en la dermatomiositis interviene la familia de citocinas del interferón de tipo I, formada principalmente por interferón (IFN) α e IFN- β . Estudios sobre dermatomiositis con muestras de piel y de músculo ponen de manifiesto un notable aumento de las transcripciones de las proteínas inducibles por IFN de tipo I, singularmente en la dermatomiositis, entre las enfermedades musculares, y de modo

similar al del lupus eritematoso sistémico, entre las afecciones cutáneas. La presencia de autoanticuerpos en algunos pacientes con dermatomiositis, como anticuerpos contra la proteína MDAS inducible por IFN de tipo I, tiene un significado incierto, pero probablemente se debe a una reacción inmunitaria ante las proteínas que normalmente no se expresan en concentraciones altas o no están expuestas al sistema inmunitario.⁸ Las asociaciones paraneoplásicas de la dermatomiositis indican que, en estos pacientes, una reacción inmunitaria contra un cáncer subyacente produce una lesión presencial accidental en el músculo y la piel.

Dado que la polimiositis forma un grupo diverso de trastornos, es probable que los mecanismos implicados sean variados. En el examen anatomopatológico se observa invasión de las fibras musculares por células del sistema inmunitario específico (linfocitos T), que puede ser inducida por antígenos, lo que avala la hipótesis de la autoinmunidad por linfocitos T citotóxicos dirigida contra un destinatario desconocido. No se conocen los antígenos destinatarios ni la causa fundamental de este proceso.

La miopatía necrosante inmunitaria es también otro trastorno que no se conoce a fondo.⁹ En ocasiones es paraneoplásica, lo que indica una reacción cruzada del sistema inmunitario entre el cáncer subyacente y antígenos musculares. La miopatía necrosante inmunitaria se asocia con frecuencia a tratamiento con estatinas. La identificación de autoanticuerpos contra la diana de las estatinas, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMGCR), en la mayoría de los pacientes que presentan una miopatía necrosante inmunitaria asociada a uso de estatinas indica que el incremento de HMGCR en el músculo tiene un efecto tóxico directo en el músculo y desencadena una reacción inmunitaria contra este. También se han identificado autoanticuerpos contra las partículas de reconocimiento de la señal (SRP) en algunos pacientes con una miopatía necrosante inmunitaria. La miopatía anti-SRP, la miopatía anti-HMGCR y la miopatía con autoanticuerpos negativos se han considerado tres subtipos distintos de miopatía necrosante inmunitaria.¹⁰

La patogenia de la miositis con cuerpos de inclusión es compleja. Se han observado dos alteraciones anatomopatológicas fundamentales: degeneración de miofibras y, en particular, de mionúcleos, reflejada en la formación de vacuolas ribeteadas (v. fig. 253-1A y B), y afectación del sistema inmunitario.¹¹ Se ha observado una acumulación de más de 75 proteínas diferentes en conglomerados sarcoplásmicos en un porcentaje bajo de las miofibras miositis con cuerpos de inclusión, lo que ha dado lugar a numerosas hipótesis de toxicidad molecular en las que se señala que ciertos conglomerados de proteínas específicas son lesivos para las miofibras.

La implicación del sistema inmunitario en la miositis con cuerpos de inclusión es notable, ya que, mientras que la mayor parte de las otras formas de miopatía inflamatoria responden por lo general a tratamientos inmunomoduladores, la miositis con cuerpos de inclusión es resistente al tratamiento. Ello es especialmente destacable porque las evidencias que indican la implicación del sistema inmunitario específico impulsada por antígeno, manifiesta en las miopatías inflamatorias, son más abundantes en la miositis con cuerpos de inclusión. La anatomía patológica muestra infiltrados musculares muy crónicos y a menudo notables, pero variables, de linfocitos T, células dendríticas mieloides y células plasmáticas. Los estudios sobre receptores de linfocitos T han constatado que la autoinmunidad por linfocito T está impulsada por uno o más antígenos específicos, aunque se desconoce la identidad de estos antígenos.

Los estudios de una vía de linfocitos B en la miositis con cuerpos de inclusión han llevado a identificar un autoanticuerpo muy específico de miositis con cuerpos de inclusión entre las enfermedades musculares. Se han identificado anticuerpos circulantes contra la proteína muscular 43 kDa como la nucleotidasa 5' citoplásmica 1A (cN1A; NT5C1A). La cN1A es una nucleotidasa más abundante en el músculo esquelético e involucrada en el metabolismo de los ácidos nucleicos. El 50-70% de los pacientes con miositis con cuerpos de inclusión, según los análisis y los límites aplicados, tienen autoanticuerpos anti-cN1A séricos que son muy específicos de miositis con cuerpos de inclusión (> 90-95%) entre las enfermedades musculares. Está definiéndose en la actualidad la utilidad de las pruebas de laboratorio sanguíneas para autoanticuerpos anti-cN1A en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con sospecha de miositis

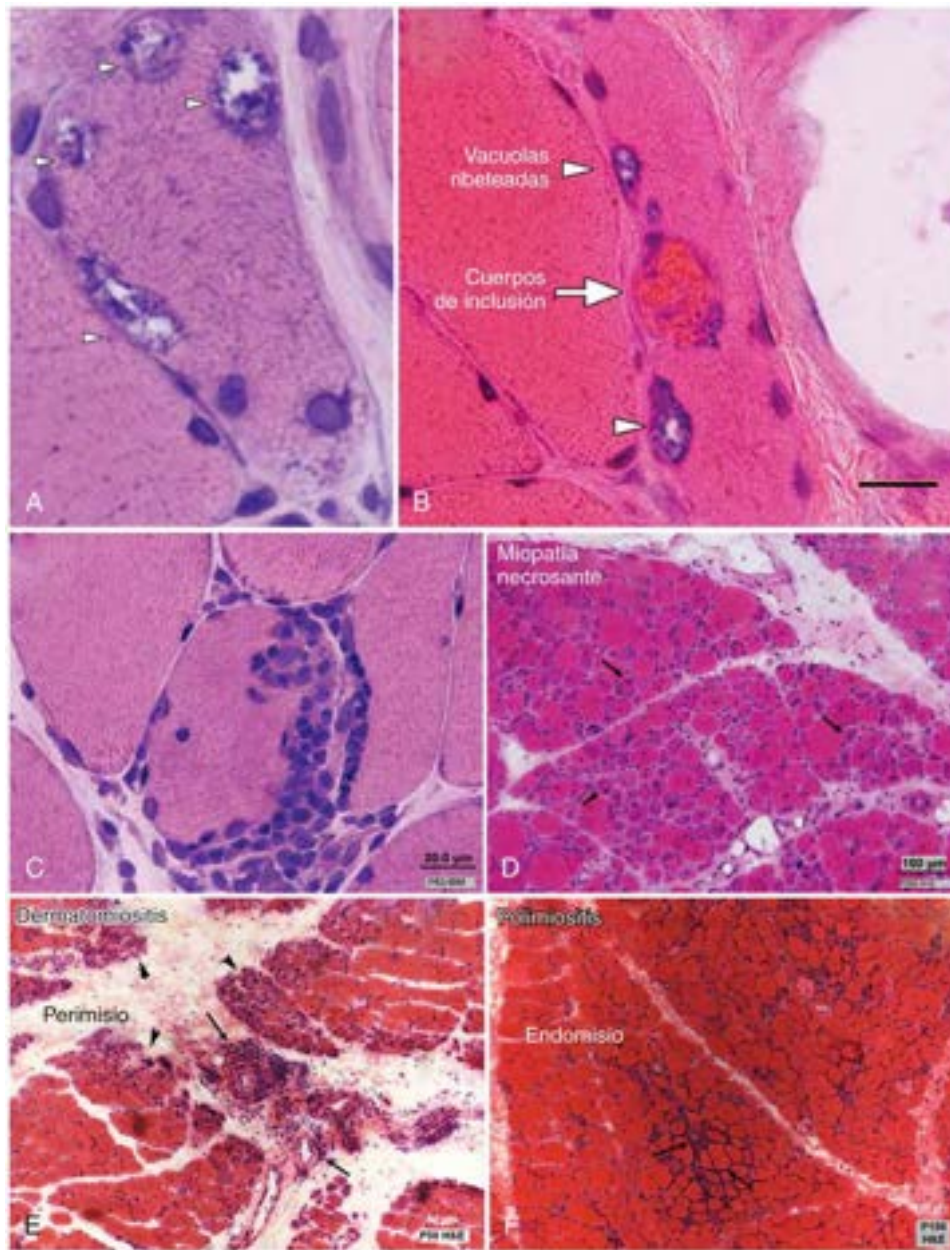


FIGURA 253-1. Anatomía patológica de las miopatías inflamatorias. A y B. Vacuolas ribeteadas (*puntas de flecha*) en la miositis con cuerpos de inclusión (MCI). C. Invasión de fibra muscular sin necrosis en la MCI. D. Miofibras necróticas y en regeneración dispersas en la miopatía necrosante inmunitaria. E. Inflamación perivascular y perimisial (*flechas*), con atrofia perifascicular (*puntas de flecha*), en la dermatomiositis. F. Inflamación endomisial en la polimiositis. (Con autorización de la Inclusion Body Myositis Foundation, Inc.)

con cuerpos de inclusión, para acortar probablemente el tiempo hasta el diagnóstico, disminuir la tasa de diagnóstico erróneo y evitar pruebas más invasivas como la biopsia muscular en algunos pacientes.

La base génica de la miositis por cuerpos de inclusión la ha señalado su asociación significativa al alelo HLA-DRB1*03:01 del MHC de la clase II.¹²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de miopatía inflamatoria se plantea cuando un paciente presenta debilidad proximal o distal sin síntomas sensitivos, o en presencia de las lesiones cutáneas características de la dermatomiositis. Con menos frecuencia, una concentración alta de creatina cinasa (CK) asintomática conduce al diagnóstico de miopatía inflamatoria.¹³ La mayoría de los pacientes con dermatomiositis, polimiositis o miopatía necrosante inmunitaria presentan debilidad proximal subaguda de las extremidades superiores e inferiores a lo largo de meses, aunque estas enfermedades también tienen a veces presentación aguda. Los pacientes con miositis con cuerpos de inclusión notan los síntomas en una etapa más avanzada de la vida, habitualmente con debilidad lentamente progresiva de los extensores de la rodilla y de los flexores de los dedos de la mano. Algunas características diagnósticas más específicas de estos trastornos se analizan de manera individual en la [tabla 253-2](#). La mayoría de los pacientes se someten a una biopsia muscular o cutánea en el caso de sospecha de dermatomiositis, como parte de la evaluación diagnóstica.

Dermatomiositis

Los pacientes con dermatomiositis presentan generalmente lesiones cutáneas características o debilidad muscular.^{14,15} Las lesiones cutáneas virtualmente patognomónicas son el exantema en heliotropo, un eritema maculoso periorbitario violáceo, con edema en ocasiones, y las pápulas de Gottron, pápulas violáceas sobre la cara dorsal de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de las manos ([fig. 253-2](#)). Otros signos indicativos son las telangiectasias periungueales y los capilares trombosados, la poiquilodermia en zonas expuestas a la luz solar, como la región superior de la espalda («signo del chal»), la alopecia sin fibrosis y la calcificación subcutánea. El prurito intenso es frecuente también en la dermatomiositis. En ella, la debilidad muscular es menos específica y adopta un patrón indistinguible del de muchas otras enfermedades musculares.

Las pruebas de laboratorio útiles para evaluar una sospecha de dermatomiositis son CK sérica (normal o incluso baja en pacientes con enfermedad muy activa) y análisis de autoanticuerpos asociados a dermatomiositis (p. ej., anti-Jo1, anti-Mi2 y anti-MDAS). Algunos pacientes presentan concentración sérica de aldolasa alterada, pero con CK sérica normal. La presencia en la biopsia cutánea de una dermatitis en la superficie de contacto y escasas células avala el diagnóstico de dermatomiositis. La presencia en la biopsia muscular de inflamación perimisial y perivascular también apunta al diagnóstico de dermatomiositis, mientras que la presencia de atrofia perifascicular en una biopsia muscular es patognomónica de dermatomiositis. Dado que la dermatomiositis se asocia a cáncer, deben realizarse pruebas de laboratorio y de imagen apropiadas para detectar el

TABLA 253-2 CRITERIOS CLÍNICOS DE DIAGNÓSTICO PARA LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

TRASTORNO	DIAGNÓSTICO
Dermatomiositis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Afectación cutánea diagnóstica (exantema en heliotropo, pápulas de Gottron) <u>O</u> atrofia perifascicular en la biopsia muscular <u>O</u> 2. Todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Afectación cutánea compatible • Debilidad proximal o distal subaguda o crónica • Presencia en la biopsia muscular de inflamación perimisial o perivascular sin signos de otro trastorno (p. ej., inflamación endomisial, vacuolas con reborde) <u>O</u> presencia en la biopsia cutánea de dermatitis en la superficie de contacto con exclusión clínica de lupus eritematoso sistémico
Polimiositis	<p>Todos los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Debilidad proximal subaguda o crónica 2. Creatina cinasa (CK) sérica alta 3. Invasión de inflamación endomisial en la biopsia muscular 4. Respuesta a inmunoterapia <u>O</u> consideración apropiada y exclusión de distrofias musculares de las cinturas escapular o pélvica y miositis con cuerpos de inclusión
Miopatía necrosante inmunitaria	<p>Los dos siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Debilidad proximal subaguda o crónica 2. Presencia en la biopsia muscular de miopatía necrosante con miofibras regeneradoras o necróticas dispersas y ausencia de inflamación, aparte de invasión por macrófagos de la fibra muscular necrótica
Miositis con cuerpos de inclusión	<p>Todos los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adulto > 40 años 2. Debilidad del cuádriceps o de los flexores de los dedos de la mano 3. Biopsia muscular con inflamación endomisial <u>O</u> presencia de autoanticuerpos anti-cN1A en el suero 4. Biopsia muscular con vacuolas con reborde <u>O</u> invasión de fibra muscular sin necrosis <u>O</u> presencia de autoanticuerpos anti-cN1A en el suero

cN1A, nucleotidasa 5' citoplásmica 1A.

cáncer subyacente en todos los pacientes recién diagnosticados. Los cánceres asociados a dermatomiositis con más frecuencia suelen ajustarse a los patrones globales de edad y de sexo propios de cada tipo de cáncer en la población a la que pertenece el paciente (es decir, cáncer de mama, pulmón y colorrectal en los países occidentales, y cáncer nasofaríngeo en los países asiáticos). Esta observación apoya la interpretación de la dermatomiositis como proceso paraneoplásico que aparece casi en cualquier tipo de cáncer.

Los criterios diagnósticos clínicos se muestran en la tabla 253-2. Las características clínicas de la debilidad en la dermatomiositis son totalmente inespecíficas, sin un patrón concreto indicativo de dermatomiositis en comparación con otras enfermedades musculares. En la práctica, ciertos hallazgos clínicos dermatológicos (exantema en heliotropo, pápulas de Gottron) o de la biopsia muscular (atrofia perifascicular) se consideran casi patognómicos de dermatomiositis.

Polimiositis

El diagnóstico de polimiositis es problemático con frecuencia y, en el pasado, eran muchos los pacientes con distrofias musculares de las cinturas escapular o pélvica, definidas genéticamente o con miositis con cuerpos de inclusión, a los que se les diagnosticaba erróneamente una polimiositis. Los criterios de polimiositis de 1975 que se citan a menudo permiten un diagnóstico de polimiositis «definitiva» sin biopsia muscular. En la práctica clínica actual, los criterios principales para diagnosticar polimiositis son debilidad proximal subaguda, CK sérica alta y biopsia muscular con inflamación endomisial sin signos indicativos de otro diagnóstico, como miositis con cuerpos de inclusión (v. tabla 253-2). Algunos pacientes con trastornos del tejido conectivo específicos, como síndrome de Sjögren o enfermedad mixta del tejido conectivo, presentan «síndromes mixtos», que con frecuencia se clasifican también como polimiositis.¹⁶ Los pacientes con miopatía necrosante inmunitaria se han clasificado clásicamente como polimiositis, aunque cada vez es más habitual que se consideren por separado. Los pacientes con miositis con cuerpos de inclusión a menudo son diagnosticados de modo erróneo de polimiositis, por no apreciarse la debilidad de los flexores de los dedos de la mano, característica de la miositis con cuerpos de inclusión, y porque las biopsias musculares muestran inflamación endomisial. La presencia de autoanticuerpos como anti-Jo1 es más propia de la polimiositis que de la miositis con cuerpos de inclusión, aunque también se da en la dermatomiositis.

Miopatía necrosante inmunitaria

Cada vez es más habitual que la miopatía necrosante inmunitaria se diferencie de la categoría de la polimiositis. La debilidad proximal aguda o subaguda indistinguible de



FIGURA 253-2. Signos clínicos en la dermatomiositis. A. Pápulas elevadas eritematosas o violáceas sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, denominadas pápulas de Gottron. Se consideran el rasgo distintivo de la dermatomiositis. B. Crecimiento cuticular excesivo y cambios capilares periungueales, con vasos sanguíneos dilatados y tortuosos con zonas de atrofia, telangiectasia, disminución de vasos y formación de bucles tupidos junto al lecho ungueal. C. Eritema y edema mínimo en los párpados superiores, con algunas telangiectasias, denominado exantema en heliotropo. D. Calcificación subcutánea que atraviesa la piel (*punta de flecha*), observada clínicamente y en la radiografía.

la polimiositis o la dermatomiositis y una CK alta son inespecíficas, pero la presencia en la biopsia muscular de miofibras en fase de regeneración o necróticas dispersas sin inflamación, aparte de los macrófagos que invaden estas miofibras necróticas, es característica de la miopatía necrosante inmunitaria. La presencia de anticuerpos anti-HMGCR (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa) o anti-SRP (partícula de reconocimiento de señal) es indicativa de miopatía necrosante inmunitaria. La miopatía necrosante inmunitaria, sobre todo si se asocia a anticuerpos anti-SRP, es a menudo paraneoplásica, y puede estar indicada una evaluación de laboratorio y de imagen para detectar cáncer.

Miositis con cuerpos de inclusión

La miositis con cuerpos de inclusión tiene una presentación clínica diferente de otras miopatías inflamatorias.¹⁷ Siempre es lentamente progresiva en vez de manifestarse con la debilidad aguda o subaguda más propia de otras formas de miopatía inflamatoria. En la tabla 253-2 se muestran los criterios diagnósticos clínicos. La miositis con cuerpos de inclusión tiene una tasa alta de diagnóstico erróneo, alrededor del 50% de los pacientes. Los síntomas de miositis con cuerpos de inclusión no suelen aparecer antes de los 40 años de edad y son más frecuentes después de los 50. La debilidad se localiza generalmente en los flexores de los dedos de la mano y en el cuádriceps, en lugar de en la región proximal de la extremidad superior (abducción del hombro) o inferior (flexión de cadera), más características de la polimiositis o la dermatomiositis. La miositis con cuerpos de inclusión es una enfermedad muscular que produce atrofia notable,¹⁸ y es característica la pérdida de masa muscular en la región anterior interna y externa de los muslos y en la cara anterior de los antebrazos. Los pacientes presentan dificultad para andar, doblar las rodillas o debilidad al sujetar algo. El diagnóstico de miositis con cuerpos de inclusión debe sospecharse con fundamento en estos pacientes, con edad apropiada y presencia en la exploración de atrofia del cuádriceps y debilidad de los flexores de los dedos de la mano, sobre todo los flexores profundos responsables de la flexión de la falange distal. La exploración de la fuerza en la falange distal de los dedos, que debe hacerse en cada dedo por separado, es a menudo la prueba más útil para diagnosticar la miositis con cuerpos de inclusión.

La CK sérica es normal o ligeramente elevada (menos de 5 veces el límite superior de la normalidad). Un autoanticuerpo sérico, anti-cN1A (denominado también anti-NT5C1A), es muy específico de miositis con cuerpos de inclusión entre las enfermedades musculares y puede tener valor diagnóstico. En la mayoría de los casos se realiza una biopsia muscular, con hallazgos característicos, como vacuolas ribeteadas mediante tinción con hematoxilina y eosina o tricrómica de Gomori, además de inflamación endo-

misial o invasión de fibras musculares sin necrosis. Las tinciones inmunohistoquímicas para p62 o TDP-43 tienen valor diagnóstico adicional muy específico.

TRATAMIENTO

Tto

En general, la mayoría de los pacientes con dermatomiositis, polimiositis y miopatía necrosante inmunitaria responden al tratamiento inmunomodulador, mientras que casi todos los pacientes con miositis con cuerpos de inclusión no lo hacen. En la figura 253-3 se expone un enfoque terapéutico general de estas enfermedades.

Tratamiento de la dermatomiositis y la polimiositis

La mayoría de los pacientes con afectación muscular por dermatomiositis y polimiositis se tratan con corticosteroides a los que responden bien.^{19,20} La dosis habitual de prednisona es de 1 mg/kg/día oral hasta lograr una mejoría notable (normalmente durante 1-3 meses), seguida de un descenso gradual hasta 10 mg/día/mes. Los fármacos de segunda línea son metotrexato, azatioprina, ciclosporina e inmunoglobulina intravenosa. Estos se usan por dos motivos: pueden tener mejor perfil de efectos secundarios que las dosis crónicas elevadas de corticosteroides y a veces son necesarios en pacientes con respuesta insuficiente a ellos. Una decisión importante es la referida a iniciar un fármaco de segunda línea al mismo tiempo que el tratamiento corticoesteroide inicial, o bien esperar y ver si una dosis baja de corticoesteroide consigue un efecto adecuado, añadiendo después otros fármacos, solo si no es posible bajar suficientemente la dosis de corticoesteroide. En el primer método puede iniciarse el tratamiento con 60 mg/día de prednisona y 7,5 mg semanales de metotrexato, subiendo la dosis de metotrexato a 15-20 mg semanales por vía oral. Cuando la mejoría es sustancial, es posible reducir gradualmente la dosis de prednisona durante 3-6 meses. La estabilidad con metotrexato solo puede ir seguida de un descenso gradual de la dosis. En los pacientes con manifestaciones iniciales graves, la combinación de corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa periódica (1 g/kg cada 2 semanas) aumenta la probabilidad de mejoría rápida.

Varios ensayos controlados con placebo con asignación aleatorizada no han mostrado ningún beneficio en el tratamiento de la dermatomiositis ni la polimiositis.²¹ En ellos casi siempre se han utilizado los criterios diagnósticos de Bohan y Peter, lo que hace que exista la posibilidad de que hayan incluido pacientes con distrofias musculares de las cinturas escapular o pélvica y miositis con cuerpos de inclusión diagnosticados erróneamente de polimiositis. En el mayor de los ensayos, que utilizó rituximab, todos los sujetos recibieron el

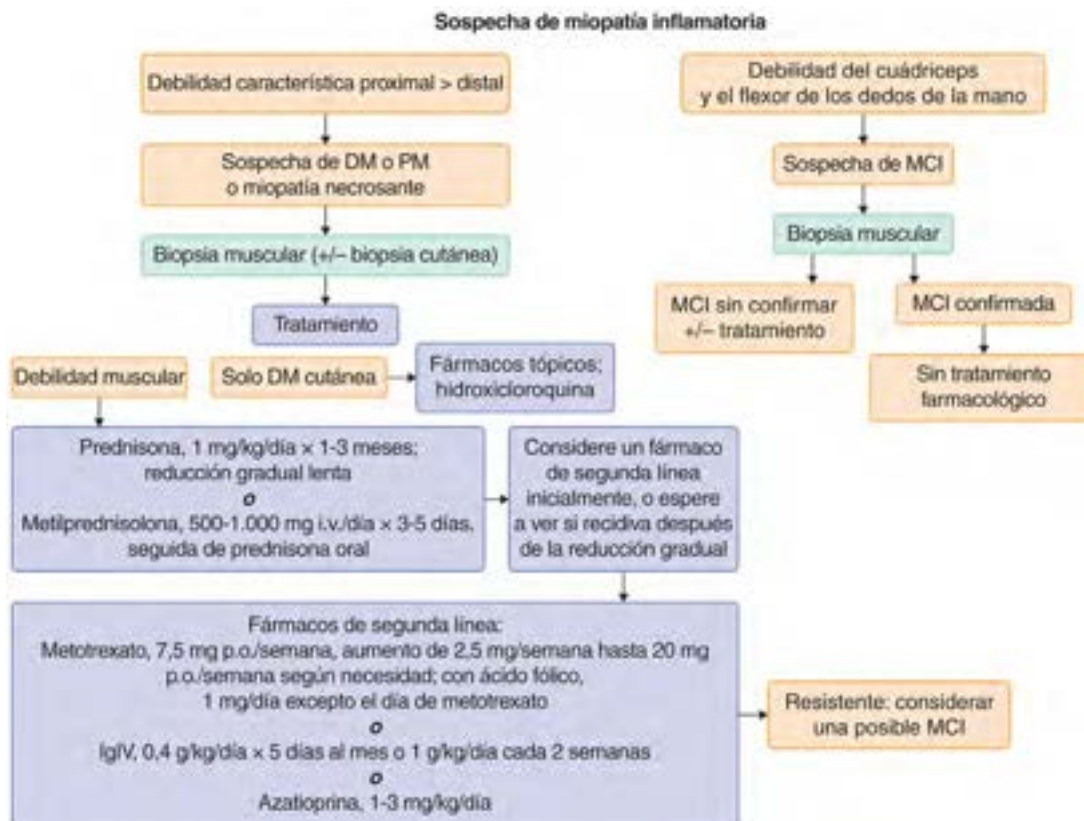


FIGURA 253-3. Método terapéutico ante una sospecha de miopatía inflamatoria. DM, dermatomiositis; IgIV, inmunoglobulina intravenosa; MCI, miositis con cuerpos de inclusión; PM, polimiositis. (Con autorización de la Inclusion Body Myositis Foundation, Inc.)

fármaco activo, pero la comparación se hizo «temprano» o «tarde» (8 semanas más tarde), y no se encontraron diferencias significativas.■

Tratamiento de la miositis con cuerpos de inclusión

Ningún tratamiento se ha mostrado eficaz en la miositis por cuerpos de inclusión, con resultados negativos con la prednisona, las inmunoglobulinas intravenosas, el metotrexato, la globulina antitumoral, el etanercept, el interferón β y el alemtuzumab. El tratamiento actual de los pacientes con miositis con cuerpos de inclusión es sintomático, con evitación de caídas y uso de tobilleras especiales y ayudas técnicas para andar. Se ha usado la transferencia tendinosa para mejorar la función manual.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes adultos con polimiositis, dermatomiositis y miopatía necrosante inmunitaria asociada a estatinas tienen buen pronóstico, pero precisan tratamiento inmunomodulador a largo plazo. Muchos pacientes con dermatomiositis juvenil logran una remisión duradera o la curación con tratamiento inicial intensivo. Los pacientes con miopatía necrosante inmunitaria asociada a anti-SRP pueden padecer una enfermedad grave y difícil de tratar. Los pacientes con miositis con cuerpos de inclusión tienen por lo general una evolución lentamente progresiva, y una serie halló una media de tiempo hasta dejar de andar de 12 años.



Bibliografía de grado A

- A1. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8. CD003643.
- A2. Vermaak E, Tansley SL, McHugh NJ. The evidence for immunotherapy in dermatomyositis and polymyositis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2015;34. 2809-2095.
- A3. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:314-324.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

254

VASCULITIS SISTÉMICAS

JOHN H. STONE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de trastornos vinculados por la presencia común de inflamación destructiva en el interior de las paredes de los vasos sanguíneos. El sistema de nomenclatura más reciente identifica al menos 27 formas distintas de vasculitis primaria (tabla 254-1). En el presente capítulo se exponen las formas principales de vasculitis.

CLASIFICACIÓN

Clasificación según el tamaño del vaso

La etiología de la mayoría de las vasculitis sigue siendo desconocida, y existen lagunas importantes en nuestro conocimiento de los procesos fisiopatológicos. El criterio más apropiado para clasificar las vasculitis es el tamaño de los vasos sanguíneos más afectados. Las vasculitis se clasifican inicialmente según si los vasos afectados son grandes, medianos o pequeños (tabla 254-2). Los vasos grandes son la aorta, sus ramas principales y cualquier vaso que no esté dentro de un órgano, como músculo, riñón, nervio o piel. Por el contrario, los vasos de tamaño mediano son las arterias viscerales principales y sus ramas (por tanto, la arteria renal se considera un vaso grande, pero sus ramas intrarrenales –las arterias interlobulares y arciformes– son vasos de tamaño mediano). Por último, los vasos pequeños son las arterias intraparenquimatosas, las arteriolas, los capilares y las vénulas.

Las vasculitis de vasos medianos e incluso las de vasos grandes afectan también a las arterias pequeñas. Sin embargo, la vasculitis de vasos grandes es más común en las arterias grandes que las vasculitis de vasos medianos o pequeños; la vasculitis de vasos medianos predomina en las arterias medianas y la vasculitis de vasos pequeños afecta predominantemente a las arteriolas, capilares y vénulas.

TABLA 254-1 DENOMINACIÓN DE LAS VASCULITIS ADOPTADA POR LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE CONSENSO DE 2012 SOBRE LA NOMENCLATURA DE LAS VASCULITIS

VASCULITIS DE VASOS GRANDES

Arteritis de Takayasu
Arteritis de células gigantes

VASCULITIS DE VASOS MEDIANOS

Panarteritis nudosa
Enfermedad de Kawasaki
Enfermedad de Buerger*

VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS

Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)
Polivasculitis microscópica
Granulomatosis con polivasculitis (anteriormente granulomatosis de Wegener)
Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (antiguamente síndrome de Churg-Strauss)
Vasculitis de vasos pequeños por inmunocomplejos
Enfermedad antimembrana basal glomerular
Vasculitis crioglobulinémica
Vasculitis por inmunoglobulina (Ig)A (púrpura de Henoch-Schönlein)
Vasculitis urticarial hipocomplementémica

VASCULITIS DE VASOS VARIABLES

Síndrome de Behçet
Síndrome de Cogan

VASCULITIS DE UN SOLO ÓRGANO

Angitis leucocitoclástica cutánea
Arteritis cutánea
Vasculitis primaria del sistema nervioso central
Aortitis aislada

VASCULITIS ASOCIADA A ENFERMEDAD SISTÉMICA

Vasculitis de lupus
Vasculitis reumatoide
Vasculitis de sarcoidosis
Otras (p. ej., aortitis relacionada con IgG4)

VASCULITIS ASOCIADA A ETIOLOGÍA PROBABLE

Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C
Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B
Aortitis asociada a sífilis
Vasculitis por inmunocomplejos asociada a fármacos
Vasculitis asociada a ANCA por fármacos
Vasculitis asociada a cáncer
Otras

*La enfermedad de Buerger (tromboangitis obliterante) no se considera siempre como forma primaria de vasculitis y no se incluyó en esta declaración de consenso sobre la nomenclatura. Tomado de Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.

TABLA 254-2 FACTORES RELEVANTES PARA CLASIFICAR LAS VASCULITIS SISTÉMICAS

Tamaño de los vasos sanguíneos afectados de manera predominante

Características epidemiológicas:

Edad
Sexo
Origen étnico

Patrón de afectación orgánica

Características anatomopatológicas:

Inflamación granulomatosa
Depósito de inmunocomplejos frente a histopatología «paucimunitaria»
Presencia de ANCA en suero

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

Consideraciones adicionales de clasificación

Varias propiedades distintas del tamaño del vaso sanguíneo son relevantes para la clasificación de las vasculitis (v. tabla 254-2), como: 1) edad, sexo y raza del paciente; 2) predilección por órganos específicos; 3) presencia o ausencia de inflamación granulomatosa; 4) participación de inmunocomplejos en el proceso fisiopatológico, y 5) detección de autoanticuerpos característicos en el suero del paciente, como anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

La edad, las diferencias por sexo y la variación racial se exponen más adelante en el apartado «Epidemiología». La predilección de estos trastornos por distintos órganos queda ilustrada en los ejemplos siguientes. Mientras que la vasculitis por inmunoglobulina (Ig) A (IgAV, denominada también púrpura de Henoch-Schönlein) afecta habitualmente a la piel, las articulaciones, los riñones y el aparato digestivo, la granulomatosis con polivascularitis (GPV, antes granulomatosis de Wegener) es propia de las vías respiratorias superiores, los pulmones y los riñones. A diferencia de la IgAV y la GPV, el síndrome de Cogan afecta a los ojos, el aparato vestibular del oído interno y (en un 10-15% de los pacientes) las arterias grandes.

La presencia o ausencia de inflamación granulomatosa es un elemento crucial para el diagnóstico y la clasificación de las vasculitis. Una inflamación granulomatosa implica un número escaso de vasculitis que tienen esta característica, como la GPV, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu y granulomatosis eosinofílica con polivascularitis (GEPV o síndrome de Churg-Strauss).

Los inmunocomplejos son fundamentales en el mecanismo fisiopatológico de algunas vasculitis de vasos pequeños y medianos. Por ejemplo, en la IgAV se observan complejos IgA1. La mayoría de los pacientes con crioglobulinemia mixta tienen inmunocomplejos de IgG, IgM, componentes del complemento y viriones de la hepatitis C. Por el contrario, algunos tipos de vasculitis de vasos pequeños y medianos «pauciinmunitarios», como la GPV y la polivascularitis microscópica, presentan un escaso depósito de inmunoglobulina o de complemento en los tejidos afectados. Numerosos, aunque no todos, los pacientes con formas pauciinmunitarias de vasculitis son ANCA positivos.

EPIDEMIOLOGÍA

Las características epidemiológicas de las formas individuales de vasculitis sistémica difieren mucho según la zona geográfica (tabla 254-3). Ello refleja influencias genéticas, variación en las exposiciones ambientales y otros factores de riesgo de la enfermedad desconocidos. Por ejemplo, mientras que el síndrome de Behçet es infrecuente en los norteamericanos, ya que afecta solo a 1 de cada 300.000 personas aproximadamente, esta afección es varios cientos de veces más frecuente en los países de la antigua Ruta de la Seda. Del mismo modo, aunque la arteritis de Takayasu es infrecuente en EE. UU. —alrededor de 3 casos nuevos por millón de personas al año—, es la causa más frecuente de estenosis de la arteria renal en la India, donde la incidencia alcanza los 200-300 casos por millón de personas al año.

La edad es un factor importante en la epidemiología de las vasculitis. Un 80% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki son menores de 5 años. Por el contrario, la arteritis de células gigantes no afecta casi nunca a pacientes menores de 50 años, y la media de edad de quienes padecen esta enfermedad es 72 años. La edad influye también en la gravedad y en el pronóstico de la enfermedad. En la IgAV, la inmensa mayoría de los casos infantiles (el 90% del total) tienden a remitir espontáneamente, y desaparecen en pocas semanas. Sin embargo, en los adultos, la IgAV tiene una probabilidad más alta de hacerse crónica y de tener un pronóstico renal desfavorable.

La distribución por sexo difiere entre en las diversas formas de vasculitis. La enfermedad de Buerger es la única forma de vasculitis con predominio masculino llamativo. La mayor prevalencia de tabaquismo en los hombres en la mayoría de las sociedades explica probablemente esta predilección. Por el contrario, la arteritis de Takayasu registra una tendencia femenina abrumadora (proporción mujer:hombre 9:1). Las formas pauciinmunitarias de vasculitis, como la GPV, la GEPV y la polivascularitis microscópica, tienen una distribución parecida en los hombres y las mujeres, aunque su expresión fenotípica se ve influida por la edad y el sexo.

El vínculo más sólido entre un gen individual y la vasculitis es la asociación HLA-B51 con el síndrome de Behçet. En el síndrome de Behçet, el 80% de los pacientes asiáticos presentan el gen HLA-B51. La prevalencia de HLA-B51 en Japón es significativamente más alta en los pacientes con síndrome de Behçet que en las personas sanas (55 frente a < 15%). Sin embargo, menos del 15% de los casos esporádicos de síndrome de Behçet en los blancos en EE. UU. tienen HLA-B51.

Con excepción de la enfermedad de Buerger y el tabaquismo, no hay asociaciones definitivas confirmadas entre enfermedad y exposición ambiental o laboral. Se han publicado asociaciones sin confirmar entre la exposición a la sílice y algunos tipos de vasculitis pauciinmunitaria. Sin embargo, los estudios sobre las posibles asociaciones entre exposiciones de cualquier tipo y vasculitis resultan complicados a menudo por las dificultades para realizar mediciones fiables de los niveles de la exposición relevante, la probabilidad de sesgo de recuerdo en los pacientes diagnosticados de vasculitis y la elección de grupos de referencia apropiados.

BIOPATOLOGÍA

La tabla 254-4 muestra las características anatomopatológicas de algunos tipos de vasculitis. Las características específicas se exponen en los apartados de cada enfermedad.

TABLA 254-3 EPIDEMIOLOGÍA DE ALGUNAS VASCULITIS

ENFERMEDAD	EE. UU.	RESTO DEL MUNDO	PREDISPOSICIÓN POR EDAD, SEXO Y RAZA
Arteritis de células gigantes	Incidencia: 240/millón (Olmsted County, Minnesota)	220-270/millón (países escandinavos)	Edad > 50 años; media de edad, 72 años; mujeres, 3:1; antepasados de Europa septentrional
Arteritis de Takayasu	Incidencia: 3/millón	200-300/millón (India)	Edad < 40 años; mujeres, 9:1; asiáticos
Síndrome de Behçet	Prevalencia: 3/millón	3.000/millón (Turquía)	Países de la antigua Ruta de la Seda
Panarteritis nudosa	Incidencia: 7/millón	7/millón (España)	Ligero predominio masculino
Enfermedad de Kawasaki	Incidencia: 100/millón*	900/millón (Japón)	Niños con ascendencia asiática
Granulomatosis de Wegener†	Incidencia: 4/millón	8,5/millón (Reino Unido)	Blancos >> negros

*En menores de 5 años.

†En la actualidad, denominada granulomatosis con polivascularitis.

Tomado de Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Epidemiology of the vasculitides. *Rheum Clin North Am.* 2001;27:729-749.

TABLA 254-4 CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DE ALGUNAS VASCULITIS

	ARTERITIS DE TAKAYASU	PANARTERITIS NUDOSA	GRANULOMATOSIS CON POLIVASCULITIS (ANTERIORMENTE GRANULOMATOSIS DE WEGENER)	GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIVASCULITIS*	PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN	ANGITIS LEUCOCITOCLÁSTICA CUTÁNEA
Vasos afectados	Arterias elásticas (grandes) o musculares (medianas)	Arterias musculares pequeñas y medianas	Arterias y venas pequeñas; a veces vasos de tamaño mediano	Arterias y venas pequeñas; a veces vasos de tamaño mediano	Capilares, vénulas y arteriolas	Capilares, vénulas y arteriolas
Órgano afectado	Aorta, cayado aórtico y ramas principales, y arterias pulmonares	Piel, nervios periféricos, aparato digestivo y otras vísceras	Vías respiratorias superiores, pulmones, riñones, piel, ojos	Vías respiratorias superiores, pulmones, corazón, nervios periféricos	Piel, articulaciones, aparato digestivo, riñones	Piel, articulaciones
Tipo de vasculitis y células inflamatorias	Granulomatosis con algunas células gigantes; fibrosis en fases crónicas	Necrosante, con infiltrado celular mixto	Necrosante o granulomatosa (o ambas); infiltrado celular mixto más eosinófilos ocasionales	Necrosante o granulomatosa (o ambas); eosinófilos prominentes y otro infiltrado mixto	Leucocitoclástica, con algunos linfocitos y eosinófilos variables; depósitos de IgA en los tejidos afectados	Leucocitoclástica, con eosinófilos ocasionales

*Anteriormente denominada síndrome de Churg-Strauss.

El tipo de infiltrado celular inflamatorio en la vasculitis es independiente del tamaño de los vasos sanguíneos afectados. Los infiltrados celulares mixtos son la norma en la vasculitis, no la excepción, y los patrones histopatológicos de vasculitis presentan leucocitoclasia (desgranulación y destrucción de neutrófilos en el interior de la pared del vaso sanguíneo), cambios granulomatosos (con o sin células gigantes), infiltrados linfoplasmocíticos, grados diversos de infiltración eosinofílica, necrosis y combinaciones de todas estas alteraciones.

FISIOPATOLOGÍA

Algunos mecanismos fisiopatológicos son comunes a numerosas formas de vasculitis, con independencia de cuáles sean los vasos sanguíneos más afectados. Por ejemplo, en varios tipos de vasculitis que afectan a vasos sanguíneos medianos y pequeños se observa depósito de inmunocomplejos. En este apartado, los conceptos generales relacionados con la patogenia de las vasculitis de vasos grandes se exponen separados de los de las vasculitis de vasos pequeños y medianos.

Vasculitis de vasos grandes

El proceso patológico en la vasculitis de vasos grandes empieza en la adventicia. Tanto en la arteritis de Takayasu como en la arteritis de células gigantes hay numerosos linfocitos T activados dentro de las paredes arteriales inflamadas, localizados en la adventicia. En la arteritis de Takayasu, la mayoría de estos linfocitos T son CD8⁺. Datos recientes indican que las funciones citotóxicas de estos linfocitos, mediadas por perforina y granzima B, contribuyen a dañar las células del músculo liso en esta enfermedad. No se conoce bien el papel de los linfocitos T CD4⁺ en la arteritis de Takayasu.

En la arteritis de células gigantes (cap. 255), numerosas evidencias recientes apuntan a una enfermedad impulsada por antígeno en la que la adventicia es la sede de los procesos de reconocimiento inmunitario. Los linfocitos T CD4⁺ que segregan interferón (IFN) γ son atraídos a la adventicia por antígenos específicos cuya identidad se desconoce. Se cree que tanto los linfocitos T que provocan la inflamación transparietal como los antígenos incitantes alcanzan la adventicia a través de los vasos vasculares. A continuación, las señales de los linfocitos T emitidas desde la adventicia estimulan a los macrófagos y a las células gigantes multinucleadas para elaborar un conjunto de mediadores anterógrados, como metaloproteinasas y factor de crecimiento derivado de plaquetas. Los macrófagos residentes en la pared del vaso sanguíneo producen interleucina (IL) 6, una citocina crucial en la arteritis de células gigantes y probablemente también en la arteritis de Takayasu. Las consecuencias de esta cascada inflamatoria son inflamación granulomatosa, destrucción de la lámina elástica interna, hiperplasia de la pared arterial, proliferación celular muscular lisa, engrosamiento de la íntima, oclusión vascular y, en algunos pacientes, debilitamiento de la pared vascular, que conduce a dilatación y a formación de aneurisma. Las metaloproteinasas de la matriz parecen desempeñar un papel importante en la destrucción de la lámina elástica interna, el daño de otros tejidos vasculares y el debilitamiento de la pared arterial.

Vasculitis de vasos medianos y pequeños

En este tipo de vasculitis intervienen varios mecanismos fisiopatológicos. En muchos casos se superponen los mecanismos descritos en los apartados siguientes.

Lesión vascular mediada por inmunocomplejos

La lesión tisular mediada por inmunocomplejos no produce un síndrome clínico único, sino que está presente en muchas formas de vasculitis y se superpone con lesiones causadas por otros mecanismos inmunitarios. En la lesión por inmunocomplejos influyen numerosas variables, como las propiedades físicas de los inmunocomplejos (p. ej., su tamaño), su capacidad para activar el complemento, la proporción antígeno-anticuerpo y las características hemodinámicas de los lechos vasculares específicos. Los inmunocomplejos participan en el proceso fisiopatológico de algunas formas de vasculitis de vasos medianos y pequeños, como panarteritis nudosa, crioglobulinemia, IgAV, angitis leucocitoclástica cutánea y vasculitis reumatoide.

Papel de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Los ANCA se dirigen contra antígenos residentes en el interior de los gránulos primarios de los neutrófilos y los monocitos. Hay dos tipos de ANCA importantes en la vasculitis: 1) los dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3), denominados PR3-ANCA, y 2) los dirigidos contra la mieloperoxidasa (MPO), denominados MPO-ANCA. Los ANCA interactúan con citocinas, neutrófilos, monocitos y otros elementos del sistema inmunitario para amplificar la inflamación en curso en ciertas formas de vasculitis. Una característica sorprendente, y todavía sin explicar, de la vasculitis asociada a ANCA (VAA) es que los pacientes con formas primarias casi nunca presentan anticuerpos frente a ambos (anti-PR3 y anti-MPO). Sin embargo, a pesar de la especificidad de estos anticuerpos, los datos concluyentes que definan una función destacada de los ANCA en la etiología de la enfermedad siguen siendo débiles.

En la GPV, una regulación anómala de citocina interactúa con la producción de ANCA para avivar la respuesta inflamatoria. Las citocinas T_H1, como interferón (IFN) γ , interleucina (IL) 12 y factor de necrosis tumoral (TNF), desempeñan

funciones importantes. Bajo la dirección de la IL-12, los linfocitos T CD4⁺ con GPV producen mucho TNF y las células mononucleares sanguíneas periféricas segregan más cantidad de IFN- γ . Las concentraciones séricas de receptores solubles para el TNF son altas en pacientes con GPV activa y se normalizan al inducir la remisión. El cebado *in vitro* de neutrófilos activados con TNF aumenta mucho la capacidad de los ANCA para estimular la desgranulación de neutrófilos. Sin embargo, a pesar del sólido fundamento de las medidas anti-TNF en la GPV, un estudio aleatorizado con etanercept apreció ausencia de eficacia en el mantenimiento de las remisiones de la enfermedad.

La disminución de linfocitos B es una medida eficaz para tratar la VAA. En este caso, la eficacia está relacionada probablemente con la anulación de varias funciones de los linfocitos B aparte de su evolución a células plasmáticas y la producción de ANCA. Estas otras funciones de los linfocitos B son producción de citocinas, presentación de antígenos y comunicación cruzada entre linfocitos B y T.

Modelo de superantígeno

El grado de activación inmunitaria en la enfermedad de Kawasaki y su naturaleza aguda, aunque generalmente de remisión espontánea, hace sospechar una posible implicación de los superantígenos. Los superantígenos son proteínas producidas por microorganismos patógenos (p. ej., *Staphylococcus aureus* o género *Streptococcus*) con capacidad para estimular poblaciones numerosas de linfocitos T de un modo no restringido por el complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC). Los superantígenos se unen directamente a residuos de aminoácidos conservados fuera del surco de unión a antígeno sobre moléculas del MHC de clase II, estimulando selectivamente linfocitos T que expresan segmentos de gen variable de cadena β específico. Mediante la unión de este complejo superantígeno-MHC a sus receptores de linfocitos T análogos, pueden activarse hasta un 20% de los linfocitos circulantes, con una secreción potencialmente abundante de citocinas. Respecto a la etiología de la enfermedad de Kawasaki, gran parte de la atención se ha centrado en la toxina 1 del síndrome de shock tóxico, una exotoxina producida por *S. aureus*. También se ha propuesto la hipótesis de que los superantígenos influyen en la predisposición a las reagudizaciones de la enfermedad en la GPV. En algunos estudios se han vinculado el estado de portador nasal de *S. aureus* y los superantígenos asociados a estos microorganismos con una probabilidad más alta de reagudizaciones de la enfermedad.

Anticuerpos anticélulas endoteliales

Los anticuerpos anticélulas endoteliales provocan lesión y lisis celular endotelial mediante citotoxicidad por complemento o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Se ha demostrado que ambos mecanismos causan lesión endotelial en estudios de laboratorio utilizando sueros de pacientes con vasculitis sistémica. La capacidad de estos anticuerpos para dañar células endoteliales es un argumento atractivo en lo que respecta a su posible implicación en formas de vasculitis en las que el endotelio es el foco de la inflamación (frente a las capas más externas de la pared vascular). Sin embargo, siguen sin estar claras la verdadera relevancia de los anticuerpos anticélulas endoteliales en la enfermedad humana y su importancia en el contexto más amplio de otros mecanismos patológicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Vasculitis de vasos grandes Arteritis de Takayasu

La arteritis de Takayasu (cap. 69) afecta a la aorta y sus ramas principales. A diferencia de lo que sucede en la aterosclerosis, caracterizada por lesiones irregulares focales, las lesiones de la arteritis de Takayasu son estenosis largas, lisas y en forma de embudo (e-fig. 254-1). Las arterias afectadas con más frecuencia son la arteria subclavia y el tronco braquiocefálico. La arteritis de Takayasu se ha denominado «enfermedad sin pulso» por su capacidad para hacer desaparecer los pulsos periféricos (sobre todo en las extremidades superiores). Con el paso del tiempo se forma una circulación colateral abundante, en respuesta a la estenosis gradual de las arterias principales, que consigue que la pérdida de los dedos o de las extremidades por isquemia sea poco frecuente. El amplio desarrollo de circulación colateral suele hacer innecesario cualquier intento de revascularizar las estenosis de las ramas aórticas primarias, como la arteria subclavia. La circulación pulmonar está afectada en alrededor del 50% de los casos.

Los pacientes con estenosis grave de los vasos del cayado aórtico que irrigan la cabeza presentan en ocasiones retinopatía de Takayasu, una retinopatía hipotensiva que produce neovascularización descrita originalmente por Takayasu. Por el contrario, los pacientes con hipertensión prolongada asociada a estenosis de la arteria renal presentan las alteraciones oculares características de la hipertensión: «hilos de cobre» e infartos retinianos. Esta complicación es especialmente difícil de diagnosticar¹ y resulta peligrosa, ya que la estenosis de las arterias principales para las extremidades superiores e inferiores a menudo da lugar a subestimación de la presión aórtica central real. La afectación de la aorta ascendente por la arteritis de Takayasu provoca dilatación aórtica, insuficiencia aórtica, formación de aneurisma y rotura aórtica.

TRATAMIENTO

Tto

En el caso de los pacientes con síntomas y signos acentuados de una fase inflamatoria, los glucocorticoides (1 mg/kg/día de prednisona) suelen controlar la enfermedad. Sin embargo, la toxicidad de las dosis elevadas de glucocorticoides en mujeres jóvenes exige que se consideren cuanto antes otros fármacos alternativos.² La inhibición de la IL-6, que se ha mostrado muy eficaz en la arteritis de células gigantes,³ también parece eficaz en la arteritis de Takayasu.⁴ A los pacientes se les puede tratar con tocilizumab, que se administra por vía intravenosa (8 mg/kg cada mes) o subcutánea (162 mg cada semana). Una vez iniciado el tocilizumab, la prednisona debe reducirse hasta las dosis bajas (10 mg diarios o menos) en un plazo de 3 meses y, en última instancia, debe interrumpirse por completo, si es posible. La duración óptima del tocilizumab en la arteritis de Takayasu es incierta. Puede considerarse la posibilidad de disminuir la dosis (a 4 mg/kg por vía intravenosa cada mes o a 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas) después de 1 año. Las pruebas de imagen de los vasos grandes pueden ser útiles para orientar las decisiones relativas a la duración del tratamiento. Alrededor del 50% de los pacientes recaerán en un plazo de 10 años,⁵ por lo que algunos pacientes con una arteritis de Takayasu pueden requerir un tratamiento crónico con tocilizumab más (posiblemente) dosis bajas de glucocorticoides.

Arteritis de células gigantes

La arteritis de células gigantes es la otra forma principal de vasculitis que afecta a vasos bastante más grandes que cualquier otro tipo de vasculitis.⁴ Esta enfermedad se describe con detalle en el capítulo 255.

Vasculitis de vasos medianos
Panarteritis nudosa

La panarteritis nudosa presenta una notable predilección por ciertos órganos, sobre todo la piel, los nervios periféricos, el aparato digestivo y los riñones.⁵ Esta enfermedad empieza habitualmente con síntomas inespecíficos, como malestar, fatiga, fiebre, mialgias y artralgias. Es posible que no haya signos aparentes de vasculitis hasta semanas o meses después del inicio de los primeros síntomas. Las lesiones cutáneas de la panarteritis nudosa son livedo reticular, nódulos subcutáneos, úlceras y gangrena en los dedos. La mayoría de los pacientes con panarteritis nudosa (> 80% en algunas series) tienen neuropatía vasculítica, generalmente de tipo mononeuritis múltiple.

La manifestación digestiva típica de la panarteritis nudosa es la «angina intestinal», con aparición de dolor abdominal posprandial. La panarteritis nudosa afecta a órganos del aparato digestivo, como la vesícula biliar o el apéndice, y produce colecistitis o apendicitis, respectivamente. La manifestación renal habitual de la panarteritis nudosa es la afectación vasculítica de las arterias intrarrenales de tamaño mediano, que produce hipertensión mediada por renina e infartos renales. Las lesiones cardíacas, que habitualmente se mantienen a nivel subclínico, provocan infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva. La panarteritis nudosa suele respetar los pulmones.

Para diagnosticar la panarteritis nudosa es necesaria una biopsia de tejido o una arteriografía en la que se vean microaneurismas (fig. 254-1).⁶ Las biopsias simultáneas nerviosa y muscular (p. ej., nervio sural y músculo gemelo) son muy rentables si existe una sospecha clínica de neuropatía vasculítica. Los síntomas indicativos de neuropatía se confirman con pruebas electrodiagnósticas, que muestran una neuropatía sensitiva o axónica, a menudo de tipo mononeuritis múltiple. Los cambios histopatológicos en la panarteritis nudosa se limitan a la circulación arterial y las lesiones son segmentarias, sobre todo en las zonas de ramificación de las arterias. En las piezas histopatológicas macroscópicas pueden verse protrusiones aneurismáticas de la pared arterial. Los cortes histológicos muestran infiltración y destrucción de la pared vascular por células inflamatorias, acompañadas de necrosis fibrinoide. No hay inflamación granulomatosa.

TRATAMIENTO

Tto

Los regímenes terapéuticos que incluyen el entecavir o el tenofovir combinados con el intercambio plasmático y los ciclos de glucocorticoides de corta duración (2 semanas) han mejorado sustancialmente el tratamiento de la panarteritis nudosa asociada al virus de la hepatitis B (VHB). Sin embargo, debido al creciente uso de la vacuna contra el VHB, menos del 10% de los casos de panarteritis nudosa se asocian ahora a infecciones por el VHB. Los pacientes con una panarteritis nudosa idiopática y una afectación multiorgánica requieren inicialmente un tratamiento con dosis altas de glucocorticoides. Aproximadamente la mitad de los pacientes con una panarteritis nudosa idiopática logran remisiones o curas solo con dosis altas de glucocorticoides. Los casos graves de enfermedad multiorgánica, en particular la neuropatía vasculítica, deben tratarse con ciclofosfamida (2 mg/kg/día, ajustado en función de la disfunción renal). En el caso de los pacientes con una panarteritis nudosa idiopática limitada a la piel, los inhibidores del factor de necrosis tumoral pueden ser fármacos eficaces ahorradores de glucocorticoides. La mayoría de los pacientes con una panarteritis nudosa asociada al VHB o idiopática consiguen, en última instancia, la curación de su enfermedad.

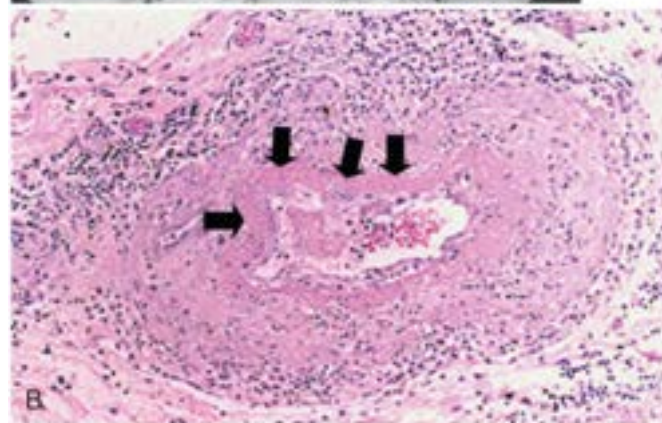


FIGURA 254-1. Vasculitis de arterias de tamaño mediano en la panarteritis nudosa. A. Arteriografía mesentérica en la que se observan numerosos aneurismas en arterias de tamaño mediano. B. Necrosis fibrinoide (flechas) en una arteria yeyunal de un paciente que precisó resección quirúrgica del intestino necrótico.

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki afecta solo a niños pequeños. Se denomina también síndrome ganglionar mucocutáneo, debido a las adenopatías y a los llamativos hallazgos mucocutáneos. Las características de la enfermedad de Kawasaki son fiebre alta, adenopatía cervical, congestión conjuntival, eritema bucal, prominencia de las papilas linguales («lengua de fresa»), exantema polimorfo en el tronco, eritema palmar y plantar, y descamación de la piel en las puntas de los dedos días o semanas después del inicio de la enfermedad.^{7,8} La evolución rápida y la gravedad de la enfermedad de Kawasaki hacen que sea parecida al síndrome del shock tóxico y a la escarlatina, ambas mediadas por superantígenos (v. «Fisiopatología»).

En un reducido número de casos de enfermedad de Kawasaki, la panvasculitis en los vasos coronarios produce complicaciones cardíacas agudas. La arteritis coronaria produce estenosis de la luz del vaso mediante migración de células de la miointima desde la media a través de la lámina elástica interna fragmentada. Las complicaciones directas son dilatación aneurismática y trombosis de las arterias coronarias, que provocan infarto de miocardio y posiblemente la muerte (en el 1-2% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki durante la fase aguda de la misma). La mortalidad tardía por infarto de miocardio obedece en ocasiones a trombosis de aneurismas arteriales coronarios formados durante la fase inflamatoria inicial. Se ha identificado este tipo de infartos de miocardio en las personas de mediana edad que tuvieron una enfermedad febril compatible con enfermedad de Kawasaki en la infancia.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento recomendado de la enfermedad de Kawasaki es la combinación de inmunoglobulina intravenosa (IgIV, 400 mg/kg/día durante 4 días consecutivos) y ácido acetilsalicílico (100 mg/kg/día, bajando a 3-5 mg/kg/día al desaparecer la fiebre). La IgIV previene la formación de aneurismas coronarios en la mayoría de los pacientes.⁹ En los pacientes en los que se predice la falta de respuesta a las IgIV, la combinación de IgIV más ciclosporina (5 mg/kg durante 5 días) es mejor que las IgIV solas.¹⁰ Los glucocorticoides se reservan como tratamiento de rescate en los pacientes en los que fracasa el tratamiento con IgIV y ácido acetilsalicílico.¹¹

Enfermedad de Buerger

La enfermedad de Buerger, conocida también como tromboangitis obliterante (cap. 72), no se considera una forma primaria de vasculitis y no está incluida en la

declaración más reciente de consenso sobre nomenclatura. Presenta una correlación contrastada, pero no explicada, con el consumo de cigarrillos. En resumen, no aparece en ausencia de exposición al tabaco. La enfermedad de Buerger afecta a las venas y las arterias de mediano tamaño distales, sobre todo los vasos en los tobillos y en las muñecas. Esta enfermedad se caracteriza por oclusiones trombóticas que empiezan en la región distal y avanzan en sentido proximal. La enfermedad de Buerger suele tener una naturaleza segmentaria, y afecta a una longitud de 5-10 cm de los vasos sanguíneos. La oclusión arterial da lugar a la formación de vasos colaterales con forma de «sacacorchos» en la arteriografía. La oclusión vascular en la enfermedad de Buerger provoca a menudo pérdida de los dedos y, si persiste el tabaquismo, pérdida de un mayor volumen de tejido (p. ej., manos o pies). A pesar de la afectación intensa de las extremidades en la enfermedad de Buerger, casi nunca hay lesión de los órganos internos.

TRATAMIENTO

Tto

La abstinencia completa de tabaco es fundamental para tratar la enfermedad de Buerger. Si no se abandona el tabaco, se produce un aumento notable del riesgo de perder una extremidad por amputación. Ninguna otra medida terapéutica, ni tan siquiera el uso de glucocorticoides o anticoagulantes, tiene efectos relevantes en esta patología.

Vasculitis de vasos pequeños

Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos Granulomatosis con polivascularitis

La GPV típica (anteriormente granulomatosis de Wegener) afecta a las vías respiratorias superiores, los pulmones y los riñones. Los cambios característicos aparecen también en los ojos, los oídos y otros órganos. Los tres rasgos distintivos anatomopatológicos de la GPV son: 1) inflamación granulomatosa en las vías respiratorias superiores o bajas; 2) vasculitis necrosante en las arterias o venas, y 3) glomerulonefritis segmentaria asociada a necrosis y trombosis de asas capilares, con o sin lesiones granulomatosas.

Alrededor del 90% de los pacientes con GPV presentan afectación nasal, con formación de costras, hemorragia y obstrucción. La inflamación cartilaginosa puede perforar el tabique nasal y colapsar el puente nasal (deformidad de «nariz en silla de montar»). La sinusitis erosiva y la estenosis subglótica (estrechamiento de la tráquea inmediatamente por debajo de las cuerdas vocales) son muy características de GPV.

La GPV provoca hipoacusia conductiva o neurosensoria, aunque son más frecuentes las lesiones conductivas causadas por afectación del oído medio. Las lesiones oculares más peligrosas son las masas orbitarias («seudotumores» detrás del ojo), la escleritis y la queratitis ulcerosa periférica. También se registran epiescleritis y conjuntivitis. La uveítis es poco frecuente. Las manifestaciones clínicas de la GPV en el pulmón van desde nódulos asintomáticos a hemorragia alveolar fulminante. Los signos radiográficos más frecuentes son infiltrados, nódulos y lesiones cavitarias pulmonares. La enfermedad de las vías respiratorias mayores con estrechamiento bronquial es un diagnóstico difícil de establecer, ya que los pacientes manifiestan escasos síntomas hasta que la enfermedad está avanzada.

La presentación clínica de la nefropatía en la GPV es con frecuencia una glomerulonefritis rápidamente progresiva, con hematuria, cilindros eritrocíticos y proteinuria (habitualmente no nefrótica). Sin tratamiento apropiado, progresa a nefropatía terminal en pocas semanas.

Un 60% de los pacientes con GPV padecen síntomas osteoarticulares en el transcurso de la enfermedad. El síntoma inicial suele ser una oligoartritis migratoria o artralgias. Las lesiones cutáneas en la GPV comprenden toda la variedad de lesiones asociadas a una vasculitis cutánea, incluso púrpura (fig. 254-2). Los nódulos cutáneos en las superficies extensoras de las articulaciones, sobre todo el codo, se asemejan a veces a nódulos reumatoideos. Estas lesiones se denominan granulomas necrosantes extravasculares cutáneos o lesiones de Churg-Strauss. La inflamación meníngea, que produce cefaleas, neuropatías craneales y un cuadro clínico compatible con meningitis crónica, es probablemente la manifestación más frecuente de GPV en el sistema nervioso central (SNC). La mononeuritis múltiple afecta al sistema nervioso periférico.

La GPV es el prototipo de las enfermedades asociadas a ANCA.¹⁰ Aproximadamente entre el 75 y el 80% de los pacientes con GPV tienen anticuerpos dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3), que dan lugar a una tinción citoplásmica positiva (C-ANCA) en las pruebas de inmunofluorescencia del suero contra los neutrófilos humanos. Otro 10-15% tienen anticuerpos dirigidos contra la mieloperoxidasa (MPO), que causan una tinción perinuclear en la inmunofluorescencia. Un análisis de ANCA negativo no excluye la GPV, porque una minoría sustancial de los pacientes no tiene ANCA. Los títulos de ANCA no se correlacionan precisamente con la actividad de la enfermedad y, de hecho, en general no deben utilizarse como única guía para el tratamiento.



FIGURA 254-2. Vasculitis cutánea de vasos pequeños en la que se observan lesiones purpúricas palpables, con necrosis y formación de costras.

TRATAMIENTO

Tto

Las manifestaciones de la GPV que suponen amenazas inmediatas para la función de un órgano vital o para la vida del paciente precisan tratamiento urgente.¹¹ Desde finales de la década de los años sesenta hasta 2010, el patrón de referencia para la GPV era la combinación de ciclofosfamida (2 mg/kg/día p.o.) y una dosis alta de glucocorticoides (prednisona 1 mg/kg/día p.o., con disminución gradual durante 6-12 meses). La administración intermitente de ciclofosfamida mediante infusión i.v. es efectiva también para lograr la remisión. Sin embargo, un estudio multicéntrico que comparó el rituximab con la ciclofosfamida en pacientes con GPV o con polivascularitis microscópica demostró que el rituximab (375 mg/m² semanal, 4 semanas) es al menos tan efectivo como la pauta habitual.¹² El rituximab es más efectivo en los pacientes con VAA que presentan reagudizaciones de la enfermedad. También es eficaz otra pauta posológica de rituximab, dos dosis de 1 g separadas 2 semanas.¹³ Las formas limitadas de GPV responden a la combinación de metotrexato (hasta 25 mg/semana) y glucocorticoides, aunque, en la actualidad, en este contexto también se emplea rituximab. Este (p. ej., 500 mg cada 6 meses) es más efectivo que la azatioprina para mantener la remisión en pacientes con tendencia a la reagudización.¹⁴ En los pacientes con una enfermedad renal en fase terminal, el trasplante renal puede reducir sustancialmente la mortalidad posterior.¹⁵

Polivascularitis microscópica

La polivascularitis microscópica se caracteriza por: 1) vasculitis necrosante no granulomatosa con pocos o ningún depósito inmunitario; 2) afectación de vasos sanguíneos pequeños (y probablemente medianos) en la circulación arterial o venosa, y 3) predilección por los riñones y los pulmones. Muchos casos de vasculitis de vasos pequeños antes considerados como panarteritis nudosa se clasifican en la actualidad de manera más apropiada como polivascularitis microscópica. A diferencia de la panarteritis nudosa, un trastorno ANCA negativo, el 70% de los pacientes con polivascularitis microscópica son ANCA positivos. Por tanto, la polivascularitis microscópica se considera una forma de VAA. Los ANCA en la polivascularitis microscópica se dirigen habitualmente contra la mieloperoxidasa, y provocan un patrón de tinción perinuclear en las pruebas de inmunofluorescencia (P-ANCA). La polivascularitis microscópica no se caracteriza por inflamación granulomatosa y los síntomas de las vías respiratorias superiores, si están presentes, son mucho más leves que los asociados a GPV.

TRATAMIENTO

Tto

El enfoque del tratamiento de la polivascularitis microscópica es parecido al de la GPV. La combinación de rituximab y glucocorticoides es la pauta terapéutica más apropiada en la mayoría de los casos.

Granulomatosis eosinofílica con polivascularitis

La GEPV (denominada anteriormente síndrome de Churg-Strauss) es una forma de inflamación granulomatosa con abundantes eosinófilos que afecta al aparato respiratorio y a otros órganos. La enfermedad se asocia a vasculitis necrosante de vasos de tamaño pequeño a mediano. Dos elementos clave de la GEPV son asma y eosinofilia. Se describen varias fases de GEPV:

- Una fase prodrómica caracterizada por la presencia de enfermedad alérgica (generalmente asma o rinitis alérgica), que puede durar de meses a varios años.
- Una fase de infiltración tisular-eosinofilia en la que puede haber eosinofilia periférica muy significativa e infiltración tisular de neutrófilos en el pulmón, el aparato digestivo y otros tejidos.
- Una fase vasculítica en la que la vasculitis necrosante sistémica afecta a diversos órganos, desde el corazón y los pulmones a los nervios periféricos y la piel.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con enfermedad leve son tratados a menudo con prednisona. Se ha demostrado que la adición de mepolizumab, 300 mg por vía subcutánea al mes, también tiene una importante función de ahorro de glucocorticoides. Los pacientes que tienen signos de afectación neurológica, cardíaca, renal o digestiva deben tratarse con ciclofosfamida o rituximab¹⁴ además del glucocorticoide. Aunque se logran remisiones clínicas en más del 90% de los pacientes con GEPV, la mayoría de los pacientes no pueden dejar de tomar glucocorticoides por completo (principalmente debido a los síntomas de asma), y el 25% sufren recidivas. En la mayoría de los casos, las recidivas son precedidas de la reaparición de eosinofilia. Alrededor del 50% de los casos de GEPV se asocian a ANCA, por lo general contra la mieloperoxidasa, aunque el porcentaje es mayor en los pacientes sin tratamiento.

Vasculitis mediada por inmunocomplejos Enfermedad antimembrana basal glomerular

La enfermedad antimembrana basal glomerular (anti-MBG) es una vasculitis que afecta a los capilares glomerulares, los capilares pulmonares o ambos, acompañada de depósito de autoanticuerpos antimembrana basal en las membranas basales. La enfermedad anti-MBG se expone con detalle en el capítulo 113.

Vasculitis por inmunoglobulina A/púrpura de Henoch-Schönlein

La vasculitis por IgA (IgAV) se caracteriza por púrpura no trombocitopénica, artritis, dolor abdominal y glomerulonefritis. Los hallazgos histopatológicos se centran en la vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA. La IgAV aparece a cualquier edad, aunque un 80-90% de los pacientes son niños. Aunque se desconoce la causa, su variación estacional y el hecho de que dos tercios de los pacientes con IgAV tengan antecedentes de enfermedades respiratorias altas agudas hacen pensar en un desencadenante infeccioso en la mayoría de los casos. El diagnóstico de IgAV solo se constata detectando depósito de IgA dentro y alrededor de la pared vascular.

El paciente con IgAV típica presenta un inicio brusco de fiebre, púrpura palpable en las extremidades inferiores y nalgas, dolor abdominal, artritis y hematuria. El médico debe estar alerta ante la posibilidad de IgAV, incluso si solo están presentes algunos de los elementos del síndrome. La mayoría de los pacientes con IgAV, sobre todo los niños, presentan un cuadro de remisión espontánea que dura una media de 4 semanas.

TRATAMIENTO

Tto

Los glucocorticoides mejoran los síntomas digestivos, articulares y cutáneos en muchos casos, aunque algunos pacientes responden sorprendentemente mal a dosis convencionales de estos fármacos, incluso del orden de 40 a 60 mg/día. Algunos datos esporádicos aislados indican que un ciclo corto de glucocorticoides (p. ej., metilprednisolona, 500 a 1.000 mg/día en tres dosis) puede neutralizar las crisis persistentes de IgAV. La eficacia de los glucocorticoides en la glomerulonefritis asociada a esta afección es controvertida. Varios estudios no comparativos indican que los ciclos cortos de metilprednisolona (1 g/día en tres dosis), seguidos de prednisona oral combinada con azatioprina o micofenolato mofetilo, son útiles en la glomerulonefritis grave asociada a IgAV.

Vasculitis urticarial hipocomplementémica

Se conocen al menos tres subtipos de vasculitis urticarial: 1) normocomplementémica, una forma que por lo general es idiopática y benigna (que se considera una manifestación de angitis leucocitoclástica cutánea); 2) hipocomplementémica, una forma asociada a menudo a enfermedad inflamatoria sistémica, y 3) síndrome de vasculitis urticarial hipocomplementémica (SVUH), una afección potencialmente grave asociada con frecuencia a autoanticuerpos contra la región colagenoide de C1q. La mayoría de los

pacientes con la forma hipocomplementémica tienen un trastorno sistémico subyacente, como lupus eritematoso sistémico (cap. 250) o síndrome de Sjögren (cap. 252). Muchos pacientes con SVUH presentan «precipitinas», autoanticuerpos IgG contra la región colagenoide de C1q que activan la vía clásica del complemento. No está claro el papel de los anticuerpos anti-C1q en la patogenia de la enfermedad.

Las lesiones de la vasculitis urticarial deben distinguirse de las lesiones bastante más frecuentes de la urticaria idiopática crónica (caps. 237 y 411). A diferencia de la urticaria idiopática, las lesiones de la vasculitis urticarial duran más de 48 h, tienen con frecuencia un componente purpúrico (es decir, no blanquean) y desaparecen con hiperpigmentación postinflamatoria. En la vasculitis urticarial, las lesiones asociadas a vasculitis se acompañan a menudo de picor o quemazón. La vasculitis urticarial afecta a los capilares y las vénulas poscapilares, con vasculitis leucocitoclástica al microscopio óptico. Las pruebas de inmunofluorescencia directa muestran depósito de inmunoglobulina y de complemento en o alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis superior o de la unión dermoepidérmica.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con vasculitis urticarial cuya concentración sérica de complemento permanece normal durante las crisis padecen a menudo una enfermedad de remisión espontánea y precisan escaso tratamiento. Otras formas, como el SVUH, inducen afectación potencialmente mortal de los pulmones u otros órganos, y precisan períodos de inmunodepresión intensiva. Las decisiones terapéuticas en el SVUH deben individualizarse según el estado clínico del paciente.

Crioglobulinemia

Las crioglobulinas son anticuerpos que precipitan en el suero en presencia de frío y se solubilizan con el calentamiento.¹⁵ Se clasifican en tipos I, II y III por la presencia de monoclonalidad y de actividad de factor reumatoide (capacidad para unirse a la porción Fc de IgG). Las crioglobulinas de tipo I, que son monoclonales, aunque carecen de actividad de factor reumatoide, se asocian a ciertas neoplasias malignas hematopoyéticas (p. ej., mieloma múltiple) y producen a menudo hiperviscosidad en vez de vasculitis (cap. 178). Por el contrario, las crioglobulinas de tipo II y tipo III se asocian a vasculitis sistémica de vasos sanguíneos pequeños (y con frecuencia de tamaño mediano). La vasculitis se produce por depósito de inmunocomplejos con crioglobulinas en el interior de la pared vascular y activación del complemento.

Las crioglobulinas de tipo II y III se denominan *crioglobulinas mixtas* porque están formadas por complejos de anticuerpos anti-IgG y anti-IgM. Los componentes IgM tanto en la crioglobulinemia de tipo II como en el tipo III presentan actividad de factor reumatoide (es decir, los análisis de factor reumatoide son positivos, lo que indica unión del anticuerpo anti-IgM a la porción Fc de IgG). Mientras que el componente IgM de la crioglobulina de tipo II es monoclonal, la IgM en la crioglobulina de tipo III es policlonal. Un 90% de los pacientes con vasculitis secundaria a crioglobulinas mixtas son hipocomplementémicos, con una concentración de C4 más baja que la de C3 de manera característica. La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) supone más del 80% de los casos de vasculitis asociada a crioglobulinas mixtas.¹⁶

TRATAMIENTO

Tto

El mejor tratamiento de la mayoría de los pacientes con vasculitis crioglobulinémica es el apropiado para la infección por el VHC subyacente. En los pacientes con crioglobulinemia relativamente leve (p. ej., lesiones purpúricas frecuentes, úlceras cutáneas superficiales) pueden ser suficientes ciclos cortos de prednisona seguidos de tratamiento efectivo del VHC. En pacientes con úlceras cutáneas graves, mononeuritis múltiple, glomerulonefritis u otras manifestaciones de enfermedad grave, están indicados los glucocorticoides, el rituximab y, probablemente, un ciclo breve de plasmaféresis.

Vasculitis de vaso variable

Las vasculitis de vaso variable no tienen predilección por ningún tipo de vaso y afectan a vasos de cualquier tamaño (pequeños, medianos y grandes) y tipo (arterias, venas y capilares).

Síndrome de Cogan

La combinación de enfermedad ocular inflamatoria y disfunción audiovestibular es una condición necesaria del síndrome de Cogan.¹⁷ Además de la enfermedad inflamatoria de los ojos y los oídos, hasta el 15% de los pacientes con síndrome de Cogan tienen vasculitis en los vasos sanguíneos de tamaño mediano a grande. Aunque las manifestaciones oculares difieren, la presentación típica es la combinación de queratitis intersticial e hipoacusia neurosensorial. El síndrome de Cogan aparece primero en los ojos o en los oídos. Aunque se han descrito intervalos hasta de 1-2 años entre el inicio de la enfermedad en un órgano y la

afectación de otro, lo habitual es que el intervalo sea de unos meses. Los pacientes presentan por lo general fotofobia y visión borrosa, acompañadas en ocasiones de disfunción auditiva o vestibular simultánea. La enfermedad vascular asociada al síndrome de Cogan sigue estando mal descrita, pero suele afectar a las ramas primarias de la aorta torácica o abdominal.

TRATAMIENTO

Tto

La hipoacusia neurosensorial rápidamente progresiva precisa tratamiento inmediato e intensivo con dosis altas de glucocorticoides sistémicos. Algunos otorrinolaringólogos administran también inyecciones intratimpánicas de estos fármacos. Pueden considerarse la ciclofosfamida, el micofenolato mofetilo y los fármacos biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral o el rituximab en los pacientes con respuestas subóptimas a los glucocorticoides que todavía tienen una audición salvable. No obstante, los intentos de tratamiento se inician demasiado tarde en algunos pacientes, y es importante advertir cuándo el riesgo de una mayor inmunodepresión supera la probabilidad de un beneficio a largo plazo. Muchos pacientes con síndrome de Cogan precisan un implante coclear.

Síndrome de Behçet

El síndrome de Behçet afecta a vasos pequeños, medianos y grandes en la circulación venosa o arterial.¹⁸ Sus lesiones más características son mucocutáneas y reflejan la afectación de vasos sanguíneos pequeños. La presentación típica es una tríada de úlceras bucales recurrentes, úlceras genitales e inflamación ocular. Los criterios diagnósticos del Grupo de Estudio Internacional sobre el Síndrome de Behçet precisan una manifestación obligatoria –úlceras bucales recurrentes– más dos de las siguientes como mínimo: úlceras genitales recurrentes, lesiones oculares o cutáneas características, o una reacción de patergia (v. más adelante). Sin embargo, el espectro del síndrome de Behçet abarca muchas manifestaciones que no están incluidas en estos criterios. Además, las úlceras orales no son siempre la primera manifestación de la enfermedad, por lo que el diagnóstico del síndrome de Behçet debe tenerse en cuenta en la aparición de manifestaciones de la enfermedad que, por lo demás, sean muy características (p. ej., la panuveítis bilateral).

Las complicaciones en los vasos grandes en el síndrome de Behçet pueden ser aneurismas en la circulación arterial pulmonar y general. Las complicaciones venosas son trombosis del sistema venoso profundo, la vena cava, la vena porta hepática y los senos cerebrales. La patergia, aparición de pústulas en zonas de punciones con agujas estériles, es un rasgo distintivo en numerosos pacientes con síndrome de Behçet, sobre todo los de origen turco. La artritis del síndrome de Behçet es una artritis asimétrica, oligoarticular, no deformante de articulaciones grandes. Las lesiones digestivas en el síndrome de Behçet consisten habitualmente en úlceras en el íleon distal o el ciego. La enfermedad de Crohn (cap. 132), que induce úlceras genitales y enfermedad digestiva, es a menudo especialmente difícil de distinguir del síndrome de Behçet.

TRATAMIENTO

Tto

Los glucocorticoides en dosis bajas son efectivos en la enfermedad mucocutánea persistente y presentan mejor perfil de efectos colaterales que otros medicamentos usados para este fin (p. ej., talidomida). Los ciclos intermitentes de glucocorticoides durante los periodos de actividad específica de la enfermedad mucocutánea pueden ser suficientes en los pacientes con afectación leve.¹⁹ El apremilast, un inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4 (30 mg dos veces al día durante 12 semanas), se ha mostrado eficaz en el tratamiento de las úlceras orales en un estudio preliminar.²⁰ La colchicina suele considerarse en las enfermedades mucocutáneas, pero su eficacia es dudosa.

La afectación grave en un sistema de órganos siempre precisa tratamiento inicial con dosis altas de prednisona (p. ej., 1 mg/kg/día). La inhibición del TNF con infliximab (5 mg/kg i.v. cada 4-6 semanas) o adalimumab (40 mg cada 2 semanas) es el tratamiento más apropiado en los pacientes con las formas más graves de uveítis o meningoencefalitis.

Vasculitis de un solo órgano

La vasculitis de un solo órgano se define como vasculitis en vasos de cualquier tipo o tamaño en un solo órgano, en ausencia de signos (p. ej., ANCA) indicativos de alguna forma de vasculitis sistémica.

Angitis leucocitoclástica cutánea

La angitis leucocitoclástica cutánea se denomina también *vasculitis por hipersensibilidad*. El término angitis leucocitoclástica cutánea es más apropiado porque muchos pacientes no tienen signos de hipersensibilidad ni de alergia. Es posible identificar antecedentes de exposición a nuevos fármacos o de infecciones. El depósito de inmunocomplejos es un elemento fundamental del proceso fisiopatológico. Aunque a veces se asocia a sinovitis, no hay otros signos de afectación general.

Las lesiones cutáneas en la angitis leucocitoclástica cutánea aparecen en «brotes», coincidiendo con algún período de tiempo transcurrido después de la exposición al antígeno incitante. El lapso de tiempo habitual entre la exposición y el inicio de una vasculitis clínicamente evidente es de 10 a 14 días. Por lo general, las lesiones empiezan en las regiones declives, como las extremidades inferiores o las nalgas. El exantema es a veces asintomático, aunque suele ir acompañado de sensación de quemazón o de prurito.

TRATAMIENTO

Tto

Las claves del tratamiento de la angitis leucocitoclástica cutánea son: 1) exclusión de otra forma de vasculitis subyacente potencialmente generadora de afectación subclínica de otros órganos, y 2) retirada de cualquier elemento (p. ej., un fármaco) que pueda haber desencadenado la vasculitis. En los pacientes en los que se identifica un factor precipitante, la eliminación de dicho factor ofensivo conduce habitualmente a la desaparición de la vasculitis en días a semanas. El tipo, la intensidad y la duración del tratamiento de la angitis leucocitoclástica cutánea están basados en el grado de afectación de la enfermedad. Los casos leves se tratan simplemente con elevación de las extremidades inferiores, antihistamínicos H₁ o prednisona en dosis bajas. En la enfermedad persistente que no se asocia a gangrena cutánea, es posible probar el abordaje con colchicina, hidroxiquina o dapsona. En casos graves está indicada la administración de glucocorticoides en dosis altas para suprimir la inflamación con rapidez y prevenir la ulceración cutánea.

Vasculitis del sistema nervioso central

La vasculitis del SNC²⁰ comprende dos categorías principales de enfermedad, una de las cuales no es una vasculitis verdadera. Estas enfermedades son la angitis primaria del SNC (APSNC) y el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR). El diagnóstico y el tratamiento de estas dos patologías difieren de modo significativo. Las características clínicas, radiológicas y anatomopatológicas de la APSNC y del SVCR se muestran en la [tabla 254-5](#).

Angitis primaria del sistema nervioso central

La APSNC aparece normalmente de manera subaguda, con accidentes cerebrovasculares multifocales, encefalopatía, cefalea y otros signos clínicos, manifestados a lo largo de meses. La cefalea suele ser el primer síntoma. Al avanzar la enfermedad, la mayoría de los pacientes presentan letargo, confusión y pérdida de memoria. Algunos presentan accidentes cerebrovasculares multifocales, convulsiones, signos de hipertensión intracraneal o mielopatía. Los resultados de las pruebas de laboratorio ordinarias (p. ej., velocidad de sedimentación glomerular) suelen ser normales en la APSNC. La punción lumbar demuestra anomalías del líquido cefalorraquídeo en el 80% de los pacientes, por lo general una ligera monocitosis y elevación de las proteínas. Deben realizarse punciones lumbares a todos los pacientes con una sospecha firme de APSNC. Aunque los resultados de la punción lumbar en los pacientes con APSNC son inespecíficos, si la punción lumbar es normal, puede descartarse una APSNC, y la punción lumbar identifica con frecuencia imitadores importantes de la APSNC, como infección o cáncer.

La resonancia magnética (RM) es la prueba de imagen fundamental en la APSNC. Las imágenes de RM muestran infartos del SNC multifocales en la mayoría de los pacientes debido a la naturaleza subaguda de esta enfermedad. Es habitual la presencia de accidentes cerebrovasculares, lesiones hemorrágicas y masas en más de un territorio vascular. Una RM cerebral normal es un argumento potente en contra del diagnóstico de APSNC. La arteriografía es útil para evaluar a los pacientes con APSNC por dos motivos. El primero es que el tamaño de los vasos sanguíneos afectados en la APSNC suele ser demasiado pequeño para visualizarlos de manera adecuada, incluso mediante arteriografía clásica. La tasa de falsos negativos de la arteriografía en la APSNC se sitúa en torno al 35%. El segundo es que la anomalía arteriográfica «típica» en rosario, producida por estenosis arterial segmentaria alternando con dilatación, es inespecífica y causada también por otras muchas afecciones distintas de las vasculitis (la más frecuente el SVCR). Ningún patrón arteriográfico es patognomónico de APSNC, y existe una tendencia considerable a diagnosticar en exceso la «vasculitis» solo por hallazgos arteriográficos. La combinación de RM cerebral normal con arteriografía alterada es más propia del SVCR que de la APSNC.

Cuando se emplea en pacientes bien seleccionados cuya anamnesis y pruebas de imagen indican APSNC, la biopsia cerebral tiene valores predictivos positivo y negativo razonables y a menudo identifica imitadores importantes de la APSNC.

TRATAMIENTO

Tto

La prednisona y la ciclofosfamida son apropiadas para tratar a los pacientes con hallazgos anómalos en la biopsia cerebral. Se recomiendan ciclos terapéuticos de 6 a 12 meses.

TABLA 254-5 ANGITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (APSNC) FRENTE A SÍNDROME DE VASOCONSTRICCIÓN CEREBRAL REVERSIBLE (SVCR)

	APSNC	SVCR
Proporción mujer:hombre	1:1	2-3:1
Inicio	Subagudo (semanas o meses)	Repentino (segundos o minutos)
Cefalea	Gradual, latente	En trueno
Hallazgos de punción lumbar frecuentes	Anómala en un 50-80% de los casos; pleocitosis linfocítica; proteínas elevadas	Normal
Hallazgos característicos en la RM	Infartos subagudos multifocales	Normal Infartos marginales en una minoría
Hallazgos arteriográficos frecuentes	Normal hasta en el 40% de los pacientes Las anomalías arteriográficas no pueden distinguirse del SVCR	Estenosis/dilataciones multifocales
Utilidad de la biopsia cerebral	Sensibilidad razonable en pacientes bien seleccionados Importante para descartar imitadores de la enfermedad	Utilidad escasa o nula Útil si un cuadro clínico confuso dificulta la distinción con APSNC o con imitadores de la APSNC

RM, resonancia magnética.

TABLA 254-6 PRINCIPALES CATEGORÍAS DE ENFERMEDAD EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS VASCULITIS

Otras formas de vasculitis
 Presencia simultánea de otros trastornos de salud en el mismo paciente
 Infecciones
 Bacterianas, virales, micobacterianas, fúngicas
 Procesos oclusivos
 Estados hipercoagulables
 Vasculopatía livedoide (atrofia blanca)
 Enfermedad ateroembólica
 Neoplasias malignas
 Linfoma (incluyendo granulomatosis linfomatoide)
 Enfermedad de Castleman
 Amiloidosis
 Paraproteinemias
 Enfermedades del tejido conectivo
 Lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo
 Esclerosis sistémica
 Artritis reumatoide
 Diversas
 Mixoma auricular
 Calciflaxia
 Displasia fibromuscular
 Dermatitis neutrofilicas
 Piodermia gangrenosa
 Sarcoidosis
 Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

culitis. La primera es que la mayoría de los casos de vasculitis no empiezan de manera repentina, sino de forma subaguda durante semanas o meses. La segunda es que el dolor es habitualmente un síntoma prominente de vasculitis, causado por artritis o artralgiás, mialgias, cefaleas, neuropatía, infarto testicular, isquemia digital, sinusitis, otalgia, mialgia, dolor de espalda (por inflamación aórtica), dolor abdominal posprandial (por vasculitis mesentérica) u otras manifestaciones de la enfermedad. La tercera es que los signos de inflamación como fiebre, exantema, pérdida de peso y la elevación de los reactantes de fase aguda son muy característicos. Por último, la afectación multiorgánica es la norma en la vasculitis.

El diagnóstico de vasculitis debe establecerse mediante biopsia de un órgano afectado cuando sea posible. Los diagnósticos basados solo en la arteriografía provocan errores, como se ha explicado en los apartados sobre APSNC y SVCR. Los hallazgos arteriográficos que son «compatibles con vasculitis» deben interpretarse en el contexto adecuado. Otras muchas enfermedades, desde la aterosclerosis hasta el vasoespasmo o el feocromocitoma, evocan la imagen arteriográfica de la vasculitis. La vasculitis sistémica se confunde también con dos o más enfermedades frecuentes o complicaciones terapéuticas simultáneas en el mismo paciente. Por último, uno de los principales diagnósticos diferenciales de cualquier vasculitis concreta son otras formas de vasculitis. Por ejemplo, la isquemia digital y las hemorragias en astilla son a veces secundarias a panarteritis nudosa idiopática. También son provocadas por panarteritis nudosa asociada a infección por el VHB, GPV, GEPV, polivasculitis microscópica, crioglobulinemia, enfermedad de Buerger o alguna otra forma de vasculitis. Es fundamental distinguir con atención entre estas causas posibles, porque las intervenciones apropiadas para cada una de ellas difieren mucho.

Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

Probablemente, el SVCR es mucho más frecuente que la APSNC. El exceso de tratamiento de los pacientes con SVCR que son diagnosticados erróneamente de APSNC causa bastante morbilidad. Un 80% de los pacientes con SVCR son mujeres.

El elemento más importante de la evaluación es una anamnesis minuciosa. En contraste con la evolución subaguda que caracteriza la APSNC, el SVCR empieza habitualmente de manera más repentina con una cefalea en «trueno». ²¹ Comparado con la APSNC, los signos neurológicos son menos graves en el SVCR (p. ej., la encefalopatía es menos frecuente). El SVCR se produce con frecuencia en presencia de precipitantes asociados a vasoespasmo, como en el período posparto o después de utilizar fármacos vasoactivos, como descongestionantes nasales y drogas ilegales.

La punción lumbar habitualmente es normal en el SVCR, y la RM no suele mostrar infartos SNC multifocales, con excepción de los infartos marginales mencionados antes. Los hallazgos arteriográficos frecuentes en el SVCR –estenosis vascular y formación de rosario– son por lo general indistinguibles de los de la APSNC y de afecciones que imitan la APSNC. El signo arteriográfico más distintivo del SVCR es que las anomalías son completamente reversibles, por lo general en 4-8 semanas. En el SVCR, estas anomalías están causadas por vasoespasmo en vez de por una verdadera vasculitis. En la evaluación de los pacientes con posible SVCR, una prueba que confirma el diagnóstico es la arteriografía de seguimiento, de 4 a 8 semanas después de la primera. Las anomalías arteriográficas causadas por SVCR desaparecen en este período de tiempo.

TRATAMIENTO

Tto

Existen varios enfoques terapéuticos razonables. En primer lugar, es posible optar por la observación atenta. No está claro que la inmunodepresión sea necesaria o útil. Además, los intentos de tratar el vasoespasmo con antagonistas del calcio inducen en ocasiones un fenómeno de robo vascular, potencialmente perjudicial. En segundo lugar, puede probarse con antagonistas del calcio (p. ej., 30 mg de nifedipino tres veces al día), porque suele ser difícil no hacer nada por un paciente con una posible enfermedad grave del SNC. En tercer lugar, debido a la incertidumbre diagnóstica frecuente en el momento de la presentación, algunos médicos optan por un tratamiento provisional con glucocorticoides (1 mg/kg/día de prednisona) durante 1 mes, seguido de un descenso gradual durante varias semanas. En cuarto lugar, también son razonables las combinaciones de antagonistas del calcio y esteroides. En el SVCR no está indicado el tratamiento inmunodepresor.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Las categorías principales de enfermedades que se asemejan a las vasculitis se exponen en la tabla 254-6. Ciertas características del paciente deben hacer sospechar una vas-

TRATAMIENTO

Tto

Los abordajes terapéuticos actuales de vasculitis específicas se describen en las «Manifestaciones clínicas» de cada enfermedad. Aquí se abordan los puntos generales del tratamiento.

La intensidad del tratamiento en los pacientes con vasculitis debe orientarse en función de la actividad de la enfermedad. En concreto, debe basarse no solo en los resultados anómalos en las pruebas de laboratorio, sino también en los signos claros de enfermedad activa. Además, la intensidad del tratamiento debe adaptarse al tipo de vasculitis. Mientras que la arteritis de células gigantes responde a una dosis alta de glucocorticoide en la mayoría de los pacientes, por ejemplo, la GPV casi siempre precisa otro fármaco (rituximab, ciclofosfamida o metotrexato) para neutralizar la enfermedad. Por el contrario, a pesar del modo alarmante en que se presentan en ocasiones, la mayoría de los casos de vasculitis IgA y de angitis leucocitoclástica cutánea no precisan tratamiento inmunodepresor.

Los tratamientos habituales, como glucocorticoides, inmunomoduladores y antineoplásicos, producen remisiones y neutralizan la vasculitis en la mayoría de los pacientes. Además, en algunos pacientes –un porcentaje variable según el tipo de vasculitis–, la enfermedad es curable. Por desgracia, los tratamientos

de la vasculitis pueden causar muchos efectos secundarios. Para evitarlos es fundamental una evaluación periódica de las funciones hepática y renal, y de la médula ósea del paciente. La profilaxis de las infecciones oportunistas, sobre todo de la neumonía por *Pneumocystis* (cap. 321), es un elemento importante del tratamiento de muchas vasculitis. En muchas formas de vasculitis son frecuentes las reagudizaciones durante el descenso gradual de los fármacos inmunodepresores.

Un error frecuente es tratar a los pacientes con dosis elevadas de inmunodepresores durante demasiado tiempo. El objetivo del uso de fármacos como la ciclofosfamida y los glucocorticoides es conseguir la remisión lo antes posible, mediante tratamiento inmediato e intensivo, para pasar a continuación a una pauta más segura con el fin de mantener la remisión. El rituximab está reemplazando a la ciclofosfamida como fármaco de elección para algunas formas de vasculitis, en concreto la VAA. Los pacientes con VAA que tienen tendencia a la reagudización vuelven a tratarse a menudo con rituximab (500 mg o 1 g) cada 4-6 meses, al menos hasta que se logran períodos prolongados de neutralización de la enfermedad.

PRONÓSTICO

Suponiendo que el diagnóstico se establezca antes de que la afectación progrese, el pronóstico de la vasculitis sistémica depende en gran medida de las respuestas a cuatro preguntas:

1. ¿Se estableció el diagnóstico antes de producirse un daño orgánico grave irreversible?
2. ¿Se inició un tratamiento intensivo (con dosis apropiadas) sin demora?
3. ¿Se realizó un seguimiento meticuloso durante el tratamiento y se tomaron medidas concretas para evitar los efectos secundarios medicamentosos (p. ej., infección oportunista)?
4. ¿Se suspendió la medicación potencialmente tóxica que logró la remisión en el momento apropiado y se reemplazó por medicación menos peligrosa (o se suspendió todo el tratamiento)?

En la mayoría de las formas de vasculitis no se dispone de mucha información sobre los factores que determinan la remisión a largo plazo sin medicación. La probabilidad de lograr remisiones prolongadas después de suspender toda la medicación (o curación) varía según el tipo específico de vasculitis.

ORIENTACIONES FUTURAS

Los convincentes modelos de enfermedad en los animales, naturales o de laboratorio, combinados con las asociaciones conocidas entre VHB, VHC y vasculitis en los humanos, hacen pensar que en el futuro se descubrirán vínculos adicionales entre infección y vasculitis sistémica. Se han logrado avances importantes en la descripción de las vías de citocinas y de quimiocinas que intervienen en la inflamación vascular, si bien es necesario determinar intervenciones anticitocina relevantes para los tratamientos clínicos. La atenuación de los linfocitos B está surgiendo rápidamente como tratamiento más apropiado de algunas formas de vasculitis grave. La inhibición de la IL-6 también desempeña una importante función en las vasculitis de vasos grandes. Se necesitan más estudios para definir el espectro completo de la utilidad clínica de estos y de otros fármacos biológicos.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377:317-328.
- A2. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis.* 2018;77:348-354.
- A3. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus cyclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:1128-1137.
- A4. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, et al. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1. CD011188.
- A5. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-232.
- A6. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369:417-427.
- A7. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1771-1780.
- A8. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1921-1932.
- A9. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behçet's syndrome—a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med.* 2015;372:1510-1518.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLIMIALGIA REUMÁTICA

ROBERT SPIERA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La polimialgia reumática (PMR) y la arteritis de la temporal, denominada también arteritis de células gigantes (ACG), son trastornos inflamatorios sistémicos relacionados, de etiología desconocida y con un cuadro clínico que va desde dolores y molestias proximales intensos y síntomas inespecíficos hasta una vasculitis granulomatosa oclusiva de vasos de tamaño mediano y pequeño, potencial causa de ceguera permanente o de lesiones en otros órganos y tejidos. Estos trastornos afectan principalmente a personas mayores de 50 años, más mujeres que hombres. Se propagan por mecanismos inmunitarios impulsados por antígeno y mediados por linfocitos (T_H1), que pueden estar asociados a marcadores genéticos específicos y son muy sensibles a los corticoesteroides.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., la incidencia anual media de la PMR es 52,5 por 100.000 personas de 50 años o más, y aumenta con la edad. La prevalencia es del 0,5-0,7%. A escala internacional, la frecuencia varía y es máxima en los países escandinavos.^{1,2} La incidencia y la prevalencia de la ACG son aproximadamente un tercio de las de la PMR.

BIOPATOLOGÍA

Se desconocen las etiologías de la PMR y de la ACG, aunque ambas presentan agregación familiar y asociación genética al antígeno leucocítico humano (HLA)-DR4 y un polimorfismo de secuencia expreso codificado en el interior de la región hipervariable del gen *HLA-DRβ1*04*. Se han señalado otras asociaciones genéticas, como polimorfismos, que a veces son más frecuentes en los pacientes afectados por estas patologías. Se ha planteado que existen factores desencadenantes de tipo infeccioso en la ACG. Se han detectado antígenos del virus de la varicela zóster en las biopsias de la arteria temporal de pacientes con ACG.³ Se ha encontrado gran cantidad de ADN bacteriano y viral en la pared arterial de los pacientes con ACG usando técnicas de visualización del ADN avanzadas. La enfermedad en las personas con predisposición genética también es desencadenada por antígenos endógenos, como la elastina, y las manifestaciones inflamatorias obedecen a patrones específicos de citocinas mediadas por células asociadas a T_H1. La producción de citocinas por las células mononucleares en los tejidos implicados influye en el fenotipo clínico.

El tejido de la ACG contiene productos de los linfocitos T, como interferón γ e interleucina (IL) 2, y productos de los macrófagos, como IL-1 β , IL-6 y factor de crecimiento transformante β . En el tejido vascular de la PMR se observan transcritos del factor de crecimiento transformante β , IL-1 e IL-2, pero no de interferón γ . Los pacientes con ACG que presentan fiebre crónica idiopática sin síntomas isquémicos, como pérdida de visión, presentan baja concentración de interferón γ . Las arterias que expresan una concentración alta de interferón γ tienen habitualmente células gigantes multinucleadas. Estas células eliminan residuos y segregan citocinas que estimulan la hiperplasia de la íntima y producen angiogenia. También se han observado linfocitos T_H17 productores de IL-17 en el tejido vascular afectado y en la sangre periférica de pacientes con ACG sin tratamiento, que desaparecen con rapidez al administrar corticoesteroides, mientras que los linfocitos T_H1 son más persistentes, lo que plantea la posibilidad de que pueda estar implicado más de un desencadenante antigénico.

Se considera que la adventicia es el centro inmunológico en la patogenia de la ACG, mientras que los receptores de tipo toll (TLR) se expresan mucho en las células dendríticas y los macrófagos residentes en el tejido. Los macrófagos y los linfocitos T penetran en la pared del vaso a través de los *vasa vasorum* con ayuda de moléculas de adhesión y entran en contacto con un antígeno causal. Aquí, es probable que se active la proliferación clonal de linfocitos T CD4⁺ por presentación de antígenos desconocidos mediante las células presentadoras de antígeno. Los linfocitos CD4 activados producen interferón γ , que atrae macrófagos a la pared arterial. Algunos de estos macrófagos se fusionan en la íntima-media para formar células gigantes multinucleadas. Estas producen factor de crecimiento endotelial vascular, que activa la neovascularización, tanto en la unión íntima-media como en los *vasa vasorum* avanzando desde la adventicia hasta la media. Los fenómenos inmunitarios subsiguientes dan lugar a una topografía característica de células mononucleares a lo largo de la pared vascular. La colagenasa y el óxido nítrico son productos de las células gigantes y de los macrófagos en la unión íntima-media, que probablemente contribuyen al daño tisular. El efecto anatomopatológico de las citocinas no solo provoca la característica afectación de la media, sino también una hiperplasia considerable de la íntima, que, con el paso del tiempo, si no se trata, induce estenosis luminal e isquemia tisular.

En la ACG hay un infiltrado inflamatorio transparietal (en todas las capas del vaso), en el que predominan las células mononucleares y son frecuentes las células gigantes, en las arterias temporales superficiales y en otras arterias de tamaño grande y mediano. En las personas ancianas es característica la fragmentación de la elástica interna, que contribuye a diferenciar esta lesión vascular de la aterosclerosis. A menudo se observan macrófagos con fragmentos de tejido elástico en la unión íntima-media, el centro histológico del proceso inflamatorio. Como ya se ha indicado, las técnicas inmunohistoquímicas ponen de manifiesto patrones diversos en las células y en los productos proinflamatorios y profibróticos en la adventicia, la media y la íntima. La proliferación es a menudo pronunciada, y puede provocar estenosis luminal. En la ACG no se observa necrosis fibrinoide, signo histológico frecuente en la panarteritis nodosa.

En la PMR, la inflamación de células mononucleares no solo se observa en las articulaciones proximales, como las de los hombros, sino también en los tendones, las bolsas y los tejidos blandos circundantes, en coherencia con un cuadro de entesitis. Aunque en ocasiones se registran dolores en los músculos, no se aprecia inflamación muscular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La PMR y la ACG son trastornos inflamatorios sistémicos que afectan principalmente a personas mayores de 50 años, con una proporción mujer:hombre de 2:1, más en las personas de raza blanca, mientras que son especialmente infrecuentes en los afroamericanos. Las características comunes de los dos trastornos son síntomas inespecíficos relacionados con las citocinas, como fiebre, fatiga y pérdida de peso, además de una velocidad de sedimentación glomerular (VSG) muy elevada, anemia y trombocitosis. Los rasgos musculoesqueléticos propios de la PMR son rigidez, molestias y dolor proximal, intenso y simétrico, matinal e incluso durante todo el día, en el hombro, el cuello y la cintura pélvica. Un 50% de los pacientes con ACG comparten este síndrome de dolor proximal característico. Los pacientes con PMR presentan en ocasiones síndrome del túnel carpiano y sinovitis de rodilla y mano, aunque la presentación general sigue siendo predominantemente proximal, a diferencia de lo que sucede en la artritis reumatoide, en la que predomina la sinovitis distal. Aunque los pacientes con PMR experimentan debilidad muscular proximal, ello se debe siempre a dolor y no a inflamación muscular (tabla 255-1). La resonancia magnética (RM) y la ecografía^{4,5} en pacientes con PMR han confirmado la presencia de inflamación de estructuras sinoviales extraarticulares, en especial de las bolsas subacromial y subdeltoidea en los hombros.

Los signos y síntomas específicos de ACG se aprecian mejor en sus contextos anatómico y fisiológico. La ACG afecta de manera preferente a ciertos vasos sanguíneos, como las ramas de la arteria carótida externa, la arteria oftálmica, en especial sus ramas ciliares posteriores, y las arterias grandes que nacen del cayado aórtico y de la aorta abdominal. La cefalea y

el dolor en el cuero cabelludo son los síntomas comunes, probablemente, presentes en el 50-75% de los pacientes. La cefalea es con frecuencia la primera manifestación de la ACG y se describe como terebrante, intensa y constante, resistente a los analgésicos simples y persistente a lo largo de la noche. Los pacientes suelen referir cefaleas temporales persistentes e intensas, si bien el dolor también puede ser occipital. En ocasiones se padece dolor de oído, pabellón auditivo o glándula parótida, secundario a afectación de la arteria auricular posterior. Un 50% de los pacientes sufren claudicación mandibular y dolor por isquemia del músculo masetero al masticar. La afectación de las arterias lingual y maxilar provoca dolor de mandíbula o lengua al masticar o hablar. La arteria temporal superficial puede hacerse tortuosa, prominente, nodular o dolorosa en la palpación, aunque estos hallazgos no son sistemáticos, y se observan asimismo anomalías en la arteria temporal en una biopsia de vasos con aspecto normal. Es importante señalar que la tos seca no productiva es en ocasiones una de las manifestaciones de esta enfermedad, que a menudo induce confusión en el médico en cuanto al diagnóstico, y apunta erróneamente a una posible causa infecciosa o neoplásica respiratoria de los síntomas. Son infrecuentes la mononeuritis múltiple o la hipoacusia neurosensorial, indicativas de otras posibles vasculitis, como la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) o panarteritis nodosa.

Los síntomas, continuos o intermitentes, relacionados con la afectación vasculítica de las arterias oftálmicas y sus ramas son los más temidos en esta enfermedad y precisan una intervención terapéutica inmediata. Están relacionados con la estenosis vascular por inflamación activa y vasospasmo por lesión endotelial. La disminución de la visión secundaria a arteritis es la consecuencia más grave de la ACG y afecta al 20-50% de los pacientes que acuden al oftalmólogo. Es el síntoma inicial en el 60% de los casos con ACG que presentan pérdida visual. Una anamnesis meticulosa de la mayoría de los pacientes que presentan pérdida visual «repentina» pone de manifiesto que el 40% de los pacientes aproximadamente experimentaron antes cefalea, síntomas inespecíficos y PMR. Incluso la evolución de la pérdida de visión suele ser escalonada, con amaurosis fugaz en un 10% de los casos y un defecto parcial del campo visual que progresa a ceguera total en un plazo de días. Si no se trata la ACG, puede afectar al otro ojo en 1-2 semanas. Las arterias afectadas con más frecuencia son las ciliares posteriores. Por tanto, la lesión más frecuente es la neuropatía óptica isquémica anterior, que puede detectarla con facilidad un oftalmólogo. Es poco frecuente la oclusión de la arteria central de la retina y de sus ramas. Por esta razón son inusuales los exudados, las hemorragias y la vasculitis patente. Un 5% de los pacientes con ACG presentan diplopía o ptosis palpebral, que en ocasiones preceden a la pérdida de visión. La anomalía visual final es a menudo una combinación de muchos episodios isquémicos en el nervio óptico, los músculos extraoculares, el quiasma y el propio encéfalo. Las lesiones intracerebrales, como los accidentes cerebrovasculares, son infrecuentes, pero probables, dado que la ACG afecta principalmente a las arterias que contienen una lámina elástica, que desaparece cuando los vasos atraviesan la duramadre.

La afectación de las grandes arterias da lugar con frecuencia a la claudicación de la extremidad superior o inferior. Otras manifestaciones menos frecuentes son accidente cerebrovascular, síndrome de robo subclavio, infarto intestinal y aneurisma aórtico sintomático. Por tanto, puede haber una arteritis subclínica que precise seguimiento a largo plazo. Existe una apreciación creciente de que algunos pacientes mayores diagnosticados de ACG pueden presentar una enfermedad de grandes vasos clínicamente parecida a la arteritis de Takayasu, con pocos síntomas isquémicos, pero con presencia habitual de síntomas similares a los de la PMR. Por el contrario, en pacientes que presentan una ACG característica con síntomas craneales y una biopsia positiva de la arteria temporal, la enfermedad de un vaso grande con engrosamiento de la pared aórtica es mucho más frecuente, incluso al principio de la evolución de la enfermedad.

La PMR y la ACG tratadas con corticoesteroides son enfermedades autolimitadas que se prolongan durante 1-2 años en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, un subgrupo de pacientes con ambos trastornos puede padecer enfermedad inflamatoria activa con síntomas persistentes y signos de inflamación activa en los análisis de sangre durante 7-10 años. Es destacable el hecho de que en ocasiones se detectan aneurismas torácicos con células gigantes en el tejido hasta 15 años después del diagnóstico, el tratamiento efectivo y la interrupción de los corticoesteroides. De hecho, la incidencia de aneurismas torácicos y aórticos es mucho mayor en pacientes con antecedente de ACG con tratamiento presumiblemente efectivo que en testigos emparejados por la edad. En estudios de aneurismas aórticos reparados se han observado cambios anatomopatológicos compatibles con ACG en el 2-4% de las muestras de personas sin sospecha ni confirmación previa de arteritis.

En la mayoría de los estudios, las tasas de supervivencia de los pacientes con PMR y ACG son parecidas a las de las personas sanas de la misma edad. Sin embargo, un estudio reveló que la supervivencia era menor en un grupo de pacientes con ACG y pérdida visual permanente y que precisaban más de 10 mg diarios de prednisona a los 6 meses. Ello refuerza probablemente la hipótesis de que la morbimortalidad es causada por complicaciones relacionadas con el tratamiento con corticoesteroides en el grupo de pacientes ancianos de alto riesgo, con numerosas enfermedades concurrentes.

DIAGNÓSTICO

Los diagnósticos de PMR y ACG están basados en hallazgos clínicos, con datos de refuerzo, aunque no diagnósticos, obtenidos en las pruebas de laboratorio y en la biopsia de la arteria temporal (fig. 255-1).⁶⁷ El médico no debe esperar un hallazgo anómalo en la biopsia de la arteria temporal ni la presencia de una VSG elevada para establecer

TABLA 255-1 ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

INFLAMATORIAS

Polimialgia reumática: síntomas inespecíficos

Fiebre

Pérdida de peso

Fatiga

Anomalías de los valores analíticos

Hematológicas: anemia, trombocitosis

Elevación de la velocidad de sedimentación glomerular y de la proteína C reactiva

ISQUÉMICAS

Oculares

Diplopía

Amaurosis fugaz

Pérdida de visión fija

Ceguera completa

Síntomas craneales

Cefalea

Claudicación mandibular

Dolor con la palpación del cuero cabelludo

Necrosis del cuero cabelludo o lingual (infrecuente)

Accidentes cerebrovasculares

Enfermedad de vasos grandes

Claudicación de la extremidad superior o inferior

Disminución de los pulsos, asimetría de la presión arterial

Aneurismas aórticos

COMPLICACIONES TARDÍAS

Aneurismas aórticos

Aorta torácica

Aorta abdominal

Complicaciones de los corticoesteroides

Osteoporosis

Fracturas

Cataratas

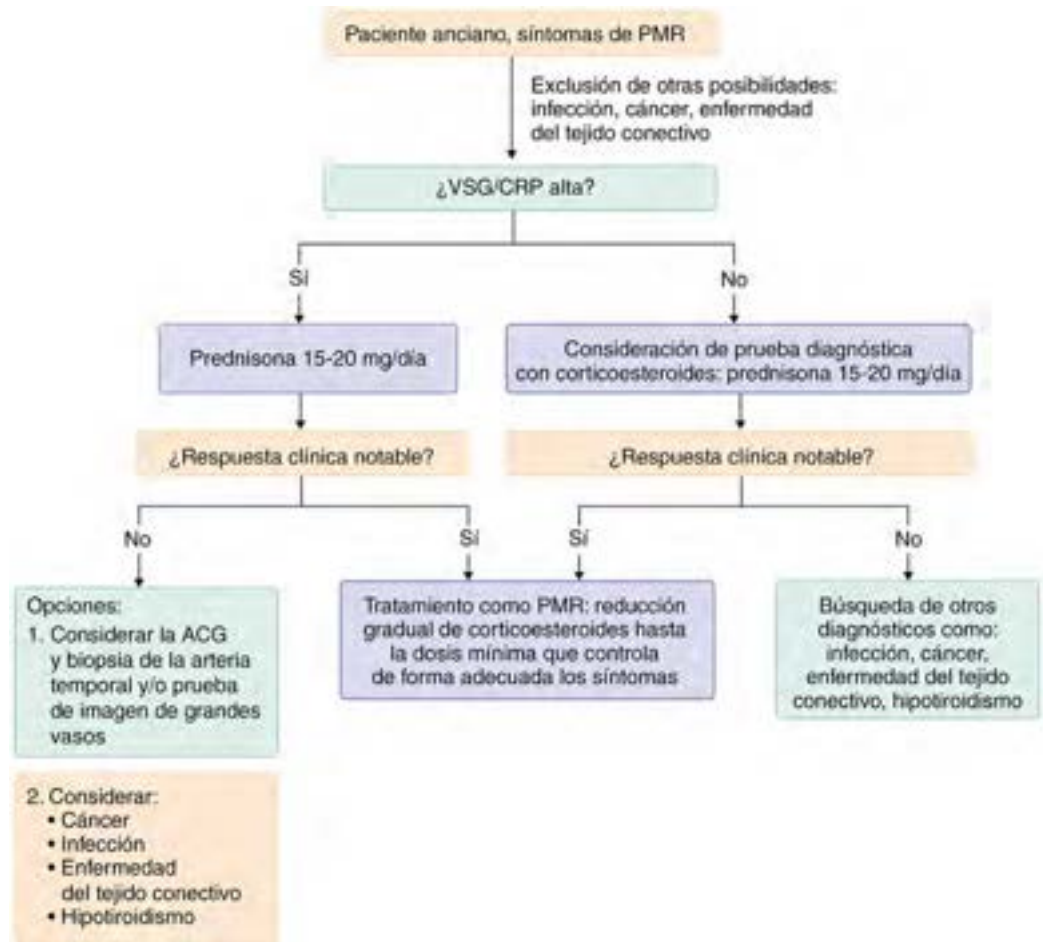


FIGURA 255-1. Algoritmo diagnóstico para la polimialgia reumática (PMR). ACG, arteritis de células gigantes; CRP, proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación glomerular.

el diagnóstico definitivo de ACG en presencia del cuadro clínico característico. El hallazgo de laboratorio distintivo de la PMR y la ACG es una elevación de los reactantes de fase aguda estimulados por la IL-6, como la VSG y la proteína C reactiva. La VSG suele superar los 50 mm/h y excede en ocasiones los 100 mm/h. Una VSG de entre 20 y 30 mm/h no descarta el diagnóstico de PMR ni de ACG si están presentes otros signos clínicos característicos y, sobre todo, si el paciente ya está tomando esteroides.

Alrededor del 50% de los pacientes con ambos trastornos padecen anemia normocítica normocrómica y trombocitosis, excelentes indicadoras ambas del estado de la inflamación. Tanto en la PMR como en la ACG, la frecuencia de factor reumatoide, anticuerpo antinuclear, ANCA, proteínas monoclonales y crioglobulinas no es superior a la de testigos emparejados por edad, y el complemento no está reducido. La actividad de la fosfatasa alcalina está aumentada hasta en un tercio de los pacientes, sobre todo en los que tienen ACG. Aunque estas pruebas diagnósticas no están indicadas en la PMR ni en la ACG, las enzimas musculares y la electromiografía son normales, y la biopsia muscular revela atrofia de las fibras de tipo II sin inflamación.

Evaluación de la arteria temporal superficial

El dolor en la palpación, la presencia de nódulos y la disminución del pulso de la arteria temporal son hallazgos característicos de la exploración física en los pacientes con ACG. La ecografía Doppler color se ha utilizado como prueba diagnóstica no invasiva complementaria en la ACG. En el 73% de los pacientes con ACG confirmada mediante biopsia se observa un halo hipoeoico alrededor de la arteria temporal superficial. En un estudio clínico, el halo, indicativo de edema en la pared arterial, era bilateral en una proporción considerable de pacientes y desapareció una media de 16 días después del inicio del tratamiento con corticoesteroides. En este estudio, la presencia de halo alcanzó una sensibilidad del 73% y una especificidad del 100% para la ACG. Sin embargo, otros grupos de expertos no han obtenido los mismos resultados y han observado que la ecografía Doppler no es más sensible ni específica que la exploración física en los pacientes que se cree que tienen la enfermedad. Los hallazgos de estenosis u oclusión de las arterias temporales mediante ecografía Doppler también han sido poco sensibles y específicos para el diagnóstico de ACG en algunos estudios. La dependencia del ecografista es un factor que continúa condicionando la generalización del uso de esta prueba diagnóstica. La tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa es útil para identificar la inflamación de un vaso grande indicativa de ACG, aunque no para evaluar las arterias temporales en sí mismas, debido a su tamaño relativamente pequeño y a la elevada captación de fondo en esta región. La arteriografía clásica se utiliza escasamente

en el diagnóstico de ACG. Algunos estudios señalan que la RM/ARM (angiografía con resonancia magnética) es adecuada como prueba diagnóstica no invasiva. Con ella se visualizan las arterias craneales superficiales y se identifican los cambios inflamatorios parietales y la estenosis luminal. También puede evaluarse la afectación de un vaso grande. Algunos estudios han determinado que la sensibilidad y la especificidad de la RM/ARM son parecidas a las de la biopsia en el diagnóstico de ACG. No obstante, la biopsia de la arteria temporal sigue siendo el «patrón de referencia» diagnóstico en esta afección; y debido a la accesibilidad relativamente sencilla a la arteria y a la considerable morbilidad potencial del tratamiento de la ACG, en estos casos se valora más la confirmación histológica.

Aunque la biopsia de la arteria temporal sigue siendo una prueba diagnóstica importante para la ACG, conviene puntualizar algunas advertencias. La primera es que en un paciente con diagnóstico clínico probable debe iniciarse de inmediato el tratamiento con corticoesteroides sin esperar a los resultados de la biopsia. La segunda es que, por la falta de contigüidad de las lesiones inflamatorias en la pared del vaso, hasta el 20-30% de las muestras de biopsia son a menudo normales a pesar de la elevada probabilidad diagnóstica de presencia de ACG. Conviene precisar las siguientes recomendaciones, ya que la biopsia es útil para confirmar el diagnóstico de ACG, en la que se usan dosis altas de corticoesteroides. Los pacientes con PMR genuina, sin signos ni síntomas de ACG, no precisan una biopsia. No obstante, dado que un 10% de estos pacientes presentan dichas manifestaciones clínicas de ACG en el año siguiente, es necesario informarles de que deben comunicar los eventuales síntomas de inmediato. Si la ACG es probable, ha de realizarse una biopsia ambulatoria en el lado sintomático de la cabeza, preferiblemente con la inclusión de las zonas inflamadas con dolor en la palpación o nódulos, e incorporando 2-3 cm del vaso. Es necesario solicitar varios cortes, dada la naturaleza segmentaria de la enfermedad. Algunos reumatólogos solicitan de manera habitual biopsias bilaterales, lo que aumenta la probabilidad de obtener un hallazgo anómalo hasta un 5%, mientras que otros optan solo por una biopsia del lado contrario si la primera muestra es normal. Los hallazgos de biopsia diagnósticos siguen estando presentes hasta 2-4 semanas después de hacer el diagnóstico clínico e iniciar el tratamiento con corticoesteroides y pueden verse incluso meses después del tratamiento.

Diagnóstico diferencial

La naturaleza generalizada de estos trastornos y el hecho de que afectan a personas ancianas requieren un escrutinio diagnóstico minucioso, a fin de no pasar por alto una neoplasia maligna o una infección grave y, probablemente, para no tratar a los pacientes

de manera inapropiada con dosis elevadas de corticoesteroides. Ello se cumple tanto en la PMR, porque no hay una prueba diagnóstica específica, como en la ACG, porque la biopsia puede ser normal en presencia de vasculitis activa con riesgo para la visión. Las infecciones que han de considerarse y descartarse si es clínicamente apropiado son la tuberculosis, la endocarditis, y las hepatitis B y C. Las neoplasias malignas, como el linfoma y el mieloma múltiple, son semejantes en ocasiones a la PMR, por lo que en las personas de edad avanzada está indicada siempre una evaluación apropiada del cáncer. En el diagnóstico diferencial se han de incluir trastornos autoinmunitarios, como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide senil, además de la dermatomiositis y otros tipos de vasculitis, que deben descartarse mediante información clínica y pruebas serológicas. Algunos datos indican que la artritis reumatoide senil es el mismo trastorno que la PMR sin factor reumatoide, con un foco de inflamación articular más proximal y con una respuesta favorable a la prednisona en dosis bajas. Es posible que la diferencia sea simplemente de interpretación, dado que ninguno de los dos trastornos suele progresar a artritis erosiva. Sin embargo, la evolución clínica es más prolongada en los pacientes con sinovitis distal pronunciada, que suelen considerarse como afectados de artritis reumatoide senil. Siempre hay que tener presentes la PMR y la ACG en presencia de fiebre crónica idiopática, puesto que los signos y los síntomas pueden estar ocultos o los antecedentes incompletos.

TRATAMIENTO

Tto

Tanto la PMR como la ACG responden muy bien a los corticoesteroides, que son el tratamiento de elección.⁹ Esta respuesta es tan característica que una mejora inmediata y notable de los síntomas de PMR y ACG 1-3 días después de iniciar los corticoesteroides corrobora el diagnóstico. Por el contrario, la ausencia de mejora rápida y notable de los signos, los síntomas y la función en 5-7 días debe hacer dudar al médico de la impresión inicial y considerar otros eventuales diagnósticos (p. ej., tumor o infección) o la presencia de una ACG en pacientes con PMR que pueden precisar una dosis más alta de corticoesteroides. En el inicio se emplean dosis de corticoesteroides diferentes, dado que la carga inflamatoria es distinta en los dos trastornos. Mientras que la PMR responde por lo general a 15 mg diarios de prednisona, la ACG requiere habitualmente 40-60 mg diarios de prednisona en varias tomas o una dosis mayor si existe riesgo o daño de un órgano o tejido. En la ACG, cuando hay síntomas visuales como una pérdida fija o amaurosis fugaz, el paciente debe tratarse a menudo con dosis altas de metilprednisolona por vía intravenosa, desde 40 mg cada 8 h a 1 g/día durante 3 días, seguidas de corticoesteroides orales en dosis elevadas en varias tomas.

A los 2-3 días de iniciar la administración de corticoesteroides, la mayoría de los síntomas de PMR o de ACG desaparecen con rapidez y los pacientes notan una sorprendente mejoría.⁹ A continuación, se mantiene la dosis de corticoesteroides durante 2-3 semanas, período en el que se normalizan la VSG, la proteína C reactiva, la hemoglobina y la cifra de plaquetas. Sucesivamente, se procede a la disminución gradual de la dosis, en función de la respuesta clínica. En la PMR, habitualmente se reduce 1 mg cada 7-10 días y en la ACG de 5 a 10 mg, también cada 7-10 días. En la ACG no se recomienda por lo general la administración en días alternos para disminuir los efectos secundarios, puesto que varios estudios comparativos aleatorizados han demostrado una tasa más alta de fracaso terapéutico siguiendo esta pauta. Es importante que la reducción gradual se planifique sobre todo en virtud de los hallazgos clínicos (p. ej., rigidez, cefalea, fatiga) y que se tenga en cuenta el grado de elevación de la VSG en ese contexto clínico. Nunca debe «perseguirse un objetivo de VSG», ya que de este modo se sometería de manera inapropiada al paciente anciano a una dosis acumulada de corticoesteroides, con sus correspondientes efectos secundarios asociados. El aumento de la dosis de prednisona debe fundamentarse en un cambio en los síntomas, no solo en el aumento de la VSG. Una posible excepción a esto es un caso con antecedentes de ACG y pérdida de visión repentina previa en un ojo, en el que un deterioro adicional de la visión sería catastrófico. La dosis efectiva necesaria en una reagudización suele ser de apenas 5-10 mg/día de prednisona, y solo ocasionalmente llega hasta los 60 mg/día, para neutralizar los síntomas (p. ej., anomalías visuales).

Una elevación persistente de la VSG (> 50 mm/h) sin síntomas de PMR o ACG debe inducir a buscar otras eventuales causas, por ejemplo, una infección. El tratamiento es un equilibrio meticuloso entre neutralización de la enfermedad y evitación de los efectos secundarios de los corticoesteroides. El objetivo global para el paciente y el médico es neutralizar lo mejor posible la afección con la dosis más baja de corticoesteroides que sea posible. En la mayoría de los pacientes puede reducirse la prednisona de manera gradual y segura a lo largo de 1-2 años. Sin embargo, otros pacientes pueden necesitar una dosis baja de corticoesteroides durante 2 años o más. Cuanto mayores son la dosis inicial y la dosis acumulada, mayor es la probabilidad de que el paciente padezca un efecto secundario grave de los corticoesteroides, como infección, osteoporosis, osteonecrosis, diabetes, labilidad emocional o miopatía (cap. 32). En todos los pacientes con tratamiento corticoesteroide crónico son imprescindibles las vacunas, el tratamiento de la osteoporosis (calcio, vitamina D y bisfosfonatos) y un seguimiento metabólico.

La consecuencia más temida de la ACG son las complicaciones isquémicas de la enfermedad, entre las que destacan la pérdida de visión o, con menos frecuencia, el accidente cerebrovascular. La primera visión suele ser irreversible

y, aunque es inusual después de intuir el diagnóstico e iniciar el tratamiento con corticoesteroides, puede producirse al principio de este. Un metaanálisis de estudios retrospectivos mostró que el tratamiento antiagregante plaquetario o anticoagulante tiene escasas repercusiones favorables cuando se asocia a corticoesteroides en pacientes con ACG establecida. Aunque ello no se ha constatado en estudios comparativos aleatorizados prospectivos, en la mayoría de los pacientes suele estar indicado el tratamiento complementario con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, a menos que exista una contraindicación firme.

En los pacientes con PMR y ACG se han probado otros inmunodepresores con la intención de «ahorrar corticoesteroides» y neutralizar el estado inflamatorio. Los estudios sobre la eficacia del metotrexato en la ACG han obtenido resultados dispares, y un estudio extenso y reciente no halló un efecto favorable del tratamiento combinado. Un metaanálisis de pacientes individuales de tres estudios aleatorizados comparativos con placebo apreció un efecto favorable escaso del metotrexato en la ACG para ahorrar corticoesteroides y disminuir la probabilidad de reagudizaciones. Dada la escasa magnitud del efecto favorable y los potenciales efectos secundarios del metotrexato en los pacientes de edad avanzada, el metotrexato no se utiliza de manera habitual como fármaco de primera línea en la ACG. Un estudio ha señalado que, en la PMR, el metotrexato es beneficioso para ahorrar corticoesteroides y, posiblemente, para disminuir el número de reagudizaciones. La magnitud del efecto es escasa y no se observó una disminución de los efectos secundarios del corticoesteroide. En la actualidad, el metotrexato no se usa de manera habitual en el tratamiento de estas enfermedades, aunque en ciertos pacientes con enfermedad resistente al tratamiento o efectos secundarios excesivos del corticoesteroide se añade una dosis semanal de metotrexato como la empleada en la artritis reumatoide (7,5-20 mg/semana), o de azatioprina (2 mg/kg/día). Algunas series de casos clínicos indican que la ciclofosfamida es en ocasiones útil en los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento y/o efectos secundarios inaceptables del corticoesteroide, si bien son frecuentes las reacciones adversas, por lo que este fármaco se usa con poca frecuencia en la ACG.

Dos ensayos aleatorizados sobre tocilizumab (TCZ), un anticuerpo monoclonal humanizado frente al receptor de la IL-6, han confirmado su eficacia en la ACG.¹¹ La administración de TCZ consiguió frecuencias de remisión superiores, con menos dosis acumuladas de glucocorticoides y más probabilidad de respuesta mantenida a los 12 meses que el placebo.¹⁰ Se usaron regímenes de reducción de los glucocorticoides relativamente rápidos (se suspendieron al sexto mes), sin aparición de complicaciones isquémicas craneales en estos ensayos. Recientemente, la FDA ha aprobado el uso de tocilizumab para tratar la ACG a partir de estos hallazgos. Dos ensayos abiertos prospectivos han sugerido que el TCZ consigue un efecto ahorrador de esteroides significativo en la PR, pero esto todavía no se ha confirmado en ensayos aleatorizados ciegos controlados con placebo.^{11,12}

Los estudios comparativos aleatorizados con inhibidores del TNF, como el infliximab y el adalimumab, en la ACG no han constatado un efecto favorable en la prevención de las recaídas ni en el ahorro de corticoesteroide.¹³ Un ensayo aleatorizado ciego controlado con placebo recientemente ha demostrado que el tratamiento con abatacept, un bloqueante de la molécula coestimuladora, consigue beneficios modestos en la supervivencia libre de recaída a los 12 meses,¹⁴ y actualmente está siendo evaluado en un ensayo más amplio.

ORIENTACIONES FUTURAS

Un conocimiento más extenso de la implicación causal en la enfermedad de las células con actividad inmunitaria y de sus productos de citocinas, además de la genética y de las correlaciones con los subgrupos clínicos, conducirá a medidas terapéuticas más específicas y a evitar la necesidad de tratamiento con corticoesteroides prolongado. Un estudio de cohortes publicado recientemente ha puesto de relieve que la ACG se asocia a aumento del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica,¹³ lo que indica que debe dedicarse más atención a la atenuación del riesgo cardiovascular en los pacientes con esta enfermedad.

Grado A

Bibliografía de grado A

1. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1921-1927.
2. Stone J, et al. Tocilizumab for sustained glucocorticoid-free remission in giant cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317-328.
3. Yates M, Loke YK, Watts RA, et al. Prednisolone combined with adjunctive immunosuppression is not superior to prednisolone alone in terms of efficacy and safety in giant cell arteritis: meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014;33:227-236.
4. Langford CA, et al. A randomized double-blind trial of abatacept and glucocorticoids for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:3949-3951.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

INFECCIONES DE BOLSAS SEROSAS, ARTICULACIONES Y HUESOS

ERIC L. MATTESON Y DOUGLAS R. OSMON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIÓN DE LAS BOLSAS SEROSAS

Bursitis séptica

DEFINICIÓN

Las bolsas serosas son estructuras satélite que se forman para proteger los tejidos de las prominencias óseas. Las bolsas serosas superficiales, entre ellas la del olécranon, la prerrotuliana, la infrarrotuliana y las bolsas serosas situadas sobre los juanetes de la primera metatarsofalange, tienen más probabilidad de infectarse que las bolsas serosas profundas, como la bolsa subacromial, la trocánterea y la del iliopsoas.

EPIDEMIOLOGÍA

La bursitis del olécranon puede darse en hasta 10 de cada 100.000 personas. La mayoría de los afectados son hombres y es frecuente un antecedente de traumatismo en la piel.

BIOPATOLOGÍA

La bursitis séptica de las bolsas serosas superficiales suele estar provocada por la inoculación directa a través de la piel situada por encima; con menor frecuencia es secundaria a la celulitis próxima. La mayoría de los casos de bursitis séptica profunda se deben a la propagación contigua desde las articulaciones adyacentes infectadas o a la diseminación hematogena.

Los factores de riesgo que predisponen a la bursitis séptica son un traumatismo cutáneo. Por ejemplo, la bursitis séptica del olécranon puede producirse en los fontaneros, los deportistas y los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que suelen apoyarse en sus codos; la bursitis séptica prerrotuliana o infrarrotuliana puede producirse en las empleadas de la limpieza, los jardineros y en los que colocan alfombras. Al menos un tercio de los pacientes con bursitis séptica tienen una enfermedad asociada subyacente como la diabetes mellitus, la artritis reumatoide, la gota, la EPOC o el alcoholismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En pacientes inmunocompetentes, la bursitis séptica a menudo, pero no siempre, se presenta con fiebre, eritema y calor en la piel situada por encima; puede haber un edema en la bolsa serosa. Al contrario que en los pacientes con artritis séptica, los pacientes con bursitis séptica de la bolsa serosa superficial tienen intacta la amplitud de movimiento de las articulaciones, que puede estar limitada solo en los extremos de la flexión.¹ El dolor con el movimiento de la articulación y la restricción de la amplitud articular hacen pensar con fuerza en una artritis séptica. Los reactantes en fase aguda como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación y el hemograma pueden estar elevados.

DIAGNÓSTICO

Debería realizarse una radiografía para buscar un cuerpo extraño y para evaluar los huesos circundantes. La aspiración del líquido de la bolsa es útil en el diagnóstico de los pacientes que tienen dolor, eritema y edema en la zona afectada. Sin embargo, debido al riesgo de contaminar la bolsa si la aspiración se realiza a través de una piel con celulitis, muchos médicos prefieren aspirar la bolsa solo si ha fallado el tratamiento antibiótico empírico. La guía con ecografía y tomografía computarizada (TC) aumenta considerablemente el éxito de la aspiración de las bolsas superficiales. Hay que tener cuidado de no invadir el espacio articular cuando se aspira una bolsa para evitar su inoculación.

El recuento de leucocitos del líquido de la bolsa es generalmente más bajo que el de la artritis séptica, con una media de 13.500 células/μl. Incluso en pacientes inmunocompetentes, los recuentos de células pueden variar desde menos de 1.500 a más de 100.000/μl. Un recuento de leucocitos mayor de 2.000/μl tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 79% en la bursitis superficial (del olécranon o prerrotuliana). Tiene que obtenerse el cultivo bacteriano y el antibiograma; si queda líquido, puede hacerse una tinción de Gram, aunque su sensibilidad puede ser tan solo del 15%. La presencia de cristales no excluye la posibilidad de la bursitis séptica (cap. 257).

Staphylococcus aureus (cap. 272) es la causa más frecuente de bursitis séptica, presente en más del 80% de los casos probados con cultivo, seguido del estreptococo hemolítico β. Los bacilos gramnegativos aerobios, entre ellos las especies *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* y *Pseudomonas spp.*, son causas poco frecuentes de bursitis séptica. La bursitis séptica puede asociarse a infecciones sistémicas por *Brucella abortus*, micobac-

terias atípicas o *Mycobacterium tuberculosis*, así como a hongos; la presencia de estas infecciones podría dar lugar a una infección sistémica.

Diagnóstico diferencial

En el paciente inmunocompetente, la bursitis no séptica (cap. 247) puede tener una presentación más indolora que la bursitis séptica. El diagnóstico diferencial incluye la gota, la seudogota, la artritis y el traumatismo con hemobolsa. La celulitis que está encima puede confundirse con la bursitis. No suele haber fiebre en la bursitis séptica debida al traumatismo mecánico o por fricción.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la bursitis séptica se guía por el conocimiento de los supuestos microorganismos subyacentes, en la mayoría de los casos, *S. aureus*. Como la tinción de Gram es positiva en menos de dos tercios de los pacientes y los cultivos pueden retrasarse, la presentación clínica guía el tratamiento empírico. Puede tratarse a la mayoría de los pacientes en consultas externas, pero los que están inmunodeprimidos pueden necesitar hospitalización para un tratamiento antibiótico intravenoso. El tratamiento ambulatorio inicial en los pacientes sin trastornos asociados puede consistir en penicilina antiestafilocócica oral o cefalosporina de primera generación. Si hay sospechas de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) adquirido en la comunidad, puede añadirse cotrimoxazol o minociclina a uno de estos fármacos. En pacientes alérgicos a la penicilina, pueden usarse clindamicina o linezolid oral. Los pacientes con una inflamación grave, con septicemia o los que están inmunodeprimidos pueden necesitar hospitalización para iniciar el tratamiento con nafcilina, oxacilina o cefazolina por vía intravenosa; si hay sospecha de SARM, deben usarse vancomicina, daptomicina o linezolid por vía intravenosa (cap. 272). La vancomicina solo debe usarse en pacientes que son alérgicos a la penicilina.

La duración del tratamiento antibiótico depende de la respuesta clínica y de las enfermedades asociadas. Debería continuar hasta que ya no hubiera inflamación en la bolsa. Esto puede requerir varias semanas de tratamiento intravenoso u oral y numerosas aspiraciones. Si la bursitis séptica no responde al tratamiento antibiótico inicial, hay que ordenar un segundo ciclo de tratamiento; si después de todo hay una recaída o no se puede drenar de forma adecuada la bolsa con una aguja de aspiración habría que plantearse una intervención quirúrgica.

PREVENCIÓN

Debido a que la bursitis séptica superficial se asocia a menudo a actividades ocasionales o de ocio que implican arrodillarse o apoyarse sobre los codos, puede ser útil el uso de una almohadilla protectora.

PRONÓSTICO

Se desconoce la duración óptima del tratamiento, pero el pronóstico de la bursitis superficial generalmente es excelente. La presencia de enfermedades asociadas, sobre todo a infecciones profundas de la bolsa, como la artritis séptica, la bacteriemia y la osteomielitis, se asocian a una enfermedad más complicada y resistente al tratamiento.

INFECCIÓN DE LAS ARTICULACIONES

Artritis séptica

DEFINICIÓN

Artritis séptica se refiere a la infección de una articulación por un microorganismo. Se asocia a un aumento de la morbilidad y la mortalidad, así como a la pérdida de la integridad y la función articular.² La artritis séptica suele estar provocada por una infección bacteriana. Otros microorganismos pueden provocar infecciones con características clínicas que difieren de las de las infecciones bacterianas; estas se analizarán por separado.

ARTRITIS SÉPTICA NO GONOCÓCICA

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la artritis séptica que afecta a las articulaciones naturales es de 5 a 8 por cada 100.000 pacientes y año. Entre los pacientes que presentan una inflamación grave y dolor en la articulación, la prevalencia de artritis bacteriana varía ampliamente, desde menos del 10% hasta más del 27%, dependiendo de la población de origen. La artritis séptica no gonocócica es la forma más frecuente de artritis séptica y lo es algo más en los hombres que en las mujeres.

BIOPATOLOGÍA

Más del 90% de los casos de artritis séptica se debe a estafilococos o estreptococos (tabla 256-1). La artritis séptica puede ser el resultado de una inoculación directa (p. ej., accidentes, mordiscos, cirugía) o por extensión de un hueso infectado a un espacio articular adyacente. Aproximadamente el 75% de los casos se debe a la diseminación

TABLA 256-1 MICROORGANISMOS RESPONSABLES DE LA ARTRITIS SÉPTICA AGUDA Y DE LAS OSTEOMIELITIS AGUDA Y CRÓNICA

ARTRITIS SÉPTICA		OSTEOMIELITIS: AGUDA Y CRÓNICA	
MICROORGANISMO	FRECUENCIA (%)	MICROORGANISMO	FRECUENCIA (%)
Grampositivos	60-90	Grampositivos	80-90
<i>Staphylococcus aureus</i>	50-70	<i>Staphylococcus aureus</i>	60-80
Estreptococos del grupo A, B, C	15-30	Estreptococos del grupo A, B, C	10-20
Estafilococos que no expresan coagulasa	6-20	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10-15
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1-3	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	< 1
Especies de <i>Enterococcus</i>	< 1	Especies de <i>Enterococcus</i>	1-2
Especies de <i>Corynebacterium</i>	< 1	Especies de <i>Corynebacterium</i>	1-2
Gramnegativos	5-25	Gramnegativos	5-20
Especies de <i>Salmonella</i>		Especies de <i>Salmonella</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		Especies de <i>Enterobacter</i>	
<i>Escherichia coli</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		Especies de <i>Brucella</i>	
Especies de <i>Enterobacter</i>		<i>Pasteurella multocida</i>	
<i>Kingella kingae</i>		<i>Bartonella henselae</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	< 1-3*	Especies de <i>Propionibacterium</i>	
Anaerobios	1-2	Anaerobios	
Especies de <i>Fusobacterium</i>		Especies de <i>Bacteroides</i>	
<i>Bacteroides fragilis</i>			
Varios	< 5	Varios	5-7
<i>Mycoplasma</i>		Especies de <i>Mycobacterium</i>	
Especies de <i>Mycobacterium</i>		Hongos (candidiasis, coccidioidomycosis, blastomycosis, histoplasmosis)	
Hongos			
Virus			
Algas			

*Niños.

hematógena, sobre todo en pacientes con catéteres permanentes y pacientes inmunodeprimidos. La artritis séptica por una aguja de artrocentesis (< 1 en 10.000 intervenciones) o artroscopia (4 casos de 1.000 a 10.000 intervenciones) es muy infrecuente.

La bacteria que provoca la artritis séptica produce una reacción inflamatoria aguda en la membrana sinovial. La hiperplasia sinovial y la inmigración de células inflamatorias con la liberación de citocinas y proteasas proinflamatorias y que destruyen el cartilago provocan la destrucción del cartilago y del hueso. Las toxinas bacterianas, el ADN y los superantígenos, como los que se observan en el síndrome del shock tóxico por estafilococos, también contribuyen a la destrucción del cartilago y el hueso.

Los factores de riesgo de la artritis séptica son el traumatismo penetrante, la diabetes, el alcoholismo, las úlceras cutáneas, el consumo de drogas por vía intravenosa, las prótesis articulares, la artritis reumatoide, la artrosis y una condición socioeconómica baja, así como la edad avanzada, una infección cutánea, un catéter intravenoso permanente, el cáncer y los tratamientos inmunodepresores, entre ellos los modificadores de la respuesta biológica usados en el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide y la enfermedad intestinal inflamatoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con artritis bacteriana se sienten enfermos y tienen fiebre. Los pacientes ancianos y los inmunodeprimidos pueden no tener una respuesta febril notable. La mayoría de los casos (> 80%) de artritis séptica son monoarticulares; afectan a la rodilla en más del 50% de las ocasiones. Puede verse una infección poliarticular en pacientes inmunodeprimidos y en los que tienen artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico. Estos pacientes carecen con frecuencia de los síntomas típicos de infección, y en la presentación puede que no parezcan especialmente enfermos, aunque pueden tener una descompensación cardiovascular rápida. Esto ocurre sobre todo en los pacientes que están tomando glucocorticoides, otros fármacos inmunodepresores y modificadores de la respuesta biológica, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α).

Los pacientes con una artritis séptica que afecta a las articulaciones no diartrodróicas, como las articulaciones acromioclaviculares o sacroilíacas, pueden tener antecedentes de uso de fármacos intravenosos o pueden tener colocados catéteres intravenosos para tratar otras enfermedades médicas. La infección de la sínfisis pública se asocia a una intervención quirúrgica previa de las vías urinarias o ginecológica, a una neoplasia pélvica, al uso de fármacos intravenosos o a una actividad física de resistencia intensa, como correr una distancia larga, en las mujeres deportistas.

El descubrimiento de microorganismos en la articulación debería dar paso a una anamnesis y exploración física adecuadas para identificar una fuente de infección hematogena, como la celulitis, la neumonía o una infección de las vías urinarias. Los estafilococos y los estreptococos hemolíticos β pueden entrar directamente a través de

heridas abiertas, mientras que la infección por gramnegativos puede asociarse a una enfermedad vesical o intestinal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la artritis séptica plantea retos, porque los signos y síntomas se solapan con los de otras enfermedades articulares inflamatorias no sépticas (p. ej., artrosis, gota, artritis reumatoide y artritis reumatoide juvenil), enfermedades que por sí mismas pueden aumentar el riesgo de artritis séptica.³ Debería realizarse una radiografía simple para evaluar el espacio articular y los huesos circundantes y que proporcione una referencia basal para hacer comparaciones una vez completado el tratamiento. Las modalidades de imagen como la resonancia magnética (RM), la TC y la radiografía simple son útiles para determinar si hay osteomielitis asociada y en los casos de incertidumbre diagnóstica.⁴ Los hemocultivos son positivos en más del 50% de los pacientes con artritis séptica bacteriana y deberían obtenerse en todos los pacientes en quienes se sospeche este diagnóstico. Si se sospecha una artritis séptica, está indicada una artrocentesis del líquido sinovial⁵ y debería examinarse el líquido con cultivo bacteriano y tinción de Gram; este último es positivo en solo alrededor del 50% de los pacientes. Deberían hacerse cultivos específicos y tinciones para los microorganismos micobacterianos o micóticos si hay antecedentes de exposición o si ha fallado el tratamiento antibacteriano. El análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede ser útil para diagnosticar infecciones articulares menos frecuentes como las causadas por *Borrelia*, pero aún no se ha demostrado el valor de la PCR respecto al cultivo estándar para el diagnóstico de la infección articular estafilocócica o estreptocócica. Otras pruebas útiles son la fórmula y el recuento de leucocitos, así como la evaluación del líquido sinovial en busca de cristales (cap. 257). La presencia de los cristales de gota o pseudogota no excluye la posibilidad de artritis séptica, particularmente en pacientes cuyo recuento de leucocitos está por encima de 50.000/ μ l.

Un escenario clínico frecuente es el del paciente anticoagulado. Debido a la naturaleza rápidamente destructiva de la artritis séptica y a las frecuentes consecuencias sistémicas profundas, la anticoagulación terapéutica no es una contraindicación para la artrocentesis. La intervención puede guiarse con una ecografía, sobre todo cuando hay una pequeña cantidad de líquido articular o cuando la articulación es difícil de aspirar. La artrocentesis guiada con TC es especialmente útil para la aspiración de articulaciones profundas como las caderas y las articulaciones no diartrodróicas.

El número total y diferencial de leucocitos en el líquido sinovial es útil para distinguir las articulaciones infectadas de las no infectadas en los pacientes inmunodeprimidos. Se realiza un diagnóstico de artritis séptica en el 47% de los pacientes con un número de leucocitos de más de 50.000/ μ l y en el 77% de los pacientes con más de 100.000/ μ l. Es importante darse cuenta de que una cifra de leucocitos menor de 50.000/ μ l, espe-

Evaluación clínica de las infecciones de los tejidos blandos, las articulaciones y el hueso

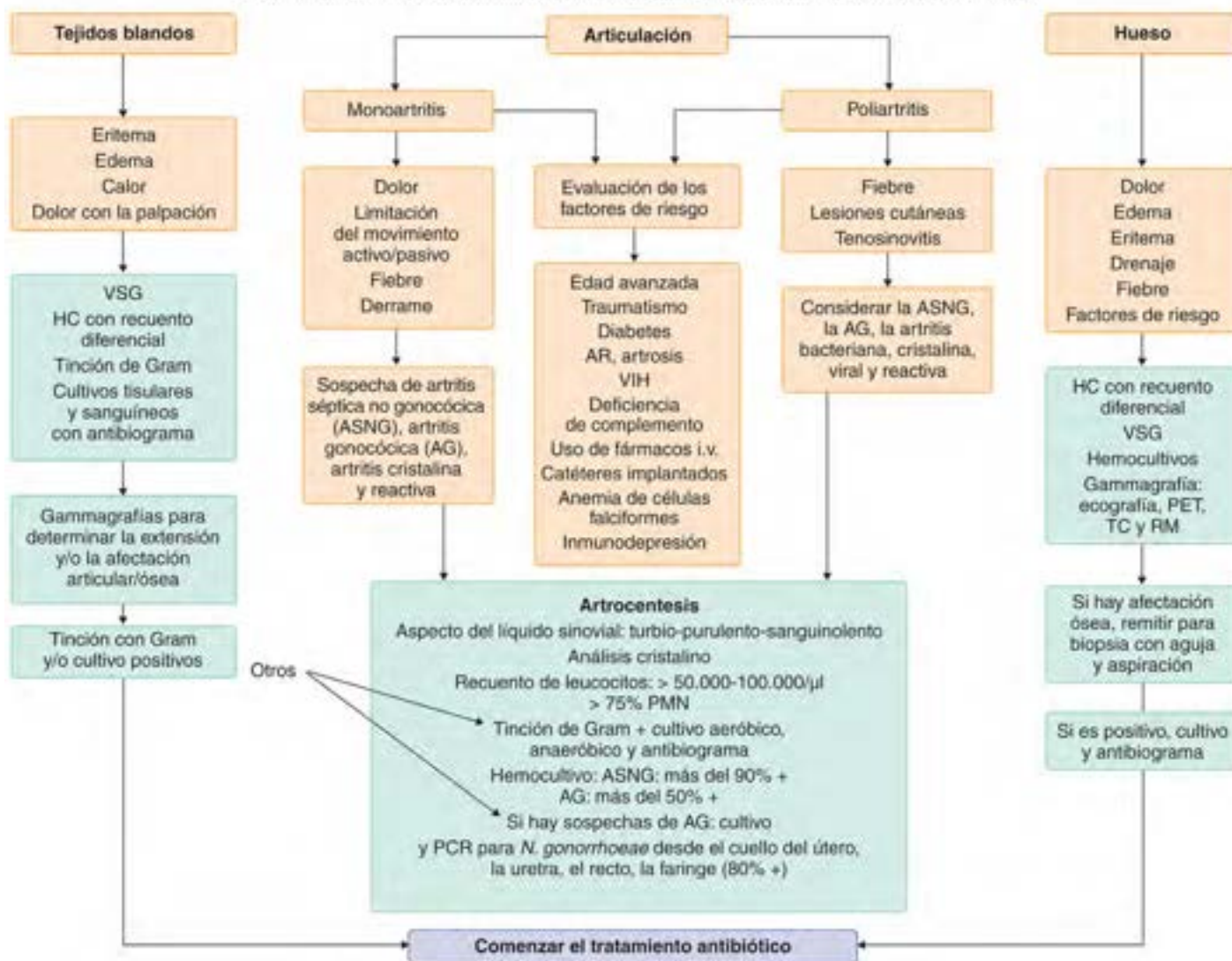


FIGURA 256-1. Evaluación clínica de las infecciones de los tejidos blandos, las articulaciones y el hueso. AG, artritis gonocócica; AR, artritis reumatoide; ASNG, artritis séptica no gonocócica; HC, hemograma completo; i.v., intravenoso; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PET, tomografía por emisión de positrones; PMN, leucocito polimorfonuclear; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; VSG, velocidad de sedimentación glomerular.

cialmente en los pacientes inmunodeprimidos, puede asociarse a una artritis séptica, dado que el número absoluto de leucocitos en el líquido sinovial no es, por sí mismo, una forma fiable de confirmar ni excluir un diagnóstico de artritis séptica.

Diagnóstico diferencial

Los síntomas de la artritis séptica, como el dolor articular intenso, el edema e incluso la fiebre, con un aumento de los reactantes en fase aguda, pueden estar provocados por una artritis cristalina (cap. 257), especialmente la pseudogota y la gota, así como la artritis psoriásica y la artritis reactiva (cap. 249). En pacientes con una enfermedad articular inflamatoria preexistente, como la artritis reumatoide, puede sospecharse una artritis séptica si hay un inicio repentino de un edema articular monoarticular o pauciartricular agudo o subagudo cuando la enfermedad está por otra parte bien controlada. La presencia o ausencia de fiebre no es un indicador fiable de una articulación infectada (fig. 256-1).

TRATAMIENTO

Tan pronto como se ha aspirado la articulación, y mejor después de haber obtenido los hemocultivos, tiene que instituirse un tratamiento inmediato con antibióticos. Es esencial eliminar el material purulento y, cuando sea posible, es esencial el desbridamiento. La elección del tratamiento antibiótico empírico se basa en los microorganismos que se cree que probablemente provocan la artritis séptica y en los resultados del cultivo y la tinción de Gram. No se han demostrado las ventajas de ningún régimen antibiótico sobre otro. Si la tinción de Gram inicial

del líquido sinovial revela cocos grampositivos, se recomienda vancomicina, debido al aumento de la frecuencia de la infección por SARM y a la necesidad de iniciar un tratamiento antibiótico eficaz lo antes posible. La daptomicina, el linezolid y la ceftarolina son fármacos alternativos. Si la tinción de Gram inicial revela bacilos gramnegativos, se recomienda un fármaco de amplia cobertura que incluya la actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*. Estos fármacos son ceftacídima, cefepima, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam y ciprofloxacino intravenosos. Si la tinción de Gram es negativa, la vancomicina solo es útil en los pacientes inmunocompetentes o en los que es poco probable que haya una infección por gramnegativos según la anamnesis y la exploración. Lo razonable es el empleo de vancomicina junto a uno de los antibióticos contra gramnegativos enumerados. Una vez que están disponibles el cultivo y los resultados del antibiograma, puede modificarse el tratamiento. La duración del tratamiento antibacteriano suele oscilar entre 2 y 6 semanas, y los datos sugieren que una aspiración y 2 semanas de tratamiento son adecuadas en general, al menos en los niños.

No está confirmado el papel del drenaje de la articulación con aguja o con artroscopia frente al drenaje abierto.⁶ El tratamiento quirúrgico es apropiado para la artritis séptica de la cadera, para los pacientes que no responden a aspiraciones con aguja seriadas y al tratamiento antibiótico y para los pacientes que parecen presentar complicaciones que ponen en peligro su vida como la fascitis necrosante. Ningún estudio ha demostrado la utilidad del lavado con o sin sinoviectomía por artroscopia frente a la artrotomía o el desbridamiento. Habría que inmovilizar a los pacientes lo antes posible para evitar las contracturas articulares. En los niños, la dexametasona oral simultánea durante 4 días puede obtener mejorías sintomáticas más rápidas,⁷ pero no se han publicado ensayos aleatorizados en adultos.

PREVENCIÓN

En pacientes que necesitan inmunodepresión o tratamiento con glucocorticoides para tratar sus enfermedades subyacentes, habría que intentar usar la menor dosis posible de estos medicamentos.

PRONÓSTICO

Más de un tercio de los pacientes con artritis séptica tiene una respuesta funcional mala, especialmente los pacientes mayores, los pacientes con enfermedades preexistentes de las articulaciones como la artrosis o la artritis reumatoide y los pacientes con prótesis articulares. La respuesta articular mala se asocia a la infección por *S. aureus* en más del 50% de los pacientes; la mortalidad puede llegar al 10-15%, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos o con sepsis poliarticular.

ARTRITIS SÉPTICA GONOCÓCICA**EPIDEMIOLOGÍA**

Neisseria gonorrhoeae (cap. 283) es una causa frecuente de poliartralgias y artritis, así como de artritis oligoarticular y tenosinovitis en pacientes sanos y jóvenes. La infección gonocócica diseminada aparece en el 0,5-3% de los pacientes con gonorrea (cap. 283). Muchos de estos pacientes tienen artritis. La infección gonocócica diseminada y la artritis séptica por *N. gonorrhoeae* aparecen con una frecuencia de 2 a 3 veces mayor en mujeres que en hombres. La mayoría de los pacientes no tiene antecedentes recientes de una infección genital sintomática. La incidencia de la artritis gonocócica es de 133 casos por 100.000 al año. Los factores predisponentes a la infección gonocócica diseminada con artritis son el embarazo, la menstruación reciente, las deficiencias del complemento (C5, C6, C7 o C8) y el lupus eritematoso sistémico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con artritis gonocócica suelen presentar uno de los dos síndromes clínicos. El primero es una artritis purulenta sin lesiones cutáneas; el segundo es la tríada de tenosinovitis, dermatitis y poliartralgias sin artritis purulenta. El segundo grupo de pacientes puede tener bacteriemia y fiebre, así como lesiones cutáneas maculopapulares, vesiculares, necróticas y/o pustulosas en cualquier parte de la piel. La artritis suele ser asimétrica y puede afectar a las articulaciones grandes o pequeñas, sobre todo los codos y las rodillas o las articulaciones distales a estas.

DIAGNÓSTICO

Es necesario un grado alto de sospecha clínica para el diagnóstico porque muchos pacientes tienen una infección primaria asintomática. Es importante una evaluación completa de la articulación, al igual que una evaluación de los tejidos blandos, especialmente en la tenosinovitis que afecta a las manos y los pies. Los cultivos de sangre, endocervix y uretra son esenciales; los cultivos de la faringe y el recto pueden ser muy útiles. *N. gonorrhoeae* se aísla en menos del 30% de los pacientes con un síndrome de tenosinovitis-dermatitis y en alrededor del 50% de los que tienen monoartritis. La PCR puede usarse para detectar el ADN gonocócico en el líquido sinovial, las lesiones cutáneas, la orina y las muestras de la faringe cuyo cultivo es negativo. Los cultivos deberían enviarse en medio de Thayer-Martin. Habría que descartar en los pacientes con una presunta artritis gonocócica otras infecciones de transmisión sexual coexistentes (cap. 269) como la sífilis, el VIH y la clamidia, así como la hepatitis B y C.

TRATAMIENTO

Tto

La ceftriaxona se administra durante 2-4 días, seguida del tratamiento oral hasta completar un mínimo de 7 días de tratamiento, aunque se recomienda más de 14 días de tratamiento. Está apareciendo cierta resistencia a las fluoroquinolonas, y a menos que haya un antibiograma no se recomienda su uso. También habría que tratar simultáneamente a los pacientes de clamidia con los regímenes recomendados por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. La mayoría de los pacientes responde bien al tratamiento ambulatorio, con la resolución completa de la infección. Debido a la resistencia emergente a los antibióticos, deberían revisarse las directrices más recientes de los CDC para el tratamiento de *N. gonorrhoeae*.

Artritis viral

Los pacientes con síndromes virales pueden tener poliartralgias o poliartritis inflamatoria, que pueden imitar a la artritis reumatoide (cap. 248). Las infecciones virales más frecuentes asociadas a la artritis son la hepatitis A, B y C; el citomegalovirus; el parvovirus B19; la rubéola; el sarampión; y el VIH. Otras formas de artritis viral están provocadas por el adenovirus, el ecovirus, el virus de Epstein-Barr y el herpes zóster en Norteamérica y Europa; los virus chikungunya (v. más adelante) y o'nyong-nyong, especialmente en África; y el virus del Ross River en Australia. Es probable que la artritis

relacionada con infecciones virales tenga una naturaleza principalmente reactiva, en lugar de deberse a una infección sinovial directa.

La infección por el virus chikungunya (CHIK) (fiebre del chikungunya) es una infección por un arbovirus transmitido por artrópodos, que en estas últimas décadas se ha diseminado de forma inesperada desde las regiones tropicales y subtropicales de África y Asia hasta afectar a millones de personas por todo el planeta,⁷ por lo que se ha convertido en un problema de salud pública global emergente.⁸ La enfermedad evoluciona en dos fases: una viremia aguda seguida de una artritis crónica, que puede asociarse a unas artraltrias graves discapacitantes. Los intentos de aislar el virus CHIK del líquido sinovial no han tenido éxito,⁹ pero actualmente se cree que la artritis crónica es un cuadro autoinflamatorio postinfeccioso más que una persistencia de la infección viral. Comparte muchos rasgos clínicos con la artritis reumatoide, y responde de forma variable a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Otras formas de artritis infecciosa
ARTRITIS MICÓTICA

La artritis micótica es inusual y aparece con mayor frecuencia en los pacientes inmunodeprimidos.¹⁰ El tratamiento con dosis altas de inmunodepresores, fármacos frente al TNF y posiblemente otros modificadores de la respuesta biológica usados en el tratamiento de la artritis reumatoide y de otras enfermedades autoinmunitarias puede aumentar el riesgo de infecciones micóticas. Las infecciones suelen ser sistémicas y pueden ser indoloras. Un conocimiento de la epidemiología de los microorganismos, así como de los factores de riesgo del paciente, entre ellos los factores de riesgo laboral y de ocio, es esencial para el diagnóstico. Los hongos más frecuentes en EE. UU. son *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*. Pueden verse infecciones micóticas por *Sporothrix schenckii*, especialmente en los jardineros. En pacientes inmunodeprimidos aparecen infecciones más inusuales, como *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* y *Nocardia*. Se remite al lector a los capítulos específicos referidos a estos microorganismos para las recomendaciones antifúngicas actualizadas.

ARTRITIS DE LYME

La enfermedad de Lyme (cap. 305) provoca generalmente artritis oligoarticular, que afecta con mayor frecuencia a la rodilla. El tratamiento antibiótico, como se describe en el capítulo 305, es eficaz. La enfermedad poliarticular que afecta a las articulaciones pequeñas se ha asociado al HLA-DR4, que se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con artritis reumatoide.

ARTRITIS POR MYCOPLASMA

Mycoplasma hominis (cap. 301) provoca una artritis oligoarticular o monoarticular. Los factores de riesgo son la inmunodepresión y la hipogammaglobulinemia. El tratamiento elegido es la tetraciclina, generalmente doxiciclina; también pueden usarse clindamicina o fluoroquinolonas.

ARTRITIS TUBERCULOSA

La mayoría de los casos de tuberculosis (TB; cap. 308) en Canadá, EE. UU., Europa Occidental, Australia y Nueva Zelanda ocurren en inmigrantes. La artritis suele ser monoarticular u oligoarticular, afecta a las articulaciones más grandes y la TB debería sospecharse en pacientes que tienen artritis monoarticular o pauciarticular que no responde al tratamiento y que se supone secundaria a otra infección bacteriana o a una enfermedad inflamatoria sistémica como la artritis reumatoide.¹¹ Las pruebas de detección de la TB son obligatorias en todos los pacientes antes de que empiecen el tratamiento con fármacos inmunodepresores o con modificadores de la respuesta biológica.

El diagnóstico de la TB puede retrasarse por la falta de sospecha clínica porque puede que los pacientes no tengan una enfermedad pulmonar. Puede aparecer una infección micobacteriana atípica en pescadores y en pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento apropiado de la artritis séptica por TB se basa en normas y en el antibiograma, pero a menudo suele incluir isoniazida, etambutol o rifampicina y piracinamida como tratamiento empírico (cap. 308). Las micobacterias atípicas no suelen ser sensibles a los fármacos anti-tuberculosos tradicionales, y se recomienda la consulta con el especialista en enfermedades infecciosas. En los pacientes con antecedentes de TB en quienes se están considerando tratamientos anti-TNF debería tratarse la TB de forma apropiada antes de empezar con estos fármacos. Los pacientes con una prueba positiva con el derivado de proteína purificado (PPD) o un análisis QuantiFERON para la TB sin antecedente de tuberculosis diagnosticada deberían realizar un tratamiento profiláctico durante varios meses antes de empezar el tratamiento frente al TNF. La sospecha clínica y el cultivo de líquido sinovial o de la membrana sinovial obtenida en la biopsia son esenciales para el diagnóstico.

SÍFILIS

La afectación osteomuscular por sífilis (cap. 303) es múltiple e incluye la artritis monoarticular y oligoarticular, las poliartralgias, la tenosinovitis, la sacroilitis, la espondilitis, la osteocondritis, la osteítis y la periostitis. Las articulaciones de Charcot, la osteítis y la artritis crónica son típicas de la sífilis terciaria. La mayoría de los pacientes con artritis relacionada con la sífilis pueden tratarse con éxito. La artritis puede complicar la sífilis congénita, la secundaria y la terciaria.

INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

En EE. UU. se hacen cada año más de 1 millón de artroplastias (cap. 260), y esta cifra va en aumento. La infección aparece en el 0,3-1,7% de las artroplastias de cadera y en el 0,8-1,9% de las artroplastias de rodilla, y el riesgo de infección es 2 a 3 veces mayor en pacientes con artritis reumatoide. Las infecciones de las articulaciones protésicas se clasifican como: 1) infecciones tempranas, las que ocurren en los primeros 3 meses de la artroplastia; 2) infecciones retardadas, las que ocurren entre 3 meses y aproximadamente 1 año después de la artroplastia, y 3) infecciones tardías, las que ocurren entre 1 o 2 años después de la artroplastia. Las infecciones que aparecen durante el primer año generalmente están relacionadas con el propio implante quirúrgico, y las infecciones tardías suelen producirse por una diseminación hematológica.

El desarrollo de una biopelícula bacteriana en la articulación protésica es característico de la infección de la prótesis articular, que aumenta la tendencia a la infección en los modelos experimentales en animales con tan solo 100 unidades formadoras de colonias. Estas biopelículas están formadas por glucocáliz bacteriano, que aumenta la resistencia de los microorganismos a los fármacos antibióticos y probablemente explica la dificultad que supone obtener microorganismos viables de la articulación infectada. Más de la mitad de todas las infecciones de las articulaciones protésicas de las caderas y las rodillas están provocadas por estafilococos. Otros microorganismos, como los bacilos gramnegativos, los anaerobios y especies de *Candida*, también pueden provocar una infección. En particular, las especies de *Propionibacterium* se asocian a artroplastias del hombro infectadas. Aproximadamente el 20% de los casos son polimicrobianas, y en el 7% los cultivos son negativos.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de una infección de la articulación protésica son las complicaciones en la curación de la herida, una infección anterior superficial en la zona quirúrgica, una infección anterior de la articulación, una intervención quirúrgica previa en la articulación, la artritis reumatoide, la edad avanzada,¹² la obesidad, el tabaquismo, el cáncer y la diabetes mellitus. Otros factores de riesgo son la artroplastia bilateral simultánea, la prolongación del tiempo de intervención, la necesidad de una transfusión de sangre y la infección que se produce en cualquier parte del cuerpo y que puede diseminarse a través de la sangre hasta la prótesis.

Los pacientes con una infección de inicio temprano pueden tener los síntomas clásicos de la artritis séptica, entre ellos el dolor articular, el derrame, el eritema y la fiebre. Los pacientes con una infección retardada pueden tener solo dolor articular, con o sin aflojamiento del implante, por lo que el diagnóstico de la infección exige un alto grado de sospecha clínica.

El diagnóstico definitivo de la infección de la articulación protésica se basa en la recuperación de los microorganismos a partir de varias muestras de líquido sinovial y tejido periprotésico, la sonicación de la propia prótesis, la inflamación aguda que hace pensar en una infección en la exploración anatomopatológica del tejido periprotésico obtenido durante la intervención o la presencia de una fístula que comunica con la prótesis, aunque no haya microorganismos.¹³

La elevación de la velocidad de sedimentación glomerular o de la proteína C reactiva sin otra causa obvia, como una artritis inflamatoria o una intervención quirúrgica reciente, hace pensar en una infección en un paciente con una prótesis aflojada y dolorosa.¹⁴ Las radiografías simples pueden mostrar el aflojamiento, la formación de hueso nuevo y la radiotransparencia a lo largo del margen del implante, pero suelen ser inespecíficas. La gammagrafía con tecnecio combinada con la gammagrafía con leucocitos marcados con indio indican una infección establecida, pero no suele realizarse debido a que es cara. La RM y la TC tienen una utilidad baja en el diagnóstico de la infección de la articulación protésica.

El tratamiento quirúrgico de la infección de la articulación protésica suele consistir en el desbridamiento con la conservación de la prótesis en la infección aguda, la artroplastia de resección con o sin reimplantación en fases en la infección crónica o la amputación en pocos casos. El tratamiento sistémico con antibióticos en un paciente con una infección en la articulación protésica se dirige al microorganismo patógeno y está dirigido por el tratamiento quirúrgico usado para tratar la infección.¹⁵ Después de un intento de salvar la prótesis con 2-6 semanas de tratamiento antibiótico intravenoso eficaz suele mantenerse un tratamiento crónico con antibióticos orales. En las infecciones estafilocócicas sensibles a la rifampicina se recomienda añadir un antibiótico intravenoso u oral acompañante para evitar la aparición de resistencias, tratar los microorganismos de la biopelícula y aumentar la posibilidad de salvar la prótesis. Después de la artroplastia de resección es habitual un tratamiento intravenoso dirigido contra el microorganismo de 4 a 6 semanas antes de intentar reimplantar la prótesis varias semanas después. Es muy frecuente el uso de un tratamiento antibiótico local prolongado con espaciadores de polimetilmetacrilato impregnados de antibióticos después de la artroplastia por resección. Se remite al lector a las directrices publicadas recientemente para información más específica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección periprotésica (directrices de la Infectious Diseases Society of America).

PREVENCIÓN

Además de optimizar los trastornos médicos asociados como la diabetes mellitus e interrumpir el uso del tabaco antes de la intervención, es prudente el cribado de la infección, incluido el de la infección asintomática de las vías urinarias, cuando se está considerando la intervención quirúrgica articular. El tratamiento antibiótico perioperatorio con cefalosporinas en pacientes que se someten a una artroplastia articular reduce el riesgo de infección

aproximadamente 3 veces. El tratamiento antibiótico debería administrarse en los primeros 60 min transcurridos desde la incisión inicial, y lo ideal sería hacerlo antes de aplicar el manguito neumático. Pueden administrarse cefazolina o cefuroxima en los pacientes con una función renal normal y vancomicina en los pacientes alérgicos a la penicilina.¹⁶

No está claro si debería suspenderse el fármaco antirreumático antes de la artroplastia. La práctica habitual es suspender medicamentos como el metotrexato, los anti-TNF y otros fármacos biológicos, incluyendo el abatacept y el tocilizumab, durante entre una y cuatro semividas antes y después de la intervención quirúrgica. Se han publicado recomendaciones sobre la prescripción perioperatoria de fármacos en las enfermedades reumáticas cuando estos pacientes se someten a cirugías de artroplastia de rodilla o cadera programadas.^{17,18}

OSTEOMIELITIS

DEFINICIÓN

La osteomielitis es una infección bacteriana del hueso que provoca su destrucción y puede aparecer por diversos mecanismos.¹⁹

EPIDEMIOLOGÍA

La osteomielitis de los huesos del pie en los pacientes adultos con diabetes, neuropatía e insuficiencia arterial es muy frecuente.²⁰ El tratamiento de la osteomielitis en el pie diabético se expone en el capítulo 216. También ocurre la diseminación hematológica en la columna vertebral, pero con menor frecuencia. Cada vez es mayor la incidencia de la osteomielitis por un traumatismo y por una intervención quirúrgica.

BIOPATOLOGÍA

La osteomielitis puede aparecer por: 1) diseminación hematológica por una infección distante; 2) propagación contigua de la piel y las articulaciones cercanas, y 3) penetración de microorganismos en el hueso en el momento del traumatismo o la intervención quirúrgica. A menos que haya un traumatismo o que exista un cuerpo extraño, el hueso suele ser muy resistente a la infección. Los microorganismos como *S. aureus* provocan la enfermedad con mayor frecuencia porque colonizan la piel en más del 30-40% de los sujetos, suelen provocar celulitis y bacteriemia y tienen la capacidad de unirse al hueso a través de la expresión de receptores para la fibronectina y el colágeno.²¹

Las causas hematológicas de la osteomielitis suelen darse en personas de edad avanzada; suele afectar a dos o más vértebras y a sus espacios intervertebrales intermedios. La bacteria consigue acceder a estas estructuras a través de los sistemas arterial y venoso (plexo venoso de Batson). La bacteriemia de cualquier procedencia puede provocar osteomielitis de la columna vertebral, pero la celulitis, la infección de las vías urinarias y la neumonía son los orígenes más frecuentes.

La osteomielitis por focos contiguos es frecuente en los adultos y aparece de forma característica en los de edad avanzada. Es el resultado de la propagación de la enfermedad desde la piel adyacente, a menudo en el pie de los pacientes con diabetes, neuropatía o insuficiencia vascular o en los huesos pélvicos en pacientes con úlceras de decúbito debido a la reducción de la sensibilidad por una enfermedad o por una lesión de la médula espinal. También puede ocurrir en la cirugía ortopédica, por contaminación cuando la fractura está abierta o por una mordedura humana o animal.

La osteomielitis aguda dura menos de 10 días, mientras que la infección crónica tiene una duración de más de 10 días. *S. aureus* es la causa más frecuente de osteomielitis hematológica y contigua en los adultos. La osteomielitis por bacilos gramnegativos aerobios y estreptococos hemolíticos β es mucho menos frecuente, pero puede aparecer si las infecciones por estos organismos provocan la diseminación hematológica, si la osteomielitis contigua hospitalaria aparece debido a una infección en la zona quirúrgica o si la contaminación se produce en el momento de la fractura traumática abierta. La infección polimicrobiana, que incluye la infección por anaerobios, es muy frecuente en la osteomielitis de los huesos de los pies asociada a la diabetes y a la insuficiencia vascular. Los estafilococos que no producen coagulasa pueden ser patógenos en pacientes con implantes ortopédicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor localizado en los huesos afectados es una característica de la osteomielitis. En la osteomielitis puede haber un trayecto fistuloso o edema y eritema por la infección concurrente de los tejidos blandos o un absceso debido a la infección contigua. Los síntomas constitucionales, entre ellos la fiebre, aparecen en pocos casos, y con mayor frecuencia en la osteomielitis hematológica. Si afecta a las estructuras neurológicas, pueden aparecer síntomas neurológicos. También pueden presentarse síntomas por la infección coexistente que haya provocado la osteomielitis hematológica. El diagnóstico diferencial de la osteomielitis abarca enfermedades que pueden provocar un dolor óseo agudo y crónico en los adultos, e incluye la artrosis, las neoplasias metastásicas, las fracturas y el síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis), así como el dolor postoperatorio y la infección de los tejidos blandos sin osteomielitis simultánea.

DIAGNÓSTICO

Los leucocitos suelen estar elevados en la osteomielitis hematológica y aguda. Los marcadores inflamatorios séricos como la velocidad de sedimentación y la proteína C

reactiva suelen ser anómalos, especialmente en los casos de infección hematológica, pero pueden ser normales en la osteomielitis contigua crónica. Los hemocultivos son positivos en el 25-50% de los casos de infección hematológica, pero son casi siempre negativos en la osteomielitis crónica a menos que haya una infección concurrente de los tejidos blandos. En el subgrupo de la osteomielitis contigua crónica, las radiografías simples suelen mostrar anomalías específicas; no suelen ser útiles en la osteomielitis vertebral para confirmar un diagnóstico de infección.

El sondaje percutáneo o palpar el hueso con una sonda (se introduce una sonda de metal estéril en la úlcera y el resultado se considera positivo si se percibe una superficie dura que chirría) es una prueba diagnóstica sencilla y eficaz en los pacientes diabéticos y que pueden tener una osteomielitis contigua en los pies. Por ejemplo, la sensibilidad de la prueba sonda-hueso es del 87%, con una especificidad del 83% para diagnosticar una osteomielitis del pie.²²

La RM es la técnica de visualización diagnóstica más sensible para identificar la osteomielitis, excepto cuando hay implantes ortopédicos. Las gammagrafías con galio son más sensibles y específicas que las gammagrafías óseas con tecnecio 99m en tres fases (^{99m}Tc) o que las gammagrafías con leucocitos marcadas con indio para el diagnóstico de la osteomielitis vertebral. Las gammagrafías con galio se pueden usar cuando hay un soporte físico en la columna que degrada las imágenes de la resonancia magnética y en los casos de osteomielitis ósea craneal por una otitis externa maligna.

Hay que enviar varias muestras del hueso afectado, de los tejidos blandos contiguos y el pus para la tinción de Gram, cultivos aeróbicos y anaeróbicos y el estudio anatomopatológico en el momento de la biopsia ósea o del desbridamiento quirúrgico. Si la anamnesis, la exploración o las imágenes indican una infección atípica, debería realizarse un cultivo de hongos y micobacterias o de otros microorganismos inusuales.

TABLA 256-2 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PARA ALGUNOS MICROORGANISMOS EN LA OSTEOMIELITIS O LA ARTRITIS SÉPTICA EN ADULTOS

MICROORGANISMO	PRIMERA ELECCIÓN*	ELECCIÓN ALTERNATIVA
Estafilococos sensibles a la meticilina/oxacilina/naftilina	Naftilina sódica u oxacilina sódica, 1,5-2 g i.v. cada 4-6 h durante 4-6 semanas, o cefazolina, 1-2 g i.v. cada 8 h	Vancomicina, 15 mg/kg i.v. cada 12 h durante 4-6 semanas
Estafilococos resistentes a la meticilina/oxacilina/naftilina (SARM)	Vancomicina, [†] 15 mg/kg i.v. cada 12 h, o daptomicina, 6 mg/kg i.v. cada 24 h	Linezolid, 600 mg p.o./i.v. cada 12 h, o daptomicina, 6 mg/kg i.v. cada 24 h [†] o 500-750 mg p.o./i.v. una vez al día
Streptococos sensibles a la penicilina	Penicilina G, 20 × 10 ⁶ U/24 h i.v. o de forma continua o en seis dosis iguales divididas en dosis diarias, o ceftriaxona, 1-2 g i.v. cada 24 h, o cefazolina, 1-2 g i.v. cada 8 h	Vancomicina, 15 mg/kg i.v. cada 12 h
Enterococos Sensibles a la penicilina y la vancomicina	Penicilina G, 20 × 10 ⁶ U/24 h i.v. o de forma continuada o en seis dosis diarias divididas, o ampicilina de sodio, 12 g/24 h i.v. o de forma continuada o en seis dosis diarias divididas; la adición de sulfato de gentamicina, 1 mg/kg i.v. o i.m. cada 8 h durante 1-2 semanas es opcional	Vancomicina, [†] 15 mg/kg i.v. cada 12 h; la adición de sulfato de gentamicina, 1 mg/kg i.v. o i.m. cada 8 h durante 1-2 semanas es opcional
Enterobacteriaceae	Ceftriaxona, 1-2 g i.v. cada 24 h	Ciprofloxacino, [†] 500-750 mg p.o. cada 12 h
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepima, 2 g i.v. cada 8-12 h	Ciprofloxacino, [†] 750 mg p.o. cada 12 h, o ceftacídima, 2 g i.v. cada 8 h

*La selección del antibiótico debería basarse en los datos del antibiograma, así como en la alergia, las intolerancias y las interacciones con los fármacos en cada paciente.

[†]Las dosis mostradas se basan en una función renal y hepática normal y puede ser necesario ajustarlas o vigilar las concentraciones séricas (vancomicina).

SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Adaptado de Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. Osteomyelitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010:1457-1467.

TRATAMIENTO

Tto

No hay estudios aleatorizados extensos que comparen el tratamiento antibiótico de la osteomielitis. Se recomiendan los antibióticos para microorganismos patógenos específicos basados en antibiogramas, y en la tabla 256-2 se muestran ejemplos de los antibióticos usados para tratar microorganismos patógenos frecuentes que provocan osteomielitis y artritis séptica. Después de 1 semana de tratamiento intravenoso, los antibióticos orales pueden alcanzar una concentración adecuada en el hueso,²³ y los tratamientos orales y parenterales pueden lograr tasas de curación parecidas.²⁴ La dalbavancina (1.500 mg intravenosos los días 1 y 8) puede ser una alternativa para las infecciones por grampositivos.²⁵ Aunque antes se pensaba que era obligado realizar cirugía por una osteomielitis del pie diabético, actualmente se recomienda tratamiento médico, siempre que se pueda confirmar la sensibilidad antibiótica.²⁴

La duración del tratamiento antibiótico casi siempre está dictada por el tratamiento quirúrgico en la osteomielitis crónica. Por ejemplo, si se realiza una amputación, puede ser necesario un ciclo corto de tratamiento antibiótico, mientras que si se realiza un desbridamiento extenso de la osteomielitis crónica, suele recomendarse un tratamiento antibiótico intravenoso prolongado de entre 4 y 6 semanas. Si el tratamiento quirúrgico pudiera empeorar el resultado más que su no realización, puede estar indicado el tratamiento con antibióticos orales crónicos. La osteomielitis vertebral hematológica aguda en los adultos se trata habitualmente con 6 semanas de tratamiento antibiótico intravenoso que es tan eficaz como 12 semanas de tratamiento,²⁶ sin intervención quirúrgica, después de identificar al microorganismo patógeno a través de la biopsia abierta o percutánea.²⁵ El tratamiento con oxígeno hiperbárico de la osteomielitis crónica es polémico. El tratamiento médico es la base del manejo de la tuberculosis vertebral, y la cirugía está indicada en situaciones específicas.²⁶

PREVENCIÓN

Mejorar el control de la diabetes y disminuir la incidencia de la enfermedad vascular periférica reducirán la incidencia de la infección ósea del pie diabético. Las estrategias óptimas para evitar la infección en la zona quirúrgica después de las intervenciones ortopédicas evitarán la infección del implante ortopédico después de la intervención quirúrgica y de las fracturas abiertas.

PRONÓSTICO

El éxito del tratamiento de la osteomielitis depende del tratamiento médico y quirúrgico empleado y de la capacidad de mejorar las enfermedades asociadas, como la insuficiencia arterial. La habilidad de los cirujanos ortopédicos de realizar una cirugía reconstructiva más extensa permite un desbridamiento más amplio y más probabilidades de éxito y de restaurar la función. El fracaso terapéutico puede llevar a la recidiva de la infección o hacer progresar la infección hasta que afecte a más hueso. La osteomielitis de larga duración puede complicarse con una amiloidosis, un carcinoma espinocelular de la piel en una fistula crónica o una neoplasia ósea primaria.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Qin YF, Li ZJ, Li H. Corticosteroids as adjunctive therapy with antibiotics in the treatment of children with septic arthritis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:2277-2284.
- Li HK, Rombach I, Zambellas R, et al. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infection. *N Engl J Med.* 2019;380:425-436.
- Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V, et al. Dalbavancin for the treatment of osteomyelitis in adult patients: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6:1-8.
- Bernard L, Dinh A, Ghout I, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2015;385:875-882.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

257

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DE CRISTALES

N. LAWRENCE EDWARDS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El potencial destructor de los cristales intrasinoviales se conoce desde hace más de un siglo. El conocimiento de los mecanismos por los que ciertos cristales causan inflamación y

destrucción articular ha aumentado sustancialmente en las últimas décadas. Las tres artropatías por cristales más frecuentes son causadas por la precipitación de urato monosódico monohidratado, pirofosfato cálcico dihidratado y fosfato cálcico básico, y se denominan *gota*, *artropatía por pirofosfato cálcico* y *artropatía por calcio básico*, respectivamente.

Los cristales de calcio básico son ultramicroscópicos y no se detectan con el microscopio óptico de luz polarizada compensada empleado para identificar los cristales de urato monosódico y pirofosfato cálcico dihidratado. Igual que los cristales de urato monosódico monohidratado y de pirofosfato cálcico dihidratado, los de fosfato cálcico básico tienen actividad biológica y aceleran los cambios atróficos en el hueso y en el cartilago. El presente capítulo describe estas artropatías cristalinas por separado, así como su patogenia y sus diferentes tratamientos.

GOTA E HIPERURICEMIA

DEFINICIÓN

La gota es una enfermedad metabólica derivada del depósito tisular de cristales de urato monosódico dentro o alrededor de las articulaciones y/o de la cristalización del ácido úrico en el sistema colector renal. La gota suele manifestarse como artritis, y es la enfermedad articular inflamatoria más frecuente en los hombres y en las mujeres ancianas. La incidencia y prevalencia están aumentando por todo el mundo. La alteración metabólica responsable de la gota es la supersaturación de la sangre y de los líquidos corporales con el ion urato, hasta el punto de hacer posible la formación de cristales. A un pH fisiológico y a una temperatura corporal normal, el urato se considera supersaturado en concentraciones de 6,8 mg/dl o más. Por tanto, desde una perspectiva biológica, la hiperuricemia es una concentración sérica de urato mayor de 6,8 mg/dl tanto en los hombres como en las mujeres. Aunque la hiperuricemia es una condición necesaria para que se produzca la gota, solo el 20% de los afectados por hiperuricemia acaban sufriendo gota.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y la prevalencia de la gota son muy variables por el mundo. En EE. UU., el Reino Unido y gran parte de la Europa Occidental, las estimaciones más recientes sobre la prevalencia de la gota indican un 3-6% en hombres y un 1-2% en mujeres. En los países en vías de desarrollo, la prevalencia es típicamente menor, inferior al 1%. Al mismo tiempo, se describe una prevalencia máxima en determinados grupos étnicos, sobre todo las poblaciones de Oceanía, como los aborígenes de Taiwán, los maoríes y los habitantes de las islas del Pacífico que residen en Nueva Zelanda, donde la prevalencia se estima superior al 10%.^{1,2} En las sociedades occidentales, incluido EE. UU., la frecuencia ha subido más del doble en las tres últimas décadas. Se han propuesto varios factores para explicar este notable incremento, entre ellos el aumento global de la longevidad, el incremento de la prevalencia de hipertensión, síndrome metabólico y obesidad, el uso generalizado de diuréticos tiazídicos y ácido acetilsalicílico en dosis bajas, los cambios en las tendencias alimentarias, con aspectos como el aumento del consumo de jarabe de maíz alto en fructosa como edulcorante, y, por último, la prolongación de la supervivencia en los pacientes con insuficiencia renal terminal y trasplante de órganos.

Hay una correlación directa entre el grado de elevación del urato sérico y la probabilidad de presentar gota. La incidencia anual de gota en las personas con una concentración sérica basal de urato ≥ 9 mg/dl es del 4,9% frente a solo el 0,5% en las personas con una concentración sérica de urato de 7 a 8,9 mg/dl.

BIOPATOLOGÍA

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en el ser humano. En la mayoría de los mamíferos, el catabolismo registra un paso adicional mediado por la enzima oxidasa de ácido úrico o uricasa, de manera que en estas especies el producto final de las purinas es la alantoina, muy soluble. Los seres humanos y la mayor parte del resto de los homínidos perdieron la capacidad de producir la enzima uricasa hace casi 18 millones de años. Ello permite la acumulación de ácido úrico. Sea por producción excesiva de ácido úrico o por excreción renal insuficiente, esta acumulación conduce a la supersaturación de ion urato en la sangre y a la precipitación de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial, los tejidos blandos y los órganos. El urato se produce por la conversión de una molécula muy soluble, la hipoxantina, en xantina, menos soluble, que a su vez se convierte en ácido úrico, muy insoluble, mediante oxidaciones progresivas en el anillo de purina catalizadas por la enzima xantina oxidasa. La xantina oxidasa está presente en varios órganos, aunque la mayor parte de su actividad tiene lugar en el hígado y en los intestinos. La eliminación de urato es muy importante, dada su capacidad para causar enfermedad. La acumulación diaria total de ácido úrico por síntesis *de novo*, degradación de nucleótidos, y consumo alimentario normalmente se equilibra mediante la excreción renal de aproximadamente dos tercios del recambio total de urato y una eliminación intestinal del tercio restante.

Dicho de manera sencilla, la hiperuricemia se produce cuando la producción de urato no está equilibrada con la excreción renal. En el 90% de todos los pacientes con gota, la causa de este desequilibrio es una excreción renal insuficiente. El 10% restante de los casos de gota obedecen a una producción excesiva de purinas o una combinación de producción excesiva y excreción insuficiente. Las causas no genéticas

TABLA 257-1 CAUSAS NO GENÉTICAS DE HIPERURICEMIA

EXCRECIÓN INSUFICIENTE DE ÁCIDO ÚRICO

Trastornos clínicos

Disminución de la filtración glomerular
Hipertensión
Obesidad
Esclerosis sistémica
Nefropatía por plomo

Fármacos

Diuréticos
Etanol
Dosis bajas de salicilatos (0,06-3 g/día)
Ciclosporina
Tacrolímús
Levodopa
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
 β -bloqueantes
Ácido nicotínico
Extracto pancreático

PRODUCCIÓN EXCESIVA DE ÁCIDO ÚRICO

Trastornos clínicos

Neoplasias mieloproliferativas y linfoproliferativas
Obesidad
Psoriasis

Componentes dietéticos

Bebidas alcohólicas (sobre todo cerveza)
Carne roja, vísceras, mariscos
Jarabe de maíz rico en fructosa

TABLA 257-2 CAUSAS GENÉTICAS DE HIPERURICEMIA

SÍNDROME	FENOTIPO
METABOLOPATÍAS CONGÉNITAS DEL METABOLISMO DE LAS PURINAS	
Carencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa	Disfunción neurológica, cálculos renales, gota prematura
Actividad excesiva de fosforribosilpirofosfato sintetasa	Disfunción neurológica, gota prematura
NECROSIS CELULAR Y GENERACIÓN DE URATO EXCESIVA	
Glucogenosis I	Restricción del crecimiento, lactoacidosis, gota prematura
Glucogenosis III	Gota prematura
Glucogenosis V	Gota prematura
Glucogenosis VII	Gota prematura
Carencia de fructosa-1-fosfato aldolasa	Restricción del crecimiento, insuficiencia hepática, gota prematura
Carencia de mioadenilato desaminasa	Miopatía, gota
Carencia de carnitina palmitoiltransferasa II (inicio tardío)	Rabdomiólisis, gota
EXCRECIÓN RENAL DE ÁCIDO ÚRICO INSUFICIENTE	
Nefropatía quística medular	Disfunción renal, gota prematura
Nefropatía hiperuricémica juvenil familiar	Disfunción renal, gota prematura
Mutaciones del transportasoma de ácido úrico	
GLUT-9	Gota familiar
ABCG2	Gota familiar
URAT1	Gota familiar

de hiperuricemia comprenden otras enfermedades, componentes alimentarios y fármacos (tabla 257-1). Estos factores pueden causar un aumento de producción o una disminución de la depuración renal de ácido úrico. Del mismo modo, las causas genéticas de hiperuricemia (tabla 257-2) alteran la producción o la eliminación de ácido úrico.³

Excreción renal insuficiente de urato

El glomérulo filtra por completo el ácido úrico, al tratarse de una molécula pequeña no unida a proteínas. En personas sanas, alrededor del 8% al 10% de la carga filtrada se elimina finalmente por la orina. Los distintos transportadores tubulares renales que determinan la proporción de ácido úrico filtrado que se excreta realmente están localizados en los túbulos contorneados proximales y se denominan en conjunto *transportasoma* (fig. 257-1). En este segmento se producen tanto reabsorción como secreción

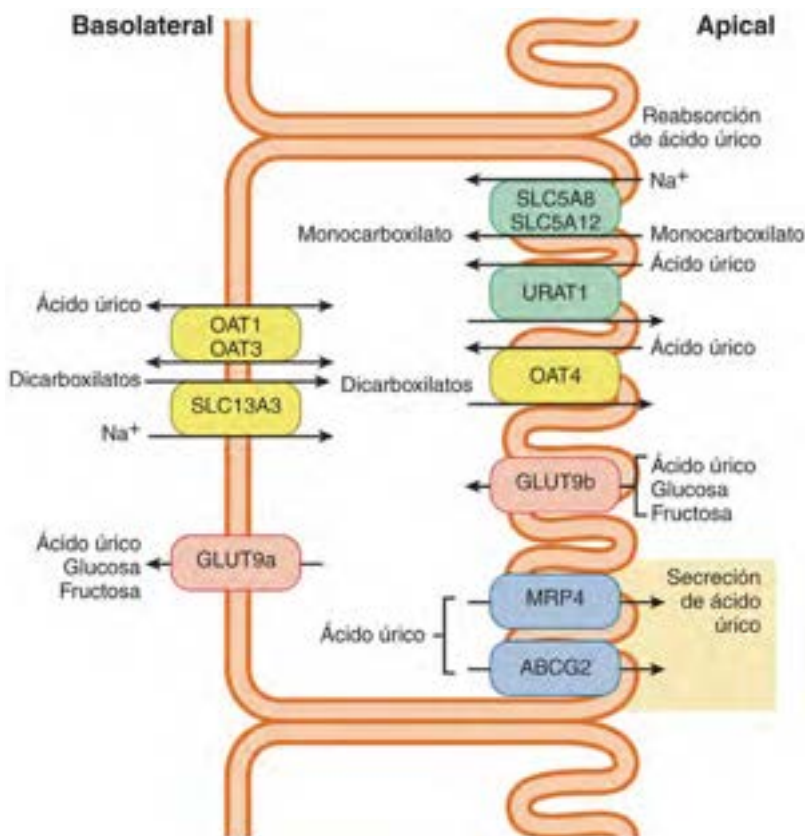


FIGURA 257-1. Transporte renal de urato en el túbulo proximal. El urato sérico alcanza la luz del túbulo mediante filtración glomerular y mediante secreción a través del epitelio tubular proximal. La secreción de urato se ve facilitada en dirección luminal por MRP4, UAT, ABCG2 y NTP1, y en la membrana basolateral por OAT1 y OAT3. La reabsorción de urato desde la luz tubular es favorecida por URAT1, OAT4, OAT10 y la isoforma corta de GLUT (GLUT9b) y, en la membrana basolateral, por la isoforma larga (GLUT9a). ABCG2, transportador de casete de unión a trifosfato de adenosina; GLUT, transportador de glucosa; MRP, proteína relacionada con resistencia farmacológica múltiple; NTP, proteína de transporte de fosfato sódico; OAT, transportadores de ácidos orgánicos; URAT, transportador de ácido úrico.

por las acciones de varios transportadores de ácidos orgánicos, con un efecto neto de reabsorción de casi el 90% del ácido úrico filtrado en el glomérulo. Los transportadores de ácidos orgánicos son responsables también de la eliminación de ácidos orgánicos distintos del ácido úrico, así como de la de fármacos de uso frecuente. El transportador tubular más importante de ácido úrico es el URAT1. Este transportador intercambia iones urato por otros iones orgánicos monocarboxilato en ambos sentidos, a través de la membrana luminal de las células tubulares proximales. Es posible estimular este sistema para reabsorber más ácido úrico de la luz tubular mediante elevación de las concentraciones epiteliales tubulares de lactato, de piruvato o de cetoácidos, como el acetoacetato y el β -hidroxibutirato. Algunos fármacos, cuando están presentes en la luz tubular, desplazan el ácido úrico del transportador, aumentando la pérdida urinaria de ácido úrico. Estos fármacos incluyen el lesinurad y la probenecida.

Cuando se compara la depuración renal de ácido úrico entre hombres adultos sanos y hombres con gota, los pacientes con gota excretan solo el equivalente al 70% del ácido úrico que excretan las personas sanas con una concentración sérica de urato determinada. En general, los afectados por gota precisan una concentración sérica de urato 1,7 mg/dl más alta para alcanzar el mismo grado de excreción que las personas sanas.

La mayoría de los polimorfismos genéticos asociados a gota en estudios de asociación del genoma completo codifican los distintos componentes del transportasoma de ácido úrico (v. fig. 257-1). Los polimorfismos en el transportador de glucosa GLUT-9 (codificado por el gen *SLC2A9*) son, estadísticamente, los principales determinantes del urato sérico. El ABCG2 es un transportador multifuncional que pertenece a la familia de casete de unión a trifosfato de adenosina (ATP) presente en el túbulo proximal renal, así como en el intestino delgado y en el hígado. Los polimorfismos en el gen que codifica el URAT1 provocan hipouricemia o hiperuricemia. Una mutación con pérdida de función causa hipouricemia renal familiar.

La varianza del urato sérico explicada por estas variantes genéticas frecuentes es solo alrededor del 6% de la varianza total observada en personas con o sin gota. Técnicas parecidas de estratificación del riesgo muestran que el 67% de la varianza se relaciona con factores no genéticos, como creatinina sérica, consumo de alcohol y componentes del síndrome metabólico.

Producción excesiva de urato

En alrededor del 10% de las personas con gota, la hiperuricemia es provocada por una producción excesiva de ácido úrico, en vez de por una excreción renal insuficiente.

En la mayoría de los casos, la hiperuricemia refleja un recambio celular acelerado (p. ej., por enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas, psoriasis, estados hemolíticos crónicos, policitemia vera y ciertas glucogenosis musculares) o por aumento de la degradación de nucleótidos de purina (p. ej., alcoholismo o consumo excesivo de fructosa). Además de estas causas secundarias de producción excesiva de urato, hay trastornos primarios que aumentan igualmente la producción de urato. Son metabolopatías congénitas que aumentan la síntesis *de novo* de purinas, como en el incremento de actividad de la fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPP) o en la disminución del rescate de purina, observados en las carencias completas o parciales de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) (síndrome de Lesch-Nyhan y síndrome de Kelley-Seegmiller, respectivamente). Con independencia de la causa, el exceso de producción de urato se determina en virtud de la presencia de más de 1.000 mg de ácido úrico en orina de 24 h con una dieta occidental normal.

Patogenia de los cristales de urato monosódico monohidratado e inflamación

Los cristales de urato monosódico en articulaciones, tejidos blandos y órganos son la causa del dolor y la destrucción en la gota. Los cristales de urato se forman solo cuando las circunstancias fisiológicas lo permiten. En el plasma, el urato se hace insoluble en concentraciones de 6,8 mg/dl (408 μ mol/l) con pH de 7,4 y temperatura corporal normal. Un descenso del pH o de la temperatura disminuye el umbral de solubilidad. Sin embargo, no todas las personas con hiperuricemia forman cristales. Puede haber necesidad adicional de «factor de nucleación», elemento que sigue estando mal caracterizado.

Los cristales de urato monosódico se forman en las articulaciones y en los tejidos blandos bastante antes de que los pacientes experimenten síntomas de gota. Se depositan en estructuras pequeñas en forma de red, denominadas *microtofos*, sobre la superficie del cartílago y del revestimiento sinovial. Estos microtofos crecen lentamente, pero por lo general son estables mientras su entorno no cambie notablemente en lo que respecta al pH, concentración de urato o temperatura. En el momento del primero y de los siguientes brotes, algo cambia en el entorno articular para hacer que estas estructuras en forma de red se rompan y desprendan numerosos cristales al interior del espacio articular. Estos cristales recién liberados y no opsonizados activan receptores en los macrófagos sinoviales y, después, son fagocitados por monocitos y macrófagos, lo que produce una interacción con el inflammasoma NLRP3. Ello provoca una producción

rápida de interleucina 1 β (IL-1 β), responsable de todos los signos esenciales de la inflamación intensa asociada a la gota aguda.⁴

Aunque los monocitos y los macrófagos son la principal fuente celular de IL-1 β , en los focos inflamatorios (p. ej., articulaciones) predominan los neutrófilos, y los cristales de urato monosódico se vuelven extremadamente proinflamatorios mediante la activación de los mismos para generar especies reactivas del oxígeno. Sin embargo, los neutrófilos también juegan un papel esencial en la resolución de la gota aguda mediante la formación de las trampas extracelulares de neutrófilos (TEN). Las proteasas de los neutrófilos se liberan dentro de las TEN y condicionan la formación de agregados celulares, que contienen detritos y ADN celular. Estos agregados celulares dentro de las TEN pueden degradar con rapidez las citocinas proinflamatorias y permitir de este modo la resolución espontánea de la inflamación articular en 3 días (incluso sin tratamiento). Por tanto, los neutrófilos juegan un papel dual en la inflamación gotosa, porque inicialmente la amplifican y luego median su resolución.⁵

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Gota clásica

La historia natural de la gota clásica se produce en tres fases: hiperuricemia asintomática, síntomas agudos intermitentes de gota y síntomas crónicos persistentes de gota.⁶ La velocidad de la progresión desde los síntomas iniciales a los persistentes es muy variable de una persona a otra y depende de muchos factores, entre los cuales destaca el grado de incremento de las concentraciones de urato sérico.

La hiperuricemia asintomática corresponde al estado en que el urato sérico excede el nivel de solubilidad (6,8 mg/dl), sin que hayan producido aún síntomas por depósito de cristales. Solo un 15-20% de las personas con hiperuricemia son propensas a presentar cristales de urato monosódico, y para este grupo, el período de hiperuricemia asintomática inicia una fase de cambios estructurales subclínicos. En los hombres, la hiperuricemia asintomática empieza a menudo en la pubertad, mientras que en las mujeres suele retrasarse hasta la menopausia.

Las manifestaciones clínicas iniciales de gota aparecen habitualmente décadas después de una hiperuricemia asintomática. En los hombres, la primera crisis suele registrarse entre la cuarta y la sexta décadas de la vida. En las mujeres, la edad de inicio es más avanzada y varía en función de diversos factores, de los que el más importante es la menopausia. La crisis de gota clásica se caracteriza por aparición rápida de calor, inflamación, eritema y dolor muy intenso en una o, a veces, en dos articulaciones. El dolor característico evoluciona de su punzada más débil a su grado más intenso en un período de 8 a 12 h. Los episodios iniciales suelen ser monoarticulares en la extremidad inferior. La articulación afectada con más frecuencia es la primera articulación metatarsofalángica (dando lugar a la denominada *podagra*), seguida de las del tobillo, el mediopié y la rodilla (fig. 257-2). Años después de los brotes recurrentes de gota, el proceso también puede afectar a las articulaciones de la extremidad superior, como las muñecas, los codos y las articulaciones pequeñas de la mano. Durante los brotes de gota se registran en ocasiones síntomas generales como fiebre, escalofríos y malestar, además de un eritema intenso que se extiende más allá de la región de la articulación afectada. Ello provoca a veces confusión con proceso infeccioso.

Los factores que inducen los brotes son los que causan fluctuaciones en la concentración sérica de urato, como traumatismo, intervención quirúrgica, inanición, consumo excesivo de ciertos alimentos ricos en purinas y cualquier fármaco que aumente o disminuya el urato sérico.

Otra característica de los brotes de gota clásica es su tendencia a la remisión espontánea por razones expuestas previamente. En los primeros brotes agudos, la duración de la crisis es de 5 a 8 días. La remisión de los síntomas es gradual, pero completa, incluso sin tratamiento antiinflamatorio. Durante los períodos entre los brotes no hay dolor articular, aunque los análisis del líquido sinovial siguen registrando una inflamación de grado bajo y la presencia de cristales de urato monosódico.

Con el paso del tiempo, el paciente sin tratamiento progresa a artritis gotosa persistente, denominada también *gota avanzada*. Esta fase aparece por lo general 10 o más años después de la gota intermitente aguda y es evidente cuando desaparecen los períodos asintomáticos entre crisis agudas. Los brotes de gota pueden seguir apareciendo sobre este trasfondo de dolor continuo. La intensidad del dolor crónico no es tan pronunciada como la de los brotes agudos.

El tofo subcutáneo es la lesión más característica de la gota avanzada. La aparición de depósitos tofáceos de urato monosódico depende de la duración y del grado de hiperuricemia, así como de la presencia de proteinuria. Los tofos subcutáneos aparecen en cualquier región corporal, aunque son más frecuentes en los dedos de la mano, las muñecas, los pabellones auditivos, las rodillas y la bolsa del olécranon, así como en los puntos de presión en la región cubital del antebrazo y del tendón de Aquiles (fig. 257-3). En esta fase la gota se confunde a veces con una artritis reumatoide, sobre todo si los tofos son interpretados como nódulos reumatoides.

Presentaciones de gota atípica

Alrededor del 5% de los pacientes con gota presentan síntomas antes de los 25 años de edad. La gota prematura afecta a un subgrupo especial de pacientes que, por lo general, tienen un componente genético (v. tabla 257-2), con evolución clínica más rápida y con necesidad de tratamiento antihiperuricémico más intensivo.

En los análisis más extensos, las mujeres representan solo un 5% del total de los afectados por gota. Esta proporción está cambiando y la gota está empezando a ser más frecuente en las mujeres de edad avanzada. La mayoría de las mujeres con gota son posmenopáusicas. Los casos de gota premenopáusica se asocian con frecuencia a insuficiencia renal e hipertensión, tratamientos con diuréticos tiazídicos o notable predisposición genética. La gota en las mujeres mayores puede diferir de la gota clásica en su propensión a afectar a articulaciones dañadas previamente por artrosis, como las rodillas o las articulaciones interfalángicas distales con nódulos de Heberden.

DIAGNÓSTICO

La hiperuricemia es un factor de riesgo fundamental para presentar gota, pero no es una prueba diagnóstica fiable, puesto que numerosas personas con concentración sérica elevada de urato nunca sufren gota. Tampoco es fiable la concentración sérica de urato durante un brote agudo de gota, siendo así que puede ser hasta 1,5-2 mg/dl más baja que la concentración habitual. El diagnóstico definitivo de gota se establece con microscopía de luz polarizada compensada del líquido sinovial aspirado de la articulación afectada. La presencia de cristales intracelulares con forma de aguja y birrefringencia muy negativa es el patrón de referencia diagnóstico. Un hallazgo microscópico similar en el material aspirado de un tofo o en el líquido que drena espontáneamente de él confirma también el diagnóstico de gota.

La constatación en el líquido sinovial se realiza tan solo en el 10% de los pacientes diagnosticados de gota. El diagnóstico de sospecha de gota está basado en una combinación de síntomas articulares agudos y antecedentes personales o familiares del paciente. Las características clave incluyen eritema articular, dificultad para caminar, tiempo hasta el dolor máximo inferior a 24 h, resolución en 2 semanas, presencia de tofo y antecedentes de afectación de la primera articulación metatarsofalángica.⁷ Los antecedentes personales revelan en ocasiones enfermedades concurrentes que se asocian con frecuencia a gota o el uso de fármacos asociados a retención de urato.

La presentación clínica característica es el inicio rápido (durante 8-12 h) de dolor intenso en una o en varias articulaciones de la extremidad inferior (sobre todo el dedo gordo, el mediopié y el tobillo). El diagnóstico de sospecha tiene mucha más trascendencia si ha habido crisis parecidas con remisión espontánea hasta alcanzar un estado asintomático.

La evaluación radiográfica no es útil en las primeras fases de la gota, excepto para descartar una fractura. En la gota avanzada, las articulaciones afectadas presentan en



FIGURA 257-2. Inflamación intensa en la artritis gotosa aguda. A. Se aprecia inflamación notable de la primera articulación metatarsofalángica (podagra). Es característico un tono azulado oscuro sobre un eritema intenso. B. Se observa inflamación del tobillo con eritema que se extiende más allá de la articulación tibiotalar.



FIGURA 257-3. Localizaciones características de los tofos gotosos. A. En el codo, los tofos forman nódulos duros a lo largo de la cresta cubital o nódulos múltiples en el interior de la bolsa del olécranon. B. Los tofos auriculares son infrecuentes, pero pueden facilitar la identificación de cristales de ácido úrico cuando están presentes. C. Pueden formarse tofos subcutáneos pequeños a lo largo de los pliegues de flexión de los dedos. D. Los tofos sobre las articulaciones interfalángicas proximales o distales se confunden en ocasiones con nódulos de Bouchard o de Heberden, respectivamente.



FIGURA 257-4. Signo del doble contorno. Comparación de la ecografía de una rodilla normal (izquierda) y gotosa (derecha) con la sonda en orientación transversal suprarrotuliana y la rodilla en flexión. Las rodillas normales muestran unos tejidos blandos que se sitúan por encima de una capa anecógena (negra), que corresponde al cartilago hialino. La tira brillante única es la cortical ósea de la parte anterior del fémur distal. La rodilla gotosa presenta el signo del «doble contorno» debido a la capa de cristales que cubre el cartilago hialino y el contorno brillante inferior correspondiente a la corteza femoral.

ocasiones erosiones periarticulares en sacabocados con bordes sobresalientes característicos. La ecografía puede detectar cristales de urato monosódico formando capas sobre el cartilago articular en la fase inicial y puede ser diagnóstica (fig. 257-4). La resonancia magnética no forma parte de la evaluación ordinaria, pero muestra tofos en los tejidos blandos e intraarticulares antes de que sean clínicamente aparentes.

El diagnóstico diferencial de la gota aguda comprende infección bacteriana, traumatismo, sarcoidosis y artropatía por pirofosfato cálcico (seudogota). Otras enfermedades que en ocasiones pueden confundirse con la gota avanzada son artritis reumatoide, artritis reactiva y artropatía por pirofosfato cálcico.

reservando el uso de los fármacos hipouricemiantes para los pacientes con brotes frecuentes. Esta última aproximación no se basa en la evidencia.

Independientemente del abordaje elegido, es preciso hacer hincapié en la educación del paciente para que el resultado del tratamiento sea óptimo.¹⁰ No solo hay que informar a los pacientes sobre cambios en la alimentación y otros cambios del estilo de vida, como pérdida de peso,¹¹ que disminuyen el ácido úrico sérico y previenen los brotes (tabla 257-3), sino que también se les debe indicar que su enfermedad es causada por una carga excesiva de cristales de urato monosódico que ya están presentes en sus articulaciones y tejidos blandos. Este conocimiento de la enfermedad subyacente en la artritis gotosa ayuda a centrar la atención, más que en los síntomas, en la «carga de urato» como objetivo terapéutico principal.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

Dado que no se dispone de ensayos aleatorizados definitivos, las recomendaciones de práctica actuales difieren en el tratamiento en algunas áreas.^{8,9} El American College of Rheumatology recomienda un abordaje «tratar por objetivo», que emplea fármacos hipouricemiantes para reducir las concentraciones de ácido úrico sérico por debajo de 6 mg/dl en los pacientes con antecedentes de dos brotes clínicos o más y con una monitorización estrecha de las mismas. Por el contrario, las recomendaciones de 2016 del American College of Physicians se basan en «tratar los síntomas», fomentando el uso de fármacos antiinflamatorios (v. más adelante) para controlar los brotes y

Artritis gotosa aguda

El objetivo terapéutico en el brote de gota es calmar el dolor y ponerle fin lo antes posible. Por lo general es útil dejar en reposo la articulación dolorosa y aplicar frío, aunque habitualmente es necesaria una intervención farmacológica para aliviar el dolor lancinante que puede persistir varios días o más de 1 semana. Las opciones terapéuticas son antiinflamatorios no esteroideos (AINE),¹² colchicina oral¹³ y corticoesteroides. Se usan AINE con frecuencia, si bien pueden ser inapropiados en los pacientes con insuficiencia renal o úlcera péptica. La pauta recomendada de colchicina oral en las primeras 24 h es de 1,2 mg (dos comprimidos) al inicio del brote, seguida de otra dosis de 0,6 mg

TABLA 257-3 RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS DEL AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY SOBRE EL ESTILO DE VIDA Y LA ALIMENTACIÓN PARA PACIENTES CON GOTA

Pérdida de peso para pacientes obesos	Evitación del consumo de: Visceras Bebidas azucaradas con jarabe de maíz rico en fructosa Abuso del alcohol
Alimentación sana	Limitación del consumo de: Carne de vacuno, cerdo o cordero, marisco Cerveza
Ejercicio para estar en forma	Recomendación del consumo de: Lácteos semidesnatados
Abandono del consumo de tabaco	
Mantenimiento de una hidratación adecuada	

1 h después. Los 7-10 días siguientes se administran una o dos dosis diarias de colchicina según la función renal. Pueden administrarse corticoesteroides por vía oral (p. ej., prednisona, 30 mg una vez al día), intramuscular o intraarticular para los síntomas de gota aguda, y es una opción útil en los pacientes con disfunción renal o intolerancia a la colchicina. Un metaanálisis de los ensayos controlados aleatorizados doble ciego indica que la eficacia de la metilprednisona puede ser parecida a la de los AINE (naproxeno e indometacina), y que puede ser algo más segura para el tratamiento de la gota aguda activa. Los factores fundamentales para que el tratamiento de un brote agudo de gota sea efectivo son iniciar pronto el tratamiento, administrar una dosis adecuada de antiinflamatorios y mantener el régimen hasta que el brote haya cesado por completo (habitualmente 6-10 días). Durante el brote agudo, las personas que ya estaban en tratamiento antihiperuricémico deben mantenerlo, pero no debe iniciarse este tratamiento durante el brote agudo.

Tratamiento antihiperuricémico

El objetivo principal del tratamiento de la gota es reducir la concentración sérica de ácido úrico sérico por debajo del punto de saturación, para detener el proceso de cristalización y disminuir de manera gradual la carga de urato acumulada. Las directrices de 2012 del American College of Rheumatology recomiendan una concentración sérica de urato inferior a 6 mg/dl en todas las personas, con una cifra aún más baja (< 5 mg/dl) en los pacientes con gota más avanzada. Se recomienda un tratamiento antihiperuricémico a todos los pacientes con dos o más brotes anuales de gota, con enfermedad avanzada o con cálculos renales. El alopurinol y el febuxostat son inhibidores de la xantina oxidasa y se consideran el tratamiento antihiperuricémico de primera línea. Las directrices del American College of Rheumatology recomiendan una dosis inicial de alopurinol \leq 100 mg/día. La dosis se incrementa de manera gradual en 100 mg cada 2-5 semanas, con determinación del urato sérico hasta conseguir la concentración apropiada. La dosis máxima de alopurinol aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. es de 800 mg/día. En caso de insuficiencia renal crónica avanzada, la dosis inicial debe ser 50 mg/día, con incrementos de la dosis de 50 mg. El febuxostat es un tratamiento antihiperuricémico alternativo y debe utilizarse en los pacientes en los que el tratamiento con alopurinol ha fracasado, o con sensibilidad o intolerancia comprobada al alopurinol.¹¹ La dosis inicial de febuxostat de 40 mg/día puede incrementarse a 80 mg/día después de 2 semanas de tratamiento si no se ha conseguido la concentración apropiada de urato sérico. En un ensayo aleatorizado sobre pacientes gotosos con enfermedad cardiovascular coexistente, la frecuencia global de episodios cardiovasculares fue parecida en los pacientes tratados con febuxostat y alopurinol, pero las muertes de causa cardiovascular o de cualquier otra causa fueron más frecuentes en el grupo tratado con febuxostat que en el tratado con alopurinol por motivos desconocidos.¹²

En los pacientes con gota, pero que no consiguen una concentración apropiada de urato sérico a pesar de una dosis máxima de alopurinol o febuxostat, puede añadirse un uricosúrico (probenecida, hasta 2 g diarios). La pegloticasa (8 mg por infusión i.v. cada 2 semanas) es una uricasa pegilada (monometilpolietilenglicol) conjugada recombinante administrada por vía intravenosa que baja mucho la concentración sérica de urato. Está aprobada por la FDA para tratar la gota en los pacientes en los que el tratamiento convencional no ha sido efectivo.

Antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento antihiperuricémico, el paciente debe recibir tratamiento antiinflamatorio para prevenir o disminuir el aumento previsible de actividad asociado al inicio del tratamiento antihiperuricémico. La profilaxis antiinflamatoria se realiza con colchicina una o dos veces al día, o con una dosis baja de AINE. La profilaxis debe prolongarse hasta que el paciente no haya tenido brotes de gota durante 6 meses o más.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE Pirofosfato cálcico dihidratado

DEFINICIONES

El grupo heterogéneo de trastornos clínicos asociados a cristales de pirofosfato cálcico dihidratado se denomina en conjunto *enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico*. En él se incluye el hallazgo radiográfico frecuente de condrocalcinosis, que con frecuencia es asintomático. La sinovitis aguda asociada a cristales intraarticulares de pirofosfato cálcico puede ser muy parecida a la de la gota y por eso se denomina *seudogota*. Los cambios más crónicos asociados a la destrucción de hueso y de cartilago causada por pirofosfato cálcico se denominan *artropatía por pirofosfato*. Estos trastornos se subclasifican como familiares (genéticos), metabólicos y esporádicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la prevalencia real de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico, pero en general se cree que está infradiagnosticada, al confundirse en ocasiones con otras formas de artritis.¹² Se ha estudiado ampliamente la prevalencia de la condrocalcinosis radiográfica, y ha quedado claro que es un fenómeno relacionado con la edad. La condrocalcinosis de los meniscos y del cartilago articular de la rodilla afecta al 4% de las personas de entre 55 y 59 años, al 18% de las comprendidas entre 80 y 84 años, y al 27% de los mayores de 85 años.

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad clínica por pirofosfato cálcico se divide en tres categorías según la etiología de la alteración del metabolismo del pirofosfato inorgánico. Las categorías son hereditaria (familiar), esporádica (idiopática) y metabólica. Los tres tipos de enfermedad por pirofosfato cálcico están asociados a acumulación extracelular de pirofosfato inorgánico alrededor de los condrocitos, y este pirofosfato inorgánico extracelular es necesario para la formación de cristales de pirofosfato cálcico.

Las formas hereditarias de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico suelen deberse a aumento del transporte transmembrana de pirofosfato inorgánico intracelular del condrocito a su matriz extracelular, mediante disminución de la actividad de las hidrolasas de pirofosfato protectoras, o bien a la alteración de las influencias de factores que aumentan el pirofosfato inorgánico extracelular, como el factor de crecimiento transformante β , las proteínas morfógenas óseas 2 y 4, el ácido ascórbico y la osteopontina.

Las mutaciones en los transportadores son infrecuentes en la forma esporádica de la enfermedad por pirofosfato cálcico. Los condrocitos viejos en cultivo producen bastante más pirofosfato inorgánico que los condrocitos más jóvenes, aunque no está claro el mecanismo preciso.

Las enfermedades metabólicas que predisponen a enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico son hemocromatosis, hiperparatiroidismo, hipomagnesemia (como en el síndrome de Gitelman) e hipofosfatasia. Todas estas enfermedades metabólicas aumentan el pirofosfato inorgánico extracelular o producen otras alteraciones en la matriz del cartilago que favorecen la formación de cristales de pirofosfato cálcico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico tiene distintas presentaciones. Con frecuencia es asintomática (lantánica) y solo se detecta por presencia de condrocalcinosis en las radiografías. La manifestación clínica más frecuente responsable aproximadamente del 60% de los casos de enfermedad por pirofosfato cálcico es una artritis poliarticular en articulaciones que no suelen estar afectadas en la artrosis primaria, como las muñecas, los hombros y las articulaciones metacarpofalángicas (sobre todo la segunda y la tercera articulaciones metacarpofalángicas).¹³ Esta forma de enfermedad por pirofosfato cálcico se denomina *seudoartrosis* y se relaciona a veces con crisis inflamatorias esporádicas. La presentación monoarticular aguda se denomina *seudogota*. El dolor y la inflamación de la *seudogota* son a menudo parecidos a los observados en la gota. El inicio no suele ser tan repentino como en la gota y las crisis tienden a durar más, con frecuencia meses. La *seudogota* es más frecuente en las articulaciones grandes que en las pequeñas. La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico se presenta en ocasiones como cuadro inflamatorio poliarticular crónico, similar a una artritis reumatoide o una polimialgia reumática.

La enfermedad por pirofosfato cálcico se diagnostica mediante identificación de condrocalcinosis radiográfica en un paciente con una historia clínica compatible con dicha enfermedad (fig. 257-5). El diagnóstico definitivo se establece a partir del hallazgo de cristales de pirofosfato cálcico mediante microscopía con luz polarizada compensada en el líquido sinovial.¹⁴

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No hay un tratamiento específico de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico.¹⁵ En los pacientes con enfermedad por pirofosfato cálcico asociada a enfermedad metabólica, el tratamiento y la neutralización de la enfermedad metabólica mejoran algo la artritis, aunque no ocurre así



FIGURA 257-5. Artropatía de la rodilla por pirofosfato cálcico dihidratado. Se observan signos radiográficos de condrocalcinosis, con calcificación del fibrocartilago en forma de depósitos lineales gruesos paralelos al hueso subcondral y separados de él.

en la hemocromatosis hereditaria tratada con flebotomía. El tratamiento es sintomático, tanto en la forma aguda como en la forma crónica. Los AINE son la base del tratamiento. Puede utilizarse colchicina oral en dosis bajas tanto en la forma aguda como en la crónica. También se ha comprobado que los corticosteroides intraarticulares son efectivos en la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico sintomática. La anakinra, un inhibidor de la IL-1, se ha demostrado eficaz en esta indicación «no aprobada» durante los brotes de la enfermedad por pirofosfato cálcico. Por el contrario, la viscosuplementación intraarticular (ácido hialurónico) puede empeorar los síntomas articulares.

ARTROPATÍA ASOCIADA A APATITA (FOSFATO CÁLCICO BÁSICO)

Los cristales de fosfato cálcico básico comprenden varios tipos diferentes de cristales. El más frecuente es la hidroxiapatita. Los cristales de fosfato cálcico básico se diferencian de los de urato monosódico o pirofosfato cálcico por no ser identificables con microscopía óptica con luz polarizada. Estos cristales diminutos causan varios trastornos clínicos importantes. Aunque los cristales de fosfato cálcico básico están presentes en el 50% de las muestras de líquido sinovial artroscópico, no se conoce la incidencia ni la prevalencia de las manifestaciones clínicas individuales asociadas a la apatita. Ello resulta especialmente significativo en los síndromes por apatita más graves y destructivos, como el llamado hombro de Milwaukee y la calcinosis tumoral. La prevalencia del trastorno más frecuente asociado a la apatita, la periartrosis cálcica del hombro, fue del 3% en un extenso estudio norteamericano.

BIOPATOLOGÍA

Igual que los cristales de urato monosódico y pirofosfato cálcico, los cristales de fosfato cálcico básico tienen efectos proinflamatorios al ser fagocitados por los sinoviocitos residentes y por los leucocitos atraídos. A diferencia de los cristales de urato monosódico y pirofosfato cálcico, los cristales de apatita no actúan aparentemente mediante el inflammasoma NLRP3, sino que los cristales de fosfato cálcico básico se disuelven en el fagosoma ácido y aumentan la concentración intracelular de calcio, activando a continuación las vías de señalización dependientes del calcio. Estas vías estimulan los sinoviocitos, para aumentar la producción de factor de necrosis tumoral α e IL-6, y estimulan los neutrófilos a fin de incrementar los radicales de oxígeno proinflamatorios. Los fibroblastos en el revestimiento articular y en los tejidos blandos circundantes son estimulados para aumentar la producción de varias metaloproteinasas de la matriz, como colagenasa 1, colagenasa 3 y estromelisinina 1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DEPÓSITO DE FOSFATO CÁLCICO BÁSICO

Las manifestaciones clínicas del depósito de fosfato cálcico básico pueden ser agudas o crónicas, y su causa es idiopática, hereditaria o secundaria a otras enfermedades que producen hipercalcemia (tabla 257-4). Los cristales de fosfato cálcico básico están presentes en un 50% de las muestras de líquido sinovial de rodillas con artrosis. Su detección se correlaciona con cambios radiográficos avanzados secundarios a un deterioro más rápido

TABLA 257-4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE FOSFATO CÁLCICO BÁSICO

Artrosis y depósito de fosfato cálcico básico
Artritis inflamatoria aguda
Periartritis inflamatoria aguda
Artropatía no inflamatoria crónica
Hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID)
Calcinosis tumoral
Calcificaciones asociadas a estados hipercalcémicos
Hiperparatiroidismo
Hipervitaminosis D
Sarcoidosis
Cáncer metastásico
Mieloma
Leucemia

en estas rodillas artrosicas.¹⁶ La artritis inflamatoria aguda asociada a depósito de fosfato cálcico básico es parecida en muchos aspectos a la inducida por la gota y la pseudogota, y se ha denominado *seudoseudogota*. Los pacientes suelen ser más jóvenes y habitualmente presentan signos de depósito de fosfato cálcico básico en los tejidos blandos en otras regiones corporales. Las calcificaciones periarticulares suelen ser asintomáticas. Sin embargo, el depósito de fosfato cálcico básico provoca una inflamación aguda e intensa de los ligamentos, los tendones y las bolsas sinoviales alrededor de una articulación, denominada *periartrosis cálcica aguda* y frecuente alrededor de los hombros y de las caderas, aunque también se produce en los dedos de las manos o de los pies, las muñecas y los tobillos.

La artropatía más destructiva asociada a fosfato cálcico básico es el hombro de Milwaukee, que se caracteriza por derrames hemorrágicos no inflamatorios voluminosos que contienen cristales de fosfato cálcico básico con o sin cristales de pirofosfato cálcico. El proceso destruye el manguito de los rotadores y provoca inestabilidad notable, así como disolución del cartilago glenohumeral. El proceso afecta también a las rodillas. Igual que la periartrosis cálcica aguda, el hombro de Milwaukee es 4 veces más frecuente en la mujer que en el hombre.

La hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID) predomina en los hombres y en las personas ancianas. La imagen radiográfica de esta enfermedad consiste en osificaciones ondulantes en la cara anteroexterna de las vértebras, sobre todo en la columna dorsal. La HEID suele ser asintomática, pero los osteófitos comunicados muy grandes pueden causar dolor. En la columna cervical pueden causar incontinencia disfgia.

La calcinosis tumoral idiopática es infrecuente, aunque más prevalente en los jóvenes de origen africano. Estas personas presentan masas calcificadas irregulares grandes en los tejidos blandos de los hombros, las caderas y los codos. Algunos casos muestran una incidencia familiar y enfermedades asociadas a hiperfosfatemia.

Por último, las calcificaciones metastásicas pueden producirse en cualquier enfermedad asociada a hipercalcemia, como hiperparatiroidismo, hipervitaminosis D, sarcoidosis, cáncer metastásico, mieloma múltiple y leucemia.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

El tratamiento de la mayoría de los síndromes asociados a fosfato cálcico básico es farmacológico.¹⁷ En la artritis y en la periartrosis inflamatoria aguda, los AINE y la colchicina en dosis baja son la base del tratamiento sintomático. El derrame voluminoso persistente observado en el hombro de Milwaukee debe aspirarse periódicamente, a fin de disminuir la presión intracapsular. No se ha demostrado la efectividad adicional de las infiltraciones de corticosteroides en estas circunstancias. La calcinosis asociada a una alteración del metabolismo del calcio y el fósforo se aborda mejor tratando el proceso metabólico subyacente.

Grado A Bibliografía de grado A

- Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1870-1882.
- van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD010120.
- van Echteled I, Wechalekar MD, Schlesinger N, et al. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD006190.
- Yu J, Lu H, Zhou J, et al. Oral prednisolone versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute gout: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology*. 2018;26:717-723.
- Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD006077.
- Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1522-1528.

- A7. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378:1200-1210.
- A8. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD010457.
- A9. Perez-Ruiz F, Sundry JS, Miner JN, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1074-1080.
- A10. Hill EM, Sky K, Sit M, et al. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial. *J Clin Rheumatol*. 2015;21:120-125.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

258

FIBROMIALGIA, SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA Y DOLOR MIOFASCIAL

DANIEL J. CLAUW

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Fibromialgia es el término actual para las personas con un dolor osteomuscular crónico generalizado sin una causa alternativa identificada. Si el síntoma que se presenta es la astenia en lugar del dolor, a menudo se diagnostica a los sujetos de síndrome de fatiga crónica.¹ Los gastroenterólogos suelen ver exactamente a los mismos pacientes y se centran en sus síntomas digestivos, y a menudo utilizan los términos trastorno digestivo funcional, síndrome del intestino irritable (SII), dispepsia no ulcerosa, dolor torácico no cardíaco o alteración de la motilidad esofágica para explicar los síntomas del paciente. Los neurólogos atienden a estos pacientes por sus cefaleas o dolores faciales inexplicables, los urólogos por el dolor pélvico y los síntomas urinarios (y utilizan etiquetas como cistitis intersticial, prostatitis crónica, vulvodinia y vestibulitis vulvar), los odontólogos por los trastornos temporomandibulares (TTM), y así sucesivamente.

Hasta hace poco, estos síndromes dolorosos inexplicables dejaban perplejos a los investigadores, los clínicos y los pacientes, y se denominaban idiopáticos, funcionales o de somatización. Sin embargo, ahora está claro que:

- Los sujetos a veces solo tienen uno de estos síndromes dolorosos «idiopáticos» a lo largo de su vida. Pero, más a menudo, es probable que los sujetos con una de estas entidades, y sus familiares, tengan varias de estas enfermedades. Se han utilizado muchos términos para describir estos síndromes y síntomas agregados, incluidos síndromes somáticos funcionales, trastornos de somatización, afecciones del espectro aliado, síndromes de sensibilidad sensitiva, enfermedades crónicas multisintomáticas y síntomas inexplicados. El término más reciente acuñado por los National Institutes of Health de EE. UU. es probablemente el mejor aceptado en la actualidad: enfermedades solapadas con dolor crónico.
- Algunos de estos sujetos presentan enfermedades psicológicas o psiquiátricas identificables asociadas, pero muchos no, por lo que es importante comprender que la biopatología de estos procesos es independiente de la que se observa en los trastornos del estado de ánimo, el trastorno de estrés posttraumático (TEPT) y otros, aunque a veces se superpongan a ellos.
- Las mujeres tienen más probabilidades de padecer estos trastornos que los hombres (1,5-2 veces más), pero la diferencia entre los sexos es mucho más evidente en las muestras clínicas (especialmente en las de atención terciaria) que en las muestras de base poblacional.
- Los grupos de personas con estas afecciones (p. ej., fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, SII, cefalea, TTM, etc.) suelen presentar trastornos dolorosos y del procesamiento sensitivo, incluido el aumento del dolor a estímulos normalmente dolorosos o el dolor a estímulos normalmente indoloros. Esto puede identificarse en el historial del paciente (p. ej., preguntando por la sensibilidad a las luces brillantes, los olores, los fármacos), así como en estudios de investigación que utilizan pruebas sensitivas cuantitativas o pruebas de imagen neurológicas funcionales. Esto indica que estos sujetos tienen un problema mediado por el sistema nervioso central con un dolor o un procesamiento sensitivo potenciado que está contribuyendo al dolor y otras sensaciones somáticas que el sujeto experimenta, en lugar de simplemente un foco nociceptivo confinado a la región del cuerpo donde la persona está experimentando dolor actualmente.
- Tipos análogos de tratamientos son eficaces en todas estas enfermedades, incluidos tanto los tratamientos farmacológicos (p. ej., compuestos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, y gabapentinoides) como los no farmacológicos (p. ej., educación, ejercicio, terapia cognitivo-conductual [TCC]). Por el contrario, los sujetos con estas enfermedades no responden de forma característica a los tratamientos que son eficaces cuando el dolor se debe a una lesión o a trastornos inflamatorios de los tejidos (p. ej., AINE, opiáceos, infiltraciones locales, intervenciones quirúrgicas).

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Autonomous University of Mexico de ClinicalKey.es por Elsevier en marzo 16, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- Los subconjuntos de personas que padecen alguna afección dolorosa crónica (p. ej., lumbalgia, artrosis, trastornos autoinmunitarios, anemia drepanocítica, etc.) también presentan las mismas características fenotípicas y mecanismos subyacentes que los observados en la fibromialgia. Estos sujetos con fibromialgia por debajo del umbral muestran las mismas características patológicas y la misma capacidad de respuesta diferencial a los tratamientos dirigidos a la periferia frente a los dirigidos al centro.
- Es fundamental que los médicos que atienden a los pacientes con dolor crónico les evalúen en busca de este fenotipo, porque puede afectar drásticamente a los tratamientos que funcionan o no en un determinado sujeto con dolor crónico.

Hasta hace aproximadamente una década, estas enfermedades estaban todas situadas en el mismo (y tenue) terreno científico. Pero en un período relativamente corto, métodos de investigación como las pruebas experimentales del dolor, las pruebas de imagen funcionales y la genética han conseguido enormes avances en la comprensión de varias de estas enfermedades, sobre todo de la fibromialgia, el SII y el TTM. Muchos de los que trabajan en el campo del dolor (cap. 27) sienten ahora que gran parte del dolor crónico es en sí mismo una enfermedad neural, y que muchos de los mecanismos subyacentes que operan en estos síndromes dolorosos hasta ahora considerados idiopáticos o funcionales pueden ser similares sin importar si ese dolor está presente en todo el cuerpo (p. ej., en la fibromialgia) o localizado en la parte baja de la espalda, el intestino o la vejiga. Por ello, los términos más actuales que se utilizan para describir afecciones como la fibromialgia, el SII, el TTM, el síndrome de fatiga crónica, la vulvodinia y muchas otras entidades incluyen el «dolor centralizado» o la «sensibilización central» para dar a entender que el sistema nervioso central desempeña un papel destacado en la amplificación o la causa del dolor en la mayoría de los sujetos con estos síndromes (tabla 258-1). Muchos de estos hallazgos también se han observado en el síndrome de fatiga crónica, pero las diversas teorías fisiopatológicas sobre el síndrome de fatiga crónica varían ampliamente y son fuente de considerable controversia, por lo que este capítulo se centrará en los aspectos en los que la base probatoria es significativamente más sólida en el caso de la fibromialgia.

PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LA FIBROMIALGIA

El trastorno que ahora llamamos fibromialgia ha aparecido desde hace mucho tiempo en la literatura médica bajo otros términos, como *fibrositis* y *reumatismo psicógeno*. En la primera mitad del siglo xx, muchos pensaron que era una causa predominante de dolor muscular y un síntoma de tensión. La mayoría de los reumatólogos creían que no era una entidad.

La noción actual del trastorno fue desarrollada por Smythe y Moldofsky en la década de los setenta. El término *fibromialgia* reflejaba el concepto de que no existe una inflamación (-itis) concomitante, sino que se trata de una forma de dolor (-algia) que afecta a los tejidos conjuntivos de los pacientes afectados. Estos y otros investigadores describieron los puntos más frecuentes de extrema sensibilidad encontrados en la exploración de los pacientes con una fibromialgia, así como las anomalías que acompañan al sueño reparador. Yunus et al. caracterizaron entonces las manifestaciones más frecuentes del trastorno que se observan en el entorno de la vida real de las prácticas de reumatología.

El American College of Rheumatology (ACR) estableció por primera vez criterios normalizados para el diagnóstico de la fibromialgia en 1990. Un sistema de clasificación diseñado principalmente para futuros estudios de investigación requería el antecedente de dolor crónico generalizado (DCG), así como la identificación de al menos 11 de los 18 puntos posibles de sensibilidad en la exploración. Sin embargo, muchos clínicos han utilizado estos criterios en la práctica habitual para hacer el diagnóstico en pacientes individuales, y este uso no intencionado ha creado algunas de las ideas erróneas actuales sobre la fibromialgia. Los criterios revisados en 2010, 2011 y luego en 2016 han eliminado el requisito de encontrar puntos sensibles concretos en la exploración física. Los criterios que ahora se consideran los síntomas cardinales de la fibromialgia, incluidos el dolor generalizado, la astenia, los trastornos del sueño y las alteraciones de la memoria, se superponen con los de un grupo comparable de pacientes considerados padecedores del síndrome de fatiga crónica.

Con la constatación de que los daños estructurales en los tejidos y la inflamación no son características patógenas de la fibromialgia, la atención se ha centrado en el concepto de los mecanismos neuronales para explicar las manifestaciones clínicas de estos trastornos. Se cree ahora que los mecanismos neurales subyacen a un espectro de trastornos relacionados con la fibromialgia, incluido el síndrome de intestino irritable (SII), anteriormente denominado «colitis espástica», el síndrome temporomandibular, anteriormente denominado «trastorno de la articulación temporomandibular», y los síndromes dolorosos pélvicos crónicos urinarios, como el síndrome del dolor de la vejiga, anteriormente denominado cistitis intersticial (CI).

Se cree que el problema principal en la mayoría de los pacientes con fibromialgia y estos trastornos relacionados que cumplen con sus respectivos criterios diagnósticos es ahora más probable que sea un trastorno del sistema nervioso central (SNC) que causa, aumenta o amplifica el dolor centralizado. En vista de ello, en lugar de depender de los tratamientos dirigidos a la periferia que se han utilizado en el pasado, es importante considerar los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que sean más eficaces en la fibromialgia al dirigirse al SNC.

EPIDEMIOLOGÍA

Fibromialgia y dolor crónico generalizado

Los estudios epidemiológicos del componente histórico de los criterios del American College of Rheumatology (ACR) para la fibromialgia, el dolor crónico generalizado (DCG), han sido sumamente instructivos. El DCG opera típicamente como un dolor por encima y por debajo de la cintura, que afecta a los lados izquierdo y derecho del

TABLA 258-1 CARACTERIZACIÓN MECANICISTA DEL DOLOR

	NOCICEPTIVO	NEUROPÁTICO	CENTRALIZADO
Causa	Inflamación o daño	Daño o compresión de los nervios	Problema del SNC o sistémico
Manifestaciones clínicas	El dolor está bien localizado, efecto claro de la actividad sobre el dolor	Sigue la distribución de los nervios periféricos (es decir, el dermatoma o media/guante), episódico, lancinante, entumecimiento, hormigueo	El dolor es generalizado y va acompañado de astenia, alteración del sueño, dificultades de memoria y/o de estado de ánimo, así como de antecedentes de dolores anteriores en otras partes del cuerpo
Herramientas de cribado		PainDETECT	Body map o FM Survey
Tratamiento	AINE, infiltraciones, cirugía, opiáceos	Tratamientos locales dirigidos al nervio (cirugía, infiltraciones, tópicos) o fármacos que actúan sobre el SNC	Fármacos que actúan sobre el SNC, tratamientos no farmacológicos
Ejemplos clásicos	Artrosis Trastornos autoinmunitarios Dolor neoplásico	Neuropatía diabética dolorosa Neuralgia postherpética Ciática, síndrome del túnel carpiano	Fibromialgia Trastornos digestivos funcionales Trastorno temporomandibular Cefalea tensional Cistitis intersticial, síndrome del dolor de vejiga

Grados variables de cualquier mecanismo pueden contribuir a cualquier enfermedad.
AINE, antiinflamatorios no esteroideos; FM, fibromialgia; SNC, sistema nervioso central.

cuerpo, y que también afecta al esqueleto axial. Los estudios poblacionales sobre el DCG indican que aproximadamente entre el 4 y el 12% de la población tiene este síntoma en un momento dado³. El dolor crónico regional afecta al 20-25% de la población. Tanto el dolor crónico generalizado como el regional se producen con una frecuencia 1,5 veces mayor en las mujeres que en los hombres. Estos hallazgos son muy parecidos en diferentes países, etnias y culturas.

FIBROMIALGIA

Los criterios originales del ACR de 1990 para la fibromialgia exigían que un sujeto tuviera tanto DCG como el hallazgo de 11 o más de 18 posibles puntos dolorosos en la exploración. Los puntos dolorosos son nueve regiones del cuerpo predefinidas pareadas, a menudo sobre inserciones musculotendinosas. Si un sujeto refiere dolor cuando se palpa una región con 4 kg de presión, esto se considera un punto sensible positivo. En el momento en que se publicaron los criterios de la ACR de 1990, se pensó que la ubicación de los puntos dolorosos podría tener algún significado único. Desde entonces, hemos aprendido que la sensibilidad en la fibromialgia se extiende por todo el cuerpo.

El requisito del punto sensible en los criterios del ACR de 1990 no solo tergiversa la naturaleza de la sensibilidad en esta enfermedad (es decir, local en lugar de generalizada), sino que también influye fuertemente en las características demográficas y psicológicas de la fibromialgia. Las mujeres tienen solo 1,5 veces más probabilidades que los hombres de padecer DCG, pero tienen 11 veces más probabilidades que los hombres de tener 11 o más puntos de sensibilidad. Por lo tanto, las mujeres tienen aproximadamente 10 veces más probabilidades de cumplir los criterios de la ACR de 1990 de fibromialgia que los hombres. Sin embargo, muchos hombres tienen los mismos síntomas, y esta es una de las muchas razones por las que en 2010 se elaboraron nuevos criterios para la fibromialgia que no exigían realizar un recuento de puntos dolorosos, y se apreciaron más plenamente los otros síntomas mediados por el SNC que se observan con frecuencia en la fibromialgia y las afecciones relacionadas, incluidos la astenia, y los problemas del sueño y la memoria.

La mayoría de los pacientes con una fibromialgia presentan sus síntomas dolorosos en múltiples regiones del cuerpo a una edad temprana, frecuentemente a partir de la niñez o la adolescencia. Los sujetos que eventualmente sufren una fibromialgia son más propensos a experimentar cefaleas, dismenorrea, trastornos temporomandibulares (TMM), síndrome de fatiga crónica, dolor miofascial, SII y otros trastornos digestivos funcionales, cistitis intersticial/síndrome de la vejiga dolorosa, endometriosis y otros síndromes dolorosos regionales (particularmente con dolor de espalda y cuello). En muchos casos, lo que a un profesional sanitario puede parecer un tipo completamente nuevo de dolor agudo o subagudo es, de hecho, solo otra región del cuerpo afectada por el dolor. Entre los especialistas del dolor está evolucionando la idea de que estos trastornos dolorosos «centralizados» constituyen, en realidad, una única enfermedad de por vida con un espectro de síntomas en diferentes regiones del cuerpo a lo largo del tiempo. Los National Institutes of Health de EE. UU. han utilizado recientemente el término «trastornos superpuestos con dolor crónico (TSDC)» para denotar el hecho de que estas enfermedades se producen a menudo conjuntamente en los mismos sujetos y comparten muchas características patógenas.

Diversos tipos de factores de estrés ambiental, incluidos, entre otros, factores psicológicos, desencadenan muy probablemente el desarrollo de la fibromialgia (tabla 258-2). La fibromialgia y los trastornos relacionados se encuentran en cifras mucho más altas de lo esperado en los sujetos que han experimentado infecciones específicas (p. ej., por el virus de Epstein-Barr, la enfermedad de Lyme, la fiebre Q, la hepatitis viral), traumatismos (como accidentes automovilísticos) y prestado el servicio militar en tiempos de guerra. Se trata de una cuestión jurídica polémica y no todos están de acuerdo en que todos estos tipos de entidades aparentemente distintas puedan desencadenar o exacerbar la fibromialgia. Ciertamente, evaluar la causa y el efecto en un sujeto determinado es casi imposible, porque todos los sujetos experimentan factores desencadenantes intermitentes

TABLA 258-2 FACTORES ESTRESANTES CAPACES DE DESENCADENAR LA FIBROMIALGIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS

- Síndromes dolorosos periféricos
- Infecciones (p. ej., parvovirus, VEB, enfermedad de Lyme, fiebre Q; infecciones no frecuentes de las vías respiratorias superiores)
- Traumatismo físico (accidentes automovilísticos)
- Estrés psicológico/sufrimiento
- Alteraciones hormonales (p. ej., hipotiroidismo)
- Fármacos
- Vacunas
- Ciertos acontecimientos catastróficos (guerra, pero no desastres naturales)

de la variedad que aparentemente pueden desencadenar la fibromialgia. También es probable que parte de la razón por la que estos diferentes factores estresantes podrían aparentemente llevar a un empeoramiento de la fibromialgia o de los síntomas de la fibromialgia se deba a la forma en que estos factores estresantes afectan al nivel de actividad, al sueño o a la angustia general, cualquiera de los cuales puede entonces llevar a un empeoramiento del dolor y de otros síntomas.

La fibromialgia se encuentra frecuentemente como una enfermedad concomitante a otras enfermedades dolorosas crónicas, como la artrosis y las enfermedades reumáticas autoinmunitarias. Hasta un 25% de los pacientes diagnosticados correctamente de trastornos inflamatorios generalizados, como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR) y la espondilitis anquilosante, también cumplen los criterios de la ACR de la fibromialgia. Sin embargo, en la práctica clínica, esta expresión conjunta suele pasar desapercibida, especialmente cuando la fibromialgia aparece después del trastorno autoinmunitario o el síndrome doloroso regional. En este contexto, cuando la fibromialgia acompañante no se reconoce, a los pacientes se les suele tratar innecesariamente de forma más intensiva con fármacos biológicos e inmunodepresores potencialmente tóxicos.

Esta forma acompañante de fibromialgia se ha denominado «fibromialgia secundaria». Un término más popular que se utiliza para este fenómeno es que estos sujetos han «centralizado» su dolor. Si bien es cierto que el aporte nociceptivo periférico puede estar implicado en parte en el dolor de estos pacientes, los factores relacionados con el SNC probablemente lo están amplificando, lo que conduce a otros síntomas asociados, como la astenia, los problemas de memoria, las alteraciones del sueño y del estado de ánimo. A veces también se utiliza el término «sensibilización central» para describir este fenómeno, pero muchos consideran que este término debería reservarse para el trastorno más general mediado por múltiples mecanismos raquídeos y suprarraquídeos diferentes. Independientemente de la terminología, cada vez es más importante identificar el trastorno, porque las pruebas que están surgiendo indican que los tratamientos que funcionan mejor en el dolor periférico y nociceptivo (p. ej., los AINE, los opiáceos, las infiltraciones, las intervenciones quirúrgicas) tienen menos probabilidades de ser eficaces en estos pacientes.³

La forma «primaria» de fibromialgia también se asocia a enfermedades concomitantes graves, con factores estresantes al principio de la vida y continuos. Muchos, si no la mayoría, de esos pacientes tienen antecedentes de por vida de un trastorno psiquiátrico, como la depresión o la ansiedad. Por lo general, se observa una mayor comorbilidad psiquiátrica y psicológica en las personas que son resistentes al tratamiento. La relación bidireccional entre la fibromialgia y las afecciones psiquiátricas probablemente se deba, al menos en parte, a los factores desencadenantes frecuentes de ambos conjuntos de afecciones, así como a la fisiopatología compartida. Entre los factores de riesgo potencialmente modificables para sufrir la fibromialgia o empeorar su curso están el sueño de mala calidad, la obesidad, la inactividad física y la insatisfacción laboral o vital. Se ha comprobado que factores cognitivos, como el catastrofismo (el pensamiento irracional de que el dolor es

mucho peor o más grave de lo que realmente es) o el miedo al movimiento, son factores de mal pronóstico en la fibromialgia y otros estados dolorosos crónicos.

BIOPATOLOGÍA

Modelos animales de fibromialgia

Aunque pocos pretenderían que existe un modelo animal que imite todas las manifestaciones clínicas clave de la fibromialgia, los modelos animales pueden ser muy útiles para comprender la patogenia de esta afección.⁴ Los animales presentan las características críticas de la sensibilización central o centralización del dolor cuando se exponen al estrés de nadar, a la separación neonatal de sus madres y a muchos otros estímulos estresantes no dolorosos.

Factores genéticos

La fuerte predisposición familiar a la fibromialgia y otras afecciones dolorosas crónicas ha llevado a muchos a estudiar polimorfismos genéticos específicos que pueden asociarse a un mayor riesgo de sufrir una fibromialgia. En primer lugar, los estudios de genes candidato mostraron que hallazgos como el fenotipo T/T del polimorfismo del receptor para la serotonina 5-HT_{2A}, el transportador de la serotonina y los polimorfismos del receptor para la dopamina 4 y la catecolamina O-metiltransferasa (COMT) se observan con mayor frecuencia en los pacientes con fibromialgia que en los controles. Estudios posteriores confirmaron algunas de estas asociaciones, mientras que otras no. Posteriores estudios de ligamiento a nivel de todo el genoma y de genes candidato identificaron otros posibles objetivos. Los estudios de ligamiento confirmaron la fuerte contribución génica a la fibromialgia, y señalaron el ligamiento de la fibromialgia a la región del cromosoma 17p11.2-q11.2. El gran estudio de genes candidato identificó diferencias significativas en las frecuencias de los alelos entre los casos y los controles en tres genes: *GABRB3*, *TAAR1* y *GBPI*. En vista de que los estudios genéticos clásicos aún no han identificado polimorfismos ni haplotipos fuertes y reproducibles asociados a la fibromialgia, y dado que hay pruebas claras de que los factores ambientales, como el estrés, desempeñan un papel destacado en la patogenia, otros grupos han postulado que los hallazgos epigenéticos podrían ser importantes en la fibromialgia.⁵ Estas son áreas de investigación prometedoras que necesitan más investigación.

Signos de alteraciones del sistema nervioso central en el dolor y el procesamiento sensitivo

El sello fisiopatológico de la fibromialgia es un aumento del procesamiento central del dolor. Estudios posteriores que utilizaron medidas más sofisticadas de pruebas experimentales del dolor mostraron que los sujetos con fibromialgia son más sensibles en todo el cuerpo, no solo en las 18 regiones originalmente consideradas como «puntos dolorosos». Se ha determinado de forma experimental que varios mecanismos podrían ser responsables de la amplificación del dolor en la fibromialgia, entre ellos la disminución de la actividad de las vías analgésicas descendentes y un aumento difuso del procesamiento de todos los estímulos sensitivos (no solo el dolor).

Estudios de imagen encefálicos

Los estudios de imagen encefálicos funcionales, químicos y estructurales han proporcionado la mejor prueba «objetiva» de que el dolor de la fibromialgia y el síndrome de amplificación del dolor relacionado es «real». Los estudios de resonancia magnética funcional (RMF) han demostrado que, en las personas con fibromialgia, la aplicación de una leve presión o un estímulo térmico, que otras personas percibirían como táctil en lugar de doloroso, se experimenta como doloroso. Las personas con o sin fibromialgia utilizan patrones similares de activación encefálica y áreas encefálicas involucradas en el procesamiento del dolor. La ínsula es una región del encéfalo que está constantemente hiperactiva y es probable que desempeñe un papel patógeno clave en la fibromialgia y las enfermedades relacionadas. Se ha observado que esta región desempeña un papel fundamental en la integración sensitiva, ya que la zona posterior de la ínsula cumple una función sensitiva más pura y la porción anterior de la ínsula se asocia al procesamiento emocional de las sensaciones.

Los pacientes con una fibromialgia tienen una mayor conectividad entre las regiones del encéfalo implicadas en el aumento de la transmisión del dolor y las redes neuronales que normalmente no están implicadas en el dolor. Durante un estímulo doloroso, la conectividad disminuye entre las regiones antinociceptivas clave y una región identificada como posible fuente de inhibición del dolor en la fibromialgia. Los estudios de pruebas sensitivas cuantitativas han demostrado que los pacientes con una fibromialgia son más sensibles a una serie de estímulos sensitivos distintos al dolor, y que los paradigmas de aprendizaje automático pueden distinguir con precisión a los pacientes con fibromialgia de los sujetos sin ella con una precisión superior al 90%.⁶

También se han utilizado técnicas de diagnóstico por imágenes para identificar las anomalías de los neurotransmisores que pudieran estar «impulsando» la amplificación del dolor que se observa en la fibromialgia y otros trastornos dolorosos crónicos. Se ha informado de una menor disponibilidad de receptores para opiáceos μ (posiblemente debido a una mayor liberación de opiáceos μ endógenos) en la fibromialgia. Este hallazgo, así como estudios anteriores que muestran aumentos de los opiáceos endógenos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con fibromialgia, se ha apuntado como prueba de por qué los analgésicos opiáceos no parecen eficaces en la fibromialgia.

Utilizando la espectroscopia de protones (H-MRS) para sondear otros neurotransmisores, se ha demostrado que los pacientes con fibromialgia tienen aumentos en las concentraciones encefálicas del principal neurotransmisor excitador, el glutamato, en regiones de procesamiento del dolor como la ínsula. Es probable que fármacos como la pregabalina y la

gabapentina actúen en parte en la fibromialgia reduciendo la actividad glutamatérgica. Las personas con fibromialgia que tenían las concentraciones más altas de glutamato antes del tratamiento en la ínsula posterior eran las que tenían más probabilidades de responder a la pregabalina. Cuando la pregabalina mejoró los síntomas en estos sujetos, se normalizaron los resultados de la RMF y de la conectividad, todo lo cual indica que este neurotransmisor desempeña un papel fundamental en la patogenia de la fibromialgia, al menos en algunos sujetos. Estos estudios también ayudan a aclarar por qué no hay una sola clase de analgésico para el SNC que sea eficaz en todos los pacientes con un dolor originado en el SNC.

Papel de los factores periféricos en la fibromialgia

Aunque la mayoría está de acuerdo en que los síntomas centrales de la fibromialgia se deben probablemente a cambios en el SNC, los factores periféricos desempeñan claramente un papel importante tanto en la patogenia como en el tratamiento de muchos sujetos con fibromialgia. Por ejemplo, algunos elementos de los procesos de sensibilización central pueden empeorar o ser impulsados por el continuo aporte nociceptivo. Así pues, es posible o probable que a las numerosas personas con fibromialgia que también padecen afecciones acompañantes que causan un aporte nociceptivo periférico continuo (p. ej., dolor miofascial, artrosis, obesidad) les beneficien tratamientos encaminados a reducir el impulso periférico de la sensibilización central. Esto se señaló en un estudio de corta duración que demostró que el tratamiento de estas afecciones acompañantes frecuentes podría dar lugar a una mejora del dolor y la sensibilidad generalizados que se observan en la fibromialgia. De hecho, una de las principales áreas de estudio necesarias en estas enfermedades es tratar de diferenciar en qué sujetos estos fenómenos están siendo impulsados desde el SNC y en cuáles pueden ser impulsados por el aporte nociceptivo periférico en curso, y, por lo tanto, aún podrían beneficiarse de estas intervenciones dirigidas a la periferia.

DIAGNÓSTICO

Una anamnesis y una exploración osteomuscular cuidadosas siguen siendo las pruebas diagnósticas más importantes en los sujetos con dolor crónico. Hay varios criterios diagnósticos que pueden usarse en la fibromialgia. Por las razones señaladas anteriormente, el uso de los criterios originales de 1990 está siendo sustituido por los criterios más contemporáneos propuestos en 2010 y luego modificados en 2011 y 2016.⁷ Por último, además de que estos criterios se utilizan con un punto de corte para diagnosticar a un sujeto con fibromialgia, también sirven como una buena medida de la presencia y la gravedad de la fibromialgia, o del «carácter fibromiálgico». Se ha demostrado que, en los sujetos con afecciones como la AR, el dolor lumbar o la artrosis, la puntuación de la fibromialgia de un sujeto, derivada de medidas muy similares a los criterios de 16 de noviembre de 2010, era de forma característica más predictiva del dolor y la discapacidad que las medidas más objetivas de la actividad de estas enfermedades, como las medidas de la inflamación o del daño articular.

Dado que el dolor es una manifestación definitoria de la fibromialgia, su tratamiento óptimo debe basarse en las características del dolor que puedan distinguirlo de otros trastornos dolorosos. El dolor de la fibromialgia es de forma característica difuso o multifocal, es difícil de localizar, a menudo tiene altibajos y es frecuentemente de naturaleza migratoria. Estas características del dolor centralizado son muy diferentes del dolor nociceptivo, en el que tanto la localización como la gravedad del dolor suelen ser más constantes. Los pacientes pueden quejarse de molestias al ser tocados o al usar ropa ajustada, y pueden experimentar disestesias o parestesias que acompañan al dolor, como se observa en el caso del dolor neuropático.

No hay pruebas de laboratorio ni de imagen en este momento que puedan distinguir el dolor de la fibromialgia. La duración de los síntomas del paciente debe guiar la intensidad del trabajo diagnóstico. Si los síntomas del paciente han persistido durante varios años, se requieren pruebas mínimas, mientras que se debe emplear una estrategia más intensiva en la aparición de síntomas agudos o subagudos. Las pruebas básicas pueden limitarse a un recuento sanguíneo completo y a la bioquímica sérica habitual, junto con la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la velocidad de sedimentación glomerular (VSG). Por lo general, no se necesitan estudios serológicos como los análisis de ANA ni del factor reumatoide, a menos que haya manifestaciones clínicas que no sean propias de la fibromialgia o se encuentren anomalías en la exploración física.

Además de las muchas afecciones concomitantes ya mencionadas, la fibromialgia puede presentarse de una manera análoga a una serie de trastornos o simultáneamente con otros trastornos que pueden confundir el diagnóstico. La tabla 258-3 muestra las enfermedades que a menudo se asemejan o se presentan concurrentemente con la fibromialgia. El hipotiroidismo y la polimialgia reumática pueden diferenciarse de la fibromialgia por los resultados de la TSH y la VSG. La apnea del sueño y la hepatitis C también simulan la fibromialgia, y tienden a presentarse más a menudo en los hombres que en las mujeres.

La exploración física no destaca generalmente en los sujetos con fibromialgia, pero es útil para evaluar la sensibilidad difusa. Esto es algo que se puede hacer de varias maneras que no implican realizar un recuento de los puntos de sensibilidad. Por ejemplo, los sujetos con fibromialgia muestran una sensibilidad inusual al inflado de un manguito de presión arterial. Evaluar los umbrales de dolor en las manos y los brazos de cualquier paciente con dolor crónico puede proporcionar una valiosa información diagnóstica. Una forma rápida de estudiar esto consiste en aplicar una presión firme sobre varias articulaciones interfalángicas (IF) de las dos manos y también sobre las falanges adyacentes, y luego más proximal para incluir una palpación firme de los músculos del antebrazo, incluida la región lateral del epicóndilo. Si el sujeto es sensible en muchas de estas zonas, o solo en los músculos del antebrazo, es probable que sea difusamente sensible y que tenga un

TABLA 258-3 ENFERMEDADES QUE SIMULAN LA FIBROMIALGIA**FRECUENTES**

Hipotiroidismo
Polimialgia reumática
Primeras etapas de trastornos autoinmunitarios (p. ej., artritis reumatoide o LES)
Síndrome de Sjögren

MENOS FRECUENTES

Hepatitis C
Apnea del sueño
Malformación de Chiari
Esprúe celíaco

umbral para el dolor bajo. Sin embargo, si el sujeto solo es sensible en las articulaciones IF, pero no en las demás regiones, y especialmente si hay signos inflamatorios adicionales (p. ej., hinchazón, eritema, calor) asociados a la sensibilidad, debería preocuparnos más un trastorno reumatológico autoinmunitario sistémico. Si la sensibilidad se limita solo a los huesos, se podría sospechar que se trata de una enfermedad ósea metabólica (cap. 229) o de una enfermedad que cause una periostitis (p. ej., el hiperparatiroidismo).

Habiendo descartado otros posibles trastornos en el diagnóstico diferencial del dolor del paciente, un paso algo importante en el tratamiento de la fibromialgia es asegurarse del diagnóstico. A pesar de la preocupación de que el hecho de estar «etiquetado» de fibromialgia pueda en general causar más daño que bien, casi todos los estudios existentes indican lo contrario. El diagnóstico de fibromialgia suele ser una fuente de alivio para el paciente y lleva a una disminución de la utilización de la asistencia sanitaria debido a la reducción de las remisiones y las pruebas diagnósticas «en busca de la causa del dolor».

TRATAMIENTO

Tto

Abordaje general

Las personas a las que se les diagnostica fibromialgia deben recibir cierta educación básica respecto a este trastorno.⁸ Los médicos pueden hacerlo en el contexto de su práctica (p. ej., con profesionales de enfermería educadores u otros profesionales de la salud aliados) o por vía electrónica utilizando páginas web y vídeos (v. vídeos de pacientes de Clauw en YouTube). En esta educación se debe destacar la importancia del papel activo de los pacientes en su propio tratamiento. Debe explicarse desde el principio que algunos de los tratamientos más eficaces son las intervenciones no farmacológicas, como el ejercicio, la mejora del sueño y la reducción del estrés. Aunque las directrices terapéuticas recientes favorecen el uso de tratamientos no farmacológicos frente a los farmacológicos,⁹ existen factores pragmáticos en la práctica habitual (falta de disponibilidad o de reembolso, el paciente no está dispuesto a probar estos tratamientos hasta que sus síntomas estén algo mejor controlados) que a menudo hacen que no resulten prácticos.⁹ La mayoría de los pacientes necesitarán alguna combinación coordinada de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para lograr una mejora significativa de los síntomas y la función. La [tabla 258-4](#) resume todos los tratamientos basados en pruebas que hay para los sujetos con fibromialgia.

Tratamiento farmacológico

Hay varias clases de fármacos que pueden tener algún beneficio sobre la fibromialgia, pero, como en otras enfermedades con dolor crónico, los fármacos solo funcionan bien en un subconjunto de pacientes, y el tamaño del efecto general de cualquiera de estos tratamientos en cualquier tipo de dolor crónico es pequeño o modesto en el mejor de los casos.

Fármacos tricíclicos

El primer tratamiento farmacológico estudiado para la fibromialgia fue una dosis baja de compuestos tricíclicos. La eficacia de los antidepresivos tricíclicos (en particular la amitriptilina,¹⁰ la ciclobenzaprina¹¹ y la mirtazapina¹²) en el tratamiento del dolor, la falta de sueño y la astenia asociadas a la fibromialgia está respaldada por varios ensayos controlados aleatorizados. La tolerabilidad puede mejorarse empezando con dosis muy bajas (p. ej., 10 mg de amitriptilina o 5 mg de ciclobenzaprina), administradas unas horas antes de acostarse que luego se aumentan muy lentamente. Las dosis muy bajas de ciclobenzaprina han resultado ser bastante eficaces en un subconjunto de personas con fibromialgia con un patrón de sueño específico, con menos efectos secundarios que los observados en algunos de los estudios anteriores de dosis más altas.

Inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina

Debido a un mejor perfil de efectos secundarios, se utilizan con frecuencia en la fibromialgia los antidepresivos más recientes, como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Los ISRS fluoxetina, citalopram y paroxetina se han evaluado en ensayos controlados con placebo con asignación aleatoria. Los nuevos inhibidores «muy selectivos» de la recaptación de la serotonina (p. ej., el citalopram) parecen menos eficaces que los antiguos ISRS, que tienen cierta actividad noradrenérgica en dosis más altas.

TABLA 258-4 TRATAMIENTOS**TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS**

- **Prueba sólida:** tricíclicos (amitriptilina, ciclobenzaprina); inhibidores de la recaptación dual (IRSN/IRNS-venlafaxina, duloxetina, milnaciprán); ligandos α -2- δ (pregabalina, gabapentina)
- **Prueba modesta:** tramadol; inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS); naltrexona en dosis bajas; cannabinoides; γ -hidroxibutirato (GHB)
- **Prueba débil:** hormona del crecimiento, 5-hidroxitriptamina, tropisetron, S-adenosil-L-metionina (SAME)
- **No se ha demostrado su eficacia:** opiáceos, AINE, corticoides, hipnóticos benzodiacepínicos y no benzodiacepínicos, melatonina, guaifenesina, deshidroepiandrosterona

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

- **Prueba sólida:** ejercicios cardiovasculares, terapia cognitivo-conductual, educación del paciente, tratamiento multidisciplinario
- **Prueba modesta:** entrenamiento de la fuerza, taichí, yoga, atención plena, hipnoterapia, biorretroalimentación, balneoterapia
- **Prueba débil:** acupuntura, quiropráctica, fisioterapia manual y masajes, electroterapia, ultrasonidos
- **Sin pruebas:** infiltraciones en puntos dolorosos (desencadenantes), ejercicios de flexibilidad

Dado que los antidepresivos tricíclicos y las dosis elevadas de ciertos ISRS, como la fluoxetina y la sertralina, que muestran una inhibición de la recaptación más equilibrada, habían sido los analgésicos más eficaces en la fibromialgia y otras afecciones con dolor crónico, muchos llegaron a la conclusión de que los inhibidores dobles, como los inhibidores de la recaptación de la serotonina-noradrenalina y la noradrenalina-serotonina (IRSN y IRNS), debían ser más eficaces que los medicamentos serotoninérgicos puros.¹³ El primer IRSN disponible, la venlafaxina, dispone de datos que respaldan su uso en el tratamiento del dolor neuropático. Los datos procedentes de ensayos retrospectivos demuestran que este compuesto también es eficaz en la profilaxis de la migraña y las cefaleas tensionales. Dos estudios sobre la fibromialgia han dado resultados contradictorios, y mostró eficacia el que utilizó una dosis más alta.

Dos nuevos IRSN, la duloxetina y el milnaciprán, se han sometido a ensayos multicéntricos más recientes, y se ha demostrado su eficacia sobre varias variables del resultado. Ambos están ahora aprobados en EE. UU. para el tratamiento de la fibromialgia. Estos fármacos parecen tener un perfil de eficacia general aproximadamente igual, y los estudios observan en general una modesta mejora (aunque no alcanzan la significación estadística en todos los estudios) en manifestaciones clínicas como el dolor, la mejora general, el funcionamiento físico, el nivel de astenia y el grado de deterioro físico notificado. En los dos compuestos, estos efectos no parecen relacionados con su efecto sobre el estado de ánimo, lo que indica que los efectos analgésicos y otros efectos positivos de esta clase de fármacos sobre la fibromialgia no se deben simplemente a sus efectos antidepresivos. La dosis máxima aprobada de duloxetina es de 60 mg al día, pero se estudió en ensayos con dosis de hasta 120 mg y se demostró que es segura. Asimismo, la dosis inicial de milnaciprán es de 100 mg, pero a algunos pacientes les es útil aumentar la dosis hasta 200 mg. Es más probable que la hipertensión sea un problema con el milnaciprán, porque parece ser más noradrenérgico; por estas mismas razones, podría ser ligeramente más probable que ayudara en síntomas como la astenia. También se ha probado la reboxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina, y se ha demostrado que es eficaz en la fibromialgia, pero este fármaco no está aprobado para su uso en este momento.¹⁴ En resumen, las nuevas pruebas indican que la actividad de recaptación de la noradrenalina puede ser mucho más importante que la recaptación de la serotonina en los efectos analgésicos en los pacientes con fibromialgia.

Antiepilépticos

Los ensayos controlados con placebo han demostrado que la pregabalina es eficaz frente al dolor, los trastornos del sueño y la astenia en la fibromialgia. Se convirtió en el primer fármaco aprobado en EE. UU. para esta enfermedad. La gabapentina tiene una eficacia y un perfil de efectos adversos similares en la fibromialgia.¹⁵ Estos dos medicamentos tienen el mismo mecanismo de acción, la unión a la subunidad α -2- δ de los canales de calcio, y ambos ya habían sido aprobados para el tratamiento del dolor neuropático y otras indicaciones. La tolerabilidad de estos medicamentos puede mejorarse empezando con una dosis baja y administrando dos tercios de la dosis o la dosis completa a la hora de acostarse. La dosis máxima aprobada de pregabalina es de 450 mg, pero en los ensayos se estudió en dosis de hasta 600 mg y se demostró que era segura y eficaz. En la mayoría de los pacientes, la dosis de gabapentina necesaria para conseguir la analgesia suele ser de 1.800 a 2.400 mg/día. Otros dos fármacos que probablemente funcionen de manera similar a los gabapentinoides que contrarrestan los efectos del aumento de la actividad glutamatérgica son la memantina¹⁶ y la ketamina, ambos con algunas pruebas de eficacia. Otro compuesto antiepiléptico, el clonacepam, se ha mostrado eficaz en el tratamiento del trastorno temporomandibular y del dolor mandibular asociado, y es útil en el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas, por lo que puede ser útil en subconjuntos de pacientes con fibromialgia con estas enfermedades

concomitantes. Sin embargo, en general, los riesgos asociados al uso crónico de las benzodiazepinas superan probablemente su posible beneficio.

Otros medicamentos que actúan sobre el SNC

Algunos informes han señalado que ciertos hipnóticos no benzodiazepínicos, como la zopiclona y el zolpidem, pueden mejorar el sueño y, posiblemente, la astenia en los pacientes con fibromialgia, pero no tienen efectos significativos sobre el dolor.

El γ -hidroxibutirato (también conocido como oxibato de sodio), un precursor del GABA con poderosas propiedades sedantes, se ha mostrado muy eficaz en la astenia, el sueño y el dolor en los pacientes con fibromialgia. Sin embargo, este fármaco es una sustancia descatalogada en EE. UU. debido a su potencial de toxicomanía, y no fue aprobada por la FDA estadounidense debido a las preocupaciones sobre su seguridad. Otros agonistas del GABA menos tóxicos podrían desempeñar un papel importante en el futuro para el tratamiento de la fibromialgia.

Los cannabinoides son otra clase de fármacos con un renovado interés en el tratamiento de los estados de dolor crónico. Dos ensayos controlados con asignación aleatoria sobre los cannabinoides sintéticos en la fibromialgia (ambos con nabilona) han concluido que el fármaco es modestamente eficaz (en un estudio en el dolor y el sueño, en el otro estudio con una dosis menor solo en el sueño).[■] Hay un mayor reconocimiento de que esta clase de fármacos puede tener utilidad en el dolor de origen neural.

Analgésicos clásicos

No se han realizado ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria adecuados para comprobar la eficacia de los opiáceos en el dolor de la fibromialgia. Sin embargo, experiencias anecdóticas indican que esta clase de fármacos no es eficaz en este contexto. De hecho, los estudios de diagnóstico por imágenes de pacientes con fibromialgia estudiados tanto con RM funcional como con tomografía por emisión de positrones (PET) con un ligando de opiáceos indicaron que el estado natural de la fibromialgia puede ser parecido al de la hiperalgia inducida por opiáceos, y es posible que, al menos en un subconjunto de personas con fibromialgia, los opiáceos puedan empeorar su hiperalgia en lugar de mejorarla. El tramadol, un compuesto que tiene cierta actividad opiácea (débil actividad agonista μ) combinada con la inhibición de la recaptación de la serotonina/noradrenalina, parece tener cierta eficacia en el tratamiento de la fibromialgia, tanto como medicamento único como combinado en dosis fijas con el paracetamol.

Un gran número de pacientes con fibromialgia utiliza antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y paracetamol. Muchos estudios no han podido confirmar su eficacia como analgésicos en la fibromialgia cuando se utilizan en monoterapia,[■] pero se ha comprobado que la combinación de celecoxib y aciclovir es eficaz en la fibromialgia.[■] No se sabe si el beneficio se debió a uno de los medicamentos o a los dos. Los pacientes también pueden experimentar una mayor analgesia cuando son tratados con combinaciones de AINE y otros fármacos.

Tratamiento combinado

Una práctica frecuente ha sido combinar múltiples clases de analgésicos complementarios. Un estudio demostró que la combinación de duloxetina y pregabalina era superior a cualquiera de los dos medicamentos por separado en el tratamiento de la fibromialgia,[■] en consonancia con otros ensayos que indican que esto también ocurre en el dolor neuropático.

Tratamientos neuroestimuladores

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) se ha utilizado durante algún tiempo para tratar el dolor osteomuscular. Está surgiendo un nuevo grupo de tratamientos neuroestimuladores que es de esperar que sean más eficaces para el dolor centralizado, porque todos estos tratamientos tienen como objetivo estimular al SNC para modular la transmisión del dolor. Entre ellas figuran técnicas incruentas, como la estimulación magnética transcranial repetitiva (rTMS) y la estimulación transcranial con corriente directa (t-DCS). Los resultados de estos tratamientos han sido variables, pero está surgiendo una tendencia que indica que estos tratamientos podrían ser más eficaces en los estados de dolor centralizados y no puramente periféricos. Además, tienen parámetros de estimulación que permiten que las señales viajen a tejidos corticales más profundos que los que se producen con la administración típica de rTMS y tDCS. Abordajes más invasores, como la estimulación de la médula espinal, la estimulación encefálica profunda y la estimulación del nervio vagal, son prometedores en los estados de dolor resistente.

Tratamientos no farmacológicos

Se debe alentar con fuerza a los pacientes a que participen en tratamientos no farmacológicos, especialmente en prácticas de ejercicio y de mente-cuerpo. Los tratamientos no farmacológicos mejor estudiados en la fibromialgia son la TCC y el ejercicio, y se ha comunicado que ambas son eficaces.[■] Estos tratamientos pueden producir mejoras sostenidas (p. ej., de más de 1 año), especialmente cuando un sujeto cumple el tratamiento.

Para el ejercicio, es importante «empezar bajo, ir despacio». El ejercicio de diferentes tipos (aeróbico, estiramiento, fortalecimiento) se ha estudiado particularmente bien como tratamiento tanto del síndrome de la astenia crónica como de la fibromialgia, y tiene quizás la base probatoria más fuerte de cualquier tratamiento. Habitualmente, mejora la astenia, el dolor y la función en estas enfermedades. En el síndrome de fatiga crónica, esto se ha denominado tratamiento con ejercicio gradual, y se ha demostrado de la misma forma su utilidad. Muchos pacientes con fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y otros pacientes con dolor crónico tienden a ser sedentarios. En estos sujetos podría ser más útil centrarse primero en volverse más «activos» en lugar de «hacer ejercicio».

Entre los diferentes tipos de TCC, el que ha recibido mayor atención ha sido centrarse en el uso de medidas conductuales para tratar los trastornos del sueño que se observan en enfermedades como la fibromialgia. Las investigaciones preclínicas y clínicas han demostrado el importante papel del sueño en la transmisión del dolor. Existe una página web gratuita para los pacientes (www.fibroguide.com) que les permite acceder a estas intervenciones conductuales a través de Internet en lugar de hacerlo en persona, y se ha comprobado que esta página web es eficaz en un ensayo controlado aleatorizado. Un estudio también indicó que agregar la revelación emocional a la TCC estándar podría ser beneficioso en un subconjunto de pacientes.[■]

Al igual que con otras enfermedades, existe una base probatoria cada vez mayor en la fibromialgia para un número de otros tratamientos no farmacológicos, complementarios y alternativos, incluyendo la atención plena, el taichí, el yoga, la biorretroalimentación, la manipulación quiropráctica y la acupuntura. Existen algunas pruebas de que el uso de tratamientos alternativos da a los pacientes una mayor sensación de control sobre su enfermedad, por lo que se les debe animar a elegir el tratamiento no farmacológico que mejor vaya con sus creencias y sea accesible en su ámbito local.

Las infiltraciones en los puntos gatillo pueden ser útiles para el tratamiento del dolor miofascial localizado, pero no hay pruebas de que la adición de corticosteroides o incluso de anestésicos locales añada nada a su efecto beneficioso.



Bibliografía de grado A

- Macfarlane GJ, Kronisch C, Atzeni F, et al. EULAR recommendations for management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:318-328.
- Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12. CD008242.
- Moldofsky H, Harris HW, Archambault WT, et al. Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprone on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2011;38:2653-2663.
- Welsch P, Bernardy K, Derry S, et al. Mirtazapine for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8. CD012708.
- Welsch P, Uceyler N, Klose P, et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2. CD010292.
- Arnold LM, Hirsch I, Sanders P, et al. Safety and efficacy of esbexetine in patients with fibromyalgia: a fourteen-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2387-2397.
- Derry S, Cording M, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9. CD011790.
- Olivan-Blazquez B, Herrera-Mercadal P, Puebla-Guedea M, et al. Efficacy of memantine in the treatment of fibromyalgia: a double-blind, randomised, controlled trial with 6-month follow-up. *Pain*. 2014;155:2517-2525.
- Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, et al. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7. CD011694.
- Derry S, Wiffen PJ, Hauser W, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3. CD012332.
- Pridgen WL, Duffy C, Gendreau JF, et al. A famciclovir + celecoxib combination treatment is safe and efficacious in the treatment of fibromyalgia. *J Pain Res*. 2017;10:451-460.
- Gilon I, Chaparro LE, Tu D, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*. 2016;157:1532-1540.
- Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6. CD012700.
- Lumley MA, Schubiner H, Lockhart NA, et al. Emotional awareness and expression therapy, cognitive behavioral therapy, and education for fibromyalgia: a cluster-randomized controlled trial. *Pain*. 2017;158:2354-2363.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

ENFERMEDADES SISTÉMICAS QUE CURSAN CON ARTRITIS

STERLING G. WEST

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La artritis, las artralgiyas y las mialgiyas pueden ser manifestaciones significativas de varias enfermedades sistémicas y pueden ser síntomas de presentación de algunos de estos trastornos (tabla 259-1). La evaluación adecuada de estos síntomas osteomusculares, incluidas ciertas pruebas de laboratorio y radiografías, pueden proporcionar pistas para el diagnóstico precoz de estas enfermedades. Las biopsias sinoviales no suelen ser necesarias, pero pueden ser diagnósticas. A continuación, se ofrecen des-

cripciones cortas de las manifestaciones artríticas de algunos trastornos sistémicos; en los capítulos dedicados a estas enfermedades se encuentra una exposición más detallada de cada entidad. Debido a la rareza de muchas de estas enfermedades, carecemos de tratamientos basados en la evidencia y aprobados por la Food and Drug Administration de EE. UU.

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

Los pacientes con hepatitis autoinmunitaria de tipo I (cap. 140) pueden acudir con un síndrome análogo al del lupus eritematoso sistémico (LES; cap. 250).^{1,2} Los pacientes con el subgrupo de inicio temprano son con frecuencia mujeres jóvenes, con síntomas de poliartralgias y en ocasiones fiebre. El estudio de laboratorio puede mostrar leucopenia, anticuerpos antinucleares positivos (70-90%), aumento de la velocidad de sedimentación glomerular, gammapatía policlonal y aumento de las enzimas hepáticas. En general no aparece hipocomplementemia ni anticuerpos frente al ADN bicatenario, mientras que los anticuerpos frente al antígeno del músculo liso (actina F1) apoyan el diagnóstico. Las radiografías articulares muestran tumefacción de los tejidos blandos sin erosiones ni deformidad. El dolor articular se resuelve con los corticoesteroides administrados para la hepatopatía. Los pacientes con hepatitis autoinmunitaria corren riesgo elevado de enfermedades autoinmunitarias concurrentes, incluido el síndrome de Sjögren en alrededor del 7% de los casos.

COLANGITIS (CIRROSIS) BILIAR PRIMARIA

Hasta el 50% de los pacientes con colangitis biliar primaria (CPB; cap. 146) tiene otro trastorno autoinmunitario como la artritis reumatoide (AR), el síndrome de Sjögren, la esclerosis sistémica, el lupus eritematoso sistémico y la tiroiditis autoinmunitaria. Además de los anticuerpos antimitocondriales, a menudo hay factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticentroméricos. Más del 10% de los pacientes con CPB tiene una artritis inflamatoria simétrica o asimétrica de articulaciones pequeñas. Al contrario que la AR, puede afectar a las articulaciones interfalángicas distales y raramente es erosiva o deformante. Otras manifestaciones osteomusculares son la osteomalacia relacionada con el déficit de vitamina D, la osteoporosis relacionada con la acidosis tubular renal y la osteoartropatía hipertrófica asociada a la hepatopatía.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

Las artritis inflamatorias ocurren en el 60-90% de los pacientes con enfermedad de Whipple (cap. 131) y pueden preceder a otras manifestaciones clínicas durante años.³ La afectación articular suele ser en forma de oligoartritis migratoria e intermitente y afectar a articulaciones grandes más que a las articulaciones pequeñas o a la columna, y dura desde varias horas a días. El líquido sinovial es inflamatorio con un predominio de células mononucleares. En ocasiones se ven nódulos subcutáneos, que contribuyen al diagnóstico erróneo de fiebre reumática o AR. Sin embargo, los pacientes ofrecen siempre resultados negativos en la detección del factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares. Las biopsias sinoviales muestran bacilos en forma de bastón en la microscopía electrónica, lo que se ha identificado como *Tropheryma whipplei*. El diagnóstico se sospecha cuando la biopsia duodenal, sinovial o de los ganglios linfáticos muestra macrófagos positivos con tinción de ácido perýdico de Schiff. La infección se confirma por detección del microorganismo en el tejido mediante tinción inmunohistoquímica con antisueros específicos para *T. whipplei*. La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa para detectar ADN de *T. whipplei* se usa como prueba de confirmación en el tejido y en los líquidos corporales.⁴ Por lo general, la artritis no induce cambios radiográficos ni deformidades. El tratamiento antibiótico prolongado suprime los síntomas osteomusculares y otros síntomas de esta enfermedad. Un 35% de los pacientes presentan recidivas, sobre todo neurológicas, al suspender el tratamiento antibiótico.

ENTEROPATÍA SENSIBLE AL GLUTEN (ENFERMEDAD CELÍACA)

En más del 25% de los adultos con enfermedad celíaca aparece una oligoartritis asimétrica o una poliartritis simétrica (cap. 131). Puede preceder a los síntomas enteropáticos en meses-años en hasta el 50% de los casos. Las articulaciones grandes como las rodillas y los tobillos, más que las caderas y los hombros, se afectan con más frecuencia. Se ha descrito una afectación axial. La artritis no causa deformidades ni cambios radiográficos y se resuelve con una dieta sin gluten en el 40-50% de los casos. Otra manifestación osteomuscular es la osteomalacia relacionada con la malabsorción de vitamina D, que puede imitar a una fibromialgia difusa. Se han descrito artralgias por sensibilidad al gluten sin enfermedad celíaca.⁵

SÍNDROME DE LA ARTRITIS-PANCREATITIS

La pancreatitis pancreática es un síndrome sistémico que aparece en algunos pacientes con carcinoma de célula acinar pancreática y con menos frecuencia en pacientes con pancreatitis o neoplasias malignas sanguíneas. Este síndrome se caracteriza por nódulos rojos y dolorosos habitualmente en las extremidades que se diagnostican con frecuencia erróneamente como eritema nudoso, pero la biopsia muestra zonas de pancreatitis lobular

TABLA 259-1 ENFERMEDADES SISTÉMICAS ASOCIADAS A LA ARTRITIS

ENFERMEDAD	PRUEBA*
ENFERMEDADES DIGESTIVAS	
Hepatitis autoinmunitaria	Enzimas asociadas al hígado, ASMA
Cirrosis biliar primaria	Fosfatasa alcalina, <i>Ac antimitocondriales</i>
Síndrome pancreatitis-artritis	Lipasa, amilasa, <i>TC abdominal</i>
Enfermedad de Whipple	<i>Biopsia tisular, tinción inmunohistoquímica tisular para Tropheryma whipplei, PCR para ADN de T. whipplei</i>
Enteropatía sensible al gluten	<i>Anticuerpos frente a la transglutaminasa, biopsia de intestino pequeño</i>
Enfermedad inflamatoria intestinal	Sangre oculta en heces, <i>colonoscopia</i>
Hepatitis B/hepatitis C	Enzimas asociadas al hígado, <i>pruebas serológicas de la hepatitis, crioglobulinas</i>
Artritis por derivación intestinal	<i>Crioglobulinas</i>
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS	
Hemofilia	TPT, <i>concentraciones de factores VIII y IX</i>
Hemoglobinopatías	HC, <i>electroforesis de la hemoglobina</i>
Hipogammaglobulinemia	Proteínas totales bajas, <i>SPEP, inmunoglobulinas</i>
Discrasias de plasmocitos	Proteínas totales altas, <i>SPEP, UPEP, IEF</i>
TRASTORNOS ENDOCRINOS	
Diabetes mellitus	Glucosa, <i>hemoglobina A_{1c}</i>
Trastornos tiroideos	TSH, <i>tiroxina</i>
Trastornos paratiroides	Calcio, fósforo, <i>PTH</i>
Acromegalia	Radiografías, <i>hormona del crecimiento, IGF-1</i>
Hiperlipoproteinemia	Perfil lipídico
Enfermedad de Paget	Fosfatasa alcalina ósea específica, <i>radiografías, gammagrafía ósea</i>
NEOPLASIAS MALIGNAS	
Osteoartropatía hipertrófica	Radiografías (manos, muñecas, tórax)
Leucemia y linfoma	HC, LDH, <i>biopsia tisular/médula ósea</i>
Poliartritis carcinomatosa	<i>Cribado de cáncer</i>
Fascitis palmar y artritis	<i>CA-125, TC pélvica, cribado de cáncer</i>
OTRAS ENFERMEDADES	
Hemocromatosis	Estudios del hierro, radiografías, <i>gen HFE</i>
Reticulohistiocitosis multicéntrica	Radiografías, <i>biopsia cutánea/sinovial</i>
Sarcoidosis	Radiografía torácica, <i>concentración de ECA, biopsia tisular</i>
Enfermedad relacionada con la IgG4	Concentración sérica de IgG4, <i>histopatología del material de biopsia, incluyendo inmunotinción con IgG4</i>
Alcaptonuria	Radiografías, <i>concentración de ácido homogentísico en la orina</i>
Enfermedad de Fabry	Angioqueratomas, <i>concentración de α-galactosidasa A o mutación génica</i>
Policondritis recidivante	<i>Biopsia del cartilago</i>
Fibrosis quística	Radiografía torácica, <i>cloro en sudor, mutación del gen CFTR</i>
Tumor de células gigantes tenosinovial: tipo difuso (sinovitis vellonodular pigmentada difusa)	Análisis del líquido sinovial, <i>RM, biopsia sinovial</i>
Infecciones sistémicas	Cultivos, pruebas serológicas (RPR, VIH, VEB, parvovirus)

*Las pruebas enumeradas son pruebas de laboratorio y radiografías que se piden habitualmente; esta información debería proporcionar una pista sobre la enfermedad sistémica que puede ser la causa de los síntomas osteomusculares del paciente. Estas pruebas, junto con la anamnesis y la exploración física, deberían ir seguidas de más biopsias y pruebas específicas (enumeradas en cursiva) para confirmar el diagnóstico.

Ac, anticuerpo; ASMA, anticuerpo frente al músculo liso; CFTR, regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística; ECA, enzima convertidora de la angiotensina; HC, hemograma completo; IEF, inmunoelectroforesis; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1; IgG4, inmunoglobulina G4; LDH, lactato deshidrogenasa; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PTH, hormona paratiroidea; RM, resonancia magnética; RPR, reagin plasma rápida; SPEP, electroforesis de proteína sérica; TC, tomografía computarizada; TPT, tiempo de tromboplastina parcial; TSH, tiroxina; UPEP, electroforesis de proteínas en orina; VEB, virus de Epstein-Barr; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

con necrosis grasa. La artritis aparece en el 60% de los pacientes y habitualmente afecta a los tobillos y las rodillas. El líquido sinovial no suele ser inflamatorio y es de color cremoso. Contiene múltiples gotículas lipídicas por la necrosis de la grasa en la membrana sinovial. Otras manifestaciones son las lesiones osteolíticas (10%) de la necrosis grasa de la médula ósea, la pleuropericarditis, la fiebre y la eosinofilia. La resonancia magnética (RM) muestra necrosis multifocal de la grasa intraósea y artritis de las manos y los pies.⁶ La necrosis grasa

prominente se debe a la liberación de lipasa, amilasa y tripsina del páncreas afectado. Otra manifestación osteomuscular debida a la enfermedad pancreática es la osteomalacia por un déficit de vitamina D relacionado con malabsorción.

HEMOFILIA

La hemofilia A (déficit de factor VIII) y la hemofilia B (déficit de factor IX) (cap. 165) se asocian a la hemartrosis.⁷ Casi todos los pacientes con concentraciones del factor inferiores al 1% de lo normal experimentan hemartrosis recidivantes de forma espontánea o tras un traumatismo leve. Las articulaciones grandes (las rodillas, los codos, los tobillos) se afectan con más frecuencia. También pueden aparecer hemorragias intramusculares. La hemartrosis recidivante puede llevar a una sinovitis proliferativa y una degradación del cartílago, lo que da lugar a cambios erosivos y degenerativos en las radiografías. La exploración física muestra un aumento de tamaño del hueso, crepitación, músculos atroficos y contracturas articulares. El tratamiento de la monoartritis aguda consiste en la restitución del factor para conseguir una concentración del 30% o mayor, que se administra al primer signo de tumefacción articular. Los pacientes con fiebre (temperatura > 38 °C) o que no responden a la restitución del factor necesitan una artrocentesis para excluir una artritis séptica, lo que puede ocurrir con una mayor incidencia en la hemofilia. La artritis crónica se trata con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que no inhiban la función plaquetaria; una sinovectomía artroscópica o radiación para la sinovitis crónica; y una artroplastia total en la enfermedad articular terminal. La administración profiláctica regular sustitutiva del factor ha reducido el riesgo de sufrir una artropatía crónica. Las artritis aguda y crónica son menos frecuentes y menos graves en los pacientes con hemofilia B en comparación con los que tienen hemofilia A.

HEMOGLOBINOPATÍAS

Los pacientes con drepanocitosis (cap. 154) o estado heterocigoto de drepanocitosis-talasemia β y drepanocitosis-enfermedad de hemoglobina C padecen poliartralgia con frecuencia.⁸ La adquisición de una configuración falciforme por las células lleva a la obstrucción de la microcirculación y a infartos del hueso. Los pacientes experimentan con más frecuencia crisis dolorosas en el tórax, la espalda y las articulaciones, que pueden ser causadas o empeoradas por el tratamiento con glucocorticoides. También puede aparecer una artritis dolorosa de grandes articulaciones (habitualmente en las rodillas) que duran de días a 3 semanas. Los derrames sinoviales suelen ser no inflamatorios, aunque pueden tener una ligera inflamación por la fagocitosis local de los drepanocitos. Los infartos en las metáfisis de los huesos son frecuentes en las radiografías de las articulaciones. Los cuerpos vertebrales tienen un aspecto parecido a los «bloques de Lincoln» o una muesca central característica en forma de copa («vértebras de pescado»). Puede producirse una osteonecrosis de la cabeza femoral y humeral en hasta el 33% de los casos de anemia drepanocítica y drepanocitosis-enfermedad de hemoglobina C. Como autoinfarto esplénico, la artritis séptica (*Staphylococcus aureus*) y la osteomielitis (el 50% causado por *Salmonella*) se han asociado a la anemia falciforme. En los adultos se ha descrito la gota. El tratamiento incluye la hidratación intravenosa, el oxígeno y los analgésicos. La hidroxirea puede reducir la frecuencia de las crisis dolorosas. En los pacientes con talasemia mayor β (anemia de Cooley; cap. 153), se produce una expansión significativa de la médula ósea como resultado del aumento de precursores eritroides, lo que lleva a la osteoporosis y a microfracturas que afectan sobre todo a las extremidades inferiores. El tratamiento quelante con deferiprona (para disminuir la sobrecarga de hierro) causa artralgias en el 20% de los pacientes.

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA

La inmunodeficiencia variable común (IDVC) y la deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA) son las inmunodeficiencias más frecuentes⁹ (cap. 236). Los adultos con una IDVC pueden sufrir una oligoartritis no erosiva ni infecciosa de las articulaciones grandes, que responde al tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas. Sin embargo, también se puede producir una artritis séptica por patógenos comunes o por *Mycoplasma*, que debe ser descartada de forma rigurosa. Se producen trastornos autoinmunitarios en un 30% de los pacientes con una IDVC, que puede ser el síntoma de presentación. Los cuadros más frecuentes son las citopenias autoinmunitarias y la anemia perniciososa. El déficit selectivo de IgA (cap. 236) se asocia a varias manifestaciones reumáticas, como los autoanticuerpos positivos, sin ninguna enfermedad clínica. Los trastornos autoinmunitarios sistémicos, como el LES, la artritis idiopática juvenil, así como otros trastornos autoinmunitarios específicos de órgano, como la diabetes mellitus de tipo 1 y la miastenia grave, también aparecen en los sujetos con déficit de IgA.

AMILOIDOSIS

La amiloidosis primaria y la asociada a mieloma son trastornos de las células plasmáticas que determinan una producción excesiva con depósito tisular de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas monoclonales (cap. 179). Los depósitos de amiloide en la sinovial pueden producir síntomas reumáticos. La artropatía amiloidea se describe hasta en un 5% de los pacientes con mieloma y puede ser la manifestación inicial.¹⁰ Afecta a mujeres y hombres, con una edad media de 60 años. La poliartritis u oligoartritis suele afectar a los hombros, las rodillas, las muñecas y pequeñas articulaciones de las manos. Otras manifestaciones pueden ser nódulos subcutáneos y síndrome del túnel del carpo. Puede confundirse con una AR o polimialgia reumática. La velocidad de sedimentación está siempre elevada, pero otros datos serológicos (factor reumatoide, anticuerpos antinucleares) son negativos. El líquido sinovial suele ser normal o con mínima inflamación.

La tinción del líquido sinovial centrifugado con rojo Congo puede mostrar los depósitos de amiloide en los fragmentos sinoviales. Las radiografías de las articulaciones son no erosivas, pero pueden mostrar lesiones líticas en el hueso. Los síntomas de la artritis no responden a los glucocorticoides ni a otros antiinflamatorios.

DIABETES MELLITUS

No se ha establecido una relación causal entre la artritis y la diabetes mellitus.¹¹ Sin embargo, algunos trastornos musculoesqueléticos específicos se asocian a diabetes.¹² El síndrome de la mano rígida diabética de movilidad articular limitada¹³ (queiroartropatía diabética) aparece en más del 30% de los pacientes con una diabetes mellitus de larga evolución y poco controlada de tipo 1 o 2 (cap. 216). Los pacientes acuden con un inicio insidioso de contracturas en flexión y piel engrosada en los dedos de las manos, lo que puede confundirse con una esclerodermia. Estos cambios pueden deberse a un exceso de glucosilación de estructuras tendinosas y a la acumulación de alcoholes que produce un contenido excesivo de agua en los tejidos y aumenta la rigidez. Además, la hiperglucemia intracelular produce estrés oxidativo y la formación de productos finales de la glucación avanzada, que lesionan el endotelio vascular y forman enlaces cruzados con el colágeno de la piel y los tendones, con la consiguiente disfunción biológica. Como resultado de la incapacidad para extender los dedos completamente se observa el «signo del orador» en la exploración física. Al contrario que el síndrome de la mano rígida diabética, las contracturas de Dupuytren¹⁴ se deben a un engrosamiento crónico de la aponeurosis palmar que provoca deformidades en flexión del tercer y cuarto dedos. Esta es una complicación osteomuscular frecuente, y aparece en más del 20% aproximadamente de los diabéticos de tipo 2. Una manifestación menos frecuente son las articulaciones de Charcot, o neuropáticas, que aparecen en menos del 1% de todos los pacientes con una diabetes de larga evolución. Todos los pacientes tienen una neuropatía periférica diabética y suelen acudir con una tumefacción indolora en los pies causada casi siempre por la destrucción de las articulaciones tarsometatarsianas. Pueden producirse deformidades con colapso mediotarsiano (pies en «balancín»), lo que predispone a las úlceras y la infección de la piel sobre las prominencias óseas desprovistas de sensibilidad. Las radiografías son diagnósticas y el tratamiento debe incluir calzado de apoyo y protección en la carga de peso.

Al contrario que la articulación de Charcot, la osteólisis diabética y la amiotrofia diabética son únicas de la diabetes. La osteólisis se caracteriza por resorción del hueso metatarsiano distal y de las falanges proximales de los pies, lo que da lugar a radiografías con un aspecto característico en «vela que se deshace». El dolor es variable y el tratamiento médico es farmacológico porque el proceso puede terminar por sí mismo. La amiotrofia diabética es una polirradiculopatía lumbar (L2-L4) que surge con dolor intenso, disestesias y atrofia rápida de los músculos proximales de uno o los dos muslos. El síndrome del túnel del carpo (25%), la capsulitis adhesiva del hombro (hombro congelado), la tenosinovitis flexora (dedo en gatillo) de las manos, la hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID) (diabetes de tipo 2), la osteopenia (diabetes de tipo 1), el infarto muscular diabético (habitualmente del muslo), la osteomielitis del pie y las articulaciones sépticas son todos los trastornos osteomusculares que ocurren con mayor frecuencia en los pacientes diabéticos. El control intensivo de glucemia ayuda a evitar algunas de estas complicaciones osteomusculares.

TRASTORNOS TIROIDEOS

Aparecen síntomas osteomusculares en el 33% de los pacientes con hipotiroidismo clínico (concentraciones de tirotrópina > 20 μ U/ml) (cap. 213). Los pacientes pueden acudir con un síndrome del túnel del carpo, un fenómeno de Raynaud o un dolor y rigidez musculares similares a los de la fibromialgia y la polimialgia reumática. Los pacientes con hipotiroidismo acentuado pueden experimentar una miopatía no inflamatoria con debilidad proximal y aumento de la creatina cinasa, lo que puede confundirse en la clínica con la polimiositis. De forma análoga, los pacientes mixedematosos pueden presentar una artropatía simétrica de las articulaciones grandes, en especial de las rodillas, asociada a un líquido sinovial no inflamatorio con aumento de la viscosidad. La asociación entre el hipotiroidismo y la condrocalcinosis es polémica, pero está claro que los pacientes que comienzan el tratamiento con hormonas tiroideas pueden experimentar una crisis aguda de pseudogota. Los pacientes con hipertiroidismo pueden presentar una miopatía proximal (70%), una capsulitis adhesiva del hombro (10%), una osteoporosis o una acropaquia tiroidea. La acropaquia tiroidea aparece en menos del 1% de los pacientes con enfermedad de Graves y consiste en una tumefacción de los tejidos blandos de las manos, acropaquias digitales y periostitis, en particular de las diáfisis de los huesos metacarpianos y falángicos. El dolor es habitualmente leve, las radiografías son características y no hay ningún tratamiento eficaz. Los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria tienen una mayor prevalencia de anticuerpos antinucleares positivos y muestran una mayor asociación a las enfermedades sistémicas del tejido conectivo como el síndrome de Sjögren.¹⁵

TRASTORNOS PARATIROIDEOS

El hiperparatiroidismo primario (cap. 232) puede aparecer con osteoporosis y fracturas o con condrocalcinosis y episodios de pseudogota aguda. En el hiperparatiroidismo acentuado, que es raro, pueden verse mialgias y artralgias ligeras parecidas a las de la fibromialgia; una miopatía proximal reversible e indolora con una creatina cinasa normal; y una osteítis fibrosa quística con dolor óseo. La osteítis fibrosa quística aparece sobre todo en pacientes con hiperparatiroidismo secundario asociado a insuficiencia renal y tiene un aspecto radio-

gráfico característico con resorción subperióstica en el lado radial de las falanges, erosiones pequeñas en las manos y la región distal de las clavículas y lesiones óseas líticas delimitadas (tumores pardos). Se han descrito calcificaciones ectópicas, laxitud articular y roturas tendinosas en los pacientes con un hiperparatiroidismo acentuado. El hiperparatiroidismo se asocia a miopatía y calcificaciones ectópicas y en los ligamentos perivertebrales. Los pacientes con el tipo Ia de pseudohipoparatiroidismo y pseudoseudohipoparatiroidismo tienen un cuarto hueso metacarpiano acortado en las dos manos.

ACROMEGALIA

Hasta el 75% de los pacientes con acromegalia (cap. 211) presenta una forma atípica de artrosis. Las rodillas, los hombros, las caderas y la región lumbosacra y cervical de la columna son las zonas que más síntomas suelen manifestar, aunque las manos revelan los cambios radiográficos más característicos, con osteofitosis, pero, a diferencia de la artrosis primaria, un ensanchamiento de los espacios articulares por la hipertrofia del cartilago. También pueden aparecer el síndrome del túnel del carpo (50%), el fenómeno de Raynaud (33%), HEID (15%) y la debilidad muscular proximal con creatina cinasa sérica normal.

HIPERLIPOPROTEINEMIA

La hiperlipidemia familiar de tipo IIa (cap. 195) se asocia a xantomas tendinosos y tuberoso-óseos, así como a tendinitis episódica del tendón de Aquiles. En hasta el 50% de los pacientes se produce una artritis inflamatoria aguda y migratoria que persiste hasta 1 mes y se parece a la fiebre reumática. Se afectan sobre todo las articulaciones grandes. Además, puede surgir una artritis monoarticular u oligoarticular aguda autolimitada que afecta a la rodilla o al tobillo. Los pacientes con hiperlipoproteinemia familiar de tipo III pueden presentar xantomas tendinosos y óseos. Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que toman fármacos inhibidores de la proteasa pueden presentar dislipidemia que dé lugar a xantomas tendinosos. En todas las hiperlipidemias hay que excluir la gota antes de adscribir los síntomas a la hiperlipoproteinemia. El tratamiento es con AINE y debe tratarse el trastorno lipídico subyacente. Es notable que algunos de los tratamientos usados para tratar la hiperlipidemia puedan causar síntomas osteomusculares como la hiperuricemia y la gota por ácido nicotínico y mialgias (con o sin aumento de la creatina cinasa) o miositis inflamatoria por el tratamiento con estatinas.

ENFERMEDAD DE PAGET

La enfermedad de Paget (cap. 233) puede provocar dolor y deformidad ósea. Un aumento de la fosfatasa alcalina específica del hueso y los cambios radiográficos característicos pueden ayudar a hacer el diagnóstico. El dolor articular causado por la artrosis secundaria en zonas de afectación ósea por la enfermedad de Paget es más frecuente en las caderas, las rodillas o las vértebras. Se han publicado casos de estenosis vertebral por enfermedad de Paget de la columna. El tratamiento con bisfosfonatos es muy eficaz.

OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA

La osteoartropatía hipertrófica es un síndrome que incluye acropaquias en los dedos de las manos y los pies, periostitis de los huesos largos (región distal de la tibia, fémur, radio) y artritis (fig. 259-1). La osteoartropatía hipertrófica se clasifica en las formas primaria (hereditaria) y secundaria. Entre el 80 y el 90% de las osteoartropatías hipertróficas secundarias se asocian a cáncer intratorácico, especialmente cáncer de pulmón no microcítico.¹⁶ Causas adicionales son otras neoplasias, infecciones pulmonares crónicas, cardiopatía congénita, cirrosis, infección por el VIH, medicamentos (voriconazol) y enfermedad inflamatoria intestinal. Los pacientes con osteoartropatía hipertrófica secundaria pueden acudir con un dolor óseo agudo, intenso y quemante y una artritis no inflamatoria causada por una periostitis periarticular. El dolor se acentúa con la posición en declive de las extremidades. Puede haber edema con fovea, calor y dolor en las piernas

y los antebrazos. Las radiografías muestran los cambios diagnósticos de la elevación perióstica, la formación de hueso nuevo o ambas, a lo largo de los extremos distales de los huesos largos. El tratamiento es sintomático con AINE, y la osteoartropatía hipertrófica mejora con un tratamiento satisfactorio de la enfermedad primaria subyacente. En los casos que no responden al tratamiento, el tratamiento con ácido zoledrónico u ocreotido intravenosos modulan los síntomas.

LEUCEMIA Y LINFOMA

La leucemia puede aparecer en forma de una poliartritis asimétrica o migratoria, una monoartritis (rara), un dolor de espalda (10%) o un dolor óseo nocturno. Hay manifestaciones articulares en el 14-50% de los niños y en el 4-16% de los adultos con leucemia aguda, y pueden preceder al diagnóstico en meses.¹⁷ El dolor articular se atribuye a la infiltración sinovial leucémica y habitualmente afecta al tobillo o la rodilla, pero este puede ser poliarticular, imitando a la AR juvenil o del adulto. El dolor articular es mucho más intenso que las observaciones clínicas. Los derrames sinoviales son infrecuentes y son raros los signos de células leucémicas en el líquido sinovial. Hasta el 50% de los pacientes padecen dolor óseo por infiltración subperióstica de células leucémicas, con dolor en los huesos largos (extremidades inferiores), más frecuente en los niños, y dorsalgia, más común en los adultos. Las radiografías son normales en el 50% de los casos. Los síntomas osteomusculares responden mal a los AINE, pero pueden resolverse con un tratamiento satisfactorio de la leucemia. Los síntomas osteomusculares aparecen en el 25% de los pacientes con linfoma no hodgkiniano. El dolor óseo nocturno es el síntoma osteomuscular de presentación más frecuente. Puede darse una monoartritis o poliartritis seronegativa, y debe sospecharse en pacientes con síntomas constitucionales intensos o linfadenopatía desproporcionada al grado de artritis. Los pacientes con linfoma T angioinmunoblástico (cap. 176) pueden presentar en ocasiones una poliartritis crónica no erosiva con eritrodermia.

POLIARTRITIS CARCINOMATOSA

La poliartritis puede ser en casos raros (< 2%) la manifestación de presentación de una neoplasia maligna oculta; puede preceder al descubrimiento de la neoplasia maligna en varios meses. Las neoplasias malignas de la mama, el colon, el pulmón, el ovario y linfoproliferativas son los cánceres asociados con mayor frecuencia. Las manifestaciones clínicas que indican una poliartritis carcinomatosa son el inicio explosivo de una poliartritis asimétrica sin factor reumatoide que afecte predominantemente a las extremidades inferiores y respete las manos y las muñecas en un paciente mayor de 50 años. Otra presentación es una sinovitis simétrica seronegativa remitente asociada a edema con fovea (RS3PE) de las manos y los pies. Ambas presentaciones se asocian a intensos síntomas constitucionales, elevación de los marcadores inflamatorios, ausencia de erosiones en la radiografía y mala respuesta a los glucocorticoides. Hay que excluir la polimialgia reumática y la AR de inicio tardío. El tratamiento de la neoplasia maligna subyacente mejora la artritis.

Los inhibidores del punto de control inmune frente a PD-1 y CTLA-4 pueden provocar varios efectos adversos inmunes (EAi) en un 15-30% de los pacientes.¹⁸ Hasta un 5% pueden desarrollar un EAi reumatológico, incluida una artritis inflamatoria que recuerda a la AR o la artritis reactiva, un síndrome seco, una miositis, una polimialgia reumática o una vasculitis. Los pacientes pueden responder a los glucocorticoides o no, asociados o no a la suspensión de la inmunoterapia frente al cáncer.

SÍNDROME CON FASCITIS PALMAR Y ARTRITIS

El carcinoma ovárico (cap. 189) es la neoplasia maligna más frecuente en los pacientes (37%) con fascitis palmar y artritis. Esta manifestación osteoarticular se registra también en los pacientes con cáncer de mama, gástrico o adenocarcinoma pancreático. Los pacientes consultan por una poliartritis grave, dolorosa y simétrica inflamatoria de las manos y las muñecas, además de fascitis/tendinitis nodular, que produce contracturas en flexión sobre todo de los



FIGURA 259-1. Osteoartropatía hipertrófica. A. Acropaquia grave de las uñas. B. La radiografía muestra la elevación perióstica de la parte distal del radio y el cúbito.



FIGURA 259-2. Artropatía hemocromatósica. La radiografía muestra cambios degenerativos, con osteófitos en forma de gancho en la segunda y tercera articulaciones metacarpofalángicas, de forma bilateral.



FIGURA 259-3. Afectación ósea sarcoidosa. Lesiones en sacabocados de la falange media, con edema de los tejidos blandos.

dedos de las manos y, con menos frecuencia, de los dedos de los pies. Los pacientes pueden tener inestabilidad vasomotora que lleve a confusiones diagnósticas con síndrome de dolor regional complejo o la AR. Este síndrome conlleva un mal pronóstico porque suele manifestarse tras metástasis tumorales. La respuesta al tratamiento es mala, aunque puede producirse una mejoría clínica con la erradicación satisfactoria del tumor subyacente.

HEMOCROMATOSIS

Se produce una afectación articular en el 40-75% de los pacientes con hemocromatosis hereditaria (cap. 201), y puede ser un síntoma de presentación (fig. 259-2). Las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) (en especial la segunda y tercera articulaciones MCF), las muñecas, las rodillas, las caderas, los hombros y los tobillos son las más afectadas en un patrón simétrico. La artropatía se parece a la de la artrosis con tumefacción articular debida a un aumento de tamaño óseo, pero se distingue por la afectación de articulaciones atípicas, como las articulaciones MCF, las muñecas y los tobillos. Las radiografías muestran un estrechamiento del espacio articular, quistes subcondrales, esclerosis y osteófitos que son como ganchos en las articulaciones MCF. Hay condrocalcinosis en hasta el 50% de los pacientes. Esta suele ser asintomática, pero en algunos pacientes provoca crisis de sinovitis inflamatoria aguda (seudogota), lo que puede llevar a un diagnóstico equivocado de artritis reumatoide (AR). La prevalencia de artritis franca aumenta con la edad y puede ser muy poco sintomática cuando la enfermedad surge en otros órganos. Sin embargo, no es infrecuente que el dolor articular sea el síntoma de presentación inicial (33%). En consecuencia, a todos los pacientes (en especial hombres caucásicos) que acuden con una artrosis prematura en articulaciones atípicas, en especial en las articulaciones MCF y las muñecas, se les debe estudiar en busca de una hemocromatosis hereditaria mediante estudios del hierro. El mecanismo por el que el hierro causa la artritis no está claro, pero puede relacionarse con depósitos de hemosiderina en la membrana sinovial y los condrocitos que activan enzimas degradadoras. El tratamiento es sintomático con AINE y, cuando es intensa, artroplastias totales. La flebotomía para eliminar el hierro no altera el curso de la artritis. Otras manifestaciones reumáticas en los pacientes con hemocromatosis son la osteoporosis relacionada con el hipogonadismo hipogonadotrópico, la osteomalacia relacionada con el déficit de vitamina D cuando la hepatopatía es grave y un aumento de la predisposición a la artritis séptica por *Yersinia*.

RETICULOHISTIOCITOSIS MULTICÉNTRICA

La reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM) es una poliartritis inflamatoria crónica, seronegativa y simétrica que afecta con más frecuencia a las manos, los hombros y las rodillas.¹⁹ Puede parecerse a la AR, pero puede diferenciarse por su sinovitis prominente de las articulaciones interfalángicas distales. La enfermedad puede causar también una espondilitis con afectación axial (50%). La afectación articular remite y recae al principio, pero en el 50% de los casos empeora hacia una artritis mutilante que produce una gran deformidad. Pueden aparecer lesiones papulonodulares marrones o amarillas firmes y no pruriginosas («cuentas de coral») que aumentan y disminuyen alrededor de los lechos ungueales y en la cara, las manos, los pabellones auriculares y otras zonas predominantemente por encima de la muñeca. Las lesiones cutáneas tienen un aspecto histológico diagnóstico. En el 50-66% de los pacientes, estos nódulos diagnósticos siguen al inicio de la artritis en meses a años. Otras asociaciones son el xantelasma (33%) y las neoplasias malignas de varios tipos (25%), que pueden preceder o seguir al inicio de la RHM. La RHM remite habitualmente espontáneamente en 8-10 años, pero deja a menudo lesiones cutáneas y articulares permanentes. El tratamiento puede incluir metotrexato o un régimen citotóxico si la artritis es muy activa. Se ha publicado que el tratamiento contra el factor de necrosis tumoral α (anti-TNF- α) y los bisfosfonatos son beneficiosos en los casos resistentes.

SARCOIDOSIS

Aparecen manifestaciones articulares como la artritis, la periartritis y las artralgiyas en el 4-38% de los pacientes con sarcoidosis (cap. 89).²⁰ La afectación reumática se divide en los tipos agudo y crónico. El primero consta de la tríada de artritis, eritema nudoso y adenopatía hilar en las radiografías de tórax (síndrome de Löfgren), que puede acompañarse de fiebre. La artritis aparece más a menudo en las rodillas y los tobillos, y el dolor periartricular puede ser intenso. El tratamiento es con AINE, glucocorticoides o ambos y los síntomas remiten habitualmente de forma espontánea en varias semanas. El tipo menos frecuente de afectación articular (< 5%) en la sarcoidosis consiste en una sinovitis que acompaña a la forma de inicio más lenta, más crónica, sistémica de sarcoidosis. La poliartritis, la oligoartritis o la monoartritis pueden afectar a las articulaciones grandes o pequeñas; no suele ser destructiva, aunque en algunos casos puede ser muy activa. Puede producirse una dactilitis por la afectación sarcoidosa del hueso y de los tejidos blandos (fig. 259-3). A diferencia del tipo agudo, la artropatía sarcoidosa crónica se caracteriza por líquido sinovial ligeramente inflamatorio y granulomas histológicos en la biopsia sinovial. El tratamiento consiste en AINE, dosis bajas de corticoesteroides, hidroxilcloroquina y metotrexato o azatioprina. En los casos refractarios ha sido útil el tratamiento anti-TNF- α . Otras manifestaciones osteomusculares de la sarcoidosis son las lesiones óseas líticas o escleróticas (3-13%) y una miopatía sintomática aguda o crónica (3%). Cabe reseñar que las lesiones óseas y musculares asintomáticas son mucho más frecuentes en la RM y en las biopsias tisulares.

ENFERMEDAD RELACIONADA CON LA INMUNOGLOBULINA G4

Los pacientes con enfermedad relacionada con IgG4 suelen ser hombres (70-75%) mayores de 50 años. Los afectados presentan diversas manifestaciones locales y sistémicas, algunas de las cuales se asemejan a varias enfermedades reumáticas (cap. 241).^{21,22} Por ejemplo, las lesiones inflamadas de las glándulas salivales simulan en ocasiones las del síndrome de Sjögren. Las lesiones destructivas en los senos paranasales y el oído medio o las masas periorbitarias pueden confundirse con granulomatosis con polivascularitis (GPV) (antes granulomatosis de Wegener). Además, muchos pacientes (40%) con enfermedad relacionada con IgG4 presentan manifestaciones alérgicas, como sinusitis crónica y síntomas pulmonares, que aumentan la confusión diagnóstica con la GPV. La enfermedad relacionada con IgG4 puede causar también una aortitis inflamatoria con formación de aneurisma que puede confundirse con arteritis de células gigantes. Una forma fibroesclerótica en el abdomen puede imitar la fibrosis retroperitoneal. Otros órganos potencialmente involucrados son el páncreas, el árbol biliar, los riñones, los ganglios linfáticos, las meninges, la glándula tiroidea, la mama, la próstata, el pericardio y la piel. Aunque hasta un 70% de los pacientes presentan una concentración sérica elevada de IgG4 (> 1,35 g/l), el patrón de referencia diagnóstico es el análisis histopatológico del material de biopsia. Las características histopatológicas clave son infiltrado linfoplasmocítico denso organizado con un patrón estoriforme, flebitis obliterante e infiltrado eosinofílico leve o moderado. El infiltrado de células plasmáticas contiene más de 10 células IgG4 positivas por campo de gran aumento y un índice de células IgG4/IgG positivas mayor del 40%. Los glucocorticoides son efectivos en la mayoría de los pacientes. Se han utilizado varios fármacos ahorradores de corticoesteroides (azatioprina, micofenolato mofetilo, metotrexato) para mantener la remisión. En la enfermedad resistente al tratamiento es efectivo el tratamiento con rituximab para eliminar los linfocitos B.

ALCAPTONURIA (OCRONOSIS)

Aunque es un trastorno hereditario, la alcaptonuria²³ no suele diagnosticarse hasta que el paciente presenta una artrosis progresiva prematura cuando es un adulto joven (antes de los 30-35 años). Afecta inicialmente a la columna, seguida de las rodillas, los hombros y las caderas. No afecta a las articulaciones periféricas pequeñas. Las radiografías muestran múltiples discos intervertebrales vacíos, osificación en los espacios disciales y cambios artrósicos en la columna. Las manifestaciones no articulares son el color marrón azulado del pabellón auricular, la esclerótica y el cartilago nasal. La deposición del pigmento ocrónico en las fibras de colágeno hace que el cartilago articular se vuelva más frágil y se fragmente. El líquido sinovial no inflamatorio puede mostrar fragmentos diminutos de cartilago pigmentado («pimienta molida»). Se puede pensar en un diagnóstico de alcaptonuria cuando la orina reciente se vuelve de color marrón oscuro o negro al dejarla reposar o cuando hay alcalinización. El diagnóstico se confirma con la medida cuantitativa del aumento de ácido homogentísico en la orina. También es posible buscar la mutación del gen *HGD* que codifica la homogentisato 1,2-dioxigenasa. No existe tratamiento efectivo de la alcaptonuria, aunque actualmente se están realizando estudios sobre la nitisona. La artritis se trata de forma sintomática con analgésicos.

ENFERMEDAD DE FABRY

La mayoría de los pacientes con tesarismosis hereditarias lisosómicas surgen y se diagnostican durante la infancia (cap. 197). Sin embargo, los heterocigotos femeninos y las variantes atípicas de la enfermedad de Fabry pueden tener un fenotipo más leve y de inicio tardío. La enfermedad de Fabry es una lipodosis ligada al cromosoma X provocada por la carencia de α -galactosidasa A lisosómica. Los hombres con la enfermedad de Fabry clásica suelen presentar síntomas neuromusculares en la infancia, como crisis dolorosas con parestesias quemantes de la parte distal de las extremidades, acompañadas a menudo de fiebre. El dolor abdominal es frecuente. Sin embargo, en los heterocigotos femeninos y en los hombres con concentraciones residuales bajas de α -galactosidasa A, las manifestaciones de la enfermedad pueden aparecer desde el principio de la edad adulta. Las manifestaciones neuromusculares pueden variar desde las acroparestesias dolorosas a la fibromialgia. La afectación renal, cardíaca y cerebrovascular progresiva o aislada puede aparecer más tarde. Debería pensarse en la enfermedad de Fabry siempre que el paciente tenga antecedentes familiares paternos de insuficiencia renal de inicio temprano. Hay que comprobar si el paciente tiene el estigma ocular característico (córnea *verticillata*) y signos dérmicos (angioqueratomas). En los hombres el diagnóstico se confirma determinando la actividad de la α -galactosidasa A en el plasma o en los leucocitos periféricos. Por el contrario, en las mujeres portadoras tiene que realizarse la prueba de detección de una de las mutaciones génicas específicas. Es importante el diagnóstico temprano porque el tratamiento reemplazativo con enzimas puede evitar el daño orgánico irreversible.

POLICONDRIITIS RECIDIVANTE

La policondritis recidivante es un trastorno multisistémico infrecuente caracterizado por episodios recidivantes de inflamación de los tejidos cartilaginosos.²⁴ Los pacientes con policondritis recidivante suelen acudir con dolor y eritema de inicio brusco que afectan al cartilago del oído externo, la laringe, la tráquea o a la nariz. También pueden ser síntomas de presentación una poliartritis u oligoartritis seronegativa no erosiva que afecta a las articulaciones pequeñas, grandes o paraesternales (23-47%); una inflamación ocular, que incluye una epiescleritis o escleritis; y trastornos audiovestibulares. La artritis es de forma característica aguda, migratoria y episódica y se resuelve espontáneamente durante días o semanas. Pocas veces se hace crónica. También es frecuente la tenosinovitis. La policondritis recidivante se debe probablemente a una respuesta inmunitaria celular o humoral contra componentes del cartilago; las biopsias que muestran una inflamación aguda y crónica que destruye el cartilago apoyan el diagnóstico. Las secuelas tardías de la policondritis recidivante son la deformidad del pabellón auricular o de la nariz, la visión o audición reducidas, el estrechamiento traqueal o el colapso e insuficiencia aórtica debidos a la dilatación del anillo aórtico, así como otras anomalías cardiovasculares. Los pacientes con policondritis recidivante tienen con frecuencia enfermedades asociadas, como vasculitis sistémicas, varias enfermedades del tejido conectivo (p. ej., la AR), síndromes mielodisplásicos y otros cánceres y enfermedades tiroideas. El tratamiento depende de la gravedad de la presentación y de si se afectan órganos importantes. Los episodios leves de inflamación se tratan con AINE, colchicina, dapsona y dosis bajas de corticosteroides. Las complicaciones que ponen en peligro órganos o la vida se tratan con dosis altas de corticosteroides y fármacos inmunosupresores, como el metotrexato o la ciclofosfamida. El infliximab y el tocilizumab han sido eficaces en casos anecdóticos resistentes al tratamiento.

FIBROSIS QUÍSTICA

En hasta el 10% de los pacientes con fibrosis quística (cap. 83), aparece una oligoartritis inflamatoria episódica y no destructiva que con frecuencia afecta a las articulaciones de los dedos de las manos y de la extremidad inferior. Se cree que esta artritis se debe al depósito de inmunocomplejos causado por infecciones pulmonares crónicas. Las crisis duran unos días y pueden acompañarse de fiebre y lesiones cutáneas nodulares dolorosas y púrpura. Otras manifestaciones osteomusculares son la osteoporosis (30-75%) y la osteomalacia relacionadas con la malabsorción y, más raramente, una osteoartropatía hipertrófica (5%) y una vasculitis de vasos pequeños.

TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES TENOSINOVIAL: TIPO DIFUSO

El tipo difuso de tumor de células gigantes tenosinovial (TCGT) (denominado también sinovitis vellonodular pigmentada) es más frecuente en la tercera y cuarta décadas de la vida.²⁵ Se caracteriza por la aparición de dolor y tumefacción unilaterales en una articulación, habitualmente la rodilla (80%). En casos menos frecuentes puede afectarse un tendón, la bolsa serosa u otras articulaciones. El líquido sinovial es marrón o hemorrágico de forma característica, y las radiografías pueden mostrar una tumefacción de los tejidos blandos, osteólisis, quistes subcondrales y erosiones óseas. El TCGT es un trastorno benigno causado por una translocación entre los cromosomas 1p13 y 2q35, en la que el gen que codifica el factor estimulante de colonias 1 (CSF-1) se fusiona con el gen del colágeno VI α -3. Hasta un 15% de las células del TCGT expresan en exceso CSF-1. Las células restantes del tumor son células inflamatorias atraídas al tumor porque contienen el receptor CSF-1. La mejor prueba diagnóstica del TCGT es la biopsia sinovial. El estudio microscópico revela un aspecto histológico característico con una hiperplasia sinovial llamativa y una invasión subsinovial por masas de células poligonales, células gigantes multinucleadas y macrófagos llenos de lípidos. Los depósitos de hemosiderina están entre y dentro de las células y tienen un aspecto característico en la RM, con focos nodulares de disminución de la señal en las imágenes ponderadas en T₁ y T₂. El tratamiento de la sinovitis vellonodular pigmentada es la sinoviectomía con o sin radioterapia postoperatoria. Se están investigando tratamientos sistémicos frente al eje CSF-1/CSF-1R para los pacientes con una enfermedad recidivante, resistente e inoperable.

ORIENTACIONES FUTURAS

Con los avances realizados por la inmunología y la genética se conocerá mejor la patogenia de muchas de estas enfermedades. Se obtendrán tratamientos como sustancias biológicas inmunomoduladoras o tratamientos que conservarán el cartilago a partir de nuevos descubrimientos que aclaren la causa de estos trastornos inusuales. La creación de registros y bases de datos internacionales con las pertinentes características clínicas y la respuesta terapéutica resultaría de utilidad debido a la escasa frecuencia de muchas de estas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

260

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS ENFERMEDADES ARTICULARES

C. RONALD MACKENZIE Y EDWIN P. SU

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las estimaciones sobre la prevalencia de artritis y otras enfermedades reumáticas demuestran la enorme repercusión de estos trastornos en la población y el sistema de asistencia sanitaria en general. Más del 21% de los adultos estadounidenses (46 millones de personas) refiere una artritis diagnosticada por un médico. Aunque la mayor parte de esta carga es consecuencia de la artrosis, la duración prolongada de las enfermedades reumáticas contribuye a la repercusión de esta clase de dolencias. La artritis es ya la principal causa de incapacidad en la nación, y se prevé que el número de personas con artritis y limitaciones de la actividad se acerque a los 67 millones de adultos afectados en el año 2030. La intervención quirúrgica es finalmente necesaria en muchos de estos sujetos. Factores como el aumento de la conciencia del paciente de los beneficios de la cirugía, el deseo de obtener un grado mayor de actividad y las mejoras de las técnicas quirúrgicas, junto con la prevalencia creciente de artritis crónica, han alimentado el crecimiento del uso de la cirugía ortopédica. Se piensa que en 2030 se realizarán al año más de 500.000 artroplastias de cadera y 3 millones de artroplastias de rodilla.

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de la artritis que conduce a una intervención quirúrgica es en esencia la de una lesión del cartilago articular que provoca la pérdida de las propiedades mecánicas, acompañada de una inflamación del recubrimiento articular. Con el deterioro continuo del cartilago aparecen la rigidez y el dolor. Sin la capa protectora del cartilago articular se activan los receptores nociceptivos y propioceptivos del periostio, lo que produce dolor continuo.

La artrosis es la causa más frecuente de artritis terminal. La artrosis puede ser primaria, debida a cambios bioquímicos en el cartilago, o secundaria a una enfermedad sistémica que afecte al cartilago, una lesión articular por una enfermedad articular inflamatoria previa o un traumatismo. La sobrecarga mecánica y los desequilibrios conducen a una mayor



FIGURA 260-1. Radiografía de una cadera izquierda con artrosis. Obsérvese el estrechamiento asimétrico del espacio articular y la esclerosis subcondral, que son característicos de un patrón de desgaste y rotura de deterioro articular.

FIGURA 260-2. Radiografía de una cadera izquierda con artritis inflamatoria terminal. Obsérvese el patrón simétrico de pérdida de cartilago y la presencia de osteopenia.

degradación del cartilago. En respuesta a la sobrecarga articular se producen importantes procesos adaptativos como la esclerosis subcondral y la formación de osteófitos; si se cronifica también pueden formarse quistes en el hueso subarticular. Con el tiempo, los osteófitos o los espolones óseos limitan la amplitud de movimiento (fig. 260-1).

La artritis inflamatoria, por el contrario, es una constelación de enfermedades que afectan a la sinovial. En esta clase de trastornos se incluyen algunos tan importantes como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y las espondiloartropatías seronegativas. A nivel anatomopatológico, en todas se liberan mediadores inflamatorios en la sinovial adyacente, lo que provoca una destrucción secundaria del cartilago. Al contrario que la artrosis, no hay ninguna sobrecarga mecánica ni esclerosis ósea o formación de osteófitos. En cambio, la sinovitis inflamatoria lleva a una pérdida característica de matriz de cartilago, erosiones óseas marginales y osteopenia (fig. 260-2).

El traumatismo es otra causa importante de destrucción articular. La artritis posttraumática se inicia con la lesión del cartilago en el momento de la lesión o con desequilibrios mecánicos secundarios que se deben a fracturas del hueso yuxtaarticular. Las alteraciones en las condiciones de carga provocarán una variante de artritis por desgaste del cartilago.

La osteonecrosis es otra entidad que puede provocar una artritis. En este proceso, el aporte sanguíneo al hueso se ve reducido, lo que produce una necrosis en el hueso que apoya la superficie articular. Las articulaciones más afectadas son la cadera, el hombro y la rodilla. A medida que la enfermedad progresa, el hueso necrosado puede colapsarse, lo que provoca la pérdida de la integridad articular y un deterioro progresivo del cartilago.

Otras causas de artritis que pueden dañar la articulación son los trastornos metabólicos (condrocalcinosis, gota), los tumores (condromatosis sinovial) y las enfermedades infecciosas (postsépticas) y hemorrágicas (hemofilia).

CONSIDERACIONES PREOPERATORIAS

Las indicaciones para la cirugía ortopédica son el dolor articular refractario y la incapacidad. Finalmente, el paciente y sus médicos deben ponerse de acuerdo en que los posibles beneficios de la intervención quirúrgica superan a los riesgos. La decisión de tratamiento quirúrgico debe ser compartida por el paciente, el cirujano ortopédico y el médico o el reumatólogo del paciente. Conseguir un equilibrio en la toma de la decisión puede ser complicado, teniendo en cuenta los problemas médicos asociados en los pacientes mayores.

En el caso de una intervención programada, la sustitución articular y la intervención en la columna son las intervenciones que más se consideran. En la primera, el dolor intenso y la limitación funcional que no se alivia con tratamiento conservador son las indicaciones más frecuentes para la intervención quirúrgica. Sin embargo, en el caso de las intervenciones quirúrgicas de la columna, otras consideraciones son la radiculopatía grave, las disfunciones nerviosas (p. ej., pie caído agudo) y la mielopatía. Al contrario que las intervenciones programadas, hay circunstancias en que no es posible demorar la cirugía por la aparición de problemas clínicos más urgentes y en ocasiones peligrosos para la vida. Ejemplos de ello son la fractura de la cadera, la mielopatía aguda o una articulación natural o protésica infectada. En estas situaciones, la salud general del paciente está en riesgo, de manera que el equipo médico-quirúrgico debe estabilizar al paciente tan rápido como sea posible para optimizar el resultado. Debido a los avances médicos unidos al aumento de la contención económica y de los recursos, se ha configurado una tendencia dominante a realizar la intervención quirúrgica de manera ambulatoria. De hecho, el porcentaje de todas las intervenciones quirúrgicas realizadas de forma ambulatoria en EE. UU. subió del 20% en 1982 al 60% en 1995, un fenómeno

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Autonomous University of Mexico de ClinicalKey.es por Elsevier en marzo 16, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

particularmente relevante para las técnicas artroscópicas de cirugía ortopédica. Entre los beneficios de estas tendencias se encuentra la oportunidad de trasladar la evaluación médica preoperatoria a la arena ambulatoria. Esta práctica permite hablar con los otros médicos implicados en la asistencia del paciente, para una consulta e investigación adicionales, y la institución de un tratamiento dirigido a optimizar el estado médico del paciente antes de realizar la intervención quirúrgica contemplada. Abordada de esta forma, la evaluación preoperatoria se convierte en un foco de comunicación entre todos los miembros del equipo médico, lo que potencia la naturaleza colaborativa del proceso de consulta y, al final, la asistencia del paciente.

Aunque la eficacia de la evaluación preoperatoria no se ha establecido de forma definitiva, la edad y la complejidad creciente de los pacientes quirúrgicos actuales justifican esta práctica clínica. Aunque no existe ningún consenso respecto a lo que sería una evaluación médica preoperatoria óptima, un cuerpo creciente de la literatura médica relacionada con la medicina perioperatoria apoya varios principios nucleares subyacentes a una consulta médica eficaz en este marco clínico.

ANESTESIA EN EL PACIENTE ORTOPÉDICO

Dadas las manifestaciones clínicas variadas que acompañan a la artritis crónica y a las enfermedades del tejido conectivo, diversos aspectos, como los relacionados con la vía respiratoria, la zona quirúrgica (región articular), la duración prevista de la intervención quirúrgica y los trastornos médicos asociados, son determinantes importantes del tipo de anestesia que debe utilizarse, de si será necesario un tipo de monitorización cruenta y del tiempo que el paciente la precisará después de la intervención quirúrgica.

En el paciente ortopédico se utilizan con frecuencia las anestésicas general y regional. La anestesia general con intubación endotraqueal puede constituir un riesgo particular en los pacientes con artritis reumatoide o espondilitis anquilosante. Los pacientes con inestabilidad cervical o con vías respiratorias rígidas pueden necesitar una intubación con fibra óptica. La regional puede consistir en una anestesia local o un bloqueo de nervio periférico en intervenciones menores o una anestesia epidural o intradural en la artroplastia total de la cadera.

Aunque perdura el debate respecto a las ventajas relativas de la anestesia regional frente a la general, muchas intervenciones, en particular la intervención quirúrgica ortopédica, son muy adecuadas para las técnicas anestésicas regionales. Entre las ventajas de la anestesia regional están una reducción de las pérdidas sanguíneas, la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar, los acontecimientos respiratorios adversos postoperatorios y las muertes. Además, el dolor postoperatorio, un problema significativo para los pacientes con una enfermedad reumática dolorosa, puede tratarse mejor mediante un enfoque anestésico regional. Por ejemplo, se emplean a menudo bloqueos de nervio periférico que usan anestésicos de acción larga y técnicas de infusión debido a que proporcionan una anestesia intraoperatoria y un alivio del dolor postoperatorio excelentes.

Hay varias opciones para suprimir el dolor postoperatorio, entre ellas opioides por vía intravenosa o intramuscular (sistémicos), analgesia epidural e infiltración local de anestésico en la herida quirúrgica.¹ La administración directa de diversos medicamentos, como anestésicos locales y antiinflamatorios de acción prolongada, ha logrado una sustancial aceptación por la facilidad de uso y por su excelente eficacia, sobre todo en la cadera y la rodilla. La analgesia controlada por el paciente (ACP) mediante administración epidural es otro método efectivo de supresión del dolor después de una intervención quirúrgica en la extremidad inferior. Además, la ACP epidural y las inyecciones locales de tejidos blandos facilitan la fisioterapia postoperatoria, hecho importante para recuperar la amplitud de movimiento en pacientes sometidos a técnicas de cirugía ortopédica. Ambos métodos también reducen la absorción sistémica de analgésicos, lo

que minimiza el problema de la depresión respiratoria inducida por opiáceos. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) administrados por vía parenteral también son útiles y pueden utilizarse para reducir las necesidades de opiáceos después de una intervención quirúrgica importante. No obstante, hay que tener en cuenta las contraindicaciones frecuentes al tratamiento con AINE, como la úlcera péptica, la insuficiencia renal y la cardiopatía renal e isquémica, en el marco postoperatorio.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico de las enfermedades articulares se centra sobre todo en el alivio del dolor; los objetivos secundarios son la mejora del movimiento articular, de la tumefacción, la recuperación de la función y la prevención de la destrucción continua del cartilago. Sabiendo que el tratamiento quirúrgico tiene limitaciones y complicaciones, la decisión de llevarla a cabo debe individualizarse en cada paciente. En la toma de decisiones son importantes la gravedad de la enfermedad, el nivel de actividad deseado por el paciente y la longevidad prevista del paciente. Es habitual que en candidatos al tratamiento quirúrgico de enfermedades articulares hayan fracasado medidas conservadoras (AINE, fisioterapia, infiltraciones articulares) y que los pacientes padezcan dolor a diario que altera su calidad de vida.

PROCEDIMIENTOS ORTOPÉDICOS

Osteotomía

Si una anomalía estructural en una articulación causa sobrecarga mecánica, la osteotomía (corte óseo) es una opción adecuada para corregir problemas de alineación. Los lugares más frecuentes para la osteotomía son la cadera, para tratar la displasia acetabular, y la tibia, para realinear la rodilla. En la displasia acetabular, el hueso de la cadera está muy poco excavado, lo que provoca una sobrecarga anómala sobre el cartilago articular y una artrosis prematura. Puede realizarse una osteotomía acetabular en los pacientes en los que aún queda cartilago. Al rotar los huesos de la pelvis, puede formarse un hueso más profundo, lo que reduce la carga sobre el cartilago y con ello disminuye la progresión del proceso artrítico. Con la osteotomía tibial, la articulación de la rodilla puede realinearse para alejar las fuerzas de la región del daño del cartilago. Una deformidad en varo (piernas arqueadas) indica habitualmente que el compartimento medial de la rodilla está excesivamente desgastado, de manera que una osteotomía tibial realinea la articulación para dirigir las fuerzas hacia el compartimento lateral no afectado. La osteotomía suele considerarse una opción en los pacientes jóvenes (< 40 años); a partir de esa edad, la pérdida de cartilago alcanza por lo general tal grado que la artroplastia total es la técnica que consigue resultados más reproducibles.

Artroscopia

La intervención artroscópica se realiza introduciendo una cámara e instrumentos especializados en una articulación a través de pequeñas incisiones de tipo punción. La intervención artroscópica es eficaz en el tratamiento de las alteraciones intraarticulares como las roturas meniscales de la rodilla, las roturas del rodete de la cadera, los alerones de cartilago, los defectos condrales pequeños y los cuerpos libres. Sin embargo, una vez que se ha dañado significativamente el cartilago articular, el desbridamiento artroscópico suele ser ineficaz cuando no hay síntomas mecánicos como bloqueos y clic.¹⁻³ En algunos casos, la artritis subyacente provoca roturas en el menisco o el rodete; si tal rotura da lugar a síntomas mecánicos nuevos, la intervención artroscópica puede ser útil en ciertos casos. El beneficio del desbridamiento subacromial mediante artroscopia por el síndrome de atrapamiento del hombro es variable, pero parece mínimo en general.⁴

En la evaluación de la cadera, cada vez se presta una mayor atención a la arquitectura de la cabeza y el cuello femorales como causa de artrosis. En ciertos pacientes, la anatomía de la cabeza y el cuello femorales puede comprimir el cuello femoral contra el anillo acetabular, habitualmente en flexión y rotación interna.² Este trastorno, conocido como compresión femoroacetabular, da lugar a un contacto repetitivo entre el cuello femoral y el anillo acetabular, y se cree que produce roturas en el rodete, daño en el cartilago y eventual artritis. Por ello, en la actualidad hay un gran interés en el remodelado de los huesos del fémur y el acetábulo mediante la conocida como osteocondropatía. Esta técnica se realiza mediante cirugía abierta o por vía artroscópica y proporciona un alivio sintomático óptimo a corto plazo. Por ahora no se ha demostrado un efecto a largo plazo, sobre todo en lo que respecta a la aparición futura de artrosis.⁵

Sinoviectomía

La sinoviectomía se refiere a la extirpación del recubrimiento sinovial de la articulación, a través de un abordaje abierto o artroscópico. En trastornos como la artritis reumatoide, donde el proceso morboso implica una inflamación sinovial activa, la reducción del tejido patológico puede disminuir los síntomas y reducir la destrucción del cartilago.³ En la práctica, la sinoviectomía puede aliviar el dolor siempre que quede cartilago. Sin embargo, la intervención no es predecible en lo que se refiere a la recuperación del movimiento articular. Además, una vez que el cartilago está completamente desgastado, el deterioro articular está demasiado avanzado como para que la sinoviectomía sea útil. Por tanto, la sinoviectomía se suele realizar en pacientes con artritis reumatoide (u otras formas de artritis inflamatoria) que tengan una sinovitis activa en presencia de un cartilago articular relativamente conservado. Las articulaciones que más suelen beneficiarse de la sinoviectomía son la rodilla y el codo. Sin embargo, la sinoviectomía debe considerarse como una intervención para «ganar tiempo», porque la sinovial reaparecerá.

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Autonomous University of Mexico de ClinicalKey.es por Elsevier en marzo 16, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Artrodesis

La artrodesis, o fusión de una articulación, consigue aliviar el dolor creando una articulación inmóvil. En lugar de que las articulaciones artríticas desencadenen en dolor con el movimiento, una fusión quirúrgica (artrodesis) de los huesos que se articulan crea una construcción que puede soportar el peso y es estable. Esto se consigue eliminando las superficies articulares de la articulación e inmovilizando los huesos de forma que consoliden en una unión sólida. Esta intervención era antes el tratamiento de elección de la artritis de la cadera y la rodilla en trabajadores jóvenes activos debido a su duración y a la evitación de los implantes, con su tendencia al desgaste. Sin embargo, la creación de rigidez en una articulación aumenta la carga sobre las articulaciones situadas por encima y por debajo de la articulación fusionada.

La artrodesis de la cadera puede realizarse en pacientes jóvenes para tratar las secuelas del deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral, la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, la artritis postséptica o la osteonecrosis de la cabeza femoral. La fusión quirúrgica puede conseguir una articulación de apoyo indolora que sea capaz de soportar cargas pesadas sin implantes artificiales. Sin embargo, se altera la mecánica de la marcha, lo que exige más energía para la deambulación. Además, la falta de movimiento en la cadera incrementa las cargas sobre las articulaciones situadas por encima y por debajo de ella. De este modo, la evolución natural de una artrodesis de la cadera es la aparición de una artritis de la rodilla ipsolateral y de una lumbalgia pasados 20-25 años, lo que exige mucho después el paso de una cadera fusionada a una sustitución de la cadera (desmantelado de la artrodesis). Aunque la artrodesis de la cadera es aún una opción viable en pacientes jóvenes con artritis, el deseo de mantener la movilidad de la cadera con el fin de sentarse y conducir ha convertido este tratamiento en gran medida en algo pasado.

La artrodesis de la rodilla se realiza menos que la de la cadera. Además de la falta de movimiento, que puede dificultar la sedestación y la subida de escaleras, la artrodesis de la rodilla no puede convertirse en una artroplastia total de rodilla. De este modo, la artrodesis de la rodilla se considera generalmente una intervención de rescate, empleada sobre todo cuando la sustitución articular no sea posible (p. ej., falta de función muscular o infección persistente).

La artrodesis del tobillo todavía se realiza con frecuencia como tratamiento de elección de la artritis tibioastragalina.⁴ Debido a que los resultados de la artroplastia del tobillo no han sido nunca duraderos, la fusión del tobillo es el mejor método para crear una articulación indolora. Además, la capacidad de las articulaciones de la rodilla y subastragalina de compensar la rigidez del tobillo ha hecho esta intervención más tolerable.

Artroplastia total de la articulación

La artroplastia total es un término que se refiere a la recreación de unas superficies articulares congruentes, habitualmente con partes artificiales. En ciertos pacientes y en articulaciones que no soportan el peso, como el codo, puede realizarse una artroplastia de interposición colocando un injerto tisular entre las superficies artríticas. En el caso de las articulaciones que soportan el peso como la cadera y la rodilla, sin embargo, los materiales metálicos y plásticos producen los resultados más duraderos. En tales circunstancias, las superficies articulares son reemplazadas por materiales moldeados diseñados para recrear la cinemática articular; de este modo, los procedimientos se denominan habitualmente artroplastias totales de cadera, rodilla y hombro.

En general, una vez que el cartilago articular está completamente desgastado o destruido en los dos lados de la articulación, la artroplastia es la opción más predecible de aliviar el dolor. Después de la artroplastia total de la articulación, es aconsejable reducir las cargas sobre la articulación para promover la vida del implante. Esto implica perder peso y evitar actividades con impacto; se permiten caminar, montar en bicicleta y actividades de tipo vuelo sin motor, pero en general no se puede correr ni saltar. Como en la artroplastia total de la articulación se mueven componentes artificiales, las articulaciones reemplazadas se someten a los mismos desgastes y roturas que las articulaciones naturales originales. De este modo, tienen una vida finita que depende del peso y nivel de actividad del paciente y de los materiales del implante. Las artroplastias posteriores pueden ser difíciles de hacer y menos duraderas; por ello, es aconsejable diferir la artroplastia hasta que no haya otras opciones.

La artroplastia total de cadera (ATC) se realizó por primera vez en los años cincuenta en el Reino Unido usando componentes metálicos y plásticos unidos al hueso con cemento. Los primeros resultados fueron tan predecibles y reproducibles que la técnica de extendió con rapidez por todo el mundo. Los National Institutes of Health publicaron una declaración consensuada en 1994, que señalaba que la ATC «es una de las intervenciones quirúrgicas más satisfactorias y proporciona una mejora inmediata y sustancial del dolor, la movilidad y la calidad de vida del paciente. Comparada con los tratamientos para otras enfermedades crónicas y debilitantes, la ATC es muy rentable».

La ATC es el tratamiento de elección para la artritis terminal causada por cualquiera de los procesos biopatológicos mencionados antes.⁵ Implica la exposición de la articulación, la extirpación de la cabeza femoral artrítica a nivel del cuello femoral y la eliminación de suficiente hueso acetabular para colocar la copa protésica. El implante femoral se introduce en el conducto intramedular y se ancla con técnicas de crecimiento intraóseo o cemento óseo. Cualquiera de los materiales de carga para la cadera son implantes de metal sobre polietileno, cerámica sobre polietileno y cerámica sobre cerámica. La elección de una de estas combinaciones de materiales depende de la edad y el grado de actividad del paciente, y de la preferencia del traumatólogo-cirujano ortopédico (fig. 260-3). La ATC metal-metal, muy utilizada durante los años 2000-2005, ha caído en desuso, al observarse

reacciones tisulares locales adversas originadas por partículas metálicas.



FIGURA 260-3. Radiografía de una artroplastia total de cadera que consta de componentes acetabular y femoral sin cementar. Los materiales que se articulan son una bola metálica y un recubrimiento de polietileno.

Usando materiales de implante y técnicas quirúrgicas actuales, la supervivencia del implante es del 90-95% a los 15 años; sin embargo, la longevidad varía dependiendo de factores del paciente como el peso y la actividad.⁶ Ha habido casos en los que los implantes de ATC duraron más de 30 años. Dado que los materiales actuales, como el polietileno con muchos enlaces cruzados, solo se llevan usando desde hace 15 años, se desconoce su durabilidad real.

Una causa importante de fracaso de la ATC es el desgaste de los materiales del implante, unido a la reacción del cuerpo a restos particulados que se desprenden dentro del espacio articular con el tiempo. En el proceso de captación inmunitaria de los restos se liberan citocinas inflamatorias, lo que hace que los osteoclastos resorban el hueso alrededor de la prótesis. El resultado final de este proceso osteolítico es que las inserciones del implante al hueso pueden verse afectadas, lo que provoca el aflojamiento de la prótesis y dolor. La esperanza es que la generación actual de materiales de implante reduzca la cantidad de restos de desgaste particulados, lo que aumentará su longevidad.

La artroplastia total de rodilla (ATR) se ideó en EE. UU. poco después de la ATC. La intervención quirúrgica consiste en eliminar las superficies artríticas de la tibia y el fémur y sustituirlas por un implante femoral metálico y un componente tibial de metal o polietileno (fig. 260-4). Se denomina artroplastia «total» de la rodilla para distinguirla de una sustitución unicompartmental o «parcial» de la rodilla.⁷

La recuperación de una ATR es más difícil que la de una ATC, debido al mayor dolor postoperatorio y al énfasis puesto en la recuperación del movimiento. No obstante, el alivio del dolor y la función suelen ser excelentes una vez que la recuperación es completa.⁸ Los estudios actuales demuestran que la supervivencia del implante es del 90-95% a los 15 años, lo que de nuevo depende de factores del paciente.

Aunque se realiza menos que la artroplastia de la cadera y rodilla, la artroplastia total del hombro una intervención excelente para aliviar el dolor en la artritis glenohumeral.⁸ Ideada a partir de la experiencia obtenida con la artroplastia total de cadera y la artroplastia total de rodilla, la artroplastia total de hombro usa un implante humeral en forma de tallo con una bola de metal y una cavidad glenoidea de metal o polietileno. La artroplastia total de hombro exige un protocolo de rehabilitación extenso para recuperar la amplitud de movimiento y la fuerza; sin embargo, al cabo de 1 año de la intervención quirúrgica, el 95% de los pacientes usa el hombro sin dolor.

En general, las articulaciones más pequeñas, como las muñecas o los tobillos, se tratan mejor con una artrodesis, porque los implantes necesarios para la artroplastia de estas articulaciones tienen una superficie ósea para anclar la prótesis limitada. Además, la localización de estas articulaciones permite una compensación más eficaz de las adyacentes. Sin embargo, se han conseguido avances significativos en la fijación del tobillo con un implante total, lo que convierte esta opción en una alternativa posible para tratar la artritis escafoideo-tibial, permitiendo conservar el movimiento del tobillo como principal ventaja.

Innovaciones quirúrgicas en la artroplastia Intervención quirúrgica mínimamente invasiva

Como en todas las subespecialidades quirúrgicas, se ha producido un movimiento hacia la intervención quirúrgica mínimamente invasiva. Puede que se trate de un nombre engañoso, porque el trabajo real que se realiza dentro de la articulación no ha cambiado. Algunos cirujanos han aconsejado cambiar el término por «intervención quirúrgica con



FIGURA 260-4. Radiografía de una artroplastia total de rodilla. Los componentes son metálicos, con una inserción de polietileno entre los componentes tibial y femoral.

mínima incisión» o «cirugía menos invasiva». En cualquier caso, la idea es utilizar la menor incisión posible para llevar a cabo la operación, lo que provoca un menor traumatismo tisular. El interés en este tipo de intervención quirúrgica ha dado lugar a mejoras en el diseño del instrumental y en la formación quirúrgica. La sustitución articular, que hasta hace poco se realizaba a través de una incisión de 25 cm, se realiza ahora con una incisión de 10-12 cm. De forma análoga, las incisiones para la artroplastia de la rodilla tienen ahora alrededor de la mitad de su longitud. A pesar de estos avances quirúrgicos, se han obtenido mayores beneficios prestando mayor atención a varias modalidades no quirúrgicas dirigidas a una recuperación quirúrgica más rápida. Algunos ejemplos son el uso creciente de bloqueos nerviosos periféricos, analgesia preventiva y rehabilitación más expeditiva. Estas medidas han disminuido la hospitalización a 1-2 días para la ATC y a 2-3 días para la ATR. Cada vez existe una tendencia mayor en EE. UU. a realizar una artroplastia articular total de forma ambulatoria en un centro quirúrgico, lo que permite dar el alta a algunos pacientes seleccionados el mismo día de la intervención.

Mejoras en la tecnología del implante

A medida que la edad media de los pacientes sometidos a una artroplastia de cadera y rodilla se ha reducido y su nivel de actividad aumentado, se piensa que aumentará el número de revisiones quirúrgicas. Por tanto, se está investigando mucho para mejorar la duración de los materiales del implante. La artroplastia de referencia consiste en el uso de un implante de cobalto-cromo (metal) contra una superficie de polietileno (plástica). Lamentablemente, la superficie más dura metálica desgastará finalmente la superficie de plástico, más blanda. Por tanto, los ingenieros biomecánicos han desarrollado un polietileno «muy entrelazado» que muestra mayor resistencia al desgaste en las simulaciones realizadas en el laboratorio. Este polietileno muy entrelazado se lleva usando en la clínica unos 15 años, y las primeras experiencias indican un desgaste significativamente inferior que el del polietileno estándar. También se están utilizando otros materiales como cerámicas y metales con el fin de intentar mejorar la duración. No obstante, hasta la fecha no hay consenso respecto a las superficies de apoyo óptimas.

Se han obtenido implantes que conservan el hueso con el fin de proporcionar más opciones cuando sea necesaria la revisión quirúrgica. Tales intervenciones pueden exigir retirar el implante y colocar una nueva prótesis; así, con la disposición de mayor cantidad de hueso, las opciones quirúrgicas aumentan. Uno de estos implantes conservadores de hueso es el dispositivo de recubrimiento de la superficie en la cadera. Esto se expone más adelante con mayor detalle.

La artroplastia unicompartmental de la rodilla es un implante conservador de hueso para la rodilla. Como su nombre indica, consiste en reemplazar solo uno de los tres compartimentos de la rodilla por una prótesis (fig. 260-5). Por tanto, los candidatos para la artroplastia unicompartmental de la rodilla deben tener una artritis limitada a un solo compartimento. Como el traumatismo quirúrgico y la disección se reducen significativamente respecto a la ATR, la recuperación del paciente tiende a ser menos dolorosa y más rápida. Sin embargo, sigue existiendo una mayor frecuencia de fracasos con la artroplastia unicompartmental de rodilla que con la ATR por la posibilidad de sufrir cambios artríticos en otro lugar de la articulación.

Artroplastia mediante recubrimiento de superficie articular

La artroplastia de superficie de la cadera está creciendo rápidamente como un tratamiento alternativo a la ATC en los pacientes jóvenes y activos.⁹ Su principal ventaja es la conserva-



FIGURA 260-5. A. Radiografía de una rodilla con artritis limitada al compartimento medial. B. Una artroplastia unicompartmental medial de la rodilla.

ción del hueso femoral proximal, por si es necesaria una intervención quirúrgica futura (de revisión). En vez de extirpar la cabeza femoral y una porción del cuello femoral como en la ATC, se esculpe el hueso, con objeto de acoplar una cúpula superficial metálica (como un diente), conservando 4-5 cm más de hueso (fig. 260-6). El acetábulo se prepara para colocar una cúpula metálica, creando una articulación metal-metal. En la actualidad no hay otras opciones distintas al metal-metal. Sin embargo, a diferencia de la ATC metal-metal, la artroplastia de superficie produce menos problemas relacionados con el material. La explicación probable es que la artroplastia de superficie presenta menos piezas y conexiones que la total. La conservación del hueso femoral proximal implica un riesgo adicional de fracaso (es decir, la fractura del cuello femoral por debajo del implante de superficie), que se produce en el 1% de los pacientes. Aunque no existen límites de edad estrictos para la artroplastia de superficie, los pacientes más apropiados son hombres menores de 55 años, probablemente porque su calidad ósea es la más adecuada y robusta. En este grupo, los resultados a los 10 años de la artroplastia de superficie registrados en Australia indicaron una supervivencia de más del 94% (sin revisión), más alta que la de la ATC. Sin embargo, los problemas relacionados con la duración, la tasa de fracaso a corto plazo más alta que la de la ATC, los peores resultados peores en las mujeres y la liberación de iones metálicos ponen en duda la superioridad de esta técnica.

Navegación con ordenador y cirugía robótica

Un cirujano ortopédico se apoya en la visualización, guías del instrumental y experiencia para recrear la mecánica articular adecuada. Aunque el cirujano puede saber exactamente cómo colocar los componentes artificiales, puede ser difícil conseguir una alineación perfecta en todas las operaciones. La navegación por ordenador es una herramienta que permite una colocación reproducible de los implantes, en la que el cirujano puede emplear la información aportada por el navegador para mejorar la precisión. La cirugía robótica consiste en el uso de una máquina que ayuda a preparar el hueso e insertar los implantes; normalmente, esto se hace a través de unos límites orientados mediante háptica que vienen marcados al cirujano por el brazo robótico. Aunque hay algunos errores inherentes a la precisión de la navegación por ordenador y la cirugía robótica, estas técnicas han reducido de forma fiable los resultados desplazados. Queda por determinar si la duración de las artroplastias de cadera y rodilla colocadas con la ayuda de una navegación con ordenador difiere de la de aquellas colocadas mediante métodos tradicionales. Por esta razón, así como por el costo y el tiempo asociados a su uso, la navegación con ordenador y la cirugía robótica no se utilizan de forma universal.

INTERVENCIONES ORTOPÉDICAS EN OTRAS ARTICULACIONES

Codo, tobillo y muñeca

El codo,¹⁰ el tobillo y la muñeca son articulaciones sustituidas con menor frecuencia. Con la excepción de la muñeca reumatoide, estas articulaciones se afectan menos de



FIGURA 260-6. Radiografía de un paciente con una artroplastia total de cadera derecha y artroplastia mediante recubrimiento de superficies articulares de la cadera izquierda. La prótesis se basa en un vástago largo colocado en el conducto medular del fémur. El implante de recubrimiento de la superficie articular de la cadera conserva la parte proximal del fémur.

artritis crónica. Además, el menor tamaño de los huesos que conforman estas articulaciones también se traduce en una menor superficie para la fijación del implante, lo que reduce la duración de las intervenciones quirúrgicas. Aunque la artroplastia total de la articulación puede aliviar el dolor a corto plazo, los resultados a los 10 años no se acercan a los de la artroplastia total de cadera ni a los de la artroplastia total de rodilla. La sinovioctomía sigue siendo una opción quirúrgica eficaz en pacientes seleccionados con artritis inflamatoria del codo, el tobillo o la muñeca.

Columna

Véase capítulo 372.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS SOMETIDOS A UNA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Prevención de la infección postoperatoria

Los esfuerzos para evitar y detectar cualquier proceso infeccioso antes y después de la operación son de la máxima importancia. La piel y la vía urinaria son lugares que deben preocuparnos especialmente, y la infección puede excluirse mediante una exploración

física atenta y un cultivo de orina preoperatoria habitual. Además, la consulta odontológica puede ser adecuada en los pacientes con mala higiene oral y mala dentición.

El tratamiento antibiótico profiláctico de los pacientes para la artroplastia total de la articulación debe comenzar 2 h antes de la intervención quirúrgica y continuar durante 24 h. Un protocolo frecuente consiste en 1 g de cefazolina cada 8 h (tres dosis en total) o, en pacientes alérgicos a la penicilina, 1 g de vancomicina cada 12 h (dos dosis en total).

Lesiones de nervios periféricos

Las lesiones de los nervios periféricos suelen surgir después de una intervención quirúrgica de la extremidad superior o inferior por una tracción excesiva del nervio o como consecuencia de una compresión neural debida a la posición fija prolongada de la extremidad durante la intervención quirúrgica o por llevar una escayola. La detección y la intervención tempranas son esenciales para el resultado en estas circunstancias. Los pacientes con trastornos neurológicos crónicos, como las neuropatías en el marco de la diabetes o la estenosis del conducto vertebral, tienen un mayor riesgo de lesión nerviosa.

Tromboembolia venosa

La prevención de los fenómenos tromboembólicos venosos después de una intervención quirúrgica ortopédica es la posible complicación postoperatoria más estudiada, y la embolia pulmonar sigue siendo una causa importante de mortalidad. La literatura ortopédica se ha concentrado en la artroplastia de la extremidad inferior, aunque un estudio reciente indica que deben considerarse enfoques analégsicos después de la artroplastia total del hombro, donde el riesgo de tromboembolia puede ser mayor de lo que se aprecia generalmente.

Tras la intervención quirúrgica ortopédica existe un equilibrio complicado entre un posible émbolo pulmonar grave y las posibilidades de hemorragia postoperatorias. Numerosos protocolos han demostrado su eficacia profiláctica, y deben iniciarse en el momento de la intervención. El tiempo intraoperatorio corto reduce el riesgo de trombosis venosa profunda, como lo hace el tipo de anestesia. La anestesia epidural reduce el riesgo de trombosis venosa profunda proximal tras una ATC en 2 a 3 veces y también reduce el riesgo global de trombosis venosa profunda en al menos un 20%. Otras intervenciones intraoperatorias, como la anestesia hipotensiva y la administración intraoperatoria de heparina, reducen más la trombogénesis. Los métodos mecánicos también se han mostrado eficaces para reducir el riesgo de tromboembolia. Entre ellos están los métodos de compresión como las medias y varios dispositivos neumáticos, los ejercicios de flexión y extensión del pie y la deambulación temprana. Se trata de métodos seguros y eficaces que no incrementan el riesgo de hemorragia.

La piedra angular de la prevención es la anticoagulación profiláctica, que deben comenzar inmediatamente después de la intervención quirúrgica. Se utilizan heparina de bajo peso molecular (v. tabla 76-2) y varios anticoagulantes orales nuevos (v. tabla 76-5), combinados a menudo con distintos dispositivos de compresión mecánica.

Síndrome de embolia grasa

La embolia grasa (cap. 74), una complicación bien descrita del traumatismo esquelético, también puede ocurrir tras intervenciones en las que se instrumenta el conducto medular femoral. Aunque se cree que la embolia grasa se produce en casi todos los pacientes que sufren fracturas de cadera o femorales, el 1-3% de los pacientes a los que se realiza una artroplastia de sustitución (sobre todo si es bilateral) presentan síndrome de embolia grasa.

Los signos y síntomas del síndrome de embolia grasa abarcan los sistemas respiratorio, neurológico¹¹ y hematológico, así como la piel. El tiempo de comienzo es variable, con una inestabilidad hemodinámica que aparece casi de inmediato en algunos pacientes o de manera insidiosa en los 2-3 días del postoperatorio en otros. Los últimos pacientes se vuelven gradualmente hipoxémicos, pueden tener hipotensión y están a menudo desorientados. Los signos respiratorios son la manifestación más frecuente. La mayoría de los pacientes sufre una hipoxemia leve a moderada o cambios radiográficos (sobre todo infiltrados alveolares bilaterales), pero solo una minoría sufre un síndrome de dificultad respiratoria del adulto peligroso para la vida. Las manifestaciones neurológicas van desde una somnolencia leve a estados confusionales agudos o la obnubilación acentuada y el coma, todo ello como consecuencia de la hipoxemia y del efecto directo de la embolia grasa en el encéfalo. La erupción cutánea, infrecuente en los pacientes con artroplastia total de cadera, es un exantema petequeal en los pliegues del cuello y las axilas, así como con petequias en las mucosas subconjuntival y oral. También se observan con frecuencia edema y hemorragia de retina. Es frecuente la trombocitopenia transitoria.

Aunque los pacientes en los que se sospecha un síndrome de embolia grasa precisan una vigilancia intensiva, en la mayoría de los casos después de una artroplastia total el

síndrome de embolia grasa es un trastorno relativamente benigno. El tratamiento es sintomático y consiste en administración de oxígeno y prevención de la hipertensión pulmonar (mediante restricción líquida y uso de diuréticos y vasodilatadores). Los corticosteroides no son efectivos. En la mayoría de los pacientes, el trastorno remite en 3-7 días, aunque en casos graves la mortalidad se mantiene en un 5-15% con el tratamiento intensivo actual.

Columna cervical

En los pacientes con artritis reumatoide que muestran una enfermedad destructiva avanzada, debe excluirse una inestabilidad de la columna cervical antes de la intervención quirúrgica mediante radiografías en flexión y extensión en los que tienen dolor en el cuello, crepitaciones en el cuello en las pruebas de amplitud de movimiento, síntomas radicales o debilidad en el brazo o la pierna. Los pacientes afectados deben llevar un collarín cervical blando al quirófano. Cuando sea posible, deben utilizarse las anestésicas epidural o intradural.

Por el contrario, en los pacientes con espondilitis anquilosante, la columna cervical rígida también puede presentar desafíos técnicos para el anestesiólogo durante la intubación. A menudo se emplean métodos de fibra óptica en este marco clínico.

Tratamiento inmunodepresor y antiinflamatorio

Los fármacos antirreumáticos se clasifican como modificadores de la actividad de la enfermedad (FAME) o como biológicos, que son sustancias que antagonizan mediadores específicos (citocinas) del proceso inflamatorio. También se usan a menudo corticosteroides, igual que otros fármacos de mecanismo de acción incierto. A nivel práctico, los principales aspectos vinculados al tratamiento son cuándo se debe suspender un fármaco en el preoperatorio y en qué momento se debe reiniciar su administración tras la cirugía para evitar los brotes postoperatorios. La primera de las dudas dependerá de la semivida del fármaco, mientras que la segunda viene marcada por la evolución tras la intervención del paciente.

La bibliografía que permite orientar las recomendaciones terapéuticas es escasa y no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados sobre este problema clínico. A pesar de todo, la reciente colaboración entre el American College of Rheumatology y la American Association of Hip and Knee Surgeons ha permitido generar unas recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento perioperatorio con fármacos antirreumáticos, y este documento se considera la valoración más exhaustiva de este problema clínico¹² (e-tabla 260-1).

Grado A Bibliografía de grado A

- Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus placebo surgery for a degenerative meniscus tear: a 2-year follow-up of the randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:188-195.
- van de Graaf VA, Wolterbeek N, Mutsaerts EL, et al. Arthroscopic partial meniscectomy or conservative treatment for nonobstructive meniscal tears: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy*. 2016;32:1855-1865.
- Sihvonen R, Englund M, Turkiewicz A, et al. Mechanical symptoms and arthroscopic partial meniscectomy in patients with degenerative meniscus tear: a secondary analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;164:449-455.
- Abram SGF, Hopewell S, Monk AP, et al. Arthroscopic partial meniscectomy for meniscal tears of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2019. [Epub ahead of print.]
- Beard DJ, Rees JL, Cook JA, et al. Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): a multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomised surgical trial. *Lancet*. 2018;391:329-338.
- Paavola M, Malmivaara A, Taimela S, et al. Subacromial decompression versus diagnostic arthroscopy for shoulder impingement: randomised, placebo surgery controlled clinical trial. *BMJ*. 2018;362:1-11.
- Griffin DR, Dickenson EJ, Wall PDH, et al. Hip arthroscopy versus best conservative care for the treatment of femoroacetabular impingement syndrome (UK FASHIoN): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2225-2235.
- Skou ST, Roos EM, Laursen MB. A randomized, controlled trial of total knee replacement. *N Engl J Med*. 2016;373:1597-1606.
- Caldeira D, Rodrigues FB, Pinto FJ, et al. Thromboprophylaxis with apixaban in patients undergoing major orthopedic surgery: meta-analysis and trial-sequential analysis. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2017;10:1-8.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

E-TABLA 260-1 MEDICAMENTOS PARA EL MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A UNA ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA O RODILLA PROGRAMADA

FAME*	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN	MANTENER/SUSPENDER
Metotrexato	Semanal	Mantener
Sulfasalacina	Una o dos veces diarias	Mantener
Hidroxicloroquina	Una o dos veces diarias	Mantener
Leflunomida	Diaria	Mantener
Doxiciclina	Diaria	Mantener
AGENTES BIOLÓGICOS [†]	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN	PROGRAMAR CIRUGÍA (EN RELACIÓN CON LA ÚLTIMA DOSIS DEL BIOLÓGICO ADMINISTRADA) DURANTE:
Adalimumab	Semanal o cada 2 semanas	Semana 2 o 3
Etanercept	Semanal o dos veces por semana	Semana 2
Golimumab	Cada 4 semanas (s.c.) o cada 8 semanas (i.v.)	Semana 5 Semana 9
Infliximab	Cada 4, 6 u 8 semanas	Semanas 5, 7 o 9
Abatacept	Mensual (i.v.) o semanal (s.c.)	Semana 5 Semana 2
Certolizumab	Cada 2 o 4 semanas	Semana 3 o 5
Rituximab	Dos dosis separadas 2 semanas cada 4-6 meses	Mes 7
Tocilizumab	Cada semana (s.c.) o cada 4 semanas (i.v.)	Semana 2 Semana 5
Anakinra	Diario	Día 2
Secukinumab	Cada 4 semanas	Semana 5
Ustekinumab	Cada 12 semanas	Semana 13
Belimumab	Cada 4 semanas	Semana 5
Tofacitinib: SUSPENDER este fármaco 7 días antes de la cirugía	Diario o dos veces diarias	7 días después de la última dosis
MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS PARA EL LES GRAVE [‡]	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN	MANTENER/SUSPENDER
Micofenolato mofetilo	Dos veces diarias	Mantener
Azatioprina	Diario o dos veces diarias	Mantener
Ciclosporina	Dos veces diarias	Mantener
Tacrolímús	Dos veces diarias (i.v. o p.o.)	Mantener
LES NO GRAVE [§]	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN	MANTENER/SUSPENDER
Micofenolato mofetilo	Dos veces diarias	Suspender
Azatioprina	Diario o dos veces diarias	Suspender
Ciclosporina	Dos veces diarias	Suspender
Tacrolímús	Dos veces diarias (i.v. o p.o.)	Suspender

*MANTENER estos fármacos durante la cirugía.

[†]SUSPENDER estos fármacos antes de la cirugía y programar la intervención al final del ciclo de dosificación. REINICIAR el fármaco como mínimo 14 días después de la cirugía si no aparecen problemas de cicatrización, infecciones del lecho quirúrgico o infecciones sistémicas.

[‡]MANTENER estos fármacos en el período perioperatorio.

[§]SUSPENDER estos fármacos 1 semana antes de la cirugía.

FAME, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; i.v., intravenoso; LES, lupus eritematoso sistémico; p.o., oral; s.c., subcutáneo.

Tomado de Goodman SM, Spinger B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guidelines for the Perioperative Management of Anti-Rheumatic Medication in Patients with Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip and Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69:1538-1551.

INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES MICROBIANAS: FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

W. MICHAEL SCHELD Y ROBIN PATEL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las enfermedades infecciosas han influido profundamente en el curso de la historia humana. La «peste negra» (causada por *Yersinia pestis*) cambió la estructura social de la Europa medieval, acabando con la vida de aproximadamente un tercio de la población. Los resultados de las campañas militares se veían afectados por brotes de enfermedades como la disentería y el tifus. Algunos ejemplos podrían ser los siguientes: la retirada de Napoleón de Rusia después de que el tifus hiciera más mella en su ejército que las fuerzas militares de su enemigo; la decisión de los franceses de vender el territorio de Luisiana después de que los soldados franceses murieran de fiebre amarilla en Cuba y en la costa del golfo de México, y la introducción de la viruela por parte de los europeos entre la población no inmunizada del Nuevo Mundo, favoreciendo así la «conquista» y el inicio de la era colonial. El paludismo influyó en el patrón geográfico y racial y en la distribución de tipos de hemoglobina y antígenos de los eritrocitos en África. En efecto, la presencia de hemoglobina S en la sangre inhibe el desarrollo de *Plasmodium falciparum* y los eritrocitos Duffy-negativos son resistentes a la infección por *Plasmodium vivax*. Por lo tanto, en las áreas con mayor incidencia de paludismo hay población con estos factores eritrocíticos.

Las infecciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. De la cifra aproximada de 54 millones de muertes que se produjeron en todo el mundo en 2016, al menos un cuarto del total se debió a enfermedades infecciosas. En EE. UU., la neumonía es la quinta causa principal de muerte global y la causa más frecuente de muerte relacionada con infecciones. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) amenaza con disgregar el tejido social en muchos países de África y pone en grave peligro el sistema de atención sanitaria en EE. UU. y otras partes del mundo. En torno a 36,7 millones de personas en todo el mundo presentan actualmente infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, desde 1981, han muerto aproximadamente 36 millones de personas (~700.000 solo en EE. UU.). Las muertes por el VIH/sida alcanzaron un pico máximo de 1,9 millones en 2005 y cayeron a 1 millón en 2016. Las muertes globales por paludismo y neumonía también han disminuido en los últimos años. Del mismo modo, las tasas de mortalidad de seis enfermedades infecciosas frecuentes (responsables de ~96% de todas las muertes por enfermedades infecciosas) disminuyeron un 18% en EE. UU. entre 1980 y 2014,¹ aunque hubo diferencias regionales llamativas entre condados, y las muertes por afecciones diarreicas aumentaron, probablemente debido a *Clostridioides (Clostridium) difficile*. Algunos de estos recientes avances mundiales podrían estar actualmente en peligro, debido al creciente aumento de las temperaturas.² La Organización Mundial de la Salud (OMS) predice que el cambio climático provocará 250.000 muertes adicionales al año entre 2030 y 2050. De esta cifra, alrededor de 108.000 estarán relacionadas con el paludismo y enfermedades diarreicas, debido a la expansión de poblaciones de insectos vectores y al mayor nivel de inundación de las costas.

La infección puede definirse como la multiplicación de microbios (desde virus hasta parásitos multicelulares) en los tejidos del huésped. Este puede presentar o no síntomas. Por ejemplo, la infección por el VIH puede no causar signos ni síntomas evidentes de enfermedad durante años. La definición de infección también debe incluir la multiplicación de microbios en la superficie o en la luz de órganos del huésped, con signos y síntomas de trastorno o enfermedad. Por ejemplo, las cepas de *Escherichia coli* productoras de toxinas se multiplican en el intestino y causan enfermedad diarreica sin invadir tejidos. En realidad, mediante la producción de toxinas, hay microbios que causan enfermedades sin entrar en contacto con el huésped. *Clostridium botulinum* crece en ciertos alimentos incorrectamente procesados y produce una toxina que, ingerida, puede ser letal. Una infección relativamente banal de una pequeña herida por punción, como la causada por *Clostridium tetani*, provoca en ocasiones una enfermedad devastadora debido a una toxina liberada por el microorganismo que crece en los tejidos. Actualmente se reconoce la evidencia de que es posible ser portador, conjuntamente, de múltiples factores de virulencia de microorganismos, en las denominadas islas de patogenicidad del genoma («viruloma»).

Vivimos en un mar virtual de microorganismos y todas las superficies de nuestro cuerpo tienen una flora bacteriana autóctona. De hecho, somos un «superorganismo», ya que nuestra flora nativa supera en número a nuestras propias células humanas en una proporción de aproximadamente 10:1. En realidad, esta flora normal nos protege de las infecciones. La reducción de la colonización intestinal aumenta la propensión a

sufrir una infección por patógenos como *Salmonella enterica*. Se cree que las bacterias que constituyen la flora normal de microorganismos desarrollan su efecto protector en virtud de varios mecanismos: 1) utilizan nutrientes y ocupan un nicho ecológico, compitiendo así con los patógenos; 2) producen sustancias antibacterianas que inhiben el crecimiento de patógenos, y 3) inducen en el huésped inmunidad de reacción cruzada y eficaz frente a los patógenos. Sin embargo, estas conclusiones resultan demasiado simplistas. Por ejemplo, la colonización del tubo digestivo por *Bacteroides fragilis*, que expresa un polisacárido bacteriano inmunodominante, provoca activación de células dendríticas e inducción de una respuesta mediada por T_H1, lo que conduce a una respuesta esplénica caracterizada por valores normales de linfocitos T CD4⁺, arquitectura linfoide y expansión linfocítica sistémica. Por lo tanto, para estar «inmunológicamente en forma», es necesaria una sola molécula bacteriana en nuestro intestino. De hecho, ha quedado claro que un microbioma sano y diverso es esencial para un adecuado funcionamiento del sistema inmunitario. El momento en el que se producen los cambios en el microbioma también tiene una importancia crucial. Por ejemplo, las hembras de ratón gestantes que son alimentadas con antibacterianos transmiten su microbioma intestinal alterado a su descendencia. Los recién nacidos, a su vez, muestran una disminución de la cantidad total y de la variedad de los microbios intestinales, lo que se asocia a una disminución del número de neutrófilos en la médula ósea y circulantes. Esta alteración de la homeostasis de los neutrófilos conduce a una deficiencia de las defensas del huésped y a una mayor propensión a sufrir sepsis por *E. coli* K1 y *Klebsiella pneumoniae*, patógenos neonatales clásicos en el ser humano. Por otro lado, debido a que, a menudo, se prescriben a los niños múltiples ciclos de antibióticos, es necesario preguntarse si estas formas de exposición (a menudo innecesarias) los predisponen más tarde a trastornos epidémicos, como asma, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad intestinal inflamatoria y obesidad.

Solo una pequeña proporción de especies microbianas pueden considerarse patógenos primarios o profesionales e, incluso entre estas especies, se ha puesto de manifiesto que son un número relativamente pequeño de clones de ellos los que causan enfermedades. Por ejemplo, la meningitis meningocócica epidémica y la meningococemia se deben a un pequeño número de clones de *Neisseria meningitidis*, y la explosión mundial de *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina podría deberse, en origen, a unos cuantos clones con origen en Sudáfrica y España. Esta observación respalda el concepto de que los microorganismos patógenos están altamente adaptados y han desarrollado características que les permiten transmitirse, adherirse a superficies, invadir tejidos, eludir las defensas del huésped y, por lo tanto, causar enfermedades. Por el contrario, los patógenos oportunistas causan enfermedades principalmente en huéspedes con alteración inmunológica. Estos microorganismos, que pueden ser miembros inofensivos de la flora normal en personas sanas, en ocasiones actúan como invasores virulentos en pacientes con graves defectos en los mecanismos de defensa. Aunque tradicionalmente la infección oportunista se ha contemplado como la explotación por parte de patógenos relativamente «avirulentos» de un huésped inmunodeprimido o debilitado por estrés fisiológico (o por ambas causas), es esta una simplificación excesiva. Por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa* reconoce la activación inmunitaria del huésped, específicamente por la unión de interferón γ a una proteína de la superficie celular OprF que, a su vez, a través de un sistema de señalización de «percepción de quórum», rige la sobreexpresión de determinantes de virulencia, como PA-I (LecA) y piocianina. Por lo tanto, las bacterias han desarrollado un «sistema de contingencia» que reconoce los trastornos inmunológicos del huésped y hace frente a esta respuesta mediante la expresión de factores de virulencia.

Los microorganismos patógenos pueden adquirirse por diversas vías. Por ejemplo, la enfermedad estafilocócica se contrae por contacto directo. La propagación por el aire, generalmente por núcleos de gotitas, se produce en enfermedades respiratorias como la gripe, en el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y en el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). El agua contaminada es el vehículo habitual en la infección por *Giardia* y en la fiebre tifoidea. Las intoxicaciones alimentarias pueden deberse a toxinas extracelulares producidas por *Clostridium perfringens* y *Staphylococcus aureus*. La sangre y los hemoderivados pueden ser vectores en la transmisión de los virus de la hepatitis B y C, así como del VIH. La transmisión sexual también es importante para estos agentes y para otros diversos patógenos, entre ellos *Treponema pallidum* (sífilis), *Neisseria gonorrhoeae* (gonorrea) y *Chlamydia trachomatis* (uretritis). El feto puede infectarse en el útero, y la infección puede ser devastadora si el agente es el virus de la rubéola, el citomegalovirus o el parvovirus B19. Los vectores artrópodos desempeñan, asimismo, un papel importante en las enfermedades infecciosas, como los mosquitos en el paludismo y el dengue, las garrapatas en la enfermedad de Lyme y la erliquiosis, y los piojos en el tifus.

Los patógenos causan enfermedades por una serie de adaptaciones finamente ajustadas, como la capacidad de fijación a las células apropiadas, a menudo por mediación de estructuras especializadas, como pilosidades.³ Microbios como las especies de *Shigella* tienen la capacidad de invadir las células y causar daños. Las toxinas actúan a distancia o bien intoxican solo las células infectadas. Los patógenos tienen la capacidad de burlar las defensas del huésped mediante diferentes e ingeniosas maniobras. Ejemplo de ello es la capa antifagocítica del neumococo. Los microorganismos pueden cambiar la presentación de su antígeno de superficie a una velocidad tan asombrosamente alta que supera la

capacidad del sistema inmunitario del huésped. Algunos ejemplos son el virus de la gripe y los tripanosomas. Ciertos patógenos (p. ej., *Toxoplasma gondii*) son capaces de inhibir el estallido respiratorio de los fagocitos, mientras que otros (p. ej., *Streptococcus pyogenes*) son capaces de destruir las células fagocíticas que los han engullido. El entorno juega un papel importante en la infección, tanto en la transmisión como en la capacidad del huésped para combatir al invasor. La humedad y la temperatura del aire pueden afectar a la capacidad infecciosa de los patógenos vehiculados por el aire. El estado higiénico de los alimentos y del agua, lamentablemente muy deficiente en muchas áreas del mundo en desarrollo, es un factor importante de infección por patógenos entéricos, una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y discapacidad, del mismo modo que el retraso en el desarrollo físico y mental conduce a un bajo rendimiento en la escuela. El hecho de que el paludismo se asociara a los «malos aires» de los pantanos se debía, en realidad, a la presencia de mosquitos, aunque la asociación ambiental era correcta. El estado nutricional del huésped es claramente un factor importante en ciertas enfermedades infecciosas. Es probable que la deficiencia de micronutrientes contribuya a la invasión y a la multiplicación de ciertos patógenos. Un nuevo concepto es la posibilidad de que las enfermedades infecciosas causen desnutrición por un círculo vicioso de diarrea que conduce a deshidratación y a escasa ingesta oral, lo que provoca diarrea secundaria con tendencia a «retraso en el crecimiento» y retraso en el desarrollo intelectual. El establecimiento de la infección se debe a una interacción complicada de factores, en la que intervienen el microbio, el huésped y el ambiente.

La reacción del huésped frente a la infección puede provocar enfermedad. Por ejemplo, una infección previa por *Campylobacter jejuni* es responsable aproximadamente del 40% de los casos de síndrome de Guillain-Barré. Se cree que el mecanismo responsable es la producción de anticuerpos contra lipopolisacáridos de *C. jejuni*, que reaccionan de forma cruzada con gangliosidos en los nervios periféricos. De forma similar, gran parte del daño resultante de la meningitis se debe a la respuesta del huésped frente a los patógenos bacterianos invasores.

Salvo algunas excepciones, las enfermedades infecciosas son susceptibles de tratamiento y curación. Por lo tanto, es importante realizar un diagnóstico etiológico preciso (v. apartado específico, más adelante) y establecer el tratamiento adecuado de inmediato. En infecciones agudas como la neumonía, la meningitis o la sepsis, el pronto establecimiento del tratamiento puede salvar vidas; así pues, antes del diagnóstico definitivo, se debe establecer un diagnóstico etiológico de presunción. Este se basa en los antecedentes, la exploración física, la epidemiología de la enfermedad en la comunidad y técnicas rápidas, como el examen microscópico de muestras apropiadas teñidas mediante el método de Gram, la detección de antígenos o la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN). Se puede establecer tratamiento antimicrobiano para los presuntos agentes etiológicos, aunque dicho tratamiento deberá reevaluarse a medida que se disponga de información diagnóstica de carácter más definitivo.

El estudio y el conocimiento de las enfermedades infecciosas es un proceso dinámico. Diversos factores o temas actuales de interés contribuyen a esta conclusión, entre ellos los que se abordan en los siguientes apartados.

● INFECCIONES EMERGENTES

La más evidente es el sida, aunque ejemplos recientes con un importante impacto sobre la salud pública en EE. UU. son la infección extrahospitalaria por *S. aureus* resistente a la metilicina, la infección por una cepa hipervirulenta de *C. difficile*, la gripe H1N1 de 2009 y la infección por bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos, como las enterobacterias productoras de carbapenemasas. En los últimos 70 años, se han descrito más de 400 nuevas enfermedades infecciosas, emergentes o reemergentes; aproximadamente el 60% son zoonosis asociadas a «puntos calientes» geográficos. Su aparición se ha visto impulsada en gran medida por factores ecológicos, socioeconómicos y ambientales. Los brotes recientes (2016-2018) de infecciones nuevas y/o reemergentes son, entre otros, los siguientes: *Candida auris* en todo el mundo, cólera en Yemen (~1 millón de casos), difteria en Bangladés, gripe H7N9 en China, hepatitis A en EE. UU. (p. ej., San Diego, Louisville), listeriosis en Sudáfrica (el mayor brote de listeria de la historia), peste en Madagascar, salmonelosis asociada al kratom en EE. UU., escarlatina en Inglaterra y Hong Kong, y fiebre amarilla en Brasil (posibilidad de que se produzca el peor brote desde 1942 y reciente decisión de vacunar a 78 millones de brasileños para finales de 2018).

Mención aparte merece la gran pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID-19), reconocida como pandemia global por la OMS en marzo de 2020, y causante de más de 500.000 víctimas mortales en todo el mundo.

● GENÓMICA Y OTRAS «ÓMICAS»

Se ha determinado la secuencia exacta del genoma de miles de microbios relevantes para el ser humano. Esta nueva información, junto con la información genómica sobre microorganismos multicelulares como el mosquito *Anopheles*, representa toda una promesa en el campo del desarrollo de nuevas terapias y vacunas. El minucioso análisis del genoma de patógenos seguirá proporcionando información importante sobre la patogenia de las infecciones.⁴ Por ejemplo, la secuenciación del genoma de *S. pyogenes*, llevada a cabo a lo largo del tiempo con sólida y relevante información clínica, ha detectado la adquisición de nuevos determinantes (a menudo por profagos), responsa-

bles del aumento de la virulencia y que dan lugar a síndrome de shock tóxico, fascitis necrosante o ambos trastornos, incluso en un solo paciente con muestras secuenciales. La proteómica, la transcriptómica, la metabolómica y la virulómica han transformado la investigación sobre las enfermedades infecciosas y prometen importantes mejoras en los diagnósticos y tratamientos futuros.

● FACTORES GENÉTICOS QUE CONDICIONAN LA PROPENSIÓN A LA INFECCIÓN Y LA RESPUESTA A LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Este campo promete aportar información nueva e importante en relación con la amplia variedad de respuestas a las enfermedades infecciosas en humanos. Así, por ejemplo, en el paludismo por *Plasmodium falciparum*, una respuesta intensa, que genera factor de necrosis tumoral α , puede acentuar el desarrollo de complicaciones cerebrales. El análisis de los polimorfismos de un solo nucleótido del genoma humano podría conducir a un mejor conocimiento de dos cuestiones fundamentales en las enfermedades infecciosas: por qué se desarrolla enfermedad invasiva y manifiesta solo en una pequeña fracción de individuos expuestos a un microbio dado y por qué las infecciones son más graves en unas personas que en otras. En la actualidad, se están identificando a una velocidad asombrosa variantes de genes que codifican moléculas que intervienen en la fijación, en el reconocimiento de patógenos, en la respuesta de citocinas inflamatorias, y en la inmunidad innata y adaptativa.

● INMUNIDAD INNATA

Se trata de un campo muy activo dentro del estudio inmunológico de las enfermedades infecciosas. La identificación de receptores de reconocimiento de patrones (p. ej., receptores de tipo *toll* y receptores de tipo dominios de oligomerización para nucleótidos), que identifican patrones moleculares asociados a patógenos, así como de sustancias endógenas que reflejan daño tisular (p. ej., alarminas), ha revolucionado nuestro conocimiento de la respuesta temprana del huésped ante la infección. Los agonistas o antagonistas de los receptores de tipo *toll* han entrado ya a formar parte de los ensayos clínicos como tratamientos complementarios o para mejorar la capacidad inmunógena de las vacunas. La otra área que ha experimentado un gran impulso recientemente es el estudio de péptidos antimicrobianos (p. ej., defensinas, catelicidinas, histatinas, galectinas) y de su papel en la respuesta temprana a las enfermedades infecciosas.

● RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

El desarrollo de nuevos agentes antibacterianos se ha frenado, a pesar del creciente problema de las resistencias a los antimicrobianos. Esta desconexión ha sido el tema central de encuentros entre la industria farmacéutica, la Diseases Society of America, la Food and Drug Administration de EE. UU. y otros organismos gubernamentales, la American Society for Microbiology e instituciones internacionales. Los neumococos multiresistentes, *S. aureus*, los enterococos resistentes a la vancomicina y, tal vez lo más importante, los bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos⁵ son solo algunos ejemplos. No sorprende que estas bacterias resistentes a los medicamentos se puedan propagar fácilmente en los viajes internacionales.⁶ Quizá de forma algo contradictoria, el uso de fármacos no antimicrobianos (p. ej., antipsicóticos) podría contribuir también a las resistencias⁷ y a la disminución de la diversidad del microbioma intestinal. Algunos bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos son sensibles solo a unos pocos agentes de «último recurso», como la colistina o la tigeciclina; otros son verdaderamente intratables. En 2014, Wellcome Trust predijo que, si la tendencia en curso continuaba, las resistencias a los antibióticos tendrían un costo de 100 billones de dólares y causarían 10 millones de muertes anuales para 2050. A finales de 2016, la Asamblea General de las Naciones Unidas celebró una sesión especial sobre las resistencias a los antibacterianos, y es la tercera vez en toda su historia que un asunto de salud era el tema objeto de debate.

● PAPEL DE LOS FÁRMACOS INFECCIOSOS EN LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

Muchas de las llamadas enfermedades idiopáticas tienen una base infecciosa. Las enfermedades para las que existe cierta evidencia (aunque no pruebas concluyentes) de una base infecciosa son la diabetes, la aterosclerosis, la leucemia aguda, las enfermedades vasculares del colágeno y la enfermedad intestinal inflamatoria. La detección de microorganismos «no cultivables» mediante las técnicas más recientes, como el gen del ARN ribosómico 16S o el análisis de datos metagenómicos, podría sacar a la luz agentes responsables de enfermedades «no infecciosas» o esclarecer su papel en enfermedades que se consideran infecciosas, pero en las que el patógeno o los patógenos causales son discutibles. Además, sabemos que el virus de la hepatitis C, el virus del papiloma humano y *Helicobacter pylori* causan neoplasias malignas en el ser humano. Los cánceres colorrectales, dada su localización en contacto con la microbiota intestinal, a menudo contienen bacterias. Sin embargo, cuando el cáncer produce metástasis hepática, las bacterias pueden desplazarse con ellas. Por otro lado, los xenoinjertos en ratón de adenocarcinomas colorrectales primarios humanos conservan *Fusobacterium nucleatum* viable (y otros microorganismos). El tratamiento con metronidazol de los ratones con

un xenoinjerto de cáncer de colon reduce la carga de *Fusobacterium*, la proliferación de células cancerosas y el crecimiento general del tumor.⁸ Las implicaciones para el tratamiento del cáncer podrían ser importantes. Además, las variaciones en nuestro propio microbioma pueden conducir a enfermedades. Las alteraciones del microbioma intestinal se asocian a obesidad. Otro ejemplo reciente proviene de experimentos con ratones que carecen de TLR5. Estos ratones desarrollan hiperfagia y características distintivas del síndrome metabólico, como hiperlipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina y aumento de la adiposidad, todo ello asociado a un microbioma intestinal alterado. Además, la transferencia de esta microbiota alterada a ratones de tipo salvaje libres de gérmenes induce la mayoría de las características del síndrome metabólico en los receptores. El auge de nuevos conocimientos sobre el papel del microbioma humano en la salud y en la enfermedad ha sido tan rápido e intenso en la última década que parece justificado dedicar un capítulo aparte a este tema (cap. 262).

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN EN EL LABORATORIO

Introducción

Las pruebas para el diagnóstico de enfermedades infecciosas requieren el adecuado conocimiento del test solicitado, así como saber interpretar los resultados. Debido a los continuos avances tecnológicos, se diagnostican hoy en día enfermedades infecciosas específicas con mayor frecuencia que en el pasado.⁹ Sin embargo, a medida que los test microbiológicos clínicos se tornan más complejos, la solicitud de las pruebas y la interpretación de los resultados entrañan también mayor dificultad; se recomienda consultar a especialistas en enfermedades infecciosas o microbiólogos clínicos en situaciones difíciles. Las pruebas microbiológicas requieren más tipos de muestras (p. ej., líquidos, tejidos, hisopos) y fuentes de muestras (p. ej., pulmón, tubo digestivo, huesos, articulaciones) que cualquier otra área de la medicina de laboratorio. Las infecciones pueden tener su causa en cientos de especies de microorganismos, desde bacterias y virus hasta hongos, protozoos, parásitos e incluso algas. La simple detección de un microorganismo no significa necesariamente que esté causando la enfermedad del paciente, debido a la posibilidad de que se trate de flora contaminante o de una infección previa. Los métodos de análisis, que incluyen detección directa mediante visualización (a menudo con tinciones específicas), cultivo (que puede ser específico, según el tipo de microorganismo) y métodos moleculares, proteómicos, metabólicos e inmunológicos, se amplían día a día y varían de un laboratorio a otro. La PAAN, que amplifica el ácido nucleico microbiano (ADN y/o ARN, dependiendo del microorganismo estudiado), se utiliza cada día más en la práctica clínica. La PAAN de uso más habitual en clínica es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), si bien hay muchas otras técnicas disponibles.¹⁰ En la PCR, se amplifica un segmento específico de ADN utilizando un par de cebadores (fig. 261-1) (hacia adelante y hacia atrás) en una reacción que incluye las bases necesarias para sintetizar ADN (desoxinucleótido trifosfato) y una ADN polimerasa termoestable. La reacción en sí misma supone un ciclo seriado de distintas temperaturas para calentar repetidamente los cebadores, sintetizar el ADN entre ellos (una función de la enzima, la ADN polimerasa) y luego convertir el ADN bicatenario

en ADN monocatenario y permitir que la reacción vuelva a tener lugar. El resultado es que, al final del ciclo de temperaturas, el segmento de ADN objeto de estudio, si está presente, se habrá amplificado de manera exponencial; el ADN amplificado se detecta utilizando diversas estrategias, como, por ejemplo, sondas marcadas con fluorocromos que se hibridan con el ADN amplificado durante el curso de la reacción de la PCR, que en este caso se denomina PCR en tiempo real. Se puede aplicar la medición de la respuesta del huésped a la infección mediante pruebas serológicas tradicionales, ensayos de liberación de interferón γ y la técnica más moderna de medición de la respuesta transcripcional o proteómica del huésped. Es posible que las pruebas especializadas no puedan realizarse en un laboratorio local y deban enviarse a un laboratorio de referencia. En el pasado, los microorganismos aislados en cultivos se identificaban mediante pruebas bioquímicas, pero hoy en día se identifican cada vez más utilizando tecnología proteómica, espectrometría de masas de tiempo de vuelo para analizar la ionización por desorción mediante láser, asistida por matriz, que permite la identificación exacta de una miríada de colonias bacterianas y fúngicas en cuestión de minutos.

En microbiología, la calidad de los resultados depende no solo de las pruebas de laboratorio, sino también de una selección, una recogida y un transporte adecuados de las muestras para las pruebas. Las muestras destinadas a análisis microbiológicos deben recogerse antes de la administración de antimicrobianos, especialmente si están destinadas a pruebas basadas en cultivos. Es importante que las personas encargadas de tomar las muestras lo hagan de manera adecuada; los especímenes de mala calidad pueden ser rechazados por el laboratorio, pero solo si este puede identificarlos como tales (p. ej., una supuesta muestra de esputo que, en realidad, es una muestra de secreciones orofaríngeas). Algunas pruebas son inapropiadas para determinados tipos de muestras (p. ej., cultivos anaerobios a partir de esputo). Los hisopos contienen volúmenes mínimos de muestra y solo se recomiendan en situaciones muy concretas (p. ej., muestra faríngea para el diagnóstico de faringitis por *S. pyogenes*); cada día se utilizan más los hisopos flocados, que liberan de forma eficaz su contenido. Aun así, si es posible recoger tejidos o líquidos, estos son casi siempre preferibles a los hisopos.

Tres cuestiones requieren respuesta mediante pruebas microbiológicas: la primera es si la enfermedad de un paciente es de naturaleza microbiana; la segunda requiere la definición del microorganismo o de los microorganismos causantes de la enfermedad, y la tercera requiere la determinación del modo en que se debe tratar al paciente. Si el tratamiento no se deduce directamente de la naturaleza del microorganismo detectado, se realizarán pruebas de sensibilidad, generalmente mediante el cultivo de microorganismos a partir de la muestra recogida. A continuación, se presentan las pruebas más habituales en microbiología.

Hemocultivos

Los hemocultivos convencionales, que suelen mantenerse en incubación durante 5 días en modernos instrumentos de monitorización continua, permiten recuperar la mayor parte de las bacterias cultivables, junto con la mayoría de las especies de *Candida*. Para obtener los mejores resultados, las micobacterias y los hongos dimórficos requieren

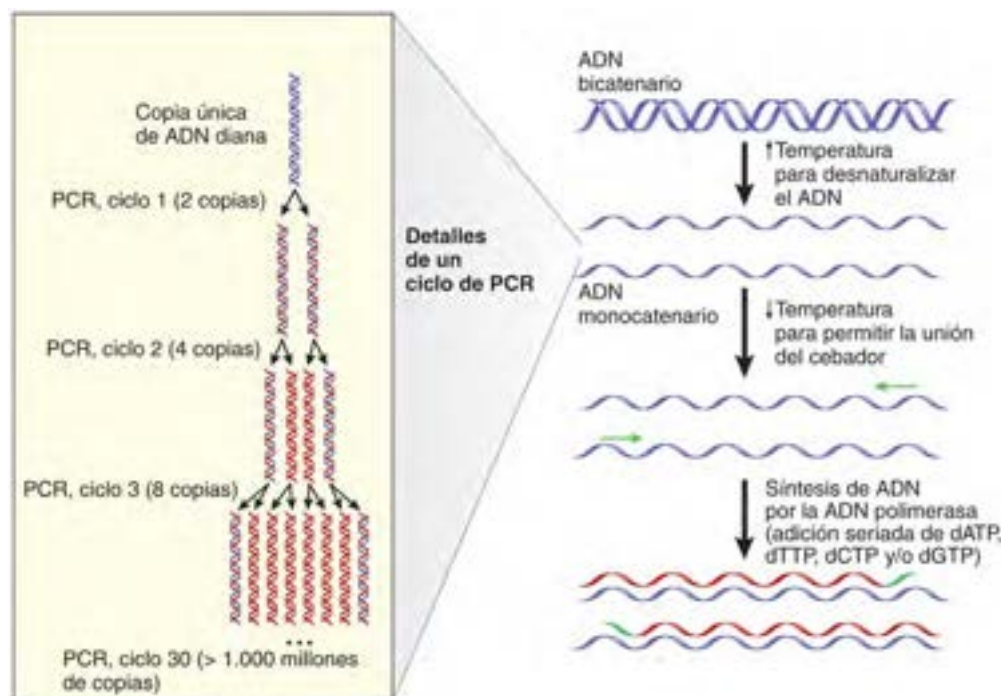


FIGURA 261-1. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). dATP, trifosfato de desoxiadenosina; dCTP, trifosfato de desoxicitidina; dGTP, trifosfato de desoxiguanosina; dTTP, trifosfato de timidina.

hemocultivos especializados y tiempos de incubación más largos. La obtención de un volumen óptimo de sangre y la extracción antes de la administración de antibióticos son prácticas de calidad para los hemocultivos convencionales. En adultos, se recomiendan dos juegos de muestras para cultivo o extracciones de sitios de venopunción distintos, cada uno de 20 a 30 ml de sangre, que se inoculan en al menos un frasco aerobio y un frasco anaerobio por juego. No es necesario espaciar los hemocultivos en el tiempo. Se desaconsejan los hemocultivos a partir de una única extracción. Los médicos han de ser informados cuando un cultivo de sangre da resultado positivo; en el momento de la notificación, puede no estar claro si el microorganismo es un patógeno o un contaminante, un juicio que debe emitirse en la clínica y corregir a medida que se vaya disponiendo de más resultados de las pruebas de los frascos de hemocultivos positivos. Son frecuentes los hemocultivos contaminados, que generan confusión clínica, y son aceptables tasas de contaminación hasta del 3%. La contaminación puede reconocerse cuando los hemocultivos producen microorganismos, como especies de *Staphylococcus* coagula negativas o especies de *Corynebacterium* a partir de un mismo juego. Para reducir al mínimo la posibilidad de contaminación, lo ideal es disponer de un equipo específico de flebotomía; debe desinfectarse debidamente el sitio de la punción venosa (p. ej., con clorhexidina o tintura de yodo al 2%). Hoy en día, muchos laboratorios utilizan métodos rápidos, como los paneles moleculares múltiple, que sirven para identificar bacterias y especies de *Candida* que crecen en frascos de hemocultivos positivos y para detectar genes seleccionados de resistencia a los antimicrobianos. Lo ideal es que estas pruebas se realicen dentro de un programa de gestión de antimicrobianos.

Aunque, en general, se desaconsejan los hemocultivos a partir de sangre extraída mediante catéter venoso, para el diagnóstico de bacteriemia asociada al catéter puede ser útil disponer de un juego de sangre para hemocultivo extraída mediante catéter venoso y de un juego de sangre para hemocultivo extraída de una vena periférica. Si en ambos hemocultivos crece el mismo microorganismo y el cultivo de sangre tomada del catéter intravascular resulta positivo más de 2 h antes que el cultivo de sangre periférica (el denominado tiempo diferencial hasta la positividad), existe una alta probabilidad de infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter. En el caso de catéteres de múltiples luces que se evalúan para detectar una posible bacteriemia asociada al catéter, se debe considerar la toma de sangre a través de cada luz, junto con una extracción de vena periférica.

Para el diagnóstico de endocarditis infecciosa, está indicado el uso de hemocultivos sistemáticos; si son negativos, se debe considerar el estudio serológico para *Bartonella* y fiebre Q. Para el diagnóstico de endocarditis infecciosa, pueden realizarse un estudio histopatológico, tinciones y diagnósticos moleculares (p. j., secuenciación/PCR del gen del ARN ribosómico 16S, PAAN para *Tropheryma whippelii*) a partir de las válvulas reseca-

Análisis de líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo puede servir para diagnosticar meningitis y algunos casos de encefalitis (p. ej., el virus del herpes simple y casos de enterovirus). Se debe recoger una muestra suficiente para todas las pruebas deseadas; conviene extraer líquido adicional para conservarlo en el laboratorio, por si más tarde se desearan realizar pruebas complementarias (evitando así la necesidad de una segunda punción lumbar). Se suelen tomar tres o cuatro alícuotas de líquido cefalorraquídeo en tubos separados. El primero tiene el mayor potencial de contaminación y, por lo tanto, no debe usarse para estudios microbiológicos. Han de realizarse una tinción de Gram preparada después de la citocentrifugación del líquido cefalorraquídeo y un cultivo bacteriano (junto con hemocultivos convencionales), con recuento celular, diferencial, glucosa y proteínas, para el diagnóstico de meningitis bacteriana. Las PAAN del líquido cefalorraquídeo son las pruebas de elección para el diagnóstico de meningitis/encefalitis por enterovirus y herpes. Aunque está disponible un panel PAAN múltiple aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. para el diagnóstico de meningitis y encefalitis, no debe considerarse un sustituto del cultivo, ya que no lo incluye todo y porque se han referido problemas de especificidad.

La prueba de antígeno criptocócico realizada a partir de líquido cefalorraquídeo debe usarse para el diagnóstico rápido de meningitis causada por *Cryptococcus neoformans/gattii*. Para el diagnóstico de la meningitis por *Mycobacterium tuberculosis*, se recomiendan frotis para bacilos acidorresistentes y cultivo de grandes volúmenes (≥ 5 ml) de líquido cefalorraquídeo, junto con la prueba PAAN.

Análisis de muestra respiratoria

La faringitis por *S. pyogenes* se diagnostica tomando una muestra mediante hisopo de la faringe y las amígdalas (evitando los dientes, las encías y las mejillas), y analizándola mediante cultivo, una PAAN o una prueba rápida de detección de antígeno. Si esta última es negativa para *S. pyogenes*, especialmente en niños, debe confirmarse el resultado mediante cultivo o ensayo molecular. Para la detección de virus respiratorios, lo ideal es utilizar una PAAN. Una muestra tomada mediante hisopo nasofaríngeo posterior para la realización de una PAAN de *Bordetella pertussis* es el enfoque preferido para el diagnóstico de tos ferina. Existen paneles de PAAN múltiple, cuyo papel ideal en la práctica clínica se encuentra en proceso de definición.

Para la neumonía extrahospitalaria en pacientes en consulta externa, en general las pruebas específicas se consideran opcionales. Sin embargo, a los pacientes con neumonía extrahospitalaria que ingresan en el hospital se les realizan hemocultivos pretratamiento,

junto con tinción de Gram y cultivo de esputo, y, si la enfermedad es grave, se recomiendan pruebas de antígenos en la orina para *Legionella pneumophila* y *S. pneumoniae*. Las PAAN son pruebas diagnósticas de elección para la neumonía causada por *Mycoplasma pneumoniae* y, aunque se trata de un patógeno muy infrecuente, también para *Chlamydia pneumoniae*. Para el diagnóstico de legionelosis, se pueden realizar una PAAN para *Legionella* y un cultivo de secreciones respiratorias inferiores, y la primera es más sensible que el segundo. Para el diagnóstico de neumonía adquirida en el hospital y asociada a respirador, en pacientes no intubados se pueden analizar el esputo, el esputo inducido o los aspirados nasotraqueales y, en pacientes intubados, los aspirados endotraqueales, utilizando tinción de Gram y cultivo. Se dispone de un panel PAAN en formato múltiple, cuyo papel ideal en la práctica clínica se encuentra en proceso de definición.

Para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, el esputo expectorado (o el esputo inducido o las muestras obtenidas por broncoscopia) debe enviarse a laboratorio para frotis de bacilos acidorresistentes (tres muestras), cultivo de micobacterias (tres muestras) y PAAN para *M. tuberculosis* (una muestra). En pacientes con un frotis para bacilos acidorresistentes positivo, una PAAN negativa para *M. tuberculosis* indica que el diagnóstico de tuberculosis pulmonar es poco probable. En pacientes con un frotis para bacilos acidorresistentes negativo y un nivel intermedio o superior de sospecha de tuberculosis pulmonar, una PAAN negativa para *M. tuberculosis* no excluye la tuberculosis pulmonar. Algunas PAAN para *M. tuberculosis* detectan el microorganismo y proporcionan pruebas rápidas de sensibilidad molecular a fármacos (rifampicina con o sin isoniazida). Cabe señalar que los ensayos de liberación de interferón γ y las pruebas cutáneas de tuberculina no diferencian la tuberculosis latente de la activa y no resultan positivos en todos los casos de tuberculosis activa.

Análisis de las heces

La diarrea extrahospitalaria se resuelve a menudo en menos de 1 semana sin tratamiento; generalmente no se requieren pruebas de laboratorio, salvo si el paciente tiene fiebre, diarrea sanguinolenta, disentería, dolor abdominal intenso o deshidratación, o está hospitalizado o inmunodeprimido. Para la diarrea del viajero o extrahospitalaria de 1 semana o más de duración, las pruebas de laboratorio pueden resultar de utilidad. Las heces diarreicas constituyen la muestra de elección. Los cultivos sistemáticos de heces suelen evaluar la presencia de especies de *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*, y también deben incluir la evaluación de *E. coli* productora de toxina Shiga mediante PAAN o prueba de detección de antígenos. Pueden realizarse solicitudes aparte y específicas de cultivo de *Vibrio* y *Yersinia*, para los que se utilizan medios especiales. La infección por especies de *Giardia*, por especies de *Cryptosporidium* o por *Cyclospora cayentanensis* puede tener una presentación similar a la de una gastroenteritis bacteriana. Estos microorganismos se identifican de forma ideal mediante pruebas de detección de antígeno o PAAN. Del mismo modo, el norovirus y otras etiologías virales de la gastroenteritis se detectan de manera ideal mediante PAAN; una alternativa para la detección de rotavirus es un ensayo de detección de antígeno. Los patógenos bacterianos, parasitarios y virales de gastroenteritis pueden detectarse en conjunto en una misma prueba de PAAN en formato múltiple, y los resultados se obtienen, en algunos casos, en apenas 1 h.

A menudo, la diarrea asociada a *C. difficile* tiene relación con antecedentes de hospitalización o de uso de antibióticos, aunque también se dan casos extrahospitalarios. En casos sospechosos de diarrea asociada a *C. difficile*, se recomienda una prueba específica de análisis de heces diarreicas mediante técnicas de detección del antígeno glutamato deshidrogenasa y detección de toxinas A y B utilizando un ensayo de detección de antígenos (con o sin mediación de una PAAN para genes asociados a la toxina), o mediante una PAAN con pruebas de toxinas. Como alternativa, puede realizarse solo una PAAN, siempre y cuando sea probable que el paciente sometido a examen tenga diarrea asociada a *C. difficile*.

Análisis de la orina

La diferenciación entre bacteriuria asintomática, cistitis y pielonefritis requiere evaluación clínica, ya que los hallazgos mediante tinción de Gram y cultivo pueden ser similares para las tres entidades. Las muestras enviadas para cultivo bacteriano deben recogerse de tal manera que se reduzca al mínimo posible la contaminación por la microbiota perineal. El uso de medios de transporte de la orina o de refrigeración después de la recogida de la muestra, así como la toma de muestras mediante sondaje directo «de entrada y salida», reducen el crecimiento de un pequeño número de microorganismos contaminantes, de modo que hay que tener en cuenta que pueden darse falsos positivos. Las muestras de orina de pacientes con sondas urinarias insertadas, aunque sea solo durante unas pocas horas, presentan con frecuencia microbiota colonizadora, debido a la formación de una biopelícula en la superficie de la sonda; este aspecto puede no representar una verdadera infección de la vía urinaria.

Para el diagnóstico de prostatitis bacteriana aguda, se aplica el enfoque clásico de cuatro muestras de «Meares y Stamey», que supone la recogida de los primeros 10 ml de la orina de la micción, una muestra de la orina de la micción media, secreciones prostáticas por compresión de la próstata y una última muestra de 10 ml de la orina tomada después del masaje prostático; el análisis se considera positivo si existe un recuento bacteriano 10 veces mayor en las secreciones de próstata comprimida que en la orina de micción media. Como alternativa, puede utilizarse una versión de esta técnica que requiere solo dos muestras: una de la orina de la micción media y otra de secreciones prostáticas por compresión.

Pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos

Si el tratamiento no se deduce de manera directa a partir de la detección/identificación de microorganismos, se deben realizar pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. Debido a las resistencias emergentes, la actual antibiología debe guiarse por los resultados de las pruebas de sensibilidad, hoy en día en mayor medida que en el pasado. Este proceder garantiza que los pacientes infectados por bacterias resistentes sean fácilmente identificados y reciban el tratamiento adecuado, así como que los infectados por bacterias sensibles sean tratados con los pertinentes antimicrobianos de espectro reducido. Las bacterias pueden tornarse resistentes a los antimicrobianos por intercambio genético (p. ej., adquisición de plásmidos de resistencia) o mutación (p. ej., adquisición de resistencia a macrólidos por mutaciones del gen del ARN ribosómico). En algunos casos, los mecanismos de resistencia para determinadas combinaciones de microorganismos y agentes antimicrobianos son tan específicos que permiten pruebas de sensibilidad molecular (p. ej., detección de *mecA* y *mecC* para el diagnóstico de infección por estafilococos resistentes a la meticilina). En otros casos, los mecanismos moleculares de resistencia son complejos, lo que impide la predicción perfecta de la sensibilidad fenotípica mediante enfoques moleculares simples (p. ej., resistencia a la ceftriaxona en *E. coli*). El método de referencia en cuanto a pruebas de sensibilidad es la prueba de sensibilidad fenotípica, que consiste en el crecimiento del microorganismo con y sin concentraciones de antimicrobiano específico, con posterior comparación de resultados. La medición tradicional de la sensibilidad consiste en la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CMI), que es la concentración más baja del agente antimicrobiano que inhibe el crecimiento del microorganismo. Los métodos utilizados para determinar las CMI están estandarizados y contemplan el uso de cantidades de microorganismos y condiciones de crecimiento uniformes, lo que incluye medios, condiciones de incubación y duración de esta. Para medir la CMI, se realizan cultivos del microorganismo con concentraciones variables de un agente antimicrobiano, dentro de un rango clínicamente significativo de concentraciones. Las diluciones se pueden preparar en pocillos de una placa de microtitulación (o en tubos de ensayo o placas de agar) y, por convención, se duplican sobre una base de 1 µg/ml, por ejemplo, 0,5, 1, 2, 4, 8 y así sucesivamente. Se agrega un inóculo de la colonia aislada y, tras su incubación durante un tiempo definido, se examinan los pocillos para determinar la turbidez producida por el crecimiento microbiano. El primer pocillo en el que no existe crecimiento visible, indicado por un caldo claro, corresponde a la CMI para ese microorganismo. La CMI obtenida se traslada a una de las categorías de referencia de la tabla de interpretación de resultados: «sensible», «intermedio», «sensible-dependiente de la dosis» o «resistente». El uso del término «sensible» significa que la CMI es una concentración que se alcanza en la sangre u otro líquido corporal apropiado utilizando las dosis habitualmente recomendadas. «Resistente», al contrario que «sensible», significa que la CMI no se supera con los niveles del antimicrobiano que se alcanzan habitualmente. Como en todos los sistemas biológicos, la CMI para algunos microorganismos se encuentra entre los niveles «sensible» y «resistente». Los resultados límite pueden referirse como «intermedio» o «sensible-dependiente de la dosis», debido a la variabilidad técnica y/o para indicar que el agente antimicrobiano puede utilizarse, pero en dosis más altas. Los niveles en la orina de algunos agentes antimicrobianos son en ocasiones tan altos que hacen posible su uso en el tratamiento de infecciones de las vías urinarias ante CMI elevadas. En consecuencia, para algunos agentes antimicrobianos, se aplican interpretaciones distintas de la condición de «sensible» referida a colonias aisladas de muestras urinarias, frente a las no urinarias. Del mismo modo, también se requieren distintas interpretaciones en muchos casos de infecciones del sistema nervioso central (p. ej., meningitis).

Las pruebas de sensibilidad se encuentran hoy en día automatizadas mediante sistemas comerciales, como el sistema Vitek o el BD Phoenix Automated Microbiology System. Mediante estos sistemas automatizados, los microorganismos se incuban con múltiples agentes antimicrobianos en módulos específicos, cuya lectura tiene lugar de manera automática en intervalos regulares.

En las pruebas de difusión en disco, el inóculo se siembra en la superficie de una placa de agar, sobre la que se aplican discos que contienen cantidades definidas de antimicrobianos. Durante el período de incubación de las placas, los agentes antimicrobianos se difunden por el medio, produciendo un gradiente circular alrededor del disco. Después de la incubación, se utiliza el tamaño de la zona de inhibición del crecimiento alrededor de los discos como medida indirecta de las CMI de los microorganismos. Dichas pruebas se ven condicionadas por la tasa de crecimiento microbiano, por la mayor o menor capacidad de difusión del agente antimicrobiano en el medio y por otros factores técnicos. El diámetro de la zona de inhibición obtenida con el antibiótico que se está probando se traslada a las categorías de «sensible», «intermedio», «sensible-dependiente de la dosis» o «resistente», en referencia a una tabla de interpretación de resultados. Otro procedimiento de difusión utiliza tiras con gradientes de concentración de agentes antimicrobianos que producen zonas elípticas de inhibición, que pueden relacionarse directamente con la CMI (p. ej., ETEST®).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

MICROBIOMA HUMANO

VINCENT B. YOUNG

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Después de haber sido un factor francamente subestimado en la salud y en las enfermedades del ser humano, recientemente el microbioma humano empezó a ser objeto de una atención sin precedentes.¹ En la última década se ha asistido a un aumento exponencial del número de artículos publicados que mencionan la palabra «microbioma». Con un aumento tan explosivo del interés por el papel que juegan en la salud las comunidades microbianas que viven en nuestro interior y en la superficie de nuestro cuerpo, es necesario que los médicos sepan lo que realmente se quiere decir cuando se utiliza el término «microbioma», cómo se estudia, cuáles son las asociaciones entre los cambios en el microbioma y las enfermedades, y de qué modo pueden dirigirse los tratamientos futuros de manera específica para que actúen sobre el microbioma. El presente capítulo ofrece una introducción a esta nueva y emocionante área de investigación y estrategia clínica.

DEFINICIONES

Los médicos, tradicionalmente, hablaban de «flora normal» cuando se referían a la multitud de microbios que viven habitualmente en el interior y en la superficie del cuerpo humano. Si bien está claro a qué se refiere tal denominación, nuestra mayor comprensión actual de la evolución de los seres vivos ha llevado a dividir la vida, en su conjunto, en tres dominios principales: Bacteria, Eukarya y Archaea. El término «flora» deriva del latín y se refiere a las plantas con flores. Inicialmente, se pensaba que las bacterias constituían una rama de las plantas y, por lo tanto, se hacía referencia a ellas como microflora o flora. Sin embargo, ahora que sabemos que las plantas son una pequeña rama del reino Eukarya, o eucariota, y que las bacterias, en realidad, representan un reino filogenético completamente aparte, esta terminología resulta incorrecta. Por ello, actualmente la mayoría de los científicos se decantan por el término *microbiota* (literalmente, «vida pequeña»). En este capítulo se utilizará dicho término de manera específica en referencia a los microbios que integran una comunidad determinada. Aunque la mayor parte de la atención científica ha recaído en los miembros del dominio principal Bacteria, no debemos olvidar que el término también abarca los dominios Archaea y Eukarya microbianos, como levaduras y virus. El término *microbioma* ha tenido diversos usos en la bibliografía. Aunque algunos autores utilizan los términos *microbiota* y *microbioma* indistintamente para referirse a las comunidades de microbios endógenos, nosotros reservaremos el término *microbiota* para referirnos a los propios microbios. El término *microbioma* se usará aplicado a una comunidad específica de microbios (es decir, *microbiota*) y al medio específico en el que habitan. Este uso refleja la incorporación de la palabra *bioma*, que en términos ecológicos se refiere a una comunidad de organismos (plantas y animales en el sentido ecológico clásico para el que se acuñó el término) que ocupa una región determinada, con un medio específico. Esta distinción es importante, porque el microbioma no solo incluye la *microbiota*, sino también el medio en el que habitan los microbios. Este medio está conformado por los microbios y también por el huésped. Por ejemplo, el microbioma intestinal está integrado por los microbios que habitan en este órgano, pero se debe tener en cuenta que el contenido intestinal incluye compuestos que derivan de los alimentos y del huésped humano, como enzimas digestivas, mucina y ácidos biliares.

ESTRUCTURA Y RELACIONES FUNCIONALES DEL MICROBIOMA

La digresión terminológica arriba expuesta no pretende ser un simple ejercicio académico. El microbioma ha sido definido también como el «órgano perdido» o el «órgano desconocido». Para comprender lo que significa este concepto, resulta útil pensar en el microbioma en términos de estructura y relaciones funcionales. A los estudiantes de medicina se les enseñan los sistemas orgánicos en términos de anatomía y fisiología. Del mismo modo, podemos pensar en la anatomía y fisiología de la *microbiota* endógena. En lo referente a la anatomía y la estructura del microbioma, es posible determinar la diversidad de las especies microbianas y sus cantidades relativas en una comunidad dada (es decir, la composición de la *microbiota*). Para continuar con las analogías con las materias de anatomía y la fisiología, el simple hecho de conocer la estructura de la *microbiota* no necesariamente nos informa sobre su función específica. La función de los microbios en un entorno concreto se puede conocer a través del análisis de los miembros de la comunidad, pero también determinando el entorno metabólico completo en el que habitan esos microbios. Como ya se ha mencionado, este entorno metabólico queda definido no solo por los microbios, sino también por el huésped. Un ejemplo específico de esta afirmación es el metabolismo de los ácidos biliares presentes en el tracto intestinal. Las sales biliares primarias, conjugadas con los aminoácidos taurina y glicina, se

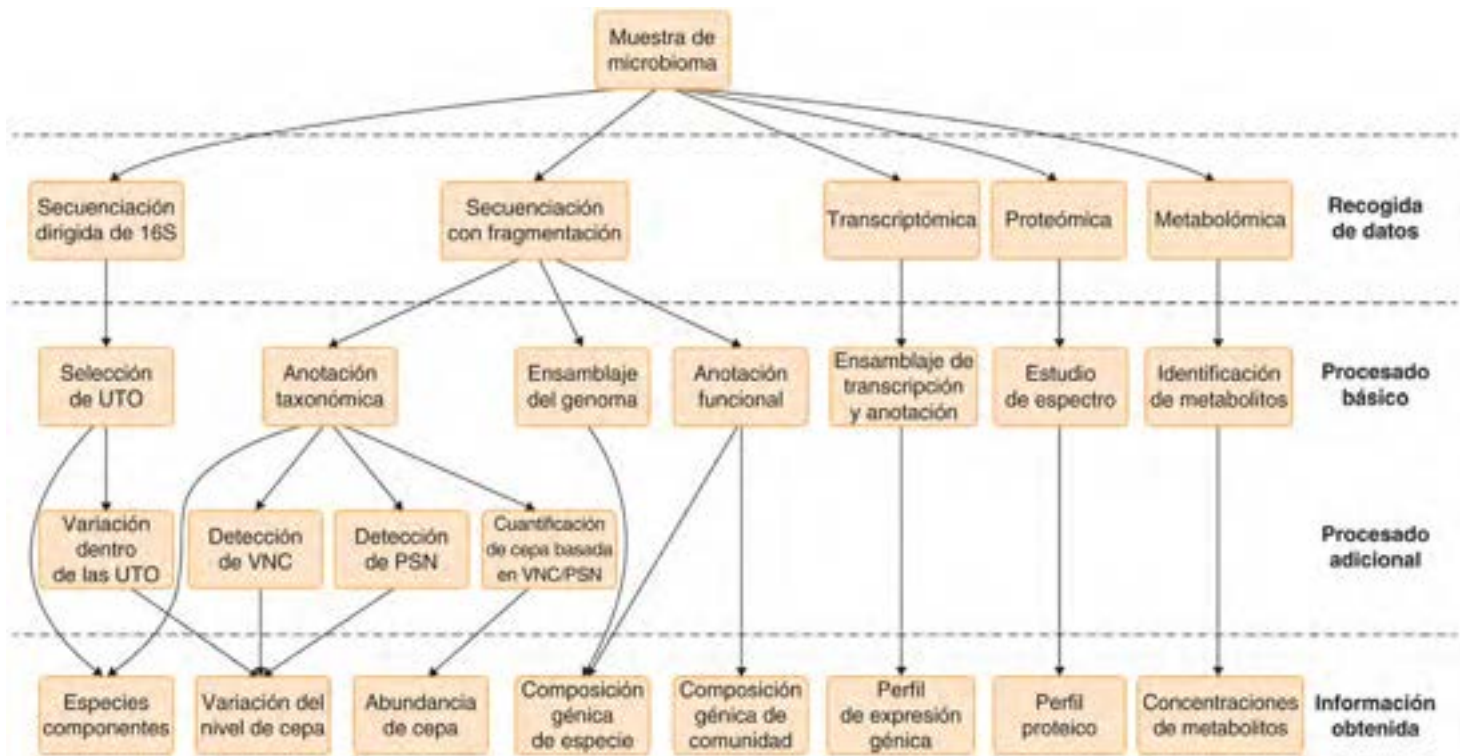


FIGURA 262-1. Esquema de análisis de microbioma. Los datos «ómicos» del microbioma pueden procesarse y analizarse de diferentes maneras para abordar un conjunto diverso de cuestiones relativas a la composición, la capacidad y la función del microbioma. (Tomado de Noecker C, McNally CP, Eng A, Borenstein E. High-resolution characterization of the human microbiome. *Transl Res.* 2017;179:10-23.)

sintetizan en el hígado y se excretan por medio de la bilis, para ser luego metabolizadas por los miembros de la microbiota intestinal, que extraen esos aminoácidos conjugados y alteran la estructura química a través de reacciones enzimáticas, como la deshidroxilación. Los ácidos biliares secundarios, que resultan de la conversión de los ácidos biliares primarios mediada por microbios, tienen propiedades químicas diferentes y, por lo tanto, influyen en la fisiología del huésped de manera diferenciada. Los receptores de ácidos biliares son estimulados por los diversos ácidos biliares secundarios y, por lo tanto, el metabolismo de los ácidos biliares por acción de la microbiota tendrá una influencia directa sobre la fisiología del huésped. Más adelante se ofrecen ejemplos concretos del modo en que la microbiota influye en una amplia variedad de respuestas fisiológicas y de la forma en la que esto puede alterar el estado de salud del huésped.

ESTUDIO DEL MICROBIOMA

El trabajo pionero de Carl Woese, que redefinió el «árbol de la vida» a través del estudio de la secuencia del componente de ARN de los ribosomas, revolucionó el conocimiento de las comunidades microbianas. El posterior trabajo de Norman Pace et al. permitió la caracterización de comunidades complejas de microbios a través de la recuperación, independiente del cultivo, de secuencias de genes que codifican el ARN. Empleadas inicialmente para estudiar comunidades de microbios en medios como el suelo y el agua de mar, estas técnicas se extendieron pronto a comunidades asociadas al huésped, como, por ejemplo, a invertebrados, y raíces y hojas de plantas. Posteriormente, en las últimas dos décadas, estas técnicas se han utilizado para estudiar las comunidades microbianas encontradas en huéspedes mamíferos. Los avances en la tecnología de secuenciación de ácidos nucleicos, que se desarrollaron en parte gracias al Proyecto Genoma Humano, han propiciado los progresos en la investigación de las comunidades asociadas al huésped, auspiciada en un principio en el marco de iniciativas como el Proyecto Microbioma Humano de los National Institutes of Health de EE. UU. y el europeo MetaHIT. Por otro lado, los avances en espectroscopia de masas han permitido definir las características funcionales de comunidades mediante la identificación y la catalogación de las pequeñas moléculas presentes en un medio determinado poblado de microbios.

Queda fuera del ámbito de este capítulo abordar de forma detallada las técnicas específicas utilizadas para estudiar el microbioma mediante métodos basados en la secuenciación de ácidos nucleicos y mediante el análisis de espectrometría de masas. No obstante, conviene saber cómo pueden utilizarse estas técnicas para obtener información específica acerca de la estructura y la función del microbioma (fig. 262-1).² Es importante destacar que, en algunos casos, la información se limita a la estructura (anatomía) de una comunidad microbiana en términos de composición de especies y cantidades relativas de los microbios presentes. Los datos funcionales (fisiología) pueden recabarse del análisis del potencial metabólico o de la medición

directa del resultado funcional, en términos de expresión génica y de todo un catálogo de metabolitos presentes en el microbioma. En general, gran parte del trabajo que se está realizando en el terreno de la asociación de estados específicos del microbioma con la salud y la enfermedad está llevándose a cabo de esta manera «multiómica», en la que se determinan tanto la estructura como la función del microbioma. Una cuestión que a menudo se desprende de estos estudios es si los cambios específicos que se asocian a un determinado estado de salud son positivos o simplemente son un reflejo del ambiente generado por la existencia de ese estado. Muchos de los estudios actuales tienen por objeto determinar si las alteraciones del microbioma tienen realmente un papel causal en la enfermedad resultante. Para trastornos en los que esto es cierto, como se comentará más adelante, la alteración intencionada del microbioma en la modalidad preventiva o terapéutica podría ser una manera novedosa de mantener la salud y de tratar la enfermedad.

CONSTITUCIÓN DEL MICROBIOMA

Una de las cuestiones clave planteadas en relación con el papel del microbioma en la salud humana se refiere a la manera en la que los recién nacidos constituyen sus comunidades microbianas en distintos puntos de su organismo. Se acepta, en general, que el feto es estéril en el útero y que la colonización inicial se produce después del parto. Se ha sugerido que la placenta podría albergar una comunidad microbiana propia, que, a su vez, podría tener un papel en la instauración de la microbiota neonatal, pero este hallazgo no ha sido ampliamente confirmado. Un punto que sí ha quedado establecido con un grado razonable de certeza es que la modalidad de parto tiene un efecto sobre la composición de la microbiota del recién nacido, al menos a corto plazo. Los niños nacidos por parto vaginal tienen un microbioma propio inmediatamente después del nacimiento, en comparación con los niños nacidos por cesárea. Estas diferencias se resuelven a medida que el niño crece. Lo que se desconoce es si tales desigualdades en la colonización temprana tienen efectos duraderos sobre la salud del niño. Por ejemplo, estas disparidades en cuanto a la constitución del microbioma inicial podrían subyacer a las asociaciones epidemiológicas que se sabe que existen entre el parto por cesárea y afecciones como el asma y las alergias.

Aparte de la modalidad de parto, se cree que diversos factores posnatales, como el uso de antibióticos, la lactancia materna, la dieta y la genética del huésped, afectan a la microbiota en desarrollo del niño (fig. 262-2).³ Una vez establecida la microbiota «tipo adulto», es evidente que existen diferencias regionales en cuanto a su composición (fig. 262-3). Sin embargo, aunque la distribución de los microorganismos presentes en cada localización anatómica representa una composición «promedio», basada en numerosos estudios realizados por múltiples laboratorios, es importante recordar que existe una variación significativa en la composición de especies que presenta un

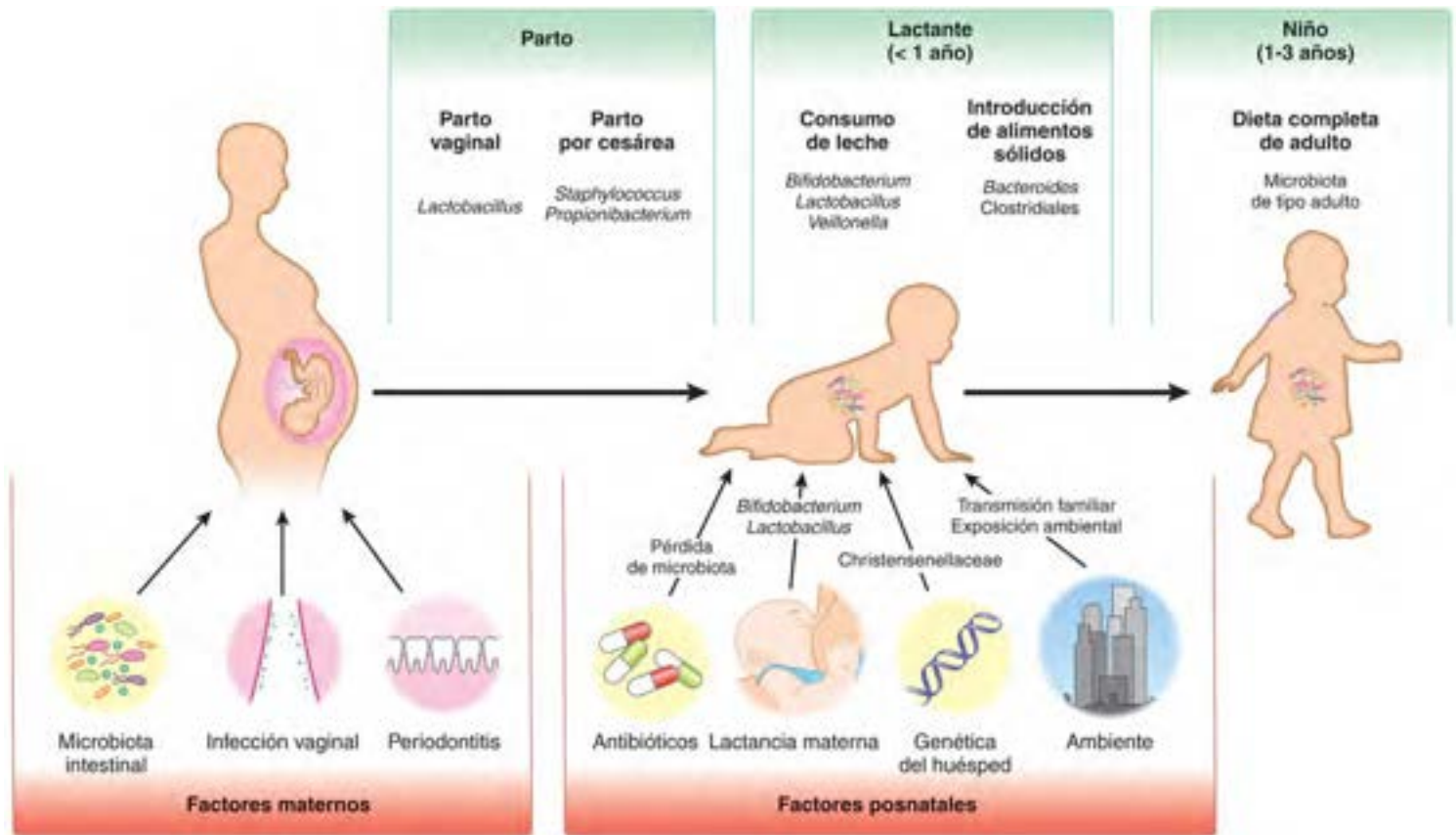


FIGURA 262-2. Factores que modelan el microbioma neonatal. Las infecciones vaginales y la periodontitis maternas pueden dar lugar a que las bacterias invadan el medio uterino. La modalidad de parto modela el inóculo bacteriano inicial del recién nacido. Factores posnatales, como el uso de antibióticos, la alimentación, la genética y la exposición ambiental, siguen configurando el microbioma durante la primera etapa de la vida. A medida que la dieta va diversificándose con la edad, el microbioma cambia gradualmente hacia una configuración de tipo adulto, que suele alcanzarse a los 3 años de edad. (Tomado de Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med*. 2016;22:713-722.)

individuo determinado. El Proyecto Microbioma Humano, que determinó las características de la microbiota de varios cientos de individuos sanos, confirmó aún en mayor medida esta variación en la composición de especies de la microbiota. Sin embargo, al examinar la capacidad funcional de alto nivel de la microbiota en cada localización anatómica mediante el estudio de las funciones potenciales de la suma total de los genes presentes en la comunidad (el llamado análisis metagenómico), se encontró una variación mucho menor (fig. 262-4). Esto ha llevado a pensar que la composición específica de la microbiota normal y sana puede variar entre personas, pero que existen funciones conservadas que están presentes en cualquier comunidad sana.

ALTERACIÓN DEL MICROBIOMA

Dada la manifiesta conservación de la función del microbioma en los individuos sanos, no es de sorprender que sea extensa la bibliografía disponible sobre la presencia de microbiota alterada en el contexto de diversos estados patológicos. Sin embargo, como ya se ha señalado, en muchos casos se trató inicialmente de informes de microbiota alterada en asociación con enfermedades específicas. El papel causal de los cambios en la microbiota solo ha quedado demostrado para algunas enfermedades. Esto se debe, en parte, a que los primeros estudios transversales simplemente comparaban individuos con enfermedad y sin enfermedad. Dado que, a menudo, la presencia de enfermedad se acompaña de función alterada del huésped, esto puede dar lugar a un medio alterado para la microbiota. Por consiguiente, no se puede saber con certeza si las diferencias observadas en la estructura y la función de la comunidad microbiana están en relación causal con la enfermedad. En el epígrafe siguiente, se abordan asociaciones específicas con enfermedades. Cuando exista evidencia del papel causal de la microbiota en una enfermedad, se resaltarán.

Antes de abordar las asociaciones específicas de enfermedades con el microbioma, conviene considerar de qué modo los cambios en la microbiota podrían tener un papel en el desarrollo de enfermedades. Para comenzar, consideremos algunas de las funciones potenciales que normalmente desarrolla la microbiota endógena (fig. 262-5). Como ya se ha señalado, tiene un gran potencial metabólico y desarrolla diversas acciones catabólicas y de bioconversión. La microbiota normal y sana puede variar entre personas, pero que existen funciones conservadas que están presentes en cualquier comunidad sana.

del huésped, como los ácidos biliares ya mencionados y sustancias como el moco y las secreciones de las mucosas, pueden ser sustratos para el metabolismo microbiano. Los xenobióticos, como fármacos y tóxicos ambientales, también están sujetos a conversión mediada por microbios. Además del catabolismo y de la bioconversión, los microbios son capaces de sintetizar una amplia gama de compuestos que influyen en la fisiología del huésped. Se ha demostrado que existe síntesis microbiana de vitaminas y compuestos bioactivos, como aminos y neurotransmisores. Por último, el contacto huésped-microbio puede alterar directamente la función de los tejidos del huésped. El contacto microbiano con el sistema inmunitario y la superficie de la mucosa, tanto durante el desarrollo posnatal como en la madurez, influye en la expresión génica y, por lo tanto, en la función del huésped.

Dada la diversidad de funciones atribuidas a la microbiota endógena, está claro que su alteración puede conducir a la alteración de la homeostasis. Esta se producirá por pérdida de una función dada, expresión inapropiada de una función en el tiempo o el espacio, o introducción de funciones inadaptadas. Todo ello puede dar lugar a una alteración de la función de la comunidad microbiana y a las consiguientes patologías. Es importante tener en cuenta los mecanismos en virtud de los cuales se producen alteraciones en la microbiota endógena normal (tablas 262-1 y 262-2). Estos mecanismos tienen que ver con el huésped, los microbios (tanto residentes como invasivos) y factores ambientales. Es importante destacar que, entre estos últimos, existen factores yatrogenos, como fármacos (especialmente antibióticos), y procedimientos quirúrgicos que pueden alterar la anatomía o introducir material ajeno al cuerpo. Aunque solemos pensar que todo esto «altera» la microbiota, también es importante tener en cuenta que muchos de estos mecanismos están siendo objeto de investigación como formas de restablecimiento de una microbiota alterada hasta la consecución de la homeostasis. Abordaremos este tema más adelante.

ASOCIACIONES CON ENFERMEDADES

Las alteraciones del microbioma vienen asociándose con una amplia variedad de enfermedades, y es probable que, en los próximos años, se describan muchas más asociaciones. Esta sección se centra en enfermedades específicas, en relación con las cuales existe un conocimiento profundo del papel potencial del microbioma en

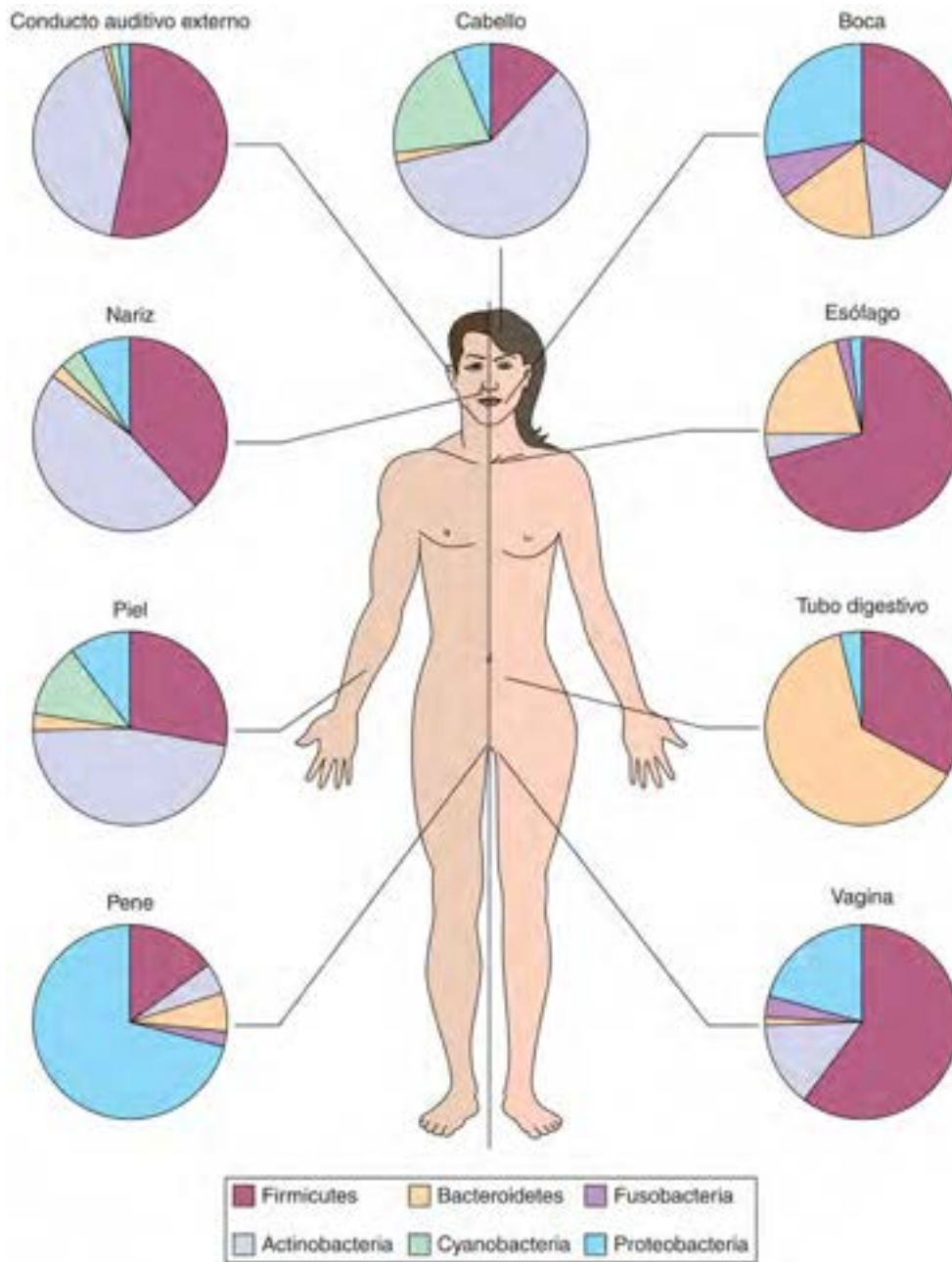


FIGURA 262-3. Cantidades relativas de los seis tipos de bacterias dominantes en diferentes localizaciones orgánicas. Los datos proceden de múltiples estudios sobre la microbiota. (Tomado de Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:279-290.)

su patogenicidad. También se describen en ella las enfermedades que ejemplifican los mecanismos clave en virtud de los cuales la microbiota ejerce su influencia sobre la salud.

Obesidad

Dada la amplia capacidad metabólica de la microbiota, resulta tentador pensar que estos microorganismos puedan influir en la obtención de energía a partir de los alimentos. Los primeros estudios, basados en la caracterización de la microbiota independiente de cultivo, revelaron que, en personas y animales de experimentación, la obesidad se asociaba a una composición alterada de la microbiota. Después de estos estudios, se inició la investigación mediante transferencia de microbiota a ratones libres de gérmenes, con objeto de examinar la relación causal entre una microbiota específica y la obesidad. Como ya se ha mencionado, en un principio se pensó que la microbiota intestinal, dada su capacidad para fermentar diversos hidratos de carbono no digeribles, podía aumentar la cantidad de energía obtenida de la dieta; sin embargo, datos más recientes sugieren que la relación debe ser mucho más compleja. La microbiota influye directamente en el metabolismo del huésped por diversos mecanismos (fig. 262-6).⁵ Además del aumento de la obtención de energía, se combinan en la dieta la alteración de la señalización metabólica y la alteración del tono inflamatorio, lo que da lugar a que

la microbiota module múltiples vías que pueden conducir a obesidad. La idea de que la enfermedad es el producto de la interacción entre huésped, microbiota y ambiente es extensible a todas las enfermedades en cuya patogenicidad se cree que interviene la microbiota.

Enfermedad intestinal inflamatoria

Durante mucho tiempo se barajó la hipótesis de que las alteraciones de la microbiota gastrointestinal fueran responsables del inicio o la persistencia de la inflamación observada en la enfermedad intestinal inflamatoria (EII). Se encontró evidencia en la respuesta clínica de algunos pacientes a los antibióticos y también en unos primeros estudios basados en cultivos en los que se aislaron potenciales patógenos a partir de pacientes con EII. Más recientemente se asoció un mayor riesgo de EII con la identificación de polimorfismos que intervienen en la detección y la respuesta de los genes a los microbios, incluida la proteína 2 que contiene el dominio de oligomerización por unión de nucleótidos (*NOD2*). Tal identificación proporcionó una nueva evidencia del papel microbiano en la patogenicidad de la EII. Actualmente se considera que la microbiota juega un papel esencial en la EII, muy probablemente por el efecto de estos microbios sobre el inicio y la modulación de las respuestas inmunitarias de la mucosa.⁶

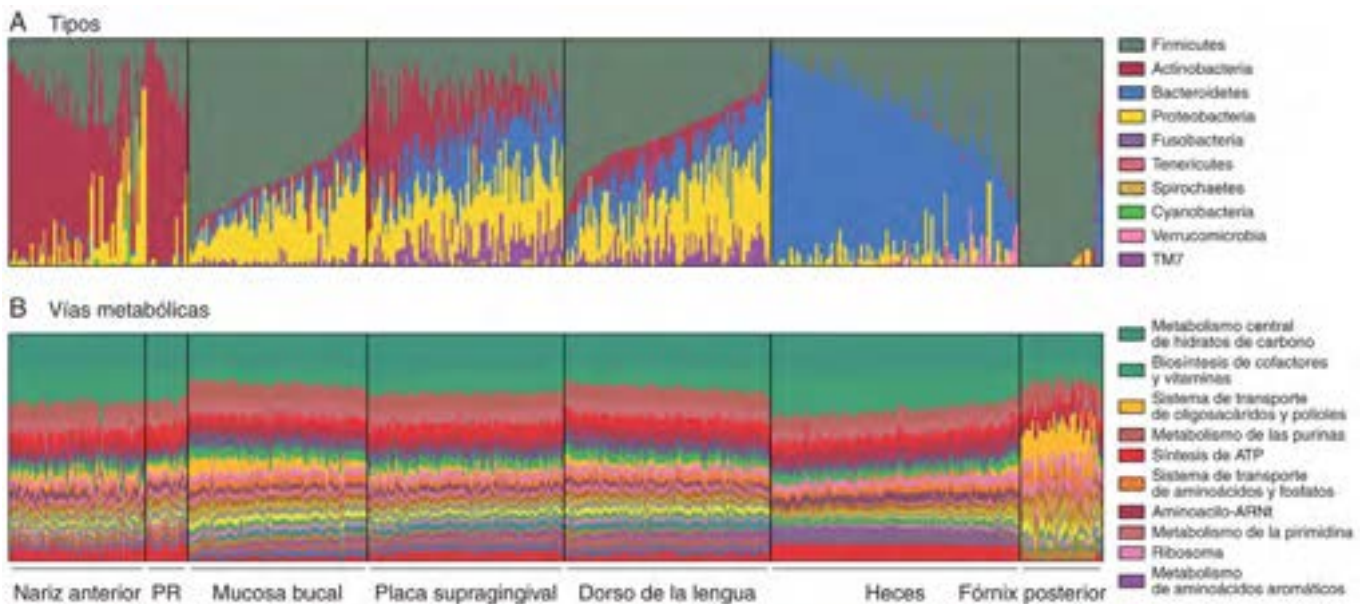


FIGURA 262-4. Comparación de la composición microbiana (A) y la función predicha (B) de la microbiota en siete localizaciones corporales diferentes de individuos sanos, dentro del Proyecto Microbioma Humano. Existe considerable variación interindividual en la composición de la comunidad, mientras que la función metabólica se distribuye de manera uniforme y prevalente tanto entre individuos como entre áreas corporales. ATP, trifosfato de adenosina; PR, pliegue retroauricular. (Tomado de Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-214.)

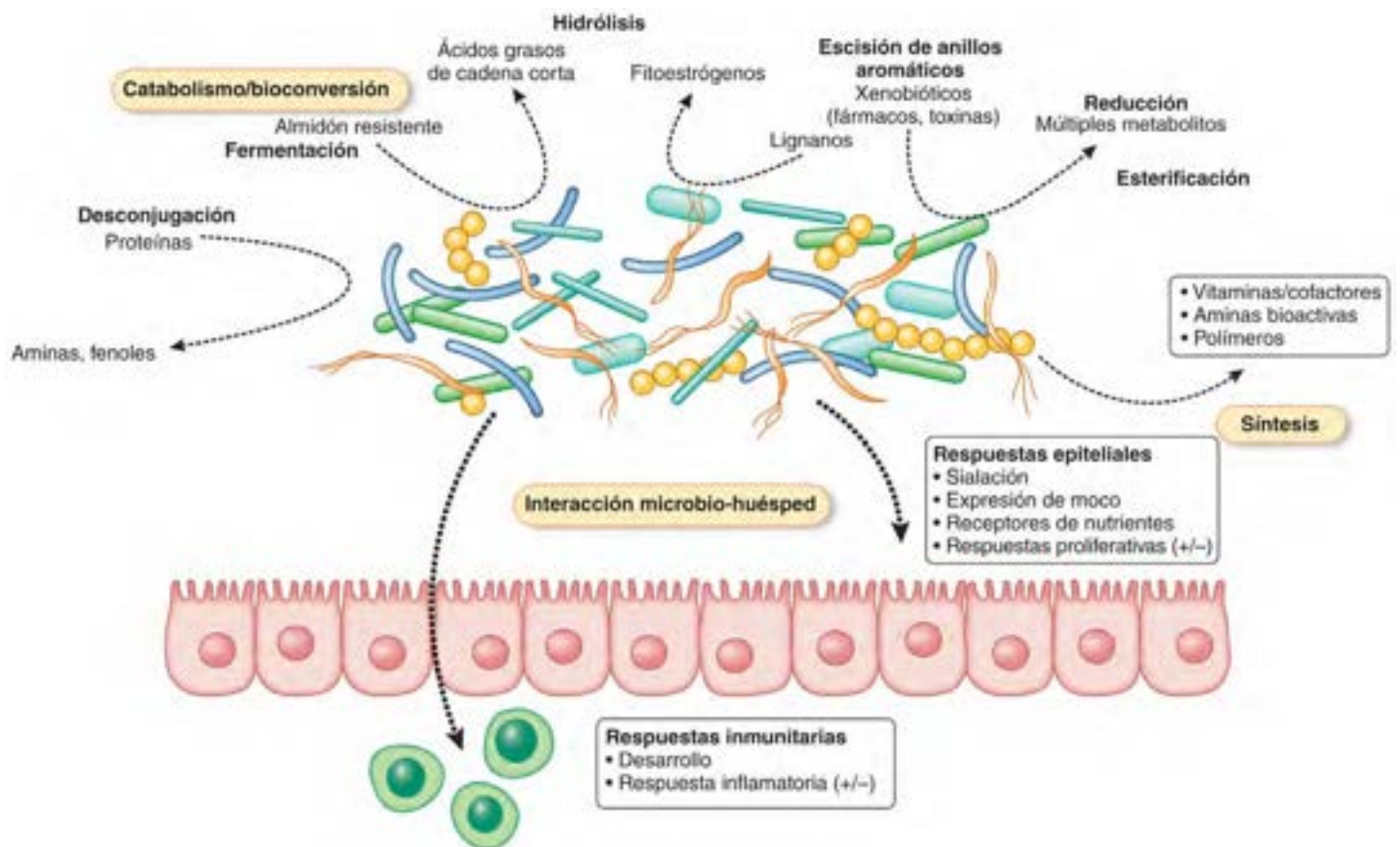


FIGURA 262-5. Funciones potenciales de la microbiota endógena. La microbiota puede tener efectos a través de la actividad metabólica sintética o catabólica de los microbios que la componen o por interacciones directas huésped-microbio. El catabolismo y la bioconversión de compuestos de la dieta o derivados del huésped pueden aumentar la disponibilidad de nutrientes para el huésped o alterar la biodisponibilidad de los fármacos. Algunos miembros de la microbiota sintetizan importantes cofactores o moléculas de señalización bioactivas, como las aminas. En ocasiones, la señalización entre la microbiota y el huésped desencadena alteraciones en la función del huésped, como expresión alterada de moco o alteración de la respuesta inmunitaria. (Tomado de Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ*. 2017;356:j831.)

TABLA 262-1 FACTORES QUE PUEDEN ALTERAR LA ESTRUCTURA Y LA FUNCIÓN DE LA MICROBIOTA**FACTORES DEL HUÉSPED**

Modalidad de parto
 Genética
 Sexo
 Estado inmunitario
 Edad
 Enfermedad preexistente
 Alteración anatómica (p. ej., cirugía gastrointestinal, implantación de dispositivos médicos)

FACTORES AMBIENTALES/YATRÓGENOS

Dieta
 Lugar de residencia (medio urbano frente a rural)
 Exposición a animales (incluidas mascotas)
 Tóxicos ambientales (naturales o generados por el hombre)
 Antibióticos
 Otros fármacos (p. ej., quimioterapia, inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios)

FACTORES MICROBIANOS

Infecciones (virales, bacterianas, fúngicas, helmínticas)
 Ingesta de alimentos fermentados (p. ej., yogur, kimchi, kéfir)
 Uso de microorganismos probióticos

TABLA 262-2 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DIRIGIDAS A LA MICROBIOTA**ADMINISTRACIÓN DE MICROBIOS**

Trasplante de microbiota fecal
 Probióticos de un solo agente
 Comunidades microbianas de diseño (probióticos de múltiples especies)

MODULACIÓN DE MICROBIOS EXISTENTES EN UNA COMUNIDAD

Nutrientes microbianos (prebióticos)
 Antibióticos

La EII es un trastorno en cuyo marco, a través de modernos métodos independientes de cultivo para perfilar la microbiota endógena, se ha demostrado la existencia de diferencias significativas entre pacientes con la enfermedad y pacientes control. Como en muchas otras modalidades de investigación, este tipo de estudios de asociación no evalúa directamente la causalidad. Sin embargo, recientemente se han diseñado nuevos estudios que examinan a las personas antes del inicio de la enfermedad manifiesta para evaluar de manera más directa el papel de la microbiota en el inicio de la EII. Los primeros resultados apuntan a la idea de que, en sí misma, la microbiota puede iniciar la respuesta inflamatoria alterada que se observa en la EII, siempre que esto ocurra en individuos con una predisposición genética a este tipo de respuesta. Por lo tanto, la EII subraya la idea de que la microbiota forma parte de un sistema complejo de factores interrelacionados, entre ellos el huésped, los microbios endógenos y el medio, todos los cuales se entrecruzan para influir en la homeostasis del sistema en conjunto.

Infeción por *C. difficile*

Aunque se esperaba que el uso generalizado de antibióticos fuera el principio del fin de las enfermedades infecciosas, ahora sabemos que las consecuencias no previstas del uso de estos medicamentos, como el aumento y la propagación de microorganismos resistentes, han hecho que esas esperanzas iniciales se hayan desvanecido. Aunque la resistencia a los antibióticos se identificó muy pronto al inicio de la era de los antibióticos, los médicos tardaron más tiempo en reconocer que el «daño colateral» de la microbiota endógena también tendría efectos negativos sobre la salud. A medida que fue aumentando la disponibilidad de antibióticos con espectro más amplio de actividad, también comenzó a aumentar el desarrollo de colitis asociada a antibioterapia. En 1977, cumpliéndose los postulados de Koch, se reconoció la implicación de *C. difficile* como causa de la mayoría de los casos de colitis asociada a antibióticos.

Se realizó un completo trabajo de investigación cuyo resultado fue la definición de algunos de los mecanismos por los cuales la alteración de la microbiota intestinal endógena por efecto de los antibióticos da lugar a propensión a la infección por *C. difficile* (fig. 262-7). La microbiota normal previene la colonización y la enfermedad por *C. difficile* en virtud de distintos mecanismos, como la competencia por los nutrientes, la

estimulación de las respuestas del huésped y la alteración de aspectos clave de la fisiología del microorganismo, como la germinación de esporas y el sobrecrecimiento vegetativo con producción de toxinas.⁷ Como ya se ha señalado, la infección por *C. difficile* también es un área en la que despierta gran interés el tratamiento de la enfermedad, en particular de la forma recurrente, mediante la manipulación intencionada de la microbiota para restablecer la resistencia a la colonización.

Cáncer de colon

Dado que el tubo digestivo, en particular las porciones distales, alberga la mayor y más densa población de microbios de todo el cuerpo humano, no es de extrañar que estos microbios influyan profundamente en la salud del colon. Debido a su extenso potencial metabólico, los microbios colonicos endógenos son capaces de realizar un elevado número de biotransformaciones que podrían alterar la propensión al desarrollo de cáncer colorrectal.⁸ Los microbios intestinales desempeñan un papel clave en el metabolismo de las nitrosaminas y de las aminas policíclicas, ambas con actividad carcinógena. En el extremo opuesto, la fermentación de hidratos de carbono no digeribles por parte de la microbiota intestinal da lugar a la producción de ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, que tiene actividad antiinflamatoria y antitumoral. Por consiguiente, la microbiota puede tener tanto un papel potenciador como protector en cuanto al desarrollo de cáncer de intestino inferior. Por otro lado, la inflamación de la mucosa desempeña un papel clave en el desarrollo de cáncer de colon y, dada la relación entre la microbiota intestinal y la inflamación del intestino, como ya se comentó a propósito de la EII, no sorprende que este aspecto haya sido investigado como mecanismo en virtud del cual el microbioma intestinal influye en la carcinogénesis colónica.

Además de estudiar el papel de la microbiota en los mecanismos de desarrollo del cáncer de colon, se encuentra en curso un interesante trabajo que investiga el posible uso de la microbiota como herramienta de diagnóstico o predicción en la detección de tumores manifiestos. Aunque la colonoscopia y la detección de sangre en las heces mediante técnicas como la prueba inmunoquímica de heces (PIH) son los pilares de la detección sistemática del cáncer de colon, muchos pacientes dudan en someterse a la primera de estas pruebas, de índole invasiva, mientras que la última tiene menor sensibilidad. Recientemente, un grupo de estudio investigó si una evaluación de la estructura del conjunto de la microbiota podía mejorar el rendimiento de la PIH en la detección de diversos estadios de neoplasia de colon.⁹ Curiosamente, estos investigadores informaron de que la inclusión de una evaluación de la microbiota mejoraba notablemente la sensibilidad de las PIH para lesiones tempranas, como los adenomas. Este trabajo ofrece evidencia de futuras posibilidades de la evaluación de la microbiota en medicina clínica.

Asma

Como ya se ha dicho, la modalidad del parto y las formas de exposición en la primera infancia, como la lactancia materna y el uso de antibióticos, se asocian a un riesgo de desarrollar asma y atopía. El parto por cesárea y la exposición temprana a los antibióticos se asocian a un mayor riesgo, mientras que la lactancia materna es protectora. Estas observaciones sugieren que la microbiota podría tener una relación causal, ya que se ha observado que estas formas de exposición neonatal e infantil se asocian a variaciones en la microbiota bacteriana. Por otro lado, esta observación representa la evolución de la hipótesis de higiene, según la cual el desarrollo de diversas enfermedades caracterizadas por alteración de las respuestas inmunitarias (como asma, enfermedad intestinal inflamatoria, alergia alimentaria y diabetes de tipo 1) arranca de la exposición alterada a microbios (y helmintos) en la primera etapa de la vida.

Trastornos neurológicos

Una nueva y muy interesante área de investigación ha analizado el modo en que el sistema nervioso central y periférico responde a las señales de la microbiota, en particular a la microbiota intestinal. Esta investigación sugiere que la microbiota intestinal podría desempeñar un papel clave en el «eje intestino-cerebro». Los cambios en la microbiota intestinal se han asociado a diversos trastornos neurológicos, que van del autismo y la depresión a la esclerosis múltiple. Gran parte de este trabajo de investigación debe aún proporcionar conexiones mecanicistas entre la microbiota y esas enfermedades neurológicas, pero, como ocurre con las asociaciones ya mencionadas, los mecanismos potenciales van desde la producción de compuestos microbianos bioactivos hasta la modulación inmunológica por parte de la microbiota.

TERAPIAS DIRIGIDAS AL MICROBIOMA

Dada la gran cantidad de asociaciones entre la alteración estructural y funcional de la microbiota y la enfermedad, resulta interesante imaginar que la modulación intencionada de la microbiota endógena pudiera representar una nueva estrategia para la prevención y el tratamiento de las enfermedades. Este nuevo enfoque está aún en sus inicios, pero podría revolucionar la práctica de la medicina. Habrá que superar muchas barreras antes de que un tratamiento de estas características llegue a ser habitual, entre

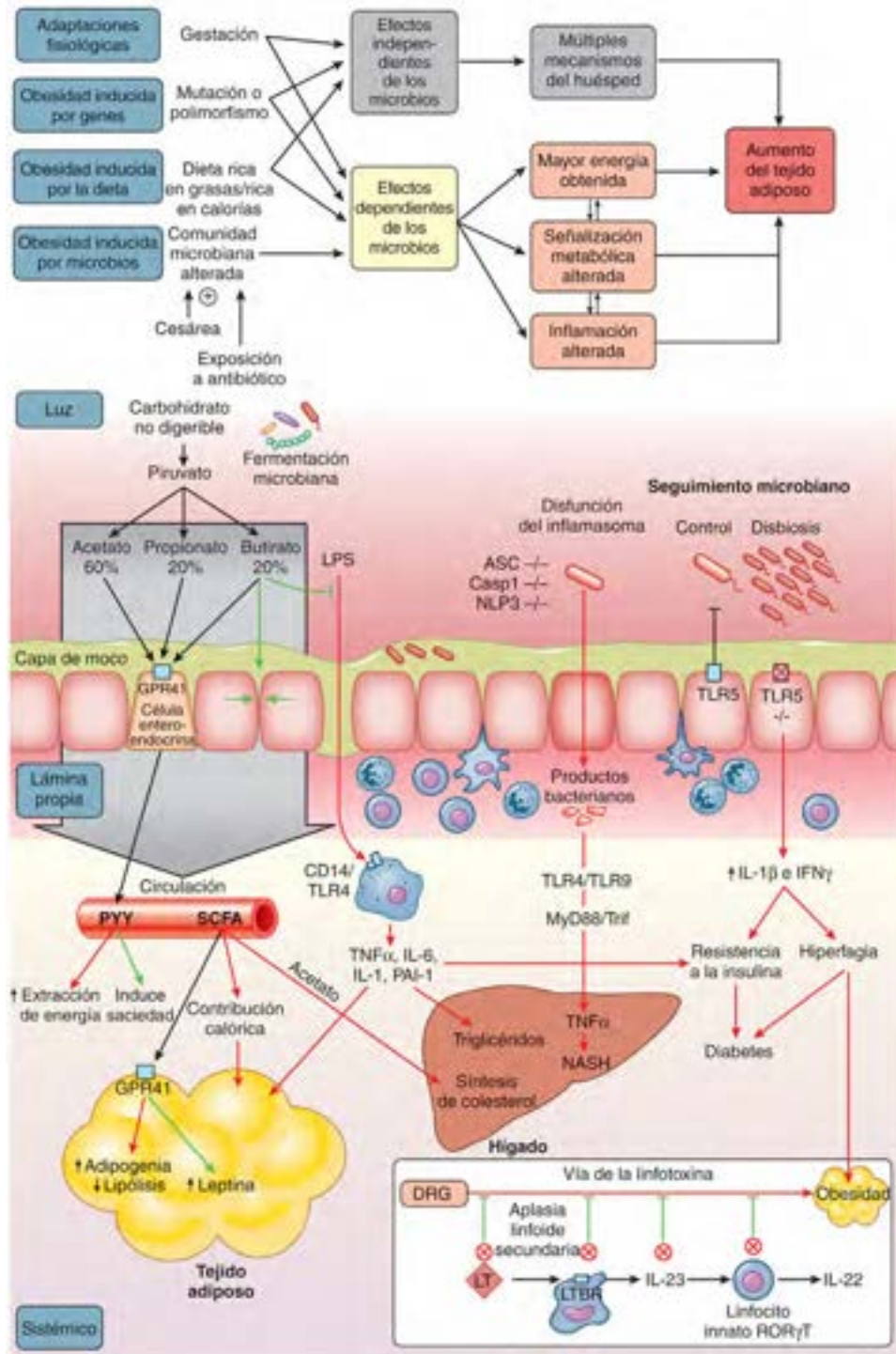


FIGURA 262-6. Mecanismos en virtud de los cuales la microbiota influye en el metabolismo del huésped. Los hidratos de carbono no digeridos son fermentados por la microbiota intestinal hasta la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Estos envían señales al huésped y modifican la actividad metabólica. Los AGCC se absorben fácilmente, representan hasta un 10% de la ingesta calórica y aumentan la adipogénesis, al fijar GPR41 a los adipocitos. Los cambios en el tono inflamatorio (p. ej., por estimulación de LPS) favorecen el aumento de peso, la adiposidad general del cuerpo y del hígado, y la resistencia a la insulina. (Recuadro) La eliminación de cualquier componente de la vía de la linfotóxina da como resultado la pérdida de control del microbioma e inhibe en ratones la capacidad de aumento de peso con una dieta rica en grasas. La cría conjunta de ratones deficientes en receptores de linfotóxina B (LTBR) y ratones de tipo salvaje (TS, genéticamente intactos) restablece la obesidad inducida por la dieta y restablece parcialmente una microbiota propia de dieta TS/rica en grasas (DRC). IFN, interferón; IL, interleucina; LT, linfotóxina. (Tomado de Cox LM, Blaser MJ. Pathways in microbe-induced obesity. *Cell Metab.* 2013;17:883-894.)

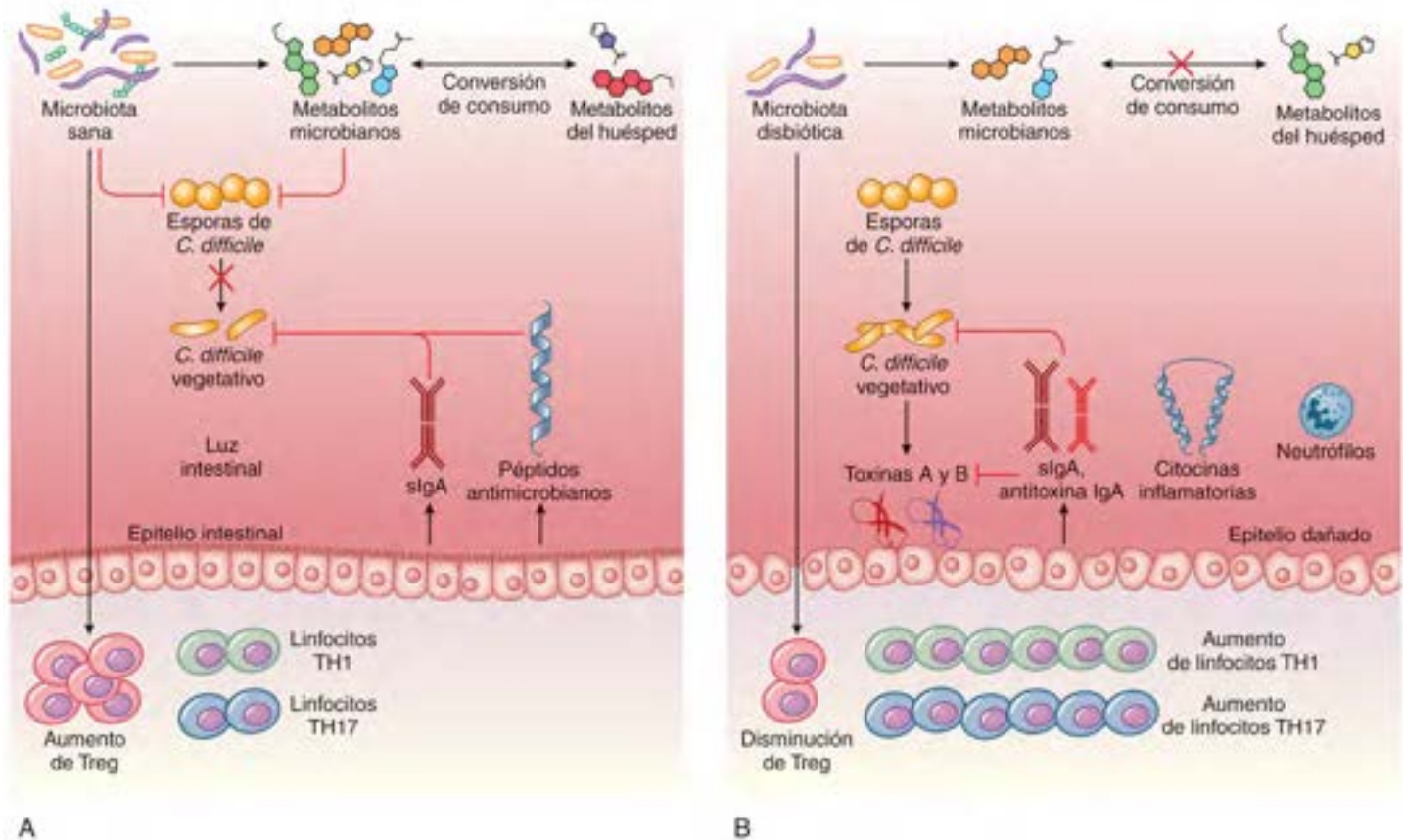


FIGURA 262-7. Mecanismos propuestos para la microbiota y el huésped, en relación con la resistencia al patógeno durante la infección por *Clostridium difficile*. **A.** Tanto los factores microbianos como los inherentes al huésped pueden inhibir la germinación y el crecimiento de *C. difficile*. Una microbiota sana es capaz de consumir tanto los metabolitos microbianos como los generados por el huésped, lo que limita el crecimiento de *C. difficile*. La comunicación entre la microbiota y el sistema inmunitario del huésped da lugar a una respuesta inmunitaria regulada. Además, la microbiota puede estimular la producción de péptidos antimicrobianos y de inmunoglobulina secretora A (sIgA), que mantiene la composición de la microbiota. **B.** La alteración de la microbiota, debida a factores como antibióticos, fármacos, dieta o inflamación, puede conducir al desarrollo de infección por *C. difficile*. Una microbiota disbiótica conduce a una menor resistencia a la colonización, debido a cambios en el medio estructural y/o metabólico. La pérdida de miembros de la comunidad microbiana afecta potencialmente a los niveles de metabolitos microbianos y generados por el huésped, lo que provoca un estado funcional diferente que favorece la germinación de esporas y el crecimiento vegetativo. Una microbiota disbiótica también puede provocar un desequilibrio en la respuesta inmunitaria por pérdida de regulación inmunitaria y por un estado proinflamatorio, factores ambos que influyen en el desarrollo de la enfermedad. Las toxinas producidas por *C. difficile* vegetativo estimulan la producción de citocinas inflamatorias, neutrófilos y anticuerpos antitoxinas. (Tomado de Seekatz AM, Young VB. *Clostridium difficile* and the microbiota. *J Clin Invest*. 2014;124:4182-4189.)

ellas el hecho de que, en muchos casos, todavía no contamos con relaciones causales entre el estado funcional del microbioma y enfermedades concretas. Sin embargo, los trabajos iniciales sugieren que dirigir la actuación terapéutica intencionadamente hacia la microbiota es un enfoque prometedor para determinadas enfermedades. Un área que se ha estudiado es el contexto de la infección recurrente por *C. difficile*.⁹ Incluso antes de que se demostrara que *C. difficile* es el agente causal de la colitis asociada a antibióticos, se determinó que el trasplante de heces de pacientes sanos a pacientes con infección grave o recurrente por *C. difficile* podía ser notablemente eficaz. Estudios posteriores demostraron una pérdida de complejidad de la microbiota intestinal en los pacientes que padecían infección por *C. difficile* y pusieron de manifiesto que el trasplante de heces tenía eficacia clínica y que esta se asociaba al aumento de la complejidad de la comunidad endógena del receptor ligada al establecimiento de parte de los microbios trasplantados.

Se ha intentado el trasplante de heces en estudios preliminares de otras afecciones, como la enfermedad intestinal inflamatoria, el autismo y la obesidad. Hasta la fecha, los resultados han sido mixtos, pero los trabajos de investigación siguen tratando de determinar si esta modalidad tendrá utilidad más allá de la infección recurrente por *C. difficile*. También se están investigando otras estrategias de manipulación de la microbiota con fines terapéuticos.¹⁰ Hace siglos que se utilizan probióticos en forma de alimentos fermentados y de microbios aislados a partir de alimentos fermentados, como lactobacilos y levaduras, pero las propuestas más actuales tratan

de identificar microbios presentes en las comunidades endógenas de individuos sanos para administrarlos como agentes aislados o como comunidades microbianas de diseño. Otra estrategia consiste en administrar hidratos de carbono complejos (no digeribles) para favorecer el crecimiento y la actividad de microbios preexistentes en una comunidad microbiana. El uso de tales «prebióticos», ya sea solos o en combinación con microbios probióticos (llamados simbióticos), es otra área activa de investigación. Por último, otra propuesta en fase de investigación es la actuación dirigida a los miembros nocivos de una comunidad microbiana, mediante antibióticos o agentes potencialmente más específicos, como bacteriófagos o bacteriocinas derivadas de microbios.

CONCLUSIONES

El microbioma supone un apasionante paso adelante en nuestra consideración del papel que desempeñan los microbios en la salud y la enfermedad. A medida que avancemos en el conocimiento del modo en que los cambios en la estructura y la función de nuestros simbioses microbianos afectan a nuestra salud, nuevos métodos de prevención y tratamiento de diversos trastornos de la salud se abrirán ante nosotros. Es probable que la evaluación del estado funcional de la microbiota endógena y la manipulación terapéutica del microbioma sean aspectos clave del paradigma en desarrollo de la medicina de precisión (fig. 262-8), que podría alterar de forma radical la práctica de la medicina.

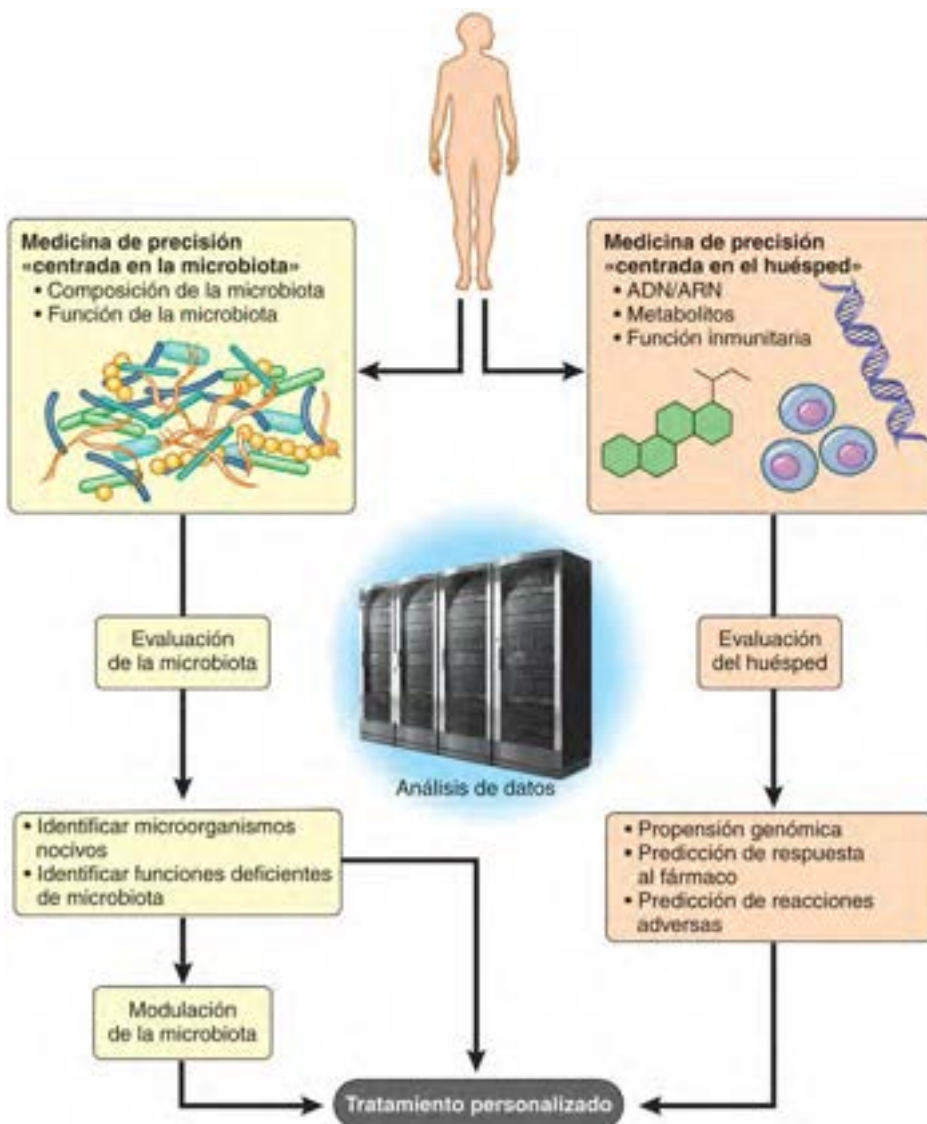


FIGURA 262-8. Incorporación de la microbiota al paradigma en desarrollo de la medicina de precisión. Tal y como se está desarrollando actualmente, la medicina de precisión propone determinar las respuestas al tratamiento de acuerdo con la evaluación de la genómica, del metabolismo y de la función inmunitaria del ser humano. Sobre la base de estos datos, es posible predecir la propensión a la enfermedad, la respuesta al tratamiento y las potenciales reacciones adversas, y adaptar en consecuencia un tratamiento personalizado. Dado que la microbiota también influye en esta propensión y en la respuesta al tratamiento, proponemos la incorporación de la evaluación de la microbiota a la estrategia completa de medicina de precisión. (Tomado de Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ*. 2017;356:j831.)

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Hui W, Li T, Liu W, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: an updated randomized controlled trial meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14:1-14.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

263

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTIINFECCIOSO

M. LINDSAY GRAYSON Y GEORGE M. ELIOPOULOS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Incluidos entre los preparados farmacéuticos de mayor influencia a lo largo de la historia, los antimicrobianos ocupan un lugar fundamental, ya que el éxito de otros muchos campos de la medicina depende de su eficacia. Aunque el término *fármaco antiinfeccioso* puede ser utilizado más ampliamente para incluir sustancias que mejoran la infección al alterar la virulencia del patógeno o al modular la respuesta del huésped a la infección, para los fines

de este capítulo emplearemos de modo indistinto los términos *fármaco antiinfeccioso* y *fármaco antimicrobiano* para referirnos a los fármacos utilizados para inhibir el crecimiento de los patógenos microbianos. Aunque este capítulo se centra en los fármacos dirigidos contra los patógenos bacterianos, principios similares son aplicables a antimicrobianos activos contra las infecciones por hongos, virus o parásitos. En todos los casos, la elección de la pauta antimicrobiana más apropiada depende de la sensibilidad del patógeno, la localización de la infección, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco (lo que afecta a la dosis seleccionada), y las características conocidas del huésped afectado (edad, sexo, función renal, etc.). La [tabla 263-1](#) incluye las pautas generales que hay que tener en cuenta en la prescripción apropiada de antimicrobianos.

En la escala temporal de la historia de la humanidad la era antibiótica moderna es corta. Desde la introducción de la penicilina para su aplicación clínica general a mediados de los años cuarenta, los numerosos antimicrobianos desarrollados para su uso en seres humanos han salvado incontables vidas y han conducido a avances sorprendentes en la atención sanitaria. De hecho, en un intervalo de tiempo proporcionalmente limitado, estos compuestos han sido descubiertos, purificados o sintetizados para aplicarlos a un uso seguro, si bien ese uso ha sido con frecuencia incumplido, tanto en el ámbito de la salud humana como en el de la producción agrícola, por lo que han surgido con rapidez resistencias que hoy amenazan su eficacia y su valor, lo que potencialmente abre la puerta a un regreso a una situación similar a la de la era preantibiótica. Cualquier valoración objetiva centrada en los últimos 80 años lleva a la conclusión de que el (mal) uso de los antibióticos puede considerarse una de las grandes oportunidades perdidas por la humanidad.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO FRENTE AL PATÓGENO DIANA Tratamiento antimicrobiano empírico

En la mayoría de los casos la selección del tratamiento antimicrobiano inicial se lleva a cabo de modo empírico, antes de que se identifique el microorganismo etiológico o se analice la sensibilidad a los antimicrobianos. La primera decisión del clínico es decidir

TABLA 263-1 PAUTAS DE PRESCRIPCIÓN APROPIADAS

La microbiología orienta el tratamiento siempre que se puede
Las indicaciones deben estar basadas en la evidencia
Es preferible el espectro terapéutico más estrecho
La dosis debe individualizarse para cada paciente, y ajustarse al sitio y tipo de la infección
Se debe minimizar la duración del tratamiento
La vía oral es la preferible, siempre que sea clínicamente apropiada

Modificado de Antibiotic Expert Group. Therapeutic Guidelines: Antibiotic. 15th ed. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited; 2014.

si los síntomas del paciente representan probablemente una infección. La fiebre puede ser consecuencia de procesos neoplásicos, reumatológicos o no infecciosos, y no implica necesariamente la presencia de infección. Las causas no infecciosas de fiebre, como la tromboflebitis venosa profunda, una reacción medicamentosa o una vasculitis, pueden plantear un riesgo tan grande para el paciente como la infección y no hay que pasarlas por alto. Además, en ocasiones existe una grave infección sin que el paciente tenga fiebre, en especial ante ciertos cuadros concomitantes, como diabetes o inmunodepresión.

Los síntomas y signos adicionales y los datos de laboratorio o radiográficos suelen ayudar a definir más claramente la probabilidad de una infección y, si es así, también a localizar los órganos y sistemas afectados. Esta información permite una predicción inicial de los microorganismos probablemente implicados. Por ejemplo, si los datos iniciales nos llevan a sospechar un diagnóstico de neumonía extrahospitalaria en una persona previamente sana que no tiene una exposición inusual, la lista de patógenos potenciales para seleccionar como objetivos del tratamiento antimicrobiano deberá estar encabezada por *Streptococcus pneumoniae* y bacterias «atípicas» tales como *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*. El examen de una preparación con tinción de Gram de un esputo expectorado puede proporcionar información valiosa. El aspecto característico de cocos grampositivos en racimos, por ejemplo, alertaría al clínico sobre la posible presencia de *Staphylococcus aureus*, muchas de cuyas cepas son en la actualidad resistentes a metilicina, de modo que se seleccionen las opciones terapéuticas, incluido el abordaje de estos microorganismos.

Numerosas entidades y directrices nacionales ofrecen orientación sobre los probables patógenos asociados a infecciones específicas de cada localización y sobre la sensibilidad de los microorganismos a los antimicrobianos (que puede variar en función de la localización geográfica y el grado de exposición del paciente). En algunos casos puede predecirse la sensibilidad de patógenos sospechados con un grado de certeza elevado. Por ejemplo, *Streptococcus pyogenes* sigue siendo uniformemente sensible a la penicilina G. En otros casos han surgido resistencias a antimicrobianos previamente considerados muy activos frente a una especie concreta. Las tasas de resistencia para un microorganismo concreto pueden variar ampliamente según la región, el centro sanitario e incluso el área asistencial dentro de un hospital concreto. Por este motivo, el acceso a datos acumulados actualizados de modo periódico sobre los perfiles de sensibilidad específicos de una institución puede ser importante. Estos «antibiogramas», presentados típicamente en forma tabulada, describen el porcentaje de patógenos bacterianos que recientemente se han mostrado «sensibles» a los antibióticos analizados y pueden ayudar a guiar la selección de regímenes apropiados para el tratamiento empírico en dicho lugar.

Hay una ingente evidencia que indica que el inicio sin demora de un régimen empírico apropiado mejora los resultados clínicos en infecciones graves. Así pues, la elección de la pauta antimicrobiana más apropiada depende de la elección del fármaco correcto (el más eficaz considerando al patógeno), de la dosis idónea, por la vía más adecuada (p. ej., oral o intravenosa, según la absorción) y durante el tiempo preciso. Para la consecución de este objetivo, es necesario un conocimiento claro de los antimicrobianos más esenciales. Por ejemplo, las directrices publicadas para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria (cap. 91) aconsejan la administración de la primera dosis del tratamiento antimicrobiano apropiado mientras el paciente se encuentra aún en el departamento de urgencias.

Cuando sea posible, se deben obtener muestras (y en algunos casos análisis moleculares) de exudados purulentos, sangre u otros líquidos corporales con sospecha de estar infectados para cultivarlas antes de comenzar el tratamiento antimicrobiano. La identificación y los resultados de los antibiogramas para los microorganismos detectados se pueden utilizar para dirigir el tratamiento definitivo. En ocasiones este principio debe ser pasado por alto. Por ejemplo, cuando se sospeche meningitis bacteriana no debe retrasarse el tratamiento antibiótico (acompañado a menudo de un complemento de corticosteroides) cuando no se pueda efectuar con prontitud una punción lumbar para obtener líquido cefalorraquídeo para cultivo. En tales casos, las muestras de sangre obtenidas para cultivo antes de la administración de los antibióticos ponen de manifiesto con frecuencia el microorganismo etiológico, o el patógeno puede crecer a partir del líquido cefalorraquídeo, incluso si se retrasa la punción lumbar.

Tratamiento antimicrobiano definitivo

La identificación del patógeno etiológico y la determinación de su sensibilidad a los fármacos existentes sirven de base para optimizar los regímenes en busca de un tratamiento antimicrobiano definitivo. Si se seleccionan correctamente, los antibióticos utilizados para el tratamiento empírico con frecuencia son adecuados para el tratamiento definitivo y pueden mantenerse. En otras ocasiones, los resultados de los cultivos permiten cambiar a un antimicrobiano de espectro más estrecho, mejor tolerado o menos caro. En algunas ocasiones, los resultados de los antibiogramas dictan la necesidad de ampliar el espectro de un régimen antiinfeccioso añadiendo o sustituyendo fármacos activos frente a patógenos que no fueron adecuadamente considerados como objetivos por el régimen empírico inicial. En todas las circunstancias se prefiere la elección del fármaco de espectro más estrecho, pero eficaz, para evitar innecesarios «daños colaterales» a la flora bacteriana normal, en especial en el tubo digestivo, en el que la alteración del microbioma habitual puede producir diarrea y proliferación de especies bacterianas y fúngicas resistentes.

En casi todos los casos es deseable y útil probar la sensibilidad del microorganismo infeccioso directamente a los antimicrobianos. Incluso para patógenos con sensibilidades relativamente predecibles, como *S. pyogenes*, algunas cepas, aunque sensibles a la penicilina G, son resistentes a los antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina, azitromicina) y otros fármacos, de modo que probar fármacos alternativos podría ser de utilidad en pacientes que no toleran los antibióticos β -lactámicos. De manera similar, los estudios de vigilancia que han examinado cientos de cepas de *S. aureus* predicen que la vancomicina o el linezolid inhibirían la práctica totalidad de las cepas clínicas. Por ello, atendiendo a datos estadísticos, no parece que el análisis de estos fármacos esté justificado. Sin embargo, en la actualidad se han encontrado ocasionalmente cepas resistentes, por lo que es importante detectarlas, con fines tanto terapéuticos como epidemiológicos. Para la mayoría de los patógenos, la resistencia a los antimicrobianos de uso común es lo suficientemente frecuente como para que la realización de antibiogramas se considere esencial, con objeto de establecer la terapia definitiva. Ello es especialmente válido en el caso de patógenos gramnegativos, como los de la familia Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*, en los que cepas resistentes a múltiples fármacos son muy comunes en la actualidad y, a menudo, se relacionan con genes transmisibles (en general por plásmidos), o bien son intrínsecamente resistentes.

Pruebas de sensibilidad

Se dispone de varios métodos para determinar la sensibilidad de una cepa bacteriana a los antimicrobianos que pudieran ser considerados para el tratamiento. Las pruebas utilizadas con más frecuencia en los laboratorios de microbiología clínica en la actualidad son variaciones de tres métodos: dilución en caldo/agar seriada, difusión en disco y difusión en gradiente. La concentración mínima inhibitoria (CMI) representa la menor concentración de un antimicrobiano analizado que inhibe el crecimiento del microorganismo en los medios de la prueba.

En el método de dilución se diluye el antimicrobiano en caldo o agar para abarcar una gama de concentraciones que disminuyen a la mitad (generalmente), y el medio se inocula entonces con una cantidad estandarizada de microorganismos. Después de la incubación, durante un período de tiempo especificado (por lo general, 16-24 h) a 35-37 °C, se examina el crecimiento en la serie de tubos de dilución o pocillos de microvaloración (para la dilución en caldo) o placas de agar (para la dilución en agar). La CMI se determina mediante inspección directa como la menor concentración que previene la turbidez del caldo o la formación de colonias en agar. Las modificaciones de este método permiten la automatización de muchas etapas en el proceso, posibilitando de este modo una mayor eficiencia en la realización de la prueba.

En el método de difusión en disco se impregnan discos de papel con una cantidad estandarizada del antimicrobiano y se depositan en una placa de agar, cuya superficie ha sido sembrada con la bacteria a prueba. Durante la incubación, el antimicrobiano difunde desde el disco al interior del agar circundante e inhibe el crecimiento del organismo sembrado. Después de un período de incubación especificado se mide la zona de inhibición del crecimiento alrededor del disco. Con este método no se determina la CMI directamente. En cambio, basándose en datos acumulados que correlacionan las zonas de inhibición con las CMI, se utiliza la zona medida para predecir la sensibilidad del microorganismo al fármaco probado.

El método de difusión en gradiente es similar al método de difusión en disco, con la excepción de que, en lugar de utilizar un disco de papel redondo impregnado con una única concentración del antimicrobiano, esta prueba utiliza una tira impregnada con el antimicrobiano aplicado en un gradiente de concentración a lo largo de su longitud (p. ej., una marca utilizada con frecuencia es Etest, antes conocida como prueba de epsilometría). Se deposita esta tira sobre la superficie de una placa de agar que ha sido inoculada con una suspensión del organismo investigado, y a continuación se incuba la placa. Al inspeccionar visualmente dónde se produce la intersección de la zona de inhibición del crecimiento sobre la superficie del agar con la tira (que se marca a intervalos que corresponden a equivalentes de la CMI) es posible determinar el valor de la CMI directamente.

Para efectuar e interpretar los resultados de los estudios de sensibilidad es necesario identificar al microorganismo que se investiga. Este conocimiento permite seleccionar los métodos y criterios interpretativos apropiados para determinar si un organismo es «sensible», de sensibilidad «intermedia» o «resistente» a un antimicrobiano a tenor de la determinación de la CMI o del diámetro de la zona de inhibición. Para ilustrar este aspecto, consideremos que se determina que un enterococo es sensible a la penicilina si la CMI es inferior o igual a 8 µg/ml, mientras que en los estreptococos del grupo *viridans*, el «límite» de sensibilidad correspondiente para la penicilina es la CMI de 0,12 µg/ml. Así pues, el conocimiento de que la CMI de la penicilina contra un coco grampositivo que crece en cadenas cortas es de 2 µg/ml no permite interpretar si es sensible a la penicilina, a menos que se haya identificado el microorganismo.

En ocasiones se requieren pruebas complementarias para poder valorar plenamente la sensibilidad a un antimicrobiano. En *S. aureus* sensible a oxacilina se realiza en el laboratorio una prueba de producción de penicilinas para valorar la sensibilidad a la penicilina G. En *S. aureus* resistente a eritromicina y sensible a clindamicina, el laboratorio puede efectuar una prueba suplementaria de la zona D o una prueba equivalente antes de informar del resultado de la clindamicina. Una prueba de la zona D positiva (es decir, la zona de inhibición alrededor del disco de clindamicina se ve mitigada en proximidad a un disco de eritromicina) predice la presencia de genes *erm*. Sus productos, que codifican metilasas ribosómicas que tienen el potencial de conferir resistencia a clindamicina, con frecuencia no se hallan expresados, porque la clindamicina es un mal inductor de esta característica de resistencia (a diferencia de la eritromicina, que es un buen inductor). Un resultado positivo de la prueba indica presencia de rasgos de resistencia inducibles. Esto indica que se pueden seleccionar durante el tratamiento mutaciones que permiten una producción constitutiva de metilasa, con lo que se produce la aparición de resistencia a clindamicina y un mayor riesgo de fracaso clínico cuando se utiliza este fármaco para tratar infecciones estafilocócicas graves causadas por cepas con el gen *erm*.

En principio, se pueden utilizar pruebas para determinar la presencia de genes de resistencia, sus productos, o ambos, en lugar de las pruebas de resistencia fenotípica. Estos métodos tienen el potencial de proporcionar información de susceptibilidad probable más rápidamente que con los antibiogramas usuales de inhibición del crecimiento que, por lo general, requieren varias horas de incubación. Sin embargo, en la actualidad, estas pruebas no están muy difundidas, con la excepción de las pruebas de resistencia a la meticilina mediante detección del gen *mecA* o su producto, la proteína 2a fijadora de la penicilina, o de las de resistencia a la rifampicina por detección de mutaciones de resistencia en *Mycobacterium tuberculosis*. Nuevas tecnologías, como la espectrometría de masas por tiempo de migración de vuelo (MALDI-ToF) con desorción/ionización láser asistida por matriz, se están estudiando como medios para conseguir una identificación más rápida de los organismos y de su sensibilidad prevista a los antimicrobianos.¹

Actividad bactericida

Los antimicrobianos se diferencian en función de que destruyan sustancialmente un patógeno (es decir, que sean «bactericidas») o de que simplemente inhiban con intensidad el crecimiento de un organismo (es decir, que sean «bacteriostáticos»). La actividad bactericida *in vitro* suele definirse como una disminución en el 99,9% del número de unidades formadoras de colonias viables con respecto a la densidad del inóculo, en un tiempo de incubación concreto, que suele oscilar entre 20 y 24 h. Sin embargo, la prueba para determinarla es laboriosa y sus resultados varían en función de los diversos métodos y criterios utilizados. En algunas circunstancias clínicas, los fármacos bactericidas son en teoría preferibles a las alternativas bacteriostáticas, por ejemplo, en la meningitis bacteriana, en la que la penetración del antimicrobiano a través de la barrera hematoencefálica puede ser limitada y rápida, y en la que el tratamiento eficaz es esencial para el resultado a largo plazo. Así pues, los bactericidas han sido preferibles para infecciones importantes, como la endocarditis y la meningitis, aunque su verdadero efecto clínico depende del huésped, del fármaco y de las circunstancias de la infección. Por ejemplo, los antibióticos bactericidas no se han demostrado mejores que los bacteriostáticos en infecciones abdominales, cutáneas o de tejidos blandos, o en la neumonía.²

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO APROPIADO PARA LA INFECCIÓN Y PARA EL PACIENTE

Naturaleza de la infección

La determinación de que un microorganismo patógeno es sensible a un antibiótico *in vitro* no asegura que el tratamiento con dicho fármaco dé lugar a un desenlace clínico satisfactorio. El antimicrobiano debe alcanzar el sitio de la infección con concentraciones adecuadas (generalmente equivalentes a varias veces la CMI) y ha de mostrar actividad en las condiciones específicas asociadas a la infección (p. ej., es probable que el medio en un absceso abdominal sea distinto al de una infección de hueso esponjoso). En algunas infecciones, y con algunos antimicrobianos, no pueden cumplirse fácilmente estos requisitos.

Por ejemplo, algunos antibióticos no llegan a penetrar lo suficientemente bien en el líquido cefalorraquídeo para permitir su empleo en el tratamiento de la meningitis bacteriana en adultos, como las cefalosporinas de primera generación y los aminoglicósidos, que, incluso por vía intravenosa, no alcanzan concentraciones eficaces adecuadas en el espacio subaracnoideo. Los aminoglicósidos han sido administrados mediante instilación intratecal o intraventricular cuando han sido requeridos para el tratamiento de la meningitis por gramnegativos, pero la disponibilidad de β-lactámicos más modernos con una amplia actividad, una elevada potencia y una razonable penetración en el líquido cefalorraquídeo por vía intravenosa ha terminado, en parte, con la necesidad de instilar directamente los antimicrobianos. En otras situaciones, los antimicrobianos pueden penetrar en el lugar de la infección solo para ser inactivados por factores locales. Por ejemplo, la daptomicina se ve inactivada por la interacción con el surfactante pulmonar, de modo que este antibiótico no está indicado para el tratamiento de la bronconeumonía, aunque sea muy activo frente a cepas de *S. pneumoniae in vitro*. Los antibióticos pueden ser también inactivados por restos celulares o macromoléculas presentes en el interior de los abscesos, y algunos tienen una menor potencia al pH bajo y a la menor tensión de oxígeno que predomina en estas localizaciones. Por último, unas densidades elevadas de microorganismos en el interior de los abscesos pueden producir concentraciones suficientemente altas de β-lactamasas que inactivan algunos antibióticos β-lactámicos relativamente lábiles. Todos estos factores proporcionan una base teórica crucial para el drenaje de los grandes abscesos como un complemento fundamental del tratamiento antimicrobiano.

Las infecciones bacterianas asociadas a cuerpos extraños, como prótesis articulares, marcapasos cardíacos o prótesis valvulares cardíacas, pueden ser particularmente difíciles de erradicar sin antes eliminar el material extraño. No se comprenden del todo las razones para esta observación, pero se relacionan, al menos en parte, con la presencia de una biopelícula que está compuesta de bacterias incrustadas en el interior de matrices extracelulares que se adhieren al material extraño.² Las bacterias aisladas de biopelículas son metabólicamente diferentes y menos sensibles a los antimicrobianos que las células planctónicas (es decir, las que se hallan libremente suspendidas en el medio líquido) del mismo organismo. Algunas especies bacterianas, en especial los estafilococos, son causa frecuente de infección de dispositivos protésicos y producen biopelículas con facilidad en determinados materiales protésicos, lo que dificulta el tratamiento antimicrobiano eficaz. En ciertas situaciones, un fármaco como la rifampicina (un inhibidor de la ARN polimerasa) se añade a los regímenes antimicrobianos para el tratamiento de estas infecciones, porque penetra bien en las biopelículas y demuestra una actividad relativamente similar frente a las células asociadas a biopelículas y las planctónicas de un microorganismo sensible. Sin embargo, dado que la resistencia a la rifampicina surge con rapidez si se usa en monoterapia, ha de combinarse con un segundo fármaco activo para reducir al mínimo el riesgo de resistencia. Así pues, el tratamiento de estas infecciones puede ser complejo, requiere múltiples antimicrobianos combinados y continúa siendo ineficaz sin la extracción del material extraño con biopelícula infectada.

Factores del huésped

Después de haber considerado la naturaleza de la infección y los antimicrobianos cuya actividad se ha demostrado *in vitro* frente a la cepa bacteriana (o que probablemente sea activo frente a los patógenos probables cuando aún no se dispone de uno aislado), la elección última de un régimen antimicrobiano debe tener en cuenta otros muchos factores específicos del huésped.

Alergias

Es obligatorio obtener los antecedentes de reacciones alérgicas a los antimicrobianos (cap. 239). Algunas reacciones son por naturaleza tan graves y potencialmente letales que hay que evitar utilizar el mismo fármaco u otros de la misma clase con los que probablemente se produzca una reactividad cruzada. Entre los ejemplos de dichas reacciones figuran una reacción de hipersensibilidad inmediata a la penicilina (p. ej., habones, hinchazón de los labios, edema laríngeo, insuficiencia circulatoria) y una erupción mucocutánea de tipo vesicular causada por una sulfamida (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson).

En los casos en los que la reacción alérgica ha sido leve, como una erupción auto-limitada apenas perceptible en un paciente que ha recibido penicilina, el clínico puede elegir el empleo de un antimicrobiano relacionado, como una cefalosporina, cuando se valora que tanto la probabilidad de sensibilidad cruzada como el riesgo de un desenlace adverso grave, si se produjera una reacción, son bajos. En estos casos es esencial proceder a una monitorización cuidadosa del paciente en busca de reacciones adversas. Rara vez, en los pacientes con alergia significativa a un antimicrobiano que pudiera potencialmente salvarles la vida para el que no hay alternativa, se puede intentar la desensibilización del paciente al antimicrobiano para que pueda utilizarse. Por ejemplo, se dispone de protocolos de desensibilización en relación con la penicilina y la trimetoprim-sulfametoxazol. Dados los riesgos implicados, estas técnicas deben practicarse en entornos estrechamente controlados (p. ej., en una unidad de cuidados intensivos).

Embarazo

Numerosos antimicrobianos tienen el potencial de causar daño fetal si se administran a una mujer embarazada (cap. 226). Por ejemplo, las tetraciclinas pueden causar dismorfia dental e hipoplasia del esmalte y, por tanto, se evitan en las mujeres embarazadas y en los niños de corta edad. Los aminoglucósidos (como la estreptomina) administrados durante el embarazo pueden atravesar la placenta y causar toxicidad/daño en el octavo par craneal del recién nacido. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha establecido un nuevo sistema de categorización del riesgo del uso de varios antimicrobianos y otros fármacos durante el embarazo y la lactancia, en términos de riesgo para la madre, para el feto no nacido y para el recién nacido.³ Cuando se diseñan los regímenes antimicrobianos, debe considerarse la posibilidad de embarazo en cualquier mujer en edad fértil, de modo que se puedan revisar individualmente los fármacos candidatos y se seleccione el tratamiento más seguro posible. De modo similar, numerosos antibióticos empleados para tratar a mujeres lactantes pueden encontrarse en la leche materna. Por ello, en ocasiones, es necesario suspender la lactancia durante el tratamiento, en caso de que deba evitarse la exposición del lactante al fármaco, o bien puede optarse por otro fármaco que sea seguro para los recién nacidos lactantes.

Las mujeres embarazadas pueden ser particularmente sensibles a ciertas toxicidades asociadas a antimicrobianos. Se han descrito fallecimientos como consecuencia de insuficiencia hepática en mujeres embarazadas que recibieron grandes dosis de tetraciclina. Se ha observado esteatosis hepática potencialmente mortal en pacientes tratadas con una combinación de antirretrovirales más antiguos (p. ej., didanosina más estavudina). Por tanto, los cambios metabólicos asociados al embarazo pueden afectar a las tasas de toxicidad farmacológica, también en las que esos efectos adversos no se producirían en ausencia de gestación.

Edad

Las diferencias metabólicas relacionadas con la edad y la dinámica del crecimiento son importantes factores para la elección de fármacos, en particular en los extremos de edad (en niños y ancianos). Por razones anteriormente comentadas, los derivados de las tetraciclinas deben evitarse en niños durante el desarrollo dental, para evitar la dismorfia y la hipoplasia del esmalte de las piezas dentales permanentes. De modo similar, dado que se ha comunicado que los antimicrobianos derivados de la fluoroquinolona producen erosión del cartílago y artropatía en animales jóvenes, generalmente han de evitarse en niños, salvo que la alteración correspondiente sea grave (p. ej., infección urinaria complicada y pielonefritis) o si no se dispone de alternativas eficaces.

Los regímenes de dosificación en pediatría difieren de los apropiados para los adultos. Algunos fármacos, como linezolid, se eliminan mucho más rápidamente en los niños pequeños (excluyendo a los neonatos pretérmino) que en los niños de mayor edad y adultos, de modo que se pueden requerir dosis más elevadas (por kilogramo de peso corporal). En lactantes prematuros y neonatos, la función renal no ha conseguido alcanzar aún su plena capacidad y puede retrasarse la eliminación de algunos antimicrobianos. De modo similar, la actividad de depuración hepática no está plenamente desarrollada en los muy jóvenes, lo que puede afectar a algunos fármacos (p. ej., se ha informado de colapso cardiovascular con el tratamiento con cloranfenicol en neonatos). La absorción de antimicrobianos por vía oral puede variar también con la edad si la absorción depende del pH gástrico. El pH gástrico de los niños pequeños es mayor que el de los adultos, y la aclorhidria que da lugar a un pH gástrico superior es más común en adultos de más de 60 años que en adultos más jóvenes. Así pues, en los niños pequeños y en adultos mayores, la absorción de fármacos administrados por vía oral que son inestables en un medio ácido, como la penicilina G, puede ser mayor que en los adultos más jóvenes. Por el contrario, otros antimicrobianos, como ketoconazol, requieren ácido gástrico para su absorción y pueden tener una menor biodisponibilidad en personas con una menor producción de ácido gástrico.

Se ha observado una curiosa asociación entre la aparición de erupción cutánea y la edad y el sexo del paciente durante el desarrollo de la fluoroquinolona gemifloxacina. En estudios clínicos, la erupción cutánea fue más común en mujeres jóvenes que en hombres y mujeres de mayor edad, sugiriendo de este modo que puede haber influencias hormonales sobre el riesgo de desarrollo de la erupción.

Funciones renal y hepática

La excreción renal y la hepatobiliar son las principales vías de eliminación de la mayoría de los antimicrobianos. Son relativamente pocos los antibacterianos que pueden ser administrados sin necesidad de ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal. Entre estos fármacos figuran nafcilina, ceftriaxona, doxiciclina, azitromicina y linezolid.

Una serie de antimicrobianos requieren importantes ajustes en sus dosis en presencia de disfunción renal. El intervalo de dosificación para la ceftacídima, administrada generalmente cada 8 h en pacientes con función renal normal, se extiende a una vez cada 24-48 h en personas con aclaramiento de creatinina por debajo de 10 ml/min. De modo similar, la posología de los aminoglucósidos requiere ajuste en caso de deterioro de la función renal, a fin de evitar la toxicidad. La vancomicina se administra también a intervalos de dosificación sustancialmente aumentados o a dosis menores cuando disminuye la función renal. Sin embargo, y dada la mayor eficacia de las membranas de hemodiálisis más modernas para eliminar la vancomicina, la dosificación suele basarse

en las concentraciones séricas determinadas del fármaco y puede tener que ajustarse después de cada sesión de diálisis.

En algunos casos, el aclaramiento del antimicrobiano no se ve afectado por la disfunción renal, pero los exipientes pueden acumularse, con el potencial de causar efectos tóxicos. Por ejemplo, el aclaramiento del antimicótico voriconazol no depende de la función renal. Sin embargo, la preparación intravenosa de este antimicrobiano contiene el solubilizante sulfobutil éter β -ciclodextrina, que se acumula en presencia de insuficiencia renal. En general, cuando hay disfunción renal de moderada a grave se debe evitar la preparación intravenosa, pero puede administrarse la formulación oral, que no contiene β -ciclodextrina.

Otros antimicrobianos pueden acumularse en presencia de hepatopatía grave, con la posibilidad de un mayor riesgo de efectos adversos. Entre los ejemplos de antimicrobianos que requieren ajustes en la dosificación según los diferentes niveles de insuficiencia hepática figuran metronidazol, cloranfenicol, tigeciclina, caspofungina y voriconazol. En cuanto a la ceftriaxona, se pueden requerir ajustes en la dosificación o una monitorización cuidadosa en pacientes con disfunción hepatorenal.

Interacciones medicamentosas

Una de las consideraciones más importantes en la selección de un régimen antimicrobiano apropiado es determinar si el medicamento interactúa con otros que esté tomando el paciente. Algunas interacciones medicamentosas pueden tener consecuencias graves e incluso fatales. Dado que las potenciales interacciones son demasiadas como para enumerarlas aquí, los profesionales médicos deben investigar cuidadosamente las posibles interacciones cuando consideren la adición de nuevos antimicrobianos. Afortunadamente, se dispone en la actualidad de recursos que permiten que los clínicos comprueben las potenciales interacciones medicamentosas cuando se prescribe un antimicrobiano.

En cualquier caso, hay algunos aspectos comunes a numerosas interacciones fármaco-fármaco. Por ejemplo, numerosos antimicrobianos son eliminados por medio de las vías del citocromo P-450. Como consecuencia, pueden interferir en la eliminación de otros medicamentos eliminados por estas vías y conducir a la acumulación hasta valores potencialmente tóxicos. Varios macrólidos, algunas fluoroquinolonas y los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana se encuentran entre los antimicrobianos que con mayor probabilidad inhiben el aclaramiento de otros medicamentos. Por ejemplo, el empleo del inhibidor de la proteasa darunavir/ritonavir está contraindicado con varios medicamentos, como son los derivados del cornezuelo del centeno, el neuroleptico pimocida, ciertos sedantes e hipnóticos y otros. Los macrólidos pueden dar lugar a un aumento de los valores de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, lo que puede conducir a rhabdomiólisis.

En contraste, la administración de rifampicina induce el sistema del citocromo P-450 y puede favorecer el aclaramiento de otros medicamentos, algunos de los cuales tienen ventanas terapéuticas estrechas. Esto puede dar lugar a una serie de efectos importantes, como es una menor eficacia de los anticonceptivos orales y un aumento en los requerimientos de warfarina para mantener los niveles de anticoagulación deseados. Es importante recordar estas interacciones potenciales no solo cuando se comienza el tratamiento con rifampicina, sino también cuando se *detiene* el tratamiento. Cuando se detiene el tratamiento con rifampicina se puede producir una anticoagulación excesiva y posiblemente una hemorragia grave, a menos que se ajuste a la baja en consonancia la dosis previamente aumentada de warfarina.

Se han descrito numerosas interacciones entre otros medicamentos. Por ejemplo, el linezolid tiene una actividad inhibidora débil de la monoaminoxidasa. Como tal, tiene el potencial de aumentar el efecto hipertensivo de los agonistas adrenérgicos y se ha asociado con el desarrollo del síndrome serotoninérgico en pacientes que toman anti-depresivos serotoninérgicos. Los pacientes afectados de este síndrome pueden exhibir numerosos signos y síntomas, como son fiebre, taquicardia, temblores, agitación, confusión y clono, en ocasiones con resultados mortales. Se ha descrito el síndrome serotoninérgico (cap. 406) en pacientes que estaban tomando linezolid junto con fármacos distintos a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y podría en principio ocurrir cuando se combina linezolid con un gran número de fármacos que aumentan las concentraciones de serotonina en el sistema nervioso central.

Otros factores del huésped

Otros factores del huésped pueden influir sobre la elección del régimen antimicrobiano idóneo. Algunos antimicrobianos tienen el potencial de inducir hemólisis en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (cap. 152). Entre los fármacos que deben evitarse en estos individuos figuran primaquina, nitrofurantoína y diversas sulfamidas.

También hay que considerar las enfermedades coexistentes. El empleo de fluoroquinolonas o linezolid se ha asociado a anomalías en la homeostasis de la glucosa. Se ha observado hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia renal durante el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol porque el trimetoprim bloquea la excreción renal de potasio en el túbulo distal.

Se pueden citar varios ejemplos en los que la actividad profesional del paciente podría desempeñar un papel en la selección de un régimen terapéutico. Los antibióticos que pueden causar mareos o inestabilidad transitoria (minociclina) o permanente

(estreptomina) pueden crear situaciones peligrosas en los pacientes cuyas actividades profesionales requieren un equilibrio excelente. Los antimicrobianos con potencial de causar fotosensibilidad, como tetraciclinas, fluoroquinolonas, trimetoprim y sulfamidas, pueden ser problemáticos en personas con exposición solar notable durante su trabajo al aire libre u otras actividades, como viajar a zonas tropicales.

COMBINACIONES DE ANTIMICROBIANOS

Por desgracia, con frecuencia es necesario que algunos pacientes hospitalizados necesiten más de un antimicrobiano simultáneamente. Hay varias potenciales razones para este tratamiento de combinación, si bien, con excesiva frecuencia, su fundamento no se define con claridad o no se considera correctamente, aumentando la posibilidad de eventuales desventajas y efectos adversos, sin ningún beneficio claro. No obstante, hay una serie de situaciones definibles en las que el tratamiento de combinación resulta beneficioso, que quedan encuadradas a grandes rasgos en cinco categorías.

Mejora del espectro antimicrobiano durante el tratamiento empírico

Una razón común para emplear más de un antimicrobiano en los pacientes hospitalizados es proporcionar un tratamiento de amplio espectro frente a patógenos potenciales y aumentar al máximo la probabilidad de administrar un antimicrobiano activo tan rápidamente como sea posible en los pacientes gravemente enfermos. Cuando se desconoce el patógeno, la elección de antimicrobianos incluye con frecuencia uno con actividad amplia frente a bacterias grampositivas, en especial estafilococos (y en ocasiones enterococos), así como uno activo frente a bacterias gramnegativas aerobias o facultativas. La selección de este último fármaco se ve muy influida por los patrones locales de resistencia antimicrobiana específicos de la institución y podría abarcar una cefalosporina de espectro extendido, un aminoglucósido, una fluoroquinolona, un β -lactámico-inhibidor de β -lactamasa, o un carbapenem, siempre dependiendo del contexto clínico. En caso de probabilidad de sepsis abdominal, los antibióticos con actividad contra anaerobios gramnegativos también requieren consideración, y entre ellos se cuentan el metronidazol, la clindamicina, los fármacos β -lactámicos/inhibidores de la β -lactamasa y los carbapenémicos. Dada la elevada frecuencia de resistencia antibiótica en las cepas de *P. aeruginosa*, en las situaciones en las que esta bacteria pueda estar implicada, podría estar justificado el empleo empírico de dos fármacos con actividad antipseudomonas para aumentar la probabilidad de que al menos uno de los dos inhiba al microorganismo.

El tratamiento combinado se utiliza ampliamente en el tratamiento inicial de los pacientes hospitalizados con neumonía extrahospitalaria (cap. 91), para tratar patógenos tanto típicos (p. ej., neumococos) como «atípicos» (p. ej., *Legionella*, *Mycoplasma*). Entre los regímenes utilizados a menudo se cuentan una cefalosporina de tercera generación, como la ceftriaxona, con un macrólido u, ocasionalmente, penicilina G más doxiciclina. Esta cefalosporina proporciona una actividad antimicrobiana de espectro más amplio que la penicilina G, incluyendo actividad frente a *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *K. pneumoniae*, aunque en numerosas situaciones estos patógenos son inhabituales y la penicilina G es adecuada. El macrólido azitromicina se añade con frecuencia, por su actividad contra bacterias «atípicas» que causan neumonía, como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y el género *Legionella*. En EE. UU. —menos frecuentemente en otros lugares— se utiliza también una fluoroquinolona con actividad frente a patógenos del aparato respiratorio. Sin embargo, aunque es probable que las fluoroquinolonas aprobadas para las infecciones del aparato respiratorio traten la mayoría o todos los microorganismos contra los cuales se dirigen las cefalosporinas, existen cepas de *S. pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas, de modo que varias guías recomiendan la terapia combinada en los pacientes con neumonía grave que requieren hospitalización.

Tratamiento de infecciones polimicrobianas

En muchas infecciones en las que se aíslan dos o más patógenos es posible aportar un tratamiento adecuado con un único antimicrobiano de amplia actividad. El cambio a un único fármaco reduce la exposición del paciente a potenciales reacciones tóxicas de los antibióticos, suele ser más cómodo para el personal de enfermería y puede ser menos caro. Sin embargo, en algunas situaciones, los perfiles de sensibilidad a los patógenos o las alergias del paciente a fármacos de amplio espectro justifican el empleo de combinaciones de antibióticos en el tratamiento de infecciones polimicrobianas.

Evitación de la toxicidad farmacológica

En determinadas circunstancias, el uso de combinaciones de antibióticos de diferentes clases, con actividades antimicrobianas aditivas y efectos adversos independientes, cada uno de ellos en dosis relativamente bajas, puede ser beneficioso para lograr una potencia suficiente al tiempo que se evita la toxicidad. Sin embargo, no hay situaciones en las que se empleen dosis subterapéuticas. En la presente era de resistencias de rápido desarrollo, en especial en ciertos patógenos gramnegativos, el tratamiento de combinación es a veces necesario para conseguir una eficacia adecuada, sin tener que recurrir a dosis extremadamente altas de un solo fármaco tóxico. En tales situaciones, el control

terapéutico de las concentraciones séricas adquiere especial importancia, con objeto de conseguir concentraciones tisulares apropiadas, minimizando la toxicidad. Así pues, la monitorización farmacológica terapéutica (MFT) es un importante campo emergente que todos los profesionales clínicos deben conocer.

Prevención de la aparición de resistencias farmacológicas

El tratamiento de la tuberculosis es un buen ejemplo del uso de combinaciones de fármacos para conseguir una eficacia adecuada, al tiempo que se previene el desarrollo de resistencia a un fármaco. La base de este planteamiento es que si surge resistencia a dos fármacos diferentes por mecanismos independientes, la probabilidad de que se desarrolle resistencia a ambos fármacos será el producto de la probabilidad de selección de resistencia a cada uno de ellos, que probablemente será muy baja, de modo que no aparecerá resistencia.⁴ Un razonamiento similar ha justificado el empleo de regímenes de combinaciones cuando se requiera rifampicina para el tratamiento de infecciones no micobacterianas. La rifampicina rara vez se utiliza sola, porque la resistencia a este fármaco puede surgir muy rápidamente. No obstante, su actividad frente a las bacterias asociadas a biopelículas en la infección de dispositivos extraños hace que su combinación con otro antimicrobiano activo resulte útil en determinadas circunstancias. Por ejemplo, la rifampicina más vancomicina resulta de utilidad para la endocarditis en prótesis valvulares por estafilococos coagulasa-negativos. De manera similar, la rifampicina más una fluoroquinolona es útil para las infecciones relacionadas con dispositivos ortopédicos.

Aparte de estos pocos ejemplos, hay otras situaciones en las que el tratamiento de combinación no se ha demostrado eficaz en la prevención de la aparición de resistencia, sobre todo en infecciones causadas por patógenos gramnegativos como *P. aeruginosa* o el género *Enterobacter*, que a menudo exhiben múltiples mecanismos de resistencia (cap. 289). Además, puede haber una penetración diferente de los dos antimicrobianos en el foco de infección o haber diferencias en la actividad en dicha localización de manera que no se consigan concentraciones adecuadas de ambos fármacos. De este modo, un fármaco que penetrara más fácilmente podría quedar relativamente desprotegido de los mecanismos de resistencia en un foco de infección «privilegiado». En segundo lugar, en algunos patógenos, los mecanismos de resistencia frente a clases de antimicrobianos no relacionadas pueden no ser realmente independientes. Por ejemplo, algunas bombas de expulsión bacterianas reconocen sustratos químicamente no relacionados, de modo que el aumento de actividad de la bomba puede conferir resistencia a varias clases de antimicrobianos de forma simultánea. En otros casos puede producirse de forma coordinada el aumento de los mecanismos de expulsión activa y la disminución de los canales proteicos de la membrana externa (porinas), confiriendo potencialmente de nuevo resistencia de modo simultáneo a dos o más clases de antimicrobianos.

Consecución de sinergia en la actividad antibacteriana

La sinergia antibacteriana es el fenómeno en el que la actividad de dos antibióticos juntos es mayor que la de la simple suma de cada uno de ellos por sí solos. Un buen ejemplo de ello es el reconocimiento de que el uso de penicilina junto con un aminoglucósido (p. ej., estreptomina, gentamicina) en el tratamiento de la endocarditis enterocócica supera la eficacia prevista individual de cada fármaco. La penicilina sola suele inhibir, pero no destruir, a los enterococos, y las tasas de fracaso eran elevadas cuando se utilizaba la penicilina G sola en el tratamiento de la endocarditis enterocócica. La estreptomina sola no tiene actividad significativa frente a enterococos a concentraciones clínicamente relevantes. Sin embargo, la combinación da lugar a sinergia bactericida *in vitro* y a tasas elevadas de curación en pacientes con endocarditis por enterococos. Se ha demostrado en estudios detallados de este fenómeno que, en presencia de un antibiótico activo frente a la pared celular, la captación del aminoglucósido al interior de la célula bacteriana aumenta sustancialmente. Lamentablemente, en los últimos años, el aumento en las tasas de resistencia de alto nivel a la estreptomina (CMI > 2.000 $\mu\text{g/ml}$), la gentamicina (CMI > 500 $\mu\text{g/ml}$) o a ambas, ha anulado el beneficio de tales combinaciones frente a un número sustancial de cepas de enterococos.

Las combinaciones de fármacos activos sobre la pared celular más aminoglucósidos logran una destrucción sinérgica frente a una amplia gama de bacterias grampositivas y gramnegativas cuando se analizan *in vitro*. No obstante, esta observación *in vitro* solo ha dado lugar a beneficios terapéuticos clínicos significativos en contextos clínicos limitados, entre los que se cuenta la endocarditis estreptocócica y enterocócica, en la que el tratamiento de combinación se asocia a mayores tasas de curación y/o a regímenes terapéuticos más cortos. Se han observado beneficios clínicos modestos al añadir ciclos cortos de gentamicina a nafcilina en el tratamiento de la endocarditis por *S. aureus*, pero a expensas de una nefrotoxicidad añadida. Frente a cepas de estreptococos *viridans* que son relativamente insensibles a la penicilina, la adición de un aminoglucósido durante las primeras 2 semanas de un ciclo de 4 semanas de penicilina G puede aumentar la probabilidad de curación.

Aunque antiguamente se consideraba importante en el tratamiento de las infecciones por bacterias gramnegativas, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., neutropénicos), la administración de una combinación sinérgica a base de un fármaco activo frente a la pared celular y de un aminoglucósido, el valor clínico de esta práctica ha sido difícil de demostrar en las experiencias recientes. En gran medida, la introducción de fármacos con actividad potente frente a bacterias gramnegativas ha disminuido el interés por las combinaciones sinérgicas y por su valor percibido en esas infecciones. Otros

ejemplos incluyen la combinación de sulfametoxazol y trimetoprim, en la que estos fármacos bloquean pasos secuenciales en la síntesis de ácido fólico, de manera que se consigue sinergia bactericida (o bacteriostática) contra diversos patógenos grampositivos y gramnegativos importantes. De modo similar, la quinupristina y la dalbapristina son dos antibióticos de tipo estreptogramina que presentan actividad sinérgica contra algunos organismos grampositivos, por lo que ambos se han combinado en una única formulación comercial.

Los antimicrobianos β -lactámicos inhibidores de β -lactamasas representan otro ejemplo de combinaciones sinérgicas. Actualmente se dispone de un creciente número de estas combinaciones, entre cuyos ejemplos se cuentan amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, ceftacídima-avibactam y ceftolozano-tazobactam. Los propios inhibidores de β -lactamasas, ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam, carecen de actividad antimicrobiana significativa; sin embargo, al inhibir las β -lactamasas comunes sensibles a estos fármacos, los inhibidores restauran la actividad de las penicilinas hidrolizables frente a muchos patógenos diana que elaboran estas enzimas.

En ocasiones poco frecuentes, las combinaciones antibióticas producen antagonismo microbiológico, de manera que su combinación puede presentar una actividad *reducida*, en comparación con la del componente más activo de ella. Por ejemplo, se han demostrado interacciones antagónicas frente a *S. aureus* entre antimicrobianos menos bactericidas (linezolid) y más bactericidas (vancomicina) *in vivo* en endocarditis experimentales. Asimismo, puede demostrarse antagonismo *in vitro* con ciertos β -lactámicos cuando se prueban en combinación frente a bacterias gramnegativas con β -lactamasas inducibles. Aquí, la exposición a un β -lactámico puede provocar la desrepresión de la síntesis de β -lactamasas inducibles, que a continuación degradan el segundo antibiótico. Afortunadamente, no obstante, es infrecuente hallar casos de antagonismo entre antibióticos en el contexto de la atención al paciente, y esta interacción farmacológica rara vez requiere consideración.

CONSIDERACIONES SOBRE LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIMICROBIANOS

Vía de administración

En casi todos los casos, el tratamiento antimicrobiano para infecciones de leves a moderadas que suelen ser tratadas en el contexto ambulatorio puede llevarse a cabo con fármacos por vía oral, dado que la mayoría de las formulaciones antimicrobianas son bien absorbidas por el tracto digestivo. Hay notables excepciones, como el empleo de inyecciones intramusculares de penicilina G benzatina para el tratamiento de la sífilis o la ceftriaxona para el tratamiento de la otitis media o de la gonorrea causada por cepas resistentes a fármacos orales.

Fármacos como la doxiciclina, el metronidazol, el cloranfenicol, algunas fluoroquinolonas (p. ej., levofloxacino, moxifloxacino) y el linezolid demuestran una biodisponibilidad virtualmente completa cuando se administran por vía oral en personas con un funcionamiento normal del aparato digestivo, y a menudo pueden ser utilizados por esta vía como alternativa al tratamiento intravenoso en muchos pacientes con infecciones más graves. No obstante, incluso en relación con estos antimicrobianos bien absorbidos, el tratamiento de pacientes gravemente enfermos en el hospital se inicia con frecuencia con formulaciones intravenosas debido a la incertidumbre de la función del aparato digestivo en condiciones de inestabilidad hemodinámica.

Puede administrarse el tratamiento antimicrobiano por otras vías, incluida la administración tópica para el tratamiento de lesiones cutáneas infectadas (p. ej., pomadas de mupirocina) y la administración intravaginal para la candidiasis (p. ej., cremas de azol) o de vaginosis bacteriana (p. ej., gel de metronidazol). Se utiliza la administración tópica *sobre* el ojo para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana o como tratamiento complementario en infecciones más profundas, o *en el interior* del propio globo ocular como componente de regímenes para el tratamiento de la endoftalmitis. Las infecciones asociadas a la diálisis peritoneal se tratan frecuentemente por medio de la instilación peritoneal de antimicrobianos mezclados con la solución de diálisis. Rara vez se requiere la administración directa en el espacio tecal o en el interior de los ventrículos cerebrales para el tratamiento de la meningitis cuando los antimicrobianos requeridos no alcanzan concentraciones adecuadas en el líquido cefalorraquídeo después de la administración sistémica. La vancomicina no alcanza concentraciones elevadas por vía oral, pero con frecuencia se emplea por esta vía o mediante instilación intestinal para el tratamiento intraluminal de casos graves de diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

La administración intravenosa generalmente tiene la ventaja de su mayor certeza en cuanto a la consecución de concentraciones séricas adecuadas, aunque la necesidad de disponer de una vía intravenosa y las potenciales complicaciones incorporan elementos de complejidad añadida. La disponibilidad de catéteres venosos largos, de inserción central o periférica, ha hecho posible la aplicación de ciclos a largo plazo de determinados antimicrobianos que no se absorben bien por vía oral. Por ejemplo, infecciones como endocarditis, osteomielitis, neuroborreliosis (enfermedad de Lyme) y otros trastornos, como los abscesos profundos, a menudo se tratan en régimen ambulatorio, generalmente tras un período inicial de hospitalización, en el que se procede a valoración global de la infección, inicio del tratamiento y estabilización de la situación médica. Además de la monitorización de los posibles efectos adversos derivados del propio antibiótico, los pacientes tratados por medio de dispositivos intravenosos permanentes

requieren también una estrecha observación de las complicaciones relacionadas con el catéter, como tromboflebitis, infecciones en el sitio de entrada o infecciones del torrente circulatorio relacionadas con el dispositivo.

Consideraciones farmacodinámicas

La selección de un régimen posológico apropiado depende de las características farmacocinéticas de los antimicrobianos y de sus propiedades farmacodinámicas, es decir, de las concentraciones del antibiótico tras su administración, de los efectos antimicrobianos observados contra los probables patógenos y de sus potenciales efectos adversos. Los estudios de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antimicrobianos permiten predecir sus actividades con diversos regímenes de dosificación (cap. 26).

En relación con los β -lactámicos, el tiempo en que la concentración del fármaco libre (es decir, la fracción no unida a proteínas) supera la CMI del patógeno constituye el parámetro que mejor se relaciona con la eficacia antimicrobiana en modelos animales. Esto proporciona la base teórica para los programas de dosificación frecuente de los β -lactámicos de semividas cortas, como la penicilina G y las penicilinas antiestafilocócicas, y para el uso de infusiones intravenosas prolongadas de β -lactámicos empleados contra microorganismos en el límite de la sensibilidad.

En contraste, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas tienen una actividad bactericida dependiente de la concentración. En relación con estos fármacos, los modelos animales muestran que o bien el cociente de la concentración máxima con relación a la CMI o el área bajo la curva (AUC) de concentración del fármaco durante 24 h con respecto a la CMI predicen mejor la eficacia. Con estos fármacos sería de esperar que unas dosificaciones menos frecuentes y mayores en general fuesen óptimas. En cuanto a los aminoglucósidos, una dosificación menos frecuente puede permitir también un mayor tiempo para la desaparición del fármaco del riñón, minimizando de este modo el riesgo de nefrotoxicidad.

En cuanto a fármacos como la daptomicina, la absorción de una dosificación cada 24 h mitigó en gran medida la toxicidad muscular que había sido observada anteriormente con una dosificación más frecuente y permitió el desarrollo de este fármaco para las infecciones graves por grampositivos.

MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE ANTIMICROBIANOS

En términos ideales, las concentraciones de todos los antimicrobianos han de monitorizarse para asegurar los valores terapéuticos adecuados y la evitación de concentraciones demasiado altas, potencialmente tóxicas. No obstante, en la práctica, son pocos los ensayos farmacológicos fácilmente accesibles. Entre las excepciones se cuentan los ensayos comerciales para determinar las concentraciones séricas de aminoglucósidos, que, dado su gran potencial de toxicidad, se utilizan frecuentemente en clínica. También está generalizada la disponibilidad de ensayos comerciales para determinar los valores de vancomicina, cuyas concentraciones séricas son sobre todo importantes en pacientes con función renal inestable, en los sometidos a hemodiálisis, en los extremos de peso corporal, o en los que tienen infecciones particularmente graves en las que pueden requerirse concentraciones elevadas. En algunos adultos jóvenes, el aclaramiento de vancomicina es tan intenso que se alcanzan concentraciones inesperadamente bajas con los regímenes de dosificación habituales, por lo que tales regímenes han de ser sometidos a control.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Formularios

En la actualidad, en la mayoría de los contextos de la práctica médica la elección de los antimicrobianos está en cierto modo limitada. Por ejemplo, en los hospitales y otros centros, los formularios institucionales pueden restringir la elección de los antimicrobianos disponibles o se requiere una aprobación especial para el empleo de determinados fármacos, o ambas cosas. Tales políticas pueden, en principio, favorecer la eficacia al evitar la necesidad de almacenar y dispensar múltiples fármacos con actividades antimicrobianas similares, reducir al mínimo los costos al permitir la compra de las alternativas más rentables, y tener el potencial de aumentar la seguridad del paciente al permitir que el personal clínico se familiarice con un número manejable de fármacos. Aunque dos antimicrobianos puedan tener espectros antimicrobianos tan similares que solo se necesite que uno de ellos esté representado en un formulario, no siempre es seguro suponer que la actividad de cualquiera de los fármacos puede predecirse perfectamente por la sensibilidad al otro. Por ejemplo, en la mayoría de las especies bacterianas, el porcentaje de cepas sensibles a meropenem y a imipenem es más o menos comparable. Sin embargo, hay diferencias en los mecanismos de resistencia a estos dos carbapenémicos, de modo que es posible que una cepa específica sea sensible a una pero no a la otra. En las infecciones graves, aunque se considere que dos fármacos son intercambiables, debe determinarse la sensibilidad al antimicrobiano concreto utilizado. En el entorno ambulatorio suelen preferirse los fármacos orales, por su mayor comodidad de uso y, en general, su menor costo. En ambos marcos de atención sanitaria, el médico debe estar familiarizado con las opciones disponibles para los pacientes con estas limitaciones.

Uso responsable de antimicrobianos: prescripción apropiada para limitar la aparición de resistencias

A diferencia de lo que sucede con otros fármacos, que casi siempre afectan solo al paciente que los recibe, el uso de los antimicrobianos también puede tener una importante repercusión en los entornos hospitalario y comunitario, en términos de desarrollo global de resistencias.⁵ Los programas de «Uso responsable de antimicrobianos» deben orientarse a asegurar que el fármaco apropiado se aplica a la indicación apropiada, en la dosis correcta y durante el tiempo oportuno. El objetivo de tales programas es manejar la utilización de los fármacos antimicrobianos aplicando criterios de gestión administrativa, con objeto de evitar la generación de una presión selectiva que dé lugar a la extensión de la resistencia a antibióticos (cap. 266). Los programas de uso responsable de antibióticos han demostrado que reducen de manera significativa la incidencia de las infecciones y de la colonización con bacterias resistentes a antibióticos, así como de la infección por *C. difficile* en pacientes hospitalizados.^{6,7} En los centros asistenciales, los microorganismos resistentes a antimicrobianos no solo amenazan al paciente tratado con el medicamento, sino que también se transmiten a otras personas vulnerables, incluidas las que no han sido expuestas a él. Estos programas también deben interrelacionarse con los de control de infecciones, a fin de reducir el riesgo de transmisión cruzada de cepas resistentes. A nivel tanto nacional como internacional, el uso responsable de antimicrobianos tiene importantes consecuencias no solo en los ámbitos de la atención sanitaria,⁸ sino también en el entorno en general, en el que las elevadas concentraciones de residuos con carga antimicrobiana tienen importantes efectos medioambientales. En EE. UU. y en muchos otros países, más del 50% (en toneladas de medicamentos) del total del uso de antimicrobianos va destinado en realidad a la producción agrícola, en la que los sistemas de control de residuos son a menudo limitados. Así pues, el uso apropiado de los antimicrobianos no es solamente una cuestión centrada en el campo de la asistencia sanitaria.



Bibliografía de grado A

- A1. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:382-395.
 A2. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonization with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:990-1001.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

264

ABORDAJE DE LA FIEBRE O LA SOSPECHA DE INFECCIÓN EN EL HUÉSPED SANO

JAMES E. LEGGETT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Nos hallamos expuestos constantemente a microorganismos a través de nuestra piel y nuestras mucosas. La mayoría de los microorganismos están adaptados a nichos ambientales que los convierten en avirulentos para los seres humanos o dan lugar solamente a una colonización transitoria o permanente. La infección se define como la invasión por un patógeno que desencadena una respuesta inmunitaria, tanto si la infección es sintomática como asintomática. Las manifestaciones de la infección son proteicas y se deben tanto a nuestra respuesta inmunitaria como a las características del patógeno concreto.

La respuesta inflamatoria que acompaña a la infección suele estar marcada por fiebre. Esta consiste en una elevación sumamente controlada de la temperatura corporal por encima del intervalo normal en respuesta a un cambio en el punto de ajuste del sistema nervioso central. La temperatura oral normal en el 99% de la población varía entre 36 y 37,7 °C, con una variación circadiana de 1 °C o más entre el mínimo por la mañana y el máximo al anochecer. La media de la temperatura oral en los adultos sanos es de 36,8 ± 0,4 °C, y las mujeres exhiben valores ligeramente más elevados (36,9 frente a 36,7 °C). Las temperaturas rectales medidas son 0,4 °C más elevadas que las orales

y 0,8 °C que las temperaturas auriculares (membrana timpánica). Los termómetros periféricos carecen de una exactitud clínicamente aceptable en comparación con los centrales.¹ Los clínicos definen generalmente la fiebre significativa como una temperatura mayor de 38,3 °C. No obstante, los argumentos históricos, no parece que los patrones de fiebre sean especialmente útiles para establecer un diagnóstico específico.

Las enfermedades febriles agudas que tienen una duración menor de 2 semanas normalmente tienen una etiología infecciosa. Estas infecciones se producen principalmente donde las superficies corporales interactúan con el ambiente, como las vías respiratorias altas y bajas, los sistemas gastrointestinal y urogenital, y la piel. La mayoría de las infecciones respiratorias y gastrointestinales agudas tienen una naturaleza viral. A medida que la duración de la enfermedad febril aumenta y sobrepasa las 3 semanas, adquieren mayor importancia en el diagnóstico diferencial otras enfermedades inflamatorias. La mayoría de las enfermedades febriles crónicas no están causadas por infección.

BIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN Y DE LA FIEBRE

Se produce infección cuando un patógeno supera las respuestas inmunitarias humerales y celulares, innatas y adaptativas. La microflora autóctona normal, las barreras físicas del huésped (p. ej., piel, membranas mucosas, cilios) y factores solubles (p. ej., citocinas, complemento) proporcionan una importante barrera a la invasión por patógenos. La discontinuidad de estas barreras por efecto de los patógenos activa la inmunidad adaptativa mediada por linfocitos y macrófagos. Esta respuesta inflamatoria desempeña un papel importante para contener la infección, pero una respuesta exagerada puede empeorar el cuadro clínico. Una respuesta neutrofilica causa el daño observado en la artritis séptica y una respuesta inmunitaria incontrolada precipita el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

La temperatura corporal está regulada tanto fisiológica como conductualmente. Los procesos metabólicos basales, gobernados por las hormonas tiroideas, las catecolaminas y la hormona del crecimiento, son responsables de la temperatura corporal en reposo normal. La termogenia puede verse aumentada hasta en un 80% por el hipertiroidismo y disminuir hasta en un 50% en caso de hipotiroidismo. Una actividad moderada da lugar a un incremento transitorio de la temperatura hasta que entran en acción los procesos disipadores del calor. Por cada 0,55 °C de aumento en la temperatura se produce un incremento del 7% en el metabolismo basal. La vaporización a partir de los pulmones y de la piel es responsable de un tercio de la pérdida de calor corporal basal y hasta de toda la pérdida de calor a temperaturas ambientales secas por encima de 36 °C. Las personas de edad avanzada muestran una disminución en el metabolismo basal, así como respuestas mitigadas a los estímulos termógenos, pero mantienen el mismo promedio de temperatura central que las personas más jóvenes.

El hipotálamo contiene neuronas sensibles a la temperatura cuyos receptores para las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias mantienen el punto de ajuste homeotérmico. La temperatura corporal elevada provoca vasodilatación cutánea y sudación, y las personas pueden reducir la actividad y buscar un ambiente más frío. A la inversa, la temperatura corporal baja provoca escalofríos, piloerección, vasoconstricción cutánea, ponerse ropa y búsqueda de un ambiente más cálido. Los síntomas causados por la fiebre pueden ser debidos a la enfermedad de base o a la propia fiebre. El malestar es la regla y muchos pacientes febriles experimentan mialgias secundarias a las contracciones musculares realizadas para generar fiebre. Aunque antiguamente se pensaba que el dolor de espalda y de los muslos relacionado con los escalofríos infecciosos sugería bacteriemia, cualquier estímulo febril puede producir tales síntomas. El escalofrío infeccioso puede relacionarse con la vasoconstricción de la superficie corporal que acompaña al aumento en la temperatura central.

La fiebre se produce por un proceso fisiológico complejo que abarca respuestas metabólicas e inmunológicas (fig. 264-1). Los pirógenos exógenos pueden causar fiebre, en gran medida por la mediación de citocinas endógenas pirógenas proinflamatorias producidas por los leucocitos fagocíticos, como son interleucina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral α , e interferón γ que estimulan las respuestas inmunitarias de los linfocitos T y B, los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares. Activan los receptores de tipo *toll* para inducir la síntesis de prostaglandinas. Las respuestas inhibitorias de retroalimentación (mediadas por la corticotropina, la arginina-vasopresina, la serotonina, la dopamina y otros mecanismos homeostáticos) son expresión de la naturaleza orquestada de la producción de fiebre y la respuesta a la infección. Los mecanismos termorreguladores rara vez permiten que la fiebre supere los 41 °C.² Las temperaturas que superan los 41 °C se deben con frecuencia a un desequilibrio inducido por fármacos en estos mecanismos y pueden causar daño celular directo.

La falta de desarrollo de fiebre durante la infección bacteriana grave puede estar asociada con una mayor morbimortalidad. No se ha determinado si esto se debe a la ausencia de fiebre o a afecciones asociadas (p. ej., insuficiencia renal crónica, tratamiento con corticosteroides). Se sugieren efectos favorables de la fiebre sobre las interacciones entre el huésped y el microbio por inhibición de la multiplicación de algunos patógenos (p. ej., *Streptococcus pneumoniae* y *Treponema pallidum*), menor proliferación de patógenos en presencia de hipoferrinemia, incremento de la lisis mediada por el complemento y aumento de la entrada de neutrófilos en el interior de los focos inflamatorios. Se ha descrito una disociación entre pulso y temperatura,³ en la que hay una relativa bradicardia en comparación con el aumento usual del pulso de aproximadamente 2,44 latidos/

TABLA 264-1 EJEMPLOS SELECCIONADOS DE FIEBRE ASOCIADA A VIAJES RECIENTES

ENFERMEDAD	PERÍODO DE INCUBACIÓN	
	< 2-3 SEMANAS	> 3-4 SEMANAS
FRECUENTE		
Absceso hepático por <i>Entamoeba</i>		+
Dengue	+	
Disentería	+	
Fiebre entérica	+	
Hepatitis viral		+
Paludismo	+	+
Tuberculosis pulmonar		+
MENOS FRECUENTE		
Erliquiosis	+	
Esquistosomiasis		+
Leishmaniosis visceral		+
Leptospirosis	+	
Viral (hemorrágica, encefalítica)	+	

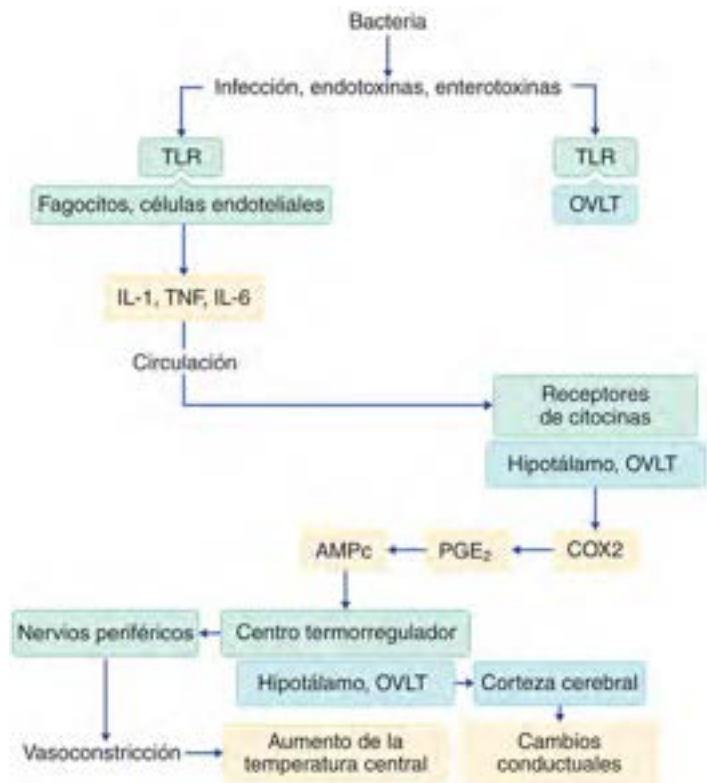


FIGURA 264-1. Vías que conducen a la producción de fiebre en una infección bacteriana, ya sea local o generalizada. Las bacterias liberan productos de la pared celular, como peptidoglucanos y endotoxina, así como enterotoxinas, que se unen a receptores de tipo toll (TLR) sobre los fagocitos (neutrófilos, macrófagos) y las células endoteliales. Como consecuencia, se liberan a la circulación citocinas pirógenas, como interleucina (IL) 1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) α , los cuales se unen a receptores de citocinas en el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLTL) del hipotálamo. Los productos bacterianos también pueden unirse directamente a los TLR en el OVLTL. La activación de los TLR y de los receptores de citocinas induce a la ciclooxigenasa 2 (COX-2), lo que lleva a la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂) y da lugar a la liberación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en el cerebro. Este, a su vez, activa a las neuronas del centro termorregulador para elevar el punto de ajuste termostático del hipotálamo. Además, las señales neuronales a la corteza promueven cambios conductuales para conservar el calor (p. ej., postura, más ropa). El hipotálamo activa también a los nervios simpáticos eferentes periféricos que producen vasoconstricción periférica y conservan el calor central hasta que disminuyen las concentraciones hipotalámicas de PGE₂.

min por cada 0,55 °C, en la fiebre tifoidea, la leptospirosis, la rickettsiosis, el dengue, la legionelosis y la babesiosis, por razones no del todo claras.

No hay alteraciones analíticas en las infecciones virales agudas de naturaleza benigna. Suele observarse leucocitosis (cap. 158) a expensas de distintas líneas celulares en otras infecciones en adultos inmunocompetentes. La neutrofilia es la norma en la mayoría de las infecciones agudas, cualquiera que sea la etiología. Los ancianos pueden no desarrollar una respuesta neutrofilica, aunque generalmente presentan desviación a la izquierda durante la infección bacteriana aguda. Puede observarse neutropenia (cap. 158) en infecciones por rickettsias e infecciones virales graves y bacterianas fulminantes. La eosinofilia (cap. 161) es típica de las infecciones invasivas por helmintos y en algunas por protozoos. La linfocitosis puede acompañar a infecciones virales y rickettsiosas y es común durante la convalecencia de la infección bacteriana aguda. Puede observarse monocitosis en la tuberculosis. La práctica totalidad de las infecciones tiene repercusión sobre el sistema eritroide. Dada la larga semivida de los eritrocitos, solo las infecciones crónicas u otras enfermedades inflamatorias suelen dar lugar a anemia (cap. 149). Pocas infecciones agudas producen rápidamente anemia. Por ejemplo, *Helicobacter pylori* puede inducir una úlcera sangrante, *Babesia* y *Plasmodium falciparum* pueden lisar de modo directo los eritrocitos, las infecciones bacterianas muy graves y por *Clostridium* asociadas con coagulación intravascular diseminada pueden causar anemia hemolítica, y *Mycoplasma pneumoniae* puede inducir hemólisis por mediación inmunológica.

METODOLOGÍA EN LA ENFERMEDAD FEBRIL EN PACIENTES AMBULATORIOS Y EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

La epidemiología de las enfermedades infecciosas depende de la interacción entre los patógenos, los huéspedes susceptibles y las condiciones ambientales que permiten la exposición. La mayoría de las infecciones se transmiten horizontalmente entre personas por medio del contacto (p. ej., manos, fómites), un vehículo común (p. ej.,

alimento, agua), aire (p. ej., tuberculosis) o vectores (p. ej., mosquitos). La evaluación debe determinar si el cuadro podría deberse a un microorganismo transmisible y su origen, si el paciente ha viajado recientemente, si hay causas secundarias, y qué medidas es preciso tomar para ponerse en contacto con las autoridades sanitarias y prevenir infecciones adicionales.

La edad del paciente influye sobre la enfermedad considerada. La exposición natural o la inmunización limitan generalmente ciertas enfermedades a niños y adolescentes, como sarampión, rubéola y varicela. La disminución en la inmunidad puede igualmente llevar a la aparición de tos ferina o parotiditis en adultos jóvenes o a la reactivación de tuberculosis en las personas de edad avanzada. Otros efectos fisiológicos del envejecimiento, como el trastorno de la evacuación vesical, llevan a un aumento en las tasas de infecciones urinarias en las personas de edad avanzada.

También se debe tener en cuenta la profesión del paciente y si hay antecedentes de viajes. Un trabajador de un matadero tendría una mayor probabilidad de haber estado expuesto a *Brucella* (cap. 294) que otra persona con otra profesión. Los residentes de Indiana tendrían una mayor probabilidad de padecer histoplasmosis (cap. 316), mientras que los próximos al desierto del sudoeste pueden tener coccidioidomicosis (cap. 316), a pesar de tener una enfermedad febril similar. Otras muchas enfermedades se hallan igualmente relacionadas con una exposición geográfica específica, con tiempos de incubación variables antes de su comienzo (cap. 270). La fiebre tifoidea se manifiesta en pocas semanas, mientras que un absceso hepático amebiano podría requerir meses para causar síntomas después de la vuelta de un viajero desde regiones endémicas (tabla 264-1). El sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (<http://www.cdc.gov>) y otros muchos aportan información específica sobre las infecciones prevalentes en todas las partes del globo (cap. 270).

Muchos viajeros vuelven a sus hogares con fiebre después de un tiempo de incubación variable, generalmente con otros síntomas y signos también. La mayoría de las infecciones no están relacionadas con el viaje. Una vez han sido descartadas las infecciones corrientes, el diagnóstico diferencial debe abarcar las infecciones relacionadas con los viajes, tanto en el interior de EE. UU. (p. ej., babesiosis, erliquiosis, fiebre por garrapatas de Colorado, hantavirus) como en el extranjero (p. ej., leishmaniosis visceral, encefalitis transmitidas por garrapatas en Europa)⁴ (cap. 270). Por ejemplo, se debe emprender una evaluación rápida de los pacientes que hayan viajado a regiones con paludismo endémico y efectuar pruebas hemáticas para determinar la presencia de parásitos.

El contexto de la enfermedad febril influye sobre el planteamiento diagnóstico y el diagnóstico diferencial. En el ámbito ambulatorio, con un paciente febril generalmente sano, el clínico no ha de perseguir necesariamente un diagnóstico de modo tan enérgico como en un paciente hospitalizado o crónicamente enfermo. Está justificado el tratamiento empírico de una infección presunta del aparato urinario o respiratoria en un paciente ambulatorio, en donde el costo del cultivo o de una prueba diagnóstica rápida es con frecuencia superior al del antibiótico. Sin embargo, el costo de las pruebas diagnósticas en el ámbito hospitalario es mínimo en comparación con el costo diario de la atención sanitaria, y una identificación exacta del patógeno puede acelerar el alta hospitalaria. Los patógenos que comúnmente causan enfermedad febril en los centros sanitarios, incluidas las residencias de ancianos, pueden diferir de los que se observan en contextos ambulatorios. La mayoría de los pacientes en el ámbito ambulatorio presenta infecciones no críticas que se resuelven espontáneamente.

La fiebre suele deberse a enfermedad visceral invasiva, tal como la neumonía extrahospitalaria o la pielonefritis, pero puede estar causada por citomegalovirus. Las infecciones respiratorias y gastroentéricas comunes causadas por virus, así como algunos casos de endocarditis bacteriana subaguda, se acompañan de temperatura inferior a 38,9 °C. Además, muchas infecciones pueden no asociarse a fiebre (p. ej., la enfermedad de

TABLA 264-2 CAUSAS SELECCIONADAS DE FIEBRE ASOCIADA A LA HOSPITALIZACIÓN

FRECUENTES	MENOS FRECUENTES
INFECCIOSAS	INFECCIOSAS
Aparato urinario	Absceso intraabdominal
Catéter vascular	Endometritis
Enterocolitis por <i>Clostridium difficile</i>	Enfermedad del aparato biliar
Herida quirúrgica	Mediastinitis
Neumonía	Sinusitis
NO INFECCIOSAS	NO INFECCIOSAS
Fiebre inducida por fármacos	Gota
Hematoma	Infarto de miocardio
Postoperatorio inmediato	Infarto de órgano
Reacción transfusional	Insuficiencia suprarrenal
Tromboembolia venosa	Pancreatitis

Lyme, la osteomielitis y la mayoría de las enfermedades de transmisión sexual). El clínico debe considerar siempre que ciertas infecciones, como las enfermedades de transmisión sexual (cap. 269), incluyendo la sífilis o el herpes simple, aparecen normalmente en huéspedes inmunocompetentes y pueden señalar un mayor riesgo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o una inmunodeficiencia ya establecida.

Fiebre en el ámbito ambulatorio

En el ámbito ambulatorio, un paciente con un cuadro febril agudo representa un problema común y solo de modo infrecuente supone un reto diagnóstico enigmático. En la mayoría de los casos, una enfermedad febril acompañada de síntomas y signos de localización sugieren un diagnóstico específico. Por ejemplo, la presencia de eritema en la pierna, dolor y fiebre en un paciente con tiña del pie o una incisión de safenectomía sugiere celulitis por estreptococos.⁵ Si el paciente ha tenido un comienzo gradual y no tiene aspecto tóxico, basta con la observación clínica y seguimiento. Un paciente con aspecto tóxico exhibe por lo general taquipnea y ansiedad o confusión que acompañan a los signos de localización y se deben efectuar inmediatamente varios estudios diagnósticos centrados en los datos clínicos y considerar si requiere hospitalización.⁶ Cuando un paciente tiene fiebre y solo síntomas constitucionales inespecíficos, puede ser más difícil abordar el problema en una única visita clínica ambulatoria. En una situación así, se debe intentar un equilibrio entre la observación y la investigación.

Fiebre en los pacientes hospitalizados

La fiebre y la leucocitosis son los principales parámetros clínicos para la evaluación de las infecciones potenciales en los pacientes hospitalizados. Sin embargo, aproximadamente el 10% de las bacteriemias nosocomiales se produce sin fiebre y las infecciones asociadas con los cuidados médicos se producen sin fiebre en pacientes que tienen una edad avanzada o comorbilidades significativas. La mayoría de los casos de fiebre asociada al hospital representa una infección nosocomial, que típicamente afecta a las vías respiratorias bajas, al aparato urinario o a heridas quirúrgicas (tabla 264-2). Algunas causas importantes de fiebre nosocomial pueden no verse acompañadas de síntomas o signos de localización fácilmente discernibles. La colitis inducida por antibióticos secundaria a *Clostridium difficile* (cap. 280) está aumentando en prevalencia y puede caracterizarse por una diarrea escasa o nula. Es la causa más común de una reacción leucemoide en pacientes hospitalizados. Otros procesos intraabdominales que afectan al sistema hepatobiliar, el infarto intestinal, la perforación visceral o los abscesos pueden ocasionar escasos síntomas o signos de localización.

La fiebre y la infección son más frecuentes en pacientes con enfermedades concomitantes graves ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) que en cualquier otro lugar.⁷ Recientemente se observó que las infecciones estaban presentes en más del 80% de los pacientes febriles ingresados en UCI, aunque pueden coexistir causas de fiebre infecciosas y no infecciosas. Tanto la isquemia como la desvitalización de tejidos provocan una respuesta inflamatoria similar a la generada por infección. En torno a la mitad de los pacientes con infarto agudo de miocardio, trombosis venosa o embolia pulmonar tienen una temperatura de entre 38 y 38,5 °C 2 o 3 días después del diagnóstico. Un tercio o más de los pacientes con accidente cerebrovascular presentan fiebre, que es también una consecuencia común de la hemorragia subaracnoidea o intracerebral y del hematoma subdural, en especial en las 72 h siguientes a su inicio.⁸ Puede haber fiebre y escalofríos hasta en un cuarto de los pacientes que reciben transfusiones plaquetarias, aunque la frecuencia es mucho menor con otros hemoderivados.

ENFOQUE SINDRÓMICO

Fiebre y exantema

El planteamiento sindrómico reduce la multitud de causas posibles en un paciente con sospecha de infección. Dos planteamientos superpuestos son clave para reconocer los patrones. El clínico debe ser conocedor de: 1) el diagnóstico diferencial de un tipo

TABLA 264-3 INFECCIONES SELECCIONADAS CON FIEBRE Y EXANTEMA

ETIOLOGÍA	MÁCULAS, PÁPULAS	VESÍCULAS, AMPOLLAS	PETEQUIAS, PÚRPURAS
BACTERIAS			
<i>Borrelia burgdorferi</i>	+ (anular)		
<i>Neisseria meningitidis</i>			+
<i>Rickettsia rickettsii</i>	+		+
<i>Treponema pallidum</i>	+ (secundaria)		
<i>Vibrio vulnificus</i>		+	
HONGOS Y MICOBACTERIAS			
Enfermedad diseminada	+ (nodular)		
PROTOZOOS			
<i>Plasmodium falciparum</i>			+
VIRUS			
Chikungunya	+		
Enterovirus	+	+	+
Epstein-Barr	+		+
Fiebre hemorrágica			+
Herpes		+	
VIH	+		
Zika	+		
VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.			

de lesión particular observado, y 2) la constelación de hallazgos producidos por los diversos patógenos. La variedad de manifestaciones posibles y los síntomas y signos que con frecuencia se superponen ilustran que ambos son elementos clave para llegar a un diagnóstico probable. Además, la fiebre y los signos asociados tales como exantema, linfadenopatía o ictericia, pueden deberse a enfermedades sistémicas no infecciosas, así como a infecciosas. Por ejemplo, puede haber vasculitis leucocitoclástica y fiebre en la meningococemia, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y la hepatitis C, pero también puede observarse en enfermedades inflamatorias no infecciosas. Igualmente, la fiebre y las adenopatías pueden deberse a un linfoma, así como a la enfermedad por arañazo de gato.

Un exantema evidente puede llevar al reconocimiento inmediato de un patógeno concreto (cap. 412), pero con frecuencia hay un diagnóstico diferencial más amplio que debe ser contemplado. El clínico debe reconocer el tipo o los tipos de lesiones cutáneas presentes, la distribución del exantema y la progresión cronológica con respecto al comienzo de la fiebre y de otros síntomas (tabla 264-3). Las variaciones morfológicas en las lesiones cutáneas facilitan el diagnóstico diferencial. Con frecuencia se observan exantemas maculopapulares en la enfermedad viral, las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos y en enfermedades mediadas por inmunocomplejos. El eritema multiforme, un subgrupo de exantema maculopapular, parece que es la consecuencia de una variedad de infecciones virales o de erupciones medicamentosas (cap. 411). Puede tener un espectro de enfermedad que va desde un cuadro benigno al complejo del síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica potencialmente mortal. El virus del herpes simple es quizá la causa más frecuente de eritema multiforme. Aunque los fármacos son el principal factor precipitante para el complejo del síndrome de Stevens-Johnson/síndrome de necrólisis epidérmica tóxica, también se ha asociado a *M. pneumoniae*. La evolución de los signos cutáneos en el tiempo puede dar pistas sobre la etiología; por ejemplo, las lesiones eritematosas maculopapulares que blanquean a la presión pueden evolucionar más tarde a petequias, como se observa en la meningococemia, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y el dengue. La sífilis secundaria puede manifestarse por lesiones cutáneas con una multitud de morfologías. En ocasiones, muchas manifestaciones diferentes pueden producirse simultáneamente en el mismo paciente. La mayoría de los exantemas vesiculoampollosos de la piel están mediados inmunológicamente. Las pocas infecciones que manifiestan erupciones abarcan a los virus del herpes simple y de la varicela-zóster, y enterovirus tales como virus ECHO y de Coxsackie. Los poxvirus, que también pueden causar exantema, son mucho menos frecuentes o se asocian con bioterrorismo. Las pústulas o vesículas que contienen leucocitos suelen asociarse con psoriasis o infecciones por *Pseudomonas*, *Staphylococcus* o *Neisseria*. El exantema bulloso en presencia de sepsis sugiere una celulitis estreptocócica grave o fascitis necrosante, impétigo estafilocócico o infecciones por *Vibrio*.

Las erupciones petequiales y purpúricas se deben a extravasación de los eritrocitos y deben siempre ponernos en alerta sobre una enfermedad potencialmente grave. Los patógenos más comunes que crean tales lesiones son *Neisseria meningitidis*, *Rickettsia* y *Capnocytophaga canimorsus*, pero se pueden observar con una variedad de otros patógenos, como *Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo B y otros bacilos gramnegativos. También puede observarse un exantema petequial con enterovirus y

TABLA 264-4 FIEBRE Y EXANTEMA DE LAS PALMAS DE LAS MANOS Y DE LAS PLANTAS DE LOS PIES

Endocarditis bacteriana subaguda
 Enfermedad mano-pie-boca
 Eritema multiforme
 Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas
 Infección por *Neisseria*
 Infección por *Streptobacillus moniliformis*
 Infección por virus de la varicela-zóster
 Sífilis (secundaria)
 Síndrome de shock tóxico

fiebres hemorrágicas virales. Las causas más comunes de petequias no atribuibles a infecciones son trombocitopenia y vasculitis.

La presencia de fiebre y de erupción que afecta a las palmas de las manos y a las plantas de los pies permite estrechar el diagnóstico diferencial (tabla 264-4). Además del eritema difuso en enfermedades tales como el síndrome del shock tóxico, en los pacientes con exantema maculopapular que afecte a estas áreas se deben considerar otras enfermedades como la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la sífilis secundaria, la enfermedad de boca-mano-pie, infecciones por *Neisseria* y la fiebre por mordedura de rata.

Las lesiones nodulares en la piel pueden ser de naturaleza no infecciosa, como las que se ven en las neoplasias malignas o con ciertos medicamentos (p. ej., sulfamidas), o infecciosas, como se observa en una variedad de enfermedades inflamatorias. Las micobacterias atípicas y los hongos diseminados producen con frecuencia nódulos cutáneos. Los nódulos dolorosos a la palpación del eritema nudoso suelen estar agrupados y localizados en la región pretibial, pero pueden ser solitarios o aparecer en otras partes del cuerpo. Habitualmente no supuran y curan sin dejar cicatrices. Los microorganismos infecciosos son la causa más probable de eritema nudoso. Puede observarse eritema difuso en la escaletina, el síndrome del shock tóxico, la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, produciéndose descamación en la fase tardía de todos estos síndromes. El síndrome de Sweet, una dermatosis neutrofilica febril, representa una reacción de hipersensibilidad precedida con frecuencia por una infección de las vías respiratorias altas.

Fiebre y molestias del aparato locomotor

La artritis séptica y la osteomielitis con frecuencia se acompañan de fiebre y de dolor localizado, y a menudo se asocian a hinchazón o eritema (cap. 256). La artritis bacteriana séptica en adultos suele manifestarse de modo agudo y afecta a una única articulación grande, como la rodilla, la cadera o el hombro, a menos que la infección haya sido inoculada directamente por un traumatismo o en una intervención quirúrgica. Puede observarse oligoartritis séptica en la endocarditis y en la fiebre por mordedura de rata. La gonorrea diseminada es la causa usual de artritis que afecta a las articulaciones pequeñas de la muñeca, tobillo y dedos, con frecuencia con tenosinovitis. La poliartritis aguda o subaguda se observa en varias enfermedades por virus, como el chikungunya, el dengue, las infecciones por parvovirus B19 o por virus de la hepatitis B, y la enfermedad de Lyme. La osteomielitis hematogena en adultos afecta con frecuencia a las vértebras y casi siempre comienza por discitis, con afectación simétrica de las vértebras adyacentes verticales (en oposición a la metástasis maligna, que es asimétrica y no afecta al disco).

La miositis secundaria a clostridios, estreptococos o infecciones mixtas por aerobios y anaerobios suele causar un cuadro séptico agudo con afectación dolorosa y edematosa de la extremidad o del tronco. La piomiositis afecta con frecuencia a músculos profundos como el psoas o los glúteos y suele deberse a *S. aureus*. Puede observarse miositis difusa en la leptospirosis o la toxoplasmosis, y se produce rabdomiólisis en una variedad de infecciones virales y en la legionelosis.

Fiebre y linfadenopatía o hepatoesplenomegalia

La fiebre y la linfadenopatía sugieren una variedad de enfermedades, tanto de naturaleza infecciosa como no infecciosa (tabla 264-5). La linfadenopatía (cap. 159) puede ser regional o generalizada. Puede producirse un aumento de tamaño local con una infección local o en algunas enfermedades sistémicas (p. ej., linfadenopatía cervical posterior con el virus de Epstein-Barr y otras enfermedades virales). La linfadenopatía generalizada sugiere un trastorno sistémico, que puede ser infeccioso o no infeccioso. La combinación de fiebre y de linfadenopatía secundaria a infección es especialmente común durante la infancia, pero también se observa en adultos. Al igual que en otros síndromes, la adenopatía aguda frente a la crónica inclina el diagnóstico hacia categorías amplias y diferentes de enfermedades. En la adenopatía crónica, la evaluación histopatológica de los ganglios linfáticos hipertrofiados puede apuntar a un diagnóstico concreto. Por ejemplo, la toxoplasmosis o la enfermedad por arañazo de gato pueden diferenciarse fácilmente de la enfermedad micobacteriana o la sarcoidosis.

La fiebre y la hepatoesplenomegalia (cap. 159) pueden proporcionar una pista importante en relación con la causa de una enfermedad febril, que es típicamente

TABLA 264-5 CAUSAS FRECUENTES DE FIEBRE Y LINFOADENOPATÍA

REGIONALES	GENERALIZADAS
Cervicales	Citomegalovirus
Estreptococos	Hepatitis viral
Infección viral de las vías respiratorias altas	Linfoma
Tuberculosis	Sarcoidosis
Periféricas	Sífilis (secundaria)
<i>Bartonella henselae</i>	Toxoplasmosis
Esporotricosis	VIH
Estreptococos	Virus de Epstein-Barr
Linfoma	
Metástasis neoplásicas	
Virus del herpes simple	
Inguinales	
Chancroide	
Herpes	
Linfogranuloma venéreo	
Sífilis (primaria)	
VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.	

TABLA 264-6 ETIOLOGÍA INFECCIOSA FRECUENTE DE FIEBRE E ICTERICIA

Absceso hepático
 Colangitis
 Fiebre amarilla
 Hepatitis viral
 Leptospirosis
 Paludismo
 Sepsis bacteriana

una infección o una neoplasia maligna que se origina en la médula ósea o en el sistema reticuloendotelial. La ictericia puede limitar también el diagnóstico diferencial (tabla 264-6). Aparte de las hepatitis virales y de otras enfermedades que afectan principalmente al hígado, muchos patógenos que producen sepsis pueden causar hiperbilirrubinemia.

METODOLOGÍA EN LA FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

La mayoría de las enfermedades febriles tiene una duración breve, pero la fiebre puede prolongarse durante semanas o meses como parte de una enfermedad infecciosa, un trastorno inflamatorio o una neoplasia oculta. Cuando la fiebre está causada por una infección, el foco infeccioso es una zona que no es fácilmente controlada por las defensas del huésped, lo que lleva a una liberación continuada de citocinas inflamatorias. Igualmente, la implicación de los macrófagos y de los linfocitos en los trastornos inflamatorios da lugar a una producción persistente de citocinas, como sucede en algunas neoplasias. Dada esta vía final común, es fácil comprender que la mayoría de los casos de fiebre de origen desconocido (FOD), definida sin excesivo rigor por una fiebre de una duración superior a las 3 semanas, a pesar de la investigación de rutina, se clasifican en tres grandes categorías.⁹ Las patologías diversas o no diagnosticadas completan el grueso de los casos de FOD (tabla 264-7). La proporción de pacientes descritos en cada categoría varía según la localización geográfica, la edad, la duración de la fiebre y el estado inmunitario. A medida que hemos venido disponiendo de métodos diagnósticos moleculares más eficaces para el diagnóstico de las infecciones virales y bacterianas, la proporción de pacientes con FOD en las dos últimas categorías de misceláneas y no diagnosticados ha crecido en la actualidad hasta un tercio del total en los países desarrollados. Cuanto más persista una enfermedad febril sin un diagnóstico o un tratamiento apropiado, menor probabilidad de que se deba a infección.

Algunas especies bacterianas, principalmente *Mycobacterium tuberculosis*, componen la mayor categoría de infecciones que causan FOD. Otras infecciones que causan FOD se localizan en abscesos crípticos, especialmente intraabdominales, o en las válvulas cardíacas, donde queda mitigada la respuesta inflamatoria. Las infecciones virales persistentes constituyen un subgrupo pequeño y menguante de pacientes con FOD porque las técnicas modernas detectan más fácilmente múltiples infecciones virales, como las debidas al virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y otros. El citomegalovirus es la causa más frecuente de la mononucleosis en los adultos, y el paludismo es una causa frecuente de fiebre en los viajeros que vuelven a su país.

Un tumor maligno puede dar lugar a fiebre persistente por producción de citocinas inflamatorias, necrosis, o por la presencia de una infección que lo complica. Las neoplasias malignas que se manifiestan en forma de FOD son los linfomas y

TABLA 264-7 FRECUENCIA DE ENFERMEDADES FEBRILES CRÓNICAS SELECCIONADAS

INFECCIÓN, 25-50%	NEOPLASIAS MALIGNAS, 20-30%	ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO, 15-30%	MISCELÁNEA, 10-20%	NO DIAGNOSTICADA, 10-30%
Absceso oculto		Arteritis temporal	Embolia pulmonar	
Citomegalovirus	Carcinomatosis	Panarteritis nudosa	Fiebre inducida por fármacos	
Endocarditis	Leucemia	Artritis reumatoide	Hepatitis granulomatosa	
Intraabdominal	Tumor local	Enfermedad de Still	Enfermedad intestinal inflamatoria	
Micosis	Linfoma	Lupus eritematoso sistémico	Pancreatitis	
Tuberculosis				

las leucemias y los tumores sólidos con metástasis hepáticas. Los trastornos del tejido conectivo pueden producir fiebre como característica sobresaliente de la enfermedad, como en la enfermedad de Still del adulto (cap. 245), el trastorno reumatológico principal que se manifestaba en forma de FOD. La arteritis temporal y la polimialgia reumática (cap. 255) se observan casi exclusivamente en pacientes de más de 50 años. El lupus eritematoso sistémico (cap. 250) sigue siendo una causa ocasional de FOD.

La miscelánea de FOD abarca varias categorías de enfermedades dispare. Enfermedades granulomatosas como la hepatitis granulomatosa, la enfermedad de Crohn o la sarcoidosis pueden estimular respuestas inmunitarias celulares que dan lugar a fiebre. La hepatitis granulomatosa estaba presente hasta en el 6% de los casos de los National Institutes of Health con fiebre de duración superior a 6 meses. La pancreatitis crónica puede, en ocasiones, causar FOD, al igual que la embolia pulmonar recurrente.

La fiebre inducida por fármacos (tabla 264-8) puede ser la única manifestación de un efecto medicamentoso adverso hasta en el 5% de los casos con hipersensibilidad medicamentosa. En muchos casos no se comprenden a fondo los mecanismos por los que los fármacos causan fiebre. Estos fenómenos pueden ser consecuencia de reacciones de hipersensibilidad, alteración de la homeostasis termorreguladora relacionada directamente con la administración de los fármacos o con la acción farmacológica de un fármaco, o una reacción idiosincrásica. Las reacciones de hipersensibilidad suelen producir exantema o enantema, y posible disfunción hepática, renal o pulmonar, además de la fiebre. Los antimicrobianos parecen ser la causa más común de fiebre medicamentosa y son responsables de aproximadamente un tercio de los episodios en algunos estudios. Los β -lactámicos y las sulfamidas son responsables de la mayoría de los casos, también se encuentran entre los antimicrobianos administrados con mayor frecuencia. Los antiepilépticos son también causas comunes de fiebre medicamentosa. Es posible una alteración de la termorregulación con una variedad de fármacos, incluidos los que tienen actividad anticolinérgica, como las fenotiacinas y los antidepresivos tricíclicos. Simpaticomiméticos como las anfetaminas y la cocaína pueden también causar fiebre. La propia administración de fármacos puede causar fiebre si el vehículo del fármaco está contaminado con pirógenos exógenos o si se produce una flebitis química. Algunos fármacos tienen propiedades pirógenas intrínsecas, como la anfotericina B y la bleomicina. Otros causan fiebre como consecuencia de su actividad farmacológica, como el interferón α o la interleucina 2. Una forma de fiebre medicamentosa se produce con los antibióticos cuando ocurre una rápida lisis de espiroquetas u otras bacterias, fenómeno que se conoce como reacción de Jarisch-Herxheimer. Las reacciones febriles idiosincrásicas inducidas por fármacos abarcan a la hipertermia maligna, el síndrome neuroléptico maligno y el síndrome serotoninérgico (cap. 406). Entre los fármacos implicados en estas reacciones están, entre otros, los anestésicos inhalatorios, fármacos que disminuyen la concentración de dopamina en el sistema nervioso central e inhibidores de la recaptación de serotonina. La fiebre medicamentosa es un diagnóstico de exclusión. Ni la duración de la exposición al fármaco antes del comienzo de la fiebre, ni el aspecto clínico del paciente, ni el patrón de la fiebre son particularmente útiles. La eliminación de un fármaco, una cada vez, comenzando con el que tenga mayor probabilidad de estar implicado, es el medio habitual para identificar el fármaco etiológico. La fiebre cede una vez ha sido eliminado el fármaco del organismo, por lo general en los 3-4 días después de haber suspendido su administración.

En el abordaje de un paciente con fiebre de origen desconocido, los estudios diagnósticos de laboratorio y de imagen deben elegirse en función de la información derivada de la anamnesis y la exploración física. Pueden consistir en un hemograma completo y en determinaciones bioquímicas, velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva, hemocultivos, ferritina y pruebas de anticuerpos (anticuerpos antinucleares, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, VIH), así como radiografías de tórax y tomografía computarizada de abdomen. La tomografía por emisión de positrones con 18-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG-PET) también es útil en casos difíciles.¹⁰⁻¹² A pesar de que la atención reciente se ha centrado en las enfermedades infecciosas «emergentes», sigue siendo más probable que la causa de la FOD sea un patógeno habitual que se presenta de forma atípica.

TABLA 264-8 FÁRMACOS QUE INDUCEN FIEBRE

FRECUENTES	MENOS FRECUENTES
ANTIMICROBIANOS	
Anfotericina B	Clindamicina
β -lactámicos	Fluoroquinolonas
Sulfamidas	Rifampicina
CARDIOVASCULARES	
Procainamida	Diltiacem
Quinidina	Hidralacina
SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Carbamacepina	Haloperidol
Fenitoína	Inhibidores de la recaptación de serotonina
OTROS	
Bleomicina	Alopurinol
Interferón α	Cimetidina
Interleucina 2	Tacrolímús

TRATAMIENTO INICIAL ANTE LA SOSPECHA DE INFECCIÓN EN EL ÁMBITO AMBULATORIO

Un paciente con fiebre aguda en un contexto ambulatorio supone un problema común, pero con frecuencia exigente en el diagnóstico. En la mayoría de los casos la anamnesis y la exploración física ponen de manifiesto pistas diagnósticas y pueden guiar la toma de decisiones sobre los estudios diagnósticos o el tratamiento. Un problema más difícil es el que se produce cuando la fiebre aparece sin síntomas de localización o se acompaña solamente de síntomas inespecíficos como malestar o anorexia. Afortunadamente, las enfermedades febriles agudas indiferenciadas son en su mayoría benignas y se resuelven espontáneamente en 1-2 semanas sin que se haya efectuado un diagnóstico específico. En tales casos no está justificada una evaluación adicional más allá de la consulta inicial. Si los síntomas persisten, se deben repetir la anamnesis y la exploración física buscando pistas previamente no detectadas y nuevos hallazgos físicos. Podría requerirse la realización de estudios de laboratorio.¹³

En pacientes con tos de menos de 3 semanas, la evaluación debe centrarse en descartar trastornos graves. La normalidad de las constantes vitales y de la exploración del tórax descartan de modo eficaz la mayoría de los casos de neumonía. Tal enfermedad con tos está causada por patógenos virales en más del 90% de los casos. Los antibióticos no son eficaces en tales pacientes y el tratamiento antimicrobiano no previene la neumonía bacteriana. La presencia de esputo y sus características no son de utilidad para diferenciar las infecciones bacterianas de las virales. Los adultos con tos prolongada que dura más de 3 semanas o con episodios recurrentes deben ser evaluados en busca de hiperreactividad de las vías respiratorias, reflujo gastroesofágico y otras enfermedades. Las infecciones que rara vez causan tos prolongada abarcan a las causadas por *Bordetella pertussis*, *M. pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. Los clínicos, en este caso, deben solicitar una radiografía torácica, tratar la exacerbación de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (fiebre, leucocitosis y esputo purulento) en caso de que esté presente, tratar una infección bacteriana confirmada (cap. 90) y dirigir el tratamiento frente a una causa subyacente específica u otras causas.

Los síntomas y signos de la faringitis consisten en fiebre, exudados amigdalinos, linfadenopatías cervicales anteriores dolorosas y ausencia de tos. En caso de que haya menos de dos de estos criterios, el paciente debe ser tratado como si la causa fuera una faringitis viral. El 90% de los casos de faringitis en los adultos tienen un origen viral. Con dos o más de estos criterios se debe considerar la obtención de una prueba rápida de antígeno estreptocócico.¹⁴ Dada la baja incidencia de infección estreptocócica y de fiebre reumática aguda en adultos, una prueba rápida negativa sola es suficiente

para descartar una infección por *Streptococcus pyogenes*. Si, por otra parte, la prueba antigénica es positiva, el paciente puede ser tratado con un β -lactámico si no es alérgico. En un paciente con síntomas de infección de las vías respiratorias altas y exudado nasal mucopurulento de menos de 10 días de duración, las secreciones nasales purulentas no predicen infección bacteriana. La mayoría de los casos de rinosinusitis aguda vistos en el ámbito ambulatorio se debe a una infección viral no complicada de las vías respiratorias altas. Si ha habido síntomas durante más de 10 días sin mejoría o si hay síntomas específicos de sinusitis de cualquier duración (exudado nasal purulento de 3-4 días de duración, dolor y presión facial unilateral, dolor de muelas del maxilar superior, o empeoramiento de los síntomas después de una mejoría inicial), se debe considerar el empleo de amoxicilina o de otro β -lactámico con la administración de otras clases de antimicrobianos en el paciente alérgico a la penicilina. La mayoría de las variables clínicas no se ven afectadas negativamente por retrasar los antibióticos en infecciones de vías respiratorias superiores. ■

Debe sospecharse neumonía extrahospitalaria (cap. 91) en pacientes con tos, producción de esputo o disnea, especialmente si se acompaña de fiebre y de alteración de los sonidos respiratorios. Se ha de realizar una radiografía torácica para confirmar el diagnóstico. El sitio inicial en donde atender al paciente es la decisión inmediata más importante. Por lo general, es suficiente la atención ambulatoria en los pacientes menores de 50 años sin enfermedad cardiopulmonar, sin comorbilidades (como neoplasias malignas, insuficiencia cardíaca, diabetes, hospitalización en el último año) y ausencia de hallazgos en la exploración física tales como alteración del estado mental, pulso de 125 latidos/min o más, o una frecuencia respiratoria de 30/min o mayor. Las guías elaboradas por la American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of America sugieren la administración de un β -lactámico, un macrólido o doxiciclina. Entre los pacientes ingresados en un entorno distinto de la UCI con sospecha clínica de neumonía extrahospitalaria, el tratamiento empírico con un β -lactámico en monoterapia es tan bueno como la combinación de β -lactámico-macrólido o como una fluoroquinolona en monoterapia. ■ Se deben utilizar fluoroquinolonas en los pacientes ambulatorios solo cuando haya fracasado el tratamiento de primera línea, cuando se padezca una enfermedad subyacente significativa o cuando el paciente tenga alergia conocida a uno de los fármacos de primera línea.

Las infecciones de la piel y de tejidos blandos están causadas en su mayor parte por estreptococos, y una minoría se deben a *S. aureus*, y rara vez a otras bacterias cuya presencia puede ser sugerida por consideraciones epidemiológicas (p. ej., bañarse en agua dulce, en donde *Aeromonas* puede ser el patógeno). Puede haber dolor durante 12 h o más antes de que se observe discromía cutánea. La formación de un forúnculo o de un absceso debe hacer pensar inmediatamente en *S. aureus* y, rara vez, en el grupo *Streptococcus anginosus*. La incisión y el drenaje pueden ser todo lo requerido para un absceso cutáneo, aunque el fenotipo virulento de *S. aureus* extrahospitalario resistente a metilicina que se ha extendido tan rápidamente puede requerir además tratamiento antimicrobiano. La bursitis séptica es casi siempre debida a *S. aureus*, y la bolsa infectada debe ser aspirada y drenada, además de administrar antibióticos (cap. 256).

Las infecciones gastrointestinales pueden ser debidas a toxinas ingeridas, virus o, con menor frecuencia, bacterias con o sin producción asociada de toxinas. El planteamiento apropiado depende de las consideraciones relacionadas con el entorno epidemiológico, como un almacenamiento inapropiado de alimentos, viajes al extranjero o contacto con otra persona enferma (cap. 267). Los síntomas de cistitis en una mujer joven sexualmente activa pueden ser tratados con antibióticos empíricos, pero cuando hay fiebre y dolor en el costado y la paciente tiene náuseas, puede requerirse la consideración de ingreso hospitalario para una estancia breve o una dosis intravenosa inicial de antibióticos (cap. 268). También se debe considerar la posibilidad de enfermedad inflamatoria pélvica.

En la evaluación inicial de un paciente con fiebre persistente más crónica, la anamnesis detallada, más la exploración física, desempeñan un papel primordial para aportar pistas diagnósticas importantes que dirijan una investigación más detallada. El objetivo inicial es caracterizar la enfermedad de modo exacto, además de sonsacar factores importantes del huésped y epidemiológicos. Es necesaria una revisión cuidadosa de los distintos órganos y sistemas para comprender la extensión de la afectación, así como determinar la existencia de afecciones médicas previas. La exploración debe ser más amplia que en una enfermedad febril aguda con síntomas y signos de localización. Las pruebas de laboratorio pueden también desempeñar un papel importante para guiar una investigación posterior. Las evaluaciones repetidas constituyen más la regla que la excepción en estos casos.

Debe desaconsejarse la instauración de un tratamiento empírico en los pacientes febriles sin riesgo inminente de afectación clínica grave o de muerte, ya que esto puede impedir llegar a un diagnóstico apropiado para instaurar el tratamiento definitivo. La procalcitonina, precursora de la calcitonina, es un reactivo de fase aguda más probablemente elevado en infecciones bacterianas que en las virales, y su uso reduce los antibióticos innecesarios en ciertas situaciones, como las infecciones respiratorias. ■ No obstante, diferencia con dificultad la inflamación sistémica séptica de la no séptica (sensibilidad, 71%; especificidad, 71%; curva de característica operativa del receptor, 0,63), por lo que parece menos útil en tal contexto. ■ La reacción en cadena de la polimerasa múltiple rápida con plantilla de comentarios del laboratorio puede reducir

el tratamiento de contaminantes de los hemocultivos y el uso de antimicrobianos de amplio espectro. ■

TRATAMIENTO INICIAL ANTE LA SOSPECHA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL

La determinación de la naturaleza de una enfermedad febril en los pacientes hospitalizados debe tener en cuenta al huésped, el contexto y la cronología de los traumatismos recientes o el tipo y la duración de la cirugía, además del planteamiento general para los pacientes ambulatorios. Para guiar la evaluación puede ser de utilidad una regla mnemotécnica clásica. La regla mnemotécnica de las seis *w* (*wind, water, wound, walk, wonder drug y what we did*) puede ayudar a la evaluación. «*Wind*» («viento») hace referencia a la aparición de fiebre en las primeras 24 h después de la cirugía, la fiebre parece estar relacionada con el anestésico o con el traumatismo quirúrgico. Las únicas bacterias que causan infecciones significativas en las primeras 24 h después de la cirugía son *S. pyogenes* y el género *Clostridium*, ambos infrecuentes en el paciente hospitalario típico. La palabra «*agua*» («agua») hace referencia a una infección urinaria que se produce después del tercer día del sondaje. Dado que casi todas las infecciones nosocomiales del aparato urinario se dan en pacientes con sondas urinarias permanentes o en los que han sido sometidos a instrumentación urológica, se debe efectuar un análisis de orina o un urocultivo (o ambos) de modo rutinario solo en los pacientes febriles con tales factores de riesgo. Hay una elevada prevalencia de bacteriuria en pacientes que han sido sondados durante 3 o más días, y hay una incidencia baja de infección verdadera atribuible a bacteriuria. Las infecciones de la herida («*wound*») se producen comúnmente a los 5-7 días del postoperatorio, tanto si se refiere a la incisión quirúrgica como a dehiscencia de las anastomosis gastrointestinales. Algunas de las tasas más elevadas de infecciones de piel y de tejidos blandos de la base de datos de la National Nosocomial Infection Surveillance se observan en los procedimientos gastrointestinales. *C. difficile* productor de toxinas es la única infección gastrointestinal nosocomial significativa observada en pacientes hospitalizados, de modo que no se requiere hacer rutinariamente un cultivo de heces. La palabra «*walk*» («paseo») hace referencia a una posible embolia pulmonar en alguien que no ha recibido profilaxis apropiada o que de otro modo se halla en riesgo de trombosis. La fiebre inducida por un «*wonder drug*» («medicamento milagroso») se observa típicamente después de aproximadamente 7-10 días de su utilización si el paciente no tiene ya alergia a dicha medicación, en cuyo caso recurre inmediatamente. Una excepción a esta regla es el sulfametoxazol, en el que aproximadamente la mitad de las reacciones de hipersensibilidad se producen en los 3 días siguientes al comienzo de su utilización. Por último, la expresión «*what we did*» («lo que hicimos») alerta al clínico de la posibilidad de una infección iatrogénica, como la bacteriemia relacionada con un catéter intravenoso.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el tratamiento inicial de los pacientes con enfermedades febriles requiere respuestas a varias preguntas. En primer lugar, ¿es más probable que la enfermedad sea infecciosa o que se relacione con otro proceso? Un empleo excesivo de antibióticos en los casos en los que no están justificados, como las infecciones virales o las colágeno-vasculares, puede causar una reacción adversa además de contribuir a un aumento mundial de la resistencia a los antimicrobianos. Sin embargo, un antibiótico empleado empíricamente es apropiado en muchos casos de fiebre y de signos que localizan la infección bacteriana. En segundo lugar, el clínico debe valorar rápidamente la gravedad de la enfermedad y si tiene probabilidad de causar daño orgánico significativo o incluso la muerte. En un paciente febril con signos de sepsis, el clínico debe decidir con premura qué tratamiento específico está indicado porque el retraso en el comienzo del tratamiento antimicrobiano se ha correlacionado con un aumento de la morbilidad y de la mortalidad. Por último, es preciso que el clínico determine si está justificado un tratamiento únicamente sintomático, incluida la administración de antipiréticos.

La prevalencia prácticamente universal de respuestas adaptativas febriles a los ataques microbianos sugiere que la fiebre supone un beneficio neto para el huésped. Además de los estudios clínicos que correlacionan la elevación de la temperatura central con una mejoría del pronóstico durante la infección, las investigaciones de los principales mediadores endógenos han aportado pruebas de un efecto protector de las citocinas pirógenas. Aunque la utilización de antipiréticos es una práctica generalizada y sumamente implantada, el beneficio real de la disminución de la temperatura en los pacientes febriles es incierto. El tratamiento antipirético no protege frente a la recurrencia de las convulsiones febriles infantiles, ni se ha determinado la proporción entre riesgos y beneficios en los pacientes con trastornos cardiopulmonares o subyacentes de otro tipo. En resumen, la fiebre no suele ser nociva y los antipiréticos pueden enturbiar el cuadro clínico al amortiguarla, aunque sus efectos antiinflamatorios suelen ser beneficiosos. ■

Bibliografía de grado A

- A1. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10. CD006089.
- A2. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9. CD004417.

- A3. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1312-1323.
- A4. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2018;379:236-249.
- A5. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomao R, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1. CD010959.
- A6. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, et al. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1071-1080.
- A7. Jefferies S, Weatherall M, Young P, et al. The effect of antipyretic medications on mortality in critically ill patients with infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc*. 2011;13:125-131.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

265

ABORDAJE DE LA FIEBRE Y LA SOSPECHA DE INFECCIÓN EN EL HUÉSPED INMUNODEPRIMIDO

COSTI D. SIFRI Y KIEREN A. MARR

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las personas sanas cuentan con sólidos sistemas de defensa antimicrobiana, integrados por barreras físicas, como la piel y las membranas mucosas, defensas inmunitarias innatas que se conservan a través de la evolución y la defensa inmunitaria adaptativa («adquirida») (caps. 39 y 40). Estos sistemas se encuentran estrechamente interconectados y funcionan conjuntamente, mediante toda una serie de superficies de defensa, células y factores solubles, para proteger al huésped frente a potenciales agresores microbianos. La microflora comensal normal de la piel y las mucosas protege al huésped desde los nichos que ocupa en la superficie corporal, sin activar el sistema inmunitario, pero jugando un importante papel en la maduración de este y en la homeostasis. El estado nutricional, la función multiorgánica y la edad contribuyen a una función inmunitaria normal. Si cualquiera de estos componentes de las defensas del huésped resulta dañado, aumenta el riesgo de infección. Una amplia variedad de trastornos, como quemaduras de la superficie corporal, trastornos endocrinos y metabólicos, y alteraciones debidas a la administración de medicamentos, como los glucocorticoides, afectan a los componentes de estos sistemas defensivos y ponen al individuo en situación de mayor riesgo de infección. No obstante, este capítulo se centra en las personas con deficiencias del sistema inmunitario por tratamiento de una enfermedad neoplásica (con especial atención a trastornos hematológicos, como la leucemia y el linfoma), en los receptores de trasplantes de órganos sólidos o de células madre hematopoyéticas y en las personas que reciben medicación con inmunomoduladores para enfermedades vasculares del colágeno (inmunológicas) y reumatológicas. El tratamiento de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se aborda en los capítulos 364 y 365, mientras que en el capítulo 236 se trata más detenidamente la inmunodeficiencia primaria.

CONCEPTOS GENERALES

En la tabla 265-1 se muestran los componentes del sistema inmunitario y otros mecanismos de defensa del huésped. El sistema inmunitario innato es antiguo (su origen se remonta a los primeros eucariotas unicelulares) y actúa como primera línea de defensa del huésped frente al ataque de patógenos. Los componentes del sistema inmunitario innato son barreras físicas y químicas naturales, células fagocíticas y sistemas de señalización codificados en línea germinal, que reconocen los componentes moleculares propios de los microbios, que son invariables, porque son esenciales para la supervivencia del microbio. Estos sistemas de señalización distinguen rápidamente (de minutos a horas) lo «propio» de lo «extraño», y ello conduce a la activación de células fagocíticas protectoras, cascadas de enzimas proteolíticas, péptidos antimicrobianos y otros productos (cap. 39). Además, el sistema inmunitario innato prepara el sistema inmunitario adaptativo, cuyo origen evolutivo es más reciente y que se caracteriza por la capacidad para generar respuestas específicas para un patógeno y para crear memoria inmunológica en varios días. Al igual que el sistema inmunitario innato, el sistema inmunitario adaptativo está integrado por factores tanto celulares como solubles (cap. 40).

El riesgo de infección depende del tipo concreto de deficiencia de las defensas del huésped. Por ejemplo, el deterioro de la función de los macrófagos como consecuencia

TABLA 265-1 COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNITARIO

SISTEMA INMUNITARIO INNATO (INNATO, ESPECÍFICO DE NO PATÓGENOS, EVOLUTIVAMENTE ANTIGUO, SIN MEMORIA)

Mecanismos de defensa físicos	Piel Membranas mucosas (p. ej., mucosa oral, mucosa olfativa, mucosa gástrica, mucosa intestinal, mucosa bronquial, mucosa genitourinaria) Lágrimas Moco Epitelio respiratorio ciliado Flujo de orina
Mecanismos de defensa innatos solubles y celulares	Ácido del estómago Cascada del complemento Fagocitos (es decir, neutrófilos, macrófagos, células dendríticas) Lectina de unión a manosa Receptores de tipo <i>toll</i> y <i>Nod</i> Citocinas (p. ej., IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, G-CSF, TNF- α , IFN- γ) Productos antimicrobianos naturales (p. ej., defensinas, lactoferrina, lisozima, especies reactivas del oxígeno)

SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO (RETARDADO, ESPECÍFICO DE PATÓGENOS, ORIGEN EVOLUTIVO EN LOS VERTEBRADOS MANDIBULADOS [~ 500 MILLONES DE AÑOS], CON MEMORIA)

Sistema inmunitario adaptativo celular	Linfocitos T • CD8 ⁺ (citotóxicos) • CD4 ⁺ (cooperadores) • $\Gamma\delta$ (TCR alternativos)
Sistema inmunitario adaptativo humoral	Linfocitos B • Inmunoglobulinas (anticuerpos IgM, IgG, IgA, IgE, IgD)

EFACTORES DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA

Efactor	Flora microbiana residente Función de los órganos Edad Estrés Nutrición Homeostasis metabólica (p. ej., pH, hierro, uremia)
---------	--

G-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos; IFN- γ , interferón γ ; IL, interleucina; TNF- α , factor de necrosis tumoral α .

de la terapia anti-TNF (factor de necrosis tumoral) es un elemento que predispone a la infección por patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* e *Histoplasma capsulatum*, mientras que la esplenectomía y el esplenismo funcional predisponen a sepsis por bacterias encapsuladas, como neumococos y meningococos. El conocimiento detallado de la naturaleza de la deficiencia de los mecanismos de defensa del huésped y del modo en que dicha deficiencia influye en la sensibilidad a posibles patógenos virales, bacterianos, fúngicos y parasitarios, permite realizar las pertinentes evaluaciones diagnósticas, de los tratamientos más adecuados y de las estrategias de prevención apropiadas (mediante vacunación, profilaxis antimicrobiana, seguimiento preventivo y cambios en el estilo de vida).

Determinar si un individuo inmunodeprimido tiene una enfermedad infecciosa clínicamente importante puede ser todo un reto. Varios factores dificultan la identificación de enfermedades infecciosas en individuos con unas defensas inmunitarias deficientes. Las potenciales etiologías de infección son diversas y van desde los habituales patógenos que se adquieren en la comunidad hasta los patógenos oportunistas menos frecuentes. En ocasiones, los signos de inflamación, como fiebre, dolor y eritema, son escasos, y los marcadores de infección en laboratorio, como las variaciones en el recuento de leucocitos y en los niveles de transaminasas hepáticas, son muy sutiles o difíciles de interpretar debido a la influencia de procesos no infecciosos de base (p. ej., medicación, disfunción orgánica). Los hallazgos radiográficos también pueden ser vagos. En consecuencia, la infección se encuentra a veces en fase avanzada cuando el paciente solicita asistencia. Además, pueden producirse de manera simultánea múltiples infecciones o procesos. El diagnóstico constituye todo un reto, porque las pruebas serológicas no siempre sirven. Sin embargo, los recientes avances en el desarrollo y la adopción de ensayos de diagnóstico molecular por parte de laboratorios de microbiología clínica han demostrado que son herramientas especialmente útiles en pacientes inmunodeprimidos. Finalmente, numerosas causas no infecciosas de fiebre, como las enfermedades neoplásicas, las enfermedades vasculares del colágeno, el rechazo de aloinjertos, la enfermedad del injerto contra el huésped y también ciertos fármacos (p. ej., fiebre inducida por antibióticos, síndromes de liberación de citocinas después de terapias con anticuerpos monoclonales), pueden causar enfermedad febril no diferenciable de

un proceso infeccioso. En consecuencia, la determinación de la etiología de la fiebre en un huésped inmunodeprimido requiere actuar con prontitud y contundencia. Para establecer el diagnóstico, puede ser necesario recurrir a procedimientos invasivos, como biopsia guiada por imagen, técnicas endoscópicas e intervenciones quirúrgicas.

ABORDAJE DEL PACIENTE

En términos generales, los factores que predisponen a los pacientes inmunodeprimidos a la infección pueden dividirse en dos categorías: factores intrínsecos del huésped como consecuencia de la enfermedad y factores asociados al tratamiento médico. Los factores intrínsecos del huésped son inmunodeficiencias subyacentes, enfermedades concomitantes, infecciones pasadas, trastornos metabólicos y un estado nutricional deficiente. En pacientes con cáncer, la obstrucción mecánica por tumores puede predisponer a disfunción orgánica, infección y formación de abscesos. Los tumores de cabeza y cuello, vías respiratorias, tubo digestivo o aparato genitourinario femenino predisponen a infecciones en esos espacios anatómicos y en áreas adyacentes. Los pacientes con insuficiencia y disfunción crónica progresiva de un órgano están predispuestos a la infección como consecuencia de su enfermedad. Los problemas pulmonares estructurales, como la enfermedad pulmonar cavitaria, suponen riesgo de colonización y sobreinfección por *Aspergillus* y micobacterias no tuberculosas. La insuficiencia respiratoria progresiva predispone a neumonía por patógenos extrahospitalarios, asociados a la atención sanitaria y oportunistas. La insuficiencia hepática progresiva predispone, por su parte, a infecciones fúngicas, entre ellas la criptococosis. La inmunodeficiencia como consecuencia directa de trastornos adquiridos del sistema inmunitario, como neoplasias hematológicas malignas o infiltración de la médula ósea por metástasis de tumores sólidos, añade un nivel más de riesgo de infección.

El tratamiento médico es la otra consideración importante que influye en el riesgo de infección. La radioterapia y la quimioterapia citotóxica de las neoplasias malignas atacan directa o indirectamente a las células del sistema inmunitario, lo que conlleva un riesgo considerable de infección. Las barreras físicas y naturales, como la piel, las membranas mucosas, el epitelio urinario y el epitelio respiratorio ciliado, pueden resultar lesionadas o deterioradas como consecuencia de la enfermedad o del tratamiento. Las intervenciones quirúrgicas y los dispositivos médicos, como catéteres venosos centrales, sondas urinarias permanentes y dispositivos de asistencia mecánica circulatoria, entre otros, predisponen a infecciones por diversos patógenos nosocomiales, como *Staphylococcus*

aureus, estafilococos coagulasa negativos, enterococos, bacterias entéricas gramnegativas, *Pseudomonas aeruginosa*, otras bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos y *Candida*. Las hemorragias y las colecciones en espacios orgánicos, como los urinomas y los bilomas, pueden resultar infectadas después de una cirugía. Las intervenciones quirúrgicas reiteradas suponen un riesgo tanto para los receptores de trasplantes de órganos como para los pacientes con tumores sólidos. Los pacientes con cáncer de pulmón primario o metastásico son propensos a neumonía recurrente. Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello y cáncer cerebral muestran predisposición a neumonitis por aspiración y neumonía. Obviamente, el uso de fármacos inmunodepresores después de un trasplante alógeno de células hematopoyéticas o de un órgano hematopoyético es otro factor de riesgo. Las consecuencias de infecciones previas, antibioterapia empírica y tratamiento de infecciones conducen a desequilibrios en la composición del microbioma gastrointestinal (*disbiosis*), que reducen las barreras a la colonización por parte de patógenos farmacoresistentes y alteran el riesgo de infección.

La estrategia que se debe seguir ante un paciente inmunodeprimido requiere información detallada sobre la naturaleza de la inmunodeficiencia y los riesgos relacionados.¹ La tabla 265-2 muestra las deficiencias inmunitarias específicas que se asocian a tipos de enfermedades propias de pacientes médicamente inmunodeprimidos, incluyéndose la enfermedad subyacente y la intervención. A la luz de la gran expansión de clases de intervenciones inmunomoduladoras disponibles en la actualidad, el conocimiento de tratamientos previos ha pasado a tener una importancia esencial en el desarrollo de la estrategia informada que se debe seguir ante el paciente inmunodeprimido con presunta infección.

Pacientes con enfermedad neoplásica

En pacientes con neoplasias malignas, la enfermedad subyacente contribuye de manera importante al riesgo de infección. Por ejemplo, en el marco de neoplasias malignas concretas (p. ej., leucemias agudas o crónicas) se produce disfunción leucocítica o neutropenia absoluta. En estos casos, el riesgo de infecciones bacterianas aumenta, incluso en ausencia de quimioterapia. En otras enfermedades subyacentes, como la leucemia linfocítica crónica, existen con frecuencia defectos cuantitativos en los productos de defensa humoral del huésped, como disminución de inmunoglobulinas y de componentes de la cascada del complemento que son bactericidas. Otros tipos de células fagocíticas son los monocitos circulantes y los macrófagos tisulares, las células

TABLA 265-2 SITUACIONES DERIVADAS DE ALTERACIONES SUBYACENTES, INTERVENCIONES Y DEFECTOS INMUNITARIOS HABITUALES EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

SITUACIONES DERIVADAS DE ALTERACIONES SUBYACENTES	INTERVENCIÓN	TIPO DE DEFECTO
Tratamiento de enfermedades neoplásicas (en especial neoplasias malignas hematológicas)	Enfermedad subyacente (sin intervención) Quimioterapias citotóxicas	Defectos en la producción de células de médula ósea asociados a defectos de la inmunidad celular y la función fagocítica (p. ej., citopenias asociadas a infiltración de médula ósea con células malignas) Inhibición de la médula ósea; defectos en la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria; discontinuidad en las barreras mucosas (piel, intestino); deterioro del aclaramiento mucociliar; defectos en otras funciones orgánicas (p. ej., renal, hepática)
Trasplante de células madre hematopoyéticas	Enfermedad subyacente sin intervención (p. ej., neoplasias malignas hematológicas) Terapia de acondicionamiento citotóxico (± irradiación corporal total) Manipulación de células madre (p. ej., reducción de linfocitos) Profilaxis y tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (p. ej., corticoesteroides, inhibidores de la calcineurina, antimetabolitos, antagonistas del TNF- α)	Defectos en la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria; defectos en la cantidad de fagocitos y la función fagocítica Inhibición de la médula ósea; defectos en la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria; discontinuidad en las barreras mucosas; defectos en las funciones orgánicas Retraso en el injerto celular Función defectuosa de las células fagocíticas y disfunción de la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria
Trasplantes de órganos sólidos	Enfermedad subyacente sin intervención (p. ej., diabetes, hepatopatía terminal) Tratamientos de inducción (p. ej., corticoesteroides, globulina antilinfocítica, Ac anti-interleucina, Ac anti-CD52, inhibidores de la calcineurina) Intervención quirúrgica y anatomía alterada Profilaxis y tratamiento del rechazo agudo y crónico (p. ej., corticoesteroides, inhibidores de la calcineurina, antimetabolitos y fármacos alquilantes, plasmáferesis, globulina antitimocíticas, anticuerpos monoclonales contra linfocitos B y T, tratamientos anticitocinas, bloqueantes de la coestimulación de los linfocitos T)	Disfunción orgánica y disfunción inmunitaria de diversos tipos Disminución y deterioro de la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria Discontinuidad en las barreras mucosas; defecto en la función orgánica Función defectuosa de las células fagocíticas y la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria
Tratamiento de enfermedades vasculares del colágeno y autoinmunitarias	Fármacos antiinflamatorios e inmunodepresores (corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la calcineurina, sirolimús, micofenolato mofetilo) Fármacos antimetabolitos y alquilantes Modificadores de la respuesta biológica (p. ej., globulina antimiocitos, anticuerpos monoclonales contra linfocitos B y T, tratamientos anticitocinas, bloqueantes de la coestimulación de los linfocitos T)	Función defectuosa de las células fagocíticas y la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria Inhibición de la médula ósea; defectos en la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria Función defectuosa de la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria

Ac, anticuerpo; TNF- α , factor de necrosis tumoral α .

mononucleares fijas del sistema reticuloendotelial. En condiciones normales, estas células colaboran con los linfocitos T cooperadores como defensa frente a patógenos intracelulares, como micobacterias, hongos, y ciertos virus y parásitos. El espectro del riesgo de infección se amplía y prolonga aún más cuando los pacientes con estas deficiencias inmunitarias son tratados con fármacos citotóxicos. La quimioterapia también puede ser perjudicial para la función de otros órganos que son esenciales para las defensas del huésped, especialmente para la integridad de la barrera mucosa del tubo digestivo y para los mecanismos innatos de desobstrucción de las vías respiratorias, lo que supone una sensibilidad adicional a los patógenos bacterianos y fúngicos. Así pues, la neoplasia maligna y los tratamientos específicos que se utilizan para tratarla se combinan para crear el perfil de los tipos de infecciones que el paciente corre riesgo de contraer, tanto de forma aguda como crónica.

Receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas y de órgano sólido

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (cap. 168) expone a los receptores a riesgos adicionales, como resultado de los agentes que se utilizan para el tratamiento de preparación al trasplante, la tasa variable y la magnitud del injerto celular y, en receptores de TCMH alogénico, la administración de agentes adicionales para reducir los riesgos de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). La propia enfermedad y los tratamientos utilizados para modularla suponen un riesgo añadido de infección. La disfunción orgánica, la pérdida de barreras naturales (piel y mucosa intestinal) y la neutropenia acarrearán más riesgos tempranos de infección por las bacterias y los hongos que habitan en el tubo digestivo; la deficiencia de inmunidad humoral y secundaria aumenta los riesgos tardíos de infecciones causadas por virus, hongos y bacterias encapsuladas, especialmente en personas sometidas a tratamiento agresivo para la EICH.

La inmunodeficiencia de los receptores de trasplante de órgano sólido tiene su causa principalmente en la necesidad de inicio y mantenimiento crónico de terapias inmunodepresoras para inhibir la función de los linfocitos T y B, y reducir el riesgo de rechazo temprano y tardío del injerto (cap. 43). Otros factores que pueden exacerbar los riesgos generales de infección son la alteración preoperatoria y postoperatoria de la anatomía del paciente, la intervención quirúrgica en sí misma y la posibilidad de infección transmitida por el injerto (es decir, infección derivada del donante).

Es importante tener presente que, después del inicio de la inmunodepresión, los receptores de trasplante corren un riesgo más alto tanto de infección aguda como de reactivación de infecciones latentes. Por lo tanto, la evaluación previa al trasplante debe centrarse en la detección de virus herpes latentes (p. ej., citomegalovirus [CMV]) y otros patógenos (p. ej., *M. tuberculosis*) que pueden transferirse o reactivarse por trasplante e inmunodepresión.

El riesgo general de infección de los receptores de trasplante de órgano está determinado por las interacciones entre: 1) exposición epidemiológica del paciente, y 2) «estado neto de inmunodepresión». La exposición epidemiológica a infecciones virales (tanto reactivación como enfermedad) aumenta el riesgo de otras infecciones. Por ejemplo, se sabe que la infección por CMV (cap. 346) supone riesgo de infecciones adicionales por otros microorganismos en receptores de trasplante tanto de órgano sólido como de injerto de células madre hematopoyéticas. El «estado neto de inmunodepresión» es una valoración conceptual de todos los factores que contribuyen al riesgo de infección de un paciente individual en un momento dado. La tabla 265-3 ofrece un listado de algunos de los factores clínicos que influyen en el estado neto de inmunodepresión. Estos incluyen afecciones médicas subyacentes (p. ej., diabetes mellitus, edad avanzada, desnutrición), el uso de terapias inmunodepresoras específicas (y sus posibles sinergias), problemas técnicos durante la cirugía, disfunción orgánica posterior al trasplante, administración de antibióticos de amplio espectro e intubación prolongada de las vías respiratorias o acceso urinario y vascular. Es posible que este concepto, que surgió de la consideración del trasplante de órganos sólidos, sea aplicable a la atención de todos los pacientes inmunodeprimidos.

Cada día es mayor la diversidad de terapias inmunodepresoras que se administran con frecuencia a pacientes con enfermedades activas del tejido conectivo y enfermedades autoinmunitarias, que aparecen resumidas en la tabla 265-2. Esta población de pacientes se encuentra en aumento debido al creciente uso de modificadores biológicos de la respuesta inmunitaria (caps. 32 y 33), que incrementa el riesgo tanto de reactivación de la

infección latente (p. ej., *M. tuberculosis* y *H. capsulatum*) como de manifestaciones graves de infección aguda. Se debe sopesar el riesgo de infecciones al considerar la necesidad de estas terapias y al diseñar regímenes de prevención.

FIEBRE EN EL HUÉSPED INMUNODEPRIMIDO

La aparición de fiebre en un paciente inmunodeprimido puede ser un indicador de mal pronóstico. Dependiendo de la naturaleza y de la magnitud de la deficiencia de las defensas del huésped, y teniendo en cuenta las enfermedades concomitantes, una respuesta febril es, en ocasiones, indicativa de infección sistémica, potencialmente mortal. El enfoque diagnóstico debe considerar cuidadosamente los signos y síntomas de infección del paciente, la forma o las formas exactas de inmunodeficiencia y si el paciente corre mayor riesgo de reactivación de infección latente. Dado que la infección puede progresar rápidamente, sobre todo en pacientes con neutropenia absoluta (v. más adelante), a menudo está indicada la antibioterapia empírica, incluso antes de que se identifique definitivamente la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En el marco de neutropenia asociada a la enfermedad o inducida por la quimioterapia, la fiebre es un indicador clínico importante de infección, con frecuencia el único. Algunos pacientes con neutropenia e infección grave, especialmente los ancianos, pueden presentar estado afebril o incluso hipotermia. El riesgo de infección bacteriana aumenta proporcionalmente a medida que disminuye el recuento de neutrófilos, especialmente en los casos de duración prolongada de neutropenia importante.³ Las tasas de infección aumentan con niveles de neutrófilos por debajo de 1.000 células/ μ l, y aumentan progresivamente a medida que los recuentos caen por debajo de 100 células/ μ l. La duración de una neutropenia importante también es un determinante del tipo de infección más probable; el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas aumenta con cada semana sucesiva en la que los recuentos de leucocitos son inferiores a 500 células/ μ l.

Las causas más frecuentes de fiebre durante la neutropenia solían ser bacterias gramnegativas, que generalmente proceden del tubo digestivo. En la década de los noventa, coincidiendo con el uso creciente de antibióticos profilácticos y empíricos frente a bacterias gramnegativas, especialmente quinolonas y β -lactámicos de espectro extendido, las tasas de bacteriemias gramnegativas disminuyeron y las de bacteriemias grampositivas aumentaron, respectivamente. Los estudios han respaldado el uso pronto y libre de antibioterapia empírica en pacientes neutropénicos y febriles, y la elección de fármacos que sean activos frente a los patógenos más probables, teniendo en cuenta la exposición epidemiológica de los pacientes y los organismos colonizadores, especialmente del tubo digestivo.

La presentación de un paciente neutropénico febril debe suscitar de inmediato las preguntas y consideraciones que se describen en la tabla 265-4. El diagnóstico diferencial de la fiebre en estos casos debe estar condicionado por la exposición local y hospitalaria y por el tipo de antibióticos de profilaxis que el paciente podría estar recibiendo y que probablemente habrán alterado la composición de su microbioma gastrointestinal. El tipo y la duración de la inmunodeficiencia (es decir, el «estado neto de inmunodepresión») pueden alterar el riesgo general. Disfunciones orgánicas específicas, como enfermedad pulmonar subyacente o insuficiencia renal, predisponen a síndromes infecciosos distintivos (v. más adelante). Ha de explorarse a fondo la exposición epidemiológica. La administración en curso o previa de fármacos antimicrobianos influye en el riesgo de infecciones específicas. Especialmente cuando se trata de pacientes que se encuentran hospitalizados en un centro de agudos o crónicos o que han estado hospitalizados recientemente, conviene disponer de información sobre los organismos colonizadores con posibles perfiles complejos de resistencia, como enterococos resistentes a la vancomicina y bacterias que expresan β -lactamasas de espectro extendido u otros determinantes de resistencia (p. ej., carbapenemasas). En el momento de personalizar la antibioterapia inicial, deben tenerse en cuenta los datos conocidos sobre colonización reciente por estos microorganismos o la epidemiología local de los centros.

La aparición de fiebre en un paciente neutropénico o, en cualquier caso, inmunodeprimido requiere una inmediata y exhaustiva evaluación clínica. En particular, los pacientes neutropénicos pueden no ser capaces de movilizar un número suficiente de leucocitos para desarrollar una respuesta inflamatoria clínicamente manifiesta. Por ejemplo, es

TABLA 265-3 FACTORES QUE CONTRIBUYEN AL «ESTADO NETO DE INMUNODEPRESIÓN»

Tratamiento inmunodepresor; tipo, secuencia temporal e intensidad
Tratamientos previos y actuales (quimioterapia, radioterapia, antimicrobianos)
Integridad de la barrera tegumentaria (p. ej., catéteres, vías, drenajes)
Neutropenia, linfopenia, hipogammaglobulinemia
Defectos inmunitarios subyacentes (p. ej., enfermedad autoinmunitaria, polimorfismos genéticos)
Alteraciones metabólicas: uremia, malnutrición, diabetes, cirrosis, edad avanzada
Infección por virus (p. ej., virus del herpes [CMV, VEB], VHB, VHC, VIH, VSR, gripe)

CMV, citomegalovirus; VEB, virus de Epstein-Barr; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VSR, virus sincitial respiratorio.
Adaptado de Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17:856-879.

TABLA 265-4 ABORDAJE DE LA FIEBRE DURANTE LA NEUTROPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

CONSIDERACIONES CLÍNICAS PASADAS Y PRESENTES

- ¿Cuáles son el tipo y la duración de la deficiencia inmunológica?
- ¿Tiene el paciente alguna disfunción orgánica que pueda predisponer a una infección en particular?
- ¿Tiene el paciente alguna exposición ambiental o epidemiológica específica?
- ¿Cuáles son las infecciones o microorganismos colonizadores previos del paciente?
- ¿Cuáles son los fármacos antimicrobianos actuales y administrados recientemente al paciente?
- ¿Hay signos o síntomas de presentación específicos que indiquen un tipo particular de infección o síndrome?

posible que no muestren los rápidos signos peritoneales que cabe esperar en un abdomen agudo, signos meníngeos en una infección del sistema nervioso central (SNC) o sensibilidad dolorosa, hinchazón y eritema localizados en caso de un absceso. Por todo ello, en estos individuos son aún más importantes una exploración física completa y minuciosa y pruebas de imagen en función de la exploración. Comenzando por la cabeza y el cuello, debe realizarse una exploración específica para detectar evidencia de infección del SNC, así como una evaluación general del estado mental. La orofaringe debe ser examinada en busca de evidencia de faringitis y sensibilidad focal. Las membranas sinusales se evalúan en busca de presencia de eritema o necrosis. Es esencial una auscultación completa del corazón, de los campos pulmonares y del abdomen, con atención a la posible presencia de nuevos soplos, ruidos respiratorios anómalos y sensibilidad dolorosa intraabdominal en la palpación. Se debe examinar toda la piel, incluida el área perirrectal. Los pacientes gravemente neutropénicos tienden a contraer infecciones en uno u otro extremo del tubo digestivo. Deben inspeccionarse detenidamente los túneles y puntos de salida de catéteres intravenosos, y la sangre destinada a cultivos ha de ser extraída de los catéteres. En pacientes con neutropenia (que presentan signos de infección solo después de la recuperación de neutrófilos), debido a la posible ausencia o atenuación de los signos clásicos de infección en los túneles y sitios de salida de catéteres intravenosos, la exploración debe realizarse a diario y de forma minuciosa para detectar cualquier infección localizada en evolución que pueda requerir retirada del catéter.

Deben realizarse estudios de laboratorio, poniendo especial énfasis en los procedimientos que arrojan resultados rápidos, como la tinción de Gram de líquidos corporales, exudados o aspirados. Se obtendrán prontamente muestras para hemocultivos y cultivos de otros líquidos corporales, preferiblemente antes del inicio de la antibioterapia empírica. El análisis sistemático de sangre debe incluir un hemograma completo con fórmula leucocítica, concentración de creatinina sérica y estudio de función hepática. La radiografía de tórax ha de formar parte de la evaluación inicial, incluso si la exploración de tórax es normal, al igual que un análisis de orina sistemático. Dado que las radiografías básicas no resultan sensibles para la detección de pequeñas lesiones nodulares, especialmente de las causadas por hongos filamentosos, se realizará una tomografía computarizada (TC) para evaluar fiebre persistente, especialmente en presencia de síntomas de las vías respiratorias. En pacientes neutropénicos, no pueden descuidarse las causas no infecciosas de fiebre (p. ej., fiebre por fármacos), aunque a menudo requieren menor intervención urgente. Aún no ha quedado demostrada la plena fiabilidad de ningún biomarcador en la diferenciación entre infección grave y otras causas de fiebre durante la neutropenia, aunque se está estudiando la utilidad de la proteína de unión a lipopolisacáridos, la interleucina 6 y la interleucina 8, la procalcitonina, el TREM-1 soluble (receptor desencadenante expresado en células mieloides 1) y la proteína C reactiva, por citar algunos.

No es infrecuente que se produzcan múltiples episodios de fiebre durante la hospitalización prolongada y la neutropenia. Cada episodio requiere una evaluación integral. Después de una infección documentada, no hay que dar por supuesto que un posterior episodio de fiebre tenga su causa en el recrudescimiento del mismo patógeno.

TRATAMIENTO

Tto

Una consideración inicial en el abordaje de la fiebre durante la neutropenia es si el paciente requiere hospitalización para la administración del tratamiento.⁴ La evaluación del riesgo forma parte de la valoración previa para determinar si es factible el tratamiento ambulatorio. Se han desarrollado dos sistemas de evaluación de riesgos, y uno de ellos, la puntuación que define el índice de riesgo de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (tabla 265-5), se ha validado como predictor de resultados, de potencial utilidad en la identificación de pacientes candidatos a tratamiento mediante antibióticos orales y estrecha monitorización en el hogar, en lugar de tratamiento previa hospitalización. Sin embargo, a la hora de tomar esta decisión, deben considerarse también otros factores, como la enfermedad subyacente, la duración prevista de la neutropenia, otras enfermedades concomitantes, la posibilidad de acceso rápido del paciente a un hospital y el criterio clínico del profesional médico responsable del tratamiento. Las pautas de la American Society of Clinical Oncology y la Infectious Diseases Society of America ofrecen un marco de consideraciones programáticas y criterios de selección para el tratamiento ambulatorio de pacientes con neutropenia febril (fig. 265-1).^{5,6}

En huéspedes neutropénicos, la progresión de la infección puede ser rápida. Las muy altas tasas de mortalidad asociadas a la bacteriemia, especialmente la causada por bacterias gramnegativas, impulsaron la introducción de terapias empíricas sistemáticas. La opción antibiótica inicial debe ajustarse a las variables del paciente y del centro, tal y como se describe en la tabla 265-2 y en la figura 265-2. En pacientes de bajo riesgo potencialmente susceptibles de ser tratados con antibióticos orales,⁷ la combinación de una fluoroquinolona como el ciprofloxacino con amoxicilina-ácido clavulánico ha demostrado su eficacia. En pacientes de alto riesgo, es necesario el ingreso para su tratamiento y la pronta administración de un régimen antibiótico intravenoso de amplio espectro. La campaña internacional Surviving Sepsis Campaign recomienda comenzar a administrar antibióticos lo antes posible, preferiblemente en la hora siguiente a la identificación de fiebre durante la neutropenia. Algunos estudios

TABLA 265-5 ÍNDICE DE LA ASOCIACIÓN MULTINACIONAL DE TRATAMIENTO DE SOPORTE EN CÁNCER (MASCC)

COMPONENTES DEL ÍNDICE MASCC	
CARACTERÍSTICA CLÍNICA	PUNTUACIÓN*
Carga de enfermedad (solo una de las tres opciones):	
Síntomas ausentes o leves	5
Síntomas moderados	3
Síntomas graves	0
Ausencia de hipotensión (PA sistólica > 90 mmHg)	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumores sólidos o ausencia de infección fúngica previa en un paciente con neoplasia hematológica	4
Ausencia de deshidratación (no se requiere hidratación con líquidos i.v.)	3
Régimen ambulatorio al comienzo de la fiebre	3
Edad < 60 años	2

*Puntuación máxima: 26 (5 + 5 + 4 + 4 + 3 + 3 + 2); complicación de bajo riesgo: puntuación ≥ 21; complicación de alto riesgo: puntuación < 21.
i.v., intravenoso; PA, presión arterial.
Datos tomados de Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2000;18:3038-3051.

indican que los retrasos en la antibioterapia pueden llevar a una prolongación de las estancias hospitalarias.

Los primeros estudios demostraron la eficacia de la combinación de un β-lactámico anti-*Pseudomonas* y un aminoglucósido. Sin embargo, un metaanálisis mostró que la monoterapia con uno de los β-lactámicos de amplio espectro más recientes se asocia a mejores resultados que la terapia combinada.⁸ Los agentes de espectro extendido, como las cefalosporinas de tercera y cuarta generación (p. ej., cefepima), las penicilinas anti-*Pseudomonas* y los carbapenémicos (p. ej., meropenem), han demostrado posteriormente que son también opciones de monoterapia eficaces,⁹ mientras que el uso sistemático de la combinación con un aminoglucósido puede dar lugar a más efectos adversos y no a mejores resultados.

Un tema controvertido es la conveniencia o no del tratamiento con vancomicina en pacientes de alto riesgo y, en caso de hacerlo, cuándo iniciarlo. Algunos defensores argumentan que las infecciones grampositivas resistentes (p. ej., *S. aureus* resistente a la metilicina) causan morbilidad en pacientes neutropénicos, y diversos metaanálisis han demostrado que la vancomicina no reduce la mortalidad por todas las causas ni la mortalidad relacionada con la infección, y puede asociarse a aumento de los efectos adversos, como nefrotoxicidad y erupción cutánea. En consecuencia, la mayoría de las directrices no respaldan la administración sistemática de glucopéptidos para la neutropenia febril. Con todo, puede considerarse el uso empírico de vancomicina en determinados escenarios clínicos, como infección documentada o probable relacionada con catéter, bacteriemia grampositiva pendiente de identificación final y pruebas de sensibilidad, colonización por *S. aureus* resistente a la metilicina, sepsis con inestabilidad hemodinámica pendiente de resultados de cultivos, neumonía e infección de tejidos blandos. El uso de vancomicina debe reevaluarse en 2-3 días, cuando se inicie su administración por uno de estos trastornos; si los cultivos no identifican un patógeno grampositivo resistente, se debe suspender la administración de vancomicina intravenosa.

La respuesta clínica tras los primeros días de tratamiento es un determinante esencial del curso de la terapia antimicrobiana extendida. El tiempo medio de defervescencia es más corto en pacientes de bajo riesgo que en pacientes de alto riesgo (2 frente a 5-7 días). Si los pacientes se muestran estables, pero aún febriles, durante un período de neutropenia prolongada y grave, se requiere consideración clínica para decidir si mantener el régimen inicial o cambiar a otro.⁷ Incluso si los pacientes pasan a ser afebriles después de 3-5 días de antibioterapia y los cultivos son negativos, los datos no son concluyentes.⁸ Algunas autoridades recomiendan continuar con la cobertura intravenosa de amplio espectro hasta la recuperación del recuento absoluto de neutrófilos, aunque esto puede no ser posible en pacientes con un período de neutropenia que se espera prolongado. Otros autores creen que, si un paciente de bajo riesgo muestra defervescencia y está clínicamente estable, tiene justificación el cambio a un tratamiento oral (p. ej., una fluoroquinolona posiblemente combinada con un β-lactámico). Si el recuento de neutrófilos se recupera hasta situarse por encima de 500 células/μl y la fiebre persiste, se debe someter la decisión a consideración clínica para definir la necesidad actual de tratamiento antimicrobiano mientras se sigue investigando la causa de la fiebre. El deterioro clínico del paciente debe llevar a considerar que se trata de infecciones resistentes al régimen empírico.

Las causas de fiebre persistente pueden ser infecciosas o no infecciosas. Estas últimas son reacciones a fármacos, reacciones a transfusiones, embolia

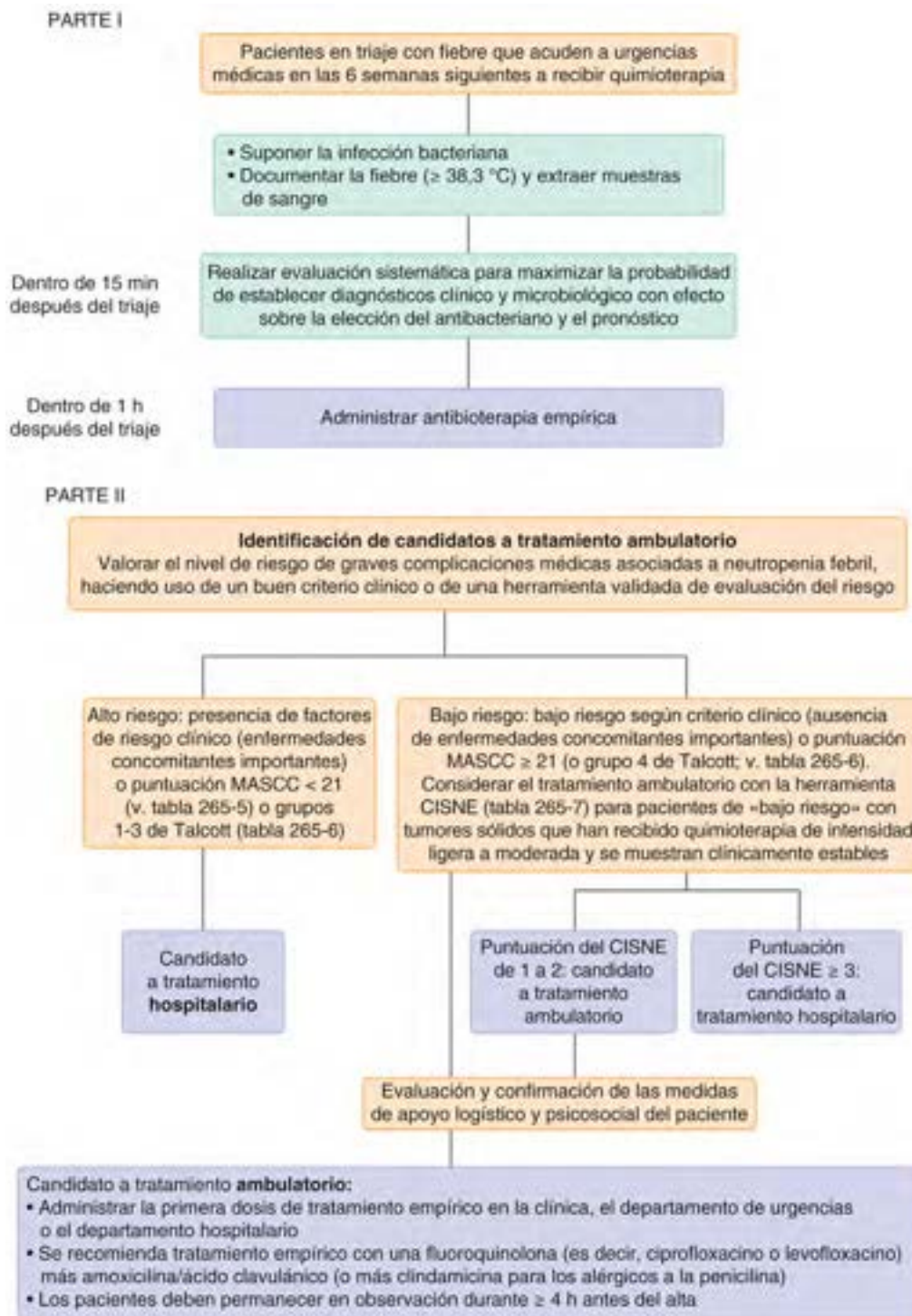


FIGURA 265-1. Resumen de recomendaciones para el abordaje ambulatorio de fiebre y neutropenia en adultos tratados por neoplasia maligna. CISNE, acrónimo inglés de índice clínico de neutropenia febril estable; MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer. (Modificado de Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36:1443-1453.)

pulmonar, infartos esplénicos y neoplasias malignas subyacentes. La fiebre persistente puede indicar infección por un microorganismo que es resistente o no está cubierto por los antibióticos de la terapia empírica elegida, o bien existencia de infección local, como un absceso, que, además, requiere drenaje para su curación. Por otra parte, deben considerarse los patógenos no bacterianos, como los hongos (especialmente de los géneros *Candida* y *Aspergillus*), y se deben considerar y evaluar con prontitud los tratamientos empíricos antimicóticos en caso de fiebre que persiste durante más de 4 a 7 días. En este marco, se han evaluado numerosos fármacos y se ha demostrado su eficacia, entre ellos fármacos azólicos, equinocandinas y polienos.■

Los huéspedes con inmunodeficiencia persistente pueden mantenerse febriles durante semanas, sin que haya podido identificarse la causa. Ante un paciente con fiebre persistente en el que no se ha identificado ningún patógeno,

la duración del tratamiento debe basarse en la integración de los datos clínicos con la mejor estimación del curso del huésped. Como ya se ha indicado, el tratamiento puede suspenderse en pacientes estables y afebriles, siempre y cuando el recuento absoluto de neutrófilos supere las 500 células/ μ l. Si se suspende la antibioterapia de amplio espectro, a continuación, debe someterse al paciente a estrecho seguimiento. Cuando sean pacientes cuyos recuentos de neutrófilos se mantienen en niveles inferiores a 500 células/ μ l, en particular el subconjunto con neutropenia grave y profunda de menos de 100 células/ μ l, una medida prudente consiste en continuar con el tratamiento empírico antibacteriano y antifúngico, con reevaluación de todas las medidas de diagnóstico. En las figuras 265-3 y 265-4 se muestran los algoritmos de tratamiento propuestos para el uso de antimicrobianos empíricos en pacientes neutropénicos febriles después de 2 a 4 días de terapia antimicrobiana empírica y después de 5 días de fiebre persistente, respectivamente.

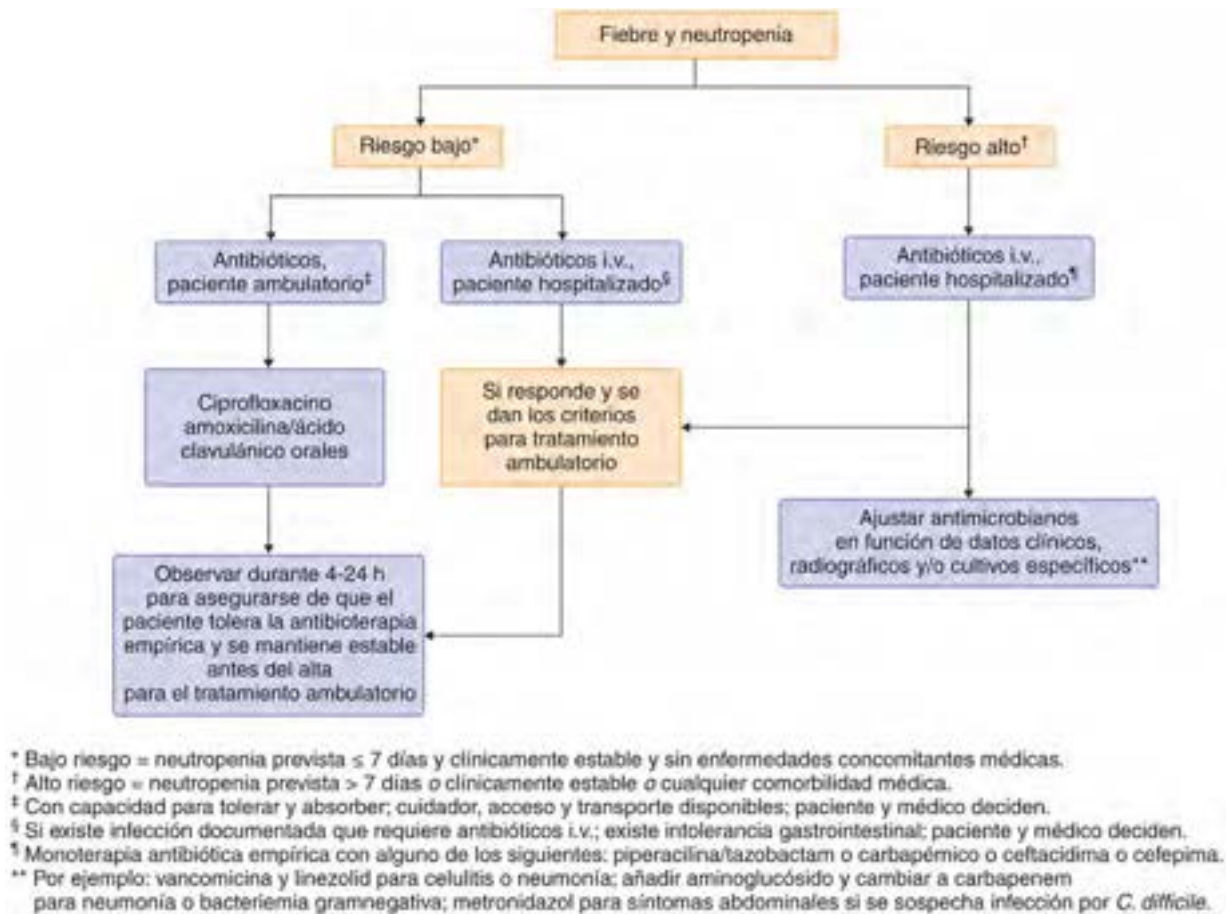


FIGURA 265-2. Manejo inicial de la fiebre ($\geq 38,3$ °C) y la neutropenia ($\leq 0,5 \times 10^9$ células/ml). Datos limitados que avalan la recomendación. i.v., intravenoso. (Modificado de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-e93.)

TABLA 265-6 CLASIFICACIÓN POR GRUPOS DE TALCOTT

GRUPO	CARACTERÍSTICA
I	Pacientes hospitalizados (en el momento del comienzo de la fiebre)
II	Pacientes ambulatorios con enfermedad concomitante aguda que requiere por sí misma hospitalización
III	Pacientes ambulatorios con enfermedad concomitante, pero sin cáncer controlado
IV	Pacientes ambulatorios con cáncer controlado y sin enfermedad concomitante

Adaptado de Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018;36:1443-1453.

TABLA 265-7 ÍNDICE CLÍNICO DE NEUTROPENIA FEBRIL ESTABLE (CISNE)

VARIABLE EXPLICATORIA	N.º DE PUNTOS
Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group ≥ 2	2
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Enfermedad cardiovascular crónica	1
Criterios sobre grado de mucositis según el National Cancer Institute ≥ 2	1
Monocitos $< 200/\mu\text{l}$	1
Hiperglucemia inducida por estrés	2

Las seis variables están integradas en un rango de puntuación de 0 a 8, que clasifica a los pacientes en tres clases pronósticas: bajo riesgo (0 puntos), riesgo intermedio (de 1 a 2 puntos) y alto riesgo (≥ 3 puntos). Adaptado de Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018;36:1443-1453.

En el capítulo 158 se analiza el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos en la prevención de la neutropenia febril. Para el tratamiento de la fiebre establecida en pacientes neutropénicos y para el uso de factores de crecimiento mielóide en pacientes con neoplasias malignas, la American Society of Clinical Oncology y la Infectious Diseases Society of America han publicado directrices basadas en la evidencia.^{8,9} En general, las directrices coinciden y apoyan el uso de factores estimuladores de colonias en circunstancias similares, que indican alto riesgo de complicaciones asociadas a la infección y malos resultados clínicos, como en pacientes con previsión de duración prolongada de la neutropenia, edad avanzada, enfermedad primaria no controlada, afectación hemodinámica, neumonía e infecciones fúngicas invasivas.

La tabla 265-8 resume algunos de los síndromes infecciosos y no infecciosos más frecuentes que afectan a la piel, los pulmones, el tubo digestivo y el sistema nervioso en pacientes inmunodeprimidos. A continuación, se analizan estos síndromes.

SÍNDROMES CUTÁNEOS

Las manifestaciones cutáneas ofrecen pistas sobre una posible bacteriemia, y la aspiración y el cultivo de lesiones sospechosas son tan valiosos como un hemocultivo. La celulitis estreptocócica o estafilocócica ascendente puede aparecer tanto en pacientes inmunodeprimidos¹⁰ como inmunocompetentes. Los abscesos metastásicos son una complicación reconocida del síndrome de bacteriemia por *S. aureus*. La vasculitis necrotizante se asocia de manera característica a infecciones por *P. aeruginosa*; la lesión cutánea del ectima gangrenoso es una lesión eritematosa, indurada y en forma de diana, o en «ojo de buey», con un área de necrosis central a partir de la cual se evidencia la pseudomona por cultivo (fig. 265-5 y cap. 412). No obstante, otras bacterias gramnegativas productoras de endotoxinas se han asociado a lesiones cutáneas similares.

Los pacientes con deficiencia crónica de linfocitos T y deficiente inmunidad celular después de TCMH o de trasplante de órgano sólido, o bien como consecuencia del tratamiento con antagonistas del TNF, pueden presentar infecciones micobacterianas cutáneas. Las micobacterias no tuberculosas suelen causar lesiones nodulares eritematosas y sensibles en la palpación, que pueden ulcerarse. En ocasiones aparecen después de inoculación directa (p. ej., después de un traumatismo o de una intervención de cirugía estética) o, como

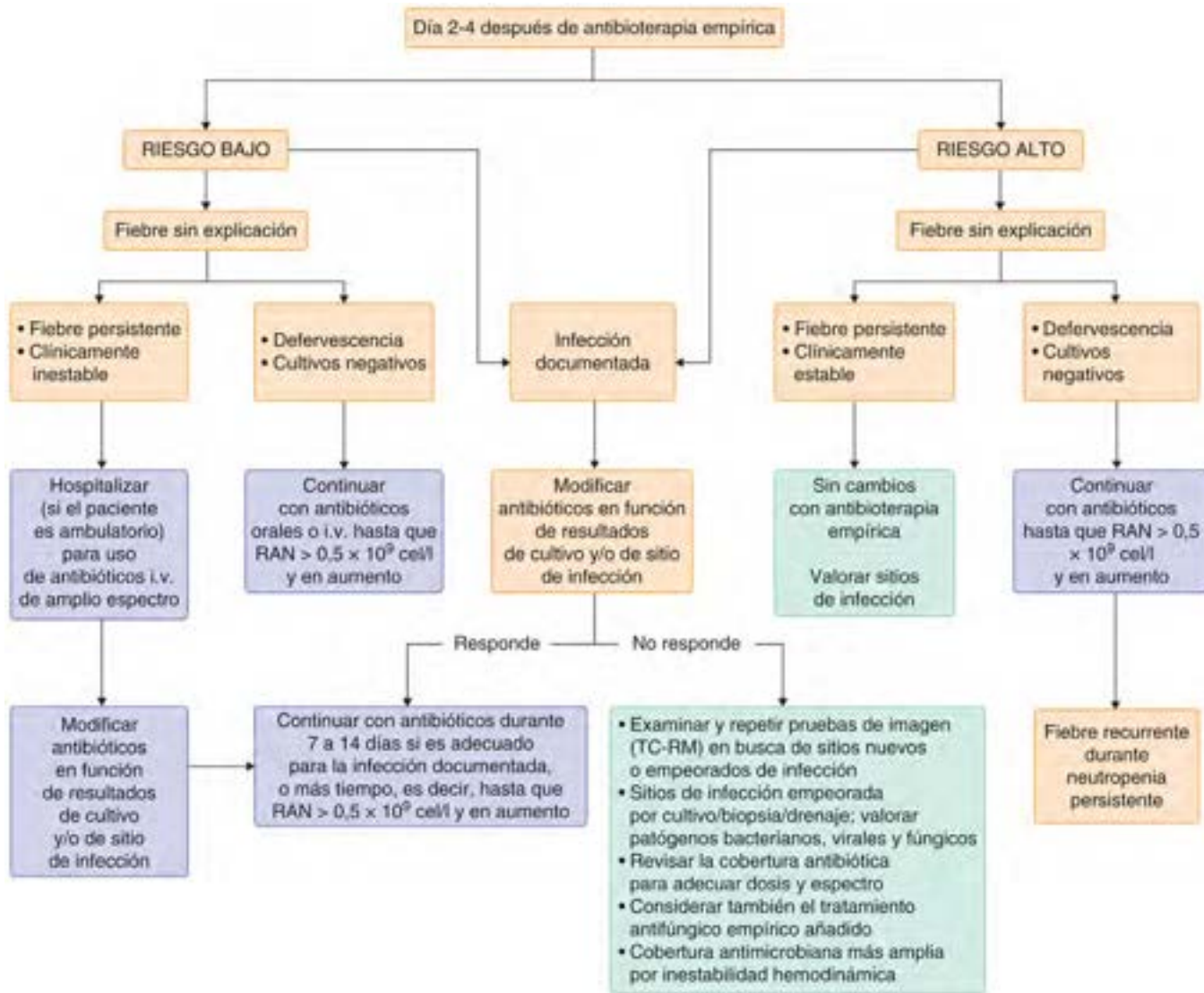


FIGURA 265-3. Reevaluación después de entre 2 y 4 días de antibioterapia empírica. i.v., intravenoso; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada. (Modificado de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-e93.)

es característico en pacientes inmunodeprimidos, como consecuencia de enfermedad diseminada y siembra hematogena (cap. 309). Son especies importantes las micobacterias no tuberculosas de crecimiento rápido (es decir, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus* y *Mycobacterium fortuitum*), *Mycobacterium haemophilum*, a menudo con enfermedad pulmonar concurrente, y *Mycobacterium marinum* después de exposición a agua dulce o salada (fig. 265-6). *M. tuberculosis* es una causa infrecuente de enfermedad cutánea, pero debe tenerse en cuenta en caso de epidemiología indicativa; puede aparecer debido a propagación por contigüidad, por ejemplo, a partir de un ganglio linfático infectado (p. ej., escrofulodermia), o por infección diseminada (p. ej., lupus vulgar).

Las bacterias del género *Nocardia* son otra causa importante de infecciones cutáneas y subcutáneas en huéspedes inmunodeprimidos y con inmunidad normal (cap. 314). Las nocardias son saprófitos ubicuos en el ambiente y presentes en el suelo y pueden causar infección local después de inoculación directa; sin embargo, la nocardiosis cutánea también puede ser el primer signo de enfermedad sistémica en huéspedes inmunodeprimidos. La identificación de infección de la piel o los tejidos blandos por *Nocardia* en pacientes inmunodeprimidos, particularmente en individuos sin antecedentes de traumatismo penetrante, debe llevar a una pronta evaluación de infección diseminada, incluyendo técnicas por imagen de los pulmones y el cerebro. La nocardiosis cutánea tiene una presentación variable, incluidos nódulos subcutáneos (a menudo con una distribución linfocutánea de tipo esporotricóide), úlceras, abscesos, piodermia y celulitis.

En el huésped neutropénico, las infecciones fúngicas diseminadas se reconocen inicialmente por lesiones cutáneas características. En estos individuos, la candidiasis diseminada se presenta en forma de lesiones maculopapulares difusas, eritematosas y algunas veces dolorosas en la palpación. El aspecto de las lesiones cutáneas suele cambiar de carácter con la recuperación de los neutrófilos (fig. 265-7). Las infecciones diseminadas causadas por organismos filamentosos, como hongos del género *Aspergillus*, dan lugar a lesiones similares, pero generalmente menos numerosas y a menudo con algún componente de

necrosis central. Otros hongos filamentosos, y más concretamente los que se caracterizan por producir una infección de elevada carga fúngica, como el género *Fusarium*, causan típicamente más lesiones cutáneas en múltiples estadios de evolución, que van desde pápulas hasta lesiones eritematosas más amplias, con necrosis central. Múltiples hongos filamentosos, como los géneros *Aspergillus* y *Zygomycetes*, también pueden causar lesiones cutáneas primarias, especialmente con ruptura de integridad de la piel. La infección por *Cryptococcus neoformans* puede cursar acompañada de afectación cutánea, con manifestaciones que van desde lesiones de tipo molusco hasta celulitis cutánea primaria, especialmente frecuente en receptores de trasplante de órgano sólido. Las lesiones cutáneas ofrecen la posibilidad de diagnóstico mediante aspiración, biopsia y cultivo.

Las erupciones morbiliformes o los exantemas maculopapulares son frecuentes en pacientes neutropénicos y en receptores de trasplantes. Pueden tener su causa en reacciones a fármacos, EICH y muy diversas infecciones virales. La infección primaria o de reactivación por el virus del herpes, como el CMV y el virus de Epstein-Barr, puede cursar con erupciones cutáneas. El virus del herpes humano 6, la causa principal de exantema súbito en la infancia, es susceptible de latencia y puede causar enfermedad en huéspedes inmunodeprimidos, tanto por reactivación como por infección primaria. La enfermedad puede acompañarse de fiebre, erupción cutánea, mielodipresión y afectación de otros sistemas orgánicos (p. ej., SNC). En pacientes inmunodeprimidos, el adenovirus se adquiere generalmente de forma primaria a través de las vías respiratorias o bien causa enfermedad por reactivación; da lugar a la aparición de fiebre, erupción cutánea y potencialmente a enfermedad que afecta a múltiples sistemas orgánicos (pulmones, tubo digestivo, riñones, hígado, SNC). En los receptores de TCMH, la constelación de síntomas integrada por fiebre, erupción cutánea, diarrea y hepatitis puede confundirse con la sintomatología de EICH grave. La infección por parvovirus B19 es potencialmente grave en huéspedes inmunodeprimidos, y se asocia a fiebre, erupción cutánea y manifestaciones de hemofagocitosis, aunque hay que tener en cuenta también otras

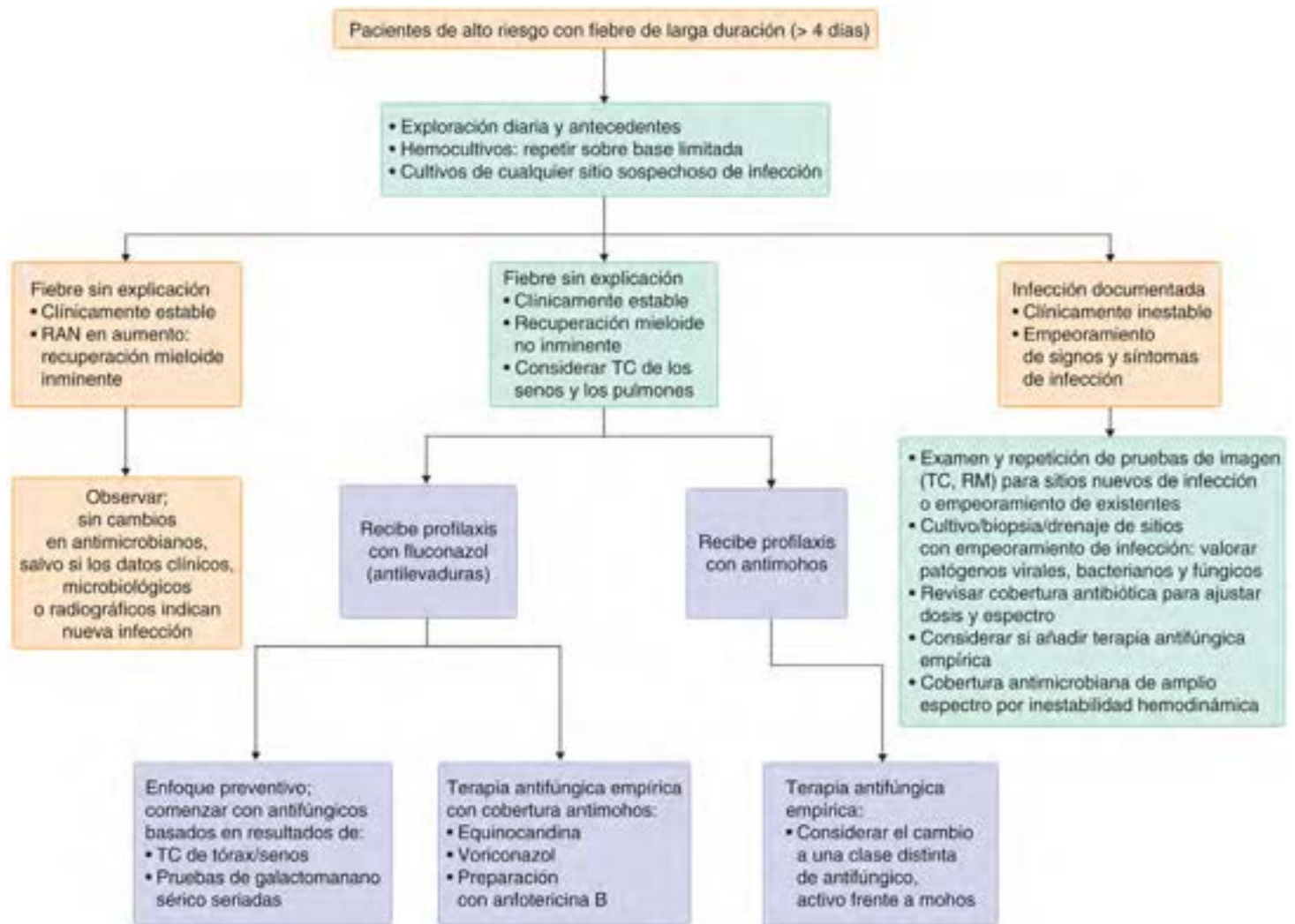


FIGURA 265-4. Paciente de alto riesgo con fiebre después de 4 días de antibioterapia empírica. i.v., intravenoso; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada. (Modificado de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-e93.)

posibles causas infecciosas de síndrome hemofagocítico (cap. 160). La erupción vesicular característica de la reactivación de la varicela es relativamente frecuente en receptores de trasplante de células madre y órganos sólidos con deficiencia crónica de linfocitos T, especialmente en ausencia de profilaxis antiviral. La enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos se asocia a tasas altas de mortalidad, a menos que se inicie de inmediato tratamiento antiviral. Los antivirales administrados como profilaxis a receptores de TCMH y de trasplante de órgano sólido de alto riesgo pueden reducir tanto la morbilidad temprana como la mortalidad tardía asociadas al virus del herpes simple (VHS), al virus de la varicela-zóster (VVZ) y a la enfermedad por CMV, aunque en las estimaciones de riesgo-beneficio deben tenerse en cuenta los efectos farmacológicos adversos.

Existen numerosas causas no infecciosas de erupciones y lesiones cutáneas que son frecuentes en personas inmunodeprimidas, en especial síndromes de hipersensibilidad inducida por fármacos, que pueden ser leves o graves y que pocas veces progresan a necrólisis epidérmica tóxica, potencialmente mortal.

El síndrome de Sweet, o dermatosis neutrofilica febril aguda, se caracteriza por lesiones cutáneas con infiltración neutrofilica en la dermis (v. fig. 411-23). Puede aparecer durante la recuperación inminente de neutrófilos, en el tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos, asociado a diversos fármacos o como una manifestación paraneoplásica, especialmente en neoplasias malignas hematológicas (sobre todo, leucemia mielógena aguda). La biopsia con tinción microbiana y el correspondiente cultivo son esenciales para distinguir estas lesiones de las causas infecciosas de ectima gangrenoso y otras infecciones diseminadas, como las causadas por micobacterias, nocardias y hongos.

SÍNDROMES RESPIRATORIOS

Ante un paciente con síntomas respiratorios de tos, disnea, dolor torácico e hipoxia, inicialmente incluso en ausencia de anomalías radiográficas, debe considerarse la posibilidad de neumonía. Si bien siempre han de tenerse en cuenta las infecciones oportunistas, la causa más frecuente de neumonía en pacientes inmunodeprimidos

es la constituida por patógenos extrahospitalarios, como neumococos y *Haemophilus influenzae*, que pueden dar lugar a neumonía lobulillar o difusa. Los pacientes con respirador se hallan expuestos a riesgo de neumonía estafilocócica o neumonía bacilar gramnegativa secundaria.

Los hongos oportunistas se identifican cada día con mayor frecuencia como causa de infección pulmonar en receptores de trasplantes y pacientes neutropénicos inmunodeprimidos. Las micosis epidémicas, como la blastomicosis, la coccidioidomicosis y la histoplasmosis, pueden manifestarse en los pacientes inmunodeprimidos como una neumonía aguda tras una exposición reciente, lo que obliga a conocer el historial de viajes. Los hongos del género *Candida* suelen colonizar catéteres vasculares y sondas urinarias permanentes, si bien la neumonía por *Candida* es insólita en ausencia de candidiasis sistémica. Aunque en la literatura clásica se ha asociado a un «patrón intersticial» de infiltración pulmonar, la neumonía por hongos del género *Pneumocystis* puede manifestarse como consolidación local o nódulos pulmonares, con inflamación granulomatosa en el estudio anatomopatológico. Los hongos filamentosos, incluidos *Aspergillus*, *Zygomycetes*, *Fusarium* y *Scedosporium*, son difíciles de tratar. A partir de un foco inicial, la infección por *Aspergillus* puede propagarse a través de los vasos pulmonares, lo que prepara el escenario para una hemorragia localizada, que da lugar al signo de halo en las imágenes de tomografía computarizada, infarto y necrosis. Esta situación puede progresar hacia lesiones cavitarias. La aspergilosis pulmonar invasiva se debe generalmente a infección por *Aspergillus fumigatus* y a veces resulta muy difícil de identificar de manera exacta mediante métodos convencionales de detección de infecciones fúngicas. Las técnicas moleculares basadas en hibridación fluorescente *in situ* se contemplan como un método prometedor.¹¹ Estos microorganismos también pueden causar enfermedad primaria de las vías respiratorias y presentar características típicas de la traqueobronquitis, con o sin hallazgos evidentes en las imágenes de tomografía computarizada. La infección ha sido particularmente bien descrita en receptores de trasplante de pulmón, que también pueden presentar afectación de anastomosis bronquial.

Las personas que reciben tratamiento con modificadores biológicos de la respuesta inmunitaria (cap. 33), especialmente antagonistas del TNF, en el marco de enfermedades

TABLA 265-8 SÍNDROMES INFECCIOSOS Y NO INFECCIOSOS FRECUENTES EN HUÉSPEDES INMUNODEPRIMIDOS

SISTEMA ORGÁNICO PRINCIPAL	BACTERIAS	HONGOS	VIRUS	PARÁSITOS Y PROTISTAS	NO INFECCIOSOS
Cutáneo	Bacterias grampositivas y gramnegativas diseminadas, por ejemplo, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Mycobacterium</i> , <i>Nocardia</i>	<i>Candida</i> Hongos filamentosos, por ejemplo, <i>Aspergillus</i> , <i>Zygomycetes</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Scedosporium</i> , <i>Cryptococcus</i>	Herpes simple Varicela-zóster CMV VHH-6 Adenovirus Parvovirus B19	<i>Leishmania</i> <i>Acanthamoeba</i> <i>Naegleria fowleri</i> <i>Balamuthia mandrillaris</i>	Erupciones cutáneas EICH Síndrome de Sweet
Sinopulmonar	Grampositivas y gramnegativas causantes de neumonía <i>S. aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Anaerobias <i>Legionella</i> <i>Nocardia</i> <i>Mycobacterium</i>	Hongos filamentosos, por ejemplo, <i>Aspergillus</i> , <i>Zygomycetes</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Scedosporium</i> , <i>Cryptococcus</i> Hongos endémicos, por ejemplo, <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Virus respiratorios, por ejemplo, VSR Parainfluenza Gripe Adenovirus Virus del herpes en reactivación, por ejemplo, CMV, VVZ	<i>Toxoplasma gondii</i> Síndrome de hiperinfección por <i>Strongyloides stercoralis</i>	Efectos adversos pulmonares relacionados con fármacos Neumonitis (sirolimús) Daño alveolar difuso Síndrome de bronquiolitis obliterante
Gastrointestinal	Enterocolitis neutropénica («tiflitis») Grampositivos-gramnegativos mixtos, anaerobios (<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Clostridium septicum</i>) Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Patógenos diarreicos entéricos <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Campylobacter</i>	<i>Candida</i> Microsporidios	CMV TLPT-VEB Adenovirus Virus de Coxsackie Rotavirus Norovirus	<i>Cryptosporidium</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Cystoisospora belli</i> <i>Cyclospora cayentanensis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>	Efectos adversos relacionado con fármacos, por ejemplo, MFM
Neurológico	Bacterias grampositivas y gramnegativas <i>Listeria monocytogenes</i> Neumococo Meningococo <i>Nocardia</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Sífilis	Hongos filamentosos <i>Cryptococcus</i>	Virus del herpes VHS VHH-6 VVZ Virus JC Virus del Nilo occidental Encefalitis virales diversas	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Acanthamoeba</i> <i>Naegleria fowleri</i> <i>Balamuthia mandrillaris</i>	Efectos adversos relacionados con fármacos, por ejemplo, toxicidad por inhibidores de la calcineurina SERP Convulsiones relacionadas con carbapenémicos Toxicidad del SNC por voriconazol Encefalopatía inducida por cefepima

CMV, citomegalovirus; EICH, enfermedad del injerto contra el huésped; MFM, micofenolato mofetilo; SERP, síndrome de encefalopatía reversible posterior; TLPT-VEB, trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado a virus de Epstein-Barr; VHH-6, virus del herpes humano 6; VHS, virus del herpes simple; VSR, virus sincitial respiratorio, VVZ, virus de la varicela-zóster.



FIGURA 265-5. Ectima gangrenoso. Una mujer de 28 años, con fiebre y neutropenia mientras recibía quimioterapia por leucemia aguda, desarrolló varias pápulas edematosas y dolorosas en la palpación en los muslos. A. Se muestran la costra central y el eritema alrededor. B. Las pápulas se tornaron necróticas en 1-2 días, con formación de escara negra bien delimitada. Los cultivos a partir de la sangre y de la escara necrótica mostraron crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa*. (© DermAtlas; <http://www.DermAtlas.org>.)

autoinmunitarias u otras enfermedades inflamatorias, como artritis reumatoide, psoriasis y enfermedades inflamatorias intestinales, están expuestas a un elevado riesgo de infección pulmonar grave causada por reactivación de *M. tuberculosis*. Estos mismos pacientes también corren mayor riesgo de infecciones fúngicas invasivas, incluida la reactivación de infecciones endémicas, como la histoplasmosis, lo que justifica el refuerzo de la detección sistemática y un alto nivel de sospecha de la enfermedad.

Un problema especialmente frecuente es la neumonitis por reactivación, causada por miembros de la familia del virus del herpes, especialmente CMV, que se presenta con mayor frecuencia en el marco de la depresión crónica de linfocitos T asociada a trasplante. Los virus respiratorios, que infectan a huéspedes inmunodeprimidos con la misma frecuencia que a la población general, causan enfermedades de las vías respiratorias inferiores y neumonitis con mayor frecuencia en huéspedes con inmunode-



FIGURA 265-6. *Mycobacterium marinum*. Un hombre de 20 años con enfermedad de Crohn, en tratamiento con infliximab, desarrolló úlceras en un pie que no cicatrizaron y que habían ido empeorando progresivamente después de un traumatismo y de exposición al agua salada 2 años antes. En los cultivos a partir de la muestra de biopsia de la úlcera creció *Mycobacterium marinum*. A. Dos úlceras necróticas con escara central, eritema alrededor y edema de pie en el momento del diagnóstico. B. Después de 1 mes de tratamiento, puede verse el tejido de granulación en la base de la úlcera, y el eritema y el edema están reducidos. C. Al cabo de 10 meses de tratamiento, las úlceras se cerraron, con hiperpigmentación y escaras residuales.



FIGURA 265-7. Candidiasis diseminada. Una mujer de 60 años, con fiebre durante la neutropenia desarrollada después de recibir tratamiento para leucemia aguda, presentaba lesiones papulares y sensibles en la palpación en las extremidades, el tronco y la espalda. A. Los hemocultivos dieron positivo para *Candida tropicalis*. B. Después de la resolución de la neutropenia, las lesiones desarrollaron un aspecto más pustuloso.

presión celular. Generalmente, los pacientes con inmunodeficiencias celulares muestran cargas virales más altas y diseminación prolongada, lo que causa preocupación por la aparición de resistencias a los antivirales y en el ámbito del control de infecciones.¹²

Las causas no infecciosas de la aparición de infiltrados pulmonares en huéspedes inmunodeprimidos son complicaciones tempranas de la quimioterapia (p. ej., daño alveolar difuso y hemorragia) y complicaciones tardías de EICH y rechazo de órgano (p. ej., síndromes de bronquiolitis obliterante). Ciertos fármacos que se administran con frecuencia en estas poblaciones de pacientes, como el sirolimús, pueden tener un efecto directo de toxicidad sobre el pulmón.

SÍNDROMES GASTROINTESTINALES

Un huésped inmunodeprimido puede presentar diarrea por una amplia variedad de etiologías, infecciosas y no infecciosas,¹³ entre ellas patógenos entéricos convencionales, como *Salmonella* (cap. 292), *Shigella* (cap. 293) y *Campylobacter* (cap. 287). Los pacientes hospitalizados o que lo han estado recientemente y que han recibido ciclos de tratamiento antibiótico presentan con mayor frecuencia infección por *Clostridium difficile* (cap. 280). En huéspedes inmunodeprimidos, la colitis por *C. difficile* puede ser grave y persistente. Más recientemente, el norovirus ha empezado a destacar como causa importante de gastroenteritis crónica en pacientes inmunodeprimidos con diagnósticos habitualmente poco concluyentes y mal atribuidos a síndromes no infecciosos (p. ej., EICH), a veces con malos resultados (cap. 356). En pacientes inmunodeprimidos, varios protozoos intestinales se asocian a diarrea.¹⁴ Tres protozoos acidorresistentes visualizables mediante tinción, los del género *Cryptosporidium* y las especies *Cystoisospora belli* y *Cyclospora cayatanensis*, se asocian con alteraciones predisponentes de inmunidad celular (v. caps. 329 y 332). *Giardia lamblia* se asocia de manera característica a hipogammaglobulinemia. Los microsporidios son una familia de parásitos eucariotas intracelulares obligados que antes se consideraban protozoos, pero que recientemente han sido clasificados taxonómicamente más cerca de los hongos. Además de causar diarrea en pacientes inmunodeprimidos, se caracterizan por su capacidad para causar enfermedad extraintestinal, prácticamente en cualquier otro órgano.

En pacientes inmunodeprimidos, la diarrea aguda o crónica puede deberse a una amplia variedad de patógenos bacterianos, virales y protozoarios, con presentaciones clínicas en gran medida superpuestas, de modo que, en los últimos años, los paneles

moleculares múltiples, con capacidad para detectar rápidamente entre una y dos docenas de potenciales patógenos gastrointestinales, se han convertido en importantes herramientas diagnósticas. Sin embargo, se debe tener precaución con la interpretación, ya que un resultado positivo puede reflejar una infección activa o una colonización asintomática. El intestino delgado es el lugar principal donde se producen la absorción y el metabolismo de los inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolimús); concentraciones sanguíneas elevadas de inhibidores de la calcineurina, hasta alcanzar niveles tóxicos, son signo de enteritis, por ejemplo, debida a rotavirus o *Cryptosporidium*, tal vez como consecuencia de una alteración del metabolismo del fármaco.

El CMV es una causa importante de enfermedad gastrointestinal en los receptores de trasplante y se identifica cada vez con mayor frecuencia en pacientes con una inmunodeficiencia celular no debida a trasplante o sida (cap. 352). Puede afectar a todo el tracto digestivo desde el esófago hasta el ano y los pacientes suelen presentar signos y síntomas de enfermedad diseminada, con fiebre, malestar y supresión de médula ósea (es decir, un síndrome tipo mononucleosis). Los síntomas de gastritis, enteritis y colitis por CMV son anorexia, náuseas, molestias abdominales y diarrea. La infección por CMV también causa ligeras elevaciones de enzimas hepáticas y, muy pocas veces, hepatitis fulminante o pancreatitis, de manera característica en el contexto de infección primaria después de trasplante de hígado o trasplante de páncreas, respectivamente. La mayoría de los laboratorios utilizan ensayos moleculares (ensayos de amplificación de ácido nucleico de CMV o ensayos de antigenemia para la detección de pp65 de CMV) para establecer el diagnóstico de enfermedad gastrointestinal por CMV. Sin embargo, en ocasiones, la sensibilidad de estos ensayos es muy baja o indetectable, debido a que la enfermedad invasiva de los tejidos se encuentra aislada («compartimentada») en el tubo digestivo. En estos casos, se requiere endoscopia para establecer el diagnóstico. De hecho, debido a que, en pacientes inmunodeprimidos, la colitis y la diarrea pueden tener su causa en una amplia variedad de trastornos, como infecciones múltiples, trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado a virus de Epstein-Barr, EICH y toxicidad inducida por fármacos, las dudas en el diagnóstico o una respuesta insuficiente al tratamiento apropiado requieren evaluación adicional mediante endoscopia.

Las personas que han recibido ciclos prolongados de quimioterapia, radioterapia y antibioterapia suelen experimentar proliferación de *Candida* en la mucosa de la boca y el esófago. El VHS y el CMV pueden causar síntomas idénticos a los de la esofagitis

por *Candida*. En pacientes con grave neutropenia, los estreptococos anaerobios y los patógenos gramnegativos como *P. aeruginosa* causan mucositis y faringitis graves. En pacientes con cáncer, estos microorganismos aprovechan los efectos citotóxicos de la quimioterapia, que favorece el desprendimiento de las superficies mucosas y, por consiguiente, predispone a la infección. En ocasiones, los pacientes neutropénicos también desarrollan enterocolitis, que puede ser de origen bacteriano aerobio y anaerobio mixto. La enterocolitis neutropénica, también conocida como tiftitis o síndrome ileocecal, se debe al daño que ocasiona la quimioterapia en la mucosa intestinal dentro del marco de la neutropenia. La presentación suele incluir fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Dado que la enterocolitis neutropénica puede avanzar rápidamente a perforación intestinal, sepsis e insuficiencia orgánica multisistémica, se requieren un diagnóstico rápido y una intervención médica o quirúrgica agresiva.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

En pacientes inmunodeprimidos, los abscesos cerebrales o la meningitis pueden presentarse causados por bacterias grampositivas o gramnegativas, así como por anaerobios.¹⁵ *Listeria monocytogenes* es una causa particularmente frecuente de meningitis en estos pacientes. Las bacterias encapsuladas, como los neumococos y los estafilococos, pueden causar enfermedad metastásica del SNC y meningitis. En pacientes con inmunodeficiencia celular, *C. neoformans* es asimismo una de las principales causas de infección del SNC, que generalmente se presenta como meningitis criptocócica o meningoencefalitis y, a veces, como lesiones parenquimatosas en masa presentes en el cerebro. Los hongos del género *Aspergillus* infectan el SNC tanto por invasión sinusal directa como por diseminación hematogena. Los pacientes con inmunodeficiencia celular pueden desarrollar infección del SNC por *Toxoplasma gondii*, *M. tuberculosis*, *H. capsulatum* o especies de *Nocardia*, ya sea en forma de infección grave por microorganismos latentes, ya sea por reactivación. En pacientes con grave deficiencia inmunitaria también debe considerarse la sífilis del SNC.

Entre las numerosas etiologías virales de la meningoencefalitis en inmunodeprimidos se encuentran los enterovirus, el virus del sarampión, los virus del herpes neurotrópicos (VHS-1, CMV, VVZ) y el virus del herpes humano 6. Puede observarse leucoencefalopatía multifocal progresiva por poliomavirus JC en personas con linfocitopenia CD4 crónica y en receptores de trasplante de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas, así como en individuos tratados con natalizumab, rituximab y posiblemente otros anticuerpos monoclonales inmunomoduladores. Los receptores de trasplante también se encuentran sujetos a un mayor riesgo de meningoencefalitis causada por el virus del Nilo occidental. En pacientes que presentan síntomas del SNC poco después del trasplante, hay que tener en cuenta la posibilidad de que se trate de una grave infección adquirida del donante, causada por el virus del Nilo occidental, el virus de la rabia, el VIH, el virus de la criomeningitis linfocítica y otros virus de transmisión conocida a través de órgano donado.

Además de posibles infecciones oportunistas, en los pacientes inmunodeprimidos deben tenerse en cuenta también las causas no infecciosas de síntomas neurológicos, como toxicidad farmacológica, trastornos inmunológicos, síndromes paraneoplásicos y síndrome de Guillain-Barré. El síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) debe formar parte del diagnóstico diferencial de complicaciones neurológicas en receptores de trasplantes, pacientes con enfermedades autoinmunitarias y los que reciben altas dosis de quimioterapia contra el cáncer, especialmente cuando la presentación clínica incluye la aparición súbita de intenso dolor de cabeza o «cefalear en trueno», convulsiones, confusión y trastornos de la visión. El SEPR puede confirmarse mediante patrones de imagen de TC y resonancia magnética característicos de edema cerebral predominantemente posterior y evidencia angiográfica de vasoconstricción reversible. La causa del PRES puede ser una lesión endotelial, un vasoespasmo o edema asociado a ciertos medicamentos, como los inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolimus).

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Vidal L, Ben Dor I, Paul M, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10. CD003992.
- A2. Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, et al. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6. CD003914.
- A3. Nakane T, Tamura K, Hino M, et al. Cefozopran, meropenem, or imipenem-cilastatin compared with cefepime as empirical therapy in febrile neutropenic adult patients: a multicenter prospective randomized trial. *J Infect Chemother.* 2015;21:16-22.
- A4. Horita N, Shibata Y, Watanabe H, et al. Comparison of antipseudomonal beta-lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:723-729.
- A5. Stern A, Carrara E, Bitterman R, et al. Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1. CD012184.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

DAVID P. CALFEE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CARGA ASISTENCIAL DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. definen las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) como aquellas infecciones que el paciente adquiere mientras está recibiendo tratamiento médico por otras enfermedades. La denominación *infección hospitalaria* se refiere de manera específica a una IAAS que se desarrolla asociada a la asistencia hospitalaria. El desarrollo de infección durante la asistencia sanitaria no se limita, sin embargo, al marco de los hospitales para enfermedades agudas. Se prefiere por ello la denominación de *infección asociada a la asistencia sanitaria*, que hace referencia a un espectro más amplio de infecciones que se desarrollan durante la asistencia sanitaria, con independencia del lugar donde se proporcione esa asistencia, sean hospitales de agudos, centros de asistencia a largo plazo, centros de rehabilitación, centros de diálisis e incluso el domicilio del paciente, para servicios de atención domiciliaria.

La mayor parte de los datos referentes a la incidencia y los resultados de las IAAS proceden de hospitales de agudos.¹ Sobre la base de un estudio de prevalencia puntual llevado a cabo en 183 hospitales de EE. UU. en 2011, se estimó que se producen al año hasta 1,4 millones de IAAS en pacientes hospitalizados, con aproximadamente 75.000 muertes asociadas (tabla 266-1). En 2015 se registró una disminución de la prevalencia de alrededor de un 16%, del 4 al 3,2%.² Estudios europeos anteriores habían estimado que cada año se producen en los hospitales de agudos europeos 4,1 millones de IAAS. Así pues, aproximadamente 1 de cada 14-20 pacientes ingresados en los hospitales de EE. UU. y Europa desarrolla IAAS, lo cual hace de las IAAS una de las complicaciones más frecuentes relacionadas con la asistencia sanitaria. Por otro lado, estos datos indican que las IAAS constituyen 1 de las 10 principales causas de muerte en EE. UU. Si muchas de estas muertes asociadas a IAAS se producen entre pacientes ya gravemente enfermos y con probabilidad elevada de muerte por la enfermedad subyacente, una importante proporción de ellas se registran entre personas que, por lo demás, era previsible que sobrevivieran a la hospitalización. En un estudio monocéntrico, se determinó que el 31% de las muertes hospitalarias estaban posible o probablemente relacionadas con IAAS. Además de mayor riesgo de muerte, los pacientes que desarrollan IAAS sufren otras consecuencias adversas, entre ellas hospitalizaciones prolongadas, intervenciones médicas adicionales y tratamiento antibiótico, malestar y pérdida de capacidad funcional y de ingresos económicos. Estas estadísticas resultan particularmente preocupantes cuando se tiene en cuenta que muchas de las infecciones pueden prevenirse. De hecho, un estudio sistemático llegó a la conclusión de que entre el 55 y el 70% de los cuatro tipos más comunes de IAAS eran evitables mediante estrategias preventivas basadas en la evidencia y actualmente disponibles (v. tabla 266-1).

Aunque la mayoría de las estadísticas sobre IAAS proceden de hospitales de agudos, existen datos que demuestran que estas infecciones constituyen también un problema importante en otros entornos de asistencia sanitaria. Estudios de prevalencia puntual llevados a cabo en centros de asistencia a largo plazo del sistema del Veterans Affairs estadounidense constataron que la prevalencia de IAAS entre los residentes en centros de asistencia prolongada oscilaba entre el 2,4 y el 5,2%. Se estima que la carga global de IAAS en los residentes en centros de asistencia a largo plazo es de 1,64 a 3,83 millones de infecciones al año en EE. UU. y de al menos 2,6 millones de infecciones al año en Europa. Las infecciones relacionadas con un acceso vascular son las IAAS más frecuentes entre los pacientes que requieren hemodiálisis crónica por nefropatía terminal, con una incidencia comunicada de 1,1 a 5,5 episodios por cada 1.000 días de catéter, y se asocian a cifras más altas de morbilidad, hospitalización y muerte.³ La magnitud de las IAAS relacionadas con la asistencia prestada en otros entornos, como centros de cirugía ambulatoria y de endoscopia, no ha sido exhaustivamente estudiada, aun estando tales infecciones perfectamente descritas.

BIOPATOLOGÍA

Las IAAS pueden ser causadas por organismos que forman parte de la flora normal del paciente (es decir, infección endógena) o por patógenos adquiridos durante la exposición a la asistencia sanitaria (infección exógena), a través de las manos contaminadas

TABLA 266-1 ESTIMACIONES DE CARGA, COSTOS Y EVITABILIDAD DE INFECCIONES FRECUENTES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA EN HOSPITALES DE EE. UU.

TIPO DE INFECCIÓN	NÚMERO DE INFECCIONES AL AÑO [†]	COSTO* ATRIBUIBLE MEDIO POR INFECCIÓN [‡]	TASA DE LETALIDAD [§]	PROPORCIÓN EVITABLE
Infección urinaria	28.100-176.700	749-1.007 dólares	2,3%	65-70%
Infección urinaria asociada a catéter	19.024-119.626			
Infección del sitio quirúrgico	50.800-281.400	11.087-34.670 dólares	2,8%	55%
Neumonía	50.800-281.400	14.806-28.508 dólares	14,4%	55%
Neumonía asociada a respirador	19.863-110.027			
Infección del torrente circulatorio	20.700-140.200	6.461-29.156 dólares	12,3%	65-70%
Infección del torrente circulatorio asociada a vía central	17.388-117.768			
Infección por <i>C. difficile</i>	23.700-155.000	5.682-9.124 dólares	2,9%	

*En dólares estadounidenses de 2007.

[†]Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014;370:1198-1208.

[‡]Scott RD. The direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2009. Disponible en: http://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf. Acceso el 14 de agosto de 2017.

[§]Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Jr, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007;122:160-166.

^{||}Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, et al. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:101-114.

de los profesionales sanitarios, del entorno, de equipos médicos contaminados, de otros pacientes o de visitas. Diversos factores contribuyen al desarrollo de una IAAS y, en muchos casos, las IAAS son de naturaleza multifactorial. Estos factores se relacionan con el agente patógeno, el huésped, las intervenciones de asistencia sanitaria específica que recibe un paciente, el entorno de la asistencia sanitaria y los métodos que se siguen en el desarrollo de las intervenciones. Las estrategias de prevención de IAAS se centran en la eliminación, reducción o modificación de uno o más de estos factores de riesgo.

Factores relacionados con el patógeno

Existen diversos factores relacionados con el agente patógeno que contribuyen a que un organismo cause infección. Estos factores son el reservorio normal del organismo, el modo de transmisión (p. ej., por contacto directo o indirecto, gotitas respiratorias, partículas transportadas por el aire), la capacidad de supervivencia en superficies y objetos inanimados, la capacidad de producción de biopelícula y los factores de virulencia y resistencia a fármacos antimicrobianos y, en el caso de ciertos organismos (p. ej., *Clostridium difficile*), también a desinfectantes.

Factores relacionados con el huésped

Muchos factores relacionados con el huésped se asocian a incremento del riesgo intrínseco de uno o más tipos de infección, con independencia de la asistencia sanitaria recibida. No obstante, cuando un paciente con uno o varios de estos factores de riesgo accede al sistema sanitario, tales factores contribuyen a aumentar el riesgo de IAAS. Estos factores de riesgo son edad (los recién nacidos y los ancianos son quienes corren un mayor riesgo de infección, por desarrollo incompleto o envejecimiento del sistema inmunitario, respectivamente), obesidad, consumo de tabaco, gravedad de la enfermedad y ciertos trastornos médicos (p. ej., quemaduras, nefropatía o hepatopatía terminales, diabetes mal controlada, ciertos tipos de cáncer, deficiencia inmunitaria congénita o adquirida). Estos factores reflejan depresión del sistema inmunitario o fisuras en otros mecanismos normales de defensa del huésped. Muchos de ellos no son susceptibles de intervención sobre ellos o no pueden ser modificados de manera eficaz a corto plazo, mientras que las actuaciones que abordan factores de riesgo modificables (p. ej., obesidad, consumo de tabaco, diabetes mellitus no controlada) pueden reducir el riesgo de IAAS en futuros episodios de asistencia sanitaria.

Factores relacionados con la asistencia sanitaria

Los factores de riesgo de IAAS relacionados con la asistencia sanitaria son los derivados de actuaciones destinadas a tratar o proporcionar efectos beneficiosos a trastornos médicos que padece el paciente, pero que incorporan al mismo tiempo un aumento del riesgo de infección. Estos factores pueden alterar las defensas normales del huésped o la flora microbiológica normal del paciente. Los factores de riesgo relacionados con la asistencia sanitaria son el uso de dispositivos invasivos (p. ej., catéteres venosos centrales, sondas urinarias, tubos endotraqueales), las intervenciones quirúrgicas, la exposición a antibióticos, el tratamiento con medicamentos inmunodepresores y la hospitalización prolongada. Dado que cada una de estas intervenciones supone cierto incremento del riesgo de infección, debe reevaluarse con frecuencia la relación riesgo/beneficio de cada actuación para no exponer al paciente a riesgos innecesarios. Por ejemplo, los catéteres venosos centrales y las sondas urinarias permanentes son importantes factores de riesgo de infección primaria del torrente circulatorio y de infección urinaria, respectivamente. En un paciente con verdadera necesidad médica de uno de estos dispositivos, las ventajas

del catéter son superiores al riesgo de infección. Sin embargo, una vez que el paciente se recupera del trastorno que requirió su inserción, los riesgos asociados al dispositivo superan las ventajas.

La exposición a los antibióticos es un factor de riesgo perfectamente conocido de colonización e infección por microorganismos multirresistentes (MMR) y de desarrollo de infección por *C. difficile* (ICD), en virtud de un mecanismo conocido como presión selectiva del antibiótico. El uso de antimicrobianos es frecuente en hospitales de agudos y en otros centros de atención sanitaria, como centros de asistencia a largo plazo, centros de diálisis y consultas de asistencia ambulatoria. Un estudio de prevalencia puntual de 2009 realizado en 25 hospitales europeos llegó a la conclusión de que el 29% de los pacientes hospitalizados habían recibido uno o más antimicrobianos durante su estancia hospitalaria. En un estudio de 2011, la prevalencia general del uso de antimicrobianos entre pacientes en 183 hospitales de EE. UU. fue del 49,9%. No obstante, la prevalencia del uso de antimicrobianos mostró considerable variación entre los distintos departamentos de los hospitales, desde un 2,9% en salas de recién nacidos hasta un 77,3% en unidades de cuidados intensivos de cirugía. Y, lo que es aún más importante: los estudios realizados en los departamentos de atención de agudos, de atención de crónicos y de hemodiálisis han puesto de manifiesto que del 25 al 75% del uso de antimicrobianos es innecesario o inapropiado. El uso inadecuado e innecesario de antimicrobianos incluye la administración de pautas de antimicrobianos de espectro más amplio o durante un tiempo más prolongado de lo necesario, el uso de antibióticos que no poseen actividad frente al patógeno causal, el tratamiento en función de resultados de pruebas que no reflejan la presencia de infección (p. ej., contaminación de muestra, colonización asintomática), el uso de antibacterianos para el tratamiento de trastornos que no se deben a infección bacteriana (p. ej., infecciones virales respiratorias) y la prescripción de dosis inapropiadas de un antibiótico. El mal uso o el uso excesivo de antimicrobianos en el ámbito de la asistencia extrahospitalaria también es un problema conocido en EE. UU. y en otros países, entre ellos muchos en los que los antibióticos pueden adquirirse sin receta. Este uso inapropiado de fármacos antimicrobianos introduce un riesgo innecesario de desarrollo de complicaciones de la antibioterapia, como ICD, infección por MMR e intoxicación, y constituye un importante objetivo de intervención.

Factores relacionados con la prestación de asistencia sanitaria

En este grupo de factores de riesgo se incluyen aquellos que se introducen como resultado del modo en el que se presta la asistencia sanitaria. Estos factores de riesgo no ofrecen ningún beneficio potencial a los pacientes, sino que más bien solo comportan riesgo. Los factores de riesgo asociados a la prestación de asistencia sanitaria son, entre otros, deficiencias en la higiene de manos cuando está indicada o en el uso de técnicas asépticas o estériles en intervenciones invasivas, prácticas no seguras de inyección (p. ej., acceder a un vial multidosis con una aguja usada) y falta de limpieza y desinfección o esterilización adecuadas del entorno del paciente y del equipo e instrumental médico. Estos riesgos son todos ellos modificables y por ello constituyen objetivos importantes en el marco de las iniciativas para la prevención de IAAS. El uso de antibióticos, al que ya se ha hecho referencia como factor de riesgo relacionado con la asistencia sanitaria y específico del paciente, puede considerarse también como factor de riesgo relacionado con la prestación de asistencia. A diferencia de lo que sucede con otros fármacos, el uso y la utilización incorrecta de antibióticos en un paciente o una población inducen

riesgos en la población general a través de cambios en la ecología microbiana (es decir, selección y aumento de la prevalencia de patógenos resistentes a antimicrobianos).

Muchos de estos factores relacionados con la prestación de asistencia sanitaria son el resultado de un seguimiento deficiente de las prácticas recomendadas basadas en la evidencia para la prevención de infecciones. A pesar del reconocimiento de que una mala práctica de higiene de manos es una causa destacada de transmisión de patógenos, de la existencia de directrices nacionales e internacionales primordiales y de las iniciativas para mejorar las prácticas de higiene de manos entre los profesionales sanitarios, el seguimiento de las prácticas recomendadas al respecto entre el personal sanitario sigue siendo inaceptablemente bajo. En EE. UU. se han referido tasas medias de cumplimiento por parte de los profesionales sanitarios inferiores al 50%, existiendo estudios individuales que han notificado tasas del orden del 20% en algunas unidades de cuidados intensivos (UCI). De forma similar, siguen identificándose prácticas inseguras de inyección como causa de transmisión de patógenos de origen sanguíneo relacionada con la asistencia sanitaria, como los virus de la hepatitis B y C.

En los últimos años, se ha asistido a un creciente reconocimiento del papel de la contaminación ambiental en la transmisión de patógenos asociados a la asistencia sanitaria.⁴ Dicha contaminación por estos organismos es frecuente y muchos de ellos persisten en el medio sanitario durante períodos prolongados. Por ejemplo, la contaminación ambiental por *C. difficile* se ha detectado en hasta el 100% de las habitaciones hospitalarias ocupadas por pacientes con ICD, mientras que se ha detectado *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en las superficies del entorno del paciente en alrededor del 70% de las habitaciones de hospital ocupadas por pacientes infectados y colonizados por SARM. Algunos estudios, aunque no todos, han identificado tasas altas similares de contaminación ambiental por patógenos gramnegativos multirresistentes. Esta contaminación puede dar lugar a transmisión entre pacientes por contaminación transitoria de las manos de los profesionales de la asistencia sanitaria y de los equipos o por contacto directo del paciente con el entorno contaminado. Diversos estudios han puesto de manifiesto que el ingreso en una habitación de hospital en la que el anterior ocupante estaba infectado o colonizado por SARM es un factor de riesgo importante de adquisición del organismo. No obstante, la contaminación ambiental es un factor de riesgo de IAAS potencialmente modificable. La limpieza y desinfección del entorno y de los equipos médicos portátiles compartidos por los pacientes son a menudo subóptimas. Por ejemplo, un estudio multicéntrico llevado a cabo en 36 hospitales de agudos en EE. UU. observó que, al inicio del estudio, solo el 48% de las superficies del entorno de alto riesgo se limpiaban durante las labores rutinarias de limpieza tras el alta del paciente. La mejora en las prácticas de limpieza y otras actuaciones para reducir la carga microbiana del entorno se ha asociado a reducción del riesgo de contraer infecciones por MMR e ICD. La identificación de estrategias óptimas para reducir o eliminar el riesgo que representa para los pacientes un entorno de atención sanitaria contaminado es un área de investigación activa, en la que se estudian métodos para mejorar las rutinas de limpieza y desinfección, así como nuevos métodos de desinfección. Los brotes recientes de infección debidos a dispositivos médicos contaminados (p. ej., duodenoscopios, dispositivos enfriadores-calentadores utilizados en procedimientos de cirugía cardiotorácica) subrayan el papel esencial que tienen la limpieza y la desinfección o esterilización de los equipos médicos en la prevención de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Además de la limpieza y desinfección de las superficies del entorno

y de la desinfección y esterilización de los equipos médicos compartidos, las actuaciones de control de las infecciones ambientales son importantes para evitar que los pacientes contraigan patógenos por exposición a agua (p. ej., especies de *Legionella*) y aire (p. ej., hongos ambientales) en el marco de la asistencia sanitaria.

Patógenos en infecciones asociadas a la asistencia sanitaria

Los organismos identificados más a menudo en las infecciones asociadas a dispositivos y procedimientos (es decir, infección del torrente circulatorio asociada a vía central [ITCAVC], infección urinaria asociada a sondaje, neumonía asociada a respirador [NAR] e infección del sitio quirúrgico [ISQ]) varían de algún modo entre los diferentes tipos y localizaciones de infección. En general, en EE. UU., 10 grupos de patógenos constituyen el 75% de los patógenos identificados en infecciones relacionadas con dispositivos e intervenciones y comunicadas a los CDC a través de la National Healthcare Safety Network entre 2011 y 2014.⁵ Estos grupos de patógenos y la proporción referida de patógenos que representan son *Escherichia coli* (15%), *Staphylococcus aureus* (12%), género *Klebsiella* (8%), estafilococos coagulasa-negativos (8%), *Enterococcus faecalis* (7%), *Pseudomonas aeruginosa* (7%), *Candida albicans* (7%), género *Enterobacter* (4%), *Enterococcus faecium* (4%) y otros géneros de *Enterococcus* (4%). Muchos de estos patógenos forman parte de la flora endógena del paciente, de modo que el debate sobre los organismos que pueden contraerse durante la exposición a la asistencia sanitaria sigue abierto.

Microorganismos multirresistentes

Un problema cada día más preocupante es la resistencia a los antimicrobianos adquirida por muchas de las bacterias patógenas que son causa común de IAAS (tabla 266-2). Los MMR representan una importante amenaza sanitaria, porque las infecciones causadas por muchos de estos patógenos multirresistentes se han vinculado a peores resultados que los observados en el caso de cepas del mismo organismo, pero sensibles a antimicrobianos, como son estancia hospitalaria excesivamente larga, aumento de los costos de la asistencia sanitaria y mayor mortalidad, con tasas cercanas al 50% en algunos estudios. Entre las posibles explicaciones al incremento de resultados adversos asociado a infecciones por MMR se encuentran presencia de enfermedad subyacente más grave, retrasos en el inicio de un tratamiento eficaz y uso de un tratamiento más tóxico y menos eficaz para abordar la infección. Independientemente de su causa, los malos resultados asociados a infecciones por MMR subrayan la necesidad urgente de medidas preventivas eficaces y de desarrollar nuevos antibióticos con actividad frente a estos MMR, especialmente frente a bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos (BGN-RMF).

Los microorganismos pueden desarrollar resistencia a antimicrobianos a los que antes eran sensibles por diversos mecanismos, entre ellos inducción, mutación genética y adquisición de nuevo material genético (p. ej., conjugación con transferencia de material genético entre células mediante plásmidos o transposones). No obstante, en el marco de la asistencia sanitaria, la transmisión de MMR de un paciente a otro es más frecuente que el desarrollo de resistencia nueva por parte de un organismo anteriormente sensible dentro del microbioma preexistente del paciente. Los factores de riesgo identificados en relación con la adquisición de MMR son exposición a antibióticos, exposición frecuente y prolongada a instalaciones sanitarias (p. ej., hospitales, residencias de ancianos),

TABLA 266-2 TASAS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA ENTRE COLONIAS PATÓGENAS AISLADAS EN INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

MICROORGANISMO	CLASE DE ANTIBIÓTICO	PROPORCIÓN DE COLONIAS AISLADAS RESISTENTES AL ANTIBIÓTICO		
		EE. UU. (2011-2014)*	UCI EN 43 PAÍSES DE ASIA, ÁFRICA, EUROPA Y LATINOAMÉRICA (2007-2012) [†]	UCI EN 13 PAÍSES EUROPEOS (2014) [‡]
<i>Staphylococcus aureus</i>	Penicilinas antiestafilocócicas (p. ej., oxacilina, meticilina)	42-57%	36-62%	25%
Especies de <i>Klebsiella</i>	Cefalosporinas de amplio espectro	10-28%	63-71%	44%
	Carbapenémicos	3-13%	14-20%	8%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenémicos	8-28%	34-43%	28%
<i>Enterococcus faecium</i>	Glucopéptidos (vancomicina)	58-86%	NR	NR
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenémicos	33-69%	66-77%	64%
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporinas de amplio espectro	13-24%	62-66%	17%
	Carbapenémicos	1-2%	5-8%	1%
	Fluoroquinolonas	29-49%	64-70%	NR

*Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37:1288-1301.

[†]Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries, for 2007-2012. *Am J Infect Control.* 2014;42:942-956.

[‡]European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016—Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. Stockholm: ECDC;2016. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-acquired-intensive-care-units-annual>. Acceso 12 de agosto de 2017.

NR, no registrado; UCI, unidades de cuidados intensivos.

prácticas deficientes de control de infecciones entre los profesionales sanitarios, contaminación ambiental por MMR y prevalencia de MMR entre otros pacientes dentro de las mismas instalaciones sanitarias.

Entre los patógenos notificados a los CDC entre 2011 y 2014 como causa de infecciones asociadas a dispositivos e ISQ, alrededor del 20% presentaba perfiles de sensibilidad antimicrobiana que respondían a la definición de multirresistencia de los CDC (v. tabla 266-2). Nótese que entre el 58 y el 86% de las colonias aisladas de *Enterococcus faecium* fueron resistentes a la vancomicina (ERV) y entre el 42 y el 57% de las colonias aisladas de *S. aureus* eran resistentes a la meticilina (SARM). Estos patógenos grampositivos multirresistentes han sido identificados durante décadas como importantes patógenos asociados a la asistencia sanitaria. Más recientemente, la aparición de resistencias a múltiples fármacos entre diversos patógenos gramnegativos ha sido reconocida como creciente amenaza global para la salud de las personas que reciben asistencia sanitaria (cap. 289). Por ejemplo, aproximadamente el 55% de las colonias aisladas de *Acinetobacter baumannii* comunicadas a los CDC en 2011-2014 mostraron resistencia adquirida al menos a un fármaco entre tres o más clases de antibióticos. Estas definiciones de multirresistencia también se identificaron en el 13% de las colonias aisladas de *Klebsiella* y en el 14% de las de *P. aeruginosa*. La resistencia antimicrobiana es un problema importante en muchas regiones del mundo. Por ejemplo, datos del Consorcio Internacional de Control de Infecciones Hospitalarias relativos las unidades de cuidados intensivos de 43 países de Asia, Europa, África y Latinoamérica recogidos entre 2007 y 2012 constataron resistencia a la meticilina en el 61% de las colonias de *S. aureus* y resistencia a la cefalosporina de amplio espectro en el 66% de las colonias aisladas de *Klebsiella pneumoniae* y en el 63% de las de *E. coli*. La falta de una definición estandarizada de multirresistencia limita las comparaciones directas de los datos de resistencia entre diferentes poblaciones. Se han propuesto definiciones estándar para multirresistentes, ampliamente resistentes y panresistentes. La adopción de estas u otras definiciones estandarizadas es necesaria para un conocimiento más completo de la carga global de resistencia antimicrobiana entre los patógenos asociados a la asistencia sanitaria.

Un ejemplo de aparición y rápida diseminación de BGN-RMF es el de las enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC), en particular la *K. pneumoniae* (cap. 289). La resistencia a carbapenémicos entre estos organismos era infrecuente en EE. UU. antes del año 2000, cuando menos del 1% de las colonias aisladas de *K. pneumoniae* notificadas a los CDC mostraban tal resistencia. En 2009-2010, entre un 8 y un 13% de las colonias aisladas de *K. pneumoniae* en infecciones asociadas a hospitales eran resistentes a los carbapenémicos. En EE. UU., la resistencia a carbapenémicos entre las enterobacterias se debe, sobre todo, a la producción de carbapenemasa de *K. pneumoniae* (KPC), una enzima serina β -lactamasa de clase A que hidroliza todos los antibióticos β -lactámicos. La enzima KPC, descrita por primera vez en 2001, es codificada por el gen *bla_{KPC}* transportado en un plásmido transmisible que también lleva otros genes, los cuales confieren resistencia a otras clases de agentes antimicrobianos. Así pues, además de la resistencia a carbapenémicos, estos organismos muestran resistencia a otros antibióticos β -lactámicos y a otras clases de antibióticos.

La condición de portador asintomático de MMR es relativamente frecuente en personas con exposición a asistencia sanitaria. En realidad, los pacientes con infecciones por MMR clínicamente manifiesta representan una proporción pequeña de la carga total de estos patógenos. Se han referido tasas de portadores de SARM del 4,6 al 13,6% entre pacientes de hospitales, del 2 al 22% entre pacientes de diálisis ambulatoria y del 10 al 100% entre residentes en centros de asistencia a largo plazo. Se ha comunicado, asimismo, que la prevalencia de portadores de ERV entre pacientes hospitalarios y entre pacientes en diálisis ambulatoria oscila, respectivamente, entre el 6,3 y el 67% y entre el 0 y el 16%. Los estudios que incluyeron una variedad de BGN-RMF notificaron tasas de portadores del 19 al 32% en pacientes de UCI y pacientes hospitalizados con diarrea, del 25% en residentes en centros de asistencia prolongada y del 16% en pacientes en hemodiálisis crónica. Los estudios centrados específicamente en las ERC mostraron tasas de prevalencia que oscilan entre el 2 y el 5,4% en pacientes hospitalarios de alto riesgo en EE. UU. y entre el 2 y el 49% en pacientes de centros de asistencia de postagudos en Israel. Estos portadores asintomáticos desempeñan un papel destacado en la epidemiología de las infecciones por MMR. En primer lugar, corren riesgo importante de posterior infección por el organismo colonizador, de modo que hasta un tercio de los portadores de SARM, ERV y BGN-RMF desarrollan infección sintomática en 12 meses. En segundo lugar, los portadores asintomáticos de MMR pueden contribuir a la transmisión de estos organismos dentro del sistema sanitario, a través de la contaminación de su entorno y de las manos de los profesionales sanitarios, de la ropa y de los equipos médicos. De hecho, diversos estudios han demostrado que el riesgo de adquirir un MMR, como SARM, ERV y BGN-RMF, durante la hospitalización guarda relación con la prevalencia, o presión de colonización, de ese MMR entre otros pacientes. Por último, el ingreso en la habitación de un hospital cuyo anterior ocupante estaba colonizado o infectado por SARM, ERV o BGN-RMF se ha asociado a un aumento del riesgo de contraer dichos organismos.

No obstante, existen algunos datos alentadores en lo referente a la incidencia de ciertos MMR, especialmente SARM. En EE. UU., la incidencia de aparición de infecciones invasivas hospitalarias por SARM bajó un 54% entre 2005 y 2011. Durante el mismo período la incidencia de infecciones invasivas por SARM entre pacientes en diálisis (un grupo con una tasa de infección invasiva por SARM en torno a 100 veces mayor que la

de la población general) se observó que también había disminuido considerablemente en EE. UU. Estos cambios tuvieron lugar a pesar de la aparición de SARM extrahospitalario como causa importante de infecciones de piel y tejidos blandos entre personas sin los típicos factores de riesgo asociados a la asistencia sanitaria y pese a la inclusión de SARM extrahospitalario como patógeno adquirido en la asistencia sanitaria.⁶ En el Reino Unido, entre 2004 y 2012, se observó una reducción del 86% en el número de casos de bacteriemia por SARM a través de un sistema de notificación obligada. La causa concreta de estas disminuciones observadas en IAAS por SARM es incierta y es posible que se relacione con mejoras en las prácticas básicas de control de infecciones, con introducción de medidas específicas de prevención de SARM o con otros cambios en la epidemiología de este patógeno. Existen también ejemplos del éxito de la contención con otros MMR. Por ejemplo, la propagación de ERC en los hospitales israelíes ha disminuido considerablemente gracias a una intervención de alcance nacional.

Clostridium difficile

C. difficile, agente etiológico de la colitis pseudomembranosa, es la causa más frecuente de diarrea infecciosa asociada a asistencia sanitaria (cap. 280). Aunque existe ICD extrahospitalaria,⁷ la mayoría de los casos se asocian a la prestación de asistencia sanitaria. Del análisis de los datos de los CDC desde 2010 se desprende que el 94% de los casos de ICD estaban asociados a exposición por asistencia sanitaria, pero que el 75% habían comenzado fuera del hospital (p. ej., en la comunidad o en centros de asistencia a largo plazo). Las manifestaciones clínicas de la ICD abarcan desde el estado de portador asintomático hasta diarrea leve y colitis potencialmente mortal, megacolon tóxico y septicemia. Se ha notificado que la mortalidad global asociada a ICD oscila entre el 2 y el 6%, siendo considerablemente más alta entre pacientes que desarrollan megacolon tóxico y otras manifestaciones de la enfermedad. En comparación con pacientes sin ICD, los pacientes hospitalarios que desarrollan ICD presentan una prolongación del tiempo de hospitalización, y entre el 15 y el 30% de estos pacientes experimentan al menos una recidiva, habitualmente entre 1 y 2 meses después del episodio inicial. Las personas que experimentan recidiva tienen una probabilidad del 50 al 60% de futuras recidivas. Las estimaciones de los costos hospitalarios atribuibles a ICD oscilan entre 5.682 y 9.124 dólares por caso (en dólares estadounidenses de 2007), sumando un costo total de 1.000 a 4.800 millones de dólares al año.

En la actualidad se registran más IAAS por *C. difficile* que por SARM. La incidencia de ICD en pacientes hospitalizados en EE. UU. se multiplicó por más de dos entre los años 2000 y 2009. Los datos de los CDC indican que, en EE. UU., se producen al año aproximadamente 250.000 casos de *C. difficile*. Además de una incidencia aumentada de ICD, la tasa de mortalidad relacionada con *C. difficile* aumentó más de 4 veces en EE. UU. durante la pasada década, causando aproximadamente 14.000 muertes al año. Los incrementos observados en la incidencia y la mortalidad relacionadas con ICD se asociaron de forma temporal a la aparición y la diseminación de la cepa 027/NAP1/BI de *C. difficile*, que parece estar ligada a una mayor mortalidad y a tasas más altas de recidiva que otras cepas en circulación. Identificada inicialmente en Norteamérica, esta cepa epidémica se ha diseminado ahora por todo el mundo.

El problema de *C. difficile* se extiende más allá del entorno de los hospitales de agudos. Por ejemplo, los datos correspondientes a Ohio indican que el 62% de los casos de ICD en 2006 se produjeron en residencias de ancianos. Los datos de los CDC han puesto de manifiesto que el 20% de las ICD de inicio hospitalario se produce entre personas con ingreso reciente en una residencia de ancianos y que dos tercios de los casos de ICD de inicio en residencias de ancianos afectan a personas a las que se les ha dado recientemente el alta de un hospital para enfermedades agudas. Estos hallazgos demuestran la compleja epidemiología de la ICD.

El desarrollo de ICD es un proceso en dos pasos que requiere, en primer lugar, la entrada de *C. difficile* en el organismo por transmisión fecal-oral y, después, la presencia o introducción de factores que hagan posible la progresión hacia la enfermedad sintomática. Si bien algunas personas sanas sin exposición a asistencia sanitaria son portadores intestinales de *C. difficile*, la entrada del organismo por contacto con el sistema sanitario desempeña un papel fundamental en la epidemiología de la ICD. La transmisión en el ámbito de la asistencia sanitaria puede producirse por exposición a organismos presentes en las manos de los profesionales sanitarios, en las superficies del entorno o en los equipos médicos. La contaminación de manos del personal sanitario es frecuente después de contacto con la piel o el entorno de personas con ICD.⁸ En ausencia de prácticas eficaces de higiene de manos, es posible que los profesionales sanitarios contaminados transmitan el microorganismo a otros pacientes. La contaminación de los equipos médicos y del entorno por *C. difficile* también es frecuente. Las pruebas realizadas en habitaciones de hospital han identificado *C. difficile* en superficies del entorno hasta en el 100% de las habitaciones de pacientes residentes con ICD y en el 33% de las habitaciones de pacientes sin ICD. Las superficies habitualmente contaminadas son las barandillas de las camas, mesillas, teléfonos, botones de llamada y manguitos de presión arterial. Las esporas de *C. difficile* son resistentes a la destrucción mediante muchos de los desinfectantes hospitalarios habituales y pueden persistir en el medio durante mucho tiempo, contribuyendo así al riesgo de exposición a un ambiente contaminado. Se ha observado que los pacientes ingresados en una habitación de hospital cuyo ocupante anterior tenía ICD corren

mayor riesgo de desarrollo de infección que los ingresados en habitaciones de hospital cuyo ocupante anterior no padecía ICD.

Una vez que se ha ingerido *C. difficile*, el desarrollo de ICD sintomática se asocia a diversos factores. El principal es que el paciente esté recibiendo antibióticos, que alteran la flora intestinal normal y permiten que *C. difficile* se multiplique hasta alcanzar valores más altos y producir toxinas que conducen a la enfermedad. Aunque la exposición a cualquier antimicrobiano puede incrementar el riesgo de desarrollo de ICD, la clindamicina, las cefalosporinas de tercera generación, las penicilinas y las fluoroquinolonas suponen el más alto riesgo. Otros factores que se han asociado a riesgo incrementado de desarrollo de ICD son el tratamiento con quimioterápicos citotóxicos y la medicación inhibidora de ácidos gástricos (inhibidores de la bomba de protones), la ausencia de desarrollo de respuesta de anticuerpos frente a *C. difficile* y la edad avanzada (es decir, superior a 64 años).

Virus

Virus respiratorios

En el ámbito de la asistencia sanitaria, virus respiratorios comunes, como el de la gripe, pueden ser transmitidos por personal, visitantes y pacientes, causando enfermedad adquirida en el ámbito hospitalario. Las tasas más altas de morbilidad y mortalidad se han observado entre quienes adquieren la infección durante la hospitalización, probablemente por presencia de enfermedad médica subyacente importante. A pesar de los diversos estudios que han asociado tasas más altas de vacunación de profesionales sanitarios a tasas más bajas de transmisión hospitalaria de gripe, la vacunación frente a la gripe entre los profesionales sanitarios sigue siendo relativamente baja. Ello ha llevado a numerosos estamentos públicos sanitarios y asociaciones profesionales a exigir políticas de vacunación obligatoria contra la gripe para todos los profesionales sanitarios aptos para ello. La transmisión, asociada a la asistencia sanitaria, de virus respiratorios de nueva aparición, como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) en 2003, el virus de la gripe pandémica en 2009 y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV, del inglés *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) en 2013, subraya la importancia de la vigilancia sindrómica para hacer posible la rápida identificación de pacientes con enfermedades potencialmente comunicables y la aplicación de las medidas adecuadas de control de la infección.

Virus de transmisión sanguínea

Si bien las pruebas sanguíneas sistemáticas para la detección de virus de transmisión sanguínea (VTS), como los de las hepatitis B y C y el virus de la inmunodeficiencia humana, han reducido de manera sustancial la incidencia de infecciones por VTS asociadas a la asistencia sanitaria, continúa produciéndose transmisión de estos patógenos en el ámbito sanitario. La mayor parte de los casos de transmisión de VTS asociados a asistencia sanitaria se producen en la actualidad por seguimiento deficiente de las prácticas básicas recomendadas para el control de la infección. Las prácticas de riesgo en relación con las inyecciones (p. ej., reutilización de jeringuillas, contaminación de viales multidosis, uso inapropiado y desinfección deficiente de los dispositivos de control de la glucosa que se utilizan para múltiples pacientes) y la limpieza, la desinfección y la esterilización inadecuadas de los equipos médicos y del entorno de asistencia sanitaria (p. ej., instalaciones de diálisis) han sido identificadas en diversos brotes recientes de transmisión de VTS entre pacientes. Se ha registrado una gran proporción de casos de transmisión de virus de las hepatitis B y C asociados a asistencia sanitaria ambulatoria y en centros de asistencia a largo plazo, lo cual subraya la importancia de los programas de prevención de infecciones en todo el sistema de atención para la salud. La transmisión de VTS del profesional sanitario al paciente es infrecuente, pero puede producirse, habitualmente en el marco de intervenciones invasivas «propensas a exposición», pero también como resultado del desvío de medicamentos por parte de los profesionales de atención sanitaria. Existen directrices disponibles para ayudar al personal sanitario y a los centros de asistencia sanitaria a minimizar el riesgo que supone para los pacientes un profesional sanitario infectado por VTS que, al mismo tiempo, permiten a la mayoría de estos profesionales sanitarios continuar interviniendo en la atención al paciente (e-tabla 266-1).

Hongos

Candida albicans y otras especies de *Candida* representan en torno al 9,3% de todos los patógenos notificados a los CDC entre 2011 y 2014 como causa de infecciones asociadas a dispositivos y de ISQ, lo cual sitúa estos hongos entre los patógenos más comunes implicados en IAAS. La reciente aparición de *C. auris* multirresistente como causa de brotes asociados a centros de asistencia sanitaria subraya aún más la importancia del género de hongos *Candida* en la epidemiología de las IAAS. La exposición en el entorno sanitario a hongos ambientales, como los del género *Aspergillus*, puede dar lugar a IAAS especialmente en huéspedes inmunodeprimidos. Dicha exposición y la infección resultante se asocian sobre todo a medidas inadecuadas de control ambiental durante la construcción, la demolición o los daños por agua en centros de asistencia sanitaria. Un brote que afectó a múltiples estados de EE. UU., debido sobre todo a *Exserohilum rostratum* y asociado a inyecciones contaminadas de metilprednisolona, puso de manifiesto que la medicación contaminada y otros productos médicos son potenciales fuentes adicionales de exposición a patógenos fúngicos durante la asistencia sanitaria.

Infecciones asociadas a dispositivos

Infecciones del torrente circulatorio asociadas a vía central

Las ITCAVC son infecciones sanguíneas que se producen en pacientes con una vía central y sin ninguna otra fuente identificada de infección. El desarrollo de ITCAVC se asocia a estancias hospitalarias prolongadas, riesgo incrementado de muerte y costos hospitalarios más elevados que los registrados en pacientes, por lo demás similares, que no desarrollan ITCAVC (v. tabla 266-1). No obstante, las tasas de morbilidad y mortalidad varían considerablemente dependiendo del patógeno causal y de las características del paciente en el que se ha producido la infección. Aunque las ITCAVC son consideradas a menudo como una complicación que se registra entre pacientes de UCI, el uso de catéteres venosos centrales en unidades hospitalarias distintas de las UCI se ha extendido considerablemente en las últimas décadas. Así pues, la incidencia y la carga global de ITCAVC en secciones distintas de las UCI superan ahora a menudo las registradas en las UCI. Las ITCAVC constituyen asimismo un problema importante en personas no hospitalizadas que llevan catéteres venosos centrales, como las que reciben alimentación parenteral crónica total, quimioterapia o diálisis, en el marco de la asistencia ambulatoria o domiciliaria.

Las infecciones del torrente circulatorio por catéteres venosos centrales son en gran parte consecuencia de la contaminación o la colonización de la superficie externa o de la superficie intraluminal del catéter. Esta contaminación se produce bien durante la inserción del catéter bien después de esta, en relación con diversos aspectos del uso y cuidado del catéter. Se han identificado estrategias eficaces para reducir el riesgo de contaminación del catéter durante la inserción y mientras se mantiene *in situ*.⁹ Dicho estudio ha determinado el desarrollo de directrices de base científica para la prevención de las infecciones relacionadas con catéter vascular (v. e-tabla 266-1). El «paquete para vía central» se refiere a un reducido número de medidas de base científica que, utilizadas conjuntamente, pueden reducir el riesgo de ITCAVC incluso más de lo que cabría esperar cuando se introduce cada componente por separado. El paquete para vía central incluye higiene de manos, máximas precauciones de barrera durante la inserción (es decir, uso de bata y guantes estériles y de gorro quirúrgico y mascarilla por parte del operador y cobertura del paciente con un paño estéril de cuerpo completo), antisepsia de la piel con clorhexidina, elección del sitio óptimo de inserción (es decir, evitar la localización femoral en pacientes adultos) y revisión diaria de la necesidad de catéter, con retirada inmediata de los catéteres que ya no son necesarios. En lo referente al uso de un antiséptico cutáneo antes de la inserción del catéter venoso central, un reciente ensayo aleatorizado ha determinado que una solución antiséptica cutánea de clorhexidina-alcohol proporciona mayor protección a corto plazo frente a infecciones relacionadas con el catéter que una solución de povidona yodada-alcohol.¹¹ Otras actuaciones que se han asociado a reducciones de las tasas de ITCAVC son la cobertura del sitio de inserción con una gasa estéril o vendaje transparente semipermeable, la limpieza del sitio de inserción del catéter con un antiséptico (como clorhexidina), el uso de técnica aséptica en el acceso y la manipulación del catéter, la limpieza del conector del catéter con un desinfectante antes de acceder a la luz para la administración de medicamentos u otros productos o para la aspiración de sangre y el uso de catéteres recubiertos con antisépticos o antimicrobianos en pacientes ingresados en la UCI. La adopción generalizada del paquete de medidas para vía central y de otras estrategias de prevención de ITCAVC se asocia a una importante reducción de la incidencia de estas infecciones en los hospitales estadounidenses. Datos de los CDC muestran una disminución del 50% en la incidencia de ITCAVC en los hospitales de EE. UU. entre 2008 y 2014.

Infecciones urinarias asociadas a catéter

La infección urinaria asociada a catéter (IUAC) es una infección de las vías urinarias que se desarrolla en un paciente que tiene implantada o ha tenido recientemente una sonda vesical permanente. Como ocurre en la patogenia de las infecciones del torrente circulatorio relacionadas con catéter, las IUAC se desarrollan por introducción de patógenos en la vejiga como resultado de la contaminación o la colonización de la superficie externa o interna del catéter. Entre los pacientes con sondaje urinario permanente, la incidencia de bacteriuria es del 3 al 8% al día, y entre el 10 y el 25% de los pacientes con bacteriuria desarrollarán posteriormente síntomas de infección de vías urinarias.

Para reducir el riesgo de IUAC se recomienda aplicar una serie de medidas básicas, como técnica aséptica durante la inserción, mantenimiento de una limpieza e higiene adecuadas, fijación del catéter para evitar el movimiento de pistón de este dentro de la uretra y el mantenimiento de un sistema cerrado sin obstáculos al flujo de orina desde la vejiga hasta el sistema de recogida.¹⁰ Se ha estimado que, mediante la aplicación de tales prácticas, sería posible prevenir entre el 65 y el 70% de las IUAC que se producen en hospitales de agudos. Diversos estudios han demostrado que las sondas uretrales permanentes se insertan a menudo por razones erróneas y que muchos catéteres insertados inicialmente por una indicación apropiada permanecen insertados incluso cuando la indicación inicial de sondaje se ha resuelto. Ello se debe en parte a la falta de conocimiento de las indicaciones para la inserción de la sonda o de las opciones existentes en relación con las alternativas al uso de sondas uretrales permanentes. Otros estudios han llegado a la conclusión de que, a menudo, los médicos no son conscientes de que su paciente lleva una sonda urinaria. Así pues, es posible que la mayor oportunidad de prevención de IUAC consista en evitar la

E-TABLA 266-1 SELECCIÓN DE GUÍAS Y RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

TEMA GENERAL	TEMA ESPECÍFICO	GUÍAS Y RECOMENDACIONES
Infecciones asociadas a dispositivos	Infecciones asociadas al catéter vascular	Marschall J, Mermel LA, Fakih M, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2014;35:753-771. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. <i>Clin Infect Dis.</i> 2011;52:1087-1099. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. <i>Clin Infect Dis.</i> 2009;49:1-45. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2014;35:464-479.
	Infecciones urinarias asociadas al catéter	Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. http://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/cauti/index.html Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. <i>Clin Infect Dis.</i> 2010;50:625-663.
	Neumonía asociada al respirador/neumonía asociada a la asistencia sanitaria	Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for preventing health care-associated pneumonia, 2003. <i>MMWR Recomm Rep.</i> 2004;53(RR-3):1-36. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2014;35:915-936. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. <i>Clin Infect Dis.</i> 2016;63:e61-e111.
	Dispositivos electrónicos cardiovasculares implantables	Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. <i>Circulation.</i> 2010;121:458-477.
Infecciones del sitio quirúrgico	Berrios-Torres SJ, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. <i>JAMA Surg.</i> 2017;152:784-791. Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SJ, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2014;35:605-627. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. <i>Am J Health Syst Pharm.</i> 2013;70:195-283.	
Patógenos asociados a la asistencia sanitaria	<i>Clostridium difficile</i>	Dubberke ER, Carling P, Carrico R, et al. Strategies to prevent <i>Clostridium difficile</i> infections in acute care hospitals: 2014 update. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2014;35:628-645. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for <i>Clostridium difficile</i> infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). <i>Clin Infect Dis.</i> 2010;31:431-455.
	Microorganismos multirresistentes	Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings. http://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/MDRO/index.html
	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina	Calfee DP, Salgado CD, Milstone AM, et al. Strategies to prevent methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> transmission and infection in acute care hospitals: 2014 update. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2014;35:772-796. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> infections in adults and children. <i>Clin Infect Dis.</i> 2011;52:1-38.
	<i>Enterobacteriaceae</i> resistentes a los carbapenémicos	Centers for Disease Control and Prevention. Facility guidance for control of carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> (CRE)—November 2015 update CRE toolkit. www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html
	Patógenos de transmisión hemática	Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, et al. SHEA guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2010;31:203-232. Centers for Disease Control and Prevention. Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus-infected health-care providers and students. <i>MMWR Recomm Rep.</i> 2012;61:1-12.
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in health-care settings, 2005. <i>MMWR Recomm Rep.</i> 2005;54(RR-17):1-137.
Gestión del uso de antimicrobianos		Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. <i>Clin Infect Dis.</i> 2016;62:e51-e77.
Prevención general de infecciones		Centers for Disease Control and Prevention. Guide to infection prevention in outpatient settings: minimum expectations for safe care. 2011. http://www.cdc.gov/hai/settings/outpatient/outpatient-care-guidelines.html Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. <i>MMWR Recomm Rep.</i> 2002;51(RR-16):1-45. World Health Organization. WHO guidelines on hand hygiene in health care. 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. 2007. http://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. <i>MMWR Recomm Rep.</i> 2003;52(RR-10):1-42. Rutala WA, Weber DJ; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008. http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/Disinfection_Nov_2008.pdf

inserción innecesaria de catéter y la pronta retirada de catéteres que ya no son necesarios. El desarrollo de protocolos que definan de manera explícita las indicaciones para la inserción de catéteres urinarios, la introducción de actuaciones que recuerden a los médicos la reevaluación de la conveniencia del sondaje del paciente y protocolos impulsados por el personal de enfermería que permitan a este retirar sondas urinarias innecesarias parecen asociarse a menor uso de sondas y a tasas más bajas de IUAC.

Neumonía asociada a respirador

En pacientes hospitalizados, la ventilación mecánica es uno de los factores de riesgo más comunes para el desarrollo de neumonía. La ventilación mecánica y las medidas necesarias para proporcionar ventilación mecánica (p. ej., intubación endotraqueal, sedación) incrementan el riesgo de infección pulmonar a través de distintos mecanismos, entre ellos aumento del riesgo de aspiración de secreciones orofaríngeas y gastrointestinales y deterioro del reflejo de la tos. Desde el punto de vista tanto clínico como epidemiológico, la NAR es un diagnóstico difícil de establecer con certeza, por la naturaleza subjetiva de muchas de las variables consideradas (p. ej., datos de radiografía de tórax, cambios en las características de las secreciones de las vías respiratorias), la existencia de explicaciones alternativas para las anomalías clínicas y radiográficas (p. ej., síndrome de disnea aguda, atelectasia) y la dificultad para determinar si los resultados de los cultivos de vías respiratorias corresponden a una verdadera infección o colonización de estas. Para reducir al mínimo posible la subjetividad ligada al diagnóstico de NAR, se ha propuesto una nueva clasificación de vigilancia que define las características de todos los episodios adversos asociados a respirador (EAR), en lugar de la actual definición de NAR.¹¹

Sobre la base de un estudio de prevalencia puntual, la neumonía es uno de los dos tipos más frecuentes de IAAS, y aproximadamente el 39% de los casos se presentan asociados a respiración mecánica. Estas infecciones se asocian a tasas de mortalidad y costos para la asistencia sanitaria que se encuentran entre los más altos de todas las IAAS (v. tabla 266-1). Distintos estudios indican que al menos el 55% de los casos de NAR podrían prevenirse. Como ocurre con otras infecciones asociadas a dispositivos, evitar el uso del dispositivo es la forma más eficaz de prevenir la infección. Para prevenir la NAR y otras complicaciones de la respiración mecánica, el uso de métodos no invasivos de respiración mecánica, la reducción al mínimo del uso de sedación (p. ej., si es posible, tratamiento de los pacientes sin recurrir a sedantes, interrupción de la sedación diaria y evaluación de las condiciones del paciente para su extubación tan pronto como esté preparado) y la movilización temprana pueden eliminar, o al menos reducir, la duración de la respiración mecánica. Para los pacientes que requieren respiración mecánica, se recomiendan las siguientes medidas sistemáticas para la prevención de NAR: limpieza, desinfección, esterilización, uso y mantenimiento adecuados del equipo de respiración; reducción al mínimo posible de la acumulación de secreciones por encima del manguito del tubo endotraqueal, y elevación de la cabecera de la cama (salvo que exista contraindicación médica). La higiene oral sistemática, realizada habitualmente con un antiséptico como la clorhexidina, también es una estrategia que suele aplicarse y que puede ser beneficiosa, aunque los datos que la respaldan son limitados. En algunos ensayos aleatorizados controlados, la descontaminación digestiva u orofaríngea selectiva se ha asociado a reducción significativa de la NAR, aunque este enfoque no ha sido aun ampliamente adoptado como referencia asistencial en EE. UU., debido, al menos en parte, a la preocupación por el hecho de que dichas medidas induzcan selección de microorganismos resistentes a antimicrobianos.

Otras infecciones relacionadas con dispositivos

Con los avances registrados en el campo de las tecnologías médicas en los últimos años, se han producido importantes mejoras en las características de los dispositivos médicos existentes y en el desarrollo de nuevos dispositivos implantables para abordar y tratar diversos trastornos médicos, en particular aquellos que afectan a los sistemas cardiovascular y nervioso. Estos dispositivos son aparatos electrónicos cardiovasculares implantables, como marcapasos y cardioversores desfibriladores, dispositivos de asistencia ventricular, estimuladores profundos del cerebro y bombas intratecales. Los beneficios potenciales que ofrecen dichos dispositivos a los pacientes suponen cierto riesgo de infección relacionada con el dispositivo.

Infecciones del sitio quirúrgico

Las ISQ se desarrollan en la localización de una intervención de cirugía. Aunque solo una proporción relativamente pequeña de pacientes que se someten a una intervención quirúrgica desarrollan posteriormente ISQ, y aunque la mortalidad global asociada a ISQ es relativamente baja, el número absoluto de ISQ y el costo global y la carga de morbilidad y mortalidad asociadas a estas infecciones son elevados, dado el volumen de intervenciones quirúrgicas que se realizan anualmente (v. tabla 266-1). Distintos factores contribuyen al riesgo de ISQ: localización específica y tipo de intervención quirúrgica, duración de la intervención, hipoxia tisular en el sitio quirúrgico, contaminación de la herida por organismos exógenos o endógenos, técnica quirúrgica, medidas perioperatorias de prevención de la infección, controles ambientales, relacionados con la temperatura, la humedad y la pureza del aire en la sala de operaciones, estado médico subyacente del paciente, consumo de tabaco y otros factores que pueden incrementar el riesgo inherente de infección. Si bien algunos de estos factores no son susceptibles de corrección, muchos

de ellos sí lo son y se ha probado que diversas actuaciones reducen el riesgo de ISQ. De hecho, mediante la aplicación sistemática de medidas de prevención de base científica se ha estimado que podrían prevenirse el 55% de las ISQ. El uso de técnica estéril, la preparación preoperatoria de la piel con un antiséptico,¹² la administración de profilaxis antimicrobiana en los 60 min previos a la incisión quirúrgica, el mantenimiento de la normotermia y el control perioperatorio de la glucosa son medidas que se ha demostrado que reducen el riesgo de infección asociado a una amplia variedad de intervenciones quirúrgicas. En algunos tipos de intervenciones quirúrgicas se ha demostrado, asimismo, que el uso de oxígeno suplementario (p. ej., fracción del 80% de oxígeno inspirado) en el perioperatorio puede reducir el riesgo de ISQ. Aunque existen aún posibilidades de mejora, los datos de vigilancia comunicados entre 2008 y 2014 en EE. UU. por los hospitales a la National Healthcare Safety Network de los CDC mostraron una reducción del 17% en la incidencia de ISQ asociada a 10 procedimientos quirúrgicos frecuentes.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

Muchas IAAS pueden prevenirse. Así se reconoció ya a mediados del siglo XIX, cuando Semmelweis demostró una llamativa reducción en el número de muertes relacionadas con septicemia entre las pacientes del ala de maternidad después de la aplicación de un plan para mejorar la higiene de manos entre los profesionales de la asistencia sanitaria. En los años setenta se llevó a cabo un estudio multicéntrico que permitió cuantificar con mayor claridad el grado en el que era posible prevenir las IAAS. En ese estudio, se determinó que el 32% de las IAAS podían prevenirse mediante el establecimiento de un programa eficaz de control de infecciones. Estimaciones más recientes, que han tenido en cuenta nuevas investigaciones y la tecnología desarrollada a lo largo de tres décadas después de ese primer estudio, sugieren que entre el 55 y el 70% de algunas de las IAAS más frecuentes pueden prevenirse. La investigación científica y la experiencia clínica han conducido a la publicación de directrices de base científica para la prevención de IAAS (v. e-tabla 266-1).

Las estrategias de prevención de las IAAS han sido diseñadas para corregir uno o más de los factores asociados a la transmisión de patógenos o al desarrollo de infección por organismos endógenos o exógenos. Las estrategias para la prevención de IAAS se describen en ocasiones en función de dos esquemas de categorización, que clasifican la medida sobre la base de su aplicabilidad en la prevención de diversas IAAS o bien en función de la prioridad que debe darse a una medida en relación con el programa global de prevención de IAAS en el centro de asistencia sanitaria. El primer esquema clasifica las medidas como estrategias de prevención de la infección «horizontales» o «verticales». Las estrategias de prevención horizontales son aquellas con las que potencialmente se pueden prevenir una amplia variedad de IAAS o la transmisión de varios patógenos. Por otro lado, las estrategias verticales son aquellas cuyo objetivo es un patógeno concreto. Ejemplos de estrategias de prevención horizontales son la higiene de manos, la educación de los profesionales sanitarios, la limpieza y desinfección ambientales, la administración de antimicrobianos y el uso de técnica aséptica en intervenciones invasivas. Las estrategias verticales o de prevención de un patógeno concreto consisten en el uso de intervenciones que se aplican en pacientes de los que se sabe o se sospecha que están colonizados o infectados por un patógeno, con la finalidad de prevenir su transmisión. La prevención de su transmisión puede suponer la interrupción de sus vías normales de transmisión (p. ej., contacto físico, gotas, aire), pruebas de vigilancia activa del patógeno (p. ej., SARM) para detectar a portadores asintomáticos que pueden actuar como reservorios no reconocidos para su transmisión, tratamiento de descolonización dirigido a personas identificadas como portadoras del patógeno de interés (p. ej., SARM) y programas de vacunación (p. ej., campañas de vacunación contra la gripe para el personal sanitario).

El segundo esquema de categorización clasifica las actuaciones como medidas de prevención básicas o avanzadas (o especiales). Las medidas básicas son aquellas que deben aplicarse de manera sistemática en todos los centros de asistencia sanitaria. Las medidas básicas para hospitales de agudos son la mayoría de los abordajes horizontales arriba descritos, así como algunos abordajes verticales, como las precauciones basadas en la transmisión. Las actuaciones avanzadas o especiales son intervenciones adicionales que puede llevar a cabo un centro cuando las medidas básicas no son suficientes para controlar debidamente o prevenir las IAAS o la transmisión de uno o más agentes patógenos específicos dentro del centro. Este abordaje es compatible con las recomendaciones y directrices de los CDC y de diversas asociaciones de profesionales que promueven un abordaje escalonado en la aplicación de las distintas estrategias de prevención de IAAS (v. e-tabla 266-1). La elección de estrategias específicas aplicables en un centro sanitario concreto debe basarse en una valoración de riesgos, en los datos y la epidemiología locales, en las pruebas y directrices científicas, en los requisitos de autorización y reglamentación y en cálculos de costo-beneficio específicos para el centro. Muchas de las estrategias que se han mostrado eficaces para la prevención de infecciones asociadas a dispositivos e ISQ ya han sido comentadas. Se tratan con más detalle a continuación diversas estrategias adicionales de prevención.

Gestión del uso de antimicrobianos

La gestión del uso de antimicrobianos se refiere a las actuaciones diseñadas para mejorar el empleo de estos fármacos, favoreciendo la elección de una pauta antimicrobiana ópti-

ma (es decir, el fármaco, la dosis, la duración y la vía de administración más apropiados) para un paciente concreto. Los objetivos de un programa de gestión del uso de antimicrobianos son optimizar los resultados clínicos (p. ej., curar la infección relacionada con el uso de antimicrobianos, reducir al mínimo la toxicidad y otros efectos adversos) y limitar la presión selectiva de los antimicrobianos que impulsa la aparición de cepas resistentes. Los programas multidisciplinares de gestión del uso de antimicrobianos se asocian a varios resultados positivos, como reducciones significativas en el uso de antimicrobianos, tasas más bajas de resistencia antimicrobiana entre patógenos asociados a la asistencia sanitaria, reducción de la incidencia de resultados adversos asociados al uso de antibióticos (p. ej., toxicidad, ICD) e importantes reducciones de los costos asociados a los antimicrobianos.

Los programas de gestión del uso de antimicrobianos con buenos resultados han utilizado diversos enfoques, habiéndose publicado directrices que describen tales estrategias (v. e-tabla 266-1).^{12,13} Una de las más eficaces y utilizadas es la limitación del formulario y la solicitud de autorización previa a la prescripción de ciertos antibióticos (p. ej., antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, asociados a importante toxicidad o caros). Un segundo enfoque que ha sido considerado como estrategia esencial para las actividades de gestión del uso de antimicrobianos es la auditoría prospectiva de la idoneidad del tratamiento antimicrobiano prescrito, con comunicación de resultados al médico prescriptor y valoración de la posibilidad de optimización del tratamiento (p. ej., reducir o ampliar el espectro del tratamiento, suspenderlo o alterar la dosis de fármaco o el intervalo de dosificación sobre la base de los datos clínicos disponibles). Otras iniciativas incluidas en programas de gestión del uso de antimicrobianos de éxito son la educación, el desarrollo de directrices y vías clínicas, el apoyo a las decisiones asistido por ordenador y los protocolos para optimizar la conversión de la vía de administración de parenteral a oral cuando sea adecuado. Aparte de los retos habituales asociados a la aplicación de actuaciones que requieren un cambio en el comportamiento humano y en la práctica clínica, los programas de gestión del uso de antimicrobianos deben abordar también los problemas y las cuestiones de gran complejidad y en continuo cambio vinculados a las resistencias antimicrobianas.

Aunque una proporción cada vez mayor de hospitales de agudos y centros de asistencia a largo plazo están introduciendo programas de uso de antimicrobianos, muchos de estos programas no cuentan con los recursos adecuados para alcanzar su máximo potencial. Asimismo, se ha reconocido también la necesidad de desarrollar programas de este tipo en otros entornos de atención sanitaria, como hospitales de agudos a largo plazo, centros de diálisis y consultas externas.

Tratamiento de descolonización

El término descolonización hace referencia a la administración o aplicación de antimicrobianos o antisépticos a un paciente para eliminar o reducir la carga como portador de uno o más patógenos. Por ejemplo, la descontaminación orofaríngea o digestiva selectiva se ha utilizado en la prevención de NAR e ISQ tras intervención quirúrgica colorrectal, respectivamente. Más recientemente, se ha estudiado la descolonización tópica como intervención horizontal para la prevención de diversas IAAS y la prevención de la transmisión de distintos patógenos. Varios estudios cuasi experimentales, con planteamiento antes-después, han asociado el uso de clorhexidina para el baño diario de los pacientes (frente a jabón no antimicrobiano) con importantes reducciones en las infecciones del torrente circulatorio, como ITCAVC, infección por MMR, contaminación de hemocultivo y contaminación del medio y de los profesionales sanitarios. Hasta la fecha, se han publicado dos estudios de calidad sobre los baños de clorhexidina. Un ensayo multicéntrico y aleatorizado por grupos, llevado a cabo en ocho UCI de adultos y en una unidad de trasplante de médula ósea en EE. UU., constató que los baños diarios con clorhexidina, frente a jabón no medicado, se asociaban a una reducción del 23% en el resultado combinado de infección por SARM y ERV.¹⁴ Un estudio similar en UCI pediátricas puso de manifiesto una importante reducción en la incidencia de bacteriemia en el análisis por protocolo, si bien la diferencia observada en el análisis por intención de tratar no llegó a tener significación estadística.¹⁵ Un tercer ensayo aleatorizado por grupos llevado a cabo en 74 UCI de adultos en EE. UU. determinó que la administración a todos los pacientes de UCI de tratamiento descolonizador, consistente en la aplicación intranasal de mupirocina durante 5 días y baño de clorhexidina, reducía los cultivos clínicos positivos de SARM atribuibles a UCI en un 37% y que se asociaba a una incidencia más baja de infecciones del torrente circulatorio por cualquier causa, en comparación con el uso de vigilancia activa y precauciones de contacto para pacientes colonizados por SARM y no sometidos a tratamiento de descolonización.¹⁶ Estudios aleatorizados monocéntricos publicados más recientemente han arrojado diferentes resultados. En un estudio, el lavado diario con clorhexidina no se asoció a una reducción de la incidencia de infecciones asociadas a la atención sanitaria en pacientes adultos de una unidad de cuidados intensivos,¹⁷ mientras que, en otro estudio, el lavado con clorhexidina en días alternos se asoció a una importante reducción de las infecciones hospitalarias.¹⁸ Por lo tanto, el papel del lavado sistemático con clorhexidina como estrategia de prevención de las ISQ sigue siendo una cuestión sin resolver. Los resultados no concluyentes obtenidos en los ensayos clínicos indican que factores como el cumplimiento y la técnica de lavado, así como factores específicos del

hospital relacionados con la epidemiología de las ISQ, influyen en los resultados observados en los niveles de hospital concreto y paciente concreto. En otro ensayo aleatorizado por grupos realizado en UCI, se compararon la descontaminación digestiva selectiva (DDS) y la descontaminación orofaríngea selectiva (DOS) en lo referente a su impacto sobre la prevalencia de bacterias gramnegativas resistentes a los antimicrobianos, mortalidad, bacteriemia adquirida en la UCI y duración de la estancia en la UCI. La DDS se asoció a menor incidencia de bacteriemia adquirida en la UCI, pero también a mayor transporte de bacterias gramnegativas resistentes a los aminoglucósidos, lo que generó preocupación por los problemas de resistencia a antimicrobianos a largo plazo que entrañaba el uso de esta estrategia.¹⁹ La descolonización de SARM con clorhexidina y mupirocina después del alta hospitalaria puede reducir en un 30% la posterior infección por SARM.²⁰

Pruebas de vigilancia activa

Las pruebas de vigilancia activa identifican a portadores asintomáticos de un patógeno de interés (p. ej., SARM, ERV, BGN-RMF), con la intención de introducir actuaciones adicionales para portadores identificados con objeto de prevenir la infección en el portador o la transmisión a otros. Las actuaciones de aplicación en los portadores identificados son medidas de precaución basadas en la transmisión (p. ej., precauciones de contacto), tratamiento de descolonización (aplicable sobre todo a *S. aureus*) y tratamiento antimicrobiano alterado (p. ej., profilaxis antimicrobiana quirúrgica). El papel de la vigilancia activa ha sido durante mucho tiempo objeto de debate e investigación. Se utiliza habitualmente para controlar un brote, junto con otras actuaciones. Si no se aplica en el marco de un brote, existen numerosos informes sobre el uso de la vigilancia activa como parte de un programa global para reducir la transmisión o la infección por MMR en hospitales concretos, en grandes sistemas hospitalarios y centros sanitarios de regiones geográficas específicas, como varios países del norte de Europa. Un ensayo aleatorizado por grupos que se realizó en EE. UU. observó que no existía una diferencia significativa en la incidencia de colonización o infección con SARM y ERV en UCI que realizaban pruebas de vigilancia activa con introducción de precauciones de contacto para pacientes portadores de SARM o ERV en comparación con UCI que no llevaban a cabo pruebas de vigilancia activa.²¹ No obstante, se produjo un retraso en la comunicación de los resultados de las pruebas de vigilancia más largo de lo esperado en la práctica clínica habitual, lo cual puede que limite la posibilidad de generalización de los hallazgos del estudio a todos los ámbitos.

El uso sistemático de bata y guantes en la atención a todos los pacientes es otra intervención que se ha utilizado por su potencial capacidad de reducción del riesgo de transmisión de patógenos entre pacientes, al disminuir la contaminación de las manos y la ropa de los profesionales sanitarios. Un estudio aleatorizado por grupos encontró que el uso universal de bata y guantes en la atención a todos los pacientes en las unidades de cuidados intensivos no se asociaba a una reducción en el resultado principal de infección por SARM o ERV. Sin embargo, se produjo una incidencia significativamente menor de infección por SARM, como resultado secundario del estudio, que se asoció al uso universal de batas y guantes.²² Por lo tanto, la utilidad de esta estrategia de prevención de la transmisión de patógenos sigue siendo incierta.

Como ya se ha mencionado a propósito del tratamiento de descolonización, un ensayo aleatorizado por grupos de publicación más reciente ha llegado a la conclusión de que la estrategia de proporcionar descolonización universal a todos los pacientes de UCI sin uso de pruebas de vigilancia activa se asociaba a una reducción considerablemente mayor de los cultivos clínicos de SARM atribuibles a la UCI que las pruebas de vigilancia activa con aislamiento de los pacientes positivos para SARM. Aunque los datos de estos ensayos aleatorizados por grupos sobre las pruebas de vigilancia activa y la aparición de datos a favor del uso de medidas horizontales, como el tratamiento de descolonización universal, han contribuido a la aparición de nuevos datos de importancia para el control de patógenos grampositivos multirresistentes (p. ej., SARM y ERV) en situaciones no de brote en las UCI, se hacen necesarios estudios de estas actuaciones en otros ámbitos y para otros patógenos, como los BGN-RMF.

Colaboración regional y entre centros

Dada la frecuencia con la que los pacientes son derivados entre hospitales y a otros ámbitos de la asistencia sanitaria dentro de una misma región geográfica y dada la evidencia del traslado de pacientes entre centros como factor de riesgo de introducción de MMR y *C. difficile* en un centro sanitario, la aplicación de programas de prevención integral en todos los centros dentro de una misma región puede ser más eficaz para la prevención de la transmisión de IAAS y MMR que la aplicación de las mismas actuaciones en un único centro. El establecimiento de iniciativas regionales de prevención de la infección ofrece varios beneficios potenciales, entre ellos la posibilidad de abordar la compleja epidemiología de las IAAS que afectan a múltiples centros sanitarios (p. ej., adquisición de MMR, transmisión e infección), de manera más eficaz que a través de las actuaciones de una sola institución. Otro beneficio reside en las oportunidades de colaboración e intercambio de información, experiencias y recursos. Se han descrito diversas iniciativas nacionales y regionales de éxito para la prevención de IAAS, como ITCAVC, infecciones del torrente circulatorio relacionadas con diálisis, SARM, ERV, ERC y *C. difficile*.

METAS E INCENTIVOS PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN SANITARIA

Además del obvio incentivo altruista de prevenir que el paciente pueda sufrir daños, existen una serie de incentivos adicionales para los profesionales y los centros de atención sanitaria en relación con la prevención de las IAAS. En EE. UU., el grado de atención que se presta a las IAAS y a su prevención ha aumentado notablemente desde la publicación del informe del Institute of Medicine *To Err Is Human: Building a Safer Health System (Error es humano: construyendo un sistema de salud más seguro)* en 1999. En este contexto, ha aumentado la presión de la opinión pública, de las agencias reguladoras y de acreditación, y de los responsables del pago de los servicios de atención sanitaria, para que la industria asistencial potencie sus esfuerzos y resultados en el terreno de la prevención de IAAS. Las condiciones de participación de los Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) presentan una lista de requisitos específicos que deben cumplir los programas de prevención y control de infecciones en los centros de atención sanitaria que reciben fondos de los CMS. Los hospitales en los que se encuentran deficiencias en la aplicación de los requisitos corren el riesgo de perder la financiación que reciben de la agencia. Del mismo modo, las agencias de acreditación hospitalaria, como The Joint Commission, han establecido estándares para programas de prevención de infecciones e inspeccionan periódicamente los hospitales para determinar si se aplican dichos programas. Además, los informes públicos de los datos de IAAS específicos de un hospital por parte de los CMS y de otras agencias suponen otro incentivo para que los hospitales optimicen sus esfuerzos en la prevención de las IAAS.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Anderson DJ, Chen LF, Weber DJ, et al. Enhanced terminal room disinfection and acquisition and infection caused by multidrug-resistant organisms and *Clostridium difficile* (the Benefits of Enhanced Terminal Room Disinfection study): a cluster-randomized, multicenter, crossover study. *Lancet*. 2017;389:805-814.
- A2. Mimoz O, Lucet JC, Kerforne T, et al. Skin antiseptics with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet*. 2015;386:2069-2077.
- A3. Tuuli MG, Liu J, Stout MJ, et al. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2016;374:647-655.
- A4. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*. 2013;368:533-542.
- A5. Milstone AM, Elward A, Song X, et al. Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet*. 2013;381:1099-1106.
- A6. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013;368:2255-2265.
- A7. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:369-378.
- A8. Swan JT, Ashton CM, Bui LN, et al. Effect of chlorhexidine bathing every other day on prevention of hospital-acquired infections in the surgical ICU: a single-center, randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2016;44:1822-1832.
- A9. Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:1429-1437.
- A10. Huang SS, Singh R, McKinnell JA, et al. Decolonization to reduce postdischarge infection risk among MRSA carriers. *N Engl J Med*. 2019;380:638-650.
- A11. Huskins W, Huckabee C, O'Grady N, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med*. 2011;364:1407-1418.
- A12. Harris AD, Pines L, Belton B, et al. Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial. *JAMA*. 2013;310:1571-1580.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

en vías de desarrollo muestran tasas de mortalidad excesivas, lactantes en ciertas guarderías, residentes de instituciones de custodia para personas con discapacidad intelectual grave con hábitos antihigiénicos, pacientes con inmunodepresión avanzada y visitantes procedentes de áreas industrializadas a regiones en vías de desarrollo con diarrea del viajero.

ETIOLOGÍA

Ante el caso de un paciente con infección entérica, las características epidemiológicas (tabla 267-1) y clínicas (tabla 267-2) sugieren un potencial microorganismo etiológico responsable de la enfermedad y un plan para la evaluación (tabla 267-3) y el tratamiento (tabla 267-4).¹

Un viaje reciente (cap. 270) a regiones montañosas o lacustres recreativas de Norteamérica debe suscitar la sospecha de infección por cepas de *Giardia*.² Cuando se produce diarrea durante o después de un viaje a una región tropical en vías de desarrollo se debe sospechar un enteropatógeno bacteriano.³ Las principales causas de diarrea del viajero en todo el mundo son *Escherichia coli* diarreógenos: *E. coli* enterotoxigénico (ECET) y *E. coli* enteroagregante (ECEAg). Las bacterias invasivas (especies de *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter*) causan diarrea en los viajeros a todas las regiones, pero son más comunes en Asia. Debe sospecharse infección por cepas de *Cyclospora* cuando haya diarrea persistente o recurrente después de haber viajado a Nepal, Haití o Perú o a otras regiones de países en desarrollo (las infecciones relacionadas con viajes se comentan en detalle en el capítulo 270).

No puede sospecharse un alimento específico o un vehículo hídrico a menos que se produzcan muchos casos de enfermedad con una exposición común. Con demasiada frecuencia, las personas suponen que el último alimento consumido antes de la enfermedad es el responsable de los síntomas. El período de incubación sumamente variable de la enfermedad diarreica, que puede ser tan corto como 2 h después de ingerir un alimento con toxinas preformadas, hasta 1 semana o incluso más en las infecciones por enteropatógenos microbianos, hace imposible la determinación de un alimento o bebida concretos en un caso único de enfermedad. Cuando un brote de diarrea produce múltiples casos, puede determinarse una categoría etiológica (toxina preformada o infección entérica) calculando el período de incubación tras establecer el momento de la exposición común y del desarrollo de síntomas. Los períodos de incubación cortos son característicos de la intoxicación alimentaria asociada a enterotoxinas (2-7 h en los casos causados por *Staphylococcus aureus* y de 2 a 4 h en los casos de intoxicación alimentaria

TABLA 267-1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS IMPORTANTES PARA DETERMINAR LA ETIOLOGÍA POTENCIAL DE LA INFECCIÓN ENTÉRICA EN UNA PERSONA CON DIARREA

CARACTERÍSTICA EPIDEMIOLÓGICA	MICROORGANISMO ETIOLÓGICO DE SOSPECHA
Viaje a zonas montañosas de Norteamérica	Especies de <i>Giardia</i>
Viaje a Rusia (especialmente San Petersburgo)	Especies de <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i>
Viaje a Nepal	Especies de <i>Cyclospora</i>
Viaje a países tropicales o subtropicales en vías de desarrollo desde una región industrializada	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica, <i>E. coli</i> enteroagregante; especies de <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> ; otras causas bacterianas; especies de <i>Giardia</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Cryptosporidium</i> y norovirus
Presencia de casos asociados (un brote)	Utilizar el período de incubación y las características clínicas para determinar la causa probable
Utilización de antibióticos, quimioterapia o un inhibidor de la bomba de protones en los 2 meses previos, sobre todo si hay antecedentes de ingreso hospitalario reciente o actual	<i>Clostridium difficile</i>
Contacto con guarderías	Cualquier enteropatógeno, a menudo microorganismos de bajo inóculo: especies de <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Shigella</i> o patógenos virales
Contacto anal-genital, oral-anal o digital-anal	Cualquier microorganismo transmitido por vía fecal-oral; en aquellos con proctitis sospechar <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , herpes simple o <i>Treponema pallidum</i>
Persona inmunodeprimida	Cualquier microorganismo, sobre todo especies de <i>C. difficile</i> , norovirus, <i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Cystoisospora</i> , <i>Shigella</i> y <i>Salmonella</i> , <i>C. jejuni</i> , <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , microsporidios, virus del herpes simple y citomegalovirus
Viaje en crucero reciente o actual	Norovirus, con menos frecuencia <i>E. coli</i> enterotoxigénica

267

ABORDAJE DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE INFECCIÓN ENTÉRICA

HERBERT L. DUPONT Y PABLO C. OKHUYSEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones entéricas figuran en segundo lugar, detrás de las infecciones del aparato respiratorio, como problemas médicos infecciosos comunes. En ciertas poblaciones, las infecciones entéricas son hiperendémicas: lactantes malnutridos que viven en países tropicales

TABLA 267-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN ENTÉRICA

SÍNDROME CLÍNICO	MICROORGANISMOS ETIOLÓGICOS SOSPECHADOS	CONSIDERACIONES ESPECIALES
Fiebre mantenida, a menudo con toxicidad sistémica (fiebre entérica o tifoidea)	<i>Salmonella typhi</i> , <i>Salmonella</i> spp. no tifoideas, <i>Campylobacter</i> spp. y <i>Shigella</i> spp., <i>Yersinia enterocolitica</i>	Coprocultivos y hemocultivos; generalmente están indicados los antibióticos empíricos. Para este y otros síndromes, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos en formato múltiple son precisas y proporcionan un resultado rápido. Se recomienda la confirmación mediante cultivo y pruebas de sensibilidad para agentes bacterianos causantes de diarrea
Diarrea acuosa aguda (secretora)	Cualquier microorganismo. Considere <i>Vibrio cholerae</i> (si las pérdidas de agua son importantes), <i>Escherichia coli</i> enterotoxigénico o enteroagregante, <i>Shigella</i> spp. y <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter jejuni</i> , patógenos virales o parásitos protozoos	La terapia hidroelectrolítica es crucial para la recuperación en la deshidratación
Vómitos recurrentes (gastroenteritis)	Virus (rotavirus o norovirus) o toxina preformada (<i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Bacillus cereus</i>)	En el caso de un brote, el período de incubación sugiere la etiología
Diarrea sanguinolenta (disentería)	<i>Shigella</i> spp., <i>C. jejuni</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>E. coli</i> productor de toxina Shiga (p. ej., O157:H7 u otro serotipo) o <i>E. coli</i> enteroinvasivo, <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Vibrio</i> spp. no coléricas, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> o enfermedad intestinal inflamatoria	Coprocultivos y, en ocasiones, el examen de parásitos es importante para determinar la causa; el síndrome urémico hemolítico puede complicar la enfermedad diarrea provocada por <i>E. coli</i> productor de toxina Shiga o rara vez <i>Shigella dysenteriae</i>
Diarrea de una duración ≥ 2 semanas (diarrea persistente)	<i>Giardia</i> spp. y otros parásitos protozoarios, sobrecrecimiento bacteriano, <i>Tropheryma whipplei</i> , déficit de lactasa, diarrea de Brainerd, síndrome de colon irritable postinfeccioso (SCIPI), enfermedad intestinal inflamatoria (EII) evidente o enfermedad celíaca. Pocas veces se debe a los agentes habituales de diarrea bacteriana	Está indicado el coprocultivo y el examen de parásitos; puede ser útil la terapia empírica contra <i>Giardia</i> ; eliminar la leche de la dieta; el consumo de leche cruda o de agua no tratada (pozos o superficie) puede predisponer a diarrea de Brainerd; con enfermedad de > 30 días, se consideran diarrea de Brainerd, SCIPI, enfermedad celíaca o EII

TABLA 267-3 PRUEBAS DE LABORATORIO Y PROCEDIMIENTOS ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIARREA INFECCIOSA

PRUEBA O PROCEDIMIENTO ESPECÍFICO	CUÁNDO ESTÁ INDICADO	IMPORTANCIA CLÍNICA
Prueba de leucocitos fecales	Para casos moderados a graves	Cuando están presentes indica inflamación de colon difusa, a menudo secundaria a especies de <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> y <i>Campylobacter</i> spp., <i>Escherichia coli</i> productor de toxina Shiga o <i>Clostridium difficile</i>
Lactoferrina fecal	Para casos moderados a graves para ayudar a identificar formas inflamatorias de infección entérica, para usarla en la diarrea asociada a asistencia sanitaria con el fin de ayudar a determinar si debe realizarse la prueba de toxina de <i>C. difficile</i>	Prueba más sensible que la de leucocitos fecales y que detecta los mismos patógenos y otros asociados a menor grado de inflamación (<i>E. coli</i> enteroagregante y <i>C. difficile</i>)
Toxinas A y B de <i>C. difficile</i>	Diarrea asociada al uso de antibióticos, quimioterapia o inhibidores de la bomba de protones, sobre todo ante un ingreso hospitalario presente o reciente. Van en aumento los casos de infección extrahospitalaria en personas sin exposición a asistencia sanitaria	Las pruebas más sensibles son el cultivo y el ensayo de neutralización de toxina de cultivo tisular. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son sensibles, pero carecen de especificidad. La mayoría de pruebas específicas son enzimo-inmunoanálisis para las toxinas A y B; puede utilizarse una intervención en dos pasos: prueba del antígeno glutamato deshidrogenasa de <i>C. difficile</i> , sensible, pero inespecífica, seguida de ensayo de toxinas, o bien prueba de amplificación de ácidos nucleicos seguida de inmunoanálisis de toxinas
Prueba de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN)	Pacientes con diarrea persistente, viaje reciente a países en desarrollo, pacientes inmunodeprimidos (VIH, receptores de trasplante de órganos sólidos, receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas)	Diversas plataformas comerciales disponibles. Pueden detectar hasta 22 objetivos virales, bacterianos y protozoarios. Detectan portadores accidentales o producen resultados falsos positivos debido a bajas cifras objetivo o a falta de especificidad de la prueba. El papel de ciertos patógenos analizados con estas plataformas, como <i>E. coli</i> enteropatógena y enteroagregante, no ha sido validado para la población adulta de EE. UU.
Coprocultivo para <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> y <i>E. coli</i> productor de toxina Shiga (O157:H7 y otras cepas)	Diarrea moderada a grave y cuando las heces son positivas para marcadores inflamatorios o contienen sangre o moco macroscópicos (disentería)	Las cuatro bacterias inflamatorias de mucosas son las únicas investigadas de rutina en los laboratorios. El cultivo ofrece la ventaja de la prueba de sensibilidad antimicrobiana y del estudio de brotes
Coprocultivo especializado para <i>Vibrio</i> spp.	Para casos de diarrea líquida profusa en áreas endémicas de cólera y brotes de diarrea o disentería asociadas a consumo de pescado y marisco	Los casos de cólera pueden requerir fluidoterapia intensiva Los vibriones diferentes de los del cólera causan disentería
Examen de parásitos: 1) NAAT; 2) enzimo-inmunoanálisis para <i>Giardia</i> spp., <i>Cryptosporidium</i> spp. o <i>Entamoeba histolytica</i> ; 3) tinción acidorresistente para <i>Cyclospora</i> o <i>Cryptosporidium</i> spp. o <i>Cystoisospor</i> ; o 4) tinción tricrómica y examen microscópico	En cualquier paciente con diarrea persistente y cuando la diarrea aparece después de visitas a zonas montañosas o lacustres de ocio de Norteamérica, Nepal, Haití, Perú o Rusia	Las PAAN se emplean cada vez más para detectar <i>Cyclospora</i> , <i>Cryptosporidium</i> y <i>Giardia</i> . En caso de realizar una evaluación microscópica, la experiencia del personal del laboratorio es de suma importancia. Las pruebas de inmunoanálisis enzimático disponibles comercialmente son sensibles
Esofagogastroduodenoscopia y sigmoidoscopia flexible	Diarrea persistente en pacientes sin pruebas de la causa de la enfermedad	Se trata la causa identificable de la diarrea; sin diagnóstico, los afectados pueden tratarse sintomáticamente

por enterotoxina de *Bacillus cereus*). Períodos de incubación más largos (por lo general, de 12 a 72 h o más) se asocian con la mayoría de los casos de infección intestinal.⁴

La expresión clínica de la enfermedad diarrea aportará pistas sobre el microorganismo etiológico (v. tabla 267-2). En el paciente con diarrea que se encuentra recibiendo o que recientemente ha completado un ciclo de un antimicrobiano, un inhibidor de la bomba de protones, o un fármaco antineoplásico, sobre todo con hospitalización reciente o actual, debe sospecharse infección por *Clostridium difficile* (cap. 280). Un número creciente de casos de diarrea por *C. difficile* se está encontrando en poblaciones

sin contacto previo con la asistencia sanitaria ni uso de antimicrobianos. Cuando una persona tiene un contacto estrecho con un lactante o varios lactantes que asisten a una guardería, en este contexto debe sospecharse una variedad de patógenos de baja dosis infecciosa (p. ej., cepas de *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Shigella* o patógenos virales, en especial norovirus). Las personas que practican contacto oral-anal o digital-anal experimentan tasas elevadas de infección entérica adquirida por contaminación fecal-oral, con frecuencia asociada a infección por múltiples patógenos, o la práctica de relaciones sexuales anales receptiva sin preservativos puede dar lugar a proctitis

TABLA 267-4 TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA DIARREA INFECCIOSA

OPCIÓN TERAPÉUTICA	INDICACIÓN	PRODUCTO FARMACOLÓGICO
Terapia hidroelectrolítica oral	En lactantes, pacientes de edad avanzada y cualquiera con diarrea acuosa profusa	Es suficiente con sopas, refrescos y galletitas saladas; en las formas diarreicas con deshidratación puede ser necesaria la terapia sustitutiva oral formal
Dieta: alimentos fácilmente digeribles	En todas las formas de diarrea para facilitar la renovación de los enterocitos y la recuperación	Sopas y caldos, galletitas saladas, verduras al vapor, carnes hervidas o asadas
Terapia inespecífica	Para el control transitorio (≤ 48 h) de la diarrea en los niños mayores y los adultos sin pruebas de diarrea grave secundaria a patógeno bacteriano o parasitario invasivo o inflamatorio	La loperamida es el tratamiento sintomático más eficaz y disminuirá el número de deposiciones en un 60%; el subsalicilato de bismuto disminuirá las deposiciones en un 40%; el fármaco antisecretor crofelemer es útil en la diarrea asociada al VIH
Antibacterianos empíricos	Fiebre entérica con toxicidad Diarrea disintérica febril Diarrea del viajero	Fluoroquinolonas durante 7-10 días La azitromicina se recomienda cuando la fiebre o la disentería complican una enfermedad La rifaximina, 200 mg durante 3 días, la azitromicina 1.000 mg en una única dosis o una fluoroquinolona durante 1-3 días cuando se viaja a áreas con baja resistencia a los antibióticos
Antibacterianos específicos	Shigelosis, campilobacteriosis, cólera	Véanse los capítulos 286, 287 y 293
Fármacos antiparasitarios	Giardiasis, amebiasis, criptosporidiosis, ciclosporiasis	Véanse los capítulos 329, 330 y 332
Profilaxis en la diarrea del viajero	Personas que viajan a áreas en vías de desarrollo con horarios estrictos, aquellos con antecedentes de diarrea del viajero previos, personas con trastornos médicos subyacentes inestables y aquellos interesados en la profilaxis	Rifaximina, 200 mg dos veces al día con las comidas, durante la estancia en una región de alto riesgo

relacionada con microorganismos de transmisión sexual. En las personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) avanzado u otras formas de inmunodeficiencia grave asociadas con quimioterapia, trasplante de células madre hematopoyéticas o de órgano sólido, utilización crónica de inmunodepresores y depresión de la inmunidad intestinal puede conducir a una infección entérica con una variedad de patógenos parasitarios, bacterianos o virales (v. tabla 267-1) (cap. 265). Los lactantes con malnutrición desarrollan diarrea persistente y sustancial morbilidad a largo plazo por parásitos protozoarios como *Giardia* y *Cryptosporidium*.

Se pueden dividir los síndromes de infección entérica en, al menos, cinco grupos atendiendo a la forma de presentación clínica: 1) enfermedad sistémica febril (fiebre entérica); 2) diarrea aguda acuosa (diarrea secretora); 3) vómitos recurrentes como la manifestación principal de la enfermedad entérica (gastroenteritis); 4) deposiciones múltiples de pequeño volumen con sangre y moco (disentería), y 5) diarrea con una duración de 2 semanas o más (diarrea persistente). En la tabla 267-2 se enumeran los principales síndromes junto con la causa esperada.⁵

Los norovirus (cap. 356) se han convertido en la principal causa de gastroenteritis vehiculada por alimentos y constituyen una causa identificable de enfermedad entérica de transmisión por el agua.⁶ Se han identificado como causa de diarrea persistente en inmunodeprimidos, especialmente en los sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas. *Campylobacter* (cap. 287) es un enteropatógeno bacteriano notificado con frecuencia en los países industrializados y es la causa más definible e importante del síndrome de Guillain-Barré (cap. 392), que con frecuencia da lugar a una enfermedad grave que requiere ventilación asistida, ingreso en una unidad de cuidados intensivos y secuelas neurológicas permanentes. *E. coli* O157:H7 y otros *E. coli* productores de toxina Shiga (ECTS) (cap. 288) son causas importantes de colitis vehiculada por el agua y los alimentos y se complica con síndrome urémico hemolítico en niños y, en ocasiones, en personas de edad avanzada.

Los patógenos más comunes en áreas endémicas de EE. UU. en un estudio fueron norovirus (26%), rotavirus (18%) y *Salmonella* (5,3%). Con la mejora de las técnicas diagnósticas, las cepas de ECEAg se están mostrando como importantes causas de diarrea pediátrica en EE. UU. En mayo y junio de 2011 se notificó en Alemania y Francia un considerable brote de diarrea y síndrome urémico hemolítico, por la cepa O104:H4 de *E. coli* enteroagregante (ECEAg), que había captado el fago de ECTS controlando la producción de toxina Shiga. En el futuro es probable que la mejora de los medios diagnósticos permita detectar más superpatógenos híbridos con múltiples propiedades de virulencia.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio (fig. 267-1; v. tabla 267-3) pueden ser de utilidad y tienen un valor particular en los pacientes con una enfermedad más grave cuando se ven forzados por su enfermedad a alterar sus actividades o se encuentran totalmente incapacitados y confinados en cama, o cuando muchos pacientes se ven afectados durante un brote. En cada una de estas situaciones, el laboratorio puede ayudar a establecer la causa y permitir la elaboración de un plan de tratamiento apropiado (v. tabla 267-3). Las pruebas de laboratorio estándar abarcan a los procedimientos que investigan los marcadores inflamatorios fecales, como la detección microscópica de leucocitos en

heces o la prueba comercial más sensible, la determinación de lactoferrina fecal o calproteína. Estas pruebas son particularmente útiles para sugerir la presencia de patógenos bacterianos invasivos, especies de *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter*, o *C. difficile*, no invasivo pero inflamatorio.

Los enteropatógenos asociados a diarrea infecciosa se identifican rápidamente mediante nuevos métodos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, la cuantificación de la carga de patógenos y la secuenciación de próxima generación.⁷⁻¹¹ Los coprocultivos se realizan en los casos más graves de diarrea esporádica y en los brotes de enfermedad y se combinan con hemocultivos en un paciente con fiebre y toxicidad sistémica. Otras indicaciones para el coprocultivo son la presencia de disentería (deposiciones con sangre macroscópica) y, cuando se detectan, marcadores inflamatorios en las heces. En la diarrea disintérica, sobre todo en presencia de un brote, se debe solicitar al laboratorio que investigue la presencia de *E. coli* O157:H7 y otras cepas de ECTS. Está indicado el examen de parásitos cuando haya diarrea y enfermedad persistente (≥ 14 días), datos de prácticas sexuales oral-anal o de relaciones sexuales anales sin preservativos; o una inmunodepresión asociada. Están indicadas otras pruebas en situaciones especiales, como son el coprocultivo en busca de *Vibrio cholerae* en un paciente con diarrea acuosa intensa con pérdidas hídricas excesivas en un área endémica de cólera (o que regresa de ella) y cultivo del complejo *Mycobacterium avium*, virus del herpes simple y citomegalovirus en las personas con inmunodepresión. En cuanto a los pacientes con diarrea persistente sin un diagnóstico etiológico cuando se utilizan las pruebas habituales, la endoscopia (esofagogastroduodenoscopia y la sigmoidoscopia flexible) pueden estar indicadas para intentar determinar la naturaleza y la causa de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la diarrea debe confeccionarse a medida del síndrome clínico. La rehidratación oral con líquidos y electrolitos se utiliza en la diarrea y la gastroenteritis aguda acuosa, y en todas las formas de infección entérica, especialmente cuando se complica con cualquier grado de deshidratación. La rehidratación oral es particularmente importante en los lactantes; en los países en vías de desarrollo puede salvar la vida del lactante con diarrea intensa. Los pacientes con diarrea deben ingerir alimentos fácilmente digeribles para facilitar la renovación de los enterocitos y para acelerar la recuperación de la enfermedad. En la diarrea afebril y no disintérica, los fármacos sintomáticos pueden permitir que los niños de mayor edad y los adultos con enfermedad vuelvan antes a la escuela o al trabajo. La loperamida es el fármaco más activo para la mejoría de los síntomas. El subsalicilato de bismuto puede reducir la diarrea y tiene una eficacia leve en la disminución de las náuseas y los vómitos asociados con la gastroenteritis viral.

En la fiebre entérica, la enfermedad disintérica febril y en los casos de diarrea del viajero moderados a graves está indicado el tratamiento antimicrobiano empírico (v. tabla 267-4). En los brotes de diarrea disintérica, sobre todo en niños en los que la fiebre no es significativa, se deben evitar los fármacos antibacterianos e inhibidores de la motilidad mientras no esté establecida la etiología del brote, con el fin de prevenir que los pacientes infectados por cepas de ECTS estén predispuestos a desarrollar un síndrome urémico hemolítico. En cuanto a la diarrea específica de una bacteria o parásito, con frecuencia se aconseja tratamiento antimicrobiano (v. otros capítulos del texto en relación con

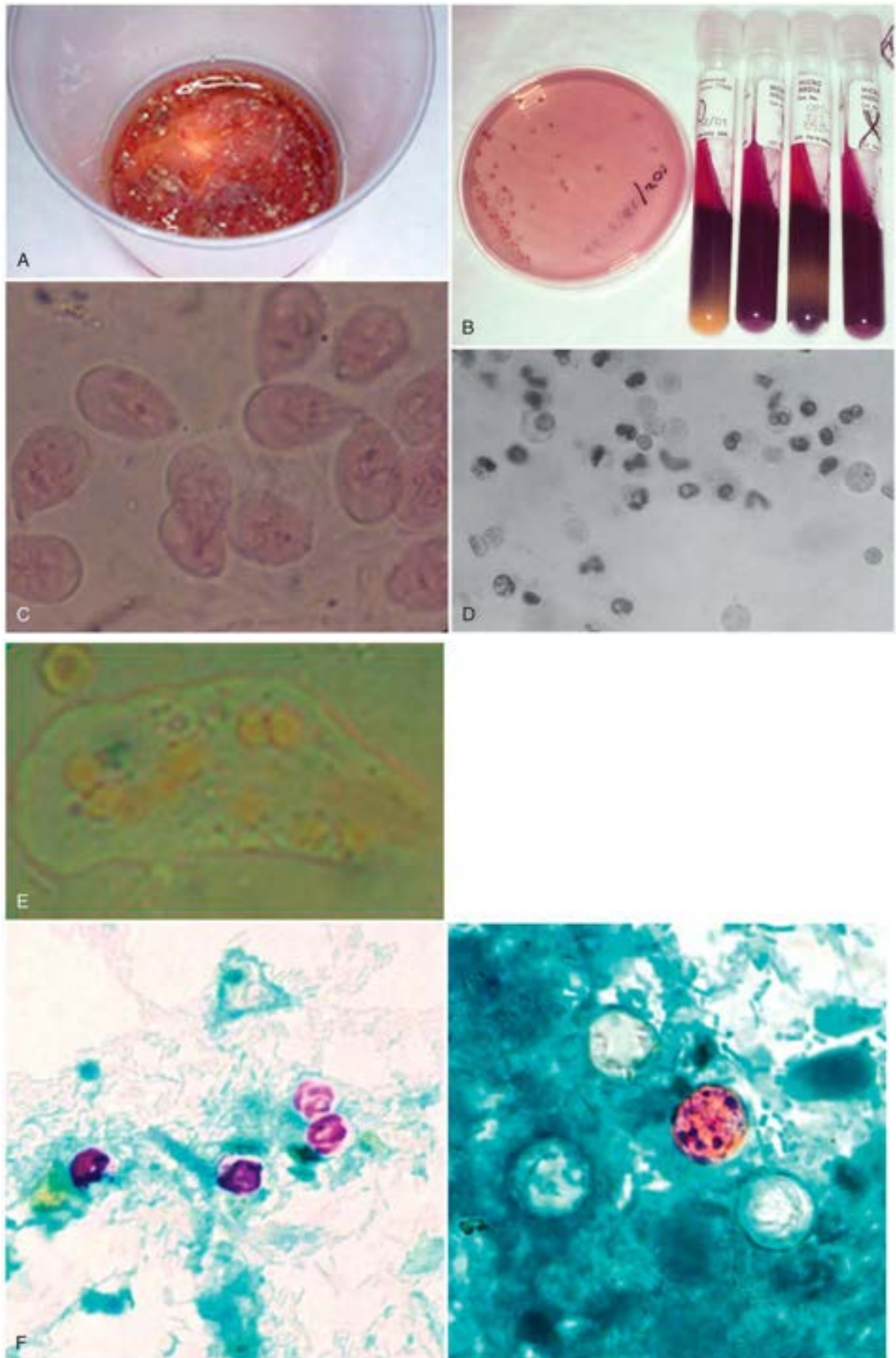


FIGURA 267-1. Pruebas de laboratorio para diagnosticar la etiología de la diarrea. A. Heces disintéricas. B. Coprocultivo y pruebas bioquímicas confirman *Salmonella*. C. Trofozoitos de *Giardia*. D. Numerosos leucocitos en la inflamación de colon difusa. E. Trofozoito de *Entamoeba histolytica* con eritrocitos ingeridos. F. Ovoquistos de *Cryptosporidium* (izquierda) y *Cyclospora* (derecha). (Tomado de los CDC Public Health Information Library. <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>; images 7829 and 7827.)

TABLA 267-5 CAUSAS NO INFECCIOSAS DE DIARREA

Correr	Proliferación bacteriana del intestino delgado
Fecaloma	Mastocitosis sistémica y gastroenteritis eosinofílica
Fármacos y laxantes	Esprúe tropical
Alimentación entrérica	Esprúe celiaco
Irradiación	Dermatitis herpetiforme
Insuficiencia pancreática	Enfermedad de injerto contra huésped intestinal
Linfangiectasia intestinal	Tirotoxicosis
Alimentos (especialmente dietéticos)	Insuficiencia suprarrenal
Cirrosis y obstrucción biliar	Fingida
Diarrea diabética	Enfermedad inflamatoria intestinal
Alcoholismo	Alergia alimentaria
Colitis colagenosa	Carcinoma
Colitis microscópica	Adenoma veloso
VIPoma	Estrés con estimulación neurovegetativa
Enfermedad isquémica intestinal	
Síndrome de colon irritable	

los tratamientos específicos). Dada la importancia de la diarrea en los viajeros que van desde regiones industrializadas a países en vías de desarrollo, puede utilizarse en algunos grupos la profilaxis con rifaximina, un fármaco oral de escasa absorción, con tasas de protección que superan el 70% (v. tabla 267-4).

En casos esporádicos de diarrea aguda o persistente no siempre son los microorganismos la causa de la misma. La tabla 267-5 ofrece una lista parcial de las causas no infecciosas de diarrea que deben ser tomadas en consideración.

DIARREA PERSISTENTE

En torno a un 3% de las personas que viajan a países en desarrollo presentan diarrea persistente durante más de 2 semanas. Las causas habituales son infecciones parasitarias (p. ej., *Giardia* [cap. 330], *Cryptosporidium* [cap. 329]) e infecciones bacterianas (p. ej., *E. coli* enteroagregante [cap. 288]). La evaluación debe incluir cultivos para patógenos bacterianos y métodos de detección de infecciones bacterianas, virales y protozoarias (p. ej., pruebas de amplificación de ácido nucleicos), incluidas PAAN múltiples, así como observación al microscopio para la detección de infecciones por protozoos. Puede administrarse tratamiento antimicrobiano de manera empírica a los pacientes que han regresado recientemente de países en desarrollo, si bien es preferible aplicarlo en función de los resultados de las pruebas de laboratorio.¹² El tratamiento ha de limitarse a los casos más graves, para evitar el transporte postantibiótico de enterobacterias multirresistentes que, según se ha puesto de manifiesto, se propagan a los miembros de la familia y persisten hasta 12 meses.

Bibliografía de grado A

A1. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: diagnosis, treatment and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:602-622.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

268

ABORDAJE DEL PACIENTE CON INFECCIÓN URINARIA

LINDSAY E. NICOLLE Y DIMITRI DREKONJA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIONES

La infección urinaria (IU) es una infección bacteriana o fúngica de la orina con signos y síntomas asociados. La presentación clínica varía de cistitis (infección de vejiga o vías inferiores) a pielonefritis (infección renal o de vías superiores) y urosepticemia (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o shock séptico de origen urinario). La uretritis causada por *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* (cap. 269) o *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 283), la prostatitis (cap. 120) y la tuberculosis renal (cap. 308) se

tratan en otras partes de este texto. La bacteriuria asintomática, aunque se aborde aquí, se considera con mayor propiedad un estado de colonización y requiere tratamiento solo en determinadas circunstancias clínicas.

La IU no complicada afecta principalmente a mujeres con vías genitourinarias normales. La mayoría de los episodios se manifiestan como cistitis; con menor frecuencia, también se registra pielonefritis aguda no obstructiva. La IU complicada es la IU que afecta a pacientes con anomalías funcionales o estructurales de las vías urinarias. Entre los factores implicados en las complicaciones se cuentan factores propios del huésped que facilitan el establecimiento y persistencia de la bacteriuria o la infección (tabla 268-1). La IU no complicada es infrecuente en hombres jóvenes. Debe presumirse que los hombres con IU presentan infección complicada hasta que se demuestre lo contrario. La infección recurrente normalmente se considera reinfección cuando es causada por una nueva cepa bacteriana y recidiva si se aísla la misma cepa que causó infecciones anteriores, especialmente cuando la siguiente infección tiene lugar en los 30 días posteriores a completar el tratamiento. Es importante clasificar clínicamente las IU por localización de la infección, tendencia a reproducirse y presencia o ausencia de factores de complicación.

EPIDEMIOLOGÍA

La IU es la infección bacteriana más frecuente. En el período neonatal puede ser más habitual en niños que en niñas, por mayor incidencia de malformaciones uretrales en hombres. En fases posteriores de la infancia, las IU son más comunes en niñas, al igual que la bacteriuria asintomática. Más de la mitad de las mujeres sanas experimentan como mínimo una IU sintomática a lo largo de su vida, y entre el 2 y el 10% padecen al menos un episodio al año. La IU es inusual en hombres con vías genitourinarias normales, aunque su incidencia aumenta después de los 65 años, principalmente con hipertrofia prostática y prostatitis. La frecuencia en pacientes con factores subyacentes varía según la anomalía causal. Por ejemplo, los pacientes con vejiga neurógena registran tasas elevadas y sostenidas de infección, mientras que los que presentan anomalías corregibles dejan de estar expuestos al riesgo de infección tras la corrección. La IU es, asimismo, una de las infecciones intrahospitalarias más comunes; el 80% de ellas son producidas por sondas vesicales permanentes. Sin embargo, muchas de estas IU «asociadas a catéter» consisten en una bacteriuria asintomática que se detecta mediante innecesarios cultivos de orina.

La bacteriuria asintomática es frecuente. Su prevalencia aumenta del 1-2% en niñas en edad escolar al 3-5% en mujeres premenopáusicas sexualmente activas, al 10-20% en mujeres posmenopáusicas sanas y al 40-50% en mujeres ancianas ingresadas en residencias. En hombres es infrecuente hasta edades avanzadas, presentándose en un 5-10% de los ancianos en la comunidad y en un 35-40% en los ingresados en residencias. Ciertos pacientes con complicaciones genitourinarias registran una prevalencia muy elevada. Por ejemplo, el 50% de los casos de vejiga neurógena y sin sonda permanente y el 100% de los que tienen sondas permanentes crónicas padecen bacteriuria.

BIOPATOLOGÍA

La IU aguda no complicada es causada por ascensión a la vejiga o el riñón de organismos uropatógenos de la flora intestinal normal que coloniza la vagina y la mucosa periuretral.

TABLA 268-1 FACTORES DEL HUÉSPED ASOCIADOS A INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA

FACTORES	EJEMPLOS
Obstrucción	Estenosis uretrales o ureterales Tumor Divertículos Obstrucción de la unión pielocalicial Hipertrofia prostática Urolitiasis Compresión extrínseca
Funcionales	Vejiga neurógena Reflujo vesicoureteral Defectos anatómicos Embarazo Flujo urinario uretral turbulento Cistocele
Intervenciones urológicas	Sondas uretrales o suprapúbicas Cirugía urológica Endoprótesis uretrales Tubos de nefrostomía Cistoscopia Neovejigas
Enfermedades metabólicas o congénitas	Válvulas uretrales Riñones poliquísticos Nefrocalcinosis Riñón esponjoso medular
Anomalías inmunológicas	Trasplante renal

La capacidad de estos organismos, generalmente de *Escherichia coli*, para colonizar las vías urinarias y persistir en ellas depende de diversos factores de virulencia, como adhesinas, toxinas y proteínas captadoras de hierro. La virulencia del organismo es fundamental para que la infección sea sintomática o para que se manifieste como cistitis o pielonefritis. Las cepas causantes de infección no complicada normalmente expresan la adhesina FimH que, sin embargo, no es específica de la IU. La *E. coli* aislada en la pielonefritis no complicada se caracteriza por presencia de globósido con disacárido de adhesina Gal(α 1-4)Gal β en las fimbrias P, que inicia la inflamación de la mucosa. La adhesión de organismos a la vejiga o el riñón activa la respuesta inmunitaria innata, induciendo liberación de citocinas, particularmente interleucinas 6 y 8, y movilización de leucocitos. Ello produce piuria y síntomas locales o sistémicos, como fiebre en pacientes con pielonefritis.

El desarrollo de IU aguda no complicada en mujeres premenopáusicas por lo demás sanas es determinado por factores genéticos y conductuales. La predisposición genética es avalada por el hecho de que la IU previa es, sistemáticamente, una de las asociaciones más firmes con IU no complicada recurrente; las mujeres que sufren estas infecciones notifican mayor proporción de familiares femeninas de primer grado con IU recurrente que las que no las padecen. Una asociación genética contrastada es el estado no secretor del antígeno del grupo sanguíneo ABH (incapacidad para segregar antígenos de grupo sanguíneo a los líquidos corporales), con una unión más pronunciada de organismos uropatógenos al epitelio vaginal en mujeres no secretoras. Los polimorfismos genéticos que afectan a la inmunidad innata se correlacionan con mayor frecuencia de infección y con presentaciones específicas. Los principales factores conductuales asociados a IU no complicada son el coito y el uso de espermicidas. En mujeres premenopáusicas sexualmente activas, el 75-90% de los episodios se atribuyen al coito. Ello se atribuye principalmente a la extensión ascendente de microorganismos periuretrales hasta el interior de la vejiga en el coito, pero también se ha indicado que el sexo vaginal sin protección da lugar a reducción de la actividad anti-*E. coli* endógena.¹ La flora vaginal normal de lactobacilos mantiene un medio ácido que previene la colonización por potenciales uropatógenos, pero los espermicidas destruyen ese medio. El uso de anticonceptivos orales o de preservativos, la micción poscoital, el tipo de ropa interior, la higiene personal después de la micción o la defecación, y bañarse en lugar de ducharse no se asocian a recidiva de IU, a pesar de lo que generalmente se cree. En las mujeres, los factores de riesgo ligados al comportamiento personal son similares tanto para la cistitis como para la pielonefritis, e incluso para la bacteriuria asintomática. El coito no es un factor contribuyente destacado de IU en mujeres posmenopáusicas. En ellas, los principales determinantes de infección son los antecedentes de IU a edad más joven y el estado no secretor (v. anteriormente).

El riesgo de IU complicada es definido por la anomalía subyacente. Las alteraciones genitourinarias favorecen la infección por incremento de la entrada de organismos en la vejiga, por sondaje intermitente o técnicas urológicas, por persistencia de organismos en las vías urinarias, por evacuación incompleta y por biopelículas en los dispositivos urológicos. Los determinantes que favorecen la infección sintomática en vez de la colonización asintomática no se conocen con precisión. No obstante, la obstrucción y el traumatismo de la mucosa con hemorragia son reconocidos antecedentes de bacteriemia y sepsis en pacientes con bacteriuria preexistente. Aunque suele aceptarse que los diabéticos registran mayor incidencia de IU, ello se correlaciona más con complicaciones a largo plazo de la diabetes, como la vejiga neurógena, que con la enfermedad en sí. En cualquier caso, los pacientes con diabetes mal controlada están expuestos a manifestaciones más graves de la infección.²

La adquisición de bacteriuria en personas con dispositivos urinarios permanentes, como sondas, endoprótesis y tubos de nefrostomía, es sobre todo atribuible al desarrollo de biopelícula en los dispositivos. La biopelícula está compuesta por un material de polisacáridos extracelulares producido por los organismos, que incorpora componentes de la orina, como la proteína de Tamm-Horsfall e iones de magnesio o calcio. Tras la inserción del dispositivo, una capa de acondicionamiento, integrada por proteínas y otros componentes del huésped, recubre inmediatamente el dispositivo. Los organismos se adhieren a esta capa e inician la formación de biopelícula. La colonización suele comenzar en el orificio uretral o la bolsa de drenaje, desde donde la biopelícula asciende por el catéter. Los organismos que se desarrollan en la biopelícula persisten en un medio relativamente protegido de los antibióticos o las defensas del huésped. Con una sonda permanente, la adquisición de bacteriuria tiene lugar con una frecuencia del 3 al 7% al día. La bacteriuria sucesiva a la inserción de una sonda permanente suele deberse a un único organismo, aunque la presencia de flora polimicrobiana es normal en biopelículas maduras sobre dispositivos permanentes crónicos. *Proteus mirabilis* es especialmente importante en la formación de biopelícula en dispositivos de implantación crónica. Estas cepas originan una biopelícula copiosa, y la producción de ureasa crea un medio alcalino que favorece la precipitación de iones de calcio y magnesio. Ello forma una «biopelícula cristalina», similar al material de los cálculos de infección, que puede obstruir la sonda. Alrededor del 80% de las obstrucciones de sondas urinarias se atribuyen a *P. mirabilis*.

ETIOLOGÍA

La tabla 268-2 resume los organismos infecciosos más comunes. En todos los tipos de IU *E. coli* es la especie bacteriana dominante, causando hasta el 85% del global de IU sintomáticas en mujeres con infecciones extrahospitalarias.³ La segunda especie

TABLA 268-2 ETIOLOGÍA MICROBIANA DE LAS INFECCIONES URINARIAS

ORGANISMOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
BACTERIAS GRAMNEGATIVAS	
<i>Escherichia coli</i>	Típica
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Reinfección frecuente
<i>Enterobacter</i> spp.	Reinfección o infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
<i>Proteus</i> spp.	Posible indicación de cálculos; frecuente en dispositivos
<i>Providencia stuartii</i>	Reinfección o infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
<i>Morganella morganii</i>	Reinfección o infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
<i>Serratia marcescens</i>	Infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
<i>Burkholderia</i> spp.	Infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Infección asociada a asistencia sanitaria frecuente*
BACTERIAS GRAMPOSITIVAS	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Más habituales al final del verano y en otoño
<i>Staphylococcus aureus</i>	Posible indicación de foco fuera de las vías genitourinarias
<i>Enterococcus</i> spp.	Reinfección frecuente
Otras bacterias grampositivas	Mayoritariamente contaminantes o colonizadoras
HONGOS	
<i>Candida</i> spp.	Posible indicación de foco fuera de las vías genitourinarias

*Incluye hospitales y residencias de ancianos.

más frecuente en la cistitis no complicada es *Staphylococcus saprophyticus*, aislada más habitualmente al final del verano y principio del otoño. En la IU complicada recurrente son también especies habituales *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, las de los géneros *Klebsiella* y *Proteus*, *Providencia stuartii* y *Morganella morganii*. En pacientes con recidivas frecuentes o con sondas vesicales, particularmente en hospitales y residencias de ancianos, en los que es frecuente el uso de antibióticos, son posibles aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marcescens* y *Stenotrophomonas maltophilia*. En tales casos, *E. coli* es responsable de menos del 50% de las infecciones. La urolitiasis con cálculos de origen infeccioso se correlaciona con organismos productores de ureasa; la orina alcalina que se forma favorece el desarrollo de estruvita.⁴ El tratamiento antimicrobiano de repetición, administrado a pacientes con infección urinaria complicada recurrente, a menudo induce una mayor resistencia antimicrobiana de los microorganismos aislados con ocasión de una recaída de la infección. En los centros sanitarios, la vía urinaria sondada es la localización más usual de aislamiento de organismos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos, como las enterobacteriáceas productoras de β -lactamasas de espectro extendido y productoras de carbapenemasas de amplio espectro. Las infecciones por *Candida* spp. son las causas más frecuentes de IU fúngicas. Los pacientes con infecciones por *Candida* se caracterizan por la presencia de diabetes o sonda urinaria permanente y exposición a antimicrobianos de amplio espectro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas típicos de cistitis, pielonefritis y urosepticemia se enumeran en la tabla 268-3. El comienzo de la cistitis es rápido y los síntomas suelen desarrollarse en 24 h.⁵ Clínicamente, la ausencia de secreción vaginal diferencia la cistitis de la uretritis causada por clamidias, ureaplasma o gonococos. En mujeres que experimentan episodios recurrentes de IU aguda no complicada, el autodiagnóstico es fiable en más del 90% de los casos.

La pielonefritis también puede ser de inicio rápido, con o sin asociación a síntomas de cistitis. La bacteriemia se registra en el 10-30% de los pacientes, aunque carece de significación pronóstica. El característico dolor lumbar, con sensibilidad a la palpación, por inflamación y edema del parénquima renal, queda a veces enmascarado por el uso de analgésicos, como el paracetamol, que también reduce la fiebre. Un importante diagnóstico diferencial es la litiasis renal, con localización similar del dolor, pero que no causa fiebre si no hay complicaciones infecciosas.

La IU complicada se manifiesta con un espectro clínico, que va de mínimas anomalías en la micción a síntomas congruentes con cistitis, pielonefritis o septicemia

TABLA 268-3 SÍNTOMAS CLÍNICOS DE INFECCIONES URINARIAS

TIPO DE INFECCIÓN URINARIA	SIGNOS O SÍNTOMAS TÍPICOS
Cistitis	Polaquiuria Disuria Tenosmo vesical Estranguria (micción dificultosa) Dolor suprapúbico Hematuria
Pielonefritis	Dolor o sensibilidad a la palpación en ángulo costovertebral Fiebre Escalofríos Síntomas de cistitis (a veces ausentes)
Urosepticemia	Fiebre Escalofríos, rigidez Síndrome septicémico

TABLA 268-4 INTERPRETACIÓN DEL URO CULTIVO CUANTITATIVO

	RECuento BACTERIANO CUANTITATIVO
Bacteriuria asintomática	≥ 10 ⁵ UFC/ml en dos muestras consecutivas para mujeres
Cistitis aguda no complicada	≥ 10 ² UFC/ml de <i>Escherichia coli</i> o <i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Pielonefritis aguda no complicada	≥ 10 ⁴ UFC/ml (el 95% tienen ≥ 10 ⁵ UFC/ml)
Infección urinaria complicada	≥ 10 ⁵ UFC/ml (posibles recuentos inferiores con diuresis)
Recogida con sonda intermitente o de entrada y salida	≥ 10 ² UFC/ml
Aspiración suprapúbica o percutánea	Cualquier organismo aislado

UFC, unidad formadora de colonias.

grave. La urosepticemia es un trastorno potencialmente mortal, en general asociado a bacteriemia.⁶ La obstrucción o el traumatismo de la mucosa por sonda permanente o cirugía urológica pueden precipitar la bacteriemia. Los pacientes con urosepticemia normalmente presentan IU complicada en vez de pielonefritis no obstructiva.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

La clave del diagnóstico de IU es la detección de bacteriuria en una muestra de orina. En todos los pacientes con pielonefritis, urosepticemia o IU complicada, o cuyo diagnóstico es incierto, debe obtenerse una muestra de urocultivo previa al tratamiento, que en cambio no suele recomendarse para la cistitis aguda no complicada, debido a su presentación clínica característica. Cuando se aplica un ciclo breve de tratamiento empírico, muchas veces los síntomas ya han remitido cuando está disponible el cultivo. Sin embargo, dado el aumento de las resistencias bacterianas, puede ser necesario contar con los resultados del cultivo, que ciertamente deben obtenerse en caso de síntomas persistentes, a pesar de la terapia antimicrobiana empírica, o de recidiva temprana postratamiento. La muestra de orina debe ser recogida de manera que se evite la contaminación. Las muestras de orina deben ser de la mitad de la micción. Las muestras recogidas de pacientes con sondas permanentes deben tomarse del puerto de la sonda y no de la bolsa de drenaje. Todas las muestras han de remitirse de inmediato al laboratorio para evitar el crecimiento durante el transporte. Las muestras para cultivo se obtienen antes de instaurar la antibioterapia, ya que la orina se esteriliza con rapidez una vez iniciada la administración de antimicrobianos sistémicos.

La interpretación del urocultivo cuantitativo varía según la presentación clínica y el método de obtención (tabla 268-4). La *bacteriuria significativa* es de 10⁵ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml o más, correspondiendo una UFC a una o más células bacterianas, que forman una colonia cuando se desarrollan en placa de agar. En mujeres con síntomas de cistitis no complicada, 10² UFC/ml o más de *E. coli* o *S. saprophyticus* en orina del medio de la micción son indicativas de infección. Cualquier recuento cuantitativo de otros organismos grampositivos es un signo de contaminación.

La piuria está presente en la mayoría de los pacientes con IU sintomática o bacteriuria asintomática. No obstante, muchas otras anomalías se asocian también a piuria, cuya presencia no implica diagnóstico de infección ni distingue la infección sintomática de

la asintomática. La ausencia de piuria tiene elevado valor predictivo negativo para descartar la IU en la mayoría de los casos. Sin embargo, dicha ausencia en una muestra de orina de una mujer con síntomas compatibles con cistitis no sirve como indicación para interrumpir el tratamiento antimicrobiano empírico.

La identificación de nitrito en orina es útil para identificar la bacteriuria. Las bacterias gramnegativas, con excepción de *P. aeruginosa*, metabolizan el nitrato a nitrito, lo que se detecta mediante una reacción de color de una tira reactiva. Las bacterias grampositivas y los hongos no metabolizan el nitrato. La técnica es rápida (< 1 min) y barata. Es altamente específica, pero no sensible, ya que no detecta infecciones por grampositivos.

En cambio, algunos pacientes con piuria evidente presentarán urocultivos negativos. Las causas infecciosas de piuria estéril son tuberculosis (cap. 308), gonorrea (cap. 283), clamidiosis (cap. 302), micoplasmosis (cap. 301) y ureaplasmosis (caps. 301 y 269), herpes genital (cap. 350), tricomoniasis (cap. 332), infecciones fúngicas (cap. 322) y esquistosomiasis (cap. 334).⁷

Son necesarias muestras para hemocultivo de todos los casos sospechosos de urosepticemia. Los pacientes con pielonefritis aguda, no así los afectados de cistitis aguda, presentan concentraciones séricas elevadas de proteína C reactiva.

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen iniciales en pacientes con urosepticemia sirven para identificar anomalías que requieran control inmediato del origen. La modalidad de imagen óptima es la tomografía computarizada con contraste intravenoso, ya que la resonancia magnética en ocasiones no detecta gas en tejidos o cálculos pequeños. La ecografía es un medio rápido para descartar una obstrucción significativa. Las investigaciones también están indicadas para pacientes con respuesta retardada o ausente a la antibioterapia adecuada o con recidiva precoz de la pielonefritis tras completar el tratamiento. El abordaje óptimo de la IU complicada requiere tipificación y corrección, si es posible, de las anomalías subyacentes. Certos pacientes precisan estudio diagnóstico del reflujo vesicoureteral o determinación de la función renal diferencial.

Diagnóstico diferencial

Las manifestaciones clínicas suelen diferenciar la cistitis y la pielonefritis agudas (tabla 268-5). La polaquiuria, la disuria y el tenosmo vesical de comienzo reciente, sin secreción vaginal o dolor concomitantes, tienen un valor predictivo positivo de cistitis aguda del 90%. El diagnóstico diferencial para mujeres con síntomas de irritación aguda de las vías inferiores comprende infecciones de transmisión sexual, candidiasis vulvovaginal y causas no infecciosas, como cistitis intersticial. Algunos pacientes solo con síntomas en las vías inferiores padecen infección renal, designada como pielonefritis oculta. Algunos casos de apendicitis y colecistitis pueden presentar dolor lumbar similar al de la pielonefritis derecha, y la enfermedad inflamatoria pélvica puede diagnosticarse erróneamente como IU.

TRATAMIENTO

Tto

Las IU sintomáticas se tratan con antimicrobianos para reducir la duración de los síntomas y, en la pielonefritis, para limitar la lesión del tejido renal. Los antimicrobianos seleccionados han de ser de excreción renal, de modo que se consigan concentraciones antimicrobianas elevadas en parénquima renal y orina.

Cistitis

La tabla 268-6 enumera las opciones recomendadas para el tratamiento antibiótico de la cistitis. Debe aplicarse el tratamiento eficaz de menor duración. Trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol, fosfomicina, pivmecillinam y nitrofurantoina son las opciones recomendadas de primera línea, por ser eficaces con ciclos relativamente breves y dado que el efecto sobre la flora normal es limitado, la aparición de resistencias es menos preocupante.⁸ En un ensayo aleatorizado, la nitrofurantoina, 100 mg tres veces al día durante 5 días, en comparación con fosfomicina, 3 g en dosis única, dio lugar a una probabilidad significativamente más alta de resolución clínica y microbiológica a los 28 días, tras completar la terapia para IU baja no complicada en mujeres.■ Trimetoprim o trimetoprim-sulfametoxazol se eligen como tratamiento empírico inicial solo si la prevalencia local de la resistencia a estos fármacos en infecciones por *E. coli* extrahospitalarias es inferior al 20%. Las fluoroquinolonas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea, debido a problemas de toxicidad y a que su uso extendido ha favorecido la aparición de resistencias. Los antimicrobianos β-lactámicos son alrededor del 10% menos eficaces que los fármacos de primera línea.■ Los pacientes con cistitis recurrente se tratan eficazmente con una estrategia de autotratamiento precoz. El abordaje empírico inicial suele mejorar los síntomas con rapidez. La nitrofurantoina y las cefalosporinas orales se prefieren durante el embarazo, por ser seguras para el feto.⁹

Pielonefritis

En la antibioterapia de la pielonefritis, la primera decisión es determinar si se requiere abordaje parenteral o si basta el oral. La tabla 268-7 enumera los anti-

TABLA 268-5 PROCESO DE DECISIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA DE INFECCIONES URINARIAS ALTAS (PIELONEFRITIS) O BAJAS (CISTITIS)

	CISTITIS	PIELONEFRITIS
SIGNOS Y SÍNTOMAS		
Fiebre	No	Sí
Disuria	Sí	Posible
Polaquiuria	Sí	Posible
Dolor en el costado	No	Sí
DIAGNÓSTICO		
Piuria	Sí	Sí
Resultado de prueba de nitritos	Normalmente positivo	Normalmente positivo
Bacteriuria	Sí	Sí
Proteína C reactiva	Normal	Aumentada
Hemocultivos	Negativos	Positivos en ≈10-30%
TRATAMIENTO		
Primera línea	Tratamiento oral a corto plazo (v. tabla 268-6)	Oral: fluoroquinolona durante 7 días Parenteral: cefalosporina, fluoroquinolona o aminoglucósido durante 7-14 días (v. tabla 268-7)
Segunda línea	Fluoroquinolona durante 3 días o cefalosporina durante 7 días	Cefalosporina inyectable hasta conseguir el estado afebril, seguida de reducción gradual oral durante un total de 2 semanas
Embarazadas	Nitrofurantoina o cefalosporina durante 5-7 días	Cefalosporina inyectable hasta conseguir el estado afebril, seguida de cefalosporina oral durante 14 días

TABLA 268-6 ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA CISTITIS

ANTIMICROBIANO	DOSIS* Y DURACIÓN
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	
Trimetoprim	100-150 mg cada 12 h × 3 días
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg cada 12 h × 3 días o 320/1.600 mg en monodosis
Nitrofurantoina	50-100 mg cada 8 h × 5-7 días
Macrocristales de nitrofurantoina	100 mg dos veces al día × 5 días
Fosfomicina trometamol	3 g en monodosis
Pivmecilnam	400 mg dos veces al día × 3-5 días
OTROS	
Amoxicilina-ácido clavulánico	500 mg (dosis de amoxicilina) cada 8 h × 7 días
Amoxicilina	500 mg tres veces al día × 7 días
Cefpodoxima proxetilo	100 mg dos veces al día × 3 días
Cefuroxima axetilo	500 mg dos veces al día × 7 días
Cefixima	400 mg/día × 7 días
Ceftibuteno	400 mg/día × 5-7 días
Norfloxacin [†]	400 mg cada 12 h × 7 días
Ciprofloxacino [†]	250 mg cada 12 h × 7 días (500 mg/día de liberación prolongada)
Levofloxacino [†]	250-500 mg/día × 7 días
Doxiciclina	100 mg dos veces al día × 7 días

*Las dosis indicadas son para adultos con función renal normal. Se pueden considerar dosis menores por disfunción renal relacionada con infección de riñones, otras nefropatías o edad avanzada.

[†]La FDA advierte de que los efectos secundarios de las fluoroquinolonas son superiores a sus efectos beneficiosos, cuando existen otras opciones para pacientes con infecciones urinarias agudas no complicadas.

TABLA 268-7 ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA PIELONEFRITIS

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y ANTIMICROBIANO	DOSIS* Y DURACIÓN
PARENTERAL	
Tratamiento de primera línea	
Gentamicina	4,5 mg/kg/día × 10-14 días
Tobramicina	4,5 mg/kg/día × 10-14 días
Ciprofloxacino	400 mg cada 12 h × 7 días
Levofloxacino	750 mg/día × 5 días
Cefepima	2 g cada 8-12 h × 14 días
Cefotaxima	1 g cada 8 h × 10-14 días
Ceftriaxona	1-2 g/día × 10-14 días
Otros	
Ceftacidima	1 g cada 8-12 h × 10-14 días
Ertapenem	1 g/día × 10-14 días
Meropenem	500 mg cada 6 h × 10-14 días
Piperacilina-tazobactam	3.375 g cada 6 h × 10-14 días
Doripenem	500 mg cada 8 h × 10-14 días
Amikacina	15 mg/kg/día × 10-14 días
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg cada 12 h × 14 días
ORAL	
Tratamiento de primera línea	
Ciprofloxacino	500 mg cada 12 h × 7 días
Levofloxacino	250-500 mg/día × 5-7 días
Otros	
Amoxicilina-clavulánico	500 mg (dosis de amoxicilina) cada 8 h × 14 días
Cefuroxima axetilo	500 mg cada 12 h × 14 días
Cefixima	400 mg/día × 14 días
Ceftibuteno	400 mg/día × 14 días

*Las dosis indicadas son para adultos con función renal normal. Se pueden considerar dosis menores por disfunción renal.

robianos disponibles para la pielonefritis. Después del tratamiento inicial con un fármaco de administración parenteral, normalmente es posible la transición a un tratamiento oral que alcance concentraciones tisulares adecuadas (es decir, no con nitrofurantoina ni con fosfomicina) a las 24-48 h, siempre y cuando el paciente haya mejorado clínicamente. El tiempo de tratamiento recomendado es de 7 a 14 días, aunque entre 5 y 7 días son adecuados para el ciprofloxacino o el levofloxacino.¹⁴

Infección urinaria complicada

El régimen antimicrobiano para la IU complicada se individualiza según la localización de la infección, la gravedad de sus manifestaciones, organismo infeccioso nuevo o sospechado, sensibilidad y tolerancia del paciente y naturaleza de las anomalías subyacentes. Si los síntomas son leves debe posponerse el tratamiento antimicrobiano hasta disponer de resultados de urocultivo, a fin de optimizar la elección del antibiótico. Si hay síntomas graves, es preciso instaurar un tratamiento empírico. Algunas opciones son plazomicina intravenosa (15 mg/kg una vez al día) o meropenem (1 g cada 8 h) durante entre 4 y 5 días, y luego el correspondiente tratamiento oral durante otros 5 o 6 días.¹⁵ Otras opciones son meropenem/vaborbactam (2 g/2 g a lo largo de 3 h) o piperacilina/tazobactam (4 g/0,5 g a lo largo de 30 min) cada 8 h durante entre 4 a 5 días, y, a continuación, tratamiento oral durante entre 5 y 6 días.¹⁶ La plazomicina y la combinación meropenem/vaborbactam resultan particularmente útiles frente a microorganismos muy resistentes, cuando las opciones de tratamiento son limitadas. La vía oral o la parenteral se elige en función de la presentación y la probabilidad de resistencias. El urocultivo previo y los antecedentes recientes de exposición a antimicrobianos ayudan a evaluar esa posibilidad. La nitrofurantoina se aplica a los episodios de infección vesical, aunque es ineficaz en la infección renal y está contraindicada en la insuficiencia renal. El tratamiento empírico elegido ha de reevaluarse a las 48-72 h, cuando se disponga del resultado del urocultivo y pueda valorarse la respuesta al abordaje inicial. Si el organismo aislado a partir de una muestra de urocultivo previa al tratamiento

es resistente al régimen empírico iniciado, este debe modificarse, introduciendo un fármaco al que el organismo sea sensible, independientemente de la respuesta clínica. La profilaxis antibiótica al retirar el catéter para reducir el riesgo de ulterior infección sintomática continúa siendo un asunto controvertido.

Bacteriuria asintomática

La bacteriuria asintomática se reconoce cada vez en mayor medida como importante causa del uso innecesario de antimicrobianos. La evidencia respalda el tratamiento de la bacteriuria asintomática antes de procedimientos urológicos en previsión de traumatismo de la mucosa genitourinaria. También existe evidencia favorable al tratamiento de la bacteriuria asintomática en embarazadas.⁹ Sin embargo, un estudio reciente en mujeres embarazadas de bajo riesgo estableció que la bacteriuria asintomática avanza a pielonefritis solo en un 2,4% de los casos, lo que plantea la duda de si el cribado y el tratamiento sistemáticos están indicados para todas las embarazadas,¹⁰ especialmente ante la posibilidad de estar favoreciendo el desarrollo de microorganismos resistentes a antibióticos.¹¹

En todas las demás poblaciones, incluidas las mujeres y hombres de edad avanzada, el tratamiento de la bacteriuria asintomática no se asocia a mejores resultados y suele ir sistemáticamente seguida de reinfección por organismos de resistencia antimicrobiana creciente.¹² Para ciertas poblaciones, la evidencia indica que la bacteriuria asintomática puede proteger contra la IU sintomática. La bacteriuria en pacientes con sondas permanentes no se trata, salvo con síntomas atribuibles a IU. La administración de antimicrobianos a pacientes sondados con bacteriuria asintomática deriva inevitablemente en reinfección por organismos más resistentes. Se desconoce el tratamiento óptimo para pacientes con síntomas inespecíficos (fatiga, letargo, falta de concentración) y bacteriuria. Por un lado, el tratamiento sintomático con observación y, por otro, un ensayo de tratamiento antimicrobiano son dos opciones potencialmente válidas, pero no estudiadas.

Infecciones en hombres de edad avanzada

La infección urinaria es la causa principal de bacteriemia en hombres mayores, casi siempre en el marco de anomalías subyacentes de próstata, vejiga o riñón, incluida la prostatitis bacteriana (cap. 120). Para las infecciones de las vías urinarias bajas, el tratamiento empírico inicial puede ser el mismo que el de la cistitis en mujeres. Sin embargo, está indicada la terapia antimicrobiana dirigida por cultivo tan pronto como sea posible, y los antibióticos no eluden la necesidad de consulta urológica y de una evaluación urológica completa,¹³ que orientarán el ulterior tratamiento. La duración del tratamiento suele ser mayor que en las mujeres, aunque se desconoce la duración mínima eficaz.¹⁴

Urosepticemia

Los principios del abordaje de la urosepticemia son equiparables a los de los afectados de septicemia grave en cualquier localización. Es necesario instaurar con prontitud tratamiento antimicrobiano empírico parenteral y tratamiento de apoyo.¹⁴ El antimicrobiano seleccionado debe aportar cobertura de amplio espectro frente a potenciales uropatógenos, incluidas las bacterias resistentes. La antibioterapia debe ser reevaluada cuando se dispone de los resultados del urocultivo y el hemocultivo y se identifican el organismo infectante y sus sensibilidades.

Funguria

La funguria solo se trata si hay síntomas de IU. Esta infección se aborda con fluconazol, 400 mg una vez al día durante 1 día, seguidos de 200 mg una vez al día durante 7-14 días. Si se aíslan organismos de *Candida* resistentes a fluconazol, como tratamiento alternativo se aconseja el desoxicolato de anfotericina B, ya que otros antifúngicos son de excreción renal limitada.

Seguimiento

No son precisos cultivos de seguimiento, salvo que la infección sintomática persista o se reproduzca. En la recidiva precoz (< 30 días), debe reevaluarse el organismo infectante para confirmar que es sensible al antimicrobiano administrado.

PREVENCIÓN

Las mujeres premenopáusicas con infección urinaria aguda no complicada recurrente deben evitar el uso de espermicidas y pueden beneficiarse de un aumento de la ingesta diaria de agua por encima de 1,5 l/día.¹⁵ Para las mujeres con infección urinaria aguda recurrente no complicada y frecuente (más de dos episodios en 6 meses o tres en 12 meses) que se presenta en forma de cistitis o pielonefritis, la terapia antimicrobiana profiláctica es eficaz, ya sea como profilaxis de dosis baja a largo plazo,¹⁶ ya sea como profilaxis poscoital (tabla 268-8). El uso de comprimidos o de zumo de arándanos no disminuye de manera fiable la bacteriuria¹⁷ ni la frecuencia de infección recurrente, y los probióticos no son eficaces. En mujeres posmenopáusicas, el uso tópico de estrógenos vaginales reduce en ocasiones la frecuencia de la infección.¹⁸ En cambio, los estrógenos sistémicos se asocian a mayor frecuencia de IU. En estas mujeres, la antibioterapia profiláctica es más eficaz que los estrógenos vaginales tópicos.

Las recomendaciones actuales sugieren que en embarazadas la bacteriuria asintomática se trate al principio de la gestación, habitualmente a las 12-16 semanas. Si

TABLA 268-8 REGÍMENES PROFILÁCTICOS DE LA INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE EN MUJERES

DE ELECCIÓN	OTROS
Dosis baja a largo plazo	
Nitrofurantoina, 50 mg una vez al día o 100 mg/día	Cefalexina, 250-500 mg/día*
Trimetoprim-sulfametoxazol, 40/200 mg/día o a días alternos	Norfloxacino, 200 mg/día Ciprofloxacino, 125 mg/día
Poscoital (en monodosis)	
Nitrofurantoina, 50-100 mg*	Cefalexina, 250 mg*
Trimetoprim-sulfametoxazol, 40/200 mg	Ciprofloxacino, 125 mg Norfloxacino, 200 mg
Trimetoprim, 100 mg	

*Adecuada durante el embarazo.

está presente debe tratarse, obteniendo muestras para cultivo de seguimiento con periodicidad mensual. En caso de colonización asintomática o infección recurrente hay que considerar la profilaxis con cefalexina o nitrofurantoina durante todo el embarazo, para disminuir el riesgo de pielonefritis en la fase avanzada.

La profilaxis antimicrobiana no se ha demostrado eficaz para pacientes con IU complicada, incluidos los afectados por lesión medular o los portadores de sondas permanentes crónicas. En ellos, la anomalía inductora de alteración de la micción supone que la bacteriuria es inevitable, y el tratamiento antimicrobiano simplemente favorece la bacteriuria por organismos de resistencia creciente.

Los programas de control de infecciones de los centros sanitarios (cap. 266) deben incorporar prácticas destinadas a prevenir las IU por sondas.¹⁵ Las directrices basadas en la evidencia aportan claras recomendaciones sobre los componentes de los programas, entre ellas vigilancia continuada. La intervención más importante se centra en evitar el uso de sondas permanentes siempre que sea posible y, cuando las indicaciones de su uso sean manifiestas, en hacer que la duración de su implantación sea la mínima. Para los adultos que requieren autosondaje intermitente, la profilaxis antibiótica continua puede reducir las infecciones urinarias recurrentes, aunque con riesgo de aparición de organismos resistentes.¹⁹ El desarrollo futuro de materiales resistentes a la biopelícula de las bacterias podría ayudar a reducir el problema de las IU asociadas a catéter.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la cistitis no complicada y la pielonefritis es bueno. Las mujeres con cistitis aguda no complicada que no reciben antibioterapia experimentan remisión de los síntomas en 1-2 semanas. Las afectadas por IU aguda no complicada recurrente, incluso muy frecuente, no experimentan efectos adversos a largo plazo, como disfunción renal o hipertensión. Una pequeña proporción de mujeres con pielonefritis aguda no obstructiva grave desarrollan cicatrices renales, aunque no asociadas a deterioro de la función renal. Los pacientes con IU complicada recurrente y frecuente pueden sufrir una sustancial morbilidad con infecciones reiteradas, aunque el mal pronóstico a largo plazo suele asociarse a la anomalía subyacente más que a la infección. La urosepticemia produce una mortalidad de en torno al 10%. Los factores que aumentan el riesgo de muerte son edad avanzada, enfermedades subyacentes significativas y tratamiento antimicrobiano inicial inadecuado.

Grado A Bibliografía de grado A

- Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomicin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1781-1789.
- Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:583-589.
- Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:484-490.
- Dinh A, Davido B, Etienne M, et al. Is 5 days of oral fluoroquinolone enough for acute uncomplicated pyelonephritis? The DTP randomized trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1443-1448.
- Fox MT, Melia MT, Same RG, et al. A seven-day course of TMP-SMX may be as effective as a seven-day course of ciprofloxacin for the treatment of pyelonephritis. *Am J Med*. 2017;130:842-845.
- Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, et al. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. *N Engl J Med*. 2019;380:729-740.
- Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: the TANGO I randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:788-799.
- Widmer M, Lopez I, Gulmezoglu AM, et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11. CD000491.
- van Nieuwkoop C, van der Starre WE, Stalenhoef JE, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. *BMC Med*. 2017;15:1-9.
- Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, et al. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1509-1515.

- A11. Price JR, Guran LA, Gregory WT, et al. Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:548-560.
- A12. Juthani-Mehta M, Van Ness PH, Bianco L, et al. Effect of cranberry capsules on bacteriuria plus pyuria among older women in nursing homes: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:1879-1887.
- A13. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013;190:1981-1989.
- A14. Fisher H, Oluboyede Y, Chadwick T, et al. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:957-968.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

269

ABORDAJE DEL PACIENTE CON UNA INFECCIÓN DE TRANSMISIÓN SEXUAL

HEIDI SWYGARD Y MYRON S. COHEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

DEFINICIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son un conjunto de infecciones causadas por diversos microorganismos que se transmiten a través de un contacto íntimo que afecta a la piel y superficies mucosas de la orofaringe, la vagina, el pene o el recto. Pueden agruparse en cinco grandes categorías (síndromes): uretritis, úlceras genitales, trastornos celulares epiteliales, secreción vaginal y ectoparásitos (tabla 269-1).

ETIOLOGÍA

La interacción entre el huésped y el patógeno responsable de la ITS desempeña un papel fundamental y los cambios tisulares característicos aportan pistas excepcionalmente sólidas sobre la etiología. Varios patógenos de ITS provocan solamente inflamación local (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*), con la posibilidad de invasión tisular local (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*) o de diseminación sistémica (*N. gonorrhoeae*). Otros provocan úlceras tisulares (*Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, virus del herpes simple 1 y 2 [VHS-1 y VHS-2]). Los virus del papiloma humano (VPH) dan lugar a cambios celulares epiteliales y predisponen a la aparición de neoplasias. Varias ITS (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], virus de las hepatitis B y C y citomegalovirus) utilizan de rutina el aparato genital para acceder, pero no provocan cambios locales.

EPIDEMIOLOGÍA

Las ITS se cuentan entre las infecciones más frecuentes a nivel mundial y, en su mayoría, no se notifican. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que casi 1 millón de personas se infectan a diario en el mundo de alguna de las cuatro ITS curables: clamidiosis, gonorrea, sífilis y tricomoniasis.¹ Cada año se producen casi 10 millones de nuevas ITS en personas de entre 15 y 24 años, solo en EE. UU.; muchas son subclínicas y eluden la detección, lo que indica que tales cifras pueden constituir una infraestimación. Es importante el hecho de que suelen ser transmisibles, independientemente de que produzcan o no síntomas.

La clamidiosis, la gonorrea y la sífilis son de declaración obligatoria a los Centers for Disease Control and Prevention estadounidenses. En 2014 y 2015, las tasas de sífilis primaria y secundaria (P&S) aumentaron en un 18% en hombres y en un 27,3% en mujeres en relación con el intervalo 2013-2014, con incrementos en todas las regiones del país, en cada grupo de edad entre los 15 y los 64 años, y en todos los grupos raciales y étnicos, con excepción de los indios nativos de Norteamérica y los nativos de Alaska. Los hombres con relaciones homosexuales (HRH) comprenden casi el 60% de los casos de sífilis P&S entre los hombres. El aumento en mujeres es particularmente problemático, debido al consiguiente incremento de las tasas de sífilis congénita. En conjunto, la tasa de gonorrea fue de 140,9 casos por cada 100.000 entre hombres y de 107,2 casos por cada 100.000 en mujeres en 2015. En hombres de entre 20 y 24 años, la incidencia fue de 539,1 casos por cada 100.000 y de 546,9 casos por cada 100.000 en mujeres del

TABLA 269-1 SÍNDROMES DE ENFERMEDADES TRANSMITIDAS SEXUALMENTE

SÍNDROME	MICROORGANISMO
URETRITIS	
Gonocócica	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
No gonocócica	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Neisseria meningitidis</i> Herpes simple (infección primaria)
ÚLCERAS GENITALES	
Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>
Herpes genital	Herpes simple
Chancroide	<i>Haemophilus ducreyi</i>
INFECCIONES DE CÉLULAS EPITELIALES	
Verrugas genitales	Virus del papiloma humano
Molusco	<i>Molluscum contagiosum</i>
Neoplasia cervical	Virus del papiloma humano de tipos 16 y 18
EXUDADO GENITAL FEMENINO	
Cervicitis	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> Herpes simple
Enfermedad inflamatoria pélvica	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>
Vaginitis	<i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Candida albicans</i>
Vaginosis bacteriana	<i>Gardnerella vaginalis</i> , anaerobios
ECTOPARÁSITOS	
Piojos del pubis (ladillas)	<i>Phthirus pubis</i>
Sarna	<i>Sarcoptes scabiei</i>

mismo grupo de edad. Por último, en determinados grupos de pacientes es necesario considerar los patógenos emergentes. Algunos de estos patógenos son asintomáticos, pero significativos desde el punto de vista de la salud pública (Ébola, Zika en secreciones genitales), mientras que otros son patógenos de reconocimiento reciente (como en el caso de la uretritis por *Neisseria meningitidis*). Los estudios de seroprevalencia y las encuestas a nivel nacional proporcionan datos que indican una elevada carga de ITS virales. A partir de datos de la encuesta National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2010, los anticuerpos contra el virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2) se hallaron en el suero del 16,2% de la población encuestada. El 39,2% de los afroamericanos de la muestra fueron seropositivos, y casi la mitad (48%) de las mujeres de este grupo registraron seropositividad.

La diseminación de las ITS depende del microorganismo y del huésped, de la duración de la contagiosidad de la persona y del número de personas expuestas. Estos parámetros se han simplificado en la fórmula siguiente:

$$R_0 = B \times D \times C$$

donde R_0 es la tasa reproductiva básica de una infección, o el número de casos secundarios que una persona infectada típica provocará en la población; B es la eficiencia de la transmisión; D es la duración de la infectividad, y C el número de parejas sexuales.

BIOPATOLOGÍA

Los microorganismos etiológicos de las ITS dependen por completo de la transmisión de un ser humano a otro, aunque *T. vaginalis* puede proceder de fuentes inanimadas. La eficacia de la transmisión refleja la infectividad del caso inicial (dependiente de la concentración y del fenotipo del microorganismo en el aparato genital) y la sensibilidad de la pareja sexual (que refleja la resistencia del huésped, hereditaria, adquirida o innata). La inmunidad a las ITS es rara, por lo que las reinfecciones son frecuentes, y la elaboración de vacunas ha resultado sumamente difícil; las únicas vacunas disponibles para ITS se dirigen contra el virus de la hepatitis B y el VPH.

Las ITS producen síndromes precisamente porque cada patógeno tiene predilección por uno o más tejidos y (cuando es sintomático) puede desencadenar una respuesta inflamatoria predecible. Por ejemplo, los gonococos que infectan la uretra masculina producen por lo general una respuesta intensa de neutrófilos que da lugar a un exudado purulento y dolor al orinar, mientras que *C. trachomatis* es menos probable que produzca

una respuesta de este tipo en el mismo tejido, pero tiene más posibilidades de provocar un exudado acuoso leve o incluso ningún síntoma.

Las ITS sirven de marcadores de conductas sexuales de riesgo, por lo que las coinfecciones son frecuentes. La detección de una ITS debería impulsar la realización de otras pruebas. Los patógenos de las ITS se mueven conjuntamente: la gonorrea y la clamidia dan lugar a uretritis; las úlceras genitales aumentan notablemente la probabilidad de adquirir el VIH.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Estrategias sindrómicas

El abordaje sindrómico implica tratamiento empírico del caso inicial, basado en los signos y los síntomas, y resulta también esencial el tratamiento concomitante de las parejas sexuales. Este enfoque refleja el hecho de que la exactitud diagnóstica de algunas pruebas es imperfecta, que la coinfección exige una terapia combinada que predomina sobre la búsqueda de los patógenos individuales, y que los pacientes que no son tratados inmediatamente pueden no regresar para terapia. Los síndromes de úlcera genital y secreción uretral (cap. 283) son altamente sensibles y específicos en comparación con el diagnóstico de laboratorio; el tratamiento empírico tiene tanto éxito que la asistencia de seguimiento («prueba de curación») suele ser innecesaria.² No obstante, el síndrome de secreción vaginal es menos sensible o específico en términos de diagnóstico de ITS verdadera.³ Además, muchas mujeres con infección endocervical o vaginal pueden ser asintomáticas. En un estudio efectuado en mujeres sudafricanas, casi el 90% de las que presentaban diagnóstico de laboratorio de ITS confirmado no padecían síntomas clínicos y no habían sido tratadas sin pruebas.

El planteamiento sindrómico resulta de especial relevancia en los países con recursos limitados o en áreas de EE. UU. en las que no se dispone de pruebas de laboratorio o en las que sus costos resultan prohibitivos. En EE. UU. se prefiere realizar un diagnóstico microbiológico porque: 1) confirma la selección del tratamiento empírico o redirige la asistencia subsiguiente; 2) permite detectar y monitorizar la resistencia al tratamiento, y 3) permite notificar a las autoridades sanitarias diagnósticos concretos, lo cual es un requisito de ciertas leyes estatales para muchas ITS. Sin embargo, aun cuando se soliciten pruebas de laboratorio, deberían administrarse empíricamente los fármacos adecuados en el punto asistencial para resolver la infección y disminuir la transmisión.

Relación entre las infecciones de transmisión sexual y el virus de la inmunodeficiencia humana

El diagnóstico de una ITS refleja un aumento de conductas sexuales de riesgo y una utilización incoherente de condones, y sirve de marcador para una infección potencial por el VIH. En cualquier paciente que vaya a someterse a evaluación y tratamiento para una ITS, debería hacerse la prueba de infección por el VIH. El diagnóstico y el tratamiento precoces del VIH conllevan beneficios a las personas y de salud pública importantes, como la reducción de la transmisión secundaria del VIH.⁴

Además, las ITS también contribuyen a la adquisición del VIH y dificultan la prevención óptima de su transmisión. Las úlceras genitales alteran el epitelio de la mucosa genital y favorecen la penetración del virus. La inflamación causada por las úlceras atrae macrófagos y linfocitos, aumentando el número de células diana del VIH y el número de receptores por célula.

SÍNDROMES

Uretritis

La uretritis se caracteriza por cierta combinación de exudado uretral y disuria, aunque la prostatitis puede cursar con síntomas similares. Normalmente está causada por un grupo de patógenos limitado (v. tabla 269-1) cuya visualización microscópica o su crecimiento en medios de cultivo puede ser difícil. En consecuencia, se suministra el tratamiento empírico para tratar a un espectro de microorganismos potencialmente etiológicos.

La uretritis se diagnostica cuando se demuestran uno o más de los siguientes: 1) exudado uretral mucopurulento o purulento; 2) tinción de Gram de secreciones uretrales en la que se demuestran dos o más leucocitos por campo microscópico de inmersión en aceite; 3) una prueba positiva de la esterasa leucocítica en la primera parte de la micción, o 4) examen microscópico de la primera parte de la micción en el que se demuestran 10 o más leucocitos por campo de gran aumento. En el caso de que no pueda expresarse exudado uretral desde el meato uretral, puede introducirse una torunda de alginato cálcico unos 5 mm en el interior de la uretra; el material recogido se coloca sobre un portaobjetos rodando la torunda a lo largo del cristal.

La tinción de Gram del exudado uretral es una prueba diagnóstica rápida y simple para documentar tanto la uretritis como la presencia o ausencia de infección gonocócica (cap. 283), caracterizada por la presencia de leucocitos que contienen diplococos gramnegativos intracelulares. La confirmación de uretritis gonocócica no excluye la posibilidad de infección coincidente con *Chlamydia* o *Mycoplasma*. A medida que el cultivo y la tinción de Gram han perdido popularidad y están menos disponibles, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN), sumamente sensibles y específicas para detectar microorganismos, han venido empleándose de rutina. Los clínicos deben actuar con precaución si se basan solamente en las PAAN para la gonorrea.

TABLA 269-2 TRATAMIENTO SINDRÓMICO DE LA URETRITIS

GONOCÓCICA*

Recomendado

Ceftriaxona, 250 mg por vía intramuscular en dosis única, y Azitromicina, 1 g por vía oral (dosis única)

NO GONOCÓCICA

Recomendado

Azitromicina, 1 g por vía oral (dosis única), o Doxiciclina, 100 mg por vía oral, dos veces al día durante 7 días

Alternativa

Eritromicina base, 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 7 días, o Eritromicina etilsuccinato, 800 mg por vía oral cuatro veces al día durante 7 días, o Ofloxacino, 300 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días, o Levofloxacino, 500 mg por vía oral una vez al día durante 7 días

Recurrente o persistente

Si se usó azitromicina para el episodio inicial:

Moxifloxacino 400 mg orales una vez al día durante 7 días

Si se usó doxiciclina para el episodio inicial:

Azitromicina 1 g oral (una sola dosis)

MÁS

Para hombres que mantienen relaciones sexuales con mujeres que viven en áreas con alta prevalencia de *T. vaginalis*:

Metronidazol 2 g orales (una sola dosis) o

Tinidazol 2 g orales (una sola dosis)

*Enfermedad anorrectal y genital no complicada.

Adaptado de Bachmann LH, Manhart LE, Martin DH, et al. Advances in the understanding and treatment of male urethritis. *Clin Infect Dis*. 2015;61 Suppl 8:S763-769.

A modo de ejemplo, un brote de *Neisseria meningitidis* de transmisión sexual producido en Atlanta no fue evaluado con facilidad, porque las PAAN desarrolladas para la gonorrea no detectaron esta otra especie de *Neisseria*.

La prueba de amplificación de ácidos nucleicos para gonorrea, *Chlamydia* y *Trichomonas* puede aplicarse en muestras de la primera orina (el meato no se limpia intencionalmente, de modo que la orina está contaminada por estos microorganismos) o en material de torundas uretrales. Las PAAN no están aprobadas como pruebas extragenitales. No obstante, los laboratorios pueden optar por validar su utilización internamente. Para HRH se recomiendan pruebas extragenitales, ya que las pruebas basadas solo en la orina pueden pasar por alto una importante proporción de infectados, fomentando la infección continuada. El diagnóstico específico puede mejorar el tratamiento de las parejas sexuales y los resultados de dichas pruebas deben notificarse al departamento de salud. Sin embargo, en la práctica, los pacientes y (en la mayoría de los casos) las parejas sexuales deben tratarse antes de disponer de los resultados de estas pruebas.

El tratamiento de la uretritis debería instaurarse lo antes posible tras el diagnóstico clínico y debería observarse directamente si fuese posible (tabla 269-2). *N. gonorrhoeae* (cap. 283) ha desarrollado resistencia a numerosos antimicrobianos, como las quinolonas y las cefalosporinas orales, que ya no se recomiendan. Por tanto, la elección de la terapia óptima es limitada. El tratamiento dual con azitromicina y ceftriaxona aumenta los índices de curación de la gonorrea urogenital, anorrectal y faríngea no complicada y puede ayudar a prevenir el desarrollo de resistencia.⁵

En el pasado la azitromicina curaba la mayoría de los casos de uretritis no gonocócica (UNG), incluidos aquellos causados por *Mycoplasma genitalium*, una etiología cada vez más detectada de UNG; no obstante, actualmente, las tasas de curación notificadas son inferiores, en ocasiones del orden del 70% o similares.⁴ Ciertos estudios indican que la doxiciclina es más eficaz que la azitromicina contra la UNG, si bien debe considerarse la instauración de un ciclo más largo de tratamiento según el cumplimiento del paciente. Actualmente no se dispone de pruebas diagnósticas comercializadas para *M. genitalium*, lo que complica el abordaje terapéutico. En contextos en los que se considera la infección por *M. genitalium*, la UNG persistente o recurrente se trata con el moxifloxacino durante 7-10 días.^{5,6} *T. vaginalis*, que es sensible a metronidazol o tinidazol, también provoca uretritis y debería considerarse cuando fracase el tratamiento de la UNG.

Las mujeres con uretritis se presentan con alguna combinación de disuria y piuria, que debe diferenciarse de la cistitis bacteriana. Como el tratamiento de los patógenos del aparato urinario también puede resolver la uretritis de transmisión sexual, el médico a cargo del tratamiento de una presunta infección vesical debería considerar también la posibilidad de una ITS.

Úlceras genitales

En EE. UU., el VHS-1, el VHS-2 (cap. 350) y *T. pallidum* son responsables de la práctica totalidad de úlceras detectadas, y los dos primeros son, con mucho, la causa más frecuente.

LINFOGRANULOMA VENÉREO

El linfogranuloma venéreo, causado por una serovariante de *C. trachomatis* (cap. 302), se caracteriza por supuración de ganglios linfáticos locales, úlcera y ulteriores fibrosis, fistulización y edema distal. El LGV puede manifestarse como un síndrome que simula la proctocolitis, con hallazgos clínicos de secreción rectal (de aspecto mucoso o hemorrágico), tenesmo, dolor anal, estreñimiento y fiebre. Si no se trata, causa daño local extenso, con fistulización y formación de estenosis. Pueden producirse infecciones bacterianas secundarias, algunas de ellas invasivas. Se han notificado brotes entre HRH en EE. UU. y Europa.

HERPES GENITAL

El herpes genital suele desarrollarse tras un período de incubación de menos de 21 días y aparece en forma de vesículas arracimadas sobre una base eritematosa. Las vesículas pustulizan y se rompen para dar lugar a úlceras dolorosas y superficiales que pueden confluir. Las úlceras cicatrizan desarrollando una costra y el proceso suele completarse en 2-3 semanas después de la aparición de las lesiones iniciales. Las recurrencias siguen las mismas etapas, pero por lo general duran aproximadamente de 5 a 7 días. El primer episodio (incidente) de infección por el VHS-2 puede acompañarse de signos y síntomas sistémicos como fiebre y cefalea, donde esta última refleja la diseminación del VHS hasta el sistema nervioso central. El VHS-2 es la causa aparente de la meningitis recurrente de Mollaret y puede aparecer tras infección genital primaria o por reactivación e incluso en ausencia de lesiones genitales o diagnóstico de infección por el VHS-2.

Cerca del 20% de los individuos infectados manifiestan la presentación genital clásica, el 60% tienen signos y síntomas leves y atípicos, y el 20% restante están completamente asintomáticos. Los individuos que adquieren el VHS-2 lo transmiten aproximadamente el 3-4% de las veces (incluso aunque estén asintomáticos), con lo que suponen un riesgo para sus parejas sexuales. El cribado serológico del herpes genital se asocia a una alta tasa de resultados falsos positivos y potenciales perjuicios psicosociales. La evidencia de los ensayos controlados aleatorizados no concreta si el tratamiento antiviral preventivo de la infección por VHS-2 asintomática reporta algún beneficio.

SÍFILIS

La lesión ulcerosa de la sífilis (cap. 303), el chancro, es indurada e indolora, y en muchas ocasiones escapa a la detección. El examen en campo oscuro de raspados en suspensión en solución salina de una úlcera genital puede detectar espiroquetas móviles, que son diagnósticas. La sífilis secundaria se produce cuando las espiroquetas se diseminan sistémicamente, dando lugar a un exantema característico, alopecia, zonas parcheadas en la mucosa oral o condiloma plano. Dichas manifestaciones cutáneas deben impulsar la realización de pruebas para sífilis. Las pruebas de cribado serológicas de elección para la sífilis se basan en la formación de anticuerpos frente a la cardiolipina, un componente de la pared celular de las espiroquetas (p. ej., prueba de la reagina plasmática rápida [RPR], test Venereal Disease Research Laboratory [VDRL], prueba de suero no calentado con rojo de toluidina [TRUST]). Las pruebas de confirmación exigen el estudio de anticuerpos antitreponémicos (p. ej., prueba de microhemaglutinación para *T. pallidum*, prueba de anticuerpos treponémicos fluorescentes). La prueba anticardiolipina proporciona un título que debe usarse para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Algunos laboratorios comerciales de mayor entidad han invertido el orden de las pruebas, y utilizan en primer lugar una prueba antitreponémica seguida de una prueba anticardiolipina, lo que permite la automatización y la rentabilidad en áreas poco endémicas de sífilis. Ello supone un cambio de las pruebas y su interpretación y ha de plantearse con precaución, ya que tal enfoque no distingue de inmediato las antiguas infecciones tratadas de las nuevas (e-fig. 269-1).

A medida que han aumentado las tasas de sífilis desde 2000, igualmente lo han hecho sus secuelas importantes, como la sífilis congénita o la sífilis ocular. Entre 2014 y 2015, los CDC identificaron 388 casos de sífilis ocular, predominantemente en hombres, la mayoría de los cuales fueron identificados como HRH. Alrededor de la mitad de los casos comunicados de sífilis cumplen los criterios de vigilancia de la sífilis temprana (primaria, secundaria o latente temprana). A todos los pacientes diagnosticados de sífilis se les debe preguntar sobre posibles síntomas oculares o síntomas indicativos de neurosífilis. La neurosífilis se puede producir en cualquier estadio de la infección y debe sospecharse en cualquier paciente con pruebas serológicas positivas que presente también indicios de afectación del sistema nervioso, entre ellos síntomas oculares o vestibulares. La sífilis ocular y la neurosífilis son enfermedades importantes, que requieren evaluación y tratamiento rápidos. El tratamiento de ambas requiere 14 días de penicilina G acuosa intravenosa. Los estadios finales de la sífilis únicamente pueden identificarse serológicamente o en muestras anatomopatológicas. La sífilis latente tardía y la sífilis de duración desconocida se tratan con tres inyecciones semanales de penicilina intramuscular.

En todo el mundo, la infección sífilítica se ha detectado en un número sustancial de personas con infección por el VIH, reconocida o no, especialmente en hombres con relaciones homosexuales. La U.S. Preventive Services Task Force recomienda el cribado de la infección sífilítica en pacientes que tienen riesgo de estar expuestos a ella.^{8,9} El

cribado de la sífilis en hombres o HRH positivos para el VIH cada 3 meses se asocia a mejora de la detección de la enfermedad.

CHANCROIDE

El chancroide (cap. 285), infección causada por *Haemophilus ducreyi*, produce úlceras dolorosas e irregulares y linfadenopatías inguinales dolorosas, que pueden ser fluctuantes. A diferencia de las lesiones por el VHS, aquellas tienen a menudo diversos tamaños.

Infecciones de células epiteliales VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La infección por el VPH de transmisión sexual (cap. 349) suele ser transitoria y asintomática, pero algunos pacientes desarrollan verrugas genitales visibles. Estas verrugas son indoloras, blandas, húmedas, rosadas o tumefacciones de color carne que varían de tamaño y que pueden ser elevadas o planas, únicas o múltiples, pequeñas o grandes, y a veces con forma de coliflor. Las verrugas aparecen en la vulva, la vagina y el ano, en el cuello uterino, y en el pene, el escroto, las ingles o los muslos. Las verrugas genitales se diagnostican mediante inspección visual. El tratamiento es principalmente con productos tópicos, pero por lo general no es curativo.

Dos genotipos del VPH oncogénicos (16 y 18) son causantes de casi todos los cánceres y lesiones precancerosas anogenitales, cervicouterinos y orofaríngeos. Los tipos del VPH 6 y 11 son responsables de la mayoría de los casos de condiloma acuminado y papilomatosis respiratoria recurrente. Los frotis de Papanicolaou se recomiendan para mujeres sexualmente activas, comenzando a los 21 años, con independencia de los factores de riesgo y la edad del primer coito. En cambio, las pruebas del VPH no se recomiendan para mujeres de menos de 30 años. La frecuencia de recibo se ve influida por la edad, los resultados previos de las pruebas de detección y los de la prueba del VPH. El sexo masculino, el consumo de tabaco y la seropositividad para el VIH guardan correlación significativa con la prevalencia del VPH oral.¹⁰

Son tres las vacunas contra el VPH actualmente aprobadas por la Food and Drug Administration para hombres y mujeres: una tetravalente, que protege de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH, una bivalente, contra los tipos 16 y 18 y una vacuna nonavalente (6, 11, 16 y 18, 31, 33, 45, 52 y 58). La vacunación se recomienda para hombres y mujeres de 26 años o menos, incluidos los previamente no vacunados inmunodeprimidos (p. ej., por el VIH).

Exudados genitales femeninos

Las infecciones del aparato genitourinario femenino producen varios síndromes con síntomas que se superponen (disuria, flujo vaginal, irritación vulvar), pero por lo general se puede establecer un diagnóstico después de la obtención cuidadosa de la anamnesis, la exploración y algunas pruebas de laboratorio. El planteamiento inicial depende del foco anatómico primario de la infección: sistema urinario, endocervix o vagina. En la paciente adulta, el epitelio cilíndrico del endocervix es propenso a la infección por *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* o *T. vaginalis*, y la vagina es propensa a la infección por *Candida albicans*, *T. vaginalis* o el síndrome de vaginosis bacteriana (VB). El cuello uterino puede tener un aspecto completamente normal en las mujeres con infección cervical, mientras que la mucopurulencia en el orificio del cuello o la friabilidad de la mucosa sugiere infección. La vaginitis se asocia con un exudado visible y las características del flujo vaginal aportan pistas diagnósticas.

El exudado genital femenino es un cuadro en el que, normalmente, las estrategias de tratamiento sindrómico carecen de sensibilidad y especificidad. En las mujeres con exudado vaginal, el examen microscópico de un frotis en fresco puede mejorar sustancialmente la eficacia del tratamiento sindrómico, aunque la interpretación de resultados es compleja y no descarta la infección concurrente por diversos patógenos.

VAGINOSIS BACTERIANA

La VB es la causa más frecuente de exudado vaginal en EE. UU. La vaginosis bacteriana es una disbiosis polibacteriana anaerobia del microbioma vaginal (con un microbioma vaginal no dominado por lactobacilos).¹¹ Las mujeres con VB se hallan a menudo mínimamente sintomáticas, pero pueden observar un flujo vaginal escaso y olor vaginal (con frecuencia aumentado después del coito).¹² La flora vaginal normal contiene lactobacilos productores de peróxido de hidrógeno tales como *Lactobacillus crispatus* y *Lactobacillus jensenii*, los cuales defienden probablemente la vagina frente a numerosos patógenos (un ejemplo de inmunidad innata). *Lactobacillus acidophilus* rara vez se encuentra en la vagina normal, lo que probablemente explica el fracaso del yogur como medida preventiva o remedio. La VB comienza aparentemente con la desaparición de la flora vaginal normal y su sustitución por *Gardnerella vaginalis* y otras muchas especies bacterianas anaerobias. No se conoce del todo el mecanismo exacto que provoca este cambio en la flora vaginal. Más recientemente, se han descrito especies bacterianas anaerobias previamente no reconocidas (bacterias asociadas a VB) como potenciales microorganismos etiológicos. En un estudio realizado en 220 mujeres con VB, el medio vaginal mostró una sustancial diversidad de especies. Las afroamericanas sin VB en el momento de la toma de muestras presentaban mayor número de bacterias asociadas a VB, lo que podría contribuir a riesgo aumentado de la enfermedad.

El flujo es homogéneo y puede contener burbujas. El pH vaginal se encuentra elevado por encima del normal de 4-4,5. Al añadir hidróxido de potasio al 10% al flujo vaginal en el portaobjetos o en el espéculo produce un olor a pescado, de tipo aminado, que da una «prueba de olor» positiva por la elaboración de aminas por la flora anaerobia. El examen del material vaginal de un frotis en fresco pone de manifiesto la ausencia de bacilos y su sustitución por grumos de cocobacilos. Algunas células del epitelio vaginal se hallan recubiertas con cocobacilos, lo que puede ocultar sus bordes o el aspecto normal claro del citoplasma (células indicadoras), a veces descrito como con aspecto «de huevo frito con sal y pimienta». Se observa una cifra relativamente baja de leucocitos polimorfonucleares, y la presencia de una gran cantidad de leucocitos en la preparación en fresco de una mujer con VB sugiere una infección coincidente, posiblemente tricomoniasis o cervicitis bacteriana.

La VB no es necesariamente un cambio benigno en la flora. Se asocia con una mayor tasa de infección del tracto superior (endometritis, salpingitis) y complicaciones del embarazo, como puede ser una rotura prematura de las membranas y parto prematuro. Sin embargo, el tratamiento de las mujeres asintomáticas con VB sin riesgo alto de parto prematuro no parece conferirles beneficio alguno. Las mujeres con VB pueden tener un riesgo más alto de adquirir el VIH; sus parejas masculinas también pueden tener un mayor riesgo de infección por el VIH. El tratamiento se dirige generalmente frente a la flora anaerobia y consta de metronidazol, tinidazol o clindamicina durante 5-7 días. Existen regímenes de tratamientos alternativos, pero no se recomienda una dosis oral única de metronidazol en la VB por la alta tasa de fracasos. El índice de recaídas es aproximadamente del 30% y el tratamiento de las parejas sexuales masculinos no suele aportar beneficios.

CANDIDIASIS

La candidiasis vulvovaginal (cap. 318) también es frecuente y se observa sobre todo en mujeres que toman antibióticos o anticonceptivos orales cuando el sobrecrecimiento de las cepas de *Candida* endógenas supera a la flora bacteriana normal. Las mujeres afectadas manifiestan por lo general prurito vulvar y molestias, y pueden referir o no la presencia de un exceso de flujo acompañante. La vagina mantiene habitualmente cifras normales de lactobacilos, y el pH vaginal suele ser por tanto normal, lo que es de gran utilidad para discriminar entre candidiasis y otras infecciones vaginales. Los labios y las paredes vaginales pueden estar bastante eritematosas. Aunque se ha descrito clásicamente como «cremoso», el exudado de la candidiasis es frecuentemente fluido y resulta difícil distinguirlo de otros exudados. El material vaginal puede tratarse con hidróxido de potasio al 10% para destruir otros elementos celulares y facilitar la observación de los hongos. Sin embargo, el frotis en fresco tiene una sensibilidad de solo el 50% aproximadamente, y una mujer con la presentación clínica clásica debe ser tratada, incluso aunque no se observen elementos micóticos.

Se dispone de una amplia variedad de antifúngicos tópicos (muchos de ellos sin necesidad de receta) y todos ellos tienen aproximadamente la misma eficacia, aunque la tasa de curación con monodosis tópica parece ser inferior a la de los regímenes más prolongados. El fluconazol, administrado en forma de dosis oral única de 150 mg, es muy eficaz. La infección con levaduras distintas a *Candida albicans* puede requerir un tratamiento más prolongado.¹³ La candidiasis vulvovaginal recurrente es un problema para muchas mujeres y no se ha definido el tratamiento óptimo. La infección recurrente debería impulsar al médico a considerar una diabetes mellitus o una infección por el VIH subyacente. El tratamiento de las parejas sexuales de las mujeres con candidiasis no aporta ningún beneficio.

TRICOMONIASIS

La incidencia anual estimada de *Trichomonas vaginalis* supera a la de la clamidiosis y la gonorrea combinadas.¹⁴ Las mujeres con infección por *T. vaginalis* se pueden quejar de exudado purulento e irritación vulvar. Las paredes vaginales aparecen enrojecidas, y la vagina puede contener una secreción amarilla o verdosa excesiva, con burbujas o de aspecto espumoso. El exocervix puede hallarse también inflamado o presentar hemorragias puntiformes, que dan lugar al característico «cuello uterino en fresa» (colpitis maculosa). El pH vaginal es elevado, pero con frecuencia la prueba del olor es negativa. Los frotis ponen de manifiesto cifras elevadas de polimorfonucleares y se reconocen protozoos móviles, con flagelos visibles, del mismo tamaño que los polimorfonucleares en aproximadamente los dos tercios de los casos. Dado el bajo rendimiento de la microscopía de los frotis, se recomiendan pruebas más sensibles. Se dispone de diversas plataformas (p. ej., PAAN, hibridación de sondas de ADN y detección de antígenos). El tratamiento de la tricomoniasis consiste en metronidazol o tinidazol, pero cada vez es mayor el número de microorganismos resistentes. Un ciclo de 7 días de metronidazol (500 mg dos veces al día) es el tratamiento preferido en mujeres,¹⁵ mientras que una dosis de 2 g puede usarse en hombres.

CERVICITIS

El diagnóstico de cervicitis viene sugerido por el dolor a la exploración bimanual, inflamación visible a la inspección o la presencia de exudado. El diagnóstico específico solo puede establecerse mediante la detección de microorganismos en el cuello uterino. *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* muestran tropismo por el tejido cervical, mientras que

TABLA 269-3 REGÍMENES ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

AMBULATORIO (ENFERMEDAD LEVE O MODERADA)

Doxiciclina (100 mg orales dos veces/día durante 14 días) con o sin metronidazol (500 mg orales dos veces/día durante 14 días), *más* uno de los siguientes:
Ceftriaxona (250 mg en una sola dosis i.m.)

o
Cefoxitina (2 g en una sola dosis i.m., junto con probenecida 1 g oral)

HOSPITALARIO (ENFERMEDAD MODERADA O GRAVE)

Cefotetán (2 g i.v.) *más* doxiciclina (100 mg orales o i.v.) cada 12 h

o
Cefoxitina (2 g i.v. cada 6 h) *más* doxiciclina (100 mg orales o i.v. cada 12 h)

o
Clindamicina (900 mg i.v. cada 8 h) *más* gentamicina (de 3 a 5 mg/kg i.v. una vez al día)

Adaptado de Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med*. 2015;372:2039-2048.

otros patógenos (incluido el VIH) pueden infectar aparentemente también los tejidos vaginales.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

Cada año, más de 800.000 mujeres desarrollan enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) en EE. UU. Las causas bacterianas de EIP son múltiples y comprenden *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* (alrededor del 35% de los casos)¹⁵ y *Mycoplasma* (sobre todo *M. genitalium*). Otras bacterias aerobias y anaerobias se han citado como causas de infección, que asciende desde el cuello al interior de la cavidad uterina, produciendo endometritis, con ocasional extensión a las trompas de Falopio, causando salpingitis. El tratamiento debe incluir un abordaje dirigido a los anaerobios (cap. 283; tabla 269-3).¹⁶ Un reciente metaanálisis de 37 ensayos clínicos aleatorizados no halló evidencia concluyente de que hubiera un régimen de antibióticos más seguro o eficaz que otros para la curación de la EIP, sin que se registrara tampoco evidencia clara en favor del uso de nitroimidazoles (metronidazol) en comparación con el de otros fármacos activos contra los anaerobios.¹⁷ La salpingitis por *Chlamydia* puede ser leve, y es posible que las pacientes no busquen atención médica. Algunos dispositivos intrauterinos se han asociado con un mayor riesgo de salpingitis, y algunos datos apoyan que la irrigación vaginal puede ser un factor predisponente.

El hallazgo de dolor en la exploración bimanual de los anejos establece el diagnóstico de salpingitis. En ocasiones se observa dolor del cuello uterino, fiebre, leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación. El diagnóstico clínico solo se confirma laparoscópicamente en aproximadamente el 70% de los casos, lo que indica un considerable grado de error diagnóstico. Con frecuencia es útil la ecografía vaginal o la tomografía computarizada para definir la causa de los síndromes dolorosos de la pelvis. Las mujeres embarazadas con datos de salpingitis deben quedar ingresadas. Otras indicaciones de hospitalización son ausencia de respuesta o intolerancia al régimen oral, absceso tuboovárico e incapacidad para descartar una urgencia quirúrgica, por ejemplo, apendicitis.¹⁷ Las mujeres deben experimentar cierta mejora clínica en unas 72 h desde el inicio del tratamiento. La ausencia de ella es indicación de hospitalización. La infertilidad complica alrededor del 15% de los episodios iniciales de salpingitis y afecta aproximadamente al 75% de las mujeres después de tres o más episodios. El embarazo ectópico, la infertilidad y el absceso tuboovárico son complicaciones de la salpingitis.

PREVENCIÓN

Las ITS pueden prevenirse. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan cinco estrategias como base para un programa de prevención eficaz: 1) educación y asesoramiento de las personas de riesgo para motivar la adopción de conductas sexuales más seguras; 2) identificación de las personas infectadas asintomáticas y de las personas sintomáticas con poca probabilidad de buscar servicios de diagnóstico y tratamiento; 3) diagnóstico y tratamiento rápidos y eficaces de las personas infectadas; 4) evaluación, tratamiento y asesoramiento de las parejas sexuales expuestas, y 5) vacunación posterior a la exposición de las personas en riesgo de ITS evitables mediante vacunación.

Intervenciones conductuales

El modo más fiable para prevenir las ITS es la abstinencia de relaciones sexuales o mantenerse en una relación mutuamente monógama a largo plazo con una pareja no infectada. Se debe recomendar la abstinencia durante el tratamiento de una ITS y en cualquiera que desee evitar las ITS y un embarazo no deseado. Ambos miembros de la pareja deben ser analizados en busca de ITS, incluido el VIH, antes de iniciar una relación sexual.

El asesoramiento es fundamental para afectados por ITS. El asesoramiento interactivo, las presentaciones en vídeo, los grupos de pares y otros recursos para exponer el uso correcto de preservativos han reducido la incidencia de ITS posteriores en pacientes clínicos y adolescentes. Los ensayos controlados aleatorizados demuestran que el asesoramiento sobre reducción del riesgo estructurado puede disminuir la incidencia de infecciones en un 25-40% en ciertas poblaciones con ITS. ■ La prueba del VIH va precedida de una sesión de asesoramiento, aunque es escasa la evidencia sobre el beneficio preventivo de esta comunicación.

Métodos de barrera

Cuando se emplean de modo consistente y correcto, los condones de látex en el hombre son eficaces para prevenir la transmisión de la infección por el VIH y pueden reducir el riesgo de otras ITS (p. ej., gonorrea, clamidiosis y tricomoniasis). Sin embargo, y dado que los condones no cubren todas las áreas expuestas, es probable que sean más eficaces en la prevención de las infecciones transmitidas por líquidos de las superficies mucosas (p. ej., gonorrea, clamidiosis, tricomoniasis y el VIH) que en la prevención de las transmitidas por contacto cutáneo de los dos miembros de la pareja (p. ej., VHS, VPH, sífilis y chancroide). El fracaso del condón en el hombre suele ser por un empleo inconsistente o incorrecto más que por rotura. Se pueden utilizar condones exentos de látex (es decir, fabricados a partir de poliuretano u otro material sintético) en las personas con alergia al látex. Se dispone de menos información para demostrar el efecto de los condones femeninos sobre la incidencia de ITS. Aunque las caperuzas cervicales y los diafragmas cubren el cuello uterino, hay pocos datos de que puedan prevenir ITS o infección por el VIH.

Circuncisión masculina

La circuncisión masculina reduce el tejido mucoso propenso al VIH y a patógenos de ITS. La circuncisión de hombres adultos disminuye la adquisición del VIH en más del 70% hasta 5 años después de haberla realizado. ■ Asimismo, parece aminorar la adquisición de otros virus causantes de ITS, como VHS-2 y VPH.

Asistencia a las parejas sexuales

La detección de una ITS obliga a considerar a las parejas sexuales de la persona infectada, que pueden presentar una enfermedad grave no detectada. Además, si no se trata al compañero sexual, es de esperar que el caso inicial vuelva a infectarse. La probabilidad de que un compañero sexual esté también infectado refleja la eficiencia de la transmisión del patógeno etiológico de la ITS, como ya hemos comentado. Por ejemplo, la mayoría de los hombres con uretritis gonocócica infecta a sus parejas sexuales, mientras que solo la mitad de los pacientes con infección por el VIH ha infectado a sus compañeros en el momento en que se realiza el estudio; las parejas sexuales que difieren en cuanto a la ITS o al estado de infección por el VIH se denominan discordantes.

Las parejas sexuales pueden ser notificados directamente por la persona infectada o por los profesionales sanitarios, en ocasiones a través de un rastreo proactivo entre los contactos. En general, depender de la persona infectada es una forma menos fiable de lograr que las parejas sexuales reciban tratamiento. Sin embargo, en muchos estados se considera legal la búsqueda de una asistencia expeditiva, proporcionándole al paciente infectado el tratamiento adecuado para sus parejas sexuales. Parece que esta asistencia expeditiva de las parejas sexuales funciona bien para el tratamiento de la gonorrea y de las infecciones por *Chlamydia*. ■

Intervenciones previas a la exposición

La vacunación previa a la exposición es uno de los métodos más eficaces para la prevención de la transmisión de ciertas ITS. Por ejemplo, dado que la infección por el virus de la hepatitis B se transmite con frecuencia por vía sexual, se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis B en todas las personas no vacunadas que estén siendo evaluadas de una ITS. Además, en la actualidad se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis A en los hombres que practican sexo con hombres y en los consumidores de drogas ilícitas (tanto por inyección como sin inyección). Actualmente se dispone de vacunas frente al VPH, tanto para mujeres como para hombres (cap. 349). Las vacunas contra el VPH registran actualmente un seguimiento de más de 5 años y exhiben tasas de protección elevadas y continuadas en mujeres. La vacunación contra el VPH en hombres puede reducir la adquisición de verrugas genitales y protege de lesiones anales precancerosas, lo que determina una recomendación vacunal para niños y jóvenes de entre 9 y 26 años, según el Advisory Committee on Immunization Practices.

Diversos estudios han evaluado la eficacia de los antirretrovirales en la prevención previa a la exposición al VIH. Los resultados revelan que dicha prevención frente al VIH es eficaz, aunque solo con alto nivel de cumplimiento de la medicación (> 85%). Ade-

más, dado que el único antirretroviral aprobado por la Food and Drug Administration para prevención del VIH es también una combinación utilizada como tratamiento, es necesario un cribado regular del VIH para evitar el desarrollo de resistencia en caso de que el paciente se infecte.¹⁸ Aunque infrecuentes, se han dado casos de transmisión del VIH en un contexto de elevadas concentraciones de fármaco. La prevención frente al VIH tópica con microbicidas vaginales ha resultado solo parcialmente satisfactoria, en buena parte por el escaso cumplimiento. Los fármacos inyectables de acción prolongada, los anillos vaginales y las opciones coformuladas (es decir, anticonceptivos y antirretrovirales) se están evaluando.

Profilaxis posterior a la exposición

Después de una exposición sexual, consentida o no consentida, pueden prevenirse diversas ITS con antibióticos empíricos. La prevención de la infección por el VIH requiere el uso combinado de antirretrovirales (dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la integrasa), que debe iniciarse poco después de la exposición (< 72 h) y aplicarse durante 28 días.

Anticoncepción

Todos los métodos de control de la natalidad pueden influir en la adquisición y el desenlace de las ITS. Además, el embarazo, por sí solo (en ausencia de un control eficaz de la natalidad) influye en la adquisición de una ITS y en la salud de la embarazada y del neonato. Por consiguiente, el tratamiento de las ITS obliga a considerar la salud reproductiva de ambos miembros de la pareja, así como aspectos de planificación familiar. Una revisión sistemática indica que, en usuarias de anticonceptivos orales, no se registraba aumento del riesgo de infección por el VIH. No obstante, basándose en los datos sobre anticonceptivos hormonales inyectables, la anticoncepción con inyectable solo de progesterona puede asociarse a aumento del riesgo de infección por el VIH. Está en curso un ensayo que compara implantes, inyecciones y DIU. Las mujeres que los utilizan han de prestar atención al uso sistemático de preservativos para prevenir las ITS hasta que estas correlaciones se clarifiquen.¹⁹

HACIA UNA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO INTEGRAL

Aunque la mayoría de las ITS son autolimitadas y fácilmente tratables, el tratamiento correcto e integral del paciente con una ITS exige una aptitud considerable. En primer lugar, debe reconocerse el síndrome correcto, adoptando las decisiones oportunas sobre las pruebas diagnósticas concretas. En segundo lugar, debe proporcionarse un tratamiento empírico lo suficientemente amplio como para prometer la curación o disminuir la duración de la enfermedad. En tercer lugar, el médico está obligado a investigar otras ITS de relevancia personal y para la salud pública. En cuarto lugar, el médico debe considerar a las parejas sexuales del paciente, bien ofreciendo una terapia expeditiva o estudio de los contactos. En quinto, el paciente necesita asesoramiento y medidas preventivas complementarias, cuando se estime oportuno. Dichas medidas incluyen la vacunación frente a la hepatitis B y el VPH o la administración de antibióticos para prevenir otra ITS, como una sífilis en período de incubación o el VIH.

Grado A Bibliografía de grado A

- Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et al. Treatment as prevention: characterization of partner infections in the HIV prevention trials network 052 trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74:112-116.
- Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:1-137.
- Kissinger P, Muzny CA, Mena LA, et al. Single-dose versus 7-day-dose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1251-1259.
- Creighton S. Gonorrhoea. *BMJ Clin Evid*. 2014;2:1-12.
- Savaris RE, Fuhrich DG, Duarte RV, et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4. CD010285.
- Ross JD. Pelvic inflammatory disease. *BMJ Clin Evid*. 2013;12:1-28.
- Gray R, Kigozi G, Kong X, et al. The effectiveness of male circumcision for HIV prevention and effects on risk behaviors in a posttrial follow-up study. *AIDS*. 2012;26:609-615.
- Ferreira A, Young T, Mathews C, et al. Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4. CD002843.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ABORDAJE DEL PACIENTE ANTES Y DESPUÉS DE LOS VIAJES

DAVID O. FREEDMAN Y LIN H. CHEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las estrategias de prevención y las intervenciones médicas para viajeros han de individualizarse según una valoración de riesgos que considere tanto el itinerario como los factores relacionados con el viajero.¹ Un abordaje estructurado de interacción con el paciente (tabla 270-1) es la forma más eficaz de poner en práctica las necesarias intervenciones de instrucción y prevención. Dado que muchas de las medidas deberán aplicarse tiempo después de la llegada a destino, es aconsejable impartir instrucciones claramente impresas y en lenguaje accesible. La epidemiología a nivel mundial de las enfermedades relacionadas con los viajes está en permanente cambio. Los viajeros con necesidades especiales, como inmuno deprimidos, embarazadas o afectados por enfermedades significativas, han de ser derivados a la consulta de un especialista en medicina de viajes.

Globalmente, unos 100 millones de personas al año viajan de países industrializados a países en vías de desarrollo. Varios análisis recientes han aportado datos nuevos y necesarios sobre los perfiles de enfermedad relacionados con los viajes definidos en función del destino.² Dependiendo de este, entre el 22 y el 64% de los viajeros notifican algún trastorno; muchos son leves y de remisión espontánea; entre ellos, diarreas, infecciones respiratorias o alteraciones cutáneas. Las enfermedades infecciosas son responsables de hasta el 10% de la morbilidad, aunque solo del 1% de las muertes, durante los viajes, y el paludismo es la causa más frecuente.

VACUNACIÓN

La elección de las vacunas para cada viajero se basa en el riesgo de exposición a enfermedades evitables por medio de vacunas durante el itinerario previsto, la gravedad de la enfermedad si se contrae y los riesgos de la propia vacuna. La tolerancia al riesgo de los viajeros es variable. Entre las enfermedades evitables mediante vacunas, la incidencia mensual para personas no inmunizadas que viajan a países en vías de desarrollo es más significativa para la gripe, con un 1%, y la hepatitis A, con un 0,03% en conjunto; el riesgo de hepatitis B sintomática es mayor para viajeros de estancia prolongada, con un 0,25% al mes.³ La fiebre entérica (tifoidea o paratifoidea) registra un riesgo del 0,03% al mes en el subcontinente indio, 10 veces menor en África y ciertas zonas del Sudeste Asiático y de Latinoamérica. El riesgo de contacto con animales que puedan tener rabia es también sustancial, del orden del 1% al mes. El riesgo de fiebre amarilla alcanza el 0,1% por mes de viaje a un área de transmisión epidémica en curso, si bien el riesgo varía sensiblemente según los destinos incluidos en el área endémica. El riesgo de meningitis meningocócica, cólera, polio, varicela y encefalitis japonesa no se conoce, aunque se considera bajo (< 0,0001%). Los brotes de sarampión a nivel mundial y la disminución de los índices de vacunación han dado lugar a un aumento de los casos de sarampión relacionados con los viajes.

La tabla 270-2 ofrece datos sobre dosificación, administración, necesidad de dosis de recuerdo y posibles regímenes acelerados de vacunas utilizadas en medicina de viajes. Los detalles sobre la composición de las vacunas, su mecanismo de acción, la vacunación rutinaria de adultos o niños y las reacciones adversas se tratan en el capítulo 15. El siguiente texto se centra en las indicaciones sobre las vacunas encuadradas en el contexto de los viajes.

Verificación y actualización de las vacunas de rutina

Debido a la creciente prevalencia de numerosas infecciones en todo el mundo, las vacunas sistemáticas para adultos deben mantenerse actualizadas.⁴ En caso de que a un paciente adulto nunca se le haya administrado una dosis de vacuna contra tétanos/difteria/tos ferina acelular (Tdap), es necesaria una dosis de Tdap, con independencia del tiempo transcurrido desde la última vacuna del tétanos/difteria. Las personas nacidas en EE. UU. antes de 1957, o en cualquier fecha en países en vías de desarrollo, se consideran inmunes al sarampión. Otros viajeros adultos deben haber recibido al menos dos dosis de vacuna del sarampión con virus vivos al menos dos veces en su vida, a no ser que se puedan documentar en ellos antecedentes de infección por sarampión. Las personas no vacunadas que cumplen con las indicaciones aceptadas de rutina sobre las vacunas de la gripe y la neumonía por neumococo (cap. 15) han de recibirlas durante las consultas previas al viaje. Es preciso considerar dos dosis de vacuna contra la varicela, separadas por al menos 4 semanas, en potenciales viajeros adultos sin indicios de inmunidad frente a la enfermedad. En EE. UU., los adultos nacidos antes de 1980 se consideran inmunizados.

Vacunas que se han de considerar en cualquier viaje a países en vías de desarrollo

En función del destino del viaje, es necesario administrar diferentes vacunas.⁵

TABLA 270-1 CONSULTA PREVIA AL VIAJE DE PERSONAS QUE VAN A VIAJAR A UN PAÍS EN VÍAS DE DESARROLLO: UN ENFOQUE ESTRUCTURADO

VALORACIÓN DE RIESGOS

A fin de establecer las recomendaciones médicas preventivas asociadas, deben evaluarse los siguientes aspectos. Para registrarlos, pueden utilizarse formularios médicos impresos

Itinerario exacto, incluidas las regiones que se van a visitar en cada país
 Fechas del viaje para evaluar el riesgo de enfermedades estacionales
 Edad
 Historial de vacunación
 Enfermedades subyacentes
 Medicación actual
 Eventual embarazo
 Alergias
 Propósito del viaje
 Exposiciones de riesgo: sangre, fluidos corporales, turismo de aventura o exposiciones al medio externo prolongadas
 Destino urbano o rural
 Tipo de alojamientos
 Nivel de aversión al riesgo
 Limitaciones económicas que pueden requerir priorización de las intervenciones

ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS

Vacunaciones de rutina no actualizadas
 Administración de vacunas indicadas para el viaje
 Presentación al paciente de documentación sobre vacunas legalmente obligatorias
 Aportación de una lista de comprobación impresa en la que se enumeren las vacunas administradas
 Registro en la historia clínica de las vacunas administradas, su número de lote y la fecha de administración
 Documentación de las vacunas ofrecidas pero rechazadas por el paciente y de las no recomendadas tras la solicitud del paciente

MEDIDAS DE PROTECCIÓN CONTRA EL PALUDISMO (SI PROCEDE)

Determinación de si existe riesgo de paludismo en el país de destino. Si es así:
 ¿Expone el itinerario del paciente a riesgo? Si es así:
 Recomendación de quimiopprofilaxis de paludismo. Determinación de cuál de los fármacos de elección indicados es el más adecuado para el paciente y el itinerario concretos
 Instrucciones sobre protección personal frente a artrópodos

INDICACIONES SOBRE DIARREA DEL VIAJERO

Precauciones recomendadas sobre alimentos y agua
 Educación sobre el uso de hidratación oral y loperamida, y prescripción de autotratamiento de la diarrea grave con azitromicina o una quinolona

INSTRUCCIONES SOBRE CONDUCTAS PREVENTIVAS ESENCIALES

La mayoría de los problemas sanitarios relacionados con viajes, incluidas las enfermedades evitables mediante vacunas, se previenen con sencillas conductas mantenidas por el viajero
 Instrucciones sobre estrategias apropiadas en las siguientes áreas (algunas no aplicables a todos los destinos): enfermedades de transmisión hemática y sexual, seguridad y cómo evitar ser víctima de un delito, prevención de lesiones, seguridad al nadar o bañarse, rabia, cuidado cutáneo/de heridas, tuberculosis, equipaje para un viaje saludable, obtención de atención sanitaria en destino

ANÁLISIS DE OTRAS POSIBLES CUESTIONES SANITARIAS

Asesoramiento y medicamentos para el mal de altura, mareos o desfase horario (*jet lag*)
 Análisis de la prevención de infecciones específicamente relacionadas con viajes que implican cierto riesgo para el viajero y no se han abordado en las estrategias citadas anteriormente
 Información sobre trastornos poco probables (p. ej., fiebres hemorrágicas), pero que pueden causar ansiedad en la persona que viaja

Hepatitis A

La vacuna contra la hepatitis A está indicada para todos los viajeros no inmunizados que se desplacen a países o áreas con riesgo moderado o alto de infección que, esencialmente, son todos aquellos que viajan a destinos distintos de EE. UU., Canadá, Japón, Australia, Nueva Zelanda, Escandinavia y otros países desarrollados de Europa. Dado que los brotes también se producen en países desarrollados, la vacuna resulta beneficiosa para todas las personas y se ha incorporado a los programas de vacunación infantil sistemática en EE. UU. Una única dosis de vacuna contra la hepatitis A proporciona una protección adecuada. Las personas con antecedentes de hepatitis o que han vivido anteriormente en un país endémico durante un periodo prolongado pueden beneficiarse de una prueba de anticuerpos séricos previa a la vacunación.

Hepatitis B

La vacunación contra la hepatitis B previa a un viaje está indicada para todos los viajeros no vacunados con indicaciones estándar, como los trabajadores sanitarios, y para todos

TABLA 270-2 VACUNAS PARA ADULTOS RELACIONADAS CON VIAJES

ENFERMEDAD	VACUNA	CICLO PRINCIPAL (A: PAUTA ACELERADA)	VÍA	DOSIS DE RECUERDO
VACUNAS QUE SE DEBEN CONSIDERAR PARA TODAS LAS PERSONAS QUE VIAJAN A PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO				
Hepatitis A	Virus muertos	0, 6-18 meses	i.m.	Ninguna
Hepatitis B	Antígeno viral recombinante	0, 1, 6 meses A: 0, 1, 2 y 12 meses	i.m. i.m.	Ninguna
	Recombinante, adyuvante	A: 0, 1, 3 semanas y 12 meses* 0, 1 mes	i.m.	
Hepatitis A/B	Combinación de preparaciones monovalentes	0, 1, 6 meses A: 0, 1, 3 semanas y 12 meses	i.m. i.m.	Ninguna
Fiebre tifoidea	Polisacárido Vi capsular	Monodosis	i.m.	2-3 años
	Bacterias vivas atenuadas Ty21a	0, 2, 4, 6 días	Oral	5 años
Gripe	Virus inactivados	Monodosis	i.m.	Anual
	Virus vivos atenuados	Monodosis (solo < 50 años de edad)	Nasal	Anual
Varicela	Virus vivos atenuados	0, 4-8 semanas	s.c.	Ninguna
VACUNAS PARA DETERMINADOS DESTINOS				
Fiebre amarilla	Virus vivos atenuados 17D	Monodosis	s.c.	10 años
Meningococo	Polisacárido conjugado tetravalente (A, C, Y, W135)	Monodosis	i.m.	5 años
Rabia	Virus inactivados en cultivo celular	0, 7, 21-28 días 0,7 días según la OMS, aunque en espera de aceptación nacional	i.m. [†]	Ninguna sistemática, pero con dos dosis tras cada exposición
Encefalitis japonesa (célula Vero)	Virus inactivados	0, 28 días	i.m.	1 año con riesgo continuado; no hay datos sobre dosis sucesivas
		A: 0, 7 días [‡]	i.m.	
Polio [§]	Virus inactivados	Monodosis con serie infantil adecuada	s.c.; i.m. aceptable	Ninguna
Cólera	Bacterias atenuadas vivas (CVD 103-HgR)	Dosis única	Oral	3 meses
	Bacterias muertas + subunidad B de toxina recombinante [¶]	0, 1 semanas	Oral	2 años para cólera; 3 meses para ECET

*Régimen no aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. para la vacuna contra la hepatitis B monoivalente, pero sí para la vacuna combinada contra las hepatitis A/B, que contiene la misma cantidad de antígeno de hepatitis B.

[†]La vacuna intradérmica contra la rabia previa a la exposición ya no se produce, y los viales intramusculares de 1 ml no están autorizados para uso intradérmico con esa dosis.

[‡]Pauta recientemente aprobada por la Food and Drug Administration de EE. UU. y tras la aprobación previa de la Agencia Europea de Medicamentos.

[§]La vacuna contra la polio oral ya no se produce en EE. UU.

^{||}No disponible en EE. UU. Sí se comercializa en Canadá y en la mayoría de los países europeos.

[¶]También autorizada en algunos países para diarrea del viajero por *Escherichia coli* enterotoxigena.

A, régimen acelerado para partidas inminentes; ECET, *E. coli* enterotoxigena; i.m., intramuscular; s.c., subcutáneo.

los viajeros con estancia prevista prolongada que planeen visitar o residir en áreas de riesgo alto o moderado. En los viajes es difícil controlar o predecir vías de transmisión, tales como contacto sexual, transfusiones de sangre, equipo médico contaminado, piercings, tatuajes, acupuntura o uso compartido de instalaciones de higiene. La vacunación se propone para algunos viajeros que planeen pasar poco tiempo en destino, en especial jóvenes o que prevean estrecho contacto con la población local, aunque no presenten factores de riesgo específicos. Quienes realizan viajes de aventura (más propensos a accidentes) y practican turismo de mochila y los viajeros con enfermedades subyacentes presentan mayor probabilidad de establecer contacto con el sistema de asistencia sanitaria. El uso de esquemas de vacunación acelerados e hiperacelerados (v. tabla 270-2) es generalizado y está aprobado en muchos países. Tales esquemas resultan útiles en la administración de las tres dosis principales necesarias para asegurar la protección en los casos, por lo demás frecuentes, en los que el viajero partirá en poco tiempo y exista riesgo de exposición a hepatitis B. Una vacuna recientemente aprobada contra la hepatitis B, de dos dosis complementarias, produce una excelente y rápida respuesta.

Combinación de vacunas contra las hepatitis A y B

La vacuna combinada contra las hepatitis A y B es útil para viajeros en los que se solapan las indicaciones para recibir las vacunas por separado. Un esquema acelerado de 3 semanas (v. tabla 270-2), relativamente poco conocido, ha sido aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU.

Fiebre tifoidea

La vacuna contra la fiebre tifoidea está indicada para quienes viajan al subcontinente indio y puede considerarse para otras personas que se desplazan a otras áreas endémicas en condiciones «poco lujosas» y de escaso nivel de protección. El riesgo aumenta en función de la duración del viaje, del alojamiento y de si se comen alimentos locales y el recorrido de itinerarios que se salen de los cauces turísticos habituales. Las actuales vacunas contra la fiebre tifoidea no protegen frente a *Salmonella paratyphi*, especie emergente en varias áreas.⁶ El cumplimiento del régimen de vacunación oral apenas alcanza el 70%.

Gripe

En los trópicos, la gripe se transmite durante todo el año. Datos recientes indican que la gripe es la enfermedad evitable mediante vacuna más común en viajeros. Se ha referido

un mayor riesgo de padecerla en los pasajeros de los cruceros. La vacunación contra la gripe debe considerarse seriamente en todos los viajeros que se dirijan a destinos en los que la circulación del virus de la gripe sea amplia, no solo en los que presenten los factores de riesgo usuales.⁷

Vacunas para determinados destinos

Fiebre amarilla

La principal indicación para la vacunación contra la fiebre amarilla es la prevención de la infección en personas expuestas a riesgo. Un mapa de las áreas de riesgo puede consultarse en www.cdc.gov/travel. Sin embargo, la fiebre amarilla es actualmente la única vacuna que, según el Reglamento Sanitario Internacional, debe administrarse por razones meramente normativas. Diversos países de África y uno de Sudamérica (Guayana Francesa) requieren pruebas de vacunación contra la fiebre amarilla a las personas que llegan a ellos. Otros países, tanto dentro como fuera de las zonas de riesgo, han presentado requisitos más complejos ante la Organización Mundial de la Salud. Los actuales requisitos de entrada relacionados con la fiebre amarilla especificados por países pueden consultarse en www.who.int/ith/chapters/en/index.html. Para conocer los requerimientos detallados, es necesario informarse en un centro de vacunación contra la fiebre amarilla designado por los Centers for Disease Control and Prevention. Para la reentrada en EE. UU., en la actualidad no se requiere documentación de la vacunación contra la fiebre amarilla ni de ninguna otra vacuna. En general, todos los adultos que viajen a áreas con riesgo de transmisión de fiebre amarilla deben vacunarse. Parece que la duración de la inmunidad aportada por la vacuna es superior a los 10 años y que supera incluso los 30 años.⁸

Meningococo

La vacuna contra el meningococo se recomienda para personas que viajen al «cinturón de la meningitis» del África subsahariana durante la estación seca, de diciembre a junio, sobre todo si se prevé probable contacto con la población local. En Etiopía, Somalia y Tanzania se han producido epidemias fuera de la estación seca, indicativas de posibles modificaciones en las tendencias epidemiológicas. Los musulmanes que realizan las peregrinaciones del Hajj y Umrah a Arabia Saudí están expuestos a elevado riesgo de enfermedad meningocócica, por lo que para obtener el visado los peregrinos a La Meca han de presentar un certificado de vacunación con vacuna tetravalente en los últimos

3 años (para la vacuna de polisacáridos) o 5 años (para la vacuna conjugada). La vacuna de polisacárido ya no se produce en los países occidentales.

Rabia

Un estudio sobre rabia previo a la exposición está indicado para personas que planeen realizar viajes prolongados a áreas endémicas de Latinoamérica, Asia o África, en las que la amenaza de la enfermedad es constante y en las que el acceso a inmunoglobulinas y vacunas contra la rabia aplicables tras la exposición es probablemente limitado. En viajes cortos, los grupos de riesgo para los que puede considerarse la vacunación comprenden practicantes de turismo de aventura, cicloturistas, senderistas, espeleólogos o personas que prevean viajes de trabajo frecuentes y en los que esté previsto contacto con el entorno en exteriores.

Encefalitis japonesa

La encefalitis japonesa es endémica en numerosas áreas rurales del Sudeste Asiático y el subcontinente indio. En viajeros se registran casos esporádicos con secuelas graves.⁹ En regiones de clima templado, el período de transmisión es de mayo a octubre. En regiones tropicales o subtropicales de Oceanía y el Sudeste Asiático, el contagio puede producirse en cualquier época del año. La vacunación se recomienda para: 1) estancias prolongadas en áreas rurales endémicas; 2) viajes a cualquier país endémico; 3) estancias cortas en áreas rurales endémicas con exposición al medio externo, por ejemplo, en turismo de aventura, y 4) viajes breves a zonas en las que haya brotes epidémicos en curso.

Polio

Gracias a las medidas destinadas a su erradicación, la poliomielitis es propia solo de unos pocos países, aunque su control completo continúa resultando esquivo. Los adultos que viajen a zonas actualmente endémicas (información actualizada en www.polioeradication.org), y que hayan completado previamente un ciclo primario de vacunación, deben recibir una monodosis de vacuna inactivada contra la polio como refuerzo.

Cólera

La vacunación contra el cólera ya no es exigida por ningún país y el riesgo para los viajeros estándar es insignificante.¹⁰ No obstante, en personal médico y sanitario que realiza desplazamientos cortos a zonas de catástrofe o campos de refugiados es posible considerar la vacunación contra la enfermedad. En EE. UU. se dispone de una vacuna oral de bacterias atenuadas vivas, en tanto que, en otros países, está ampliamente disponible una vacuna oral de subunidad B con células enteras muertas.

Secuencia de las vacunas relacionadas con los viajes

Todas las vacunaciones actualmente indicadas pueden y deben administrarse al mismo tiempo y en cualquier combinación (cap. 15). Si dos antígenos virales vivos no se administran el mismo día, han de espaciarse 1 mes. Es necesario respetar los intervalos mínimos entre dosis de vacuna, aunque un margen de 4 días o menos antes del siguiente intervalo es aceptable. Los regímenes con intervalos de 1 semana (rabia, encefalitis japonesa, hepatitis acelerada) son excepciones. En series de vacunación primaria no hay intervalo máximo entre dosis. Las series interrumpidas (excepto para las vacunas orales de la fiebre tifoidea y la rabia) no necesitan reiniciarse, sino que pueden reanudarse comenzando con la dosis atrasada.

QUIMIOPROFILAXIS DEL PALUDISMO

En EE. UU. se notifican anualmente un promedio de 1.500 casos importados de paludismo. Las estimaciones de riesgo en viajeros que no toman quimioprofilaxis varían sensiblemente en función del destino, oscilando entre el 3,4% por mes en África occidental, la décima parte en el subcontinente indio y, a su vez, otra décima parte de este último registro en Sudamérica. La mayoría de los casos de paludismo importada en EE. UU. y Europa afectan a inmigrantes que visitan a amigos o parientes desde sus países de origen.

Para prescribir la profilaxis de la enfermedad, es importante el acceso inmediato a recursos en los que se describa la microepidemiología del paludismo específica de cada país. La dosificación y las propiedades farmacéuticas de los antipalúdicos se describen en el capítulo 324. En el limitado número de países en los que aún es eficaz, la cloroquina, 500 mg de sal (300 mg de base) por semana, comenzando la semana anterior a la primera exposición a la enfermedad y continuando 4 semanas tras la última exposición, se mantiene como fármaco de elección. No obstante, para viajes cortos suele utilizarse atovacuona/proguanilo, por la duración más breve de su régimen.

Para las demás regiones del mundo, hay cuatro fármacos igualmente eficaces; la elección depende de factores relacionados con el viajero y el itinerario. El tratamiento con la combinación atovacuona/proguanilo (250/100 mg), bien tolerada y administrada una vez al día, debe iniciarse 1 día antes de la llegada al área endémica, continuando durante 7 días tras la última exposición. El corto período de uso postexposición hace que la combinación sea cómoda para viajeros que realizan los típicos itinerarios de 1 a 3 semanas. El elevado costo y la dosificación diaria de la medicación dificultan su uso durante períodos prolongados. La mefloquina, administrada con frecuencia semanal (250 mg), se utiliza 2 o, preferiblemente, 3 semanas antes de la primera exposición al

paludismo y se mantiene durante 4 semanas a continuación. La dosificación semanal y el dilatado historial de eficacia hacen que este fármaco sea el de elección para estancias prolongadas. Si existen contraindicaciones a la mefloquina en personas que realizan viajes largos, puede recurrirse a dosis diarias de doxiciclina (100 mg), comenzando 1 día antes de la exposición. A diferencia de la atovacuona/proguanilo, este régimen debe mantenerse 4 semanas tras la exposición. Aproximadamente el 5% de las personas que toman mefloquina o doxiciclina interrumpen el tratamiento por los efectos secundarios. La quimioprofilaxis puede iniciarse bastante antes de la partida (3-4 semanas para la mefloquina) en caso de posible intolerancia a cualquiera de los fármacos. La tafenoquina, recientemente autorizada por la FDA en EE. UU., puede emplearse como profilaxis solo después de la confirmación de una concentración apropiada de la enzima G6PD. La pauta de dosificación es de 200 mg al día durante 3 días antes de llegar al área palúdica, continuando semanalmente durante la exposición, y hasta 1 semana después de la última exposición.

Es preciso recordar por escrito a los viajeros que continúen el tratamiento antipalúdico durante un período adecuado tras la última exposición posible que el paludismo puede contraerse a pesar de la quimioprofilaxis y que un frotis o una prueba diagnóstica rápida de la enfermedad son obligatorios ante cualquier afectación febril que sobrevenga 3 meses después del viaje. La prevención en personas que residan en áreas endémicas 6 meses o más plantea problemas complejos que se analizan en otra parte del texto.

DENGUE, CHIKUNGUNYA, ZIKA

Se estima que anualmente se producen unos 100 millones de casos de fiebre dengue y 250.000 casos de fiebre hemorrágica por dengue (cap. 357). Durante los últimos 20 años se ha registrado una importante expansión geográfica de la fiebre dengue y la fiebre hemorrágica dengue.¹¹ El dengue es responsable de hasta el 2% de los casos de enfermedad en viajeros de regreso y la afección febril sistémica más común en este grupo, salvo en los que han viajado al África subsahariana, donde aún predomina el paludismo.

Un brote de infección por el virus chikungunya (cap. 358), un alfavirus, surgió en 2004 en Kenia y se ha diseminado ampliamente por África, la región de Asia-Pacífico y toda América.¹² De manera similar, el virus del Zika fue inicialmente identificado en Uganda en 1947, aunque se mantuvo relativamente desconocido hasta 2007, cuando se produjo un brote en la isla de Yap, en Micronesia. Su ulterior diseminación por el continente americano, dio paso al reconocimiento de las desafortunadas consecuencias asociadas a la infección intraparto, ahora conocidas como síndrome del Zika. La infección por el Zika también causa el síndrome de Guillain-Barré (cap. 392), que puede no manifestarse hasta que el viajero ha regresado a su lugar de origen.¹³

La fiebre dengue, la infección por el chikungunya y la infección por el virus del Zika son transmitidas por mosquitos del género *Aedes*, con hábitos de picadura diurna, lo que refuerza la necesidad de insistir a quienes viajan a los trópicos en la importancia del uso de repelentes de insectos, tanto de día como de noche. Están en desarrollo varias vacunas candidatas, y las aplicadas contra el dengue son las más avanzadas.

DIARREA DEL VIAJERO

La causa más frecuente de diarrea del viajero es la infección por *Escherichia coli* enterotoxigénica o, en ciertas localizaciones, por *E. coli* enteroagregativa. *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter* son cada uno responsable de entre el 5 y el 15% de los casos (tabla 270-3).¹⁴ En Asia, los vibriones distintos del cólico son también importantes.¹⁵ Los protozoos son responsables de menos del 5% de los casos. En adultos, cada vez se detectan más norovirus y rotavirus. La duración media de la diarrea del viajero, aun sin tratamiento, es de 4 días.

Todas las personas que viajan a países en vías de desarrollo han de ser detalladamente instruidas sobre el autotratamiento de la enfermedad diarreaica y sobre la necesidad de llevar consigo fármacos apropiados durante el viaje (tabla 270-4).^{16,17} La mayoría de los pacientes responden a la loperamida. En casos graves o que no responden, el autotratamiento con una sola dosis de 1.000 g de azitromicina suele ser suficiente, aunque los pacientes pueden continuar con 500 mg durante 3 días en caso de que la diarrea del viajero persista. Otras alternativas comprenden 500 mg de levofloxacino en una sola dosis o 1.650 mg de rifaximina. Ante el significativo incremento de *Campylobacter* resistente a las quinolonas en el Sudeste Asiático, la India y Nepal, el abordaje preferido para tales destinos es el autotratamiento con azitromicina, aunque 500 mg/día durante 3 días de ciprofloxacino son una alternativa.

Para la prevención de la diarrea del viajero es posible emplear subsalicilato de bismuto. La mayoría de las directrices no recomiendan profilaxis antibiótica para el viajero estándar, dados los potenciales efectos secundarios de los fármacos, en situaciones en las que no suele tener acceso a atención médica, y porque se dispone de fármacos rápidos y eficaces en caso de que se desarrolle diarrea. Son excepciones a esta pauta los viajeros con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los afectados por trastornos crónicos que agraven las consecuencias adversas de la diarrea, y quienes viajan en misiones de importancia vital en un período breve (menos de 1 semana), que no pueden permitirse estar 1 día incapacitados. Si está indicado, se puede realizar la profilaxis antibiótica con rifaximina (200 mg) dos veces al día, y solo se debe aplicar en viajes de 2 semanas o menos.

TABLA 270-3 DIFERENCIAS REGIONALES EN LAS CAUSAS DE LA DIARREA DEL VIAJERO

	% APROXIMADO			
	LATINOAMÉRICA Y EL CARIBE	ASIA MERIDIONAL	SUDESTE ASIÁTICO	ÁFRICA
BACTERIAS				
<i>E. coli</i> enterotoxigénica	≥ 35	15-25	5-15	25-35
<i>E. coli</i> enteroagregante	25-35	15-25	Desconocido	< 5
<i>Campylobacter</i>	< 5	15-25	25-35	< 5
<i>Salmonella</i>	< 5	< 5	5-15	5-15
<i>Shigella</i>	5-15	5-15	< 5	5-15
VIRUS Y OTROS				
Norovirus	15-25	5-15	< 5	15-25
Rotavirus	15-25	5-15	< 5	5-15
<i>Giardia</i>	< 5	5-15	5-15	< 5

Adaptado de Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA*. 2015;313:71-80.

TABLA 270-4 TRATAMIENTOS DE LA DIARREA DEL VIAJERO

FÁRMACO	DOSIS RECOMENDADA	EFICACIA Y EPISODIOS ADVERSOS
Subsalicilato de bismuto	525 mg (30 ml o 2 comprimidos bien masticados) según sea necesario, hasta 16 comprimidos en 24 h	Moderadamente eficaz, ennegrece las heces y la lengua, puede provocar acúfenos por absorción sistémica de salicilato
Loperamida	4 mg y, a continuación, 2 mg después de cada deposición de heces no formes, hasta 8 mg/día	Rápido alivio de la diarrea, aunque debe combinarse con un antibiótico en pacientes con fiebre o disentería
Azitromicina	500 mg diarios durante 3 días o una sola dosis de 1.000 mg	Primera opción para todas las diarreas graves, aunque las náuseas son frecuentes
Ciprofloxacino	500 o 750 mg diarios durante 1-3 días	Las fluoroquinolonas pueden usarse para las diarreas no graves, excepto en viajes a la India y el Sudeste Asiático, donde es frecuente <i>Campylobacter</i> resistente a las fluoroquinolonas
Rifaximina	200 mg tres veces al día durante 3 días	Ineficaz contra patógenos invasivos (p. ej., <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i>)

Adaptado de Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA*. 2015;313:71-80; y Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med*. 2017;24(Suppl 1):S2-S19.

CONDUCTAS PREVENTIVAS

La mayoría de los problemas sanitarios relacionados con los viajes, incluidas muchas enfermedades infecciosas, se atenúan significativamente mediante el mantenimiento de conductas apropiadas por parte del viajero.

Protección contra mosquitos

Los fármacos para quimioprofilaxis del paludismo no son eficaces al 100%. La protección contra artrópodos contribuye a prevenir infecciones como dengue, leishmaniosis, filariasis y diversas enfermedades por arbovirus. Debe instruirse a los viajeros sobre cómo vestir, para reducir al máximo la piel expuesta, y aplicarse repelente que contenga *N,N*-diethyl-meta-toluamida (DEET) (concentración al 30-35%) en todas las áreas expuestas no sensibles del cuerpo cada 4-6 h. Si la concentración de DEET es inferior, las aplicaciones habrán de ser más frecuentes. En áreas endémicas de paludismo, los viajeros deben dormir protegidos por una mosquitera impregnada en permetrina, salvo que se encuentren en un entorno estanco, con aire acondicionado. Aunque los mosquitos anofelinos son nocturnos, los del género *Aedes* suelen ser diurnos, por lo que es necesaria vigilancia en todo momento.

Precauciones con alimentos y agua

Quienes viajan a países en vías de desarrollo han de proceder a lavado de manos cuidadoso con frecuencia; evitar los alimentos de procedencia dudosa, de mercados o vendedores ambulantes; evitar los bufés en los que los alimentos no estén cubiertos o

sin control de insectos y la ingestión de alimentos de alto riesgo, como moluscos, pescados de arrecife (riesgo de ciguatera) carnes y aves poco cocinadas, lácteos, frutas sin pelar, salsas frías y ensaladas. Es necesario también evitar el consumo de agua corriente y de bebidas o hielo elaborados con agua corriente, optando por agua embotellada o tratada químicamente, filtrada o hervida, tanto para beber como para lavarse los dientes.

Sexo

Independientemente de cuáles sean las circunstancias del viajero, deben impartirse indicaciones sobre la incidencia de la infección por el VIH y las enfermedades de transmisión sexual entre profesionales del sexo en el extranjero, sobre el uso de preservativos y sobre la tasa de fallo en la protección que estos aportan (3-5% de rotura/deslizamiento). El sexo sin protección, incluso entre compañeros de viaje, se considera práctica de alto riesgo. En los viajes se tiende a mantener una actitud desinhibida y a consumir más alcohol. La profilaxis preexposición al VIH se ha aceptado cada vez más ampliamente, y el uso diario de Truvada (200 mg de emtricitabina más 300 mg de tenofovir) es una posible opción para prevenir la infección por el virus en personas con riesgo de exposición por contacto sexual, incluidos los viajeros.

Enfermedades de transmisión hemática

La sangre y sus productos, las jeringuillas y los instrumentos médicos o dentales contaminados suponen riesgo tras accidentes o traumatismos. En áreas de alto riesgo, los viajeros deben considerar la posibilidad de llevar consigo un equipo de infusión, agujas y un estuche de sutura. Si es posible, conviene que pospongan el tratamiento médico hasta desplazarse a instalaciones en las que la seguridad esté garantizada. Los tatuajes, la acupuntura y los *piercings* implican riesgos similares. Los profesionales sanitarios y otro personal de riesgo en áreas de elevada prevalencia del VIH con infraestructura médica desarrollada pueden llevar consigo suministro para 1 o 2 semanas de antirretrovirales a fin de instaurar de inmediato la profilaxis postexposición, dando por supuesto que se trata de una medida inicial hasta que se acuda a un centro médico adecuado, donde se realicen pruebas avanzadas y se imparta el pertinente asesoramiento. Dos opciones son: 1) Descovy (emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida fumarato [TAF] 25 mg) 1 comprimido diario más raltegravir 400 mg 1 comprimido dos veces al día (o dolutegravir 50 mg 1 comprimido diario), y 2) Truvada (emtricitabina 200 mg/tenofovir 300 mg) 1 comprimido diario más dolutegravir 50 mg 1 comprimido diario.

Protección frente a enfermedades cutáneas

Las picaduras de mosquito infectadas son frecuentes. La práctica de una higiene de manos idónea en entornos de suciedad y la cobertura de las heridas abiertas son medidas preventivas que todos los viajeros deben adoptar. Las infestaciones por aradores de la sarna y piojos se evitan con una cuidadosa higiene personal. En África, las prendas secadas al aire libre deben plancharse para evitar la miasis cutánea inducida por moscas tumbu. El uso de sombreros y cremas de protección solar es obligado en los trópicos. Estas últimas deben aplicarse antes y no después del DEET.

Natación y exposición al agua

Se debe indicar a los viajeros que eviten las actividades acuáticas recreativas (natación, *rafting*, vadeo de ríos) u otras exposiciones al agua dulce en áreas endémicas de esquistosomiasis. Los ciclistas, senderistas y practicantes de turismo de aventura pueden considerar la profilaxis con 200 mg de doxiciclina una vez por semana, ante el elevado riesgo de leptospirosis en aguas dulces de países en vías de desarrollo. Caminar descalzo en zonas tropicales supone riesgo de infección por anquilostoma o *Strongyloides* y de larva migratoria cutánea y tungiasis.

E-TABLA 270-1 ALGUNAS ENFERMEDADES CLAVE COMUNICADAS EN CINCO O MÁS VIAJEROS ENTRE > 43.000 AFECTACIONES NOTIFICADAS

DIAGNÓSTICOS	N.º DE CASOS	HISTORIAL DE VIAJE
GASTROINTESTINALES		
<i>Giardia</i>	1.426	India, Tailandia, Nepal y Ghana
<i>Campylobacter</i>	753	India, Tailandia, Indonesia y Tanzania
<i>Strongyloides</i>	483	India, Vietnam, Ghana y República Dominicana
<i>Salmonella enteritis</i>	367	Tailandia, India, Indonesia y Egipto
<i>Shigella</i>	271	India, Egipto, Ghana e Indonesia
<i>Entamoeba histolytica</i>	340	India, Indonesia, México y Tailandia
<i>Vibrio</i>	9	5 casos en Latinoamérica (2 casos contraídos en México), 3 en Asia, 1 en el África subsahariana
FEBRILES		
<i>Plasmodium falciparum</i>	1.990	Ghana, Comoras, Nigeria y Costa de Marfil
<i>Plasmodium vivax</i>	480	India, Guayana Francesa, Myanmar y Papúa-Nueva Guinea
Dengue	1.473	Tailandia, Indonesia, India y Brasil
Fiebre entérica	467	India, Nepal, Pakistán y Bangladés
Fiebre botonosa por rickettsias	267	Sudáfrica (68,9%), Zimbabue, Tanzania y Suazilandia
Chikungunya	164	India, Malasia, Indonesia y Tailandia
Hepatitis A	120	India, Marruecos, Egipto y México
Infección por el VIH aguda	84	Tailandia, Brasil, Guinea y Alemania
Leptospirosis	83	Tailandia, Laos y Costa Rica
Hepatitis E	45	India (40%), Pakistán y Bangladés
Brucelosis, aguda	33	India, Sudán e Irak
Sarampión	33	India, Tailandia y Francia
Histoplasmosis	23	Guatemala y Costa Rica
<i>Rickettsia typhi</i> (transmitida por pulgas)	17	Camboya, Malasia, Vietnam, Indonesia y Nepal
Leishmaniosis visceral	16	India, Grecia, Portugal y España
<i>Orientia tsutsugamushi</i> (tifus de los matorrales)	14	Tailandia y Vietnam
Rubéola	11	Vietnam y Tailandia
Melioidosis	9	Tailandia, Singapur y Malasia
Parotiditis	8	Diferentes países en cada caso (2 en Europa occidental, 4 en el África subsahariana, 1 en Latinoamérica y 1 en Asia)
Tripanosomiasis africana	6	Zambia (3 casos), Tanzania, Zimbabue y Burkina Faso
Fiebre recurrente	6	Senegal, Sudáfrica y Marruecos
Virus del río Ross	5	Australia
DERMATOLÓGICAS		
Profilaxis de la rabia tras mordedura o arañazo	1.249	Tailandia, Indonesia, China e India
Larva migratoria cutánea	806	Tailandia, Brasil, México y Malasia
Leishmaniosis (cutánea o mucocutánea)	264	Bolivia, Afganistán y Costa Rica
Miasis	174	Senegal, Brasil, Costa Rica y Belice
Tungiasis	87	Brasil, Madagascar, Uganda y Etiopía
Gnatostomiasis	12	Camboya e Indonesia (el 92% de los casos en Asia)
Lepra	11	Pakistán y Vietnam
Micobacterias atípicas cutáneas	6	Todos diferentes (Caribe, África subsahariana y Asia del sur y central)
RESPIRATORIAS O FARÍNGEAS		
Gripe	367	
H1N1	176	EE. UU., Australia, Reino Unido y Filipinas
Gripe A o B	191	Indonesia, Tailandia, India y China
Tuberculosis	170	
Tuberculosis pulmonar MDR o XDR	3	1 caso en Nigeria e India (1 caso desconocido)
Legionelosis	35	China, Italia y España
Micobacterias atípicas pulmonares	35	China, Tailandia, Kenia, Sudáfrica y Norteamérica
Tos ferina	30	India y China
NEUROLÓGICAS		
Intoxicación por ciguatera	51	Bahamas y República Dominicana
Neurocisticercosis	21	India
Meningitis tuberculosa o tuberculoma	13	India y Pakistán
Intoxicación neurotóxica o paralítica por escómbridos o marisco	7	Mauricio (2 casos) y otros (2 casos en Europa occidental y 2 casos en el Sudeste Asiático)
Virus del Nilo occidental	5	1 caso en Afganistán, Costa Rica, Grecia e Israel (1 desconocido)

E-TABLA 270-1 ALGUNAS ENFERMEDADES CLAVE COMUNICADAS EN CINCO O MÁS VIAJEROS ENTRE > 43.000 AFECTACIONES NOTIFICADAS (cont.)

DIAGNÓSTICOS	N.º DE CASOS	HISTORIAL DE VIAJE
OTROS		
Esquistosomiasis	792	Malawi, Uganda, Tanzania y Ghana
Filariasis	113	Camerún, Gabón, República Democrática del Congo y República Centroafricana
Enfermedad de Lyme	77	EE. UU., Alemania e Italia
Larva migratoria visceral	16	6 casos en el Sudeste Asiático (2 casos contraídos en Tailandia), 5 en Latinoamérica y el Caribe, 3 en el África subsahariana y 2 casos desconocidos
<i>Fasciola</i>	14	Australia, Alemania, Francia y Países Bajos
<i>Clonorchis</i>	12	Tailandia, Laos y China
Triquinosis	12	Polonia y Serbia

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; MDR, resistente a múltiples fármacos; XDR, extremadamente resistente a fármacos.

Adaptado de Leder K, Torresi J, Libman MD, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med.* 2013;158:456-468.

E-TABLA 270-2 AGENTES INFECCIOSOS FRECUENTES CAUSANTES DE ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL CRÓNICA EN VIAJEROS DE REGRESO

	PERÍODO DE INCUBACIÓN (DÍAS)	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
<i>Giardia</i>	7-10	Dolor abdominal, náuseas, diarrea líquida persistente	Microscopia de heces y antígeno fecal	Metronidazol, 250 mg, 3 veces/día durante 7-10 días o 500 mg dos veces/día durante 5-7 días
<i>Entamoeba histolytica</i>	11-21	Dolor abdominal, fiebre, diarrea líquida persistente	Prueba de antígeno fecal	Metronidazol, 500-750 mg, 3 veces/día durante 7-10 días; más paromomicina, 500 mg, 3 veces/día durante 7 días
<i>Strongyloides</i>	11-21	Larva corredora, dolor abdominal, diarrea persistente	Microscopia de heces	Ivermectina, 200 µg/kg de peso corporal/día durante 2 días
<i>Schistosoma</i>	14-84	Síndrome de Katayama, dolor abdominal, diarrea persistente, hematuria	Microscopia de heces y orina	Praciquantel, 40 mg/kg divididos en 2 dosis durante 1 día para <i>S. haematobium</i> y <i>S. mansoni</i> , y 60 mg/kg divididos en 3 dosis durante 1 día para <i>S. japonicum</i>
<i>Campylobacter</i>	1-4	Diarrea líquida aguda, fiebre	Coprocultivo	Azitromicina, 500 mg una vez al día durante 3 días
<i>Shigella</i>	1-8	Diarrea grave, disentería, fiebre	Coprocultivo	Ciprofloxacino, 500 mg dos veces/día durante 3 días
<i>Salmonella</i>				
Serovariedad <i>typhi</i>	5-14	Fiebre, cefalea, malestar general, dolor abdominal, diarrea	Hemocultivo y coprocultivo	Ciprofloxacino, 20 mg/kg/día durante 7 días; o azitromicina, 20 mg/kg/día durante 7 días
No tifoidea	8-24 h	Fiebre, cefalea, malestar general, dolor abdominal, diarrea	Hemocultivo y coprocultivo	Ciprofloxacino, 20 mg/kg/día durante 7 días; o azitromicina, 20 mg/kg/día durante 7 días

Adaptado de Ross AG, Olds GR, Cripps AW, et al. Enteropathogens and chronic illness in returning travelers. *N Engl J Med.* 2013;368:1817-1825.

Prevención de la tuberculosis

Para quienes viajan a países en vías de desarrollo con estancias prolongadas es idónea una prueba cutánea de tuberculina basal previa a la partida, con repetición anual. El tratamiento agresivo de los conversores de la prueba cutánea previene ulteriores casos de tuberculosis activa. Deben evitarse los transportes y lugares públicos hacinados y es importante distanciarse de inmediato de personas con tos crónica. En el extranjero se ha de solicitar asistencia local en caso de tuberculosis.

PROBLEMAS NO INFECCIOSOS EN LOS VIAJES

Trombosis del viajero y desfase horario (*jet lag*)

La inmovilidad relacionada con el viaje se asocia a trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en viajeros por lo demás sanos. El riesgo de embolia pulmonar es virtualmente nulo en vuelos de menos de 6 h. Aquellas personas con factores de riesgo establecidos son las más proclives. Todos los viajeros deben evitar la deshidratación y el consumo de alcohol y ejercitar las piernas regularmente durante el vuelo. De las muchas recomendaciones sobre prevención, la única avalada por ensayos es el uso de medias de compresión gradual de 15 a 30 mmHg en personas de riesgo, aunque en la práctica, en ocasiones se emplean fármacos profilácticos antitrombóticos, como un inhibidor del factor Xa, un inhibidor de la trombina directa o heparina de bajo peso molecular subcutánea. El ácido acetilsalicílico no ha demostrado beneficio en este contexto.

El desfase horario (*jet lag*) (cap. 377) se produce tras atravesar tres o más husos horarios. La melatonina (en dosis bajas de 0,5 mg 30 min antes del tiempo previsto para acostarse) puede reducir la intensidad del desfase, y el zolpidem (5 mg), tomado unas cuantas noches al acostarse en el lugar de destino, suele resultar eficaz.

Mal de altura

Los ascensos en coche o avión generan mal de altura agudo en el 25% de las personas que llegan rápidamente a los 2.500 m y en la mayoría de los que ascienden hasta 3.000 m o más. La subida gradual durante días rara vez se realiza en los viajes modernos. En la prevención del mal de altura es eficaz la acetazolamida, 125 mg dos veces al día, comenzando la mañana del día anterior al ascenso y continuando hasta el día después de este. Si los síntomas del mal de altura, como náuseas, vómitos, anorexia, mareo, fatiga o insomnio, persisten más allá del día del ascenso, se puede seguir tomando 1 comprimido cada tarde. Pueden emplearse otros medicamentos, como dexametasona (4 mg dos veces al día) como profilaxis o como tratamiento (cap. 88). Complicaciones graves, como el edema pulmonar o cerebral, ocurren ocasionalmente por encima de 3.500 m y son abordadas con oxígeno y descenso inmediato. Quienes viajen a alturas superiores a 3.500 m durante más que un breve tránsito de pocas horas deben consultar a un especialista.

ATENCIÓN POSTERIOR AL VIAJE

El abordaje del paciente requiere conocimiento de la geografía mundial, de la epidemiología de los patrones de enfermedad en unos 230 países y de la presentación clínica de un amplio espectro de trastornos. La mayoría de las alteraciones son leves, de remisión espontánea y en muchos casos no infecciosas. Basándose en los resultados de 43.000 viajeros que regresaron enfermos, atendidos en el marco de la GeoSentinel Surveillance Network, hay diferentes destinos asociados a probabilidad de diagnóstico de determinadas enfermedades (e-tabla 270-1). Los abordajes diagnósticos y terapéuticos pueden orientarse según estas diferencias específicas de cada destino. Datos sobre incidencia de enfermedades específicas de diferentes regiones indican que: 1) las afecciones febriles^{18,19} son más importantes en África y el Sudeste Asiático; 2) el paludismo es uno de los tres diagnósticos principales en cada región, aunque durante la pasada década el dengue se convirtió en la enfermedad febril más frecuente en personas procedentes de todas las regiones excepto el África subsahariana; 3) en el África subsahariana, la rickettsiosis es la segunda causa de fiebre tras el paludismo; 4) la enfermedad respiratoria es más importante en el Sudeste Asiático y el África subsahariana, y 5) la diarrea aguda es originaria predominantemente del Asia meridional y central. La diarrea persistente es un problema que afecta hasta al 3% de las personas que regresan de países en desarrollo, y sus principales causas son parásitos (especialmente *Giardia* y *Cryptosporidium*) y bacterias (sobre todo, *E. coli* enteroagregante y *Shigella*).

La fiebre en un viajero que ha regresado recientemente de los trópicos es una urgencia potencial, que debe ser evaluada de inmediato, de modo que el tratamiento antipalúdico, u otro abordaje definitivo, sea instaurado con rapidez cuando proceda. Los síntomas digestivos persistentes en un viajero de regreso requieren igualmente evaluación y tratamiento rápidos (e-tabla 270-2).²⁰ Algunos viajeros de estancia prolongada han de ser evaluados a su regreso por un especialista en medicina de viajes o tropical para ser examinados por posibles patologías eventualmente asintomáticas, como la esquistosomiasis o la estrongiloidosis.

En personas que enferman durante los meses siguientes a un viaje al extranjero, a menudo su trastorno se asocia a una posible etiología relacionada con dicho viaje, cosa que a veces se cumple y otras no. La causa del problema puede haberse contraído durante el viaje o algún tiempo después.



Bibliografía de grado A

- Riddle MS, Connor P, Fraser J, et al. Trial evaluating ambulatory therapy of travelers' diarrhea (TREAT TD) study: a randomized controlled trial comparing 3 single-dose antibiotic regimens with loperamide. *Clin Infect Dis*. 2017;65:2008-2017.
- Ng QX, Ho CYX, Shin D, et al. A meta-analysis of the use of rifaximin to prevent travellers' diarrhoea. *J Travel Med*. 2017;24:1-5.
- Clarke MJ, Broderick C, Hopewell S, et al. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9. CD004002.
- Tortorolo F, Farren F, Rada G. Is melatonin useful for jet lag? *Medwave*. 2015;15(suppl 3):1-9.
- Nieto Estrada VH, Molano Franco D, Medina RD, et al. Interventions for preventing high altitude illness: Part 1. Commonly-used classes of drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6. CD009761.
- Low EV, Avery AJ, Gupta V, et al. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:1-14.
- Simancas-Racines D, Arevalo-Rodriguez I, Osorio D, et al. Interventions for treating acute high altitude illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6. CD009567.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

271

QUIMIOTERAPIA ANTIBACTERIANA

ARNOLD LOUIE Y GEORGE L. DRUSANO

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los antibióticos se han catalogado como «fármacos milagrosos», porque han transformado nuestras expectativas con respecto a la evolución de las infecciones. Más recientemente, se han convertido en la columna vertebral de la medicina intervencionista moderna. Barreras no destinadas a ser quebrantadas lo han sido. Se han introducido catéteres en las venas y las arterias, sondas vesicales y tubos en el árbol traqueal. Estas intervenciones mantienen la vida de los pacientes gravemente enfermos, pero también proporcionan una vía de acceso para las bacterias hacia áreas normalmente estériles. Las terapias antineoplásicas y para las enfermedades inmunitarias suelen dejar a los pacientes gravemente inmunodeprimidos. Las infecciones bacterianas en este grupo de pacientes son graves, y cuando no se tratan o cuando se tratan tarde, la muerte suele ser la consecuencia. Los antibióticos brindan un apoyo vital para salvar las vidas de dichos pacientes.

Lo que está claro es que la utilización excesiva o inadecuada de antibióticos ha permitido que muchos microorganismos desarrollen resistencia farmacológica. *Staphylococcus aureus* resistente a múltiples fármacos se ha convertido en una plaga, tanto hospitalaria como extrahospitalaria. Las β -lactamasas de espectro extendido y las carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* son enzimas que actúan como mediadores de la resistencia frente a muchos de nuestros β -lactámicos de amplio espectro más potentes, como los carbapenémicos. Como consecuencia, es importante comprender los fundamentos de la quimioterapia antibacteriana para lograr la mejor evolución clínica de nuestros pacientes, pero también, en un sentido más amplio, para disminuir la probabilidad de que surjan resistencias y mantener la potencia de los fármacos que constituyen en la actualidad nuestro arsenal terapéutico.^{1,2} En este contexto, la significativa disminución del uso de antibióticos en EE. UU. entre 1999 y 2016 es un signo positivo.^{3,4}

ELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO, DE SU DOSIS Y DE LA PAUTA DE DOSIFICACIÓN PARA OPTIMIZAR LA EVOLUCIÓN CLÍNICA

Como en cualquier campo de la medicina clínica, una anamnesis y una exploración física detalladas constituyen el eje sobre el que debe girar la toma de decisiones y la consecución de resultados terapéuticos óptimos en los pacientes infectados. La clave para elegir el fármaco correcto, la dosis y la pauta de dosificación de administración de un antibiótico es reconocer que existe una infección. El paso siguiente consiste en documentar dónde está el foco infeccioso, identificando a continuación los microorganismos dominantes en cada foco. El siguiente paso consiste en determinar si hay factores de riesgo que pudieran predecir la presencia de patógenos resistentes a fármacos.

A modo de ejemplo, se sabe que la neumonía extrahospitalaria se debe a ciertos patógenos tradicionales. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y quizás *Moraxella catarrhalis* son los patógenos bacterianos «clásicos» asociados a este cuadro.

TABLA 271-1 FOCOS INFECCIOSOS PRIMARIOS Y ESPECIES BACTERIANAS DOMINANTES PRESENTES

FOCO	BACTERIA
Infección cutánea o de estructura cutánea complicada	<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Streptococcus</i> spp.
Úlcera de pie diabético	Microorganismos anteriores más enterobacterias
Infecciones intraabdominales	<i>Escherichia coli</i> y otras enterobacterias más anaerobios
Neumonía bacteriana extrahospitalaria	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , patógenos «atípicos»
Neumonía intrahospitalaria	<i>S. aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , especies de <i>Acinetobacter</i>
Meningitis	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> (no tipificable), meningococos; en entornos hospitalarios, <i>S. aureus</i> y gramnegativos
Infecciones urinarias	Enterobacterias, sobre todo en mujeres sexualmente activas; gramnegativos multirresistentes en pacientes con infecciones urinarias complicadas o aquellos instrumentalizados; enterococos, sobre todo en hombres de edad avanzada
Prostatitis	Enterobacterias, enterococos, patógenos atípicos

También pueden observarse patógenos «atípicos» como cepas de *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae*. Por el contrario, las infecciones intraabdominales están dominadas por *Escherichia coli* y otras enterobacterias y microorganismos anaerobios, como especies de *Bacteroides*. Por tanto, es importante comprender cuáles son los patógenos dominantes en los diferentes focos de infección para poder elegir el mejor fármaco o la mejor combinación de fármacos para tratarla.

También es de suma importancia conocer el origen de la infección, ya que los fármacos penetran de forma diferente en cada sitio del cuerpo. Clásicamente, la penetración es peor en espacios con uniones herméticas, como el sistema nervioso central, el ojo y la prótata. En general, la penetración de muchas clases de antibacterianos es buena en focos de infecciones complicadas de la piel o de estructuras cutáneas. Lo que a menudo no se aprecia es la penetración divergente de fármacos diferentes, e incluso de fármacos pertenecientes a la misma clase, en el interior del pulmón para tratar una neumonía bacteriana. Por ejemplo, la penetración de los macrólidos en los focos de infección cutáneos es modesta, pero su penetración en el pulmón es bueno, con cocientes de penetración (área bajo la curva [AUC, *area under the concentration-time curve*] de concentración y tiempo en el líquido pulmonar de revestimiento epitelial/AUC en el plasma) que oscilan entre 4 y 20. La penetración de los β -lactámicos puede oscilar entre el 15 y el 100%, pero no hay una serie de variables (al menos hasta la fecha) que expliquen este intervalo. En la tabla 271-1 se enumera una lista de focos de infección y sus patógenos dominantes. El propósito no consiste en tener un conocimiento enciclopédico de los focos infecciosos o de los patógenos, sino apreciar qué focos infecciosos diferentes requieren fármacos distintos para proporcionar la cobertura adecuada contra los patógenos presentes con mayor frecuencia.

También es importante comprender otros factores que aumentan la probabilidad de que exista un microorganismo resistente en el foco infeccioso primario. Un ejemplo sería el de un paciente que ha tomado recientemente antibióticos antes de adquirir la infección actual. Otros ejemplos serían la adquisición de una infección en el hospital y en una institución de cuidados prolongados o en un paciente inmunodeprimido. En dichos pacientes, la elección de los antimicrobianos debe estudiarse detalladamente para cubrir a los patógenos más resistentes.

CULTIVO Y TINCIÓN DE GRAM

Una vez identificados definitivamente el sitio o la fuente más probable de infección, es fundamental obtener muestras para cultivo y muestras para hemocultivo. La coordinación con el laboratorio de microbiología es clave para asegurar la correcta manipulación de las muestras para el cultivo. También es de suma importancia realizar e interpretar la tinción de Gram de la muestra, la cual puede hacerse de forma directa si la muestra procede de un espacio normalmente estéril, o bien puede precisar de una habilidad de interpretación considerable si procede de una zona en la que habitualmente existe flora mixta, como el esputo expectorado.

Aunque no se puede establecer un diagnóstico definitivo basándose en la morfología celular del microorganismo, es factible combinar la información de la morfología, la positividad o negatividad de la tinción de Gram del microorganismo, el foco de la infección y los patógenos más probables para poder realizar una elección antimicrobiana inicial con la probabilidad más alta de que sea eficaz. El antibiótico elegido inicialmente para cubrir a los microorganismos presentes en el foco infeccioso primario influye notablemente sobre el desenlace de la infección. Las elecciones iniciales deberían errar siempre por el lado de la prudencia. Una vez que se disponga de los cultivos definitivos, la quimioterapia puede «racionalizarse» para suministrar el antimicrobiano más eficaz y menos tóxico

al paciente. A medida que aumenta la gravedad de la infección va adquiriendo más importancia la elección de la cobertura inicial con respecto a la evolución final.

SENSIBILIDAD

Como las infecciones se producen en un lugar concreto, es importante comprender los patrones de sensibilidad antimicrobiana en un hospital en particular. En la mayoría de las ocasiones, los patrones de sensibilidad microbiológica son diferentes en las muestras para cultivos obtenidas de pacientes procedentes de salas de hospitalización general que de los ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), ya que los primeros suelen infectarse por lo general, aunque no siempre, con patógenos extrahospitalarios. En los pacientes con infecciones graves, y en particular en aquellos con infecciones que se adquirieron en la UCI, tiene una importancia clave conocer los patrones de sensibilidad para dichos patógenos, ya que probablemente tendrán una resistencia múltiple frente a muchas clases de fármacos.

Una vez realizado el cultivo definitivo debe examinarse el patógeno identificado mediante una prueba de sensibilidad antimicrobiana o antibiograma. Esta puede llevarse a cabo de forma automática, en cuyo caso la información recabada es la concentración mínima inhibitoria (CMI), o puede leerse a partir de la prueba de difusión en disco, donde los resultados se comunican típicamente como S (sensible), I (intermedio) o R (resistente). La CMI suele interpretarse erróneamente como la concentración del fármaco que evita el crecimiento del patógeno, pero en realidad es la concentración del fármaco que permite que un tubo (o un pocillo) que contiene el patógeno se mantenga claro al examen visual al cabo de 16-24 h. Si se empieza por una concentración del microorganismo de $1 \text{ a } 5 \times 10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml, este criterio puede, en realidad, permitir casi un incremento de $1 \log_{10}$ (UFC/ml) en el recuento bacteriano durante este período de tiempo y seguir leyéndose como la CMI. Con todas estas limitaciones, la CMI proporciona información crucial con respecto a la elección del fármaco. En varias infecciones, como meningitis, endocarditis, y quizás la bacteriemia, es valioso conocer la concentración bactericida mínima (definida como la concentración necesaria para matar al 99,9% de los microorganismos a lo largo de 16-24 h). En dichos casos, es importante obtener multilogaritmos de destrucción del microorganismo para garantizar una probabilidad alta de evolución clínica satisfactoria. En el caso de la meningitis y la endocarditis existe también el problema de la penetración del fármaco en el foco infeccioso primario. En otras circunstancias (p. ej., neumonía asociada al respirador), en las que las cargas bacterianas son sumamente altas, la optimización de la probabilidad de curación exige una terapia altamente bactericida.

DETERMINACIÓN DE LA DOSIS FARMACOLÓGICA «CORRECTA»

La dosis farmacológica correcta es aquella que genera una probabilidad alta de lograr una respuesta clínica buena con una probabilidad baja de desencadenar efectos adversos derivados de la concentración. Otra consideración es que la dosis óptima debe tener una probabilidad elevada de suprimir la aparición de mutantes resistentes. Para confiar en que una dosis farmacológica tenga una probabilidad alta de conseguir una buena evolución clínica es preciso comprender la relación entre la medida de la exposición farmacológica y la evolución de la infección, es decir, la farmacodinámica (cap. 26).

Cuando se administra un fármaco por vía intravenosa u oral su concentración inicialmente es baja, aumenta hasta un valor máximo y, posteriormente, disminuye con el paso del tiempo hasta que se administra una nueva dosis del fármaco (en un régimen de dosis múltiple). Este perfil de concentración y tiempo debe contemplarse en relación con una medida de la potencia del fármaco contra el patógeno en cuestión: la CMI. También es de suma importancia señalar la relevancia de la unión a las proteínas en la mayoría de los casos, ya que es el fármaco libre, no unido a las proteínas, el que destruye al patógeno. Por todo ello, para poder conocer la farmacodinámica de un fármaco o de una clase de fármacos, es preciso conocer en primer lugar el perfil de concentración y tiempo, el porcentaje de unión a proteínas y la CMI (fig. 271-1). En el caso de los fármacos que destruyen más rápido a los microorganismos a medida que aumentan sus concentraciones (p. ej., fluoroquinolonas, aminoglucósidos), el cociente del AUC de fármaco libre/CMI guarda la mejor relación con el efecto farmacológico. Con otros fármacos (p. ej., penicilinas, carbapenémicos, cefalosporinas, monobactámicos), el ritmo de destrucción de los microorganismos aumenta con la concentración y alcanza rápidamente un valor meseta, y este caso, es el tiempo que el fármaco libre persiste por encima de la CMI ($T > CMI$) el parámetro que guarda más relación con el efecto farmacológico. En ocasiones, el efecto farmacológico va ligado al cociente entre la concentración máxima de fármaco libre/CMI. Esto se ve cuando la emergencia de resistencia es frecuente y surge con rapidez y la concentración máxima ayuda a suprimir la amplificación de las subpoblaciones mutantes resistentes.

Es preciso relacionar estas medidas de la exposición farmacológica con el efecto del fármaco. Hay varias formas de hacerlo, pero las más frecuentes son dos. En la primera, y más valiosa, los pacientes son estudiados durante el transcurso de un ensayo clínico. Se obtienen numerosas muestras plasmáticas para documentar la farmacocinética del fármaco, corrigiéndola en función de la unión a proteínas. Se establece la CMI del patógeno infeccioso para el fármaco administrado y se calculan las tres medidas de la exposición farmacológica anteriormente citadas. A continuación, se determina la evolución del

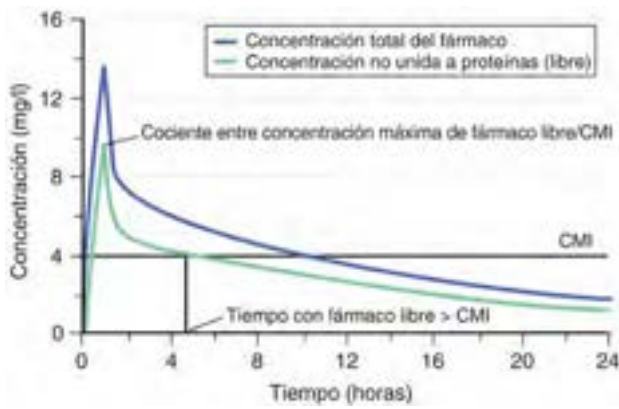


FIGURA 271-1. Tres medidas de la exposición farmacológica con respecto a la medida de la potencia antimicrobiana o concentración mínima inhibitoria (CMI) son importantes. Estas medidas son el cociente entre concentración máxima de fármaco libre/CMI, el tiempo con fármaco libre mayor que la CMI y el cociente entre área bajo la curva de fármaco libre/CMI. AUC, área bajo la curva concentración-tiempo.

paciente (normalmente satisfactoria o insatisfactoria, aunque en ocasiones el tiempo que transcurre hasta el éxito o el fracaso sirve como medida de la evolución). Por tanto, la medida apropiada de la exposición farmacológica se vincula con la evolución mediante un análisis de regresión logística. Al crear dicha relación, es posible estimar la probabilidad de que un paciente presente una evolución satisfactoria si se alcanza una cierta medida de exposición al fármaco. Por ejemplo, si un paciente está recibiendo un fármaco cuya capacidad de destruir a los microorganismos depende de la concentración y alcanza un cociente del AUC de fármaco libre/CMI de 88, el análisis de regresión logística permite calcular la probabilidad de una evolución satisfactoria con una cifra concreta (quizás del 91%). Durante los últimos 10 años se han generado dichas relaciones para una serie de fármacos y clases farmacológicas. Las relaciones más frecuentemente estudiadas han sido las referidas a las fluoroquinolonas, pero pueden encontrarse ejemplos para los aminoglucósidos, las oxazolidinonas, los β -lactámicos y las gliciliclinas, entre otros.

La segunda forma de relacionar la exposición al efecto antibacteriano es mediante los modelos preclínicos de infección en animales. En este caso, el criterio de valoración es a menudo microbiológico, aunque se han empleado modelos de supervivencia. Al final del experimento se cuantificaron el perfil de concentración-tiempo en los animales y el número de microbios en el sitio de infección antes y después del tratamiento. A continuación, la medida de la exposición al fármaco (como anteriormente) puede correlacionarse con el número de células bacterianas destruidas por un régimen específico. Es habitual que los fármacos se administren a animales según una pauta de «fraccionamiento de la dosis». Por ejemplo, un régimen de 400 mg/kg/día de un β -lactámico puede administrarse en una dosis diaria única, media dosis cada 12 h o un cuarto de dosis cada 6 h. De este modo, se puede determinar si el cociente entre la concentración de fármaco libre/CMI, el cociente del AUC de fármaco libre/CMI o el tiempo con fármaco libre mayor que la CMI es la mejor medida de la exposición farmacológica para el fármaco o la clase de fármacos que se está estudiando.

¿Cómo ayuda al tratamiento de los pacientes conocer la relación entre la exposición farmacológica y el efecto microbiológico en un modelo de infección en animales? Basándonos en la experiencia con diferentes clases de fármacos y de clases farmacológicas, ha sido posible relacionar el efecto microbiológico de un fármaco en un modelo animal con la evolución clínica.⁵ Por ejemplo, en el tratamiento de las infecciones cutáneas y de estructuras cutáneas complicadas, una exposición farmacológica en un modelo animal que detiene el crecimiento de los microorganismos durante 24 h o que disminuye su cifra en aproximadamente 1 log₁₀ (UFC/g) es adecuada para generar una probabilidad alta de una evolución clínica satisfactoria. Esto se ha documentado en el caso de las oxazolidinonas y las gliciliclinas. En el caso de las neumonías extrahospitalarias o intrahospitalarias graves se necesita una destrucción microbiana mayor, por lo general de 2 log₁₀ (UFC/g) o más, para que la probabilidad de una evolución clínica satisfactoria sea alta.

Cuando se expresan los datos clínicos como una función de regresión logística, es posible identificar una diana de exposición que se asocie a una probabilidad concreta de buena evolución (p. ej., un cociente del AUC de fármaco libre/CMI de 88 genera una probabilidad del 91% de una evolución satisfactoria). En el caso de un modelo animal, es posible identificar la diana de exposición farmacológica que alcanzará un determinado efecto microbiológico asociado a una evolución clínica satisfactoria (la lógica es un paso eliminado). En ambos casos la diana de exposición farmacológica se utiliza para identificar la dosis «correcta».

Cuando se administra la misma dosis del fármaco a una serie de pacientes, las curvas de concentración y tiempo diferirán entre individuos. De hecho, no es infrecuente observar un intervalo 10 veces por encima o por debajo en las mediciones de la exposición farmacológica (p. ej., concentración máxima, concentración mínima, AUC) entre

personas. Cuando estas mediciones se transforman incorporando los valores de la CMI, se observan a menudo oscilaciones de los valores entre 100 y 1.000 veces. Como parte del proceso de desarrollo del fármaco, en la actualidad se identifica la farmacocinética de los fármacos nuevos en un gran número de pacientes con la infección de interés. Como parte de este proceso se determina la variabilidad entre pacientes en parámetros farmacocinéticos de importancia (p. ej., aclaramiento farmacológico = 10 ± 4 l/h). Esta información se utiliza entonces con un instrumento, denominado simulación de Monte Carlo, para plantear y responder a una cuestión clave: si se administra esta dosis farmacológica concreta a un gran número de pacientes y los valores de la CMI probablemente se sitúan, por ejemplo, entre 0,06 y 8 mg/l, ¿cuántos pacientes alcanzarán la medida deseada de exposición al fármaco como para que tengan una probabilidad alta de una evolución clínica satisfactoria? Esto puede calcularse directamente a partir de los datos ya señalados, más la distribución de la CMI para el fármaco y el tipo de infección que se desea tratar. De hecho, muchas de las recomendaciones de dosificación para los fármacos nuevos se calculan de este modo y se validan en ensayos clínicos de fase III a gran escala. Le proporcionan al médico la confianza de que las dosis recomendadas probablemente sean eficaces si el patógeno infeccioso es sensible al fármaco.

APARICIÓN DE RESISTENCIA

Si se elige correctamente el fármaco, el microorganismo debería tener una probabilidad alta de ser sensible al mismo. Sin embargo, durante el curso del tratamiento, el microorganismo dispone de numerosos mecanismos para disminuir la sensibilidad al fármaco (aumentar la CMI) que se está administrando. Esto da lugar a que el efecto sea menor que el inicialmente imaginado, con lo que disminuye la probabilidad de curación.

¿Cuándo es probable que los microorganismos se vuelvan resistentes? Hay numerosos determinantes, pero cinco factores son responsables de la mayoría de los casos de aparición de resistencia durante el tratamiento. El primero es la frecuencia de mutación a la resistencia del microorganismo que se está tratando. Como los errores los produce el microorganismo durante la replicación, las mutaciones se producen en el genoma a un ritmo concreto, que depende del microorganismo. En el caso de la resistencia a los antibióticos, el ritmo de aparición de mutaciones oscila generalmente entre $1/10^6$ - 10^8 UFC. No obstante, hay microorganismos, denominados hipermutadores, que tienen mutaciones en otros lugares del genoma (a menudo mutS) que alteran los mecanismos de control de los errores de replicación de su ADN. Las frecuencias de mutación de tales microorganismos suelen ser entre 10 y 100 veces superiores a las de los microorganismos sin mutaciones mutS.

El segundo factor tiene que ver con la carga bacteriana. A medida que la carga bacteriana aumenta y, en último término, sobrepasa la inversa de la frecuencia mutacional para el desarrollo de resistencia, es cada vez más y más probable que haya un mutante resistente ya presente en la población. Por ejemplo, si la frecuencia de mutación para la aparición de resistencia es de 1 microorganismo resistente por 10^7 UFC y el paciente padece una infección bacteriana en la que la carga bacteriana total es de 10^9 microorganismos, es altamente probable que haya, *a priori*, un microorganismo resistente en la población. La presión antibiótica dota a estos mutantes de una ventaja selectiva, y se amplifican, mientras que las bacterias más sensibles son destruidas por el antibiótico. Puede calcularse la probabilidad real aplicando la distribución de Poisson, la carga bacteriana y la frecuencia de mutación hacia la resistencia. En consecuencia, las infecciones en las que la carga bacteriana es alta tienen más probabilidades de generar resistencia durante el tratamiento. Por ejemplo, en los ensayos de neumonía asociada al respirador, la administración de un solo β -lactámico o de una sola fluoroquinolona permite que surgiera resistencia al tratamiento entre el 33 y el 50% de las veces.

El tercer aspecto es la penetración del fármaco. Hay circunstancias (p. ej., empiema) en las que la carga bacteriana es alta, pero la penetración del fármaco en el foco infeccioso está disminuida. En este caso es más probable la aparición de resistencia. Por el contrario, una penetración escasa con cargas bacterianas relativamente bajas (p. ej., meningitis), generalmente no da lugar a una probabilidad alta de aparición de resistencia.

El cuarto aspecto tiene que ver con la replicación propensa al error en los patógenos bacterianos. Cuando la resistencia aparece relativamente tarde en el curso del tratamiento y la carga bacteriana es modesta, es probable que tenga la culpa la replicación propensa al error. Los antibióticos varían notablemente en cuanto a su capacidad para inducir que la cepa bacteriana desarrolle dicha replicación. Quizás el mejor ejemplo lo constituyan las fluoroquinolonas, ya que estos fármacos golpean en el corazón de la replicación del ADN. Los microorganismos perciben el ataque del antibiótico y desencadenan una cascada de acontecimientos, siendo el más importante de ellos la inducción de polimerasas con propensión al error (p. ej., pol V). Estas polimerasas aumentan notablemente el ritmo de errores en la replicación del ADN. La mayoría de estos errores son letales para el organismo, y por tanto inútiles para él. No obstante, como se trata de un proceso completamente aleatorio, puede ocurrir una mutación por casualidad en un gen que proporciona protección frente al ataque del antibiótico (p. ej., mutación en la ADN girasa cuando el paciente recibe una fluoroquinolona). Percibimos esto como si el microorganismo tuviera una ventaja de replicación selectiva (aparición de resistencia) y observamos un incremento en la CMI del microorganismo mutante con respecto al microorganismo de base.

El quinto factor tiene que ver con los mecanismos, aparte de las mutaciones diana antibacterianas, que les permiten a los microorganismos sobrevivir en presencia de

una quimioterapia antibiótica adecuada. Un mecanismo extremadamente frecuente en la mayoría de los microorganismos grampositivos y gramnegativos es la regulación al alza de las bombas de expulsión activa. La capacidad de estas bombas para drenar moléculas es indiscriminada; pueden expulsar varias clases de antibacterianos desde el microorganismo, además de sustancias naturales nocivas para él, como iones metálicos. Estas bombas mantienen las concentraciones del fármaco en sus dianas en valores menores que en ausencia de ellas. Las bombas pueden inducirse y regularse a la baja una vez que ha pasado la amenaza, o en ocasiones, el microorganismo puede adquirir una mutación en la parte del genoma donde se regula la expresión de la bomba, de modo que siempre se expresa (expresión constitutiva).

Con la producción de β -lactamasas se observa un proceso similar. A menudo, los genes que codifican estas enzimas se sitúan en plásmidos y se producen en todo momento. En ocasiones, como sucede con las bombas de expulsión, las bacterias perciben el β -lactámico y su producción de β -lactamasa aumenta notablemente (fenómeno de inducción, como se observa en las enzimas de tipo ampC, cuyos genes residen normalmente en el cromosoma). A veces, los microorganismos adquieren una mutación en la parte del genoma que regula la producción de la β -lactamasa. Ello se designa como *desrepresión estable* y, en el proceso, grandes cantidades de la enzima son producidas de manera continua. La enzima hidroliza su sustrato (el β -lactámico), evitando de este modo su unión a las dianas, las proteínas fijadoras de β -lactámicos.

Por último, en los microorganismos gramnegativos, el fármaco debe cruzar la barrera de difusión de la membrana externa antes de unirse a las proteínas fijadoras de β -lactámicos (si el fármaco es un β -lactámico) en el periplasma del organismo, o bien atravesar la membrana interna hasta su diana en el interior del organismo. Para muchos fármacos, sobre todo los hidrosolubles, un porcentaje importante de su entrada se debe al paso a través de proteínas de tipo porinas. Estas proteínas son canales llenos de agua que van de un lado a otro de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Parte de su función es proporcionar el acceso a nutrientes para el organismo y facilitar la difusión de los productos de desecho. Estos canales se utilizan además como paso para los antibacterianos hidrosolubles. El organismo tiene la capacidad de regular a la baja estos canales, ya sea de forma transitoria o permanente (mediante mutación). Un ejemplo es *Pseudomonas aeruginosa*, en la que regulación a la baja de la porina oprD disminuye notablemente la penetración de los carbapenémicos (β -lactámicos), con un aumento resultante entre 2 y 8 veces de la CMI. Aplicados todos los mecanismos, no es sorprendente que una dosificación escasa y los cursos terapéuticos prolongados a menudo den lugar a la aparición de resistencias.

Estos mecanismos también interactúan. En el caso de las fluoroquinolonas, donde la replicación propensa al error casi siempre ocurre bajo presión, la regulación al alza de las bombas de expulsión alivia parte de la presión antibiótica, permitiendo que el microorganismo sufra más ciclos de replicación por unidad de tiempo, proporcionándole al mecanismo de la replicación propensa al error más tiempo para encontrar una mutación que no sea letal y prestar protección contra el fármaco en la diana principal.

● SUPRESIÓN DE LA APARICIÓN DE RESISTENCIAS

La supresión de la aparición de resistencias es una conclusión diferente que la consecución de una evolución clínica o microbiológica satisfactoria. La exposición antimicrobiana (cociente de concentración máxima de fármaco libre/CMI, AUC de fármaco libre/CMI o tiempo con fármaco libre mayor que la CMI) necesaria para suprimir la resistencia siempre es, al menos, igual de alta que la necesaria para alcanzar la máxima destrucción de células bacterianas, y en muchos casos sustancialmente mayor.

Recientemente se ha demostrado experimentalmente que es factible identificar dosis y pautas de administración de fármacos que supriman la aparición de resistencias, aparte de proporcionar una destrucción óptima de las células bacterianas. Desafortunadamente, muchas de las exposiciones necesarias para alcanzar dicha evolución son lo suficientemente altas como para que aumente la probabilidad de toxicidad farmacológica. No obstante, conforme vayan desarrollándose nuevos productos, será importante identificar las exposiciones supresoras de la aparición de resistencia y comprobar si son demasiado tóxicas para ser usadas en la clínica, con el fin de salvaguardar la potencia del arsenal terapéutico antibacteriano.

La otra manera de suprimir la aparición de resistencias consiste en emplear una quimioterapia combinada. Este tipo de terapia tiene ventajas importantes, pero también desventajas significativas. Entre las primeras están que puede mejorar el alcance de la cobertura en el contexto del tratamiento empírico, además de ayudar a suprimir la aparición de resistencias. Esto se aprecia mejor en el tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis*, aunque cada vez hay más pruebas de que también puede ser cierto para patógenos de difícil tratamiento como *P. aeruginosa* y el género *Acinetobacter*. La terapia de combinación puede ser eficaz contra algunos patógenos en infecciones graves en las que un solo producto sería una elección inadecuada. La endocarditis enterocócica es el ejemplo clásico; la ampicilina o la vancomicina por lo general son estáticas, y en su tarea no está la curación de la enfermedad, mientras que el segundo fármaco de la combinación (un aminoglucósido, estreptomina o gentamicina) es en cierto modo resistente cuando se utiliza de forma aislada (valores de CMI < 500 mg/l). No obstante, la combinación logra una destrucción bacteriana excelente en las vegetaciones endocárdicas, con una probabilidad de curación elevada si el paciente es capaz de tolerar

la terapia combinada durante el tiempo necesario. Algunos autores han mencionado la reducción de las dosis de los fármacos que constituyen la terapia combinada como una manera de mejorar el problema de la toxicidad, pero esta ventaja teórica es difícil de demostrar de manera convincente en el contexto clínico.

Las desventajas de la terapia combinada también son de sobra conocidas. A las dosis completas de cada uno de sus componentes puede haber una toxicidad añadida, aparte de que los costos son mayores con las combinaciones. Finalmente, las combinaciones farmacológicas pueden interactuar de un modo antagonista en lugar de hacerlo de manera aditiva o sinérgica. Por ejemplo, la combinación de tetraciclina y penicilina es en cierto modo antagonista y provocó una serie de fracasos en el tratamiento de la meningitis neumocócica en la década de los cincuenta. Sin embargo, hay circunstancias en las que puede tolerarse un antagonismo débil. Se ha demostrado que la combinación de isoniacida más rifampicina, como parte de la terapia estándar contra *M. tuberculosis*, es en cierto sentido antagonista en lo que respecta a la destrucción celular, pero esta combinación proporciona una protección excelente frente a la aparición de resistencias. En consecuencia, al hablar de interacciones farmacológicas (sinergia, carácter aditivo, antagonismo) es importante concretar el criterio de valoración al que nos estamos refiriendo.

● MECANISMO DE ACCIÓN

La investigación de antimicrobianos nuevos se fundamenta en el principio de que la diana que afecta a los patógenos no debe estar en el genoma humano o debe ser lo suficientemente diferente para que el fármaco en cuestión no provoque una toxicidad apreciable en los seres humanos. Los β -lactámicos constituyen un buen ejemplo: la inhibición de la síntesis de los peptidoglicanos carece de efectos sobre los seres humanos, ya que, sencillamente, su diana no está presente en ellos. Un ejemplo de la sensibilidad diferente a la inhibición por la escasa homología genómica entre las bacterias y los seres humanos puede verse con los inhibidores de los ribosomas bacterianos. El ribosoma bacteriano es mucho menor que en los seres humanos y muestra afinidades distintas para fármacos como los aminoglucósidos, las tetraciclinas, los macrólidos y la clindamicina. Como consecuencia, dichos fármacos constituyen una parte importante del arsenal terapéutico y únicamente desencadenan efectos adversos menores relacionados con su modo de acción principal. En algunas ocasiones, puede producirse una denominada toxicidad no intencionada. De nuevo podemos tomar como ejemplo a los β -lactámicos: una toxicidad mayor es la reacción alérgica acelerada, aun cuando la diana para estos fármacos no está presente en los seres humanos. En la *tabla 271-2* se enumeran los lugares de acción y los efectos de numerosos antimicrobianos.

A menudo, los antimicrobianos se conciben como *bacteriostáticos* o como *bactericidas*, términos para los que hay definiciones estandarizadas. Se dice que un fármaco es bactericida cuando consigue un descenso de 1.000 veces (descenso de $3 \log_{10}$ [UFC/ml]) en un sistema de prueba *in vitro* a lo largo de 18-24 h. Cualquier fármaco que consiga un descenso menor se define como bacteriostático. Está claro que estas definiciones son arbitrarias; sin embargo, hay una conexión clínica. Los antibióticos bacteriostáticos y bactericidas son de eficacia equivalente para las infecciones abdominales, de piel y de tejidos blandos y para la neumonía,⁶ si bien no se dispone de suficientes datos al respecto referidos a la meningitis, la endocarditis o la neutropenia.[■] Obviamente, cuanto mayor sea el número de microorganismos que mate el antimicrobiano, más fácil será lograrlo. En otros casos, como en la neumonía multilobular, resulta crucial matar al mayor número de microorganismos posible para no sobrecargar a las defensas inmunológicas del cuerpo. Por estos motivos, los médicos suelen preferir los fármacos bactericidas a los bacteriostáticos.

● MECANISMOS DE LA RESISTENCIA

Anteriormente se ha examinado cómo suprimir la aparición de resistencias. Ahora se examinan los mecanismos por los que los microorganismos pueden volverse menos sensibles a los antimicrobianos. Como ya hemos mencionado, en muchos casos la resistencia se debe a una alteración en la diana; a una enzima que modifica el fármaco, haciendo que pierda actividad; al bombeo del fármaco fuera del organismo; o en el caso de los patógenos gramnegativos, a la pérdida o regulación a la baja de una proteína transmembrana, una porina. Estos mecanismos, junto con la replicación propensa al error, pueden interactuar para incrementar mucho la CMI. Por ejemplo, un gramnegativo que adquirió una mutación en su enzima girasa tendrá generalmente un aumento 4 veces mayor en su valor de CMI para una fluoroquinolona; sin embargo, si la cepa tiene además una bomba de expulsión activa regulada al alza, la CMI podría variar entre 8 y 16 veces. En la *tabla 271-3* se muestran los mecanismos de resistencia para numerosas clases de fármacos, así como los microorganismos más frecuentes en los que se observan dichos mecanismos (v. también el cap. 289 para acceder a información sobre *Enterobacteriaceae* y resistencia a múltiples fármacos).

● EFECTOS DE LOS CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS

Mientras que la farmacodinámica antimicrobiana es el estudio del efecto de un fármaco sobre un microorganismo infeccioso, la farmacocinética es el estudio del efecto de los procesos del cuerpo sobre el perfil de concentración y tiempo del fármaco, y de la capacidad del fármaco para penetrar hasta el foco infeccioso (o hasta el lugar de la

TABLA 271-2 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS

FÁRMACO	LUGAR DE ACCIÓN	EFECTO	BACTERICIDA	BACTERIOSTÁTICO
β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, aztreonam)	Pared celular: proteínas fijadoras de penicilina	Inhibe el entrecruzamiento del peptidoglucano (transpeptidación), altera la síntesis de la pared celular	+	Ocasionalmente (enterococos)
Vancomicina, teicoplanina, dalbavancina, telavancina, oritavancina	Pared celular: grupo terminal de D-alanil-D-alanina del precursor pentapeptídico de peptidoglucano	Inhibe la polimerización de los precursores de los disacáridos a peptidoglucanos (transglucosilación), altera la síntesis de la pared celular	+	Ocasionalmente (enterococos)
Daptomicina	Membrana celular	Despolarización rápida del potencial de membrana	+	Ocasionalmente (enterococos)
Aminoglicósidos	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 30S	Inhibe la elongación peptídica, lectura errónea del código genético, inhibe la síntesis proteica	+	
Tetraciclinas, glicilciclinas	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 30S	Inhibe la unión del ARN de transferencia, inhibe la síntesis proteica	Ocasionalmente	+
Cloranfenicol	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 30S	Bloquea el acoplamiento del ARN de transferencia aminoacilo, inhibe la síntesis proteica	Ocasionalmente	+
Macrólidos, azálidos, cetólidos	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 50S	Bloquea la transferencia de aminoácidos a la cadena peptídica, inhibe la síntesis proteica	Ocasionalmente	+
Clindamicina	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 50S	Bloquea la transferencia de aminoácidos a la cadena peptídica, inhibe la síntesis proteica	Ocasionalmente	+
Quinupristina-dalfopristina	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 50S	Bloquea la extrusión de las cadenas peptídicas, inhibe la síntesis proteica	+	+(con resistencia a quinupristina)
Linezolid y tedizolid	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 50S	Bloquea la formación del complejo iniciador 70S, inhibe la síntesis proteica	Ocasionalmente	+
Rifampicina	Síntesis de ácidos nucleicos: subunidad β de la ARN polimerasa dependiente de ADN	Inhibe la síntesis de ARN	+	
Metronidazol	Síntesis de ácidos nucleicos	Lesiona a los ácidos nucleicos, inhibe la síntesis de ADN	+	
Quinolonas	Síntesis de ácidos nucleicos: ADN girasa, topoisomerasa IV	Altera el superenrollamiento del ADN, impide la descatenación de las moléculas de ADN después de la replicación, inhibe la síntesis de ADN	+	
Sulfamidas	Síntesis de ácido fólico: dihidropteroato sintetasa	Inhibición competitiva de la síntesis de dihidrofolato a partir del ácido <i>p</i> -aminobenzoico, pterato y ácido glutámico	Ocasionalmente (cuando se usa con trimetoprim)	+
Trimetoprim	Síntesis de ácido fólico: dihidrofolato reductasa	Inhibe la reducción del dihidrofolato a ácido tetrahidrofólico	Ocasionalmente (cuando se usa con sulfamida)	+

toxicidad). Es un determinante primordial de si un fármaco será capaz de destruir o de inhibir al patógeno etiológico y, dado que gran parte de las toxicidades están relacionadas con la concentración, de si se producirá una toxicidad grave relacionada con el fármaco.

Anteriormente esbozamos el algoritmo para identificar las dosis de los fármacos y sus pautas de administración adecuadas. En la tabla 271-4 se muestran las dosis recomendadas y las pautas de dosificación de algunos antimicrobianos de relevancia, así como su capacidad de unión a proteínas y si las alteraciones funcionales hepáticas o renales generan cambios importantes en el perfil de concentración y tiempo. Al igual que en el resto de la quimioterapia, la finalidad es generar un perfil de concentración y tiempo en el plasma para lograr un perfil de concentración y tiempo en el foco infeccioso suficiente para inhibir o destruir al patógeno sin ocasionar toxicidad.

Aunque casi siempre hay una guía del perfil de concentración y tiempo que da lugar a un efecto antimicrobiano apropiado, resulta más complicado identificar un nexo entre la exposición farmacológica y la aparición de toxicidad. Se han determinado las asociaciones entre las exposiciones a aminoglicósidos y daptomicina y su toxicidad.

En el caso de los aminoglicósidos, se han establecido las relaciones entre la exposición farmacológica y la probabilidad de una evolución clínica satisfactoria, y entre la exposición al fármaco y la probabilidad de nefrotoxicidad. Dichas relaciones se describen en forma de funciones de regresión logística, de modo que puede calcularse la probabilidad real de ambas evoluciones. La diferencia estriba en que, para que haya una relación con una evolución satisfactoria, el valor de la CMI forma parte de la evaluación, mientras que dicho valor no tiene relevancia para la relación con la toxicidad. A pesar de todo, es posible extraer información apropiada estimando la relación con el desenlace para valores específicos de la CMI. En la figura 271-2 se representan las relaciones entre el efecto y la toxicidad para los aminoglicósidos con tres valores de CMI diferentes. Como se observa, resulta relativamente sencillo alcanzar una probabilidad alta de una evolución clínica satisfactoria con los aminoglicósidos cuando la CMI es de 0,25 mg/l, pero es prácticamente imposible hacerlo cuando la CMI aumenta hasta un valor de 1 mg/l. El análisis de la figura se basa en una pauta de dosificación cada 12 h; la dosificación diaria de aminoglicósidos mejora

notablemente esta circunstancia. Además, estas relaciones nos permiten calcular las probabilidades del efecto y de la toxicidad cuando, por ejemplo, el AUC del aminoglicósido aumenta como consecuencia de una disfunción renal, ya que estos fármacos se eliminan principalmente por el riñón.

Cuando no se dispone de una relación de toxicidad sigue habiendo una diana en cuanto a exposición al fármaco para un efecto clínico satisfactorio. La consecución de este objetivo debe estar por encima de todo y las alteraciones renales o hepáticas no deberían obstaculizar el esfuerzo por mantener la elevada probabilidad de efecto observada en los pacientes que eliminan el antibiótico con una relativa normalidad. Es posible modificar la dosis o la pauta de dosificación de un fármaco para disminuir su acumulación en presencia de deterioro renal o hepático (dependiendo del fármaco), recalculando a continuación el impacto sobre la probabilidad de lograr una evolución clínica satisfactoria. También se puede calcular la cantidad acumulada con la reducción de dosis o la ampliación del intervalo de dosificación propuesto. Para el aumento de la exposición (relativa con respecto a pacientes con un aclaramiento normal) no hay una guía clara, pero podría aceptarse una cierta cantidad máxima de acumulación, siempre y cuando el ajuste de la dosis propuesto mantenga una probabilidad alta de evolución satisfactoria. La aceptación del incremento de exposición al fármaco tras el ajuste de la dosificación suele basarse en una combinación de toxicología preclínica y las exposiciones más grandes observadas en los ensayos clínicos de fase I y II. Sin embargo, el aspecto central es que la alteración propuesta en la dosis o en el intervalo de dosificación mantenga una probabilidad alta de una evolución clínica satisfactoria.

CLASES DE FÁRMACOS Y SUS PROPIEDADES

A lo largo de los últimos 75 años se han desarrollado numerosas clases de antimicrobianos diferentes. Estas clases difieren en sus mecanismos de acción, sus mecanismos de aparición de resistencias y si matan a un número sustancial de microorganismos o si solamente inhiben el crecimiento bacteriano. En los apartados siguientes se examinan algunas de las propiedades de las principales clases de antimicrobianos que se utilizan en la actualidad.

TABLA 271-3 MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

ANTIBACTERIANO	MECANISMO	MICROORGANISMO REPRESENTATIVO
β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, aztreonam)	Diana alterada (proteínas fijadoras de penicilina) Permeabilidad disminuida Salida favorecida β -lactamasas	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a metilina (SARM), <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes a penicilina, <i>Enterococcus faecium</i> Especies de <i>Enterobacter</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp. <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp. <i>S. aureus</i> , enterobacterias (incluye BLEE*), <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.
Aminoglucósidos	Enzimas inactivadoras (acetilación, adenilación, fosforilación) Permeabilidad disminuida Salida favorecida Disminución de la unión ribosómica	<i>S. aureus</i> , enterococos, <i>P. aeruginosa</i> , enterobacterias Enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i> , enterococos <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , micobacterias (estreptomina), patógenos gramnegativos (metilasa ribosómica de aminoglucósido)
Cloranfenicol	Salida favorecida Permeabilidad disminuida Enzimas inactivadoras (acetilación)	<i>H. influenzae</i> Enterobacterias <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , enterococos
Daptomicina	Diana alterada	<i>S. aureus</i>
Gliciliclinas	Salida favorecida	Enterobacterias, especialmente <i>Proteus</i>
Macrólidos, clindamicina, cetólidos, quinupristina	Diana alterada (metilación de ARN ribosómico) Salida favorecida (no clindamicina o cetólidos) Permeabilidad disminuida Enzimas inactivadoras	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> (no cetólido), estreptococos, <i>Bacteroides fragilis</i> <i>S. pneumoniae</i> , estreptococos Enterobacterias <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Oxazolidinonas	Diana alterada	Estreptococos, enterococos, <i>S. aureus</i>
Quinolonas	Diana alterada (ADN girasa, topoisomerasa IV) Permeabilidad disminuida Salida favorecida	Enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i> Enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>
Tetraciclinas	Diana alterada (ribosoma) Salida favorecida Permeabilidad disminuida Inactivación farmacológica	<i>N. gonorrhoeae</i> , estreptococos <i>E. coli</i> , <i>S. pneumoniae</i> Enterobacterias <i>B. fragilis</i>
Rifampicina	Diana alterada (subunidad β de la polimerasa)	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Sulfamidas, trimetoprim	Diana alterada (dihidropteroato sintetasa o dihidrofolato reductasa) Aumento de la producción de ácido <i>p</i> -aminobenzoico Permeabilidad disminuida	Enterobacterias, <i>M. catarrhalis</i> <i>S. aureus</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> <i>P. aeruginosa</i> , enterobacterias
Vancomicina y lipoglucopeptidos	Diana alterada (lugar de unión del precursor del peptidoglucano)	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i>

*BLEE, β -lactamasas de espectro extendido.

β -lactámicos

Esta clase de fármacos es posiblemente el grupo más importante de antimicrobianos. Mediante modificación química han adquirido un espectro de actividad excepcionalmente amplio, y, por lo general, su perfil de seguridad es excelente. La toxicidad principal está relacionada con reacciones alérgicas a productos de degradación del fármaco. Los β -lactámicos son penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos.

Estos productos se unen a sus dianas, las proteínas bacterianas fijadoras de β -lactámicos (denominadas a veces proteínas fijadoras de penicilina). Estas proteínas de unión tienen un lugar activo de serina con el que el fármaco establece un enlace covalente a través del grupo carbonilo del anillo β -lactámico. En ocasiones, esta unión tiene efectos directos sobre la configuración del microorganismo. Por ejemplo, en los microorganismos gramnegativos, la unión a la proteína fijadora de penicilina (PBP) 2 provoca que el microorganismo adquiera una configuración esférica, mientras que la unión a la PBP-3 provoca la elongación del organismo. Por lo general, la unión de alta afinidad a la PBP-1 conduce a la muerte rápida del microorganismo, acompañada en ocasiones por lisis. La respuesta clásica de *S. pneumoniae* a la penicilina G es una lisis rápida del microorganismo. La unión a la PBP-1 (1a o 1b) da lugar a la activación de la amidasa del ácido *N*-acetilmurámico, la cual destruye la pared celular bacteriana, provocando su lisis.

La forma más común por la que los patógenos se autoprotegen de la acción de los β -lactámicos es mediante la elaboración de β -lactamasas. Los genes para estas enzimas pueden estar en plásmidos u otros fragmentos de ADN transmisible, o bien pueden residir en el cromosoma bacteriano. Algunos fármacos, como los carbapenémicos, son resistentes a la hidrólisis por numerosas enzimas (aunque ciertamente no a todas ellas, especialmente las metalo- β -lactamasas y las β -lactamasas de tipo carbapenemasa de *K. pneumoniae*). La actividad de los β -lactámicos puede protegerse administrando estos fármacos en combinación con un inhibidor de la β -lactamasa. Algunos ejemplos son el clavulanato potásico, el sulbactam, el tazobactam y, más recientemente, el avibactam y el vaborbactam. Estos fármacos inhiben diferentes tipos de β -lactamasas, aunque solo los avibactámicos inhiben las enzimas de tipo ampC producidas por

P. aeruginosa, los géneros *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia marcescens* y *Protea* indol positiva (microorganismos SPICE).

Para todos los β -lactámicos la tasa de destrucción microbiana es relativamente independiente de la concentración, mientras que el tiempo en el que el fármaco libre (no unido a proteínas) es mayor que la CMI ($T > CMI$) es el índice farmacodinámico vinculado a una mayor destrucción de microorganismos. Las clases difieren en cierta medida, de modo que los carbapenémicos requieren aproximadamente un 40% de T con fármaco libre mayor que la CMI para que la destrucción bacteriana sea casi máxima. En el caso de las penicilinas este porcentaje se aproxima al 50%, y en las cefalosporinas y los monobactámicos es del 60-70%. Cuando estos fármacos deben penetrar en sitios de infección como el líquido de revestimiento epitelial o el sistema nervioso central, los objetivos farmacodinámicos pueden cambiar en cierta medida.

Aminoglucósidos

Estos importantes fármacos fueron descubiertos a finales de la década de los cuarenta para el tratamiento de *M. tuberculosis* (estreptomina). El cribado de productos naturales identificó diferentes aminoglucósidos como kanamicina, neomicina, gentamicina (en realidad una combinación de tres congéneres) y tobramicina. Se han descubierto otros productos semisintéticos, como amikacina, netilmicina y arbekacin (entre otros) que se han usado como terapia en EE. UU. y en otros países.

La nefrotoxicidad y la toxicidad del oído medio (pérdida de audición o pérdida de equilibrio) son los efectos secundarios que limitan la dosis de estos fármacos, y son las responsables de que los aminoglucósidos hayan perdido partidarios en la década de los noventa y en la primera década del siglo XXI. Actualmente se sabe que la mayor parte del potencial nefrotóxico (pero no toda) puede mitigarse con una dosificación intermitente de estos fármacos (habitualmente una vez al día). No obstante, incluso con una terapia diaria, su uso prolongado todavía puede causar nefrotoxicidad u ototoxicidad.

El reciente incremento de la resistencia, particularmente en bacterias gramnegativas, y nuevos mecanismos que median la resistencia hasta a los mejores β -lactámicos han suscitado un interés renovado en los aminoglucósidos existentes

TABLA 271-4 REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE ANTIBACTERIANOS, FARMACOCINÉTICA Y AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA

CLASE/FÁRMACO	DOSIS* PARA INFECCIÓN SISTÉMICA	FORMULACIÓN ORAL	CONCENTRACIÓN SÉRICA MÁXIMA (µg/ml)	UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	SEMIVIDA SÉRICA NORMAL (h)	INSUFICIENCIA HEPÁTICA	INSUFICIENCIA RENAL	VALORES SÉRICOS ALTERADOS POR DIALISIS
AMINOGLUCÓSIDOS								
Amikacina	5-6,7 mg/kg cada 8 h o 15-20 mg/kg cada 24 h	-	35	0	2-3	No	Mayor	Sí (H, P)
Gentamicina	1,7 mg/kg cada 8 h o 5 mg/kg cada 24 h	-	7	0	2-3	No	Mayor	Sí (H, P)
Netilmicina	1,7 mg/kg cada 8 h o 5 mg/kg cada 24 h	-	7	0	2-3	No	Mayor	Sí (H, P)
Plazomicina	15 mg/kg cada 24 h	-	74	0	3-4	No	Sí	Sí (H, P)
Tobramicina	1,7 mg/kg cada 8 h o 5 mg/kg cada 24 h	-	7	0	2-3	No	Mayor	Sí (H, P)
ANTITUBERCULOSOS								
Bedaquilina	400 mg cada 24 h (p.o.) durante 2 semanas y después 200 mg 3 × / semana	Sí	5,5	99,9	3,960	No	No	No
CARBAPENÉMICOS								
Doripenem	0,5-1 g cada 8 h	-	23	< 10	1	No	Sí	Sí (H)
Ertapenem	1 g cada 24 h	-	155	95	4-5	Desconocido	Sí	Sí (H)
Imipenem	0,5-1 g cada 6-8 h	-	40	15	1	No	Evitar en disfunción renal grave	Sí (H)
Meropenem	0,5-2 g cada 8 h	-	50	< 10	1	No	Sí	Sí (H)
Meropenem-vaborbactam	4 g cada 8 h	-	50	< 10	2,3	No	Sí	Sí (H)
CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN								
Cefadroxilo	1.000 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	16	20	1,5	No	Sí	Sí (H)
Cefalexina	250-500 mg cada 6 h (p.o.)	Sí	18	15	1	No	Sí	Sí (H, P)
Cefazolina	0,5-2 g cada 8 h	-	180	80	2	No	Mayor	Sí (H) No (P)
Cefradina	500-1.000 mg cada 6-12 h	Sí†	140	10	103	No	Sí	Sí (H, P)
CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN								
Cefaclor	250-500 mg cada 8 h (p.o.)	Sí†	10	25	0,8	No	Sí	Sí (H)
Cefoxitina	1-2 g cada 6-8 h	-	220	70	0,8	No	Sí	Sí (H) No (P)
Cefproclor	250-500 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	10	35	1,4	No	Sí	Sí (H)
Cefuroxima	750-1.500 mg cada 8 h	-	100	50	1,5	No	Sí	Sí (H, P)
Cefuroxima axetilo	250-500 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	9	50	1,5	No	Sí	Sí (H, P)

TABLA 271-4 REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE ANTIBACTERIANOS, FARMACOCINÉTICA Y AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA (cont.)

CLASE/FÁRMACO	DOSIS* PARA INFECCIÓN SISTÉMICA	FORMULACIÓN ORAL	CONCENTRACIÓN SÉRICA MÁXIMA (µg/ml)	UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	SEMIVIDA SÉRICA NORMAL (h)	INSUFICIENCIA HEPÁTICA	INSUFICIENCIA RENAL	VALORES SÉRICOS ALTERADOS POR DIÁLISIS
CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN								
Cefdimir	300 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	2	65	1,7	Desconocido	Menor	Sí (H)
Cefditoreno pivoxilo	400 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	4	88	1,6	No	Sí	Sí (H)
Cefixima	400 mg cada 24 h (p.o.)	Sí	3-5	67	3	No	Sí	No (H,P)
Cefotaxima	1-2 g cada 6-8 h	-	200	50	1,5	Menor	Menor	Sí (H) No (P)
Cefpodoxima proxetilo	200-400 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	3	25	2,5	No	Sí	Sí (H)
Ceftacídima	1-2 g cada 8 h	-	160	60	2	No	Mayor	Sí (H,P)
Ceftacídima-avibactam	2,5 g cada 8 h	-	160	60	2	No	Mayor	Sí (H)
Cefibuteno	400 mg cada 24 h (p.o.)	Sí	15	65	2,5	Desconocido	Sí	Sí (H)
Cefizoxima	1-2 g cada 6-8 h	-	130	30	1,3	No	Mayor	Sí (H) No (P)
Ceftriaxona	1-2 g cada 12-24 h	-	250	90-95	8	No	No	No (H)
CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN								
Cefepima	1-2 g cada 8 h	-	193	20	2	No	Mayor	Sí (H,P)
Ceftarolina	600 mg cada 8-12 h	-	21,3	20	2,6	No	Mayor	Sí (H)
Ceftolozano-tazobactam	1,5 g cada 8 h	-	74	16-21	3,1	No	Sí	Sí (H)
PENICILINAS								
Amoxicilina	500 mg cada 8 h (p.o.)	Sí	10	20	1	No	Sí	Sí (H) No (P)
Amoxicilina-ácido clavulánico [†]	875/125 mg cada 8-12 h	Sí	2,7	25	1,3	Desconocido	Moderado	Sí (H,P)
Ampicilina	1 g cada 6 h	Sí [†]	200	20	1	No	Sí	Sí (H) No (P)
Cloxacilina	500 mg cada 6 h (p.o.)	Sí [†]	9	95	0,5	No	No	No (H,P)
Dicloxacilina	500 mg cada 6 h (p.o.)	Sí [†]	18	97	0,5	No	No	No (H,P)
Nafcilina	1-2 g cada 4-6 h	-	160	90	0,5	Sí	No	No (H,P)
Oxacilina	1-2 g cada 4-6 h	-	200	90	0,5	Sí	No	No (H,P)
Penicilina G	3-4 millones de unidades cada 4-6 h	Sí [†]	60	60	0,5	No	Sí	Sí (H) No (P)
Penicilina V	500 mg cada 6 h (p.o.)	Sí	5	80	1	No	No	Sí (H) No (P)
Piperacilina/tazobactam	3,375-4,5 g cada 6-8 h	-	240	50	1	Menor	Menor	Sí (H)
Ticarcilina/clavulanato	3,1 g cada 4-8 h	-	220	50	1	Menor	Mayor	Sí (H,P)
MONOBACTÁMICOS								
Aztreonam	1-2 g cada 8 h	-	250	60	2	No	Mayor	Sí (H,P)
QUINOLONAS								
Ciprofloxacino	400 mg cada 8-12 h 500-750 mg cada 12 h (p.o.)	Sí [†]	2-3	30	4	No	Menor	No (H,P)
Delafloxacino	300 mg cada 12 h	Sí	7,4	84	3,7	No	Menor	No (H)
Levofloxacino	250-750 mg cada 24 h (i.v. o p.o.)	Sí	6-9	30	7	No	Sí	No (H,P)
Moxifloxacino	400 mg cada 24 h (i.v. o p.o.)	Sí	4-5	50	10	No-menor	No	No (H,P)

TETRACICLINAS, GLICILICLINAS									
Doxiciclina	100 mg cada 12-24 h (p.o.) después de una dosis de carga de 200 mg	Sí	1,5-2,1	93	15-20	Evitar	No	No (H,P)	
Minociclina	100 mg cada 12-24 h (p.o.) después de una dosis de carga de 200 mg	Sí	2,2	75	15	No	Evitar	No (H,P)	
Tetraciclina	500 mg cada 6 h (p.o.)	Sí [†]	4	50	7	Evitar	Evitar	No (H,P)	
Tigeciclina	100 mg, a continuación 50 mg cada 12 h	-	0,6-0,9	70	37-38	Menor	No	No (H,P)	
SULFAMIDAS									
Sulfadiazina	15 mg/kg cada 6 h	Sí	30	50	3	Evitar	Evitar	Desconocido	
Sulfametoxazol	0,5-1 g cada 6-8 h (p.o.)	Sí	100	50	9	Evitar	Mayor	Sí (H) No (P)	
Trimetoprim (con sulfametoxazol)	3-5 mg/kg cada 6-8 h (basada en el componente de trimetoprim)	Sí	3-9	60	10	No	Evitar	Sí (H) No (P)	
MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDAS, CETÓLIDOS									
Azitromicina	500 mg la primera dosis, seguidos de 250 mg cada 24 h o 500 mg ×3 días (p.o.) Terapia con monodosis de 1-2 g para ITS	Sí [†]	0,4	25	12-50	Desconocido	No	No (H,P)	
Claritromicina	500 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	2-3	70	7	No	Menor	Sí (H) No (P)	
Clindamicina	0,3-0,9 g cada 8 h	Sí	1,5	90	2,5	Menor	No	No (H,P)	
Eritromicina	500 mg cada 6 h (p.o.)	Sí [†]	1,8	70	2	Menor	No	No (H,P)	
Telitromicina	800 mg cada 24 h (p.o.)	Sí	2	65	10	No	No	No (H)	
OXAZOLIDINONAS									
Linezolid	600 mg cada 12 h	Sí	18	30	5	No-menor	No	Sí (H)	
Tedizolid	200 mg cada 24 h	Sí	2	70-90	12	No	No		
OTROS FÁRMACOS									
Cloranfenicol	0,25-1 g cada 6 h La administración oral produce concentraciones hemáticas mayores que la iv.	Sí	8-14	60	1,5	Menor	No	Sí (H) No (P)	
Daptomicina	4-6 mg/kg cada 24 h	-	58-100	90	8-9	No	Menor	No (P) Menor (H)	
Espectinomina	2 g/24 h	-	100	0	2	No	Evitar	Desconocido	
Metronidazol	500 mg cada 6 h (anaerobios) 250 mg cada 8 h (tricomoniasis) 750 mg cada 8 h (amebiasis) (iv. o p.o.)	Sí	25	20	8	Sí	No	Sí (H) No (P)	
Nitrofurantoina	100 mg cada 6 h (p.o.)	Sí	Cero	60	0,3	No	Evitar	Sí (H)	
Quinupristina-dalfopristina (30:70)	7,5 mg/kg cada 8-12 h	-	3,2/8 [§]	90/30	3/1 [§]	Menor	No	No (P)	
Vancomicina	15 mg/kg cada 12 h	Sí [¶]	35	50	6	No	Mayor	No (H,P)	
Oritavancina	1.200 mg una vez	-	138	85	245	No	Mayor	No (H)	
Telavancina	10 mg/kg cada 24 h	-	108	90	8	No	Mayor	No (H)	
Dalbavancina	1.500 mg una vez	-	287	93	346	No	Mayor	No (H)	

*Dosis en miligramos por kilogramo de peso a intervalos horarios y/o dosis oral en miligramos en pacientes con función renal normal; todas las dosis son parenterales, a menos que se especifique p.o.

[†]Disminución o retraso significativo en la absorción cuando se administra con alimentos.

[‡]Se refiere a la información para el ácido clavulánico.

[§]Incluye el compuesto principal y los metabolitos activos.

[¶]La vancomicina por vía oral no se absorbe; solo se utiliza para terapia intraluminal. H, hemodilísis; ITS, infecciones de transmisión sexual; P, diálisis peritoneal.

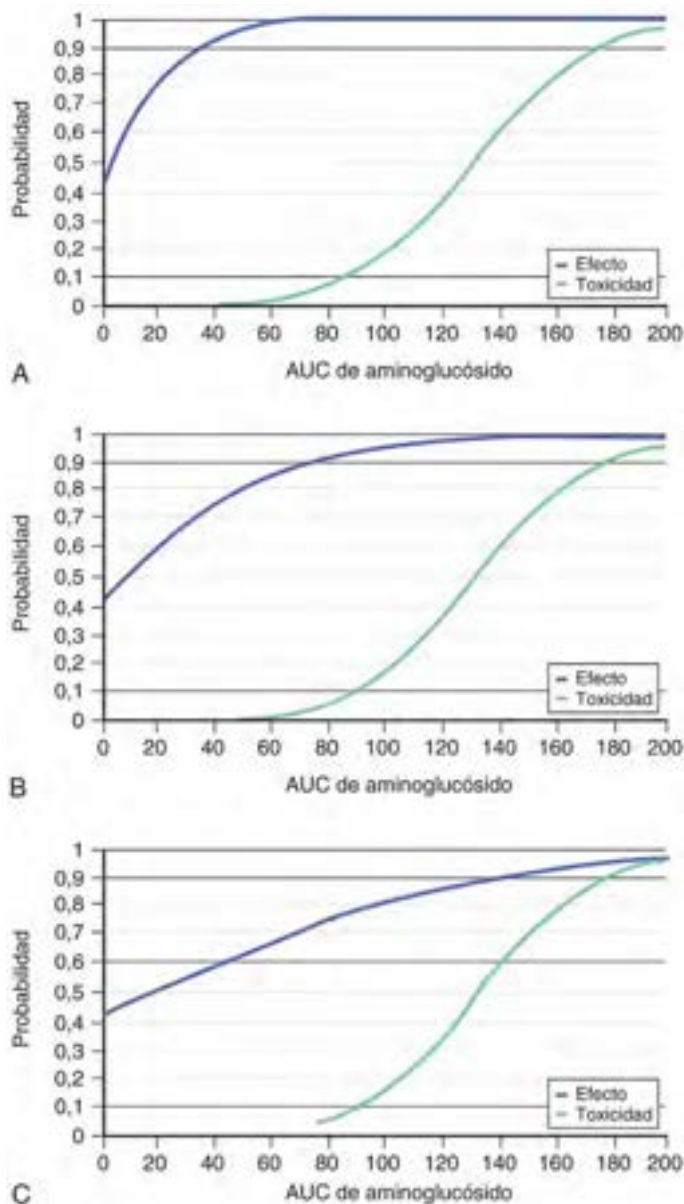


FIGURA 271-2. Probabilidad de efecto clínico frente a nefrotoxicidad en función del área bajo la curva (AUC) de aminoglucósido. A. Concentración mínima inhibitoria (CMI) = 0,25 mg/l. B. CMI = 0,5 mg/l. C. CMI = 1 mg/l.

y la búsqueda de productos nuevos que sean más resistentes a la inactivación por parte de enzimas modificadoras de los aminoglucósidos, como la plazomicina. Este aminoglucósido fue recientemente aprobado para el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas. Debido a modificaciones estructurales, se mantienen activos numerosos mecanismos de resistencia que hacen que las bacterias sean resistentes a otros aminoglucósidos.

Estos fármacos dependen de la concentración para conseguir una destrucción bacteriana óptima y provocan esa destrucción con rapidez.⁷ Por ello, el cociente AUC/CMI (o, como a veces se refiere, el cociente concentración máxima/CMI) es el índice farmacodinámico más estrechamente asociado a la destrucción bacteriana. Por consiguiente, es previsible que dosis grandes administradas a diario optimicen la destrucción de bacterias. Como se ha indicado anteriormente, una posología de una vez al día también minimiza la probabilidad de nefrotoxicidad por aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos más antiguos (estreptomina y gentamicina) son los que tienen el mejor perfil de sinergia con fármacos activos contra estreptococos grampositivos (sobre todo enterococos). La tobramicina es, por lo general, el que tiene más potencia frente a *P. aeruginosa* (en función de las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos presentes en una localización concreta). La estreptomina y la amikacina, gracias al número de grupos amino que contienen, suelen ser 4 veces menos potentes que la gentamicina o la tobramicina. Por ello, sus dosis suelen ser 3 o 4 veces más altas.

Estos fármacos deberían considerarse componentes de regímenes combinados en pacientes con cuadros graves, sobre todo en aquellos infectados por microorganismos gramnegativos, en el contexto de un tratamiento empírico.

Quinolonas

Estos fármacos son completamente sintéticos y no existen en la naturaleza. Son inhibidores (según el fármaco y el microorganismo) de las topoisomerasas II y IV, bloqueando la replicación del ADN, lo que hace que sean fármacos bactericidas de acción rápida. La adición de una molécula de flúor aumentó de forma notable la actividad microbiológica de estos compuestos, por lo que adquirieron utilidad tanto para las infecciones extrahospitalarias (sobre todo, urinarias y neumonía) como por las infecciones intrahospitalarias por gramnegativos.

Estos fármacos penetran bien en la mayoría de los espacios corporales y se acumulan en las células de mamífero. Ello los convierte en activos frente a patógenos intracelulares obligados, como *Chlamydomphila*, *Legionella* y *Mycoplasma*. También penetran bien en espacios con uniones herméticas (próstata, ojo, sistema nervioso central) y en el líquido de revestimiento epitelial del pulmón.

Habitualmente, las toxicidades asociadas a estos fármacos son «no intencionadas». Algunos compuestos de esta clase fueron retirados del mercado o les fueron asignados etiquetas de advertencia por las autoridades sanitarias, debido a la aparición infrecuente de roturas tendinosas y *torsades de pointes* (cap. 59) o de otras toxicidades graves y potencialmente mortales, como hepatitis eosinofílica. Recientemente, se han incorporado otras advertencias referidas al riesgo de hipoglucemia que puede provocar coma y trastornos mentales, como deterioro de la memoria y *delirium*. En consecuencia, la Food and Drug Administration advierte de que los efectos adversos de las fluoroquinolonas superan a los beneficios cuando los pacientes con sinusitis aguda tienen otras opciones.

Su capacidad bactericida depende de la concentración, de modo que el cociente entre el AUC de fármaco libre/CMI es el que mejor se asocia a la capacidad bactericida del régimen terapéutico. Merece la pena señalar, sobre todo para un fármaco que es completamente sintético, que hay una serie de mecanismos de resistencia que permite a las bacterias escapar de la presión del fármaco. La combinación de la sobreexpresión de bombas de expulsión activa y de la replicación propensa al error, con la consiguiente aparición de mutantes en localizaciones concretas, así como la infradosificación para los primeros fármacos de la clase, ha dado origen a una resistencia considerable, sobre todo entre aislados de gramnegativos y en pacientes ingresados en UCI.

Macrólidos, tetraciclinas, cetólidos, clindamicina y oxazolidinonas

Estos fármacos se unen a diferentes puntos en el ribosoma bacteriano, lo que les convierte en inhibidores de la síntesis proteica y, en la mayoría de los casos, en fármacos con una actividad bactericida limitada. Una excepción puede ser su actividad frente a *S. pneumoniae*.

La mayor utilidad de los macrólidos (sobre todo claritromicina y azitromicina) se produce en las infecciones respiratorias extrahospitalarias por dos motivos. En primer lugar, su espectro se ajusta bien a las bacterias clásicas y atípicas que se detectan en estos pacientes. En segundo lugar, se concentran bastante bien en el líquido pulmonar de revestimiento epitelial, con acumulaciones que oscilan entre 6 y 20 veces las del plasma. Esta acumulación explica en parte por qué estos productos han funcionado mucho mejor en el aparato respiratorio que en la piel o en estructuras cutáneas. La telitromicina, un cetólido, conserva su actividad frente a muchas de las cepas resistentes a macrólidos (pero no frente a todas).

Los macrólidos y la telitromicina son fármacos cuya actividad bactericida está impulsada por el cociente del AUC de fármaco libre/CMI, pero por razones diferentes. La actividad microbiológica de la telitromicina depende, en cierto sentido, de la concentración, mientras que la de los macrólidos clásicos no. La telitromicina actúa más como los aminoglucósidos y las quinolonas, en cuanto a la asociación entre efecto bacteriano e índices de exposición. Los macrólidos clásicos, sobre todo azitromicina, inducen un efecto persistente o postantibiótico largo y su efecto bacteriano *no* depende de la concentración. Este efecto postantibiótico suprime un nuevo crecimiento bacteriano una vez que la concentración del fármaco disminuye por debajo de la CMI, hasta que se administra la dosis siguiente del fármaco. De este modo, parece que la relación está impulsada por el cociente del AUC de fármaco libre/CMI, pero con un mecanismo diferente de aquellos fármacos cuya actividad bactericida depende de la concentración.

La mayor parte de los efectos tóxicos son no intencionados y gastrointestinales. Hay también cierta prolongación del intervalo QT (cap. 48), lo que presumiblemente explica por qué se ha considerado que la azitromicina comporta riesgo aumentado de arritmia ventricular. No obstante, una reciente revisión sistemática y un metaanálisis relativo a la seguridad vascular de los macrólidos no refirieron asociación a arritmia o mortalidad cardiovascular.⁸

Las tetraciclinas tienen un espectro de actividad excepcionalmente amplio, abarcando tanto a grampositivos como gramnegativos, y son activas frente a patógenos atípicos. La última tetraciclina descubierta (tigeciclina, una gliciliclina), también tiene buena actividad frente a *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). La tigeciclina difiere de las

tetraciclinas previas (p. ej., doxiciclina, minociclina) en que su estructura evita a un buen número de bombas de expulsión activa y proporciona cierto grado de protección ribosómica.

La clindamicina, una lincosamida, posee un espectro que abarca a la mayoría de los anaerobios de mayor relevancia clínica, incluso muchos pertenecientes al grupo *Bacteroides* (aunque se han visto algunas resistencias). De este modo, es un fármaco útil para infecciones en las que los anaerobios desempeñan un papel predominante, como los abscesos pulmonares y las infecciones intraabdominales. En muchas zonas del país conserva cierta actividad frente a SARM, pero este efecto debería comprobarse con una prueba D-test (resistencia inducible a macrólidos-lincosamida-estreptogramina) en el laboratorio de microbiología. También posee una actividad buena frente a muchos estreptococos. Como es un inhibidor de la síntesis proteica, puede proporcionar resultados especialmente buenos cuando las cepas de estafilococos o estreptococos elaboran toxinas.

De nuevo, la toxicidad es no intencionada y la mayoría de los efectos adversos son gastrointestinales. Puede aparecer diarrea asociada al antibiótico, así como colitis grave por *Clostridium difficile*.

El linezolid y el tedizolid son miembros de la clase oxazolidinonas e inhibidores de la síntesis de proteínas. Se caracterizan por su excelente actividad frente a grampositivos y por su sólida actividad frente a SARM. Las oxazolidinonas penetran bien en la piel y en el líquido de revestimiento epitelial. Se prescriben para tratar infecciones de la piel y de las estructuras cutáneas, y, en la actualidad, solo el linezolid está autorizado para el tratamiento de la neumonía estreptocócica y estafilocócica (incluida la producida por SARM) extra- e intrahospitalaria. Se dispone de formulaciones intravenosas y orales de ambos fármacos, que presentan biodisponibilidades elevadas.

El cociente del AUC de fármaco libre/CMI es el índice farmacodinámico que mejor se asocia a la capacidad bactericida de las oxazolidinonas. La actividad para la médula ósea, que incluye trombocitopenia, neutropenia y anemia, se relaciona con la dosis de oxazolidinona y la duración del tratamiento. Se han notificado acidosis láctica, neuropatía periférica y neuritis óptica. Los casos de resistencia son infrecuentes, y se aprecian más frecuentemente en enterococos que en *S. aureus*.

Vancomicina, quinupristina-dalfopristina, daptomicina y lipoglucoptidos

Aunque son diferentes desde el punto de vista estructural, estos fármacos (junto con las oxazolidinonas) se distinguen por presentar una actividad fiable frente a SARM.

La vancomicina actúa sobre la pared celular y altera la permeabilidad de la membrana celular. Es bactericida. Su efecto antimicrobiano viene dado por el cociente del AUC de fármaco libre/CMI. Este fármaco glucoptido muestra actividad frente a muchos patógenos grampositivos y es activo contra *C. difficile* cuando se administra por vía oral. Como muchos otros fármacos, su uso generalizado ha provocado la aparición de resistencias, tanto en enterococos como en *S. aureus* (aunque es este último es infrecuente).

Aunque la vancomicina tiene la reputación de tener una actividad bactericida lenta, no se ha visto superada de un modo significativo por ningún fármaco nuevo, al menos en ensayos clínicos en infecciones de la piel y de estructuras cutáneas. Se ha documentado una variación lenta de la CMI. Aunque numerosas cepas de *S. aureus* eran inicialmente sensibles a valores de CMI de entre 0,25 y 0,5 mg/l, actualmente son una minoría; 1 mg/l representa el valor modal, y pocas cepas tienen valores de 2 mg/l. Las CMI más altas aumentan la dificultad de tratamiento de las cepas con la dosificación convencional (1 g por vía intravenosa cada 12 h). Además, recientemente se ha comprobado que las dosis de vancomicina más altas se asocian a un mayor riesgo de nefrotoxicidad, aunque se administre el fármaco en monoterapia. Aparte de la nefrotoxicidad, la vancomicina desencadena liberación de histamina («síndrome del hombre rojo») cuando se infunde demasiado rápido por vía intravenosa. Para las dosis convencionales se aconseja administrar a lo largo de 1 h.

La oritavancina, la dalbavancina y la telavancina son derivados lipoglucoptidos semisintéticos de la vancomicina, que destruyen estreptococos, enterococos y estafilococos (incluido el SARM), según una pauta dependiente de la concentración, con el mismo mecanismo de acción que el de la vancomicina. Están autorizadas para tratar infecciones de la piel y las estructuras cutáneas causadas por estos microbios. La oritavancina y la dalbavancina tienen semividas terminales prolongadas, y se emplea una sola dosis de ellas para tratar estas infecciones. La telavancina tiene una semivida sérica de 8 h y se administra una vez al día. Estos fármacos no se emplean para tratar la colitis debida a *C. difficile*.

La quinupristina-dalfopristina es una combinación de una estreptogramina A y una estreptogramina B. Aunque cada una de ellas es bacteriostática, la combinación puede lograr cierta actividad bactericida, ya que los dos fármacos actúan sinérgicamente. La sinergia se pierde, no obstante, cuando aparecen resistencias a cualquiera de los fármacos. Además, la magnitud de la actividad bactericida es modesta, debido a que las semividas de los fármacos son cortas y a la imposición de los intervalos de dosificación cada 12 h. Esta combinación farmacológica posee actividad frente a enterococos resistentes y frente a SARM. Entre sus efectos tóxicos están las mialgias relativamente intensas en algunos pacientes. Es flebitógena y debe administrarse a través de un catéter venoso central, lo cual limita su utilidad.

La daptomicina es un antibiótico lipopeptídico cíclico descubierto en la década de los ochenta y revivido en la de 1990 gracias al mejor conocimiento de la relación entre la exposición y el efecto y frente a la exposición y la toxicidad. Se descubrió que el efecto antibacteriano contra SARM dependía del cociente entre el AUC de fármaco libre/CMI. Los efectos musculares que aparecieron poco después de su introducción limitaron su utilización. Las concentraciones mínimas de daptomicina son las responsables de dicha toxicidad, que puede aminorarse mediante una dosificación diaria (minimizando de este modo las concentraciones mínimas).

Este fármaco recibió la aprobación para el tratamiento de infecciones de la piel y estructuras cutáneas y sobre todo para la bacteriemia complicada por *S. aureus* y la endocarditis tricuspídea. También es activo frente a los enterococos. En el líquido de revestimiento epitelial el fármaco se fija al surfactante, lo que excluye su utilización para el tratamiento de la neumonía.

La daptomicina puede provocar toxicidad muscular, la cual es infrecuente, pero puede ir precedida de una elevación de los valores de creatina cinasa. El daño muscular se debe a las concentraciones mínimas de daptomicina, por lo general cuando la concentración está por encima de 25 mg/l. La monitorización de la concentración de creatina cinasa es de gran ayuda para controlar a los pacientes sometidos a terapia con daptomicina.

TOXICIDADES

Todos los antimicrobianos desencadenan efectos tóxicos. En la [tabla 271-5](#) se enumeran las toxicidades más frecuentes para un gran número de antimicrobianos.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Se sabe relativamente poco respecto a cuál puede ser la duración óptima del tratamiento. Se han realizado algunos trabajos para intentar definir ciertas circunstancias en las que los ciclos breves puedan ser útiles. Por ejemplo, es bastante probable que la gonorrea se cure con una única dosis del fármaco (ceftriaxona, cefixima, fluoroquinolonas), si el microorganismo es sensible al fármaco.

En el caso de trimetoprim-sulfametoxazol y de las fluoroquinolonas, se ha comprobado en ensayos controlados que los cursos de 3 días son adecuados en el caso de infecciones urinarias no complicadas. En el caso de los β -lactámicos se necesita una duración algo mayor.

En las neumonías extrahospitalarias los ensayos controlados con fluoroquinolonas han demostrado resultados óptimos con cursos de 5 días. En la sinusitis bacteriana, una muestra directa de los senos infectados ha demostrado que los patógenos bacterianos eran erradicados con ciclos de 3 días o menos, sobre todo en el caso de infecciones por *S. pneumoniae*.

En la neumonía asociada al respirador, una comparación de doble ciego de ciclo de tratamiento de 8 y 15 días demostró que, con una sola excepción, la evolución clínica del curso de 8 días era igual de buena, con menos casos de resistencias, menos antibiótico administrado y menos toxicidades. La única excepción la constituían los casos en los que se cultivaban bacilos gramnegativos no fermentadores (*P. aeruginosa* o especies de *Acinetobacter*). En estos casos se apreciaba un número de recaídas significativamente superior con 8 días que con 15 días, si bien la evolución clínica era similar.

En algunas infecciones los microorganismos tienen un crecimiento lento y requieren más tiempo para controlarse, como sucede en la endocarditis y la osteomielitis. En estos casos suele ser necesario un curso más largo de 4 a 6 semanas, y en ocasiones mayor.

Finalmente, una de las duraciones de tratamiento más prolongadas es la de la tuberculosis. En este caso, algunos microorganismos se encuentran en un estado «no replicativo persistente» (NRP), el cual indica que no crecen y que no están activos desde el punto de vista metabólico. Cuando se recuperan siguen siendo sensibles a los antimicrobianos que se están usando, pero mientras están en el estado NRP no se destruyen fácilmente con la terapia vigente (resistencia fenotípica, no genotípica). Se necesitan cursos de 6 meses para los microorganismos sensibles y de 18 a 24 meses para la tuberculosis multiresistente. De hecho, uno de los objetivos primordiales de la investigación es encontrar fármacos que posean actividad bactericida sobre los microorganismos en estado NRP, lo cual acortaría sustancialmente la duración del tratamiento contra *M. tuberculosis*.

FRACASO DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA

La terapia antimicrobiana fracasa en ocasiones, definiéndose este fracaso como la persistencia de signos y síntomas de infección o la persistencia de fiebre. Cuando nos enfrentamos a un fracaso después de una terapia supuestamente adecuada, deberíamos activar una serie de investigaciones: ¿apareció una resistencia o una sobreinfección?, ¿hay alguna víscera hueca obstruida (p. ej., tracto urinario o tubo digestivo)?, ¿hay algún absceso o alguna colección infectada que no se haya drenado (p. ej., empiema)?, ¿hay algún cuerpo extraño infectado (p. ej., catéter intravenoso o prótesis), o hay tejidos desvitalizados (p. ej., secuestro en la osteomielitis)? y ¿puede atribuirse la fiebre (si está presente) al fármaco que se está administrando? En muchos casos una reevaluación detallada debería resolver la causa.

TABLA 271-5 TOXICIDADES DIVERSAS DE LOS ANTIMICROBIANOS

FÁRMACO	GENERALES	PIEL	TUBO DIGESTIVO	CÉLULAS SANGUÍNEAS	RIÑÓN	SISTEMA NERVIOSO	OTROS
Penicilinas	Hipersensibilidad, anafilaxia, enfermedad del suero	Exantema, urticaria, eritema multiforme	Diarrea (ampicilina, amoxicilina-clavulanato), hepatitis (oxacilina)	Anemia hemolítica con Coombs positiva, deterioro de la función plaquetaria (ticarcilina), leucopenia, trombocitopenia	Nefritis (meticilina), hipopotasemia (carboxi- y ureidopenicilinas)	Convulsiones, fasciculaciones (dosis altas, insuficiencia renal)	Inactiva a los aminoglucósidos cuando se mezclan; posible con terapia simultánea en insuficiencia renal
Cefalosporinas	Enfermedad del suero (cefalor), hipersensibilidad, anafilaxia (raro)	Exantema, urticaria	Diarrea, disfunción hepática, precipita en la bilis (ceftriaxona), aumento leve de las PFH	Neutropenia, aumento del tiempo de protrombina, hemorragias (secundarias a cadena lateral de MTT), prueba de Coombs positiva	Potencia la toxicidad de los aminoglucósidos, insuficiencia renal aguda (rara), nefritis intersticial	Convulsiones, mioclonías	Reacción similar a disulfiram con consumo de alcohol (cadena lateral MTT)
Carbapenémicos	Hipersensibilidad	Exantema, urticaria, eritema multiforme	Vómitos con la infusión rápida (impipenem), PFH anormales	Supresión de la médula ósea, prueba de Coombs positiva	Disfunción renal	Convulsiones, mioclonías	
Aminoglucósidos	Fiebre	Exantema		Insuficiencia renal reversible	Toxicidad vestibular irreversible y/o daños auditivos, bloqueo muscular (con anestésicos y miastenia grave)		
Vancomicina y lipoglucopeptidos	Alergia, fiebre	Exantema		Leucopenia, trombocitopenia	Nefrotóxica	Hipoacusia, neuropatía	Liberación de histamina con rubefacción e hipotensión (infusión < 1 h, los antihistamínicos pueden evitarlo)
Quinolonas	Cefaleas, alergia, anafilaxia (rara)	Exantema (gemifloxacino), urticaria, fotosensibilidad (lomefloxacino)	Molestias GI, PFH anormales				
Sulfamidas	Hipersensibilidad, anafilaxia, enfermedad del suero, fiebre	Exantema, síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad	Hepatitis	Hemólisis (déficit de G6PD), agranulocitosis, supresión de la médula ósea		Neuropatía	Mareos, insomnio, nerviosismo, temblores, cambios visuales, convulsiones
Trimetoprim ± sulfametoxazol	Fiebre	Exantema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, NET	Hepatitis, pancreatitis	Supresión de la médula ósea	Hiperpotasemia, insuficiencia renal		Rotura tendinosa, artropatía en animales jóvenes
Cloranfenicol	Fiebre			Supresión de la médula ósea (relacionada con la dosis), anemia aplásica	Neuritis óptica, neuropatía en neonatos		Vasculitis
Tetraciclinas	Hipersensibilidad	Fotosensibilización (doxiciclina)	Molestias GI, hepatotoxicidad en azoemia o embarazo	Agravamiento antianabólico de azoemia (salvo doxiciclina)	Vértigo (minociclina)		Depósitos óseos (displasia) y en los dientes (discromía)
Macrólidos	Fiebre	Exantema	Molestias GI	Hipoacusia reversible			Flebitis (eritromicina iv.), gusto metálico (claritromicina)
Clindamicina	Fiebre	Exantema	Diarrea, colitis pseudomembranosa				
Metronidazol	Cefaleas, hipersensibilidad		Náuseas, gusto metálico, pancreatitis	Leucopenia			Mutágeno, carcinógeno en roedores, reacción similar a disulfiram con consumo de alcohol

IG6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; MTT, metiltiotetrazol; NET, necrólisis epidérmica tóxica; PFH, pruebas funcionales hepáticas.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:382-395.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

272

INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS

HENRY F. CHAMBERS Y GEORGE SAKOULAS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los estafilococos son microorganismos bien adaptados como comensales y como patógenos. Las especies coagulasa-negativas constituyen una proporción significativa de la microbioma normal de la piel humana. *Staphylococcus aureus*, especie coagulasa-positiva, es un colonizador nasofaríngeo en un tercio de los individuos, la mayoría de los cuales no llega a infectarse. Como patógeno, *S. aureus* es una de las causas más frecuentes de infecciones bacterianas, que abarcan en gravedad desde infecciones cutáneas relativamente banales a enfermedad invasiva letal. Las especies coagulasa-negativas, intrínsecamente menos virulentas y menos invasivas que *S. aureus*, sin embargo, son responsables de la cuarta parte de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, en particular aquellas con implicación de dispositivos médicos permanentes. La prevalencia de las cepas de estafilococos resistentes a los antibióticos tiene una importante repercusión en el tratamiento.

El género *Staphylococcus* consta de más de 30 especies distintas. Estos microorganismos han coevolucionado como flora normal de mamíferos y aves. Son células esféricas grampositivas (es decir, cocos) de 0,5 a 1,5 μm de diámetro que se dividen en múltiples planos para formar agregados que se asemejan a racimos (*staphylo-* deriva de la palabra griega para designar un «racimo de uvas») cuando se observan al microscopio. Los estafilococos son microorganismos inmóviles, no esporulantes. Son resistentes a la desecación, a pH extremos y a elevadas concentraciones de sal y capaces de crecer bajo condiciones aerobias y anaerobias. Los estafilococos producen catalasa, enzima que degrada el peróxido de oxígeno en agua y oxígeno, lo que de modo definitivo les distingue bioquímicamente de estreptococos y enterococos. La prueba de la coagulasa es la base para diferenciar a *S. aureus* de las otras numerosas especies no patógenas coagulasa negativas. La coagulasa es una proteína segregada que, en presencia de una proteína del plasma parecida a la protrombina, convierte al fibrinógeno en fibrina, formando un coágulo. *S. aureus* produce una variedad de otras proteínas de superficie específicas de la especie (p. ej., proteína A) que le diferencian de otras especies.

El cromosoma estafilocócico es circular. Aproximadamente el 75% de los genes constituye un centro genómico común a todas las especies estafilocócicas. El 25% restante contiene elementos definidores de la especie y elementos genéticos móviles adquiridos por transferencia génica horizontal. El genoma de *S. aureus* tiene abundantes genes que codifican toxinas, superantígenos y adhesinas, mientras que las especies coagulasa-negativas contienen pocos genes que codifican adhesinas y ninguno que codifique toxinas o superantígenos. Genéticamente, *S. aureus* es lo suficientemente uniforme como para clasificarlo como una sola especie; la mayor diversidad entre las especies coagulasa-negativas merece su clasificación como especies distintas.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

EPIDEMIOLOGÍA

S. aureus se mantiene en la población humana principalmente a través de la colonización asintomática de las fosas nasales, membranas mucosas y de otras áreas húmedas del cuerpo, como la ingle, perineo y área perianal en niños y adultos sanos. El lactante se coloniza por cepas procedentes de la madre en las semanas siguientes al nacimiento. Las tasas de portador son mayores en los niños que en los adultos. Las tasas de portador de *S. aureus* superiores a la media se asocian con dermatitis atópica, eccema, úlceras cutáneas crónicas y otras afecciones cutáneas agudas y crónicas; diabetes insulino dependiente; diálisis; infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; y consumo de drogas recreacionales por inyección. Los portadores presentan un riesgo varias veces superior

de desarrollar una infección por *S. aureus* que los no portadores. El modo principal de transmisión de *S. aureus* es el contacto directo con un individuo infectado o un portador asintomático, probablemente por ser portador transitorio de *S. aureus* en las manos. *S. aureus* puede también contaminar las superficies ambientales, en donde puede persistir durante días. El papel de la contaminación ambiental en la transmisión no está bien definido, pero puede ser importante si se contacta con superficies o materiales densamente contaminados. La transmisión de *S. aureus* mediante gotículas y aerosoles tiene muy poco o ningún papel.

S. aureus es responsable de millones de infecciones cada año en EE. UU., la mayoría de las cuales son infecciones cutáneas adquiridas en la comunidad. Aproximadamente el 5-10% de las infecciones por *S. aureus* son invasivas, tres cuartas partes de las cuales se asocian a bacteriemia. *S. aureus* también causa cientos de miles de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria cada año, de las cerca de la mitad están causadas por *S. aureus* resistente a metilicina (SARM) en EE. UU. Con anterioridad a mediados de la década de los noventa, las cepas de SARM estaban casi exclusivamente asociadas al hospital o a la asistencia sanitaria,¹ pero en la actualidad son prevalentes en la comunidad. Aunque el SARM está actualmente diseminado a nivel global, existe una pronunciada variación geográfica en la distribución de su carga, debido sobre todo a diferencias en las prácticas de control locales y a características específicas de los patógenos de los clones circulantes autóctonos.² Las cepas de SARM asociadas a la comunidad son distintas de las clásicas cepas de SARM asociadas a la asistencia sanitaria en varios aspectos (e-tabla 272-1).

BIOPATOLOGÍA

Factores de virulencia

S. aureus está muy adaptado a los humanos a lo largo de millones de años de coevolución con los homínidos. Puede producir más de 50 factores de virulencia, que incluyen adhesinas, toxinas, enzimas, proteínas de superficie y polisacáridos capsulares (e-tabla 272-2). Los genes que codifican estos factores pueden localizarse en el cromosoma como parte del centro genómico o en el interior de elementos genéticos móviles (o de sus restos), que incluyen bacteriófagos, islas de patogenicidad y casetes, o en plásmidos. La toxina α , la leucocidina de Pantón-Valentine y las modulinas solubles en fenol, todas las cuales provocan potenciales respuestas inflamatorias adversas en el huésped y causan lisis celular, parecen ser importantes factores de virulencia que median en la gravedad de la enfermedad, especialmente en las cepas de SARM extrahospitalarias.³ La proteína A, un superantígeno de linfocitos B que desencadena proliferación promiscua de estas células y expansión supraclonal y apoptosis, interfiere en la inmunidad adaptativa mediada por anticuerpos del huésped.

Los factores de virulencia facilitan la unión a los tejidos del huésped; permiten al organismo evadir, circunvenir, o desestructurar las respuestas inmunitarias del huésped y facilitar la lesión celular y la invasión tisular. La variabilidad, tanto en la presencia de los determinantes de virulencia como en su expresión entre las cepas, permite una diversidad extrema entre los aislados clínicos, la muy acusada adaptabilidad y versatilidad de *S. aureus* como patógeno y un amplio espectro de síndromes clínicos. Una extensa red de sistemas de respuesta de dos componentes, las proteínas de unión al ADN y los ARN reguladores, controla la expresión de los factores de virulencia (y otros) en respuesta a condiciones ambientales. Entre estos, es muy importante el gen regulador accesorio *agr*; gen regulador de la percepción por quórum (*quorum sensing*) y global que controla la expresión de numerosas proteínas de superficie y segregadas. Las mutaciones en *agr* se han asociado con pérdida de la virulencia.

La formación de biopelícula, una propiedad de las especies coagulasa-negativas en particular, se produce en la presencia de material extraño como catéteres vasculares o dispositivos implantados. La biopelícula es una compleja malla de polisacáridos extracelulares, ADN y proteínas en la que las células bacterianas se encuentran incrustadas, lo que las hace inaccesibles a la eliminación por los mecanismos de defensa del huésped.⁴ Dentro de la biocapa, los microorganismos tienden a ser metabólicamente inactivos y tolerantes a la destrucción por los agentes antimicrobianos.

Mecanismos de la enfermedad

La patogenia de la enfermedad por *S. aureus* se lleva a cabo por dos mecanismos: invasión tisular, que puede ser local o sistémica, y producción de toxinas. La lesión típica en los tejidos es el absceso, una colección focal de pus (tejido del huésped licuado y necrótico, sangre, células inflamatorias, ADN y restos celulares) y células bacterianas rodeadas por una capa circundante mal definida de tejido edematoso e inflamado infiltrado con células inflamatorias agudas y crónicas.

Las defensas del huésped frente a la infección por *S. aureus* se componen principalmente de una barrera cutánea intacta, normal y del sistema inmunitario innato.⁵ Los procesos en los que estas defensas son vulneradas y están alteradas se asocian con un riesgo incrementado de infección por *S. aureus*. Entre estos trastornos están el empleo de drogas por inyección, la presencia de dispositivos de acceso vascular, quemaduras, enfermedades cutáneas crónicas, empleo de corticosteroides sistémicos, heridas traumáticas, abrasiones y traumatismos cutáneos mínimos, procedimientos quirúrgicos, diabetes insulino dependiente y no dependiente, diálisis peritoneal, hemodiálisis, inyecciones subcutáneas e intramusculares, acupuntura, implantes protésicos y trastornos

de los neutrófilos congénitos o adquiridos (p. ej., enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de Job) y edad avanzada. Si la barrera cutánea está rota, la siguiente línea de defensa es el sistema inmunitario innato. Los neutrófilos reclutados en el lugar de la infección ingieren y dan muerte a los estafilococos. Estos elaboran numerosos factores de virulencia diseñados específicamente para frustrar a cada paso la respuesta del huésped. En el caso de un gran número de organismos presentes, la respuesta del huésped se ve superada, no se contiene la infección y se produce la diseminación. También se puede producir lesión de la célula endotelial e invasión. Organismos intracelulares y pequeñas variantes de colonias pequeñas en los fagocitos y las células endoteliales pueden estar implicados en la recidiva y la bacteriemia persistente, actuando como entorno protegido contra la respuesta inmunitaria innata del huésped y el tratamiento antimicrobiano. Las cargas bacterianas titulares elevadas y la bacteriemia se acompañan generalmente, aunque no siempre, de fiebre, taquicardia y otros signos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que incluye el shock séptico franco.

La intoxicación alimentaria estafilocócica, el síndrome de shock tóxico estafilocócico y el síndrome de dermatitis exfoliativa estafilocócica o epidermolisis estafilocócica aguda son tres síndromes mediados por toxinas, que pueden producirse en ausencia de enfermedad invasiva. La intoxicación alimentaria estafilocócica está causada por la ingestión de una enterotoxina termoestable preformada. La actividad emetógena de la enterotoxina está mediada por la liberación intestinal de la 5-hidroxitriptamina y la estimulación de los receptores presentes en las neuronas vagales aferentes. El síndrome del shock tóxico estafilocócico está causado por una toxina específica, TSST-1, u otras enterotoxinas estafilocócicas, que actúan como superantígenos, que se unen a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II de las células presentadoras de antígenos y a los receptores de las células T, estimulando la liberación masiva de citocinas a partir de las células T, lo que da lugar al shock y muerte. El síndrome de dermatitis exfoliativa estafilocócica y el impétigo estafilocócico están causados por una de las dos toxinas exfoliativas, A o B. Estas toxinas son serina proteasas que escinden específicamente la desmogleína 1, proteína desmosómica que fija la epidermis superficial suprayacente al estrato granuloso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones de piel y tejidos blandos

Las infecciones de piel y tejidos blandos constituyen, con mucho, las infecciones por *S. aureus* más frecuentes; en EE. UU. se producen millones de casos anualmente (cap. 412). Las cepas extrahospitalarias de SARM se han asociado con un incremento notable en las tasas de infecciones de piel y tejidos blandos en EE. UU. Este grupo heterogéneo de enfermedades cutáneas incluye impétigo, foliculitis, forúnculo, absceso, erisipela y celulitis, mastitis (celulitis de la mama), fascitis necrosante e infecciones de heridas.

El impétigo, la foliculitis y el forúnculo son infecciones superficiales; la fiebre y otros signos sistémicos de infección no están presentes. El impétigo es una infección focal de la epidermis que se produce con mayor frecuencia en niños (v. fig. 412-1). La lesión típica, que puede ser múltiple o en agrupamientos, tiene un diámetro de aproximadamente 1 cm, con eritema que rodea la vesícula o vesículas (causadas por la producción de una toxina exfoliativa) que contienen líquido turbio o con un aspecto costroso o de escara. La tinción de Gram del líquido o drenaje procedente de la lesión muestra el microorganismo. La foliculitis es una infección superficial con lesiones dolorosas con la palpación, eritematosas, maculopapulares o pustulosas, centradas alrededor de los folículos pilosos. Tanto la foliculitis como el impétigo responden rápidamente a medidas locales tales como la aplicación de agua y jabón, antibióticos tópicos o antisépticos; en infecciones extensas o refractarias puede estar indicado el tratamiento antimicrobiano sistémico.

Un forúnculo es simplemente un grano, una acumulación focal dolorosa de pus con eritema circundante, que mide 1-2 cm o más de diámetro y se extiende a través de la dermis al tejido subcutáneo (v. fig. 412-2). Puede drenar espontáneamente con aplicación de compresas calientes o drenarse quirúrgicamente, mediante incisión simple. El tratamiento antimicrobiano mejora las tasas de curación a corto plazo y reduce la incidencia de las recidivas. La distinción entre un forúnculo y un absceso es algo arbitraria. Los abscesos tienden a ser mayores y más profundos y pueden asociarse con signos de infección sistémica y bacteriemia. Los forúnculos pueden extenderse a la fascia o a tejidos más profundos y confluir en un ántrax, forma más grave de infección que puede acompañarse de bacteriemia. Los abscesos grandes y los ántrax, particularmente en presencia de fiebre y otros signos sistémicos de inflamación, requieren drenaje quirúrgico y tratamiento antimicrobiano sistémico.

La erisipela (v. fig. 412-4) y la celulitis, que tienen aspecto similar, son infecciones no localizadas, dolorosas, calientes, induradas y eritematosas que pueden acompañarse de linfangitis. La celulitis se extiende a la dermis y a la grasa subcutánea; la erisipela es más superficial. La celulitis debe tratarse con tratamiento antimicrobiano sistémico. La celulitis por estreptococos (cap. 274) no puede distinguirse fiablemente de la causada por *S. aureus* debido a la similitud de su aspecto, aunque la purulencia asociada sugiere infección estafilocócica.

La fascitis necrosante es una infección de las capas profundas de la piel y tejidos subcutáneos que se extiende al músculo y a lo largo de los planos fasciales. Se asocia con toxicidad sistémica, leucocitosis y dolor intenso, con frecuencia desproporcionado con

los hallazgos físicos. La piel suprayacente puede parecer no afectada, en contradicción con la grave naturaleza de esta infección, que requiere intervención quirúrgica inmediata para desbridamiento del tejido afectado. La fascitis necrosante, más típicamente causada por estreptococos del grupo A (cap. 274) u organismos aerobios y anaerobios mixtos, se ha asociado con la infección por SARM de origen comunitario.

La piomiositis (también denominada miositis tropical) es un absceso profundo o varios abscesos en el músculo esquelético. *S. aureus* es la causa más frecuente. El paciente presenta fiebre, dolor, inflamación e induración que puede notarse a la palpación profunda. La piel suprayacente y el tejido blando pueden mostrarse normales. Con frecuencia hay un antecedente de traumatismo en el área infectada. Aunque puede producirse en niños y adultos, por otra parte normales, son factores predisponentes el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y otras enfermedades con inmunodepresión. Se cree que esta infección puede producirse como consecuencia de una siembra metastásica a partir de una bacteriemia subclínica, aunque los hemocultivos pueden ser negativos en el momento del diagnóstico. Deben obtenerse una tomografía computarizada o una resonancia magnética para identificar las lesiones. El diagnóstico se establece mediante cultivo del pus obtenido por aspiración con aguja. Se debe realizar drenaje quirúrgico o percutáneo y está indicado el tratamiento antimicrobiano sistémico.

S. aureus causa globalmente el 30% de los focos infecciosos quirúrgicos en EE. UU. y aproximadamente el 50% de los focos infecciosos que siguen a las intervenciones quirúrgicas de neurocirugía u ortopedia. Estas infecciones se producen en el lugar de la incisión, de forma típica después del segundo o tercer día del postoperatorio.⁶ Los signos y síntomas son fiebre acompañada de eritema, edema, induración, drenaje, dolor e hipersensibilidad en la zona de la cirugía. Las infecciones superficiales responden a la retirada de los puntos, desbridamiento del tejido desvitalizado, incisión de la herida para permitir el drenaje y un ciclo corto de tratamiento antimicrobiano. Las infecciones más profundas pueden requerir desbridamiento más extenso y ciclos de tratamiento más prolongados, en particular si se encuentran afectados el hueso o un dispositivo protésico. La retirada del material protésico infectado o de un cuerpo extraño aumenta considerablemente la posibilidad de curación.

Bacteriemia

La bacteriemia, presencia de bacterias en el torrente sanguíneo, ejemplifica la patogenidad de *S. aureus*.⁷ Está presente aproximadamente en el 75% de las infecciones invasivas. Los orígenes más frecuentes de la bacteriemia son las infecciones de piel y tejidos blandos, catéteres venosos centrales y otros dispositivos intravasculares, infecciones de huesos y articulaciones, neumonía y endocarditis. La bacteriemia puede surgir de cualquier origen, que puede no ser aparente en el 25% de los casos. Una vez que los microorganismos han invadido el torrente sanguíneo, pueden diseminarse ampliamente a través del cuerpo y establecer múltiples localizaciones metastásicas de la infección, con lo que se perpetúa la bacteriemia. Por lo general, hay fiebre, aunque no siempre. El síndrome séptico y el shock séptico son frecuentes y la muerte se produce en el 10-20% de los casos. Los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* oculta registran elevadas tasas de insuficiencia orgánica, shock séptico y mortalidad.

La presencia de bacteriemia dicta el enfoque del diagnóstico, el manejo del paciente y el tratamiento de la infección por *S. aureus*. Cuando los hemocultivos son positivos, incluso si se conoce el origen principal, siempre existe la posibilidad de endocarditis u otros focos de infección secundarios. En la bacteriemia por *S. aureus* se suele recomendar ecocardiografía para buscar vegetaciones valvulares u otros signos de endocarditis. La ecocardiografía debe obtenerse en los casos de bacteriemia complicada, definida por cualquiera de los siguientes hallazgos: hemocultivos positivos durante 3 días o más, presencia de dispositivo intracardíaco (p. ej., marcapasos, válvula cardíaca), foco secundario o metastásico de infección, recidiva de bacteriemia por *S. aureus* o sospecha clínica de endocarditis. La ecocardiografía transesofágica, más sensible que la transtorácica, es la modalidad preferida si la sospecha de endocarditis es moderada o alta.⁸

El control del origen es lo fundamental para el diagnóstico y el tratamiento. Deben identificarse los focos primarios y secundarios de infección y eliminarlos siempre que sea posible, ya que pueden conducir al fracaso del tratamiento o a la recaída una vez que se suspenda el tratamiento antimicrobiano. Se deben considerar la tomografía computarizada o la resonancia magnética si los signos y síntomas apuntan a abscesos de tejidos profundos u osteomielitis. Se deben obtener hemocultivos de seguimiento para documentar su negativización. La bacteriemia persistente sugiere infección endovascular, y el hecho de que al cabo de 3-4 días de tratamiento apropiado los hemocultivos no se hayan negativizado es un predictor importante de bacteriemia complicada, necesitando un ciclo de tratamiento más prolongado. Siempre se debe administrar tratamiento antimicrobiano. Un tratamiento de duración más corta (14 días) es apropiado en la bacteriemia no complicada (tabla 272-1). Se recomiendan ciclos más prolongados, de 4 a 6 semanas, para el tratamiento de la endocarditis o la bacteriemia complicada por una lenta resolución o la presencia de infección metastásica.

Endocarditis

S. aureus es la causa principal de la endocarditis de las válvulas naturales y protésicas (cap. 67) y da cuenta de aproximadamente el 30% o más de todos los casos. La endo-

TABLA 272-1 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA NO COMPLICADA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

Resolución de la fiebre y de los signos sistémicos de infección al tercer día del tratamiento
Hemocultivos estériles al cabo de los 2-3 días de iniciación del tratamiento antimicrobiano
Presencia de un foco de infección identificable y fácilmente eliminable
Eliminación rápida del foco de infección primaria
Ausencia de signos ecocardiográficos o clínicos de endocarditis
Ausencia de osteomielitis
Ausencia de focos secundarios de infección por vía hemática
Ausencia de anomalías valvulares preexistentes que predispongan a la endocarditis (p. ej., válvula protésica, cardiopatía reumática, válvula aórtica bicúspide)
Ausencia de dispositivo protésico implantado (p. ej., prótesis de cadera)

*La bacteriemia no complicada por *S. aureus* puede tratarse con un ciclo más corto de antibióticos (v. texto).



FIGURA 272-1. Radiografía de tórax que muestra múltiples lesiones nodulares en los pulmones, sugestivas de embolización séptica, en un paciente con endocarditis de la válvula tricúspide por *S. aureus*. El círculo rojo muestra una lesión con signos de cavitación.

carditis puede ser adquirida en la comunidad o, cada vez en mayor medida, asociada a los cuidados sanitarios. Los factores de riesgo comprenden uso de drogas por inyección, diabetes mellitus, hemodiálisis, presencia de una válvula protésica u otro dispositivo intracardiaco implantable y hospitalización reciente. La presentación corresponde a la de una enfermedad febril aguda, con desarrollo de fiebre alta en pocos días. El paciente puede tener un aspecto tóxico y séptico, aunque, sorprendentemente, en algunos casos se producen pocos síntomas agudos, y solo se refieren síntomas variables, como disnea, malestar general y debilidad. Al principio, el origen intracardiaco de la infección puede no resultar evidente, ya que un soplo patológico a veces no es patente en la primera presentación de un paciente. Una cuarta parte o más de los casos registran infección asociada de hueso, articulación o piel y tejidos blandos. Las válvulas aórtica y mitral son las afectadas con mayor frecuencia, excepto en los consumidores de drogas por inyección (v. más adelante). La embolización sistémica en el cerebro, riñones, bazo, intestino u otros grandes vasos se manifiesta clínicamente en aproximadamente un tercio de los casos. Las manifestaciones periféricas que incluyen manchas de Roth, nódulos de Osler, lesiones de Janeway y petequias se producen con similar frecuencia. La morbilidad y la mortalidad son elevadas, en parte debido a la presentación de esta infección en pacientes de edad, muchos de los cuales tienen comorbilidades médicas y alteración de la inmunidad innata. En aproximadamente el 20% de los pacientes se producen accidentes cerebrovasculares agudos e insuficiencia cardíaca congestiva en el 40-50%; el 25-30% no sobreviven a la hospitalización inicial.

En los usuarios de drogas por inyección, la endocarditis de la válvula natural afecta a la tricúspide en aproximadamente las tres cuartas partes de los casos. De forma típica, los pacientes tienen fiebre, tos, hemoptisis y dolor torácico pleurítico como consecuencia de la diseminación sanguínea al pulmón y de los émbolos sépticos a partir de la válvula. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados pulmonares, signos de consolidación o derrame pleural, o múltiples infiltrados pulmonares nodulares con frecuencia periféricos con cavitación, características distintivas de embolización séptica (fig. 272-1). Los pacientes son por lo general jóvenes y por lo demás sanos, por lo que la mortalidad es relativamente baja ($\leq 5\%$). Los usuarios de drogas por inyección también pueden tener endocarditis de la válvula aórtica o de la válvula mitral, en tal caso la presentación es



FIGURA 272-2. La secuencia sagital sin contraste, sin saturación grasa y ponderada en T1 muestra discitis, osteomielitis, absceso prevertebral y epidural, y compresión medular en un paciente con infección por *S. aureus* de la columna cervical.

similar a la descrita anteriormente. A la inversa, los pacientes que no son usuarios de drogas por inyección pueden tener endocarditis de la válvula tricúspide con hallazgos pulmonares.

La endocarditis de la válvula protésica por *S. aureus* se asocia a mortalidad intrahospitalaria del 40% o superior. Aunque la endocarditis de la válvula protésica puede tratarse médicamente en ciertos casos, los resultados tienden a empeorar, por lo que suelen requerirse cirugía y reimplantación valvular para curar la infección o abordar sus complicaciones.

Pericarditis

S. aureus es la causa más frecuente de pericarditis purulenta en los niños y después de cirugía cardíaca en los adultos. Se puede producir por contaminación en el momento de la cirugía; por diseminación bacteriémica a partir de otro punto de infección; como complicación de endocarditis, absceso paravalvular o absceso miocárdico; o por extensión directa de la infección a partir de neumonía, absceso pulmonar o empiema. La presentación es la de una pericarditis aguda (cap. 68), con fiebre y dolor torácico intenso, taquicardia e inestabilidad hemodinámica. El curso clínico puede ser muy rápido, terminando en shock séptico o taponamiento cardíaco.⁹ Está indicado un drenaje inmediato del espacio pericárdico infectado y la administración de tratamiento antimicrobiano sistémico. La pericardiocentesis con aguja es útil para confirmar el diagnóstico y proporcionar una descompresión temporal del espacio pericárdico, pero el tratamiento definitivo requiere la cirugía o un drenaje continuo con sonda.

Osteomielitis

S. aureus es la causa más frecuente de osteomielitis, tanto aguda como crónica (cap. 256). El principal modo de infección es la siembra hematógena. Hasta una cuarta parte de los casos de bacteriemia se complican con osteomielitis y hay bacteriemia presente en el 50% o más de los casos de osteomielitis. La osteomielitis aguda (definida como un episodio inicial con un curso clínico de días o semanas, pero no meses) presenta fiebre y dolor en el lugar de la infección. Los huesos largos se infectan con mayor frecuencia en los niños, mientras que en los adultos son las vértebras (con más frecuencia lumbares y cervicales) las que se infectan con mayor frecuencia.¹⁰ Los adultos pueden tener también osteomielitis de los huesos largos, por lo general, a partir de un foco de infección contiguo o en el sitio de una fractura, traumatismo anterior o prótesis ortopédicas. La osteomielitis vertebral se acompaña con frecuencia de absceso paravertebral o epidural (fig. 272-2). El dolor de espalda acompañado de signos de compresión medular, tales como dolor radicular, hipotesia, debilidad de la extremidad inferior, retención urinaria e incontinencia intestinal o vesical es una urgencia. Se debe realizar una resonancia magnética tan pronto como sea posible para definir la localización y la extensión de la infección y se debe obtener consulta neuroquirúrgica anticipándose a la descompresión y drenaje quirúrgicos.

Artritis séptica

S. aureus es la causa más frecuente de artritis séptica (cap. 256), generalmente como consecuencia de una siembra bacteriémica, traumatismo o procedimiento quirúrgico.¹¹ Los factores de riesgo incluyen diabetes, cirugía articular reciente o prótesis articular (cap. 260) y artritis reumatoide (cap. 248). Los signos cardinales son dolor articular,

antecedente de inflamación articular y fiebre. El diagnóstico se establece por análisis del líquido sinovial, en el que el recuento de leucocitos excede los 25.000/ μ l, con un 90% de neutrófilos. Los hemocultivos son positivos en el 30-50% de los casos, en el 50% de las tinciones de Gram de líquido sinovial se observan microorganismos y el cultivo es prácticamente siempre positivo. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son cadera, rodilla y tobillo. *S. aureus* también tiene predilección por infectar las articulaciones esternoclavicular, sacroilíaca y de la sínfisis del pubis. En el 5% de los casos la afectación es poliarticular. Para prevenir la artritis destructiva se requiere tratamiento antimicrobiano y drenaje de la articulación infectada (mediante aspiraciones repetidas con aguja, artrotomía o por artroscopia).

Infecciones del sistema nervioso central

S. aureus es una causa infrecuente de infecciones del sistema nervioso central adquiridas en la comunidad, tales como meningitis, absceso cerebral primario o empiema subdural. Estas infecciones con frecuencia están asociadas a endocarditis o a un foco de infección contiguo, tal como la trombosis del seno cavernoso. La mortalidad de estas infecciones llega a ser del 30-50%. *S. aureus* es una causa importante de meningitis nosocomial después de un traumatismo craneal, craneotomía o implantación de catéteres intraventriculares o extraventriculares.

Infecciones pulmonares

S. aureus es una causa infrecuente de neumonía adquirida en la comunidad (cap. 91) y representa el 1-5% de los casos, aunque con variabilidad geográfica y estacional (p. ej., con aumento durante la temporada de gripe). Puede ser una neumonía necrosante, grave, con frecuencia fatal y fulminante, acompañada por signos de cavitación en las radiografías de tórax. La producción de la leucocidina de Panton-Valentine se ha asociado con la neumonía grave. Se debe considerar la neumonía estafilocócica comunitaria e incluir la cobertura de cepas de SARM en el régimen empírico para la neumonía grave que requiere el ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y la neumonía en un paciente con gripe anterior o concomitante.

Las neumonías hospitalarias y las asociadas a ventilación mecánica a menudo están causadas por *S. aureus* y SARM en particular. Los pacientes con lesión cerebral traumática o médica (p. ej., por accidente cerebrovascular o hemorragia) son particularmente propensos a la colonización temprana y a ulterior neumonía por este patógeno. La mortalidad puede ser tan alta como del 40-50%, lo que refleja la virulencia del microorganismo y las afecciones comórbidas asociadas que contribuyen a malos desenlaces. El diagnóstico se establece fácilmente mediante el examen de una tinción de Gram y cultivo del esputo, aspirado traqueal o lavado bronquial (obtenido para evitar la contaminación orofaríngea), que muestra típicamente microorganismos y numerosos neutrófilos. El cultivo es menos específico que la tinción de Gram porque puede ser positivo en los pacientes colonizados, pero es muy sensible. Se puede suspender la cobertura de *S. aureus* si no se aísla el microorganismo en el cultivo.

El absceso pulmonar y el empiema pleural, infecciones causadas sobre todo por bacterias anaerobias orales, están ocasionados de forma ocasional por *S. aureus*. El curso clínico puede ser subagudo o incluso indolente. El empiema se produce como complicación de la colocación previa de una sonda torácica, cirugía, traumatismo, neumonía estafilocócica o endocarditis de la válvula tricúspide. Estas infecciones se tratan con drenaje y antimicrobianos.

Infecciones asociadas a dispositivos ortopédicos

Las infecciones asociadas a articulaciones protésicas e implantes que se producen dentro de las primeras 12 semanas de la cirugía están causadas con mayor frecuencia por *S. aureus*, que es la segunda causa, después de los estafilococos coagulasa-negativos, de estas infecciones. La presentación puede ser aguda, con artralgia, signos de artritis, fiebre y signos sistémicos de infección. En otra forma de presentación, la infección puede seguir un curso más crónico, con dolor y aflojamiento de la prótesis, pero sin fiebre o con febrícula. La formación de biopelícula hace que el tratamiento de estas infecciones sea un desafío particular.¹² La inspección intraoperatoria, el desbridamiento y la retención de materiales metálicos son apropiados para infecciones de menos de 3 semanas de duración o que se producen en el primer mes tras la implantación. Por otra parte, el desbridamiento y la retirada de la prótesis o implante junto con el tratamiento antimicrobiano ofrecen las mejores probabilidades de curación. Esta puede llevarse a cabo ya como procedimiento en un solo paso, en el que la prótesis o el implante infectado se retira e inmediatamente se reemplaza, o como procedimiento en dos pasos, en el que el dispositivo se retira y se reemplaza después de haber cumplido un ciclo de tratamiento antimicrobiano de 6 semanas.

Infecciones genitourinarias

Las infecciones genitourinarias se originan por diseminación sanguínea o como infección ascendente, por lo general como resultado de instrumentación, cateterización urinaria o cirugía. Estas infecciones son cistitis, pielonefritis, microabsceso, absceso perinéfrico, prostatitis y absceso prostático. *S. aureus* puede ser también un contaminante introducido durante la recogida de orina de un paciente con colonización vaginal o perineal asintomática. Debe sospecharse la contaminación si los recuentos de colonias en la orina son bajos, los

urocultivos repetidos son negativos, no hay piuria y no hay signos o síntomas de infección del tracto urinario. Si la contaminación parece improbable y no hay un antecedente bien documentado de un fenómeno que pudiera llevar a una infección ascendente, se ha de sospechar la diseminación por vía sanguínea. Se deben obtener hemocultivos para determinar si hay una bacteriemia en curso y realizar estudios de imagen apropiados para identificar un foco de infección profundo y la presencia de abscesos renal y perinéfrico.

Enfermedades mediadas por toxinas

Estas enfermedades están causadas por la ingestión de toxina preformada o la elaboración de toxina por *S. aureus* a partir del sitio de colonización o infección. La intoxicación alimentaria estafilocócica es una gastroenteritis causada por la ingestión de una enterotoxina producida en alimentos contaminados por *S. aureus* a partir de un manipulador infectado o colonizado.¹³ Cuando el alimento contaminado se mantiene a temperatura ambiente durante varias horas, los microorganismos se replican y producen una toxina termoestable que no se inactiva por el cocinado o por las enzimas digestivas. Dentro de las 2 a 6 h de haber ingerido el alimento contaminado se producen náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. No hay fiebre y la enfermedad es autolimitada, con una duración de aproximadamente 1 día. Los antibióticos no desempeñan ningún papel en el tratamiento, que consta de la reposición hídrica para prevenir la deshidratación. Los lactantes, los niños pequeños y las personas de edad se afectan con mayor gravedad y pueden requerir líquidos intravenosos.

El síndrome del shock tóxico está causado por colonización o infección con una cepa que elabora una toxina específica, la toxina 1 del síndrome de shock tóxico (TSST-1), u otra enterotoxina estafilocócica. La TSST-1 es responsable del 100% de los casos menstruales debido a su capacidad para cruzar la mucosa vaginal y alcanzar concentraciones sistémicas.¹⁴ La TSST-1 y las enterotoxinas estafilocócicas SEA, SEB y SEC son responsables del síndrome del shock tóxico no menstrual, que se asocia de modo característico con un foco de infección identificable, por lo general en la piel. El diagnóstico es clínico, definido por fiebre, eritrodermia, hipotensión, afectación de tres o más órganos sistémicos (renal, hematológico, hepático, pulmonar, gastrointestinal, muscular, sistema nervioso central, membranas mucosas) y descamación, en especial de las palmas de las manos y de las plantas de los pies, 1-2 semanas después del comienzo de la enfermedad. La bacteriemia está presente solo en el 5% de los casos. La tasa de mortalidad es de aproximadamente del 5%. El tratamiento consta de antimicrobianos sistémicos, eliminación de la fuente de producción de la toxina y tratamiento del shock séptico. El tratamiento del síndrome del shock tóxico estreptocócico se comenta en el capítulo 274.

La colonización o infección por una cepa de *S. aureus* productora de toxina exfoliativa A o B puede causar el síndrome de dermatitis exfoliativa estafilocócica o epidermolísis estafilocócica, una enfermedad principalmente de los lactantes, pero que en ocasiones se ve en los adultos (fig. 272-3), y el impétigo bulloso, una lesión cutánea pustulosa. El aspecto es el de una escaldadura, quemadura o ampolla. El diagnóstico diferencial del síndrome de dermatitis exfoliativa estafilocócica incluye la reacción medicamentosa (cap. 411), la necrólisis epidérmica tóxica (cap. 410), la enfermedad de Kawasaki (cap. 410) y el pénfigo foliáceo (cap. 410).

DIAGNÓSTICO

La infección por *S. aureus* se diagnostica por el aislamiento del microorganismo a partir de los hemocultivos, tejido o pus. También están disponibles métodos no basados en el cultivo tales como las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. El cultivo sigue siendo el «patrón de referencia». La tinción de Gram es útil para hacer un diagnóstico presuntivo de infección estafilocócica y debe realizarse siempre que sea posible para buscar cocos grampositivos en las muestras de pus, hueso o tejido, secreciones respiratorias o líquidos orgánicos tales como el líquido cefalorraquídeo, líquido pleural



FIGURA 272-3. Lesiones de tipo dermatitis exfoliativa con múltiples ampollas rotas y descamación en un paciente con endocarditis de la válvula aórtica causada por una cepa de *S. aureus* productora de toxina exfoliativa.

o pericárdico, líquido sinovial u orina. El hecho de no aislar el microorganismo en el cultivo es una poderosa indicación en contra de la infección por *S. aureus*, a menos que el paciente esté siendo tratado de forma activa con un antibiótico; incluso en ese caso, los sitios infectados pueden continuar generando cultivos positivos durante varios días. La especificidad del aislamiento de *S. aureus* de la sangre o de otras localizaciones corporales estériles es esencialmente del 100%. Debido a la colonización nasofaríngea en algunos individuos no infectados, el aislamiento de *S. aureus* por cultivo de una muestra respiratoria carece de especificidad; no obstante, si la tinción de Gram muestra también cocos grampositivos y muchos neutrófilos, es sugestiva de neumonía por *S. aureus*.

Pruebas de sensibilidad

Se deben realizar pruebas de sensibilidad en los aislados clínicamente significativos para guiar el tratamiento antimicrobiano. La determinación es crítica si el aislado es resistente a meticilina (es decir, resistente a antibióticos β -lactámicos). La resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas es frecuente y estos fármacos no deben emplearse para tratar una infección estafilocócica de sospecha sin confirmación de la sensibilidad *in vitro*. La clindamicina suele ser activa contra las cepas extrahospitalarias, pero es menos fiable contra las hospitalarias. La clindamicina suele ser activa, aunque las cepas resistentes a macrólidos que producen una metilasa ribosómica, inducible o constitutiva, tienen resistencia cruzada. Las tetraciclinas y el trimetoprim-sulfametoxazol son activos frente al 80-90% de las cepas. La resistencia frente a vancomicina, daptomicina, telavancina o linezolid, aunque rara, se puede producir, particularmente cuando ha habido exposición previa al fármaco, lo que hace que sean importantes las pruebas de sensibilidad a estos antibióticos. En las infecciones endovasculares persistentes, la vancomicina y la daptomicina muestran una actividad reducida. Ello se debe a la penetración relativamente escasa del fármaco en las vegetaciones, a la actividad bactericida atenuada para organismos de división lenta en inóculos de alta densidad y, en el caso de la daptomicina, a resistencia de los organismos a los péptidos antimicrobianos del huésped, que coseleccionan la falta de sensibilidad a ese antibiótico.

TRATAMIENTO

Tto

Los dos principios del tratamiento de las infecciones por *S. aureus* son: 1) control de la fuente mediante la eliminación de los abscesos y del material extraño infectado, siempre que sea factible, y 2) administración de un tratamiento antimicrobiano sistémico. En los forúnculos y abscesos cutáneos no complicados puede bastar con la incisión y el drenaje, aunque el tratamiento antimicrobiano complementario mejora las tasas de curación, incluso de los abscesos simples.

El tratamiento antimicrobiano está indicado si la infección no es fácil de eliminar (p. ej., celulitis, neumonía), el drenaje no es posible o es inadecuado, hay signos y síntomas sistémicos de infección o hay enfermedad invasiva (es decir, focos metastásicos de infección, afectación de tejidos profundos, órganos vitales, zonas estériles) y en todos los casos de bacteriemia. La falta de un control adecuado del origen, como en el caso de un foco de infección no drenado, de retención de un cuerpo extraño infectado o de infección endovascular, son los motivos más frecuentes de respuesta clínica insatisfactoria, fracaso del tratamiento o recidiva.

Cuando se selecciona un antibiótico, la consideración más importante es la sensibilidad del aislado de *S. aureus* a los β -lactámicos. Para las infecciones invasivas, el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones por *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) es una penicilina resistente a la penicilinas, por ejemplo, nafcilina (1-2 g cada 4-6 h i.v.), oxacilina, flucloxacilina o una cefalosporina (p. ej., cefazolina, 1-2 g cada 8 h i.v.). Ningún otro antibiótico, incluyendo la vancomicina, es tan seguro o tan eficaz como un β -lactámico. La eficacia de β -lactámicos distintos de las penicilinas resistentes a la penicilinas y a la cefazolina en las infecciones estafilocócicas invasivas no está bien documentada.

Recientes estudios retrospectivos han demostrado que la cefazolina es al menos tan eficaz como los β -lactámicos antiestafilocócicos en tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus*, con menos episodios adversos relacionados con el tratamiento. Un reciente estudio de cohortes de nivel nacional realizado en EE. UU. reveló una menor tasa de mortalidad en pacientes tratados con cefazolina que en los tratados con nafcilina u oxacilina.¹⁵ No obstante, las cepas de *S. aureus* con β -lactamasa de clase A pueden hidrolizar la cefazolina *in vitro*, convirtiendo al fármaco en ineficaz en situaciones de inóculos de alta densidad. La importancia clínica y el efecto de este fenotipo en el pronóstico no están bien definidos.

Un β -lactámico administrado oralmente (p. ej., dicloxacilina, 500 mg cuatro veces al día o cefalexina 500 mg cuatro veces al día) es adecuado en la mayoría de las infecciones cutáneas; en las infecciones invasivas se recomienda, al menos al inicio, un agente parenteral. Solamente si el paciente es alérgico o presenta una reacción grave es preferible un agente no β -lactámico para el tratamiento de la infección causada por una cepa de SASM. La eficacia de los fármacos orales en el tratamiento con pauta descendente de la bacteriemia por SASM o SARM no está clara.

Las cepas resistentes a meticilina presentan resistencia cruzada a todos los β -lactámicos disponibles, excepto a la ceftarolina (600 mg i.v. cada 12 h), indicada para el tratamiento de infecciones de la piel y las estructuras cutáneas causadas por cepas resistentes a meticilina. De otro modo, no debe utilizarse un β -lactámico para tratar una infección, conocida o sospechada, causada por una cepa resistente a meticilina.

La prevalencia de la resistencia a meticilina en los aislados de *S. aureus* en las infecciones hospitalarias y asociadas a la atención sanitaria en EE. UU. y en muchos países europeos es del 25 al 50% o mayor. El SARM también causa una importante proporción de infecciones de inicio comunitario en individuos sin otros factores de riesgo, en especial en EE. UU. El trimetoprim-sulfametoxazol (uno o dos comprimidos de 80/160 mg dos veces al día), la clindamicina (300 mg tres veces al día) y la doxiciclina o minociclina (100 mg dos veces al día) son activas *in vitro* frente a la mayoría de las cepas SASM y SARM adquiridas en la comunidad y son eficaces cuando se administran por vía oral para el tratamiento de las infecciones de la piel y de los tejidos blandos en pacientes ambulatorios. Las fluoroquinolonas tradicionales no se deben utilizar porque la mayoría de las cepas resistentes a meticilina lo son también a las fluoroquinolonas. No obstante, un fármaco de nueva generación de esta clase, el delafloxacino, fue aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. en 2017 para tratar las infecciones de la piel, incluidas las causadas por SARM, y tiene actividad *in vitro* contra cepas que son resistentes a las fluoroquinolonas de generaciones anteriores.

En las infecciones invasivas por SARM, vancomicina sigue siendo un fármaco de elección. Se debe administrar intravenosamente; en pacientes con bacteriemia, endocarditis u otras infecciones graves se recomiendan dosis de 30 a 60 mg/kg/día, ajustadas según el aclaramiento de creatinina, para alcanzar concentraciones séricas de 15 a 20 μ g/ml. No son infrecuentes los fracasos en el tratamiento con bacteriemia o endocarditis. Los pacientes pueden permanecer persistentemente bacteriémicos (≥ 3 días o más) o recaen, aun cuando la cepa sea sensible *in vitro* (concentración mínima inhibitoria [CMI] ≤ 2 μ g/ml). Aparte de la presencia de un foco de infección no drenado, no están claras las razones de este hecho. Entre las posibles explicaciones figuran la lenta actividad bactericida de la vancomicina; la tolerancia, en la que el aislado se inhibe por bajas concentraciones, pero no es destruido; o la también denominada heteroresistencia, en la que una pequeña fracción de la población de microorganismos tiene una CMI mayor. Una CMI de vancomicina de 2 μ g/ml se ha asociado a fracaso terapéutico en ciertos estudios retrospectivos, aunque no en otros.

Las cepas con sensibilidad intermedia a vancomicina (CMI de 4-8 μ g/ml), presentes en el 1-3% de los aislados de SARM, deben considerarse resistentes, por ser altamente predictivas de fracaso de este antibiótico. Las cepas resistentes a vancomicina (CMI > 8 μ g/ml), que expresan el gen *vanA*, son infrecuentes.

Entre las alternativas a la vancomicina para el SARM se cuentan el linezolid (600 mg cada 12 h, para la neumonía y la infección de la piel y los tejidos blandos), la daptomicina (4 mg/kg una vez al día para las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos complicadas y de 6 mg/kg una vez al día para la bacteriemia), la telavancina (10 mg/kg una vez al día para la infección cutánea y de los tejidos blandos o la neumonía, si no se dispone de otras alternativas), la ceftarolina (infección cutánea y de los tejidos blandos), tedizolid (200 mg una vez al día para infección de piel y tejidos blandos), oritavancina (1.500 mg en una sola dosis para infección de piel y tejidos blandos) y dalbavancina (1.500 mg en una sola dosis para infección de la piel y los tejidos blandos). Estos fármacos alternativos han demostrado ser no inferiores a la vancomicina en ensayos controlados aleatorizados de alta calidad, aunque ninguno ha mostrado superioridad.

Algunas autoridades sanitarias aconsejan dosis mayores de daptomicina (p. ej., 8-12 mg/kg/día) para la bacteriemia o la endocarditis, especialmente cuando la infección no responde a la vancomicina. La daptomicina no se emplea contra la neumonía estafilocócica primaria, al ser inactivada por el surfactante pulmonar, aunque está indicada para la neumonía hematógena, presente en la endocarditis de válvula tricúspide o la embolia pulmonar séptica.

El papel de la terapia combinada está mal definido. Los regímenes de combinación con aminoglicósidos no están recomendados, por su mayor toxicidad y efectos adversos, sin mejora de los resultados en comparación con el uso de un único fármaco eficaz. El tratamiento de combinación con rifampicina se recomienda para la osteomielitis, la infección ósea relacionada con dispositivos, la infección de prótesis articulares o la endocarditis de válvula protésica, particularmente la causada por cepas de estafilococos resistentes a meticilina. La rifampicina (300-450 mg dos veces al día) debe administrarse siempre en combinación con un segundo agente activo, ya que durante el tratamiento la resistencia aparece rápidamente. El tratamiento de combinación con rifampicina no se recomienda para tratar la bacteriemia o la endocarditis de válvulas nativas, ya que sus resultados no son mejores que los obtenidos con un único fármaco eficaz. En el ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo ARREST del tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus*, la rifampicina adicional (600 o 900 mg al día) no aportó un beneficio global con respecto a la antibioterapia estándar.

Informes y series de casos han puesto de manifiesto la remisión satisfactoria de la bacteriemia por SARM resistente, utilizando tratamiento de combinación con daptomicina y β -lactámicos antiestafilocócicos o ceftarolina. El fundamento de dicha remisión es que los β -lactámicos potencian la unión de la daptomicina a la membrana celular. Además, la pared celular sintetizada por el SARM en presencia de un β -lactámico antiestafilocócico facilita una mayor actividad del inflammasoma NLRP3 por los macrófagos del huésped, fenómeno que puede estar ausente en ciertos casos de bacteriemia por *S. aureus* persistente. El beneficio clínico de estas combinaciones, más allá de los casos de tratamiento de último recurso de la bacteriemia persistente, está aún por determinar, sobre todo considerando los elevados costos añadidos del tratamiento.

PREVENCIÓN

La aparición de SARM extrahospitalario y la gran carga de las infecciones estafilocócicas hospitalarias y asociadas a la atención sanitaria han generado un renovado interés por las estrategias preventivas. Los microorganismos que causan estas infecciones suelen pertenecer a la flora residente (tanto *S. aureus* como estafilococos coagulasa-negativos) o se adquieren por contacto directo con un foco contaminado, como una herida o un vendaje, la piel o las manos de una persona colonizada asintomática o un profesional sanitario contaminado. La estrategia más eficaz es el cumplimiento de los principios básicos del control de infecciones, cuyo componente clave es la higiene de las manos, mediante lavado de las manos o empleo de una loción para las manos con alcohol. Ello interrumpe la transmisión de los microorganismos por medio de las manos del personal sanitario, fuente documentada de contaminación bacteriana. Las precauciones de barrera (guantes y batas) son importantes para reducir al mínimo el contacto con heridas infectadas, secreciones contaminadas y vendajes. Las precauciones de aislamiento y la detección sistemática de estados de portador asintomáticos son más controvertidas y están peor documentadas en términos de eficacia. Para pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, la antisepsia quirúrgica de las manos y la zona quirúrgica, la técnica aséptica y la profilaxis antimicrobiana son las principales medidas preventivas.

El cribado con descolonización de portadores de *S. aureus* es otra medida potencialmente eficaz para prevenir la infección.¹⁶ Sin embargo, los estudios para determinar si la descolonización previene realmente la infección por SARM han tenido resultados irregulares. En la UCI, la descolonización universal con baños, enjuagues bucales o duchas de clorhexidina al 2% y pomada de mupirocina intranasal al 2% mostró mayor eficacia que el cribado con descolonización dirigido, o que las pautas educativas exclusivamente, en la reducción de las tasas de SARM.¹⁷ En otro ensayo, no obstante, el baño diario con clorhexidina no redujo la incidencia de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria en adultos en estado crítico ingresados en la UCI.¹⁸ Este planteamiento aún no se ha generalizado y, en relación con él, preocupa el desarrollo de cepas resistentes.

Puede considerarse la descolonización en otros dos contextos: prevención de la infección recurrente, en personas con varios episodios previos, y prevención de las infecciones del sitio quirúrgico. Los regímenes mejor estudiados son la pomada nasal de mupirocina por vía tópica (0,5 g dos veces al día en cada fosa nasal durante 5 días), con o sin lavado con jabón de clorhexidina, y la rifampicina por vía oral (600 mg en una o dos dosis divididas) en combinación con otro agente activo (p. ej., una fluoroquinolona si el aislado es sensible, trimetoprim-sulfametoxazol o doxiciclina). En un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el número de infecciones intrahospitalarias por *S. aureus* del sitio quirúrgico se redujo mediante cribado rápido de portadores nasales, prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y descolonización de los portadores con pomada nasal de mupirocina y jabón de clorhexidina.¹⁹

Actualmente hay varias vacunas antiestafilocócicas candidatas en estudios clínicos en fase temprana; disponer de una vacuna eficaz sería una herramienta importante para prevenir las infecciones estafilocócicas. Una variante desintoxicada recombinante de la vacuna de toxina de síndrome de shock tóxico 1 ha demostrado ser segura e inmunógena,²⁰ aunque su beneficio clínico aún está por estudiar.

PRONÓSTICO

El pronóstico y los resultados de las infecciones por *S. aureus* dependen de factores como la localización de la infección, la idoneidad del control de focos, la presencia de enfermedades concomitantes (p. ej., diabetes, inmunodepresión, enfermedad subyacente cardíaca, renal o hepática), la presencia de bacteriemia, focos de infección secundarios, sepsis grave o shock séptico, la eficacia de los antibióticos y la duración del tratamiento de los casos complicados. La resistencia a metilicina implica riesgo de mal pronóstico, en buena parte por su asociación a la atención sanitaria, lo que hace que afecte a una población mayoritariamente anciana, con alta prevalencia de enfermedades concomitantes y, posiblemente, por el uso de antibióticos poco eficaces (no β -lactámicos) para tratar estas infecciones. Históricamente, la bacteriemia por *S. aureus* no tratada era mortal en el 85% de los casos o más. El tratamiento antibacteriano (4-6 semanas o más para la bacteriemia complicada o las infecciones de los tejidos profundos) y el reconocimiento de la importancia del control de focos han mejorado radicalmente el pronóstico. No obstante, la mortalidad se mantiene elevada, entre el 20 y el 40%, en pacientes con sepsis grave, shock séptico o endocarditis. Varios estudios han constatado un firme vínculo entre las concentraciones séricas elevadas de interleucina 10 del huésped (> 5-8 pg/ml) en la presentación clínica y la mortalidad en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, lo que ofrece una oportunidad de identificar precozmente a los pacientes de alto riesgo.

ESTAFILOCOCOS COAGULASA-NEGATIVOS

Son más de 30 las diferentes especies de estafilococos coagulasa-negativos que se han identificado y aproximadamente la mitad de estas colonizan a los humanos. *Staphylococcus epidermidis* es la especie que con más frecuencia causa infección.¹⁷ Los estafilococos coagulasa-negativos rara vez causan infección, a menos que exista un cuerpo extraño en el sitio, y, aunque se produzca una bacteriemia, la diseminación metastásica hasta lugares de infección secundaria es realmente infrecuente. Los estafilococos coagulasa-negativos son característicamente resistentes a metilicina y a otros muchos antibióticos

y constituyen un importante reservorio de elementos de resistencia a fármacos que son transferibles horizontalmente a *S. aureus*. Son la causa más frecuente de las infecciones asociadas a la atención médica en EE. UU. (cap. 266), dan cuenta de una tercera parte de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a un catéter central y son la segunda causa más frecuente de las infecciones del sitio quirúrgico, en particular cuando se ha implantado un dispositivo protésico u otro material extraño. Son también causantes del 5-10% de los casos de endocarditis de válvulas nativas y de alrededor de un tercio de los de endocarditis de válvulas protésicas, en particular en casos que se inician más de 2 meses después de la implantación de la válvula. A pesar de su virulencia relativamente baja, en comparación con la de *S. aureus*, las tasas de mortalidad de pacientes con endocarditis izquierda causadas por estafilococos coagulasa-negativos son similares a las producidas por el SARM. La mortalidad se asocia a resistencia a β -lactámicos (en > 80% por *S. epidermidis*), lo que plantea de nuevo la cuestión de la inferioridad de los fármacos no β -lactámicos en el tratamiento de las infecciones endovasculares. Las infecciones son frecuentemente indolentes, con pocas manifestaciones de fiebre o signos sistémicos de infección, pero también pueden ser agudas y potencialmente mortales, como en el caso de la endocarditis sobre válvula protésica.

Los estafilococos coagulasa-negativos son hábiles productores de biocapa. En consecuencia, el desbridamiento y la retirada del dispositivo protésico infectado o del cuerpo extraño son de extrema importancia. Las infecciones articulares protésicas que se producen más de 1 mes después de la implantación del dispositivo se tratan mejor mediante retirada de la prótesis y reimplantación con técnica en una o dos etapas. El tratamiento antimicrobiano de estas infecciones es similar al de *S. aureus*, excepto en que la diseminación sanguínea se produce rara vez, por lo que la atención se centra principalmente en el control del origen de la infección.

Dado que los estafilococos coagulasa-negativos son flora normal de la piel, son los contaminantes más frecuentes de los hemocultivos. En aproximadamente el 75% de los casos en los que el hemocultivo es positivo a estafilococos coagulasa-negativos, refleja más bien una contaminación que una infección. Decidir si un cultivo positivo representa una contaminación o una verdadera infección puede ser problemático. Un único hemocultivo o varios hemocultivos positivos en los que haya más de una cepa, muy probablemente representan una contaminación. El tiempo hasta la positivización del hemocultivo, los hemocultivos cuantitativos y la presencia de cultivos positivos múltiples pueden ser de utilidad para determinar si un hemocultivo positivo representa una verdadera infección. El aislamiento de estafilococos coagulasa-negativos a partir de la sangre de un paciente con una válvula protésica, marcapasos intravenosos o injerto vascular puede ser especialmente problemático porque estos pacientes tienen un gran riesgo de verdadera infección. A menos que el paciente esté hemodinámicamente inestable o gravemente enfermo, es aconsejable retirar los antibióticos hasta que se obtengan muestras para cultivos adicionales para documentar la presencia de una bacteriemia verdadera. El aislamiento de estafilococos coagulasa-negativos de cultivos de tejidos profundos, hueso, dispositivos protésicos o de otros sitios normalmente estériles, en especial si hay múltiples cultivos positivos, sugiere con fuerza infección verdadera.

Staphylococcus lugdunensis produce infecciones clínicamente similares a la inducida por *S. aureus*, que pueden ocurrir en ausencia de cuerpos extraños y en huéspedes por lo demás normales. Estos son endocarditis de válvula protésica o nativa, bacteriemia, infección cutánea y de los tejidos blandos, artritis séptica, infección articular protésica y osteomielitis. Carece de coagulasa libre, aunque ciertas cepas producen una forma unida a la membrana que puede ser erróneamente clasificada como *S. aureus*. *S. lugdunensis* no contiene proteína A y es positivo para ornitina descarboxilasa y pirrolidónil arilamidasa, lo que lo distingue de *S. aureus*. *S. lugdunensis* es sensible a la mayoría de los antibióticos, incluida la penicilina (en aproximadamente el 75% de los aislados), y la resistencia a metilicina es inhabitual. El tratamiento es similar al de *S. aureus*.

Grado A Bibliografía de grado A

1. Daum RS, Miller LG, Immergluck L, et al. A placebo-controlled trial of antibiotics for smaller skin abscesses. *N Engl J Med*. 2017;376:2545-2555.
2. Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo for uncomplicated skin abscess. *N Engl J Med*. 2016;374:823-832.
3. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis*. 2015;61:361-367.
4. Bidell MR, Patel N, O'Donnell JN. Optimal treatment of MSSA bacteraemias: a meta-analysis of ceftazolin versus antistaphylococcal penicillins. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:2643-2651.
5. Wang Y, Zou Y, Xie J, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a systematic review employing metaanalysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:107-115.
6. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, et al. CANVAS 1 investigators. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(suppl 4):iv41-iv51.
7. Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, ATTAIN Study Group, et al. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis*. 2011;52:31-40.
8. Thwaites GE, Scarborough M, Szubert M, et al. Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:668-678.

- A9. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. CDC Prevention Epicenters Program; AHRQ/DECIDE Network and Healthcare-Associated Infections Program. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med.* 2013;368:2255-2265.
- A10. Huang SS, Singh R, McKinnell JA, et al. Decolonization to reduce postdischarge infection risk among MRSA carriers. *N Engl J Med.* 2019;380:638-650.
- A11. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:369-378.
- A12. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2010;362:9-17.
- A13. Schwameis M, Roppenser B, Firbas C, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant toxic shock syndrome toxin (rTSST)-1 variant vaccine: a randomised, double-blind, adjuvant-controlled, dose escalation first-in-man trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:1036-1044.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

273

INFECCIONES POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

THOMAS MCDONALD FILE, JR.

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) es un importante patógeno bacteriano humano y una causa de primer orden de infecciones bacterianas extrahospitalarias. Es la causa bacteriana más frecuente de neumonía extrahospitalaria (neumonía neumocócica), sinusitis y meningitis bacteriana. En niños, es causa frecuente de otitis. Este capítulo se centrará en la neumonía neumocócica en adultos; otras infecciones por *S. pneumoniae* se revisan en otros capítulos (v. cap. 384 para la meningitis y cap. 398 para la sinusitis y la otitis). A pesar de la disponibilidad de una vacuna eficaz, la carga que representa la neumonía neumocócica es alta, particularmente en personas mayores y sujetos con alguna enfermedad subyacente.^{1,2}

El patógeno

S. pneumoniae (neumococos) incluye cocos grampositivos encapsulados y de forma lanceolada. Las células tienen un tamaño de 0,5 a 1,2 μm y generalmente se observan por pares, extremo con extremo, disposición conocida como diplococos (fig. 273-1).³ Las colonias, incubadas en condiciones de aerobiosis, resultan ser α -hemolíticas en agar sangre estándar. El principal factor de virulencia es la cápsula de polisacáridos que cubre el organismo e inhibe la fagocitosis. Las cepas de neumococos se clasifican en función del tipo de cápsula, y existen 97 serotipos conocidos. Se ha demostrado que la mayoría de los serotipos de *S. pneumoniae* causan enfermedades, pero solo una pequeña parte producen la mayoría de las infecciones neumocócicas. Sin embargo, los

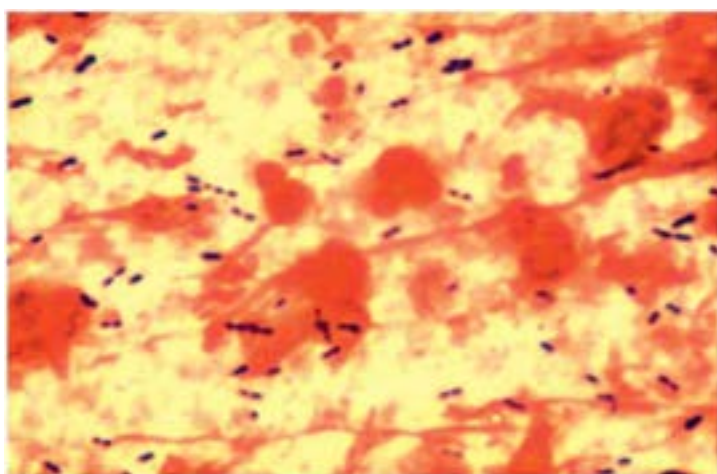


FIGURA 273-1. Tinción de Gram de muestra de esputo de paciente con neumonía neumocócica que revela la presencia de diplococos grampositivos alineados extremo con extremo.

patrones de serotipo están cambiando lentamente, debido, en parte, al uso extendido de la vacunación polivalente. Las cepas de *S. pneumoniae* cambian ocasionalmente de tipo capsular, debido al intercambio de genes entre los diferentes serotipos implicados en la síntesis de la cápsula.⁴ Además, mutaciones o deleciones genéticas pueden dar lugar a la aparición de cepas no encapsuladas.⁵ Estas cepas son menos virulentas, pero pueden asociarse a infección no invasiva (p. ej., conjuntivitis u otitis) y, con menor frecuencia, a neumonía. Otro importante factor de virulencia, la neumolisina, es una citolisina, que daña las células del huésped e interfiere en su inmunidad.

EPIDEMIOLOGÍA

En 2005, la Organización Mundial de la Salud estimó que se producían anualmente 1,6 millones de muertes por *S. pneumoniae*, principalmente entre lactantes y ancianos, la mayoría por neumonía.⁶ Se estima que, cada año, alrededor de 900.000 adultos de EE. UU. desarrollan neumonía neumocócica, aunque esta sea probablemente una estimación a la baja, debido a que en la mayoría de los casos de neumonía no se realiza la identificación del patógeno; se cree que entre 175.000 y 400.000 personas requieren hospitalización. En EE. UU., la incidencia de neumonía neumocócica en adultos que requieren hospitalización varía entre 10 y 100/100.000 personas, con tasas más altas en ancianos y personas con trastornos médicos subyacentes. En Europa se han comunicado datos comparables.⁷ Se espera que el número de casos aumente a medida que vaya creciendo la población de ancianos. La neumonía neumocócica se asocia a bacteriemia en el 10-30% de los casos. Entre el 5 y el 10% de los pacientes con neumonía neumocócica morirán, y la tasa de mortalidad es incluso más alta en mayores de 65 años. Un porcentaje menor de personas desarrollarán meningitis neumocócica, aunque la tasa de mortalidad por esta infección es, en ocasiones, superior (v. cap. 384 para la meningitis).

S. pneumoniae se transmite predominantemente por contacto directo de persona a persona a través de gotículas en suspensión en el aire. La propagación del organismo se ve favorecida por factores como el hacinamiento, y es especialmente activa en invierno y al inicio de la primavera, cuando las enfermedades respiratorias son más frecuentes. Después de la transmisión, el microorganismo suele colonizar la nasofaringe, a partir de la cual se extiende a los pulmones, los senos paranasales o el oído medio.⁸ También puede ser transportado por la sangre a localizaciones a distancia, como el cerebro, el corazón y las articulaciones. La colonización en la faringe está mediada por la unión de las bacterias a las células epiteliales por medio de adhesinas, que son proteínas de superficie. Las cepas con un tamaño capsular más pequeño cuentan con una mayor exposición de adhesinas, lo que guarda relación con una mayor colonización. Pueden aislarse neumococos de la nasofaringe en un porcentaje de entre el 5 y el 50% de las personas sanas, dependiendo de la población y del entorno, y la transmisión es más frecuente en invierno y principios de primavera, especialmente en niños en edad escolar.

Desde la nasofaringe, los neumococos migran a las vías respiratorias bajas por microaspiración de secreciones orofaríngeas que contienen el microorganismo. Contrariamente a lo que antes se pensaba, las vías respiratorias bajas no son estériles. Las defensas pulmonares del huésped mantienen habitualmente el microbioma pulmonar en niveles relativamente bajos. El desarrollo de neumonía indica deficiencia en las defensas del huésped o exposición a un microorganismo particularmente virulento, o bien un inóculo masivo.

S. pneumoniae ha sido tradicionalmente la causa más común de neumonía extrahospitalaria (NEH) (cap. 91). En la era preantibiótica, *S. pneumoniae* era responsable de más del 75% de los casos de neumonía. Sin embargo, estudios más recientes han aislado el microorganismo en solo el 5-15% de los casos registrados en EE. UU., y la proporción de casos es mayor en algunos otros países. Los factores que pueden haber contribuido a la disminución de *S. pneumoniae* como causa de NEH en EE. UU. son el uso universal de vacunas neumocócicas conjugadas en niños, lo que ha conducido a inmunidad de grupo, el uso de vacunas neumocócicas en adultos y la disminución del consumo de tabaco. Además, con los métodos de diagnóstico estándar, la etiología de la NEH solo se identifica en una escasa minoría de casos, y es probable que *S. pneumoniae* sea la causa de un número importante de casos no identificados.

Los factores de riesgo de neumonía neumocócica son infección viral respiratoria previa o concurrente (especialmente gripe),⁹ consumo de tabaco, asma, alcoholismo, enfermedad pulmonar, hepática o cardíaca crónica subyacente, diabetes, cirrosis, insuficiencia renal, demencia, desnutrición, inmunodeficiencia, incluida la infección por el VIH, consumo de drogas intravenosas y situación de indigencia. Los pacientes con inmunodeficiencias (especialmente las relacionadas con la producción de anticuerpos) corren un riesgo significativamente mayor.

BIOPATOLOGÍA

La microaspiración es el mecanismo más frecuente por el cual el neumococo, que puede colonizar la faringe, llega al pulmón. La propagación hematogena a partir de un sitio infectado distante, la propagación directa desde un foco contiguo y la macroaspiración son otros mecanismos por los que *S. pneumoniae* accede al pulmón.

Las manifestaciones de la enfermedad por *S. pneumoniae* están causadas principalmente por la respuesta del huésped a la infección, más que por la producción de toxinas asociadas al microorganismo. El desarrollo de neumonía neumocócica es más probable cuando la cantidad de neumococos aspirados o la virulencia de una cepa superan la capacidad del sistema de defensa del huésped en el aparato respiratorio (fig. 273-2).

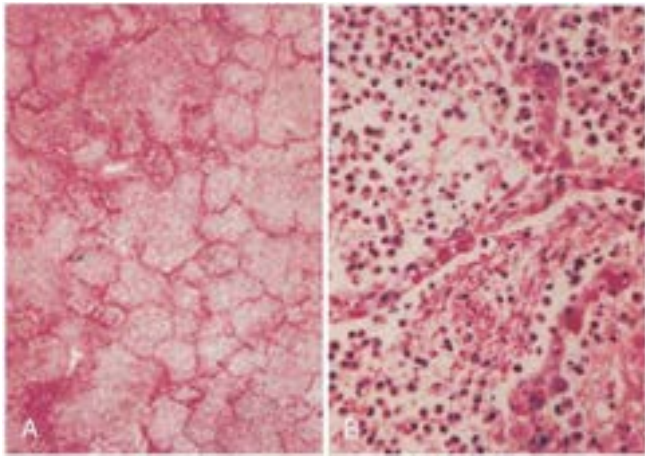


FIGURA 273-2. Neumonía. A. Imagen con bajo aumento ($\times 100$) de tinción de hematoxilina-eosina (H-E) de un corte de tejido tomado del lóbulo inferior izquierdo del pulmón. Obsérvense las paredes alveolares intactas y los alvéolos con edema y densos exudados celulares en su interior. B. Imagen a mayor aumento ($\times 500$) de tinción H-E del mismo corte que se muestra en A. Obsérvense el fuerte infiltrado de células polimorfonucleares y las paredes alveolares intactas.

El sistema innato de defensa del huésped, que reduce el desarrollo de neumonía, comprende la eliminación fisiológica de las bacterias, que quedan envueltas dentro del moco y son eliminadas por la acción de las células epiteliales ciliadas del aparato respiratorio. La IgA secretora facilita el atrapamiento de bacterias en el moco por unión de estas a la mucina. La IgA secretora-proteasa producida por *S. pneumoniae* puede desbordar este sistema de defensa del huésped. Además, la cápsula de polisacáridos juega un papel al reducir la adhesión del patógeno al moco de las vías respiratorias.

Una vez que el neumococo llega a los alvéolos, varios componentes de la bacteria estimulan una respuesta inflamatoria. El ácido teicoico, fragmentos de peptidoglucano y la neumolisina inducen la movilización de la respuesta inflamatoria por activación de las vías del complemento. Además, se producen citocinas, como la interleucina y el factor de necrosis tumoral, lo que da lugar a una mayor migración de células y líquidos inflamatorios hacia los alvéolos, lo que conduce a fiebre, daño tisular y otras manifestaciones características de neumonía. En el interior de la pared celular bacteriana, la fosforilcolina puede unirse a receptores del factor de activación de las plaquetas, lo que permite que las bacterias entren en las células de los tejidos y queden protegidas de la fagocitosis; esto también facilita el acceso al sistema vascular, y da lugar a bacteriemia.

S. pneumoniae es resistente a la fagocitosis, en parte debido a la protección antifagocítica que le confiere su cápsula. La virulencia está directamente relacionada con la cápsula. Los anticuerpos dirigidos contra el tipo específico de polisacárido capsular protegen frente a la enfermedad causada por esa cepa concreta, al favorecer la fagocitosis del microorganismo y acabar con las bacterias. Así pues, cuando se produce la infección, los pacientes con anomalías relacionadas con la producción de anticuerpos (p. ej., asplenia, deficiencias de inmunoglobulinas, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica) o con la función fagocítica (p. ej., enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de hiperinmunoglobulina E [síndrome de Job], deficiencia de mieloperoxidasa, síndrome de Chédiak-Higashi) corren mayor riesgo de neumonía neumocócica y peor pronóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Presentación clínica

El inicio de las manifestaciones clínicas de la neumonía neumocócica es variable, pues depende de la virulencia de la cepa y de factores ligados a la respuesta del huésped. En ocasiones, la enfermedad es leve, pero existe un amplio grado de variabilidad dentro de la gravedad, con pacientes que presentan sepsis masiva y una tasa de mortalidad que llega a superar el 50%. Habitualmente, el inicio es brusco, con fiebre, escalofríos (a menudo agitados), tos y dolor (con frecuencia pleurítico). Sin embargo, esta constelación de manifestaciones se presenta solo en una minoría de casos. Las manifestaciones de presentación se solapan con las asociadas a otras causas de neumonía; por lo tanto, la etiología no puede establecerse de manera definitiva solo sobre la base de las características clínicas. Los pacientes de edad avanzada presentan en ocasiones *delirium* como manifestación inicial. Otros síntomas son vómitos, diarrea, mialgias y artralgias. Los pacientes con neumonía neumocócica a menudo manifiestan ansiedad. La mayoría de los afectados por neumonía neumocócica tienen fiebre; la hipotermia se asocia a una mayor mortalidad. Además de la fiebre, la mayoría tienen taquicardia y, a menudo, presentan taquipnea y respiración superficial.

Después de la presentación inicial, a menudo se produce un aumento de los efectos tóxicos sistémicos asociados a la hipoxia. Los hallazgos auscultatorios de estertores crepitantes y ruidos respiratorios bronquiales se localizan en el segmento o lóbulo afectado. La confusión, el embotamiento de la consciencia y la rigidez de cuello deben llevar a considerar

la meningitis. La descripción clásica del esputo en la neumonía neumocócica lobular es de «herrumbroso», debido a la presencia de una mezcla de células sanguíneas y hemoglobina en el esputo. Como anomalía de laboratorio se observa leucocitosis con desplazamiento a la izquierda. Se produce leucopenia en un porcentaje menor de casos, y se asocia con un mal pronóstico. La infección grave puede cursar con disfunción multiorgánica.

La radiografía de tórax suele revelar la presencia de infiltrado alveolar lobular o segmentario homogéneo. En muchos casos, existe una pequeña cantidad de líquido pleural. Además del infiltrado lobular clásico, la neumonía neumocócica puede causar bronconeumonía caracterizada por múltiples opacidades, que tienden a ser parcheadas y/o confluentes.

Complicaciones

Las posibles complicaciones de la neumonía neumocócica son bacteriemia con infección metastásica (artritis séptica, peritonitis, pericarditis, meningitis,¹⁰ endocarditis¹¹) y complicaciones pulmonares de derrame paraneumónico, empiema, neumonía necrosante y absceso pulmonar. Los factores de riesgo de complicación del curso de la enfermedad son edad avanzada, enfermedad pulmonar preexistente, inmunodeficiencia o sida, y, lo que es más importante, adquisición de otra infección hospitalaria. El riesgo de sepsis neumocócica masiva aumenta en pacientes esplenectomizados, porque el bazo es un órgano principal para la eliminación de esta bacteria.

Hasta un tercio de los pacientes hospitalizados con neumonía neumocócica sufren episodios cardiovasculares importantes. Además del estrés, la hipoxemia y la inflamación asociadas a la infección, la neumolisina puede desempeñar un papel directo en la lesión del miocardio.

DIAGNÓSTICO

La utilidad de los estudios diagnósticos para determinar la etiología de la neumonía extrahospitalaria ha sido objeto de controversia, debido a la falta de métodos rápidos, fáciles de realizar, precisos y rentables que ofrezcan resultados inmediatos en la mayoría de los pacientes en la evaluación inicial realizada por un médico en una consulta o en un centro de agudos. La etiología de la NEH mediante métodos de diagnóstico estándar se identifica en una minoría de casos. Con todo, existen buenas razones para establecer un diagnóstico etiológico, como son el tratamiento antibiótico directo de un paciente concreto, el abordaje del posible fracaso de un tratamiento y, mediante desescalada o estrechamiento del espectro de la antibioterapia, la potencial disminución de los costos de la atención sanitaria, de los efectos farmacológicos secundarios y de la presión selectiva por la resistencia a los antibióticos. Las pruebas diagnósticas para la neumonía causada por *S. pneumoniae* son tinción de Gram y cultivo a partir de muestra de esputo, hemocultivo, inmunocromatografía y métodos moleculares.

Tinción de Gram y cultivo de esputo

El papel etiológico de *S. pneumoniae* se deduce por la presencia de diplococos grampositivos de forma lanceolada en una tinción de Gram a partir de una muestra de esputo (v. fig. 273-1) y por su aislamiento mediante cultivo. La tinción de Gram positiva para *S. pneumoniae* se confirma mediante la reacción de Quellung, en la que se añaden anticuerpos capsulares polivalentes a la bacteria y después se observan con el microscopio; la tumefacción y el aumento de la refracción de la cápsula equivalen a una reacción positiva.

Se ha cuestionado el valor de la realización sistemática de tinción de Gram y cultivo a partir de una muestra de esputo. Estas pruebas se ven condicionadas por el hecho de que muchos pacientes no pueden proporcionar una muestra adecuada, porque, a menudo, reciben agentes antimicrobianos antes de la evaluación, o porque muchas de estas pruebas ofrecen resultados no concluyentes. Una limitación adicional de la tinción de Gram de una muestra de esputo, especialmente tal como se aplica en EE. UU., es la notable disminución de su uso por parte del personal sanitario y los médicos responsables en la evaluación inicial de los pacientes con neumonía. Esto se debe en parte a la Clinical Laboratory Improvement Act de 1988, que requería que el personal tuviera preparación acreditada para interpretar la tinción de Gram de cualquier muestra. Finalmente, el envío de las muestras a laboratorios externos al hospital provoca demoras en el procesamiento y una comunicación menos directa entre el laboratorio de microbiología y el médico.

S. pneumoniae se identifica en una minoría de cultivos a partir de esputo, en parte debido a que este microorganismo es muy exigente en cuanto a necesidades nutricionales y, a menudo, su crecimiento se ve superado por el de bacterias orales contaminantes. Es importante obtener una muestra de buena calidad para el cultivo. Es mucho más probable conseguir una muestra de calidad a partir de un esputo obtenido por el médico examinador en el momento de la evaluación inicial (a menudo, si es posible, haciendo que el paciente se incorpore y aplicando percusión) que a partir de los esputos recogidos en un recipiente colocado al lado de la cama por otros profesionales sanitarios. Para ser fiable, la muestra debe ser de esputo verdadero, no de saliva, y, por lo tanto, en el examen con el microscopio, debe presentar un elevado número de células polimorfonucleares y pocas células epiteliales. En una placa de agar sangre, se puede identificar *S. pneumoniae* por su sensibilidad a un disco de optoquina.

Hemocultivos

El rendimiento de los hemocultivos positivos en pacientes ingresados con NEH es bajo, con tasas habituales del 5 al 15%, dependiendo de la gravedad de la enfermedad; y, de

estos cultivos, *S. pneumoniae* representa aproximadamente dos tercios. Dado que, en general, *S. pneumoniae* se considera un patógeno probable, los resultados positivos de los hemocultivos no han conducido de forma clara a un mejor pronóstico o a una mejor elección de antibióticos. No obstante, los hemocultivos resultan útiles, porque, cuando son positivos, permiten establecer la etiología microbiana, porque en ocasiones constituyen la única prueba diagnóstica realizada y porque proporcionan valiosa información para rastrear datos de resistencia y evaluar serotipos para las estrategias de vacunación. Debido, en parte, al rendimiento relativamente bajo en pacientes con NEH ingresados en servicios hospitalarios generales, las pautas consensuadas de IDSA/ATS de 2007 recomiendan los hemocultivos en pacientes hospitalizados con indicaciones específicas, incluidos todos los que requieran ingreso en la unidad de cuidados intensivos por NEH, y los consideran opcionales en otros pacientes. Las indicaciones incluyen infiltrados cavitarios, leucopenia, consumo activo de alcohol, enfermedad hepática crónica grave, asplenia, antígeno neumocócico urinario positivo y amplio derrame pleural.

Inmunocromatografía

Las pruebas de antígeno en la orina resultan particularmente interesantes para la detección de neumonía neumocócica cuando no es posible obtener a tiempo resultados de cultivos o cuando ya se ha iniciado la antibioterapia. En muestras seriadas de casos bacteriémicos conocidos, el antígeno neumocócico urinario que se detecta por ensayo inmunocromatográfico fue positivo en el 83% de los casos después de 3 días de tratamiento. Los estudios en adultos han puesto de manifiesto una sensibilidad del 50 al 80% y una especificidad superior al 90%.¹²

Ensayos moleculares

Los ensayos moleculares para *S. pneumoniae* incluyen técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, como PCR e hibridación de ADN. La PCR es una herramienta atractiva para un diagnóstico rápido, porque no depende del crecimiento bacteriano ni de la viabilidad del microorganismo. La interpretación de las pruebas de PCR en el esputo se complica por la dificultad que entraña diferenciar entre colonización neumocócica y verdadera infección. Los ensayos de PCR múltiple que incluyen la detección de *S. pneumoniae* a partir de muestras respiratorias están actualmente en su etapa final de desarrollo.

TRATAMIENTO

Tto

Perspectiva general

La antibioterapia para la neumonía extrahospitalaria (NEH) suele iniciarse de forma empírica, porque en una proporción considerable de pacientes no se identifica el microorganismo (cap. 91).¹³ El tratamiento antibiótico debe iniciarse lo antes posible una vez que se haya considerado probable el diagnóstico de NEH y antes de abandonar el servicio de urgencias o la clínica. La mayoría de los pacientes con NEH reciben tratamiento empírico con un régimen que probablemente tenga actividad frente a *S. pneumoniae*. Sin embargo, cuando *S. pneumoniae* se identifica mediante cultivo de esputo y tinción de Gram, hemocultivo, antígeno neumocócico urinario o métodos moleculares, el estrechamiento del espectro del tratamiento para atacar este microorganismo debe basarse en los datos de sensibilidad disponibles. La elección del tratamiento inicial se complica por la aparición de resistencias a los antibióticos entre *S. pneumoniae*.¹⁴ Los factores de riesgo de *S. pneumoniae* farmacorresistente (SNFR) en adultos son:

- Edad superior a 65 años.
- Tratamiento con β -lactámicos, macrólidos o fluoroquinolonas en los últimos 3-6 meses (ante un paciente que ha recibido recientemente uno de estos agentes, es preferible un agente antimicrobiano de una clase alternativa).
- Alcoholismo.
- Enfermedades concomitantes.
- Enfermedad o terapia inmunodepresora.
- Exposición a un niño en una guardería.
- Exposición en un entorno de atención sanitaria, como hospitalización previa o residencia en un centro de atención prolongada.

Los datos disponibles indican que el impacto de *S. pneumoniae* farmacorresistente varía en función de la clase de antibiótico y posiblemente en función de agentes específicos dentro de una misma clase.^{15,16}

Resistencia a β -lactámicos

La mayoría de los estudios indican que los niveles actuales de resistencia a β -lactámicos no causan fracasos en el tratamiento de pacientes con NEH cuando se utilizan los fármacos apropiados (es decir, amoxicilina, ceftriaxona, cefotaxima) y en las dosis correctas. Sin embargo, en pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica, el tratamiento con cefuroxima se ha asociado a tasas de mortalidad más altas.

Resistencia a macrólidos

En un estudio de vigilancia global realizado en 2014 sobre 1.713 aislamientos de *S. pneumoniae*, el 37,6% fueron resistentes a la azitromicina. En un estudio del mismo grupo también de 2014 sobre 1.926 aislamientos de neumococos en

TABLA 273-1 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PARA LA NEUMONÍA NEUMOCÓCICA

	ANTIMICROBIANOS DE ELECCIÓN	ANTIMICROBIANOS ALTERNATIVOS
ORALES		
Sensible a la penicilina (CMI $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}^*$	Amoxicilina; penicilina	Cefalosporinas orales (cefepodoxima; cefdinir; cefditoreno; cefuroxima) Macrólidos orales, si hay sensibilidad <i>in vitro</i> [†] Clindamicina; doxiciclina Fluoroquinolonas respiratorias (levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin)
Resistente a la penicilina [*]	Fluoroquinolona; amoxicilina en dosis altas (3 g/día)	Clindamicina; linezolid; fármacos nuevos [‡]
INTRAVENOSOS	Cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima); ceftarolina; [§] penicilina; ampicilina [‡]	Fluoroquinolonas; vancomicina; clindamicina; linezolid; β -lactámicos de amplio espectro; tigeciclina

*Basado en el punto de corte para la penicilina oral en no meningitis; el punto de corte para la penicilina parenteral en no meningitis es $\leq 2 \mu\text{g/ml}$; si existe preocupación porque el punto de corte en meningitis para colonias aisladas sensibles es $0,06 \mu\text{g/ml}$.

[†]Alta tasa de resistencia en EE. UU., y no se recomienda para terapia empírica sin conocimiento de los resultados de sensibilidad.

[‡]Dosis alta (≥ 18 millones de unidades de penicilina o 12 g de ampicilina probablemente sean eficaces frente a la mayoría de las cepas con valores altos de CMI).

[§]La ceftarolina es más potente frente a *S. pneumoniae* que la cefalosporina de tercera generación (Cef. de tercera generación) y, a menudo, es activa incluso si existe resistencia a Cef. de tercera generación.

^{||}Piperacilina/tazobactam, cefepima, ceftacídima, ertapenem, imipenem, meropenem.

[¶]Otros antimicrobianos en desarrollo.

adultos en EE. UU., el 43% fueron resistentes a la azitromicina y un 20% mostraban alto nivel de resistencia (CMI $> 16 \mu\text{g/ml}$). Debido a este nivel de resistencia de *S. pneumoniae* tanto global como en EE. UU., algunos expertos desaconsejan el uso de un macrólido como tratamiento empírico de la neumonía.

La resistencia a los macrólidos se produce por dos mecanismos principales: la metilación de una de sus dianas ribosómicas, codificada por el gen *erm*, y la salida de macrólidos por el transportador de proteínas de la membrana celular, codificado por el gen *mef*. A menudo, las cepas de *S. pneumoniae* con *mef* son resistentes a una concentración mínima inhibitoria (CMI) más baja (generalmente de 1 a $16 \mu\text{g/ml}$) que las cepas con *erm* (resistencia de alto grado). Existe un mayor riesgo de fracaso del tratamiento con macrólidos en pacientes con NEH debida a *S. pneumoniae* resistente a los macrólidos. Este efecto es independiente del mecanismo de resistencia subyacente o del grado de elevación de la CMI de eritromicina. Por el contrario, un estudio retrospectivo de 643 pacientes hospitalizados por neumonía neumocócica en España determinó que no había diferencias en cuanto a resultados clínicos entre pacientes con aislamientos de *S. pneumoniae* sensibles a los macrólidos y pacientes con aislamientos resistentes a los macrólidos. Sin embargo, muy pocos pacientes fueron tratados con monoterapia de macrólidos, y la mayoría recibieron tratamiento con regímenes que debían ser eficaces contra cepas resistentes a los macrólidos (p. ej., una fluoroquinolona o una terapia combinada que incluyera un β -lactámico).¹⁷

Resistencia a las fluoroquinolonas

Aunque, en EE. UU., la tasa de prevalencia de resistencia neumocócica a las nuevas fluoroquinolonas (levofloxacin, moxifloxacin) sigue siendo baja (inferior al 3%), la tasa de resistencia ha aumentado considerablemente en algunos países. La administración de fluoroquinolonas para la NEH en pacientes con tuberculosis (TB) se ha asociado a un retraso en el diagnóstico, a un aumento de las resistencias y a malos resultados; los médicos deben realizar las pertinentes pruebas diagnósticas antes de prescribir fluoroquinolonas a pacientes de riesgo o con signos de tuberculosis.

Selección de antibióticos

En la e-tabla 273-1 se muestra la actividad *in vitro* de antimicrobianos de uso frecuente para *S. pneumoniae*. La tabla 273-1 expone las recomendaciones de terapia antimicrobiana frente a NEH para incluir una cobertura eficaz frente a *S. pneumoniae*.

La selección de antimicrobianos para neumonía neumocócica, supuesta o confirmada, depende del lugar de prestación de la atención sanitaria. Los fármacos de administración oral suelen utilizarse para el tratamiento ambulatorio. La mayoría de los pacientes hospitalizados son tratados inicialmente con un régimen intravenoso. Sin embargo, muchos pacientes sin factores de riesgo de neumonía grave pueden recibir tratamiento por vía oral, especialmente con fármacos de alta biodisponibilidad, como fluoroquinolonas específicas para infecciones respiratorias (levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin). Factores adicionales que influyen en la elección del régimen antimicrobiano son el potencial de inducción de resistencia antimicrobiana, las propiedades

farmacocinéticas y farmacológicas, el perfil de seguridad y el costo. Además, si un paciente ha recibido un agente antimicrobiano en los últimos 3 meses, existe mayor probabilidad de que la cepa causal de *S. pneumoniae* sea resistente a ese fármaco y, en consecuencia, es preferible un antimicrobiano de otra clase.

Para los pacientes con NEH que requieren ingreso hospitalario, la terapia combinada de un β -lactámico más un macrólido o la monoterapia con una fluoroquinolona respiratoria son, en general, alternativas de tratamiento de eficacia comparable. Sin embargo, se suele considerar que la gravedad de los efectos adversos (como el riesgo de infección por *C. difficile*) y el riesgo de selección por resistencia de los microorganismos colonizadores son mayores con las fluoroquinolonas. Además, numerosos estudios de observación indican que los regímenes de combinación de un β -lactámico más un macrólido se asocian a un mejor desenlace clínico en pacientes con neumonía neumocócica grave, posiblemente debido a los efectos inmunomoduladores de los macrólidos.¹⁸

Alergia a la penicilina

Ante pacientes alérgicos a la penicilina, se deben evaluar el tipo y la gravedad de la reacción. Las personas con una reacción previa a la penicilina que fuera leve (en ningún caso síndrome de Stevens/Johnson, necrólisis epidérmica tóxica ni reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos [RFESS]), y sin indicadores de reacción mediada por IgE, pueden recibir de forma segura tratamiento con una cefalosporina de amplio espectro (tercera o cuarta generación) o un carbapenémico. A los pacientes alérgicos a la penicilina, si hay una prueba cutánea positiva o si existe un problema importante que justifique evitar una cefalosporina o un carbapenémico, debe administrárseles un régimen alternativo.

Respuesta clínica al tratamiento

Con la antibioterapia adecuada, generalmente se observa alguna mejoría del curso clínico del paciente en 48-72 h. Aunque la respuesta clínica al tratamiento antibiótico adecuado se observa con relativa rapidez, el tiempo que requiere la resolución de todos los síntomas y hallazgos radiográficos es más prolongado. En la neumonía neumocócica, por ejemplo, la tos suele resolverse en 8 días, y los crepitantes auscultatorios desaparecen en 3 semanas. Los pacientes que no muestran mejoría clínica alguna en 72 h se considera que no responden. Las causas más frecuentes son enfermedad grave, tratamiento discordante inicial de cepas resistentes, infección extrapulmonar, como empiema, infección metastásica, inestabilidad de enfermedades concomitantes y causas no infecciosas (embolia pulmonar, carcinoma, efectos adversos del fármaco, trastorno inmunológico). Los pacientes con bacteriemia neumocócica arrojan mayor mortalidad hospitalaria y una estancia más prolongada en el hospital.¹⁹

Duración del tratamiento

La duración recomendada para pacientes con buena respuesta clínica dentro de los primeros 2 o 3 días de tratamiento es de 5 a 7 días en total. Antes de suspender el tratamiento, el paciente debe haberse mantenido afebril durante entre 48 y 72 h, respirar sin oxígeno complementario (a menos que sea necesario para una enfermedad preexistente) y no tener más de un factor de inestabilidad clínica (definido como FC > 100 latidos/min, FR > 24 respiraciones/min y PAS \leq 90 mmHg). La duración del tratamiento ha de ser mayor en infecciones más complicadas (p. ej., empiema, infección extrapulmonar, como meningitis, endocarditis, artritis séptica).

El biomarcador sérico procalcitonina (PCT) se ha utilizado como herramienta para determinar la duración del tratamiento antimicrobiano de la NEH. La PCT es un precursor peptídico de la calcitonina y es liberada por las células parenquimatosas en respuesta a toxinas bacterianas y ciertos mediadores proinflamatorios específicos de bacterias (p. ej., interleucina [IL]-1 β , factor de necrosis tumoral α e IL-6), lo que conduce a un aumento de las concentraciones séricas en pacientes con infecciones bacterianas. La PCT muestra un rápido aumento en el inicio de la infección, en las primeras 6-12 h, y una rápida caída cuando la infección bacteriana está controlada por el sistema inmunitario del huésped y el tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, la PCT presenta regulación a la baja en pacientes con infecciones virales, debido a su liberación por efecto de las citocinas asociada de manera característica a las infecciones por virus (interferón γ). La PCT sérica ha sido objeto de estudios prospectivos que ayudan a decidir qué tratamiento antibacteriano utilizar²⁰ y cuál será su duración en pacientes con neumonía.²¹ El uso de la PCT como herramienta orientadora ha llevado a una importante reducción de la duración del uso de antibióticos.

Tratamiento complementario: corticoesteroides

A partir de una serie de estudios y metaanálisis, se ha llegado a la conclusión de que los corticoesteroides pueden ser beneficiosos en los casos graves de neumonía neumocócica.²² El objetivo de la administración de glucocorticoides como tratamiento complementario a la antibioterapia en pacientes hospitalizados con NEH es el de reducir la respuesta inflamatoria orgánica frente a la neumonía, que es probable que contribuya a la morbilidad de la enfermedad. Los pacientes que con mayor probabilidad se benefician de este tratamiento son los que presentan infección grave (es decir, que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos) y asociada a una intensa respuesta inflamatoria sistémica. La ventaja potencial de añadir un tratamiento con corticoesteroides debe mantener el equilibrio con sus posibles efectos adversos, como hiperglucemia y aumento de los reingresos hospitalarios relacionados con la NEH.²⁰

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad para la neumonía neumocócica varía entre el 5 y el 50%, dependiendo de la gravedad de la presentación y de factores ligados al huésped. Los factores que se asocian a un aumento de la mortalidad son edad avanzada, gravedad de la enfermedad, necesidad de respiración mecánica, shock, enfermedad bilateral, número y grado de afecciones subyacentes, e insuficiencia renal.

PREVENCIÓN

La mejor manera de prevenir la neumonía neumocócica es mediante la vacunación y la estabilización de trastornos subyacentes que predisponen a la infección (p. ej., diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva).

Se dispone de dos tipos de vacunas antineumocócicas recomendadas para adultos: una vacuna neumocócica conjugada (VNC13) y una vacuna neumocócica de polisacáridos (VNPS23). La vacuna conjugada contiene antígenos para 13 serotipos y es más inmunógena,²³ mientras que la vacuna de polisacáridos contiene antígenos de 23 serotipos.

Se recomienda que los adultos reciban 1 dosis de VNC13 y 1, 2 o 3 dosis de VNPS23, según la indicación (cap. 15). Todos los pacientes mayores de 65 años o con inmunodeficiencias (p. ej., por VIH, terapia inmunodepresora, quimioterapia contra el cáncer) deben recibir la VNC13. Los pacientes con afecciones subyacentes (p. ej., enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, diabetes) deben recibir la VNPS23 hasta los 65 años y luego recibir la VNC13. Cuando estén indicadas tanto la VNC13 como la VNPS23, se deberá administrar en primer lugar la VNC13. Si se ha administrado previamente la VNPS23, deberá transcurrir al menos 1 año antes de administrar la VNC13. Cuando estén indicadas dos o más dosis de VNPS23, el intervalo entre dosis deberá ser de al menos 5 años. Información adicional sobre pautas de vacunación antineumocócica para adultos de 65 años o mayores y adultos de 19 años o mayores con alto riesgo de enfermedad neumocócica se encuentra disponible en www.cdc.gov/vaccines/vpd/ufm/ufm/downloads/pneumo-vaccine-timing.pdf.

La vacuna contra la gripe también reduce la neumonía neumocócica, porque, al disminuir la morbilidad de la gripe aguda, disminuye la incidencia de neumonía bacteriana posterior a la gripe.

Además de la vacunación, otra estrategia para disminuir la carga de la neumonía neumocócica consiste en reducir las repercusiones de las enfermedades concomitantes. Los trastornos asociados a neumonía neumocócica son enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca crónica, diabetes, desnutrición y trastornos de la deglución que aumentan el riesgo de aspiración. Además de predisponer a la infección, estos trastornos empeoran considerablemente el resultado de la neumonía neumocócica. Se debe actuar para controlar de forma más exhaustiva estos trastornos. Dado que una deficiente higiene oral/dental se asocia a mayor colonización bacteriana de las secreciones orales, las medidas destinadas a mejorar la higiene dental ayudan a reducir las consecuencias infecciosas de la aspiración. El acto relativamente sencillo de cepillarse los dientes diariamente ayuda a prevenir la neumonía neumocócica.



Bibliografía de grado A

1. Garin N, Genné D, Carballo S, et al. β -lactam monotherapy vs β -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1894-1901.
2. Nie W, Li B, Xiu Q. β -Lactam/macrolide dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:1441-1496.
3. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:95-107.
4. Pepper D, Sun J, Rhee C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic discontinuation and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2019;155:1109-1118.
5. Torres A, Sibila O, Ferrer M, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:677-686.
6. Briel M, Spoorenberg SMC, Snijders D, et al. Corticosteroids in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2018;66:346-354.
7. Vadlamudi NK, Parhar K, Altre Malana KL, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2019;37:1021-1029.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

INFECCIONES POR ESTREPTOCOCOS DISTINTOS AL NEUMOCÓCICO Y FIEBRE REUMÁTICA

DENNIS L. STEVENS, AMY E. BRYANT Y MELISSA M. HAGMAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CLASIFICACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTREPTOCOCOS

Los estreptococos son cocos bacterianos grampositivos anaerobios facultativos y catalasa-negativos que crecen en cadenas y colonizan la piel y las mucosas. Cuando se cultivan en placas de agar sangre, pueden producir una hemólisis completa (β), incompleta (α) o nula (γ). Si se emplea la clasificación de Lancefield, los estreptococos hemolíticos se clasifican en los tipos A a G a partir de los antígenos glucídicos (extraíbles con ácido) del material de la pared celular. Los esquemas de clasificación más modernos clasifican los estreptococos hemolíticos y no hemolíticos mediante técnicas bioquímicas y genéticas contemporáneas.

Los principales estreptococos β -hemolíticos patógenos pertenecen a los grupos A (*Streptococcus pyogenes*) y B (*Streptococcus agalactiae*). Aunque la mayor parte de este capítulo se dedica a exponer estos dos patógenos y las enfermedades clínicas causadas por ellos, el resto del capítulo contiene una discusión sobre la subespecie *equisimilis* de *Streptococcus dysgalactiae* (estreptococos de los grupos C y G), estreptococos del grupo *viridans* (no del grupo de Lancefield) y estreptococos zoonóticos (diversos grupos de Lancefield).

Streptococcus pyogenes (estreptococos del grupo A)

DEFINICIÓN

S. pyogenes contiene el antígeno del grupo A de Lancefield en la superficie y por eso se denomina estreptococo del grupo A. Los estreptococos del grupo A son los patógenos estreptocócicos humanos más importantes y causan una serie de infecciones clínicas, desde faringitis, infecciones superficiales de la piel, infecciones profundas de los tejidos blandos y síndrome de shock tóxico. Las secuelas postinfecciosas comprenden fiebre reumática, glomerulonefritis postestreptocócica y artritis reactiva.¹

EPIDEMIOLOGÍA

Los seres humanos son los únicos huéspedes conocidos de *S. pyogenes*. Todas las infecciones por estreptococos del grupo A son más frecuentes en niños menores de 10 años. La prevalencia asintomática del estado de portador de estreptococos del grupo A también es mayor en los niños (15-20%) que en los adultos (< 5%). Además de la edad, las epidemias por estreptococos del grupo A se asocian asimismo a condiciones de hacinamiento durante los meses de invierno en climas templados. Según estimaciones recientes de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU., la incidencia de infecciones invasivas por *S. pyogenes* en este país alcanzó 4,8 casos por cada 100.000 habitantes en 2015.

BIOPATOLOGÍA

Los reservorios naturales de *S. pyogenes* son las mucosas y la piel. Los estreptococos del grupo A se adhieren al epitelio del huésped mediante complejas interacciones, en las que intervienen factores estreptocócicos como la proteína M, el ácido lipoteicoico, la proteína de unión a la fibronectina y las fimbrias.² Aunque los estreptococos necesitan adherirse al epitelio para causar la mayoría de las infecciones, dicha adherencia no basta para producir la enfermedad, porque los pacientes no siempre contraen una infección sintomática a pesar de la portación asintomática prolongada de estreptococos del grupo A.

La ruta de contagio y la puerta de entrada suelen resultar evidentes en las infecciones estreptocócicas clínicas. Los estreptococos faríngeos y del grupo A se transmiten de una persona a otra a través de microgotas en aerosol, y la transmisión cutánea suele establecerse por contacto directo. Las epidemias de faringitis y escarlatina también se deben al consumo de alimentos contaminados o de leche no pasteurizada. Las infecciones por estreptococos del grupo A se observan con frecuencia durante el parto (sepsis puerperal), después de la cirugía o de quemaduras (infección de heridas) y en guerras (gangrena epidémica), es decir, en la mayoría de las situaciones clínicas en las que ocurren las infecciones estreptocócicas. En cambio, entre los pacientes con síndrome de shock tóxico estreptocócico, la puerta de entrada solo se descubre en la mitad de los casos.

Los estreptococos evitan la opsonofagocitosis a través de la expresión de la proteína antifagocítica M, la utilización de la proteína de unión a las inmunoglobulinas, la formación de una cápsula de ácido hialurónico y/o la producción de una peptidasa C5a que destruye o inactiva las sustancias quimiotácticas y opsoninas derivadas del complemento.³ En el foco infeccioso, la exotoxina citotóxica estreptolisina O (SLO) destruye los fagocitos que se aproximan. Las concentraciones más bajas de SLO (dis-

tales a la infección) estimulan la hiperadhesión de leucocitos polimorfonucleares a las células endoteliales, lo cual evita una respuesta inflamatoria eficaz del tejido y fomenta el daño vascular. En un huésped no inmunizado, la SLO, las exotoxinas estreptocócicas pirógenas (EPE) A, B, C, MF y SSA, y otros componentes estreptocócicos impulsan la «tormenta de citocinas», que causa hipotensión y leucostasis vascular, con las consiguientes lesiones microvasculares, shock, insuficiencia multiorgánica e incluso muerte.

PROTEÍNAS M

En la actualidad se conocen más de 80 serotipos diferentes de proteína M de estreptococos del grupo A. La proteína M tiene una estructura espiral compuesta por cuatro regiones de aminoácidos repetidos (A a D), una región rica en prolina/glicina que intercala la proteína en la pared de la célula bacteriana y un anclaje hidrófobo en la membrana. La región A, próxima al extremo N, es muy variable; los anticuerpos contra esta región confieren una protección específica de tipo, porque derriban las propiedades antifagocíticas de la proteína. Las regiones B a D más conservadas se unen a las proteínas reguladoras del complemento, causando una inhibición estérica de la unión de anticuerpos y el depósito de opsoninas derivadas del complemento y camuflando eficazmente el microorganismo de la vigilancia inmunitaria humoral. La cantidad de proteína M que produce una cepa infectante disminuye de forma progresiva durante la portación asintomática prolongada y la convalecencia que sigue a una infección.

PARED CELULAR, ÁCIDO LIPOTEICOICO, PROTEÍNA DE UNIÓN A LA FIBRONECTINA (PROTEÍNA F) Y FIMBRIAS

Muchos factores diferentes ayudan a los estreptococos del grupo A a adherirse a las células epiteliales del huésped. Los componentes del ácido lipoteicoico integrante de la pared celular median en las interacciones hidrófobas entre el patógeno y las células anfitrionas. La proteína de unión a la fibronectina (proteína F) fomenta la unión a la matriz extracelular de la célula anfitriona. Las fimbrias, prolongaciones flexibles que sobresalen hasta 3 μ m de la superficie de la célula bacteriana, median en la adhesión a las células epiteliales y promueven la formación de microcolonias y biopelículas.

CÁPSULA DE ÁCIDO HIALURÓNICO

Algunas cepas de *S. pyogenes* tienen cápsulas de ácido hialurónico. Estas cápsulas, que se unen a CD44 en las células epiteliales y actúan como factores antifagocíticos, contribuyen a la faringitis, la infección de tejidos blandos y las enfermedades invasivas.

ESTREPTOLISINA O

La SLO pertenece a una familia de citolisinas sumamente homólogas, con labilidad frente al oxígeno y dependencia del colesterol. Estas citolisinas producen una amplia zona de hemólisis β completa que rodea las colonias de *S. pyogenes* cultivadas en placas de agar sangre. Como su propio nombre indica, las citolisinas dependientes del colesterol se unen al colesterol de las membranas de las células eucariotas, donde abren poros de toxina-colesterol, y, en dosis altas, determinan una lisis celular a través de un mecanismo coloidosmótico. Las dosis sublétricas estimulan la disfunción de las células cardíacas, la liberación de gránulos leucocíticos y una leucostasis intravascular, y la obstrucción del flujo sanguíneo. Los títulos anti-SLO se utilizan en clínica para detectar infecciones recientes por estreptococos del grupo A y para facilitar el diagnóstico de síndromes postestreptocócicos, como la fiebre reumática aguda y la glomerulonefritis postestreptocócica. Cuando el nivel sérico de colesterol es alto, como en el síndrome nefrótico, el título anti-SLO puede elevarse de manera falsa.

ESTREPTOLISINA S

La estreptolisina S es una hemolisina asociada a las células que no se difunde al medio de agar. Ha costado mucho purificar y caracterizar esta proteína, cuya única función patógena podría ser una citotoxicidad directa o de contacto.

DESOXIRRIBONUCLEASAS A, B, C Y D

Después de una infección faríngea o cutánea, la expresión de desoxirrribonucleasas (DNasas) estimula la producción de anticuerpos anti-DNasas, en particular frente a la DNasa B de los estreptococos del grupo A. Las DNasas también contribuyen a la producción de citocinas, pero su importancia en este entorno no está clara.

HIALURONIDASA

La hialuronidasa hidroliza el ácido hialurónico en los tejidos más profundos, donde facilita la propagación de la infección a lo largo de los planos fasciales. Los títulos de la antihialuronidasa aumentan después de la infección por *S. pyogenes*, sobre todo de las cutáneas.

EXOTOXINAS PIRÓGENAS

Los tipos A, B y C de SPE también se llaman toxinas escarlatínicas o eritrógenas. Estas exotoxinas actúan como superantígenos que inducen una blastogénesis linfocítica y fiebre, suprimen la síntesis de anticuerpos y potencian el shock inducido por las endotoxinas. Las exotoxinas pirógenas y algunos fragmentos de la proteína M son inicialmente capaces de interactuar con ciertas regiones V_{β} del receptor de las células T, a pesar de la ausencia de procesamiento clásico de antígenos por parte de las células presentadoras de antígenos (e-fig. 274-1). Esta interacción determina una proliferación masiva de

linfocitos T clónicos, así como la estimulación de los macrófagos. Por eso, el síndrome de shock tóxico estreptocócico induce una producción de linfocinas (factor de necrosis tumoral β [TNF- β], interferón γ e interleucina 2 [IL-2]) y monocinas (TNF- α , IL-1 e IL-6) que da lugar a la «tormenta de citocinas», que a su vez media en el shock y la disfunción orgánica. Otros cinco superantígenos de los estreptococos del grupo A, incluidos el superantígeno estreptocócico (SSA) y el factor mitógeno (MF), también intervienen en la patogenia. Además, la SPE de tipo B, una proteasa de cisteína, podría contribuir a la patogenia de la fascitis necrosante y el shock por su capacidad para descomponer la pre-IL-1 β hacia la IL-1 β activa.

DINUCLEOTIDASA DE NICOTINA Y ADENINA (NADASA)

Desde mediados de la década de los ochenta se ha elevado la incidencia de las infecciones estreptocócicas invasivas por el grupo A. De acuerdo con estudios recientes, se observa una alta correlación entre la producción de NADasa por las cepas de estreptococos del grupo A aisladas de los pacientes durante este período, lo cual se corresponde con la aparición o reaparición epidemiológica de la fascitis necrosante y el síndrome de shock tóxico estreptocócico. En los neutrófilos, la NADasa altera la quimiotaxis y cambia la actividad de «estallido respiratorio».

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Faringitis

La faringitis es la infección por *S. pyogenes* más frecuente, y su incidencia máxima se da entre niños de 5 a 15 años. La infección se caracteriza por la aparición repentina de fiebre, dolor de garganta y adenopatías submandibulares. Es habitual la tiritona, pero no los escalofríos francos. La mayoría de los pacientes refieren dolor al tragar, pero la tos y la ronquera son raras. En la exploración física se aprecia edema de la úvula, hipertrofia habitual de las amígdalas, posibles petequias palatinas y eritema frecuente en la faringe con un exudado puntiforme o confluyente (fig. 274-1).

La faringitis aguda induce anticuerpos contra la proteína M, SLO, DNasa, hialuronidasa y, si están presentes, exotoxinas pirógenas. Aun sin tratamiento, el dolor, el edema y la fiebre de la faringitis aguda suelen remitir de manera espontánea en 3-6 días. Sin embargo, dependiendo de la cepa infectante, la faringitis también puede progresar hasta una infección supurativa de cabeza y cuello, escarlatina, bacteriemia, fiebre reumática o glomerulonefritis postestreptocócica. El síndrome de shock tóxico estreptocócico es una secuela poco habitual de la faringitis sintomática.

Si bien *S. pyogenes* es la causa más conocida de faringitis aguda (el 20-40% de los casos pediátricos y el 5-15% de los de adultos), su diagnóstico exclusivamente clínico no resulta fácil. El diagnóstico clínico solo resulta correcto en el 75% de los pacientes, incluso niños mayores o adolescentes con todos los signos característicos de la faringitis estreptocócica. La puntuación modificada Centor se diseñó para facilitar el diagnóstico y reducir el uso innecesario de antibióticos y pruebas de estreptococos (tabla 274-1; v. tabla 401-2). Si no se advierte alguno de los signos clásicos, la probabilidad de una faringitis estreptocócica se reduce considerablemente. Varias sociedades proponen evitar las pruebas estreptocócicas y los antibióticos si la puntuación modificada Centor es de 0 o 1.⁴ Los profesionales sanitarios pueden prescindir casi siempre de las pruebas en los niños menores de 3 años debido a las tasas bajas de complicaciones estreptocócicas en este grupo de edad.

Los frotis faríngeos para el cultivo de *S. pyogenes* siguen constituyendo la referencia diagnóstica. Las pruebas antigénicas rápidas en el lugar de atención muestran una sensibilidad del 58 al 96%. De conformidad con las directrices de la Infectious Diseases Society of America, un método popular consiste en obtener dos frotis de la superficie amigdalina o de la cara posterior de la faringe. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el lugar de atención podrían resultar más exactas, pero, aun así, omiten algunos casos confirmados por cultivo.⁵ Si se obtiene un resultado positivo en el primer frotis con una prueba antigénica rápida, se tratará al paciente con antibióticos y se desechará el



FIGURA 274-1. Faringitis estreptocócica aguda. El pus está presente en las criptas amigdalinas, y se ven algunas petequias palatinas. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

segundo frotis. Si la prueba rápida resulta negativa en un niño o un adolescente, se enviará la segunda muestra para cultivo y se suspenderá el tratamiento a menos que el cultivo dé positivo. En los adultos no suele ser necesario enviar la segunda muestra para cultivo debido a la baja incidencia de faringitis por estreptococos del grupo A en los adultos y al escaso riesgo de fiebre reumática aguda posterior, incluso si existe una faringitis por estreptococos del grupo A. La demora en la administración de antibióticos en casos de faringitis confirmada por estreptococos del grupo A parece razonable, porque el tratamiento agudo con antibióticos posee un efecto de mejora limitado sobre los síntomas agudos. Por otro lado, si el tratamiento se retrasa unos días, se reduce el uso innecesario de antibióticos y se siguen alcanzando los objetivos de prevenir la fiebre reumática y reducir la propagación de la enfermedad. Los antibióticos, con independencia del momento en que se administren, no reducen el riesgo de glomerulonefritis postestreptocócica.

Escarlatina

La escarlatina es un síndrome definido como una infección estreptocócica, casi siempre faringitis, fiebre y una erupción característica. El 90% de los casos de escarlatina se dan en niños de 2 a 8 años. La escarlatina sucede más durante los meses de invierno en las regiones templadas. La erupción suele empezar como pequeñas máculas planas y

TABLA 274-1 REGLA DE DECISIÓN CLÍNICA MODIFICADA CENTOR PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA FARINGITIS POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A EN NIÑOS Y ADULTOS

ETAPA 1: CALCULAR LA PUNTUACIÓN MODIFICADA CENTOR

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	PUNTOS
Temperatura > 38 °C	+1
Ausencia de tos	+1
Ganglios linfáticos cervicales anteriores hinchados y dolorosos	+1
Edema o exudado amigdalinos	+1
Edad de 3 a 14 años	+1
Edad > 44 años	-1

ETAPA 2: ESTABLECER EL ABORDAJE

PUNTUACIÓN	RIESGO DE INFECCIÓN ESTREPTOCÓCICA	PRUEBA RÁPIDA DE ANTÍGENOS Y/O CULTIVO	ANTIBIÓTICOS
≤ 0	1-2,5%	No	No
1	5-10%		
2	11-17%	Sí	Si la prueba es positiva
3	28-35%		
≥ 4	51-53%	No	Sí, empíricos

Adaptado de: McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA*. 2004;291(13):1587-1595.

TABLA 274-2 DEFINICIÓN DEL SÍNDROME DE SHOCK TÓXICO ESTREPTOCÓCICO

A. DEFINICIÓN

Caso definitivo	Enfermedad que cumple los criterios B1 y C (1 y 2)
Caso probable	Enfermedad que cumple los criterios B2 y C (1 y 2) si no se descubre ninguna otra causa de enfermedad

B. AISLAMIENTO DE ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

- De un lugar habitualmente estéril (p. ej., sangre; líquido cefalorraquídeo, pleural o peritoneal; biopsia de tejido; herida quirúrgica)
- De un lugar no estéril (p. ej., faringe, esputo, vagina, lesión superficial de la piel)

C. SIGNOS CLÍNICOS DE INFECCIÓN GRAVE

- Hipotensión (p. ej., presión arterial sistólica ≤ 90 mmHg en adultos o situada bajo el quinto percentil para la edad en niños)
- Dos o más de los signos siguientes:
 - Alteración de la función renal (es decir, creatinina ≥ 2 mg/dl en adultos, o ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad para la edad o ≥ 2 veces la creatinina basal en personas con enfermedad renal conocida)
 - Coagulopatía (es decir, plaquetas ≤ 100,000/μl o coagulación intravascular diseminada)
 - Alteración hepática (es decir, niveles de aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT] o bilirrubina total ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad para la edad o ≥ 2 veces el valor basal en personas con hepatopatía conocida)
 - Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
 - Erupción macular eritematosa generalizada con posible descamación
 - Necrosis de tejidos blandos (p. ej., fascitis necrosante, miositis o gangrena)

Adaptado de: The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. *JAMA*. 1993;269(3):390-391.

eritematosas en el tronco 1 o 2 días después de que debute la enfermedad. La erupción evoluciona hacia pápulas diminutas, que otorgan a la piel una sensación de «papel de lija» al propagarse a las extremidades; no afectan a las palmas ni a las plantas. La erupción puede acentuarse en los pliegues cutáneos y en las flexuras como el codo (líneas de Pastia). Otras características son la rubefacción malar con palidez peribucal y el aumento de tamaño de las papilas linguales (lengua aframbuesada). A medida que la erupción va remitiendo en el curso de 6 a 9 días, las palmas y las plantas se suelen descamar. La patogenia de la escarlatina se sigue sin comprender del todo, pero las EPE parecen contribuir. Desde el advenimiento del tratamiento con penicilina, la escarlatina se ha tornado rara, si bien se han notificado brotes recientes en Inglaterra,⁶ Australia⁷ y China.⁸

Impétigo y ecema

El impétigo (cap. 412) se da con más frecuencia en niños de 2 a 5 años. Puede ocurrir durante todo el año en las zonas tropicales, pero sobre todo en verano en los climas templados. Entre los factores de riesgo para el impétigo se encuentran la higiene deficiente y la malnutrición. La piel intacta se coloniza, y las abrasiones menores u otros traumatismos posteriores determinan una infección de la capa de queratina superficial de la piel. En 10-14 días aparecen una o varias lesiones con una costra gruesa de color dorado. El ecema es una forma ulcerosa de impétigo caracterizada por erosiones de la dermis. En el pasado, el impétigo no bulloso, tal como se describe aquí, se diagnosticaba de manera segura como estreptocócico y se diferenciaba del impétigo bulloso por *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, últimamente se ha aislado *S. aureus* de cada vez más impétigos no bullosos en el contexto del fracaso penicilínico. La tinción de Gram y el cultivo de exudados de las lesiones cutáneas permiten determinar si la causa se debe a estreptococos del grupo A o a *S. aureus*.

Erisipela

La erisipela (cap. 412), causada exclusivamente por *S. pyogenes*, se caracteriza por la aparición repentina de edema y eritema en la cara o las extremidades. La infección se da más en lactantes y personas mayores. La infección se limita a la capa superior de la dermis y afecta de manera llamativa a los linfáticos, lo que explica los márgenes elevados y perfectamente definidos sobre el plano de la piel circundante, en particular a lo largo del pliegue nasolabial; no se observan las lesiones costrosas del impétigo que afectan a la capa superficial de queratina de la piel. Otros rasgos diferenciadores de la erisipela son la erupción rojo escarlata o asalmonada, el dolor intenso y la progresión rápida. Las ampollas flácidas surgen en el segundo o tercer día, pero la infección rara vez se extiende a los tejidos blandos más profundos.

Celulitis

La celulitis (cap. 412) es una infección del tejido subcutáneo que otorga un tinte rosado a la piel y produce bordes menos definidos que la erisipela. La celulitis por estreptococos del grupo A no suele ser purulenta. La celulitis purulenta suele obedecer a especies de estafilococos. Entre los factores de riesgo para la celulitis estreptocócica figuran la alteración del drenaje linfático, la insuficiencia venosa, el edema, la obesidad y la alteración de la barrera cutánea a causa de heridas o dermatofitosis (p. ej., tiña del pie).

Infecciones graves por estreptococos del grupo A Bacteriemia

La bacteriemia por estreptococos del grupo A es bastante poco común en la era antibiótica, y la endocarditis, aún menos. A diferencia de la faringitis, la escarlatina y el impétigo, la bacteriemia afecta más a las personas mayores y a los recién nacidos. Las excepciones a estos dos extremos etarios son los consumidores de drogas ilícitas por vía parenteral y adultos de mediana edad, por lo demás, sanos que sufren una bacteriemia como parte de una infección necrosante de los tejidos blandos o un síndrome de shock tóxico estreptocócico. La bacteriemia no complicada se trata con penicilina.

Sepsis puerperal

Los pacientes con sepsis puerperal por *S. pyogenes* suelen presentar fiebre, dolor abdominal e hipotensión sin taquicardia ni leucocitosis. La mortalidad materna es mayor cuando la infección se produce dentro de los 4 días siguientes al parto o durante el último trimestre. La incidencia se aproxima a 6 casos por cada 100.000 nacidos vivos, y la tasa de letalidad, al 3,5%. En los años cincuenta del siglo XIX, la transmisión nosocomial era la norma en Europa y EE. UU. En los tiempos modernos, la transmisión nosocomial todavía sucede, pero, como las mujeres reciben el alta domiciliaria a las 48 h, la infección se puede contraer en el domicilio, sobre todo si los niños pequeños de la familia han sufrido una faringitis estreptocócica reciente o son portadores de estreptococos del grupo A.

Fascitis necrosante/infección necrosante de tejidos blandos

La fascitis necrosante es una infección del tejido subcutáneo y las fascias profundas que se caracteriza por una necrosis extensa y de propagación rápida (gangrena) de la piel y las estructuras subyacentes.⁹ La fascitis necrosante estreptocócica puede comenzar en un lugar con un traumatismo trivial (p. ej., una quemadura, una picadura de insecto o una lesión de varicela) o en una incisión quirúrgica. Sin embargo, la mitad de los pacientes con fascitis necrosante experimentan una infección sin una clara puerta de entrada. En estos casos, la infección «críptica» comienza en los tejidos profundos en una zona de distensión muscular, equimosis u otra lesión traumática no penetrante. Si el paciente

presenta una fascitis necrosante con puerta de entrada, experimentará calor, eritema, edema y dolor local que se extenderá enseguida (en 24 h) en sentido proximal y distal. Durante el segundo día, el color rojo del eritema suele virar a púrpura y luego a azul, y el paciente presenta vesículas y ampollas que contienen un líquido amarillo claro. La bacteriemia está presente con frecuencia y pueden ocurrir abscesos metastásicos. Al cuarto o quinto día aparecen alteraciones gangrenosas francas en la piel afectada, seguidas de una descamación extensa. El proceso puede evolucionar de manera inexorable y cubrir grandes zonas del cuerpo a menos que se tomen medidas de contención. El paciente con fascitis necrosante estreptocócica acude sumamente postrado, con mal aspecto y fiebre alta. Las tasas de mortalidad son altas (30-60%), incluso con un tratamiento adecuado a base de antibióticos, fasciotomía agresiva y desbridamiento quirúrgico.

Entre los pacientes con fascitis necrosante/mionecrosis críptica por *S. pyogenes* sin una clara puerta de entrada bacteriana no se advierten los signos cutáneos clásicos iniciales de un proceso necrosante. Debido a este silencio clínico, el diagnóstico correcto se pasa por alto o se retrasa en muchos casos hasta que el paciente manifiesta un shock sistémico y una insuficiencia orgánica. Esta demora explica la morbilidad y la mortalidad tan altas (70-85%). Un dolor desproporcionado a la lesión inicial suele constituir un indicio clínico esencial de una infección profunda. Las radiografías, tomografías computarizadas (TC) y resonancias magnéticas (RM) habituales podrían revelar un edema localizado de los tejidos profundos, pero, en general, no se aprecia un absceso franco o la formación de gas. Por eso, estas técnicas no aportan el diagnóstico definitivo. La taquicardia inexplicable, una clara desviación hacia la izquierda y un nivel elevado de creatina fosfocinasa pueden constituir indicios fundamentales para diagnosticar las infecciones necrosantes de los tejidos blandos, y su presencia obliga a una inspección quirúrgica inmediata de los tejidos profundos. La tinción de Gram del líquido aspirado revela cadenas de cocos grampositivos y pocos o ningún leucocito. Del mismo modo, la biopsia con cortes por congelación facilita el diagnóstico de la fascitis necrosante.

Mionecrosis

La mionecrosis es una infección invasiva y destructiva del músculo y las estructuras relacionadas. Entre los microorganismos grampositivos, *S. pyogenes* sigue siendo el agente etiológico más frecuente. Este dato contrasta con la miostitis, que se define estrictamente como una infección purulenta localizada del músculo, en la que rara vez interviene *S. pyogenes*. En la mionecrosis, es probable que los microorganismos sufran una propagación hematogena desde la faringe hasta los tejidos blandos profundos, aunque la faringitis estreptocócica precedente o concomitante no constituye un requisito previo imprescindible. La toxicidad sistémica es habitual, y la mortalidad resulta alta (30-80%).

Síndrome de shock tóxico estreptocócico

El síndrome de shock tóxico estreptocócico se define con más detalle en la tabla 274-2, pero, en principio, corresponde a cualquier infección estreptocócica que se asocie a la aparición repentina de shock e insuficiencia orgánica. Los casos definitivos son aquellos en los que se aísla *S. pyogenes* de una región corporal normalmente estéril. Los primeros casos de síndrome de shock tóxico estreptocócico definitivo se describieron a mediados y finales de la década de los ochenta. Las notificaciones iniciales del síndrome de shock tóxico estreptocócico se dieron en adultos, pero también afecta a los niños. La diabetes mellitus y el alcoholismo parecen contribuir, pero muchos de los afectados no muestran ninguna enfermedad de base ni inmunodepresión. Esto contrasta bastante con las revisiones sobre bacteriemia por *S. pyogenes* de hace varias décadas, en las que la bacteriemia afectaba sobre todo a los más pequeños o más ancianos o a pacientes con trastornos predisponentes, como cáncer, insuficiencia renal, quemaduras graves o inmunodepresión yatrogénica. El síndrome de shock tóxico estreptocócico rara vez sucede como consecuencia de una faringitis estreptocócica sintomática, sino más bien de soluciones de continuidad en la piel y las mucosas. Se ha propuesto que el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para combatir el dolor asociado a la distensión muscular, los traumatismos, la varicela o el parto aumenta el riesgo y la gravedad de la infección. Sin duda, los AINE pueden enmascarar los primeros signos y síntomas de infección estreptocócica, y ello retrasa el diagnóstico y el tratamiento y aumenta la mortalidad. No obstante, cierta evidencia empírica indica que los AINE no selectivos (p. ej., ibuprofeno, ketorolaco) aceleran activamente el curso de la enfermedad y empeoran los resultados. Se están llevando a cabo estudios para resolver esta cuestión.

La primera fase del síndrome de shock tóxico estreptocócico comienza con un pró-drome similar a la gripe caracterizado por fiebre, escalofríos, mialgias, náuseas, vómitos y diarrea. La hipotensión sigue entre 24 y 48 h después. La confusión aparece en más de la mitad de los pacientes. La fase 2 se caracteriza por taquicardia, taquipnea, aumento del dolor y fiebre persistente. En los niños con varicela, la toxicidad o la persistencia de la fiebre durante más de 4 días obligan siempre a sospechar el síndrome de shock tóxico estreptocócico. En la fase 3 surgen el shock y la insuficiencia orgánica. Las pruebas de laboratorio revelan una alteración de la función renal y valores normales o una elevación ligera del recuento leucocítico con una desviación profunda hacia la izquierda, albúmina baja y calcio bajo. La acidosis metabólica ocurre en la fase 3 de la enfermedad. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se instaura en el 55% de los pacientes con síndrome de shock tóxico estreptocócico, por lo que la gasometría sanguínea ayuda a evaluar la necesidad de ventilación mecánica.

Neumonía

La neumonía por *S. pyogenes* se asocia con frecuencia a enfermedades pulmonares crónicas o infecciones virales previas, como gripe, sarampión o varicela. En un tercio o menos de los casos se recogen antecedentes de infección respiratoria alta por estreptococos. El inicio suele ser brusco, y la enfermedad se caracteriza por fiebre, escalofríos, disnea, tos con esputo con estrías sanguinolentas y dolor pleurítico. El cuadro pulmonar corresponde a bronconeumonía; la consolidación no es habitual. El empiema tiene lugar en un 30-40% de los casos, suele aparecer en las primeras etapas de la enfermedad y se caracteriza por cantidades copiosas de líquido serosanguinolento fino. La bacteriemia se da en un 10-15% de los casos. La mortalidad ha resultado generalmente baja con la penicilina y el drenaje adecuado del empiema, pero se eleva más en las personas mayores.

TRATAMIENTO

Tto

Sensibilidad a los antimicrobianos

Los estreptococos del grupo A siguen siendo sensibles a la penicilina *in vitro* y representan el medicamento inicial preferido para tratar la infección. Las cefalosporinas constituyen una alternativa razonable a la penicilina en algunos casos debido a su facilidad de administración. La clindamicina se utilizará junto con la penicilina en infecciones graves por estreptococos del grupo A, porque impide la producción de exotoxinas por los estreptococos que median en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se han descrito fracasos terapéuticos en pacientes con infecciones graves por *S. pyogenes* si existe resistencia a la clindamicina. En EE. UU., la resistencia a la clindamicina se eleva hasta el 15%.¹⁰ En otras naciones, la resistencia parece mucho mayor. En China, por ejemplo, el 95,5% de las cepas de los estreptococos del grupo A causantes de la escarlatina son resistentes a la clindamicina. La resistencia a la clindamicina puede ser constitutiva o inducible. La resistencia inducible surge tras la exposición a un macrólido y se reconoce en el laboratorio empleando un disco de eritromicina en la prueba de difusión de doble disco.

En los pacientes hipersensibles a la penicilina, la clindamicina o los macrólidos representan medicamentos de segunda línea. Al igual que con la clindamicina, la resistencia a los macrólidos está aumentando. En un estudio europeo de cepas de *S. pyogenes* de 10 países, la prevalencia de la resistencia a la eritromicina había aumentado del 29,3% en 2002 y 2003 al 45,7% en 2004 y 2005. Los países con mayor uso de eritromicina mostraron mayores tasas de resistencia. Las fluoroquinolonas sirven como alternativa para las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos por estreptococos del grupo A de pacientes hipersensibles a la penicilina en zonas donde la resistencia a la clindamicina y los macrólidos sea elevada. La resistencia a las fluoroquinolonas es rara. La vancomicina representa otra opción para la terapia intravenosa. La resistencia a las tetraciclinas de los estreptococos del grupo A es habitual y, por tanto, no se utilizarán estos medicamentos a menos que se conozca la sensibilidad. La asociación trimetoprima-sulfametoxazol carece de actividad contra los estreptococos del grupo A y, por eso, tampoco debe utilizarse sola frente a infecciones por posibles estreptococos del grupo A.

Infecciones específicas

En la *faringitis*, la penicilina (penicilina oral VK, 250 mg tres veces al día o 500 mg dos veces al día durante 5-10 días, o penicilina benzatina inyectable, 1,2 millones de unidades cada 4 semanas) representa el tratamiento de elección, porque es rentable y tiene un espectro de actividad reducido y una eficacia confirmada desde hace mucho tiempo (cap. 401).¹¹ La cefuroxima axetilo (250 mg dos veces al día durante 5-10 días) también surte eficacia como tratamiento primario y frente a la infección persistente. Los pacientes con infecciones recurrentes confirmadas deben recibir clindamicina (300 mg por vía oral tres veces al día durante 10 días) o amoxicilina-clavulánico (875 mg por vía oral dos veces al día, o 500 mg tres veces al día durante 10 días). Para pacientes con alergia a la penicilina, la azitromicina (500 mg/día durante 3 días o una dosis única de 2 g) es otra alternativa.

En la *escarlatina*, el tratamiento recomendado consiste en la administración de 1,2 millones de unidades de penicilina G benzatina por vía intramuscular o de 250 mg (cuatro veces al día durante 10 días) de penicilina VK por vía oral. La mayoría de los pacientes se recuperan después de 4 o 5 días, y la erupción suele remitir por completo en unas semanas.

En el *impétigo* y el *ectima*, la mupirocina¹² tópica al 2% o la retapamulina (un novedoso antibacteriano pleuromutilínico) es tan eficaz como los antibióticos orales y puede reducir la probabilidad de contagio de los estreptococos a otras personas. La penicilina (penicilina VK 250 mg cuatro veces al día durante 10 días) es un tratamiento de primera línea para el ectima o el impétigo estreptocócicos presentes en varios lugares de la piel. Si *S. aureus* contribuye a la infección, el tratamiento se realizará con una penicilina semisintética resistente a las penicilinas (p. ej., dicloxacilina, 250 mg por vía oral cuatro veces al día) o con una cefalosporina (p. ej., cefalexina, 250 mg por vía oral cuatro veces al día) si la cepa es sensible a la meticilina, o doxiciclina (100 mg tres veces al día durante 10 días) o clindamicina (300 mg tres veces al día durante 10 días) si la cepa es resistente a la meticilina. Ninguno de estos tratamientos previene la glomerulonefritis postestreptocócica.

En la *erisipela*, el tratamiento se realiza con una penicilina oral (p. ej., penicilina, VK 250 mg cuatro veces al día durante 10 días) o, si se sospecha *S. aureus* sensible a la meticilina, con dicloxacilina oral (500 mg cuatro veces al día) durante 10 días. El desbridamiento quirúrgico no está indicado. La fiebre, el dolor y el

enrojecimiento intenso suelen disminuir enseguida, pero el edema puede progresar en el tiempo a pesar del tratamiento. La piel afectada se descama a los 5-10 días de la enfermedad.

En la *celulitis*, los regímenes orales de antibióticos suelen ser tan eficaces como los intravenosos.¹³ La penicilina VK (250-500 mg cuatro veces al día durante 10 días) suele resultar eficaz frente a la celulitis estreptocócica. Cuando cueste diferenciar entre infecciones estreptocócicas y estafilocócicas de la piel y los tejidos blandos, se utilizará una penicilina resistente a la penicilinas. Entre las opciones se encuentran la cefalexina¹⁴ oral (500 mg cuatro veces al día durante 10-14 días), la clindamicina (300-450 mg cuatro veces al día durante 10 días) o la trimetoprima-sulfametoxazol (160/800 mg dos veces al día durante 10 días),¹⁵ dependiendo de los patógenos sospechosos, el huésped y la gravedad de la toxicidad general. La vancomicina intravenosa más la ceftazidima intravenosa (15 mg/kg dos veces al día y 0,5-1 g tres veces al día, respectivamente, hasta que la respuesta clínica permita la transición a la medicación oral) puede reservarse para los casos graves. En los pacientes alérgicos a la penicilina, se utilizará una cefalosporina de primera generación si la hipersensibilidad no es inmediata. La clindamicina, el linezolid o la vancomicina se pueden administrar a pacientes con hipersensibilidad anafiláctica a los antibióticos β-lactámicos. La penicilina (250 mg dos veces al día) previene de manera eficaz la celulitis recurrente.¹⁶

La *bacteriemia no complicada* se trata con penicilina intravenosa (3-4 millones de unidades cada 4 h). El tratamiento antibiótico empírico inicial de la *fascitis necrosante* debe ser amplio para abarcar la posible infección polimicrobiana con vancomicina o linezolid más piperacilina-tazobactam o un carbapenem, o más ceftriaxona y metronidazol. Una vez confirmada la fascitis necrosante por estreptococos del grupo A, se pueden reemplazar los antibióticos por penicilina más clindamicina. Las recomendaciones de tratamiento en la *mionecrosis* son las mismas que en la fascitis necrosante, incluidos la intervención quirúrgica y los antibióticos.

La *neumonía* se puede tratar con amoxicilina-clavulánico (300-125 mg cada 6 h durante 5-7 días) o con levofloxacino (750 mg al día), moxifloxacino (400 mg al día) o gatifloxacino (320 mg al día) durante 5 días. La neumonía adquirida en el hospital requiere regímenes más agresivos.

En el *síndrome de shock tóxico*, el tratamiento obliga a un control rápido y agresivo del foco, que incluye la exploración quirúrgica y el desbridamiento de la probable infección estreptocócica profunda. La reposición de líquidos y la terapia antimicrobiana precoz resultan imprescindibles. Al principio, se debería instituir una cobertura antimicrobiana empírica de amplio espectro frente al shock séptico.¹¹ Una vez confirmada la presencia etiológica de *S. pyogenes*, se recomienda penicilina G por vía intravenosa (3-4 millones de unidades cada 4 h) y clindamicina por vía intravenosa (600-900 mg cada 8 h durante 10-15 días), seguidas de tratamiento oral. Esta recomendación se basa en gran medida en: 1) estudios realizados en animales de experimentación y algunos informes en seres humanos sobre la mayor eficacia de la clindamicina frente a la penicilina como tratamiento de la fascitis necrosante y la mionecrosis, y 2) el hecho de que, hasta hace poco, rara vez se hubieran notificado resistencias a la clindamicina. La eficacia superior de la clindamicina se ha atribuido a su capacidad para suprimir la producción de los principales factores de virulencia de *S. pyogenes* y al hecho de que, a diferencia de la penicilina, su mecanismo de acción no depende del estado fisiológico del organismo. Además, en algunas publicaciones, la clindamicina suprime la producción de citocinas proinflamatorias por las células mononucleares humanas y, en consecuencia, podría mitigar la tormenta de citocinas responsable de las manifestaciones generales de los síndromes de shock tóxico.¹² La penicilina se incluye en la recomendación actual de tratamiento, en gran parte porque *S. pyogenes* sigue mostrando una sensibilidad universal *in vitro* y cubre la posible resistencia a la clindamicina. No se aconseja la profilaxis secundaria sistemática contra la infección estreptocócica a los contactos domiciliarios de los pacientes índice. La quimioprofilaxis se puede plantear de manera individual a contactos con factores de riesgo.

Fiebre reumática aguda y cardiopatía reumática

La fiebre reumática aguda (FRA) es el resultado de una respuesta autoinmunitaria a una infección por estreptococos del grupo A. La cardiopatía reumática (CR) es una secuela a largo plazo de uno o varios episodios de FRA (cap. 66). La incidencia de la FRA y la CR es baja en los países desarrollados, pero sigue suponiendo una carga de morbilidad importante en las naciones con escasos recursos y en las poblaciones con hacinamiento y acceso deficiente a la atención sanitaria. En estas zonas, las infecciones superficiales por *S. pyogenes* no tratadas, como la faringitis, pueden originar una FRA posterior. Cuesta saber la incidencia de la FRA, porque en muchos entornos faltan herramientas diagnósticas. En 2015, las estimaciones mundiales revelaban 33,4 millones de casos de CR y 319.400 muertes; la máxima prevalencia de CR y la máxima mortalidad por CR (normalizada por edades) se registraron en Oceanía, Asia meridional y el centro de África subsahariana.¹³

Fiebre reumática aguda

La FRA se da más en niños de 5 a 15 años de edad.¹⁴ La CR suele obedecer a infecciones recurrentes y a daños acumulados en las válvulas cardíacas, por lo que su prevalencia máxima ocurre en la tercera y la cuarta décadas de la vida. La FRA afecta por igual a hombres y mujeres, pero la CR es más habitual en las mujeres.

La FRA aparece unas 2 semanas después de la infección aguda por estreptococos, y los síntomas suelen durar de 2 a 4 semanas. Las manifestaciones de la FRA consisten en fiebre (> 90%), poliartrosis de grandes articulaciones (75%), carditis (> 50%), corea (30%), nódulos subcutáneos (< 10%) y eritema marginado (< 10%). Los AINE reducen rápidamente el dolor de la artritis, y la ausencia de mejora sintomática obliga al clínico a sospechar otras causas de artritis. El líquido sinovial de la FRA es estéril con un predominio de linfocitos. La FRA puede afectar a todas las estructuras del corazón, pero la más relevante desde el punto de vista clínico es la valvulitis mitral y, con menor frecuencia, la valvulitis aórtica, que al principio determina una insuficiencia valvular (cap. 66). Los pacientes presentan soplos cardíacos característicos, y para confirmar los hallazgos clínicos se solicitará un ecocardiograma. La corea (corea de Sydenham, danza de San Vito) de la FRA se caracteriza por movimientos involuntarios, arrítmicos y sin un propósito claro del cuerpo, las extremidades y la cara. La corea suele resultar más pronunciada en uno de los lados del cuerpo. La corea cesa durante el sueño. El eritema marginado se caracteriza por máculas o pápulas rosadas, no pruriginosas, que se blanquean y propagan con un patrón serpiginoso hacia el tronco y las regiones proximales de los miembros. Cuando aparecen nódulos subcutáneos, suelen medir de 0,5 a 2 cm de diámetro, no duelen y se localizan sobre prominencias óseas o tendones extensores. En la FRA se observa de vez en cuando una frecuencia cardíaca rápida durante el sueño y taquicardia desproporcionada a la fiebre. Los marcadores inflamatorios suelen elevarse, y el electrocardiograma muestra a veces un intervalo PR prolongado. La anemia normocrómica y normocítica y la leucocitosis son frecuentes.

No existe ninguna prueba definitiva de la FRA. El diagnóstico se basa en una serie de criterios, de los cuales los más utilizados son los de Jones (tabla 274-3).¹⁵ Estos se revisaron en 2015 para ampliar su implementación a las poblaciones de riesgo bajo y alto. A los efectos de los criterios de Jones, se definieron como poblaciones de bajo riesgo las que tenían una incidencia de FRA inferior a 2 por cada 100.000 escolares y año o una prevalencia de FRA en todas las edades inferior o igual a 1 por cada 1.000 habitantes y año. Los criterios de Jones para poblaciones de bajo riesgo se centran en una alta especificidad para evitar un diagnóstico positivo falso. En las poblaciones con mayor riesgo de FRA, los criterios de Jones enfatizan la alta sensibilidad para reducir los diagnósticos falsos negativos.

La fisiopatología de la FRA no se comprende bien. La lesión de los tejidos está mediada por un mecanismo inmunitario desencadenado por una semejanza molecular. Las similitudes entre el agente infeccioso y la proteína humana determinan una activación cruzada de anticuerpos y células T en el tejido humano. La carditis es el resultado de la unión de anticuerpos y la infiltración del corazón por células T; la artritis transitoria obedece a los inmunocomplejos particulares; la corea es el resultado de la unión de anticuerpos a los ganglios basales, y las manifestaciones cutáneas se explican por reacciones de hipersensibilidad tardía.

El abordaje de la FRA comienza con una cuidadosa evaluación para descartar otras causas de los síntomas. La FRA es un diagnóstico de exclusión. Las personas con FRA precisan ingreso hospitalario. La erradicación de los estreptococos del grupo A de la faringe y la profilaxis secundaria se realizarán con penicilina G benzatina intramuscular cada 4 semanas durante un mínimo de 10 años (y en algunos casos de manera indefinida). Otras opciones

menos favorables y eficaces son la penicilina oral, la sulfadiacina oral o un macrólido oral (para pacientes alérgicos a las penicilinas y a las sulfamidas). Tradicionalmente, el tratamiento de primera línea de los síntomas articulares se ha realizado con ácido acetilsalicílico. El naproxeno y el ibuprofeno se han utilizado con buenos resultados en pequeños estudios. El tratamiento con un AINE se mantendrá hasta que hayan desaparecido todos los síntomas de la FRA, no solo los articulares. Para ello se suelen necesitar de 1 a 2 semanas. La carditis se combate tratando la insuficiencia cardíaca asociada con diuréticos, restricción de líquidos y reposo en cama. En casos graves, algunos expertos recomiendan el uso de glucocorticoides sistémicos, aunque no hay evidencia de alta calidad. La cirugía valvular rara vez se necesita en la FRA, si bien puede resultar útil en caso de rotura aguda de una valva. La corea reumática no suele requerir tratamiento y remite en semanas o meses.

Cardiopatía reumática

Del 35 al 72% de los pacientes con FRA sufren carditis clínica, y otro 18% sin ningún síntoma clínico muestra carditis en un ecocardiograma.¹⁶ Algunas personas con carditis experimentan una resolución completa de las anomalías cardíacas, y otras, CR. La resolución de la carditis es más probable durante el primer año después de la carditis aguda.

La CR, a diferencia de la FRA, que es una pancarditis, afecta casi exclusivamente a las válvulas (cap. 66).¹⁷ La CR daña la válvula mitral en la práctica totalidad de las ocasiones, y la válvula aórtica, en un 20-30% de los casos. La válvula pulmonar rara vez se lesiona, y la válvula tricúspide presenta signos histológicos de lesión en un 15-40% de los pacientes, pero la enfermedad tricúspide carece, en general, de repercusión clínica. La ecocardiografía permite evaluar la CR. La insuficiencia mitral es la lesión valvular más común en la CR. La estenosis mitral también puede ocurrir después de la cicatrización progresiva de las valvas mitrales. La CR es la causa más común de estenosis mitral en todo el mundo. Cuando se afecta la válvula aórtica, se observa más insuficiencia que estenosis. Las personas con CR precisan profilaxis secundaria, como se ha esbozado antes, con penicilina G benzatina intramuscular. La FRA recurrente puede empeorar la CR y lo mejor es prevenirla.

Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios pediátricos asociados a infecciones estreptocócicas

Se ha formulado la hipótesis de que las infecciones por estreptococos del grupo A se relacionan con la aparición aguda del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y los tics en la infancia.¹⁸ Este fenómeno se conoce como trastorno neuropsiquiátrico autoinmunitario pediátrico asociado a infecciones estreptocócicas (PANDAS). El PANDAS es un subtipo del síndrome neuropsiquiátrico pediátrico de inicio agudo (PANS). El PANS es un TOC de inicio brusco o un brote de síntomas neuropsiquiátricos ya conocidos, incluido el TOC, en niños. No todos los PANS se asocian a infección estreptocócica, pero todos los PANDAS lo hacen, al menos de forma temporal, a una infección estreptocócica. Pese a su controversia, el PANDAS se define como TOC, tics o movimientos «para tocar el piano» de los dedos de las manos y los pies (parecidos a una corea) de niños que han sufrido una infección estreptocócica. A veces también se observan enuresis, ansiedad por separación, regresión del aprendizaje y dificultades para la escritura. La infección por *S. pyogenes* parece desencadenar la elaboración de autoanticuerpos anti-encefálicos contra los receptores de dopamina, lo que provoca síntomas neuropsiquiátricos en algunas personas. No se conoce ningún tratamiento del PANDAS, pero se están examinando antibióticos para el tratamiento primario y la prevención secundaria de las infecciones recidivantes.

Glomerulonefritis postestreptocócica

La glomerulonefritis postestreptocócica es una glomerulonefritis postinfecciosa, mediada por inmunocomplejos, que se asocia a una infección previa de la piel o la faringe por estreptococos del grupo A o en ocasiones por estreptococos de los grupos C o G. (V. también cap. 113.) Los inmunocomplejos se forman en los glómerulos e inducen una respuesta inflamatoria, que incluye la activación del sistema de complemento con disminución de los niveles circulantes de C3. Tradicionalmente, el paciente tipo con glomerulonefritis postestreptocócica era un niño de 2 a 18 años, y la relación de masculinidad alcanzaba 2:1. La latencia entre la infección inicial por estreptococos y la nefritis varía entre 7 y 10 días después de la infección faríngea y entre 2 y 4 semanas después de la infección cutánea. La glomerulonefritis postestreptocócica se suele manifestar como un síndrome nefrítico con hematuria, edema, hipertensión y oliguria. En raras ocasiones, se presenta como síndrome nefrótico o glomerulonefritis rápidamente progresiva con formación de semilunas. En los casos típicos, los síntomas desaparecen en 2-7 días. La enfermedad asintomática es de cuatro a cinco veces más frecuente que la sintomática, y se manifiesta como microhematuria y un descenso en los niveles séricos de complemento. En las personas mayores con glomerulonefritis postestreptocócica, la azoemia, la insuficiencia cardíaca y la proteinuria de rango nefrótico ocurren más veces que en los niños.

La glomerulonefritis postestreptocócica, al igual que otras complicaciones postinfecciosas de la infección estreptocócica, es poco habitual en los países desarrollados. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, la incidencia anual de la enfermedad es de 9 casos por cada 100.000 habitantes. El pronóstico a corto plazo en los niños es excelente, pero los adultos tienen una mortalidad temprana, en parte debida a enfermedades cardiovasculares y otras. La aparición tardía de enfermedad renal terminal es poco común, a menos que concurren otros factores para la enfermedad renal (p. ej., diabetes mellitus).

TABLA 274-3 CRITERIOS REVISADOS DE JONES PARA LA FIEBRE REUMÁTICA AGUDA

A. DEFINICIÓN	
FRA inicial	2 criterios mayores o 1 mayor más 2 menores
Recidivante	2 mayores, o 1 mayor y 2 menores, o 3 menores
B. CRITERIOS MAYORES	
POBLACIONES DE BAJO RIESGO*	POBLACIONES DE RIESGO MODERADO Y ALTO
Carditis, valvulitis ecocardiográfica clínica y/o subclínica	Carditis, valvulitis ecocardiográfica clínica y/o subclínica
Artritis, poliarticular	Artritis, monoarticular o poliarticular
Corea	Corea
Eritema marginado	Eritema marginado
Nódulos subcutáneos	Nódulos subcutáneos
C. CRITERIOS MENORES	
POBLACIONES DE BAJO RIESGO	POBLACIONES DE RIESGO MODERADO Y ALTO
Poliartralgias	Monoartralgia
Fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
VSG ≥ 60 mm y/o CRP ≥ 3 mg/dl	VSG ≥ 30 mm y/o CRP ≥ 3 mg/dl
Intervalo PR prolongado (a menos que la carditis sea un criterio mayor)	Intervalo PR prolongado (a menos que la carditis sea un criterio mayor)

*Las poblaciones de bajo riesgo son las que tienen una incidencia de FRA de < 2 por cada 100.000 escolares y año o una prevalencia de cardiopatía reumática a cualquier edad ≤ 1 por cada 1.000 habitantes y año.

FRA, fiebre reumática aguda; CRP, proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular. Adaptado de: Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(20):1806-1818.

Los análisis serológicos de anticuerpos contra antígenos de *S. pyogenes*, como SLO y DNasa B, ayudan al diagnóstico retrospectivo de infecciones previas por *S. pyogenes* si se sospecha una glomerulonefritis postestreptocócica. El aumento de los anticuerpos sucede de 7 a 14 días después de que se manifieste la enfermedad, y alcanza el máximo entre 3 y 4 semanas después de la infección. La biopsia renal rara vez se necesita, pero deberá considerarse cuando haya dudas diagnósticas.

TRATAMIENTO

Tto

Si la infección estreptocócica sigue presente cuando se diagnostique la glomerulonefritis postestreptocócica, precisa tratamiento. En epidemias de glomerulonefritis postestreptocócica, se ha comprobado que la profilaxis antibiótica de los contactos domiciliarios reduce el número de casos de glomerulonefritis postestreptocócica. Por lo demás, el tratamiento de la glomerulonefritis postestreptocócica es de soporte: corrección de la sobrecarga de volumen y de la hipertensión con diuréticos de asa, restricción de sal y antihipertensivos.

STREPTOCOCCUS AGALACTIAE (ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B)

DEFINICIÓN

Streptococcus agalactiae contiene el antígeno del grupo B de Lancefield en la superficie y por eso se denomina estreptococo del grupo B. *S. agalactiae* se identificó por primera vez como causa de mastitis bovina. Los estreptococos del grupo B colonizan el tracto genital, el tubo digestivo y, en ocasiones, las vías respiratorias superiores de los seres humanos sanos. En el laboratorio, estos microorganismos proliferan como colonias blanco-grisáceas, ligeramente más grandes que las de los estreptococos del grupo A, pero con una zona más estrecha de hemólisis. Muestran una prueba CAMP positiva e hidrolizan el hipurato de sodio, pero no son sensibles a la bacitracina ni hidrolizan la esculina biliar. La identificación bacteriológica definitiva requiere un antisuero específico de grupo o kits comerciales. La cápsula polisacárida, el principal factor de virulencia de los estreptococos del grupo B, es fundamental para que el microorganismo eluda la fagocitosis. Los tipos de polisacáridos capsulares definidos de los estreptococos del grupo B se designan Ia, Ib, Ic, y de II a IX. La inmunidad se basa en la elaboración de anticuerpos específicos de tipo opsonizante.

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los estreptococos del grupo B causan infección a recién nacidos, mujeres embarazadas y adultos, en particular personas mayores y pacientes con diabetes y otras enfermedades.¹⁹ En los recién nacidos, los estreptococos del grupo B son la causa más habitual de neumonía, sepsis y meningitis en EE. UU. y Europa occidental. Según los cálculos de los CDC para 2015, la incidencia de la enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B (de inicio temprano y tardío combinados) fue de 0,53 casos por cada 1.000 nacidos vivos. La infección por estreptococos del grupo B en los recién nacidos se debe a una transmisión vertical y se clasifica según la edad de inicio. La infección por estreptococos del grupo B de inicio temprano suele presentarse en el parto o en las 24 h siguientes, pero puede ocurrir en cualquiera de los primeros 6 días de vida. Los adultos con infecciones por estreptococos del grupo B son mujeres puérperas y pacientes con factores de riesgo, como diabetes, enfermedad hepática, enfermedad vascular periférica o neoplasias malignas. Las manifestaciones más comunes de la enfermedad por estreptococos del grupo B consisten en infecciones de tejidos blandos, osteomielitis y artritis séptica. En 2015, según los CDC, se produjeron 8,9 casos de infección invasiva por estreptococos del grupo B por cada 100.000 habitantes en EE. UU., incluidos recién nacidos, niños y adultos.

PREVENCIÓN

La inmunización pasiva (mediante la inmunoglobulina intravenosa) y la activa (mediante la vacuna polivalente de polisacáridos) han resultado prometedoras en los ensayos clínicos²⁰ y podrían llegar a usarse en clínica para prevenir la sepsis neonatal por estreptococos del grupo B y la infección materna posparto. En este momento no hay ninguna vacuna registrada. Entre tanto, el método actual para prevenir la infección por estreptococos del grupo B consiste en la profilaxis antimicrobiana intraparto de las mujeres que hayan dado a luz anteriormente a un niño con una infección invasiva por estreptococos del grupo B, la bacteriuria por estreptococos del grupo B durante el embarazo actual, las pruebas de cultivo de la colonización vaginal o rectal por estreptococos del grupo B, o el estado desconocido de los estreptococos del grupo B y un parto antes de las 37 semanas de gestación, una rotura de la bolsa de al menos 18 h de duración o una temperatura intraparto de al menos 38 °C. Todas las mujeres con una gestación de 35 a 37 semanas deben someterse a cribado con un frotis rectal y vaginal para detectar la presencia de estreptococos del grupo B, a menos que ya exista alguna otra indicación de profilaxis. La profilaxis se lleva a cabo con penicilina o ampicilina. Ambas han mostrado su eficacia para reducir la infección por estreptococos del grupo B de inicio temprano. En las personas con alergia a la penicilina se recomienda realizar pruebas de sensibilidad de los estreptococos del grupo B a la clindamicina y la eritromicina. Si no se dispone de pruebas de sensibilidad o si el estreptococo del grupo B es resistente a la clindamicina y la eritromicina, se puede utilizar la vancomicina.

TRATAMIENTO

Tto

La penicilina es el tratamiento preferido de las infecciones por estreptococos del grupo B. Las alternativas para los pacientes alérgicos a la penicilina son las cefalosporinas de primera generación o la vancomicina. La clindamicina o la eritromicina se emplean en pacientes alérgicos a la penicilina cuando se conoce la sensibilidad de los estreptococos del grupo B, pero, en algunos entornos, la resistencia roza el 40% para la clindamicina y el 50% para la eritromicina. La gentamicina se puede utilizar junto con la penicilina en personas con meningitis, endocarditis, bacteriemia e infecciones graves de los tejidos blandos hasta que se controle la infección.

STREPTOCOCCUS DYSGALACTIAE, SUBESPECIE EQUISIMILIS (ESTREPTOCOCOS DE LOS GRUPOS C Y G)

Los estreptococos de los grupos C y G que colonizan el tracto genital humano, el tubo digestivo, las vías respiratorias superiores y la piel pertenecen a una única subespecie, la subespecie *S. dysgalactiae equisimilis*. Producen estreptolisina O y un espectro de enfermedades que se asemeja al de los estreptococos del grupo A, como bacteriemia, artritis séptica, infección de la piel y los tejidos blandos, y faringitis.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento se realiza con penicilina u otros antibióticos β-lactámicos, con o sin gentamicina concomitante en dosis bajas. Como ocurre con la infección por estreptococos del grupo A, la clindamicina se utiliza frente a la infección por *S. dysgalactiae*, subespecie *equisimilis*, para combatir la fascitis necrosante o el síndrome de shock tóxico estreptocócico. Sin embargo, la clindamicina no se debe utilizar en un principio como preparado único, porque algunas subespecies de *S. dysgalactiae equisimilis* muestran resistencia a la clindamicina. La subespecie *S. dysgalactiae equisimilis* también podría presentar resistencia a los macrólidos (el 15-25% de los casos) o a las fluoroquinolonas, lo que limita la utilidad de estos antibióticos a menos que se conozca la sensibilidad.

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO VIRIDANS (GRUPO DE STREPTOCOCCUS ANGINOSUS/GRUPO DE STREPTOCOCCUS MILLERI)

Los estreptococos del grupo *viridans* comprenden el grupo de *S. anginosus* (también conocido como grupo *Streptococcus milleri*). El grupo de *S. anginosus* tiene tres especies diferentes: *S. anginosus*, *Streptococcus constellatus* y *S. intermedius*. Los miembros del grupo de *S. anginosus* son anaerobios facultativos no móviles que pueden ser β-hemolíticos, pero también α-hemolíticos o no hemolíticos. El grupo de *S. anginosus* coloniza normalmente la orofaringe, el tracto gastrointestinal alto y el apéndice. A diferencia de *S. pyogenes* y *S. agalactiae*, el grupo de *S. anginosus* puede provocar abscesos. Los abscesos suelen formarse contiguos a la superficie de la mucosa colonizada, como en el caso de los abscesos dentales o periapendiculares. Los pacientes experimentan una bacteriemia primaria, con o sin endocarditis, que luego siembra abscesos metastásicos en los pulmones, las articulaciones, los huesos y el bazo. *S. intermedius* tiende a formar abscesos en el cerebro y el hígado. En los pacientes con infecciones bucales, de la cabeza y el cuello, y abdominales, el grupo de *S. anginosus* se puede manifestar como parte de una infección polimicrobiana y debe considerarse como un verdadero patógeno. El empiema por el grupo de *S. anginosus* suele obedecer a una intervención quirúrgica sobre las vías respiratorias o gastrointestinales, y en la mayoría de los casos requiere una toracotomía debido a la compartimentación del empiema y a la dificultad para el tratamiento con antibióticos y un tubo de toracostomía solamente. Al revisar la tinción de Gram del pus de estas infecciones, se observan de forma característica de 20 a 30 cocos grampositivos dentro de los neutrófilos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del grupo de *S. anginosus* consiste habitualmente en el drenaje de cualquier absceso y la administración de penicilina u otro antibiótico β-lactámico, porque la mayoría de los aislados son sensibles a los β-lactámicos. Se recomienda una cefalosporina parenteral de tercera generación para los abscesos cerebrales y la bacteriemia. La vancomicina supone una alternativa razonable para los pacientes alérgicos a la penicilina. La resistencia a las fluoroquinolonas, si no se detecta al principio, puede instaurarse enseguida. Muchas cepas están desarrollando resistencia a los macrólidos, la mayoría son resistentes a los aminoglucósidos y las sulfamidas carecen de actividad contra las cepas del grupo de *S. anginosus*. *S. anginosus* es un reservorio de genes de resistencia antimicrobiana, y se sabe que transfiere rasgos de resistencia a otros patógenos, como *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*.

INFECCIONES ENTEROCÓCICAS

PATRICE SAVARD Y TRISH M. PERL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los enterococos, antes llamados estreptococos del grupo D, son flora intestinal endógena humana y, en el pasado, eran considerados patógenos de baja virulencia. Sin embargo, más recientemente se han impuesto como patógenos de creciente importancia asociados a la asistencia sanitaria. Esta irrupción se debe fundamentalmente a su resistencia intrínseca a los antimicrobianos que se utilizan habitualmente, al desarrollo de resistencia de alto nivel a la vancomicina y a los aminoglucósidos, a su persistencia en el medio y a la transmisión de paciente a paciente a través de las manos contaminadas de los profesionales sanitarios. La aparición de enterococos resistentes a vancomicina (ERV) ha limitado las opciones terapéuticas en infecciones enterocócicas confirmadas y en el tratamiento empírico de las infecciones en pacientes hospitalizados con enfermedad grave, y representa todo un reto para el control de infecciones en el ámbito sanitario. Este capítulo revisa las manifestaciones clínicas más importantes de los enterococos y su diagnóstico, así como la importancia de la prevención de la infección.

Organismo patógeno

Los patógenos del género *Enterococcus* estuvieron clasificados durante mucho tiempo dentro del grupo D del género *Streptococcus*. Sin embargo, en los últimos 30 años, han sido reclasificados sobre la base de nuevos análisis genéticos y moleculares. Los enterococos son cocos grampositivos catalasa-negativos que aparecen de forma aislada o en parejas o cadenas cortas. Son anaerobios facultativos, con crecimiento óptimo entre 35 y 37 °C y suelen ser α -hemolíticos o no hemolíticos en agar sangre de oveja. Pueden crecer en caldos que contienen un 6,5% de NaCl e hidrolizar la esculina en presencia de un 40% de sales biliares (medio bilis-esculina), lo cual los diferencia de la mayoría de los estreptococos. *Enterococcus faecalis*, la causa más común de infecciones por enterococos en el ser humano, es el agente causal del 80-90% de las infecciones, seguido por *Enterococcus faecium*, que se encuentra en el 5-10% de las infecciones. *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus raffinosus* se asocian con menor frecuencia a infecciones, si bien se han comunicado también brotes de infección por estos patógenos. Otras especies aisladas a partir de diferentes fuentes en el ser humano son *Enterococcus avium*, *Enterococcus caccae*, *Enterococcus cecorum*, *Enterococcus dispar*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus gilvus*, *Enterococcus italicus*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus malodoratus*, *Enterococcus mundtii*, *Enterococcus pallens*, *Enterococcus pseudoavium* y *Enterococcus sanguinicola*.

EPIDEMIOLOGÍA

Los enterococos forman parte de la flora normal del intestino del ser humano, están presentes en infecciones en pacientes hospitalizados y no hospitalizados y pueden proceder de fuentes exógenas o endógenas. La proporción de infecciones causadas por enterococos en pacientes hospitalizados ha ido en aumento a lo largo de las últimas décadas. En general, las infecciones urinarias (IU) son los cuadros clínicos más frecuentemente causados por enterococos. Según los datos comunicados entre 2011 y 2014 a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), las especies enterocócicas representan hoy el segundo aislado más habitual de cualquier infección yatrógena y la causa más frecuente de las infecciones del torrente circulatorio asociadas a una vía central (ITCAVC). Los enterococos representan también una causa destacada de infecciones urinarias asociadas a sondas y de infecciones del sitio quirúrgico, pues causan el 15% de estas infecciones yatrógenas en Norteamérica (cap. 266). En el ámbito comunitario, los enterococos producen tanto infecciones urinarias complicadas como no complicadas, e intervienen en el 5-15% de todas las endocarditis infecciosas. Fuera de EE. UU., estos microorganismos son menos habituales, pero constituyen una causa cada día más importante de infección.

En los años setenta, *E. faecalis* representaba hasta el 95% de las cepas aisladas y se asoció a la introducción de las cefalosporinas de tercera generación. Cada día es más usual que los pacientes hospitalizados que resultan colonizados o infectados por una especie de *Enterococcus* presenten una cepa resistente a vancomicina y, a veces, a ampicilina (es decir, ERV).¹ *E. faecium* es la especie que con mayor frecuencia adquiere resistencia a la vancomicina. El primer enterococo resistente a vancomicina (ERV) se aisló en Europa en 1986. Desde mediados de la primera década del siglo XXI, la proporción de cepas de ERV, fundamentalmente *E. faecium*, ha aumentado de manera constante. Según la National Healthcare Safety Network (NHSN) de los CDC, el 82,2% de las colonias de *E. faecium* y el 9,2% de las colonias de *E. faecalis* de las ITCAVC eran resistentes a la vancomicina en 2014.² Además, según un reciente informe de los CDC sobre la resistencia antimicrobiana en EE. UU., se comunican al año 66.000 infecciones por *Enterococcus* asociadas a la asistencia sanitaria, y 20.000 de ellas son causadas por

Otros estreptococos del grupo viridans

En total hay más de 30 especies conocidas de estreptococos del grupo viridans, entre ellas *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis* (antes *sanguis*), *Streptococcus mutans* y *Streptococcus gordonii*. Suelen causar endocarditis bacteriana subaguda, infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con catéteres y con neutropenia, e infecciones purulentas abdominales, hepatobiliares, cerebrales y dentales. La resistencia a la penicilina de estos microorganismos varía entre el 30 y el 50% en algunas zonas, por lo que el tratamiento empírico suele comenzar con la vancomicina y se reduce a un β -lactámico si el aislado es sensible.

ESTREPTOCOZO ZONÓTICO

Streptococcus suis

Streptococcus suis (grupos R, S y T de Lancefield) es un patógeno de los cerdos que causa meningitis, sepsis y artritis en los humanos expuestos. La mayoría de las infecciones afectan a personas con una amplia exposición a los cerdos, como los criadores, los trabajadores de los mataderos y los carniceros. En este grupo de personas de alto riesgo, el riesgo anual de meningitis por *S. suis* se ha estimado en 1,2-3 casos por cada 100.000 habitantes. *S. suis* es sensible a la penicilina, las cefalosporinas de tercera generación y la vancomicina. En las personas con meningitis por *S. suis*, el tratamiento con esteroides, además de antimicrobianos, permite reducir la mortalidad y la discapacidad, incluida la sordera.²⁰ El uso de guantes para la manipulación de la carne de cerdo cruda, una buena higiene de las manos y la cocción minuciosa de la carne de cerdo deberían prevenir la mayoría de las infecciones por *S. suis*.

Streptococcus canis

Streptococcus canis (grupo G de Lancefield) se aísla casi siempre en perros, pero también en gatos, marsopas de puerto, vacas, ratones, ratas y conejos. Se han producido infecciones de tejidos blandos y sepsis en humanos, aunque raramente. El tratamiento se realiza con un antibiótico β -lactámico, como la penicilina.

Grupo de *Streptococcus bovis/equinus* (incluye *Streptococcus gallolyticus*, subespecie *gallolyticus*, y *Streptococcus infantarius*)

Las bacterias del complejo *Streptococcus bovis/equinus* son estreptococos no enterocócicos del grupo D de Lancefield que colonizan el intestino del 10% de las personas sanas. Las bacterias del complejo *S. bovis/equinus* se asocian a enfermedad hepatoiliar, meningitis y la más temida endocarditis subaguda en el marco de un carcinoma colorrectal.²¹ El complejo *S. bovis/equinus* se reclasificó en 2003 como *Streptococcus gallolyticus*, subespecie *gallolyticus*, *S. gallolyticus*, subespecie *pasteurianus*, *S. gallolyticus*, subespecie *macedonicus*, y *S. infantarius*. Tanto *S. gallolyticus* como *S. infantarius* son muy sensibles a la penicilina.

Streptococcus iniae

Streptococcus iniae es un estreptococo β -hemolítico sin un antígeno del grupo de Lancefield. Causa enfermedades importantes en los peces, sobre todo en la tilapia. La infección humana obedece a la manipulación de peces vivos o muertos. Las infecciones de la piel y los tejidos blandos son las más frecuentes y a menudo se siguen de bacteriemia. El tratamiento se realiza con un antibiótico β -lactámico.

Bibliografía de grado A

- A1. van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9. CD004406.
- A2. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1. CD003261.
- A3. Aboltins CA, Hutchinson AF, Sinnappu RN, et al. Oral versus parenteral antimicrobials for the treatment of cellulitis: a randomized non-inferiority trial. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:581-586.
- A4. Pallin DJ, Binder WD, Allen MB, et al. Clinical trial: comparative effectiveness of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole versus cephalexin alone for treatment of uncomplicated cellulitis: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1754-1762.
- A5. Miller LG, Daum RS, Creech CB, et al. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med.* 2015;372:1093-1103.
- A6. Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo for uncomplicated skin abscess. *N Engl J Med.* 2016;374:823-832.
- A7. Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ, et al. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Engl J Med.* 2013;368:1695-1703.
- A8. Madhi SA, Cutland CL, Jose L, et al. Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B streptococcus vaccine in healthy women and their infants: a randomised phase 1b/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:923-934.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ERV. Existen dos genotipos principales de resistencia adquirida a la vancomicina, el VanA y el VanB. Los genes que codifican el fenotipo VanA dan como resultado una resistencia de alto nivel a la vancomicina y la teicoplanina y son transportados en un plásmido o en un transposón conjugado y transferible. El genotipo VanA se encuentra fundamentalmente en *E. faecium* y, con menor frecuencia, en *E. faecalis*. VanB se asocia a resistencia variable a la vancomicina, aunque las colonias aisladas suelen ser sensibles a la teicoplanina. VanA y la VanB rara vez están presentes en otros enterococos, mientras que VanC se recupera de forma intrínseca de *E. casseliflavus* y *E. gallinarum*. Es importante señalar que estos elementos genéticos han quedado integrados en el genoma de *S. aureus* resistente a la vancomicina (SARV). Este adquirió un gen de resistencia a la vancomicina (VanA) a partir de una cepa de ERV que colonizó a un paciente coinfectado con *S. aureus* resistente a metilicina.

La epidemiología del ERV es distinta en Europa y Norteamérica. En Europa, el ERV se detecta a menudo en animales de granja, probablemente debido al uso del antibiótico avoparcina en los piensos para animales, hasta su prohibición en 1997. En EE. UU., la avoparcina nunca se utilizó en alimentos para animales y, por tanto, no suele hallarse ERV en animales de granja o seres humanos sanos. La proporción de ERV entre las cepas de enterococos aisladas en pacientes europeos hospitalizados ha sido siempre más baja que en EE. UU.; no obstante, estas tasas se hallan en aumento. Según el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), el 8,3% de las cepas invasivas de *E. faecium* notificadas en 2015 en Europa eran resistentes a la vancomicina, pero la prevalencia de ERV varía mucho entre los países europeos. Según lo comunicado por el ECDC en 2017, el porcentaje de aislados enterocócicos de pacientes europeos hospitalizados que muestran una resistencia alta a la vancomicina varía según la región geográfica desde menos del 1% en Francia hasta el 45,8% en Irlanda.

La mayor parte de las infecciones por ERV se asocian a la asistencia sanitaria y proceden de una fuente exógena, ya sea por transmisión desde el entorno, ya sea a partir de otro paciente o de las manos de un profesional sanitario. Casi todas las infecciones se presentan precedidas por un período de colonización, fundamentalmente en el tubo digestivo. Un estudio realizado en pacientes hospitalizados encontró que el factor predictor más sensible de colonización por ERV era un ingreso previo en un hospital de agudos en el último año. Es importante destacar que, tras ser colonizados por ERV, los pacientes pueden albergar la cepa en el tubo digestivo durante años. De modo similar, un estudio llevado a cabo entre pacientes de hemodiálisis demostró que el principal factor de riesgo de colonización de ERV era la hospitalización en el último año. Aunque muchos pacientes colonizados no desarrollan infección, aun así son capaces de contaminar el medio y de eliminar y transmitir bacterias a otros pacientes hospitalizados. El microorganismo muestra predilección por contaminar el entorno hospitalario y los equipos médicos y se ha asociado a brotes.

Aparte de la colonización digestiva preexistente, los factores de riesgo de infección por enterococos, en especial de infección por ERV, son enfermedades subyacentes graves, como insuficiencia renal, trasplante de órgano sólido o de médula ósea previo, neoplasia sólida o hematológica, diabetes mellitus y neutropenia. Otros factores asociados a infección son intervenciones digestivas o quirúrgicas anteriores, presencia de catéter urinario o vascular permanente, factores ligados al hospital, como la localización en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o en el servicio de oncología, proximidad a pacientes colonizados, hospitalización prolongada y exposición reciente a antimicrobianos.

Numerosos estudios epidemiológicos han revelado que la mayor parte de las distintas clases de antimicrobianos se han asociado a infecciones por ERV. Concretamente, el uso de vancomicina, cefalosporinas y fármacos con actividad frente a bacterias anaerobias se ha relacionado con la adquisición de ERV. No obstante, resulta difícil medir el impacto atribuible de un determinado antibiótico sobre la adquisición de ERV. Cada día se refiere con mayor frecuencia la asociación entre colonización por ERV e infección por *Clostridium difficile* en pacientes de alto riesgo, como aquellos que presentan neoplasias hematológicas.

BIOPATOLOGÍA

Los enterococos son organismos comensales que, en humanos, colonizan el tubo digestivo y el aparato genital femenino. Contaminan y también se pueden recuperar del medio ambiente. Aunque no resultan intrínsecamente tan infecciosos como otros patógenos grampositivos, bajo determinadas condiciones la relación de comensalismo se altera y se produce una infección grave. Se han identificado diversos factores de adherencia, como la sustancia de agregación, que permite la unión a las superficies epiteliales y aumenta la capacidad de colonización. La capacidad de adherencia a las válvulas cardíacas y al epitelio de las vías urinarias permite a los enterococos causar endocarditis e IU. Se sabe, asimismo, que los enterococos segregan potenciales factores de virulencia. Entre ellos se cuenta la citolisina-hemolisina, que es una toxina bacteriana producida por una proporción más elevada de cepas infectantes que de cepas colonizadoras de heces. Las cepas infectantes poseen, además, capacidad de translocación intestinal, aunque aún no se han determinado con exactitud los mecanismos de este proceso. Por otro lado, algunos determinantes codificados de la superficie celular pueden mediar en la adherencia a tejidos del huésped y pueden ser importantes en el papel de este patógeno en las endocarditis. Llegados a este punto, poco se sabe sobre los mecanismos de defensa del huésped en las infecciones por enterococos. Por otro lado, se desconoce el papel exacto de los polisacáridos capsulares en la colonización o la infección. Se ha puesto de manifiesto

que existen cepas que sobreviven dentro de fagocitos, aunque no queda claro si ello representa un éxito de la defensa del huésped o una forma de evasión de los enterococos. La resistencia intrínseca a múltiples antimicrobianos (incluidas las cefalosporinas, la clindamicina, la trimetoprim-sulfametoxazol y los aminoglucósidos [resistencia baja]) que despliegan los enterococos, junto con su capacidad para adquirir resistencia frente a una serie amplia de antibióticos (incluidas las concentraciones elevadas de penicilinas, fluoroquinolonas, tetraciclina, nitrofurantoina y gluco péptidos) mediante mutación o adquisición de nuevos genes, aumenta su capacidad de supervivencia y proliferación en los numerosos pacientes ingresados y tratados con antimicrobianos de amplio espectro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No existe ninguna manifestación clínica específica que permita distinguir las infecciones por enterococos de las causadas por otras bacterias. Se considera que los enterococos no provocan infecciones de las vías respiratorias inferiores y, si se aíslan en este entorno, es probable que correspondan a una colonización y no a una infección. Los enterococos actúan como patógenos oportunistas en pacientes gravemente enfermos e inmunodeprimidos. Se sabe que causan IU, abscesos intraabdominales, infección de heridas, bacteriemia (incluidas infecciones del torrente circulatorio asociadas a vía central) y endocarditis.

Infecciones urinarias

Las IU son el tipo más frecuente de infección causada por enterococos.³ La mayoría de ellas son de origen hospitalario e incluyen cistitis no complicada, pielonefritis, prostatitis y absceso perirrenal. Estas infecciones son, en general, secundarias a sondaje urinario o abordaje instrumental. A diferencia de lo que sucede en las IU hospitalarias, los enterococos causan menos del 5% de los casos de pielonefritis o cistitis no complicadas en mujeres no hospitalizadas y por lo demás sanas. Los pacientes con diabetes mellitus parecen correr riesgo más alto de IU por enterococos. La bacteriemia se asocia con escasa frecuencia a IU enterocócica.

Bacteriemia

Es importante señalar que los enterococos pueden causar infección o contaminar hemocultivos por medio de los conectores contaminados de los catéteres y de la piel contaminada. La diferenciación entre bacteriemia verdadera y contaminación del hemocultivo puede ser todo un reto. En este contexto, la incidencia de bacteriemia causada por enterococos sigue en aumento. Los factores de riesgo específicos son hospitalización prolongada, sondas uretrales preexistentes o vías intravasculares, intervención quirúrgica reciente, neoplasia maligna, neutropenia y patología biliar. La bacteriemia secundaria, sin endocarditis, suele tener su origen en las vías urinarias o hepatobiliares o en una infección de tejidos blandos. La bacteriemia secundaria a una fuente intraabdominal conlleva una alta tasa de mortalidad. Los factores de riesgo de bacteriemia por ERV son similares a los ya mencionados y a los que hay que añadir las comorbilidades preexistentes graves, como neoplasia hematológica, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), insuficiencia renal crónica y trasplante de hígado. La exposición previa a antimicrobianos de amplio espectro, incluidos los que poseen actividad antianaerobia, como la clindamicina o el metronidazol, y la exposición a múltiples y prolongados tratamientos antimicrobianos son importantes factores de riesgo. La bacteriemia enterocócica es con frecuencia polimicrobiana y el cuadro clínico se ve a menudo influido por el hecho de que se aísla solo o con otras bacterias. Cuando se aíslan enterococos solamente, el curso es habitualmente poco llamativo y con frecuencia la fiebre es el único signo. Por el contrario, la bacteriemia polimicrobiana es más grave, presentándose a menudo con shock o coagulación intravascular diseminada. La bacteriemia por ERV se asocia a tasas más altas de mortalidad que la bacteriemia causada por cepas sensibles a vancomicina, y el tratamiento temprano con un antibiótico adecuado en las primeras 48 h tras la presentación se ha asociado a mejores resultados.

Endocarditis

Los enterococos, en particular *E. faecalis*, son una causa cada vez más frecuente de endocarditis y representan el 10% de los casos entre los consumidores de drogas no intravenosas. Según artículos recientes, la mitad de los pacientes con endocarditis por *E. faecalis* presentan una neoplasia colorrectal en la endoscopia.⁴ La enfermedad se produce sobre todo en pacientes ancianos, con predominio masculino. La mayoría de los casos parecen tener origen extrahospitalario. Los pacientes con valvulopatía preexistente, incluidos aquellos con prótesis valvular, son los que corren riesgo más alto, si bien muchos pacientes no presentan cardiopatía subyacente. Los enterococos causan sobre todo endocarditis del lado izquierdo, afectando fundamentalmente a la válvula mitral. Desde el punto de vista clínico, estos pacientes presentan síntomas muy similares a los de la endocarditis bacteriana subaguda causada por *Streptococcus viridans*. Muchos pacientes padecen síntomas durante semanas o meses antes de solicitar atención médica.

Infecciones intraabdominales

En las infecciones intraabdominales, los enterococos son a menudo detectados como parte de un proceso polimicrobiano. Estas infecciones suelen tener origen hepatobiliar, por ejemplo, una infección postoperatoria en el trasplante hepático, y se complican con bacteriemia secundaria.

Infecciones de piel y tejidos blandos

Los enterococos rara vez causan por sí solos celulitis u otras infecciones de tejidos blandos, aunque a menudo se aíslan en infecciones mixtas del sitio quirúrgico, infecciones del pie diabético y úlceras por decúbito, junto con otros bacilos gramnegativos, cocos grampositivos y bacterias anaerobias. Su significación clínica en estas situaciones no ha quedado adecuadamente definida. Se considera que los enterococos no son los patógenos primarios en la osteomielitis crónica. Cuando son identificados, se piensa que solamente representan una sobreinfección, de modo que el tratamiento adecuado puede no requerir antibióticos orientados a la erradicación de los enterococos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una infección por *Enterococcus* se realiza aislando el microorganismo mediante cultivo a partir de un medio estéril, por ejemplo, sangre u orina. Recientemente se han desarrollado técnicas moleculares para identificar más rápidamente al enterococo. El diagnóstico concreto y el diagnóstico diferencial de las enfermedades específicas son los mismos que los comentados a propósito de las IU (cap. 268) y de las endocarditis (cap. 67).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de las infecciones por enterococos se complica por el hecho de que existen cepas que muestran resistencia intrínseca a muchos de los antibióticos utilizados habitualmente, como las cefalosporinas. Además, los enterococos pueden adquirir resistencia a una amplia clase de antibióticos, entre ellos los aminoglucósidos (resistencia de alto nivel), β -lactámicos, fluoroquinolonas y vancomicina. Así pues, un tratamiento eficaz y dirigido contra cualquier infección grave por enterococos requiere pruebas de sensibilidad realizadas por laboratorios microbiológicos experimentados, ajustando el tratamiento en función de los resultados. El tratamiento óptimo para la mayoría de las infecciones incluye administración intravenosa de ampicilina, penicilina o vancomicina. Dada la resistencia o la tolerancia a antibióticos dirigidos a la pared celular, incluidas penicilinas y vancomicina, el tratamiento estándar con estos antibióticos, salvo en las IU, debe incluir un aminoglucósido sinérgico adicional (gentamicina o estreptomina), mientras no se detecte resistencia de alto nivel en el laboratorio de microbiología. Cabe destacar que ni la tobramicina ni la kanamicina mostraron actividad sinérgica contra los enterococos. Esta estrategia de tratamiento con dos fármacos se ha asociado a mejores resultados³ y reviste especial importancia en el contexto de una posible endocarditis. Se ha producido un aislamiento creciente de cepas de *E. faecium* con resistencia intrínseca a las penicilinas. No obstante, la mayoría de las cepas de *E. faecalis* siguen mostrando sensibilidad frente a la ampicilina y la piperacilina emparentada, a diferencia de la mayoría de las cepas de *E. faecium*, que manifiestan resistencia a la ampicilina. Aun cuando se identifiquen enterococos sensibles *in vitro* a trimetoprim-sulfametoxazol, esta combinación no debe emplearse para el tratamiento, porque se han referido fallos clínicos debidos a la capacidad de los enterococos de utilizar el folato exógeno. De forma similar, *E. faecalis* es intrínsecamente resistente a quinupristina-dalfopristina, combinación que, por consiguiente, no debe utilizarse en el tratamiento de infecciones causadas por esta especie, a diferencia de *E. faecium*, que sigue presentando sensibilidad a ese fármaco. Los antibióticos lipoglucoptéridos recién aprobados por la FDA (oritavancina y dalbavancina) poseen actividad contra los enterococos sensibles a la vancomicina.

Cuando se sabe que las cepas de ERV son sensibles, el tratamiento potencial en estas infecciones consiste en linezolid, tigeciclina y daptomicina. El linezolid suele ser el fármaco de elección,⁴ aunque su uso se asocia a depresión de la médula ósea, incluida trombocitopenia, y tiene solo actividad bacteriostática frente a enterococos. El linezolid, usado en combinación con inhibidores de la recaptación de serotonina, puede asociarse a síndrome de serotonina (cap. 406). La oxazolidinona más reciente, el tedizolid, mostró actividad contra los enterococos, pero no existen datos clínicos sobre ella. Aunque la daptomicina no está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para tratar la infección por ERV, se utiliza para tratar las infecciones de piel y tejidos blandos y la bacteriemia.⁶ La tigeciclina está aprobada por la FDA para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos y de infecciones intraabdominales complicadas causadas por cepas de *E. faecalis* sensibles a la vancomicina, aunque una reciente advertencia de riesgo de la FDA incorporada al prospecto del fármaco ha limitado su uso. La nitrofurantoína sigue siendo una opción para las IU por ERV. Dada la complejidad de las infecciones enterocócicas, se debe considerar la intervención de un asesor en enfermedad infecciosa en la orientación terapéutica.

Infecciones urinarias

En general, para tratar las IU por enterococos puede utilizarse un solo fármaco, como ampicilina, amoxicilina, penicilina, quinolonas, fosfomicina o vancomicina (e-tabla 275-1). La vancomicina se reserva habitualmente para los pacientes alérgicos a la penicilina o si la cepa tiene resistencia de alto nivel a la penicilina/ampicilina. Las combinaciones de un β -lactámico y un inhibidor de β -lactamasa suelen reservarse para infecciones polimicrobianas. De manera ocasional también se utiliza la nitrofurantoína, porque la mayoría de las cepas siguen siendo sensibles. La fosfomicina también está indicada para IU causadas por *E. faecalis* sensible.

Bacteriemia sin endocarditis

Muchos casos de bacteriemia por enterococos son transitorios o de remisión espontánea, si bien se ha puesto de manifiesto que el tratamiento antibiótico con penicilina o ampicilina mejora los resultados (v. e-tabla 275-1), en particular cuando se inicia en las primeras 48 h.⁷ Según un estudio prospectivo y observacional de cohortes, el tratamiento de las infecciones del torrente sanguíneo por ERV sensibles a la daptomicina con las dosis más altas de daptomicina (≥ 9 mg/kg) se asoció a una mortalidad menor que con las dosis < 7 mg/kg.⁸ A diferencia del tratamiento de la endocarditis, no se sabe si la terapia combinada beneficia a los pacientes (penicilina, ampicilina o vancomicina más un aminoglucósido), salvo quizás cuando hay un catéter intravascular permanente. En este último caso, especialmente en lo referente a ERV, está indicada la retirada del catéter. Si la bacteriemia es secundaria a infección en otra localización, por ejemplo, un absceso intraabdominal, el drenaje del origen es esencial para la curación.

Endocarditis

La terapia combinada (penicilina, ampicilina o vancomicina intravenosa más un aminoglucósido) con actividad bactericida para esterilizar las vegetaciones es la referencia frente a la endocarditis enterocócica. Es importante señalar que el aminoglucósido proporciona una destrucción sinérgica del microorganismo. La ampicilina más la ceftriaxona es otra combinación sinérgica descrita para tratar la endocarditis por *E. faecalis* de pacientes que no toleran los aminoglucósidos; se ha formulado la hipótesis de que la saturación complementaria por ambos antibióticos de la proteína de unión a la penicilina (PBP) es un mecanismo esencial. Las cefalosporinas se unen a las PBP 2 y 3 en concentraciones bajas, mientras que la ampicilina se une a las PBP 4 y 5; por eso, la asociación de ampicilina más ceftriaxona representa una opción atractiva.⁹ Además, los estudios *in vitro* indican que la ampicilina y la ceftarolina muestran una actividad sinérgica cuando se combinan con la daptomicina (en comparación con la daptomicina en monoterapia). Las dosis y duración de los tratamientos se señalan en el capítulo 67 y en la e-tabla 275-1; según la evidencia reciente, el cambio de la medicación intravenosa a la oral al cabo de 10 días de tratamiento resulta seguro,¹⁰ y de ordinario merece la pena la interconsulta con especialistas en enfermedades infecciosas. La duración habitual del tratamiento es de 4 a 6 semanas, administrándose pautas más prolongadas a pacientes con síntomas previos de larga duración, infección de válvula protésica o recaída después del tratamiento inicial. Si la cepa de enterococo causal es muy resistente a la gentamicina y a la estreptomina, deben considerarse agentes alternativos y otra duración del tratamiento, así como una intervención quirúrgica para extraer las válvulas infectadas. No se conoce cuál es el tratamiento óptimo de las cepas de ERV resistentes a la ampicilina, pero incluye tratamiento combinado bajo la dirección de un asesor en enfermedades infecciosas. Diversos agentes de nueva aprobación, entre ellos el linezolid (no aprobado por la FDA para el tratamiento de la endocarditis) y la daptomicina (no aprobada por la FDA para las infecciones por enterococos), pueden tenerse en cuenta si se encuentra que la cepa es sensible. La endocarditis por ERV puede requerir cirugía temprana, porque es posible que los resultados con antibioterapia sean pobres. Una atenta valoración clínica y microbiológica de todos los pacientes con endocarditis enterocócica, y en particular por ERV, ayuda a decidir cuándo es necesaria la intervención quirúrgica. Si los hemocultivos son repetidamente positivos durante más de 7 días después del inicio del tratamiento médico o si existen otros signos de infección no controlada (fiebre persistente o leucocitosis), debe considerarse la reparación quirúrgica de la válvula o su sustitución en una etapa temprana del tratamiento cuando no existan contraindicaciones absolutas a la cirugía. En las guías publicadas por la American Heart Association y respaldadas por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) en 2016 figuran recomendaciones detalladas sobre el tratamiento de la endocarditis.¹⁰

Cabe señalar que cada vez se notifican con mayor frecuencia resistencias al linezolid, incluso en pacientes sin exposición previa al antibiótico. La resistencia a daptomicina ha sido referida también tanto para *E. faecalis* como para *E. faecium* después de regímenes terapéuticos prolongados.

PREVENCIÓN PRIMARIA

La prevención óptima de las infecciones por ERV, de modo similar a lo que sucede con numerosas bacterias multirresistentes, consiste en el uso adecuado y en el cumplimiento de las medidas de higiene de manos, precauciones de contacto, agrupación por cohortes de los pacientes colonizados, abordaje adecuado y retirada puntual de los catéteres urinarios y vasculares, reducción de la presión selectiva del antibiótico a través de la gestión del uso de los antimicrobianos y limpieza del material y de la habitación del paciente. Este último aspecto es especialmente importante en el caso de las infecciones por ERV. Un estudio realizado en una UCI médica de un hospital de EE. UU. determinó que el número de pacientes ya colonizados por ERV en un área geográfica («presión de colonización») era la variable más significativa para la predicción de nueva adquisición de ERV. Por consiguiente, la descontaminación de la piel de los pacientes, también designada como control del origen de la infección, limita en gran medida la transmisión de patógenos resistentes y reduce las infecciones relacionadas con un dispositivo, como las infecciones del torrente circulatorio asociadas a catéter venoso central. El control del origen mediante baños diarios del paciente con paños empapados en gluconato de

E-TABLA 275-1 OPCIONES DE TRATAMIENTO FRENTE A DIFERENTES ESPECIES DE ENTEROCOCOS Y DIVERSOS FOCOS INFECCIOSOS¹

	ENTEROCOCCUS FAECALIS	ENTEROCOCCUS FAECIUM	ENTEROCOCCO RESISTENTE A LA VANCOMICINA (ERV)
INFECCIÓN URINARIA			
Sensible a la PCN/ampicilina*	Ampicilina (1 g i.v. cada 6 h) o amoxicilina (500 mg p.o. 3 veces/día)	Ampicilina (1 g i.v. cada 6 h) o amoxicilina (500 mg p.o. 3 veces/día)	Ampicilina (1 g i.v. cada 6 h) o amoxicilina (500 mg p.o. 3 veces/día) Fosfomicina si es sensible (3 g p.o. una vez si se retira el catéter)
Resistencia a la PCN/ampicilina*	Si es sensible: nitrofurantoina (100 mg p.o. cada 12 h) o TCN (500 mg p.o. cada 6 h), o fosfomicina (3 g p.o. una vez si se retira el catéter) si no hay complicaciones ² Vancomicina si muestra resistencia a otros preparados	Si es sensible: nitrofurantoina (100 mg p.o. cada 12 h) o TCN (500 mg p.o. cada 6 h); vancomicina si muestra resistencia a otros preparados	Linezolid (600 mg p.o./i.v. cada 12 h) o Daptomicina (8-12 mg/kg i.v. cada 24 h) o Fosfomicina si es sensible (3 g p.o. una vez si se retira el catéter) si no hay complicaciones ³
BACTERIEMIA*			
Sensible a la PCN/ampicilina*	PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4-6 h) durante 7-14 días	PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4-6 h) durante 7-14 días	Considere la posibilidad de consultar a un especialista en enfermedades infecciosas PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4-6 h) si es susceptible Linezolid (600 mg p.o./i.v. cada 12 h) o Daptomicina (8-12 mg/kg i.v. cada 24 h) durante 14 días
Alergia a la PCN o resistencia a la PCN/ampicilina	Vancomicina, carga de 20-25 mg/kg seguida de 15-20 mg/kg cada 8-12 h utilizando el peso corporal real para alcanzar un nivel sérico de 15-20 µg/ml (valle) Considere la posibilidad de añadir gentamicina si la bacteriemia es prolongada y el laboratorio informa de una sinergia con el preparado con actividad sobre la pared celular	Vancomicina, carga de 20-25 mg/kg seguida de 15-20 mg/kg cada 8-12 h utilizando el peso corporal real para alcanzar un nivel sérico de 15-20 µg/ml (valle) Considere la posibilidad de añadir gentamicina si la bacteriemia es prolongada y el laboratorio informa de una sinergia con el preparado con actividad sobre la pared celular	
ENDOCARDITIS			
Sensible a la PCN/ampicilina y aminoglicósidos*	Considere la consulta a un especialista en enfermedades infecciosas Terapia combinada indicada con PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS gentamicina (1 mg/kg i.v. cada 8 h) ambas durante 4-6 semanas Ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS ceftriaxona (2 g i.v. cada 12 h) durante 6 semanas	Consultar a un especialista en enfermedades infecciosas Terapia combinada indicada: PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS gentamicina (1 mg/kg i.v. cada 8 h), ambas durante 4-6 semanas	Consultar a un especialista en enfermedades infecciosas Terapia combinada indicada con PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS gentamicina (1 mg/kg i.v. cada 8 h), ambas durante 6 semanas
Sensible a la PCN/ampicilina y resistente a la gentamicina*	Consultar a un especialista en enfermedades infecciosas Terapia combinada indicada con ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS ceftriaxona (2 g i.v. cada 12 h), ambas durante 6 semanas	Consultar a un especialista en enfermedades infecciosas Terapia combinada indicada con PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS estreptomicina (7,5 mg/kg i.v. cada 12 h), ambas durante 4-6 semanas	Consultar a un especialista en enfermedades infecciosas Terapia combinada indicada con PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS estreptomicina (7,5 mg/kg i.v. cada 12 h), ambas durante 6 semanas
O intolerancia a la gentamicina	PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS estreptomicina (7,5 mg/kg i.v. cada 12 h), ambas durante 4-6 semanas		
ALERGIA A LA PCN	Considere la desensibilización de la PCN si la cepa es sensible Vancomicina, carga de 20-25 mg/kg seguida de 15-20 mg/kg cada 8-12 h usando el peso corporal real para lograr un nivel sérico de 15-20 µg/ml (valle) MÁS gentamicina (1 mg/kg i.v. cada 8 h), ambas durante 6 semanas	Considere la desensibilización de la PCN si la cepa es sensible Vancomicina, carga de 20-25 mg/kg seguida de 15-20 mg/kg cada 8-12 h usando el peso corporal real para lograr un nivel sérico de 15-20 µg/ml (valle) MÁS gentamicina (1 mg/kg i.v. cada 8 h), ambas durante 6 semanas	Considere la desensibilización de la PCN si la cepa es sensible Linezolid (600 mg p.o./i.v. cada 12 h) MÁS otro preparado activo o daptomicina (8-12 mg/kg i.v. cada 24 h) MÁS gentamicina (1 mg/kg i.v. cada 8 h)
Resistente a la PCN/ampicilina y sensible a la gentamicina*	Consultar a un especialista en enfermedades infecciosas Vancomicina, carga de 20-25 mg/kg seguida de 15-20 mg/kg cada 8-12 h usando el peso corporal real para lograr un nivel sérico de 15-20 µg/ml (valle) MÁS gentamicina (1 mg/kg i.v. cada 8 h), ambas durante 6 semanas	Consultar a un especialista en enfermedades infecciosas Vancomicina, carga de 20-25 mg/kg seguida de 15-20 mg/kg cada 8-12 h usando el peso corporal real para lograr un nivel sérico de 15-20 µg/ml (valle) MÁS gentamicina (1 mg/kg i.v. cada 8 h), ambas durante 6 semanas	Consultar a un especialista en enfermedades infecciosas Linezolid (600 mg p.o./i.v. cada 12 h) MÁS otro preparado activo o Daptomicina 8-12 mg/kg i.v. cada 24 h MÁS gentamicina (1 mg/kg i.v. cada 8 h) ambos durante 6 semanas Considerar otras combinaciones incluyendo daptomicina + ampicilina o ceftazolin
Resistente a la PCN/ampicilina y resistente a la gentamicina*	Consultar a un especialista en enfermedades infecciosas Linezolid (600 mg p.o./i.v. cada 12 h) o daptomicina (8-12 mg/kg i.v. cada 24 h) durante un mínimo de 6 semanas Considerar la combinación de daptomicina con ampicilina o ceftazolin Fracaso notificados; considerar la cirugía	Consultar a un especialista en enfermedades infecciosas Linezolid (600 mg p.o./i.v. cada 12 h) o daptomicina (8-12 mg/kg i.v. cada 24 h) durante un mínimo de 6 semanas Considerar la combinación de daptomicina con ampicilina o ceftazolin Fracaso notificados; considerar la cirugía	Consultar a un especialista en enfermedades infecciosas Linezolid (600 mg p.o./i.v. cada 12 h) MÁS otro preparado activo o daptomicina (8-12 mg/kg i.v. cada 24 h) durante 6 semanas Considerar la combinación con ampicilina o ceftazolin Fracaso notificados; considerar la cirugía

*Consultar los valores de corte de la sensibilidad en las guías más recientes del CLSI.

¹No administrar si el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 ml/min.²Tratar durante 4 semanas solo si los síntomas han estado presentes durante menos de 3 meses y se observa una respuesta rápida al tratamiento.³Ante infecciones urinarias complicadas, administrar 3 g 12 ms (1 sobre) p.o. cada 2-3 días (hasta 21 días).⁴Dosis referidas para una función renal normal.

En caso de disfunción renal, la mayoría de los antibióticos precisa un ajuste de la dosis.

ITU, infección del tracto urinario; i.v., por vía intravenosa; PCN, penicilina; p.o., por vía oral; TCN, tetraciclina.

clorhexidina (GCH) se ha asociado a disminución de la contaminación por ERV de la piel de los pacientes y de las manos de los profesionales sanitarios. Un estudio clínico cruzado, aleatorizado, agregado y multicéntrico llevado a cabo en UCI encontró que los baños diarios con solución de GCH reducían la infección por ERV un 25% y disminuían asimismo el riesgo de bacteriemia por ERV en pacientes con colonización conocida por ERV. No todos los ensayos han arrojado conclusiones comparables, pero en un reciente estudio pragmático cruzado y prospectivo realizado en servicios hospitalarios (sin incluir UCI) se confirmó que el baño diario con clorhexidina reducía la ERV asociada al hospital (y también el SARM) en un 36% (y en un 55%, respectivamente); la aplicación sostenida y apropiada de la clorhexidina resultó clave.

Los métodos de prevención específicos para ERV están orientados a evitar la colonización accidental en pacientes hospitalizados de alto riesgo. Casi todas las infecciones enterocócicas, incluidas las infecciones por ERV, van precedidas de colonización digestiva y, aunque la mayoría de los pacientes colonizados no desarrollan infecciones, pueden eliminar y transmitir bacterias a otros pacientes hospitalizados. Al menos con ERV, se ha referido una relación colonización-infección de 10:1, lo cual indica que, por cada infección clínica en una UCI, hay 10 pacientes colonizados y no detectados en la unidad. Así pues, los pacientes colonizados no identificados constituyen la población diana de las estrategias de prevención y control de la infección, como la vigilancia activa. Los programas de vigilancia activa utilizan hisopos rectales para detectar a pacientes colonizados no identificados hasta ese momento y para aislarlos, con objeto de prevenir la posterior transmisión. Actualmente se recomiendan cultivos de vigilancia o PCR en el momento del ingreso hospitalario en pacientes con riesgo elevado de ser portadores de ERV. Los pacientes colonizados o infectados han de ser aislados, manteniendo precauciones de contacto. Estas consisten en habitaciones individuales, material clínico de uso exclusivo para el paciente, por ejemplo, el estetoscopio, y uso de guantes y bata en todo contacto con el paciente. No obstante, en un reciente ensayo aleatorizado en UCI quirúrgica y médica el uso de guantes y bata en todos los contactos con el paciente, frente a las medidas habituales de atención al paciente, no dieron lugar a diferencias en cuanto a la adquisición de ERV (o *S. aureus* resistente a la meticilina). Todo esto implica el uso continuado de medidas estándar de precaución, que suponen limpieza y desinfección del material utilizado en las habitaciones de los pacientes. Muchos hospitales emplean vigilancia activa en la UCI y otras unidades con prevalencia elevada de ERV, aunque la adopción general de esta estrategia se ha visto entorpecida por los elevados costos de los programas de vigilancia y por la ausencia de datos disponibles de ensayos aleatorizados controlados.

PRONÓSTICO

La bacteriemia por enterococos se asocia a hospitalización prolongada y costos añadidos, en comparación con pacientes similares sin bacteriemia enterocócica. Aun así, dejando a un lado la endocarditis enterocócica, la mortalidad atribuible a infecciones enterocócicas resulta difícil de cuantificar, debido a su predilección por pacientes infectados con comorbilidades preexistentes y niveles altos de enfermedad grave. En ciertas poblaciones de pacientes, incluidas las que presentan trasplantes de hígado y médula ósea, diversos estudios han señalado aumento de la morbilidad, de la duración de la estancia y de la mortalidad asociada a la resistencia a la vancomicina. Por otro lado, un reciente metaanálisis refirió que la probabilidad de morir por infección enterocócica del torrente circulatorio resistente a la vancomicina era 2,5 veces más alta que la de morir por una infección causada por un enterococo sensible. En la bacteriemia por enterococos sensibles la mortalidad no ajustada fue del 20%. No está claro por qué la resistencia se asocia a mortalidad más elevada, aunque se piensa que el retraso en la instauración del tratamiento empírico adecuado puede influir. Estos estudios deben interpretarse con cautela, porque el impacto clínico de la resistencia en enterococos se valoró antes de disponer de los nuevos antimicrobianos con actividad frente a ERV.



Bibliografía de grado A

- A1. Chuang YC, Wang JT, Lin HY, et al. Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2014;14:1-10.
- A2. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med.* 2019;380:415-424.
- A3. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily bathing with chlorhexidine on hospital acquired infection. *N Engl J Med.* 2013;368:533-542.
- A4. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:369-378.
- A5. Lowe CF, Lloyd-Smith E, Sidhu B, et al. Reduction in hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* with daily chlorhexidine gluconate bathing for medical inpatients. *Am J Infect Control.* 2017;45:255-259.
- A6. Harris AD, Pineles L, Belton B, et al. Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial. *JAMA.* 2013;310:1571-1580.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

DIFTERIA Y OTRAS INFECCIONES POR CORYNEBACTERIUM

LUCY BREAKWELL Y ROLAND W. SUTTER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La difteria es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo toxígeno grampositivo *Corynebacterium diphtheriae*. El rasgo característico de la enfermedad es la presencia de una gruesa pseudomembrana firmemente adherida en el lugar de la infección. El microorganismo infecta principalmente la mucosa de nariz, faringe, amígdalas o laringe (difteria respiratoria). Ocasionalmente resultan afectadas otras localizaciones mucosas (p. ej., conjuntiva, genitales u oído). En los países en vías de desarrollo, es frecuente una variedad menos agresiva que afecta la piel (difteria cutánea). La absorción de la toxina puede dar lugar a graves complicaciones, como polineuritis o miocarditis potencialmente mortal.

Organismo patógeno

C. diphtheriae forma parte del grupo de bacilos grampositivos pleomorfos aerobios, inmóviles, no encapsulados ni esporulados. Su nombre procede del griego *korymbos* (que significa «maza»), en referencia a la forma del organismo en las extensiones teñidas, y *diphtheria* (que significa «membrana»), por la característica membrana adherente a la que da lugar. El género *Corynebacterium* está integrado por bacilos que se ordenan en grupos paralelos y se doblan cuando se dividen, dando lugar a aspecto de «caracteres chinos». Existen cepas tanto toxígenas como no toxígenas de *C. diphtheriae*. La toxigenicidad se adquiere cuando un organismo no toxígeno resulta infectado por un fago β portador del gen de la toxina (*tox*) y se expresa el gen *tox*. En Europa se han notificado cepas portadoras de genes *tox* no toxígenos (NTTB), que presentan una mutación en la subunidad A del gen que impide su expresión. *C. diphtheriae* posee cuatro biotipos (*gravis*, *mitis*, *intermedius* y *belfanti*), que se distinguen por la morfología de las colonias y por diferentes reacciones bioquímicas y hemolíticas. Las cepas se diferencian mediante técnicas moleculares. Las cepas de *Corynebacterium ulcerans* productoras de toxina de la difteria también pueden dar lugar a enfermedad respiratoria clásica similar a la difteria, con complicaciones tóxicas periféricas.

EPIDEMIOLOGÍA

El ser humano es el único reservorio natural de *C. diphtheriae*, si bien el microorganismo ha sido aislado ocasionalmente en animales, silvestres o domésticos. La transmisión se produce en entornos de contacto estrecho a través de gotículas respiratorias o por contacto directo con secreciones respiratorias o lesiones cutáneas. El microorganismo sobrevive semanas e incluso meses en las superficies del entorno y en el polvo, y puede producirse transmisión por fómites. La mayor parte de las infecciones nasofaríngeas por *C. diphtheriae* se interrumpen o dan lugar a la condición de portador asintomático, desarrollándose la enfermedad clínica solamente en una de cada siete personas. Sin embargo, los portadores asintomáticos son clave para el mantenimiento de la transmisión.

La difteria respiratoria dominó en los climas templados en la era prevacunal, y su incidencia máxima se dio en las estaciones de invierno y primavera. La mayoría de las personas adquirieron la inmunidad natural en mitad de la adolescencia. Las enfermedades cutáneas son más frecuentes en los países tropicales, pero se desconoce cómo induce inmunidad la difteria cutánea. Se han producido brotes de difteria cutánea en EE. UU. y Europa, aunque, de ordinario, en poblaciones de adultos del centro urbano sin hogar y alcohólicos. En países europeos se han registrado hace poco casos de difteria cutánea en poblaciones de refugiados y solicitantes de asilo.^{1,2}

La inmunización contra la difteria con el toxoide diftérico (toxina tratada con formol) protege contra la enfermedad, pero no previene la portación. Tras la introducción de la vacuna en la década de los veinte del siglo XX, cuando la mayoría de las personas mayores disponían de inmunidad natural, la incidencia de la difteria respiratoria disminuyó de manera drástica, al igual que el porcentaje de cepas toxígenas aisladas, presumiblemente porque la ventaja selectiva del gen *tox* –promoción de una mayor replicación y propagación del organismo– desaparece en un huésped inmunizado. En la actualidad, la difteria respiratoria ha sido prácticamente erradicada de los países desarrollados donde la cobertura de vacunación infantil es alta. En EE. UU., los casos notificados disminuyeron de 147.991 en 1920 a 15.536 en 1940 y a 6 de 2000 a 2016.³ Desde el año 2000, los casos han sucedido sobre todo entre personas no inmunizadas o inmunizadas de forma insuficiente, y se han asociado a la importación de *C. diphtheriae* de otros países. Sin embargo, la ausencia de casos de difteria respiratoria notificados en EE. UU. no indica que haya cesado la circulación de *C. diphtheriae* toxígena. Las investigaciones realizadas entre las comunidades nativas norteamericanas de Dakota del Sur y Ontario (Canadá) desvelaron que las cepas de *C. diphtheriae* podrían haber estado circulando de

manera independiente durante más de dos decenios en esas comunidades, a pesar de la ausencia de casos notificados de difteria respiratoria. Las corinebacterias toxígenas siguen detectándose en otros países desarrollados. Por ejemplo, entre 2007 y 2013, Inglaterra notificó 20 casos de corinebacterias toxígenas (el 60% por *C. ulcerans* asociada al contacto con animales y el 40% por *C. diphtheriae* asociada a viajes internacionales e inmunización incompleta).⁴ Más de la mitad (55%) de los casos se dieron en adultos de 45 años o más.

En ausencia de un refuerzo ambiental natural, la inmunidad inducida por la vacuna disminuye conforme aumenta la edad y la duración desde la última dosis, lo que posiblemente eleva el riesgo de infección entre las personas mayores. En las encuestas realizadas en los países desarrollados entre 1994 y 2010 se señaló que del 13 al 60% de los adultos mayores de 40 años de edad tenían niveles de anticuerpos contra la difteria inferiores a los mínimos que protegen.⁵ Se considera que el límite inferior de protección corresponde a una concentración sérica de anticuerpos contra la antitoxina diftérica de 0,01 UI/ml. La protección a largo plazo contra la difteria requiere un nivel superior a 0,1 UI/ml. Muchas personas mayores que participaron en estos estudios nacieron antes de que se introdujera el toxoide diftérico en los programas nacionales de inmunización y, por tanto, es posible que no se hayan vacunado completamente. En cambio, en una encuesta serológica realizada en los Países Bajos (2010), se comprobó que, si bien las concentraciones de anticuerpos contra la toxina diftérica de las cohortes vacunadas disminuían con la edad, todas las personas vacunadas entre 40 y 50 años antes las habían mantenido por encima de los niveles mínimos de protección.

Durante la era vacunal se han producido grandes brotes de difteria. En la década de los noventa, se produjo una importante reaparición de difteria en varios países de la antigua Unión Soviética. En Rusia, el número de casos comunicados aumentó de 593 en 1989 a 39.582 en 1994, con más de dos tercios de los casos registrados en adultos. Las campañas de vacunación a gran escala dirigidas a prácticamente la población entera de los países afectados redujeron la incidencia de la difteria desde un máximo de 50.449 casos en 1995 hasta 7.197 casos en 1997, es decir, los niveles previos a la nueva irrupción a finales de la década de los noventa (fig. 276-1). Sin embargo, la difteria sigue siendo un problema de salud pública en esos países. Por ejemplo, en Letonia, la cobertura de la vacunación frente a la difteria entre los adultos disminuyó hasta menos del 60% en 2014 y la incidencia de la difteria aumentó de 0,1 a 0,7 por cada 100.000 personas entre 2010 y 2014.⁶ Hace poco, se han producido grandes brotes en Brasil (2010)⁷, Indonesia (2010-2012),⁸ Tailandia (2012), Laos (2012-2013),⁹ Haití (2015-2016)¹⁰ y Venezuela (2016),¹¹ así como en la población de refugiados rohinyá de Bangladés, y en Yemen (debido a la guerra),¹² principalmente entre niños menores de 15 años y por falta de vacunación o por una vacunación inadecuada. En general, la propagación clonal del microorganismo o la transferencia del bacteriófago portador del gen *tox* hacia cepas no toxígenas de *C. diphtheriae* puede causar brotes de difteria en una población susceptible. Aunque los casos de difteria notificados han disminuido en todo el mundo de 11.625 en 2000 a 4.530 en 2015, algunos países (p. ej., India) siguen teniendo focos endémicos (v. fig. 276-1).

BIOPATOLOGÍA

En la clásica difteria respiratoria, *C. diphtheriae* coloniza la superficie mucosa de la nasofaringe o la laringe y se multiplica localmente sin invadir el torrente sanguíneo. Los síntomas y signos de la difteria son atribuibles a la producción de toxina. La toxina diftérica es un inhibidor extremadamente potente de la síntesis de proteínas y la dosis letal humana estimada es de 0,1 µg/kg. La toxina liberada causa necrosis tisular local con formación de una dura pseudomembrana, compuesta por una mezcla de fibrina, células muertas y bacterias, firmemente adherida al tejido submucoso subyacente. La membrana suele comenzar en las amígdalas, faringe posterior, fauces y paladar blando, hasta la laringe, y puede provocar obstrucción respiratoria. La toxina que entra en el torrente sanguíneo causa daño tisular en puntos distantes, en particular en corazón (miocarditis), nervios (desmielinización) y riñones (necrosis tubular). El grado de absorción de la toxina varía en función del sitio de infección, siendo mucho menor a partir de la piel y de la nariz que de la faringe. Las cepas no toxígenas en su mayoría causan enfermedad respiratoria local leve y pocas veces producen membrana, pero se han asociado con infecciones invasivas, como endocarditis, artritis séptica y osteomielitis.¹³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Difteria respiratoria

La infección que se limita a los orificios nasales (difteria nasal) se manifiesta con la aparición de una secreción serosanguinolenta o seropurulenta crónica, sin fiebre ni toxicidad importante. Puede observarse en el tabique una membrana blanquecina. La forma faucal (faringea) es la más frecuente. Tras un período de incubación de 2-5 días, que oscila entre 1 y 10 días, la enfermedad comienza con dolor de garganta, malestar general y fiebre ligera o moderada. Inicialmente existe leve eritema faríngeo, seguido en general de formación progresiva de exudado blanquecino en las amígdalas, que a lo largo de 24 a 48 h se consolida en una membrana grisácea firmemente adherida, que provoca sangrado si se intenta desprenderla. En casos más graves, el paciente muestra aspecto tóxico, y la membrana es más extensa. Pueden producirse adenopatía cervical y edema de tejidos blandos, con aspecto característico de cuello proconsular y estridor.¹⁴ La afectación laríngea (difteria laríngea), desarrollada de manera independiente o como resultado de la extensión de la membrana desde la nasofaringe, se manifiesta con ronquera, estridor y disnea. La Organización Mundial de la Salud ha propuesto la siguiente clasificación clínica: 1) forma catarral (eritema de la faringe, sin membrana); 2) forma folicular (placas de exudado, sin afectación faríngea ni amigdalina); 3) forma extendida (membranas que cubren las amígdalas y la faringe posterior), y 4) forma combinada (más de una localización anatómica afectada, p. ej., garganta y piel). Las manifestaciones clínicas más graves se asocian a aumento de los niveles de absorción de toxina.

La probabilidad de complicaciones tóxicas depende fundamentalmente del intervalo entre inicio de la enfermedad y administración de antitoxina. La gravedad en

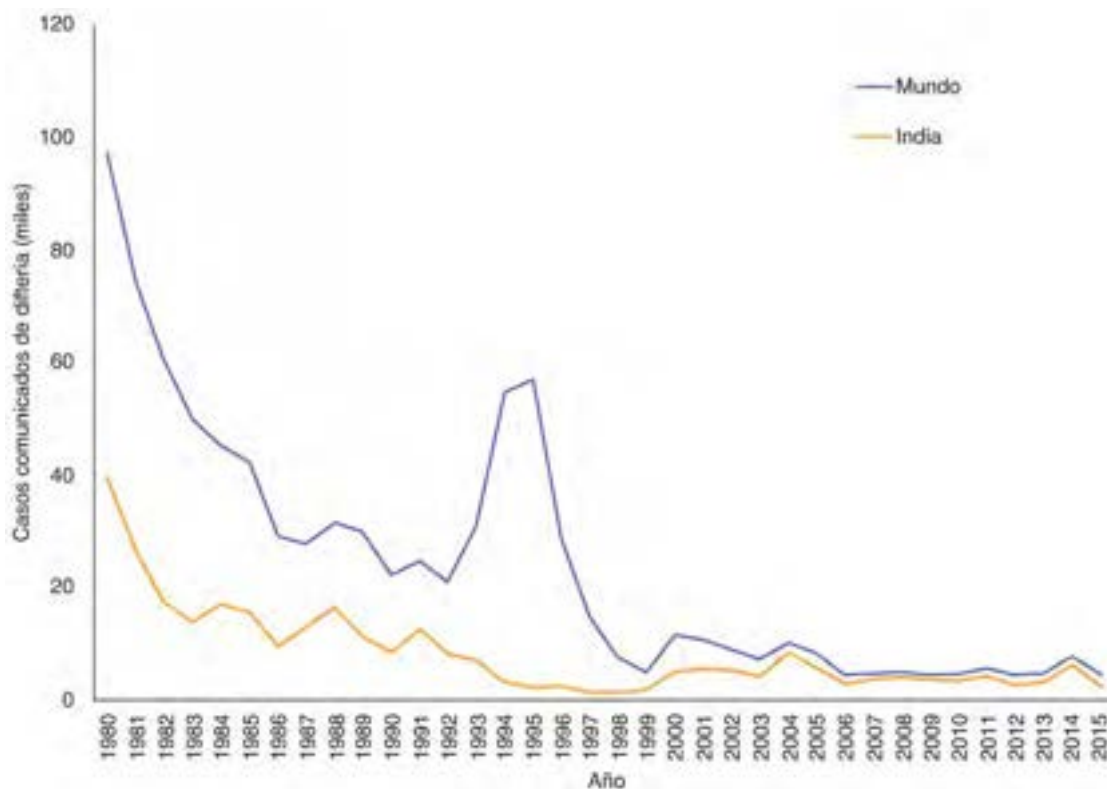


FIGURA 276-1. Casos notificados de difteria en todo el mundo de 1980 a 2012. (Datos tomados de la Organización Mundial de la Salud.)

la evaluación inicial predice con precisión la probabilidad de un curso clínico grave, complicaciones y muerte. La miocarditis se produce habitualmente en la primera o segunda semana después del inicio de los síntomas respiratorios y se desarrolla de forma repentina o bien de manera gradual, con signos de bajo gasto cardíaco e insuficiencia cardíaca congestiva. Los trastornos de la conducción, que pueden producirse sin otros signos de miocarditis, incluyen anomalías de onda ST-T, arritmias y bloqueo cardíaco. El deterioro neurológico se manifiesta como parálisis de pares craneales y neuritis periférica.¹⁵ La parálisis del paladar o la faringe (o ambas) se produce en la fase aguda; la neuritis periférica, simétrica y predominantemente motora, tiene lugar entre 2 y 12 semanas tras el inicio de la enfermedad. El trastorno motor oscila entre debilidad proximal menor y parálisis total; en general, la recuperación completa del trastorno motor es la norma. En la difteria fulminante, llamada también «hipertóxica», se produce colapso circulatorio tóxico con características hemorrágicas.

Difteria cutánea

Las lesiones características de la difteria cutánea son úlceras profundas en sacabocados, que pueden presentar una membrana blanca grisácea.¹⁶ No obstante, es posible que las lesiones sean indiferenciables del impétigo, o bien que *C. diphtheriae* infecte áreas de dermatosis crónica, lo que da lugar a una presentación atípica. Con frecuencia se produce coinfección por *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* o ambos. Las complicaciones tóxicas de la difteria cutánea aislada son muy infrecuentes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de *C. diphtheriae* debe basarse en la sospecha clínica a fin de iniciar el tratamiento lo antes posible. Las muestras para cultivo deben tomarse por debajo de la membrana, la nasofaringe y cualquier lesión cutánea sospechosa. Dado que son necesarios medios especiales, se debe avisar al laboratorio de la posible difteria. La confirmación de la infección se realiza mediante aislamiento a través de cultivos en medios selectivos que inhiben el crecimiento de otros microbios nasofaríngeos; generalmente se utiliza un medio que contenga telurito de potasio. Sobre la base de la morfología de las colonias y de la tinción de Gram, puede realizarse un diagnóstico provisional en 18-24 h. En ocasiones, los cultivos son negativos si el paciente recibió previamente antibióticos. Deben realizarse pruebas de toxigenicidad para todas las colonias de *C. diphtheriae*. Dado que de un mismo paciente pueden aislarse cepas toxígenas y no toxígenas, debe someterse a prueba más de una colonia. Los métodos tradicionales de análisis de toxinas son la inoculación en cobaya y la prueba de Elek modificada. En esta última, la colonia y los correspondientes controles se siembran en una placa de cultivo en la que se ha colocado una tira de filtro empapada en antitoxina; la producción de toxina halla confirmación en una línea de inmunoprecipitación en agar. La identificación del gen *tox* de la difteria ha permitido el desarrollo de métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa para identificar cepas toxígenas.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se establece frente a faringoamigdalitis estreptocócica y viral, mononucleosis infecciosa, angina de Vincent, candidiasis y supraglotitis aguda. La sospecha de difteria aumenta si el paciente tiene antecedentes de viajes a regiones con difteria endémica, contacto reciente con un inmigrante procedente de una de ellas, concentraciones séricas de antitoxina, previos al tratamiento con antitoxina, inferiores a 0,01 UI/ml, o no ha recibido la vacuna del toxoide diftérico durante muchos años. El contacto previo con animales obliga a sospechar una infección por *C. ulcerans* toxígena.

TRATAMIENTO

Tto

La decisión de iniciar el tratamiento debe basarse en la sospecha clínica, porque el retraso del tratamiento se asocia a peor pronóstico. Los objetivos terapéuticos son neutralizar rápidamente la toxina, eliminar el microorganismo infectante, proporcionar asistencia complementaria y prevenir la transmisión (tabla 276-1). La base del tratamiento es la antitoxina diftérica equina. Dado que solo la toxina no ligada puede ser neutralizada, el tratamiento debe comenzar en cuanto se sospeche el diagnóstico. Cada día de retraso incrementa la probabilidad de desenlace fatal. Se administra una sola dosis, comprendida entre 20.000 unidades para la difteria amigdalina localizada y 100.000 unidades para la enfermedad extendida, con toxicidad grave. Los niños reciben la misma dosis que los adultos. La antitoxina se administra por vía intramuscular o intravenosa; para los casos más graves es preferible la intravenosa. Las pruebas de sensibilidad a la antitoxina deben realizarse antes de su administración y, si procede, se realizará desensibilización.

Al eliminar el microorganismo, la antibioterapia detiene la producción de toxina, limita la infección local y previene la transmisión. La eritromicina por vía oral o en inyección (40 mg/kg/día; máximo, 2 g/día) durante 14 días, o la penicilina G procaína por vía parenteral (300.000 U si el peso es \leq 10 kg o 600.000 U si el peso es $>$ 10 kg inyectada cada 12 h por vía intramuscular) hasta que el paciente pueda tomar la medicación por boca, seguida de la penicilina V oral (250 mg, 4 veces al día) hasta completar 14 días de tratamiento, o la eritromicina

(500 mg, 4 veces al día durante 14 días) son los medicamentos preferidos. La atención complementaria consiste, en general, en garantizar la viabilidad respiratoria (mediante traqueotomía si es necesario), control electrocardiográfico en busca de miocarditis, tratamiento de insuficiencia cardíaca y arritmias y prevención de complicaciones secundarias del trastorno neurológico, como neumonía por aspiración.

El paciente debe mantener un aislamiento estricto hasta que se obtengan dos cultivos negativos consecutivos después de completar el tratamiento. La infección natural no confiere inmunidad a la toxina, por lo que las personas que se recuperan de la difteria deben completar la inmunización activa durante la convalecencia. Las infecciones respiratorias por difteria son de declaración obligada al departamento de salud local. Se deben tomar cultivos a los contactos cercanos, en particular los domiciliarios. A los contactos también se les administrará una profilaxis antibiótica [penicilina benzatina G (600.000 U a las personas $<$ 6 años y 1.200.000 U a las \geq 6 años) o un ciclo de eritromicina oral (40 mg/kg/día para niños y 1 g/día para adultos)] durante 7-10 días y se les proporcionará un recuerdo (adecuada de la edad) de la vacuna que contenga toxoide diftérico. Un resultado de cultivo positivo en una persona en contacto con el paciente puede confirmar el diagnóstico si este da negativo en el cultivo. Todas las personas sin inmunización completa en los 5 años previos y que estén en contacto con el paciente deben recibir toxoide diftérico.

La disponibilidad y el acceso a la antitoxina diftérica se han convertido en un asunto problemático en los últimos años. En la actualidad, existen muy pocos fabricantes en todo el mundo. En EE. UU. no hay ningún producto con licencia de la FDA disponible, ya que los fabricantes suspendieron la producción de antitoxina diftérica en el año 1997. No obstante, es posible obtener la antitoxina de la difteria en los Centers for Disease Control and Prevention (770-488-7100) bajo protocolo de fármaco en fase de investigación, que describe con detalle los procedimientos que deben seguirse para tratar los casos de probable difteria (<https://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf>). Dada la escasez de antitoxina diftérica, se necesitan con urgencia preparaciones alternativas de antitoxina, como los anticuerpos monoclonales humanos.

TABLA 276-1 OBJETIVOS E INTERVENCIONES PROPUESTAS PARA EL ABORDAJE DE PRESUNTOS CASOS DE DIFTERIA

OBJETIVOS	INTERVENCIONES PROPUESTAS
Neutralizar la toxina lo antes posible para reducir las complicaciones graves, incluida la muerte	Después del diagnóstico provisional de difteria, obtener y administrar antitoxina
Erradicar el microorganismo infectante y ofrecer tratamiento de soporte	Iniciar el tratamiento antimicrobiano y disponer las medidas complementarias adecuadas
Prevenir la transmisión de <i>C. diphtheriae</i> a los contactos cercanos, incluido el personal hospitalario	Aislar al paciente tan pronto como se establezca la sospecha de difteria; observar estrictamente los procedimientos de barrera respiratoria Notificar el caso al departamento de salud Revisar el estado vacunal de la familia y otros contactos cercanos e iniciar la profilaxis postexposición
Confirmar el diagnóstico	Recoger muestras apropiadas para cultivo (avisar al laboratorio para asegurar que prepare medios de cultivo específicos)
Inducir protección a largo plazo frente a <i>C. diphtheriae</i> en el paciente y sus contactos cercanos	Completar la serie principal con vacunas que contienen el toxoide diftérico si procede

PREVENCIÓN

La inmunización con toxoide diftérico es el único medio eficaz de prevención primaria. La vacuna posee una eficacia aproximada del 95%, y la protección dura, según se cree, al menos 10 años.

En la actualidad, en EE. UU. se recomienda administrar cinco dosis de toxoide diftérico (junto con el toxoide tetánico y la vacuna de la tos ferina en forma de DTaP) a los 2, 4, 6, 15-18 meses de edad y una dosis de recuerdo a los 4-6 años (preescolares). La cuarta dosis se puede administrar a los 12 meses de edad, siempre que hayan transcurrido al menos 6 meses desde la tercera. A los adolescentes se les administrará (entre los 11 y 12 años) un recuerdo del toxoide tetánico, un toxoide diftérico reducido y la vacuna acelular de la tos ferina (Tdap), sobre todo como protección adicional frente a la tos ferina. El Advisory Committee for Immunization Practices ofrece recomendaciones detalladas sobre los calendarios de vacunación (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>).

A los adultos se les recomiendan dosis reducidas de la vacuna del toxoide tetánico y del toxoide diftérico reducido (Td) cada 10 años. Los adultos que no hayan recibido una dosis de Tdap recibirán una dosis de Tdap en cuanto sea posible, con independencia del intervalo transcurrido desde la última dosis de Td; luego, volverán a recibir una dosis de

TABLA 276-2 CORINEBACTERIAS Y ORGANISMOS RELACIONADOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD HUMANA

SITIO DE INFECCIÓN	PATÓGENO	SÍNDROME CLÍNICO	COMENTARIOS
Vías respiratorias	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Corynebacterium ulcerans</i> <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Difteria clásica Difteria Faringitis Pocas veces neumonía en pacientes con sida avanzado Faringitis, absceso amigdalino, exantema	Cepas productoras de toxina solamente Infección zoonótica; puede producir toxina diftérica Clínicamente indistinguible de la faringitis estreptocócica
Piel y tejidos blandos	<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i> <i>Corynebacterium minutissimum</i> <i>Corynebacterium kroppenstedtii</i> , <i>Corynebacterium striatum</i> y <i>Corynebacterium amycolatum</i> /C. xerosis	Linfoadenitis granulomatosa Eritrasma Absceso mamario granulomatoso	Infección zoonótica, especialmente en ovejas; riesgo ocupacional para veterinarios y carniceros
Tracto genitourinario	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Corynebacterium glucuronolyticum</i> <i>Corynebacterium urealyticum</i> <i>Corynebacterium rieglisi</i>	IU en el hombre; prostatitis crónica IU crónica y recurrente, cistitis incrustada	Más frecuente en ancianos, enfermos crónicos e inmunodeprimidos, y en pacientes con sonda permanente
Infecciones asociadas a asistencia sanitaria	<i>Corynebacterium jeikeium</i> y con menor frecuencia otros, como <i>Corynebacterium amycolatum</i> , <i>Corynebacterium striatum</i> , <i>Corynebacterium urealyticum</i> y <i>Corynebacterium aurimucosum</i>	Infecciones asociadas a catéter o dispositivo Infecciones de herida postoperatoria y de tejidos blandos Infecciones de la unión de válvula protésica Neumonía hospitalaria Infecciones de derivación de LCR	<i>C. jeikeium</i> es la corinebacteria más frecuente en hospitales y causa infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos con dispositivos permanentes <i>C. striatum</i> se ha asociado a endocarditis infecciosa

IU, infección urinaria; LCR, líquido cefalorraquídeo.

Td cada 10 años (cap. 15). La Organización Mundial de la Salud está examinando en este momento la evidencia sobre la seroprevalencia de la antitoxina diftérica en la población y la duración efectiva de la protección, a fin de revisar la recomendación para los adultos acerca de la dosis de recuerdo de Td administrada a los 10 años a fin de conservar la protección frente a la difteria.¹⁷ Desde 2013 se recomienda a las mujeres embarazadas una dosis de Tdap durante las semanas 27 a 36 de cada embarazo, con independencia de los antecedentes de administración de Tdap. Esta recomendación se ha aplicado para reducir la morbilidad y la mortalidad por tos ferina en los lactantes.

Solo las personas con antecedentes de anafilaxia grave a un componente de la vacuna o a una dosis anterior no deben recibir dosis adicionales del toxoide diftérico. La vacunación se aplazará en las personas con enfermedad aguda moderada o grave. Rara vez se observan acontecimientos adversos sistémicos graves después de recibir el toxoide de la difteria, y no son habituales la fiebre y otros síntomas generales. Sin embargo, las reacciones autolimitadas locales, como el eritema y la induración, se ven a menudo.

Varios países han introducido vacunas de un glucoconjugado que contiene CRM₁₉₇ (material de reacción cruzada 197), un mutante de la toxina diftérica genéticamente modificado y totalmente inmunógeno. Los ensayos clínicos han revelado que CRM₁₉₇ aumenta la inmunidad frente a la difteria; sin embargo, no está clara la utilidad de CRM₁₉₇ a la hora de contribuir a o mantener la inmunidad poblacional. En un modelo de cobaya, la recepción de vacunas meningocócicas conjugadas con CRM₁₉₇ (con una concentración de CRM₁₉₇ de entre 3 y 44 µg) no confirió protección contra una exposición letal a la toxina de la difteria.¹⁸ Sin embargo, dadas las diferencias en longitud, estructura y carga de los poli/oligosacáridos conjugados con CRM₁₉₇ en las distintas vacunas glucoconjugadas, habría que evaluar la inmunogenicidad de CRM₁₉₇ y, en última instancia, la protección frente a una exposición a la toxina diftérica para cada vacuna glucoconjugada.

PRONÓSTICO

La difteria sigue siendo una enfermedad grave asociada a elevada mortalidad. En EE. UU., la tasa de mortalidad se ha mantenido prácticamente inalterada (5-10%) en las últimas décadas.

OTRAS ESPECIES DE CORYNEBACTERIUM

Las especies del género *Corynebacterium* distintas de *C. diphtheriae* se consideran ubicuas en el medioambiente y se cuentan entre la flora normal que coloniza a humanos y animales. El potencial patógeno de muchos de estos microorganismos no fue tenido en cuenta en el pasado, pero actualmente se sabe que muchos de ellos se asocian a enfermedades infecciosas específicas y graves,^{19,20} especialmente en pacientes inmunodeprimidos, crónicos y hospitalizados (tabla 276-2). En general, estos microorganismos siguen siendo sensibles a la vancomicina, aunque la resistencia a otras clases de antimicrobianos es frecuente y varía entre especies.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

277

LISTERIOSIS

HEATHER E. CLAUSS Y BENNETT LORBER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La listeriosis es una infección vehiculada por alimentos causada por el bacilo grampositivo *Listeria monocytogenes*.¹ La mayoría de los pacientes tienen alterada la inmunidad celular y presentan bacteriemia o meningitis potencialmente mortales. Sin embargo, en las personas sanas también puede producirse gastroenteritis febril, leve, de curación espontánea.

Organismo patógeno

Ampliamente distribuida en la naturaleza, *L. monocytogenes* se puede encontrar en el suelo, en la vegetación y en las heces de los mamíferos sanos, incluidos los humanos. Causa enfermedad en los animales, en especial en los rebaños y en humanos. El microorganismo se ha aislado de muchos alimentos, que incluyen productos crudos, leche cruda, pescado, aves de corral y carne. A diferencia de la mayoría de los patógenos transmitidos por alimentos, *L. monocytogenes* puede desarrollarse a la temperatura existente en los frigoríficos.

EPIDEMIOLOGÍA

La listeriosis no perinatal se debe casi siempre a infección transmitida por alimentos.² Enfermedad relativamente infrecuente (≈1% de casos en EE. UU.), asociada a índice de letalidad de al menos 16-20% (solo menor que el de *Vibrio vulnificus*, del 35-39%) y causante del 19-28% de todas las muertes relacionadas con transmisión por alimentos.³ Se han documentado brotes relacionados con consumo de ensalada de col, leche, quesos frescos, helados, paté, embutidos, carnes preparadas,⁴ salchichas, pescado ahumado, mantequilla, germinados, ensaladas mexicanas y melones cantalupos. En 2011, una partida contaminada de estos últimos con *L. monocytogenes* fue responsable del más mortal de los brotes de enfermedades transmitidas por alimentos en la historia de EE. UU., con 146 casos notificados en 28 estados y 30 muertes (21% de mortalidad). Entre 2017 y 2018, Sudáfrica experimentó el mayor brote de listeriosis jamás documentado, con más de 1.000 casos confirmados en el laboratorio, más de 200 muertes y una tasa de letalidad próxima al 29%.⁵

La listeriosis es enfermedad de declaración obligatoria en EE. UU. Los Centers for Disease Control and Prevention han creado PulseNet (<http://www.cdc.gov/pulsenet/>), una página web con información sobre salud pública y laboratorios encargados de la regulación alimentaria, en los que se utiliza electroforesis de campo pulsado para clasificar los patógenos y detectar de inmediato casos concentrados con un posible origen común. En la actualidad, la incidencia anual de listeriosis es de 0,29 casos por cada 100.000 habitantes y da cuenta de 1.700 casos por año y aproximadamente 350 muertes. Los neonatos y los adultos mayores de 60 años presentan las tasas de infección más altas. Las mujeres embarazadas representan el 14% de todos los individuos afectados; otros

adultos en mayor riesgo de listeriosis invasiva (bacteriemia, meningitis) incluyen los que padecen neoplasias hematológicas malignas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) avanzado, un trasplante de órgano sólido, sobrecarga de hierro y cualquier persona tratada con corticosteroides o un agente contra el factor de necrosis tumoral (TNF). Los inhibidores de la bomba de protones aumentan el riesgo de infección.⁶ No obstante, hasta una cuarta parte de todos los casos de listeriosis invasiva se producen en personas aparentemente sanas, particularmente en las mayores de 60 años.

BIOPATOLOGÍA

L. monocytogenes penetra en el cuerpo humano a través del intestino, más frecuentemente después de la ingestión de alimentos contaminados. La bacteria induce su propia captación por las células del tubo digestivo y los macrófagos. La solución de continuidad del tracto gastrointestinal por una infección o una causa mecánica fomenta, en ocasiones, la invasión gastrointestinal.⁷ La transmisión madre-hijo se produce transplacentariamente o a través de un canal del parto infectado. En el interior de la célula huésped la bacteria es englobada en un fagolisosoma, pero por medio de la producción de una exotoxina denominada listeriolisina O, destruye la membrana del fagolisosoma y accede al citoplasma. Todas las cepas patógenas de *L. monocytogenes* producen listeriolisina O, el principal factor de virulencia. La listeria se divide activamente en el citoplasma, migra a la periferia de la célula por polimerización de la actina de la célula huésped y entonces empuja hacia fuera la membrana celular para formar pseudópodos, que son captados por las células adyacentes del huésped. De esta manera, las bacterias pasan de célula a célula y repiten su ciclo vital sin exposición a anticuerpos o complemento.⁸

Después de la invasión a través del tubo digestivo, las listerias pueden diseminarse a través de la sangre a cualquier parte del cuerpo, pero muestran un tropismo particular por el sistema nervioso central (SNC). Con menor frecuencia, las listerias pueden diseminarse intraaxónicamente por los pares craneales hasta alcanzar el SNC, esta modalidad de invasión del SNC puede derivar en romboencefalitis (infección del tronco del encéfalo).

La inmunidad a la infección listeriósica se realiza, principalmente, por medio de la rama celular del sistema inmunitario. La infección por *L. monocytogenes* induce una respuesta robusta de las células T CD8, que desempeña un papel fundamental en la resolución de la infección primaria y proporciona inmunidad protectora frente a las reinfecciones.⁹ Las personas que han tenido una esplenectomía o tienen solo anomalías de la inmunidad humoral o de los leucocitos no poseen un mayor riesgo de infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de la listeriosis invasiva (tiempo desde la ingestión del alimento contaminado hasta la enfermedad) tiene un promedio de 11 días, aproximadamente; el 90% se produce en un plazo de hasta 28 días.¹⁰ La listeriosis invasiva en un adulto inmunodeprimido se manifiesta con mayor frecuencia como bacteriemia sin un foco obvio. En tales casos, los pacientes tienen síntomas inespecíficos como fiebre, malestar general, mialgia y dolor de espalda. La bacteriemia es la forma de listeriosis invasiva que complica el embarazo; la infección del SNC durante el embarazo es extraordinariamente rara en ausencia de otros factores de riesgo. La listeriosis durante el embarazo puede conducir al aborto espontáneo o a sepsis neonatal, pero el tratamiento antimicrobiano temprano puede llevar al nacimiento de un niño sano. Puede producirse endocarditis por *L. monocytogenes* en válvulas nativas y protésicas y conlleva una elevada tasa de complicaciones sépticas.¹¹ La endocarditis, pero no la bacteriemia *per se*, puede ser el indicio de un cáncer de colon subyacente; debe considerarse la colonoscopia en todos los casos de endocarditis listeriósica.

En las personas en las que se desarrolla bacteriemia por *L. monocytogenes* puede producirse una progresiva infección del SNC (neurolisteriosis), que se manifiesta con mayor frecuencia como meningitis. *Listeria* tiene predilección por infectar el tejido cerebral, así como las meninges, y a diferencia de otras causas de meningitis bacteriana comunes, no es del todo infrecuente que cause encefalitis o absceso cerebral. El absceso cerebral como consecuencia de infección por *L. monocytogenes* muestra características inhabituales cuando se compara con otras bacterias: el absceso cerebral listeriósico coexiste con bacteriemia en casi todos los casos y con meningitis en una cuarta parte; además, los abscesos son con frecuencia subcorticales.¹²

L. monocytogenes es la causa más frecuente de meningitis bacteriana en los pacientes con linfomas, receptores de trasplantes de órganos y en pacientes tratados con corticosteroides por cualquier razón. Las personas afectadas suelen tener los síntomas clásicos agudos de meningitis, pero la presentación es subaguda (> 24 h) en el 60% de los casos. En el 20% no hay rigidez de nuca. Pueden observarse hallazgos neurológicos focales, como ataxia, temblores, mioclonía y convulsiones, lo cual es compatible con tropismo de *Listeria* por el parénquima cerebral. La tinción de Gram de líquido cefalorraquídeo (LCR) revela pequeños bacilos grampositivos en solo un tercio de los casos. El contenido de glucosa del LCR es normal en más del 60% de los casos; los linfocitos polimorfonucleares predominan en el 30%.

La romboencefalitis listeriósica es una forma inusual de encefalitis listeriósica que afecta al tronco del encéfalo y, a diferencia de otras infecciones listeriósicas del SNC, se suele producir en los adultos sanos. El cuadro clínico típico es el de una enfermedad bifásica con un pródromo de fiebre, cefalea, náuseas y vómitos que dura cerca de 4 días, seguido por el comienzo abrupto de déficits asimétricos de los pares craneales, signos cerebelosos y hemiparesia o deficiencias hemisensoriales, o ambas. En aproximadamente el 40% de los pacientes se desarrolla insuficiencia respiratoria. La rigidez de nuca está

presente en aproximadamente la mitad y los hallazgos del LCR son solo moderadamente anormales, con un cultivo positivo en el LCR en aproximadamente el 40%. Casi dos tercios de los pacientes son bacteriémicos. Para la demostración de romboencefalitis la resonancia magnética es superior a la tomografía computarizada. La mortalidad es alta y las secuelas graves son frecuentes en los supervivientes.

Puede producirse infección localizada después de la diseminación hematogena (p. ej., absceso hepático, artritis séptica) o, más raramente, por inoculación directa (p. ej., exantema papulopustuloso, conjuntivitis). La listeriosis osteoarticular afecta fundamentalmente a articulaciones protésicas en pacientes inmunodeprimidos y requiere retirada del implante.¹³

Informes bien documentados de brotes alimentarios han demostrado que la ingestión de *L. monocytogenes* en un inóculo lo suficientemente grande puede dar lugar a una enfermedad autolimitada consistente en fiebre, escalofríos, diarrea, cólicos abdominales y a veces náuseas y vómitos. Los síntomas siguen a la exposición en 1-2 días y duran aproximadamente 2 días.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Entre las situaciones clínicas en las que debe considerarse un diagnóstico de listeriosis están las siguientes:

- Sepsis o meningitis neonatal.
- Meningitis o infección del parénquima cerebral en pacientes con neoplasias hematológicas malignas, sida, trasplante de órgano, inmunodepresión por corticosteroides, tratamiento con un agente frente al factor de necrosis tumoral y edad mayor de 50 años.
- Infección simultánea de las meninges y del parénquima cerebral.
- Absceso cerebral subcortical.
- Fiebre durante el embarazo.
- Muestras normalmente estériles (sangre, LCR u otras) informadas con «diferoides» en la tinción de Gram o en el cultivo.
- Brotes de gastroenteritis febril vehiculados por alimentos, cuando en los cultivos rutinarios no se identifica un patógeno.

El diagnóstico diferencial de la infección listeriósica del SNC incluye las causas más frecuentes de meningitis bacteriana y absceso cerebral; la meningitis listeriósica indolente o romboencefalitis puede remedar la tuberculosis del SNC.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico de la listeriosis se realiza a través del cultivo bacteriano rutinario de muestras procedentes de localizaciones normalmente estériles como la sangre o el LCR. El laboratorio debe poner atención porque *L. monocytogenes* puede ser confundida con difteroides, estreptococos o enterococos. Se recomienda el cultivo específico de heces solo cuando los cultivos rutinarios de estas son negativos en el marco de un brote de gastroenteritis; muchas personas tienen colonización entérica por *L. monocytogenes* sin enfermedad invasiva. Debe advertirse al laboratorio de que se sospecha infección por listeria porque es improbable que el organismo sea identificado en los medios rutinarios para cultivo de heces.

Las pruebas serológicas (anticuerpos frente a la listeriolisina O) no son útiles en la enfermedad invasiva, pero pueden ser de utilidad en la identificación retrospectiva de los brotes de gastroenteritis febril alimentaria cuando los cultivos de rutina son negativos.¹⁴ La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para el gen *hly*, que codifica la listeriolisina O, ha resultado útil en el diagnóstico de listeriosis en el SNC, incluyendo casos en los que los cultivos bacterianos de rutina eran negativos, si bien no se encuentra aún disponible comercialmente. La secuenciación del genoma completo se ha utilizado para mejorar la detección e investigación de los brotes de listeriosis.¹⁵

PREVENCIÓN

Las directrices para prevenir la listeriosis son similares a las de la prevención de otras enfermedades de origen alimentario. En general, se deben cocinar completamente los alimentos crudos de fuentes animales, lavar las verduras crudas intensivamente antes de comerlas, mantener las carnes sin cocinar separadas de las verduras y de los alimentos cocinados y listos para su consumo, evitar la leche cruda (sin pasteurizar) o los alimentos confeccionados con leche cruda y lavar las manos, cuchillos y tablas de cortar después de cada manipulación de alimentos no cocinados.

Las personas en riesgo de listeriosis (inmunodeprimidos por enfermedad o por medicaciones, mujeres embarazadas y personas de edad avanzada) deben evitar los quesos blandos tales como feta, brie, camembert, queso azul y queso al estilo mexicano, como el queso fresco. Son seguros los quesos curados, los quesos procesados, la crema de queso para untar, el requesón y el yogur. Los restos de alimentos o los alimentos listos para comer tales como los perritos calientes, deben ser cocinados hasta la ebullición. Es preferible evitar los alimentos de los mostradores de las tiendas de *delicatessen*, como las ensaladas preparadas, carnes y quesos o, al menos, volver a calentar completamente los cortes fríos hasta que estén muy calientes antes de comerlos.

La listeriosis se previene eficazmente con trimetoprim-sulfametoxazol como profilaxis frente a *Pneumocystis* en receptores de trasplantes de órganos y pacientes que reciben inmunodepresión con corticosteroides o infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Virtualmente, no se conocen segundos episodios de infección

neonatal listeriosa y no se recomiendan los antibióticos intraparto a las mujeres con antecedentes de listeriosis perinatal.

La transmisión de la listeriosis no se produce de humano a humano, a excepción de la madre infectada al feto; no es necesario aislar a los pacientes. En las instalaciones de producción alimentaria se están investigando nuevos métodos para el biocontrol de las biopelículas de *L. monocytogenes* con el fin de impedir la entrada del microorganismo en estos establecimientos.¹⁶

TRATAMIENTO

Tto

Las recomendaciones para el tratamiento de la infección por *L. monocytogenes* proceden de los datos *in vitro*, modelos animales y de la experiencia clínica con un pequeño número de pacientes. No se han realizado ensayos controlados para demostrar la eficacia de un fármaco sobre otro. Muchos antimicrobianos muestran actividad *in vitro* frente a *L. monocytogenes*. La utilidad clínica es más importante que los resultados de las pruebas de susceptibilidad *in vitro*, porque las cefalosporinas y otros fármacos a los cuales la bacteria parece ser sensible son inadecuados para tratar la infección.

El 20% de los casos de meningitis bacteriana en los mayores de 50 años se deben a *L. monocytogenes*. Por tanto, el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana en todos los adultos mayores de 50 años debe incluir ampicilina o trimetoprim-sulfametoxazol, especialmente en ausencia de neumonía asociada, otitis, sinusitis o endocarditis, las cuales podrían sugerir otra causa distinta a *L. monocytogenes*. Las cefalosporinas, frecuentemente empleadas para el tratamiento de la meningitis bacteriana, no deben emplearse solas cuando *Listeria* sea un diagnóstico a considerar.

La ampicilina se considera generalmente el fármaco de elección para el tratamiento de los casos confirmados de listeriosis. En los casos de meningitis y endocarditis y en pacientes con una acusada alteración de la función de las células T, muchos autores recomiendan añadir gentamicina a la ampicilina por la sinergia, a tenor de las pruebas *in vitro* y modelos animales. En la meningitis, el tratamiento debe continuarse durante al menos 3 semanas; los pacientes bacteriémicos sin afectación del SNC pueden ser tratados durante 2 semanas. La endocarditis y el absceso cerebral deben ser tratados por lo menos 6 semanas. Se deben emplear las dosis de la meningitis en el tratamiento de todos los casos de listeriosis invasiva, incluso en ausencia de anomalías del SNC o del LCR.

En los pacientes con hipersensibilidad a la penicilina, el agente preferido es el trimetoprim-sulfametoxazol. Es bactericida y parece que es tan eficaz como la combinación de ampicilina y gentamicina. Los fármacos que deben evitarse por fracaso del tratamiento y recidiva son las cefalosporinas, el cloranfenicol, la tetraciclina, la vancomicina y la eritromicina.

En el estudio nacional francés de la cohorte prospectiva MONALISA, se ha observado una reducción significativa de la supervivencia de los pacientes con neurolisteriosis tratados con dexametasona de forma adyuvante.

El hierro es un factor de virulencia de *L. monocytogenes* y clínicamente los estados de sobrecarga de hierro son factores de riesgo para la infección listeriosa. Por tanto, en los pacientes con listeriosis y deficiencia de hierro puede ser prudente suspender el tratamiento de reposición del hierro hasta haber completado el tratamiento antimicrobiano.

PRONÓSTICO

La meningitis por *Listeria* comporta una mortalidad aproximada del 25% que es mayor en los que tienen neoplasia maligna subyacente. La mortalidad por absceso cerebral y endocarditis es aproximadamente del 50%; los supervivientes de un absceso cerebral tienen con frecuencia secuelas neurológicas importantes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

278

CARBUNCO

DANIEL R. LUCEY Y LEV M. GRINBERG

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El carbunco es provocado por *Bacillus anthracis*, bacilo grampositivo formador de esporas aerobio o anaerobio facultativo. Aunque es una enfermedad de origen animal

(zoonosis), el carbunco fue desarrollado como arma bacteriológica en varios países durante el siglo xx y utilizado con fines bioterroristas en EE. UU. en 2001, cuando se enviaron por correo cartas que contenían esporas del microorganismo.

Organismo patógeno

La bacteria es un bacilo grampositivo grande (de 1-1,5 a 3-5 μm). El crecimiento en agar sangre de oveja presenta aspecto de vidrio esmerilado, con colonias de 2 a 5 mm, no hemolíticas y adherentes (con aspecto de «clara de huevo batida»), desarrolladas en 24 h en cultivo, con esporas ovales, centrales o subterminales, y una cápsula que puede visualizarse mediante tinción de tinta china.

Epidemiología

La infección humana por *B. anthracis* es a menudo de origen zoonótico, por contacto con ganado vacuno, ovejas, cabras, búfalos de agua y otros animales. Se ha notificado que la infección se transmite a través de carne, huesos, piel y pelo. Las esporas, persistentes en suelos durante muchos años, infectan a animales o humanos, para a continuación germinar en formas vegetativas de *B. anthracis* causantes de la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud dispone de una base de datos epidemiológicos global en línea sobre el carbunco y ofrece directrices para abordar la enfermedad en animales, seres humanos y medioambiente.

Una revisión sistemática a nivel mundial de la bibliografía médica determinó que, entre 1900 y 2005, se refirió información clínica detallada sobre al menos 82 pacientes con carbunco por inhalación. Estos 82 casos incluían a 18 pacientes de EE. UU: con enfermedad de origen animal, adquirida de manera natural, y 11 con carbunco por inhalación contraído en los ataques bioterroristas de 2001. Además de esos 82 casos, hubo 41 casos confirmados mediante estudio histopatológico y microbiológico del carbunco por inhalación a partir del brote de 1979 en Sverdlovsk, que se vinculó a una liberación accidental –favorecida por el viento– de esporas desde una instalación militar.

El carbunco humano inhalatorio o gastrointestinal adquirido de forma natural se diagnostica en muy raras ocasiones. El carbunco inhalatorio de los últimos años se ha relacionado con la exposición a esporas que contaminan tambores hechos de pieles animales. El carbunco gastrointestinal se relaciona con el consumo de carne de animales infectados.

Es importante reseñar que *B. anthracis* no se transmite a través del aire de persona a persona. Solo una cuarta parte de los casos por inhalación confirmados en autopsias tuvieron evidencia de neumonía, específicamente de neumonía hemorrágica aguda.¹ Todos ellos presentaron una característica linfadenopatía mediastínica hemorrágica, edema y lesiones pleurales provocadas por inhalación primaria de esporas. La infección por reaerosolización puede ocurrir tanto en el exterior como dentro de edificios.

La forma más habitual de carbunco es la cutánea. El contacto directo con animales infectados o productos animales contaminados es el modo usual de transmisión. Los casos de carbunco cutáneo inexplicados pueden ser un indicio de la liberación intencionada de esporas.

En 2009-2010 se registraron al menos 80 casos confirmados o probables de carbunco en personas que se inyectaban heroína en Europa, principalmente en el Reino Unido.² En 2012-2013 se identificaron al menos otros 14 casos en el Reino Unido, pero también en Dinamarca, Francia y Alemania. Un nuevo término, *carbunco por inyección*, fue acuñado para designar esta nueva vía de transmisión y el síndrome clínico correspondiente, que implicaba infección grave de tejidos blandos en el punto de inyección y, en ocasiones, enfermedad sistémica. La cepa de *B. anthracis* aislada en estos brotes se asemejaba a una identificada en una cabra en Turquía, lo que hacía pensar que la heroína procedente de Afganistán y Pakistán, transportada oculta en pieles de cabra, pudo ser el origen de la llegada a Europa de estas nuevas esporas.

BIOPATOLOGÍA

Las cadenas encapsuladas circulantes de *B. anthracis* quedan atrapadas en la red capilar pulmonar, un fenómeno que explicaría por qué el pulmón acaba siendo la diana constante de la infección humana, con independencia de la ruta original de infección en el modelo murino.³ Los principales factores de virulencia de *B. anthracis* comprenden sus dos toxinas binarias, el factor de edema y el factor letal, y su cápsula de ácido poli-D-glutámico antifagocítica.⁴ La toxina de edema consta de factor de edema unido a un tercer componente de las toxinas del carbunco, el antígeno protector. De manera similar, la toxina letal está compuesta por factor letal unido a antígeno protector. Estos tres componentes de las toxinas, factor de edema, factor letal y antígeno protector, están codificados en un plásmido (pX-01). La cápsula antifagocítica es codificada en un segundo plásmido (pX-02); ambos plásmidos son necesarios para generar enfermedad.

La patogenia del carbunco se ha venido atribuyendo sobre todo a sus dos toxinas binarias. Sin embargo, recientemente funciones esenciales de componentes tanto no tóxicos como tóxicos se han vinculado a la patogenia de las características anomalías cardíacas y endovasculares, de hemorragia y shock. Entre los componentes no tóxicos se cuentan la parte de peptidoglucano de la pared celular bacteriana y las metaloproteínas no tóxicas. Además, la inhibición de las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas es inducida por actividades de las toxinas y la cápsula antifagocítica.

Análogamente, se ha propuesto el llamado modelo de sepsis, para explicar la alta letalidad del carbunco por inhalación, en vez del modelo tóxico. En el modelo de

sepsis, la principal función de las toxinas del carbunco es inhibir la respuesta inmunitaria contra la forma vegetativa de la bacteria, favoreciendo el desarrollo de los característicos niveles elevados de bacteriemia y, consecuentemente, de shock, insuficiencia multiorgánica y muerte.

La toxina letal es una metaloproteínasa inhibidora de la vía de transducción de señal intracelular de la proteína cinasa activada por mitógenos. Contribuye al desarrollo de trastornos de la coagulación, hemólisis y hemorragia, propios del carbunco por inhalación. Existen dudas sobre si la toxina letal contribuyó a las lesiones por vasculitis referidas en el brote de 1979 en Sverdlovsk. La toxina de edema contribuye a la formación del típico líquido «gelatinoso» en mediastino y abdomen, así como al pronunciado edema observado en los carbuncos cutáneo y por inyección. El mecanismo se atribuye a la excesiva producción de monofosfato de adenosina cíclico a partir del trifosfato de adenosina, con la toxina de edema actuando como enzima adenilato ciclasa. El resultado de ello es la disregulación del agua y el calcio, con edema intenso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales manifestaciones clínicas de la infección por carbunco (por inhalación, cutáneo, digestivo, por inyección y meníngeo) se relacionan con las vías a través de las cuales *B. anthracis* penetra en el cuerpo: inhalación, contacto, ingestión o inyección (p. ej., por heroína contaminada).

El carbunco por inhalación casi siempre provoca mediastinitis hemorrágica, edema gelatinoso y adenopatía mediastínica, dando lugar a ensanchamiento del mediastino y derrames pleurales por bloqueo e inversión del flujo linfático renal y drenaje en el mediastino. Estos derrames pleurales pueden ser voluminosos, hemorrágicos y recurrentes si no se drenan repetidamente por toracocentesis o sondaje torácico. En el brote de 1979 en Sverdlovsk se observó que los derrames contribuyen al desarrollo de insuficiencia respiratoria, en parte por compresión del parénquima pulmonar y alteración del intercambio gaseoso. Durante el brote, el líquido pleural fue drenado mediante toracocentesis, no con tubo torácico, y se inyectaron antibióticos en el espacio pleural. Sin embargo, casi todos los pacientes con carbunco por inhalación a los que se les realizó la autopsia en este brote presentaron importantes derrames pleurales (promedio, 1.776 ml). Aunque este dato no se conocía en 1979 o en 2001, estos derrames pleurales pueden servir como reservorio de toxinas. Las concentraciones de toxinas en líquido pleural no se midieron en EE. UU. hasta poder hacerlo en sendos pacientes, en 2006 y 2011, refiriéndose elevadas concentraciones de factor letal.

La radiografía puso de manifiesto infiltrados pulmonares en muchos casos. Así pues, aunque algunos testimonios han aseverado que el carbunco por inhalación no produce neumonía, estos hallazgos radiológicos sirven para resaltar el importante punto de interés diagnóstico que indica que no solo son frecuentes el ensanchamiento mediastínico y los derrames pleurales, sino también los infiltrados pulmonares. En consecuencia, la presencia de infiltrados pulmonares en las radiografías, interpretados o no como neumonía, no descarta el diagnóstico de carbunco por inhalación.

En 2005 se publicó un nuevo sistema de estadificación del carbunco por inhalación en tres partes (tabla 278-1), en el que se incorporó un estadio progresivo intermedio basado en información clínica, microbiológica y radiológica obtenida de los 11 pacientes del año 2001. Anteriormente, estos pacientes hubieran quedado incluidos en el último estadio, para los que la muerte se consideraba casi cierta. Es importante reseñar que los seis pacientes que sobrevivieron a los ataques con esporas de carbunco de 2001 empezaron a ser tratados con prontitud en este estadio progresivo intermedio, incluyendo en el tratamiento drenaje pleural. Este sistema de estadificación clínica de tres fases se cita en www.cidrap.umn.edu/idsa/bt/anthrax/biofacts/anthraxfactsheet.html.

Aunque en 2001 no sobrevivió ninguno de los cinco pacientes en fase fulminante tardía, los dos pacientes de EE. UU. de 2006 y 2011 sí consiguieron sobrevivir, aunque precisando ventilación mecánica, lo que los situaba también en esa fase tardía. Esos pacientes recibieron, además, antitoxina de carbunco (v. «Tratamiento»), no disponible en 2001.

El período de incubación más corto que se ha documentado microbiológica o histopatológicamente es de 4 días, siendo su intervalo de entre 4 y 43 días. Aunque son posibles períodos de incubación más breves, en la bibliografía en inglés y ruso no se ha llegado a documentar ninguno según estos criterios analíticos.

El carbunco cutáneo es responsable de aproximadamente el 95% de los casos de carbunco. Su período de incubación oscila entre 1 y 12 días. Al igual que en el carbunco por inhalación, en el carbunco cutáneo se diferencian tres estadios clínicos: 1) una pápula pruriginosa inicial, que progresa a 2) una lesión central vesicular o bullosa con edema sin fovea y, por último, 3) una lesión central necrótica y hemorrágica, que evoluciona a la clásica escara indolora con edema circundante. La resolución puede prolongarse hasta 2 meses. Esta progresión en tres estadios se produce incluso con administración de antibióticos apropiados. Durante los ataques con cartas portadoras de carbunco de 2001, se consideró que algunas de las lesiones cutáneas se debían a mordeduras de araña reclusa parda, que sin embargo produce lesiones dolorosas, a diferencia de las del carbunco.

En contraste con el cutáneo, el carbunco por inyección, descrito en Europa en personas que se inyectaban heroína contaminada por esporas, no suele producir la característica escara costrosa negra y puede ser doloroso y presentarse con manifestaciones graves

digestivas o del sistema nervioso central que causan de inmediato la muerte. El informe oficial de 2011 de Health Protection Scotland sobre los brotes de esta nueva forma de la enfermedad advertía a los médicos que sospecharan carbunco por inyección en consumidores de heroína con alguna de las tres presentaciones siguientes: 1) infección grave de tejidos blandos con fascitis necrosante y celulitis/absceso, especialmente con edema significativo (fig. 278-1); 2) signos de sepsis aun sin evidencias de infección de tejidos blandos, y 3) meningitis o hemorragia subaracnoidea/intracraneal.

El carbunco digestivo presenta formas orofaríngeas e intestinales. Las primeras inducen adenopatía cervical dolorosa y tienen un período de incubación de entre 2 h y 6 días. Las lesiones orales pueden ulcerarse. También evolucionan generando una pseudomembrana blanca, con disfagia y ronquera. Para la forma intestinal se han descrito tres fases clínicas, equiparables a los tres estadios progresivos de los carbuncos por inhalación y cutáneo: 1) fase prodrómica con fiebre, malestar general y, a veces, desmayo, seguida de 2) fase progresiva con dolor y distensión abdominal, náuseas, vómitos, ascitis e intensa

TABLA 278-1 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN CLÍNICA DEL CARBUNCO POR INHALACIÓN

I. ESTADIO PRODRÓMICO INICIAL

Enfermedad inespecífica, a veces descrita como «seudogripal», que incluye cualquiera de los siguientes síntomas: fiebre, tos, cefalea, escalofríos, náuseas y dolor torácico o abdominal. Las pruebas de laboratorio y radiográficas no son diagnósticas. El pronóstico es bueno con tratamiento apropiado, aunque el diagnóstico es difícil de confirmar de manera aguda en esta fase

II. ESTADIO PROGRESIVO INTERMEDIO

Cualquiera de los siguientes hallazgos define los criterios de inclusión en este estadio:

1. Hemocultivos positivos (típicamente en < 24 h)
2. Adenopatía mediastínica
3. Derrames pleurales: hemorrágicos, a menudo voluminosos; requieren drenaje y pueden recidivar

Los hallazgos en esta fase comprenden fiebre alta, disnea, confusión o desmayo o náuseas y vómitos recientes. Los criterios de exclusión en ella son los siguientes:

1. Meningitis
2. Insuficiencia respiratoria que requiere intubación y ventilación mecánica o
3. Shock

Es importante destacar que los pacientes que se hallan en el estadio progresivo intermedio aún pueden curarse con antibióticos apropiados y drenaje de los derrames pleurales mediante toracocentesis repetidas o, preferiblemente, con tubo torácico, para mantener el espacio pleural seco para reducir el efecto mecánico adverso sobre la respiración de los derrames voluminosos y de retirar especímenes de *Bacillus anthracis* potencialmente productores de toxinas del espacio pleural

III. ESTADIO FULMINANTE TARDÍO

Los criterios de inclusión comprenden cualquiera de los siguientes hallazgos:

1. Meningitis
2. Insuficiencia respiratoria que requiere intubación y ventilación mecánica
3. Shock: hipoperfusión de órgano efector

Los hallazgos en esta fase también son cualquiera de los de los estadios anteriores, por lo que no hay criterios de exclusión. La probabilidad de supervivencia es inferior en esta etapa. Para aumentarla, son necesarios nuevos enfoques terapéuticos que neutralicen de manera segura y eficaz las toxinas del carbunco



FIGURA 278-1. Ejemplo de lesiones producidas por carbunco por inyección.

debilidad y, por último, 3) fase fulminante, con rápido incremento de la circunferencia abdominal, dolor abdominal paroxístico y shock. Cabe reseñar que al paciente de EE. UU. afectado por carbunco digestivo en 2010 que sobrevivió se le drenaron más de 50 l de líquido ascítico, además de administrarle antibióticos y antitoxina carbuncosa.

La meningoencefalitis por carbunco suele asociarse a alguna de las otras formas de la enfermedad, por inhalación,⁵ cutánea, digestiva o por inyección, rara vez sin vía de entrada conocida. En ella se desarrollan edema cerebral, hemorragia cerebral parenquimatosa, vasculitis y hemorragia subaracnoidea. En la meningitis por carbunco, el líquido cefalorraquídeo es a menudo hemorrágico. En la autopsia, la extensa hemorragia produce un característico aspecto macroscópico denominado en birrete de cardenal. Esta forma de carbunco es mortal en el 95% de los casos.

DIAGNÓSTICO

Ante una sospecha de carbunco,⁶ debe obtenerse de inmediato una muestra de sangre antes de administrar ningún antibiótico, fundamentalmente para cultivo microbiológico y, si se dispone de ellas, para efectuar pruebas de detección de toxinas del carbunco. Es destacable que los hemocultivos de pacientes con carbunco por inhalación desarrollan los grandes bacilos grampositivos en 24 h. Dado el elevado nivel de bacteriemia, es sorprendente que se haya notificado que incluso una sola dosis de un antibiótico eficaz haga que los hemocultivos se tornen negativos; de ahí la necesidad de obtener muestras de sangre antes de administrar antibióticos. Las pruebas de toxinas pueden ser positivas tras la administración inicial de antibióticos, aunque por el momento dichas pruebas están en fase de investigación. Los cultivos nasales no deben emplearse como pruebas diagnósticas de rutina, ya que en ellos el resultado negativo no descarta la inhalación de esporas. No obstante, pueden ser útiles epidemiológicamente, como parte de la investigación del perímetro de la exposición a esporas.

En el laboratorio de microbiología, si el cultivo inicial indica presencia de *B. anthracis*, pueden efectuarse tres pruebas en cabina de bioseguridad. Se trata de análisis de motilidad (negativa), catalasa (positiva) y hemólisis (negativa). Constatando estas características, la identificación aún no quedará confirmada hasta que se envíe una muestra a un laboratorio de referencia, en el que la reacción en cadena de la polimerasa detecte presencia de *B. anthracis* y lisis de fago γ . También se dispone de varias pruebas de anticuerpos, aunque es improbable que sus resultados sean positivos en la fase inicial de la enfermedad. En cambio, están en fase de investigación diversas pruebas de toxinas del carbunco (p. ej., para factor letal, factor de edema o antígeno protector) que pueden ser positivas en la fase temprana de la enfermedad, incluso con antibióticos, y que tienen valor pronóstico. En EE. UU. estas pruebas solo pueden conseguirse a través de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

La tomografía computarizada de tórax sin contraste, útil como complemento para el diagnóstico del carbunco por inhalación, es más sensible que la radiografía de tórax en la detección de la característica adenopatía mediastínica hiperatenuante, causante de ensanchamiento mediastínico y derrames pleurales. La hiperatenuación es coherente con la hemorragia en ganglios linfáticos, por lo que ayuda a diferenciar el carbunco por inhalación de cuadros tales como tularemia, histoplasmosis, tuberculosis, sarcoidosis y demás causas de adenopatía mediastínica o hilar.

La meningitis por carbunco es típicamente neutrofílica y hemorrágica. Los grandes bacilos grampositivos en el líquido cefalorraquídeo distinguen esta meningitis de otras causas de meningitis, como los de *Listeria monocytogenes*, más pequeños. En el número de febrero de 2014 de la revista digital *Emerging Infectious Diseases*, los CDC publicaron sus primeras directrices actualizadas sobre carbunco desde 2001, con referencias a pruebas diagnósticas, profilaxis, tratamiento y control. Las nuevas recomendaciones diagnósticas comprendían la punción lumbar en el momento del ingreso, salvo contraindicación, ya que en buena parte el tratamiento se plantea sobre la base de haber descartado la meningitis.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del carbunco sintomático comprende antibióticos y, en el carbunco por inhalación, drenaje de líquido pleural. Además, entre 2012 y 2016, la Food and Drug Administration (FDA) autorizó tres antitoxinas para tratar el carbunco por inhalación. Las recomendaciones de los CDC sobre prevención y tratamiento se actualizaron en 2014, por lo que se remite al lector a su página web para acceder a más información.⁷

Las recomendaciones de 2014 de los CDC abogan por el tratamiento con tres antibióticos intravenosos con sospecha o confirmación de meningitis. Entre ellos se cuentan una fluorquinolona bactericida (ciprofloxacino es la de elección), un β -lactámico bactericida (preferiblemente meropenem) y un inhibidor de la síntesis de proteínas (preferiblemente linezolid). Si se descarta la meningitis, se aconsejan un bactericida (preferiblemente ciprofloxacino) y un inhibidor de la síntesis de proteínas (clindamicina o linezolid). Además, los CDC recomendaron que «se añadiera una antitoxina al tratamiento combinado con antimicrobianos de cualquier paciente con sospecha alta de carbunco sistémico», basándose en una revisión sistemática de la bibliografía.

Aunque no hay evidencia concluyente de que el tratamiento combinado con la antitoxina del carbunco y los antibióticos proporcione un beneficio para la supervivencia en el carbunco por inhalación,⁸ se recomienda un ciclo total de antibioterapia de 60 días, al menos 2 semanas por vía intravenosa y el resto por vía oral, para evitar que las esporas germinen formando bacterias vegetativas si el tratamiento se interrumpe precozmente.

Un abordaje esencial en el carbunco por inhalación es el drenaje pleural. Las directrices de 2014 de los CDC indican que «se considera que el drenaje del líquido pleural y la ascitis mejoran la supervivencia al reducir la concentración de toxinas y la compresión pulmonar mecánica. Estos datos avalan la necesidad de proceder a drenaje rápido y agresivo de cualquier derrame pleural clínica o radiográficamente aparente; se recomienda el drenaje con tubo torácico en vez de la simple toracocentesis, ya que numerosos derrames requieren drenaje prolongado. La toracotomía o la cirugía torácica asistida por vídeo pueden ser precisas para retirar los derrames gelatinosos o loculados».

Desde 2017 se dispone de tres tipos de anticuerpos contra las toxinas carbuncosas en la Strategic National Stockpile. Uno, llamado inmunoglobulina humana contra el carbunco intravenosa, es policlonal y derivado del plasma de personas que han recibido la vacuna del carbunco. La inmunoglobulina contra el carbunco intravenosa se ha administrado como tratamiento complementario a varios pacientes, tres de ellos en EE. UU., en 2006, 2009 y 2011, y otros en el Reino Unido. A partir de los datos obtenidos en conejos, la FDA ha aprobado hace poco su uso en EE. UU., además de los antibióticos para el carbunco por inhalación. Otra antitoxina es un anticuerpo monoclonal humanizado denominado raxibacumab, autorizado por la FDA en diciembre de 2012 para tratar el carbunco por inhalación en adultos y niños.⁹ Hasta septiembre de 2017 no había sido administrado aún a ningún paciente, pero fue aprobado por la FDA en virtud de su eficacia en modelos animales con carbunco por inhalación y de sus datos sobre seguridad en humanos, obtenidos en voluntarios sanos. No atraviesa la barrera hematoencefálica y se administra por vía intravenosa durante 2 h y 15 min, tras una dosis del antihistamínico difenhidramina. Otro anticuerpo, obiltoximab, también ha recibido la aprobación de la FDA para tratar el carbunco por inhalación en combinación con los antibacterianos apropiados o para prevenir el carbunco inhalatorio basándose en su eficacia en conejos y macacos, y la seguridad en voluntarios humanos sanos.¹⁰

PREVENCIÓN

El carbunco clínico se previene mediante vacunación previa a la exposición o profilaxis antibiótica posterior a esta. Por otro lado, la FDA ha aprobado la antitoxina de anticuerpos monoclonales raxibacumab, para profilaxis postexposición en adultos y niños «cuando no se dispone de opciones alternativas o estas son inadecuadas».

La vacuna contra el carbunco actualmente autorizada por la FDA contiene antígeno protector como antígeno vacunal y alumbre. Requiere cinco inyecciones intramusculares, tres primarias y dos de recuerdo, a lo largo de 12 meses si se administra antes de la exposición. En cambio, la profilaxis postexposicional solo requiere tres inyecciones subcutáneas durante un período de 1 mes. La disponibilidad de estas vacunas es limitada y las existentes se destinan fundamentalmente a uso militar, aunque algunas están disponibles para población civil, a través de al menos una organización comercial de medicina de viajes.

Entre los antibióticos aprobados por la FDA para profilaxis postexposición se cuentan ciprofloxacino, doxiciclina, penicilina G procaína y levofloxacino. Los de elección para la profilaxis inicial cuando no se conoce la sensibilidad antibiótica de la cepa de carbunco son, según las recomendaciones de los CDC, doxiciclina o ciprofloxacino. No obstante, las directrices de los CDC de 2014 dan prioridad al ciprofloxacino sobre la doxiciclina durante el embarazo. La página web de los CDC sobre el carbunco (<http://www.bt.cdc.gov/agent/anthrax>) incluye recomendaciones detalladas sobre antibióticos, dosis y tiempos para prevención y tratamiento del carbunco.

En EE. UU., la prevención del carbunco como arma bioterrorista continúa siendo una prioridad nacional. La sospecha de carbunco clínico o exposición a esporas justifica la intervención inmediata de las autoridades responsables de la seguridad ante una eventual acción criminal. Entre los medios para detectar y responder a posibles ataques bioterroristas con carbunco se cuentan el sistema BioWatch, para detección de amenazas aerosolizadas, y el Sistema de Detección Autónomo, en instalaciones postales. La Iniciativa de Preparación de las Ciudades ha sido definida por los CDC como programa implantado en numerosas ciudades de EE. UU. para aplicar medidas de urgencia sanitaria en casos como los ataques bioterroristas (p. ej., con carbunco aerosolizado u otros organismos). Grandes volúmenes de suministros médicos, que incluyen, no de forma exclusiva, antibióticos, pueden ser enviados rápidamente desde la Strategic National Stockpile a una o más ciudades para su posterior distribución local. El informe de 2012 del Institute of Medicine titulado *Prepositioning antibiotics for anthrax* analiza la Strategic National Stockpile, la Cities Readiness Initiative, el sistema BioWatch y las cuestiones relativas a antibióticos, incluyendo definiciones sobre cepas resistentes y extremadamente resistentes a múltiples fármacos.

PRONÓSTICO

El carbunco por inhalación de los seis pacientes que sobrevivieron a los ataques de 2001 fue diagnosticado durante el estadio progresivo intermedio, y su pronto tratamiento evitó que progresaran más allá de este. La tasa de mortalidad en los ataques de 2001, del 45%, fue muy inferior al 88% registrado en EE. UU. de 1900 a 1976. La supervivencia es más probable en pacientes sometidos a drenaje pleural, tratados con múltiples antibióticos, que no requieren intubación o traqueotomía y que no evolucionan a meningocelalitis por carbunco. Es destacable la supervivencia de dos pacientes de EE. UU. con carbunco por inhalación (en 2006 y 2011) e insuficiencia respiratoria que requirió ventilación mecánica. El hecho de que la adición de antitoxina a sus cuidados intensivos, el uso de múltiples antibióticos y el drenaje pleural guardara relación causal con la supervivencia es incierto. Sin embargo, su supervivencia pone de manifiesto que, a veces, incluso los pacientes en fase fulminante tardía logran sobrevivir.

La mortalidad por carbunco cutáneo es de alrededor del 20% sin tratamiento, particularmente en pacientes que desarrollan compresión de vías respiratorias superiores a partir de una lesión del cuello o meningitis bacteriémica secundaria por carbunco. La meningitis por carbunco continúa siendo mortal en el 95% de los casos, por lo que se precisan mejores tratamientos. La autorización por parte de la FDA de la primera antitoxina carbuncosa para niños y adultos, utilizada como tratamiento, y también como profilaxis postexposición cuando no se dispone de otras opciones o estas son inapropiadas, puede mejorar el pronóstico clínico de las formas sistémicas de carbunco. Aun es necesaria, sin embargo, una antitoxina que trate la meningitis por carbunco.

ORIENTACIONES FUTURAS

Todavía se requiere una prueba rápida para el diagnóstico de la infección por *B. anthracis* en el estadio prodrómico inicial de la enfermedad o en estadios más avanzados si el paciente ha recibido antibióticos antes de obtener muestras para hemocultivo. Es probable que dicha prueba se base en una toxina o componente toxínico. En 2015, los CDC publicaron un ensayo cuantitativo basado en la toxina letal que cumplía con estos criterios tras analizar a macacos rhesus infectados con carbunco.¹¹ Lo ideal sería que esta prueba clínica de diagnóstico rápido se pudiera aplicar en el mismo lugar de la atención.

Los inhibidores de las toxinas del carbunco, junto con los antibióticos, pueden resultar particularmente útiles en pacientes que hayan evolucionado a fases sistémicas de la enfermedad, sea esta por inhalación, digestiva o por inyección, causando infección grave de tejidos blandos. No se sabe a ciencia cierta cuál es el momento más idóneo para el uso eficaz de la antitoxina después de la exposición, pero se ha estimado de manera reciente en modelos.¹² Además, la antitoxina podría ser útil en un contexto de infección por formas biomanipladas de carbunco, resistentes, o extremadamente resistentes, a múltiples fármacos. En la actualidad se encuentran en fase de prueba nuevas vacunas contra el carbunco, pero ninguna ha sido autorizada por la FDA desde 1970.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

279

INFECCIONES POR *ERYSIPELOTHRIX*

ANNETTE C. REBOLI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Erysipelothrix rhusiopathiae causa tres patrones de infección en el ser humano: 1) erisipeloide, una celulitis de manos y dedos (también conocida como dedo de ballena o dedo de cerdo), que es su manifestación más habitual; 2) una forma cutánea difusa, y 3) una forma sistémica o invasiva, con o sin afectación cutánea, que generalmente se manifiesta como bacteriemia que puede complicarse con endocarditis.

Organismo patógeno

E. rhusiopathiae es un bacilo grampositivo delgado, pleomorfo, no esporulado y microaerófilo. Puede confundirse con otros bacilos grampositivos, en particular con *Listeria monocytogenes* (cap. 277) y con el género *Corynebacterium* (cap. 276). Es posible diferenciarlo de *L. monocytogenes* por su falta de motilidad, ausencia de producción de catalasa y coagulasa y resistencia a la neomicina. La mayoría de las cepas de *E. rhusiopathiae* producen sulfuro de hidrógeno (ácido sulfhídrico) en cultivo inclinado en agar hierro-

triple azúcar, característica que distingue a *E. rhusiopathiae* de *L. monocytogenes* y de las corinebacterias. Dado que puede observarse α -hemólisis a las 48 h de incubación de *E. rhusiopathiae*, cabe posibilidad de confusión con los estreptococos. El término *erisipeloide* hace referencia a la infección cutánea por *E. rhusiopathiae* y no debe confundirse con la erisipela (v. fig. 412-4), que es una celulitis superficial causada por estreptococos o estafilococos.

EPIDEMIOLOGÍA

E. rhusiopathiae está presente en todo el mundo como organismo comensal o patógeno en diversos animales salvajes y domésticos, como cerdos, ovejas, ganado vacuno, caballos, perros, gatos, roedores, gallinas, patos, pingüinos y loros, así como en moscas, garrapatas, ácaros y piojos. El mayor impacto comercial de la infección por *E. rhusiopathiae* se debe a la enfermedad del cerdo, aunque la infección de ovejas y gallinas reviste también importancia económica. Las superficies ambientales en contacto con animales infectados o sus productos son fuentes potenciales de *E. rhusiopathiae*. Persiste durante períodos prolongados en suelos contaminados. *E. rhusiopathiae* muere en 15 min por calentamiento a 55 °C y por acción de diversos desinfectantes disponibles en el mercado.

La incidencia de la infección cutánea en el ser humano parece estar disminuyendo gracias a los avances tecnológicos en la industria animal. La infección suele producirse por contacto con animales infectados o sus productos. Las personas que corren mayor riesgo de infección son pescadores, granjeros, carniceros, pescaderos, personal de mataderos y veterinarios.^{1,3} El microorganismo penetra a través de cortes y abrasiones en la piel, y puede causar una infección por contaminación del agua dulce o salada.⁴ La incidencia estacional de erisipeloide es paralela a la del erisipeloide porcino, más alta en verano y principios de otoño. Los pocos casos de infección sistémica sin vinculación ocupacional tienden a producirse en huéspedes inmunodeprimidos, lo cual sugiere que puede producirse colonización orofaríngea o gastrointestinal por el microorganismo. El alcoholismo crónico ha sido reconocido como frecuente factor subyacente. Se han referido casos, aunque infrecuentes, de erisipeloide y erisipeloide con bacteriemia después de mordeduras de perro o gato, lo cual indica que *E. rhusiopathiae* puede formar parte de la flora oral de estos animales.

BIOPATOLOGÍA

La virulencia de *E. rhusiopathiae* se asocia, al menos en parte, a resistencia a la fagocitosis por leucocitos polimorfonucleares. Esta capacidad antifagocítica se debe a que el microorganismo posee cápsula. En ausencia de anticuerpos específicos, *E. rhusiopathiae* escapa a la fagocitosis, pero, incluso si es fagocitado, es capaz de replicarse intracelularmente. Otros factores de virulencia son las enzimas (neuraminidasa e hialuronidasa) y las proteínas asociadas a la pared celular, como las proteínas de transporte y de adhesión.^{5,6}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debido al modo de adquisición (contacto con animales infectados o sus productos, con inoculación de los microorganismos en abrasiones de la piel), las lesiones suelen limitarse a dedos y manos (fig. 279-1). En un plazo de entre 2 y 7 días desde la inoculación dérmica traumática se desarrolla una lesión definida y ligeramente elevada,



FIGURA 279-1. Erisipeloide con la característica tumefacción morada no purulenta de los dedos. Conocida también como dedo de ballena o dedo de cerdo, esta forma de celulitis causada por *Erysipelothrix rhusiopathiae* no debe confundirse con la erisipela estreptocócica ni con la estafilocócica (v. fig. 412-4). (Tomado de Farrar WE, Wood MJ, Innes JUA, Tubbs H. *Infectious Diseases: Text and Color Atlas*. 2nd ed. New York: Gower Medical Publishing; 1992.)

acompañada de sensación pulsátil y muy dolorosa de ardor o picor. El área infectada se muestra tumefacta. Es posible que existan vesículas, aunque no se produce supuración. La lesión se expande lentamente a otros dedos, aunque pocas veces afecta a las yemas de los dedos o la piel de la muñeca. Al extenderse la lesión hacia la periferia, el área central se aclara. Los síntomas y signos sistémicos son escasos. Puede existir artritis estéril de una articulación adyacente. En el 20% de los casos se produce adenopatía regional o linfadenitis y aproximadamente en el 10% de los casos se registra febrícula. Las lesiones suelen resolverse sin tratamiento en 3 semanas. Se produce recidiva en el 1% de los casos.

La forma cutánea difusa es infrecuente. La lesión cutánea avanza en sentido proximal desde el sitio de inoculación o aparece en áreas distantes. A menudo, los pacientes padecen fiebre y artralgia, aunque los hemocultivos son en general negativos.

La infección sistémica por *Erysipelothrix* es infrecuente. Se han registrado más de 100 casos de bacteriemia; la mayoría de los pacientes presentaron endocarditis.⁷ Este dato se podría sobreestimar por el sesgo de notificación en los informes de casos. Aunque se han comunicado casos de endocarditis de válvula protésica, la mayoría afectan a válvulas nativas. En el 60% de los casos, la infección se desarrolló en válvulas cardíacas aparentemente normales. Un tercio de los pacientes presentaban antecedentes o concomitancia de lesión cutánea de erisipeloides. Las manifestaciones clínicas de la endocarditis secundaria a *E. rhusiopathiae* son similares a las provocadas por otros microorganismos. La endocarditis por *E. rhusiopathiae* tiene un fuerte componente ocupacional, manifiesta tropismo por la válvula aórtica, afecta a hombres en mayor medida que a mujeres y se asocia a mortalidad elevada. Es posible que la alta mortalidad sea reflejo de un retraso en la instauración de un tratamiento adecuado, debido al uso provisional de la vancomicina, no eficaz frente a *E. rhusiopathiae*. Se han dado casos de endocarditis por *E. rhusiopathiae* complicados por formación de absceso paravalvular o miocárdico, émbolos cerebrales, insuficiencia cardíaca congestiva, perforación valvular e insuficiencia renal aguda. La bacteriemia de *E. rhusiopathiae* sin endocarditis se registra con mayor frecuencia de lo que antes se pensaba.⁸ Afecta cada vez más a pacientes inmunodeprimidos, mientras que la endocarditis suele registrarse en pacientes inmunocompetentes. Se han referido infecciones focales, como absceso cerebral, meningitis, endoftalmitis, osteomielitis, artritis séptica, abscesos epidurales y paravertebrales, absceso del psoas, absceso hepático, fascitis necrosante, absceso intraabdominal y peritonitis. Algunas de estas infecciones fueron complicaciones de bacteriemia. Se ha registrado artritis séptica en articulaciones nativas, en prótesis articulares y después de cirugía artroscópica.^{9,10} La peritonitis ha complicado intervenciones de diálisis peritoneal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere un alto grado de sospecha en pacientes con la exposición correspondiente, en general de tipo laboral.¹¹ *E. rhusiopathiae* crece en los medios de análisis clínicos habituales. Dado que, en los casos de erisipeloides, se localiza solo en los estratos más profundos de la piel, la biopsia de la dermis de grosor completo, desde el borde de la lesión, permite tomar una muestra óptima del organismo. El diagnóstico definitivo mediante biopsia cutánea pocas veces es necesario, debido a su presentación clínica característica y a la rápida respuesta al tratamiento. Las técnicas sistemáticas de hemocultivo son adecuadas para el crecimiento y el aislamiento del microorganismo en casos sospechosos de bacteriemia o endocarditis. Existen diversos medios selectivos para mejorar el aislamiento de *E. rhusiopathiae* a partir de muestras contaminadas. Se han desarrollado técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos para *E. rhusiopathiae*, que han mejorado la eficacia de su detección e identificación. La espectroscopia de masas con tiempo de vuelo y desorción mediante láser asistida por matriz (MALDI-TOF MS) identifica con precisión y rapidez *E. rhusiopathiae*.¹²

TRATAMIENTO

La mayor parte de las cepas de *E. rhusiopathiae* son sensibles a penicilina, cefalosporinas, imipenem, clindamicina, ciprofloxacino, ofloxacino y daptomicina. Se ha observado cierto grado de resistencia frente a eritromicina, tetraciclina, cloranfenicol y clindamicina.¹³ *E. rhusiopathiae* es resistente a vancomicina, aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol y sulfamidas. La penicilina G es el tratamiento de elección. Las lesiones cutáneas no complicadas suelen responder bien a un tratamiento de entre 5 y 7 días de penicilina oral. El tratamiento acelera la recuperación, aunque pueden producirse recaídas. La bacteriemia debe tratarse con penicilina intravenosa; los casos de endocarditis se tratan con 12 a 20 millones de unidades de penicilina G al día o ceftriaxona en dosis de 1 g diario durante 4-6 semanas. Un ciclo de 2 semanas de tratamiento intravenoso y otras 2 de tratamiento oral han dado resultados satisfactorios. Puede considerarse el uso de quinolonas o daptomicina para infecciones por *Erysipelothrix* cuando el paciente sea alérgico a los β-lactámicos. Se utilizó linezolid oral para completar el tratamiento en un caso de bacteriemia complicada por endoftalmitis. En pacientes con endocarditis puede ser necesaria una sustitución valvular. Los dispositivos protésicos infectados han de retirarse.

PREVENCIÓN

Una limpieza y una desinfección adecuadas de las superficies y el seguimiento de medidas higiénicas en el trabajo, incluidos uso de guantes e higiene de manos, reducen el riesgo de infección. Las vacunas se comercializan solo para uso en animales.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

280

INFECCIONES POR CLOSTRIDIOS

DALE N. GERDING Y STUART JOHNSON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las infecciones por clostridios son enfermedades producidas por toxinas clostridianas. Entre ellas están el tétanos y el botulismo, ambas causadas por neurotoxinas, y la mionecrosis clostridiana o gangrena gaseosa, causada principalmente por la especie *Clostridium perfringens*. Aunque las infecciones por clostridios siguen teniendo una repercusión clínica importante, su frecuencia ha disminuido de modo notable con la llegada de las vacunas y las mejoras en la salud pública. Varias especies de clostridios hasta ahora poco conocidas que producen citotoxinas de gran tamaño (LCC) que varían de 250 a 308 kDa son cada vez más frecuentes. Incluyen, en particular, *C. difficile*, que es responsable de las infecciones asociadas a la atención sanitaria más frecuentes en EE. UU. y de un aumento en la mortalidad en los pacientes de edad avanzada.¹ Otro organismo productor de LCC, *C. sordellii*, ha causado infecciones devastadoras en mujeres jóvenes en asociación con el embarazo y el aborto médico, en consumidores de drogas por vía parenteral y en pacientes con heridas traumáticas. *C. novyi* de tipo A es un tercer organismo productor de LCC que ha causado también infecciones graves en consumidores de drogas por vía parenteral.

INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

DEFINICIÓN Y ORGANISMO PATÓGENO

La infección por *C. difficile* (ICD) es una infección gastrointestinal caracterizada por diarrea (tres o más deposiciones sueltas o no formadas en ≤ 24 h) confirmada con una detección de toxina A o toxina B de *C. difficile* en heces, aislamiento de una cepa productora de toxina de *C. difficile* en heces o prueba endoscópica con presencia de colitis pseudomembranosa en la visualización directa del colon. *C. difficile* es un organismo anaerobio grampositivo esporógeno que sobrevive bien en el agua, suelo y animales y tiene una distribución mundial.

EPIDEMIOLOGÍA

La ICD se produce muy frecuentemente en el contexto de la atención sanitaria, sobre todo en centros de crónicos y en hospitales de agudos, y es muy frecuente y letal en las personas de edad avanzada, en especial mayores de 75 años de edad. Las tasas en los hospitales de EE. UU. se han casi triplicado desde 2000, y se estima en la actualidad que hay de 500.000 ICD y cerca de 30.000 muertes asociadas a ICD cada año en EE. UU.² Se piensa que una cepa específica de *C. difficile* (identificada como endonucleasa de restricción grupo BI, de tipo NAP1 en electroforesis en gel de campos pulsados, reacción en cadena de la polimerasa, ribotipo 027 [BI/NAP1/027]) es responsable de buena parte de la epidemia que se ha extendido a Canadá y Europa. Las tasas de ICD extrahospitalaria han aumentado durante la última década, en asociación con tasas crecientes en hospitales y residencias de ancianos. Sin embargo, el 94% de los casos extrahospitalarios en un estudio de base poblacional se asociaron a haber recibido algún tipo de atención sanitaria reciente, incluidas las visitas ambulatorias, el alta reciente o la estancia en residencias de ancianos. Es improbable que los casos extrahospitalarios (sin exposición a atención sanitaria) sean más del 10-15% del total de las ICD. Los factores de riesgo de ICD incluyen el empleo de antimicrobianos, edad avanzada³ y estancia en un centro de cuidados agudos o crónicos. Se considera que los hospitales y las residencias de ancianos tienen un ambiente particularmente de alto riesgo porque los pacientes son mayores, es frecuente el empleo de antibacterianos, el ambiente está contaminado con esporas de *C. difficile* (que son difíciles de erradicar), los pacientes asintomáticos son portadores de *C. difficile* en heces y los profesionales sanitarios son portadores de *C. difficile* en las manos si no practican una buena higiene de manos.⁴ En aproximadamente el 2-3% de adultos sanos pueden cultivarse *C. difficile* de las heces, pero la frecuencia en los pacientes hos-

pitalizados asintomáticos aumenta con la duración de la hospitalización y puede alcanzar el 20% o más. La exposición a casi todos los antimicrobianos se ha asociado con una ICD posterior, pero los que presentan el mayor riesgo son clindamicina, cefalosporinas y fluoroquinolonas. La ICD es rara en niños y adultos jóvenes, a pesar de su frecuente exposición a antimicrobianos. Sin embargo, los niños menores de 1-2 años se hallan colonizados comúnmente con *C. difficile*, pero permanecen asintomáticos, observación que sigue en gran medida sin explicación.

BIOPATOLOGÍA

El riesgo de ICD parece ser mínimo en ausencia de tratamiento antimicrobiano. Cuando se administran antimicrobianos, tienen la consecuencia no intencionada de desestructurar la microbiota intestinal protectora habitual durante días-semanas después de que haya cesado la administración de antimicrobianos. Si se ingiere *C. difficile* durante este tiempo, las esporas germinan en el intestino, la forma vegetativa del organismo se multiplica y comienza a fabricar toxinas. En este punto, que el paciente desarrolle diarrea viene determinado por el estado de su inmunidad a las toxinas, lo que se correlaciona muy bien con los anticuerpos inmunoglobulina G dirigidos frente a la toxina A y toxina B de *C. difficile*. Los que presentan una buena respuesta de anticuerpos estarán asintomáticos, pero seguirán estando colonizados con *C. difficile*, mientras que los que no tienen una respuesta de anticuerpos o esta es muy escasa desarrollan diarrea e ICD. La toxina A es sobre todo una enterotoxina, y la toxina B es una citotoxina. Ambos actúan por glucosilación de pequeñas proteínas GTPasas que alteran el citoesqueleto celular, con el redondeo consiguiente de las células epiteliales del colon, la fuga de líquidos y la muerte celular. En presencia de colitis pseudomembranosa, el colon aparece cubierto de pseudomembranas de color amarillo a blanco que varían en tamaño de punteada a completamente confluentes y que cubren la totalidad del colon en los casos avanzados. En la evaluación histológica, el colon demuestra una acusada infiltración por neutrófilos en toda su pared, con necrosis de la mucosa y lesiones crateriformes de las que se ve «salir» la pseudomembrana. La pseudomembrana está compuesta de material proteináceo y restos celulares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas clínicos de la ICD varían desde un estado de portador asintomático hasta una colitis pseudomembranosa grave y en ocasiones potencialmente mortal complicada por una importante pérdida de líquidos y complicaciones sistémicas. En la ICD leve, los pacientes pueden tener simplemente una «diarrea molesta» que se resuelve cuando se suspende la administración del fármaco implicado. Otros pacientes con ICD más intensa tienen pérdidas sustanciales de líquidos y proteínas combinadas con fiebre, espasmos abdominales, hipoalbuminemia, leucocitosis e hipotensión. La leucocitosis es común (se da en hasta el 50% de los pacientes) y es un marcador de ICD grave cuando supera 15.000/μl. Unos niveles extremadamente elevados (> 50.000/μl) de leucocitos constituyen una indicación de enfermedad fulminante y potencialmente mortal. Otros factores que pueden ser indicativos de enfermedad grave o en estadio final incluyen megacolon tóxico, fiebre alta, insuficiencia renal, hipotensión, shock y acidosis láctica con concentraciones superiores a 5 mmol/l.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico deber ser sospechado en cualquier paciente que tenga una diarrea (tres o más deposiciones de heces sueltas o no formadas en ≤ 24 h) en asociación con empleo de antibióticos reciente o concurrente. Solo el 10-20% de los pacientes de esta categoría tienen realmente ICD, pero es este el grupo de pacientes que ha de ser analizado. Los episodios de ICD suelen ser mal diagnosticados, sobre todo por falta de sospecha clínica o uso de pruebas inadecuadas. El diagnóstico de ICD se basa principalmente en los signos y síntomas clínicos, y se confirma únicamente mediante pruebas de laboratorio.⁵

La prueba estándar para establecer el diagnóstico es la detección de toxinas A y B en heces o la detección de una cepa toxigénica de *C. difficile* en heces. Las pruebas que solo detectan la toxina A no son adecuadas porque aproximadamente del 1 al 3% de las cepas que causan ICD producen toxina B pero no toxina A. El método de laboratorio más común ha sido un enzoinmunoanálisis, pero su sensibilidad es de solo 50-80%. La repetición de la prueba no mejora la exactitud diagnóstica porque los enzoinmunoanálisis tienen también deficiencias de especificidad que aumentan la tasa de resultados falsos positivos en la prueba al repetirla. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN), de las cuales la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la más utilizada para detectar *C. difficile* en las heces, están comercializadas en muchos lugares y mejoran notablemente la sensibilidad de la prueba hasta un 90-95% (comparada con la del cultivo de una cepa toxigénica, es decir, la referencia). Las PAAN son más costosas, aunque su uso en laboratorios clínicos está expandiendo en EE. UU. Aumentan la sensibilidad del diagnóstico de ICD, aunque algunos estudios han constatado que para confirmar dicho diagnóstico también es necesaria una prueba positiva de toxina en heces, porque los pacientes con una prueba molecular positiva, pero un inmunoanálisis negativo, tienen resultados similares a los pacientes sin *C. difficile* según alguna de las pruebas. El análisis de citotoxina celular estándar es poco usado, pero más sensible que el enzoinmunoanálisis. Tiene como desventajas un tiempo de procesamiento de

24-48 h y necesidad de una instalación para cultivo de tejidos. El coprocultivo en busca de *C. difficile*, que es la prueba más sensible disponible, es igualmente lenta y requiere confirmación de producción de toxina por el organismo antes de la notificación. Se pueden utilizar pruebas en heces en busca de glutamato deshidrogenasa, o de «antígeno común» como prueba de cribado rápido, aunque su especificidad es de solo un 50% y requiere confirmación con una prueba de toxina, lo que aumenta el tiempo hasta la obtención de resultados positivos. También puede diagnosticarse ICD al observar colitis pseudomembranosa directamente por sigmoidoscopia o colonoscopia o en la cirugía. Cuando una prueba negativa no confirma el diagnóstico en un paciente cuyos síntomas clínicos son altamente indicativos de ICD, es preferible el tratamiento empírico que la repetición de la prueba. La causa de diarrea infecciosa en un adulto con comienzo más de 48 h después del ingreso hospitalario es casi siempre ICD, porque otros patógenos intestinales infecciosos (salvo los norovirus) son extraordinariamente inhabituales en el contexto hospitalario. Igualmente común en el diagnóstico diferencial son las diarreas no infecciosas, tales como diarrea asociada a antibióticos u otros fármacos, laxantes, colitis isquémica y enfermedad inflamatoria intestinal idiopática. En relación con los pacientes con diarrea asociada a antibióticos y sin datos de colitis, la causa de la diarrea con análisis negativo de toxina de *C. difficile* no suele ser definida. Las nuevas directrices sobre la ICD en EE. UU. recomiendan que la PAAN se solicite únicamente si se criba una diarrea confirmada (tres o más deposiciones sueltas o no formadas en < 24 h y sin uso de laxantes) antes de someter al paciente a una PAAN. Si no se realiza el cribado, se recomienda una combinación de pruebas que incluya la glutamato deshidrogenasa (GDH) o PAAN y una prueba de confirmación de EIA para la toxina.⁶

PREVENCIÓN

Se emplean dos estrategias de prevención importantes. La primera es el control de infección tradicional en la que se emplean barreras de la transmisión (batas, guantes, aislamiento, higiene de manos, limpieza ambiental) para impedir que las esporas de *C. difficile* alcancen al paciente (cap. 266). La segunda estrategia es reducir la probabilidad de infección si el paciente no se encuentra con *C. difficile* mientras dura su estancia hospitalaria. La estrategia más eficaz, conocida también como gestión antimicrobiana, es evitar o minimizar la exposición a los antimicrobianos innecesarios, especialmente los que tienen un alto riesgo de ICD⁷ como clindamicina, cefalosporinas y fluoroquinolonas. Las intervenciones para restringir la exposición a la clindamicina y cefalosporinas han sido muy eficaces para interrumpir los brotes de ICD en los hospitales. Los probióticos utilizados de manera profiláctica también reducen el riesgo de ICD, pero no se dispone de una recomendación actual coherente para su uso.⁸

TRATAMIENTO

Tto

La Infectious Diseases Society of America (ISDA) y la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) publicaron en 2018 guías actualizadas para el diagnóstico y el tratamiento de la ICD.⁹ El tratamiento de la ICD comienza con la suspensión del antibiótico implicado, cuidados de soporte y evitación de agentes antiperistálticos.¹⁰ Los pacientes con enfermedad leve pueden recuperarse con estas simples medidas conservadoras, pero la mayoría requieren tratamiento específico. El mantenimiento de los antibióticos causales mientras se trata la ICD con vancomicina u otros agentes da lugar a unas menores tasas de curación y a mayores recurrencias de ICD en los pacientes. El metronidazol, en dosis de 500 mg por vía oral tres veces al día durante 10-14 días, es el tratamiento recomendado en los pacientes con ICD leve debido a que es barato. Sin embargo, un extenso ensayo prospectivo aleatorizado de la vancomicina frente al metronidazol ha cuestionado la recomendación, al demostrar que la vancomicina es estadísticamente superior al metronidazol para todos los pacientes con ICD.¹¹ El resultado es que en las nuevas guías de EE. UU. se ha dejado de recomendar el metronidazol como tratamiento de primera línea de la ICD, sea cual sea su gravedad. Los pacientes con ICD leve/moderada o grave (definida como un recuento leucocítico > 15.000 o un aumento de creatinina a > 1,5 veces con respecto al valor basal) deben ser tratados con vancomicina, 125 mg por vía oral cuatro veces al día durante 10 días o fidaxomicina, 200 mg orales dos veces diarias durante 10 días. La fidaxomicina es un antibiótico macrocíclico de espectro estrecho tan eficaz como la vancomicina y que reduce la infección recurrente.¹² La respuesta anticipada a estos fármacos es una rápida defervescencia, con normalización gradual de los hábitos intestinales. El tiempo medio hasta la resolución de la diarrea es de aproximadamente 3 días; si no se han resuelto los síntomas al cabo de 5 o 6 días de tratamiento, deberá considerarse un cambio de tratamiento. No obstante, no hay datos a favor del uso simultáneo de más de un fármaco para tratar la ICD, salvo en la enfermedad fulminante. Que no haya respuesta suele significar bien que la enfermedad haya progresado demasiado o bien que sea otra afección la que esté causando los síntomas. En cuanto a los pacientes con ICD complicada o fulminante, el tratamiento médico incluye vancomicina a una mayor dosis (500 mg cuatro veces al día) por vía oral o por sonda nasogástrica; en caso de haber íleo, se añade metronidazol (500 mg i.v. cada 8 h) y la vancomicina también se administra por enema. Si los síntomas progresan con el tratamiento, la colectomía puede salvar la vida del paciente

y debe llevarse a cabo antes de que el recuento leucocítico alcance 50.000/ μ l o el lactato alcance 5 mmol/l. La ileostomía de asa con preservación del colon, seguida de infusión de polietilenglicol y vancomicina, ha demostrado reducir la mortalidad en comparación con controles históricos de colectomía, siendo preferible a esta.

Otras opciones de antibióticos incluyen el ácido fusídico oral, teicoplanina, nitazoxanida, rifaximina y bacitracina, pero la mayoría de estos fármacos han sido evaluados solo en un pequeño número de pacientes y ninguno de ellos (al igual que el metronidazol) tiene la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para el tratamiento de ICD. No hay pruebas convincentes de que los agentes fijadores de toxina, como la colestiramina, y probióticos, sean de utilidad para tratar la ICD. Aproximadamente el 20-25% de los pacientes tratados con vancomicina o metronidazol tienen recurrencia de los síntomas cuando se detiene el tratamiento por la persistencia de esporas de *C. difficile* o la adquisición de una nueva cepa. Se recomienda el tratamiento de la ICD recurrente con vancomicina, vancomicina con descenso paulatino de las dosis y pulsos posteriores, o fidaxomicina. Cuesta mucho tratar a los pacientes con varias recidivas de la ICD; vale la pena consultar a un especialista en enfermedades infecciosas o un gastroenterólogo. El actoxumab y el bezlotuxumab¹¹ son anticuerpos monoclonales humanos contra las toxinas A y B de *C. difficile*, respectivamente. Si el paciente recibe tratamiento antibiótico de ICD primaria o recidivante, el bezlotuxumab (en infusión en dosis de 10 mg por kilogramo de peso corporal) se asocia a una tasa de recidiva sustancialmente inferior a la del placebo y mostró un perfil de seguridad similar. La adición de actoxumab no mejora la eficacia.¹²

Los datos observacionales y los ensayos aleatorizados prospectivos indican que el trasplante de microbiota fecal puede resultar eficaz frente a la infección recidivante por *C. difficile*.¹³ Además, el trasplante de microbiota fecal congelada surte el mismo efecto que la microbiota fresca a la hora de la remisión clínica de la diarrea en pacientes con infección recidivante por *C. difficile*.¹⁴ En un ensayo aleatorizado, las heces de un donante administradas mediante colonoscopia se mostraron seguras y más eficaces que el trasplante de microbiota fecal autóloga para prevenir episodios posteriores de infección por *Clostridium difficile*.¹⁵ Entre los adultos con ICD recidivante, el trasplante de microbiota fecal por medio de cápsulas orales no resultó inferior a su liberación mediante colonoscopia para prevenir la infección recidivante a lo largo de 12 semanas.¹⁶ Entre los pacientes que se han recuperado clínicamente después del tratamiento con metronidazol o vancomicina, la administración oral de esporas de la cepa M3 de *C. difficile* no tóxigena permite colonizar el tracto gastrointestinal y reducir significativamente la ICD recidivante.¹⁷

PRONÓSTICO

La mayoría (≈80%) de los pacientes responden a la simple retirada del antibiótico implicado combinada con un ciclo único de vancomicina o fidaxomicina. Algunos pacientes con enfermedad fulminante requieren a la larga la colectomía. La tasa de mortalidad atribuible es de hasta el 7% en las grandes series, y la mayoría de los casos letales se producen en pacientes de más de 65 años de edad. Los pacientes con múltiples recurrencias requieren ciclos repetidos de antibióticos, por lo general vancomicina con disminución gradual de la dosis y regímenes con dosis en pulsos, o fidaxomicina que pueden requerir la necesidad de continuarse durante semanas-meses, o pueden requerir trasplante de la microbiota fecal.

INFECCIÓN TISULAR NECROSANTE POR CLOSTRIDIOS

Clostridium sordellii

DEFINICIÓN Y ORGANISMO PATÓGENO

C. sordellii es otra especie de clostridio que produce LCC, y se ha vuelto más común como causa de shock séptico y de fascitis necrosante en asociación con traumatismos, partos, aborto provocado y consumo de drogas por vía parenteral. La antitoxina de *C. sordellii* neutraliza de modo cruzado el efecto citotóxico de las toxinas de *C. difficile*, lo que indica la similitud de estas LCC.

EPIDEMIOLOGÍA

El organismo se encuentra comúnmente en el suelo y en las heces de animales y en ocasiones de forma transitoria en la vagina o el recto de humanos en todo el mundo.¹² La contaminación de heridas por tierra del suelo es la vía de infección usual sospechada. Se han descrito infecciones después de heridas por traumatismos, partos, abortos provocados y consumo de drogas por inyección intramuscular o subcutánea.

BIOPATOLOGÍA

C. sordellii produce hasta siete toxinas identificadas; de ellas, la toxina hemorrágica (TcsH) y la toxina letal (TcsL), ambas LCC y análogas a la TcdA y la TcdB de *C. difficile*, son consideradas factores de virulencia mayores. Tanto TcsL como TcsH se encuentran en los plásmidos de *C. sordellii*. La TcsL ha demostrado ser esencial para la virulencia. Las toxinas producen necrosis local, edema progresivo y shock, que dan lugar a una elevada

mortalidad. Las toxinas son glucosiltransferasas que glucosilan las proteínas Rho, Rac o Ras, causando alteración en la organización citoesquelética y filtrado capilar masivo, lo que lleva al estado edematoso progresivo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales son inespecíficos e incluyen náuseas, somnolencia, mareos y dolor en el sitio de infección. A las pocas horas se produce taquicardia e hipotensión. Las pruebas de laboratorio muestran una acusada leucocitosis, a veces con reacción leucemoide. La hipotensión y la taquicardia son rebeldes al tratamiento. El edema secundario a filtrado capilar es prominente, y da lugar a hemoconcentración, pero no a fiebre, o esta es de poca importancia. Son comunes los derrames peritoneales y pleurales. Los aumentos en los recuentos leucocíticos por encima de 75.000/ μ l se asocian con un fatal desenlace.

Infección asociada con partos y abortos provocados

Se trata de una rara infección en la que las pacientes se presentan al cabo de 4 a 7 días después de la administración de mifepristona oral y de misoprostol vaginal para realizar un aborto médico, con náuseas, vómitos, debilidad, dolor abdominal, hipotensión y taquicardia, pero sin fiebre o de poca importancia, y, con frecuencia llamativo, una ausencia de hallazgos en la exploración pélvica. La forma de presentación es similar a la del síndrome del shock tóxico. Se produce una rápida progresión a colapso vascular y parada cardíaca. La leucocitosis es espectacular, con recuentos leucocíticos cercanos a 100.000/ μ l en la mayoría de las pacientes. Después del parto, la presentación es similar, pero puede resultar manifiesta una hinchazón y cambio de color de los labios y del perineo si está infectado el sitio de episiotomía. Hasta la fecha, todas las pacientes han fallecido.

Infección asociada con el consumo de drogas por inyección

La heroína negra (forma de heroína negra, gomosa, menos refinada y más barata) se ha asociado con fascitis necrosante en el sitio de inyección subcutáneo o intramuscular, presumiblemente como consecuencia de los contaminantes mezclados con la heroína. Los pacientes se presentan al cabo de 2 a 7 días con síntomas de fascitis necrosante de la extremidad superior o inferior en la que se inyectaron heroína, en algunos casos acompañada de hipotensión. Se requiere un enérgico desbridamiento quirúrgico en el sitio de infección, junto con líquidos y vasopresores. Los cultivos del tejido desbridado ponen de manifiesto múltiples organismos además de *C. sordellii*. La mortalidad en estos pacientes es del 50%.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es difícil debido a la ausencia de síntomas específicos, pero suele establecerse por medio de la identificación del origen probable de la infección y del aislamiento del *C. sordellii* a partir del sitio de infección o hemocultivos. Puede requerirse el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa para *C. sordellii* en los tejidos infectados para establecer el diagnóstico cuando los cultivos son negativos. También se encuentran comúnmente otras bacterias en el sitio de infección. Puede ser de utilidad la tomografía computarizada o la resonancia magnética en la identificación de infecciones localizadas, que pueden ser luego extirpadas o evacuadas quirúrgicamente, proporcionando material para el diagnóstico microbiológico.

PREVENCIÓN

Las infecciones por *C. sordellii* son muy raras, y no se conoce el mecanismo de infección exacto, especialmente después de un aborto médico. Sin embargo, una atención cuidadosa en la limpieza de la herida, evitar inyectarse drogas en la piel o músculo y una buena higiene durante el parto probablemente ayudan a prevenir la infección por *C. sordellii*.

TRATAMIENTO

Se carece de información sobre un tratamiento definitivo. La infección progresa tan rápidamente que rara vez tienen éxito las intervenciones terapéuticas. La cirugía para eliminar las zonas de infección necrótica es obligatoria, y la administración de líquidos intravenosos y vasopresores son medidas de soporte. La sensibilidad a los antibióticos sugiere que los β -lactámicos, clindamicina, tetraciclinas y cloranfenicol son activos, pero no se dispone de datos sobre la eficacia del tratamiento clínico. Teóricamente, el empleo de un antibiótico como clindamicina para suprimir la síntesis de toxinas podría ser un auxiliar útil en el tratamiento. En el momento actual, no se dispone de antitoxina.

PRONÓSTICO

Las infecciones que se producen después del parto o de un aborto médico han sido uniformemente fatales. La mortalidad en los consumidores de drogas por vía parenteral o en los pacientes después de un traumatismo o cirugía es de aproximadamente el 50%.

Infección por *Clostridium novyi* en consumidores de drogas por vía parenteral

La toxina α de *C. novyi* causa una enfermedad con producción de LCC en humanos. Durante mucho tiempo se ha reconocido que *C. novyi* es causa de toxemia fatal en animales con heridas contaminadas. Entre los años 2000 y 2009 se produjo un brote amplio de infecciones humanas en Escocia, Irlanda y otras partes del Reino Unido en personas que se inyectaban heroína extravascularmente (inyección subcutánea en piel o músculo). En ellos se observó una infección necrosante localizada, con edema doloroso, sepsis y mortalidad significativa. Los hallazgos incluyeron inflamación, edema y necrosis de tejidos blandos en los sitios de inyección, colapso circulatorio, leucocitosis intensa y derrames pleurales. El tratamiento suele implicar desbridamiento y administración de antibióticos (durante este brote se utilizaron la gentamicina, la flucloxacilina, la penicilina, el metronidazol y la clindamicina porque las infecciones son típicamente de origen polimicrobiano).

Mionecrosis por clostridios (gangrena gaseosa)

DEFINICIÓN

La mionecrosis por clostridios, o gangrena gaseosa, puede ser causada por varias especies de *Clostridium*, principalmente por *C. perfringens*, después de un traumatismo o lesión tisular y por *Clostridium septicum* después de la diseminación a partir de un foco en el colon.

EPIDEMIOLOGÍA

La gangrena gaseosa ha sido históricamente una complicación de las lesiones en el campo de batalla y de traumatismos en contextos no bélicos. El número de casos estimado en EE. UU. es de aproximadamente 1.000 por año. Las lesiones traumáticas representan aproximadamente el 50% de los casos, sobre todo por accidentes de locomoción; los restantes casos se desarrollan en pacientes después de haber sufrido lesiones por aplastamiento, accidentes industriales, heridas por arma de fuego y quemaduras. Las lesiones menores, como las heridas punzantes, inyecciones intramusculares, laceraciones simples e inyecciones subcutáneas, especialmente con adrenalina, pueden en ocasiones precipitar una mionecrosis por clostridios. Las gangrenas postoperatorias suponen aproximadamente el 30% de los casos y lo más frecuente es que se asocien con cirugía del apéndice, en el tracto biliar o intestino. Aproximadamente el 20% son «espontáneos» o no traumáticos e invariablemente se asocian con neoplasia maligna oculta en el colon.

BIOPATOLOGÍA

Los clostridios se hallan ampliamente distribuidos en la naturaleza y pueden cultivarse a partir de casi todas las muestras de suelo, de sitios ambientales en el hospital y a partir del intestino humano. Un factor crítico es el estado fisiológico de la herida con condiciones que favorecen la germinación y la producción de toxinas por los clostridios toxígenos. Particularmente críticos son un bajo potencial de oxidación-reducción, hipoxia, sustratos apropiados e iones de calcio. La probabilidad de infección aumenta sustancialmente en músculo desvitalizado y en presencia de materia extraña, como la suciedad. *C. perfringens* elabora al menos 12 toxinas reconocidas; las más importantes son la toxina α y la toxina θ de *C. perfringens* de tipo A. Aunque la interacción es compleja, los datos disponibles apoyan un papel clave de la toxina α , una fosfolipasa C y la toxina θ o perfringolisina O, citolisina dependiente de colesterol, en la extensa muerte celular y desestructuración de la perfusión microvascular que son características de la mionecrosis por clostridios. Los cambios en la perfusión vascular están mediados probablemente por la agregación plaquetaria y la marginación leucocítica inducidas por toxinas. La toxina α de *C. septicum*, citolisina formadora de esporas no relacionada con la toxina α de *C. perfringens*, causa también muerte celular y cambios en la perfusión microvascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales de la mionecrosis traumática suelen producirse de 1 a 4 días después del fenómeno precipitante, aunque el intervalo puede ir de 8 h a 3 semanas. El síntoma inicial es dolor, que con frecuencia es súbito e intenso en el sitio de la intervención quirúrgica o traumatismo. La piel afectada tiene edema intenso e inicialmente es de color pálido antes de progresar a color bronce o fucsia, que se sigue de la formación de vesículas. Las vesículas contienen líquido que puede ser transparente o hemorrágico. El exudado tiene un olor que se describe como «dulzón desagradable».

Es común el colapso circulatorio y la hipotensión que no responde a la prueba de hidratación y puede reflejar el efecto de la toxina α , que suprime la contractilidad cardíaca. Aproximadamente el 15% de los pacientes tienen bacteriemia que suele complicarse por una rápida hemólisis con una disminución espectacular en el hematocrito, que puede disminuir a 0%. Las complicaciones comunes incluyen ictericia, hipotensión, insuficiencia hepática e insuficiencia renal. La insuficiencia renal se debe con frecuencia a hemoglobinuria y mioglobinuria, pero puede ser también debida a necrosis tubular aguda por hipotensión. La hipotensión con frecuencia no responde a la administración de líquidos porque generalmente se debe a una supresión directa de la contractilidad

cardíaca por la toxina α . A pesar de la gravedad de la enfermedad, el estado mental del paciente suele ser acusadamente bueno hasta un estadio posterior en el transcurso de la enfermedad. La intervención quirúrgica muestra un músculo necrosado que no se contrae con la estimulación. Una disección más profunda pone de manifiesto un músculo necrótico rojo intenso que se vuelve negro y extraordinariamente friable en los estadios últimos.

La gangrena gaseosa uterina, que se observaba con frecuencia después de abortos sépticos, es rara en la actualidad, pero puede complicar un parto normal, amniocentesis, cesárea o aborto. El comienzo suele ser súbito, con fiebre, taquicardia, hipotensión, insuficiencia renal e ictericia. La radiografía puede mostrar gas en la pared uterina. Con frecuencia la orina es de color de vino de Oporto como consecuencia de la hemoglobinuria, y con frecuencia hay ictericia por hemólisis intravascular masiva. Las causas habituales son *C. perfringens* y *C. sordellii*.

La mionecrosis espontánea se produce en ausencia de traumatismo y suele estar causada por *C. septicum*. Una asociación distintiva es con el cáncer de colon y la enterocolitis neutropénica, que representan puertas de entrada para la siembra hematogena de *C. septicum*. Se observa también esta infección en la leucemia aguda. Las puertas habituales de entrada son el íleon terminal, el ciego y el colon ascendente, de ahí el término de *tiflitis* o enterocolitis neutropénica. Las neoplasias malignas conocidas u ocultas se asociaron en un 71% de los casos, y la mortalidad llegó al 67% en una gran revisión reciente de mionecrosis espontánea por *C. septicum*.¹³

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la gangrena gaseosa suele basarse en una constelación de rasgos clínicos característicos, como son mionecrosis de una extremidad o de la pared abdominal, shock e insuficiencia renal. El paciente manifiesta típicamente dolor intenso. Es importante efectuar un rápido reconocimiento porque la instauración temprana del tratamiento puede influir de modo decisivo en el pronóstico. El diagnóstico se establece por la exploración de la piel y del músculo, que muestra un exudado pútrido, vesículas características y crepitaciones. La tinción de Gram muestra abundantes bacilos grampositivos y ausencia de células inflamatorias. El examen histopatológico de la lesión muestra mionecrosis sin leucocitos polimorfonucleares, hallazgo acusadamente diferente de la mayoría de las infecciones de los tejidos blandos, que no tienen necrosis y tienen abundantes células inflamatorias. Hay gas en el tejido y puede detectarse por la exploración física, radiografía u otros métodos de imagen.

PREVENCIÓN

El principio básico de la prevención es un tratamiento adecuado de las heridas traumáticas: estableciendo un drenaje adecuado, retirando los cuerpos extraños, drenando los hematomas y asegurándose una buena hemostasia.

TRATAMIENTO

Tto

La faceta más importante del tratamiento es un rápido desbridamiento quirúrgico. Muchos o la mayoría de los casos requieren cirugía extensa, con frecuencia mutiladora. Se recomienda penicilina y clindamicina, pero rara vez son adecuadas sin una cirugía radical, excepto en pacientes con enterocolitis neutropénica, que con frecuencia pueden ser tratados con antibióticos. La base teórica para la penicilina combinada con clindamicina es que algunas cepas de clostridios son resistentes a clindamicina, pero probablemente la clindamicina sea mejor ya que reduce la formación de toxinas a dosis subterapéuticas. Otros antibióticos generalmente eficaces incluyen metronidazol y cloranfenicol. El empleo de oxígeno hiperbárico es controvertido, en parte debido a que los estudios terapéuticos han sido de mala calidad o no convincentes.

PRONÓSTICO

Los factores asociados con un mal pronóstico incluyen una edad avanzada, localización en el tronco, asociación con una enfermedad de base grave, leucopenia, insuficiencia renal, hemólisis y shock. Los mejores resultados se observan en los pacientes jóvenes con afectación de una única extremidad. El tratamiento desempeña un papel importante, sobre todo el empleo de una cirugía temprana y enérgica, así como antibióticos. La tasa de mortalidad global de los pacientes con gangrena gaseosa traumática en los centros terciarios es de aproximadamente el 25%.

INFECCIONES NEUROTÓXICAS POR CLOSTRIDIOS

Botulismo

DEFINICIÓN

El botulismo es una enfermedad neurológica grave causada por parálisis de las motoneuronas flácida descendente. Está causada por la toxina botulínica producida por *C. botulinum*.

Organismo patógeno

C. botulinum es un anaerobio obligado, grampositivo y esporógeno que se halla ampliamente distribuido en la naturaleza y se encuentra frecuentemente en el suelo, medios marinos y productos agrícolas. Cada cepa produce una de ocho toxinas inmunológicamente distintas designadas por las letras A a H. La toxina botulínica puede ser producida también por las especies de clostridios relacionadas *C. baratii* y *C. butyricum*. Todas estas neurotoxinas producen el mismo síndrome; las causantes habituales de la enfermedad en humanos son los tipos A, B y E, y hay casos infrecuentes causados por el tipo F.

EPIDEMIOLOGÍA

El botulismo en humanos es generalmente de uno de tres tipos: botulismo vehiculado por alimentos, botulismo del lactante y botulismo de heridas. Rara vez puede contraerse el botulismo como consecuencia de percances yatrógenos con la toxina botulínica, que es un potencial agente del bioterrorismo si se inhala o ingiere.

El botulismo transmitido por alimentos es la forma de la enfermedad más común a escala mundial, aunque en EE. UU. ocupa el segundo lugar, a distancia, con respecto al botulismo neonatal. No obstante, recientemente se han registrado 31 casos por consumo de alcohol destilado en cárceles (pruno)¹⁴ y 8 casos por consumo de productos envasados comerciales (salsa de chile para perritos calientes). Los alimentos implicados con mayor frecuencia son verduras preparadas para conservas elaboradas o alimentos fermentados, y la mayoría de los casos son esporádicos (casos únicos que afectan en ocasiones a dos o tres personas). También son causa de botulismo vehiculado por alimentos los que se preservan comercialmente y los que se preparan en restaurantes. La toxina de tipo A es predominante en EE. UU. Alaska tiene la tasa más elevada de cualquier estado, con aproximadamente el 35% de todos los casos; el 80% de los fenómenos y casos de Alaska están causados por el tipo E y lo más frecuente es que se asocien con métodos de fermentación utilizados para preparar pescado y mamíferos marinos por nativos de Alaska. La carne y los productos derivados de la carne están implicados con frecuencia en Europa, en donde la toxina predominante es la del tipo B. En China, el vehículo más frecuente es un producto vegetal, y predomina el tipo A.

El botulismo del lactante es la forma reconocida con mayor frecuencia en EE. UU. y es el tipo de botulismo descrito más recientemente desde 1976. Está causado por la producción de toxina botulínica en el intestino después de una presunta ingesta de esporas y colonización en lactantes de 2 a 36 semanas de edad. Se ha identificado la miel como una fuente de esporas de *C. botulinum*, pero en la mayoría de los casos no se llega a identificar el origen. Casi todos los casos están causados por la toxina de tipo A o B. Los síntomas suelen comenzar con estreñimiento, seguido de disminución de la succión, llanto débil, letargo y debilidad generalizada caracterizada como el «síndrome del niño hipotónico» debido a pérdida del control de la cabeza. Esta forma de botulismo es rara en los adultos, y se da más frecuentemente en pacientes con anomalías anatómicas o funcionales de los intestinos.

El botulismo de heridas, descrito por vez primera en 1943, es la forma menos frecuente de enfermedad y suele estar causado por las toxinas del tipo A o B. Rara vez se describen casos en heridas traumáticas contaminadas por tierra. Se han descrito brotes en consumidores de heroína negra en la parte occidental de EE. UU., sobre todo si se inyectan la droga por vía intramuscular o subcutánea (crujido de la piel).¹⁵ En estos consumidores también se desarrollan otras infecciones por clostridios, como la fascitis necrosante causada por *C. sordellii* y *C. novyi*, y tétanos, causado por *C. tetani*.

La inhalación o ingesta de toxina botulínica está considerada como una de las seis principales armas de bioterrorismo. El presunto método sería la contaminación de alimentos, de la red de abastecimiento de agua o de refrescos comerciales o aerosolización en un área densamente poblada para causar botulismo por inhalación. Se estima que la liberación en un momento dado de toxina en aerosol podría incapacitar o matar al 10% de las personas en un radio de 0,5 km.

El botulismo yatrógeno es consecuencia del uso inapropiado de la toxina botulínica con fines cosméticos o terapéuticos. Las dosis para el tratamiento cosmético son muy bajas para causar enfermedad sistémica, pero el empleo de productos sin licencia con concentraciones elevadas de toxina botulínica puede causar síntomas sistémicos. Unas dosis más elevadas utilizadas en el tratamiento de trastornos del movimiento muscular han causado casos ocasionales con síntomas pseudobotulínicos sistémicos.

BIOPATOLOGÍA

Los hallazgos anatomopatológicos se deben a la absorción de toxinas a partir del intestino (toxina preformada ingerida en los alimentos o la producción *in situ* en el intestino de lactantes), inhalación (aerosol por bioterrorismo), absorción a partir de orígenes de infección cutánea (heridas) o inyección yatrógena. La toxina se disemina por la circulación sistémica y causa parálisis flácida al unirse a las terminales presinápticas de la motoneurona y bloquear la transmisión de acetilcolina a través de la unión neuromuscular, causando de este modo una parálisis flácida. Las dosis letales estimadas de la toxina botulínica A purificada para un humano de 70 kg de peso son 0,09-0,15 µg cuando se administra por vía intravenosa, 0,8-0,9 µg cuando se inhala, y 70 µg cuando se administra por vía oral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A diferencia del síndrome de Guillain-Barré (cap. 392), que es una parálisis ascendente, el botulismo se caracteriza por debilidad generalizada y parálisis descendente. Los síntomas se deben a la absorción de la toxina botulínica a partir del intestino, pulmón o herida. Los síntomas clínicos constan de parálisis distintivas de los pares craneales, por lo general simétricas, seguidas de una parálisis flácida simétrica descendente. Los pares craneales afectados de modo prominente son el III, el IV y el VI y causan vista borrosa y diplopía; la afectación del par craneal VII causa la cara inexpressiva característica y disfagia; la afectación del par craneal IX causa disartria. Así, los síntomas iniciales incluyen las «cuatro d»: diplopía, disfagia, disartria y disfonía, aunque esta rara vez se describe, y la vista nublada se describe más frecuentemente que la diplopía. Estos hallazgos se siguen de una parálisis descendente simétrica de la extremidad superior y parálisis respiratoria. La exploración neurológica muestra paresia bilateral del par craneal VI, ptosis, dilatación pupilar con una reacción perezosa, disminución del reflejo nauseoso y luego afectación descendente de las motoneuronas. Los reflejos tendinosos profundos están disminuidos o ausentes. El estado mental permanece claro, los signos vitales son normales y los hallazgos neurológicos son simétricos. La causa más común de muerte es la insuficiencia respiratoria. La velocidad de progresión de la enfermedad y la extensión de la parálisis en ausencia de tratamiento son muy variables. Los síntomas pueden quedar restringidos a algunos pares craneales, o puede haber una parálisis completa de todos los músculos voluntarios. Puede haber progresión durante un período de horas o días. La velocidad de progresión y la extensión del déficit neurológico dependen del tamaño del inóculo de la toxina botulínica.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar el botulismo en los pacientes con parálisis flácida aguda que afecta a los pares craneales, sobre todo en presencia de disfunción bilateral del par craneal VI, hallazgos neurológicos asociados y antecedentes de consumo de alimentos sospechosos de 10 h a 5 días, como alimentos enlatados elaborados en el hogar. Al comienzo de la enfermedad son comunes las náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, y hay estreñimiento cuando se desarrolla la parálisis. El hallazgo de dos o más casos ligados epidemiológicamente es virtualmente diagnóstico de botulismo vehiculado por alimentos porque otras causas de parálisis son raras y esporádicas. En ausencia de antecedentes de ingesta de alimentos sospechosos, se debe investigar si hay heridas potencialmente infectadas, incluidos los sitios utilizados por los consumidores de heroína negra. En el bioterrorismo, la epidemiología puede reflejar una exposición a un origen geográfico común como un suministro de agua local o una toxina aerosolizada, pero también podría estar ampliamente distribuida como sucede con un suministro de leche contaminada.

Las pruebas de laboratorio estándar por la sospecha de botulismo vehiculado por alimentos incluyen el análisis de suero, heces, contenido gástrico o alimentos en busca de toxina botulínica y cultivo de alimentos sospechosos o heridas en busca de *C. botulinum*. Se debe recoger muestras para análisis de toxina antes del tratamiento con antitoxina. En el botulismo de heridas, el aislamiento de *C. botulinum* a partir de cultivos de la herida o por la detección de la toxina en suero es diagnóstico. En el caso de sospecha de botulismo por inhalación, las muestras diagnósticas incluyen el jugo gástrico, heces y suero. Los ensayos de toxina se efectúan generalmente solo en laboratorios de salud pública. El estándar es el bioensayo en ratón para la detección y cuantificación de la toxina. Se determina el tipo de toxina por la neutralización de anticuerpos específicos de tipo. En general, los pacientes adultos con datos clínicos de botulismo vehiculado por alimentos tienen toxina detectable en los sueros en un tercio de los casos y toxina detectable en heces en un tercio de los casos, pero el organismo se aísla de las heces en aproximadamente el 60%.

El diagnóstico diferencial incluye la miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, parálisis por garrapatas, accidente cerebrovascular, triquinosis, síndrome de Eaton-Lambert, hipocalcemia, hipermagnesemia, intoxicación por organofosfatos, intoxicación por atropina e intoxicación paralítica por marisco o pescados tetraodontiformes. En la diferenciación de la etiología de la parálisis flácida puede ser útil la electromiografía con estimulación repetitiva a 2-50/s. Los patrones electromiográficos con empleo de estimulación lenta y rápida supramáxima muestran respuestas similares en el botulismo y en el síndrome de Eaton-Lambert. Los hallazgos en el análisis del líquido cefalorraquídeo y de las técnicas de imagen craneal son normales en el botulismo.

PREVENCIÓN

Se puede prevenir la enfermedad por destrucción de las esporas en la fuente del alimento original, por inhibición de la germinación o por destrucción de la toxina preformada.

TRATAMIENTO

Los clínicos que sospechen botulismo deben buscar inmediatamente consulta clínica, notificar a las autoridades sanitarias y administrar antitoxina. La entidad con la que se ha de establecer contacto en EE. UU. es el departamento estatal de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) si es necesario. Las consultas de urgencia pueden plantearse al funcionario de guardia encargado del botulismo a través del Emergency Operations Center de los CDC (teléfono 770-488-7100); en otros países se ha de establecer contacto con otros

Tto

organismos sanitarios similares. El tratamiento consta de cuidados sintomáticos y neutralización pasiva con antitoxina botulínica equina.

El tratamiento estándar en adultos desde 2010 en EE. UU. es la antitoxina botulínica heptavalente (HBAT), desarrollada en un protocolo de fármaco en fase de investigación por la FDA con patrocinio de los CDC. La HBAT contiene anticuerpo equinoderivado contra los siete tipos de toxina botulínica conocidos (del A al G) con los siguientes valores de potencia nominal: 7.500 U anti-A, 5.500 U anti-B, 5.000 U anti-C, 1.000 U anti-D, 8.500 U anti-E, 5.000 U anti-F y 1.000 U anti-G. BabyBIG (inmunoglobulina del botulismo) es un tratamiento de derivación humana para los tipos A y B de botulismo neonatal y puede conseguirse a través del California Infant Botulism Treatment and Prevention Program. La antitoxina ha de administrarse lo antes posible, sin esperar los resultados microbiológicos. Este tratamiento no revierte la parálisis ni neutraliza la toxina ya unida a terminaciones nerviosas, pero sí la toxina libre circulante, para prevenir la progresión. La antitoxina HBAT se obtiene de caballos, por lo que puede generar reacciones de hipersensibilidad.

La insuficiencia respiratoria es el principal riesgo, y los pacientes han de ser monitorizados cuidadosamente con empleo liberal de soporte ventilatorio. El requerimiento de ventilación mecánica varía desde aproximadamente el 20% en adultos con enfermedad vehiculada por alimentos al 60% en el botulismo del lactante. Otras formas de cuidados de apoyo son la alimentación enteral o parenteral y el posicionamiento en la posición de Trendelenburg inversa.

Puede eliminarse la toxina del tubo digestivo por lavado gástrico, catárticos y enemas al comienzo de la enfermedad. Es innecesario el tratamiento antibiótico a excepción del botulismo de heridas.

PRONÓSTICO

La tasa de letalidad en el botulismo vehiculado por alimentos no tratado era antiguamente del 60 al 70%, pero en la actualidad es de aproximadamente del 3 al 5% con tratamiento. El botulismo del lactante en EE. UU. causa en la actualidad una tasa de mortalidad de menos del 1%; el empleo de antitoxina humana ha reducido la mediana de la duración de la hospitalización de 6 a 3 semanas. Los pacientes que sobreviven a cualquier forma de botulismo tienen por lo general una recuperación completa.

Tétanos

DEFINICIÓN

El tétanos es un síndrome neurológico caracterizado por rigidez generalizada y espasmos convulsivos de los músculos esqueléticos causado por una neurotoxina elaborada en el sitio de la lesión por *C. tetani*.

Organismo patógeno

C. tetani es un bacilo anaerobio grampositivo, delgado y móvil. Cuando esporula, la espora terminal da al organismo una forma característica en palillo de tambor o de raqueta de tenis. La forma vegetativa produce la tetanoespasmina, una neurotoxina proteica con una masa molecular de aproximadamente 151 kDa, incluida una cadena pesada (100 kDa) que se une a las células neuronales y una cadena ligera que bloquea la liberación de neurotransmisores.

EPIDEMIOLOGÍA

Puede encontrarse *C. tetani* en el 2 al 23% de las muestras del suelo, con un máximo rendimiento en la tierra tratada con abonos. También puede encontrarse el organismo en las heces de una variedad de animales domésticos y de granja y en aves. El tétanos es más común en los climas cálidos y en las áreas rurales muy cultivadas. El principal problema se produce en los países con recursos limitados por las altas cifras de madres no inmunizadas y de prácticas no higiénicas. Se estima que la cifra de muertes anual por el tétanos neonatal en los países en desarrollo es cerca de 60.000, sobre todo secundariamente a una inmunidad pasiva inadecuada causada por ausencia de inmunidad en la madre.¹⁶ En EE. UU., anualmente se declararon un promedio de 29 casos de tétanos de 2001 a 2008, con mortalidad del 13,2%, y casi todos ellos se produjeron en personas no inmunizadas o inmunizadas de modo inadecuado. En el país, los pacientes de 65 años o más suponen el 31% de los casos y registran la mayor mortalidad, también del 31%.

BIOPATOLOGÍA

La tetanoespasmina, también llamada neurotoxina tetánica (TeNT), es junto con la toxina botulínica una de las toxinas microbianas más potentes conocidas; 2,5 ng/kg es una dosis letal en el hombre. El tétanos clínico suele originarse a partir de la entrada del organismo en una herida y bajas condiciones de oxígeno que permiten la germinación de esporas y la supervivencia del organismo vegetativo para producir la toxina. La entrada suele ser a través de una herida traumática o quirúrgica, sitio de inyección, quemadura, úlcera cutánea o cordón umbilical infectado. La tetanoespasmina se une a las terminaciones de los nervios periféricos y es transportada entonces intraaxónicamente en el interior de las vesículas unidas a la membrana hasta las neuronas de la médula espinal a una velocidad de transporte de aproximadamente 75-250 mm/día. La cadena ligera pasa a las terminales presinápticas, en donde bloquea la liberación de neurotransmisores en las motoneuronas aferentes inhibitorias. La pérdida de influencia inhibitoria da lugar a unas descargas incontrollables con contracción muscular sostenida. En los casos graves, la afectación de la cadena simpática causa disfunción neurovegetativa. La unión de la toxina es irreversible, de modo que la recuperación precisa la generación de nuevas terminales axónicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas del tétanos incluyen la generalizada, la local, la cefálica y la neonatal. El tétanos generalizado, que es la forma más común, da cuenta del 80-90% de los casos declarados en EE. UU. El período de incubación usual es de 3 a 21 días (media, 8 días), dependiendo en gran medida de la distancia entre el sitio de la lesión y el sistema nervioso central. Un período de incubación corto se asocia con síntomas más intensos. El tétanos generalizado se caracteriza por un espasmo tónico persistente con breves exacerbaciones. El cuello y la mandíbula casi siempre se afectan. El trismo (bloqueo mandibular) es el síntoma inicial en el 75% de los casos, de modo que el paciente es visto con frecuencia por un dentista o cirujano oral. Otras características tempranas incluyen irritabilidad, inquietud, diaforesis y disfagia con hidrofobia y babeo. El espasmo persistente de la musculatura de la espalda puede causar opistótonos. Estas manifestaciones tempranas reflejan la afectación de los músculos bulbares y paraespinosos. Al progresar la enfermedad se contraen todos los músculos, y los músculos más fuertes superan a los músculos más débiles. El ruido o los estímulos táctiles pueden precipitar espasmos y convulsiones generalizadas. La afectación del sistema nervioso neurovegetativo puede dar lugar a arritmias graves, oscilación de la presión arterial, diaforesis profunda, hipertermia, rhabdomiólisis, espasmo laríngeo y retención urinaria. En la mayoría de los casos el paciente permanece lúcido y afebril. La afección puede progresar durante 3-4 semanas a pesar del tratamiento antitoxínico por el tiempo requerido para el transporte de la toxina intraaxónicamente. Las complicaciones incluyen convulsiones, fracturas por contracciones sostenidas, embolia pulmonar, infecciones bacterianas y deshidratación.

El tétanos local, en el que el paciente tiene contracciones musculares persistentes en la extremidad en la que hay una herida contaminada, es raro y muestra una considerable variación en la gravedad. En los casos leves, el paciente puede sencillamente tener espasmos de la extremidad afectada. En los casos más graves, los espasmos locales dolorosos progresan a tétanos generalizado. Esta forma relativamente infrecuente de tétanos tiene un pronóstico con solo un 1% de mortalidad.

El tétanos cefálico es también infrecuente y sigue generalmente a una lesión en la cabeza o se produce por infección por *C. tetani* del oído medio. Los síntomas clínicos constan de disfunción aislada o combinada de los pares motores craneales, muy frecuentemente el par craneal VII. Esta disfunción puede permanecer localizada o progresar a tétanos generalizado. El período de incubación es de solo 1-2 días, y el pronóstico en cuanto a supervivencia es generalmente malo.

El tétanos neonatal es un tétanos generalizado resultante de la infección por *C. tetani* en neonatos. Se produce principalmente en países subdesarrollados, en donde da cuenta de hasta la mitad de todas las muertes neonatales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del tétanos suele basarse en las observaciones clínicas. El agente causal, *C. tetani*, se aísla a partir del cultivo de la herida en solo el 30% de los casos. Los resultados del análisis del líquido cefalorraquídeo son completamente normales. Por lo general no se requieren pruebas diagnósticas excepto en los casos en los que no se haya identificado una puerta de entrada. El diagnóstico diferencial depende de las características clínicas dominantes e incluye las reacciones distónicas como consecuencia de toxicidad neuroleptica, trastornos convulsivos, tetania hipocalcémica o alcalótica, abstinencia de alcohol e intoxicación por estrocinina. Las concentraciones de estrocinina en sangre y orina establecen el diagnóstico. Las reacciones distónicas pueden parecerse a las del tétanos y se distinguen por una rápida respuesta a los agentes anticolinérgicos.

PREVENCIÓN

La inmunización con toxoide tetánico es virtualmente eficaz al 100%, de modo que la casi totalidad de los casos de tétanos se producen en individuos no inmunizados o inmunizados de modo inadecuado. El Advisory Committee on Immunization Practices recomienda la inmunización activa de lactantes y niños con vacuna contra difteria-tétanos-tos ferina (DTaP; toxoides de la difteria y tétanos y tos ferina acelular) a los 2, 4, 6 y 15-18 meses, y a los 4-6 años. Las concentraciones protectoras de antitoxina sérica en personas que completan la serie primaria persisten durante al menos 10 años. Se recomienda una dosis de toxoides adsorbidos de tétanos y difteria para adultos (Td) cada 10 años, aunque esta recomendación tiende a modificarse ante la posible atenuación de la protección frente a tos ferina. Por ello, el Advisory Committee on Immunization Practices recomienda que todos los adultos de 19 años o más que no hayan recibido una dosis de toxoide del tétanos, toxoide de difteria reducido y tos ferina acelular (Tdap) reciban una, independientemente del tiempo transcurrido desde la última Td.¹⁷ La serie de inmunización primaria recomendada en personas no inmunizadas mayores de 7 años es Td a las 0, 4-8 semanas y 6-12 meses después de la segunda dosis y, luego, cada 10 años. Casi todos los estados requieren en la actualidad inmunización con DTT previa al ingreso escolar. La inmunización de las mujeres en edad fértil confiere

TABLA 280-1 DIRECTRICES PARA LA PROFILAXIS FRENTE AL TÉTANOS EN EL TRATAMIENTO HABITUAL DE LAS HERIDAS

ANTECEDENTES DE TOXOIDE TÉTANICO ADSORBIDO (N.º DE DOSIS)	HERIDAS LIMPIAS Y MENORES		OTRAS HERIDAS*	
	TDAP O TD†	IGT‡	TDAP O TD†	IGT‡
< 3 o desconocido	Sí	No	Sí	Sí
≥ 3	No [§]	No	No [§]	No

*Como heridas contaminadas con suciedad, heces, suelo y saliva; heridas punzantes; avulsiones; heridas por proyectiles, lesiones por aplastamiento y congelación.

†Se recomienda en niños menores de 7 años toxoide difteria-tétanos pediátrico más vacuna acelular de la tos ferina (DTaP); si está contraindicada la vacuna de la tos ferina, se administra toxoide difteria-tétanos (DT) pediátrico. En las personas de edades comprendidas entre 7 y 9 años o de más de 65 se recomienda toxoide difteria-tétanos adulto (Td). En las personas de 10 a 64 años se prefiere toxoide de difteria-tétanos del adulto más vacuna acelular de la tos ferina (Tdap) a Td si el paciente no ha recibido nunca Tdap y no tiene contraindicaciones a la vacuna de la tos ferina. En las personas de 7 años y mayores, si no se dispone de o no está indicado por la edad, se prefiere el Td al toxoide tétanico (TT) solo. Obsérvese que las formulaciones pediátricas (DT y DTaP) contienen una cantidad similar de toxoide tétanico a la del Td del adulto, pero contienen 3 a 4 veces más de toxoide diftérico. Las vacunas DTaP y Tdap no contienen tiomersal como conservante.

‡IGT es la inmunoglobulina humana frente al tétanos. Debe utilizarse la antitoxina tétanica equina cuando no se disponga de IGT.

§Sí, si han pasado más de 10 años desde la última dosis.

§Sí, si han pasado más de 5 años desde la última dosis.

protección a sus hijos por el paso transplacentario de los anticuerpos maternos y se recomienda durante el tercer trimestre de embarazo, para lograr una protección pasiva con anticuerpos óptima del feto.

La prevención del tétanos después de la lesión (tabla 280-1) requiere un tratamiento apropiado de la herida, asegurarse de una inmunidad adecuada y consideración de profilaxis antibiótica. La finalidad de la cirugía es eliminar el tejido necrosado, las colecciones purulentas y los cuerpos extraños que favorecen las condiciones medioambientales necesarias para la germinación de las esporas. Se recomienda la inmunización pasiva con la inmunoglobulina del tétanos (IGT) solo en las heridas «proclives al tétanos» en pacientes con un estado de inmunización inadecuado o desconocido. La determinación de si una herida es proclive al tétanos depende del intervalo entre la lesión y el tratamiento, grado de contaminación, extensión del tejido desvitalizado o cuerpos extraños en el sitio de la lesión y la profundidad de la lesión. Se pueden administrar agentes antimicrobianos tales como penicilina y metronidazol para inhibir la replicación de las formas vegetativas de *C. tetani*, pero se consideran más importantes la inmunización y la limpieza de la herida.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con tétanos requieren cuidados intensivos con una particular atención al apoyo respiratorio, tratamiento con benzodiazepinas, apoyo del sistema nervioso neurovegetativo, inmunización pasiva y activa, desbridamiento quirúrgico y antibióticos dirigidos frente a *C. tetani*. Puede haber progresión clínica durante 2-4 semanas a pesar del tratamiento con antitoxina por el tiempo requerido para el transporte de la toxina. Puede reducirse la gravedad de la enfermedad por inmunización parcial, por ello algunos pacientes tienen una enfermedad leve con una mínima mortalidad, mientras que otros tienen unas tasas de mortalidad de hasta el 60% a pesar de una atención médica experta.

Cuidados de apoyo

Es muy importante valorar la función de la vía respiratoria. Muchos pacientes requieren intubación endotraqueal con sedación con benzodiazepinas y bloqueo neuromuscular; se debe efectuar una traqueostomía si la sonda endotraqueal causa espasmos. Suele requerirse una sonda de alimentación para apoyo nutricional.

Control de los espasmos musculares

Las benzodiazepinas se han convertido en el pilar principal del tratamiento para controlar los espasmos y aportar sedación. La estudiada con mayor profundidad es el diazepam administrado en incrementos de 5 mg; son igualmente eficaces el lorazepam y el midazolam. Los pacientes con tétanos pueden tener una gran tolerancia en cuanto a los efectos sedativos de estos fármacos y pueden requerir excepcionalmente dosis elevadas. Cuando se resuelven los síntomas del tétanos se debe disminuir gradualmente la dosis de estos fármacos durante al menos un período de 2 semanas para evitar reacciones de retirada. Si no se puede lograr el control de los espasmos con las benzodiazepinas, se efectúa un bloqueo neuromuscular a largo plazo con vecuronio (6-8 mg/h).

Inmunización pasiva

Se debe administrar IGT humana tan pronto como sea posible para neutralizar la toxina que no ha penetrado en el interior de las neuronas. La dosis habitual

es de 500 UI por vía intramuscular. No parece que sean más eficaces las dosis superiores o la administración intratecal. Una alternativa a la IGT es la inmunoglobulina intravenosa de depósito. La IGT equina es igualmente eficaz, pero la tasa de reacciones alérgicas es elevada por el origen equino; no debe utilizarse esta preparación si se dispone de IGT humana.

Inmunización activa

Se debe administrar el programa de inmunización estándar de tres dosis con el toxoide del tétanos en un sitio de inyección separado del utilizado para la inmunoglobulina.

Tratamiento antibiótico

C. tetani es susceptible *in vitro* a las penicilinas, cefalosporinas, imipenem, macrólidos, metronidazol y tetraciclinas. Los estudios clínicos defienden el empleo de metronidazol, que debe administrarse en una dosis intravenosa de 2 g/día durante 7-10 días.

Disfunción del sistema nervioso neurovegetativo

Esta complicación refleja generalmente una excesiva liberación de catecolaminas y suele tratarse con labetalol (0,25-1 mg/min) para controlar la presión arterial. La hipotensión puede requerir una infusión de noradrenalina. La bradicardia puede requerir un marcapasos.

Cirugía

Cualquier herida debe ser desbridada de modo apropiado.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad global en el tétanos generalizado es del 20 al 25%, incluso en los centros médicos modernos con amplios recursos. Los pacientes con tétanos generalizado de moderado a grave requieren generalmente tratamiento durante 3-6 semanas. Las mayores tasas de mortalidad se dan en los extremos de edad. La causa de muerte más frecuente es la neumonía, pero muchos pacientes no tienen hallazgos claros en la autopsia, lo que sugiere que la muerte se debió de modo directo a la neurotoxina. Los pacientes que se recuperan suelen hacerlo completamente.

OTRAS INFECCIONES POR CLOSTRIDIOS

Enteritis por *Clostridium perfringens* de tipo C

La enteritis por *C. perfringens* de tipo C, también denominada enteritis necroticans (enteritis necrótica), es una afección necrosante que afecta al intestino delgado proximal causada por cepas de *C. perfringens* productoras de toxina β. La enteritis necrótica se produce en forma de casos esporádicos o en brotes, lo más frecuente en países subdesarrollados, especialmente en Papúa-Nueva Guinea en las décadas de los sesenta y setenta, donde se denominó pigbel («vientre de cerdo») por su asociación a los festejos en honor de ese animal de los aborígenes de las montañas de aquel país. También se han notificado brotes en refugiados Khmer en Tailandia en la década de los ochenta y en Sri Lanka en 2007. La enteritis necrótica se produce también raramente en casos aislados en el mundo desarrollado, sobre todo en pacientes con diabetes mellitus.

BIOPATOLOGÍA

Los datos experimentales y clínicos apoyan la infección por *C. perfringens* de tipo C y la toxina β como el agente causal y factor de virulencia clave en la enteritis necrótica. Se ha identificado el organismo en el sitio de lesiones necróticas, la enfermedad puede ser reproducida en cobayas, las mutantes isógenas carentes de toxina β son avirulentas y la vacunación con una preparación de toxoide es protectora. En presencia de enterocitos Caco-2, aumenta rápidamente la producción de toxina β, localizada en el endotelio de humanos y crías de cerdo infectados por *C. perfringens* de tipo C. Estos hallazgos explican los signos histopatológicos clave de esta enfermedad, es decir, necrosis profunda del intestino delgado y hemorragia en la lámina propia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En Papúa Nueva Guinea, los pacientes afectados suelen desarrollar dolor abdominal intenso de 12 h a varios días después de una comida de cerdo ritual (o, presumiblemente, otro alimento infectado). Los vómitos y la diarrea sanguinolenta son hallazgos asociados frecuentemente. El abdomen se vuelve distendido, y en ocasiones se palpan las asas intestinales engrosadas. La gravedad de la enfermedad y que el paciente experimente una recuperación espontánea o perforación intestinal y la muerte dependen de la extensión de la afectación intestinal.

DIAGNÓSTICO

El reconocimiento del síndrome clínico es crítico para establecer el diagnóstico. El cultivo para identificar las cepas de *C. perfringens* productoras de la toxina β específica sigue siendo una herramienta de investigación y no es de utilidad para el tratamiento de los pacientes. Las radiografías simples de abdomen pueden mostrar dilatación de las asas del intestino delgado e ileo.

PREVENCIÓN

Se dispone de una vacuna eficaz con toxoide y se ha utilizado en Papúa Nueva Guinea (donde la enfermedad es endémica), así como en el brote del campo de refugiados Khmer en 1986. La vacunación se interrumpió a mediados de los años noventa y la vacuna ya no está disponible. Una revisión efectuada en 2002 en niños de Papúa Nueva Guinea de las tribus de las montañas reveló que el *pigbel* era responsable del 9-16% de los casos abdominales agudos, agrupados en tres regiones geográficas próximas.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es principalmente de soporte e incluye la aspiración nasogástrica y la hidratación intravenosa. Con frecuencia se requiere la resección del intestino afectado en los que no responden inicialmente a las medidas de soporte. Casi siempre se administran de modo empírico antibióticos (penicilina, cloranfenicol, metronidazol), pero no se ha definido su papel. El pronóstico depende de la extensión de la enfermedad y de la disponibilidad de cirugía para los pacientes que tengan una afectación intestinal más extensa.

Diarrea por *Clostridium perfringens* de tipo A

C. perfringens de tipo A es causa bien reconocida de intoxicación alimentaria debida a la ingestión de alimentos, por lo general carne densamente contaminada con *C. perfringens* productora de enterotoxina tras almacenamiento a temperaturas inadecuadas. La producción de enterotoxinas se asocia a esporulación de bacterias vegetativas ingeridas en el intestino delgado. El período de incubación es de 7 a 15 h después de la ingestión y los síntomas más prominentes son diarrea y dolor abdominal. El síndrome suele ser leve y autolimitado.

En contraste con la intoxicación alimentaria debida a *C. perfringens* de tipo A, se ha reconocido un síndrome de diarrea infecciosa más intensa y prolongada debido a este organismo en pacientes hospitalizados o internados en residencias para personas mayores. Con frecuencia estos pacientes tienen antecedentes de empleo anterior o concomitante de antibióticos, y se dispone de un inmunoanálisis enzimático comercializado para detectar la enterotoxina de *C. perfringens*. Se recomienda el tratamiento con metronidazol en los pacientes con diarrea prolongada. Al igual que con la ICD, la diarrea puede recidivar después de un tratamiento satisfactorio.

A pesar de que la mayoría de los síndromes diarreicos asociados a alimentos remiten espontáneamente, el tipo A de *C. perfringens* también ha producido brotes mortales en pacientes ingresados en centros de salud mental. Un reciente brote en un hospital psiquiátrico de EE. UU., relacionado con pollo cocinado en condiciones inapropiadas, produjo tres muertes (índice de letalidad, 7%) en pacientes que tomaban fármacos antimotilidad y en los que, en la autopsia, se detectó colitis necrosante.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59:345-354.
- A2. Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, et al. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2892-2900.
- A3. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017;376:305-317.
- A4. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407-415.
- A5. Hui W, Li T, Liu W, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: an updated randomized controlled trial meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14:1-14.
- A6. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Feces vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:142-149.
- A7. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165:609-616.
- A8. Kao D, Roach B, Silva M, et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1985-1993.
- A9. Gerding DN, Meyer T, Lee C, et al. Administration of spores of nontoxicogenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1719-1727.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ENFERMEDADES CAUSADAS POR BACTERIAS ANAEROBIAS ASPORÓGENAS

ITZHAK BROOK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las bacterias anaerobias son los miembros predominantes de la flora indígena normal del cuerpo humano, incluidas la piel y las mucosas oral, gastrointestinal y vaginal (fig. 281-1; tabla 281-1). Sin embargo, los tipos de anaerobios predominantes son diferentes en cada localización.

Organismos patógenos

Los avances en taxonomía han llevado a la reclasificación de muchas especies de anaerobios (e-tabla 281-1). Se utiliza el género *Bacteroides* solo para especies del grupo *Bacteroides fragilis*. Las especies de *Bacteroides* «orales» y de *Bacteroides* «pigmentados» han sido reclasificadas como *Prevotella* (especie sacarolítica pigmentada), *Porphyromonas* (especie sacarolítica) y otros géneros. Los organismos capnófilos (que requieren una elevada concentración de dióxido de carbono para su crecimiento), en ocasiones denominados microaerófilos, no son verdaderos anaerobios y con frecuencia se relacionan con *Campylobacter*, *Capnocytophaga* y otros géneros. Además, se han creado muchos géneros nuevos y varias especies nuevas para acomodar a patógenos tales como *Bilophila wadsworthia*, *Sutterella wadsworthensis*, *Centipeda periodontii* y *Anaerobiospirillum thomasi*. *Fusobacterium nucleatum* es la especie aislada de *Fusobacterium* predominante en las muestras clínicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los anaerobios son patógenos oportunistas potenciales causantes de enfermedades graves, generalmente sinérgicas, en combinación con bacterias aerobias. Dado que la microbiología de estas infecciones es con frecuencia compleja y los resultados de los cultivos pueden retrasarse, el conocimiento de la flora usual en la localización de la infección resulta indispensable para seleccionar e instaurar un tratamiento antimicrobiano empírico.

BIOPATOLOGÍA

Las bacterias anaerobias van desde las que no pueden sobrevivir incluso con una muy breve exposición al oxígeno a las que pueden sobrevivir incluso en presencia de oxígeno atmosférico (p. ej., *B. fragilis*). La mayoría de los anaerobios requieren un ambiente

TABLA 281-1 LOCALIZACIÓN DE DIVERSOS GRUPOS DE ANAEROBIOS COMO MICROFLORA NORMAL EN LOS HUMANOS

LOCALIZACIÓN	N.º DE ORGANISMOS POR GRAMO		BACTERIAS ANAEROBIAS PREDOMINANTES
	AEROBIOS	ANAEROBIOS	
Piel	–	–	<i>Peptonibacterium acnes</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Boca/tracto respiratorio superior (en saliva)	10 ⁸ -10 ⁹	10 ⁹ -10 ¹¹	<i>Prevotella pigmentada</i> y <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Actinomyces</i> spp.
Tubo digestivo (en material fecal)			
Superior	10 ² -10 ⁵	10 ³ -10 ⁷	Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium</i> spp.
Inferior	10 ⁵ -10 ⁹	10 ¹⁰ -10 ¹²	<i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp.
Tracto genital femenino (en las secreciones vaginales)	10 ⁸	10 ⁹	<i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Prevotella bivia</i> <i>Prevotella disiens</i>

E-TABLA 281-1 TAXONOMÍA DE LAS BACTERIAS ANAEROBIAS

NOMBRE ACTUAL	NOMBRE PREVIO/COMENTARIO (AÑO DEL CAMBIO O DESCRIPCIÓN)
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Bacteroides caccae</i>	
<i>Parabacteroides distasonis</i>	Nuevo género (2006)
<i>Parabacteroides merdae</i>	Nuevo género (2006)
<i>Bacteroides nordii</i>	Nuevas especies (2005)
<i>Bacteroides salyersiae</i>	Nuevas especies (2005)
<i>Parabacteroides goldsteinii</i>	Nuevo género, especies (2006)
<i>Parabacteroides gordonii</i>	Nuevo género, especies (2009)
<i>Parabacteroides johnsonii</i>	Nuevo género, especies (2007)
<i>Bacteroides dorei</i>	Nuevas especies (2006)
<i>Bacteroides massiliensis</i>	Nuevas especies (2005)
<i>Bacteroides eggerthii</i>	
<i>Bacteroides stercoris</i>	
<i>Bacteroides ovatus</i>	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	
<i>Bacteroides vulgates</i>	
<i>Bacteroides uniformis</i>	
<i>Campylobacter gracilis</i>	<i>Bacteroides gracilis</i>
<i>Campylobacter ureolyticus</i>	<i>Bacteroides ureolyticus</i>
<i>Bacteroides pyogenes</i>	<i>Bacteroides tectus</i> , <i>B. suis</i> (2010)
<i>Odoribacter splanchnicus</i>	<i>Bacteroides splanchnicus</i> (2008)
<i>Alistipes finegoldii</i>	Nuevos géneros y especies (2003)
<i>Alistipes onderdonkii</i>	(2006)
<i>Alistipes putredinis</i>	<i>Bacteroides putredinis</i> (2003)
<i>Alistipes shahii</i>	(2006)
<i>Prevotella bivia</i>	<i>Bacteroides bivius</i>
<i>Prevotella buccae</i>	<i>Bacteroides buccae (ruminicola)</i>
<i>Prevotella dentalis</i>	<i>Mitsuokella dentalis</i> , <i>Hallella sergens</i>
<i>Prevotella disiens</i>	<i>Bacteroides disiens</i>
<i>Porphyromonas somerae</i>	<i>Porphyromonas levi</i>
<i>Prevotella nigrescens</i>	(1992)
<i>Prevotella intermedia</i>	
<i>Prevotella melaninogenica</i>	
<i>Prevotella nanciensis</i>	Nuevas especies (2007)
<i>Prevotella oralis</i>	<i>Bacteroides oralis</i>
<i>Prevotella oris</i>	<i>Bacteroides oris (ruminicola)</i>
<i>Alloprevotella tanneriae</i>	<i>Prevotella tanneriae</i> (2013)
<i>Prevotella timonensis</i>	Nuevas especies (2007)
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	<i>Bacteroides asaccharolyticus</i>
<i>Porphyromonas uenonis</i>	Nuevas especies (2005)
<i>Tannerella forsythia</i>	<i>Bacteroides forsythus</i>
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Bacteroides gingivalis</i>
<i>Porphyromonas macacae</i>	<i>Bacteroides salivus</i> , <i>Porphyromonas salivosa</i>
<i>Fusobacterium canifelinum</i>	Nuevas especies (2004)
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	
<i>Fusobacterium ulcerans</i>	(1988)
<i>Anaerobiospirillum thomasii</i>	(1997)
<i>Bilophila wadsworthia</i>	(1990)
<i>Sutterella wadsworthensis</i>	(1996)
<i>Prevotella zoogloformans</i>	<i>Bacteroides zoogloformans</i>

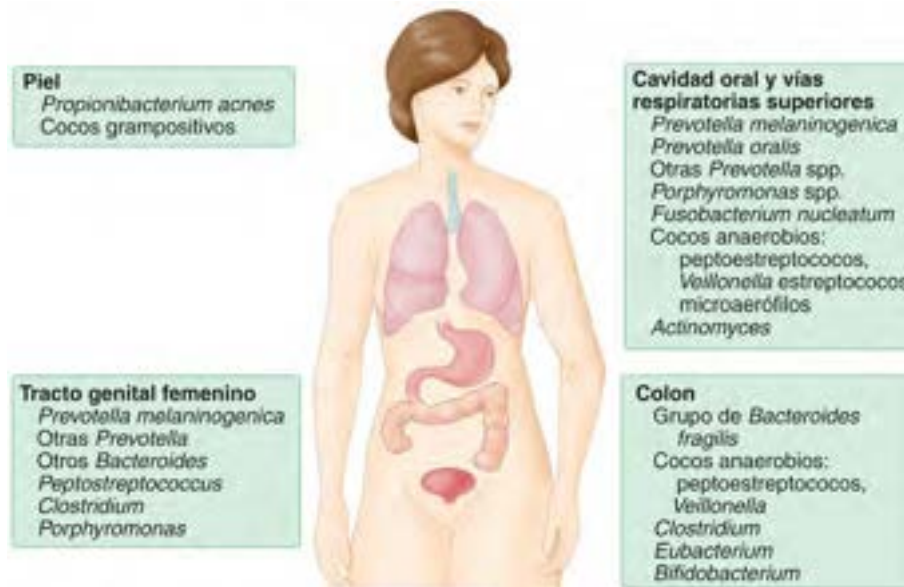


FIGURA 281-1. Anaerobios como microflora normal predominante en el cuerpo humano atendiendo a la localización anatómica. (Modificado de Finegold SM, Sutter VL. *Diagnosis and Management of Anaerobic Infections*. Kalamazoo, MI: Upjohn; 1976. Copyright by Dr. Finegold.)

TABLA 281-2 FACTORES DE VIRULENCIA POTENCIALES EN DIVERSOS ANAEROBIOS

FACTOR	ESPECIES
ADHESIÓN	
Cápsula	Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i>
Pili/fimbrias	Grupo <i>B. fragilis</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i>
Hemaglutinina	<i>P. gingivalis</i>
Lectina	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
INVASIÓN/DAÑO TISULAR	
Proteasas	<i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp.
Hemolisinas	Muchas especies
Endotoxina	<i>B. fragilis</i>
Fibrinolisisina	Grupo <i>B. fragilis</i> <i>Porphyromonas</i> spp.
Heparinasa	Grupo <i>B. fragilis</i> <i>Porphyromonas</i> spp.
Neuraminidasa	Grupo <i>B. fragilis</i> <i>Porphyromonas</i> spp.
ANTIFAGOCÍTICAS	
Cápsula	Grupo <i>B. fragilis</i> <i>P. gingivalis</i>
Lipopolisacárido	Grupo <i>B. fragilis</i> <i>F. necrophorum</i> , <i>P. gingivalis</i>
Productos metabólicos	Mayoría de anaerobios
TOXINAS	
Endotoxina	<i>B. fragilis</i> <i>F. necrophorum</i>
Enterotoxina	<i>B. fragilis</i>

Modificado de Duerden BI. Virulence factors in anaerobes. *Clin Infect Dis*. 1994;18(Suppl 4):253.

con un bajo potencial de oxidación-reducción (gradiente E_h), que puede lograrse en asociación con un bajo pH, destrucción tisular, subproductos del metabolismo bacteriano aerobio o un bajo contenido en oxígeno. Aunque no verdaderamente anaerobios, algunos organismos tales como los estreptococos microaerófilos y otros organismos capnófilos o bacterias de cultivo difícil, se agrupan bajo el mismo epígrafe en ocasiones con los anaerobios por su naturaleza exigente en cuanto a condiciones de crecimiento. Algunos géneros tales como *Lactobacillus* y *Actinomyces* contienen especies tanto aerobias como anaerobias.

Las bacterias anaerobias poseen una variedad de factores de virulencia que son específicos de cada especie (tabla 281-2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Bacteriemia

Se produce bacteriemia transitoria por anaerobios en aproximadamente el 85% de los pacientes inmediatamente después de una limpieza o manipulación dental. Se estima que se declaran anualmente más de 200 casos de endocarditis por anaerobios en EE. UU., por lo general en asociación con anomalías anatómicas o válvulas cardíacas dañadas (cap. 67). La mayoría de las bacteriemias por anaerobios son intermitentes y se asocian con infecciones intraabdominales o del tracto genital femenino graves, infecciones de la piel y de los tejidos blandos, con frecuencia cerca del tubo digestivo. Los organismos implicados dependen de la vía de entrada y de la enfermedad subyacente. Los aislados más comunes pertenecen al grupo *B. fragilis* (60-75%). Del 5 al 15% de las bacteriemias se deben a anaerobios, que son los únicos aislados en dos tercios de tales infecciones. Los anaerobios implicados en más ocasiones en la bacteriemia son *B. fragilis* y *Clostridium* spp.¹ La bacteriemia por el grupo *B. fragilis*, asociada a mortalidad del 15 al 30%, suele ser de origen gastrointestinal.² La bacteriemia por *Prevotella pigmentada*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium* se relaciona con orígenes orofaríngeos y pulmonares; la debida a bacteriemia por *Fusobacterium*, con el aparato genital femenino, y la bacteriemia por *Propionibacterium acnes*, con cuerpos extraños. La bacteriemia por peptostreptococos se asocia con todos los orígenes, pero especialmente con los tractos otolaringeo, pulmonar y genital femenino.

Infecciones del sistema nervioso central

Los anaerobios pueden causar abscesos cerebrales, empiema subdural, abscesos epidurales y meningitis. La principal fuente de un absceso cerebral es una infección adyacente, generalmente crónica, en los oídos, mastoides, senos, orofaringe, dientes o pulmones. Rara vez la bacteriemia de otro origen o endocarditis puede llevar a tal tipo de infección.

La meningitis causada por anaerobios es poco frecuente y puede seguir a una infección respiratoria o dental o desarrollarse como complicación de una derivación del líquido cefalorraquídeo. Los aislados se cultivan generalmente a partir de los abscesos cerebrales que complican las infecciones respiratorias y dentales incluyen *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus* spp. También se aíslan con frecuencia estreptococos microaerófilos y de otro tipo.³ *Propionibacterium acnes* es común en las infecciones de las derivaciones.

Cabeza y cuello

Las infecciones dentales (cap. 397) asociadas con una variedad de anaerobios orales incluyen la enfermedad periodontal, gingivitis, pulpitis, gingivitis ulcerosa necrosante aguda, periodontitis juvenil localizada, periodontitis del adulto, pericoronitis, endodontitis, abscesos periapicales y dentales e infección después de una extracción. Los abscesos periamigdalinos, retrofaringeos y parafaringeos (cap. 401) son infecciones profundas y potencialmente mortales. Pueden extenderse al interior de diversos espacios potenciales del cuello o incluso del mediastino y causar trombosis de la vena yugular. Se pueden aislar anaerobios orales en más del 50% de tales casos, por lo general mezclados con aerobios. Otras infecciones regionales incluyen la actinomicosis cervicofacial

(cap. 313), angina de Ludwig, sepsis por *Fusobacterium necrophorum* con infección metastásica (síndrome de Lemierre), sialoadenitis supurativa (incluida parotiditis) e infecciones del espacio cervical, tiroiditis y sinusitis crónica (cap. 398), otitis media (cap. 398) y mastoiditis. El tratamiento implica el drenaje quirúrgico y un tratamiento antimicrobiano apropiado.

Pleuropulmonares

Los anaerobios predominan en la flora normal oral y de las vías respiratorias superiores, y dicha flora es responsable de la mayoría de las neumonías por aspiración⁴ (cap. 97). La aspiración puede ser consecuencia de una alteración del estado de conciencia, disfagia o dispositivos mecánicos tales como un equipo de intubación. Una mala higiene oral se asocia con un aumento de la carga de bacterias anaerobias, y la presencia de aerobios o de tejido necrosado disminuye el pH, que a su vez facilita el crecimiento de anaerobios. Los anaerobios se hallan implicados en el 90% de las infecciones en los pacientes con neumonía comunitaria por aspiración y en aproximadamente un tercio de los pacientes con neumonía nosocomial por aspiración, empiema, absceso pulmonar y neumonía asociada con traqueotomía. Si no se trata el componente anaerobio de la neumonía por aspiración, los anaerobios pueden causar un absceso pulmonar. El manejo requiere una adecuada higiene pulmonar y tratamiento antimicrobiano.

Intraabdominales

Debido a que los anaerobios superan a los aerobios en razón de 1.000:1 en el intestino grueso, desempeñan un papel importante en casi todas las infecciones intraabdominales. La mayoría de los abscesos viscerales (p. ej., hepático; cap. 142), colecistitis crónica (cap. 146), apendicitis perforada y gangrenosa (cap. 133), infecciones y abscesos de heridas postoperatorias, diverticulitis (cap. 133) y cualquier infección asociada con contaminación fecal de la cavidad abdominal se ven implicadas tanto por aerobios como por anaerobios. Los miembros del grupo *B. fragilis* predominan, por ser encapsulados y resistentes a la fagocitosis; son resistentes con frecuencia a muchos antimicrobianos y promueven la formación de abscesos. Se asocian también a bacteriemia y sepsis concomitantes. Ensayos controlados aleatorizados han determinado que los antibióticos profilácticos que cubren las bacterias, tanto anaerobias como aerobias, administrados por vía oral o intravenosa antes de la cirugía colorrectal programada, reducen el riesgo de infección de la herida quirúrgica hasta en un 75%. ■

Obstétrico-ginecológicas

En una amplia variedad de infecciones obstétrico-ginecológicas se hallan implicadas bacterias anaerobias. Estas infecciones son polimicrobianas e incluyen vaginosis bacteriana; abscesos de tejidos blandos perineales, vulvares y de las glándulas de Bartholin; endometritis; piómetra; salpingitis; abscesos tuboováricos; abscesos de los anejos; enfermedad inflamatoria de la pelvis; que puede incluir celulitis y abscesos pélvicos; corioamnionitis; celulitis de la cúpula vaginal; tromboflebitis pélvica séptica; infección a dispositivos anticonceptivos intrauterinos; aborto séptico e infecciones postquirúrgicas obstétricas y ginecológicas. La vaginosis bacteriana se ha asociado con parto pretérmino, corioamnionitis, bajo peso al nacimiento, endometritis posparto, celulitis de la cúpula vaginal y enfermedad inflamatoria pélvica postaborto. También puede aumentar el riesgo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 y el desarrollo de otras enfermedades de transmisión sexual (cap. 269).

Piel y tejidos blandos

Las infecciones cutáneas incluyen úlceras, celulitis (incluido la celulitis necrosante sinérgica), piodermia, paroniquia, hidrosadenitis supurativa y una variedad de sitios infectados secundariamente, como orificios de gastrostomía o de traqueotomía, quistes sebáceos subcutáneos, eccemas, psoriasis, picaduras venenosas, dermatitis atópica, eccema herpético, sarna o querión y heridas posquirúrgicas.

Las infecciones subcutáneas incluyen abscesos, úlceras de decúbito, úlceras diabéticas infectadas (vasculares o tróficas), heridas por mordedura humana o de animales, celulitis anaeróbica y gangrena gaseosa, gangrena bacteriana sinérgica, gangrena de Fournier, seno pilonidal infectado y heridas por quemaduras. Las infecciones por anaerobios de los tejidos blandos que se producen más profundamente son la fascitis necrosante, celulitis necrosante sinérgica y gangrena gaseosa. Estas infecciones pueden afectar a la fascia y pueden inducir miositis y mionecrosis.

Los cultivos proporcionan con frecuencia aislados que son miembros de la flora habitual de la región de la infección. Además de la flora oral y cutánea, las infecciones por mordedura humana contienen con frecuencia especies de *Eikenella*, y las mordeduras de animales albergan *Pasteurella multocida*.

Las infecciones suelen ser polimicrobianas, y algunas (p. ej., úlceras de decúbito, úlceras del pie diabético) se complican con osteomielitis o bacteriemia. En las infecciones de los tejidos profundos, tales como la celulitis, fascitis y miositis necrosantes, se ven implicadas con frecuencia especies de *Clostridium*, *Streptococcus pyogenes* o una flora polimicrobiana aerobia y anaerobia. Estas infecciones se asocian con frecuencia con

gas en los tejidos y un pus de olor pútrido y aspecto sañoso-grisáceo y evolucionan con una elevada tasa de bacteriemia y de mortalidad. El manejo de la infección de tejidos blandos profundos incluye un desbridamiento y drenaje quirúrgico amplio.

Osteomielitis y artritis séptica

Los anaerobios pueden estar implicados en la osteomielitis de los huesos largos después de un traumatismo con fractura abierta, osteomielitis relacionada con vasculopatía periférica, úlceras de decúbito y osteomielitis de los huesos craneales y faciales. La mayoría de estas infecciones son polimicrobianas.

La osteomielitis de los huesos craneales y faciales está causada generalmente por la diseminación a partir de un foco de tejido blando contiguo o a partir de un seno, oído o infección dental. Los anaerobios intestinales que se originan a partir de las úlceras de decúbito están implicados en la osteomielitis pélvica. La osteomielitis de los huesos largos y de la artritis séptica está causada generalmente por diseminación hematógena, traumatismos o la presencia de una prótesis.

Los anaerobios aislados con mayor frecuencia son peptoestreptococos y *P. acnes* (con frecuencia en una infección de una prótesis articular), grupo de *B. fragilis* y fusobacterias (con frecuencia de origen hematógeno) y clostridios (asociados con traumatismo).

DIAGNÓSTICO

Las infecciones por anaerobios deben ser sospechadas en numerosos escenarios clínicos (tabla 281-3). Para un diagnóstico exacto es crítico recoger de modo apropiado una muestra microbiológica (tabla 281-4).

TRATAMIENTO

Los principios generales del tratamiento (tabla 281-5) incluyen un tratamiento antimicrobiano apropiado junto con un drenaje precoz, descompresión de las

Tto

TABLA 281-3 INDICADORES CLÍNICOS DE INFECCIÓN POR ANAEROBIOS

Infección en la proximidad de una membrana mucosa
Mal olor procedente de un exudado o heridas
Tejido gangrenoso necrótico y formación de abscesos
Gas o crepitación en un tejido
Bacteriemia o endocarditis sin crecimiento en los hemocultivos para aerobios
Infección relacionada con empleo de antibióticos eficaces frente a aerobios solamente (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol, aminoglucósidos, quinolonas antiguas)
Infección relacionada con tumores u otros procesos destructivos
Tromboflebitis infectada
Infección después de mordeduras
Color negro en exudados que contienen *Prevotella melaninogenica*, que puede emitir fluorescencia a la luz ultravioleta
«Gránulos de azufre» en exudados causados por actinomicosis
Hallazgos clínicos de gangrena gaseosa o de fascitis necrosante
Afecciones clínicas que predisponen a la infección por anaerobios (p. ej., después de amnionitis materna, tractos fistulosos, mordeduras, infección dental, perforación intestinal)

TABLA 281-4 ACEPTABILIDAD DE MUESTRAS PARA EL CULTIVO DE ANAEROBIOS

MUESTRAS QUE NO DEBEN SER CULTIVADAS PARA ANAEROBIOS

Heces o torundas rectales
Torundas faríngeas o nasofaríngeas
Muestras de esputo o broncoscópicas
Orina de rutina u obtenida por catéter
Torundas vaginales o cervicales
Material de heridas superficiales o abscesos no recogidos de modo apropiado para excluir la contaminación de la superficie
Material de heridas abdominales claramente contaminadas con heces, como una fístula abierta

MUESTRAS APROPIADAS PARA CULTIVO DE ANAEROBIOS

Todos los líquidos corporales normalmente estériles excepto la orina, como sangre, líquido pleura y sinovial
Orina obtenida por aspiración vesical suprapúbica
Aspiración transtraqueal percutánea, punción pulmonar directa, o cepillado bronquial y lavado broncoalveolar con catéter biluminal (ambos con cultivo cuantitativo)
Líquido de culdocentesis obtenido después de la descontaminación de la vagina
Material obtenido a partir de un absceso cerrado
Material obtenido a partir de tractos sinusales o heridas que exudan

TABLA 281-5 PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR ANAEROBIOS

Descompresión de espacios cerrados	Actividad frente al patógeno o patógenos probables: dependiente de la localización, mínimo efecto sobre la flora normal
Desbridamiento	Absorción, vía de administración apropiada (intravenosa, oral)
Drenaje	Penetración en el sitio de infección
Alivio de obstrucciones	Dosificación apropiada en cuanto a las concentraciones tisulares locales, masa corporal del paciente, función renal y hepática
Irrigación	Duración apropiada teniendo en cuenta la afección
Provisión de una circulación adecuada cuando sea posible	Pruebas de sensibilidad del aislado para guiar el tratamiento específico
Retirada de cuerpos extraños	
Antimicrobianos	

TABLA 281-6 PATRONES DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN BACTERIAS ANAEROBIAS*

BACTERIA	PENICILINA	β-LACTAMASA [†]	CEFOXITINA	CEFOTETÁN	CARBAPENÉMICOS,			
					TIGECICLINA	MOXIFLOXACINO	CLINDAMICINA	METRONIDAZOL
<i>Bacteroides fragilis</i>	–	+	+	+	+	+	V	+
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	–	+	V	V	+	V	V	+
Grupo <i>B. fragilis</i> , otro	–	+	V	V	+	+	V	+
<i>Prevotella</i> spp.	V	+	+	+	+	+	+	+
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	V	+	+	+	+	V	+	+
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	+	+	+	+	+	V	+	+
<i>Porphyromonas</i> spp.	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Peptostreptococcus</i>	+	+	+	+	+	+	+	V
<i>Propionibacterium acnes</i>	+	+	+	+	+	+	+	–
<i>Veillonella</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Actinomyces</i>	+	+	+	+	+	+	+	–

*A tenor de una variedad de estudios de sensibilidad *in vitro* de diferentes laboratorios y con empleo de diferentes técnicas.

[†]Combinación de β-lactámico-inhibidor de β-lactamasa (p. ej., ticarcilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam).
+, sensible; –, resistente; V, variable.

infecciones en un espacio cerrado, alivio de la obstrucción y desbridamiento quirúrgico. Los diversos anaerobios clínicamente importantes pueden ser caracterizados por unos patrones de susceptibilidad razonablemente predecibles antimicrobianos (tabla 281-6).⁵ Sin embargo, ciertos anaerobios se han hecho resistentes a antimicrobianos y muchos de ellos desarrollan resistencia durante el tratamiento.⁶ En último término el tratamiento deberá ser guiado por los resultados fiables del cultivo y de la sensibilidad.⁷ La eficacia del oxígeno hiperbárico no está demostrada, pero no está contraindicado su empleo junto con otras medidas terapéuticas.

Al elegir antimicrobianos para el tratamiento de infecciones mixtas ha de considerarse su espectro antibacteriano frente a aerobios y anaerobios y su disponibilidad en forma oral o parenteral. Algunos antimicrobianos tienen una gama de actividad limitada. Por ejemplo, el metronidazol es activo solamente frente a anaerobios y, por tanto, no puede ser administrado como único agente en el tratamiento de infecciones mixtas. Otros (p. ej., carbapenémicos, una penicilina más un inhibidor β-lactámico) tienen amplios espectros de actividad frente a aerobios y anaerobios.

Aparte de los patrones de sensibilidad, otros factores que influyen en la elección del tratamiento antimicrobiano incluyen las características farmacológicas de los diversos fármacos, su toxicidad, su efecto sobre la flora normal y su actividad bactericida. Aunque pueda requerirse la identificación de los organismos infecciosos y su sensibilidad antimicrobiana para la selección del tratamiento óptimo, el contexto clínico y la preparación para la tinción de Gram de la muestra pueden indicar los tipos de anaerobios presentes en la infección y la naturaleza del proceso infeccioso.

Aunque la duración del tratamiento en relación con las infecciones por anaerobios es generalmente más prolongada que el de las infecciones por organismos aerobios y facultativos, ha de individualizarse la duración del tratamiento, dependiendo de la respuesta. En algunos casos, el tratamiento puede requerir de 6 a 8 semanas, pero puede acortarse el tratamiento con un drenaje quirúrgico apropiado. Generalmente se añade un agente frente a bacilos entéricos gramnegativos para combatir a las enterobacterias cuando se está tratando infecciones intraabdominales.

Los antimicrobianos parenterales disponibles en relación con la mayoría de las infecciones son metronidazol, cloranfenicol, clindamicina, ceftoxitina, una penicilina (p. ej., ticarcilina, ampicilina, piperacilina) y un inhibidor de β-lacta-

masa (p. ej., ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam), un carbapenémico (p. ej., imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem) y tigeciclina. Por desgracia, están surgiendo cepas resistentes.⁸ En un ensayo aleatorizado de pacientes adultos con infecciones intraabdominales complicadas, incluidas infecciones causadas por patógenos multirresistentes, el tratamiento con ceftolozano/tazobactam más metronidazol resultó equivalente al meropenem.⁹

Generalmente se añade al metronidazol un agente eficaz frente a bacilos entéricos gramnegativos (p. ej., un aminoglucósido, fluoroquinolona) o una cefalosporina con actividad frente a *Pseudomonas* (p. ej., cefepima) y, en ocasiones, ceftoxitina en el caso del tratamiento de infecciones intraabdominales. Puede añadirse penicilina al metronidazol para el tratamiento de infecciones intracraneales, pulmonares o dentales para cubrir estreptococos microaerófilos y especies de *Actinomyces*. Se añade penicilina a la clindamicina para suplementar su cobertura frente a especies de *Peptostreptococcus* y otros organismos anaerobios grampositivos. En cuanto a *Chlamydia* y especies de *Mycoplasma*, se añade doxiciclina a la mayoría de los regímenes en el tratamiento de infecciones pélvicas. Cuando sea posible se cambiará la vía parenteral a la vía oral. Los agentes disponibles para el tratamiento oral son clindamicina, amoxicilina-clavulánico, y metronidazol.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5. CD001181.
- A2. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis.* 2015;60:1462-1471.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

INFECCIONES POR *NEISSERIA MENINGITIDIS*

DAVID S. STEPHENS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Neisseria meningitidis (meningococo) es el agente causal de la meningitis bacteriana epidémica, de la sepsis fulminante (meningococemia), de bacteriemias más leves y, con menor frecuencia, de infecciones focales (como neumonía, artritis séptica, pericarditis purulenta, uretritis y conjuntivitis).

Organismo patógeno

N. meningitidis es una β -proteobacteria gramnegativa diplocócica aerobia que pertenece a la familia Neisseriaceae, en la que se halla incluida también *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 283), la causa de la gonorrea. El meningococo es un comensal frecuente de las vías respiratorias superiores del ser humano, pero también causa una enfermedad invasiva devastadora. Las superficies mucosas humanas, en general la nasofaringe, pero también el recto y el tracto urogenital, son los principales reservorios. Existen 12 serogrupos confirmados de *N. meningitidis*, basados en las diferentes estructuras del polisacárido capsular, aunque solo 6 (A, B, C, W, X e Y) son los que producen prácticamente la totalidad de las enfermedades meningocócicas invasivas a nivel global (fig. 282-1). Los meningococos de elevada patogenicidad se caracterizan, asimismo, por complejos y genotipos clonales genéticamente definidos, de aparición y difusión mundiales. El estudio detenido de la enfermedad meningocócica ha proporcionado importantes conocimientos científicos sobre la evolución de la bacteria y su patogenia, los mecanismos de resistencia antibiótica, las respuestas inmunitarias innata y adaptativa del ser humano y el desarrollo de vacunas.

EPIDEMIOLOGÍA

Se admite que *N. meningitidis* causa discapacidad y una muerte rápida e infunde temor en las poblaciones humanas dispares desde hace más de 200 años. A partir de las descripciones iniciales de los brotes ocurridos en Ginebra en 1805 y en New Bedford (Massachusetts) en 1806, se ha descubierto que el meningococo causa enfermedades esporádicas, conglomerados de casos, epidemias y pandemias de meningitis y septicemia y, con menos frecuencia, neumonía y otras infecciones locales. Se calcula que cada año se producen entre 500.000 y 1 millón de casos en todo el mundo, pero la incidencia se está reduciendo gracias al uso generalizado de las vacunas.¹ La mayor carga de enfermedad ha ocurrido en el África subsahariana, donde las tasas endémicas de enfermedad han

oscilado entre 3 y 10 por cada 100.000 habitantes.² Además, los aumentos estacionales de la enfermedad y las pandemias cíclicas del serogrupo A en el África subsahariana se han producido cada 8 a 10 años desde 1905. Durante las epidemias y las pandemias cíclicas, la incidencia puede aumentar hasta a 1 de cada 1.000 habitantes durante semanas antes de que la frecuencia de la enfermedad disminuya en la zona inmediata del brote. La introducción en 2010 de una nueva vacuna conjugada contra el serogrupo A del meningococo ha erradicado los brotes del serogrupo A en la región, pero continúan los brotes menos graves por los serogrupos C, X y W.³ Las epidemias meningocócicas, especialmente en los países en desarrollo, han resultado catastróficas y contribuido a un ciclo de pobreza y, por ende, a la desorganización de las estructuras sociales.

Aunque la incidencia general esté disminuyendo, la enfermedad meningocócica sigue resultando esporádica, con brotes/conglomerados locales en EE. UU., Canadá, México, Europa, Japón, Australia, China, Rusia, América del Sur (Chile, Brasil, Argentina), India, el sudeste de Asia y otros países. La incidencia total en estos países es ahora inferior a 0,1-2 por cada 100.000 habitantes. La introducción y el uso generalizado de las nuevas vacunas conjugadas contra el meningococo ACWY y el serogrupo B han permitido reducir la incidencia total,⁴ pero la lenta disminución de la incidencia se inició antes de la introducción de las nuevas vacunas. Los casos asociados a brotes representaron el 5% de todas las enfermedades meningocócicas en EE. UU. entre 2009 y 2013. Los brotes en organizaciones y universidades fueron causados, sobre todo, por el serogrupo B, mientras que el serogrupo C constituyó la causa principal de los brotes comunitarios.⁵ La enfermedad meningocócica tiene su mayor incidencia en menores de 4 años (a menudo el serogrupo B) y en adolescentes, pero, en contextos esporádicos, la mitad de los casos se dan en adultos.

BIOPATOLOGÍA

N. meningitidis se transmite entre personas por contacto estrecho, a través de las góticulas respiratorias de mayor tamaño o la saliva. La colonización de las superficies mucosas respiratorias superiores y otras (p. ej., nasofaringe) por *N. meningitidis* es el primer paso en el establecimiento de un estado de portador humano de enfermedad meningocócica invasiva. La adquisición de meningococos por contacto con secreciones puede ser transitoria, conducir a estado de portador prolongado o dar lugar a enfermedad invasiva. No se conoce el tamaño del inóculo necesario para la transmisión. La enfermedad meningocócica invasiva suele producirse entre 1 y 14 días después del contagio. Es posible aislar meningococos a partir de las vías genitourinarias y del recto y puede producirse transmisión sexual.

El contacto inicial de los meningococos con las células epiteliales de la mucosa se halla mediado por fimbrias (*pili*) de tipo IV. Estas estructuras dotan a la bacteria de movilidad («motilidad por sacudidas») para penetrar en el moco y son las adhesinas iniciales para las células epiteliales humanas. Los meningococos proliferan y forman pequeñas microcolonias en la superficie de las células epiteliales humanas no ciliadas. Pueden diseminarse a partir de colonias por modificaciones postranscripcionales del glucano de las fimbrias y migrar a células adyacentes gracias a la movilidad mediada por las fimbrias. Los meningococos también se propagan desde la nasofaringe hasta superficies epiteliales adyacentes y, aunque no es frecuente, causan infecciones locales, entre ellas neumonía, sinusitis y otitis media. Otras infecciones locales menos habituales son conjuntivitis,



FIGURA 282-1. Epidemiología actual de la enfermedad meningocócica (distribución global de los principales serogrupos causantes de enfermedad por regiones). (Modificado de Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococemia and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369:2196-2210.)

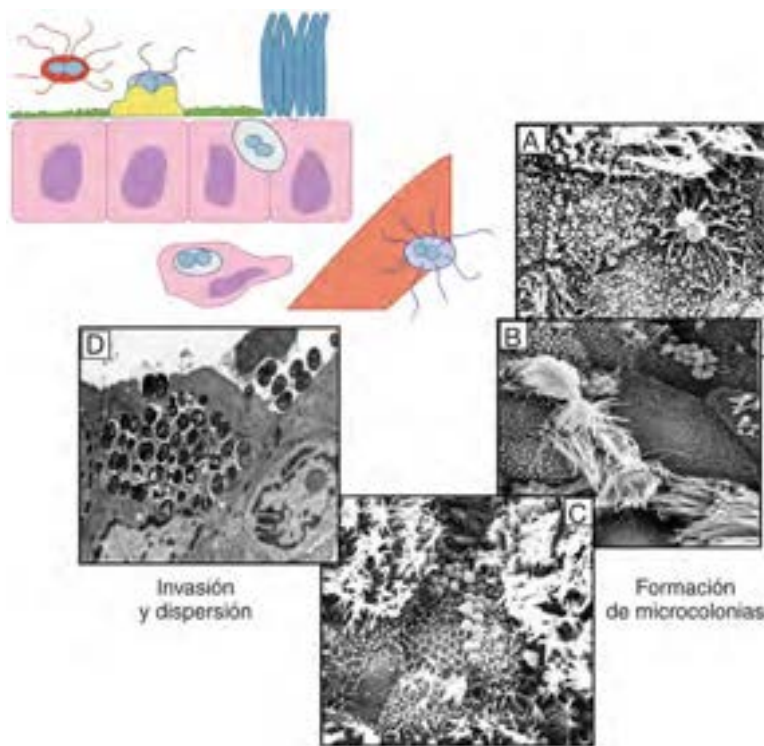


FIGURA 282-2. Fases de inicio de colonización e invasión meningocócica en la nasofaringe humana. A. Adherencia e introducción de microvellosidades celulares. B. Formación de microcolonias. C. Formación de placa cortical y estrecha adherencia. D. Invasión de célula epitelial humana. (Modificado de Stephens DS. *Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis**. *Vaccine*. 2009;27S:B71-B77.)

uretritis y proctitis. La firme adherencia de los meningococos a las células epiteliales del huésped da lugar a la formación de placas corticales de células epiteliales y conduce al reclutamiento de factores responsables, en última instancia, de la formación y extensión de pseudópodos de la célula epitelial huésped capaces de unirse con firmeza al meningococo. La íntima asociación del meningococo con la célula epitelial es mediada por los componentes de la superficie meningocócica como las proteínas de opacidad bacteriana Opa y Opc y CD66/moléculas de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario e integrinas, respectivamente, en la superficie de la célula humana. Existen otros mediadores entre meningococos y células epiteliales, como la adhesina meningocócica NadA y los lipooligosacáridos meningocócicos. La formación de protrusiones de la membrana celular epitelial y de pseudópodos arranca de la organización de complejos moleculares específicos en la que intervienen los conectores ezrina y moesina, junto con el agrupamiento de varias proteínas integrales de membrana, entre ellas CD44, la molécula 1 de adhesión intracelular y la polimerización de actina cortical. Estos episodios conducen a la internalización de *N. meningitidis* en las células epiteliales (fig. 282-2). Los meningococos intracelulares residen en el interior de vacuolas membranosas y pueden translocarse a través de los estratos epiteliales en 18-40 h. Los meningococos tienen capacidad de replicación intracelular (en parte por su cápsula protectora), pueden sobrevivir en condiciones microaerófilas, utilizan el lactato como fuente de carbono y tienen capacidad de captación de hierro mediante sistemas de transporte especializados.

Los meningococos pueden atravesar las mucosas, entran en el torrente circulatorio y, en ciertas personas, producen infección sistémica. La alteración de la superficie mucosa por coinfección, resecaimiento (p. ej., muy baja humedad) o exposición al humo aumenta el riesgo de invasión meningocócica. Interacciones moleculares de este tipo observadas entre meningococos y células epiteliales se producen también con células endoteliales, y los meningococos pueden atravesar la barrera hematomeningea, posiblemente por el plexo coroideo o por apertura de las uniones intercelulares, y proliferar en el espacio subaracnoideo, dando lugar a meningitis. En los vasos sanguíneos y el líquido cefalorraquídeo (LCR), las elevadas concentraciones de bacterias en multiplicación dan lugar a una intensa respuesta inflamatoria, con incrementos pronunciados de las concentraciones de factor de necrosis tumoral α , interleucinas (1 β , 6, 8 y 10), diferentes quimiocinas y otros mediadores inflamatorios.

La resistencia meningocócica a la fagocitosis o a la lisis mediada por el complemento se debe a la expresión de la cápsula, a lipooligosacáridos y a varias proteínas expuestas de superficie (proteína de unión al factor H, NspA, Opc, NalP). La endotoxina meningocócica liberada en vesículas desempeña un papel de primer orden en los episodios inflamatorios de meningococemia y meningitis meningocócica. El lípido A meningocócico es responsable de gran parte de la actividad biológica y de la toxicidad de la endotoxina meningocócica. El receptor 4 de tipo *toll* (TLR-4) es esencial para la respuesta inmunitaria innata frente a endotoxinas bacterianas, y la endotoxina meningocócica no es una excepción. La activación de TLR-4 por parte de la endotoxina requiere asociación a la proteína accesoria MD-2, una proteína *N*-glucosilada de 19 a 27 kDa que se expresa

en una forma soluble y una forma unida a la membrana. La unión de la endotoxina a MD-2 en asociación con TLR-4 conduce a la dimerización u oligomerización de dos o más TLR-4, a la subsiguiente activación celular y a liberación de citocina y quimiocina.

A diferencia de la enfermedad invasiva, el estado de portador asintomático de *N. meningitidis* se registra en el 8-25% de los individuos sanos. El estado de portador meningocócico se ve influido por la edad, el contacto personal estrecho, el hacinamiento (p. ej., bares, dormitorios comunes) y las intervenciones de vacunación o quimioprofilaxis en la comunidad. Se han comunicado tasas variables de estado de portador, incluso durante las epidemias. El estado de portador meningocócico es un proceso dinámico, es menos frecuente en niños pequeños (< 3% y predomina *Neisseria lactamica*) que en niños mayores, es más alto en adolescentes (7-37%) y en poblaciones en contacto estrecho (p. ej., militares en acuartelamientos o peregrinos musulmanes a La Meca).⁶ Se han estimado tasas del 36 al 71% en cuarteles militares. Las alteraciones de las vías respiratorias superiores por coinfecciones (p. ej., micoplasma, gripe, otras infecciones virales respiratorias), tabaquismo, muy baja humedad, resecaimiento de las superficies mucosas y traumatismo inducido por las partículas de polvo predisponen al estado de portador meningocócico y a la enfermedad meningocócica. El estado de portador se ha asociado asimismo al estado de secretor de antígenos del grupo sanguíneo ABO, que son glucoproteínas hidrosolubles, y a criterios étnicos. En un amplio estudio llevado a cabo en el Reino Unido, la conducta social (p. ej., frecuentar bares o clubs, besos, tabaquismo o exposición pasiva al humo del tabaco) se asoció en gran medida al riesgo de ser portador de meningococos. Dicho estado puede ser transitorio o durar días, semanas o meses y es un episodio inmunizante que genera inmunidad protectora (p. ej., actividad sérica bactericida frente a meningococo).

La ausencia de anticuerpos bactericidas protectores es el factor predisponente más importante de enfermedad meningocócica sistémica, si bien las carencias del complemento (congénita o adquirida, como sucede con el inhibidor del complemento eculizumab), los polimorfismos genéticos y otros cofactores ligados al huésped contribuyen a la enfermedad meningocócica y a su gravedad. La desaparición de los anticuerpos maternos protectores incrementa el riesgo en lactantes mayores y niños pequeños. Las deficiencias congénitas y adquiridas de anticuerpos también incrementan el riesgo. La opsonización y la función fagocítica contribuyen a los mecanismos de defensa del huésped meningocócico, como lo revela el descenso de la enfermedad después de la vacunación meningocócica en personas con deficiencias terminales del complemento. La meningococemia de rápida progresión y mortal puede aparecer en pacientes sin properdina y existe un marcado riesgo de infecciones meningocócicas recurrentes en pacientes con defectos en la vía terminal del complemento (C5-C9) y carencia de C3.

Los polimorfismos en genes que codifican Fc γ -receptor II (CD32), Fc γ -receptor III (CD16), lectina de unión a la manosa, TLR-4 y gen del receptor adrenérgico β_2 , se han asociado a un aumento del riesgo. La lectina de unión a la manosa es una opsonina plasmática que inicia la activación del complemento; en algunos estudios, se han identificado polimorfismos específicos del gen con mayor frecuencia en niños con enfermedad menin-

gocócica que en controles. Las concentraciones de inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 parecen influir en la gravedad y la mortalidad de la sepsis meningocócica, indicando que una deficiente fibrinólisis es un importante factor en su fisiopatología. La enfermedad meningocócica también se vincula a trastornos inmunodepresores, como el síndrome nefrótico, la hipogammaglobulinemia adquirida o congénita, la esplenectomía y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) (con riesgo alrededor de 10 veces mayor de enfermedad meningocócica). No obstante, no se ha producido ningún incremento documentado de brotes epidémicos de enfermedad meningocócica en países con tasas muy altas de infección por el VIH.

Los meningococos se multiplican rápidamente en el compartimento vascular, con un tiempo de duplicación estimado de 30 a 45 min en algunos pacientes, y en el LCR. La liberación a la circulación sanguínea o al LCR de altas concentraciones de mediadores inflamatorios, como la endotoxina meningocócica, desencadena una liberación exagerada de quimiocinas, citocinas, bradicinina y óxido nítrico. El resultado es dilatación vascular, hipovolemia, extravasación capilar y reducción pronunciada de la función miocárdica. En un estadio tardío, la importante activación del complemento contribuye a la alteración de la función de la barrera endotelial y a la relajación del músculo liso en la pared vascular, a través de la producción de altas concentraciones de anafilotoxinas (C3a y C5a). El síndrome de extravasación capilar da lugar a mayor flujo de albúmina y agua a través de la pared capilar alterada hacia el espacio extravascular. Un paciente con meningococemia fulminante acumula gran cantidad de líquido en el tejido extravascular. El shock circulatorio y la disfunción multiorgánica son las causas primarias de muerte por meningococemia. En la meningitis, la morbilidad y la muerte se deben fundamentalmente a edema cerebral.

Llegar a conocer plenamente los mecanismos en virtud de los cuales actúa este patógeno devastador para el hombre y de éxito evolutivo es fundamental para comprender la sepsis en el hombre, así como para la prevención a través de vacunas activas en patógenos de las mucosas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El meningococo causa meningitis (37-50% de los casos), septicemia (meningococemia, 10-18% de los casos) o ambas (7-12% de los casos). Con menor frecuencia las presentaciones son una bacteriemia leve o una neumonía (10% de los casos) y con en menos del 5% de los casos, artritis séptica, pericarditis, bacteriemia crónica o conjuntivitis. En raras ocasiones, los meningococos ocasionan uretritis o proctitis, aunque se han notificado brotes recientes de uretritis meningocócica en EE. UU. y Europa. En brotes endémicos o epidémicos de la enfermedad, entre el 28 y el 77% de los pacientes con enfermedad meningocócica presentan en el momento del ingreso hospitalario lesiones hemorrágicas de la piel (petequias, púrpura; fig. 282-3), aunque tales lesiones pueden estar ausentes o ser difíciles de identificar en pacientes de piel oscura. A veces se producen lesiones hemorrágicas en las membranas mucosas y en la esclerótica, aunque son especialmente frecuentes en las extremidades. Las petequias de la meningococemia suelen ser más grandes y más azules que las petequias puntuales causadas por trombocitopenia o vasculitis leucocitoclástica inducida por otras infecciones o fármacos. Una erupción macular que no palidece a la presión es otra posible manifestación de bacteriemia meningocócica. Las equimosis en evolución y la púrpura (diámetro > 10 mm) se observan sobre todo en pacientes con meningococemia

y coagulación intravascular diseminada (cap. 166), aunque es posible que no aparezcan hasta 12 h después del inicio de la enfermedad. Además de la vasculitis, otros trastornos que se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de meningococemia incluyen fiebre maculosa las Montañas Rocosas (cap. 311) e infecciones por enterovirus (cap. 355).

La meningitis es la presentación clínica más frecuente de enfermedad meningocócica invasiva.⁷ Sus rasgos característicos son dolor de cabeza, fiebre y exantema con meningismo y alteración del estado mental; no obstante, puede no aparecer exantema y es posible que, por presentación, se asemeje a la meningitis neumocócica y bacteriana por otras causas, a meningitis viral o a una encefalitis en fase inicial. La neumonía meningocócica bacteriémica se ha relacionado más a menudo con los serogrupos Y y W y es más frecuente en adolescentes y adultos, especialmente adultos mayores (aproximadamente un tercio de los casos se registran en mayores de 65 años). La pericarditis séptica aislada y la artritis séptica son otras posibles presentaciones y, en la fase de recuperación posterior a la enfermedad meningocócica invasiva, puede observarse una poliartritis autoinmunitaria o mediada por anticuerpos. La meningococemia crónica se manifiesta con fiebre baja y una artritis poliarticular que se confunde a veces con artritis reumatoide.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de meningitis meningocócica se basa en la detección de fiebre, exantema, signos meníngeos y alteración del estado mental. El diagnóstico clínico temprano de meningococemia constituye todo un reto, pues pueden no aparecer ni exantema, ni signos meníngeos ni fiebre elevada. En ocasiones, la evolución es fulminante (< 24 h) y los estadios tempranos de la enfermedad pueden asemejarse a infecciones virales como las causadas por enterovirus o por el virus de la gripe. Así pues, a veces es difícil identificar y tratar la enfermedad rápidamente. Están presentes síntomas generales de sepsis: náuseas y vómitos, somnolencia, irritabilidad, dolores en las piernas, manos y pies fríos, color anormal de la piel. Sin embargo, no es probable que estos síntomas (a diferencia de la fiebre y la erupción) sean marcadores específicos. Se debe dar instrucciones a los padres y familiares para que desvistan y examinen al niño, al adolescente o al adulto febril en busca de una erupción y se debe alertar a médicos y otros profesionales de la atención sanitaria sobre la preocupación de padres, familiares o cuidadores por el repentino y rápido deterioro de un paciente.

El diagnóstico definitivo de enfermedad meningocócica invasiva se basa en el aislamiento bacteriológico o en la identificación del antígeno o del ADN de *N. meningitidis* en un líquido corporal normalmente estéril, como sangre, LCR, líquido sinovial, líquido pleural, orina o líquido pericárdico. La sangre y el LCR son las fuentes de cultivos positivos más fructíferas y se utilizan para la identificación de ADN mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aunque las lesiones de la piel y la orina pueden aportar también datos en la enfermedad meningocócica sistémica. El diagnóstico de meningitis meningocócica halla confirmación en la pleocitosis de LCR y en la tinción de Gram, que muestra presencia de diplococos gramnegativos (a menudo en el interior de neutrófilos), así como en cultivos de LCR, aglutinación en látex que detecta presencia de polisacárido capsular meningocócico en LCR o PCR que identifica *N. meningitidis* en LCR.

La PCR se utiliza cada día más en la detección de la enfermedad meningocócica, incluye la identificación de serogrupos y la tipificación de secuencias multilocus y



FIGURA 282-3. Manifestaciones clínicas de la enfermedad meningocócica. A y B. Erupciones maculares y petequiales de la bacteriemia meningocócica. C. Septicemia meningocócica fulminante con equimosis. D. Necrosis de los dedos por septicemia meningocócica. E. Glándulas suprarrenales hemorrágicas en la sepsis meningocócica fulminante. (Modificado de Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococemia and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369:2196-2210.)

permite detectar determinantes de resistencia antibiótica. Las técnicas de PCR se realizan en LCR, sangre y otras localizaciones estériles en tiempo real. La orina es un líquido menos sensible para la PCR. En la actualidad, son cada día más numerosos los pacientes que son diagnosticados mediante PCR sin cultivo, especialmente si han recibido tratamiento antibiótico empírico prehospitalario. La sensibilidad de la PCR para el diagnóstico de meningitis meningocócica se encuentra por encima del 90-95%; por el contrario, la sensibilidad de los cultivos de LCR o sangre es inferior al 65%. Además, la secuenciación de todo el genoma se utiliza cada vez más como herramienta de confirmación epidemiológica y microbiana.

TRATAMIENTO

Tto

La identificación temprana y la administración de antibióticos (tabla 282-1) son fundamentales para un tratamiento eficaz, porque los antibióticos apropiados detienen de inmediato el crecimiento de *N. meningitidis*. La ceftriaxona y la cefotaxima son los antibióticos más eficaces,⁸ pero la penicilina, el meropenem y el cloranfenicol también son eficaces en la mayoría de los casos. Las fluoroquinolonas y el aztreonam representan posibles alternativas, pero los datos en la enfermedad meningocócica son limitados. Los meningococos presentes en el LCR mueren en las 3 o 4 h siguientes al tratamiento intravenoso con una dosis adecuada de una cefalosporina de tercera generación o de penicilina, y las concentraciones plasmáticas de endotoxinas disminuyen un 50% en 2 h. Las concentraciones de citocinas y quimiocinas clave caen de forma paralela. El tratamiento con antibióticos no induce una importante liberación de endotoxina meningocócica ni induce aumento de la respuesta inflamatoria.

Se aboga por la antibioterapia prehospitalaria si se sospecha que el paciente sufre la enfermedad.⁹ Uno de los objetivos es reducir la mortalidad de pacientes con sepsis meningocócica fulminante o meningitis con concentraciones de meningococos y mediadores inflamatorios en rápido aumento en sangre o LCR. Si se inicia el tratamiento con antibióticos antes del ingreso, se puede proceder a inyección intramuscular o intravenosa de ceftriaxona u otro antibiótico eficaz. En las epidemias en países en desarrollo, una sola inyección de ceftriaxona o cloranfenicol de acción prolongada puede ser suficiente para los pacientes con meningitis, habiendo salvado este sencillo tratamiento miles de vidas. La sensibilidad de los meningococos a la penicilina está reduciéndose en todo el mundo debido a una disminución de la afinidad por la proteína fijadora de penicilina 2, si bien la resistencia a la penicilina de alto nivel sigue siendo poco frecuente en la mayoría de los países. Aunque muy infrecuente, también ha aparecido resistencia de cepas de meningococo a las fluoroquinolonas. La ceftriaxona y la cefotaxima alcanzan concentraciones en LCR entre 45 y 8.750 veces mayores que las concentraciones inhibitorias mínimas para meningococos. No deben utilizarse cefalosporinas de primera generación.

Los pacientes con presunta meningitis bacteriana de causa desconocida son tratados a menudo con ceftriaxona o cefotaxima, en combinación muchas veces con vancomicina, hasta la identificación del agente causal. Cuando se identifica *N. meningitidis*, se puede continuar con el tratamiento antibiótico con una cefalosporina de tercera generación o, eventualmente, solo con benzilpenicilina. El meropenem también es clínicamente activo en el tratamiento de la meningitis meningocócica, mientras que el cloranfenicol es una opción en pacientes alérgicos a la penicilina y las cefalosporinas. En el pasado, los pacientes con meningitis meningocócica eran tratados durante 7 días o más, aunque 3 o 4 días de tratamiento intravenoso pueden suponer la curación sin recaídas.

El conocimiento de los diferentes procesos fisiopatológicos asociados a la meningitis meningocócica (causante de muerte y morbilidad sobre todo por edema cerebral) y al shock séptico por meningococo (causante de muerte y morbilidad sobre todo por hipovolemia, extravasación capilar, dificultad respiratoria, disfunción miocárdica e insuficiencia multiorgánica) ha dado lugar a

mejores estrategias de abordaje de estas dos formas de la enfermedad. El abordaje temprano y agresivo del shock mediante expansión de volumen, oxigenación, monitorización en cuidados intensivos y tratamiento inótrópico reduce las tasas de mortalidad por sepsis meningocócica de más de un 30% a un 5 o 10%. En la meningococemia con hipotensión, el objetivo principal es aumentar el volumen de sangre circulante mediante fluidoterapia agresiva. Pueden utilizarse tanto coloides como cristaloides (solución salina al 0,9%), sin que se haya demostrado diferencia alguna en cuanto a eficacia. A los adultos se les administra solución salina, comenzando con infusión de 1 l por vía intravenosa durante 15-20 min, seguido de varios litros a menor velocidad. Algunos pacientes requieren 2 o 3 veces su propio volumen de sangre durante las primeras 24 h. El volumen de líquido total necesario en 24 h se determina en función de la respuesta al tratamiento: perfusión tisular, presión arterial, diuresis y evidencia de sobrecarga de volumen intravascular. La reposición de volumen puede combinarse con la administración de un vasopresor como dopamina, noradrenalina, adrenalina o dobutamina. Es importante controlar y corregir la acidosis, la hipoglucemia, la hipopotasemia, la hipocalcemia y la hipomagnesemia. La fluidoterapia resulta complicada en pacientes con función renal reducida. Es posible que necesiten diálisis o hemofiltración para compensar la insuficiencia renal y reducir el importante edema acumulado.

A los pacientes con meningitis sin shock deben administrárseles los requerimientos normales de líquidos diarios, complementados con el volumen perdido antes del ingreso, a menos que haya evidencia de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Una reposición de volumen excesiva en pacientes con meningitis puede inducir edema cerebral mortal y hernia. Está indicado el abordaje de presión intracraneal elevada (soluciones hiperosmolares, diuréticos, ventilación mecánica), convulsiones e hiponatremia en cuidados neurointensivos.

No ha quedado documentado que el tratamiento anticoagulante en pacientes con meningococemia y coagulación intravascular diseminada mejore el resultado. Un estudio de fase III de proteína C activada recombinante en niños con sepsis por cualquier causa, incluida meningococemia, fue interrumpido al no observar beneficios, y la proteína C activada recombinante fue retirada del mercado. El uso de activador tisular del plasminógeno recombinante humano no parece tener efectos beneficiosos. Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados en los que se han utilizado suero hiperinmune, anticuerpos o proteína recombinante potenciadora de la permeabilidad o bactericida (diseñada para desactivar la endotoxina de *N. meningitidis*) no han demostrado un efecto beneficioso sobre la supervivencia. El bloqueo de otros mediadores inflamatorios específicos no ha sido debidamente probado en el shock séptico meningocócico.

Los pacientes con sepsis meningocócica fulminante pueden desarrollar hemorragia suprarrenal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). La concentración de corticotropina es más alta, la concentración de cortisol es más baja y la relación corticotropina/cortisol es mayor en pacientes con shock meningocócico mortal que en los supervivientes. A los adultos con shock séptico e indicadores de función suprarrenal inadecuada se les administran esteroides en dosis bajas. Aunque no se han documentado efectos beneficiosos, muchos especialistas en cuidados intensivos utilizan dosis de reposición de hidrocortisona en niños con shock causado por *N. meningitidis*.

La plasmaféresis, la exanguinotransfusión y la oxigenación por membrana extracorpórea se han utilizado en pacientes con meningococemia. Sin embargo, no se han llevado a cabo ensayos controlados para evaluar los resultados. La plasmaféresis y la exanguinotransfusión parecen tener pocos efectos adicionales sobre el aclaramiento endógeno de endotoxinas y citocinas. La oxigenación mediante membrana extracorpórea ha sido utilizada en diversos centros, con mejores resultados en niños con insuficiencia pulmonar aguda que en niños con shock séptico resistente. El uso de insulina para controlar la hiperglucemia leve en adultos gravemente enfermos no ha mostrado efectos beneficiosos (cap. 100).

Se ha demostrado que dosis farmacológicas de dexametasona reducen la morbilidad en la meningitis por *Haemophilus influenzae* de tipo b y por neumococos. Sin embargo, la utilidad de la dexametasona para reducir las muertes causadas por edema cerebral, o evitar secuelas como la sordera en pacientes con meningitis meningocócica, no ha quedado aún probada en grandes ensayos aleatorizados y controlados, aunque se ha referido cierta tendencia a reducciones en pérdida auditiva, mortalidad y artritis después de la enfermedad meningocócica. Son numerosos los expertos que ahora recomiendan la administración de dexametasona (10 mg cada 6 h durante los primeros 4 días y, en niños, en dosis de 0,15 mg/kg cada 6 h durante 4 días, comenzando antes de la primera dosis de antibióticos o con ella) precozmente ante la sospecha o la confirmación de meningitis bacteriana. Otras importantes complicaciones potencialmente mortales que requieren tratamiento son el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, secuelas neurológicas como coma, diabetes insípida, neumonía no necesariamente meningocócica, aunque puede ser secundaria a aspiración durante el estado de obnubilación, y pericarditis.

Las complicaciones mediadas por complejos inmunitarios, como artritis, vasculitis cutánea, iritis, epiescleritis, pleuritis y pericarditis, aparecen entre varios días y 2-3 semanas después del inicio de la enfermedad, cuando el paciente, por lo demás, está mejorando. Estas complicaciones, a veces múltiples, se deben al depósito de complejos antígeno-anticuerpo compuestos por un polisacárido capsular meningocócico u otros antígenos, inmunoglobulinas específicas de meningococo y C3 y complican entre el 6 y el 15% de las meningitis meningocócicas o la septicemia. El tratamiento consiste en ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos y la resolución se completa en 14 días desde el inicio, generalmente sin secuelas residuales.

TABLA 282-1 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA MENINGITIS MENINGOCÓCICA Y DE LA MENINGOCOCEMIA

FÁRMACO	GRUPO DE EDAD	DOSIS
Ceftriaxona*	Niños > 3 meses Adultos	50 mg/kg i.v. cada 12 h 1-2 g i.v. cada 12 h
Cefotaxima	Adultos	50-75 mg/kg cada 6-8 h; dosis máxima, 12 g/día
Penicilina G	Adultos	50.000 U/kg i.v. cada 4 h; hasta 4 millones de unidades cada 4 h
Meropenem	Adultos	2 g i.v. cada 8 h, 6 g/día
En alérgicos a penicilina y cefalosporinas, cloranfenicol [†]	Adultos	25 mg/kg i.v. cada 6 h, hasta 1 g cada 6 h

*Debido a la preocupación que suponen en neonatos la formación de precipitados de calcio/ceftriaxona y el desplazamiento de la bilirrubina de la albúmina por acción de la ceftriaxona, en lactantes menores de 3 meses se debe comenzar con cefotaxima en dosis de 50 mg/kg cada 6-8 h.
[†]Aztreonam o fluoroquinolonas son alternativas potenciales.

TABLA 282-2 QUIMIOPROFILAXIS CONTRA LA INFECCIÓN MENINGOCÓCICA

FÁRMACO	GRUPO DE EDAD	DOSIFICACIÓN	DURACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*	CONSIDERACIONES
Rifampicina	Niños < 1 mes	5 mg/kg cada 12 h	2 días, oral	La rifampicina puede interferir en la eficacia de los anticonceptivos orales, en la prevención de ciertas convulsiones y en la medicación anticoagulante; puede teñir lentes de contacto blandas No recomendada en embarazadas
	Niños > 1 mes	10 mg/kg cada 12 h (máximo, 600 mg)	2 días, oral	
	Adultos	600 mg cada 12 h	2 días, oral	
Ceftriaxona	Niños < 15 años	125 mg	Una sola dosis i.m.	Se recomienda la ceftriaxona para la profilaxis en mujeres embarazadas
	Niños > 15 años y adultos	250 mg	Una sola dosis i.m.	
Ciprofloxacino	Adultos	500 mg	Una sola dosis, oral	No recomendado sistemáticamente para personas < 18 años, pero su uso en lactantes y niños (20 mg/kg) puede estar justificado tras una atenta valoración de riesgos y beneficios No recomendada para mujeres embarazadas o durante la lactancia Se han referido casos de resistencia al ciprofloxacino, y su uso en la profilaxis debe basarse en la sensibilidad local del meningococo al fármaco
Azitromicina		10 mg/kg (máximo, 500 mg)	Una sola dosis, oral	Equivalente a la rifampicina para la erradicación de meningococos de la nasofaringe, aunque los datos son limitados

QUIMIOPROFILAXIS ANTIBIÓTICA PARA PERSONAS EN CONTACTO ESTRECHO O QUE CONVIVEN:

- Personas que viven en la misma casa y aquellas que comparten alojamiento, especialmente niños de corta edad
- Personas en contacto en centros de atención de día, guarderías o que atienden a niños; compañeros frecuentes de juegos de niños de corta edad
- Personas en estrecho contacto social, expuestas a secreciones orales en la semana anterior al inicio de la enfermedad, como por besar o compartir utensilios de la mesa o el cepillo de dientes
- En viajes en avión de más de 8 h de duración, los pasajeros que se sienten al lado de una persona infectada deben recibir profilaxis
- No se recomienda la profilaxis sistemática para los profesionales sanitarios, salvo si han estado expuestos de forma muy cercana a secreciones respiratorias
- Dado que el riesgo de casos secundarios es máximo en los primeros días después de la exposición, debe iniciarse la quimioprofilaxis tan pronto como sea posible, de manera ideal < 24 h después de la identificación del paciente índice
- Si han pasado más de 14 días desde el último contacto con el paciente índice, no es probable que la quimioprofilaxis aporte beneficio
- Los cultivos faríngeos no son de ayuda para determinar la necesidad de quimioprofilaxis y pueden retrasar innecesariamente el uso de una quimioprofilaxis eficaz
- La quimioprofilaxis ha sido recomendada también para pacientes que reciben penicilina o cloranfenicol para su tratamiento, porque el estado de portador faríngeo no puede eliminarse mediante estos antibióticos y el paciente puede permanecer colonizado por la cepa virulenta
- La ceftriaxona está recomendada para mujeres embarazadas
- Puede ser conveniente evitar el ciprofloxacino o la azitromicina en individuos en riesgo del QT largo

Grupos recomendados para la quimioprofilaxis por exposición al paciente en la semana previa al inicio de la enfermedad.

*Administración por vía oral, salvo que se establezca lo contrario.

PREVENCIÓN

Para las personas en estrecho contacto con los pacientes se recomienda la quimioprofilaxis, con objeto de atacar el estado de portador meningocócico y prevenir la transmisión y la enfermedad (tabla 282-2).¹⁰ La aparición de la enfermedad meningocócica en personas en contacto con el paciente en el hogar es unas 100 veces mayor que en la población general. Los casos secundarios suelen producirse entre 1 y 14 días después del caso original. La quimioprofilaxis ayuda a controlar brotes localizados, y el ciprofloxacino oral en dosis única puede ser útil en las epidemias. La rifampicina, la ceftriaxona, la azitromicina y las quinolonas (no la penicilina) tienen capacidad para erradicar meningococos en la nasofaringe. Actualmente la mayoría de las cepas meningocócicas aisladas son resistentes a las sulfamidas; la resistencia a la rifampicina se desarrolla rápidamente y se ha comunicado resistencia a las quinolonas.

La prevención mediante vacunación es la mejor opción para el control a largo plazo de la enfermedad meningocócica.¹¹ Las vacunas de polisacáridos capsulares para reducir la enfermedad meningocócica de los serogrupos A, C, Y y W fueron introducidas en los años setenta y ochenta. Estas vacunas son seguras, eficaces (> 85%) y presentan episodios adversos locales leves en niños mayores de 2 años y adultos, aunque resultan menos inmunógenas en niños más pequeños. La inmunidad conferida por las vacunas de polisacáridos se limita a 3-5 años de protección, y dosis repetidas de polisacáridos inducen hiporreactividad inmunológica. Además, las vacunas antimeningocócicas de polisacáridos no inducen memoria inmunológica y tienen poco o ningún efecto sobre el estado de portador nasofaríngeo. Aunque fueron ampliamente utilizadas para controlar la enfermedad en poblaciones militares y en epidemias en el así llamado cinturón africano de la meningitis, en este último caso y con frecuencia fueron aplicadas demasiado tarde en el curso del brote. No se registró evidencia de que el uso generalizado de las vacunas de polisacáridos redujera la frecuencia de epidemias en África.

Uno de los principales avances en los últimos 20 años ha consistido en el desarrollo y ahora difusión de las vacunas (conjugadas con proteínas) de polisacáridos de los serogrupos meningocócicos A, C, Y y W, y su introducción primero como vacuna conjugada del serogrupo C en el Reino Unido y luego como vacuna conjugada de

serogrupos adicionales en Europa, Canadá, Australia, EE. UU., el cinturón africano de meningitis y ahora en todo el mundo.¹² Estas vacunas son seguras e inmunógenas en niños pequeños, inducen memoria inmunitaria y aminoran el estado de portador nasofaríngeo de meningococos. En el Reino Unido, la introducción en el año 2000 de la vacuna antimeningocócica conjugada del serogrupo C para todos los niños y adultos jóvenes redujo en gran medida la tasa de enfermedad del serogrupo C (eficacia de la vacuna del 90% a los 3 años para pacientes de 11 a 18 años). Un importante efecto protector de las vacunas conjugadas es mediado por la inmunidad grupal. Las tasas de estado de portador del serogrupo C y enfermedad en los individuos no vacunados disminuyeron en más de un 50%, debido a la protección de grupo. Las vacunas antimeningocócicas conjugadas de polisacárido-proteína que contienen los serogrupos A, C, Y y W fueron introducidas para adolescentes en EE. UU. en 2005 y posteriormente se extendieron a niños de 2 meses a 10 años con riesgo de enfermedad meningocócica. Además de su uso rutinario en niños mayores y adolescentes (primera dosis a los 11 o 12 años, con dosis de recuerdo a los 16 años), otras poblaciones que se benefician de las nuevas vacunas conjugadas son estudiantes universitarios, soldados, pacientes con carencias de inmunoglobulinas o del complemento (deficiencias heredadas o crónicas, como de C3, properdina, factor D o componentes terminales del complemento), pacientes con asplenia anatómica o funcional, microbiólogos expuestos sistemáticamente a cepas de *N. meningitidis*, adultos con infecciones por el VIH de tipo 1 y personas que viajan o residen en países donde *N. meningitidis* es epidémica. Un ejemplo importante del desarrollo de una vacuna antimeningocócica conjugada es el Meningitis Vaccine Program, fruto de la colaboración entre PATH, la Organización Mundial de la Salud y la Global Alliance for Vaccines and Immunization para el desarrollo de una vacuna antimeningocócica conjugada del grupo A destinada a África, que se ha llamado MenAfriVac, con costo inferior a 0,5 dólares la dosis. Debido al ingente impacto sobre la inmunidad de grupo de las vacunas conjugadas del serogrupo C en el Reino Unido, MenAfriVac fue introducida como estrategia de vacunación masiva en la población de 1 a 29 años. Se han administrado ya más de 284 millones de dosis. Hasta ahora, esto ha supuesto la práctica eliminación de la enfermedad meningocócica del serogrupo A en los países vacunados.

El desarrollo de vacunas contra *N. meningitidis* del serogrupo B también ha avanzado de manera significativa. El serogrupo B puede provocar brotes prolongados, de muchos años de duración, como los observados en la década de los noventa en la costa oeste noroccidental de EE. UU. (Oregón, partes del estado de Washington), Brasil, Noruega y Nueva Zelanda y brotes en entornos como los campus universitarios. La cápsula del serogrupo B tiene una estructura idéntica a las estructuras polisilicadas expresadas en el tejido neural fetal y no induce respuesta de inmunoglobulina G bactericida protectora. Por tanto, las estrategias se han centrado en antígenos no capsulares, tales como proteínas de vesícula de membrana externa (OMV) o antígenos de proteína conservados. La diversidad de las principales estructuras de la membrana externa de los meningococos ha limitado los enfoques basados en las OMV para detener las enfermedades endémicas, pero ha surtido éxito en la lucha contra las epidemias por el serogrupo B que son específicas de la cepa (p. ej., en Nueva Zelanda). Hoy se encuentran registradas dos nuevas vacunas del serogrupo B, MenB4C (Bexsero)¹³ y MenBFHbp (Trumenba),¹⁴ basadas en proteínas antigénicas de superficie. MenB4C contiene tres antígenos proteicos semiconservados de superficie —un miembro de la familia de proteínas de unión al factor H, la adhesina A de *Neisseria* (NadA) y el antígeno de unión a la heparina de *Neisseria*— y una preparación de OMV que contiene PorA del serogrupo B utilizada con anterioridad para controlar el brote por el serogrupo B clónico en Nueva Zelanda. Los adyuvantes son compuestos de aluminio. La segunda vacuna del serogrupo B, MenBFHbp (Trumenba), se basa en dos miembros de la familia de proteínas de unión al factor H. Se ha demostrado la inmunogenicidad y la seguridad de estas vacunas. La prevención a corto plazo de la enfermedad por el serogrupo B supone un paso significativo hacia delante de estas nuevas vacunas que se utilizan ahora para tratar los brotes de enfermedad por el serogrupo B y en poblaciones de alto riesgo en varios países.

PRONÓSTICO

En el pasado, la mortalidad por enfermedad meningocócica no tratada llegó ser del 70-90%. A pesar de disponer de antibióticos muy eficaces y de potentes medidas complementarias, la mortalidad de la enfermedad meningocócica invasiva sigue siendo de alrededor del 10%. La falta de identificación temprana de la enfermedad, su rápido desarrollo (especialmente de la meningococemia) y el momento de la administración de antibióticos siguen siendo los retos más importantes. La probabilidad de sobrevivir al shock se halla directamente relacionada con las concentraciones plasmáticas de endotoxina, y la mitad de los pacientes con shock mueren en las primeras 12 h tras su hospitalización.

La morbilidad y las secuelas a largo plazo de la enfermedad meningocócica son importantes. En el 7-10% de los pacientes con meningitis meningocócica se produce deterioro neurológico, con parálisis de los pares craneales sexto, séptimo y octavo y hemiparesia y tetraparesia. En el 2-9% de los casos se produce pérdida neurosensorial de audición unilateral o bilateral, profunda en el 2% de los afectados, que requiere implante coclear en el 0,4%. Aproximadamente en el 10% de los casos se observa trastorno del neurodesarrollo, con problemas de conducta y psicológicos, dificultades de aprendizaje, déficits de memoria, problemas en la función ejecutiva, disminución del rendimiento académico, espasticidad, convulsiones y signos neurológicos focales. En el 2-3% de los pacientes se registran trastornos visuales, convulsiones y alteraciones motoras, con múltiples discapacidades neurológicas en el 1-2% de los afectados. Entre el 5 y el 20% de los adultos jóvenes que sobrevivieron en la infancia a sepsis meningocócica presentan a largo plazo problemas emocionales y conductuales, deterioro de funciones intelectuales y consecuencias sociales o físicas relacionadas con la enfermedad.

La cicatrización de la piel, secundaria a púrpura necrótica, varía desde cicatrices inapreciables hasta las que requieren injertos. Las extremidades inferiores son las afectadas con mayor frecuencia, seguidas de brazos, pecho y cara. Las amputaciones de dedos o de extremidades son con frecuencia múltiples; se deben a necrosis de piel, músculo y hueso de partes afectadas (v. fig. 282-3D) y, dependiendo de la localización y la extensión, pueden requerir prótesis para mejorar la función y el aspecto. Los trastornos del crecimiento óseo, el sobrecrecimiento del muñón, los engorgamientos cicatriciales y las infecciones de hueso y tejidos blandos pueden complicar las amputaciones. Las desigualdades de longitud de las extremidades, que pueden deberse a infarto del cartilago de crecimiento, requieren a menudo una nueva intervención quirúrgica. Después de la insuficiencia renal aguda en el momento de la presentación, la mayoría de las personas recuperan la función renal. Sin embargo, la evidencia de disfunción renal puede persistir durante más de 4 años, tanto en niños como en adultos, siendo el riesgo más alto en quienes requieren diálisis.

La enfermedad meningocócica y sus complicaciones, que a menudo sobrevienen rápidamente en individuos por lo demás sanos, generan un importante impacto en la familia, la comunidad, la atención sanitaria y la salud pública. Las repercusiones emocionales en los supervivientes y en los familiares de los pacientes con enfermedad meningocócica en unidades de cuidados intensivos o que sobreviven con complicaciones, así como de aquellos que mueren, son considerables y representan un fenómeno global. En las comunidades, la enfermedad meningocócica genera también en gran medida temor y ansiedad. Con frecuencia se produce trastorno de estrés postraumático, tanto en pacientes como en familiares, a menudo meses después de la enfermedad. En un estudio se detectó trastorno de estrés postraumático en el 15% de los niños, en la mitad de las madres y en el 19% de los padres a los 3 meses. La enfermedad meningocócica y sus

complicaciones dan lugar a importantes costos hospitalarios y de asistencia sanitaria a largo plazo. Por otro lado, el retraso en el diagnóstico de sepsis meningocócica y de meningitis y septicemia es causa frecuente de demandas.

Si familiares y profesionales de la asistencia sanitaria son capaces de reconocer la importancia de la existencia de fiebre y dolor de cabeza con o sin erupción y buscan tratamiento rápidamente, la morbilidad y la mortalidad pueden disminuir mediante antibioterapia prehospitalaria, traslado rápido a un centro médico y estabilización en cuidados intensivos. La prevención de la enfermedad meningocócica mediante nuevas vacunas y estrategias vacunales sigue siendo el principal objetivo a nivel mundial en este ámbito.



Bibliografía de grado A

1. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9. CD004405.
2. Coldiron ME, Assao B, Page AL, et al. Single-dose oral ciprofloxacin prophylaxis as a response to a meningococcal meningitis epidemic in the African meningitis belt: a 3-arm, open-label, cluster-randomized trial. *PLoS Med.* 2018;15:1-19.
3. Ostergaard L, Vesikari T, Absalon J, et al. A bivalent meningococcal B vaccine in adolescents and young adults. *N Engl J Med.* 2017;377:2349-2362.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

283

INFECCIONES POR NEISSERIA GONORRHOEAE

MATTHEW R. GOLDEN Y H. HUNTER HANDSFIELD

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Neisseria gonorrhoeae es un microorganismo de transmisión sexual que infecta principalmente los epitelios cilíndricos de las superficies mucosas y provoca uretritis en hombres y endocervicitis y uretritis en mujeres. Otras localizaciones de infección primaria son recto, faringe y conjuntiva, siendo posible también la vulvovaginitis en niñas prepuperales. La complicación más común de la infección gonocócica es la enfermedad inflamatoria pélvica, potencial causa de infertilidad, embarazo ectópico y dolor pélvico crónico. Otras complicaciones menos habituales son epididimitis, uretritis posterior, estenosis uretral, absceso en una glándula de Bartholin y perihepatitis. Es posible la bacteriemia, con producción de lesiones cutáneas características, artritis y, ocasionalmente, endocarditis o meningitis. La conjuntivitis neonatal (oftalmía neonatal) fue en el pasado causa frecuente de ceguera. Se cree que las infecciones gonocócicas elevan el riesgo de transmisión de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), a partir de personas con infección dual por el VIH y *N. gonorrhoeae*, y que aumentan el riesgo de adquisición del VIH entre personas con gonorrea expuestas al virus.

Organismo patógeno

La cubierta gonocócica es similar en su estructura básica a la de otras bacterias gram-negativas y consta de membrana citoplásmica interna, pared celular de peptidoglucano intermedia y membrana externa. Esta contiene varios componentes superficiales que desempeñan un papel destacado en la interacción del organismo con el huésped y en su patogenicidad. Los *pili*, proyecciones pilosas también llamadas fimbrias, están compuestos por diversas subunidades de proteínas diferentes y por otras adhesinas de la membrana externa (proteínas relacionadas con la opacidad), que facilitan la fijación a las células del huésped y su invasión. En los gonococos, la composición de estas proteínas y lipooligosacáridos superficiales varía con el tiempo, lo que permite que el microorganismo eluda las defensas del huésped. Esta variación de fase ha supuesto un obstáculo para el desarrollo satisfactorio de vacunas.

EPIDEMIOLOGÍA

La gonorrea es la segunda enfermedad infecciosa notificada más frecuentemente en EE. UU., con 555.608 casos comunicados a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en 2017.¹ La incidencia de la gonorrea en EE. UU. en 2017 fue de 171,9 casos

por cada 100.000 personas, aunque esta cifra, basada en los casos referidos a los departamentos de salud de EE. UU., es sin duda una estimación a la baja. La incidencia total de gonorrea en EE. UU. ha aumentado en un 75% desde 2009, el mínimo histórico, aunque sigue siendo inferior a la mitad de la tasa observada a mediados de la década de los setenta, el pico moderno de incidencia de la gonorrea en EE. UU. La prevalencia de la gonorrea entre las mujeres encuestadas en un estudio poblacional (National Health and Nutrition Examination Survey) fue del 0,32% entre 1999 y 2008.

Como sucede en virtualmente todas las demás infecciones de transmisión sexual (ITS; cap. 269), las tasas de gonorrea varían sensiblemente por edad, localización geográfica, orientación sexual y raza o etnia. En EE. UU., la tasa de infección notificada es máxima en mujeres de entre 15 y 24 años, y en hombres de entre 20 y 29. Entre las mujeres, las tasas se elevan más en el sur y el medio oeste, mientras que entre los hombres las tasas lo hacen en el sur y el oeste. Estas diferencias regionales son, en parte, consecuencia de las disparidades raciales profundas y del aumento explosivo reciente de las tasas de gonorrea entre hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres.

Como las estadísticas nacionales no separan por sistema las infecciones masculinas en función del sexo de la pareja sexual, la epidemia heterosexual de gonorrea se comprende mejor a partir de la epidemiología de la infección femenina. En EE. UU., las tasas referidas de gonorrea entre afroamericanas son casi 8,5 veces mayores que las registradas entre blancas no hispanas, en tanto que las correspondientes a indias norteamericanas/nativas de Alaska e hispanas son 6 y 1,6 veces mayores, respectivamente, que las halladas en blancas no hispanas. Las variaciones en la notificación de probables factores responsables de estas diferencias observadas, debidas a la baja posición socioeconómica, se asocian al hecho de recibir asistencia en consultas de salud pública y otros centros, en los que el registro de información es más completo que en el ámbito de la sanidad privada. Sin embargo, las pronunciadas disparidades en las tasas notificadas son también patentes en estudios de base poblacional, que establecen claramente que las diferentes tasas de infección en distintos grupos raciales y étnicos no son solo consecuencia del sesgo de información. Las razones de esta disparidad son ciertamente multifactoriales y no se conocen bien en conjunto. En EE. UU., diferentes grupos raciales varían poco en lo que se refiere al número de parejas sexuales, por lo que este factor no explica las distintas tasas de ITS. Aunque la falta de idoneidad del acceso a la asistencia médica desempeña probablemente un papel significativo en las diferencias raciales relativas a las tasas de ITS, dichas diferencias se registran igualmente en el Reino Unido y los Países Bajos, países con sistemas sanitarios nacionalizados en los que el acceso a la atención sanitaria se supone más uniforme que en EE. UU. La investigación ha puesto de manifiesto la importancia de la promiscuidad (es decir, tener diversas parejas sexuales simultáneamente) y de los patrones de relaciones sexuales múltiples, basados en edad, raza y nivel de actividad sexual, como factores determinantes de riesgo de contraer una ITS. Se cree que tales factores son configurados por condicionantes sociales (p. ej., pobreza, encarcelamiento, desempleo, racismo), que desempeñan un papel fundamental en la definición de la epidemiología de todas las ITS a nivel mundial.

Numerosas ciudades de EE. UU., Europa occidental y Australia han notificado aumentos en la tasa y el número de casos de gonorrea entre los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres desde mediados de la década de los noventa. No existen datos nacionales sobre los índices de gonorrea en esta población. Sin embargo, las tendencias documentadas en el condado de King, estado de Washington, revelan lo que ha ocurrido a nivel nacional e internacional. En 2017, la incidencia estimada de gonorrea notificada en los hombres del condado de King que mantenían relaciones sexuales con hombres fue de 4.513 casos por cada 100.000, en comparación con 78 y 103 por cada 100.000 en los hombres que mantenían relaciones sexuales solo con mujeres y en las mujeres, respectivamente. En parte, la elevadísima tasa de gonorrea entre los hombres del condado de King y de otros lugares que mantienen relaciones sexuales con hombres refleja el aumento progresivo de análisis –en particular, con fines de cribado– de las infecciones rectales y faríngeas asintomáticas. No obstante, la tasa de gonorrea uretral, infección sintomática en más del 90% de los casos, entre los hombres del condado de King que mantenían relaciones sexuales con hombres excedía de 1.400 por cada 100.000 (casi 14 veces la tasa de los heterosexuales), lo cual revela enormes disparidades según la orientación sexual y no solo diferencias de cribado. Además, la tasa de gonorrea uretral entre los hombres que mantenían relaciones sexuales con hombres de la zona aumentó más del 200% entre 2008 y 2017, es decir, las tasas crecientes reflejan aumentos reales de la infección. Aunque no se ha definido con precisión, el riesgo de transmisión de hombre a mujer durante un episodio aislado de coito sin protección se sitúa entre el 50 y el 70%, mientras que el de transmisión de mujer a hombre es del 20%. Los riesgos asociados a sexo anal, felación o cunnilingus no se conocen bien, aunque el coito anal es probablemente un medio de transmisión relativamente eficaz y ciertos datos indican que un tercio de los casos de gonorrea uretral en hombres que mantienen sexo con hombres se transmiten por medio de la felación. Los gonococos mueren rápidamente en ambiente seco y, con excepción de ocasionales contagios en personal de laboratorio que trabaja con el microorganismo, la transmisión no sexual no sucede en adultos. La transmisión perinatal, causante de oftalmitis o infección faríngea, es actualmente infrecuente.

BIOPATOLOGÍA

Tras su fijación a las células epiteliales del huésped, los gonococos son endocitados a su interior en un proceso que se considera facilitado por la Por (o proteína 1). A continuación, se replican en las células y son liberados al espacio subepitelial.

Las infecciones uretrales típicas producen inflamación manifiesta, probablemente como consecuencia de la liberación de fragmentos de lipooligosacáridos y peptidoglucanos tóxicos, así como de la de factores quimiotácticos que atraen a leucocitos neutrofilicos. Las razones por las que ciertas cepas de gonococos producen de manera selectiva infección genital asintomática no se conocen bien, aunque esta tendencia puede relacionarse con diferencias en la capacidad del microorganismo de unirse a proteínas reguladoras del complemento que aminoran la producción de péptidos quimiotácticos. En particular, las cepas gonocócicas que expresan PorB1A parecen unirse al factor H y a proteínas fijadoras de complemento y son más propensas a provocar infecciones gonocócicas diseminadas.²

Aunque los gonococos no son muy mutables, muchos poseen plásmidos conjugados y, en consecuencia, transfieren eficazmente material genético que confiere resistencia frente a penicilina y tetraciclina. Los gonococos también transfieren con eficacia el ADN desnudo (transformación). Estas características son importantes para su capacidad de desarrollar resistencia a antimicrobianos.^{3,4} Por ejemplo, evidencias recientes indican que los gonococos con sensibilidad a las cefalosporinas orales reducida poseen mutaciones de resistencia genética adquiridas de especies comensales de *Neisseria* habituales en la orofaringe. La propagación clónica sostenida de *N. gonorrhoeae* resistente a los antibióticos dentro de una población se ilustra por el hallazgo de un único clon de una cepa con resistencia de alto nivel a la azitromicina (tras secuenciación de todo el genoma), responsable del brote de gonorrea en Inglaterra entre 2014 y 2017.⁵

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones gonocócicas inducen diversos síndromes clínicos específicos, cada uno con manifestaciones, diagnóstico diferencial y evaluación recomendada propios. Las principales manifestaciones clínicas de la infección gonocócica se analizan por separado más adelante. La oftalmía gonocócica, complicación actualmente infrecuente, se produce por contacto directo o autoinoculación en personas con gonorrea anogenital y se manifiesta con conjuntivitis purulenta aguda, causante de úlcera corneal si no se trata con prontitud.⁶

DIAGNÓSTICO

Microscopia

La microscopia de un frotis con tinción de Gram es positiva cuando se observa que neutrófilos polimorfonucleares contienen diplococos gramnegativos intracelulares de morfología característica (fig. 283-1). Los frotis uretrales teñidos con Gram son sensibles en un 90-98% para el diagnóstico de la uretritis gonocócica sintomática en hombres, y su especificidad es superior al 95%. No obstante, la tinción de Gram solo es sensible en un 50% para la infección cervical o rectal y para la gonorrea uretral asintomática. Aunque a menudo se considera que la especificidad de la tinción de Gram es alta para estas infecciones, su rendimiento real varía según la capacidad y la experiencia del operador, y los frotis rectales y cervicales son poco fiables en ciertos contextos clínicos. Para la infección gonocócica faríngea los frotis son insensibles e inespecíficos, por lo que no se recomiendan.

Cultivo

El aislamiento de *N. gonorrhoeae* en cultivo, en general mediante medios selectivos con antibióticos, es históricamente el fundamento del diagnóstico de la gonorrea. A pesar de la proliferación de métodos diagnósticos moleculares, el cultivo continúa

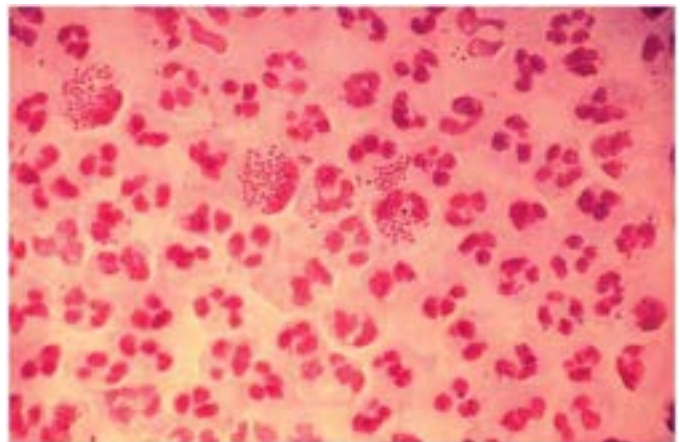


FIGURA 283-1. Tinción de Gram en un caso de uretritis gonocócica aguda. En la imagen se aprecia la distribución no aleatoria de los gonococos entre los neutrófilos polimorfonucleares. Obsérvese que en el campo de visión hay bacterias intra- y extracelulares.

desempeñando funciones importantes en la vigilancia del desarrollo de resistencia microbiana y en determinados entornos clínicos. Lo más idóneo es inocular los medios de cultivo directamente y disponerlos de inmediato en atmósfera húmeda con dióxido de carbono aumentado, por ejemplo, en un tarro de extinción (método de la vela). Sin embargo, los sistemas de transporte estándar (p. ej., Culturette) son aceptables si las muestras se mantienen húmedas, no se refrigeran y se procesan en un plazo de 6 h. En el análisis de muestras con baja probabilidad de colonización por flora competitiva (p. ej., de líquido sinovial) se utiliza agar chocolate no selectivo.

Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

En EE. UU., en la mayoría de los contextos actuales, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos han reemplazado al cultivo como métodos analíticos predominantes en el diagnóstico de la gonorrea. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos aprobadas por la Food and Drug Administration son la reacción en cadena de la polimerasa, la amplificación mediada por transcripción y el desplazamiento de cadenas de ADN (SDA). Entre las ventajas de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos se cuentan incremento de la sensibilidad en relación con el cultivo, en especial en las infecciones extragenitales, capacidad de analizar muestras de orina y muestras vaginales autoobtenidas y comercialización de la mayoría de ellas como análisis combinados que permiten la identificación simultánea de *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* (cap. 302). El mayor inconveniente de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos es la imposibilidad para realizar antibiogramas. Se han detectado muchos genes asociados a resistencia a los antimicrobianos y a veces se reconocen microorganismos resistentes mediante la amplificación de ácidos nucleicos. No obstante, no existe en estos momentos ningún análisis comercial que detecte la resistencia de *N. gonorrhoeae* a los antimicrobianos y, en el caso de muchos medicamentos, la presencia o la ausencia de los determinantes de resistencia definidos no resulta sensible ni específica a la hora de establecer si un microorganismo es sensible a determinados antimicrobianos.

Aunque las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos han sido aprobadas por la Food and Drug Administration solo para análisis de muestras genitales y orina, son crecientes las evidencias que indican que al menos algunas de ellas son sustancialmente más sensibles que el cultivo para detectar *N. gonorrhoeae* en muestras faríngeas y rectales, y que son lo suficientemente específicas para proceder al cribado de la gonorrea rectal y faríngea en poblaciones de alto riesgo. Dadas la cada vez menor disponibilidad de cultivos gonocócicos, su baja sensibilidad en muestras no genitales y la alta prevalencia de infecciones rectales y faríngeas asintomáticas en ciertas poblaciones (particularmente en hombres que mantienen relaciones homosexuales), los médicos que atienden a pacientes con alto riesgo de infección gonocócica han de estar familiarizados con el uso de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. Estudios recientes indican que las muestras rectales y faríngeas autoobtenidas proporcionan resultados exactos y son aceptables para hombres que mantienen relaciones homosexuales.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Gonorrea genitourinaria en hombres

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La uretritis gonocócica en hombres suele caracterizarse por secreción uretral purulenta y disuria. El período de incubación usual es de 2 a 6 días. Una reducida minoría de hombres que contraen infección uretral (generalmente estimada entre el 1 y el 5% según las cepas específicas de *N. gonorrhoeae*) permanecen asintomáticos.

La exploración física revela habitualmente exudado uretral purulento (fig. 283-2), en general aparente, aunque en ocasiones es necesario comprimir la uretra para que aparezca. A veces hay eritema en el meato. La uretritis no gonocócica (cap. 269) se caracteriza por secreción menos copiosa y purulenta.

El diagnóstico de uretritis gonocócica suele sospecharse por criterios clínicos, se confirma de manera preliminar mediante frotis teñido con Gram en el que se observen leucocitos con diplococos gramnegativos intracelulares (v. fig. 283-1) y se establece definitivamente cuando se identifica *N. gonorrhoeae* en cultivo o pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. A pesar de las diferencias clínicas entre uretritis gonocócica y no gonocócica, se registra un sustancial solapamiento, por lo que el diagnóstico microbiológico debe precisarse de rutina, aun en los casos clínicamente más evidentes.

PRONÓSTICO

Con tratamiento temprano, la gonorrea uretral rara vez genera morbilidad a largo plazo significativa. La epididimitis aguda complica la uretritis gonocócica en menos del 1% de los casos. Los pacientes con epididimitis suelen presentar dolor e inflamación testicular unilateral, a veces con fiebre. La uretritis posterior y la prostatitis, manifestadas habitualmente con dolor pélvico o perineal y retención urinaria, fueron comunes en el pasado, aunque ahora son infrecuentes. Lo mismo sucede con la estenosis uretral, muy ocasional en la actualidad. La gonorrea se asocia a alto riesgo de infección por el VIH, directamente y también como factor de riesgo epidemiológico. El diagnóstico de gonorrea debe alertar a los médicos para que procedan al pertinente asesoramiento sobre



FIGURA 283-2. Paciente con secreción peniana purulenta por gonorrea y lesión piodérmica peniana. La piodermia implica la formación de una lesión cutánea purulenta, localizada, en este caso, en el glándulo.

riesgos sexuales, a la realización de la prueba de infección por el VIH y a la advertencia a los pacientes de que se efectúen frecuentes pruebas de seguimiento de infección por el VIH y otras ITS.

Gonorrea de vías genitales inferiores en mujeres

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

La principal localización de infección en mujeres es el canal endocervical. La proporción de mujeres infectadas que desarrollan síntomas no se conoce con precisión, aunque probablemente más del 50% de las nuevas infecciones son sintomáticas. En cualquier caso, las infecciones asintomáticas no son diagnosticadas y se acumulan en las poblaciones, mientras que muchas o la mayoría de las que padecen infección sintomática acuden a consulta para ser diagnosticadas y tratadas. Así pues, las infecciones más prevalentes en mujeres son asintomáticas o se relacionan con síntomas leves, no percibidos como anómalos o importantes. La gonorrea a veces se asocia a secreción vaginal anómala, si bien otras infecciones genitales inferiores, tales como vaginosis bacteriana y vaginitis por *Trichomonas* o candidiásica, son causas mucho más frecuentes de este síntoma. La gonorrea del aparato genital inferior en mujeres puede correlacionarse con hemorragia vaginal anómala, que suele manifestarse con metrorragia, pérdidas intermenstruales escasas o manchado poscoital. A veces *N. gonorrhoeae* produce disuria y puede aislarse de la uretra en hasta el 80% de las mujeres con gonorrea. No obstante, la uretra rara vez es la única localización infectada, excepto en mujeres sometidas a histerectomía. En una minoría de casos, en la exploración física se detectan secreción cervical purulenta o mucopurulenta, edema cervical o hemorragia cervical fácilmente inducible y signos de cervicitis mucopurulenta. En infecciones no complicadas, en ocasiones se extrae exudado purulento al comprimir el conducto de una de las glándulas de Bartholin, cerca del orificio vaginal en sentido lateral, o de las glándulas de Skene, adyacentes al meato uretral.

El diagnóstico microbiológico se basa en la identificación de *N. gonorrhoeae* en las secreciones cervicales por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos o cultivo. Los frotis teñidos con Gram son insensibles y rara vez se utilizan.

La complicación importante más común de la gonorrea del aparato genital inferior en mujeres es la enfermedad inflamatoria pélvica (v. más adelante). Otra, más infrecuente, es el absceso en una glándula de Bartholin, manifestada como masa sensible a la palpación en el orificio vaginal, posiblemente asociada a sobreinfección por bacterias facultativas y anaerobias.

Enfermedad inflamatoria pélvica

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad inflamatoria pélvica es una infección del aparato genital superior femenino que afecta a útero (endometritis), trompas de Falopio (salpingitis) u ovarios (ovaritis), así como a las estructuras pélvicas adyacentes. Se estima que entre el 10 y el 40% de las mujeres con infecciones gonocócicas endocervicales desarrollan enfermedad inflamatoria pélvica, y la gonorrea se considera causante de entre el 5 y el 30% de los casos diagnosticados de enfermedad inflamatoria pélvica en EE. UU. Sin embargo, la proporción varía en la población según las tasas globales de gonorrea y otras causas de enfermedad inflamatoria pélvica, como la infección por clamidias.

El dolor abdominal inferior es el síntoma dominante en la enfermedad inflamatoria pélvica. Es de intensidad variable, a menudo leve, suele ser bilateral y anterior en días o semanas a la presentación clínica, y puede agravarse en el coito. Alrededor de un tercio de las mujeres registran hemorragia vaginal anómala. Se producen fiebre, escalofríos, anorexia, secreción vaginal, uretritis y proctitis, aunque estos síntomas no son sensibles

ni específicos para identificar la enfermedad inflamatoria pélvica. En lo que respecta a la gravedad de los síntomas y signos de la enfermedad inflamatoria pélvica asociada a *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* o a ninguno de estos organismos, las diferencias son escasas, cuando no nulas.

En la exploración física son característicos el dolor a la palpación abdominal difuso, mayor en los cuadrantes inferiores, y el dolor a la palpación de órganos pélvicos en la exploración bimanual, con o sin manipulación del cuello uterino. La mayor parte de las mujeres presentan signos de cervicitis o vaginosis bacteriana. La fiebre está presente en una minoría de los casos. Los signos abdominales o anexiales son ocasionalmente unilaterales, y este hallazgo puede hacer que el cuadro se confunda con apendicitis, embarazo ectópico y otros trastornos. A veces hay dolor abdominal a la palpación del cuadrante superior derecho por perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), que remeda una colecistitis aguda o una hepatitis viral. En ocasiones la perihepatitis sobreviene en ausencia de otros hallazgos abdominales o pélvicos típicos de la enfermedad inflamatoria pélvica, especialmente si es causada por *C. trachomatis*. La enfermedad inflamatoria pélvica grave puede ir acompañada de signos de peritonitis generalizada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de enfermedad inflamatoria pélvica es impreciso. Los estudios publicados, que han empleado criterios en cierta medida variables en poblaciones con diferentes prevalencias del síndrome, han notificado un valor predictivo positivo del 65 al 90%, en comparación con el patrón de referencia de la enfermedad inflamatoria pélvica definida por laparoscopia. Aunque inespecífica, en un estudio, la presencia de neutrófilos en una preparación en fresco con solución salina de secreciones vaginales registró una sensibilidad del 91% para la endometritis. La ausencia de leucocitos en una preparación en fresco de dichas secreciones, particularmente con ausencia también de cervicitis mucopurulenta, ha de plantear la consideración de diagnósticos alternativos. El diagnóstico diferencial de la enfermedad inflamatoria pélvica comprende embarazo ectópico, apendicitis, rotura, hemorragia o torsión de un quiste ovárico, endometriosis, infección urinaria o pielonefritis, cálculos renales o ureterales, enfermedad intestinal inflamatoria y, ocasionalmente, hepatitis viral o colecistitis.

Dados la potencial gravedad de la infección y la relativa sencillez, el bajo costo y la escasa toxicidad del tratamiento, los criterios diagnósticos clínicos han de primar la sensibilidad sobre la especificidad. En consecuencia, los médicos deben mantener un bajo umbral en cuanto al diagnóstico de sospecha y el tratamiento empírico de la enfermedad inflamatoria pélvica. Se recomienda que todas las mujeres sexualmente activas con dolor pélvico o abdominal inferior y dolor a la palpación uterino, aneal o con movimiento cervical sean tratadas de una posible enfermedad inflamatoria pélvica cuando no hay otras causas inmediatamente aparentes de los síntomas y signos. Por su parte, la U. S. Preventive Services Task Force recomienda cribado de las mujeres jóvenes sexualmente activas mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. Factores como fiebre, velocidad de sedimentación globular o concentración de proteína C reactiva elevadas y vaginosis bacteriana o cervicitis mucopurulenta concurrentes avalan asimismo el diagnóstico clínico, aunque a menudo están ausentes. El diagnóstico definitivo requiere ecografía transvaginal u otra prueba de imagen que muestre trompas de Falopio engrosadas o llenas de líquido o laparoscopia que detecte exudado tubárico purulento o eritema o edema de las trompas. Además, los signos histológicos de endometritis por células plasmáticas en la biopsia endometrial se han asociado a signos laparoscópicos de salpingitis, por más que rara vez se realicen biopsias en la práctica clínica.

PRONÓSTICO

La cicatrización de las trompas de Falopio secundaria a enfermedad inflamatoria pélvica a menudo induce infertilidad por factor tubárico, embarazo ectópico⁸ y dolor pélvico crónico. Las infecciones previas gonocócicas o por clamidias se cuentan entre los antecedentes más comunes de tales complicaciones. Cada episodio de enfermedad inflamatoria pélvica debida a *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* o a ninguno de estos dos microorganismos eleva significativamente el riesgo de salpingitis recurrente.

La evolución natural de la enfermedad inflamatoria pélvica clínicamente aparente está bien definida. En el que probablemente es el mejor estudio al respecto, la infertilidad por factor tubárico se registró en el 8% de las mujeres tras un único episodio de enfermedad inflamatoria pélvica demostrado laparoscópicamente, en el 20% tras dos episodios y en el 40% tras tres episodios o más. El primer embarazo tras un episodio de enfermedad inflamatoria pélvica fue ectópico en casi el 8% de las mujeres y, como en el caso de la infertilidad por factor tubárico, el riesgo de embarazo ectópico aumentó con cada episodio sucesivo del síndrome. El dolor pélvico crónico, en ocasiones incapacitante por su intensidad, está presente en casi el 20% de las mujeres tras uno o más episodios de enfermedad inflamatoria pélvica. Es importante reseñar que estos resultados se estudiaron mejor en mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica clínicamente aparente y que los estudios pertinentes se abordaron en un momento en el que el reconocimiento clínico y el tratamiento probablemente se habían retrasado. Muchas mujeres padecen enfermedad inflamato-

ria pélvica clínicamente leve o silente. El riesgo de secuelas asociadas a enfermedad inflamatoria pélvica silente no está bien definido, pero la enfermedad inflamatoria pélvica de mayor gravedad clínica se asocia a mayor riesgo de secuelas. La mayoría de las mujeres con infertilidad por factor tubárico niegan tener antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica, por lo que parece probable que la enfermedad inflamatoria pélvica silente, particularmente la asociada a *C. trachomatis*, sea responsable de la mayoría de los casos de secuelas reproductivas relacionadas con ITS. Por ejemplo, la seropositividad para *C. trachomatis* guarda estrecha correlación con la infertilidad por factor tubárico, con independencia de los antecedentes clínicos e históricos de enfermedad inflamatoria pélvica.

Infección rectal

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección gonocócica del recto es frecuente en mujeres y hombres que mantienen relaciones homosexuales.⁹ En mujeres, la infección se contrae por contaminación perineal con secreciones cervicovaginales o por coito anal; se cree que esta última es la vía dominante en hombres que mantienen relaciones homosexuales. De las mujeres con gonorrea cervical y de los hombres que mantienen relaciones homosexuales con gonorrea en cualquier localización anatómica, alrededor del 40% padecen infección rectal. Más del 80% de las infecciones rectales son subclínicas, aunque la proctitis sintomática a veces se manifiesta con combinaciones variables de prurito anal, secreción mucopurulenta (a menudo referida por el paciente como heces recubiertas de moco), dolor, tenesmo y hemorragia. La proctitis sintomática parece ser más frecuente en hombres que mantienen relaciones homosexuales que en mujeres con gonorrea rectal, lo que indica que el tamaño del inóculo infectante o del traumatismo por coito anal puede influir en las manifestaciones clínicas. Entre hombres que mantienen relaciones homosexuales, la gonorrea es un importante indicador de riesgo epidemiológico de adquisición del VIH y puede ser un factor de riesgo directo, ya que la inflamación anorrectal aumenta la sensibilidad a la infección por el VIH.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de gonorrea rectal depende de la identificación de *N. gonorrhoeae*, generalmente mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. El frotis teñido con Gram es insensible e inespecífico. El diagnóstico diferencial de la proctitis sintomática comprende otras ITS tradicionales (herpes, sífilis e infección por clamidias, incluyendo linfogranuloma venéreo), así como colitis ulcerosa, colitis de Crohn, fisura anal, laceraciones rectales y proctocolitis por *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica* y otros patógenos intestinales. Recientes estudios que han utilizado pruebas de amplificación de ácidos nucleicos en pacientes con ITS indican que aproximadamente el 5-10% de los hombres que mantienen relaciones homosexuales y el 1% de las mujeres analizadas presentan infecciones rectales sin infecciones concomitantes del aparato genital. Menos del 20% de las mujeres con gonorrea registran infecciones extragenitales, presentes en cambio en más de la mitad de los hombres que mantienen relaciones homosexuales afectados por la enfermedad, lo que resalta la importancia del cribado de rutina de gonorrea rectal en la población de hombres que mantienen relaciones homosexuales, pero no en la de mujeres.

Infección faríngea

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección gonocócica faríngea es consecuencia de la exposición orogenital.¹⁰ Se transmite con más eficiencia a través de la felación que del *cunnilingus* y se encuentra en el 8% de los hombres que mantienen sexo con hombres y acuden a clínicas de ETS, y en el 3 al 7% de los hombres heterosexuales y el 30% de las mujeres y hombres que mantienen sexo con hombres aquejados de gonorrea genital asociada. La gonorrea faríngea rara vez produce síntomas, aunque en casos excepcionales se aprecian faringitis exudativa y adenopatías cervicales. La infección faríngea aislada es habitual en los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres y también en algunas poblaciones de heterosexuales. Las complicaciones son poco comunes, y la mayoría de las infecciones remiten de manera espontánea o en respuesta al tratamiento de la infección genital o rectal. Por lo tanto, si bien la morbilidad discreta asociada a las infecciones faríngeas no justifica por sí sola medidas exhaustivas de cribado, la orofaringe es un reservorio importante de infección en ciertas poblaciones, como los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, en quienes el 30% de las infecciones uretrales obedece a una exposición faríngea. La orofaringe es, asimismo, la localización del intercambio genético entre *N. gonorrhoeae* y comensales de *Neisseria*. Por otro lado, se considera que las infecciones faríngeas desempeñan un papel decisivo en la potenciación del desarrollo de gonococos con resistencia microbiana. El fracaso en la identificación y erradicación de las infecciones faríngeas probablemente ayuda a mantener los elevados niveles de transmisión gonocócica y favorece la diseminación de gonococos resistentes a los antibióticos. En consecuencia, las actuales directrices indican que los hombres que mantienen relaciones homosexuales expuestos a riesgo de ITS deben someterse a pruebas de detección de gonorrea faríngea.

Gonorrea en niños

En lactantes nacidos de madres afectadas de gonorrea se desarrolla conjuntivitis gonocócica, generando un trastorno conocido como oftalmía neonatal. Antigua causa frecuente de ceguera, la oftalmía gonocócica es actualmente inhabitual en los países industrializados, por la mejora del control de la gonorrea, el uso sistemático de profilaxis ocular neonatal y el tratamiento antibiótico rápido. Los recién nacidos también pueden contraer una infección faríngea o rectal y, en ocasiones aisladas, neumonía o sepsis gonocócica. Más allá del período neonatal, la vaginitis purulenta es la manifestación más frecuente de la gonorrea o la infección por clamidias en niñas, mientras que la infección rectal o faríngea lo es en niños prepuberales. La mayoría de los casos se contraen por abusos sexuales.

Infección gonocócica diseminada

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección gonocócica diseminada suele manifestarse a través de diversas combinaciones de tenosinovitis poliarticular, dermatitis secundaria a embolización séptica focal y artritis séptica. Estudios efectuados en los años sesenta y setenta estimaban que la infección gonocócica diseminada afectaba al 1-3% de los adultos con gonorrea; sin embargo, el riesgo depende de las características de las cepas de *N. gonorrhoeae* circulantes en la población. En la actualidad es probable que la infección gonocócica diseminada se registre en bastante menos del 1% de las infecciones gonocócicas en la mayoría de las áreas geográficas. Las mujeres pueden ser algo más sensibles que los hombres a la infección gonocócica diseminada, siendo común en ellas su inicio en coincidencia con la menstruación. La gravedad es variable, desde una afectación leve con ligeras molestias articulares, escasas lesiones cutáneas y fiebre escasa o nula hasta una patología fulminante, con poliartritis manifiesta, múltiples lesiones cutáneas, fiebre alta y postración. La mayoría de las personas con infección gonocócica diseminada no presentan síntomas de gonorrea genital, probablemente porque ciertas cepas de *N. gonorrhoeae* propensas a la diseminación también se asocian a infecciones mucosas subclínicas. La ausencia de síntomas y signos clínicos de infección mucosa en estas cepas se debe tal vez a su capacidad de unirse a las moléculas reguladoras a la baja del complemento, lo que reduce la respuesta inflamatoria local.

La presentación de la infección gonocócica diseminada puede diferenciarse en sendos síndromes de tenosinovitis-dermatitis y artritis monoarticular u oligoarticular, a veces solapados. Se cree que la tenosinovitis-dermatitis predomina en la fase inicial de la diseminación, y aproximadamente el 70% de los casos de infección gonocócica diseminada registrados en estudios publicados presentan este síndrome. Los pacientes afectados suelen padecer poliartalgias migratorias sin artritis purulenta. A menudo sobreviene inflamación de los tendones que afecta a muñecas, dedos de las manos, tobillos o dedos de los pies. Las lesiones cutáneas suelen ser indoloras, escasas en número (de 5 a 30) y localizadas predominantemente en las extremidades y son pustulosas o vesiculopustulosas (fig. 283-3), aunque en ocasiones infrecuentes aparecen petequias, máculas hemorrágicas, pápulas, ampollas y nódulos (v. fig. 412-5). La afectación de la cabeza y el tronco es inhabitual, lo que permite diferenciar la infección gonocócica diseminada de la artritis reactiva (cap. 249). El síndrome de tenosinovitis-dermatitis con frecuencia remite espontáneamente, o bien evoluciona durante varios días hasta derivar en artritis séptica manifiesta, con líquido sinovial purulento, que solo suele afectar a una o dos articulaciones. Entre el 25 y el 50% de los afectados por infección gonocócica diseminada presentan inicialmente artritis monoarticular o poliarticular, a menudo sin evolución secuencial aparente a partir de síndrome de artritis-dermatitis. Es característico que esta forma de infección gonocócica diseminada afecte a rodilla, tobillo, codo o muñeca, aunque cualquier articulación puede verse implicada.

DIAGNÓSTICO

Los jóvenes sexualmente activos con artritis, tenosinovitis o lesiones cutáneas papulopustulosas deben someterse a pruebas de detección de *N. gonorrhoeae* en todas las localizaciones anatómicas potencialmente expuestas. El diagnóstico de infección gonocócica diseminada es seguro cuando se identifican gonococos por cultivo o pruebas de amplificación de ácidos nucleicos en sangre, una lesión cutánea o líquido sinovial, aunque a menudo puede establecerse de modo provisional cuando la gonorrea genital, rectal o faríngea se presenta en un paciente con síndrome clínico compatible que responde prontamente a los antibióticos.

Los cultivos de sangre, líquido sinovial y vías mucosas son positivos en el 4-35, el 10-34 y el 80% de los pacientes, respectivamente. No obstante, el rendimiento de los cultivos varía según la presentación clínica. La comparación entre las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos y los cultivos de sangre, líquido sinovial o lesiones cutáneas no ha sido abordada en pacientes con infección gonocócica diseminada. Los afectados por tenosinovitis-dermatitis presentan bacteriemia con mayor frecuencia, mientras que los que padecen artritis gonocócica séptica rara vez son bacteriémicos, y casi el 50% tienen cultivos de líquido sinovial positivos. Es razonable, pues, que el rendimiento sea superior con pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. Dado que la bacteriemia es intermitente, los médicos deben obtener más de una serie de hemocultivos, a fin de



FIGURA 283-3. Lesión gonocócica cutánea secundaria a infección diseminada por *Neisseria gonorrhoeae*. Aunque la gonorrea es una enfermedad de transmisión sexual, si no se trata, las bacterias de *N. gonorrhoeae* responsables de la infección pueden diseminarse por el cuerpo y formar lesiones en localizaciones extragenitales (v. también fig. 412-5). (Tomado de Handsfield HH. *Color Atlas and Synopsis of Sexually Transmitted Diseases*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2011.)

optimizar la probabilidad de aislar el microorganismo. Análogamente, las muestras para pruebas de amplificación de ácidos nucleicos o cultivo deben obtenerse de todas las localizaciones anatómicas potencialmente expuestas (aparato genital, faringe, recto). Los cultivos de lesiones cutáneas suelen ser negativos, a pesar de la presencia de gonococos constatable mediante anticuerpos fluorescentes, mientras que los resultados de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos pueden ser positivos con hemocultivos y cultivos de mucosas negativos. El recuento de leucocitos en sangre periférica oscila generalmente entre 20.000 y 60.000/μl, con valores superiores en personas con artritis clínicamente aparentes que en afectados por tenosinovitis-dermatitis. Las pruebas de función hepática a menudo muestran elevación de las concentraciones de aminotransferasas, indicativas de hepatitis leve.

El diagnóstico diferencial de infección gonocócica diseminada comprende artritis reactiva (cap. 249), meningococemia (cap. 282), otros tipos de artritis séptica (cap. 256), artritis reumatoide (cap. 248), lupus eritematoso sistémico (cap. 250), infección por el VIH aguda (cap. 361), sífilis (cap. 303) y otras enfermedades reumatológicas e infecciosas. La artritis reactiva, a menudo desencadenada por ITS por clamidias, es la principal consideración en adultos jóvenes. Las lesiones cutáneas de los dos trastornos, cuando aparecen, suelen ser diferenciadas y a menudo patognomónicas de uno de ambos síndromes. La conjuntivitis y la afectación ósea de cabeza y tronco (p. ej., sacroilitis) son comunes en la artritis reactiva e infrecuentes en la infección gonocócica diseminada.

PRONÓSTICO

Muchos casos de síndrome de artritis-dermatitis remiten espontáneamente. Con tratamiento oportuno pocos pacientes padecen secuelas de la infección gonocócica diseminada, aunque la artritis séptica no tratada puede inducir osteomielitis contigua o destrucción articular. Ocasionalmente se registran endocarditis, meningitis y miocarditis, con o sin síndrome de infección gonocócica diseminada típico. La endocarditis gonocócica suele afectar a la válvula aórtica y a menudo evoluciona con rapidez, generando destrucción valvular e insuficiencia cardíaca.

PREVENCIÓN

El control de la gonorrea depende de la rapidez del diagnóstico y de la eficacia del tratamiento de las personas infectadas, del cribado de las mujeres sexualmente activas y los hombres que mantienen relaciones homosexuales en entornos de gonorrea prevalente, del tratamiento de las parejas de los pacientes, de la reevaluación de las personas

con antecedentes recientes de gonorrea y de la promoción de conductas sexuales seguras (p. ej., uso de preservativos, abstinencia sexual, reducción del número de parejas sexuales). Los hombres que mantienen relaciones homosexuales sexualmente activos, fuera de las relaciones mutuamente monógamas, incluidos los hombres infectados por el VIH, están expuestos a alto riesgo de contraer gonorrea y, al menos anualmente, han de someterse a pruebas de infección gonocócica rectal y faríngea, así como de infección por clamidias, sífilis e infección por el VIH. Los hombres que mantienen sexo con hombres con cualquiera de los siguientes riesgos precisan cribado cada 3 meses: 1) diagnóstico de gonorrea, clamidiosis o sífilis en el año anterior; 2) uso de metanfetamina o nitrito de amilo (*poppers*); 3) más de 10 parejas sexuales en el año anterior, o 4) profilaxis actual previa a la exposición al VIH. En general, los clínicos deben realizar, con cada extracción de sangre, pruebas de sífilis a todos los hombres infectados por el VIH que mantengan relaciones sexuales con hombres. La utilidad del cribado de las infecciones uretrales de hombres asintomáticos (mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos en la orina) se desconoce; el rendimiento para la gonorrea es bajo en la mayoría de los entornos, aunque a veces el cribado detecte uretritis masculinas asintomáticas por clamidias. Los criterios para el cribado gonocócico en las mujeres no se han definido correctamente. Sin embargo, como la mayoría de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos de *C. trachomatis* reconocen asimismo la presencia de *N. gonorrhoeae*, la mayoría de las pruebas de cribado de clamidias incluyen la de la gonorrea.

La educación en salud pública y el asesoramiento personal de las personas con gonorrea o expuestas a riesgo de contraerla deben hacer hincapié en la importancia de la monogamia mutua y del uso de preservativos en las relaciones sexuales vaginales o anales con parejas sexuales nuevas u ocasionales. Todos los pacientes con gonorrea han de ser asesorados sobre los riesgos de infección por el VIH y deben someterse a pruebas del VIH, *C. trachomatis* y sífilis. Los clínicos deben recomendar que se inicie la profilaxis antes de la exposición al VIH a los hombres no infectados por el VIH que mantengan sexo con hombres diagnosticados de gonorrea. Considerando que los datos epidemiológicos exactos son esenciales para mantener los recursos destinados a la prevención y control de las ITS, todos los casos de gonorrea, infección por clamidias, sífilis e infección por el VIH han de ser comunicados de inmediato a los estamentos sanitarios pertinentes, según los ordenamientos legales locales. El control definitivo de la gonorrea requeriría vacunación, y algunos datos recientes revelan que la vacuna de vesículas exteriores de la membrana del meningococo B podría conferir una protección parcial frente a la infección gonocócica, aunque este dato deba confirmarse. En la actualidad no se dispone de ninguna vacuna de eficacia probada contra *N. gonorrhoeae*.

TRATAMIENTO

Tto

Sensibilidad a los antibióticos

Los Centers for Disease Control and Prevention han identificado *N. gonorrhoeae* resistente a los antimicrobianos como una de las tres mayores amenazas de resistencia a los medicamentos que afronta EE. UU. Los gonococos con mutaciones cromosómicas o transmitidas por plásmidos, que confieren resistencia relativa o absoluta a penicilinas, tetraciclinas y sulfamidas, son prevalentes a nivel mundial, por lo que ninguno de estos fármacos es aceptable como tratamiento empírico en ningún país del mundo. La prevalencia de los plásmidos que codifican la β -lactamasa (penicilinas), que confieren resistencia absoluta a penicilina, ampicilina y amoxicilina, varía desde alrededor del 10% para los gonococos en EE. UU. y Europa Occidental hasta casi el 50% en algunos países de ingresos bajos y medios.

En EE. UU., en torno al 35% de las infecciones gonocócicas en hombres que mantienen relaciones homosexuales y el 20% de las registradas en heterosexuales son causadas por microorganismos resistentes a ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas. Los gonococos resistentes continúan siendo más prevalentes en Europa (hasta el 50% en algunos países). Los gonococos resistentes a las fluoroquinolonas son prevalentes a nivel mundial, por lo que estos fármacos ya no se consideran adecuados para su uso sistemático, salvo que datos registrados a nivel local indiquen bajos niveles de resistencia o la prueba de resistencia antimicrobiana del aislado de un paciente demuestre susceptibilidad.

Desde 2014, el porcentaje de aislados de *N. gonorrhoeae* con altas concentraciones mínimas inhibitorias de la azitromicina ha aumentado de forma espectacular y, en 2016, el 3,6% de los aislados gonocócicos de EE. UU. ya no eran sensibles a la azitromicina, según la definición utilizada en EE. UU. (CMI $\geq 2 \mu\text{g/ml}$), y más del 11% mostraban resistencia, según la definición utilizada en el Reino Unido (CMI $\geq 1 \mu\text{g/ml}$).¹¹ Este cambio en la sensibilidad gonocócica no ha motivado aún cambios en las guías de tratamiento en EE. UU. o Europa, pero suscita cierta inquietud, puesto que los macrólidos podrían no formar parte de regímenes eficaces para el tratamiento de la gonorrea en el futuro.

Tal vez la mayor preocupación relacionada con la resistencia gonocócica sea la aparición de resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido. Se cree que las cepas con resistencia relativa a las cefalosporinas orales (p. ej., cefixima, hasta ahora un pilar del tratamiento de la gonorrea) surgieron en Japón en la década de los noventa y se propagaron durante la primera década del siglo XXI. En una serie de informes de casos se describieron después infecciones por microorganismos resistentes a la ceftriaxona, incluido un informe en el

que se describía un grupo de casos con resistencia elevada a la azitromicina y altas concentraciones mínimas inhibitorias de ceftriaxona en Hawái en 2016. Hasta 2017, la presencia de *N. gonorrhoeae* con altas concentraciones mínimas inhibitorias de las cefalosporinas era rara (< 1% de los casos). Sin embargo, la vigilancia de la resistencia a cefalosporinas continúa siendo una prioridad, y las decisiones sobre cómo tratar la gonorrea necesitan incorporar estrategias que aminoren el desarrollo de resistencias a nivel poblacional. Los médicos que atienden a pacientes con gonorrea y otras ITS han de mantenerse al corriente de las tendencias regionales sobre resistencias y de los cambios en las recomendaciones terapéuticas.

Principios terapéuticos

Ante la necesidad de restringir la transmisión, el tratamiento suele basarse en la sospecha clínica o epidemiológica antes de conformar el diagnóstico microbiológicamente.¹² Los médicos deben aplicar tratamiento empírico a todos los pacientes evaluados como contactos con personas con infecciones gonocócicas conocidas, a todas las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica o cervicitis mucopurulenta y, si no se puede efectuar una tinción de Gram, a todos los hombres que presenten síndrome clínico de uretritis¹³ (a los hombres con uretritis y sin evidencia de gonorrea en la tinción de Gram debe aplicarse tratamiento para uretritis no gonocócica). El diagnóstico mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos descarta la realización de pruebas de resistencia bacteriana e, incluso cuando se aísla en *N. gonorrhoeae* en cultivo, rara vez se obtiene de manera sistemática un antibiograma. En consecuencia, el tratamiento de la gonorrea no complicada es determinado por los patrones nacionales o locales de sensibilidad a los antibióticos, sin determinar la sensibilidad en los pacientes individuales. Sin embargo, el antibiograma debe aplicarse para orientar el tratamiento de la artritis séptica o la endocarditis gonocócica o de otras complicaciones graves, y los clínicos deben realizar cultivos y pruebas de resistencia cada vez que sospechen un fracaso del tratamiento con los regímenes convencionales.¹⁴

El tratamiento dual de la gonorrea no complicada, en general con una cefalosporina y azitromicina o doxiciclina, se ha recomendado durante mucho tiempo para cubrir la posibilidad de infección por clamidias simultánea, habitualmente presente, en Norteamérica, en el 5-10% de los hombres que mantienen relaciones homosexuales, el 15-25% de los hombres heterosexuales y el 35-50% de las mujeres con gonorrea. Algunas autoridades han sugerido que el tratamiento dual con antibióticos de diferente mecanismo de acción reduce la presión de selección para la resistencia microbiana en *N. gonorrhoeae*. Sin embargo, no se ha probado esta hipótesis, cada vez más cuestionada; hoy, a algunos expertos les preocupa que el tratamiento con ceftriaxona y azitromicina pudiera fomentar una resistencia a la azitromicina de *N. gonorrhoeae* y de otros patógenos de transmisión sexual, como *Mycoplasma genitalium*. En este momento, los CDC siguen recomendando el tratamiento doble. Sin embargo, las guías varían en todo el mundo al igual que su influencia. Las guías británicas recomiendan el tratamiento con 1 g de ceftriaxona intramuscular sin un segundo medicamento, mientras que las australianas recomiendan 500 mg de ceftriaxona intramuscular más 1 g de azitromicina p.o.

Regímenes terapéuticos

A pesar de la preocupación con el aumento de las tasas de resistencia a la azitromicina, a partir de abril de 2019 la ceftriaxona (250 mg i.m.) más la azitromicina (1 g p.o.) sigue siendo el régimen preferido frente a la gonorrea no complicada en EE. UU. (tabla 283-1).¹⁵ Esta pauta es muy eficaz contra la gonorrea faríngea, relativamente resistente a tratamientos orales, y está proyectada para cubrir la infección por clamidias simultánea. La cefixima, en dosis de 400 mg orales (con azitromicina, 1 g oral), mantiene su idoneidad si la administración de ceftriaxona no es viable (p. ej., si un paciente rechaza las inyecciones) o en tratamiento inmediato (sin observación) de las parejas sexuales de los pacientes. Los médicos deben ser conscientes de que asegurar que todos los pacientes y sus parejas reciben tratamiento es más importante que administrar siempre ceftriaxona intramuscular. Las personas con alergias graves a β -lactámicos se tratan con azitromicina, 2 g orales una vez, más una única dosis de gentamicina, 240 mg i.m., o una única dosis de gemifloxacino, 320 mg orales. La zoliflodacina, que inhibe la biosíntesis del ADN, parece eficaz en una dosis oral única de 2 a 3 g para el tratamiento de las infecciones gonocócicas urogenitales y rectales no complicadas, pero lo es menos frente a las infecciones faríngeas; está pendiente su aprobación por la FDA.

Las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica aguda deben tratarse con antibióticos activos contra *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. El papel de las bacterias anaerobias en la enfermedad inflamatoria pélvica es incierto, por lo que no se sabe si el tratamiento contra anaerobios es necesario en esta enfermedad. La mayoría de las mujeres pueden tratarse en régimen ambulatorio, si bien los siguientes factores pueden dar lugar a hospitalización: posible causa quirúrgica de los síntomas (p. ej., apendicitis), embarazo, falta de respuesta al tratamiento oral tras 72 h desde su inicio, incapacidad para tolerar o cumplir el tratamiento oral, síntomas graves y absceso tuboovárico.¹⁶ El régimen ambulatorio propuesto consta de ceftriaxona, 250 mg i.m., más doxiciclina, 100 mg p.o. dos veces al día durante 14 días, o cefoxitina, 2 g i.m., más probenecida, 1 g p.o. en una sola dosis, y doxiciclina, 100 mg dos veces al día durante 14 días. Cada uno de los regímenes se administra con o sin metronidazol (500 mg dos veces al día) durante 14 días. Para pacientes hospitalizados o que requieran tratamiento parenteral, los CDC recomiendan cefotetan o cefoxitina intravenosos más doxici-

TABLA 283-1 REGÍMENES ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA GONORREA EN EE. UU.***GONORREA NO COMPLICADA DE URETRA, CUELLO UTERINO O RECTO****De elección**Ceftriaxona, 250 mg i.m. en una sola dosis, *más* azitromicina, 1 g p.o. en una sola dosis**Alternativos**Cefixima, 400 mg p.o. en una sola dosis, *más* azitromicina, 1 g p.o. en una sola dosisAzitromicina, 2 g p.o. en una sola dosis
más gentamicina, 240 mg i.m. en una sola dosis, o gemifloxacino, 320 mg p.o. en una sola dosis**ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA****Paciente ambulatorio (enfermedad leve o moderada)**Doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 14 días) con o sin metronidazol (500 mg por vía oral dos veces al día durante 14 días), *más* uno de los siguientes:

Ceftriaxona (250 mg i.m. en dosis única)

o

Cefoxitina (2 g i.m. en dosis única junto con probenecida 1 g por vía oral)

Paciente ingresado (enfermedad moderada a grave)[†]Cefotetán (2 g i.v.) *más* doxiciclina (100 mg por vía oral o i.v. cada 12 h)

o

Cefoxitina (2 g i.v. cada 6 h) *más* doxiciclina (100 mg por vía oral o i.v. cada 12 h)

o

Clindamicina (900 mg i.v. cada 8 h) *más* gentamicina (3 a 5 mg/kg i.v. una vez al día)**INFECCIÓN DE LA FARINGE**Ceftriaxona, 250 mg i.m. en una sola dosis, *más* azitromicina 1 g p.o. en una sola dosis**CONJUNTIVITIS (NO POR OFTALMÍA NEONATAL)**Ceftriaxona, 1 g i.m. en una sola dosis, *más* azitromicina, 1 g p.o. en una sola dosis**INFECCIÓN GONOCÓCICA DISEMINADA****De elección**Ceftriaxona, 1 g i.m. o i.v. cada 24 h[‡]

o

Ceftizoxima, 1 g i.v. cada 8 h

Más

Azitromicina, 1 g p.o. en una sola dosis

Alternativo

Cefotaxima, 1 g i.v. cada 8 h

*El abordaje de la gonorrea en adultos siempre debe incluir el tratamiento de las parejas sexuales y la indicación de no mantener relaciones sexuales durante 7 días.

†El tratamiento parenteral se continúa hasta que se observa una mejora; luego, se prescribe terapia oral hasta completar en total 14 días de tratamiento.

‡Tratamiento intravenoso hasta que el paciente experimente una mejora clínica durante 24-48 h. A continuación, cambio a cefixima, 400 mg p.o. dos veces al día, hasta completar un ciclo de 7 días.

clina oral o tratamiento parenteral con clindamicina más gentamicina. Otra opción es ampicilina-sulbactam intravenoso más doxiciclina oral. El tratamiento parenteral se mantiene hasta observar mejoría, tras lo cual se pasa a vía oral hasta completar un ciclo de 14 días.

La mayoría de los afectados por infección gonocócica diseminada han de ser hospitalizados y tratados por vía parenteral con una cefalosporina de tercera generación, como ceftriaxona, cefotaxima o ceftizoxima. La irrigación o el drenaje articulares no parecen necesarios para la artritis séptica, aunque la aspiración repetida de líquido sinovial acelera la mejora clínica. El tratamiento oral (p. ej., cefixima, cefpodoxima o una fluoroquinolona) puede ser sustituido tras el comienzo de la mejoría y continuado después hasta completar un ciclo de 7 días. Un abordaje parenteral más prolongado y con dosis mayores está indicado para tratar la meningitis o la endocarditis gonocócicas, aunque se carece de datos actualizados al respecto. La epididimitis y la bartolinitis gonocócicas y otras complicaciones localizadas suelen tratarse durante 7-14 días con fármacos activos contra *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. La conjuntivitis gonocócica en adultos puede tratarse con una sola dosis de ceftriaxona, 1 g i.m., con lavado salino opcional. El diagnóstico de todas las formas de infección gonocócica complicada debe confirmarse mediante cultivo con antibiograma, que orienta la conclusión del tratamiento tras el abordaje empírico.

Tratamiento de parejas sexuales

La falta de tratamiento de las parejas sexuales de los pacientes contribuye a la persistencia de la transmisión de la gonorrea y otras ITS bacterianas y a menudo a la reinfección del caso inicial. Para la gonorrea y la infección por clamidias, es necesario tratar a todas las parejas de los 2 meses anteriores. Si el paciente no ha mantenido relaciones sexuales en los 2 meses precedentes, ha de aplicarse tratamiento a la pareja

más reciente. En EE. UU. muy pocos estamentos sanitarios tienen los recursos para intentar asegurar que las parejas sexuales sean tratadas, por lo que la responsabilidad al respecto recae conjuntamente en el paciente y el médico que diagnostica la enfermedad. Lo más idóneo es que las parejas de personas con gonorrea se sometan a pruebas diagnósticas para gonorrea, infección clamidias, sífilis e infección por el VIH. No obstante, los médicos no deben esperar los resultados de esas pruebas antes de tratar a una pareja sexual potencialmente expuesta. Todas las parejas de personas infectadas deben ser tratadas cuando se presentan para ser evaluadas.

En la mayoría de las ocasiones, alrededor del 50% de las parejas sexuales potencialmente expuestas no se tratan, con el consiguiente riesgo de expansión de la transmisión y reinfección del paciente original. A fin de atajar este problema, los CDC y diversos estamentos sanitarios de EE. UU. recomiendan que los médicos ofrezcan a los pacientes heterosexuales con gonorrea medicación para que se la entreguen a sus parejas sexuales. Esta práctica, denominada tratamiento suministrado por el paciente a su pareja (TSPP) (a veces llamado tratamiento expedido de parejas), es avalada por tres ensayos controlados aleatorizados que muestran que el tratamiento de las parejas sexuales sin que estas requieran personalmente atención médica aminora el riesgo de reinfección y aumenta la proporción de parejas tratadas. El TSPP se aplica en una sola dosis, habitualmente de cefixima más azitromicina para gonorrea y solo de azitromicina para parejas de pacientes con infección por clamidias. En la actualidad, el TSPP es legal en la mayoría de los estados de EE. UU. y es probable que se admita en los que aún no lo es, por lo que los médicos han de proponerlo como opción para la mayor parte de los heterosexuales con gonorrea o infección por clamidias. La página web de los CDC mantiene información actualizada sobre la legalidad del TSPP en los distintos estados y territorios de EE. UU. (<http://www.cdc.gov/STD/ept/legal/default.htm>). Además de entregar directamente los fármacos al paciente para el TSPP, a veces es posible ponerse en contacto por escrito o por teléfono con una farmacia que se los proporcione al paciente. Independientemente de cómo se aplique, siempre que proceda, los médicos deben proporcionar información por escrito sobre la medicación y la prevención de las ITS, así como asesoramiento sobre la solicitud de asistencia médica, además de sobre las pautas de administración. Ejemplos de preparaciones que se dispensan en régimen de TSPP pueden consultarse en las siguientes páginas web: <http://www.doh.wa.gov/YouandYourFamily/illnessandDisease/SexuallyTransmittedDisease/ExpeditedPartnerTherapy>; <http://www.cdph.ca.gov/HealthInfo/discond/Pages/SexuallyTransmittedDiseases.aspx>. En general, el TSPP no se recomienda para hombres que mantienen relaciones homosexuales con gonorrea o infección por clamidias, por las tasas potencialmente elevadas de sífilis e infección por el VIH; las parejas de este tipo de pacientes han de ser evaluadas, tratadas en persona y en la mayoría de los casos se ofrecerá profilaxis previa a la exposición al VIH.

Seguimiento

Los regímenes de tratamiento recomendados curan el 96-100% de los casos no complicados de gonorrea genital o rectal provocados por cepas sensibles y al menos el 90% de las infecciones faríngeas. La reevaluación de los pacientes para documentar la erradicación de *N. gonorrhoeae* («prueba de curación») no se recomienda, salvo en embarazadas, cuando se duda del cumplimiento terapéutico o cuando se emplean regímenes de tratamiento atípicos. Si la prueba de curación está indicada, puede realizarse un cultivo 1 semana después de la conclusión del tratamiento, mientras que la reevaluación con pruebas de amplificación de ácidos nucleicos ha de retrasarse al menos 2 semanas tras el fin del tratamiento, para aminorar la probabilidad de detectar ARN o ADN gonocócico persistente a pesar de la erradicación de organismos viables.

Aunque la prueba de curación no suele aconsejarse, todas las personas diagnosticadas de gonorrea deben reevaluarse 3 o 4 meses después del tratamiento. En estudios prospectivos, entre el 10 y el 20% de hombres y mujeres con gonorrea o infección por clamidias están infectados en esta segunda evaluación. La probabilidad de infección gonocócica recurrente o persistente en homosexuales parece disminuir en hasta un 70% cuando las parejas reciben TSPP. La reevaluación puede efectuarse con análisis mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos de orina o de un frotis vaginal autoobtenido y no requiere una segunda visita al médico.

Grado A**Bibliografía de grado A**

- Creighton S. Gonorrhoea. *Clin Evid (Online)*. 2014;2:1-12.
- Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1083-1091.
- Taylor SN, Marrazzo J, Batteiger BE, et al. Single-dose zoliflodacin (ETX0914) for treatment of urogenital gonorrhoea. *N Engl J Med*. 2018;379:1835-1845.
- Ferreira A, Young T, Mathews C, et al. Strategies for partner notification for sexually transmitted infections, including HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10. CD002843.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

INFECCIONES POR HAEMOPHILUS Y MORAXELLA

ADAM J. RATNER Y MICHAEL S. SIMBERKOFF

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES POR HAEMOPHILUS

DEFINICIÓN

El nombre *Haemophilus* deriva del nombre griego *haima*, que significa «sangre», y *philos* que significa «amante». Las especies *Haemophilus* colonizan el tracto respiratorio, causan infección de la vía respiratoria, piel o membranas mucosas de los humanos y desde estas localizaciones los organismos pueden invadir y causar bacteriemia, meningitis, supraglotitis, endocarditis, artritis séptica o celulitis (tabla 284-1).

Organismo patógeno

Las especies de *Haemophilus* son bacilos gramnegativos pequeños, inmóviles, aerobios o anaerobios facultativos y pleomorfos. El prototipo de este género, *Haemophilus influenzae*, fue aislado originalmente de pacientes con gripe por Pfeiffer en 1893, y fue considerado la causa de dicha enfermedad durante muchos años. El mejor modo de conseguir el aislamiento primario de especies de *Haemophilus* es el medio de agar chocolate en una atmósfera enriquecida con dióxido de carbono.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la prevalencia e incidencia exactas de las infecciones por *H. influenzae*. Se detecta este organismo en la nasofaringe de niños y adultos. Antes de la introducción de una vacuna eficaz, entre el 3 y el 5% de los lactantes albergaban *H. influenzae* de tipo b en la nasofaringe. Los niños que han sido inmunizados frente a *H. influenzae* de tipo b tienen una probabilidad mucho más baja de ser colonizados e infectados por este organismo. Sin embargo, el riesgo de infección en contactos domiciliarios no inmunizados de un paciente con enfermedad invasiva por *H. influenzae* es de aproximadamente 600 veces superior al riesgo en la población general con ajuste por la edad. Puede detectarse *H. influenzae* no tipificable en cultivos nasofaríngeos en más del 70% de los niños pequeños, pero la infección se produce en solo una pequeña proporción de individuos colonizados.

H. influenzae de tipo b era la causa más común de meningitis en niños pequeños antes de la introducción de vacunas eficaces en la década de los ochenta. La vacunación ha tenido un impacto espectacular, con una reducción de más del 99% en la enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b. En un estudio del sistema de vigilancia Active Bacterial Core de los Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU., que abarca el periodo comprendido entre 1989 y 2008, se comprobó que la incidencia total de infecciones invasivas por *H. influenzae* había disminuido de 4,39 casos por cada 100.000 habitantes en 1989 (fase de introducción de la vacuna conjugada frente a *H. influenzae* de tipo b en EE. UU.) a 1,55 casos por cada 100.000 en 2008, y que el porcentaje de infecciones invasivas por *H. influenzae* de tipo b se había reducido del 87 al 3%, mientras que el causado por cepas de *H. influenzae* no tipificables había aumentado del 16,8 al 68,4%. Dada la disminución de las infecciones por el tipo b, la

importancia relativa de las cepas no tipificables y los serotipos a y f como causas de enfermedad invasiva por *H. influenzae* ha aumentado en EE. UU.¹ y en otros países donde se han introducido vacunas conjugadas contra *H. influenzae*, aunque la tasa global de enfermedad invasiva por *H. influenzae* ha descendido de manera sustancial gracias a la vacunación.²

Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se hallan en situación de mayor riesgo de infección por *H. influenzae*.³ Las tasas de infección invasiva por *H. influenzae* en hombres de 20 a 49 años de edad con infección por el VIH y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) fueron 14,6 y 79,2 por cada 100.000, respectivamente. La mayoría de estas infecciones fueron causadas por cepas no tipificables de *H. influenzae*, aunque en un segundo estudio, 10 de 15 infecciones bacteriémicas por *H. influenzae* observadas en adultos se produjeron en pacientes en riesgo de infección por el VIH, y se documentó el sida en 7 de estos pacientes.

Otros factores aumentan también el riesgo de infección por *H. influenzae*, como son deficiencias en las inmunoglobulinas, drepanocitosis, esplenectomía o asplenia funcional, neoplasia maligna, embarazo, fugas de líquido cefalorraquídeo (LCR), traumatismo craneoencefálico, alcoholismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y raza. Los niños esquimales, indios Navajos y Apaches tienen tasas de infección por *H. influenzae* de tipo b significativamente mayores que las observadas en poblaciones no nativas comparables. Además, se ha demostrado que la asistencia a guarderías, hacinamiento, presencia de hermanos, hospitalizaciones previas y otitis media previa aumentan el riesgo de enfermedad por *H. influenzae* de tipo b en niños jóvenes, mientras que la alimentación a pecho disminuye este riesgo.

BIOPATOLOGÍA

H. influenzae consta de formas encapsuladas (tipificables) y no encapsuladas (no tipificables). Las primeras son responsables de la mayoría de las infecciones invasivas en niños y de supraglotitis aguda tanto en niños como en adultos, mientras que las últimas causan infecciones de las mucosas respiratorias, conjuntivitis, infecciones del tracto genital femenino y enfermedad invasiva en adultos. *H. influenzae* no tipificable también representa una causa importante de otitis media aguda en los niños. Las cápsulas de *H. influenzae* constan de antígenos polisacáridos. Existen seis serotipos capsulares (de la a hasta la f) y son factores de virulencia importantes que inhiben la opsonización, eliminación y destrucción intracelular de los organismos. *H. influenzae* de tipo b contiene un polisacárido capsular de pentosas que consta de polirribosil ribitol fosfato (PRP). Otros serotipos contienen polisacáridos de tipo hexosa. *H. influenzae* de tipo b es más virulento que otros serotipos, probablemente porque es muy resistente a la eliminación una vez que ha dado comienzo la bacteriemia. Desde la introducción de las vacunas conjugadas frente al serotipo b de *H. influenzae* en la década de los noventa, la mayoría de las infecciones obedecen a cepas no tipificables y/o serotipos distintos de b (p. ej., serotipos a o f de *H. influenzae*).^{4,7}

Las fimbrias son factores de virulencia importantes que favorecen la adherencia de *H. influenzae* a las superficies mucosas. Los aislados de *H. influenzae*, tanto tipificables como no tipificables, contienen fimbrias. Los lipooligosacáridos de *H. influenzae* contribuyen también a su virulencia. La variación fásica en las modificaciones de los lipooligosacáridos de superficie de *H. influenzae* altera el tropismo por los receptores y la evasión de las defensas inmunitarias innatas. Parece que los lipooligosacáridos desempeñan un papel crucial en la facilitación de la supervivencia de *H. influenzae* sobre las superficies mucosas en la nasofaringe y en la iniciación de la enfermedad invasiva (invasión del torrente circulatorio) partir de estas localizaciones.⁸

Las proteínas de la membrana externa sirven también como factores de virulencia en la enfermedad por *H. influenzae*. Se han identificado al menos 15 proteínas de la membrana externa diferentes en *H. influenzae*. Una de estas (P2, 39-40 kDa) funciona como porina, y otras se asocian con la fijación de hierro. Las reservas de hierro en el huésped humano son cruciales para la multiplicación de *H. influenzae*. *H. influenzae* produce una proteasa que rompe específicamente la inmunoglobulina A1 (IgA1) humana. Se cree que esta estrategia facilita la portación en las mucosas.

Se han reconocido anticuerpos durante décadas como parte importante de las defensas frente a las enfermedades por *H. influenzae*. Los estudios clásicos de Fothergill y Wright en 1933 demostraron que la mayoría de los casos de meningitis por *H. influenzae* se dan en niños después de haber perdido los anticuerpos adquiridos pasivamente de la madre y antes de que se desarrolle la inmunidad humoral activa frente al organismo. Estos anticuerpos protectores funcionan principalmente para opsonizar y facilitar la eliminación de *H. influenzae* en vez de destruir directamente los organismos virulentos.

El complemento es también un componente esencial de las defensas del huésped frente a algunas enfermedades por *H. influenzae*. Los niños con deficiencias congénitas de C2, C3 y factor I tienen una mayor incidencia de infecciones por *H. influenzae*. Los pacientes que carecen de un bazo funcional (p. ej., afectados de drepanocitosis) o que han sido sometidos a esplenectomía se hallan también en riesgo de padecer una infección fulminante por *H. influenzae* de tipo b. Se precisa Shp2, un dominio de homología 2 de Src que contiene fosfatasa, para coordinar la función macrofágica y la inmunidad innata contra la infección pulmonar por *H. influenzae*.⁹

TABLA 284-1 SITIOS DE COLONIZACIÓN E INFECCIONES POR HAEMOPHILUS INFLUENZAE

ESPECIES	FLORA NORMAL	ENFERMEDADES ASOCIADAS
<i>H. influenzae</i>	Nasofaringe Tracto respiratorio superior	Meningitis Supraglotitis Sinusitis Otitis Neumonía Celulitis Artritis Osteomielitis Infecciones obstétricas Endocarditis
<i>H. influenzae</i> , biogrupo <i>aegyptius</i>		Conjuntivitis purulenta Fiebre purpúrica brasileña

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Meningitis

La meningitis por *H. influenzae* se da más en niños menores de 5 años no vacunados o vacunados de manera insuficiente, en poblaciones inmunodeprimidas y en personas con antecedentes de traumatismo craneal o fugas de LCR. En un estudio de vigilancia de la meningitis bacteriana en EE. UU. (entre 1998 y 2007) se demostró que *H. influenzae* había causado 61 de los 1.083 (5,6%) casos de meningitis en adultos; más del 75% de ellos obedecían a cepas no tipificables. En ese mismo estudio, 42 de los 587 (7,2%) casos de meningitis pediátrica se debieron a *H. influenzae*, y aproximadamente el 12% de ellos correspondían al tipo b.

La meningitis por *H. influenzae* es clínicamente indistinguible de otras formas de meningitis bacteriana aguda. La mayoría de los pacientes con meningitis por *H. influenzae* tienen unos recuentos leucocíticos en el LCR superiores a 1.000/μl e hipoglucorraquia. La tinción de Gram del LCR muestra unos bacilos gramnegativos pleomorfos en el 60-70% de los casos no tratados. No obstante, en algunos pacientes la tinción bipolar puede dar lugar a un diagnóstico erróneo de meningitis neumocócica. Así, la tinción de Gram no es sensible y tampoco específica para el diagnóstico de la meningitis por *H. influenzae*.

El diagnóstico de meningitis por *H. influenzae* de tipo b se establece por medio del cultivo. Los paneles de reacción múltiple en cadena de la polimerasa dirigidos a una serie de patógenos del LCR permiten detectar el ácido nucleico de *H. influenzae*, incluso en el seno de un tratamiento antibiótico previo.

Epiglotitis

Antes de que se dispusiera de la vacuna conjugada, *H. influenzae* de tipo b representaba la causa más frecuente de la epiglotitis aguda, pero desde entonces rara vez se detecta en las zonas donde se ha introducido la vacunación.¹⁰ La epiglotitis por *H. influenzae* es una infección que pone en peligro la vida de los niños y que suele presentarse en menores de 5 años. Los síntomas son fiebre, babeo, disfagia y dificultad respiratoria o estridor, que se manifiesta en el transcurso de horas. En los adultos se manifiesta con fiebre, dolor de garganta, disfagia y odinofagia. En todas las edades puede haber adenopatías cervicales dolorosas y linfadenopatía. La laringoscopia demuestra una epiglotis edematosa, de color rojo cereza. Sin embargo, debe evitarse este procedimiento o llevarse a cabo solo por expertos porque puede precipitar una obstrucción aguda de la vía respiratoria y, por tanto, requerir una traqueotomía urgente. Una placa radiográfica lateral del cuello puede confirmar el diagnóstico de supraglotitis aguda. No obstante, el paciente debe ser mantenido en posición erecta durante este procedimiento para evitar un compromiso adicional de la vía respiratoria. La causa suele establecerse por hemocultivo. Los cultivos de la faringe y de otras superficies mucosas son menos útiles porque *H. influenzae* puede formar parte de la flora normal. La vacunación ha disminuido de manera sustancial la incidencia total de epiglotitis.

Neumonía

H. influenzae es una causa de neumonía tanto en niños como en adultos. Estos organismos pueden también causar infecciones nosocomiales, incluida la neumonía asociada al respirador. Los rasgos clínicos de la neumonía por *H. influenzae* incluyen fiebre, tos y signos y hallazgos radiográficos de consolidación lobular. En pacientes con neumonía por *H. influenzae* se produce normalmente derrames paraneumónicos o empiema. Los bacilos gramnegativos en esputo sugieren el diagnóstico, pero el aislamiento de *H. influenzae* a partir solo de cultivos de esputo es inadecuado para demostrar una causa por la elevada frecuencia con la que coloniza este organismo la vía respiratoria. Puede establecerse un diagnóstico por aislamiento de *H. influenzae* bien de la sangre o del líquido pleural. La mayoría de los aislados no son tipificables.

Traqueobronquitis

La traqueobronquitis es una afección caracterizada por fiebre, tos y esputo purulento que se da en ausencia de infiltrados radiográficos sugestivos de neumonía. Se desarrolla frecuentemente en pacientes con neumopatía crónica conocida. Los hemocultivos rara vez son positivos. Sugiere con fuerza este diagnóstico una combinación de bacilos gramnegativos pleomorfos predominantes en un esputo purulento, títulos de anticuerpos frente a *H. influenzae* que se elevan después de la infección (aunque rara vez se realiza en entornos clínicos) y una respuesta, al menos transitoria, al tratamiento de la infección por *H. influenzae*.

Sinusitis

H. influenzae y *Streptococcus pneumoniae* son los aislados bacterianos más frecuentes de las muestras de punción antral o quirúrgicas de pacientes con sinusitis aguda. La mayoría de los aislados de *H. influenzae* no son tipificables. Aunque los pacientes pueden responder inicialmente al tratamiento dirigido frente a *H. influenzae*, la respuesta puede ser transitoria si no se alivia la obstrucción sinusal.

Otitis media

H. influenzae es una causa importante de otitis media en niños jóvenes. Casi todos los aislados de *H. influenzae* obtenidos por timpanocentesis no son tipificables. Los pacientes

con otitis media pueden tener otalgia o mostrar irritabilidad. Puede haber drenaje. Suele demostrarse una membrana timpánica inflamada, opaca, prominente o perforada. Puede demostrarse la etiología por tinción de Gram y cultivo del líquido purulento obtenido por timpanocentesis. Puede producirse otitis causada por *H. influenzae* de tipo b en asociación con bacteriemia y meningitis.

Celulitis

H. influenzae de tipo b antes era una causa importante de celulitis en los niños. La mayoría de las infecciones se producen en la cara o en el cuello. La celulitis por *H. influenzae* se describe con frecuencia como causante de una discromía azul o violácea de la piel. Sin embargo, la fiebre, eritema y dolor a la palpación observados pueden no ser distinguibles de las debidas a otras causas. Se establece el diagnóstico por cultivo de sangre o de aspirados tisulares a partir del área afectada o ambos.

Bacteriemia sin foco de infección primaria

H. influenzae puede causar bacteriemia primaria tanto en niños como en adultos. En lactantes y niños puede haber meningitis oculta o supraglotitis asociada a bacteriemia por *H. influenzae* de tipo b. Es esencial una evaluación clínica y de laboratorio rigurosa para evitar pasar por alto un diagnóstico de infección focal potencialmente mortal en estos pacientes. En adultos, la bacteriemia primaria por *H. influenzae* se produce con frecuencia en los que tienen enfermedades de base tales como linfoma, leucemia o alcoholismo.

Infección obstétrica, ginecológica y urológica

El embarazo se asocia con un riesgo significativo de infección por *H. influenzae*. En un estudio, 7 de 47 infecciones invasivas por *H. influenzae* en el adulto se dieron en mujeres embarazadas. *H. influenzae* no tipificable puede causar absceso tuboovárico o salpingitis en mujeres. Un reciente estudio desarrollado en mujeres de Inglaterra y Gales constató que el embarazo se asociaba a mayor riesgo de infección invasiva por *H. influenzae*, mayoritariamente no encapsulado, y que tales infecciones se relacionaban con desenlaces negativos de la gestación, como muerte fetal y partos extremadamente prematuros o de mortinatos. En los hombres, *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* representan el 7% de los casos de uretritis aguda, tal vez por un sexo oral sin protección.¹¹

Pericarditis

Antes de la vacunación sistemática en EE. UU., *H. influenzae* de tipo b era una causa importante de pericarditis bacteriana primaria en niños. Rara vez causa esta infección en adultos; sin embargo, puede producirse pericarditis en asociación con neumonía, probablemente como consecuencia de diseminación contigua de la infección.

Endocarditis

H. influenzae es una causa de endocarditis a la vista de la frecuencia con la que se produce la enfermedad invasiva. La mayoría de las infecciones se producen en pacientes con valvulopatía previa. Dado su crecimiento inicial lento en los medios de hemocultivo, puede retrasarse el diagnóstico de esta infección o pasarse por alto. Los pacientes con endocarditis por *H. influenzae* se hallan en situación de alto riesgo de fenómenos embólicos arteriales.

Artritis séptica

H. influenzae de tipo b era una causa común de artritis séptica en niños jóvenes antes de la introducción de la vacuna conjugada contra *H. influenzae* de tipo b; es infrecuente en adultos. La artritis por *H. influenzae* de tipo b es clínicamente indistinguible de otras causas de artritis piógena.

Conjuntivitis purulenta y fiebre purpúrica brasileña

H. influenzae, biogrupo *aegyptius* (bacilo de Koch-Weeks), causa conjuntivitis purulenta epidémica en niños. Esta enfermedad se produce comúnmente en climas cálidos o durante el verano.

La infección se caracteriza por eritema conjuntival, edema, exudado purulento y molestias en los ojos. Un clon inusualmente virulento de *H. influenzae*, biogrupo *aegyptius*, causa una infección invasiva denominada fiebre purpúrica brasileña, que se caracteriza por lesiones cutáneas petequiales o purpúricas y colapso vascular; se produce días-semanas después de un episodio inicial de conjuntivitis en lactantes y niños menores de 10 años de edad.

TRATAMIENTO

Tto

Se considera que las cefalosporinas de tercera generación son el tratamiento de elección para las infecciones invasivas por *H. influenzae*, tales como meningitis o supraglotitis. Debe comenzarse el tratamiento con ceftriaxona (dosis en el adulto: 1 a 2 g i.v. cada 12 h) o cefotaxima (dosis en el adulto: 2 g

i.v. cada 6 h) en los pacientes con infección demostrada o sospechada por *H. influenzae*, y se debe continuar al menos hasta que se disponga de los datos de susceptibilidad.

La ampicilina constituía el tratamiento eficaz de todas las infecciones por *H. influenzae* hasta mediados de la década de los setenta. No obstante, desde las primeras descripciones de aislados de *H. influenzae* resistente a ampicilina en 1972, la prevalencia de resistencia ha aumentado espectacularmente. La mayor parte de la resistencia se debe a la producción de una β -lactamasa mediada por plásmidos (TEM-1), que puede detectarse rápidamente en el laboratorio. Además, algunos aislados tienen unas proteínas de unión a la penicilina y a otros antibióticos β -lactámicos alteradas. Por consiguiente, los pacientes con infecciones causadas por *H. influenzae*, con demostración o sospecha, no deben ser tratados con ampicilina o cefalosporinas de segunda generación hasta que se haya demostrado que los aislados en cuestión son susceptibles a estos antibióticos.

Se utilizan antibióticos orales comúnmente en el tratamiento de la traqueobronquitis en los pacientes con EPOC y otitis media en niños, en los que son comunes los aislados de *H. influenzae*. Por la resistencia no se puede recomendar ampicilina o amoxicilina en las más graves de estas infecciones a menos que se sepa la susceptibilidad de los aislados. La mayoría de los aislados de *H. influenzae* son susceptibles a la combinación amoxicilina-ácido clavulánico, la azitromicina y la claritromicina. Las fluoroquinolonas, como ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino y gatifloxacino, normalmente son activos frente a estos organismos.¹² También es eficaz la trimetoprim-sulfametoxazol frente a la mayoría de los aislados.

PREVENCIÓN

Las primeras vacunas frente a *H. influenzae* de tipo b fueron aprobadas en EE. UU. en 1985. Contienen antígenos PRP purificados. Sin embargo, los estudios después de la aprobación de las vacunas PRP en EE. UU. demostraron una eficacia variable. Las vacunas PRP desencadenan una respuesta de las células B independientes del timo tipo 2, generan pocas (si es que alguna) células B de memoria y no llegan a estimular una respuesta en los neonatos y lactantes.

Se elaboraron vacunas PRP conjugadas con proteínas para superar el problema de la ausencia de respuesta inmunitaria en los lactantes más susceptibles y en algunos niños jóvenes. En la actualidad hay varias aprobadas para su empleo en lactantes. En el momento presente se recomiendan las vacunas PRP conjugadas con proteínas para su empleo en todos los lactantes mayores de 2 meses de edad, pero no antes de las 6 semanas de edad. Estudios han demostrado que las vacunas conjugadas con proteínas son eficaces en diversas poblaciones, incluidos los adultos con EPOC.

Se recomienda la profilaxis antibiótica si existe un contacto domiciliario menor de 4 años no inmunizado o infrainmunizado de un paciente con enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b. En ese contexto, todos los miembros del hogar recibirán la quimioprofilaxis. La rifampicina es el tratamiento de elección. Se administra en una dosis de 10 mg/kg una vez al día durante 4 días a los lactantes menores de 1 mes, 20 mg/kg (hasta un máximo de 600 mg) una vez al día durante 4 días a los niños mayores y 600 mg/día durante 4 días a los adultos. No se recomienda ninguna profilaxis a los contactos de pacientes con enfermedades por *H. influenzae* no tipificables o distintas del tipo b, aunque los clínicos podrían ofrecer la profilaxis frente a la enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo a.

Otras especies de Haemophilus

Puede encontrarse *H. parainfluenzae* como parte de la microbiota normal de la boca y de la faringe (v. tabla 284-1). Es causa infrecuente de meningitis en niños e incluso más rara de meningitis en adultos. Puede causar infecciones dentales o abscesos dentales. Se han descrito casos de absceso cerebral, absceso epidural, absceso hepático, artritis séptica y bacteriemia causados por este organismo. *H. parainfluenzae* causa también endocarditis subaguda, con frecuencia en adultos jóvenes. Ciertas especies adicionales capaces de producir endocarditis se agrupaban antes dentro del género *Haemophilus*, por ejemplo *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus* y *H. segnis*. Hoy se consideran miembros del género *Aggregatibacter*. *Haemophilus ducreyi* es el agente etiológico del chancro, infección de transmisión sexual causante de la enfermedad ulcerosa genital.

INFECCIONES POR MORAXELLA

DEFINICIÓN

Moraxella catarrhalis se asocia de manera habitual a infecciones del tracto respiratorio, como otitis media aguda en niños y reagudizaciones de la bronquitis crónica en adultos.

Organismo patógeno

Los organismos *Moraxella* son bacterias gramnegativas de pequeño tamaño que crecen bien en agar sangre o agar chocolate. Son catalasa y oxidasa positivos. Estos pequeños diplococos son morfológicamente difíciles de distinguir de *Neisseria*. Algunas especies de

TABLA 284-2 SITIOS DE COLONIZACIÓN E INFECCIÓN POR ESPECIES DE MORAXELLA

ESPECIES	FLORA NORMAL	ENFERMEDADES ASOCIADAS
<i>M. catarrhalis</i>	Cavidad oral y tracto respiratorio superior	Exacerbación de bronquitis crónica Otitis media Neumonía Sinusitis Bacteriemia, endocarditis Artritis, osteomielitis, supraglotitis (todas ellas muy infrecuentes)
<i>M. lacunata</i>	Tracto respiratorio superior	Conjuntivitis crónica
Otras <i>Moraxella</i>	Tracto respiratorio superior	Casos infrecuentes de bacteriemia, endocarditis, artritis, meningitis

Moraxella son cocobacilos gramnegativos. *M. catarrhalis* es el patógeno más importante de este género (tabla 284-2).

BIOPATOLOGÍA

M. catarrhalis se aísla exclusivamente de humanos y se encuentra predominantemente en la vía respiratoria. *M. catarrhalis* se adhiere a las células de la mucosa con la ayuda de *pili*. Se cree que la infección es consecuencia de la diseminación por contigüidad del organismo a partir de sitios de colonización, posiblemente como consecuencia de la introducción de cepas nuevas más virulentas frente a las que el organismo carece de inmunidad. *M. catarrhalis* posee múltiples factores de virulencia que pueden ser conducidos por vesículas de la membrana externa biológicamente activas, contribuyendo así a la biopatología de la otitis media.¹³

Con frecuencia puede encontrarse *M. catarrhalis* en las secreciones respiratorias junto con *H. influenzae*. Aunque no se conoce el mecanismo de coexistencia de estos patógenos, los datos recientes apuntan a que las vesículas de la membrana externa de *M. catarrhalis* inactivan el complemento, favoreciendo así la supervivencia de *H. influenzae*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

M. catarrhalis se asocia con exacerbaciones de bronquitis crónica. Los estudios indican que puede aislarse este organismo del 0,2 al 8,1% de los aspirados de esputos de pacientes con esta enfermedad. Es el tercer patógeno en frecuencia aislado de estos pacientes, por detrás de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

M. catarrhalis puede causar neumonía, sobre todo en pacientes de edad avanzada con EPOC y otras afecciones de base tales como diabetes mellitus. Se han descrito pocos casos de neumonía bacteriémica. Además, *M. catarrhalis* puede causar neumonía nosocomial con datos de diseminación del organismo entre los pacientes.

M. catarrhalis es una causa común de otitis media en niños jóvenes. Los estudios microbiológicos indican que este organismo se halla presente en aproximadamente el 15% de los aspirados de tales pacientes. El organismo causa también sinusitis y es causa infrecuente de bacteriemia en niños y adultos.

Son infrecuentes las infecciones graves por otras especies de *Moraxella*. Sin embargo, estos organismos se asocian con conjuntivitis crónica. Además, la publicación de casos infrecuentes de infecciones invasivas, como bacteriemia, endocarditis, artritis, pericarditis y meningitis, indica el potencial de gravedad de estos microorganismos. Puede producirse meningitis y otras infecciones invasivas en pacientes con deficiencia en el complemento u otras inmunodeficiencias.

TRATAMIENTO

Los antibióticos orales bastan para tratar la mayoría de las infecciones no invasivas por *M. catarrhalis*. Muchos aislados contienen β -lactamasas. Por eso, debe iniciarse tratamiento con amoxicilina-clavulánico (dosis habitual para adultos, 500 mg cada 12 h), una cefalosporina de segunda o tercera generación, o un antibiótico no β -lactámico, como una fluoroquinolona. Aparte de la detección de β -lactamasa, rara vez se realizan antibiogramas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

CHANCROIDE

STANLEY M. SPINOLA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El chancroide es una enfermedad de transmisión sexual caracterizada por úlceras genitales dolorosas y linfadenitis inguinal causada por *Haemophilus ducreyi*. *H. ducreyi* recientemente ha surgido como importante causa de úlceras cutáneas de transmisión no sexual en niños que viven en regiones endémicas de frambesía (cap. 304) del sur del Pacífico y de África. Como se indica en el capítulo 304, la frambesía es una treponematosis no sífilítica que produce una enfermedad infecciosa infantil desfigurante y debilitante. *H. ducreyi* es un cocobacilo gramnegativo que no es en realidad integrante verdadero del género *Haemophilus*. En la familia de las pasteurélicas, *H. ducreyi* se agrupa en un linaje diversificado con *Mannheimia haemolytica* y *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Probablemente, *H. ducreyi* se diferenció de estos patógenos respiratorios animales para ocupar su nicho en el epitelio genital humano.

EPIDEMIOLOGÍA

El chancroide es endémico en regiones de escasos recursos de África y Asia y facilita la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo 1 (VIH-1). En la década de los noventa, la Organización Mundial de la Salud estimó que su prevalencia anual global era de entre cuatro y seis millones de casos. Debido al uso generalizado del abordaje sindrómico, que consiste en tratar la sífilis y el chancroide sin pruebas diagnósticas, la prevalencia de este último ha disminuido drásticamente en áreas endémicas.¹ El chancroide solo se mantiene en contextos de tasas elevadas de cambio de parejas sexuales, y las mujeres trabajadoras del sexo infectadas desempeñan un papel destacado en su epidemiología. El tratamiento dirigido de las profesionales del sexo tiende a la erradicación de la enfermedad en zonas endémicas. No obstante, a pesar del éxito de estas campañas, en muchos países aún se registran notificaciones de casos de chancroide. Tales notificaciones presuponen que todavía existen portadoras entre las profesionales del sexo no tratadas. En las décadas de los ochenta y noventa se produjeron en EE. UU. brotes urbanos de chancroide asociados al trabajo sexual. Por el seguimiento de los contactos y las campañas de tratamiento, el número de casos de chancroide en ese país ha venido disminuyendo regularmente, desde los 66 casos al año hasta los 6 registrados en 2014. Es probable que estos casos esporádicos sean importados tras mantener relaciones sexuales con personas infectadas en áreas endémicas.

La correlación hombre-mujer de la enfermedad es de 3:1. El predominio masculino suele atribuirse a la infección de múltiples parejas por profesionales del sexo. Sin embargo, experimentos de inoculación en humanos indican que los hombres son el doble de propensos que las mujeres a desarrollar pústulas, lo que apunta a que el sexo masculino es un factor de riesgo de progresión de la enfermedad.

En países en los que la frambesía es endémica, *H. ducreyi* causa un síndrome de úlceras crónicas en las extremidades que afecta principalmente a niños. El contacto estrecho de miembros de la familia con los casos de úlcera se ha implicado en la transmisión. En un estudio de cohortes desarrollado en aldeas de Papúa-Nueva Guinea en las que la frambesía era endémica, la prevalencia de este síndrome fue de 3,2 casos por cada 100 personas. En estos entornos, *H. ducreyi* es más común que *Treponema pallidum*, subespecie *pertenue*.² La prevalencia global de la infección por *H. ducreyi* en niños de entre 5 y 15 años de edad alcanza un valor sorprendentemente alto, del 7%. Se han comunicado datos similares procedentes de Ghana, Islas Salomón y Vanuatu, que, junto con Papúa-Nueva Guinea, registran la prevalencia más alta de «frambesía». La secuenciación del genoma completo indica que las cepas de úlceras cutáneas se diferenciaron a partir de múltiples linajes de cepas de úlceras genitales a lo largo de los últimos 180.000 años.³ Quienes viajan a áreas endémicas pueden contraer úlceras en las extremidades tras sufrir traumatismos menores. El primer caso de úlceras cutáneas causadas por *H. ducreyi* registrado en los Países Bajos fue notificado en 2018, en una persona procedente de Indonesia.⁴

BIOPATOLOGÍA

Buena parte de lo que se conoce sobre la patogenia de *H. ducreyi* deriva de experimentos de inoculación de las bacterias en la piel de la parte superior del brazo de voluntarios humanos. Para iniciar la infección son necesarias heridas por punción, estimándose que la dosis infecciosa llega a ser incluso de una sola bacteria. Las pápulas se desarrollan en 24 h, remitiendo espontáneamente o evolucionando a pústulas en 2-5 días. Neutrófilos y macrófagos rodean el microorganismo y forman un absceso que erosiona la epidermis. Bajo el absceso hay un collar de macrófagos y linfocitos T reguladores, junto con un infiltrado dérmico de macrófagos, linfocitos T CD4 y CD8, linfocitos T citotóxicos naturales (NK) y células dendríticas. Esta histopatología se asemeja a la del granuloma supurativo y es

idéntica a la de las úlceras naturales. En infecciones tanto experimentales como naturales, *H. ducreyi* se asocia a neutrófilos y macrófagos, que no consiguen fagocitar el microorganismo. Ensayos de cepas mutantes frente a cepas madre han revelado los componentes bacterianos necesarios para la infección, y varios se relacionan con adherencia y resistencia a la bacteriolisis por suero y fagocitosis. Además de la variación por sexos, el modelo humano ha mostrado otros efectos propios del huésped que influyen en la progresión de la enfermedad. La sensibilidad diferencial del huésped se asocia a diversas respuestas de las células dendríticas al microorganismo, que a su vez determinan las respuestas a linfocitos T y linfocitos NK, condicionantes de la capacidad de los fagocitos para ingerir la bacteria. Puede haber una base inmunogenética en las respuestas diferenciales de los huéspedes.⁵

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se cree que para causar el chancroide, *H. ducreyi* penetra en la piel a través de discontinuidades en el epitelio que se producen durante el coito. En horas o días se forman pápulas que evolucionan a pústulas en 2-3 días. Tras un lapso de entre pocos días y 2 semanas, las pústulas se ulceran. Los pacientes suelen desarrollar entre una y cuatro úlceras dolorosas (fig. 285-1), aunque generalmente no solicitan tratamiento hasta experimentar síntomas ulcerosos durante 1-3 semanas. Transcurrido ese tiempo, entre el 10 y el 40% presentan adenopatía o bubones inguinales supurativos (v. fig. 285-1).

Las úlceras naturales son habitualmente muy dolorosas y sin induración, con bordes irregulares. Pueden estar cubiertas de exudado necrótico amarillento o grisáceo y sangran al rasparlas. No obstante, esta presentación es minoritaria, ya que el chancroide es a menudo indistinguible de la sífilis y el herpes genital. En hombres, las lesiones suelen aparecer en prepucio, surco coronal o cuerpo del pene. En mujeres se presentan en los labios vaginales, aunque en ellas también se desarrollan úlceras vaginales y cervicales internas indoloras. Las lesiones aparecen, asimismo, en muslos o nalgas y en localizaciones a distancia. Se cree que las lesiones extragenitales sobrevienen por autoinoculación. Si no se trata, el chancroide persiste durante meses, provocando úlceras gigantes, erosión del área infectada o fibrosis, que da lugar a fimosis en hombres.

Aunque las úlceras cutáneas afectan a adultos, se producen principalmente en niños, en la parte inferior de las piernas (fig. 285-2). Las úlceras por *H. ducreyi* tienden a ser más dolorosas en la palpación, más pequeñas, menos circulares y con bordes menos indurados que las debidas a frambesía o a infecciones duales. No obstante, existe un importante solapamiento clínico. Hasta el 20% de los niños asintomáticos en áreas endémicas están colonizados por *H. ducreyi* en la piel,⁶ y es probable que el microorganismo penetre la piel y la infecte a través de heridas traumáticas menores.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de chancroide o de úlceras cutáneas requiere cultivo o prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positivos. En consultas de enfermedades de transmisión sexual, la PCR presenta una sensibilidad del 95-98% y una especificidad del 99% para *H. ducreyi*. En comparación, la sensibilidad para el cultivo es de aproximadamente el 75%, aunque el diagnóstico clínico no es sensible (intervalo, 50-75%) ni específico



FIGURA 285-1. Típica úlcera por chancroide y linfadenitis en un hombre. (Tomado de Herpes-Coldsore.com. http://www.herpescoldsore.com/std/chancroid_pictures.htm.)



FIGURA 285-2. Úlcera cutánea por *Haemophilus ducreyi* en un niño de Papúa-Nueva Guinea. (Imagen amablemente facilitada por Oriol Mitjà.)

(intervalo, 50-75%). Desafortunadamente, las pruebas basadas en la PCR no están disponibles comercialmente. La mayoría de los centros que atienden enfermedades de transmisión sexual no realizan pruebas de rutina para el chancroide, y el diagnóstico suele establecerse por exclusión del herpes genital y la sífilis. Cuando en la comunidad se detectan pacientes con úlceras genitales y linfadenitis o en los que fracasa en tratamiento de la sífilis primaria, es necesario advertir a las autoridades sanitarias para que instauren las pertinentes pruebas diagnósticas específicas.

El diagnóstico diferencial de chancroide comprende sífilis, herpes genital, linfogranuloma venéreo y granuloma inguinal. Las infecciones combinadas con virus del herpes simple o sífilis son frecuentes y se dan en aproximadamente el 17% de los casos de chancroide diagnosticados por PCR. Los pacientes con sospecha de chancroide han de someterse a pruebas de herpes genital y pruebas serológicas de la sífilis y el VIH-1, así como a examen en campo oscuro. El diagnóstico diferencial de las úlceras cutáneas comprende la frambesía, aunque un número significativo de casos queda sin diagnosticar.

TRATAMIENTO

Tto

Debido al abordaje sintomático, es poco lo que se sabe sobre la prevalencia actual de la resistencia a antibióticos de *H. ducreyi*, aunque la mayoría de los aislamientos clínicos registran resistencia mediada por plásmidos a ampicilina, tetraciclinas y sulfamidas. Los únicos regímenes terapéuticos fiables son los macrólidos, las quinolonas y las cefalosporinas de tercera generación; se han notificado aislamientos con resistencia a eritromicina y ciprofloxacina. Dada la propensión de *H. ducreyi* a adquirir plásmidos, el hecho de que ciertas enterobacterias contengan plásmidos que codifican resistencia a β -lactamasas de espectro extendido y quinolonas resulta problemático. Las actuales recomendaciones terapéuticas para el chancroide comprenden azitromicina en una sola dosis, 1 g oral, o ceftriaxona, 250 mg por vía intramuscular, ciprofloxacino, 500 mg orales dos veces al día durante 3 días, y eritromicina base, 500 mg orales tres veces al día durante 7 días.⁷ Hay pocos datos sobre la sensibilidad de los aislamientos cutáneos, si bien la mayoría de los niños han respondido a una sola dosis oral de azitromicina (30 mg/kg).⁸ En 2017 se publicaron directrices europeas sobre tratamiento del chancroide.⁸

La aspiración repetida de los bubones es a veces necesaria para conseguir la curación. En un estudio aleatorizado que comparaba la aspiración repetida con incisión y drenaje, se consideró preferible esta última opción, que, sin embargo, puede causar cicatrización excesiva, especialmente en personas de origen africano y, según algunos expertos, debe evitarse.

Informes iniciales sobre coinfección por el VIH y chancroide indican que quienes la sufren presentan mayor número de úlceras que no cicatrizan fácilmente tras el tratamiento antibiótico, en comparación con pacientes infectados solo por *H. ducreyi*, y que los regímenes terapéuticos pueden no ser eficaces en este contexto. El fracaso de la antibioterapia se asocia también a falta de circuncisión. Cuando no está garantizado un seguimiento estrecho, la mayoría de los expertos recomiendan regímenes multidosis en seropositivos para el VIH.

PRONÓSTICO

La curación clínica se correlaciona con reducción del dolor y la purulencia y reepitelización de la úlcera en 7 días. Los pacientes que no mejoran en ese plazo deben considerarse fracasos terapéuticos, administrándoseles un fármaco alternativo. Incluso si *H. ducreyi* es erradicado, las úlceras pueden persistir en presencia de herpes genital o sífilis no tratados. La mayoría de las úlceras cicatrizan en 2 semanas, aunque las más grandes pueden tardar 4 semanas. Los mismos principios parecen aplicarse a las úlceras cutáneas.

PREVENCIÓN

La circuncisión protege frente al chancroide en hombres. Es probable que los preservativos sean protectores. Aunque se han identificado varios antígenos que proporcionan protección en modelos animales, no hay vacuna. Los contactos con personas afectadas de chancroide deben tratarse con un régimen autorizado. Se está investigando la prevención de las úlceras cutáneas.

Grado
A

Bibliografía de grado A

- A1. González-Beiras C, Kapa A, Vall-Mayans M, et al. Single-dose azithromycin for the treatment of *Haemophilus ducreyi* skin ulcers in Papua New Guinea. *Clin Infect Dis*. 2017;65:2085-2090.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

286

CÓLERA Y OTRAS INFECCIONES POR *VIBRIO*

EDUARDO GOTUZZO Y CARLOS SEAS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CÓLERA DEFINICIÓN

El cólera es una temida enfermedad diarreica epidémica causada por *Vibrio cholerae* serogrupo O1 y, desde 1992, por el nuevo serogrupo O139. La enfermedad se caracteriza por una diarrea acuosa aguda. En su forma más grave, una persona puede hallarse muy deshidratada y en shock hipovolémico, pudiendo fallecer en cuestión de horas después de contraer la infección si no se aporta tratamiento. El cólera es endémico en la actualidad en África, Asia, y Latinoamérica. Siete son las pandemias registradas en la historia desde 1817; la más reciente ha durado más de cinco décadas desde su reconocimiento en Indonesia en 1961.¹

Organismo patógeno

V. cholerae es un bacilo gramnegativo curvado que pertenece a la familia Vibrionaceae y comparte características comunes con la familia Enterobacteriaceae. *V. cholerae* O1 puede clasificarse en tres serogrupos según la presencia de antígenos somáticos y en dos biotipos, clásico y El Tor, según las características fenotípicas específicas. No hay datos clínicos diferentes entre los tres serotipos de *V. cholerae*. El biotipo clásico, responsable de las seis primeras pandemias de cólera, causa una cifra aproximadamente igual de casos sintomáticos y asintomáticos, mientras que el biotipo El Tor causa un mayor número de infecciones asintomáticas. El biotipo clásico se halla confinado en el sur de Bangladesh y el biotipo El Tor es responsable de la pandemia actual. Variantes del biotipo El Tor, que comparten características fenotípicas de ambos biotipos, son responsables de las actuales epidemias en Asia, África y Latinoamérica, y pueden producir una enfermedad más grave. El serogrupo O139 está compuesto por una variedad de cepas genéticas diversas, toxígenas y no toxígenas; está genéticamente más próximo a *V. cholerae* El Tor.

EPIDEMIOLOGÍA

El cólera tiene tanto una predisposición a causar epidemias con potencial pandémico como una capacidad para permanecer endémica en todas las áreas afectadas. Las personas

de todas las edades se hallan en riesgo de contraer la infección en contextos epidémicos, mientras que los niños mayores de 2 años de edad son los afectados principalmente en las áreas endémicas. *V. cholerae* vive en ecosistemas ribereños, salobres y de estuarios, en donde coexisten las cepas O1 y no O1, y las cepas no O1 y O1 no toxigenas predominan sobre las cepas O1 toxigenas. En su ambiente natural, *V. cholerae* vive unido a las algas o a los caparzones de los crustáceos y copépodos, con los que coexiste de modo simbiótico. Varias condiciones, como temperatura, salinidad y disponibilidad de nutrientes, determinan la supervivencia de *V. cholerae*; cuando estas condiciones son adversas, los vibriones sobreviven en un estado viable pero no cultivable. Datos más recientes sugieren que fagos del cólera modulan la abundancia de *V. cholerae* en el ambiente y determinan el comienzo y fin de las epidemias. Los fagos pueden desempeñar también un papel en la aparición de nuevos serogrupos de *V. cholerae* al transferir material genético a cepas no toxigenas.

Desde su ambiente acuático, *V. cholerae* se introduce en los humanos por la contaminación de las fuentes de agua y alimentos.² Una vez que los humanos están infectados, puede haber índices de ataque muy elevados, sobre todo en poblaciones previamente no sometidas a exposición. Se ha documentado la adquisición de la enfermedad al beber agua contaminada de ríos, estanques, lagos e incluso pozos con tuberías. Beber agua no hervida, introducir las manos en recipientes utilizados para almacenar agua de bebida, beber refrescos de vendedores de la calle, beber refrescos a los que se ha añadido hielo y beber agua fuera del hogar son factores de riesgo. Estos factores contribuyeron a la adquisición del cólera durante la gran epidemia peruana de 1991. Beber agua hervida, bebidas ácidas y agua carbonatada, así como el empleo de vasos de cuello estrecho para almacenar agua, constituyen medidas protectoras. Se han documentado epidemias de cólera asociadas con la ingestión de arroz de sobras, pescado crudo, cangrejos cocinados, mariscos, ostras crudas y verduras y frutas frescas. Es menos probable que se produzca la transmisión de persona a persona porque se requiere un gran inóculo para transmitir la enfermedad. En las áreas endémicas se describen unas elevadas tasas de transmisión (aproximadamente el 50%) en los contactos domiciliarios de pacientes con cólera.

Las epidemias de cólera tienden a producirse durante la estación cálida. Los factores que afectan al cambio climático y a la variabilidad climática tienen una repercusión sobre la incidencia del cólera. El fenómeno El Niño-oscilación del Sur (ENSO), fenómeno periódico representativo de la variabilidad del clima global, afecta a la transmisión del cólera y de las enfermedades vehiculadas por vectores. El ENSO causa el calentamiento de las aguas normalmente frías de la costa del Pacífico de Perú, con lo que se facilita un florecimiento de fitoplancton, zooplancton y proliferación de *V. cholerae*.³

Algunos factores del huésped son importantes en la transmisión del cólera. La gastritis crónica asociada a *Helicobacter pylori* predispone al cólera al inducir hipoclorhidria, que reduce la capacidad del estómago para contener la infección. Se ha observado una predisposición inexplicada hacia la enfermedad grave por el biotipo El Tor en personas con el grupo sanguíneo O en Asia y, más recientemente, en Latinoamérica. La predisposición innata también se ha comunicado en áreas endémicas. Las complejas asociaciones entre los factores climatológicos, estacionales, bacterianos y humanos afectan a la transmisión del cólera. Aunque los países en desarrollo son los más afectados por el cólera, en varios países desarrollados, como EE. UU., Canadá y Australia, se han descrito casos autóctonos e importados.⁴ Las epidemias más recientes se produjeron en Haití en 2010 y en Yemen, en 2016 y 2017.⁵ La figura 286-1 muestra la distribución mundial del cólera desde 1989 a 2015.⁶

BIOPATOLOGÍA

V. cholerae O1 y O139 causan enfermedad clínica al segregar una enterotoxina que promueve la secreción de líquidos y electrólitos por el intestino delgado. La dosis infecciosa de las bacterias varía con el vehículo. Cuando el vehículo es el agua, se requiere una mayor cifra de bacterias para causar enfermedad (de 10^5 a 10^8), pero cuando el vehículo es un alimento, se requiere una menor cantidad de bacterias (de 10^2 a 10^4). El período de incubación varía entre 12 y 72 h la media es de 1,4 días. La toxina del cólera (CTX) tiene dos subunidades, una subunidad B pentamérica y una subunidad A monomérica. La subunidad B permite la unión de la toxina a un receptor específico, un gangliósido (GM₁) localizado en la superficie de las células que revisten la mucosa a lo largo del intestino de los humanos y de ciertos mamíferos lactantes. La subunidad activa, la subunidad A, tiene dos componentes, A1 y A2, unidos por un enlace disulfuro. La activación de la adenilato ciclasa por el componente A1 da lugar a un aumento en el adenosina monofosfato cíclico en las células epiteliales del intestino, que bloquea la absorción de sodio y de cloruro por las microvellosidades y promueve la secreción de cloruro y de agua por las células de las criptas. Estos fenómenos llevan a la producción de diarrea acuosa con concentraciones de electrólitos similares a las del plasma, como se muestra en la tabla 286-1. Otras toxinas han sido aisladas de *V. cholerae* patógeno, pero sus papeles en la génesis de la enfermedad están menos claros.

El material genético de *V. cholerae* O1 El Tor se halla incluido en dos cromosomas circulares: el mayor contiene 3 megabases y el menor contiene 1,07 megabases. Los principales genes de virulencia son *ctxA* y *ctxB*, que codifican las subunidades A y B de CTX, respectivamente, y *tcpA*, que codifica el *pilus* corregulado por la toxina. La regulación de la expresión de estos genes es compleja. Datos recientes sugieren que los vibriones son capaces de aumentar por regulación la expresión de CTX en respuesta a los componentes del líquido intestinal, así como en presencia de ciertos factores ambientales. Genes específicos de *V. cholerae* para ENSO pueden codificar características específicas que permiten que este biotipo sobreviva mejor en el ambiente, así como que sea más infeccioso a los humanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cólera se caracteriza por diarrea acuosa y deshidratación, que va de leve a grave y potencialmente mortal.⁷ Los pacientes con deshidratación ligera no pueden diferenciarse de los infectados por otros patógenos bacterianos que causan diarrea acuosa. En contraste, los pacientes con deshidratación intensa secundaria al cólera son fáciles de identificar porque las heces tienen un aspecto de agua de arroz y no hay otra enfermedad clínica que produzca una tan intensa deshidratación tan rápidamente (en cuestión de pocas horas) como el cólera. El comienzo de la enfermedad es abrupto y se caracteriza por diarrea acuosa, vómitos, calambres generalizados y oliguria. La exploración física muestra un pulso débil, rara vez hay fiebre, los pacientes se hallan ansiosos e inquietos, los ojos se hallan muy hundidos, las membranas mucosas están secas, la piel ha perdido la elasticidad y cuando se la pellizca se retrae muy lentamente; la voz es casi inaudible y los sonidos intestinales son prominentes. Aunque la diarrea acuosa es la marca distintiva del cólera, algunos pacientes no tienen diarrea, sino que tienen distensión abdominal e íleo, tipo relativamente infrecuente denominado cólera seca.

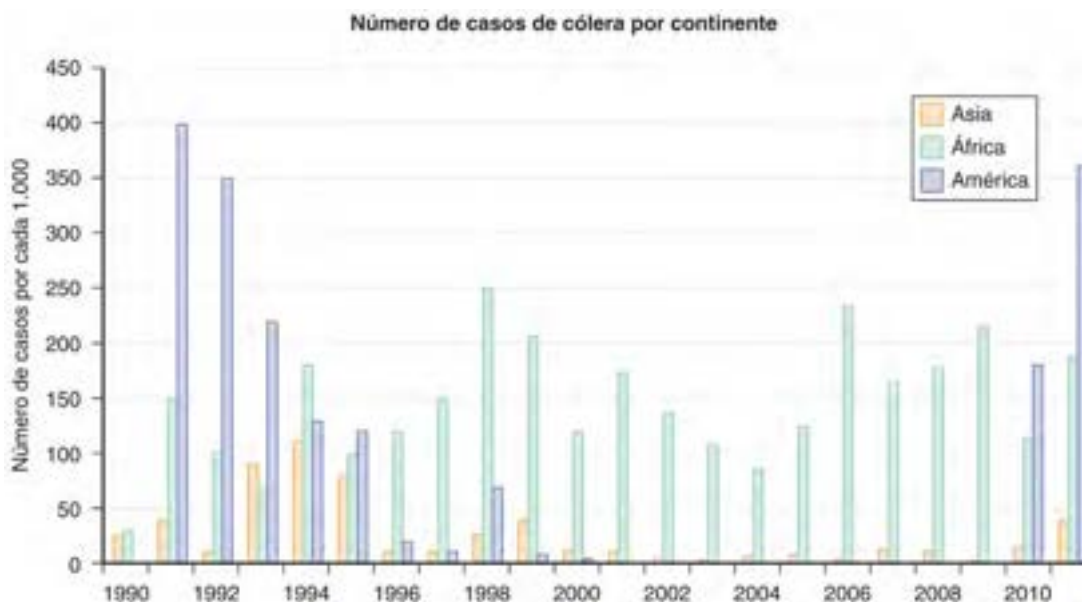


FIGURA 286-1. Distribución mundial del cólera de 1989 a 2015 a tenor de las notificaciones a la Organización Mundial de la Salud. (Reproducido con autorización a partir de World Health Organization. Cholera, 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:521-530.)

TABLA 286-1 COMPOSICIÓN DE ELECTRÓLITOS DE LAS HECEs DEL CÓLERA Y SOLUCIONES RECOMENDADAS PARA SU TRATAMIENTO

	NA ⁺	CL ⁻	K ⁺	HCO ₃ ⁻	GLUCOSA	OSMOLARIDAD
Heces de adultos con cólera grave	130	100	20	44		
Solución intravenosa Ringer lactato	130	109	4	28*	0	271
Solución salina normal intravenosa	154	154	0	0	0	308
Solución de rehidratación oral estándar promovida por la OMS	90	80	20	10 [†]	111	311
Solución de rehidratación oral de baja osmolaridad promovida por la OMS	75	65	20	10 [†]	75	245
Solución de rehidratación oral basada en arroz	90	80	20	10 [†]		270

*La solución Ringer lactato contiene citrato en vez de bicarbonato.

†Bicarbonato sustituido por citrato trisódico.

Cl⁻, cloruro; OMS, Organización Mundial de la Salud.

La concentración de glucosa es en mg/dl; las concentraciones de electrolitos, en mEq/l, y la osmolaridad, en mOsm/l.

Modificado con autorización de Seas C, DuPont HL, Valdez LM, et al. Practical guidelines for the treatment of cholera. *Drugs*. 1996;51:966-973.

Los hallazgos de laboratorio en los pacientes con intensa deshidratación constan de un aumento del hematocrito, densidad de la orina y de proteínas totales; insuficiencia renal, acidosis metabólica con un alto hiato aniónico; hiperpotasemia o hipopotasemia, y niveles normales o ligeramente bajos de sodio y cloruro en sangre. El contenido en plasma de calcio y magnesio es elevado como consecuencia de la hemoconcentración. Se observa leucocitosis en los pacientes con cólera grave. Se observa hiperglucemia causada por las elevadas concentraciones de adrenalina, glucagón y cortisol estimuladas por la hipovolemia con mayor frecuencia que hipoglucemia. La insuficiencia renal aguda es la complicación más grave del cólera. En Perú se describieron unas tasas de incidencia de 10,6 casos por cada 1.000 personas durante los primeros meses de la epidemia de 1991. Los pacientes con insuficiencia renal aguda tienen casi siempre una historia de rehidratación inapropiada. El cólera en mujeres embarazadas comporta un mal pronóstico. Las mujeres embarazadas tienen una enfermedad clínica más grave, especialmente cuando se contrae la enfermedad al final del embarazo. Se produce la pérdida fetal hasta en el 50% de estos embarazos. El cólera en las personas de edad avanzada comporta también un mal pronóstico por un aumento de las complicaciones, sobre todo insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica intensa y edema pulmonar.

DIAGNÓSTICO

Un movimiento caótico en la microscopía de campo oscuro y un gran número de bacterias en una muestra de heces de pacientes con diarrea son característicos de la infección por *V. cholerae*. Antiserosos específicos frente al serotipo bloquean el movimiento de los vibriones y permiten la confirmación del diagnóstico. En condiciones de epidemia, la observación de bacterias con un movimiento muy rápido en una muestra fecal de un paciente con sospecha de infección en microscopía de campo oscuro es adecuada para hacer el diagnóstico. La confirmación definitiva requiere el aislamiento de la bacteria en cultivo. Se necesita un medio específico para aislar *V. cholerae* de las heces. Se ha señalado una mayor sensibilidad y especificidad con amplificación de ADN por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de vibriones en muestras de heces y ambientales. Se han desarrollado varias pruebas rápidas, aunque pocas son apropiadas a efectos de salud pública.

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos del tratamiento son restablecer las pérdidas hídricas causadas por la diarrea y los vómitos, corregir la acidosis metabólica, restablecer el déficit de potasio y sustituir las pérdidas hídricas continuas. Es fácil el tratamiento de los pacientes con formas más leves de deshidratación, pero el tratamiento de los pacientes con intensa deshidratación requiere experiencia y una formación apropiada. Debe restringirse la vía intravenosa a los pacientes con una cierta deshidratación que no toleren la vía oral, los que expulsan más de 10 a 20 ml/kg/h y todos los pacientes con intensa deshidratación. La rehidratación debe llevarse a cabo en dos fases: la fase de rehidratación y la fase de mantenimiento. La finalidad de la fase de rehidratación es restablecer el volumen intravascular normal, y no debe durar más de 4 h. Los líquidos intravenosos deben infundirse en un volumen total de 100 ml/kg durante la fase de rehidratación en pacientes gravemente deshidratados. Se prefiere la solución Ringer lactato, pero también pueden utilizarse otras soluciones (v. tabla 286-1). Todos los signos de deshidratación deben haber desaparecido y el paciente debe tener una diuresis de 0,5 ml/kg/h o mayor después de haber terminado la fase de rehidratación. Inmediatamente sigue la fase de mantenimiento. Durante esta fase el objetivo es mantener un estado de hidratación normal sustituyendo las pérdidas que se vayan produciendo. Se prefiere la vía oral durante esta fase y se recomienda con ahínco el empleo de soluciones de rehidratación oral. El tratamiento de rehidratación oral utiliza el principio del transporte común de solutos, electrolitos y agua por el intestino no afectado por la toxina del cólera.

TABLA 286-2 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÓLERA

Determinar el grado de deshidratación a la llegada

Rehidratar al paciente en dos fases:

- Fase de rehidratación: duración de 2 a 4 h
- Fase de mantenimiento: duración hasta el final del episodio diarreico

Registrar y revisar periódicamente las entradas y salidas en unas gráficas prediseñadas

Utilizar la vía intravenosa en las siguientes situaciones:

- En todos los pacientes con deshidratación intensa en los que el volumen total que se va a infundir durante la fase de rehidratación es de 100 ml/kg. Para pacientes de más de 1 año han de infundirse 30 ml/kg en los primeros 30 min; los 70 ml/kg restantes se infunden en 2,5 h. Para niños de menos de 1 año, los primeros 30 ml/kg se infunden en 1 h
- Pacientes con una cierta deshidratación que no toleran la vía oral
- Pacientes con gran volumen de deposiciones (> 10 ml/kg/h) durante la fase de mantenimiento

Empleo de soluciones de rehidratación por vía oral, basadas en glucosa o arroz, durante la fase de mantenimiento para cuadrar las pérdidas que se vayan produciendo. Por lo general se requieren unos volúmenes de 800 a 1.000 ml/h. No se recomiendan las soluciones de baja osmolaridad

Comenzar con un fármaco antimicrobiano oral en los pacientes con cólera grave cuando se haya conseguido una rehidratación completa y se haya confirmado la tolerancia oral. El régimen preferido es una monodosis de doxiciclina, 300 mg. Una alternativa adecuada es la eritromicina o una quinolona

Dar de alta a los pacientes solo si la tolerancia oral es adecuada (≥ 1.000 ml/h), la diuresis es satisfactoria (≥ 40 ml/h), y el volumen de heces es bajo (≤ 400 ml/h)

Modificado con autorización de Seas C, DuPont HL, Valdez LM, et al. Practical guidelines for the treatment of cholera. *Drugs*. 1996;51:966-973.

Las personas con diarrea pueden ser sometidas a rehidratación satisfactoria con soluciones simples que contengan glucosa y electrolitos. La Organización Mundial de la Salud recomienda una solución de rehidratación oral con una baja osmolaridad (245 mOsm/l) para tratar todas las enfermedades diarreicas. Esta solución contiene menos sodio que la solución de rehidratación oral estándar promovida desde 1975 (75 frente a 90 mEq/l). No se observa una hiponatremia más sintomática con esta solución de menor osmolaridad que con la solución estándar. Se ha demostrado que añadir L-histidina a las soluciones de rehidratación oral basadas en arroz reduce el volumen y la duración de la diarrea y el empleo no programado de tratamiento intravenoso en los pacientes adultos con cólera. Los pacientes sin deshidratación intensa que toleren la vía oral pueden ser rehidratados con soluciones de rehidratación oral exclusivamente y ser dados de alta con prontitud del centro sanitario. En la tabla 286-2 se muestran las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con cólera. El tratamiento del cólera causado por *V. cholerae* O139 es el mismo que el descrito anteriormente.

Los agentes antimicrobianos no salvan la vida del paciente y se requiere siempre que vayan acompañados de fluidoterapia. Los antibióticos eficaces en los pacientes con intensa deshidratación disminuyen la duración de la diarrea y el volumen de las heces casi a la mitad. La tetraciclina y la doxiciclina orales son los agentes de elección en áreas del planeta en donde predominan las cepas sensibles. Una dosis única de doxiciclina (300 mg) es el régimen preferido. Las mujeres embarazadas pueden ser tratadas con eritromicina o furazolidona. Por la aparición de resistencia a las tetraciclinas y otros agentes antimicrobianos en muchas áreas endémicas se han analizado en estudios clínicos las quinolonas y, más recientemente, la azitromicina. Un régimen de una sola dosis de azitromicina (20 mg/kg) mostró resultados clínicos y bacteriológicos comparables a los de una pauta de 3 días con eritromicina y a los de una sola dosis de cipro-

floxacin en niños, y comparables a los de una sola dosis de ciprofloxacino (1 g) en adultos, y 1 g de azitromicina corresponde a 3 días de norfloxacino (400 mg dos veces al día).¹¹ Cuando se añadió cinc oral (30 mg/día) al régimen de eritromicina en niños se redujo la duración de la diarrea un 12%, con una nueva reducción del 11% en el volumen de la diarrea en comparación con placebo. No se recomienda el empleo de agentes antiespasmódicos, como la loperamida o el difenoxilato, absorbentes, analgésicos y antieméticos. Los antiseoretos, incluido el racecadotril, un inhibidor de la encefalinasa, no son de utilidad en los pacientes con cólera grave.

PREVENCIÓN

El acceso al agua potable y asegurarse un tratamiento apropiado de las excretas para evitar la contaminación de otras fuentes de agua son medidas importantes para reducir la transmisión del cólera. En los países en desarrollo se requieren otros métodos para prevenir la transmisión del cólera. Puede lograrse que el agua sea más segura hirviéndola, añadiéndole cloro o filtrándola con un tejido de algodón. La quimioprofilaxis de contactos que comparten la vivienda con casos de cólera no se recomienda de modo sistemático.

Una vacuna ideal contra el cólera debe provocar una respuesta inmunitaria rápida y duradera con efectos secundarios mínimos. Ya no se recomiendan las vacunas parenterales. En ámbitos epidémicos y en estudios de campo en áreas endémicas se han probado de modo extenso dos vacunas orales, que han generado una excelente inmunogenia en condiciones seguras: el régimen de dos dosis de la vacuna inactivada WC-BS (vacuna completa más la subunidad B) y una dosis única de la vacuna viva atenuada CVD 103-HgR.¹² Aunque la vacuna WC-SB mostró una buena eficacia protectora a corto plazo (85% a los 6 meses), los resultados a los 3 y 5 años fueron menos buenos (40% o menos).¹³ Un gran estudio sobre la eficacia de la vacuna efectuado en Mozambique confirmó la elevada protección a corto plazo frente al cólera (80%) por esta vacuna, especialmente frente a la deshidratación intensa (90%). En Guinea, la vacuna oral fue protectora en un 87%. Además, el reanálisis de los datos con esta vacuna en estudios de campo y en Zanzíbar ha demostrado que puede conferir también protección de grupo en la población no vacunada. En análisis de coste/beneficio, la eficiencia de intervenciones como esta requiere precios de la vacuna oral inferiores a 1,3 dólares. Más recientemente, una sola dosis de la vacuna muerta de células enteras oral consiguió una eficacia del 89,7% durante un brote de cólera.⁸ El uso complementario de la vacuna oral, el saneamiento de aguas y las intervenciones de higiene pueden tener un efecto aditivo en áreas endémicas. Un extenso ensayo de campo sobre la vacuna atenuada viva en un país endémico no demostró eficacia protectora. Sin embargo, esta vacuna es inmunógena y eficaz en viajeros adultos y ha sido recientemente autorizada en EE. UU.⁹ Las indicaciones para el empleo de las vacunas frente al cólera disponibles en la actualidad incluyen el viaje a regiones endémicas y situaciones en las que se esperen elevados índices de ataque del cólera, como los desastres ambientales, campos de refugiados y en barrios bajos urbanos en regiones muy endémicas. Los enfoques de vacunación preventiva y reactiva han de evaluarse minuciosamente en entornos epidémicos. Se está procediendo a la evaluación de nuevas vacunas orales que incluyen *Vibrio* muerto y vivo en áreas endémicas, y los informes preliminares son prometedores.

PRONÓSTICO

Los pacientes con cólera grave no tratados o tratados de modo inapropiado comportan un mal pronóstico, con unas tasas de mortalidad superiores al 50%. Sin embargo, las tasas de letalidad durante las epidemias pueden reducirse a valores por debajo del 1%, incluso en situaciones de catástrofes, con tal de que pueda asegurarse un acceso adecuado a los centros sanitarios y se efectúe un tratamiento apropiado de los pacientes. Por ejemplo, las tasas de mortalidad fueron extremadamente bajas durante la epidemia sobrevenida en Latinoamérica en los años noventa, mientras que, en la epidemia de Haití, se registraron tasas estimadas de entre 19 y 35 muertes/1.000 personas-años.¹⁰ La ausencia o el retraso del tratamiento y la falta de aplicación de él en un centro terapéutico establecido fueron factores asociados a la mortalidad en un estudio efectuado en Camerún.¹¹

OTRAS INFECCIONES POR VIBRIO

Los vibriones distintos al del cólera tienen una distribución mundial y coexisten en ambientes en los que vive *V. cholerae*. Causan un espectro de síndromes clínicos que incluyen diarrea aguda, infecciones de tejidos blandos y sepsis,¹² especialmente en huéspedes inmunodeprimidos. Los CDC estiman unos 80.000 casos anuales de vibriosis registrados en EE. UU., unos dos tercios de los cuales son de transmisión alimentaria.¹³ *Vibrio parahaemolyticus* es predominante (aproximadamente en el 45% de los aislamientos), aunque se asocia a una tasa de letalidad inferior al 1%. En cambio, *Vibrio vulnificus* es responsable de alrededor del 20% de los casos, con un índice de letalidad de cerca del 30%. Las enfermedades por *Vibrio* en EE. UU. son estacionales y alcanzan un máximo durante el verano. El período de incubación de la infección por *Vibrio* no colérico es generalmente de 12 a 72 h, pero puede llegar a tener una duración de 1 semana.

V. cholerae no toxígeno causa gastroenteritis, pero, a diferencia de *V. cholerae* toxígeno O1 u O139, *V. cholerae* no toxígeno no causa epidemias. La enfermedad varía en gravedad desde una diarrea leve a una diarrea acuosa intensa. La fiebre y la diarrea sanguinolenta son inusuales, pero las personas inmunodeprimidas y las que tienen hepatopatía pueden experimentar una enfermedad más grave, con fiebre, escalofríos y shock séptico.

V. parahaemolyticus vive en medios marinos y es origen de enfermedad intestinal asociada con la ingestión de mariscos contaminados. Se ha demostrado que ciertas serovariedades han tenido una diseminación pandémica (O3:K6 y O4:K68). No se sabe bien cómo causa este *Vibrio* infección en humanos, pero la enfermedad clínica puede remedar el cólera, aunque la mayoría de los casos son formas más leves y autolimitadas de diarrea acusada aguda. Rara vez se describe una disentería aguda. Los antibióticos orales, como los usados en la diarrea del viajero (cap. 270), suelen ser eficaces, si bien las pautas de resistencia locales varían.

V. vulnificus se asocia con infecciones de heridas en personas en contacto con agua contaminada, así como con sepsis primaria en huéspedes inmunodeprimidos. Este patógeno es responsable del 95% de la mortalidad relacionada con consumo de pescado y marisco en EE. UU. Las infecciones de heridas siguen a traumatismos y se caracterizan por una rápida progresión de la afectación de la piel y de tejidos blandos, y en los casos más graves puede haber necrosis y formación de vesículas. Pueden producirse con rapidez fiebre, escalofríos y síndrome séptico. La sepsis primaria con bacteriemia y lesiones metastásicas de la piel, caracterizadas por lesiones eritematosas diseminadas que pueden evolucionar a lesiones necróticas, es una manifestación clínica distintiva en pacientes con hepatopatías crónicas o dependencia del alcohol y pacientes con trastornos hemáticos como talasemia. Es típica una historia de ingestión de mariscos, por lo general ostras. Los pacientes se encuentran agudamente enfermos, con fiebre alta y requieren un tratamiento enérgico con fluidoterapia, desbridamiento quirúrgico, cuidados de soporte y cobertura antibiótica. Las infecciones de heridas por *V. parahaemolyticus* son generalmente menos graves que las causadas por *V. vulnificus*. No obstante, en personas con hepatopatía o inmunodeprimidas, pueden registrarse infecciones mortales.

El abordaje antibiótico recomendado es una combinación intravenosa de cefotaxima, 2 g cuatro veces al día, más doxiciclina, 100 mg dos veces al día. Esta combinación es sinérgica *in vitro*. Otros antimicrobianos útiles son la ceftacídima y el ciprofloxacino.



Bibliografía de grado A

- Leibovici-Weissman Y, Neuberger A, Bitterman R, et al. Antimicrobial drugs for treating cholera. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6. CD008625.
- Bhattacharya MK, Kanungo S, Ramamurthy T, et al. Comparison between single dose azithromycin and six doses, 3 day norfloxacin for treatment of cholera in adult. *Int J Biomed Sci*. 2014;10:248-251.
- Lopez AL, Deen J, Azman AS, et al. Immunogenicity and protection from a single dose of internationally available killed oral cholera vaccine: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1960-1971.
- Desai SN, Akalu Z, Teshome S, et al. A randomized, placebo-controlled trial evaluating safety and immunogenicity of the killed, bivalent, whole-cell oral cholera vaccine in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93:527-533.
- Bi Q, Ferreras E, Pezzoli L, et al. Protection against cholera from killed whole-cell oral cholera vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1080-1088.
- Qadri F, Wierzbicka TF, Ali M, et al. Efficacy of a single-dose, inactivated oral cholera vaccine in Bangladesh. *N Engl J Med*. 2016;374:1723-1732.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

287

INFECCIONES POR CAMPYLOBACTER

BAN MISHU ALLOS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Campylobacter jejuni es una de las causas de diarrea bacteriana reconocidas con mayor frecuencia en las naciones desarrolladas y en desarrollo. Más del 95% de los *Campylobacter* aislados en los países desarrollados son *C. jejuni* o *C. coli*. Sin embargo, otras especies de *Campylobacter* se asocian también con enfermedad humana.

Organismo patógeno

Los *Campylobacter* son bacilos gramnegativos móviles y curvados que se encuentran en los animales domésticos y salvajes (especialmente aves de corral) en todo el mundo. *C. jejuni* es microaerófilo, requiere del 3 al 15% de oxígeno para crecer y es oxidasa y catalasa positivo. Crece mejor a 42 °C; sin embargo, otras especies de *Campylobacter* que también pueden ser patógenas crecen mejor a 37 °C. En la actualidad están determinadas las secuencias genómicas completas de múltiples especies de *Campylobacter*.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *C. jejuni* son endémicas en niños de corta edad de países en desarrollo,¹ donde se cuentan entre las tres principales causas de diarrea infantil, junto con las infecciones por norovirus y rotavirus (cap. 356).² En las naciones desarrolladas, las infecciones por *Campylobacter* se encuentran entre las causas bacterianas más comunes de diarrea en niños y adultos. La incidencia de infección por *C. jejuni* en EE. UU. descendió en más del 30% desde 21,7 por cada 100.000 habitantes en 1998 a 12,7 en 2008, aunque en 2012 la incidencia había aumentado de nuevo hasta su máximo nivel desde 2000 y se ha mantenido estable desde entonces. En realidad, hacia 2016, *Campylobacter* se había convertido en la causa notificada más frecuente de gastroenteritis bacteriana.³ La carga actual de la enfermedad causada por *Campylobacter* es probablemente muy superior porque incluso los sistemas de vigilancia activa infranotifican de modo sustancial la verdadera incidencia de la infección. Los estudios epidemiológicos han estimado que más de 2 millones de personas en EE. UU. se infectan por *C. jejuni* cada año. Por razones que no están del todo claras, la incidencia es mayor en los estados occidentales tales como California y Hawái. De modo similar se observan en Europa unas elevadas tasas de infección. En EE. UU., Europa y Australia, las infecciones por *C. jejuni* muestran un máximo sustancial en los meses más cálidos. Tal estacionalidad no se observa en los países tropicales en desarrollo, quizá por la ausencia de variaciones en las temperaturas extremas. Las técnicas de PCR pueden identificar en la actualidad patógenos bacterianos en la mayoría de los afectados por diarrea del viajero (cap. 270). Aunque, en general, *E. coli* sigue siendo el patógeno hallado con más frecuencia, *Campylobacter* resistente a ciprofloxacino se asocia habitualmente a diarrea del viajero, en particular en el Sudeste Asiático.⁵

La incidencia de las infecciones por *Campylobacter* es máxima al comienzo de la infancia; rasgo epidemiológico común a muchos patógenos bacterianos vehiculados por alimentos. Sin embargo, en EE. UU. y otros países industrializados, la incidencia de infecciones alcanza de nuevo un máximo a comienzos de la etapa de adulto. En Australia, la incidencia específica de la edad de la campilobacteriosis a lo largo del tiempo, ha experimentado recientemente reducciones en personas de menos de 40 años, junto con aumentos simultáneos en grupos de edad avanzada, sobre todo en personas de entre 70 y 79 años.⁶ La incidencia de la infección es también más elevada en hombres, diferencia por sexo más pronunciada en los adultos jóvenes.

La mayoría de las infecciones por *C. jejuni* se producen de modo esporádico, con solo una minúscula fracción que se produce como parte de brotes. El origen dominante de las infecciones esporádicas, tanto en los países desarrollados como en desarrollo, es el consumo de aves de corral o su manejo. Otras fuentes de transmisión en las naciones desarrolladas incluyen viajes al extranjero, contacto con animales de compañía y otros, agua de bebida contaminada y consumo de leche no pasteurizada. La contaminación cruzada en una cocina (p. ej., empleo de los mismos utensilios o tablas para cortar para preparar pollo no cocinado y para cortar fruta) ha llevado a la implicación de una variedad de alimentos como orígenes de infecciones en humanos por *C. jejuni*. En contraste con las infecciones esporádicas, el origen más común de los brotes por *C. jejuni* es la leche no pasteurizada; en ocasiones se producen grandes brotes de origen hídrico. Es infrecuente la transmisión de la infección por *C. jejuni* a partir de manipuladores de alimentos enfermos. Incluso en los hogares en donde un individuo tiene una gastroenteritis con documentación causal de *C. jejuni* es infrecuente la transmisión secundaria a otros miembros de la familia.

BIOPATOLOGÍA

Las personas se infectan por *C. jejuni* como consecuencia de la ingestión del organismo por vía oral, por lo general en alimento o agua. Los factores que influyen en si la infección por *Campylobacter* es sintomática incluyen la dosis de las bacterias ingeridas, la virulencia del organismo y la inmunidad específica del huésped frente al organismo ingerido. El número mínimo de bacterias requerido para causar enfermedad varía según las personas, pero puede ser muy bajo; dado que *C. jejuni* es susceptible a la acidez gástrica, la ingestión de un número muy escaso de organismos puede causar enfermedad si el pH gástrico es elevado como consecuencia de enfermedad o de medicamentos. La mediana del período de incubación es de 2 a 4 días, aunque puede variar de 1 a 7 días.

Al inicio de la infección, *C. jejuni* se multiplica en la parte proximal del intestino, rica en bilis; posteriormente se observa lesión tisular en el yeyuno, íleon y colon. La inspección macroscópica del intestino pone de manifiesto una enteritis difusa, sanguinolenta y edematosa. El examen microscópico muestra un infiltrado inflamatorio que consta de neutrófilos, células mononucleares y eosinófilos en la lámina propia. El epitelio mucoso se halla ulcerado y pueden observarse abscesos en las criptas. El aspecto anatomopatológico es inespecífico y puede remedar la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn.

Parece que es crucial la invasión del epitelio por *C. jejuni* para la patogenia y que muchos factores influyen sobre el modo en que *C. jejuni* se adhiere a los tejidos intestinales y los invade. Parece que un antígeno superficial conservado, PEB1, es una adhesina principal y constituye una diana para la respuesta inmunitaria frente a la infección por *C. jejuni*. Otros factores que contribuyen a la invasividad y patogenia de *C. jejuni*, que pueden estar codificados por un plásmido de virulencia, incluyen los sistemas de secreción de tipo IV y los mecanismos que desestructuran los microtúbulos en las células del huésped. La presencia del plásmido pVir en aislados clínicos se asocia de modo significativo con deposiciones sanguinolentas. *C. jejuni* también puede invadir según una pauta independiente de actina y microtúbulos. Los glucolípidos y las glucoproteínas de la superficie de *C. jejuni* son importantes para la supervivencia del organismo en la luz intestinal y para la patogenia porque tienen un impacto sobre las interacciones intercelulares, así como en la respuesta del huésped a la infección. Los flagelos de la bacteria facilitan su capacidad para colonizar el tubo digestivo al promover la motilidad y la quimiotaxis del organismo. *C. jejuni* puede producir toxinas extracelulares, pero no se ha confirmado su papel en la patogenia, con la posible excepción de la toxina distensora del citoesqueleto (cdt), que puede facilitar las actividades intracelulares que llevan a apoptosis.

Con independencia de la virulencia del organismo, los factores del huésped son fundamentales para la afectación del desenlace clínico de la infección. En voluntarios sanos a los que se administró una dosis fija de una única cepa de *C. jejuni* se desarrolló un espectro de enfermedades. Los pacientes infectados por *C. jejuni* excretan el organismo por las heces durante 2-3 semanas. En las naciones en desarrollo, en donde el nivel de inmunidad frente a *C. jejuni* es mayor por la exposición recurrente, el período de excreción es más corto durante la convalecencia de *C. jejuni*.

Después de haberse recuperado de la infección por *Campylobacter* se desarrolla al menos una inmunidad a corto plazo. El menor cociente de enfermedad/infección con la edad observada en las naciones en desarrollo sugiere también que los individuos contraen inmunidad. En los pacientes infectados por *C. jejuni* se desarrollan anticuerpos inmunoglobulina A, G y M específicos en suero y anticuerpos inmunoglobulina A en las secreciones intestinales. Los pacientes con hipogammaglobulinemia congénita o adquirida se hallan en riesgo de infecciones graves o recurrentes por *C. jejuni*. Dado que la incidencia de la infección por *C. jejuni* es acusadamente superior en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la inmunidad celular podría desempeñar también un papel en la prevención y terminación de la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las consecuencias clínicas de la infección por *Campylobacter* varían desde una ausencia completa de síntomas a una sepsis fulminante y muerte. En la mayoría de los casos, no obstante, las enfermedades son cortas y no precisan hospitalización. En las naciones desarrolladas, es infrecuente la detección de *C. jejuni* en las heces de personas asintomáticas. Sin embargo, en las naciones en vías de desarrollo, en donde las infecciones son endémicas y las infecciones recurrentes se producen con frecuencia, las infecciones asintomáticas son más comunes. Tanto en las naciones en desarrollo como en las desarrolladas, las personas infectadas por *C. jejuni* contraen típicamente una enfermedad diarrea que se resuelve en 1 semana. La tasa de letalidad asociada con esta infección es baja, aproximadamente 0,05 muertes por cada 1.000 infecciones, y no es sorprendente que sea mayor en las personas de edad avanzada y las que tienen comorbilidades.

La gastroenteritis que está causada por *C. jejuni* es clínicamente indistinguible de la causada por otros patógenos bacterianos entéricos, tales como *Salmonella* (cap. 292), *Shigella* (cap. 293) o *Escherichia coli* O157:H7 (cap. 288). Los síntomas más comunes son diarrea, malestar, fiebre y dolor abdominal (tabla 287-1). Los períodos de incubación de la campilobacteriosis varían sensiblemente, y oscilan entre 2,5 y 4,3 días, dependiendo del subgrupo.⁷ La mayoría de los pacientes con gastroenteritis por *C. jejuni* al menos tienen 1 día con 10 o más deposiciones; la diarrea puede ser blanda, acuosa o sanguinolenta.

TABLA 287-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENTERITIS POR *CAMPYLOBACTER* DERIVADAS DE BROTES EN LOS QUE SE INFECTARON MÁS DE 50 PACIENTES

SÍNTOMA	MEDIANA DE FRECUENCIA (%)	RECORRIDO (%)
Fiebre	50	6-75
Diarrea	84	52-100
Cefalea	41	6-69
Dolor abdominal	79	56-99
Mialgia	42	28-59
Vómitos	15	1-42
Sangre en heces	15	0,5-32

Modificado de Blaser MJ, Engberg J. Clinical aspects of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections. In: Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ, eds. *Campylobacter*. 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2008:99-121.

lenta. Algunos pacientes describen náusea, pero los vómitos son menos comunes. Más de la mitad de los pacientes describen fiebre subjetiva. Los retortijones abdominales pueden ser intensos y en ocasiones constituyen el síntoma predominante. Aunque en la mayoría de los pacientes los síntomas se resuelven en 7 días, los síntomas pueden persistir en el 10-20% de los pacientes y otro 5-10% pueden experimentar recidiva.

Casi con independencia de la naturaleza de los síntomas, se encuentran leucocitos en heces en el 75% de los pacientes infectados; se observa sangre macroscópica u oculta en el 50% de los pacientes. Los recuentos leucocíticos en sangre periférica pueden hallarse elevados, pero por lo general son normales como los resultados de las pruebas de función hepática, hematocrito y los niveles de electrolitos en suero. La exploración sigmoidoscópica pone de manifiesto una inflamación difusa del colon, que es inespecífica.

Las complicaciones locales de la gastroenteritis por *C. jejuni* son infrecuentes. En su forma más grave, la infección puede llevar a hemorragia gastrointestinal masiva o megacolon tóxico. La infección de las vías biliares puede dar lugar a hepatitis obstructiva, colecistitis (cap. 146) o pancreatitis (cap. 135). Otras complicaciones locales descritas incluyen peritonitis (cap. 133), rotura de bazo y exacerbaciones de la colitis inflamatoria. Se detecta bacteriemia en 1,5 por cada 1.000 infecciones intestinales, y las tasas más elevadas se dan en personas inmunodeprimidas o de edad avanzada, pero puede ser más común la bacteriemia transitoria porque se obtienen hemocultivos de modo infrecuente en los pacientes con diarrea y las bacterias son destruidas rápidamente por el suero humano normal. Otras complicaciones extraintestinales tales como meningitis, endocarditis, osteomielitis y artritis purulenta son infrecuentes.

El síndrome de Guillain-Barré (cap. 392), que es una complicación postinfecciosa de la infección por *C. jejuni*, se da aproximadamente una vez por cada 2.000 infecciones; entre el 30 y el 50% de todos los casos pueden estar desencadenados por una infección previa por *C. jejuni*.⁸ Dado que el comienzo de los síntomas neurológicos se produce aproximadamente 1-3 semanas después del comienzo de los síntomas gastrointestinales, la causa probable es la reactividad cruzada entre los anticuerpos formados frente al lipopolisacárido y la cápsula de *C. jejuni* y proteínas en la mielina del nervio periférico u otros glucolípidos en los nervios periféricos. Ciertos serotipos de *C. jejuni* (O tipo 19 o 41) se hallan representados de modo predominante en pacientes en los que se desarrolla el síndrome de Guillain-Barré después de una infección por *C. jejuni* demostrada por cultivo. Otras complicaciones postinfecciosas de la infección por *C. jejuni* son la artritis reactiva (observada sobre todo en personas con antígenos de histocompatibilidad HLA-B27), uveítis, síndrome urémico hemolítico, eritema nudoso, encefalitis, carditis, anemia hemolítica y consecuencias gastrointestinales crónicas, como síndrome del intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria o enfermedad celíaca.

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse el diagnóstico de infección por *C. jejuni* en cualquier paciente con enfermedad diarreica febril aguda. Se establece el diagnóstico por cultivo del organismo a partir de las heces o de tejidos. El aislamiento primario de especies de *Campylobacter* a partir de la sangre puede llevar hasta 14 días. Las pruebas diagnósticas independientes del cultivo se están utilizando cada vez más. No obstante, estas pruebas no ofrecen datos sobre sensibilidad antibiótica y tampoco demuestran si un aislado forma parte de un brote mayor.

La presencia de bacilos gramnegativos curvados en una tinción de Gram de una muestra de heces es específica, pero la sensibilidad es de solo el 50 al 75% en la detección de *C. jejuni*. El examen de muestras de heces por microscopia de campo oscuro es de utilidad si se realiza en las 2 h siguientes a la deposición; la motilidad muy rápida característica de *Campylobacter* proporciona un diagnóstico presuntivo. En la actualidad se dispone de estudios de serología en suero solo como herramientas de investigación. El uso de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa para la detección directa de microorganismos ha resultado satisfactorio en estudios de investigación, aunque no se ha aplicado aún en la clínica general.⁹

Diagnóstico diferencial

En pacientes con colitis aguda y diarrea sanguinolenta, especialmente en los que tienen síntomas de más de 1 semana de duración, la enteritis por *Campylobacter* puede ser tomada erróneamente por colitis ulcerosa o por enfermedad de Crohn (cap. 132). En tales casos, es crítico excluir la colitis infecciosa antes de comenzar el tratamiento inmunodepresor. En los pacientes con dolor abdominal, puede sospecharse apendicitis, lo que puede dar lugar a una apendectomía innecesaria (cap. 133).

PREVENCIÓN

Dado que el origen más común de la transmisión de la infección por *C. jejuni* a humanos en los países desarrollados es el consumo y el manejo de aves de corral, la interrupción de esta vía de infección tendrá probablemente el mayor efecto sobre la reducción de la carga de la enfermedad causada por *Campylobacter*. La colonización casi universal de las aves de corral con *C. jejuni* hace improbable la erradicación del organismo en los pollos, pero parece que las mejoras efectuadas en los mataderos están reduciendo el nivel de contaminación de los productos que llegan al consumo humano. En cuanto al consumidor, son críticos los métodos de preparación cuidadosa de los alimentos; los pollos deben ser cocinados meticulosamente. Para evitar la contaminación cruzada en

la cocina, tablas para cortar, cuchillos y otros utensilios utilizados para preparar pollo crudo deben ser lavados con agua jabonosa caliente antes de ser utilizados para preparar alimentos que se toman no cocinados tales como frutas y verduras. No es común la transmisión de *Campylobacter* de persona a persona; no obstante, todas las personas con diarrea, especialmente los manipuladores de alimentos, deben lavarse las manos después de haber hecho uso de los servicios higiénicos. Los viajeros y campistas deben ser advertidos para que no beban agua de bebida no tratada. Muchos brotes de infección por *C. jejuni* podrían evitarse también si las personas se abstuvieran de beber leche no pasteurizada. No se aconseja la profilaxis antibiótica a los viajeros. No se ha desarrollado aún una vacuna eficaz frente a *Campylobacter*.

TRATAMIENTO

Tto

Al igual que sucede en relación con la mayoría de los pacientes con diarrea infecciosa o no infecciosa, el principio de tratamiento más importante de la gastroenteritis por *Campylobacter* es la reposición hidroelectrolítica adecuada, habitualmente con líquidos orales. En ocasiones se requieren líquidos por vía intravenosa, especialmente en los pacientes de edad avanzada o en los niños pequeños. La mayoría de las infecciones por *C. jejuni* curan espontáneamente y se resuelven sin tratamiento antibiótico específico. El tratamiento con antibióticos acorta la duración de la enfermedad a menos de 48 h. Está indicado de forma precoz en los pacientes con fiebre elevada (> 38,5 °C), enfermedad prolongada (> 1 semana), heces sanguinolentas o empeoramiento de los síntomas o en los que han sufrido recidiva. También está justificado su uso en las personas de edad avanzada, lactantes, mujeres embarazadas y personas inmunodeprimidas, incluidas las infectadas por el VIH.

El actual antibiótico de elección para el tratamiento de la gastroenteritis por *C. jejuni* es la azitromicina (500 mg diarios durante 3 días). Durante décadas, el antibiótico de elección fue la eritromicina (500 mg dos veces/día durante 5 días). La azitromicina y la claritromicina son igual de eficaces, pero son sensiblemente más costosas. Una preocupación en relación con la eritromicina, que es metabolizada principalmente por CYP3A4, es el riesgo de muerte súbita. El riesgo se ve aumentado 5 veces cuando se administra la eritromicina con medicamentos que inhiben la CYP3A4.

Las fluoroquinolonas, carbapenémicos, aminoglicósidos y la clindamicina pueden ser también eficaces, pero en la actualidad es común la resistencia a las quinolonas en muchas partes del mundo.¹⁰ En general, las tasas de resistencia a la ampicilina, la amoxicilina y las cefalosporinas son demasiado elevadas como para que puedan ser utilizadas en el tratamiento de las infecciones por *C. jejuni*.

Las personas gravemente enfermas o sépticas con infección por *Campylobacter* pueden beneficiarse de un carbapenémico o de los aminoglicósidos, agentes a los que los *Campylobacter* son exquisitamente sensibles, con tasas de resistencia claramente inferiores al 1%. Por el contrario, las personas con infección persistente o recidivante, especialmente los inmunodeprimidos, pueden precisar un empleo prolongado (en ocasiones meses) de antibióticos. En ausencia de sepsis se pueden utilizar agentes orales.

OTRAS ESPECIES DE CAMPYLOBACTER

C. fetus puede causar diarrea y enfermedades sistémicas, como la meningitis,¹¹ en huéspedes inmunodeprimidos y enfermedades diarreicas en huéspedes normales. La mayoría de las cepas de *C. fetus*, a diferencia de *C. jejuni*, no son susceptibles al efecto letal del suero humano normal porque poseen una cápsula proteica (capa S). En las personas inmunodeprimidas, *C. fetus* puede causar enfermedades extraintestinales tales como bacteriemia, infecciones vasculares y meningitis. La infección por *C. fetus* puede causar también infección perinatal y pérdida fetal. En las infecciones graves por *C. fetus* está indicado el tratamiento prolongado con eritromicina asociada a imipenem, meropenem, un aminoglicósido o una cefalosporina de tercera generación.

C. upsaliensis puede causar diarrea aguda o crónica en personas sanas o inmunodeprimidas. El organismo se aísla frecuentemente de perros con diarrea, que podría ser una fuente de transmisión a los humanos. Algunas cepas de *C. upsaliensis* son resistentes a la eritromicina, pero la mayoría son susceptibles a las fluoroquinolonas, doxiciclina, cefalosporinas de tercera generación y amoxicilina-clavulanato.

C. hyointestinalis fue reconocido por vez primera como causa de enteritis proliferativa en cerdos; *C. lari* se aísla con mayor frecuencia de gaviotas y otras aves. Ambos organismos se han identificado en la actualidad como causas infrecuentes de diarrea acuosa y de retortijones abdominales en niños y adultos inmunodeprimidos. La mayoría de los pacientes infectados no requieren tratamiento antimicrobiano; todos los aislados estudiados *in vitro* han sido susceptibles a la eritromicina.

C. concisus, que durante mucho tiempo se creyó integrante de la microbiota de las personas sanas, actualmente se considera posible causante de una enfermedad digestiva humana. También son recientes las evidencias que vinculan la infección por *C. concisus* a la enfermedad de Crohn infantil.

Helicobacter cinaedi y *H. fennelliae*, otrora denominados genéricamente microorganismos parecidos a *Campylobacter*, son causas de proctocolitis o enterocolitis y

también se han descrito como causa de bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos. Los organismos son frecuentemente resistentes a la eritromicina; se considera que las fluoroquinolonas son el tratamiento de elección en los pacientes que requieren tratamiento antibiótico. Los organismos son también susceptibles a las cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos y carbapenémicos.

Otras especies de *Campylobacter* o relacionadas que han sido asociadas con enfermedad humana incluyen *C. mucosalis*, *C. doylei*, *C. curvus*, *C. insulaenigrae*, *C. rectus*, *C. helveticus*, *Arcobacter butzleri* y *A. cryoaerophila*. Las enfermedades incluyen diarrea e infecciones localizadas, presumiblemente como consecuencia de bacteriemia transitoria a partir de orígenes intestinales. Especies de *Campylobacter* recientemente identificadas de posible relevancia clínica son *C. ureolyticus*, *C. troglodytis*, *C. lari*, subespecie *concheus*, y *C. peloridis*. Con cierta regularidad están siendo identificadas nuevas especies patógenas de *Campylobacter*.

PRONÓSTICO

Incluso en los pacientes críticamente enfermos, 1 semana de tratamiento suele bastar para erradicar la infección. Las infecciones por *Campylobacter* en los pacientes VIH-positivos pueden ser más graves, persistir, recurrir y ser resistentes a los antibióticos. La enfermedad más grave y extraintestinal tiene también una mayor probabilidad de producirse en pacientes con hipogammaglobulinemia adquirida o congénita. La mayoría de las infecciones gastrointestinales por *C. jejuni* en las mujeres embarazadas son leves y se curan de modo espontáneo, sin consecuencias importantes para la madre o el niño; sin embargo, en caso de producirse bacteriemia en la madre, puede producirse infección placentaria y muerte fetal. La infección durante el tercer trimestre puede causar también sepsis y muerte neonatal si la mujer excreta *Campylobacter* en las heces en el momento del parto.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

288

INFECCIONES INTESTINALES POR *ESCHERICHIA COLI*

THEODORE S. STEINER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las bacterias de la especie *Escherichia coli* son un componente normal de la microbiota intestinal (cap. 262). La mayor parte de *E. coli* son microorganismos comensales inoocuos, aunque cepas concretas han adquirido genes de patogenicidad en virtud de los cuales pueden causar enfermedades, entre ellas infecciones urinarias, bacteriemia, meningitis y enfermedades diarreicas. Un reto especial para el médico y el laboratorio de microbiología consiste en diferenciar estas *E. coli* patógenas de las cepas comensales inofensivas, en un intento por orientar mejor el diagnóstico y el tratamiento.

Las infecciones entéricas causadas por *E. coli* pueden afectar al intestino delgado, al colon o a ambos, dependiendo de los códigos genéticos del organismo para los rasgos de virulencia. Estos rasgos de virulencia son diversas toxinas, factores de adherencia y mediadores segregados, que actúan en conjunto alterando la fisiología intestinal del huésped. Combinaciones específicas de estos factores producen seis tipos patológicos principales de *E. coli* productores de diarrea: enterotoxigénico, enteroinvasivo, enterohemorrágico, enteropatógeno, enteroagregante y de adherencia difusa. Además, estos tipos patológicos pueden solaparse; por ejemplo, algunas cepas expresan toxinas de tipo Shiga, características de *E. coli* enterohemorrágico, sin los factores de adherencia asociados habitualmente; estas se conocen en conjunto como *E. coli* shigatoxígenas. Consideradas en conjunto, las bacterias *E. coli* productoras de diarrea no solo constituyen la principal categoría de patógenos bacterianos entéricos, sino que además proporcionan importantes modelos científicos para el estudio de las numerosas vías por las que los patógenos intestinales causan enfermedades.

Organismo patógeno

E. coli es un bacilo gramnegativo, oxidasa-negativo y catalasa-positivo de pequeño tamaño perteneciente a la familia Enterobacteriaceae. Reduce de manera característica los nitros, fermenta la glucosa y generalmente la lactosa y puede ser móvil (con flagelos

peritricos) o inmóvil. Presenta reacción roja de metilo positiva y reacciones negativas en las pruebas de Voges-Proskauer, ureasa, fenilalanina desaminasa y citrato. *E. coli* es el miembro de las γ -proteobacterias predominante en el tubo intestinal del ser humano y de otros mamíferos, aunque superado en gran medida por otros tipos bacterianos integrados en su mayor parte por anaerobios estrictos.

E. coli posee una envoltura compleja, que consiste en una membrana plasmática, una pared celular de peptidoglucano y una membrana externa. Esta última confiere al microorganismo sus propiedades mecánicas de rigidez y resistencia.¹ La pared celular de lipopolisacáridos de *E. coli* contiene lípido A inmunostimulador unido a una cadena central de oligosacáridos. La mayor parte de *E. coli* tienen cadenas inmunógenas de hidratos de carbono, conocidas como antígenos O, que se unen a ese glucolípido central para producir más de 170 serogrupos O.² Existen, además, al menos 56 antígenos flagelares (H) distintos en función de dominios variables del gen de la flagelina. También se han descrito cerca de 80 antígenos capsulares (K) con termolabilidad variable. Estas combinaciones de antígenos O, H y K han permitido la serotipificación de miles de cepas diferentes, y esta ha sido siempre la forma más sencilla de distinguirlas. En ocasiones, los serotipos resultan útiles para identificar tipos patológicos de *E. coli*, aunque existen numerosos factores de adherencia, enterotoxigenidad, citotoxicidad e invasividad que un serotipo en particular puede ganar o perder, ya que se encuentran codificados de manera característica en elementos genéticos transmisibles, como plásmidos o bacteriófagos. Son estos factores los que transmiten el tipo patológico de la enfermedad, ya que permiten la colonización y la perturbación de la fisiología intestinal del huésped. De hecho, el análisis molecular, disponible desde las pasadas décadas, ha puesto de manifiesto que *E. coli* comensales y patógenas se asocian en grupos filogenéticos que a menudo son independientes del serotipo O:H. Aun así, relativamente pocos serogrupos O son predominantes en el colon humano normal (grupos O 1, 2, 4, 6, 7, 8, 18, 25, 45, 75 y 81), mientras que otros (tabla 288-1) tienden a asociarse a rasgos de virulencia específicos y, en consecuencia, a tipos diferentes de patogenia en el intestino.

Los mecanismos identificados de patogenia de *E. coli* son secreción de enterotoxinas (*E. coli* enterotoxigénico), invasión de tejidos de tipo *Shigella* (*E. coli* enteroinvasivo) y necrosis epitelial como resultado de toxinas de tipo Shiga (SLT-1/2 o Stx1/Stx2) causantes de colitis hemorrágica de origen alimentario (*E. coli* enterohemorrágico y shigatoxigénico) (v. tabla 288-1). En comparación, los serotipos de *E. coli* enteropatógeno identificados hasta ahora habitualmente no son ni enterotoxígenos ni invasivos, sino que más bien se fijan al epitelio y lo borran. No obstante, otros tipos de *E. coli* «enteroagregantes» muestran rasgos de agregación (*E. coli* enteroagregante) o de adherencia difusa (*E. coli* de adherencia difusa), y *E. coli* enteroagregante en particular se asocia a diarrea prolongada en niños en áreas tropicales en vías de desarrollo, en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en la diarrea aguda en el marco de brotes y en viajeros procedentes de áreas desarrolladas. Otras cepas de *E. coli* que poseen rasgos genéticos singulares (como las de *E. coli* adherente-invasivas)³ pueden estar implicadas en la enfermedad intestinal inflamatoria u otras afecciones intestinales. Estas cepas se consideran «patobiontes», más que patógenos diarreicos, por lo que no se tratan en mayor medida en este capítulo, aunque son objeto de investigación activa.

EPIDEMIOLOGÍA

Parte del reto cuando se estudia la epidemiología de las infecciones entéricas por *E. coli* consiste en que, con la excepción de las cepas de *E. coli* enterohemorrágico/*E. coli* shigatoxigénico, las técnicas microbiológicas habituales disponibles en la mayor parte de los laboratorios clínicos no permiten identificarlas. Además, los métodos diagnósticos han evolucionado, resultando difícil comparar los estudios del pasado con los más recientes. Con todo, se han revelado varios patrones epidemiológicos claros. Por otro lado, polimorfismos específicos de nucleótido único en varios genes humanos que codifican mediadores inflamatorios se asocian a diarrea del viajero causada por *E. coli* enterotoxigénico, *E. coli* enteroagregante o ambas.⁴

Las infecciones entéricas por *E. coli* se contraen por vía orofecal, aunque las fuentes fecales y la infectividad difieren entre tipos patológicos. Se piensa que es necesario un reservorio humano para la mayoría de los tipos identificados de *E. coli* enteropatógeno y *E. coli* enterotoxigénico, aunque los gatos y perros domésticos también albergan cepas patógenas humanas. Diversas cepas de *E. coli* enterotoxigénico son también patógenos importantes en veterinaria, especialmente en terneros y lechones, aunque los rasgos de fijación y virulencia de las cepas animales son diferentes de los de las cepas que infectan a humanos. La dosis infecciosa de *E. coli* enterotoxigénico en voluntarios ha sido de 10^6 a 10^{10} microorganismos, lo cual significa que, a menudo, para su transmisión es necesaria la multiplicación en vehículos contaminados, como alimentos o agua, en lugar de la propagación directa de persona a persona. Se ha documentado fuerte contaminación de *E. coli* enterotoxigénico en comidas preparadas en hogares y restaurantes y de venta ambulante, así como en el agua de bebida en áreas tropicales. El agua y los alimentos contaminados representan probablemente las principales fuentes de infección, sobre todo en la estación cálida y húmeda.

Como ocurre con la mayoría de las enfermedades diarreicas, las tasas más altas de ataque de *E. coli* enterotoxigénico específicas por edad se dan en niños de corta edad, especialmente en el momento del destete, cuando *E. coli* enterotoxigénico representa entre el 3 y el 39% (media, 13%) de las enfermedades diarreicas agudas, según la población

TABLA 288-1 DISTINTOS TIPOS DE INFECCIONES INTESTINALES POR *ESCHERICHIA COLI*

TIPO	MECANISMO	SEROGUPOS O PREDOMINANTES	CÓDIGO GENÉTICO	DETECCIÓN	SÍNDROMES CLÍNICOS
<i>E. COLI</i> ENTEROTOXIGENO (ECET)					
Toxina termolábil (LT)	Activa la adenilato-ciclasa intestinal	6, 8, 11, 15, 20, 25, 27, 63, 80, 85, 139	Plásmido	Sonda génica, PCR para LT	Diarrea líquida, diarrea del viajero
Toxina termoestable (STa: STh o STp)	Activa la guanilato-ciclasa intestinal	12, 78, 115, 148, 149, 153, 155, 166, 167	Plásmido (transposón)	EIA, ratones lactantes, ensayo de asa ileal de 6 h, sonda génica, PCR	Diarrea líquida, diarrea del viajero
<i>E. COLI</i> ENTEROINVASIVO (ECEI)					
	Invasión celular y propagación	11, 28ac, 29, 124, 136, 144, 147, 152, 164, 167	Plásmido (140 MIA, pWR110)	Prueba de Sereny, sonda génica, PCR para <i>ipaH</i>	Disentería inflamatoria
<i>E. COLI</i> SHIGATOXIGENO (ECST)					
Enterohemorrágico (ECEH)	Toxinas de tipo Shiga (SLT/Stx) y capacidad de unión/borramiento	26, 39, 113, 121, 128, 139, 145, 157, occ 55, 111	Fagos de STx y plásmidos de adhesina; sistema de secreción de tipo III	EIA o PCR para STx1/2, serotipo, adherencia celular con formación de pedestal; citotoxicidad de células Vero; sorbitol-agar; PCR para <i>eae</i>	Afebril, diarrea sanguinolenta; SUH en algunos casos
No ECEA/ECST	STx solamente, sin unión/borramiento; puede portar otros fenotipos de virulencia	26, 111, 103, 121, 45, 104, 145	Fago de STx; puede tener otros rasgos de virulencia (p. ej., ECEA O104:H4)	EIA o PCR para STx; negativo para <i>eae</i>	Colitis hemorrágica, SUH o diarrea líquida benigna
<i>E. COLI</i> ENTEROADHERENTE					
Enteropatógeno típico (ECEP)	Se une y después borra la mucosa	55, 86, 111, 114, 119, 127, 142	Fimbrias formadoras de haces sobre plásmidos y LEE cromosómico	Serotipo, adherencia celular HeLa focal, formación de pedestal, sonda génica o PCR para <i>eae</i>	Diarrea infantil en áreas en vías de desarrollo
Enteropatógeno atípico (ECEP)	Unión y borramiento, pero formación de microcolonia diferente	26, 55, 86, 111, 119, 125, 128	Posee LEE pero no fimbrias formadoras de haces	Sonda génica o PCR para LEE; adherencia celular (variable)	Diarrea infantil y animal en áreas desarrolladas
Enterogregante (ECEA)	Coloniza en agregados; toxinas (EAST, Pet), formación de biopelícula	3, 15, 44, 51, 77, 78, 91	Plásmido (AA); cromosoma (Pic/ShET y secreción de tipo VI)	Adherencia agregante a células o estratos; sonda AA; PCR para <i>aggR</i> u otros genes de virulencia; formación de biopelícula	Diarrea endémica persistente; diarrea del viajero aguda, diarrea aguda esporádica
De adherencia difusa (ECAD)	Coloniza (adhesina fimbriada F1845)	86, 75, 15	Cromosoma/plásmido	Adherencia celular HeLa; sonda génica AD/PCR	Diarrea persistente en niños > 18 meses
AA, adherencia agregante; AD, adherencia difusa; EAST, toxina termoestable; EIA, enzimoanálisis; LEE, locus de borramiento (<i>effacement</i>) del enterocito; LT, toxina termolábil; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SLT, toxina de tipo Shiga; SUH, síndrome urémico hemolítico.					

estudiada. Como ocurre en los niños de corta edad sin experiencia inmunológica en este sentido, para una persona que visita áreas tropicales la probabilidad de contraer diarrea del viajero es del 30 al 50% (caps. 267 y 270) durante una estancia de 2-3 semanas, salvo que evite de manera estricta el agua y el hielo no tratados, así como los alimentos no cocinados, como las ensaladas. El patógeno asociado a la diarrea identificado con mayor frecuencia en gran parte de los estudios de viajeros a áreas tropicales del mundo es *E. coli* enterotoxigénico. La segunda causa, aunque muy próxima, es *E. coli* enterogregante, identificada actualmente en el 19-33% de los viajeros afectados que visitan países como la India o México.

Las cepas clásicas de *E. coli* enteropatógeno han sido identificadas principalmente en áreas urbanas depauperadas, en particular en lactantes hospitalizados en su primer año de vida, con infecciones cruzadas evidentes en los nidos de maternidad. Aunque siguen registrándose casos esporádicos, parece que en las últimas décadas los brotes hospitalarios de diarrea estival por *E. coli* enteropatógeno son menos frecuentes y graves en los países industrializados. Cepas «atípicas» de *E. coli* enteropatógeno, carentes de ciertos factores de virulencia, han mostrado tendencia a predominar en áreas desarrolladas, pero pueden encontrarse también en regiones en vías de desarrollo.⁵ Aunque en estudios recientes se han observado disminuciones en la prevalencia de ECEP, continúa siendo un patógeno común, y la ECEP «clásica» generalmente se asocia a diarrea, más que a colonización asintomática.⁶ Hay evidencia creciente de que agregados de genes específicos pueden caracterizar las cepas productoras de diarrea, en comparación con las colonizadoras no patógenas.⁷

E. coli enterohemorrágico coloniza con frecuencia el ganado destinado a consumo humano, pero no lo infecta. Las infecciones por *E. coli* enterohemorrágico (O157:H7 y otras) fueron atribuidas en primer lugar al consumo de hamburguesas poco hechas, aunque brotes posteriores de gran alcance se asociaron a contaminación de zumo de manzana no pasteurizado, espinacas, germinados de semillas, harina⁸ y otros productos vegetales.⁹ En Walkerton, Ontario, en el año 2000 alrededor de 600 personas resultaron infectadas en un extenso brote causado por la contaminación del agua de suministro doméstico. Un brote de 2011 de una cepa de *E. coli* shigatoxigénico/enterogregante O104:h4 asociada a brotes de alhóva infectados produjo la enfermedad en casi 4.000 personas en Europa. En 2016, un brote en EE. UU. de enfermedad debida al serogrupo O121 y a una cepa O26 de *E. coli* enterohemorrágico, que afectó a 56 personas, fue detectado

en la harina de un importante productor nacional.¹⁰ Por otro lado, la baja dosis infecciosa de *E. coli* enterohemorrágico O157:H7 supone que puede producirse transmisión de persona a persona, dando lugar a casos secundarios. También es posible que se hayan producido casos secundarios de *E. coli* shigatoxigénico/enterogregante O104:H4, pero parece que han sido muy escasos. Las infecciones por *E. coli* enterohemorrágico y por *E. coli* shigatoxigénico resultan especialmente alarmantes debido al riesgo de síndrome urémico hemolítico (SUH) (cap. 163). Este puede ser mortal a pesar del tratamiento antimicrobiano, que en algunos casos induce realmente la producción de toxinas de tipo Shiga a partir de bacteriófagos transportados dentro del microorganismo y, en consecuencia, no se recomienda en general. Los pacientes en fase de recuperación de SUH pueden sufrir también lesión renal crónica como resultado de esta.

No se conoce el reservorio natural de *E. coli* enterogregante, pero se ha identificado el origen de brotes en alimentos contaminados y, en áreas endémicas tropicales, es posible encontrar microorganismos vivos en el agua de bebida, en salsas y otros productos de consumo. Estudios llevados a cabo en voluntarios han demostrado que es necesaria una elevada dosis infecciosa para contraer *E. coli* enterogregante, lo cual sugiere que la propagación directa de persona a persona es difícil. Además de su papel en la diarrea del viajero, *E. coli* enterogregante es una causa importante tanto de diarrea aguda como de diarrea persistente y malnutrición, especialmente en niños de áreas tropicales y en pacientes con el VIH/sida. Se ha puesto, asimismo, de manifiesto en varios estudios que es una causa principal de diarrea esporádica en EE. UU., Europa y China, entre otras zonas desarrolladas.

Los datos limitados de los que se dispone sobre *E. coli* enteroinvasivo indican que las dosis infecciosas son relativamente altas, pero al igual que ocurre con *E. coli* enterotoxigénico, en situaciones de brote, las cantidades infecciosas de microorganismos se extienden rápidamente en la comida, con elevadas tasas de ataque. Esta característica diferencia desde el punto de vista epidemiológico la infección por *E. coli* enteroinvasivo de la infección por *Shigella*, que se transmite fácilmente entre personas, así como a través del agua y de comida contaminadas.

E. coli de adherencia difusa sigue siendo el tipo patológico menos conocido y no se ha aislado con mayor frecuencia en casos de diarrea que en controles. Aun así, ciertos estudios han revelado una clara asociación con la diarrea aguda en áreas en vías de desarrollo, especialmente en niños de 1 a 4 años. Parte de la dificultad reside en la

heterogeneidad de las cepas, algunas de las cuales expresan diferentes tipos de adhesinas y diferentes grupos de rasgos de virulencia, dando lugar a patogenicidad desigual.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la infección por *E. coli* comienza con la ingestión del microorganismo con agua o alimentos contaminados o bien, aunque pocas veces, por transmisión directa de persona a persona, en el caso de *E. coli* enterohemorrágico. A continuación, el microorganismo se enfrenta a la barrera ácida gástrica normal. Tanto *E. coli* enterotoxígeno como *E. coli* enteroinvasivo parecen ser sensibles al ácido gástrico: la neutralización del ácido gástrico reduce la dosis infecciosa entre 100 y 1.000 veces. En un estudio realizado en voluntarios, la hipoclorhidria incrementó el riesgo de diarrea por *E. coli* enteropatógeno. Aunque *E. coli* enterohemorrágico expresa factores de tolerancia a ácidos que hacen posible su supervivencia en el estómago, en un estudio se puso de manifiesto que la hipoclorhidria es un factor de riesgo de SUH.

Tras la ingestión y el paso por el estómago, la bacteria *E. coli* intestinal coloniza la parte implicada del tubo intestinal haciendo uso de adhesinas especializadas y mediante la expresión coordinada de rasgos de virulencia. Ello puede conducir a la producción de toxinas, a invasión intracelular y a otras alteraciones de la fisiología celular del huésped. Estos rasgos de virulencia pueden ser compartidos entre diferentes *E. coli* intestinales, así como entre patógenos entéricos relacionados, y es su combinación lo que determina las características clínicas y patógenas de la infección. El período de incubación entre ingestión y desarrollo de síntomas varía entre patógenos. Por ejemplo, su media fue de 14 h para *E. coli* enteroagregante y de 2 días para *E. coli* enterotoxígeno en estudios llevados a cabo en voluntarios; estudios epidemiológicos hallaron un período medio de incubación de 3 a 4 días para *E. coli* enterohemorrágico O157:H7, pero de 8 días para *E. coli* shigatoxígeno/enteroagregante O104:H4.

E. coli enterotoxígeno coloniza la porción superior del intestino delgado, haciendo uso para ello de proteínas de superficie fibrilares o fimbrias, conocidas como antígenos de factor de colonización. Los antígenos de factor de colonización fijan el microorganismo a los receptores de superficie celular en los enterocitos. Esta colonización puede conducir, por sí sola, a cambios inflamatorios leves en el epitelio, aunque la mayor parte de las enfermedades por *E. coli* enterotoxígeno se deben a sus enterotoxinas. La toxina termolábil, con peso molecular de alrededor de 86.000, tiene cinco subunidades «B» de unión y una subunidad «A» enzimática, y al igual que la toxina del cólera, con la que se halla estrechamente relacionada, se une a un receptor de monosialogangliósido (GM₁). Al igual también que la toxina del cólera (cap. 286), la subunidad A es una enzima que ADP-ribosila, la subunidad reguladora de adenilato-ciclase, conduciendo a la producción constitutiva de monofosfato de adenosina cíclico. El consiguiente aumento de secreción de cloruro y la menor absorción de sodio se combinan para dar lugar a una pérdida isotónica neta de electrolitos, que puede llegar a ser de 1 l/h. Otras cepas de *E. coli* enterotoxígeno humana producen toxina termoestable, que es un péptido mucho más pequeño que la toxina termolábil (18-19 aminoácidos) y activa la guanilato-ciclase particulada. Al igual que el monofosfato de adenosina cíclico, el monofosfato de guanosina cíclico así formado causa también secreción neta. El papel de otras enterotoxinas, como la termolábil II, la enteroagregante termoestable, la enteroinvasiva y otras, observadas en *E. coli* enterotoxígeno, enteroagregante y enteroinvasivo, respectivamente, resulta aún poco claro en el momento presente. Tanto los rasgos de colonización como la producción de enterotoxinas se encuentran codificados en plásmidos transmisibles. Al margen de las complicaciones de la deshidratación, el único cambio patológico importante con *E. coli* enterotoxígeno es el agotamiento de la mucosidad de las células caliciformes intestinales.

E. coli enteroinvasivo, como la *Shigella* estrechamente relacionada, puede invadir y multiplicarse en las células epiteliales, causar conjuntivitis experimental en cobayas (conocida como prueba de Sereny) y producir colitis inflamatoria y diarrea disintérica o hemorrágica. Como se ha observado con la shigelosis, se produce una llamativa respuesta inflamatoria, con numerosos leucocitos polimorfonucleares en heces. El colon muestra inflamación aguda y parcheada de la mucosa y submucosa, con denudación focal del epitelio superficial, generalmente sin invasión más profunda ni propagación sistémica. Aunque la invasividad de las células epiteliales en *E. coli* enteroinvasivo y *Shigella* está codificada en un plásmido grande, de 120 a 140 Md, diversos determinantes cromosómicos, incluido el antígeno O, son esenciales para una virulencia invasiva plena.

Las cepas clásicas de *E. coli* enteropatógena expresan genes de codificación plásmida, que confieren adherencia localizada a las células epiteliales (a través de fimbrias especializadas formadoras de heces), y genes cromosómicos que median la unión y el borramiento de microvellosidades. Este último aspecto se caracteriza por la formación de pedestales celulares que sostienen la bacteria en contacto íntimo con la superficie celular. Dichos cambios en los epitelios del huésped se hallan mediados por efectores de proteínas inyectados directamente en las células del huésped por un sistema especializado de secreción de tipo III, codificado en el locus cromosómico de borramiento del enterocito. Estos efectores segregados dan lugar a cambios celulares que conducen a atrofia de vellosidades, adelgazamiento de la mucosa, inflamación de la lámina propia e hiperplasia variable de las células de las criptas. Estos cambios morfológicos se asocian a reducción de las enzimas de la mucosa del borde en cepillo y pueden contribuir al

deterioro de la función de absorción y a la diarrea. Las cepas atípicas de *E. coli* enteropatógeno se definen en general como aquellas que expresan el locus de borramiento del enterocito, pero no las fimbrias formadoras de heces; mantienen la capacidad de unión/borramiento y causan daño epitelial.

E. coli enterohemorrágico, especialmente el serotipo O157:H7, pero también los serogrupos O26, O39 y otros, causan íntima adherencia de tipo III dependiente de secreción y borramiento de microvellosidades como *E. coli* enteropatógeno, pero producen además toxinas de tipo Shiga, responsables de la característica alteración de la mucosa del colon y de la hemorragia, así como de la complicación del SUH. Estas toxinas se unen al gangliósido de superficie Gb3 y dan lugar a la internalización y a inactivación enzimática de los ribosomas, deteniendo la síntesis proteica. Gb3 se expresa en gran medida en las células del endotelio vascular en el colon, los riñones y el cerebro, lo cual puede que explique la predilección del SUH por afectar a estos órganos. Los microorganismos que producen toxinas de tipo Shiga sin adherencia íntima ni formación de pedestal se conocen como *E. coli* shigatoxígeno o verotoxígeno y a menudo carecen de los otros rasgos de virulencia necesarios para la colonización y la producción de enfermedad. Una excepción notable fue *E. coli* shigatoxígeno/enteroagregante O104:H4, causante del brote de Europa de 2011. Los términos *E. coli* enterohemorrágico, shigatoxígeno y verotoxígeno eran utilizados a menudo de forma indistinta en los textos antiguos, hasta que llegó a conocerse el importante papel de la capacidad de unión/borramiento de las cepas de *E. coli* enterohemorrágico verdadera, como las O157:H7.¹¹

La bacteria *E. coli* enteroagregante queda definida por un patrón característico de adherencia agregante a las células y los sustratos asociados a la formación de biopelículas. Esta adherencia requiere un plásmido de gran tamaño, conocido como plásmido AA, que codifica fimbrias especializadas en adherencia agregante, y otros genes de virulencia, incluida una toxina autotransportadora de serina proteasa, conocida como Pet, y una proteína antiagregante llamada dispersina. Son rasgos de virulencia cromosómica una mucinasa, Pic, y una segunda enterotoxina, ShET, así como sistemas de secreción de tipo VI. Estudios limitados sobre infecciones humanas por *E. coli* enteroagregante indican que los microorganismos no se adhieren íntimamente ni invaden, sino que residen dentro de una biopelícula en la superficie epitelial, donde los factores segregados contribuyen a una respuesta inflamatoria del huésped que resulta dañina.

La patogenia fundamental de *E. coli* de adherencia difusa sigue siendo un área de investigación activa, aunque parece depender de interacciones directas entre adhesinas especializadas (Afa/Dr) y proteínas de membrana del huésped como CD55 (factor acelerador de la degradación) o antígeno carcinoembrionario. Muchas cepas de *E. coli* de adherencia difusa están estrechamente relacionadas con la *E. coli* uropatógena, con rasgos de virulencia similares. Algunos también expresan otros factores de virulencia, como la toxina autotransportadora de serina proteasa SAT y un sistema de secreción de tipo III.

Los factores de riesgo del huésped para la diarrea por *E. coli* difieren entre los diferentes tipos patológicos bacterianos, aunque, en general, incluyen edad, uso reciente de antibióticos y pérdida de ácido gástrico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de las infecciones intestinales por *E. coli* son distintas en función de los tipos patológicos. Las infecciones por *E. coli* enterotoxígeno dan lugar, en general, a diarrea líquida, especialmente en niños de corta edad y viajeros en áreas tropicales o en vías de desarrollo. La diarrea puede variar entre leve y grave y es similar al cólera y potencialmente mortal, especialmente en niños pequeños e individuos de avanzada edad, que son particularmente propensos a la deshidratación, la malnutrición y el desequilibrio electrolítico (especialmente hipopotasemia y acidosis). Otros síntomas característicos son malestar, dolor abdominal de tipo cólico, anorexia y en ocasiones náuseas, vómitos o febrícula. La enfermedad, en general, remite de manera espontánea, dura entre 1 y 5 días y rara vez se prolonga más allá de entre 10 y 14 días. Las infecciones por *E. coli* enterotoxígeno que producen toxinas termoestables y termolábiles o solo termoestables pueden ser más graves que las causadas por *E. coli* enterotoxígeno que solo produce toxinas termolábiles. La persistencia del deterioro de la capacidad de absorción de la mucosa durante 1 a 3 semanas puede agravar aún más el ciclo de malnutrición que complica la enfermedad diarrea en niños en áreas tropicales en vías de desarrollo.

La infección por *E. coli* enteroinvasivo se caracteriza por colitis inflamatoria, a menudo con dolor abdominal, fiebre alta, tenesmo y diarrea sanguinolenta o disintérica, básicamente como la observada con *Shigella*. El período de incubación suele ser de 1 a 3 días, con una duración de 7 a 10 días y generalmente de resolución espontánea.

Los brotes de infección por *E. coli* enteropatógeno en salas de neonatología han variado entre diarrea transitoria leve y enfermedad diarrea grave y rápidamente mortal, en especial en lactantes prematuros o sensibles por algún otro motivo. Parece que las enfermedades más graves fueron más frecuentes en los países industrializados antes de los años cincuenta. No obstante, se han producido brotes más recientes y casos esporádicos bien documentados. La ECEP endémica en lactantes puede producir síntomas similares, entre ellos diarrea profusa frecuente.

La colitis hemorrágica asociada a *E. coli* enterohemorrágico suele comenzar con diarrea líquida que rápidamente se torna abiertamente sanguinolenta, con ausencia de fiebre o exudado inflamatorio en heces, pero con intenso dolor abdominal. Si bien

esta enfermedad diarreica remite de manera espontánea, en un número importante de niños y ancianos se desarrolla SUH potencialmente mortal o púrpura trombocitopénica trombótica (cap. 163). Los brotes de colitis hemorrágica secundarios a *E. coli* enterohemorrágica en residencias de ancianos u otras instituciones son frecuentes y en ocasiones graves. El período de incubación en dos brotes fue de 3 a 4 días (intervalo, 1-7 días) y la enfermedad remite espontáneamente en entre 5 y 12 días (media, 7,8 días). Las manifestaciones clínicas en el brote de *E. coli* enteroagregante/toxina termoestable O104:H4 fueron similares, si bien las tasas de SUH fueron significativamente más altas (más del 20%) y las mujeres resultaron afectadas de modo no proporcional.¹²

E. coli enteroagregante se ha asociado a diarrea persistente y malnutrición en niños en áreas en vías de desarrollo, en pacientes del VIH/sida y en viajeros que presentan diarrea (especialmente los genéticamente predispuestos a una mayor respuesta inflamatoria). Aunque la infección es a menudo asintomática, puede causar inflamación subclínica y dar lugar a déficits de crecimiento.¹³ No se han identificado con regularidad rasgos clínicos característicos de *E. coli* enteroagregante, si bien algunos brotes se asociaron a diarrea sanguinolenta y varios estudios indican que los marcadores inflamatorios elevados en heces son bastante frecuentes. *E. coli* de adherencia difusa se ha asociado también a diarrea sin rasgos identificativos especiales en niños mayores de 18 meses.

DIAGNÓSTICO

Excepto en el caso de *E. coli* shigatoxígeno, el diagnóstico etiológico definitivo de diarrea por *E. coli* requiere documentación de un rasgo específico de virulencia o serotipo, que pasa por la realización de pruebas inmunológicas especializadas, cultivo tisular, bioensayo en animales o pruebas moleculares,¹⁴ que históricamente estaban disponibles solo en laboratorios de investigación y de referencia. Aparte de para la *E. coli* shigatoxígeno, estas pruebas no suelen tener una buena relación costo-eficacia ni estar clínicamente indicadas, salvo en situaciones de brote o investigación, porque las infecciones son, o bien autolimitadas sin tratamiento (en entornos endémicos), o bien tratadas empíricamente con antibióticos (en el caso de la diarrea del viajero). No obstante, se están introduciendo en los laboratorios clínicos nuevas plataformas de pruebas moleculares para múltiples patógenos, lo que puede dar lugar a una identificación más frecuente.

E. coli enterohemorrágico O157:H7 puede identificarse con razonable precisión mediante cultivo en agar MacConkey con sorbitol, para reconocer colonias no fermentadoras. Sin embargo, durante mucho tiempo se ha recomendado que cualquier muestra de heces con sangre visible sea analizada específicamente para toxinas de tipo Shiga mediante enzimoimmunoanálisis, reacción en cadena de la polimerasa u otros métodos moleculares, que permiten identificar serotipos no-O157 e insólitas cepas O157 fermentadoras de sorbitol.¹⁵ Numerosos expertos recomiendan que todas las muestras fecales remitidas para su cultivo sean analizadas de este modo. En la colitis hemorrágica por *E. coli* enterohemorrágico, la sigmoidoscopia, que pocas veces está indicada, revela en general solo mucosa moderadamente hiperémica; y un enema opaco o una TC pueden poner de manifiesto el patrón en huella dactilar del engrosamiento de la pared del colon, difuso o segmentario. Algunos pacientes presentan úlcera superficial con leve infiltración neutrofílica en la submucosa edematosa. Estos cambios no son patognomónicos.

Diagnóstico diferencial

Deben considerarse otras muchas causas de diarrea, dependiendo de las circunstancias clínicas (caps. 131 y 267). Por ejemplo, una diarrea no inflamatoria y de resolución espontánea en áreas tropicales en vías de desarrollo se deberá más probablemente a *E. coli* enterotoxígeno, *E. coli* enteroagregante, rotavirus (niños pequeños) o norovirus (niños mayores y adultos) (cap. 356). La diarrea no inflamatoria en niños mayores o adultos de áreas templadas se deberá más probablemente a norovirus (cap. 356). Las infecciones por *Vibrio* (cap. 286) son frecuentes en áreas endémicas de cólera o en áreas costeras en las que se consume marisco poco cocinado. Si la diarrea no inflamatoria persiste más de 1 semana, especialmente con pérdida de peso, otras posibilidades son *Giardia lamblia* (cap. 330), *Cryptosporidium* (cap. 329), *Cyclospora* (cap. 332) e infección por microsporidios (cap. 332). En brotes de intoxicación alimentaria, deben considerarse *Staphylococcus aureus* (cap. 272), *Clostridium perfringens* (cap. 280) y *Bacillus cereus*.

La colitis inflamatoria con fiebre alta y tenesmo, así como con leucocitos, moco y sangre en heces, puede deberse a *E. coli* enteroinvasivo, pero requiere un coprocultivo en busca de patógenos invasivos más frecuentes, como *Campylobacter jejuni* (cap. 287), *Shigella* (cap. 293), *Salmonella* (cap. 292), *Yersinia enterocolitica* (cap. 296) o *Vibrio* no colérico (cap. 286). Cualquier paciente con diarrea y antecedentes de uso reciente de antibióticos, cirugía gastrointestinal o parto debe someterse a pruebas para la detección de *Clostridium difficile* toxígeno (cap. 280). *E. coli* enterohemorrágico debe ser detenidamente considerada en todos los casos de diarrea sanguinolenta, especialmente si no existe fiebre; se recomienda que los laboratorios realicen ahora pruebas de detección sistemática de este patógeno en todos los coprocultivos y deberían analizar automáticamente cualquier muestra con sangre visible. La colitis isquémica y la colitis por citomegalovirus pueden parecer una *E. coli* enterohemorrágico, pero debería producirse solo en personas en riesgo (enfermedad vascular y afectación inmunitaria o enfermedad inflamatoria intestinal, respectivamente).

TRATAMIENTO

Tto

Como ocurre con todas las enfermedades diarreicas, el tratamiento principal para la mayoría de las diarreas por *E. coli* consiste en reposición y mantenimiento de agua y electrolitos, generalmente mediante una solución simple de rehidratación oral, que aprovecha la absorción conservada de aminoácidos o de glucosa unida al sodio (o ambas) para reponer la pérdida de líquido. La solución de rehidratación oral debe administrarse *ad libitum* con agua, y en bebés alimentados con leche materna la continuación de la lactancia y su pronto restablecimiento pueden compensar las pérdidas nutricionales, sin efectos adversos sobre las pérdidas por diarrea. También se recomiendan los suplementos de cinc para la diarrea en niños mayores de 6 meses en áreas en vías de desarrollo, donde la deficiencia de cinc es frecuente, en la medida en que tales suplementos reducen el volumen de la diarrea. El inhibidor de la encefalinasa racecadotril, disponible en Europa pero actualmente no en Norteamérica, reduce también el volumen diarreico en niños con gastroenteritis aguda y es tan eficaz como la loperamida en adultos, aunque es menos probable que cause estreñimiento. Se ha puesto de manifiesto en estudios reducidos que ciertos preparados probióticos mejoran los síntomas cuando se añaden a una solución de rehidratación oral en niños con diarrea infecciosa, aunque su recomendación no es aún universal. Los agentes antimotilidad reducen la frecuencia de las deposiciones diarreicas, pero no deben utilizarse si existe fiebre o diarrea sanguinolenta, pues incrementan el riesgo de mortalidad por megacolon tóxico o SUH. El subsalicilato de bismuto puede reducir los síntomas en la diarrea del viajero, pero debe utilizarse con precaución para evitar dosis tóxicas de salicilato.¹⁶

Dado que la mayor parte de las diarreas por *E. coli* remiten de manera espontánea, se discute el papel de los agentes antimicrobianos, que ocupan un segundo lugar por importancia, después de la rehidratación. Una situación en la que el tratamiento suele ser favorable es la diarrea del viajero (cap. 270), pues estudios clínicos han puesto de manifiesto el efecto beneficioso de los antibióticos sobre la reducción de la duración de los síntomas. Por desgracia, el aumento de las resistencias microbianas ha reducido las opciones de tratamiento empírico; en la actualidad se recomienda azitromicina, una fluoroquinolona o rifaximina, con trimetoprim-sulfametoxazol como alternativa algo menos fiable. En la infección por *E. coli* enterohemorrágico no se recomiendan los antimicrobianos, debido a la posibilidad de aumentar el riesgo de SUH y a la falta de datos sobre su eficacia.

PREVENCIÓN

La prevención de la mayoría de las infecciones entéricas por *E. coli* está relacionada en última instancia con un desarrollo económico básico, instalaciones sanitarias adecuadas y disponibilidad suficiente de agua segura. Mientras tanto, especialmente en áreas en las que no se dispone de suministro adecuado de agua ni de las debidas instalaciones sanitarias, medidas como la lactancia materna exclusiva durante al menos 6-12 meses y la higiene de manos reducen la probabilidad de contraer infecciones por *E. coli*. En este sentido, se hallan en proceso de desarrollo unos sencillos filtros portátiles de agua para reducir la contaminación bacteriana.

Los viajeros que se desplazan a áreas tropicales o en vías de desarrollo deben tratar de no beber agua sin hervir o sin tratar o hielo y de no comer frutas y verduras crudas, que pueden haber sido lavadas con agua altamente contaminada. Si bien existen diversos antimicrobianos que son eficaces durante cortos períodos cuando se toman de manera profiláctica, su eficacia se ve limitada, en última instancia, por resistencias de rápida aparición frente a fármacos antimicrobianos, así como por los potenciales efectos secundarios de su uso extendido e indiscriminado. Por ejemplo, aunque varios estudios indican que la rifaximina y las fluoroquinolonas son ambas eficaces en la reducción de la incidencia de la diarrea del viajero, la resistencia a estas últimas es en la actualidad excesivamente alta en muchas áreas del mundo como para indicar su uso. Ello, combinado con el rápido efecto de la antibioterapia empírica al comenzar los síntomas de diarrea, ha mermado el entusiasmo por los antibióticos profilácticos. El subsalicilato de bismuto posee una modesta eficacia en la prevención de la diarrea del viajero, aunque con efectos secundarios. Otra opción es la vacuna de bacterias muertas de *Vibrio cholerae*/subunidad de toxina B del cólera, que está disponible en algunos países y ofrece protección parcial y transitoria frente a *E. coli* enterotoxígena, aunque recientes metaanálisis no han mostrado beneficio global en la prevención de la diarrea del viajero.¹⁷

Las infecciones esporádicas por *E. coli* enterohemorrágica pueden disminuir si se cocina debidamente la carne picada de vacuno, hasta alcanzar una temperatura interna de al menos 71 °C, y si se realiza un cuidadoso lavado de manos y se siguen otras medidas higiénicas en guarderías y residencias de ancianos. Por desgracia, continúan registrándose importantes brotes debidos a productos contaminados y, con frecuencia, se asocian a alimentos que se comen crudos (como los brotes). Una vacuna compuesta por efectores segregados de tipo III de *E. coli* enterohemorrágica (Econiche) se desarrolló para reducir la colonización de ganado, aunque, actualmente, no está disponible para su uso. La irradiación de carnes y ciertos productos agrícolas para reducir la contaminación por

bacterias viables está aprobada en EE. UU., si bien estos alimentos no se comercializan de modo generalizado en el momento presente.

Los antibióticos aún continúan siendo importantes para tratar la diarrea del viajero asociada a *E. coli*, si bien las estrategias anti antibióticas serán esenciales para limitar la extensión de las cepas resistentes a antibióticos necesarios para infecciones como las debidas a *E. coli* enterohemorrágica, para las que los antibióticos no se recomiendan. El desarrollo de una vacuna parece la estrategia más prometedora, aunque, por el momento, no hay ninguna vacuna eficaz autorizada contra las cepas de *E. coli* patógenas intestinales.¹⁷

PRONÓSTICO

En áreas desarrolladas, la mayor preocupación por las infecciones por *E. coli* se debe a SUH asociado a *E. coli* enterohemorrágico/shigatoxígeno, que se desarrolla en el 3-7% de los casos esporádicos y hasta en el 20% en los brotes. La mayoría de los pacientes de SUH se recuperan, aunque con frecuencia requieren atención médica intensiva (incluida hemodiálisis temporal) y aunque el 30% de los supervivientes presentan secuelas renales como proteinuria, hipertensión, disminución de la tasa de filtración glomerular o, menos a menudo, dependencia de diálisis.¹⁸

A escala mundial, el mayor impacto de *E. coli* productor de diarrea se da entre los niños que viven en condiciones de pobreza en áreas en vías de desarrollo, más propensos por ello a la muerte por deshidratación como consecuencia de estas infecciones, que en otras circunstancias remiten de manera espontánea. Por otro lado, los niños que sobreviven a episodios repetidos de diarrea infecciosa (debida a *E. coli* y otros patógenos) pueden experimentar déficit permanente de crecimiento y de desarrollo cognitivo, sin conocerse aún su impacto total. Las infecciones mortales con cepas clásicas de *E. coli* enteropatógeno pueden asociarse también a ciertos agregados de genes, aunque aún es demasiado pronto para utilizar esta información a efectos pronósticos.¹⁹

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Gregorio GV, Dans LF, Silvestre MA. Early versus delayed refeeding for children with acute diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7. CD007296.
- A2. Lazznerini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1. CD005436.
- A3. Francavilla R, Lionetti E, Castellana S, et al. Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea—a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:363-369.
- A4. Hu Y, Ren J, Zhan M, et al. Efficacy of rifaximin in prevention of travelers' diarrhea: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Travel Med.* 2012;19:352-356.
- A5. Riddle MS, Connor P, Fraser J, et al. Trial evaluating ambulatory therapy of travelers' diarrhea (TrEAT TD) study: a randomized controlled trial comparing 3 single-dose antibiotic regimens with loperamide. *Clin Infect Dis.* 2017;65:2008-2017.
- A6. Alajbegovic S, Sanders JW, Atherly DE, et al. Effectiveness of rifaximin and fluoroquinolones in preventing travelers' diarrhea (TD): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2012;1:1-10.
- A7. Ahmed T, Bhuiyan TR, Zaman K, et al. Vaccines for preventing enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7. CD009029.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

289

INFECCIONES DEBIDAS A OTROS MIEMBROS DE ENTEROBACTERIACEAE Y GESTIÓN DE LAS CEPAS MULTIRRESISTENTES

DAVID L. PATERSON Y AMY J. MATHERS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Enterobacteriaceae constituye una familia de bacilos gramnegativos responsables de una amplia gama de infecciones en humanos y animales. Pueden ser móviles o inmóviles, dependiendo de la especie. Se trata de bacterias aerobias o anaerobias facultativas cuando se encuentran en crecimiento, y muestran predilección por el tubo digestivo. En este

TABLA 289-1 MIEMBROS DE LA FAMILIA ENTEROBACTERIACEAE SELECCIONADOS POR SU IMPORTANCIA MÉDICA

GÉNERO	ALGUNAS ESPECIES IMPORTANTES
<i>Citrobacter</i>	<i>C. freundii</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>E. cloacae</i>
<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i>
<i>Morganella</i>	<i>M. morganii</i>
<i>Plesiomonas</i>	<i>P. shigelloides</i>
<i>Proteus</i>	<i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i>
<i>Providencia</i>	<i>P. stuartii</i>
<i>Salmonella</i>	<i>S. enterica</i>
<i>Serratia</i>	<i>S. marcescens</i>
<i>Shigella</i>	<i>S. sonnei</i>
<i>Yersinia</i>	<i>Y. pestis</i> , <i>Y. enterocolitica</i>

capítulo solo se abordan las manifestaciones extragastrointestinales de la enfermedad. Las infecciones entéricas causadas por *Escherichia coli* se tratan en el capítulo 288.

Los miembros de Enterobacteriaceae crecen en una gran variedad de medios sólidos y suelen ser rápidamente identificados en los laboratorios de microbiología clínica. La especiación precisa continúa siendo importante en el ámbito clínico, debido a las diferencias inherentes en la sensibilidad antibiótica entre especies. El desarrollo de resistencias a múltiples fármacos antimicrobianos por parte de todos los bacilos gramnegativos, incluidas Enterobacteriaceae, ha aumentado en todas las partes del mundo. En este capítulo se hace especial hincapié en la epidemiología, el tratamiento y la prevención de importantes cepas multirresistentes.

En la tabla 289-1 se ofrece una lista de los miembros de Enterobacteriaceae importantes desde el punto de vista médico. Las infecciones debidas a *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia* se abordan en los capítulos 292, 293 y 296, respectivamente.

EPIDEMIOLOGÍA

Enterobacteriaceae se cuenta entre los patógenos que con mayor frecuencia infectan a los humanos en todo el mundo. Son responsables de infecciones hospitalarias y extrahospitalarias, y de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Ejemplos de esta última categoría son las infecciones adquiridas en residencias de ancianos y las asociadas a la asistencia ambulatoria de pacientes con cáncer o neoplasia maligna hematológica. Como componentes residentes de la flora normal del tubo digestivo, las cepas de Enterobacteriaceae pueden ser ejemplos de colonización, más que de verdadera infección. Esta afirmación es aplicable a cepas aisladas a partir de muestras rectales o de orina o de secreciones respiratorias. En algunas regiones, las Enterobacteriaceae multirresistentes se han hecho endémicas, generando importantes problemas en el control de infecciones graves.^{1,2} Aunque en EE. UU. la resistencia a múltiples fármacos continúa estando en buena medida asociada a la asistencia sanitaria, están comenzando a surgir en el país infecciones asociadas al entorno extrahospitalario.^{3,4}

E. coli es la causa más frecuente de infecciones urinarias (IU), y representa más del 80% de las cepas aisladas a partir de orina en la mayoría de las situaciones clínicas (cap. 268).⁵ Cualquier otro miembro de la familia Enterobacteriaceae puede causar esta infección; bacterias del género *Klebsiella* y *Proteus mirabilis* se cuentan entre otras causas frecuentes de IU. *Enterobacteriaceae* provoca cistitis no complicada en mujeres sanas, así como pielonefritis aguda. Las IU a menudo se producen en pacientes con anomalías de las vías renales o en los que requieren sondaje urinario frecuente o crónico. La presencia de Enterobacteriaceae no siempre indica infección, ya que pueden colonizar la vejiga o hallarse en muestras contaminadas, tomadas de forma inapropiada.

Recientemente se ha reconocido la propagación de algunas cepas activas de *E. coli* de tipo uropatógeno, causantes de una carga excesiva de enfermedad (v. más adelante, «Biopatología»). En otras palabras, cepas de *E. coli* aisladas a partir de pacientes específicos con IU pueden mostrar entre sí una estrecha relación genética. *E. coli* resistente a trimetoprim-sulfametoxazol es conocido por su propagación de forma clonal en EE. UU. (p. ej., «grupo clonal A» y *E. coli* O15:KS2:H1). Se ha observado que un clon de *E. coli* de gran difusión, definido por una secuencia de múltiples locus tipificada como secuencia de tipo 131 (ST131), se asocia a resistencia al ciprofloxacino y producción de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Este clon se asocia de forma característica a IU extrahospitalarias. Se ha detectado en todos los continentes habitados. Aunque la dotación genética desempeña claramente un importante papel en la determinación de la resistencia antibiótica, no es suficiente por sí misma para dar lugar a infección por *E. coli* de tipo uropatógeno multirresistente.⁶

Dado que el nicho de la mayoría de Enterobacteriaceae es el tubo digestivo, no es sorprendente que estas bacterias destaquen como causa de peritonitis. *E. coli* es la causa más frecuente de peritonitis bacteriana espontánea (en pacientes cirróticos) y peritonitis bacteriana con origen en perforación de una víscera. Los abscesos hepáticos piógenos y los intraabdominales pueden deberse también a *E. coli*. Otros miembros de Enterobacteriaceae inducen asimismo estas infecciones intraabdominales, en especial en pacientes con peritonitis que se produce tras cirugía previa por enfermedad intraabdominal.

Enterobacteriaceae son, igualmente, patógenos causantes de neumonía. Producen con más frecuencia neumonía hospitalaria y asociada a asistencia sanitaria que neumonía extrahospitalaria. *Klebsiella pneumoniae* fue en otro tiempo muy conocida como causa de neumonía extrahospitalaria en alcohólicos, aunque su importancia en tal contexto ha disminuido en las últimas décadas. Desde los años ochenta, una forma hipervirulenta de *K. pneumoniae* ha surgido como patógeno clínicamente significativo. Ha causado importantes infecciones diseminadas, que habitualmente implican absceso hepático piógeno, osteomielitis y/o endoftalmítis en personas inmunocompetentes y, por lo demás, sanas. Las descripciones iniciales de esta forma de *K. pneumoniae* hipervirulenta quedaban confinadas a Asia oriental, si bien actualmente se notifican de manera creciente en todo el mundo. Aunque por el momento son mayoritariamente sensibles a los antibióticos, se han identificado algunos casos de resistencia a múltiples fármacos.⁷

La neumonía intrahospitalaria por Enterobacteriaceae se puede asociar a ventilación mecánica. Enterobacteriaceae son los organismos causales más importantes de neumonía asociada a un respirador después de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.⁸ También originan neumonía hospitalaria en pacientes sin ventilación mecánica que, por ejemplo, presentan déficit neurológico por lesión craneal o accidente cerebrovascular.

Los brotes infecciosos por *K. pneumoniae* resistente a los antibióticos en hospitales han sido significativos durante más de tres décadas. En el entorno hospitalario, *K. pneumoniae* suele ser causa de peritonitis, neumonía o IU complicada. También puede producirse infección del torrente circulatorio con inicio en otros sitios de infección, a partir de catéteres vasculares o asociada a neutropenia. En la década de los setenta, se produjeron brotes debidos a cepas resistentes a la gentamicina. En los años ochenta y noventa, los brotes hospitalarios de *K. pneumoniae* productora de BLEE se hicieron habituales. Finalmente, en la última década, con los carbapenémicos considerados como la última línea fiable de tratamiento, *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC) se ha convertido en un problema clínico importante en el ámbito del control de infecciones hospitalarias. La mortalidad referida recientemente es de casi el 50% en pacientes hospitalizados que desarrollan infecciones circulatorias por Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos, por falta de opciones terapéuticas adecuadas. Los microorganismos productores de KPC se tratan con detalle más adelante, en otro apartado de este capítulo.

BIOPATOLOGÍA

Los factores de virulencia asociados a *E. coli* causante de infecciones entéricas se analizan con detalle en el capítulo 288. Se han descrito al menos 40 genes de virulencia diferentes para *E. coli* causante de infecciones extraintestinales. Entre las propiedades de virulencia de estas cepas se cuenta la reconocida capacidad de la bacteria para adherirse a las células uroepiteliales. El clon ST131 de *E. coli* posee una alta virulencia característica causante de infecciones extraintestinales. Pertenece al «grupo filogenético» B2, conocido por su

importancia en las infecciones de patogenia extraintestinal. En una evaluación del clon ST131 se encontraron numerosos genes de virulencia extraintestinal.

Mecanismos de resistencia a múltiples fármacos

Una serie de infecciones difíciles de tratar, incluso intratables, por Enterobacteriaceae productoras de BLEE o resistentes a carbapenémicos (ERC) han surgido en todo el mundo, y se han convertido en una importante amenaza para la salud pública global.^{9,10} El problema se ve agravado por los viajes de personas de países de renta alta a países de renta baja, que a menudo contraen infecciones por Enterobacteriaceae resistentes a múltiples fármacos, en particular en India, donde la colonización por organismos productores de BLEE es del orden del 64% (fig. 289-1). La propagación global de la resistencia a fármacos se ve, además, facilitada por las migraciones de refugiados y las peregrinaciones.¹¹ En hospitales de agudos de estancia corta en EE. UU., en 2015, el fenotipo de BLEE incluyó el 16,5% del total de cepas aisladas de *Klebsiella* y *E. coli*. El porcentaje de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos fue del 3,1%, aunque ha experimentado un pronunciado descenso desde 2007, fecha en la que el porcentaje era del 10,6%.¹² La estabilización, e incluso la disminución, de las infecciones por Enterobacteriaceae de los fenotipos BLEE y ERC en centros para agudos en EE. UU. se ha atribuido a la aplicación de la estrategia de contención de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU., mediada por la Antibiotic Resistance Laboratory Network (ARLN). Iniciativas comparables para controlar la resistencia a fármacos han sido puestas en práctica, en EE. UU., por los Centers for Disease Dynamics, Economics and Policy y el Antibacterial Resistance Leadership Group, y, en Europa, por el European Centers for Disease Control and Prevention (eCDC) y el proyecto Combatting Bacterial Resistance in Europe.

Los mecanismos moleculares de resistencia a los antibióticos en Enterobacteriaceae son intrínsecos o adquiridos (tabla 289-2) (cap. 271). La resistencia intrínseca se produce cuando las bacterias poseen propiedades que resisten de forma natural a la acción de un antimicrobiano, a menudo codificado en el cromosoma de la población de tipo natural de una especie bacteriana (p. ej., todas las especies de *Klebsiella* producen un β-lactamasa que hidroliza la ampicilina). La resistencia adquirida se produce a través de mutaciones en el cromosoma, de cambio en la expresión génica o de adquisición de genes que confieren resistencia por transferencia génica horizontal a partir de otras bacterias. Desde el punto de vista del mecanismo molecular, las bacterias resisten a los antimicrobianos según una de las cuatro pautas siguientes: 1) alteración de la captación del antimicrobiano en el sitio de acción (p. ej., regulando a la baja su expresión de porinas, las proteínas formadoras de canales de membrana inespecíficos, y reduciendo en consecuencia su permeabilidad al antibiótico); 2) regulando al alza las bombas de resistencia a fármacos específicos y a múltiples fármacos específicas a fin de aumentar el flujo para expulsar el antibiótico; 3) alterando el sitio diana de modo que el antimicrobiano no pueda unirse eficazmente (p. ej., por mutación, acetilación o fosforilación de dicho sitio diana), o 4) mediante destrucción del antibiótico mediante actividad enzimática (p. ej., de β-lactamasas y carbapenemasas).¹³ La resistencia adquirida puede a continuación proliferar por: a) proliferación de linajes clonales con mutaciones en genes de resistencia antibiótica, incluyendo β-lactamasas y carbapenemasas adquiridas (es decir, con expansión clonal), y/o b) transferencia horizontal de genes de transferencia antibiótica, mediante elementos genéticos móviles, como plásmidos o transposones, que se diseminan por cepas y especies.

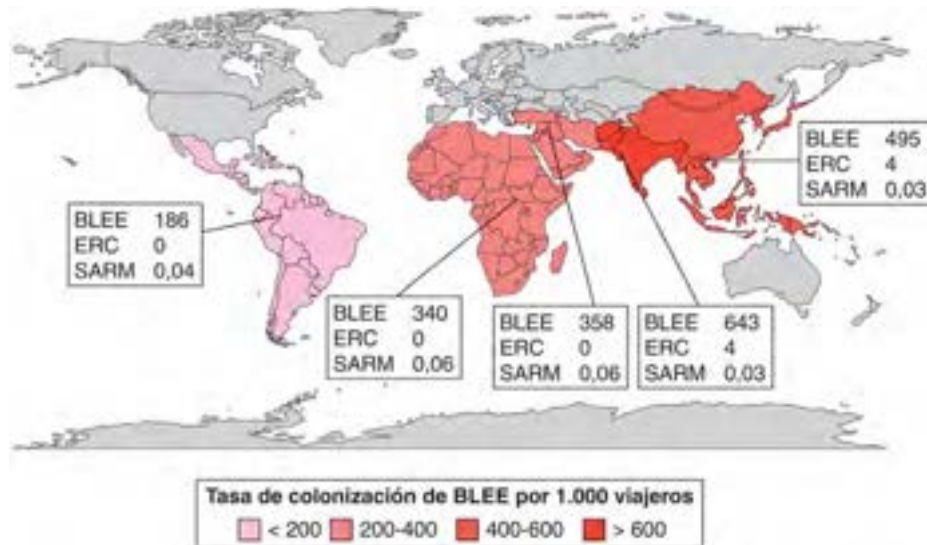


FIGURA 289-1. Número de microorganismos farmacoresistentes detectados por 1.000 viajeros sanos. El riesgo para los viajeros que regresan de los países indicados con microorganismos bacterianos farmacoresistentes varía según la región y el tipo de microorganismo. ERC, Enterobacteriaceae resistentes a los carbapenémicos; BLEE, β-lactamasa de espectro extendido; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (Tomado de Schwartz KL, Morris SK. Travel and the spread of drug-resistant bacteria. *Curr Infect Dis Rep.* 2018;20:29.)

TABLA 289-2 MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS E IMPULSORES DE PROPAGACIÓN DE ENTEROBACTERIACEAE RESISTENTES A MÚLTIPLES FÁRMACOS

1. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Resistencia intrínseca

Especies bacterianas con propiedades inherentes que resisten de manera natural la acción de un antibiótico, a menudo codificadas en el cromosoma de la población de tipo natural de una especie bacteriana (p.ej., todas las especies del género *Klebsiella* producen una β -lactamasa que hidroliza la ampicilina)

Resistencia adquirida

Desarrollo de resistencia a un antimicrobiano por mutación, regulación alterada o adquisición de genes de resistencia a antimicrobianos por transferencia génica horizontal

2. MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Impedir el acceso al objetivo del antibiótico

Reducir la entrada de antibiótico (p. ej., regulación a la baja de porinas)
Aumentar la entrada de antibiótico (p. ej., sobreexpresión de bombas específicas o de resistencia a múltiples fármacos)

Alterar el objetivo del antibiótico

Cambiar la estructura del objetivo a través de mutaciones para inhabilitar la unión a antibiótico
Modificar y proteger el objetivo mediante mutación o modificación postraduccional

Inactivar el antibiótico

Hidrolizar enzimáticamente el antibiótico (p. ej., β -lactamasas, carbapenemasas)
Alterar químicamente el antibiótico para evitar su unión

3. IMPULSORES DE LA PROPAGACIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES A MÚLTIPLES FÁRMACOS

Expansión clonal

Proliferación de linajes clonales con genes o mutaciones que pueden mantener de manera estable los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos

Transferencia génica horizontal

Intercambio de genes de resistencia a los antimicrobianos entre bacterias mediante elementos génicos móviles, como plásmidos y transposones

Otro importante desarrollo en el marco de la resistencia a los antimicrobianos ha sido la rápida propagación de la resistencia a la colistina por medio de un gen de resistencia, el MCR, que se ha expandido velozmente entre bacterias, por transferencia génica horizontal. Originalmente identificado en China, el gen MCR era más prevalente en el ganado, si bien también se detectó en carnes envasadas para consumo y, asimismo, en pacientes hospitalizados.¹⁴ Ello subraya la importancia del uso de antimicrobianos en la cría de ganado, como elemento impulsor de la diseminación de resistencias clínicamente significativas y la importancia, asimismo, de abordar áreas ajenas al ámbito de la medicina, para reducir el desarrollo de resistencia a los fármacos de las bacterias.

β -lactamasas de espectro reducido

La ampicilina fue introducida en la práctica clínica a principios de los años sesenta. A los pocos meses de la comercialización de la ampicilina, se descubrió que una β -lactamasa mediada por plásmidos, la llamada β -lactamasa TEM, induce resistencia de *E. coli* al antibiótico. Los plásmidos que codifican resistencia a la ampicilina se han generalizado actualmente, de tal modo que al menos un 40% de las cepas de *E. coli* son en la mayor parte del mundo productoras de β -lactamasa TEM. Enterobacteriaceae como las de los géneros *Klebsiella* y *Enterobacter*, con genes que codifican β -lactamasas inherentes a su genoma, son en el momento presente intrínsecamente resistentes a la ampicilina.

β -lactamasas de espectro extendido

Las cefalosporinas de tercera generación (como ceftriaxona) son intrínsecamente activas contra todas las Enterobacteriaceae. Sin embargo, en los años ochenta se descubrieron genes mutantes codificadores de β -lactamasas capaces de inactivar esas cefalosporinas de tercera generación. Algunos de los genes que codifican estas β -lactamasas eran idénticos a los de las β -lactamasas TEM, salvo por mutaciones puntuales que generaban una secuencia de aminoácidos alterada. El subsiguiente cambio estructural favoreció la capacidad de hidrolizar y, en consecuencia, de inactivar cefalosporinas de tercera generación. A la vista del más amplio espectro en cuanto a capacidad de hidrólisis de los antibióticos, en comparación con las enzimas afines TEM (y SHV), estas β -lactamasas fueron designadas como BLEE. Además, actualmente se han descrito muchos nuevos tipos de BLEE, entre los que destaca el tipo CTX-M.

Con frecuencia, el clon ST131 de *E. coli* produce una BLEE de tipo CTX-M (especialmente CTX-M-15). Aunque es característico que las BLEE sean sensibles a los inhibidores

de las β -lactamasas (p. ej., al ácido clavulánico), muchas cepas ST131 de *E. coli* producen una β -lactamasa adicional (OXA-1) que confiere resistencia frente a los inhibidores de las β -lactamasas. El fenotipo de resistencia antibiótica de *E. coli* ST131-positivo supone que el microorganismo es de manera característica resistente a la ceftriaxona, la cefotaxima, las fluoroquinolonas, la trimetoprim, la trimetoprim-sulfametoxazol, las combinaciones de penicilina-inhibidor de β -lactamasas y las tetraciclinas. La resistencia a los aminoglucósidos es variable. El clon confiere multiresistencia por presencia de genes de resistencia a múltiples antibióticos. Estos genes suelen estar codificados en plásmidos.

β -lactamasas AmpC

Diversos géneros de la familia Enterobacteriaceae cuentan con una β -lactamasa codificada cromosómicamente y capaz de generar resistencia a todas las penicilinas y a todas las cefalosporinas, excepto la cefepima. Además, estas β -lactamasas no son inhibidas por inhibidores de las β -lactamasas, como el ácido clavulánico o el tazobactam. Son conocidas como β -lactamasas AmpC o cefalosporinas. No derivan de sus afines, las β -lactamasas de espectro más reducido, de modo que no es correcto llamarlas BLEE. En presencia de ciertos antibióticos puede producirse sobreproducción de estas β -lactamasas AmpC (es decir, que los genes que codifican las β -lactamasas AmpC son «inducibles»). Las especies del género *Enterobacter* y *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* y *Morganella morganii* poseen β -lactamasas AmpC codificadas cromosómicamente e inducibles. Los genes que codifican estas β -lactamasas no se han encontrado en plásmidos de *E. coli*, *Salmonella* ni otras bacterias gramnegativas y, a menudo, carecen de regulación, lo que da lugar a su expresión continua de alto nivel.

KPC, NDM y otras carbapenemasas

Con la aparición de lo que ahora llamamos BLEE, los carbapenémicos se convirtieron en el último recurso para el tratamiento de pacientes con infecciones por Enterobacteriaceae productoras de BLEE. En 2001 se describió por primera vez una nueva β -lactamasa que hidrolizaba los carbapenémicos a partir de una cepa de *K. pneumoniae* resistente a este grupo de antibióticos: la KPC. Los microorganismos productores de KPC se caracterizan por ser resistentes a las penicilinas, las cefalosporinas, el aztreonam y los carbapenémicos, y no son inhibidos por el ácido clavulánico ni por otros inhibidores de las β -lactamasas utilizados habitualmente, como el sulbactam y el tazobactam. Las ERC se han documentado en *E. coli* y en diversos géneros de Enterobacteriaceae, como especies de *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Proteus*.

El epicentro original de *K. pneumoniae* productora de KPC se localizó en la ciudad de Nueva York. En 2004, aproximadamente un cuarto de las cepas de *K. pneumoniae* aisladas en un estudio de vigilancia realizado en Brooklyn, Nueva York, fueron productoras de KPC. La propagación a nivel global está actualmente bien definida. Otra ERC produce la metalo- β -lactamasa de Nueva Delhi (NDM), que ha adquirido importancia en la última década como causa destacada de resistencia a carbapenémicos. Su epicentro se sitúa en el subcontinente indio. No obstante, se ha constatado que también es endémica en ciertos hospitales de países balcánicos, además de estar causando brotes en Norteamérica y Europa. Numerosos brotes de microorganismos productores de NDM se han asociado a traslados desde hospitales del subcontinente indio a hospitales de otros países. Resulta preocupante que se hayan detectado microorganismos productores de NDM en el agua de bebida en la India y en animales destinados a la alimentación en China. Otras β -lactamasas hidrolizantes de carbapenémicos del grupo de las Enterobacteriaceae corresponden al tipo OXA-48, identificado en el norte de África, Oriente Medio y la India, y que, desde estas regiones, se ha extendido a otras partes del mundo, al igual que otras metalo- β -lactamasas (como los tipos IMP y VIM). Estas enzimas tienen en común la capacidad de transformar Enterobacteriaceae en patógenos resistentes a carbapenémicos y a muchos otros antibióticos β -lactámicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de las IU, la peritonitis, la neumonía y la infección del torrente circulatorio se describen en otros capítulos.

DIAGNÓSTICO

Enterobacteriaceae se desarrollan fácilmente en laboratorios de microbiología clínica tras la toma de las muestras apropiadas. El examen de la tinción de Gram permite diferenciar con rapidez los bacilos gramnegativos de otros patógenos grampositivos. No obstante, en virtud de los datos clínicos y de los resultados de la tinción de Gram, con frecuencia es difícil diferenciar la infección por Enterobacteriaceae de las debidas a otros bacilos gramnegativos, como *P. aeruginosa*.

Cuando se identifica un miembro de la familia Enterobacteriaceae, es importante asegurarse de que se han realizado las pruebas de especiación apropiadas y los correspondientes antibiogramas. En ciertos casos, es necesario efectuar pruebas especializadas en un laboratorio clínico de microbiología para detectar la producción de BLEE o de carbapenemasas. De manera creciente, se están introduciendo diagnósticos moleculares y fenotípicos rápidos para agilizar la identificación y la determinación de la sensibilidad y, con frecuencia, los mecanismos de resistencia moleculares comunes. La valoración epidemiológica molecular es a menudo necesaria para determinar si los patógenos aislados pertenecen a la cepa responsable de un brote.¹⁵

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento depende del sitio de infección y del alcance de la resistencia antibiótica. Las opciones antibióticas empíricas para el tratamiento oral de IU debidas a *E. coli* y otras Enterobacteriaceae comprenden fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina-clavulánico y nitrofurantoína. *P. mirabilis* es intrínsecamente resistente esta última. Las opciones empíricas parenterales son cefalosporinas de tercera generación, combinaciones de penicilina/inhibidor de β -lactamasas, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y carbapenémicos, y su elección debe fundamentarse en las tasas locales de resistencia de los microorganismos tratados con mayor frecuencia.

La aparición de resistencias antibióticas en Enterobacteriaceae puede tener una gran repercusión sobre el tratamiento de infecciones comunes. Las IU son un ejemplo oportuno en este sentido. Las opciones administradas por vía oral, como fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol y amoxicilina-clavulánico, son típicamente inactivas para la cepa ST131 de *E. coli*. Debido a esta resistencia antibiótica, a veces es necesario ingresar a ciertos pacientes con IU simple para instaurar la administración parenteral de antibióticos. Aun peor, algunos pacientes con infección hospitalaria pueden incluso requerir antibióticos de «última opción», como colistina o polimixina B, de mayor toxicidad y menor eficacia.

Tratamiento de infecciones por microorganismos productores de β -lactamasas de espectro extendido

In vitro, los carbapenémicos (entre ellos imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem) ejercen la actividad más potente frente a microorganismos productores de BLEE. Ello no resulta sorprendente, ya que estos antibióticos no son inactivados por las BLEE. Sin embargo, para las infecciones por productores de BLEE, cuando sea posible, deben aplicarse estrategias de ahorro de carbapenémicos.¹⁶ Los carbapenémicos han de considerarse los fármacos de elección en infecciones graves por microorganismos productores de BLEE, sobre la base de una amplia experiencia clínica positiva. No se han completado ensayos aleatorizados de comparación entre carbapenémicos y otras clases de antibióticos contra productores de BLEE. No hay evidencia de que el tratamiento de combinación que incluya un carbapenémico sea superior al uso del carbapenémico por sí solo para los microorganismos productores de BLEE. Datos observacionales indican que las quinolonas o la cefepima son alternativas razonables.¹⁷

El meropenem es generalmente el tratamiento de elección para infecciones graves por bacterias productoras de BLEE.¹⁸ La posibilidad de utilizar ertapenem una vez al día hace que sea potencialmente útil en infecciones graves por productores de BLEE en pacientes ingresados en residencias de ancianos o en tratamiento parenteral de continuación fuera del hospital. El ceftolozano/tazobactam más metronidazol puede ser otro abordaje alternativo a un carbapenémico en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas causadas por bacterias productoras de BLEE.¹⁸ Las IU, si se deben a bacterias sensibles a ellas, se tratan por vía oral con fosfomicina, nitrofurantoína, cefalexina o amoxicilina-clavulánico.

Tratamiento de infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos

El tratamiento de las infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos (p. ej., por producción de NDM o KPC) es difícil, porque es posible que esos patógenos carezcan de sensibilidad a todos los β -lactámicos (incluyendo penicilinas, cefalosporinas, aztreonam y carbapenémicos), fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Los microorganismos productores de carbapenemasas muestran a veces sensibilidad a los carbapenémicos, como el meropenem y el imipenem (aunque casi siempre son identificados como resistentes al ertapenem), aunque no son fiables en monoterapia.

No se han realizado aún ensayos controlados aleatorizados destinados a evaluar las diferentes opciones antibióticas para productores de carbapenemasas. Sobre la base de estudios observacionales, el tratamiento combinado parece ser superior al tratamiento con un solo fármaco. Las combinaciones de polimixina, tigeciclina y meropenem han alcanzado cierto éxito, aunque a menudo continúa refiriéndose con ellas una elevada mortalidad. Recientemente, dos nuevos fármacos con eficacia clínica para inhibir de las carbapenemasas han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. y pueden ayudar a reducir la mortalidad: se trata de las combinaciones ceftaciclina-avibactam y meropenem/vaborbactam. Ceftaciclina/avibactam es activa contra productores de KPC y OXA-48,¹⁹ aunque el desarrollo de resistencias es un potencial problema, por lo que el tratamiento combinado continúa siendo el preferido. Meropenem/vaborbactam fue diseñado específicamente para desarrollar actividad contra bacterias productoras de KPC. Hasta que se disponga de más datos, es probable que el tratamiento de combinación siga siendo el preferible. Ninguno de estos fármacos tiene actividad contra las metalcarbapenemasas (p. ej., VIM o NDM).

Desarrollo de nuevos fármacos para Enterobacteriaceae multirresistentes

La evolución que ha dado lugar a la presente crisis de salud pública debida a infecciones por ERC difíciles de tratar o intratables resulta instructiva.

El tratamiento combinado está particularmente indicado en pacientes con alto riesgo de infección por ERC, como los que padecen shock séptico o neumonía.²⁰ Varias nuevas combinaciones de antibióticos con un inhibidor de las β -lactamasas están en desarrollo en este momento, y entre ellas se cuentan cefepima/zidebac-

tam (este último antibiótico no β -lactámico), cefepima/tazobactam, cefepima/AAI101, meropenem-nacubactam, aztreonam/avibactam y ceftarolina/avibactam. Los antibióticos no β -lactámicos que están en sus últimas fases de ensayo clínico comprenden el fármaco antiseudomónico específico murepavadin y la nueva fluoroquinolona finafloxacin. Otros fármacos en fases tardías de desarrollo son cefiderocol, eravaciclina, imipenem-cilastatina/relebactam, omadaciclina y plazomicina. Por último, el delafloxacin y la plazomicina son fármacos recientemente aprobados con actividad contra bacterias gramnegativas que producen BLEE.^{21,22}

PREVENCIÓN

La prevención de brotes intrahospitalarios de agentes productores de BLEE, KPC o NDM se basa en varios principios básicos de control de infecciones. Véase también el capítulo 266. En primer lugar, si hay un foco de infección en el entorno hospitalario, debe eliminarse. Algunos ejemplos son la contaminación del gel de ecografía o de los broncoscopios. Los brotes se han visto notablemente reducidos cuando se han limpiado debidamente o retirado del medio hospitalario estas fuentes de contaminación.

La evidencia actual indica que la vehiculación transitoria por las manos de los profesionales sanitarios es el medio principal de propagación de Enterobacteriaceae productoras de BLEE, KPC o NDM de un paciente a otro. Las manos del personal sanitario pueden estar contaminadas por contacto con la piel, las heces o los fluidos corporales de pacientes colonizados por microorganismos, o bien por contacto con el entorno contaminado que rodea al paciente. Muchos pacientes presentan colonización asintomática por microorganismos productores de BLEE, KPC o NDM, sin signos de infección manifiesta. Estos pacientes constituyen un importante reservorio de microorganismos. En algunas unidades hospitalarias con problemas en curso por productores de BLEE, KPC o NDM, más del 30% de los pacientes presentan en algún momento colonización del tubo digestivo por estos microorganismos. Estos pacientes deben ser atendidos con las debidas precauciones de contacto. La vehiculación por las manos por parte del personal sanitario se evita, en general, mediante una cuidadosa higiene de manos con agentes de base alcohólica. El cumplimiento de las medidas de aislamiento de contacto y de higiene de manos debe ser de alto nivel para optimizar la eficacia de las actuaciones.

Se sabe que la exposición a antimicrobianos es un factor de riesgo de vehiculación de *E. coli* productora de BLEE y de ERC, ya que elimina la flora sensible, seleccionando en consecuencia las bacterias resistentes. Los cambios en la política relativa a los antibióticos influyen en el control de brotes de productores de BLEE, KPC o NDM, aunque la cuestión continúa siendo objeto de controversia. En un brote notificado de organismos productores de BLEE no se adoptaron medidas para cambiar las actuaciones de control de infecciones. En su lugar, en ese hospital, se redujo el uso de ceftaciclina y se introdujo en la lista de medicamentos del centro la combinación piperacilina-tazobactam. Esta intervención coincidió con una reducción del brote. En otro centro, se retiraron las cefalosporinas como clase completa, con intención de conseguir el control sobre productores endémicos de BLEE. La dificultad que implica este planteamiento es que la sustitución de una clase antibiótica por otra puede derivar en la sustitución de un problema de resistencia a un antibiótico por otro. Ningún estudio ha demostrado que la retirada de los carbapenémicos de la lista de medicamentos de un hospital haya causado eliminación de productores de KPC o NDM. Dado que estos microorganismos son resistentes a múltiples clases de antibióticos, la reducción de la exposición a carbapenémicos puede no eliminar la selección de ERC. El uso prudente de todas las clases antibióticas, con especial hincapié en reducir la duración de dicho uso, es en ocasiones más útil que la restricción de una clase antibiótica en particular.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la infección por Enterobacteriaceae depende de múltiples factores, como el sitio de infección, la presencia de enfermedades subyacentes, el control del origen de la infección y la idoneidad del tratamiento antibiótico empírico. Por una parte, la antibioterapia oral inadecuada para IU no complicada debida a un productor de BLEE puede no tener efecto alguno sobre la mortalidad, aunque sí influir en la duración de los síntomas y en la necesidad de tratamiento parenteral en caso de fracaso del tratamiento. En el polo opuesto, los pacientes de una unidad de cuidados intensivos con infecciones graves debidas a productores de KPC o de NDM pueden mostrar una tasa de mortalidad hospitalaria superior al 70%. Ello debe compararse con las tasas de mortalidad hospitalaria del 20 al 30% en pacientes equiparables, pero sin infección debida a productores de KPC o NDM.

Grado A

Bibliografía de grado A

A1. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E. coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:984-994.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

en el lipopolisacárido de la bacteria evita la lisis a cargo del complemento. Las toxinas y enzimas producidas por la bacteria son mediadores agresivos, que producen la muerte de las células inmunitarias y degradan los tejidos. La exotoxina A, una toxina ribosilante del difosfato de adenosina, ejerce una actividad similar a la de la difteria. La producción de esta toxina celular se ve afectada por las concentraciones de hierro. Para adquirir hierro, *P. aeruginosa* utiliza pioverdina y pioquelina, típicos sistemas sideróforos.

P. aeruginosa induce hemólisis por acción de la PlCHR, una fosfolipasa C hemolítica, y ciertas cepas producen también PlcN, una fosfolipasa C no hemolítica. Los sistemas de secreción de tipo III de *P. aeruginosa* permiten la inyección directa de toxinas bacterianas en células eucariotas y alteran el tráfico celular, inhibiendo el citoesqueleto de actina y afectando a la síntesis de proteínas. Los aislamientos de *P. aeruginosa*, que expresan toxinas de tipo III, se obtienen con una frecuencia significativamente mayor en pacientes con mal pronóstico clínico. Se conocen cuatro proteínas efectoras principales: ExoS, ExoT, ExoU y ExoY. Más allá de estos factores, la capacidad de *Pseudomonas* para comunicarse con otros miembros de su comunidad microbiana por percepción de quórum da lugar a la formación de biopelículas, que constituyen un grave obstáculo para los intentos de erradicar el patógeno. Los sistemas de percepción de quórum de *Pseudomonas* son las R1, rhlR1 y el sistema de quinolonas de *Pseudomonas*. Tales sistemas ejercen una compleja interacción con otros factores en el contexto de la regulación de la transcripción de genes y la producción de factores de virulencia. Por ejemplo, los genes necesarios para la producción de fagos libres son esenciales para las infecciones pulmonares crónicas por *P. aeruginosa*.

Mecanismos tanto intrínsecos (promovidos por mutaciones) como transferibles (como la producción de β -lactamasas) confieren a *Pseudomonas* resistencia a los antibióticos, incluidos los carbapenémicos. La resistencia transferible a aminoglucósidos comporta su modificación mediante fosforiltransferasas, acetiltransferasas o metiltransferasas ribosómicas (RmtA, RmtB, RmtC, RmtD y ArmA). Desde el punto de vista cromosómico, la resistencia codificada implica los factores siguientes:

- Sobreproducción o desrepresión de AmpC cefalosporinasa.
- Porina OprD, que facilita la difusión de aminoácidos básicos y carbapenémicos.
- Oxacilinas de clase D (OXA-50).
- Resistencia mediada por flujo de salida mediante bombas de flujo de la familia RND (resistencia-nodulación-división), como MexXY, que, entre otros, afecta a fluoroquinolonas, β -lactámicos y aminoglucósidos; MexAB-OprM y MexCD-OprJ, que entre otros afectan a fluoroquinolonas y β -lactámicos; y a MexEF-OprN (F), MexGHI-opmD (F), MexVW (F) y MexPQ-OpmE, que entre otros afecta a las fluoroquinolonas.

La resistencia mediada cromosómicamente también se relaciona con mutaciones en la región de girasa A, determinante de resistencia a las quinolonas y con el gen *parC* de la topoisomerasa IV, que dificultan el ataque de las fluoroquinolonas a la bacteria. Las enzimas inactivadoras de aminoglucósidos se relacionan con el cromosoma de *P. aeruginosa* e implican a las 3-N-aminoglucósido acetiltransferasas (AAC[6]-I, AAC[6]-II, AAC[3]-I, AAC[3]-II, AAC[3]-III, AAC[3]-IV) o las nucleotidiltransferasas ANT(2)-I y ANT(4)-II y a la fosfotransferasa APH(3)-VI. La resistencia de impermeabilidad a los aminoglucósidos también es mediada cromosómicamente.

Enzimas tan potentes como las metalo- β -lactamasas (como VIM-1, VIM-2, VIM-4 e IMP-29) permiten destruir los antibióticos carbapenémicos, importantes para el tratamiento de pacientes con bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos. Por otra parte, según se notificó en un estudio desarrollado en unidades de cuidados intensivos en Francia,⁶ es posible que, de forma concomitante, estén presentes mecanismos adicionales intrínsecos, como la pérdida completa de la porina OprD como consecuencia de mutaciones o alteración de los genes por secuencias de inserción. La regulación a la baja de la OprD puede acoplarse con sobreexpresión de las bombas de flujo de salida (MexXY, MexEF-PprN, CzcCBA).

S. maltophilia puede adherirse y formar biopelículas en las células epiteliales de los bronquios para luego invadir las de los pacientes con FQ y sin FQ. Los flagelos de *S. maltophilia* parecen desempeñar un papel en los primeros estadios de adherencia, pero no influyen de manera significativa en la formación de la biopelícula. La división microbiana puede ocurrir en el compartimento intracelular de las células epiteliales del huésped. Además, se han descrito varios mecanismos moleculares de resistencia a los antimicrobianos en *S. maltophilia*, como la reducción de la permeabilidad de la membrana externa, las bombas de eflujo multifarmacológicas (SmeABC, SmeDEF, SmrA), las β -lactamasas de codificación cromosómica y plasmídica, los integrones de clase 1 y los elementos ISCR, las mutaciones de la topoisomerasa y la girasa, los determinantes de la SmQNR y la fosfoglucomutasa (SpgM), y las enzimas modificadoras de aminoglucósidos.

La adhesión a las células epiteliales alveolares del huésped y su invasión posterior resultan asimismo vitales para la virulencia de los miembros del complejo *B. pseudomallei* y *B. cepacia*. Los factores bacterianos que interactúan, como se sabe, con las células epiteliales del huésped y facilitan la invasión de *B. pseudomallei* son: cápsula, lipopolisacárido, lípido A, «pelos del cable», flagelos, adhesinas boaA/B y 22KDa, lipasa, metaloproteasa ZmpA y locus *irl*. *B. pseudomallei* muestra resistencia a la α -defensina 1 (HNP-1) humana. Los acontecimientos de unión a los receptores ocurren a través de la mucina, los gangliósidos GM1/2, los receptores de tipo *toll* (TLR2/4, TLR5) y la citoqueratina 13. El escape de *B. pseudomallei* de las vacuolas está mediado por el sistema

de secreción de tipo III (T3SS). Una vez que la bacteria se encuentra en el citoplasma, la BimA modifica la polimerización de la actina del huésped. La entrada directa a las células también puede estar mediada a través de la T3SS y la proteína efectora BopE. La respuesta del huésped a este ataque bacteriano es una inflamación desencadenada por la inducción de interleucina 6, interleucina 8 e IL-1 β , TNF- α , proteína quimiotáctica de monocitos 1, y ligando 20 de quimiocinas (motivo C-C) por parte de células Nf- κ B. Se interrumpen las uniones herméticas y la matriz extracelular se degrada por las metaloproteasas de la matriz (MMP-2 y MMP-9).

La adhesión del complejo *B. cepacia* (predominantemente *B. cenocepacia*, *B. cepacia* y *B. multivorans*) al epitelio pulmonar se produce a través de receptores de glucoproteínas y glucolípidos, así como de mucinas secretoras. Esta unión se produce a través de la proteína adhesiva de 22 kDa asociada a los «pelos del cable» (*cabla pili*). Las especies del complejo *B. cepacia* comparten muchos de los factores bacterianos mencionados con anterioridad (cápsula, lipopolisacárido, lípido A, flagelos, pelos). Estos factores son reconocidos por receptores de tipo *toll* de las células epiteliales de los pulmones y las células inflamatorias, y estimulan las citocinas IL-1 β , IL-8 y TNF- α . El lipopolisacárido del complejo *B. cepacia* destaca por su contenido de 4-amino-4-deoxi-L-arabinosa, que confiere a estas bacterias la capacidad de resistir a las defensas (péptidos catiónicos antimicrobianos) del tracto respiratorio. Además, la secreción de metaloproteinasas de cinc ZmpA y ZmpB también reviste importancia. ZmpA degrada el interferón γ , y ZmpB, la transferrina y las inmunoglobulinas del huésped. Las especies del complejo *B. cepacia* tienen capacidad para sobrevivir y replicarse dentro de la célula, para lo cual necesitan el sistema de secreción de tipo IV (T4SS). *B. cenocepacia* impide la fusión de los endosomas con el lisosoma, reteniendo el Rab7 ligado a GDP inactivo, y también opone resistencia a la destrucción por los macrófagos mediante la producción de grandes cantidades de exopolisacáridos. Otra característica esencial de *B. cenocepacia* es el retraso en el ensamblado del complejo enzimático de la NADPH oxidasa en las fagosomas. Los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos del complejo *B. cepacia* comprenden la producción de β -lactamasas, enzimas de modificación de aminoglucósidos, el transportador de eflujo de la familia RND, cambios en la membrana externa que determinan –por la ausencia de sitios de unión– una resistencia intrínseca a la colistina y los aminoglucósidos, cambios en las proteínas de unión a la penicilina y mutaciones (*gyrA* y *parC*) en la región determinante de resistencia a las quinolonas (QRDR).

BIOPATOLOGÍA

El espectro anatomopatológico de las infecciones por *P. aeruginosa* depende de la localización afectada. En infecciones graves por *Pseudomonas*, como neumonía y endocarditis, puede haber hemorragia y necrosis. Es destacable, en lo que respecta a la piel en el caso del ectima gangrenoso, que las bacterias invaden las arterias y venas cutáneas, aunque con escasa inflamación concomitante. Ello se refleja en la escasa, si no nula, cantidad de pus presente en las lesiones cutáneas. La anatomía patológica de la infección por *B. pseudomallei* es marcadamente distinta, con inflamación intensa que da lugar a formación de abscesos y necrosis en órganos afectados, tales como piel, hígado, bazo o pulmones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de las infecciones por *P. aeruginosa* comprende toda una constelación de manifestaciones. No hay síntomas o signos que distinguen netamente la infección por *P. aeruginosa* de las inducidas por otros organismos patógenos. Incluso el ectima gangrenoso, que en el pasado se consideraba un efecto singular de la infección por *P. aeruginosa*, puede ser causado por otras bacterias, como *S. aureus* o *Citrobacter freundii*.

Neutropenia febril

Las infecciones por *P. aeruginosa* durante la neutropenia febril (caps. 158 y 265) desempeñan un papel destacado. Es el microorganismo frente al que se debe incluir siempre una cobertura empírica. Este principio ha permanecido inalterado durante muchas décadas. La importancia de la infección por *P. aeruginosa* en pacientes neutropénicos no ha disminuido, y la resistencia microbiana de la bacteria ha evolucionado hasta constituir un importante desafío terapéutico. Si no se aplica el tratamiento empírico adecuado, la mortalidad es elevada. Los síndromes clínicos clásicos en pacientes neutropénicos febriles son bacteriemia, neumonía e infección de tejidos blandos, manifestada principalmente como ectima gangrenoso.

Bacteriemia

La bacteriemia por *P. aeruginosa* continúa siendo uno de los retos terapéuticos más complejos que ha de afrontar un médico. Suele deberse a infección primaria en diferentes localizaciones, neumonía, infección urinaria, infección intraabdominal complicada (peritonitis, absceso) y endocarditis. Las manifestaciones comprenden sepsis (septicemia), shock séptico, con fiebre, taquicardia, taquipnea, hipotensión y alteraciones del estado mental, que pueden ir de la confusión al coma (cap. 100). Puede registrarse insuficiencia multiorgánica con síndrome de dificultad respiratoria del adulto, insuficiencia renal aguda y defectos de la coagulación (coagulación intravascular diseminada). En caso de deterioro clínico de pacientes en ventilación, debe elevarse el índice de sospecha de presencia de *P. aeruginosa*.

Infecciones oculares

La queratitis, una de las afecciones más frecuentes en este contexto, se asocia al empleo de lentes de contacto, especialmente de uso prolongado. Sin embargo, cualquier forma de traumatismo predispone a padecerla por inoculación en los tejidos, incluyendo la cirugía y las quemaduras. La queratitis por *P. aeruginosa* constituye una urgencia médica, puesto que la velocidad de su evolución provoca pérdida de visión. El dolor y el enrojecimiento del ojo son signos característicos del proceso, en el que toda la córnea se vuelve opaca y, a veces, hay perforación.

Otra infección ocular fulminante por *P. aeruginosa* es la endoftalmitis, causada por lesiones penetrantes, cirugía, perforación de una úlcera corneal o diseminación por bacteriemia. Entre sus manifestaciones cabe citar dolor intenso, quemosis, pérdida de agudeza visual o incluso de visión, uveítis anterior, afectación del vítreo y panoftalmitis.

Otras infecciones oculares más raras son la blefarokonjuntivitis, la úlcera corneal, la escleritis y las canaliculitis (tanto primarias como relacionadas con el tapón). Además, *P. aeruginosa* puede causar una celulitis orbitaria en pacientes con neutropenia o necrosis gangrenosa de los párpados, focos metastásicos ambos de bacteriemia.

Infecciones de oído

La otitis externa aguda con otalgia (dolor de oído) es frecuente en niños y se debe a infección de la piel húmeda y macerada del conducto auditivo externo. El organismo puede transmitirse en bañeras de hidromasaje y piscinas (oído de nadador), particularmente si sus aguas no están bien cloradas. La evolución natural tiende a la resolución sin secuelas, aunque en ciertos casos sobreviene drenaje crónico. La otitis media supurativa se ha correlacionado con *P. aeruginosa*. Su principal manifestación clínica es el drenaje de líquido. Los cultivos incluyen a *P. aeruginosa*, aislado en un tercio de los pacientes, pero suelen ser polimicrobianos.

Una de las manifestaciones más alarmantes de las infecciones por *Pseudomonas* es la otitis externa maligna.⁵ El diagnóstico se establece fácilmente siempre que se mantenga un elevado índice de sospecha, esencial en diabéticos y pacientes con sida. Aunque literalmente se trata de una denominación inadecuada (no es un proceso neoplásico), la evolución fulminante a muerte, si no se diagnostica y se trata de manera oportuna, justifica la designación. Suele afectar a diabéticos y se manifiesta con dolor de oídos, acompañado de fiebre (no siempre), drenaje y parálisis nerviosa, incluso bilateral. En la mayoría de los pacientes, la tracción de la oreja causa dolor. Habitualmente, suelen verse afectados los pares craneales VI a XII (en diversas combinaciones), y, así, la ronquera y la disfagia pueden acompañar a la parálisis facial). En ocasiones se altera el estado mental (obnubilación, coma), lo que significa diseminación intracraneal de la infección. Característica de la enfermedad es la presencia de tejido de granulación en la unión de hueso y cartilago en el meato, mientras que la membrana timpánica suele estar intacta. Deben obtenerse muestras de cultivo del conducto auditivo externo. Los hallazgos de tomografía computarizada o resonancia magnética comprenden destrucción de la articulación temporomandibular, afectación de tejidos blandos de la fosa infratemporal o nasofaríngeos y evidencia de meningitis o empiema.

Otros tipos de infección de oído son la otitis media aguda, la otitis media supurativa crónica, la pericondritis y la mastoiditis aguda con sus complicaciones.

Infecciones agudas del tracto respiratorio

Las vías respiratorias son una de las localizaciones más frecuentes de infección por *P. aeruginosa*. El microorganismo es una causa contrastada y habitual de neumonía asociada a respirador (NAR) y nosocomial.⁶ Las manifestaciones clínicas comprenden fiebre, tos, expectoración purulenta, crepitantes, roncus, cianosis central, taquipnea, uso de la musculatura respiratoria accesoria, signos de shock séptico y fracaso multiorgánico, pero no diferencian la infección por *P. aeruginosa* de la causada por otros microorganismos. La identificación de la bacteria se basa en el cultivo de aspirados de tubo endotraqueal, así como en el líquido de lavado broncoalveolar o incluso en un cultivo en el entorno clínico correspondiente. La traqueobronquitis asociada al respirador dista de ser inocua y se precisa tratamiento para evitar su progresión hacia una NAR más grave. Como es natural, en el paciente sometido a ventilación mecánica, la interrupción de esta, cuando sea factible, resulta clave.

La neumonía por *P. aeruginosa* también se puede adquirir en la comunidad, sobre todo por parte de pacientes con enfermedad pulmonar estructural de base, como los que presentan EPOC o bronquiectasias.

Infecciones respiratorias crónicas

P. aeruginosa es responsable de infecciones respiratorias crónicas asociadas principalmente a FQ⁷ y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La descripción y el tratamiento de la infección por *P. aeruginosa* en pacientes con FQ se tratan en el capítulo 83. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada pueden infectarse con *P. aeruginosa*, que causa un agravamiento del cuadro.

Otra infección respiratoria crónica asociada a *P. aeruginosa* es la panbronquiolitis difusa, preponderante en poblaciones asiáticas, aunque se han notificado formas de la enfermedad en pacientes de raza blanca, hispanos y afroamericanos. Para ella se han establecido los siguientes criterios diagnósticos:⁸

1. Tos persistente, esputo y disnea de esfuerzo.

2. Antecedentes de sinusitis paranasal crónica.
3. Pequeñas sombras nodulares difusas bilaterales en la radiografía simple de tórax o micronódulos bilaterales en la tomografía computarizada torácica.
4. Crepitantes gruesos.
5. Volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM₁)/capacidad vital forzada (CVF) < 70% y presión parcial de oxígeno (Pao₂) < 80 mmHg.
6. Título de hemaglutininas frías > 64.

Los criterios para un diagnóstico definido son una compilación del 1 al 3 más dos de los comprendidos entre el 4 y el 6. *P. aeruginosa* se aísla en fases avanzadas de la enfermedad, que registra similitudes con la FQ en términos de afectación de las vías respiratorias, aunque se caracteriza por ausencia de síntomas en otros sistemas (páncreas, aparato genital). Además, la cantidad de esputo producida suele ser de al menos 50-100 ml/día, y el entorno genético es distinto, habiéndose referido asociaciones a HLA-Bw52 y HLA-A11.

Infecciones óseas y articulares

P. aeruginosa es uno de los principales patógenos causantes de infecciones óseas cuando se utilizan dispositivos o prótesis permanentes en cirugía ortopédica o neurocirugía. Además, *P. aeruginosa* es una causa importante de infecciones óseas o articulares (cap. 256) en pacientes sin cuerpos extraños. Tales infecciones se producen por bacteriemia, inoculación directa en el hueso o diseminación de una infección contigua. Se ha documentado que la bacteriemia secundaria a inyección de drogas ilegales contaminadas o endocarditis infecciosa en consumidores de drogas por vía intravenosa produce osteomielitis vertebral, artritis séptica sacroilíaca y artritis séptica en la articulación esternoclavicular. Las manifestaciones clínicas de la osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* son menos activas que las de la osteomielitis estafilocócica. La duración de los síntomas en toxicómanos con osteomielitis vertebral, generalmente prolongada, oscila entre semanas y meses. Es necesario evaluar el dolor a la palpación en la región afectada y, en ocasiones, hay reducción de la amplitud de movimiento. Es más probable la febrícula que la fiebre alta propia de la osteomielitis estafilocócica. Puede aparecer con o sin endocarditis, aunque a menudo no se halla una localización primaria de infección. Su papel etiológico parece ser menos significativo que el de *S. aureus* en la afectación esternoclavicular.

La osteomielitis del pie por *Pseudomonas* habitualmente se debe a heridas por punción producida por calzado deportivo, en el que la bacteria se ha hallado con frecuencia entre las capas de goma de las suelas. La mayoría de los casos se dan en niños, aunque también se registran en adultos. La principal manifestación es el dolor del pie, con posible celulitis superficial en torno a la herida, en la que se experimenta dolor a la palpación profunda. Otro grupo que parece propenso a infecciones por *Pseudomonas* en huesos y articulaciones es el de los afectados por artropatía de Charcot (articulación neuropática). La hospitalización prolongada y el mayor número de intervenciones quirúrgicas se asocian a infección ósea secundaria por *P. aeruginosa* en casos de artropatía de Charcot. *P. aeruginosa* también puede causar infecciones óseas y articulares en pacientes con pie diabético, en particular si concurren una alta prevalencia local de la bacteria, un clima cálido y una exposición frecuente a la humedad.

Infecciones del sistema nervioso central

La afectación del sistema nervioso central es casi siempre debida a intervenciones quirúrgicas o traumatismo craneal penetrante y es inhabitual tras bacteriemia. Las entidades más comúnmente observadas son meningitis postoperatoria o postraumática, empiema subdural e infecciones epidurales por contaminación inicial de áreas de acceso. En ocasiones se forma absceso cerebral secundario a enfermedad embólica por endocarditis. La extensión de la infección al cerebro en la otitis maligna necrosante predice una evolución clínica de mal pronóstico. Las características del líquido cefalorraquídeo en la meningitis por *P. aeruginosa* son iguales a las de la meningitis piógena. El absceso cerebral y el empiema epidural y subdural suelen precisarse de drenaje quirúrgico, además de antibióticos.

Infecciones urinarias y genitales

Las infecciones urinarias por *P. aeruginosa* (cistitis, pielonefritis, abscesos renales/perirenales) habitualmente son una complicación de la presencia de un cuerpo extraño, como una sonda o una endoprótesis en las vías urinarias o una obstrucción en ellas (principalmente por cálculos o neoplasia maligna), o bien por instrumentación o cirugía de dichas vías. Con independencia de la relación entre lesiones obstructivas e infecciones urinarias por *P. aeruginosa*, se han descrito tales infecciones en pacientes ambulatorios, pediátricos y adultos, sin cuerpos extraños, cálculos y otras causas evidentes de obstrucción. La infección urinaria por *P. aeruginosa* se asocia frecuentemente a bacteriemia. Las infecciones del tracto genital por *P. aeruginosa* abarcan epididimitis, orquitis, epididimoorquitis (con o sin absceso) y prostatitis (con o sin absceso).

Infecciones de piel y tejidos blandos, incluidas las de quemaduras

P. aeruginosa causa varias manifestaciones cutáneas, como ectima gangrenoso en pacientes neutropénicos. Se trata de pequeñas lesiones redondeadas, aisladas o en agregados. No hay localizaciones cutáneas inmunes a su presencia, pero las más afectadas son

las extremidades y el perineo, pudiendo verse implicada también la boca. Se produce evolución de vesículas a nódulos, que se tornan hemorrágicos y necróticos y, finalmente, se ulceran. Por ello, se ajustan mejor a la descripción de lesión cutánea de tipo vesiculonodular. De hecho, esta evolución puede determinar un aumento espectacular desde menos de 1 hasta más de 10 cm en menos de 24 h. No se debe suponer que el ectima solo está causado por *P. aeruginosa* como se pensaba en el pasado. Este tipo de afectación cutánea también puede deberse a otras bacterias grampositivas o gramnegativas (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *Aeromonas* spp., *Serratia* spp., *S. maltophilia*) u hongos (*Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Mucor* spp., y *Fusarium* spp.).

La maceración de la piel normal, como la que sucede dentro de un jacuzzi, puede originar una infección superficial y más tarde una posible infección de los tejidos blandos, e incluso una diseminación hematogena. La foliculitis y otras lesiones papulares o vesiculares también se han atribuido a *P. aeruginosa*. Otros tipos de afectación de la piel y los tejidos blandos son: celulitis, abscesos, infección de la membrana interdigital del pie (intertrigo de la membrana interdigital), panadizo (asociado en general al síndrome de la uña verde) y miositis. También puede producirse una infección secundaria en úlceras cutáneas crónicas.

Las infecciones de quemaduras por *P. aeruginosa* son uno de los principales problemas causados por el microorganismo. El rasgo característico de ellas es un cuadro clínico diferenciado de sepsis, con recuentos de colonias que superan los 10⁵ organismos. Suele haber formación progresiva de una escara necrótica negra, con o sin bacteriemia. *P. aeruginosa* es frecuente en contextos en los que pacientes quemados registran altas tasas de infección. El diagnóstico se establece por hemocultivo o por el cuadro clínico patognomónico de lesión por quemadura en expansión producida por *P. aeruginosa*. La infección de la herida puede también ocurrir en úlceras por decúbito y en sitios quirúrgicos.

Infecciones endovasculares

P. aeruginosa produce infecciones endovasculares, como endocarditis infecciosa, sobre todo de válvulas nativas, pero también en las protésicas. Los aneurismas micóticos se dan a veces en el contexto de la endocarditis. En consumidores de drogas intravenosas, el origen suelen ser las agujas y otros materiales contaminados. En ellos, *P. aeruginosa* produce brotes de endocarditis. Las manifestaciones de la endocarditis por *P. aeruginosa* se asemejan a las de otras endocarditis agudas propias de toxicómanos, excepto porque son menos activas que las de la endocarditis por *S. aureus*. La inducida por *P. aeruginosa* también afecta a consumidores de drogas por vía no intravenosa. *P. aeruginosa* también puede provocar tromboflebitis séptica.

Infecciones intraabdominales complicadas

P. aeruginosa es un patógeno implicado en infecciones intraabdominales complicadas, generalmente como parte de una infección polimicrobiana. Es aislado en casos de peritonitis secundaria, terciaria o asociada a diálisis peritoneal ambulatoria continua, peritonitis bacteriana espontánea y de abscesos intraabdominales.

Infecciones digestivas

Las infecciones digestivas por *P. aeruginosa* comprenden la enterocolitis necrosante en niños y la tiflitis en pacientes neutropénicos (enterocolitis neutropénica).

Infecciones por *P. aeruginosa* infrecuentes

P. aeruginosa produce varios síndromes infrecuentes, como noma neonatal, infección mucosa y perianal necrosante de los recién nacidos; infecciones interdigitales de los dedos de los pies; «síndrome de las uñas verdes», debido a una paroniquia por *P. aeruginosa* como consecuencia de la difusión de la piocianina en el lecho ungueal, y síndrome de los pies calientes por *Pseudomonas*, que se manifiesta con nódulos plantares dolorosos. La fiebre de Shanghai es una enfermedad extrahospitalaria esporádica de lactantes previamente sanos, que se manifiesta como enteritis necrosante, con fiebre y diarrea y que provoca perforación intestinal, convulsiones y ectima gangrenoso. Los parámetros analíticos comprenden leucopenia, trombocitopenia, concentraciones elevadas de proteína C reactiva, coagulopatía e hipoalbuminemia. La mortalidad aproximada es del 15%.

Infecciones por especies de *Pseudomonas* distintas de *P. aeruginosa*

Son posibles infecciones por otras especies de *Pseudomonas*. *P. fluorescens* induce bacteriemia asociada a catéteres venosos o transfusión. En varios estados de EE. UU. se produjo un brote de este microorganismo por descarga de solución salina heparinizada contaminada. Los informes sobre infecciones por *P. stutzeri* citan casos de peritonitis, meningitis, endocarditis, neumonía, bacteriemia y endoftalmis. *P. putida* se ha mencionado como causante de bacteriemia, neumonía, colecistitis, colangitis e infecciones de piel y tejidos blandos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de *P. aeruginosa* se basa en el cultivo del patógeno a partir de diversas muestras biológicas o de fluidos humanos (sangre, orina, esputo, lavado broncoalveolar, pleural, líquido cefalorraquídeo, herida, quemadura, pus) de interés para la presentación

clínica. Un indicador provisional útil de la contribución causal de *P. aeruginosa* podría ser una tinción de Gram compatible realizada en el líquido o la muestra biológica pertinente (mientras se aguardan los resultados del cultivo correspondiente). Al principio se sigue el método habitual de estudio para documentar la infección específica del lugar o lugares, junto con la documentación de la bacteria del cultivo. Por ejemplo, para diagnosticar la endocarditis se recomiendan tres series de hemocultivos en el lapso de 1 h y la aplicación inmediata de la ecocardiografía.⁹ La tomografía computarizada del cerebro, el tórax, el abdomen y la pelvis, o la resonancia magnética del cerebro, la columna vertebral o una zona ósea determinada, y la ecocardiografía transesofágica permiten documentar la presencia de infección, pero no corroboran si *P. aeruginosa* es el posible patógeno. En la actualidad, para diagnosticar la NAR, más que un muestreo invasivo (con una broncoscopia para el lavado broncoalveolar o la obtención de muestras a través de un cepillo protegido o un muestreo bronquial a ciegas [mini-LBA]), se propone la aspiración endotraqueal con cultivos semicuantitativos. En la osteomielitis se precisa en ocasiones una muestra de hueso obtenida mediante aspiración con aguja fina guiada por TC o una biopsia ósea abierta y el cultivo correspondiente si los cultivos salen estériles. Nuevos métodos, que incluyen pruebas de reacción en cadena de la polimerasa múltiples, fundamentadas en la detección de ADN bacteriano, han recibido autorización de la Food and Drug Administration (FDA) para ser utilizadas en la práctica clínica. Estas pruebas resultan de especial valor en el contexto de la unidad de cuidados intensivos, en la que es esencial la velocidad para reducir la mortalidad asociada a retraso del tratamiento de la sepsis. La serología no es útil para el diagnóstico de las infecciones por *P. aeruginosa*. A efectos epidemiológicos se utilizan esencialmente electroforesis en gel de campo pulsado, polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción, tipificación multilocus de secuencias y reacción en cadena de la polimerasa de ADN polimorfo amplificado. El diagnóstico diferencial se centra entre *P. aeruginosa* y los organismos patógenos que dan lugar al mismo espectro de enfermedad, especialmente en el entorno hospitalario. La otitis externa, la infección tras una lesión ungueal o la infección tras inmersión en agua aportan indicios importantes que restringen el espectro de diagnóstico diferencial en los correspondientes contextos. No obstante, las consideraciones diagnósticas deben incluir otros patógenos. Por ejemplo, la otitis fúngica debe incorporarse al diagnóstico diferencial de otitis externa y al de otras causas de dolor de oídos.

Además, la población específica de pacientes (p. ej., pacientes neutropénicos, con quemaduras y heridas, con FQ o con equipo médico insertado o cuerpos extraños) registra una elevada probabilidad de presentar infección por *P. aeruginosa*. Otros tipos de infección hospitalaria requieren cobertura para *Pseudomonas* hasta que se disponga de datos microbiológicos de cultivos o de pruebas moleculares que detecten el ADN bacteriano. Es posible aplicar un protocolo de desescalada para limitar el espectro antibiótico.

En ocasiones, la agudeza clínica debe diferenciar la infección patente por *P. aeruginosa* de la colonización, principalmente en función de los síntomas y signos clínicos (dolor, eritema, necrosis, exudado, edema, pérdida funcional, disuria, tos productiva) o síntomas y signos sistémicos de infección (fiebre, hipotensión, taquicardia, disnea, hipoxia, exantema, insuficiencia orgánica, cambios radiológicos).

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento de la bacteriemia por *P. aeruginosa*

Las directrices de la *Campaña para sobrevivir a la sepsis* para pacientes con infecciones graves asociadas a insuficiencia respiratoria y shock séptico proponen tratamiento combinado.¹⁰ En la bacteriemia por *P. aeruginosa*, esto incluiría, por ejemplo, un β-lactámico antipseudomónico y un aminoglucósido o una fluoroquinolona. De cualquier manera, el tratamiento combinado no se debe aplicar por sistema para combatir la mayoría de las demás infecciones graves, incluidas la bacteriemia y la sepsis sin shock, y tampoco frente a la sepsis/bacteriemia neutropénica. El tiempo reviste la máxima importancia, y los antibióticos se deben empezar a administrar en la primera hora para combatir la sepsis y el shock séptico. Las guías actuales aconsejan la desescalada si se advierte una mejora clínica o la resolución de la infección en los primeros días (no se especifica en la actualidad, pero en las guías previas se indicaban de 3 a 5 días). La desescalada hacia el tratamiento óptimo con un solo preparado debe realizarse tan pronto como se conozca el resultado del antibiograma o se observe una mejora clínica. En realidad, los datos de metaanálisis basados en la evidencia apuntan a que es posible que una combinación no reporte ventajas en términos de criterios de valoración clínicos, tales como curación de la infección o menor desarrollo de resistencias. Además, una combinación de un β-lactámico y un aminoglucósido comporta mayor nefrotoxicidad. Así pues, en la actualidad existe cierta tendencia a utilizar en monoterapia un β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa (piperacilina-tazobactam) o un carbapenémico antipseudomonas (meropenem o imipenem-cilastatina) sin comprometer el pronóstico del paciente. Sin embargo, la monoterapia con un aminoglucósido o una quinolona no se recomienda para el tratamiento de la bacteriemia, ya que se asocia a peores resultados clínicos. Los datos sobre sensibilidad microbiana *in vitro* referidos a nivel de resistencia de los aislamientos clínicos locales de *P. aeruginosa* a diversos antibióticos han de ser tomados en consideración.¹¹ La duración total del tratamiento de la bacteriemia en el paciente no neutropénico solía fijarse

en unos 14 días. No obstante, las guías actuales para tratar la mayoría de las infecciones graves asociadas a sepsis y shock séptico recomiendan que 7-10 son adecuados, además de controlar la fuente de las infecciones (no aplicable a la endocarditis, la osteomielitis y los abscesos cerebrales o renales), mientras que ciclos más largos son apropiados para los pacientes con focos de infección no drenables, inmunodeficiencias, incluida la neutropenia, y pacientes con una resolución clínica lenta. La bacteriemia en un paciente no neutropénico podría ser secundaria a la presencia de un catéter venoso central o a la presencia de una infección en otro lugar (p. ej., en los pulmones, el tracto urinario o las válvulas cardíacas). En ocasiones, hay que retirar el catéter venoso central infectado, además de administrar antibióticos por vía sistémica para tratar la bacteriemia, mientras que el tratamiento de la endocarditis se prolongará hasta 6 semanas, aparte de la posible cirugía cardiotorácica. El paciente neutropénico requiere tratamiento durante al menos 14 días; se continuará con los antibióticos hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea igual o superior a 500 células/ μ l. La bacteriemia del paciente neutropénico podría exigir un tratamiento prolongado de 4 a 6 semanas en presencia de endocarditis, infección profunda, trombosis séptica o bacteriemia persistente que dure más de 72 h después de la retirada del catéter y la administración de antibióticos adecuados.

La retirada de un catéter vascular o cualquier otro dispositivo extraño infectados (sonda urinaria, implante) puede requerirse para controlar la infección relacionada con dispositivos por *P. aeruginosa*. También es esencial el control de eventuales nidios de infección (drenaje de un absceso o empiema, escisión de tejido necrótico).

Dependiendo de la sensibilidad antibiótica de los aislamientos de *P. aeruginosa* hallados habitualmente en un determinado entorno, y suponiendo que la función renal valorada mediante aclaramiento de creatinina sea relativamente normal (> 50 -60 ml/min), para la bacteriemia por *P. aeruginosa* será apropiado alguno de los siguientes regímenes intravenosos: piperacilina-tazobactam, 3,375-4,5 g cada 6-8 h; ceftacídima, 2 g cada 8 h; cefepima, 2 g cada 8-12 h; meropenem, 1-2 g cada 8 h; imipenem, 0,5-1 g cada 6 h; doripenem, 0,5 g (infusión en 1 h) cada 8 h; o aztreonam, 1,5-2 g cada 6-8 h (aztreonam se ha empleado principalmente en pacientes alérgicos a los β -lactámicos). La adición de un aminoglucósido a otros regímenes depende del nivel de resistencia a antibióticos β -lactámicos observado en cada centro. Si está indicada la administración de un segundo fármaco, amikacina, 15 mg/kg cada 24 h puede añadirse al tratamiento β -lactámico. Se ha indicado que la adición de ciprofloxacino, 400 mg cada 8-12 h i.v. (en vez de aminoglucósido), es igualmente idónea.

Entre los antibióticos utilizados cuando hay resistencia a los carbapenémicos de espectro antipseudomonas se cuentan el colistimetato sódico (forma parenteral de polimixina E o colistina)¹ y polimixina B. Comercialmente se dispone de dos formas de colistina: sulfato de colistina y colistimetato sódico (también llamado metanosulfonato de colistina, colistimetanosulfato pentasódico y sulfonilmetato de colistina). El colistimetato sódico es menos potente que el sulfato de colistina. El sulfato de colistina se administra por vía oral (comprimidos o jarabe) en regímenes de descontaminación intestinal y por vía tópica, en polvo, para tratar las infecciones cutáneas bacterianas. El colistimetato sódico está disponible en preparaciones parenterales. En este capítulo, el término *colistina* hace referencia a la formulación de colistimetato sódico, si no se especifica otra cosa.

La dosis indicada de colistina intravenosa para adultos con función renal normal es diferente para los fabricantes en EE. UU. y en el Reino Unido. En EE. UU., la dosis recomendada es de 2,5 a 5 mg/kg/día de actividad de colistina base (75.000-150.000 UI/kg), dividida en 2-4 dosis iguales (1 mg de actividad de colistina base, \approx 30.000 UI; 1 mg de actividad de colistimetato sódico, \approx 12.500 UI). No obstante, son necesarios nuevos estudios que precisen mejor los regímenes posológicos apropiados de colistina, especialmente para pacientes con disfunción o insuficiencia renal.

De acuerdo con una ficha técnica europea de colistimetato sódico (colistina), las recomendaciones de dosificación son las siguientes: 9.000.000 de unidades internacionales (UI) diarias repartidas en dos o tres dosis, si el aclaramiento de creatinina excede de 50 ml por minuto. Pacientes críticos: dosis de carga de 9.000.000 UI, seguida de una dosis de mantenimiento de 4.500.000 UI cada 12 h. El fabricante no ha aclarado el intervalo desde la administración de la dosis de carga hasta la de mantenimiento; en una reunión de consenso internacional, se ha propuesto que sea de 12 a 24 h después de aplicar la dosis de carga. De acuerdo con la ficha técnica, se propone el ajuste siguiente para un aclaramiento de creatinina (CC) inferior a 10 ml por minuto: 3.500.000 UI diarias repartidas en dos dosis administradas con 12 h de diferencia, CC de 10 a menos de 30 ml/min: 4.500.000 a 5.500.000 UI diarias repartidas en dos dosis, CC de 30 a menos de 50 ml/min: 5.500.000 a 7.500.000 UI diarias. Pacientes en hemodiálisis: en los días de hemodiálisis, 3.000.000 UI después de la sesión. En los días sin hemodiálisis: 2.250.000 UI diarias repartidas en dos dosis.

Hace poco, en una reunión de consenso internacional, respaldada por diversas sociedades científicas (entre ellas, American College of Clinical Pharmacists, Infectious Diseases of America, Society of Critical Care Medicine),¹² se han formulado las siguientes recomendaciones para la dosificación del metanosulfonato de colistina: para un aclaramiento de creatinina (CC) de 70 a menos de 80 ml/min: 9.000.000 de UI al día repartidas en dos dosis administradas con 12 h de diferencia e infundidas durante 30-60 min, CC de 60 a menos de 70 ml/min: 8.350.000 UI diarias repartidas en dos dosis, CC de 50 a menos de 60 ml/min: 7.400.000 UI diarias repartidas en dos dosis, CC de 40 a menos de 50 ml por

minuto: 6.650.000 UI diarias repartidas en dos dosis, de 30 a menos de 40 ml/min: 5.900.000 UI diarias repartidas en dos dosis, CC de 20 a menos de 30 ml/min: 5.300.000 UI diarias repartidas en dos dosis, CC de 10 a menos de 20 ml/min: 4.850.000 UI diarias repartidas en dos dosis, CC de 5 a menos de 10 ml/min: 4.400.000 UI diarias repartidas en dos dosis.

En cuanto a las polimixinas B, según la ficha técnica de la polimixina B, la dosis corresponde a 15.000-25.000 unidades/kg de peso corporal/día en personas con una función renal normal. Esta cantidad se reducirá por debajo de 15.000 unidades/kg en caso de insuficiencia renal. Las infusiones se aplicarán cada 12 h, y la dosis total diaria no debe exceder de 25.000 unidades/kg/día.

En cambio, en una reunión de consenso internacional se propuso una dosis de carga de polimixina B basada en el peso corporal total (PCT) (equivalente a 20.000-25.000 UI/kg) durante 1 h. A esta dosis de carga le sigue una dosis de polimixina B de 1,25 a 1,5 mg/kg (equivalente a 12.500-15.000 UI/kg de PCT) cada 12 h, con un período de infusión de más de 1 h. Curiosamente, estos expertos recomiendan no ajustar las dosis diarias de mantenimiento de la polimixina B si el paciente tiene insuficiencia renal y proponen revisar el ajuste de la dosis por insuficiencia renal indicado en la ficha técnica, porque no se encuentra respaldado por los datos farmacocinéticos modernos. No obstante, la conclusión consensuada es que se necesitan estudios farmacocinéticos más amplios en pacientes con insuficiencia renal para validar sus recomendaciones. Al dosificar la colistina, los médicos deben ser conscientes de las diferencias existentes entre las distintas recomendaciones basadas en la formulación específica de colistina utilizada. Más recientemente, la formulación parenteral de fosfomicina sódica se ha aplicado en varios países europeos combinado con otros antibióticos de espectro antipseudomonas.¹³

Otra importante consideración es la infusión intravenosa prolongada de los antibióticos para explotar las propiedades farmacodinámicas de los β -lactámicos en el tratamiento de *P. aeruginosa* y otros microorganismos. Los antibióticos β -lactámicos ejercen una actividad antimicrobiana dependiente del tiempo y, si se administran como infusión prolongada y no en bolos, sus concentraciones en sangre se mantienen por encima de la concentración mínima inhibitoria durante períodos prolongados (proporción del tiempo entre dosis superior a dicha concentración). La infusión prolongada de piperacilina-tazobactam durante 4 h aporta beneficio en cuanto a la supervivencia. El meropenem suele administrarse en infusión relativamente corta, de 30 min, aunque la infusión extendida del fármaco alcanza las 3 h. Doripenem no debe utilizarse en la neumonía, según una advertencia de la FDA basada en un estudio comparativo con imipenem-cilastatina.

A pesar de la introducción de nuevos antibióticos de amplio espectro, conviene recordar que ertapenem, ceftarolina y tigeciclina no poseen actividad antipseudomonas.

Tratamiento de la neumonía

Los pacientes con NAR o a la asistencia sanitaria debida a *P. aeruginosa* pueden tener aislados resistentes a muchos antibióticos, un problema aparentemente cada vez mayor. Siempre que la función renal y hepática sea normal, la Infectious Diseases Society of America y la American Thoracic Society efectúan las recomendaciones siguientes sobre el tratamiento de la NAR por *P. aeruginosa* que requiere una doble cobertura antipseudomónica: ceftacídima i.v., 2 g cada 8 h; cefepima, 2 g cada 8 a 12 h; imipenem, 500 mg cada 6 h o 1 g cada 8 h; meropenem, 1 g cada 8 h; o piperacilina-tazobactam, 4,5 g cada 6 h o aztreonam 2 g i.v. cada 8 h **más** una quinolona (levofloxacino, 750 mg i.v. una vez al día o ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 8 h) o un aminoglucósido (amikacina, 15-20 mg/kg una vez al día, con un nivel valle de menos de 4-5 μ g/ml para la amikacina; gentamicina, 5-7 mg/kg i.v. cada 24 h, o tobramicina, 5-7 mg/kg cada 24 h) o una polimixina. La dosificación se basa en la actividad de colistina: 30 mg de actividad de colistina (que corresponde a \approx 80 mg del profármaco colistimetato) corresponden a 1 millón de unidades internacionales. A falta de otras opciones, se sugiere el uso del aztreonam como complemento de otro β -lactámico para el tratamiento de la NAR y para la neumonía asociada a asistencia sanitaria, porque tiene diferentes dianas dentro de la pared bacteriana.

Las guías actuales de la IDSA aconsejan la monoterapia para los pacientes con NAR/neumonía asociada a la asistencia sanitaria debida a *P. aeruginosa* que no se encuentren en shock séptico o con alto riesgo de muerte y para los que dispongan de los resultados del antibiograma. La terapia combinada se aconseja a los pacientes en estado de shock y con alto riesgo de muerte. En los pacientes con *P. aeruginosa* que solo son sensibles a las polimixinas, se recomiendan las polimixinas en administración intravenosa (colistina o polimixina B) y la colistina inhalada (administrada inmediatamente después de su mezcla con agua estéril).

La recomendación actual frente a la NAR es un tratamiento antibiótico de 7 días en lugar de 8 a 15 días, dependiendo de la tasa de mejora de los parámetros clínicos, radiológicos y de laboratorio. Por lo que respecta a la subpoblación con NAR debida a bacilos gramnegativos no fermentadores de la glucosa (*P. aeruginosa* incluida), debe subrayarse que no se han observado diferencias en la mortalidad o la recidiva de la neumonía frente a las de los pacientes tratados durante más tiempo.

La actividad de los aminoglucósidos en los pulmones no es óptima a las concentraciones empleadas por vía intravenosa. Por el contrario, la administración de aminoglucósidos aerosolizados puede aportar concentraciones adecuadas en el árbol traqueobronquial. Tobramicina (300 mg inhalados/día) y aztreonam lisina inhalada (75 mg tres veces al día durante 28 días) se han mostrado seguras y eficaces para pacientes con FQ,¹⁴ que son los únicos para

los que estos fármacos están autorizados por la FDA. Otro antibiótico que se ha utilizado en diferentes regiones del mundo, incluido EE. UU. (está aprobado por la FDA para pacientes con FQ), durante decenios para tratar las infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes con FQ es la colistina inhalada. La eficacia y seguridad de la colistina inhalada en pacientes con FQ han constituido un renacer del fármaco para ser usado también en infecciones por *P. aeruginosa* en cuidados intensivos.¹⁴ La colistina inhalada no está aprobada por la FDA para pacientes sin FQ y se utiliza con criterios humanitarios.

Tratamiento de otras infecciones

Para el tratamiento de la endocarditis se aconseja una terapia antibiótica combinada con un β -lactámico (penicilina o cefalosporina o un carbapenémico [meropenem o imipenem]) antipseudomónico y un aminoglucósido o una fluoroquinolona antipseudomónica durante 6 semanas. La cirugía está indicada en un número significativo de casos de endocarditis de las cavidades izquierdas por *P. aeruginosa*. En la endocarditis de las cavidades derechas se suele evitar, porque el consumo de drogas por vía intravenosa expondría al paciente al riesgo de endocarditis de la prótesis valvular.

El tratamiento estándar de la meningitis por *P. aeruginosa* comprende ceftacídima o cefepíma. Otras alternativas son aztreonam, ciprofloxacino y meropenem, pudiéndose en estos casos añadir aminoglucósidos. El tratamiento puede prolongarse 3 semanas o 2 semanas tras el primer cultivo de líquido cefalorraquídeo estéril. El drenaje de abscesos o empiemas puede ser esencial para la curación. La FDA no ha aprobado ningún fármaco para uso intraventricular, y las recomendaciones específicas no están bien definidas. La dosis intraventricular diaria es 1-8 mg para gentamicina, 5-20 mg para tobramicina, 5-50 mg (habitualmente 30 mg) para amikacina, 5 mg para polimixina B y 10 mg para colistina.¹⁵ La retirada de todos los componentes de la derivación infectada, en combinación con un tratamiento antimicrobiano apropiado, parece ser el abordaje más eficaz para las infecciones de derivaciones de líquido cefalorraquídeo. La ventriculitis por infección de la derivación se ataca más rápidamente con el catéter de drenaje aún implantado y su presencia permite el tratamiento continuado de la hidrocefalia hasta que la infección haya remitido. La rederivación (colocación de una nueva derivación) requiere de 10 a 14 días de cultivo de líquido cefalorraquídeo estéril. Los abscesos cerebrales requieren aspiración o drenaje, si es posible, salvo que sean múltiples, su localización resulte poco accesible, tengan un tamaño reducido (menos de 2,5 cm) o el paciente corra un riesgo quirúrgico inaceptablemente alto. Aparte del drenaje de los abscesos, se precisa tratamiento antibiótico durante 6 semanas o, si no se realiza ningún drenaje, durante 6-8 semanas.

Las formulaciones de aminoglucósidos o fluoroquinolonas para uso tópico se recomiendan para tratar la queratitis. En caso de afectación extensa, es posible administrar ceftacídima o gentamicina mediante inyección subconjuntival. El tratamiento de la endoftalmitis incluye antibióticos sistémicos en dosis altas, para conseguir mayores concentraciones oculares, y antibióticos intravítreos. Para esta entidad, el antibiótico más habitual es ceftacídima. Los aminoglucósidos también se inyectan por vía subconjuntival, intraocular o, a veces, intravenosa. Es común la cirugía complementaria para retirar el vítreo infectado (vitrectomía) en la endoftalmitis.

El abordaje de la otitis externa aguda se efectúa con antibióticos tópicos (soluciones óticas). También son importantes la protección del oído de la humedad adicional y la evitación de la lesión mecánica por rascado. El ácido acético (ácido acético al 2% y ácido acético al 2%/hidrocortisona al 1%), las soluciones óticas que contienen aminoglucósidos (neomicina más polimixina B e hidrocortisona) y las soluciones óticas que contienen quinolonas (ciprofloxacino al 0,2%/hidrocortisona al 0,1%, ciprofloxacino al 0,3%/dexametasona al 0,1% u ofloxacino al 0,3%) son los más utilizados. Son asimismo útiles la cuidadosa retirada de residuos y la limpieza con una mezcla de ácido acético, alcohol y agua destilada. Los oídos con drenaje crónico requieren un tratamiento tópico más intensivo.

El tratamiento de la otitis externa maligna precisa desbridamiento del conducto auditivo, incluidos el cartílago tisular necrótico y el hueso adyacente, más que desbridamiento óseo extenso o descompresión de nervios faciales. El uso de ciprofloxacino o un β -lactámico antipseudomonas (cefalosporinas como ceftacídima o cefepíma, un carbapenémico [meropenem o imipenem] o monobactam) es preciso durante un período de 6 a 8 semanas. La consecución de un buen control glucémico es esencial para que remita la infección. No existe ningún ensayo controlado y aleatorizado que respalde el uso de oxígeno hiperbárico como tratamiento de la otitis externa maligna.

La mayoría de las infecciones urinarias por *P. aeruginosa* presentan complicaciones. Las sondas, endoprótesis y cálculos urinarios han de retirarse si es posible, con objeto de prevenir recidivas. En general, basta con un ciclo antibiótico de 7 a 10 días, prologado hasta 2 semanas para la pielonefritis grave. Se deben drenar los abscesos (renales, perirrenales) (especialmente si miden ≥ 3 cm) y administrar tratamiento antibiótico prolongado durante 4-6 semanas. Las quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) tienen la ventaja farmacodinámica de alcanzar concentraciones excelentes en el tracto urinario, y lo mismo ocurre con los aminoglucósidos. Los inhibidores de los β -lactámicos antipseudomónicos/ β -lactamasa y los carbapenémicos (el doripenem está aprobado para tratar infecciones complicadas y no complicadas del tracto urinario en dosis de 500 mg i.v. [infusión de más de 1 h] cada 8 h durante 10 días e infecciones intraabdominales en dosis de 500 mg i.v. cada 8 h durante 5

a 14 días) son igualmente aceptables, dada su excreción urinaria habitualmente elevada. Para tratar las infecciones del tracto urinario debidas a *P. aeruginosa*, la FDA autoriza también el uso de ceftacídima-avibactam en dosis de 2,5 g cada 8 h, en infusión durante 2 h (2 g de ceftacídima y 0,5 de avibactam si el aclaramiento de creatinina es > 50 ml por minuto, con las modificaciones necesarias si dicho aclaramiento es inferior a 50 ml por minuto) y ceftolozano-tazobactam en dosis de 1,5 g cada 8 h infundidos durante 1 h (siempre que el aclaramiento de creatinina sea > 50 ml por minuto, con las modificaciones necesarias si dicho aclaramiento es inferior a 50 ml por minuto).

El cefiderocol (S-649266) es una cefalosporina siderófora con actividad *in vitro* contra bacterias gramnegativas, incluidas las cepas de *P. aeruginosa* (resistentes al carbapenem y sensibles al carbapenem). Se ha ensayado en un estudio clínico en fase II no prioritario (2 g cada 8 h i.v. durante 7-14 días con ajuste según la función renal) frente a imipenem/cilastatina (1 g cada 8 h con ajuste según la función renal) para tratar infecciones complicadas y no complicadas del tracto urinario (hasta el 30% del total de pacientes) causadas por bacterias gramnegativas (entre ellas, *E. coli*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. y *Acinetobacter* spp.) de 452 pacientes. El cefiderocol no resultó inferior a imipenem/cilastatina de acuerdo con el criterio combinado de curación clínica y erradicación microbiológica. Los efectos adversos graves representaron el 4,7% con cefiderocol y el 8,1% con imipenem/cilastatina. El cefiderocol ha recibido la designación de «producto calificado para tratar enfermedades infecciosas» por la FDA de EE. UU., lo cual permite una revisión prioritaria y facilita su selección para una posible aprobación expeditiva.

La foliculitis del jacuzzi suele ser autolimitada; en las infecciones más difíciles, el ciprofloxacino oral (500 mg 2 veces al día durante 7 días) resulta eficaz. Las infecciones de la membrana interdental del pie responden al uso tópico de compresas de ácido acético (3-5%) de 2 a 4 veces al día, y en casos más graves al ciprofloxacino oral (500 mg 2 veces al día durante 7 días); es necesario el tratamiento simultáneo de la tiña pediátrica, si estuviera presente. La sequedad ayuda de manera significativa a erradicar la infección. La aplicación de compresas de ácido acético al 5% de 2 a 4 veces al día durante 4-16 semanas y el desbridamiento de la porción onicolítica de la uña surten efecto en la mayoría de los pacientes. Se han utilizado también polimixinas por vía tópica. La extracción de la uña y el ciprofloxacino oral se utilizan a veces cuando falla el tratamiento tópico.

El abordaje de las quemaduras infectadas por *P. aeruginosa* es tanto quirúrgico como médico. Se requiere un desbridamiento extenso de las escaras y tejido necrótico junto con el tratamiento antimicrobiano. Este último sigue los principios detallados en el apartado dedicado al tratamiento de la bacteriemia.

El tratamiento de la osteocondritis por *P. aeruginosa* que complica heridas punzantes del pie requiere antibióticos por vía intravenosa (cefepíma, ceftacídima o piperacilina-tazobactam) o ciprofloxacino oral durante 7-14 días, además de la intervención quirúrgica para obtener una biopsia y eliminar el cartílago necrótico.

El tratamiento de la osteomielitis vertebral nativa por *P. aeruginosa* requiere un ciclo de 6 semanas de los antibióticos siguientes: como primera opción (ajustada según la función renal), cefepíma, 2 g i.v. cada 8-12 h, o meropenem, 1 g i.v. cada 8 h, o doripenem (las guías de la IDSA lo aconsejan, pero no cuenta con la autorización de la FDA), 500 mg i.v. cada 8 h. Las alternativas comprenden ciprofloxacino, 750 mg p.o. cada 12 h o 400 mg i.v. cada 8 h, o ceftacídima, 2 g i.v. cada 8 h. En caso de alergia a la penicilina o de cepas resistentes a las quinolonas, se recomienda aztreonam, 2 g i.v. cada 8 h. En las guías actuales se propone una terapia combinada de la osteomielitis vertebral nativa con un β -lactámico antipseudomónico y ciprofloxacino o un β -lactámico antipseudomónico y un aminoglucósido.¹⁶

Para tratar la osteomielitis crónica de varios huesos debida a *P. aeruginosa* se ha utilizado mucho el ciprofloxacino. Los expertos creen que el tratamiento oral con ciprofloxacino, 750 mg dos veces al día, resulta aceptable como alternativa al tratamiento parenteral. Existen pocos datos sobre la duración más apropiada del tratamiento. En general se propone una duración de 6 a 12 semanas. La osteomielitis crónica, así como la osteomielitis esternoarticular, suele exigir el desbridamiento del tejido óseo necrótico. El tratamiento de la infección de una prótesis articular, además de los antibióticos, podría requerir la extracción de la prótesis (en EE. UU. suele procederse al intercambio en dos etapas, pero también se podría realizar en una); no obstante, el médico debe reconocer los casos no aptos para una nueva prótesis.

Infecciones causadas por microorganismos antes clasificados como pseudomonadales

S. maltophilia produce diversas afecciones orgánicas, manifestadas como neumonía, reagudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bacteriemia, infección de tejidos blandos y piel, celulitis, miositis, osteomielitis, bacteriemia o sepsis relacionadas con catéteres, meningitis, endoftalmitis, queratitis, escleritis, dacriocistitis, endocarditis, infección urinaria y sepsis biliar. Aunque fue considerado un organismo patógeno infrecuente en el pasado, eso está cambiando. En realidad, según un estudio desarrollado en múltiples hospitales de EE. UU. y que cubría el período 1993-2004, es el 11.º microorganismo cultivado con mayor frecuencia (4,3% de 74.934 bacilos gramnegativos). Además, la prevalencia de *S. maltophilia* en pacientes con FQ aumentó del 6 al 12,7% desde 1995 a 2008 según un estudio realizado al respecto. Se han desarrollado medios selectivos (vancomicina-imipenem-anfotericina B, agar selectivo para gramnegativos, BTB y SM2i) a fin de facilitar

la detección de *S. maltophilia*, especialmente porque el patógeno es cocultivado a menudo en muestras de infecciones polimicrobianas. Se ha utilizado, asimismo, la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa de 16 ARNr en sangre.

TRATAMIENTO

Tto

La bacteria suele ser sensible a la trimetoprim-sulfametoxazol [TMP/SMX] (15-20 mg/kg/día de trimetoprim i.v. repartidos en tres o cuatro dosis), que se considera el antibiótico de primera línea. No obstante, están surgiendo cepas resistentes. Otros antibióticos eficaces (las tasas de sensibilidad *in vitro* a los antimicrobianos varían) contra las cepas de *S. maltophilia* son el ciprofloxacino (400 mg i.v. cada 12 h/500 a 750 mg p.o. cada 12 h), el moxifloxacino (400 mg una vez al día i.v.), el levofloxacino (750 mg una vez al día i.v.), la ceftacídima (2 g cada 8 h i.v.), la ticarcilina-clavulanato (3,1 g cada 4 h), la tigeclacilina (dosis de carga de 100 mg i.v., seguida de 50 mg i.v. cada 12 h) y la minociclina (100 mg i.v. cada 12 h); a veces se utilizan en combinación con trimetoprim-sulfametoxazol. Se han utilizado también la colistina o las polimixinas B. La resistencia inherente a los carbapenémicos es una característica notable de esta bacteria.

La melioidosis es una infección debida a *B. pseudomallei*, presente sobre todo en el Sudeste Asiático y Australia.¹⁷ Actualmente es destacable el incremento del número de casos en subcontinente indio y Sri Lanka. Conviene estar alerta ante posibles nidos de la enfermedad en América (México y norte de Sudamérica) y África (Madagascar). Los factores de riesgo de adquisición de melioidosis comprenden insuficiencia renal, diabetes mellitus, consumo de cantidades importantes de alcohol, enfermedad respiratoria crónica, talasemia, tratamiento con glucocorticoides y cáncer. También afecta a personas inmunocompetentes que viajan a las regiones citadas. Es interesante el hecho de que existe asociación estacional con la temporada de lluvias en más de las tres cuartas partes de los casos. Las manifestaciones clínicas varían desde infección asintomática a infección cutánea localizada, neumonía y sepsis fulminante por bacteriemia. Es usual la formación de abscesos. Otras manifestaciones son artritis séptica, osteomielitis, prostatitis, trastornos neurológicos como encefalitis del tronco del encéfalo asociada a parálisis de nervios craneales o mielitis con debilidad motora periférica, y afectación de riñón y bazo. La parotiditis supurativa, incluso bilateral en el 10% de los casos, es una afección observada en pacientes con melioidosis en Tailandia y Camboya. La parotiditis afecta sobre todo a niños. La bacteria puede permanecer latente y después reactivarse. Las vías de entrada son el sistema respiratorio, la piel o el sistema gastrointestinal. De hecho, en cerca de las tres cuartas partes de los casos la recidiva de melioidosis se debe a reactivación.

TRATAMIENTO

Tto

La infección bacteriana requiere un tratamiento prolongado, consistente en un régimen de 10 a 14 días de administración intravenosa de antibiótico: ceftacídima, 2 g cada 8 h; meropenem, 1 g cada 8 h; o imipenem, 1 g cada 6 h. El cambio de ceftacídima a meropenem está justificado si el paciente sufre una insuficiencia orgánica o un nuevo foco infeccioso, o si los hemocultivos siguen resultando positivos a la semana de tratamiento. En los casos de shock séptico activo, abscesos orgánicos o profundos, enfermedad pulmonar extensa, osteomielitis, artritis séptica o melioidosis con manifestaciones neurológicas, es necesario prolongar este régimen parenteral hasta 4 semanas o más. El ciclo ampliado de erradicación oral con TMP/SMX (primera opción) durante 12-20 semanas está indicado después de los antibióticos intravenosos iniciales. ■ Aún no se ha establecido la duración óptima de la erradicación oral. La dosis de TMP/SMX depende del peso: para pacientes de más de 60 kg, 320 mg de TMP/1.600 mg de SMX dos veces al día; para pacientes con un peso de 40 a 60 kg, 240 mg de TMP/1.200 mg de SMX cada 12 h, y para pacientes con un peso inferior a 40 kg, 160 mg de TMP/800 mg de SMX cada 12 h. En caso de alergia o de acontecimientos adversos, se han propuesto la amoxicilina-clavulanato y la doxiciclina como alternativas (segunda línea) a la trimetoprim-sulfametoxazol. La dosis de amoxicilina/clavulanato depende del peso: para pacientes de 60 kg o más, tres comprimidos de 500/125 mg tres veces al día, y para pacientes de menos de 60 kg, dos comprimidos de 500/125 mg tres veces al día. Cabe señalar que *B. pseudomallei* es un agente B de bioterrorismo, por lo que resulta obligatorio controlar adecuadamente la infección y notificarla a las autoridades. La profilaxis postexposicional con TMP/SMX o amoxicilina/clavulanato está algunas veces indicada en este contexto. Las dosis de TMP/SMX y de amoxicilina/clavulanato para la profilaxis postexposicional son idénticas a las propuestas para el tratamiento de erradicación oral mencionado antes, pero con una duración de tan solo 3 semanas.

El muermo es una infección equina debida a *B. mallei*. Los seres humanos adquieren la enfermedad por contacto con caballos o, menos a menudo, con burros o mulas en un contexto ocupacional. Se manifiesta fundamentalmente con traqueobronquitis, neumonía, lesiones cutáneas o linfadenopatía. La enfermedad ha sido erradicada en muchos países. Sin embargo, pueden darse casos asociados sobre todo a riesgo ocupacional en

veterinarios, estudiantes de veterinaria, herradores (encargados del cuidado de los casos), desolladores (trabajadores del cuero), personal de transporte, soldados, personal de mataderos, ganaderos y aficionados a los caballos. *B. mallei* es causa importante de zoonosis y, en consecuencia, es necesaria una adecuada vigilancia veterinaria, sobre todo porque se trata también de un importante agente de bioterrorismo (clase B). El tratamiento del muermo en el ser humano se basa en datos limitados.

TRATAMIENTO

Tto

El enfoque del tratamiento es similar al aplicado en la melioidosis, inicialmente con meropenem, imipenem o ceftacídima por vía intravenosa y después con trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral durante entre 3 y 12 meses.

B. cepacia es un patógeno vegetal y humano. Su clasificación ha cambiado, al igual que su nombre. Antes se conocía como *P. cepacia* y luego como *Xanthomonas cepacia*. *B. cenocepacia*, *B. multivorans* y *B. cepacia* pertenecen al complejo *B. cepacia* y afectan principalmente a pacientes con FQ, enfermedad granulomatosa crónica, anemia drepanocítica, quemaduras, bronquiectasias y neoplasias malignas. El complejo *B. cepacia* interviene en infecciones de los pulmones, la sangre y otros sitios en pacientes inmunodeprimidos e incluso en pacientes inmunocompetentes y niños en un entorno hospitalario como consecuencia de los brotes. Medicamentos en aerosol, soluciones de clorhexidina, toallitas higiénicas y ciertas prendas prefabricadas han conducido, junto con la transmisión horizontal, a importantes tasas de morbilidad y mortalidad. Los pacientes con FQ suelen presentarse inicialmente como portadores asintomáticos. No obstante, la neumonía y el declive progresivo de la función pulmonar se asocia a infecciones del complejo *B. cepacia* en pacientes con FQ. La presentación más llamativa de la afección pulmonar es el llamado síndrome cepacia, una neumonía necrotizante fulminante acompañada a menudo de bacteriemia. Otros tipos de infección son meningitis, endoftalmítis, pericarditis, endocarditis, infección secundaria a quemaduras, colangitis, peritonitis, abscesos en el abdomen, el perineo o el escroto y neumonía postrasplante de pulmón.

TRATAMIENTO

Tto

Los datos de alta calidad que figuran en la bibliografía sobre el tratamiento de las infecciones por el complejo *B. cepacia* son escasos, y el tratamiento empírico recomendado se ve obstaculizado aún más por la resistencia variable de la bacteria a los antimicrobianos. La trimetoprim-sulfametoxazol (10-15 mg/kg/día basado en el componente trimetoprim) se ha considerado un tratamiento de primera línea (obsérvese que hay aislados del complejo *B. cepacia* resistentes a TMP/SMX), pero otras opciones comprenden el meropenem (1-2 g cada 8 h) o la ceftacídima (2 g cada 8 h). Las opciones de segunda línea pasan por la minociclina (100 mg i.v. cada 12 h), el ciprofloxacino, la ticarcilina/clavulanato y la piperacilina/tazobactam. Aunque el ciprofloxacino también se haya utilizado en el tratamiento de las infecciones por el complejo *B. cepacia*, el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) señala que *B. cepacia* posee resistencia intrínseca al ciprofloxacino. Además, el Clinical and Laboratory Standards Institute notifica la resistencia intrínseca a la piperacilina/tazobactam, y el EUCAST, la resistencia intrínseca a la ticarcilina/clavulanato. Dada la resistencia variable del complejo *B. cepacia*, se han utilizado combinaciones de antibióticos de primera y segunda línea (combinaciones duales o incluso triples) para tratar a los pacientes en estado crítico.

PREVENCIÓN

La prevención primaria de las infecciones por *Pseudomonas* tiene por objeto evitar la contaminación del agua por dichas bacterias. Se aplica tanto en el medio hospitalario como en el extrahospitalario. Los brotes se han relacionado con medios acuáticos, como piscinas, bañeras de hidromasaje y centros balnearios. Así pues, el control del crecimiento de este microorganismo en el ámbito de actividades de recreo mediante un adecuado tratamiento antibacteriano del agua es esencial y comparable al control llevado a cabo en hospitales. Debe evitarse la contaminación de los diversos equipos y dispositivos (es decir, implantes de mama, implantes oculares y dispositivos de irrigación de senos nasales). Nunca está de más insistir en el lavado de manos en relación con la prevención de infecciones por *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* y *B. cepacia*. La filtración del agua en el punto de uso dentro de hospitales ha sido utilizada también en la lucha contra las infecciones por *P. aeruginosa* y *S. maltophilia*. Las medidas de barrera adoptadas por el personal de enfermería pueden reducir la transmisión horizontal, especialmente en el entorno de la atención crítica. El aislamiento de pacientes infectados por *P. aeruginosa* y medidas estrictas de control de infecciones (personal y equipos especiales, uso de guantes y bata) pueden ser necesarios para evitar la transmisión intrahospitalaria. Sin embargo, incluso las soluciones antisépticas están a veces contaminadas por *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* y *B. cepacia*. Es probable que los factores que acortan la estancia hospitalaria y reducen el uso de antibióticos limiten la incidencia de estas infecciones.

PRONÓSTICO

Las infecciones por *P. aeruginosa* muestran una elevada mortalidad, incluso con tratamiento. Se han referido tasas de mortalidad del 30% en la bacteriemia por *P. aeruginosa*.¹⁸ Existen diferencias entre infecciones tratadas de forma apropiada e inapropiada, llegándose incluso a duplicar las tasas de mortalidad cuando se utilizan antibióticos inadecuados (de ordinario, para cepas multiresistentes). Por otro lado, las infecciones por *P. aeruginosa* se asocian a prolongación de la hospitalización y mayores costos médicos. La pérdida de visión es una grave consecuencia de la infección oftálmica. Es probable que, en los próximos años, la resistencia antibiótica asociada a *P. aeruginosa* siga suponiendo una enorme carga en cuanto a vidas humanas y a recursos económicos.

Las infecciones por *S. maltophilia* se asocian a una mortalidad de hasta el 37% si no son debidamente tratadas. La melioidosis se asocia a una tasa de mortalidad del 14% en Australia y de hasta el 40% en países del Sudeste Asiático cuando se aplica tratamiento. Afortunadamente, las notificaciones de muermo son muy infrecuentes en humanos. La mortalidad por muermo cuando se aplica tratamiento es del 40 al 50%. *B. cepacia* muestra preferencia por pacientes de FQ y a menudo, en dichos pacientes, los síntomas afectan de manera negativa al pronóstico global. Por otro lado, *B. cepacia* parece tener un efecto negativo sobre los trasplantes. De hecho, en pacientes que presentan «síndrome cepacia», la supervivencia es inusual. Es más, muchos centros de trasplantes no apoyan el trasplante cuando se identifica *B. cepacia*, debido a la gravedad del pronóstico asociado a la infección en el período posterior al trasplante.



Bibliografía de grado A

- A1. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3. CD010121.
- A2. Chetchotisakd P, Chierakul W, Chaowagul W, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-sulfamethoxazole plus doxycycline as oral eradication treatment for melioidosis (MERTH): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383:807-814.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

291

ENFERMEDADES CAUSADAS POR LOS GÉNEROS ACINETOBACTER Y STENOTROPHOMONAS

KEITH S. KAYE Y ROBERT A. BONOMO

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ACINETOBACTER

DEFINICIÓN

Organismo patógeno

Las diferentes especies de *Acinetobacter* son bacterias aerobias gramnegativas de forma cocobacilar y, generalmente, descritas como aeróbicas, no fermentadoras de galactosa, de cultivo no difícil, no móviles, catalasa-positivas y oxidasa-negativas. Singular entre los diferentes patógenos, el aspecto de *Acinetobacter* visualizado con tinción de Gram depende en buena medida del ciclo vital de cada especie. En las fases iniciales de crecimiento, *Acinetobacter* presenta aspecto bacilar y, en la fase estacionaria, adquiere su característica apariencia cocobacilar. Su definición como «inmóvil» está cuestionada.

En el contexto del presente capítulo, las especies de *Acinetobacter* tratadas son *A. baumannii* y las del complejo *A. baumannii-calcoaceticus*. Una lista representativa de las especies de *Acinetobacter* se expone en la e-tabla 291-1. Los métodos moleculares utilizados para identificar y clasificar el género *Acinetobacter* se enumeran en e-tabla 291-2.

EPIDEMIOLOGÍA

Las especies de *Acinetobacter* colonizan muchas de las superficies corporales y producen infección prácticamente en todos los sistemas orgánicos.¹ En consecuencia, existen numerosos síndromes clínicos asociados a infección por *Acinetobacter*. Las infecciones más comunes son respiratorias (neumonía), circulatorias (bacteriemia), urinarias, de heridas, cutáneas y de tejidos blandos y quemaduras, osteomielitis secundaria a traumatismos y meningitis.² En general, la infección afecta solo a enfermos críticos,

inmunodeprimidos y con traumatismos. Recientemente se han descrito infecciones por *Acinetobacter* en pacientes extrahospitalarios sin problemas médicos significativos.

Durante la última década, en EE. UU., *Acinetobacter* ha pasado de ser un patógeno hallado sobre todo en unidades de cuidados intensivos (UCI) a afectar a pacientes ingresados en otras dependencias hospitalarias, en centros de asistencia a largo plazo^{3,4} y en personal militar herido en combate en Oriente Medio. En conjunto, las características diferenciadoras de la infección por *Acinetobacter* spp. son escasas, salvo en lo que respecta, en ciertas ocasiones, a las manifestaciones cutáneas. La frecuencia de dicha infección es a menudo mayor en invierno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Neumonía

Debido a la colonización de la orofaringe y los tubos de traqueostomía en pacientes con respirador, las vías respiratorias superiores son la localización más común de la infección por *Acinetobacter*. Los dos síndromes respiratorios más característicos asociados a infección por *Acinetobacter* son la neumonía extrahospitalaria (NEH) y la neumonía asociada a la asistencia sanitaria (NAAS).⁵ En regiones tropicales de China y el resto de Asia, Australia y el Pacífico sur, la NEH por *Acinetobacter* se identifica con frecuencia creciente. En ciertas áreas, la incidencia supera el 15%. Se han publicado informes que destacan el surgimiento de *Acinetobacter* como causa común de NEH en China Occidental. En Arabia Saudí, *Acinetobacter* es el organismo patógeno más habitual, asociado a neumonía asociada a respirador (NAR) de desarrollo tardío o recurrente en UCI de adultos.

Los trastornos concomitantes habituales que predisponen a NEH por *Acinetobacter* son principalmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema), nefropatía, diabetes mellitus y alcoholismo.⁶ La NEH por *Acinetobacter* parece asociarse a mayor incidencia de bacteriemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y muerte (en algunas publicaciones, las tasas de mortalidad son $\geq 50\%$). Los motivos de estas presentaciones fulminantes aún no se conocen. En casos aislados, la NEH por *Acinetobacter* se manifiesta con consolidación y múltiples abscesos pulmonares.

En un número mayor de ocasiones, *Acinetobacter* spp. causa neumonía a pacientes con factores de riesgo para contraer microorganismos resistentes a los antimicrobianos, a menudo productores de NAR. En EE. UU., los microorganismos de *Acinetobacter* son una causa principal de NAR. La NAAS por *Acinetobacter* presenta un espectro clínico sensiblemente similar al de las neumonías por gramnegativos (infiltrados bilaterales, derrame pleural, cavitaciones, hipoxemia y bacteriemia). La mayoría de los casos se dan en pacientes con respirador. Los principales factores asociados a NAAS por *Acinetobacter* son ventilación mecánica, exposición previa a antibióticos, ingreso en la UCI, cirugía y enfermedad pulmonar subyacente. El principal problema que complica la neumonía hospitalaria por *Acinetobacter* es el aislamiento frecuente de cepas resistentes a múltiples fármacos (RMF) y, en ocasiones, extremadamente resistentes a fármacos (ERF). Cuando los aislamientos son RMF o ERF, las opciones terapéuticas son limitadas y las complicaciones se presentan con rapidez.^{7,8} La NAAS por *Acinetobacter* RMF se ha asociado a mayor duración de la hospitalización y de la mortalidad, aunque ciertos estudios han registrado resultados similares en comparación con controles equiparados por gravedad de la enfermedad y duración del ingreso en la UCI.

Bacteriemia

La infección del torrente circulatorio por *Acinetobacter* se debe con frecuencia a infección de catéteres intravenosos (bacteriemia asociada a catéter venoso central [BACVC]) o es secundaria a NAAS por *Acinetobacter*. Menos asiduamente, las infecciones de heridas inducen, asimismo, bacteriemia. En la mayoría de los estudios, la mortalidad asociada a infección circulatoria oscila entre el 15 y más del 50%.

Infección urinaria

Las infecciones urinarias son predominantemente producidas por bacilos gramnegativos intestinales y rara vez se deben a especies de *Acinetobacter*. Las sondas vesicales permanentes se han mencionado como el principal riesgo de infección urinaria (cistitis y pielonefritis) por *Acinetobacter*.

Infecciones de heridas, quemaduras, piel y tejidos blandos

En numerosos estudios clínicos realizados hasta la fecha, las infecciones de heridas traumáticas o postoperatorias y las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) son las más comunes entre las debidas a *Acinetobacter*. El motivo más probable de ello es la combinación de uso de antibióticos, colonización y presencia de tejidos alterados o desvitalizados. El espectro de infección comprende desde celulitis hasta fascitis necrosante.

Como consecuencia de brotes de infección por *A. baumannii* entre personal militar que sirvió en Irán o Afganistán, han aumentado las notificaciones de infecciones graves de heridas y de IPTB por este patógeno. Las IPTB necrosantes asociadas a *A. baumannii* afectan a pacientes con trastornos concomitantes (p. ej., traumatismos, cirrosis) y van acompañadas a menudo de bacteriemia. La infección por *Acinetobacter* se ha hecho cada vez más habitual en ingresados en unidades de quemados, en las que en ocasiones se registran brotes que afectan a toda la unidad. La resistencia a múltiples fármacos y la presencia de otros patógenos a menudo complican el tratamiento. La mayoría de los



FIGURA 291-1. Celulitis causada por *Acinetobacter baumannii*. Se registra un característico eritema en piel de naranja, con vesículas asociadas que pueden confluir para formar ampollas no hemorrágicas. (Tomado de Guerrero DM, Perez F, Conger NG, et al. *Acinetobacter baumannii*-associated skin and soft tissue infections: recognizing a broadening spectrum of disease. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010;11:49-57.)

casos requieren desbridamiento quirúrgico y se origina una sustancial mortalidad. Por otro lado, el uso de catéteres venosos centrales y de nutrición parenteral total es más común en pacientes con IPTB. Las IPTB asociadas a *Acinetobacter* pueden manifestarse con aspecto de piel de naranja, recubierta de minúsculas vesículas (fig. 291-1) y, cuando no se tratan, evolucionan a infección necrosante con ampollas (hemorrágica o no).

Osteomielitis

Los conflictos de Irak y Afganistán fueron el origen de los primeros casos de osteomielitis por *Acinetobacter*. Antes de ellos, solo se registraron casos aislados de osteomielitis durante las guerras de Corea y Vietnam. La mayor parte de los informes iniciales procedentes de Oriente Medio describían osteomielitis de «foco contiguo». Estos pacientes presentaban fracturas abiertas o hueso expuesto, con manifestaciones macroscópicas de infección: purulencia, tejido necrótico o contaminación medioambiental con hueso expuesto; temperatura superior a 38 °C, recuento de leucocitos superior a 12.000/μl y especímenes de *Acinetobacter* identificados en tejido profundo de heridas obtenido intraoperatoriamente. Con frecuencia, estas infecciones requieren múltiples desbridamientos quirúrgicos del tejido necrótico.

Meningitis

La meningitis por *Acinetobacter* se observa ocasionalmente en el entorno postoperatorio neuroquirúrgico, con mortalidad superior al 15-30%. A menudo la infección se asocia a catéteres intraventriculares.⁹ Aunque *Acinetobacter* es causa infrecuente de meningitis extrahospitalaria, su frecuencia es mayor en casos de meningitis intrahospitalaria, en especial en los pacientes con meningitis relacionada con catéter intraventricular permanente.

DIAGNÓSTICO

En la actualidad se conocen unas 50 especies diferentes del género *Acinetobacter*, cuya clasificación e identificación resulta problemática para los profesionales clínicos. Los sistemas automáticos y bioquímicos son en ocasiones imprecisos al identificar las especies de *Acinetobacter*. La introducción de la desorción/ionización láser asistida por matriz con tiempo de vuelo ha facilitado el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Un creciente número de cepas de *Acinetobacter*, resistentes a todos los antibióticos, son a menudo responsables de brotes en grandes hospitales. Estas cepas RMF o ERF son resistentes a tres o más clases de antibióticos. Entre los genes de resistencia hallados en el género *Acinetobacter* hay una amplia diversidad de ellos que codifican β-lactamasas, enzimas modificadoras de amino glucósidos y numerosas bombas de flujo de salida. Aún más problemática resulta la eclosión de cepas ERF de *Acinetobacter* resistentes a carbapenémicos¹⁰ y sulbactam, lo que deja escasas opciones terapéuticas. Por desgracia, también se generan resistencias

a fármacos de «última línea», como los péptidos antimicrobianos catiónicos colistina (polimixina E)¹¹ y su afin, la polimixina B. Lamentablemente, la resistencia a colistina es cada vez más generalizada a medida que los médicos se ven obligados a utilizarla con creciente asiduidad. En entornos hospitalarios, *Acinetobacter* resiste las condiciones de sequedad (deseccación) e incluso se transmite por aerosol/gotículas respiratorias. En combinación con las resistencias, estas características configuran un importante desafío en cuanto al control de las infecciones.

La creciente resistencia ante una amplia diversidad de antimicrobianos complica el tratamiento de las infecciones por *Acinetobacter*. En general, las infecciones provocadas por cepas más resistentes se asocian a peores resultados que las inducidas por cepas más sensibles. Es probable que ello se deba en parte a las limitadas y subóptimas opciones terapéuticas, así como a retrasos en la implantación de un tratamiento antimicrobiano eficaz para infecciones por cepas de *Acinetobacter* RMF y ERF.

Las dosis terapéuticas citadas a continuación dan todas ellas por supuesta una función renal normal y han de ajustarse en función del grado de insuficiencia renal. Si es «sensible», *Acinetobacter* se suele tratar con sulbactam o un carbapenémico. La dosis más habitual de sulbactam (en la formulación de ampicilina-sulbactam en EE. UU.) es de 3 g i.v. cada 6 h. Algunos expertos recomiendan una dosis más alta de ampicilina-sulbactam (3 g i.v. cada 4 h). Los regímenes carbapenémicos más usados son 500-1.000 mg de imipenem i.v. cada 6 h o 500-1.000 mg de meropenem i.v. cada 8 h. Algunos expertos recomiendan dosis más altas de meropenem (1 g i.v. cada 6 h o 2 g i.v. cada 8 h). Conviene extremar la cautela, pues la sensibilidad al imipenem no siempre se traduce en sensibilidad al meropenem, y la sensibilidad a la ceftacídima no siempre significa que se pueda utilizar la cefepima. Los aminoglucósidos suponen una opción para combatir las infecciones del tracto urinario y, en principio, las sistémicas. Por desgracia, la presencia de metiltransferasas ribosómicas limita el uso de la plazomicina.

El abordaje de la infección por *Acinetobacter* ERF constituye un verdadero reto.¹² Tigeciclina (100 mg en dosis de carga, seguidos de 50 mg i.v. cada 12 h) y minociclina (200 mg i.v. o p.o. inicialmente, seguidos de 100 mg i.v. o p.o. cada 12 h) presentan actividad *in vitro* adecuada contra numerosas cepas de *Acinetobacter* ERF. Algunos expertos recomiendan dosis de mantenimiento superiores de tigeciclina (100 mg i.v. cada 12 h) y minociclina (200 mg i.v. o p.o. cada 12 h). Estos fármacos son apropiados para tratar las IPTB, aunque las bajas concentraciones séricas y la falta de experiencia clínica en el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* RMF y ERF en monoterapia hacen que se deban evitar en su mayor parte en el tratamiento de infecciones invasivas, como la bacteriemia y la neumonía. En ocasiones no queda más opción que utilizar tigeciclina, ya que puede ser el único recurso con actividad *in vitro* contra cepas infectivas de *Acinetobacter*. La eravaciclina, una nueva fluorociclina sintética, podría desempeñar cierto papel frente a *Acinetobacter* spp., ya que sus CMI son mejores.

Las infecciones invasivas por cepas ERF como bacteriemia, neumonía e infecciones de heridas profundas a menudo se tratan con polimixinas, sean estas colistimetato sódico (CMS, también llamado colistina) o polimixina B. El CMS debe administrarse con dosis de carga de 300 mg de actividad de colistina base, seguidos de dosis de mantenimiento de 150-180 mg de actividad de colistina base cada 12 h con los ajustes subsiguientes de la dosis (según la función renal) de acuerdo con las guías publicadas.¹³ Para la polimixina B, se administra una dosis de carga de 2,5 mg/kg × 1 i.v., seguida de 2,5-3 mg/kg/día por infusión i.v. continua o en dosis divididas cada 12 h infundidas durante 60 min.¹⁴

A menudo los médicos tratan las infecciones invasivas por *Acinetobacter* ERF mediante combinaciones de antibióticos, aunque se carece de datos controlados prospectivos que constaten superioridad del tratamiento combinado. Los fármacos combinados a menudo con polimixina comprenden rifampicina (10 mg/kg/día, sin superar los 600 mg), imipenem o meropenem, sulbactam (ampicilina-sulbactam), tigeciclina o minociclina y aminoglucósidos. No obstante, en los ensayos controlados, ni la rifampicina ni el meropenem aportaron un beneficio clínico mensurable a la monoterapia con colistina para tratar infecciones graves por MDR o XDR de *Acinetobacter*.¹⁵ La utilidad de la terapia combinada en la prevención de resistencias a la polimixina durante el tratamiento sigue estando en cuestión. Se necesitaría un ensayo clínico prospectivo que incluyera un análisis genotípico de las cepas infectantes de *Acinetobacter* para abordar el impacto del tratamiento combinado en la aparición de resistencias. Además, aún no se ha demostrado el beneficio de la colistina en aerosol.

El principal efecto adverso del tratamiento con polimixinas es su nefrotoxicidad.¹⁵ Los actuales avances han mejorado nuestro conocimiento sobre la farmacocinética, la farmacodinámica y la posología de las polimixinas, aunque se trata de un ámbito de desarrollo incipiente y en continuo cambio. El interés por el uso de antioxidantes (p. ej., ácido ascórbico) para prevenir la nefrotoxicidad está creciendo, pero no se han realizado estudios controlados y aleatorizados con un poder adecuado.

En la meningitis por *Acinetobacter*, el tratamiento consiste en meropenem intravenoso (2.000 mg cada 8 h) más administración intraventricular/intratecal de un aminoglucósido (gentamicina o amikacina, según las sensibilidades). La gentamicina intraventricular/intratecal se administra en dosis de 4 g una vez al día cada 1-3 días hasta que se produzca mejora clínica y microbiológica. La amikacina puede reemplazar a la gentamicina, en dosis de 30 mg una vez al día, si es necesario. Para meningitis por *Acinetobacter*, la colistina o la polimixina B deben complementarse con administración intraventricular o intratecal de colistina 10 mg/día o polimixina B 5-10 mg/día.

PREVENCIÓN

Prácticas de prevención de la infección como higiene de manos, precauciones de contacto, mantenimiento de la limpieza ambiental y aplicación adecuada de antimicrobiano ayudan a prevenir la diseminación hospitalaria de *Acinetobacter*. Durante los brotes, puede ser necesario distribuir a los pacientes en cohortes y asignar personal específico a la asistencia de cada una de ellas, a fin de controlar la diseminación. Para prevenir la colonización y la infección por *Acinetobacter*, es aconsejable retirar a los pacientes todos los dispositivos permanentes, incluidos catéteres vasculares y tubos endotraqueales.

PRONÓSTICO

La infección invasiva por *Acinetobacter* se ha asociado a tasas de mortalidad globales con un exceso de un 50% e incrementos en la duración del ingreso en la UCI de 6 días y de más de 14 días en el tiempo de hospitalización total, y los datos indican que la infección es la causa, no un marcador, del pronóstico menos favorable.¹⁶ Las infecciones mortales por *A. baumannii* en pacientes relativamente inmunocompetentes parecen relacionarse con el clado B.¹⁷ Sin embargo, con un tratamiento empírico precoz y apropiado, la mortalidad por infección extrahospitalaria puede ser de tan solo el 11%.¹⁸ En comparación, la infección por cepas RMF y ERF de *Acinetobacter* se correlaciona con aumentos en la mortalidad y el tiempo de hospitalización con respecto a los de las cepas más sensibles.¹⁹

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

DEFINICIÓN

S. maltophilia ha suscitado un significativo interés porque a menudo es RMF, por factores tanto intrínsecos como adquiridos. *S. maltophilia* contribuye notablemente a la morbilidad, no así a la mortalidad, en pacientes inmunodeprimidos.

Organismo patógeno

S. maltophilia son bacterias gramnegativas que requieren metionina para desarrollarse y que, como *Pseudomonas aeruginosa* y las especies del género *Acinetobacter*, no son fermentadoras de lactosa. *S. maltophilia* posee flagelos multitrícos (más de uno con origen en un extremo) y se diferencia de *P. aeruginosa* por ser oxidasa-negativo. Las colonias de *S. maltophilia* aparecen de color amarillo claro o verde lavanda en placas de agar sangre. El microorganismo produce un leve olor similar al del amoníaco que sirve para su identificación preliminar.

En el entorno hospitalario, *S. maltophilia* coloniza superficies inanimadas, como catéteres, líquido intravenoso, abastecimientos de agua y equipo hospitalario en general. El patógeno sobrevive también en desinfectantes de uso hospitalario. Otras fuentes de *S. maltophilia* asociadas a la asistencia sanitaria son líquidos intravenosos contaminados, suministros de agua y hielo hospitalarios, nebulizadores, máquinas de diálisis, circuitos de ventilación, termómetros, analizadores de gases en sangre, bombas de balón intraabdominales y dispositivos de control de presión venosa central o presión arterial.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de contener numerosos genes de resistencia, poco es lo que se sabe sobre la virulencia de *S. maltophilia*. No obstante, son varios los factores de riesgo asociados a la infección que provoca (tabla 291-1). Aunque se considera un microorganismo patógeno predominantemente hospitalario (es el tercer bacilo gramnegativo no fermentador más frecuente de los asociados a asistencia sanitaria), también induce infecciones extrahospitalarias.²⁰ La infección por *S. maltophilia* afecta sobre todo a pacientes inmunodeprimidos (incluidos los afectados por neoplasias malignas hematológicas²¹ y los sometidos a trasplantes de órganos sólidos), ingresados en UCI con ventilación mecánica, pacientes en hemodiálisis con catéteres intravasculares, recién nacidos y afectados por fibrosis quística. La colonización e infección en estos últimos (cap. 83) se ha asociado a reducción de la función pulmonar.

TABLA 291-1 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POR STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

Hospitalización o ingreso en unidad de cuidados intensivos prolongados
Catéteres intravasculares
Dispositivos permanentes
Ventilación mecánica o traqueostomía
Neutropenia o quimioterapia citotóxica
Trasplante de órganos sólidos
Estado de inmunodepresión
Mucositis
Enfermedad maligna
Enfermedad pulmonar crónica (especialmente fibrosis quística y enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Hemodiálisis
Exposición a antibióticos (sobre todo carbapenémicos, cefalosporinas de espectro extendido y fluoroquinolonas)
Exposición a otros pacientes con <i>S. maltophilia</i>

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Vías respiratorias

Las vías respiratorias son la localización más común de los aislamientos hospitalarios de *S. maltophilia*. En EE. UU., los programas de vigilancia indican tasas de cultivo positivo de *S. maltophilia* en pacientes hospitalizados con neumonía de más del 3%. La neumonía hospitalaria por este microorganismo se asocia con frecuencia a cuadros pulmonares significativos, como enfisema, bronquiectasia, trasplante de pulmón u obstrucción intrabronquial. Por otra parte, muchos de estos pacientes reciben ventilación mecánica o antibióticos de amplio espectro o llevan implantados tubos de traqueostomía. En los sometidos a ventilación mecánica a veces es difícil distinguir la colonización y la infección por *S. maltophilia*. Se han notificado casos, muy infrecuentes, de NEH por *S. maltophilia*.

La incidencia de la infección respiratoria por este microorganismo en pacientes con fibrosis quística (cap. 83) es cada vez más frecuente. Es posible que existan vínculos claros con la resistencia a antibióticos antipseudomonas (tobramicina, imipenem, ceftazidima) aplicados a estos pacientes. La infección crónica por *S. maltophilia* se ha relacionado con mayor frecuencia de los agravamientos de la fibrosis quística disminución de la función pulmonar, las hospitalizaciones, la necesidad de trasplantes pulmonares y la mortalidad. No queda claro si *S. maltophilia* guarda una eventual relación causal con mal pronóstico o si es un mero indicador de enfermedad subyacente grave.²²

Infección del torrente circulatorio y endocarditis

La bacteriemia puede ser de origen respiratorio, urinario o gastrointestinal, aunque es debida más habitualmente a infección de un dispositivo intravascular permanente. En muchos casos, salvo en los asociados a catéteres intravenosos, la vía de acceso no es aparente. Los pacientes inmunodeprimidos con catéteres intravasculares permanentes, incluidos los afectados por procesos malignos hematológicos, están expuestos a riesgo particularmente elevado de BACVC por *S. maltophilia*. En estos casos, la retirada del catéter infectado es un importante componente del abordaje terapéutico. Ocasionalmente, un reservorio ambiental o un acceso vascular contaminado se asocian a presencia de bacteriemia. Los consumidores de drogas por vía intravenosa están expuestos a riesgo singularmente elevado de infección de las válvulas protésicas por *S. maltophilia*. En el caso de la endocarditis, se han referido resultados favorables con antibioterapia, aunque también se ha recurrido a cirugía.

Infección urinaria

Aunque *S. maltophilia* se aísla a menudo de muestras de orina en pacientes con sondas urinarias permanentes, el papel de este microorganismo como patógeno en este contexto no está claro.

Meningitis

Los casos de infección del sistema nervioso central por *S. maltophilia* se notifican raras veces. Se trata de casos generalmente asociados a dispositivos en el sistema nervioso central o con neurocirugía previa.

Infección de piel y tejidos blandos

S. maltophilia puede aislarse a partir de heridas postoperatorias, aunque su papel como patógeno en este ámbito no se conoce con exactitud. Si está confirmado, en cambio, que el microorganismo provoca sepsis en heridas por quemadura, manifestada en un síndrome muy similar al ectima gangrenoso (cap. 412) en pacientes oncológicos inmunodeprimidos.

TRATAMIENTO

Tto

De importancia creciente como agente etiológico de infecciones hospitalarias, *S. maltophilia* presenta resistencia intrínseca a numerosos antibióticos.²³ La complejidad de sus genes y mecanismos de resistencia se resumen en la tabla 291-2. La resistencia a imipenem, piperacilina-tazobactam, ceftazidima y aminoglucósidos es común. Aun contando con la significativa resistencia a numerosos fármacos, trimetoprim-sulfametoxazol se mantiene como antibiótico de elección (10-15 mg/kg/día i.v., basados en el componente de trimetoprim). La duración del tratamiento se desconoce, pero suele ser de 7 a 14 días, aunque podría ser mayor en infecciones profundas o endovasculares. En general, se observa una sensibilidad excelente, pero la resistencia a la trimetoprim-sulfametoxazol ha aumentado, en particular entre los pacientes con fibrosis quística. Los estudios *in vitro* indican que la ticarcilina-clavulanato (3,1 g cada 6 h), la minociclina (200 mg seguidos de 100 mg cada 12 h, sin exceder de 400 mg en 24 h), algunas de las fluoroquinolonas (en particular el levofloxacino y el moxifloxacino) y la tigeciclina podrían resultar útiles. Los regímenes a base de polimixina constituyen una alternativa en caso de resistencia a la trimetoprim-sulfametoxazol, pero debe confirmarse la sensibilidad antes de su administración (v. anteriormente los detalles relativos al tratamiento con polimixina). El aztreonam se muestra eficaz frente a cepas con resistencia a β -lactámicos debidas a metalo- β -lactamasas, pero puede dejar de serlo si se coproducen

TABLA 291-2 MECANISMOS DE RESISTENCIA EN *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*

FÁRMACO	MECANISMO DE RESISTENCIA
β-lactámicos, incluido el imipenem	β-lactamasas L1 y L2 Permeabilidad/flujo de salida de membrana externa
Aminoglucósidos	Enzimas modificadoras de aminoglucósidos, transporte

otras β-lactamasas, en particular la β-lactamasa cromosómica L2. Se ha estudiado la posibilidad de añadir el inhibidor de la β-lactamasa avibactam al aztreonam con la idea de preservar la actividad del aztreonam en el marco de la producción de β-lactamasas.²⁴ En ciertos casos, se añadió ceftacídima combinada con avibactam al aztreonam para restablecer la sensibilidad. Se han estudiado varios regímenes combinados frente a las infecciones invasivas por *S. maltophilia*, y se ha demostrado su sinergia, pero se sigue desconociendo su eficacia en entornos clínicos. Los antibióticos inhalados representan una opción terapéutica, pero su eficacia clínica no está todavía clara.

PRONÓSTICO

En pacientes con NAR o bacteriemia por *S. maltophilia* se han referido tasas globales de mortalidad del orden del 60%. La bacteriemia se ha asociado a malos resultados, sobre todo entre pacientes con neoplasias malignas o trastornos inmunitarios graves. La mortalidad referida atribuible a infección invasiva por *S. maltophilia* se sitúa entre el 12 y el 37,5%, aunque la antibioterapia apropiada precoz parece aminorar este porcentaje.

PREVENCIÓN

Las prácticas de control de infecciones estandarizadas, incluyendo la higiene de manos y la minuciosa limpieza medioambiental, ayudan a prevenir la diseminación hospitalaria de *Stenotrophomonas*. Cuando se producen brotes, las precauciones de contacto y, posiblemente, la distribución en cohortes de los pacientes sirve para controlar el contagio.

Grado A**Bibliografía de grado A**

- A1. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57:349-358.
- A2. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:391-400.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

292

INFECCIONES POR SALMONELLA (INCLUIDA LA FIEBRE TIFOIDEA)

JOHN A. CRUMP

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Muchos de los más de 2.500 serotipos (también llamados serovariantes) de la subespecie *enterica* de *Salmonella enterica* infectan a los seres humanos y causan una serie de trastornos clínicos, desde la portación asintomática intestinal hasta una infección intestinal y enfermedad invasiva con complicaciones extraintestinales. La designación de cada serovariedad sigue el nombre de la especie (p. ej., *Salmonella enterica* serovariedad *enterica* Typhimurium) y se abrevia con frecuencia sencillamente como *Salmonella* seguido del nombre de la serovariedad (p. ej., *Salmonella* Typhimurium).

Organismo patógeno

Miembros de la familia Enterobacteriaceae (cap. 289), las salmonelas son bacilos gram-negativos que no forman esporas. Pueden diferenciarse en más de 2.500 serovariedades

por los antígenos somáticos (O), que están compuestos de lipopolisacáridos y son parte de la pared celular, y por los antígenos flagelares (H) y capsulares (Vi). Los serogrupos de *Salmonella* fueron designados tradicionalmente por letras atendiendo a los antígenos O (p. ej., A, B, C1, C2). En consecuencia, el número cada vez mayor de serogrupos obligó a cambiar a una designación numérica. Durante la transición, el serogrupo tradicional basado en letras puede retenerse en corchetes después de la designación numérica (p. ej., O:2 [A], O:4 [B], O:6,7 [C1], O:8 [C2]). Algunas de las serovariedades importantes y sus serogrupos son Typhi (grupo O:9 [D1]), *Choleraesuis* (grupo O:7 [C1]), Typhimurium (grupo O:4 [B]) y Enteritidis (grupo O:9 [D1]). *Salmonella* Enteritidis y Typhimurium son las serovariedades distintas a la tifoidea que causan enfermedad humana con mayor frecuencia. Hoy, el serotipo se infiere a partir de la secuenciación de todo el genoma, y la subdivisión en serotipos –medida útil para las investigaciones epidemiológicas– se suele establecer con métodos de subtipificación molecular o genómica.¹

EPIDEMIOLOGÍA

Salmonella Typhi, *Salmonella* Paratyphi A, *Salmonella* Paratyphi B, *Salmonella* Paratyphi C y *Salmonella* Sendai son únicamente o casi exclusivamente patógenos en humanos, causan principalmente fiebre entérica en vez de diarrea y la transmisión se produce a través del agua o de la comida. Como consecuencia de las instalaciones modernas de tratamiento y eliminación de aguas residuales y de la mejora en las prácticas de seguridad de la alimentación, la fiebre tifoidea y la fiebre paratifoidea se han vuelto poco frecuentes en los países con ingresos altos, pero siguen siendo un problema en países que carecen de unos sistemas sanitarios adecuados y un abastecimiento de agua seguro. Suele haber menos de 500 casos de fiebre tifoidea cada año en EE. UU., principalmente contraídos en el extranjero;² en contraste, se calcula que hay unos 26,9 millones de casos en todo el mundo en 2017.³

Otras serovariedades de *Salmonella* (descritos aquí como *Salmonella* no tifoidea) tienen reservorios en animales de sangre caliente y causan enfermedad en humanos después del consumo de carne o productos animales contaminados, contaminación de productos o agua por heces animales o productos animales, o contacto con animales y sus ambientes. Algunas serovariedades no tifoideas de *Salmonella* aparecen con frecuencia en especies animales particulares y alrededor del 10% de las infecciones por *Salmonella* se atribuyen a una exposición a animales, incluidas las pequeñas tortugas utilizadas como mascotas.⁴ *Salmonella* Enteritidis tiene un reservorio en los pollos y la infección se asocia con frecuencia con el consumo de huevos insuficientemente cocidos y productos aviaros o exposición a polluelos vivos. Una relación así es menos clara en otras serovariedades no tifoideas (p. ej., *Salmonella* Typhimurium). Se estimó que la *Salmonella* no tifoidea transmitida por alimentos causó aproximadamente 1 millón de enfermedades adquiridas en el ámbito doméstico, causantes de 378 muertes en EE. UU. en 2006. En EE. UU., un número desproporcionado de infecciones se da entre los meses de julio y octubre, probablemente por el tiempo cálido. Las infecciones por *Salmonella* son más comunes en los lactantes y los niños menores de 5 años. Se estima que, en 2010, las salmonelas no tifoideas causaron 153,1 millones de enfermedades y 57.000 muertes en el mundo, el 52% de ellas transmitidas a través de los alimentos.⁵

Resistencia antimicrobiana

Las salmonelas se han vuelto cada vez más resistentes a los agentes antimicrobianos, a menudo al adquirir factores de resistencia transmisibles (p. ej., mediados por plásmidos). Las mutaciones de los genes *waaY*, *phoP* y *pmrB* también confieren resistencia a los péptidos antimicrobianos.⁶ Se cree que gran parte de la resistencia a los antimicrobianos en las salmonelas restringidas a los humanos (p. ej., *Salmonella* Typhi) está promovida principalmente por el empleo de antimicrobianos en humanos, mientras que la resistencia antimicrobiana en las salmonelas no tifoideas (p. ej., *Salmonella* Typhimurium) se asocia con el empleo de agentes antimicrobianos en animales de granja. De los microorganismos de *Salmonella* Typhi aislados en EE. UU., de 2008 a 2012, el 10-13% mostraron resistencia a los antimicrobianos de primera línea tradicionales ampicilina, cloranfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol, mientras que el 69% registraron menor sensibilidad a las fluoroquinolonas. Está surgiendo resistencia a las cefalosporinas de espectro ampliado entre *Salmonella* typhi en el sur de Asia, pero sigue siendo rara entre *Salmonella* paratyphi A. Las cepas humanas de salmonelas no tifoideas aisladas en el torrente sanguíneo en EE. UU. entre 2003 y 2013 presentaban con frecuencia resistencia a tres o más clases de antimicrobianos. Además, el 5% de las cepas de salmonelas no tifoideas aisladas en hemocultivos mostraban resistencia a la ceftriaxona, y el 4,5%, al ciprofloxacino.⁷ Los valores críticos de sensibilidad y los criterios de interpretación para la azitromicina se establecieron en 2015, como respuesta a informes sobre salmonelas con concentraciones mínimas inhibitorias elevadas de este antibiótico.

BIOPATOLOGÍA**Etiología**

Las salmonelas se transmiten mediante la ingestión de alimentos o agua contaminados por heces, contacto con animales, sus ambientes y otros fómites y, rara vez, a través de un contacto íntimo con personas infectadas (p. ej., relación oral-anal). La fuente última de contaminación son los seres humanos, o animales gravemente enfermos o que eliminan el microorganismo sin padecer síntomas.

Productos de animales contaminados

La infección por *Salmonella* en los humanos suele producirse por la ingestión de productos alimenticios de animales contaminados, más frecuentemente por huevos, aves de corral y carne. *Salmonella Choleraesuis* se asocia con productos del cerdo, *Salmonella Dublin* con el consumo de carne o leche no pasteurizada del ganado y *Salmonella Enteritidis* con el de aves de corral y sus productos, incluidos los huevos. El material fecal sobre un huevo y otros cuerpos de animales muertos puede diseminarse en los mataderos, como cuando muchos cuerpos de aves muertas se colocan sobre el mismo depósito de agua caliente para eliminar las plumas. Las salmonelas que contaminan los cuerpos pueden multiplicarse a altos niveles si no se refrigera la carne u otros productos animales. Puede producirse la enfermedad humana si tales productos animales son cocidos de modo inadecuado o si los utensilios u otros alimentos crudos se contaminan de modo cruzado durante la preparación. Una amplia gama de alimentos puede verse contaminada con heces de animales o humanas desde la producción en la granja hasta el consumo en el hogar. Está aumentando el número de notificaciones de brotes de infecciones por *Salmonella* debidos a la contaminación por heces de animales o humanas durante la producción.⁸ Se han producido brotes de infección por *Salmonella* a partir de quesos, helados, verduras, frutas, zumos y brotes de alfalfa.

Alimentos y agua contaminados

Contaminación por animales de compañía

Las infecciones por *Salmonella* pueden contraerse después de la contaminación de alimentos o agua con las heces de tortugas, polluelos, patos, pájaros, perros, gatos y otras muchas especies de animales.

Contaminación por seres humanos

También puede contraerse la infección por *Salmonella* al comer alimentos o al beber agua contaminada por seres humanos que los eliminan en las heces y que no se han lavado las manos de modo apropiado. La infección se ha diseminado por la vía fecal-oral en niños, por enema contaminado y por instrumentos de fibra óptica, por preparaciones diagnósticas y terapéuticas elaboradas con productos de animales o insectos (p. ej., extracto pancreático, colorante carmín) y por la contaminación intencionada o no intencionada de barras de ensaladas en restaurantes. Se pueden producir brotes de salmonelosis en pacientes institucionalizados, que probablemente son más propensos al desarrollo de infecciones por *Salmonella* por tres razones. Primera, en las poblaciones institucionalizadas hay una mayor prevalencia de enfermedades de base que disminuyen los mecanismos de defensa del huésped frente a las salmonelas, como los trastornos de acidez gástrica y de motilidad intestinal; segunda, el empleo de agentes antimicrobianos reduce la flora intestinal protectora; y tercera, puede ser más probable que el alimento de la institución preparado en grandes volúmenes se contamine que las comidas de preparación individual. Los brotes en guarderías y residencias de ancianos registran los mayores índices de letalidad (> 5%).

Contacto con animales y sus ambientes

Tanto los animales sanos como enfermos pueden albergar y eliminar *Salmonella*. La transmisión de *Salmonella* desde animales y sus ambientes a los humanos se produce principalmente por la vía fecal-oral. Las pieles y la saliva de los animales albergan con frecuencia organismos fecales y puede producirse la transmisión cuando las personas miman, tocan, alimentan o son lamidos por animales. También se ha asociado la transmisión con ropa de cama, revestimiento de suelos, barreras, otras superficies ambientales, ropas y zapatos contaminados por animales. El contacto con terneros, tortugas y otros reptiles, roedores y aves de corral de corta edad y sus ambientes se ha asociado con brotes de infección por *Salmonella*. Los humanos pueden infectarse también cuando los animales se ponen en contacto con su alimento o agua. Las infecciones pueden prevenirse mediante la educación, la supervisión del contacto con animales, la provisión y promoción de instalaciones para el lavado de manos y la separación de las áreas de manipulación y consumo de alimentos de los entornos animales.

Contacto con personas infectadas

Un estrecho contacto con personas que eliminan *Salmonella* es una fuente ocasional de infección. Se ha documentado la transmisión entre personas que manipulan heces (p. ej., los padres que cambian los pañales de un lactante infectado) y se asocia con ciertas prácticas sexuales (p. ej., relación oral-anal).

Biopatología

Después de la ingestión de los organismos, la probabilidad de que se desarrolle la infección, así como su gravedad, se relaciona con la dosis, la virulencia de la cepa de *Salmonella* y con el estado de los mecanismos defensivos del huésped. Por lo general, se requieren inóculos al menos de 10^2 a 10^3 bacterias para producir infección clínica en un huésped normal. Unos inóculos mayores se asocian con una mayor gravedad de la enfermedad, mientras que unos inóculos más pequeños tienen una mayor probabilidad de dar lugar a un estado transitorio de portador intestinal. El ácido gástrico sirve como mecanismo de defensa del huésped al destruir muchos de los organismos ingeridos, y la motilidad intestinal es también probablemente otro mecanismo de defensa del huésped. Cuando hay una disminución o ausencia de la acidez gástrica (como en lactantes y personas mayores; después de gastrectomía, vagotomía o gastroenterostomía; o cuando se administran

fármacos que reducen la acidez gástrica), o una disminución de la motilidad intestinal (como la derivada del empleo de fármacos que reducen el peristaltismo), unos inóculos mucho menores pueden producir infección, y esta tiende a ser más grave.

La administración de agentes antimicrobianos antes de la ingestión de salmonelas puede reducir de modo acusado el tamaño del inóculo necesario para producir infección, presumiblemente al reducir la concentración de la flora intestinal protectora.

Aunque cualquier serovariedad de *Salmonella* puede producir cualquiera de los síndromes por *Salmonella* (estados de portador asintomático transitorio, enterocolitis, fiebre entérica, bacteriemia y estado de portador crónico), cada serovariedad tiende a asociarse con ciertos síndromes con una frecuencia mayor que con otros. Por ejemplo, *Salmonella Anatum* suele causar infección intestinal asintomática, mientras que *Salmonella Typhimurium* causa generalmente enterocolitis. *Salmonella Choleraesuis* tiene una mayor tendencia a producir bacteriemia (a menudo con infección metastásica) que infección asintomática o enterocolitis, y algunas serovarietades tales como *Salmonella Typhi* y *Salmonella Paratyphi A* tienen una mayor probabilidad de causar fiebre entérica, así como el estado de portador crónico. Afortunadamente, la mayoría de las serovarietades de *Salmonella* son de una patogenicidad relativamente baja para los humanos. Por consiguiente, aunque los productos alimenticios estén comúnmente contaminados, en los grandes brotes tienden a hallarse implicados las serovarietades más virulentas.

Para que la infección ocurra ha de producirse la invasión a través de la mucosa del intestino. Cuando los organismos alcanzan la lámina propia, una entrada de leucocitos polimorfonucleares sirve como mecanismo de defensa del huésped para prevenir la invasión de los linfáticos. Ciertas serovarietades parecen tener una mayor capacidad que otras de invadir los linfáticos y producir posteriormente bacteriemia (p. ej., *Salmonella Choleraesuis* y *Salmonella Dublin*, que comúnmente producen bacteriemia después de una infección intestinal). En el proceso inflamatorio se ven afectados tanto el intestino delgado como el colon.

En el caso de *Salmonella Typhi* y otras causas de fiebre entérica, las salmonelas invaden los fagocitos mononucleares de las placas de Peyer del íleon y los ganglios linfáticos mesentéricos. Ciertas salmonelas intracelulares forman una población no replicativa de microorganismos «persistentes», posible reservorio de infección recidivante. La persistencia intracelular se determina por alteraciones en el entorno vacuolar de las células infectadas. Otras se multiplican intracelularmente y son transportadas a través del sistema linfático y del torrente circulatorio al hígado, bazo, médula ósea y otras partes del sistema reticuloendotelial. Una vez en este, se multiplican intracelularmente en los fagocitos mononucleares y producen las manifestaciones sistémicas de la fiebre entérica. El comienzo de la fiebre se asocia con bacteriemia y la liberación de citocinas (p. ej., factor de necrosis tumoral e interleucinas) de los fagocitos mononucleares. Las úlceras producidas sobre las placas de Peyer son responsables de las manifestaciones intestinales de la fiebre entérica, tales como dolor, perforación y hemorragia.

En la enterocolitis por *Salmonella*, los organismos permanecen localizados en la mucosa intestinal y se produce diarrea como consecuencia de la inflamación producida por los leucocitos polimorfonucleares. Además, pueden producirse heces acuosas, aparentemente como resultado de la secreción de agua y electrólitos por las células epiteliales del intestino delgado en respuesta a una enterotoxina segregada por algunas de las cepas de *Salmonella* o en respuesta a los mediadores tisulares de la inflamación.⁹

Los pacientes con enfermedades que alteran los mecanismos de defensa del huésped parecen tener una mayor frecuencia de infección grave por *Salmonella*. Se ha reconocido una notable asociación entre enfermedades que producen hemólisis y bacteriemia por *Salmonella*. De modo específico, la bacteriemia por *Salmonella* es común en pacientes con trastornos de células falciformes, paludismo y bartonelosis. En efecto, debido a la frecuencia de bacteriemia por *Salmonella* en las enfermedades de células falciformes y a las alteraciones óseas subyacentes en estos pacientes en las que se localizan las salmonelas, estos organismos son la causa más común de osteomielitis en pacientes con trastornos de células falciformes (cap. 154). Puede producirse una bacteriemia prolongada por *Salmonella* en pacientes con esquistosomiasis hepatoesplénica, posiblemente relacionada con la localización en la superficie y en el interior de los esquistosomas intravasculares. Los pacientes con linfoma y leucemia tienen también una mayor propensión al desarrollo de bacteriemia por *Salmonella*. Se ha observado una frecuencia y una gravedad acusadamente mayores de las infecciones por *Salmonella* en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sobre todo en aquellos con un recuento de linfocitos T CD4⁺ inferior a 200 células/μl. La bacteriemia prolongada, recurrente y refractaria por *Salmonella* es común en estos pacientes. Otros factores de riesgo que aumentan la frecuencia y la gravedad de la infección por *Salmonella* son las edades extremas, los estados de inmunodepresión (p. ej., por agentes inmunodepresores), la malnutrición y, probablemente, la diabetes. Las serovarietades no tifoideas de *Salmonella* son una de las causas principales de infección del torrente circulatorio adquirida en la comunidad en el África subsahariana, en donde los niños menores de 3 años y los adultos infectados por el VIH se llevan la principal carga de enfermedad invasiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Estado de portador intestinal asintomático

El estado de portador intestinal asintomático puede ser consecuencia de una infección inaparente (que es la forma más común de infección por *Salmonella*) o puede seguir a la enfermedad clínica (en cuyo caso el paciente se convierte en portador convaleciente).

El estado de portador suele autolimitarse en varias semanas a meses, y la prevalencia de coprocultivos positivos disminuye rápidamente en el tiempo. Al año, menos del 1% de los portadores sigue teniendo coprocultivos positivos. La principal excepción es *Salmonella Typhi*; aproximadamente el 3% de los infectados excreta el organismo de por vida. Las mujeres y los hombres de edad avanzada son los que tienen una mayor probabilidad de convertirse en portadores crónicos de *Salmonella Typhi*, relacionado con la presencia de afeción de las vías biliares, especialmente cálculos. Es probable que un paciente que haya tenido salmonelas en heces durante 1 año (portador crónico) se convierta en portador de por vida, y el reservorio estaría localizado en el árbol biliar, generalmente en cálculos de la vesícula biliar. Los pacientes con infección por *Schistosoma haematobium* se hallan predispuestos a convertirse en portadores urinarios crónicos de salmonelas.

Enterocolitis

Después de un período de incubación, que suele ser de 12 a 48 h, la enfermedad comienza de modo súbito con dolor abdominal cólico y diarrea. En ocasiones los pacientes tienen náuseas y vómitos, pero no suelen ser prominentes o persistentes. La diarrea puede ser acuosa y de un volumen grande o pequeño. Las heces pueden contener moco y en ocasiones son sanguinolentas. Hay leucocitos polimorfonucleares en las heces. La diarrea puede ser ligera o intensa, con hasta 20 a 30 deposiciones al día. La fiebre se halla presente en la mayoría de los pacientes y las temperaturas pueden alcanzar 40 °C o más. El abdomen es doloroso a la palpación. Puede haber bacteriemia transitoria y se observa sobre todo en lactantes, personas de edad avanzada y en personas con alteración de los mecanismos de defensa.

Los síntomas mejoran por lo general en un período de días, y la fiebre no dura más de 2 a 3 días y la diarrea no más de 5 a 7 días. Sin embargo, estos síntomas pueden persistir en ocasiones hasta 14 días. Se observa una enfermedad más grave en la malnutrición, enfermedad inflamatoria intestinal e infección por el VIH. Después de la enterocolitis puede producirse una artritis reactiva en hasta el 7% de los casos, especialmente en los que tienen el fenotipo HLA-B27.

Fiebre entérica

La fiebre entérica está producida por *Salmonella Typhi* (fiebre tifoidea), *Salmonella Paratyphi A, B y C* (fiebre paratifoidea) y otras serovariedades. En ocasiones sigue inmediatamente a una enterocolitis clásica causada por el mismo organismo. El síndrome se caracteriza por fiebre mantenida prolongada y puede asociarse con bradicardia relativa, esplenomegalia, manchas de color rosa y leucopenia.

El tratamiento aborta el curso de la enfermedad. A continuación, se expone una descripción de la enfermedad sin tratamiento. Después de un período de incubación de 5 a 21 días (por lo general, 7-14 días) aparecen fiebre y malestar, a menudo asociadas con tos. Una pequeña proporción de pacientes puede tener diarrea durante el período de incubación. La fiebre tiende a elevarse de modo escalonado durante los primeros días hasta 1 semana y luego se vuelve sostenida, por lo general 39,4 a 40 °C o más. Se observa una relativa bradicardia en hasta la mitad de los pacientes. Puede haber apatía, confusión, *delirium* e incluso psicosis. Asimismo, puede producirse distensión abdominal, dolor y dolor a la palpación en la primera semana y asociarse con diarrea o estreñimiento; estos síntomas son generalmente más pronunciados durante la segunda semana de la fiebre. La mayoría de los pacientes tiene dolor a la palpación abdominal durante el curso de la enfermedad.

En aproximadamente el 30% de los pacientes se desarrollan manchas de color rosa en el abdomen o en el tórax (o ambos) hacia el final de la primera semana o durante la segunda semana de la fiebre. Estas lesiones maculopapulares de color salmón pálido son sutiles y pueden ser difíciles de ver, sobre todo en los pacientes de piel oscura. Se puede cultivar *Salmonella* de biopsias por sacabocado de estas lesiones. En aproximadamente la mitad de los pacientes hay hepatoesplenomegalia. En aproximadamente el 20% de los pacientes hay leucopenia y neutropenia. Son comunes los resultados anómalos en las pruebas de función hepática.

Después de 2 semanas de enfermedad se puede observar en aproximadamente el 5% de los pacientes las complicaciones graves de hemorragia y perforación intestinales que se relacionan con la necrosis de las placas de Peyer. Estas perforaciones pueden requerir tratamiento quirúrgico y médico y pueden producirse incluso en un paciente tratado con antimicrobianos. La perforación intestinal es la primera causa de muerte por fiebre entérica.

La enfermedad se suele resolver al final de la cuarta semana en un paciente no tratado. Puede producirse recidiva tanto en los pacientes tratados como no tratados, pero la enfermedad es más leve que en el episodio original.

Rara vez tiene lugar algunas de las siguientes complicaciones: pancreatitis, colecistitis, endocarditis infecciosa, meningitis, neumonía, absceso hepático o esplénico, orquitis o infección focal en virtualmente cualquier localización.

Bacteriemia

Los pacientes con bacteriemia por *Salmonella* suelen manifestar fiebre y escalofríos con una duración de días a semanas. Los síntomas gastrointestinales son infrecuentes, pero en algunos pacientes la bacteriemia por *Salmonella* sigue a la clásica enterocolitis. Otros síntomas son inespecíficos, como malestar, anorexia y pérdida de peso. Es común la infección metastásica en huesos, articulaciones, aneurismas (sobre todo de la aorta abdominal), meninges

(principalmente en lactantes), pericardio, espacio pleural, pulmones, válvulas cardíacas, quistes, miomas uterinos, neoplasias malignas y otras localizaciones. Con frecuencia los coprocultivos son negativos a salmonelas, pero los hemocultivos son positivos.

Aunque cualquier serovariedad de *Salmonella* puede producir bacteriemia, *Salmonella Dublin*, *Salmonella Choleraesuis*, *Salmonella Heildeberg*, *Salmonella Oranienburg*, *Salmonella Panama* y *Salmonella Sandiego* se asocian con una mayor probabilidad de bacteriemia.¹⁰

La bacteriemia por *Salmonella* se produce con mayor frecuencia en lactantes, en ancianos y en pacientes con enfermedades asociadas con hemólisis (p. ej., enfermedades de células falciformes, paludismo, bartonelosis), infección por el VIH, linfoma, leucemia, histoplasmosis diseminada y quizá lupus eritematoso sistémico.¹¹ Es común la localización en huesos en pacientes con enfermedades de células falciformes (cap. 154). En África, los síntomas habituales de la enfermedad invasiva por salmonelas no tifoideas, que se observan sobre todo en pacientes con infección por el VIH, paludismo y malnutrición, consisten en fiebre, hepatoesplenomegalia y síntomas respiratorios; muchas veces, no se aprecian síntomas de enterocolitis.

Puede producirse una bacteriemia prolongada por *Salmonella*, con una duración de meses, en pacientes con esquistosomiasis hepática. En pacientes con infección por el VIH puede producirse bacteriemia recurrente por *Salmonella*, que puede ser difícil de curar con agentes antimicrobianos.

DIAGNÓSTICO

Aunque la enterocolitis por *Salmonella* es una enfermedad invasiva, el diagnóstico diferencial incluye todas las causas de diarrea aguda, incluidas las bacterias invasivas como *Campylobacter jejuni*, especies de *Shigella*, *Escherichia coli* invasiva, *Yersinia enterocolitica* y *Vibrio parahaemolyticus*; bacterias toxigenas tales como *Vibrio cholerae*, *E. coli* enterotoxígeno, *E. coli* enterohemorrágica (p. ej., *E. coli* O157:H7), *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* y *Clostridium difficile*; virus y protozoos tales como *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* y especies de *Cryptosporidium*. Las causas de diarrea por bacterias invasivas, *E. coli* enterohemorrágica y la infección por *C. difficile* se asocian también con leucocitos polimorfonucleares en las heces, mientras que las causas de bacterias toxígenas (aparte de *C. difficile* y *E. coli* enterohemorrágica), virus y protozoos generalmente no lo hacen. Las causas bacterianas toxígenas de diarrea distintas a *C. difficile* y *E. coli* enterohemorrágica no producen fiebre.

El coprocultivo es definitivo para el diagnóstico de la enterocolitis por *Salmonella*, pero cuando se dispone de los resultados del coprocultivo la mayoría de los pacientes se están recuperando. Cada vez se utilizan más pruebas diagnósticas diferentes al cultivo, pero, para obtener aislados (destinados a estudios de salud pública), a veces se necesitan los resultados positivos de *Salmonella* en el cultivo. Por lo general, una extensión de heces teñida demuestra la presencia de leucocitos polimorfonucleares. Los estudios serológicos son de escaso valor clínico en la enterocolitis por *Salmonella*, pero pueden ser de utilidad en estudios epidemiológicos. Los laboratorios clínicos utilizan cada vez más métodos ajenos al cultivo, incluidos los diagnósticos moleculares (basados en paneles múltiples) a partir de muestras de heces.

El diagnóstico diferencial de la bacteriemia por *Salmonella* incluye prácticamente todas las causas de fiebre, infecciosas y no infecciosas, incluida la bacteriemia causada por otros organismos. El diagnóstico queda demostrado por el aislamiento del microorganismo de la sangre o de otra localización normalmente estéril.

El diagnóstico diferencial de la fiebre intestinal es amplio y depende en parte de la región del mundo en la que se contrajo la infección. Todas las causas de fiebre prolongada se encuentran en el diagnóstico diferencial e incluyen endocarditis infecciosa, tuberculosis diseminada, brucelosis, tularemia, infección por *Mycoplasma pneumoniae*, infecciones rickettsiósicas, fiebre Q e infecciones virales tales como la mononucleosis infecciosa. Dependiendo del área geográfica donde se adquirió, enfermedades tales como el paludismo, absceso amebiano hepático y la leishmaniasis visceral también entran en el diagnóstico diferencial.

El mejor modo de demostrar el diagnóstico de la fiebre entérica es por el aislamiento del microorganismo de la sangre, heces o médula ósea.¹² Durante la primera semana de la enfermedad los hemocultivos son positivos en aproximadamente el 90% de los pacientes, pero la positividad del cultivo disminuye durante las 2 semanas siguientes a menos del 50% en la tercera semana de la enfermedad. Por lo general, los coprocultivos son negativos durante la primera semana, pero son generalmente positivos en la tercera semana. Los cultivos de médula ósea proporcionan el mayor rendimiento, y hasta el 95% de ellos son positivos, y se deberán considerar en los casos sospechosos con hemocultivos negativos. Los cultivos de médula ósea pueden ser positivos incluso después de varios días de tratamiento antimicrobiano, cuando los hemocultivos se han vuelto negativos. Los urocultivos y los cultivos de las biopsias por sacabocado de las manchas rosas pueden ser también positivos. La prueba del filamento para obtener muestras de bilis del duodeno ha proporcionado también cultivos positivos.

El recuento de leucocitos en sangre periférica suele ser normal, pero la leucopenia, que se da en aproximadamente el 20% de los casos, puede ser sugestiva de fiebre entérica. Por lo general hay leucocitos en las heces.

La prueba de Widal y otras pruebas serológicas que detectan anticuerpos séricos frente a *Salmonella Typhi* se ven limitadas por los inconvenientes en cuanto a sensibilidad

y especificidad y rara vez proporcionan información útil para dirigir el tratamiento del paciente. La reacción en cadena de la polimerasa y otras técnicas moleculares carecen de sensibilidad para el diagnóstico a partir de la sangre y de otras muestras, pero se han utilizado para determinar la serovariedad de *Salmonella* de los aislados bacterianos.

TRATAMIENTO

Tto

Enterocolitis

El enfoque primario del tratamiento de la enterocolitis por *Salmonella* es la reposición de líquidos y electrolitos. Fármacos con efectos antiperistálticos tales como loperamida o difenoxilato con atropina pueden aliviar los espasmos, pero deben ser utilizados de modo restrictivo porque pueden prolongar la diarrea.

La enterocolitis por *Salmonella* es autolimitada y no suele estar indicado el tratamiento antimicrobiano, excepto quizá en los grupos de pacientes en alto riesgo de enfermedad invasiva. Según las descripciones, el tratamiento con antimicrobianos tiene escaso efecto sobre el curso clínico y, en algunos estudios, ha prolongado la duración de la excreción de *Salmonella* por las heces. Además, la mayoría de los pacientes ha mejorado en el momento en que se aíslan salmonelas u otros patógenos bacterianos de las heces.

Las fluoroquinolonas son activas frente a la práctica totalidad de los patógenos bacterianos que causan diarrea (incluidas salmonelas), excepto frente a *C. difficile* y muchos *Campylobacter*. Por tanto, es razonable utilizar las fluoroquinolonas en los pacientes con sospecha o conocimiento de enterocolitis por *Salmonella* gravemente enfermos y con sospecha de tener bacteriemia. El umbral para el tratamiento antimicrobiano disminuye también en los que tienen un mayor riesgo de enfermedad grave (p. ej., lactantes, personas de edad avanzada, pacientes con enfermedad de células falciformes e individuos con inmunodepresión). Como ejemplo, se ha utilizado de modo generalizado el ciprofloxacino, 500 mg cada 12 h por vía oral o 400 mg cada 12 h por vía intravenosa durante 3-5 días o hasta la defervescencia. Constituye una alternativa una cefalosporina de espectro extendido como la ceftriaxona. En presencia de diarrea con sangre macroscópica se debe suspender el tratamiento antimicrobiano hasta que haya sido eliminada la posibilidad de infección por *E. coli* O157:H7 porque el tratamiento antimicrobiano puede aumentar la frecuencia del síndrome urémico hemolítico.

Otros agentes, como amoxicilina y trimetoprim-sulfametoxazol, han sido también ampliamente utilizados en adultos gravemente enfermos. Sin embargo, muchas cepas de *Salmonella* son resistentes en la actualidad a estos agentes.

Fiebre entérica

En todo el mundo ha aparecido resistencia a los agentes antimicrobianos de primera línea tradicionales (ampicilina, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol) entre las salmonelas causantes de fiebre entérica. En consecuencia, se prefiere en la actualidad los agentes antimicrobianos alternativos.

Las fluoroquinolonas siguen siendo los antibióticos preferidos para tratar la fiebre entérica en muchas regiones del mundo, pero la resistencia se ha tornado tan frecuente en otras zonas que, por sistema, se emplean otros antimicrobianos. Las fluoroquinolonas se pueden administrar por vía oral y tienen una elevada biodisponibilidad, se concentran en la bilis e intestino y con frecuencia retienen actividad frente a cepas multirresistentes de *Salmonella Typhi* y otras causas de fiebre entérica. Y muy importante, se ha demostrado que las fluoroquinolonas son eficaces en el tratamiento de la fiebre entérica aun en tandas cortas (p. ej., 3-7 días). La proporción de pacientes curados supera el 95% y son infrecuentes las recidivas y el estado de portador fecal crónico después del tratamiento. El ciprofloxacino (500 mg por vía oral dos veces al día) durante 7-14 días ha sido la fluoroquinolona de elección para la fiebre entérica. Si un paciente no tolera el tratamiento por vía oral, se pueden administrar las fluoroquinolonas por vía intravenosa. La sensibilidad reducida y la resistencia a las fluoroquinolonas se refieren con frecuencia creciente en las cepas de *Salmonella Typhi* y *Salmonella Paratyphi*, tanto en EE. UU como en otros países, y se asocian a fracaso terapéutico. Si se sospecha o se confirma cualquiera de ambas, las alternativas son cefalosporinas de espectro extendido (p. ej., ceftriaxona intravenosa) y azitromicina.

Las cefalosporinas de espectro ampliado, como la ceftriaxona, se recomiendan para tratar la fiebre entérica en entornos donde es habitual la resistencia a las fluoroquinolonas y donde se observa poca resistencia a las cefalosporinas de espectro ampliado. La ceftriaxona en dosis de 1-2 g cada 12-24 h en adultos y de 75 mg/kg/día en niños administrada por vía intravenosa o intramuscular durante 10-14 días da lugar a la curación del 95% de los pacientes. En Asia meridional se están produciendo brotes de *Salmonella typhi* muy resistentes a los antibióticos, incluida la ceftriaxona.

Si se demuestra que el aislado de *Salmonella* es sensible por las pruebas de sensibilidad antimicrobiana, se puede considerar la ampicilina, el cloranfenicol o el trimetoprim-sulfametoxazol. La dosis de ampicilina es de 25 mg/kg por vía intravenosa cada 6 h. Se debe sopesar el empleo del cloranfenicol frente al riesgo de toxicidad de la médula ósea. La dosis de cloranfenicol es 50 mg/kg/día por vía oral divididos en cuatro dosis. Puede administrarse el cloranfenicol por vía intravenosa a la misma dosis si no es posible el tratamiento oral. El trimetoprim-sulfametoxazol (4/20 mg/kg por vía intravenosa u oral cada 12 h) se administra durante 10-14 días.

La azitromicina (10 mg/kg/día por vía oral durante 7 días) es eficaz en el tratamiento de los pacientes con fiebre tifoidea no complicada causada por cepas multirresistentes y algunas muy resistentes a los medicamentos. La vía de administración oral la convierte en una elección particularmente atractiva

en los contextos en que sea común la multirresistencia y no sean prácticas, no se disponga de ellas o sean demasiado caras las cefalosporinas de espectro extendido por vía intravenosa. Las enfermedades graves por *Salmonella typhi* muy resistentes a los antibióticos podrían requerir el uso de carbapenémicos.

Con frecuencia los pacientes precisan atención de soporte con solución salina intravenosa, corrección de los trastornos electrolíticos y del desequilibrio acidobásico y, en el marco de la hemorragia intestinal, transfusión de sangre. Si se sospecha perforación, se debe realizar una técnica de imagen abdominal para evaluar la presencia de aire libre. Si parece probable la perforación, se debe efectuar una laparotomía tan pronto como sea posible para repararla. En el marco de una perforación se debe ampliar el tratamiento antimicrobiano para cubrir la flora intestinal. En dos estudios multicéntricos y prospectivos de cohortes internacionales sobre 88 pacientes consecutivos (adultos y niños) sometidos a cirugía por perforación tifoidea gastrointestinal se observaron altas tasas de mortalidad y complicaciones: tasa de mortalidad a los 30 días del 9,1%, infección del sitio quirúrgico del 67% e infección del espacio orgánico del 10,2%.¹³

El tratamiento con esteroides es beneficioso en algunos pacientes con fiebre entérica grave y coma, *delirium* o shock. Se administra dexametasona en dosis de 3 mg/kg inicialmente, seguida de 1 mg/kg cada 6 h durante 48 h. Los esteroides pueden enmascarar los signos y los síntomas de la perforación intestinal y no se deben administrar durante más de 48 h. Se debe evitar el empleo de salicilatos.

Las recidivas de la fiebre tifoidea pueden ser tratadas con el mismo régimen antimicrobiano que en el episodio inicial.

Bacteriemia

Los agentes de elección para tratar la bacteriemia por *Salmonella* son las fluoroquinolonas, como el ciprofloxacino, y las cefalosporinas de espectro extendido, como la ceftriaxona. Las dosis típicas son ciprofloxacino, 400 mg cada 12 h por vía intravenosa, y ceftriaxona, 1-2 g cada 12-24 h por vía intravenosa. Cuando se sabe que las salmonelas son susceptibles se puede utilizar ampicilina, 1 a 2 g por vía intravenosa cada 4-6 h, o trimetoprim-sulfametoxazol, 8 mg/kg/día del componente trimetoprim por vía intravenosa. El cloranfenicol es otra opción. Es necesario realizar las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana por la aparición de infecciones resistentes a las fluoroquinolonas o cefalosporinas de espectro extendido y en algunos casos ambas.

En los casos de bacteriemia mantenida se debe investigar la posibilidad de infección endovascular. En cuanto a la bacteriemia transitoria o bacteriemia sin localización, se continúa el tratamiento durante 7-14 días. Cuando la infección se halla localizada en hueso, aneurismas, válvulas cardíacas y otras diversas localizaciones, se debe administrar tratamiento antimicrobiano durante un período de tiempo mucho más prolongados (p. ej., 6 semanas). Con frecuencia es necesario el drenaje quirúrgico, la eliminación de cuerpos extraños o la resección de un aneurisma para curar la infección localizada. Debe considerarse y tratarse la posibilidad de esquistosomiasis, cuando esté presente, en los pacientes con bacteriemia mantenida por *Salmonella* (cap. 334). Los pacientes con infección por el VIH tienden a experimentar recidivas repetidas después de aplicar ciclos de tratamientos para la bacteriemia por *Salmonella*. En este grupo se recomienda el tratamiento inicial con ciprofloxacino durante 2 semanas o más. Se ha sugerido el tratamiento supresor a largo plazo en los pacientes que experimentan frecuentes recidivas.¹⁴

Portadores

Los portadores crónicos (es decir, > 1 año) de salmonelas distintas a *Salmonella Typhi* son poco frecuentes. Las heces de los portadores convalecientes se vuelven negativas de modo espontáneo en un período de semanas a meses, y no se debe administrar tratamiento. El infrecuente portador crónico de serotipos de *Salmonella* distintos de *Typhi* (generalmente infectado por *Salmonella Paratyphi A, B o C*) puede ser tratado con una fluoroquinolona, amoxicilina o trimetoprim-sulfametoxazol en las dosis listadas más adelante durante 4 a 6 semanas. Los pacientes que experimentan recidivas suelen tener colestropatía (habitualmente por cálculos) y no se curan con el tratamiento antimicrobiano solo. La colestectomía más el tratamiento antimicrobiano puede curar a estos pacientes, pero es dudoso que el estado de portador sea una indicación suficiente para la colestectomía.

Los portadores crónicos de *Salmonella Typhi* pueden ser tratados con ciprofloxacino (500 a 750 mg dos veces al día) durante 6 semanas o con amoxicilina en dosis de 6 g/día en tres o cuatro dosis divididas, más probenecida, 2 g/día en dosis divididas durante 6 semanas. Puede considerarse como régimen alternativo el empleo de trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg dos veces al día) más rifampicina (300 mg dos veces al día) durante 6 semanas. Los pacientes portadores persistentes en orina con infección por *S. haematobium* deben ser tratados con praziquantel antes de intentar la erradicación de *Salmonella Typhi*. En los pacientes portadores crónicos con anomalías anatómicas (como cálculos biliares), se requiere con frecuencia la colestectomía combinada con tratamiento antimicrobiano. En los pacientes portadores persistentes, a pesar de un tratamiento antimicrobiano adecuado y sin una anomalía anatómica identificada, puede considerarse el tratamiento crónico supresor. Los portadores crónicos que no preparan alimentos y que practican una higiene personal adecuada no constituyen generalmente un peligro para la salud pública. Por consiguiente, después de la instauración de unas precauciones de higiene personal apropiadas, en ausencia de datos de que un portador crónico infecte a otras personas, no está indicada probablemente la colestectomía para erradicar el estado de portador.

PREVENCIÓN

El mejor modo de prevenir la infección por *Salmonella* consiste en la protección del abastecimiento de aguas, la prevención de la contaminación fecal durante la producción de alimentos, la cocción y refrigeración de alimentos, la pasteurización de la leche y los productos lácteos y el lavado de las manos antes de preparar los alimentos. Los viajeros deben evitar juiciosamente el consumo de agua no tratada (incluido hielo), verduras crudas y frutas. El alimento debe ser cocinado o pelado y las bebidas se deben hervir, carbonatar o ser embotelladas comercialmente. La presencia generalizada de salmonelas en el reino animal significa que la reducción del riesgo de infecciones por *Salmonella* requiere un planteamiento polifacético.

No hay vacuna contra la infección por *Salmonella* distinta a *Salmonella Typhi*. Los viajeros deben ser vacunados antes de viajar a áreas con fiebre tifoidea endémica.¹⁵ En EE. UU. se dispone de dos tipos de vacunas. Una es la vacuna del polisacárido capsular Vi tifoideo, que se administra como inyección intramuscular única con dosis de refuerzo administradas cada 2 años en caso necesario. Esta vacuna proporciona un grado de protección de grupo frente a la fiebre tifoidea cuando se utiliza a escala poblacional. El otro tipo de vacuna aprobado para la fiebre tifoidea es la vacuna Ty21a viva atenuada por vía oral. Se requiere la revacunación cada 5 años, si está indicada. No debe emplearse la vacuna Ty21a en las personas inmunodeprimidas o en las que reciban antimicrobianos. Ambos tipos de vacunas confieren una eficacia protectora superior al 75%. Hace poco se han desarrollado nuevas vacunas de polisacáridos Vi conjugados con proteínas para su uso generalizado y podrían representar medidas sanitarias sistemáticas alentadoras. ■ La Organización Mundial de la Salud ha precalificado una vacuna antitifoidea Vi conjugada con el toxoide tetánico y la recomienda en dosis única a partir de una edad de 6 meses en países con fiebre tifoidea endémica; no obstante, esta vacuna aún no está autorizada en EE. UU.¹⁶

Las vacunas confieren solo una inmunidad parcial frente a la fiebre tifoidea. Las personas que hayan sido vacunadas deben restringir su alimentación para evitar alimentos y líquidos potencialmente contaminados. Cuando se identifiquen casos de tifoidea importados en EE. UU. se debe notificar a las autoridades sanitarias locales, las cuales monitorizarán los coprocultivos. La fiebre tifoidea contraída en EE. UU. es investigada habitualmente por los departamentos de salud pública para identificar los orígenes potenciales y los portadores crónicos.

PRONÓSTICO

Es infrecuente la mortalidad en los pacientes con enterocolitis por *Salmonella*; los lactantes y las personas de edad avanzada son las que se encuentran en mayor riesgo, y la muerte se produce como consecuencia de deshidratación y de desequilibrio electrolítico. La mortalidad por bacteriemia por *Salmonella* no es infrecuente y la mayoría de los decesos ocurre en los muy jóvenes o viejos, en los malnutridos y en los inmunodeprimidos.

Antes de la llegada del tratamiento antimicrobiano la fiebre tifoidea tenía una tasa de letalidad del 15-20%. Esta tasa ha quedado reducida a menos del 1% en los países industrializados. Sin embargo, el índice de letalidad se mantiene alto en ciertos países en desarrollo. El de *Salmonella* no tifoidea invasiva en África es del orden del 20%. En los pacientes tratados, la temperatura suele volver a la normalidad después de 3-5 días de tratamiento, pero puede llevar más tiempo en los pacientes tratados con cefalosporinas de espectro extendido que en los tratados con fluoroquinolonas y en los infectados por cepas con sensibilidad disminuida a las fluoroquinolonas que son tratados con ciprofloxacino.

En la era preantimicrobiana, el 5-10% de los pacientes que se recuperaban de la fiebre tifoidea tenían recidivas. Estas continuaban ocurriendo en el 10-15% de los pacientes tratados con cloranfenicol, ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol, pero parecen mucho menos frecuente en los tratados con ceftriaxona y fluoroquinolonas (< 5%). La hemorragia intestinal o la perforación se produce en aproximadamente el 5% de los pacientes. Con la perforación se han descrito tasas de letalidad del 10-30%.

Hasta el 3% de los pacientes que se recuperan de una infección por *Salmonella typhi* y salmonelas no tifoideas se convierten en portadores crónicos, es decir, eliminan el patógeno de manera permanente en sus heces. La mayoría de los pacientes infectados de forma persistente muestran inmunocompetencia, y alrededor de dos tercios sufren una diarrea recidivante, o sea, no se encuentran en verdad asintomáticos.¹⁷



Bibliografía de grado A

- A1. Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA, et al. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10. CD004530.
- A2. Arjyal A, Basnyat B, Nhan HT, et al. Gatifloxacin versus ceftriaxone for uncomplicated enteric fever in Nepal: an open-label, two-centre, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:535-545.
- A3. Thompson CN, Karkey A, Dongol S, et al. Treatment response in enteric fever in an era of increasing antimicrobial resistance: an individual patient data analysis of 2092 participants enrolled into 4 randomized, controlled trials in Nepal. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1522-1531.
- A4. Voysey M, Pollard AJ. Seroefficacy of Vi polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine (Typhar TCV). *Clin Infect Dis*. 2018;67:18-24.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

SHIGELOSIS

GERALD T. KEUSCH Y ANITA K. M. ZAIDI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La shigelosis es una infección aguda del intestino grueso debida a cuatro especies del género *Shigella* (*dysenteriae*, *flexneri*, *boydii*, *sonnei*), que se caracteriza por inflamación de la mucosa intestinal y fiebre.¹ La enfermedad clínica varía desde diarrea acuosa hasta sanguinolenta o disentería, un síndrome caracterizado por múltiples deposiciones sanguinolentas diarias de pequeño volumen, retortijones abdominales y tenesmo, es decir, esfuerzo doloroso ante la urgencia de defecación.

Organismo patógeno

El género *Shigella* se compone de bacilos gramnegativos de la familia Enterobacteriaceae y la tribu *Escherichieae*. En rigor, se trata de un patotipo² de *Escherichia coli* (cap. 288), pero el género se continúa separando por razones históricas. De hecho, varios serotipos de *E. coli* causan una enfermedad parecida a la de la *Shigella* y poseen factores de virulencia conservados. *Shigella sonnei* es la especie más común aislada en los países industrializados, y, aunque *S. flexneri* sigue predominando en los países en desarrollo, se observa una propagación mundial continua de *S. sonnei* en las vías de industrialización de Asia, América Latina y Oriente Medio.³ *S. dysenteriae* de tipo 1, responsable de brotes plurianuales en América Latina, Asia y África desde 1969, apenas se ha detectado desde finales de la década de los noventa por razones que se desconocen. *S. boydii* se encuentra sobre todo en el subcontinente indio. Los nuevos serotipos, que en este momento no se identifican con los reactivos de tipificación existentes, siguen evolucionando, y en el futuro podrían contribuir a la carga mundial de la morbilidad de *Shigella*.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

Shigella es patógena para los humanos (y, en ocasiones, para los grandes primates no humanos en cautiverio); no se conoce ningún otro reservorio animal, por lo que la identificación de las fuentes de infección se remonta siempre a un humano infectado. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mantienen cinco bases de datos diferentes sobre infecciones por *Shigella* en EE. UU. y otra sobre resistencia a los antimicrobianos; cada una de ellas arroja estimaciones algo diferentes de la carga de enfermedad. La incidencia de shigelosis confirmada mediante cultivo y debida principalmente a *S. sonnei* (85%) y *S. flexneri* (9 a 10%) ha tendido a disminuir a partir de 1970 (fig. 293-1). La incidencia varía de un año a otro en función del número y la magnitud de los brotes.

La infección por *Shigella* ocurre, según la especie, con un pequeño inóculo –de 10 a 10.000 microorganismos–, lo que explica por qué la shigelosis se transmite tanto de una persona a otra. Los microorganismos se transfieren con facilidad por las heces de una persona infectada a un sujeto susceptible, a menudo directamente de las manos a la boca (transmisión fecal-oral) o indirectamente a través de objetos (fómites) previamente manipulados por la persona infectada.

La mitad de las infecciones por *Shigella* identificadas en EE. UU. se contagian de forma directa de una persona a otra. *Shigella* es la segunda causa principal en este contexto, pero el norovirus la supera ampliamente.⁵ La incidencia de shigelosis es mayor en niños de 0 a 4 años (suele asociarse a las guarderías, donde resulta difícil mantener la higiene) y a continuación en niños de 5 a 9 años. Los menores de 10 años representan en conjunto un tercio de todas las infecciones confirmadas. Las personas mayores que viven en residencias representan otro grupo de alto riesgo debido a la frecuente falta de higiene en estos centros. *Shigella* también se puede transmitir por vía sexual, sobre todo entre hombres que mantienen sexo con hombres (HSH).⁶ La prevalencia de la infección por *S. flexneri* es mayor en este grupo, en comparación con la población general, y se sabe que causa una enfermedad más grave que *S. sonnei*, con diarrea sanguinolenta y disentería incluidas. El brote reciente entre HSH reveló una transmisión coincidente en otro grupo de riesgo no reconocido con anterioridad, las personas sin hogar, cuyo acceso al agua potable y a los alimentos, a los servicios sanitarios básicos y al agua de lavado está muy limitado.⁷

La infección por *Shigella* también se puede transmitir a través de alimentos o agua contaminados. En 2016, *Shigella* era el tercer patógeno más común de la gastroenteritis de origen alimentario en EE. UU., con 2.913 casos confirmados, lo cual representa un aumento del 7% respecto a la media de 2013 a 2015.⁸ Este tipo de exposición suele deberse a un manipulador de alimentos infectado, que presenta muy pocos o ningún síntoma y sigue eliminando el microorganismo en las heces. El resultado es un brote multipersonal o multietatista por una fuente comunitaria, que habitualmente se inves-

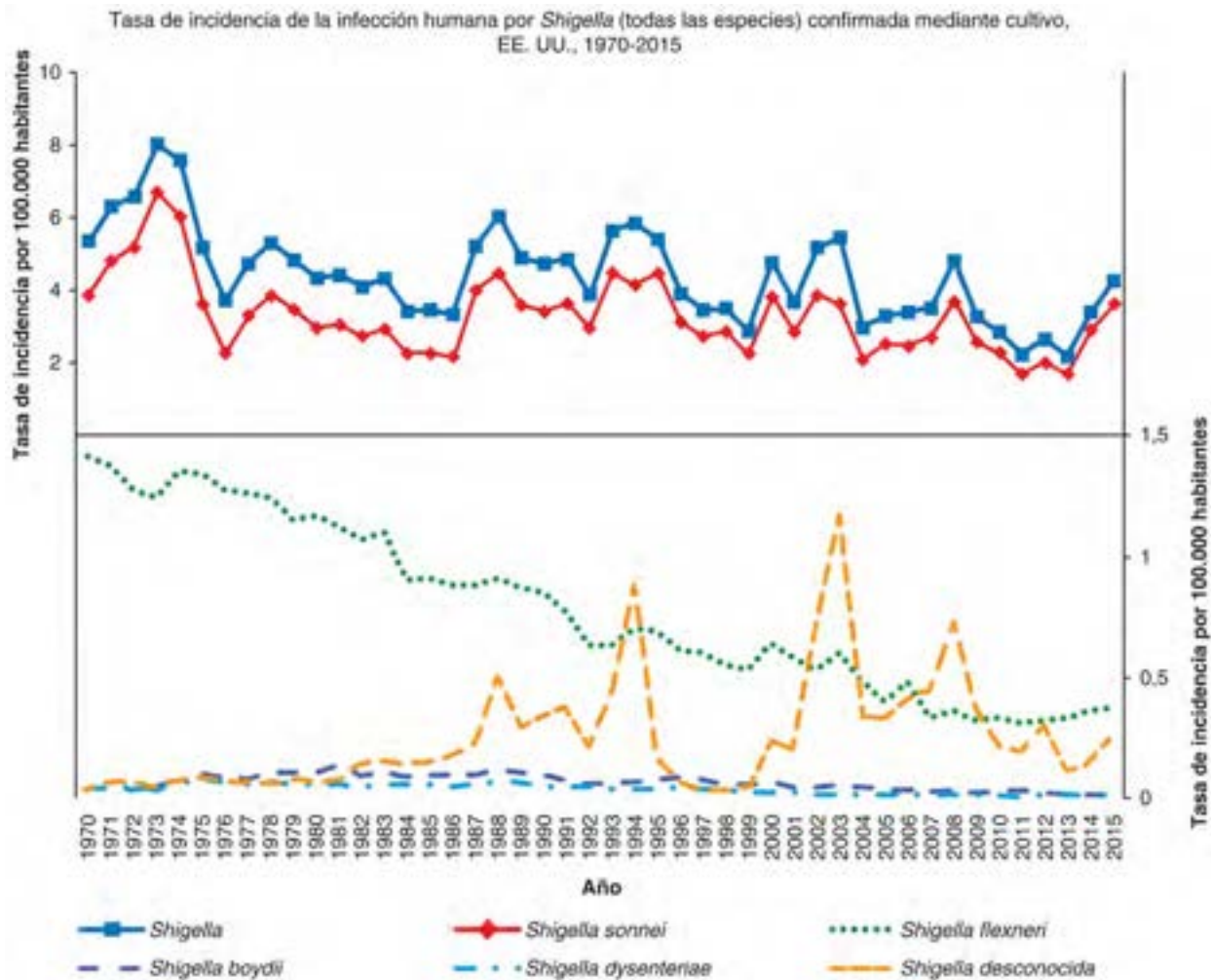


FIGURA 293-1. Tasa de incidencia de la infección por *Shigella* confirmada en el laboratorio y notificada a los Centers for Disease Control and Prevention (todas las especies), EE. UU., 1970-2015. *Panel superior.* Tasas de incidencia de la infección por *Shigella* (todas las especies) y por *Shigella sonnei*. Desde 1970, la tasa de incidencia de la infección por *Shigella* (todas las especies) se ha visto impulsada por la incidencia de la infección por *Shigella sonnei*. *Panel inferior.* Tasa de incidencia de la infección por todas las especies de *Shigella* distintas de *Shigella sonnei*, incluyendo las infecciones por una especie no especificada. La tasa de incidencia de la infección por *Shigella flexneri* ha ido disminuyendo desde la década de los ochenta. Desde mediados de la década de los ochenta, la tasa de incidencia de la infección por una especie no identificada de *Shigella* ha fluctuado, probablemente como consecuencia, al menos en cierta medida, de brotes en los que los laboratorios de salud pública no caracterizaron todas las cepas de *Shigella* asociadas hasta el nivel de la especie. Las infecciones por *Shigella boydii* y *Shigella dysenteriae* son raras en EE. UU.

tiga y cuya causa suele averiguarse. Estos brotes han revelado nuevos vehículos de exposición, por ejemplo, salsa fresca o guacamole preparado en restaurantes. Los brotes de *S. sonnei* de varios países debidos a alimentos frescos contaminados enviados desde África o Asia sudoriental ponen de manifiesto cómo la globalización del suministro de alimentos puede también globalizar la infección por determinadas cepas de *Shigella*. Este hecho reviste implicaciones importantes para la importación de cepas de *Shigella* resistentes a los antimicrobianos (RAM) desde zonas del mundo donde la resistencia a los medicamentos es particularmente alta. La shigelosis entre los HSH también representa un mecanismo documentado para la propagación intercontinental de *Shigella* RAM. La contaminación de piscinas o zonas de baño, casi siempre por niños pequeños portadores del microorganismo que defecan en el agua, puede ocasionar brotes en personas susceptibles de cualquier edad por una fuente comunitaria. Fuera de los brotes, la mayoría de los casos de shigelosis aguda en EE. UU. nunca se notifican, porque el aislado predominante es *S. sonnei*, que da lugar a una enfermedad leve y autolimitada de la que no se realiza ningún estudio microbiológico. Los CDC estiman que cada año se producen unos 500.000 casos de infección por *Shigella* en EE. UU., de los cuales 130.000 se contagian a través de alimentos contaminados. En EE. UU. se notifican solo unas cuantas muertes por shigelosis. La portación asintomática de *Shigella* suele limitarse a unas semanas; pero, como rara vez se hace un diagnóstico etiológico de *S. sonnei*, los portadores convalescentes reanudan a veces sus actividades normales pese a que podrían seguir contagiando la infección.

La shigelosis en las regiones en vías de desarrollo del mundo es una enfermedad muy diferente. El hacinamiento facilita la transmisión de una persona a otra, y la limitada disponibilidad de agua, retretes, higiene doméstica y refrigeración para el almacenamiento de alimentos facilita mucho la contaminación fecal de los alimentos o del agua. Ante la ausencia de letrinas o retretes, la defecación al aire libre sigue siendo habitual y las moscas se dedican a transferir los patógenos a los alimentos o al agua, extendiendo aún más el riesgo por las comunidades. Por esta razón, la transmisión domiciliar de un caso

índice en Bangladés resultó 44 veces mayor que la de una cohorte de contactos domiciliarios de controles emparejados y no infectados.⁹ Según un análisis de la shigelosis de origen alimentario a nivel mundial en 2010, se produjeron 849.468 enfermedades y 2.621 muertes en 61 países de ingresos moderados-altos, y 188.000.000 casos y 64.993 muertes en los 133 países restantes.¹⁰ La creciente prevalencia de *S. sonnei*, menos grave, en todo el mundo, así como de *S. boydii* en el subcontinente indio, y la desaparición de *S. dysenteriae* en los últimos años explicarían en parte la caída estimada del 98% en la mortalidad de la shigelosis en Asia. No obstante, conviene destacar asimismo el papel de otras intervenciones inespecíficas que reducen las muertes por *Shigella*, como la vacuna del sarampión, los suplementos de vitamina A o cinc, la mejora del estado nutricional general o el acceso a una mejor atención primaria y a antibióticos. Así como *S. sonnei* y *S. boydii* suelen causar una infección leve, los niños desnutridos expuestos a un inóculo alto de estos microorganismos pueden contraer una enfermedad grave, incluso mortal, similar a la de *S. flexneri*, incluso si ingresan en el hospital y reciben una atención especializada. Por todo ello, *Shigella* representó la tercera causa de muerte por enfermedades diarreicas en el mundo en 2015; según las estimaciones, ocurrieron 164.300 muertes, un tercio de ellas entre menores de 5 años –la tercera causa principal en este grupo de edad–. El 60% de las muertes se dio en niños de 15 años o mayores en quienes constituyó la principal causa de muerte por diarrea.¹¹

Dado el pequeño inóculo infeccioso, los brotes se producen fácilmente durante emergencias humanitarias complejas, como inundaciones, corrimientos de tierras, terremotos o congregaciones de refugiados en campamentos abarrotados con instalaciones sanitarias precarias. Se han identificado brotes recientes de *S. sonnei* y *flexneri* con resistencia a los antibióticos en campamentos improvisados de Europa para refugiados y migrantes de Siria y países vecinos que huían de la guerra civil.¹²

La incidencia en EE. UU. depende de los brotes, no varía mucho según la estación y se asemeja en ambos sexos. *S. sonnei* es algo más común en las mujeres que en los hombres de 10 a 39 años, presumiblemente por la mayor exposición a niños pequeños infectados,

mientras que la shigelosis grave causada por *S. flexneri* es mucho más frecuente en los hombres que en las mujeres de 20 a 69 años, en particular en los negros,¹³ probablemente debido al contagio entre HSH. En los países en desarrollo, la shigelosis también sucede durante todo el año, aunque pueden aparecer picos estacionales en la estación de las lluvias, cuando los microorganismos procedentes de la defecación al aire libre acaban en fuentes de agua potable, o en la estación seca, cuando escasea el agua para la higiene personal.

BIOPATOLOGÍA

Como consecuencia de los cambios en la expresión de los genes, *Shigella* se torna resistente al pH ácido al multiplicarse en el intestino grueso, lo cual confiere protección a las bacterias durante su tránsito por el entorno ácido del estómago de un nuevo huésped susceptible; así se explica el pequeño inóculo necesario para la transmisión. Una vez sobrepasado el estómago, *Shigella* inactiva los genes de resistencia al ácido y expresa otros genes que le permiten invadir el epitelio huésped del colon a través de complejos mecanismos coordinados.¹⁴ El microorganismo debe franquear dos barreras importantes: en primer lugar, la inhibición competitiva del microbioma intestinal normal del colon por mecanismos aún no aclarados, y, en segundo lugar, la penetración en la capa de moco que recubre las células epiteliales, facilitada por la expresión y liberación de moléculas mucolíticas microbianas. *Shigella* también reduce la producción de péptidos antimicrobianos por parte de la mucosa intestinal, que de otra manera podrían impedir la invasión inicial de las células M que cubren las placas linfoides de Peyer. Las bacterias experimentan a continuación una transcitosis a la lámina propia, donde son ingeridas por los macrófagos e inducen la producción de citocinas inflamatorias, lo cual provoca la muerte de los macrófagos y el reclutamiento y la migración de leucocitos polimorfonucleares hacia y a través de la mucosa. A la rotura de las proteínas de la unión intercelular inducida por *Shigella* se suman las fuerzas migratorias de los leucocitos que abren las uniones herméticas entre las células epiteliales. De este modo, acceden a la membrana basolateral de las células epiteliales del colon muchos más microorganismos luminales que inducen a las células anfitrionas a ingerirlos a través de un mecanismo parecido a la fagocitosis.¹⁵ A continuación, *Shigella* lisa la vesícula fagocítica para adentrarse en el citoplasma y multiplicarse; pese a su inmovilidad, su capacidad para entrecruzar la actina del citoplasma le permite impulsarse hasta la membrana de la célula anfitriona. Allí, por un mecanismo de fagocitosis inducida, se traslada de una célula epitelial a otra. La inflamación y muerte de las células epiteliales anfitrionas invadidas por contigüidad origina ulceraciones de la mucosa y una mayor exudación de sangre y leucocitos hacia la luz del colon y, en última instancia, hacia las heces. Al mismo tiempo, se activan vías de regulación para transmitir señales de alarma que activan el sistema inmunitario innato en células «espectadoras» para confinar a los microorganismos invasores en una zona localizada de daño.

Los determinantes de la virulencia están presentes en un plásmido muy virulento de todas las *Shigella* y también en los serotipos de *E. coli* enteroinvasivos causantes de una enfermedad clínica similar. El plásmido de virulencia codifica las proteínas de un sistema de secreción de tipo III que facilita la transferencia de moléculas microbianas efectoras a la célula anfitriona; estas proteínas manipulan el citoesqueleto de actina de las células anfitrionas simplificando la translocación bacteriana al citoplasma de aquellas. Los mecanismos moleculares, que se han estudiado de manera intensa y parecen cada vez más complejos, están mediados por la participación y la coordinación de múltiples vías de regulación celular dependientes e independientes del calcio. Una vez dentro de la célula epitelial, las respuestas inmunitarias del huésped secuestran a las bacterias. *Shigella* también segrega proteínas que interrumpen las vías de señalización inmunitaria y bloquean las respuestas inmunitarias innatas. La ganancia a corto plazo para el microorganismo es la multiplicación microbiana y su excreción subsiguiente en las heces con la esperanza de encontrar un nuevo sujeto susceptible, pero esos mismos mecanismos actúan en última instancia erradicando los microorganismos en etapas

tardías de la infección, en las que los neutrófilos desempeñan un papel importante para la resolución de la enfermedad al destruir las bacterias y degradar las proteínas de virulencia de *Shigella*. *S. dysenteriae* de tipo 1 y ciertos serotipos de *E. coli* productores de la toxina Shiga (en particular, O157:H7 y otros) también liberan toxinas proteicas similares que inhiben la síntesis de proteínas y causan la muerte celular directa. Esta es una razón importante por la que la infección causada por estos microorganismos suele resultar grave. Las toxinas Shiga desempeñan un papel importante en la patogenia del síndrome urémico hemolítico (SUH; cap. 163), una complicación potencialmente letal, debido a su afinidad con el endotelio vascular de los riñones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por *S. sonnei* o *S. boydii* se manifiestan de manera característica tras un período de incubación de 1 a 3 días en forma de fiebre y diarrea acuosa leve o moderada (tabla 293-1). No causan una deshidratación grave y suelen remitir sin tratamiento específico en 3-5 días. No obstante, si se examinan las heces con el microscopio, se observan leucocitos y eritrocitos, que reflejan la inflamación subyacente de la mucosa. Cuando la inflamación es más intensa, como en el caso de *S. flexneri*, la diarrea acuosa inicial se torna sanguinolenta y en algunos casos evoluciona hacia una disentería, que se caracteriza por la emisión de pequeñas heces mucosanguinolentas muchas veces (de 10 a > 40) al día, retortijones abdominales y tenesmo. Las infecciones más graves obedecen a *S. dysenteriae* de tipo 1 y progresan enseguida de una diarrea acuosa a otra sanguinolenta y a menudo a una disentería franca.

La gravedad de la enfermedad y la variedad de complicaciones de *S. flexneri* y *S. dysenteriae* de tipo 1 explican su importancia como causa de muerte en niños de los países en desarrollo. En esta población puede ocurrir una bacteriemia por la cepa infectante u otra flora entérica, y la inflamación intensa de la mucosa determina un megacolon tóxico. La perforación del colon y la pancelitis son complicaciones raras que en ocasiones requieren intervención quirúrgica. En los niños pequeños, en quienes la fijación mesentérica del colon rectosigmoideo no se encuentra completamente desarrollada, la proctitis intensa genera un mayor esfuerzo para la deposición y un posible prolapso rectal. El aumento rápido de la temperatura puede ocasionar convulsiones en este grupo etario, que se distinguen de las convulsiones febriles características por la mayor edad del niño y la rareza de las convulsiones múltiples. Otras manifestaciones del sistema nervioso central, como la obnubilación, apuntan a una hipoglucemia, debida a una ingesta alimentaria deficiente y una gluconeogénesis inadecuada, o a una hiponatremia, secundaria a la secreción inadecuada de hormona antidiurética. La anorexia es a veces intensa y prolongada y, combinada con el catabolismo continuado de las proteínas musculares del huésped más la producción excesiva de citocinas proinflamatorias y la enteropatía con pérdida de proteínas secundaria a la colitis, da lugar a cierta malnutrición de proteínas y energía que podría evolucionar hacia el kwashiorkor y la muerte (cap. 203). La infección por *S. flexneri* también se asocia a artritis reactiva y otras manifestaciones inflamatorias autoinmunitarias, como tendinitis, conjuntivitis, uveítis, uretritis o eritema nudoso, una constelación común de hallazgos habitualmente denominados artritis reactiva (antes síndrome de Reiter) (cap. 249). Así sucede sobre todo en personas con el antígeno HLA-B27, y podría ser una consecuencia del mimetismo molecular. La infección por *S. dysenteriae* de tipo 1 produce a veces una reacción leucémica asociada a trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, a menudo seguida de SUH (cap. 163) e insuficiencia renal aguda.

DIAGNÓSTICO

Salvo por la frecuencia de fiebre en las infecciones por *Shigella*, la shigelosis que se presenta como diarrea acuosa no se distingue en clínica de muchas otras causas de diarrea acuosa a menos que se realice un examen microscópico de las heces para observar

TABLA 293-1 SÍNDROMES CLÍNICOS Y COMPLICACIONES DE LA SHIGELOSIS

ESTADIO	MOMENTO DE APARICIÓN DESPUÉS DEL INICIO DE LA ENFERMEDAD	SÍNTOMAS Y SIGNOS	ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA
Pródromo	Manifestaciones iniciales	Fiebre, escalofríos, mialgias, anorexia	Ninguna o colitis temprana con respuesta citocínica
Diarrea acuosa	0-3 días	Fiebre, retortijones abdominales, deposiciones sueltas	Colitis leve con leucocitos y eritrocitos fecales
Diarrea sanguinolenta	1-3 días	Deposiciones frecuentes con sangre y moco, retortijones y dolorimiento abdominal, fiebre, anorexia	Colitis con leucocitos y eritrocitos fecales
Disentería	1-5 días	Frecuentes deposiciones de pequeño volumen con sangre, moco y pus; retortijones abdominales fuertes; tenesmo	Colitis más extensa con abscesos en la cripta y ulceraciones de la mucosa
Complicaciones agudas	3-7 días	Convulsiones, obnubilación, bacteriemia, obstrucción del colon, perforación de la mucosa, peritonitis	Colitis grave, ileítis terminal
Complicaciones agudas adicionales debidas principalmente a infección por <i>Shigella dysenteriae</i> de tipo 1	3-7 días	Megacolon tóxico, reacción leucemoide, síndrome urémico hemolítico	Colitis grave, expresión de la toxina Shiga
Síndromes postinfecciosos	1-3 semanas	Artritis reactiva, con o sin uretritis y conjuntivitis	Respuesta inflamatoria autoinmunitaria, más común en sujetos que expresan el antígeno HLA-B27

la presencia de leucocitos y eritrocitos o que la infección se confirme con pruebas microbiológicas o moleculares (CIDT). Los estudios sistemáticos de laboratorio documentan la leucocitosis con muchos «cayados» inmaduros, sobre todo en pacientes con diarrea sanguinolenta o disentería. En el mundo desarrollado, estas presentaciones se deben más veces a una *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC), como el serotipo O157:H7, o *S. flexneri*, y menos veces a *Campylobacter jejuni*, a especies de *Salmonella* no tifoidea, o raramente a *Yersinia enterocolitica* o *Entamoeba histolytica*. En los pacientes tratados con antibióticos recientes, la diarrea sanguinolenta suele obedecer a *Clostridium difficile* (cap. 280). En cambio, en un gran estudio multinacional sobre diarrea pediátrica moderada o grave en países de ingresos bajos y medios, se documentó que *S. flexneri* es la causa de la mayoría de las diarreas sanguinolentas o disenterías y no se detectaron casos de *S. dysenteriae* en las más de 10.000 personas estudiadas.¹⁶ El diagnóstico sindrómico podría no identificar a los sujetos infectados por *Shigella*. En un estudio realizado en Kenia, solo 7 de 63 niños con *Shigella* aislada en las heces sufrían una disentería clínica (sensibilidad del 11%, IC: 4,6-21,6%).¹⁷ El diagnóstico por cultivo no solo tarda días, sino que a menudo subestima la prevalencia. Los falsos negativos pueden obedecer a una mala recogida de las muestras, un retraso en el procesamiento o la falta de utilización de los mejores métodos de cultivo, así como a la administración previa de antibióticos, que podría limitar la detección de organismos aún viables, pero no cultivables. Por el contrario, los resultados de CIDT se obtienen en horas, y por eso las pruebas de diagnóstico mediante captura de antígenos o reacción en cadena de la polimerasa resultan cada vez más atractivas, pero quizá más costosas. En los entornos con recursos escasos, el uso de más de un medio de cultivo selectivo y la obtención de varias muestras aumentará el rendimiento de resultados positivos. El cribado inicial se basa en que las especies de *Shigella* no fermentan la lactosa; luego, se realizan estudios de las colonias lactosa-negativas para detectar la fermentación anaeróbica de la glucosa; la falta de motilidad o de producción de sulfuro de hidrógeno permite distinguir las especies de *Shigella* de las de *Salmonella*. Para el diagnóstico específico se emplean métodos serológicos convencionales con los antígenos O de *Shigella*. Por eso, el cultivo tarda varios días en confirmar los resultados. En el caso de diarrea acuosa leve debida a *S. sonnei*, el paciente suele encontrarse recuperado cuando llegan los resultados del laboratorio, por lo que su utilidad para orientar el tratamiento es mínima. El rendimiento de los cultivos se maximiza cuando solo se estudia a los pacientes con diarrea sanguinolenta o disentería. Los resultados poseen utilidad para la selección del tratamiento empírico y para fines epidemiológicos si se realiza un antibiograma adicional para rastrear la aparición de resistencia a los antibióticos y elegir antibióticos eficaces en los casos indicados.

TRATAMIENTO

Tto

En adultos y niños sanos, la mayoría de las infecciones por *Shigella* causan diarrea leve, sin necesidad de diagnóstico o tratamiento con antibióticos. La evidencia de los ensayos clínicos respalda el uso de antibióticos para tratar la diarrea sanguinolenta o la disentería debida a *Shigella* a fin de disminuir la gravedad de los síntomas y la duración de la fiebre y la diarrea. A lo largo de los años se han utilizado antibióticos sucesivos para tratar las infecciones por *Shigella* debido a la resistencia emergente a los medicamentos, entre ellos la tetraciclina, el cloranfenicol, la ampicilina, la trimetoprim-sulfametoxazol, el ácido nalidíxico, el pivmecillinam, el ciprofloxacino, la azitromicina y la ceftriaxona. Si las cepas son sensibles a los antibióticos, cualquiera de estos antibióticos facilita la curación clínica y microbiológica, pero falta evidencia de alta calidad sobre la superioridad de unos sobre otros. El tratamiento con una dosis única o de duración corta ha resultado prometedor, si bien los datos siguen siendo limitados y se requieren más estudios. De acuerdo con algunos estudios, la cefixima (una cefalosporina oral de tercera generación) es eficaz en los niños, pero no tanto en los adultos, y la amoxicilina resulta menos eficaz que la ampicilina. Los antibióticos no absorbibles, como la furazolidona oral, la rifaximina y la gentamicina, poseen actividad *in vitro* contra *Shigella*, pero se desaconsejan porque el tratamiento óptimo requiere niveles terapéuticos de los fármacos tanto en el compartimiento luminal como mucoso, y estos preparados han mostrado una eficacia variable en el uso clínico. La figura 293-2 ilustra la estrategia de antibioterapia y los medicamentos recomendados para la shigelosis en niños y adultos de entornos con ingresos altos y bajos.

Las opciones terapéuticas para tratar la shigelosis son cada vez más limitadas debido a la resistencia creciente y generalizada tanto en los países de ingresos altos como bajos.¹⁸ En abril de 2017, los CDC emitieron una guía para limitar el tratamiento antibiótico de *Shigella* en EE. UU. a los pacientes inmunodeprimidos o con una enfermedad grave, definida como la que requiere ingreso, o con una enfermedad invasiva o complicaciones.¹⁹ Como la identificación del agente etiológico de la diarrea puede llevar de 3 a 5 días, en estos casos graves se precisa un tratamiento empírico mientras se aguardan los resultados de los cultivos. Los datos locales de sensibilidad deben orientar la selección de los antibióticos y por esta razón se reúne sistemáticamente información sobre la sensibilidad a los medicamentos. El comité asesor de los CDC describe la aparición y propagación de cepas de *Shigella* en EE. UU. con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) elevadas de ciprofloxacino de 0,12 a 1 µg/ml. Los médicos deben saber que, según las normas de laboratorio, estas cepas se podrían calificar como sensibles

al ciprofloxacino y aun así albergar genes de resistencia a las quinolonas que confieren una sensibilidad reducida y determinan un posible fracaso terapéutico o una eliminación prolongada, con lo que aumenta el riesgo de casos secundarios. Por estas razones, los CDC recomiendan que las cepas de *Shigella* con una CMI de 0,12 µg/ml o más no sean tratadas con fluoroquinolonas. Las poblaciones HSH corren más riesgo de albergar cepas resistentes a los antibióticos.

La resistencia se acentúa en los países en desarrollo, donde tanto la carga de infección como el uso de antibióticos son elevados. En consecuencia, la terapia oral de la shigelosis resulta cada vez más difícil y las opciones terapéuticas se limitan mucho. En Asia meridional, la mayoría de las cepas actuales muestran resistencia al ciprofloxacino, y está surgiendo una resistencia rápida a la azitromicina. Es posible que, en un futuro próximo, no dispongamos de antibióticos orales a los que sea sensible *Shigella* y que las infecciones pediátricas comunes adquiridas en la comunidad resulten muy difíciles de combatir. Los CDC y la OMS han declarado hace poco que *Shigella* resistente a los antibióticos supone una grave amenaza para la salud pública y exige nuevas intervenciones.

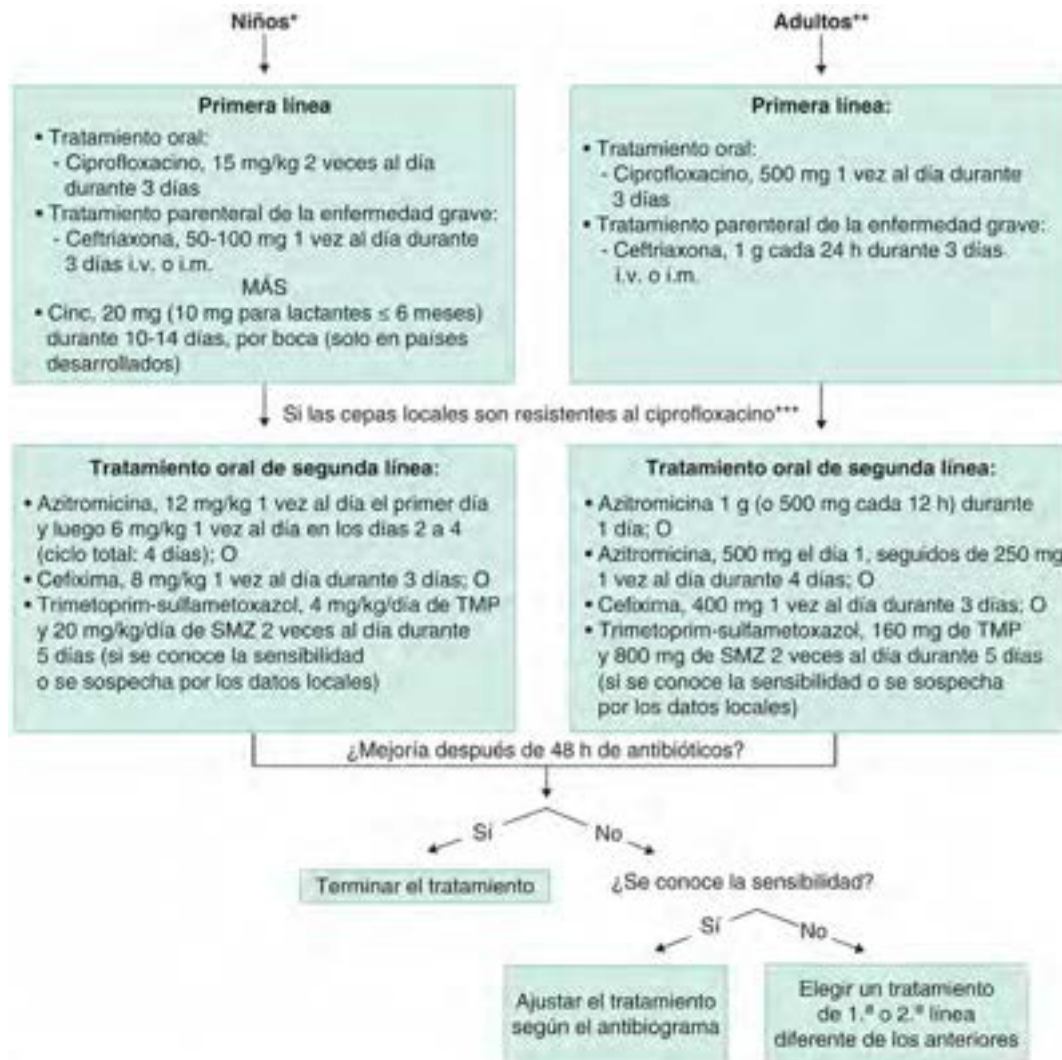
El comité de expertos de la OMS sobre el uso de medicamentos esenciales de 2017²⁰ recomienda en la actualidad que no se administre ningún tratamiento antibiótico ante episodios diarreicos sin sangre ni fiebre, incluidos los causados por *Shigella*. El ciprofloxacino es el antibiótico de primera elección para la diarrea sanguinolenta o la disentería, y la azitromicina, la cefixima y la ceftriaxona constituyen una segunda opción para las cepas resistentes al ciprofloxacino. De todas maneras, en un reciente estudio multinacional de gran alcance, se ha detectado una elevada carga de mortalidad residual en los niños de los países en desarrollo durante los 60-90 días que siguen a la diarrea acuosa aguda moderada o grave; un porcentaje sustancial de esas infecciones se debe a *Shigella*. Se desconoce si el tratamiento empírico de la presunta shigelosis no disenteria con antibióticos en niños con deshidratación o malnutrición grave de los países en desarrollo confiere beneficios para la supervivencia; en un ensayo clínico actual, realizado en varios países, se está evaluando si los menores de 2 años con diarrea acuosa o malnutrición graves de países con una elevada carga de mortalidad infantil podrían beneficiarse del tratamiento empírico con el antibiótico azitromicina.

En la shigelosis grave, la iniciación inmediata de un tratamiento antibiótico eficaz acorta la duración de la enfermedad e induce una mejora más rápida de síntomas como la fiebre, los retortijones y el tenesmo. La evidencia de Bangladés revela que el tratamiento rápido de las infecciones por *S. dysenteriae* de tipo 1 reduce la frecuencia del SUH y quizá otras complicaciones debidas a la inflamación del colon, como el megacolon, la perforación y el prolapso rectal. La ceftriaxona parenteral ha sido más útil en enfermedades graves o resistentes a la medicación, en niños con inmunodeficiencia, incluida la infección por el VIH, o en casos de incapacidad para la toma de medicamentos orales debido a vómitos o a una disminución de la conciencia. No obstante, ello requiere el ingreso hospitalario o la administración y el seguimiento ambulatorios, y ambos reducen el acceso al tratamiento y aumentan su costo. Además, la prevalencia creciente de aislados de *S. flexneri* y *S. sonnei* con β-lactamasa (ESBL) de espectro ampliado que expresan el tipo CTX-M de β-lactamasa—que confiere resistencia a todos los antibióticos β-lactámicos, excepto las cefamicinas y los carbapenémicos—ya está dificultando la consideración de la ceftriaxona como una opción eficaz de tratamiento.

En las infecciones más graves, complicaciones como la hipoglucemia o la hiponatremia se pueden tratar con una solución glucosada o salina adecuadas administradas por vía intravenosa, pero los pacientes precisan una vigilancia por personal clínico formado. La colitis con megacolon tóxico y la perforación intestinal representan problemas difíciles y se asocian, sobre todo, a enfermedad por *S. dysenteriae* de tipo 1. Para corregir el prolapso rectal en los niños, la mucosa debe mantenerse húmeda con una solución salina hasta que se pueda proceder a la reducción manual. No obstante, dada la reciente desaparición de la enfermedad por *S. dysenteriae* de tipo 1, la frecuencia de estas complicaciones también está disminuyendo. La anorexia prolongada y las respuestas catabólicas en la shigelosis obligan a prestar una atención especial a la rehabilitación nutricional, sobre todo en niños desnutridos de países en desarrollo, donde la dieta suele ser deficiente. Incluso si después de la infección se ingieren dietas adecuadas con proteínas y una densidad energética idóneas, la reposición de las reservas de nutrientes puede tardar 4 veces más que lo que dura la enfermedad clínica y no siempre se obtiene la recuperación nutricional completa antes de que surja la siguiente infección; todo ello causa un deterioro nutricional mayor. La administración de cinc se asocia con un beneficio clínico discreto, que incluye una menor duración de los síntomas, así como una incidencia posterior más reducida de diarrea. En las guías de la OMS se recomienda la administración de suplementos de cinc a todos los niños con diarrea en entornos con recursos limitados, donde la carencia de cinc es habitual.

Pueden aparecer convulsiones, de ordinario autolimitadas; las demás complicaciones neurológicas responden al control de líquidos y electrolitos y a la corrección de la hipoglucemia y la hiponatremia. La artritis reactiva es un problema mayor, porque supone una respuesta autoinmunitaria, sobre todo de personas genéticamente susceptibles por la positividad del antígeno HLA-B27. La artritis destructiva crónica puede exigir la utilización de antiinflamatorios no esteroideos, esteroides o inhibidores de las citocinas inflamatorias, además de un tratamiento antibiótico eficaz para erradicar el microorganismo causante, así como un tratamiento médico continuo.

Parte de la evidencia apunta que los antiperistálticos están contraindicados en la shigelosis, sobre todo en los casos de diarrea sanguinolenta o disentería



*El comité de expertos de la OMS sobre el uso de los medicamentos esenciales (2017)¹⁹ actualmente no recomienda ningún tratamiento antibiótico para los episodios de diarrea no sanguinolenta ni febril, incluidos los causados por *Shigella*.

**Los CDC recomiendan limitar el tratamiento antibiótico de la shigelosis a los pacientes inmunodeprimidos o con enfermedad grave –definida como la que requiere ingreso– o con enfermedad invasiva o sus complicaciones.¹⁸

***Los CDC recomiendan no tratar con fluoroquinolonas las cepas de *Shigella* con una CMI de 0,12 µg/ml o más alta.

FIGURA 293-2. Tratamiento de la shigelosis.

de niños pequeños, porque estos medicamentos pueden enlentecer el peristaltismo y prolongar el contacto entre microorganismos y mucosa, lo cual potencia la invasión microbiana, el daño anatomopatológico y la gravedad, incluido el megacolon tóxico.

PREVENCIÓN

La higiene personal (en particular, el lavado de manos después de manipular pañales de niños infectados y antes de preparar los alimentos), la evacuación sanitaria de las heces y la protección de los alimentos y las fuentes de agua contra la contaminación microbiana resultan esenciales para limitar la propagación de la shigelosis. La prevención de la propagación en las guarderías representa un problema particular, porque cuesta mucho que los niños pequeños no exploren constantemente su mundo, se contagien las manos con las bacterias y se lleven los dedos o los fómites contaminados a la boca. En estos entornos, es imprescindible que los adultos responsables de los niños observen una buena higiene personal y supervisen el lavado de manos de los niños. El jabón y el agua bastan, pero los desinfectantes de manos funcionan y pueden resultar más cómodos. En los entornos sin jabón, para fregar se puede mezclar el agua con arena o ceniza. Se ha recomendado mantener a los niños infectados lejos de la guardería hasta que se negativicen sus heces, si es que se han tomado cultivos, o separar a los niños recién infectados de los susceptibles, pero se trata de una medida costosa y difícil de lograr.

La higiene domiciliaria en el contexto de un caso índice, incluido el lavado frecuente de las manos, la precaución en la eliminación de los pañales o la ropa interior sucios, la limpieza periódica de la zona donde se recogen estos con un desinfectante como Lysol y las precauciones en la preparación de alimentos ayudan a limitar la propagación dentro del hogar. Todas estas medidas resultan más difíciles de aplicar en entornos con recursos limitados y sin acceso al agua para la higiene, por no hablar del agua potable para beber o cocinar, retretes o letrinas con un mantenimiento adecuado, capacidad para adquirir desinfectantes o refrigeración para almacenar alimentos.

Las vacunas, en particular frente a las especies más virulentas, resultarían útiles. Sin embargo, a pesar de los grandes esfuerzos y progresos realizados, no se ha desarrollado ni aprobado una vacuna segura y eficaz para uso general.²¹ El diseño de las vacunas contra *Shigella* ha costado debido a la multitud de especies y serotipos, los conocimientos insuficientes de la inmunidad y la protección cruzada, la falta de un modelo animal fidedigno y el escaso interés comercial. En EE. UU., las poblaciones a las que se podría recomendar una vacuna contra *Shigella* son los viajeros o el personal militar que se despliega en lugares de alto riesgo. En los países con ingresos bajos, una vacuna multivalente con amplia protección frente a *S. flexneri* y *S. sonnei*, las dos especies de *Shigella* más frecuentes en los últimos 20 años, resultaría sumamente útil, porque la shigelosis sigue representando una parte importante de la mortalidad anual debida a las enfermedades diarreicas. De acuerdo con nuestros conocimientos actuales de la inmunidad en la shigelosis, la inmunidad específica del serotipo es la más importante. Las preparaciones candidatas a vacunas orales vivas atenuadas probablemente resulten

más útiles para los viajeros y el personal militar desplegado en zonas de alto riesgo; por desgracia, las vacunas que con más eficacia inducen inmunidad también han sido las más reactógenas, y han causado fiebre y a menudo diarrea leve en los receptores. En los niños de zonas endémicas, las vacunas actuales en desarrollo clínico se basan en células enteras muertas,²² conjugados de antígenos (proteína) O y lipopolisacáridos (LPS) y subunidades. Las vacunas conjugadas de nueva generación contra LPS parecen las más prometedoras. A menos que se identifiquen antígenos protectores comunes, la estrategia de vacunación más probable se basará en una combinación de antígenos específicos del serotipo de las cepas de *Shigella* más prevalentes y con protección cruzada. El perfeccionamiento de los modelos de exposición humana a *Shigella* permitiría quizá acelerar el desarrollo de la vacuna frente a *Shigella*.

PRONÓSTICO

La infección por *S. sonnei* y la mayoría de los casos de infección por *S. boydii* son leves y autolimitados y no dejan secuelas. La infección por *S. flexneri* o *S. dysenteriae* responde al tratamiento adecuado con antibióticos. Cuando el tratamiento no surte efecto, se debe sospechar una cepa resistente a la medicación u otro agente etiológico. En algunos casos, la shigelosis grave con pancolitis se ha diagnosticado por error como una enfermedad inflamatoria del intestino. Esto podría convertirse en un desastre si el paciente es tratado con esteroides. Así como el tratamiento precoz y eficaz de la *S. dysenteriae* de tipo 1 reduce el riesgo de complicaciones, como el SUH y probablemente el megacolon y la perforación intestinal, el 25% de quienes sufren un SUH tendrán alguna deficiencia renal permanente, y un pequeño porcentaje evolucionarán hacia una insuficiencia renal terminal. Dada la naturaleza autoinmunitaria de la artritis reactiva, asociada de ordinario con *S. flexneri*, el tratamiento precoz podría no prevenir su aparición, pero podría mitigar su gravedad. La infección por un serotipo de *Shigella* suele inducir una inmunidad duradera a la reinfección con la misma cepa, pero el sujeto mantendrá la susceptibilidad frente a otras cepas y serotipos antigénicamente distintos.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Christopher PR, David KV, John SM, et al. Antibiotic therapy for Shigella dysentery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8. CD006784.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

294

BRUCELOSIS

EDSEL MAURICE T. SALVANA Y ROBERT A. SALATA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La brucelosis, conocida anteriormente como fiebre de Malta o fiebre ondulante, es una enfermedad zoonótica causada por bacterias del género *Brucella*. La infección humana, que se caracteriza por manifestaciones variadas, se adquiere por contacto directo, ingestión o inhalación. La mayoría de las enfermedades se contraen por la ingestión de productos lácteos no pasteurizados o carne poco cocinada. La infección ocupacional suele ocurrir por inhalación o por contaminación de las heridas y las mucosas expuestas. La transmisión de persona a persona sucede, pero pocas veces. La brucelosis sigue suponiendo una importante carga económica y de salud pública en muchos países a pesar de los avances en su detección, tratamiento y prevención. En las regiones con brucelosis endémica, la enfermedad sigue surtiendo efectos deletéreos de gran alcance tanto en los seres humanos como en los animales.¹

Organismo patógeno

Brucella es un pequeño coccobacilo gramnegativo aeróbico, inmóvil, no encapsulado ni esporulador de crecimiento lento. *Brucella abortus* (ganado bovino, bisontes, alces), *B. suis* (cerdos, jabalíes incluidos), *B. melitensis* (ovejas, cabras y camellos) y *B. canis* (perros) son las especies que más infectan a los humanos. El análisis genético revela un alto grado de homología entre las diferentes especies a pesar de los distintos huéspedes preferidos, y los factores de virulencia varían entre y dentro de las especies. La secuenciación del genoma completo permite distinguir mejor los genotipos y proporciona indicios del origen geográfico del microorganismo.²

EPIDEMIOLOGÍA

Etiología

Brucella abortus suele asociarse a una enfermedad esporádica leve o moderada. Las infecciones por *B. suis* y *B. melitensis* se asocian a complicaciones supurativas o incapacitantes y siguen a veces una evolución prolongada. La infección por *B. canis* tiene un inicio insidioso, recidiva con frecuencia y sigue un curso crónico, pero relativamente leve. Dos especies marinas, *B. pinnipedialis* (focas) y *B. ceti* (marsopas y delfines) causan neurobrucelosis en humanos. *Brucella microti* (rata común, zorro rojo) muestra mucha patogenicidad, pero no se han notificado casos de infección humana. Otras especies de *Brucella* con patogenicidad humana, conocida o potencial, son *B. inopinata* (infección de implantes mamarios), *B. ovis* (infección ovina; ningún caso humano) y *B. neotomae* (infección de roedores; ningún caso humano). BO2, una especie propuesta y estrechamente emparentada con *B. inopinata*, ha producido un caso humano de neumonía destructiva crónica. Dada su patogenicidad y su viabilidad durante el almacenamiento a largo plazo, las especies de *Brucella* constituyen agentes potenciales de bioterrorismo.³

Incidencia y prevalencia

Cada año se notifican a la Organización Mundial de la Salud (OMS) más de 500.000 casos de brucelosis desde 100 países. La infección por *B. melitensis* es la causa de la mayoría de los casos diagnosticados, principalmente en la región del Mediterráneo, América Latina, el golfo Árabe, China y el subcontinente indio. La infección por *B. abortus* ocurre en todo el mundo, pero se ha erradicado con eficacia de la mayoría de los países de Europa septentrional y occidental, Japón e Israel. *B. suis* se encuentra en EE. UU., América del Sur y el sudeste de Asia. La infección por *B. canis* se produce en América del Norte, América del Sur, Japón y Europa central. Se han notificado altas tasas de seropositividad para *Brucella* en las comunidades africanas con rebaños de ganado y consumidoras de leche no pasteurizada, y es probable que la brucelosis africana no diagnosticada represente una carga importante de infección. A los viajeros que regresan de países endémicos y a los inmigrantes de estas regiones se les sigue diagnosticando brucelosis en países con una prevalencia baja o sin endemias.

La brucelosis de los animales es una infección crónica que puede persistir toda la vida. Los programas eficaces de lucha contra la brucelosis animal han disminuido de manera drástica la brucelosis humana en EE. UU., desde más de 6.000 casos en 1947 hasta menos de 140 casos al año a partir desde 1993. Texas, California, Arizona y Florida fueron los estados que comunicaron la mayoría de los casos en 2010 (<https://www.cdc.gov/brucellosis/resources/surveillance.html>). La infección por *Brucella* en EE. UU. se debe sobre todo al contacto directo con animales o sus secreciones entre grupos de alto riesgo, como trabajadores de mataderos, granjeros, trabajadores de lecherías y veterinarios. Los trabajadores de laboratorio que manipulan animales infectados o cultivos de *Brucella* también corren riesgo. Más de la mitad de los casos notificados se asocian al procesamiento de carne, sobre todo en las «áreas de matanza». Muchos casos de infección por *B. abortus* en veterinarios obedecen a la exposición accidental a vacunas vivas (que resultan patógenas para los humanos) utilizadas para inmunizar al ganado. Las infecciones humanas en cazadores de jabalíes ocurren de manera esporádica. La leche de cabra y el queso importados de México (sin pasteurizar)⁴ constituyen una fuente importante de infección por *B. melitensis*. La brucelosis contraída en el extranjero podría no dar síntomas hasta el retorno del viajero. Se ha documentado la transmisión de persona a persona en 45 casos a través de una vía sexual, la lactancia materna, transfusiones de sangre, trasplantes de médula ósea o exposiciones nosocomial y perinatal.⁵ La brucelosis en el embarazo se ha asociado a abortos espontáneos, anomalías congénitas e infecciones neonatales. La brucelosis infantil, que afecta sobre todo a escolares, representa entre el 3 y el 10% de todos los casos notificados en todo el mundo. La incidencia de la brucelosis humana guarda vínculos epidemiológicos con las complicaciones graves del embarazo.⁶

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

Tras penetrar en las células epiteliales de la piel, la conjuntiva, la faringe, el intestino o el pulmón humanos, los microorganismos *Brucella* inducen una respuesta inflamatoria retardada (hasta 48 h) en los sujetos no expuestos con anterioridad, que se caracteriza por una infiltración de leucocitos polimorfonucleares en el foco infeccioso. *Brucella* es ingerida por las células dendríticas, los neutrófilos y los macrófagos de los tejidos, y estos se propagan luego a los ganglios linfáticos regionales. Si se desbordan las defensas del huésped dentro de los ganglios linfáticos o la carga de la infección es alta, le sigue la bacteriemia. El período de incubación habitual, desde la infección hasta la bacteriemia, dura de 2 a 4 semanas. La bacteriemia se acompaña de fagocitosis de *Brucella* libres por los macrófagos, localizadas principalmente en el bazo, el hígado y la médula ósea. Estos generan pequeños granulomas no caseificantes que actúan a veces como fuente persistente de infección.

Como microorganismo intracelular, *Brucella* debe eludir la detección por el sistema inmunitario y sobrevivir en un entorno intracelular hostil. *Brucella* elude la detección inicial por parte del huésped a través de varios mecanismos. Su lipopolisacárido de la pared celular (LPS liso) difiere mucho del LPS bacteriano habitual en dos aspectos importantes: tiene muy poco efecto en la activación del receptor toll de tipo 4 (TLR4) y opone resistencia a la activación del complemento. Además, *Brucella* despliega una

proteína que interfiere en la señalización del TLR. Una vez que logra entrar dentro del huésped, *Brucella* puede sobrevivir en los fagosomas a la acidificación y a la fusión de los lisosomas mediante la inducción de factores de virulencia específicos, como el sistema de secreción VirB tipo IV (T4SS) y la ureasa (ure). Para replicarse, *Brucella* intercepta el tráfico entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. También parece inhibir la apoptosis de las células infectadas, como los sinoviocitos, es decir, perdura en el tiempo. Se ha aclarado el importante papel que desempeña la familia de proteínas de la membrana externa Omp25/Omp31 en la patogenia. Los mutantes «knockout» (con delección selectiva) de omp22, omp25 y omp31 muestran una disminución sustancial de la virulencia. Omp25 parece inhibir la producción de TNF- α por los macrófagos y facilita la secreción de proteínas periplásmicas al medio ácido, pues modula la permeabilidad de la membrana de *Brucella*. Omp22 y omp25 se precisan para la invasión y la supervivencia intracelular en las células anfitrionas. Otros factores de virulencia conocidos y muy frecuentes en *Brucella* patógena son la proteína integral de unión a la membrana (MviN), la manosa-6-fosfatotransferasa (ManA), la manosiltransferasa (WbkA), la perosaminasintetasa (PerA) y la proteína de membrana externa 19 (omp19).⁷ La inflamación debida a la respuesta inmunitaria innata del huésped probablemente sea la principal impulsora del daño, porque no se han detectado enzimas proteolíticas secretadas ni toxinas bacterianas. *Brucella* induce la producción de citocinas y metaloproteinasas proinflamatorias por parte del huésped que dañan los tejidos.⁸

Inmunidad

Los factores humorales desempeñan un papel importante en la defensa del huésped contra *Brucella* spp. Aun en ausencia de anticuerpos aglutinantes específicos, el suero humano normal resulta bactericida para *Brucella*. La ubicación intracelular de *Brucella* spp. dentro de los macrófagos le permite hasta cierto punto escapar de los efectos letales del suero. El anticuerpo aglutinante específico del suero posee actividad opsónica, pero no se correlaciona con la aparición de inmunidad protectora.

Se ha constatado el papel de los fagocitos mononucleares y la inmunidad celular en la brucelosis. La infección previa por *Listeria monocytogenes* o *Mycobacterium tuberculosis*, que estimulan los mecanismos inmunitarios celulares, protege frente a la infección por *Brucella* en los animales. Las pruebas cutáneas con proteínas de *Brucella* provocan una típica respuesta de hipersensibilidad retardada en las personas infectadas. Los macrófagos, activados con citocinas de los linfocitos auxiliares T1 (T_H1) (entre otras, interferón γ , factor de necrosis tumoral α , interleucina 1, interleucina 12), destruyen *Brucella*. A pesar de la elevada producción de citocinas T_H1, persiste una actividad fagocítica efectora deficiente. En el curso avanzado de la infección se observan pruebas de un efecto inhibidor inesperado de los neutrófilos. Los modelos animales han revelado una mayor eficacia destructiva de *Brucella* en ausencia de células polimorfonucleares, que de alguna manera amortiguan la respuesta inmunitaria a este patógeno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En clínica, la brucelosis humana se subdivide en enfermedad subclínica, aguda o subaguda, localizada, recidivante y crónica (tabla 294-1).

Enfermedad subclínica

La brucelosis humana asintomática o no reconocida en clínica suele darse en grupos de alto riesgo, como trabajadores de mataderos, agricultores y veterinarios. El diagnóstico se suele establecer mediante serología. Más del 50% de los trabajadores de mataderos y hasta el 33% de los veterinarios presentan altos títulos de anticuerpos anti-*Brucella*, pero ningún antecedente de infección clínica conocida. Los niños de las zonas endémicas padecen a menudo una enfermedad subclínica.

Enfermedad aguda y subaguda

Tras un período de incubación de varias semanas o meses, la brucelosis aguda se presenta como una enfermedad leve y transitoria (*B. abortus* o *B. canis*) o como una enfermedad explosiva y tóxica con posibles complicaciones diversas (*B. melitensis* o *B. suis*). Alrededor del 50% de los pacientes muestran un inicio repentino en días, y el resto, insidioso a lo largo de semanas. Los síntomas de la brucelosis son variados e inespecíficos. Más del 90% de los pacientes experimentan malestar, escalofríos, sudores, fatiga y debilidad. Más de la mitad presentan mialgias, anorexia y pérdida de peso. Algunos refieren artralgias, tos, dolor testicular, disuria, dolor ocular o visión borrosa. Se observan pocos signos físicos locales. La fiebre, con temperaturas a menudo superiores a 39,4 °C, ocurre en el 95% de los pacientes. No es raro un patrón ondulante o intermitente de fiebre. Puede existir una disociación entre temperatura y frecuencia del pulso (es decir, bradicardia relativa). La esplenomegalia está presente en el 10 al 15% de los casos, y las adenopatías, en el 14%. Las adenopatías axilares, cervicales y supraclaviculares son las más frecuentes y pueden relacionarse con heridas en las manos o con las vías de infección orofaríngeas. La hepatomegalia es menos habitual. Otros datos de laboratorio en la enfermedad aguda o subaguda comprenden anemia leve, linfopenia o neutropenia (especialmente con la bacteriemia), linfocitosis, trombocitopenia o, en casos raros, pancitopenia. La mayoría de los sujetos infectados se recuperan por completo sin secuelas si se diagnostica a tiempo y se inicia un tratamiento rápido.

Enfermedades y complicaciones localizadas

Brucella puede asentar en casi cualquier órgano, pero suele hacerlo en los huesos, las articulaciones, el sistema nervioso central, el corazón, los pulmones, el bazo, los testículos, el hígado, la vesícula biliar, los riñones, la próstata, el páncreas, la tiroides y la piel. La enfermedad puede ocurrir en múltiples localizaciones. Alrededor del 47% de los pacientes con *Brucella* manifiestan complicaciones osteoarticulares. La más común es la artritis periférica, en particular de curso agudo, y suele afectar a las muñecas, las rodillas, las caderas y los tobillos. La sacroilitis es característica de la fase aguda y representa una presentación clásica que debería incitar al estudio de la brucelosis. La espondilitis y la osteomielitis vertebral, en particular en la zona lumbar, son complicaciones menos asiduas, pero igual de conocidas, y se asocian a veces a abscesos paravertebrales, epidurales y del psoas. Se han observado infecciones de prótesis articulares y se han notificado 24 casos, en su mayoría debidos a *B. melitensis*, seguida de *B. abortus*. En general, se trataba de prótesis de cadera o de rodilla, y la cuarta parte respondió a la terapia antimicrobiana combinada mientras que el resto requirió un desbridamiento o una revisión.⁹

Infección recidivante

Hasta el 10% de los pacientes con brucelosis recidivan después de la terapia antimicrobiana. La ubicación intracelular de *Brucella* predispone a la recidiva porque se encuentra relativamente protegida de los mecanismos de defensa del huésped y los antimicrobianos no siempre penetran con la suficiente eficiencia para destruir todas las bacterias. La resistencia intrínseca o adquirida a los antibióticos es otro factor que hace fracasar el tratamiento. Las recidivas suelen ocurrir de 3 a 6 meses después de terminar el tratamiento, pero se dan hasta 2 años después del tratamiento inicial. Cuesta distinguir la infección recidivante de una reinfección en los grupos de alto riesgo con exposición continuada. Las recidivas se asocian a una terapia antimicrobiana inadecuada o insuficiente, la proliferación en los hemocultivos durante la presentación inicial y un inicio agudo de la enfermedad.

Enfermedad crónica

Toda enfermedad que dure más de 1 año se califica como *brucelosis crónica*. La mayoría de los pacientes con brucelosis crónica muestran en verdad una enfermedad persistente causada por un tratamiento inadecuado del episodio inicial o bien una enfermedad focal

TABLA 294-1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA BRUCELOSIS HUMANA

CLASIFICACIÓN	DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS ANTES DEL DIAGNÓSTICO	SÍNTOMAS Y SIGNOS PRINCIPALES	DIAGNÓSTICO	COMENTARIOS
Subclínica		Asintomática	Serología positiva (título bajo), cultivos negativos	Ocurre en trabajadores de mataderos, granjeros y veterinarios
Aguda y subaguda	Hasta 2-3 meses y de 3 meses a 1 año, respectivamente	Malestar, escalofríos, sudores, fatiga, dolor de cabeza, anorexia, artralgias, fiebre, esplenomegalia, adenopatías, hepatomegalia	Serología positiva, cultivos de sangre o médula ósea positivos	La presentación puede ser leve, autolimitada (<i>B. abortus</i>) o fulminante con complicaciones graves (<i>B. melitensis</i>)
Localizada	Ocurre con una enfermedad aguda o crónica no tratada	Relacionada con los órganos afectados	Serología positiva, cultivos positivos en tejidos específicos	Huesos o articulaciones, genitourinaria, afectación hepatoesplénica más habitual
Recidivante	2-3 meses después del episodio inicial	Igual que la enfermedad aguda, pero quizá con más fiebre y fatiga, debilidad, escalofríos y sudores	Serología positiva, cultivos positivos	Puede costar mucho separar la recidiva de la reinfección
Crónica	> 1 año	Presentación inespecífica, pero los síntomas neuropsiquiátricos y la fiebre de bajo grado son los más frecuentes	Serología con títulos bajos o negativa, cultivos negativos	Categoría más controvertida; puede asociarse a enfermedad localizada

TABLA 294-2 TRATAMIENTO DE LA BRUCELOSIS

TRATAMIENTO		COMENTARIOS
Aguda, sin endocarditis o daño del SNC	Doxiciclina (200 mg/día) durante 6 semanas más estreptomycin (1 g/día) durante 3 semanas	Tratamiento de elección según la OMS; muy utilizado; tasa baja de recidiva; la administración intramuscular de estreptomycin puede resultar difícil
Alternativas: cloranfenicol, fluoroquinolonas, TMP-SMX, imipenem	Se sigue prefiriendo el tratamiento combinado; la alternativa preferida es el ofloxacino (800 mg/día) más rifampicina (15 mg/kg/día)	
En niños	TMP-SMX más rifampicina	
SNC	Doxiciclina más rifampicina y TMP-SMX	Se puede administrar una cefalosporina de tercera generación si se observa sensibilidad <i>in vitro</i>
Localizada	Drenaje quirúrgico de los abscesos más terapia antimicrobiana durante ≥ 6 semanas	
Endocarditis por <i>Brucella</i>	Medicamentos bactericidas; a veces se precisa un reemplazo temprano de la válvula	Posible destrucción de la válvula aórtica y/o embolias arteriales importantes

i.m., intramuscular; OMS, Organización Mundial de la Salud; SNC, sistema nervioso central; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

en los huesos, el hígado o el bazo. En torno al 20% de los pacientes diagnosticados de brucelosis crónica refieren fatiga persistente, malestar y depresión; este estado se asemeja bastante al síndrome de fatiga crónica.

DIAGNÓSTICO

Cultivo

Muchas enfermedades frecuentes se asemejan a la brucelosis, por lo que una anamnesis minuciosa, que incluya la ocupación, los viajes a zonas endémicas, las aficiones y la ingestión de alimentos y bebidas de riesgo, resulta esencial. El medio más concluyente para establecer el diagnóstico de brucelosis es la recuperación del microorganismo a partir de un cultivo de fluidos o tejidos corporales normalmente estériles. La sensibilidad de los cultivos oscila entre el 15 y el 90%, según los métodos utilizados y el tipo de muestra. La manipulación de cultivos de *Brucella* puede resultar peligrosa para el personal del laboratorio, y el laboratorio debe ser informado cada vez que se sospeche este microorganismo, además de ampliar el tiempo de incubación, porque *Brucella* puede tardar más de 5 días en multiplicarse.

Los hemocultivos son positivos en el 10-30% de los casos de brucelosis aguda, aunque llegan al 85% con *B. melitensis*. La sensibilidad de los hemocultivos disminuye cuanto más dura la enfermedad. En la infección por *B. melitensis*, los cultivos de médula ósea son más sensibles que los de sangre. En la brucelosis localizada (p. ej., ganglios linfáticos, bazo, hígado, huesos), los cultivos de material o tejidos purulentos suelen arrojar *Brucella*. El cultivo de líquido cefalorraquídeo resulta positivo en el 45% de los pacientes con meningitis. Los anticuerpos contra *Brucella* se detectan en el líquido cefalorraquídeo mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA).

Aglutinación en tubo estándar y otras pruebas de anticuerpos

En ausencia de confirmación microbiológica, se puede efectuar un diagnóstico de presunción a partir de la historia clínica y la serología. La prueba más utilizada es la aglutinación en tubo estándar (SAT), que mide los títulos de anticuerpos contra el antígeno de *B. abortus*. Se considera significativa una cuadruplicación o más del título en 2 semanas. Los casos se sospechan si el título de aglutinación es positivo (1:160 en zonas endémicas; 1:80 en zonas no endémicas) en muestras únicas o seriadas y existen síntomas compatibles con brucelosis. A las 3 semanas de la enfermedad, más del 97% de los pacientes presentan pruebas serológicas de infección. La SAT detecta anticuerpos contra *B. abortus*, *B. suis* y *B. melitensis*, pero no contra *B. canis*. La confirmación serológica de la infección por *B. canis* requiere antígeno de *B. canis* o *B. ovis*. Después de un tratamiento antibiótico adecuado, pueden persistir títulos SAT significativos hasta 2 años en un 5-7% de los casos. Por eso, los títulos SAT no permiten diferenciar la infección recidivante de otras enfermedades febriles en pacientes con antecedentes personales de infección por *Brucella*. Las personas con una infección subclínica presentan títulos SAT significativos. En la brucelosis crónica, los anticuerpos que no se aglutinan a pH neutro aumentan y reemplazan a los anticuerpos aglutinantes, por lo que se recomienda una prueba complementaria para detectar anticuerpos contra el LPS liso, como la prueba de Coombs para *Brucella*. La inmunocromatografía de flujo lateral (LFA) con el antígeno purificado es otra prueba no basada en la aglutinación. El Center for Disease Control usa una SAT modificada conocida como prueba de microaglutinación de *Brucella* (BMAT). Los títulos SAT falsos positivos se han asociado a la prueba cutánea de *Brucella*, la vacunación contra el cólera o la infección por *Vibrio cholerae*, *Francisella tularensis* o *Yersinia enterocolitica*.¹⁰

Otras pruebas

La reacción en cadena de la polimerasa con secuenciación del ADN ofrece un diagnóstico bastante exacto de la brucelosis en muestras de sangre y otros líquidos o tejidos. Sin embargo, todavía hay que normalizar los protocolos a una escala más amplia, y los

conocimientos prácticos y el acceso a instalaciones adecuadas de laboratorio siguen siendo muy limitados.

PREVENCIÓN

El control de la brucelosis humana guarda relación directa con los programas de prevención en animales domésticos y la evitación del consumo de leche y productos lácteos no pasteurizados. En los mataderos, entre los medios importantes de prevención figuran el vendaje cuidadoso de las heridas, el uso de gafas y ropa protectoras, la prohibición de la ingestión de carne cruda y la inclusión en las zonas de alto riesgo de personas previamente infectadas (inmunizadas). Se está buscando una vacuna humana efectiva. La profilaxis antimicrobiana posterior a la exposición suscita controversia.

PRONÓSTICO

La brucelosis tratada de manera correcta dentro del primer mes de aparición de los síntomas se cura. La brucelosis aguda a menudo produce debilidad y fatiga intensas, y los pacientes no suelen incorporarse al trabajo hasta 2 meses después. La mayoría de las personas logran inmunidad frente a la reinfección tras la infección inicial por *Brucella*. Con una terapia antimicrobiana precoz son raros los casos de brucelosis crónica o de enfermedad localizada y sus complicaciones. De entre los pacientes fallecidos por brucelosis, el 84% sufren endocarditis de una válvula aórtica previamente anómala, asociada a menudo a una insuficiencia cardíaca congestiva grave. El tratamiento médico solo se asocia a un riesgo de muerte mucho mayor que la combinación del tratamiento médico y quirúrgico de la endocarditis por *Brucella*.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento eficaz de la infección por *Brucella* requiere antibióticos que penetren en el compartimento intracelular, tengan poca o ninguna toxicidad, incluso tras un uso prolongado a fin de prevenir las recidivas, y ejerzan una acción bactericida para combatir de forma adecuada la infección del sistema nervioso central y la endocarditis. El régimen antibiótico óptimo sigue suscitando un debate ardiente. En los adultos, la combinación de doxiciclina oral (100 mg por vía oral 2 veces al día durante 6 semanas) más estreptomycin (1 g por vía intramuscular cada día durante 3 semanas) ha producido una mayor tasa de curación y menor de recidivas que ofloxacino más rifampicina o doxiciclina más rifampicina. Como alternativa, una quinolona más rifampicina se podría tolerar mejor que doxiciclina más rifampicina. Estos regímenes son menos eficaces en los casos de espondilitis, cuyo tratamiento con cualquiera de los regímenes anteriores requiere a veces hasta 3 meses. Se ha demostrado que la combinación triple de doxiciclina, estreptomycin y rifampicina elimina el ADN de *Brucella* mejor que la combinación doble y puede facilitar el tratamiento de la brucelosis crónica. Las recomendaciones se resumen en la tabla 294-2.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Hashemi SH, Gachkar L, Keramat F, et al. Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2012;16:e247-e251.
- Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, et al. Antibiotics for treating human brucellosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10. CD007179.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TULAREMIA Y OTRAS INFECCIONES POR FRANCISELLA

KAREN C. BLOCH Y WILLIAM SCHAFFNER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La tularemia es una zoonosis infecciosa causada por *Francisella tularensis*, un pequeño bacilo gramnegativo aerobio y pleomorfo. Muchas especies animales pueden albergar el organismo, sobre todo los conejos, ardillas y ratas almizcleras. Los humanos adquieren la infección por diversos medios, como contacto directo con tejidos de animales infectados, ingestión de agua o carne contaminadas, picadura de una garrapata o pulga de venado infectada, o al respirar un aerosol de bacterias.¹ *F. tularensis* es muy infecciosa y es un riesgo bien reconocido por el personal de laboratorio que manipula placas de cultivo del organismo, paradójicamente, la enfermedad no se transmite de persona a persona. Edward Francis estableció que las pulgas de venado pueden transmitir la infección de animales a humanos y proporcionó unas descripciones detalladas de sus manifestaciones clínicas. En reconocimiento, el nombre del género de este organismo fue cambiado al de *Francisella*. Coloquialmente, la enfermedad se suele denominar como *fiebre de los conejos* o *fiebre de las pulgas de venado*.

Organismo patógeno

El organismo se da en dos subespecies mayores (biovariedades). *F. tularensis* biovariedad *tularensis* (tipo A) es más virulenta en animales y humanos, tiene reacciones bioquímicas distintivas (produce ácido del glicerol y tiene actividad ureidasa de la citrulina) y es la biovariedad común en Norteamérica. Por el contrario, *F. tularensis* biovariedad *holarctica* (tipo B) es menos virulenta y se da comúnmente en Europa y Asia.² El tipo B se aísla más frecuentemente de especies de roedores, como ratas almizcleras (*Ondatra zibethicus*), ratones (*Mus musculus*), castor (*Castor canadensis*), ratón de campo (*Microtus* spp.) y ratas de agua (*Arvicola terrestris*), y se ha asociado con un brote de infección en perros de la pradera silvestres. No se han identificado los factores de virulencia específicos de *F. tularensis*.

EPIDEMIOLOGÍA

La tularemia se ha descrito en EE. UU., Canadá, México, Japón y Europa (sobre todo Escandinavia).³ En Irán, la seroprevalencia varía del 6 al 14%.⁴ No se ha descrito en el Reino Unido ni en el hemisferio sur. En EE. UU. los casos notificados disminuyeron durante la segunda mitad del siglo xx desde 2.291 casos en 1939 hasta, aproximadamente, 125 casos declarados anualmente en el momento presente (e-fig. 295-1). En 2015, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) notificaron 314 casos de tularemia como consecuencia de la multiplicación de la incidencia en un 975% en Colorado, Nebraska, Dakota del Sur y Wyoming.⁵ El aumento de la incidencia de la tularemia en estos estados es llamativo, porque, si bien la enfermedad se ha presentado en todos los estados continentales, tradicionalmente más de la mitad de los casos notificados procedían de Arkansas, Missouri, Oklahoma y Dakota del Sur. También es un foco de tularemia la isla de Martha's Vineyards en la costa de Massachusetts.

En EE. UU., la tularemia se suele contraer por picaduras de garrapata o por contacto con animales infectados, especialmente conejos. Los casos asociados con garrapatas constituyen en la actualidad la ruta de transmisión más común y se dan principalmente en el verano.⁶ Los vectores más comunes en EE. UU. son la garrapata de la madera (*Dermacentor andersoni*), la garrapata del perro (*Dermacentor variabilis*) y la garrapata estrella solitaria (*Amblyomma americanum*). En otoño e invierno se produce un pico menor de casos como consecuencia de la caza de conejos cuando los cazadores proceden a desollar y eviscerar su presa. Los materiales de educación en salud pública dirigidos a reducir el riesgo derivado de la manipulación de los animales salvajes han contribuido a la reducción de la tularemia en los cazadores. Los mosquitos son los vectores comunes en el norte de Europa. Algunos individuos contraen la infección de modo ocasional por la mordedura de un animal infectado o, más probablemente, porque la boca de dicho animal estaba contaminada por haber comido recientemente un animal enfermo. Este último fenómeno probablemente explique la mayoría de los casos por mordedura de gato.

Los hombres experimentan una mayor incidencia de la enfermedad que las mujeres en todos los grupos de edad, probablemente como consecuencia de su mayor exposición a la actividad al aire libre y relacionada con animales y con un menor empleo de medidas protectoras frente a las picaduras de garrapata. Se ven afectadas personas de todos los grupos de edad, y los niños de 5 a 14 años y adultos mayores son los representados de modo más predominante. En EE. UU., los indios americanos y los nativos de Alaska experimentan la mayor incidencia anual (0,5 por cada 100.000); los blancos tienen un

menor riesgo (0,04 por cada 100.000) y los afroamericanos e individuos de Asia/Islas del Pacífico la menor ocurrencia de tularemia ($\leq 0,01$ por cada 100.000).

Aunque la tularemia suele ser una infección esporádica, se han registrado brotes de la enfermedad relacionados con exposición en el laboratorio, agua subterránea contaminada, manejo de ratas almizcleras, curtir una liebre muerta, cortar el césped y cortar matorrales. En los últimos dos casos, la tularemia neumónica primaria se produjo, al parecer, cuando los individuos afectados crearon un aerosol ambiental al cortar el césped y la maleza que habían sido contaminados con *F. tularensis* excretada por la orina y heces de roedores infectados. El rastreo de un brote de tularemia orofaríngea en Turquía, que afectó a 55 pacientes, determinó que la fuente era el agua corriente contaminada. El organismo puede sobrevivir en el agua, lodo y paja durante semanas a meses.

El interés en la tularemia ha aumentado por su empleo potencial como agente de bioterrorismo.⁷ Su elevada contagiosidad (con tan solo 10 organismos se induce la enfermedad neumónica), facilidad de diseminación y dificultad para diagnosticar rápidamente la enfermedad aguda son características que merecen su inclusión entre los agentes amenazadores. Por ello, la tularemia es una enfermedad que hay que declarar inmediatamente a las autoridades de salud pública locales. Se investigarán patrones inusuales de la enfermedad, tanto por orígenes convencionales como bioterroristas.

BIOPATOLOGÍA

F. tularensis puede infectar a los humanos por varias puertas de entrada, como son piel, membranas mucosas y los tractos gastrointestinal y respiratorio. Requiere una residencia intracelular y puede multiplicarse en el interior de los macrófagos y de otras células. *Francisella* posee un gran aparato secretor no del todo conocido que se llama sistema de secreción de tipo VI (T6SS). Es esencial que *Francisella* eluda sus fagosomas y se multiplique dentro de los macrófagos anfitriones causando la enfermedad.⁸ Después de la inoculación en la piel y el tejido subcutáneo se produce la multiplicación local de la bacteria y se desencadena una reacción supurativa necrótica caracterizada por una respuesta polimorfonuclear inicial seguida de una afluencia de macrófagos y linfocitos. Estas lesiones supurativas evolucionan a granulomas. Puede producirse bacteriemia tanto al principio como más adelante en este proceso. La infección puede diseminarse a los ganglios linfáticos, hígado, bazo, pulmones y pleura. *F. tularensis* puede persistir viable en los tejidos durante largos períodos, contribuyendo a la tendencia a la recidiva después del tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clásicamente, las manifestaciones clínicas de la tularemia se han clasificado en seis categorías: ulceroglandulares, glandulares, oculoglandulares, tifoideas, orofaríngeas y neumónicas.⁹ Aunque esta clasificación tiene raíces históricas, no debe ser utilizada rígidamente porque muchos pacientes tienen características de varios tipos. El curso de la enfermedad se determina por la puerta de entrada, grado de afectación sistémica y la dosis y virulencia de la cepa infectante de *F. tularensis*.

Las características generales de la tularemia son similares, con independencia de la puerta de entrada. Después de la exposición, el período de incubación usual es de 3 a 5 días (límites de 1-21 días). La enfermedad comienza de modo brusco con fiebre ($\geq 38,3^{\circ}\text{C}$), escalofríos, malestar y cefalea. También puede haber mialgia, vómitos, dolor de garganta y dolor abdominal. Casi la mitad de los pacientes tiene una frecuencia de pulso sustancialmente más baja de lo que sería de esperar por el grado de la fiebre (disociación pulso-temperatura). La fiebre puede reducirse algo después de 1-3 días, tan solo para recurrir y continuar junto con otros síntomas durante 2-3 semanas. Sin tratar pueden persistir durante semanas la pérdida de peso, la fácil fatigabilidad y la linfadenopatía.

Enfermedad ulceroglandular

La enfermedad ulceroglandular es la forma de infección más fácilmente reconocible por los médicos. Junto con la fiebre y otros síntomas constitucionales, el paciente refiere la presencia de ganglios linfáticos dolorosos e hinchados en el territorio de drenaje del sitio de inoculación. Los ganglios suelen ser los de la región axilar o inguinal, y aparece una lesión local de modo simultáneo o 1-2 días antes o después de la linfadenopatía. Las lesiones en el sitio de inoculación comienzan como unas pápulas pequeñas, rojas, dolorosas o dolorosas a la palpación que evolucionan a pústulas y luego sufren necrosis que produce unas úlceras de bordes agudos, algo elevadas y una base plana que se vuelve negra (fig. 295-1). Sin tratamiento las úlceras curan en un período de semanas y dejan una cicatriz.¹⁰ Las infecciones inducidas por garrapatas producen lesiones en el tronco, en la cintura y en el perineo junto con la adenopatía local esperada. Es típico que los niños tengan adenopatía occipital y cervical por las picaduras de las garrapatas en el cuello y en el pelo. La exposición a animales produce con frecuencia lesiones en las manos y antebrazos. Las lesiones pueden ser múltiples. Al producir los organismos una respuesta granulomatosa localizada, en la tularemia no complicada no se observa una franca linfangitis, pero algún paciente manifiesta una cadena de nódulos de aspecto «esporotricoides» a lo largo del drenaje linfático.

Estos pacientes con una enfermedad aparentemente «localizada» tienen con frecuencia síntomas y signos de una infección más generalizada. Se presenta odinofagia con o sin eritema local, así como un infiltrado parcheado en los lóbulos inferiores con derrame pleural y adenopatía hiliar en la radiografía de tórax.



FIGURA 295-1. Tularemia ulcerosa. (Fuente: Holland SD, Michelow IC. Tularemia masquerading as ecthyma. *J Pediatr.* 2016 Nov; 178:299. doi:10.1016/j.jpeds.2016.07.023. [Epub 2016 Aug 22].)

Enfermedad glandular y tifoidea

La enfermedad glandular es esencialmente el mismo síndrome clínico que la enfermedad ulceroglandular, pero sin la lesión local. Así, el paciente tiene fiebre, síntomas constitucionales y linfadenopatías. La lesión local puede haber estado en una parte del cuerpo en donde no fue vista, o puede haber sido pequeña y ya cicatrizada cuando el paciente acudió en busca de atención médica. La enfermedad glandular explica solo el 3-20% de los casos. La enfermedad tifoidea no muestra datos de linfadenopatía y se caracteriza esencialmente por fiebre de causa desconocida. Estas enfermedades escapan al diagnóstico a menos que el médico considere de modo específico la posibilidad de tularemia e indague acerca de la exposición a garrapatas o animales. En ocasiones el diagnóstico se hace de modo fortuito cuando se informa un hemocultivo positivo.

Enfermedad oculoglandular

La enfermedad oculoglandular es infrecuente (< 5% de los casos) y se produce cuando el saco conjuntival es la puerta de entrada vía aerosoles, salpicaduras o dedos contaminados. Es casi siempre unilateral y puede tener una manifestación espectacular con párpados inflamados e hinchados, quemosis y conjuntivitis dolorosa. La conjuntiva palpebral muestra con frecuencia unos pequeños nódulos amarillos y úlceras, que son los homólogos de las lesiones cutáneas de la enfermedad ulceroglandular. Los ganglios linfáticos regionales afectados son los de la cabeza y el cuello.

Enfermedad orofaríngea

La enfermedad orofaríngea es también infrecuente en EE. UU. y ocurre cuando las membranas mucosas de la boca y de la faringe son las puertas de entrada. El agua o alimentos contaminados (carne de caza inadecuadamente cocida) es el origen. Se observa una faringitis y amigdalitis exudativa dolorosa, úlceras faríngeas y adenopatías retrofaríngeas y cervicales.

Enfermedad neumónica

Aunque la neumonía pueda ser un aspecto de los otros síndromes tularémicos, el término *tularemia neumónica* hace referencia a una enfermedad que se manifiesta como neumonía distintiva.¹¹ Da cuenta de aproximadamente el 10% de los casos descritos y se produce por inhalación. Esta es la forma de la enfermedad que resultaría de un ataque de bioterrorismo. Además de fiebre y malestar, los pacientes pueden tener tos seca, molestias subesternales, dolor pleural, disnea y dolor de garganta. Estos síntomas pulmonares pueden no ser muy prominentes en el contexto de la enfermedad sistémica. La hemoptisis es rara. Los resultados de la exploración física reflejan la extensión y la distribución del proceso neumónico, que puede variar de una consolidación apenas manifiesta a franca con derrame pleural. Los hallazgos radiográficos van de unos modestos infiltrados peribronquiales en las fases iniciales de la enfermedad a una clara bronconeumonía con derrame. En más de un tercio de los casos hay adenopatía hilar. El examen del esputo no es de utilidad. Los derrames pleurales contienen generalmente más de 1.000 linfocitos/ μ l. Las tinciones de

Gram normalmente son negativas y las biopsias pleurales pueden en ocasiones contener granulomas, lo que invita a la confusión con la tuberculosis. Sin una historia sugestiva de exposición a garrapatas o animales, se puede pensar que los pacientes con neumonía tularémica tienen una neumonía adquirida en la comunidad que está respondiendo mal. Las fluoroquinolonas se utilizan comúnmente como tratamiento empírico en esta circunstancia, con lo que se tratará a algunos pacientes con neumonía por tularemia no diagnosticada. La miocarditis es una complicación infrecuente.¹²

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la tularemia se basa en pruebas serológicas¹³ con técnicas de aglutinación en tubo, microaglutinación o aglutinación en látex. Las concentraciones de anticuerpos no alcanzan niveles diagnósticos hasta el día 11 de la enfermedad. Se considera presuntivo un único título agudo de 1:160; el diagnóstico confirmado requiere una elevación de cuatro veces en el título entre las muestras de la fase aguda y de convalecencia. Los títulos en los anticuerpos de inmunoglobulina M e inmunoglobulina G pueden permanecer elevados durante muchos años después de la enfermedad. *F. tularensis* se aísla en cultivos de sangre y muestras de tejido cuando se utilizan medios con cisteína. Las sospechas de tularemia se notificarán al personal de laboratorio a fin de que utilice los medios adecuados, amplíe la incubación y establezca salvaguardias para protegerse frente a los peligrosos aerosoles.¹⁴

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los pacientes con tularemia es extenso. Las lesiones locales pueden ser confundidas con las de la enfermedad por arañazo de gato, picaduras por araña reclusa parda, infección por *Mycobacterium marinum*, infección por el virus del herpes simple (cap. 350), e incluso con las de la sífilis (cap. 303) y chancroide (cap. 285) cuando se localizan en el perineo o en el pene. La tularemia neumónica se asemeja a la neumonía común adquirida en la comunidad (cap. 91), así como a infecciones menos comunes tales como psitacosis, legionelosis y fiebre Q. Las formas glandular y tifoidea pueden parecerse a la fiebre tifoidea (cap. 292), brucelosis (cap. 294), erliquiosis y otras enfermedades acompañadas por fiebres inespecíficas.

Los estudios de laboratorio de rutina no aportan resultados específicos. Los recuentos de leucocitos pueden hallarse dentro de los límites normales o elevados; con alguna frecuencia hay trombocitopenia, aumento de las enzimas hepáticas y piuria estéril.

TRATAMIENTO

Dado que la tularemia es una enfermedad relativamente infrecuente, las recomendaciones terapéuticas se basan en una combinación de los estudios *in vitro* y de la experiencia clínica acumulada. Los antimicrobianos preferidos son estreptomycin y gentamicina, ambos durante 10 días. Se administra la strep-

tomicina en dosis de 1 g intramuscular dos veces al día. La gentamicina puede estar más fácilmente disponible y se administra en dosis de 5 mg/kg por vía intramuscular o intravenosa una vez al día. En el pasado se han utilizado cloranfenicol y las tetraciclinas para tratar la tularemia; sin embargo, el empleo de estos dos agentes bacteriostáticos ha dado lugar a unas mayores tasas de recidivas que el tratamiento con estreptomycin o gentamicina. Dado que el cloranfenicol puede producir toxicidad en la médula ósea se utiliza rara vez en la actualidad. La doxiciclina se administra en dosis de 100 mg dos veces al día durante 14 días. En los últimos años se ha utilizado con éxito el ciprofloxacino en un número creciente de pacientes; se administra en dosis de 750 mg dos veces al día durante 10 días.¹⁵ Estos dos fármacos pueden administrarse por vía oral en las mismas dosis tan pronto como sea tolerado por el paciente. Es necesario desarrollar nuevas estrategias que mejoren el tratamiento de los pacientes con tularemia.

PREVENCIÓN

La prevención de la tularemia implica reducir al mínimo la exposición a las garrapatas y evitar la exposición directa a los animales salvajes. La protección frente a las garrapatas incluye una vestimenta que se extienda hasta las muñecas y tobillos, la inspección regular en busca de garrapatas que se hayan quedado adheridas y el empleo de repelentes frente a insectos que contengan dietiltoluamida (*N,N*-dietil-meta-toluamida [DEET]). Se debe llevar guantes al desollar y preparar los animales de caza, especialmente conejos, y todas las carnes de conejo silvestre y de otros animales de caza deben ser cocinadas a conciencia.

Se ha utilizado una vacuna viva atenuada en el pasado y proporciona una cierta protección a los investigadores que trabajan con *F. tularensis*. La vacuna no está comercializada, pero se están haciendo ensayos preclínicos con una vacuna candidata.¹⁶

PRONÓSTICO

Antes de que se dispusiera de tratamiento, la tularemia aguda tenía con frecuencia una duración de 1 mes, que se seguía de varios meses posteriores de debilidad. La tasa de mortalidad se acercaba al 10%. En la actualidad, cuando la tularemia se diagnostica y trata apropiadamente, la tasa de mortalidad por esta enfermedad es del 1% o menos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

296

PESTE Y OTRAS INFECCIONES POR *YERSINIA*

PAUL S. MEAD Y CHRISTINA A. NELSON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El género *Yersinia* contiene actualmente 19 especies, de las cuales se sabe que tres representan patógenos humanos importantes: *Yersinia pestis*, *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*. Las especies restantes no se suelen considerar patógenas y casi siempre se aíslan de fuentes ambientales. Dos posibles excepciones son *Y. intermedia* e *Y. frederiksenii*, que se han aislado en muestras clínicas, lo cual apunta un posible papel como patógenos humanos raros.

PESTE DEFINICIÓN

La peste es una enfermedad mortal transmitida por pulgas y es más conocida como la causa de la muerte negra de la Edad Media. La enfermedad se presenta en general con adenopatías regionales, pero también puede adoptar la forma de una neumonía primaria. La peste se cura si se trata de inmediato con antimicrobianos adecuados.

Organismo patógeno

La peste la causa *Y. pestis*, un cocobacilo gramnegativo microaerófilo, inmóvil y no esporulador perteneciente a la familia Enterobacteriaceae. *Y. pestis* está presente como patógeno intracelular facultativo y exhibe una tinción bipolar con los colorantes de Wayson, Giemsa y Wright (fig. 296-1). *Y. pestis* carece de una verdadera cápsula, pero

tiene un envoltorio de hidratos de carbono y proteínas formado por *antígeno capsular o de fracción 1*. Aunque se cree que solo existe un serotipo, las cepas pueden ser clasificadas en biotipos. Los tres biotipos clásicos (*antiqua*, *medievalis* y *orientalis*) difieren en su capacidad para fermentar el glicerol y reducir los nitratos. Los tres biotipos se dan en Asia que, según se acepta generalmente, es el continente donde se originó la peste. En África existen dos biotipos (*antiqua* y *orientalis*), pero solo el biotipo *orientalis* se da de forma natural en las Américas. Todos ellos son muy virulentos y parecen causar unos signos y síntomas virtualmente idénticos en los humanos.

EPIDEMIOLOGÍA

La peste es endémica en zonas concretas de África,^{1,2} Asia y América (fig. 296-2), incluida la parte occidental de EE. UU. (fig. 296-3). En la naturaleza, *Y. pestis* se perpetúa a través de ciclos de transmisión en ciertas especies de roedores y sus pulgas, que actúan como vectores. Se han propuesto dos tipos generales de ciclos. Los ciclos enzoóticos implican una transmisión de bajo nivel entre especies de roedores relativamente resistentes y se cree que representan muy poco riesgo inmediato para los humanos. No obstante, la propagación a especies de roedores más susceptibles puede desencadenar un ciclo epizootico en el que el patógeno se propaga con rapidez a través de la población de roedores, causando una mortalidad masiva. Conforme mueren los roedores anfitriones, las pulgas infectadas se procuran sus comidas de sangre de especies no roedoras, incluida la humana. Si bien los mamíferos no roedores suelen ser los huéspedes finales, a veces se observa cierta transmisión secundaria; los carnívoros y las aves de rapiña que consumen roedores podrían propagar la enfermedad a zonas vecinas transportando pulgas de roedores infectados. De acuerdo con trabajos recientes, la ameoba de vida libre quizá contribuya al mantenimiento de *Y. pestis* en el ambiente.³

Los seres humanos pueden adquirir la peste por múltiples vías; la picadura de una pulga de un roedor infectado es la más frecuente con diferencia (fig. 296-4). El riesgo aumenta en las zonas endémicas de los países en desarrollo, donde las ratas comensales infestadas de pulgas, en particular *Rattus rattus* y *R. norvegicus*, viven muy cerca de los humanos. La pulga oriental de la rata, *Xenopsylla cheopis*, es un vector particularmente eficiente de *Y. pestis* y se alimenta con facilidad tanto de ratas como de humanos. En EE. UU., el contacto con las ratas comensales es menos habitual, y en la mayoría de los casos obedece a picaduras de pulgas de otros roedores, como ardillas terrestres y listadas, perros de pradera y ratas de madera. En este entorno, las picaduras de pulgas suelen adquirirse durante excursiones, actividades de caza u otras al aire libre.⁴ Dejar que los perros duerman en la cama de sus dueños parece asimismo aumentar el riesgo, presumiblemente porque estas mascotas trasladan a la cama las pulgas adquiridas mientras vagaban por el exterior.

Aunque en menos ocasiones, los seres humanos también se infectan por *Y. pestis* a través del contacto cercano con otros mamíferos infectados. El microorganismo también se transmite mediante exposición percutánea a través del contacto directo con tejidos infectados, como cuando se despelleja un conejo o roedor para obtener carne o se reciben mordeduras o arañazos de carnívoros infectados, como gatos. Desde la perspectiva de salud pública, la infección contraída por inhalación de gotitas infecciosas es la más peligrosa. Esta suele ocurrir por exposición a animales o personas con peste pulmonar y da lugar a la peste neumónica primaria, una forma habitualmente mortal de la enfermedad que puede propagarse de una persona a otra en determinadas circunstancias.

Pese a la presencia de zonas endémicas de peste en varios continentes, la infección humana es relativamente rara. Antes de que se suspendiera la notificación sistemática en 2007, la Organización Mundial de la Salud (OMS) solo notificaba entre 1.000 y 6.000 casos anuales de peste humana. En el último medio siglo, el grueso de los casos humanos notificados se ha desplazado del sudeste de Asia al África subsahariana. Según las estadísticas más recientes de la OMS del período de 2010 a 2015, Madagascar, la República Democrática del Congo, Uganda y otros países africanos representaron el 96,2% de los

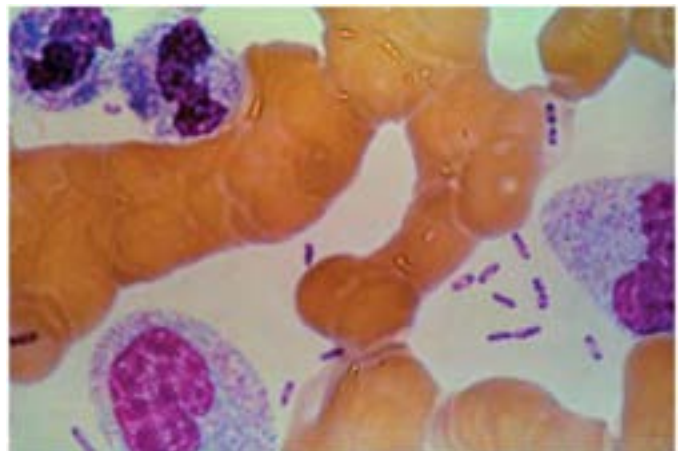


FIGURA 296-1. Extensión de sangre teñida por el método de Wayson de un caso fatal de peste septicémica humana. (Centers for Disease Control and Prevention.)

Casos de peste notificados* por país, 2010-2015



FIGURA 296-2. Distribución mundial de la peste en seres humanos de 2010 a 2015. (Datos tomados de la Organización Mundial de la Salud, los Centers for Disease Control and Prevention y otras fuentes.)



FIGURA 296-3. Distribución de los casos de peste en seres humanos en EE. UU., 1970-2016. Los puntos de los casos fueron colocados de modo aleatorio en los condados en que se produjeron las exposiciones para indicar la distribución general y el agrupamiento de los casos por región. Los puntos señalan los condados en los que se ha registrado la exposición en cada caso. (Centers for Disease Control and Prevention.)

casos notificados en el mundo (v. fig. 296-2). Los países asiáticos representaron solo el 0,5% del total, y un 3,3% adicionales se notificaron en tres países de América: Bolivia, EE. UU. y Perú. Gran parte de la preocupación causada por la peste no proviene del número habitual de casos, sino de la posibilidad de que surjan brotes repentinos. En agosto de 2017, un hombre de Madagascar murió de peste neumónica durante un largo viaje en autobús y desencadenó un brote en el que se identificaron más de 2.400 casos sospechosos. Aunque es probable que muchos de estos pacientes no sufrieran realmente la peste, las consecuencias económicas y sociales fueron considerables.⁵

En EE. UU., la peste se observa en los estados continentales al oeste del meridiano 100. Nuevo México representa la mayoría de los casos humanos, seguido de Arizona, California y Colorado (v. fig. 296-3). Desde 2000, el número anual de casos ha oscilado

entre 1 y 17, y la mayoría de los casos se producen en primavera y verano. A veces se notifican casos en otros estados, bien por viajes al oeste, como le ocurrió a un residente de Georgia en 2015, o bien por exposición dentro del laboratorio, como sucedió en Illinois en 2009. Se han detectado infecciones de carácter ocupacional entre el personal veterinario, los biólogos y los tramperos, incluidos casos de peste neumónica primaria entre personas que manipulan gatos o perros y que manifiestan signos de neumonía, faringitis o abscesos bucales por peste. Si bien no se ha confirmado la propagación de la peste neumónica primaria de una persona a otra en EE. UU. desde 1924, la posible transmisión interpersonal se reconoció en 2014 durante un brote en Colorado. La tasa total de mortalidad por la peste en EE. UU. suele ser inferior al 15%.⁶

Se despertada preocupación por la posibilidad de utilización de la peste como agente de bioterrorismo (cap. 18). En la mayoría de los escenarios proyectados los bioterroristas diseminarían la peste en forma de aerosol, lo que potencialmente daría lugar a numerosos casos de neumonía primaria, una elevada mortalidad y un pánico generalizado, especialmente si las cepas de *Y. pestis* liberadas hubiesen sido sometidas a ingeniería genética para hacerlas resistentes a los agentes antimicrobianos utilizados comúnmente para el tratamiento de la peste.

BIOPATOLOGÍA

Pocas bacterias resultan más patógenas para los humanos que *Y. pestis*. La virulencia de este microorganismo refleja la necesidad de una bacteriemia muy intensa que garantice la transmisión a las pulgas no infectadas. El proceso comienza cuando *Y. pestis* entra en el organismo, de ordinario mediante la picadura de una pulga infectada u otra exposición percutánea. Algunas bacterias son destruidas por los leucocitos polimorfonucleares; sin embargo, otras entran en las células mononucleares y son transportadas por medio de los linfáticos a los ganglios linfáticos regionales, donde se replican. Los ganglios linfáticos infectados, denominados *bubones* (fig. 296-5), aparecen edematosos y congestionados en las primeras etapas de la enfermedad, pero el análisis histológico revela pocos infiltrados inflamatorios o lesiones vasculares. A los pocos días, sin embargo, se aprecian cantidades masivas de *Y. pestis* e infiltrados llamativos de neutrófilos que causan un edema y dolorimiento sustanciales, el rasgo patognomónico de la *peste bubónica*. Conforme avanza la enfermedad, se hace patente la necrosis hemorrágica y el daño vascular en el ganglio; algunos ganglios se rompen de manera espontánea y aparecen abscesos.

A medida que se distorsiona la arquitectura de los ganglios linfáticos infectados, grandes cantidades de *Y. pestis* ingresan en la circulación, produciendo los signos y síntomas característicos de la sepsis por gramnegativos. Puede aparecer una coagulación intravascular diseminada (cap. 166), que desencadena una trombosis dentro de los capilares, necrosis vascular, equimosis, gangrena de partes sacras y petequias cutáneas, mucosas y serosas (fig. 296-6). Entre las complicaciones adicionales que se observan en las piezas de autopsia figuran la necrosis esplénica hemorrágica difusa, los

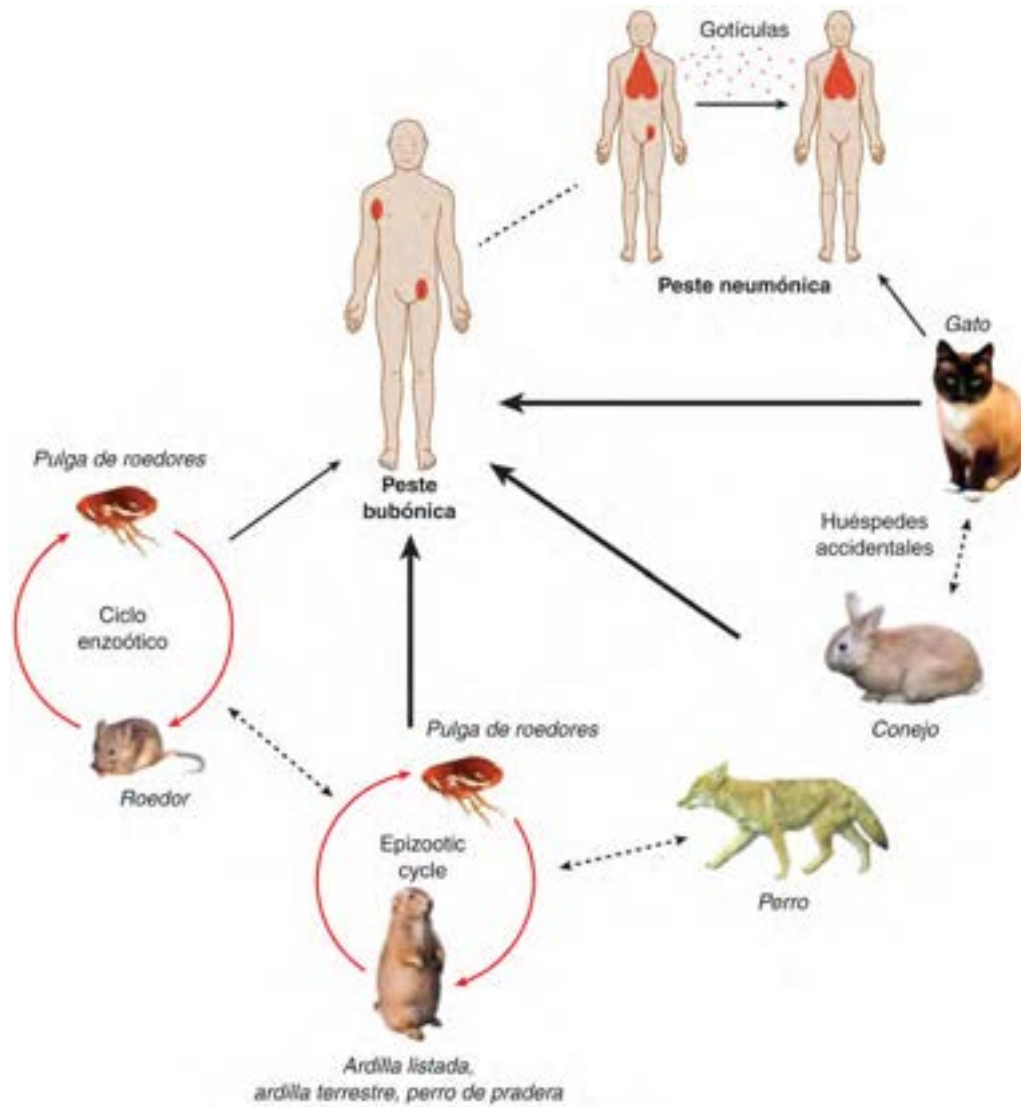


FIGURA 296-4. Ecología y transmisión de la peste. Los círculos rojos indican los ciclos zoonóticos. Las vías comunes de transmisión a los humanos se consignan con flechas en negrita gruesas, y las infrecuentes, con flechas delgadas (Centers for Disease Control and Prevention).



FIGURA 296-5. Niño pequeño de Madagascar con un bubón. (Por cortesía de Brook Yockey, Centers for Disease Control and Prevention.)



FIGURA 296-6. Mano de un paciente con peste que presenta gangrena acra, manifestación que puede ser el origen de la expresión «muerte negra». (Centers for Disease Control and Prevention.)

trombos de fibrina en los glomérulos renales y la necrosis multifocal en el hígado. La propagación hematógena a los pulmones supone un enorme peligro y puede ocasionar una *peste neumónica secundaria*. La peste neumónica secundaria suele manifestarse por expectoración escasa e infiltrados pulmonares difusos. Sin un tratamiento inmediato, *Y. pestis* se propaga desde los espacios intersticiales del pulmón hasta los alvéolos; el

esputo aumenta en cantidad y adquiere un tinte rosado o sanguinolento. Llegados a este punto, el paciente con peste neumónica secundaria puede transmitir la infección a otras personas con la tos, a través de las gotitas respiratorias.

La inhalación de gotitas infecciosas de pacientes con peste secundaria causa una infección neumónica primaria tras un período de incubación de 1 a 4 días. Los pacientes con *peste neumónica primaria* experimentan una infección pulmonar rápidamente progresiva inicialmente lobulillar, luego lobular y finalmente multilobular, con presencia de un gran número de *Y. pestis* en los alvéolos y secreciones pulmonares (fig. 296-7). La peste neumónica primaria también es contagiosa y casi siempre mortal si no se aplica un tratamiento antimicrobiano inmediato. Conviene señalar que un pequeño porcentaje de pacientes que padecen la peste sufren septicemia sin presentar bubones, neumonía u otros signos de infección localizada; este estado se conoce como *peste septicémica primaria*. No está claro por qué algunos pacientes no manifiestan síntomas localizadores, aunque el dolor abdominal intenso sea habitual. Es posible que estos casos reflejen una infección a través del tracto gastrointestinal o una picadura de la pulga en una zona del tronco, donde la mayoría de los ganglios linfáticos regionales se sitúan en la profundidad.

Se ha comprobado que varios factores de virulencia contribuyen al éxito de *Y. pestis* para evadir el sistema inmunitario del huésped, y es probable que se detecten más en el futuro.⁷ La capacidad de rehuir las defensas inmunitarias innatas del huésped y de diseminarse a los ganglios linfáticos regionales depende en parte de una proteasa (Pla), codificada en un plásmido de 9,5 kb, que ayuda a degradar los coágulos de fibrina y favorecer la producción de un exceso de plasmina que puede afectar los exudados inflamatorios, degradar proteínas extracelulares y membranas basales, y reducir los niveles de quimioatrayentes. Otro factor de virulencia, YopM, es una de las muchas proteínas externas de *Yersinia* (Yops), codificada por genes del plásmido de tamaño medio (70-75 kb) de *Y. pestis*. Aunque la mayoría de las otras Yops son degradadas por la proteasa Pla, YopM es resistente a su actividad y probablemente ayuda a la diseminación de *Y. pestis* al competir con las plaquetas por la trombina, reduciendo así la coagulación, inhibiendo la activación de las plaquetas y disminuyendo las respuestas inflamatorias locales. La invasión inicial y la dispersión a los ganglios linfáticos regionales dependen también de la capacidad de *Y. pestis* para sobrevivir durante al menos unos breves períodos de tiempo dentro los fagocitos del huésped. La supervivencia en tales ambientes se ve favorecida por otras Yops que trabajan concertadas con el aparato secretor de tipo III, el cual libera en el interior de los fagocitos tales Yops, que actúan como efectores intracelulares. Estas Yops efectoras alteran la dinámica citoesquelética de las células fagocíticas y bloquean su producción de citocinas proinflamatorias. Los fagocitos afectados se vuelven incapaces de destruir la *Y. pestis* invasora, con lo que se permite que esta bacteria sobreviva extracelularmente en los tejidos linfoides. La supervivencia de *Y. pestis* en los huéspedes mamíferos depende también de su capacidad para adquirir suficientes cantidades de hierro para su crecimiento. El medio más importante de captación de hierro en *Y. pestis* es un sistema sideróforo (yersiniabactina) que puede competir de modo eficaz con las moléculas fijadoras de hierro por la captura de este nutriente esencial. La capacidad de *Y. pestis* para sobrevivir dentro de los fagocitos del huésped se complementa durante las etapas avanzadas de la infección con la expresión de un antígeno de la cápsula glucoproteica (antígeno cafl o fracción 1) que confiere resistencia a la fagocitosis. La expresión de cafl depende de la temperatura, y se reprime a las temperaturas más frías que se encuentran en la pulga vector y se activa a las temperaturas corporales del huésped mamífero.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las tres formas de peste observadas con mayor frecuencia (en orden de frecuencia decreciente) son la bubónica, septicémica y neumónica. Las manifestaciones inusuales de la peste son meningitis, faringitis, úlceras cutáneas y osteomielitis. En raros casos,

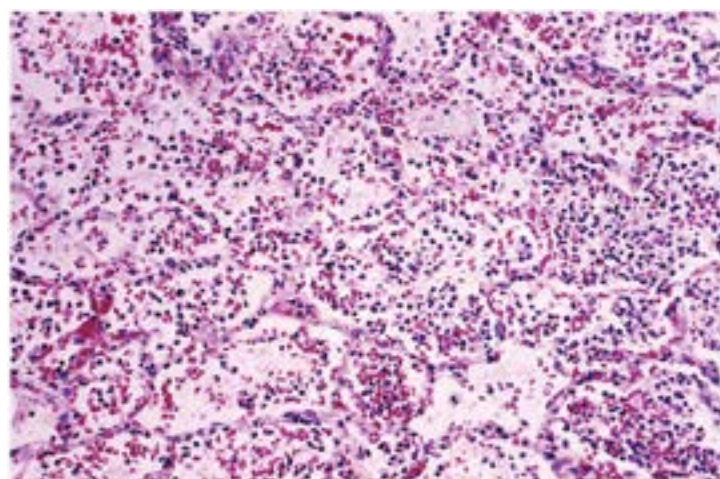


FIGURA 296-7. Microfotografía de tejido pulmonar de un caso mortal de peste neumónica primaria y peste septicémica. Se aprecian células inflamatorias y residuos que llenan los espacios alveolares. (Centers for Disease Control and Prevention.)

Y. pestis ha sido inoculada a través de conjuntiva, que ha dado lugar a peste oculoglandular. Los períodos de incubación son de 2 a 6 días en la peste bubónica y de 1 a 3 días en la peste neumónica primaria.

El ganglio o ganglios linfáticos hipertrofiados y dolorosos característicos (bubones) de la peste bubónica suelen ser los más próximos al sitio de inoculación inicial (v. fig. 296-5). Se piensa que la mayoría de los casos de peste bubónica en EE. UU. se contraen por picaduras de pulgas en las piernas, como se indica por la aparición de afectación ganglionar inguinal o femoral en el lugar en donde se produjo inicialmente la picadura de pulga. También son comunes los bubones axilares, indicando con frecuencia el manejo de un animal infectado u otro objeto infectado por pulgas. Las adenopatías cervicales se observan con una frecuencia muy inferior en EE. UU. que en muchos países en desarrollo, quizá porque las personas en estos últimos países tienen una mayor probabilidad de dormir en suelos sucios de cabañas infestadas por pulgas, aumentando de este modo la posibilidad de que sean picadas en la cabeza y el cuello por las pulgas infecciosas. En ocasiones aparece una lesión cutánea en el sitio de la picadura de una pulga infecciosa u otro origen de inoculación.

Los síntomas de la peste bubónica incluyen fiebre, escalofríos, mialgia, artralgia, cefalea, malestar y postración. Los pacientes no tratados con peste bubónica se vuelven cada vez más tóxicos, permanecen febriles y experimentan taquicardia, agitación, confusión, *delirium* y convulsiones.

La peste septicémica se manifiesta en forma de endotoxemia abrumadora rápidamente progresiva. Los pacientes manifiestan con frecuencia síntomas digestivos, como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. También puede producirse coagulación intravascular diseminada con la aparición de petequias, equimosis, hemorragia e isquemia en las puntas de las extremidades. Los pacientes septicémicos en estadios posteriores experimentan a menudo hipotensión refractaria, disfunción renal, obnubilación y otros signos de shock. Los pacientes con peste septicémica en estadio terminal pueden exhibir también síndrome de dificultad respiratoria del adulto (cap. 96), que en ocasiones se ha confundido con el síndrome pulmonar producido por hantavirus (cap. 357) en el sudeste americano. Dada la probabilidad de que la peste septicémica sea fulminante y fatal, los desenlaces favorables dependen de un rápido diagnóstico y de un pronto tratamiento con antimicrobianos apropiados.

La peste neumónica puede acompañarse de fiebre, tos, molestias torácicas que cada vez se vuelven más dolorosas, taquicardia, disnea, esputo cargado de bacterias, escalofríos, cefalea, dolores, debilidad y mareos. A medida que progresa la enfermedad, los pacientes pueden experimentar también un aumento de la dificultad respiratoria, hemoptisis, insuficiencia cardiopulmonar y colapso circulatorio. En los estadios iniciales de la enfermedad, los pacientes con peste neumónica primaria pueden tener signos de afectación pulmonar localizada, comenzando en un pulmón y con rápida progresión a consolidación segmentaria y posterior bronconeumonía, y la muerte se produce en un breve plazo, de 1-3 días después del comienzo de los síntomas. Es improbable que se observe infección localizada en los pulmones de los pacientes con peste neumónica secundaria porque los tejidos pulmonares se infectan inicialmente por diseminación hemática, lo que da lugar a neumonitis intersticial difusa. El aspecto del esputo difiere también entre la peste neumónica primaria y secundaria, y es acuoso o mucoso, espumoso y quizá teñido de sangre en los casos de neumonía primaria, pero más escaso, más denso y más tenaz en los casos de neumonía secundaria.

DIAGNÓSTICO

Los fallecimientos por la peste se relacionan típicamente con retraso en la iniciación del tratamiento o con un diagnóstico erróneo.⁸ El diagnóstico diferencial de la peste en sus diversas formas clínicas incluye la adenitis estafilocócica (cap. 272) o estreptocócica (cap. 274) o neumonía (cap. 91), enfermedad por arañazo de gato (cap. 299), tularemia (cap. 295), chancroide (cap. 285), linfadenitis filariásica aguda (cap. 335), infección micobacteriana (cap. 309), septicemia causada por otras bacterias, meningococemia, neumonía por micoplasmas y otras neumonías adquiridas en la comunidad, enfermedad de los legionarios (cap. 298), fiebre Q, neumonitis por gripe (cap. 340), síndrome pulmonar por hantavirus (cap. 357), neumonía viral causada por el virus respiratorio sincitial (cap. 338), citomegalovirus (cap. 352) u otros virus y la hernia inguinal estrangulada.

La confirmación por el laboratorio se basa en el cultivo bacteriano acompañado de pruebas de lisis por bacteriófagos específicos o la detección de un aumento de 4 veces en el título de anticuerpos frente al antígeno capsular F1 de *Y. pestis* durante un período de 2 a 4 semanas. Las muestras de laboratorio preferidas para el cultivo son sangre, aspirados del bubón, esputo, líquido broncoalveolar y muestras de lesiones cutáneas o de la mucosa faríngea. También se puede extraer líquido cefalorraquídeo a los pacientes con sospecha de meningitis por peste. Aunque los procedimientos para confirmar un diagnóstico de laboratorio de la infección por *Y. pestis* son relativamente sencillos, pueden producirse retrasos porque la necesaria experiencia y los reactivos se encuentran con frecuencia limitados a unos pocos laboratorios de salud pública o de referencia. Los sistemas automatizados de identificación bacteriana suelen confundir *Y. pestis* (p. ej., con *Pseudomonas luteola*), lo cual retrasa, asimismo, el diagnóstico adecuado. Dado que los casos de peste pueden progresar rápidamente a una enfermedad potencialmente mortal y que el cultivo de *Y. pestis* en los medios bacteriológicos puede requerir también 48 h o más antes de que las colonias se hagan visibles, es esencial

que los pacientes con sospecha de tener peste reciban un tratamiento antimicrobiano apropiado inmediatamente después de que se hayan obtenido las muestras. Se pueden utilizar técnicas de inmunofluorescencia directa para identificar la bacteria *Y. pestis* en los aspirados bubónicos, muestras de esputo y lavados traqueales; este procedimiento requiere aproximadamente 1 h y proporciona una sólida prueba presuntiva de infección. Se puede obtener también un diagnóstico presuntivo rápidamente por detección de ADN de *Y. pestis* mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o antígenos específicos de *Y. pestis* en ensayos inmunológicos. En algunos países en desarrollo se utilizan pruebas inmunocromatográficas rápidas para detectar antígenos o anticuerpos de la peste. Las ventajas potenciales de estas pruebas son que requieren pocos recursos de laboratorio, pueden efectuarse sobre el terreno y producen resultados en menos de 1 h. No obstante, la fiabilidad y el rendimiento clínico de estas pruebas no se conocen bien, en particular las de muestras como el esputo.

PREVENCIÓN

En EE. UU. no existe una vacuna comercial frente a la peste. Nuevas vacunas recombinantes diseñadas para estimular las respuestas inmunitarias a los antígenos F1 y V de *Y. pestis* han dado unos resultados prometedores y son efectivas en ratones,⁹ pero es improbable que estén disponibles en un futuro próximo para su uso general.

Puede reducirse el riesgo de peste humana por la puesta en práctica de unos programas de vigilancia eficaces para identificar rápidamente los casos humanos y las epizootias en evolución y permitir la aplicación de medidas de intervención eficaces. Cuando resulte apropiado, las áreas afectadas pueden ser tratadas con insecticidas para reducir el riesgo de exposición a las picaduras de pulgas. Se deben adoptar las medidas apropiadas para reducir la cantidad de alimento y refugios disponibles a los roedores. En casos infrecuentes se pueden utilizar raticidas para reducir el número de huéspedes, pero no se recomienda su empleo antes de la puesta en práctica de las medidas de control eficaces frente a las pulgas. Las personas que vivan o que visiten áreas endémicas de peste deben evitar los animales enfermos y muertos y utilizar repelentes frente a insectos con el fin de reducir el riesgo de picaduras de pulgas infecciosas. Se debe evitar que los perros y gatos vaguen libremente en las áreas infestadas de roedores, y estos animales deben ser tratados con agentes de control de las pulgas que los aniquilen de modo seguro y eficaz. Aunque parece que la mayoría de los perros son resistentes a la peste, pueden infectarse y transmitir la infección directamente a los humanos. Los gatos son muy susceptibles, con frecuencia experimentan una enfermedad grave y pueden servir como fuentes de infección para sus propietarios o personal veterinario. Los gatos que deambulan en el exterior en áreas endémicas y de modo súbito enferman gravemente deben ser llevados a un veterinario para su evaluación.

Las personas afectadas de peste neumónica deben ser mantenidas en aislamiento respiratorio durante al menos 48 h después del comienzo del tratamiento antimicrobiano apropiado, y las personas que cuidan a dichos pacientes deben adoptar precauciones frente a las gotículas respiratorias (mascarillas, guantes, batas y protección ocular). Aunque no se ha confirmado la transmisión entre humanos en EE. UU. durante muchas décadas, se han producido casos infrecuentes de peste neumónica primaria después de un contacto cara a cara con gatos infectados que tenían lesiones orales o síntomas de peste neumónica. El personal veterinario procedente de áreas en donde la peste es enzoótica debe adoptar precauciones apropiadas (mascarillas, guantes, bata, protección ocular) cuando manejen gatos enfermos con enfermedad sugestiva de peste.

Generalmente se recomienda tratamiento antimicrobiano de modo profiláctico en las personas con posible exposición a la peste solo en situaciones de alto riesgo, como después de un contacto íntimo con pacientes afectados de peste neumónica, manipulación de animales infectados con *Y. pestis* o ser picado por pulgas de roedores en un área con historia de actividad epizootica reciente. Los antimicrobianos profilácticos recomendados más recientemente son la doxiciclina y el ciprofloxacino (tabla 296-1).

TRATAMIENTO

Tto

El agente recomendado más comúnmente para el tratamiento de la peste es la estreptomina (v. tabla 296-1), pero un estudio aleatorizado en Tanzania concluyó que la gentamicina y la doxiciclina también son eficaces en el tratamiento de adultos y niños afectados de peste con bajas tasas de efectos adversos. Una revisión de casos humanos tratados en Nuevo México sugiere también sólidamente que la gentamicina es eficaz y puede darse en vez de estreptomina. Las tetraciclinas son eficaces para el tratamiento de los casos no complicados de peste bubónica, y se cree que el cloranfenicol es eficaz, sobre todo en la meningitis de la peste. Aunque no se cree que la resistencia a los antimicrobianos constituya un problema en EE. UU., se han descrito en raras ocasiones cepas resistentes a las tetraciclinas y otros agentes, y también puede haber resistencia a estreptomina y cloranfenicol. Recientemente, la Food and Drug Administration de EE. UU. aprobó el levofloxacino, el moxifloxacino y el ciprofloxacino para tratar la peste, según la Animal Efficacy Rule de la propia entidad, que permite realizar estudios en animales (en este caso, en primates no humanos) para constatar la eficacia de un tratamiento para el que no pueden efectuarse ensayos adecuados en humanos.

TABLA 296-1 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON PESTE NEUMÓNICA EN ESCENARIOS DE CASOS RESTRINGIDOS Y DE CASOS EN MASA Y PARA LA PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN*

CATEGORÍA DE PACIENTES	TRATAMIENTO RECOMENDADO
ESCENARIO DE CASOS RESTRINGIDOS	
Adultos	Antibióticos de elección: Estreptomina 1 g i.m. dos veces al día Gentamicina 5 mg/kg i.m. o i.v. una vez al día o dosis de carga de 2 mg/kg seguida de 1,7 mg/kg i.m. o i.v. tres veces al día Antibióticos alternativos: Doxiciclina 100 mg i.v. dos veces al día o 200 mg i.v. una vez al día Ciprofloxacino 400 mg i.v. dos veces al día [†] Cloranfenicol 25 mg/kg i.v. cuatro veces al día [†]
Niños [§]	Antibióticos de elección: Estreptomina 15 mg/kg i.m. dos veces al día (dosis diaria máxima, 2 g) Gentamicina 2,5 mg/kg i.m. o i.v. tres veces al día Antibióticos alternativos: Doxiciclina: si ≥ 45 kg, dar la dosis del adulto; si < 45 kg, dar 2,2 mg/kg i.v. dos veces al día (máximo, 200 mg/día) Ciprofloxacino 15 mg/kg i.v. dos veces al día [†] Cloranfenicol 25 mg/kg i.v. cuatro veces al día [†]
Mujeres embarazadas [¶]	Antibióticos de elección: Gentamicina 5 mg/kg i.m. o i.v. una vez al día o dosis de carga de 2 mg/kg seguida de 1,7 mg/kg i.m. o i.v. tres veces al día Antibióticos alternativos: Doxiciclina 100 mg i.v. dos veces al día o 200 mg i.v. una vez al día Ciprofloxacino 400 mg i.v. dos veces al día [†]
ESCENARIO DE CASOS EN MASA Y PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN**	
Adultos	Antibióticos de elección: Doxiciclina 100 mg p.o. dos veces al día ^{††} Ciprofloxacino 500 mg p.o. dos veces al día [†] Antibióticos alternativos: Cloranfenicol 25 mg/kg p.o. cuatro veces al día ^{††}
Niños [§]	Antibióticos de elección: Doxiciclina ^{††} si ≥ 45 kg, dar la dosis del adulto; si < 45 kg, dar 2,2 mg/kg p.o. dos veces al día Ciprofloxacino 20 mg/kg p.o. dos veces al día Antibióticos alternativos: Cloranfenicol 25 mg/kg p.o. cuatro veces al día ^{††}
Mujeres embarazadas [¶]	Antibióticos de elección: Doxiciclina 100 mg p.o. dos veces al día ^{††} Ciprofloxacino 500 mg p.o. dos veces al día Antibióticos alternativos: Cloranfenicol 25 mg/kg p.o. cuatro veces al día ^{††}

*En general, debe seleccionarse un agente antimicrobiano. El tratamiento debe continuarse durante 10 días. Puede cambiarse al tratamiento por vía oral cuando mejore el estado del paciente. Se trata de recomendaciones consensuadas del Working Group on Civilian Biodefense y actualizadas para reflejar la aprobación por la Food and Drug Administration de EE. UU. de fluoroquinolonas específicas para la peste. Aunque los estudios en animales y los limitados estudios en humanos respaldan su uso, la gentamicina no se encuentra actualmente aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para tratar la peste humana. La estreptomina, el levofloxacino, el ciprofloxacino y el moxifloxacino están aprobados por la FDA para tratar la peste.

[†]Puede cambiarse a otras fluoroquinolonas en las dosis apropiadas según la edad. La dosis de ciprofloxacino no debe exceder de 1 g/día en niños.

[‡]La concentración debe mantenerse entre 5 y 20 µg/ml. Las concentraciones mayores de 25 µg/ml pueden causar supresión reversible de la médula ósea.

[§]En niños la dosis de ciprofloxacino no debe exceder de 1 g/día.

^{||}Los aminoglucósidos han de ajustarse de acuerdo a la función renal. Los datos sugieren que la gentamicina, 5 mg/kg intramuscular o intravenosa una vez al día sería eficaz en niños y puede reducir los efectos adversos. Los neonatos de hasta 1 semana de edad y los prematuros deben recibir gentamicina, 2,5 mg/kg intravenosa dos veces al día.

[¶]En neonatos debe darse inicialmente una dosis de carga de gentamicina de 4 mg/kg.

**La duración del tratamiento de la peste en un marco de muertes en masa es de 10 días. La duración de la profilaxis postexposición para prevenir la infección de la peste es de 7 días.

^{††}Puede cambiarse la doxiciclina por tetraciclina.

^{‡‡}Los niños menores de 2 años no deben recibir cloranfenicol. La dosis de cloranfenicol no debe exceder los 4 g/día. Se dispone de una formulación oral solo fuera de EE. UU.

i.m., vía intramuscular; i.v., vía intravenosa; p.o., vía oral.

Adaptado de Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al. Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA*. 2000;283:2281-2290.

PRONÓSTICO

Los pacientes con peste bubónica no complicada responden rápidamente al tratamiento antimicrobiano apropiado y típicamente tienen defervescencia, con alivio de la mayoría de las otras manifestaciones sistémicas en 2-5 días. Sin embargo, los bubones de gran tamaño pueden permanecer hinchados durante más de 1 semana y pueden requerir incisión y drenaje cuando están necróticos. Raramente, la necrosis isquémica en casos septicémicos ha dado lugar a la amputación de dedos.

YERSINIOSIS**DEFINICIÓN**

Las yersinias enteropatógenas, *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*, causan enfermedades diarreicas y pseudoapendicitis. Se diferencian mucho de *Y. pestis* en que rara vez causan la muerte y en que se suelen propagar por vía fecal-oral.

Organismos patógenos

Y. enterocolitica es genéticamente muy diferente de *Y. pseudotuberculosis* y *Y. pestis*.¹⁰ Sin embargo, las tres especies comparten un plásmido de aproximadamente 70 kb que codifica varias proteínas (Yops) que son factores de virulencia claves. A diferencia de *Y. pestis*, las yersinias enteropatógenas son ureasa positivas y móviles a temperaturas inferiores a 30 °C. *Y. pseudotuberculosis* es ramnosa positiva, lo que la distingue de la estrechamente relacionada *Y. pestis* y de la más distante *Y. enterocolitica*. Las yersinias enteropatógenas son genéticamente más diversas que la bacteria de la peste, cuya evolución es más reciente. *Y. enterocolitica* contiene seis biogrupos, cinco de los cuales se sabe que son patógenos para los humanos, y casi 60 serogrupos; *Y. pseudotuberculosis* ha sido clasificada en 6 serogrupos distintos (grupos O del 1-6).

EPIDEMIOLOGÍA

Las yersinias enteropatógenas se transmiten por vía fecal-oral, con una dosis infecciosa media relativamente alta de 10⁸ a 10⁹ bacterias. Las fuentes habituales de infección son la carne de cerdo mal cocinada, los productos lácteos y ciertas verduras. Tanto *Y. enterocolitica* como *Y. pseudotuberculosis* pueden sobrevivir y proliferar lentamente a las temperaturas de refrigerador. Aunque mucho menos común, se ha comunicado la transmisión de una persona a otra, así como mediante transfusiones de sangre. *Y. enterocolitica* suele colonizar los tejidos linfáticos orofaríngeos de los cerdos, lo que explica su asociación concreta con los productos porcinos. Otras especies, como roedores, conejos, ovejas, cabras, ganado bovino, caballos, perros, gatos y, a veces, aves, actúan en ocasiones como reservorios. La mayoría de los huéspedes son portadores asintomáticos, pero algunos casos humanos se han asociado a la manipulación de animales enfermos. Los pacientes sintomáticos eliminan grandes cantidades de *Yersinia* durante 2 o 3 semanas. Sin tratamiento, las personas infectadas pueden convertirse en portadores y eliminar la bacteria durante 2 o 3 meses. Las enfermedades asociadas a sobrecarga de hierro (p. ej., hemocromatosis, talasemia, cirrosis) aumentan el riesgo de infección.

La yersiniosis es una enfermedad de declaración obligatoria en muchos países. La mayoría de los casos son el resultado de la infección por *Y. enterocolitica*, y este agente da cuenta al parecer del 1 al 3% de todos los casos de enteritis aguda en algunas zonas. En 2015, la incidencia anual total en EE. UU. era de 0,28 casos por cada 100.000 habitantes, si bien las tasas se triplicaban entre los menores de 5 años y las personas de 70 años o más.¹¹ Tradicionalmente más altas, las tasas entre los afroamericanos han disminuido 10 veces desde 1996, y en la actualidad se aproximan a la mitad de la tasa general. Las tasas previamente altas de las poblaciones afroamericanas se asociaban a la preparación casera de chicharrones hechos con intestinos de cerdo contaminados. La exposición a productos del cerdo contaminados también se cita como probable origen en los estadounidenses de origen asiático.

Los serotipos de *Y. enterocolitica* O:3, O:8, O:9 y O:5,27 se han asociado a enfermedad humana. El serotipo O:3 (biotipo 4) es predominante en la mayoría de los países afectados y está presente habitualmente en los cerdos. Se ha aislado el serotipo O:9 (biotipo 2) en ovejas, vacas y cabras. Estos dos últimos serotipos son los causantes más frecuentes de infección humana a nivel mundial, aunque se consideran menos patógenos que las cepas del serotipo O:8 (biotipo 1B), vinculado a los brotes más graves. Aunque parece que las infecciones por el serotipo O:8 están disminuyendo en incidencia en EE. UU., cada vez son más importantes en Japón, Italia y Francia. En Europa, la mayoría de los casos están causados por el serotipo O:3, aunque algunos se asocian con los serotipos O:9 y O:5,27. En general, se considera que el biotipo 1A no es patógeno, y el biotipo 5 se ha aislado solo de liebres. Las cepas patógenas en los humanos dan negativas las reacciones de esclulina, salicina y piracinaimidasa.

Se ha aislado *Y. pseudotuberculosis* de roedores, ganado vacuno, ovejas, cabras, perros y aves. Se da en todo el mundo, pero las infecciones humanas se presentan con mayor frecuencia en el norte de Europa y de Asia, incluido Japón. Las cepas de los grupos O 1, 2 y 3 se asocian con enfermedad humana, y la mayoría de los casos se atribuyen a las cepas O:1 u O:2. Los animales infectados sirven como portadores crónicos y como origen de la infección del agua y alimentos tales como carne, productos lácteos y verduras almacenadas. Algunos casos se han asociado con el manejo de gatitos y de cachorros. Unos brotes de infección por *Y. pseudotuberculosis* en Finlandia fueron

rastreados hasta el consumo de lechuga de tipo iceberg y zanahorias (serotipos O:3 y O:1, respectivamente). Un gran brote canadiense se asoció con leche que había sido pasteurizada pero que, no obstante, se contaminó. Brotes en la antigua Unión Soviética se han asociado con el consumo de raíces de vegetales que fueron almacenadas bajo tierra para consumo en invierno y presumiblemente se contaminaron con excretas de roedores que contenían *Y. pseudotuberculosis*.

BIOPATOLOGÍA

Y. enterocolitica posee numerosos factores de virulencia responsables de su persistencia en el tubo digestivo y su capacidad para producir enfermedad en huéspedes propensos. Al llegar al ileon, *Y. enterocolitica* se adhiere a la mucosa, en donde puede producir infecciones intracelulares en las placas de Peyer, células de la mucosa y macrófagos. La invasión de la mucosa ileal, mediada por la presencia de invasina, una proteína de la membrana externa, y un factor de superficie de 17 kDa (Ail), afecta a la función de barrera intestinal.¹² Una respuesta inflamatoria causa dolor abdominal y diarrea, así como ileitis ulcerosa, adenitis mesentérica y necrosis en el interior de las placas de Peyer. La colonización orofaríngea puede causar dolor de garganta hasta en el 20% de los pacientes. Si se rebasan las defensas regionales, las bacterias se pueden diseminar y causar sepsis y abscesos esplénicos. También puede producirse poliartritis en una fase más avanzada de la enfermedad, sobre todo en los individuos con antígeno leucocítico (HLA)-B27.

Al igual que *Y. pestis*, las yersinias enteropatógenas atacan los tejidos linfoides del huésped. La invasión de estos tejidos y la resistencia frente a las defensas del huésped dependen de la posesión de un plásmido de aproximadamente 70 kb, compartido por cada una de las tres yersinias patógenas y que contiene genes que codifican varias Yops y el denominado antígeno V. Los productos de este plásmido trabajan de modo concertado para inhibir la fagocitosis y reducir la inflamación, con lo que se suprime la respuesta inmunitaria del huésped y se favorece la persistencia de estos microbios.

Una vez que *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* se han establecido en los ganglios linfáticos pueden resistir la fagocitosis, lo que les permite replicarse extracelularmente y formar agregados en los ganglios. La capacidad para adquirir hierro del huésped puede ser un factor significativo que contribuye a la virulencia de las cepas de *Y. enterocolitica*. Los serotipos O:8, que son virulentos para los ratones, tienen el gen *irp2* (*iron repressible 2*) que codifica un par de proteínas de la membrana externa de alto peso molecular, mientras que los serotipos O:3 y O:9 avirulentos para el ratón carecen de *irp2*. Los serotipos O:3 y O:9 quedan típicamente confinados a los intestinos de sus huéspedes, excepto cuando hay una sobrecarga de hierro o los pacientes están siendo tratados con un quelante del hierro.

Los pacientes con artritis reactiva (cap. 249) tienen una mayor probabilidad de tener un menor número de síntomas digestivos, menores respuestas proliferativas de células T a los antígenos de *Yersinia*, menores respuestas iniciales de inmunoglobulina (Ig) M, mayores y más persistentes respuestas de IgG e IgA, y mayores niveles de IgA con un componente secretor. Las respuestas de anticuerpos específicos frente a *Yersinia* tienen también una mayor probabilidad de persistir en los pacientes con artritis reactiva que en los que experimentan enfermedad digestiva no complicada. Los antígenos de *Yersinia* que se cree contribuyen a la artritis reactiva incluyen Yops y proteínas liberadas, que estimulan las células CD4 del huésped, y la proteína 60 del shock térmico, que según se piensa trabajan de modo conjunto con otros antígenos para modular la respuesta inmunitaria del huésped. Hay datos de que los huéspedes pueden mantener infecciones crónicas por *Y. enterocolitica* durante años después de la infección inicial, factor que puede inducir la inflamación asociada con la artritis reactiva (cap. 249).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de un período de incubación de aproximadamente 3 a 7 días, es típico que se produzca una gastroenteritis que puede ser difícil de distinguir de la gastroenteritis por *Salmonella* (cap. 292) o *Campylobacter* (cap. 287). Los síndromes clínicos más comunes asociados con infección por *Y. enterocolitica* son enteritis aguda con fiebre, diarrea, vómitos, dolor en el cuadrante inferior derecho sugestivo de apendicitis (cap. 133), eritema nudoso y artritis reactiva. Otros síntomas comunes son faringitis asociada, erupción, artralgia y cefalea. El examen de las heces pone de manifiesto leucocitos o eritrocitos, y una cuarta parte de los pacientes experimenta diarrea sanguinolenta.

Las infecciones por *Y. pseudotuberculosis* se manifiestan muy comúnmente como enterocolitis, faringitis y pseudoapendicitis. Es muy probable que se produzca enterocolitis en los niños más jóvenes, mientras que los niños de mayor edad experimentan con mayor frecuencia ileítis terminal aguda, adenitis mesentérica y enfermedad sistémica. Se ha descrito pseudoapendicitis en pacientes con linfadenitis mesentérica. Es infrecuente la sepsis y muy probablemente se da en personas con afecciones de base tales como diabetes mellitus, cirrosis, inmunodepresión, edad avanzada y hemocromatosis. Pueden producirse abscesos esplénicos, meningitis o endocarditis en los pacientes sépticos y la tasa de mortalidad puede aproximarse al 50%. Se identifica eritema nudoso en aproximadamente un tercio de todos los pacientes y en el 10% de los adultos.

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse la yersiniosis en pacientes con dolor abdominal y fiebre, específicamente si viven en áreas de gran incidencia. El mejor modo de lograr el diagnóstico es por el aislamiento de la bacteria en heces, sangre u otras muestras apropiadas. El aislamiento

de *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* de muestras clínicas y ambientales puede verse complicado en gran medida por la presencia de otras bacterias que probablemente predominen. El medio selectivo preferido para el aislamiento a partir de muestras fecales es el agar CIN (cefsulodina-Irgasan® [triclosano]-novobiocina) preparado con concentraciones relativamente bajas de cefsulodina. El aislamiento de yersinias se ve también favorecido por el cultivo a temperatura entre 25 y 30 °C, lo que da lugar a un mejor crecimiento que cuando los cultivos se mantienen a 35 °C y se favorece el crecimiento de las yersinias, más tolerantes al frío, sobre otras bacterias que requieren unas temperaturas más elevadas. Una vez obtenidos se puede confirmar los aislados como *Yersinia* enteropatógenas por pruebas bioquímicas. La biotipificación y la serotipificación, que con frecuencia solo se pueden realizar en laboratorios de investigación o de referencia, pueden proporcionar información epidemiológica útil. Las dificultades de aislamiento y la baja sensibilidad descrita (aproximadamente de 10³ a 10⁶ unidades formadoras de colonias por gramo de muestra) de las técnicas de aislamiento actuales han llevado a algunos a sugerir que la PCR u otros métodos basados en el ADN probablemente permitan una detección más rápida y sensible de estas bacterias. Los datos de EE. UU. indican un aumento de la confianza en los métodos de diagnóstico de laboratorio distintos del cultivo.¹³

Las pruebas de aglutinación en tubo o de microaglutinación pueden identificar anticuerpos frente a los serogrupos patógenos de *Y. enterocolitica* O:3, O:9, O:5,27 y O:8, pero la reactividad cruzada puede constituir un problema, sobre todo entre *Y. enterocolitica* O:9 y especies de *Brucella*. La PCR para la genotipificación O de *Y. pseudotuberculosis* podría, en último término, sustituir a los métodos de serotipificación tradicionales. Las enfermedades por *Yersinia* de mediación inmunológica, incluida la artritis reactiva, se asocian con la producción de anticuerpos IgA que pueden ser detectados por análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o de inmunotransferencia. Los anticuerpos IgG pueden persistir durante muchos años, pero la persistencia de anticuerpos IgA durante más de unos meses podría indicar una infección crónica por *Yersinia*.

PREVENCIÓN

La prevención depende de las medidas dirigidas a proteger a las personas del contacto con ambientes, alimentos y desechos contaminados. Incluyen el empleo de unos métodos de desecho de aguas residuales apropiados, la protección de los abastecimientos de agua de la contaminación con desechos humanos o animales, la práctica de procedimientos apropiados para la cría y sacrificio de animales, la cocción adecuada de las carnes (sobre todo el cerdo), evitar el almacenamiento a largo plazo de las carnes a temperaturas superiores a 4,4 °C y el consumo exclusivo de leche pasteurizada. Los individuos deben lavarse apropiadamente las manos después de haber manipulado cerdo u otros alimentos potencialmente contaminados. Las personas con diarrea no deben trabajar en áreas de manipulación de alimentos, cuidar niños de corta edad ni trabajar con pacientes, y el personal hospitalario debe seguir las precauciones entéricas. No se dispone de vacunas.

TRATAMIENTO

Tto

No se ha demostrado que los antibióticos mejoren el curso de la enterocolitis no complicada o de la adenitis mesentérica, y normalmente no se recomienda el empleo de tratamiento antimicrobiano para las formas intestinales de la enfermedad. Sin embargo, sí se recomienda tal tratamiento para los pacientes inmunodeprimidos, pacientes con septicemia y los que tienen enfermedad sistémica o focos de infección extraintestinales. Debe observarse que la susceptibilidad *in vitro* no necesariamente indica eficacia *in vivo*.

Se han empleado las cefalosporinas de amplio espectro, en ocasiones acompañadas de aminoglucósidos, con desenlaces satisfactorios en pacientes con formas de yersiniosis extraintestinales, incluida la septicemia. Se considera que el ciprofloxacino, la cefotaxima y la ceftriaxona son los agentes más eficaces para el tratamiento de la infección por el serogrupo O:3 de *Y. enterocolitica*. Los aislados de *Y. enterocolitica* de los serogrupos O:3 y O:9 poseen β-lactamasas determinadas cromosómicamente que pueden conferir resistencia a ampicilina, carbenicilina y cefalotina. Aunque las cepas del serogrupo O:8, que producen una β-lactamasa de tipo A, muestran resistencia a los dos últimos agentes, son susceptibles a la ampicilina. Queda por determinar si es útil el tratamiento antimicrobiano para las formas mediadas inmunológicamente de enfermedad por *Yersinia*, incluida la artritis reactiva.

PRONÓSTICO

Los casos de enteritis por *Y. enterocolitica* son generalmente leves y autolimitados después de un curso de enfermedad de 2-3 semanas. Las secuelas incluyen comúnmente artritis reactiva y eritema nudoso. También se han descrito glomerulonefritis y miocarditis, sobre todo en las infecciones por el serogrupo O:3, biotipo 4, fagotipo 8. Otras secuelas pueden incluir endocarditis, pericarditis y osteítis. La artritis reactiva inducida por *Y. enterocolitica*, que puede aparecer 1-3 semanas después de la infección, es oligoarticular, asimétrica y periférica; se produce más comúnmente en las extremidades inferiores y en último término se resuelve en un período de semanas a meses. Los pacientes HLA-B27 positivos tienen una mayor probabilidad de experimentar artritis intensa y prolongada.

Las infecciones por *Y. pseudotuberculosis* son también generalmente leves y autolimitadas. Las complicaciones descritas incluyen eritema nudoso, iritis, artritis reactiva y nefritis. Aunque la infección del torrente circulatorio por *Y. pseudotuberculosis* es infrecuente, una revisión de 72 casos constató que 26 de ellos fueron mortales (36%).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

297

TOS FERINA Y OTRAS INFECCIONES POR BORDETELLA

CHRISTOPHER J. GILL Y ERIK L. HEWLETT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La tos ferina, también llamada «pertussis», es una enfermedad respiratoria que afecta a todos los grupos de edad y se caracteriza por episodios de tos peculiar, violenta, paroxística, cada uno de los cuales puede durar varios minutos. Entre un episodio y otro de tos, los pacientes, a menudo, se sienten completamente bien. En lactantes, la tos ferina puede manifestarse con episodios de apnea y cianosis, de manera aislada o junto con tos, que termina con el clásico ruido inspiratorio que da nombre a la enfermedad. La enfermedad grave y mortal afecta sobre todo a lactantes. La tos ferina tiene su causa en una infección principalmente por *Bordetella pertussis* o, con mucha menor frecuencia, por *Bordetella parapertussis* o *Bordetella bronchiseptica*.^{1,2}

Organismos patógenos

Se conocen en la actualidad 16 especies de *Bordetella*, clasificadas formalmente en la familia Alcaligenaceae, y entre las que se incluyen las especies clásicas *B. pertussis*,³ *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica* (un patógeno de interés fundamentalmente veterinario).⁴ Además de estas tres primeras especies aisladas, también se identifica *B. holmesii* como causa de infecciones pulmonares y enfermedades similares a la tos ferina, así como de infecciones invasivas de tejidos. Otras especies de *Bordetella* (e-tabla 297-1) se asocian a bacteriemia e infecciones de heridas en pacientes con enfermedades concomitantes que afectan al sistema inmunitario, como diabetes y cáncer/quimioterapia. *B. avium* (un patógeno que afecta fundamentalmente a las aves de corral) y *B. hinzii* fueron clasificadas como subespecies de *Alcaligenes faecalis*, un bacilo gramnegativo ambiental que causa infecciones hospitalarias de difícil tratamiento, como sepsis y neumonías asociadas al respirador.

Las especies del género *Bordetella* son cocobacilos gramnegativos y, contrariamente a las primeras descripciones, *B. pertussis*, *B. parapertussis* y probablemente otras, además de *B. bronchiseptica*, son móviles en determinadas condiciones. *B. pertussis* fue aislada por primera vez por Bordet y Gengou en 1906, y el medio más utilizado para su aislamiento lleva el nombre de estos dos investigadores (agar Bordet-Gengou).

EPIDEMIOLOGÍA

A lo largo de la historia, la tos ferina se ha considerado una enfermedad infantil. Aunque los niños menores de 1 año presentan el mayor riesgo de muerte, más del 50% de los casos comunicados actualmente en EE. UU. corresponden a niños de 10 años o más. El uso de vacunas de células enteras (Pe) contra la tos ferina a partir de la década de los cuarenta condujo a una disminución del 99% de los casos de tos ferina, y quedó establecida, así pues, como una enfermedad «evitable mediante vacuna». ⁵ Además, las vacunas antitosferínicas cambiaron la incidencia específica de edad de la enfermedad, como se ilustra en la figura 297-1,⁶ que representa la distribución por edades de los casos de tos ferina en Suecia durante 1989, cuando no se usaban vacunas contra la tos ferina, y en 2014, 17 años después de la introducción de las vacunas acelulares contra la tos ferina (Pa). En la era anterior a la vacunación, la tos ferina se contraía en la infancia; aunque la inmunidad resultante no duraba toda la vida, la exposición continuada mantenía la inmunidad con poca o nula enfermedad clínica. La introducción de vacunas Pa para lactantes y niños dio lugar a una marcada reducción de los casos en esos grupos de edad, pero trasladó la carga de la enfermedad a adolescentes y adultos, cuya inmunidad estaba disminuyendo debido a la exposición limitada.

En 2012, se notificaron en EE. UU. 48.277 casos de tos ferina, la cifra más alta desde 1959, de los cuales alrededor del 60% correspondían a adolescentes y adultos. Al mismo

E-TABLA 297-1 ASPECTOS CARACTERÍSTICOS DE LAS ESPECIES DE BORDETELLA

ESPECIE DE BORDETELLA	PAPEL DEL ESTADO INMUNITARIO DEL HUÉSPED				FRECUENCIA	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
	HUÉSPED PRIMARIO	SÍNDROME PRIMARIO EN HUMANOS	SÍNDROMES OCASIONALES	SANO NORMAL			
<i>B. pertussis</i>	Humanos	Tos ferina	Neumonía	X	Frecuente	Primera línea: macrólidos Segunda línea: sulfamidas, quinolonas Resistente a cefalosporinas y penicilinas	Mortal, sobre todo en lactantes. Enfermedad mediada en gran medida por toxinas, más que por invasión de tejidos. Es probable que se subestime la verdadera carga de la enfermedad
<i>B. parapertussis</i>	Humanos (linaje distinto, patógeno para las ovejas)	Tos ferina (más leve que <i>B. pertussis</i>)		X	Frecuente	El mismo que para <i>B. pertussis</i>	Similar a <i>B. pertussis</i> , aunque con enfermedad más leve. La bacteria es portadora del gen de la toxina de la tos ferina, pero no la expresa in vivo. Es fácil pasarla por alto si se usa la reacción en cadena de la polimerasa para la detección de IS481 en las pruebas de <i>B. pertussis</i>
<i>B. holmesii</i>	Humanos, posiblemente aves	Tos ferina (más leve que <i>B. pertussis</i>)	Neumonía, bacteriemia, endocarditis, artritis séptica	X	Frecuente	Primera línea: quinolonas Segunda línea: macrólidos, sulfamidas, carbapenémicos Resistente a las cefalosporinas y a las penicilinas	Similar a la tos ferina, pero más leve y con mayor propensión a enfermedad no pulmonar. A menudo mal clasificada como tos ferina, debido a expresión de IS481. La mayoría de los laboratorios de microbiología no pueden diferenciar <i>B. pertussis</i> de <i>B. holmesii</i> . Más sensible a las cefalosporinas de primera generación y menos a macrólidos que <i>B. pertussis</i>
<i>B. bronchiseptica</i>	Perros (tos de las perreras), cerdos, gatos, conejos	Tos ferina (leve)	Neumonía	X	Infrecuente	Primera línea: quinolonas, tetraciclinas, aminoglucósidos y penicilinas antipseudomonas En general, resistente a macrólidos Resistencia variable a las sulfamidas	Enfermedad leve
<i>B. trematum</i>	Desconocido, probablemente aves	Infecciones de heridas		X	Muy infrecuente	Datos insuficientes	Identificada en infecciones de heridas y pacientes con otitis media crónica Genéticamente muy similar a <i>B. avium</i> , aislada en aves
<i>B. ansorpilii</i>	Desconocido	Bacteriemia		X	Muy infrecuente	Datos insuficientes	Solo dos casos comunicados, ambos en pacientes sometidos a quimioterapia (sarcoma y leucemia)
<i>B. avium</i>	Pavos, otras aves	Neumonía crónica y por respirador		X	Muy infrecuente	Datos insuficientes	Identificada en pacientes con fibrosis quística en un estudio de serie de casos. Formalmente es un subtipo de <i>Alcaligenes faecalis</i>
<i>B. hinzii</i>	Desconocido	Bacteriemia, neumonías por respirador		X	Muy infrecuente	Datos insuficientes	La mayoría de los casos identificados en pacientes con graves enfermedades crónicas o cáncer. Formalmente es un subtipo de <i>Alcaligenes faecalis</i>
<i>B. petrii</i>	Desconocido	Bacteriemia		X	Muy infrecuente	Datos insuficientes	Especie identificada más recientemente Comunicación de caso de un solo paciente con osteosarcoma mandibular

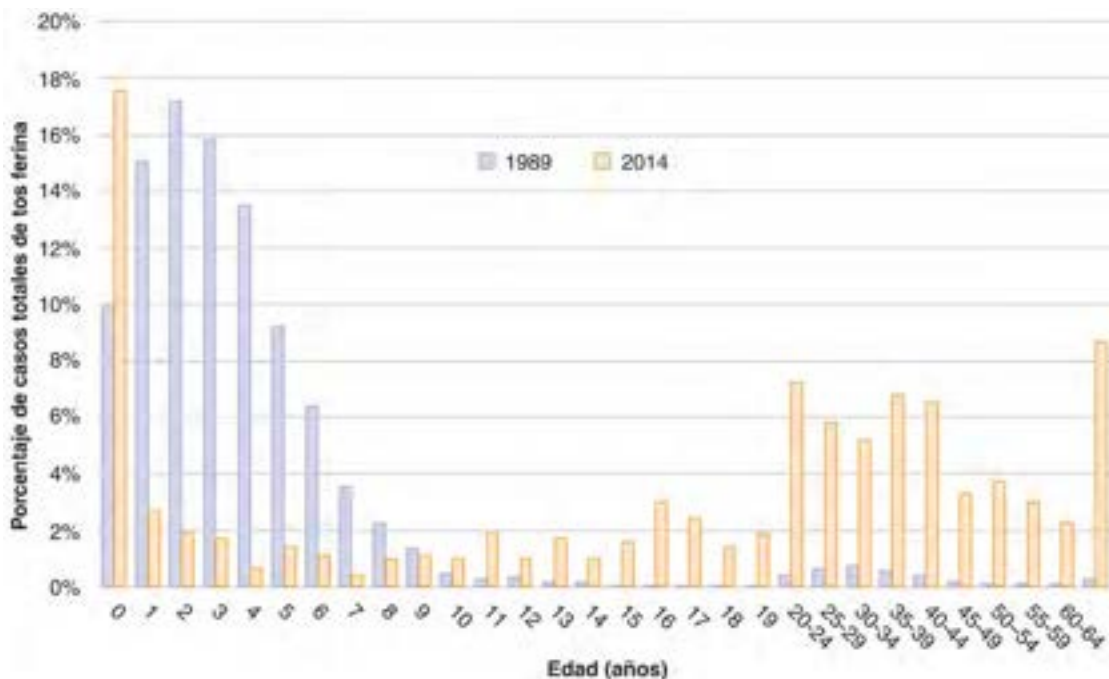


FIGURA 297-1. Distribución de la tos ferina en Suecia por rangos de edad durante un período en el que no se utilizaban vacunas contra la tos ferina (1989) y durante un período de 17 años tras la introducción de las vacunas acelulares de la tos ferina (2014). (Tomado de Aronsson B vSK, Kallberg H, Bergstrom J, Lindstrand A, Uhnöo I, Tegnell A. *Pertussis Surveillance in Sweden: Seventeen Year Report*. Solna, Sweden: The Public Health Agency of Sweden; 2015.)

tiempo, el diagnóstico de tos ferina pasó del cultivo a la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mucho más sensible, y se mantiene relativamente inalterada a pesar del uso de antibióticos. Aunque probablemente este cambio haya dado lugar a la detección de casos más leves y atípicos, la enfermedad grave/mortal en lactantes y el número total de casos han aumentado, y ello no corresponde a un artefacto del sesgo de detección. La tos ferina está resurgiendo en EE. UU. y en otras partes del mundo, y la incidencia está desviándose hacia una mayor proporción de casos en los grupos de mayor edad.

La tos ferina es endémica en EE. UU., con picos de casos notificados en ciclos de 3 a 5 años, lo que se cree que refleja la acumulación de sujetos sensibles. La prolongación de los tiempos entre ciclos epidémicos indica claramente que las Pe, aparte de intervenir en la prevención de la enfermedad, desempeñan un papel en la detención de la transmisión.

A pesar de que *B. pertussis* es una bacteria que no se cultiva fácilmente, la tos ferina es una infección altamente contagiosa, que se propaga fundamentalmente por gotículas en aerosol. Por otro lado, los datos obtenidos de experimentos en primates parecen cuestionar la arraigada idea de que no existe un estado de «portador» de la tos ferina (personas asintomáticas que albergan al microorganismo). A diferencia de los animales convalecientes de una infección por *B. pertussis* y de los que recibieron la Pe, los receptores de Pa pueden infectarse por *B. pertussis* y transmitirla a otros animales, aun manteniéndose sin tos. De acuerdo con los datos epidemiológicos actuales, se han desarrollado modelos matemáticos que indican que la transmisión corre a cargo de seres humanos asintomáticos, aunque tal extremo no está documentado.

BIOPATOLOGÍA

B. pertussis produce diversas toxinas, razón por la cual, en el pasado, llegó a considerarse que la tos ferina era una enfermedad «mediada por toxinas». Aunque hoy en día se sabe mucho más sobre los factores de virulencia individuales, el papel de estos en la enfermedad y el conocimiento integrado de la biopatología de la tos ferina se encuentran apenas en los inicios de su desarrollo.⁷ Si bien se ha propuesto la existencia de una «toxina de la tos», los mecanismos subyacentes a la clásica tos de la enfermedad están aún por identificar. Las toxinas y otros factores de virulencia, elaborados en distintos momentos a lo largo del ciclo vital del patógeno y que actúan en sitios distintos, permiten la persistencia de la bacteria a través de la modulación de las respuestas inmunitaria e inflamatoria del huésped.⁸

El conocimiento de las adhesinas y toxinas individuales resulta también importante para su uso como antígenos en las vacunas Pa: la hemaglutinina filamentosa (HAF), la pertactina (PRN) y las fimbrias (FIM) son adhesinas y se utilizan como componentes en la mayoría de las Pa, todas las cuales contienen un toxoide toserínico o pertúsico. La HAF interactúa con la integrina CD11b/CD18 (también conocida como CR3 o Mac-1) e induce las funciones de las células mieloides del huésped para modular la inflamación.⁹

La toxina toserínica o toxina pertúsica (TP) es una toxina con actividad ribosilasa del difosfato de adenosina (ADP), y cuyos objetivos son Gi α y diversas proteínas de unión al trifosfato de guanosina (GTP).^{10,11} Se trata de una toxina soluble con efectos locales y sistémicos, de los cuales el más destacable es la inducción de leucocitosis. En fase

temprana de la infección, la TP tiene efecto inmunomodulador por inhibición del reclutamiento y de la función de neutrófilos y macrófagos alveolares. Sin embargo, en el curso de la infección, sus acciones cambian, en la medida en que, más adelante, la TP regula al alza las respuestas inflamatorias, tal vez favoreciendo la propagación y la contagiosidad. La toxina adenilato ciclasa (TADC) también se une a CR3 para entrar en las células huésped y producir niveles por encima de los fisiológicos de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que inhibe las funciones antibacterianas de las células mieloides.

Aunque existen informes de bacteriemia a partir de *B. pertussis* y *B. paraptussis*, las infecciones causadas por estos microorganismos principalmente se localizan en las vías respiratorias. Las bacterias se adhieren a los cilios, dañan las células epiteliales y estimulan la secreción de moco. Se ha demostrado la presencia intracelular de microorganismos *B. pertussis*, pero se desconoce por ahora la importancia de tales observaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la tos paroxística de la tos ferina es llamativa e inconfundible, no todos los pacientes muestran este síntoma.¹² Los lactantes pueden presentar apnea, que solo a veces se desarrolla evolucionando a tos paroxística. Por otro lado, estudios epidemiológicos indican que la tos ferina no identificada podría ser responsable de algunos casos de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL). Después de la exposición a gotículas en aerosol de un paciente con tos ferina, los infectados desarrollan síntomas inespecíficos de vías respiratorias superiores (sobre todo catarro) al cabo de entre 1 y casi 3 semanas. Este largo período de incubación complica el rastreo epidemiológico y el control de los brotes. Aunque los lactantes corren el riesgo más alto de morbilidad y mortalidad, datos recientes muestran que en lactantes se producen también habitualmente infecciones no significativas desde el punto de vista clínico, que se resuelven sin la característica tos. Así pues, en este grupo de edad, la tos ferina no tiene siempre la presentación típica de la enfermedad.

Es importante destacar que los signos clínicos que indican el inicio de la fase catarral (rinorrea, lagrimeo, hiperemia conjuntival y, en ocasiones, fiebre baja) son inespecíficos y no indican tos ferina, salvo en el marco de un brote. Esta fase, que puede durar apenas unos días o prolongarse 1 semana, cursa a veces con tos no productiva. A menudo no se contempla el diagnóstico de tos ferina hasta que el paciente comienza la fase paroxística con la tos característica. Esta tos tan llamativa, consistente en una serie de espiraciones incontrolables, seguidas de una inspiración sonora, responsable del característico ruido estridente, es más frecuente en niños y puede asociarse a cianosis y terminar con arcadas y vómitos. En lactantes, ello da lugar, en ocasiones, a deshidratación y desnutrición. La fase paroxística puede durar más de 4 semanas, y el desarrollo de fiebre o el empeoramiento de la función pulmonar indican la posibilidad de neumonía secundaria. La tos paroxística aparece, al menos, en el 80% de los adolescentes/adultos, pero el ruido o «gallo» inspiratorio y el vómito postusivo¹³ son variables. Además, los adultos presentan en ocasiones síntomas atípicos, como picor de garganta y episodios de sudoración.

La disminución de la frecuencia y de la gravedad de la tos marca la transición a la fase de convalecencia, que puede durar varios meses. A menudo, es en este momento cuando los adultos acuden al médico por «tos crónica», lo que conduce a evaluación en busca

de enfermedades como asma, tuberculosis, enfermedad pulmonar crónica, tumores malignos y reflujo gastroesofágico. Una vez que parece que la tos ha desaparecido, los pacientes pueden experimentar de nuevo tos, junto con trastornos de vías respiratorias superiores no relacionados, lo cual es interpretado a menudo, de manera incorrecta, como una recidiva de la tos ferina. En el 80% de los adultos, la tos ferina dura al menos 3 semanas, y el 27% siguen tosiendo al cabo de 90 días.

Complicaciones

Cuando se trata de lactantes hospitalizados menores de 12 meses, alrededor del 25% tienen neumonía, el 1,1% presentan convulsiones y en el 0,3% se observa encefalopatía, con una tasa de mortalidad total del 1%. En lactantes y niños de corta edad, la tos ferina puede complicarse con hipertensión pulmonar, que parece ser consecuencia directa de la linfocitosis inducida por la TP y que conduce a congestión vascular pulmonar. Adolescentes y adultos pueden presentar algunas de estas complicaciones con menor frecuencia, pero los adultos experimentan en ocasiones otros problemas relacionados con trastornos médicos subyacentes. En este sentido, se han referido síncope por tos, hernia de disco intervertebral, pérdida de audición de inicio repentino, episodios de angina de pecho e incluso disección de la arteria carótida.¹⁴ La tos paroxística y los vómitos postusivos asociados pueden ser tan intensos como para provocar fracturas costales, hemorragias conjuntivales y otras formas de traumatismo tisular.

DIAGNÓSTICO

Se han utilizado varios métodos para detectar *B. pertussis*, sus productos y la respuesta del huésped frente a la bacteria, pero todos ellos tienen sus limitaciones. El cultivo es el método de referencia (especificidad cercana al 100% en pacientes sintomáticos), pero incluso con un medio de transporte específico y un laboratorio muy cuidadoso, las tasas de recuperación son a menudo inferiores al 50% y se ven afectadas por la duración de la enfermedad y el uso de antimicrobianos antes de la recogida de la muestra. La cefalexina, que no es eficaz frente a *B. pertussis*, suele incluirse en los medios selectivos, como el medio Regan-Lowe, pero inhibe el crecimiento de *B. holmesii*, lo que puede conducir a resultados falsos negativos para este infrecuente microorganismo.

Las pruebas diagnósticas basadas en la PCR son mucho más sensibles que el cultivo y pueden mantenerse positivas durante días una vez iniciado el tratamiento antimicrobiano.¹⁵ Las pruebas de PCR debidamente configuradas distinguen entre *B. pertussis*, *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica*, dependiendo del objetivo de secuencia de ADN. Aun con estas medidas, se han producido en ocasiones lo que parecían ser «brotes» de tos ferina como resultado de falsos positivos de pruebas de PCR. Es una ironía, pero varios de estos pseudobrotes se debieron a vacunas antitosferínicas; cabe señalar a este respecto que una vacuna acelular contra la tos ferina de uso habitual en EE. UU. incluye ADN de *B. pertussis*, que puede contaminar áreas clínicas. La detección de anticuerpos séricos frente a productos de *B. pertussis* puede utilizarse para identificar a pacientes en fase tardía de infección, pero hay que estar atentos para distinguir una posible respuesta aguda de anticuerpos residuales frente a antígenos vacunales; esto se consigue mediante umbrales más altos para las respuestas positivas de anticuerpos.

Otra cuestión que hay que tener en cuenta es que las pruebas de PCR para *B. pertussis* han utilizado una secuencia de inserción (IS481) presente en abundancia en el genoma de la bacteria. Sin embargo, esta secuencia se encuentra en *B. holmesii*, pero no en *B. parapertussis*, lo que da lugar a que se pase por alto esta última y sea imposible distinguirla de *B. holmesii* sobre la base únicamente de pruebas de detección de IS481. El uso de cebadores adicionales para detectar el gen de la TP (no presente en *B. holmesii*) y HIS1001 (solo presente en *B. holmesii*) salva el problema. La PCR de formato múltiple para cada cebador identifica las tres especies, pero no está disponible en todos los laboratorios.

A la vista de las limitaciones diagnósticas arriba expuestas, la Organización Mundial de la Salud ha establecido una definición de caso clínico: 21 o más días de tos paroxística con confirmación de laboratorio o conexión epidemiológica. Aunque de utilidad para ensayos clínicos, actualmente se sabe que esta definición pasa por alto casos de gravedad menor, presentación atípica y duración más corta.

El diagnóstico de especies de *Bordetella* no respiratorias, ambientales y muy infrecuentes resulta difícil fuera de los entornos de investigación, y no existen pruebas diagnósticas estandarizadas. Algunas de las especies descubiertas más recientemente fueron identificadas de manera accidental utilizando técnicas como secuenciación de genoma completo de muestra de suelo o con técnicas MALDI-TOF (desorción/ionización láser asistida por matriz con tiempo de vuelo), que cada día son más habituales en centros de microbiología clínica.

TRATAMIENTO

Tratamiento complementario

Dado que los lactantes y los niños pequeños corren el más alto riesgo de complicaciones y muerte por tos ferina, a menudo el tratamiento complementario es, en estos casos, el componente más importante de la atención médica. Una atenta observación (preferiblemente en el hospital) es esencial

para garantizar la alimentación, la oxigenación y la hidratación adecuadas, y para reducir así al mínimo las complicaciones en este grupo de edad. Ni los antibióticos (cuando se administran después del inicio de tos paroxística) ni otras medidas farmacológicas que se han probado en un intento por mejorar la tos han resultado eficaces. Los niños enfermos críticos con hipoxemia grave pueden beneficiarse del método de oxigenación por membrana extracorpórea (OME). La fuerte asociación de la linfocitosis con hipoxemia e hipertensión pulmonar indica que la linfocitosis podría intervenir en una vía causal, junto con las otras dos. Por este motivo, a menudo, se ha intentado aplicar en niños enfermos críticos tratamientos de reducción de leucocitos, como, por ejemplo, las exanguinotransfusiones o leucoféresis, si bien con dudosos beneficios. Nunca se ha intentado esta intervención en un ensayo controlado aleatorizado, sino solo en estudios observacionales en los que el sesgo de selección supone un obstáculo evidente para la estimación de su eficacia.

Fármacos antimicrobianos

El uso de antimicrobianos en un paciente con tos ferina tiene dos objetivos: en primer lugar, limitar el curso de la enfermedad en el paciente tratado, y, en segundo lugar, reducir la transmisión. Dado que los individuos pueden seguir manteniendo los cultivos positivos y transmitir *B. pertussis* durante varias semanas después del inicio de los síntomas, es conveniente tratar a los pacientes dentro de ese período de tiempo. No obstante, los antimicrobianos no proporcionan alivio sintomático ni alteran el curso de la enfermedad en el individuo infectado, salvo si se inicia en la primera semana de síntomas (bastante antes del inicio de la tos paroxística).

Las recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU. para el tratamiento de la tos ferina en adultos consisten en la administración de azitromicina (500 mg el día 1, seguidos de 250 mg/día los días del 2 al 5) o claritromicina (1 g/día repartido en dos dosis, durante 7 días) o eritromicina (2 g/día repartidos en cuatro dosis, durante 14 días) o trimetoprim-sulfametoxazol (trimetoprim, 320 mg/día, sulfametoxazol, 1.600 mg/día, repartidos en dos dosis durante 14 días). Se ha observado que el tratamiento con eritromicina durante 7 días es tan eficaz como el de 14 días.

PREVENCIÓN

Vacunación

Las vacunas antitosferínicas de células enteras inactivadas se desarrollaron poco después del aislamiento de *B. pertussis*, a inicios del siglo xx. La generalización de su uso a finales de los años cuarenta tuvo asombrosos efectos sobre la incidencia de la tos ferina, de manera que, en EE. UU., los casos cayeron desde más de 200.000 al año a menos de 2.000 en 1980.

En las décadas de los setenta y los ochenta, el mayor conocimiento de los efectos adversos de vacunas Pe en los receptores despertó la preocupación del público general, lo cual, junto con la presión burocrática, fue un importante factor impulsor del desarrollo y de la adopción de vacunas alternativas. Las actuales vacunas Pa, que contienen uno o más antígenos proteicos purificados (PToide más combinaciones de HAF, PRN y FIM, tipos 2 y 3), son seguras y causan considerablemente menos reacciones adversas que las vacunas Pe. Considerando el papel de los adolescentes y adultos en la transmisión a los lactantes y niños pequeños, varias vacunas Pa han sido autorizadas para su uso en estos grupos.

Las vacunas de la tos ferina (ya sean Pe o Pa) suelen administrarse como parte integrante de las vacunas combinadas polivalentes. Por ejemplo, en EE. UU., los lactantes reciben en general DTPa (difteria, tétanos, *Pertussis* acelular), bien combinada con la vacuna inactivada de la poliomielitis (VIP) y la vacuna de la hepatitis B, bien con VIP más vacuna de *Haemophilus influenzae* de tipo B (Hib). Fuera de EE. UU., las vacunas Pe se combinan de forma similar con otros antígenos comunes inyectables, según distintas combinaciones. Suele hacerse referencia a estas vacunas como «pentavalentes», aunque el número de antígenos combinados puede variar.

Por otro lado, la estrategia «de nido», es decir, la vacunación de todos los contactos próximos a un recién nacido, está siendo utilizada como forma de prevenir la transmisión a los lactantes. Desafortunadamente, este planteamiento ha resultado ser sorprendentemente ineficaz en diversos ensayos controlados aleatorizados.¹⁶ Una explicación a este resultado aparentemente paradójico se ha encontrado en estudios realizados en crías de babuinos, en los que la vacuna Pa previno la enfermedad sintomática, pero no las infecciones, y no logró que los animales infectados dejaran de ser contagiosos.

En cambio, la DTPa materna (una vacuna de refuerzo para adultos/adolescentes que contiene toxoide tetánico y concentraciones bajas de antígenos de la difteria y la tos ferina) se administra en la etapa final del embarazo con la intención de proporcionar al lactante inmunidad pasiva frente a la tos ferina. Esta estrategia ha resultado altamente eficaz a la hora de reducir la tos ferina infantil en el Reino Unido y actualmente se recomienda en EE. UU. a todas las mujeres embarazadas. Así pues, es probable que cualquier efecto beneficioso de la estrategia de «nido» se deba a la vacunación de la madre y otros contactos domésticos antes del parto.

Por desgracia, en muchos países, entre ellos EE. UU. y el Reino Unido, las tasas de tos ferina comenzaron a aumentar entre 5 y 10 años después de la introducción de las vacunas Pa. Es evidente que ello se debió, en parte, a la duración más corta de la

INFECCIONES POR LEGIONELLA

THOMAS J. MARRIE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Legionellosis es el término utilizado para describir la infección debida a bacterias del género *Legionella*, de la que hay dos manifestaciones principales, la neumonía (enfermedad de los legionarios) y la fiebre de Pontiac (el nombre hace referencia a Pontiac, Michigan, en donde fue reconocida por vez primera). Esta suele ser una enfermedad febril leve y se supone que es una reacción al lipopolisacárido de las especies de *Legionella*.

La 58.ª convención anual de la Legión Americana se celebró en un hotel de Filadelfia, del 21 al 24 de julio de 1976. Posteriormente, 182 de los delegados enfermaron (de ahí el nombre de enfermedad de los legionarios) y 146 fueron hospitalizados en 87 instituciones de EE. UU. La mayoría de ellos tenía datos radiológicos de neumonía y 29 (16%) fallecieron. En un tiempo aproximado de 6 meses después del brote se aisló un nuevo microorganismo, *Legionella pneumophila*, del tejido pulmonar de algunas personas que habían fallecido en el brote de Filadelfia. Retrospectivamente, el organismo había sido aislado por vez primera en 1943.

Organismo patógeno

Las legionelas son pequeños bacilos gramnegativos aerobios esporógenos que miden de 0,3 a 0,9 μm de ancho y de 2 a 20 μm de largo (fig. 298-1A a D). Estos organismos requieren medios especiales para su crecimiento y muchos laboratorios no pueden aislar legionelas; así, cuando la experiencia de un laboratorio es escasa, un cultivo negativo debe ser tomado con cautela. Son organismos que no se suelen teñir por la tinción de Gram, y en las muestras tisulares la tinción de Dieterle o de Warthin-Starry puede visualizar estos organismos. *Legionella micdadei* retiene la tinción modificada de ácido-alcohol resistencia y puede mostrarse como bacilos ácido-alcohol resistentes en las muestras clínicas. Las legionelas son organismos acuáticos que medran en vías fluviales naturales y artificiales y en los sistemas de distribución, especialmente en las cañerías de agua caliente, calentadores de agua (más en los eléctricos que en los calentadores de gas), torres de refrigeración y fuentes de agua. En estos sistemas se encuentran en biopelículas que permiten una mayor resistencia a los biocidas y al cloro. Se encuentran también en el suelo húmedo y en el barro. Pueden sobrevivir en estos ambientes durante largos

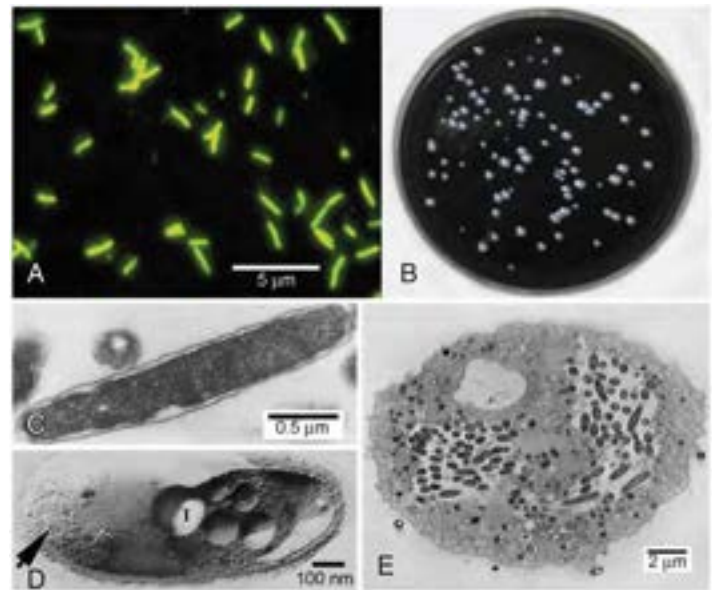


FIGURA 298-1. A. Inmunofluorescencia directa de *Legionella pneumophila*. B. Colonias de *L. pneumophila* que crecen en una placa de BCYE. C. Sección fina de una forma replicativa de *L. pneumophila*. D. Réplica por fractura por congelación de una forma madura infecciosa obtenida después de crecimiento en ameba. Esta muestra prominentes inclusiones citoplásmicas (I) y una distribución polar de las proteínas de la membrana (flecha). E. Microfotografía electrónica de *L. pneumophila* creciendo en el interior de *Acanthamoeba castellanii*. (A, por cortesía del Dr. Paul Hoffman, University of Virginia. B, por cortesía de la Dra. Sharon Berk, Tennessee Technical University. De C a E, por cortesía de los Dres. Rafael Garduno y Gary Faulkner, Dalhousie University.)

protección inmunológica que proporcionan las Pa. Por otro lado, las cepas de *B. pertussis* parecen estar evolucionando para eludir antígenos y alelos específicos en las Pa. Un llamativo ejemplo de esta desviación evolutiva es la práctica desaparición en EE. UU. de especies de *Bordetella* que expresan la pertactina.¹⁷ Se han comunicado cambios similares para los alelos de las vacunas que codifican FIM2, FIM3 y TP. No obstante, ninguno de estos factores, por sí solo, explica completamente los patrones epidemiológicos que caracterizan el resurgir de la tos ferina.¹⁸

El fracaso de la estrategia de nido y el resurgir de la tos ferina a pesar de las altas tasas de adopción de la vacuna llevaron a un replanteamiento de las vacunas Pa y han puesto el foco en los rasgos inmunológicos que las diferencian de las Pe. Transcurridos 20 años desde la transición de las vacunas Pe a las Pa, investigadores de EE. UU. analizaron, en un experimento natural, la incidencia de la tos ferina específica de la edad, con la edad como indicador del tipo de vacuna que habían recibido los sujetos: los menores de 11 años solo podían haber recibido vacunas acelulares de la tos ferina, mientras que los mayores de 15 años habrían recibido Pe; y los sujetos intermedios, que representan los años de transición, probablemente habían recibido un calendario combinado de vacunas de ambos tipos. Las tasas de tos ferina en el grupo de menores de 11 años aumentaban de manera constante con la edad, lo cual responde a la corta duración de la protección que confieren las Pa, mientras que, en niños mayores, la incidencia de tos ferina caía de forma drástica y, entre los chicos de 15 años y mayores, prácticamente no se registraron casos de tos ferina. Así pues, la duración de la protección conferida por Pe era mayor que la proporcionada por Pa, y el beneficio global, que refleja en parte la protección de grupo, era también mayor.

La interpretación de estos datos epidemiológicos se ve respaldada por la infección experimental de crías de babuino con *B. pertussis*. En conjunto, estos estudios establecieron que Pe y Pa son eficaces para la prevención de la enfermedad clínica, pero que actúan de forma diferente sobre la infección: las vacunas Pe recortan la duración de la infección a la mitad y reducen el pico de carga bacteriana,¹⁹ mientras que las Pa no tienen efecto sobre la magnitud ni la duración de la infección. Por otro lado, los animales vacunados con Pa resultaban fácilmente infectados por exposición a animales infectados y transmitían *B. pertussis* a otros animales, incluso en ausencia de tos. Desde el punto de vista inmunológico, las Pe inducen respuestas de linfocitos T colaboradores desviadas hacia fenotipos T_H17, mientras que las vacunas Pa desencadenan respuestas de T_H2. Así pues, los datos disponibles indican que gran parte del resurgir de la tos ferina es un reflejo de respuestas inmunológicas diferentes ante los dos tipos de vacunas, y determinan que las Pe tienen mayor efecto sobre la infección y la transmisión que las Pa.

Estos conceptos han generado un renovado interés por el desarrollo de vacunas contra la tos ferina. Algunos han defendido el retorno a las Pe o su inclusión como parte de un calendario combinado con Pa, aunque, en EE. UU., la falta de vacunas Pe aprobadas constituye un obstáculo importante, y la aceptación del público general podría ser todo un reto. Por todo ello, se están considerando alternativas, como el uso de vacuna nasal de *B. pertussis* viva atenuada (BPZE1) diseñada para optimizar las respuestas inmunitarias de la mucosa o una vacuna conjugada de polisacárido-proteína que fija la cápsula de *B. pertussis* a la TP.²⁰

Quimioprofilaxis

La quimioprofilaxis con alguno de los antimicrobianos arriba mencionados es un importante mecanismo de control de los brotes en hospitales o en entornos extrahospitalarios. Este enfoque es eficaz cuando se aplica antes del inicio de los síntomas y se recomienda para personas expuestas (en las 3 semanas previas a la exposición), personas de alto riesgo con problemas de salud subyacentes, lactantes y otras personas que no han sido vacunadas.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes finalmente eliminarán *B. pertussis*, incluso sin tratamiento antimicrobiano, aunque, en un huésped sin tratamiento previo, las manifestaciones clínicas pueden persistir meses después de la eliminación del microorganismo causal. Los antimicrobianos tienen una eficacia limitada a la hora de alterar el curso de la enfermedad, salvo si se inicia su administración bastante antes de que comience la fase paroxística. Por otro lado, las infecciones por *B. bronchiseptica* son a menudo de larga duración y requieren tratamiento antibiótico para su eliminación.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

períodos de tiempo y tolerar temperaturas de 0 a 68 °C y una gama de pH de 5 a 8,5. En sus ambientes naturales son parásitos intracelulares de protozoos tales como la ameba de agua dulce *Acanthamoeba* y especies de *Hartmanella* (fig. 298-1E). Realmente, las legionelas habitan hasta en 20 especies de amebas, dos de protozoos ciliados y una de moho del cieno. Las legionelas de vida libre en biopelículas son inactivadas en pocas semanas, mientras que las que se desarrollan en amebas sobreviven 6 meses o más. Los humanos son huéspedes accidentales que se infectan al inhalar bacterias *Legionella* o amebas cargadas con estas bacterias. Se han secuenciado los genomas de más de 500 cepas diferentes de *L. pneumophila* y varían en tamaño de 3,2 a 3,9 Mb. Las legionelas tienen muchas proteínas parecidas a las eucariotas, que pueden ayudar al crecimiento intracelular de estos organismos en los macrófagos humanos al remedar las proteínas del huésped. Las especies de *Legionella* tienen sistemas de secreción de los tipos I, II, IV y V, que permiten la liberación rápida y eficiente de moléculas al interior de la célula fagocítica huésped.

El número de especies de *Legionella* continúa creciendo; hay en la actualidad al menos 59 especies de *Legionella* y 73 o más serogrupos, incluidos 15 serogrupos de *L. pneumophila*. Se puede utilizar una variedad de sistemas de tipificación para caracterizar aún más los aislados de modo que puedan identificarse las cepas individuales, factor que es importante para determinar el origen de un brote o para comprender la diferencia entre los aislados ambientales y clínicos. Merece la pena señalar que *L. pneumophila* y todos sus serotipos causan enfermedad en humanos (con serotipo 1 predominante), mientras que solo el 50% aproximadamente de las especies restantes de *Legionella* ocasiona dicha enfermedad.

Otras especies de *Legionella* que con mayor frecuencia causan enfermedad en el ser humano son *L. micdadei*, *L. bozemanii*, *L. dumoffii* y *L. longbeachae*. Esta última es considerablemente más virulenta que *L. pneumophila* en un modelo murino de enfermedad de los legionarios, un hallazgo que encuentra confirmación clínica en el hecho de que la probabilidad de que los pacientes infectados por *L. longbeachae* requirieran cuidados intensivos fue más alta que la de los pacientes infectados por *L. pneumophila*.^{1,2}

L. longbeachae se aisló por primera vez en 1980 en un paciente con neumonía de Long Beach, California. En Australia y Nueva Zelanda, los casos notificados de infección por este microorganismo son tan comunes como los de *L. pneumophila*. *L. longbeachae* rara vez se aísla en medios acuáticos. Su reservorio ambiental primario se desconoce, aunque los principales focos de infección humana se consideran las mezclas de tierra para maceta comerciales y otras materias en descomposición, como corteza o serrín. El genoma de *L. longbeachae* codifica diversas proteínas que contribuyen a degradar la materia vegetal. Estos sistemas enzimáticos no están presentes en *L. pneumophila*.

EPIDEMIOLOGÍA

Se cita que el período de incubación de la enfermedad de los legionarios es de 2 a 10 días, con extremos de 1 a 28 días. No se produce la transmisión de persona a persona. La legionelosis se produce en todo el mundo, sobre todo en los países desarrollados debido al frecuente empleo de torres de refrigeración y de complejos sistemas de cañerías. El infradiagnóstico puede ser un fenómeno observado en los países en desarrollo debido a las instalaciones de laboratorio requeridas. En los últimos años se ha registrado un aumento de la legionelosis en Japón, pasando de 56 casos en 1999 a 804 en 2011, y se ha alcanzado una incidencia de 1,15 por cada 100.000 personas; en Europa, la tasa en 2010

era de 1,25 casos por cada 100.000, y en EE. UU. pasó de 0,42 a 1,62 por cada 100.000 entre 2000 y 2014. En la actualidad se registran alrededor de 5.000 casos por año en EE. UU.³ Desde 1990 a 2005 se declararon 23.076 casos de enfermedad de los legionarios en EE. UU. Solo el 1,7% de estos casos se dio en niños, mientras que el 63% se dio en personas de edades comprendidas entre 45 y 64 años. Los hombres constituyen el 61% de los casos, más numerosos en el este de EE. UU., donde se producen sobre todo en verano y otoño. La tasa de enfermedad de los legionarios es 10 veces más alta en Nueva York que en California. Por otro lado, en EE. UU., la tasa de la enfermedad es más alta en negros que en blancos y se produce 2,5 veces más en áreas con mayor índice de pobreza que en áreas con bajo índice de pobreza. El este de Canadá también registra tasas de enfermedad de los legionarios mayores que las del resto del país. La epidemiología de la enfermedad de los legionarios en Europa no es muy diferente de la de EE. UU. Los países estudiados con tasas superiores a 2 por cada 100.000 fueron Francia, Dinamarca, España, Países Bajos e Italia. El 20% de los casos se asociaron a viajes y la letalidad global fue del 11%. En EE. UU., la tasa de letalidad es del 9%.

Los datos internacionales acumulados indican que el clima húmedo y caluroso se asocia a riesgo de infección por *Legionella*. El uso sistemático de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real en muestras de vías respiratorias inferiores durante una década muestra un patrón estacional. La realización de 44.000 pruebas de PCR para *Legionella* en pacientes de la Mayo Clinic y de los Mayo Medical Laboratories dio como resultado una positividad más alta en verano y más baja en invierno (fig. 298-2).⁴ Esta estacionalidad observada en pruebas clínicas y sistemáticas de PCR se corresponde con hallazgos anteriores realizados mediante cultivo en el área de la Gran Filadelfia, en los Países Bajos y en Barcelona.

También hay una asociación entre una mayor humedad y pluviosidad y los casos de enfermedad de los legionarios. La conexión puede ser la aerosolización de *Legionella* a partir de los charcos con agua de lluvia en las carreteras. En un estudio, 33 (47,8%) muestras de agua estancada fueron positivas para *Legionella*, y se obtuvieron 325 aislados. Entre 14 tipos de secuencia de aislados clínicos, 4 estaban presentes en aguas estancadas.

En la tabla 298-1 figuran listados los factores de riesgo más comunes para la adquisición de enfermedad de los legionarios.^{5,6} Las especies de *Legionella* dan cuenta del 1 al 5% de las neumonías adquiridas en la comunidad que requirieron el ingreso hospitalario. En algunas áreas, *Legionella* da cuenta de aproximadamente el mismo porcentaje de neumonías tratadas ambulatoriamente. Las infecciones por *Legionella* pueden ser esporádicas o darse en brotes. Estos se han asociado con la exposición a una variedad de dispositivos productores de aerosoles, incluidas duchas, una máquina de humidificación en un almacén de comestibles, torres de refrigeración, baños de hidromasaje, fuentes decorativas y condensadores evaporadores.⁷ Otras fuentes de agua implicadas en la transmisión de la enfermedad de los legionarios comprenden aguas en trenes, piscinas para parto, unidades dentales, máquinas de pavimentación y líquido limpiaparabrisas sin limpiador añadido. Puede adquirirse la enfermedad de los legionarios hasta una distancia de 10-11 km de las torres de refrigeración. La aspiración de agua potable contaminada por pacientes inmunodeprimidos es otro mecanismo por el que se adquiere *Legionella*. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. investigaron 38 brotes de enfermedad de los legionarios desde 2000 hasta 2014, 27 de ellos asociados

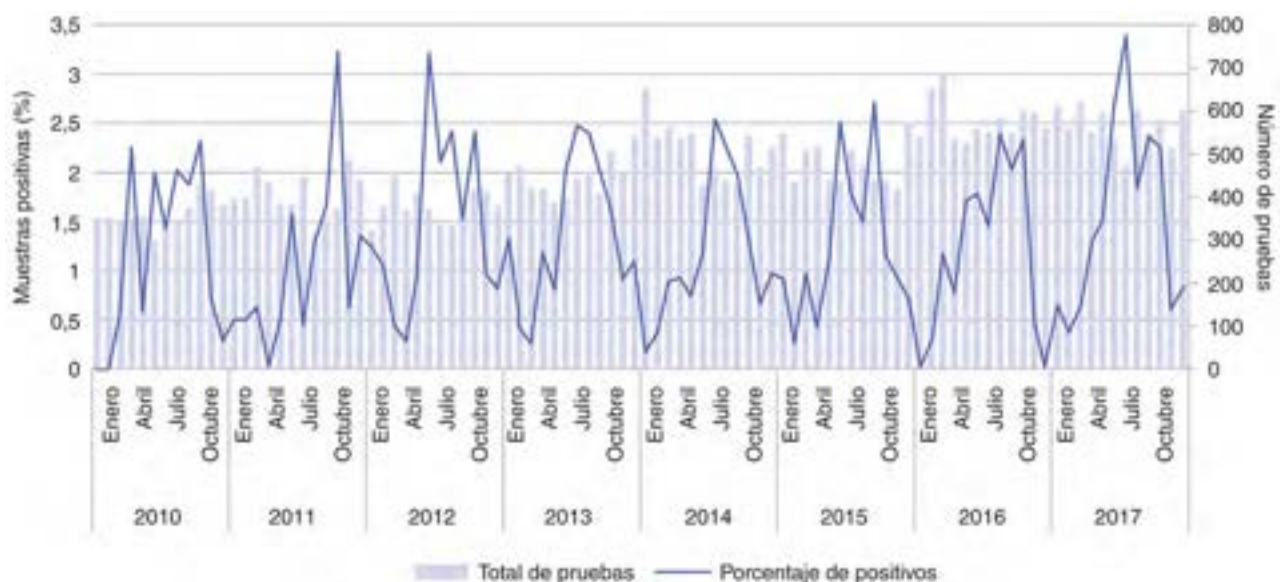


FIGURA 298-2. Estacionalidad en la detección de *Legionella* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. Los datos se obtuvieron de más de 44.000 pruebas de PCR para *Legionella* realizadas a pacientes de la Mayo Clinic y los Mayo Laboratories, entre enero de 2010 y diciembre de 2017. Promedio de tasas de positividad de PCR de *Legionella* mensuales y volumen de pruebas durante 8 años (2010-2017). La línea de color azul oscuro representa la positividad media mensual y las barras de color azul claro representan el volumen promedio de pruebas mensuales. (Tomado de Rucinski SL, Murphy MP, Kies KD, et al. Eight years of clinical Legionella PCR testing illustrate seasonal pattern. *J Infect Dis.* 2018 Apr 11. doi:10.1093/infdis/jiy201. [Epub ahead of print].)

TABLA 298-1 FACTORES DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD DE LOS LEGIONARIOS

FACTOR DE RIESGO	MAYOR RIESGO APROXIMADO (VECES) EN COMPARACIÓN CON LAS PERSONAS SIN DICHO FACTOR DE RIESGO
FACTORES DEL HUÉSPED	
Insuficiencia renal que requiere diálisis	20
Tratamiento con corticoesteroides	5-10
Tricoleucemia	20
Neoplasia maligna de pulmón o hematológica	7-20
Quimioterapia citotóxica	5
> 3 bebidas alcohólicas/día	3-4
Fumar cigarrillos	2-10
Edad > 50 años	2
Diabetes mellitus	2
Trasplante de órgano sólido (inmunodepresión)	2
Tratamientos antifactor de necrosis tumoral	16-21
Cardiopatía o neumopatía crónicas	> 1
Esplenectomía (solo cepas distintas a <i>Pneumophila</i>)	-
FACTORES AMBIENTALES	
Viaje	2
Trabajo de fontanería reciente en el domicilio o en el trabajo	2
Hospitalización	-
Exposición a aguas contaminadas: torres de refrigeración, baños de hidromasaje, fuentes decorativas	-
Exposición a tierra para plantas de jardín (Australia) para <i>Legionella longbeachae</i>	-

a aguas en depósitos. La mediana de número de casos por brote fue de 10, con un intervalo de 3 a 82. En el 85% de los casos se disponía de información suficiente para evaluar deficiencias de mantenimiento.⁸ Se incluían entre estas fallos de procedimiento, errores humanos, fallos del equipamiento y cambios externos no gestionados.⁹ También se observó que los brotes asociados a la atención sanitaria representaban el 57% de los casos y que fueron responsables del 85% de las muertes. Siete de los brotes asociados a la atención sanitaria se produjeron en centros de asistencia a largo plazo.

Los casos relacionados con viajes a hoteles se debieron, en general, a torres de refrigeración y a agua potable contaminadas, mientras que los casos asociados a viajes en barco se debieron sobre todo a bañeras de hidromasaje contaminadas.

Es importante señalar que los casos asociados a brotes representan una minoría, apenas entre un 5 y un 10% de los casos de legionelosis.

La enfermedad de los legionarios en receptores de trasplantes se debe, con frecuencia, a especies distintas de *L. pneumophila* y, por consiguiente, no se puede confiar en el antígeno urinario como herramienta diagnóstica en dicho contexto. En este contexto, solo en torno a un 20% de las infecciones por *Legionella* se producen en los 3 meses siguientes al trasplante.

Parece ser que diversos agentes biológicos modificadores utilizados en el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunitarias y esclerosis múltiple, y otros factores que afectan al huésped, incrementan el riesgo de enfermedad de los legionarios. Por ejemplo, el tratamiento con infliximab da lugar a un riesgo 15 veces mayor y, con adalimumab, a un riesgo 38 veces mayor.¹⁰

La exposición a tierra de macetas es un factor de riesgo de *L. longbeachae* en Australia y Nueva Zelanda.

La fiebre de Pontiac se produce de modo predominante en brotes con unas tasas de ataque muy altas. Se han visto implicadas *L. pneumophila*, *L. micdadei* y *L. anisa* en brotes de la fiebre de Pontiac. Entre los residentes en centros para mayores, la fiebre de Pontiac se ha asociado con unas concentraciones de *L. pneumophila* superiores a 10⁴ unidades formadoras de colonias/l en agua de ducha. Los que reciben tratamiento con corticoesteroides tienen un riesgo 6 veces superior de padecer la fiebre de Pontiac.

BIOPATOLOGÍA

Después de haberse producido la inhalación, las legionelas son fagocitadas en los pulmones por los macrófagos alveolares. Solo las cepas virulentas de *Legionella* son capaces de iniciar la endocitosis dirigida por el microorganismo cuando se produce la unión a macrófagos alveolares por medio de receptores de E-cadherina e integrina $\beta 1$.¹¹ Las legionelas abrogan la fusión fagosoma-lisosoma y se replican en un endosoma rodeado de retículo endoplásmico. Una vez que la bacteria está en el interior de la célula, el endosoma cargado de bacterias recluta pequeñas vesículas, mitocondrias y ribosomas y al cabo de 4 a 6 h se ve envuelto por el retículo endoplásmico, con lo que se establece el endosoma replicativo. Tras un período latente de unas 12 h, la bacteria comienza a

dividirse. Durante este período, se registran síntesis de hasta 35 proteínas y represión de otras 32. Es necesaria la presencia de hierro en el fagosoma para que haya crecimiento. El crecimiento continúa en los macrófagos durante aproximadamente 24 h, y para entonces el macrófago muere y se liberan las bacterias. Estas bacterias liberadas son frecuentemente fagocitadas por otros macrófagos, células dendríticas y células epiteliales, perpetuando la infección. Se requiere la inmunidad celular para recuperarse de la infección por *Legionella*. La producción de interferones de tipo 1 tiene un efecto protector al promover la activación de los macrófagos. Los macrófagos activados limitan la replicación intracelular de las legionelas mediante la regulación negativa de la expresión de los receptores de transferrina y limitar la disponibilidad de hierro a las bacterias.

Durante la infección por *L. pneumophila* se activan los receptores de tipo *toll* 2, 4, 5 y 9. Durante la infección por *Legionella* se detectan interleucinas 1 α , 1 β , 4, 6, 12 y 18. La vacunación de cobayas con la proteína de membrana externa mayor purificada OmpS protege de la mortalidad de una dosis letal absoluta (DL₁₀₀), mientras que la inmunización con proteína de choque térmico purificada proporciona una escasa protección. Hay leucocitos polimorfonucleares en abundancia en el pulmón infectado, pero no está claro su papel en la erradicación de la infección. Las bacterias pueden diseminarse más allá del pulmón y causar una infección metastásica. Sin embargo, muchos efectos extrapulmonares de la enfermedad de los legionarios, como ataxia cerebelosa y confusión, no se deben a infección metastásica, se deben presumiblemente a toxinas aún no identificadas. El pulmón infectado se consolida y por lo general no hay daño parenquimatoso una vez se produce la recuperación. En ocasiones se observa la formación de abscesos y bronquiolitis obliterante o alveolitis fibrosante.

No está clara la patogenia de la fiebre de Pontiac. El comienzo de la enfermedad se produce 12 a 36 h después de la inhalación, presumiblemente, de endotoxina. Este período es demasiado corto para que la multiplicación bacteriana cause los síntomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de nuestro conocimiento sobre las características clínicas de la enfermedad de los legionarios procede del estudio de pacientes que han sido hospitalizados por esta enfermedad, es decir, los que han tenido las manifestaciones más intensas. La fiebre (con frecuencia alta), malestar y tos se hallan presentes en la mayoría de los pacientes. Se producen escalofríos en aproximadamente el 75% y disnea en poco más de la mitad de los pacientes. Otros rasgos incluyen mialgias, cefaleas, dolor en punta de costado y diarrea. La tos es seca en el 50% de los pacientes; otros tienen una escasa producción de esputo que suele ser mucoso, rara vez purulento y muy rara vez sanguinolento.¹² No hay rasgos clínicos que distingan a un paciente en particular con enfermedad de los legionarios de los afectos de neumonía producida por otros organismos.¹³ Sin embargo, cuando se compara a los pacientes con enfermedad de los legionarios con los afectos de neumonía adquirida en la comunidad debida a otros agentes, los pacientes con enfermedad de los legionarios tienen una mayor probabilidad de tener mialgias, cefalea, diarrea y una media superior de temperatura oral en el momento de la presentación. También acuden al hospital más pronto después del comienzo de los síntomas (4,7 frente a 7,7 días). Al comparar a los pacientes con enfermedad de los legionarios con los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica, las siguientes características se asocian con neumonía por *Legionella*: ser hombre, ser gran bebedor de alcohol, tratamiento previo con β -lactámicos, temperatura mayor de 39 °C, mialgias y síntomas digestivos. Hubo menor probabilidad de que hubiera dolor costal pleurítico y esputo purulento. En una persona joven y por lo demás sana con neumonía rápidamente progresiva (especialmente si se produce la progresión en el marco de tratamiento con β -lactámicos) debe sospecharse con rotundidad la enfermedad de los legionarios. La confusión mental es común y, en ocasiones, la presentación se ve dominada por manifestaciones extrapulmonares tales como artritis reactiva, ataxia cerebelosa, convulsiones, mioclonías o encefalitis. Rara vez se produce infección extrapulmonar tal como endocarditis de prótesis valvular, sinusitis, infección de la derivación de diálisis o formación de abscesos.

Los signos físicos incluyen fiebre, taquipnea, bradicardia relativa e inicialmente solo unos escasos estertores en la exploración torácica. Posteriormente, no son infrecuentes los datos de consolidación pulmonar. La exploración abdominal no suele deparar datos significativos. La aparición de una erupción como manifestación de la enfermedad de los legionarios es muy rara. La progresión de la enfermedad no es infrecuente, incluso después de haberse instaurado tratamiento antibiótico. Aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad de los legionarios que requiere hospitalización tiene un curso complicado. Se ha observado que las formas de presentación clínica y los resultados de la neumonía por *Legionella* en pacientes infectados por el VIH son comparables a los observados en sujetos sin infección por el VIH.¹⁴

En un estudio, las personas que sobrevivieron a la enfermedad de los legionarios presentaron importantes secuelas que persistieron 17 meses después del diagnóstico.

La fiebre de Pontiac tiene un período de incubación de aproximadamente 36 h. La fiebre, intensas mialgias, cefalea y cansancio extremo son las manifestaciones dominantes. La enfermedad es breve, con una duración en promedio de 3 días.

DIAGNÓSTICO

Es muy importante tener un elevado índice de sospecha clínica de que un paciente pueda tener enfermedad de los legionarios.¹⁵ Los resultados de las pruebas de labora-

torio de rutina son inespecíficos. Es común la leucocitosis; también se da leucopenia, trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada. Otras anomalías de laboratorio pueden incluir hiponatremia (en aproximadamente la mitad de los pacientes, en ocasiones intensa), hipofosfatemia (también común, que se da tempranamente y se resuelve a los pocos días después del comienzo del tratamiento), ligeras anomalías en las pruebas de función hepática (excepto la fosfatasa alcalina, que en ocasiones es muy elevada), hematuria microscópica y ligera proteinuria. Unas concentraciones altas de procalcitonina que superan 1,5 se asocian con una elevada tasa de ingreso en unidades de cuidados intensivos y muerte. Las combinaciones de hallazgos pueden ser indicativas de enfermedad de los legionarios. Entre ellos cabe citar temperatura elevada, ausencia de producción de esputo, concentraciones aumentadas de lactato y proteína C reactiva, y bajos recuentos plaquetarios.

Hay numerosas pruebas específicas para el diagnóstico de la enfermedad de los legionarios. Hay pruebas comercializadas para detectar en la orina el antígeno de *L. pneumophila* SG 1.¹⁶ Son fáciles de utilizar, pero hay una tasa de hasta el 26% de resultados falsos negativos. La sensibilidad de la prueba de antígeno urinario en una revisión de datos publicados fue de 0,74 (0,68-0,81), y la especificidad, de 0,991 (0,984-0,997). Ocasionalmente, esta prueba se mantiene positiva hasta 1 año. Su uso ha permitido el diagnóstico precoz de enfermedad de los legionarios por el escaso tiempo que precisa su realización. Este puede ser un factor que explica las bajas tasas de mortalidad por enfermedad de los legionarios comparada con las tasas históricas. Si la prueba de antígeno urinario resulta positiva para *Legionella*, debe repetirse después de hervir la orina durante 5 min y centrifugarla a 12.000 g durante 5 min, para evitar falsos positivos. En hospitales con un número elevado de pacientes inmunodeprimidos, en los que son más frecuentes legionelas distintas del serogrupo 1, no se debe confiar en el antígeno urinario para establecer un diagnóstico de enfermedad de los legionarios. El cultivo de esputo tiene una baja sensibilidad, pero una especificidad del 100%. Debe efectuarse en todos los pacientes con sospecha de padecer enfermedad de los legionarios. Las pruebas serológicas no son útiles en el tratamiento inmediato de un paciente por el largo tiempo (6-12 semanas) requerido para que se produzca la seroconversión; sin embargo, sí tienen un papel en la labor diagnóstica de los brotes de enfermedad de los legionarios. Se registran resultados serológicos falsos negativos y falsos positivos. Un incremento de 4 veces o más en el título de anticuerpos entre las muestras séricas de fase aguda y las de fase convaleciente resulta diagnóstico. El antiguo criterio de título de anticuerpos estable de 1:256 o más ya no se considera diagnóstico. La PCR se emplea para amplificar el ADN de *Legionella* en el esputo, el líquido de lavado broncoalveolar, el tejido pulmonar o el suero. La prueba detecta 1 fg de este ADN, equivalente a un microorganismo, aunque su uso clínico no está generalizado. En su uso diario, la PCR tiene una sensibilidad más alta que el cultivo y es alrededor de un 30% más sensible que el antígeno urinario de legionela.¹⁷ *Legionella* puede aislarse de sangre con medios especiales o subcultivo en placas de agar BCYE (*buffered charcoal-yeast extract*, «carbón tamponado-extracto de levadura»), aunque no se utiliza en la práctica.

Se requiere una radiografía de tórax para establecer un diagnóstico de neumonía. Aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad de los legionarios tiene afectación pulmonar unilateral. Los lóbulos inferiores son los afectados más comúnmente. Alrededor de un tercio de los pacientes tiene derrame pleural. Es común la consolidación alveolar, pero también se dan opacidades intersticiales y nodulares. Es infrecuente la cavitación; el 70% de los 79 pacientes referidos hasta la fecha con absceso pulmonar por *Legionella* recibieron corticosteroides. Las figuras 298-3 a 298-6 ilustran algunos de los hallazgos radiológicos de la enfermedad de los legionarios.



FIGURA 298-3. Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con neumonía adquirida en la comunidad debida a *Legionella pneumophila*. Obsérvese la densa consolidación del lóbulo superior derecho, con prominencia de la fisura. Dicha densa consolidación es un aspecto radiológico común de la enfermedad de los legionarios.

El diagnóstico de la fiebre de Pontiac se basa en la demostración de *Legionella* en el agua a la que estuvo expuesto el paciente, seroconversión a *Legionella* y un curso clínico compatible.

En pacientes fallecidos por enfermedad de los legionarios, el examen anatómico-patológico macroscópico muestra lesiones focales y parcheadas en alrededor de un tercio de los casos, neumonía lobular en cerca de la mitad y hemorragias localizadas en alrededor de una cuarta parte. En el examen microscópico, existe bronconeumonía con daño alveolar difuso e intensa infiltración de neutrófilos, macrófagos, descamación de células epiteliales alveolares y residuos proteináceos de fibrina. En ocasiones, se observa inflamación de vasos sanguíneos, que se asemeja a una vasculitis. Es posible visualizar los microorganismos por tinción mediante el método de Dieterle de impregnación con plata o mediante inmunofluorescencia directa (e-fig. 298-1).

Diagnóstico diferencial

Debe considerarse la enfermedad de los legionarios en cualquier paciente con neumonía que haya sido ingresado en el hospital, especialmente los que requieran tratamiento en una unidad de cuidados intensivos. Si hay *Legionella* en el abastecimiento de agua del hospital se deberá considerar la enfermedad de los legionarios en todos los pacientes con neumonía nosocomial.



FIGURA 298-4. Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con enfermedad de los legionarios adquirida en la comunidad (*Legionella pneumophila*) que se manifiesta en forma de opacidad nodular del lóbulo inferior derecho.

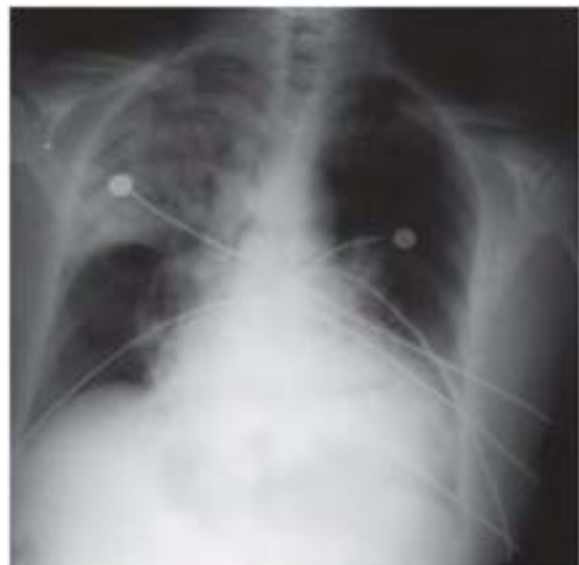


FIGURA 298-5. Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con neumonía por *Legionella feeleii* adquirida en la comunidad. Hay una consolidación parcheada del lóbulo superior derecho.

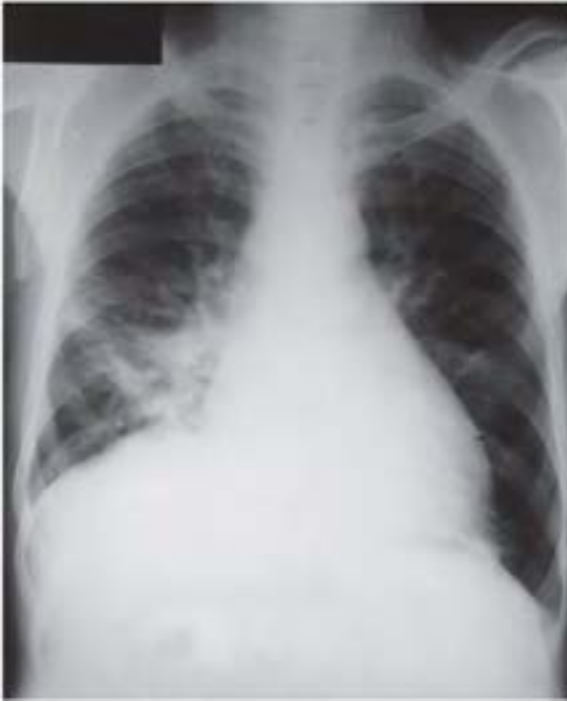


FIGURA 298-6. Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con neumonía adquirida en la comunidad debida a *Legionella pneumophila*. Hay una consolidación parcheada en la base derecha, con atelectasia subsegmentaria y elevación del hemidiafragma derecho.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La ausencia de datos de ensayos clínicos aleatorizados limita la disponibilidad de evidencia de alto grado a partir de la cual definir recomendaciones para el tratamiento de infecciones por *Legionella*. No obstante, la convergencia de los resultados de los datos de experimentos en animales, de amplios estudios observacionales y metaanálisis proporciona una guía de recomendaciones actuales (tabla 298-2). Antes de revisar estos datos, es importante comprender que la mortalidad por infecciones por *Legionella* en EE. UU. había disminuido de 1980 a 1998. Durante ese tiempo, fueron comunicados a los CDC 6.757 casos, y el uso de la prueba de antígeno urinario como método de diagnóstico aumentó del 0 al 69%. La tasa de letalidad para la legionelosis extrahospitalaria cayó del 26 al 10%, y las infecciones nosocomiales por *Legionella* disminuyeron del 46 al 14%. Aunque es posible que el diagnóstico precoz con antígeno urinario de *Legionella* influyera en esta disminución, es importante tener en cuenta que en 1998 se introdujeron nuevas opciones terapéuticas, como el levofloxacino, que pudieron influir también en esta disminución de la mortalidad. En términos de recomendaciones de tratamiento, cabe considerar la existencia de tres categorías de infección por *Legionella*: extrahospitalaria leve, moderada-grave y nosocomial/de huésped inmunodeprimido.

La revisión de los resultados de tratamiento en 446 pacientes con legionelosis, de los cuales 175 fueron tratados con levofloxacino, 177 con azitromicina y 58 con claritromicina, puso de manifiesto que no existían diferencias significativas en cuanto a tiempo de defervescencia o tiempo hasta la estabilidad clínica entre los sujetos tratados con levofloxacino y los tratados con azitromicina.¹⁸ Los pacientes tratados con claritromicina recibieron antibioterapia intravenosa de más larga duración y su estancia hospitalaria fue más larga, en comparación con los pacientes tratados con levofloxacino. La tasa de mortalidad total fue del 4,3%.

El paciente inmunodeprimido con enfermedad de los legionarios constituye un caso especial. En un estudio de 49 pacientes con dicha enfermedad y cáncer o neoplasia maligna hematológica, la tasa de letalidad fue del 31%. La mediana de tiempo hasta la respuesta clínica fue de 8 días. El 35% de los casos requirieron tratamiento prolongado de 25 días y dos pacientes recayeron, a pesar de seguir el tratamiento adecuado. En el 27% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado, este fracasó, y lo mismo ocurrió en el 34% de los que recibieron monoterapia. En ninguno de los siete pacientes tratados con claritromicina o azitromicina fracasó el tratamiento. La rifampicina añadida a un macrólido o a una fluoroquinolona ha de utilizarse con precaución en pacientes trasplantados, debido a la interacción con fármacos inmunodepresores. Así pues, en este contexto, la azitromicina o una fluoroquinolona se consideran el tratamiento de primera línea.

TABLA 298-2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE LOS LEGIONARIOS

GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA POR <i>LEGIONELLA</i>	FÁRMACO	DOSIS
Neumonía leve en una persona no inmunodeprimida tratada en su domicilio	Azitromicina	500 mg una vez al día durante 3 días p.o.
	Claritromicina	500 mg dos veces al día durante 5-7 días
	Doxiciclina	200 mg de dosis de carga, a continuación 100 mg dos veces al día durante 5-7 días
	Levofloxacino	500 mg una vez al día durante 5 días
	Moxifloxacino	400 mg una vez al día durante 5 días
Neumonía que requiere hospitalización	Levofloxacino	750 mg una vez al día (i.v. inicialmente) durante 10 días
	Azitromicina	500 mg una vez al día (inicialmente i.v.) durante 10 días
	Moxifloxacino	400 mg una vez al día (inicialmente i.v.) durante 10 días
Neumonía en un huésped inmunodeprimido	Levofloxacino	750 mg vez al día (inicialmente i.v.) durante 21 días
	Azitromicina	500 mg vez al día (inicialmente i.v.) durante 21 días
	Moxifloxacino	400 mg vez al día (inicialmente i.v.) durante 21 días

La incidencia de la enfermedad de los legionarios está en aumento, y la tasa de mortalidad se mantiene alta, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.¹⁹ Los casos de enfermedad de los legionarios han de ser comunicados a las autoridades sanitarias locales. A menudo se requiere un trabajo de investigación para encontrar el origen de *Legionella*.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

299

INFECCIONES POR BARTONELLA

JEAN-MARC ROLAIN Y DIDIER RAOULT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las especies de *Bartonella* pertenecen al subgrupo $\alpha 2$ de *Proteobacteria* y se relacionan estrechamente con los géneros *Brucella*, *Agrobacterium* y *Rhizobium*. Desde 1993 el género *Bartonella* ha sido reconocido al añadir los géneros *Rochalimaea* y *Grahamella* a la familia Bartonellaceae. Actualmente, se han aislado más de 40 especies conocidas de *Bartonella* tanto de animales como de humanos. Se considera que estas bacterias son patógenos emergentes que se asocian con zoonosis e infecciones humanas. Entre ellas, 15 especies validadas han sido implicadas en enfermedades humanas: *B. henselae*, *B. quintana*, *B. bacilliformis*, *B. elizabethae*, *B. clarridgeiae*, *B. vinsonii* subespecie *arupensis*, *B. vinsonii* subespecie *berkhoffii*, *B. alsatica*, *B. tamiae*, *B. grahamii*, *B. washoensis*, *B. rochalimae*, *B. koehlerae*, *B. mayotimonensis* y *B. ancashensis* (tabla 299-1). Las otras especies de *Bartonella* han sido aisladas de la sangre de animales, incluidos roedores, felinos, cánidos, delfines, murciélagos y rumiantes. La vía de transmisión de las especies de *Bartonella* en mamíferos y humanos es por pulgas, garrapatas, ácaros y piojos (v. tabla 299-1).

Las infecciones por *Bartonella* son enfermedades infecciosas emergentes que determinan un amplio espectro de enfermedades agudas o crónicas. El estado de la respuesta inmunitaria del huésped desempeña un papel importante en el desarrollo de las diferentes manifestaciones. Pueden producirse cuatro síndromes clínicos diferentes en las infecciones por *Bartonella*: 1) infección de los eritrocitos y eritrofagocitosis; 2) enfermedad granulomatosa controlada por la respuesta inmunitaria; 3) endocarditis con hemocultivo negativo, bacteriemia, y 4) enfermedades vasculoproliferativas.¹ Una sola especie de *Bartonella* puede causar infecciones agudas o crónicas y manifestaciones vasculoproliferativas o supurativas, pero por mecanismos patógenos diferentes que dependen principalmente del estado inmunitario del paciente. Por ejemplo, *B. quintana*

TABLA 299-1 ESPECIES DE BARTONELLA CAUSANTES DE ENFERMEDAD EN SERES HUMANOS

ESPECIES DE BARTONELLA	PRIMER CULTIVO		AÑOS DE LA DESCRIPCIÓN	RESERVIORIO HUÉSPED/VECTOR	ENFERMEDAD HUMANA
	MAMÍFERO	PAÍS			
<i>B. alsatica</i>	Conejo silvestre (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	Francia	1999	Conejo	Endocarditis, linfadenopatía
<i>B. ancashensis</i>	Ser humano	Perú	2013		Verruga peruana
<i>B. bacilliformis</i>	Ser humano		1909	Humano/mosquito	Enfermedad de Carrión, fiebre de Oroya, verruga peruana
<i>B. clarridgeiae</i>	Gato		1996	Gato/pulga de gato	Enfermedad por arañazo de gato
<i>B. elizabethae</i>	Paciente con endocarditis	EE. UU.	1993	Rata	Endocarditis, neurorretinitis
<i>B. grahamii</i>	Mamífero de los bosques (<i>Clethrionomys glareolus</i>)	Reino Unido	1995	Rata, insectívoro	Neurorretinitis
<i>B. henselae</i>	Gato		1990	Gato/pulga de gato	Enfermedad por arañazo de gato, endocarditis, angiomatosis bacilar, peliosis bacilar, síndrome oculoglandular de Parinaud, neurorretinitis, osteomielitis, artropatía, bacteriemia con fiebre
<i>B. koehlerae</i>	Gato doméstico	EE. UU.	1999	Gato	Endocarditis
<i>B. mayotimonensis</i>	Paciente con endocarditis	EE. UU.	2009	Desconocido	Endocarditis
<i>B. quintana</i>	Ser humano		1920	Humano/piojo del cuerpo humano	Fiebre de las trincheras, endocarditis, angiomatosis bacilar
<i>B. rochalimae</i>	Ser humano	EE. UU.	2007		Bacteriemia, fiebre, esplenomegalia
<i>B. tamiae</i>	Ser humano	Tailandia	2008		Enfermedad febril
<i>B. vinsonii arupensis</i>	Ganadero	EE. UU.	1999	Perro, roedor/garrapatas	Bacteriemia con fiebre
<i>B. vinsonii berkhoffii</i>	Perro	Reino Unido	1998	Perro	Endocarditis
<i>B. washoensis</i>			2000	Ardilla de tierra	Miocarditis

es responsable de la fiebre de las trincheras, así como de endocarditis, bacteriemia en la población sin techo y de enfermedades vasculoproliferativas, mientras que *B. bacilliformis* es el agente de la enfermedad de Carrión, que corresponde a una enfermedad bacteriémica intraeritrocítica aguda (fiebre de Oroya) o a una enfermedad vasculoproliferativa crónica (verruga peruana). Ha sido establecida la infección de los eritrocitos para *B. bacilliformis* (fiebre de Oroya) y *B. quintana* (fiebre de las trincheras y bacteriemia en los sin techo), mientras que *B. henselae* y *B. koehlerae* han sido vistas en eritrocitos de gatos infectados. *B. henselae* puede causar enfermedad granulomatosa, es decir, enfermedad por arañazo de gato, que afecta a los ganglios linfáticos, pero puede ser responsable también de otras manifestaciones clínicas o complicaciones como endocarditis. Las enfermedades vasculoproliferativas incluyen la angiomatosis bacilar causada por *B. henselae* y *B. quintana*, peliosis hepática causada por *B. henselae* y verruga peruana causada por *B. bacilliformis*. El estado inmunitario del huésped desempeña un papel crítico en el desarrollo de estas diferentes formas de la enfermedad. *B. henselae* suele causar enfermedad por arañazo de gato (enfermedad autolimitada) en huéspedes inmunocompetentes, mientras que es responsable de angiomatosis bacilar en pacientes inmunodeprimidos. En pacientes con una valvulopatía previa, cualquier infección por *Bartonella* puede llevar a endocarditis.

Organismo patógeno

Las especies de *Bartonella* son cocobacilos o bacilos ligeramente curvados, de pequeño tamaño ($0,5 \times 1-2 \mu\text{m}$), gramnegativos, pleomorfos y de difícil crecimiento. Por el lento crecimiento de estas bacterias y por la ausencia de métodos bioquímicos consistentes para su identificación, suelen ser identificados por empleo de métodos moleculares. La espectrometría de masas tras desorción/ionización láser asistida por matriz con tiempo de vuelo ha surgido como nueva técnica para la identificación de especies y es un método exacto y reproducible para la identificación rápida y barata de las especies de *Bartonella*. Las bacterias pueden crecer en medios enriquecidos que contengan sangre con una atmósfera del 5% de dióxido de carbono después de 5-15 días hasta 45 días en el cultivo primario. La temperatura óptima de crecimiento oscila desde 28 °C para *B. bacilliformis* hasta 35-37 °C para las otras especies. También pueden cultivarse las especies de *Bartonella* con células endoteliales. Las especies de *Bartonella* son células flageladas o no flageladas. *B. bacilliformis* utiliza los flagelos para unirse y deformarse en el interior de la superficie de los eritrocitos. Las bacterias pueden persistir en el torrente circulatorio del huésped como parásitos intraeritrocíticos o colonizar las células endoteliales humanas.

EPIDEMIOLOGÍA

Casi todas las especies de *Bartonella* son bacterias vehiculadas por vectores (v. tabla 299-1). Algunas están limitadas geográficamente, como *B. bacilliformis*, que se encuentra solamente en las montañas de los Andes, Sudamérica, a gran altitud, en donde se distribuye su principal vector *Lutzomyia verrucarum*; otras tienen una distribución mundial, como *B. henselae* y *B. quintana*. Cada especie de *Bartonella* está muy adaptada a su reservorio mamífero, en el que la bacteria suele causar una bacteriemia intraeri-

tróctica de larga duración que puede ser asintomática. Los humanos son los huéspedes y reservorios de *B. bacilliformis* y *B. quintana*. *B. quintana* se transmite por el piojo del cuerpo por inoculación de las heces del artrópodo a través de soluciones de continuidad en la piel. Los gatos representan los principales huéspedes reservorios para la infección por *B. henselae*; este patógeno es el agente de la enfermedad por arañazo de gato en humanos, causada por mordeduras o arañazos de gato. En EE. UU., unos 12.000 pacientes extrahospitalarios y 500 hospitalizados son diagnosticados anualmente.² La infección por *B. henselae* se transmite de gato a gato por la pulga de los gatos. Las pulgas de gato pueden infectarse también con *B. quintana*. Se ha demostrado el papel de los perros como huéspedes reservorios en relación con varias especies, como *B. vinsonii* subespecie *arupensis*, *B. vinsonii* subespecie *berkhoffii* y *B. henselae*. Los conejos silvestres son los huéspedes reservorios de *B. alsatica*, que es un agente de endocarditis y de linfadenopatía en humanos en estrecho contacto con conejos. En relación con otras especies de *Bartonella* causantes de enfermedades en humanos, no están completamente comprendidos su papel patógeno y el modo de transmisión.

INFECCIÓN DE LOS ERITROCITOS: FIEBRE DE OROYA Y FIEBRE DE LAS TRINCHERAS BIOPATOLOGÍA

En la fiebre de Oroya, *B. bacilliformis* invade hasta el 80% de los eritrocitos y produce su lisis masiva, que da lugar a una intensa anemia hemolítica, el principal síntoma de la enfermedad. De modo similar, la fiebre de las trincheras se caracteriza por un parasitismo intracelular eritrocítico por *B. quintana*, con un porcentaje de eritrocitos infectados que oscila entre el 0,001 y el 0,005% (fig. 299-1). También se puede observar la presencia de bacterias fuera de las células y en eritroblastos. Este parasitismo intracelular eritrocítico puede presumiblemente preservar los patógenos para su transmisión eficiente por los piojos del cuerpo, protege a *B. quintana* frente a la respuesta inmunitaria del huésped y contribuye a una menor eficacia antimicrobiana. Durante la bacteriemia en los sin techo también se puede observar *B. quintana* en los eritrocitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales características clínicas de la infección por especies de *Bartonella* se resumen en la tabla 299-2.

La fiebre de Oroya es la fase aguda o hemolítica de la enfermedad de Carrión, causada por *B. bacilliformis*;³ suele desarrollarse de 3 a 12 semanas después de la inoculación. La fiebre de Oroya es consecuencia de la invasión masiva de los eritrocitos por *B. bacilliformis*, y sin tratamiento antibiótico causa la muerte hasta en el 85% de los humanos infectados por hemólisis o cuando se complica por infecciones oportunistas como la salmonelosis. El comienzo suele ser abrupto, con fiebre alta, escalofríos, cefalea y anorexia. Los pacientes tienen intensas mialgias y artralgiás, dolor abdominal e ictericia. Las complicaciones son frecuentes, e incluyen meningoencefalitis, disnea, delirium y sobreinfección que lleva a la muerte. La bacteriemia asintomática persistente puede servir como reservorio del organismo.

La fiebre de las trincheras se transmite por piojos y es la manifestación clínica de *B. quintana*. La fiebre de las trincheras afectó a más de 1 millón de personas durante la Primera Guerra Mundial; más recientemente ha sido reconocida *B. quintana* en huéspedes inmunodeprimidos, personas sin techo y alcohólicos crónicos. Las manifestaciones clínicas de la fiebre de las trincheras pueden variar de una infección asintomática a una enfermedad grave y mortal. Después de un periodo de incubación de 2 a 3 semanas, hay un súbito comienzo de fiebre que dura de 1 a 3 días acompañada de cefalea, dolor en las espinillas y mareos. Aunque no se han descrito casos fatales, la enfermedad puede persistir durante 4 a 6 semanas y da lugar a una prolongada discapacidad. Las recidivas pueden producirse años más tarde y en algunos casos puede haber bacteriemia sin signos clínicos.

ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO

BIOPATOLOGÍA

Es poco lo que se conoce sobre la patogenia de la linfadenopatía de larga duración en la enfermedad por arañazo de gato. Se supone que la inmunopatogenia desempeña un papel importante en la enfermedad por arañazo de gato porque solo rara vez se han aislado bacterias de los ganglios linfáticos afectados. Así, la enfermedad suele quedar controlada por la respuesta inmunitaria del huésped y hay pocas o ninguna bacteria cuando se analizan las muestras biópsicas de los ganglios linfáticos; en el examen anatomopatológico hay necrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad por arañazo de gato típica es la manifestación más común de la infección por *B. henselae* y suele manifestarse como linfadenitis regional autolimitada. La transmisión del gato a un humano se produce directamente por arañazo de gato o por mordedura de gato, o posiblemente por una pulga de gato o picadura de garrapata. Puede observarse una pápula o pústula típica de 3 a 10 días después del arañazo o mordedura en el sitio de inoculación y puede durar de 1 a 3 semanas. La posterior linfadenopatía queda localizada principalmente en los ganglios linfáticos axilares, cervicales o submaxilares que drenan el área en donde se produjo el arañazo de gato. El ganglio linfático hipertrófico es con frecuencia doloroso. En ocasiones la linfadenopatía dura varios meses y en determinados casos puede persistir hasta 1 a 2 años. En algunos casos el ganglio linfático puede supurar si no se drena. La mayoría de los pacientes no se encuentran febriles durante el curso de la enfermedad por arañazo de gato típica. Puede producirse enfermedad sistémica o grave en aproximadamente el 5-14% de los pacientes y la mayoría de ellos sufre síntomas sistémicos intensos debido a la infección

diseminada.⁴ Después de la exposición a *B. henselae* los pacientes pueden padecer bacteriemia con o sin signos clínicos de enfermedad por arañazo de gato típica, y en pacientes con lesiones valvulares puede dar lugar a endocarditis infecciosa.^{5,6} Así, la enfermedad por arañazo de gato representa la infección primaria por *B. henselae* y en pacientes con lesiones de las válvulas cardíacas puede producirse endocarditis. Es una causa potencial de «endocarditis de cultivo negativo».

Aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad por arañazo de gato tiene manifestaciones clínicas típicas, que incluyen una fiebre prolongada (> 2 semanas), malestar, neurorretinitis, encefalitis, eritema nudoso, hepatitis, cansancio, pérdida de peso y esplenomegalia. Un estudio clínico reciente mostró que las manifestaciones musculoesqueléticas (mialgias, artritis, artralgia, tendinitis, osteomielitis, neuralgia) se hallaban presentes en más del 10% de los pacientes con enfermedad por arañazo de gato, demostrando que estas manifestaciones clínicas no son tan infrecuentes como cabría esperar a tenor de los casos descritos en el pasado. En esta serie de 913 pacientes, la mialgia y la artropatía fueron las manifestaciones más comunes, con una incidencia del 5,8 y del 5,5%, respectivamente. Además, estas manifestaciones se produjeron principalmente en adultos cuyas edades oscilaban entre 20 y 59 años. La mialgia tuvo una duración media de 4 semanas y con frecuencia era intensa. La artropatía tuvo una duración media de 5,5 semanas, fue más común en las mujeres de más de 20 años, afectó a las articulaciones grandes y medias (la mitad de las articulaciones afectas cargaban peso) y se asoció con un eritema nudoso simétrico en las primeras fases de la enfermedad por arañazo de gato. Estas manifestaciones musculoesqueléticas son con frecuencia intensas y pueden evolucionar a formas crónicas que persisten durante más de un año. La tendinitis, neuralgia y osteomielitis son menos frecuentes, con unas incidencias que no llegan al 1%.

MANIFESTACIONES OCULARES Y NEUROLÓGICAS

El síndrome oculoglandular de Parinaud es una conjuntivitis autolimitada asociada con linfadenopatía preauricular. Otras manifestaciones atípicas incluyen síndromes neurológicos (meningoencefalitis, meningitis, neurorretinitis). Puede producirse encefalopatía en el 2 al 4% de los pacientes con enfermedad por arañazo de gato, principalmente⁷ adolescentes y adultos. Los pacientes suelen tener cefaleas persistentes con o sin fiebre y pueden tener convulsiones. Los trastornos neurológicos agudos varían desde una rigidez de nuca autolimitada hasta dilatación pupilar o afasia y hemiplejía; pueden durar de semanas a meses. La neurorretinitis se ha asociado con enfermedad por arañazo de gato en pacientes que experimentaron una súbita pérdida de la agudeza visual. El cuadro más común sigue siendo edema papilar asociado con exudados maculares que causan una retinitis en estrella. En la actualidad algunos trabajos han establecido que *B. henselae* puede ser responsable de uveítis, junto con *B. grahamii* y *B. quintana*. Los pacientes pueden presentarse con uveítis granulomatosa o no granulomatosa.^{8,9}

Por último, se ha descrito la infección por *B. henselae* vehiculada por garrapatas que incluye escara en el cuero cabelludo y linfadenopatía en la región cervical después de picaduras de garrapata en tres pacientes durante los meses más fríos en Francia. Se detectó *B. henselae* con empleo de herramientas moleculares en las muestras de la biopsia cutánea (cervical y occipital) y en una garrapata *Dermacentor marginatus* retirada del cuero cabelludo de un paciente. Los tres pacientes tenían astenia, pero ninguno de ellos tenía alopecia.

ENDOCARDITIS

BIOPATOLOGÍA

B. quintana, *B. henselae*, *B. alsatica*, *B. vinsonii* subespecie *berkhoffii*, *B. elizabethae* y «*Candidatus Bartonella mayotimonensis*» son causas frecuentes de endocarditis con hemocultivo negativo, mientras que *B. vinsonii* subespecie *arupensis* han sido detectadas en un paciente con fiebre y bacteriemia; *B. washoensis* ha sido identificada en un paciente con miocarditis; se ha descrito *B. rochalimae* en un paciente con fiebre, bacteriemia y

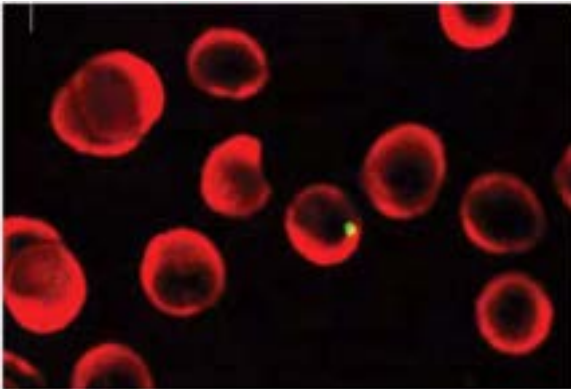


FIGURA 299-1. Sección de un eritrocito humano infectado con *Bartonella quintana* vista con microscopía confocal.

TABLA 299-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ESPECIES DE BARTONELLA

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	<i>B. BACILLIFORMIS</i>	<i>B. QUINTANA</i>	<i>B. HENSELAE</i>	<i>B. ALSATICA</i>	OTRAS
Bacteriemia intraeritrocítica	+	+			
Bacteriemia crónica	+	+	+		+
Endocarditis infecciosa		+	+	+	+
Verruga peruana	+				
Angiomatosis bacilar		+	+		
Peliosis hepática			+		
Linfadenopatía		+	+(EAG)	+	+
ECCLC con lesión cutánea			+		
Meningoencefalitis			+		
Uveítis-retinitis		+	+		+

EAG, enfermedad por arañazo de gato; ECCLC, escara en cuero cabelludo y linfadenopatía cervical.

esplenomegalia; y *B. tamiæ* se ha aislado en un paciente con una enfermedad febril. Los pacientes con endocarditis suelen tener valvulopatía previa que facilita el desarrollo de endocarditis infecciosa y, en algunos casos, un factor de riesgo definitivo para la infección específicamente por *Bartonella*. La endocarditis causada por especies de *Bartonella* exhibe una ligera inflamación, con un escaso número de células inflamatorias mononucleares y pequeñas vegetaciones; las bacterias se observan tanto en localización extracelular formando densas agrupaciones inmunopositivas que están incluidas principalmente en vegetaciones como en el citoplasma de neutrófilos y macrófagos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los agentes identificados con mayor frecuencia de la endocarditis por *Bartonella* son *B. quintana*, seguido de *B. henselae* y otras especies de *Bartonella*. Los pacientes tienen endocarditis crónica, con hemocultivos negativos, por lo general con fiebre (90%). La ecocardiografía pone de manifiesto vegetaciones (en el 90%).¹⁰ Las infecciones por *B. henselae* se hallan asociadas epidemiológicamente a un estrecho contacto con gatos y pulgas de gato y valvulopatía previa, mientras que la endocarditis por *B. quintana* se describe frecuentemente en los sin techo y en pacientes alcohólicos con infección por piojos corporales y se puede observar en pacientes sin lesiones valvulares previas. El comienzo suele ser subagudo, con algunos pacientes afebriles en el momento del ingreso. Aproximadamente la mitad de los pacientes tiene fenómenos embólicos. Es interesante señalar que hay un gradiente de norte (Europa) a sur (norte de África) en relación con la proporción de endocarditis por *Bartonella* en humanos; así, *Bartonella* es aparentemente una causa común de endocarditis en el norte de África. Hay casos esporádicos de endocarditis que se han asociado también con *B. koehlerae*, *B. vinsonii* subespecie *berkhoffii*, *B. vinsonii* subespecie *arupensis*, *B. elizabethae*, *B. alsatica* y «*Candidatus Bartonella mayotimonensis*».

ENFERMEDAD VASCULOPROLIFERATIVA: VERRUGA PERUANA, ANGIOMATOSIS BACILAR Y PELIOSIS HEPÁTICA BIOPATOLOGÍA

Las especies de *Bartonella* tienen la capacidad de causar lesiones vasculoproliferativas por medio de un proceso de angiogenia patológica que da lugar a la formación de nuevos capilares a partir de capilares preexistentes.¹¹ Estas vasoproliferaciones típicas pueden expresarse como lesiones cutáneas denominadas angiomas bacilar, causadas por *B. quintana* y *B. henselae*; hay también una forma quística en el hígado y en el bazo denominada peliosis hepática, causada solo por *B. henselae*. Las lesiones cutáneas son similares a las descritas en relación con la verruga peruana, la forma crónica de la enfermedad de Carrión. La angiomas bacilar es la proliferación neovascular que ha sido descrita más comúnmente en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y afecta a la piel (fig. 299-2) y los ganglios linfáticos; se da con menor frecuencia en pacientes con otras causas de inmunodepresión y solo excepcionalmente en pacientes inmunocompetentes. En la angiomas bacilar las lesiones comprenden células endoteliales proliferativas, bacterias e infiltrados mixtos de macrófagos/monocitos y neutrófilos polimorfonucleares que llevan a inflamación crónica. Las bacterias se hallan agrupadas en agregados que rodean las células endoteliales y también se hallan en su interior, lo que indica que el endotelio vascular representa un tejido diana para la colonización intracelular y extracelular *in vivo*. En la evaluación histológica, la angiomas bacilar es una proliferación lobular de los vasos pequeños que contienen células endoteliales y bacterias, observadas generalmente en agrupaciones con la tinción de Warthin-Starry. Al

igual que en la angiomas bacilar, las lesiones de la verruga peruana se caracterizan por proliferaciones lobulares y células endoteliales atípicas que forman láminas relativamente sólidas y vasos pequeños bien formados con luces permeables. Las lesiones se hallan típicamente infiltradas, lo que indica un proceso inflamatorio crónico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tal como se ha observado anteriormente, la angiomas bacilar se observa más comúnmente en pacientes con sida. Las lesiones cutáneas aparecen con frecuencia en grupos y pueden ser nódulos subcutáneos o dérmicos con pápulas de color rojo o púrpura de milímetros a centímetros de diámetro. Cuando no hay lesión cutánea, el diagnóstico suele ser difícil y retrasarse porque los signos de afectación visceral suelen ser inespecíficos. La naturaleza potencialmente sistémica de la angiomas bacilar se refleja por la afectación del cerebro, huesos, ganglios linfáticos, médula ósea, músculos esqueléticos, conjuntiva y superficies mucosas de los tractos gastrointestinal y respiratorio. La peliosis hepática afecta a los órganos sólidos internos, principalmente el hígado, con elementos reticuloendoteliales; en el hígado se define como una proliferación vascular de capilares sinusoides hepáticos que da lugar a espacios rellenos de sangre. También pueden afectarse el bazo, los ganglios linfáticos abdominales y la médula ósea.

Después de la fiebre de Oroya aguda, tras un período de latencia que varía de semanas a meses, se suelen desarrollar en los pacientes tumores angioproliferativos cutáneos que reciben la denominación de verruga peruana. La infección se caracteriza por lesiones vasculares cutáneas benignas que constan típicamente de pápulas redondas que con frecuencia son pruriginosas y sangrantes. La infección se acompaña de malestar y artralgias. Las lesiones cutáneas pueden cambiar con el tiempo de lesiones subcutáneas miliares a nodulares y a grandes lesiones mulares. Estas lesiones de gran tamaño se ven con frecuencia congestionadas con sangre y son proclives a la ulceración y sangrado. Esta fase eruptiva se asemeja clínicamente al sarcoma de Kaposi o a la angiomas bacilar. Sin embargo, tiene una baja morbilidad y no hay descripciones de mortalidad.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR BARTONELLA

Los métodos utilizados para el diagnóstico de la infección por *Bartonella* incluyen serología, microscopía, cultivo, amplificación molecular de los genes de las especies de *Bartonella*, inmunofluorescencia directa e inmunohistoquímica. La utilidad de estas técnicas varía según la enfermedad implicada (tabla 299-3).



FIGURA 299-2. Lesión cutánea de la angiomas bacilar.

TABLA 299-3 MÉTODOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES POR BARTONELLA

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	SEROLOGÍA	CULTIVO	MÉTODOS MOLECULARES	INMUNOHISTOQUÍMICA (TINCIÓN DE WARTHIN-STARRY)	MICROSCOPIA PARA BACTERIAS INTRAERITROCÍTICAS (GIEMSA O IF)
Fiebre de Oroya	—	+	+	—	+++
Verruga peruana	—	—	+	+	—
Fiebre de las trincheras	+/-	+	+	—	+
Bacteriemia crónica	+/-	+++	+	—	—
Endocarditis infecciosa	+++	+++	+++	+++	—
Angiomas bacilar	+/-	++	+++	+++	—
Peliosis hepática	+/-	++	+++	+++	—
Enfermedad por arañazo de gato	+	—	+++	+/-	+/-
ECCLC con lesión cutánea	+	+	+++	+	—
Meningoencefalitis	++	—	++	—	—
Uveítis-retinitis	++	—	++	+	—

La utilidad de esta técnica varía según la enfermedad que se investigue.

ECCLC, escara en cuero cabelludo y linfadenopatía cervical; IF, inmunofluorescencia.

Pruebas serológicas

La serología sigue siendo el método utilizado más ampliamente para el diagnóstico de la enfermedad por arañazo de gato y de endocarditis por *Bartonella* porque el cultivo y el aislamiento son difíciles y laboriosos, y los métodos moleculares no se hallan disponibles en todos los laboratorios. Hay en la actualidad dos métodos serológicos clásicos para el diagnóstico de las infecciones por *Bartonella*: inmunoanálisis ligado a enzimas y test de inmunofluorescencia. Por este último, un título de inmunoglobulina G de 1:64 o mayor debe considerarse positivo para la enfermedad por arañazo de gato, mientras que los pacientes con endocarditis suelen tener unos títulos mayores ($\geq 1:800$). En los pacientes sin techo, la bacteriemia se ha asociado con pruebas serológicas positivas a *B. quintana*. Sin embargo, las sensibilidades descritas del test de inmunofluorescencia varían considerablemente, desde casi el 100 hasta menos del 30%, dependiendo de la naturaleza de los antígenos utilizados y de los pacientes seleccionados.¹² Además, debido a los anticuerpos de reacción cruzada entre las especies de *Bartonella*, el diagnóstico de la infección por *Bartonella* a nivel de especie no suele ser posible. Se deben emplear métodos más sofisticados, especialmente la inmunotransferencia de Western con análisis de adsorción cruzada. También es útil la inmunotransferencia de Western para el diagnóstico diferencial de la endocarditis porque el perfil obtenido en relación con la endocarditis es específico comparado con el de la enfermedad por arañazo de gato o bacteriemia crónica.

Microscopia, inmunofluorescencia e inmunohistoquímica

El diagnóstico de la fiebre de Oroya se basa en el examen de una extensión de sangre periférica teñida por Giemsa; el porcentaje de eritrocitos infectados es suficientemente alto como para que sean visibles las bacterias. De modo similar, puede verse *B. quintana* en el interior de los eritrocitos con el empleo de anticuerpos monoclonales específicos por inmunofluorescencia y microscopia confocal (v. fig. 299-1). El examen microscópico después de la tinción de plata con Warthin-Starry o inmunohistoquímica de la válvula cardíaca o de las muestras de la biopsia cutánea es también útil para la detección de organismos de *Bartonella* en pacientes con endocarditis y angiomatosis bacilar.

Cultivo

Las especies de *Bartonella* pueden aislarse de la sangre de los pacientes con bacteriemia, así como de las válvulas cardíacas, muestras de las biopsias de piel e hígado y, rara vez, ganglios linfáticos. Las bacterias pueden ser aisladas directamente de estas muestras después de sembrar en placas de agar-sangre, hemocultivo en caldo y cocultivo en células endoteliales. Los cultivos suelen ser positivos después de 2 semanas de incubación, pero puede requerirse una incubación de hasta 45 días para el aislamiento primario.

Métodos de detección molecular

Puede lograrse la detección directa y la identificación final de las especies de *Bartonella* a partir de la sangre y de muestras tisulares, incluidos ganglios linfáticos, válvula cardíaca, piel e hígado con empleo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación de diversos genes de mantenimiento.^{13,14} La PCR también puede detectar *Bartonella* a nivel de especie a partir de ganglios linfáticos en la enfermedad por arañazo de gato, directamente de las válvulas cardíacas en pacientes con endocarditis, y en pacientes con angiomatosis bacilar o peliosis hepática. En un estudio, todos los casos de *Bartonella* de cultivo negativo se diagnosticaron mediante PCR en tiempo real.¹⁵

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la angiomatosis bacilar es el sarcoma de Kaposi, pero la visualización de las bacterias en la muestra tisular puede ayudar a distinguir entre estas dos entidades. La fiebre de las trincheras puede ser confundida principalmente con la rickettsiosis del grupo tífus, la fiebre recurrente y el paludismo. La enfermedad por arañazo de gato puede ser confundida con tularemia, linfadenitis piógena, infección micobacteriana y neoplasia.

TRATAMIENTO

Fiebre de las trincheras

Antes de la llegada de los antibióticos, el ácido acetilsalicílico era el fármaco más eficaz para el dolor producido por la fiebre de las trincheras. Sin embargo, un estudio clínico aleatorizado en personas sin techo con episodios de bacteriemia demostró que la combinación de gentamicina y doxiciclina es más eficaz para detener la bacteriemia en comparación con la ausencia de tratamiento o el empleo de β -lactámicos o doxiciclina solos. Dado que la presencia intraeritrocítica de *B. quintana* disminuye la eficacia antimicrobiana, la duración del tratamiento es crítica en la fiebre de las trincheras. Los pacientes con bacteriemia por *B. quintana* deben ser tratados con gentamicina (3 mg/kg/día i.v.) durante 14 días en combinación con doxiciclina (200 mg/día p.o.) durante 28 días.

Fiebre de Oroya y verruga peruana

En la fiebre de Oroya, el tratamiento con penicilina, estreptomycin, fluoroquinolonas, tetraciclina o eritromicina produce una rápida defervescencia y la desaparición de los organismos de la sangre, por lo general en 24 h. Como tratamiento alternativo se puede utilizar el cloranfenicol solo o en combinación con un β -lactámico. El tratamiento con cloranfenicol puede tener también la ventaja

de cubrir las especies de *Salmonella* asociadas comúnmente. Los pacientes con fiebre de Oroya deben ser tratados con cloranfenicol (500 mg p.o. cuatro veces al día) durante 14 días en combinación con otro antibiótico (especialmente un compuesto β -lactámico). La estreptomycin (15-20 mg/kg/día durante 10 días) era el tratamiento tradicional de la verruga peruana. Sin embargo, su empleo es problemático, especialmente en niños, y la rifampicina se ha convertido en el fármaco de elección para el tratamiento de la bartonelosis en fase eruptiva. Se han descrito fracasos del tratamiento con rifampicina en la verruga peruana. Por último, se ha utilizado de modo satisfactorio el ciprofloxacino (500 mg p.o. dos veces al día durante 7-10 días) para el tratamiento de las múltiples lesiones en fase eruptiva en adultos y se ha propuesto este compuesto como alternativa apropiada. Se puede utilizar la doxiciclina en asociación con gentamicina para tratar la fase eruptiva de la enfermedad de Carrión.

Enfermedad por arañazo de gato

La enfermedad por arañazo de gato típica es una enfermedad autolimitada que se resuelve en 2 a 6 meses y, por lo general, no responde al tratamiento porque las bacterias en el interior de los ganglios linfáticos necrosados no están vivas. En casos de linfadenopatía de larga duración, se debe infundir confianza a los pacientes en el sentido de que la enfermedad es benigna y probablemente remitirá de modo espontáneo en 2 a 4 meses. El tratamiento consta de analgésicos para el dolor y un seguimiento prudente. Sin embargo, la azitromicina (500 mg p.o. en el primer día y 250 mg p.o. en los días 2 a 5 como dosis únicas diarias) es una alternativa en los pacientes con grandes linfadenopatías. Si no se resuelve la linfadenopatía se pueden extirpar quirúrgicamente los ganglios linfáticos. En los casos de presentaciones atípicas de la enfermedad por arañazo de gato no disponemos de datos en relación con el beneficio de un tratamiento antimicrobiano específico para los pacientes inmunocompetentes. En relación con la neurorretinitis, la combinación de doxiciclina (100 mg p.o. o i.v. dos veces al día) con rifampicina (300 mg p.o. dos veces al día) parece favorecer la resolución de la enfermedad, mejorar la agudeza visual, reducir el edema del disco óptico y disminuir la duración de la enfermedad.

Endocarditis

Los pacientes con endocarditis por *Bartonella* tienen una mayor tasa de letalidad y se someten a cirugía valvular con mayor frecuencia que los pacientes con endocarditis causada por otros muchos patógenos. Los pacientes con sospecha de endocarditis por *Bartonella* (pero con cultivo negativo) o con endocarditis demostrada por *B. quintana* deben ser tratados con doxiciclina oral, 100 mg dos veces al día durante 6 semanas en combinación con gentamicina, 3 mg/kg/día en una dosis diaria intravenosa durante 14 días.¹⁶ El acuerdo de la American Heart Association sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa es ceftriaxona más gentamicina, con o sin doxiciclina, cuando se sospecha *Bartonella*, y doxiciclina más gentamicina cuando se confirma la endocarditis por *Bartonella*. Sin embargo, hay datos directos de que los pacientes que reciben un aminoglucósido tienen una mayor probabilidad de recuperarse completamente, y los tratados con aminoglucósidos durante al menos 14 días tienen una mayor probabilidad de sobrevivir que los que reciben un tratamiento de menor duración. En ausencia de algún estudio prospectivo en relación con el tratamiento de la endocarditis por *Bartonella*, debe utilizarse el mismo régimen al usado en el caso de *B. henselae* y *B. quintana* en la endocarditis cuando se haya identificado otra especie de *Bartonella* como agente causal.

Angiomatosis bacilar y peliosis hepática

Si el tratamiento apropiado, la infección se disemina sistémicamente y puede afectar a prácticamente cualquier órgano y en ocasiones el desenlace es fatal. Por ello, está justificado el tratamiento antibiótico en todos los casos de enfermedad vasculoproliferativa asociada a *Bartonella*. A tenor de los casos clínicos empíricos, la eritromicina sigue siendo el tratamiento de elección y se ha utilizado satisfactoriamente para tratar a muchos pacientes con angiomatosis bacilar. La respuesta al tratamiento en la angiomatosis bacilar puede ser espectacular en los pacientes inmunodeprimidos, con resolución de las lesiones subcutáneas palpables en horas. La eritromicina tiene también un efecto antiangiogénico sobre las células endoteliales microvasculares que podría explicar la rápida desaparición de las lesiones. La eritromicina (500 mg cuatro veces al día) durante 3 meses es el tratamiento de primera línea. La doxiciclina (100 mg p.o. o i.v. dos veces al día) está propuesta en la actualidad como alternativa apropiada. En pacientes con infecciones graves se puede utilizar la eritromicina o la doxiciclina en combinación con rifampicina (300 mg p.o. dos veces al día). La duración del tratamiento es crítica. Recomendamos que este se administre durante al menos 3 meses para la angiomatosis bacilar y 4 meses para la peliosis hepática. Esta última responde lentamente, y las lesiones hepáticas continúan mejorando después de varios meses de tratamiento, mientras que la angiomatosis bacilar cutánea demuestra una mejoría después de 4-7 días de tratamiento y se resuelve después 1 mes de continuar con el mismo aproximadamente. Se han descrito con frecuencia recidivas de las lesiones de la peliosis hepática y de la angiomatosis bacilar después del tratamiento antibiótico, especialmente en pacientes inmunodeprimidos con una duración más corta del tratamiento. Los pacientes que recidivan después del tratamiento recomendado probablemente deben ser vueltos a tratar durante 4-6 meses con eritromicina (500 mg p.o. cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg p.o. dos veces al día), y los que tienen recidivas repetidas deben recibir tratamiento antibiótico mientras sigan en un estado de inmunodepresión.

PREVENCIÓN

Dado que los artrópodos desempeñan un papel importante en la transmisión de las especies felinas de *Bartonella* a los humanos, los profesionales sanitarios deben recomendar un riguroso control de artrópodos, sobre todo cuando aconsejen a los individuos inmunodeprimidos sobre los riesgos relacionados con ser dueño de un animal doméstico. Las pulgas de gato viven tanto en gatos como en perros y el mejor control es por medio de la fumigación de las áreas en donde habitan estos animales.

PRONÓSTICO

La mortalidad en los afectos de fiebre de Oroya era de hasta el 50% antes de la era antibiótica, pero en la actualidad está limitada por el empleo de antibióticos. La fiebre de las trincheras debe ser tratada con antibióticos para evitar una enfermedad más grave, especialmente en pacientes con valvulopatía que se hallen en riesgo de padecer endocarditis. La enfermedad por arañazo de gato suele resolverse de modo espontáneo sin tratamiento en los pacientes inmunocompetentes. En el caso de que se produzcan complicaciones o en los pacientes inmunodeprimidos, debe administrarse tratamiento antibiótico y por lo general los pacientes responden bien al tratamiento. Por último, en relación con las enfermedades vasculoproliferativas, los antibióticos suelen ser eficaces si se administran durante un tiempo prolongado, pero las lesiones cutáneas en la verruga peruana pueden beneficiarse de la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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



FIGURA 300-1. Lesión primaria típica del granuloma inguinal. (Reproducido con autorización a partir de Herpes-Coldsores.com. <http://www.herpes-coldsores.com/std/lymphogranuloma-pictures.htm>.)

linfáticos de la región inguinal, sino más bien a la afectación granulomatosa del tejido subcutáneo. En ocasiones se observa una infección metastásica de los huesos o de otras vísceras (p. ej., hígado). La experiencia clínica sugiere que los carcinomas secundarios (habitualmente, carcinoma epidermoide en pacientes con infección crónica de larga duración) pueden ser una rara complicación del granuloma inguinal.¹

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se efectúa por la demostración de cuerpos de Donovan intracelulares en los histiocitos u otras células mononucleares a partir de raspados de la lesión o de muestras biópsicas. Las tinciones de Wright y de Giemsa de extensiones de impresiones recientes o de muestras de biopsia no fijadas suelen demostrar los bacilos de modo relativamente fácil, aunque pueden precisarse múltiples biopsias en los casos crónicos. El examen histológico de las muestras biópsicas revela células plasmáticas con alguna infiltración de leucocitos polimorfonucleares, pero no de células gigantes. En las lesiones infectadas, *K. granulomatis* se encuentra principalmente en los histiocitos y otras células mononucleares. Los métodos de cultivo de células y de reacción en cadena de la polimerasa son en la actualidad principalmente herramientas de investigación. No se dispone clínicamente de una prueba serológica.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye el carcinoma epidermoide, chancroide (cap. 285), linfogranuloma venéreo (cap. 302), sífilis (cap. 303) y otras enfermedades granulomatosas ulcerativas.² En ausencia de tratamiento, los pacientes pueden no acudir hasta que lleven varios meses las lesiones cutáneas, bastante después de que las lesiones de la sífilis y de otras enfermedades ulcerativas de transmisión sexual se hayan resuelto. El chancroide suele diferenciarse por sus bordes socavados irregulares, que no se ven en los casos típicos de granuloma inguinal. El examen en campo oscuro y las pruebas serológicas deben ayudar a distinguir la sífilis. Puede requerirse la biopsia de las lesiones para distinguir el granuloma inguinal de ciertos tumores.³

TRATAMIENTO

No hay estudios clínicos de alta calidad de tratamiento para el granuloma inguinal. El tratamiento recomendado es azitromicina, 1 g semanal o 500 mg diarios, o doxiciclina, 100 mg dos veces al día.⁴ Un comprimido de trimetoprim-sulfametoxazol de doble concentración dos veces al día o eritromicina base, 500 mg cuatro veces al día, se aconsejan como alternativa. Puede añadirse un aminoglucósido (p. ej., gentamicina, 1 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h) si estos regímenes no dan lugar a la mejoría clínica en los primeros días del tratamiento. Debe administrarse el tratamiento durante al menos 3 semanas y hasta que las lesiones hayan quedado completamente cicatrizadas.⁵ Se debe monitorizar a los pacientes durante al menos varias semanas después de haber suspendido el tratamiento por la posibilidad de recidivas. Aunque el riesgo de transmisibilidad parece bajo, también se debe explorar a los contactos sexuales; en el momento presente no está indicado el tratamiento de los contactos en ausencia de enfermedad clínicamente manifiesta.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

300

GRANULOMA INGUINAL (DONOVANOSIS)

KHALIL G. GHANEM Y EDWARD W. HOOK, III

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El granuloma inguinal, conocido también como donovanosis, es una enfermedad ulcerativa lentamente progresiva que afecta principalmente a la piel y a los tejidos subcutáneos de las regiones genital, inguinal y anal.

Organismo patógeno

El organismo causal es *Klebsiella granulomatis* (antiguamente conocido como *Calymatobacterium granulomatis*), parásito gramnegativo intracelular facultativo. El organismo plantea problemas de cultivo, pero algunas veces puede crecer en sacos vitelinos, y se ha descrito un cultivo celular satisfactorio en laboratorios de Sudáfrica y Australia. El cultivo con éxito ha permitido, a su vez, el desarrollo de ensayos de reacción en cadena de la polimerasa, actualmente con fines de investigación.

EPIDEMIOLOGÍA

El organismo se transmite principalmente por contacto sexual, pero puede transmitirse probablemente también por contacto no sexual. La eficiencia de la transmisión es relativamente baja y parece que se requieren múltiples contactos sexuales con una pareja infectada para la transmisión de la infección. La enfermedad es infrecuente en EE. UU. Aun siendo también inhabitual, se producen casos esporádicos en la India, Papúa-Nueva Guinea, Caribe, Brasil, África meridional y ciertas regiones de Australia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un período de incubación de hasta 50 días, la lesión inicial suele aparecer como un nódulo subcutáneo que erosiona la superficie y evoluciona a lesión granulomatosa elevada y carnosa (fig. 300-1). La lesión es indolora, aunque tiende a sangrar fácilmente, y no se asocia a síntomas sistémicos. Con frecuencia se describe el exudado de la lesión como maloliente. La infección bacteriana secundaria puede causar una lesión ulcerativa necrótica dolorosa que puede ser rápidamente destructiva. También puede producirse una forma cicatricial con un área elevada despigmentada parecida a cicatriz de tipo queloides que contiene islotes diseminados de tejido granulomatoso. Cerca del 90% de las lesiones se producen en los genitales y se asocian comúnmente con seudobubones; estas formaciones hinchadas no suelen deberse a afectación granulomatosa de los ganglios

INFECCIONES POR MYCOPLASMA

STEPHEN G. BAUM Y DAVID L. GOLDMAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

DEFINICIÓN

Los organismos *Mycoplasma* de la clase *Mollicutes* son ubicuos como agentes patógenos y colonizadores en los reinos vegetal, animal e insectos. Representan las formas de vida libre más pequeñas conocidas, pero debido a que tienen requerimientos exigentes para el crecimiento son difíciles de cultivar. La presencia de varias especies de *Mycoplasma* como comensales en animales y sobre la mucosa oral y genital de los humanos da lugar con frecuencia a contaminación de cultivos celulares. Tal contaminación ha conducido a la falsa implicación de los micoplasmas como agentes causantes en muchas enfermedades humanas, tanto triviales como potencialmente mortales. De las enfermedades humanas en las que se ha demostrado la implicación de los micoplasmas, la neumonía causada por *Mycoplasma pneumoniae* es con mucho la más importante clínicamente.¹ Esta infección constituye una proporción importante de los casos previamente clasificados como neumonía atípica, un término inespecífico para las neumonías parcheadas que, generalmente, no responden a los antibióticos β -lactámicos y se deben a agentes etiológicos que no son fácilmente cultivables o visibles en la tinción de Gram. El término *neumonía atípica* persiste a pesar de nuestra capacidad cada vez mayor para identificar agentes etiológicos específicos tales como virus, *Legionella* y *Chlamydia*.

Organismo patógeno

Los micoplasmas son bacilos cortos (10 × 200 nm) que carecen de pared celular y están rodeados por una membrana que contiene esteroides; por ello, no se afectan por los antimicrobianos inhibidores de la pared celular tales como los β -lactámicos. En los cultivos de tejidos los micoplasmas son intracelulares, pero *in vivo* la infección es principalmente extracelular y afecta a las células epiteliales y sus orgánulos, como los cilios. La unión al epitelio respiratorio se realiza por medio de proteínas adhesinas terminales en orgánulos especializados de la punta celular.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *M. pneumoniae* se transmite de persona a persona por las gotitas respiratorias producidas al toser. Parece requerirse una asociación relativamente próxima con el caso índice. La enfermedad suele introducirse en las familias por un niño pequeño; en algunos estudios, la mayoría de los adultos infectados eran los padres de los niños pequeños. En oposición a la mayoría de las infecciones respiratorias virales, que se manifiestan 1-3 días después de la infección, *Mycoplasma* tiene un período de incubación de 2-3 semanas. Por consiguiente, una historia clínica cuidadosa que muestra varias semanas entre los casos de una familia puede ser un indicio importante de etiología micoplásmica. Se pueden cultivar los microorganismos a partir del esputo de los individuos infectados durante semanas a meses después de un tratamiento clínicamente eficaz.

La mayoría de los casos de infección respiratoria por *Mycoplasma* se producen aisladamente o como brotes familiares. Sin embargo, en las poblaciones cerradas como cuarteles militares e internados, *Mycoplasma* puede causar miniepidemias y puede ser responsable del 25 al 75% de los casos de neumonía en tales ámbitos. Estudios epidemiológicos basados en la serología han documentado la elevada incidencia de infección respiratoria por *Mycoplasma* en todo el mundo. En EE. UU., se estima que cada año se produce un caso de neumonía por *Mycoplasma* por cada 1.000 personas, o más de 2 millones de casos anualmente. La incidencia de la infección respiratoria no neumónica por *Mycoplasma* puede ser de 10 a 20 veces mayor. Las tasas de ataque más altas se producen en individuos de 5 a 20 años, pero la infección por *M. pneumoniae* se puede producir en cualquier edad y puede causar enfermedad particularmente grave en los neonatos.

En oposición a las infecciones respiratorias virales que tienen su máxima incidencia en invierno en los climas templados, algunos estudios han descrito un máximo de incidencia de los brotes de *M. pneumoniae* en el otoño. Sin embargo, la mayoría de los estudios demuestran escasa o nula predominancia estacional en los casos esporádicos. A pesar de ello, en varios países se han descrito ciclos epidémicos recurrentes de 4 años. Hay una relación en cuanto a la edad de la infección del tracto respiratorio superior frente al tracto inferior causada por *M. pneumoniae*. En los niños menores de 3 años se desarrolla principalmente infección del tracto respiratorio superior, mientras que en los que tienen de 5 a 20 años tiende a producirse bronquitis y neumonía. En los adultos mayores predomina la neumonía.

BIOPATOLOGÍA

Debido a la baja letalidad de la mayoría de las infecciones por *Mycoplasma*, existe poco material anatomopatológico humano. La inoculación en cultivos de órganos traqueales animales se sigue de lesión ciliar y descamación del epitelio superficial. Este último efecto es, posiblemente, responsable de la tosecilla que aparece en la infección respiratoria por *Mycoplasma*.

Probablemente sean varias las características de *M. pneumoniae* que desempeñan un papel directo en la patogenicidad respiratoria de este microorganismo. La primera es la afinidad de *M. pneumoniae* por las células del epitelio respiratorio. Parece que la unión se produce entre un orgánulo terminal localizado en un extremo del organismo filamentosos y una glucoproteína aislada (I-FI) de la superficie del epitelio respiratorio y de los eritrocitos, que actúa como receptor. *M. pneumoniae* se une a las células del epitelio ciliado a nivel de la base de los cilios y parece que produce la mayoría de sus cambios fisiológicos y citolíticos mientras permanece fuera de la célula. El peróxido de hidrógeno producido por *M. pneumoniae* (el único micoplasma humano que lo produce) puede ser responsable de parte del daño celular *in vivo*, al igual que la hemólisis que se observa cuando se hace crecer a los microorganismos en placas de agar sangre. La infección por *Mycoplasma* activa a los linfocitos T y B e induce muchas citocinas y quimiocinas proinflamatorias y antiinflamatorias que pueden desempeñar un papel en la destrucción celular relacionada con la inflamación. *M. pneumoniae* también secreta una toxina del síndrome de dificultad respiratoria extrahospitalaria (SDREH), que se une a la proteína del surfactante y desregula la ribosilación del difosfato de adenosina (ADP) del huésped. Durante la infección se producen concentraciones elevadas de toxina SDREH, y la inoculación de dicha toxina en modelos animales induce muchas de las características patológicas de la infección por *M. pneumoniae*, entre ellas vacuolización, ciliostasis y cambios inflamatorios.² La elaboración de biopelículas específicas de cepa probablemente desempeña alguna función en la protección del microorganismo de las células inmunitarias del huésped y reduce la penetración de antimicrobianos.

En el curso de la infección por *M. pneumoniae* algunos pacientes producen crioglutininas. Estas inmunoglobulinas M (IgM) oligoclonales reaccionan de forma cruzada con los antígenos I, uno de los antígenos del grupo sanguíneo común a casi todos los eritrocitos humanos maduros. Unos títulos elevados de estos anticuerpos reactivos en frío pueden causar hemólisis (presumiblemente como consecuencia de la destrucción de los eritrocitos, activada por el complemento y con reacción de Coombs positiva) y dar lugar a alguna de las complicaciones descritas en el apartado «Manifestaciones clínicas». Al igual que otros anticuerpos IgM, las crioglutininas inducidas por *Mycoplasma* (cap. 151) se desarrollan tempranamente en la enfermedad (7-10 días) y están con frecuencia presentes en el momento en que los pacientes buscan atención médica. El título de estas aglutininas es máximo a las 2 o 3 semanas y persiste durante 2 a 3 meses (fig. 301-1).

Se han propuesto varias teorías sobre los factores que desencadenan la formación de crioglutininas en la neumonía por *M. pneumoniae*. Una de ellas es que el organismo altera el antígeno I de tal modo que lo convierte en antigénico para el paciente. El peróxido de hidrógeno elaborado por *M. pneumoniae* podría ser el responsable de esta alteración. Un estudio indicó que el antígeno I en su estado aislado puede servir como receptor para *M. pneumoniae* y que las crioglutininas se dirigen al receptor modificado. Otros estudios indican que las crioglutininas se dirigen a las propias estructuras micoplásmicas y sencillamente reaccionan de forma cruzada con el antígeno I (alterado o nativo) en los eritrocitos. Dada su aparente diana, estos anticuerpos bien podrían contribuir a la citólisis y exacerbación de la infección o interferir en la diseminación de célula a célula al bloquear o desestructurar el receptor celular para el micoplasma. También se han asociado los títulos elevados de crioglutininas con la hemólisis, presumiblemente como una consecuencia de la activación de la destrucción, mediada por el complemento, del eritrocito (cap. 151). Aunque la hemólisis clínicamente importante es infrecuente, son comunes niveles subclínicos de destrucción de eritrocitos.

La anemia drepanocítica, las hemoglobinopatías relacionadas con la drepanocitosis y la hipogammaglobulinemia predisponen a una mayor gravedad y mortalidad. Por tanto, algunos de los datos anatomopatológicos disponibles pueden verse influidos por los mecanismos fisiopatológicos de estos trastornos de base. Se han producido muertes en pacientes con neumonía difusa, síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto, tromboembolia y coagulación intravascular diseminada.

En los casos no fatales en los que se realizó biopsia pulmonar, el proceso inflamatorio afectó principalmente a la tráquea, bronquios y tejido peribronquial. La luz del árbol respiratorio se hallaba llena de un exudado purulento rico en leucocitos polimorfonucleares. El revestimiento de las paredes bronquiales y bronquiolares mostraba células metaplásicas y las propias paredes se hallaban infiltradas con elementos monocíticos, especialmente células plasmáticas. Había ensanchamiento de los septos peribronquiales e hiperplasia de los neumocitos de tipo II.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A la vista de la incidencia muy elevada de la infección respiratoria por *Mycoplasma* cuando se estudia epidemiológicamente en grandes poblaciones frente a la rareza de los diagnósticos individuales esporádicos, parece que en la práctica clínica de rutina se realiza rara vez un diagnóstico específico confirmado por el laboratorio de esta entidad.³ Probablemente

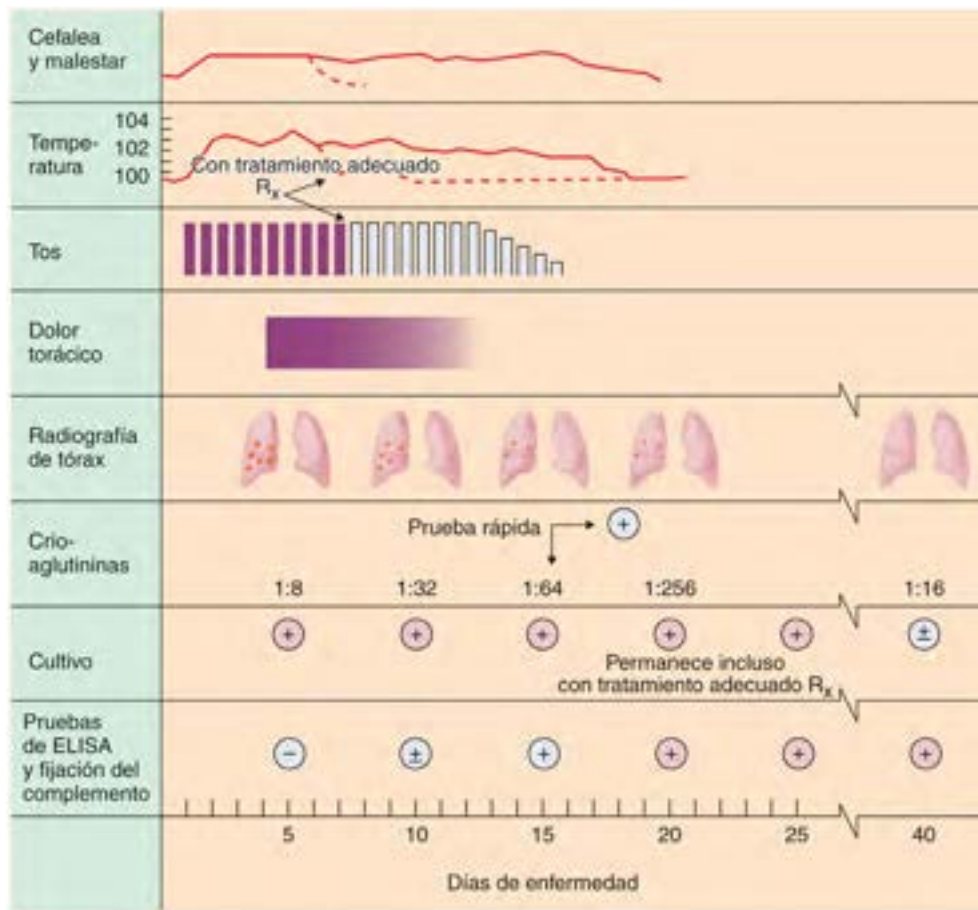


FIGURA 301-1. Principales manifestaciones clínicas y de laboratorio de la neumonía micoplásmica. ELISA, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas. (Modificado de Baum SG. *Mycoplasmal infections*. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 1985:1506.)

hay cuatro razones para esto. La primera es que la neumonía por *Mycoplasma* generalmente es de curación espontánea y rara vez fatal. Este hecho desalienta el interés por establecer la causa de la infección. Segundo, los micoplasmas son organismos relativamente difíciles de cultivar y de crecimiento lento; por tanto, los resultados de los cultivos, si es que se obtienen, con frecuencia llegan solo después de que el paciente se haya recuperado. Tercero, *M. pneumoniae* responde al tratamiento antimicrobiano empírico sugerido para la neumonía extrahospitalaria. Finalmente, hay un conocimiento insuficiente de la epidemiología y de las manifestaciones clínicas de la infección, por lo que con frecuencia no se considera el diagnóstico en pacientes fuera del intervalo de edad clásico.

Infección respiratoria

La mayoría de las infecciones por *M. pneumoniae* afectan solo al tracto respiratorio superior. Después de un período de incubación de 2 a 3 semanas, la enfermedad tiene un comienzo insidioso que consta de fiebre, malestar general, cefalea y tos (v. fig. 301-1). La tos es la marca distintiva clínica de la infección por *M. pneumoniae*. La frecuencia y la intensidad de la tos aumentan durante el día siguiente o los 2 días siguientes y puede llegar a ser debilitante. El comienzo gradual de los síntomas es claramente distinto de la frecuente manifestación fulminante de la infección respiratoria causada por el virus de la gripe o el adenovirus.⁴

En el 5 al 10% de los pacientes, dependiendo en parte de la edad, la infección progresa a traqueobronquitis o neumonía. En estos casos, las manifestaciones iniciales persisten y la tos se hace más intensa. Suele ser relativamente improductiva, pero puede producir un esputo blanco en ocasiones con estrías sanguinolentas. La tinción de Gram de este esputo muestra células inflamatorias sin ninguna especie bacteriana predominante (parte de la definición de la neumonía atípica). Con la tos continuada puede aparecer dolor torácico paraesternal como consecuencia de la distensión muscular, pero el dolor pleurítico auténtico es infrecuente. La fiebre suele estar entre valores de 38,3 a 38,9 °C y puede asociarse con escalofríos. En oposición a la neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae* (cap. 273), la causada por *M. pneumoniae* rara vez produce auténticos escalofríos con tiritona. En comparación con la gripe, que también puede manifestarse como un síndrome de neumonía atípica, las mialgias y las molestias gastrointestinales de náuseas y vómitos son infrecuentes. La diarrea, en ocasiones concomitante en la neumonía por adenovirus o *Legionella*, es infrecuente en la infección por *Mycoplasma*. Desafortunadamente, no hay signos o síntomas clínicos que distingan de modo fiable las infecciones por *M. pneumoniae* de otras neumonías extrahospitalarias.

En la exploración física el paciente no tiene aspecto de estar gravemente enfermo. De hecho, esta enfermedad es el paradigma del término *neumonía ambulatoria*. La faringe puede estar inyectada y eritematosa, en general, sin la acusada adenopatía cervical que se observa en la faringitis estreptocócica del grupo A. *M. pneumoniae* no es una causa frecuente de faringitis aislada en la población pediátrica o adulta. Mucho es lo que se ha hablado del hallazgo de miringitis bullosa en esta enfermedad. A pesar de que esta anomalía estaba presente en aproximadamente el 20% de los voluntarios con infección por *M. pneumoniae* inducida experimentalmente, la auténtica miringitis bullosa en la enfermedad naturalmente producida por *Mycoplasma* es rara. En un estudio con población pediátrica, la otitis se asoció rara vez con el aislamiento de *Mycoplasma*, y, por el contrario, se asoció con frecuencia con patógenos bacterianos y virales del tracto respiratorio superior. Por tanto, la ausencia de miringitis, bullosa o de otro tipo, no debe disuadir al médico de un diagnóstico de neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*.

La exploración torácica en los pacientes con neumonía por *Mycoplasma* con frecuencia no es llamativa, incluso en los pacientes con tos productiva intensa. Puede no haber hallazgos auscultatorios o a la percusión, o pueden solo estar presentes mínimos estertores (crepitantes). La disparidad en esta enfermedad entre los hallazgos físicos y los datos radiográficos de neumonía puede ser la mayor de cualquiera de los síndromes de neumonía atípica (fig. 301-2). Aunque en esta enfermedad pueden producirse sibilancias, en un estudio de pacientes asmáticos, la presencia de sibilancias tuvo una correlación negativa con el aislamiento de *M. pneumoniae*, en comparación con el aislamiento de patógenos virales respiratorios como el virus respiratorio sincitial (cap. 338). Tampoco parece que *M. pneumoniae* sea un patógeno frecuente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica preexistente. La superinfección bacteriana después de la infección respiratoria por *M. pneumoniae* es infrecuente. El hallazgo radiográfico de neumonía intersticial o alveolar parcheada no permite la diferenciación con cualquiera de las otras causas del síndrome de neumonía atípica.

El derrame pleural (generalmente pequeño) se produce en el 5 al 20% de los pacientes con neumonía por *M. pneumoniae*. Esta baja incidencia de inflamación pleural es concordante con la rareza del dolor pleurítico. En caso de derrame, la toracocentesis pone de manifiesto un líquido seroso que es exudativo con mínima reacción inflamatoria. El recuento diferencial de células en el líquido es variable y son infrecuentes los derrames hemorrágicos. También es muy infrecuente aislar *M. pneumoniae* de los derrames cuando estos se producen. Aunque en general la neumonía es leve y autolimitada, se han descrito casos fulminantes, graves y letales en adultos jóvenes normales y pueden ser infradiagnosticados.



FIGURA 301-2. Radiografía de tórax que muestra neumonía intersticial moderada debida a infección por *Mycoplasma pneumoniae* en un paciente con pocos hallazgos en la auscultación torácica.



FIGURA 301-3. Síndrome de Stevens-Johnson en un niño con neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*. (Tomado de Baum SG. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005:2274.)

Afectación extrapulmonar

Se han descrito anomalías en casi todos los órganos y sistemas como ejemplos de las manifestaciones extrapulmonares de la infección por *M. pneumoniae*. La frecuencia de estas manifestaciones extrapulmonares varía enormemente de un trabajo a otro y son mucho menos frecuentes cuando se ven como parte de un estudio epidemiológico prospectivo más que como la suma de casos notificados aislados. La conclusión parece ser la de que la elevada prevalencia de la infección por *M. pneumoniae* predispone a la notificación de muchos fenómenos concurrentes, pero quizás no relacionados como si formasen parte de la enfermedad micoplásmica. Se han descrito varios síndromes clínicos con la suficiente frecuencia como para aportar un cierto apoyo a una relación causal.

Afectación dermatológica

Se han descrito una amplia variedad de afecciones dermatológicas transitorias junto con la neumonía por *M. pneumoniae*, como son erupciones maculares, morbiliformes y papulovesiculares, así como eritema nudoso y urticaria. De nuevo, la variedad y elevada incidencia de estos exantemas en ausencia de infección por *Mycoplasma* dificulta definir la relación, si es que la hay, con estas observaciones. Además, se desconoce el papel desempeñado por el tratamiento antibiótico concurrente en el desarrollo de los exantemas que se observan durante la infección por *M. pneumoniae*. Una enfermedad cutánea que se produce en concierto con la infección por *M. pneumoniae* con la frecuencia suficiente como para aportar una cierta base de relación es el eritema multiforme mayor, o síndrome de Stevens-Johnson (fig. 301-3). Este exantema se ha descrito hasta en el 7% de los pacientes con neumonía por *Mycoplasma* y consta de vesículas eritematosas, placas y ampollas que afectan a la piel y con localización particular en las uniones mucocutáneas. También puede estar afectada la conjuntiva, al igual que los órganos de los tractos gastrointestinal y genitourinario y las articulaciones. El síndrome de Stevens-Johnson se ha asociado en casos aislados con otras muchas infecciones, como algunas que pueden manifestarse como síndrome de neumonía atípica, tales como la neumonía de la enfermedad de los legionarios, el síndrome respiratorio-conjuntivitis por adenovirus y la infección por el virus de la gripe B. No obstante, la asociación con la infección por *M. pneumoniae* es con mucho la más frecuente. El síndrome de Stevens-Johnson tiende a producirse en los pacientes más jóvenes con neumonía por *Mycoplasma* y tiene una franca preponderancia masculina (de 2:1 a 4:1).

La patogenia del síndrome de Stevens-Johnson no está clara. Se ha supuesto durante mucho tiempo que la inmunidad desempeña un papel principal, pero varias publicaciones han notificado el cultivo de *M. pneumoniae* a partir de las lesiones. En esta enfermedad la relación con el nivel de crioaglutininas es variable. Se ha sugerido que el desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson puede ser la consecuencia de una mayor sensibilidad a los antibióticos en presencia de la infección por *M. pneumoniae*, pero en algunos pacientes se desarrolla el síndrome incluso en ausencia de tratamiento antibiótico previo o concurrente. En la mayoría de los pacientes las lesiones desaparecen en 1-2 semanas sin cicatrización, a menos que sobrevenga una impetiginización.

Una forma debilitante de mucositis asociada a *M. pneumoniae* sin afectación cutánea se ha descrito como síndrome de Stevens-Johnson atípico, que, sin embargo, actualmente tiende a ser considerada como entidad independiente designada con ese término.^{5,6}

El fenómeno de Raynaud (cap. 72), vasoespasm reversible transitorio de los dedos que se desarrolla con la exposición al frío, no es técnicamente un síndrome dermatológico; sin embargo, se manifiesta en la piel. Este fenómeno se produce en muchas personas, por lo general mujeres, sin asociación alguna con la infección. Aunque no está claro el mecanismo fisiopatológico de esta afección en la infección por *M. pneumoniae*, puede relacionarse con la acción *in vivo* de las crioaglutininas (v. apartado «Diagnóstico», más adelante). Otras complicaciones vasculares descritas en la infección por *M. pneumoniae* incluyen la oclusión de la arteria carótida interna e infarto cerebral.

Complicaciones cardíacas

Las anomalías cardíacas se encuentran entre las manifestaciones extrapulmonares de la infección por *M. pneumoniae* descritas con mayor frecuencia. Los signos y síntomas sugerentes de afectación cardíaca son arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor torácico y anomalías electrocardiográficas, particularmente defectos de la conducción. Aunque se han descrito anomalías cardíacas en hasta el 10% de los casos de infección por *M. pneumoniae*, otros trabajos indican una prevalencia mucho más baja. Las complicaciones cardíacas son más frecuentes con el aumento de la edad. Estas prolongan la enfermedad, pero rara vez llevan a la muerte. Se desconoce el mecanismo de la lesión cardíaca, pero se ha aislado *M. pneumoniae* del líquido pericárdico de al menos un paciente.

Complicaciones neurológicas

Se estima que las complicaciones neurológicas se registran en el 0,1% de las infecciones por *Mycoplasma*, aunque la prueba causal de la afectación del sistema nervioso central es poco sólida. Tal afectación es más habitual en los niños, y predomina la encefalitis, la complicación de peores consecuencias.⁷ Se han descrito casos de meningitis aséptica, encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA), mielitis transversa, disfunción del tronco del encéfalo, síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP), síndrome de Guillain-Barré, ataxia cerebral y neuropatía periférica. Los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo en estos casos son variables, pero la respuesta celular suele ser mínima, con una ligera elevación del nivel de proteínas y una concentración de glucosa normal a ligeramente disminuida. Lo más frecuente es que el diagnóstico de la afectación del sistema nervioso central relacionada con el *Mycoplasma* se base en la exclusión de otras causas, la presencia de una enfermedad respiratoria previa o intercurrente y una elevación en el título de anticuerpos en suero frente a *M. pneumoniae*. En ocasiones se han demostrado anticuerpos específicos frente a *Mycoplasma* en el líquido cefalorraquídeo, pero estos títulos han ido en paralelo con los títulos de anticuerpos en suero. Las complicaciones neurológicas suelen ser reversibles; sin embargo, la mortalidad en pacientes con afectación del sistema nervioso central es superior que la de aquellos sin tal afectación. Aunque se ha aislado *M. pneumoniae* en no muchos de estos pacientes, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no ha detectado ADN de *M. pneumoniae* en el líquido cefalorraquídeo de 11 pacientes que supuestamente tenían enfermedad del sistema nervioso central relacionada con *M. pneumoniae* a tenor de la serología. Por consiguiente, se han sugerido mecanismos inmunitarios de lesión neural. Algunos micoplasmas elaboran una neurotoxina, pero en *M. pneumoniae* esta no se ha descrito.

Complicaciones musculoesqueléticas, renales y hematopoyéticas

Las poliartralgias son frecuentes en la neumonía por *Mycoplasma*, pero es infrecuente la artritis monoarticular o migratoria. Se han postulado mecanismos inmunitarios, pero ha habido pocos trabajos sobre aislamiento de *M. pneumoniae* a partir del líquido articular. Se han descrito algunos casos de artritis franca en pacientes con hipogammaglobulinemia. Los micoplasmas no humanos probablemente causan artropatía en varias especies animales y *Mycoplasma hominis* se ha asociado con artritis humana. La rabdomiólisis, también notificada con frecuencia creciente, puede asociarse a concentraciones muy altas de enzimas musculares, interleucina 18 y factor de necrosis tumoral α .

Asimismo, se han descrito complicaciones renales asociadas con sedimentación de inmunocomplejos y títulos altos de crioaglutininas; así como varios casos de anemia aplásica asociada a *M. pneumoniae*.

Afecciones que aumentan la susceptibilidad

Varios trabajos han subrayado la inusual gravedad de la infección por *M. pneumoniae* en pacientes con anemia drepanocítica o hemoglobinopatías relacionadas con la drepanocitosis (cap. 154). En estos pacientes pueden producirse grandes derrames pleurales y

acusada dificultad respiratoria. *M. pneumoniae* se asocia a síndrome torácico agudo, especialmente en niños con drepanocitosis. La asplenia funcional y sus deficiencias asociadas en la opsonización pueden contribuir a la abrumadora infección por *M. pneumoniae*, al igual que ocurre en la infección por *S. pneumoniae*. Algunos pacientes con anemia drepanocítica e infección por *M. pneumoniae* en los que se desarrollan unos títulos de crioprecipitinas extremadamente elevados pueden padecer necrosis digital, como ocurre con *S. pneumoniae*. Los niños con síndromes de inmunodeficiencia han sido sujetos de los casos descritos de infección por *M. pneumoniae*. No está clara la contribución de la insuficiencia inmunitaria, dado que las infecciones por *Mycoplasma* son muy comunes en los niños normales. *M. pneumoniae* no es un agente oportunista muy frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), pero en estos pacientes se ha identificado *M. fermentans* (cepa *incognitus*). En niños con síndrome de Down también se ha descrito infección por *M. pneumoniae* inusualmente grave pero no letal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la neumonía por *Mycoplasma* se realiza principalmente por la clínica. El organismo puede cultivarse en medios sin células, pero la mayoría de los laboratorios diagnósticos de los hospitales no están preparados para cultivar micoplasmas. Por ello, hay un considerable interés en el desarrollo de pruebas diagnósticas rápidas con alta sensibilidad y especificidad. Estas pruebas se clasifican en tres categorías: detección en suero de inmunoglobulinas específicas a *M. pneumoniae* y detección directa de antígenos o secuencias nucleotídicas específicas de *M. pneumoniae* en las muestras clínicas. Desde el punto de vista diagnóstico, la detección más útil es la de la IgM específica a *M. pneumoniae* porque es la que indica una infección reciente con mayor probabilidad. Se han desarrollado inmunoanálisis ligados a las enzimas para detectar IgM e IgG dirigidas frente a *M. pneumoniae*. Cuando se utilizaron en pacientes con determinaciones positivas de anticuerpos fijadores del complemento, el inmunoanálisis ligado a las enzimas tuvo una especificidad mayor del 90% y una sensibilidad del 98%. Cuando la IgG fue la única diana, la especificidad se mantuvo, pero la sensibilidad cayó a solo el 46%. Las variaciones sobre este tema detectan anticuerpos IgM dirigidos frente a antígenos específicos de *M. pneumoniae*. Las pruebas son sencillas de realizar y tienen elevada sensibilidad y especificidad, pero como todas estas pruebas están diseñadas para detectar anticuerpos IgM, los resultados pueden ser negativos al comienzo del curso de la infección (de < 7 a 10 días). Por consiguiente, no proporcionan la deseada confirmación lo suficientemente pronto como para dirigir el tratamiento inicial.

En el curso de la infección por *M. pneumoniae* se producen varias clases de anticuerpos. Algunos de estos cumplen el papel deseado de la producción de anticuerpos, la neutralización del agente, y otros parecen ser autoanticuerpos. Entre estos últimos hay aglutininas frente al pulmón, al cerebro, a cardiolípidos y al músculo liso. Las mejor estudiadas de estas autoaglutininas son las isohemaglutininas frías. Se observó que estas aglutininas eran capaces de aglutinar los eritrocitos a 4 °C. La aglutinación era reversible mediante calentamiento de la mezcla suero-eritrocitos a 37 °C y, a diferencia de la hemaglutinación por mixovirus y paramixovirus, era repetible con la misma muestra, indicando así que la enzima destructora del receptor (neuraminidasa) no desempeñaba papel alguno en la disociación a 37 °C.

El fenómeno de las crioprecipitinas, cuando es positivo, se produce tempranamente, pero no es ni muy sensible ni muy específico. Otras enfermedades que pueden dar lugar a crioprecipitinas son la mononucleosis causada por el virus de Epstein-Barr (anti-i), la infección por citomegalovirus (anti-I), algunas otras enfermedades virales y linfoma. Un título de 1:32 o mayor es muy sugestivo de infección por *M. pneumoniae*.

Cuando la prueba se realiza en el laboratorio, los resultados no estarán disponibles durante al menos 1 día y en algunos casos 1 semana, pero se puede realizar una versión rápida a la cabecera del paciente. En esta prueba se extrae 1 ml de sangre del paciente en un tubo con anticoagulante. Se prefiere el tipo de tubo empleado para recoger muestras para la determinación de protrombina. Antes del enfriamiento, el examen muestra un recubrimiento liso del tubo por los eritrocitos. Se enfría a la sangre a 4 °C colocándola en hielo líquido o en un refrigerador estándar. Después de varios minutos, se examina el tubo en busca de la presencia de aglutinación macroscópica de los eritrocitos. A continuación, se recalienta el tubo a 37 °C en una incubadora o por exposición al calor corporal y se reexamina. La aglutinación debe disociarse a 37 °C y el aspecto del tubo debe ser como estaba antes del enfriamiento. Esta aglutinación y disociación asociadas a la temperatura pueden repetirse muchas veces en la misma muestra. Un resultado positivo de la prueba a la cabecera del paciente se correlaciona con un título de laboratorio de 1:64 o mayor y, por tanto, es menos sensible que la prueba de laboratorio. Sin embargo, se puede realizar en minutos y, si es positiva, es muy sugestiva de aglutinación en frío relacionada con *Mycoplasma*. La presencia de crioprecipitinas puede también dar lugar a una elevación artefactual de los índices macrocíticos secundaria a la agregación *in vitro* de los eritrocitos, cuando se mide por el método de recuento Coulter. En este caso, la anchura de la distribución de los eritrocitos podría ser elevada, indicativa de la heterogeneidad en el tamaño de los eritrocitos medidos.

Se ha obtenido la detección de antígenos de *M. pneumoniae* directamente en las muestras de esputo mediante el empleo de un inmunoanálisis ligado a las enzimas indirecto de captura de antígeno. La especificidad de la prueba fue elevada, los reactivos reaccionaron solo frente a *M. pneumoniae* y *Mycoplasma genitalium*. La sensibilidad fue también relativamente alta (91%) cuando la prueba se realizó en el esputo y aspirados

nasofaríngeos de pacientes en los que se había demostrado por cultivo o serológicamente que tenían infección por *M. pneumoniae*.

Se ha conseguido la detección de secuencias nucleotídicas específicas de *M. pneumoniae* directamente en el material clínico mediante el empleo de pruebas desarrolladas localmente o por grandes laboratorios de referencia. Estas pruebas, que pueden completarse en unas pocas horas, detectan bien el ADN de *M. pneumoniae* (PCR) o el ARN ribosómico (amplificación de ácidos nucleicos por transcriptasa inversa). La elevada sensibilidad y especificidad de la PCR en tiempo real realizada en el esputo, aspirado nasofaríngeo o material del frotis faríngeo en torunda sugiere que esta prueba podría servir como un método diagnóstico específico y rápido.⁸

Dos pruebas basadas en ácidos nucleicos han sido aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) para el diagnóstico de la infección por micoplasmas: la prueba Illumigene Mycoplasma y la prueba múltiple Biofire Diagnostics FilmArray Respiratory Panel. La prueba Illumigene emplea la amplificación isotérmica mediada por aspas, mediante sondas que reconocen una única copia del gen de la proteasa, mientras que la prueba BioFire es aplicable a 20 patógenos respiratorios frecuentes, incluidos los de *Mycoplasma*, utilizando tecnología de PCR anidada. Ambas se han estandarizado para su aplicación en muestras nasofaríngeas y presentan excelentes perfiles de sensibilidad y seguridad, en comparación con las pruebas serológicas, en un contexto de enfermedad respiratoria aguda.

Muy pocas de las pruebas de anticuerpos disponibles tienen sensibilidad y especificidad aceptables cuando se comparan con la PCR como patrón de referencia de infección probada. En cualquier caso, las potenciales limitaciones de estos medios diagnósticos se relacionan con su naturaleza no cuantitativa y con la significación poco clara de los resultados positivos, que pueden registrarse en un contexto de colonización después de que la infección aguda se haya resuelto. En tales casos, el uso de la serología, además del de la PCR, puede ser útil. Es probable que las futuras pruebas utilicen técnicas de detección cuantitativas, lo que contribuiría a distinguir colonización e infección.

TRATAMIENTO

Tto

A pesar del número y variedad de pruebas existentes para el diagnóstico de la infección por *M. pneumoniae*, la mayoría de los casos tiene lugar en el marco ambulatorio y la instauración del tratamiento antimicrobiano es empírica y basada en el reconocimiento clínico del síndrome.

No es necesario el tratamiento antimicrobiano de la infección por micoplasma del tracto respiratorio superior y lo más frecuente es que la etiología micoplásmica de este síndrome quede sin diagnosticar. La neumonía causada por *Mycoplasma* cura espontáneamente y en la mayoría de los casos no es potencialmente mortal. No obstante, el tratamiento con antimicrobianos eficaces puede acortar la duración de la enfermedad y, mediante la reducción de la tos y del número de organismos por unidad de volumen del esputo, puede disminuir la diseminación de la infección a los contactos. Como la neumonía por *Mycoplasma* es esporádica, la mayoría de los estudios sobre eficacia antimicrobiana se dirigen no a este agente en particular sino al tratamiento de la neumonía extrahospitalaria (cap. 91), de la que *Mycoplasma* supone un porcentaje variable. Análisis retrospectivos de las causas permiten establecer la eficacia específica contra cada microorganismo.

Como podría predecirse por la ausencia de pared celular, todos los micoplasmas, incluido *M. pneumoniae*, no se afectan por los antibióticos β-lactámicos como penicilinas y cefalosporinas. Los aminoglucósidos son eficaces *in vitro*, pero no se han evaluado *in vivo* en cuanto a su eficacia. Los pilares del tratamiento de la infección del tracto respiratorio por *M. pneumoniae* han sido los macrólidos y las tetraciclinas.⁹ El empleo de cualquiera de estos fármacos reduce significativamente la duración de la enfermedad. Los hallazgos radiográficos pueden tardar 1 semana o más en resolverse, incluso con un tratamiento apropiado (v. fig. 301-1), y los organismos pueden seguir siendo cultivados a partir del esputo durante varias semanas después de una tanda completa de tratamiento clínicamente eficaz. Esto puede ser consecuencia del hecho de que, aunque *M. pneumoniae* cause enfermedad respiratoria como parásito extracelular, tiene también la capacidad de residir intracelularmente, lo que dificulta la erradicación del organismo *in vivo* en oposición a los cultivos celulares. Se desconoce el efecto del tratamiento sobre las manifestaciones extrapulmonares. *M. hominis* no es sensible a la eritromicina.

Dados los efectos adversos de eritromicina y tetraciclina, hay un considerable interés en la eficacia antimicoplásmica de otros agentes. La doxiciclina se tolera algo mejor que la tetraciclina y puede administrarse en dos dosis diarias en vez de tres. *In vitro*, doxiciclina es tan eficaz como tetraciclina frente a *M. pneumoniae*.

Se ha observado que otras diversas clases de antimicrobianos tienen actividad significativa *in vitro* e *in vivo* frente a *M. pneumoniae* y otras especies de *Mycoplasma*, como las fluoroquinolonas, macrólidos de amplio espectro (azitromicina, claritromicina) y miembros de la clase de antimicrobianos macrólido-lincamicina-estreptogramina-cetólido (MLSC). No hay buenos datos sobre la duración óptima del tratamiento necesaria para minimizar el estado de portador y la recidiva con estos agentes.

Los macrólidos son más activos *in vitro* que las tetraciclinas. Las fluoroquinolonas tienen una actividad adecuada para el tratamiento de estas infecciones. Son más activas que las tetraciclinas, pero son al menos 100 veces menos activas que los macrólidos. Las estreptograminas son también menos activas

que los macrólidos, pero más activas que las tetraciclinas. Existe una significativa diferencia de costo en el uso de estos fármacos en EE. UU., incluso con formas genéricas. La azitromicina es entre 5 y 7 veces más costosa que la eritromicina o la doxiciclina, en tanto que el levofloxacino es 12 veces más costoso que la eritromicina y 20 veces más que la doxiciclina.

Durante la pasada década han proliferado informes, primero en Asia y después en otras zonas, incluso EE. UU.,¹⁰ que indican menor sensibilidad de los aislados de *M. pneumoniae* a macrólidos. En 2012, un estudio chino notificó una resistencia a macrólidos del 95%. En EE. UU., la resistencia fue hasta del 13% en 2015. Considerando todo lo anterior, el tratamiento recomendado incluye doxiciclina, 100 mg cada 12 h en niños mayores y adultos, o azitromicina, 500 mg el primer día y luego 250 mg cada 24 h. A los niños pequeños se les debe administrar azitromicina (10-12 mg/kg el primer día, seguido de 5 mg/kg/día).[■] Dada su semivida más prolongada, 10 días de azitromicina son una pauta de tratamiento adecuada. Recientemente, la American Academy of Pediatrics ha sancionado el uso de un ciclo corto de doxiciclina en niños menores de 8 años, y ha convertido este fármaco en una alternativa adecuada para niños de corta edad. La duración usual del tratamiento con doxiciclina es de 14 días; unas tandas más cortas pueden llevar a recidivas. La adición de corticosteroides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg dos veces al día durante 3 días, con posterior disminución gradual durante 1 semana) redujo la duración de los síntomas en los niños con infecciones graves o resistentes,^{■11} especialmente con concentración sérica de lactato deshidrogenasa mayor de 300 IU/l.

PREVENCIÓN

Los brotes de infección respiratoria por *M. pneumoniae* en los reclutas han llevado a un interés para elaborar una vacuna con el fin de proteger frente al organismo. Las vacunas resultantes indujeron respuestas de anticuerpos específicos, pero la protección quedó limitada a no más del 50% de los receptores de la vacuna. No se ha demostrado que las vacunas vivas que utilizan cepa salvaje atenuada de micoplasmas y mutantes termosensibles sean más eficaces. En un estudio, los voluntarios que recibieron vacuna pero que no elaboraron una respuesta de anticuerpos sufrieron una enfermedad más grave cuando fueron reexpuestos a la cepa salvaje de *Mycoplasma* que el personal no vacunado.

Aunque *M. pneumoniae* sea quizá la causa principal del síndrome de neumonía atípica en las poblaciones cerradas, el entusiasmo por el desarrollo de una vacuna contra esta enfermedad se ha debilitado. La nueva tecnología que implica la inmunización por genoteca de expresión de ADN se ha mostrado satisfactoria en estudios animales con micoplasmas no humanos y estos métodos pueden aportar nuevo interés al desarrollo de la vacuna frente a *M. pneumoniae*.

Prevención secundaria

El empleo de antibióticos profilácticos en los miembros de familias expuestas a *Mycoplasma* disminuye la enfermedad clínica en estos pacientes, pero no se previene la seroconversión. Un estudio demostró que la profilaxis con azitromicina, administrada como una dosis de carga de 500 y 250 mg/día en los 2 a 5 días siguientes, redujo de forma significativa la tasa de ataque secundario de la infección por *M. pneumoniae* en un centro médico de cuidados crónicos.

OTRAS ESPECIES DE MYCOPLASMA

Otras infecciones por *Mycoplasma* demostradas comprenden las de vías urogenitales causadas por *Ureaplasma*, *M. hominis* y *M. genitalium*; las infecciones de heridas provocadas por *M. hominis*, y la infección sistémica inusualmente grave en pacientes inmunodeprimidos causada por *Mycoplasma fermentans* (cepa *incognitus*).

EPIDEMIOLOGÍA

Ureaplasma urealyticum, *Ureaplasma parvum*, *M. hominis* y *M. genitalium* se propagan por vía venérea, no se documentan bien (tabla 301-1), y son difíciles de cultivar, aunque pueden identificarse más fácilmente mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. Su incidencia y prevalencia verdaderas son desconocidas, al igual que su repercusión en la salud pública.

BIOPATOLOGÍA

Los micoplasmas genitales se unen a las células usando una proteína de adhesión, así como proteínas de membrana asociadas a lípidos, que se adhieren mediante receptores de tipo *toll*. Una vez dentro de la célula, *M. genitalium* ha demostrado que activa la elaboración de numerosas citocinas causantes de inflamación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades atribuidas a *Ureaplasma* incluyen infecciones urinarias, con o sin formación de cálculos. El microorganismo se ha citado como causa de bajo peso al nacer en recién nacidos.

Hay una creciente evidencia de que la infección crónica por *M. genitalium* provoca uretritis no gonocócica (cap. 269) en hombres y cervicitis y enfermedad inflamatoria pélvica (caps. 269, 283 y 302) en mujeres, en las que a veces causa infertilidad por fac-

TABLA 301-1 LOCALIZACIONES E INFECCIONES RELACIONADAS CON MICOPLASMAS HUMANOS DISTINTOS DE *M. PNEUMONIAE*

SUBGRUPO	LOCALIZACIONES DEL AISLAMIENTO	ENFERMEDADES	FRECUENCIA
<i>M. hominis</i>	Tracto GU (M > H) Conjuntivas (neonato) Sangre (periparto) Heridas quirúrgicas Articulaciones	Cervicitis, vaginitis, ¿prostatitis? Conjuntivitis Sepsis periparto Infección de esternotomía Artritis	Frecuente
<i>M. orale</i>	Orofaringe	¿?	Frecuente
<i>M. salivarium</i>	Orofaringe, encía	¿Enfermedad periodontal?	Frecuente
<i>M. fermentans</i>	Tracto GU, sangre, tejidos	Enfermedad multisistémica en sida	Infrecuente
<i>M. genitalium</i>	Tracto GU	Uretritis, cervicitis, EIP	Infrecuente
<i>Ureaplasma spp.</i>	Tracto GU	Uretritis, infección GU superior	Frecuente

EIP, enfermedad inflamatoria de la pelvis; GU, genitourinario; H, hombre; IRS, infección del tracto respiratorio superior; M, mujer; sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

tor tubárico (cap. 223), parto prematuro y aborto espontáneo.^{12,13} La infección por *M. genitalium* crónica puede potenciar la adquisición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) por aumento de la descamación epitelial; la prevalencia de *M. genitalium* parece mayor en pacientes con el VIH que en la población general.

M. hominis es un microorganismo comensal genitourinario y oral, y se ha documentado como causa de endometritis y fiebre puerperal. *M. hominis* causa también infección de heridas esternas tras cirugía cardiotorácica y se ha correlacionado con artritis en pacientes inmunodeprimidos.

M. salivarium puede estar implicado en la enfermedad periodontal. *M. fermentans*, cepa *incognitus*, fue identificado hace unas cuatro décadas como agente infeccioso en pacientes inmunodeprimidos, en los que induce afectación multisistémica muy grave.

DIAGNÓSTICO

El desarrollo de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, como la PCR, ha aumentado la capacidad de detección de *M. genitalium* y otros micoplasmas genitales en las secreciones. No obstante, la sensibilidad y la especificidad de estas pruebas parecen variar. Algunas pruebas disponibles comercialmente permiten detectar diversos micoplasmas y organismos clamidiásicos en un único panel. El perfeccionamiento y la estandarización de estas pruebas deben aportar claridad a la patogenia de estos organismos.

TRATAMIENTO

Tto

M. hominis no es sensible a los macrólidos, pero sí a otros antimicrobianos recomendados para la infección por *M. pneumoniae*. La azitromicina (1 g en dosis única) logra una tasa de curación de la uretritis asociada a infección por *M. genitalium* significativamente superior a la doxiciclina en multidosis, aunque la tasa de éxito de una sola dosis de 500 mg de azitromicina es solo del 60%, mientras que la de moxifloxacino se aproxima al 90% de los casos.¹⁴

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad temprana sin cicatrización del cuello uterino y las trompas de Falopio es relativamente bueno, aunque el tratamiento de todas las parejas sexuales del caso inicial es esencial para prevenir la reinfección. El pronóstico depende también de la sensibilidad de los organismos causales. Es muy probable que la resistencia a los antimicrobianos aumente en el futuro, como sucedió con la azitromicina en el pasado.

Grado A Bibliografía de grado A

- Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, et al. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9: CD004875.
- Huang L, Gao X, Chen M. Early treatment with corticosteroids in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a randomized clinical trial. *J Trop Pediatr*. 2014;60:338-342.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ENFERMEDADES CAUSADAS POR CLAMIDIAS

WILLIAM M. GEISLER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las clamidias son bacterias intracelulares obligadas que causan una variedad de enfermedades humanas y animales y mucha morbilidad. Originalmente, las clamidias se clasificaron taxonómicamente en un género, *Chlamydia*. Basándose en el análisis de la secuencia 16S de genes de ARNr, se ha propuesto que la taxonomía se revise para incluir dos géneros: *Chlamydia* y *Chlamydophila*. Sin embargo, según datos adicionales sobre las secuencias genómicas de clamidias y de reuniones de la comunidad científica sobre este punto, se ha llegado al acuerdo de que la familia Chlamydiaceae consta de un solo género, *Chlamydia*, y comprende actualmente nueve especies: *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. pecorum*, *C. muridarum*, *C. felis*, *C. abortus*, *C. suis* y *C. caviae*. *C. trachomatis* se clasifica como biovariedad del tracoma y del linfogranuloma venéreo (LGV). Este capítulo se limita a las enfermedades humanas causadas por clamidias.

Organismo patógeno

Las clamidias tienen una estructura de pared celular gramnegativa que consta de una membrana externa que contiene lipopolisacárido y una membrana citoplásmica interna. La membrana externa contiene una proteína única principal de la membrana externa de 40 kDa, OmpA (también conocida como MOMP) y dos proteínas menores asociadas a la membrana externa ricas en cisteína (OmcA y OmcB); estas proteínas forman un complejo que proporciona rigidez estructural por medio de puentes disulfuro intermoleculares e intramoleculares.

Las clamidias solo crecen dentro de vacuolas intracelulares rodeadas de una membrana, denominadas inclusiones,¹ que aíslan el organismo de los ambientes extracelular y citoplásmico. Comparten un ciclo de desarrollo bifásico distinto (fig. 302-1) que incluye una forma infecciosa extracelular, metabólicamente inactiva (un cuerpo elemental) y una forma intracelular replicativa (cuerpo reticulado). Los estudios *in vitro* han demostrado que las clamidias pueden entrar en un estado persistente bajo ciertas condiciones (tratamiento con penicilina, exposición a ciertas citocinas, restricción de nutrientes seleccionados) en el que tienen una actividad metabólica reducida y pueden ser más refractarias al tratamiento antibiótico; no está claro que esto suceda *in vivo*. Las clamidias

no sintetizan trifosfato de adenosina, por lo que dependen de la célula huésped para conseguir nutrientes que satisfagan sus necesidades energéticas.

La secuenciación de varios genomas de clamidias ha aportado nuevos conocimientos sobre la biología celular de las clamidias. Se han identificado proteínas de membrana externa polimorfas, aunque su función en la patogenia no está clara. También se ha determinado que las clamidias expresan proteínas que se localizan en la superficie citoplásmica de la membrana de inclusión (p. ej., IncA). Se ha demostrado que *C. trachomatis* presenta genes de secreción de tipo III, que pueden codificar un aparato secretor que facilita el transporte de proteínas. Las clamidias tienen genomas pequeños (*C. trachomatis* contiene 894 genes codificantes de proteínas, y *C. pneumoniae*, 1.052). La mayoría de las cepas de *C. trachomatis* y algunas de *C. psittaci* contienen un plásmido críptico de 7 kb.

BIOPATOLOGÍA

Los macrófagos son las principales células huésped de *C. psittaci* y *C. trachomatis* biovariedad LGV, mientras que las principales células huésped de las cepas de *C. trachomatis* biovariedad tracoma y *C. pneumoniae* son las células del epitelio cilíndrico de las mucosas. El tropismo por la célula huésped se correlaciona con el tipo de inflamación desencadenado por las clamidias. La biovariedad LGV y *C. psittaci* producen inflamación granulomatosa, característica de las reacciones de hipersensibilidad tardía. La biovariedad del tracoma produce exudado neutrofílico durante la infección aguda e infiltración mononuclear en la submucosa con formación de folículos linfoides durante estadios posteriores de la infección.

Las clamidias producen ambas respuestas inmunitarias humoral y celular. La infección puede persistir o recurrir incluso después del desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa, lo que sugiere que el organismo ha desarrollado estrategias de evasión inmunitaria. Las infecciones persistentes o recurrentes pueden provocar respuestas inmunitarias celulares inflamatorias que causan lesión tisular.

ENFERMEDADES POR CLAMIDIAS

En la tabla 302-1 se resumen las enfermedades causadas por clamidias en humanos y las características clínicas y de laboratorio asociadas.

Chlamydia trachomatis

La infección por *C. trachomatis* es una infección bacteriana frecuente en humanos y da cuenta de una morbilidad significativa en todo el mundo. Los aislados de *C. trachomatis* se han diferenciados en 18 serovariedades principales (es decir, tipos de OmpA) basados en variaciones de la OmpA que se identifican por la reactividad cruzada antigénica en la prueba de microinmunofluorescencia (MIF). Las principales enfermedades causadas por *C. trachomatis* son el tracoma, causado por las serovariedades A, B, Ba y C; enfermedades transmitidas sexual y perinatalmente, causadas por las serovariedades D a K (y, rara vez, por las serovariedades B y Ba), y el LGV transmitido sexualmente, causado por las serovariedades L1, L2, L2a y L3. La secuenciación del gen *ompA* ha llevado al reconocimiento de más variantes de OmpA, incluida la L2b. La tipificación de secuencias

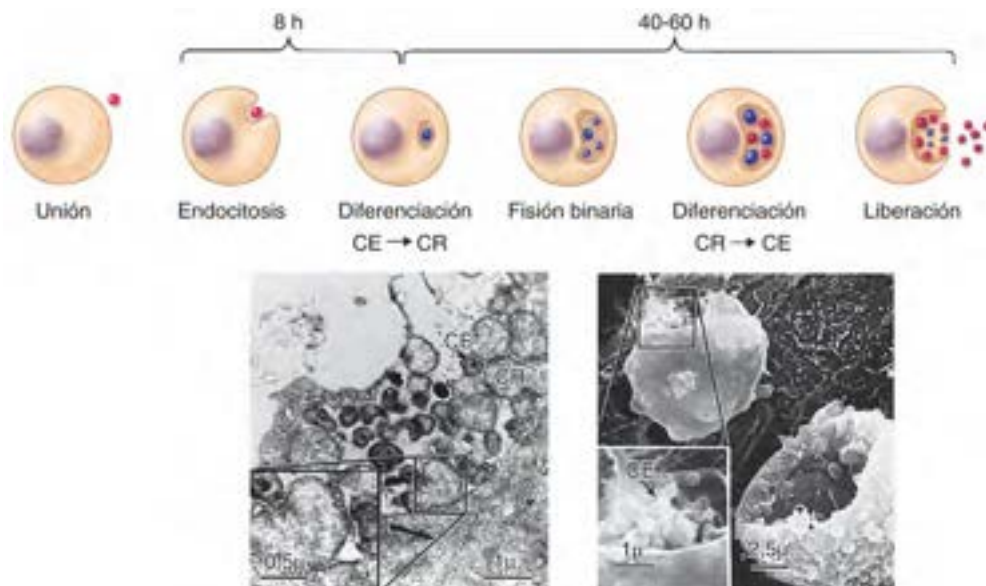


FIGURA 302-1. Ciclo del desarrollo de las clamidias. El cuadro superior muestra el ciclo de desarrollo común a todas las clamidias. Los puntos rojos representan los cuerpos elementales (CE) y los puntos azules los cuerpos reticulados (CR). Las clamidias infectan las células eucarióticas por múltiples mecanismos de unión. Después de la unión, los CR se introducen en la célula dentro de una vacuola rodeada de membrana que permanece sin fusionarse con los lisosomas. Los CE se reorganizan dentro de los CR y se replican de modo asincrónico de 8 a 12 veces, con un tiempo de duplicación de 2 a 3 h. Al finalizar el ciclo de crecimiento, los CR reavertan a CE y cada inclusión produce de 100 a 1.000 nuevos CE infecciosos. El cuadro inferior izquierdo, una microfotografía electrónica de transmisión tomada 40 h después de la infección, muestra los CR grandes y los CE más pequeños, que tienen una estructura nucleole condensada en el interior de su citoplasma. El cuadro inferior derecho, una microfotografía electrónica de barrido tomada 60 h después de la infección, muestra una vacuola rodeada de membrana que contiene muchos CE que salen de una célula HeLa infectada.

TABLA 302-1 PRINCIPALES ENFERMEDADES CAUSADAS POR CLAMIDIAS EN SERES HUMANOS, Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO ASOCIADAS

ESPECIES	SEROVARIEDAD	ENFERMEDAD	RUTA DE TRANSMISIÓN	DIAGNÓSTICO	PREVENCIÓN
<i>C. trachomatis</i>	A-C	Tracoma	Fómites, moscas domésticas con marcada atracción por los ojos	Criterios clínicos o cultivo/PAAN	Estrategia SAFE
	D-K	Uretritis, cervicitis, proctitis, epididimitis, EIP	Contacto sexual	PAAN	Abstinencia o monogamia, educación, uso de preservativos, tratamiento de la pareja
	D-K	Conjuntivitis de inclusión, neumonía del lactante	Contacto perinatal	Cultivo/AFD/PAAN o serología (para la neumonía)	Cribado prenatal de clamidia: tratamiento de las madres infectadas
	L1-L3	Linfogranuloma venéreo	Contacto sexual	Serología o cultivo/PAAN + tipificación de OmpA	Abstinencia o monogamia, educación, uso de preservativos, tratamiento de la pareja
<i>C. pneumoniae</i>	Una	Infecciones del tracto respiratorio superior, neumonía atípica, exacerbaciones del asma	Gotículas respiratorias	Serología o cultivo/PCR	Ninguno
<i>C. psittaci</i>	Múltiples	Psitacosis, neumonía atípica, enfermedad febril	Secreciones aerosolizadas de las aves, polvo	Serología	Cuarentena y clortetraciclina en las aves importadas, evitación o precauciones en relación con los sujetos en riesgo

AFD, prueba de anticuerpos por fluorescencia directa; EIP, enfermedad inflamatoria de la pelvis; PAAN, prueba de amplificación de ácidos nucleicos; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SAFE, estrategia recomendada por la Organización Mundial de la Salud: acrónimo de cirugía (*surgery*; para la triquiasis), antimicrobianos (tratamiento periódico amplio de ámbito comunitario), higiene facial (*facial cleanliness*) y mejora medioambiental (*environmental improvement*).

multilocus es un nuevo medio utilizado para diferenciar cepas de *C. trachomatis* con el mismo genotipo OmpA. El tracoma y el LGV son enfermedades endémicas en las áreas en vías de desarrollo del mundo (aunque también se han producido brotes de LGV en poblaciones de hombres que tienen sexo con hombres en los países desarrollados), mientras que las enfermedades por diversas clamidias del LGV transmitidas sexual y perinatalmente se dan en todo el mundo.

TRACOMA

EPIDEMIOLOGÍA

El tracoma es una conjuntivitis folicular crónica. Se desconoce la incidencia global, pero la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que 21,4 millones de personas tienen tracoma activo. El tracoma es endémico en más de 41 países y es especialmente frecuente en las áreas pobres del África subsahariana, donde la prevalencia de la enfermedad en los niños puede superar el 40%. Según la OMS, hay 190,2 millones de personas que viven en áreas endémicas de tracoma. El tracoma es un problema de salud pública importante porque la cicatrización por tracoma causa ceguera en una cifra estimada de 7,2 millones de personas según la OMS. El tracoma es la causa de ceguera evitable más común del mundo. El tracoma activo se produce con frecuencia en los primeros años de vida. La inflamación producida por el tracoma recurrente o persistente puede llevar a la cicatrización conjuntival, que a la larga puede causar lesión corneal y ceguera en etapas posteriores de la vida. Las serovariedades de *C. trachomatis* que producen tracoma se transmiten por contacto directo con los dedos o fómites (p. ej., toallas, pañuelos) contaminados con secreción ocular procedente de una persona infectada o por moscas domésticas con marcada atracción por los ojos (*Musca sorbens*). Debido a este modo de transmisión, con frecuencia el tracoma se agrupa en familias. Los factores de riesgo del tracoma incluyen una mala higiene facial, acceso limitado al agua, malas condiciones higiénicas, proximidad a otras personas infectadas o a un área con gran densidad de moscas domésticas con marcada atracción por los ojos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay dos estadios de la enfermedad del tracoma y los dos pueden superponerse. Inicialmente, el tracoma comienza como una conjuntivitis folicular inflamatoria (es decir, tracoma activo). Al evertir el párpado superior, se pueden observar folículos linfoides de color blanco a amarillo pálido en la superficie de la conjuntiva tarsal superior y también la presencia de papilas entre los folículos. Asimismo, puede verse una secreción ocular mínima acuosa o mucóide. En el tracoma activo más grave, la conjuntiva puede estar engrosada y edematosa. Posteriormente, la inflamación conjuntival puede progresar hasta causar cicatrización de la conjuntiva tarsal superior (estadio cicatricial de la enfermedad). La cicatrización deforma el párpado y puede dar lugar a la inversión hacia dentro de las pestañas, que puede producir abrasión corneal (triquiasis). Con el tiempo, la triquiasis causa edema corneal, ulceración, vascularización (paño corneal), cicatrización y opacificación. La lesión corneal conduce a pérdida de la visión o a ceguera, que se produce mayoritariamente en adultos jóvenes y personas de edad media. La conjuntivitis viral (p. ej., adenovirus) se manifiesta con una forma clínica similar a la del tracoma activo, pero es autolimitada y generalmente se resuelve en 1 semana. El tracoma se puede complicar por superinfección con otros patógenos bacterianos (p. ej., *Haemophilus influenzae*), lo que debe considerarse cuando haya presente secreción ocular purulenta o una inflamación importante de la conjuntiva bulbar.

DIAGNÓSTICO

Dado que la mayoría de los casos de tracoma se producen en los países en vías de desarrollo sin acceso a pruebas de laboratorio o a los recursos necesarios, con frecuencia el tracoma se diagnostica clínicamente a tenor de los hallazgos del tracoma activo (folículos en la conjuntiva tarsal superior o un engrosamiento inflamatorio muy pronunciado de la conjuntiva tarsal) o enfermedad cicatricial. Cuando se dispone de laboratorios, la detección de *C. trachomatis* proporciona la prueba definitiva del tracoma activo y puede identificar la infección en sujetos con datos clínicos mínimos de tracoma activo. El aislamiento del microorganismo en cultivo celular es uno de los medios para detectar *C. trachomatis*, pero la sensibilidad de la prueba es inferior al 50% y los métodos son laboriosos. Las pruebas por procedimientos distintos al cultivo tienen mayores sensibilidades en el tracoma activo. Por ejemplo, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) son las pruebas diagnósticas más sensibles, pero no se dispone ampliamente de ellas en muchas áreas con tracoma endémico. Es infrecuente la detección de *C. trachomatis* por cualquiera de estas pruebas en adultos con cicatrizaciones antiguas.

TRATAMIENTO

Tto

El tracoma activo puede tratarse con pomada oftálmica de tetraciclina dos veces al día durante 6 semanas o un tratamiento con macrólido oral.² Se prefiere este último, en parte porque en niños pequeños pueden estar infectadas localizaciones extraoculares como la nasofaringe. Una dosis única de azitromicina oral (20 mg/kg; máximo de 1 g) es tan eficaz como la pomada de tetraciclina y es más ventajosa en términos del cumplimiento y del perfil de los efectos secundarios; la aplicación de tetraciclina puede irritar la superficie ocular.

La intervención quirúrgica es el único tratamiento eficaz para la triquiasis. La cirugía de rotación del párpado impide que las pestañas abrasen la córnea, con lo que se evita la ceguera y otros síntomas no visuales.³ La recurrencia de triquiasis después de la cirugía es un problema importante y las tasas de recurrencia son muy variables según los estudios. Otros problemas incluyen la accesibilidad a la cirugía y la aceptación por parte del paciente.

PREVENCIÓN

La OMS se ha comprometido a eliminar la ceguera por tracoma en el año 2020 y recomienda que todos los países con tracoma endémico adopten la estrategia SAFE: cirugía (*surgery*; para la triquiasis), antimicrobianos (tratamiento periódico amplio de ámbito comunitario), higiene facial (*facial cleanliness*) y mejora medioambiental (*environmental improvement*). El tratamiento en masa de una comunidad con una dosis única de azitromicina oral es seguro y ha reducido extraordinariamente la prevalencia de la infección hasta 1 año después del mismo; también ha demostrado que reduce la mortalidad en los niños. En las áreas de tracoma endémico se recomienda tratamiento anual con azitromicina. Se ha demostrado la reintroducción del tracoma después del tratamiento en masa, lo que puede deberse en parte a una disminución de la inmunidad de grupo. El tratamiento masivo repetido (cada pocos meses) proporciona protección de grupo a la comunidad entera.

Es improbable que el tratamiento antibiótico en masa como única intervención para la eliminación del tracoma tenga éxito si no se estudian otros factores que facilitan la transmisión. El lavado de la cara y una buena higiene ayudan a reducir el riesgo de transmisión por medio del contacto con los dedos y las moscas. Aunque el fomento de la limpieza facial por campañas educadoras pueda ser una de las intervenciones más importantes, puede ser problemático sostener tales cambios conductuales. También se puede limitar la transmisión si se consiguen mejores condiciones medioambientales por medio de medidas que reduzcan la densidad de las moscas en el hogar y en la comunidad y se mejore el tratamiento de los desechos y el acceso al agua limpia. Las mejoras en las condiciones socioeconómicas en una comunidad se correlacionan con una reducción en la prevalencia del tracoma.

INFECCIONES POR CLAMIDIAS TRANSMITIDAS SEXUAL Y PERINATALMENTE

EPIDEMIOLOGÍA

La clamidia es la infección de transmisión sexual bacteriana más prevalente en EE. UU. Se notificaron a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) más de 1,7 millones de infecciones en 2017. El número de casos notificados aumenta cada año; lo cual podría reflejar un aumento en los esfuerzos de cribado de clamidias más que un verdadero aumento en la carga de la infección,⁵ aunque no hay evidencias sólidas que indiquen que las tasas de cribado están aumentando, por lo que puede haber un incremento real del número de casos de infección por clamidia. Teniendo en cuenta las que no se comunican y las que no se detectan, los CDC estiman que se producen anualmente más de 2,8 millones de nuevas infecciones por clamidias en EE. UU. Las mayores tasas de prevalencia de clamidia se han asociado con una menor edad (adolescentes sexualmente activos y adultos jóvenes), grupos étnicos minoritarios selectos (en especial afroamericanos) y parejas sexuales nuevas o múltiples. La prevalencia de clamidia es mayor en las mujeres que en los hombres; no está claro si esto se debe a las mayores tasas de cribado en las mujeres o si estas pueden ser más susceptibles a la adquisición o persistencia de la infección. La mayor prevalencia de clamidias en EE. UU. se da en la parte suroriental. El costo total estimado atribuible a la enfermedad por clamidias en EE. UU. supera los 2,4 billones de dólares anualmente. Desde una perspectiva global, la OMS estima que hay unos 131 millones de nuevos casos de infección

por clamidia al año. Además de los efectos adversos sobre la salud reproductiva de las mujeres, la clamidia tiene un impacto importante sobre los desenlaces prenatales y perinatales y facilita la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Uretritis

C. trachomatis es la causa más frecuente de uretritis no gonocócica en los hombres,⁶ siendo responsable del 20 al 50% de los casos. Aunque la mayoría de los hombres con uretritis por clamidias no tienen síntomas, los estudios en ámbitos de alta prevalencia (p. ej., clínicas de enfermedades de transmisión sexual) han declarado que del 40 al 60% de los hombres con uretritis clamidias son sintomáticos. Los síntomas más frecuentes son molestias uretrales (prurito o dolor) al orinar y secreción uretral. A la exploración puede verse una cantidad de ligera a moderada de secreción uretral transparente o turbia/mucoide (rara vez es purulenta) (fig. 302-2A). En ocasiones, la secreción uretral se hace aparente solo después de exprimir la uretra desde la base del pene al glande; debe considerarse esta maniobra en los hombres que refieren síntomas uretrales, pero sin secreción uretral en la inspección inicial. En la mayoría de las infecciones por clamidias, la tinción de Gram de una muestra uretral obtenida con torunda demuestra cinco o más leucocitos polimorfonucleares (LPN) por campo de inmersión (1.000×) (fig. 302-2B). En la tinción de Gram no pueden verse clamidias. Hasta el 20% de los hombres con uretritis por clamidias tienen menos de cinco LPN por campo de inmersión en la tinción de Gram uretral, lo que refleja el hecho de que en algunos casos de uretritis por clamidias puede desencadenarse una inflamación mínima. La inflamación uretral puede también detectarse por un resultado positivo en la prueba de la esterasa leucocítica en orina en el primer chorro de esta sin centrifugar.

En las mujeres también se produce uretritis por *C. trachomatis*, que pueden estar asintomáticas o acudir con un síndrome uretral agudo caracterizado por disuria, poliuria y/o piuria. Este síndrome uretral agudo remeda una infección del tracto urinario y se debe sospechar clamidia en mujeres con piuria, pero con nitritos negativos en orina y/o urocultivo negativo, especialmente en adolescentes sexualmente activas y adultas jóvenes; numerosos tratamientos de infecciones urinarias no son eficaces contra las



FIGURA 302-2. Manifestaciones clínicas de la infección genital por *Chlamydia trachomatis*. A. Secreción uretral turbia de la uretritis. B. Tinción de Gram de una muestra uretral que revela hallazgos de uretritis no gonocócica: dos o más células polimorfonucleares por campo de inmersión ($\times 1.000$) y ausencia de diplococos gramnegativos intracelulares. C. Secreción endocervical purulenta de la cervicitis mucopurulenta. (A, por cortesía de James Sizemore, MD; B y C, tomados de *Practitioner's Handbook for the Management of Sexually Transmitted Disease*. Reproducido a partir de <http://depts.washington.edu/handbook/>.)

clamidias. Puede observarse una discreta secreción uretral. En las mujeres con sospecha de uretritis por clamidia debe realizarse exploración pélvica en busca de otros hallazgos clínicos de clamidia (p. ej., cervicitis).

Epididimitis

La clamidia puede diseminarse desde la uretra al epidídimo, causando epididimitis en hasta el 1% de los hombres infectados.⁷ Los síntomas incluyen dolor testicular y eritema e hinchazón escrotal típicamente unilaterales. En la exploración hay una inflamación palpable y dolorimiento del epidídimo; otros hallazgos acompañantes pueden incluir dolor testicular, eritema escrotal e hinchazón, secreción uretral o hidrocele. En los hombres menores de 35 años *C. trachomatis* es la principal causa de epididimitis, mientras que en hombres mayores de 35 años la infección del tracto urinario complicada con uropatógenos es una causa más frecuente, especialmente en los que tienen trastornos prostáticos. Hasta el 15% de los casos de epididimitis se complican con un dolor crónico que suele ser idiopático y con frecuencia no responde a los antibióticos. Otras complicaciones incluyen disminución de la fertilidad y, rara vez, absceso testicular.

Cervicitis

C. trachomatis es la causa más frecuente de cervicitis y es responsable de hasta el 50% de los casos. La mayoría de las mujeres con infección endocervical por clamidia son asintomáticas. Los síntomas, cuando existen, con frecuencia son leves e inespecíficos de clamidia e incluyen los siguientes: secreción vaginal, sangrado vaginal intermenstrual, disuria y dolor durante la relación sexual (dispareunia). Hasta el 13% de las mujeres con infección por clamidias cervical asintomática tiene cervicitis mucopurulenta que se detecta en la exploración pélvica (fig. 302-2C); esta se caracteriza por una secreción cervical purulenta o turbia visible en el canal endocervical o en la punta de una torunda endocervical. Una proporción similar puede tener sangrado endocervical que se induce con facilidad al introducir la torunda a través del orificio del cuello uterino. Los hallazgos inespecíficos pueden incluir secreción vaginal y ectopia edematosa (área de color rojo más oscuro del epitelio cilíndrico visible sobre la cara del cuello uterino). Una preparación en fresco vaginal muestra con frecuencia más de 5-10 LPN por campo de $\times 400$.

Enfermedad inflamatoria de la pelvis

Las clamidias pueden diseminarse desde el cuello uterino al endometrio (causando endometritis), trompas de Falopio (causando salpingitis) y peritoneo (causando peritonitis o perihepatitis). Estas infecciones del tracto genital superior se denominan de modo colectivo enfermedad inflamatoria de la pelvis (EIP; caps. 269 y 283). Las estimaciones de la proporción de las infecciones cervicales por clamidias que progresan a EIP varían enormemente, pero con mayor frecuencia se encuentran en el 10-35%.⁹ La mayoría de los casos de EIP son subclínicos o silentes. Los síntomas de EIP incluyen dolor pélvico o abdominal bajo (especialmente durante las menstruaciones o las 2 primeras semanas del ciclo menstrual) y náuseas. La fiebre es menos frecuente. Los hallazgos en la exploración incluyen dolorimiento a la movilización del cuello uterino y dolorimiento del útero o los anejos. Aunque la mayoría de los casos de EIP por clamidias se deben a la progresión natural de la infección, pueden darse también después del parto o después de la terminación del embarazo. Las consecuencias a largo plazo de la EIP son infertilidad, embarazo ectópico y dolor pélvico crónico.

Complicaciones durante el embarazo

Hay algunas evidencias de que la infección genital por clamidias durante el embarazo puede llevar a desenlaces adversos, como el parto pretérmino, bajo peso al nacimiento, aborto espontáneo y mortinato.¹⁰

Artritis reactiva

La artritis reactiva, caracterizada por la clásica tríada de infección desencadenante (p. ej., clamidia), conjuntivitis y artritis, puede complicar la infección por clamidias (cap. 249). Hay un predominio masculino en los casos de artritis reactiva desencadenados por clamidia y se ha estimado que la artritis reactiva se produce hasta en el 1% de los hombres que presenta uretritis por clamidias.

Proctitis

La proctitis causada por *C. trachomatis* con tipos de OmpA no LGV suele ser asintomática. Los sujetos con proctitis aguda sintomática pueden referir dolor rectal o hemorragia, tenesmo, prurito, secreción rectal o diarrea. La anoscopia o la sigmoidoscopia pueden revelar una mucosa friable y secreción mucoide o mucopurulenta. Una tinción de Gram de un frotis rectal obtenido con torunda con frecuencia muestra muchos LPN por campo de inmersión.

Conjuntivitis

Rara vez puede producirse una conjuntivitis aguda folicular en adolescentes o adultos con infección genital por clamidias. El presunto modo de adquisición es la autoinoculación con secreciones genitales infectadas. La presentación clínica típica es una infección subaguda o indolente caracterizada por enrojecimiento conjuntival unilateral, secreción ocular mucoide o mucopurulenta, sensación de cuerpo extraño y adenopatía preauricular.

Infección orofaríngea

Se ha detectado *C. trachomatis* en la orofaringe de sujetos sexualmente activos, asintomáticos en la mayoría de los casos. Recientes evidencias indican que *C. trachomatis* puede transmitirse de localizaciones orofaríngeas al aparato genital, aportando un fundamento para el tratamiento de las clamidias orofaríngeas. No obstante, dado que la prevalencia de estas es muy baja en la mayoría de las poblaciones y que la significación clínica de *C. trachomatis* detectada en la orofaringe no está clara, su cribado orofaríngeo sistemático no se recomienda.

Conjuntivitis de inclusión y neumonía del lactante

Debido a que la prevalencia de clamidia en adolescentes embarazadas y en adultas jóvenes en EE. UU. puede ser alta (> 5%), la morbilidad asociada con clamidia transmitida perinatalmente es considerable. En los neonatos expuestos a *C. trachomatis* durante el paso a través del canal del parto puede desarrollarse conjuntivitis de inclusión (≈ 20 -40%) o neumonía (≈ 10 -20%). La conjuntivitis (denominada *conjuntivitis de inclusión* porque los cuerpos de inclusión citoplásmicos de la clamidia demostrados en los raspados conjuntivales neonatales son los mismos a los observados en los raspados genitales de adultos con clamidia genital) suele desarrollarse 5-12 días después del nacimiento, pero puede producirse hasta 4 a 6 semanas después del mismo. Las manifestaciones clínicas incluyen inyección y engrosamiento conjuntival, una secreción transparente o mucopurulenta e hinchazón del párpado. En los lactantes la neumonía por clamidia suele producirse de forma subaguda a los 1-3 meses de edad. Los rasgos clínicos característicos incluyen una tos repetitiva en *staccato* y ausencia de fiebre. Otros hallazgos clínicos pueden incluir taquipnea, crepitantes en la auscultación pulmonar, secreción nasal y eosinofilia. Las radiografías de tórax pueden revelar infiltrados difusos bilaterales.

Linfogranuloma venéreo

El LGV es una infección de transmisión sexual causada por serovariedades de *C. trachomatis* LGV OmpA invasivos. En contraste con la infección con cepas no LGV, el LGV es una infección sistémica más invasiva que afecta al tejido linfático (causando linfadenitis) y puede ser ulcerativa. El LGV es endémico en África, India, sureste asiático, Sudamérica y Caribe. El LGV es infrecuente en EE. UU. No obstante, en años recientes, los países desarrollados han experimentado un cambio en la epidemiología y la presentación clínica del LGV, y este se ha erigido en Europa y Norteamérica como causa destacada de proctitis y proctocolitis en hombres con relaciones homosexuales.¹¹

Clásicamente, las manifestaciones clínicas del LGV difieren en los estadios precoces frente a los estadios tardíos de la infección. En el estadio precoz (3 a 30 días después de la adquisición) del LGV genital puede desarrollarse una lesión o lesiones cutáneas primarias en la mucosa genital o en la piel adyacente en forma de una pápula, úlcera o lesión herpética. La lesión suele ser asintomática y pasa desapercibida, pero puede ser erosiva; cura rápidamente sin dejar cicatriz. El LGV genital precoz puede también presentarse como un síndrome inflamatorio inespecífico (p. ej., uretritis y cervicitis), similar a la infección con cepas no LGV. El LGV genital puede progresar a un síndrome inguinal 2-4 semanas más tarde, caracterizado por linfadenopatías inguinales dolorosas, eritematosa (bubones) y las manifestaciones sistémicas incluyen fiebre, cefalea, artralgias, mialgias y leucocitosis. Los bubones son con frecuencia unilaterales y aproximadamente un tercio se rompen espontáneamente y drenan pus, que puede complicarse con fistulas o tractos fistulosos; los bubones que no se rompen suelen curar. En los estadios tardíos, la fibrosis del tracto genital puede dar lugar a complicaciones tales como infertilidad, elefantiasis, estenosis, fistulas y esclerosis subcutánea.

El LGV puede manifestarse también como síndrome anogenital con proctitis invasiva. Los síntomas incluyen fiebre, tenesmo, prurito anal y secreción rectal que puede ser mucoide o, con menor frecuencia, mucopurulenta o hemorrágica. Hasta el 20-30% de los pacientes no tienen síntomas. La mucosa rectal es friable, con múltiples ulceraciones superficiales, y la biopsia puede revelar granulomas en la submucosa y abscesos crípticos; estos hallazgos clínicos y anatomopatológicos se asemejan a la enfermedad de Crohn (cap. 132). Las complicaciones tardías incluyen estenosis rectal, fistulas anales y linfocitoides (crecimiento perianal de tejido linfático).

Evolución natural

No ha sido totalmente aclarada la evolución natural de la infección genital por *C. trachomatis* no tratada. Los desenlaces de la infección genital por clamidia no tratada incluyen la resolución espontánea (p. ej., eliminación mediada por la inmunidad) e infección persistente; esta última puede ser subclínica o puede progresar a manifestaciones clínicas (p. ej., uretritis, cervicitis), que pueden permanecer sin complicaciones o dar lugar a una complicación (p. ej., EIP). A tenor de los limitados datos en sujetos con clamidia inicialmente detectada por una prueba de cribado que volvieron en semanas a meses para tratamiento y fueron nuevamente reanalizados, entre el 10 y el 40% de las infecciones se habían resuelto espontáneamente antes del tratamiento. Algunos pacientes con infección persistente desarrollan manifestaciones clínicas antes de volver para tratamiento, entre los que se incluyen una pequeña proporción de mujeres (hasta el 4%) que padecen síntomas de EIP. Otros datos escasos en mujeres sugieren que hasta el 50% de las infecciones genitales por clamidias se resuelven después de un año, pero un pequeño porcentaje (< 10%) podrían persistir durante varios años. Las evidencias indican que la resolución de la infección por clamidias antes del tratamiento

puede reducir el riesgo a corto plazo de reinfección. Una mejor comprensión de la evolución natural de la infección por clamidia podría repercutir sobre el cribado y las recomendaciones del tratamiento.¹²

DIAGNÓSTICO

Las infecciones por *C. trachomatis* son difíciles de diagnosticar clínicamente porque la mayoría son asintomáticas e incluso cuando hay síntomas o signos presentes pueden ser inespecíficos. Por tanto, un diagnóstico específico se basa en la detección del microorganismo. El diagnóstico de laboratorio confirma el diagnóstico clínico en los pacientes que tienen manifestaciones clínicas y detecta la infección en los individuos asintomáticos (p. ej., cribado). Los CDC recomiendan un cribado anual para clamidias en mujeres sexualmente activas menores de 25 años, así como también en mujeres de mayor edad con factores de riesgo (p. ej., parejas sexuales nuevas o múltiples).¹³ Algunos estudios seleccionados han demostrado que el cribado de clamidia reduce la tasa de EIP. Los datos sobre vigilancia de EE. UU., Inglaterra y Columbia Británica durante la última década confirman una reducción sostenida de la EIP. El cribado universal de clamidias en los hombres no se recomienda; las pruebas de detección selectivas son apropiadas en entornos de alta prevalencia (p. ej., clínicas de ETS, centros de correccionales), para hombres en alto riesgo o para hombres con síntomas.

El patrón de referencia para la detección de *C. trachomatis* ha sido el aislamiento del microorganismo en cultivo celular. El desarrollo de pruebas no basadas en el cultivo ha sido importante porque el cultivo es técnicamente complicado, caro y no disponible ampliamente. Las primeras pruebas no basadas en el cultivo incluían el inmunoanálisis enzimático, anticuerpos fluorescentes directos e hibridación de ácidos nucleicos. Estas pruebas eran menos caras y menos complicadas técnicamente que el cultivo, pero tenían menores sensibilidades (límite de detección inferior $\geq 10^3$ cuerpos elementales) y, por tanto, detectaban un menor número de infecciones. Estas primeras pruebas han sido reemplazadas por las PAAN, que actualmente son las pruebas diagnósticas recomendadas para clamidia. Las PAAN tienen mayor sensibilidad (detectan un pequeño número de cuerpos elementales) y pueden efectuarse sobre torundas genitales y con muestras recogidas de modo no invasivo (primer chorro de orina, y frotis vaginales y rectales obtenidos por pacientes) con una exactitud similar. Los CDC recomiendan que las muestras para el cribado con PAAN sean del primer chorro de orina en los hombres y torundas vaginales en las mujeres. Las PAAN no han sido autorizadas por la Food and Drug Administration de EE. UU. para su empleo en muestras tomadas con torunda del recto, orofaringe o conjuntiva; no obstante, algunos laboratorios han validado los ensayos para satisfacer los requerimientos del Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA).

El papel de la serología en el diagnóstico de la infección por *C. trachomatis* se limita principalmente a dos indicaciones: 1) síndrome de neumonía del lactante, cuyo diagnóstico viene sugerido por un título de anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) frente a *C. trachomatis* de 1:32 o mayor con empleo del ensayo de MIF, y 2) el LGV, cuyo diagnóstico viene sugerido por un título de anticuerpos fijadores del complemento (FC) mayor de 1:64 o un título de anticuerpos MIF mayor de 1:256 en el contexto clínico apropiado; la MIF tiene una especificidad más elevada que la FC. También puede diagnosticarse el LGV con más precisión mediante la demostración de tipo LGV OmpA en el ADN de *C. trachomatis* a partir del material infectado.

TRATAMIENTO

Tto

C. trachomatis es sensible a tetraciclinas, macrólidos y quinolonas selectas (ofloxacino y levofloxacino, pero no ciprofloxacino). Los CDC recomiendan que el tratamiento para la infección por clamidia no complicada es doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días o azitromicina 1 g por vía oral en una única dosis. Un metaanálisis de estudios sobre tratamiento de clamidias urogenitales que utilizaron principalmente cultivo de clamidias reveló que estas pautas tienen una eficacia parecida, con tasas de curación de alrededor del 97-98%, aunque un reciente ensayo aleatorizado que utilizó la PAAN más sensible determinó que la doxiciclina era ligeramente más eficaz que la azitromicina para clamidias urogenitales. No obstante, para la infección por clamidia rectal, un reciente metaanálisis de estudios observacionales sobre tratamientos de las clamidias rectales reveló que 1 semana de doxiciclina (100 mg dos veces al día) resultó significativamente más eficaz que una sola dosis de azitromicina (1 g).¹⁴ Están en curso ensayos aleatorizados sobre el tratamiento de las clamidias rectales, para aportar más evidencias definitivas de la eficacia de la doxiciclina y la azitromicina para este uso.

La adherencia al tratamiento es mayor con la azitromicina. Las pautas de tratamiento alternativas son eritromicina base en dosis de 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 7 días, ofloxacino a razón de 300 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días y levofloxacino en dosis de 500 mg por vía oral una vez al día durante 7 días. La azitromicina es el tratamiento recomendado para las mujeres embarazadas infectadas por clamidia. La epididimitis y la EIP por *C. trachomatis* deben ser tratadas con doxiciclina durante 10 y 14 días, respectivamente. El tratamiento de estos síndromes suele ser empírico antes de disponer de los resultados de las pruebas; por consiguiente, se añade ceftriaxona en dosis de 250 mg intramuscularmente en una única dosis a la doxiciclina para cubrir

la gonorrea. El LGV se debe tratar con doxiciclina durante 3 semanas; algunos expertos recomiendan azitromicina 1 g por vía oral semanalmente durante 3 semanas como alternativa.¹⁵ Las infecciones por clamidias en los lactantes se tratan con eritromicina base a razón de 50 mg/kg/día p.o. divididos en cuatro dosis diarias durante 14 días; los datos con respecto a otros macrólidos son limitados, aunque un ciclo oral más breve con azitromicina, 20 mg/kg/día, puede ser eficaz.

Solo en las mujeres embarazadas se recomienda una prueba de curación (aproximadamente 3 semanas después de haber completado el tratamiento de la infección por clamidia). Se debe evaluar y tratar empíricamente a las parejas sexuales (que incluye a las parejas actuales y a las que tuvieron contacto en los 60 días previos) y a los padres de lactantes infectados con clamidia. El tratamiento facilitado a la pareja, por el cual se ofrece a los pacientes infectados con clamidia medicación o una receta para que se la den a sus parejas sexuales, o los médicos proporcionan medicación a los contactos sin haber realizado la exploración, puede reducir el riesgo de infección recurrente por clamidia. Los pacientes y sus parejas deben permanecer en abstinencia hasta que se complete el tratamiento.

PREVENCIÓN

La educación y la provisión de preservativos son medidas preventivas que deben acompañar al tratamiento de la infección por clamidia. La infección recurrente por clamidia se produce aproximadamente en el 10-20% de los sujetos infectados con clamidia a los pocos meses del tratamiento, por lo que se recomienda la repetición de pruebas para clamidia alrededor de 3 meses después del tratamiento. El cribado sistemático disminuye el riesgo de EIP inflamatoria pélvica en las mujeres jóvenes sexualmente activas. Se ha recomendado que, a todas las mujeres sexualmente activas de menos de 25 años, y a las de más edad expuestas a riesgo de infección por clamidias, se les ofrezca cribado anual de dicha infección. Las pruebas sensibles pueden realizarse en frotis vaginales o muestras de orina obtenidas por las pacientes, sin necesidad de examen pélvico.

Chlamydia pneumoniae

En 1986 se identificó una nueva clamidia que causaba infecciones agudas del tracto respiratorio y se designó como *Chlamydia* de la cepa TWAR. Inicialmente se creyó que era una nueva cepa de *C. psittaci*, pero más tarde se reconoció como especie *C. pneumoniae*.¹⁶ Las enfermedades causadas por *C. pneumoniae* identificadas con más frecuencia son la neumonía y las infecciones del tracto respiratorio superior (bronquitis, faringitis, laringitis y sinusitis). Sin embargo, *C. pneumoniae* puede contribuir también a exacerbaciones de la bronquitis crónica y el asma. Hay evidencias que indican que *C. pneumoniae* puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis, aunque extensos ensayos terapéuticos no han constatado beneficios en la prevención de episodios cardiovasculares adversos. Determinados trastornos del sistema nervioso central (p. ej., enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple) se han vinculado a *C. pneumoniae*, aunque sin relación causal.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los adultos en EE. UU. y otros países desarrollados son seropositivos a *C. pneumoniae* y hasta el 80% en algunas poblaciones. La seroconversión se produce con frecuencia durante la infancia o la juventud y puede ser subclínica. Los estudios que incorporan el cultivo o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sugieren que la infección no es infrecuente en niños menores de 5 años. Los CDC estiman que, en EE. UU., hay unas 300.000 infecciones por *C. pneumoniae* anuales. *C. pneumoniae* causa un síndrome de neumonía atípica, con una incidencia anual estimada de 1 caso por cada 1.000 habitantes; los estudios epidemiológicos sugieren un ciclo de 4 años de aumento de la incidencia de neumonía. Hasta el 10% de las neumonías adquiridas en la comunidad se atribuyen a *C. pneumoniae* y no es infrecuente la coinfección con otros patógenos respiratorios como *Streptococcus pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Se cree que el microorganismo se adquiere por medio de inhalación de gotículas respiratorias infectadas de personas con enfermedad y posiblemente de portadores asintomáticos. Este modo de transmisión puede facilitar la diseminación de la infección entre los miembros del hogar y puede causar epidemias en poblaciones cerradas, tales como personas en cuarteles, residencias de ancianos y escuelas.

Asociación con la aterosclerosis

Existen evidencias de que *C. pneumoniae* causa aterosclerosis y enfermedad cardiovascular o contribuye a ellas. Estudios seroepidemiológicos han determinado una elevada prevalencia de anticuerpos contra *C. pneumoniae* en pacientes con aterosclerosis, aunque las pruebas serológicas y los criterios de seropositividad variaban en ellos. Además, *C. pneumoniae* se ha identificado en placas ateroscleróticas por cultivo, tinción inmunohistoquímica y PCR. Un reciente metaanálisis refirió que la seropositividad de IgA para *C. pneumoniae*, junto con la proteína C reactiva de alta sensibilidad, el fibrinógeno y la IL-6, pueden ser factores predictivos de riesgo cardiovascular aterosclerótico asociado a *C. pneumoniae*. Estudios en animales han demostrado que la infección por *C. pneumoniae* puede iniciar o promover la progresión de la aterosclerosis, y algunos de tales estudios han constatado que los antibióticos la previenen. No obstante, estudios terapéuticos aleatorizados a gran escala no han conseguido confirmar que el tratamiento de *C. pneumoniae* prevenga los episodios cardiovasculares o la mortalidad. Algunos de

dichos estudios difieren en cuanto a las poblaciones empleadas, los macrólidos utilizados y la duración del tratamiento. En la actualidad, los antibióticos no se recomiendan para prevenir episodios cardiovasculares ateroscleróticos adversos.

Asociación con asma

Estudios epidemiológicos y clínicos han constatado la asociación entre la infección por *C. pneumoniae* y el asma, en forma de reagudizaciones o de asma crónica, más grave. Se cree que la infección por *C. pneumoniae* persistente favorece la inflamación de las vías respiratorias y su hiperreactividad. Ensayos clínicos aleatorizados seleccionados han demostrado mejora de la enfermedad asmática (síntomas, marcadores inflamatorios o flujo espiratorio máximo) después del tratamiento antimicrobiano de la infección por *C. pneumoniae* presunta o confirmada, en especial durante las reagudizaciones. Sin embargo, es difícil determinar qué proporción de la mejora se debe a los efectos inmunomoduladores de los antibióticos, más que a su actividad antimicrobiana. Aunque el papel del tratamiento antibiótico de la infección por *C. pneumoniae* en pacientes con asma continúa siendo en cierta medida controvertido, dicho tratamiento se recomienda en la actualidad para pacientes con reagudizaciones asmáticas y con evidencia clínica de infección.

Asociación con enfermedades neurológicas crónicas

La infección por *C. pneumoniae* se ha implicado en la patogenia de la esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer, tomando como base ciertos estudios que demostraban la detección del organismo con mayor frecuencia en tejido neurológico infectado. No obstante, hasta la fecha, los estudios son contradictorios, sin que se haya establecido una relación causal entre *C. pneumoniae* y la esclerosis múltiple o la enfermedad de Alzheimer.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por *C. pneumoniae* se producen en niños, que con frecuencia tienen manifestaciones clínicas leves o son asintomáticos. Las manifestaciones clínicas son más evidentes en adultos, especialmente en personas de edad avanzada, que presentan la incidencia más alta de neumonía por *C. pneumoniae*. *C. pneumoniae* causa una neumonía atípica que suele ser de intensidad leve a moderada. El período de incubación puede ser de varias semanas y el comienzo de la enfermedad es gradual. Suele haber una tos no productiva y con frecuencia se ve precedida o acompañada por congestión nasal, dolor de garganta y ronquera. Puede producirse cefalea en hasta la mitad de los pacientes. Con menor frecuencia se producen fiebre y disnea. A la exploración se auscultan con frecuencia crepitantes o roncus pulmonares localizados. La radiografía de tórax muestra neumonitis, que con mayor frecuencia se manifiesta como infiltrado subsegmentario único del lóbulo inferior. El recuento leucocítico suele ser normal. La infección por *C. pneumoniae* también puede presentarse como bronquitis aislada, sinusitis, laringitis o faringitis no exudativa. El curso clínico de estas infecciones del tracto respiratorio superior puede prolongarse durante varias semanas.

DIAGNÓSTICO

La infección por *C. pneumoniae* suele diagnosticarse por serología o por detección directa del microorganismo en muestras respiratorias mediante el empleo del cultivo celular u otros métodos no basados en el cultivo. La serología es la prueba utilizada en la mayoría de los ámbitos clínicos y se considera que la MIF es el patrón de referencia para el diagnóstico. La infección aguda es indicada por una elevación de cuatro veces en la IgG a partir de sueros pareados o un título elevado aislado de IgM (> 1:16) o IgG (> 1:512). No obstante, la serología está limitada por su especificidad, reproducibilidad y correlación clínica. *C. pneumoniae* se puede aislar en cultivo celular, pero el cultivo es técnicamente problemático y laborioso. La detección de antígeno usando anticuerpos monoclonales fluorescentes tiene una sensibilidad inferior al cultivo y también es técnicamente complicada. La PCR para *C. pneumoniae* es más sensible que el cultivo y parece que la PCR en tiempo real tiene ventajas sobre la PCR convencional. Aunque todavía hay aspectos relacionados con la estandarización de los métodos de PCR para la detección de *C. pneumoniae*, la PCR es prometedora y probablemente se convertirá en la prueba de elección.

TRATAMIENTO

C. pneumoniae es sensible a tetraciclinas, macrólidos y fluoroquinolonas. Los estudios de tratamiento con empleo del cultivo han demostrado que los regímenes con macrólidos y con fluoroquinolonas seleccionadas erradicar *C. pneumoniae* en aproximadamente el 70 al 85% de los sujetos con neumonía. La respuesta clínica al tratamiento puede ser lenta y algunos pacientes pueden requerir uno nuevo. En la mayoría de los regímenes terapéuticos la duración sugerida es típicamente de 10 a 14 días, excepto con la azitromicina que puede ser eficaz en ciclos más cortos (10 mg/kg el día 1, seguida de 5 mg/kg durante los siguientes 4 días; hasta 1,5 g por vía oral durante 5 días). Las infecciones crónicas por *C. pneumoniae* pueden requerir incluso ciclos de tratamiento más largos (p. ej., 6 semanas), y en este marco se sugieren los macrólidos. La inmunidad protectora tras una infección por *C. pneumoniae* puede no instaurarse, por lo que la reinfección es frecuente.

Chlamydia psittaci EPIDEMIOLOGÍA

C. psittaci infecta de modo natural a una variedad de mamíferos y aves. Las cepas de *C. psittaci* parecen tener especificidad de huésped y la mayoría de las infecciones humanas se relacionan con el contacto con un ave infectada.¹⁷ La infección por *C. psittaci* en los humanos se denomina *psitacosis*, en parte porque la exposición a las aves psitácidas (loros, periquitos y periquitos crestados) está frecuentemente implicada en las infecciones. Sin embargo, dado que los casos humanos se han relacionado con la exposición a pinzones, palomas, faisanes, patos, pavos, pollos, gaviotas y otras aves, *ornitosis* puede ser un término más apropiado. En las aves, la enfermedad de la psitacosis abarca desde un estado de portador asintomático hasta una enfermedad sintomática leve que se manifiesta por plumaje rizado, anorexia, escalofríos, disnea, diarrea o depresión. Las aves infectadas eliminan *C. psittaci* por la orina, heces o secreciones de sus picos u ojos. Las plumas y el entorno circundante se vuelven contaminados. La transmisión a los humanos se debe principalmente a la inhalación de secreciones aerosolizadas del ave o polvo. Las aves infectadas pueden eliminar el microorganismo durante meses. Rara vez se produce la transmisión de persona a persona.

La psitacosis humana es una infección rara, debido en parte a la alimentación de las aves que incorpora antibióticos y a la cuarentena obligatoria de las aves importadas. El número de casos de psitacosis en EE. UU. ha permanecido estable en los últimos 10 años, con menos de 50 casos confirmados notificados anualmente; se describe, pero no se ha confirmado, un número mayor de casos. En 2014 se produjo en Nueva Gales del Sur un brote de psitacosis de origen nuevo, por exposición a membranas fetales equinas anómalas. Ello indica que la exposición equina puede ser un potencial factor de riesgo de psitacosis y revela la posibilidad de que los humanos contraigan la infección a partir de otros huéspedes mamíferos infectados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La psitacosis afecta inicialmente a los pulmones y después se disemina al sistema reticuloendotelial. El espectro clínico de la infección varía de un estado asintomático a fulminante, y las manifestaciones clínicas se asemejan a las de otras enfermedades sistémicas febriles inespecíficas, como la fiebre Q, fiebre tifoidea o la enfermedad de los legionarios.¹⁸ Después de un período de incubación de 5 a 14 días, algunos pacientes pueden presentar una enfermedad inespecífica parecida a una virosis o a un síndrome semejante a la mononucleosis. La presentación más sugestiva de psitacosis es una neumonía atípica, aguda, febril.¹⁹ Los pacientes tienen inicialmente un comienzo abrupto de escalofríos con tiritona y una temperatura tan alta como 40,5 °C. Puede haber disociación pulso-temperatura (p. ej., temperatura elevada con pulso normal). Destacan los síntomas constitucionales, que incluyen cefalea, mialgias y artralgias. Una tos, por lo general seca, aparece temprano en la enfermedad y puede acompañarse de dolor torácico, que no suele ser pleurítico. La auscultación puede ser normal o revelar crepitantes bilaterales. Los hallazgos en la radiografía de tórax suelen ser más llamativos que los hallazgos de la exploración física; el hallazgo más común es la consolidación de un único lóbulo inferior, pero se han descrito múltiples placas bronconeumónicas localizadas, cambios difusos en vidrio esmerilado y patrón miliar. Se pueden ver pequeños derrames pleurales. En contraste con la neumonía por *C. pneumoniae*, la psitacosis es más grave, con fiebre alta y ausencia o mínimos síntomas del tracto respiratorio superior.

En la psitacosis se producen con frecuencia hallazgos extrapulmonares. La esplenomegalia es frecuente. Puede haber una ligera erupción maculopapular débilmente eritematosa, pálida (manchas de Horder), que se asemeja a las manchas rosas de la fiebre tifoidea, al igual que al eritema nudoso. Se pueden observar signos de hepatitis, endocarditis (cultivo negativo), pericarditis, miocarditis, meningoencefalitis, anemia hemolítica o coagulación intravascular diseminada. La infección por *C. psittaci* también se asocia a linfomas de la zona marginal extraganglionar no digestivos, como los oculares y los del sistema nervioso.

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse psitacosis en pacientes con una enfermedad febril (especialmente neumonía atípica) que manifiesten exposición a aves enfermas o importadas o que tengan exposición habitual a las aves, incluidos los propietarios de aves, trabajadores en tiendas de animales, veterinarios, trabajadores en zoológicos y trabajadores de plantas de procesamiento de aves de corral. El diagnóstico se puede realizar por serología o por aislamiento del microorganismo en cultivo celular. *C. psittaci* es un agente que requiere nivel 3 de bioprotección debido a su estabilidad en el medioambiente y transmisión por aerosoles. Al estar bien documentadas las infecciones por *C. psittaci* adquiridas en el laboratorio, se desaconseja el cultivo y se prefiere la serología. En caso de intentarse el cultivo se debe notificar con anterioridad al personal del laboratorio, de modo que puedan adoptarse las precauciones apropiadas. Un diagnóstico serológico de psitacosis se realiza por demostración de 1) un aumento de 4 o más veces del título de anticuerpos por FC o MIF frente a *C. psittaci* hasta un título de al menos 1:32 entre el suero de la fase aguda y el suero de la fase de convalecencia recogidos con un intervalo de al menos 2 semanas (se recomienda de 3 a 6 semanas), o 2) un título de IgM de 1:16 o mayor frente a *C. psittaci* por MIF.

TRATAMIENTO

Tto

La psitacosis sin tratamiento puede ser fatal, pero la mortalidad es rara con tratamiento antimicrobiano rápido. Debido al retraso en el diagnóstico de laboratorio de la psitacosis, debe suministrarse tratamiento empírico a tenor de la sospecha clínica. Se ha demostrado sensibilidad de *C. psittaci* a tetraciclinas, macrólidos y fluoroquinolonas de nueva generación. El régimen de tratamiento recomendado, basado en la experiencia clínica, es tetraciclina 500 mg cuatro veces al día o doxiciclina 100 mg dos veces al día durante 10 a 21 días. Se requieren nuevos estudios sobre la eficacia clínica de la azitromicina y las fluoroquinolonas. La respuesta inicial al tratamiento puede ser espectacular, con defervescencia y acusada mejoría clínica entre 24 y 48 h. La plena recuperación puede llevar varias semanas y se puede producir recidiva o reinfección. El tratamiento de la endocarditis incluye un tratamiento antibiótico prolongado y la consideración del recambio valvular.

PREVENCIÓN

La psitacosis epidémica es prevenible mediante un período de 30 días de cuarentena de todas las aves psitácidas importadas y su tratamiento con alimento que contenga clorte-traciclina. El Department of Agriculture de EE. UU. recomienda prolongar el tratamiento durante otros 15 días después de la cuarentena. La prevención de la psitacosis epidémica y endémica se basa también en evitar la exposición o proteger del polvo o las secreciones corporales procedentes de las aves o de las áreas donde viven, así como en evitar la manipulación de aves enfermas. Otra medida preventiva importante es la sanitación medioambiental, considerando la resistencia del microorganismo a la desecación.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Evans JR, Solomon AW. Antibiotics for trachoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;3. CD001860.
 A2. Páez-Canro C, Alzate JP, Gonzalez LM, et al. Antibiotics for treating urogenital *Chlamydia trachomatis* infection in men and non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1. CD010871.
 A3. Geisler WM, Uniyal A, Lee JY, et al. Azithromycin versus doxycycline for urogenital *Chlamydia trachomatis* infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2512-2521.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

303

SÍFILIS

KHALIL G. GHANEM Y EDWARD W. HOOK, III

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La sífilis, una enfermedad infecciosa crónica causada por la bacteria *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, suele adquirirse por contacto sexual con otro individuo infectado. La sífilis destaca entre las enfermedades infecciosas por su gran variedad de manifestaciones clínicas. Progresas, si no se trata, por los estadios primario, secundario y terciario. Los estadios iniciales (es decir, primario y secundario), cuando hay lesiones, son infecciosos. Se produce la cicatrización espontánea de las lesiones iniciales y se sigue de un período latente prolongado. En aproximadamente el 30% de los pacientes no tratados puede producirse la enfermedad tardía del corazón, sistema nervioso central (SNC) u otros órganos años después de la infección inicial. Aunque la enfermedad es menos frecuente en la actualidad que en otros tiempos, sigue siendo un reto para los clínicos por sus manifestaciones proteicas, y es de interés para los biólogos por su equilibrio prolongado y sutil entre el huésped y la espiroqueta invasora.¹

Organismo patógeno

El agente causal de la sífilis, *T. pallidum* subespecie *pallidum*, se relaciona estrechamente con otras espiroquetas patógenas (cap. 304), incluidas las que causan frambesía (*T. pallidum* subespecie *pertenue*) y pinta (*Treponema carateum*). *T. pallidum* es una bacteria helicoidal delgada, de aproximadamente 0,15 μm de ancho y 6-15 μm de largo. El organismo tiene de 6 a 14 espirales y se afila en sus dos extremos. Es demasiado delgada para poder observarla en la tinción de Gram al microscopio, pero puede ser visualizada en preparaciones en fresco por microscopía de campo oscuro o en muestras fijadas por tinción de plata o métodos de anticuerpos fluorescentes.

A diferencia de la mayoría de las bacterias, que tienen unas membranas externas ricas en proteínas, parece que la membrana externa de *T. pallidum* está compuesta predominantemente de fosfolípidos con pocas proteínas expuestas en la superficie.² Se ha emitido la hipótesis de que debido a esta estructura, la sífilis puede progresar a pesar de una enérgica respuesta de anticuerpos a los antígenos internos no expuestos en la superficie, que es la base de las pruebas serológicas para el diagnóstico y tratamiento de la sífilis. Entre la membrana externa y el peptidoglucano de la pared celular hay seis fibrillas axiales. Tres de las fibrillas se fijan en cada extremo y se superponen en el centro del organismo. Estructural y bioquímicamente son similares a flagelos y son en parte responsables de la motilidad del organismo.

Es posible cultivar *T. pallidum*, pero el cultivo *in vitro* sostenido es limitado, y los rendimientos son muy bajos. El cultivo no es de utilidad en la práctica clínica. Todos los aislados estudiados han sido susceptibles a la penicilina y son antigénicamente similares. Los únicos huéspedes naturales conocidos del *T. pallidum* son los humanos y ciertos monos y simios superiores.

EPIDEMIOLOGÍA

Con la excepción de la sífilis congénita, la sífilis se adquiere casi de modo exclusivo por contacto íntimo con las lesiones infecciosas de la sífilis primaria y secundaria (p. ej., chancros, placas mucosas, condilomas planos). La enfermedad suele adquirirse por relación sexual, incluida la relación anogenital y la orogenital. Los profesionales sanitarios han sido infectados inesperadamente en ocasiones durante la exploración de pacientes con lesiones infecciosas. La infección por contacto con fómites es extraordinariamente infrecuente. Antes de la llegada de las modernas técnicas de almacenamiento de sangre en los bancos de sangre, la sífilis se transmitía en ocasiones por la transfusión de sangre de personas con bacteriemia por *T. pallidum*, y aún sigue ocurriendo de modo ocasional la transmisión parenteral por compartir agujas contaminadas.

La sífilis es más común en las grandes ciudades entre los individuos sexualmente activos. La mayor incidencia se da en hombres de edades comprendidas entre 20 y 29 años. En EE. UU., es más prevalente en el oeste y en el sur.

La sífilis no respeta clases, razas o grupos. Las tasas de sífilis en EE. UU. son aproximadamente cinco veces superiores en los afroamericanos que en los blancos de origen no latinoamericano. En 2017, más del 85% de las sífilis iniciales notificadas se registraron en hombres y cerca del 60% de los casos iniciales totales ocurrieron en hombres con relaciones homosexuales conocidas. Una piedra angular tradicional en el control de la sífilis ha sido la investigación epidemiológica y el tratamiento de los contactos sexuales de pacientes con lesiones primarias o secundarias y de pacientes con enfermedad inicial latente. Los pacientes con sífilis primaria y secundaria citan, como media, tres contactos sexuales diferentes en los 90 días previos. A medida que la sífilis ha devenido asociada con el consumo de drogas y el sexo anónimo, las investigaciones epidemiológicas se han vuelto menos eficaces.

La incidencia de la sífilis ha declinado generalmente en todo el mundo durante más de 100 años, con la excepción de los períodos de guerra o de trastorno social. Con la introducción de la penicilina se produjo una rápida disminución de la sífilis primaria y secundaria a unas tasas anuales de aproximadamente 4 casos por cada 100.000 personas en 1957. Este declinar se siguió de reducciones en el gasto federal para el control de la sífilis, lo que dio lugar a un resurgimiento posterior de la sífilis primaria y secundaria en EE. UU., en donde se alcanzaron picos de más de 12 casos por cada 100.000 habitantes varias veces en el período de 1965 hasta mediados de la década de los noventa.

Durante los últimos 40 años en EE. UU., se han producido de forma consecutiva epidemias de sífilis en al menos tres subgrupos poblacionales. En las décadas de los setenta y ochenta, los hombres que tenían relaciones sexuales con otros hombres dieron cuenta de una cifra desproporcionada del número total de casos de sífilis. En otros países se produjeron tendencias similares. A continuación, después de un período de declinar, las tasas de sífilis en EE. UU. casi se duplicaron entre 1986 y 1990, con 50.578 casos declarados en 1990 en una epidemia que de modo desproporcionado afectó a hombres y mujeres heterosexuales de múltiples razas y que se produjo de modo contemporáneo con una epidemia de consumo de crack. Después de 1990, las tasas de sífilis declinaron de nuevo, y en 2001 hubo 6.103 casos de sífilis primaria y secundaria declarados, una de las cifras más bajas desde 1959. Desde 2001, las tasas de sífilis han comenzado de nuevo a aumentar en los hombres y ahora especialmente en los hombres infectados por el VIH. Asimismo, en el Reino Unido, la sífilis ha resurgido como infección de transmisión sexual, mayoritariamente diagnosticada en pacientes con el VIH, sobre todo en hombres con relaciones homosexuales.⁴

En 2017, la tasa de sífilis primaria y secundaria notificada en EE. UU. fue de 9,5 casos por cada 100.000 personas, más del triple de la tasa más baja nunca registrada, de 2,1, en 2000. Entre 2005 y 2017, las tasas de sífilis primaria y secundaria aumentaron en hombres de todas las edades y razas en todas las regiones. En mujeres, la incidencia aumentó de 2005 a 2008 y disminuyó de 2009 a 2013. De 2013 a 2017, las tasas entre mujeres aumentaron en un 155,6%, con un incremento concomitante de los casos de sífilis congénita.

Los pacientes con sífilis tardía clínicamente manifiesta, sobre todo sífilis cardiovascular o gomosa, están volviéndose menos comunes, quizá como consecuencia de la eficacia del tratamiento con penicilina en la sífilis temprana. Sin embargo, los estudios indican que hay aún cifras significativas de pacientes con sífilis neurológica no tratada, especialmente entre los ancianos.

Curso natural de la sífilis no tratada

El período de incubación desde el momento de la exposición hasta el desarrollo de la lesión primaria es por término medio de 21 días aproximadamente (límites, de 10 a 90 días). Inicialmente se produce una pápula indolora en el sitio de inoculación que pronto se rompe para formar una úlcera de base limpia, el chancro, con unos bordes indurados y elevados (fig. 303-1A). El chancro persiste 2-6 semanas y luego cicatriza espontáneamente. Varias semanas después se desarrolla típicamente un estadio secundario caracterizado por febrícula, cefalea, malestar, linfadenopatía generalizada y una erupción mucocutánea. Puede haber, además, afectación visceral. La erupción secundaria puede producirse mientras el chancro primario se halla aún cicatrizando o varios meses después de la desaparición del mismo. Las lesiones secundarias cicatrizan también espontáneamente en 2-6 semanas y luego la infección se vuelve latente. En más del 20% de los pacientes con sífilis latente no tratada se desarrollan posteriormente lesiones recidivantes, similares a las del estadio secundario; rara vez la recidiva adopta la forma de recurrencia del chancro primario. En la era preantibiótica, aproximadamente un tercio de los pacientes no tratados desarrollaba lesiones terciarias tardías destructivas que podían afectar los ojos, el SNC, el corazón y otros órganos, como la piel. Estas lesiones pueden producirse en un tiempo que va desde unos pocos años hasta 25 años después de la infección.

En la actualidad se desconoce la incidencia de las complicaciones tardías de la sífilis no tratada, pero parece que es menor que la observada previamente. Actualmente son tan infrecuentes los casos de goma que no se declaran.

BIOPATOLOGÍA

T. pallidum puede penetrar a través de las membranas mucosas normales y a través de abrasiones menores de las superficies epiteliales. Las primeras lesiones aparecen en el sitio de inoculación directa primaria. No se conoce el número mínimo de treponemas requerido para establecer la infección, pero puede ser tan bajo como de un solo treponema. La multiplicación de los organismos es lenta, y el tiempo de división en los conejos es de aproximadamente 33 h. El lento crecimiento de los treponemas en los humanos explica probablemente en parte la naturaleza prolongada de la enfermedad, el período de incubación relativamente largo y la necesidad de una duración del tratamiento relativamente larga.

La sífilis es una enfermedad sistémica desde el principio. Los treponemas son capaces de unirse específicamente a las células del huésped, pero no se sabe si dicha unión da lugar a lesión en las células del huésped. La mayoría de los treponemas se encuentran en los espacios intercelulares, pero en ocasiones se los observa en el interior de las células fagocíticas. Sin embargo, no hay datos de una supervivencia intracelular prolongada de los treponemas. No se conoce que *T. pallidum* produzca toxinas.

La lesión anatomopatológica primaria de la sífilis es una endoarteritis focal con un aumento de células adventicias, proliferación endotelial y presencia de un manguito inflamatorio alrededor de los vasos afectados. En la lesión inflamatoria predominan los linfocitos, células plasmáticas y monocitos, y en algunos casos se observan leucocitos polimorfonucleares. La luz vascular se halla frecuentemente obliterada. Con la cicatrización se observa una considerable fibrosis. Se puede observar la presencia de treponemas en la mayoría de las lesiones iniciales de la sífilis y en algunas de las lesiones tardías tales como la meningoencefalitis de la parálisis general progresiva.

Es común una reacción granulomatosa en la sífilis secundaria y en la tardía. Histológicamente los granulomas son inespecíficos, y hay casos de sífilis que se han diagnosticado incorrectamente de sarcoidosis o de otras enfermedades granulomatosas. Los estudios de inoculación en humanos sugieren que la patogenia del goma, que es una lesión granulomatosa, implica hipersensibilidad a un pequeño número de treponemas virulentos introducidos en un huésped previamente sensibilizado.

La inoculación intracutánea de antígenos parcialmente purificados de *T. pallidum* en pacientes con sífilis en diversos estadios ha demostrado que la hipersensibilidad retardada se desarrolla en una fase tardía de la sífilis secundaria pero que se halla uniformemente presente en la sífilis latente. Puede haber una falta de respuesta temporal de los linfocitos a los antígenos treponémicos en pacientes con sífilis primaria y secundaria. Es posible que los altibajos de las lesiones en la sífilis inicial dependan del equilibrio entre el desarrollo de una inmunidad celular eficaz y la supresión de la función de los linfocitos derivados del timo.

El huésped responde a la infección con producción de numerosos anticuerpos; en algunos casos, pueden formarse también inmunocomplejos circulantes. Por ejemplo, en ocasiones se observa síndrome nefrótico en la sífilis secundaria, y las muestras de biopsia renal de tales pacientes han demostrado glomerulonefritis membranosa caracterizada por depósitos focales subepiteliales en la membrana basal que contienen inmunoglobulina G, C3 y anticuerpos treponémicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sífilis primaria

La lesión típica de la sífilis primaria, el chancro, es una úlcera indolora, con una base limpia e indurada (v. fig. 303-1A). El chancro comienza como una pápula, pero a continuación la erosión superficial lleva a la producción de una úlcera. Los bordes de la úlcera son elevados, firmes e indurados. En ocasiones, las infecciones bacterianas secundarias cambian el aspecto del chancro y, además, se vuelve doloroso. La mayoría de los chancros son únicos, pero en ocasiones se observan múltiples úlceras, sobre todo cuando los pliegues cutáneos se hallan yuxtapuestos (es decir, chancros que se besan).



FIGURA 303-1. Lesiones de la sífilis. A. Chancro en la sífilis primaria. B. Lesiones palmoplantares de color cuproso en la sífilis secundaria. C. Placa mucosa en la sífilis secundaria. D. Condilomas planos en la sífilis secundaria. (A, C y D, tomados de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003. B, tomado de Habib TP, Cambell JI, Quitadamo MJ, et al. *Skin Disease: Diagnosis and Treatment*. St. Louis: Mosby; 2001.)

Un chancro no tratado cicatriza en varias semanas y deja una cicatriz tenue. El chancro suele asociarse con adenopatía regional, que puede ser unilateral o bilateral. Los ganglios regionales son móviles, discretos y de consistencia elástica. Si el chancro se da en el cuello uterino o en el recto, los ganglios ilíacos afectados no son palpables.

Los chancros pueden darse en cualquier localización de inoculación potencial por contacto directo, y la mayoría ocurren en la región anogenital. También pueden verse chancros en la faringe, en la lengua, alrededor de los labios, en los dedos, en los pezones y en otras áreas. La morfología depende en parte del área corporal en que se localizan y de la respuesta inmunitaria del huésped. Los chancros en individuos previamente infectados pueden ser pequeños y permanecer papulares. Los chancros de los dedos pueden tener un aspecto más erosivo y ser muy dolorosos. Los chancros anales pueden pasar inadvertidos en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, a menos que se efectúe una exploración cuidadosa.

Sífilis secundaria

Entre 4 y 8 semanas después de la aparición del chancro primario es típico que se desarrollen los signos y síntomas de la sífilis secundaria. Los síntomas pueden incluir malestar, fiebre, cefalea, dolor de garganta y otras manifestaciones sistémicas. La mayoría de los pacientes tienen linfadenopatía generalizada, incluida afectación de los ganglios epitrocleares. Aproximadamente el 30% de los pacientes presentan un chancro en cicatrización, aunque muchos pacientes, incluidos un número desproporcionado de mujeres y de hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, no aportan historia de una lesión primaria.

Al menos el 80% de los pacientes con sífilis secundaria tienen lesiones cutáneas o mucocutáneas en algún momento de su enfermedad. El diagnóstico frecuentemente se sospecha en primer lugar atendiendo a la erupción cutánea. Esta suele ser mínimamente sintomática, y muchos pacientes con sífilis tardía no recuerdan lesiones primarias o secundarias. Las erupciones tienen un aspecto variado, pero ciertos rasgos son característicos. Las lesiones suelen ser diseminadas, con una distribución simétrica y con frecuencia tienen un color rosa, cuproso o rojo oscuro (sobre todo las lesiones maculosas más tempranas). Por lo general no son pruriginosas, aunque se han descrito excepciones, y rara vez son vesiculares o ampollas en los adultos. Son induradas, excepto las lesiones maculosas muy tempranas, y frecuentemente presentan una escama superficial (es decir, lesiones papuloescamosas). Las lesiones tienden a ser polimórficas y redondeadas, y al cicatrizar pueden dejar una pigmentación o despigmentación residual. Pueden ser tenues y difíciles de visualizar, sobre todo en los individuos de piel oscura.

Las lesiones maculosas rosas más tempranas se observan típicamente en el tronco, con una diseminación posterior al resto del cuerpo. Con frecuencia la cara queda preservada, excepto

en la región perioral. Posteriormente aparece una erupción papulosa que suele ser generalizada, pero es acusada en las palmas de las manos y en las plantas de los pies (fig. 303-1B). Estas erupciones muestran con frecuencia una escama superficial y pueden ser hiperpigmentadas. Cuando se produce la erupción en la cara, puede ser pustulosa y parecerse al acné vulgar. En ocasiones, la descamación puede ser tan prominente que asemeja la psoriasis. Puede haber ulceración y producir lesiones que se asemejan a la ectima. En los pacientes malnutridos o debilitados, puede haber unas lesiones ulcerosas extensas y destructivas con una costra levantada, las denominadas lesiones rupiales. Las lesiones alrededor de los folículos pilosos pueden dar lugar a alopecia en placas de la barba o del cuero cabelludo.

Puede haber lesiones anulares, específicamente alrededor de la cara y sobre todo en los individuos de piel oscura. Una lesión en la comisura labial o en la punta de la nariz puede tener una erosión lineal central, la denominada pápula dividida.

El paladar y la faringe pueden estar inflamados. En aproximadamente el 30% de los pacientes con sífilis secundaria se desarrollan las denominadas placas mucosas (fig. 303-1C); estas áreas ovals ligeramente elevadas se hallan cubiertas por una membrana blanco-grisácea que cuando se levanta pone de manifiesto una base de color rosa que no sangra. Pueden verse estas lesiones en los genitales, en la boca o en la lengua.

En las áreas cálidas y húmedas, como el perineo, las pápulas grandes, pálidas y planas pueden fusionarse para formar condilomas planos (fig. 303-1D). También pueden verse pápulas en las axilas y rara vez se dan de forma generalizada. Estas pápulas no se deben confundir con las verrugas venéreas comunes (es decir, condilomas acuminados), que son pequeñas, con frecuencia múltiples, y más acusadamente elevadas que los condilomas planos. Similares a parches mucosos, los condilomas planos son altamente infecciosos.

Otras manifestaciones de la sífilis secundaria incluyen hepatitis, que se ha descrito en hasta el 10% de los pacientes en algunas series. Es infrecuente la ictericia, pero es común la elevación de la fosfatasa alcalina. La biopsia hepática pone de manifiesto pequeñas áreas de necrosis focal y de infiltrados mononucleares o vasculitis periportal. Con frecuencia pueden visualizarse espiroquetas con las tinciones argénticas. En ocasiones se ha descrito periostitis con lesiones óseas líticas generalizadas; parece que la gammagrafía ósea es una prueba sensible en la osteítis sífilítica temprana. De modo infrecuente se ha descrito una nefropatía mediada por inmunocomplejos con síndrome nefrótico transitorio. Puede haber iritis o uveítis anterior. Entre el 10 y el 30% de los pacientes tienen pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR), pero se observa meningitis sintomática en menos del 1% de los pacientes. Puede haber gastritis sintomática.

Sífilis recidivante

Después de la resolución de las lesiones cutáneas de la sífilis primaria o secundaria, del 20 al 30% de los pacientes experimentan recurrencias cutáneas. Las lesiones recurrentes pueden ser menos numerosas o más firmemente induradas que las lesiones iniciales. Al igual que las lesiones típicas de la sífilis primaria o secundaria, son infecciosas para las parejas sexuales expuestas.

Sífilis latente

Por definición, la sífilis latente es el estadio en que no hay signos clínicos de sífilis. La latencia, que comienza con la desaparición del primer ataque de sífilis secundaria y puede durar de por vida, suele detectarse por pruebas serológicas reactivas para la sífilis (v. apartado «Diagnóstico»). También debe excluirse la sífilis congénita antes de que se pueda hacer el diagnóstico de sífilis latente. Los pacientes pueden o no tener una historia clínica previa de manifestaciones de sífilis primaria o secundaria.

La latencia se ha dividido en dos estadios, la latencia temprana y la tardía. La mayoría de las recidivas infecciosas se producen en el primer año, y los datos epidemiológicos muestran que el período más infeccioso es durante el primer año de la infección. La latencia temprana se define, por tanto, como el primer año después de la resolución de las lesiones primarias o secundarias o como nueva respuesta a pruebas serológicas reactivas de sífilis en un individuo por lo demás asintomático que ha tenido una prueba serológica negativa en el año precedente. La sífilis latente tardía, o, más precisamente, sífilis latente de duración desconocida, no es por lo general infecciosa, a excepción de en las mujeres embarazadas, que pueden transmitir la infección al feto después de muchos años a pesar de la infección de larga duración.

Sífilis tardía

La sífilis tardía o terciaria (tabla 303-1) suele ser lentamente progresiva, aunque algunos síndromes neurológicos pueden tener un comienzo súbito por endoarteritis y trombosis del SNC. La sífilis tardía no es infecciosa por contacto sexual. Cualquier órgano del cuerpo puede verse afectado, pero hay tres tipos principales de enfermedad que pueden distinguirse: benigna tardía (gomosa), cardiovascular y neurosífilis.

Sífilis tardía benigna

En la era de la penicilina, los gomas son raros. Se desarrollan típicamente entre 1 y 10 años después de la infección inicial y pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. Aunque los gomas pueden ser destructivos, responden rápidamente al tratamiento y son, por tanto, relativamente benignos. En la evaluación histológica, el goma es un granuloma.

Los gomas pueden ser solitarios o múltiples y lo más frecuente es que se presenten clínicamente como lesiones expansivas. Suelen ser asimétricos y con frecuencia están

TABLA 303-1 SÍFILIS TERCIARIA DE RECIENTE DIAGNÓSTICO EN 105 PACIENTES EN DINAMARCA, 1961-1970

TIPO DE SÍFILIS TERCIARIA	NÚMERO OBSERVADO*
Neurosífilis	72
Asintomática	45
Tabes dorsal	11
Parálisis general	13
Meningovascular	1
Atrofia óptica	2
Sífilis cardiovascular	44
Insuficiencia aórtica	16
Aneurisma aórtico	13
Aortitis no complicada [†]	15
Sífilis benigna tardía (goma)	4

*Algunos pacientes tenían más de una forma de sífilis tardía.

[†]Diagnósticos de autopsia solamente.

agrupados. Los gomas pueden comenzar como un nódulo superficial o como una lesión más profunda que se rompen para formar úlceras en sacabocados. Por lo general son indolentes, lentamente progresivas e induradas a la palpación. Los gomas cutáneos se asemejan a otras lesiones granulomatosas ulcerativas crónicas causadas por la tuberculosis, sarcoidosis, lepra y otras micosis profundas. A veces es imposible un diagnóstico histológico preciso. Sin embargo, los gomas sífilíticos son las únicas de tales lesiones que curan espectacularmente con el tratamiento con penicilina.

Los gomas pueden afectar también a los órganos viscerales profundos, sobre todo al tracto respiratorio, al tubo digestivo y a los huesos. Además, pueden afectar a la laringe o al parénquima pulmonar. Los gomas del estómago pueden parecer un carcinoma o linfoma gástrico. Los gomas hepáticos fueron otrora la forma más común de sífilis visceral y con frecuencia se manifestaban como hepatoesplenomegalia, anemia y, en ocasiones, fiebre e ictericia. Los gomas esqueléticos producen típicamente lesiones en los huesos largos, cráneo y clavícula; un síntoma característico es el dolor nocturno. Las anomalías radiológicas, cuando existen, incluyen periostitis y osteítis destructiva lítica o esclerótica.

Sífilis cardiovascular

Las complicaciones cardiovasculares primarias de la sífilis son insuficiencia aórtica (cap. 66) y aneurisma aórtico (cap. 69), por lo general de la aorta ascendente. Con menor frecuencia, pueden verse afectadas otras arterias de gran tamaño, y la afectación de los orificios coronarios rara vez da lugar a insuficiencia coronaria. Todas estas complicaciones están causadas por endoarteritis obliterante de los *vasa vasorum* con daño resultante de la íntima y de la media de los grandes vasos. Este daño da lugar a dilatación de la aorta ascendente, pero las valvas valvulares siguen siendo normales. En ocasiones un aneurisma se manifiesta como una masa pulsátil que sobresale a través de la pared costal anterior. La aortitis sífilítica puede afectar también a la aorta descendente proximal a las arterias renales.

La sífilis cardiovascular suele comenzar en los 5-10 años siguientes a la infección inicial, pero puede no manifestarse clínicamente hasta 20-30 años más tarde. La sífilis cardiovascular no se produce después de la infección congénita, fenómeno que sigue sin explicación.

El mejor modo de diagnosticar la aortitis asintomática es visualizando las calcificaciones lineales en la pared de la aorta ascendente por radiografía. Los signos de la insuficiencia aórtica sífilítica son los mismos que los de la insuficiencia aórtica de otras causas. En la insuficiencia aórtica consecuencia de la dilatación del anillo aórtico, el soplo decreciendo es con frecuencia más sonoro a lo largo del borde esternal derecho. Los aneurismas sífilíticos pueden ser fusiformes, pero son más típicamente saculares y no llevan a disección aórtica. Entre el 10 y el 20% de los pacientes con sífilis cardiovascular tienen neurosífilis coexistente.

Neurosífilis

La afectación del SNC se produce a lo largo de toda la historia natural de la sífilis. La neurosífilis⁵ puede dividirse en cinco grupos: asintomática, meningitis sífilítica, sífilis meningovascular, tabes dorsal y parálisis general progresiva. Puede producirse neurosífilis asintomática en cualquier momento, mientras que la meningitis sífilítica es más común durante el estadio secundario de la infección. La sífilis meningovascular, tabes dorsal y parálisis general son típicamente manifestaciones de la sífilis tardía. Las divisiones no son absolutas, y es típica la superposición entre los síndromes.

Meningitis sífilítica

La meningitis aséptica aguda a subaguda puede producirse en cualquier momento después del estadio primario, pero, por lo general, ocurre en el primer año después de la infección. Afecta frecuentemente a la base craneal y puede dar lugar a parálisis unilateral o bilateral de los pares craneales. La meningitis aséptica leve puede ser relativamente común en pacientes con sífilis temprana, pero la enfermedad grave se da solo en aproximadamente 1,5% de los pacientes no tratados. Es típico que la meningitis sífilítica se resuelva sin tratamiento.

Sífilis meningovascular

Algunos pacientes tienen suficiente endoarteritis e inflamación perivascular como para dar lugar a trombosis e infarto cerebrovascular, generalmente 5-10 años después de la infección inicial. No obstante, los informes de caso indican que, en pacientes de sífilis con infección por el VIH coexistente, la sífilis meningovascular se manifiesta antes o es indicio de fracaso terapéutico. Los pacientes tienen frecuentemente meningitis aséptica asociada. La mayoría de los accidentes cerebrovasculares no están causados por arteritis sífilítica, incluso en pacientes con un resultado serológico reactivo a la sífilis. Sin embargo, debe considerarse la sífilis como una causa potencial en los pacientes relativamente jóvenes con historia de sífilis y sin otros factores de riesgo de enfermedades cerebrovasculares.

Tabes dorsal

La tabes dorsal, que parece ser mucho menos común que en la era previa a la penicilina, es una enfermedad degenerativa lentamente progresiva que afecta a los cordones posteriores y a las raíces posteriores de la médula espinal. Las alteraciones sensitivas pueden dar lugar a una pérdida progresiva de los reflejos periféricos, deterioro de las sensaciones vibratoria y de la posición, y ataxia progresiva. En los casos avanzados puede haber cambios destructivos crónicos en las grandes articulaciones de las extremidades afectadas (p. ej., articulaciones de Charcot). Son comunes la incontinencia urinaria y la impotencia. Forman parte característica del síndrome unas crisis súbitas de intenso dolor de origen incierto. El dolor abdominal intenso y agudo puede llevar a una cirugía exploradora.

Se observa atrofia óptica en el 20% de los casos. En el 90% de los pacientes, las pupilas son bilateralmente pequeñas y no llegan a contraerse más en respuesta a la luz, pero sí responden normalmente a la acomodación (es decir, pupilas de Argyll Robertson).

Los primeros síntomas de la tabes dorsal suelen comenzar a percibirse 20-30 años después de la infección inicial. Su causa no está clara y no puede demostrarse la presencia de espiroquetas en el cordón posterior ni en la raíz posterior.

Parálisis general

Esta forma de neurosífilis es una meningoencefalitis crónica que da lugar a una pérdida gradualmente progresiva de la función cortical. Ocurre típicamente 10-20 años después de la infección inicial. En el examen anatomopatológico hay una reacción inflamatoria perivascular y meníngea crónica con engrosamiento de las meninges, ependimitis granular, degeneración del parénquima cortical y abundantes espiroquetas en los tejidos.

En sus estadios iniciales, la parálisis general progresiva da lugar a síntomas inespecíficos de una demencia precoz tales como irritabilidad, fatiga, cefaleas, olvidos y cambios de la personalidad. Más adelante, hay trastornos de la memoria, juicio defectuoso, ausencia de perspicacia, confusión y con frecuencia depresión o acusada elación. Los pacientes pueden tener ideas delirantes, y en ocasiones se producen convulsiones. Puede haber también pérdida de otras funciones corticales, incluidas parálisis y afasia.

Los signos físicos son principalmente los de un estado mental alterado. Son infrecuentes las parálisis de los pares craneales y es infrecuente la atrofia óptica. También es infrecuente la pupila de Argyll Robertson completa, pero no son infrecuentes unas pupilas irregulares o con alguna otra anomalía. Con frecuencia los reflejos periféricos están algo aumentados.

Sífilis ocular y óptica

Los ojos y los oídos pueden verse afectados durante cualquier estadio de la sífilis. La panuveítis es la manifestación ocular más habitualmente comunicada, aunque cualquier parte del ojo puede verse afectada.⁶ En consecuencia, las manifestaciones clínicas de la sífilis ocular son amplias. En la mitad de los casos se percibe afectación ocular bilateral y, en el 70% de ellos, se detectan anomalías concomitantes en el líquido cefalorraquídeo, compatibles con neurosífilis. La otosífilis se presenta con pérdida súbita de audición neurosensitiva, fluctuante o persistente, o con síntomas vestibulares. Además de la hipoacusia, otros síntomas comunes son acúfenos y vértigo. En la mitad de los casos se ven afectados ambos oídos. A diferencia de lo que sucede en la sífilis ocular, más del 90% de las personas con otosífilis presentan un examen del líquido cefalorraquídeo normal.

Interacciones sífilis-virus de la inmunodeficiencia humana

La sífilis, al igual que otras enfermedades ulcerosas genitales, se asocia con un riesgo de 3 a 5 veces superior de adquisición de la infección por el VIH. Presumiblemente, las úlceras genitales actúan como puertas de entrada por las que el VIH puede infectar más fácilmente a los individuos expuestos. Como consecuencia, se recomienda efectuar pruebas serológicas frente al VIH 3 meses después del diagnóstico de sífilis en todos los pacientes. A la inversa, en individuos con infección por el VIH que adquieren la sífilis, puede modificarse la historia natural de la infección. Los pacientes sífilíticos infectados por el VIH tienen una probabilidad algo mayor que los individuos no infectados por el VIH de presentarse inicialmente con sífilis secundaria. Los pacientes con sífilis secundaria infectados por el VIH tienen también una mayor probabilidad que los pacientes con sífilis secundaria VIH-negativos de tener chancros coexistentes, lo que sugiere que la cicatrización de los chancros está demorada o que se acelera la aparición de las manifestaciones secundarias en presencia de la coinfección por el VIH. Los pacientes coinfectados pueden presentar mayor riesgo de complicaciones neurológicas, en particular neurosífilis temprana.

Sífilis congénita

La sífilis congénita es consecuencia de la diseminación hematogena transplacentaria de la madre al feto.⁸ En 2017, en EE. UU., se notificaron 918 casos de sífilis congénita, y se estima que en todo el mundo fueron 660.000 casos.⁹ Debe efectuarse una prueba serológica para la sífilis en todas las mujeres embarazadas al comienzo del embarazo y debe repetirse durante el tercer trimestre del embarazo en mujeres que viven en áreas en las que la sífilis es relativamente común.^{10,11}

El riesgo de infección fetal es mayor en los estadios iniciales de la sífilis materna no tratada y declina lentamente después, pero la madre no tratada puede infectar al feto durante al menos los primeros 5 años de su infección. Un tratamiento adecuado de la madre antes de la semana 16 del embarazo suele prevenir la enfermedad clínica en el neonato. Un tratamiento posterior puede no prevenir las secuelas tardías de la enfermedad en el niño. La infección materna no tratada puede dar lugar al nacimiento de un feto muerto, muerte neonatal, prematuridad o síndromes de sífilis congénita temprana o tardía en los niños supervivientes.

Las manifestaciones de la sífilis congénita temprana se observan con frecuencia en el período perinatal, pero pueden no desarrollarse hasta que el niño ha sido dado de alta del hospital. La enfermedad se asemeja a la sífilis secundaria en los adultos a excepción de que la erupción puede ser vesicular o ampollosa. Con frecuencia el niño tiene rinitis, hepatoesplenomegalia, anemia hemolítica, ictericia y seudoparálisis (es decir, inmovilidad de una o más extremidades) como consecuencia de osteocondritis dolorosa.

Se define la sífilis congénita tardía como la sífilis congénita diagnosticada más de 2 años después del nacimiento. La enfermedad puede permanecer latente, sin manifestaciones de daño tardío. No se han observado alteraciones cardiovasculares en pacientes con sífilis congénita. Las manifestaciones neurológicas son comunes y pueden incluir sordera por afectación del par craneal VIII y queratitis intersticial. La periostitis puede dar lugar a unos huesos frontales prominentes, depresión del puente nasal (nariz en silla de montar), unos maxilares superiores mal desarrollados y combamiento anterior de las tibias (tibias en sable). Puede haber artritis de comienzo tardío de las rodillas (articulaciones de Clutton). La dentición permanente puede mostrar anomalías características conocidas como dientes de Hutchinson; los incisivos centrales están ampliamente separados, con escotaduras centrales y afilados a la manera de un destornillador. Los molares pueden mostrar unas cúspides múltiples mal desarrolladas (es decir, molares en mora).

DIAGNÓSTICO

Examen en campo oscuro

El medio más definitivo para establecer un diagnóstico de sífilis es el hallazgo de espiroquetas típicas en las lesiones adquiridas o congénitas. Con frecuencia el examen en campo oscuro es positivo en los casos de sífilis primaria y en pacientes con las lesiones mucosas húmedas de la sífilis secundaria y congénita. El resultado puede en ocasiones ser positivo en los aspirados de ganglios linfáticos en la sífilis secundaria. Pueden darse resultados falsos negativos en la sífilis primaria por la aplicación en las lesiones de jabones, antisépticos u otros compuestos tóxicos para *T. pallidum*. Por consiguiente, un único resultado negativo es insuficiente para excluir la sífilis. En los individuos de alto riesgo (p. ej., consumidores de drogas, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres) con lesiones sospechosas, es apropiado el tratamiento presuntivo después de haber realizado pruebas serológicas. Puede ser causa de confusión la presencia en la boca, sobre todo alrededor de los bordes gingivales, de espiroquetas morfológicamente indistinguibles de *T. pallidum*. Los organismos *T. pallidum* vivos muestran un movimiento gradual de vaivén, un movimiento rotacional alrededor del eje mayor y una flexión súbita de 90° cerca del centro del organismo.

Pruebas serológicas

Se utilizan dos tipos básicos de pruebas serológicas (tabla 303-2) para diagnosticar la infección por *T. pallidum*: 1) pruebas no treponémicas que detectan anticuerpos reactivos frente al difosfatidilglicerol (cardiolipina), que es un componente normal de muchos tejidos, y 2) pruebas que detectan anticuerpos frente a antígenos treponémicos específicos.

Pruebas no treponémicas

Las pruebas estándar para detectar anticuerpos anticardiolipina son las pruebas de reagin plasmática rápida (RPR) y del Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), que son pruebas de floculación en un portaobjetos. Tanto las pruebas de RPR como la del VDRL se cuantifican fácilmente, de modo que son las pruebas de elección para monitorizar la respuesta de los pacientes al tratamiento. La proporción relativa de pacientes con resultados falsamente positivos en la prueba de RPR depende de la prevalencia de la sífilis en la comunidad; cuanto menor sea esta, mayor será la proporción de resultados positivos por causas no sífilíticas.

La prueba de RPR comienza a hacerse positiva en menos de 1 semana tras la aparición del chancro; así, una RPR no reactiva no excluye una sífilis primaria, sobre todo si la lesión no tiene aún 1 semana. Es positivo el resultado de una prueba de RPR en el 99% de los pacientes con sífilis secundaria (tabla 303-3). Los pacientes con infección avanzada por el VIH pueden tener resultados negativos, y algunos pacientes tienen unos títulos tan elevados de anticuerpos que resultan excesivos; la dilución del suero

da lugar paradójicamente a la conversión de un resultado en la prueba de negativo a positivo, la denominada reacción prozona. La reactividad de la prueba de RPR tiende a disminuir en estadios tardíos de la sífilis, y solo en torno al 70% de los pacientes con sífilis cardiovascular o neurológica tardía tienen resultados positivos.

El título cuantitativo de la prueba de RPR o del VDRL es de cierta utilidad en el diagnóstico y muy útil para monitorizar la respuesta terapéutica. La mayoría de los pacientes con sífilis secundaria tiene títulos de al menos 1:16. La mayoría de los pacientes con resultados falsos positivos en la prueba de RPR tiene títulos de menos de 1:8. No hay un único título que sea diagnóstico por sí mismo. Sin embargo, una elevación significativa (de 4 veces o más) en sueros pareados indica firmemente una sífilis aguda.

Pruebas treponémicas

Varios tipos de pruebas treponémicas se emplean con profusión. Diversos fabricantes han elaborado enzimoanálisis (EIA) e inmunoanálisis de quimioluminiscencia (IAQ) utilizando antígenos treponémicos clonados para detectar anticuerpos treponémicos, que pronto han ganado aceptación por su bajo costo y fácil utilización. Además de las pruebas de EIA e IAQ, la aglutinación de partículas a las que se han unido antígenos de *T. pallidum* es la base de la ampliamente utilizada prueba de aglutinación de partículas de *T. pallidum* (TP-PA). La prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) se ha aplicado, asimismo, de modo generalizado y es referida en términos de intensidad relativa de la fluorescencia, de un valor límite a uno de 4+; la mayoría de los laboratorios consideran positivas solo las pruebas con reactividad de 2+ o mayor. En pacientes sin antecedentes ni evidencias clínicas de sífilis, pero con resultado reactivo en la FTA-ABS, esta debe repetirse. El empleo de otra prueba treponémica resulta útil en casos problemáticos. La prueba TP-PA es ligeramente menos sensible que la RPR o la FTA-ABS en la sífilis primaria. Su sensibilidad y especificidad son, por lo demás, casi idénticas a las de la FTA-ABS.

Dado que las pruebas serológicas de EIA e IAQ permiten el cribado de gran número de sueros y tienen características de rendimiento (sensibilidad, especificidad, valores predictivos) similares a las de otras pruebas treponémicas, se emplean cada vez más en el cribado de la sífilis. Las personas con EIA o IAQ de antígeno treponémico reactivo deben ser sometidas a análisis con pruebas no treponémicas cuantitativas como la del VDRL o la de RPR para confirmar y permitir el empleo de estas pruebas, con objeto de evaluar la posterior respuesta terapéutica. No es inhabitual en estos pacientes registrar un resultado de EIA o IAQ reactivo para sífilis y un resultado de prueba de RPR o del VDRL no reactivo. Una proporción sustancial de resultados positivos solo en el EIA o IAQ son falsos positivos, o bien detectan una sífilis de larga evolución, a menudo tratada previamente, aunque en ocasiones pueden detectar también una infección muy reciente, antes de que los resultados de la prueba de RPR o del VDRL sean positivos.

Cuando las pruebas no treponémicas, como las de RPR y del VDRL, se aplican al cribado, las pruebas treponémicas se emplean para confirmar que las personas con resultados de pruebas no treponémicas reactivos presentan anticuerpos contra *T. pallidum*. Las pruebas treponémicas no son fiables en términos cuantitativos. Son sensibles y presentan alto grado de especificidad, ya que solo alrededor del 1% de las personas normales dan resultados de pruebas treponémicas reactivos. Son reactivas para el 85% de los pacientes con sífilis primaria, el 99% de los que padecen sífilis secundaria y el 95% de los casos de sífilis tardía. En consecuencia, es posible que sean las únicas pruebas positivas en pacientes con sífilis cardiovascular o neurológica. En la sífilis tardía, los resultados de las pruebas treponémicas a menudo se mantienen reactivos de por vida, aun con tratamiento adecuado.

En la actualidad se dispone de pruebas serológicas de diagnóstico inmediato para la sífilis. Estas pruebas detectan anticuerpos treponémicos, no treponémicos o ambos. Las características en cuanto a rendimiento son variables, aunque, en general, razonablemente buenas.¹²

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de una úlcera genital (cap. 269) incluye el herpes genital (cap. 350), chancroide (cap. 285), linfogranuloma venéreo (cap. 302) y otros procesos ulcerativos. Clásicamente, las úlceras herpéticas son múltiples, dolorosas, superficiales y, si se observan en una fase temprana, vesiculares. Sin embargo, las manifestaciones atípicas pueden ser indistinguibles de un chancro sífilítico. El herpes genital es mucho más común que la sífilis y es en la actualidad la causa más frecuente de «chancro típico» en Norteamérica. Los chancros sífilíticos pueden hallarse también coinfectados con el virus del herpes simple en aproximadamente el 15% de los casos. Las úlceras del chancroide suelen ser dolorosas, con frecuencia múltiples, y a menudo exudativas y no induradas. El linfogranuloma venéreo puede producir una pequeña lesión papular asociada con adenopatía regional. Otras afecciones que deben ser distinguidas incluyen el granuloma inguinal (cap. 300), erupciones medicamentosas, carcinoma, micosis superficiales (cap. 409), lesiones traumáticas y liquen plano (cap. 409). En la mayoría de los casos, la distinción final se basa en el examen en campo oscuro, que es positivo solo en la sífilis, y en los resultados de las pruebas serológicas.

El diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas de la sífilis secundaria incluye la pitiriasis rosada (cap. 409), que puede diferenciarse por la disposición de las lesiones a lo largo de las líneas de división cutáneas y frecuentemente por la presencia de una placa

TABLA 303-2 PRUEBAS SEROLÓGICAS PARA LA SÍFILIS

TIPO	USO
ANTICUERPOS NO TREPONÉMICOS (ANTICARDIOLIPINA)	
VDRL (floculación en porta)	Cribado, cuantificación de la respuesta al tratamiento
RPR (tarjeta con círculos) (aglutinación)	Cribado, cuantificación de la respuesta al tratamiento
ANTICUERPOS TREPONÉMICOS ESPECÍFICOS	
FTA-ABS (inmunofluorescencia con suero absorbido)	Confirmatoria, diagnóstica; no para cribado de rutina
TP-PA (microhemaglutinación)	Similar a FTA-ABS pero puede ser cuantificada y automatizada
EIA y CIA	Confirmatoria y empleada cada vez más para cribado; automatizada

CIA, inmunoanálisis quimioluminiscente; EIA, enzimoanálisis; FTA-ABS, prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes; RPR, prueba de reagin plasmática rápida; TP-PA, aglutinación de partículas de *Treponema pallidum*; VDRL, prueba del Venereal Disease Research Laboratory.

TABLA 303-3 FRECUENCIA DE POSITIVIDAD DE LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS EN LA SÍFILIS NO TRATADA

ESTADIO	VDRL (%)	FTA-ABS (%)	TP-PA (%)
Primario	70	85	50-60
Secundario	99	100	100
Latente o tardío	70	98	98

FTA-ABS, prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes; TP-PA, aglutinación de partículas de *Treponema pallidum*; VDRL, prueba del Venereal Disease Research Laboratory.

precursora. También hay que considerar en algunos casos las erupciones medicamentosas, exantemas febriles agudos, psoriasis, liquen plano, sarna y otras enfermedades. Una placa mucosa puede asemejarse superficialmente a la candidiasis oral (es decir, muguet). La mononucleosis infecciosa (cap. 353) puede tener un aspecto similar al de la sífilis secundaria, con dolor de garganta, adenopatías generalizadas, hepatitis y erupción generalizada. También puede causar confusión la hepatitis (cap. 139).

Resultados falsos positivos en las pruebas serológicas de la sífilis

La prueba de RPR o del VDRL es reactiva en pacientes con otras enfermedades treponémicas, tales como pinta, frambesía y sífilis endémica (cap. 304). Estas pruebas pueden ser también falsamente reactivas en personas que no tienen infecciones treponémicas a tenor de la historia clínica negativa o de resultados negativos en las pruebas treponémicas séricas.

Las causas de los resultados falsos positivos se han estudiado mejor en pruebas no treponémicas que en las treponémicas. Los falsos positivos agudos (< 6 meses) en la prueba de RPR se dan con baja frecuencia en pacientes con neumonía atípica, paludismo y otras infecciones bacterianas o virales, y también se registran tras vacunaciones contra la viruela u otras enfermedades. Los falsos positivos en la prueba de RPR (persistentes > 6 meses) son relativamente frecuentes en pacientes con trastornos autoinmunitarios tales como lupus eritematoso sistémico (cap. 250), consumidores de drogas por vía parenteral, pacientes infectados por el VIH, pacientes con lepra y en personas de edad avanzada. Entre el 8 y el 20% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen resultados falsamente positivos en la prueba de RPR. Los resultados falsos positivos crónicos en la prueba de RPR en mujeres de 20 años o menos indican un riesgo significativo de futuro desarrollo de lupus eritematoso sistémico, tiroiditis u otros trastornos autoinmunitarios. Hasta un tercio de los consumidores de drogas por vía parenteral tienen resultados falsos positivos en la prueba de RPR. Más del 1% de las personas de 70 años de edad y del 10% de los mayores de 80 años de edad tienen también resultados falsos positivos a título bajo en la prueba de RPR. En la mayoría de los casos de pruebas de RPR con resultado falso positivo, el título es inferior a 1:8, aunque unos pocos pacientes con linfomas y otras enfermedades tienen unos resultados falsos positivos con un título muy elevado.

Hay también una mayor incidencia de resultados falsos positivos en las pruebas treponémicas en otras enfermedades inflamatorias crónicas asociadas con hiperglobulinemia, como son la artritis reumatoide y la cirrosis biliar. En ocasiones se obtienen resultados positivos reproducibles en la prueba FTA-ABS en pacientes sin datos clínicos o históricos de sífilis y sin datos de enfermedades asociadas típicamente con resultados falsos positivos. Si está en duda el diagnóstico y el paciente no es alérgico a la penicilina, con frecuencia es prudente tratar a tales pacientes por posible sífilis.

TABLA 303-4 PRÁCTICA RECOMENDADA POR EL PUBLIC HEALTH SERVICE DE EE. UU. PARA EL TRATAMIENTO CON PENICILINA EN LA SÍFILIS

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS*	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN [†]	
	PENICILINA G BENZATINA	BENCILPENICILINA G ACUOSA O PENICILINA G PROCAÍNA
Sífilis primaria, secundaria y latente temprana (< 1 año); tratamiento epidemiológico	Total de 2,4 millones de unidades; dosis i.m. única de dos inyecciones de 1,2 millones de unidades en una sesión	Total de 4,8 millones de unidades i.m. en dosis de 600.000 unidades/día durante 8 días consecutivos
Latente tardía (> 1 año); sífilis cardiovascular, benigna tardía (gomas cutáneas, óseas, viscerales)	Total de 7,2 millones de unidades i.m. en dosis de 2,4 millones de unidades a intervalos de 7 días durante un período de 21 días	Total de 9 millones de unidades i.m. en dosis de 600.000 unidades/día durante un período de 15 días
Neurosífilis sintomática o asintomática	2-4 millones de unidades de penicilina G acuosa (cristalina) i.v. cada 4 h durante al menos 10 días	2-4 millones de unidades de penicilina procaína i.m. al día y probenecida, 500 mg p.o. cuatro veces al día, durante 10-14 días
Congénita		
Lactantes	LCR normal: Total de 50.000 unidades/kg i.m. en dosis única o en dosis divididas en una sesión	LCR anormal: total de 50.000 unidades/kg/día i.m. durante 10 días consecutivos [‡]
Niños mayores	LCR normal: Igual que en la sífilis congénita temprana, hasta 2,4 millones de unidades	LCR anormal: 200.000-300.000 unidades/kg/día penicilina acuosa cristalina i.v. durante 10-14 días

*En el embarazo, el tratamiento depende del estadio de la sífilis.

[†]Para reducir las molestias se puede dividir la dosis individual para ser inyectada en cada nalga.

[‡]En relación con la penicilina acuosa, administre en dos dosis intravenosas divididas por día; en cuanto a la penicilina procaína, administre como una dosis diaria por vía intramuscular.

LCR, líquido cefalorraquídeo.

Datos tomados de Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64:1-137.

Neurosífilis

Se diagnostica la neurosífilis asintomática cuando hay anomalías en el LCR, como pleocitosis linfocítica, elevación de proteínas o una prueba VDRL reactiva en un paciente sífilítico en ausencia de signos y síntomas de enfermedad neurológica. A diferencia de las serológicas, las pruebas del VDRL y de RPR no registran igual rendimiento en el LCR, recomendándose solo la VDRL. Aunque otros numerosos procesos pueden causar pleocitosis del LCR o elevación de las proteínas, son infrecuentes los resultados falsos positivos de la prueba VDRL en el LCR en ausencia de una punción traumática. Si el LCR es normal 2 años o más después de la infección inicial, no es probable que aparezca con posterioridad un hallazgo positivo en el LCR. Las punciones lumbares de rutina para examinar el LCR no están indicadas en pacientes inmunocompetentes, neurológicamente asintomáticos, con sífilis temprana. La punción lumbar en personas infectadas por el VIH con sífilis temprana es objeto de controversia.¹³ Aunque es más probable que las personas infectadas por el VIH, en particular las que presentan recuentos de CD4 inferiores a 350 células/ μ l o un título de la prueba de RPR mayor o igual a 1:32, presenten anomalías en el líquido cefalorraquídeo acordes con neurosífilis, no hay evidencia de que las punciones lumbares en estos pacientes asintomáticos mejoren los resultados clínicos. Aunque puede ser de utilidad un resultado no reactivo en la prueba FTA-Abs en el LCR para descartar el diagnóstico, ningún diagnóstico de neurosífilis (asintomática o sintomática) debe basarse solamente en la prueba FTA-Abs en el LCR.

En la meningitis sífilítica, el LCR muestra pleocitosis linfocítica con aumento de la concentración de proteínas y, por lo general, una concentración de glucosa normal. La prueba VDRL en el LCR suele ser positiva. Rara vez hay hipoglucorraquia. La meningitis sífilítica se resuelve generalmente sin tratamiento, de modo similar al curso de otras manifestaciones de la sífilis temprana. Este síndrome puede remedar la meningitis tuberculosa o fúngica o la meningitis no purulenta de varias causas.

En la tabes dorsal, la prueba VDRL en suero no es reactiva hasta en el 30-40% de los casos, y del 10 al 20% de los pacientes (incluso antes de la llegada de la penicilina) tienen unos resultados normales en la prueba VDRL en el LCR. La prueba FTA-Abs en suero es casi siempre positiva. En la parálisis general progresiva, el LCR es casi siempre anormal, con pleocitosis linfocítica y aumento de la concentración total de proteínas. La prueba VDRL suele ser positiva en LCR y suero.

Sífilis congénita

Dado que muchos lactantes con sífilis congénita pueden ser clínicamente normales al nacimiento, pero desarrollar una grave enfermedad sintomática algunas semanas después, es importante determinar si un recién nacido con un resultado positivo en la prueba serológica para sífilis tiene anticuerpos maternos transferidos pasivamente o se halla activamente infectado. Si la madre ha sido tratada de modo adecuado por sífilis durante el embarazo y el lactante se halla clínicamente normal al nacimiento, una opción es monitorizar al lactante cuidadosamente mediante exámenes seriados y títulos de la prueba de RPR. Si el resultado positivo de la prueba de RPR en el lactante está causado por anticuerpos maternos transferidos pasivamente, el título disminuirá de modo acusado en los primeros 2 meses de vida; un título en aumento significa enfermedad activa y la necesidad de tratamiento. Sin embargo, el riesgo de fracaso de un seguimiento apropiado de los neonatos con prueba de RPR-positiva pero clínicamente normales hace que resulte atractiva la administración empírica inmediata de un tratamiento eficaz.

TRATAMIENTO

Tto

T. pallidum es inhibido por menos de 0,01 μ g/ml de penicilina G. Dado que los treponemas se dividen lentamente y que la penicilina actúa solo sobre las células en división, es necesario mantener unas concentraciones de penicilina durante muchos días (tabla 303-4).¹⁴

Sífilis temprana infecciosa

La sífilis temprana (< 1 año) puede ser tratada con una única inyección de 2,4 millones de unidades de penicilina G benzatina, que proporciona unas concentraciones séricas bajas pero eficaces durante cerca de 2 semanas y cura aproximadamente al 95% de los pacientes. No es necesario examinar el LCR en este estadio porque la penicilina previene el posterior desarrollo de neurosífilis.

Los individuos afectados de otras enfermedades de transmisión sexual pueden haber estado expuestos a la sífilis en el momento en que se infectaron. El tratamiento con una dosis única de antibióticos β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas), que proporcionan unas concentraciones séricas relativamente elevadas durante un breve período de tiempo, es ineficaz en la sífilis temprana establecida, pero es curativo si la enfermedad se encuentra todavía en el período de incubación. El régimen de ceftriaxona útil para la gonorrea (cap. 283) es probablemente curativo para la sífilis en incubación, pero está indicado un seguimiento cuidadoso si hay motivo para sospechar exposición a la sífilis en un paciente tratado por gonorrea con ceftriaxona. Un ensayo aleatorizado multicéntrico desarrollado en China mostró que la ceftriaxona (1 g por vía intravenosa una vez al día durante 10 días) no era inferior a la penicilina G benzatina (2,4 millones de unidades por vía intramuscular, una vez a la semana durante 2 semanas) en pacientes inmunocompetentes no embarazadas con sífilis temprana. El tratamiento con una dosis única de 2 g de azitromicina administrada por vía oral fue tan eficaz como el tratamiento con penicilina benzatina en varios estudios de sífilis temprana, pero se han descrito fracasos del tratamiento en personas con infección coexistente por el VIH. En la actualidad no debe utilizarse azitromicina para el tratamiento de la sífilis temprana a menos que pueda garantizarse un seguimiento estrecho. En comparación, la combinación de 3 g de amoxicilina más probenecida por vía oral es altamente eficaz y tolerable para tratar la sífilis en pacientes con infección por el VIH.¹⁵

En cuanto a los pacientes alérgicos a la penicilina, se recomienda administrar 100 mg de doxiciclina por vía oral dos veces al día durante 14 días. En los pacientes tratados con fármacos distintos a la penicilina es necesario realizar un seguimiento particularmente cuidadoso porque pueden no cumplir completamente estas tandas prolongadas de tratamiento oral y estos regímenes no han sido evaluados de modo tan completo en la clínica. La ceftriaxona, administrada en dosis de 500 mg a 1 g por vía intramuscular diariamente durante 10 días, puede ser eficaz, pero solo se ha estudiado en pequeñas series de pacientes con sífilis. Las quinolonas no tienen efecto alguno sobre la sífilis.

Sífilis de más de 1 año de duración

Se recomienda un tratamiento prolongado con inyecciones intramusculares de 2,4 millones de unidades de penicilina G benzatina durante 3 semanas para la sífilis latente tardía y para la sífilis latente de duración desconocida. Los datos limitados sugieren que el tratamiento de la sífilis latente con una dosis total de 7,2 millones de unidades de penicilina benzatina durante un período de 3 semanas es curativo, incluso si el paciente tiene neurosífilis asintomática.

Aunque no hay evidencia de que el tratamiento con fármacos antimicrobianos resulte clínicamente beneficioso en pacientes con sífilis cardiovascular, este

se recomienda para prevenir la ulterior progresión de la enfermedad, y porque alrededor del 15% de los pacientes con este tipo de sífilis presentan neurosífilis asociada. Si los pacientes son alérgicos a la penicilina, es obligado el examen del LCR antes de abordar el tratamiento. Si el LCR es anómalo, se suele recomendar la desensibilización a la penicilina. Con un LCR normal, la tetraciclina (500 mg orales cuatro veces al día) o la doxiciclina (100 mg orales dos veces al día) durante 4 semanas son probablemente eficaces.

Neurosífilis, sífilis ocular y otosífilis

Se recomiendan dosis mayores de penicilina en las personas con neurosífilis demostrada (v. tabla 303-4). La parálisis general responde bien al tratamiento con penicilina si se administra precozmente, aunque con posterioridad puede desarrollarse un deterioro neurológico progresivo hasta en un tercio de los pacientes. Se ha descrito que la carbamacepina en dosis de 400-800 mg/día trata de modo eficaz los dolores lancinantes de la tabes dorsal. Aunque los estudios publicados muestran que un total de entre 6 y 9 millones de unidades de penicilina G generan una respuesta clínica satisfactoria aproximadamente en el 90% de los pacientes con neurosífilis sin infección por el VIH, las directrices actuales recomiendan dosis mayores de penicilina (de hasta 24 millones de unidades de penicilina G intravenosa al día durante al menos 10 días) en todos los pacientes con neurosífilis, sífilis ocular u otosífilis. El tratamiento de la neurosífilis puede dar lugar a un aumento de la pleocitosis en el LCR durante 7-10 días después del comienzo del tratamiento y puede convertir de modo transitorio un LCR normal en un LCR anormal.

Sífilis en el embarazo

Por el riesgo sobre el feto, la evaluación y tratamiento de las pacientes con prueba de RPR-positiva han de realizarse con rapidez, sobre todo en las vistas por vez primera en los últimos estadios del embarazo. Si es positiva una prueba treponémica de confirmación y la paciente no ha sido tratada, se debe administrar penicilina en dosis apropiadas para la sífilis temprana o tardía, tal como se ha delimitado anteriormente. En las pacientes alérgicas a la penicilina se prefiere la desensibilización a esta; las pacientes no deben ser tratadas con tetraciclina o eritromicina por la toxicidad (tetraciclina) o falta de eficacia (eritromicina). En las pacientes con prueba de RPR-positiva, pero con una prueba treponémica negativa y que no tienen signos clínicos de sífilis, se puede detener el tratamiento; a las 4 semanas se debe repetir una prueba de RPR cuantitativa y otra prueba treponémica. Si el título de la prueba treponémica ha subido 4 o más veces o si se han desarrollado signos clínicos de sífilis, se debe tratar a la paciente. Si después de un nuevo examen el diagnóstico sigue siendo equivoco, la paciente debe ser tratada para prevenir una posible enfermedad en el neonato. Después del tratamiento, se debe monitorizar mensualmente el título cuantitativo de la prueba de RPR; si asciende 4 veces, se debe tratar a la paciente una segunda vez.

Sífilis congénita

Un tratamiento apropiado de la madre suele prevenir la sífilis congénita en el neonato. Sin embargo, los lactantes infectados pueden hallarse clínicamente normales al nacimiento, y el niño puede ser seronegativo si la infección de la madre se contrajo a finales del embarazo. El niño debe ser tratado al nacimiento si la madre no ha recibido tratamiento o si este es inadecuado o si ha sido tratada con fármacos distintos a la penicilina, si la madre no ha respondido aún a un tratamiento posiblemente eficaz o si no puede monitorizarse cuidadosamente al niño durante varios meses después del nacimiento. Se debe examinar el LCR del niño antes del tratamiento. Si el LCR es normal, se puede tratar al niño con una única inyección intramuscular de 50.000 unidades/kg (hasta 2,4 millones de unidades) de penicilina G benzatina. Si el LCR es anormal, el niño debe ser tratado con 50.000 unidades/kg de penicilina G acuosa administrada por vía intramuscular o intravenosa dos veces al día durante un mínimo de 10 días. Otra posibilidad es una única inyección intramuscular diaria de 50.000 unidades/kg de penicilina procaína durante 10 días. No se recomiendan agentes antimicrobianos distintos a la penicilina para el tratamiento de la sífilis congénita.

Reacciones de Jarisch-Herxheimer

Hasta el 60% de los pacientes con sífilis temprana y una proporción significativa de pacientes con estadios posteriores de sífilis experimentan una reacción febril transitoria después del tratamiento de la sífilis. No está clara la patogenia, pero puede estar causada por la liberación de antígenos de las espiroquetas.

Suele producirse esta reacción en las primeras horas después del tratamiento, alcanza un máximo a las 6-8 h, y desaparece a las 12-24 h del tratamiento. En ocasiones, las reacciones de Jarisch-Herxheimer se confunden con reacciones alérgicas al tratamiento de la sífilis. La elevación de la temperatura suele ser de bajo grado, y con frecuencia hay mialgia, cefalea y malestar acompañantes. Con frecuencia se produce una exacerbación de las lesiones cutáneas de la sífilis secundaria durante la reacción de Jarisch-Herxheimer, y las lesiones cutáneas que no eran visibles pueden hacerse evidentes. La reacción no tiene, por lo general, significación clínica y en la mayoría de los casos puede ser tratada con salicatos. Se han empleado corticosteroides para prevenir los efectos adversos de la reacción de Jarisch-Herxheimer, pero no hay datos de que sean clínicamente beneficiosos (aparte de la reducción de la fiebre) o necesarios. La restauración del tratamiento con pequeñas dosis de penicilina no previene la reacción de Jarisch-Herxheimer.

CRIBADO Y PREVENCIÓN

Los hombres VIH-positivos o los hombres que mantienen relaciones homosexuales deben someterse a cribado de la sífilis, en ocasiones con una frecuencia elevada, de cada 3 meses.¹⁶ El cribado también se recomienda para otras personas de alto riesgo, como las que tenían infección por sífilis previa, una pareja sexual infectada o más de cuatro parejas sexuales en el año precedente.¹⁷

Todos los pacientes con sífilis deben ser notificados a las autoridades de salud pública. En ausencia de una vacuna eficaz, el control de la sífilis depende de encontrar y tratar a las personas con lesiones infecciosas de sífilis primaria y secundaria antes de que puedan transmitir la enfermedad, así como encontrar y tratar a los individuos con sífilis en incubación antes de que se desarrollen las lesiones infecciosas. Personas cualificadas deben entrevistar cuidadosamente a todos los pacientes con sífilis temprana (primaria, secundaria o temprana latente) para determinar la naturaleza de los contactos sexuales recientes. En aproximadamente el 16% de los contactos recientes reconocidos de pacientes con sífilis temprana se encuentra que tienen sífilis activa no tratada en la exploración.

Se recomienda un tratamiento de los contactos sexuales de pacientes con sífilis temprana con 2,4 millones de unidades de penicilina G benzatina por vía intramuscular incluso si los contactos son clínica y serológicamente normales en la exploración. Esto es porque la sífilis se desarrolla a la larga en el 30% de los contactos clínicamente normales que no son tratados. En general, se administra tratamiento preventivo a todos los contactos sexuales en los últimos 90 días, aunque casi todos los casos de sífilis en contactos se desarrollan en los 60 días siguientes a la exposición.

Se estima que alrededor de 1 millón de mujeres embarazadas están infectadas de sífilis en todo el mundo. El cribado prenatal y el tratamiento prenatal con una sola dosis de bencilpenicilina benzatina curan la sífilis tanto materna como congénita. Están en estudio estrategias preventivas para eliminar la transmisión de madre a hijo.¹⁸

PRONÓSTICO

Exámenes en el seguimiento

Todos los pacientes seronegativos al VIH con sífilis temprana o congénita deben volver para someterse a la prueba cuantitativa VDRL y examen clínico 6-12 meses después del tratamiento. En los pacientes VIH-positivos, las pruebas serológicas deben repetirse en los meses 3, 6, 9 y 12. Los pacientes con sífilis latente tardía deben ser también examinados 24 meses después del tratamiento; si no se examinó el LCR antes del tratamiento, se debe efectuar una punción lumbar antes del alta para descartar una neurosífilis asintomática tratada de modo inadecuado.

En el 80-85% de los pacientes con sífilis temprana (primaria, secundaria o latente temprana), los títulos cuantitativos de la prueba de RPR disminuyen en dos o más diluciones (4 veces) a los 6 y 12 meses después del tratamiento. En pacientes con reactividad sérica (es decir, aquellos cuyos títulos no disminuyen de forma apropiada), las pruebas de RPR reactivas prolongadas se asocian a edad avanzada, títulos de RPR iniciales inferiores o infección prolongada o de estadio avanzado (primaria < secundaria < latente temprana). El retratamiento de pacientes con resultados de RPR-positivos a los 6 meses solo determina una respuesta serológica en un porcentaje minoritario de casos. Una reactividad crónica y de bajo título en la prueba de RPR después del tratamiento es mucho más común en los casos de sífilis tardía y no debe ser interpretada con preocupación. Las pruebas treponémicas pueden permanecer positivas durante años a pesar de un tratamiento adecuado. Un aumento de 4 veces o más en el título de la prueba de RPR después del tratamiento es dato suficiente para repetir el tratamiento. Los pacientes con sífilis temprana tratada son susceptibles a la reinfección, y muchas recidivas clínicas y serológicas después del tratamiento son probablemente reinfecciones.

Los pacientes con neurosífilis deben ser monitorizados con pruebas serológicas durante al menos 3 años y con exámenes repetidos del LCR a intervalos de 6 meses. La pleocitosis del LCR es la primera anomalía en desaparecer, pero los recuentos celulares pueden no ser normales durante 1-2 años. Las concentraciones elevadas de proteínas en el LCR disminuyen incluso más lentamente, seguido de un cambio en la prueba VDRL-positiva en el LCR, que puede tardar años en negativizarse. El aumento del recuento celular, las proteínas y el título VDRL en las muestras de LCR obtenidas en el seguimiento constituye una indicación para la repetición del tratamiento. Las reducciones apropiadas en los títulos séricos de anticuerpos no treponémicos reflejan mejora en los parámetros de LCR.

El tratamiento antibiótico debe a la larga curar a la práctica totalidad de los pacientes con sífilis temprana o secundaria, aunque pueden producirse fracasos del tratamiento en pacientes con infección concomitante por el VIH. En la tabes dorsal, la penicilina suele detener la progresión, pero no revierte los síntomas. La sífilis meningovascular responde generalmente bien, a excepción del daño residual como consecuencia de los infartos isquémicos.



Bibliografía de grado A

- A1. Cao Y, Su X, Wang Q, et al. A multicenter study evaluating ceftriaxone and benzathine penicillin G as treatment agents for early syphilis in Jiangsu, China. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1683-1688.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TREPONEMATOSIS NO SIFILÍTICAS

KHALIL G. GHANEM Y EDWARD W. HOOK, III

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las treponematosi no sifilíticas (frambesía, sífilis endémica [antiguamente denominada bejel] y pinta) son enfermedades espiroquetales causadas por subespecies de *Treponema pallidum* (frambesía y sífilis endémica) o por el organismo estrechamente relacionado, *Treponema carateum* (pinta). Al igual que la sífilis, las treponematosi no sifilíticas suelen transmitirse por contacto directo con una lesión cutánea o mucosa infecciosa. La historia natural de las treponematosi no sifilíticas tiene también numerosas similitudes con la de la sífilis (cap. 303).

Organismo patógeno

La frambesía está causada por *T. pallidum* subespecie *pertenue*, la sífilis endémica está causada por *T. pallidum* subespecie *endemicum* y la pinta está causada por *T. carateum*. Las subespecies de *T. pallidum* causantes de treponematosi no sifilíticas están estrechamente relacionadas con *T. pallidum* subespecie *pallidum*, que causa la sífilis venérea; hay un elevado grado (más del 99%) de homología del ADN y comparten antígenos únicos restringidos a los patógenos.¹ Los análisis de variaciones de secuencias genéticas recientemente descritas entre subespecies de *T. pallidum* prometen la clarificación final de las diferencias fisiopatológicas entre las subespecies, así como las respuestas a la antigua pregunta del origen de la sífilis. Al igual que *T. pallidum*, estos treponemas son bacterias espiroquetales con estructuras helicoidales y miden aproximadamente 0,2 μm de diámetro y 10 μm de longitud. Son visibles por microscopía de campo oscuro, pero no pueden cultivarse *in vitro* durante periodos de tiempo prolongados.

EPIDEMIOLOGÍA

En términos mundiales, las treponematosi no sifilíticas son infrecuentes. Sin embargo, las tasas de infección están aumentando (sobre todo en relación con la frambesía) en algunas regiones en donde los programas de control coordinados de la Organización Mundial de la Salud (OMS) habían reducido de modo espectacular la prevalencia de la enfermedad. La frambesía es prevalente en regiones húmedas y lluviosas, incluidas las áreas rurales de África tropical, las Américas, Sudeste Asiático y el Pacífico occidental. La mayoría de los casos se concentran en tres países: Ghana, Papúa Nueva Guinea y las Islas Salomón. La mayor incidencia se produce en niños de edades comprendidas entre 2 y 5 años. La sífilis endémica se produce en climas más áridos, como África, países del Mediterráneo Oriental, Península Arábiga, Asia Central y Australia. La pinta se da en áreas rurales tropicales de Centroamérica y Sudamérica y afecta principalmente a niños mayores y adolescentes. Los humanos son los únicos portadores conocidos de las treponematosi no sifilíticas, aunque cepas de *T. pallidum* asociadas a lesiones genitales se han descrito en babuinos africanos, y evidencia serológica de infección por *T. pallidum* se ha hallado en macacos.² La espiroqueta penetra a través de la piel solo después de que se haya producido una solución de continuidad, como por un arañazo o la picadura de insecto. Se cree que la transmisión se produce por contactar directamente la piel o por contaminación indirecta por manos o fómites contaminados; se facilita por condiciones de mala higiene personal y de hacinamiento.

BIOPATOLOGÍA

La lesión nodular o ulcerativa primaria se desarrolla típicamente en los sitios de inoculación después de un período de incubación de varias semanas. Las lesiones primarias no tratadas sirven como fuente de diseminación local por arañazo o para la diseminación hematogena, lo que da lugar a un estadio secundario de infección caracterizado por el desarrollo de manifestaciones generalizadas que afectan a la piel, ganglios linfáticos, hueso y cartilago. Sin tratamiento, las manifestaciones primarias y secundarias de la infección se resuelven y la infección se vuelve latente, detectable solo con pruebas serológicas, aunque pueden producirse manifestaciones secundarias recurrentes periódicas durante varios años. Una proporción de personas con infección no tratada de larga duración se halla en riesgo de secuelas tardías, que pueden incluir deformidad ósea, destrucción del cartilago nasal o alteraciones cutáneas crónicas. A diferencia de la sífilis, las treponematosi no sifilíticas son principalmente enfermedades de los niños, no se transmiten a través de la placenta y no invaden el sistema nervioso central para causar enfermedad clínica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La frambesía, la treponematosi no sifilítica más común, produce una pápula cutánea en el sitio de inoculación después de un período de incubación de 3-4 semanas. Los sitios más comunes son las piernas y las nalgas. La pápula aumenta de tamaño, se ulcera y

forma una costra serosa de la que se pueden recuperar los treponemas. La pápula puede verse acompañada por una linfadenitis regional, que cicatriza espontáneamente en los 6 meses siguientes. Se produce una erupción secundaria generalizada antes o después de que cicatrice la lesión inicial; esta erupción es también papulosa y se halla cubierta con frecuencia de costras de color pardo. Pueden producirse brotes de lesiones recidivantes. Pueden producirse papilomas, y las superficies plantares de los pies se hallan afectadas con lesiones hiperqueratósicas. La periostitis de los huesos largos lleva a dolorimiento y puede haber fiebre. Pueden producirse lesiones recidivantes de la frambesía temprana durante un período de varios años y dar lugar a úlceras crónicas y lesiones gomosas destructivas que afectan a la piel y a los huesos.

La sífilis endémica produce unas placas sobre las membranas mucosas de la cavidad oral y de la faringe y pueden causar pápulas divididas en la unión mucocutánea de las comisuras bucales. Pueden verse afectadas las áreas cutáneas de las regiones anal, genital y otras áreas intertriginosas por lesiones que se asemejan a las de la sífilis secundaria. Es común una linfadenitis regional y son infrecuentes las erupciones generalizadas. La cicatrización de estas lesiones tempranas se sigue de una latencia que se manifiesta en forma de seropositividad o por lesiones tardías que se asemejan a las de la sífilis terciaria gomosa (cap. 303). Las lesiones incluyen úlceras nodulares de la piel, deformidades óseas y lesiones ulcerativas que pueden perforar el paladar.

La pinta comienza de modo similar como una pápula cutánea con linfadenitis regional y se sigue de una erupción maculopapular generalizada. De 1 a 3 años después de la cicatrización de la lesión inicial se desarrollan unas grandes máculas hiperpigmentadas que tienen un color pardo o azul; posteriormente pierden su pigmento y se vuelven blancas. El tiempo requerido para que las lesiones evolucionen por estos estadios varía, de modo que el mismo paciente puede tener áreas coexistentes de aumento y pérdida de pigmento.

DIAGNÓSTICO

La diferenciación clínica de las úlceras cutáneas puede ser problemática, y requiere la integración de las características epidemiológicas, hallazgos clínicos y resultados de pruebas de laboratorio de apoyo, pero no diagnósticas. Las lesiones cutáneas de las treponematosi endémicas puede asemejarse a otros procesos cutáneos, como el impétigo (cap. 410), sarna, micosis cutáneas (cap. 409) y otras enfermedades. Por microscopía de campo oscuro puede observarse directamente las espiroquetas causales a partir de las lesiones cutáneas tempranas; sin embargo, la microscopía de campo oscuro raramente está disponible en los entornos propios de las treponematosi no sifilíticas. No hay una prueba específica para ninguna de las treponematosi no sifilíticas, pero las pruebas serológicas para la sífilis detectan anticuerpos de reacción cruzada en estas enfermedades. La prueba de la reagin plasmática rápida (RPR),³ la prueba de la Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) y pruebas treponémicas específicas, dan resultados positivos si se obtiene el suero al menos 2 semanas después de la aparición de las lesiones primarias. La realización de pruebas de diagnóstico inmediato ha demostrado recientemente tener las características adecuadas para la detección serológica de la frambesía.

PREVENCIÓN

La prevalencia de estas enfermedades se redujo de forma dramática en la década de los cincuenta por las campañas de tratamiento en masa con penicilina. La campaña de la OMS redujo la prevalencia mundial de frambesía, por ejemplo, en un 95% en la década de los cincuenta. Estas campañas, no obstante, no fueron adecuadas para erradicar la enfermedad, y en los últimos años ha aumentado la prevalencia de la frambesía. En 2012, la OMS lanzó una estrategia de erradicación de la frambesía hacia 2020, utilizando azitromicina en vez de penicilina como opción preferida contra la infección. Los cálculos actuales son que hay infectadas hasta 2,5 millones de personas en todo el mundo, de las que el 75% son menores de 15 años de edad. Aunque la penicilina es eficaz para tratar y prevenir la infección, la necesidad de transporte en cadena de frío, la administración y las alergias condicionan su uso. Recientes estudios sobre la etiología de las úlceras cutáneas en niños, realizados en Papúa-Nueva Guinea, han demostrado que *Haemophilus ducreyi*, el organismo causal del chancroide, produce úlceras cutáneas en niños en áreas endémicas de frambesía, difíciles de distinguir de las producidas por esta.⁴ Los estudios que constatan la eficacia de una sola dosis de azitromicina oral contra ambas infecciones han simplificado y ampliado las estrategias de intervención práctica. Por ejemplo, los datos procedentes de Papúa-Nueva Guinea indican que el tratamiento masivo con azitromicina reduce la prevalencia de la infección por frambesía activa y latente en áreas endémicas.⁵

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento de elección en los pacientes con lesiones tempranas es penicilina G benzatina administrada en forma de una dosis única de 1,2 millones de unidades por vía intramuscular.⁶ En los pacientes con manifestaciones tardías, este tratamiento debe repetirse dos veces a intervalos de aproximadamente 7 días. Las lesiones tempranas cicatrizan rápidamente y la mayoría de los casos seropositivos se convierten a un estado seronegativo. Las lesiones tardías destructivas tardan más tiempo en mejorar. Un ensayo aleatorizado demostró que

la azitromicina oral, 30 mg/kg hasta un máximo de 2 g, es tan eficaz como la penicilina contra la frambesía, constituyéndose como la primera alternativa en monodosis de administración fácil para tratar y prevenir treponematosi s sifilíticas. Dado que la frambesía y el tracoma son coendémicos en diversas regiones, y que una dosis más baja de azitromicina (20 mg/kg) se aplicó a la eliminación del tracoma, se realizó un ensayo aleatorizado para comparar la eficacia de la azitromicina en dosis estándar (30 mg/kg) y en dosis baja (20 mg/kg) en el tratamiento de la frambesía activa o latente, ya que esta segunda pauta podría aplicarse a la frambesía y el tracoma simultáneamente.⁷ La azitromicina en dosis baja no cumplió el criterio de no inferioridad prescrito, en comparación con la azitromicina en dosis estándar, en la consecución de la curación clínica y serológica de la frambesía activa confirmada por reacción en cadena de la polimerasa. Dado que el margen no se consiguió por un solo participante, que constituyó un fracaso serológico, otros concluyeron que la evidencia epidemiológica podía sugerir que ambos regímenes son igualmente eficaces contra la infección por frambesía. Para la erradicación de la frambesía, se utiliza una sola ronda masiva de tratamiento con eritromicina. No obstante, el seguimiento a largo plazo ha demostrado que esta estrategia no resultó satisfactoria para conseguir la eliminación a largo plazo de la frambesía en comunidades altamente endémicas, debido a la enfermedad recurrente, en un caso por mutación en los genes que confieren resistencia a la azitromicina. El tratamiento en masa repetido puede ser necesario para eliminar la frambesía.⁸

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Mitja O, Hays R, Ipai A, et al. Single-dose azithromycin versus benzathine benzylpenicillin for treatment of yaws in children in Papua New Guinea: an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*. 2012;379:342-347.
- A2. Marks M, Mitja O, Bottomley C, et al. Comparative efficacy of low-dose versus standard-dose azithromycin for patients with yaws: a randomised non-inferiority trial in Ghana and Papua New Guinea. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e401-e410.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

305

ENFERMEDAD DE LYME

GARY P. WORMSER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad de Lyme (conocida también como borreliosis de Lyme) es una infección zoonótica transmitida por ciertas especies de la garrapata *Ixodes* y causada por un grupo de espiroquetas relacionadas a las que se hace referencia formalmente como *Borrelia burgdorferi* sensu lato o, más sencillamente, como borrelia de Lyme.^{1,2} La enfermedad de Lyme fue descrita por vez primera en 1977 después de la investigación de un agrupamiento de casos de artritis en niños que vivían en el área de Lyme, Connecticut. Con más de 300.000 casos estimados anualmente,³ es la infección vehiculada por vectores más común en EE. UU.; la enfermedad de Lyme es también una infección de importancia para la salud pública en Europa y Asia. La manifestación clínica más común es una lesión cutánea característica denominada eritema migratorio. Esta lesión es la consecuencia de una inflamación asociada con la diseminación en sentido centrífugo de la espiroqueta dentro de la piel a partir de la localización en que la garrapata depositó el microorganismo. La espiroqueta puede también diseminarse por la sangre a otras localizaciones cutáneas, lo que da lugar a lesiones cutáneas secundarias de eritema migratorio, o a localizaciones extracutáneas tales como articulaciones, sistema nervioso o corazón, lo que lleva a una variedad de manifestaciones clínicas extracutáneas.⁴

Organismo patógeno

En EE. UU., la especie de borrelia de Lyme que causa la inmensa mayoría de las infecciones humanas es *B. burgdorferi* (también denominada *B. burgdorferi sensu stricto*). Aunque *B. burgdorferi* causa también enfermedad de Lyme en Europa, colectivamente, otras especies de borrelia de Lyme que pueden ser diferenciadas genotípicamente dan cuenta de la mayoría de las infecciones en Europa, especialmente *Borrelia afzelii* y *Borrelia garinii*.

El hecho de que al menos seis especies de borrelia de Lyme puedan causar infección en Europa ha creado retos serodiagnósticos y da cuenta de una mayor variedad de posibles manifestaciones clínicas de las que se dan en EE. UU. (v. más adelante). Parece que *B. garinii* es la especie más neurótrópica y *B. burgdorferi* la más artrítogena entre las especies de borrelia de Lyme.

Las borrelias de Lyme son bacterias espiroquetas móviles, microaerófilas con 3-10 espiroquetas laxas dispuestas de modo helicoidal. Las células tienen una longitud de 10-30 µm y de 0,2-0,5 µm de ancho y contienen al menos siete flagelos periplásmicos que son responsables de la movilidad del organismo. Las borrelias son demasiado delgadas para que se puedan ver en la tinción de Gram, pero se pueden visualizar los organismos vivos por microscopía de campo oscuro o de contraste de fases. En los tejidos pueden ser reconocidas por microscopía óptica después de la aplicación de tinciones de plata o por métodos de microscopía de fluorescencia. *B. burgdorferi* fue la primera espiroqueta de la que se secuenció el genoma en su totalidad. Los estudios genéticos sugieren la casi total ausencia de vías biosintéticas, lo que hace que el microorganismo sea dependiente del ambiente para sus requerimientos nutricionales. Se puede hacer crecer las borrelias de Lyme *in vitro* en un medio de cultivo muy enriquecido.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., más del 95% de los casos de enfermedad de Lyme se concentran en solo 14 estados; 12 del este y 2 de la región norte central. El mayor número se registra en Pensilvania, Massachusetts, Nueva York, Nueva Jersey y Connecticut. *Ixodes scapularis* (conocida también como la garrapata de los ciervos y garrapata de patas negras) es la garrapata vector en estos estados. *Ixodes pacificus* es el vector en los casos que se producen en las regiones noroccidentales. La enfermedad de Lyme se da también en todas las regiones templadas de Europa, y es especialmente común en Escandinavia y en los países del centro de Europa tales como Eslovenia, Austria y Alemania. *Ixodes ricinus* transmite la infección en Europa, e *Ixodes persulcatus* es el vector en la región asiática de Rusia, China y Japón. Dado que la enfermedad de Lyme es prevalente sobre todo en la parte septentrional del hemisferio norte, a veces se diagnostica erróneamente, en particular en personas que viajan a regiones meridionales del mundo.⁵

Los principales reservorios de las borrelias de Lyme (es decir, la fuente de infección de las garrapatas) en EE. UU. y Eurasia son pequeños mamíferos tales como los ratones y ciertas especies de pájaros. Los ciervos desempeñan un papel esencial en el ciclo vital de las especies de garrapata *I. scapularis*, pero no son un reservorio competente para *B. burgdorferi*.

Aunque las borrelias de Lyme existen en ciclos enzoóticos en la parte suroccidental de EE. UU., no se han documentado bien casos de enfermedad de Lyme originados indígenamente en los estados al sur de Virginia. En estas áreas se observa una lesión cutánea que se asemeja al eritema migratorio, pero se asocia con la picadura de la garrapata *Amblyomma americanum*, especie que no es un vector competente para *B. burgdorferi*. Esta afección es de etiología desconocida y recibe la denominación de enfermedad eruptiva asociada a la garrapata del sur (STARI).

La probabilidad de contraer la enfermedad de Lyme se relaciona de modo directo con la exposición a ambientes en los que hay garrapatas infectadas. De los tres estadios de alimentación en el ciclo vital de *I. scapularis*, el segundo, o estadio de ninfa, es muy importante epidemiológicamente para la transmisión de la infección a los humanos. Las garrapatas que se hallan en el primer estadio, o larvario, no están infectadas y no transmiten la infección. Aunque las garrapatas en el tercer estadio (es decir, en el estadio adulto) tienen mayor probabilidad de estar infectadas por *B. burgdorferi* que las que se



FIGURA 305-1. De izquierda a derecha, una garrapata *Ixodes scapularis* no alimentada en estadio de ninfa, una garrapata *I. scapularis* en estadio de ninfa después de aproximadamente 48 h de alimentación, una garrapata *I. scapularis* en estadio de ninfa después de aproximadamente 126 h de alimentación y una semilla de sésamo. La distancia entre las marcas de la regla es de 1 mm. (Por cortesía de Kam Truhn de la Fordham University.)

encuentran en el estadio de ninfa, son menos importantes en términos de transmisión a humanos, porque se hallan presentes en menor cuantía en el ambiente y porque en general la actividad humana al aire libre en primavera y otoño, cuando las garrapatas necesitan alimentarse de sangre, es menor que en verano. Además, las adultas son más grandes y sus picaduras causan mayor irritación cutánea que las de las ninfas, lo que aumenta la probabilidad de que sean percibidas y desprendidas por una persona que haya sido picada. En caso de no ser desprendidas, las garrapatas *Ixodes* suelen alimentarse durante al menos 3 días (fig. 305-1). La transmisión de *B. burgdorferi* por las garrapatas *I. scapularis* o *I. pacificus* se retrasa típicamente durante más de 36 h a partir del comienzo de la ingestión de sangre, lo que proporciona la oportunidad de prevenir la infección sencillamente al encontrar y eliminar la garrapata.⁵ Sin embargo, la transmisión de *B. afzelii* por la garrapata europea *I. ricinus* es considerablemente más rápida, y con frecuencia se produce en las primeras 24 h de la alimentación.

La mayoría de los casos de eritema migratorio en EE. UU. se produce desde junio hasta agosto. La distribución por edades es bimodal, con unas mayores incidencias en los niños de 5 a 15 años de edad y en adultos de 45 a 55 años, pero se hallan en riesgo los individuos de todas las edades. La incidencia descrita de la enfermedad de Lyme en EE. UU. está aumentando, parcialmente como consecuencia de una expansión de la población de ciervos y la diseminación de garrapatas *I. scapularis* infectadas a nuevas áreas geográficas.⁶

Las manifestaciones extracutáneas tienen una probabilidad algo menor que el eritema migratorio de producirse entre junio y agosto porque el intervalo entre la picadura de la garrapata y el comienzo de estas manifestaciones es más prolongado. Dado que las garrapatas adultas de *I. scapularis* pueden volverse activas en los días cálidos durante el invierno, en ocasiones se pueden producir casos de eritema migratorio incluso en los meses más fríos.

BIOPATOLOGÍA

B. burgdorferi reside en el intestino medio de la garrapata *Ixodes* al unirse por medio de la proteína A de superficie externa (OspA) a las células que revisten el intestino. Con el comienzo de la ingestión de sangre, debido a los cambios en la temperatura, pH y probablemente otros factores, la espiroqueta aumenta en número y sufre una secuencia de cambios fenotípicos, incluida una disminución de la expresión de la OspA y aumento de otra proteína de superficie externa, OspC. Esta serie de acontecimientos libera la espiroqueta del intestino medio y permite su migración a la glándula salival. En este sitio, la OspC se une a una proteína de la saliva, Salp 15, inducida durante la extracción de sangre en las garrapatas infectadas por borrelia; protege a la espiroqueta de la destrucción mediada por anticuerpos y ayuda a la transmisión a un huésped vertebrado. La saliva de la garrapata *Ixodes* contiene también otros componentes con acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras que sirven para promover la infección por borrelia de Lyme y otros patógenos transmitidos por la garrapata. La expresión de OspC por la espiroqueta en el huésped mamífero es esencial para que se establezca la infección debido, de algún modo, a que esta proteína protege al microorganismo de la eliminación inmediata por el sistema inmunitario innato.

B. burgdorferi es depositado por la garrapata en el interior de la piel más que directamente en el torrente circulatorio. Parece que la diseminación por la sangre es un mecanismo responsable importante de la propagación de la espiroqueta a otras localizaciones. Alternativamente, la diseminación de la espiroqueta a otras localizaciones puede producirse a través de los planos tisulares. La probabilidad de acceso al torrente circulatorio depende de la cepa de borrelia de Lyme causante de la infección. A diferencia de los pacientes bacterémicos con patógenos más convencionales, los pacientes con espiroquetemia rara vez tienen aspecto «séptico». En un estudio, solo el 5% de los 93 pacientes con espiroquetemia se hallaban febriles cuando se obtuvo la muestra del hemocultivo, y se observó que casi ninguno de ellos tenía leucocitosis. La ausencia de fiebre y de otros signos clínicos de sepsis puede deberse a la ausencia de lipopolisacáridos en la pared celular de la borrelia.

La infección de los humanos o animales desencadena unas respuestas inmunitarias innatas y adaptativas que determinan la destrucción de la espiroqueta por los macrófagos y por la mediación de anticuerpos. La respuesta inflamatoria en el tejido muestra típicamente una infiltración de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, aunque predominan los granulocitos en las muestras de líquido sinovial de los pacientes con artritis de Lyme. Sin embargo, es típico de la infección por borrelia de Lyme el potencial para la persistencia de la infección a pesar de una robusta respuesta inmunológica humoral y celular, al igual que sucede en la infección por *Treponema pallidum*. Los factores de virulencia responsables de la persistencia de la infección incluyen la capacidad de la espiroqueta para disminuir la expresión de ciertas proteínas inmunógenas expuestas en la superficie, como OspC, y para alterar de modo rápido y continuo por recombinación las propiedades antigénicas de una lipoproteína de superficie conocida como *variable major protein-like sequence expressed* (VlsE). Además, la motilidad y la capacidad de la espiroqueta para unirse a diversos componentes de la matriz extracelular también puede contribuir a la persistencia.

Se piensa que todas las manifestaciones clínicas objetivas de la enfermedad de Lyme se deben a una respuesta inflamatoria a las espiroquetas vivas o a sus antígenos degradados. Se ha observado histológicamente una endoarteritis obliterante en el tejido sinovial, pero no está clara su importancia en la patogenia. No se sabe que las borrelias de Lyme produzcan toxinas. Hasta ahora, el único papel establecido en humanos de los factores genéticos del huésped se relaciona con el desarrollo de la artritis de Lyme refractaria a los antibióticos, que se ve con gran frecuencia en pacientes con ciertos alelos DR del HLA, alguno de los cuales coincide con los asociados con la artritis reumatoide.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con frecuencia las manifestaciones clínicas se categorizan del siguiente modo (fig. 305-2):

- Infección localizada temprana, manifestada típicamente como una única lesión cutánea de eritema migratorio, con o sin síntomas parecidos a los de una infección viral, pero sin manifestaciones extracutáneas objetivas.
- Infección diseminada temprana, manifestada por lo general con múltiples lesiones cutáneas de eritema migratorio o por una manifestación objetiva de enfermedad de Lyme neurológica temprana o carditis de Lyme.
- Enfermedad tardía, manifestada por lo general por artritis, pero también puede incluir ciertas manifestaciones neurológicas raras o la afección cutánea conocida como acrodermatitis crónica atrófica (fig. 305-3).

Los niños y los adultos tienen unas manifestaciones clínicas similares. La frecuencia esperada de las diversas formas de presentación clínica queda bien ilustrada por un estudio de 313 casos de enfermedad de Lyme diagnosticados en Würzburg, Alemania, durante un período de 12 meses. En esta serie, se observó el propio eritema migratorio en el 89% de los casos, las manifestaciones neurológicas tempranas en el 3%, las manifestaciones cardíacas en menos del 1%, el linfocitoma por borrelias (v. «Linfocitoma por borrelias») en el 2%, artritis en el 5% y la acrodermatitis crónica atrófica en el 1%. Ninguno de los pacientes padeció la enfermedad de Lyme neurológica tardía. Recientemente se ha observado una distribución similar de los casos en EE. UU., salvo la ausencia de linfocitoma por borrelias y de acrodermatitis crónica atrófica. En los primeros estudios de EE. UU. de la década de los ochenta, una proporción muy superior de pacientes tuvieron manifestaciones neurológicas, cardíacas o articulares. Pudo deberse a un sesgo de detección en los estudios más antiguos o un mejor reconocimiento y tratamiento de los pacientes con eritema migratorio más recientemente, previniendo así el desarrollo de las complicaciones extracutáneas debido a que se producen posteriormente.



FIGURA 305-2. Lesión cutánea del eritema migratorio en la cara posterior del muslo derecho.



FIGURA 305-3. Acrodermatitis crónica atrófica. Esta manifestación cutánea tardía de la borreliosis de Lyme se caracteriza por expansión lenta de lesiones rojo-violáceas que habitualmente afectan a las superficies dorsales de áreas acras y que no cicatrizan de modo espontáneo. Al principio las lesiones son inflamatorias y después se hacen cada vez más atróficas. (Por cortesía del Dr. Franc Strle.)

Infección localizada temprana

Lesión cutánea única de eritema migratorio

El eritema migratorio es con mucho la manifestación clínica más común de la enfermedad de Lyme. Aunque el aspecto de la lesión cutánea es con frecuencia distintivo (v. fig. 305-2), no es patognomónico de la enfermedad de Lyme. El eritema migratorio aparece de 7 a 14 días (intervalo, 3-30 días) después del desprendimiento de la garrapata y se caracteriza por una lesión cutánea eritematosa que se va expandiendo, de plana a ligeramente elevada (por lo general, ≥ 5 cm de diámetro), redonda u ovalada. En ocasiones puede identificarse la marca de la picadura previa de la garrapata en el centro de la lesión o cerca de él, y se denomina *punctum*. Aproximadamente el 80% de los pacientes en EE. UU. con eritema migratorio tienen una lesión cutánea única. Puede haber síntomas o signos inespecíficos de una infección de tipo viral como malestar, dolor cervical, cefalea, cansancio, artralgias migratorias o escalofríos y fiebre (tabla 305-1), pero son más comunes en los pacientes infectados por *B. burgdorferi* o *B. garinii* que por *B. afzelii*. Son muy atípicos de la enfermedad de Lyme unos síntomas respiratorios o gastrointestinales prominentes. Se ha atribuido a la enfermedad de Lyme temprana una enfermedad febril aguda sin lesión cutánea u otra manifestación clínica objetiva, pero la posibilidad de un diagnóstico erróneo es mayor en esta situación debido a la posibilidad de pruebas serológicas con resultado falso positivo.

Las lesiones cutáneas del eritema migratorio pueden variar en aspecto. Algunas lesiones (sobre todo las de corta duración) tienen un color casi uniforme, mientras que otras pueden tener un vacío central o un aspecto de diana. Aproximadamente el 5% de las lesiones tiene un centro vesiculopustuloso. El eritema migratorio en las extremidades inferiores puede ser en ocasiones purpúrico. Las lesiones pueden ser escamosas cuando son de larga duración o perder intensidad si se han aplicado tópicamente cremas de corticosteroides. Las localizaciones más comunes incluyen los muslos, espalda, hombros y pantorrillas. Las lesiones son con frecuencia asintomáticas, pero pueden ser ligeramente dolorosas o pruriginosas y puede haber linfadenopatía regional dolorosa a la palpación. La mayoría de los pacientes en EE. UU. con eritema migratorio, como sucede en otras manifestaciones clínicas, no recuerdan una picadura de garrapata previa.

Ciertos signos y síntomas descritos en un reducido número de pacientes con eritema migratorio en las primeras series de casos, como hepatomegalia, esplenomegalia, dolor de garganta, conjuntivitis o hinchazón testicular, pudieron haber sido hallazgos coincidentes. No ha habido confirmación microbiológica de infección por borrelia en estas localizaciones.

Linfocitoma por borrelias

El linfocitoma por borrelias es una manifestación cutánea infrecuente de la enfermedad de Lyme que casi nunca se da en EE. UU. Se manifiesta con frecuencia en el sitio o cercano a él de la picadura de garrapata previa en forma de una hinchazón solitaria de color rojo azulado y algunos centímetros de diámetro. Las localizaciones más comunes son el lóbulo de la oreja en los niños y las mamas en los adultos (fig. 305-4). El examen histológico muestra una densa infiltración del cutis y de la hipodermis predominantemente por linfocitos B policlonales, a menudo con formación de un centro germinal. Puede requerirse la evaluación histológica para excluir una neoplasia maligna en pacientes con sospecha de linfocitoma por borrelias en una localización distinta al lóbulo de la oreja.

TABLA 305-1 SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS PRESENTES EN AL MENOS EL 20% DE LOS PACIENTES CON ERITEMA MIGRATORIO

CARACTERÍSTICA	EE. UU. (IC AL 95%)
Infección similar a la viral	65% (52-76%)
Fatiga	47% (37-58%)
Cefalea	36% (27-46%)
Mialgias	35% (26-45%)
Artralgias	35% (25-46%)
Fiebre	33% (23-43%)
Rigidez nuca	31% (21-43%)
Adenopatía	22% (13-33%)
Disestesia	20% (12-32%)
EUROPA (IC AL 95%)	
Infección similar a la viral	37% (27-49%)
Disestesia	35% (25-47%)
Cefalea	20% (14-29%)

IC, intervalo de confianza.

Modificado de Tibbles CD, Edlow JA. Does this patient have erythema migrans? *JAMA*. 2007;297:2617-2627.

Infección diseminada temprana

Lesiones cutáneas múltiples de eritema migratorio

En EE. UU., aproximadamente el 20% de los pacientes con eritema migratorio tiene múltiples lesiones cutáneas en el momento de la presentación. Las lesiones cutáneas secundarias de eritema migratorio pueden ser menores de 5 cm, no tener un *punctum* y por lo general no son dolorosas ni pruriginosas. Se originan a partir de la diseminación por vía hemática a la piel más que a partir de otras picaduras de garrapata.

Enfermedad de Lyme neurológica temprana

De semanas a meses después de la infección, los pacientes pueden tener manifestaciones neurológicas. Las más frecuentes son neuropatía de los pares craneales, sobre todo parálisis del facial, que puede ser bilateral, meningitis linfocítica y radiculopatía sensitiva (con frecuencia dolorosa).^{7,8} Las manifestaciones menos comunes incluyen mononeuritis múltiple (afectación multifocal de nervios no relacionados anatómicamente) y plexopatía braquial o lumbosacra. En niños se ha descrito de forma ocasional un cuadro de seudotumor cerebral. La presencia de una lesión concomitante de eritema migratorio puede ser de utilidad diagnóstica. Los estudios sugieren que aproximadamente el 90% de los niños con meningitis de Lyme en EE. UU. tienen al menos uno de los siguientes hallazgos: eritema migratorio concomitante, parálisis de un par craneal o edema papilar.

Enfermedad de Lyme cardíaca

De semanas a meses después de la infección, los pacientes pueden tener manifestaciones cardíacas de la enfermedad de Lyme, lo más frecuente en forma de bloqueo cardíaco auriculoventricular fluctuante u otras manifestaciones de una miopericarditis, que puede causar que el paciente tenga síntomas como aturdimiento, palpitaciones, disnea, dolor precordial o síncope.⁹ El bloqueo cardíaco se sitúa típicamente en el nodo auriculoventricular o por encima de él. Con frecuencia, pero no siempre, aún se halla presente el eritema migratorio. No se sabe que se produzca disfunción valvular y solo rara vez se ha descrito en Europa la aparición de una miocardiopatía crónica.

Enfermedad de Lyme tardía

Artritis de Lyme

Si no se trata con antibióticos a los pacientes con eritema migratorio en EE. UU., en aproximadamente el 60% de ellos se desarrolla una artritis mono u oligoarticular una media de 6 meses después del comienzo de la enfermedad (intervalo, de 4 días a 2 años). En los pacientes no tratados, la enfermedad de Lyme se caracteriza por ataques intermitentes de sinovitis que duran de semanas a varios meses. Una o dos articulaciones se hallan afectadas en un momento dado. Las grandes articulaciones son las que se afectan principalmente,¹⁰ pero puede haber afectación de la articulación temporomaxilar, pequeñas articulaciones y localizaciones periarticulares. La articulación que se afecta con mayor frecuencia es la



FIGURA 305-4. Linfocitoma por borrelias. Es una manifestación cutánea infrecuente de la enfermedad de Lyme, observada predominantemente fuera de EE. UU. y manifestada como tumefacción aislada rojo-azulada, generalmente en el lóbulo de la oreja, en niños, y en mamas, en adultos. (Por cortesía del Dr. Franc Strle.)

de la rodilla. Pueden formarse y romperse quistes de Baker. Con frecuencia la hinchazón articular es pronunciada, pero el dolor suele ser relativamente modesto. En los niños sobre todo puede haber fiebre concomitante, pero los adultos suelen presentar muy pocos síntomas aparte de la artritis.

En aproximadamente el 10% de los adultos con artritis de Lyme en EE. UU. puede persistir la afectación de una articulación grande (casi siempre la rodilla) a pesar de un tratamiento antibiótico apropiado. Puede desarrollarse erosión del cartilago en tales casos.

Enfermedad de Lyme neurológica tardía

Tras meses o años de la infección pueden desarrollarse manifestaciones neurológicas tardías. Incluyen encefalomiелitis, neuropatía periférica y encefalopatía. Dado que la mayoría de los pacientes con enfermedad de Lyme se diagnostican y tratan en la actualidad al comienzo de la infección, estas formas de la enfermedad de Lyme son infrecuentes.

En los pacientes no tratados, la encefalomiелitis es monofásica y lentamente progresiva, y afecta sobre todo a la sustancia blanca. Es la manifestación neurológica más grave y, aunque infrecuente, probablemente es más frecuente en Europa que en EE. UU. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra típicamente una pleocitosis linfocítica, un aumento moderado de la concentración de proteínas y una concentración de glucosa normal, con datos de producción intratecal de anticuerpos frente a borrelia. La resonancia magnética de la parte afectada del cerebro o de la médula espinal puede demostrar áreas de inflamación, típicamente con aumento de la señal en T2, imagen de recuperación de inversión de atenuación líquida y realce tras administrar material de contraste.

En EE. UU. es típico que la neuropatía periférica se manifieste en forma de un proceso leve y difuso en «guante-calceín». Los pacientes pueden manifestar parestesias intermitentes en una extremidad y en ocasiones dolor radicular. La anomalía más frecuente en la exploración neurológica es una reducción de la sensibilidad vibratoria de la parte distal de las extremidades inferiores. Los estudios electrofisiológicos muestran una neuropatía axónica parcheada. La biopsia del nervio muestra pérdida axónica y pequeñas colecciones perivasculares de linfocitos sin espiroquetas. La existencia de esta neuropatía axonal periférica de inicio tardío es, sin embargo, objeto de controversia.¹¹

La encefalopatía es una entidad clínica definida de modo impreciso caracterizada por ligeras anomalías de la memoria u otras funciones cognitivas que son demostrables en una exploración cuidadosa del estado mental o por medio de pruebas neuropsicológicas formales. El examen del LCR puede ser completamente normal o mostrar producción intratecal de anticuerpos, una ligera elevación de proteínas o una ligera pleocitosis. Los estudios de imagen craneales pueden demostrar en ocasiones áreas focales de presunta inflamación parenquimatosa, pero los hallazgos son más a menudo normales.

Acrodermatitis crónica atrófica

La acrodermatitis crónica atrófica (v. fig. 305-3) es una manifestación cutánea tardía de la enfermedad de Lyme que se observa más comúnmente en mujeres de más de 40 años de edad. Esta lesión cutánea se desarrolla de modo insidioso varios años después de la infección inicial, por lo general en las superficies de extensión de las manos y pies. Las lesiones iniciales se caracterizan por una discromía ligeramente rojo azulada e hinchazón pastosa. El examen histológico muestra linfocitos y células plasmáticas en la piel y en ocasiones en la hipodermis, con o sin atrofia. Inicialmente unilateral, la lesión puede llegar a ser más tarde bilateral. Con el tiempo, el edema remite sin atrofia cutánea. Los nódulos pueden desarrollarse sobre prominencias óseas. Alrededor de dos tercios de los pacientes presentan neuropatía periférica asociada, principalmente de la extremidad afectada, que suele manifestarse con pérdida de sensibilidad local.

Aunque presumiblemente cualquier especie de borrelia de Lyme puede producir la acrodermatitis crónica atrófica, con mucho el agente causal más frecuente es *B. afzelii*. Por tanto, rara vez se ve esta manifestación en EE. UU.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio generales

El recuento sanguíneo suele ser normal en la enfermedad de Lyme, a menos que haya también una coinfección con *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia microti* o encefalitis viral transmitida por garrapatas (v. más adelante). Sin embargo, puede haber linfopenia en ausencia de una coinfección reconocida. En aproximadamente el 35% de los pacientes con eritema migratorio se registran anomalías leves en las pruebas de función hepática (particularmente, aumento de las concentraciones de aspartato y alanina aminotransferasa). La velocidad de sedimentación globular puede hallarse ligeramente elevada en todos los estadios de la enfermedad de Lyme, pero son claramente infrecuentes unos valores por encima de 80 mm/h.

El examen del LCR en la meningitis de Lyme muestra típicamente una pleocitosis con más del 90% de linfocitos, una concentración ligeramente elevada de las proteínas y una concentración de glucosa normal. El examen del líquido sinovial en la artritis de Lyme muestra de modo característico un recuento de aproximadamente 25.000 células/ μ l (intervalo, 500-110.000/ μ l), con predominio de polimorfonucleares.

Pruebas serológicas

Las lesiones cutáneas del eritema migratorio pueden pasar inadvertidas por el paciente debido a la ausencia de síntomas locales prominentes y a su localización en partes del cuerpo en las que resulta difícil al paciente poder visualizarlas. Por tanto, debe llevarse a cabo una exploración cutánea completa en cualquier paciente con sospecha de tener

enfermedad de Lyme localizada o diseminada. El eritema migratorio es la única manifestación clínica lo suficientemente distintiva como para permitir un diagnóstico clínico en ausencia de una prueba de laboratorio auxiliar. El eritema migratorio se diagnostica por reconocimiento del aspecto característico de la lesión cutánea en personas que viven en áreas endémicas de enfermedad de Lyme o que han viajado recientemente a ellas. Debido a la corta duración de la infección en este estadio, los análisis serológicos para detectar anticuerpos contra la borrelia de Lyme son pocas veces positivos, por lo que solo se realizan en casos atípicos, junto con pruebas serológicas en fase de convalecencia, 2-4 semanas después de la obtención de la muestra aguda (tabla 305-2).

En relación con las formas de presentación o eritematosas de la enfermedad de Lyme, el pilar principal del diagnóstico de laboratorio es una prueba serológica de dos niveles en la que el primer escalón suele ser un ensayo de inmunoenzimático (EIA) sensible. Si el resultado del EIA es positivo o equívoco, se llevan a cabo inmunotransferencias por separado de IgM e IgG en la muestra sérica original. Si los síntomas han persistido durante al menos 4 semanas, entonces específicamente la inmunotransferencia IgG debe ser positiva para que los resultados puedan ser interpretados como prueba de seropositividad. Es improbable que los pacientes no tratados que permanezcan seronegativos durante 6-8 semanas tengan enfermedad de Lyme, y se deben perseguir otros posibles diagnósticos.

La omisión de la EIA en el primer nivel o la interpretación de la inmunotransferencia mediante criterios alternativos no basados en la evidencia pueden disminuir la especificidad de la prueba y no se recomienda. Los resultados falsos positivos en la inmunotransferencia de IgM pueden deberse a anticuerpos de reacción cruzada que se originan a partir de la estimulación policlonal de las células B. Probablemente la causa más común de los resultados falsos positivos, no obstante, es la sobrevaloración de bandas débiles inespecíficas.¹² Unas tasas de seropositividad de fondo, que pueden superar el 4% en áreas muy endémicas de EE. UU. y ser incluso mayores en Europa, pueden confundir también la interpretación de la seroreactividad. Por consiguiente, una prueba serológica positiva no necesariamente significa que el paciente tenga enfermedad de Lyme activa. El valor predictivo positivo es muy informativo cuando la probabilidad preprueba a tenor de las características clínicas sea al menos del 20%. No está indicado realizar pruebas serológicas en el seguimiento de rutina de los pacientes después del tratamiento porque pueden persistir durante años los anticuerpos frente a borrelias IgM o IgG en los pacientes tratados de modo satisfactorio.

La determinación de anticuerpos frente a borrelias producidos localmente en el sistema nervioso central (es decir, anticuerpos intratecales) puede ser de utilidad en el diagnóstico de la enfermedad de Lyme neurológica y se ha descrito que precede a la detección de anticuerpos séricos en una minoría de pacientes europeos. Las pruebas positivas en relación con los anticuerpos intratecales pueden persistir, no obstante, durante períodos de tiempo prolongados después de un tratamiento antibiótico satisfactorio.

La European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) ha resumido sus recomendaciones sobre diagnóstico: 1) el eritema migratorio típico debe diagnosticarse clínicamente y no requiere pruebas de laboratorio; 2) el diagnóstico de la neuroborreliosis de Lyme requiere estudio de laboratorio del LCR, incluida producción de anticuerpos intratecales, y 3) las restantes manifestaciones precisan pruebas de anticuerpos séricos contra *B. burgdorferi*.¹³ Están en estudio algunas prometedoras pruebas de doble nivel.^{14,15}

Otras modalidades diagnósticas

No se realiza o no se dispone de rutina del cultivo de la borrelia de Lyme para diagnosticar la enfermedad de Lyme. Es innecesario en los pacientes con eritema migratorio y es demasiado

TABLA 305-2 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE LYME

MODALIDAD DIAGNÓSTICA	APLICACIÓN	COMENTARIO
Inspección visual	Eritema migratorio	Por lo general seronegativo en el momento de la presentación
Serología de dos niveles con inmunotransferencia de IgM y/o IgG positiva	Carditis de Lyme	Buscar un eritema migratorio concomitante
	Enfermedad de Lyme neurológica temprana	Buscar un eritema migratorio concomitante; los anticuerpos intratecales pueden ser detectables antes que los anticuerpos séricos en Europa; la PCR es positiva en ocasiones en el LCR
Serología de dos niveles con una inmunotransferencia de IgG positiva	Linfocitoma por borrelias	Puede requerirse una biopsia para excluir una neoplasia maligna
	Artritis de Lyme	La PCR es positiva con frecuencia en el líquido sinovial
	Enfermedad de Lyme neurológica tardía	Se espera positividad de anticuerpos intratecales en la encefalomiелitis de Lyme
	Acrodermatitis crónica atrófica	

Ig, inmunoglobulina; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

insensible en los pacientes con manifestaciones extracutáneas de la enfermedad de Lyme. Por el contrario, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de ADN de borrelias es positiva en muestras de líquido sinovial en hasta aproximadamente el 80% de los pacientes no tratados con artritis de Lyme, y un resultado positivo apoya el diagnóstico en un paciente con seropositividad IgG. La sensibilidad de la PCR en el LCR tiende a ser mucho menor, no obstante, y fue solo de aproximadamente el 5% en un estudio de niños de EE. UU. con enfermedad de Lyme neurológica temprana. Un resultado negativo en la PCR en cualquier tipo de líquido no excluye la enfermedad de Lyme.

Diagnóstico diferencial

Eritema migratorio

Las reacciones de hipersensibilidad a la picadura de garrapata pueden ser tomadas de modo erróneo por eritema migratorio, pero estas reacciones se producen en las primeras 48 h después de la picadura de la garrapata, suelen ser pruriginosas y tienden a disminuir a los pocos días. Por el contrario, las lesiones cutáneas del eritema migratorio en los pacientes no tratados tienen una duración mediana de aproximadamente 4 semanas en EE. UU. e incluso más en Europa. La celulitis bacteriana rara vez se produce en las localizaciones más comunes del eritema migratorio y no es previsible que muestre aclaramiento central o aspecto en diana. El eritema migratorio, a diferencia del multiforme, no afecta a las membranas mucosas, palmas de las manos o plantas de los pies. La enfermedad eruptiva asociada a la garrapata del sur (STARI) es el diagnóstico más probable en pacientes con lesiones cutáneas parecidas a las del eritema migratorio que fueron picados por una garrapata de la especie *A. americanum* o que desarrollaron esta lesión en la parte meridional de EE. UU. (v. apartado «Biopatología»). Otras afecciones que se han de considerar en el diagnóstico diferencial del eritema migratorio distinguidas fácilmente incluyen la tiña (con frecuencia pruriginosa, con un margen escamoso delgado y elevado), el ecema numular (lesiones pruriginosas simétricas con tendencia a formar escamas y costras), el granuloma anular (localización acra, especialmente en el dorso de las manos y de los pies; relativamente fija en tamaño, y diámetro < 5 cm), la dermatitis de contacto (pruriginosa, con formación de estrías a lo largo del área de contacto y un componente vesicular), la urticaria (elevadas, pruriginosas y por lo general con un diámetro < 5 cm), la erupción medicamentosa fija (por lo general en los genitales, las manos, los pies o la cara, y fija en tamaño) y la picadura de araña (con frecuencia dolorosa y necrótica con una escara central).

Enfermedad de Lyme extracutánea

La parálisis de Bell se incluye en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Lyme neurológica temprana. Incluso en las áreas muy endémicas de EE. UU., otras causas de parálisis del nervio facial superan en número a la producida por la enfermedad de Lyme por un margen de 3:1. La meningitis viral y la radiculopatía mecánica también pueden confundirse con las manifestaciones de la enfermedad de Lyme neurológica temprana. Una miopericarditis viral o de otra etiología puede remedar una enfermedad de Lyme cardíaca. Se podrían considerar muchas causas de sinovitis en el diagnóstico diferencial de la artritis de Lyme, pero el patrón de afectación articular, como la afectación simétrica de las pequeñas articulaciones en la artritis reumatoide, es con frecuencia claramente diferente al que se encuentra en la artritis de Lyme. La encefalopatía de Lyme puede en ocasiones ser confundida clínicamente con un primer episodio de esclerosis múltiple con recidivas y remisiones o esclerosis múltiple primaria progresiva. Las pruebas serológicas en busca de anticuerpos frente a borrelias en el suero (y en el LCR en la última afección) suele bastar para diferenciar estas afecciones de la enfermedad de Lyme.

TRATAMIENTO

Tto

Los estudios *in vitro* han demostrado que las borrelias de Lyme son muy sensibles a las tetraciclinas, la mayoría de las penicilinas y muchas cefalosporinas de segunda y tercera generaciones. *B. burgdorferi* es resistente a ciertas fluoroquinolonas, rifampicina y cefalosporinas de primera generación. Que los macrólidos sean activos *in vitro* depende de la cepa de *Borrelia* estudiada y de la técnica de ensayo utilizada. Aunque la mayoría de las manifestaciones de la enfermedad de Lyme se resuelven de modo espontáneo sin tratamiento, el tratamiento antibiótico puede acelerar la resolución y prevenir la progresión.

Se emplea el tratamiento con antibióticos orales para tratar a los pacientes con eritema migratorio (tabla 305-3). La doxiciclina, amoxicilina y cefuroxima son, todos ellos, muy eficaces¹ y son los fármacos de elección para esta indicación. Los macrólidos, como la azitromicina, son algo menos eficaces que otros antibióticos orales y, en consecuencia, no se recomiendan como tratamiento de primera línea.

Entre los fármacos de primera línea, solo la doxiciclina es eficaz frente a la coinfección por *A. phagocytophilum* y es el único en el que un estudio clínico prospectivo ha demostrado que tan solo 10 días de tratamiento es eficaz. Sin embargo, la doxiciclina puede causar fotosensibilidad, lo que es un problema porque la enfermedad de Lyme temprana se da sobre todo durante los meses de verano; además, este fármaco está relativamente contraindicado en los niños menores de 8 años de edad y en las mujeres embarazadas o que den el pecho. Cuando no pueda distinguirse de modo fiable el eritema migratorio de la celulitis bacteriana adquirida en la comunidad, se prefiere la cefuroxima

TABLA 305-3 TRATAMIENTO RECOMENDADO EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE LYME*

TRATAMIENTO	MANIFESTACIÓN	DURACIÓN
Doxiciclina, 100 mg p.o. dos veces al día o	Eritema migratorio	10-14 días ¹
	Linfocitoma por borrelias	14 días
Amoxicilina, 500 mg p.o. tres veces al día o	Acrodermatitis crónica atrófica	21-28 días
	Artritis de Lyme	28 días
Cefuroxima axetilo, 500 mg p.o. dos veces al día	Carditis de Lyme, leve	14-21 días
	Neuropatía craneal	14 días ¹
Doxiciclina, 200 mg al día p.o. o 100 mg p.o. dos veces al día	Meningitis o radiculopatía de Lyme	14 días
Ceftriaxona, 2 g i.v. al día	Artritis de Lyme en la que ha fracasado el tratamiento oral	14-28 días
	Enfermedad de Lyme neurológica tardía	14-28 días
	Carditis de Lyme que requiere hospitalización	14-21 días
	Meningitis o radiculopatía de Lyme que requiere hospitalización	14 días
Azitromicina, 500 mg p.o. al día	Eritema migratorio en un paciente que no tolera la doxiciclina ni los antibióticos β-lactámicos	7 días

*Con independencia de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme, puede haber un retraso en la respuesta al tratamiento más allá de la duración del mismo. Puede producirse recidiva con cualquiera de estos regímenes; los pacientes con signos objetivos de recidiva pueden requerir otro ciclo de tratamiento.

¹10 días para la doxiciclina, 14 días para la amoxicilina o la cefuroxima axetilo.

²Aunque cualquiera de los antibióticos orales de primera línea parece ser eficaz en pacientes con neuropatía craneal, se dispone solo de una experiencia limitada en pacientes con una neuropatía craneal distinta a la parálisis del facial o con fármacos distintos a la doxiciclina.

Modificado de Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1089-1134.

axetilo o la amoxicilina-clavulanato potásico porque estos antimicrobianos son generalmente eficaces en ambos tipos de infecciones.

En las primeras 24 h después del comienzo del tratamiento antimicrobiano, hasta un 15% de los pacientes tratados por eritema migratorio experimenta una reacción de tipo de Jarisch-Herxheimer caracterizada por un aumento del tamaño o intensidad del eritema en la lesión cutánea y unos síntomas sistémicos más intensos de infección de tipo viral. La fiebre, en caso de que exista, debe resolverse en 48 h y la lesión cutánea debe resolverse en 7-14 días. Otros síntomas, como cansancio o artralgia, tienden a mejorar, pero no de modo invariable se resuelven en este período de tiempo, y duran más de 3 meses en un cuarto de los pacientes. Ampliar el curso de tratamiento inicial no da lugar a un alivio más rápido de los síntomas. La antibioterapia oral también se usa como tratamiento de primera línea para otras manifestaciones cutáneas de la enfermedad de Lyme mencionadas en otras partes de este capítulo y como abordaje inicial de la artritis de Lyme.

El fármaco parenteral de elección para la enfermedad de Lyme es la ceftriaxona porque es muy activo frente a las borrelias de Lyme *in vitro*, atraviesa bien la barrera hematoencefálica y tiene una larga semivida sérica, lo que proporciona la comodidad de una administración diaria. Los antibióticos alternativos de administración parenteral son la cefotaxima y la penicilina intravenosa. Se recomienda el tratamiento antibiótico parenteral en los pacientes con enfermedad de Lyme neurológica tardía y en los que tienen enfermedad de Lyme cardíaca que son ingresados para ser monitorizados en el hospital (v. tabla 305-3). Con frecuencia se administran antibióticos parenterales a los pacientes con artritis de Lyme que no han respondido a uno o más ciclos de tratamiento antibiótico oral.

En EE. UU. la terapia parenteral se ha preferido como estrategia de tratamiento en la enfermedad de Lyme neurológica temprana, especialmente en la meningitis y radiculitis, y se ha reservado el tratamiento oral para los pacientes con parálisis del séptimo par craneal no complicada. Los estudios realizados en Europa, no obstante, han aportado datos convincentes de que la doxiciclina oral es tan eficaz como la ceftriaxona para cualquiera de las manifestaciones primarias de la enfermedad de Lyme neurológica temprana y este fármaco se utiliza cada vez más para esta indicación en EE. UU. Se han empleado de modo satisfactorio otros antibióticos orales, como amoxicilina, para el tratamiento de pacientes con parálisis no complicada del facial, pero los datos publicados sobre la eficacia son mucho más limitados en relación con estos fármacos. Los datos disponibles indican que la parálisis del nervio facial remite, con o sin antibioterapia, y que la velocidad de recuperación no es mayor con antibióticos. En consecuencia, la principal razón de tratar a estos pacientes es evitar ulteriores complicaciones, especialmente artritis de Lyme.

La presencia de papiledema o de parálisis del sexto par craneal puede indicar la presencia de un aumento de la presión craneal en pacientes con enfermedad de Lyme neurológica. Es típico que la presión elevada disminuya en respuesta al

tratamiento con antibióticos, pero puede que haya que considerar otras medidas utilizadas de modo convencional para disminuir la presión en casos individuales.

Los pacientes sintomáticos con cardiopatía de Lyme y los que tienen bloqueo cardíaco auriculoventricular de primer grado de alto grado (intervalo PR, \geq 300 ms) y bloqueo de segundo o tercer grado deben ser hospitalizados y monitorizados estrechamente (cap. 58). Puede requerirse un marcapasos cardíaco temporal. En los pacientes tratados, el bloqueo cardíaco completo se resuelve generalmente en 1 semana, y las alteraciones menores de la conducción se resuelven en 6 semanas.

La artritis de Lyme responde generalmente al tratamiento antibiótico. Los pacientes cuya artritis mejora, pero no termina de resolverse después de un ciclo inicial de tratamiento oral pueden ser vueltos a tratar con un segundo ciclo de antibióticos orales, y se reserva el tratamiento antibiótico parenteral para los que no presenten una respuesta clínica significativa. Sin embargo, aproximadamente el 10% de los pacientes adultos en EE. UU. no responden clínicamente al tratamiento antibiótico y se dice que tienen artritis de Lyme refractaria a los antibióticos; se ha definido esta afección como una sinovitis persistente durante al menos 2 meses después de haber completado un ciclo de ceftriaxona intravenosa (o 1 mes tras dos ciclos de 4 semanas de un antibiótico oral). Ya no se cree que estos pacientes estén infectados de modo activo y, por tanto, son tratados de modo habitual con antiinflamatorios no esteroideos, inyecciones intraarticulares de corticoesteroides o medicamentos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad durante 6-12 meses.¹⁶ También se ha utilizado de modo satisfactorio la sinoviectomía artroscópica en pacientes con esta afección.

Las pacientes embarazadas con enfermedad de Lyme son tratadas por lo general de modo similar a como lo son las pacientes no embarazadas, con la excepción de que se ha considerado la doxiciclina como relativamente contraindicada. No hay datos publicados que apoyen de modo convincente la existencia de un síndrome congénito de enfermedad de Lyme.

Síntomas y síndrome posterior a la enfermedad de Lyme

El desenlace del tratamiento en la mayoría de los pacientes con eritema migratorio es excelente. Sin embargo, los estudios muestran que cuando se les pregunta a los pacientes pasados 6 o más meses después del tratamiento del eritema migratorio, aproximadamente del 10% de ellos señalan síntomas puramente subjetivos, como cansancio y dolor musculoesquelético.¹⁷ Estos síntomas subjetivos son típicamente leves y pueden aumentar y disminuir en intensidad. Se dice que los pacientes con estas manifestaciones presentan síntomas o síndrome posterior a la enfermedad de Lyme, dependiendo de la duración e intensidad de los síntomas, cuya causa se desconoce actualmente. Las evaluaciones microbiológicas cuidadosas no han hallado evidencias de infección persistente por *B. burgdorferi* o de coinfección con un segundo patógeno transmitido por *Ixodes*. En pacientes con síntomas persistentes atribuidos a la enfermedad de Lyme, el tratamiento antibiótico a largo plazo no ha demostrado tener efectos beneficiosos adicionales sobre la calidad de vida relacionada con la salud, más allá de los demostrados con el tratamiento a más corto plazo.¹⁸ Además, el retratamiento no proporciona un beneficio medible o el beneficio aportado es tan escaso o ambiguo que queda superado por los riesgos asociados a la antibioterapia. Por consiguiente, en tales pacientes se recomienda tratamiento sintomático.

Enfermedad de Lyme crónica

Está mal definido el término *enfermedad de Lyme crónica*, pero se utiliza ampliamente. En Europa se ha utilizado para hacer referencia a las manifestaciones objetivas que la mayoría de las autoridades prefieren denominar enfermedad de Lyme tardía. Otros han utilizado el término para referirse a los pacientes con manifestaciones subjetivas de la enfermedad post-Lyme. Lo más frecuente es utilizar el término *enfermedad de Lyme crónica* como diagnóstico en pacientes con dolor persistente, manifestaciones neurocognitivas o cansancio, sin datos clínicos o serológicos objetivos de infección pasada o presente por *B. burgdorferi*. En este empleo, el término es una denominación inapropiada y se ha convertido en el último de una serie de síndromes postulados que intentan atribuir síntomas sin explicación médica a infecciones particulares.¹⁸

Coinfecciones

Las garrapatas *Ixodes* pueden estar coinfectadas y transmitir junto con la borrelia de Lyme otros patógenos tales como *A. phagocytophilum*, *B. microti* (la principal causa de babesiosis) y un virus de encefalitis transmitido por garrapatas. La probabilidad de coinfección depende de la especie particular de garrapata *Ixodes* y del área geográfica. Así, las picaduras por garrapatas *I. scapularis* en ciertas áreas pueden llevar al desarrollo de la enfermedad de Lyme, anaplasmosis granulocítica humana o babesiosis como infección aislada o, menos frecuentemente, como coinfección. Además, esta especie de garrapata puede transmitir el subtipo viral de la garrapata del ciervo del virus Powassan, una especie de *Ehrlichia* denominada *Ehrlichia muris eauclairensis* y *Borrelia miyamotoi*.¹⁹ En Europa, la coinfección más común es la de enfermedad de Lyme con infección por el virus de encefalitis vehiculado por garrapatas.

Debe considerarse la coinfección en pacientes de áreas geográficas endémicas de estos patógenos que tienen síntomas iniciales más intensos que los que se observan comúnmente en la enfermedad de Lyme sola. En tal situación, la coin-

fección debe considerarse especialmente en casos de fiebre alta durante más de 48 h a pesar de un tratamiento antibiótico apropiado para la enfermedad de Lyme, los que padecen fiebre recurrente o los que tienen una leucopenia, trombocitopenia o anemia inexplicadas. También debe plantearse cuando la lesión cutánea del eritema migratorio se haya resuelto, pero no haya habido mejoría o se haya producido un empeoramiento de síntomas similares a los de una infección viral.

Reinfección

No parece que los pacientes tratados por enfermedad de Lyme temprana desarrollen una respuesta inmunitaria que sea adecuada para proteger frente a la reinfección con una cepa diferente de *B. burgdorferi*. Por consiguiente, los pacientes con eritema migratorio pueden reinfectarse en una localización cutánea diferente si son picados por otra garrapata infectada. Está bien documentada la reinfección solamente en pacientes que fueron tratados por infección temprana (casi siempre eritema migratorio), pero no después de las manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme, como la artritis de Lyme. Parece que las manifestaciones clínicas de la reinfección son similares a las de la infección primaria.

PREVENCIÓN

Puede prevenirse la enfermedad de Lyme evitando los ambientes infestados por garrapatas y cubriendo la piel descubierta, así como empleando repelentes de las garrapatas y ropa apropiada cuando se esté en dichos ambientes. Se puede reducir la densidad de garrapatas alrededor de las residencias individuales eliminando la hojarasca, colocando virutas de madera en donde el césped colinda con el bosque y construyendo vallas para mantener alejados a los ciervos. La aplicación de acaricidas en las zonas residenciales puede reducir el número de garrapatas, pero no necesariamente hasta el punto de aminorar la exposición a los ácaros o la enfermedad humana.²⁰ Se ha demostrado que bañarse en las 2 h siguientes a la exposición a garrapatas disminuye el riesgo de la enfermedad de Lyme. Se recomienda realizar inspecciones diariamente (incluido el cuero cabelludo) para eliminar las garrapatas adheridas, dado el período de gracia entre la fijación de la garrapata y la transmisión de *B. burgdorferi*. Se lleva a cabo la eliminación sujetando la garrapata lo más próximo posible a las partes bucales con unas pinzas y tirando con suavidad. Los estudios clínicos han demostrado que, sin otro tipo de intervenciones, en más del 96% de los individuos que encuentran y eliminan la garrapata *I. scapularis* adherida no se desarrolla la enfermedad de Lyme, incluso en regiones geográficas muy endémicas. Si no se encuentra o no se elimina la garrapata, la probabilidad de la infección se aproxima a la tasa de infección en la población regional de garrapatas (por lo general, $>$ 20% de las garrapatas *I. scapularis* en estadio de ninfa están infectadas en áreas muy endémicas de los estados nororientales y del medio oeste de EE. UU.).

Los datos muestran que la quimioprofilaxis con doxiciclina puede reducir aún más la probabilidad de desarrollo de enfermedad de Lyme después de haber eliminado la garrapata *I. scapularis*. Se ha observado que una única dosis de 200 mg de doxiciclina tiene una eficacia de cerca del 90% en la prevención del eritema migratorio en la localización de la picadura.²¹ Debe considerarse la administración de una única dosis de doxiciclina en las 72 h siguientes a la eliminación de la garrapata en las personas residentes en áreas muy endémicas que se sabe han sido picadas por una garrapata *I. scapularis* ninfa o adulta que se calcula ha estado adherida durante al menos 36 h. Dada la eficacia incierta de un ciclo corto de amoxicilina en esta situación, se ha recomendado la observación en vez de la quimioprofilaxis en el caso de los individuos en los que esté contraindicada la doxiciclina. La azitromicina tópica no tiene efecto preventivo.²² En la actualidad no se dispone de vacuna para prevenir la enfermedad de Lyme en humanos.



Bibliografía de grado A

1. Torbahn G, Hofmann H, Rucker G, et al. Efficacy and safety of antibiotic therapy in early cutaneous Lyme borreliosis: a network meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018;154:1292-1303.
2. Cadavid D, Auwaerter PG, Rumbaugh J, et al. Antibiotics for the neurological complications of Lyme disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12. CD006978.
3. Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis—a systematic review. *Eur J Neurol.* 2015;22:1249-1259.
4. Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med.* 2016;374:1209-1220.
5. Hinckley AF, Meek JI, Ray JA, et al. Effectiveness of residential acaricides to prevent Lyme and other tick-borne diseases in humans. *J Infect Dis.* 2016;214:182-188.
6. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1137-1144.
7. Schwameis M, Kündig T, Huber G, et al. Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:322-329.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

FIEBRE RECURRENTE Y OTRAS INFECCIONES POR BORRELIA

WILLIAM A. PETRI, JR.

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La fiebre recurrente es una infección por bacterias del género *Borrelia*. Hay dos modos de transmisión: fiebre recurrente epidémica vehiculada por piojos y fiebre recurrente endémica vehiculada por garrapatas. La enfermedad se caracteriza por ataques recurrentes de fiebre y espiroquetemia separados por cortos períodos afebriles.¹

Organismo patógeno

Los miembros del género *Borrelia* son espiroquetas móviles que miden 0,5 μm de diámetro y 5-40 μm de longitud. Son aerófilas y requieren ácidos grasos de cadena larga para su crecimiento. La fiebre recurrente vehiculada por piojos está causada por *Borrelia recurrentis*. Los organismos de la fiebre recurrente vehiculada por garrapatas reciben su denominación atendiendo a su garrapata vector e incluyen las especies estrechamente relacionadas *Borrelia duttonii* (Viejo Mundo), *Borrelia hermsii*, *Borrelia turicatae* y *Borrelia parkeri* (Norteamérica) y *Borrelia miyamotoi* (Viejo y Nuevo Mundos).²

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre recurrente epidémica vehiculada por piojos está causada por *B. recurrentis* y se transmite de persona a persona por el piojo del cuerpo humano (*Pediculus humanus*). No hay animal reservorio. La espiroqueta vive en la hemolinfa de piojo; se transmite la infección a los humanos cuando el piojo es aplastado sobre la piel humana y las espiroquetas infecciosas penetran a través de la piel o de las membranas mucosas. Se han producido epidemias durante las hambrunas y en tiempos de guerra cuando la caída de las condiciones sanitarias favorece la transmisión de los piojos corporales. La enfermedad vehiculada por piojos sigue siendo endémica en África Central y Oriental (Etiopía, Somalia, Chad y Sudán) y en los Andes (Bolivia y Perú). También se está observando en refugiados llegados recientemente a Europa occidental.³

La fiebre recurrente endémica vehiculada por garrapatas se produce en todo el mundo y se transmite a los humanos por las garrapatas blandas *Ornithodoros*. Las garrapatas se infectan al alimentarse de roedores silvestres (como ratones, ratas, ardillas arborícolas y ardillas terrestres), que hacen las veces de reservorios naturales de los organismos. En EE. UU., la fiebre recurrente se limita a áreas húmedas montañosas del Oeste en altitudes de unos 500 a 2.500 m en donde reside la garrapata vector *Ornithodoros hermsii* en bosques de pino ponderosa y abeto Douglas. Una pista diagnóstica clave es el antecedente de dormir en cabañas rústicas infestadas de roedores en los parques nacionales del Oeste en EE. UU. En Tanzania, en donde puede ser muy elevada la infestación de los hogares por las garrapatas vectores *Ornithodoros*, la fiebre recurrente fue identificada en el 11% de niños con fiebre vistos en una clínica. En el noreste de EE. UU. la prevalencia de anticuerpos contra *Borrelia miyamotoi* es casi del 50%, equiparable a la de *Borrelia burgdorferi* (cap. 305).

BIOPATOLOGÍA

La infección por *Borrelia* comienza en la localización de la picadura del piojo o de la garrapata y se sigue de una rápida diseminación de las espiroquetas por el torrente circulatorio. Las espiroquetas son visibles en las extensiones de la sangre periférica teñidas por la tinción de Wright durante los episodios febriles iniciales y durante cada recidiva febril en la mayoría de los pacientes. La carga de espiroquetas en la sangre se correlaciona positivamente con la intensidad de los síntomas. La desaparición de las espiroquetas de la sangre se asocia con la producción de anticuerpos específicos del serotipo; se ha demostrado que los anticuerpos frente a *Borrelia* en modelos animales son el principal mecanismo de eliminación inmunitaria de la infección.

Las recidivas se asocian con variaciones antigénicas cíclicas en las proteínas mayores variables (VMP), que son abundantes proteínas de la membrana externa de la espiroqueta que portan epítomos específicos de serotipos. La variación antigénica es la consecuencia de fenómenos de recombinación que se producen entre genes VMP en sitios silentes y de expresión en plásmidos lineales. Una sola bacteria *B. hermsii* puede producir hasta 40 serotipos distintos.⁴ Dado que las espiroquetas sufren una o varias fases antigénicas durante la infección, no se ha elaborado un procedimiento específico o estándar para el serodiagnóstico de rutina de la fiebre recidivante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un comienzo abrupto de fiebre (temperatura, > 39 °C en la mayoría de los pacientes), cefalea, mialgia y escalofríos con tiritona caracteriza el comienzo de la enfermedad. Son

manifestaciones menos frecuentes la tos, náuseas, vómitos y fatiga. Los signos incluyen fiebre, taquicardia, letargo o confusión, inyección conjuntival y epistaxis. La hepatoesplenomegalia, ictericia y con frecuencia una erupción petequeal en el tronco son signos comunes en la fiebre recurrente vehiculada por piojos. Puede haber hallazgos neurológicos, como meningitis, meningoencefalitis y parálisis facial, aunque estas entidades son más comunes en la fiebre recurrente transmitida por garrapatas. La enfermedad vehiculada por piojos sin tratar dura 6 días, y las recidivas se producen una vez después de un período afebril de 9 días. La enfermedad inicial de fiebre recurrente vehiculada por garrapatas dura unos 4 días sin tratamiento antibiótico, con un promedio de dos recidivas (cada una de ellas después de un período afebril de 10 días como promedio) antes de que se establezca el diagnóstico.⁵

Borrelia miyamotoi produce un cuadro con fiebre alta, escalofríos, cefalea intensa y mialgia o artralgia. Son frecuentes las concentraciones elevadas de enzimas hepáticas, neutropenia y trombocitopenia.⁶ La fiebre recurrente en el embarazo puede causar daño placentario y retraso del crecimiento intrauterino, que da lugar a aborto en un tercio de las pacientes. La infección neonatal, tanto en las formas vehiculadas por garrapatas como por piojos, se acompaña de ictericia, hepatoesplenomegalia y con frecuencia sepsis y hemorragia. En los niños son también signos comunes la fiebre y la hepatoesplenomegalia. También se han encontrado en pacientes inmunodeprimidos.

DIAGNÓSTICO

Se debe considerar el diagnóstico en los pacientes con fiebre que vuelven de una estancia en cabañas en áreas montañosas y de gran altitud en la parte occidental de EE. UU.⁷ Solo unos pocos pacientes recuerdan la exposición a la garrapata porque *O. hermsii* se alimenta por la noche, tiene una picadura indolora y permanece unida durante solo 15 min. Internacionalmente, la fiebre recurrente puede ocurrir esporádicamente allá donde los hogares estén infectados por garrapatas *Ornithodoros*, así como en epidemias en el caso de la enfermedad vehiculada por piojos.

Dado que la cifra de organismos en sangre es extraordinariamente elevada, el diagnóstico se efectúa con gran frecuencia por visualización directa del organismo en una extensión de sangre (fig. 306-1), aunque también puede efectuarse el diagnóstico con la reacción en cadena de la polimerasa y pruebas serodiagnósticas. Solo el 16% de los pacientes son seropositivos para *B. miyamotoi*, aunque la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa es altamente sensible y específica para ella.⁸ Se puede demostrar la presencia de espiroquetas en extensiones de sangre periférica obtenidas durante los episodios febriles en el 70% de los pacientes. Puede obtenerse una mayor sensibilidad por el examen de una preparación de la capa leucocítica de la sangre periférica. Dada su locomoción característica, se pueden detectar fácilmente las espiroquetas por visualización directa de extensiones gruesas de sangre a microscopía de bajo aumento. El cultivo de los organismos requiere un medio especial y no es práctico en el marco de un laboratorio clínico. El recuento leucocítico es generalmente normal, pero los recuentos plaquetarios menores de 50.000/ μl se dan en hasta el 90% de los casos de enfermedad vehiculada por piojos. Con frecuencia están prolongados los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada. En la enfermedad vehiculada por piojos es frecuente una elevación de los resultados de las pruebas de función hepática (concentraciones de aminotransferasa sérica y bilirrubina) y de nitrógeno ureico en sangre. El análisis de orina puede poner de manifiesto proteinuria y hematuria microscópica. El examen del líquido cefalorraquídeo puede mostrar una pleocitosis linfocítica y también se puede visualizar directamente las espiroquetas.

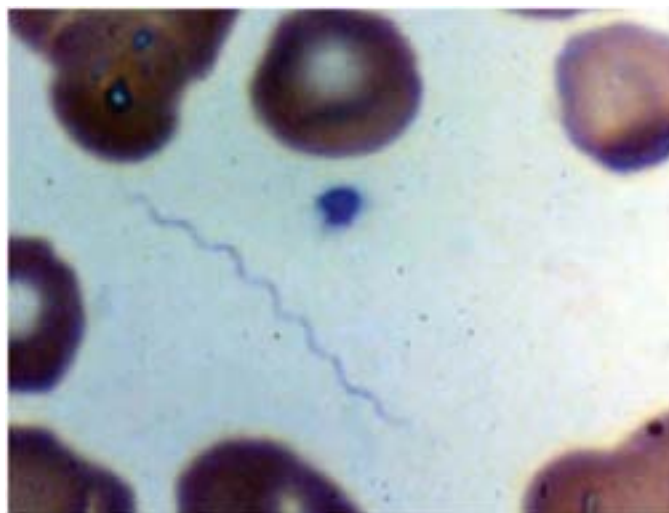


FIGURA 306-1. Se observa una espiroqueta en un frotis de sangre con tinción de Wright de un paciente con fiebre recurrente.

TRATAMIENTO

Tto

Por lo general, *Borrelia* es muy sensible a los antibióticos, lo que ha llevado a formular recomendaciones para tratamientos con dosis únicas. Aunque pueda ser suficiente, especialmente en el caso de la enfermedad vehiculada por piojos, trabajos recientes sugieren que pueden producirse infecciones silentes residuales y que es mejor proceder a tratamientos más prolongados. En cuanto a la infección recurrente vehiculada por garrapatas, el tratamiento debe extenderse a 7 días para reducir el riesgo de infección persistente. La tetraciclina, doxiciclina, ceftriaxona y eritromicina son antibióticos eficaces. No debe utilizarse la eritromicina en mujeres embarazadas y en niños menores de 7 años de edad (en los que las tetraciclinas pueden producir discromía de los dientes permanentes). Se ha descrito que el tratamiento con penicilina elimina la espiroquetemia más lentamente que la tetraciclina.

La reacción de Jarisch-Herxheimer (caracterizada típicamente por una elevación de la temperatura corporal de 1 °C, elevación de la presión arterial seguida de una caída, y leucopenia transitoria) se produce 2-3 h después del tratamiento en muchos pacientes con enfermedad vehiculada por piojos, menos frecuentemente en la enfermedad vehiculada por garrapatas, y debe ser anticipada y tratada con medidas de soporte. Rara vez se producen muertes como consecuencia de shock por reacción de Jarisch-Herxheimer. Se ha asociado la reacción de Jarisch-Herxheimer con una fagocitosis acelerada de espiroquetas por los neutrófilos y unas elevaciones transitorias en el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleucina (IL) 6, IL-8 e IL-10. En algunos pacientes con fiebre recurrente vehiculada por piojos, los anticuerpos frente al TNF- α han sido eficaces como prevención.

PREVENCIÓN

La prevención de la fiebre recurrente vehiculada por piojos gira consiste en mejorar las condiciones higiénicas, despiojar las áreas afectadas y tratar con antibióticos a los pacientes y a sus contactos estrechos. Puede prevenirse la fiebre recurrente vehiculada por garrapatas reduciendo el riesgo de contacto con roedores y garrapatas, que incluye la reparación de los defectos estructurales en las cabañas y otras residencias, de modo que no puedan anidar los roedores en ellas o en sus alrededores. La detección selectiva de picaduras de garrapata y la profilaxis con doxiciclina en áreas altamente endémicas se han demostrado prácticas, seguras y eficaces para prevenir la fiebre recurrente transmitida por garrapatas.

PRONÓSTICO

Se han descrito epidemias de fiebre recurrente vehiculada por piojos, con unas tasas de mortalidad próximas al 40%; hasta el 5% de la mortalidad se relaciona con reacciones de Jarisch-Herxheimer inducidas por el tratamiento. La mortalidad por la enfermedad vehiculada por garrapatas es menor del 5%. Las autopsias de pacientes con enfermedad vehiculada por piojos han documentado hemorragia intracraneal, edema cerebral, bronconeumonía, necrosis hepática e infartos esplénicos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

307

LEPTOSPIROSIS

SHERIF ZAKI Y WUN-JU SHIEH

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica causada por espiroquetas patógenas del género *Leptospira*. Presenta distribución mundial y mayor prevalencia en países tropicales en desarrollo. Las leptospirosis infectan con frecuencia a mamíferos salvajes y domésticos. El ser humano se infecta por contacto directo con animales infectados o indirectamente por contacto con aguas y suelos contaminados con orina de animales infectados. La gravedad de la enfermedad oscila entre manifestaciones leves y de resolución espontánea hasta trastornos graves y potencialmente mortales, entre ellos hemorragia pulmonar masiva y enfermedad de Weil (triada integrada por ictericia, insuficiencia renal aguda y hemorragia).¹

Organismo patógeno

Las leptospirosis son espiroquetas finas, en espiral y altamente móviles, del género *Leptospira* y la familia Leptospiraceae. Miden de 6 a 20 μ m de largo y 0,1 μ m de diámetro. Uno o ambos extremos de la espiroqueta suelen estar doblados en forma de gancho. Son microorganismos aerobios obligados, que sobreviven varias semanas en el medioambiente. El género *Leptospira* se clasifica actualmente desde el punto de vista genético en 10 especies patógenas (*L. interrogans*, *L. kirschneri*, *L. borgpetersenii*, *L. santarosai*, *L. noguchii*, *L. weilii*, *L. alexanderi*, *L. alstoni*, *L. kmetzi*, *L. mayottensis*), cinco especies intermedias u oportunistas (*L. inadai*, *L. broomii*, *L. fainei*, *L. wolffii*, *L. licerasiae*) y siete especies no patógenas. Por otro lado, las leptospirosis patógenas se clasifican en más de 25 serogrupos y 250 variantes séricas (serovariedades) que se diferencian por distribución geográfica y especificidad del huésped, lo cual constituye una información útil en caso de brotes y para otros estudios epidemiológicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que se producen cada año más de 350.000 casos de leptospirosis en el mundo, aunque, en general, se notifican menos de los que realmente ocurren. En EE. UU. es una enfermedad de declaración obligatoria a nivel nacional. El National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) comenzó a recibir notificaciones de casos de leptospirosis en 2014. En los primeros 2 años de notificación combinados (2014 y 2015), el recuento total de casos de leptospirosis fue de 203, correspondientes a 17 estados, jurisdicciones y territorios, con 114 casos en Puerto Rico, 45 en Hawái y 11 en Guam.² La mayoría de las infecciones son leves y remiten de manera espontánea, aunque la letalidad en los casos notificados llega al 10%. En áreas endémicas, hasta un 20-30% de los casos de fiebre aguda no diagnosticada podrían deberse a leptospirosis,³ y la seroprevalencia oscila entre el 5 y el 15%. La leptospirosis afecta predominantemente a personas que trabajan al aire libre o con animales, o que toman parte en actividades de recreo que implican contacto con agua o tierra, como natación, navegación o jardinería. Después de inundaciones, lluvias intensas y otras catástrofes naturales, cualquier persona que haya estado en contacto con el agua de lluvia o con aguas dulces o suelos contaminados está expuesta al riesgo de infección. Los principales grupos de riesgo son los residentes en zonas depauperadas, los campesinos que practican agricultura de subsistencia y las personas que trabajan con animales, debido a la exposición a roedores y otros animales, salvajes y domésticos, que actúan como reservorios. Tanto en áreas de clima templado como tropical, los habitantes más pobres de las áreas urbanas representan una población de riesgo no suficientemente reconocida. El ser humano es considerado huésped accidental; aunque infrecuente, se ha referido transmisión de persona a persona por infección transplacentaria y lactancia materna.

BIOPATOLOGÍA

Las leptospirosis pueden penetrar directamente a través de abrasiones de piel y membranas mucosas y propagarse por vía hematológica hasta los órganos diana. La enfermedad clásica es bifásica, con una primera etapa caracterizada por leptospiremia y una segunda fase de eliminación del microorganismo por parte de anticuerpos aglutinantes y con respuesta asociada del huésped en potencia inmunopatológica.⁴ Las leptospirosis persisten cierto tiempo en los órganos diana. En animales reservorios asintomáticos pueden alcanzar máximas densidades en los túbulos renales, dando lugar a excreción urinaria continua. Los signos patológicos son hemorragia pulmonar, lesión alveolar difusa, disociación hepatocelular leve o pronunciada, hepatitis portal leve, nefritis intersticial linfocitocítica, necrosis tubular renal y glomerulonefritis con hiperplasia mesangial (fig. 307-1).⁵ También son posibles hemorragias en otros órganos, miocarditis multifocal, miositis y hemofagocitosis. Mediante inmunohistoquímica o tinciones de plata (fig. 307-2) es posible visualizar las leptospirosis dentro del intersticio renal, del parénquima hepático y de los sinusoides, y de las paredes de vasos sanguíneos pulmonares pequeños, medianos y grandes.

La penetración de la leptospira en los tejidos se ve facilitada por cierto movimiento de excavación y por la secreción de enzimas, entre ellas colagenasa y esfingomielinasa. Las proteínas de las leptospirosis interactúan directamente con componentes de la matriz extracelular del huésped, como colágeno, fibronectina y laminina. Las leptospirosis son resistentes a la vía alternativa de la lisis mediada por complemento y pueden unirse al factor H inhibitor del complemento. Los lipopolisacáridos y lipopéptidos de la leptospira poseen una baja capacidad endotóxica, aunque activan la respuesta inmunitaria innata a través de la señalización del receptor de tipo *tol* 2 (TLR) 2 y se piensa que generan una respuesta de citocinas.⁶ Se considera que la inmunidad es fundamentalmente humoral y específica de cada serotipo. Los complejos inmunitarios circulantes contribuyen a la afectación renal y a la disfunción endotelial. Durante la infección se produce expansión de linfocitos T $\gamma\delta$. Las leptospirosis activan también directamente el paso de plasminógeno a plasmina, la principal enzima del sistema fibrinolítico, lo que favorece la hemorragia. Estudios genómicos de especies de *Leptospira* patógenas intermedias o saprofitas han puesto de manifiesto un genoma relativamente grande, que contiene genes implicados en la supervivencia en el medio, la quimiotaxis y la motilidad y que posiblemente intervienen en la patogenicidad. Poco se sabe sobre los factores genéticos de riesgo, si bien el alelo HLA-DQ6 se asocia a mayor propensión a la infección.

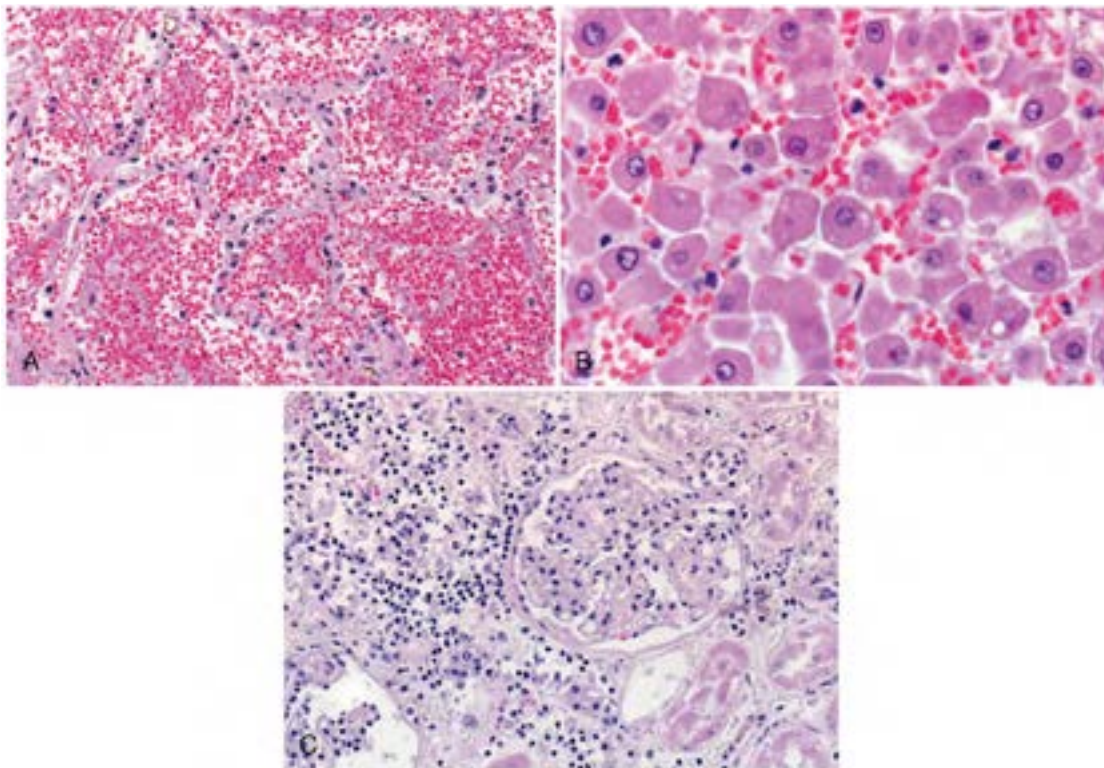


FIGURA 307-1. Rasgos patológicos de la leptospirosis grave. A. Hemorragia pulmonar. B. Disociación hepatocelular. C. Nefritis intersticial.

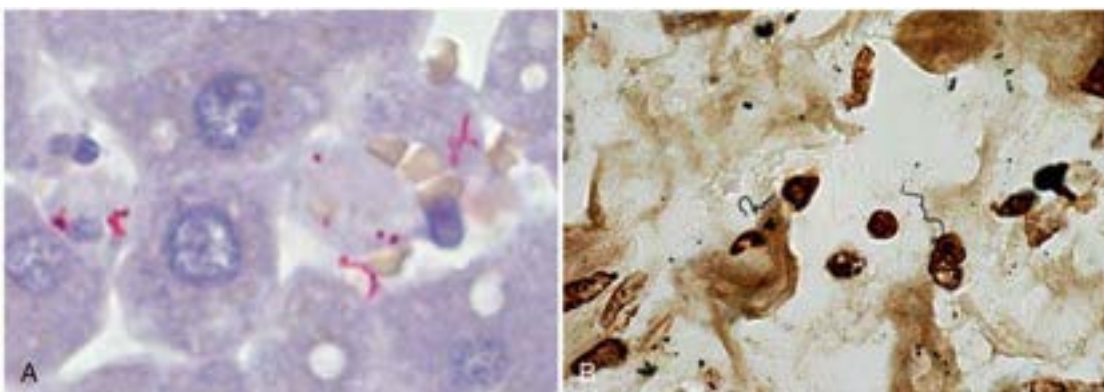


FIGURA 307-2. *Leptospira* en el hígado. Obsérvese la naturaleza espiral de las espiroquetas. A. Inmunohistoquímica que muestra tinción de espiroquetas y tinción granular del antígeno. B. Tinción de plata de Warthin-Starry que muestra espiroquetas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación suele ser de 7 a 12 días (intervalo, 2-30 días). Durante la fase temprana de la enfermedad (primeros 3-7 días), la mayoría de los pacientes presentan fiebre elevada (38-40 °C) y mialgia. Se registran asimismo tos, náuseas y vómitos, diarrea, cefalea, fotofobia y erupción cutánea. La hemorragia conjuntival es un síntoma característico (fig. 307-3), aunque solo se observa en un tercio de los pacientes hacia el final de la fase temprana de la enfermedad. La mialgia es a veces intensa y afecta con mayor frecuencia a la musculatura de la pantorrilla y de la región lumbar, con elevación de la creatina fosfoquinasa. Las mialgias abdominales o cervicales intensas se asemejan a la rigidez de nuca o al abdomen agudo, respectivamente. La erupción aparece en el 10-20% de los pacientes y puede ser de tipo urticaria, maculopapular o de tipo púrpura, con distribución pretibial y troncal característica. También se producen hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. La resolución de los síntomas coincide con la presencia de anticuerpos aglutinantes inmunoglobulina (Ig) M y reducción de la leptospiremia. Al ser una enfermedad bifásica típica, la fiebre puede reaparecer 3 o 4 días después de la remisión. En esta fase tardía, a menudo se presenta cefalea intensa, asociada a fotofobia, signos meníngeos y pleocitosis de líquido cefalorraquídeo (LCR).

La enfermedad grave se desarrolla gradualmente desde su presentación inicial durante la leptospirosis de fase tardía y determina una mortalidad del 10 al 50%. Las manifestaciones potencialmente mortales son insuficiencia renal, hipotensión, hemorragia e insuficiencia respiratoria. En el 5-10% de los pacientes se produce ictericia, y las concentraciones de bilirrubina sérica son a veces elevadas, de entre 40 y 80 mg/dl, con



FIGURA 307-3. Sufusión conjuntival en un paciente con leptospirosis grave. La sufusión conjuntival es un signo característico de leptospirosis y se observa mejor a lo largo del borde palpebral superior derecho, por encima de la hemorragia subconjuntival. (Por cortesía de Antonio Seguro y Paulo Marotto, Hospital Emílio Ribas y Universidade de São Paulo.)

incrementos solo moderados y menores que los de las concentraciones de transaminasas y fosfatasa alcalina, respectivamente. La leptospirosis puede presentarse como colecistitis aguda. Habitualmente no se observan secuelas hepáticas a largo plazo. Los síntomas renales característicos son insuficiencia renal hipopotasémica no oligúrica y deterioro de la reabsorción tubular del sodio. La pérdida de volumen da lugar a insuficiencia renal oligúrica y necrosis tubular aguda, registrándose insuficiencia renal en alrededor de la

mitad de los casos graves. En el análisis de orina se detectan con frecuencia proteinuria, leucocitos, hematuria y cilindros hialinos granulares.

Los síntomas pulmonares son tos, disnea y hemoptisis. La hemorragia pulmonar asociada a leptospirosis y el síndrome de dificultad respiratoria aguda son considerados actualmente como presentaciones clínicas frecuentes.⁷ Los hallazgos radiográficos más comunes en pacientes con leptospirosis causante de hemorragia alveolar difusa son opacidades en vidrio esmerilado, nódulos del espacio aéreo, nódulos en vidrio esmerilado y consolidaciones.⁸ Es posible que se detecten anomalías de la conducción cardíaca, que tienden a ser inespecíficas en la enfermedad leve. El bloqueo auriculoventricular de primer grado y rasgos de pericarditis son las manifestaciones más frecuentes en la enfermedad grave. También se registran arritmias que incluyen fibrilación ventricular.

La trombocitopenia es una complicación frecuente en la leptospirosis, que se ha indicado que puede estar presente en más de la mitad de los pacientes en el momento del ingreso hospitalario. La enfermedad prolongada y la lesión renal aguda son factores de riesgo de trombocitopenia. Es característico que los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial sean normales o se muestren solo ligeramente elevados. Se observan petequias, hemorragia conjuntival y púrpura, además de manifestaciones hemorrágicas más graves.

La meningitis aséptica es la manifestación neurológica más frecuente. El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede presentar pleocitosis con predominio neutrofílico en la enfermedad temprana, seguido de predominio linfocítico más adelante. Los valores de glucosa son en general normales y la presión de LCR puede estar elevada. Menos frecuentes son la hemorragia intracerebral, la encefalitis, la mielitis y la neuropatía periférica. Se considera que la leptospirosis ocular, con uveítis crónica, se debe en primer lugar a un mecanismo inmunopatógeno y se produce tarde en el transcurso de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Son pocos los signos clínicos característicos de la leptospirosis en estadio temprano, y la infección grave puede manifestarse en forma de enfermedad de Weil que se caracteriza por insuficiencia hepatorenal. Las pruebas de referencia requieren laboratorios especializados, y en regiones tropicales existe la necesidad de pruebas sencillas e inmediatas. Los cultivos y las pruebas serológicas pueden dar como resultado falsos negativos.

El cultivo del microorganismo requiere medios específicos (Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris [EMJH]) o medio de Fletcher, siendo a menudo necesarias más de 4 semanas de observación al microscopio de campo oscuro. Los cultivos muestran en general baja sensibilidad, obteniéndose los mejores resultados a partir de sangre periférica en los días 1 a 4 de enfermedad aguda; la orina puede ser positiva durante 10 días. También se puede recurrir a la observación mediante microscopía directa de campo oscuro de las muestras clínicas, aunque la sensibilidad y la especificidad son bajas.

La prueba serológica de referencia es la prueba de microaglutinación (MAT), disponible en EE. UU. en los Centers for Disease Control and Prevention. Dicha prueba se considera positiva si los títulos en suero se multiplican por cuatro entre fase aguda y convalecencia. El diagnóstico de certeza requiere el cultivo de *Leptospira*, proporciona datos sobre serotipo y tiene una elevada especificidad, aunque menor sensibilidad. También se dispone de pruebas de inmunoanálisis de adsorción ligado a enzimas (ELISA) de IgM y de pruebas de hemoaglutinación indirecta, aprobadas por la Food and Drug Administration de EE. UU., que parecen tan eficaces como la MAT. En otros países se fabrican y utilizan «tiras reactivas» para el diagnóstico rápido de flujo lateral; no obstante, su interpretación puede no ser concluyente. Las pruebas diagnósticas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son las más sensibles en términos globales, aunque la PCR y la MAT combinadas, complementadas por pruebas de ELISA convalidadas a nivel regional, pueden ser necesarias para optimizar la sensibilidad.^{9,10} Los microorganismos presentes en los tejidos se detectan mediante tinción de plata de Warthin-Starry o inmunohistoquímica.

Diagnóstico diferencial

Como ya se ha comentado, son pocos los rasgos clínicos o analíticos que diferencian la leptospirosis de otras causas de fiebre aguda. El diagnóstico diferencial depende de otras enfermedades concurrentes en el área geográfica, sobre todo paludismo, dengue, fiebre tifoidea, melioidosis, tífus tropical o tífus de los matorrales y rickettsiosis. Otras enfermedades contempladas en el diagnóstico diferencial son gripe, hepatitis viral aguda, fiebre amarilla, meningitis viral y bacteriana, virus del Zika, virus chikungunya e infección por hantavirus. En áreas endémicas es necesario un elevado índice de sospecha. Son datos diagnósticos útiles la sufusión, el dolor muscular y la hemorragia pulmonar. La hipopotasemia, la creatina fosfocinasa alta, valores elevados de creatinina y la trombocitopenia son datos inespecíficos, que sin embargo son en ocasiones indicativos de leptospirosis.

TRATAMIENTO

Tto

Las directrices de la Organización Mundial de la Salud y la práctica clínica general se orientan al tratamiento temprano con antibióticos de los pacientes con leptospirosis. La penicilina, la doxiciclina o una cefalosporina parecen ser eficaces por igual, con la ventaja para la doxiciclina de que sirve también para tratar las infecciones por rickettsias. Cabe destacar que un reciente meta-

análisis de cinco ensayos aleatorizados concluyó que el papel de los distintos antibióticos en el tratamiento de la leptospirosis es incierto, y que la evidencia de «grado A» es insuficiente para pronunciarse en favor o en contra de su uso.¹¹ Se hacen necesarios nuevos ensayos controlados aleatorizados.

Los regímenes de tratamiento para la leptospirosis leve consisten en doxiciclina (100 mg dos veces/día por vía oral), ampicilina (500 mg cada 6 h p.o.), amoxicilina (500 mg por vía oral cada 8 h) o azitromicina (1 g, seguido de 500 mg/día durante 2 días); y para la enfermedad grave, penicilina intravenosa (i.v.) (1,5 millones de unidades cada 6 h), ceftriaxona (1 g/día), cefotaxima (1 g cada 6 h) o doxiciclina (100 mg cada 12 h i.v.). La duración del tratamiento suele ser de 7 días. La reacción de Jarisch-Herxheimer (RJH), una reacción inflamatoria febril que se produce al iniciar el tratamiento y que es el resultado de la destrucción y eliminación del microorganismo de la circulación, puede producirse en el 20% de los pacientes que reciben tratamiento con antibióticos.¹¹ Hay dos factores de riesgo que se han asociado de manera independiente al desarrollo de RJH: 1) *Leptospira interrogans* serogrupo Australis como cepa infectante, y 2) el inicio de los antibióticos menos de 3 días después del comienzo de los síntomas. En consecuencia, los pacientes deben ser sometidos a seguimiento cuando se empiezan a utilizar antibióticos.

Son esenciales el oportuno triaje de los pacientes de alto riesgo y una decidida atención de apoyo. La hipotensión ha de ser tratada y la reposición de volumen ayuda a limitar el daño renal. Los pacientes con insuficiencia renal no oligúrica e hipopotasémica pueden ser tratados mediante reposición de la volemia y de potasio. La pronta instauración de diálisis está indicada para la insuficiencia renal oligúrica, por hemofiltración continua o por diálisis peritoneal. Los electrocardiogramas en serie resultan de ayuda para el control de las arritmias. En ocasiones es necesario un tratamiento agresivo para abordar la hemorragia y la insuficiencia respiratoria.

PREVENCIÓN

Las medidas de prevención contemplan el saneamiento para evitar la exposición de la población al agua contaminada y la limitación de la contaminación del agua por los reservorios animales, tales como perros, cerdos y ganado vacuno. La vacunación está disponible para animales domésticos y ganado. El control de roedores es un aspecto importante. Se recomienda que los trabajadores sujetos a exposición ocupacional a animales o agua o suelo contaminados utilicen equipo de protección, como guantes y botas. A los viajeros que vayan a desplazarse a zonas endémicas se les debe aconsejar en relación con la exposición al agua. En EE. UU. no está disponible una vacuna para uso humano. Se han realizado ensayos de vacunas en Cuba, Rusia y China, aunque su seguridad y su eficacia son inciertas.

La profilaxis con doxiciclina (200 mg/semana por vía oral) se utiliza con profusión en personas expuestas a aguas contaminadas o a alto riesgo de leptospirosis. En relación con la reducción del riesgo de enfermedad clínica, es posible que la profilaxis dé mejores resultados en viajeros que corren alto riesgo a corto plazo que en residentes en áreas endémicas. Una sola dosis de 200 mg de doxiciclina como profilaxis puede ser eficaz para prevenir la leptospirosis en víctimas de inundaciones con heridas por laceración, tras una exposición reciente a las aguas de inundación;¹² se requieren nuevos ensayos controlados aleatorizados al respecto.

PRONÓSTICO

La mayoría de las infecciones son autolimitadas, y la mediana de letalidad entre pacientes que requieren atención médica es del orden del 2%. La leptospirosis grave se asocia a una mayor mortalidad: de alrededor del 12% en pacientes con insuficiencia renal, de en torno al 20% en pacientes con ictericia y de aproximadamente el 60% en pacientes mayores de 60 años.¹² La muerte es más frecuente durante la infección en caso de oliguria, hemorragia pulmonar o insuficiencia respiratoria. Las enfermedades oculares, como la uveítis crónica, inducen en ocasiones deficiencia visual grave.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Charan J, Saxena D, Mulla S, et al. Antibiotics for the treatment of leptospirosis: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Int J Prev Med.* 2013;4:501-510.
- A2. Schneider MC, Velasco-Hernandez J, Min KD, et al. The use of chemoprophylaxis after floods to reduce the occurrence and impact of leptospirosis outbreaks. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14:1-18.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Expert Consult (<https://expertconsult.inclking.com>).

TUBERCULOSIS

JERROLD J. ELLNER Y KAREN R. JACOBSON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad granulomatosa necrosante crónica con un singular estadio latente, causada por el bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR) *Mycobacterium tuberculosis*. En el 75-80% de los casos, la localización de la enfermedad es el pulmón, y las localizaciones extrapulmonares más habituales son ganglios linfáticos, pleura, huesos y articulaciones. La TB se transmite de persona a persona principalmente por inhalación de núcleos de gotículas infecciosos aerosolizados, procedentes de pacientes con TB pulmonar activa. La TB es la principal enfermedad infecciosa causante de muerte en el mundo, con más del 95% de los casos y el 99% de las muertes sobrevenidos en entornos con recursos limitados. La pandemia causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha llevado al resurgimiento de la TB en todo el mundo y ha originado brotes intrahospitalarios fulminantes resistentes a múltiples fármacos. Como consecuencia de ello, se ha registrado un incremento de la atención a la enfermedad como urgencia de salud pública a nivel global y de los fondos destinados a su control e investigación. Los problemas planteados por el control de la TB son agravados por la prevalencia creciente de la enfermedad farmacorresistente, que encarece los tratamientos y hace proliferar las resistencias a fármacos disponibles.¹

Organismo patógeno

La TB es causada por uno de los cuatro miembros del complejo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. orygis* o *M. bovis*. El organismo causal es un bacilo delgado, inmóvil, no formador de esporas ni productor de toxinas que puede tener aspecto arrosariado y mide de 2 a 4 mm de longitud. Es un aerobio facultativo de crecimiento lento (tiempo de duplicación, 18-24 h) que persiste intracelularmente durante periodos prolongados. En las muestras clínicas, el microorganismo se identifica como BAAR. *M. tuberculosis* se tiñe débilmente con carbol fucsina, con métodos de alcalinización (Kinyoun) o de calor (Ziehl-Neelsen). El recubrimiento céreo del microorganismo, compuesto por ácido micólico y otros lipopolisacáridos, impide la decoloración de la tinción con mezcla de ácido y alcohol.

La secuenciación del ADN de *M. tuberculosis* y las manipulaciones genéticas han proporcionado un conocimiento básico del metabolismo y la virulencia del microorganismo, sus antígenos inmunodominantes y su capacidad para sobrevivir en condiciones adversas y persistir intracelularmente. Los aislados clínicos de *M. tuberculosis* difieren en su virulencia, potencial de transmisión en humanos e interacción con el huésped (inmunopatología, inducción de citocinas del huésped, hipersensibilidad retardada). Por ejemplo, la familia hipervirulenta de la cepa Beijing sobreexpresa un glucolípido fenólico que inhibe la inmunidad innata y contribuye a la patogenicidad.

Hay seis linajes filogeográficos principales de *M. tuberculosis*, cada uno asociado a una población humana específica. Las familias difieren en la distribución geográfica y, en algunos casos, en potencial de transmisión y patogenia. La tipificación de cepas es particularmente útil en la investigación de brotes y puede realizarse mediante diversas técnicas, como el polimorfismo de la longitud de fragmentos de restricción del elemento de inserción IS 6110 o la espoliotipificación y cada vez más por secuenciación de ADN profunda. El hecho de

que múltiples casos de TB sean causados por la misma cepa y conformen un «agregado» indica que están vinculados epidemiológicamente, aunque la transmisión puede ser reciente o lejana. La secuenciación del genoma completo se ha constituido en una herramienta potente para establecer la transmisión, aun en ausencia de fuertes vínculos epidemiológicos.

La TB causada por *M. africanum* es clínicamente idéntica a la inducida por *M. tuberculosis*. *M. bovis* presenta una homología de ADN superior al 95% con respecto a *M. tuberculosis* y provoca enfermedad en humanos, ganado vacuno, ciervos, tejones y otros animales. La principal vía de transmisión de *M. tuberculosis* es de persona a persona, por aerosoles respiratorios generados al toser. Los bacilos contenidos en los pequeños núcleos de gotículas (1-5 μm de diámetro) permanecen suspendidos en el aire durante largos periodos y, una vez inhalados, pueden alcanzar las vías respiratorias, donde de uno a cinco microorganismos son suficientes para causar infección. La afectación laringea hace que el paciente sea con frecuencia muy infeccioso. Puede producirse inoculación cutánea directa («verruca del anatomista»). *M. bovis* se transmite, asimismo, por vía gastrointestinal, generalmente por ingesta de productos lácteos contaminados.

EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en 2016 se produjeron 10,4 millones de nuevos casos de TB (un 10% en personas infectadas por el VIH) y 1,7 millones de muertes (de las cuales, 374.000 se registraron en personas con infección por el VIH).² Se estima, asimismo, que el 40% de las muertes en personas con el VIH se debieron a TB. El 56% de los casos de TB se produjeron en cinco países: India, Indonesia, China, Filipinas y Pakistán. En todo el mundo, el 65% de los casos de TB se dan en hombres; la prevalencia de la enfermedad alcanza máximos en adultos jóvenes, con importantes consecuencias económicas. En todo el mundo, están cayendo tanto la incidencia de TB (con una disminución del 2% por año) como las tasas de letalidad por dicha causa. No obstante, la disminución de la incidencia de TB debería acelerarse a un 4-5% anual para alcanzar los objetivos de la *Estrategia Fin de la Tuberculosis 2020* de la OMS de reducción del 20% de la incidencia con respecto a 2015.

La infección por el VIH ejerce un profundo efecto sobre la epidemiología de la TB, al acelerar la progresión de la infección a TB activa y a enfermedad de reactivación o reinfección. El 74% de los casos de TB en infectados por el VIH se producen en el África subsahariana, llegándose a alcanzar incidencias de TB del 1% en Sudáfrica o Suazilandia.

En EE. UU., la incidencia de TB en 2017 fue de 2,8 por cada 100.000 personas, con cerca de 9.000 casos notificados (alrededor del 6% de ellos correspondían a infectados por el VIH; el 5%, a indigentes, y el 4%, a población reclusa).³ La incidencia en personas nacidas fuera del país fue 13 veces mayor a la registrada en los nacidos dentro de sus fronteras y el 69% de los nuevos casos afectaron a personas nacidas en el extranjero. Las tasas registradas fueron 30 veces superiores en personas de origen asiático que en blancos no hispanos. De los casos genotipados, el 14% parecen deberse a transmisión reciente, frente al 86% que parecen ser la reactivación de una infección previa. Los nacidos fuera de EE. UU. debieron contraer esta infección previamente en su país de origen, mientras que es más probable que los nacidos en EE. UU. contrajeran la TB cuando era más frecuente en el país. Por esta razón, en EE. UU. se asiste a un desvío de la prevalencia de TB específica por edades a los grupos de mayor edad.

El país de origen es un importante determinante, tanto del riesgo de infección tuberculosa latente como de enfermedad. En entornos de baja prevalencia, como el que se da en EE. UU., la de la infección tuberculosa latente (definida como prueba cutánea de tuberculina o ensayo de liberación de interferón [IFN] γ [IGRA] positivos, pero sin enfermedad activa) es de aproximadamente el 4%. Se estima que 13 millones de personas tienen TB latente en EE. UU.⁴ Los infectados presentan un riesgo significativamente aumentado de enfermedad en comparación con los que no lo están, riesgo por otro lado mayor en presencia de afectaciones clínicas concomitantes u otros factores, mostrados en la *tabla 308-1*. El riesgo no es homogéneo entre los grupos afectados, por ejemplo, en

TABLA 308-1 FACTORES DE RIESGO DE TUBERCULOSIS

FACTOR DE RIESGO	RIESGO AUMENTADO DE INFECCIÓN RECIENTE*	RIESGO AUMENTADO DE PROGRESIÓN DE INFECCIÓN A ENFERMEDAD	LÍMITE DE LA PCT
Contacto domiciliario de persona con TBP	X		> 5 mm
Receptores de trasplante de órgano sólido, tratamiento inmunodepresor (anti-TNF, prednisona > 15 mg/día durante > 1 mes), lesiones fibróticas en la radiografía de tórax compatibles con TB previa		X	> 5 mm
Infección por el VIH	X	X	> 5 mm
Nacido en el extranjero; usuarios de drogas por inyección; niños, adolescentes y adultos jóvenes con PCT positiva	X		> 10 mm
Residentes o trabajadores en hospitales, refugios para los sin techo, correccionales, residencias de ancianos, residencias para las personas infectadas por el VIH	X		> 10 mm
Delgadez (≥ 15%), silicosis, diabetes mellitus (sobre todo la insulino dependiente o la mal controlada), insuficiencia renal, hemodiálisis, gastrectomía, derivación yeyunoileal, carcinoma de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, linfoma, leucemia		X	> 10 mm
Sin factores de riesgo			> 15 mm

*La infección reciente *per se* aumenta el riesgo de progresión de infección a enfermedad (12,9 casos por cada 1.000 personas/año en el primer año frente a 1,6 por cada 1.000 personas/año en los 7 años siguientes). PCT, prueba cutánea de tuberculina; TB, tuberculosis; TBP, TB pulmonar; TNF, factor de necrosis tumoral; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

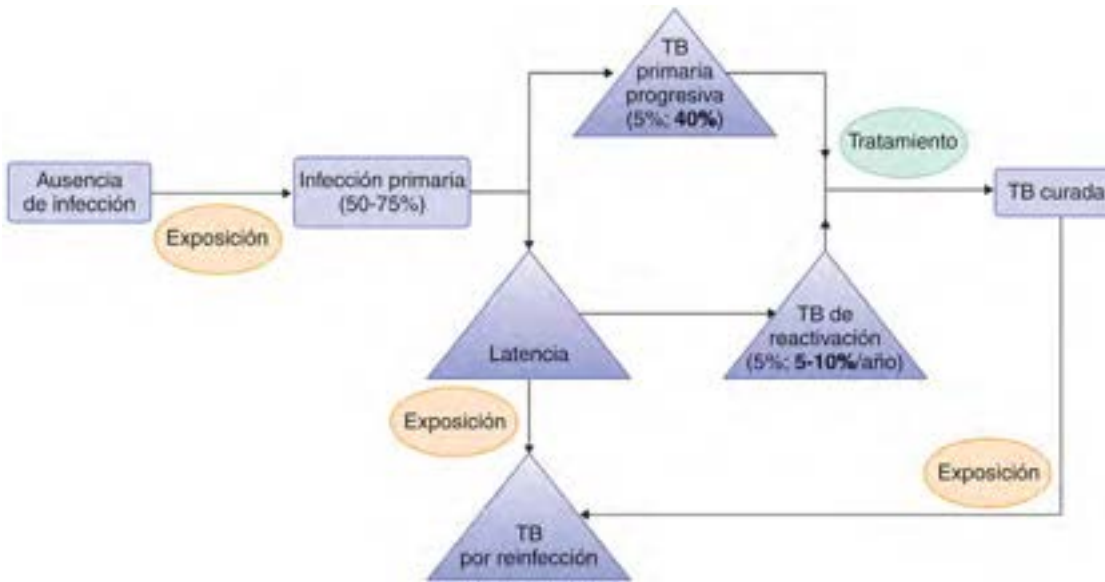


FIGURA 308-1. Evolución natural de la tuberculosis (TB). La proporción de individuos afectados se muestra entre paréntesis. Las cifras en negrita se refieren a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con inmunodepresión grave. Varios factores de riesgo médico, además del VIH, favorecen la progresión de infección por *Mycobacterium tuberculosis* a enfermedad (v. tabla 308-1).

lo relativo la inmunodepresión por el VIH o gravedad, duración y control de la diabetes. El consumo de tabaco y el alcoholismo confieren asimismo riesgo de TB, aunque menor que las afecciones enumeradas. En 2016, en EE. UU., el 16,4% de las personas con TB tenían diabetes, el 1,3% refirieron que consumían drogas intravenosas, el 6,8% refirieron que consumían drogas no inyectables y el 10% refirieron consumo excesivo de alcohol.

La TB producida por microorganismos farmacorresistentes es una amenaza continua. La TB resistente a múltiples fármacos (RMF) (causada por organismos resistentes a la isoniacida [INH] y la rifampicina) y la TB extremadamente resistente a fármacos (RMF más resistencia a las fluoroquinolonas [FQ] y un inyectable de segunda línea [la kanamicina, la amikacina o la capreomicina]) son mucho más difíciles y costosas de tratar y, en algunos casos, son incurables. En 2016, se registraron 600.000 nuevos casos de TB resistente a la rifampicina, el fármaco de primera línea más eficaz, de los cuales 49.000 presentaban TB RMF. Casi la mitad (47%) de estos casos se produjeron en India, China y Rusia. En torno al 6,2% de los casos de TB RMF son ampliamente resistentes a los fármacos. En 2016 se registraron en EE. UU. 97 casos de TB RMF y un caso de TB extremadamente resistente a los fármacos. El pronóstico de la TB resistente a los fármacos sigue siendo malo, con éxito en el tratamiento en apenas un 54% de los pacientes con TB RMF y en un 30% de los pacientes con TB ERF. Ello debe mejorar con la introducción de fármacos más activos y regímenes farmacológicos. Se observó que la mayoría de los casos de TB ERF en un área con una carga alta de TB se debían probablemente a transmisión, más que a un tratamiento inadecuado, lo cual indica que el control de la epidemia requiere un enfoque más centrado en la interrupción de la transmisión.⁶

BIOPATOLOGÍA

Típicamente, la cadena de transmisión de la TB comienza con un caso infeccioso de TB pulmonar (fig. 308-1). La contagiosidad de un paciente viene determinada por el estado de la baciloscopia del esputo (examen directo para BAAR de 3 a 4+), intensidad y frecuencia de la tos, presencia de enfermedad pulmonar cavitaria y las características del espacio físico compartido con la fuente (ventilación y recirculación de aire). Sin embargo, no todos los pacientes con TB pulmonar y un examen directo de esputo muy positivo son igualmente infecciosos, y puede haber pacientes muy transmisores, por factores del huésped, bacterianos o ambos. Solo un 50-60% de las personas con TB pulmonar y examen directo de esputo para BAAR muy positivo generan aerosoles que contienen organismos viables. Ciertas cepas de *M. tuberculosis* también son propensas a la transmisión.

En países con prevalencia tanto baja como alta, la exposición/infección se puede producir en el domicilio. Incluso en este entorno, donde la exposición puede ser intensa y prolongada, solo el 50-75% de los contactos estrechos se infectan. Las tasas más altas se han registrado en estudios en los que pruebas repetidas identifican a todos los que han experimentado cambio de negativo a positivo en la prueba cutánea de tuberculina. También se ha documentado la infección o enfermedad por *M. tuberculosis* en brotes sucesivos a breves exposiciones en centros de acogida, hospitales y prisiones. Datos recientes indican que, en entornos de alta prevalencia, la transmisión comunitaria puede ser más frecuente que la transmisión en el entorno familiar, aunque pueden no conocerse los focos locales en la comunidad. Entre las variables importantes que explican las diferencias en la transmisión figuran la virulencia del organismo, la inmunidad innata y la sensibilidad de las poblaciones expuestas (p. ej., infectados por el VIH). Factores genéticos humanos, como la expresión o regulación de los receptores de tipo toll (TLR), receptores de reconocimiento de patrones importantes para la inmunidad innata, pueden modular el riesgo y la expresión de infección (ensayo de liberación de interferón γ [IGRA] o prueba cutánea de la tuberculina) y enfermedad. La predisposición a la enfermedad se detecta a partir de defectos en los receptores de IFN- γ e interleucina (IL) 12, lo que concuerda con

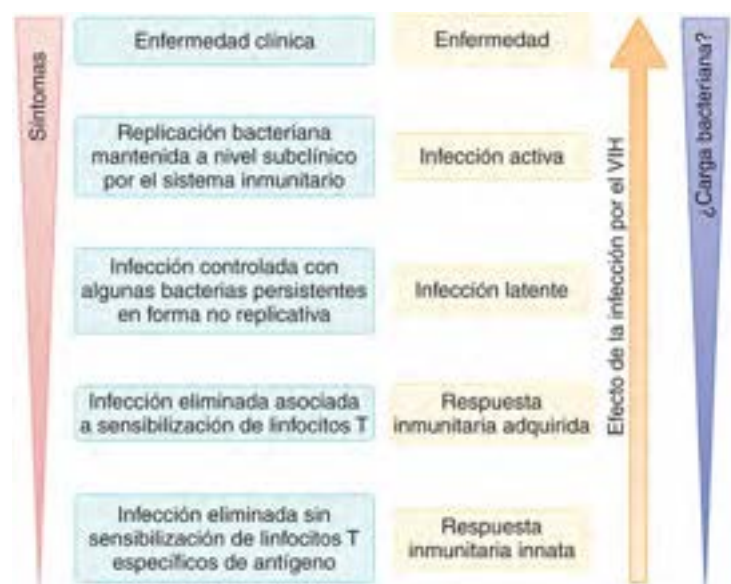


FIGURA 308-2. Espectro de la infección tuberculosa. El pronóstico de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* suele configurarse a partir de una distribución bimodal entre tuberculosis (TB) activa y TB latente, sobre la base de la presencia o ausencia de síntomas clínicos. Se ha planteado que resulta útil representar la TB latente como parte de un espectro de respuestas a la infección. Una consecuencia de este modelo es que puede haber una subpoblación dentro del grupo que actualmente se defina como afectada de TB latente, a la que debería aplicarse tratamiento preventivo. Una segunda consecuencia es que los intentos de desarrollar fármacos para el tratamiento eficaz de la TB latente pueden solaparse con la investigación de fármacos que reduzcan los tiempos de tratamiento de la TB activa. VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Tomado de Barry CE 3rd, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis. Rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:845-855, Figure 1.)

su función en la inmunidad adaptativa. Los polimorfismos que modifican la inflamación (p. ej., afectando a la leucotrieno A₄ hidrolasa) también condicionan las manifestaciones de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

En las figuras 308-1 y 308-2 se muestran dos modelos de evolución natural de la TB. Hay evidencias crecientes de que esa evolución natural conforma una continuidad más que una sucesión de entidades diferenciadas de TB latente y activa. Los biomarcadores diagnósticos que estratifican el riesgo de progresión de infección tuberculosa latente a TB activa resultarían de gran valor para dirigir las intervenciones de salud pública. Actualmente se están estudiando las firmas de ARN en la sangre del huésped como elementos predictivos de las personas que corren mayor riesgo de desarrollo de tuberculosis activa y que, por consiguiente, serán receptores preferentes de profilaxis.

El pulmón es el sitio de la mayoría de los casos de reactivación de TB. El distintivo anatomopatológico es la formación de granulomas con caseificación y células gigantes multinucleadas de Langerhans. El material caseoso encontrado en las cavidades necróticas contiene BAAR. *M. tuberculosis* se multiplica de modo exuberante en el *caseum* líquido. Inmunológicamente, el esputo expectorado contiene citocinas, así como aumentadores y reductores de la respuesta inmunitaria e inflamatoria, estos últimos de modo pre-

dominante. El lavado broncoalveolar muestra una alveolitis linfocítica con entrada de macrófagos inmaduros, que representan monocitos atraídos desde la sangre. En suma, hay una respuesta inmunitaria e inflamatoria activa pero bien regulada concomitante con una replicación bacteriana. Como consecuencia de la inflamación se produce una extensa apoptosis que podría llevar a la pérdida de las células T que responden a *M. tuberculosis*, factor que puede desempeñar un papel en el requerimiento de un tratamiento de gran duración. Esta consideración es compatible con el reciente hallazgo de áreas persistentes de inflamación (mediante PET-TC) hacia el final del tratamiento de la TB y en la propensión a la reinfección tuberculosa. En las personas infectadas por el VIH con inmunodepresión avanzada, los granulomas pueden estar escasamente formados o ausentes. El tejido pulmonar es infiltrado por células epitelioides espumosas, que son macrófagos cargados con BAAR. Ocurra o no caseificación, hay una extensa inflamación y necrosis.

La TB extrapulmonar puede afectar a cualquier órgano. La persistencia de organismos en áreas que están relativamente bien oxigenadas puede explicar las localizaciones más frecuentes de reactivación, como los vértices pulmonares, cortical del riñón y cuerpos vertebrales.

Diversas formas de TB extrapulmonar tienen una patogenia compartida: apertura de un foco tuberculoso contiguo en una cavidad serosa, una brusca reacción inflamatoria basada en hipersensibilidad retardada preexistente, fiebre, baciloscopia frecuentemente negativa del líquido exudativo y, en ocasiones, una prueba cutánea de tuberculina transitoriamente negativa. El sitio de la infección vertido puede ser antiguo o uno sembrado durante una diseminación reciente asociada a la infección primaria. Este escenario básico se da en la TB pleural, pericarditis TB, meningitis TB (el foco parameningeo se denomina «foco de Rich»), peritonitis TB y artritis TB.

La TB pleural representa una reacción de hipersensibilidad retardada *in situ* con activación de las células T colaboradoras T_H1 , citocinas abundantes, que incluyen IFN- γ y factor de necrosis tumoral (TNF) α , y apoptosis. En los individuos no infectados por el VIH los organismos son escasos, lo cual puede ser la razón por la que tiene lugar la autocuración de la TB pleural. Sin embargo, en ausencia de quimioterapia frente a la TB, hay un gran riesgo de recurrencia de TB, por lo general como TB pulmonar en el lado contralateral del derrame.

Además de la reactivación de un foco latente, puede producirse la reinfección por *M. tuberculosis* y progresar a enfermedad. Es más probable que se produzca la reinfección si el huésped está inmunodeprimido o si hay una exposición repetida o intensa. Los casos tratados de TB pulmonar también son propensos a enfermedad por reinfección, como se indicó previamente. La infección tuberculosa latente protege en más del 70% frente a la TB por reinfección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tuberculosis primaria

La mayoría de los casos de TB primaria no se reconocen clínicamente excepto por conversión de la prueba cutánea de tuberculina. Puede haber fiebre, disnea, tos no productiva y, en ocasiones, eritema nudoso. A veces hay crepitantes y sibilancias focales. Las radiografías de tórax muestran pequeñas opacidades parcheadas en los campos mediopulmonares, con frecuencia con adenopatía hilar unilateral. También se puede observar atelectasia del lóbulo pulmonar superior o medio como consecuencia de compresión bronquial por hipertrofia ganglionar o derrame pleural transitorio. Estudios con tomografía computarizada por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET-TC) muestran que la mayoría de los contactos en el domicilio con casos de TB infecciosa con prueba cutánea de tuberculina positiva presentan adenopatía mediastínica, que remite con tratamiento preventivo con INH. Los infectados y no infectados por el VIH con infección tuberculosa latente observados con esta modalidad de imagen muestran captación parenquimatosa, lo que sugiere enfermedad subclínica. En la mayoría de las personas (salvo en las inmunodeprimidas) las manifestaciones de TB primaria remiten sin tratamiento, por desarrollo de respuesta inmunitaria adaptativa. Durante el posterior período de latencia clínica pueden encontrarse pruebas de la infección primaria en forma de una pequeña cicatriz parenquimatosa calcificada en los campos mediopulmonares (complejo de Ghon), en ocasiones asociada a hallazgos similares en los ganglios de drenaje hiliares (complejo de Ranke) (fig. 308-3A). La pequeña cicatriz causada por lesiones detenidas en los vértices del pulmón se denomina foco de Simon.

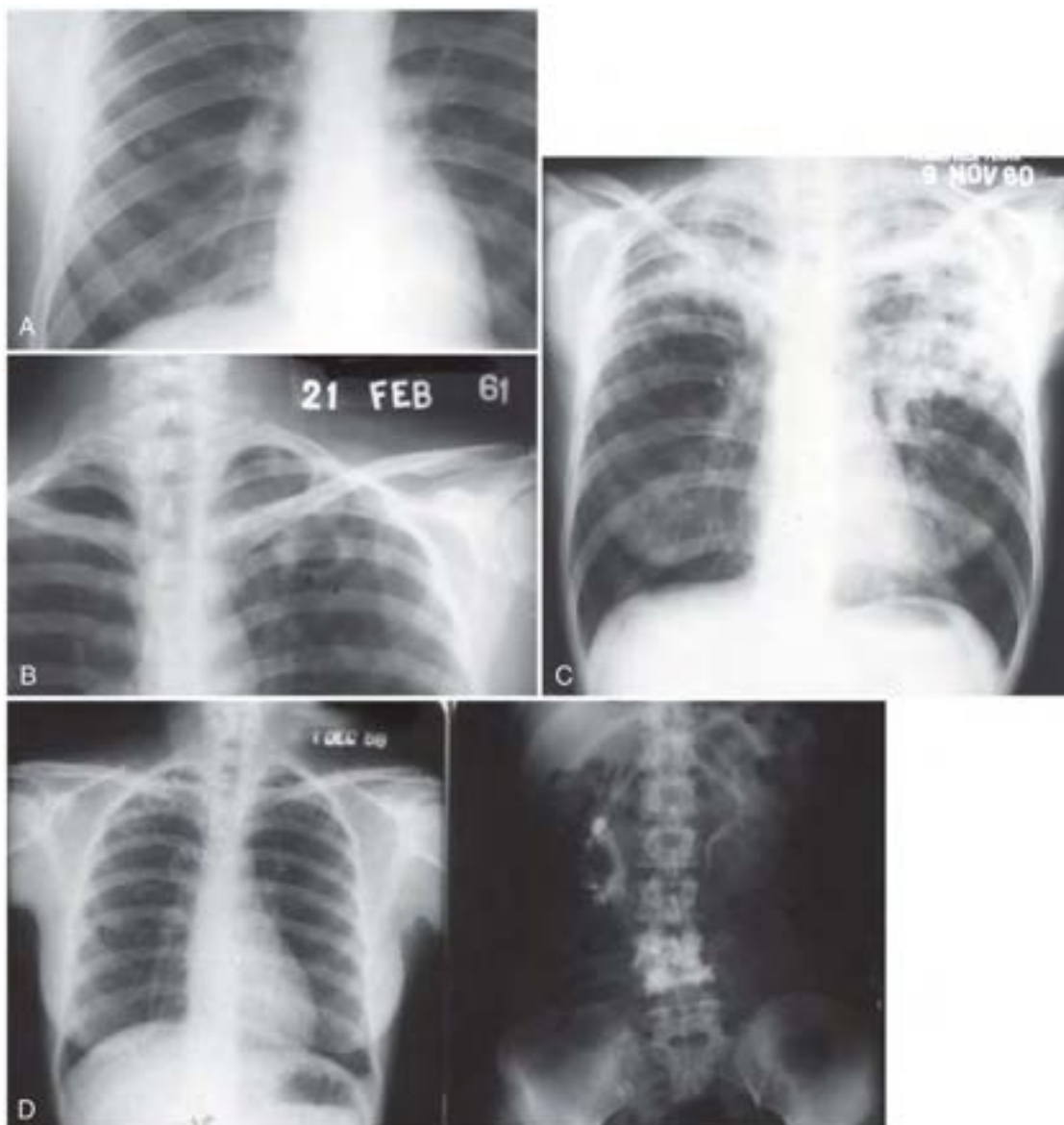


FIGURA 308-3. A. Complejo de Ghon. B. Tuberculosis pulmonar moderadamente avanzada. C. Tuberculosis pulmonar muy avanzada. D. Tuberculosis pulmonar (izquierda) y extrapulmonar (derecha). (Radiografías por cortesía de Thomas M. Daniel, MD.)

Tuberculosis primaria progresiva

La falta de desarrollo de inmunidad adaptativa es más común en niños pequeños, ancianos e inmunodeprimidos. En este contexto se desarrolla una TB primaria progresiva manifestada en forma de meningitis por TB, TB miliar o TB diseminada. La infección primaria también puede evolucionar a TB pulmonar en el año o los 2 años siguientes. En este caso la TB pulmonar suele afectar al lóbulo superior y es cavitaria, a distancia del foco infeccioso primario. Datos recientes indican que, en áreas de alta prevalencia, la mayoría de los casos de TB pulmonar corresponden a enfermedad primaria progresiva. Clínicamente, la TB primaria progresiva y la TB «posprimaria» o de reactivación son indistinguibles.

Tuberculosis de reactivación (posprimaria)

Los términos intercambiables *TB de reactivación* y *TB posprimaria* indican que la TB primaria se sigue de un período variable de por lo menos 2 años de latencia clínica, después de la cual la TB aparece y se desarrolla en el marco de la hipersensibilidad retardada/inmunidad adaptativa: la sensibilización existente a los antígenos micobacterianos contribuye de modo importante a la patogenia y las manifestaciones clínicas.

La TB pulmonar es la forma más común de la TB de reactivación. Los hallazgos clínicos típicos en la TB pulmonar constan de un comienzo insidioso de una tos productiva, sudoración nocturna, anorexia y pérdida de peso. La fiebre se halla presente en aproximadamente la mitad de los afectados. Los pacientes pueden estar asintomáticos y el diagnóstico venir sugerido solo por una radiografía de tórax obtenida por otros motivos (TB subclínica). El esputo puede ser purulento, con estrias de sangre o francamente hemoptoico. Puede haber dolor pleurítico cuando se produce inflamación subpleural. La disnea no es distintiva de la TB pulmonar, en parte porque la trombosis de los vasos limita la perfusión de las áreas inflamadas, de modo que la hipoxemia no es un rasgo clínico prominente. La exploración física puede mostrar matidez a la percusión, sonidos respiratorios anórficos de tono bajo (sonido hueco) y en ocasiones crepitaciones que pueden ser postusígenas. Las radiografías de tórax ponen de manifiesto una mayor afectación de la sugerida por la exploración física (fig. 308-3B y C). Por lo general (> 95% de los casos) las lesiones se encuentran en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores y en el segmento superior (dorsal) del lóbulo inferior. Hay progresión de opacidades parcheadas y consolidación a cavitación que refleja licuefacción y caseificación. La técnica de imagen avanzada con PET-TC muestra heterogeneidad en la actividad metabólica de diferentes lesiones en un mismo paciente (fig. 308-4), lo que puede asociarse a respuesta variable al tratamiento. En algunos casos, persiste incluso una vez alcanzada la esterilización. La rotura de lesiones, la evacuación al interior de los bronquios y la

diseminación intrabronquial pueden causar enfermedad en múltiples áreas, incluido el otro pulmón (la llamada bronconeumonía TB). A veces hay afectación de la laringe y del oído medio. Las cavidades iniciales tienen paredes delgadas, evolucionando a características cavidades de pared gruesa crónicas. El 10% de todas las cavidades tienen un nivel hidroaéreo. Puede haber derrame pleural asociado o con poca frecuencia, con la rotura de las cavidades al espacio aéreo, pionesmotórax. Si la afección es mínima, puede verse mejor en las radiografías de tórax lordóticas apicales o en la TC. Rara vez las radiografías son normales, y los síntomas acompañantes y la baciloscopia de esputo positivos pueden ser el resultado de lesiones intrabronquiales o de la rotura de un ganglio tuberculoso en los bronquios. Al curarse, la fibrosis y la contracción obliteran las cavidades pequeñas, aunque las grandes cavidades pueden persistir e incluso convertirse a largo plazo en el nido para un aspergiloma o carcinoma «de cicatriz».

En las personas inmunodeprimidas las opacidades pueden localizarse en los campos pulmonares medio e inferior y manifestarse en forma de neumonitis lobular o segmentaria de lenta resolución, atelectasias, nódulos y cavidades. En personas con el VIH, con recuento de CD4⁺ mayor de 200/μl, la TB pulmonar puede ser típica en su manifestación. Con unos recuentos de CD4⁺ menores son más comunes las anomalías en los campos pulmonares medio e inferior. Con un recuento de CD4⁺ por debajo de 100/μl, los hallazgos pueden ser bastante atípicos, con adenopatías hiliares y mediastínicas prominentes, afectación pleural, opacidades intersticiales o miliares o cualquier combinación de estas manifestaciones. Este cuadro se asemeja a la TB primaria y, de hecho, puede representar una TB primaria progresiva o enfermedad por reinfección. Las radiografías de tórax son normales en hasta el 20% de las personas con TB confirmada por cultivo, en ocasiones en presencia de una baciloscopia que muestra BAAR. En estos estratos de CD4, la TB diseminada y extrapulmonar es la regla, con o sin TB pulmonar concurrente.

Tuberculosis por reinfección

La TB por reinfección es clínicamente indistinguible de otras formas y un importante mecanismo patógeno en entornos de elevada transmisión. Un cambio documentado en la huella, secuencia o presencia de ADN en el marco de un brote, incluso entre pacientes hospitalizados en unidades de TB, puede ser la única evidencia que respalde el diagnóstico de reinfección por bacilo de la tuberculosis. En contextos de alta carga de TB, los individuos previamente tratados con éxito para la TB corren un riesgo hasta 5 veces mayor que los que no tienen antecedentes de enfermedad TB, lo que refleja la elevada frecuencia de episodios de reinfección, que constituyen una alta proporción de los casos activos.

Tuberculosis extrapulmonar

Aproximadamente el 20% de los casos de TB en poblaciones no infectadas por el VIH son extrapulmonares (fig. 308-3D). En áreas con TB endémica, la TB extrapulmonar se da con frecuencia de modo concurrente con la TB pulmonar y es más común en los niños y adultos jóvenes, en los que representa infección primaria progresiva. Por el contrario, en las áreas de baja prevalencia, la TB extrapulmonar aislada es más común y hay un cambio hacia las personas de edad avanzada que representa una TB de reactivación. La infección por el VIH se asocia con una mayor frecuencia de enfermedad extrapulmonar, incluidas las formas más graves de TB diseminada y de meningitis tuberculosa.

Tuberculosis pleural

La TB pleural se produce por extensión directa cuando un foco caseoso subpleural vierte su contenido en el espacio pleural o por siembra por vía hemática.⁷ Puede haber TB pulmonar concurrente. Su ocurrencia máxima es de 3 a 6 meses después de la infección primaria. La manifestación típica es un comienzo repentino de fiebre, dolor pleurítico y tos. En ocasiones se manifiesta insidiosamente en forma de fiebre, pérdida de peso y malestar. Si el derrame pleural es lo suficientemente grande, puede haber disnea. La exploración física muestra matidez a la percusión y disminución de los sonidos pulmonares. Por encima del área de matidez puede haber una verdadera egofonía. Las radiografías de tórax muestran generalmente derrame pleural unilateral, con mayor frecuencia en el hemitórax derecho. La afectación bilateral se da en el 10% de los casos. Los derrames pleurales pueden ser de tamaño medio, grande o rara vez masivos.

Tuberculosis miliar

La TB miliar suele tener una manifestación insidiosa que consta de fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna y escasos síntomas o signos de localización. Puede haber meningitis tuberculosa concurrente con síntomas asociados. La exploración física puede mostrar tubérculos coroides (placas elevadas de color blanco-amarillento en la exploración del fondo de ojo, presentes en el 15% de los casos), linfadenopatía y hepatomegalia. Las radiografías de tórax pueden mostrar múltiples opacidades bilaterales de pequeño tamaño, denominadas *infiltrados miliares* por su semejanza con las semillas de mijo. Los hallazgos en las radiografías torácicas iniciales son con frecuencia sutiles y pueden ser nítidos solo de modo retrospectivo después de 3 meses de seguimiento. Es de utilidad la realización de una TC o una TC de alta resolución por su mayor sensibilidad (fig. 308-5). Una variante de TB miliar es la TB miliar arreactiva que puede ocurrir en pacientes infectados por el VIH o tratados con inhibidores del TNF. En esta entidad, los hallazgos en la radiografía de tórax pueden ser incluso menos aparentes o estar

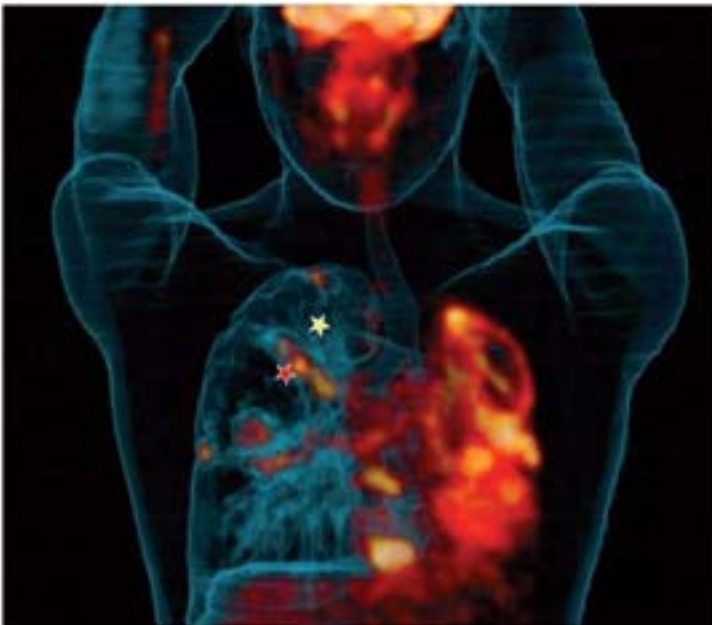


FIGURA 308-4. Tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET-TC). PET-TC con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG) de un paciente tuberculoso con enfermedad bilateral extensa y atelectasia completa del pulmón izquierdo. El pulmón derecho también presenta afectación e ilustra la variabilidad de captación en la FDG-PET entre lesiones, incluso en un mismo paciente afectado. La *estrella amarilla* señala una lesión sin captación de FDG inmediatamente adyacente a una sucesión de tres lesiones que captan el marcador con avidez (*estrella roja*). Estos diversos tipos de lesiones responden a diferentes cinéticas, lo que indica que corresponden a distintas subpoblaciones bacterianas en diversos microambientes. (Tomado de Barry CE 3rd, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis. Rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:845-855, Figure 2.)

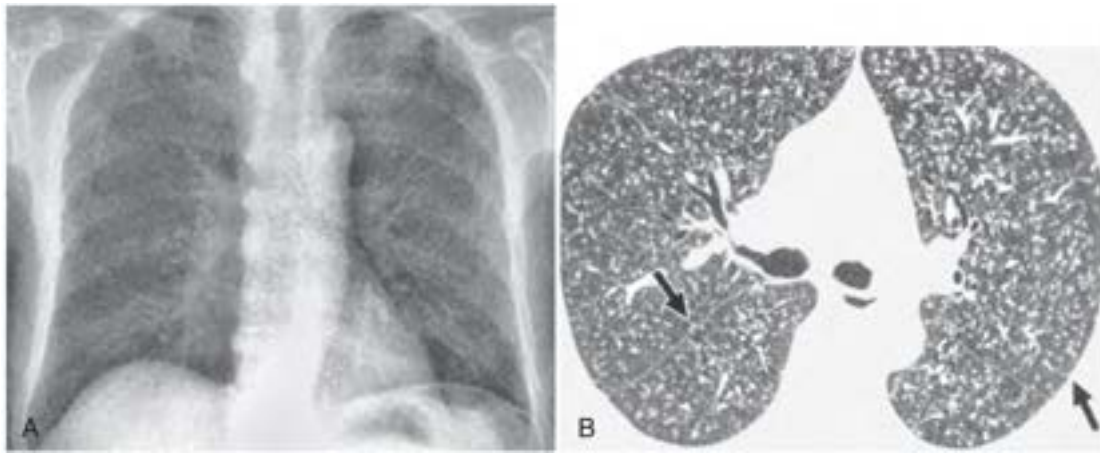


FIGURA 308-5. Tuberculosis miliar en un hombre de 70 años de edad. A. Radiografía anteroposterior de tórax que muestra unas opacidades nodulares discretas, de un tamaño de mijo uniforme con distribución regular, en ambos pulmones. B. Tomografía computarizada de alta resolución (sección de 1 mm de grosor) a nivel del bronquio lobular superior derecho que muestra unos nódulos pequeños uniformes distribuidos de modo aleatorio por ambos pulmones. Obsérvense los nódulos subpleurales y subfisurales (flechas). (Tomado de Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:834-844.)

ausentes. En infectados por el VIH con inmunodeficiencia avanzada, los hemocultivos son positivos para *M. tuberculosis* en el 20-40% de los pacientes y pueden ser la única manifestación de laboratorio de TB.

Meningitis tuberculosa

La meningitis tuberculosa suele caracterizarse por menos de 2 semanas de fiebre, cefalea y meningismo.⁸ Puede haber una disminución del nivel de conciencia, diplopía y, rara vez, hemiparesia. La exploración física muestra rigidez de nuca y, en ocasiones, neuropatía craneal (pares craneales VI, III, IV y VII, por orden de frecuencia) y signos de vías largas. Las radiografías de tórax pueden ser compatibles con TB pulmonar o TB miliar. La TC cefálica puede mostrar realce con contraste sobre las meninges basales, áreas hipodensas compatibles con infartos, hidrocefalia y, en ocasiones, lesiones inflamatorias focales (tuberculomas). La angiografía con TC puede revelar compresión de vasos o vasculitis.

Linfoadenitis tuberculosa

La linfoadenitis puede ser la única manifestación de la TB o, con mayor frecuencia, sobre todo en las personas infectadas por el VIH, puede acompañar la TB pulmonar. Los pacientes con enfermedad ganglionar aislada pueden estar afebriles. Los ganglios linfáticos supraclaviculares y de la región cervical posterior son los afectados con mayor frecuencia, y esta linfoadenitis se conoce también como escrófula. Este hecho contrasta con la escrófula de las micobacterias atípicas o *M. bovis*, observada con frecuencia en niños, en los que predomina la adenopatía en la región submandibular y cervical anterosuperior. La linfoadenitis no suele ser dolorosa, aunque pueden existir dolor en la palpación y fluctuación; la aspiración del ganglio linfático y el correspondiente hallazgo de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) es una excelente estrategia para establecer el diagnóstico.

Pericarditis tuberculosa

La pericarditis tuberculosa suele manifestarse de forma crónica, pero en ocasiones puede ser subaguda con fiebre, sudoración nocturna, dolor torácico, disnea, edema pedal y otros signos de insuficiencia cardíaca derecha.⁹ La exploración física muestra signos de afección pericárdica, insuficiencia cardíaca derecha y taponamiento (en ≈10%). La aspiración pericárdica y la biopsia son los procedimientos diagnósticos de elección. Cuando el derrame pericárdico es grande o hay taponamiento, una ventana pericárdica puede ser diagnóstica y terapéutica.

Peritonitis tuberculosa

La peritonitis tuberculosa puede acompañarse de dolor abdominal y fiebre, en ocasiones remediando un abdomen agudo. Otra posibilidad es que curse de manera insidiosa con dolor abdominal, hinchazón, sudoración nocturna y pérdida de peso. El síndrome clínico está causado por la apertura de ganglios linfáticos tuberculosos al espacio peritoneal. Suele haber ascitis exudativa a menos que la TB esté superpuesta sobre una ascitis trasudativa preexistente, como en la hepatopatía alcohólica. En la exploración física el abdomen ha sido descrito como «pastoso» porque se pueden palpar asas intestinales apelmazadas. Una variante de este síndrome es denominada tal vez de modo más acertado como *TB abdominal*. En este caso el dolor abdominal es subagudo, los hallazgos asociados en la exploración física menos llamativos y la ascitis menos prominente o ausente. El mejor método para el diagnóstico cuando hay ascitis es la biopsia peritoneal con guía laparoscópica. En áreas endémicas de TB y VIH, se emplea con frecuencia el hallazgo de linfoadenopatía intraabdominal en la ecografía abdominal o TC para apoyar el diagnóstico de TB abdominal.

Tuberculosis gastrointestinal

Los pacientes con TB gastrointestinal tienen fiebre, dolor abdominal, diarrea y hemorragia u obstrucción gastrointestinal. Las radiografías del intestino delgado y la TC abdominal muestran afectación del íleon terminal, similar a la de la enfermedad de Crohn. El diagnóstico se realiza con la sospecha clínica en áreas endémicas de TB y VIH o por el hallazgo de TB en otra localización. En ocasiones, se utiliza la biopsia intraluminal del íleon terminal u otras localizaciones afectadas para establecer el diagnóstico.

Tuberculosis renal

Los síntomas y signos asociados con la TB renal pueden ser escasos, aunque en ocasiones hay disuria, hematuria y dolor en el flanco. Con frecuencia el diagnóstico viene sugerido por el hallazgo de una piuria estéril o hematuria como anomalías iniciales que desencadenan una evaluación. La exploración física suele ser poco llamativa. La TC muestra una cicatrización cortical renal, en ocasiones con lesiones de tipo masa o cavitarias, necrosis papilar con dilatación calicial y ureteral, o «uréter arrosariado» por las estenosis ureterales.

Osteomielitis vertebral

La localización inicial de la enfermedad es la región subcondral de la porción anterior del cuerpo vertebral.¹⁰ Las vértebras torácicas inferiores y lumbares son las afectadas con mayor frecuencia. El espacio discal está preservado inicialmente, pero se ve afectado más tarde con diseminación a las vértebras adyacentes. Los «abscesos fríos» paravertebrales pueden disecionar a través de los planos tisulares. Los pacientes tienen dolor lumbar y en ocasiones dolor radicular. En ocasiones y con mayor frecuencia cuando hay afectación cervical, puede haber debilidad de las piernas e incontinencia de heces y orina. La exploración física puede mostrar una deformidad en joroba causada por fracturas anteriores por compresión o paraparesia. Las radiografías de la columna vertebral, así como la TC y la resonancia magnética, pueden mostrar anomalías en las vértebras adyacentes con compresión anterior (v. fig. 308-3D). También puede apreciarse la presencia de abscesos fríos.

Otras formas de tuberculosis extrapulmonar

La TB del hueso o de las articulaciones puede manifestarse de modo subagudo o como combinación de sinovitis y osteomielitis. Las articulaciones afectadas pueden haber sufrido previamente algún tipo de traumatismo. La TB del tracto genital femenino puede dar lugar a dolor pélvico, menorragia, flujo vaginal o infertilidad. Los hombres pueden tener una masa epididimaria, en ocasiones observada en pacientes con TB miliar. La TB también puede causar uveítis granulomatosa, así como queratitis flictenular.

DIAGNÓSTICO

Infección por *Mycobacterium tuberculosis*

El diagnóstico de infección por TB latente (utilizaremos las siglas ITBL, porque se sigue utilizando de manera estándar, aunque sería más apropiado llamarla infección por MTB) se basa en el hallazgo de hipersensibilidad de tipo retardado a antígenos micobacterianos y ausencia de TB clínicamente activa. La prueba cutánea de tuberculina se ha utilizado ampliamente y hay sólidos datos epidemiológicos que avalan su interpretación. Para producir hipersensibilidad retardada se utiliza derivado proteico purificado de tuberculina (PPD) obtenido de filtrados de cultivo de *M. tuberculosis* esterilizados en autoclave. La respuesta obtenida por el PPD es inespecífica por una amplia reactividad cruzada entre las micobacterias tuberculosas y no tuberculosas e, incluso, otros organismos. La prueba cutánea de tuberculina se realiza inyectando 5 unidades de tuberculina de PPD en 0,1 ml por vía intradérmica. La reacción se valora como induración después de 48-72 h. Los

problemas con la prueba cutánea de tuberculina son múltiples. Es el único bioensayo utilizado en medicina clínica, y su precisión depende en gran medida de la correcta aplicación e interpretación del técnico que lo realiza. La sensibilidad de la prueba cutánea de tuberculina es menor en los pacientes inmunodeprimidos, como los que tienen infección por el VIH, y también es inferior en presencia de TB activa. La prueba cutánea de tuberculina puede revertir a negativa con el tiempo, y puede verse reforzada por la aplicación repetida de PPD. Al repetir la prueba, el resultado es una «seudoconversión» que no implica nueva infección con *M. tuberculosis*. La mayor limitación de la prueba cutánea de tuberculina es su falta de especificidad. Puede haber incertidumbre en su interpretación, sobre todo en el marco de una vacunación previa con el bacilo *M. bovis* Calmette-Guérin (BCG). De hecho, la BCG administrada una vez al nacimiento tiene un escaso efecto sobre la prueba cutánea de tuberculina pasado el primer año. A los 10 años de edad, solo el 1% de las pruebas cutáneas de tuberculina positivas pueden atribuirse a la administración previa de la BCG.

La prueba cutánea de tuberculina sigue teniendo su valor en el diagnóstico de la infección tuberculosa latente en los individuos en riesgo que son candidatos para el tratamiento (tratamiento preventivo). La interpretación de la prueba cutánea de tuberculina se basa en una «escala deslizable» que considera el riesgo previo de un individuo con respecto a la infección por *M. tuberculosis* (v. tabla 308-1). El cambio del punto de corte de los valores positivos modifica, de hecho, la sensibilidad y especificidad de la prueba cutánea de tuberculina. No se recomienda la prueba de modo rutinario para las poblaciones de bajo riesgo; sin embargo, puede realizarse la prueba por motivos laborales. Ciertas poblaciones deben someterse a pruebas anuales, incluidos el personal de plantilla o individuos que viven en marcos de gran masificación de personas (personal del hospital, encarcelados, sin techo, infectados por el VIH, personal de centros penitenciarios), usuarios de drogas por inyección y otras personas en riesgo por factores sociodemográficos. En cuanto a los individuos que deben someterse a una prueba cutánea de tuberculina anual, debe establecerse una verdadera línea basal por una prueba cutánea en dos etapas. Después de una prueba cutánea de tuberculina inicial negativa, se repite la prueba en 1-3 semanas (no es necesario repetir la prueba si es positiva la primera prueba cutánea de tuberculina). Un mayor tamaño en la reacción de la segunda prueba cutánea de tuberculina se conoce como «refuerzo» y puede deberse a infección previa por micobacterias no tuberculosas o *M. tuberculosis* o vacunación con BCG. La conversión de una prueba cutánea de tuberculina a positiva es el mejor indicador de nueva infección sobrevenida por *M. tuberculosis* y se define como un aumento en el tamaño de la reacción (induración) de 6 o más mm, de menos de 10 mm a 10 mm o más. También puede ser de valor realizar una prueba cutánea de tuberculina en dos etapas en los individuos de más de 60 años de edad y, por tanto, en riesgo de reversión de la prueba cutánea de tuberculina.

En la infección por el VIH, la prueba cutánea de tuberculina puede ser negativa antes de la administración del tratamiento antirretroviral (TAR) y convertirse en positiva con el tratamiento. Por este motivo se recomienda repetir la prueba cutánea de tuberculina en las personas infectadas por el VIH con prueba cutánea de tuberculina negativa una vez que el recuento de CD4⁺ alcanza 200/μl y anualmente después.

La sensibilidad de la prueba cutánea de tuberculina disminuye en los individuos con TB activa, especialmente en ciertas formas de TB extrapulmonar. Aunque insensible para el diagnóstico de la TB activa, la prueba cutánea de tuberculina tiene otra aplicación en áreas de baja prevalencia. Si el diagnóstico diferencial de una afección clínica incluye la TB, el establecimiento de una infección previa por *M. tuberculosis* aumenta la probabilidad de que los hallazgos clínicos representen TB. La prueba cutánea de tuberculina es de valor particular en la evaluación de los pacientes con enfermedad pulmonar sugestiva de TB pulmonar y baciloscopia de esputo negativa, así como en los pacientes con sospecha de TB extrapulmonar. Es necesario obtener hallazgos de confirmación como una PCR, un cultivo o una histología positivos, una respuesta al tratamiento o la falta de diagnósticos alternativos para establecer el diagnóstico de TB.

Los IGRA (prueba QuantiFERON®-TB PLUS, prueba T) han sido aprobados también para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente, y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) los consideran intercambiables con la prueba cutánea de tuberculina para personas con más de 2 años de edad. Estas pruebas son cultivos celulares *in vitro* en los que las células sanguíneas son estimuladas con una mezcla de antígenos presentes en *M. tuberculosis*, pero no en el BCG, y la mayoría de las micobacterias no tuberculosas. La principal ventaja de los IGRA es su especificidad y la capacidad para tener resultados interpretables solo con una visita del paciente. Los antígenos utilizados para estimular las células están presentes en *Mtb*, pero no en el BCG. Los IGRA requieren, además, una única visita del paciente. Las desventajas de los IGRA son su costo, los requerimientos técnicos y la controversia sobre la sensibilidad de la prueba en ciertas situaciones, como la infección por el VIH y los contactos domiciliarios de pacientes con TB pulmonar. Otro problema es la inestabilidad del resultado en personas sometidas a pruebas anuales con IGRA cercano al valor de corte. Dicho esto, los IGRA han llegado para ocupar el lugar de las PCT en muchos escenarios, debido a que solo es necesaria una visita, a que no se requiere experiencia del operador y a su mayor especificidad. Otro factor es la actual escasez mundial de PPD.

Dado que el tratamiento de la infección tuberculosa latente es eficaz en personas infectadas por el VIH con prueba cutánea de tuberculina positiva y que el riesgo de progresión de la infección es excesivamente elevado en ellas, es importante realizar

pruebas de alto valor predictivo negativo. Por consiguiente, tanto la prueba cutánea de tuberculina como el IGRA se deben realizar en personas infectadas por el VIH y otras en riesgo de progresión de infección por *M. tuberculosis* a enfermedad o mal pronóstico. Lo ideal es extraer la sangre para el IGRA antes de realizar la prueba de la tuberculina, con objeto de evitar falsos positivos de IGRA por PPD. Si cualquiera de las pruebas es positiva, la persona es candidata para tratamiento de la infección tuberculosa latente. Recientes estudios indican que los IGRA pueden ser menos sensibles que la prueba cutánea de tuberculina en contactos domiciliarios recientemente infectados por *M. tuberculosis*, que conforman un grupo de riesgo particularmente elevado. Ello se debe a la conversión retardada de los IGRA en relación con la prueba cutánea de tuberculina. Modelos matemáticos indican que los IGRA deben reemplazar a la prueba cutánea de tuberculina en personas inmunodeprimidas, y tal vez en todas, y que, a pesar de su alto costo, son rentables en EE. UU. Por desgracia, la modelización actual se basa en datos que resultan bastante variables entre estudios. Una prueba de cuarta generación, QuantiFERON®-Gold PLUS, también contiene antígenos estimuladores de CD8 y está sustituyendo las primeras generaciones de este IGRA. Estudios iniciales indican un rendimiento similar al del ensayo QuantiFERON®-Gold.

En zonas con alta prevalencia de TB, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda tratamiento preventivo de todos los infectados por el VIH, dada la dificultad de aplicar un programa de prueba cutánea de tuberculina que identifique a quienes más se beneficiarían de la profilaxis con INH.

Tuberculosis activa

En los países con una gran carga de TB, el diagnóstico de TB se basa con frecuencia en los síntomas clínicos y en la microscopía del esputo. El diagnóstico clínico sin el beneficio de la confirmación por cultivo o radiografía es la norma en los países endémicos en donde está limitado el acceso a las pruebas diagnósticas. El diagnóstico se efectúa también por motivos clínicos solo cuando el examen directo de esputo es negativo y es elevada la sospecha de TB. El diagnóstico clínico es particularmente importante en infectados por el VIH, dado el riesgo de rápida progresión de la TB si se deja sin tratar, en personas con presencia frecuente de TB pulmonar con frotis negativos para BAAR y en las que tienen formas de TB «paucibacilares» (pediátrica, meningea, pleural y pericárdica), en las que las bacterias son escasas y el frotis de BAAR es típicamente negativo. El diagnóstico de la TB miliar, abdominal, pleural y pericárdica puede confirmarse por el hallazgo de BAAR en el tejido biopsiado o por cultivo. En ausencia de confirmación bacteriológica, ya sea porque no se dispone de cultivos (ni de GenXpert® MTB/RIF) ya sea porque son negativos, el diagnóstico final a menudo depende de la respuesta al tratamiento o pasa por el establecimiento de un diagnóstico alternativo. Debe observarse que el planteamiento empírico, adoptado por necesidad en los entornos con recursos limitados, lleva al excesivo diagnóstico y tratamiento de TB, que consume los recursos del programa de TB y retrasa el tratamiento de otras infecciones. Por consiguiente, es preferible intentar establecer un diagnóstico definitivo mediante la demostración de *M. tuberculosis* por baciloscopia, cultivos o pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) de las secreciones infectadas o de muestras tisulares.

La microscopía del esputo es el planteamiento estándar para el diagnóstico de la TB pulmonar. Una extensión requiere de 1.000 a 10.000 bacilos/ml para que sea leída como positiva. Se emplean ampliamente los métodos de carbol fucsina caliente y frío (Ziehl-Neelsen y Kinyoun). El empleo de tinciones de fluorocromo, como la auramina-rodamina, permite un cribado más rápido de las extensiones de esputo y mejora la sensibilidad en un 10%. Para establecer el diagnóstico se debe examinar tres muestras, preferiblemente muestras obtenidas por la mañana temprano. El rendimiento es mayor en presencia de enfermedad pulmonar cavitaria. Aproximadamente la mitad de los individuos con TB pulmonar tienen un resultado negativo a BAAR en la baciloscopia del esputo, y esta proporción es mayor en los infectados por el VIH. La cantidad de BAAR presentes en la extensión del esputo es una medida aproximada de la contagiosidad del paciente con TB pulmonar y es una forma cómoda de controlar la respuesta al tratamiento. Sobre esta base, se han desarrollado funciones adicionales del frotis de esputo, como medio de control del potencial de transmisión y de la respuesta al tratamiento.

Las personas con TB pulmonar infectadas por el VIH comportan un riesgo particular de transmisión a los trabajadores sanitarios y han quedado documentados como orígenes de brotes nosocomiales. Por consiguiente, en EE. UU., en áreas de gran prevalencia de la TB, las personas infectadas por el VIH con síntomas pulmonares deben someterse a aislamiento respiratorio hasta que pueda excluirse razonablemente la TB infecciosa por medio de tres extensiones de esputo negativas a BAAR en muestras separadas al menos por 8 h.

El diagnóstico de la TB pediátrica ha sido siempre problemático. Los niños no producen fácilmente un esputo, y con frecuencia la TB no es cavitaria, es extrapulmonar o de ambos tipos. Puede que no se obtengan fácilmente muestras de esputo de lactantes y niños. Las opciones en este caso incluyen la inducción de esputo y la aspiración gástrica. La sensibilidad de las extensiones para BAAR de los aspirados gástricos y del esputo inducido es del 25-30%. Estudios recientes indican que el esputo inducido, el cultivo a partir de hisopos nasofaríngeos y GenXpert de heces ofrecen un rendimiento lo suficientemente alto como para que pocas veces sean necesarios los aspirados gástricos. Sin embargo, el diagnóstico se basa con frecuencia en rasgos clínicos y epidemiológicos, así como en la respuesta al tratamiento.

La broncoscopia con lavado broncoalveolar o biopsia transbronquial es otra opción para el diagnóstico de la TB y es útil en todos los individuos gravemente enfermos y en los inmunodeprimidos en los que haya de efectuarse rápidamente un diagnóstico de TB o de una infección alternativa en caso de que el tratamiento tenga una repercusión sobre el desenlace del paciente. Por otro lado, se ha puesto de manifiesto que el esputo inducido después de broncoscopia ofrece un rendimiento más alto.

Deben efectuarse tinciones para BAAR de cualquier líquido normalmente estéril obtenido de todos los pacientes con sospecha de padecer TB. El rendimiento de las extensiones a partir del líquido pleural, líquido pericárdico, líquido ascítico y líquido cefalorraquídeo (LCR) es bajo en los pacientes con TB, pero puede ser mayor en los que tienen coinfección con el VIH, sobre todo si la inmunodeficiencia está avanzada. En la meningitis tuberculosa, el LCR puede coagularse espontáneamente y las tinciones para BAAR del coágulo tienen un mayor rendimiento. Puede realizarse un diagnóstico rápido de algunas formas de TB extrapulmonar por biopsia del tejido (pleural, pericárdico, peritoneal, sinovial, íleon terminal); la presencia de granulomas, sobre todo si son necrosantes, confirma virtualmente el diagnóstico. Los granulomas necrosantes se observan en la TB y en las enfermedades fúngicas (sobre todo histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis y esporotricosis). También se puede observar BAAR en la histología tisular y cultivarse *M. tuberculosis* a partir de la muestra.

El diagnóstico de la TB miliar puede venir sugerido por la TC de tórax y confirmarse por biopsia pulmonar transbronquial (máximo rendimiento) así como por biopsia de hígado, hueso, médula ósea o ganglios linfáticos anormales. Si se sospecha meningitis tuberculosa y el paciente está inmunodeprimido, es particularmente importante excluir la meningitis criptocócica realizando una prueba antigénica del polisacárido criptocócico, así como una preparación de tinta china en el sedimento del LCR.

El diagnóstico de TB a partir de muestras de un líquido normalmente estéril puede ser difícil y aumenta si se cultivan volúmenes relativamente grandes. Además, el rendimiento de la biopsia y del cultivo tisular (pleural, pericardio) es aditivo. Hay características diagnósticas particulares en relación con las diversas formas de TB extrapulmonar. En la meningitis tuberculosa, el examen inicial del LCR puede mostrar predominio de neutrófilos, pero evoluciona a meningitis linfocítica (100-500 células/ μ l) con una concentración elevada de proteína y disminuida de glucosa. La TB pleural, pericárdica y peritoneal se asocia con un derrame exudativo, con frecuencia con predominio leucocítico. Puede hallarse una baja concentración de glucosa en el 20% de los derrames tuberculosos, pero limita el diagnóstico diferencial de modo considerable. Por ejemplo, los tumores malignos, empiema y artritis reumatoide son las otras causas de derrame pleural con una baja concentración de glucosa. El líquido pericárdico en pacientes con pericarditis tuberculosa puede ser sanguinolento. También se puede ver meningitis eosinofílica y derrames pleurales o ascitis quilosos en la TB.

En la actualidad, el patrón de referencia para el diagnóstico de la TB es el cultivo en medios sólidos (Löwenstein-Jensen) o líquidos (sistema BACTEC MGIT 960). El sistema de tubo indicador de crecimiento de micobacterias (MGIT), no es radiométrico y se basa en la extinción de oxígeno en presencia de micobacterias que se replican. Al compararlo con los medios sólidos, el cultivo en medios líquidos es más sensible y el crecimiento es más rápido (1-3 semanas frente a 3-8 semanas en los medios sólidos). Una vez se dispone del aislado, se deben realizar pruebas de sensibilidad antibiótica para guiar el tratamiento. Ello supone otras 2-4 semanas en medios sólidos, aunque se dispone de resultados de la sensibilidad a la INH y la rifampicina en unos días cuando se emplea el ensayo molecular de sonda lineal que se describe más adelante. Puede inocularse el medio líquido con muestras con extensiones positivas para la prueba de sensibilidad antibiótica directa, que también acelera el proceso. Una vez se produce el crecimiento micobacteriano, es posible proceder a la especiación en horas con sondas de ADN comerciales. Las PAAN están aprobadas y comercializadas para su empleo en el diagnóstico de la TB. Su sensibilidad es algo mayor que la de las tinciones para BAAR y su especificidad es excelente. No obstante, el costo elevado impide el empleo de rutina de tales pruebas.

Xpert MTB/RIF® ha transformado el diagnóstico de la TB a nivel global. Por medio de una reacción de amplificación de ADN *in situ*, esta prueba permite un diagnóstico específico de TB y la determinación de la sensibilidad a la rifampicina en 90 min. Después de un mínimo procesamiento, se añade el esputo a un cartucho. Se realiza la amplificación génica con cebadores basados en el gen *rpoB*, que codifica la diana de rifampicina, y se detectan mutaciones que confieren resistencia. Este método es capaz de establecer el diagnóstico de TB en el 97% de los pacientes con TB pulmonar, incluido el 98% de los individuos con baciloscopia de esputo positiva a BAAR y el 73% de los individuos con baciloscopia negativa, compitiendo así con la sensibilidad del cultivo sólido. No requiere que el técnico tenga experiencia molecular y no está sujeto a la contaminación por amplicones (ADN) porque es un sistema cerrado. El uso de GeneXpert® ha sido destacable. El Gobierno de Sudáfrica ha reemplazado el análisis de frotis de esputo por la prueba GeneXpert® para el diagnóstico de la TB, y el de Brasil sigue una política similar. En Uganda hay un único laboratorio de referencia para pruebas de cultivo y antibiograma. GeneXpert® estará disponible a nivel regional para el diagnóstico de casos de frotis negativo y, aunque su precio para países de renta baja se ha abaratado, su costo puede resultar todavía prohibitivo en determinados ámbitos. La prueba permite un diagnóstico más rápido y un inicio más temprano del tratamiento, pero no ha conducido a más casos tratados en contextos de carga elevada, porque muchos pacientes con resultado negativo

de baciloscopia ya estaban recibiendo tratamiento empírico por existir sospecha clínica. En marzo de 2017, la OMS aprobó un nuevo cartucho Xpert MTB/RIF® Ultra como sustituto del cartucho Xpert MTB/RIF®. Este nuevo cartucho tiene una mayor sensibilidad, particularmente en casos paucibacilares, pero una especificidad ligeramente menor (del 98 al 96%). Resulta esperanzadora la mayor capacidad referida de la prueba para detectar la meningitis TB, con una sensibilidad para la infección probable o definida del 70% (IC al 95%: 47-87) para Xpert Ultra, frente al 43% (23-66) para Xpert MTB/RIF® y un 43% (23-66) para el cultivo.

Hay otras PAAN candidatas, que están comenzando a evaluarse, son menos costosas que GeneXpert® y pueden constituirse realmente en pruebas de diagnóstico inmediato. Por ejemplo, niveles sanguíneos altos de *BATF2* (factor 2 de transcripción básico de la cremallera de leucina) constituyen un biomarcador sensible de TB activa.¹¹ Es probable que el diagnóstico de la TB pediátrica y extrapulmonar basado en la respuesta del huésped sea más sensible que las PAAN. Por lo que respecta al diagnóstico basado en dicha respuesta, se dispone de datos prometedores basados en transcriptómica, proteómica y metabolómica. Por ejemplo, es probable que se comercialice una firma transcripcional de tres genes propuesta para el diagnóstico de TB y, por otro lado, una firma transcripcional de 16 genes distintiva de riesgo indica un mayor riesgo de desarrollo de TB en un plazo de 2 años. A medida que vayan estando disponibles diagnósticos basados en el huésped, es posible que resulte más fácil diagnosticar una nueva clase de TB subclínica, una categoría que ha supuesto todo un reto, porque, por definición, no existen síntomas, y los diagnósticos basados en la bacteria suele ser negativos. No está claro cuál es el tratamiento adecuado para estos pacientes, pues la enfermedad mínima que padecen puede resolverse de manera espontánea. Si son infectados por el VIH, existe riesgo de «desenmascaramiento de la TB» al iniciar el TAR. Incluso los pacientes no infectados por el VIH representan un grupo de alto riesgo de ITBL y probablemente deban ser tratados como infectados.

La TB en pacientes infectados por el VIH plantea especiales problemas diagnósticos, por la mayor probabilidad de TB pulmonar de frotis negativo y, en casos del VIH avanzado, presentación atípica de la enfermedad extrapulmonar. La prueba de detección de tuberculosis Alere Determine LAM es una prueba rápida de flujo lateral de bajo costo (tira reactiva) que detecta el lipoarabinomano, el principal glucolípido de la pared celular de *M. tuberculosis*. Su uso como prueba diagnóstica de la TB ha mejorado la supervivencia de pacientes infectados por el VIH hospitalizados con recuentos bajos de CD4 (< 100). La OMS ha autorizado la prueba para sujetos hospitalizados infectados por el VIH, con recuentos de CD4 menores de 100 y sospecha clínica de TB.

Las nuevas pruebas diagnósticas también tienen como objetivo la determinación rápida de sensibilidad a los fármacos. La prueba Xpert MTB/RIF® arriba descrita detecta el gen *rpoB*, en el que se hallan la mayoría de las mutaciones que confieren resistencia a la rifampicina. Un nuevo tipo de cartucho permite la rápida detección de mutaciones para isoniacida, fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea.¹² De forma similar, el Hain Genotype MTBDRplus detecta mutaciones para la rifampicina y para la isoniacida (mutaciones de *katG* y del promotor *inhA*), y, más recientemente, Genotype MTBDRsl detecta mutaciones para la fluoroquinolona e inyectables de segunda línea. Las pruebas Genotype deben ser realizadas por técnicos con preparación en métodos moleculares, y los resultados tardan varios días. Estas pruebas moleculares que han sido autorizadas por la OMS para la detección de resistencias farmacológicas permiten que la información sobre la sensibilidad a los fármacos esté disponible en muchos entornos y para más pacientes que los métodos basados en cultivos.

TRATAMIENTO

Tto

Revisiones completas del tratamiento de la TB aportan una completa información sobre los fármacos para el tratamiento de la TB, monitorización del tratamiento, manejo de las reacciones adversas y tratamiento de las mujeres embarazadas, niños y otras poblaciones especiales¹³; https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/pdf/clin-infect-dis.-2016-nahid-cid_ciw376.pdf.

El tratamiento de la TB es asunto de competencia clínica y de salud pública. Los objetivos son curar al paciente y reducir al mínimo la transmisión. Por esta razón, el médico que trata al paciente tiene la obligación de asegurar que se completa el tratamiento con una buena observancia de las medicaciones.¹⁴ Por la disminución de los casos de TB en EE. UU., con la consiguiente disminución en cuanto a la experiencia en el tratamiento de la TB, es más probable que el tratamiento tenga lugar más en una clínica de salud pública que en el sector privado. La piedra angular del tratamiento de la TB es el uso de múltiples fármacos. Se requiere este tipo de tratamiento porque *M. tuberculosis* sufre mutaciones espontáneas que confieren resistencia a cualquiera de los fármacos en cuestión, con una frecuencia tal que la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar cavitaria (y, por consiguiente, una elevada carga de organismos) tienen probabilidad de albergar mutantes resistentes.

En relación con el tratamiento de la TB causada por organismos sensibles hay una fase de tratamiento intensivo durante los primeros 2 meses dirigida a los organismos metabólicamente activos que se dividen rápidamente, la cual generalmente da lugar a la esterilización del esputo en los pacientes con TB pulmonar.¹⁵ Se sigue de una fase de continuación de 4 a 6 meses que des-

truye los organismos persistentes de metabolismo lento. Los cuatro fármacos antituberculosos de primera línea (todos ellos de administración oral) –INH, rifampicina, etambutol y piracinamida– constituyen la base de la terapia antituberculosa. Las pautas del tratamiento han quedado ampliamente definidas en ensayos clínicos controlados. El tratamiento estándar de ciclo corto para la TB pulmonar requiere una fase intensiva de 2 meses de cuatro fármacos (INH, rifampicina, etambutol y piracinamida), seguida de una fase de continuación de 4 meses con INH y rifampicina. También debe administrarse piridoxina, para evitar neuropatías periféricas por INH. El etambutol puede ser sustituido por linezolid (600 mg al día), con resultados equivalentes.[■]

El empleo de regímenes con dosis intermitentes aumenta la viabilidad de un tratamiento directamente observado (TDO), pero es controvertido. Los regímenes intermitentes pueden ser ligeramente menos eficaces que los regímenes diarios de tipo 5/7 (5 días laborables de la semana con observación, y 2 días de fin de semana administrado por el propio paciente). En cuanto a los pacientes con enfermedad cavitaria extensa y los que tienen una importante inmunodepresión, debe administrarse un tratamiento diario durante la totalidad del curso terapéutico. En cuanto a las personas con TB infectadas por el VIH que no tengan una importante inmunodepresión, el tratamiento debe ser diario durante la fase intensiva y al menos tres veces por semana durante la fase de continuación. Las personas no infectadas por el VIH sin enfermedad cavitaria extensa pueden ser tratadas con regímenes intermitentes de modo continuado. El problema del incumplimiento terapéutico ha llevado a la directriz de proporcionar TDO.

Añadir piracinamida a la fase intensiva permite la denominada quimioterapia de corta duración; si no se tolera la piracinamida, se puede obtener unos resultados comparables con 9 meses de INH-rifampicina. Se puede esperar que el tratamiento de la TB sensible a los antituberculosos con este régimen estándar cure aproximadamente del 90 al 95% de los casos. No se recomienda la monitorización de rutina de las pruebas de función hepática a menos que haya una hepatopatía previa. Los pacientes deben volver a la clínica con prontitud en el caso de que aparezcan signos de toxicidad medicamentosa, sobre todo los de una hepatotoxicidad temprana (náuseas, malestar, anorexia, molestias abdominales superiores). Las visitas deben ser programadas mensualmente e incluir una valoración clínica y exámenes de esputo. En los afectos de TB pulmonar se continúan los cultivos de esputo hasta que sean negativos dos cultivos consecutivos. En la TB pulmonar no complicada, se espera la defervescencia en el transcurso de 2 semanas, y debe haber una ganancia de peso y disminución de la tos y del dolor torácico. Aproximadamente el 20% de los pacientes con TB pulmonar cavitaria permanecen con cultivos positivos después de 2 meses de tratamiento. Un cultivo de esputo positivo a los 3 meses o la ausencia de mejoría en las radiografías de tórax indica falta de cumplimiento del tratamiento, bajas concentraciones del fármaco por malabsorción o metabolismo aumentado, tuberculosis farmacorresistente o bien un diagnóstico distinto o de complicación. Se debe investigar intensivamente la causa de la persistencia de los cultivos positivos. Un cultivo de esputo positivo a los 4 meses se define como fracaso del tratamiento.

La TB extrapulmonar suele asociarse con una menor carga bacteriana que en la TB pulmonar y puede ser tratada con regímenes de corta duración estándar de una duración de 6 a 9 meses. Sin embargo, dadas las serias consecuencias del fracaso terapéutico, se recomienda un tratamiento más prolongado de al menos 9-12 meses para las TB miliar, meningea y esquelética. En el caso de la TB esquelética puede requerirse un desbridamiento quirúrgico complementario y estabilización. Están indicados los corticosteroides auxiliares en el caso de la pericarditis tuberculosa y pleuresía intensa, así como TB pulmonar extensa con toxicidad clínica o insuficiencia respiratoria. En la meningitis tuberculosa se ha demostrado que la dexametasona mejora la supervivencia, pero no ha tenido repercusión sobre la proporción de supervivientes con secuelas neurológicas graves. Puede requerirse la derivación ventricular para aliviar una hidrocefalia.

Coinfección por el VIH-TB

La coinfección de la TB con el VIH genera otras cuestiones relacionadas con el tratamiento. Afortunadamente, la respuesta al tratamiento de la TB es comparable a la de los individuos no infectados por el VIH, a excepción de una mayor mortalidad temprana en las personas con recuentos bajos de CD4 al inicio del tratamiento. Los regímenes intermitentes muestran tendencia a inducir resistencia a la rifampicina; por consiguiente, se recomienda siempre la administración diaria de los fármacos. En un ensayo aleatorizado en pacientes VIH-positivos con TB pulmonar que estaban recibiendo terapia antirretroviral, un régimen antituberculoso de administración diaria se mostró mejor que un régimen de administración tres veces por semana en términos de eficacia y aparición de resistencia a la rifampicina.[■] En ámbitos de recursos limitados, la administración del cotrimoxazol como profilaxis se asocia a mayor supervivencia. La integración del tratamiento de la TB y del VIH, en vez de un tratamiento secuencial de la TB y, luego, del VIH, se asocia a una reducción de la mortalidad del 56%. Los resultados de tres ensayos aleatorizados controlados avalan las directrices del Department of Health and Human Services de EE. UU. y la Infectious Diseases Society of America, que recomiendan iniciar el TAR en las 2 primeras semanas si el recuento de CD4+ es menor de 50 células/ μ l.[■] El TAR temprano en adultos con infección por el VIH y TB de diagnóstico reciente prolonga la supervivencia en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ menores de 50 células/ μ l, aunque el tratamiento se asocia a riesgo 2 veces mayor de TB-síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (TB-SIRI) (cap. 367).¹⁶ Es más probable que se

produzca TB-SIRI cuando el recuento de CD4+ sea bajo, la carga viral sea alta y el intervalo entre el comienzo de los antituberculosos y el TAR sea corto. La reconstitución inmune se acompaña de inflamación y exacerbación transitoria de la enfermedad que remeda la progresión de la TB. Puede haber, por ejemplo, fiebre, linfadenitis y enfermedad parenquimatosa que empeora, incluida la aparición de consolidación y opacidades nodulares nuevas o progresivas en las radiografías de tórax. En aproximadamente un tercio de los pacientes con infección doble, el SIRI se desarrolla en los primeros 2 meses de tratamiento y con frecuencia en las 2-3 semanas después de haber comenzado el TAR. La combinación de TB-SIRI no suele ser causa importante de mortalidad. Un ensayo controlado ha demostrado que el tratamiento con corticosteroides limita la morbilidad,[■] aunque no es útil para abordar la pericarditis tuberculosa.[■] Más problemático es el SIRI asociado con insuficiencia respiratoria o afectación neurológica. El comienzo del TAR en las personas infectadas por el VIH puede asociarse también con el «desenmascaramiento de TB», que se produce en el transcurso de 3 meses. Puede deberse a un diagnóstico de TB pasado por alto en el cribado, el desarrollo de inflamación en localizaciones de replicación micobacteriana en el tejido o progresión de la infección latente como consecuencia del TAR. La TB desenmascarada es común en los países con TB endémica (5-10% en Uganda, por ejemplo, pero aproximadamente 25% en Sudáfrica) y determina morbilidad, mortalidad y riesgo de transmisión nosocomial.

En general, la TB no afecta a la respuesta del VIH al TAR. No obstante, un aspecto importante es el de las interacciones entre las rifamicinas que inducen las enzimas microsómicas hepáticas CYP3A y los inhibidores de la proteasa y de la integrasa y algunos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI). Por su potencia, sencillez de uso y demostrada eficacia clínica, el efavirenz (600 mg) con dos INNTI, junto con regímenes contra la TB basados en la rifampicina, es la estrategia preferida de cotratamiento del VIH y la TB. La rifabutina es un genérico, disponible como inductor de enzimas del citocromo menos potente, aunque su farmacocinética puede verse afectada por ciertos TAR. La rifampicina es la rifamicina preferida para regímenes que contienen el efavirenz, mientras que la rifabutina debe emplearse en dosis diarias de 150 mg diarios con un inhibidor de la proteasa potenciado. Puede utilizarse rifampicina junto con dolutegravir en doble dosis, o bien puede utilizarse rifabutina en dosis de 300 mg al día con dolutegravir de administración diaria. No se debe tratar con rifampicina a los pacientes en tratamiento con tenofovir alafenamida (TAF), sino que se debe cambiar a regímenes alternativos para el VIH. Las pautas de otras combinaciones para evitar las interacciones farmacológicas fueron actualizadas en septiembre de 2014¹⁷ y pueden consultarse en https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb_hiv_drugs/recommendations02.htm.

El manejo de la coinfección TB-VIH puede ser complicado para el clínico. Por ejemplo, una nueva fiebre puede ser debida a reacción medicamentosa, TB-SIRI, resistencia a los antituberculosos o a una infección oportunista que complica la situación.

TB resistente a los fármacos

La TB resistente a los agentes antituberculosos es más difícil de curar y en algunos casos es incurable. La selección y control del tratamiento para la TB farmacorresistente es responsabilidad de profesionales experimentados en estos singulares regímenes y en su problemática. Está claro que nunca debe sumarse un solo fármaco a un régimen de tratamiento que ha fracasado, ya que ello incrementa el riesgo de desarrollo de resistencias adicionales. Un problema importante es la falta de información sobre la sensibilidad a los fármacos en el momento del inicio del tratamiento. En contextos de recursos limitados, es posible que no exista disponibilidad alguna de pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. Aunque la resistencia farmacológica puede ser un mecanismo adquirido por el individuo (la persona resulta infectada inicialmente por una cepa sensible al fármaco, que, sin embargo, se torna farmacorresistente debido a una falta de cumplimiento de la medicación, a fármacos de escasa calidad o a un régimen débil), recientes datos moleculares y extraídos de modelos muestran que hasta un 70% de las cepas farmacorresistentes se deben a transmisión. Por consiguiente, en todos los individuos con enfermedad TB sería de utilidad las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos, para estar seguros de que se está administrando un régimen terapéutico eficaz.

La monorresistencia a la INH tiene escaso efecto sobre el resultado del tratamiento de la TB si se identifica pronto y se realizan ajustes en los regímenes de tratamiento. La TB monorresistente a INH puede tratarse con rifampicina, piracinamida y etambutol durante 6 meses. Un reciente metaanálisis de datos de pacientes individuales indica que la adición de una fluoroquinolona a un tratamiento de 6 a 9 meses de rifampicina, etambutol y piracinamida puede mejorar los resultados.[■] No obstante, en gran parte del mundo, la resistencia a la INH no se detecta, a menos que un sujeto no siga el régimen de tratamiento, lo cual conduce efectivamente a la monoterapia (solo rifampicina) durante la fase de continuación. Lo ideal sería que las pruebas sistemáticas para todos los fármacos principales se contemplaran como un paso esencial para mejorar el pronóstico de la TB. La aparición de resistencia a otros fármacos es más probable si la colonia aislada inicial era resistente a un fármaco (6%) o a más de un fármaco (14%), frente a la sensibilidad (0,8%).

La TB RMF representa un reto de tratamiento muy importante.¹⁸ No solo la curación es difícil y de elevado costo, sino que además la TB RMF no reconocida puede conducir a brotes nosocomiales, y a rápidas y altas tasas de mortalidad.

En 2016, menos de un cuarto de los 600.000 casos estimados de TB resistente a la rifampicina iniciaron tratamiento de TB RMF, y solo el 54% de los que comenzaron a recibir atención en 2014 alcanzaron resultados satisfactorios (curación o tratamiento completo). No existe ninguna alternativa a la realización de pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos que incluya todos los fármacos de primera línea y de segunda línea disponibles frente a un espécimen inicial, con objeto de garantizar la administración de un régimen terapéutico eficaz. La TB RMF no es una entidad homogénea; algunas colonias aisladas son resistentes solo a la INH y a la rifampicina, pero la mitad de los casos de TB RMF en todo el mundo muestran también resistencia a la piracinamida. Los pacientes con resistencia a fármacos adicionales de primera y segunda línea se ven beneficiados por regímenes terapéuticos más individualizados, con fármacos más recientes.¹⁹

En octubre de 2016, la OMS publicó pautas actualizadas para la TB resistente a los fármacos. La mayor modificación fue la disponibilidad del régimen más corto para TB RMF en adultos y niños, incluidos los pacientes con coinfección por el VIH. El régimen más corto es de siete fármacos (moxifloxacin, kanamicina, etionamida, clofacimina, isoniácida en dosis alta, piracinamida y etambutol) durante 4-6 meses, seguido de cuatro fármacos (moxifloxacin, clofacimina, piracinamida y etambutol) durante otros 5-6 meses, integrando un ciclo total de 9 a 12 meses. Se recomienda este régimen en pacientes con TB resistente a la rifampicina o RMF que no fueron tratados previamente con fármacos de segunda línea y en aquellos en los que la resistencia a las fluoroquinolonas y agentes inyectables de segunda línea se ha excluido o se considera altamente improbable. Si se conoce la existencia de resistencia a cualquier fármaco distinto de la isoniácida en el régimen, tampoco se recomienda el ciclo corto.

Para todos los demás pacientes, la base del tratamiento de la TB RMF es el tradicional régimen que incluye al menos cinco fármacos a los que sea sensible la colonia aislada. De manera característica, el régimen incluirá fármacos de primera línea con actividad conservada, una fluoroquinolona (FQ), un inyectable (amikacina, kanamicina o capreomicina) y fármacos de segunda línea (etionamida, cicloserina y PAS), con la referencia de un régimen de cinco fármacos eficaces. La duración del tratamiento ha quedado establecida en 18 a 24 meses. Se ha puesto de manifiesto que la sensibilidad residual al tratamiento con FQ y capreomicina es un determinante del resultado del tratamiento. La resección quirúrgica es un aspecto que hay que considerar si la enfermedad es localizada, el esputo sigue dando lugar a cultivo positivo, no se tolera el tratamiento farmacológico o existe hemoptisis masiva. Caben esperar tasas de curación del 60 al 80% si el tratamiento se dirige en función de los resultados de la prueba de sensibilidad a los antimicrobianos, y los microorganismos RMF siguen siendo sensibles a suficientes fármacos antimicrobianos como para establecer un régimen terapéutico razonable. La Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha aprobado también la bedaquilina y el delamanid para el tratamiento de la TB RMF, aunque actualmente la bedaquilina no se recomienda en niños. Este último medicamento, que es una diarilquinolina, va dirigido a la ATP sintasa micobacteriana, mientras que el delamanid, que es un nitrodihidroimidazooxazol, inhibe la síntesis del ácido micólico de *M. tuberculosis*. La bedaquilina, cada día en mayor medida, se usa como sustituto del aminoglicósido para evitar el agente inyectable y su toxicidad. Son las primeras clases nuevas de fármacos para el tratamiento de la TB que han sido aprobadas por la FDA en los últimos 40 años, y están revolucionando el tratamiento de la TB RMF.

La definición de TB extremadamente resistente a los fármacos es un organismo que es RMF con resistencia adicional a una FQ más al menos uno de tres inyectables (amikacina, kanamicina, capreomicina). El desenlace del tratamiento de la TB extremadamente resistente a los fármacos ha sido variable. Los mejores resultados publicados han sido obtenidos en Perú, con un planteamiento de conjunto que incluye regímenes terapéuticos que fueron hechos a medida según las pruebas de sensibilidad antibiótica. Los regímenes eficaces incluyeron cicloserina, capreomicina y PAS. El moxifloxacin puede ser eficaz incluso si el aislado es resistente a las FQ de primera generación. Se debe considerar la cirugía complementaria. Los fármacos más recientes se han convertido en la base de estos regímenes terapéuticos, allí donde se encuentran disponibles. Los estudios indican que el linezolid tiene considerable actividad frente a TB con amplia resistencia a múltiples fármacos,²⁰ y se encuentran en fase de desarrollo otras oxazolidonas para el tratamiento de la TB.

La aparición de resistencia ha subrayado la necesidad de nuevos fármacos y de nuevos regímenes medicamentosos. Un régimen terapéutico que acorte el curso de la TB disminuiría la aparición de resistencia medicamentosa porque aumentaría el cumplimiento y se simplificaría la administración del TDO. Una vez que se desarrolla la TB RMF y particularmente en el marco de la TB extremadamente resistente a los fármacos, se requieren nuevos medicamentos para mejorar la eficacia y acortar el tratamiento.

Hay desarrollos prometedores con las clases de medicamentos existentes y con las nuevas clases a punto de entrar o ya en estudios clínicos. La rifapentina, una rifamicina con mayor semivida que la rifampicina, induce una significativa mejora de la esterilización del esputo en 2 meses. El moxifloxacin ejerce una actividad aumentada frente a *M. tuberculosis*, aunque los datos sobre su eficacia en regímenes de 4 meses han resultado desalentadores. El pretomanid, un nitroimidazol, está siendo actualmente objeto de ensayos junto con la bedaquilina y el linezolid en forma de régimen oral de corta duración para el tratamiento de la TB farmacorresistente.

PREVENCIÓN

Las directrices de los CDC para los regímenes de tratamiento de infección TB latente, actualizadas en junio de 2017, incluyen recomendaciones para personas con coinfección por el VIH, niños y mujeres embarazadas (<https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/lbti.htm>).

La estrategia adoptada en un entorno de baja prevalencia, como EE. UU., consiste en realizar pruebas a los sujetos con alto riesgo de infección reciente por *M. tuberculosis* y a aquellos con comorbilidades que predisponen a la progresión de la infección hacia la enfermedad. En ambas categorías, una prueba positiva (IGRA o PCT) se convierte en una indicación para el tratamiento de infección TB latente. Los profesionales sanitarios solo deben realizar pruebas a los sujetos para detectar infección TB como parte de una evaluación de TB activa o si pretenden ofrecer profilaxis para TB.

La infección TB latente puede tratarse con rifampicina durante 4 meses, INH durante 6 a 9 meses o INH más rifapentina semanalmente durante 3 meses (12 dosis), reduciendo, en consecuencia, el riesgo de desarrollo de TB durante toda la vida del paciente entre un 75 y un 90%, dependiendo del nivel de cumplimiento del tratamiento (tabla 308-2).²⁰ Estas recomendaciones son acordes con un metaanálisis actualizado²¹ de las mejores opciones de tratamiento de ITBL, en las que se basaron en origen las recomendaciones. Debe administrarse piridoxina para prevenir la neuropatía periférica inducida por la INH en los pacientes con riesgo. Está indicada la monitorización de la función hepática en los individuos mayores (el riesgo de hepatotoxicidad aumenta pasados los 35 años de edad) y en los que ingieran importantes cantidades de alcohol o con hepatopatía de base (o ambas cosas). Debe suspenderse la INH si se producen síntomas (v. «Tratamiento») o los niveles de transaminasas hepáticas se elevan a más de 3 a 5 veces el límite superior de la normalidad. La rifapentina más la INH una vez por semana durante 3 meses (12 dosis) es tan eficaz como 9 meses de la INH sola en la prevención de la TB activa en pacientes con infección latente. La administración de este régimen terapéutico debe controlarse directamente, si bien investigaciones más recientes han revelado que en EE. UU. la autoadministración puede no ser inferior. Deben observarse los posibles efectos secundarios de la rifapentina, entre ellos reacción de hipersensibilidad. En personas infectadas por el VIH en entornos de alta carga TB, el tratamiento de la infección TB latente confiere eficacia a corto plazo (≈1 año), pero puede ampliarse si se está administrando un TAR. El tratamiento durante 3 años con isoniácida en personas infectadas por el VIH tiene un efecto beneficioso adicional, que es más marcado en los resultados positivos de las pruebas cutáneas de la tuberculina en escenarios de alta carga TB. Desafortunadamente, el tratamiento de la infección tuberculosa latente no se ha aplicado de forma extensa. Ello se debe en parte a que, si el cribado es inadecuado, los pacientes con TB activa podrían ser tratados con un solo fármaco, con el consiguiente desarrollo de resistencia. Sin embargo, los datos disponibles no avalan esta inquietud. En un contexto de recursos limitados en pacientes infectados por el VIH, la ausencia de fiebre, la pérdida de peso o los sudores nocturnos tienen un valor predictivo negativo del 97%, pueden eludir la necesidad de radiografías de tórax si estas no están disponibles de rutina e identifican al grupo que debe ser tratado preventivamente con la INH, con independencia de su estado de prueba cutánea de tuberculina. Aunque la profilaxis con la INH es la opción preferida, se ha generado un renovado interés ante la posibilidad de que los regímenes que contienen rifamicinas aporten una protección más sostenida.

Un estudio completado recientemente en infectados por el VIH refiere que la administración diaria de isoniácida más rifapentina durante 1 mes no fue inferior a isoniácida durante 9 meses, tuvo menos efectos adversos y arrojó una probabilidad más alta de cumplimiento del tratamiento. Este ciclo ultracorto podría convertirse en el futuro en la pauta de referencia. En la actualidad no se dispone de un tratamiento estándar recomendado para los contactos de los casos de TB RMF. Los expertos recomiendan considerar el tratamiento preventivo basado en fluoroquinolonas. Se han previsto tres ensayos controlados aleatorizados para evaluar la eficacia de la terapia preventiva para contactos de infectados por TB RMF, e incluyen levofloxacin, isoniácida y delamanid.

Está indicado el tratamiento preventivo secundario después de haber completado el tratamiento de la TB en personas infectadas por el VIH en el marco de una intensa exposición a *M. tuberculosis*. Datos que demuestran la eficacia de la prevención secundaria proceden en gran medida de estudios de adultos en el Congo y de mineros del oro en Sudáfrica.

Un estudio aleatorizado realizado en pacientes VIH-positivos ha demostrado que el TAR precoz, en comparación con el tratamiento diferido (hasta que disminuya el número de linfocitos CD4⁺ o aparezca una enfermedad definitiva de sida), reduce significativamente el desarrollo de TB.²²

TABLA 308-2 TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS LATENTE

RÉGIMEN FARMACOLÓGICO	DOSIS DE ADULTO
Solo isoniácida durante 6-9 meses	5 mg/kg (máximo 300 mg al día)
Solo rifampicina durante 4 meses	10 mg/kg (máximo 600 mg al día)
Rifapentina semanal más isoniácida durante 3 meses	Rifapentina, 15-30 mg/kg (máximo 900 mg); isoniácida, 15 mg/kg (máximo 900 mg)

Adaptado de Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015;372:2127-2135.

El rastreo de los contactos domiciliarios es un elemento crítico de los programas de TB. El hogar es un entorno importante de transmisión de TB, especialmente en áreas de baja endemicidad, de manera que el tratamiento de los sujetos en los que ha habido conversión de PCT e IGRA es una estrategia importante para la eliminación de la TB. En un contexto de alta prevalencia de TB en Vietnam, un ensayo controlado aleatorizado por grupos encontró que la intervención sobre los contactos en el hogar más la búsqueda pasiva estándar de casos era más eficaz que solamente esta última estrategia de detección de TB por baciloscopia de esputo positiva. Es esencial que se limite la transmisión en los hospitales y en otros ámbitos en los que los pacientes con TB pulmonar infecciosos puedan mezclarse con huéspedes susceptibles. Debe determinarse anualmente el riesgo de transmisión a los trabajadores sanitarios mediante prueba cutánea. El hallazgo de un riesgo excesivo de una nueva infección TB debe llevar a medidas encaminadas hacia la reducción de la transmisión. Todos los sospechosos de TB deben ser sometidos a aislamiento respiratorio en habitaciones con presión negativa con al menos seis intercambios de aire por hora y con filtración de alta eficiencia de partículas en el aire (HEPA) o irradiación ultravioleta. Es necesario que los individuos que entran en áreas con un conocido alto riesgo de exposición vayan equipados con respiradores personales N-95 bien ajustados.

La vacuna BCG se utiliza ampliamente y es relativamente segura excepto en el ámbito de la inmunodepresión. Lamentablemente, la eficacia ha sido variable según edad y latitud. Un metaanálisis indicó una eficacia global del 50%. Tiene una eficacia aproximada del 80% en la prevención de las formas graves de la TB en la infancia, TB miliar y meningitis tuberculosa. Sin embargo, su fracaso en la prevención de la TB del adulto, sobre todo en latitudes bajas, que incluyen la mayoría de las áreas endémicas, significa que la vacuna BCG no tiene repercusión sobre el problema de salud pública de la TB. Una vacuna protectora experimental se ha mostrado prometedora a la hora de reducir los casos de tuberculosis pulmonar activa. No obstante, la evolución natural de la tuberculosis es tal que se hacen necesarios nuevos y amplios ensayos, que serán largos y costosos, para establecer la eficacia de la vacuna en cuanto a protección.

PRONÓSTICO

En la era prequimioterápica, la TB pulmonar mínima se estabilizaba en aproximadamente el 50% de los casos. La TB pleural también se curaba de modo espontáneo con riesgo de reactivación según se ha señalado previamente. Con tratamiento, el pronóstico de los pacientes con TB depende de la extensión de la TB pulmonar, las localizaciones de la TB extrapulmonar, la sensibilidad del aislado a los antituberculosos y la presencia de infección por el VIH y de otras afecciones comórbidas. Cuando hay TB pulmonar extensa, puede sobrevenir una insuficiencia respiratoria con un mal pronóstico. Hay también un mayor riesgo de hemoptisis grave, en ocasiones letal, y de neumotórax. La TB miliar se asocia con una elevada tasa de letalidad, en parte relacionada con el retraso en el diagnóstico. La meningitis tuberculosa se asocia con serias secuelas neurológicas, así como una alta mortalidad. La TB RMF y la TB extremadamente resistente a los fármacos se acompañan de unas elevadas tasas de fracaso terapéutico, morbilidad y mortalidad. La TB en personas infectadas por el VIH se asocia con una elevada mortalidad temprana que está mal caracterizada. En ausencia de TAR, hay un mayor riesgo de otras infecciones oportunistas y de progresión de la enfermedad por el VIH. La adición de TAR, no obstante, da lugar a afecciones asociadas con la administración concurrente de las medicaciones para la TB y la infección por el VIH y con TB-SIRI. Los resultados a largo plazo referidos a pacientes con TB extremadamente resistente a los fármacos de Sudáfrica fueron adversos, con independencia del estado de la infección por el VIH y, ante la escasez de instalaciones sanitarias para cuidados a largo plazo o paliativos, un sustancial número de pacientes con TB extremadamente resistente a los fármacos en los que el tratamiento no fue eficaz y que presentaban cultivos de esputo positivos fueron dados de alta, para, probablemente, extender más la enfermedad en la comunidad.

Grado A Bibliografía de grado A

1. Theron G, Zijenah L, Chanda D, et al. Feasibility, accuracy, and clinical effect of point-of-care Xpert MTB/RIF testing for tuberculosis in primary-care settings in Africa: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014;383:424-435.
2. Lee JK, Lee JY, Kim DK, et al. Substitution of ethambutol with linezolid during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:46-55.
3. Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN, et al. Daily vs intermittent antituberculosis therapy for pulmonary tuberculosis in patient with HIV: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:485-493.
4. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier vs later start of antiviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471-1481.
5. Meintges G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution syndrome. *AIDS*. 2010;24:2381-2390.
6. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*. 2014;371:1121-1130.
7. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018;6:265-275.
8. Duan H, Chen X, Li Z, et al. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:190-195.

9. Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;367:1508-1518.
10. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med*. 2018;379:440-453.
11. Zenner D, Beer N, Harris RJ, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167:248-255.
12. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365:2155-2166.
13. Belknap R, Holland D, Feng PJ, et al. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2017;167:689-697.
14. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One sent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380:1001-1011.
15. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:281-290.
16. Fox CJ, Nhung NV, Sy DN, et al. Household-contact investigation for detection of tuberculosis in Vietnam. *N Engl J Med*. 2018;378:221-229.
17. Van Der Meer O, Hatherill M, Nduba V, et al. Phase 2b controlled trial of M72/AS01E vaccine to prevent tuberculosis. *N Engl J Med*. 2018;379:1621-1634.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

309

MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

STEVEN M. HOLLAND

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las micobacterias no tuberculosas incluyen generalmente un número cada vez mayor de micobacterias distintas a *Mycobacterium tuberculosis* y sus parientes próximos (cap. 308) y *M. leprae* (cap. 310). Otros nombres que han sido utilizados incluyen *micobacterias atípicas*, *micobacterias distintas a la tuberculosis* y *micobacterias ambientales*. El número de micobacterias no tuberculosas está creciendo rápidamente como consecuencia de la llegada de la tipificación de la secuencia del ADN para determinar los criterios de especiación. En consecuencia, se ha duplicado el número de especies de micobacterias no tuberculosas hasta casi 170 y continuará aumentando durante el futuro próximo.

Organismos patógenos

La identificación de cualquier micobacteria requiere pensar de modo anticipado en las pruebas apropiadas y en llevarlas a cabo porque las pruebas microbiológicas de rutina no identifican las micobacterias. Es típico detectar primero las micobacterias no tuberculosas en las extensiones para bacilos ácido-alcohol resistentes de esputo y de otros líquidos orgánicos. Cuando las concentraciones de organismos son elevadas, se pueden ver micobacterias en la tinción de Gram como bacilos grampositivos arrosariados, pero este hallazgo no es fiable. El primer paso en la identificación es solicitar la tinción (ácido-alcohol resistencia o fluorocromo) y cultivo apropiados. Algunas especies de micobacterias no tuberculosas se diferencian en términos generales por su crecimiento rápido (< 7 días). *M. tuberculosis*, por el contrario, requiere típicamente 2 o más semanas para crecer. También se ha utilizado la formación de pigmento a la luz (fotocromógenos) o en la oscuridad (escotocromógenos) y la ausencia de pigmento (acromógenos) para ayudar a clasificar las micobacterias no tuberculosas. Los diagnósticos actuales emplean pruebas bioquímicas, de ácidos nucleicos o de composición de la pared celular mediante cromatografía líquida de alta resolución para su especiación (tabla 309-1). Con fines diagnósticos, pronósticos y terapéuticos, la identificación de las micobacterias no tuberculosas debe llevarse hasta el nivel de especie.

EPIDEMIOLOGÍA

Como grupo, las micobacterias no tuberculosas son ubicuas en el suelo y en el agua y con frecuencia se encuentran en ciertos animales, pero rara vez causan enfermedad en humanos. Hay muy pocos casos conocidos de transmisión entre humanos de micobacterias no tuberculosas. No obstante, *M. massiliense* ha causado brotes infecciosos en centros de fibrosis quística. Dado que estas infecciones no se declaran a las agencias de salud pública y que su identificación es, en ocasiones, problemática, se carece de datos fiables en cuanto a su incidencia y prevalencia. En EE. UU., sin embargo, los aislados de micobacterias no tuberculosas han superado a los correspondientes a los de *M. tuberculosis* durante muchos

activa el factor nuclear (NF) κ B. Algunos pacientes con infecciones diseminadas por micobacterias de crecimiento rápido (predominantemente *M. abscessus*) tienen títulos de anticuerpos elevados frente a IFN- γ .

Enfermedad pulmonar

La enfermedad pulmonar causada por micobacterias no tuberculosas es con mucho la forma más común de infección en Norteamérica. Los factores predisponentes incluyen enfermedad pulmonar de base, como bronquiectasias (cap. 84), neumoconiosis (cap. 87), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 82), discinesia ciliar primaria y fibrosis quística.⁴ Las manifestaciones de la enfermedad causada por *M. kansasii* pueden ser muy similares a las de la tuberculosis (cap. 308) y constan de hemoptisis, dolor torácico y enfermedad pulmonar cavitaria. La infección por MAC se produce más comúnmente en mujeres en la sexta o séptima décadas de la vida que han tenido episodios intermitentes y prolongados de tos y astenia, con o sin producción de esputo o con dolor torácico. Las bronquiectasias y la infección micobacteriana no tuberculosa coexisten con frecuencia y progresan en tándem, lo que dificulta la determinación de causalidad. En comparación con los hombres fumadores con enfermedad cavitaria del lóbulo superior, que tienden a albergar la misma cepa de MAC de modo indefinido, las mujeres no fumadoras con bronquiectasia nodular tienden a tener varias cepas de modo simultáneo y a cambiarlas durante el curso del proceso de su enfermedad. Los pacientes con proteinosis alveolar pulmonar (cap. 85) son propensos a infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas y *Nocardia*, probablemente como reflejo de su asociación a autoanticuerpos antifactor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (anti-GM-CSF) y alteración de la función de los macrófagos alveolares. Trastornos de la motilidad esofágica, como la acalasia (cap. 129), se han relacionado con enfermedad pulmonar, especialmente con la causada por micobacterias no tuberculosas de crecimiento rápido, como *M. abscessus*. Es importante señalar que la enfermedad pulmonar raramente se disemina, mientras que los defectos que generan afectación pulmonar aislada repercuten en los linfocitos. Por consiguiente, la evaluación de la enfermedad pulmonar aislada debe centrarse en las causas de las vías respiratorias.⁵

Ganglios linfáticos cervicales

La linfadenopatía cervical aislada, causada muy frecuentemente por MAC, es la forma más común de infección micobacteriana no tuberculosa en los niños jóvenes de Norteamérica. El organismo es generalmente MAC, pero también otras micobacterias no tuberculosas pueden causar enfermedad. La linfadenopatía cervical es con frecuencia firme y relativamente indolora, con escasez de signos sistémicos. Dado que el diagnóstico diferencial de la adenopatía indolora (cap. 159) incluye una neoplasia maligna, muchas de estas infecciones son diagnosticadas de modo incidental en la biopsia. Las fistulas locales suelen resolverse completamente con resección o con tratamiento antibiótico, o ambos.

Enfermedad cutánea y de los tejidos blandos

Mycobacterium marinum causa infecciones de la piel, por lo general pápulas o úlceras, asociadas con exposición al agua, y se conoce como «granuloma de piscinas».⁶ Numerosos brotes de infecciones cutáneas causadas por micobacterias de crecimiento rápido (especialmente *M. abscessus*, *M. fortuitum* y *Mycobacterium chelonae*) han sido debidos a contaminación de la piel con instrumentos utilizados en procedimientos quirúrgicos (especialmente cirugía cosmética), inyecciones y otros procedimientos.⁷ Estas infecciones se acompañan típicamente de nódulos subcutáneos dolorosos, eritematosos y supurativos, por lo general sin fiebre acompañante o síntomas sistémicos.

DIAGNÓSTICO

Las micobacterias no tuberculosas son en la actualidad las micobacterias aisladas con mayor frecuencia en humanos en Norteamérica.⁸ La prueba cutánea convencional de la tuberculina (derivado proteico purificado [PPD]) produce una respuesta celular frente a los antígenos micobacterianos segregados. Lamentablemente, la prueba del PPD no diferencia bien entre la infección micobacteriana no tuberculosa y la tuberculosis, aunque las reacciones al PPD de gran tamaño (> 15 mm) significan más comúnmente tuberculosis. Con el progresivo declinar de la tuberculosis activa en EE. UU., es probable que las micobacterias no tuberculosas den cuenta de proporciones significativas de reactividad al PPD. Los ensayos más modernos de liberación de IFN- γ (IGRA) incuban sangre con proteínas recombinantes relativamente específicas de la tuberculosis e inducen la secreción de IFN- γ por las células T, con lo que se ayuda a aclarar si la reactividad al PPD se debe a la tuberculosis; no obstante, *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. marinum* reaccionan de forma cruzada en algunos IGRA.

El aislamiento de micobacterias no tuberculosas a partir de muestras de sangre es una clara demostración de enfermedad. Sin embargo, dado que las micobacterias no tuberculosas de crecimiento lento típicamente no crecen bien en los medios de hemocultivo habituales, debe sospecharse el diagnóstico. El aislamiento de micobacterias no tuberculosas a partir de una muestra de biopsia es una clara indicación de infección, pero se producen casos de contaminación en el laboratorio. La identificación de organismos en las secciones teñidas de un material de biopsia confirma la autenticidad del cultivo. Algunas micobacterias no tuberculosas inusuales requieren unas temperaturas de incubación más bajas o aditivos especiales para su crecimiento (p. ej., *M. haemophilum*).



FIGURA 309-2. Tomografía computarizada de tórax en un paciente con infección pulmonar grave por *Mycobacterium abscessus*. Las flechas indican bronquiectasias. Obsérvese la extensa destrucción del lóbulo superior izquierdo y la reacción pleural difusa. Además, el pulmón izquierdo es más pequeño que el derecho como consecuencia de la extensa pérdida de parénquima pulmonar.

El aspecto radiográfico de la enfermedad micobacteriana no tuberculosa en el pulmón varía de normal a nódulos, bronquiectasias, ocupación del espacio aéreo y extensa formación de cavidades, similar al observado en la tuberculosis (fig. 309-2). El aislamiento de micobacterias no tuberculosas a partir de muestras respiratorias presenta problemas especiales en cuanto a sensibilidad y especificidad. *M. gordonae* se aísla con frecuencia de muestras respiratorias y casi nunca se piensa que sea un auténtico patógeno. En muchos pacientes, especialmente los que tienen bronquiectasias, se aíslan en ocasiones micobacterias no tuberculosas a partir del cultivo de esputo sin que se observen tales micobacterias en la extensión. Existen criterios específicos para un diagnóstico definitivo de enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas en cuanto a MAC, *M. abscessus* y *M. kansasii*, pero son probablemente buenas directrices igualmente en relación con otras micobacterias no tuberculosas. Un diagnóstico positivo requiere el crecimiento de micobacterias no tuberculosas en dos de tres muestras de esputo, con independencia de los hallazgos de la baciloscoopia; una muestra alveolar broncoscópica positiva, con independencia de los hallazgos en la extensión; o una muestra de biopsia del parénquima pulmonar con inflamación granulomatosa o micobacterias visibles en la sección y un cultivo positivo para micobacterias no tuberculosas.

Una vez aisladas, la identificación de las micobacterias no tuberculosas es importante porque con ello se determinará la clase en sentido general de tratamiento antimicobacteriano a utilizar. Muchos laboratorios utilizan en la actualidad sondas de ADN para identificar MAC, *M. gordonae* y *M. kansasii*.⁹ Las pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos son de valor limitado y en gran medida indemostrado, aunque están indicadas las pruebas de susceptibilidad a claritromicina en cuanto a MAC y las pruebas de susceptibilidad a la rifampicina en relación con *M. kansasii*. Los aislados iniciales de MAC que no han sido expuestos a los macrólidos son casi siempre susceptibles a los macrólidos. Cualquier micobacteria no tuberculosa que haya resistido una tanda de antimicrobianos debe ser probablemente sometida también a pruebas de susceptibilidad antibiótica.

PREVENCIÓN

Se comienza la profilaxis frente a la enfermedad por MAC en pacientes infectados por el VIH cuando el recuento de linfocitos T CD4⁺ es inferior a 50 células/ μ l. Son eficaces la azitromicina, 1.200 mg semanalmente; claritromicina, 1.000 mg diariamente; o rifabutina, 300 mg diariamente.

TRATAMIENTO

Rara vez constituye una emergencia comenzar un tratamiento frente a infecciones micobacterianas no tuberculosas, que son infecciones crónicas de crecimiento relativamente lento y evolucionan durante un periodo de semanas-años, no en horas-días. Por consiguiente, no suele requerirse un tratamiento empírico, y es aconsejable la identificación de la especie antes de comenzar unos regímenes terapéuticos complejos, con frecuencia mal tolerados y potencialmente tóxicos.¹⁰ De modo similar a lo que sucede con la tuberculosis, el tratamiento con un solo fármaco casi siempre se asocia con la aparición de resistencia antimicrobiana y se desaconseja enfáticamente.

La infección por MAC requiere con frecuencia un tratamiento complejo con múltiples fármacos, cuya base es un macrólido (claritromicina o azitromicina), etambutol y una rifamicina (rifampicina o rifabutina). En el caso de la enfermedad micobacteriana no tuberculosa diseminada en pacientes infectados por el

VII, el empleo de rifamicinas plantea problemas especiales de interacciones medicamentosas con los inhibidores de la proteasa. En cuanto a la enfermedad pulmonar por MAC, se ha empleado de modo satisfactorio la administración de medicamentos tres veces por semana. La duración del tratamiento se prolonga generalmente durante 12 meses después de la conversión del cultivo y típicamente durante un total de al menos 18 meses. Otros fármacos con actividad frente a MAC incluyen aminoglucósidos, fluoroquinolonas y clofacimina. La resección pulmonar complementaria se asocia a una tasa de complicaciones relativamente alta, aunque también proporciona un alto nivel de éxito en pacientes seleccionados que responden mal al tratamiento antibiótico solo.¹¹

La enfermedad pulmonar por *M. kansasii* es similar a la tuberculosis en muchos aspectos y se trata también de modo eficaz con isoniácida (300 mg/día), rifampicina (600 mg/día) y etambutol (15 mg/kg/día). El tratamiento debe continuarse hasta que sean negativos los cultivos al menos durante 1 año. Otros medicamentos con muy elevada actividad frente a *M. kansasii* son la claritromicina, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos. Para las úlceras cutáneas causadas por *M. ulcerans*, sensible a temperaturas superiores a 37 °C, la termoterapia local es altamente eficaz y segura.¹²

Las micobacterias de crecimiento rápido plantean problemas terapéuticos especiales. La enfermedad extrapulmonar en un hospedador inmunocompetente se debe por lo general a inoculación (p. ej., cirugía, inyección, traumatismo) o infección del catéter, y se trata con frecuencia satisfactoriamente con un macrólido u otro medicamento (a tenor de la susceptibilidad *in vitro*), junto con la retirada del foco causal. En comparación, la enfermedad pulmonar, especialmente la causada por *M. abscessus*, es extraordinariamente difícil de erradicar, aunque tandas repetidas de tratamiento suelen ser eficaces para reducir la carga infecciosa y los síntomas. El tratamiento incluye generalmente un macrólido junto con un fármaco intravenoso como amikacina, un carbapenémico, cefoxitina o tigeciclina. Otros fármacos orales utilizados de acuerdo con las pruebas de susceptibilidad *in vitro* y la tolerancia son las fluoroquinolonas, la doxiciclina y el linezolid. La amikacina inhalada puede ser una opción para infecciones pulmonares resistentes al tratamiento.¹³

Está peor definido el tratamiento de otras micobacterias no tuberculosas, pero los macrólidos y los aminoglucósidos suelen ser eficaces, y se añaden otros fármacos cuando esté indicado. Se sugiere consultar con un experto en el caso de infecciones micobacterianas no tuberculosas difíciles o inhabituales.

PRONÓSTICO

El efecto de la infección micobacteriana no tuberculosa sobre la longevidad está estrechamente asociado a la afección de base (p. ej., defecto en la vía IFN- γ /IL-12, fibrosis quística). Sin tratamiento o con un tratamiento inadecuado, los síntomas son molestos y las infecciones pueden llevar a complicaciones fatales, incluida una infección fulminante o una importante destrucción pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

310

LEPRO (ENFERMEDAD DE HANSEN)

JOEL D. ERNST

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La lepra (enfermedad de Hansen) es una infección crónica causada por *Mycobacterium leprae*, bacteria ácido-alcohol resistente de crecimiento lento que aún no puede ser cultivada *in vitro*. La lepra se encuentra en todo el mundo, aunque tres países de elevada prevalencia (India, Brasil e Indonesia) dan cuenta en la actualidad de más del 80% de los casos declarados.¹ Las manifestaciones primarias de la infección por *M. leprae* se dan en la piel y en los nervios periféricos. Las lesiones cutáneas de la lepra son clásicamente hipopigmentadas, hipostésicas o anestésicas y no pruriginosas. Los nervios periféricos pueden ser dañados por infección directa por *M. leprae* o por la respuesta inmunitaria a la infección; la consecuencia es la pérdida de sensibilidad y de función motora. La morbilidad adicional se debe a disfunción de los nervios periféricos, que incluyen lesiones traumáticas y por quemaduras indoloras, infecciones bacterianas secundarias, y atrofia y contracturas musculares. La lepra *per se* no es causa de muerte, pero la debilidad que

se asocia con ella contribuye a la intensidad de la pobreza y a la probabilidad de muerte por malnutrición u otras infecciones. A pesar de la baja transmisibilidad de *M. leprae* y a la posibilidad de un tratamiento con múltiples fármacos para curar la lepra, sigue siendo una enfermedad estigmatizada que puede plantear un reto al diagnóstico y al tratamiento.

Organismo patógeno

M. leprae es un bacilo ácido-alcohol resistente que contiene una pared celular rica en ácidos micólicos y una única membrana. A pesar de casi 150 años de esfuerzos, *M. leprae* sigue siendo incultivable *in vitro*. Para su caracterización bioquímica y estructural, puede hacerse crecer en grandes cantidades *M. leprae* en armadillos de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*), y la inoculación de las almohadillas plantares de ratones atímicos permite la semicuantificación de los bacilos viables.

El genoma de *M. leprae* consta de 3.268.203 pares de bases (pb), en comparación con el genoma de *Mycobacterium tuberculosis* de 4.411.529 pb, y el número de genes expresados de *M. leprae* es aproximadamente un 60% inferior al de *M. tuberculosis*. Dado que probablemente *M. leprae* y *M. tuberculosis* evolucionaron a partir de un ancestro micobacteriano común, parece que *M. leprae* ha perdido aproximadamente 2.000 genes desde su divergencia, lo que lo ha dejado dependiente de nichos ecológicos especializados para su supervivencia. Entre los genes que faltan en *M. leprae* están los del complejo *mbt*, cuyos productos están implicados en la adquisición bacteriana de hierro. *M. leprae* carece también de muchos genes para la biosíntesis y modificación de lípidos que son característicos de *M. tuberculosis*. La secuencia del genoma ha permitido también un planteamiento dirigido a la identificación de 16 cepas de *M. leprae* de orígenes geográficamente diversos. Los análisis de secuencia genómica han revelado que la lepra fue introducida en EE. UU. desde Europa, y que los armadillos del sudeste del país presentan la misma cepa específica que los enfermos nativos de EE. UU. de estas regiones, lo que indica que estos animales pueden ser reservorios del patógeno.

EPIDEMIOLOGÍA

La lepra se encuentra en todo el mundo, aunque la lepra endémica está ausente del Norte de Europa, en donde estuvo presente en forma epidémica hasta incluso el siglo XIX. La prevalencia global de la lepra es de aproximadamente 175.000 casos conocidos, y la incidencia actual es de aproximadamente 211.000. Por definición del Plan Estratégico para la Eliminación de la Lepra de la Organización Mundial de la Salud (OMS), un paciente diagnosticado recientemente que ha sido tratado con tratamiento con múltiples fármacos es retirado del registro de prevalencia, lo que explica la menor prevalencia que incidencia de esta infección crónica. Desde el comienzo del Plan Estratégico de la OMS (cuyo objetivo es eliminar la lepra como problema de salud pública, es decir, una prevalencia de menos de 1 por cada 10.000 en todas las regiones), se estima que unos 16 millones de personas han sido curadas de la lepra.

A pesar del éxito del tratamiento con múltiples fármacos, la lepra sigue siendo un problema de salud pública en 14 países. En la actualidad, la India, Brasil e Indonesia tienen el mayor número de casos. Aunque la transmisión interior de la lepra es extraordinariamente infrecuente en EE. UU., se diagnosticaron 178 casos de lepra en 2015, incluidos los casos de inmigrantes de India, Brasil, Filipinas, República Dominicana y México. Dado que la lepra no es muy transmisible, no se considera que sea una enfermedad de viajeros, aparte de inmigrantes.

La incapacidad para cultivar *M. leprae in vitro* ha constituido un obstáculo importante para la comprensión de los modos de transmisión y reservorios del organismo. Los estudios observacionales revelan una baja frecuencia de lepra en viajeros casuales o en residentes temporales en regiones con una elevada incidencia, lo que indica que *M. leprae* no es muy transmisible. Incluso en áreas de elevada incidencia, son infrecuentes los agrupamientos de lepra fuera de familias u otros con un contacto íntimo prolongado. Se cree que la transmisión de *M. leprae* se produce comúnmente por vía respiratoria, porque las secreciones nasales de personas con lepra lepromatosa pueden contener 10⁷ bacilos viables por mililitro. Además, se cree que la transmisión de *M. leprae* se produce por contacto con suelo contaminado, aunque no se ha observado que el suelo sea un reservorio de los bacilos.

BIOPATOLOGÍA

Inmunología

Existe una correlación inversa entre el número de linfocitos y el número de bacterias ácido-alcohol resistentes presentes en las lesiones cutáneas. Las lesiones tuberculoides tienen abundantes linfocitos, granulomas bien formados y pocas bacterias (de aquí que esta forma de lepra sea denominada también *paucibacilar*). En contraste, las lesiones lepromatosas tienen muy pocos linfocitos, granulomas mal organizados o ausencia de ellos, y grandes cifras de bacterias (también denominada *lepra multibacilar*). Entre estos extremos polares existen formas intermedias que representan un continuo de hallazgos histopatológicos y bacteriológicos, que se denominan *tuberculoide limitrofe*, *limitrofe* y *lepromatosa limitrofe* (fig. 310-1). Además de correlacionarse con el número de bacterias en las lesiones individuales, las formas polares de la lepra se correlacionan con el número total de lesiones cutáneas en un paciente dado: la lepra tuberculoide exhibe pocas lesiones (menos de cinco), mientras que la lepra lepromatosa se caracteriza por lesiones múltiples (cinco o más, hasta cientos de ellas).

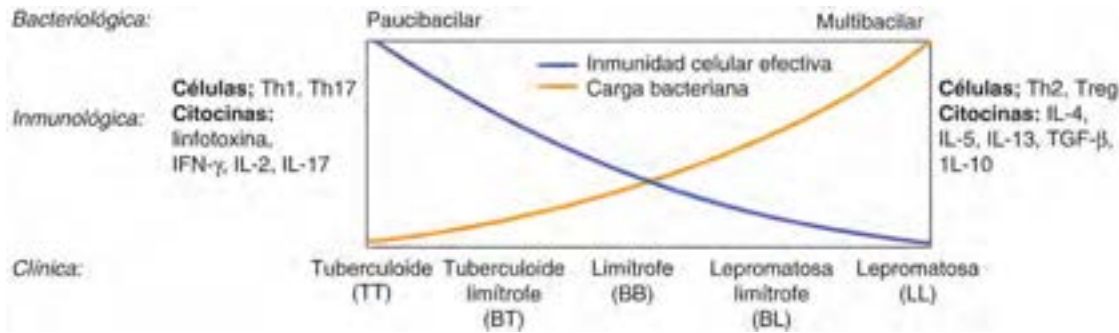


FIGURA 310-1. Espectro bacteriológico, inmunológico y clínico de la lepra. La lepra tuberculoide (paucibacilar) se caracteriza por respuestas inmunitarias Th1 y Th17 y pocos o indetectables bacilos en las muestras biopsias o extensiones de incisiones cutáneas. En el polo opuesto del espectro, la lepra lepromatosa (multibacilar) se acompaña de respuestas inmunitarias Th2 y Treg, numerosas lesiones cutáneas y numerosos bacilos ácido-alcohol resistentes en las biopsias o extensiones cutáneas. Las formas intermedias pueden clasificarse atendiendo a su semejanza con la lepra tuberculoide o lepromatosa. IFN, interferón; IL, interleucina; TGF, factor de crecimiento transformante.

La lepra proporciona un paradigma en cuanto al efecto de la respuesta inmunitaria celular a un patógeno bacteriano sobre las manifestaciones clínicas de la infección.² Los individuos en los que se desarrolla una respuesta inmunitaria frente a *M. leprae* basada en linfocitos T colaboradores 1 (Th1) (caracterizada por linfocitos T específicos de antígeno que producen interferón [IFN] γ , linfotóxina [LTA] o interleucina [IL] 2 y no IL-4 ni IL-5) exhiben pocas lesiones cutáneas y pocas bacterias en el interior de las lesiones (lepra paucibacilar).³ En contraste, las personas en las que se desarrolla una respuesta inmunitaria Th2 (linfocitos T que producen poco IFN- γ , LTA o IL-2 pero producen IL-4, IL-5 e IL-13) tienen un mayor número de lesiones cutáneas y grandes cifras de bacterias en el interior de las lesiones (lepra multibacilar). La producción de IL-17 es prevalente en personas con lepra paucibacilar, mientras que el predominio de los linfocitos T reguladores (Treg) y de las citocinas que producen (IL-10 y TGF- β) se asocian a lepra multibacilar. No está del todo comprendido el principal determinante de la diferente respuesta inmunitaria a *M. leprae*, aunque hay datos sustanciales que indican que los polimorfismos genéticos del hospedador contribuyen a la probabilidad de lepra paucibacilar frente a la lepra multibacilar. La activación del complemento también está asociada probablemente tanto a la reacción de inversión como al eritema nudoso leproso.

Patogenia del daño nervioso

El daño de los nervios periféricos, la consecuencia más importante de la infección por *M. leprae*, se produce en todas las formas de la lepra y es la base de casi todas las complicaciones mórbidas de la infección, múltiples mecanismos contribuyen. *M. leprae* invade las células de Schwann, las células gliales de los nervios periféricos.⁴ Las células de Schwann forman una unidad funcional con los axones de los nervios periféricos y se hallan rodeadas por la laminina 2, una proteína de la matriz extracelular específica de los nervios. El dominio G de la laminina 2 puede unirse de modo simultáneo a *M. leprae* y al receptor de la laminina 2 de la célula de Schwann α -distróglucano. Una vez que *M. leprae* se une a las células de Schwann o es internalizado en ellas, puede causar desmielinización directa de los nervios periféricos en ausencia de una respuesta inmunitaria, al parecer por señalización por medio de ErbB2 y Erk1/2.

Además del daño directo sobre los nervios periféricos por *M. leprae*, la respuesta inmunitaria en la lepra contribuye también al daño nervioso. Las citocinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-1 β , IL-17 e IFN- γ son especialmente prominentes en las lesiones durante las reacciones de inversión, cuando puede producirse un daño nervioso irreversible. Dado que estas moléculas pueden contribuir al daño tisular inflamatorio y pueden inducir apoptosis de las células de Schwann *in vitro*, es probable que estos mediadores desempeñen un papel activo en el daño nervioso. Las reacciones de inversión se caracterizan también por un aumento del número de linfocitos T CD4⁺ en las lesiones, y al menos una parte de estos linfocitos T CD4⁺ exhiben un fenotipo citotóxico y destruyen las células de Schwann infectadas por *M. leprae* por una secreción del contenido de los gránulos citotóxicos dependiente de antígenos y del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II. No está establecido si estos mecanismos de daño nervioso se producen en la lepra tuberculoide crónica, pero se encuentran unas citocinas y linfocitos T similares en las lesiones tuberculoides.

Genética

Los casos de lepra se agrupan en familias, probablemente por un medioambiente compartido y una exposición similar, pero también probablemente por determinantes genéticos de susceptibilidad. Los locus genéticos cuyas variantes alélicas se relacionan con una susceptibilidad alterada a la infección por *M. leprae* incluyen *PARK2*, *NRAMP1*, *TNF*, *TLR1*, *FCN2*, *LTA*, *NOD2*, *RIPK2*, *IL23R*, *RAB32*, *CTSB*, *BATF3* y *MED30*. La parquina, producto de *PARK2*, es una E3-ubiquitina ligasa que favorece la autofagia y la muerte de bacterias intracelulares, incluidas las micobacterias. *NRAMP1*, *NOD2*, *RIPK2* y *TNF* son expresados por los macrófagos y las diferencias cuantitativas o temporales en su expresión pueden explicar las diferencias en la susceptibilidad innata a la infección. El *CTSB*

codifica la catepsina, implicada en la escisión de péptidos para la presentación de antígeno HLA de clase II. El *BATF3* es un factor de transcripción que regula la producción de citocinas y la diferenciación de células dendríticas. *TLR1* y *ficolina 2* son moléculas de reconocimiento de patrones que reconocen lipopéptidos y polisacáridos bacterianos, respectivamente, mientras que *NOD2* y su cinasa posterior en la cadena de activación *RIPK2* se hallan implicadas en las respuestas al peptidoglucano bacteriano. La variación genética en la proteína de interacción con *toll* también se asocia a predisposición a la lepra y a sus manifestaciones cutáneas. El solapamiento de genes de sensibilidad en lepra y enfermedad de Crohn es indicativo de uno o varios mecanismos patógenos compartidos. Los genes con polimorfismos asociados con una predisposición a formas clínicas distintas de lepra (es decir, lepromatosa o tuberculoide) incluyen *HLA-DRB1*1501* y *HLA-DRB1*1502*, *NRAMP1*, *TNF*, *IL-10* y *TAP2*; un ARN no codificante largo (ARNnc) se ha correlacionado recientemente con reacciones de tipo 1 en la lepra.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones más comunes de la lepra afectan a la piel y a los nervios periféricos y vienen determinadas por la polaridad de la enfermedad: paucibacilar (tuberculoide) o multibacilar (lepromatosa).⁵ El comienzo de la lepra suele ser insidioso. Dependiendo de la forma de la lepra, el entumecimiento puede ser una manifestación o hallazgo inicial, y las lesiones cutáneas pueden hacerse manifiestas solo meses-años después. La clasificación de la lepra en tuberculoide, lepromatosa o una de las formas limitrofes se basa en la combinación de la exploración clínica, número de bacterias observadas en las extensiones cutáneas por incisión y raspado o muestras de biopsia de piel, y el aspecto histológico. Dado que la naturaleza de las complicaciones potenciales y el curso específico de la quimioterapia vienen determinados por la forma de la lepra, son esenciales un diagnóstico y una clasificación precisos.

Lepra tuberculoide

La lepra tuberculoide se caracteriza por la presencia de menos de cinco lesiones cutáneas, que típicamente son máculas hipopigmentadas o eritematosas, con unos bordes eritematosos elevados y un centro atrófico (fig. 310-2). Las lesiones de la piel en la lepra tuberculoide suelen ser hipoestésicas o anestésicas; cuando hay múltiples lesiones, su distribución es asimétrica. Las lesiones cutáneas pueden ser de gran tamaño y se encuentran muy comúnmente en la cara, tronco o extremidades; sin embargo, no se encuentran en las axilas, las ingles, el perineo o el cuero cabelludo, presumiblemente por la preferencia de *M. leprae* por temperaturas más bajas.

Es común la afectación local de los nervios periféricos en la lepra tuberculoide y es asimétrica. Además de la hipoestesia o anestesia de las lesiones cutáneas, la afectación nerviosa en la lepra tuberculoide se manifiesta como un aumento de tamaño o dolor (o ambos) de los nervios periféricos que inervan la región de las lesiones cutáneas. Los nervios superficiales, tales como el cubital, peroneo superficial o nervios auriculares mayores, pueden observarse aumentados de tamaño, dependiendo de la localización de las lesiones cutáneas. Las complicaciones funcionales de la afectación nerviosa, tales como atrofia y contracturas musculares, pueden hallarse presentes en el momento del diagnóstico de la lepra tuberculoide. La lepra tuberculoide es una forma estable; no se convierte a las formas limitrofes o lepromatosa.

Lepra lepromatosa

La lepra lepromatosa se caracteriza por múltiples lesiones cutáneas que son más pequeñas que las observadas en la lepra tuberculoide (fig. 310-3). Aunque las localizaciones de las lesiones cutáneas son similares a las de la lepra tuberculoide, las múltiples lesiones de la lepra lepromatosa se hallan con frecuencia distribuidas de modo simétrico. Las máculas lepromatosas pueden tener unos bordes mal definidos y no exhiben pérdida de sensibilidad; el aumento de tamaño local del nervio no es característico. Además de máculas, las lesiones cutáneas lepromatosas pueden ser nódulos o placas, o pueden



FIGURA 310-2. Lepra tuberculoides. Se muestra una lesión única de gran tamaño con bordes eritematosos irregulares elevados y un centro deprimido hipopigmentado. Suele ser hipoestésica o anestésica. (Tomado de Hansen's disease [leprosy]. In: James WD, Berger TG, Elston DM, eds. *Andrews' Diseases of the Skin*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.)



FIGURA 310-3. Lepra lepromatosa. Son manifiestas numerosas pápulas y nódulos. Las máculas lepromatosas tienen unos bordes mal definidos, con una sensibilidad normal mantenida generalmente. Véase también la figura 411-22. (Tomado de Hansen's disease [leprosy]. In: James WD, Berger TG, Elston DM, eds. *Andrews' Diseases of the Skin*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.)

infiltrar difusamente la piel, especialmente en la cara (lo que puede causar pérdida de las cejas o «facies leonina»).

La afectación nerviosa en la lepra lepromatosa es característicamente simétrica y exhibe una distribución en guante-calcetín, no relacionada con la localización de las lesiones cutáneas. La afectación del nervio periférico puede manifestarse inicialmente como una pérdida de la sensibilidad térmica, que se sigue de una pérdida de la sensibilidad al tacto ligero, dolor y sensibilidad a la presión profunda. Además, es común la disestesia. Las complicaciones motoras, que incluyen debilidad muscular y atrofia de los músculos de las manos, pies y cara, se desarrollan en ausencia de una quimioterapia antileprosa eficaz. La disfunción autónoma puede ser un signo temprano en la lepra. Sus manifestaciones comprenden anhidrosis, disfunción de la sudoración, alopecia localizada y menor variabilidad de la frecuencia cardíaca. La afectación del nervio facial puede dar

lugar a exposición corneal, ulceración y ceguera. Las personas con lepra lepromatosa pueden tener también rinorrea como consecuencia de la afectación de la mucosa nasal, y pueden arrojar cifras importantes de *M. leprae* por las secreciones nasales, una de las principales fuentes de transmisión de los bacilos a otros individuos. Al igual que la lepra tuberculoides, la lepra lepromatosa es estable; no se produce la conversión a otras formas.

Formas limítrofes de la lepra

La lepra tuberculoides limítrofe se caracteriza por lesiones cutáneas similares a las de la lepra tuberculoides, pero son más numerosas y pueden acompañarse de lesiones satélites alrededor de las lesiones de gran tamaño. En la lepra limítrofe las lesiones cutáneas son numerosas, pero siguen siendo asimétricas. Las lesiones suelen ser placas en vez de máculas y exhiben lesiones satélites. La afectación nerviosa en la lepra limítrofe se manifiesta como un engrosamiento o hipersensibilidad de los nervios locales, pero las lesiones cutáneas retienen la sensibilidad. La lepra lepromatosa limítrofe se caracteriza por numerosas máculas pequeñas simétricas, pápulas, placas y nódulos, pero no la infiltración cutánea difusa que se encuentra en la lepra lepromatosa florida. A diferencia de la lepra tuberculoides y lepromatosa, las formas limítrofes son inestables y progresan a la forma lepromatosa con el tiempo, a menos que se aporte un tratamiento eficaz. Los estados reactivos, que incluyen las reacciones de inversión y de disminución de grado, se producen en personas con formas limítrofes de la lepra.

Lepra lepromatosa difusa (lepra de Lucio)

Una forma de lepra grave, caracterizada clínicamente por infiltración generalizada y difusa de la piel e histológicamente por invasión micobacteriana de células endoteliales de vasos pequeños y oclusión vascular, se ha observado en México y la región del Caribe. Un reciente trabajo ha implicado en el proceso a una especie diferenciada, *Mycobacterium lepromatosus*, como causa de la lepra lepromatosa difusa. La comparación de secuencias genómicas ha mostrado que *M. lepromatosus* y *M. leprae* comparten un ancestro común y han seguido distintas vías evolutivas, si bien no está claro qué fuerzas son responsables de esta divergencia. Igualmente, tampoco está claro el modo en el que las diferencias genómicas repercuten en las diferencias clínicas y anatomopatológicas observadas.

Estados reactivos

Las personas con lepra exhiben síntomas y signos reactivos agudos, incluso antes de que hayan sido diagnosticados con lepra. Los médicos de los países desarrollados pueden encontrar pacientes con estados reactivos en los ámbitos de asistencia médica aguda.

Las reacciones de tipo 1, mediadas por respuestas inmunitarias celulares a los antígenos de *M. leprae* en las lesiones cutáneas y en los nervios, se dan en personas con lepra tuberculoides limítrofe, limítrofe y lepromatosa limítrofe. Las reacciones de tipo 1 se acompañan frecuentemente de empeoramiento de las manifestaciones de los nervios periféricos, y pueden dar lugar a daño nervioso permanente; deben ser consideradas emergencias médicas. Las reacciones de inversión, que son reacciones de tipo 1 que se producen después de haber comenzado el tratamiento de la lepra o de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se asocian con un aumento de las respuestas inmunitarias T_H1 que se desarrollan en personas con una gran carga de *M. leprae*; son más intensas en las personas afectas de lepra lepromatosa limítrofe. Las reacciones de disminución de grado se producen en asociación con la transición de la enfermedad limítrofe hacia la forma lepromatosa. Aunque se cree que los mecanismos inmunitarios que se hallan en la base de las reacciones de inversión y en las reacciones de disminución de grado son distintos, sus manifestaciones clínicas son indistinguibles. Las reacciones de tipo 1 pueden tener un comienzo agudo o insidioso y se caracterizan por inflamación de las lesiones cutáneas y nerviosas preexistentes. Las lesiones cutáneas, que se vuelven eritematosas y edematosas, pueden tornarse también hipersensibles y, por ello, asemejarse a la celulitis, pero las reacciones de tipo 1 no se acompañan de fiebre ni de otros síntomas o signos sistémicos. Se ha observado un aumento de la expresión de TNF en las lesiones durante las reacciones de tipo 1 y pueden contribuir a las consecuencias clínicas y funcionales. Además, se han descrito reacciones de tipo 1 cuando se ha retirado el tratamiento con antagonistas de TNF después del diagnóstico de lepra lepromatosa limítrofe. Análisis transcriptómicos también han implicado al sistema del complemento en la patogenia de las reacciones de lepra de tipos 1 y 2.

Las reacciones de tipo 2, conocidas también como eritema nudoso leproso (ENL), se producen en personas con lepra lepromatosa limítrofe y lepra lepromatosa; pueden estar mediadas por inmunocomplejos en vez de respuestas inmunitarias celulares. Las reacciones de tipo 2, que se dan con mayor frecuencia después del comienzo de la quimioterapia antileprosa o durante el embarazo, se acompañan generalmente de fiebre y artralgias. Puede haber otros signos de enfermedad inflamatoria sistémica, como hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, artritis, nefritis, queratitis e iritis. Las lesiones cutáneas del ENL se asemejan a las del eritema nudoso clásico (cap. 411 y fig. 411-24), con unos nódulos eritematosos dérmicos y subcutáneos ampliamente distribuidos cuya localización no guarda relación con las lesiones leprosas. La biopsia de las lesiones de ENL muestra infiltración de neutrófilos de la dermis profunda y la hipodermis, acompañados por otras poblaciones de leucocitos, como linfocitos T. En ocasiones hay vasculitis, que, sin embargo, no es un signo constante.

Lepra y virus de la inmunodeficiencia humana

La inmunidad mediada por linfocitos T CD4⁺ es esencial para el control de *M. leprae*, y la extensión de la inmunidad T_H1 determina si un individuo padecerá la lepra tuberculoide o la lepra lepromatosa. Sin embargo, la coacción por el VIH y la reducción de los linfocitos T CD4⁺ no afectan a la velocidad de progresión de la lepra, ni causan conversión de la lepra tuberculoide a la forma lepromatosa. En contraste, las reacciones de inversión de tipo 1 pueden acompañar a la reconstitución inmunitaria posterior al comienzo de un tratamiento antirretroviral eficaz para la infección por el VIH (cap. 367). Las manifestaciones de estas reacciones de inversión son similares a las observadas en personas no infectadas por el VIH.

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse el diagnóstico de lepra en cualquier paciente con un complejo de manifestaciones cutáneas y periféricas, especialmente en los que han vivido en países con lepra endémica. Aunque la lepra es una infección crónica, sus complicaciones agudas requieren un pronto diagnóstico y tratamiento para prevenir el daño irreversible de los nervios periféricos. Es también importante clasificar la enfermedad de un paciente como tuberculoide, lepromatosa o en una de las formas limitrofes porque se requiere una clasificación correcta para seleccionar un tratamiento óptimo y anticipar los posibles estados reactivos. Dado que no puede cultivarse *M. leprae in vitro* y que en la actualidad no existe una prueba serológica u otro biomarcador diagnóstico fiable de la lepra, el diagnóstico y la clasificación de la lepra dependen de la combinación del examen clínico, evaluación histopatológica y tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes de incisiones de piel o de muestras biopsias.⁷

Examen clínico

La exploración física de un individuo con lepra posible o confirmada debe incluir la evaluación y documentación del número, localización y características de las lesiones cutáneas. Además de las descripciones de las lesiones cutáneas, una clasificación precisa de la lepra depende de si las lesiones se distribuyen de modo simétrico y de si son hiposensibles o anestésicas. La exploración debe incluir también una búsqueda de: 1) nervios periféricos con aumento de volumen e hipersensibles; 2) presencia de deficiencias sensitivas (especialmente sensibilidad térmica y dolorosa), y 3) úlceras cutáneas, y la naturaleza y distribución de las deficiencias motoras, atrofia y contracturas musculares. Dado que algunas medicaciones que se emplean en el tratamiento de la lepra están contraindicadas en el embarazo, las mujeres en edad de concebir deben ser evaluadas en relación con el embarazo.

Extensiones y biopsias de piel

En los países en desarrollo, la clasificación de la lepra multibacilar o paucibacilar se efectúa por la combinación de los hallazgos de la exploración clínica y de los recuentos bacterianos determinados en las extensiones para bacilos ácido-alcohol resistentes efectuados sobre incisiones de las lesiones y de la piel de áreas frías del cuerpo, tales como los lóbulos de la oreja. En los países desarrollados se suelen efectuar biopsias de piel en lugar de incisiones cutáneas. Las muestras cutáneas deben obtenerse a partir de los bordes activos de las lesiones y deben incluir tejido subcutáneo. En la tinción con hematoxilina-eosina la lepra tuberculoide se caracteriza por granulomas con células gigantes, agregados de macrófagos epitelioides que ni son vacuolados ni espumosos, y linfocitos en la periferia. Aunque pueden encontrarse granulomas en otras enfermedades de la piel, la destrucción selectiva de los troncos nerviosos y la fibrosis perineural son rasgos específicos de la lepra. Las tinciones para bacilos ácido-alcohol resistentes (preferiblemente efectuadas con el procedimiento de Fite) muestran infrecuentes o indetectables bacilos en la lepra tuberculoide. Las lesiones de la lepra lepromatosa muestran unos granulomas mal organizados sin células gigantes o linfocitos; los macrófagos son espumosos y cargados de lípidos. La tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes de las lesiones de la lepra lepromatosa pone de manifiesto abundantes bacilos que, por lo general, se muestran en grandes masas («globos»). Las formas limitrofes de la lepra exhiben unos granulomas peor organizados, con un menor número de células gigantes y linfocitos, pero más macrófagos espumosos y bacilos ácido-alcohol resistentes a medida que el espectro varía de la forma tuberculoide limitrofe a la forma lepromatosa limitrofe.

Las tinciones inmunohistoquímicas especializadas, tales como las que buscan la expresión de linfocitos T CD4⁺ o de citocinas, son de utilidad en estudios de investigación, pero no se utilizan en la actualidad para el diagnóstico clínico o clasificación de la lepra. La amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ADN genómico micobacteriano de muestras de incisiones de piel o de biopsias cutáneas no ha contribuido aún a una mayor sensibilidad de detección, aunque la PCR puede usarse para distinguir *M. lepromatosus* y *M. leprae* en pacientes de regiones en las que pueden hallarse ambos patógenos.⁸

Diagnóstico de los estados reactivos

El diagnóstico de las reacciones de tipo 1 se basa en los hallazgos clínicos en un paciente con lepra tuberculoide limitrofe, limitrofe o lepromatosa limitrofe y la inflamación aguda de las lesiones cutáneas preexistentes, con o sin empeoramiento de las lesiones nerviosas. Las reacciones de tipo 1 no se acompañan de hallazgos sistémicos como

fiebre o artritis. En el mayor riesgo de reacciones de tipo 1 se encuentran los pacientes que han comenzado recientemente la quimioterapia antileprosa, aunque las reacciones de tipo 1 pueden producirse de modo espontáneo. El diagnóstico de la reacción de tipo 2 (ENL) se basa también en los hallazgos clínicos de nuevos nódulos eritematosos subcutáneos o dérmicos en un paciente con lepra lepromatosa limitrofe o lepromatosa. En la actualidad no disponemos de pruebas diagnósticas o de biomarcadores del ENL, y la biopsia cutánea no distingue entre el ENL y el eritema nudoso clásico.

TRATAMIENTO

Tto

Fármacos para tratar la lepra

Los fármacos antimicrobianos de primera línea para la lepra han sido la dapsona y la rifampicina. La clofacimina, la minociclina, ciertas fluoroquinolonas y la claritromicina son también de utilidad en contextos específicos, incluida la intolerancia o resistencia medicamentosa.

La dapsona es barata y bien tolerada, tiene una semivida sérica prolongada (≈28 h), y es inocua para su empleo durante el embarazo. Los individuos con deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (cap. 152) son susceptibles a la metahemoglobinemia y hemólisis inducidas por la dapsona, y todos los pacientes deben ser sometidos a cribado en busca de deficiencia de G6PD antes de comenzar el tratamiento con dapsona. Los pacientes con deficiencia en G6PD (la de tipo africano, causada por mutaciones que llevan a inestabilidad de la enzima) pueden comenzar el tratamiento con dapsona a razón de 25 mg/día, pero requieren una estrecha monitorización en busca de anemia hemolítica. La dapsona puede también causar supresión de la médula ósea y una profunda neutropenia. Otros efectos secundarios infrecuentes de la dapsona incluyen hepatitis, ictericia colestásica y un síndrome caracterizado por dermatitis exfoliativa, adenopatía generalizada, fiebre y hepatoesplenomegalia, que suele presentarse en las 4-6 semanas siguientes al inicio del uso de dapsona. Un estudio realizado en China observó que la presencia del alelo de hipersensibilidad a la dapsona de clase HLA I B*13:01 supone un riesgo 7 veces superior de padecer síndrome de hipersensibilidad al fármaco, lo que implica significativamente a los linfocitos T CD8⁺ en su patogenia.

La rifampicina, el fármaco más bactericida frente a *M. leprae*, se absorbe bien después de la administración oral y tiene una semivida sérica de aproximadamente 3 h. Nunca debe utilizarse la rifampicina como monoterapia porque puede producirse resistencia con mutaciones puntuales en su diana, la ARN polimerasa II. Dado que la rifampicina es bactericida y que la rápida liberación de los componentes procedentes de las bacterias muertas puede tener efectos proinflamatorios, algunos expertos suspenden la rifampicina durante las reacciones de inversión. Los efectos adversos de la rifampicina incluyen una erupción maculopapular, hepatotoxicidad, síndrome pseudogripal (más frecuente con el tratamiento intermitente) y una coloración naranja de las lágrimas, orina, saliva y sudor. Se produce trombocitopenia en ocasiones, pero por lo general no es grave. La rifampicina induce también el metabolismo y disminuye las concentraciones séricas de otros fármacos, como los inhibidores de la proteasa antirretrovirales y los inhibidores de los nucleósidos de la transcriptasa inversa, metadona y anticonceptivos orales. La rifampicina disminuye las concentraciones séricas de la dapsona, pero este efecto no es clínicamente significativo con una dosis de dapsona de 100 mg/día.

La clofacimina es un colorante lipófilo que es bacteriostático frente a *M. leprae*. Tiene una semivida muy prolongada (≈70 días) y parece tener actividad antiinflamatoria, así como actividad bacteriostática directa. Por su actividad antiinflamatoria, la clofacimina es útil en el tratamiento de los estados reactivos de tipo 1. La clofacimina es generalmente bien tolerada; su principal efecto secundario es una discromía de la piel, que se produce en la casi totalidad de los pacientes tratados con clofacimina. La discromía cutánea puede variar entre un color tostado rojizo a negro azulado y puede ser en manchones, pero es reversible en los 6-12 meses siguientes a la suspensión del fármaco. En los pacientes reactivos crónicos mantenidos con dosis altas de clofacimina (200-300 mg/día) puede producirse una enteropatía con dolor abdominal cólico, náuseas o diarrea ligeras (o ambos fenómenos), e incluso obstrucción intestinal.

Regímenes para el tratamiento de la lepra

La quimioterapia para la lepra implica el empleo de múltiples fármacos para optimizar la tasa de curación y prevenir la aparición de resistencia a fármacos.⁹ El régimen utilizado actualmente en EE. UU. contra la lepra paucibacilar (tuberculoide y tuberculoide límite) en adultos consta de la dapsona, 100 mg, y la rifampicina, 600 mg, administradas diariamente durante 12 meses. El régimen recomendado para la lepra multibacilar en adultos es la dapsona, 100 mg, más la rifampicina, 600 mg, y la clofacimina, 50 mg, administradas diariamente durante 24 meses (disponible en <http://www.hrsa.gov/hansensdisease/diagnosis/recommendedtreatment.html>). No obstante, 6 meses de dapsona/rifampicina/clofacimina pueden resultar igualmente eficaces. La clofacimina no está comercialmente disponible en la actualidad, pero en EE. UU. puede conseguirse a través del National Hansen's Disease Program (1-800-642-2477). En países con recursos limitados, con carga de lepra máxima, el régimen de la OMS para la lepra paucibacilar es la dapsona, 100 mg diariamente, más la rifampicina, 600 mg una vez al mes, durante 6 meses. El régimen de la OMS para la lepra multibacilar es la dapsona, 100 mg diariamente,

más la rifampicina, 600 mg una vez al mes, más la clofacimina, 50 mg diariamente, más una dosis adicional de la clofacimina, 300 mg una vez al mes (disponible en <http://www.who.int/lep/mdt/regimens/en/index.html>). Las dosis mensuales de la rifampicina y la clofacimina deben administrarse bajo supervisión. Alternativas para pacientes con intolerancia o resistencia farmacológicas son la claritromicina (que puede ser reemplazada por cualquiera de los fármacos de primera línea), la minociclina (sustituible por la dapsona o la clofacimina) y el ofloxacino (sustituible por la clofacimina, aunque debe evitarse en niños).

Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento eficaz frente a la lepra se observa clínicamente como un aplanamiento y resolución de las pápulas, nódulos o placas, con o sin mejoría de la función nerviosa. La mejoría clínica puede comenzar en los primeros meses de tratamiento, pero la resolución de las lesiones cutáneas se retrasa con frecuencia hasta 1-2 años después de haber completado el tratamiento. La cuantificación de la carga bacilar para valorar la respuesta al tratamiento es engorrosa, semicuantitativa y no se recomienda.

Los pacientes que han sido tratados adecuadamente pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas nerviosos y cutáneos, quizá como consecuencia de una reaplanamiento y resolución de la lepra. Si las muestras cutáneas no ponen de manifiesto organismos ácido-alcohol resistentes, una prueba terapéutica con corticoesteroides, que mejoran los síntomas de las reacciones de inversión, pero no los de la recidiva de la lepra, puede ayudar a efectuar la distinción y ayudar a elegir el tratamiento posterior. Los pacientes que experimentan recidiva después del tratamiento de la enfermedad paucibacilar deben ser tratados como enfermedad multibacilar porque la causa más probable de la recidiva es una enfermedad multibacilar previa que fue clasificada de modo erróneo. Los pacientes con enfermedad multibacilar que recidivan deben ser vueltos a tratar con un régimen que contenga dapsona y rifampicina, con la adición de al menos dos fármacos que no hubiesen sido utilizados en el régimen de tratamiento inicial, a menos que se disponga de pruebas de sensibilidad que confirmen que los organismos siguen siendo sensibles a dapsona y rifampicina. Entre los fármacos adicionales entre los que se puede elegir están la minociclina, el ofloxacino, el moxifloxacino y la claritromicina. Los pacientes multibacilares que han recidivado pueden beneficiarse de un tratamiento de mantenimiento de por vida después de haber completado 2 años de un régimen de rescate. Dado que no pueden efectuarse pruebas de sensibilidad con análisis *in vitro* directos, una posible alternativa para la determinación de la sensibilidad, detectando mutaciones en las dianas de la dapsona y la rifampicina (*folP1* y *rpoB*, respectivamente), comienza a ser de uso generalizado y está disponible comercialmente. El análisis por inoculación en almohadilla plantar de ratón se utilizó en su momento, pero su disponibilidad es cada vez menor.

Tratamiento de los estados reactivos

Las reacciones de tipo 1 pueden desarrollarse antes, durante o varios años después de haber completado la quimioterapia antileprosa.¹⁰ Las reacciones de tipo 1 que implican un empeoramiento de los síntomas de los nervios son emergencias médicas porque puede producirse un daño nervioso permanente. Las reacciones de tipo 1 suelen responder a la prednisona a una dosis diaria de 60-80 mg, que puede disminuirse lentamente una vez han sido controlados los síntomas. Las reacciones de tipo 1 pueden responder también a dosis elevadas de clofacimina (200-300 mg/día), aunque las reacciones con empeoramiento de los síntomas nerviosos deben ser tratadas inicialmente con prednisona. En los pacientes que tienen reacciones de tipo 1 que se producen antes o durante la quimioterapia antileprosa y cuyas reacciones incluyen afectación nerviosa, se debe suspender la rifampicina hasta que se hayan resuelto los síntomas de empeoramiento nervioso porque la liberación de componentes proinflamatorios de las bacterias que se están muriendo puede contribuir a la inflamación y al daño nervioso. Se debe continuar con dapsona y clofacimina durante el tratamiento de las reacciones de tipo 1.

El tratamiento de elección para las reacciones de tipo 2 intensas (ENL) es la talidomida, excepto en las mujeres embarazadas o potencialmente embarazadas. La talidomida requiere que los pacientes y los médicos responsables de la prescripción estén adscritos a la Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS; <http://www.thalomidrems.com/>) para evitar los efectos teratogénos del fármaco. Los mecanismos de acción de la talidomida no son completamente conocidos en la actualidad, pero es probable que incluya la inhibición del TNF. La dosis de talidomida para el ENL varía, dependiendo de la intensidad de la reacción. En pacientes con ENL y fiebre elevada, artritis franca y grandes placas subcutáneas, puede precisarse hasta 100 mg cuatro veces al día para lograr una respuesta clínica. Una vez se ha logrado la respuesta clínica, puede disminuirse la dosis de la talidomida hasta una dosis de mantenimiento de 50-100 mg administrados una vez al día por la noche (porque la talidomida es sedante). En los casos más leves de ENL, puede bastar 50-100 mg por la noche para lograr y mantener el control. El ENL en las mujeres en edad reproductiva y en los casos que no responden a la talidomida puede responder a los corticoesteroides. El metotrexato puede ser eficaz en ENL resistentes al tratamiento, aunque ha sido asignado por la Food and Drug Administration de EE. UU. a la categoría X de embarazo (los riesgos teratogénos «superan claramente» a los potenciales beneficios) y está contraindicado también en madres lactantes. En los pacientes con ENL debe continuarse con la quimioterapia antileprosa, incluida la rifampicina.

Otros tratamientos

El daño nervioso en la lepra, que puede dar lugar a atrofia muscular, contracturas y autoamputación, es la causa principal de debilidad.¹¹ El beneficio de tratamientos como los corticoesteroides son inciertos.¹¹ La asistencia de apoyo, la cirugía reconstructora, la terapia física y ocupacional, y la rehabilitación pueden ser extraordinariamente valiosas al permitir a los pacientes que logren y mantengan una función óptima.

PREVENCIÓN

En la actualidad no hay una vacuna específica para la lepra, pero varios estudios han observado un efecto protector parcial de la vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Es probable que se consiga una mejor comprensión de la transmisión de *M. leprae* con la tipificación genómica de las cepas basada en el ADN, de modo que es probable que se llegue a disponer de mejores medidas preventivas en un futuro cercano.¹²

PRONÓSTICO

La quimioterapia con múltiples fármacos cura una elevada proporción de personas con lepra paucibacilar y multibacilar. Los regímenes recomendados en la actualidad aportan unas elevadas tasas de respuesta, con tasas de recidivas de aproximadamente 0,1% por año en los casos paucibacilares y hasta el 5% por año en los casos multibacilares. Algunos casos de lepra paucibacilar pueden entrar en remisión o incluso curarse espontáneamente, pero todos los casos de lepra multibacilar son progresivos. Por su eficacia y baja toxicidad y para reducir la morbilidad a largo plazo, se debe utilizar la quimioterapia con múltiples fármacos en todas las personas en las que se diagnostique lepra.



Bibliografía de grado A

- A1. Penna GO, Buhner-Sekula S, Kerr LRS, et al. Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:1-19.
- A2. Van Veen NH, Nicholls PG, Smith WC, et al. Corticosteroids for treating nerve damage in leprosy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2. CD005491.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

INFECCIONES RICKETTSIÓICAS

PIERRE-EDOUARD FOURNIER Y DIDIER RAOULT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las rickettsiosis son enfermedades infecciosas emergentes.¹ Debido a las mejores herramientas diagnósticas y a los cambios en la exposición a las garrapatas, muchas nuevas rickettsiosis han sido descritas en las últimas dos décadas. Tres familias se agrupan bajo esta denominación: rickettsiosis; erliquiosis y anaplasmosis, y fiebre Q.

Organismos patógenos

Los agentes de las rickettsiosis (antiguamente agrupadas en el orden Rickettsiales) son pequeñas bacterias gramnegativas que crecen en el interior de las células eucarióticas. Excepto *Coxiella burnetii*, el agente de la fiebre Q, no se ha conseguido hasta ahora que crezcan en medios axénicos, y para su cultivo se requieren hospedadores vivos tales como cultivos celulares, huevos embrionados o animales susceptibles. Con la excepción de *Rickettsia prowazekii*, el agente del tifus exantemático, estas bacterias infectan a los humanos de modo incidental y son principalmente patógenos de animales. Atendiendo a la filogenia molecular, las bacterias que causan rickettsiosis han sido reclasificadas en tres filos (tabla 311-1).

Por su difícil crecimiento *in vitro*, la principal herramienta diagnóstica para las rickettsiosis es la serología. La evaluación serológica se ve con frecuencia dificultada por la positividad tardía y por la reactividad cruzada. El desarrollo de tinciones directas en las extensiones de sangre o en muestras de biopsia cutáneas, así como por la amplificación de ADN por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de muestras de

TABLA 311-1 CLASIFICACIÓN GENÉTICA DE RICKETTSIALES

GÉNERO		GRUPO	ESPECIES	SUBESPECIES	PRIMER AÑO DE AISLAMIENTO O DESCUBRIMIENTO
<i>Rickettsiae</i>	<i>Rickettsia</i>	Tifus	<i>R. prowazekii</i>		1916
			<i>R. typhi</i>		1920
		Fiebres maculosas	<i>R. aeschlimannii</i>		2001
			<i>R. akari</i>		1946
			<i>R. australis</i>		1950
			<i>R. conorii</i>	<i>conorii</i>	1932
				<i>israeli</i>	1974
				<i>caspia</i>	1991
				<i>indica</i>	2001
			<i>R. rickettsii</i>		1919
			<i>R. felis</i>		2001
			<i>R. helvetica</i>		2000
			<i>R. heilongjiangensis</i>		1998
			<i>R. honei</i>		1991
			<i>R. japonica</i>		1992
		<i>R. massiliae</i>		2006	
		<i>R. monacensis</i>		2007	
		<i>R. parkeri</i>		2003	
		« <i>R. philippii</i> »		1966	
		<i>R. raoultii</i>		2008	
	<i>R. sibirica</i>	<i>sibirica</i>	1946		
		<i>mongolotimonae</i>	1996		
		<i>R. slovacica</i>	1997		
	<i>Orientia</i>	Tifus de los matorrales	<i>O. tsutsugamushi</i>		1920
<i>Ehrlichiae</i>	<i>Ehrlichia</i>		<i>E. chaffeensis</i>		1991
			<i>E. ewingii</i>		1999
			<i>E. canis</i>		1996
			Tipo <i>E. muris</i>		2009
			<i>Candidatus Neoehrlichia mikurensis</i>		2007
			<i>Anaplasma</i>		<i>A. phagocytophilum</i>
	<i>Neorickettsia</i>		<i>N. sennetsu</i>		1957
	<i>Wolbachia</i>		<i>W. pipientis</i>		2001
<i>Coxiellae</i>	<i>Coxiella</i>		<i>C. burnetii</i>		1931

sangre, muestras biópsicas o frotis de escara cutánea ha ayudado de modo considerable a la identificación a nivel de especies y ha llevado a la descripción de los patógenos emergentes.

RICKETTSIOSIS (ENFERMEDADES CAUSADAS POR ESPECIES DE RICKETTSIA Y ORIENTIA TSUTSUGAMUSHI)

DEFINICIÓN

Rickettsia spp. son pequeñas bacterias gramnegativas que se multiplican libremente en el citoplasma de sus células hospedadoras. Las células diana en los humanos son las células endoteliales vasculares o monocitos, y la vasculitis es la manifestación clínica más frecuente. Estas bacterias invaden las células por fagocitosis y se escapan de la vacuola fagosómica.

Organismos patógenos

El genoma de *Rickettsia* es pequeño, entre 1,1 y 1,6 Mb; algunas tienen plásmidos y potencial para conjugación. Estas bacterias tienen una familia de proteínas de membrana externa de la familia de antígenos de la superficie celular, que incluyen rOmpA (ausente en el grupo tifus) y rOmpB. Estas proteínas son antígenos principales que ayudan a identificar las especies rickettsiósicas, y sus genes codificadores se emplean para la amplificación y secuenciación con fines diagnósticos o taxonómicos. Entre las rickettsias, dos subgrupos, el tifus y los grupos de las fiebres maculosas, fueron identificados atendiendo a las condiciones de crecimiento y antigenicidad. Se ha identificado un antígeno específico de grupo que, según se ha determinado, es un lipopolisacárido. La temperatura óptima de crecimiento es 37 °C para el grupo tifus y 32-35 °C para el grupo de las fiebres maculosas. La secuenciación completa del genoma de *R. prowazekii* (del grupo tifus) ha demostrado que es principalmente un subgrupo de *Rickettsia conorii* (miembro del grupo de las fiebres maculosas).

Rickettsiosis vehiculadas por garrapatas FIEBRE MACULOSA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR), la rickettsiosis transmitida por garrapatas más grave,² está causada por *Rickettsia rickettsii* (tabla 311-2). Es la principal rickettsiosis vehiculada por garrapatas reconocida en América,³ junto con *Rickettsia africae* en las Antillas, *Rickettsia parkeri* en los estados del sur de EE. UU. y, quizá, «*Rickettsia philippii*». Fue descrita por vez primera en el siglo XIX en los estados occidentales de EE. UU. La FMMR es prevalente en al menos 44 estados de EE. UU. (fig. 311-1) y en Centroamérica y Sudamérica (Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, México y Panamá).

R. rickettsii se transmite transovariamente a la progenie de garrapatas de una generación a la siguiente. Las garrapatas infecciosas son principalmente *Dermacentor andersoni* (garrapata campestre) en los estados occidentales de EE. UU.; *Dermacentor variabilis* (la garrapata del perro americana) en los estados del Este, Medio Oeste y del Sur; y *Rhipicephalus sanguineus* en Arizona. En Centroamérica y Sudamérica, *Amblyomma cajennense* es el principal vector. Los humanos se infectan por la saliva infectada después de la picadura de una garrapata. La duración de la unión es crítica en cualquier rickettsiosis vehiculada por garrapatas, y es improbable la transmisión cuando la garrapata se alimenta durante menos de 20 h. La picadura de la garrapata es indolora y con frecuencia pasa desapercibida. Rara vez, se observa una escara en el sitio de la picadura de la garrapata en la FMMR. La epidemiología de la FMMR sufre variaciones anuales en gran parte inexplicadas. Esta repartición temporal viene determinada por la actividad de las garrapatas y del encuentro con los humanos. Cada año se producen más de 500 casos, y más del 90% se declaran entre abril y septiembre. La enfermedad es más prevalente en los niños menores de 10 años de edad. En EE. UU. se ha notificado un reciente incremento de las rickettsiosis exantemáticas, aunque las pruebas serológicas de rutina no permiten diferenciar la FMMR de otras rickettsiosis endémicas.

TABLA 311-2 RICKETTSIOSIS EN SERES HUMANOS

ENFERMEDAD	MICROORGANISMO	HUÉSPED ARTRÓPODO	ÁREA GEOGRÁFICA	ERUPCIÓN	ESCARA MANCHA NEGRA	GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES	FIEBRE ALTA	TASA DE LETALIDAD
FIEBRES MACULOSAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS								
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas	<i>R. rickettsii</i>	<i>Dermacentor andersoni</i> <i>Dermacentor variabilis</i> <i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Amblyomma cajennense</i>	América (Norte, Centro y Sur)	Sí, puede ser purpúrica	Muy infrecuente	No	Sí	Alta
Fiebre maculosa mediterránea, fiebre de Astracán, tifus de garrapata india, fiebre maculosa israelí	<i>R. conorii</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Mediterráneo, India, Mar Caspio, África	Sí, papular; puede ser purpúrica	Sí	No	Sí	Moderada
Fiebre africana por picadura de garrapatas	<i>R. africae</i>	<i>Amblyomma hebraeum</i> <i>Amblyomma variegatum</i>	África Subsahariana, Antillas	Sí, la mitad de los casos pueden ser vesiculares	Sí (frecuentemente múltiple)	Sí	No	Baja
Tifus por garrapatas de Queensland	<i>R. australis</i>	<i>Ixodes holocyclus</i>	Australia Oriental	Sí, puede ser vesicular	Sí	¿?	Sí	Moderada
Tifus por garrapatas de Siberia	<i>R. sibirica</i>	<i>Dermacentor nuttallii</i>	Siberia, China, Mongolia	Sí	Sí	No	Sí	Baja
Escara del cuero cabelludo, linfadenopatía cervical después de una picadura de garrapata (ECCLC)	<i>R. slovacica</i> o <i>R. raoultii</i>	<i>Dermacentor marginatus</i> <i>Dermacentor reticulatus</i>	Europa, Paquistán	Muy infrecuente	Sí, puede ser eritematosa	Sí (dolorosa)	No	Baja
Rickettsiosis asociada a linfangitis (RAL)	<i>R. sibirica mongolotimonae</i>	<i>Hyalomma asiaticum</i>	Mongolia, África, Europa	Sí	Sí	Sí	Sí	Baja
Fiebre maculosa de la isla Flinders	<i>R. honei</i>	<i>Ixodes granulosis</i>	Isla Flinders, Australia Oriental	Sí	Sí	Sí	Sí	Baja
Fiebre maculosa japonesa	<i>R. japonica</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Japón, Corea (¿China?)	Sí	Sí	No	Sí	Baja
Fiebre por garrapatas de la costa del Pacífico	« <i>R. philippii</i> »	<i>Dermacentor occidentalis</i>	Norte de California	Sí	Sí	No	Sí	Desconocida
Innominada	<i>R. aeschlimannii</i>	<i>Hyalomma</i> spp.	Mediterráneo, África	Sí	Sí	Sí	Sí	Desconocida
	<i>R. helvetica</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Europa, Asia	No	Sí	No	No	Desconocida
	<i>R. massiliae</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Europa, EE. UU.	Sí	Sí	No	Sí	Desconocida
	<i>R. monacensis</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Europa	Sí	Sí	No	Sí	Desconocida
	<i>R. parkeri</i>	<i>Amblyomma maculatum</i>	América	Sí	Sí	No	Sí	Desconocida
ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR PULGAS								
Tifus murino	<i>R. typhi</i>	<i>Xenopsylla cheopis</i> <i>Ctenocephalides felis</i> (mosquitos)	Mundial	Sí	No	No	Sí	Baja
Fiebre maculosa transmitida por pulgas	<i>R. felis</i>	<i>Ctenocephalides felis</i> , mosquitos <i>Aedes</i>	Mundial	A veces	A veces	Desconocida	Sí	Desconocida
ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR PIOJOS								
Tifus epidémico	<i>R. prowazekii</i>	<i>Pediculus humanus corporis</i> <i>Amblyomma garrapatas</i> (¿?)	Mundial	Sí	No	No	Sí	Alta
Tifus selvático americano	<i>R. prowazekii</i>	Ectoparásitos de ardilla voladora	EE. UU.	Sí	No	No	Sí	Baja
Enfermedad de Brill-Zinsser (recidiva del tifus epidémico)	<i>R. prowazekii</i>		Mundial	Sí, podría faltar	No	No	No	Baja
ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR ÁCAROS								
Rickettsiosis pustulosa	<i>R. akari</i>	<i>Liponyssoides sanguineus</i>	Mundial	Sí, vesicular	Sí	Sí	Sí	Baja
Tifus de los matorrales	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	<i>Leptotrombidium</i> spp. (nigua)	Asia Central y Oriental, Australia	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta, puede recidivar

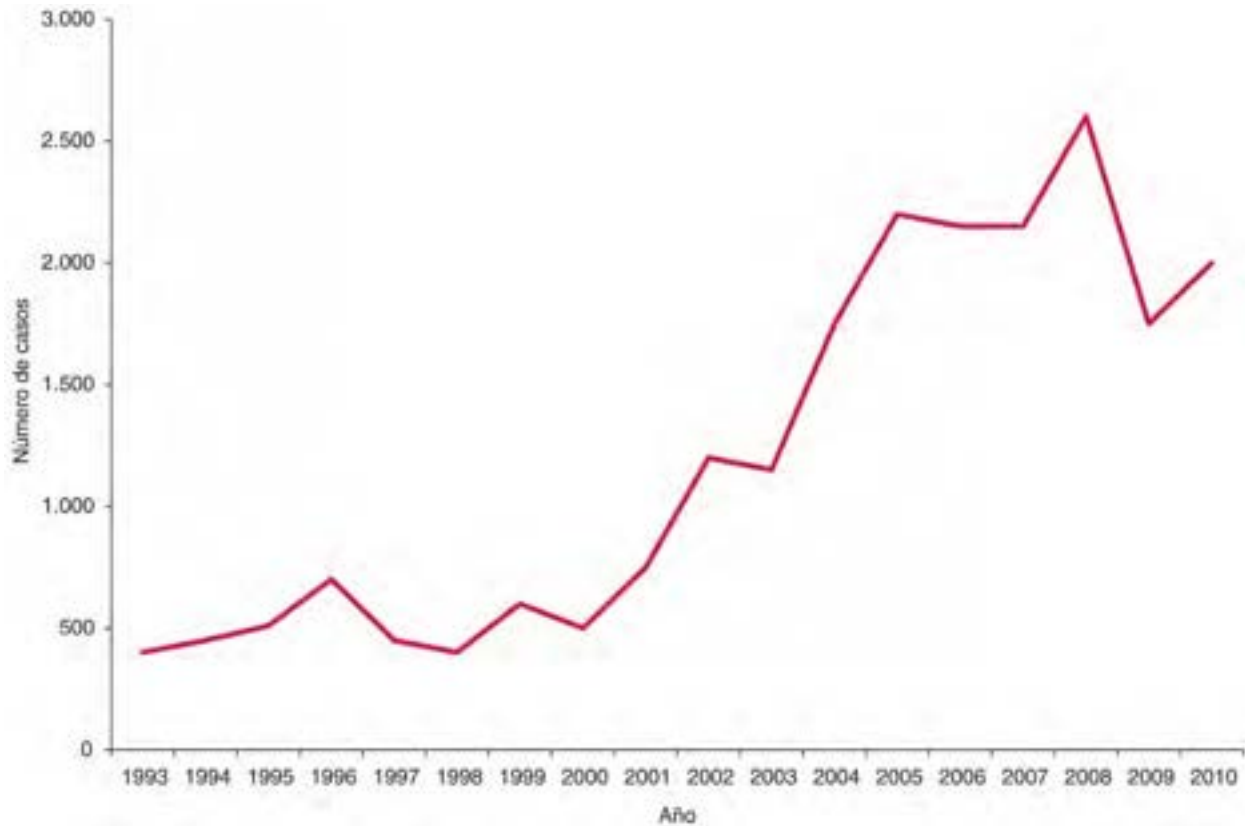


FIGURA 311-1. Número de casos declarados de fiebre maculosa de las Montañas Rocosas en EE. UU., 1993-2010.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

De 2 a 14 días después de la picadura de una garrapata aparece fiebre y cefalea. La fiebre es elevada (temperatura $> 38,9^{\circ}\text{C}$) y se asocia con síntomas inespecíficos, como malestar, mialgias, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. En este estadio, la FMMR con frecuencia no se diagnostica, pero durante la «estación de las garrapatas», los pacientes con fiebre elevada que viven en una localización endémica o que han viajado a ella y, posiblemente, tienen historia de picadura por garrapata, deben ser considerados como afectos posiblemente de FMMR.

El rasgo más característico es la erupción. Sin embargo, la tríada clásica de fiebre, cefalea y erupción se halla presente en solo el 44% de los casos confirmados. La erupción se encuentra en el 14% de los casos en el primer día de la enfermedad y en menos del 50% en los primeros 3 días. La erupción es maculosa; aparece primero en los tobillos y muñecas y luego se generaliza. Las manchas tienen un diámetro de 1 a 5 mm y pueden evolucionar de un color rosa a púrpura. La erupción puede aparecer más tardíamente o no aparecer en absoluto; la fiebre «no maculosa» de las Montañas Rocosas representó el 34% de los casos en una serie de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. La afectación de las palmas de las manos y de las plantas de los pies diferencia teóricamente las enfermedades tíficas (en las que falta) de la rickettsiosis con fiebre maculosa.

Los pacientes no tratados empeoran progresivamente. La enfermedad se asocia de forma variable con manifestaciones generales que se relacionan con inflamación vascular y aumento de la permeabilidad vascular y con afectación de múltiples órganos que puede llevar al síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). En las formas graves, los pacientes tienen edema, hipovolemia, hipoalbuminemia e hipotensión que llevan a shock. En los casos muy graves se produce necrosis y gangrena de las extremidades. En algunos casos se desarrolla edema pulmonar no cardiogénico, afectación pulmonar que lleva a dificultad respiratoria y puede causar la muerte. Puede producirse insuficiencia renal como consecuencia de hipovolemia y de shock y ser reversible, o por necrosis tubular aguda y requerir hemodiálisis. Los síntomas neurológicos habituales son confusión, letargo y estupor. En los casos graves se observa *delirium*, coma y convulsiones. La muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) exhibe meningitis en un tercio de los casos; generalmente se observan algunas células mononucleares (10-100) junto con un aumento de la concentración de proteínas, pero con una concentración de glucosa normal. La afectación cardíaca puede causar arritmia. La afectación hepática se manifiesta en forma de un aumento de las transaminasas en un tercio de los pacientes e ictericia en el 8%. La ictericia puede reflejar también hemólisis. La afectación del tracto intestinal se manifiesta en forma de dolor abdominal, diarrea, vómitos y hemorragia intensa (y la hemorragia gastrointestinal alta puede causar la muerte). La afectación ocular consiste en conjuntivitis y anomalías retinianas, como hemorragias, edema papilar y oclusión arterial.⁴

El recuento de células de la sangre muestra un número normal de leucocitos, pero con frecuencia células mieloides inmaduras. Se observa trombocitopenia en el 30-50% de los casos y puede ser acusada en los casos graves. Se desarrolla anemia en el 30% de los pacientes. La coagulopatía, con disminuciones de los factores de la coagulación (incluido el fibrinógeno) y unos tiempos de coagulación prolongados, puede contribuir a la producción de hemorragia. Puede haber hipoalbuminemia y las proteínas de la respuesta de fase aguda estar aumentadas (proteína C reactiva, ferritina, fibrinógeno). Puede observarse hiponatremia e hipocalcemia y correlacionarse con la gravedad, al igual que con un aumento en la creatinina. Unos aumentos en las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas y musculares tales como aminotransferasas (aspartato [AST] y alanina [ALT] aminotransferasa), lactato deshidrogenasa (LDH) y creatina cinasa suelen reflejar la gravedad de la afectación de órganos, como el pulmón, el corazón, el hígado, y rabdomiólisis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la FMMR debe basarse en los hallazgos clínicos y epidemiológicos y llevar al empleo temprano de doxiciclina. El indicio más importante es una fiebre inexplicada en un paciente con antecedentes de exposición a garrapatas en un área endémica. Cuando haya exantema, debe sospecharse la FMMR y el paciente tratado de modo acorde a menos que se demuestre otra causa. El diagnóstico diferencial incluye otras rickettsiosis (como las causadas por *R. parkeri* en los estados del sur), meningococemia, infecciones por enterovirus, tifoidea, leptospirosis, erliquiosis, gonococemia, síndrome de shock tóxico, sífilis, rubéola, sarampión y síndrome de Kawasaki. La hipersensibilidad medicamentosa, especialmente después del empleo de antimicrobianos para el tratamiento de una enfermedad febril, se confunde en ocasiones con la FMMR.

La principal prueba diagnóstica se basa en la serología y nunca se debe retrasar el tratamiento para obtener una confirmación diagnóstica. Los criterios para la confirmación por el laboratorio incluyen un cambio de 4 veces o más en el título de anticuerpos determinado por serología (medido por ensayo de anticuerpos de inmunofluorescencia [IFA], fijación del complemento o aglutinación en látex) o detección directa de la bacteria por demostración de antígenos específicos por inmunodetección, amplificación genómica por PCR o cultivo. Una muestra de biopsia de una lesión cutánea es la mejor muestra para esta finalidad. El cultivo de rickettsias lleva de 3 a 7 días y está restringido a laboratorios especializados. Se efectúa en líneas celulares tales como Vero, L929 o HEL en condiciones de bioseguridad de nivel 3. La inmunodetección por IFA o inmunohistoquímica es sensible y específica. Puede llevarse a cabo con material congelado o fijado e incluido en parafina y permite un diagnóstico retrospectivo. La amplificación y la identificación con PCR constituyen también un método de detección sensible y específico para las rickettsiosis en general, aunque no reemplazan al IFA en el diagnóstico de la FMMR. La biopsia de piel y la detección directa en las garrapatas retiradas

proporcionan los mejores resultados porque la sangre contiene inhibidores y solo unas escasas copias de ADN rickettsiósico.

Se deben analizar dos muestras de suero (temprana y de convalecencia). La muestra sérica temprana suele ser negativa porque en los pacientes se produce la seroconversión entre los días 7 y 15. El IFA se usa para detectar anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) o IgM. Para el diagnóstico se requiere un valor límite de 1:64 para la inmunoglobulina total y de 1:32 para los anticuerpos IgM. El límite con la aglutinación de látex es de 1:64 o 1:128. Se han notificado anticuerpos de reacción cruzada sobre todo en infecciones causadas por otras rickettsias, pero también en infecciones por *Ehrlichia*, *Bartonella*, *Legionella* y *Proteus* spp. Se pueden observar resultados falsos positivos, incluida IgM, cuando hay factor reumatoide en el suero y en los pacientes con infección viral que genera proliferación inespecífica de linfocitos B (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr). No se debe utilizar la fijación del complemento (que carece de sensibilidad) ni la prueba de Weil-Felix (que utiliza anticuerpos que reaccionan de modo cruzado con cepas de *Proteus*).

TRATAMIENTO

Tto

El pronóstico en los pacientes con FMMR depende del momento del tratamiento antimicrobiano. La doxiciclina salva a los pacientes con FMMR.⁵ La dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día, y debe continuarse el tratamiento durante al menos 3 días después de haberse resuelto la fiebre. El tratamiento oral es eficaz, pero se aconseja la vía intravenosa en los pacientes con intolerancia gástrica o coma. Varios antimicrobianos también son eficaces *in vitro* frente a *R. rickettsii*, incluidas las fluoroquinolonas, rifampicina y los macrólidos (azitromicina y claritromicina, pero no eritromicina), pero se carece de experiencia clínica, lo que impide su empleo en la FMMR. No son eficaces los antimicrobianos β -lactámicos, aminoglucósidos y cotrimoxazol.

Los pacientes gravemente enfermos deben ser tratados en unidades de cuidados intensivos y se debe monitorizar cuidadosamente la administración de líquidos. La ventilación mecánica se utiliza en caso de dificultad respiratoria, la hemodiálisis en los pacientes con insuficiencia renal y fármacos anticonvulsivos en los pacientes con convulsiones. También se pueden corregir la anemia y las anomalías de la coagulación. En los pacientes con gangrena de las extremidades puede requerirse la amputación. No se ha demostrado que los glucocorticoides sean de utilidad.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en evitar las picaduras de garrapatas por medio de repelentes, vestidos protectores o ambos. Para disuadir que las garrapatas se fijen a la piel, se pueden aplicar repelentes con permetrina en pulverización en las botas y vestidos y su efecto dura varios días. Pueden aplicarse a la piel repelentes que contienen *N,N*-diel-*m*-toluamida

(DEET) pero dura solo unas horas, por lo que se requiere una nueva aplicación. Es también de utilidad comprobar si hay garrapatas después de la exposición. Se recomienda una exploración cuidadosa del cuero cabelludo, de las ingles y de las axilas. Puede retirarse la garrapata con pinzas y se debe desinfectar la piel (fig. 311-2).

PRONÓSTICO

La evolución de la FMMR depende en gran medida del momento del diagnóstico y del tratamiento antimicrobiano. La tasa de letalidad en la actualidad es del 2,4% atendiendo a un estudio nacional de 4 años de EE. UU. (27 fallecimientos fueron atribuibles a la FMMR durante este período). Esta tasa está disminuyendo en la actualidad, pero puede ser consecuencia de la notificación errónea de otras rickettsiosis. No se observó diferencia significativa en el desenlace entre blancos y negros, pero la mayor tasa de letalidad fue en personas de más de 70 años de edad (9%). Los pacientes con deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) fueron más susceptibles a la infección grave. El cloranfenicol se asoció con peor desenlace que el tratamiento con doxiciclina. Por lo general, la recuperación de la FMMR es completa, pero puede haber secuelas neurológicas y requerirse la amputación de las extremidades si aparece gangrena.

OTRAS RICKETTSIOSIS VEHICULADAS POR GARRAPATAS

EPIDEMIOLOGÍA

Al igual que con otras enfermedades vehiculadas por garrapatas, las rickettsiosis tienen una distribución geográfica limitada que viene determinada principalmente por la ecología de la garrapata vector (fig. 311-3). Recientemente se ha identificado a *R. parkeri* en EE. UU. y en Sudamérica. *R. conorii* se encuentra en Europa, en la cuenca de los mares Mediterráneo y Caspio (subespecie *caspia*); *Rickettsia slovacica*, *Rickettsia raoultii* y posiblemente *Rickettsia helvetica* en Europa Occidental y Central; y *Rickettsia sibirica mongolotimonae* en Francia y Grecia. En otras partes se han identificado numerosos agentes específicos de rickettsiosis (v. tabla 311-2).

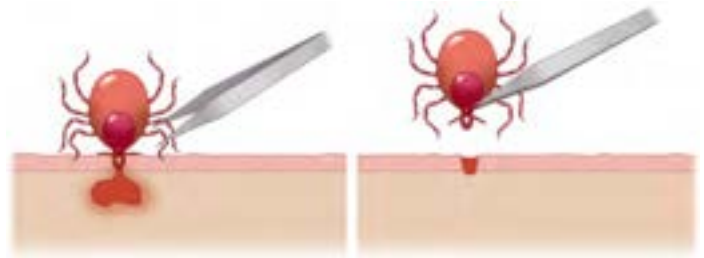


FIGURA 311-2. Técnica de extracción de la garrapata.

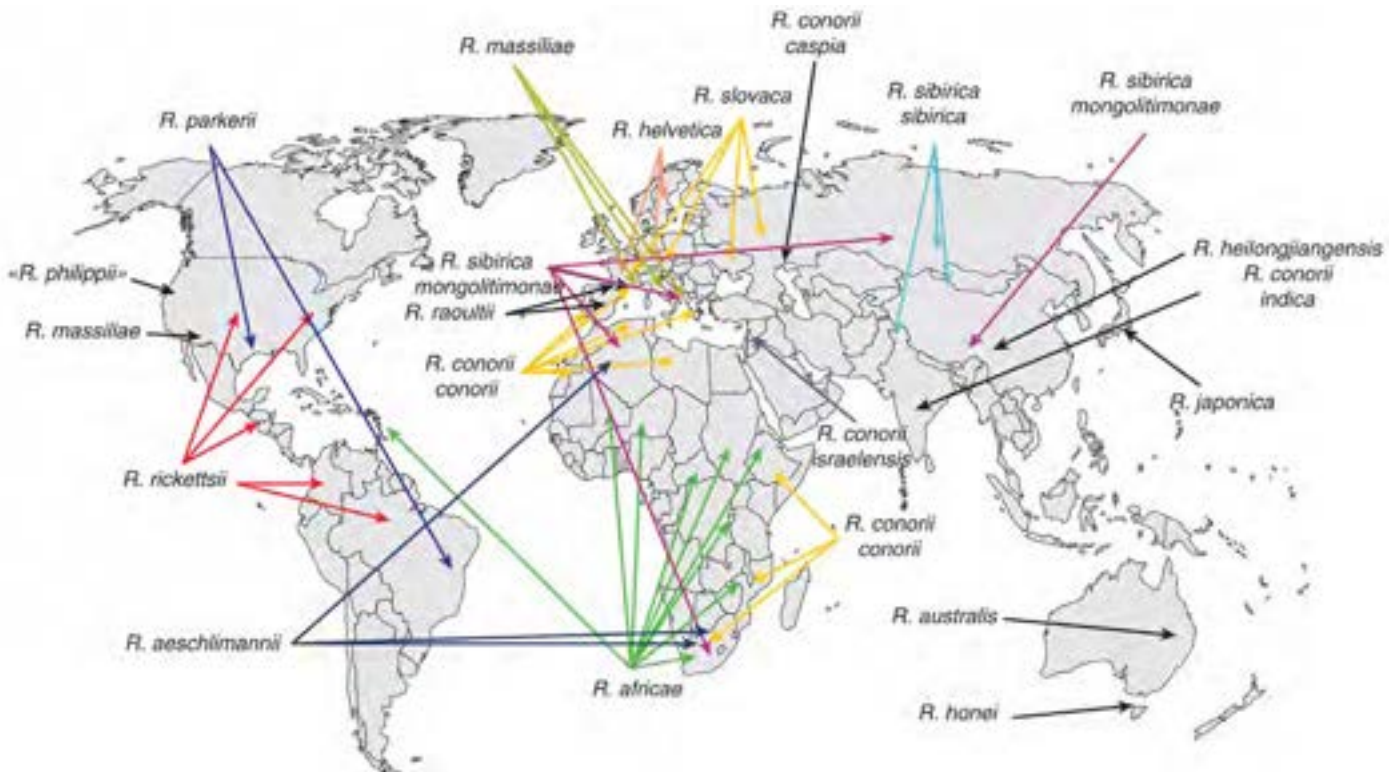


FIGURA 311-3. Distribución geográfica de las rickettsiosis vehiculadas por garrapatas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

R. conorii comprende subespecies diferentes, pero estrechamente relacionadas. Muchos nombres se dan a la infección causada por *R. conorii*: fiebre maculosa del Mediterráneo (FMM), fiebre botonosa, fiebre de Marsella, tífus por garrapata de Kenia (causada por la subespecie *R. conorii conorii*), fiebre de Astracán (causada por *R. conorii caspia*), fiebre maculosa de Israel (causada por *R. conorii israeli*) y tífus de la garrapata de India (causada por *R. conorii indica*). *R. conorii* está estrechamente relacionada con *R. rickettsii*, con la que comparte muchos antígenos comunes que generan anticuerpos que reaccionan de modo cruzado. La FMM se asemeja a la FMMR, pero tiene algunas características distintivas. La evolución espontánea es más leve, pero aún se observa una tasa de letalidad del 1,5 al 2,5% en los pacientes hospitalizados. Se ha descrito una forma maligna de la enfermedad que incluye una erupción purpúrica, shock y SDMO en pacientes alcohólicos, diabéticos, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en viejos o debilitados. La manifestación clínica típica es la de un paciente con fiebre, erupción y una mancha negra (es decir, una escara negra en el sitio de la picadura de la garrapata). Se encuentra una mancha negra en el 50-80% de los casos. Las escaras múltiples son infrecuentes porque el vector de la garrapata del perro, *R. sanguineus*, rara vez pica a los humanos. La erupción es con frecuencia claramente papulosa, lo que determinó uno de los nombres de la enfermedad, fiebre botonosa. Parece que la fiebre por picadura de garrapata de Israel y Astracán es más leve que en la típica FMM y, por lo general, no existe la mancha negra.

R. africae, que causa la fiebre por picadura de garrapata de África, puede ser responsable de la mayoría de las rickettsiosis en todo el mundo. Es extraordinariamente común en viajeros que visitan safaris en el sur de África.⁶ Se transmite por garrapatas africanas, *Amblyomma hebraeum* y *Amblyomma africanum*. Estas garrapatas se hallan con frecuencia infectadas; hasta el 60% pueden albergar *R. africae*. Suelen alimentarse de ungulados, pero atacan a los seres humanos en grupos y causan una elevada prevalencia de infección en el África rural (60% de los pacientes analizados exhiben anticuerpos) y en los viajeros. Los ataques de la garrapata generan típicamente agrupamientos de casos en los turistas que realizan safaris. La enfermedad se diferencia de la FMM por ser mucho más leve, con frecuencia no hay fiebre, se observa una erupción en solo la mitad de los pacientes, y la erupción puede ser vesiculosa (lo que nunca se ha descrito en la FMM confirmada). Además, con frecuencia se observan varias manchas negras. Se observan prevalentemente en las extremidades inferiores y con frecuencia asociadas con linfadenopatía en la región de drenaje inguinal.

La fiebre maculosa japonesa (causada por *Rickettsia japonica*) y el tífus por garrapata de Siberia (causada por *R. sibirica*) se asemejan a la FMM. Las infecciones causadas por *R. sibirica mongolitimoniae* se asemejan a la FMM, pero en algunos casos exhiben características clínicas distintivas, que incluyen una mancha negra, linfadenopatía inguinal y linfangitis que unen estas dos lesiones. Recientemente la enfermedad ha sido denominada rickettsiosis asociada a linfangitis. *Rickettsia australis* (tífus de la garrapata de Queensland) y *Rickettsia honei* (fiebre maculosa de la Isla Flinders) causan enfermedades que se asemejan a la FMM, pero su erupción puede ser vesiculosa.

R. slovaca y *R. raoultii* causan una enfermedad común en Europa denominada escara del cuero cabelludo y linfadenopatía cervical transmitida por garrapatas (SENLAT, registrada en República Checa, Francia, Hungría, Alemania, Italia, Lituania, Rumanía y España). Sus garrapatas vectores, *Dermacentor marginatus* y *Dermacentor reticulatus*, preferentemente pican en los meses fríos y lo hacen en el cuero cabelludo porque prefieren una presa vellosa. En contraste con otras rickettsiosis vehiculadas por garrapatas, la enfermedad es más prevalente en niños y en mujeres. Rara vez es exantemática; el cuadro clínico típico consta de una lesión cutánea eritematosa en el sitio de la picadura de la garrapata en el cuero cabelludo, que varía de 2 a 8 cm de diámetro, y una linfadenopatía cervical en la zona de drenaje (que puede ser dolorosa). Rara vez, los pacientes pueden exhibir fiebre y una erupción. Puede observarse una profunda astenia postinfecciosa y alopecia residual en el sitio de la picadura de la garrapata. La existencia de esta rickettsiosis sin erupción puede estimular la investigación de otras rickettsiosis nuevas con solo manifestaciones localizadas. Otras especies de *Rickettsia* ocasionalmente se han identificado como causantes de la escara del cuero cabelludo, entre ellas *Rickettsia massiliae*, *Rickettsia sibirica mongolitimoniae* y *Candidatus Rickettsia rioja*.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las rickettsiosis vehiculadas por garrapatas es similar al de la FMMR, principalmente por serología (IFA; v. anteriormente). Una excepción es la infección por *R. slovaca*, en la que la respuesta serológica es débil, posiblemente por su ausencia de infección general; en este caso, la PCR de una muestra de escara cutánea obtenida por torunda o del aspirado de un ganglio linfático proporciona el mayor rendimiento diagnóstico. En la infección por *R. africae* la respuesta serológica se produce más tarde que en la FMMR y FMM y, por tanto, se recomiendan muestras séricas tardías (es decir, 4 semanas después del inicio de los síntomas).

TRATAMIENTO

La doxiciclina (100 mg dos veces al día en los adultos o 4,4 mg/kg de peso corporal al día en dos dosis divididas en niños de menos de 45,4 kg) es el fármaco de elección para el tratamiento. Un único día de tratamiento suele ser

suficiente, pero en adultos con enfermedad más grave debe administrarse la doxiciclina hasta que el paciente se encuentre afebril durante 24 h. En mujeres embarazadas se ha demostrado eficaz la josamicina, antimicrobiano macrólido, en dosis de 3 g al día durante 7 días en la FMM; las quinolonas y los antimicrobianos macrólidos más modernos proporcionan resultados comparables a los de la doxiciclina, pero requieren cursos de tratamiento más prolongados.

Enfermedades transmitidas por pulgas

Las pulgas (cap. 104) pueden albergar dos especies de rickettsias, *Rickettsia typhi*, el agente del tífus murino, y *Rickettsia felis*, el agente de la fiebre maculosa vehiculada por pulgas. Ambas rickettsias pueden ser transmitidas transováricamente en la pulga. Los vectores son *Xenopsylla cheopis* y *Pulex irritans*, pero también *Ctenocephalides felis*, pulga del gato. Las ratas, gatos, zarigüeyas y perros pueden propagar las pulgas infectadas. Estos reservorios y vectores se hallan distribuidos por todo el mundo, y, por tanto, estas enfermedades tienen una distribución global. Las pulgas pueden ser infectadas por ambas especies al mismo tiempo.

TIFUS MURINO

DEFINICIÓN

Las pulgas suelen ser infectadas por *R. typhi* cuando se alimentan aparentemente de ratas sanas que tienen infección vehiculada por la sangre. Los humanos y otros mamíferos se infectan por autoinoculación al arañarse una picadura de pulga que está contaminada con heces de una pulga infectada. El tífus murino, por su ciclo, es más prevalente en áreas cálidas y húmedas, cuando proliferan las ratas.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., se declaran anualmente de 50 a 100 casos, principalmente en el sur de California y sur de Texas. En California se ha demostrado un ciclo de transmisión con implicación de zarigüeyas y pulgas de gato. El tífus murino es extraordinariamente común en el Sudeste Asiático y África septentrional y es causa común de fiebre en viajeros a esas áreas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Atendiendo a estudios efectuados en voluntarios, el período de incubación es generalmente de 8-16 días. La enfermedad comienza con fiebre abrupta, náuseas, vómitos, mialgias, artralgias y cefalea. Se observa una erupción en el 40-50% de los pacientes aproximadamente 6 días después del comienzo. Se detecta con una frecuencia incluso menor en pacientes de piel oscura. La erupción comienza como máculas de color rosa que pueden evolucionar y hacerse maculopapulares. Con frecuencia es discreta, comenzando en las axilas; se generaliza al tronco pero generalmente no afecta a la cara, palmas de las manos ni plantas de los pies. En los casos graves puede volverse purpúrica. El órgano afectado con mayor frecuencia es el pulmón. Una tercera parte de los pacientes tienen tos, y en una cuarta parte se desarrolla neumonía intersticial inespecífica que en ocasiones se asocia con derrame pleural. En las formas graves se produce insuficiencia respiratoria. En pacientes con enfermedad grave los síntomas neurológicos oscilan entre confusión y estupor a coma y convulsiones. Pueden producirse hemorragias cerebrales. La afectación digestiva puede manifestarse en forma de vómitos, dolor abdominal, ictericia y, en los casos graves, hematemesis.

El recuento leucocítico muestra leucopenia y más adelante leucocitosis. Puede observarse trombocitopenia, así como anemia, específicamente cuando se observa hemólisis (frecuentemente en pacientes con deficiencia en G6PD). Es común un aumento moderado de las enzimas hepáticas. En pacientes con enfermedad grave se observa hiponatremia e hipoalbuminemia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del tífus murino se basa principalmente en la serología (IFA) con unos títulos similares a los de la FMMR. En la evaluación serológica, *R. typhi* reacciona de forma cruzada con *R. prowazekii*; puede diferenciarse comparando los títulos (dos diluciones o más si los títulos de IgG e IgM son discriminatorios) o por adsorción cruzada. En esta técnica se absorbe el suero con los dos antígenos y a continuación se vuelve a analizar, y el agente causal es el que elimina los anticuerpos frente a ambas bacterias. Las biopsias de piel y las muestras de sangre para cultivo y PCR pueden ser de utilidad.

TRATAMIENTO

El tratamiento es el mismo que en la FMMR.

Tto

PRONÓSTICO

El pronóstico suele ser favorable, pero el 10% de los pacientes requieren cuidados intensivos y el 1% fallecen. Los pacientes de mayor edad y los que tienen deficiencia en G6PD (cap. 152) o afecciones debilitantes crónicas se encuentran en mayor riesgo.

FIEBRE MACULOSA VEHICULADA POR PULGAS CAUSADA POR *RICKETTSIA FELIS*

R. felis se transmite principalmente por vía transovárica. Su genoma comprende uno o dos plásmidos, uno de ellos aparentemente conjugativo. Es una enfermedad nueva, definida solo parcialmente. La bacteria se encuentra en pulgas de las Américas, Asia, Europa, África y Nueva Zelanda. Se han declarado casos aislados en Texas, México, Brasil, Francia y Alemania. Los casos declarados exhibieron todos ellos fiebre, una erupción en seis de los siete casos y una escara de inoculación en algunos casos. El diagnóstico puede basarse en las pruebas serológicas con empleo de antígeno de *R. felis* o PCR de muestras de sangre o de biopsia de piel. No se ha establecido el tratamiento, pero la bacteria es muy susceptible a la doxiciclina y resistente a la eritromicina. *R. felis* se ha hallado con alta prevalencia en sangre de personas subsaharianas febriles y se sospecha que se transmite por mosquitos, como lo sugiere un modelo animal.

Infecciones por piojos y ácaros TIFUS EPIDÉMICO VEHICULADO POR PIOJOS

EPIDEMIOLOGÍA

El piojo del cuerpo humano (cap. 104) vive en las ropas y se multiplica rápidamente cuando el tiempo frío y la falta de higiene lo permiten. El piojo del cuerpo transmite tres enfermedades bacterianas: la fiebre de las trincheras (causada por *Bartonella quintana*; cap. 299); la fiebre recurrente (causada por *Borrelia recurrentis*; cap. 306), y el tifus exantemático (causado por *R. prowazekii*). El nombre *tifus* deriva del griego *tuphos*, que describe la afección neurológica asociada con esta enfermedad y con la tifoidea. El piojo del cuerpo es prevalente durante las guerras, en los países pobres y en la población vagabunda de los países ricos, incluidos EE. UU. y Europa. En 1997, durante la guerra civil de Burundi, se declaró un brote de tifus que afectó a unas 100.000 personas, y se declararon casos en Rusia, Perú, EE. UU., Argelia y Francia en la década de los noventa. Las enfermedades transmitidas por piojos causaron la muerte de más personas que las armas durante las guerras del centro y este de Europa en los siglos XIX y XX.⁷

La epidemiología de *R. prowazekii* se relaciona principalmente con los humanos como reservorios y los piojos como vectores. En EE. UU., la ardilla voladora (*Glaucomys volans volans*) es también un reservorio, y sus pulgas, piojos y ácaros pueden ser infectados.

También se ha encontrado *R. prowazekii* en garrapatas *Amblyomma*, pero no se conoce su papel en la epidemiología de la bacteria. El piojo se infecta cuando se alimenta de la sangre, lo que efectúa cinco veces al día. *R. prowazekii* se multiplica en el intestino del piojo y se elimina por las heces. Después de unos días destruye el epitelio intestinal, lo que hace que una sangre roja brillante se extienda a partir del intestino (el tifus fue denominado también enfermedad del piojo rojo). El paciente suele contaminarse por las heces infectadas (en las que *R. prowazekii* sobrevive durante semanas), por aerosoles o por la autoinoculación de la piel después de rascarse. Los pacientes que se recuperan del tifus pueden albergar la bacteria en forma inactiva y sufrir recidivas bajo condiciones de estrés años más tarde; esta forma recidivante recibe la denominación de enfermedad de Brill-Zinsser. Durante la recidiva se produce bacteriemia que puede permitir el comienzo de un nuevo brote si los piojos pican al paciente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tifus comienza de modo abrupto con fiebre, cefalea y mialgias, lo que explica que se le diera el nombre de *sutama* (por la postura en cuclillas), como se observó en el mayor brote reciente de Burundi. La tos y los signos neurológicos (estupor, confusión o coma) son comunes.⁸ Se observa una erupción en el 20-80% de los pacientes, dependiendo de la población estudiada; probablemente, en los individuos de piel oscura su observación puede pasar desapercibida en ocasiones. Generalmente comienza en la axila y después se extiende. La erupción suele ser maculosa, pero puede ser papular o purpúrica en los casos graves. En algunos casos se describen diarrea e ictericia. La esplenomegalia se encuentra de modo infrecuente. En los casos graves se produce shock y la tasa de letalidad del tifus epidémico es del 20-30% si no se trata. Puede observarse leucopenia, trombocitopenia y anemia, así como un aumento en suero de las enzimas hepáticas.

El tifus selvático de EE. UU. está causado por una variante de *R. prowazekii* y es una enfermedad más leve. Los rasgos clínicos más prominentes son de tipo neurológico. Se han descrito algunos casos y casi todos ellos se han producido en áreas en las que se encuentra la ardilla voladora al este del Mississippi.

La enfermedad de Brill-Zinsser es difícil de diagnosticar porque es infrecuente la erupción y puede no haber habido una exposición reciente a los piojos. La anamnesis del paciente puede revelar una exposición previa a los piojos, asociada o no con el diagnóstico de tifus en años previos. La enfermedad es leve y el pronóstico bueno.

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse el diagnóstico de tifus cuando se observen casos agrupados de fiebre elevada con confusión en pacientes expuestos a piojos. El error diagnóstico más común es atribuir los hallazgos a tifoidea (cap. 292), que puede tener fatales consecuencias porque los antimicrobianos prescritos típicamente para esta afección (β -lactámicos, cotrimoxazol y quinolonas) constituyen un tratamiento ineficaz en el tifus. En los países tropicales el tifus se confunde frecuentemente con paludismo, fiebre hemorrágica y

dengue. En personas con piojos puede confundirse con la fiebre de las trincheras y fiebre recurrente, pero puede prescribirse tratamiento para ambas entidades.

El diagnóstico de tifus debe ser clínico porque la tasa de letalidad es elevada y el tratamiento seguro y eficaz. Cualquier brote de fiebre inexplicada en ambientes carentes de higiene puede sugerir el tifus, incluidos los brotes durante las guerras civiles, durante los colapsos sociales, en prisiones y en países crónicamente pobres y fríos. El diagnóstico se basa principalmente en la serología, en la que hay una reacción cruzada con *R. typhi* (v. anteriormente). Cuando se efectúa la investigación bajo difíciles condiciones de campo, una gota de sangre aplicada sobre papel de filtro y remitida a un laboratorio de referencia es útil para la prueba serológica. El cultivo y la PCR son de utilidad y pueden efectuarse con una muestra de biopsia de piel o de sangre. Los piojos son buenas herramientas diagnósticas porque pueden ser analizados incluso cuando estén secos y pueden ser remitidos en recipientes cerrados sin condiciones específicas de temperatura.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del tifus es extraordinariamente sencillo, barato y eficaz: 200 mg de doxiciclina por vía oral en dos dosis divididas salva la vida del paciente. Los pacientes comatosos deben ser tratados con doxiciclina por vía parenteral. En los pacientes alérgicos, el cloranfenicol es la única alternativa conocida, prescrito en dosis de 2 g/día durante 10 días. No hay vacunación en la actualidad, y la lucha contra los piojos constituye la principal estrategia de prevención. Dado que los piojos son frágiles, es eficaz cambiar y someter a ebullición las ropas. Cuando no sea posible, se debe utilizar insecticidas (principalmente permetrina) o ivermectina por vía oral.

TIFUS DE LOS MATORRALES (*ORIENTIA TSUTSUGAMUSHI*)

EPIDEMIOLOGÍA

El tifus de los matorrales es una enfermedad tropical olvidada que se transmite por la picadura de larvas de ácaros trombicúlidos infectados por *O. tsutsugamushi* (cap. 104). Estos ácaros, también denominados nigua, son infectados verticalmente a través de sus madres. Aunque se han comunicado casos poco frecuentes en Chile, el África subsahariana y los Emiratos Árabes Unidos, la distribución del tifus de los matorrales se limita principalmente al triángulo entre Japón, Australia y parte oriental de Rusia, e incluye el Extremo Oriente, China y el subcontinente Indio.⁹ En conjunto, pueden estar expuestos mil millones de personas. La estacionalidad se determina por la aparición de larvas. Es una de las tres causas más comunes de fiebre prolongada en el Asia rural. En las zonas templadas se da principalmente en otoño y en menor medida en primavera. Las especies de *O. tsutsugamushi* tienen una amplia heterogeneidad que puede permitir la definición de varias especies, pero en la actualidad se reconoce una única especie con muchos serotipos. Los más frecuentes son Kato, Karp, Gilliam y Kawasaki.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad se produce en pacientes expuestos a focos rurales o urbanos de tifus de los matorrales después de un retraso de 10 o más días. El comienzo suele ser súbito e incluye fiebre, cefalea y mialgias. Una exploración atenta puede poner de manifiesto una escara de inoculación en el sitio de la picadura del ácaro y unos ganglios linfáticos dolorosos en el área de drenaje. La mayoría de los pacientes con tifus de los matorrales presentan bradicardia relativa.¹⁰ Puede observarse linfadenopatía y erupción generalizadas. Los síntomas varían según el órgano afectado. Los síntomas neuromeningeos son relativamente frecuentes.¹¹ Las formas graves pueden manifestarse como shock séptico. La letalidad del tifus de los matorrales no tratado es del 6%. Es común el aborto en las mujeres embarazadas.

Puede producirse leucopenia, trombocitopenia y aumento de los niveles de las enzimas hepáticas. La evolución depende de los hospedadores y de las cepas, y la tasa de fatalidad oscila entre el 0 y el 30%.¹² El tifus de los matorrales no es más grave en los pacientes infectados por el VIH y, lo que es una sorpresa, parece que se producen factores supresores del VIH durante la infección. En esta enfermedad pueden producirse recidivas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede ser difícil. Dado que los rasgos clínicos son con frecuencia inespecíficos, los factores epidemiológicos son críticos. Se ha efectuado de modo erróneo un diagnóstico de mononucleosis infecciosa en pacientes con tifus de los matorrales. Puede detectarse la bacteria por cultivo (en células o ratones) o por PCR en muestras de sangre y de biopsia.¹³ La técnica serológica utilizada por vez primera fue la aglutinación del serotipo OXK de *Proteus mirabilis* en la reacción de Weil-Felix. Esta prueba carece de sensibilidad y especificidad y debe ser sustituida por pruebas de IFA o de análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas utilizando los tres o cuatro serotipos principales. Las pruebas de diagnóstico inmediato aún carecen de una metodología estandarizada y de información sobre su precisión diagnóstica.¹⁴

TRATAMIENTO

Tto

El cloranfenicol fue el pilar principal del tratamiento durante muchos años, pero en la actualidad se recomienda la doxiciclina. El tratamiento de un solo día con doxiciclina se sigue de recidivas, e incluso un tratamiento repetido durante 2 días a intervalos de 7 días no previene todas las recidivas. Por ello, el régimen recomendado en la actualidad es doxiciclina, 100 mg por vía oral dos veces al día, durante 7 días. Se han descrito casos resistentes a doxiciclina, y la rifampicina (600 mg por vía oral diariamente) es una alternativa razonable. Se deben evitar las quinolonas. La profilaxis se basa en el empleo de repelentes.

RICKETTSIOSIS PUSTULOSA (*RICKETTSIA AKARI*)

EPIDEMIOLOGÍA

La rickettsiosis pustulosa fue descrita por vez primera en Nueva York, en donde aún es prevalente. *Rickettsia akari*, el agente causal, se transmite por la picadura de un ácaro de ratón (*Liponyssoides sanguineus*). Su prevalencia está probablemente infravalorada; una investigación activa puso de manifiesto 13 casos en un hospital de Nueva York en la década de los ochenta. Se han declarado casos en Arizona, Utah y Ohio. Después del ataque terrorista del 11 de septiembre de 2001 se investigaron casos de pacientes con escaras cutáneas negras como posible carbunco en Nueva York, pero, en realidad, se trataba de rickettsiosis pustulosa. Se notificó una elevada seroprevalencia entre los usuarios de drogas por vía intravenosa en Baltimore. También se han descrito casos en Rusia, Ucrania, Eslovenia y Corea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Diez días después de la picadura del ácaro, el comienzo de la enfermedad viene marcado por fiebre, cefalea y mialgia. Una exploración cuidadosa pone de manifiesto una escara de inoculación y una linfadenopatía regional que podría ser tomada erróneamente por carbunco cutáneo. De 2 a 6 días más tarde aparece una erupción y comprende de 5 a 40 manchas maculosas, luego papulares y vesiculares. Este aspecto llevó al nombre de la enfermedad. Con frecuencia se la confunde con la varicela. Por lo general la enfermedad es leve.

DIAGNÓSTICO

Puede efectuarse el diagnóstico por pruebas serológicas con IFA. Los antígenos específicos reaccionan con un título elevado, pero pueden detectarse anticuerpos frente a otras rickettsias. También puede efectuarse el diagnóstico en muestras de piel por cultivo, inmunodetección o por PCR.

TRATAMIENTO

Tto

La doxiciclina es muy eficaz en estos pacientes. La prevención se basa en el control de los ratones.

ERLIQUIOSIS Y ANAPLASMOSIS

DEFINICIÓN

El caso índice de la erliquiosis moderna fue descrito en EE. UU. en 1987. El paciente falleció de fiebre, presumiblemente adquirida después de la picadura de una garrapata en Arkansas, a pesar de recibir cloranfenicol. El paciente tenía varias características diagnósticas inicialmente con potencial de confusión: en las extensiones de sangre se observaron mórulas en los leucocitos polimorfonucleares (PMN) y se detectaron anticuerpos frente a *Ehrlichia canis*, patógeno de perros, pero no de humanos. Posteriormente se pensó que había adquirido *Ehrlichia chaffeensis*, pero esta bacteria infecta los monocitos, no los leucocitos PMN. Se consideró el diagnóstico de infección por *Anaplasma phagocytophilum* (o erliquiosis granulocítica humana [EGH]), pero la garrapata vector de esta enfermedad no existe en Arkansas. En la actualidad se considera que el diagnóstico más probable es infección por *Ehrlichia ewingii*, agente transmitido por *Amblyomma americanum*, que es prevalente en Arkansas, infecta los leucocitos PMN y reacciona de modo cruzado con *E. canis*, aunque afecta típicamente a hospedadores inmunodeprimidos. Este caso ilustra el progreso en el conocimiento de la erliquiosis y lo difícil que es concluir la etiología de una infección atípica de modo definitivo atendiendo a la serología sola.

Todas las *Ehrlichia* spp. patógenas para los seres humanos, excepto *E. ewingii*, se pueden cultivar. Las erliquias han sido reclasificadas en cuatro géneros, principalmente atendiendo al análisis filogenético derivado del ARN ribosómico 16S. Dos son los géneros asociados con garrapatas, *Ehrlichia* y *Anaplasma* (*A. phagocytophilum*, o el agente de la EGH que fue denominado anteriormente *Ehrlichia phagocytophila*). Otro es un género asociado con helmintos, *Neorickettsia*, incluidos *Neorickettsia sennetsu* (antiguamente denominado *Rickettsia sennetsu*, luego *Ehrlichia sennetsu*). El cuarto es *Wolbachia pipientis*, bacteria asociada con artrópodos (insectos, crustáceos y acáridos) y helmintos (principalmente filarias). Estos organismos inducen anticuerpos que reaccionan de modo cruzado.

Las erliquias se multiplican exclusivamente en vacuolas de las células eucariotas del hospedador, en donde forman grupos denominados mórulas. Las vacuolas derivan de los

fagosomas y ayudan al organismo a escaparse de la fusión lisosómica bactericida. En los humanos, las erliquias se asocian con los monocitos (*E. chaffeensis*, *E. canis*, *N. sennetsu*) o con los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) (*A. phagocytophilum*, *E. ewingii*).

Las erliquiosis pueden adquirirse por picaduras de garrapatas, por ingestión de nematodos al ingerir agua o animales contaminados (pescado, caracoles), o como consecuencia de filariasis.¹⁵

Erliquiosis monocítica humana americana (*Ehrlichia chaffeensis*)

EPIDEMIOLOGÍA

La erliquiosis monocítica humana (EMH) está causada por *E. chaffeensis*. Este organismo ha sido aislado o identificado por PCR en EE. UU., principalmente en las regiones suroriental, centro sur y del medio Atlántico y en California (tabla 311-3). En EE. UU., *A. americanum* (garrapata estrella solitaria) es el vector (cap. 104), y el ciervo de cola blanca es el principal mamífero reservorio. Las garrapatas inmaduras se infectan por la sangre cuando se alimentan a partir de reservorios persistentemente bacteriémicos. *E. chaffeensis* se transmite transstadialmente en la garrapata e infecta a su siguiente hospedador (ciervo o humano) durante su próxima comida de sangre. La epidemiología de la enfermedad refleja el hábitat y actividad de la garrapata, y la mayoría de los casos se contraen en la parte suroriental de EE. UU., en áreas rurales y desde abril a septiembre. En áreas muy endémicas, la incidencia puede alcanzar 100 casos por cada 100.000 habitantes. La gravedad depende de la edad, lo que puede explicar la menor incidencia descrita en los niños. Los hombres se ven afectados con una mayor frecuencia que las mujeres, con un cociente entre sexos de 4:1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incubación tiene una duración de 7 a 10 días después de una exposición a garrapatas que se identifica en el 80% de los casos. Los pacientes presentan fiebre, cefalea, malestar, náuseas y anorexia. Los pacientes no tratados empeoran y pueden requerir cuidados intensivos. Es común la afectación del tubo digestivo, que consta de náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. La infección del sistema nervioso central se manifiesta de muchas formas y varía desde confusión a coma. Se observa una erupción en un tercio de los casos y linfadenopatía en una cuarta parte de los casos. En las formas graves, puede producirse síndrome de sepsis y SDMO.

Es típico que el recuento leucocítico muestre leucopenia, causada por linfopenia y neutropenia. También se observa con frecuencia trombocitopenia; más adelante puede aparecer anemia. Puede observarse coagulopatía en las formas graves. Los aumentos en las enzimas séricas, que incluyen AST, ALT y LDH, pueden reflejar afectación de órganos, al igual que el aumento de la creatinina. El examen del LCR en los pacientes con síntomas neurológicos pone de manifiesto pleocitosis y aumento de la concentración de proteínas. Las células pueden ser monocíticas o PMN. El pronóstico depende de un tratamiento antimicrobiano temprano, pero la tasa de letalidad sigue siendo elevada, del 2,5%. En las personas coinfectadas por el VIH puede ser grave; en una serie fallecieron 6 de 13 pacientes.

TABLA 311-3 ERLIQUIOSIS Y ANAPLASMOSIS

ENFERMEDAD	MICROORGANISMO	VECTOR	REPARTICIÓN GEOGRÁFICA
Erliquiosis monocítica americana	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	Estados centrales del sur, sureste y de la costa medio atlántica de EE. UU.
Erliquiosis granulocítica humana	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes scapularis</i>	Europa, China Nordeste, Medio Oeste alto, norte de California
Erliquiosis monocítica japonesa	<i>Neorickettsia sennetsu</i>	¿Helminto del mújol?	Japón
Innominada	<i>Ehrlichia canis</i> <i>Ehrlichia ewingii</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Amblyomma americanum</i>	Venezuela Estados centrales del sur, sureste y de la costa medio atlántica de EE. UU.
	Tipo <i>Ehrlichia muris</i>	<i>Ixodes scapularis</i>	Indiana, Michigan, Minnesota, Dakota del Norte, Wisconsin
	<i>Candidatus Neorickettsia mikurensis</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Europa central y oriental, noreste de China

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse el diagnóstico de la EMH en pacientes con historia de exposición a garrapatas y de fiebre inexplicada. La EMH se asemeja a la FMMR, pero la erupción es menos frecuente. Más adelante en el curso de la enfermedad puede ser diagnosticada erróneamente como cualquier afección que cause sepsis grave.

Una leucopenia asociada con trombocitopenia y un aumento en las concentraciones de las enzimas hepáticas pueden establecer la etiología. Un examen cuidadoso de las extensiones de sangre y de LCR pueden ayudar a identificar las típicas mórulas. Debe comenzarse el tratamiento en cualquier caso sospechado. Puede confirmarse el diagnóstico por cultivo en laboratorios especializados utilizando una línea de células caninas, DH82. Sin embargo, la PCR es más práctica. Es de utilidad una PCR de confirmación con empleo de un segundo gen diana. La mayoría de los casos se diagnostican en la actualidad por serología, con un aumento de 4 o más veces en el título de anticuerpos o por seroconversión. La técnica de referencia es la IFA. Un título aislado de 25 es indicativo del diagnóstico. Hay anticuerpos que reaccionan de modo cruzado entre las especies de *Ehrlichia* y con *A. phagocytophilum*. Puede ser de utilidad la inmunotransferencia de Western para distinguir entre estas bacterias.

TRATAMIENTO

Tto

La doxiciclina (100 mg dos veces al día en adultos) es el fármaco de elección en los pacientes con erliquiosis. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento, pero los regímenes actuales recomiendan continuar con el tratamiento durante al menos 3 días después de que haya remitido la fiebre y hasta que haya datos de mejoría clínica, durante un curso total mínimo de 5 a 7 días. La enfermedad grave o complicada puede requerir unas tandas de tratamiento más prolongadas. Al estar contraindicadas las tetraciclinas en el embarazo, se ha utilizado de modo satisfactorio la rifampicina en un número limitado de mujeres embarazadas con EMH documentada.

Erliquiosis granulocítica humana (*Anaplasma phagocytophilum*)**EPIDEMIOLOGÍA**

El primer caso en humanos de infección por *A. phagocytophilum* fue reconocido en 1990. La enfermedad se da en América, Asia y Europa (fig. 311-4). Se transmite por *Ixodes scapularis* (parte oriental de Norteamérica), *Ixodes pacificus* (parte occidental de Norteamérica), *Ixodes ricinus* (Europa) e *Ixodes persulcatus* (Asia), los vectores de la enfermedad de Lyme (cap. 305), y su epidemiología es similar.¹⁶ Puede producirse la coinfección de las dos enfermedades. La distribución temporal de la enfermedad va en

paralelo con la actividad de garrapatas ninfas, con dos picos en primavera y otoño. Las garrapatas nacen libres de *Ehrlichia* y se infectan mientras se alimentan de pequeños mamíferos bacteriémicos. Los ciervos desempeñan un papel principal como hospedadores de garrapatas adultas y reservorios. En áreas muy endémicas la incidencia puede alcanzar 50 por cada 100.000 habitantes por año. La media de edad de los pacientes diagnosticados es alta, y los hombres se infectan más frecuentemente que las mujeres, con un cociente por sexos de 3:1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación suele ser entre 7 y 10 días, y el 80% de los pacientes relatan una historia de exposición a garrapatas. Muchas infecciones pueden ser asintomáticas o demasiado leves y no requieren un procedimiento diagnóstico. La enfermedad comienza con frecuencia de modo abrupto, con fiebre, cefalea, malestar y mialgias que pueden ser particularmente intensas. Se observa erupción en menos del 10% de los casos. Puede observarse afectación visceral e incluye síntomas digestivos tales como náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas neurológicos pueden incluir confusión, meningitis y meningoencefalitis.

La evolución de la enfermedad es favorable en la mayoría de los casos, incluso sin tratamiento específico, pero la enfermedad puede evolucionar a shock séptico en algunos pacientes. Los pacientes con enfermedades subyacentes se hallan en situación de mayor riesgo de fallecer. La mayoría de los fallecimientos son consecuencia de la inmunodepresión inducida por *Anaplasma*, y los pacientes pueden experimentar aspergilosis invasora, candidiasis, criptococosis y esofagitis por herpes.

DIAGNÓSTICO

Los datos de laboratorio constan de la asociación de trombocitopenia y leucopenia (linfopenia o neutropenia). También es frecuente un aumento de las transaminasas séricas. Puede efectuarse el diagnóstico por un examen cuidadoso de las extensiones de sangre en busca de mórulas en el interior de los leucocitos PMN. Es posible el cultivo a partir de la sangre en células apropiadas (HL-60), y la PCR es útil como en la EMH. La mayoría de los casos se diagnostican por pruebas serológicas con IFA, que es comparable a la de la EMH (v. anteriormente).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es similar al de la EMH excepto que *A. phagocytophilum* es susceptible a las fluoroquinolonas *in vitro*, pero estos fármacos no han sido estudiados en pacientes.

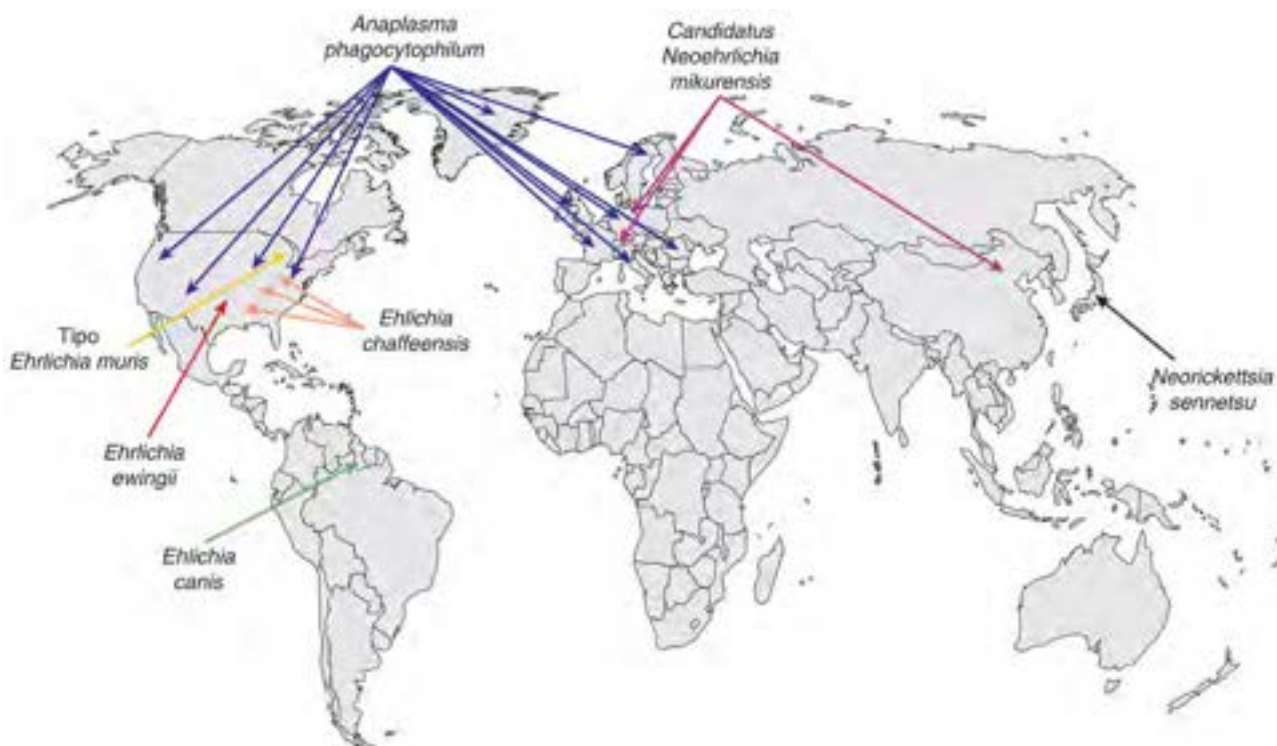


FIGURA 311-4. Distribución geográfica de las erliquiosis.

Ehrlichia ewingii

La erliquiosis granulocítica canina, descrita en EE. UU. en 1972, está causada por *E. ewingii*. Esta bacteria fue caracterizada por amplificación y secuenciación del gen del ARN ribosómico 16S. El vector de *E. ewingii* es *A. americanum*, que también transmite *E. chaffeensis*. Entre 60 casos de erliquiosis en Missouri en 1999, 4 fueron causados por *E. ewingii*; otros 4 casos han sido declarados desde entonces por los CDC. La enfermedad ha sido prevalente en hospedadores inmunodeprimidos coinfectados por el VIH o que recibían fármacos inmunodepresores. Los pacientes que señalan exposición a garrapatas tienen fiebre, trombocitopenia, leucopenia y diversos síntomas, como los de meningitis. Pueden observarse mórulas en las extensiones de sangre en las células PMN. La evolución en los casos declarados fue buena; los pacientes respondieron espectacularmente a la doxiciclina. Los pacientes tienen anticuerpos a *E. chaffeensis*, y se ha demostrado que la PCR es útil cuando se aplica a las muestras de sangre. Debe considerarse este diagnóstico cuando se sospeche erliquiosis en pacientes inmunodeprimidos expuestos a garrapatas *A. americanum*.

Ehrlichia canis

La erliquiosis monocítica canina fue descrita por vez primera en Argelia en la década de los treinta. Está causada por *E. canis* y se transmite por la garrapata del perro *R. sanguineus*. Esta garrapata tiene una distribución mundial y es prevalente en áreas templadas y cálidas. En 1996 se describió un caso aislado de infección en un hombre asintomático de Venezuela dueño de un perro infectado. Recientemente se han descrito casos en pacientes de Sudamérica.

AGENTE TIPO *EHRlichia MURIS*

Desde 2009, en Wisconsin y Minnesota se han diagnosticado más de 50 casos de infección por una erliquia estrechamente relacionada con *E. muris*. La bacteria también se ha cultivado a partir de garrapatas *Ixodes scapularis* en esta área. Los pacientes afectados presentan fiebre, cefalea, mialgias, linfopenia, trombocitopenia y transaminitis, y se recuperan mediante tratamiento con doxiciclina.

Candidatus Neohrlichia mikurensis

Candidatus Neohrlichia mikurensis, transmitido por garrapatas del género *Ixodes*, se ha notificado basándose en pruebas de PCR de sangre de pacientes inmunodeprimidos en Europa y China.

Especies de *Wolbachia*

Las bacterias *Wolbachia* son endosimbiontes de artrópodos y nematodos. Se sabía que se hallaban presentes en los gusanos filaria, pero posteriormente se demostró que pueden desempeñar un papel en la patología humana. Estas bacterias manipulan la fertilidad de su hospedador. La erradicación de *Wolbachia* en filarias puede llevar a infertilidad y hacer que se detenga la diseminación de microfilarias. Se demostró este efecto por tratamiento de campo con doxiciclina en pacientes con oncocercosis. Los pacientes mejoraron cuando fueron tratados con este fármaco, que es eficaz frente a *Wolbachia*, y posteriormente sobre la fertilidad del gusano, pero no sobre el propio gusano. En 2001 se demostró que las reacciones adversas observadas después del tratamiento de la filarisis linfática pueden estar causadas por la liberación de *Wolbachia* de los gusanos destruidos. Algunos autores han sugerido que la erradicación de *Wolbachia* antes de la prescripción antihelmíntica evitaría estas reacciones. Por alguna razón, *Loa loa* (cap. 335) no alberga *Wolbachia* y el genoma de *Wolbachia* integrado en el genoma de *Brugia malayi* la hace inaccesible al tratamiento.

FIEBRE Q

DEFINICIÓN

La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial causada por *Coxiella burnetii*. El nombre de fiebre Q deriva de *query* (interrogarse) para resaltar el aspecto sorprendente del primer caso descrito en Queensland, Australia, en 1935, por Derrick. La infección en humanos es variable en su gravedad, expresión clínica y curso natural (es decir, agudo o crónico). Los CDC consideran que *C. burnetii* es un agente potencial de bioterrorismo. Los ungulados (mamíferos con pezuñas) y las mascotas son las principales fuentes de infección humana.

Organismo patógeno

C. burnetii es una bacteria gramnegativa que infecta de modo natural los monocitos del hospedador. Se multiplica en vacuolas ácidas. Las cepas son heterogéneas genética y antigénicamente y se asocian con infecciones agudas de intensidad variable. *In vitro*, *C. burnetii* genera una mutante suprimida avirulenta que también se denomina de fase II. Esta mutante exhibe antígenos diagnósticos que son útiles porque son más reactivos durante la infección aguda.

C. burnetii se elimina de modo incompleto después de la infección aguda. En hospedadores inmunodeprimidos y pacientes con lesiones de las válvulas cardíacas, *C. burnetii* continúa multiplicándose a pesar de las elevadas concentraciones de anticuerpos y causa infección crónica. El control de la enfermedad en la fiebre Q aguda se asocia con la formación de granulomas.

EPIDEMIOLOGÍA

C. burnetii infecta una amplia gama de animales, incluidos mamíferos, aves y garrapatas. Los ungulados y las mascotas (perros y gatos) son la fuente más común de la enfermedad. Los mamíferos se infectan por aerosoles y pueden eliminar *Coxiella* por las heces, orina, leche y productos del alumbramiento. Los humanos se suelen infectar por aerosoles y con menor frecuencia por exposición a productos lácteos. Se han descrito infecciones interhumanas por relación sexual, durante el parto, o por transfusión de sangre. *Coxiella* sobrevive en el ambiente y puede diseminarse a distancia por el viento. En los últimos años se han relacionado varios brotes importantes con carneros y cabras. La enfermedad es en parte estacional y relacionada con el tiempo de parir las ovejas. Los hombres tienen una enfermedad más grave, pero no se hallan expuestos con mayor frecuencia a la fiebre Q, y las personas de mediana edad son las afectadas y hospitalizadas con mayor frecuencia. El número de casos declarados recientemente ha aumentado de modo espectacular en Europa y Asia. Muchos soldados norteamericanos resultaron infectados en Irak. Un importante brote se registró en los Países Bajos de 2007 a 2010.¹⁷

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de la contaminación por *C. burnetii*, se produce seroconversión en el 60% de los pacientes sin enfermedad aparente, el 38% experimentan una enfermedad que cura espontáneamente, y solo el 2% requieren evaluación diagnóstica. De meses a años después de la infección primaria se desarrolla en el 0,2-0,5% de los pacientes una infección crónica asociada con un estado de inmunodepresión, una lesión valvular cardíaca o una prótesis vascular o aneurisma.

Los pacientes con infección aguda diagnosticada pueden tener una variedad de síntomas (tabla 311-4). Se observó fiebre prolongada aislada en el 14% de una serie de más de 1.000 pacientes. Se observó neumonía en el 37% y fue el único síntoma en el 17%. Este porcentaje puede variar de acuerdo al lugar del estudio y alcanzar el 90% de los casos diagnosticados. Algunos casos pueden asociarse con dificultad respiratoria.¹⁸ Se encuentra hepatitis en el 60% de los pacientes y es la única manifestación en el 40%. La asociación de fiebre y un aumento moderado de las transaminasas es un indicio importante. Algunas hepatitis, específicamente en hombres de mediana edad, se asocian con un síndrome inflamatorio y autoanticuerpos y pueden ser resistentes al tratamiento antimicrobiano. La biopsia hepática, cuando se efectúa, exhibe granulomas que pueden ser tipificados por una vacuola lipídica rodeada por un anillo fibrinoide en forma de donuts. Con menor frecuencia, en el 1,5% de los casos, los pacientes exhiben una erupción. Los pacientes pueden tener manifestaciones neurológicas específicas tales como meningitis, encefalitis, meningoencefalitis o neuropatía periférica. En el 1-2% de los casos tienen manifestaciones cardiovasculares tales como pericarditis o, más rara vez, miocarditis o endocarditis aguda.¹⁹ También se han notificado casos ocasionales de infección de prótesis articulares.

TABLA 311-4 SITUACIONES QUE DEBEN MOTIVAR LA RÁPIDA REALIZACIÓN DE PRUEBAS SEROLÓGICAS EN BUSCA DE LA FIEBRE Q

FIEBRE Q AGUDA (ANTÍGENO DE FASE II E IGG \geq 200 E IGM \geq 50)

Fiebre en un paciente en contacto con ungulados (mamíferos con pezuñas)
Fiebre prolongada no explicada (> 7 días)
Hepatitis granulomatosa
Fiebre y trombocitopenia
Meningoencefalitis
Miocarditis
Eritema nudoso
Fiebre durante el embarazo
Fiebre en un paciente en contacto con una mascota parturienta
Neumonía atípica no explicada
Fiebre y aumento en las transaminasas (de 2 a 5 veces el nivel normal)
Meningitis aséptica
Síndrome de Guillain-Barré
Pericarditis
Aborto espontáneo

FIEBRE Q CRÓNICA (ANTÍGENO EN FASE I E IGG \geq 800 E IGA \geq 100)

Endocarditis con hemocultivos negativos
Paciente con valvulopatía y cualquier síntoma o signo de los siguientes sin explicación
Fiebre
Pérdida de peso
Astenia
Aumento de la velocidad de sedimentación
Aumento de las transaminasas
Trombocitopenia
Paciente con una degradación desusadamente rápida de una prótesis valvular
Fiebre en un paciente con aneurisma o prótesis vascular
Osteomielitis aséptica
Pericarditis crónica
Múltiples abortos espontáneos

La evolución suele ser favorable incluso sin tratamiento, excepto en ciertos hospedadores. En las mujeres embarazadas, sintomáticas o no, la fiebre Q compromete el embarazo. Cuando se infecta durante el primer trimestre, la paciente suele abortar de modo espontáneo. Cuando la paciente se infecta más tarde, la enfermedad puede dar lugar a muerte fetal o prematuridad, aunque en muchos casos el desenlace puede ser normal. Puede desarrollarse una infección uterina crónica en la mitad de las pacientes infectadas durante el embarazo, y posteriormente estas mujeres pueden experimentar múltiples abortos espontáneos. Del 30 al 50% de los pacientes con valvulopatía cardíaca o lesiones vasculares pueden experimentar endocarditis crónica en el transcurso de 2 años. Esta evolución no se ve prevenida por un tratamiento convencional.

Los pacientes con endocarditis crónica por fiebre Q tienen una infección crónica con febrícula, deterioro progresivo de la función valvular e insuficiencia cardíaca progresiva. La fiebre es intermitente y con frecuencia no hay vegetaciones en la ecocardiografía. Por consiguiente, no se considera frecuentemente la endocarditis en el diagnóstico diferencial inicial. Si no se diagnostica, la enfermedad empeora progresivamente y pueden observarse émbolos (principalmente en el cerebro), así como insuficiencia renal, esplenomegalia y hepatomegalia. También pueden observarse acropaquias. La principal pista para el diagnóstico en un paciente con valvulopatía es una enfermedad inexplicada (astenia, pérdida de peso y fiebre inexplicadas), una anomalía biológica (leucopenia, aumento de la velocidad de sedimentación, trombocitopenia, aumento de las enzimas hepáticas) o rápida degradación de una prótesis valvular. Se han descrito osteomielitis crónica, hepatitis e infección de aneurismas y de prótesis vasculares.²⁰

Puede observarse leucopenia; la trombocitopenia es frecuente, al igual que un aumento de las enzimas hepáticas. Se puede observar anticoagulante lúpico asociado con anticuerpos antifosfolípidos (cap. 242), al igual que anticuerpos frente al músculo liso. Durante la endocarditis se encuentran con frecuencia anticuerpos antinucleares, microhematuria y factor reumatoide.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa principalmente en la serología (v. tabla 311-4). También es de utilidad la detección directa por cultivo y PCR o inmunquímica en las muestras de válvula, hígado o sangre, pero la evaluación serológica por IFA es el método de referencia. Se pueden analizar dos antígenos (fases I y II). La fiebre Q aguda se diagnostica cuando se obtiene una seroconversión o un aumento de 4 veces con el antígeno de fase II. Una prueba en una muestra de suero que exhibe anticuerpos IgG de 200 o más y de IgM de 50 o más frente al antígeno de fase II es también diagnóstica. Durante la fiebre Q crónica, los anticuerpos se hallan en un título mayor y están dirigidos frente a los antígenos de la fase I y de la fase II. La IgG frente al antígeno de fase I a título de 800 o 1.600 es diagnóstica de infección crónica, como lo es un título de IgA de 100 o mayor. La serología es de utilidad para el seguimiento de los pacientes con fiebre Q aguda y enfermedad de base y en los afectos de fiebre Q crónica tratados. El cultivo puede realizarse en un laboratorio BSL-3. Aunque se han referido casos de cultivo axénico, es más habitual que *C. burnetii* crezca en monocapas celulares (especialmente de células endoteliales pulmonares humanas).

En pacientes con infección vascular o endocarditis de válvula protésica, la tomografía por emisión de positrones (PET)/tomografía computarizada (TC) con fluorodesoxiglucosa (FDG) ha demostrado su utilidad.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es sencillo durante la fiebre Q aguda. La doxiciclina es el antimicrobiano más eficaz y debe ser prescrito durante 2 semanas. Algunos pacientes con hepatitis no responden bien por una respuesta inmunitaria excesiva. Mejoran rápidamente con una tanda breve de glucocorticoides. En las mujeres embarazadas, el cotrimoxazol durante la totalidad del embarazo puede disminuir la probabilidad de un desenlace desfavorable. Al igual que en la endocarditis, es necesario un tratamiento bactericida. *In vitro*, la eficacia antimicrobiana se ve aminorada por el bajo pH de las vacuolas intracelulares huésped en las que *C. burnetii* reside. La hidroxiquina aumenta el pH de estas vacuolas y restablece el efecto bactericida de la doxiciclina. En los pacientes con endocarditis, el tratamiento recomendado es una combinación de doxiciclina (200 mg/día) e hidroxiquina (600 mg/día, luego ajustado hasta alcanzar 1 mg/ml de concentración plasmática). Se prescribe este régimen durante 18-36 meses según los resultados serológicos. Se puede obtener un desenlace favorable más rápido con unas concentraciones séricas de doxiciclina superiores a 5 µg/ml. Algunas cepas pueden ser resistentes a doxiciclina, y los nuevos macrólidos pueden ser una alternativa. El principal efecto adverso con este tratamiento es la fotosensibilidad; debe evitarse la exposición solar. Un tratamiento alternativo es una combinación de doxiciclina y ofloxacino durante 3 años o más.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en el control veterinario de los animales. En la actualidad se dispone de una vacuna en Australia.

Grado
A

Bibliografía de grado A

- A1. Kim YS, Kim DM, Yoon NR, et al. Effects of rifampin and doxycycline treatments in patients with uncomplicated scrub typhus: an open-label, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2018;67:600-605.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

312

ZONOSIS

J. STEPHEN DUMLER Y MEGAN E. RELLER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las zoonosis, término derivado del griego *zōio* (animal) y *nósis* (enfermedad), son enfermedades infecciosas transmitidas de animales, tanto silvestres como domésticos, a seres humanos, o de humanos a animales. Según el estudio sobre carga global de enfermedad de 2016, de los 44.000 millones de casos de casos nuevos atribuidos a 328 enfermedades y lesiones diferentes, el 55% fueron causados por enfermedades infecciosas o transmisibles.¹ De importancia fundamental en el marco de las enfermedades transmisibles son las enfermedades emergentes o reemergentes, el 60-75% de las cuales son zoonosis. Los patógenos zoonóticos o sus toxinas pueden transmitirse por diferentes vías: por contacto directo con animales o sus productos (p. ej. tejidos, orina, excrementos); mordeduras, picaduras y arañazos de animales; vectores artrópodos, y consumo de alimentos o aguas contaminados. El virus del Zika, *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti* y *Plasmodium knowlesi* son conocidos patógenos zoonóticos transmitidos por vectores.² Sin embargo, numerosos patógenos vehiculados por vectores artrópodos, como *Plasmodium falciparum* o *Bartonella quintana*, no son zoonóticos, puesto que se transmiten de humanos a humanos a través del vector y carecen de reservorio animal. De manera similar, numerosas infecciones adquiridas del medio ambiente no son tampoco zoonosis. Ejemplos de ellas son la melioidosis (*Burkholderia pseudomallei*) y la histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*). El conocimiento de la epidemiología y la transmisión de infecciones zoonóticas y no zoonóticas es esencial para la aplicación de medidas de control, a nivel local, regional e internacional.

Implícita en la distinción de «zoonosis» y «antroponosis» está la noción de transferencia desde los huéspedes reservorios animales.³ La transferencia zoonótica se produce cuando las barreras que impiden el acceso de un agente zoonótico a un humano para infectarlo ceden o fallan. Por desgracia, los mecanismos específicos no siempre están bien definidos y pueden ser difíciles de predecir, lo que altera nuestra capacidad para prepararnos ante el surgimiento de nuevas zoonosis. Tales barreras comprenden: 1) factores relacionados con la interacción entre el huésped reservorio y los patógenos, incluyendo tanto la distribución y densidad del primero como la prevalencia de los patógenos en los huéspedes y la probabilidad de que estos sean liberados por el huésped reservorio infectado; 2) la capacidad del patógeno para sobrevivir y diseminarse tras ser liberado, y 3) las exposiciones específicas del huésped humano y los factores de riesgo que afectan a la capacidad del patógeno para penetrar en el huésped humano y propagarse en su interior, como barreras estructurales, inmunidad a la infección y predisposición genética a ella. No es de extrañar que las infecciones zoonóticas sean difíciles de prever, ya que las diferentes barreras no son compartidas de modo uniforme por cada combinación patógeno/reservorio, debido a la gran diversidad genómica de animales, humanos y microbios.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

Durante milenios, los humanos se han asociado a sí mismos con animales tanto salvajes como domésticos, ya fueran estos animales de granja o de compañía. Perros, ovejas, cabras y otros animales fueron domesticados hace entre 10.000 y 30.000 años. En EE. UU., en la actualidad, alrededor del 60% de las personas son propietarias de una mascota. Los perros y gatos son los más frecuentes. No obstante, otras mascotas son peces, aves, reptiles, hámsters, cobayas, conejos y caballos. La posesión de animales exóticos, como grandes felinos, primates y osos, es legal en varios estados del país, con o sin autorización (16 y 20, respectivamente). Lugares de recreo relacionados con la fauna exponen a más de 90 millones de estadounidenses a riesgo aumentado de zoonosis, y 72 millones se dedican a observar, alimentar o fotografiar aves y otras especies. Se prevé que el cambio climático incremente el riesgo de zoonosis en los próximos 50 años, debido a las temperaturas extremas, que favorecen el aumento de las precipitaciones de lluvia y las fuertes tormentas; a la elevación

del nivel del mar y a las inundaciones, que pueden repercutir en las enfermedades diarreicas zoonóticas; a la pérdida de biodiversidad; al colapso de los ecosistemas; al aumento de las plagas, y a la mayor dispersión de vectores de patógenos zoonóticos, tanto neópteros (insectos alados picadores) como acáridos (garrapatas y ácaros).⁵

La mayoría de las zoonosis emergentes se contraen por contacto con la fauna. En recientes modelos analíticos con sesgo de información ponderado, los factores clave que predicen la aparición de zoonosis son el origen en regiones de selvas tropicales, los aumentos de la biodiversidad de los mamíferos y los cambios en el uso antropógeno de la tierra relacionados con las prácticas agrícolas^{6,7} (fig. 312-1). En modelos no ponderados que no consideran el sesgo de información, la residencia en un entorno urbano o en terreno construido relacionado directamente con la actividad humana es, con mucho,

el principal factor predictivo de riesgo. Análisis detallados que utilizaron conjuntos de datos perfeccionados como estos contribuirán cada vez en mayor medida a definir mecanismos generales, de modo que la atención pueda concentrarse en entornos de alto riesgo específicos, a fin de identificar y aplicar precozmente las intervenciones orientadas a minimizar o anular el riesgo y la aparición de zoonosis.

Las zoonosis se transmiten a través de uno o más de los siguientes mecanismos: 1) contacto directo con animales o materiales infectados y/o inhalaciones relacionadas; 2) mordeduras, picaduras o arañazos de animales; 3) picaduras o transmisión mecánica de vectores artrópodos, y 4) consumo de alimentos contaminados (tabla 312-1). El contacto directo con animales es un mecanismo bien documentado de adquisición de patógenos zoonóticos virales, bacterianos, protozoarios y fúngicos. El riesgo es parti-

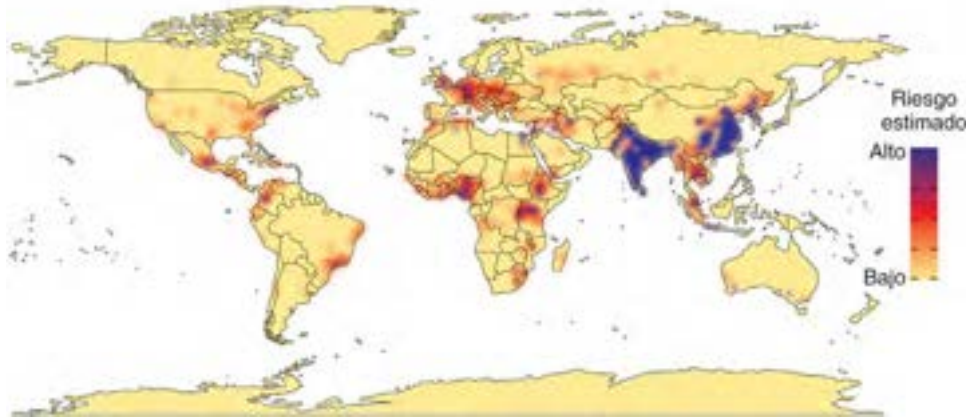


FIGURA 312-1. Mapa de calor de las localizaciones previstas sobre riesgo estimado de enfermedades infecciosas zoonóticas emergentes, una vez excluido el sesgo de información. A la derecha aparece la escala de riesgo: el riesgo mayor se consigna en azul, y el menor, en amarillo. (Adaptado de Allen T, Murray KA, Zambrana-Torrel C. Global hotspots and correlates of emerging zoonotic diseases. *Nat Commun.* 2017;8:1124.)

TABLA 312-1 EJEMPLOS DE ZONOSIS EMERGENTES Y REEMERGENTES RECIENTES

ENFERMEDAD/AGENTE ETIOLÓGICO	TRANSMISIÓN	HUÉSPED RESERVORIO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
VIRUS			
Virus de Bourbon	¿Garrapatas?	¿?	Fiebre, fatiga, exantema, cefalea, mialgia, náuseas, vómitos; leucopenia, trombocitopenia
Virus de Heartland	Picadura de garrapata <i>Amblyomma americanum</i>	¿Ciervo?	Fiebre, cefalea, fatiga, anorexia, náuseas, mialgia, artralgia; trombocitopenia, leucopenia
Virus del Zika	Picaduras de mosquitos <i>Aedes aegypti</i> y <i>Aedes albopictus</i>	Primates no humanos, oveja, murciélagos, roedores	Exantema, fiebre, artralgia, conjuntivitis, mialgia, cefalea, dolor retroorbitario; microcefalia congénita, síndrome de Guillain-Barré
Gripe aviar (o aviaria) (H5N1)	Inhalación	Aves de corral, aves acuáticas silvestres y domésticas, otras aves	Enfermedad seudogripal, disnea, dificultad para respirar, neumonía viral con o sin síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria, enfermedades multiorgánicas
BACTERIAS Y RICKETTSIAS			
Fiebre Q <i>Coxiella burnetii</i>	Exposición indirecta (aerosol)	Cabras, ovejas, ganado vacuno, fauna en general	Agudas: fiebre, fatiga, fotofobia, cefalea; tos con neumonía; hepatitis Crónicas: endocarditis, inmunodepresión, insuficiencia renal crónica
Rickettsiosis con fiebre maculosa <i>Rickettsia maculatum</i> <i>Rickettsia parkeri</i>	Garrapatas <i>Amblyomma maculatum</i>	Pequeños mamíferos, ¿ganado vacuno?	Fiebre, exantema, escara, mialgia, escalofríos, fatiga, artralgia, cefalea, linfadenopatía
Fiebre por garrapatas de la costa del Pacífico <i>Rickettsia «philippii»</i> 364D	Garrapatas <i>Dermacentor occidentalis</i>	Pequeños mamíferos	Fiebre, cefalea, mialgia, artralgia, malestar general, linfadenopatía (niños), exantema, escara
Peste <i>Yersinia pestis</i>	Pulgas	Pequeños mamíferos	Fiebre, escalofríos, cefaleas, carbúnculos, linfadenopatía con bubones, neumonía, sepsis
PROTOZOOS Y HELMINTOS			
Paludismo zoonótico <i>Plasmodium knowlesi</i>	Mosquitos del grupo de <i>Anopheles leucosphyrous</i>	Macacos y monos	Fiebre, escalofríos, cefalea, temblores, malestar general, mialgia, tos, náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea
Babesiosis <i>Babesia microti</i>	Garrapatas <i>Ixodes scapularis</i>	Pequeños mamíferos	Fiebre, anemia, trombocitopenia, lactato deshidrogenasa elevada, hiperbilirrubinemia, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa aumentadas
Enfermedad de Chagas <i>Trypanosoma cruzi</i>	Insectos triatomínicos de los géneros <i>Triatoma</i> , <i>Rhodnius</i> y <i>Panstrongylus</i>	Roedores, mapaches, mofetas, coyotes	Chagoma (signo de Romaña), fiebre, linfadenopatía, edema, hepatoesplenomegalia, miocarditis, meningoencefalitis; miocardiopatía (arritmia, insuficiencia cardíaca, bloqueos auriculoventriculares/de rama, tromboembolia); manifestaciones gastrointestinales (disperistaltismo, megaesófago, megacolon)
Bailisascariasis Género <i>Baylisascaris</i>	Ingestión de materiales contaminados	Mapaches, mofetas, tejones	Larva migratoria (visceral, neural); neuroretinitis subaguda unilateral difusa
HONGOS			
Talaromicosis <i>Talaromyces (Penicillium) marneffeii</i>	Contacto directo ¿contacto indirecto?	Ratas del bambú	Fiebre, lesiones cutáneas o subcutáneas, malestar general, anemia, disnea, pérdida de peso, linfadenopatía, tos no productiva

cularmente alto en personas cuyos trabajos o actividades recreativas implican contacto con animales. Por ejemplo, en un estudio de veterinarios realizado en Oregón, la tiña relacionada con contacto fue la zoonosis más frecuente, y la rabia, la más peligrosa. Los gatos fueron el origen más probable de las zoonosis relacionadas con contacto. Los riesgos son también significativos para agricultores y granjeros, trabajadores de mataderos y otros. La leptospirosis, probablemente una de las zoonosis más desatendidas a nivel mundial, con una estimación de 1 millón de casos y causante de casi 60.000 muertes anuales, se suele contraer por contacto directo con orina de roedores contaminada. No obstante, muchos animales salvajes y domésticos pueden ser colonizados y excretar espiroquetas en la orina.⁸ *Coxiella burnetii* está distribuida por todo el mundo, y la infección se contrae por inhalación de polvo contaminado con excreciones, como leche, orina y heces, y/o productos del parto, de animales infectados.⁹

Además de la lesión tisular directa, los arañazos, mordeduras y picaduras de animales son una causa común de infecciones zoonóticas. Se estima que, solo en EE. UU., se producen anualmente 4,5 millones de mordeduras de perro y que 900.000 provocan infección. En consecuencia, aproximadamente 1 de cada 72 personas se ven afectadas. Ejemplos de estos patógenos comprenden *Capnocytophaga canimorsus*, en las mordeduras de perro, y *Pasteurella multocida* y *Bartonella henselae*, el agente etiológico de la enfermedad por arañazo de gato, en las mordeduras de gato. En algunas regiones del mundo, la rabia endémica está descontrolada.

Tal vez se conocen mejor las zoonosis transmitidas por picaduras de artrópodos, como mosquitos, moscas o garrapatas y ácaros. Las infecciones virales zoonóticas transmitidas por vectores comprenden las infecciones por el virus del Nilo occidental, el virus de la encefalitis equina oriental, el virus Hendra y otros. *P. knowlesi*, *B. microti*, y especies de *Leishmania* y *Trypanosoma* son ejemplos de enfermedades protozoarias zoonóticas vehiculadas por vectores. *Leishmania* se asocia a epidemias (799.000 casos en 2016) en Asia meridional, África septentrional y Sudamérica. *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *T. brucei gambiense*, causantes de la tripanosomiasis africana y la enfermedad del sueño humana, se transmiten por picaduras de moscas tsé-tsé en África. En 2016 se registraron casi 11,5 millones de nuevos casos. Las garrapatas y los ácaros son los principales vectores de enfermedades zoonóticas en el mundo desarrollado. En EE. UU., de 2012 a 2016, 217.000 de 242.000 (90%) casos notificados de zoonosis vehiculadas por vectores se atribuyeron a infecciones transmitidas por garrapatas, sobre todo por *B. burgdorferi* (fig. 312-2). Recientes estudios ofrecen evidencias de que el número real de infecciones por *B. burgdorferi* es más de 10 veces el notificado. A nivel mundial, las garrapatas, los piojos y los ácaros son también causas significativas, aunque infraidentificadas, de zoonosis bacterianas vehiculadas por vectores. Ejemplo de enfermedades zoonóticas bacterianas transmitidas por vectores desatendidas comprenden la fiebre recurrente por borreliosis, vehiculada por garrapatas y piojos, las rickettsiosis del grupo de la fiebre

maculosa, transmitidas principalmente por garrapatas de cuerpo duro (ixódidos), y las rickettsiosis del grupo del tifus, transmitidas por pulgas y piojos. El tifus de los matorrales, causado por la rickettsia *Orientia tsutsugamushi* y transmitido por el estado larvario (nigua) de un ácaro trombicúlido, se distribuye por gran parte de Asia y Oceanía y, en la actualidad, es emergente en África y Sudamérica. Se estima que se registran hasta 1 millón de infecciones al año a nivel global.¹⁰

Muchas infecciones zoonóticas importantes se contraen por consumo de alimentos o aguas contaminados. La lista de potenciales patógenos es amplia y comprende virus (como el de la hepatitis E), priones (como el de la encefalopatía espongiiforme bovina), bacterias (como *Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria* y *Brucella*), protozoos (como *Cyclospora*, *Cryptosporidium*,¹¹ *Toxoplasma* y *Giardia*), y helmintos (como *Taenia*, *Trichinella*, *Opisthorchis* y *Clonorchis*).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de las zoonosis son tan variables como las de las infecciones no zoonóticas. Los síntomas y signos afectan a la piel, el tubo digestivo, el aparato respiratorio, el sistema nervioso central, el sistema musculoesquelético y órganos importantes, como el hígado, los riñones y el corazón. Las infecciones zoonóticas también pueden presentarse en forma de fiebre indiferenciada, sepsis o síndromes de tipo shock tóxico. Para acceder a información sobre las manifestaciones clínicas con agentes o síndromes zoonóticos específicos, es necesario consultar los capítulos específicos que los abordan. Aunque la mayoría de las zoonosis se contraen a nivel local, su identificación precoz requiere la obtención de una anamnesis detallada, que incluya posibles exposiciones a animales o viajes nacionales e internacionales.

DIAGNÓSTICO

La diferenciación de las enfermedades zoonóticas y no zoonóticas es compleja y exigente, pero, con frecuencia, comprende los mismos enfoques diagnósticos generales. La clave consiste en obtener en la anamnesis los suficientes detalles como para poder identificar una exposición zoonótica y su tipo. La información referida a la potencial exposición a animales debe ser detallada y debe incluir datos sobre trabajo, viajes, ocio y posesión de mascotas (p. ej. reptiles, aves exóticas). Es necesario indagar sobre posibles viajes a áreas periféricas o rurales, en las que las garrapatas son generalmente más prevalentes, y sobre viajes a otros países. Debe, asimismo, interrogarse al paciente sobre eventual contacto directo o indirecto con animales, con especificación de mordeduras, picaduras o arañazos, y exposición a vectores asociados a infección zoonótica. Por último, es necesario preguntar sobre la ingestión de tipos de alimentos relacionados con las zoonosis de transmisión alimentaria, como, por ejemplo, productos lácteos no pasteurizados asociados a *Brucella* y *Listeria*.

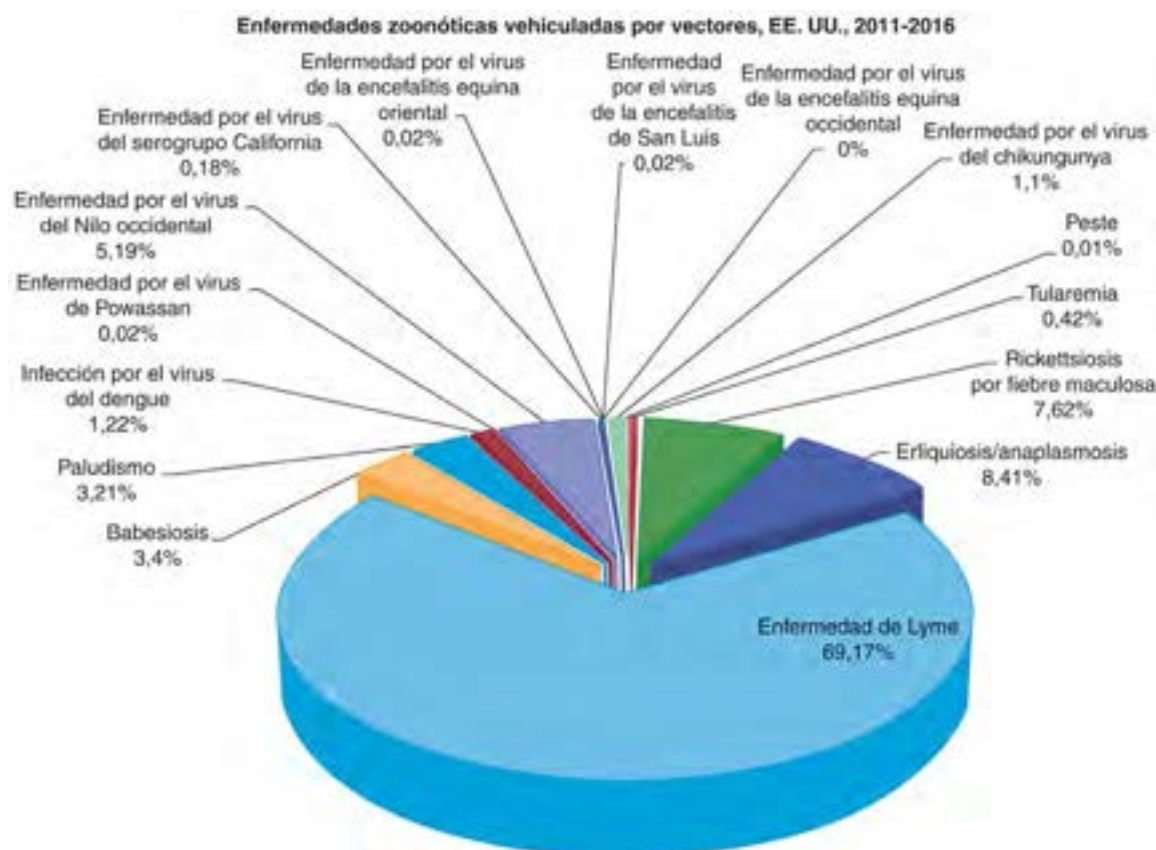


FIGURA 312-2. Proporción de zoonosis vehiculadas por vectores por agentes patógenos en EE. UU. según notificación de los U. S. Centers for Disease Control and Prevention, para el período 2011-2016; N = 286.017 casos. (Datos tomados de las referencias 9-14.)

Es importante una cuidadosa exploración física, que incluya una minuciosa evaluación cutánea de exantemas, escaras, úlceras u otras lesiones. Los estudios de laboratorio y de imagen, según sean necesarios, pueden aportar datos adicionales. Dependiendo del patógeno específico que se sospeche, la confirmación de la etiología puede requerir hemocultivo, frotis sanguíneo, serología pareada de fase aguda o convaleciente, para documentar un incremento de 4 veces en el título de anticuerpos y/o pruebas moleculares. La notificación obligatoria de la detección de ciertos agentes es precisa para la salud pública.¹² Algunas pruebas solo están disponibles en grandes laboratorios de referencia o en los U. S. Centers for Disease Control and Prevention.

TRATAMIENTO

Tto

Dada su diversidad, las zoonosis tienen tratamientos específicos basados en la identificación de su agente causal. Esta información se presenta con detalle en los correspondientes capítulos de este texto.

PREVENCIÓN

La prevención de las enfermedades zoonóticas requiere medidas de protección personal (lavado de manos frecuente y uso de guantes y desinfectantes) para evitar el contacto directo con animales infectados, la aplicación de repelentes de insectos, para minimizar la exposición a los vectores y a sus picaduras, y la evitación del consumo de carnes poco cocinadas, de productos lácteos no pasteurizados, de pescado crudo y de agua corriente en áreas del mundo en las que las condiciones higiénicas son deficitarias. Para algunas enfermedades se dispone de vacunas, y las personas que por trabajo (agricultores y granjeros, veterinarios, trabajadores forestales o de laboratorios de microbiología), por actividades recreativas o por viajes a zonas endémicas, tienen exposiciones, deben vacunarse. Asimismo, cuando es posible, es necesario vacunar a las mascotas y los animales de granja. Se ha de prestar especial atención en este sentido a las personas inmunodeprimidas que sean potenciales huéspedes.

Por último, ciertos patógenos hacen necesario el aislamiento de los pacientes para impedir su dispersión. En términos históricos, entre estos patógenos se cuentan los virus causantes de fiebres hemorrágicas, los hantavirus, el virus de la rabia, los coronavirus causantes del síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), y el patógeno causante del carbunco. Sin embargo, la lista ha ido aumentando, por lo que las unidades de biocontención son cada vez más necesarias en los hospitales de atención especializada.

Se ha apuntado la necesidad de contar con sistemas de análisis más sofisticados, que permitan estimar la repercusión económica de las enfermedades infecciosas emergentes, la mayoría de las cuales son de etiología zoonótica, a fin de dotar de fundamento y justificación a las políticas de salud a nivel global y a las estrategias de mitigación que deberán aplicarse en el futuro, con un gasto considerable. Ejemplos de las estrategias globales que se han propuesto para incrementar las pautas de prevención de las infecciones zoonóticas incluyen la puesta en práctica de controles sobre el comercio y el consumo de especies animales, la identificación de cambios en el uso de la tierra que favorezcan la probable aparición de zoonosis y los programas de vigilancia global, destinados a identificar nuevos patógenos con potencial zoonótico, antes de que lo manifiesten.¹³

PRONÓSTICO

El pronóstico de las zoonosis es muy variable y depende del agente causal y de la propia enfermedad, si bien algunas de ellas presentan altas tasas de letalidad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

fístulas. La infección se extiende por contigüidad y a menudo forma fístulas por las que se expulsan unos «gránulos de azufre» característicos, pero no patognomónicos. Las infecciones de las regiones oral y cervicofacial son las más comunes, pero puede afectarse cualquier otra zona corporal, como la región torácica, la región abdominopélvica y el sistema nervioso central (SNC). Es infrecuente la enfermedad osteomuscular, cutánea o diseminada, pero sí ocurre. La actinomicosis a veces imita a otras enfermedades, en particular malignas.¹

Organismo patógeno

Los actinomisetos de los géneros *Actinomyces*, *Propionibacterium* o *Bifidobacterium* actúan como patógenos principales. Sin embargo, el 98-99% de las actinomicosis están causadas por especies de bacterias anaerobias asporógenas o microaerófilas del género *Actinomyces*, familia Actinomycetaceae, orden Actinomycetales. De las 30 especies de *Actinomyces*, 8 pueden causar enfermedad en humanos: los anaerobios estrictos *A. israelii*, *A. gerencerisae* (antiguamente conocido como *A. israelii* serotipo II), *A. odontolyticus*, *A. naeslundii*, *A. meyeri*, *A. viscosus*, *A. pyogenes* y *A. georgiae*. *A. israelii* es la especie que con más frecuencia produce enfermedad humana. *P. propionicum* (antiguamente conocido como *Arachnia propionica*) y *B. dentium* (antiguamente conocido como *A. eriksonii*) se asocian también a una infección indistinguible clínicamente.² Los microorganismos son bacilos anaerobios o microaerófilos filamentosos, ramificados, grampositivos, pleomorfo, asporógenos y no ácido-alcohol resistentes. Los microorganismos del género *Actinomyces* son bacterias de cultivo difícil que requieren medios de cultivo enriquecidos; una concentración ambiental de dióxido de carbono del 6 al 10% puede facilitar su crecimiento, que tarda hasta 2-3 semanas. La mayoría de las infecciones actinomicóticas son polimicrobianas, y en ellas están implicadas otras bacterias aerobias y anaerobias. Los coaislados más comunes dependen de la localización de la infección y son *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Aggregatibacter aphrophilus*, *Eikenella corrodens*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Capnocytophaga*, estreptococos aerobios y anaerobios, *Staphylococcus* y *Enterobacteriaceae*.

EPIDEMIOLOGÍA

Actinomyces spp. forma parte de la flora endógena de las mucosas de cavidad oral, tubo digestivo inferior, bronquios y aparato genital femenino. No se ha demostrado que haya un reservorio ambiental externo, como el suelo o la paja, ni tampoco transmisión de persona a persona de especies patógenas de *Actinomyces*. Aunque la infección puede darse en todos los grupos de edad, rara vez se observa en niños y en pacientes mayores de 60 años de edad. La mayoría de los casos se dan en personas en las décadas medias de la vida. En muchas series se ha descrito un cociente hombre-mujer de 3:1. La explicación de este cociente es la mayor prevalencia de una mala higiene oral y de traumatismos orales en los hombres. La incidencia anual declarada en EE. UU. es de menos de 100 casos. Sin embargo, debido a la dificultad para cultivar este microorganismo, muchos casos no se diagnostican, y es probable que la verdadera incidencia sea mucho mayor.

BIOPATOLOGÍA

Actinomyces spp. son agentes de baja capacidad patógena y requieren la desestructuración de la barrera mucosa para causar enfermedad. La actinomicosis suele producirse en personas inmunocompetentes, pero puede afectar a personas con disminución de las defensas. Entre los factores de riesgo se cuentan corticoesteroides, bisfosfonatos, leucemia con quimioterapia, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), alcoholismo, recepción de trasplante pulmonar y renal, y lesión tisular local, por traumatismo, cirugía reciente o radiación. Las enfermedades oral y cervicofacial se asocian comúnmente a caries y extracciones dentales, gingivitis y traumatismo gingival, infección de dientes secundarios en erupción, amigdalitis, otitis o mastoiditis crónicas, diabetes mellitus, inmunodepresión, inmunodeficiencia, malnutrición y enfermedad neoplásica. Las infecciones pulmonares suelen deberse a aspiración de secreciones orofaríngeas o digestivas, y se han referido en pacientes con trastornos pulmonares, como enfisema, bronquitis crónica y bronquiectasia. La infección digestiva se produce frecuentemente por pérdida de la integridad de la mucosa, como sucede en cirugía, traumatismos, presencia de cuerpos extraños, apéndice perforado o diverticulitis, neoplasia o cirugía urgente de colon. El empleo prolongado (> 2 años) de dispositivos anticonceptivos intrauterinos (DIU) aumenta el riesgo de actinomicosis en el aparato genital femenino.

Otros géneros bacterianos que son con frecuencia copatógenos con *Actinomyces* spp. pueden facilitar la diseminación de la infección al inhibir las defensas del huésped y reducir la presión parcial de oxígeno local. Una vez que el microorganismo se ha establecido localmente, puede extenderse progresivamente a los tejidos circundantes. La infección tiende a diseminarse atravesando las barreras anatómicas, como los planos aponeuróticos y los conductos linfáticos. La consecuencia final es una infección crónica, indurada y supurativa (generalmente con fístulas y fibrosis, especialmente en la infección pélvica y abdominal). Las paredes fibróticas de la masa antes de la supuración son de naturaleza «leñosa» y se pueden confundir con una neoplasia. La diseminación por vía hemática puede ser fulminante, pero es infrecuente.

Actinomyces spp. crecen en agregados microscópicos o macroscópicos de filamentos enmarañados rodeados de neutrófilos. Con frecuencia se observan células plasmáticas y células gigantes multinucleadas en las lesiones, al igual que macrófagos grandes con

313

ACTINOMICOSIS

ITZHAK BROOK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La actinomicosis es una infección bacteriana subaguda o crónica infrecuente que induce una inflamación supurativa y granulomatosa. Esta enfermedad se caracteriza por tumefacción localizada con supuración, formación de abscesos, fibrosis tisular y

citoplasma espumoso alrededor de los centros purulentos. Cuando son visibles, estos agregados son de color amarillo pálido y exudan a través de los tractos fistulosos; reciben la denominación de gránulos de azufre (originalmente denominadas drusas). Estos gránulos (1-2 mm de diámetro) están compuestos de agregados de microorganismos y contienen fosfato cálcico. Una loculación central purulenta rodea a los gránulos. Los centros tienen una propiedad de tinción basofílica, con rayos eosinofílicos que terminan en «mazas» en forma de pera. Puede haber de uno a seis gránulos por loculación, y en una lesión puede haber hasta 50 loculaciones. También se pueden observar células gigantes multinucleadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los médicos deben conocer las manifestaciones clínicas características, como la actinomicosis cervicofacial surgida tras un foco dental de infección, la actinomicosis pélvica de mujeres con un dispositivo intrauterino y la actinomicosis pulmonar de fumadores con una higiene dental deficitaria.^{3,4}

Cervicofaciales

La infección cervicofacial es la manifestación más frecuente de la actinomicosis (fig. 313-1).^{5,6} Por lo general, es una infección odontógena y evoluciona en forma crónica o subaguda como un tejido blando indoloro o doloroso caracterizado por una tumefacción o masa no dolorosa de progresión lenta en la región submandibular o paramandibular. Sin embargo, también pueden verse afectados los espacios submentoniano y retromandibular, la articulación temporomandibular, la mejilla, el mentón y la mandíbula superior. La hinchazón puede tener una consistencia leñosa causada por la fibrosis hística. Dependiendo de la composición de la flora sinérgica concomitante, el comienzo de la actinomicosis puede ser agudo, subagudo o crónico. Cuando están implicados *Staphylococcus aureus* o estreptococos β -hemolíticos, la manifestación inicial puede ser un absceso doloroso agudo o una celulitis flemonosa. El dolor y el trismo son a veces excesivos para el grado de inflamación aparente. La forma crónica de la enfermedad es la más frecuente y se caracteriza por infiltración indolora con induración de color azulado o rojizo, que generalmente progresa hasta formar múltiples abscesos y tractos fistulosos que drenan pus que puede contener gránulos de azufre en hasta el 25% de las ocasiones. Puede haber infección periapical, trismo, disnea, disfagia, fiebre, dolor y leucocitosis. La infección puede extenderse hasta la arteria carótida, la lengua,⁷ los senos paranasales, el oído, la mastoides, la órbita, las glándulas salivales, la faringe, el músculo masetero, la glándula tiroidea, la laringe, la tráquea o el tórax. Puede haber invasión ósea (por lo general de la mandíbula) desde el tejido blando adyacente y dar lugar a periostitis u osteomielitis. La infección de la columna vertebral cervical o de los huesos craneales puede causar empiema subdural e invasión del SNC. El diagnóstico diferencial incluye tuberculosis (escrófula), micosis, nocardiosis, infecciones supurativas por otros microorganismos y neoplasias.

Torácicas

La actinomicosis torácica es un proceso indolente y lentamente progresivo que afecta al parénquima pulmonar y al espacio pleural. Esta forma supone el 15-30% de los casos de actinomicosis y está causada por la aspiración de material infeccioso desde la orofaringe, así como algunas veces después de perforación esofágica, por extensión al mediastino desde el cuello, por diseminación desde una infección abdominal o por diseminación hemática hasta el pulmón. La infección se puede extender a partir de un foco neumónico a través de las cisuras pulmonares hasta afectar a la pleura y la pared torácica, finalmente con formación de fistulas y drenaje de un exudado que contiene gránulos de azufre (fig. 313-2). El mediastino, el endocardio y el pericardio también pueden verse afectados algunas veces. Los gránulos rara vez se hallan presentes en el esputo. La incidencia de esta complicación, así como la destrucción de vértebras torácicas y de costillas adyacentes, ha disminuido en la era de los antimicrobianos.

Los síntomas de los pacientes con actinomicosis torácica son inespecíficos. Los más comunes son dolor torácico, tos productiva, disnea, pérdida de peso y fiebre. Con relativa frecuencia hay anemia, leucocitosis ligera y aumento de la velocidad de sedimentación globular. A menudo hay un antecedente de una neumopatía de base, y los pacientes rara vez son vistos inicialmente en una fase temprana de la infección. La lesión pulmonar es una lesión con aspecto de masa o una neumonitis, y puede asemejarse a una lesión tuberculosa, especialmente cuando se produce cavitación, o a la blastomicosis, que puede destruir costillas en la parte posterior pero que rara vez forma fistulas. La nocardiosis, el aspergiloma, el carcinoma broncogénico, la criptococosis, la neumonía por aspiración y el linfoma pueden también simular una actinomicosis torácica.⁸ Es frecuente el engrosamiento o el derrame pleural, y el enfisema.

Abdominales

La actinomicosis abdominal engloba alrededor del 20% de todos los casos de actinomicosis. Es un proceso inflamatorio crónico localizado que puede producirse semanas, meses o años después de que se haya producido pérdida de la integridad de la mucosa del tubo digestivo por cirugía, cáncer o traumatismo. También puede haber extensión desde el tórax o la pelvis, o por diseminación hematogénica.⁹ La región ileocecal es la que se afecta con mayor frecuencia (por lo general después de apendicitis perforada), con formación de una lesión con aspecto de masa. La infección se extiende lentamente



FIGURA 313-1. Actinomicosis de la mandíbula, observada en el Letterman General Hospital, San Francisco, California, en un sargento que se había perforado el suelo de la boca cuando se manipulaba los dientes con un palillo. (Por cortesía de la Office of Medical History, Office of the Surgeon General, U. S. Army.)

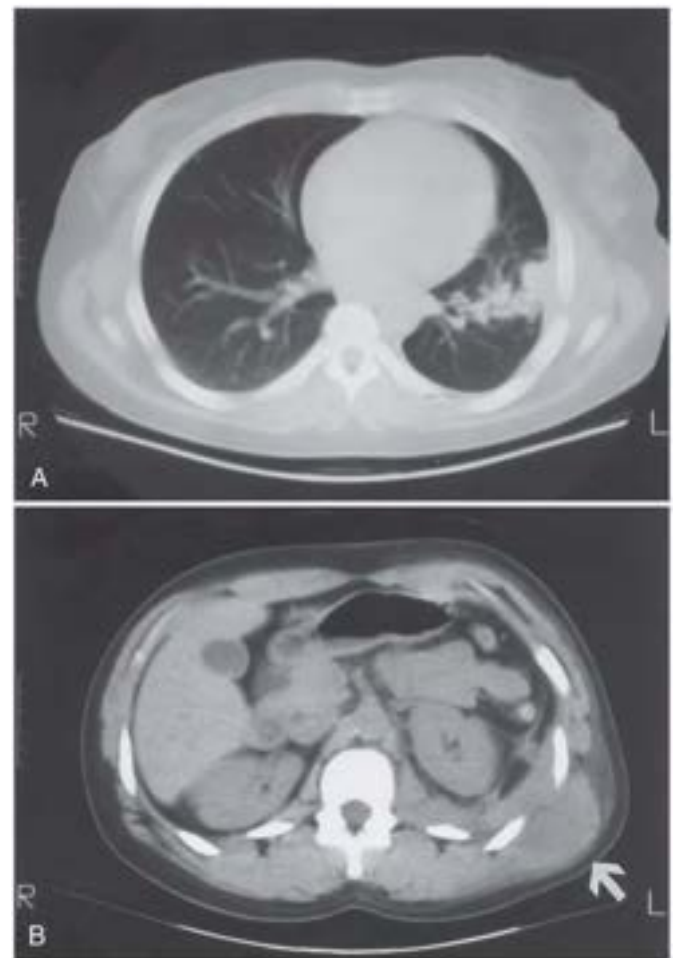


FIGURA 313-2. Tomografía computarizada de tórax de una mujer de 43 años de edad con actinomicosis pulmonar. A. Hay una consolidación pulmonar con engrosamiento pleural adyacente a la enfermedad parenquimatosa. B. El absceso se extendía hasta la mama izquierda, y en dirección inferior hasta el surco costofrénico, el retroperitoneo y la pared abdominal lateral (flecha).

hasta los órganos contiguos, especialmente el hígado, y puede afectar a tejidos retroperitoneales, columna vertebral o pared abdominal. La diseminación hepática, renal o esplénica es una complicación infrecuente. Pueden formarse fistulas persistentes, y las que afectan a la región perianal pueden simular una enfermedad de Crohn (cap. 132) o una tuberculosis (cap. 308). La fibrosis extensa de las lesiones actinomicóticas,

reconocida por el explorador como una masa, sugiere con frecuencia un tumor. Un hallazgo frecuente en la tomografía computarizada (TC) es una masa infiltrante densa y heterogénea con realce con medio de contraste. Los síntomas y signos constitucionales son inespecíficos, y los más frecuentes son fiebre, diarrea o estreñimiento, pérdida de peso, náuseas, vómitos, dolor y percepción de una masa.

Pélvicas

La infección pélvica se observa en pacientes con empleo prolongado de DIU y puede producirse también por extensión de una infección intestinal, comúnmente a partir de una enfermedad ileocecal indolente.¹⁰ Las manifestaciones pueden variar desde secreción vaginal crónica hasta enfermedad inflamatoria pélvica con abscesos tuboováricos o masas pseudomalignas. Las pacientes tienen generalmente hemorragia o secreción vaginal anormal, dolor abdominal o pélvico, menorragia, fiebre y pérdida de peso.

La endometritis es la forma más temprana de infección, seguida por el absceso tuboovárico. También puede producirse extensión a útero, vejiga, recto, pared abdominal, peritoneo, huesos de la pelvis, tórax y circulación sistémica.

Sistema nervioso central

Las infecciones del SNC son muy infrecuentes y se manifiestan generalmente como uno o varios abscesos cerebrales encapsulados¹¹ que aparecen como lesiones con realce anular de pared gruesa, que puede ser irregular o nodular en la TC con contraste. No hay rasgos que distingan fácilmente la actinomicosis de otras causas de abscesos cerebrales crónicos. Rara vez se encuentran masas nodulares sólidas o lesiones con aspecto de masa denominadas *actinomicetomas* o *granulomas actinomicóticos*.¹² Los hallazgos más frecuentes son cefalea y signos neurológicos focales. La mayoría de las infecciones actinomicóticas del SNC se deben a diseminación hematogena desde un foco primario distante, pero también se produce extensión directa desde la enfermedad cervicofacial. La formación de fistulas no es una característica de la enfermedad del SNC. La meningitis causada por *Actinomyces* es crónica y se localiza en la base del cráneo, y la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo suele ser linfocítica. Así, puede diagnosticarse erróneamente de meningitis tuberculosa. La meningitis de la actinomicosis se caracteriza por una paquimeningitis con engrosamiento de la duramadre.¹³ También puede producirse extensión a los espacios epidural o subdural craneales y al espacio epidural raquídeo desde focos adyacentes.

DIAGNÓSTICO

Para llegar al diagnóstico son esenciales estudios microbiológicos y anatomopatológicos apropiados. Debe comunicarse al laboratorio de microbiología un elevado índice de sospecha, junto con material de las fistulas supurativas, de la aspiración profunda con aguja o de muestras de biopsia. Se puede utilizar la aspiración con aguja guiada por TC o ecografía para obtener una muestra de biopsia. Es importante evitar la contaminación de la muestra por la flora normal y la administración de tratamiento antimicrobiano antes de obtener la muestra. Se requiere un cultivo en anaerobiosis y no se dispone de medios selectivos para restringir el crecimiento excesivo de la microflora asociada sobre *Actinomyces* spp. de crecimiento lento. La presencia, en el pus o en muestras de biopsia, de microorganismos grampositivos no ácido-alcohol resistentes con ramificaciones filamentosas es indicativa del diagnóstico. Los datos morfológicos característicos y la presencia de microorganismos grampositivos en su interior son útiles. En cortes de tejido teñidos con hematoxilina-eosina los gránulos de azufre son masas basofílicas redondas u ovales con una disposición radiada de las «mazas» eosinofílicas terminales. Sin embargo, *Actinomyces* spp. se ven con poca frecuencia en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina; la visualización se ve facilitada por tinciones especiales como metanamina argéntica de Gomori, ácido *p*-aminosalicílico, tinción de McCallen-Goodpasture y tinción de Brown-Brenn. Se recomienda el estudio de múltiples secciones biópsicas de diferentes niveles tisulares para mejorar el diagnóstico histopatológico. Hay que distinguir los gránulos de estructuras similares que en ocasiones se producen en infecciones causadas por *Nocardia*, *Monosporium*, *Cephalosporium*, *Staphylococcus* (botriomicosis) y otras. Generalmente se pueden diferenciar *Actinomyces* y *Arachnia* de otros anaerobios grampositivos por su velocidad de crecimiento (lenta), por la producción de catalasa (negativa, excepto *A. viscosus*) y por la detección en cromatografía de gas-líquido de los ácidos acético, láctico y succínico producidos en caldo de peptona-levadura-glucosa. Se pueden aplicar tinciones específicas con pruebas de anticuerpos monoclonales conjugados con una sustancia fluorescente, espectrometría de masas (desorción del láser asistida por una matriz) con detección del tiempo de vuelo y métodos moleculares, pero los laboratorios de microbiología clínica no suelen disponer de estos métodos.

Los métodos de imagen tales como la radiografía convencional, la TC y la resonancia magnética no proporcionan un diagnóstico específico, pero permiten una definición más exacta de las dimensiones y la extensión de la infección.

TRATAMIENTO

Se ha recomendado habitualmente un tratamiento antimicrobiano prolongado (es decir, 6-12 meses) en los pacientes con todas las formas clínicas de actinomicosis para prevenir la recrudescencia de la enfermedad. Sin embargo, se

recomienda la individualización de las tandas de tratamiento porque la duración del tratamiento depende de la carga inicial de la enfermedad, la localización de la infección y la respuesta clínica y radiológica. Está indicado un drenaje adecuado si hay abscesos.

La penicilina G es el fármaco de elección para el tratamiento de la infección causada por cualquiera de las especies de *Actinomyces*. Se administra en dosis elevadas durante un período prolongado porque la infección tiene tendencia a recurrir. Puede esperarse que la mayoría de las infecciones profundas respondan a la penicilina G intravenosa, 18-24 millones de unidades/día durante 2-6 semanas, seguida de fenoxipenicilina oral a una dosis de 2-4 g/día. Unas semanas más de tratamiento con penicilina oral pueden bastar en caso de enfermedad cervicofacial no complicada; los casos complicados y la enfermedad pulmonar o abdominal extensa pueden requerir tratamiento durante 12-18 meses. Hay pocos datos de resistencia adquirida de *Actinomyces* a la penicilina G durante un tratamiento prolongado. La combinación de una penicilina (p. ej., amoxicilina o piperacilina) con un inhibidor de las β -lactamasas (p. ej., clavulanato o tazobactam) ofrece la ventaja de la cobertura frente a copatógenos aerobios y anaerobios resistentes a penicilina.¹⁴ Los antibióticos de primera línea alternativos son amoxicilina, tetraciclina, eritromicina y clindamicina. También se han utilizado con éxito ceftriaxona, imipenem y fluoroquinolonas. El metronidazol, los aminoglucósidos, la oxacilina y la cefalexina no son eficaces. El estudio *in vitro* de la sensibilidad de *Actinomyces* antimicrobianos es difícil, y los resultados pueden no ser predictivos del efecto antimicrobiano *in vivo*.

No se ha establecido la necesidad de utilizar un tratamiento antimicrobiano combinado para erradicar los microorganismos que se aíslan asociados a *Actinomyces*. En una serie se logró la curación clínica y microbiológica de más del 85% de las actinomicosis cutáneas con amoxicilina/ácido clavulánico (875/125 mg dos veces al día por vía oral hasta 12 semanas).¹⁵ Sin embargo, como muchos de estos microorganismos son patógenos conocidos, suele ser apropiado tratarlos, especialmente en las infecciones abdominales inferiores. También puede requerirse la extirpación quirúrgica del tejido infectado en algunos casos, especialmente si hay tejido necrótico extenso o fistulas, si no se puede excluir una neoplasia maligna y si no se pueden drenar los abscesos de gran tamaño por aspiración percutánea. Cuando unos síntomas bien definidos relacionados con el DIU y los frotis de Papanicolaou demuestran la presencia de *Actinomyces* por anticuerpos específicos marcados con fluoresceína, se debe retirar el DIU. Puede estar indicada la administración de antimicrobianos durante 2 semanas. Las infecciones más graves requieren un tratamiento prolongado.

PRONÓSTICO

La existencia de un tratamiento antimicrobiano ha mejorado mucho el pronóstico de todas las formas de actinomicosis. En la actualidad las tasas de curación son elevadas, y no son frecuentes las deformidades ni la muerte por la infección.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

314

NOCARDIOSIS

FREDERICK S. SOUTHWICK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término nocardiosis hace referencia a las infecciones causadas por *Nocardia* spp. Lo más probable es que *Nocardia* cause neumonía, pero puede infectar también el sistema nervioso central (SNC) y la piel. Con menor frecuencia este microorganismo puede diseminarse por todo el cuerpo. Estas infecciones suelen ocurrir en pacientes con trastornos inmunitarios.

Etiología

Nocardia spp. son bacilos grampositivos aerobios delgados que forman filamentos ramificados. Las bacterias se tiñen irregularmente y tienen aspecto arrosariado en la tinción de Gram. La especiación de *Nocardia* ha sido problemática. La clasificación original se basaba en la capacidad de utilizar nutrientes específicos y de descomponer sustratos tales como adenina, caseína, urea, gelatina y xantina. Sin embargo, la secuenciación génica y la hibridación de ADN-ADN han definido en la actualidad la verdadera

taxonomía.² Previamente se consideraba que la especie denominada *N. asteroides* era la causa más común de enfermedad humana. Sin embargo, la mayoría de estas bacterias se habían identificado erróneamente según los criterios actuales. El número de especies productoras de enfermedad humana es grande e incluye *N. abscessus*, complejo de *N. brevicatena/paucivorans*, complejo de *N. nova*, complejo de *N. transvalensis*, *N. farcinica*, *N. cyriacigeorgica*, *N. otitidiscaviarum*, *N. veterana*, *N. brasiliensis* y *N. pseudobrasiliensis*.

EPIDEMIOLOGÍA

Nocardia spp. son ubicuos y se originan principalmente en el suelo. A pesar de encontrarse en el medioambiente, rara vez causa infección sintomática en los seres humanos. Dado que la nocardiosis no es una enfermedad de declaración obligatoria, básicamente se desconoce su frecuencia. Se ha estimado que la incidencia anual es de 0,4 casos por cada 100.000 personas. El riesgo de infección sintomática por *Nocardia* aumenta mucho en personas inmunodeprimidas (estimada en 140-340 veces mayor), como los pacientes que reciben inmunodepresores después de un trasplante de médula ósea o de órganos sólidos³ y los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Los corticoesteroides son los inmunodepresores que con más frecuencia se asocian a nocardiosis;⁴ sin embargo, también se han descrito casos en pacientes tratados con anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral α (infliximab) y otros inmunodepresores.⁵ Es importante tener en cuenta que la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol no siempre protege frente a *Nocardia*. Otros grupos de riesgo son los pacientes con cáncer, enfermedad de Cushing, enfermedad granulomatosa crónica y disgamaglobulinemia. Los pacientes con trastornos pulmonares crónicos, sobre todo proteinosis alveolar, también son más susceptibles a esta infección. En aproximadamente un tercio de los pacientes con nocardiosis no se llega a identificar ninguna enfermedad predisponente.

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de las especies de *Nocardia* se introducen en el organismo a través del aparato respiratorio o, con menor frecuencia, por inoculación cutánea. Las bacterias invasoras desencadenan una respuesta neutrofílica que inhibe al microorganismo, pero no lo destruye. Las bacterias son fagocitadas por neutrófilos y macrófagos y quedan encerradas en un fagolisosoma rodeado por una membrana. En este ambiente cerrado los neutrófilos y los macrófagos pueden destruir muchas especies de bacterias mediante la síntesis de superóxido y peróxido de hidrógeno. Sin embargo, *Nocardia* puede sobrevivir en este ambiente hostil al producir superóxido dismutasa, enzima que inactiva estos derivados tóxicos del oxígeno. Además, *Nocardia* spp. produce un ácido micólico, denominado factor de acordonamiento, que inhibe la fusión de los lisosomas con el compartimento fagolisosómico e impide que las proteasas tóxicas y otros productos antibacterianos alcancen las bacterias intracelulares. Los lípidos extraíbles de la pared celular alteran la fagocitosis e inhiben la eliminación bacteriana. Además de neutrófilos y macrófagos, la inmunidad celular y humoral también participa en la protección del huésped frente a la invasión por *Nocardia*, lo que explica la amplia variedad de pacientes inmunodeprimidos que tienen mayor riesgo de contraer nocardiosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La nocardiosis no tiene características patognomónicas, y los retrasos en el diagnóstico son comunes.⁶ La ausencia de respuesta de una infección pulmonar o cutánea al tratamiento antibiótico convencional debe suscitar la posibilidad de infección por *Nocardia* spp. Siempre se debe considerar la nocardiosis en un paciente inmunodeprimido.⁷

Nocardiosis pulmonar

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con nocardiosis tienen infección pulmonar.⁸ La enfermedad pulmonar tiene generalmente un comienzo subagudo, remedia una infección micótica o micobacteriana, y con mucha frecuencia se diagnostica erróneamente como tuberculosis. Los síntomas más comunes son tos persistente con esputo purulento, fiebre, anorexia y pérdida de peso. Con menos frecuencia los pacientes pueden manifestar dolor torácico pleurítico y disnea. La hemoptisis es infrecuente, pero puede producirse en pacientes con grandes lesiones cavitadas. En ocasiones se ha descrito neumonía de comienzo agudo en pacientes inmunodeprimidos.

Infección del sistema nervioso central

Aproximadamente el 5% de los pacientes con infección por *Nocardia* tienen afectación del SNC. La manifestación más común de la infección del SNC es el absceso cerebral multiloculado, que habitualmente se debe a diseminación bacteriana transitoria a partir del pulmón. Las lesiones pueden producirse en cualquier región del encéfalo y los síntomas dependen de la localización. La cefalea es la manifestación inicial habitual, y a menudo se localiza en la zona del absceso. Los pacientes pueden tener también deficiencias neurológicas, así como convulsiones. El hallazgo combinado de un nódulo pulmonar en la radiografía de tórax más una lesión con realce anular en el SNC se confunde con frecuencia con una metástasis de un carcinoma pulmonar. Otros diagnósticos que deben considerarse cuando un huésped inmunodeprimido tiene un foco pulmonar y otro cerebral son aspergilosis diseminada y toxoplasmosis. La meningitis es una manifestación menos frecuente del SNC, y muchas veces se asocia a absceso

cerebral (40% de los casos de meningitis). El recuento celular en LCR suele revelar neutrófilos predominantemente y el cultivo de LCR es a veces positivo, sobre todo si se mantiene un tiempo prolongado.

Infección cutánea

La infección cutánea suele estar causada por *N. brasiliensis* y habitualmente se produce después de la contaminación por el suelo de una rotura de la piel. Se ha descrito enfermedad cutánea asociada a traumatismos, herida postoperatoria, picaduras de insectos, arañazos por espigas de arbustos e incluso de arañazo de gato. Inicialmente aparece una pústula o un nódulo moderadamente eritematoso y no fluctuante en el punto de inoculación. El eritema puede extenderse a lo largo del sistema linfático y se asocia a linfadenopatía dolorosa. Esta forma de infección cutánea se ha denominado enfermedad *linfocutánea* o *esporotricóide*. Se observan unas manifestaciones cutáneas similares en otras etiologías, como la enfermedad por arañazo de gato, la tularemia, *Mycobacterium marinum* y la esporotricosis. En un huésped inmunodeprimido la infección diseminada puede manifestarse en forma de múltiples nódulos elevados eritematosos, lo cual es un hallazgo ominoso. En las regiones tropicales de Sudamérica y Centroamérica *Nocardia* spp. pueden causar ulceraciones y grandes lesiones pseudotumorales denominadas *mictomas*, que se suelen encontrar en las partes inferiores de las piernas.

DIAGNÓSTICO

Radiología

En la enfermedad pulmonar los hallazgos de la radiología torácica son variables; los más frecuentes son nódulos y masas pulmonares (fig. 314-1). Con menor frecuencia se encuentra consolidación, lesiones cavitadas con niveles hidroaéreos, infiltrados intersticiales y derrames pleurales. Con frecuencia la tomografía computarizada (TC) de tórax muestra áreas de baja atenuación en las consolidaciones, nódulos múltiples y extensión de la infección a la pared torácica. Los pacientes con sida tienen más probabilidad de tener múltiples nódulos pulmonares, lesiones cavitadas e infiltrados en los lóbulos superiores. En algunos pacientes el infiltrado puede resolverse, sobre todo en los que tienen una función inmunitaria normal. No obstante, el paciente puede tener un absceso cerebral varios meses más tarde como consecuencia de una diseminación transitoria. En la infección del SNC, la TC y la resonancia magnética con contraste suelen mostrar una o más lesiones con realce anular (fig. 314-2). Los abscesos cerebrales por *Nocardia* son la mayoría de las veces multiloculados, pero por lo demás los hallazgos radiológicos son similares a los de otros abscesos cerebrales producidos por bacterias. La tomografía por emisión de positrones no es útil para diferenciar un absceso cerebral por *Nocardia* de un tumor porque en ambos hay aumento de la captación.

Histopatología

Generalmente hacen falta técnicas invasoras para hacer un diagnóstico específico. En la infección pulmonar se recomienda la broncoscopia con biopsia transbronquial o la biopsia con aguja fina. En el absceso cerebral la técnica diagnóstica de elección es la aspiración con aguja guiada por TC. El examen histopatológico suele poner de manifiesto una respuesta inflamatoria aguda con predominio de neutrófilos. Habitualmente se encuentran abscesos micronodulares con una mínima formación capsular. Las tinciones de Gram y de Brown-Brenn muestran formas grampositivas ramificadas y arrosariadas. La morfología es idéntica a la de *Actinomyces* spp.; sin embargo, el elevado contenido lipídico de su pared celular hace que con frecuencia *Nocardia* spp. sean positivos en la tinción de ácido-alcohol resistencia modificada, mientras que *Actinomyces* spp. son negativos en dicha tinción. Sin embargo, la ácido-alcohol resistencia puede ser variable cuando se tienen colonias de *Nocardia* obtenidas de cultivos, y no es fiable en las muestras clínicas directas.



FIGURA 314-1. Tomografía computarizada de tórax que muestra una lesión pulmonar nodular periférica (flecha) producida por una infección por *Nocardia*.



FIGURA 314-2. Múltiples lesiones cerebrales con realce con gadolinio (flechas) producidas por una infección por *Nocardia*.

Cultivo

El aislamiento del microorganismo en el cultivo de muestras de aspirado por aguja de un absceso cerebral proporciona un diagnóstico definitivo y un diagnóstico de presunción cuando crece en muestras respiratorias y cutáneas. *Nocardia* crece mejor en condiciones de aerobiosis con un 5-10% de dióxido de carbono. Dado que los microorganismos crecen lentamente en agar sangre, de manera que hacen falta de 3 a 5 días para que se formen colonias, si hay otros microorganismos puede haber sobrecrecimiento de los mismos. Cuando se sospeche *Nocardia* se debe notificar al laboratorio clínico para asegurarse de que se empleen medios selectivos y una incubación prolongada.⁹ El secuenciado rápido del gen del ARN ribosómico 16S permite la especiación rápida de los aislados.¹⁰ Siempre debe obtenerse un antibiograma para seleccionar el tratamiento.¹¹

TRATAMIENTO

Tto

Ante la infrecuencia de la nocardiosis, no se han efectuado ensayos terapéuticos prospectivos, y las recomendaciones se basan en estudios retrospectivos y antibiogramas *in vitro*. Las sulfonamidas siguen siendo el tratamiento de elección para la enfermedad pulmonar y cutánea. La combinación de trimetoprim-sulfametoxazol administrada por vía oral a una dosis de 160/800 mg (un comprimido de dosis doble) tres veces al día es el régimen más común en adultos. Cuando los pacientes con infección diseminada o del SNC por *Nocardia* son tratados con sulfonamidas solas, la supervivencia es menor del 50%. Una de las especies más comunes que causan enfermedad diseminada, *N. farcinica*, es también una de las especies de *Nocardia* que con mayor frecuencia es resistente a sulfonamidas. En estas afecciones más graves se recomienda generalmente el tratamiento combinado,¹² y el régimen exacto viene guiado por las pruebas de sensibilidad a antibióticos. Un régimen empírico recomendado es trimetoprim-sulfametoxazol, 15 mg/kg/día i.v. del componente trimetoprim, dividido en 2-4 dosis, amikacina (7,5 mg/kg/día cada 12 h) y ceftriaxona (2 g dos veces al día) o imipenem (500 mg cuatro veces al día). En un estudio retrospectivo, los pacientes en los que fracasó el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol respondieron a imipenem, con o sin amikacina. Se ha utilizado con éxito linezolid (600 mg dos veces al día) en un pequeño número de infecciones del SNC. Sin embargo, el tratamiento prolongado con este fármaco puede causar mielotoxicidad, por lo que se debe realizar un seguimiento semanal del recuento celular en la sangre periférica. Se ha demostrado que la nueva fluoroquinolona moxifloxacino (400 mg/día p.o.) es activa frente a varias cepas de *Nocardia*, como *N. farcinica* y *N. brasiliensis*, y este fármaco puede ser útil en pacientes que no toleran las sulfonamidas; sin embargo, se han descrito recidivas. La minociclina (100 mg p.o. dos veces al día) y la amoxicilina-clavulanato (875/125 por mg p.o. oral dos veces al día) son otros tratamientos alternativos que pueden ser eficaces contra *Nocardia*. Dada la naturaleza intracelular de *Nocardia* y su baja velocidad de crecimiento bacteriano, suele requerirse un tratamiento antibiótico durante 6-12 meses en un huésped inmunodeprimido y de 4 a 6 meses en un huésped normal para evitar la recidiva.¹³

En los pacientes que tienen absceso cerebral o abscesos subcutáneos se requiere cirugía, además del tratamiento antibiótico, para la curación.¹⁴

PRONÓSTICO

La mortalidad total de la nocardiosis es de aproximadamente el 25%. En personas por lo demás sanas la nocardiosis pulmonar tiene mejor pronóstico (15% de mortalidad). La tasa de supervivencia es menor en los pacientes con bacteriemia, infección aguda (síntomas < 3 semanas), en los que reciben corticosteroides o fármacos citotóxicos, o en los afectados por enfermedad diseminada en dos o más órganos no contiguos o por meningitis.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

315

ANTIMICÓTICOS SISTÉMICOS

DAVID A. STEVENS Y DAVID W. DENNING

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los métodos para el estudio *in vitro* de la sensibilidad a los antimicóticos están disponibles en forma de procedimientos estandarizados. Se dispone de diversas pruebas para el control de las concentraciones de fármacos en el suero y otros líquidos corporales. A medida que se van descubriendo nuevas mutaciones frecuentes que inducen resistencia, va siendo posible desarrollar técnicas moleculares de cribado que permiten detectar genes de resistencia en colonias aisladas en clínica, antes de disponer de los resultados de las pruebas de sensibilidad. La prevalencia cada día mayor de resistencia a los fármacos¹ requiere cuidadosos programas de uso responsable de los antimicóticos.²

ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS

Mecanismo de acción

El anillo azólico confiere actividad antimicótica a diversos compuestos orgánicos sintéticos. La sustitución de un átomo de N en los imidazoles ha creado una familia de fármacos denominados *triazoles*, que tienen el mismo mecanismo de acción que los imidazoles, un espectro de actividad similar o más amplio y un menor efecto sobre la síntesis de esteroides en el ser humano. Tanto los imidazoles como los triazoles inhiben la C14 α desmetilación del lanosterol en los hongos; ello conduce a concentraciones reducidas de ergosterol, que es esencial para una membrana citoplásmica fúngica normal. En algunos estudios, el principal determinante farmacodinámico de la respuesta a los antimicóticos triazólicos ha sido el cociente entre exposición total al fármaco (área bajo la curva) y concentración mínima inhibitoria (CMI). Debido a su interacción con el sistema citocromo P-450 (CYP) y, en algunos casos, las bombas de glucoproteína P, los azoles, como clase, presentan un elevado número de interacciones entre fármacos, de las cuales solo se abordan aquí algunas. En cualquier paciente para el que se contemple el tratamiento con un azólico, debe consultarse el prospecto del fármaco para determinar si alguna otra medicación del paciente puede dar lugar a una interacción farmacológica de importancia.

Los triazoles más recientes tienen propiedades que los hacen preferibles al ketonazol.³ Entre ellas se encuentran no solo una menor inhibición hormonal, sino también una mejor distribución en líquidos corporales, disponibilidad de formulaciones tanto parenterales como orales, menor hepatotoxicidad y un espectro más amplio. Algunos muestran menos interacciones farmacológicas. Actualmente están apareciendo resistencias a los azoles en especies de hongos antes sensibles.⁴ Los mecanismos de resistencia son bombeo extracelular del fármaco y alteración o aumento de C-14 α desmetilasa. Algunas de las mutaciones más frecuentes de esta desmetilasa, que dan lugar a resistencia en colonias aisladas de *Aspergillus* en ciertas áreas geográficas, pueden haber surgido debido al uso extendido en agricultura de fungicidas azólicos. Todos los fármacos de esta clase son potencialmente embriotóxicos y teratógenos, y deben evitarse durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre.⁵

Itraconazol

Formulaciones y farmacología

El itraconazol se comercializa en forma de cápsula y de suspensión oral en ciclodextrina (un oligosacárido en forma de anillo). El anillo atrapa el fármaco hidrófobo, insoluble en agua, y lo hace soluble. A continuación, tras su administración oral, es liberado en la membrana lipídica del enterocito. La solución puede administrarse mediante sonda nasogástrica en pacientes intubados y facilita la administración en lactantes y

niños pequeños. La absorción oral de la cápsula se ve notablemente potenciada por los alimentos, mientras que la absorción máxima de la solución se consigue con el estómago vacío. La coadministración de una bebida de cola con las cápsulas de itraconazol aumenta la absorción. Los niveles máximos con cualquiera de los preparados se consiguen 4-6 h después de la administración. El estado de equilibrio se alcanza al cabo de 13 a 15 días, momento en el que la semivida de β -eliminación es de alrededor de 19 a 22 h. La absorción de la cápsula se encuentra marcadamente deprimida en receptores de trasplante de médula ósea, probablemente por hipoclorhidria, mucositis y cambios intestinales relacionados con la enfermedad del injerto contra el huésped, así como en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) debido a enteritis, si bien este problema puede mitigarse utilizando la solución.

Para micosis profundas, se recomienda una dosis inicial de itraconazol de 200 mg tres veces al día durante los primeros 3 días, para alcanzar rápidamente niveles séricos y tisulares elevados. El hidroxiti-itraconazol, un metabolito del itraconazol, aparece en la sangre en cantidades que casi duplican las concentraciones alcanzadas por el fármaco del que deriva; tiene una actividad antimicótica y una farmacocinética similares a las del compuesto de origen.

Los bioensayos con itraconazol arrojan concentraciones mucho más altas que las medidas mediante cromatografía líquida de alta presión; la diferencia se debe a la sensibilidad del microorganismo del bioensayo al hidroxiti-itraconazol. Las concentraciones de itraconazol en los tejidos, el pus y las secreciones bronquiales son generalmente más altas que en el plasma. Las concentraciones oculares son bajas. Las concentraciones en saliva persisten durante 8 h después de la administración de la solución y pueden ser beneficiosas para el tratamiento de la enfermedad oral o la erradicación de la colonización oral. El fármaco se metaboliza en el hígado y se excreta con las heces en forma de metabolitos. Del líquido administrado, se absorbe menos del 0,5% de la ciclohexina. En la orina no aparecen cantidades significativas de itraconazol bioactivo. Las concentraciones plasmáticas no aumentan en pacientes con insuficiencia renal ni disminuyen con la hemodiálisis. La semivida se prolonga en los pacientes con cirrosis.

Efectos adversos

El efecto adverso más frecuente es el de molestias abdominales y náuseas relacionadas con la dosis, aunque rara vez los síntomas requieren la interrupción del tratamiento. Dividir la dosis y administrar el fármaco dos veces al día mejora la tolerancia y aumenta las concentraciones sanguíneas. Con dosis de 400 mg/día o mayores pueden aparecer hipopotasemia y edema. En ocasiones se observa exantema alérgico. El itraconazol rara vez es hepatotóxico. La diarrea, las náuseas y otros trastornos digestivos son más frecuentes cuando se administra en solución. Es muy inusual observar un efecto inótrope negativo, que se manifiesta en forma de inicio subagudo de insuficiencia cardíaca.

Interacciones medicamentosas

Las concentraciones sanguíneas se reducen hasta cerca de la mitad en los pacientes que están tomando fármacos que reducen la acidez gástrica. Algunas de las interacciones medicamentosas más destacables se dan con la rifampicina, la rifabutina, la isoniacida, la fenitoína, la carbamacepina y el fenobarbital, todos los cuales reducen las concentraciones sanguíneas de itraconazol. El itraconazol disminuye los niveles sanguíneos de rifampicina e incrementa los de algunos antihistamínicos, y puede causar taquicardia ventricular polimorfa (*torsades de pointes*), así como incrementar los niveles de warfarina, benzodiazepinas, fármacos hipocolesterolemiantes que actúan sobre la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa hepática, antagonistas del calcio dihidropiridínicos, digoxina, quinidina, ciclosporina, tacrolimus, metilprednisolona, inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (ritonavir, indinavir) y alcaloides de la vinca.

Usos

El itraconazol resulta útil para el tratamiento de aspergilosis invasora, aspergilosis broncopulmonar alérgica, aspergilosis pulmonar crónica, blastomycosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis meníngea y no meníngea, paracoccidioidomycosis, esporotricosis, feohifomicosis, candidiasis de mucosas, dermatofitosis (incluida la onicomycosis) y tiña versicolor. El itraconazol también es útil para la prevención de recidivas de la histoplasmosis diseminada en pacientes con sida. El itraconazol puede ser útil para la profilaxis de micosis durante la neutropenia y como tratamiento empírico de episodios febriles en la neutropenia.

Fluconazol

Formulaciones y farmacología

El fluconazol se encuentra actualmente disponible en forma de comprimidos orales y vaginales, polvo para suspensión oral y formulación intravenosa. El fluconazol se absorbe bien en el tubo digestivo. Entre el 60 y el 75% de la dosis oral aparece sin cambios en la orina. La absorción oral no disminuye en pacientes con sida o que están tomando antagonistas de los receptores H_2 . El fluconazol penetra en el encéfalo, la saliva, el esputo y la orina.

La semivida del fluconazol aumenta al disminuir la función renal. Se ha recomendado disminuir la dosis cuando existe reducción de la función renal, pero, dado que la toxicidad de una exposición alta es mínima, debe sopesarse esta estrategia frente al

infratratamiento. Se doblará la dosis en pacientes sometidos a hemofiltración, debido a la rápida eliminación. Los pacientes en hemodiálisis deben recibir solo una dosis diaria después de cada sesión.

Interacciones medicamentosas

Entre otras interacciones medicamentosas, el fluconazol puede causar importantes incrementos de las concentraciones sanguíneas de fenitoína, glipicida, gliburida, tolbutamida, warfarina, rifabutina, cisaprida, quinidina o ciclosporina. La rifampicina reduce aproximadamente en un cuarto las concentraciones sanguíneas de fluconazol.

Efectos adversos

Lo efectos adversos son infrecuentes. Incluso con tratamiento crónico y dosis superiores a 400 mg/día, los síntomas más frecuentes fueron cefalea, pérdida de pelo y anorexia; el 10% de los pacientes presentaron incrementos de las concentraciones de aspartato aminotransferasa. En la mayoría de los casos, la alopecia es reversible. Se ha descrito neurotoxicidad después de dosis «heroicas» de 2.000 mg/día.

Indicaciones

Candidiasis (cap. 318)

El fluconazol es eficaz para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica, siempre y cuando la infección no esté causada por *Candida* resistente a dicho fármaco. Una dosis única de 150 mg es aproximadamente tan eficaz como el tratamiento tópico de la candidiasis vulvovaginal. Para la candidemia o la candidiasis de localización profunda en pacientes inmunodeprimidos o en pacientes con enfermedad grave o en rápida progresión, y especialmente como tratamiento inicial antes de conocer las sensibilidades, es preferible una equinocandina o un preparado de anfotericina. Puede ser de utilidad en la profilaxis (neonatos prematuros, ciertos pacientes inmunodeprimidos, en pacientes sometidos a intervención quirúrgica intraabdominal y en pancreatitis grave) y en el tratamiento oral de continuación tras el alta hospitalaria. El uso de este fármaco en la profilaxis puede dar lugar a cambios en la flora del paciente hacia especies menos sensibles. En pacientes con endocarditis por *Candida*, se ha utilizado el tratamiento a largo plazo con fluconazol para prevenir recidivas después de tratamiento con anfotericina B.

Meningitis criptocócica (cap. 317)

Los ensayos clínicos realizados en el marco del sida han generado la práctica convencional de tratamiento con anfotericina B o anfotericina B más flucitosina durante al menos las primeras 2 semanas. Puede cambiarse la terapia a fluconazol, 400 mg/día durante 2 meses, si el paciente se muestra clínicamente estable. La propensión a la recidiva de los pacientes con sida ha conducido a la terapia de mantenimiento con fluconazol 200 mg/día, al menos hasta que el tratamiento antirretroviral da lugar a recuentos de CD4 próximos a la normalidad. Como terapia de mantenimiento, las cápsulas de itraconazol tienen una eficacia inferior al fluconazol. La recidiva por resistencia al fluconazol es infrecuente. El fluconazol es eficaz para la erradicación de focos genitourinarios. En pacientes sin sida, este agente es útil para quienes han completado un ciclo de anfotericina B y corren alto riesgo de recidiva.

Otras micosis

El fluconazol es útil en la meningitis coccidioides y en la coccidioidomycosis no meníngea diseminada, si bien en una comparación directa con el itraconazol se observó cierta tendencia a favor de este último, debido a su eficacia superior en las infecciones óseas. Ambos fármacos mostraron una eficacia similar en infecciones pulmonares y de tejidos blandos. La esporotricosis cutánea, la dermatofitosis, la histoplasmosis y la blastomycosis pueden responder al fluconazol, pero los resultados son inferiores a los que se consiguen con el itraconazol.

Profilaxis en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida

El fluconazol ha reducido la incidencia de candidiasis oral y vulvovaginal, y de criptococosis en pacientes con infección avanzada por el VIH, pero tiene efectos insignificantes sobre otras micosis. El costo, la ausencia de efecto sobre la supervivencia y la posibilidad de resistencia a los azoles llevaron al comité asesor de la Infectious Diseases Society of America a desaconsejar la profilaxis sistemática con fluconazol en pacientes con sida.

Voriconazol

Formulaciones y farmacología

El voriconazol se comercializa en forma de comprimidos, solución oral y solución en éter sulfobutilico de β -ciclodextrina para su administración intravenosa. El voriconazol se elimina por metabolismo hepático y menos de un 2% de la dosis se excreta inalterada con la orina. El voriconazol muestra una farmacocinética no lineal en adultos, debido a la saturación de las vías de aclaramiento con dosis más altas, pero una cinética linear en los niños, que suelen eliminar el fármaco rápidamente. Las principales enzimas que intervienen en la eliminación son CYP2C19 y CYP3A4 hepáticas. Estas enzimas tienen importantes polimorfismos genéticos que afectan al metabolismo del fármaco. A pesar

de estas diferencias en cuanto a metabolismo, las concentraciones plasmáticas alcanzadas se solapan y no es necesario el ajuste de la dosis inicial en función del genotipo o del grupo racial. Diferentes estudios indican que los resultados favorables se relacionan con concentraciones séricas mayores de 1 a 2 µg/ml y, con concentraciones superiores a 5 µg/ml, aparecen efectos secundarios neurológicos/psiquiátricos, hepáticos o cardíacos, de modo que se recomienda el control de las concentraciones sanguíneas del fármaco, con ajustes de la dosis según sea necesario.

Para pacientes mayores de 75 años o pacientes con cirrosis hepática entre leve y moderada se recomiendan dosis de carga estándar seguidas de dosis de mantenimiento, que equivalen a un 50% de la dosis normal. No se requieren ajustes de dosis en los casos de disfunción renal, y el voriconazol no se elimina de manera significativa por hemodiálisis. Debido a la potencial nefrotoxicidad de la ciclodextrina, la formulación intravenosa ha de utilizarse con precaución en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min.

Interacciones medicamentosas

El voriconazol tiene muchas interacciones medicamentosas. La rifampicina, la carbamapicina, los barbitúricos de acción prolongada, los glucocorticoides y el ritonavir inducen las enzimas hepáticas responsables de la eliminación del voriconazol y, en consecuencia, reducen su concentración. Las concentraciones de sirolímús aumentan de manera llamativa. La menor eliminación de pimocida, quinidinas y algunos antihistamínicos puede ser suficiente para poner al paciente en situación de riesgo de prolongación del QT. Pueden administrarse al mismo tiempo ciclosporinas, tacrolímús, warfarina, cumarínicos orales, estatinas hipolipemiantes, benzodiazepinas, antagonistas del calcio, sulfonilureas, metadona y alcaloides de la vinca, pero a veces es necesario reducir las dosis de estos fármacos y se recomienda control clínico o de laboratorio. La coadministración de voriconazol y omeprazol eleva las concentraciones de ambos fármacos. El voriconazol con rifabutina, fenitoína o efavirenz da lugar a concentraciones más bajas de voriconazol y a concentraciones elevadas del otro fármaco. Se han documentado otras interacciones, y cualquier inhibidor, bloqueante o inductor del sistema citocromo P-450 puede tener interacciones con el voriconazol.

Efectos adversos

El episodio adverso comunicado con mayor frecuencia es un trastorno visual, transitorio y reversible que comienza aproximadamente 30 min después de la administración. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten actividades que requieren una buena agudeza visual cuando estén experimentando cambios visuales. También se han descrito alucinaciones y confusión, asociadas a concentraciones más altas en la sangre. Las anomalías en las enzimas hepáticas se correlacionan con niveles sanguíneos más altos. La fotosensibilidad puede ser grave y se ha asociado a cáncer de piel en muy raras ocasiones. Se han observado prolongación del intervalo QT y taquiarritmias en pacientes con factores de riesgo proaritmicos, como anomalías electrolíticas. Después de tratamiento prolongado, se ha descrito periostitis, relacionada aparentemente con los iones fluoruro de la molécula. En muy pocos casos se ha referido leucoencefalopatía.

Indicaciones

Aspergilosis (cap. 319)

El voriconazol fue autorizado para el tratamiento de aspergilosis invasora sobre la base de un estudio comparativo aleatorizado y sin enmascaramiento en el que, al cabo de 12 semanas, el 53% de los pacientes tratados por asignación aleatoria con voriconazol alcanzaron un resultado satisfactorio, frente al 32% de los que habían recibido anfotericina B por asignación aleatoria.

Otras micosis

El voriconazol también ha sido autorizado para su uso en el tratamiento de fusariosis y escedosporidosis invasoras, sobre la base de las altas tasas de respuesta de estas enfermedades. Las infecciones por el complejo *Scedosporium apiospermum* en general responden, pero las infecciones por *Lomentospora (Scedosporium) prolificans* suelen ser resistentes. El fármaco es eficaz en la candidiasis esofágica, la candidiasis invasiva y la candidiasis resistente. Aunque el voriconazol parece interesante para su uso en la profilaxis, preocupa el hecho de que su uso prolongado produzca recaídas de cigomicosis.

Posaconazol

Formulaciones y farmacología

El posaconazol está disponible en forma de solución oral y de comprimido. La absorción de la suspensión suele potenciarse al máximo dividiendo la dosis diaria en cuatro administraciones y se favorece tomando la suspensión con una comida grasa o después de ella. Algunos suplementos dietéticos comerciales tienen el mismo efecto que una comida grasa y se toleran mejor. La semivida es de 20 a 35 h. La eliminación se produce fundamentalmente por excreción fecal, y se elimina por vía renal solo un 13%. El metabolismo hepático por glucuronidación por acción del difosfato de uridina tiene solo un papel menor en el aclaramiento, y no se produce oxidación mediada por CYP. El fármaco se concentra en los fagocitos. La dosis es de 800 mg/día para el tratamiento de micosis profundas, aunque se han utilizado con éxito 600 mg para la profilaxis, y entre 100 y 200 mg para la candidiasis de mucosas. En situación de equilibrio, 800 mg/día

de la solución producen una concentración máxima (C_{max}) de 4,2 µg/ml. Las concentraciones sanguíneas son impredecibles con la solución, y los resultados del tratamiento de la aspergilosis guardan relación con las concentraciones. Se recomienda el control de las concentraciones sanguíneas del fármaco; concentraciones superiores a 0,7 µg/ml se han relacionado con eficacia en la profilaxis. No es necesario ajustar la dosis para insuficiencia hepática o renal o para hemodiálisis. La dosis para comprimidos orales de 100 mg es de 300 mg dos veces al día, como dosis de carga el primer día, seguida de 300 mg/día. Parece que concentraciones sanguíneas después de la administración de los comprimidos se ven afectadas en muy escasa medida por la comida o por los medicamentos que actúan sobre el pH o la motilidad gástrica. Se han descrito como efectos secundarios de los comprimidos somnolencia, diarrea y flatulencia. La formulación intravenosa de posaconazol también ofrece niveles séricos fiables.

Interacciones medicamentosas

Si bien el posaconazol tiene menos interacciones que el itraconazol y el voriconazol, cabe destacar algunas importantes, como aumento de las concentraciones de antagonistas del calcio, ciclosporina, sirolímús, tacrolímús, quinidina, atazanavir, amiodarona, cisaprida, corticoesteroides, digoxina, benzodiazepinas, metilprednisolona y fármacos para la disfunción eréctil. Las concentraciones de posaconazol disminuyen por efecto de la cimetidina, del efavirenz, de la metoclopramida, la rifampicina y, en algunos estudios, en casos de diarrea y con inhibidores de la bomba de protones. El posaconazol, junto con la fenitoína, la carbamapicina o la rifabutina, da lugar a concentraciones más bajas de posaconazol y más altas del otro fármaco administrado.

Efectos adversos

La escasez de efectos adversos es similar a la observada con el fluconazol. Ocasionalmente, se manifiestan síntomas digestivos, cefalea, erupciones acneiformes en la cara y función hepática anómala. Antes de iniciar el tratamiento, deben corregirse las anomalías electrolíticas para evitar arritmias.

Indicaciones

El posaconazol tiene una actividad de espectro muy amplio frente a mohos, entre ellos muchos *Zygomycetes*, y la menor reactividad cruzada de todos los azoles para mutaciones en la vía de síntesis de ergosterol que causan resistencia. El principal interés del fármaco reside en la profilaxis y en el tratamiento de rescate de micosis resistentes. En los pacientes de más alto riesgo, pacientes de trasplante con enfermedad del injerto contra el huésped y sujetos con neoplasias malignas hematológicas y neutropenia, se ha puesto de manifiesto la eficacia del fármaco para la prevención de micosis oportunistas. Asimismo, se han observado llamativos resultados como fármaco de rescate en la aspergilosis y la coccidioidomycosis. La candidiasis superficial también responde bien.

Isavuconazol

Formulaciones y farmacología

El isavuconazol es un profármaco hidrosoluble que se descompone casi en su totalidad por acción de esterasas plasmáticas, dando lugar a isavuconazol. Está disponible para su uso oral o intravenoso. La posología recomendada consiste en una dosis de carga de 372 mg (equivalente a 200 mg de isavuconazol) tres veces al día durante 2 días, para pasar luego a una dosis diaria. La farmacocinética es lineal. El fármaco se une en gran medida a proteínas. Tras la administración oral, se alcanzan concentraciones máximas a las 2 o 3 h. Tiene una larga semivida, de 60 a 130 h. Si se administra por vía intravenosa, no se debe agitar el vial, para evitar la precipitación. El cambio, en cualquier momento, de la administración intravenosa a la oral se ve facilitado por el hecho de que la farmacocinética no varía. Existe un fuerte efecto postantimicótico (larga persistencia de la actividad inhibitoria una vez suspendido el fármaco). La farmacodinámica no se ve afectada por las comidas, por una posible insuficiencia renal ni por la edad, la raza o el sexo del paciente. La insuficiencia hepática da lugar a cambios farmacodinámicos de poco alcance, y no se recomienda alterar la dosis.

Efectos adversos e interacciones medicamentosas

Aunque existen interacciones con enzimas hepáticas de CYP 3A4, la frecuencia de las interacciones medicamentosas parece menor que la de otros triazoles. Aumenta los niveles de metotrexato. Los intervalos QT se acortan, motivo por el cual el fármaco está contraindicado en pacientes con intervalos QT cortos conocidos.

Los efectos secundarios descritos en ensayos clínicos fueron náuseas (26%), vómitos (25%) y diarrea (22%), con cefalea, hipopotasemia, disnea, tos y edema, observados cada uno de ellos en el 10-20% de los casos. La frecuencia total de efectos secundarios graves en ensayos comparativos fue menor que la del voriconazol.

Usos

Las expectativas que despierta este fármaco se deben directamente a su actividad en pacientes con cigomicosis o aspergilosis. Su actividad antifúngica *in vitro* es amplia, y las principales excepciones son los géneros *Fusarium* y *Wangiella*. Cabe destacar que esta actividad contra *Zygomycetes* es amplia y probablemente menos variable que la del posaconazol. En pequeñas series de pacientes, muestra actividad prometedora en criptococosis, paracoccidioidomycosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis y blastomicosis.

Ketoconazol

La principal ventaja del ketoconazol, un fármaco oral, era su bajo costo, si se compara con el de los triazoles, si bien los genéricos triazólicos recientes han reducido el margen de esta ventaja. Aunque en dosis de 400 mg/día el fármaco es bastante eficaz en muchas micosis, su uso ha sido sustituido por los triazoles, si bien en menor medida en la micosis cutánea. La elevación de la dosis en casos de escasa respuesta dio lugar a un aumento de la toxicidad, pero no de la eficacia. Este aspecto no carece de interés, porque causa una depresión dependiente de la dosis del cortisol y de la testosterona en el suero tan profunda que se ha utilizado en el tratamiento del síndrome de Cushing y del cáncer de próstata. Aunque infrecuente, el efecto secundario más grave es la hepatitis. También se observan en ocasiones síntomas digestivos y consecuencias de la alteración de las hormonas sexuales (p. ej., irregularidades menstruales, ginecomastia). La absorción oral se ve alterada en presencia de hipoclorhidria.

PREPARADOS DE ANFOTERICINA

Mecanismo de acción

La anfotericina B es una molécula lipófila que ejerce su efecto antimicótico por inserción en la membrana citoplásmica del hongo. La anfotericina B causa aumento de la permeabilidad de la membrana. La pérdida de moléculas intracelulares afecta a la viabilidad del hongo. El inicio de la acción es rápido. La anfotericina B tiene también efectos sobre la oxidación que potencian la actividad antimicótica.

Espectro de actividad y mecanismos de resistencia

La anfotericina B es activa frente a la mayoría de los hongos⁶ y su espectro de actividad no depende de la formulación elegida. Cuando se produce resistencia,⁷⁻⁹ suele atribuirse a reducciones en la biosíntesis de ergosterol y en la síntesis de esteroides alternativos, que reducen la capacidad de la anfotericina B para interactuar con la membrana del hongo; también es posible que se generen depuradores antioxidantes. En los géneros *Scedosporium* y *Trichosporon* es frecuente la resistencia primaria. Dentro del género *Candida*, se observa con frecuencia significativa una importante resistencia primaria, más a menudo en *C. lusitanae*. El desarrollo de resistencia en colonias aisladas de especies normalmente sensibles es infrecuente. En algunos estudios, el principal impulsor farmacodinámico de la respuesta *in vivo* ha sido el cociente entre concentración sérica máxima y CMI.

Formulaciones disponibles

Existen cuatro formulaciones de anfotericina B disponibles comercialmente en países desarrollados: anfotericina B desoxicolato (ABD) y tres formulaciones asociadas a lípidos, que son anfotericina B liposómica, complejo lipídico de anfotericina B y dispersión coloidal de anfotericina B (DCAB). Todas las formulaciones deben administrarse por infusión en dextrosa al 5%, sin electrolitos añadidos. Los envases de infusión no requieren protección de la luz. En un intento por producir formulaciones asociadas a lípidos menos costosas, en algunos entornos se ha propuesto la mezcla de ABD con una emulsión grasa parenteral. Aunque se ha observado una menor nefrotoxicidad en adultos a los que se administró este preparado en dosis de 1 mg/kg/día, en comparación con infusiones de ABD en dextrosa al 5%, no se ha encontrado ninguna ventaja en niños. Las concentraciones séricas de anfotericina B fueron también menores con la emulsión grasa, elevando la posibilidad de que la anfotericina B estuviera simplemente agregándose en la emulsión grasa, no siendo posible percibir la turbidez por el aspecto lechoso del líquido. El uso de esta clase de preparados debe reservarse para estudios de investigación.

Anfotericina B desoxicolato

Formulación

La ABD para uso intravenoso es una suspensión coloidal. Si se coloca un filtro con un diámetro de poro de 0,22 µm en la vía de infusión, el filtro retiene una cantidad considerable de fármaco. La adición de electrolitos agrega los coloides, de modo que la solución se enturbia, lo que debe evitarse. La ABD está disponible como fármaco genérico comercializado por varios fabricantes y las diferencias en cuanto a formulación son en parte responsables de la variación entre sujetos en cuanto a la toxicidad observada.

Farmacología

La mayor parte del fármaco abandona la circulación enseguida y solo un pequeño porcentaje se excreta con la orina o la bilis. La anfotericina B se almacena en el hígado y en otros órganos; parece que el fármaco pasa a la circulación despacio. Las concentraciones sanguíneas no se ven condicionadas por insuficiencia hepática o renal. La hemodiálisis no altera los niveles sanguíneos, salvo en algún paciente ocasional con plasma lipémico que puede estar perdiendo fármaco debido a la adherencia de este a la membrana de diálisis. Concentraciones de anfotericina B en líquido de áreas inflamadas, como pleura, peritoneo, articulaciones, humor vítreo y humor acuoso, constituyen en torno a dos tercios del nivel sérico nadir. La anfotericina B penetra en escasa medida en las meninges normales o inflamadas, la saliva, las secreciones bronquiales, el cerebro, el páncreas, el músculo, el hueso, el humor vítreo y el líquido amniótico normal. Las concentraciones en la orina son similares a las séricas. Las concentraciones séricas máximas con dosis intravenosas convencionales son de alrededor de 0,5 a 2 µg/ml; estas concentraciones

caen rápidamente y después alcanzan lentamente una meseta de alrededor de 0,2 a 0,5 µg/ml. La semivida inicial es de aproximadamente 24 h; la semivida en la fase β es de alrededor de 15 días. Pueden detectarse concentraciones séricas durante al menos 7 semanas después del final del tratamiento, lo que presumiblemente refleja liberación a partir de las membranas celulares. El fármaco tiene, además, complejas propiedades inmunomoduladoras, de potencial importancia clínica.

Nefrotoxicidad

La ABD da lugar a un descenso de la tasa de filtración glomerular que depende de la dosis. El efecto vasoconstrictor directo de la anfotericina B sobre las arteriolas renales aferentes da lugar a una disminución de la circulación sanguínea glomerular y tubular en el riñón. Otros efectos sobre el riñón son pérdida de potasio, magnesio y bicarbonato, y menor producción de eritropoyetina. La pérdida de función renal se debe a la destrucción de las células tubulares renales, a la alteración de la membrana basal tubular y a la pérdida de unidades nefrona funcionales. En algunos estudios, una carga salina, como, por ejemplo, la infusión de 1 l de solución salina antes de la ABD, se ha asociado a menor nefrotoxicidad. La pérdida de potasio requiere a menudo un suplemento oral o intravenoso de potasio. La acidosis tubular renal por pérdida de bicarbonato pocas veces requiere reposición de bases, aunque es posible que otros fármacos y enfermedades que favorecen la acidosis actúen de manera sinérgica.

A menudo, la azoemia causada por la anfotericina B empeora en pacientes que toman otros fármacos nefrotóxicos. La hipotensión, la disminución del volumen intravascular y otras nefropatías preexistentes incrementan los problemas de tratamiento asociados a la azoemia inducida por la anfotericina B. Estos efectos tóxicos se mitigan mediante el empleo de formulaciones de anfotericina B asociadas a lípidos.

En fase temprana del tratamiento con ABD, la azoemia puede aumentar rápidamente; a menudo mejora un poco y luego se estabiliza al cabo de unos días. Con dosis terapéuticas, los adultos sin otra enfermedad renal presentan una concentración sérica media de creatinina de 2 a 3 mg/dl, de modo que no debe suspenderse el tratamiento salvo si la azoemia supera este nivel. Los intentos de administración de ABD en adultos sin causar azoemia suelen acabar en un tratamiento inadecuado.

Otros efectos tóxicos crónicos

Son frecuentes las náuseas, la anorexia y los vómitos. Si se utilizan catéteres venosos periféricos, puede aparecer flebitis. Gradualmente se desarrolla anemia normocítica normocromática. El hematocrito pocas veces desciende por debajo del 20-25%, salvo si existen otras causas de anemia. Con muy poca frecuencia, se registran trombocitopenia, leucopenia moderada, transaminasas elevadas, arritmias, coagulopatía, enteritis hemorrágica, acúfenos, vértigo, encefalopatía, convulsiones, hemólisis o disestesias en las plantas de los pies. La anfotericina B sigue siendo el agente farmacológico parenteral de primera elección durante el embarazo, a pesar de sus potenciales efectos tóxicos.

Reacciones agudas

Entre 30 y 45 min después de las primeras infusiones de ABD, pueden aparecer escalofríos, fiebre y taquipnea, con un máximo a los 15-30 min y un lento descenso posterior a lo largo de 2 a 4 h. Los pacientes con enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente pueden sufrir hipoxemia. Estas reacciones son menos frecuentes en niños pequeños y en pacientes en tratamiento con corticoesteroides. Las subsiguientes infusiones de la misma dosis causan reacciones progresivamente más leves. La premedicación con paracetamol o la suma de 25 a 50 mg de hidrocortisona a la solución de la infusión reducen las reacciones. La administración temprana de meperidina cuando se producen los escalofríos acorta los temblores, pero puede inducir náuseas o vómitos. La preocupación por este tipo de reacción en un paciente inestable ha llevado a muchos médicos a utilizar una dosis de prueba de 1 mg administrada durante un período de 15 min, para valorar la subsiguiente reacción durante 1 h, antes de decidir si administrar la dosis terapéutica completa. Los pacientes con micosis de rápida progresión deben recibir una dosis terapéutica completa en un plazo de 24 h. Estas reacciones no deben confundirse con anafilaxia ni deben considerarse una contraindicación para la posterior administración de anfotericina B. Es muy infrecuente que se produzcan verdaderas reacciones alérgicas.

Administración

La ABD se infunde durante un intervalo de 2 a 4 h. Parece ser que las infusiones de 1 h de duración son seguras en personas que han tolerado infusiones más lentas. La infusión rápida en pacientes con función renal gravemente afectada puede conducir a marcada hiperpotasemia aguda y fibrilación ventricular.

Los pacientes que reciben una dosis diaria estable pueden pasar a recibir una dosis doble en días alternos para reducir la frecuencia de los efectos tóxicos asociados a la infusión, en particular anorexia, y para que el tratamiento del enfermo ambulatorio resulte más cómodo. En general, según esta pauta, no se administran dosis por encima de 1,5 mg/kg, ya que no se han descrito del todo los efectos tóxicos de estas infusiones. La infusión continua de anfotericina B con dosis de hasta 2 mg/kg/24 h es otra estrategia (basada en datos limitados) para reducir la toxicidad, si bien no coincide con la constatación de que el principal impulso farmacodinámico de la eficacia de la anfotericina B es la concentración máxima del fármaco.

Posología

Dosis diarias de ABD de 0,3 mg/kg son a menudo suficientes para la candidiasis esofágica. Una dosis de 0,5 mg/kg es adecuada para la blastomicosis, la histoplasmosis diseminada y la esporotricosis extracutánea. A los pacientes con meningitis criptocócica suelen administrarse dosis de 0,6 a 1 mg/kg; los pacientes con coccidioidomicosis pueden requerir dosis de 1 mg/kg. A los pacientes con mucormicosis o aspergilosis invasora se les administran dosis diarias de 1 a 1,5 mg/kg hasta que se produce una clara mejoría. Dosis de 0,5 a 1 mg/kg se utilizan a menudo en pacientes neutropénicos que reciben tratamiento empírico con anfotericina B. Rara vez está indicada la instilación local de anfotericina B en el líquido cefalorraquídeo (LCR), las articulaciones o la pleura. Una excepción es la meningitis coccidioides, que puede tratarse con ABD intratecal, porque a menudo da lugar a resultados superiores a los del tratamiento sistémico con azoles, especialmente a largo plazo, si bien con una toxicidad mucho mayor. La administración intraocular se emplea, en ocasiones, para la endoftalmitis micótica; dosis de 10 µg parecen evitar los efectos tóxicos sobre la retina.

Formulaciones de anfotericina B asociadas a lípidos

Farmacología y toxicidad

Las tres formulaciones asociadas a lípidos tienen patrones farmacocinéticos bastante diferentes. Cuando se comparan dosis equivalentes (mg/kg), las formulaciones asociadas a lípidos producen concentraciones tisulares de anfotericina B que van de un 90% menores a un 500% mayores que las alcanzadas con la ABD, y la reducción relativa más constante es la observada en el riñón. Las formulaciones asociadas a lípidos se administran habitualmente en dosis que son entre 3 y 12 veces más altas que las utilizadas cuando se emplea ABD. Las tres formulaciones requieren, en general, dosis más altas en animales de experimentación para alcanzar el mismo efecto terapéutico que la ABD.

Estas dosis, más altas, pero equipotentes, se toleran considerablemente mejor que la ABD, con reducciones tanto de la frecuencia como de la gravedad de las reacciones agudas relacionadas con la infusión, así como de la nefrotoxicidad crónica. Una excepción es la DCAB, que suele inducir reacciones agudas relacionadas con la infusión similares a las observadas con la ABD.

Ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparó la administración de ABD como tratamiento para una micosis definida se limitaron a poner de manifiesto que la anfotericina B liposómica tiene una eficacia similar en la meningitis criptocócica y una mayor eficacia en la histoplasmosis. Las comparaciones aleatorizadas con ABD en pacientes de cáncer febriles y neutropénicos de manera persistente demuestran sistemáticamente un mejor perfil de tolerabilidad, si bien existen escasos datos sobre un efecto antimicótico diferencial. Los datos agregados de estudios de diseño abierto sobre tasas de eficacia para las formulaciones asociadas a lípidos son similares a los de la ABD. Aunque las formulaciones asociadas a lípidos son considerablemente más costosas que la ABD, se debe sopesar el costo que supone la adquisición de este tipo de compuestos frente a la morbilidad por nefrotoxicidad relacionada con la ABD y los costos económicos que suponen su control, tratamiento y gestión.

ANTIMICÓTICOS DE LA CLASE DE LAS EQUINOCANDINAS

Características generales

Los antimicóticos de la clase de las equinocandinas actúan inhibiendo la síntesis de 1,3-β-D-glucano en la pared de la célula fúngica. En estudios realizados, el principal impulsor hemodinámico de la respuesta *in vivo* fue el cociente entre concentración máxima y CMI. Existen en la actualidad tres equinocandinas aprobadas: la caspofungina, la micafungina y la anidulafungina. Estos fármacos son similares entre sí, tienen muy pocas interacciones medicamentosas, una tasa de episodios adversos admirablemente baja y un espectro antimicótico esencialmente idéntico. De los tres fármacos, la caspofungina tiene la serie más amplia de indicaciones aprobadas y es el agente del que se conocen más datos clínicos. La micafungina es el agente del que se tienen más datos sobre su uso en neonatos y niños. La anidulafungina parece tener incluso menos interacciones medicamentosas. Todos estos fármacos son lipopéptidos cíclicos que deben administrarse por vía intravenosa.

Tienen acción fungicida frente a todas las especies de *Candida*, entre ellas colonias aisladas resistentes a otros fármacos. En una minoría de colonias aisladas de *Candida* se ha observado reducida actividad sobre colonias aisladas de *Candida parapsilosis* y *Candida guilliermondii* y un efecto paradójico, por el que las concentraciones elevadas permiten el crecimiento *in vitro*, efecto que no parece clínicamente relevante. La resistencia, aunque poco habitual, se observa con frecuencia creciente y se han descrito ejemplos de desarrollo de resistencia durante el tratamiento, especialmente en *C. glabrata*. Todos estos agentes farmacológicos son activos contra el género *Aspergillus*, si bien su actividad se limita a las hifas en división y crecimiento, de modo que son micostáticos. Su actividad contra otros hongos es limitada.

Caspofungina

Formulaciones y farmacología

La eliminación de la caspofungina se produce por una combinación de degradación química espontánea, hidrólisis y *N*-acetilación. No son necesarios ajustes de dosis en caso de altera-

ción de la función renal o hemodiálisis. La eliminación de la caspofungina es ligeramente menor en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y se recomienda una reducción de la dosis diaria habitual. La penetración en los tejidos infectados parece ser buena.

Interacciones medicamentosas

La caspofungina tiene escasas interacciones medicamentosas destacables. La administración simultánea de ciclosporina aumenta la concentración de caspofungina y se ha asociado a aumento de las concentraciones de transaminasa hepática, de modo que su uso concomitante requiere cautela. La caspofungina reduce la exposición al tacrolímulo aproximadamente un 20%, y, en ocasiones, son necesarios ajustes de dosis. La rifampicina reduce las concentraciones sanguíneas de caspofungina en torno a un 30%, de modo que debería incrementarse la dosis diaria de caspofungina de 50 a 70 mg en caso de administrar conjuntamente estos fármacos. De igual modo, los datos limitados disponibles sobre otros inductores de la eliminación de fármacos (efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona y carbamacepina) indican una posible disminución de las concentraciones de caspofungina y sugieren que debería considerarse el incremento de la dosis diaria a 70 mg.

Efectos adversos

En conjunto, las reacciones adversas de la administración de caspofungina han sido infrecuentes y menores. Se han descrito flebitis y síntomas posiblemente relacionados con la liberación de histamina durante la infusión rápida.

Indicaciones

La caspofungina está indicada para el tratamiento de la candidiasis invasiva y la candidiasis esofágica. También está indicada para la aspergilosis invasora en pacientes con resistencia o intolerancia a otros tratamientos. Dada su actividad contra los dos importantes patógenos oportunistas causantes de estas micosis, el uso de caspofungina para el tratamiento empírico en situaciones de alto riesgo es lógico y lo respaldan ensayos clínicos.

Micafungina

La micafungina tiene un espectro *in vitro* y unas propiedades similares a los de la caspofungina. Al igual que esta, tiene efecto fungicida sobre *Candida* y no fungicida *in vitro* sobre *Aspergillus*.

Formulaciones y farmacología

El fármaco es fotosensible. Después de su infusión intravenosa, la semivida terminal es de aproximadamente 15 h. La dosis recomendada es de 100 a 150 mg/día. Con una dosis diaria se alcanza el equilibrio en 3 días. La excreción metabólica parece ser, en su mayor parte, fecal: menos del 1% se excreta por la orina. Se considera que el fármaco penetra particularmente bien en los pulmones, el hígado, los riñones y la mucosa gástrica. No es necesario ningún ajuste en caso de insuficiencia hepática o renal.

Interacciones medicamentosas

La micafungina tiene menos interacciones medicamentosas que la caspofungina. No presenta interacciones con la ciclosporina ni con la rifampicina.

Efectos adversos

La micafungina tiene un excelente perfil de seguridad. La liberación de histamina, que se manifiesta de forma más evidente mediante eritema corporal, puede evitarse disminuyendo la velocidad de infusión. Se ha descrito flebitis.

Indicaciones

La eficacia es buena en la candidiasis invasiva y en la esofagitis por *Candida*, similar a la de la anfotericina o la caspofungina. Un ensayo de profilaxis en pacientes neutropénicos con trasplante de células madre hematopoyéticas puso de manifiesto su eficacia en dosis de 50 mg/día. La limitada experiencia apunta a una actividad comparable a la de la caspofungina en la aspergilosis invasora.

Anidulafungina

Formulaciones y farmacología

La anidulafungina se degrada lentamente por la apertura química de su estructura de anillo. Una dosis de 100 mg produce una concentración máxima alcanzada (C_{max}) de 8,6 µg/ml en un tiempo de concentración máxima (T_{max}) de 6 a 7 h. La semivida es de 30 a 50 h. El estado de equilibrio se consigue en un plazo de entre 3 y 10 días. No se requieren ajustes de dosis en caso de insuficiencia renal o hepática.

Interacciones medicamentosas

La anidulafungina no tiene interacciones importantes con enzimas del CYP. No actúa como inductor, inhibidor ni sustrato, y no muestra interacciones con fármacos que se eliminan por estas vías o que inducen estas vías. La ausencia de metabolismo indica que esta podría ser la mejor opción de equinocandina en presencia de insuficiencia hepática.

Efectos adversos

En ocasiones, se han observado síntomas mediados por la histamina (p. ej., exantema, urticaria, enrojecimiento facial, prurito, disnea, hipotensión), pero son infrecuentes cuando la velocidad de infusión no es superior a 1,1 mg/min. Otras reacciones adversas frente a la anidulafungina han sido, en general, poco frecuentes y leves (diarrea, hipopotasemia, valores elevados en pruebas de función hepática, neutropenia, náuseas, cefalea, dermatitis).

Indicaciones

La anidulafungina está indicada para el tratamiento de la candidiasis invasiva y la candidiasis esofágica. Los ensayos aleatorizados indican que la anidulafungina es, al menos, tan eficaz como el fluconazol. La ineficacia contra *C. parapsilosis* puede ser un aspecto muy preocupante de esta equinocandina.

FLUCITOSINA

Formulación y farmacología

La flucitosina (5-fluorocitosina) es el análogo fluorado de un constituyente normal de nuestro organismo, la citosina. La flucitosina se comercializa en cápsulas de 250 y 500 mg. La absorción en el tubo digestivo es rápida y completa, y aproximadamente el 90% se excreta sin cambios en la orina. Las concentraciones en el LCR se aproximan al 74% de las concentraciones séricas medidas simultáneamente. El fármaco también penetra bien en el humor acuoso, las articulaciones, las secreciones bronquiales, el líquido peritoneal, el encéfalo, la bilis y el hueso, y se elimina con facilidad por hemodiálisis y diálisis peritoneal.

La semivida del fármaco en el suero de pacientes con función renal normal es de 3 a 5 h, y es mayor en recién nacidos. Una función hepática anómala no tiene influencia, pero la función renal reducida prolonga la semivida.

Mecanismos de acción y resistencia

Una CMI de 10 µg/ml o menos se considera sensible. Los aislados del género *Candida* suelen ser sensibles, al igual que la mayoría de los aislados de *Cryptococcus neoformans*. A menudo, la flucitosina es activa frente a aislados del género *Aspergillus* y frente a los hongos pigmentados por melanina causantes de la cromoblastomycosis. El mecanismo de su acción antimicótica parece ser la desaminación a 5-fluorouracilo, con la posterior conversión en varias etapas a monofosfato de ácido 5-fluorodesoxiuridílico, inhibidor no competitivo de la timidilato sintetasa que interfiere en la síntesis del ADN, o con conversión a trifosfato de 5-fluorouridina, que se incorpora al ARN y causa una transcripción aberrante. En algunos estudios, el principal impulsor farmacodinámico de la respuesta fue la proporción de tiempo en que la concentración sanguínea superó la CMI. La resistencia puede deberse a pérdida de la citosina permeasa, que permite que la flucitosina atraviese la membrana de la célula micótica, o a pérdida de cualquiera de las enzimas que llevan a su conversión en formas que interfieren en la síntesis del ADN o del ARN.

Administración y posología

La flucitosina se administra por vía oral, 100-150 mg/kg/día en cuatro dosis divididas. Como aproximación, la dosis total diaria se debe reducir a 75 mg/kg, cuando el aclaramiento de creatinina sea de 26 a 50 ml/min, y a 37 mg/kg, cuando el aclaramiento de creatinina sea de 13 a 25 ml/min. Lo ideal es determinar la concentración sanguínea en los pacientes azotémicos 2 h después de la última dosis e inmediatamente antes de la dosis siguiente. Estos valores deben oscilar entre 10 y 100 µg/ml. A los pacientes que requieran hemodiálisis se les puede administrar una única dosis de 37,5 mg/kg después de la diálisis. Las dosis posteriores se ajustan según la concentración sanguínea.

La flucitosina administrada sola a pacientes con funciones renal, hemática y digestiva normales se asocia, de manera infrecuente, a efectos adversos, como exantema, diarrea y disfunción hepática. En presencia de azoemia (como la causada por el tratamiento concomitante con anfotericina B) pueden producirse leucopenia, trombocitopenia y enterocolitis. Estas complicaciones parecen ser mucho más habituales en pacientes cuyas concentraciones sanguíneas de flucitosina alcanzan los 100-125 µg/ml, y en especial si las superan. En los pacientes que reciben flucitosina y cuya función renal es inestable, se deben determinar las concentraciones séricas de flucitosina dos veces por semana, y con una frecuencia similar se deben medir el recuento de leucocitos, el recuento plaquetario y los valores de las pruebas de la función hepática. En los pacientes en los que se producen de modo súbito heces sueltas o dolor abdominal sordo, o que presentan datos de laboratorio compatibles con toxicidad por flucitosina, es necesario medir la concentración sanguínea del fármaco, y se debe considerar la suspensión del tratamiento hasta que se haya aclarado la situación. Los pacientes con mielotoxicidad y toxicidad digestiva por flucitosina a menudo toleran el fármaco con dosis reducidas. De modo ocasional se han notificado vómitos, perforación intestinal, confusión, alucinaciones, cefalea, sedación y euforia. La flucitosina está contraindicada en el embarazo.

La conversión de flucitosina en 5-fluorouracilo en el interior del cuerpo humano se produce en un grado suficiente como para que sea una posible explicación de la toxicidad del fármaco para la médula ósea y el tubo digestivo. Es probable que el fármaco se segregue al intestino, en el que la flucitosina es desaminada por las bacterias intestinales y reabsorbida como 5-fluorouracilo.

La flucitosina tiene un efecto beneficioso en los pacientes con criptococosis, candidiasis y cromoblastomycosis. Sin embargo, no es el fármaco de elección para ninguna de estas

infecciones, dado que su eficacia clínica en las dos primeras micosis es inferior que la de la anfotericina B, no es infrecuente la resistencia primaria al fármaco en la infección por *Candida* y es común la resistencia secundaria al fármaco en la criptococosis y en la cromoblastomycosis.

Los efectos de la flucitosina y la anfotericina B son al menos aditivos. La flucitosina permite el empleo de una menor dosis de anfotericina B para conseguir el mismo efecto terapéutico, y la anfotericina B previene la aparición de resistencia secundaria al fármaco. Estas ventajas se han confirmado en dos extensos estudios multicéntricos sobre meningitis criptocócica, y se ha de mostrado un efecto antimicótico más rápido.

El tratamiento con flucitosina es más difícil de manejar en los pacientes con reserva de médula ósea disminuida. La flucitosina intravenosa ya no está disponible en la mayoría de los países, aunque en los que está disponible se emplea con la misma dosis que la de la formulación en cápsulas.

La resistencia a la flucitosina se ha desarrollado, aunque de manera infrecuente, durante el tratamiento combinado. El uso de tratamiento combinado en tales pacientes conlleva riesgo de toxicidad, sin evidencia indicativa de que la flucitosina aumente el efecto terapéutico.

Uso durante el embarazo

La anfotericina B y sus derivados lipídicos parecen ser seguros durante el embarazo. El fluconazol es teratógeno durante el primer trimestre, pero es seguro si se administra en una sola dosis baja. El itraconazol parece seguro, aunque es posible que se asocie a aumento de los casos de muerte fetal. Los datos referidos a otros antimicóticos son insuficientes.¹⁰

OTROS FÁRMACOS

Cada vez se utilizan con mayor frecuencia combinaciones de antimicóticos con el fin de mejorar las ínfimas tasas de respuesta en algunas enfermedades y para combinar fármacos con mecanismos de acción diferentes. Aunque puede ser relativamente fácil demostrar sinergia *in vitro*, hay pocos ejemplos de sinergia en estudios de modelos animales, y son pocos también los registrados en pacientes. Los costos son elevados, y es probable que aumenten los efectos adversos. Aún deben documentarse definitivamente en otras situaciones las ventajas clínicas de la combinación anfotericina-flucitosina que se han observado en la criptococosis.

Los inmunomoduladores, en particular las citocinas, son prometedores, pero se dispone de datos clínicos insuficientes para determinar en qué situaciones y de qué modo podrían emplearse estos fármacos.¹¹ En un ensayo se demostró que el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos resultó eficaz cuando se administró profilácticamente durante el tratamiento de inducción en pacientes con leucemia expuestos a riesgo elevado.

En el capítulo 409 se analiza el tratamiento de las diversas formas de tiña y de la onicomicosis con fármacos sistémicos. Aunque *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*) en la actualidad está clasificado entre los hongos, los fármacos utilizados para su tratamiento no son los empleados para tratar las micosis (cap. 321).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

316

MICOSIS ENDÉMICAS

CAROL A. KAUFFMAN, JOHN N. GALGIANI
Y GEORGE R. THOMPSON, III

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

BLASTOMICOSIS

DEFINICIÓN

La blastomycosis (blastomycosis norteamericana) es una infección endémica por hongos que afecta fundamentalmente a los pulmones y la piel y, con menor frecuencia, a los sistemas osteoarticular y genitourinario.¹

Organismo patógeno

Blastomyces dermatitidis es un hongo térmicamente dimorfo. En la fase medioambiental de moho, el microorganismo produce conidios que, al ser inhalados en forma de aerosol, causan la infección. A 37 °C, en medios de cultivo y en tejidos, el microorganismo es una levadura de 5 a 20 µm de diámetro, posee una gruesa pared celular refringente y produce yemas aisladas de base amplia (fig. 316-1).

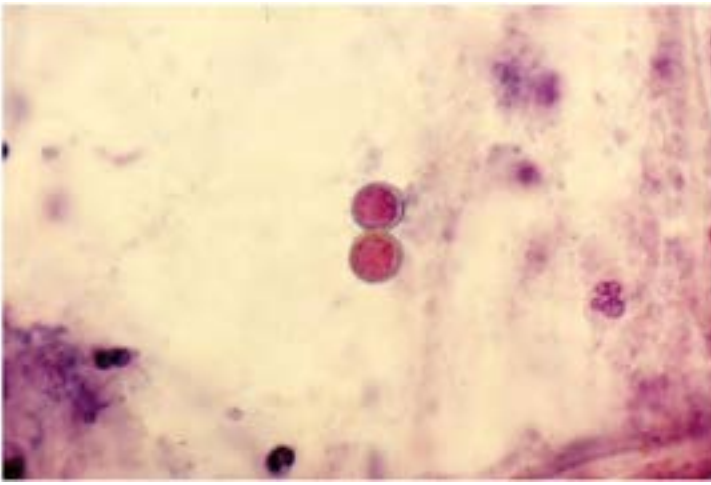


FIGURA 316-1. Tinción de Papanicolaou de esputo que permite observar una levadura de pared gruesa con gemación de base amplia, rasgos característicos de *Blastomyces dermatitidis*.

EPIDEMIOLOGÍA

B. dermatitidis existe en muchas y muy diversas áreas geográficas del mundo, aunque la mayoría de los casos de blastomicosis se registran en las regiones centromeridionales y centroseptentrionales de EE. UU.² y en las provincias canadienses que rodean el área de los Grandes Lagos. Se considera que el suelo y la vegetación en descomposición constituyen el nicho natural de *B. dermatitidis*, especialmente en áreas cercanas a ríos y lagos. Aunque los casos son en su mayor parte esporádicos, se han producido varios brotes, bien descritos, asociados a actividades desarrolladas a lo largo de cursos fluviales y canales navegables. El paciente de blastomicosis prototípico es un hombre de mediana edad, con actividad laboral o aficiones realizadas al aire libre. El desarrollo de blastomicosis en los cazadores y en sus perros es una asociación conocida en zonas endémicas.

BIOPATOLOGÍA

Tras la inhalación de los conidios, *B. dermatitidis* se transforma en su fase de levadura y tiene lugar la infección pulmonar. Aunque muchos pacientes exhiben solo síntomas pulmonares, otros presentan lesiones cutáneas en ausencia de afectación de otros órganos, o bien muestran infección diseminada. Es probable que la mayoría de los pacientes presenten diseminación hematogena asintomática tras la infección pulmonar inicial. En consecuencia, las lesiones cutáneas deben contemplarse como manifestación de la diseminación hematogena del microorganismo. Salvo en casos poco frecuentes, la blastomicosis no se contrae por inoculación. La inmunidad celular, en la que intervienen linfocitos T y macrófagos, es un componente importante de la respuesta del huésped frente a la infección por *B. dermatitidis*, si bien los neutrófilos también intervienen. La mayoría de los pacientes con blastomicosis son huéspedes sanos. Los pacientes inmunodeprimidos son más propensos a desarrollar enfermedad grave. La infección en un huésped inmunodeprimido puede producirse a raíz de una nueva exposición a *B. dermatitidis* o, con menor frecuencia, por reactivación de un foco latente de la infección adquirida años antes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pulmonares

La mayoría de los pacientes con blastomicosis pulmonar aguda son asintomáticos o se considera que tienen neumonía extrahospitalaria. Los pacientes con neumonía aguda presentan fiebre, malestar general, tos no productiva e infiltrado pulmonar de patrón irregular lobular o multilobular, o bien infiltrados nodulares en radiografías de tórax. El desarrollo de las lesiones cutáneas es un importante indicio de blastomicosis. La blastomicosis pulmonar crónica debe diferenciarse de la tuberculosis, de otras infecciones por hongos y del cáncer pulmonar. Se observan habitualmente fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga, tos, producción de esputo, hemoptisis y disnea. En las radiografías de tórax, las lesiones son cavitarias, nodulares, fibróticas o de aspecto similar a una masa. Habitualmente no se observa linfadenopatía hilar ni mediastínica, y tampoco derrames pleurales. La enfermedad pulmonar fulminante, con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), se produce con escasa frecuencia, pero registra una elevada tasa de mortalidad. No se sabe si ello se debe a la inhalación de un gran número de conidios o a una respuesta intensa del huésped. Los corticosteroides pueden reportar beneficio, y la oxigenación con membrana extracorpórea salva en ocasiones la vida de los pacientes con enfermedad grave.

Infección diseminada

Las lesiones cutáneas constituyen la manifestación más común de la blastomicosis diseminada. Dichas lesiones pueden ser aisladas o múltiples, generalmente bien circunscritas

e indoloras. Suele tratarse de pápulas, placas, nódulos o úlceras, a menudo verrugosas y que desarrollan en el centro múltiples áreas puntiformes drenantes. Las lesiones cutáneas de la blastomicosis son clínicamente similares a las asociadas a micobacterias no tuberculosas, a otras infecciones micóticas y a piodermia gangrenosa, así como a uso de bromuro. Una manifestación infrecuente, observada en pacientes inmunodeprimidos, es la aparición de cientos de lesiones pustulosas, que revelan de forma inmediata la presencia del microorganismo cuando se aspiran.

Otra manifestación de la blastomicosis diseminada es la afectación osteoarticular. La osteomielitis puede asociarse a lesiones de piel contigua o puede aparecer en sitios distantes de las lesiones cutáneas. La realización de gammagrafía ósea resulta útil en todos los pacientes con blastomicosis diseminada, debido a la tendencia del microorganismo a infectar el hueso. La afectación genitourinaria puede ser asintomática o se asocia a signos de prostatismo y a la detección de un nódulo en el tacto rectal. Con poca frecuencia se observan nódulos laríngeos y orofaríngeos, lesiones oculares, afectación del sistema nervioso central (SNC), ya sea en forma de meningitis o de lesiones de masa intracerebral,³ o bien diseminación al hígado, el bazo y los ganglios linfáticos.

DIAGNÓSTICO

La prueba diagnóstica definitiva para la blastomicosis es el crecimiento del microorganismo a partir de aspirado, de una muestra de biopsia tisular, de esputo o de líquidos corporales.⁴ La fase de moho tarda varias semanas en crecer a temperatura ambiente. Una vez que se ha producido el crecimiento, es posible identificar rápidamente el microorganismo como *B. dermatitidis* mediante sonda de ADN de especificidad y sensibilidad elevadas. Es necesario llevar a cabo el examen histopatológico de las lesiones cutáneas o pulmonares, el examen citológico del esputo, del líquido de lavado broncoalveolar o de otros líquidos orgánicos, así como la tinción fluorescente con calcoflúor de esputo o material purulento recogido de las lesiones pustulosas, en busca de la levadura característica, de gran tamaño, de paredes gruesas y con gemación de amplia base. La identificación de los microorganismos característicos permite un diagnóstico provisional de blastomicosis y el inicio del tratamiento antimicótico, antes incluso de conocer los resultados del cultivo.

A partir de la orina, el suero o el líquido de LBA, es posible realizar un ensayo inmunoenzimático para antígenos de la pared celular de *B. dermatitidis*. La sensibilidad de la prueba varía según los distintos informes. Dado que *B. dermatitidis* y *H. capsulatum* comparten numerosos antígenos de pared celular, esta prueba resulta a menudo positiva en pacientes con histoplasmosis, así como en los que presentan blastomicosis. Las pruebas de anticuerpos para la blastomicosis han resultado problemáticas, aunque una nueva prueba parece tener mayor sensibilidad. La reacción en cadena de la polimerasa en muestras de tejido ha constatado su utilidad cuando el estudio histopatológico y el cultivo no son diagnósticos.

TRATAMIENTO

Tto

Las directrices para el tratamiento de la blastomicosis han sido publicadas por la Infectious Diseases Society of America (IDSA).⁵ Con la excepción de los pacientes que presentan resolución completa de la blastomicosis pulmonar aguda antes de establecer el diagnóstico, todos los afectados deben ser tratados con un agente antimicótico. Los pacientes con blastomicosis pulmonar leve o moderada, o diseminada, son tratados con itraconazol, 200 mg una o dos veces al día. La duración del tratamiento es de 6 a 12 meses para conseguir la curación de la infección micótica y prevenir las recidivas. El fluconazol no es tan eficaz como el itraconazol. El voriconazol es eficaz en pacientes que no toleran el itraconazol y, en casos aislados, se ha registrado un uso satisfactorio de posaconazol. Las equinocandinas no son activas frente a *B. dermatitidis* y no deben utilizarse.

Los afectados por blastomicosis pulmonar grave o diseminada, todos los pacientes con infección del SNC y la mayoría de los pacientes inmunodeprimidos deben ser tratados inicialmente con una formulación lipídica de anfotericina B. La dosis es de 3 a 5 mg/kg/día, salvo en la infección del SNC, para la que deben usarse 5 mg/kg diarios. Tras la mejora clínica, generalmente al cabo de varias semanas, se puede cambiar el tratamiento a itraconazol, 200 mg dos veces al día, durante un total de al menos 12 meses de tratamiento. En todos los pacientes tratados con itraconazol debe realizarse una determinación de concentraciones séricas al alcanzarse el estado de equilibrio después de 2 semanas de tratamiento, a fin de asegurar una absorción adecuada. Las concentraciones séricas deben ser superiores a 1 µg/ml. Los corticosteroides han sido útiles como tratamiento complementario en pacientes con SDRA asociado a blastomicosis, aunque dicha práctica continúa siendo objeto de controversia.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con blastomicosis pulmonar o diseminada es excelente; más del 90% de ellos se curan. La mayor parte de las muertes notificadas se producen en pacientes con neumonía fulminante y SDRA.

HISTOPLASMOSIS

DEFINICIÓN

La histoplasmosis es la micosis endémica más común en EE. UU. La mayoría de las infecciones son autolimitadas, aunque el microorganismo tiene la capacidad de causar infecciones pulmonares y diseminadas agudas y crónicas.⁶

Organismo patógeno

Histoplasma capsulatum, variedad *capsulatum*, es un hongo térmicamente dimorfo. En el medioambiente, con temperaturas inferiores a 35 °C, está presente en forma de moho que produce conidios, tanto macroconidios tuberculados, útiles para la identificación en el laboratorio, como microconidios, que son la forma infecciosa. En los tejidos, y con una temperatura comprendida entre 35 y 37 °C, *H. capsulatum* se transforma en unas diminutas levaduras ovoides, de 2 a 4 μm, que se reproducen por gemación y parasitan a los macrófagos. La histoplasmosis africana es causada por una subespecie diferente, *H. capsulatum*, variedad *duboisii*, y presenta manifestaciones clínicas distintas, en particular afectación de la piel, los tejidos subcutáneos, los ganglios linfáticos y el hueso y, solo de manera ocasional, de los pulmones u otros órganos internos.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque presente en todo el mundo, la histoplasmosis es principalmente una enfermedad de Norte y Centroamérica. En EE. UU., *H. capsulatum* es endémico en los valles de los ríos Misisipi y Ohio, con extensión a la cuenca del río San Lorenzo. Hay microfocos en áreas aisladas en varios estados del este. Los suelos, las cuevas y los edificios abandonados que contienen elevadas concentraciones de guano de aves o deyecciones de murciélagos favorecen un crecimiento abundante del microorganismo. Cada año se infectan miles de personas que viven en áreas endémicas de *H. capsulatum*. La mayoría de los casos son esporádicos, y se desconoce el origen exacto de la exposición. Se han descrito brotes puntuales asociados a alteración de suelos, limpieza de desvanes, puentes o graneros, renovación o derribo de estructuras antiguas cargadas de guano y espeleología.

BIOPATOLOGÍA

Tras la inhalación de microconidios, que pasan al interior de los alvéolos, se produce una infección pulmonar localizada. Los neutrófilos y macrófagos fagocitan el microorganismo, ahora en fase de levadura. El microorganismo es capaz de sobrevivir y se desplaza en el interior de los macrófagos hasta los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos, y alcanza todo el sistema retículoendotelial por diseminación hematogena. Tal diseminación se produce probablemente en la mayoría de las personas infectadas, y en huéspedes normales no se asocia a síntomas. Después de varias semanas, los linfocitos T sensibilizados específicamente por antígenos de *H. capsulatum* activan los macrófagos, que, a continuación, pueden destruir los hongos intracelulares. La histoplasmosis es un clásico ejemplo de la crucial importancia del sistema inmunitario celular para la contención de patógenos intracelulares.

El alcance de la enfermedad es determinado tanto por el número de conidios inhalados como por la respuesta inmunitaria del huésped. Un inóculo pequeño puede causar infección grave en pacientes inmunodeprimidos. Las personas expuestas a mayor riesgo incluyen las que padecen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o linfoma, las receptoras de trasplantes de órganos y las que están tomando corticosteroides o antagonistas del factor de necrosis tumoral. Como sucede en otras micosis endémicas (v. más adelante «Coccidioidomicosis» y «Paracoccidioidomicosis»), la histoplasmosis puede producirse por uno de los recientemente descritos «trastornos de inmunodeficiencia monogénicos», que comprenden defectos en la vía interleucina (IL) 12/interferón γ (IFN- γ) y en la respuesta mediada por IL-17 y linfocitos T cooperadores 17.⁷ Estos últimos comprenden el «síndrome de hiper-IgE» autosómico dominante (también conocido con síndrome de Job), que se ha asociado a casos de histoplasmosis.

La reactivación de la infección latente tiene lugar en pacientes con deficiencias de la inmunidad celular, como se evidencia por la aparición de histoplasmosis en personas inmunodeprimidas que crecieron en una zona endémica, pero que no han regresado a ella durante años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Histoplasmosis pulmonar aguda

La infección es asintomática en la mayoría de las personas infectadas por *H. capsulatum*. Las personas que tienen infección pulmonar sintomática suelen presentar enfermedad autolimitada que comienza varias semanas después de la exposición y se caracteriza por fiebre, escalofríos, fatiga, tos no productiva, molestias en la región torácica anterior y mialgias. En la radiografía de tórax se observa un infiltrado nodular parcheado lobular o multilobular.⁸

El diagnóstico diferencial de la histoplasmosis pulmonar aguda incluye neumonía por *B. dermatitidis*, *Mycoplasma pneumoniae*, género *Legionella* y *Chlamydia pneumoniae*. Cuando hay ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos hipertrofiados, se debe mantener un alto grado de sospecha de histoplasmosis. La patología más difícil de diferenciar es la blastomicosis pulmonar aguda, porque las correspondientes áreas endémicas se superponen, con frecuencia se obtiene una historia comparable de actividades al aire libre y las radiografías muestran patrones similares.

En pacientes que han tenido una exposición intensa a *H. capsulatum*, por ejemplo, en la demolición de una edificación antigua o en la práctica de la espeleología en una cueva con alto nivel de infestación, y en pacientes inmunodeprimidos, la histoplasmosis pulmonar aguda es potencialmente mortal. Son significativos los picos febriles elevados, los escalofríos, la postración, la disnea y la tos. Las radiografías de tórax muestran infiltrados pulmonares reticulonodulares difusos, y puede haber síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Histoplasmosis pulmonar crónica

La histoplasmosis pulmonar crónica es una forma progresiva, a menudo mortal, de histoplasmosis, que se produce casi exclusivamente en pacientes de edad avanzada con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los síntomas comprenden fiebre, fatiga, anorexia, pérdida de peso, tos productiva de esputo purulento y hemoptisis. En la radiografía de tórax, los hallazgos habituales son infiltrados unilaterales o bilaterales en los lóbulos superiores, con múltiples cavidades y fibrosis extensa en los lóbulos inferiores.⁹ La histoplasmosis pulmonar crónica se asemeja a la tuberculosis, a otras neumonías micóticas (especialmente blastomicosis y esporotricosis) y a infecciones micobacterianas no tuberculosas por lo que respecta a los síntomas, signos y hallazgos radiográficos.

Complicaciones de la histoplasmosis pulmonar

Los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares con frecuencia se calcifican cuando la infección se resuelve. Años más tarde pueden erosionar el interior de los bronquios y causar hemoptisis y expectoración de broncolitos. La mediastinitis granulomatosa es un síndrome inhabitual, caracterizado por inflamación y necrosis continuadas de los ganglios linfáticos mediastínicos. Los ganglios hipertrofiados se ven fácilmente en las radiografías de tórax y, en la tomografía computarizada (TC), muestran necrosis central y, en ocasiones, compresión de estructuras adyacentes, como el esófago, las vías respiratorias y los vasos sanguíneos. Aunque los síntomas suelen resolverse sin tratamiento, los síndromes obstructivos son a veces graves y los ganglios pueden persistir durante años.

La mediastinitis fibrosante es una complicación infrecuente de la histoplasmosis, en la que el huésped reacciona a la infección con una respuesta fibrótica excesiva e inapropiada. Puede producirse obstrucción de las vías respiratorias, la vena cava superior o las arterias y las venas pulmonares, con las consiguientes insuficiencia cardíaca derecha progresiva e insuficiencia respiratoria. La obstrucción bilateral de la vasculatura pulmonar es menos frecuente que la afectación unilateral y se asocia a peor pronóstico. Se observa ensanchamiento mediastínico en las radiografías de tórax, y la TC y la angiografía definen el alcance de la invasión y la obstrucción de las estructuras mediastínicas.

La pericarditis es una manifestación de una reacción inflamatoria local a la histoplasmosis adyacente. Los pacientes responden con prontitud a los antiinflamatorios, sin tratamiento antimicótico. La afectación hemodinámica, aunque infrecuente, requiere drenaje del líquido pericárdico. Solo ocasionalmente se ha documentado progresión a pericarditis restrictiva.

Histoplasmosis diseminada

La histoplasmosis diseminada sintomática afecta sobre todo a pacientes con inmunodepresión, en especial con sida y recuentos de linfocitos CD4⁺ inferiores a 150/μl, y a pacientes que sufren una neoplasia hematológica maligna, que han recibido un trasplante de órgano o que están tomando corticoesteroides o inhibidores del factor de necrosis tumoral. Los síntomas y signos comprenden escalofríos, fiebre, anorexia, pérdida de peso, hipotensión, disnea, hepatoesplenomegalia, y lesiones cutáneas y de las membranas mucosas. Son frecuentes la pancitopenia, los infiltrados pulmonares difusos en la radiografía y la TC de tórax, los signos de coagulación intravascular diseminada y la insuficiencia respiratoria aguda. Este síndrome no se distingue de la sepsis por cualquier causa bacteriana o viral. En pacientes con sida, el diagnóstico diferencial incluye infección por citomegalovirus, infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* y tuberculosis.

La histoplasmosis diseminada progresiva crónica es una forma mortal de histoplasmosis, que afecta sobre todo a hombres de mediana edad o edad avanzada, sin enfermedad por inmunodepresión conocida. La enfermedad se caracteriza por fiebre, sudación nocturna, pérdida de peso, anorexia y fatiga. Los pacientes tienen aspecto de padecer una enfermedad crónica. La hepatoesplenomegalia y las úlceras mucocutáneas son frecuentes, y puede desarrollarse insuficiencia suprarrenal. Son característicos la elevación de la velocidad de sedimentación, la fosfatasa alcalina elevada, la pancitopenia y los infiltrados reticulonodulares difusos en la radiografía y en la TC de tórax. Los pacientes con esta forma de histoplasmosis presentan a menudo fiebre de origen desconocido. Es necesario descartar la tuberculosis miliar, el linfoma y la sarcoidosis.

En la infección diseminada se ha notificado afectación de casi cualquier órgano o sistema. Debe investigarse la posible insuficiencia suprarrenal en cualquier paciente que tenga hipotensión, hiponatremia o hiperpotasemia idiopáticas. La TC abdominal muestra glándulas suprarrenales muy aumentadas de tamaño. La afectación del sistema nervioso central se manifiesta en forma de meningitis o de lesiones focales en la resonancia magnética, y es más habitual en pacientes con sida. Las lesiones cutáneas, también más comunes en afectados por sida, son papulosas, pustulosas o ulceradas. La endocarditis por *Histoplasma* es una forma infrecuente de infección diseminada.

DIAGNÓSTICO

La prueba diagnóstica definitiva para la histoplasmosis es el crecimiento del microorganismo en cultivo. Por desgracia, *H. capsulatum* puede tardar hasta 6 semanas en desarrollarse *in vitro*. Para el cultivo son apropiadas muestras de tejido, líquido de lavado broncoalveolar, esputo y sangre. En los pacientes que presentan evidencia de diseminación, los hemocultivos se realizan preferiblemente por el sistema de lisis-centrifugación (tubo Isolator). A menudo, el material de la biopsia de médula ósea y de la biopsia hepática permite detectar *H. capsulatum* en un contexto de diseminación. Si la histoplasmosis pulmonar es una posible consideración diagnóstica, se debe informar al laboratorio para que utilice un medio especial que reduzca el crecimiento de los hongos comensales en el cultivo de muestras pulmonares. Tan pronto como se haya detectado crecimiento de un moho, las sondas de ADN con alta especificidad para *H. capsulatum* permiten la identificación rápida del microorganismo.

Si el paciente presenta enfermedad aguda, es preciso realizar una biopsia tisular para detectar las características levaduras ovales de 2 a 4 µm con una sola yema, lo que permite establecer un diagnóstico provisional lo antes posible. Las tinciones tisulares de rutina no muestran las diminutas levaduras. Es necesario teñir el material de biopsia con tinciones de metenamina argéntica o ácido peryódico de Schiff. En pacientes con enfermedad diseminada, el material de la médula ósea, el hígado, la piel y las lesiones mucocutáneas suele revelar numerosos microorganismos. También se pueden observar los organismos dentro de los neutrófilos en frotis de sangre periférica de pacientes con infección diseminada aguda. En pacientes con histoplasmosis pulmonar crónica o mediastinitis granulomatosa, la biopsia de pulmón o de ganglios linfáticos revela, en ocasiones, la presencia del organismo.

La serología desempeña un importante papel en el diagnóstico de formas de histoplasmosis tanto agudas como crónicas.¹⁰ Se dispone de pruebas de fijación del complemento que emplean dos antígenos diferentes, micelial y de levadura, y de pruebas de inmunodifusión. Un aumento en 4 veces del título de fijación del complemento o la aparición de una banda M en la prueba de inmunodifusión son altamente indicativos de histoplasmosis. Un nuevo enzoinmunoanálisis ha resultado positivo hasta en el 90% de los afectados por histoplasmosis pulmonar aguda.¹¹ La serología rara vez es útil en pacientes inmunodeprimidos, que muchas veces no generan una respuesta humoral. Dado que las pruebas serológicas no son definitivas en pacientes con linfadenopatía mediastínica, los resultados siempre deben confirmarse por biopsia de tejidos.

Un enzoinmunoanálisis para el antígeno polisacárido de *H. capsulatum* en la orina y el suero resulta muy útil en pacientes con infección diseminada y en los que presentan histoplasmosis pulmonar aguda. Casi el 75% de los pacientes que han tenido una exposición intensa y muestran infiltrados pulmonares difusos, y más del 90% de los pacientes con histoplasmosis diseminada, presentan una prueba antigénica positiva en la orina. La prueba es menos útil en pacientes con histoplasmosis cavitaria crónica, y no es útil en absoluto en casos de mediastinitis granulomatosa o fibrosante. Se han descrito de manera sistemática reacciones falsas positivas en la blastomicosis. La concentración de antígeno habitualmente se hace indetectable cuando el tratamiento es satisfactorio. La reacción en cadena de la polimerasa resulta apropiada en ocasiones, cuando el cultivo y la serología son negativos.

TRATAMIENTO

Tto

Directrices para el tratamiento de la histoplasmosis han sido publicadas por la IDSA. El itraconazol es el fármaco de elección para la histoplasmosis leve o moderada, y las formulaciones lipídicas de anfotericina B se utilizan como tratamiento inicial en las infecciones graves y potencialmente mortales.¹² El voriconazol y el posaconazol se han empleado en menos pacientes, aunque parece que ambos son eficaces. El fluconazol es menos activo y debe considerarse como fármaco de segunda línea. Las equinocandinas no son eficaces contra la histoplasmosis.

En todos los pacientes tratados con itraconazol, es necesaria la medición de las concentraciones séricas cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio después de 2 semanas de tratamiento, con objeto de asegurar que la absorción es adecuada. Las concentraciones séricas han de ser superiores a 1 µg/ml.

Histoplasmosis pulmonar

En la histoplasmosis pulmonar aguda no suele administrarse tratamiento. Muchas veces, el diagnóstico no se establece hasta que los síntomas se han resuelto. No obstante, si el paciente permanece sintomático después de al menos 4 semanas, puede aplicarse tratamiento con itraconazol, 200 mg una o dos veces al día durante 6-12 semanas. Se debe tratar con un antimicótico a todos los pacientes con histoplasmosis pulmonar grave y a todos los pacientes inmunodeprimidos. Se recomienda anfotericina B en formulación lipídica, 3-5 mg/kg/día, durante varias semanas, hasta que se observe una respuesta, momento en el cual es posible cambiar el tratamiento a itraconazol oral, 200 mg tres veces al día durante 3 días y, después, 200 mg dos veces al día. Se recomienda un ciclo breve de metilprednisolona en pacientes que presentan dificultad respiratoria asociada a la histoplasmosis pulmonar aguda.

El tratamiento antimicótico ha de administrarse a todos los pacientes con histoplasmosis pulmonar crónica. Se recomienda itraconazol, 200 mg dos veces al

día durante entre 12 y 24 meses. A menudo se utiliza un tratamiento de prueba con itraconazol durante 6-12 semanas en pacientes con mediastinitis granulomatosa sintomática, aunque no hay datos que demuestren que esa pauta es eficaz. En ocasiones resulta beneficiosa la resección quirúrgica de los ganglios linfáticos causantes de síntomas obstructivos. El tratamiento antimicótico no es útil en pacientes con mediastinitis fibrosante. No está indicada la cirugía, que se asocia a mortalidad operatoria elevada. Se han utilizado con éxito endoprótesis intravasculares en pacientes con obstrucción vascular.

Histoplasmosis diseminada

Todos los pacientes con histoplasmosis diseminada sintomática deben recibir tratamiento antimicótico. Los afectados por enfermedad diseminada aguda solo con síntomas leves o moderados, y la mayoría de los pacientes con histoplasmosis diseminada progresiva crónica, pueden ser tratados con itraconazol, 200 mg dos veces al día, después de una dosis de carga de 200 mg tres veces al día durante 3 días. En general, es adecuado un tratamiento de 12 meses, que, sin embargo, se prolonga a veces en casos de enfermedad progresiva crónica.

Los pacientes con histoplasmosis diseminada moderada o grave han de ser tratados con anfotericina B liposómica, 3 mg/kg/día. La pauta puede cambiarse a itraconazol después de que el paciente haya respondido al tratamiento, generalmente en algunas semanas. El tratamiento se debe continuar hasta un total de 12 meses. Para pacientes inmunodeprimidos, el tratamiento con itraconazol, 200 mg/día, ha de continuar hasta que se resuelva la inmunodepresión. En pacientes con sida, se puede interrumpir de manera segura el tratamiento supresivo en los que han recibido 1 año de tratamiento, están recibiendo tratamiento anti-retroviral y tienen recuentos de linfocitos CD4⁺ superiores a 150 células/µl y niveles del VIH en la sangre indetectables durante al menos 6 meses.

La prevención de la histoplasmosis es compleja, ya que, en áreas altamente endémicas, son posibles las exposiciones sin conocimiento de la persona. Se debe aconsejar a las personas inmunodeprimidas que eviten la presencia en áreas de demolición, la práctica de la espeleología y la limpieza de edificaciones de granjas y de desvanes. En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con sida se estableció que el itraconazol, en dosis de 200 mg/día, era eficaz para la prevención de la infección. Las recomendaciones son utilizar profilaxis solo en pacientes cuyo recuento de linfocitos CD4⁺ sea menor de 150/µl y que vivan en zonas muy endémicas, con incidencia de histoplasmosis mayor de 10 casos por cada 100 pacientes-año. No hay recomendaciones para la profilaxis en otros pacientes inmunodeprimidos.

PRONÓSTICO

La histoplasmosis pulmonar aguda suele ser una enfermedad autolimitada. Los pacientes que requieren tratamiento responden, en general, con prontitud a los antimicóticos. Sin embargo, la respuesta de los pacientes con histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica suele ser deficiente, en especial a causa de su neumopatía basal grave. La fibrosis mediastínica tiene mal pronóstico, aunque la implantación de endoprótesis intravasculares ha producido mejora en muchos casos. Los pacientes con histoplasmosis diseminada, incluso los afectados por sida avanzado, suelen responder con rapidez al tratamiento antimicótico. La mayoría de las muertes de pacientes inmunodeprimidos se producen cuando el diagnóstico es tardío. Los ancianos con histoplasmosis diseminada progresiva crónica registran una respuesta terapéutica más lenta, aunque, en general, completa.

COCCIDIOIDOMICOSIS

DEFINICIÓN

La coccidioidomycosis es una infección micótica sistémica provocada por hongos del género *Coccidioides* en ciertas regiones áridas del hemisferio occidental (tabla 316-1).

Organismo patógeno

Coccidioides immitis y *C. posadasii* son hongos dimorfos que se clasifican como *Ascomycetes* por homología génica ribosómica. En estado vegetativo, los micelios con tabiques verdaderos maduran para producir artroconidios, células aisladas de 2-5 µm de diámetro aproximadamente. Después de la infección, un artroconidio aumenta de tamaño formando una esférula de hasta 75 µm de diámetro y sufre una tabicación interna para producir varias docenas de endosporas. Cuando las esférulas se rompen, se liberan paquetes de endosporas y se producen más esférulas en el tejido infectado, o bien revierten al estado micelial si son retiradas del cuerpo.

EPIDEMIOLOGÍA

Los microorganismos del género *Coccidioides* pueden recuperarse del terreno en las tierras bajas desérticas de Arizona, el condado de Los Ángeles y el Valle Central de California, partes de otros estados, como Nuevo México, Nevada y Texas, y zonas de Centro- y Sudamérica.¹³ Bolsas aisladas de endemismo se han hallado inesperadamente en otros lugares, como el estado de Washington. Las regiones endémicas se localizan en zonas áridas, caracterizadas por escasas lluvias, inviernos suaves y baja humedad. No obstante, incluso en las áreas más endémicas, las colonias de hongos están dispersas y ocupan una mínima fracción del total del territorio. Los micelios proliferan bajo la

TABLA 316-1 COCCIDIOIDOMICOSIS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
Hongos causales	<i>Coccidioides immitis</i> y <i>Coccidioides posadasii</i>
Distribución geográfica principal	Regiones áridas del hemisferio occidental, que incluyen partes de Arizona, California, Nuevo México y el estado de Washington, oeste de Texas, y partes de Centro- y Sudamérica
Principal vía de contagio	Respiratoria (inhalación de arthroconidios)
Principal localización de la enfermedad	Más frecuente en los pulmones; la diseminación a la piel, los huesos, la meninges y otras vísceras es infrecuente, pero grave
Infección oportunista en huéspedes inmunodeprimidos	La neumonía difusa y las infecciones generalizadas son frecuentes en pacientes con defectos de los linfocitos T o durante el tratamiento con corticoesteroides en dosis elevadas o con antagonistas del TNF- α
Fármaco de elección en la mayoría de los pacientes	No es necesario ningún antimicótico en la neumonía no complicada; fluconazol o itraconazol en las formas progresivas de infección
Tratamiento alternativo	Anfotericina B (especialmente con neumonía difusa o infecciones rápidamente progresivas), voriconazol, posaconazol

superficie durante los períodos de lluvia y se desarrollan arthroconidios a medida que la tierra se seca. Las tasas de infección son máximas durante los meses secos y, en ocasiones, se acentúan cuando el suelo se ve alterado por tormentas de viento o por equipamientos de construcción. La exposición a balas de algodón contaminado u otros fómites en ocasiones poco frecuentes dan lugar a infección más allá de las regiones endémicas. No se ha descrito transmisión de la infección pulmonar de persona a persona, y no se requieren precauciones de aislamiento, aun en entornos de infecciones agudas. Desde 2013, las infecciones por *Coccidioides* no son registradas ni controladas por los Centers for Disease Control and Prevention.

Incidencia y prevalencia

En general, el riesgo anual de infección en las áreas más endémicas es del 3%, y da lugar a unas 150.000 nuevas infecciones al año. Están aumentando los informes sobre infecciones clínicas en dichas áreas. Por ejemplo, desde 1998 hasta 2011, las infecciones notificadas aumentaron más de 8 veces. Con una exposición inusualmente intensa, como en excavaciones arqueológicas o durante maniobras militares en regiones endémicas, son posibles infecciones en apenas unos días en la mayoría de las personas expuestas. El 66 y el 31% de las infecciones registradas en EE. UU. corresponden, respectivamente, a los estados de Arizona y California.

BIOPATOLOGÍA

La inhalación incluso de un único arthroconidio al nivel del bronquiolo terminal inicia prácticamente todas las infecciones por *Coccidioides*. La proliferación del hongo produce tanto inflamación granulomatosa, asociada a esférulas intactas, como inflamación aguda, en la que participan eosinófilos, y se asocia a rotura y proliferación de las esférulas. La neumonía focal se correlaciona a menudo con adenopatía hiliar ipsolateral y, con menor frecuencia, la infección produce aumento de tamaño de los ganglios linfáticos paratraqueales, supraclaviculares y cervicales. Las lesiones que se producen en otras localizaciones son consecuencia de diseminación por vía hematógena, y la mayoría se hacen evidentes en los 2 años siguientes a la infección inicial. Aunque se produce diseminación progresiva en menos del 1% de las infecciones, hasta el 8% de las personas con infección autolimitada presentan cicatrices coriorretinianas asintomáticas, lo que indica que la diseminación hematógena subclínica puede ser frecuente. Pocas semanas después de la infección, la inmunidad duradera mediada por linfocitos T detiene normalmente la proliferación del hongo, lo que permite que se resuelva la inflamación y previene la reinfección. Sin embargo, la infección se controla sin esterilización de las lesiones, y es posible la reactivación de la infección latente, incluso muchos años después, en pacientes cuya inmunidad celular se deteriora. Los trastornos por inmunodeficiencia monogénicos de la respuesta mediada por IL-12/IFN- γ y por IL-17 y linfocitos T cooperadores 17 pueden predisponer a la coccidioidomycosis, al igual que en la histoplasmosis y la paracoccidioidomycosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dos tercios de las infecciones son asintomáticas y se detectan solo por el hallazgo de hipersensibilidad dérmica a los antígenos de *Coccidioides*. Las personas que enferman suelen experimentar síndromes pulmonares que, en última instancia, son autolimitados. Sin embargo, en algunos pacientes se producen complicaciones o formas de infección progresiva que tienen una amplia variedad de manifestaciones y ocasionan serios problemas terapéuticos.

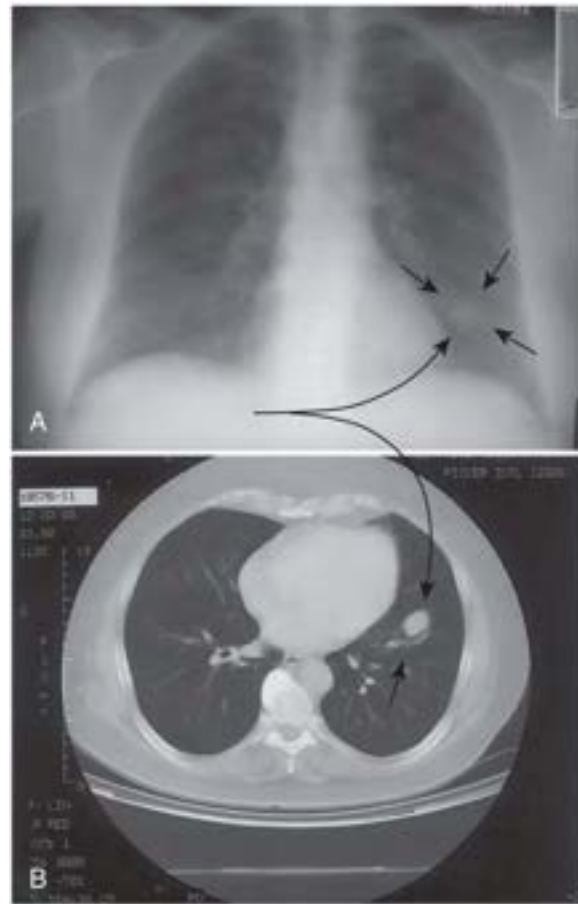


FIGURA 316-2. Coccidioidomycosis. A. Nódulo benigno secundario a coccidioidomycosis (flechas). B. Tomografía computarizada del nódulo que se muestra en A (flechas).

Infecciones pulmonares primarias

Los síntomas se desarrollan entre los días 5 y 21 después de la exposición. En los residentes (o visitantes recientes) en el sur de Arizona, la coccidioidomycosis es responsable de aproximadamente un tercio de los casos de neumonía contraída en la comunidad. La fiebre, la pérdida de peso, la fatiga, la tos seca y el dolor costal pleurítico son síntomas frecuentes, pero inespecíficos. También son frecuentes las artralgias en múltiples articulaciones sin derrame significativo, que reciben la denominación de «reumatismo del desierto». En ocasiones se producen manifestaciones cutáneas, como erupción maculopapular no pruriginosa de corta duración, eritema multiforme o eritema nudoso. Estas manifestaciones artríticas y cutáneas son mediadas por inmunocomplejos circulantes u otros fenómenos inmunitarios, más que por diseminación del hongo, y remiten sin destrucción de tejido. Las radiografías de tórax pueden no mostrar anomalías o pueden detectar infiltrados pulmonares, segmentarios o lobulares. Con frecuencia la adenopatía hiliar constituye un hallazgo distintivo que, por su aspecto, podría ser indicativo de linfoma. Pueden producirse derrames pleurales perineumónicos, que generalmente se resuelven sin intervención, aunque los cultivos de las biopsias pleurales suelen mostrar hongos del género *Coccidioides*. La eosinofilia puede ser un hallazgo destacado en el recuento leucocítico diferencial de la sangre periférica, y la velocidad de sedimentación globular está, en general, elevada. Los síntomas persisten normalmente durante varias semanas antes de que haya una mejora manifiesta, y el malestar, especialmente lasitud, puede persistir durante meses.

El proceso pulmonar primario produce diversas secuelas. La más frecuente es la aparición de un nódulo pulmonar (fig. 316-2), que habitualmente mide de 1 a 4 cm y está situado a menos de 5 cm del hilio. A pesar de su naturaleza inocua, los nódulos coccidioides pueden engendrar preocupación por su similitud con una masa maligna (caps. 78 y 182). La tomografía por emisión de positrones habitualmente es positiva. Por estas razones, el abordaje suele requerir la aspiración con aguja por vía percutánea o la resección.

Otra consecuencia de la coccidioidomycosis pulmonar es la cavitación del infiltrado, que se produce aproximadamente en el 5% de los casos de neumonía. La mayoría de las cavidades son solitarias y de pared delgada, y están en el lóbulo superior, cerca de la pleura. Ocasionalmente producen dolor, hemoptisis o infiltrados adyacentes. Las cavidades pueden estar ocupadas por micetomas, del género *Coccidioides* o de otro mohó colonizador. Algunas veces una cavidad se rompe y ocasiona un pñeumotórax. En la mitad de los casos, este es el primer síntoma de infección coccidioides y ocurre habitualmente en hombres jóvenes, por lo demás sanos. Un nivel hidroaéreo en el espacio pleural, detectable en la radiografía, a menudo contribuye a diferenciar este problema

de un neumotórax espontáneo. El tratamiento de elección de esta complicación es la pronta resección quirúrgica de la cavidad. Una complicación pulmonar menos frecuente es la infección fibrocavitaria persistente que progresa a la afectación de ambos pulmones.

Diseminación extrapulmonar

La coccidioidomicosis en pacientes con deficiencias en la inmunidad celular, como receptores de trasplantes de órganos sólidos, pacientes que reciben otro tratamiento inmunosupresor, personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o linfoma, y mujeres durante el tercer trimestre de la gestación, suele dar lugar a diseminación más allá de los pulmones. Las mutaciones de los genes del interferón γ o el receptor de interleucina 12 también predisponen a la diseminación. No obstante, la infección diseminada se produce asimismo en algunos pacientes que no tienen enfermedad basal y que no tienen mayor sensibilidad a otras infecciones. La infección diseminada es más probable en hombres que en mujeres, y en personas con determinados orígenes, por ejemplo, africanos, filipinos o indios nativos de Norteamérica, que en personas de raza blanca. Las localizaciones más comunes de las lesiones diseminadas son la piel (pápulas cutáneas o abscesos subcutáneos), las articulaciones (en especial las rodillas) y los huesos. La coccidioidomicosis vertebral afecta con mayor frecuencia a los segmentos vertebrales (habitualmente torácicos y lumbares) o, en ocasiones, provoca abscesos epidurales y paravertebrales.¹⁴ Además del tratamiento con azoles (v. más adelante), la inestabilidad vertebral y la afectación neurológica son indicaciones quirúrgicas para descompresión y fusión. Tales infecciones pueden producir una o más lesiones y con frecuencia tienen manifestaciones subagudas o crónicas. En pacientes con inmunodepresión importante, las infecciones coccidioides pueden ser más fulminantes, con fungemia detectable en hemocultivos y desarrollo de infiltrados pulmonares reticulonodulares difusos. Aunque los riñones y la vejiga urinaria rara vez se ven afectados, puede aislarse *Coccidioides* en muestras de orina concentrada, habitualmente por diseminación focal a la próstata. A diferencia de lo que sucede con la histoplasmosis, el tubo digestivo rara vez se ve afectado en la coccidioidomicosis.

DIAGNÓSTICO

La infección por especies de *Coccidioides* pasada puede detectarse mediante pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada.¹⁵ El diagnóstico queda definitivamente establecido por el aislamiento de especies de *Coccidioides* en muestras clínicas. En el examen directo de muestras respiratorias o de tejido, las esférulas aparecen como estructuras grandes con paredes refringentes y organización interna; también se observan en las preparaciones histológicas teñidas con hematoxilina-eosina, plata o ácido peryódico de Schiff. La tinción de Gram no detecta las esférulas. En cultivo, el crecimiento de los micelios con frecuencia es manifiesto en la primera semana de incubación, y las sondas de ADN disponibles comercialmente permiten una rápida identificación del género. El aislamiento de *Coccidioides* spp. en pacientes que tienen secreciones respiratorias escasas asociadas a neumonía inicial y en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis puede resultar dificultoso.

El diagnóstico de sospecha de la infección coccidioides se basa con frecuencia en la detección de anticuerpos específicos en el suero. En las primeras semanas de la infección inicial se detecta un anticuerpo de tipo precipitina (IgM), generalmente mediante técnicas de inmunodifusión. Más adelante suelen aparecer anticuerpos detectables mediante fijación del complemento (IgG). Sin embargo, estas pruebas pueden ser falsamente negativas hasta en la mitad de los casos durante las primeras semanas de la enfermedad. Cuando se notifican en términos cuantitativos, las concentraciones de anticuerpos de fijación del complemento suelen ser máximas en las infecciones más extensas, y disminuyen en pacientes cuyas infecciones están controladas. Un medio importante para diagnosticar la meningitis coccidioides es la detección de antígeno de *Coccidioides* o anticuerpos fijadores del complemento en el líquido cefalorraquídeo, junto con otras anomalías, como leucocitosis, aumento de la concentración de proteínas o concentración baja de glucosa. La eosinofilia del LCR puede indicar coccidioidomicosis, aunque no siempre está presente. También se dispone de nuevos equipos de inmunoanálisis comerciales, generalmente más sensibles que las antiguas pruebas serológicas, aunque, en ocasiones, dan lugar a resultados falsos positivos. Los antígenos coccidioides se hallan a veces en la orina o el suero de pacientes con infección generalizada. Se ha desarrollado una prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, cuantitativa y específica de género *Coccidioides*, para el diagnóstico precoz de la coccidioidomicosis. En 2014 se presentó una prueba clínica cutánea coccidioides que, cuando es positiva, es indicativa de infección pasada.

TRATAMIENTO

La función del tratamiento antimicótico en las infecciones primarias no complicadas no se ha establecido, porque no se han llevado a cabo estudios clínicos para determinar si el tratamiento acorta la duración de los síntomas o si disminuye la probabilidad de complicaciones.¹⁶ En cambio, es evidente la utilidad del tratamiento en pacientes con enfermedad progresiva. Dado que muchas infecciones coccidioides son crónicas, el tratamiento inicial a menudo consiste en antimicóticos azólicos orales, como fluconazol o itraconazol.¹⁷ Las respuestas a estos dos fármacos son similares, pero se prefiere el itraconazol en pacientes con

infecciones óseas. Las dosis de estos azoles son de 400 mg/día o mayores, y, por lo general, el tratamiento se suele mantener durante 1 año o más. Respuestas satisfactorias con estos fármacos se obtienen en unos dos tercios de los casos. El fluconazol es eficaz para la meningitis coccidioides y ha reducido de manera sustancial el número de pacientes tratados con anfotericina B intratecal. Por desgracia, la interrupción del tratamiento azólico va seguida a menudo de recidiva de los síntomas, especialmente en pacientes con meningitis coccidioides. Por ello, los pacientes requieren un tratamiento prolongado, o incluso de por vida, para controlar la actividad de la enfermedad. La limitada evidencia disponible sobre los nuevos antimicóticos azólicos (voriconazol, posaconazol) indica que también son eficaces en ciertos pacientes y, a veces, resultan útiles en infecciones resistentes. La anfotericina B sigue siendo una opción válida cuando el tratamiento con antimicóticos azólicos fracasa. Las dosis diarias oscilan entre 0,4 y 1 mg/kg para la formulación en desoxicolato original, y 5 mg/kg para las nuevas formulaciones lipídicas. En ocasiones, en pacientes con progresión rápida de la enfermedad, la anfotericina B genera una respuesta terapéutica más rápida, por lo que es el tratamiento inicial de elección. Además de los antimicóticos, con frecuencia es esencial la extirpación quirúrgica del tejido necrosado para controlar el daño progresivo inducido por las lesiones específicas.

PRONÓSTICO

Después de la resolución de la infección inicial, la mayoría de los pacientes mantienen inmunidad de por vida, y las infecciones después de la reexposición son infrecuentes. Sin embargo, con frecuencia desaparecen los síntomas a pesar de no haberse conseguido la erradicación completa de *Coccidioides*, y la recidiva de la infección original muchos años después del episodio original es un riesgo reconocido de la inmunodepresión profunda intercurrente. El retratamiento de los pacientes con afecciones reumáticas mediante modificaciones de la respuesta biológica o antirreumáticos modificadores de la enfermedad después de una coccidioidomicosis parece seguro en determinados pacientes. En los pacientes en los que no puede resolverse la infección inicial, es típico que la enfermedad tenga una evolución prolongada. Aunque la infección es más frecuentemente debilitante que mortal, puede producirse insuficiencia respiratoria fulminante, y, si no se trata, la meningitis coccidioides es casi siempre mortal en el plazo de 2 años.

ESPOROTRICOSIS

DEFINICIÓN

La esporotricosis es una infección subaguda o crónica que suele localizarse en estructuras cutáneas y linfocutáneas, aunque la infección pulmonar, osteoarticular y diseminada se registra en pacientes con estados variables de inmunodeficiencia.

Organismo patógeno

Las especies del género *Sporothrix* son hongos térmicamente dimorfos. En el medioambiente, con temperaturas inferiores a 35-37 °C, el microorganismo es un mohó y produce conidios. En tejidos, y con temperaturas de 35-37 °C, *Sporothrix* pasa a la fase de levadura.

EPIDEMIOLOGÍA

Sporothrix spp. se encuentra en todo el mundo en climas templados o tropicales.¹⁸ El organismo está presente en una amplia variedad de nichos medioambientales, como suelos, musgos esfagnales, heno, madera en descomposición y otros tipos de vegetación. La infección en personas se debe casi exclusivamente a motivos profesionales, a aficiones y a formas de vida que mantienen contacto con el agente causal en su entorno. La mayoría de los casos de la enfermedad son esporádicos, si bien se han descrito también brotes. Uno de ellos, prolongado durante varios años en Río de Janeiro, y que afectó fundamentalmente a niños y mujeres, se relacionó con gatos domésticos infectados.

BIOPATOLOGÍA

La infección casi siempre se adquiere por inoculación de conidios a través de la piel y permanece localizada en las estructuras cutáneas, subcutáneas y linfáticas inmediatas y contiguas. La inhalación de conidios es menos frecuente y da lugar a esporotricosis pulmonar y, en contadas ocasiones, diseminada. La respuesta típica del huésped a la infección por *Sporothrix* es una reacción mixta neutrofílica y granulomatosa. La inmunidad celular es importante en la contención de la infección. En personas con enfermedades concomitantes, como alcoholismo, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, es mayor la probabilidad de que *Sporothrix* spp. afecte a estructuras osteoarticulares y pulmones. En personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se produce diseminación generalizada, que, sin embargo, es muy inhabitual en huéspedes normales.¹⁹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Linfocutáneas

De días a semanas después de la inoculación de los conidios de *Sporothrix* spp. se desarrolla una lesión papulosa en el sitio de inoculación, que a veces se transforma en nodular y se ulcera (fig. 316-3). El drenaje no es manifestamente purulento y la lesión



FIGURA 316-3. Esporotricosis linfocutánea. La lesión en el punto de inoculación aparece ulcerada. (Tomado de Watanakunakorn C. Photoquiz. *Clin Infect Dis.* 1996;22:765.)

no causa dolor intenso. Lesiones similares se producen a lo largo de la distribución linfática proximal a la lesión primaria. Lesiones cutáneas fijas verrugosas o ulcerosas no presentan extensión linfática. El diagnóstico diferencial de la esporotricosis linfocutánea comprende infecciones por *Nocardia* (cap. 314), infecciones micobacterianas atípicas (cap. 309), sobre todo por *Mycobacterium marinum*; infecciones por *Leishmania brasiliensis* (cap. 327), y tularemia (cap. 295).

Viscerales y osteoarticulares

La esporotricosis pulmonar se produce, sobre todo, en hombres de mediana edad con enfermedad pulmonar crónica y consumo abusivo de alcohol. Son síntomas habituales fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga, disnea, tos, esputo purulento y hemoptisis. La radiografía de tórax muestra cavidades en los lóbulos superiores, unilaterales o bilaterales, con cantidad variable de fibrosis y lesiones nodulares. En muchos aspectos, la enfermedad se asemeja a la tuberculosis por reactivación. La esporotricosis osteoarticular se registra mayoritariamente en hombres de mediana edad y es más común en alcohólicos. Las articulaciones más habitualmente afectadas son la rodilla, el codo, la muñeca y el tobillo. Se han referido casos de bursitis aislada, tenosinovitis y síndrome de compresión nerviosa. La infección osteoarticular se produce en ocasiones tras inoculación local, aunque en la mayoría de los pacientes es secundaria a diseminación hematogena. La esporotricosis diseminada, manifestada con lesiones cutáneas ulcerosas generalizadas, con o sin afectación visceral, es infrecuente. La mayor parte de los casos se comunican en pacientes con infección por el VIH avanzada.

DIAGNÓSTICO

El crecimiento de *Sporothrix* spp. a partir de cultivo de material aspirado de una lesión, una muestra de biopsia tisular, esputo o líquido corporal es el método más eficaz de establecer el diagnóstico de esporotricosis. El crecimiento de la fase de moho del microorganismo suele ser evidente a los pocos días. El examen histopatológico del material de biopsia revela un proceso mixto granulomatoso y piógeno. Sin embargo, los organismos están presentes a veces en pequeñas cantidades y a menudo no se visualizan. La serología es ofrecida por algunos laboratorios de referencia, pero no está estandarizada. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa realizada en un laboratorio de referencia de micología se ha utilizado para confirmar el diagnóstico.²⁰

TRATAMIENTO

Tto

Dado que la esporotricosis suele ser una infección localizada subaguda o crónica, para su tratamiento se prefieren antimicóticos orales. La anfotericina B se reserva para infecciones viscerales graves.²¹ La Infectious Diseases Society of America ha publicado directrices sobre el tratamiento de la esporotricosis. El itraconazol es el fármaco de elección para la forma linfocutánea. La dosis usual es de 200 mg/día, mantenida durante varias semanas hasta después de la completa desaparición de las lesiones, generalmente durante un total de entre 3 y 6 meses. La solución saturada de yoduro de potasio (SSKI) se ha empleado para tratar la esporotricosis durante casi un siglo. La dosis inicial es de 5 a 10 gotas tres veces al día en agua o zumo, aumentándola durante varias semanas hasta un máximo de 40 a 50 gotas tres veces al día. La SSKI tiene diversos efectos secundarios, como inflamación de las glándulas salivales, sabor metálico, exantema y fiebre, y su única ventaja es un bajo costo. El fluconazol es menos eficaz que el itraconazol, aunque a veces se administra en dosis de 400 a 800 mg/día. El voriconazol es inactivo frente a *Sporothrix* spp., y la experiencia con posaconazol es mínima.

Las esporotricosis osteoarticulares y pulmonares se tratan normalmente con itraconazol en dosis de 200 mg dos veces al día durante 1-2 años. Otros azoles son menos eficaces, y la SSKI no ejerce efecto alguno. En casos graves de

esporotricosis pulmonar, una formulación lipídica de anfotericina B en dosis de 3 a 5 mg/kg/día se emplea como abordaje inicial. Cuando se produce la mejoría, puede pasarse al itraconazol. La formulación lipídica de anfotericina B, en dosis de 3 a 5 mg/kg/día, es el fármaco de elección para la esporotricosis diseminada. Cuando el paciente está estabilizado, es posible pasar a itraconazol, 200 mg dos veces al día. Los pacientes infectados por el VIH con esporotricosis diseminada han de someterse a tratamiento indefinido con itraconazol, en dosis de 200 mg/día.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con esporotricosis cutánea y linfocutánea es excelente. Casi todos ellos se curan. Las formas extracutáneas de la enfermedad no responden bien al tratamiento, en parte por el retraso en el diagnóstico y en parte por enfermedades subyacentes que a menudo se registran en quienes padecen este tipo de micosis. El pronóstico de la esporotricosis diseminada en pacientes con infección por el VIH ha mejorado en los últimos años, gracias a la eficacia de los tratamientos antirretrovirales.

PARACOCIDIOIDOMICOSIS

DEFINICIÓN

La paracoccidiodomicosis (blastomicosis sudamericana) es una micosis subaguda o crónica, endémica en Centro- y Sudamérica. La enfermedad se caracteriza principalmente por lesiones cutáneas, pulmonares y de membranas mucosas, aunque se registra también enfermedad diseminada.

Organismo patógeno

Paracoccidioides brasiliensis y *P. lutzii* son hongos térmicamente dimorfos. En el medioambiente, con temperaturas inferiores a 35 °C, el organismo crece en forma de moho. En los tejidos e *in vitro* con 37 °C adopta forma de levadura, con múltiples células hijas de base estrecha unidas a la célula madre.

EPIDEMIOLOGÍA

Las especies de *Paracoccidioides* existen solamente en áreas húmedas de Centro- y Sudamérica. Más del 80% de los casos se producen en Brasil. El presunto nicho ecológico se encuentra en los suelos. La enfermedad es más prevalente en hombres de mediana edad y ancianos de áreas rurales. Aunque es característico que la enfermedad se desarrolle en una etapa avanzada de la vida, es probable que la exposición inicial tenga lugar muchos años antes. Los casos observados en regiones fuera de Centro- y Sudamérica se han relacionado con residencia previa en el área endémica.

BIOPATOLOGÍA

La paracoccidiodomicosis se desarrolla tras la inhalación de conidios aerosolizados presentes en el medioambiente. Una vez en los alvéolos, la fase de micelio da paso a la fase de levadura. En la mayoría de los pacientes, las manifestaciones de la enfermedad no se desarrollan en el momento de la infección inicial. El mecanismo de defensa del huésped contra *P. brasiliensis* parece principalmente de inmunidad mediada por células. El cuadro histopatológico incluye respuestas de neutrófilos y granulomas. La paracoccidiodomicosis en pacientes infectados por el VIH y en otros pacientes inmunodeprimidos se manifiesta con infección diseminada generalizada. Como sucede en la histoplasmosis y la coccidiodomicosis, los pacientes con paracoccidiodomicosis pueden presentar un trastorno de inmunodeficiencia monogénica subyacente que afecte a la vía IL-12/IFN- γ .²² La reactivación de la infección latente adquirida años antes es la presunta patogenia de la mayoría de los casos de paracoccidiodomicosis en su forma adulta crónica y de los casos que aparecen años después de que el paciente haya abandonado la zona endémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Paracoccidiodomicosis aguda-subaguda (juvenil)

La forma aguda-subaguda de paracoccidiodomicosis se registra en menos del 10% de los pacientes. Se trata de una enfermedad del sistema reticuloendotelial, con amplia diseminación al hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea.²³ Los pacientes menores de 30 años son los que suelen presentar esta forma de paracoccidiodomicosis. No obstante, los de mayor edad, en especial los inmunodeprimidos, también manifiestan este tipo de enfermedad de progresión rápida. En pacientes con infección por el VIH, la rápida progresión se produce con múltiples lesiones cutáneas, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y afectación pulmonar grave con hipoxemia.

Paracoccidiodomicosis crónica (del adulto)

La paracoccidiodomicosis crónica tiene una evolución lenta y progresiva a lo largo de varios años, y es la forma observada en más del 90% de los pacientes. La afectación pulmonar es patente y, clínicamente, se asemeja a la tuberculosis y a otras neumonías micóticas crónicas. En las radiografías se observan lesiones nodulares, intersticiales o cavitarias, que tienden a localizarse en los campos medio e inferior de los pulmones.

Muchos pacientes presentan también lesiones ulcerosas o nodulares de las membranas mucosas, principalmente en los orificios nasales anteriores, la cavidad oral y la laringe. Son lesiones lentamente destructivas y pueden provocar disfonía y estenosis de las vías respiratorias. Las lesiones cutáneas, sobre todo en la cara, también son frecuentes y pueden ser papulosas, nodulares, ulcerosas o de tipo placa. Las lesiones mucocutáneas deben diferenciarse de la leishmaniosis mucocutánea y del carcinoma espinocelular.²⁴ En más del 90% de los casos se ha referido afectación suprarrenal en la autopsia, aunque solo en alrededor de la mitad de los pacientes se observa insuficiencia suprarrenal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de paracoccidiodomicosis se establece sobre la base del crecimiento de *P. brasiliensis* en cultivo. El microorganismo puede tardar hasta 4 semanas en crecer. En pacientes gravemente enfermos, tanto el examen directo de líquidos corporales, esputo o material purulento, tratados con hidróxido de potasio o tinción fluorescente con calcofluor, como el examen histopatológico de muestras tisulares para biopsia ofrecen la posibilidad de establecer un diagnóstico provisional. El aspecto característico de *P. brasiliensis* es el de células de levadura de paredes gruesas con múltiples células hijas pequeñas y de base estrecha pegadas a su circunferencia como gemaciones, una imagen morfológica característica semejante a la rueda del timón de un barco.

En áreas endémicas se dispone de diversas pruebas de inmunodifusión, enzimo-inmunoanálisis y pruebas de fijación del complemento, aunque su sensibilidad y especificidad varían sensiblemente. La prueba de inmunodifusión parece ser la más útil. Se ha notificado que la prueba de reacción en cadena de la polimerasa es altamente sensible y específica.

TRATAMIENTO

Tto

El fármaco de elección para el tratamiento de la paracoccidiodomicosis es el itraconazol (200 mg/día durante 6-12 meses). El ketoconazol, en dosis de 200 a 400 mg/día durante 1 año, es eficaz y menos costoso que el itraconazol, aunque su incidencia de efectos secundarios es más alta y las recidivas son más frecuentes que con itraconazol. El fluconazol es menos eficaz y no debe ser utilizado. El voriconazol ha demostrado ser tan eficaz como el itraconazol en un estudio piloto abierto aleatorizado, y hay algunos informes sobre el uso satisfactorio de posaconazol e isavuconazol.²⁵ Las sulfamidas se han utilizado durante años para tratar la paracoccidiodomicosis, y son la forma de tratamiento menos costosa. No obstante, las tasas de recidiva son mayores que con los azoles. La anfotericina B es eficaz, pero rara vez es necesaria, salvo en pacientes inmunodeprimidos con enfermedad diseminada potencialmente mortal. La mayoría de los pacientes infectados por el VIH han sido tratados con anfotericina B como tratamiento inicial, continuando después con un tratamiento inhibidor de por vida, con itraconazol o con trimetoprim-sulfametoxazol.

PRONÓSTICO

Los pacientes con paracoccidiodomicosis presentan una excelente respuesta al tratamiento antimicótico. Las personas con afectación pulmonar extensa en el momento del diagnóstico están expuestas a alto riesgo de fibrosis progresiva, a pesar del tratamiento antimicótico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

317

CRIPTOCOCOSIS

CAROL A. KAUFFMAN Y SHARON C.-A. CHEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La criptococosis se produce con mayor frecuencia en personas inmunodeprimidas, especialmente las que están infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La meningitis es la manifestación clínica más frecuente, pero también se produce afectación pulmonar y de otros órganos.¹

Organismo patógeno

Cryptococcus neoformans y, con mucha menos frecuencia, *Cryptococcus gattii* son las especies predominantes de *Cryptococcus* que causan infecciones humanas. En el ambiente, las especies de *Cryptococcus* están presentes como levaduras con una cápsula mínima y se transforman fácilmente en aerosoles que se inhalan. En los tejidos, las levaduras están envueltas por una gran cápsula de polisacáridos, un factor de virulencia importante. *C. neoformans* se encuentra en el suelo y crece bien en los excrementos de las aves con un alto contenido de nitrógeno. *C. gattii* muestra una mayor restricción geográfica, pero su distribución ha aumentado en el último decenio. Todavía se observan muchos casos en Australia y el Sudeste Asiático, donde el nicho ecológico de este microorganismo es el eucalipto, pero también se notifican casos en Brasil, el noroeste del Pacífico y otras zonas de América del Norte. La mayor parte de este capítulo se centra en *C. neoformans*.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la disponibilidad generalizada de los tratamientos antirretrovirales (TAR), la criptococosis afectaba al 5-10% de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), casi siempre a los que presentaban recuentos de CD4 inferiores a 50 células/μl. Hoy en día, la criptococosis es poco frecuente en Europa y Norteamérica en esta población, pero muy habitual en África, donde se estima que su prevalencia entre pacientes infectados por el VIH alcanza el 30%.²

En la población sin sida la criptococosis es una infección oportunista frecuente en los pacientes que han recibido trasplante de un órgano sólido, han sido tratados con corticosteroides u otros tratamientos inmunodepresores o tienen enfermedades subyacentes, como diabetes mellitus, insuficiencia renal, cirrosis o neumopatía crónica. En algunos pacientes parece que el único factor de riesgo es la edad avanzada. En todas las series descritas, distintas a las que incluyen solo pacientes con infección por el VIH, aproximadamente el 20% de los pacientes no tienen enfermedad de base conocida. Con frecuencia, *C. gattii* induce enfermedad en huéspedes sanos.

BIOPATOLOGÍA

El microorganismo se inhala a partir del ambiente y causa inicialmente infección pulmonar. La principal defensa del huésped en este estadio es la fagocitosis y destrucción del microorganismo, dependientes del complemento, por macrófagos y neutrófilos. Los linfocitos citotóxicos naturales tienen también la capacidad de destruir el microorganismo. Sin embargo, en último término la inmunidad mediada por los linfocitos T es el principal determinante del huésped que limita la replicación de *C. neoformans*. En la mayoría de los individuos sanos la infección permanece localizada en los pulmones y no produce síntomas. Es probable que en muchas personas que han tenido infección pulmonar persistan algunos microorganismos en granulomas subpleurales encapsulados. Si el huésped desarrolla inmunodepresión el microorganismo puede entonces reactivarse y diseminarse a otras localizaciones. *C. neoformans* es claramente neurótrofo y la principal manifestación es una meningoencefalitis. Sin embargo, es probable la diseminación a muchos órganos, especialmente en los pacientes con deficiencia de la inmunidad de los linfocitos T.

Los factores de virulencia de *C. neoformans* incluyen la cápsula, que requiere la opsonización para una fagocitosis eficaz, y la producción de melanina que, según se ha demostrado, se produce *in vivo* y permite que el microorganismo resista la destrucción intracelular. Estos dos factores pueden ayudar a explicar la virulencia del organismo una vez que ha alcanzado el sistema nervioso central (SNC). Las concentraciones de anticuerpos y complemento son bajas en el encéfalo, por lo que la fagocitosis del microorganismo es mínima. El tejido cerebral proporciona elevadas concentraciones de sustratos, como catecolaminas, para los sistemas enzimáticos de la fenoloxidasas de *C. neoformans* que produce melanina, con lo que se facilita la supervivencia del organismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección del sistema nervioso central

La manifestación más común de la criptococosis es la infección del SNC. El cuadro clínico es una meningoencefalitis subaguda o crónica. Los pacientes suelen tener cefalea cada vez más intensa durante un período de semanas, aunque algunos la tienen durante varios días. Otros síntomas y signos son rigidez de nuca, letargo, cambios de la personalidad, confusión, anomalías visuales (fotofobia, diplopía, disminución de la agudeza visual, edema papilar, parálisis de nervios motores oculares extrínsecos), náuseas y vómitos. Con menor frecuencia se produce hipoacusia, ataxia y convulsiones. En solo la mitad de los pacientes aproximadamente hay fiebre. Las personas de edad avanzada con meningitis criptocócica pueden tener solo demencia, sin otros hallazgos neurológicos. Los pacientes con sida tienen a menudo síntomas sutiles del SNC, pero generalmente tienen fiebre y otros síntomas constitucionales y rápidamente manifiestan signos de diseminación.³

Infección pulmonar

En los pacientes no infectados por el VIH el principal factor de riesgo subyacente de la infección criptocócica pulmonar⁴ es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, seguida por el empleo de corticosteroides y la recepción de un trasplante de órgano sólido.

En algunos pacientes *C. neoformans* puede simplemente colonizar las vías respiratorias; en otros la infección sintomática, que se manifiesta por fiebre, tos y disnea, requiere tratamiento con un antimicótico. La lesión típica observada en la criptococosis pulmonar es un nódulo con base pleural. Sin embargo, en la criptococosis pulmonar también se ha observado neumonitis parcheada, múltiples lesiones nodulares, lesiones cavitadas, lesiones con aspecto de masa e infiltrados pulmonares difusos. Los pacientes con infección avanzada por el VIH pueden tener infiltrados difusos que pueden progresar rápidamente a insuficiencia respiratoria aguda. En todos los pacientes inmunodeprimidos que tengan criptococosis pulmonar y en todos los pacientes que tengan cualquier síntoma del SNC se debe realizar una punción lumbar para asegurarse de que no haya meningitis. Hay controversia sobre si los huéspedes normales con criptococosis pulmonar aislada y negatividad de las pruebas de antígenos séricos precisan una punción lumbar.

Afectación de otros órganos

Se ha descrito que *C. neoformans* infecta la mayoría de los órganos durante el curso de la infección diseminada, especialmente en los pacientes con sida. Las lesiones cutáneas constituyen un indicio prominente de diseminación, aunque la criptococosis cutánea aislada puede ocurrir en receptores de trasplantes de órganos, así como en huéspedes inmunocompetentes. Se han descrito pápulas que se asemejan al molusco contagioso (cap. 410) o a una erupción acneiforme, nódulos, úlceras, placas, fistulas y celulitis. Puede producirse afectación focal en la próstata y en otros órganos del aparato genitourinario, en estructuras osteoarticulares, mama, ojo, laringe y otras estructuras de la cabeza y el cuello. Se ha observado que la próstata, en particular, es un «santuario» a partir del cual pueden diseminarse posteriormente los microorganismos.

DIAGNÓSTICO

Se realiza el diagnóstico de criptococosis cuando la levadura crece en cultivo. Las muestras apropiadas para el cultivo incluyen líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre, esputo, material de lesiones cutáneas y otros líquidos orgánicos o tejidos que parezcan hallarse infectados. El organismo crece en varios días en la mayoría de los medios estándares con agar. La mayoría de los sistemas de hemocultivos automatizados permiten el crecimiento rápido de *C. neoformans*. La visualización de la cápsula y la realización de algunas pruebas sencillas diferencia *C. neoformans* de otras levaduras. La biopsia hística muestra la levadura de 5 a 10 μm rodeada por la cápsula. Puede efectuarse el diagnóstico definitivo de criptococosis con tinción de mucicarmin, que tiñe selectivamente la cápsula polisacárida de color rosa oscuro. En el LCR u otros fluidos corporales, la preparación de tinta china resulta útil, porque visualiza las células de levadura en gemación rodeadas de una gran cápsula; sin embargo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico de criptococosis (sensibilidad del 50% aproximadamente en la meningoencefalitis criptocócica).

La prueba de aglutinación de látex para el antígeno polisacárido criptocócico (AGCR) es una prueba diagnóstica muy sensible y específica. La AGCR es positiva en el LCR en casi el 100% y en el suero en aproximadamente el 75% de los pacientes con meningitis.⁵ En los pacientes con sida la AGCR en suero es casi siempre positiva y constituye una herramienta de cribado excelente. En estos pacientes, los títulos en LCR y en suero están muy elevados por la enorme cantidad de microorganismos. En pacientes sin sida que tienen criptococosis pulmonar la prueba AGCR es positiva en solo el 25-50% de los casos. Son infrecuentes los resultados falsamente positivos de la prueba AGCR, que, sin embargo, se han notificado en pacientes con infección por *Trichosporon asahii*, por reacción cruzada de los antígenos compartidos por ambos hongos.

Se ha desarrollado una nueva técnica, el análisis de flujo lateral (AFL), destinada a detectar el antígeno polisacárido criptocócico y que, al presentar formato de tira reactiva, similar al de las pruebas de embarazo, puede realizarse en suero o LCR a la cabecera del paciente. Se ha demostrado que esta técnica es tan sensible y específica como la AGCR.

El LCR de los pacientes con meningitis criptocócica tiene habitualmente aumento del número de leucocitos (pero rara vez $> 500/\mu\text{l}$), predominio de linfocitos (aunque en ocasiones los neutrófilos son prominentes al comienzo), aumento de proteínas y disminución de glucosa. Los pacientes con sida tienen la mayoría de las veces un estudio normal o alteraciones tan solo ligeras como consecuencia del profundo defecto de su respuesta inmunitaria. A pesar de unos hallazgos normales en el LCR en relación con las células, las proteínas y la glucosa, en todo paciente con sida que tenga cefalea se debe efectuar una AGCR, o un AFL y cultivo del LCR. Es muy importante que se mida la presión de apertura cuando se efectúe la punción lumbar. Especialmente en los pacientes con sida, una presión intracraneal muy elevada ($> 350 \text{ mmHg}$) se ha asociado a evolución desfavorable y debe disminuirse de modo enérgico.

En todos los pacientes con meningitis criptocócica se debe efectuar una tomografía computarizada o una resonancia magnética craneal para buscar lesiones con efecto de masa y valorar el tamaño ventricular. La cuestión de si los huéspedes sanos con criptococosis pulmonar aislada requieren un estudio cerebral de imagen debe sopesarse en cada caso. La hidrocefalia obstructiva es infrecuente, pero requiere una intervención de derivación para disminuir la presión. Más comúnmente la presión intracraneal elevada en la infección criptocócica se asocia a ventrículos de tamaño normal y se debe a bloqueo de las vellosidades aracnoideas o a edema cerebral intenso (o ambos), quizá relacionado con el efecto osmótico de la cápsula polisacárida. En esta situación se utilizan diferentes métodos para reducir la presión.

TRATAMIENTO

Tto

La Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la Organización Mundial de la Salud han publicado directrices para el tratamiento de la infección criptocócica.⁶

Infección del sistema nervioso central

Los primeros estudios multicéntricos aleatorizados en pacientes sin sida mostraron la superioridad de la combinación de anfotericina B y flucitosina durante 6 semanas sobre la anfotericina B sola durante 10 semanas. Posteriormente se han realizado estudios aleatorizados en la era azólica solo en la población con sida. Han confirmado la utilidad de la flucitosina añadida a la anfotericina B para el tratamiento de inducción y han demostrado que el tratamiento inicial con fluconazol solo o con anfotericina B sola no es tan eficaz como el tratamiento con anfotericina B y flucitosina. Se ha demostrado que la combinación de anfotericina B y flucitosina es el régimen fungicida más rápido, y un creciente número de informes han constatado que la rápida actividad fungicida que elimina el organismo del LCR se asocia a mejores resultados. Los regímenes que utilizan anfotericina B con fluconazol o flucitosina con fluconazol[■] son alternativas menos eficaces, pero razonables, cuando no está disponible el régimen preferido de anfotericina B más flucitosina. A diferencia de la meningitis bacteriana, la dexametasona complementaria no resulta beneficiosa y podría ser perjudicial para los pacientes infectados por el VIH.[■]

Las directrices actuales en pacientes con sida son administrar tratamiento de inducción con desoxicolato de anfotericina B, 0,7-1 mg/kg/día, combinado con flucitosina oral, 100 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis iguales durante al menos 2 semanas, seguido por tratamiento de consolidación con fluconazol oral, 400 mg al día durante un mínimo de 8 semanas, y después tratamiento supresor con fluconazol, 200 mg al día. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B en dosis diarias de 3-5 mg/kg se utilizan cada vez más, por ser menos nefrotóxicas. No obstante, a menudo no están disponibles en los países en vías de desarrollo. El tratamiento de inducción con anfotericina B (1 mg/kg/día durante 4 semanas) más flucitosina (100 mg/kg/día durante 2 semanas) se asocia a mejora de la supervivencia en pacientes VIH-positivos con meningitis criptocócica, en comparación con la anfotericina B sola o con fluconazol (400 mg dos veces al día durante 2 semanas).[■]

En un ensayo aleatorizado sobre combinaciones de antimicóticos para tratar la meningitis criptocócica en África, se han evaluado estrategias de tratamiento potencialmente más sostenibles en las zonas subdesarrolladas del mundo. Se halló que la administración de anfotericina B (1 mg por kilogramo y día) más flucitosina (100 mg por kilogramo y día) durante 1 semana y de fluconazol (1.200 mg por día) más flucitosina durante 2 semanas resulta eficaz como terapia de inducción,[■] y puede utilizarse para tratar la meningitis criptocócica en entornos de recursos limitados.

Puede interrumpirse el tratamiento supresor en los pacientes que hayan recibido 12 meses de tratamiento antimicótico, que tengan recuentos de linfocitos CD4⁺ mayores de 100/ μl y cuya viremia del VIH sea indetectable con TAR. Se recomienda el tratamiento supresor con fluconazol en los receptores de un trasplante durante 6-12 meses. Las recomendaciones de las directrices de la IDSA en pacientes no infectados por el VIH y no receptores de un trasplante son tratar con desoxicolato de anfotericina B, 0,7-1 mg/kg/día, más flucitosina, 100 mg/kg/día, en cuatro dosis iguales durante al menos 4 semanas como tratamiento de inducción, seguido por tratamiento de consolidación con fluconazol, 400 mg al día durante 8 semanas, y tratamiento supresor con fluconazol, 200 mg al día durante 6-12 meses. Se podrían utilizar formulaciones lipídicas de anfotericina B; la mayoría de los médicos utilizan una dosis de 3 a 5 mg/kg al día en la población no afectada por sida.

Solo un ensayo terapéutico utilizó voriconazol combinado con anfotericina B, y se dispone de informes sobre la utilización del voriconazol y el posaconazol para el tratamiento de rescate de la meningitis criptocócica. Si no se pueden emplear otros azoles, estas parecen ser alternativas razonables. Las equinocandinas no son eficaces frente a *C. neoformans* y no deben utilizarse.

Una observación significativa de los estudios de tratamiento en el sida fue la importancia de la elevación de la presión intracraneal como causa de muerte temprana por meningitis criptocócica. Es obligatorio un planteamiento enérgico en relación con el diagnóstico y el tratamiento de la elevación de la presión intracraneal en pacientes con y sin sida, y debe incluir una punción lumbar diaria o la colocación de un drenaje lumbar temporal o una ventriculostomía hasta que la presión de apertura permanezca por debajo de 190 mmHg. Las punciones lumbares repetidas se han asociado a una mejora de las tasas de supervivencia. El tratamiento con corticosteroides, acetazolamida o manitol no ha sido eficaz.

La aparición de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) se puede producir en pacientes con sida que reciben un TAR eficaz que aumenta el recuento de linfocitos CD4⁺ (cap. 367). Reaparecen los síntomas de meningitis, que se deben a la respuesta inflamatoria y no a una recurrencia de la enfermedad; SIRI se asocia a la entrada de linfocitos CD4 y monocitos en el LCR.⁷ En un ensayo aleatorizado controlado, pacientes VIH-positivos con meningitis criptocócica que no habían recibido con anterioridad TAR fueron aleatorizados a iniciar este tratamiento precozmente (1-2 semanas después del diagnóstico de meningitis) o a TAR diferido (5 semanas después del diagnóstico). Aunque la incidencia del

SIRI criptocócico confirmado no registró diferencias significativas en los grupos de TAR precoz o diferido, el retraso del tratamiento 5 semanas después del diagnóstico se asoció a mejora significativa de la supervivencia, especialmente en los pacientes con escasos leucocitos en el LCR. También puede producirse SIRI en receptores de un trasplante en los que se reduce rápidamente el tratamiento inmunodepresor. En general no es necesario ningún tratamiento específico en el SIRI leve, aunque en ocasiones son necesarios corticoesteroides si aumenta la presión intracraneal y/o si hay evidencia de edema cerebral.

Infección pulmonar y otras infecciones no meníngeas

El tratamiento de la criptococosis no meníngea depende de la gravedad de la infección. Muchos pacientes con infecciones pulmonares aisladas u otras infecciones focales no están graves, y en ellos se recomienda fluconazol oral, 400 mg al día durante 6-12 meses. En pacientes graves el tratamiento es el mismo que se ha señalado antes para la infección del SNC.

PRONÓSTICO

La evolución de los pacientes afectados de criptococosis con y sin sida ha mejorado mucho en el mundo desarrollado.⁸ Sin embargo, en África la mortalidad por meningitis criptocócica en pacientes con sida es próxima al 100% en algunas áreas debido a la ausencia de acceso a un tratamiento específico. Entre los pacientes con el VIH, los pacientes con un perfil predominante de citocinas T_{H1} en el LCR y en la sangre en el momento del diagnóstico parecen tener una mayor supervivencia.⁹ La demencia, que habitualmente se produce en ancianos, la pérdida auditiva y la pérdida visual pueden no revertirse, aunque se consiga la curación micológica.

El fluconazol, 200 mg tres veces por semana, es seguro y eficaz como profilaxis primaria de la enfermedad criptocócica en adultos infectados por el VIH-negativos para el antígeno criptocócico y con recuentos de CD4⁺ inferiores a 200 linfocitos/ μ l, tanto antes como durante el TAR inicial.¹⁰

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis*. 2010;50:338-344.
- A2. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2016;374:542-554.
- A3. Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368:1291-1302.
- A4. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *N Engl J Med*. 2018;378:1004-1017.
- A5. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014;370:2487-2498.
- A6. Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, et al. Primary prophylaxis of cryptococcal disease with fluconazole in HIV-positive Ugandan adults: a double-blind randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:933-941.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

318

CANDIDIASIS

CAROL A. KAUFFMAN Y PETER G. PAPPAS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La candidiasis abarca una amplia variedad de síndromes clínicos causados por levaduras del género *Candida*. De las especies que causan infección en humanos, *Candida albicans* es la más común; *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis* son responsables de la mayoría de los demás casos de infección. Microorganismos tales como *Candida krusei*, *Candida lusitanae* y *Candida guilliermondii* son causas menos comunes de infección.

Organismo patógeno

El género *Candida* está formado por microorganismos levaduriformes de 2 a 6 μ m que se reproducen por gemación. La mayoría de las especies, con excepción de *C. glabrata*,

forman pseudohifas (yemas alargadas que permanecen unidas a la célula progenitora) e hifas en los tejidos.

El género *Candida* causa una amplia variedad de enfermedades cuya gravedad varía desde una infección localizada en las membranas mucosas hasta una enfermedad diseminada potencialmente mortal. El principal determinante de la gravedad de la infección es la respuesta inmunitaria del huésped. Las infecciones locales se relacionan con frecuencia con sobrecrecimiento de *Candida* como consecuencia de cambios de la microbiota normal. Las infecciones invasoras que permanecen en el interior de un órgano o sistema, tales como las infecciones del aparato urinario, se producen habitualmente por anomalías anatómicas locales. En el huésped inmunodeprimido, especialmente en el paciente con neutropenia, es común la diseminación visceral generalizada.

EPIDEMIOLOGÍA

El género *Candida* se encuentra normalmente en el tubo digestivo, el tracto genitourinario y la piel. Como colonizador, el género *Candida* no causa infección salvo que haya un defecto de los mecanismos defensivos del huésped, o que factores exógenos, tales como el empleo de antibióticos o rotura y/o maceración cutánea, hayan alterado la ecología de la microbiota normal. *C. albicans* es la especie que se encuentra con mayor frecuencia colonizando a los seres humanos; *C. glabrata* es la especie que le sigue en frecuencia; y *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y otras se encuentran con menor frecuencia. Las especies de *Candida* que colonizan e infectan a los pacientes han cambiado en las últimas décadas, y destaca que *C. glabrata*, especie con resistencia creciente al fluconazol, se ha convertido en un importante patógeno en numerosos hospitales. En muchas regiones del mundo, la aparición de *C. auris*, una especie (antaoño poco frecuente) de *Candida* con resistencia a múltiples medicamentos, ha planteado nuevos retos para comprender la epidemiología, el tratamiento y la prevención de este microorganismo.

Aunque es infrecuente, se ha observado el contagio de *Candida* de orígenes ambientales. La especie de *Candida* que se asocia con más frecuencia a transmisión a partir de líquidos o de dispositivos contaminados, especialmente catéteres intravenosos centrales, ha sido *C. parapsilosis*.

La candidiasis es la micosis oportunista más frecuente como resultado de la ubicuidad de los microorganismos y del número cada vez mayor de pacientes con factores de riesgo de infección por estos microorganismos. El clásico huésped inmunodeprimido que tiene riesgo de infecciones graves por *Candida* es un paciente neutropénico con una neoplasia hematológica maligna que ha recibido fármacos citotóxicos y corticoesteroides. Sin embargo, cada vez con mayor frecuencia la candidiasis es una infección que se observa en pacientes de unidades de cuidados intensivos (UCI). Los factores de riesgo de aparición de infecciones graves por *Candida* en pacientes de UCI incluyen diabetes,² uso de antimicrobianos de amplio espectro, catéteres venosos centrales permanentes, intervenciones quirúrgicas previas, insuficiencia renal, nutrición parenteral, pancreatitis, cualquier forma de diálisis y una puntuación elevada de la escala Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE). Ciertas poblaciones de pacientes de UCI, especialmente los neonatos con muy bajo peso al nacimiento y los pacientes con quemaduras, tienen un riesgo de infección por *Candida* incluso mayor que el del típico paciente de la UCI.

La principal manifestación de la infección por *Candida* en los pacientes con el VIH/sida es la infección mucocutánea, especialmente la candidiasis orofaríngea. La aparición de infección de mucosas por *Candida* se relaciona con una deficiencia de la inmunidad de los linfocitos T que se refleja por un recuento bajo de linfocitos CD4⁺. Con un tratamiento antirretroviral apropiado la candidiasis orofaríngea se ha convertido en una infección oportunista infrecuente.

BIOPATOLOGÍA

El mecanismo habitual de la infección por *Candida* es la salida de su nicho normal al torrente circulatorio u otros tejidos; el origen es habitualmente el tubo digestivo, pero la piel y el aparato genitourinario son otros orígenes. La principal defensa del huésped en respuesta a este fenómeno es la fagocitosis y la destrucción por neutrófilos, monocitos y macrófagos. Los monocitos inflamatorios que expresan receptor de quimiocina C-C 2 (CCR2), y sus derivados residentes en los tejidos, desempeñan una función antifúngica esencial, particularmente en las primeras 48 h tras la infección por *Candida*. La fagocitosis está potenciada cuando hay anticuerpos específicos frente a *Candida* y complemento. Dentro de los neutrófilos y macrófagos actúan varios mecanismos diferentes que permiten la destrucción de las levaduras. Así, los pacientes leucopénicos, especialmente los que tienen desestructuración de la mucosa intestinal inducida por quimioterapia, tienen un riesgo elevado de invasión por el género *Candida*. Una vez que *Candida* ha entrado en el torrente circulatorio, habitualmente se produce diseminación hematológica generalizada. La biopsia de los órganos afectados suele mostrar múltiples microabscesos compuestos de neutrófilos (en un huésped que tenga estas células), levaduras en gemación y con frecuencia pseudohifas o hifas. Con el tiempo las lesiones muestran una respuesta neutrofilica y granulomatosa mixta.

La inmunidad por los linfocitos T es un importante mecanismo defensivo del huésped frente a la infección por *Candida* en las superficies mucosas. En contraste con los pacientes que tienen neutropenia, los pacientes con deficiencia de la inmunidad mediada por los linfocitos T tienen riesgo de candidiasis mucocutánea persistente y recurrente, pero rara vez se produce una infección invasora. La ligasa de ubiquitina protooncogén b

del linfoma Casitas de linaje B (CBLB), un activador de linfocitos T e inductor de su diferenciación, es crucial para restringir la magnitud de la respuesta inmunitaria innata contra la infección por *C. albicans*, pero, al mismo tiempo, confiere una protección poco adecuada al huésped. Por eso, CBLB podría ser una posible diana farmacológica para combatir la candidiasis sistémica.³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Candidiasis mucocutánea

Candidiasis orofaríngea

Las lesiones locales de las membranas mucosas y de la piel son las formas más comunes de infección por *Candida*.⁴ La candidiasis orofaríngea, o muguet (cap. 397), puede deberse a factores locales o a disfunción de los linfocitos T. Los factores locales incluyen empleo de antimicrobianos de amplio espectro o corticoesteroides inhalados, xerostomía y radioterapia de la cabeza y el cuello. La estomatitis de la prótesis dental se produce frecuentemente en personas portadoras de prótesis superiores completas, especialmente en aquellas que no se quitan la prótesis por la noche.

La candidiasis orofaríngea secundaria a disfunción de los linfocitos T se observa con mayor frecuencia en pacientes con infección por el VIH (cap. 366) y es la infección oportunista más frecuente en los pacientes con sida. La aparición de candidiasis orofaríngea en una persona previamente sana sin factores de riesgo conocidos debe suscitar inmediatamente la sospecha de infección por el VIH.

La candidiasis orofaríngea se manifiesta por la presencia de placas blancas en la mucosa bucal, paladar, orofaríngea o lengua (fig. 318-1). El raspado de las lesiones con un depresor lingual pone de manifiesto una mucosa eritematosa no ulcerada debajo de las placas. La estomatitis de la prótesis dental se manifiesta casi siempre por un paladar eritematoso y doloroso sin placas. La queilitis angular, o boqueras, que es la presencia de grietas dolorosas en las comisuras bucales, puede producirse con o sin candidiasis orofaríngea.

Esofagitis

La esofagitis⁵ puede acompañar a la candidiasis orofaríngea o puede producirse de modo independiente de las lesiones orofaríngeas (cap. 129). La aparición de esofagitis por *Candida* se relaciona casi siempre con disfunción inmunitaria y no simplemente con factores locales. La esofagitis por *Candida* se produce en pacientes con sida con recuentos bajos de linfocitos CD4, en pacientes con leucemia y en otros que toman inmunodepresores. La esofagitis por *Candida* ocurre rara vez en huéspedes por lo demás sanos. El síntoma clásico de esofagitis por *Candida* es la odinofagia localizada en un área subesternal discreta. El diagnóstico diferencial incluye ulceraciones por el virus del herpes simple o el citomegalovirus y, en pacientes con sida, úlceras idiopáticas.

Vulvovaginitis

La vulvovaginitis por *Candida* es una infección común en mujeres en edad fértil y es la manifestación mucocutánea más frecuente de la infección por *Candida*. Los factores de riesgo incluyen enfermedades asociadas a aumento de las concentraciones de estrógenos, como empleo de anticonceptivos orales y embarazo, diabetes mellitus, tratamiento con corticoesteroides o antimicrobianos de amplio espectro, e infección por el VIH. Los síntomas incluyen molestias vaginales, flujo vaginal y prurito vulvar. El flujo suele tener consistencia de requesón, pero puede ser también fluido y acuoso. Los labios se encuentran eritematosos e hinchados, y las paredes vaginales tienen eritema y placas de color blanco. Aunque la mayoría de las mujeres tienen solo unos escasos episodios en toda su vida, algunas tienen recurrencias frecuentes; en la mayoría de estas pacientes no se puede identificar un factor de riesgo concreto, y se supone que la causa es una alteración de la regulación de la inmunidad local.

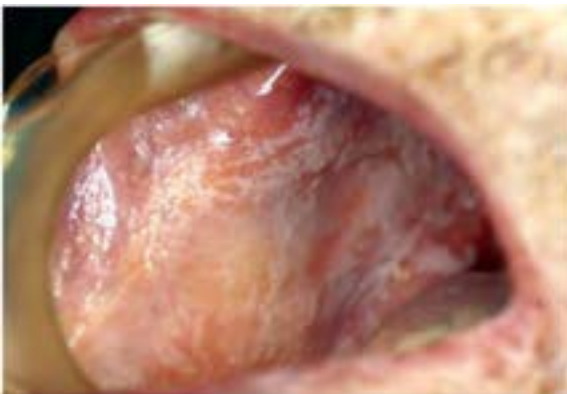


FIGURA 318-1. Candidiasis orofaríngea.

Candidiasis cutánea

La infección cutánea por *Candida* (cap. 412) se produce sobre todo en las áreas intertriginosas o debajo de un gran pániculo adiposo abdominal o de mamas pendulares. Las lesiones son eritematosas, pruriginosas y con frecuencia pustulosas; tienen un borde bien definido y casi siempre se asocian a lesiones satélites más pequeñas que ayudan a distinguir la candidiasis de la tiña crural o corporal. La onicomicosis por *Candida* da lugar a unas uñas engrosadas y opacas, y con onicólisis. *Candida* puede también causar paroniquia, especialmente en las personas cuyo trabajo implica la frecuente inmersión de las manos en agua.

Candidiasis mucocutánea crónica

Este infrecuente síndrome suele comenzar en la infancia y se caracteriza por recurrencia y resistencia al tratamiento de candidiasis orofaríngea, esofagitis, vaginitis, onicomicosis y lesiones cutáneas hiperqueratóticas en la cara, cuero cabelludo y manos. La candidiasis mucocutánea crónica autosómica dominante se asocia a mutaciones en el dominio CC de *STAT1* y genera respuestas de T_H1 y T_H17 defectuosas. Algunos pacientes padecen endocrinopatías autoinmunitarias asociadas, como hipoparatiroidismo, hipotiroidismo e hiposuprarrenalismo (poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica [APECED]), síndrome inducido por mutación de pérdida de función del gen regulador autoinmunitario, *AIRE*, y en ellos se hallan autoanticuerpos contra las interleucinas (IL) 17 y 22. (Véase el apartado «Síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo 1», en el capítulo 218.)

Infecciones diseminadas

Candidemia

La manifestación más común de la infección diseminada por *Candida* es la candidemia.⁶ Sin embargo, el término candidemia implica sencillamente la presencia de *Candida* en la sangre; no define la extensión de la afectación visceral. Nunca debe considerarse que el aislamiento de *Candida* en un hemocultivo sea un contaminante y debe llevar siempre a investigar el origen probable y la extensión de la infección. Los factores de riesgo de candidemia incluyen tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro, catéteres intravenosos centrales, nutrición parenteral, insuficiencia renal, pancreatitis, cualquier tipo de diálisis, intervenciones quirúrgicas del tubo digestivo, neutropenia y tratamiento con corticoesteroides.⁷ La mortalidad atribuible a la candidemia se aproxima al 40%. La mortalidad es mayor en los pacientes ancianos y los recién nacidos, y entre quienes sufren sepsis grave y un control deficiente del foco.

Aunque la candidemia es la manifestación más obvia de la infección grave por el género *Candida*, puede producirse shock séptico junto con invasión de múltiples vísceras sin positividad de los hemocultivos. El cuadro clínico de la candidiasis invasora es indistinguible del que produce una infección bacteriana. El cuadro histológico característico consta de múltiples microabscesos en muchos órganos. Los ojos, los riñones, el hígado, el bazo y el encéfalo son las localizaciones afectadas con mayor frecuencia, pero se ha observado que prácticamente todos los órganos pueden estar afectados. Los indicios clínicos para el diagnóstico de candidiasis invasora incluyen el aspecto de las lesiones cutáneas y retinianas. Las lesiones cutáneas indoloras y no pruriginosas son papulosas o pustulosas y están rodeadas por un halo de eritema (fig. 318-2). Las lesiones oculares clásicas son exudados blancos bien delimitados en la retina (fig. 318-3); cuando se produce extensión al cuerpo vítreo la retina se ve borrosa.



FIGURA 318-2. Lesiones cutáneas en la candidiasis invasora.

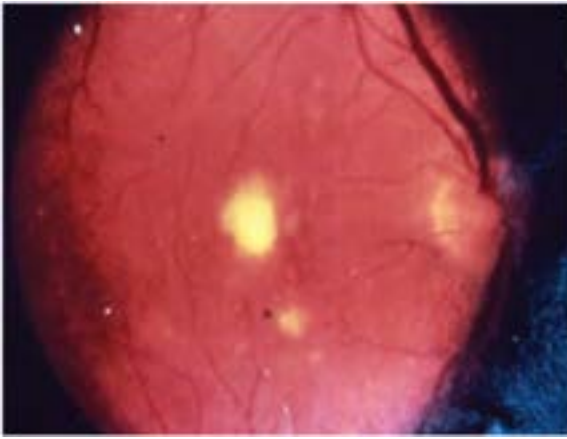


FIGURA 318-3. Afectación retiniana.

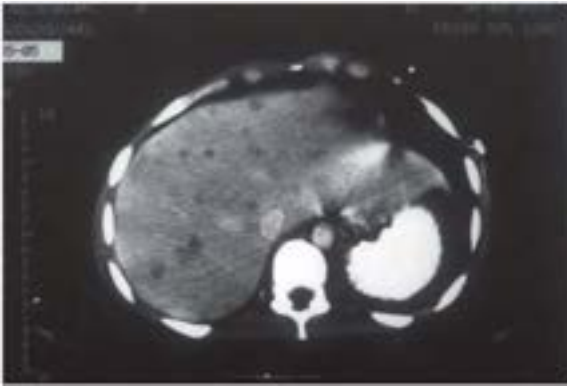


FIGURA 318-4. Tomografía computarizada de un paciente con candidiasis diseminada crónica (candidiasis hepatoesplénica). Obsérvense las lesiones en sacabocados características en el hígado.

Endocarditis

La endocarditis por *Candida* es una complicación poco común y con frecuencia mortal de la candidemia. Se produce más comúnmente en adictos a drogas por vía intravenosa, pacientes que tienen prótesis valvulares cardíacas y marcapasos intracardíacos, y pacientes que tienen colocados catéteres venosos centrales. Los hemocultivos suelen ser positivos de manera persistente, y la ecocardiografía pone de manifiesto grandes vegetaciones que pueden embolizar fácilmente en los grandes vasos.

Candidiasis diseminada crónica (hepatoesplénica)

Este síndrome casi siempre se produce en pacientes leucémicos que han tenido un episodio de neutropenia. Después de que el recuento de neutrófilos vuelve a la normalidad se produce fiebre, que suele ser bastante elevada, dolor en el cuadrante superior derecho y náuseas. La concentración de fosfatasa alcalina suele estar elevada y se observan lesiones distintivas en sacabocados en el hígado, el bazo y, en ocasiones, en los riñones en la tomografía computarizada (fig. 318-4). La biopsia de estas lesiones muestra microabscesos que contienen muchas levaduras en gemación.

Infecciones invasoras focales

Estas formas de candidiasis se deben a inoculación, diseminación por contigüidad o siembra hematológica. La diseminación hematológica,⁸ que con frecuencia pasa desapercibida, es probablemente el mecanismo patógeno más común.

Infecciones urinarias

La candiduria es un hallazgo frecuente en los pacientes hospitalizados y se relaciona con factores como diabetes mellitus, tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro, dispositivos urinarios permanentes y anomalías estructurales del tracto genitourinario. La mayoría de los pacientes con candiduria tienen solo colonización vesical y no infección verdadera. La infección urinaria por el género *Candida* se puede producir por dos mecanismos. Los pacientes con candidemia pueden tener múltiples microabscesos secundarios a diseminación hematológica hacia los riñones. Otros pacientes, que tienen los factores de riesgo que se han señalado anteriormente, pueden tener cistitis o una infección ascendente con pielonefritis. Los pacientes con cistitis o pielonefritis pueden tener síntomas indistinguibles de los de las infecciones bacterianas. Puede formarse

una bola micótica compuesta de hifas fúngicas en cualquier nivel del sistema colector y producir obstrucción con la consiguiente infección.

Infecciones osteoarticulares

Las infecciones osteoarticulares se originan de modo secundario a la siembra por vía hematológica o por inoculación exógena durante una inyección intraarticular, una intervención quirúrgica o un traumatismo. La osteomielitis vertebral es la manifestación más común de la candidiasis osteoarticular. Pueden producirse síntomas de dolor lumbar y fiebre muchas semanas después del episodio de fungemia.

Endoftalmitis

La endoftalmitis exógena es secundaria a un traumatismo o a cirugía oftálmica. La mayoría de las veces la técnica implicada es una extracción de cataratas con o sin implantación de una lente intraocular, y la especie infecciosa más común es *C. parapsilosis*. La infección primaria se produce en la cámara anterior, pero después también afecta a la cámara posterior. La endoftalmitis endógena por *Candida* se debe a la siembra por vía hematológica de la coroides y la retina y es una de las complicaciones más graves de la candidemia. Se observan lesiones blancas características en la retina, y con la progresión de la infección se produce vitritis; el riesgo de pérdida de visión es bastante elevado.

Peritonitis

Puede producirse peritonitis por *Candida* después de la cirugía o la perforación intestinales. Los síntomas son los mismos que los que produce la peritonitis bacteriana. Por lo general este tipo de infección es polimicrobiana, y es común la formación de abscesos. En pacientes mantenidos en diálisis peritoneal ambulatoria continua se produce generalmente peritonitis por *Candida* como infección tardía después de episodios previos de peritonitis bacteriana. Habitualmente se observa un dializado turbio, dolor abdominal y fiebre.

Meningitis

La meningitis aguda por *Candida* se produce como parte de una infección diseminada, especialmente en recién nacidos con bajo peso al nacimiento. La meningitis crónica, manifestación infrecuente de la candidiasis, se asemeja a la meningitis criptocócica o tuberculosa con respecto a los síntomas y los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de candidiasis mucocutánea se realiza con frecuencia por los datos clínicos. El cultivo rara vez está indicado. Puede buscarse la confirmación raspando las lesiones y efectuando una preparación de hidróxido potásico o una tinción de Gram en busca de levaduras en gemación (cap. 407). En los casos en los que la enfermedad es recurrente o no responde al tratamiento estándar se deben cultivar las lesiones para establecer si el microorganismo causal es una especie más resistente, como *C. glabrata* o *C. krusei*. En caso de sospecha de esofagitis, la endoscopia detecta lesiones en pseudoplaque, y la biopsia muestra invasión de la mucosa con levaduras en gemación y pseudohifas.

El diagnóstico de candidiasis invasora es más difícil. Generalmente se buscan datos de diseminación por hemocultivo o cultivo de otras zonas orgánicas estériles. Sin embargo, los hemocultivos no son lo suficientemente sensibles como para que los médicos se basen en ellos para establecer el diagnóstico de candidiasis invasora en todos los casos o para descartar la candidiasis como posibilidad diagnóstica. Además, se requieren de 1 a 4 días para que se produzca crecimiento; en un paciente desesperadamente grave este retraso es problemático.

Se deben enviar para cultivo las puntas de los catéteres intravenosos que se hayan retirado. Sin embargo, no hay estudios que hayan evaluado el número de levaduras indicativo de infección, y muchos médicos aceptan que el crecimiento de cualquier levadura confirma la existencia de una infección que requiere tratamiento. Muchas formas focales de candidiasis son indistinguibles de la infección bacteriana y se debe efectuar una biopsia para estudios histopatológicos y cultivo.

En un paciente gravemente enfermo con sospecha de candidiasis puede ser útil la aparición de lesiones cutáneas pustulosas o de las lesiones retinianas típicas. Se deben buscar las levaduras en gemación típicas de *Candida* mediante la extensión del material pustuloso sobre un portaobjetos con tinción de Gram o mediante una biopsia de la lesión analizada con tinción de plata. En todos los pacientes con candidemia o en los que se sospecha una infección diseminada por *Candida* se debe realizar una exploración oftálmica con dilatación, preferentemente por un oftalmólogo, en busca de las lesiones retinianas típicas.

Los estudios de imagen son muy valiosos en ciertas formas de candidiasis, especialmente candidiasis diseminada crónica, y pueden ser muy útiles para definir la extensión de la infección en otros tipos de infección por *Candida*, como infecciones osteoarticulares y urinarias y endocarditis.

Cada vez se utilizan más técnicas no basadas en el cultivo para diagnosticar la candidiasis invasiva,⁹ entre ellas el β -D-glucano, un componente de la pared celular de muchos hongos, incluidas las especies de *Candida*. El análisis del β -D-glucano no es específico de las infecciones por *Candida*, pero posee una sensibilidad moderadamente buena en pacientes con alto riesgo de candidiasis invasiva. La PCR no está estandarizada, si bien algunos estudios muestran que es más sensible que el β -D-glucano y los hemocultivos. Una técnica más rápida permite identificar las especies de *Candida* a partir de la sangre total mediante el uso de biosensores magnéticos.¹⁰

TRATAMIENTO

Tto

La Infectious Diseases Society of America (IDSA) ha publicado directrices para el tratamiento de las diversas formas de candidiasis.¹¹ Evidentemente, la enfermedad mucocutánea se trata de modo muy diferente a la infección diseminada y potencialmente mortal. Como las pruebas diagnósticas no son sensibles, está indicado el tratamiento empírico en algunas circunstancias, y en los pacientes con máximo riesgo de infección puede utilizarse la profilaxis con antimicóticos para disminuir el riesgo de infección por *Candida* (v. «Prevención»).

Infecciones mucocutáneas

La mayoría de las infecciones mucocutáneas se deben tratar inicialmente con cremas, soluciones, pastillas o suspensiones locales.¹² En el muguet se prefieren pastillas de clotrimazol (10 mg cuatro o cinco veces al día) a la suspensión de nistatina (administrada comúnmente como «enjuagar y tragar» cuatro veces al día). Los pacientes con sida pueden no responder al tratamiento local, especialmente cuando los recuentos de linfocitos CD4⁺ son bajos; en esta situación debe utilizarse fluconazol oral, 100-200 mg/día. En la vaginitis hay diversas cremas y comprimidos vaginales (miconazol, clotrimazol y otras) eficaces, pero muchas mujeres prefieren tomar un comprimido oral único de 150 mg de fluconazol. La vaginitis recurrente es un problema terapéutico más complicado y requiere con frecuencia un tratamiento supresor crónico con fluconazol.¹³ La esofagitis se debe tratar siempre con un fármaco que se absorba sistémicamente; el tratamiento habitual es 200 mg de fluconazol/día durante 14 días.

En los pacientes con sida avanzado y recuentos bajos de linfocitos CD4⁺, que están tomando con frecuencia fluconazol para prevenir la candidiasis recurrente, puede producirse enfermedad refractaria al fluconazol. En estos pacientes debe ser eficaz el aumento de la dosis de fluconazol o cambiar a la suspensión de itraconazol a 200 mg/día, la de voriconazol a 200 mg dos veces al día o la de posaconazol a 400 mg/día. Si ya no son eficaces los comprimidos y soluciones orales, la anfotericina B intravenosa, la caspofungina, la anidulafungina y la micafungina son fármacos alternativos que se pueden utilizar. Los pacientes con el síndrome de candidiasis mucocutánea crónica requieren tratamiento supresor de por vida con fármacos azólicos orales.

Candidemia y candidiasis invasora

Todos los pacientes con candidemia deben recibir un antimicótico, entre ellos los pacientes que tienen solo un hemocultivo en el que crezca *Candida* y los que tienen una punta de un catéter vascular en el que crezca *Candida*. La justificación de esta recomendación se relaciona con la elevada tasa de focos metastásicos en órganos importantes asociada a la candidiasis diseminada por vía hematológica. En estudios aleatorizados y controlados se ha demostrado la eficacia de los siguientes antimicóticos para el tratamiento de la candidemia: fluconazol en dosis de 400-800 mg/día; las tres equinocandinas: caspofungina, 50 mg/día; anidulafungina, 100 mg/día, o micafungina, 100 mg/día; voriconazol en dosis de 3 mg/kg dos veces al día; anfotericina B a razón de 0,7 mg/kg/día, y una formulación lipídica de anfotericina B, 3-5 mg/kg/día. Las guías de la IDSA recomiendan una equinocandina como terapia inicial en pacientes neutropénicos y no neutropénicos. El fluconazol es una alternativa aceptable, pero solo para los pacientes que no se encuentren graves y cuyas probabilidades de albergar una especie de *Candida* resistente a los azoles sean bajas. Los pacientes clínicamente estables y con un aislado, como *C. albicans*, probablemente sensible al fluconazol, pueden empezar a recibir fluconazol después de la equinocandina. El voriconazol se puede emplear para reducir paulatinamente el tratamiento si el microorganismo es sensible, pero ofrece pocas ventajas sobre el fluconazol. Las formulaciones de anfotericina B se usan con poca frecuencia, excepto en pacientes neutropénicos y recién nacidos.

Deben retirarse los catéteres vasculares, si es posible, porque se ha demostrado que su retirada ayuda a eliminar *Candida* de la sangre con mayor rapidez. Deben realizarse hemocultivos repetidos para estar seguros de que se ha resuelto la fungemia, y debe continuarse el tratamiento durante 2 semanas después de la fecha del primer hemocultivo negativo. Una revisión cuantitativa a nivel de pacientes individuales de siete ensayos aleatorizados sobre tratamiento de la candidiasis invasora registró una mortalidad global en el conjunto de los datos del 31,4%. Entre los factores predictivos de mortalidad significativos se contaron mayor edad, tratamiento inmunodepresor e infección por *C. tropicalis*. Se observó una mejora de la supervivencia y de los resultados clínicos con una equinocandina y con la retirada de catéteres venosos centrales.

Como las pruebas diagnósticas no son sensibles, a veces es necesario tratar a los pacientes graves que podrían tener candidiasis invasora antes de la confirmación por cultivo. Este planteamiento se utiliza frecuentemente en pacientes neutropénicos, y se emplea de modo creciente en las UCI.¹⁴ La anfotericina B liposómica, la caspofungina y el voriconazol se han mostrado eficaces en el abordaje empírico de pacientes neutropénicos en ensayos clínicos aleatorizados de tratamiento. En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo sobre fluconazol no se apreció un efecto beneficioso con el tratamiento empírico en la UCI; sin embargo, se reconoció que había problemas con el criterio de valoración elegido, y la incidencia de candidemia fue demasiado baja como para hacer una evaluación adecuada del tratamiento empírico. Las directrices de la IDSA recomiendan que se reserve el tratamiento empírico para los pacientes febriles y en estado crítico con factores de riesgo de candidiasis invasora. El

tratamiento preferido es una equinocandina. En un ensayo clínico aleatorizado de 260 pacientes no neutropénicos, no trasplantados y en estado crítico con sepsis adquirida en la UCI, colonización por *Candida* y fracaso multiorgánico, en tratamiento con antibióticos de amplio espectro, la micafungina empírica (100 mg al día durante 14 días) disminuyó la tasa de nuevas infecciones micóticas invasivas, pero no aumentó la supervivencia libre de hongos en el día 28. Datos convincentes sobre el tratamiento precoz fueron aportados por un estudio desarrollado en 224 pacientes con candidemia y shock séptico. La mortalidad superó el 98% en los casos en los que el tratamiento antifúngico y el control de focos, definido como drenaje de abscesos y retirada de catéteres nevosos centrales, se retrasaron más de 24 h desde el inicio del shock.

La endocarditis se debe tratar con una formulación lipídica de anfotericina B, con o sin flucitosisina. Las equinocandinas son una alternativa aceptable. Deben sustituirse las válvulas infectadas. En algunos pacientes en los que la sustitución valvular no era aparentemente una opción fue eficaz la supresión con fluconazol de por vida.

La candidiasis diseminada crónica requiere generalmente meses de tratamiento para su curación. La mayoría de los pacientes comienzan con un tratamiento con una formulación lipídica de anfotericina B o una equinocandina y luego se les cambia a fluconazol y se les trata hasta que las lesiones desaparecen en la tomografía computarizada. Este proceso de resolución radiográfica tarda a veces varios meses.

Infecciones invasoras focales

El tratamiento de las infecciones focales depende del sistema orgánico afectado. Quizá las infecciones más sencillas de tratar sean las del aparato urinario. La mayoría de los pacientes con candiduria no están infectados, sino simplemente colonizados; la eliminación de la presión selectiva que imponen los antimicrobianos y los catéteres permanentes elimina la candiduria en muchos de estos pacientes. En los que tienen infección se recomienda fluconazol oral a una dosis de 200 mg/día durante 2 semanas. No debe irrigarse la vejiga con anfotericina B porque elimina solo la colonización vesical, requiere que se inserte una sonda vesical y se asocia a una elevada tasa de recurrencia. Ninguno de los nuevos antimicóticos es útil para el tratamiento de las infecciones urinarias.

Las infecciones osteoarticulares requieren meses de tratamiento; inicialmente puede administrarse una formulación lipídica de anfotericina B o una equinocandina, seguida de un tratamiento a largo plazo con un azol. La peritonitis asociada a la diálisis peritoneal ambulatoria crónica se puede tratar con anfotericina B, fluconazol o una equinocandina, dependiendo de la especie de *Candida* causante de la infección. La administración intraperitoneal de anfotericina B puede ser muy irritante y no debe intentarse. Se debe retirar el catéter de diálisis. La meningitis se debe tratar inicialmente con una formulación lipídica de anfotericina B y flucitosisina; en los pacientes con la enfermedad más crónica puede cambiarse a fluconazol para un tratamiento de mayor duración.

El tratamiento de las infecciones oculares por *Candida* varía con la extensión de la afectación ocular. Las lesiones que se descubren pronto, en la fase de afectación corioidea o retiniana, se podrían tratar de modo eficaz solo con antimicóticos sistémicos (anfotericina B, una equinocandina, fluconazol o voriconazol). Muchos expertos prefieren utilizar un fármaco, como voriconazol o fluconazol, que alcanza concentraciones mayores en el ojo. Las lesiones que se extienden al vítreo requieren un tratamiento más enérgico. Se han obtenido los mejores resultados con vitrectomía de la porción plana; inyección de anfotericina B o voriconazol en el vítreo; y un antimicótico sistémico como fluconazol o voriconazol durante varias semanas. El tratamiento debe individualizarse y se debe aplicar junto a un oftalmólogo experimentado en el tratamiento de esta infección. El tratamiento de la endoftalmitis asociada a un implante de una lente intraocular requiere la retirada del implante, una vitrectomía e inyecciones locales de anfotericina B, así como el tratamiento con fluconazol o voriconazol.

PREVENCIÓN

Se ha demostrado que en ciertas poblaciones en máximo riesgo de micosis invasora los antimicóticos empleados profilácticamente pueden prevenir la infección. Las poblaciones en las que se recomienda la profilaxis incluyen receptores de un trasplante, pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia de inducción, receptores de trasplante hepático de riesgo elevado y receptores de trasplante de páncreas e intestino delgado; en estos grupos son eficaces diversos fármacos. En la población de UCI la profilaxis con fluconazol puede ser eficaz, aunque se recomienda solo en unidades que tengan una incidencia elevada de candidiasis invasora, y solo en los pacientes que tengan el mayor riesgo de infección. En un ensayo controlado con placebo sobre caspofungina como profilaxis antifúngica en adultos ingresados en la UCI durante al menos 3 días, ventilados, que recibían antibióticos, con una vía central y con al menos un factor de riesgo adicional, la caspofungina se demostró segura, y redujo la incidencia de candidiasis invasora como profilaxis, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística. Restringir la profilaxis a las personas con más riesgo de candidiasis es esencial para evitar el uso generalizado de los azoles y la consiguiente selección de especies resistentes. Se conoce una vacuna experimental que parece reducir la candidiasis vulvovaginal sintomática recidivante.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con infecciones mucocutáneas es excelente. El pronóstico de las infecciones focales invasoras depende del órgano afecto y del estado inmunitario del paciente. Por ejemplo, aunque la pielonefritis puede responder bien al tratamiento antimicótico, la endocarditis y la meningitis son más difíciles de tratar y tienen una evolución desfavorable. La candidiasis invasora tiene una mortalidad elevada. El tratamiento temprano con un antimicótico eficaz es muy importante para una evolución favorable.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Kullberg BJ, Vasquez J, Mootsikapun P, et al. Efficacy of anidulafungin in 539 patients with invasive candidiasis: a patient-level pooled analysis of six clinical trials. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:2368-2377.
- A2. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al. Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, *Candida* colonization, and multiple organ failure. The EMPIRICUS randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:1555-1564.
- A3. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vasquez J, et al. MSG-01: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1219-1226.
- A4. Edwards Jr JE, Schwartz MM, Schmidt CS, et al. A fungal immunotherapeutic vaccine (NDV-3A) for treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis—a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2018;66:1928-1936.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

319

ASPERGILOSIS

THOMAS J. WALSH

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La aspergilosis es una enfermedad causada por una o más especies del género *Aspergillus*. La forma del microorganismo que crece en el ambiente aerosoliza estructuras similares a esporas denominadas conidios. Cuando los conidios llegan a los tejidos germinan para formar filamentos invasores denominados hifas.

Organismos patógenos

Las especies que con más frecuencia infectan a los seres humanos son *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flatus*, *Aspergillus terreus* y *A niger*. Las especies habitualmente se identifican en cultivo por los datos microscópicos característicos de las hifas y las estructuras que producen conidios. Cuando algunas especies no se identifican fácilmente, el laboratorio clínico puede describirlas como «especies de *Aspergillus*» o «*Aspergillus* spp.». *A. fumigatus* se puede describir como «complejo de la especie *A. fumigatus*». Algunas especies del complejo de *A. fumigatus* pueden ser particularmente resistentes a los fármacos. *A. terreus* es resistente a la anfotericina B. Los aspergilos dentro de los tejidos aparecen como hifas tabicadas con ramificación dicotómica (con forma de Y). Los géneros *Scedosporium* y *Fusarium* también pueden producir hifas septadas en los tejidos. La presencia de septos y la ramificación dicotómica diferencian al género *Aspergillus* de los Mucorales, que son los microorganismos causales de la mucormicosis (cap. 320).

EPIDEMIOLOGÍA

El género *Aspergillus* está formado por microorganismos ubicuos en el ambiente externo, como el suelo, la materia en descomposición y el aire a temperaturas de hasta 40-50 °C. Los aspergilos se aíslan fácilmente en las casas, particularmente los sótanos, los espacios entre plantas para tuberías o cables, la ropa de cama, los humidificadores, los conductos de ventilación, las plantas en tiestos, el polvo, los condimentos (p. ej., pimienta) y muestras de marihuana. Los aspergilos pueden producir aborto en el ganado vacuno y son patógenos importantes de organismos marinos, insectos y aves domésticas y salvajes. La aflatoxina, que es uno de los carcinógenos más potentes que se conocen, es producida por cepas de *Aspergillus flavus* a temperatura ambiente en el grano almacenado, especias y frutos secos de cáscara. La ingestión con los alimentos de aflatoxina preformada puede producir necrosis hepática o carcinoma hepatocelular (cap. 186) en animales y seres humanos.

El género *Aspergillus* se puede contraer a partir de conidios transportados por el aire en centros de atención médica tanto hospitalarios como ambulatorios. La aspergilosis nosocomial se asocia a renovación de edificios, nueva construcción, aire no filtrado, sistemas de ventilación contaminados y materiales de aislamiento contra el fuego. El agua del hospital, que se puede aerosolizar durante actividades como la ducha, es una posible fuente de aspergilos recién descrita. Como patógenos humanos, los microorganismos del género *Aspergillus* pueden producir enfermedad invasora, infección crónica o síntomas alérgicos.^{1,2} En la tabla 319-1 se presenta una clasificación de la aspergilosis.

La aspergilosis invasora aguda se produce en poblaciones de pacientes inmunodeprimidos, particularmente los que tienen neoplasias malignas hematológicas,³ trasplante de células madre hematopoyéticas (TCPH), anemia aplásica grave, inmunodeficiencias primarias y trasplante de órganos sólidos, especialmente de corazón, pulmón e hígado. Se ha observado que la carencia genética del receptor de reconocimiento de patrones soluble llamado PTX3 (pentaxina 3 larga), inducida por un haplotipo homocigoto (h2/h2) en el gen *PTX3* de células donantes, altera la capacidad antimicótica de los neutrófilos y aumenta el riesgo de aspergilosis invasora en receptores de TCPH. La neutropenia persistente, los corticosteroides y otros inmunodepresores, la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y la enfermedad por citomegalovirus (CMV) son los factores de riesgo clínico que se observan con más frecuencia. La mortalidad de la aspergilosis invasora aguda varía desde valores tan altos como el 100% en la infección del sistema nervioso central (SNC) hasta aproximadamente el 65% en la infección pulmonar en receptores de un TCPH. El reconocimiento temprano de las manifestaciones clínicas, seguido por el inicio de tratamiento antimicótico, puede mejorar el ominoso pronóstico de los pacientes con aspergilosis invasora aguda.

La aspergilosis invasora complica la asistencia hasta del 13% de los pacientes inmunodeprimidos. En EE. UU., durante el período de 2009 a 2013 y aplicando el emparejamiento según las puntuaciones de propensión, la aspergilosis invasora se asoció a un aumento de la mortalidad hospitalaria y de las tasas de reingreso a los 30 días, así como a una estancia y gastos hospitalarios excesivos (el exceso imputable a los gastos ascendió a 600 millones de dólares anuales).⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aspergilosis invasora

Las manifestaciones clínicas clásicas de la *aspergilosis pulmonar invasora* en pacientes inmunodeprimidos son fiebre e infiltrados pulmonares focales, nódulos o densidades cuneiformes similares a infartos.⁵ Puede haber también tos, dolor pleurítico y hemoptisis. Los infiltrados pulmonares focales pueden avanzar hasta una cavidad cuando se recupere la neutropenia. Los infiltrados pulmonares también se pueden manifestar como bronconeumonía en un paciente inmunodeprimido. En todas estas entidades los hallazgos anatomopatológicos pulmonares son los de un infarto hemorrágico producido por la capacidad del microorganismo de invadir las paredes de los vasos sanguíneos (angioinvasión). Estos procesos dan lugar a la formación de un centro necrótico rodeado por un anillo de hemorragia y edema, que se correlaciona con el «signo del halo» que rodea a la densidad nodular. Puede producirse también un derrame pleural, que

TABLA 319-1 CLASIFICACIÓN DE LA ASPERGILOSIS

CATEGORÍA	FORMAS ESPECÍFICAS DE ASPERGILOSIS
Aspergilosis invasora aguda	Aspergilosis pulmonar invasora Empiema Infección traqueobronquial Aspergilosis extrapulmonar Sinusitis aguda Rinitis focal Infarto cerebral, cerebeloso o del tronco encefálico Endoftalmitis Osteomielitis Absceso epidural Aspergilosis cardíaca Miocarditis Endocarditis Pericarditis Aspergilosis del tubo digestivo Infección renal Lesiones cutáneas (nódulos, úlceras) Aspergilosis diseminada
Aspergilosis crónica	Aspergiloma Aspergilosis pulmonar necrosante crónica Aspergilosis pulmonar cavitada crónica Otomicosis por <i>Aspergillus</i>
Formas alérgicas de aspergilosis	Aspergilosis broncopulmonar alérgica Alveolitis alérgica extrínseca Sinusitis alérgica por <i>Aspergillus</i>

representa un empiema por *Aspergillus*. La aspergilosis traqueobronquial en pacientes inmunodeprimidos se manifiesta como enfermedad de las vías respiratorias grandes ulcerada, pseudomembranosa o con aspecto de placa que puede presagiar la invasión del parénquima pulmonar.

La sinusitis aguda por *Aspergillus* se puede producir simultáneamente o independientemente de la aspergilosis pulmonar invasora. Aunque los síntomas pueden incluir fiebre, presión localizada y dolor, pueden estar ausentes en pacientes con inmunodepresión grave. En el estudio con espéculo nasal o en la endoscopia se pueden observar escaras en el tabique nasal y los cornetes. La sinusitis aguda por *Aspergillus* de los senos etmoidales y esfenoidal puede progresar hasta trombosis del seno cavernoso con síntomas relativos a los pares craneales III, IV, V_{1,2} y VI. *A. flavus* tiene una elevada propensión a producir infección sinusal aguda.

El tejido afectado con más frecuencia por la *aspergilosis extrapulmonar y diseminada* es el SNC, en el que son característicos los abscesos y los infartos. Los pacientes con aspergilosis del SNC tienen paresia focal, déficit de los pares craneales y convulsiones. La concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) habitualmente es normal, y los cultivos del LCR son negativos. Otras manifestaciones extrapulmonares son endoftalmítis, infarto de miocardio, enfermedad del tubo digestivo, infarto renal, lesiones cutáneas y síndrome de Budd-Chiari. Las úlceras esofágicas y la trombosis mesentérica pueden producir hemorragia digestiva. El infarto renal puede manifestarse como dolor en el flanco y hematuria.

La endocarditis por *Aspergillus*⁶ habitualmente comienza como una infección aislada en adictos a drogas por vía intravenosa o después de cirugía de una válvula cardíaca. La endocarditis por *Aspergillus* se manifiesta la mayoría de las veces como una embolia arterial grave. Los hemocultivos, que raras veces son positivos, pueden mostrar crecimiento con un retraso de hasta 14-21 días. El diagnóstico es difícil, y a pesar de la sustitución valvular con tratamiento antimicótico la mortalidad es próxima al 100%. La *pericarditis por Aspergillus* puede originarse en lesiones pulmonares contiguas o por la infección transmural desde una lesión endocárdica.

La *aspergilosis localmente invasora* habitualmente se desarrolla en pacientes inmunodeprimidos como úlceras cutáneas, rinitis focal, osteomielitis y artritis séptica.⁷ Las úlceras cutáneas se han asociado al uso de cinta adhesiva y soportes para brazo contaminados. Las infecciones hematógenas en adictos a drogas por vía intravenosa pueden dar lugar a focos de diseminación en encéfalo, pulmón, riñón y hueso. Puede producirse queratitis, endoftalmítis e infección de las heridas y quemaduras como consecuencia de la inoculación traumática en pacientes por lo demás inmunocompetentes.

Aspergilosis pulmonar crónica

El *aspergiloma* se manifiesta en la radiografía de tórax como una bola micótica en una cavidad. La bola micótica está formada por hifas enmarañadas y desechos en una cavidad preformada por una enfermedad pulmonar previa como tuberculosis, histoplasmosis o sarcoidosis fibroquística (fig. 319-1). Los pacientes sintomáticos tienen tos, hemoptisis, disnea, pérdida de peso, astenia, dolor torácico o fiebre. El cultivo de esputo habitualmente es positivo para el género *Aspergillus*, especialmente *A. niger*. La aspergilosis pleural puede aparecer como complicación de la resección quirúrgica de un aspergiloma o puede producirse espontáneamente como una fístula broncopleurales o simultáneamente con una tuberculosis.

Como fase del proceso de reparación del tejido pulmonar infartado en pacientes neutropénicos, pueden formarse uno o más «aspergilomas» aparentes en las lesiones consolidadas durante la recuperación de la neutropenia. Estos aspergilomas aparentes no se producen en cavidades preexistentes y crean un «signo de la semiluna aérea», o signo de Monod, durante su formación.

La *aspergilosis pulmonar necrosante crónica* y la *aspergilosis pulmonar cavitada crónica* se producen en pacientes con neumopatía crónica previa, inmunodepresión crónica,

como la que produce el uso prolongado de corticoesteroides sistémicos, o ambas. La aspergilosis pulmonar necrosante crónica habitualmente produce destrucción inflamatoria lentamente progresiva del tejido pulmonar superpuesta a la neumopatía crónica. Las manifestaciones clínicas de deterioro del funcionamiento pulmonar, tos y disnea en la aspergilosis pulmonar necrosante crónica pueden ser indistinguibles de las de la enfermedad respiratoria crónica primaria concomitante.

La aspergilosis pulmonar cavitada crónica se define como la presencia de múltiples cavidades relacionadas con *Aspergillus*, que pueden o no contener un aspergiloma. Los pacientes con aspergilosis pulmonar cavitada crónica pueden tener déficits genéticos de las defensas inmunitarias innatas. Las cavidades de la aspergilosis pulmonar cavitada crónica, que pueden causar síntomas como tos, hemoptisis y disnea, tienden a confluir y producir pérdida de tejido pulmonar funcional.

La *otomicosis por Aspergillus* es una infección crónica que habitualmente afecta al conducto auditivo externo y produce síntomas como dolor, prurito, hipoacusia y secreción ótica en pacientes con deterioro de la inmunidad mucocutánea, como los que tienen eccema crónico, hipogammaglobulinemia, diabetes mellitus, infección por el VIH y los tratados con corticoesteroides. *Aspergillus* puede afectar al oído medio y extenderse hasta las células mastoideas si se ha perforado la membrana timpánica.

Formas alérgicas de aspergilosis

La *aspergilosis broncopulmonar alérgica*^{8,9} se produce la mayoría de las veces en pacientes con antecedentes de asma crónica o fibrosis quística. La aspergilosis broncopulmonar alérgica, que se produce en personas con sensibilidad genética expuestas a antígenos específicos de *Aspergillus*, se caracteriza por obstrucción episódica de las vías respiratorias, fiebre, eosinofilia, positividad de los cultivos de esputo, formación de tapones de moco que contienen hifas, presencia de hebras marrones visibles macroscópicamente en el esputo (hifas), infiltrados transitorios y marcas paralelas «en raíles de tranvía» o anulares en las radiografías de tórax, bronquiectasias proximales, contracción de los lóbulos superiores y elevación de la concentración de inmunoglobulina G y E (IgG e IgE) total. Puede haber eosinofilia en sangre, esputo y tejido pulmonar. Los tapones de moco contribuyen a la aparición de infiltrados pulmonares, atelectasia e inflamación peribronquial. Las marcas paralelas o anulares están producidas por los bronquios ectásicos y engrosados, mientras que los cambios de los lóbulos superiores se deben a fibrosis apical progresiva. Los infiltrados pulmonares de la aspergilosis broncopulmonar alérgica pueden ser no segmentarios y transitorios asociados a la eosinofilia y el asma; de forma alternativa, pueden ser segmentarios y asociarse a obstrucción bronquial por tapones de moco, en cuyo caso están ausentes el asma y la eosinofilia.

La *alveolitis alérgica extrínseca* es una forma alérgica poco habitual de neumopatía por *Aspergillus* que se ha asociado la mayoría de las veces a *Aspergillus clavatus* en trabajadores de la malta. Se produce una neumonitis por hipersensibilidad con disnea y fiebre aproximadamente 4 h después de la exposición. En el momento de los síntomas puede haber infiltrados intersticiales reticulonodulares difusos. Los pacientes tienen precipitinas de tipo IgG y reacciones inmunitarias de mecanismo celular frente a antígenos de *Aspergillus*. Hay granulomas en el tejido pulmonar. Al contrario de lo que sucede en la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la eosinofilia no es una característica de la alveolitis alérgica extrínseca por *Aspergillus*.

La sinusitis alérgica por *Aspergillus* es una forma no invasora de enfermedad sinusal que habitualmente se produce en pacientes con asma, pólipos nasales, opacificación sinusal y eosinofilia. La aspiración de los senos permite obtener un material mucinoso que contiene eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden (cristales romboidales de lisofosfolipasa derivados de eosinófilos) y elementos de las hifas. En algunos pacientes pueden coexistir la sinusitis alérgica por *Aspergillus* y la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Las formas avanzadas de sinusitis alérgica por *Aspergillus* se pueden acompañar de proptosis y neuropatía óptica, por lo que es necesaria una intervención quirúrgica rápida.

DIAGNÓSTICO

Aspergilosis invasora

El diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasora y de aspergilosis diseminada es difícil. Ninguna de las manifestaciones clínicas ya mencionadas es diagnóstica de la aspergilosis invasora. Los avances en tomografía computarizada (TC) han mostrado datos característicos de nódulos, signos del halo, infiltrados cuneiformes y signos de la semiluna aérea en pacientes inmunodeprimidos con aspergilosis pulmonar invasora (fig. 319-2).¹⁰ Por ejemplo, las consolidaciones con forma de infarto y el engrosamiento de la pared de los bronquiolos se dan más en la aspergilosis pulmonar invasora, mientras que las consolidaciones en forma de masa y los nódulos centrolobulillares (< 10 mm, agrupados) son más habituales en la tuberculosis.¹¹ Sin embargo, las infecciones producidas por los géneros *Fusarium* y *Scedosporium*, Mucorales y *Pseudomonas aeruginosa* pueden ser radiológicamente indistinguibles de la aspergilosis pulmonar invasora. La confirmación microbiológica, cuando sea posible, es importante para diferenciar la aspergilosis de las infecciones por otros hongos filamentosos. El lavado broncoalveolar (LBA), la aspiración percutánea con aguja, la biopsia mediante toracoscopia asistida por vídeo y, cuando sea necesario, la biopsia pulmonar abierta son métodos estándar para realizar el diagnóstico microbiológico de aspergilosis invasora. En las muestras obtenidas con estas

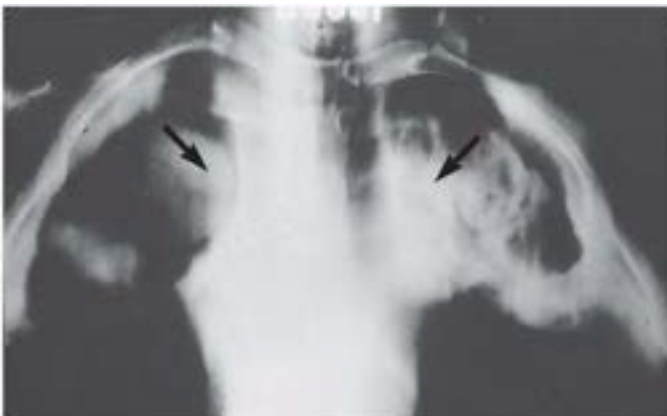


FIGURA 319-1. Tomografía de aspergilomas pulmonares (flechas).

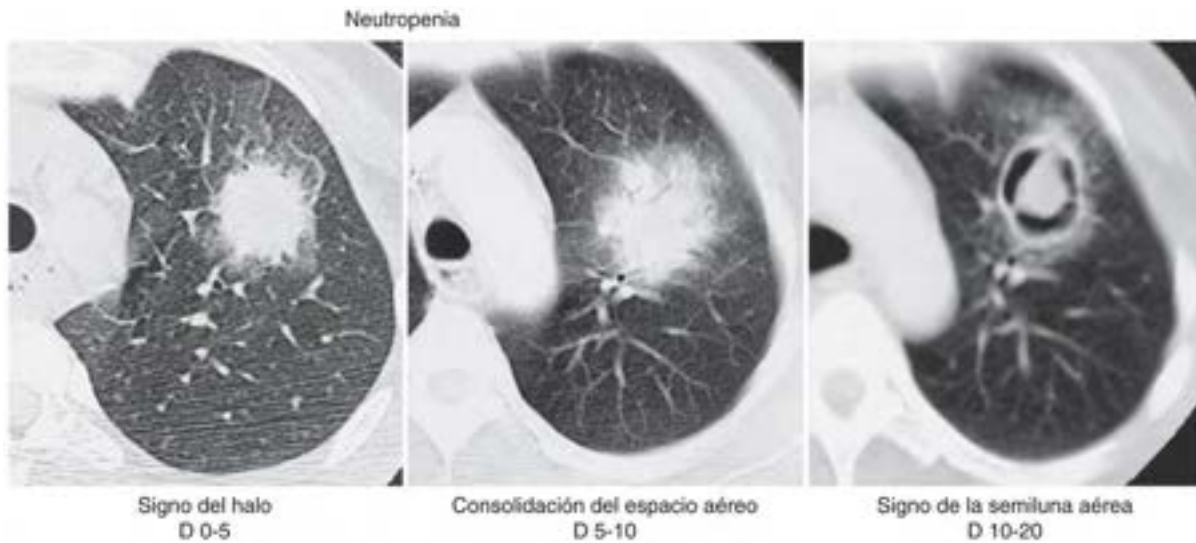


FIGURA 319-2. Evolución radiográfica de la aspergilosis invasora en un paciente inmunodeprimido. D, días después de la detección de la lesión.

técnicas se pueden ver hifas tabicadas con ramificación dicotómica mediante microscopía directa, o se puede detectar crecimiento del género *Aspergillus* en cultivo. Todas estas técnicas tienen resultados falsamente negativos, además de complicaciones. Por el contrario, la detección de *Aspergillus* mediante el estudio directo o el cultivo en un huésped inmunodeprimido con nódulos pulmonares o infiltrados bien circunscritos se asocia a una probabilidad elevada del diagnóstico de aspergilosis invasora.

El galactomanano, que es un heteropolisacárido de la pared celular de *Aspergillus*, es un biomarcador útil que se libera hacia la circulación y los espacios alveolares durante la aspergilosis pulmonar invasora. La detección de galactomanano mediante enzimoanálisis (EIA) en el suero o el LBA por encima de determinados valores liminares es un dato microbiológico sólido de aspergilosis invasora en pacientes inmunodeprimidos con manifestaciones clínicas características. Sin embargo, se han descrito resultados falsamente positivos en pacientes en los que se utilizó el método Plasma-Lyte para el análisis del LBA, y en otras micosis invasoras profundas como blastomicosis e histoplasmosis. El galactomanano sérico puede ser falsamente negativo en pacientes que reciben profilaxis antimicótica o tratamiento empírico.

El (1→3)-β-D-glucano es otro polisacárido de la pared celular de *Aspergillus* que se detecta en el suero durante la enfermedad invasora. La sensibilidad del análisis espectrofotométrico de *Limulus* para la detección de (1→3)-β-D-glucano en pacientes con aspergilosis invasora parece ser comparable a la del EIA del galactomanano. Sin embargo, como el (1→3)-β-D-glucano también está presente en la pared celular de otros hongos importantes en medicina, como el género *Candida*, la especificidad del (1→3)-β-D-glucano para la detección del género *Aspergillus* es menor que la del galactomanano.

La exactitud de los procedimientos de diagnóstico molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa, para el diagnóstico de la aspergilosis invasora se asemeja en este momento a la de las pruebas de EIA y de β-D-glucano.^{12,13}

En último término, el uso combinado de mejores técnicas de imagen diagnóstica, microscopía, metodología de cultivo, biomarcadores de la pared celular y posiblemente PCR, junto a una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas, mejorará el diagnóstico de la aspergilosis invasora y puede llevar al inicio temprano del tratamiento. Por ejemplo, la combinación del análisis de galactomanano y la PCR permite diagnosticar antes la aspergilosis y reducir la incidencia de enfermedad invasora entre pacientes hematológicos de alto riesgo. Cada vez más datos respaldan la monitorización del galactomanano sérico como marcador de la respuesta terapéutica.¹⁴

La mejor forma de realizar el diagnóstico de la aspergilosis extrapulmonar localmente invasora que produce lesiones mucocutáneas, osteomielitis y artritis séptica es con biopsia, microscopía directa y cultivo. El diagnóstico de queratitis por *Aspergillus* se realiza mediante el cultivo cuidadoso de las lesiones corneales por un oftalmólogo.

Formas alérgicas de aspergilosis

El diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica se basa en la presencia de una combinación de criterios clínicos, biológicos y radiológicos (fig. 319-3). Los criterios de consenso para hacer el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica difieren según la presencia de fibrosis quística. En el caso de los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica sin fibrosis quística (cap. 83), los criterios de aspergilosis broncopulmonar alérgica incluyen asma, reacción cutánea inmediata al antígeno de *A. fumigatus*, concentración sérica de IgE total mayor de 1.000 ng/ml, elevación de la concentración sérica de IgE específica de *A. fumigatus*, anticuerpos séricos precipitantes frente a *A. fumigatus*, bronquiectasias centrales, eosinofilia en sangre periférica e infil-

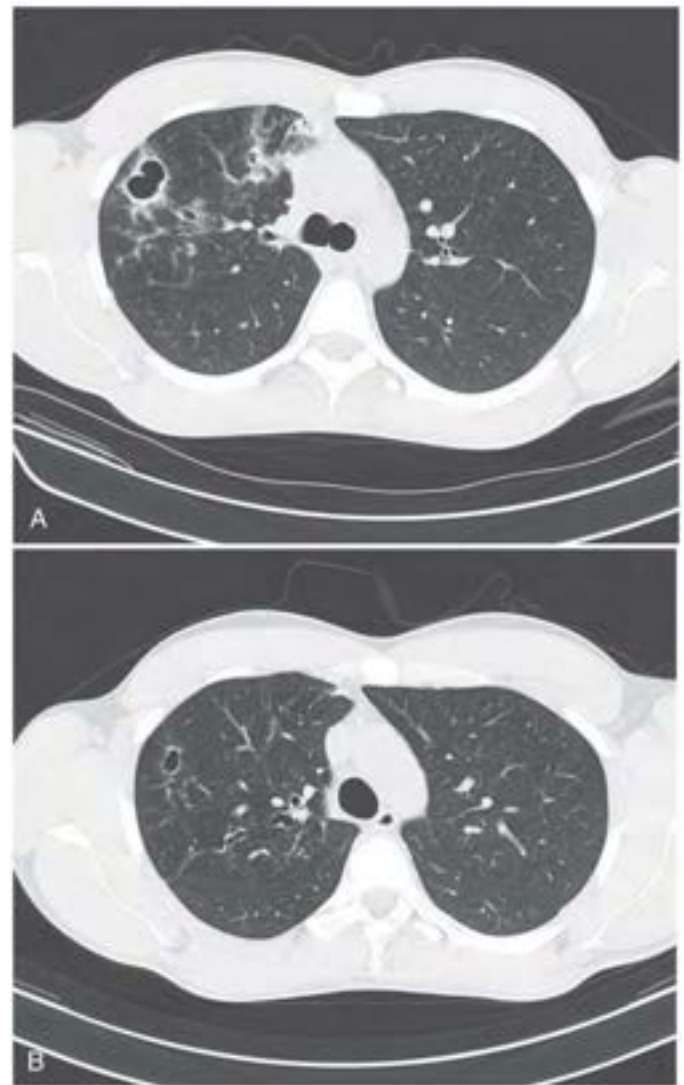


FIGURA 319-3. Aspergilosis broncopulmonar alérgica en un paciente con antecedente prolongado de asma. A. Tomografía computarizada de corte fino que muestra bronquiectasias con cambios quísticos en el lóbulo superior derecho. El paciente presentaba antecedentes de asma, concentraciones pronunciadamente elevadas de inmunoglobulina E y otros hallazgos compatibles con aspergilosis broncopulmonar alérgica. B. El mismo paciente tras ser tratado con corticoesteroides sistémicos, con significativa mejora de las bronquiectasias quísticas. (Por cortesía de Anne E. O'Donnell, MD.)

trados pulmonares característicos. Se considera que estas dos últimas características (eosinofilia e infiltrados pulmonares) no son esenciales porque pueden estar presentes sólo durante la fase aguda de la aspergilosis broncopulmonar alérgica.

En pacientes con fibrosis quística es difícil la distinción entre aspergilosis broncopulmonar alérgica y un episodio de deterioro clínico con colonización por el género *Aspergillus*. Los criterios actuales de la Cystic Fibrosis Foundation ayudan a definir la aspergilosis broncopulmonar alérgica en esa situación: deterioro clínico (tos, sibilancias, aumento de la expectoración, intolerancia al esfuerzo y disminución del funcionamiento pulmonar), hipersensibilidad inmediata a *A. fumigatus* (prueba cutánea positiva o respuesta de IgE), concentración sérica de IgE total mayor de 1.000 ng/ml, anticuerpos precipitantes frente a *A. fumigatus* y radiografía anormal de tórax (bronquiectasia central, tapones de moco o cambios no explicados en comparación con una radiografía de tórax previa).

Una respuesta bifásica en la prueba cutánea puede facilitar el diagnóstico. Una prueba de escarificación con antígenos de *Aspergillus* produce un habón y una reacción de enrojecimiento inmediatos que están mediados por la IgE y son bloqueados por los antihistamínicos, pero no por los glucocorticoides. Una prueba intracutánea con antígenos produce una reacción más tardía (6-8 h) mediada por IgG y por complemento y que se bloquea con corticosteroides.

El antecedente de exposición laboral es fundamental para el diagnóstico de *alveolitis alérgica extrínseca*. Una historia típica de episodios recurrentes que se producen en las 24 h siguientes a la inhalación de antígenos de conidios en un entorno agrícola, junto a una prueba de escarificación negativa, una prueba intradérmica positiva y granulomas con inmunoglobulinas y complemento en los tejidos es compatible con un diagnóstico de *alveolitis alérgica extrínseca* por *Aspergillus*.

La sinusitis recurrente en un paciente con asma, pólipos nasales, eosinofilia, opacificación de los senos y un aspirado del seno que permite obtener un material mucinoso que contiene eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden y elementos de hifas establece el diagnóstico de sinusitis alérgica por *Aspergillus*.

TRATAMIENTO

Tto

Aspergilosis invasora

La base del tratamiento de la aspergilosis invasora es 1) tratamiento médico con antimicóticos (tabla 319-2); 2) reversión de la inmunodepresión, y, cuando proceda, 3) resección quirúrgica de las lesiones infectadas.^{15,16} Las dosis de los antimicóticos se presentan en la tabla 319-2. Se recomienda el voriconazol en la mayoría de los pacientes para el tratamiento primario de la aspergilosis invasora, incluyendo la infección pulmonar, diseminada y extrapulmonar aislada. Esta recomendación se basa en un estudio aleatorizado y controlado en el que se encontró que el voriconazol era superior al desoxicolato de anfotericina B (D-AnB) como tratamiento primario de la aspergilosis invasora. Sin embargo, no todos los pacientes son candidatos a recibir voriconazol, como los que tienen grandes elevaciones de las transaminasas hepáticas, insuficiencia hepática y un antecedente de intolerancia al voriconazol. Esos pacientes pueden recibir isavuconazol, que posee la misma eficacia, menos efectos adversos relacionados con la medicación y una farmacocinética más previsible; posiblemente se convertirá en el tratamiento de elección. Otra opción es la anfotericina B liposómica (AnB-L) como tratamiento principal. Esta recomendación se basa en un ensayo aleatorizado que constató una eficacia comparable, del orden del 70%, en dosis de 3 y 10 mg/kg/día de AnB-L, en pacientes que presentaban predominantemente neoplasias malignas hematológicas. La AnB-L o el isavuconazol están indicados también como tratamiento primario de los pacientes en los que se sospecha o se ha documentado mucormicosis asociada. La aparición reciente de resistencia al voriconazol podría amenazar la validez futura de este grupo de antimicóticos.¹⁷

El tratamiento antimicótico de segunda línea o de rescate está indicado en pacientes que no toleran el tratamiento primario o cuya infección no responde al mismo. Entre los antimicóticos utilizados en esta situación están una formulación lipídica de anfotericina B, posaconazol, itraconazol o una equinocandina (la caspofungina es el único fármaco autorizado para esta indicación). En los pacientes que ya reciben voriconazol se puede realizar un cambio de clase a una formulación lipídica o utilizar otro azol. Estas decisiones son complicadas y está justificada la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas, teniendo en cuenta la farmacocinética y factores del huésped.

El tratamiento antimicótico de la aspergilosis invasora debe mantenerse hasta que las lesiones remitan, los cultivos y los biomarcadores sean negativos, y los factores predisponentes reversibles hayan desaparecido. La reinstauración del tratamiento en los pacientes que habían respondido previamente a él debe considerarse cuando reaparece la inmunodepresión o si la neutropenia recidiva.

La reversión de la inmunodepresión es un factor fundamental para el éxito del tratamiento de la aspergilosis invasora. La recuperación de la neutropenia y la disminución de la dosis diaria o la interrupción de los corticosteroides, cuando sea posible, son dos de las formas más importantes para mejorar la respuesta del huésped. Dependiendo del protocolo utilizado, las transfusiones de granulocitos pueden estabilizar las lesiones por *Aspergillus* hasta la recuperación de la neutropenia. El factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) pueden acelerar la recuperación de la neutropenia. Aún se debe definir mejor la

TABLA 319-2 TRATAMIENTO ANTIMICÓTICO DE LA ASPERGILOSIS INVASORA*

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ADULTOS[†]

Fármaco de elección:

Voriconazol	Tratamiento i.v.: 6 mg/kg cada 12 h en dos dosis, después 4 mg/kg cada 12 h
	Tratamiento oral: 300 mg o 4 mg/kg dos veces al día

Alternativa (v. condiciones en el texto):

Anfotericina B liposómica	3-5 mg/kg i.v. al día
Isavuconazol	Terapia i.v. u oral: 372 mg (profármaco isavuconazonio) cada 8 h hasta completar 6 dosis, luego 372 mg cada 24 h

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA O DE RESCATE EN ADULTOS[‡]

Complejo lipídico de anfotericina B	5 mg/kg i.v. al día
o	
Caspofungina	70 mg i.v. al día la primera dosis, después 50 mg i.v. al día
o	
Posaconazol	200 mg p.o. (suspensión) cuatro veces al día o 400 mg p.o. dos veces al día
	300 mg p.o. (comprimido de liberación retardada) o i.v. dos veces al día el día 1, luego 300 mg p.o. o i.v. diarios
o	
Itraconazol	400 mg p.o. (cápsulas) al día (en una o dos tomas) o 2,5 mg/kg p.o. (solución) dos veces al día

*Consulte en la ficha técnica la modificación de la dosis de los antimicóticos en pacientes con hepatopatía o insuficiencia renal.

†La duración del tratamiento antimicótico depende de la respuesta al tratamiento de las lesiones documentadas, la extensión de la enfermedad, la inmunocompetencia del huésped y tipo de aspergilosis (p. ej., invasora aguda, crónica o alérgica). Las directrices de la Infectious Diseases Society of America recomiendan al menos de 6 a 12 semanas en aspergilosis pulmonar invasora. Los pacientes inmunodeprimidos deben continuar el tratamiento durante el período de inmunodepresión y hasta la resolución de las lesiones. En pacientes con aspergilosis invasora diagnosticada previamente se debe mantener o reiniciar el tratamiento antimicótico en los períodos posteriores de inmunodepresión (p. ej., quimioterapia, trasplante de células madre, enfermedad de enfermedad del injerto contra el huésped) para prevenir las recurrencias.

Para más detalles, véase la referencia 16.

utilidad del GM-CSF, el G-CSF y el interferón γ en pacientes inmunodeprimidos no neutropénicos con aspergilosis invasora.¹⁸

El tratamiento quirúrgico de las lesiones infectadas es un componente complementario importante del tratamiento primario de varias formas de aspergilosis invasora: endocarditis, pericarditis, osteomielitis, absceso epidural, infección de catéteres vasculares y dispositivos protésicos, e infecciones de piel y tejidos blandos. El tratamiento quirúrgico también es importante en varias enfermedades asociadas a aspergilosis pulmonar invasora: hemoptisis recurrente por una lesión cavitada única, invasión de una lesión pulmonar hacia la pared torácica, y lesiones pulmonares contiguas a grandes vasos o al pericardio. El empiema por *Aspergillus* precisa drenaje cerrado con un tubo de tórax y posiblemente desbridamiento de la cavidad pleural infectada. El desbridamiento de la aspergilosis sinusal, particularmente cuando están infectados los senos etmoidales y frontales, puede prevenir la extensión hacia la órbita o hacia el seno cavernoso. La resección quirúrgica de algunas lesiones del SNC puede estar indicada para hacer el diagnóstico, reducir el aumento de la presión intracraneal y/o proteger centros neurales fundamentales. La localización de las lesiones del SNC y el riesgo de secuelas neurológicas después de la resección son factores clave a tener en cuenta en el tratamiento neuroquirúrgico de la aspergilosis.

Las infusiones locales de antimicóticos, particularmente el tratamiento intravítreo de la endoftalmítis, aportan concentraciones elevadas en compartimentos a los que puede que no llegue el tratamiento sistémico. La irrigación tópica con voriconazol, anfotericina B o, si está disponible, natamicina, es un complemento importante en el tratamiento de la queratitis por *Aspergillus*.

Aspergilosis crónica

El tratamiento médico es poco útil en el aspergiloma; sin embargo, algunos pacientes pueden beneficiarse del uso prolongado de un antifúngico triazólico. Se debe sopesar el compromiso de recibir un antifúngico triazólico durante toda la vida con la evolución natural de resolución espontánea de los aspergilomas de aproximadamente el 10%. Por el contrario, el tratamiento médico con itraconazol o voriconazol es el tratamiento estándar de la aspergilosis pulmonar cavitada crónica. Los pacientes con aspergilosis pulmonar cavitada crónica habitualmente tienen mejoría de los síntomas y estabilización o mejoría de los cambios radiológicos. Los pacientes con aspergilosis pulmonar necrosante crónica también reciben un antifúngico triazólico; sin embargo, la evaluación de la respuesta es más difícil debido a la neumopatía crónica subyacente. La utilidad de la resección quirúrgica en pacientes con un aspergiloma solitario o con aspergilosis pulmonar cavitada crónica es escasa debido a la aparición de fis-

tula broncopulmonar, infección por *Aspergillus* del espacio pleural y posiblemente empeoramiento adicional de un funcionamiento pulmonar ya deteriorado. Sin embargo, la resección quirúrgica puede tener una importancia mayor en el tratamiento de pacientes con hemoptisis recurrente y grave, en los que los beneficios de extirpar la cavidad suelen compensar los riesgos conocidos. La embolización de las arterias bronquiales y la instilación intracavitaria directa de antimicóticos por vía transtorácica en el aspergiloma tienen efectos beneficiosos tan solo transitorios, aunque se asocian a un riesgo elevado.

Las soluciones de ácido bórico o ácido acético para irrigación tópica o una crema de un antifúngico azólico pueden ser eficaces en el tratamiento de la otomicosis por *Aspergillus*. En los casos refractarios, o en caso de perforación de la membrana timpánica, puede ser necesario el tratamiento con voriconazol, posaconazol o itraconazol.

Formas alérgicas de aspergilosis

La aspergilosis broncopulmonar alérgica se trata con una combinación de corticoesteroides e itraconazol. Esta recomendación se basa en dos ensayos aleatorizados, controlados con placebo en doble ciego, sobre tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Estos estudios constataron que el itraconazol (200 mg dos veces al día por vía oral durante 16 semanas) indujo una significativa mejora de la enfermedad, manifestada por mayor tolerancia al ejercicio, mejor función pulmonar, y reducción de la dosis de corticoesteroides y de los parámetros inflamatorios, eosinófilos y la concentración de IgE. En un ensayo aleatorizado para tratar la aspergilosis broncopulmonar alérgica en fase aguda (que complica el asma) con itraconazol oral o prednisolona durante 4 meses, se comprobó que la prednisolona inducía la respuesta con más eficacia. Sin embargo, el itraconazol también se mostró eficaz en un número considerable de casos y comportó menos efectos secundarios que la prednisolona. Aunque el tratamiento con corticoesteroides es el pilar del tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la administración crónica de corticoesteroides produce inmunodepresión grave y alteraciones metabólicas multisistémicas. La adición de itraconazol reduce el número de microorganismos, atenúa el estímulo antigénico para la inflamación bronquial destructiva y ofrece un efecto ahorrador de corticoesteroides. El uso intermitente de corticoesteroides o el aumento importante de la dosis en pacientes que reciben tratamiento crónico puede producir resolución rápida de los episodios sintomáticos graves o del deterioro del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM₁). En este momento no hay evidencia acerca de la eficacia y la seguridad del tratamiento anti-IgE (omalizumab) en pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica y fibrosis quística.

La alveolitis alérgica extrínseca se trata mejor retirando a los pacientes del entorno alérgico. Para esta intervención es fundamental una historia precisa del entorno laboral y doméstico.

La sinusitis alérgica por *Aspergillus* se trata con drenaje endoscópico para aliviar la obstrucción por el moco tenaz. El itraconazol, los corticoesteroides nasales y los corticoesteroides sistémicos, solos o combinados, pueden ser útiles en algunos pacientes con sinusitis alérgica por *Aspergillus*. Se debe tener precaución con el uso crónico de corticoesteroides sistémicos o nasales. El itraconazol puede tener un efecto ahorrador de corticoesteroides.

Tratamiento antimicótico combinado

Se están estudiando combinaciones de polienos, triazoles y equinocandinas. La agregación de estudios bien desarrollados, *in vitro*, *in vivo* y de observación clínica, avala la interacción aditiva o sinérgica de triazoles y equinocandinas en el tratamiento primario de la aspergilosis pulmonar invasora. En un ensayo diseñado para analizar el tratamiento combinado de la aspergilosis invasora, pacientes con neoplasias malignas hematológicas y/o TCPH fueron aleatorizados a recibir tratamiento inicial con combinación de voriconazol y anidulafungina o monoterapia con voriconazol. El tratamiento de combinación se asoció a menor mortalidad por cualquier causa a las 6 semanas, en comparación con la monoterapia con voriconazol, aunque la diferencia no alcanzó superioridad estadística. En pacientes con probable aspergilosis invasora, el tratamiento de combinación se vinculó a significativa mejora de la supervivencia.

PREVENCIÓN

Pueden utilizarse varias estrategias para la prevención de la aspergilosis invasora en pacientes inmunodeprimidos: profilaxis primaria, tratamiento empírico y profilaxis secundaria. Se utiliza posaconazol para la profilaxis de la aspergilosis invasora en pacientes con neoplasias malignas hematológicas y receptores de un TCPH. Esta recomendación en neoplasias malignas hematológicas se basa en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes sometidos a quimioterapia por leucemia mielógena aguda o mielodisplasia. El posaconazol previno las infecciones micóticas invasoras más eficazmente que el fluconazol o el itraconazol y mejoró la supervivencia global. No obstante, el posaconazol indujo más episodios adversos. El voriconazol también se aplicó con esta finalidad, aunque con resultados menos claros. Un ensayo aleatorizado doble ciego multicéntrico, que comparó el fluconazol y el voriconazol en receptores de TCPH como prevención de micosis, no observó tendencias significativas de reducción de las infecciones por *Aspergillus* con el voriconazol. El estudio también determinó que, en un contexto de control intensivo y tratamiento antimicótico empírico estructurado, la supervivencia sin

micosis a los 6 meses no registró diferencias en los receptores de TCPH alogénico a los que se administró profilaxis con fluconazol o voriconazol. El tratamiento antimicótico empírico aporta abordaje precoz a pacientes inmunodeprimidos con fiebre persistente y profilaxis sistémica a huéspedes de riesgo elevado, con o sin infiltrados pulmonares. Para esta estrategia se han utilizado L-AmB, anfotericina en aerosol, caspofungina y voriconazol. La profilaxis secundaria de la aspergilosis invasora con voriconazol se usa en pacientes con antecedentes de aspergilosis en los que esté programado un ciclo posterior de inmunodepresión que aumente el riesgo de recidiva.

La reducción de la exposición a los conidios transportados por el aire, como con filtración de alta eficiencia de partículas en el aire (HEPA), evitar las actividades que aumentan los aerosoles de conidios (mantenimiento de habitaciones, exposición al polvo y materiales contaminados [p. ej., plantas en macetas]) y disponer de sistemas para la distribución de agua limpia, pueden reducir el contagio de *Aspergillus* a pacientes inmunodeprimidos o neutropénicos.

En los pacientes con las formas alérgicas de la aspergilosis el uso de corticoesteroides e itraconazol, solos o combinados, puede prevenir las agudizaciones debilitantes. La toxicidad de la administración crónica de prednisona justifica las estrategias de administración intermitente de cortisona o el uso de itraconazol como ahorrador de corticoesteroides.

PRONÓSTICO

La aspergilosis invasora no tratada se asocia a una morbilidad grave y a una mortalidad elevada en pacientes inmunodeprimidos. El pronóstico mejora por el inicio temprano del tratamiento antimicótico, la reversión de la inmunodepresión y el éxito en el tratamiento de la enfermedad primaria subyacente. En los pacientes con aspergilosis crónica, el tratamiento de apoyo especializado y multidisciplinar puede mejorar la evolución y la calidad de vida.



Bibliografía de grado A

1. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60:405-414.
2. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387:760-769.
3. Agarwal R, Dhooria S, Singh Sehgal I, et al. A randomized trial of itraconazole vs prednisolone in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Chest*. 2018;153:656-664.
4. Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3. CD010288.
5. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:81-89.
6. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double blind trial of fluconazole vs. voriconazole for the prevention of invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116:5111-5118.
7. Xia D, Sun WK, Tan MM, et al. Aerosolized amphotericin B as prophylaxis for invasive pulmonary aspergillosis: a meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2015;30:78-84.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

MUCORMICOSIS

DIMITRIOS P. KONTIOYIANNIS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Mucormicosis es el término unificador utilizado para describir las infecciones producidas por hongos pertenecientes al orden Mucorales. Cigomicosis, un término alternativo utilizado para describir estas infecciones potencialmente mortales, es actualmente menos exacto por una reclasificación taxonómica reciente (usando métodos moleculares) que abolió *Zygomycetes* como clase (y situó el orden Mucorales en el subfilo Mucormycotina).¹ Los microorganismos del orden Mucorales habitualmente producen infecciones angioinvasoras agresivas, de inicio agudo y a menudo mortales, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los hongos Mucorales están distribuidos por todo el mundo y se encuentran en sustratos orgánicos en descomposición. Se desconoce la incidencia verdadera de la mucormicosis, y probablemente esté subestimada debido a las dificultades del diagnóstico *ante mortem*. La frecuencia relativa de las familias del orden Mucorales causantes de infección difiere según las fuentes. En una revisión de más de 900 casos, los géneros y especies más comunes causantes de infección confirmada microbiológicamente eran *Rhizopus* (47%), *Mucor* (18%), *Cunninghamella bertholletiae* (7%), *Apophysomyces elegans* (5%), *Absidia* (5%), *Saksenaea* (5%) y *Rhizomucor pusillus* (4%). Algunos Mucorales que producen infección tienen distribuciones geográficas y asociaciones a huéspedes específicas. Los hongos termófilos *Saksenaea vasiformis* y *A. elegans* presentan distribuciones geográficas concretas, como se ha demostrado en heridos en combate en Afganistán, que desarrollaron infecciones de tejidos blandos necrosantes. Además, desastres naturales importantes se han asociado a infecciones de progresión rápida por especies aisladas con poca frecuencia, como *Apophysomyces elegans* en víctimas del tornado de Joplin, en EE. UU., en 2011.

Entre los factores de riesgo clásicos de la mucormicosis están las neoplasias malignas hematológicas, el trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos,² la diabetes mellitus mal controlada, la acidemia crónica, la prematuridad, la debilidad profunda y crónica, los traumatismos, las quemaduras y muy raramente la adicción a drogas por vía intravenosa.³ Pueden producirse infecciones cutáneas nosocomiales en las heridas quirúrgicas y en los puntos de inserción de catéteres intravenosos. Finalmente, se ha observado cada vez más mucormicosis incidente en pacientes con leucemia y en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas a los que se administran fármacos activos contra *Aspergillus* como voriconazol (que no tiene actividad frente a Mucorales). Ha habido debate sobre esta asociación.

BIOPATOLOGÍA

Los Mucorales son hongos saprófitos de crecimiento rápido. El crecimiento angioinvasor produce infarto y necrosis del tejido circundante, y es el dato fundamental de la mucormicosis. Los principales mecanismos de transmisión son inhalación, ingestión e inoculación cutánea, siendo la más frecuente la inhalación de esporas desde fuentes ambientales. Se produce transmisión cutánea o percutánea por la rotura traumática de las barreras cutáneas, y es el mecanismo de transmisión más importante en huéspedes inmunocompetentes. El contagio digestivo, aunque menos frecuente, se ha producido en pacientes con ingestión reiterada de esporas en condiciones de desnutrición grave, sustancias no nutritivas (pica), productos de fitoterapia/homeopatía contaminados o comprimidos de alopurinol.

La inmunidad del huésped en las personas sanas impide la germinación de las esporas micóticas salvo que el inóculo sea intenso.^{4,5} Para que se produzca una infección invasora las esporas deben superar las respuestas inmunitarias innata y adaptativa para germinar y transformarse en hifas. Los defectos de la actividad fagocítica producidos por un número insuficiente (es decir, neutropenia) o por defectos funcionales debidos a glucocorticoides, hiperglucemia y/o acidosis, permiten la proliferación sin barreras de los hongos debido a la ausencia de respuestas coordinadas y eficaces del huésped.⁶ En pacientes inmunodeprimidos la mucormicosis a menudo se disemina, con elevadas tasas de mortalidad.

El hierro libre es un componente esencial de la patogenia de la mucormicosis, como indica la predisposición a esta infección de los pacientes que tienen sobrecarga de hierro. Estos pacientes a menudo reciben tratamiento con quelantes del hierro. Tanto la sobrecarga de hierro como el uso de deferoxamina para la quelación del hierro constituyen factores de riesgo para la mucormicosis angioinvasora. *Rhizopus oryzae* puede utilizar la deferoxamina como xenodóforo para formar un complejo de ferrioxamina y obtener más hierro para su uso. Los nuevos quelantes del hierro (p. ej., deferasirox) no se asocian a aumento del riesgo de mucormicosis; por el contrario, en modelos preclínicos se ha demostrado que el deferasirox tiene efectos antimicóticos directos sobre los Mucorales porque fija hierro e impide que esté disponible para el hongo.

Históricamente la diabetes mellitus (de los tipos 1 y 2) mal controlada ha sido un importante factor predisponente descrito en el 36-88% de todos los casos de mucormicosis. En particular, los pacientes diabéticos con cetoacidosis son susceptibles a la mucormicosis. El suero humano normal no favorece el crecimiento de *R. oryzae*, mientras que el suero de pacientes diabéticos sí lo hace. La acidosis altera la actividad inhibidora normal del suero porque atenúa la capacidad de la transferrina de capturar hierro del hongo. Además, en pacientes diabéticos con cetoacidosis se produce disfunción cuantitativa y cualitativa de los neutrófilos y las células fagocíticas, que puede ser importante en la patogenia de la mucormicosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la mucormicosis depende de la situación inmunitaria y médica previa del paciente.⁷ Por tanto, la mucormicosis pulmonar es más frecuente en pacientes neutropénicos o tratados con corticoesteroides (p. ej., receptores de un trasplante de células madre hematopoyéticas o de un órgano sólido). Por el contrario, la mucormicosis rinoorbitaria o rinocerebral es presentación característica en pacientes con cetoacidosis diabética. Finalmente, la mucormicosis cutánea en pacientes

tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos se ve habitualmente después de traumatismos locales o quemaduras que inducen pérdida de la integridad cutánea y/o de lesiones del tejido subcutáneo. Los síndromes infecciosos asociados a Mucorales se agrupan según las presentaciones clínicas en una de las seis categorías siguientes: 1) rinocerebral; 2) pulmonar; 3) cutánea; 4) gastrointestinal; 5) diseminada, y 6) manifestaciones poco habituales.

Mucormicosis rinocerebral

La mucormicosis rinocerebral describe una infección que se origina en los senos paranasales después de la inhalación de esporas de Mucorales y que se extiende hasta la órbita (sinoorbitaria) o el encéfalo (rinocerebral), particularmente en pacientes con cetoacidosis diabética o con neutropenia profunda.⁸ La mucormicosis rinocerebral es la manifestación más habitual. Los síntomas y signos tempranos de la invasión sinusal pueden ser indistinguibles de las causas habituales de sinusitis. Los síntomas habituales son dolor sinusal, congestión, cefalea, dolor oral, síntomas óticos e hiposmia o anosmia. Los tejidos afectados están enrojecidos y posteriormente violáceos y por último negros, debido a trombosis y necrosis hística. Las escaras necróticas de la cavidad nasal y los cornetes, las lesiones faciales y las lesiones exofíticas o necróticas en el paladar duro son signos de infección extensa y rápidamente progresiva. Una escara negra y dolorosa en el paladar o en la mucosa nasal es un diagnóstico clásico, pero un signo tardío. La ausencia de este hallazgo no descarta una infección rinocerebral porque se producen lesiones necróticas nasales o palatales en solo el 50% de los pacientes en los 3 días siguientes al inicio de la infección. La extensión hacia la región periorbitaria no es infrecuente en la evaluación inicial. Entre los síntomas y signos de la afectación periorbitaria y orbitaria están la tumefacción periorbitaria, la celulitis preseptal y/u orbitaria, la proptosis, la quemosis, la visión borrosa o la oftalmoplejía externa rápidamente progresiva, la diplopía, la gangrena palpebral, el desprendimiento de retina y la endoftalmítis. Además, los pacientes con enfermedad rinoorbitaria o rinocerebral extensa pueden tener parálisis del trigémino o de otros pares craneales, lo cual es compatible con los hallazgos histológicos frecuentes de invasión perineural. La infección puede avanzar rápidamente por los senos cavernosos hasta el sistema nervioso central y producir trombosis del seno cavernoso y de la arteria carótida interna. La secreción nasal hemorrágica puede ser el único signo de que la infección ha invadido los cornetes nasales y ha avanzado hasta el encéfalo. Los pacientes con infección avanzada pueden tener neuropatías craneales y/o alteración del nivel de conciencia; destrucción ósea; trombosis de la arteria retiniana, de la arteria carótida interna, del seno cavernoso o, con menos frecuencia, del seno sagital; necrosis del lóbulo frontal; absceso epidural y subdural; y/o aneurisma de la arteria basilar.

La radiografía simple y los hallazgos del líquido cefalorraquídeo carecen de sensibilidad para el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son más útiles para mostrar la afectación de los tejidos blandos alrededor de las vainas nerviosas y la destrucción ósea. La TC a menudo muestra engrosamiento de la mucosa, niveles hidroaéreos y erosión ósea. El engrosamiento orbitario se detecta más precozmente con RM. La TC y la RM de las órbitas pueden ser irrelevantes en las fases iniciales de la mucormicosis, lo que subraya la importancia de las radiografías seriadas en el control de la progresión de la enfermedad. El engrosamiento de los músculos extraoculares es muchas veces el primer signo de afectación orbitaria y debe llevar al tratamiento antimicótico empírico seguido por la exploración quirúrgica o la biopsia.

El diagnóstico exacto y la intervención médica y quirúrgica rápida son fundamentales debido a la rápida progresión de la infección. Se debe realizar lo antes posible el diagnóstico definitivo de las lesiones necróticas mediante biopsia y evaluación histológica rápida de cortes congelados, porque el tiempo que se tarda en aplicar tratamiento influye directamente en el resultado. En una revisión de 929 casos con mucormicosis documentada la mortalidad fue la siguiente: el 62% en la mucormicosis rinocerebral, el 24% en la afectación sinoorbitaria y el 16% en la enfermedad sinusal aislada. La sinusitis aislada se puede curar con una intervención quirúrgica oportuna y con tratamiento antimicótico sistémico.

Mucormicosis pulmonar

Las manifestaciones clínicas de la mucormicosis pulmonar son indistinguibles de las de la aspergilosis pulmonar invasora (cap. 319).⁹ Los pacientes pueden tener fiebre refractaria a los antibióticos de amplio espectro, tos productiva y disnea progresiva. Con menos frecuencia tienen dolor torácico pleurítico, hemoptisis y derrame pleural. Si los vasos pulmonares principales son invadidos por hifas fúngicas, se puede producir una hemoptisis masiva y potencialmente mortal. La mucormicosis pulmonar puede avanzar y atravesar planos hísticos, con invasión de órganos adyacentes como diafragma, pared torácica y pleura (fig. 320-1). Los datos para distinguir la mucormicosis pulmonar de la aspergilosis pulmonar invasora son presencia de pansinusitis, antecedente de profilaxis con antimicóticos activos frente a *Aspergillus*, pero no frente a Mucorales (p. ej., voriconazol o equinocandina), y posiblemente ausencia continua de antígeno galactomanano de *Aspergillus* detectable en el suero. En algunos casos la mucormicosis pulmonar se puede manifestar como una lesión intrabronquial o traqueal con una evolución menos fulminante, especialmente en diabéticos. La mucormicosis traqueobronquial puede producir obstrucción de las vías respiratorias o erosión de vasos sanguíneos pulmonares grandes y hemoptisis mortal. La fiebre, la tos, la disnea y la hemoptisis son

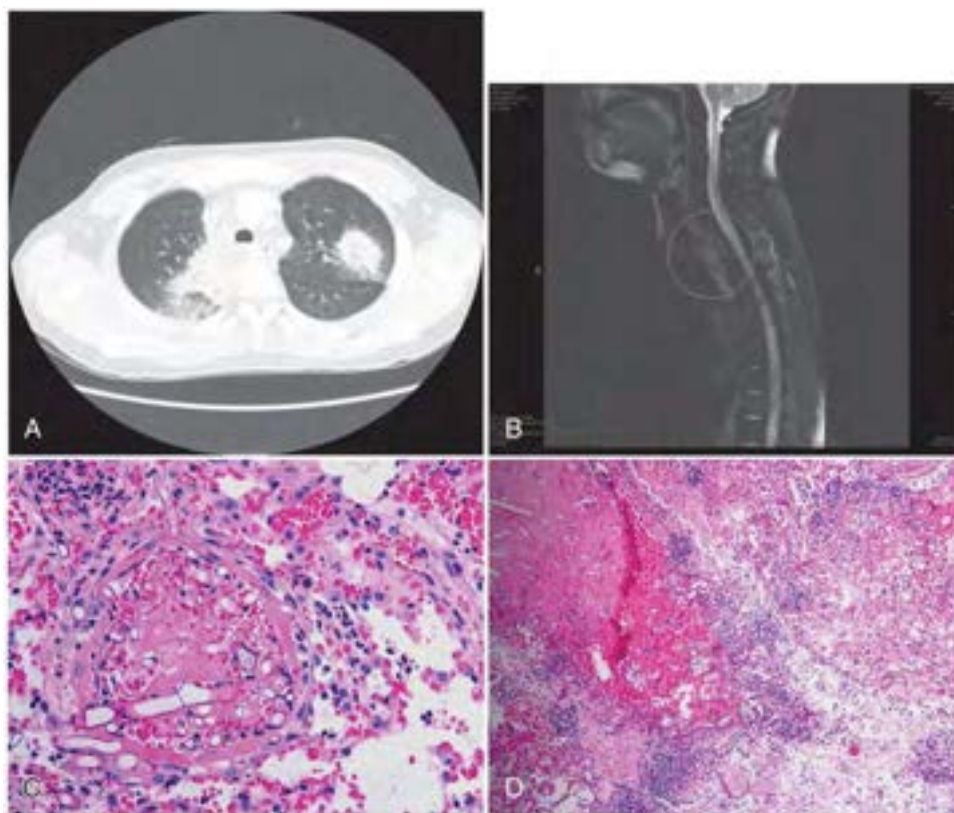


FIGURA 320-1. Mucormicosis pulmonar progresiva extensa en un paciente con leucemia aguda y neutropenia. Se muestra la característica extensión de la infección a través de los planos tisulares hasta la tráquea (lo que produce una fístula) y el mediastino (A) y la columna vertebral adyacente (B). También se muestran las características histopatológicas de necrosis y hemorragia y los Mucorales de forma acintada, de base ancha y paucitabcados (C y D). El cultivo de una muestra de biopsia tisular se mantuvo negativo. El paciente murió 3 semanas después del diagnóstico, a pesar de recibir tratamiento intensivo con dosis elevadas de una formulación lipídica de anfotericina B (ANB) con inmunoterapia complementaria.

los síntomas de presentación más frecuentes.¹⁰ En pacientes más inmunocompetentes la mucormicosis pulmonar se puede presentar con formas más atípicas y lentamente progresivas. Al igual que el género *Aspergillus*, los Mucorales pueden formar micetomas en cavidades pulmonares preexistentes y producir neumonía lentamente necrosante y síndromes de hipersensibilidad. Los investigadores también han implicado al género *Rhizopus* en la alveolitis alérgica en trabajadores de granjas o aserraderos de madera (enfermedad del cortador de madera).

En la mayoría de los casos, el diagnóstico anatomopatológico se realiza mediante biopsia transbronquial. Como el antimicótico de primera línea que se utiliza habitualmente en la aspergilosis es el voriconazol, inactivo frente a Mucorales, es fundamental el diagnóstico certero de la mucormicosis pulmonar, ya que el retraso en el tratamiento antimicótico adecuado (anfotericina B) empeora rápidamente el pronóstico.

Mucormicosis cutánea y de tejidos blandos

La mucormicosis cutánea habitualmente aparece en las víctimas de lesiones cutáneas o musculares graves.¹¹ Comienza como eritema e induración cutánea en un punto de punción y progresa hasta necrosis con una escara negra. Las infecciones cutáneas se pueden extender rápidamente hacia la fascia profunda y las capas musculares. La fascitis necrosante es infrecuente y tiene mal pronóstico. Los pacientes neutropénicos en particular son susceptibles a la invasión de vasos linfáticos y sanguíneos, el infarto y la necrosis, con la consiguiente diseminación. Es interesante reseñar que la piel parece ser una localización menos habitual de la afectación secundaria por mucormicosis diseminada que en infecciones por otros mohos hialinos, como *Fusarium* o *Scedosporium*. Aun así, las lesiones cutáneas en pacientes con sospecha de mucormicosis han de hacernos considerar una enfermedad diseminada, y su pronto y minucioso estudio diagnóstico. Como el diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas necróticas es amplio, especialmente en pacientes neutropénicos, se deben obtener muestras de biopsia del centro de la lesión profundizando hasta la grasa subcutánea. La resección con desbridamiento amplio de las lesiones cutáneas, junto al tratamiento antimicótico sistémico y, en ocasiones, la oxigenoterapia hiperbárica, puede reducir aún más la tasa de mortalidad.

Mucormicosis gastrointestinal

La mucormicosis gastrointestinal primaria es poco frecuente. Se puede manifestar como enterocolitis necrosante o como afectación de cualquier parte del tubo digestivo, con tasas de mortalidad mayores del 85%. Se produce principalmente en pacientes malnutridos y lactantes prematuros, en los cuales el estómago es la zona afectada con más frecuencia, seguida por el colon y el íleon. También pueden afectarse el hígado, el bazo y el pán-

creas. Se han descrito abscesos hepáticos después de la ingestión de productos herbales contaminados por *Mucor indicus*. Los hongos pueden invadir la pared intestinal y los vasos sanguíneos y producir perforación intestinal, peritonitis y hemorragia digestiva masiva. En pacientes neutropénicos es probable que la siembra del tubo digestivo sea más frecuente de lo que previamente se pensaba, porque el 75% de los casos de mucormicosis gastrointestinal se diagnostican después de la muerte. Los síntomas y signos de la mucormicosis gastrointestinal incluyen fiebre, distensión abdominal, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, melena, hematemesis, hematoquecia y lesiones apendiculares e ileales con aspecto de masa. En todo el mundo se está notificando un número cada vez mayor de casos de mucormicosis gastrointestinal en huéspedes inmunocompetentes.¹²

Mucormicosis diseminada

La mucormicosis diseminada raras veces se detecta antes de la muerte. Los pacientes con inmunodepresión grave (p. ej., los afectados por neutropenia prolongada y significativa y los receptores de trasplante alogénico de células madre con enfermedad del injerto contra el huésped grave) y los que reciben terapia de quelación de hierro con deferoxamina son los que tienen más riesgo. Los síntomas varían dependiendo de la localización de la diseminación y del grado de infarto vascular de los órganos afectados. El órgano que con mayor frecuencia es el origen de la infección es el pulmón, y la localización más frecuente de la diseminación es el encéfalo. El diagnóstico de mucormicosis diseminada es difícil y precisa un elevado nivel de sospecha porque la infección se puede manifestar como un episodio vascular agudo inesperado. Es fundamental la biopsia de los focos sospechosos debido al bajo rendimiento de los hemocultivos y a la recuperación subóptima del hongo en las muestras respiratorias. Sin un adecuado tratamiento a tiempo prácticamente todos los pacientes con mucormicosis diseminada mueren.

Presentaciones clínicas infrecuentes de la mucormicosis

La mucormicosis tiene manifestaciones muy variadas que pueden afectar a cualquier órgano. Se han descrito casos aislados de enfermedad localizada traqueal, mediastínica, ósea, cardíaca, renal, otitis externa y corneal. Más recientemente, se han referido casos de mucormicosis renal en pacientes adictos a drogas intravenosas y/o en los que reciben corticosteroides. La mucormicosis cerebral, que se manifiesta como absceso cerebral que afecta a los ganglios basales y se asocia a endocarditis infecciosa, habitualmente se observa en consumidores de drogas por vía intravenosa.¹³ Los informes de peritonitis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua son infrecuentes. En todos los casos de mucormicosis relacionada con dispositivos es esencial la extracción del dispositivo y varias semanas de tratamiento antimicótico sistémico para la resolución de la infección.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas y signos clínicos de la mucormicosis son inespecíficos. Por tanto, tiene una importancia fundamental un nivel elevado de sospecha en poblaciones de pacientes vulnerables.¹⁴ Sigue siendo muy importante el análisis de la biopsia y el cultivo de zonas estériles. Los frotis de diversos tejidos y los cultivos de esputo, secreciones sinusales y líquido del lavado broncoalveolar habitualmente no son diagnósticos. Por ejemplo, la contaminación micótica de las muestras clínicas se produce porque el pequeño tamaño de las esporangiosporas (aproximadamente 6 µm de ancho) permite la fácil dispersión a través del aire. Las partículas de ese tamaño permanecen en él y contaminan muestras incluso con mínimos desplazamientos del aire. Por tanto, su crecimiento en cultivo puede no representar una enfermedad invasora clínicamente significativa. Sin embargo, el valor de los cultivos positivos para Mucorales (especialmente los repetidos), como indicación importante de infección en pacientes inmunodeprimidos, es ciertamente elevado. La localización de la infección repercute sensiblemente en la probabilidad de diagnóstico histopatológico. Por su fácil accesibilidad, los senos son la principal localización de infección definida.

Histopatología

Diversas tinciones, como las de hematoxilina y eosina, metenamina y nitrato de plata de Grocott-Gomori y ácido peryódico de Schiff, revelan las características hifas en el tejido. El estudio histopatológico del tejido infectado habitualmente muestra hifas características anchas (3-25 µm de diámetro), de pared fina y generalmente sin septos, con dilatación bulbosa focal y ramificación irregular no dicotómica ocasional en ángulo recto acompañando a la necrosis tisular y la angioinvasión micótica (v. fig. 320-1). Se encuentra invasión perineural en el 90% de los tejidos que contienen nervios. Las respuestas inflamatorias a la mucormicosis oscilan entre la infiltración por neutrófilos, la formación de granulomas y/o piogranulomas y la inflamación mínima con hemorragia. Las hifas pueden examinarse directamente con una preparación de hidróxido potásico de una muestra de tejido o líquido de lavado alveolar bronquial. Aunque siempre hay posibilidad de contaminación, la detección de elementos micóticos en una muestra de un huésped inmunodeprimido se considera significativa. El tratamiento con tinciones fluorescentes, como blanco de calcoflúor y blancoflúor mejoran la detección de hifas durante el examen microscópico. La optimización de las tinciones es importante cuando el número de microorganismos es reducido o el tejido disponible es limitado.

Cultivo

Los Mucorales producen típicamente grandes hifas acintadas, de diámetro irregular y, solo ocasionalmente, tabiques, por lo que en origen se clasificaron como hongos no tabicados. La identificación se confirma por observación de estructuras fructíferas saculares (esporangios) que internamente producen esporas amarillas o pardas (esporangiosporas). Las esporas miden de 3 a 11 µm de diámetro y se aerosolizan con facilidad. Los hemocultivos rara vez son positivos, a pesar de su naturaleza angioinvasora. Paradójicamente, incluso

cuando se observan hifas en el análisis histopatológico, es posible que los cultivos sean negativos, por la friabilidad de las hifas no tabicadas, que pueden dañarse al manipular los tejidos. No obstante, la obtención de varias muestras clínicas apropiadas es importante. La recuperación de Mucorales de los tejidos mejora fragmentando las muestras (no homogeneizándolas) y aplicando técnicas de cultivo que simulen crecimiento micótico *in vivo*, como la incubación a 35-37 °C en condiciones semianeróbicas.

La identificación morfológica de Mucorales requiere cultivo para examinar sus estructuras fructíferas reproductivas. La mayoría de ellos son de crecimiento rápido en la mayor parte de los medios específicos para hongos (p. ej., agar dextrosa de Sabouraud) cuando se incuban a 25-30 °C. Son sensibles al inhibidor de proteínas cicloheximida, y la adición de este agente al medio micótico puede no garantizar una recuperación óptima. Las características morfológicas específicas, particularmente cuando son evaluadas por personal experto en identificación de hongos, ofrecen un grado de exactitud equiparable al de los métodos moleculares.

Los datos sobre sensibilidad antimicótica de los Mucorales son limitados y la prueba de concentración mínima inhibidora (CMI) rara vez se realiza fuera del entorno de los laboratorios de investigación. Los criterios de valoración de CMI para estos hongos de crecimiento rápido no son coherentes ni estandarizados y, a veces, son difíciles de interpretar. Dado que los valores críticos de CMI para Mucorales aún están por definir, la correlación entre respuestas clínicas y CMI es incierta. Los Mucorales son resistentes a numerosos antimicóticos, como flucitosina, ketoconazol, fluconazol, voriconazol y equinocandinas, y su sensibilidad al itraconazol es variable. La anfotericina B y el posaconazol, un nuevo triazol, son los fármacos más activos *in vitro*, aunque sus actividades varían según las familias de Mucorales. Las combinaciones de antimicóticos aún han de investigarse *in vivo*.

La importancia de la diferenciación temprana entre los Mucorales y otros mohos oportunistas más frecuentes como el género *Aspergillus* ha generado mucho interés en el desarrollo de pruebas diagnósticas independientes del cultivo y de la histopatología, como la detección de antígenos o ácidos nucleicos específicos mediante reacción en cadena de la polimerasa o técnicas de hibridación *in situ*. Hay pocas técnicas moleculares para la detección de Mucorales, no están disponibles de manera generalizada, pero parecen prometedoras y se encuentran en investigación.¹⁵ Esta es una importante necesidad no satisfecha para el abordaje de la mucormicosis.

TRATAMIENTO

Tto

El abordaje de la sospecha de mucormicosis y la valoración de la respuesta terapéutica se muestran en la figura 320-2. El éxito del tratamiento de la mucormicosis depende de una estrategia multifactorial que incluye: 1) intentos intensivos de diagnóstico e inicio rápido de tratamiento antimicótico eficaz; 2) desbridamiento quirúrgico extenso, y 3) control rápido de las enfermedades médicas subyacentes.¹⁶

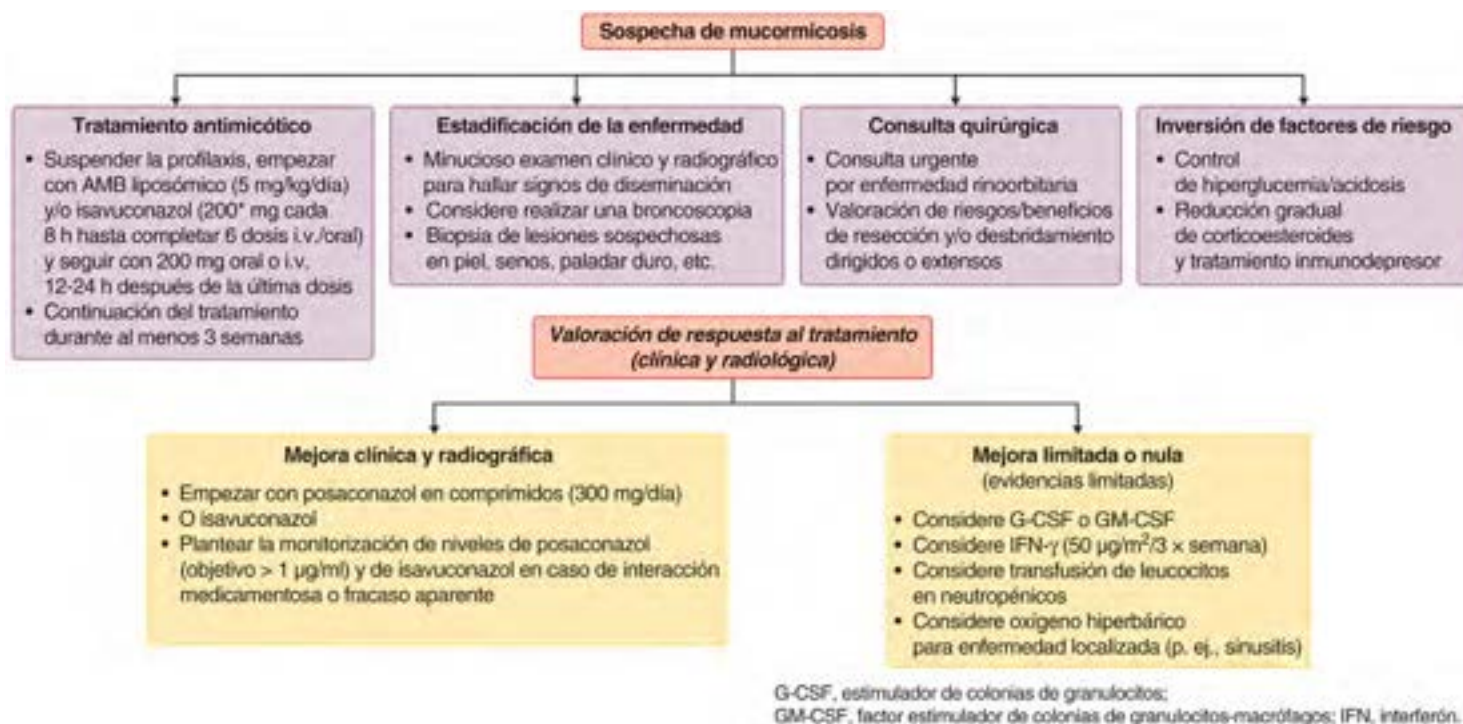


FIGURA 320-2. Diagrama del abordaje terapéutico de los pacientes en los que se sospecha mucormicosis. *200 mg de isavuconazol = 372 mg de sulfato de isavuconazonio.

De nuevo, el diagnóstico temprano es fundamental para la evolución de los pacientes. Las lesiones focales pequeñas se pueden resear quirúrgicamente antes de que progresen hasta afectar estructuras fundamentales u órganos distantes. Los pacientes a menudo tienen presentaciones clínicas indolentes hasta que se ha producido invasión extensa o diseminación de la infección.

Tratamiento antimicótico

El retraso en la administración del tratamiento antimicótico sistémico aumenta el riesgo de muerte. La mayor parte del conocimiento sobre la actividad de los antimicóticos que se utilizan actualmente procede de series de casos pequeñas, anecdóticas y modelos animales de infección. Por tanto, se desconoce el abordaje terapéutico óptimo. La mayor parte de la experiencia clínica se ha tenido con anfotericina B. Previamente el tratamiento antimicótico recomendado de la mucormicosis incluía desoxicolato de anfotericina B a la dosis tolerada máxima, habitualmente 1-1,5 mg/kg/día. La anfotericina B convencional tenía efectos tóxicos renales y sistémicos, lo que llevó al desarrollo de formulaciones lipídicas de anfotericina B (anfotericina B liposómica, complejo lipídico de anfotericina B [CLAB], dispersión coloidal de anfotericina B). Estos fármacos son menos nefrotóxicos que la anfotericina B convencional y se pueden administrar en dosis elevadas (p. ej., 5-10 mg/kg/día), sin embargo, no hay evidencia convincente de que esta estrategia se asocie a mejores resultados.¹⁷ Se considera que las formulaciones lipídicas de anfotericina B son los fármacos de elección en la mucormicosis. Además, el uso de anfotericina B percutánea o aerosolizada, combinada con tratamiento sistémico concomitante, ha tenido éxito en pacientes seleccionados con mucormicosis pulmonar. El tratamiento tópico con anfotericina B, así como con otros polienos (natamicina), puede ser eficaz frente a la mucormicosis cutánea primaria y ocular. El tratamiento de la mucormicosis con combinaciones basadas en anfotericina B ha sido eficaz en pequeñas series de casos retrospectivos. En particular, se ha propuesto un efecto beneficioso para la combinación equinocandina-anfotericina B liposómica en 41 pacientes diabéticos con mucormicosis rinoorbitaria, en comparación con pacientes tratados con CLAB o anfotericina B liposómica sola. Este efecto beneficioso fue más pronunciado en pacientes con afectación cerebral. En cambio, no hay evidencia de que la terapia combinada resulte beneficiosa para pacientes con neoplasias hematológicas malignas subyacentes que sufren mucormicosis.¹⁸

Aunque tradicionalmente los azoles han sido inactivos frente a los Mucorales, el nuevo triazol de amplio espectro posaconazol tiene una actividad prometedora. En estudios abiertos y ensayos retrospectivos que evaluaron el posaconazol como tratamiento de rescate (800 mg/día) en pacientes con mucormicosis resistente, la tasa de éxito total del fármaco fue del 70%, con buena tolerancia. Aún son necesarios nuevos estudios para determinar la utilidad de posaconazol, solo o combinado con una formulación lipídica de anfotericina B o con otro fármaco (p. ej., deferasirox). El posaconazol tiene limitaciones, ya que la absorción de la suspensión oral es subóptima en pacientes con mucositis, diarrea grave, tratamiento supresor del ácido gástrico o ingesta oral escasa. La absorción de posaconazol oral se optimiza cuando se administra con alimentos ricos en grasa en dosis separadas (cuatro veces al día). Por último, las concentraciones plasmáticas de posaconazol no alcanzan el estado de equilibrio hasta aproximadamente después de 1 semana de tratamiento. La nueva formulación de posaconazol (en comprimidos, 300 mg/día) no se ha estudiado adecuadamente para la mucormicosis. En un reciente ensayo abierto de un solo grupo con 37 pacientes aquejados de mucormicosis se demostró que el nuevo triazol isavuconazol (dosis de carga de 372 mg cada 8 h hasta completar 6 dosis i.v./oral; seguida de 372 mg por vía oral o i.v. de 12 a 24 h después de la última dosis) tenía una eficacia similar a la de la anfotericina B en un análisis de casos y controles emparejados.¹⁹

La duración del tratamiento antimicótico se debe individualizar. La casi normalización del estudio de imagen radiográfico, la negatividad de las muestras de biopsia durante el seguimiento y los cultivos de la zona afectada y la recuperación de la inmunodepresión son indicadores importantes de que se puede suspender el tratamiento antimicótico.

Cirugía

El desbridamiento quirúrgico de las lesiones cutáneas es fundamental y se debe realizar sin retraso debido a la naturaleza agresivamente invasiva de la mucormicosis. Es fundamental el trabajo coordinado de todas las subespecialidades implicadas (cirugía, enfermedades infecciosas, otorrinolaringología, oftalmología, anatomía patológica, microbiología clínica y cirugía plástica), y el internista puede tener una participación fundamental en la coordinación de este trabajo.

Puede ser necesaria la resección repetida de tejido necrótico, u otras medidas quirúrgicas agresivas, como la enucleación ocular, para el control de la infección. Las decisiones sobre la extensión del desbridamiento a menudo se toman a la cabecera del paciente. La TC o la RM antes de la operación y el análisis intraoperatorio de cortes congelados ayudan a determinar la extensión del tejido infectado y la afectación de los bordes de resección. Los recuentos plaquetarios bajos, como los de pacientes con neoplasias malignas hematológicas, se deben corregir con transfusiones antes de la intervención quirúrgica. Lamentablemente, los problemas hemorrágicos pueden limitar las opciones quirúrgicas. La cirugía combinada con tratamiento antimicótico sistémico se ha asociado a tasas de supervivencia significativamente mayores.

Tratamiento de enfermedades concomitantes y complementario

Se han propuesto diversas medidas complementarias para mejorar la inmunidad del huésped y la viabilidad del tejido, así como para dificultar la proliferación micótica. La corrección rápida de las enfermedades subyacentes, como el control de la hiperglucemia, la reversión de la cetoacidosis,²⁰ la reducción rápida de la dosis de glucocorticoides y la suspensión del tratamiento con deferoxamina, puede influir en el resultado. La oxigenoterapia hiperbárica es un tratamiento complementario útil de la mucormicosis, particularmente en pacientes diabéticos con enfermedad rinocerebral. En concreto, el aumento de la presión parcial de oxígeno que se consigue parece mejorar la actividad de los neutrófilos y la capacidad oxidativa de los antimicóticos poliénicos. Además, concentraciones elevadas de oxígeno pueden inhibir el crecimiento de los organismos *in vitro* y mejorar la tasa de curación de las heridas por el aumento de la liberación de factores de crecimiento tisular. Sin embargo, no se ha estudiado con detalle este tratamiento para determinar su eficacia, y no se puede recomendar de manera habitual. Los investigadores han propuesto diversas estrategias de activación inmunitaria como tratamiento complementario, como la administración de citocinas (p. ej., factor estimulador de colonias de granulocitos [G-CSF], interferón). En los pacientes neutropénicos resistentes, la transfusión de granulocitos puede ser beneficiosa hasta la recuperación de los mismos. Estas medidas, aunque prometedoras, no se han estudiado aún suficientemente. Por último, el nuevo quelante del hierro deferasirox se ha considerado como antimicótico complementario, a partir de estudios preclínicos y la muy limitada experiencia en pacientes con mucormicosis resistente. Los resultados del reducido ensayo aleatorizado doble ciego DEFEAT Mucor se publicaron en 2012.²¹ Un total de 20 pacientes con mucormicosis confirmada o probable fueron aleatorizados a tratamiento con anfotericina B liposómica más deferasirox (20 mg/kg/día durante 14 días) o anfotericina B liposómica más placebo. Aunque los efectos adversos resultaron similares en ambos grupos, las tasas de mortalidad fueron significativamente superiores en los participantes aleatorizados a deferasirox a 30 (45 frente al 11%) y 90 días (82 frente al 22%, $p = 0,01$). Sin embargo, los pacientes de la rama de deferasirox presentaban mayor probabilidad que los de la de placebo de padecer neoplasia maligna activa y neutropenia y/o de recibir tratamiento con corticoesteroides, y menor probabilidad de recibir antimicóticos adicionales, lo que hizo que los resultados del estudio fueran menos concluyentes. En cualquier caso, los datos disponibles no avalan el uso inicial de deferasirox para la mucormicosis. Los nuevos conocimientos sobre las singulares propiedades de virulencia de los Mucorales, basados en análisis genómicos, pueden contribuir al desarrollo de nuevos objetivos terapéuticos.

Grado
A

Bibliografía de grado A

- A1. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:715-722.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

321

NEUMONÍA POR PNEUMOCYSTIS

JOSEPH A. KOVACS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Pneumocystis jirovecii es un hongo que produce neumonía casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos. La neumonía por *Pneumocystis* (NP) ha sido la infección oportunista que más veces ha puesto la vida de las personas con el VIH/sida en peligro. Aunque la frecuencia de NP ha disminuido en pacientes infectados por el VIH, primero debido al uso generalizado de profilaxis anti-*Pneumocystis* y después con la introducción de tratamiento antirretroviral combinado eficaz para el VIH/sida, se sigue viendo con frecuencia en pacientes infectados por el VIH y en otros pacientes inmunodeprimidos.¹ En las dos últimas décadas se ha registrado un pronunciado aumento de los brotes de NP en receptores de trasplante renal, especialmente en Europa y Australia.

Organismo patógeno

Pneumocystis es un hongo ascomiceto del subfilo Taphrinomycotina, estrechamente emparentado con las especies de hongos *Schizosaccharomyces*, *Taphrina* y *Saitoella*. Los estudios moleculares, incluida la secuenciación del genoma completo, han mostrado que el género *Pneumocystis* forma un grupo íntimamente emparentado de especies microbianas únicas, cada una de las cuales infecta solo a una especie anfitriona.² Esto ha llevado a la aplicación de nombres de especie al grupo de microorganismos a los que se denominaba previamente *Pneumocystis carinii*, que en la actualidad se reserva para la especie que infecta a ratas. El microorganismo que infecta a humanos fue renombrado como *P. jirovecii*. A pesar del cambio de nombre se mantuvo la sigla NP (neumonía por *Pneumocystis*) para designar la enfermedad humana.

El género *Pneumocystis* tiene una especificidad de huésped estricta: por ejemplo, los intentos de transmitir *Pneumocystis* de rata o seres humanos a ratones no han tenido éxito. Estudios evolutivos moleculares indican que las especies del género *Pneumocystis* coevolucionaron con sus huéspedes, de manera que los *Pneumocystis* de ratas y ratones divergieron en un momento que se estima hace 33 millones de años. Los estudios de *Pneumocystis* se han visto muy dificultados por la imposibilidad de cultivar cualquier especie durante un período prolongado. Por tanto, se desconoce el ciclo vital de *Pneumocystis*, aunque se han propuesto posibles ciclos vitales basados en estudios morfológicos. Hay datos considerables que respaldan una fase sexual en el ciclo vital. Existen dos formas del microorganismo fácilmente reconocibles: formas tróficas ($\approx 2-6 \mu\text{m}$ de diámetro) y quistes (también llamados ascos; $\approx 6-8 \mu\text{m}$ de diámetro), que contienen hasta ocho cuerpos intraquísticos (ascosporas); también hay formas intermedias adicionales. Se estima que las formas tróficas, que tienen una morfología amorfa, superan en número a los quistes, que son esféricos, en aproximadamente 10:1 en un pulmón infectado. El genoma de *P. jirovecii*, unos 8,2 millones de pares de bases, está notablemente contraído si se compara con el de otros hongos, y de él han desaparecido múltiples vías metabólicas, incluidas las enzimas necesarias para la síntesis *de novo* de todos los aminoácidos y las enzimas necesarias para la síntesis y degradación de la quitina y la anhidrasa carbónica (enzima importante para la regulación del pH intracelular).³ Estos datos indican que *Pneumocystis* vive exclusivamente en el huésped mamífero y no sobrevive en el medio externo.

Pneumocystis ha desarrollado mecanismos para eludir las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas del huésped. Los β -glucanos están enmascarados por las proteínas de superficie, y han desaparecido las enzimas necesarias para sintetizar los mananos de la cadena externa; ambos son detectados por los receptores de reconocimiento de patrones del huésped. La proteína de superficie más abundante de *Pneumocystis*, la glucoproteína de superficie mayor, se encuentra en los quistes y las formas tróficas y es codificada por una familia de genes en multicopia, solo uno de los cuales se expresa aparentemente en un microorganismo determinado; esto da a *Pneumocystis* la posibilidad de variabilidad antigénica. Aunque hasta la fecha solo se ha encontrado una única especie de *Pneumocystis* que infecta a seres humanos, técnicas de tipificación molecular han demostrado un elevado nivel de diversidad en los aislados de *Pneumocystis* humanos.

EPIDEMIOLOGÍA

Pneumocystis está distribuido por todo el mundo. Estudios serológicos muestran una prevalencia elevada de anticuerpos anti-*Pneumocystis* en todas poblaciones estudiadas hasta la fecha. En EE. UU. y Europa los estudios serológicos han demostrado que la mayoría de los seres humanos generan anticuerpos contra *Pneumocystis* a una edad temprana, lo que indica que es un microorganismo ubicuo. Como confirmación de esto, un estudio autopsico de lactantes menores de 1 año de edad sin problemas médicos subyacentes graves identificó infección por *Pneumocystis* en el tejido pulmonar mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 100% de los casos.

Estudios en animales han demostrado que *Pneumocystis* se transmite por vía respiratoria y que los quistes son necesarios para la transmisión. La infección humana parece que se transmite de la misma manera. No hay datos de que el agua o los fómites participen en la transmisión. Un número pequeño de estudios en animales y datos muy escasos en seres humanos indican que se puede producir transmisión transplacentaria.

A la vista de la estricta especificidad de huésped de *Pneumocystis*, probablemente la fuente de los microorganismos que infectan a los seres humanos sean otros seres humanos, por exposición directa o indirecta; la infección por *Pneumocystis* no es una zoonosis. Estudios basados en PCR han identificado ADN de *Pneumocystis* en muestras de aire tomadas en proximidad de pacientes con NP, y ciertos brotes, especialmente en los pacientes con trasplante renal, se han vinculado a una cepa específica de *Pneumocystis*. Estos datos indican que los enfermos de NP pueden transmitirla a otros pacientes propensos.⁴ Dado que la NP clínicamente aparente es infrecuente y la alta penetración de la infección en poblaciones de humanos jóvenes, es probable que la infección por *Pneumocystis* también se adquiera a partir de seres humanos aparentemente sanos, en los que debe ser bastante frecuente una infección subclínica (asintomática o con síntomas mínimos) para que se produzca una diseminación tan rápida y amplia. La elevada frecuencia de detección en lactantes indica una participación importante en la transmisión.

Aunque la infección por *Pneumocystis* es corriente, en huéspedes inmunocompetentes no parece producir una enfermedad significativa. Se produce NP clínicamente significativa exclusivamente en pacientes con niveles graves de inmunodeficiencia que habitualmente se asocian a riesgo elevado de otros patógenos oportunistas. Las poblaciones en riesgo incluyen las que tienen inmunodeficiencias congénitas (cap. 236),

especialmente inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), síndrome de hiperinmunoglobulina M (IgM) y, en menor medida, deficiencia del receptor de interleucina 21 (IL-21); pacientes con infección por el VIH (cap. 361) y linfoma asociado al virus linfotrópico T humano 1 (cap. 176); pacientes que reciben quimioterapia para el tratamiento de neoplasias malignas, especialmente linfoma; pacientes trasplantados que reciben tratamiento inmunodepresor; y pacientes a los que se trata con ciclos prolongados de fármacos inmunodepresores (cap. 35), especialmente corticoesteroides (incluido el tratamiento intermitente), por enfermedades como granulomatosis con polivascularitis (anteriormente granulomatosis de Wegener), lupus eritematoso sistémico, nefropatía por IgA, ciertas enfermedades dermatológicas y cáncer de mama. Biofármacos (cap. 33) como alemtuzumab, rituximab y otros dirigidos contra el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) se asocian a aumento del riesgo absoluto de NP (p. ej., 0,18-0,4% en los pacientes que reciben fármacos anti-TNF- α en Japón), como idelalisib, ibrutinib, gemcitabina e iguratimod (este último está aprobado en China y Japón).^{5,6}

En los pacientes con infección por el VIH, el mejor factor predictivo del riesgo de presentar NP es el recuento de linfocitos CD4: los pacientes con recuentos de CD4 menores de 200 linfocitos/ μL , y especialmente los que tienen recuentos de CD4 menores de 100 linfocitos/ μL , son los que más riesgo tienen. Los pacientes con antecedentes de NP y los que tienen hallazgos no explicados como fiebre, pérdida de peso o candidiasis orofaríngea tienen también más riesgo. En otras poblaciones de pacientes los parámetros de laboratorio no son tan útiles para cuantificar el riesgo, aunque pacientes sin el VIH con recuentos de CD4 menores de 200 linfocitos/ μL también parecen tener un riesgo aumentado.⁷ Se ofrece información adicional sobre el riesgo en el apartado «Prevención».

Durante muchos años se pensó que la aparición de NP se debía a la reactivación de una infección latente por microorganismos que se mantenían viables después de la infección a una edad temprana, de manera similar a la tuberculosis. Sin embargo, estudios epidemiológicos moleculares recientes basados en la detección de mutaciones en el gen de la dihidropirato sintasa (DHPS) de *Pneumocystis*, así como en la genotipificación de aislados en brotes de NP, principalmente en los pacientes con trasplante renal, han aportado evidencias convincentes de que la cepa infecciosa ha sido adquirida recientemente. Estudios moleculares han constatado que, en la mayoría de los casos no asociados a brotes de NP, es posible identificar varias cepas en muestras respiratorias. En los pacientes que presentan NP recurrente esta recurrencia se puede deber a recaída, especialmente en las recurrencias tempranas, o a reinfección por una nueva cepa. La NP recurrente se produce casi exclusivamente en pacientes infectados por el VIH, en los que el riesgo era mayor del 50% al comienzo de la epidemia de sida, antes de disponerse de tratamiento antirretroviral combinado (TARc) y del uso generalizado de la prevención anti-*Pneumocystis*.

BIOPATOLOGÍA

Estudios en animales han aportado conocimientos importantes sobre la patogenia de la infección por *Pneumocystis*. La exposición durante un período tan corto como 1 día a un animal infectado por *Pneumocystis* da lugar a la transmisión de la infección. En animales sanos se produce una respuesta inmunitaria adaptativa en aproximadamente 5-6 semanas, lo que controla y elimina la infección antes de que la cantidad de microorganismos produzcan síntomas. Los linfocitos CD4 son fundamentales para este control, aunque también son importantes otras poblaciones, como linfocitos B y macrófagos, los linfocitos B parecen tener un papel importante en la presentación del antígeno.^{8,9} Los linfocitos CD8 contribuyen a la inflamación asociada. En modelos de animales inmunodeficientes la incapacidad de controlar la replicación de *Pneumocystis* da lugar a una neumonía grave en 2-3 meses. Datos escasos en seres humanos indican una evolución temporal similar. Las respuestas inflamatorias del huésped, en parte atribuible a los β -glucanos derivados del microorganismo, tienen una participación fundamental en la aparición de los síntomas pulmonares.¹⁰ Pueden explicar la aparición de síntomas de NP en pacientes en los que se reducen los corticoesteroides, además de la agudización de la hipoxia que se produce aproximadamente 4 días después del inicio del tratamiento anti-*Pneumocystis* (en ausencia de tratamiento concomitante con corticoesteroides).

La anatomía patológica pulmonar en pacientes con NP es característica. La tinción con hematoxilina y eosina muestra un exudado intraalveolar eosinofílico, espumoso y acelular asociado a inflamación intersticial leve (fig. 321-1). Con la progresión de la enfermedad se produce formación de membranas hialinas y fibrosis tanto intersticial como intraluminal. Aunque la tinción de metenammina argéntica pone de relieve los quistes dispersos en todo el exudado eosinofílico, la tinción de Giemsa de cortes finos, y la micrografía electrónica, permite ver que este exudado está formado casi exclusivamente por microorganismos del género *Pneumocystis*. También se pueden ver alteraciones anatomopatológicas atípicas, como granulomas no caseificados y cambios quísticos intrapulmonares.

Como se ha indicado, los pacientes con ciertas inmunodeficiencias congénitas, especialmente IDCG, con carencias globales de linfocitos T y B, y los afectados de síndrome de hiper-IgM, cuyo principal defecto es la señalización en CD40-CD40L, corren mayor riesgo de NP. En los infectados por el VIH, los polimorfismos en el gen Fc γ RIIa y en el del receptor de quimiocinas para CCRL2 se asociaron a mayor riesgo de NP en estudios aislados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En seres humanos no inmunodeprimidos la infección por *Pneumocystis* no se asocia a ningún síndrome clínico bien definido. Se ha identificado *Pneumocystis* en lactantes

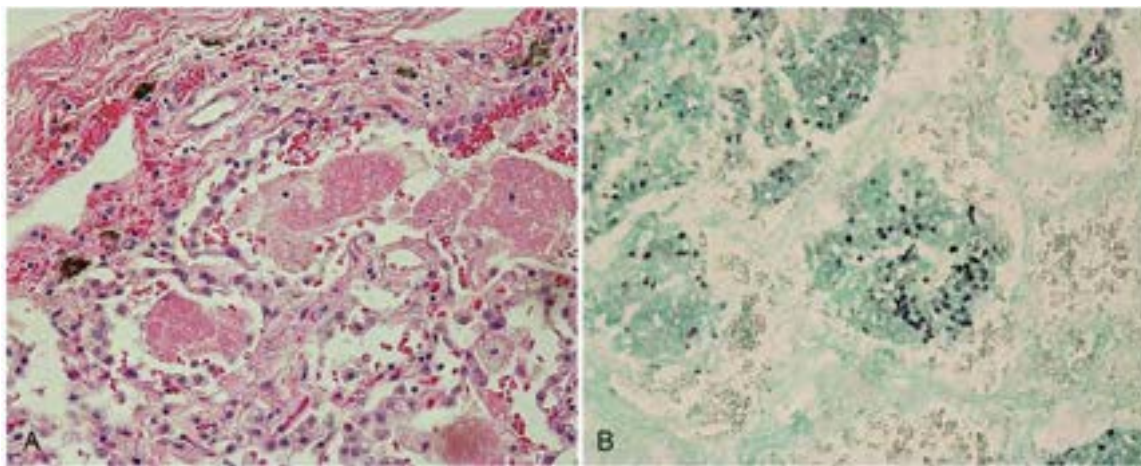


FIGURA 321-1. Histopatología del pulmón de un paciente que murió de neumonía por *Pneumocystis* (NP). A. El corte teñido con hematoxilina y eosina muestra el exudado intraalveolar celular y eosinofílico característico típico de la NP. B. La tinción con metenamina argéntica del tejido pulmonar del mismo paciente muestra quistes teñidos de negro dispersos en los exudados intraalveolares.

mediante PCR, y se puede asociar a un síndrome respiratorio leve, aunque una supuesta asociación con el síndrome de muerte súbita del lactante no se ha confirmado por datos de estudios bien controlados. Se ha detectado *Pneumocystis* mediante PCR de muestras pulmonares de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y el antecedente de NP se asoció a un patrón obstructivo en la espirometría en pacientes infectados por el VIH, aunque aún se debe determinar qué participación tiene, si es que la tiene, en la aparición o la progresión de la EPOC (cap. 82).

La neumonía es la principal manifestación clínica de la infección por *Pneumocystis* en pacientes inmunodeprimidos. La NP habitualmente se manifiesta con fiebre, tos no productiva y dificultad respiratoria, que inicialmente se produce solo con el esfuerzo, aunque sin tratamiento progresa inevitablemente hasta disnea en reposo. Inicialmente pueden estar presentes solo uno o dos de estos síntomas. La aparición de los síntomas puede ser insidiosa, durante varias semanas, como es frecuente en pacientes con infección por el VIH;¹¹ en pacientes sin sida es más frecuente un inicio más rápido, en tan solo varios días. La expectoración purulenta es poco habitual, y se producen escalofríos y dolor torácico en tan solo una pequeña proporción de pacientes. Los pacientes con infección por el VIH pueden presentar otras manifestaciones de inmunodeficiencia, como adelgazamiento y candidiasis orofaríngea.

En pacientes sin sida los corticosteroides son un factor de riesgo frecuente.¹² Las manifestaciones clínicas pueden aparecer cuando se reducen los corticosteroides, lo que probablemente represente el desenmascaramiento de una respuesta inflamatoria a la infección a medida que se reduce la inmunodepresión.

Raras veces se puede producir enfermedad extrapulmonar que puede afectar a piel, ojos (coroiditis), sistema nervioso central, médula ósea, glándula tiroides, bazo, hígado, tubo digestivo, ganglios linfáticos o múltiples órganos en la enfermedad diseminada. La enfermedad extrapulmonar puede observarse con o sin neumonía simultánea. El uso de pentamidina en aerosol para la profilaxis se ha asociado a aumento del riesgo de enfermedad extrapulmonar en pacientes infectados por el VIH, pero incluso en esta circunstancia sigue siendo muy infrecuente. Los síntomas se relacionan en concreto con la localización afectada o pueden ser inespecíficos; el diagnóstico a menudo se realiza en la autopsia.

DIAGNÓSTICO

A la vista de la falta de especificidad de los síntomas, especialmente en fases tempranas de la enfermedad, los médicos deben tener un elevado índice de sospecha de NP incluso en pacientes que no se sabe que estén inmunodeprimidos; muchos pacientes con infección por el VIH desconocen su situación hasta que consultan por una infección oportunista. El conocimiento del recuento de linfocitos CD4 más reciente es útil para evaluar a los pacientes infectados por el VIH porque la NP es infrecuente en aquellos cuyo recuento de CD4 es mayor de 200 linfocitos/ μ l.

La exploración física y las pruebas de laboratorio habituales normalmente no son útiles para hacer el diagnóstico porque muchos procesos pulmonares, tanto infecciosos como no infecciosos, se pueden manifestar de una manera similar. Además, aunque los pacientes puedan estar taquipneicos y parezcan tener dificultad respiratoria, los que consultan en fases tempranas de la enfermedad pueden tener una exploración pulmonar totalmente normal. La linfopenia es frecuente, pero es una manifestación de la enfermedad subyacente y no de la NP. La concentración de lactato deshidrogenasa puede estar elevada, aunque tiene una especificidad baja.

La valoración inicial debe incluir una radiografía de tórax y la evaluación de la oxigenación arterial, mediante gasometría arterial o con pulsioximetría. La radiografía de tórax habitualmente muestra infiltrados intersticiales bilaterales perihiliares o difusos que progresan hasta un patrón alveolar difuso (fig. 321-2). Sin embargo, la NP se ha asociado a enfermedad unilateral, enfermedad focal, consolidación, nódulos, cavidades, neumotórax

y, raras veces, derrames pleurales. En hasta el 30% de los pacientes con infección por el VIH la radiografía de tórax es normal; en esta situación una tomografía computarizada (TC) de tórax, especialmente TC de alta resolución, es siempre anormal, y generalmente muestra un patrón en vidrio esmerilado parcheado o difuso (v. fig. 321-2).¹³

La oxigenación arterial en reposo es a menudo anormal, aunque en el 30% o más de los casos está dentro de los límites normales. La prueba de esfuerzo induce desaturación y aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno (A-a O₂) en la mayoría de los pacientes con NP, incluso los que tienen oxigenación normal en reposo o radiografía de tórax normal. También es frecuente una capacidad de difusión anormal en reposo. Sin embargo, aunque muchas de estas pruebas tienen una sensibilidad elevada para la NP, su especificidad es baja porque otros procesos respiratorios producen alteraciones similares.

En general, las pruebas serológicas no son útiles para diagnosticar NP. Aunque los títulos de anticuerpos contra proteínas recombinantes de *Pneumocystis*, como la glucoproteína mayor de superficie, pueden estar aumentados en pacientes con NP, no se ha demostrado que estas pruebas sean útiles para el diagnóstico de pacientes individuales. Aunque las concentraciones séricas y el lavado broncoalveolar (LBA) de β -D-glucano están elevados en muchos pacientes, la prueba basada en ellos tampoco es específica, ya que otras infecciones micóticas inducen tales elevaciones y otras alteraciones no relacionadas con hongos pueden generar falsos positivos. Así pues, aunque parezca tener una alta sensibilidad y la NP resulte menos probable en pacientes con un nivel bajo, hasta la fecha no hay datos adecuados de estudios bien realizados que respalden su uso en el diagnóstico definitivo de NP.

Como *Pneumocystis* no se puede cultivar, el diagnóstico definitivo de NP precisa la detección del microorganismo en una muestra pulmonar. Esto se puede realizar con cualquiera de las diversas tinciones colorimétricas o inmunológicas o mediante técnicas moleculares. Hasta el desarrollo de los anticuerpos monoclonales anti-*Pneumocystis* en la década de los ochenta se utilizaban sistemáticamente tinciones colorimétricas, y se siguen utilizando en muchos centros debido a consideraciones económicas. Entre estas tinciones están las de metenamina argéntica de Gomori, azul de toluidina O, Gram-Weigert y violeta de cresilo, que tiñen la pared del quiste de *Pneumocystis*, así como tinciones de tipo Giemsa, como la de Diff-Quik, que tiñen tanto las formas tróficas, las más abundantes del microorganismo, como los cuerpos intraquísticos, pero no la pared del quiste. También se puede detectar *Pneumocystis* con las tinciones de blanco de calcoflúor, Papanicolaou, ácido peryódico de Schiff y, raras veces, con la tinción de Gram. Ninguna de las tinciones colorimétricas es específica de *Pneumocystis*. Las tinciones para la pared del quiste, como la metenamina argéntica de Gomori y el azul de toluidina O, pueden teñir otros hongos, y las tinciones de tipo Giemsa también tiñen las células de fondo y los residuos celulares. Esta última tinción precisa mucha experiencia para una interpretación correcta.

Los análisis de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales anti-*Pneumocystis* tienen varias ventajas respecto a las tinciones colorimétricas.¹⁴ Son específicos de *Pneumocystis* y no tienen reactividad cruzada con otros microorganismos, como otros hongos; se pueden realizar e interpretar rápidamente; y tienen mayor sensibilidad, especialmente cuando se analizan muestras de esputo inducido (fig. 321-3).

Se han evaluado mucho las técnicas moleculares, principalmente las basadas en PCR, para el diagnóstico de NP. Los análisis de PCR son de 10 a 100 veces más sensibles que las tinciones para la detección de *Pneumocystis*; esto puede permitir el diagnóstico utilizando muestras como enjuagues orales, que contienen menor cantidad de microorganismos que el esputo inducido o el LBA.¹⁵ Sin embargo, esta mayor sensibilidad se asocia a una disminución de la especificidad porque permite la detección de microorganismos en pacientes que en último término se demuestra que no tienen NP. Esta última situación probablemente refleje la colonización o una infección subclínica que no precisa tratamiento específico contra *Pneumocystis*. Los ensayos cuantitativos



FIGURA 321-2. Radiografías de tórax (A, C, E) y los correspondientes estudios mediante tomografía computarizada (TC) (B, D, F) de tres pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y diagnosticados de neumonía por *Pneumocystis* confirmada por los estudios de laboratorio. El paciente 1 consultó sin síntomas; tenía alteraciones mínimas en una radiografía de tórax realizada de manera casual (A), indicativas de proceso intersticial; y tenía infiltrados focales en la TC (B). El paciente 2 consultó con fiebre y adelgazamiento, pero sin dificultad respiratoria. La pulsioximetría mostraba una saturación en reposo del 99%, con disminución hasta el 89% con el ejercicio. La radiografía de tórax (C) mostraba infiltrados bilaterales en los lóbulos inferiores, y la TC (D) mostraba infiltrados intersticiales bilaterales en los lóbulos inferiores con parches de atenuación en vidrio esmerilado. El paciente 3 consultó con una historia de 2 semanas de fiebre, sudores nocturnos, dificultad respiratoria y debilidad. La P_{aO_2} en el momento del diagnóstico era 67 mmHg, y el gradiente A-a O_2 era 53 mmHg. La radiografía de tórax (E) mostraba infiltrados en los campos pulmonares medios e inferiores bilaterales, y en la TC (F) había infiltrados bilaterales con consolidación en los lóbulos inferiores.

de PCR permiten distinguir la colonización de una infección clínica significativa.¹⁶ Los ensayos basados en la PCR se utilizan cada vez más para el diagnóstico definitivo, pero no se encuentran normalizados entre laboratorios. Las dianas genéticas más utilizadas para la amplificación por PCR son el gen del ARNr de la subunidad mitocondrial grande y la familia de genes *MSG*. Los raros resultados falsos negativos se explican por mutaciones del gen analizado.¹⁷ No existe ningún producto comercial aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU., aunque en Europa están disponibles algunos *kits*.

A medida que mejoraron los métodos de detección de *Pneumocystis* hubo una mejoría paralela de la obtención de las muestras. Antes de la epidemia de sida era necesaria una biopsia pulmonar abierta para el diagnóstico. En la década de los ochenta se demostró

que la broncoscopia, inicialmente con cepillados y biopsia y posteriormente con LBA, tenía una sensibilidad mayor del 90% para el diagnóstico de NP; el LBA sigue siendo la modalidad diagnóstica principal en muchos centros en la actualidad. Aunque el esputo expectorado espontáneamente tiene un rendimiento diagnóstico bajo, el esputo inducido, especialmente cuando se combina con una tinción inmunofluorescente, puede tener una sensibilidad próxima al 90%. Sin embargo, en muchos centros el rendimiento diagnóstico es mucho menor, probablemente debido en parte a la variabilidad de los métodos utilizados para la inducción y el procesamiento. Lo ideal es que la inducción del esputo sea el primer paso en el diagnóstico, seguido por broncoscopia con LBA (fig. 321-4). La biopsia pulmonar broncoscópica o abierta es necesaria pocas veces para

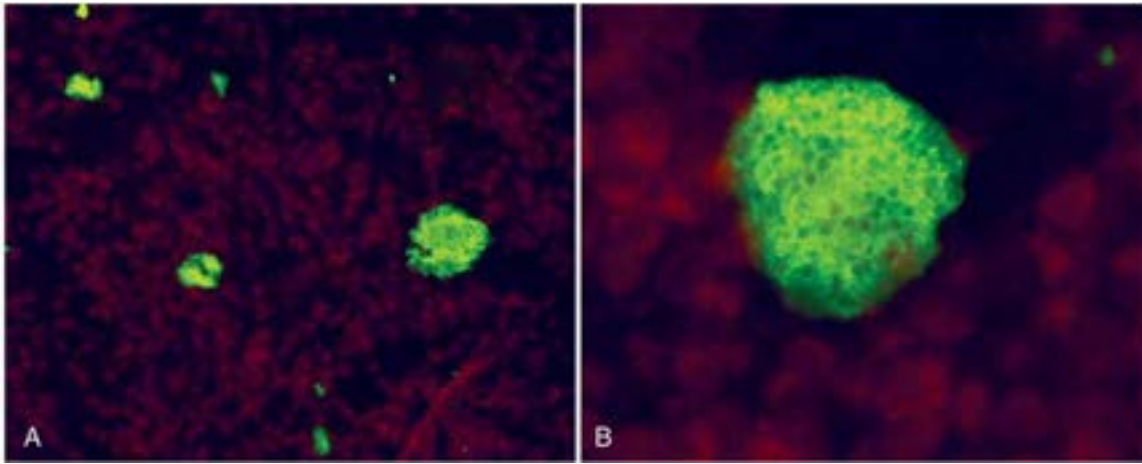


FIGURA 321-3. Detección por inmunofluorescencia de *Pneumocystis* utilizando una prueba de anticuerpos fluorescentes directos para analizar una muestra de esputo inducido. A. La imagen de bajo aumento ($\times 100$ original) permite la visualización de múltiples agregados o microorganismos que se tiñen de color verde brillante. B. Con gran aumento ($\times 400$ original) se pueden ver los microorganismos individuales en un único agregado.

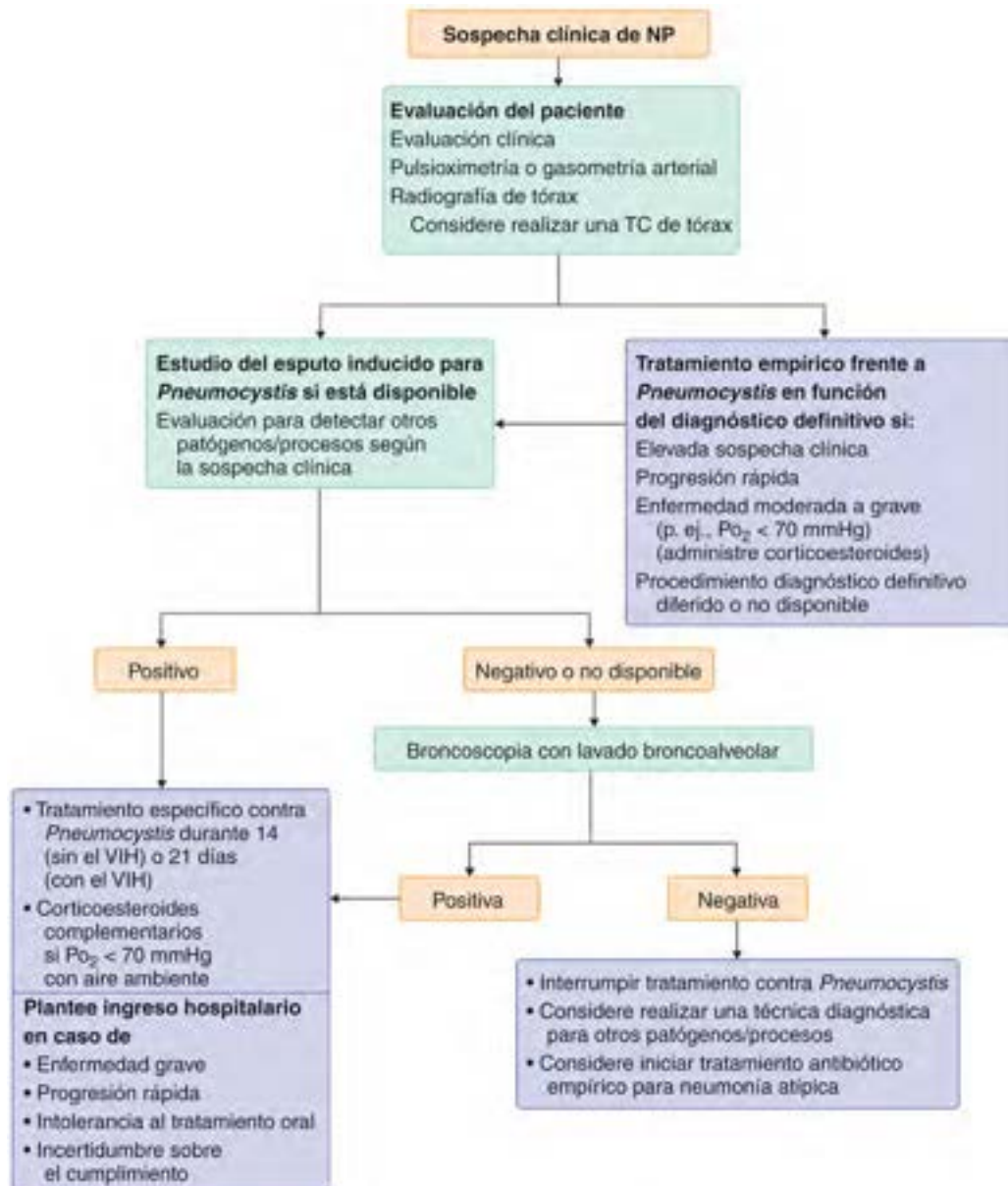


FIGURA 321-4. Algoritmo para la evaluación de pacientes con sospecha de neumonía por *Pneumocystis* (NP). TC, tomografía computarizada; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

hacer el diagnóstico. El análisis por PCR del esputo, aspirado nasofaríngeo, muestras de lavado orofaríngeo y de sangre total han dado resultados positivos en estudios limitados.

El diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos es muy amplio e incluye infecciones como adenovirus, citomegalovirus, tuberculosis, criptococosis, histoplasmosis, aspergilosis y toxoplasmosis, así como procesos no infecciosos como tumores, insuficiencia cardíaca congestiva, embolia pulmonar, neumonitis inducida por radioterapia y quimioterapia y, especialmente en pacientes infectados por el VIH, neumonitis intersticial inespecífica y sarcoma de Kaposi.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento específico contra *Pneumocystis* se debe iniciar rápidamente cuando se sospeche el diagnóstico en un paciente potencialmente vulnerable.¹⁸ Los regímenes posológicos cuya eficacia se ha documentado se presentan en la tabla 321-1. Aunque no hay estudios controlados que definan la duración óptima del tratamiento, se debe tratar durante 21 días a los pacientes infectados por el VIH, y durante al menos 14 días a los pacientes no infectados por el VIH.¹⁹ En pacientes infectados por el VIH con enfermedad moderada o grave ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg o gradiente A-a $\text{O}_2 > 35$ mmHg) se debe administrar simultáneamente tratamiento con corticoesteroides. En cambio, el uso de corticoesteroides en pacientes VIH-negativos no está bien definido, como se indica más adelante. El diagnóstico se debe confirmar definitivamente mediante inducción del esputo o broncoscopia lo antes posible; sin embargo, el retraso de dicha confirmación durante varios días después del inicio del tratamiento no reducirá el rendimiento diagnóstico porque los microorganismos se pueden detectar en muestras clínicas durante más de 3 semanas después del inicio del tratamiento. El tratamiento empírico sin confirmación diagnóstica supone el riesgo de retrasar el tratamiento adecuado de otra infección, de administrar un tratamiento inadecuado con efectos tóxicos conocidos y de realizar una técnica adecuada como una broncoscopia cuando el paciente no responde al tratamiento y, en consecuencia, tiene un deterioro pulmonar más grave.

El tratamiento de elección de la NP o la enfermedad por *Pneumocystis* extrapulmonar, independientemente de su gravedad, es trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), que combina inhibidores de dos enzimas de la vía sintética del folato de *Pneumocystis*: sulfametoxazol, un inhibidor de la DHPS, y trimetoprim, un inhibidor de la dihidrofolato reductasa (DHFR).²⁰ La combinación TMP-SMX está disponible en formulaciones oral e intravenosa. El tratamiento oral se debe reservar a los pacientes con enfermedad leve a moderada en los que la absorción escasa no sea un problema. El tratamiento ambulatorio se debe reservar a los pacientes con enfermedad leve a moderada que son fiables y volverán al seguimiento.

La elevada incidencia de NP en los primeros años de la epidemia de sida llevó a la identificación de varios nuevos fármacos con actividad frente a *Pneumocystis*, y se los evaluó de manera extensa en estudios aleatorizados y controlados, principalmente en pacientes infectados por el VIH. En pacientes con enfermedad de leve a moderada (gradiente A-a $\text{O}_2 < 45$ mmHg) la eficacia de TMP-SMX es superior que la de atovacuona y similar a la de trimetoprim-dapsona y clindamicina-primaquina. En estudios de menor tamaño y con potencia baja el TMP-SMX y la pentamidina tuvieron una eficacia similar.

Los principales efectos tóxicos asociados a TMP-SMX son fiebre, exantema, neutropenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos y elevación de las transaminasas. También se ha descrito hiperpotasemia y cristaluría, y la hiponatremia se ve principalmente cuando se administra por vía intravenosa. Los efectos tóxicos habitualmente aparecen después de la primera semana de tratamiento, y son mucho más frecuentes en pacientes infectados por el VIH: se observan en aproximadamente el 50-60%; en el 15-35% de estos pacientes se ha de suspender el tratamiento por los acontecimientos adversos. Aunque el ácido fólico puede reducir los efectos tóxicos asociados a algunos inhibidores de la DHFR, como la pirimetamina, no se debe administrar con TMP-SMX; en un estudio controlado con placebo no redujo los efectos adversos, y si se asoció a aumento de fracaso terapéutico y muerte.

Los regímenes alternativos en pacientes con enfermedad leve a moderada son trimetoprim-dapsona, clindamicina-primaquina y atovacuona. Igual que el sulfametoxazol, la dapsona es un inhibidor de la DHPS de *Pneumocystis*. Las reacciones adversas a trimetoprim-dapsona incluyen exantema, fiebre, náuseas y vómitos, elevaciones de las transaminasas, metahemoglobinemia, anemia e hiperpotasemia leve. Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con reacciones adversas a TMP-SMX tienen reacciones adversas a trimetoprim-dapsona. Los efectos tóxicos asociados a clindamicina-primaquina incluyen fiebre, exantema, diarrea, anemia, neutropenia, elevaciones de las transaminasas y metahemoglobinemia (cap. 149). Tanto con dapsona como con primaquina y, en menor medida, sulfametoxazol, la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (cap. 152) puede aumentar el riesgo de anemia hemolítica y de metahemoglobinemia. En un estudio aleatorizado en el que se comparó TMP-SMX, trimetoprim-dapsona y clindamicina-primaquina en 181 pacientes infectados por el VIH con enfermedad leve a moderada, las tasas de respuesta y los efectos tóxicos fueron similares en los tres grupos, con una tasa de fracaso terapéutico total de 9% el día 21 y una incidencia de efectos tóxicos limitantes de la dosis del 31%. Las elevaciones graves de las transaminasas fueron más frecuentes en el grupo de TMP-SMX, y los efectos tóxicos hemáticos graves fueron más frecuentes en el grupo de clindamicina-primaquina.

La atovacuona es una hidroxinaftoquinona con actividad frente a *Toxoplasma* y al paludismo, además de *Pneumocystis*. La atovacuona (formulación temprana en comprimidos) fue menos eficaz que TMP-SMX en un estudio aleatorizado de pacientes infectados por el VIH con enfermedad leve a moderada, y se observó una tendencia hacia una menor eficacia cuando se comparó con pentamidina en otro estudio. Una concentración plasmática baja de atovacuona, además de la diarrea previa, se asoció a fracaso terapéutico. La formulación actual es una suspensión que tiene una biodisponibilidad aproximadamente un 50% mayor que la formulación en comprimidos, lo que puede mejorar las respuestas. La atovacuona se debe tomar con alimentos porque aumenta su biodisponibilidad, y se debe evitar en pacientes que puedan tener disminución de la absorción digestiva (p. ej., diarrea). El efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de atovacuona. Los efectos tóxicos de la atovacuona incluyen exantema, fiebre, elevaciones de las transaminasas, náuseas, vómitos, diarrea, neutropenia y anemia.

Las alternativas terapéuticas a TMP-SMX en pacientes con enfermedad que precisa tratamiento parenteral están limitadas a clindamicina-primaquina (aunque solo la clindamicina está disponible para la administración intravenosa) y pentamidina. No se puede recomendar la caspofungina y otras equinocandinas,

TABLA 321-1 REGÍMENES FARMACOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA POR PNEUMOCYSTIS (NP)

INDICACIÓN	PREFERENCIA DEL RÉGIMEN	FÁRMACO	VÍA	DOSIS*	COMENTARIOS
NP leve: $\text{PaO}_2 \geq 70$ mmHg o gradiente A-a $\text{O}_2 \leq 35$ mmHg	De elección	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	p.o.	2 comprimidos de dosis doble (160 TMP + 800 SMX) 3 veces al día	
	Alternativo	Trimetoprim +	p.o.	5 mg/kg 3 veces al día (15 mg/kg/día)	Si es posible, estudiar para detectar deficiencia de G6PD antes de su uso
	Alternativo	Dapsona	p.o.	100 mg/día	
		Clindamicina +	p.o.	450 mg 4 veces al día o 600 mg 3 veces al día	Si es posible, estudiar para detectar deficiencia de G6PD antes de su uso
NP moderada a grave: $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg o gradiente A-a $\text{O}_2 > 35$ mmHg; NP moderada (gradiente A-a O_2 de 35-45 mmHg); puede tratarse con régimen oral	De elección	TMP-SMX	i.v.	5 mg/kg de TMP cada 8 h y 25 mg/kg de SMX cada 8 h (15 mg/kg/día de TMP y 75 mg/kg/día de SMX)	Se puede cambiar a tratamiento oral después de la mejoría clínica
	Alternativo	Pentamidina	i.v.	3-4 mg/kg/día	Infundir en > 60 min
		Clindamicina +	i.v.	600 mg cada 6 h o 900 mg cada 8 h	Se puede cambiar a tratamiento oral después de la mejoría clínica
		Alternativo	Primaquina	p.o.	30 mg/día (base)
Tratamiento complementario en la NP moderada a grave: $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg o gradiente A-a $\text{O}_2 > 35$ mmHg	De elección	Prednisona	p.o.	40 mg 2 veces al día los días 1-5; 40 mg/día los días 6-10; 20 mg/día los días 11-21	Comenzar lo antes posible y en las primeras 72 h; no se ha demostrado su eficacia si se inicia más tarde
	De elección	Metilprednisolona	i.v.	30 mg 2 veces al día los días 1-5; 30 mg/día los días 6-10; 15 mg/día los días 11-21	Utilizar si es necesario tratamiento parenteral

Nota: Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana deben ser tratados durante 21 días; los no infectados, durante al menos 14 días. G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

que son inhibidores de la β -1,3-glucano sintasa, porque no se han realizado estudios clínicos que documenten su eficacia; el β -1,3-glucano está presente en el quiste, pero no en la forma trófica del microorganismo.

La pentamidina fue el primer fármaco que se demostró que tenía actividad frente a *Pneumocystis*. Los datos disponibles indican que TMP-SMX y pentamidina tienen una eficacia similar; TMP-SMX es el régimen de elección porque los efectos tóxicos asociados a pentamidina son más frecuentes y pueden ser más graves. La pentamidina intravenosa originalmente se asoció a hipotensión grave, aunque una infusión lenta (> 1 h) habitualmente se tolera bien. Los efectos tóxicos asociados a la pentamidina, que se producen aproximadamente en el 50-60% de los pacientes y a menudo llevan a la interrupción del fármaco, incluyen nefrotoxicidad, hipoglucemia, hiperglucemia, fiebre, neutropenia, trombocitopenia, hipotensión, hiperpotasemia, elevaciones de transaminasas y pancreatitis. La hipoglucemia puede ser potencialmente mortal y puede preceder a la aparición de hiperglucemia; la hiperglucemia puede ser irreversible. También se ha descrito algunas veces taquicardia ventricular polimorfa de tipo *torsades de pointes* (cap. 59).

Tratamiento complementario con corticoesteroides

El inicio del tratamiento específico frente a *Pneumocystis* se asocia a deterioro de la oxigenación después de aproximadamente 3-4 días; es probable que esto se deba a una respuesta inflamatoria del huésped frente a los microorganismos dañados por el tratamiento. En estudios aleatorizados y controlados se ha demostrado que la adición temprana de corticoesteroides al tratamiento específico frente a *Pneumocystis* en pacientes infectados por el VIH puede prevenir este deterioro y mejorar la supervivencia, sin un aumento significativo de las complicaciones oportunistas aparte de la infección localizada por el virus del herpes simple.²¹ En el más extenso de estos estudios el tratamiento con corticoesteroides se asoció a una reducción de la insuficiencia respiratoria y de la mortalidad del 50%; este efecto beneficioso estuvo limitado a los pacientes que tenían enfermedad moderada a grave (e-fig. 321-1). En pacientes infectados por el VIH los corticoesteroides y el tratamiento específico frente a *Pneumocystis* se deben iniciar al mismo tiempo. La adición de corticoesteroides después de 72 h no ha producido ningún efecto beneficioso, aunque es razonable añadirlos si los pacientes tienen deterioro después de este momento. Aunque todavía no se ha definido el régimen óptimo en estudios controlados, el régimen de reducción progresiva del estudio más extenso es el que se utiliza la mayoría de las veces (v. tabla 321-1).

El uso óptimo de los corticoesteroides en pacientes sin el VIH que los reciben a menudo para tratar una enfermedad subyacente está menos claro, por no disponer de ensayos controlados aleatorizados. Las dosis han de individualizarse para equilibrar los potenciales efectos inmunodepresores, que favorecen la NP, y los efectos antiinflamatorios, que mejoran las disfunciones pulmonares de riesgo vital.²¹ Un análisis retrospectivo de 31 pacientes de este tipo indicó que el aumento de los corticoesteroides hasta un equivalente de prednisona de 60 mg/día o más se asoció a mejoría clínica. Sin embargo, en un estudio retrospectivo posterior de cohortes sobre 323 pacientes ingresados con NP confirmada y sin el VIH se concluyó que la adición temprana de corticoesteroides no comportaba una mejora de los resultados respiratorios.²² En este punto, sería razonable administrar corticoesteroides a pacientes no infectados por el VIH con enfermedad moderada a grave si no estaban recibiendo corticoesteroides utilizando el mismo régimen que en los pacientes infectados por el VIH; en pacientes que ya toman corticoesteroides en dosis bajas se podría aumentar la dosis hasta dichos niveles.

Inicio del tratamiento antirretroviral

Como muchos pacientes con infección por el VIH que son diagnosticados de NP no están recibiendo tratamiento antirretroviral, un problema importante es en qué momento se debe iniciar el TARc después de un diagnóstico de NP. En estudios retrospectivos y prospectivos se ha propuesto que en general es seguro iniciar el TARc mientras los pacientes reciben tratamiento por la NP, y el TARc temprano se puede asociar a mejora de la evolución. En un estudio aleatorizado con 282 pacientes que examinó el inicio temprano o tardío del TARc en pacientes con infecciones oportunistas agudas, el 63% de los cuales tenían NP, el grupo de inicio temprano (el TARc se inició una mediana de 12 días después del inicio del tratamiento de la infección oportunista) tuvo menor frecuencia de progresión del sida y de muerte. Hallazgos similares para la tuberculosis en países en desarrollo han puesto de manifiesto la utilidad del inicio temprano del TARc.

Las principales preocupaciones sobre el inicio del TARc son el riesgo de reacciones medicamentosas adversas, que se pueden confundir con las reacciones adversas al tratamiento contra la NP; el riesgo de efectos tóxicos superpuestos, que pueden complicar el tratamiento; y el riesgo de reconstitución inmunitaria (cap. 367), que se ha comunicado en raras ocasiones, pero que puede ser potencialmente mortal. Por tanto, muchos médicos inician el TARc durante el tratamiento frente a *Pneumocystis* o inmediatamente después de su finalización, suponiendo que el paciente haya tenido mejoría clínica, que pueda tolerar los medicamentos orales y que acepte el compromiso de tomar un tratamiento de por vida. Sin embargo, es difícil definir de manera precisa los parámetros para este abordaje. Se debe seguir de cerca a los pacientes que inicien precozmente el TARc para detectar una recurrencia de los síntomas que puede representar una reconstitución inmunitaria.

Fracaso terapéutico

No se ha definido bien el abordaje óptimo del tratamiento de los pacientes que no responden al tratamiento. En pacientes con deterioro respiratorio pro-

gresivo es fundamental confirmar el diagnóstico de NP, en lugar de tener un diagnóstico de presunción y que se hayan descartado otros procesos concurrentes (p. ej., otras infecciones, insuficiencia cardíaca congestiva, embolia pulmonar); se debe realizar una broncoscopia para facilitar estas determinaciones. El tratamiento parenteral se debe utilizar para eliminar los problemas de absorción, y se deben añadir corticoesteroides si no se ha realizado previamente. Como los pacientes que en último término responderán pueden tener deterioro clínico a los 3-4 días, como ya se ha señalado, es razonable esperar de 5-8 días antes de plantear un cambio del tratamiento medicamentoso.

Solo TMP-SMX y la pentamidina están disponibles en formulaciones parenterales. Se dispone de clindamicina parenteral, pero la primaquina está disponible solo en comprimidos. No se han realizado estudios aleatorizados para determinar la eficacia relativa de estos fármacos en pacientes que no responden al tratamiento. En los pacientes que no han recibido TMP-SMX, esta debe ser la primera opción como fármaco alternativo, suponiendo que el paciente no haya tenido previamente una reacción adversa potencialmente mortal. Se puede plantear la desensibilización rápida (similar a la desensibilización a la penicilina), de manera ideal previa consulta con un especialista en alergología, en los pacientes con reacciones adversas previas; sin embargo, no se debe reintroducir el fármaco en los pacientes que tengan antecedente de síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica. Algunos estudios de cohortes retrospectivos y metaanálisis han encontrado que la combinación de clindamicina-primaquina es mejor que la pentamidina en pacientes en los que fracasa un régimen de primera línea, pero estos análisis tienen posibles sesgos (p. ej., la gravedad de la enfermedad o la capacidad para tomar medicamentos orales pueden haber afectado a la elección del régimen de rescate), aunque algunos estudios intentaron corregir esto. No hay datos que permitan recomendar el cambio a un fármaco alternativo en lugar de añadir un fármaco alternativo (si la toxicidad no es problemática); se han utilizado ambos abordajes.

Resistencia

Aunque no se puede cultivar *Pneumocystis*, estudios moleculares han identificado mutaciones de genes que son dianas del tratamiento contra *Pneumocystis*, y estas mutaciones aparentemente representan la aparición de resistencia de *Pneumocystis* a estos fármacos. Las mutaciones mejor caracterizadas se han identificado en el gen de la DHPS de *Pneumocystis*, que es la diana del sulfametoxazol y la dapsona. Se han identificado dos mutaciones en el punto activo de esta enzima, que pueden aparecer individualmente o juntas, con mayor frecuencia en pacientes que reciben TMP-SMX o dapsona para la profilaxis; estudios *in vitro* indican que estas mutaciones confieren resistencia. Sigue desconociéndose la importancia clínica de estas mutaciones; en algunos estudios se ha encontrado una peor evolución en los pacientes que las presentaban, aunque en otros no se ha encontrado esta asociación. Se trató con éxito con fármacos que contenían sulfonamidas a la mayoría de los pacientes en los que se identificaron retrospectivamente estas mutaciones. Al contrario de la DHPS, hay muy pocos trabajos que indiquen que el gen de la DHFR de *Pneumocystis*, que es la diana del trimetoprim y la pirimetamina, haya desarrollado posibles mutaciones de resistencia medicamentosa.

Es probable que la atovacuona se una al complejo bc₁ mitocondrial de *Pneumocystis* y de esta manera inhiba el transporte electrónico. Se han identificado múltiples mutaciones en el gen del citocromo B de *Pneumocystis*, que probablemente representen resistencia en pacientes que recibieron atovacuona para la profilaxis; sin embargo, estas mutaciones no se han asociado al desenlace clínico.

Como la presencia de estas mutaciones no se ha asociado definitivamente a peor pronóstico, las decisiones clínicas no se deben basar en su identificación. Los métodos para identificar las mutaciones de DHPS no se encuentran en muchas partes de EE. UU., pero sí en Europa a través de un kit comercial de PCR,²³ su detección debe seguir siendo una herramienta de investigación hasta que se pueda definir mejor su importancia clínica.

PREVENCIÓN

Aunque *Pneumocystis* es de transmisión aérea, la exposición al microorganismo parece ubicua en humanos, por lo que su evitación puede ser difícil. Actualmente no es necesario el aislamiento respiratorio de pacientes con NP activa, aunque es razonable evitar que un paciente vulnerable comparta una habitación con un paciente con NP. Brotes recientes en pacientes con trasplante renal y hepático indican claramente un origen común de la infección; el mejor conocimiento de los patrones de transmisión en estas situaciones puede llevar a mejorar las directrices para la prevención de la propagación de la infección. Es destacable que la instauración generalizada de profilaxis anti-*Pneumocystis* fue la intervención que puso fin a estos brotes.

Un importante avance en el tratamiento de los pacientes con riesgo de aparición de NP fue la demostración de que TMP-SMX era muy eficaz para la prevención de la enfermedad en la población infantil susceptible. En estudios posteriores, principalmente en pacientes infectados por el VIH, se demostró que otros regímenes farmacológicos también eran eficaces. Esto ha llevado al uso generalizado de profilaxis frente a *Pneumocystis* en una amplia variedad de poblaciones susceptibles.

Dos aspectos importantes de la administración de profilaxis son la identificación de las poblaciones en riesgo y la definición del período de riesgo durante el que se debe administrar profilaxis. Los pacientes con sida tienen un riesgo particularmente elevado; antes del

uso de profilaxis o de TARc se estima que la incidencia de NP durante toda la vida en esta población era del 60-80%. El recuento de linfocitos CD4 más reciente es un marcador indirecto validado en pacientes infectados por el VIH: los pacientes con recuentos de CD4 menores de 200 linfocitos/ μ l sin TARc tienen un gran aumento del riesgo de presentar NP, y se recomienda profilaxis primaria en este grupo. Aunque el 10-15% de los pacientes que tendrán NP tienen recuentos de linfocitos CD4 mayores, la incidencia es muy baja en esta población a la vista del gran número de pacientes que se encuadran en esta categoría. Los pacientes que tienen recuentos de linfocitos CD4 mayores de 200 linfocitos/ μ l, pero con un porcentaje de CD4 menor del 14%, o con antecedentes de una enfermedad defensora de sida, también son candidatos a profilaxis. Además, los pacientes que sufren NP deben recibir profilaxis (profilaxis secundaria) una vez completado con éxito el régimen de tratamiento. En niños con infección por el VIH, en los que el recuento normal de linfocitos CD4 cambia con la edad, las directrices se basan en la edad actual. Se recomienda profilaxis en niños mayores de 6 años de edad con recuento de linfocitos CD4 menor de 200 linfocitos/ μ l o del 15%, en niños entre 1 y menos de 6 años de edad con recuentos de CD4 menores de 500 linfocitos/ μ l o del 15%, y en todos los niños menores de 12 meses.²⁴

Antes de la disponibilidad del TARc, cuando los pacientes con infección por el VIH iniciaban la profilaxis adquirían el compromiso de mantenerla de por vida porque el deterioro inmunitario era irreversible. Sin embargo, con el TARc el control de la replicación del VIH da lugar a un aumento del recuento de linfocitos CD4, que se asocia a disminución del riesgo de presentar NP. En múltiples estudios se ha demostrado que una vez que el recuento de linfocitos CD4 ha estado por encima de 200 linfocitos/ μ l durante al menos 3 meses (en situación ideal con replicación del VIH controlada), se puede interrumpir con seguridad la profilaxis porque el riesgo de presentar NP no es mayor que en pacientes cuyo recuento de linfocitos CD4 nunca disminuyó por debajo de 200 linfocitos/ μ l. En la mayoría de estos estudios la mediana del recuento de linfocitos CD4 fue mayor de 300 linfocitos/ μ l, y la viremia del VIH estaba por debajo de los límites de detección en la mayoría de los pacientes. Estudios observacionales recientes han sugerido que la profilaxis también se puede interrumpir con seguridad en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 entre 100 y 200 linfocitos/ μ l que presentan supresión virológica del VIH, aunque en estos estudios no se definieron criterios específicos para la interrupción (p. ej., duración de la supresión viral). Un enfoque razonable sería interrumpir la profilaxis primaria o secundaria de esos pacientes si la carga viral permanece por debajo de los límites de detección durante 3-6 meses. En los pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 100 células/ μ l, la profilaxis debe mantenerse con independencia de la carga viral.

En pacientes no infectados por el VIH no se mide habitualmente el recuento de linfocitos CD4, y no se ha demostrado que tenga el mismo valor predictivo de la aparición de NP que en pacientes infectados por el VIH; sin embargo, recuentos de linfocitos CD4 menores de 200 linfocitos/ μ l sí parecen aumentar su susceptibilidad. En un metaanálisis de la profilaxis de la NP en diversos tipos de pacientes inmunodeprimidos sin el VIH se comprobó que la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol resultaba en general muy eficaz, y que la mitad de la dosis diaria parecía tan eficaz y menos tóxica que las dosis más altas. Las recomendaciones para la profilaxis de la NP en estas poblaciones se basan en parámetros clínicos, como la identificación empírica de períodos de riesgo y la estimación de los niveles de inmunodepresión.²⁵ No se ha puesto en práctica la generalización de la profilaxis debido a los efectos adversos asociados a estos regímenes; por ejemplo, se plantea la preocupación de que TMP-SMX pueda producir una mielodepresión que interferiría en el injerto de un implante o cause nefrotoxicidad que lesionaría un riñón trasplantado.

Los factores de riesgo en pacientes no infectados por el VIH son: enfermedad subyacente, edad avanzada, uso de fármacos inmunodepresores, radioterapia, enfermedad del injerto contra el huésped e infección simultánea por citomegalovirus (cap. 352). Los pacientes con neoplasias malignas, especialmente neoplasias malignas hematológicas, aunque también cada vez más aquellos con tumores sólidos, tienen riesgo de NP principalmente debido a los tratamientos que reciben; la incidencia puede del 1 al 43% sin profilaxis, y depende mucho de la intensidad y la duración de la inmunodepresión. Si no se administró profilaxis, se ha descrito que el riesgo de presentar NP en pacientes trasplantados, ya sea trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH; cap. 168) o de órganos sólidos (cap. 43), es del 5-15%, aunque los pacientes con trasplante pulmonar o cardiopulmonar parecen tener mayor incidencia (hasta el 43%). En pacientes con enfermedades colágeno-vasculares el riesgo descrito es menor del 2% sin profilaxis, aunque se ha señalado que los pacientes con granulomatosis con polivascularitis (anteriormente granulomatosis de Wegener; cap. 254) tienen un riesgo de hasta el 12%, probablemente debido al uso de regímenes terapéuticos más inmunodepresores. En los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (cap. 132), la incidencia en un extenso estudio de cohortes retrospectivo fue de alrededor del 1% anual, con mayor riesgo de enfermedad de Crohn que de colitis ulcerosa. Es difícil cuantificar el riesgo actual de aparición de NP en poblaciones no infectadas por el VIH por el uso generalizado de la profilaxis y porque los regímenes inmunodepresores están evolucionando. En un reciente estudio de cohortes de pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas, el riesgo de NP en el marco de la profilaxis más extendida varió del 0,28 al 0,63%, y una cuarta parte de los casos sucedieron más de 270 días después del trasplante.²⁶

Para facilitar el abordaje de la profilaxis en poblaciones de riesgo sin el VIH, diversos paneles de expertos han elaborado directrices en las que se hacen recomendaciones basadas en la solidez de los datos disponibles.²⁷ En receptores de un trasplante de células

madre alógenas se recomienda la profilaxis desde el momento del injerto hasta al menos 6 meses después del trasplante, y más tiempo en pacientes que siguen recibiendo tratamiento inmunodepresor o que tengan enfermedad de injerto contra huésped crónica. En receptores de un trasplante de células madre autólogas, que tienen menor riesgo de NP, se debe plantear la profilaxis durante 3-6 meses si el grado de inmunodepresión es importante debido a la enfermedad subyacente o al tratamiento (p. ej., pacientes con leucemia o linfoma que reciben tratamiento acondicionador o inmunodepresor intensivo). Los pacientes con cáncer que cumplan las condiciones siguientes deben recibir la profilaxis indicada: leucemia linfocítica aguda, durante toda la terapia; terapia con alemtuzumab, durante 2 meses después de la finalización y hasta que el número de células CD4 sea superior a 200/ μ l; terapia con idelalisib con o sin rituximab, o con corticosteroides de forma prolongada, o temozolomida combinada con radioterapia, al menos durante la terapia activa; terapia con análogos de purina u otros regímenes reductores de las células T, sopesar hasta que el número de células CD4 exceda de 200/ μ l.

En pacientes con trasplante de un órgano sólido no se ha adoptado universalmente la profilaxis; se ha utilizado principalmente en pacientes con una incidencia conocida mayor del 3%. Las directrices recomiendan la administración de profilaxis durante 6-12 meses en la mayoría de los pacientes con trasplante de órgano sólido, durante períodos más prolongados, incluso hasta toda la vida, en receptores de un trasplante cardíaco, pulmonar, hepático o intestinal.

Como ya se ha señalado, recientemente se han descrito varios brotes de NP en pacientes de trasplante renal, y muchos presentaron enfermedad más de 1 año después del trasplante. En vista de ello, algunos autores proponen una profilaxis indefinida a esta población.²⁸ Los factores de riesgo identificados en estudios de casos y controles incluyeron edad avanzada, infección por citomegalovirus reciente o concomitante, infección y tratamiento para el rechazo. Fármacos inmunodepresores, como el micofenolato mofetil, no se han visto implicados uniformemente. También se han notificado brotes poco frecuentes entre pacientes con trasplante de hígado.

Hay pocos datos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132), que parecen presentar mayor riesgo a medida que se introducen nuevos fármacos inmunodepresores; sin embargo, las directrices de consenso recomiendan la profilaxis en pacientes que reciben inmunomodulación triple que incluye un inhibidor de la calcineurina o un fármaco antagonista del TNF. No se ha alcanzado ningún consenso sobre regímenes menos intensivos. En pacientes con trastornos del tejido conectivo o vasculitis, actualmente, no hay directrices de consenso.

El tratamiento con corticosteroides (cap. 32) es un factor de riesgo bien descrito en pacientes no infectados por el VIH, y en algunos estudios aproximadamente el 90% de los pacientes reciben dicho tratamiento antes de presentar NP. El riesgo aumenta al hacerlo la dosis y la duración. Sin embargo, no todos los pacientes que reciben corticosteroides tienen riesgo; por ejemplo, los asmáticos que reciben corticosteroides tienen un riesgo bajo. Aunque no hay directrices de consenso sobre el uso de profilaxis en pacientes que reciben corticosteroides, un abordaje razonable es administrar profilaxis a los pacientes con una enfermedad inmunodepresora o inflamatoria subyacente que reciban al menos 20 mg de prednisona o el equivalente de otro fármaco durante más de 1 mes. Parece que otros fármacos inmunodepresores (cap. 32), como inhibidores de la calcineurina, sirolímús, antagonistas de TNF y rituximab, aumentan el riesgo de presentar NP, principalmente en las poblaciones de pacientes que ya se han señalado.

La TMP-SMX es el fármaco de primera línea para la profilaxis en todas las poblaciones (tabla 321-2). Las alternativas son dapsona sola o combinada con pirimetamina más ácido fólico, atovacuona y pentamidina en aerosol administrada con el nebulizador Respirgard II*. En un estudio aleatorizado con 843 pacientes infectados por el VIH en el que se comparó TMP-SMX con dapsona y pentamidina en aerosol no se observaron diferencias significativas en el análisis de intención de tratar, aunque la menor tasa de fracaso se vio en los pacientes que recibieron TMP-SMX. Por el contrario, TMP-SMX fue mejor que pentamidina en aerosol en otro estudio aleatorizado. En otros estudios aleatorizados extensos en pacientes infectados por el VIH los siguientes regímenes tuvieron una eficacia similar: suspensión de atovacuona y dapsona, suspensión de atovacuona y pentamidina en aerosol, y dapsona-pirimetamina y pentamidina en aerosol. No se han realizado estudios aleatorizados de estos regímenes en poblaciones no infectadas con el VIH, aunque la experiencia clínica indica que también son eficaces en estas poblaciones. Los estudios observacionales realizados sobre todo en poblaciones pediátricas no infectadas por el VIH indican que la pentamidina intravenosa mensual también resulta eficaz. Los pacientes que reciben pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico para tratar la toxoplasmosis no requieren profilaxis anti-*Pneumocystis*, ya que ese régimen previene la NP.

Aunque también es eficaz la combinación de sulfadoxina y pirimetamina, está contraindicada en pacientes con alergia a las sulfonamidas. Además, como el síndrome de Stevens-Johnson y otras reacciones cutáneas potencialmente mortales son más frecuentes con esta combinación que con TMP-SMX, y debido a que su semivida prolongada hace que se elimine lentamente después de la interrupción del fármaco, probablemente no se deba utilizar sulfadoxina más pirimetamina en pacientes que toleren las sulfamidas si se dispone de TMP-SMX.

A menudo se puede reintroducir con seguridad TMP-SMX en pacientes infectados por el VIH con antecedentes de alergia leve a las sulfamidas (p. ej., exantema leve, excluyendo los que han tenido previamente síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis

TABLA 321-2 REGÍMENES MEDICAMENTOSOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS* (NP)

INDICACIÓN	FÁRMACO	VÍA	DOSES	COMENTARIOS
De elección	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	p.o.	1 comprimido de dosis doble (160 mg TMP + 800 mg SMX) o 1 comprimido de dosis sencilla (80 mg TMP + 400 mg SMX) al día	También activo para la prevención de la toxoplasmosis
Alternativo	TMP-SMX	p.o.	1 comprimido de dosis doble (160 mg TMP + 800 mg SMX) 3 veces a la semana	También activo para la prevención de la toxoplasmosis
Alternativo	Dapsona	p.o.	100 mg/día o 50 mg dos veces al día	Estudiar para detectar deficiencia de G6PD antes de su uso
Alternativo	Dapsona + Pirimetamina + Ácido fólico	p.o.	50 mg/día 50 mg una vez a la semana 25 mg una vez a la semana	También activo para la prevención de la toxoplasmosis Se debe administrar con la pirimetamina para minimizar la toxicidad
Alternativo	Atovuona	p.o.	1.500 mg/día con alimentos	Probablemente sea activo en la prevención de la toxoplasmosis; el efavirenz puede disminuir las concentraciones
Alternativo	Pentamidina	Aerosol	300 mg con nebulizador Respigard II® una vez al mes	No activo para la prevención de la toxoplasmosis
	Pentamidina	i.v.	4 mg/kg administrados durante > 1 h	Datos de observación limitados, principalmente en poblaciones pediátricas; carecen de actividad en la prevención de la toxoplasmosis

Nota: Parece que los pacientes que reciben tratamiento con pirimetamina-sulfadiacina y atovuona para la toxoplasmosis no necesitan profilaxis adicional de la NP; los pacientes que reciben tratamiento con clindamicina-pirimetamina para la toxoplasmosis necesitan profilaxis adicional de la NP. G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

epidérmica tóxica). En estudios aleatorizados se ha demostrado que el aumento de la dosis en un período de 6-13 días se asocia a mejor tolerancia que la reintroducción directa de la dosis completa de TMP-SMX, y que hasta el 75% de los pacientes pueden seguir recibiendo TMP-SMX durante al menos 6 meses.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la NP no tratada es próxima al 100%. Con tratamiento, la tasa de supervivencia de los pacientes infectados por el VIH con NP confirmada es, en la actualidad, hasta del 95%, pero se ha descrito una supervivencia más baja, del 75%, en pacientes sin infección por el VIH. Los factores de riesgo de muerte en pacientes infectados por el VIH son hipoxia más grave, edad más avanzada, episodios recurrentes de NP, hemoglobina baja y presencia de comorbilidades. Aunque la mortalidad de los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos es elevada, la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH ha mejorado en los últimos años, y, en la actualidad, es próxima al 75%.

Bibliografía de grado A

- A1. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4. CD006150.
- A2. Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10. CD005590.
- A3. Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, et al. Optimal regimens of sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in patients with systemic rheumatic diseases: results from a non-blinded, randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:1-10.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

322

MICETOMA E INFECCIONES POR HONGOS DEMATIÁCEOS

PETER G. PAPPAS Y DIMITRIOS P. KONTOYIANNIS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los hongos dematiáceos representan un gran grupo de organismos fúngicos caracterizados por la presencia de abundante melanina en la pared celular, que da lugar a una coloración pardo-negruzca en los medios de cultivo artificial y que se detecta en los especímenes histopatológicos. El término relacionado *feohifomicosis* hace referencia, en general, a la infección por estos hongos pigmentados. Los dos términos suelen utilizarse de manera indistinta. Las infecciones por hongos dematiáceos suelen clasificarse en tres

grandes categorías: micetoma (p. ej., pie de Madura), cromomicosis (también conocida como cromoblastomicosis) y feohifomicosis.^{1,2} El micetoma (tumor producido por hongos) es una enfermedad de interés histórico y se describió por primera vez en 1842 en el distrito de Madura (India), de ahí los términos «pie de Madura», «maduromicosis» y «maduromicetoma».

Organismos patógenos

Se han identificado más de 100 hongos dematiáceos como causa de enfermedad humana. Los microorganismos más frecuentes y los trastornos relacionados se enumeran en la tabla 322-1. La taxonomía de los hongos dematiáceos es algo confusa, porque estos agentes pertenecen a diferentes clases, entre ellas los hifomicetos, ascomicetos, basidiomicetos, celomicetos y cigomicetos. Los agentes más comunes de la feohifomicosis son especies de los géneros siguientes: *Alternaria*, *Bipolaris*, *Curvularia*, *Exophiala*, *Cladosporium*, *Cladophialophora*, *Fonsecaea*, *Exserohilum*, *Ochroconis*, *Phialophora*, *Phaeoacremonium* y

TABLA 322-1 HONGOS DEMATIÁCEOS Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

TRASTORNO CLÍNICO	AGENTES ETIOLÓGICOS HABITUALES
Cromomicosis	<i>Fonsecaea pedrosii</i> <i>Cladophialophora carrionii</i> <i>Phialophora verrucosa</i>
Enfermedad cutánea o subcutánea	<i>Exophiala jeanselmei</i> <i>Exophiala dermatitidis</i> <i>Phialophora</i> spp. <i>Bipolaris</i> spp. <i>Alternaria</i> spp.
Sinusitis	<i>Bipolaris</i> spp. <i>Curvularia</i> spp. <i>Exserohilum</i> spp. <i>Alternaria</i> spp.
Sistema nervioso central	<i>Cladophialophora bantiana</i> <i>Verruconis (Ochroconis) gallopava</i> <i>Rhinocladiella mackenziei</i> <i>Chaetomium atrobrunneum</i> <i>Exophiala dermatitidis</i>
Asociado a la atención sanitaria	<i>Exserohilum rostratum</i> <i>Exophiala</i> spp.
Diseminado	<i>Exophiala dermatitidis</i> <i>Exophiala jeanselmei</i> <i>Bipolaris</i> spp. <i>Verruconis (Ochroconis) gallopava</i> <i>Phialophora</i> spp. <i>Lomentospora (Scedosporium) prolificans</i>
Eumicetoma	<i>Madurella mycetomatis</i> <i>Exophiala</i> spp. <i>Curvularia</i> spp. <i>Leptosphaeria senegalensis</i>
Hongos no dematiáceos	<i>Pseudallescheria boydii</i> <i>Acremonium</i> spp. <i>Fusarium</i> spp.

Chaetomium. Estos agentes son saprofitos ubicuos del suelo y la materia en descomposición, y algunos representan patógenos importantes para las plantas. En el tejido, estos organismos existen como células parecidas a levaduras, hifas septadas o una combinación de levadura e hifas. La mayoría de estos organismos muestran el pigmento melanina (coloración pardusca) en las paredes celulares durante el examen microscópico.

La mayoría de los casos de cromomicosis obedecen a tres especies: *Fonsecaea pedrosoi*, *Cladosporium carrionii* y *Phialophora verrucosa*. El aspecto histológico distintivo se caracteriza por la presencia de cuerpos de paredes gruesas y color pardo oscuro conocidos como *células escleróticas* o *peniques de cobre*, que representan organismos aislados y aparecen en grupos o de forma individual. Los hongos causantes de la cromomicosis no se distinguen por el examen histológico del tejido.

El micetoma se debe a dos grupos de microorganismos: 1) los actinomicetos aeróbicos filamentosos (actinomicetoma), y 2) una amplia diversidad de hongos saprofitos del suelo y de plantas leñosas (eumicetoma). El eumicetoma representa alrededor de la mitad de los casos de micetoma.³ Una variedad de especies de *Nocardia* (p. ej., *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia asteroides*), especies de *Actinomadura* (p. ej., *Actinomadura pelletieri*, *Actinomadura madurae*) y especies de *Streptomyces* (p. ej., *Streptomyces somaliensis*) causan actinomicetoma. La mayoría de los casos de eumicetoma se deben a la especie *Madurella* (p. ej., *Madurella mycetomatis* causa el 70% de todos los eumicetomas en el mundo). Otras causas de eumicetoma son algunos hongos no dematiáceos, como las especies de *Fusarium*, *Acremonium*, *Pseudallescheria boydii* y varios feohifomicetos, como las especies de *Exophiala* y *Curvularia*. El eumicetoma se caracteriza, además, por el color del drenaje granular: los micetomas de grano entre blanco y amarillo (piedra blanca) suelen estar causados por hialohifomicetos (p. ej., *P. boydii*, especies de *Fusarium*, especies de *Acremonium*), y los de grano negro, por especies de *Madurella* y otros hongos menos comunes.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

Los hongos dematiáceos se encuentran en el ambiente en todo el mundo. Si bien no existe una zona endémica única para la mayoría de estas infecciones, ciertas observaciones resultan pertinentes. La sinusitis fúngica alérgica asociada a los hongos dematiáceos parece más común en el sur de EE. UU. Las infecciones crónicas de las extremidades inferiores se observan más en los hombres y en las zonas tropicales. La cromomicosis es más frecuente en las poblaciones rurales de los trópicos y resulta hiperendémica en ciertas zonas geográficas, como Madagascar, India, Brasil y otros países más pobres de África y América del Sur. Las infecciones cutáneas suelen producirse como consecuencia de un traumatismo cutáneo leve y de la inoculación directa del organismo.

La feohifomicosis es una infección micótica emergente e importante en regiones médicamente avanzadas, en particular entre pacientes inmunodeprimidos, como los receptores de trasplantes de órganos sólidos y de células madre hematopoyéticas, los pacientes con neutropenia prolongada y otros sujetos inmunodeprimidos.^{5,6} Los factores de riesgo para la infección extracutánea comprenden el abuso de drogas intravenosas, la sinusitis crónica, la inmersión en agua dulce y la inmunodepresión crónica. Se ha notificado la existencia de feohifomicosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

(VIH), pero es mucho menos habitual que la infección por otros hongos oportunistas. La enfermedad invasiva extracutánea también se da en pacientes sanos, pero en muchas menos ocasiones. Datos recientes revelan anomalías inmunitarias sutiles del huésped, como mutaciones de *CARD-9* y otros trastornos asociados con la deficiencia de TH-17, en un subconjunto de estos sujetos previamente «sanos».^{7,8}

En EE. UU. hubo una epidemia de meningitis, abscesos epidurales, sacroilitis, osteomielitis vertebral, discitis y artritis periférica fúngicas que afectó a más de 750 personas y se debió a *Exserohilum rostratum* a raíz de la inyección de acetato de metilprednisolona contaminado en una única farmacia que preparaba fórmulas magistrales; este es un ejemplo dramático del riesgo de infección por hongos dematiáceos tras procedimientos invasivos en la atención sanitaria.⁹ Las notificaciones anteriores sobre infecciones por la especie *Exophiala* tras inyecciones de esteroides contaminados, implantes mamarios infectados, otros materiales protésicos y, en raras ocasiones, catéteres intravasculares y fluidos intravenosos contaminados, subrayan aún más la importancia de estos microorganismos como posibles patógenos asociados a la atención sanitaria.

El micetoma posee una distribución mundial, pero ocurre sobre todo en las zonas tropicales. El trastorno es bastante común en la India, América Latina, Oriente Medio y el África subsahariana (el «cinturón del micetoma»). Sudán muestra una carga particularmente alta de micetoma.¹⁰ El micetoma adquirido en el país tiene carácter esporádico en América del Norte y Europa. Además, la frecuencia relativa del actinomicetoma y el eumicetoma difiere entre las distintas regiones geográficas. El eumicetoma es más asiduo en la India y África, y el actinomicetoma, en América Central y América del Sur. Además, los agentes causales del micetoma difieren en su distribución geográfica. Así, por ejemplo, *P. boydii* es el agente más común del micetoma en América del Norte, y las especies *Actinomadura* y *Nocardia* predominan en América Central y del Sur. *Leptosphaeria senegalensis* y *M. mycetomatis* predominan en el África subsahariana y en la India (fig. 322-1).

La relación hombre-mujer del micetoma es de 5:1. La enfermedad se observa de forma característica en las zonas rurales y en las personas vulnerables a los traumatismos localizados y la contaminación del suelo. Por eso, agricultores, jardineros, leñadores, pastores y personas que trabajan descalzos en el exterior son más vulnerables ante esta infección.

El traumatismo localizado (p. ej., astillas de madera) introduce un organismo causante del micetoma en la piel y los tejidos subcutáneos, e inicia una cadena de acontecimientos que determina una inflamación granulomatosa crónica y supurativa, tumefacción, formación de múltiples trayectos fistulosos sinusales, abscesos profundos, fibrosis y formación de cicatrices, y extensión al tejido conectivo adyacente a través de las líneas de menor resistencia (fascias) y, en última instancia, a huesos, músculos, nervios y vainas tendinosas, con la consiguiente distorsión anatómica grave del lugar afectado.

La genética y la inmunopatogenia del micetoma no se conocen bien, pero, al parecer, existen diferencias en la susceptibilidad del huésped, ya que algunas personas infectadas manifiestan reacciones de hipersensibilidad anómalas o diferidas o polimorfismos en los genes que codifican las quimiocinas (p. ej., CCL50) y las citocinas (p. ej., interleucina 10). El micetoma no parece más frecuente en los huéspedes inmunodeprimidos.



FIGURA 322-1. Agentes predominantes del micetoma según la región.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La *cromomicosis* se manifiesta como una lesión cutánea o subcutánea, cuyo tamaño varía desde una pequeña pápula hasta una gran placa confluyente que afecta a la mayor parte de una extremidad.¹¹ Se observan lesiones únicas o múltiples; puede ocurrir ulceración. Las lesiones permanecen con un tamaño y textura idénticos durante meses o años, aunque la mayoría tienden a progresar sin un tratamiento específico. Las lesiones crónicas se acaban secando y formando una costra con un borde elevado, que puede ser liso o irregular, y que adopta un aspecto verrugoso y céreo. Las lesiones múltiples se unen para formar placas más grandes en las que surgen cicatrices centrales. Las lesiones cutáneas suelen confinarse a un solo sitio anatómico, aunque a veces se producen linfangitis nodular y enfermedad cutánea multifocal por autoinoculación. Las complicaciones habituales comprenden desfiguración local por la cicatrización y la afectación extensa de los tejidos. La enfermedad diseminada que daña los órganos viscerales es rara.

La *feohifomicosis superficial* se caracteriza por la tiña negra y la piedra negra.¹² La tiña negra es un oscurecimiento de la piel causado por la proliferación de *Phaeoannellomyces werneckii* en el estrato córneo. La piedra negra se asocia a un engrosamiento focal en el tallo del pelo y obedece a la colonización del folículo por *Piedraia hortae*. La *feohifomicosis cutánea* afecta a estructuras cutáneas más profundas y da lugar a dermatomicosis y onicomosis; a menudo se debe a agentes de las especies *Scytalidium* y *Phyllosticta*.

La *feohifomicosis subcutánea* se confunde en clínica con la cromomicosis. Los pacientes tienen claros nódulos subcutáneos o quistes como consecuencia de la inoculación directa o de un traumatismo penetrante. Los microorganismos más habituales son *Exophiala jeanselmei*, *Exophiala dermatitidis*, *Alternaria alternans* y las especies de *Phialophora*. La *queratitis micótica* secundaria a la infección por especies de *Curvularia*, *Exophiala* y *Exserohilum* sucede después de un traumatismo o cirugía de la córnea.

Se observan *infecciones relacionadas con cuerpos extraños* en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria crónica que sufren una peritonitis fúngica, en pacientes con catéteres intravenosos permanentes y otros dispositivos, como implantes mamarios.

La *sinusitis fúngica*¹³ se asocia de ordinario a hongos dematiáceos y se manifiesta como una sinusitis fúngica alérgica, una bola de hongos en una cavidad sinusal o una sinusitis fúngica invasiva con extensión a huesos, tejidos blandos y sistema nervioso central. Este último proceso destructivo no se diferencia de la cigomicosis rinocerebral o de la sinusitis invasiva por *Aspergillus*. Las especies de *Bipolaris*, *Curvularia*, *Exserohilum* y *Alternaria* son los microorganismos que más sinusitis fúngica invasiva causan.

La *feohifomicosis sistémica* puede obedecer a la extensión directa desde una zona colonizada o a la diseminación desde una fuente remota. La mayoría de los pacientes con enfermedades sistémicas sufren una inmunodepresión subyacente significativa, y los hongos tienden a dañar el cerebro, los pulmones, el endocardio y otros órganos viscerales. Entre los pacientes con enfermedades primarias del sistema nervioso central, *Cladophialophora bantiana*, *Rhinocladiella mackenziei* y *Chaetomium atrobrunneum* son los agentes etiológicos más comunes, y la mayoría de ellos se encuentran por lo demás sanos con poca o ninguna inmunodeficiencia de base. Entre los pacientes inmunodeprimidos se ven con más frecuencia *Verruconis (Ochroconis) gallopava*, especies de *Bipolaris* y *Exophiala dermatitidis*.

En los pacientes con inmunodepresión grave, en particular los que tienen neoplasias hematológicas malignas o los receptores de trasplantes de células madre con o sin neutropenia prolongada y profunda, la infección por *Lomentospora (Scedosporium) prolificans* se presenta a veces como una diseminación multiorgánica. La infección por este patógeno multirresistente se asocia a una tasa de mortalidad excepcionalmente alta.

El micetoma es una infección crónica, de progresión lenta, que comienza en el tejido subcutáneo y se extiende a través de los planos tisulares hasta las estructuras contiguas. La lesión suele confinarse a un solo sitio anatómico. Las manifestaciones clínicas y la historia natural del micetoma varían y, en cierta medida, dependen del patógeno en cuestión. Así, por ejemplo, la progresión del eumicetoma tiende a ser más lenta que la del actinomicetoma. Además, las lesiones de eumicetoma tienden a confinarse más y a mostrar menos inflamación y menos granulomas y fístulas, pero más fibrosis que las de actinomicetoma. El pie es el lugar más afectado por el micetoma (fig. 322-2), seguido de las manos, pero se puede dañar cualquier región corporal. La tumefacción nodular y/o papular indolora es una manifestación temprana habitual del micetoma, seguida de una lenta evolución hacia una induración leñosa indolora y fija. Esta infección suele seguir un curso crónico e implacable, a veces durante varias décadas. Se caracteriza por ciclos recurrentes de supuración, fístulas, sobreinfección bacteriana y formación de cicatrices. Las fístulas viejas se cierran y aparecen nuevas. Las lesiones satélite son habituales. Los síntomas constitucionales ocurren pocas veces. La presencia de fiebre suele indicar una sobreinfección bacteriana. A veces se observa una afectación sustancial del hueso que imita la osteomielitis crónica con lesiones cavitarias, reacción perióstica o esclerosis (detectadas en radiografías, tomografía computarizada o resonancia magnética [RM]), osteoporosis y formación de hueso perióstico reactivo. No obstante, las fracturas patológicas son raras. Los nervios se encuentran relativamente indemnes, por lo que no suelen verse manifestaciones neuropáticas. La deformación y la alteración inexorable de las extremidades por destrucción de los tejidos más profundos se dan en casos crónicos, refractarios y avanzados.¹⁴ El micetoma no se propaga por vía hematógena; así pues, no se observa diseminación visceral, aunque pueda producirse adenitis regional.



FIGURA 322-2. Presentación clínica del micetoma. Un agricultor de 40 años de una zona rural de Venezuela con edema y deformidad lentamente progresiva en el pie—desde hace 10 años— tras una lesión causada por el golpe con un martillo acudió con placas costrosas crónicas, múltiples abscesos blandos y confluyentes con fistulización y liberación de granos negros. El arco de movimiento de las articulaciones del tobillo y del pie del paciente era limitado, pero no sufría dolor articular. Se realizó una biopsia profunda de la piel con tinción de hematoxilina y eosina, tinción con ácido peryódico de Schiff, radiografía de pie, frotis de los granos negros y cultivo micológico. La radiografía del pie reveló osteofibrosis, destrucción de las superficies articulares, osteoporosis y anquilosis, y en el cultivo creció *Madurella* spp. (Por cortesía del Dr. M. Mendoza, Instituto De Biomedicina, Laboratorio de Micología, San José Caracas, Venezuela.)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una infección por hongos dematiáceos se sospecha por el examen directo de una muestra clínica con una preparación de hidróxido de potasio al 10% o con tinciones especiales que revelan la pigmentación de las paredes celulares de estos microorganismos. En los pacientes con cromomicosis, el hallazgo de células escleróticas o peniques de cobre en la biopsia de piel es característico y no suele requerirse ninguna tinción especial. En los pacientes con otras formas de feohifomicosis, la tinción de Fontana-Masson ayuda a distinguir los microorganismos con un contenido significativo de melanina. El cultivo sigue siendo el medio para establecer el diagnóstico etiológico específico, y la identidad del microorganismo se basa en gran medida en las colonias y la morfología microscópica.¹⁵ En un brote de meningitis fúngica se elaboró un método diagnóstico basado en la reacción en cadena de la polimerasa de *Exserohilum rostratum* que sirve de marcador fiable de la infección entre los pacientes expuestos. Por lo demás, no suele disponerse de estudios serológicos y diagnósticos moleculares de los demás microorganismos.

El diagnóstico del micetoma se complica por el hecho de que los microorganismos no fúngicos representan agentes etiológicos frecuentes. El diagnóstico se sospecha por el drenaje granular a partir de una lesión cutánea característica. Sin embargo, los granos tisulares aislados resultan difíciles de cultivar, porque a veces se componen de organismos muertos. Además, los granos podrían estar contaminados por bacterias u hongos de la superficie. Por eso, la biopsia tisular profunda es la ideal para la tinción (hematoxilina y eosina, tinción de Gram, tinción de Ziehl-Neelsen modificada, plata metenamina de Gomori, ácido peryódico de Schiff) y los cultivos selectivos pertinentes de bacterias y hongos. Como alternativa, la aspiración de granos de trayectos sinusales no abiertos proporciona material adecuado para el cultivo. El cultivo debe mantenerse varias semanas, porque algunos de los agentes causales del micetoma (p. ej., especies *Nocardia* y *Streptomyces*) precisan de 4 a 6 semanas para su detección mediante cultivo.

Diagnóstico diferencial

Las manifestaciones específicas de la cromomicosis, la feohifomicosis cutánea y subcutánea, y el micetoma se confunden a menudo con otras entidades. Conviene barajar tumores benignos o malignos de la piel, otras lesiones granulomatosas crónicas (p. ej., granuloma espinoso) y la leishmaniosis verrugosa. Se considerarán las infecciones profundas de la piel y subcutáneas por otros hongos (p. ej., blastomicosis, esporotricosis, criptococosis y coccidioidomicosis) y por bacterias de orden superior (p. ej., nocardiosis, micobacteriosis). Las lesiones cutáneas no fistulizantes se parecen a veces a formas inusuales de esporotricosis (esporotricosis linfática micetomatosa) e infecciones dermatofíticas granulomatosas. Esta última infección, que suele observarse en africanos y que a veces se denomina pseudomicetoma (granuloma de Majocchi), es una induración granulomatosa indolora de la piel y los tejidos subcutáneos causada por dermatofitos que en ocasiones se asocian a granos constituidos por hongos. A diferencia del micetoma, el pseudomicetoma se limita a la piel y al tejido subcutáneo y no se extiende a los tejidos más profundos. La botriomicosis crónica grave (causada de manera característica por *Staphylococcus aureus*) con exudados purulentos, granos y trayectos sinusales de drenaje se puede confundir con el micetoma. La actinomicosis (cap. 313), causada por actinomicetos microaerófilos endógenos, también suele dar granos y trayectos sinusales de drenaje, pero se localiza de manera característica en el cuello, el tórax, el abdomen y la pelvis. La diferenciación entre micetomas con afectación ósea y osteomielitis crónica o tumores óseos resulta a

veces difícil. La ecografía se ha utilizado para diferenciar de forma fiable el micetoma de un tumor o de una osteomielitis. El signo del «punto dentro de círculos» que se observa en la RM (focos hipodensos diminutos, que representan granos, dentro de lesiones esféricas de alta intensidad, que representan granulomas, dispersos por zonas de fibrosis) proporciona un indicio diagnóstico temprano y específico del micetoma.

TRATAMIENTO

Tto

En la cromomicosis, la escisión quirúrgica de una lesión cutánea o subcutánea resulta de ordinario curativa,¹⁶ aunque junto con la cirugía suele administrarse terapia antimicótica. Solo hay evidencia anecdótica y unos cuantos ensayos de pequeño alcance sobre la eficacia de la terapia antimicótica de este trastorno. En el capítulo 315 se ofrecen más detalles sobre los antimicóticos sistémicos. Tradicionalmente se ha recomendado la 5-flucitosina oral (5-FC, 150 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis) para el tratamiento oral de la cromomicosis sobre la base de una actividad *in vitro* moderada y de la experiencia clínica. Dada la limitada disponibilidad, costo y toxicidad potencial, la 5-FC rara vez se utiliza con este propósito. Los triazoles, incluidos el itraconazol (200 mg por vía oral dos veces al día), el voriconazol (200 mg dos veces al día) y el posaconazol (300 mg al día) muestran la mayor actividad *in vitro*, aunque los estudios clínicos con estos preparados son muy limitados. La terbinafina (500 mg por vía oral dos veces al día) se ha utilizado de manera satisfactoria para tratar la cromomicosis y representa una alternativa eficaz. La duración del tratamiento, con o sin escisión quirúrgica, suele ser de 3 a 12 meses, dependiendo de la respuesta clínica.

En la feohifomicosis, los triazoles de espectro ampliado, incluidos el itraconazol, el voriconazol, el posaconazol y el isavuconazol, muestran una excelente actividad *in vitro* contra los hongos dematiáceos patógenos más habituales. La anfotericina B ofrece una modesta actividad *in vitro* contra la mayoría de estos hongos y suele reservarse para pacientes con enfermedades mortales o diseminadas. La mayoría de los pacientes con infecciones epidémicas por *Exserohilum rostratum* y una afectación grave del sistema nervioso central han respondido al tratamiento con voriconazol (por vía intravenosa y luego por vía oral), con o sin una formulación lipídica de anfotericina B. El posaconazol se ha utilizado como terapia de rescate para los que tienen intolerancia al voriconazol o tras el fracaso de este. Entre los triazoles, el posaconazol probablemente sea el que mayor potencial ofrece en este entorno clínico sobre la base de la experiencia anecdótica de pacientes con infección del sistema nervioso central. No está clara la duración del tratamiento antimicótico de ninguna de las feohifomicosis sistémicas, pero probablemente deba continuarse durante al menos 4-6 meses o hasta 1 mes después de la resolución de todos los signos y síntomas de la enfermedad.

El tratamiento del micetoma se debe individualizar. No se ha definido bien el tratamiento óptimo, y la bibliografía solo proporciona estudios heterogéneos y no controlados. Como tal, no existe ninguna referencia terapéutica frente al micetoma. El éxito del tratamiento depende de la distinción entre actinomicetoma y eumicetoma, la identificación del patógeno causante y el grado de invasión tisular.

En el actinomicetoma, el tratamiento consiste en una terapia antimicrobiana crónica (como mínimo, de 9 a 12 meses) junto con una cirugía de citoreducción limitada en determinados casos.¹⁷ Se han utilizado diversos regímenes (trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclinas, dapsona, estreptomycinina) con diferentes secuencias y combinaciones según el microorganismo (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol con o sin dapsona para las especies de *Nocardia*, estreptomycinina con dapsona para *A. madurae*). La estreptomycinina parenteral suele reservarse para casos refractarios sin respuesta a la terapia oral. La respuesta terapéutica es lenta (de ordinario, 4 semanas), y las recaídas suceden con frecuencia. La enfermedad crónica recidivante precisa, a veces, varios ciclos de tratamiento.

Los mejores resultados del tratamiento del eumicetoma se han logrado con el uso prolongado (como mínimo, de 9 a 12 meses) de un imidazol como el ketoconazol (200-400 mg al día) o el itraconazol (200-400 mg al día), combinado con la cirugía pertinente. La actividad *in vitro* y la experiencia clínica con los nuevos azoles (voriconazol, posaconazol e isavuconazol) y la terbinafina resultan prometedoras, pero los datos son muy limitados.¹⁸ Los resultados clínicos con la anfotericina B en casos rebeldes han sido, en general, decepcionantes, y muchos de los agentes causales manifiestan una resistencia *in vitro* a este compuesto.

La cirugía desempeña de ordinario un papel fundamental en el eumicetoma, porque la mayoría de las enfermedades se muestran rebeldes a la terapia antimicótica sola. La necesidad y el alcance de la cirugía dependen del agente específico y del grado de invasión tisular. La cirugía de lesiones localizadas con márgenes amplios suele resultar curativa. La cirugía extensa con desbridamiento y desfiguración se reserva para los casos más graves y rebeldes.

El pronóstico del micetoma depende de la localización anatómica y del grado de afectación tisular. La extensión a las estructuras óseas se asocia a las peores secuelas a largo plazo. Así pues, el diagnóstico y la intervención precoces resultan fundamentales para optimizar los resultados. Por último, el micetoma es una infección frecuentemente ignorada, que causa una carga socioeconómica importante en muchas regiones empobrecidas del mundo. Por ello, llama la atención que el micetoma sea reconocido ahora como *enfermedad tropical desatendida* por la Organización Mundial de la Salud.¹⁹ Cabe esperar que, tras alcanzar este estatus, se incrementen las medidas de educación, prevención, tratamiento específico e investigación.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

323

TERAPIA ANTIPARASITARIA

RICHARD D. PEARSON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

A pesar de los progresos sustanciales para reducir el impacto de las infecciones protozoarias y helmínticas, incluido el importante descenso de las muertes por paludismo y la casi erradicación del gusano de Guinea, *Dracunculus medinensis*, las enfermedades parasitarias siguen representando una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, en particular en las regiones tropicales empobrecidas. En EE. UU., las enfermedades parasitarias se detectan más entre inmigrantes y viajeros internacionales a zonas endémicas y entre un número creciente de personas con inmunidad mermada por el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/sida), trasplantes de órganos, medicamentos inmunodepresores, neoplasias u otras causas. Se dispone de diversos medicamentos para tratar las enfermedades protozoarias y helmínticas, pero es posible que los médicos que ejercen en los países industrializados no estén familiarizados con su uso. El presente capítulo se centra en sus indicaciones terapéuticas, su farmacología y sus principales efectos secundarios. Se comentan algunas generalidades que ayudan a organizar la gama tan amplia de información.

Al evaluar la quimioterapia de las enfermedades parasitarias, merece la pena agruparlas según que estén causadas por protozoos, organismos unicelulares que se multiplican por división celular, o por helmintos, gusanos multicelulares con estructuras internas complejas. Los protozoos se multiplican en sus huéspedes humanos. Se agrupan en los que llevan una vida aeróbica en el torrente sanguíneo o en los tejidos y los que residen en condiciones anaeróbicas en el tracto gastrointestinal o en la vagina. Las infestaciones protozoarias sistémicas más importantes se deben a miembros del filo Apicomplexa, responsables del paludismo, la babesiosis, la toxoplasmosis y la criptosporidiosis, y a miembros del orden Kinetoplastida, responsables de la enfermedad de Chagas, la tripanosomiasis africana humana (enfermedad del sueño) y la leishmaniasis. Las amebas y otros tipos de protozoos también causan enfermedades.

Los helmintos se subdividen en nematodos (o gusanos cilíndricos), que se agrupan en los que viven en el tracto gastrointestinal o en otras regiones corporales, y platelmintos (o gusanos planos), que se subdividen en cestodos (o tenias) y trematodos (o duelas).

Se puede encontrar información detallada sobre el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades parasitarias específicas en los capítulos que siguen, en los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. (v. índice A-Z; <https://www.cdc.gov/az/a.html>) y en los tratados de enfermedades tropicales. Muchos antiparasitarios se comercializan en EE. UU., mientras que otros solo se obtienen directamente del fabricante, de farmacias especiales o del Drug Service de los CDC. Algunos se suministran a través de protocolos de nuevos medicamentos en fase de investigación. Los mayores retos de los últimos años han obedecido a la escasez de algunos antiparasitarios y, en EE. UU., al aumento masivo del costo de otros. Varios medicamentos utilizados para tratar los patógenos bacterianos o fúngicos son también eficaces frente a las enfermedades parasitarias. Se comentan en otro lugar (caps. 271 y 315).

ENFERMEDADES PROTOZOARIAS

Paludismo (especie *Plasmodium*): tratamiento y prevención

Se dispone de varios medicamentos para el tratamiento y la profilaxis del paludismo. La mayoría actúa sobre las especies de *Plasmodium* dentro de los eritrocitos. La elección del antipalúdico depende de la especie infectante y de la probabilidad de resistencia (cap. 324). La resistencia a la cloroquina está ahora muy extendida entre *Plasmodium falciparum* en la mayoría de las regiones del mundo y está bien documentada por parte de *Plasmodium vivax* en algunas zonas. El tratamiento combinado basado en la artemisinina (TCA), incluida la combinación fija de *arteméter-lumefantrina*, es el preferido frente al paludismo agudo adquirido en zonas con resistencia a la cloroquina. La combinación fija *atovuona-proguanilo* o el antibiótico *doxiciclina* se utilizan a menudo como profilaxis para los viajeros a zonas con especies de *Plasmodium* resistentes a la cloroquina. La cloroquina se emplea para el tratamiento y la profilaxis en zonas donde las especies de *Plasmodium* son sensibles. Solo la primaquina y la tafenoquina destruyen los hipozoítos de *P. vivax* y *Plasmodium ovale* en el hígado. Las recomendaciones específicas para cada

país en materia de profilaxis y tratamiento se encuentran en los CDC (www.cdc.gov/travel/) y en «CDC Health Information for International Travel 2018».²

Las **artemisininas** son los medicamentos de acción más rápida conocidos para tratar el paludismo.³ Derivan de la lactona sesquiterpénica de la planta del ajeno *Artemisia annua*, de la que se obtiene el *qinghaosu*, la hierba medicinal china para combatir la fiebre. Estos compuestos contienen endoperóxidos. En presencia del hierro intraparasitario, se convierten en radicales libres y otros productos intermedios que alquilan proteínas palúdicas específicas y actúan destruyendo con rapidez los parásitos intraeritrocíticos. Las artemisininas se administran con un segundo antipalúdico dotado de un mecanismo de acción diferente y una semivida más larga para prevenir el desarrollo de resistencias.⁴ La vía de administración de las artemisininas varía; algunas se absorben bien por vía oral, mientras que otras necesitan administrarse por vía intravenosa, intramuscular o en supositorio. Sus cortas semividas impiden su uso profiláctico. Los efectos secundarios en los seres humanos son habituales, pero rara vez motivan la interrupción del tratamiento. Se ha observado una hemólisis diferida hasta 4 semanas después del tratamiento en personas tratadas con artesunato⁵ u otras artemisininas. Se ha observado toxicidad neurológica y disfunción cerebelosa en perros que recibieron tratamiento crónico con altas dosis de artemisinina, pero no se ha detectado este tipo de problema en los seres humanos tratados por paludismo agudo.

Arteméter-lumefantrina, una asociación fija, se utiliza en todo el mundo (incluido EE. UU.) para tratar el paludismo resistente a la cloroquina. Se toma con las comidas, pero debe evitarse el zumo de pomelo. Las reacciones adversas más frecuentes en los adultos son dolor de cabeza, anorexia, mareos, astenia, artralgias y mialgias. Las más habituales en los niños comprenden la fiebre, la tos, los vómitos, la anorexia y el dolor de cabeza. Estos efectos secundarios no suelen motivar la interrupción del tratamiento. El mayor problema de la lumefantrina es la posible prolongación del intervalo QT, por lo que está contraindicada en personas con QTc anómalo. Asimismo, inhibe la CYP206 y, por tanto, puede reducir el metabolismo de otros medicamentos, incluidos los que prolongan el QTc. También puede disminuir la eficacia de las píldoras anticonceptivas. Hay que revisar con cuidado la lista de medicamentos del receptor para detectar posibles interacciones.

El **artesunato** está disponible en los CDC en virtud de un protocolo de acceso ampliado a nuevos medicamentos en fase de investigación para el tratamiento intravenoso del paludismo grave (para más información, llame a la línea de atención al paludismo de los CDC). El gluconato de quinidina ya no se comercializa en EE. UU. El artesunato se hidroliza rápidamente a dihidroartemisinina, responsable del efecto antipalúdico. Los estudios realizados en las regiones con paludismo endémico indican que el artesunato parenteral ofrece una mayor tasa de éxito y una menor tasa de efectos adversos que la quinidina. Además de los efectos secundarios del arteméter descritos con anterioridad, el artesunato se ha asociado a una hemólisis diferida (no relacionada con la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6PD]) hasta 4 semanas después de la terapia.

Atovacuona-proguanilo, una asociación fija, se utiliza para el tratamiento del paludismo no complicado, resistente o sensible a la cloroquina, y también para la profilaxis. La atovacuona es un compuesto muy lipofílico con poca solubilidad acuosa. Su administración con los alimentos duplica su absorción. Las concentraciones plasmáticas no aumentan de manera proporcional a la dosis. La atovacuona se une mucho a las proteínas, y su semivida excede de 60 h. Sufre un ciclo enterohepático extenso y termina excretándose de manera intacta en las heces. La atovacuona inhibe de manera selectiva el transporte de electrones en complejo del citocromo bc₁ de las mitocondrias de *Plasmodium* sensibles, lo que causa un colapso del potencial de membrana mitocondrial. Asimismo, afecta a la biosíntesis de pirimidina, que se acopla de forma obligada al transporte de electrones en *Plasmodium*. La resistencia se instaura enseguida si se utiliza atovacuona sola para tratar el paludismo. La atovacuona se suele tolerar bien, pero puede causar náuseas, vómitos, diarrea, erupción y prurito.

El proguanilo se absorbe lentamente tras su administración oral. Los niveles séricos bajan hasta cero en 24 h, por lo que se debe administrar a diario. Su metabolito tiacídico, el cicloguanilo, inhibe la dihidrofolato reductasa en las especies sensibles de *Plasmodium*. La resistencia está sobradamente documentada cuando se usa proguanilo solo. Además, el proguanilo actúa sinérgicamente con la atovacuona para colapsar el potencial de membrana mitocondrial en las especies sensibles de *Plasmodium*.

La combinación atovacuona-proguanilo es la mejor tolerada de las opciones para prevenir el paludismo resistente a la cloroquina. Se inicia 1 o 2 días antes de la salida y se continúa durante el período de exposición y hasta 7 días después. Para tratar el paludismo agudo no complicado se utilizan dosis más altas de atovacuona-proguanilo, administradas a lo largo de 3 días. Los posibles efectos secundarios abarcan dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, prurito y erupción. Se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las enzimas hepáticas con las dosis terapéuticas.

La **cloroquina** representó hace tiempo el pilar del tratamiento y de la prevención del paludismo, pero su uso se ve limitado por la resistencia generalizada entre *P. falciparum* y, en algunos lugares, sobre todo en Papúa Nueva Guinea e Indonesia, *P. vivax*. La cloroquina, una 4-aminoquinolina, tiene un sabor amargo, pero se absorbe bien en el tubo digestivo. Su semivida, variable según las personas, alcanza 4 días por término medio, lo que permite su administración profiláctica semanal. La cloroquina se concentra

en las vesículas digestivas que contienen hemoglobina de los parásitos intraeritrocíticos asexuados. Inhibe la hemopolimerasa del parásito que incorpora complejos de ferri-protoporfirina de tipo IX, potencialmente tóxicos para el parásito, a la hemozoína cristalina insoluble y tóxica. Las cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina transportan activamente la cloroquina fuera del compartimento intraparasitario. La hidroxicloroquina, utilizada frente a las enfermedades reumatológicas, también surte efecto contra especies de *Plasmodium* sensibles a la cloroquina.

La cloroquina suele tolerarse bien si se utiliza en las dosis recomendadas para la profilaxis y el tratamiento del paludismo. Los efectos secundarios comprenden dolor de cabeza, náuseas, vómitos, visión borrosa, mareos y fatiga. Algunas personas de ascendencia africana experimentan prurito, que responde a los antihistamínicos. Entre los efectos secundarios más raros figuran despigmentación del cabello, exacerbación de la psoriasis, discrasias sanguíneas, convulsiones, efectos neuropsiquiátricos y reacciones entre personas con porfiria. Se ha descrito daño en la retina de personas tratadas con cloroquina en dosis altas por trastornos reumatológicos, pero no se ha documentado como problema entre quienes la toman cada semana durante muchos años como profilaxis del paludismo. El colapso cardiorrespiratorio y la muerte se han notificado después de una sobredosis accidental y en adultos con tentativa de suicidio. Tan solo 5 g de cloroquina pueden producir la muerte a menos que se instituya enseguida tratamiento con ventilación mecánica, antiepilépticos y soporte presor.

La **doxiciclina** (100 mg al día) proporciona a los adultos una profilaxis eficaz contra todas las especies de *Plasmodium*. Se inicia 1 o 2 días antes de la salida y se continúa durante el período de exposición y hasta 4 semanas después de la salida de la zona endémica. La doxiciclina o la tetraciclina también se suelen administrar con la quinina para tratar el paludismo agudo resistente a la cloroquina, pero ni la doxiciclina ni la tetraciclina actúan con la rapidez suficiente como para justificar su uso terapéutico aislado. La doxiciclina se suele tolerar bien, aunque puede causar síntomas gastrointestinales y esofagitis «por la pastilla». Para evitar esta última, se debe tomar con un vaso lleno de agua, y el paciente debe permanecer erguido durante 1 h o más después de la ingestión. Otros posibles efectos secundarios importantes son la dermatitis por fotosensibilidad, la vaginitis por *Candida albicans* y la colitis por *Clostridium difficile*. Por último, la doxiciclina y la tetraciclina no deben administrarse a niños menores de 8 años ni a mujeres embarazadas o en período de lactancia, a menos que los posibles beneficios superen los riesgos.

La **mefloquina**, un compuesto de quinolina y metanol derivado de la quinina, se utilizaba mucho en otra época para la profilaxis y, en ocasiones, para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* resistente a la cloroquina. El riesgo de toxicidad neuropsiquiátrica y de otro tipo y la disponibilidad de mejores alternativas han limitado ahora su uso.

La mefloquina solo se puede administrar por vía oral. Se absorbe de forma lenta e incompleta y se une en un 99% a las proteínas. Tiene una semivida variable de 6 a 23 días con una media de aproximadamente 14 días. Se metaboliza y se excreta despacio a través de la bilis y las heces. Se asocia a náuseas, mareos, sueños vívidos, fatiga y lasitud. Los efectos secundarios menos comunes, pero más preocupantes, consisten en ansiedad, depresión, psicosis aguda y convulsiones. La mefloquina está contraindicada en personas con antecedentes de epilepsia o trastornos psiquiátricos. También reduce la conducción auriculoventricular y no debe utilizarse en personas que toman β-bloqueantes por indicaciones cardíacas. La mefloquina tiene ahora un recuadro negro de advertencia de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. Su uso durante el embarazo o por niños con un peso inferior a 15 kg no está aprobado, pero la mefloquina se ha utilizado en estas situaciones cuando se considera que los posibles beneficios superan los riesgos. Se ha señalado que no tiene efectos adversos en el desenlace del embarazo (p. ej., mortinatos y abortos) ni en la baja tasa de natalidad o en la prematuridad.⁶

La **primaquina**, una 8-aminoquinolina, y la **tafenoquina**, un análogo, destruyen el estadio de hipnozoíto de *P. vivax* y *P. ovale* en el hígado. La primaquina se utiliza en un ciclo de 14 días al final del tratamiento o la profilaxis para prevenir recaídas tardías en las personas que están o pueden haber estado infectadas con estas especies de *Plasmodium*. También representa una alternativa para la profilaxis primaria diaria de *P. vivax* y otras especies. En ese caso, se inicia 1 o 2 días antes de la exposición y continúa durante y hasta 7 días después de que el viajero abandone la zona de paludismo endémico. La tafenoquina se administra en una sola dosis de 300 mg después del tratamiento del paludismo agudo por *P. vivax* y *P. ovale* para prevenir las recaídas. Además, se puede utilizar como profilaxis primaria en viajeros: 200 mg al día durante 3 días antes del viaje, luego una vez por semana mientras se encuentre en la región malárica, luego en la semana siguiente a la salida, y una dosis final 7 días después de la dosis previa en la región malárica.

La primaquina se absorbe por vía oral y se convierte enseguida en carboxiprimaquina, cuya semivida se aproxima a 7 días. Por lo general, se tolera bien, aunque algunas personas experimentan retortijones, malestar epigástrico y náuseas. La tafenoquina se absorbe mejor, tiene una semivida de 15 días aproximadamente y es menos probable que cause problemas gastrointestinales. El mayor riesgo de la primaquina y la tafenoquina es la hemólisis en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (cap. 152). El estado de la G6PD del receptor se debe evaluar antes de su administración. Rara vez, la primaquina causa neutropenia, metahemoglobinemia, hipertensión

o arritmias. Ambos medicamentos están contraindicados durante el embarazo y en las madres lactantes, porque puede producirse una hemólisis que ponga en peligro la vida si el feto o el bebé presentan deficiencia de G6PD. La tafenoquina puede causar reacciones psiquiátricas graves y está contraindicada en personas con antecedentes de psicosis o esquizofrenia.

El **sulfato de quinina**, un alcaloide de la quinina, es el más antiguo de los antipalúdicos. Tiene un sabor muy amargo. Se absorbe enseguida después de su administración oral y tiene una semivida de 16 a 18 h en las personas con paludismo. La quinina muestra el índice más bajo entre tratamiento y toxicidad de todos los antipalúdicos. Los efectos secundarios, agrupados de manera colectiva como quinimismo, comprenden acúfenos, disminución de la audición, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, disforia y alteraciones visuales. Se relacionan con la dosis y son reversibles. La quinina también se ha asociado a una hipoglucemia grave en personas con infecciones graves por *P. falciparum* como consecuencia de la utilización de la glucosa por *Plasmodium* intraeritrocítico y la liberación de insulina desde el páncreas. La hipoglucemia se puede tratar y prevenir mediante la administración intravenosa de glucosa. Las complicaciones raras de la quinina comprenden hemólisis masiva en pacientes con infección grave por *P. falciparum* que determina hemoglobinuria e insuficiencia renal (fiebre de las aguas negras), reacciones de hipersensibilidad cutánea, agranulocitosis y hepatitis. La quinina puede causar parálisis respiratoria en personas con miastenia grave. Estimula las contracciones uterinas durante el embarazo y puede provocar un aborto, pero ha salvado la vida de muchas mujeres embarazadas aquejadas de paludismo por *P. falciparum*. El diclorhidrato de quinina administrado por vía intravenosa puede causar depresión miocárdica, colapso vascular periférico, depresión respiratoria y, potencialmente, la muerte.

El **gluconato de quinidina**, el estereoisómero de la quinina, ya no se comercializa en EE. UU. Se utiliza para el tratamiento intravenoso de pacientes con paludismo complicado y de los que no pueden tomar antipalúdicos por vía oral. El gluconato de quinidina se utilizó en su día de forma generalizada para el tratamiento de la ectopia ventricular, pero ha sido reemplazado por nuevos antiarrítmicos, con lo que su disponibilidad ha disminuido en muchos hospitales. Los efectos secundarios abarcan prolongación del intervalo QT, arritmias e hipotensión, sobre todo si se infunde demasiado deprisa. Las personas que reciben quinidina por vía intravenosa requieren vigilancia en una unidad de cuidados intensivos. La terapia se cambiará cuanto antes por un antipalúdico oral.

Toxoplasmosis, babesiosis y encefalitis amebiana

Toxoplasma gondii (cap. 328) y las especies de *Babesia* (cap. 332) son otros patógenos importantes del filo Apicomplexa. La **pirimetamina** y la **sulfadiazina** se utilizan para tratar la toxoplasmosis. Inhiben los pasos secuenciales de la vía metabólica del ácido fólico. La pirimetamina inhibe de preferencia la dihidrofolato reductasa. Se absorbe bien por vía oral. El principal efecto secundario es la anemia macrocítica, que puede prevenirse mediante la administración simultánea de **ácido fólico**. Las sulfonamidas reducen la actividad de la dihidropterato sintetasa y la unión del ácido *p*-aminobenzoico a ella. En la toxoplasmosis ocular con afectación macular, se utilizan corticoides junto con la terapia antitoxoplásmica para reducir al mínimo la respuesta inflamatoria local. La **clindamicina** y la **pirimetamina** o la **atovacuna** y la **pirimetamina** constituyen opciones terapéuticas para los pacientes que no toleran las sulfonamidas. Las personas con sida, recuentos de CD4⁺ inferiores a 100/μl y pruebas serológicas de infección por *T. gondii* deben recibir profilaxis con uno de los siguientes regímenes: **trimetoprim-sulfametoxazol** a diario, **pirimetamina** y **dapsona**, **pirimetamina** y **atovacuna** o **atovacuna** sola. La **espiramicina**, un macrólido, se utiliza para tratar la toxoplasmosis durante el embarazo. La pirimetamina escasea en la actualidad. Una posible alternativa si no se dispone de ella es la trimetoprim-sulfametoxazol. Hay dos regímenes terapéuticos que se pueden utilizar en la babesiosis. La combinación de **clindamicina** y **quinina** suele administrarse a personas con babesiosis grave, pero los efectos secundarios son habituales. El tratamiento a largo plazo (≥ 6 semanas) resulta a menudo necesario para las personas inmunodeprimidas. La **atovacuna** y la **azitromicina** se toleran mejor y se utilizan frente a la babesiosis menos grave (cap. 332). Por último, la adición de **miltefosina**, un antileishmaniático aprobado por la FDA,⁷ a los regímenes con múltiples fármacos ha mejorado las probabilidades de supervivencia de las personas con encefalitis granulomatosa amebiana secundaria a *Acanthamoeba* o *Balamuthia*. Hoy se recomienda como parte de los regímenes múltiples para tratar la encefalitis granulomatosa amebiana, así como la meningoencefalitis primaria amebiana secundaria a *Naegleria*.⁸

Protozoos intestinales y vaginales

Varios patógenos luminales importantes, como *Entamoeba histolytica* (cap. 331), *Giardia lamblia* (cap. 330) y *Trichomonas vaginalis* (cap. 332), viven en condiciones anaeróbicas en el intestino o la vagina. Los 5-nitroimidazoles metronidazol y tinidazol representan la terapia de primera línea, pero se han documentado giardiasis y tricomoniasis rebeldes. El tinidazol ofrece una farmacodinámica más favorable y, en general, se tolera mejor. Dado que ni el metronidazol ni el tinidazol erradican de manera fiable los quistes de *E. histolytica* en el colon, también se administra paromomicina, un aminoglucoósido que se absorbe mal, o yodoquinol; ambos muestran actividad en la luz del intestino. Uno de estos medicamentos o el furoato de diloxanato se utilizan solo para tratar a las personas con una excreción asintomática de quistes.

La giardiasis también se puede tratar con nitazoxanida. Se tolera bien y se comercializa para los niños en una formulación líquida. La nitazoxanida es el único medicamento eficaz como tratamiento de la criptosporidiosis (cap. 329). Cura a las personas inmunocompetentes, pero no a los que tienen sida. La trimetoprim-sulfametoxazol, que inhibe los pasos sucesivos en la vía del ácido fólico, es el medicamento preferido frente a *Cystoisospora* (*Isospora*) *belli* y *Cyclospora cayentanensis*. El ciprofloxacino es una alternativa de segunda línea para el primero. La tetraciclina, el metronidazol o la nitazoxanida se pueden utilizar para tratar la infección sintomática por *Balantidium coli*.

El **metronidazol**, un 5-nitroimidazol, se absorbe enseguida después de su administración oral y tiene una semivida de 8 h. Más de la mitad de cada dosis se metaboliza en el hígado. Los metabolitos y el resto del fármaco precursor se excretan en la orina. El metronidazol se activa mediante la reducción de su grupo 5-nitro a través de una secuencia de pasos intermedios en los que intervienen proteínas microbianas de transporte de electrones de bajo potencial redox. Se concentra en organismos anaeróbicos susceptibles y actúa como sumidero de electrones. Las náuseas, los vómitos, la diarrea y el sabor metálico se asocian a menudo al uso de metronidazol. Son menos frecuentes con las dosis más bajas recomendadas para el tratamiento de la giardiasis que con las dosis más altas utilizadas para la amebiasis. Otros efectos adversos comprenden dolor de cabeza, mareos, vértigo y acorchamiento. Los pacientes que ingieren alcohol mientras toman metronidazol pueden sufrir reacciones potencialmente graves de tipo disulfiram.

El **tinidazol**, otro 5-nitroimidazol, posee un mecanismo de acción y un espectro de actividad similares a los del metronidazol, pero una farmacodinámica más favorable y, en general, se tolera mejor. Se ha utilizado mucho en todo el mundo para tratar la giardiasis, la amebiasis intestinal y la tricomoniasis. Comparado con el metronidazol, su semivida es más larga, y el régimen de dosificación más corto y menos complicado, y produce menos efectos secundarios gastrointestinales. Asimismo, ocasiona a veces reacciones graves de tipo disulfiram tras la ingestión de alcohol.

La **nitazoxanida**, una tiazolida derivada de la nitrothiazolilsalicilamida, tiene un espectro amplio de actividad contra los protozoos y los helmintos. Para los niños existe una formulación líquida. La nitazoxanida se absorbe bien por vía oral y se hidroliza hasta su metabolito activo, la tizoxanida, que se conjuga como glucuronato de tizoxanida. El compuesto precursor no se detecta en el suero. Las concentraciones máximas de los metabolitos se observan en 1-4 h. Se excretan en la orina y la bilis. La tizoxanida se une mucho a las proteínas. Si bien se desconoce su mecanismo de acción antiparasitaria, la nitazoxanida inhibe las reacciones de transporte de electrones dependientes de la piruvato:ferredoxina oxidoreductasa, esenciales para el metabolismo de los organismos anaerobios sensibles. Los niños y adultos la toleran muy bien.

TRIPANOSOMIASIS AFRICANA (ENFERMEDAD DEL SUEÑO), ENFERMEDAD DE CHAGAS Y LEISHMANIOSIS

Los cinetoplastos *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *Trypanosoma brucei gambiense*, causantes de la tripanosomiasis africana humana (enfermedad del sueño); *Trypanosoma cruzi*, causa de la enfermedad de Chagas, y las especies de *Leishmania*, responsables de la leishmaniosis cutánea, mucosa y visceral, suelen plantear grandes retos terapéuticos.⁹

Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño)

La **suramina**, la **pentamidina**, la **eflornitina** y el **melarsoprol** se utilizan como tratamiento de la tripanosomiasis africana humana (cap. 325). La suramina o la pentamidina se recomiendan para el estadio hemolinfático de *T. brucei rhodesiense* y *T. brucei gambiense*, respectivamente. Ambos medicamentos se asocian a efectos secundarios potencialmente graves, y la suramina puede causar reacciones graves en las personas coinfectadas por *Onchocerca volvulus*. La **eflornitina**, que se tolera mucho mejor, es eficaz contra los estadios hemolinfático y del sistema nervioso central (SNC) de la infección por *T. brucei gambiense*. Carece de actividad frente a *T. brucei rhodesiense*. Por desgracia, la eflornitina es costosa, y su suministro, limitado. Está disponible en EE. UU. a partir de los CDC. La eflornitina se puede utilizar sola, pero suele administrarse con el nifurtimox frente a la infección del SNC por *T. brucei gambiense*. El melarsoprol se utiliza en personas con afectación del SNC debida a *T. brucei rhodesiense* y *T. brucei gambiense* cuando no se dispone de eflornitina. El melarsoprol puede ocasionar una toxicidad grave, incluidas reacciones encefalopáticas que ponen la vida en peligro.

Enfermedad de Chagas

El **benznidazol** o el **nifurtimox** por vía oral se utilizan para tratar las infecciones por *T. cruzi* (cap. 326). El benznidazol ha sido el medicamento preferido en las zonas endémicas de América Latina, y el nifurtimox, en EE. UU.¹⁰ Los CDC suministran ambos medicamentos. Disminuyen la mortalidad y acortan la duración de la enfermedad de Chagas aguda. Se recomienda el tratamiento de las personas con infección reciente, así como de los niños y adultos asintomáticos (hasta una edad mediana) con infección por *T. cruzi* en fase indeterminada. Se ha debatido el porcentaje de curaciones parasitarias con el tratamiento. Ni el benznidazol ni el nifurtimox reversion las manifestaciones cardíacas o gastrointestinales de la enfermedad de Chagas crónica. Los efectos

secundarios son habituales con ambos medicamentos y aumentan en frecuencia y gravedad con la edad. El benznidazol se administra a diario durante 1 mes y se asocia a dermatitis alérgica, neuropatía periférica, insomnio y síntomas gastrointestinales, como anorexia y pérdida de peso. El nifurtimox se administra a diario durante 3 meses y se asocia a anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, dolor de cabeza, mareos o vértigos, parestias, debilidad y polineuropatía.

Leishmaniosis (cutánea, mucosa y visceral)

El tratamiento de la leishmaniosis cutánea depende del tamaño, el número, la complejidad y la ubicación de las lesiones cutáneas, su impacto estético, la especie infectante de *Leishmania* y su tendencia a causar enfermedad de la mucosa.¹¹ Las lesiones no complicadas adquiridas en Europa, África y Asia, donde la afectación mucosa es poco frecuente, pueden vigilarse sin necesidad de tratamiento si parecen curarse de manera espontánea. Las opciones de tratamiento dirigidas a las lesiones comprenden la crioterapia; la terapia de calor, que requiere un sistema especializado de emisión, o la inyección intralesional de **estibogluconato sódico**, no disponible en EE. UU. La terapia tópica con aplicación directa de **paromomicina** es otra opción. Se ha utilizado una pomada con un 15% de paromomicina y un 12% de cloruro de metilbencetonio en parafina blanca formulada en Israel. La formulación de paromomicina tópica del ejército de EE. UU. resulta, asimismo, prometedora.

La terapia antileishmaniásica parenteral u oral se aplica a las personas con leishmaniosis cutánea complicada y a las que están o pueden estar infectadas por *Leishmania braziliensis* o especies afines del Nuevo Mundo potencialmente asociadas a leishmaniosis de mucosas.¹² La **miltefosina** está aprobada por la FDA para el tratamiento oral de la leishmaniosis cutánea debida a *Leishmania braziliensis*. La eficacia frente a otras especies de *Leishmania* varía. La **anfotericina B liposómica** y el **desoxicolato de anfotericina B** constituyen alternativas parenterales eficaces, pero más tóxicas. El **estibogluconato sódico** y el **antimoniato de meglumina** se utilizaron en su día de manera generalizada, pero su toxicidad, la necesidad de administración parenteral y la creciente resistencia han limitado su uso. El fluconazol y otros imidazoles antimicóticos muestran actividad frente a algunas especies de *Leishmania*.

La leishmaniosis de las mucosas responde peor al tratamiento que la leishmaniosis cutánea y las recaídas son habituales.¹³ Las opciones terapéuticas comprenden la anfotericina B liposómica, la miltefosina, el desoxicolato de anfotericina B, el estibogluconato sódico o el antimoniato de meglumina.

La leishmaniosis visceral es una enfermedad potencialmente mortal. El medicamento preferido es la anfotericina B liposómica. La miltefosina y el desoxicolato de anfotericina B representan alternativas. El estibogluconato de sodio o el antimoniato de meglumina se utilizan en algunas regiones geográficas donde no ha surgido todavía resistencia.

La **anfotericina B liposómica** fue el primer medicamento aprobado por la FDA para tratar la leishmaniosis visceral (cap. 327) en EE. UU. Los liposomas liberan anfotericina a los macrófagos donde residen las leishmania. La anfotericina B liposómica se tolera mejor que el desoxicolato de anfotericina B, una alternativa. Otros preparados de anfotericina B asociados a lípidos parecen eficaces, pero se han estudiado menos y no están aprobados por la FDA para esta indicación.

La **miltefosina**, un análogo del alquilfosfolípido y la fosfocolina, desarrollado inicialmente como un antineoplásico, está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leishmaniosis visceral y la leishmaniosis cutánea debida a *L. braziliensis*. Una de sus mayores ventajas es la administración oral.¹⁴ La farmacocinética se caracteriza por una larga semivida de eliminación y una acumulación extensa del fármaco. El mecanismo de acción se desconoce, pero la miltefosina induce cambios de tipo apoptótico en el parásito. Los efectos secundarios son frecuentes, pero casi siempre leves o moderados. La toxicidad gastrointestinal dependiente de la dosis se caracteriza por náuseas, vómitos y diarrea, que tienden a disminuir con la administración continuada del medicamento. Las elevaciones de las enzimas hepáticas y de la creatinina son habituales, pero, de ordinario, transitorias. La miltefosina es embriotóxica y, por tanto, está contraindicada durante el embarazo. La cobertura anticonceptiva resulta obligatoria para las mujeres en edad fértil durante y hasta 4 meses después de la terapia. Se han comunicado recaídas tras el tratamiento de la leishmaniosis visceral. Son frecuentes entre las personas con sida concomitante.

El **estibogluconato sódico** y el **antimoniato de meglumina**, fármacos de antimonio pentavalente, se utilizaron en el pasado para tratar la leishmaniosis visceral, pero la resistencia es ahora común entre los aislados de *Leishmania donovani* en la India, los países adyacentes y algunas otras zonas del mundo. Los compuestos farmacológicos de antimonio pentavalente requieren administración parenteral. Los efectos secundarios aumentan con la edad y abarcan síntomas gastrointestinales, pancreatitis, mialgias, dolor de cabeza, malestar, niveles elevados de enzimas hepáticas y, en ocasiones, mielodipresión. Los cambios inespecíficos de ST-T son habituales. Se han descrito muertes súbitas en personas mayores y en quienes reciben una cantidad superior a la dosis recomendada.

HELMINTIASIS

El tratamiento de las helmintiasis se expone en función de su taxonomía y del lugar de infección. Se dispone de varios antihelmínticos. Algunos poseen indicaciones múltiples. Al final de esta sección se ofrece información sobre su farmacología.

Gusanos cilíndricos (nematodos) intestinales

Los gusanos cilíndricos intestinales (nematodos) (cap. 335) se encuentran entre los parásitos más frecuentes del mundo. *Ascaris lumbricoides*, los anquilostomas *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus* y *Trichuris trichiura* infestan a millones de personas en todo el mundo. *Strongyloides stercoralis* es menos común, pero puede llegar a ocasionar una hiperinfestación potencialmente mortal en personas inmunodeprimidas. Muchos residentes de zonas empobrecidas albergan más de una de estas especies. Se dispone de varios medicamentos para tratar *Enterobius vermicularis* (gusano diminuto) y otros gusanos cilíndricos intestinales. El albendazol, el mebendazol, el pamoato de pirantel y la ivermectina han reemplazado a antiguos antihelmínticos más tóxicos, como la piperacina y el tiabendazol, o menos eficaces.

El **albendazol** muestra un amplio espectro de actividad. Posee actividad contra *A. lumbricoides*, anquilostomas y *T. trichiura*. Administrado en una dosis única de 400 mg, se ha utilizado mucho en programas de tratamiento masivo en zonas donde prevalecen estos gusanos cilíndricos transmitidos por el suelo.¹⁵ Sin embargo, la reinfección es habitual y el tratamiento se repite a menudo a intervalos de 3 a 4 meses. Los CDC recomiendan el tratamiento de presunción de los inmigrantes de regiones endémicas con una dosis única de albendazol antes de su llegada a EE. UU. A las personas con una infestación abundante por *T. trichiura* se les recomienda albendazol diario durante 3 días. El albendazol (400 mg dos veces al día durante 7 días) se utiliza como alternativa a la ivermectina para tratar la infección por *Strongyloides stercoralis*. Los fracasos pueden ocurrir con cualquiera de los dos medicamentos y a menudo se combinan durante períodos más largos para tratar a los que padecen una hiperinfección diseminada. El albendazol posee eficacia contra *Enterobius vermicularis*, el oxiuro, en una sola dosis que se repite a las 2 semanas. Se puede utilizar frente a la larva migratoria cutánea, causada por los estadios migratorios de *Ancylostoma braziliense* y otros gusanos cilíndricos intestinales de los animales. Es el medicamento preferido para la triquinosis y se ha utilizado para tratar las especies de *Trichostrongylus* y *Capillaria philippinensis*. El albendazol se ha encarecido muchísimo en EE. UU.

El **mebendazol** (100 mg por vía oral dos veces al día durante 3 días) tiene un espectro de actividad similar al del albendazol contra *A. lumbricoides*, anquilostomas y *T. trichiura*. Este régimen resulta más eficaz que una dosis única de albendazol y se considera el tratamiento de elección para las infecciones graves por *T. trichiura*. La dosis única de 500 mg de mebendazol se ha utilizado en programas de tratamiento masivo. El mebendazol es eficaz como tratamiento de los oxiuros si se administra en una dosis de 100 mg por vía oral seguida de una segunda dosis a las 2 semanas. Es una alternativa al albendazol para el tratamiento de la triquinosis. El mebendazol se absorbe mal y se muestra ineficaz contra *S. stercoralis*.

El **pamoato de pirantel** es un medicamento bastante seguro, de absorción deficiente y venta libre, con actividad frente a *A. lumbricoides*, anquilostomas y oxiuros, pero no frente a *T. trichiura* o *S. stercoralis*. Cuando se utiliza para la infección por oxiuros, se administra como suspensión oral en una dosis de 11 mg/kg (hasta un máximo de 1 g), que se repite a las 2 semanas.

La **ivermectina** en una dosis diaria oral de 200 µg/kg durante 2 días se considera el tratamiento de elección frente a *S. stercoralis* sin complicaciones. A las personas inmunodeprimidas con hiperinfestación se les administra dosis diarias hasta que las heces y el esputo dejen de contener larvas durante 2 semanas. Asimismo, resulta eficaz frente a las larvas migratorias cutáneas y *A. lumbricoides*, pero no frente a los anquilostomas. Es una alternativa al mebendazol para el tratamiento de *T. trichiura*.

Gusanos cilíndricos (nematodos) sistémicos

La **dietilcarbamacina** es el medicamento preferido para tratar las filariasis linfáticas (cap. 335) causadas por *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *Brugia timori*, así como la eosinofilia pulmonar tropical. Hace que el huésped destruya las microfilarias de estas especies y daña o destruye también los gusanos adultos. Los efectos secundarios inflamatorios son asiduos. Se deben, en parte, a la liberación de lipopolisacáridos de las bacterias endosimbióticas *Wolbachia* desde el interior de la filaria moribunda. La filaria necesita *Wolbachia* para su desarrollo, y esta es una diana farmacológica potencial. El tratamiento a largo plazo con doxiciclina permite su eliminación y se ha utilizado en la práctica. La dietilcarbamacina también se emplea en las infecciones por *Loa loa* de personas con niveles aceptablemente bajos de microfilaria (< 8.000/ml). La encefalopatía puede ser una consecuencia del tratamiento de los que albergan más. En tal caso, se aplica primero la aféresis o el tratamiento con albendazol para reducir el número de microfilarias. La dietilcarbamacina no debe administrarse en la oncocercosis. Destruye enseguida las microfilarias de *O. volvulus*, y la liberación de antígenos del parásito y de *Wolbachia* puede generar respuestas inflamatorias oculares y sistémicas graves. Esta última, conocida como la reacción de Mazzotti, puede causar la muerte y se caracteriza por fiebre, urticaria, adenopatías, taquicardia, hipotensión, artralgias, edema periférico y dolor abdominal. La dietilcarbamacina también se ha utilizado de manera profiláctica para prevenir la loiasis.

La **ivermectina** es el tratamiento preferido de la oncocercosis. Se administra como dosis única de 150 µg/kg. No destruye las formas adultas de *Onchocerca volvulus*, pero disminuye la producción de huevos y reduce las microfilarias en la piel y los ojos. En general, hay que volver a tratar en intervalos de 6 a 12 meses hasta que el paciente se

encuentre libre de síntomas. En el caso de *Onchocerca volvulus*, el tratamiento bianual reduce de manera sustancial las tasas comunitarias de infección después de cuatro o cinco rondas terapéuticas. La ivermectina muestra actividad contra las microfilarias de las especies *W. bancrofti* y *Brugia*, pero no destruye los gusanos adultos y no se recomienda para el tratamiento de estos organismos. La ivermectina no debe administrarse a personas que padezcan infecciones simultáneas graves por *Loa loa*, porque destruyen rápidamente la microfilaria de *Loa loa* y pueden provocar encefalopatía.

Tenias (cestodos)

El **pracuante** posee un amplio espectro de actividad contra las tenias (cap. 333) y las duelas. Es el medicamento preferido para las tenias adultas del tracto intestinal humano. Posee eficacia contra *Taenia solium* (tenia del cerdo), *Taenia saginata* (tenia del ganado vacuno), *Taenia asiatica* (tenia asiática), *Diphyllobothrium latum* (pez) e *Hymenolepis nana* (tenia enana) si se administra en una sola dosis. La niclosamida, que no se absorbe, es una alternativa eficaz para tratar *T. saginata* y *D. latum*. Destruye, asimismo, la *T. solium* adulta, pero la desintegración del gusano y la liberación de huevos viables en la luz intestinal aumentan la posibilidad teórica de autoinfección. En el caso de *H. nana*, una dosis de nitazoxanida (500 mg dos veces al día durante 3 días) proporciona una alternativa al pracuante. La nitazoxanida también tiene actividad contra *T. saginata* y, en principio, contra otras especies de tenias.¹⁶

La neurocisticercosis causada por el estadio larvaria o tisular de *T. solium* es una causa importante de convulsiones y otras anomalías del SNC en residentes e inmigrantes de zonas endémicas de América Latina y otras regiones endémicas. Los síntomas se deben a la presencia física de cisticercos, pero la inflamación provocada por la liberación de antígenos de los cisticercos moribundos suele ser más importante. Tanto el albendazol como el pracuante son capaces de destruir los cisticercos cerebrales; el albendazol ofrece una farmacocinética superior. Su uso depende del síndrome clínico.¹⁷ La administración simultánea aumenta el efecto antiparasitario en pacientes con cisticercos cerebrales múltiples sin que aumenten los efectos secundarios. Los corticoides se administran con una terapia antihelmíntica para reducir la respuesta inflamatoria. La recomendación de los CDC para el albendazol es de 15 mg/kg/día repartidos en dos dosis durante 15 días, y para el pracuante, de 50 mg/kg/día durante 15 días.¹⁸ El uso simultáneo de corticosteroides aumenta los niveles séricos del albendazol, pero disminuye los del pracuante. No deben utilizarse ni el albendazol ni el pracuante en personas con cisticercos en el ojo o la médula espinal, porque la liberación de antígenos por los cisticercos moribundos puede desencadenar una reacción inflamatoria local destructiva.

La cirugía o la PAIR (aspiración percutánea, inyección de productos químicos y reaspiración) es el método preferido para combatir los quistes de *Echinococcus granulosus*. El albendazol se utiliza frente a la enfermedad inoperable por *E. granulosus* y *Echinococcus multilocularis*, y en personas en las que se prefiera el tratamiento médico por otras razones. El albendazol, administrado en una dosis de 400 mg dos veces al día a los adultos, de ordinario durante 1-6 meses, cura un tercio de los quistes hepáticos no complicados de *Echinococcus granulosus*. El albendazol también se administra antes de la PAIR con guía ecográfica o de la cirugía para evitar la siembra peritoneal en caso de que ocurra una salpicadura del contenido quístico. La mielodipresión y la hepatitis, potencialmente mortales, constituyen riesgos para quienes reciben una terapia prolongada con altas dosis de albendazol.

Duelas (trematodos)

El **pracuante** es el medicamento preferido para tratar todas las formas de esquistosomiasis (cap. 334), así como de las duelas intestinales, pulmonares y hepáticas (cap. 334), a excepción de *Fasciola hepática*. En la esquistosomiasis se administran dos o tres dosis de pracuante en 1 día, dependiendo de la especie. La oxamniquina es una alternativa más tóxica y menos eficaz frente a *Schistosoma mansoni*. Se puede usar pracuante o albendazol para tratar la duela hepática *Clonorchis sinensis*. *F. hepatica* suele tratarse con triclabendazol. El bitionol, más tóxico, y la nitazoxanida representan alternativas.

Farmacología de los fármacos utilizados frente a las helmintiasis

El **albendazol** es poco soluble en agua, pero se absorbe bien cuando se administra con una comida grasa. Sufre un rápido metabolismo de primer paso en el hígado hasta convertirse en el sulfóxido de albendazol que posee una excelente actividad antihelmíntica. La semivida sérica del sulfóxido de albendazol es de 8 a 9 h. La eliminación del sulfóxido de albendazol y otros metabolitos se realiza principalmente a través de los riñones. El albendazol se une a la tubulina de los parásitos sensibles, inhibe el ensamblado de los microtúbulos y disminuye la absorción de glucosa. No afecta a la tubulina humana. También inhibe la fumarato reductasa de los helmintos. La administración simultánea de dexametasona, que se suele administrar para prevenir el edema cerebral de personas con neurocisticercosis, aumenta los niveles séricos en un 50%. La concentración de albendazol en el líquido cefalorraquídeo (LCR) representa aproximadamente un 40% de la del suero.

El albendazol se suele tolerar bien cuando se administra una dosis única para tratar parasitosis intestinales, aunque puede ocasionar molestias gastrointestinales o una migración de *A. lumbricoides* adultos de la nariz o la boca o su aparición visible en las

heces. El albendazol en dosis más altas y durante períodos más largos se utiliza frente a la neurocisticercosis. Los corticosteroides se administran de forma simultánea para reducir la inflamación intracraneal y el aumento de la presión intracraneal. El albendazol está contraindicado en personas con cisticercos en el ojo o la médula espinal. El tratamiento prolongado con altas dosis con albendazol, como el recomendado para la enfermedad hidatídica, se puede complicar con alopecia, hepatitis o mielodipresión, que no siempre revierte tras la retirada del medicamento. El albendazol es embriotóxico en animales y, por tanto, está contraindicado durante el embarazo.

El **diethylcarbamacina**, un derivado piperacínico, se absorbe enseguida por vía oral y tiene una semivida de 8 h. El fármaco precursor y sus metabolitos se excretan por los riñones. El mecanismo de acción se desconoce, pero la fracción piperacínica puede causar una parálisis de los helmintos sensibles. La diethylcarbamacina también altera las membranas superficiales de las microfilarias susceptibles, con la destrucción consiguiente por el sistema inmunitario del huésped. Los efectos secundarios son los causados por la medicación y los derivados de la liberación de los antígenos del parásito y los lipopolisacáridos de *Wolbachia* endosimbióticas del interior de la filaria. Los efectos adversos comprenden náuseas, vómitos, anorexia, dolor de cabeza, malestar, debilidad, artralgias y, rara vez, reacciones psicóticas agudas. Durante el tratamiento de los pacientes con filariasis linfática pueden aparecer edema o nódulos localizados a lo largo de los linfáticos y surgir un linfoedema o hidrocele transitorios.

La **ivermectina** es una lactona macrocíclica producida por *Streptomyces avermitilis*. Posee un amplio espectro de actividad contra helmintos y artrópodos, incluido *Sarcoptes scabiei*, la causa de la sarna. Se absorbe bien tras su administración oral. La ivermectina se une mucho a las proteínas, tiene una semivida sérica de 12 h y se acumula en el tejido adiposo y el hígado. Está sujeta a recirculación enterohepática y al final se elimina en las heces. La ivermectina activa la apertura de los canales con compuerta de cloruro en helmintos y artrópodos sensibles. El resultado es una entrada de iones de cloruro y la parálisis del mecanismo de bombeo faríngeo de los helmintos. Los seres humanos suelen tolerar bien la ivermectina, aunque a veces experimenten reacciones inflamatorias en respuesta a los antígenos liberados por los parásitos moribundos.

El **mebendazol** es poco soluble en agua y se absorbe relativamente mal en el tubo digestivo. Esta es una ventaja para el tratamiento de los parásitos intestinales, pero limita su eficacia contra los helmintos que residen en los tejidos. El fármaco absorbido se metaboliza en el hígado y se excreta en la orina. El mebendazol se une de manera selectiva a la tubulina helmíntica, bloquea su ensamblado en los microtúbulos e inhibe la absorción de glucosa. Se produce así un agotamiento de las reservas de glucógeno y, en última instancia, la muerte del parásito. El mebendazol se tolera relativamente bien en las dosis utilizadas para tratar los helmintos intestinales. El dolor abdominal y la diarrea pasajeros ocurren en un pequeño número de casos. El mebendazol está contraindicado durante el embarazo.

El **pracuante** se absorbe bien tras su administración oral. Está sujeto a un extenso metabolismo de primer paso, y sus metabolitos, que son inactivos, se excretan en la orina. El pracuante se une en un 80% a las proteínas, y su semivida sérica es de 4 a 6 h. Es captado rápidamente por cestodos y trematodos sensibles. En el caso de los esquistosomas, el pracuante daña el tegumento, lo que da lugar a una intensa vacuolación y a una mayor permeabilidad al calcio. Los esquistosomas adultos se paralizan y se translocan al hígado a través de la circulación portal. Los antígenos secuestrados se exponen en su superficie y permiten la unión de anticuerpos y fagocitos, con la destrucción inmunitaria consiguiente. El pracuante es una alternativa al albendazol para el tratamiento de la neurocisticercosis. La administración simultánea de corticosteroides, necesarios para disminuir la inflamación y el edema cerebral, reduce la concentración sérica de pracuante. La concentración en el LCR representa del 15 al 20% la del suero.

El pracuante se asocia a menudo a efectos secundarios leves y transitorios, como dolores de cabeza, lasitud, mareos, náuseas, vómitos y molestias abdominales, pero rara vez resultan lo suficientemente graves como para interrumpir el tratamiento. Se han notificado reacciones adversas atribuidas a la liberación de antígenos del parásito en pacientes tratados por esquistosomiasis y paragonimiasis pulmonar. El aumento de la presión intracraneal por la liberación de antígenos cisticerciales es una secuela potencialmente mortal para los pacientes con neurocisticercosis que reciben pracuante. Se deben administrar de forma simultánea corticosteroides. El pracuante está contraindicado en personas con cisticercos en el ojo o la médula espinal.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, et al. Cysticercosis Working Group in Peru. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:687-695.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

PALUDISMO

PHILIP J. ROSENTHAL Y MOSES R. KAMYA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El paludismo se debe a la infección por parásitos protozoarios del género *Plasmodium*, y todos son transmitidos por las picaduras de los mosquitos anofeles infectados.^{1,2} Se caracteriza típicamente por un cuadro febril agudo cuando los parásitos infectan a un gran número de eritrocitos, y clásicamente conlleva la presencia de episodios recurrentes de fiebre y escalofríos. Se describió por primera vez hace miles de años y recibió uno de sus nombres (malaria) por la creencia de que estaba causada por el mal aire procedente de los pantanos que rodeaban Roma. El paludismo es frecuente y provoca cientos de millones de casos cada año, la mayoría se centra en las regiones tropicales. La afectación puede ser grave, sobre todo en la infección por *Plasmodium falciparum*, con el desarrollo agudo de disfunción orgánica grave o cuando la infección crónica y repetida conduce a una anemia intensa. Se estima que en los últimos años el paludismo por *P. falciparum* ha matado aproximadamente a medio millón de personas por año, y en particular a niños que viven en el África subsahariana.

Organismo patógeno

P. falciparum es responsable de la mayoría de los episodios de paludismo grave. Es endémico en la mayoría de las regiones palúdicas y es, con mucho, la especie predominante en África. *Plasmodium vivax* es casi tan común como *P. falciparum*, salvo en África, pero provoca cuadros graves con mucha menos frecuencia. No obstante, los estudios sugieren que los cuadros graves asociados a la infección por *P. vivax* son más frecuentes de lo que previamente se había estimado.³ *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae* son etiologías mucho menos frecuentes de la enfermedad y por lo general no dan lugar a casos graves. Un quinto parásito causa la infección en los seres humanos, *Plasmodium knowlesi*, un parásito de los monos macacos que da lugar a una zoonosis bastante frecuente en regiones del Sudeste Asiático y que ha sido responsable de casos de paludismo, incluso graves, en individuos expuestos a vectores que han picado a los macacos en regiones forestales.

EPIDEMIOLOGÍA

Paludismo en países endémicos

El paludismo es la parasitosis más importante en los seres humanos, ya que ocasiona cientos de millones de casos y cientos de miles de muertes al año. La enfermedad es endémica en la mayor parte de las regiones tropicales, y abarca muchas áreas de Suramérica y Centroamérica, África, Oriente Medio, el subcontinente indio, el Sudeste Asiático y Oceanía. La transmisión, la morbilidad y la mortalidad son máximas en África, donde predomina la infección por *P. falciparum*. En la mayor parte de las regiones endémicas, es frecuente la enfermedad ocasionada por *P. falciparum* y *P. vivax*. En las regiones con endemidad alta, el grupo etario expuesto al riesgo más alto lo constituyen los niños pequeños, que son los que sufren la mayoría de los episodios y suponen el grueso de los casos mortales. Un segundo grupo de alto riesgo lo constituyen las mujeres embarazadas, con riesgos altos de morbilidad materna y fetal derivados del paludismo por *P. falciparum*, incluyendo muchos casos de muerte secundarios a bajo peso al nacer. En las regiones sumamente endémicas, además de la elevada tasa de mortalidad, el paludismo se cobra un peaje sumamente alto a través de efectos adversos sobre el desarrollo del niño, contribuciones al absentismo escolar y laboral, y, en conjunto, miles de millones de dólares en pérdidas de ingresos entre los ciudadanos más pobres de los países más pobres del mundo. En las regiones de los países en vías de desarrollo con niveles menores de transmisión de paludismo, la enfermedad puede ser epidémica, con incrementos en la transmisión responsables de la morbilidad principal en poblaciones relativamente no inmunes. Aunque la carga de enfermedad del paludismo sigue siendo enorme, con el aumento de las acciones de control se estimó que la mortalidad en el mundo descendería un 57% entre 2000 y 2025, registrándose según diferentes modelos de abordaje 446.000⁴ o 631.000⁵ muertes en 2015. No obstante, después de considerables incrementos, la morbilidad y la mortalidad parecen haberse estabilizado, de tal modo que las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) básicamente no han cambiado desde 2015.

Paludismo en viajeros

El paludismo también es frecuente entre las personas de cualquier edad que viajan desde zonas no endémicas hasta países tropicales y puede manifestarse al cabo de varios meses de haber regresado a regiones no endémicas. De hecho, el paludismo es

la causa de enfermedad febril documentada con mayor frecuencia en los viajeros que regresan desde países tropicales a países desarrollados. En contadas ocasiones puede transmitirse la enfermedad en países considerados no endémicos, como EE. UU., cuando los parásitos importados son transmitidos por mosquitos anofeles locales, a través de hemoderivados o mediante la diseminación congénita de la infección.

Transmisión del paludismo

El paludismo lo transmiten numerosas especies de mosquitos del género *Anopheles*, cuya distribución geográfica, preferencias ecológicas y sensibilidad a las medidas de control de los mosquitos es variable. Los mosquitos anofelinos pican durante la noche, por lo que las medidas de control personales deben centrarse en evitar las picaduras de los mosquitos durante el sueño. Los niveles de transmisión del paludismo en las áreas endémicas son sumamente variables, desde áreas en las que los residentes rara vez sufren picaduras infecciosas, hasta regiones de África donde los individuos pueden recibir cientos de picaduras infecciosas cada año.

Cambios recientes en la epidemiología del paludismo

Un gran esfuerzo para erradicar el paludismo después de la Segunda Guerra Mundial condujo a la eliminación de la enfermedad en muchas regiones, incluidos EE. UU. y Europa, pero finalmente fracasó en el control de la enfermedad en la mayoría de los países tropicales. Durante los decenios siguientes se produjeron pocos adelantos en el control de la enfermedad y la morbilidad empeoró en muchas zonas impulsada por la pérdida de entusiasmo en el control de los vectores, la creciente resistencia de los mosquitos a los insecticidas y, en particular, por la resistencia de los parásitos a los antipalúdicos de uso más común. Más de 50 años más tarde, se ha iniciado un nuevo intento a gran escala para tratar de controlar el paludismo y en último término erradicarlo.⁶ Entre las medidas de control más importantes están la pulverización residual de los interiores de las casas con insecticidas, la distribución de mosquiteras impregnadas de insecticidas, el suministro puntual de fármacos eficaces para los afectados de paludismo y la administración focalizada de fármacos para prevenir la infección en los grupos de alto riesgo. Los esfuerzos más recientes han conducido a una disminución documentada de las cifras de morbimortalidad en algunas regiones, sobre todo en África, Asia y Oceanía, con valores relativamente bajos de intensidad de la transmisión. Es de gran interés conocer si los adelantos recientes debidos a los esfuerzos de control intensificados pueden producir mejoras sostenidas en aquellas regiones del mundo más afectadas por el paludismo y, sobre todo, en las áreas hiperendémicas de África y Asia.

Paludismo e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Contrariamente a lo que ocurre con las infecciones oportunistas, el paludismo no difiere notablemente entre los afectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) respecto a los no infectados. Sin embargo, se han establecido diversas interacciones entre el paludismo y la infección por el VIH. En primer lugar, parece que la infección por el VIH desorganiza la respuesta inmunitaria adquirida al paludismo, por lo que aumenta la incidencia y la gravedad del cuadro. En segundo lugar, el paludismo agudo eleva la carga viral del VIH, por lo que puede incrementar el riesgo de transmisión de dicho virus. En tercer lugar, la infección por el VIH puede asociarse a una menor eficacia del tratamiento antipalúdico, especialmente en el contexto de una inmunodepresión grave. En cuarto lugar, los tratamientos para cada infección pueden interactuar entre sí y dar lugar a efectos imprevistos sobre la eficacia farmacológica y su toxicidad. En quinto lugar, las intervenciones de rutina para el VIH pueden influir en la incidencia del paludismo; es de destacar que la administración diaria de trimetoprim-sulfametoxazol, un régimen habitual en los pacientes infectados por el VIH, ofrece cierta protección contra el paludismo. Como la infección por el VIH y el paludismo son frecuentes en muchas regiones, y más concretamente en el África subsahariana, incluso las asociaciones modestas son importantes. Así pues, la coinfección de paludismo en los individuos infectados por el VIH puede constituir un factor importante que favorezca la diseminación de la infección por el VIH en África. No obstante, la generalización del uso de mosquiteras tratadas con insecticida, la profilaxis de infecciones oportunistas con trimetoprim-sulfametoxazol y el tratamiento antirretroviral probablemente reducirán de manera sustancial el riesgo de paludismo en infectados por el VIH, de modo que el riesgo, si reciben tratamiento óptimo, no será mucho mayor que el de la población general.

BIOPATOLOGÍA

Ciclo vital del parásito

El paludismo es transmitido por la picadura de los mosquitos anofelinos hembra. Al alimentarse, los mosquitos inyectan esporozoítos, que circulan hasta el hígado e infectan los hepatocitos, lo que provoca una infección hepática asintomática (fig. 324-1). Los merozoítos son liberados a continuación desde el hígado, e infectan rápidamente los eritrocitos para empezar la fase eritrocítica asexual de la infección, que es la responsable de la enfermedad en los seres humanos. Múltiples ciclos de desarrollo eritrocítico, con la producción de merozoítos que invaden otros eritrocitos, conducen a la aparición de

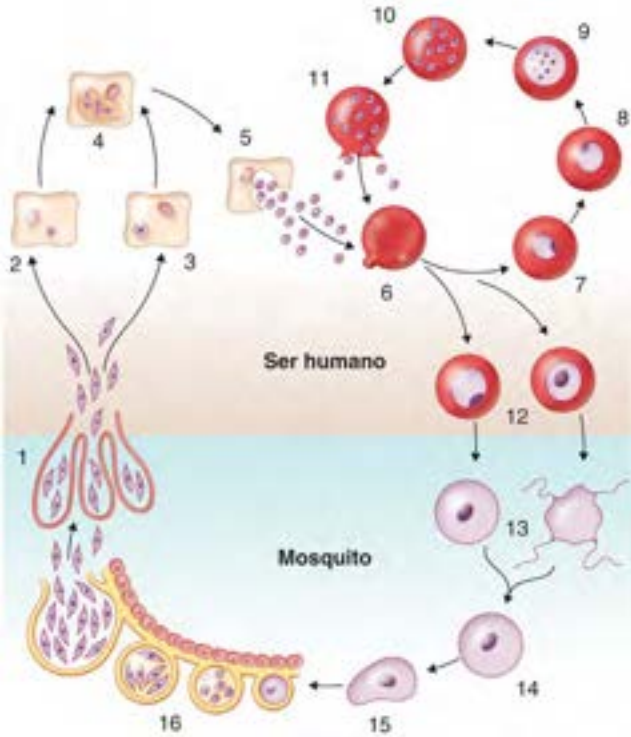


FIGURA 324-1. Ciclo vital del parásito del paludismo. Las mitades superior e inferior del diagrama representan, respectivamente, las partes del ciclo que se desarrollan en el hombre y en el mosquito anofelino. Los esporozoitos procedentes de la glándula salival de una hembra de mosquito *Anopheles* son inyectados bajo la piel (1). A continuación, se trasladan por el torrente sanguíneo hasta el hígado (2) y maduran dentro de los hepatocitos hasta convertirse en esquizontes tisulares (4). Hasta 30.000 parásitos se liberan entonces a la sangre en forma de merozoítos (5), que producen infección sintomática cuando invaden y destruyen los eritrocitos. Sin embargo, en la infección por *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale*, algunos parásitos permanecen latentes en el hígado en forma de hipnozoítos (3), que más tarde se transforman en esquizontes y merozoítos tisulares, responsables de las recaídas. Una vez dentro del torrente sanguíneo, los merozoítos (5) invaden los eritrocitos (6) y maduran a las fases asexuales de formas en anillo (7, 8), trofozoito (9) y esquizonte (10). Los esquizontes maduros lisan los eritrocitos del huésped y liberan entonces la siguiente generación de merozoítos (11), que invaden otros eritrocitos no infectados previamente. Dentro del eritrocito, algunos parásitos se diferencian a formas sexuales (gametocitos masculino y femenino) (12). Cuando son ingeridos por una hembra de mosquito *Anopheles*, los gametocitos maduran a gametos masculino y femenino (13), se fusionan para producir cigotos (14) y a continuación se desarrollan hacia oocinetos que invaden el intestino del mosquito (15) y se desarrollan hasta formar un ovoquiste (16). Los ovoquistes maduros producen esporozoitos, que migran a las glándulas salivales del mosquito (1) para permitir otra infección humana. (Tomado de Krogstad DJ: Blood and tissue protozoa. In: Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI, eds. *Mechanisms of Microbial Diseases*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993:600.)

cifras enormes de parásitos circulantes y de manifestaciones clínicas. Cada ciclo eritrocítico dura aproximadamente 24 h para *P. knowlesi*; 48 h para *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale*; y 72 h para *P. malariae*. Algunos parásitos eritrocíticos también se desarrollan hacia gametocitos sexuales, que son capturados por los mosquitos, en cuyo interior maduran a gametos, y tras la fusión de los gametos macho y hembra para producir el cigoto, los parásitos se transforman en oocinetos, ovoquistes y posteriormente en esporozoítos en las glándulas salivales, que son infecciosos para los seres humanos, lo que permite que se cierre el ciclo vital y la infección de otros individuos. *P. vivax* y *P. ovale* también provocan una infección hepática crónica en la que los hipnozoítos persisten en el interior de los hepatocitos en una fase latente que no es erradicada por la mayoría de los tratamientos para la enfermedad aguda y que con el tiempo puede progresar a infección eritrocítica y a una recidiva de las manifestaciones clínicas.

Rasgos patógenos de los parásitos del paludismo

La manifestación clínica más frecuente del paludismo es la fiebre, la cual coincide con la rotura de un gran número de eritrocitos infectados por esquizontes a la conclusión del ciclo eritrocítico y con niveles circulantes altos de factor de necrosis tumoral (TNF). El paludismo grave por *P. falciparum* se asocia a valores sumamente altos de TNF y de otras citocinas inflamatorias, si bien no se conocen con detalle los papeles concretos de las citocinas en la patogenia. *P. falciparum* infecta los eritrocitos de cualquier edad, por lo que es capaz de provocar de forma rutinaria parasitemias altas, con la infección de más del 1% de los eritrocitos y más de 10^5 eritrocitos infectados por microlitro de sangre. Los parásitos diferentes al *P. falciparum* infectan un número menor de eritrocitos,

lo que limita la extensión de la infección y la morbilidad, y tienen más probabilidades de causar infecciones sumamente sincrónicas, con ciclos regulares de fiebre cada 48 h (*P. vivax* y *P. ovale*) o cada 72 h (*P. malariae*) si no se tratan, a menudo con síntomas mínimos entre los episodios febriles.

Se sabe poco acerca de la contribución de los determinantes de la virulencia parasitaria a la gravedad del paludismo. Un rasgo biológico clave de la infección por *P. falciparum* es la capacidad de los parásitos para actuar como intermediarios en la adherencia de los eritrocitos infectados a una serie de ligandos sobre las células endoteliales. Gracias a este mecanismo, los eritrocitos infectados con los estadios más maduros de los parásitos eritrocíticos no circulan, sino que se adhieren en el interior de los vasos sanguíneos de pequeño calibre en el cerebro y otros órganos. Este fenómeno, conocido como citoadherencia, les permite a los parásitos evitar su paso a través del bazo, donde en condiciones normales se eliminarían los eritrocitos. También es probable que la citoadherencia desempeñe un papel clave en la mediación de las manifestaciones graves del paludismo por *P. falciparum*, de manera que los cambios inflamatorios locales están mediados por cifras altas de parásitos adheridos que ocasionan disfunción orgánica. En concreto, el paludismo por *P. falciparum* puede evolucionar a paludismo cerebral, con coma; a edema pulmonar no cardiogénico, con compromiso respiratorio grave; y a insuficiencia renal, anemia grave, acidosis, hipoglucemia y otros síndromes de disfunción orgánica. El embarazo selecciona una serie de cepas de *P. falciparum* que se unen específicamente a ligandos en la placenta. Las mujeres embarazadas de las regiones endémicas, y en concreto las que están en su primera gestación y carecen de anticuerpos específicos para los parásitos que se unen a la placenta, están expuestas a un riesgo alto de morbilidad, que incluye anemia secundaria a las cargas elevadas de parásitos en la placenta y una evolución fetal desfavorable en forma de retraso del crecimiento, aborto espontáneo y bajo peso al nacer.

Una causa frecuente de muerte por paludismo secundaria a *P. falciparum*, y en particular en los niños de las zonas endémicas, es la anemia grave por la destrucción de eritrocitos infectados y no infectados, la disminución de la hematopoyesis y las hemorragias. En muchas zonas endémicas, la mayoría de los niños pequeños asintomáticos están infectados por *P. falciparum*, de manera que la infección crónica causa anemia crónica. Otros factores que contribuyen a la anemia son las carencias nutricionales y las infecciones por nematodos intestinales. La frecuencia de las infecciones palúdicas y de la anemia crónica condiciona que los niños estén mal preparados para enfrentarse a empeoramientos agudos de la anemia secundarios a nuevas recaídas de la enfermedad. Debido a la limitación del acceso a la asistencia sanitaria, los niños suelen acudir tarde en busca de tratamiento en el transcurso de la enfermedad, si es que lo llegan a hacer, lo cual conlleva una mortalidad alta.

Los parásitos de *P. falciparum* utilizan la variación antigénica para evadir la respuesta inmunitaria del huésped. La proteína más importante que actúa como mediadora de la citoadherencia de los eritrocitos infectados a las células endoteliales, la proteína 1 de la membrana eritrocítica de *P. falciparum* (PfEMP-1), es transportada hasta la superficie del eritrocito y constituye la diana de las respuestas inmunitarias del huésped que limitan la infección. La familia de la PfEMP-1 abarca unas 60 proteínas, pero solo se expresa una variante de la PfEMP-1 sobre la superficie de un eritrocito infectado cada vez. Durante la evolución de la infección, es habitual que los parásitos varíen la expresión de la PfEMP-1 para bloquear las respuestas del huésped. Este factor, y la elevada variabilidad en la secuencia de muchas moléculas de la PfEMP-1, representan un repertorio amplio de antígenos y probablemente ayuden a explicar la lenta adquisición de la inmunidad antipalúdica protectora. La variación antigénica y otros aspectos de la diversidad inmunológica no se conocen de forma clara en el caso de las especies distintas a *P. falciparum*, pero parece que cada especie es capaz de desencadenar infecciones repetidas.

Los plasmodios diferentes del *P. falciparum* no provocan citoadherencia de los eritrocitos infectados, infectan un menor número de eritrocitos y ocasionan con menos frecuencia cuadros graves y complicados. Sin embargo, en artículos recientes se sugiere que *P. vivax* puede provocar cuadros graves, sobre todo con compromiso respiratorio, con más frecuencia de lo que se creía previamente. *P. vivax* también es particularmente propenso a desencadenar rotura esplénica, aunque esta complicación puede apreciarse con cualquiera de las especies etiológicas del paludismo. *P. malariae* ocasiona sobre todo cuadros febriles leves, aunque la infección crónica o repetida se ha asociado a glomerulonefritis por inmunocomplejos con síndrome nefrótico (cap. 113). En publicaciones recientes se señala que *P. knowlesi* puede provocar cuadros graves, que llegan incluso hasta la muerte. El ciclo eritrocítico corto (24 h) de *P. knowlesi*, que permite una replicación más rápida de estos parásitos comparado con el resto, puede explicar en parte la propensión de estos parásitos zoonóticos para causar cuadros graves.

Inmunidad del huésped y genética

La naturaleza de las respuestas inmunitarias humanas al paludismo sigue sin estar bien aclarada, pero parece que las respuestas protectoras requieren infecciones múltiples y aparentemente respuestas humorales y celulares. En las regiones en las que es frecuente el paludismo por *P. falciparum*, la enfermedad aparece principalmente en los niños. Tras una cierta protección durante los primeros meses de vida, probablemente secundaria a los efectos protectores de los anticuerpos maternos antiplasmódicos y a la hemoglobina

fetal, los niños pequeños se infectan con frecuencia, sufren cuadros palúdicos febriles repetidos y están expuestos a un riesgo alto de que la enfermedad evolucione con gravedad. A medida que van repitiéndose los episodios de paludismo, los niños van desarrollando una inmunidad parcial. La inmunidad va desarrollándose gradualmente, y se adquiere una cierta protección contra el paludismo grave después de unas pocas infecciones, que aumenta la protección contra los cuadros sintomáticos, y a la larga, una protección intensa contra la infección. Así pues, en las zonas hiperendémicas, los niños pequeños experimentan episodios frecuentes de paludismo, especialmente entre los 6 meses y los 5 años de edad; los niños mayores también se infectan con frecuencia, pero rara vez desarrollan síntomas, y los adultos experimentan con menos frecuencia una parasitemia palúdica identificable. Sin embargo, la inmunidad antipalúdica no es completa; el paludismo puede aparecer en individuos de cualquier edad. Además, la inmunidad necesita el refuerzo que le proporcionan las infecciones repetidas, de manera que los adultos están más expuestos a desarrollar síntomas si regresan a zonas hiperendémicas después de una estancia prolongada en una zona no endémica.

Una serie de polimorfismos genéticos humanos aporta una cierta protección frente al paludismo. La mejor caracterizada es la hemoglobina falciforme (cap. 154). Los heterocigotos con hemoglobina S tienen una protección parcial contra el paludismo grave por *P. falciparum*, que conduce a un polimorfismo equilibrado en el cual la ventaja de la supervivencia del polimorfismo permite que persista la drepanocitosis en los homocigotos. Otros polimorfismos eritrocíticos que probablemente ofrecen una cierta protección frente al paludismo son las hemoglobinas C y E, las talasemias (cap. 153), el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (cap. 152) y la ovalocitosis (cap. 152). El antígeno Duffy, un receptor de quimiocina eritrocítico de función incierta, es el principal receptor en los eritrocitos humanos para el acoplamiento y la invasión posterior de *P. vivax*. La mayoría de los africanos carece del antígeno Duffy eritrocítico, lo cual explicaría la prevalencia infrecuente de *P. vivax* en África.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Paludismo no complicado

La mayoría de los episodios palúdicos, incluso con infección por *P. falciparum*, no son complicados. El período de incubación después de una picadura infecciosa suele ser de 10 a 14 días para *P. falciparum* y de aproximadamente 2 semanas para el resto, si bien este período puede ser mucho más prolongado, sobre todo en los cuadros por cepas diferentes a *P. falciparum* y en individuos con inmunidad previa. El rasgo que distingue al paludismo es la fiebre, a menudo con pródromosseudogripales inespecíficos que consisten en cefalea y fatiga, seguidos del paroxismo palúdico clásico con escalofríos, fiebre alta y posteriormente sudoración. Los pacientes pueden estar absolutamente asintomáticos entre los episodios febriles. La fiebre es típicamente irregular al comienzo de la enfermedad, pero sin tratamiento puede adquirir un carácter regular, con ciclos de 48 h (*P. vivax* y *P. ovale*) o 72 h (*P. malariae*), especialmente en los casos por plasmidios diferentes al *P. falciparum*. Es frecuente la presencia de cefaleas, malestar, mialgias, artralgias, escalofríos, confusión, tos, dolor torácico, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Las convulsiones a menudo son simples convulsiones febriles, especialmente en los niños pequeños, pero también pueden representar signos de un cuadro neurológico grave. Es posible que no haya signos físicos o que consistan en anemia, ictericia, esplenomegalia y hepatomegalia leve. El exantema y las adenopatías no son típicos del paludismo y, por tanto, su presencia es sugestiva de otra causa de fiebre. Los resultados analíticos muestran normalmente anemia, trombocitopenia y anomalías de las funciones hepática y renal.

Paludismo grave por *P. falciparum*

El paludismo grave puede definirse por la presencia de signos de un cuadro grave o de disfunción orgánica (con postración, deterioro de la conciencia, convulsiones, dificultad respiratoria, shock, acidosis, anemia intensa, sangrado excesivo, hipoglucemia, ictericia, hemoglobinuria y deterioro renal) o una carga de parásitos alta (por lo general, una parasitemia periférica $> 5\%$ o > 200.000 parásitos/ μl). El paludismo cerebral,⁷ la complicación más grave en los niños, se define generalmente por alteración de la conciencia en el contexto de paludismo por *P. falciparum*. Las convulsiones son frecuentes y puede apreciarse coma profundo, posturas anormales, defectos neurológicos focales y patrones respiratorios anormales. La tasa de mortalidad oscila entre el 15 y el 25%, con una persistencia de secuelas neurológicas de aproximadamente el 10%, aunque numerosos pacientes evolucionan notablemente bien con el tratamiento adecuado.

La anemia intensa es un síntoma de presentación frecuente, sobre todo en los niños pequeños. Deben evitarse las transfusiones sanguíneas siempre que sea posible, pero pueden desempeñar un papel clave en el tratamiento de aquellos con anemia grave. La insuficiencia respiratoria se debe a edema pulmonar no cardiogénico y es más frecuente en los adultos que en los niños. La ventilación mecánica, en caso de estar disponible, puede salvar la vida del paciente. La insuficiencia renal aguda también es más frecuente en los adultos y, por lo general, se debe a hipoperfusión y a necrosis tubular aguda; la hemofiltración y la hemodiálisis, en caso de estar disponibles, son sumamente valiosas. La fiebre de las aguas negras o de los pantanos, con hemólisis intravascular y hemoglobinuria, tiene una etiología incierta, pero puede deberse a la quinina. Puede apreciarse disfunción hepática, con ictericia; esta última puede deberse también a hemólisis. La esplenomega-

lia es frecuente, y en ocasiones se producen casos de roturas esplénicas. La hipoglucemia es habitual debido al consumo de glucosa por parte de los parásitos, al aumento de la demanda, al deterioro de la gluconeogénesis y a la secreción de insulina inducida por la quinina; las cifras de glucemia deben monitorizarse de cerca, reponiéndola en caso de necesidad. La acidosis metabólica, en especial, la acidosis láctica, es frecuente; el valor de los tratamientos específicos para la acidosis o la fluidoterapia intensiva es incierto. Pueden verse desequilibrios electrolíticos. La coagulopatía, secundaria al consumo de factores de la coagulación, y una trombocitopenia notable, secundaria al aumento del recambio de las plaquetas, pueden dar lugar a una hemorragia significativa. La infección bacteriana y la sepsis pueden coexistir con el paludismo; está justificada la administración preventiva de antibióticos cuando se observen signos de sepsis.

Complicaciones del paludismo por plasmidios diferentes a *P. falciparum*

La gran mayoría de las infecciones por parásitos diferentes a *P. falciparum* no son complicadas, ni en las zonas endémicas ni en los viajeros no inmunizados. No obstante, la infección por *P. vivax* es frecuente en muchas zonas, y los estudios realizados en varias regiones de Asia y Oceanía han demostrado que es responsable de hasta un cuarto de los ingresos hospitalarios de niños con paludismo grave, con una mortalidad cercana al 1%. Algunas de las características importantes del paludismo por *P. vivax* son la anemia intensa y la dificultad respiratoria. Todos los tipos de paludismo pueden complicarse con rotura esplénica, pero sobre todo el secundario a la infección por *P. vivax*. Las infecciones palúdicas crónicas pueden complicarse con esplenomegalia palúdica hiperreactiva, con esplenomegalia masiva y signos de hiperesplenismo. Las infecciones crónicas pueden dar lugar también a síndrome nefrótico, sobre todo en la infección por *P. malariae*.

DIAGNÓSTICO

Características clínicas

En los individuos con cuadros febriles y riesgo de paludismo, es esencial establecer el diagnóstico con celeridad y distinguir las diferentes especies que infectan a los seres humanos, ya que el tratamiento de cada una de ellas es distinto en función de la especie etiológica. El paludismo es una causa frecuente de cuadros febriles en numerosas áreas, y con posibilidades diagnósticas limitadas, muchas veces se diagnostica basándose solo en la presencia de un cuadro febril. Sin embargo, es preferible establecer un diagnóstico formal. Los detalles históricos de un viaje pueden facilitar el diagnóstico en las personas que vuelven con fiebre de regiones endémicas. El paludismo es más probable en individuos que no utilizan medidas para prevenir la infección y en viajeros procedentes de áreas hiperendémicas, como las zonas rurales subsaharianas. El paludismo por *P. falciparum* presenta un período de incubación bastante corto en los individuos no inmunes y de este modo los síntomas empiezan a aparecer en los dos primeros meses después del regreso en más del 90% de los viajeros. La infección con el resto de especies de paludismo puede debutar varios meses después y en contadas ocasiones una vez transcurrido más de 1 año desde la exposición.

Frotis sanguíneos

Los medios convencionales para el diagnóstico en las áreas de paludismo endémico son los frotis sanguíneos gruesos. En este procedimiento, se deja secar una gota de sangre sobre un portaobjetos, los eritrocitos se lisan y a continuación se tiñen los parásitos con Giemsa. Los microscopistas experimentados pueden identificar fácilmente los parásitos y calcular la densidad de los mismos basándose en los recuentos con respecto a los leucocitos. No obstante, los frotis sanguíneos gruesos no permiten identificar la morfología del eritrocito, la cual resulta de gran ayuda para diagnosticar la especie, y resultan difíciles para aquellos con poca formación. Los frotis sanguíneos delgados teñidos con Giemsa permiten estudiar mejor la morfología del parásito, pero el proceso es mucho menos eficaz que con los frotis gruesos. Así pues, los frotis gruesos constituyen los medios convencionales de diagnóstico en las áreas hiperendémicas, mientras que los frotis delgados son los de elección en las zonas en las que el paludismo es infrecuente y donde el personal de laboratorio dispone de mucho tiempo para examinar múltiples campos microscópicos. Es importante distinguir las especies etiológicas del paludismo. En la infección por *P. falciparum* generalmente se aprecian parásitos asexuados con forma anillada. Los trofozoitos de *P. vivax* y *P. ovale* están presentes en el interior de eritrocitos aumentados de tamaño (y ovoides en el caso de *P. ovale*) que contienen inclusiones conocidas como puntos o manchas de Schüffner. Los trofozoitos intraeritrocíticos de *P. malariae* y *P. knowlesi* a menudo tienen una configuración alargada. Los gametocitos en estadio sexual (que tienen característicamente una configuración alargada en el *P. falciparum*) también pueden verse en los frotis sanguíneos; la mayoría de los tratamientos no erradica los gametocitos, por lo que la persistencia de estas formas durante unas pocas semanas no constituye un signo de fracaso terapéutico.

Detección de antígenos

Un medio novedoso e importante para el diagnóstico del paludismo es la detección de antígenos. En la actualidad existen varias pruebas sencillas que incorporan la detección

colorimétrica de uno o dos antígenos en un análisis que exige una formación limitada y tarda en realizarse solo unos pocos minutos.⁸ Los análisis más usados en África utilizan proteína 2 rica en histidina (HRP2), una proteína abundante y de vida larga pero que únicamente la expresa *P. falciparum*. Otros análisis identifican la lactato deshidrogenasa y la aldolasa del plasmodio, las cuales son producidas por todas las especies palúdicas de los seres humanos. Algunas pruebas emplean por separado dos antígenos para identificar *P. falciparum* y todas las especies de plasmodios infecciosos. Las pruebas diagnósticas rápidas se han convertido en el componente estándar de numerosos programas de control del paludismo. Una de ellas está aprobada en EE. UU. Sin embargo, debido a la gran diversidad de pruebas en todo el mundo, la estandarización no es todo lo óptima que debiera y todavía no se ha establecido el papel concreto de las pruebas antigénicas rápidas para el diagnóstico del paludismo en diferentes contextos epidemiológicos. Por otro lado, existe evidencia creciente de que *P. falciparum* carece de HRP2 en algunas áreas, incluidas parte de Sudamérica y otras regiones, lo que genera preocupación, porque las pruebas diagnósticas basadas en HRP2 puedan pasar por alto algunos casos de paludismo por *P. falciparum*.

Otras pruebas diagnósticas

Se encuentran disponibles pruebas serológicas para identificar una infección previa de paludismo, pero las respuestas se desarrollan despacio y persisten durante un período prolongado, de modo que estas pruebas tienen valor limitado para el diagnóstico agudo. Los parásitos del paludismo pueden identificarse mediante pruebas de amplificación molecular utilizando cebadores que codifican secuencias específicas de género y de especie. Estas pruebas tienen una elevada sensibilidad y son adecuadas para fines de investigación, ya que pueden realizarse sobre ADN extraído de sangre depositada en papel de filtro en escenarios de campo. Las pruebas cuantitativas de reacción en cadena de la polimerasa son más sensibles, pero la amplificación isotérmica mediada por bucle y las pruebas relacionadas tienen una elevada sensibilidad y son más útiles en muchos escenarios de campo. No obstante, las pruebas moleculares no resultan prácticas para el diagnóstico sistemático, debido al tiempo requerido, al significado incierto de un resultado positivo en áreas endémicas donde la parasitemia de bajo grado puede no ser clínicamente importante, al costo y a los requisitos logísticos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del paludismo por *P. falciparum* se ha visto desafiado por la aparición de resistencias farmacológicas durante muchos años.^{9,10} El tratamiento combinado basado en artemisininas (TCA) se recomienda en la práctica totalidad de los países endémicos para paludismo por *P. falciparum* (tabla 324-1).¹¹ El paludismo secundario al resto de plasmodios suele tratarse por lo general con cloroquina, aunque los casos de resistencia de *P. vivax* a este fármaco cada vez son más frecuentes; el paludismo *vivax* resistente puede tratarse con otros fármacos usados para el paludismo *falciparum*.

Cloroquina y otras aminoquinolinas

La cloroquina se ha utilizado ampliamente para tratar el paludismo durante más de 70 años. Sigue siendo el tratamiento de elección para el paludismo debido a plasmodios distintos al *P. falciparum* y para el producido por *P. falciparum* en las pocas regiones en las que no se ha observado resistencia (Centroamérica y Caribe) y por lo general su eficacia es rápida y se tolera bien. Para las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, también debe administrarse primaquina o tafenoquina para erradicar las formas hepáticas latentes y evitar, por tanto, las recaídas subsiguientes. La cloroquina sigue siendo eficaz como quimioprolifaxis semanal para evitar el paludismo en áreas sin resistencia. La amodiaquina y la piperquina probablemente comparten mecanismos de acción con la cloroquina, pero muestran actividad contra los parásitos resistentes a la cloroquina gracias a su mayor potencia, comparada con la cloroquina, y a algunas diferencias en los mecanismos de la resistencia; cada uno de estos fármacos es actualmente uno de los componentes del TCA (tabla 324-2). En cierto modo, la amodiaquina se tolera peor que otras aminoquinolinas. Su administración a corto plazo suele ser segura, aunque puede originar toxicidades hepáticas y de la médula ósea graves, especialmente con el tratamiento crónico, por lo que no se recomienda para la quimioprolifaxis. La dihidroartemisinina-piperquina del TCA ha demostrado una excelente eficacia en la mayoría de las regiones, aunque recientemente se han observado en el Sudeste Asiático fallos frecuentes, mediados por resistencia a ambos componentes del régimen terapéutico.

Mefloquina y lumefantrina

La mefloquina ofrece una terapia y una quimioprolifaxis eficaz para la mayoría de las cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina y para otras especies. Es infrecuente la resistencia a la mefloquina, si bien se ha observado en partes del Sudeste Asiático, con fracaso de la combinación artesunato-mefloquina del TCA. La mefloquina es uno de los tres fármacos recomendados para la quimioprolifaxis contra *P. falciparum* por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). La tolerancia de las dosis quimioprolifáticas, y en especial de las terapéuticas, suele estar limitada por la toxicidad neurológica y digestiva. La lumefantrina se utiliza siempre en combinación y proporciona tratamiento

TABLA 324-1 TRATAMIENTO DEL PALUDISMO*

PLASMODIUM FALCIPARUM RESISTENTE A LA CLOROQUINA, PLASMODIUM VIVAX RESISTENTE U OTRAS ESPECIES NO IDENTIFICADAS

ENFERMEDAD NO COMPLICADA

Arteméter 20 mg, lumefantrina 120 mg	4 comprimidos por vía oral dos veces al día durante 3 días
<i>o</i>	
Atovacuona 250 mg, proguanilo 100 mg	4 comprimidos al día durante 3 días
<i>o</i>	
Quinina	650 mg de sulfato de quinina tres veces al día durante 3-7 días
<i>más</i>	
Doxiciclina	100 mg dos veces al día durante 7 días
<i>o más</i>	
Clindamicina	600 mg dos veces al día durante 7 días
<i>o</i>	
Mefloquina	750 mg seguidos de 500 mg en 6-8 h; también puede administrarse en una dosis única de 1.250 mg, aunque se tolera peor que la dosis dividida

PALUDISMO POR *P. FALCIPARUM* COMPLICADO O PACIENTE CON INTOLERANCIA A MEDICACIÓN POR VÍA ORAL[†]

Artesunato i.v. [‡]	2,4 mg/kg cada 12 h el día 1, y a continuación cada 24 h durante otros 2 días
<i>o</i>	
Gluconato de quinidina i.v. [§]	10 mg/kg durante 1-2 h, y a continuación 0,02 mg/kg/min
<i>o</i>	15 mg/kg durante 4 h, y a continuación 7,5 mg/kg durante 4 h cada 8 h
<i>o</i>	
Dihidroclorhidrato de quinina i.v. [§]	20 mg/kg durante 4 h, y a continuación 10 mg/kg cada 8 h
<i>o</i>	
Arteméter i.m.	3,2 mg/kg i.m., y a continuación 1,6 mg/kg/día

P. FALCIPARUM Y OTRAS ESPECIES SENSIBLES A LA CLOROQUINA

Fosfato de cloroquina	1 g, seguido de 500 mg a las 6, 24 y 48 h
<i>o</i>	1 g a las 0 y las 24 h, y a continuación 0,5 g a las 48 h
<i>más</i> (para <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i> solamente)	
Primaquina [§]	30 mg de base (52,6 mg fosfato de primaquina) diarios durante 14 días
<i>o</i>	
Tafenoquina [¶]	300 mg en dosis única

*Las dosis están referidas a sales, a menos que se indique lo contrario, y son para adultos. Para la dosificación pediátrica y las recomendaciones globales de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), consúltese la página <http://www.cdc.gov/malaria/pdf/treatmenttable.pdf>

[†]Los regímenes i.v. deben mantenerse hasta que el paciente pueda tolerar medicación oral, seguida a continuación de un ciclo de tratamiento por vía oral (doxiciclina, clindamicina o ciclos de tratamiento completos de otros fármacos, como los enumerados) cuando los pacientes son capaces de tolerarlo.

[‡]Disponibles en EE. UU. como medicamento en investigación a través de los CDC.

[§]El paciente debe estar con monitorización cardíaca durante la administración i.v. de quinina o quinidina.

^{||}No disponible en EE. UU.

[¶]Usar la primaquina solamente después de haber confirmado que los valores de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son normales. i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

eficaz junto con el arteméter, integrando el TCA más ampliamente utilizado frente al paludismo por *P. falciparum*.

Quinina y quinidina

La quinina se ha utilizado para tratar el paludismo durante cientos de años. Posee una acción rápida frente a todas las especies, con pocos casos conocidos de resistencia en el Sudeste Asiático, donde los fracasos contra el paludismo por *P. falciparum* son bastante comunes. La quinina puede usarse para tratar el

TABLA 324-2 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL PALUDISMO POR *PLASMODIUM FALCIPARUM* EN LOS PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO*

RÉGIMEN	COMENTARIOS
Arteméter-lumefantrina	Tratamiento de primera línea en muchos países; aprobado por la FDA
Artesunato-amodiaquina (ASAQ)	Tratamiento de primera línea en muchos países africanos
Artesunato-mefloquina	Tratamiento estándar en zonas del Sudeste Asiático
Dihidroartemisinina-piperquina	Recientemente limitado debido a la aparición de resistencias en el SE Asiático, pero muy eficaz en las demás áreas

*Recomendaciones modificadas por la Organización Mundial de la Salud. *Normas para el tratamiento del paludismo*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015. FDA, Food and Drug Administration.

paludismo no complicado, pero la toxicidad digestiva y otras toxicidades inespecíficas hacen que resulte difícil tolerar un ciclo de tratamiento completo de 7 días. Este problema puede solventarse combinando un ciclo de 3 días de quinina con otros fármacos. En caso de enfermedad grave, la quinina intravenosa (i.v.) ha sido el tratamiento de referencia durante muchos años, pero ofrece una eficacia inferior si se compara con el artesunato i.v. En EE. UU., no están disponibles en la actualidad ni la quinidina ni la quinina i.v., y el tratamiento de referencia para el paludismo grave es actualmente el artesunato i.v.

Primaquina y tafenoquina

La primaquina (habitualmente 30 mg al día durante 14 días) y la tafenoquina (una sola dosis de 300 mg) son aminoquinolinas relacionadas y los únicos fármacos disponibles para erradicar formas hepáticas latentes de *P. vivax* y *P. ovale*. Estas formas pueden conducir a recidivas después de tratamiento con cloroquina y otros fármacos. La primaquina y la tafenoquina también son agentes alternativos para la quimioprolifaxis contra *P. falciparum* y otras especies. Ambos fármacos pueden causar hemólisis o metahemoglobinemia (cap. 149) en individuos con deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (cap. 152). Antes de administrar los fármacos, deben realizarse pruebas de deficiencia de G6PD. Como nueva estrategia para reducir la transmisión, una sola dosis baja de primaquina, junto con terapia combinada basada en la artemisinina, es un tratamiento bien tolerado para el paludismo por *P. falciparum* no complicada y puede reducir la transmisión a mosquitos en sujetos con niveles normales de G6PD.¹²

Inhibidores del metabolismo del folato

Los inhibidores de la dihidrofolato reductasa y la dihidropteroato sintetasa, se usan en regímenes combinados de dosis fijas para el tratamiento y la prevención del paludismo. Para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* no complicado se utilizaba en gran medida sulfadoxina-pirimetamina, pero la resistencia ha aumentado notablemente en la mayoría de las áreas endémicas. El inhibidor de la dihidrofolato reductasa, el proguanilo, se combina con atovacuona en algunos preparados (v. más adelante). Para la quimioprolifaxis ha dejado de recomendarse la sulfadoxina-pirimetamina debido a la aparición de resistencias farmacológicas y las toxicidades dermatológicas infrecuentes, pero potencialmente mortales. No obstante, una dosificación menos frecuente, con regímenes terapéuticos preventivos intermitentes, ha sido bien tolerada y ha disminuido el paludismo en grupos africanos de alto riesgo y, en particular, en mujeres embarazadas y niños pequeños, aunque la eficacia está limitada por la resistencia a los fármacos. La quimiopreención del paludismo estacional con combinación mensual de sulfadoxina-pirimetamina y amodiaquina durante la época de transmisión se recomienda actualmente para controlar el paludismo en áreas de África con elevada transmisión estacional y resistencia farmacológica limitada. La administración diaria de trimetoprim-sulfametoxazol, un profiláctico frecuente para prevenir infecciones oportunistas en individuos con infección por el VIH, ha ofrecido cierta protección contra el paludismo en África.

Artemisininas

La artemisinina, el componente activo de una fitoterapia originaria de China, y una serie de análogos, ofrecen una eliminación rápida de los parásitos palúdicos circulantes y actividad contra los gametocitos para limitar la transmisión de la enfermedad. Todos los fármacos de esta clase tienen una acción corta, por lo que es habitual que aparezcan recidivas de la infección tras ciclos breves de monoterapia. Por este motivo, y para limitar la selección de resistencia, las artemisininas se utilizan actualmente en regímenes combinados con fármacos de acción prolongada para tratar el paludismo en regímenes de 3 días. Algunas de estas combinaciones medicamentosas se han convertido en las terapias estándar para el paludismo por *P. falciparum* en la mayoría de los países endémicos (v. tabla 324-2). Los principales regímenes terapéuticos son combinaciones

de dosis fijas de arteméter-lumefantrina (Coartem®; el único TCA aprobado en EE. UU.), artesunato-amodiaquina, artesunato-mefloquina y dihidroartemisinina-piperquina. En África, todos estos regímenes han demostrado una excelente eficacia de tratamiento en niños y mujeres embarazadas; en las distintas regiones han tenido eficacia óptima diferentes regímenes terapéuticos. Los TCA han demostrado asimismo una excelente eficacia en el tratamiento del paludismo por *P. vivax*. Otros TCA que no están recomendados actualmente por la OMS, pero que, aun así, se encuentran disponibles para el tratamiento del paludismo en algunos países y han demostrado buena eficacia, son artesunato-pironaridina, arterolano-piperquina, artemisinina-piperquina y artemisinina-naftoquina. La resistencia a las artemisininas es una preocupación reciente, y existe evidencia de tiempos prolongados de eliminación del parásito en el Sudeste Asiático, lo cual indica disminución de la capacidad de repuesta de *P. falciparum* al fármaco.¹³ Preocupa más que la eficacia de los TCA haya caído recientemente en áreas del Sudeste Asiático, de forma más notable la combinación dihidroartemisinina-piperquina, con resistencia a ambos componentes del régimen, lo que conduce a altas tasas de fracaso clínico.

Las artemisininas también desempeñan un papel importante en el tratamiento del paludismo grave. Se ha demostrado que la administración i.v. de artesunato consigue mejores efectos que la quinina para el tratamiento del paludismo grave, principalmente en poblaciones de adultos en Asia y en niños africanos, con notables ventajas en cuanto a supervivencia respecto de la quinina en ambas poblaciones. En lugares con infraestructuras limitadas, la administración de arteméter intramuscular y de artesunato intramuscular o intrarrectal ha demostrado también una excelente eficacia. El artesunato i.v. debe considerarse actualmente el tratamiento de primera línea para el paludismo grave en EE. UU., donde no está disponible de manera sistemática, pero puede obtenerse fácilmente de los CDC para esta indicación. En general, las artemisininas son bien toleradas, con mínima toxicidad, aunque puede registrarse hemólisis retardada después del tratamiento, particularmente con artesunato i.v.¹⁴

Atovacuona-proguanilo

La combinación en una dosis fija de un inhibidor de la dihidrofolato reductasa y atovacuona, que posee un mecanismo antipalúdico único, posee una eficacia excelente contra las infecciones por *P. falciparum*. Está aprobado tanto para el tratamiento como para la quimioprolifaxis del paludismo por *P. falciparum* en EE. UU., donde en la actualidad se utiliza ampliamente para ambas indicaciones. Ofrece una eficacia excelente con una toxicidad mínima. Entre los efectos adversos cabe destacar síntomas digestivos, elevaciones de las enzimas hepáticas, cefalea y exantema. La generalización de su uso en los países en vías de desarrollo está limitada por sus elevados costos y por las preocupaciones sobre la aparición de resistencias, ya que la resistencia a cada uno de sus componentes aparece fácilmente, pero se ha planteado que los parásitos resistentes a la atovacuona no puedan completar el desarrollo en mosquitos, evitándose así la transmisión de los parásitos.¹⁵

Antibióticos

Algunos antibacterianos se comportan como antipalúdicos de acción lenta. Las tetraciclinas y la clindamicina no deberían usarse solas para tratar el paludismo, sino que deben combinarse con quinina para acortar la terapia con cada uno de estos fármacos. Además, la doxiciclina es eficaz para la quimioprolifaxis de la mayor parte de los casos de paludismo por *P. falciparum* y es recomendada con esta finalidad por los CDC, sobre todo en los individuos que viajan a regiones del Sudeste Asiático con niveles altos de resistencia a otros fármacos.

Tratamiento del paludismo grave

El paludismo grave constituye una emergencia médica y exige un tratamiento por vía parenteral. Con una terapia y unas medidas de soporte oportunas, lo normal es que el cuadro se recupere rápidamente en los individuos gravemente enfermos. El tratamiento estándar para el paludismo grave es el artesunato i.v., facilitado por los CDC en EE. UU. Si se demora la adquisición, el tratamiento a corto plazo con un fármaco oral resulta adecuado hasta que se disponga de artesunato i.v. El abordaje apropiado del paludismo grave consiste en cuidados de enfermería; mantenimiento de líquidos, electrolitos y glucosa; soporte respiratorio y hemodinámico, y consideración de la conveniencia de transfusiones sanguíneas, antiepilépticos, antibióticos para infecciones bacterianas y hemodiálisis o hemofiltración. Una fluidoterapia de reanimación intensiva, las transfusiones sanguíneas en anemias moderadas, la exanguinotransfusión y el tratamiento específico de la acidosis son de valor incierto. Tras el cuadro agudo, la administración i.v. de artesunato debe ir seguida de fármacos de acción más prolongada, como un ciclo completo de un TCA oral, atovacuona/proguanilo, mefloquina o quinina más doxiciclina o clindamicina.

PREVENCIÓN

Entre las intervenciones más importantes para controlar el paludismo en las regiones endémicas están el control de los mosquitos vectores mediante la pulverización residual con insecticidas del interior de las casas; las medidas de protección personales contra las picaduras de los mosquitos con mosquiteras impregnadas de insecticidas; la utilización rutinaria de TCA, que permiten controlar rápidamente las infecciones

palúdicas y ofrecen actividad contra los gametocitos para limitar la transmisión a los mosquitos; y la utilización seleccionada de terapias preventivas intermitentes para disminuir la incidencia del paludismo en los grupos de alto riesgo. Una mosquitera insecticida de larga duración tratada con butóxido de piperonilo e intervenciones de fumigación residual de interiores con un piretroide han mostrado un mejor control de la transmisión del paludismo que las mosquiteras insecticidas estándar de larga duración.

La ivermectina, que se utiliza para tratar ciertas infecciones helmínticas, es también mosquitocida y puede reducir la transmisión del paludismo cuando se administra además del tratamiento estándar.

Actualmente no se dispone de ninguna vacuna para prevenir el paludismo, pero se están llevando a cabo experimentos sobre algunas vacunas potenciales. La RTS,S, basada en un antígeno esporozoito inmunógeno, es la vacuna candidata más avanzada. Múltiples ensayos clínicos han corroborado la protección uniforme en niños vacunados con RTS,S, con protección frente al paludismo del 25-50% en el año siguiente a la vacunación, aunque con niveles menores en niños de muy corta edad en áreas de alta exposición, y durante períodos de tiempo más largos. En función de estos resultados, una nueva estrategia considerada es la vacunación estacional contra el paludismo, con disponibilidad de vacunas de acción corta durante la temporada de alta transmisión.¹⁶ La infección controlada humana se previno en nueve sobre nueve (100%) voluntarios adultos sanos que no habían tenido contacto previo con el paludismo y que 10 semanas antes habían sido vacunados con esporozoítos de *Plasmodium falciparum* atenuados mediante radiación e inoculados por mosquitos.¹⁷ Otras estrategias en fase de estudio son vacunas que contienen antígenos eritrocíticos, en estadio hepático y en estadio sexual.

Medidas preventivas para los individuos que viajan a regiones endémicas de paludismo

Es importante que los individuos no inmunizados que viajen a zonas endémicas (cap. 270) estén protegidos contra el paludismo, una enfermedad potencialmente mortal. Los viajeros deben disminuir su exposición a las picaduras nocturnas de los mosquitos anofeles utilizando repelentes insecticidas y durmiendo en habitaciones protegidas o equipadas con mosquiteras impregnadas de insecticidas. También se aconseja de forma rutinaria a estos viajeros que utilicen dosis bajas de fármacos preventivos elegidos en función del perfil de resistencia de la región en particular. La cloroquina sigue recomendándose para las regiones endémicas de paludismo en Centroamérica y el Caribe. Para la práctica totalidad del resto de regiones, los CDC recomiendan la utilización diaria de atovaquona/proguanilo, mefloquina semanalmente o doxiciclina diaria; los detalles de la dosificación son variables, pero es importante mantener el tratamiento una vez que hayan regresado del viaje para eliminar los parásitos que puedan abandonar el hígado (tabla 324-3). La primaquina y la tafenoquina (aprobadas por la FDA en 2018) constituyen regímenes de quimioprevención alternativos. En áreas con riesgo elevado de paludismo por *P. vivax*, algunas autoridades recomiendan un ciclo de tratamiento completo de primaquina después del viaje para eliminar los estadios hepáticos latentes. Para la totalidad de la quimioprofilaxis, es importante saber que ningún método de evitación de los mosquitos ni ningún régimen farmacológico ofrece una protección completa, por lo que resulta esencial considerar la posibilidad de que el paludismo sea la causa de la fiebre en los viajeros que han regresado desde zonas endémicas (cap. 270).

TABLA 324-3 QUIMIOPROFILAXIS PARA EL PALUDISMO*

ÁREAS CON <i>PLASMODIUM FALCIPARUM</i> RESISTENTE A LA CLOROQUINA	
Atovaquona-proguanilo	1 comprimido (250 mg artesunato/100 mg proguanilo) diario
Mefloquina	250 mg semanalmente
Doxiciclina	100 mg diarios
Primaquina [†]	30 mg diarios durante la exposición (quimioprofilaxis) o 30 mg al día durante 14 días (profilaxis terminal contra <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i>)
Tafenoquina [†]	200 mg al día durante 3 días antes del viaje, después 200 mg semanales durante el viaje
ÁREAS SIN <i>PLASMODIUM FALCIPARUM</i> RESISTENTE A LA CLOROQUINA	
Fosfato de cloroquina	500 mg semanalmente

*Las recomendaciones pueden variar en función de los patrones de resistencia farmacológica. Para otros detalles y dosificación pediátrica, consulte las normas de los Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov>). Empezar 1 a 2 semanas antes del viaje en el caso de la mefloquina y 2 días antes para la doxiciclina, atovaquona-proguanilo y la primaquina; continuar durante 4 semanas una vez abandonada la zona endémica (1 semana para atovaquona-proguanilo y tafenoquina; 2 semanas para primaquina). Todas las dosis se refieren a sales a menos que se indique lo contrario.

[†]Usar la primaquina solamente después de haber confirmado que los valores de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son normales.

PRONÓSTICO

Los pacientes con paludismo secundario a *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae* responden bien, por lo general, a la cloroquina y se recuperan sin complicaciones. La resistencia a la cloroquina está aumentando en cepas de *P. vivax* de diferentes regiones; los fracasos del tratamiento inicial no suelen ser peligrosos, pero deben seguirse del tratamiento con otro régimen, como un TCA, atovaquona/proguanilo o mefloquina. Los pacientes con paludismo por *P. falciparum* también responden bien por lo general a un tratamiento en el momento oportuno, siempre y cuando la enfermedad no esté manifiestamente avanzada en el momento de presentarse. La tasa de mortalidad entre los que tienen paludismo por plasmodios no falciparum ronda el 0,1%. Los factores que con mayor importancia contribuyen a la mortalidad probablemente son el retraso entre la aparición de los síntomas y la presentación para el tratamiento definitivo, y la utilización de terapias subóptimas. La presentación con una parasitemia intensa (> 200.000 parásitos/μl o una parasitemia > 5%) o con signos de paludismo grave predicen una evolución desfavorable. A pesar de todo, con un tratamiento intensivo, incluso los individuos con cuadros graves pueden recuperarse por completo.



Bibliografía de grado A

- Lacerda MVG, Llanos-Cuentas A, Krudsood S, et al. Single-dose tafenoquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *N Engl J Med*. 2019;380:215-228.
- Llanos-Cuentas A, Lacerda MVG, Hien TT, et al. Tafenoquine versus primaquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *N Engl J Med*. 2019;380:229-241.
- Graves PM, Choi L, Gelband H, et al. Primaquine or other 8-aminoquinolines for reducing *Plasmodium falciparum* transmission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2. CD008152.
- Four Artemisinin-Based Combinations (4ABC) Study Group. A head-to-head comparison of four artemisinin-based combinations for treating uncomplicated malaria in African children: a randomized trial. *PLoS Med*. 2011;8:1-16.
- Yeka A, Kigozi R, Conrad MD, et al. Artesunate/amodiaquine versus artemether/lumefantrine for the treatment of uncomplicated malaria in Uganda: a randomized trial. *J Infect Dis*. 2016;213:1134-1142.
- Sirimu SB, Ogutu B, Lusingu JPA, et al. Comparison of artesunate-mefloquine and artemether-lumefantrine fixed-dose combinations for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in children younger than 5 years in sub-Saharan Africa: a randomised, multicentre, phase 4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1123-1133.
- PREGACT study group. Four artemisinin-based treatments in African pregnant women with malaria. *N Engl J Med*. 2016;374:913-927.
- Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, et al. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10. CD008492.
- Pryce J, Hine P. Pyronaridine-artesunate for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1. CD006404.
- Toure OA, Valecha N, Tshetu AK, et al. A phase 3, double blind, randomized study of arterolane maleate-piperazine phosphate vs artemether-lumefantrine for falciparum malaria in adolescent and adult patients in Asia and Africa. *Clin Infect Dis*. 2016;62:964-971.
- Laman M, Moore BR, Benjamin JM, et al. Artemisinin-naphthoquinone versus artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Papua New Guinean children: an open-label randomized trial. *PLoS Med*. 2014;11:1-18.
- Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Dihydroartemisinin-piperazine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: a multisite prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:357-365.
- Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1647-1657.
- Esu E, Effa EE, Opie ON, et al. Artemether for severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9. CD010678.
- Kremsner PG, Adegnika AA, Hounkpatin AB, et al. Intramuscular artesunate for severe malaria in African children: a multicenter randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2016;13:1-22.
- Tiono AB, Ouédraogo A, Ouattara D, et al. Efficacy of Olyset Duo, a bednet containing pyriproxyfen and permethrin, versus a permethrin-only net against clinical malaria in an area with highly pyrethroid-resistant vectors in rural Burkina Faso: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392:569-580.
- Protopopoff N, Mosha JF, Lukole E, et al. Effectiveness of long-lasting piperonyl butoxide-treated insecticidal net and indoor residual spray interventions, separately and together, against malaria transmitted by pyrethroid-resistant mosquitoes: a cluster, randomised controlled, two-by-two factorial design trial. *Lancet*. 2018;391:1577-1588.
- Ouédraogo AL, Bastiaens GJ, Tiono AB, et al. Efficacy and safety of the mosquitoicidal drug ivermectin to prevent malaria transmission after treatment: a double-blind, randomized, clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60:357-365.
- Olotu A, Fegan G, Wambua J, et al. Four-year efficacy of RTS,S/AS01E and its interaction with malaria exposure. *N Engl J Med*. 2013;368:1111-1120.
- RTS, S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015;386:31-45.
- Olotu A, Fegan G, Wambua J, et al. Seven-year efficacy of RTS,S/AS01 malaria vaccine among young African children. *N Engl J Med*. 2016;374:2519-2529.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

325

ENFERMEDAD DEL SUEÑO AFRICANA

WILLIAM A. PETRI, JR.

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La tripanosomiasis africana humana, conocida vulgarmente como enfermedad del sueño, es una parasitosis que se transmite a los seres humanos y los animales por la picadura del vector, la mosca tsé-tsé (género *Glossina*). La infección está ocasionada por protozoos del género *Trypanosoma* y especies *brucei*.¹ La enfermedad en los seres humanos puede manifestarse de dos formas diferentes por la acción de dos subespecies distintas que son morfológicamente idénticas, pero diferentes en su distribución geográfica y en sus manifestaciones clínicas. *Trypanosoma brucei gambiense* habita típicamente en la zona occidental y central de África, mientras que *Trypanosoma brucei rhodesiense* lo hace en la zona oriental. *T. b. gambiense* tiene una evolución más crónica, mientras que el cuadro provocado por *T. b. rhodesiense* es más rápido; ambos cuadros presentan estadios tardíos caracterizados por meningoencefalitis, que provocan coma y muerte si no se tratan. Existe una tercera subespecie, *Trypanosoma brucei*, que provoca una infección crónica conocida como nagana en el ganado vacuno; sin embargo, los seres humanos no son sensibles a este organismo. La enfermedad de Chagas, o tripanosomiasis americana, se trata en el capítulo 326.

Organismo patógeno

Al ser un microbio extracelular, el parásito debe evitar el sistema inmunitario para poder establecer una infección persistente. La superficie del tripanosoma está recubierta de una capa densa y homogénea de glucoproteínas variables de superficie (VSG), que son inmunodominantes. Cada tripanosoma expresa solamente una VSG a la vez, pero posee más de 1.000 copias silentes diferentes del gen de la VSG, y el cambio a una VSG nueva se produce a una frecuencia de aproximadamente 1×10^{-6} parásitos. De este modo, los tripanosomas que expresan una VSG concreta, a la larga serán eliminados por la respuesta de anticuerpos del huésped, pero cualquier tripanosoma que haya variado a una VSG nueva evitará dicha eliminación por parte del sistema inmunitario, provocando un pico nuevo de parasitemia. La recombinación entre los alelos de las VSG asegura un repertorio prácticamente ilimitado de nuevas VSG; por tanto, es imposible la erradicación del parásito mediada por los anticuerpos.

EPIDEMIOLOGÍA

La tripanosomiasis africana humana ya no supone un problema tan grave como lo era hace un siglo, en parte por las epidemias cíclicas del pasado y por el incremento reciente en los esfuerzos sanitarios públicos puestos en práctica para controlar la enfermedad.² A pesar de todo, continúa siendo una amenaza permanente para cerca de 60 millones de personas que viven en las áreas donde habita la mosca tsé-tsé en unos 36 países del África Subsahariana y es responsable de una morbilidad notable, que da lugar en su conjunto, a una pérdida de 1,5 millones de años de vida con discapacidad en África.³

La primera se produjo en la cuenca del Congo y en Uganda entre 1896 y 1906, impulsada en parte por desastres naturales que diezmaron las poblaciones de ganado y por las sequías regionales, así como por los cambios en la distribución de la población influenciados por el colonialismo. La segunda epidemia se produjo en numerosos países endémicos en la década de los veinte; se consiguió controlarla tras esfuerzos ímprobos para detectar y tratar sistemáticamente a los individuos afectados, junto con programas amplios de control del vector, con limpiezas de matorrales y pulverizaciones de insecticidas. Gracias a estas actuaciones se detuvo la transmisión hacia la década de los sesenta; sin embargo, la independencia de muchas naciones africanas por dicha época dificultó la sostenibilidad de los programas de prevención y control. La incidencia comenzó a aumentar hacia la década de los setenta y sufrió un incremento súbito una década más tarde, lo que dio origen a la tercera epidemia del siglo xx. A pesar de todo, durante los últimos 15 años, la mejoría en el acceso a las poblaciones de riesgo para su diagnóstico y tratamiento ha conducido a una reducción del 68% en la incidencia de casos declarados.

A pesar de los esfuerzos en la vigilancia durante los últimos 15 años, sigue habiendo áreas de riesgo que carecen de programas de monitorización activa y se cree que muchas personas mueren de tripanosomiasis africana humana sin un diagnóstico exacto. La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una incidencia anual de 12.000 casos en el año 2007, lo cual supone un descenso espectacular sobre la incidencia estimada de 300.000 casos hace una década. Se calcula que cada año se infectan entre 300.000 y 500.000 personas, cifra que contribuye a los aproximadamente 100.000 fallecimientos que se producen cada año. Más del 90% de los casos publicados se deben a *T. b. gambiense*, y la mayoría procede de la República Democrática del Congo.

La distribución geográfica abarca zonas donde cohabitan el vector, el parásito, los huéspedes que actúan de reservorios y los huéspedes humanos (fig. 325-1). En general, estas zonas abarcan zonas concretas del continente africano situadas entre las latitudes 15° Norte y 15° Sur, con predilección por las áreas rurales. Los seres humanos expuestos al mayor riesgo de infección son aquellos que dependen de la ganadería, la agricultura, la pesca y la caza para su sustento. A menudo, la enfermedad se concentra en focos de áreas rurales, lo que ejerce un gran impacto socioeconómico sobre los pueblos afectados. Con pocas excepciones, esta infección no se detecta nunca en áreas urbanas. La cifra de casos anuales declarados fuera de África es inferior a 50, y por lo general suelen deberse a viajes de norteamericanos o europeos a reservas de caza africanas.

T. b. gambiense es transmitido por moscas tsé-tsé del grupo *Glossina palpalis*, cuyo genoma anotado se ha dado a conocer. Las moscas tsé-tsé suelen hallarse en las orillas de los ríos en zonas boscosas de las regiones tropicales del África central y occidental. Los huéspedes que actúan como reservorios para *T. b. gambiense* y el eje de las campañas de salud pública son principalmente los seres humanos. Debido a ello, *T. b. gambiense* no suele considerarse ya una enfermedad zoonótica; el papel del reservorio animal para este organismo sigue sin estar aclarado, aunque se han descrito infecciones naturales en animales domésticos como perros, ovejas, ganado vacuno y cerdos.

T. b. rhodesiense se transmite por las moscas tsé-tsé del grupo *Glossina morsitans*, que habitan normalmente las zonas boscosas y de la sabana del centro y este de África. *T. b. rhodesiense* es una enfermedad zoonótica en la que numerosas especies de animales salvajes y domésticos actúan como reservorio. Con esta infección, el reservorio animal desempeña un papel importante en el ciclo vital, sosteniendo la transmisión del parásito y las infecciones humanas. Las especies domésticas, y en especial el ganado vacuno, tienen el potencial de impulsar brotes y no es de sorprender que hayan sido el eje de campañas de prevención eficaces.

BIOPATOLOGÍA

Tras la picadura de la mosca tsé-tsé portadora de tripanomastigotos metacíclicos, puede formarse una reacción local (chancro) en el foco de inoculación. Este síntoma se aprecia en la infección por *T. b. rhodesiense* y sobre todo en los viajeros, pero es más infrecuente en la infección por *T. b. gambiense*. Los parásitos se diseminan a continuación hacia los vasos sanguíneos y el sistema linfático en lo que se considera el estadio I de la enfermedad. La diseminación de los parásitos hacia el sistema nervioso central (SNC) define el estadio II, cuya evolución invariablemente es mortal si no se trata. A lo largo de toda la evolución de la enfermedad, el parásito permanece fuera de la célula.

Durante el estadio I se producen picos y ondas de parasitemia que son los responsables de la sintomatología clásica de la fiebre intermitente. Estos brotes de fiebre se corresponden con una respuesta inflamatoria de tipo 1 (cap. 42), en la cual los macrófagos activados por la vía clásica producen valores altos de factor de necrosis tumoral (TNF) y de óxido nítrico. Esto ayuda a controlar la parasitemia, pero también contribuye a la afectación tisular. A continuación, pueden aparecer respuestas inflamatorias de tipo 2, con una producción elevada de interleucina 10, que limita la producción de TNF y de

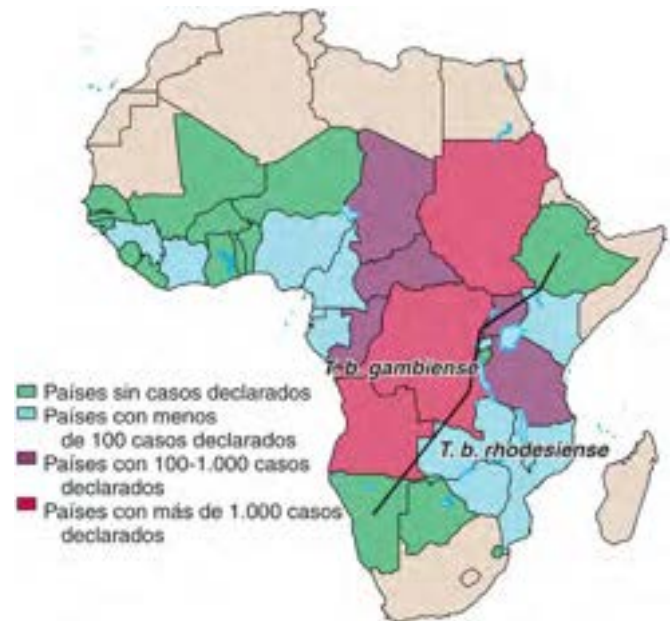


FIGURA 325-1. Mapa de la tripanosomiasis africana humana. Estos 36 países del África Subsahariana se consideran endémicos para la tripanosomiasis africana humana. Las áreas sombreadas representan la incidencia declarada desde 1997 hasta 2006. La línea negra representa aproximadamente la línea divisoria para los dos parásitos, aunque puede haber cierto solapamiento.

óxido nítrico una vez que se ha controlado la parasitemia inicial. Las respuestas de anticuerpos van dirigidas hacia la VSG y otros antígenos tripanosómicos (p. ej., antígenos procedentes de los parásitos lisados), pero también se producen autoanticuerpos. Los episodios febriles generalizados se asocian a adenopatías e inflamación miocárdica y pericárdica. Por lo general, la afectación cardíaca es más grave en la infección por *T. b. rhodesiense*. También puede observarse anemia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada y afectación renal.

En el estadio II de la enfermedad, los parásitos atraviesan la barrera hematoencefálica e invaden el SNC, dando lugar a meningoencefalitis aguda, con una variedad de células inflamatorias que infiltran el cerebro, como macrófagos, linfocitos, células plasmáticas, células de Mott (células plasmáticas con inclusiones citoplásmicas esféricas compuestas por inmunoglobulinas) y células morulares (células plasmocitoides con vesículas hialinas transparentes en el citoplasma). Estas células inflamatorias se observan en las meninges, las cuales están engrosadas, así como en los espacios perivasculares y en el neuropilo. A menudo hay edema, hemorragia y lesiones granulomatosas, así como trombosis y degeneración neuronal.

La resistencia genética a la tripanosomiasis africana se debe a un polimorfismo frecuente (en individuos de ascendencia africana) en el gen *APOL1*, que codifica un componente de lipoproteínas de alta densidad. Este producto génico interviene en la resistencia sérica al parásito. Una consecuencia adversa de este polimorfismo es que las personas con dos copias del alelo variante (el 15% de los afroamericanos en EE. UU.) muestran un mayor riesgo de nefropatía crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la tripanosomiasis africana humana son diferentes en función del organismo etiológico. *T. b. gambiense* produce un cuadro más crónico, con una duración media estimada de 3 años; la infección por *T. b. rhodesiense* progresa mucho más rápidamente, dando lugar a coma y muerte en cuestión de semanas o meses. Sin embargo, se sabe que la infección por *T. b. gambiense* también puede provocar un declive rápido. Existen otras similitudes, como un estadio hemolinfático precoz (estadio I) y un estadio tardío caracterizado por un cuadro sobresaliente del SNC, con meningoencefalitis (estadio II).⁴

Enfermedad del sueño africana occidental

La infección comienza tras la picadura de una mosca infectada por *T. b. gambiense*. En el lugar de la inoculación puede desarrollarse un chancro tripanosómico doloroso, indurado y eritematoso entre 1 y 2 semanas después de la picadura, que se resuelve espontáneamente al cabo de varias semanas. El chancro puede ulcerarse en ocasiones. Sin embargo, estas características rara vez se observan en el momento de la presentación clínica y a veces se desconoce que se haya producido al realizar la anamnesis; así pues, muchos desarrollan un cuadro diseminado sin tener conciencia de una infección localizada.

Es posible que el estadio hemolinfático, cuando los parásitos se diseminan a través del cuerpo, no se manifieste clínicamente hasta que hayan transcurrido semanas o meses tras la picadura inicial. Los síntomas típicos consisten en picos febriles intermitentes, acompañados ocasionalmente de cefaleas y malestar general. Estos síntomas pueden persistir durante semanas o meses por la naturaleza cíclica de la parasitemia y por la producción de anticuerpos contra diversos antígenos expresados secuencialmente por el parásito.

Las adenopatías (cap. 159) constituyen un signo frecuente en la enfermedad del sueño africana occidental. Mientras que las adenopatías regionales pueden desarrollarse después de la picadura inicial, las adenopatías generalizadas alrededor de la cabeza y el cuello suelen observarse cuando la enfermedad se cronifica. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos en el triángulo cervical posterior, conocido normalmente como signo de Winterbottom, es el signo clásico; no obstante, también pueden afectarse los ganglios cervicales y supraclaviculares. Los ganglios afectados representan adenopatías discretas, móviles y elásticas que no duelen a la palpación; con el tiempo pueden indurarse más debido a la fibrosis.

Otros síntomas mencionados son prurito, acompañado en ocasiones de exantema, artralgias, tumefacción periarticular, así como edema transitorio de las extremidades y la cara. Otros síntomas menos frecuentes pueden estar en consonancia con la disfunción neuroendocrina como pérdida de la libido e impotencia, amenorrea e infertilidad, alopecia y ginecomastia. Los signos de enfermedad consisten en hepatomegalia y esplenomegalia, disfunción cardíaca con taquicardia, anomalías electroencefalográficas como intervalos QTc prolongados y cambios de la repolarización y, menos frecuentemente, pericarditis o miocarditis. Puede observarse anemia hemolítica y trastornos de los resultados de las pruebas funcionales hepáticas.

Meses o incluso años después de la infección inicial se desarrolla el estadio II, el cual se caracteriza por cefaleas, somnolencia diurna y síntomas neuropsiquiátricos. Entre los primeros signos de afectación del SNC están los cambios conductuales, como irritabilidad, confusión, incapacidad para concentrarse y lasitud; también se ha descrito la aparición de psicosis. Los signos neurológicos son numerosos y abarcan una gran variedad de trastornos motores y sensitivos, como síntomas extrapiramidales, disestesias

y deterioro visual. Estos síntomas han dado a la infección su denominación común de enfermedad del sueño y se manifiestan con somnolencia diurna e irritabilidad nocturna. Las últimas fases de la enfermedad se caracterizan por edema cerebral y meningoencefalitis. Progresivamente, la pérdida de función neurológica puede conducir a parálisis y muchos pacientes fallecen por una neumonía por aspiración o por desnutrición; por lo demás, el coma conduce al fallecimiento del paciente en ausencia de tratamiento.

Enfermedad del sueño africana oriental

Comparada con la enfermedad del sueño gambiana, la enfermedad del sueño africana oriental tiene una progresión más rápida. La picadura infecciosa se asocia con más frecuencia al desarrollo de chancro, aunque en algunos estudios se reduce al 20% de los pacientes. Se necesita un período de incubación de días a semanas antes de que puedan demostrarse los síntomas. Los primeros síntomas consisten en fiebre intensa intermitente que puede parecerse a la observada en el paludismo. Las adenopatías no son tan frecuentes como en la variante occidental; es típica la ausencia del signo de Winterbottom. Los cambios cutáneos son más notables y los exantemas en el estadio inicial son particularmente frecuentes en los expatriados con la infección. Además, las manifestaciones cardíacas son más frecuentes y de relevancia clínica; se han documentado taquicardias, arritmias, miocarditis e insuficiencia cardíaca congestiva, que en ocasiones son lo suficientemente graves como para causar la muerte antes de que se desarrolle un cuadro grave del SNC. El cuadro del SNC se parece mucho al de la enfermedad del sueño africana occidental, pero suele comenzar antes y el ritmo del deterioro es más rápido. Las anomalías hematológicas consisten en anemia,⁵ trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada. Sin tratamiento, la muerte puede sobrevenir en cuestión de semanas o meses.

DIAGNÓSTICO

Las pistas epidemiológicas y los signos clínicos pueden sugerir conjuntamente el diagnóstico de tripanosomiasis africana humana, pero el diagnóstico definitivo se fundamenta en la demostración del parásito. En las primeras fases de la enfermedad puede emplearse el microscopio de luz y la tinción de Giemsa para visualizar los parásitos sumamente móviles directamente de las muestras de líquido en fresco expresado desde los chancros o los aspirados de los ganglios linfáticos. Los frotis sanguíneos periféricos, como los frotis gruesos y delgados teñidos con Giemsa, y los aspirados de la médula ósea, han dado sus frutos. Los frotis sanguíneos han aumentado su sensibilidad cuando se han llevado a cabo durante el estadio I de la enfermedad, cuando la parasitemia es alta (fig. 325-2); el umbral para la visualización de los parásitos con el frotis grueso es aproximadamente de 5.000 parásitos/ml. El rendimiento es superior en la infección por *T. b. rhodesiense*, dado que la carga de parásitos es mayor. Si el análisis del frotis inicial es negativo, deben realizarse nuevos análisis. Las técnicas de concentración, como el examen de la capa leucocítica, deben emplearse cuando sea factible desde el punto de vista técnico. El cultivo de cualquiera de estos líquidos puede tener una sensibilidad mayor que los preparados de los frotis.

También debe analizarse el líquido cefalorraquídeo (LCR) para determinar cuál es el tratamiento más adecuado. Las anomalías en el análisis del LCR suelen comenzar con un aumento del recuento celular, y progresan hasta incluir una elevación de la presión de apertura y una elevación de los valores de proteínas totales, con un incremento de la inmunoglobulina M (IgM) policlonal. El estadio II de la enfermedad se define por la presencia de más de 5 leucocitos/ μ l, la presencia de tripanosomas o proteínas totales elevadas (> 370 mg/l) en el LCR. Los métodos diagnósticos más modernos, como la reacción en cadena de la polimerasa del LCR y la prueba de aglutinación en látex para la IgM del LCR parecen prometedoras, pero todavía deben validarse para determinar los resultados después del tratamiento de pacientes con resultados de las pruebas positivas.

La asignación de recursos para esta enfermedad tropical olvidada en los últimos años ha permitido un progreso lento, pero excitante, en el campo del diagnóstico de la tripanosomiasis africana humana. Se han cartografiado los genomas de especies de *T. brucei* y se han elaborado análisis moleculares que pueden distinguir entre especies de tripanosomiasis africana humana con una prueba simple de reacción en cadena de la polimerasa. Se han desarrollado aplicaciones modernas de la espectrometría de masas



FIGURA 325-2. *Trypanosoma rhodesiense* en sangre periférica. Posee un núcleo, un cinetoplasto posterior, una membrana ondulante y un flagelo ($\times 1.500$).

que emplean el análisis de la firma proteómica para identificar huellas digitales concretas de la tripanosomiasis africana humana con el huésped.

A diferencia de estos métodos extremadamente técnicos y caros, se están validando otras pruebas para ponerlas en práctica en el lugar de los hechos, como la prueba dot-ELISA, que podría aportar información sobre el estadio de la enfermedad. También existen pruebas serológicas para el diagnóstico de la infección por *T. b. gambiense*. La prueba de aglutinación en tarjeta para la tripanosomiasis por *T. b. gambiense* (CATT) se utiliza con frecuencia en los programas de cribado; la sensibilidad oscila entre el 87 y el 98%, según la población de estudio, y la especificidad puede llegar a ser de hasta el 95%. No existen pruebas serológicas disponibles para la infección por *T. b. rhodesiense*. Las pruebas serológicas rápidas para la infección por *T. b. gambiense* son la Sero-Strop (que utiliza un método de tira reactiva) para tripanosomiasis africana humana y la Sero + K SeT (que utiliza un dispositivo de flujo lateral) para la tripanosomiasis africana humana, como pruebas en sangre y plasma respectivamente. Los centros colaboradores de la OMS para la tripanosomiasis africana humana facilitan importantes recursos en lo concerniente a las pruebas diagnósticas clínicas.

TRATAMIENTO

Tto

Muy pocos han sido los fármacos disponibles para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana, y los utilizados habitualmente son bastante tóxicos (tabla 325-1). El tratamiento depende del microorganismo infeccioso y del estadio de la enfermedad. La distribución de fármacos se realiza a través de la OMS en Ginebra. En el estadio I de la infección por *T. b. gambiense*, la pentamidina es el fármaco de elección. El régimen estándar consiste en una dosis parenteral diaria durante 1 semana; sin embargo, están llevándose a cabo estudios para determinar la eficacia de una terapia abreviada de tres dosis.

La suramina también se utiliza para el estadio I de la infección por *T. b. rhodesiense*. Es un medicamento difícil de mezclar y de administrar. El fármaco debe administrarse mediante una infusión lenta periódica durante 3 semanas. Aunque los casos de anafilaxia son infrecuentes (aproximadamente 1:20.000 pacientes), se recomienda administrar una dosis de prueba antes de iniciar el tratamiento completo. Existen diferentes efectos secundarios que obligan a una monitorización estrecha, y la nefrotoxicidad es el más importante. Se recomienda realizar un análisis de orina antes de administrar cada dosis y la administración del fármaco debería interrumpirse en caso de que persista la proteinuria o se vean cilindros en el sedimento urinario.

La opción de primera elección para el tratamiento de la infección en fase II por *T. b. gambiense* es la combinación de nifurtimox y eflornitina. El nifurtimox se administra por vía oral, mientras que la eflornitina requiere frecuente administración intravenosa. El melarsoprol sigue siendo el único fármaco disponible para el tratamiento de la infección por *T. b. rhodesiense* en fase II. Es un fármaco sumamente eficaz pero impresionantemente tóxico para el estadio II de cualquier organismo. Los efectos secundarios son numerosos, pero el más importante es una encefalopatía potencialmente mortal que puede desarrollarse a partir del arsénico (sumamente mortal) o como una reacción inflamatoria. La administración simultánea de corticosteroides puede ser de gran ayuda para disminuir el riesgo de encefalopatía y de la mortalidad sin comprometer la eficacia del melarsoprol. Se ha comprobado que el incremento gradual en

el primer ciclo de tratamiento entre 2 y 3,6 mg/kg, en dosis fraccionadas tres veces al día durante 3 días, reduce los riesgos de encefalopatía. La resistencia al melarsoprol está muy extendida. El mecanismo de resistencia a este fármaco se ha atribuido a mutaciones que afectan a una acuagliceroporina (AQP2), un transportador de fármacos y solutos al interior del parásito.⁶

La tafenoquina, que es un medicamento antipalúdico oral perteneciente a la familia de la 8-aminoquinolina, tiene actividad *in vitro* contra *T. brucei*. En este momento se desconoce si se convertirá en una alternativa clínicamente útil.⁷ Otra nueva alternativa potencial, la pafuramidina oral (100 mg dos veces al día durante 10 días), ofrece una tasa de curación global de aproximadamente un 90% a los 12 meses, pero se ha abandonado su uso por nefrotoxicidad tardía.

Pocas opciones terapéuticas están disponibles para tratar la fase tardía de la tripanosomiasis africana. Sin embargo, se ha encontrado que el fexinidazol oral,⁸ administrado una vez al día por vía oral, es eficaz y seguro para el tratamiento de la infección por *T. b. gambiense*, en comparación con la terapia combinada de nifurtimox-eflornitina en la infección en fase tardía.⁸

PREVENCIÓN

Hasta la fecha no se ha logrado desarrollar una vacuna contra la tripanosomiasis africana humana. Los pilares de la prevención consisten en la detección de los casos activos con un tratamiento precoz y el control del vector.⁹ Dada la naturaleza de cada infección, la vigilancia de los casos activos es más idónea para la infección por *T. b. gambiense*, pero el control del vector es más eficaz para la prevención de la infección por *T. b. rhodesiense*. El objetivo de la detección de los casos activos es identificar a los individuos infectados que pueden seguir estando en un estadio asintomático o en estadios iniciales. Este planteamiento, que es más idóneo para la infección por *T. b. gambiense*, consiste típicamente en un cribado de adenopatías seguido de la prueba CATT. Si los resultados son positivos para ambos, el paciente debería someterse a una evaluación adicional con aspirado de los ganglios linfáticos y pruebas sanguíneas. En caso de encontrarse tripanosomas, el paciente debería tratarse. Entre las medidas para controlar el vector están las trampas para las moscas tsé-tsé y las mosquiteras impregnadas de insecticida; los lugareños pueden mantener fácilmente las trampas, mientras que las mosquiteras requieren nuevas impregnaciones con regularidad, por lo que su mantenimiento y sus costos son más altos. La pulverización en masa, cuyos resultados fueron satisfactorios allá por la década de los sesenta, ha dejado de practicarse. Sin embargo, en caso de que se produzca una epidemia, la pulverización aérea o terrestre, junto con la interrupción del hábitat del reservorio animal puede ser el método más eficaz para lograr controlar rápidamente al vector.

Las personas que viajan a zonas endémicas deben conocer la posibilidad de esta enfermedad y deben usar las medidas de protección básicas. Deben ponerse prendas de vestir protectoras, al menos con un grosor medio; los colores neutros son los más eficaces ya que las moscas son atraídas por los colores brillantes y oscuros. Las moscas tsé-tsé también son atraídas por los vehículos en movimiento, pero descansan en la sombra o los arbustos. La utilización de repelentes de insectos es una medida prudente para otras enfermedades transmitidas por vectores que pueden ser endémicas en dichas zonas, pero no se ha demostrado que reduzca sustancialmente el riesgo de picaduras por la mosca tsé-tsé. No existe ninguna quimioprofilaxis recomendada para los viajeros.

TABLA 325-1 FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA TRIPANOSOMIASIS AFRICANA HUMANA

FÁRMACO	CLASE	ESTADIO	VÍA	DOSIS DEL ADULTO	EFECTOS SECUNDARIOS
TRYPANOSOMA BRUCEI GAMBIENSE					
Pentamidina	Diamidina aromática	I	i.m. o i.v.	4 mg/kg al día durante 7 días	Dolor, síntomas digestivos, hipoglucemia o hiperglucemia, trastornos electrolíticos, leucopenia, trombocitopenia
Eflornitina	Inhibidor de la ornitina carboxilasa	II	i.v.	100 mg/kg cada 6 h durante 14 días	Síntomas digestivos, toxicidad de la médula ósea, convulsiones
Eflornitina más nifurtimox				Nifurtimox, 15 mg/kg al día por vía oral en 3 dosis × 10 días; eflornitina, 400 mg/kg al día por vía intravenosa en dos infusiones de 2 h (cada dosis diluida en 250 ml de agua para inyección) × 7 días	
TRYPANOSOMA BRUCEI RHODESIENSE					
Suramina	Derivado naftilamínico polisulfonado de la urea	I	i.v.	1 g i.v. los días 1, 3, 7, 14 y 21 (después de una dosis de prueba de 100-200 mg)	Anafilaxia, nefrotoxicidad, fiebre, exantema, prurito, artralgias, neuropatía periférica reversible y toxicidad de la médula ósea
Melarsoprol	Arsénico trivalente	II	i.v.	1,2 mg/kg cada 8 h durante 3 días consecutivos cada semana durante 3 semanas (dosis máxima diaria de 180 mg)	Síndromes encefalopáticos, neuropatía periférica, parálisis, arritmias cardíacas, síntomas digestivos, exantema, prurito, tromboflebitis

i.m., intramuscular; i.v., intravenosa.



Bibliografía de grado A

- A1. Pohl G, Bernhard SC, Blum J, et al. Efficacy and safety of pafuramidine versus pentamidine maleate for treatment of first stage sleeping sickness in a randomized, comparator-controlled, international Phase 3 clinical trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:1-17.
- A2. Kansime F, Adibaku S, Wamboga C, et al. A multicentre, randomised, non-inferiority clinical trial comparing a nifurtimox-eflornithine combination to standard eflornithine monotherapy for late stage *Trypanosoma brucei gambiense* human African trypanosomiasis in Uganda. *Parasit Vectors*. 2018;11:1-11.
- A3. Mesu VKBK, Kalonji WM, Bardonneau C, et al. Oral fexinidazole for late-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: a pivotal multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:144-154.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

326

ENFERMEDAD DE CHAGAS

LOUIS V. KIRCHHOFF

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad de Chagas, o tripanosomiasis americana, está causada por el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*. Los términos *enfermedad de Chagas*, *triptanosomiasis americana* e *infección por T. cruzi* son sinónimos.

Organismo patógeno

Varias docenas de especies están incluidas en el género *Trypanosoma*, pero únicamente el tripanosoma africano *Trypanosoma brucei* (subespecies *T. b. gambiense* [África Occidental] y *T. b. rhodesiense* [África Oriental]) (cap. 325) y el tripanosoma americano *T. cruzi* provocan enfermedad en los seres humanos. Muchas especies de insectos triatomínicos, llamados también chinches besuconas, actúan como vectores del *T. cruzi*, y numerosas especies de mamíferos salvajes y domésticos, así como los seres humanos, están implicadas en el ciclo vital complejo de este organismo fascinante. Los vectores se infectan al ingerir la sangre de los mamíferos portadores de parásitos en su torrente sanguíneo. A continuación, los parásitos se multiplican en el intestino de los insectos y finalmente son eliminados en las heces del vector. La transmisión a un nuevo huésped mamífero se produce cuando las heces del vector cargadas de parásitos entran en contacto con superficies vulnerables, como las mucosas de la boca o la nariz, las conjuntivas o grietas de la piel. Una vez en contacto con los tejidos del nuevo huésped, los parásitos contaminantes penetran en las células locales, se multiplican intracelularmente y, como las células parasitadas se rompen, son liberados hacia los vasos linfáticos y hacia el torrente sanguíneo. Los organismos circulantes penetran en el interior de células nuevas en focos situados a distancia y de este modo mantienen un proceso sin fin de multiplicación asincrónica. El ciclo vital se completa cuando los parásitos son recogidos en los festines de sangre realizados por los vectores. Además de la transmisión a través de vectores, *T. cruzi* puede transmitirse a través de la sangre o de órganos donados por personas infectadas, mediante la transmisión desde la madre a su hijo, por el consumo de alimentos o bebidas contaminadas,¹ por personas infectadas a contactos sexuales² o por accidentes en el laboratorio.

EPIDEMIOLOGÍA

Epizootiología de *T. cruzi*

Los vectores triatomínicos que transmiten *T. cruzi* se encuentran en el continente americano, desde el sur de Argentina hasta la mitad sur de EE. UU. Se ha aislado el parásito a partir de más de 100 especies de mamíferos domésticos y salvajes, los cuales, en su mayoría se infectan posiblemente cuando se alimentan de vectores infectados o por transmisión congénita. Los armadillos, los roedores salvajes, los mapaches y las zarigüeyas suelen ser los mamíferos salvajes que actúan de reservorios con más frecuencia, y tanto estas especies como otras que albergan *T. cruzi*, pueden detectarse en zonas del sur y el sudoeste de EE. UU.

Lo habitual es que los seres humanos adquieran la infección por *T. cruzi*, que dura toda la vida, cuando habitan en casas ubicadas en áreas zoonóticas en las que el ciclo silvestre de la transmisión sea activo. El proceso comienza cuando las especies que actúan de vectores, que son capaces de adaptarse a vivir en lugares de residencia de seres humanos, edifican sus nichos en casas de madera, barro y piedra que son típicas en muchas regiones

endémicas. Estos vectores pasan a ser inquilinos habituales y comienzan a alimentarse de sangre, habitualmente por la noche, de los seres humanos que habitan en los lugares que ellos han invadido, así como de los animales domésticos que duermen allí, y en particular de los perros. Así pues, la enfermedad de Chagas es, sobre todo, un problema de salud pública entre las personas pobres que viven en áreas rurales.

Epidemiología de la enfermedad de Chagas en países endémicos

La enfermedad de Chagas es una zoonosis endémica en México y en todos los países de Centroamérica y Suramérica. Ninguna de las islas del Caribe es endémica. En el año 2014, la Organización Panamericana de la Salud calculó que, en 21 países endémicos, 6 millones de personas están infectadas de forma crónica por *T. cruzi*, con 30.000 casos nuevos cada año, y que anualmente la mortalidad de la enfermedad de Chagas puede llegar hasta los 14.000 casos.³ Desde el año 1991, un programa de control internacional de vectores en los países del Cono Sur de Sudamérica (Chile, Argentina, Paraguay, Brasil, Bolivia y Uruguay) ha logrado una disminución notable de la transmisión vectorial de *T. cruzi* gracias a una mejoría de la vivienda, de la educación de las personas con riesgo de adquirir la infección y de la pulverización con insecticidas residuales. Las reducciones sustanciales en las tasas de prevalencia en los niños en edad escolar y en los donantes de sangre constituyen una prueba clara del éxito del programa. En los años 1997, 1999 y 2006, respectivamente, se certificó la ausencia de transmisión por vectores en Uruguay, Chile y Brasil. También se ha logrado una reducción notable de la transmisión en Argentina. Se han iniciado programas similares en Centroamérica y en los países andinos, de forma simultánea a la implantación de programas de control del vector, y se han puesto en marcha cribados de donantes en la práctica totalidad de las zonas endémicas y, con la notable excepción de México, la transmisión de *T. cruzi* a través de transfusiones prácticamente se ha erradicado.

Epidemiología de la enfermedad de Chagas en EE. UU.

Como ya se ha señalado, el ciclo silvestre del *T. cruzi* existe en gran parte de las regiones del sur y el sudoeste de EE. UU., pero solo se han declarado seis casos de enfermedad de Chagas aguda autóctona (la enfermedad se propagó a partir de un individuo y fue adquirida por otro individuo en el mismo lugar); tres en Texas y uno en Tennessee, otro en Luisiana y otro en California. Por otro lado, en los primeros 4 años de cribado de donantes de sangre que comenzó en enero de 2007 y en el que se analizaron aproximadamente 29 millones de unidades, solo se identificaron 16 donantes infectados por *T. cruzi*, que aparentemente habían adquirido la infección de forma autóctona. En los últimos 30 años o más, han sido comunicados a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. menos de 30 casos de enfermedad de Chagas aguda importados o adquiridos en laboratorio. Solo una de estas últimas infecciones se produjo en un turista que había regresado a EE. UU., pero tres de dichos casos se han comunicado en Europa y uno en Canadá. Por tanto, la enfermedad de Chagas aguda es extremadamente rara en EE. UU. y no hay indicios de que su incidencia esté aumentando.

Un cálculo reciente cifra en 240.000-300.000 las personas infectadas por *T. cruzi* que actualmente viven en EE. UU.⁴ Varios estudios realizados antes de que comenzase el cribado de donantes de sangre en el año 2007 identificaron a personas infectadas por *T. cruzi* en el colectivo de donantes y se describieron nueve casos de transmisión por transfusión en EE. UU. y Canadá. Desde que comenzó a practicarse el cribado en 2007, se han comprobado más de 50 millones de unidades y se han identificado más de 3.000 donantes infectados por *T. cruzi* a los cuales se les ha impedido seguir donando. La tasa confirmada de infección por *T. cruzi* en los donantes es de aproximadamente 1 por cada 13.300. Con la finalidad de disminuir los ingentes gastos que conlleva un cribado universal (entre 100 y 200 millones de dólares estadounidenses anuales), se ha puesto en práctica un protocolo de cribado selectivo aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. basado en los resultados previamente negativos de la prueba.

En Europa, la infección se observa principalmente en inmigrantes procedentes de Latinoamérica y que residen en España, Italia, Francia, Reino Unido y Suiza. La seroprevalencia acumulada entre estos inmigrantes es de alrededor del 4%, con una seroprevalencia del 18% entre inmigrantes procedentes de Bolivia.⁵ En EE. UU. el trasplante de órganos procedentes de tres personas con infección por *T. cruzi* no diagnosticada provocó la aparición de enfermedad de Chagas en cinco receptores, uno de los cuales falleció como consecuencia de la infección. Hasta la fecha se han notificado dos casos de transmisión congénita de *T. cruzi*. Una estimación razonable del número de niños nacidos en EE. UU. al año con enfermedad de Chagas congénita se sitúa en torno a los 63-315. El hecho de que la mayoría de ellos sean asintomáticos y el escaso nivel de conocimientos sobre la enfermedad de Chagas del personal encargado de su cuidado probablemente explican la escasez de casos comunicados.

BIOPATOLOGÍA

En la enfermedad de Chagas aguda puede aparecer una lesión inflamatoria, denominada chagoma, en el punto de entrada de los parásitos. Los cambios histológicos locales consisten en parasitismo intracelular del músculo y de otros tejidos subcutáneos, infiltración linfocítica, edema intersticial e hiperplasia de los ganglios linfáticos que drenan la zona. A medida que los parásitos se diseminan sistémicamente a través de los vasos

linfáticos y del torrente sanguíneo, los músculos, incluido el miocardio, son los tejidos que más intensamente se ven invadidos por los parásitos, pero los organismos pueden invadir prácticamente cualquier tejido. Puede desarrollarse miocarditis en relación con áreas focales de miocardiocitos infectados, inflamación y necrosis. Los pseudoquistes característicos que se observan en los cortes de tejidos infectados por *T. cruzi* en realidad son células del huésped rellenas de formas multiplicadoras del parásito (fig. 326-1). En algunos pacientes pueden observarse parásitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

El órgano que más frecuentemente se afecta en la enfermedad de Chagas crónica es el corazón. Los corazones obtenidos en las autopsias de pacientes que fallecieron de miocardiopatía de Chagas suelen mostrar un aspecto global de hipertrofia biventricular y adelgazamiento de las paredes ventriculares (fig. 326-2). Suele ser típica la presencia de trombos murales, así como de un aneurisma apical del ventrículo izquierdo en los casos con enfermedad avanzada. A nivel celular, el proceso que subyace en estas anomalías anatomopatológicas macroscópicas es una inflamación crónica con infiltrado de mononucleares, fibrosis intersticial difusa y atrofia de las células miocárdicas. La inflamación crónica afecta también al sistema de conducción y provoca una serie de trastornos del ritmo, como bradiarritmias auriculares y fibrilación auricular; contracciones ventriculares prematuras; bloqueos de rama, sobre todo de la rama derecha; taquicardia ventricular y bloqueo auriculoventricular de tercer grado. Los parásitos rara vez se observan en los tejidos afectados mediante métodos histológicos convencionales, pero en varios estudios en los que se aplicaba la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se observó una correlación entre la intensidad de la inflamación y la presencia de parásitos. Las pruebas acumuladas hasta la fecha apoyan el hecho de que la base de la patogenia en los pacientes con infección crónica por *T. cruzi* es la persistencia de los parásitos y la inflamación crónica resultante en los tejidos afectados, en lugar de los mecanismos autoinmunitarios.

La dilatación y la hipertrofia que se aprecian en el examen macroscópico del esófago o el colon de un paciente con enfermedad de Chagas del aparato digestivo (megaesófago o megacolon) pueden resultar sorprendentes. En el examen con microscopio óptico de los tejidos afectados se observan lesiones inflamatorias focales con infiltrados linfocíticos. Asimismo, está disminuido el número de neuronas en el plexo mientérico, aparte de la presencia de fibrosis periganglionar e intraganglionar con proliferación de células de Schwann y linfocitosis. En la mayoría de los pacientes, las consecuencias clínicas de esta deservación parasimpática se limitan al esófago o al colon (o a ambos), aunque también pueden afectarse los uréteres, el árbol biliar y otras vísceras huecas.

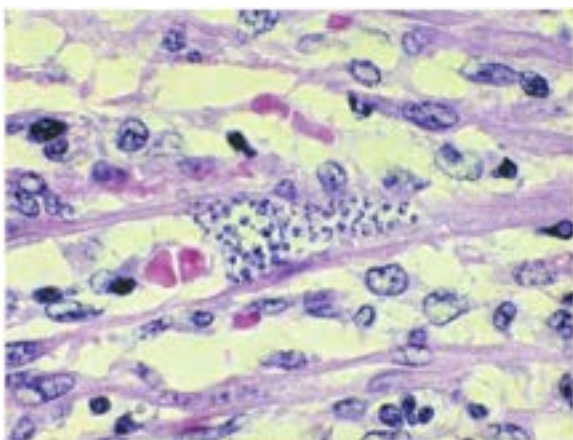


FIGURA 326-1. *Trypanosoma cruzi* en el músculo cardíaco de un niño que falleció de una miocarditis de Chagas aguda. Miocito infectado con varias docenas de amastigotos de *T. cruzi* en el centro del campo (tinción de hematoxilina-eosina, $\times 900$).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad de Chagas aguda

La enfermedad de Chagas aguda suele ser una enfermedad de los niños, si bien puede afectar a personas de cualquier edad. Los síntomas suelen ser leves e inespecíficos (tabla 326-1).^{6,7} Puede aparecer un chagoma con linfadenopatía local cuando el parásito accede al interior del organismo a través de una grieta de la piel o por el foco de punción del vector. El signo de Romana, que es el hallazgo clásico en la enfermedad de Chagas aguda, consiste en la presencia de edema indoloro de los tejidos palpebrales y periorbitales y puede aparecer cuando la conjuntiva es la puerta de entrada. Estos signos locales iniciales pueden seguirse de fiebre, malestar general, anorexia y edema de la cara y de las extremidades inferiores. También puede haber linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia. También puede desarrollarse una miocarditis grave y la mayoría de los casos mortales se deben a la insuficiencia cardíaca congestiva resultante. La meningoencefalitis es una complicación rara. En los pacientes no tratados, el cuadro agudo se resuelve espontáneamente a lo largo de 6-8 semanas mientras el paciente entra en la fase indeterminada de la enfermedad de Chagas, que se caracteriza por parasitemia no evidente, ausencia de signos y síntomas y anticuerpos contra *T. cruzi* fácilmente detectables.

Cardiopatía de la enfermedad de Chagas crónica

Solamente del 10 al 30% de las personas con infección crónica por *T. cruzi* manifiesta síntomas clínicos, que suelen consistir en trastornos del ritmo o miocardiopatía.⁸ Los síntomas de la enfermedad de Chagas pueden desarrollarse insidiosamente a lo largo de años, y a menudo decenios, tras la infección inicial. Los signos clínicos reflejan los trastornos del ritmo, la insuficiencia cardíaca congestiva y la tromboembolia que caracterizan el cuadro. Los mareos, el síncope e incluso las convulsiones pueden deberse a una amplia gama de arritmias. La miocardiopatía da lugar a menudo a



FIGURA 326-2. Radiografía de tórax de un paciente originario de Bolivia con infección crónica por *Trypanosoma cruzi*, trastornos del ritmo y miocardiopatía. Pueden apreciarse los cables del marcapasos en la zona del ventrículo izquierdo.

TABLA 326-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

FASE O FORMA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	ÉXITO DEL TRATAMIENTO
Infeción aguda	Síntomas leves, habitualmente inespecíficos	Preparación sanguínea en fresco o PCR	80-100%
Infeción congénita	Asintomática o síntomas leves e inespecíficos	Preparación sanguínea en fresco o PCR	80-100%
Infeción crónica	Asintomática, sin cambios en el ECG	Serología positiva	Puede reducir la progresión hacia miocardiopatía
Miocardiopatía	Arritmias, síncope, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, anomalías de conducción en el ECG	Serología positiva	Beneficios no establecidos
Gastrointestinal	Dilatación de esófago, colon o ambos	Serología positiva	Beneficios no establecidos
Reactivación en huéspedes inmunodeprimidos	Miocarditis aguda; abscesos en el SNC, chagomas cutáneos	Preparación sanguínea en fresco o PCR	Supresión de síntomas agudos y parasitemia, pero beneficios a largo plazo poco claros

ECG, electrocardiograma; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SNC, sistema nervioso central. Adaptado de Bern C. Chagas disease. N Engl J Med. 2015;373:456-466.

insuficiencia biventricular, y en las fases avanzadas de la enfermedad puede predominar una insuficiencia cardíaca de las cavidades derechas. La enfermedad de Chagas crónica constituye un factor de riesgo independiente de accidente cerebrovascular.

Enfermedad de Chagas gastrointestinal crónica (megaesófago y megacolon)

El esófago y el colon son los segmentos del aparato digestivo que más frecuentemente se ven afectados en las personas con infección crónica por *T. cruzi*. En los pacientes con megaesófago, los síntomas son parecidos a los de la acalasia idiopática (cap. 129) y pueden consistir en tos, disfagia, odinofagia y regurgitación. En las fases avanzadas de la disfunción esofágica algunos pacientes desarrollan hipersalivación y la hipertrofia consiguiente de las glándulas salivales. Los pacientes pueden aspirar, especialmente durante el sueño, y cuando no reciben tratamiento para la enfermedad son frecuentes los episodios repetidos de neumonitis por aspiración. La pérdida de peso e incluso la caquexia en los pacientes con un megaesófago grave pueden combinarse con la neumonitis hasta provocarles la muerte. Los individuos con megacolon chagásico padecen dolores abdominales intermitentes y estreñimiento crónico, y en los casos avanzados pueden transcurrir varias semanas entre una deposición y otra. En raras ocasiones, una obstrucción aguda, en ocasiones por un vólvulo, puede provocar perforación intestinal, sepsis y muerte.

INMUNODEPRESIÓN Y TRASPLANTE EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR *T. CRUZI*

Cuando los portadores crónicos de *T. cruzi* sufren una inmunodepresión, la infección puede reactivarse, a veces con una intensidad que resulta atípica para la enfermedad de Chagas aguda en las personas inmunocompetentes.⁹ Se desconoce la incidencia global de reactivación en las personas inmunodeprimidas que albergan el parásito de forma crónica. Se ha referido reactivación tras trasplante renal y, en casos infrecuentes, se ven implicados abscesos en el sistema nervioso central y lesiones cutáneas. La visión de consenso es que la enfermedad de Chagas no debería constituir una contraindicación para el trasplante renal. No obstante, en los pacientes infectados por *T. cruzi* que se someten a este procedimiento debe monitorizarse la aparición de signos y síntomas de enfermedad de Chagas aguda, incluida una evaluación neurológica detallada, y pruebas parasitológicas cuando la enfermedad aguda aparece en el período postoperatorio.

La reactivación de la infección por *T. cruzi* puede producirse también en personas coinfectadas con el parásito y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se han descrito docenas de estos pacientes. Resulta sorprendente que en muchos de estos pacientes se desarrollaron abscesos cerebrales por *T. cruzi*, los cuales no se producen en los pacientes inmunocompetentes con enfermedad de Chagas crónica. Se ha demostrado que las cargas virales del VIH aumentan en el contexto de una enfermedad de Chagas aguda reactivada. Los cálculos basados en las epidemiologías solapadas de la infección por el VIH y *T. cruzi* en los países endémicos sugieren que la incidencia de la reactivación de la última en los pacientes coinfectados es baja.

DIAGNÓSTICO

Enfermedad de Chagas aguda

El primer paso para considerar el diagnóstico de enfermedad de Chagas aguda es establecer que una persona está en situación de riesgo para infectarse por *T. cruzi*. Entre los factores de riesgo están la residencia reciente en una zona endémica o el haberse sometido a una transfusión sanguínea, ser hijo de una madre con riesgo geográfico o asociado a transfusión en el caso de los recién nacidos, o un accidente de laboratorio durante la manipulación de estos parásitos. El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Chagas aguda solo puede establecerse detectando los parásitos. Los análisis serológicos para la detección de inmunoglobulina M (IgM) específica de *T. cruzi* no son lo suficientemente precisos como para justificar su uso. En las personas inmunocompetentes con sospecha de padecer enfermedad de Chagas aguda, el planteamiento más productivo consiste en el examen de los preparatos en fresco de sangre anticoagulada o de la capa leucocítica para observar los parásitos sumamente móviles del torrente sanguíneo. Pueden verse también en los frotis teñidos con Giemsa. Además, en los pacientes inmunodeprimidos, a veces pueden detectarse los parásitos en otras muestras, como los aspirados de los ganglios linfáticos, las muestras de biopsia de las lesiones cutáneas, de la médula ósea, del tejido endomiocárdico, del LCR y del líquido pericárdico.

Cuando estos métodos directos no consiguen detectar los organismos en una persona de riesgo, las muestras deben someterse al estudio con PCR (v. más adelante).¹⁰ Se ha demostrado que los análisis de PCR son más sensibles que los métodos directos descritos anteriormente para detectar *T. cruzi*. Otro método es el hemocultivo o el cultivo de otras muestras en medios líquidos especializados, pero la utilidad de este planteamiento está limitada por la baja sensibilidad (50-70% para los hemocultivos) y por el hecho de que los cultivos tardan 2 semanas en virar a positivos. En los recién nacidos cuya sangre sea negativa, tanto en el examen directo como en el análisis de la PCR después del nacimiento, debe llevarse a cabo un estudio serológico en busca de inmunoglobulina específica de *T. cruzi* entre 6 y 9 meses más tarde, momento en el cual ya habrán desaparecido los anticuerpos maternos.

Enfermedad de Chagas crónica

La infección crónica por *T. cruzi* suele diagnosticarse mediante la detección de anticuerpos IgG que se unen específicamente a los antígenos del parásito, y en la práctica mayoría de los casos no es necesario aislar el organismo. No hay evidencia fiable de que exista «enfermedad de Chagas crónica seronegativa». Actualmente existen en el mercado más de 30 análisis serológicos para diagnosticar la enfermedad de Chagas en los países endémicos, los cuales se utilizan ampliamente para analizar las muestras clínicas y para el cribado de los donantes de sangre. Aunque estas pruebas suelen tener una sensibilidad y una especificidad altas, hay reacciones falsas positivas, sobre todo en muestras de pacientes que padecen otras enfermedades infecciosas u otros cuadros autoinmunitarios. La Organización Mundial de la Salud ha recomendado que se realicen las pruebas con dos análisis basados en diferentes formatos. En EE. UU., el sistema de prueba Ortho® *T. cruzi* ELISA y el análisis Abbott Prism Chagas han sido aprobados por la FDA para el cribado de la sangre donada. Las pruebas Abbott ESA Chagas y Chagas RIPA han sido aprobadas por la FDA para confirmar las muestras de donantes que son positivas en las pruebas de cribado.

En estudios en seres humanos, la sensibilidad de los análisis de PCR oscilaba entre el 44,7 y el 100%, y en la mayoría era mayor del 90%. Por lo general, se acepta que el grado de sensibilidad de estos análisis no es lo suficientemente alto para justificar su uso como prueba de confirmación de las muestras de los donantes serológicamente positivos. Por el contrario, los análisis de PCR pueden ser útiles en personas con resultados serológicos limítrofes, en los pacientes que se sospecha una enfermedad de Chagas aguda o congénita cuando no se detectan los parásitos microscópicamente y en los pacientes infectados que han recibido un tratamiento específico. En todos estos individuos, y debido a la sensibilidad, solamente pueden tomarse los resultados de la PCR positivos como verdaderamente indicativos del estado infeccioso.

TRATAMIENTO

Tto

Fármacos antiparasitarios

Los dos medicamentos actualmente disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas (benznidazol y nifurtimox) no son satisfactorios, y la necesidad de un régimen farmacológico parasitológicamente curativo es el reto actual más importante en la investigación de la enfermedad de Chagas (v. también cap. 323).¹¹ La mayoría de los expertos de Latinoamérica consideran que el benznidazol es el fármaco de elección.¹²

El benznidazol es un derivado del nitroimidazol. Las tasas de curación son similares o quizá algo más altas que las que se obtienen con nifurtimox. Se ha observado una tasa de curación superior al 90% en bebés con infección congénita tratados con benznidazol. Los posibles efectos secundarios son erupción cutánea, neuropatía periférica y granulocitopenia. La dosis oral recomendada de benznidazol es de 5 a 10 mg/kg de peso corporal al día para niños y 5 mg/kg de peso corporal al día para adultos, en ambos casos durante 60 días.¹³

El nifurtimox es un derivado nitrofurano que se ha venido utilizando durante más de tres décadas. Disminuye los síntomas y la mortalidad en los pacientes con enfermedad de Chagas aguda, eliminando los parásitos en aproximadamente el 70% de los casos. También consigue una tasa de curación sustancial en los niños en la fase indeterminada, pero, desafortunadamente, las tasas de curación pueden ser menores del 10% en la infección crónica de larga duración por *T. cruzi* en los adultos. Entre las desventajas del nifurtimox están la duración prolongada del tratamiento y la aparición en ocasiones de efectos indeseables como molestias digestivas como anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso y dolor abdominal. Los pacientes tratados con este fármaco pueden padecer además síntomas neurológicos como insomnio, intranquilidad, fasciculaciones, parestesias, polineuritis e incluso convulsiones. La dosis oral recomendada en los adultos es de 8 a 10 mg/kg de peso corporal al día. En los adolescentes, la dosis es de 12,5 a 15 mg/kg/día, y en los niños de 1 a 10 años de 15 a 20 mg/kg/día. El fármaco debe administrarse todos los días fraccionado en cuatro dosis, y el tratamiento debe mantenerse durante 90-120 días. En EE. UU., el nifurtimox solo puede obtenerse del servicio farmacológico de los CDC (404-639-3670).

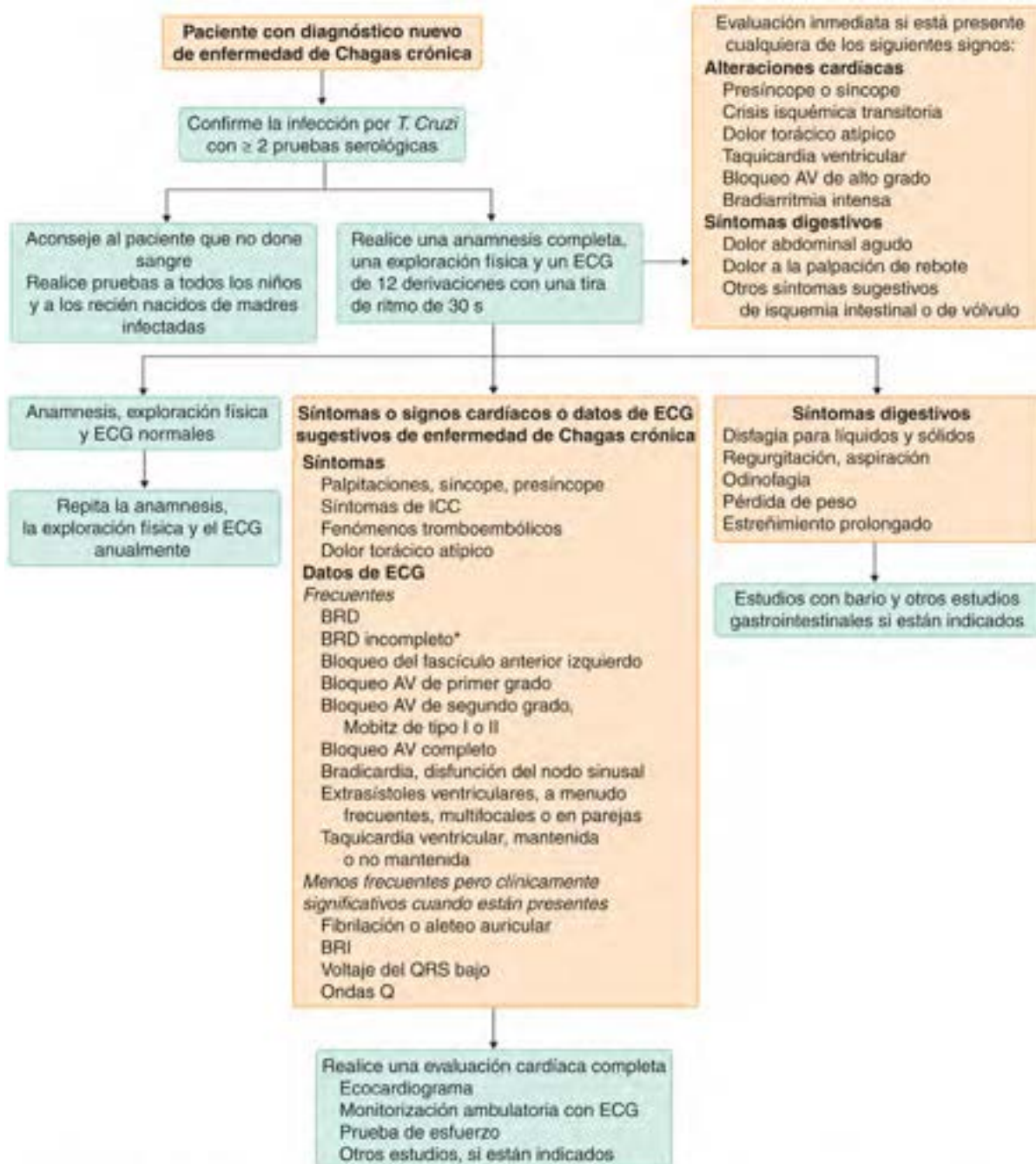
Hay un amplio consenso entre los expertos de que el tratamiento está indicado en todos los pacientes con infecciones agudas o congénitas, así como en los niños de hasta 18 años con una infección crónica. Esta recomendación está respaldada por varios estudios que sugieren que una mayoría de estos pacientes parecen curarse desde el punto de vista parasitológico. Por extensión, sería razonable tratar a cualquier individuo de 18 años o más que haya adquirido una infección por *T. cruzi* en los 17 años precedentes. También se ha alcanzado un amplio consenso de que a las personas con una infección sintomática avanzada por *T. cruzi* no se les debería administrar un tratamiento específico. La cuestión restante, por tanto, es si deberían tratarse los adultos con infecciones en fase indeterminada de larga duración, que constituyen, con mucho, el grupo más amplio de personas infectadas por *T. cruzi*. Este asunto es espinoso, ya que la carga que supone el cumplimiento de este régimen terapéutico tan prolongado de cualquiera de los fármacos puede ser sustancial y las tasas de curación parasitológicas son bajas. En pacientes asintomáticos, el benznidazol puede convertir hasta el 90% de los pacientes positivos en la PCR y capaces de tolerar el fármaco en negativos durante 1 año,¹⁴ pero no hay evidencia clara de que dicho tratamiento retrase la aparición de los síntomas, frene la progresión de la enfermedad o reduzca

las tasas de mortalidad. En un ensayo aleatorizado de benznidazol en el que intervinieron 3.000 pacientes de edades comprendidas entre los 18 y los 75 años con enfermedad de Chagas y cardiopatía incipiente, la positividad de la PCR se redujo considerablemente en los sujetos tratados con benznidazol durante los 5 años de seguimiento, pero no se produjo una reducción significativa del deterioro cardíaco clínico ni un descenso en las muertes.¹³ Un lugar para la esperanza en este desalentador panorama de fármacos para la enfermedad de Chagas lo constituye la posibilidad de que el tratamiento antes del embarazo reduzca la probabilidad de posterior transmisión congénita de *T. cruzi*. En un puñado de estudios realizados en Argentina y España, actualmente con un total de más de 250 bebés nacidos de mujeres tratadas con benznidazol o nifurtimox antes del estudio o durante el estudio, bien cuando eran menores de 18 años bien ya de adultas, no se encontró que un solo bebé tuviera enfermedad de Chagas congénita.¹⁴ Este resultado se compara con estudios históricos de tasas de transmisión congénita del 2 al 10%, así como con una tasa del 16% en uno de los ensayos en los que se creó una rama de mujeres no tratadas. El hecho de que, según las perspectivas

actuales sobre la eficacia del tratamiento una proporción importante de las niñas y mujeres tratadas no se curaran parasitológicamente, hace que este resultado resulte inesperado. En cualquier caso, los resultados indican que todas las niñas de cualquier edad, así como todas las mujeres en edad fértil, que estén sujetas a un riesgo geográfico o materno de enfermedad de Chagas deben someterse a cribado serológico. Las que presenten pruebas con resultado positivo, después de descartar embarazo, deben recibir tratamiento con un ciclo completo de benznidazol, con objeto de reducir la tasa de transmisión congénita a los bebés que puedan tener, incluso años más tarde.

Tratamiento de la enfermedad de Chagas sintomática

Se ha elaborado un algoritmo para evaluar a las personas con un diagnóstico nuevo de enfermedad de Chagas (fig. 326-3). Los pacientes infectados con *T. cruzi* en los que se desarrolla un cuadro sintomático cardíaco o digestivo deben ser derivados a las subespecialidades adecuadas. Aparte del posible uso de nifurtimox o de benznidazol, el tratamiento de la enfermedad de Chagas aguda



*Intervalo QRS de 0,1 a 0,11 s en los adultos. Criterios basados en el Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings con modificaciones de Maguire et al. En los ECG de los niños pueden indicarse criterios diferentes.

FIGURA 326-3. Algoritmo para el estudio de base de un paciente con un diagnóstico nuevo de infección crónica por *Trypanosoma cruzi*. AV, auriculoventricular; BRD, bloqueo de rama derecha; BRI, bloqueo de rama izquierda; ECG, electrocardiograma; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva. (Tomado de Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007;298:2171-2181.)

y crónica es sintomático (cap. 54). En los pacientes con enfermedad de Chagas crónica con síntomas cardíacos, el tratamiento debe ir encaminado a controlar los síntomas con los anticoagulantes y fármacos cardioprotectores utilizados en los pacientes con una miocardiopatía de otra etiología.¹⁵ Algunos datos son indicativos de que el carvedilol (ajuste ascendente de la dosis hasta 25 mg dos veces al día) puede reducir la mortalidad en la miocardiopatía de Chagas. En pacientes con arritmias de mal pronóstico resultan útiles los marcapasos. Los desfibriladores cardioversores implantables pueden ser de utilidad en determinados pacientes con arritmias debidas a cardiopatía de Chagas, pero este aspecto requiere una investigación más profunda mediante estudios aleatorizados prospectivos.¹⁶

El trasplante cardíaco (cap. 53) es una alternativa en los pacientes con cardiopatía de Chagas terminal y más de 150 de estos pacientes se han sometido a este procedimiento en Brasil y EE. UU.¹⁷ Al igual que en otros pacientes inmunodeprimidos infectados por *T. cruzi*, la reactivación es un riesgo, si bien puede controlarse. No se ha evaluado ni la utilidad ni los efectos secundarios a largo plazo de la profilaxis para la reactivación con benznidazol o nifurtimox en pacientes infectados por *T. cruzi* después del trasplante cardíaco. La supervivencia a largo plazo de los pacientes con enfermedad de Chagas con trasplantes cardíacos parece ser más larga que en aquellos que se someten a un trasplante cardíaco por otros motivos, probablemente porque las lesiones de la enfermedad asociada a *T. cruzi* afectan principalmente al corazón.

El megaesófago de la enfermedad de Chagas debe tratarse de la misma forma que la acalasia idiopática (cap. 129), la cual suele responder a dilatación con globo del esfínter esofágico inferior cuando los síntomas son leves. En los pacientes que no responden a dilataciones con globo repetidas puede ser necesaria una intervención quirúrgica. La miotomía laparoscópica se está aplicando cada vez con más asiduidad para tratar el megaesófago de la enfermedad de Chagas, al igual que en la acalasia.

El megacolon de la enfermedad de Chagas en su fase inicial puede tratarse con dietas ricas en fibra y en ocasiones con laxantes o enemas. Las impactaciones fecales obligan a realizar desimpactaciones manuales, mientras que el megacolon tóxico obliga a la cirugía. En los pacientes con megacolon avanzado puede desarrollarse un vólvulo (cap. 133) cuando el colon sigmoide hipertrofiado y alargado gira y se pliega sobre sí mismo; el vólvulo da lugar a una miríada de síntomas y en muchas ocasiones obliga a practicar una cirugía urgente. Aunque los síntomas asociados al vólvulo se resuelven espontáneamente sin cirugía, a la larga suele ser preciso practicar alguna cirugía porque el vólvulo tiende a recaer. Existen diferentes procedimientos quirúrgicos para tratar el megacolon avanzado de la enfermedad de Chagas, pero todos ellos comparten la resección del colon sigmoide y la extirpación de parte del recto.

PREVENCIÓN

La reducción del contacto de los seres humanos con los vectores triatomíneos mediante la educación de las personas de riesgo, las mejoras en los lugares de residencia y la pulverización de insecticidas residuales en los países endémicos ha disminuido o eliminado los vectores de la transmisión de *T. cruzi* en una parte importante del ámbito endémico y es de esperar que sigan produciéndose progresos.¹⁸ El cribado serológico de la sangre de los donantes ha eliminado prácticamente la transmisión del parásito asociada a transfusiones en las zonas más endémicas. Los brotes de enfermedad de Chagas aguda a través de la transmisión oral pueden evitarse poniendo en práctica estándares de seguridad alimenticia mejorados. El tratamiento farmacológico de las mujeres infectadas por *T. cruzi* antes del embarazo disminuye la probabilidad de transmisión congénita. No se han definido ni validado protocolos para prevenir la reactivación de la infección por *T. cruzi* en las personas con infección crónica que están inmunodeprimidas de forma yatrogénica o por el VIH. Se necesita un régimen terapéutico que consiga una cura parasitológica fiable para prevenir el inicio o la progresión de la enfermedad de Chagas crónica sintomática.

TABLA 326-2 PRONÓSTICO DE MUERTE EN LA CARDIOPATÍA DE CHAGAS

CARACTERÍSTICA	PUNTOS
Sexo masculino	2
Clase funcional III o IV	5
Voltaje bajo del QRS en el electrocardiograma	3
Miocardiopatía en la radiografía de tórax	5
Disfunción sistólica ventricular izquierda en la ecocardiografía	3
Taquicardia ventricular no mantenida en la monitorización Holter	3
Mortalidad a los 10 años:	
0-6 puntos	9%
7-11 puntos	37%
12-20 puntos	85%

Adaptado de Rassi A, Jr, Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355:799-808.

PRONÓSTICO

El pronóstico para los pacientes con enfermedad de Chagas aguda suele ser excelente, ya que la mayoría de las personas que se infectan con carácter agudo presenta solamente síntomas leves que se resuelven espontáneamente, incluso sin un tratamiento específico. Los pocos pacientes con miocarditis de Chagas aguda sintomática deberían evolucionar bien si se tratan precozmente. En las personas con una infección crónica por *T. cruzi*, el riesgo de por vida para el desarrollo de disfunción cardíaca o gastrointestinal es solamente del 10-30%. Un sistema validado de evaluación mediante puntuación permite estimar el pronóstico en ausencia de trasplante de corazón (tabla 326-2).

Grado A

Bibliografía de grado A

- Molina I, Gomez I, Prat J, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med.* 2014;370:1899-1908.
- Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373:1295-1306.
- Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, et al. Benznidazole and posaconazole in eliminating parasites in asymptomatic *T. cruzi* carriers: the STOP-CHAGAS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:939-947.
- Marti-Carvajal AJ, Kwong JS. Pharmacological interventions for treating heart failure in patients with Chagas cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7. CD009077.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

327

LEISHMANIOSIS

PIERRE A. BUFFET Y SIMON L. CROFT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La leishmaniosis está causada por parásitos protozoarios del género *Leishmania* que son transmitidos normalmente entre huéspedes mamíferos por moscas de la arena hembra de la familia de los flebotomos. El parásito en el intestino de la mosca existe en forma flagelada extracelular, o promastigoto, de la arena y como una forma intracelular, el amastigoto, que sobrevive y se multiplica en un compartimento fagolisosómico de los macrófagos en el huésped mamífero. En el ser humano, la enfermedad puede afectar a la piel/mucosas o a los órganos internos, y su gravedad varía desde una lesión cutánea aislada, limitada y de curación espontánea hasta una amplia afectación cutánea extendida con múltiples lesiones, y desde un solo nódulo hasta enfermedad visceral potencialmente mortal que afecta al bazo, el hígado y la médula ósea.

Esta enfermedad compleja está causada por 20 especies de *Leishmania*, distribuidas ampliamente en Europa, Asia, África y América del Sur y Central, con focos limitados en el Sudeste Asiático.¹ Las características de las principales especies de *Leishmania* se resumen en la tabla 327-1. Se calcula que anualmente se declaran entre 1,5 y 2 millones de casos nuevos, con una cifra de mortalidad cercana a 70.000, aunque estos cálculos probablemente estén infravalorados, ya que la leishmaniosis no es una enfermedad de declaración obligatoria en muchos de los 101 países y territorios en los que se sabe que aparece. Muchas infecciones por *Leishmania* son asintomáticas o se diagnostican varios meses después del inicio de los síntomas.

Consideraremos los aspectos clínicos de la leishmaniosis visceral (LV) y la leishmaniosis cutánea/mucosa (LC, LM) en distintos apartados.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección se establece en el huésped mamífero después de la picadura de una mosca de la arena hembra perteneciente al género *Phlebotomus* en Europa, Asia y África o del género *Lutzomyia* en América. Diferentes especies de moscas de la arena se asocian a la transmisión de diferentes especies de *Leishmania*. La mayoría de las especies que provocan LC tiene un ciclo de transmisión zoonótico (adquirido a partir de otro mamífero), con la excepción de *Leishmania tropica*, que con frecuencia es antroponótica (se transmite entre seres humanos). Normalmente, la LV puede ser antroponótica (en el caso de *Leishmania donovani*) o zoonótica (en el caso de *Leishmania infantum*). Los huéspedes mamíferos predominantes (los reservorios) se asocian a diferentes especies de *Leishmania* en diversos ecosistemas (fig. 327-1).

TABLA 327-1 CARACTERÍSTICAS DE LAS PRINCIPALES ESPECIES DE *LEISHMANIA*

LEISHMANIA SPP.	SUBGÉNEROS DE LEISHMANIA	DISTRIBUCIÓN: VIEJO MUNDO	DISTRIBUCIÓN: NUEVO MUNDO	FORMA PRIMARIA	FORMAS SECUNDARIAS	ANTROPONÓTICA: ÁREAS DE TRANSMISIÓN	ZOONÓTICA: RESERVORIO	DENOMINACIÓN ALTERNATIVA
<i>L. donovani</i>	<i>Leishmania</i>	Subcontinente Indio África Oriental		LV	LDDK LC, LM IOLV	Subcontinente Indio África Oriental		Kala-azar
<i>L. infantum</i> (<i>L. chagasi</i>)	<i>Leishmania</i>	Europa Asia	América del Sur y Central	LV	LC, LM IOLV		Cánidos	
<i>L. major</i>	<i>Leishmania</i>	Asia Zonas oriental y del norte de África Europa		LC			Roedores	
<i>L. tropica</i>	<i>Leishmania</i>	Asia Europa		LC	Recidivantes	Siria Afganistán	Roedores	Botón de Aleppo
<i>L. aethiopica</i>	<i>Leishmania</i>	Etiopía		LC	LCD		Hiraco	
<i>L. mexicana</i>	<i>Leishmania</i>		América Central	LC			Roedores	Úlcera de Chiclero
<i>L. amazonensis</i>	<i>Leishmania</i>		América del Sur y Central	LC	LCD		Roedores	
<i>L. braziliensis</i>	<i>Viannia</i>		América del Sur	LC LM	LCDis LN		Roedores, marsupiales	LM-espundia
<i>L. panamensis</i>	<i>Viannia</i>		América del Sur y Central	LC	LM LN		Roedores desdentados	Úlcera de bejuco
<i>L. guyanensis</i>	<i>Viannia</i>		América del Sur	LC	LM LN		Roedores, desdentados	Botón de Pian
<i>L. peruviana</i>	<i>Viannia</i>		América del Sur	LC			Cánidos	Uta
<i>L. martiniquensis/ siamensis</i>	¿ <i>Leishmania</i> ?	Sudeste Asiático/ Indias Occidentales		LC, LV	LCD			

IOLV, infección oportunista con LV en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana; LC, leishmaniosis cutánea; LCD, leishmaniosis cutánea difusa; LCDis, leishmaniosis cutánea diseminada; LDDK, leishmaniosis dérmica después de kala-azar; LM, leishmaniosis mucosa; LN, linfangitis nodular; LV, leishmaniosis visceral.

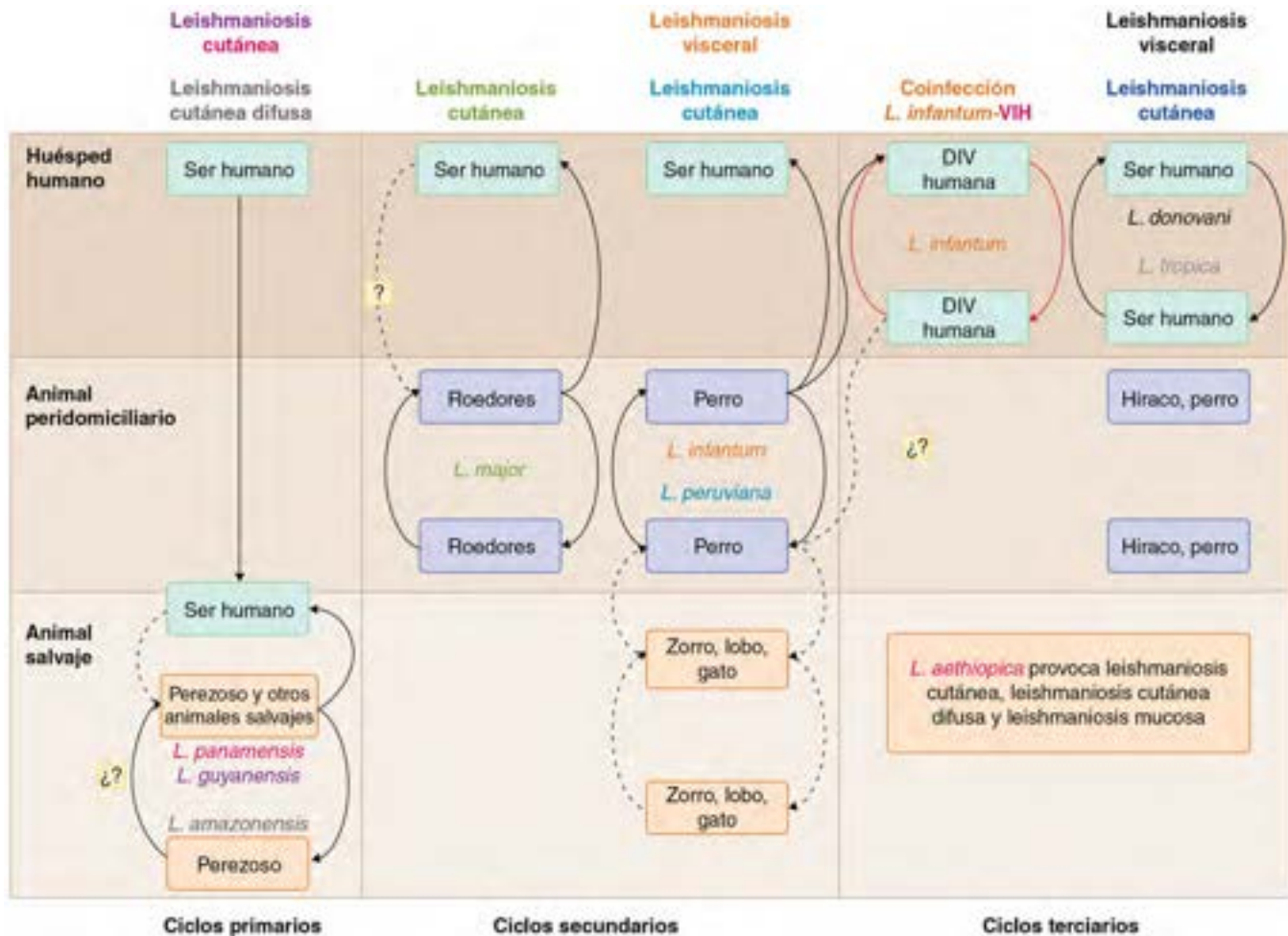


FIGURA 327-1. Ciclos vitales zoonóticos y antroponóticos de las principales especies de *Leishmania* en el Viejo Mundo y en el Nuevo Mundo. La leishmaniosis suele denominarse complejo nosológico, ya que diferentes formas de la enfermedad pueden estar causadas por las mismas especies de parásitos y formas similares de la enfermedad pueden deberse a especies del parásito distintas. DIV, drogadicción intravenosa.

La LV está causada por *L. donovani* o por *L. infantum* (la cual es idéntica a *Leishmania chagasi* en América del Sur). Estas especies muestran una distribución geográfica diferente, y la incidencia máxima se sitúa en las comunidades más pobres de siete países (Bangladesh, Nepal, India, Sudán, Sudán del Sur, Etiopía y Brasil), y su evolución es potencialmente mortal si no se trata. Se calcula que entre 1 de cada 5 y 1 de cada 50 infecciones son sintomáticas, en función de la especie del parásito y de la inmunidad del huésped. Desde 2005, existe un programa regional de eliminación de LV y durante este tiempo se ha producido una reducción de la incidencia anual de más de un 90% en el Subcontinente Indio. Con todo, la carga económica que supone la infección sigue siendo ingente.²

La LC, que suele curarse espontáneamente en el 20-90% de los pacientes en un período de 3 a 18 meses (dependiendo de las especies infectantes y la ubicación geográfica), tiene una distribución amplia, pero resulta difícil calcular su prevalencia porque no se declaran todos los casos. La prevalencia se asocia a la edad, posiblemente relacionada con la adquisición de inmunidad y con factores de riesgo, como la presencia de animales domésticos, roedores u otros huéspedes mamíferos. Se han identificado condiciones ecológicas para las moscas de la arena, como los hábitats sombríos y húmedos en grietas rocosas y madrigueras de mamíferos. La urbanización, la deforestación y la migración han cambiado los patrones de la enfermedad, de modo que la transmisión se produce en ciclos peridomésticos. Otras formas de transmisión, como el trasplante de órgano, las agujas intravenosas compartidas por los drogadictos o la exposición en el laboratorio, se han mencionado en España.

BIOPATOLOGÍA

La infección se establece inicialmente en la piel tras la inoculación de promastigotos metacíclicos infecciosos desde la mosca de la arena. Estas formas infecciosas poseen un revestimiento glucoproteico (un liposfoglucono) que les permite resistir el complemento y adherirse a las células huésped e invadirlas. Los péptidos en la saliva de las moscas de la arena (p. ej., maxadilán) provocan vasodilatación y eritema y ayudan a establecer la infección en la capa dérmica de la piel. Las respuestas iniciales a la infección consisten en un infiltrado de neutrófilos y en la invasión de macrófagos del huésped. La progresión de la enfermedad depende de la especie del parásito y de las respuestas del huésped. Tanto en la LV como en la LC, la progresión de la enfermedad depende del mantenimiento del estado de inmunodepresión específico de cada parásito. Durante la enfermedad establecida, los macrófagos del huésped se encuentran en estado desactivado, pero se activan de manera espontánea o después del tratamiento. Entonces son capaces de destruir a los parásitos, los cuales son sensibles al óxido nítrico y a los radicales libres en el compartimento fagolisosómico. La resolución de la enfermedad tras la activación de los macrófagos está reforzada por una respuesta de linfocitos T colaboradores de tipo 1 (T_H1) tras la interacción entre las células que presentan el antígeno (p. ej., células dendríticas) con linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, y la secreción posterior de citocinas proinflamatorias (p. ej., interleucina 1 [IL-1], interferón γ , factor de necrosis tumoral α). Sin embargo, en formas clínicas como la LV activa o la LC difusa, predomina una respuesta celular de tipo T_H2 en la que la regulación a la baja de la actividad de los macrófagos sigue a la producción de citocinas tales como las IL-4, 10 y 13, y el factor β transformador del crecimiento. Este perfil ha sido definido en modelos experimentales, principalmente ratones endogámicos, y estudios clínicos respaldan la idea de un perfil, en general, similar en infecciones polares típicas en humanos. Los patrones inmunológicos pueden ser más complejos en algunas formas clínicas, y la inmunidad antiparasitaria interviene también en la patogenia y contribuye al daño tisular.

En los pacientes con LV, la ausencia de una respuesta inmunitaria específica de linfocitos T frente a los antígenos leishmaniásicos se asocia a una progresión incontrolada de la infección. Esto se relaciona con valores elevados de IL-10 y con una disminución en la producción de interferón γ . La predisposición genética a *L. donovani* en Sudán se ha asociado a una familia transportadora de solutos (previamente NRAMP1) que regula la activación de los macrófagos, y con un polimorfismo en el gen de la IL-4. En la LC simple localizada, los pacientes muestran una respuesta de tipo T_H1 y una respuesta de hipersensibilidad tardía (RHT). Esta se cuantifica a menudo mediante la prueba cutánea de Montenegro, la cual puede usarse también en estudios de prevalencia epidemiológicos. La infección crónica muestra una respuesta de tipo T_H2 , sobre todo en pacientes con LC difusa, en los que hay una anergia completa al antígeno leishmaniásico, y ausencia de RHT. Los pacientes con LM tienen una respuesta de tipo T_H1 o T_H2 o ambas y una RHT intensa o débil. La leishmaniosis dérmica después de kala-azar (LDDK), una rara secuela de la LV, se conoce poco. Las funciones de los linfocitos T $CD4^+$ y $CD25^+$ parecen diferentes en las formas india y sudanesa de la LDDK.

LEISHMANIOSIS VISCERAL

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de la LV, referida a menudo como kala-azar cuando se debe a *L. donovani*, se produce semanas o meses después de la infección inicial. Los signos y síntomas clínicos, como fiebre, esplenomegalia y hepatomegalia, de la LV no se diferencian de la esplenomegalia palúdica hiperreactiva o de otros cuadros infecciosos o hematológicos. La presencia de anemia de moderada a grave, leucopenia de moderada a grave, trombocitopenia, inflamación sistémica e hipergammaglobulinemia policlonal, por separado o en

combinación, sugieren, pero no confirman el diagnóstico. Por dicho motivo, es imprescindible realizar pruebas parasitológicas antes de adoptar una decisión terapéutica.³

DIAGNÓSTICO

Parasitología

La visualización microscópica de los amastigotos en las muestras de ganglios linfáticos, médula ósea, hígado, bazo u otros órganos suele ser el primer paso en el diagnóstico. Dado que la aspiración del bazo puede desencadenar complicaciones potencialmente mortales en aproximadamente el 0,1% de los pacientes, solamente debe llevarse a cabo en instituciones con la formación suficiente y únicamente en caso de que no puedan ponerse en práctica otros métodos menos arriesgados. Sigue usándose en entornos hiperendémicos debido a que la aspiración de la médula ósea conlleva costos elevados, limitaciones logísticas y una menor sensibilidad. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es más sensible que el examen microscópico y se ha convertido en la prueba de primera línea en varios hospitales y centros de investigación de referencia.⁸ La PCR cuantitativa con umbrales validados permite un diagnóstico preciso con muestras de sangre venosa, por lo que de este modo se evita la necesidad de aspirar la médula ósea.

Serología

Las pruebas serológicas basadas en el análisis de inmuoadsorción ligado a enzimas (ELISA), en la inmunofluorescencia indirecta (IFA) o en la inmunotransferencia de Western consiguen un rendimiento alto, pero exigen la disponibilidad de medios que en muchas ocasiones se adaptan mal al lugar de los hechos. Dos técnicas, la prueba de aglutinación directa (DAT) y la inmunocromatografía (tira reactiva) mediante el antígeno rK39, poseen una elevada precisión diagnóstica y pueden usarse en centros sanitarios periféricos. Independientemente de la prueba serológica utilizada, varios años después de la curación o de una infección asintomática siguen detectándose anticuerpos específicos.

Pruebas de detección de antígenos

Una prueba de aglutinación en látex que detecta antígenos termoestables de hidratos de carbono de bajo peso molecular en la orina de los pacientes con LV ha mostrado una buena especificidad, pero una sensibilidad de moderada a baja en la zona oriental de África y en el Subcontinente Indio. El desarrollo de pruebas basadas en antígenos está trayendo nuevos productos.⁵

Manifestaciones complejas de la leishmaniosis visceral

COINFECCIÓN POR LEISHMANIOSIS VISCERAL Y VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Aunque las manifestaciones clínicas de la LV en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sin inmunodepresión grave son, en general, similares a las de los pacientes inmunocompetentes, pueden apreciarse rasgos clínicos atípicos con recuentos de linfocitos T $CD4^+$ bajos ($< 200/\mu\text{l}$). En este último grupo, los médicos pueden solicitar pruebas para la LV, incluso en ausencia de signos clásicos (p. ej., ausencia de esplenomegalia). Una proporción sustancial de pacientes coinfectados con leishmaniosis y VIH pueden padecer otras infecciones oportunistas que compliquen el diagnóstico clínico. La carga parasitaria suele ser mayor y los parásitos se encuentran en tejidos distintos de los del bazo, el hígado, la médula ósea y los ganglios linfáticos (p. ej., en el intestino o el pulmón), especialmente con inmunodepresión grave. Por tanto, la sensibilidad del examen microscópico, del cultivo o de la PCR en sangre (sangre simple o capa leucocítica) o en aspirados de la médula ósea, generalmente es mayor que en los pacientes inmunocompetentes con LV. Unos pocos datos han confirmado también una sensibilidad alta de la prueba de aglutinación en látex en la orina de los pacientes coinfectados con leishmaniosis y VIH. Por el contrario, la sensibilidad de las pruebas serológicas es menor en los pacientes coinfectados, aunque los resultados de los estudios son contradictorios y dependen de varios factores, como el formato de la prueba, la región endémica y el grado de inmunodepresión. Por ejemplo, la DAT ha demostrado una sensibilidad alta en Etiopía. Puede incrementarse la sensibilidad utilizando una combinación secuencial de diferentes pruebas serológicas.

LEISHMANIOSIS DÉRMICA DESPUÉS DE KALA-AZAR

Después del tratamiento satisfactorio de la enfermedad visceral por *L. donovani*, un porcentaje de los pacientes evolucionan hacia un cuadro cutáneo diseminado.⁶ Esto se ha descrito hasta en un 20% de los pacientes en Sudán y un 0,5% en la India y Bangladés, aunque estudios recientes muestran un incremento en la proporción de casos de LDDK en estos países. En una pequeña proporción de pacientes con LDDK se registra uveítis con mal pronóstico para la visión. Los estudios llevados a cabo en la India han puesto de manifiesto que es más probable que los frotis presenten amastigotos si se han tomado las muestras de lesiones nodulares, en lugar de lesiones papulares o maculares de LDDK. Las pruebas serológicas, como las de DAT y ELISA, y la inmunocromatografía rK39, tienen valor limitado, ya que un resultado positivo puede deberse a anticuerpos persistentes tras un episodio antiguo de LV. No obstante, la serología es útil con antecedentes de LV inciertos.

TRATAMIENTO

Tto

Principios generales

El abordaje terapéutico de pacientes con LV requiere renutrición, antibióticos de amplio espectro en casos sospechosos de sobreinfección, transfusión en caso de anemia grave e hidratación apropiada, especialmente cuando se emplea anfotericina B contra la leishmaniosis.

La respuesta clínica a los fármacos contra la leishmania depende de la forma clínica o de las especies infectantes, o incluso de las subespecies (cimodemo). Muchos de estos fármacos son tóxicos, caros o difíciles de administrar en el lugar de los hechos. No se ha validado una única opción satisfactoria para la mayoría de las formas clínicas o de las especies. Aunque las decisiones terapéuticas y el seguimiento se han simplificado bastante para el tratamiento de la LV en los países no endémicos y en algunos endémicos, basándose en un fármaco potente y relativamente bien tolerado como es la anfotericina B liposómica,⁷ aún persiste la complejidad en el tratamiento de la LV en África oriental y en países endémicos donde no se dispone de anfotericina B liposómica.⁸ A menudo, decidir el tratamiento para la LV recidivante en pacientes inmunodeprimidos y para LC o LM requiere el asesoramiento de expertos.

Leishmaniosis visceral en pacientes inmunocompetentes Monoterapias

La anfotericina B liposómica alcanza altas tasas de curación en la India, con un único ciclo de tratamiento de 10 mg/kg, recomendado ahora dentro del programa nacional para la erradicación de la LV. En África Oriental, las dosis de anfotericina B liposómica requeridas para curar la LV (30-50 mg/kg en dosis acumulada) son considerablemente más altas que las utilizadas en la India, y el fármaco falla aproximadamente en el 20% de los pacientes, incluso con estas dosis más altas. También es eficaz para tratar la LDDK.⁹ La anfotericina B liposómica se asocia a menos fiebre y escalofríos relacionados con la infusión, a menor toxicidad renal y a una reducción del número de infusiones y de la duración de la hospitalización, en comparación con el desoxicolato de anfotericina B convencional. La mejor tolerancia renal de la anfotericina B liposómica resulta especialmente beneficiosa en pacientes con insuficiencia renal o sometidos a trasplante de riñón, y en los que tienen un aumento de la creatinina sérica durante el tratamiento con desoxicolato de anfotericina B. La anfotericina B liposómica es el agente anti-*Leishmania* con la mejor relación riesgo/beneficio. Actualmente es la opción de primera línea en la mayoría de los países no endémicos, tanto en niños como en adultos. El elevado costo de la anfotericina B liposómica ha reducido su uso en países endémicos, y la donación facilita enormemente una más amplia implantación. En la India, el 100% de los pacientes con LV en el grupo de terapia liposómica y el 98% en el grupo de terapia convencional presentaban respuestas manifiestas de curación el día 30. Las tasas de curación a los 6 meses fueron similares: el 95,7% con terapia liposómica y el 96,3% con terapia convencional. La anfotericina B (dosis acumulada de 7 a 15 mg/kg) cura a más del 98% de los pacientes en la India, mientras que el tratamiento de la infección visceral por *L. infantum/chagasi* requiere al menos 14 mg/kg (generalmente una dosis acumulada de 21 mg/kg durante 10 días).

La pentamidina es eficaz para tratar la LV únicamente cuando se administra en dosis altas (más de siete inyecciones de 4 mg/kg). Estas dosis son tóxicas, y la pentamidina ha dejado de administrarse para el tratamiento inicial de la LV. Las dosis menores (menos de cuatro inyecciones de 4 mg/kg) inducen menos efectos secundarios y siguen usándose para la profilaxis secundaria de la LV en los pacientes infectados por el VIH (inyecciones quincenales a mensuales).

Los antimoniales pentavalentes (estibogluconato de sodio, antimonio de meglumina) siguen prescribiéndose como fármacos de primera línea en muchas áreas. En el Subcontinente Indio (sobre todo en la zona norte de Bihar), *L. donovani* es resistente a los antimoniales pentavalentes. Su eficacia ha disminuido desde el 90 hasta el 40% durante los últimos 40 años. En otros focos de LV, las tasas de fracaso del tratamiento inicial no superan el 10%, siempre y cuando se respete la dosis (20 mg/kg/día de antimonio pentavalente durante 28 días). En un país endémico, la mortalidad en los pacientes tratados puede superar el 10%, y se observa una correlación entre toxicidad y edad. Los antimoniales pentavalentes están contraindicados en los pacientes con enfermedad cardíaca, renal o hepática o en personas de edad avanzada o mujeres embarazadas. Los preparados genéricos han demostrado, de forma general, pero no constante, una actividad y una tolerancia idénticas a las del estibogluconato sódico.

La miltefosina es una fosfocolina alquilada. La formulación oral (2,5 mg/kg/día durante 28 días) es muy eficaz para la LV en la India. En pacientes etíopes con LV (el 28% de ellos con infección por el VIH), se ha observado una mortalidad notablemente mayor con estibogluconato sódico (genérico) que con miltefosina (9,7 frente a 2,1%), a pesar de la menor eficacia parasitológica de la miltefosina (92,1 frente a 99,3%). La miltefosina está contraindicada en las mujeres embarazadas y que pueden quedar embarazadas. Dada la persistencia de las concentraciones del fármaco, deben observarse medidas anticonceptivas durante más de 3 meses después del tratamiento. En comparación con hace una década, en la India y Nepal se ha observado un sustancial aumento de la tasa de fracasos de la miltefosina oral en el tratamiento de la leishmaniosis desde 2012.

La paromomicina (sulfato de aminosidina) (15 mg/kg en la forma de sulfato equivalen a 11 mg de base por kilogramo intramuscular durante 21 días) es

sumamente eficaz en la India, donde está registrada en 2006. En la zona oriental de África su eficacia es significativamente menor. Al igual que sucede con la miltefosina, la longevidad del producto probablemente podría preservarse mejor si se utilizara en combinación con otro fármaco.

Combinaciones y administraciones simultáneas

Se están investigando ciclos terapéuticos combinados más breves para limitar la extensión de la resistencia a los antimoniales pentavalentes y para prevenir la aparición de resistencias a la paromomicina o la miltefosina. Como solo la miltefosina puede administrarse por vía oral, este planteamiento se basa, al menos en parte, en productos administrados por vía parenteral. La combinación de antimonio y paromomicina se ha aprobado para su uso dado que se han referido altas tasas de curación en África oriental, aunque este tratamiento aún requiere varias inyecciones. Las combinaciones de anfotericina con miltefosina oral (secuencial) y la paromomicina con miltefosina intramuscular alcanzan tasas de curación del 98%, con ciclos de 7-10 días. Una infusión simple de anfotericina B liposómica, seguida de miltefosina por vía oral, ha sido sumamente eficaz en la India, si bien se necesitan estudios de confirmación, tanto en la India como en otros países.

Leishmaniosis visceral en pacientes inmunodeficientes

Coinfección por *Leishmania infantum* y VIH

Al igual que con las infecciones oportunistas principales durante la infección por el VIH, el tratamiento puede subdividirse en un ciclo inicial y una profilaxis secundaria. Con el tratamiento inicial, la eficacia del antimonio de meglumina y la de la anfotericina B es similar. Los efectos secundarios graves de los derivados antimoniales son más frecuentes en este contexto. Las dosis de anfotericina B liposómica administradas a pacientes inmunodeficientes son mayores (40 mg/kg en dosis acumulada) que las administradas a pacientes inmunocompetentes. La profilaxis secundaria suele proponerse cuando no es posible disminuir la inmunodepresión terapéutica u optimizar la terapia antirretroviral sumamente activa. El complejo lipídico de la anfotericina B disminuye moderadamente la frecuencia de las recurrencias. Normalmente se utiliza una administración discontinua de la anfotericina B liposómica, si bien se ha mencionado una reducción progresiva de su eficacia que a veces conduce a la falta de respuesta completa. La miltefosina es una alternativa, especialmente si la reducción de la carga parasitaria es apoyada por la PCR cuantitativa con un umbral validado (una carga residual baja probablemente se asocia a un riesgo de resistencia menor). La administración de pentamidina, una o dos veces al mes, constituye otra alternativa potencialmente interesante, ya que las concentraciones del fármaco se mantienen durante semanas o meses tras una administración simple. La tolerancia pancreática debe monitorizarse de cerca.

Coinfección por *Leishmania donovani* y VIH

Los pacientes deberían beneficiarse de un tratamiento antirretroviral eficaz. La experiencia de la coinfección por *L. infantum* con el VIH es en parte intercambiable. El riesgo potencial de aparición de resistencias a los fármacos contra la leishmania sigue siendo bastante notable en este contexto, ya que *L. donovani* (pero no *L. infantum*) puede transmitirse de un ser humano a otro por las moscas de la arena. La anfotericina B liposómica, en dosis de 30 mg/kg, más miltefosina, ha logrado una tasa de curación inicial más alta que la anfotericina B liposómica sola (40 mg/kg) en África Oriental. No obstante, si se desea definir la mejor estrategia para alcanzar una curación sostenida sin recaídas y prevenir la falta de respuesta a los fármacos, parecen necesarios más estudios de investigación, incluida la identificación de un régimen farmacológico asequible y eficaz para la profilaxis secundaria.

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA
MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque los signos y síntomas de la LC pueden ser sumamente variables (fig. 327-2), desde lesiones nodulares puras hasta úlceras en desarrollo, pasando por lesiones con costras duras y placas escamosas, suele haber una serie de rasgos bastante constantes. En primer lugar, casi siempre hay un infiltrado firme (la excepción es la mácula inicial de la LDDK). En segundo lugar, la evolución es subaguda. Es más probable que una lesión que alcanza su máximo en menos de 1 semana no se deba a una LC. Finalmente, salvo en los pacientes con numerosas lesiones papulopustulosas satélites, la lesión o las lesiones están claramente definidas. La colonización de la úlcera de la LC por bacterias puede dar lugar a una lesión de aspecto purulento, mientras que una sobreinfección patente añade un anillo eritematoso que claramente sobrepasa el borde infiltrado de la úlcera y que hace que una lesión habitualmente fría e indolora se vuelva dolorosa y caliente. Varios cuadros dermatológicos, como la infección estafilocócica o estreptocócica, la úlcera micobacteriana, la lepra, la infección micótica, el cáncer, la sarcoidosis y la úlcera tropical pueden parecerse a las lesiones de la LC o la LM (v. fig. 327-2).¹⁰ Dado lo costoso del tratamiento y su potencial tóxico, es precisa la confirmación diagnóstica.¹¹

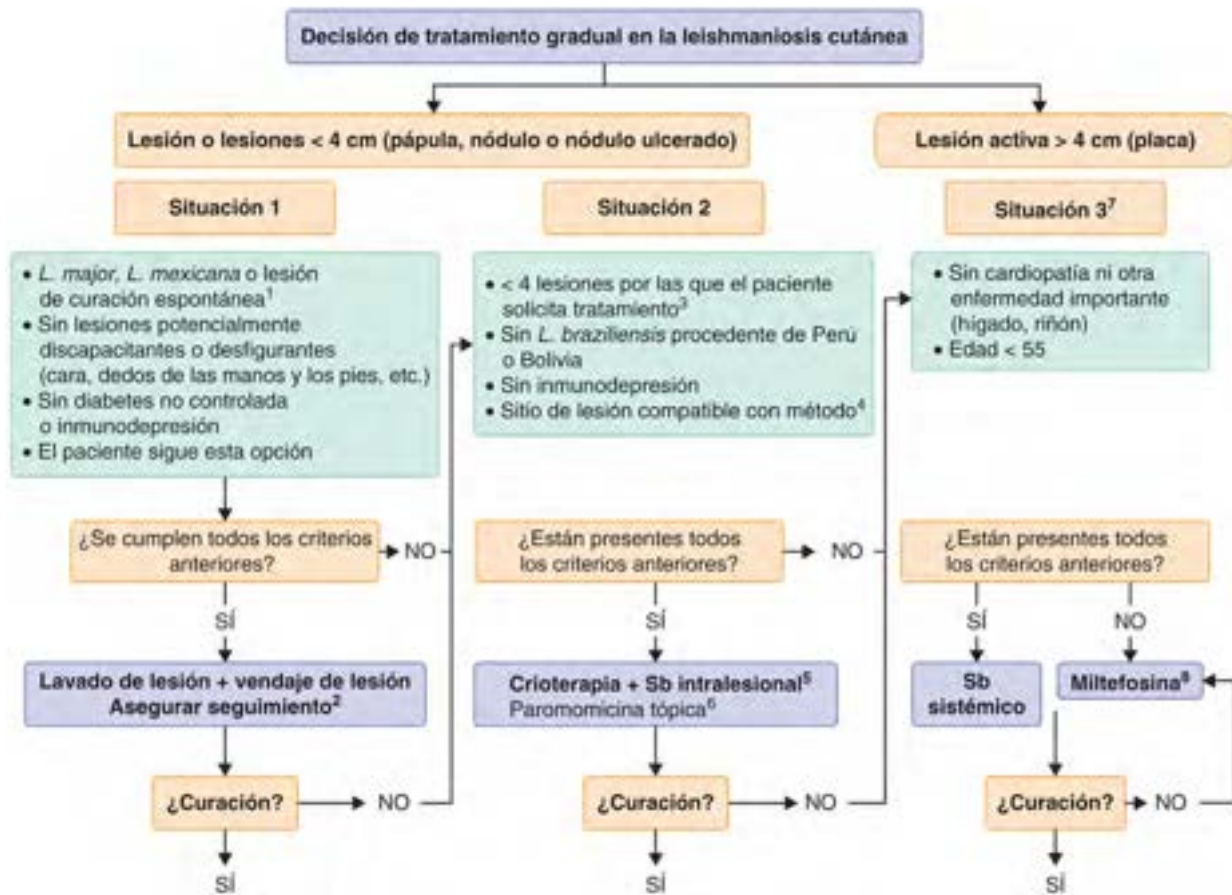
DIAGNÓSTICO

Parasitología

El raspado, la aspiración con aguja fina o la biopsia de las lesiones proporcionan muestras apropiadas en las que pueden identificarse amastigotos (fig. 327-3). El raspado debería



FIGURA 327-2. Características clínicas de la leishmaniosis cutánea (LC). **A.** Formas típicas de la LC. **A1.** Papular-nodular. **A2.** Escamosa. **A3.** Costrosa. **A4.** Ulcerada. **A5.** Lesiones sobreinfectadas. **B.** Formas atípicas de LC y de la leishmaniosis mucosa. **B1.** Múltiples pápulas en la cara (*L. infantum*, islas Baleares). **B2.** Linfangitis nodular (*L. braziliensis*, Brasil). **B3.** Múltiples lesiones con numerosas pápulas periféricas (*L. major*, Túnez). **B4.** Diseminación inicial hasta la mucosa nasal (tabique anterior, *L. braziliensis*, Bolivia). **B5.** Infiltración y ulceración de las amígdalas (*L. infantum*, Francia). **C.** Manifestaciones clínicas que no son de LC. **C1.** Múltiples pápulas (sífilis secundaria tardía) (cap. 303). **C2.** Linfangitis nodular (esporotricosis) (cap. 316). **C3.** Úlcera costrosa única (infección por *Mycobacterium ulcerans*) (cap. 309). **C4.** Infección aguda y ulcerada por *Staphylococcus aureus* (cap. 272). **C5.** Queratoacantoma nodular ulcerado (cap. 193).



E-FIGURA 327-1. Algoritmo de opciones de tratamiento para la leishmaniosis cutánea (LC), un ejemplo de toma de decisiones. 1) Las lesiones de curación espontánea muestran aplanamiento o reducción en la superficie de la ulceración y/o induración. 2) Lavado de lesión, vendaje de herida y seguimiento en todas las situaciones. 3) La diseminación linfática, en sí misma, no influye en la decisión de tratamiento, salvo si aumenta el número de lesiones que requieren tratamiento. 4) Se pueden inyectar la mayoría de las lesiones de las extremidades, el tronco, las mejillas, el mentón y la frente, incluidas las lesiones próximas a grandes articulaciones. La inyección en los oídos y los dedos de las manos y los pies es muy dolorosa. En niños, la premedicación con protóxido de nitrógeno equimolar inhalado más oxígeno facilita la inyección. 5) Cuando o donde la crioterapia no esté disponible, pueden adoptarse métodos físicos más simples. Sb, antimonio pentavalente. 6) Desde 2017, la formulación validada de paromomicina tópica solo está disponible para ensayo clínico o uso compasivo. 7) En caso de embarazo, se debe esperar hasta después del parto o utilizar anfotericina B liposómica. 8) La miltefosina debe emplearse con precaución o adaptar la dosis (o ambas medidas) en caso de afectación hepática o renal, y en caso de síntomas gastrointestinales.

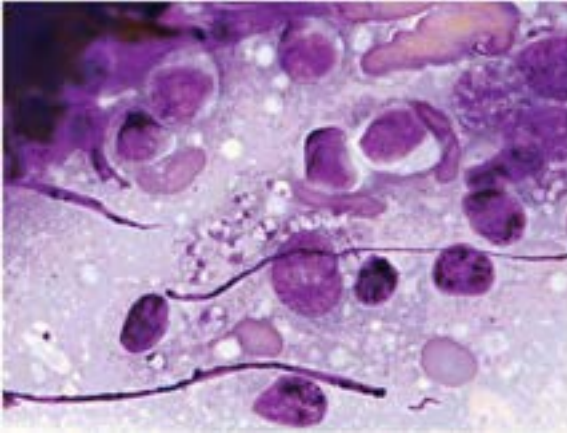


FIGURA 327-3. Amastigotos de *Leishmania major* en raspados de una úlcera cutánea.

realizarse tanto en el centro como en los bordes de la lesión con una hoja de bisturí curva. La anestesia local disminuye considerablemente las molestias del paciente y aumenta la sensibilidad. La utilización de un anestésico local con adrenalina (contraindicado en las lesiones situadas de las extremidades), o la presión de la lesión entre los dedos índice y pulgar hasta lograr su blanqueamiento, facilita la obtención de raspados exangües, optimizando de este modo el examen microscópico. El fragmento de piel de 2 a 4 mm de grosor obtenido mediante biopsia con sacabocados proporciona material suficiente, lo que facilita la investigación en el caso de que el número de parásitos sea escaso y de diagnósticos alternativos mediante cultivo (p. ej., micobacterias, hongos), así como para el examen histopatológico. El cultivo de una muestra de biopsia obliga a realizar una homogenización en suero salino o en un medio de cultivo en condiciones estériles.

El material obtenido por cualquiera de estos métodos puede usarse para su examen microscópico, para cultivo y para PCR. El examen microscópico del material teñido con Giemsa es el método más ampliamente disponible.¹² El cultivo del parásito en medios específicos (como el medio de Schneider complementado con suero bovino fetal y el medio de Novy-Nicolle-McNeal) permite identificar, caracterizar y almacenar las cepas aisladas. La detección de ácidos nucleicos parasitarios mediante diagnóstico molecular (fundamentalmente PCR) aumenta la sensibilidad y permite identificar las especies de *Leishmania*. Esto resulta particularmente útil en regiones (p. ej., Nuevo Mundo) donde coexisten varias especies de *Leishmania*, con una evolución clínica y respuestas al tratamiento diferentes. Tanto el cultivo como las técnicas de identificación molecular de especies, entre ellas actualmente la espectrometría de masas, requieren una importante infraestructura de laboratorio y experiencia técnica.

Serología

El diagnóstico serológico tiene una utilidad limitada para la LC, ya que la sensibilidad es baja y la especificidad es variable. La prueba cutánea de leishmanina (o de Montenegro; LST) evalúa la respuesta mediada por células contra las especies de *Leishmania*. La LST requiere el cultivo y la fijación, preferentemente, de especies locales de *Leishmania*, por lo que carece de estandarización. La producción de formulaciones comerciales de LST carece de sostenibilidad. Al igual que las pruebas serológicas, la LST no distingue entre infecciones antiguas y actuales.

Manifestaciones complejas de la leishmaniosis cutánea

LEISHMANIOSIS MUCOSA

Un porcentaje de infecciones de la LC (1-10% en Brasil, Bolivia y Perú) causadas por *Leishmania braziliensis* o *Leishmania guyanensis* evoluciona a una infección metastásica de la mucosa de la cavidad oral/nasal, o de la laringe, a menudo entre 1 y 5 años después de que haya cicatrizado la lesión cutánea simple inicial. Se ha descrito también una infección por *Leishmania braziliensis* de la mucosa en viajeros que regresan de países endémicos.¹³ Los estudios inmunohistopatológicos muestran una extensa destrucción de tejido localmente. La rinitis alérgica, la paracoccidiodomicosis u otras micosis profundas, la *cancrem oris* (noma), la lepra y la sarcoidosis pueden imitar a las lesiones de la LM. La serología positiva (p. ej., IFA, ELISA) o la LST indican una LM posible. Los parásitos son escasos en las lesiones mucosas. Por tanto, una investigación en las muestras de las mucosas, obtenidas mediante raspado o biopsia, mediante examen microscópico o mediante cultivo, carece de sensibilidad. La PCR ha demostrado ser el método más sensible para confirmar una LM.

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA DIFUSA

Los pacientes con LC difusa muestran una respuesta anérgica a los antígenos de la *Leishmania*, de modo que, desde el foco inicial de la lesión, los nódulos no ulcerados cargados de parásitos se diseminan a diferentes lugares cutáneos. La lesión no se cura espontáneamente y su tratamiento es difícil. Esta forma de la enfermedad se observa

en América del Sur y en la zona oriental de África, asociada a menudo a infección por *L. amazonensis* y *L. aethiops*.

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA RECIDIVANTE

La LC recidivante se caracteriza por el desarrollo de lesiones que contienen tejido granulomatoso. Las lesiones tardan a menudo años en cicatrizar y pueden aparecer años después de la cicatrización de una lesión simple localizada. Pueden formarse úlceras y pápulas nuevas en el borde de la cicatriz antigua. Esta entidad se asocia habitualmente a la infección por *L. tropica* y es difícil de tratar.

TRATAMIENTO

Tto

Las consecuencias clínicas de la LC son dermatológicas; el deterioro visceral simultáneo es excepcional. La intensidad de las molestias, relacionadas con una o varias lesiones antiestéticas o exudativas, y el impacto de las cicatrices atróficas, hipo- o hiperpigmentadas, dependen de la topografía de las lesiones. En el Nuevo Mundo, el deterioro de las mucosas puede afectar hasta el 1-15% de los pacientes en ciertos países, con mayor incidencia en Bolivia. El riesgo de metástasis (inicialmente son nasales y posteriormente afectan a la totalidad de la región orofaríngea) ha influenciado notablemente las decisiones terapéuticas. Se ha recomendado el tratamiento sistémico de cualquier LC del Nuevo Mundo, si bien los datos más recientes señalan que probablemente debería considerarse una estrategia diferente.¹⁴ Una resección quirúrgica inadecuada y la administración de dosis excesivas o sin un seguimiento suficiente de antimoniales pentavalentes o de pentamidina sistémica puede suponer, paradójicamente, un riesgo significativo para los pacientes con LC.¹⁵

El tratamiento local con inyecciones intralesionales de antimoniales pentavalentes¹⁶ (preferiblemente después de una breve aplicación de nitrógeno líquido),¹⁷ la terapia fotodinámica y la termoterapia son opciones atractivas para evitar pautas de administración sistémica potencialmente tóxicas, costosas o poco prácticas.¹⁷ Sin embargo, la aplicación de estos métodos se ve obstaculizada por limitaciones logísticas y requiere profesionales de atención sanitaria cualificados. Una pomada tópica eficaz o métodos físicos sencillos e indolores resolverían la mayoría de estos problemas. Una pomada que contiene paromomicina ha demostrado su eficacia, con una tolerancia local aceptable, en pacientes con LC causada por varias especies en el norte de África y en América Central, así como en viajeros.¹⁸ En la e-figura 327-1 se propone un algoritmo para decisiones terapéuticas. Cuando no es posible administrar el tratamiento local o este ha fracasado, se utiliza terapia sistémica. El tratamiento por vía oral con medicamentos relativamente no tóxicos (dosis altas de fluconazol,¹⁹ miltefosina) sería la opción más simple, pero hasta ahora no se ha validado de manera sólida ningún régimen farmacológico óptimo.¹⁸ La monoterapia con miltefosina oral se ha utilizado con éxito en Brasil y en viajeros con formas complejas.¹⁹ En la LC causada por *L. guyanensis* o *Leishmania panamensis*, 1-3 inyecciones de pentamidina en dosis bajas curan a más del 75% de los pacientes.²⁰ La eficacia de la anfotericina B liposómica en la LC es variable.¹⁹

PREVENCIÓN

No hay vacunas para la enfermedad en el ser humano ni tampoco regímenes farmacológicos profilácticos. La leishmanización, o inoculación de parásitos virulentos vivos para desencadenar una lesión limitada y proporcionar protección, se ha usado en la LC (p. ej., en Irán), pero la Organización Mundial de la Salud no la recomienda.²⁰ Las moscas de la arena son sensibles a la mayoría de los insecticidas y se han realizado intentos de controlar la transmisión con las pulverizaciones residuales en los hogares. Se está estudiando la utilidad de las mosquiteras impregnadas de insecticida y de los collares para los perros (para prevenir la transmisión de la LC zoonótica). Las altas tasas de transmisión vertical y sexual en perros podrían condicionar el fracaso de los programas de eliminación de los focos de *L. infantum*, mientras que la condición de portador asintomático de *L. donovani* a largo plazo en seres humanos es un obstáculo que se opone a los esfuerzos de erradicación en el Subcontinente Indio.

PRONÓSTICO

A la larga, la mayoría de los pacientes con un cuadro establecido de LV fallece si no recibe tratamiento. La LV tiene un pronóstico excelente, con una tasa de mortalidad menor del 2% en los pacientes que se tratan lo suficientemente pronto con anfotericina B liposómica. La mortalidad aumenta en casos de hemorragia (principalmente del aparato digestivo o el pulmón) o cuando ocurren infecciones secundarias, por lo general tras una larga evolución sin tratamiento o sin respuesta a agentes de primera línea. Las recidivas tras el tratamiento son muy frecuentes en pacientes coinfectados por el VIH con recuentos de CD4⁺ inicialmente bajos o persistentemente bajos. En pacientes inmunodeprimidos, la LV contribuye a la mortalidad. Una proporción de personas con infección con *L. donovani* experimentan LDDK semanas o años después del episodio inicial, que raramente produce afectación ocular grave. La LC secundaria a *L. braziliensis* puede metastatizar a la nariz y otras membranas mucosas con una frecuencia variable

en diferentes áreas. La LC secundaria a *L. tropica* recidiva a menudo (LC recidivante). Un pequeño porcentaje de pacientes infectados por *L. amazonensis* y *L. aethiops* experimenta LC difusa. Aun con tratamiento, muchas de las lesiones de la LC dejan cicatrices desfiguradoras, hipotróficas, hipo- o hiperpigmentadas y estigmatización.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Khalil EA, Weldegebreal T, Younis BM, et al. Safety and efficacy of single dose versus multiple doses of AmBisome for treatment of visceral leishmaniasis in eastern Africa: a randomised trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:1-9.
- A2. Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, et al. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med.* 2010;362:504-512.
- A3. Diro E, Blesson S, Edwards T, et al. A randomized trial of AmBisome monotherapy and AmBisome and miltefosine combination to treat visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13:1-19.
- A4. Saghafipour A, Mozaffari E, Rezaei F. The evaluation of intralésional glucantime and cryotherapy plus intralésional glucantime therapeutic efficacy on zoonotic cutaneous leishmaniasis: a randomized clinical trial. *J Clin Pediatr.* 2017;5:6689-6697.
- A5. Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, et al. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med.* 2013;368:524-532.
- A6. Soto J, Soto P, Ajata A, et al. Topical 15% paromomycin-aquaphilic for Bolivian *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2019;68:844-849.
- A7. Galvão EL, Rabello A, Cota GF. Efficacy of azole therapy for tegumentary leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12:1-24.
- A8. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, et al. Randomized controlled clinical trial to access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus. *Brazil. Am J Trop Med Hyg.* 2011;84:255-260.
- A9. Gadelha EPN, Ramasawmy R, da Costa Oliveira B, et al. An open label randomized clinical trial comparing the safety and effectiveness of one, two or three weekly pentamidine isethionate doses (seven milligrams per kilogram) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12:1-13.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

328

TOXOPLASMOSIS

JOSÉ G. MONTOYA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Toxoplasma gondii es un parásito protozoario que infecta a la mayoría de las especies animales de sangre caliente, incluido el ser humano, y puede causar toxoplasmosis. El término «toxoplasmosis» se reserva para la enfermedad, es decir, para cuando existen manifestaciones clínicas, mientras que se prefiere el término infección por toxoplasma para la presencia asintomática del parásito. La toxoplasmosis da lugar a importantes tasas de morbilidad y mortalidad en el feto, el recién nacido y el paciente inmunodeprimido. No obstante, la toxoplasmosis puede también manifestarse en pacientes inmunocompetentes en forma de coriorretinitis, linfadenopatía, neumonía, abscesos cerebrales, miositis, miocarditis y hepatitis. En modelos animales y estudios epidemiológicos en humanos, la infección por *Toxoplasma* se ha asociado a cambios de comportamiento, enfermedad mental y deterioro neurocognitivo, aunque no se ha obtenido evidencia concluyente ni convincente de tales asociaciones.

En ciertas localizaciones geográficas de Latinoamérica puede aparecer una variedad más agresiva de la toxoplasmosis congénita y del adulto, donde se han mencionado casos con neumonía, fiebre de origen desconocido, abscesos cerebrales y muerte en pacientes VIH-negativos y personas por lo demás inmunocompetentes. Estudios epidemiológicos han establecido recientemente el papel de factores de riesgo novedosos para la adquisición de la infección aguda, como la ingestión de aguas no tratadas, ostras, mejillones o almejas.

Organismo patógeno

T. gondii es un parásito intracelular con una alta capacidad de invasión de células huésped debido a una forma invasiva móvil con capacidad de rápida replicación (taquizoito o trofozoito) que está dotado de un complejo apical evolutivamente único y de un mecanismo por deslizamiento basado en la actina.¹ El ciclo sexual del parásito solo

tiene lugar en el intestino delgado de animales de la familia de los felinos, que son el huésped definitivo. El ciclo asexual se desarrolla en tejidos y células de sus huéspedes intermediarios (p. ej., el ser humano).

T. gondii mantiene una estructura de población clonal en ciertas áreas del mundo, que consta de tres linajes principales: tipos I, II y III, y cepas atípicas. Sin embargo, estudios recientes han descrito la diversidad genética más amplia que se observa en Norteamérica y Latinoamérica. También se ha indicado que el parásito tuvo su origen en América del Sur.² En Europa, predominan las cepas de tipo II, y habitualmente se asocian a toxoplasmosis humana, tanto en infecciones congénitas como en pacientes inmunodeprimidos. En Norteamérica, los tipos II, I/III y atípicos parecen tener frecuencias equivalentes. En Latinoamérica, las cepas de tipo I y atípicas son considerablemente más habituales, y la mayoría de ellas se describen en infecciones de personas de Brasil y la Guayana Francesa. Estas cepas atípicas de Latinoamérica, inicialmente llamadas cepas exóticas, pertenecen a varios haplogrupos que son endémicos de Latinoamérica y se ha observado que se asocian a manifestaciones clínicas más graves; los médicos deben considerar el diagnóstico de toxoplasmosis en los pacientes que presenten neumonía, fiebre de origen desconocido, abscesos cerebrales, linfadenopatía o coriorretinitis, y que procedan o que hayan viajado por Latinoamérica y las islas del Caribe.

El parásito existe en la naturaleza en diversas formas, como el taquizoito (fig. 328-1A), el ovoquiste que contiene esporozoitos (fig. 328-1B), el quiste tisular que contiene bradizoitos (fig. 328-1C). El taquizoito es la forma de proliferación rápida del parásito responsable de las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis observadas en el caso de infección aguda o de la reactivación de una infección latente. El quiste tisular es la forma metabólica más lenta del parásito responsable de la infección crónica y de la transmisión a través del consumo de carne en seres humanos y animales. Se ha llegado a pensar que los quistes tisulares persisten en los tejidos durante toda la vida del huésped y que no es posible erradicarlos con los fármacos actualmente disponibles, pero el concepto de persistencia del parásito durante toda la vida del huésped ha sido recientemente cuestionado.^{3,4} Estos quistes tisulares difieren en forma y tamaño de los quistes tisulares más jóvenes, que contienen solo unos pocos bradizoitos, o de los quistes tisulares más antiguos, que pueden albergar varios miles de bradizoitos, y cuyo tamaño puede alcanzar más de 100 µm. El sistema nervioso central (SNC), el ojo y los músculos esquelético, liso y muscular son los focos más frecuentes de los quistes tisulares (estos, de la infección latente). Los ovoquistes son los principales responsables de la distribución a gran escala y en todo el mundo del parásito entre diferentes poblaciones de otros animales y de seres humanos. Los animales domésticos y salvajes pertenecientes a la familia Felidae eliminan los ovoquistes después de haber ingerido cualquiera de las formas infecciosas del parásito: taquizoitos, quistes tisulares y ovoquistes. En las heces de un animal infectado pueden eliminarse hasta 10 millones de ovoquistes en un solo día durante períodos que oscilan entre 7 y 20 días. Los ovoquistes pueden mantenerse viables durante 18 meses en terrenos húmedos; esto da origen a un reservorio ambiental, a partir del cual pueden infectarse accidentalmente los huéspedes.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infección por *T. gondii* varía significativamente en función de la localización geográfica y de la situación socioeconómica de la población. Puede ser tan baja como el 7% en Inglaterra, y tan alta como el 78% en Brasil. La seroprevalencia aumenta con la edad debido a la mayor exposición con la edad, y guarda una relación inversa con la situación socioeconómica, debido a las fuertes influencias de los hábitos higiénicos y alimentarios en la transmisión del parásito. La seroprevalencia global ajustada a la edad para la infección por *T. gondii* en EE. UU. se ha cifrado recientemente en el 11%, pero puede ser mayor en ciertas regiones geográficas, etnias y grupos socioeconómicos. La seroprevalencia del parásito ha disminuido durante los últimos 30 años en EE. UU. y en otros países,⁵ pero parece que se mantiene estable o creciente en ciertas localizaciones geográficas, como los trópicos (p. ej., Latinoamérica).

Los seres humanos y los animales diferentes de los felinos constituyen huéspedes accidentales que se infectan principalmente por la ingestión de carne infectada que contiene quistes tisulares o a través de agua, alimentos o suelos contaminados con ovoquistes. También pueden infectarse durante la gestación mediante la transmisión vertical del parásito desde la madre a su descendencia. Asimismo, los seres humanos pueden infectarse a través del trasplante de órganos y, con menor asiduidad, en el contexto de accidentes de laboratorio. La ingestión de carne cruda o poco cocinada contaminada con quistes tisulares, la ingestión de agua no tratada, alimentos o suelos contaminados por ovoquistes son las rutas de transmisión principales en los seres humanos por el parásito. Se ha comprobado que las aguas no tratadas han sido la fuente de epidemias de toxoplasmosis a gran escala en Canadá y Brasil.

Los principales factores de riesgo para la infección por *T. gondii* son ingestión de carne picada cruda, de cordero a medio cocer; ingestión de carne curada, secada o ahumada producida localmente; consumo de ostras, almejas o mejillones crudos; manipulación de la carne; consumo de leche de cabra no pasteurizada y tener tres o más gastos domésticos. Se ha establecido el papel de las aguas no tratadas como vehículo potencial para la transmisión de *T. gondii* en varios estudios epidemiológicos a gran escala y se ha comprobado la existencia de una tendencia hacia un mayor riesgo de infección aguda en los individuos expuestos a las mismas en EE. UU.

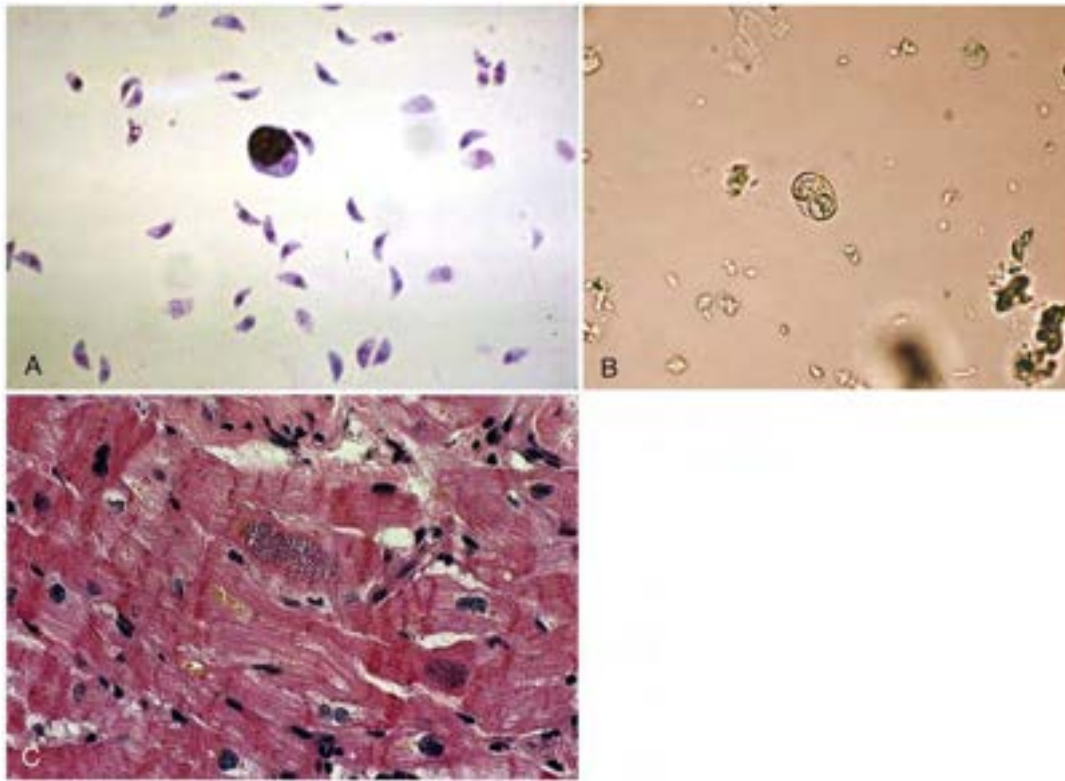


FIGURA 328-1. *Toxoplasma gondii* existe en la naturaleza principalmente en tres formas. A. Los taquizoitos tienen forma de arco, miden de 2 a 3 μm de ancho y de 5 a 7 μm de largo, y pueden teñirse con tinción de Wright-Giemsa. B. Los ovoquistes aislados de las heces del gato tienen una forma casi esférica o esférica y miden 10 \times 12 μm de diámetro. C. Quiste tisular observado en el tejido miocárdico humano y teñido con hematoxilina y eosina. Los quistes tisulares tienen una forma y un tamaño variables y pueden llegar a alcanzar más de 100 μm .

Hasta en el 50% de los individuos infectados de forma aguda por *T. gondii* no es posible identificar la presencia de un factor de riesgo conocido para la infección aguda. Así pues, el intento por establecer si un paciente está expuesto al riesgo de padecer toxoplasmosis, únicamente según los antecedentes epidemiológicos, es una tarea inútil. No debe excluirse la posibilidad de toxoplasmosis del diagnóstico diferencial de pacientes que presentan síndromes indicativos de la enfermedad solo sobre la base de antecedentes epidemiológicos negativos.

La seroprevalencia de la infección por *T. gondii* en los pacientes inmunodeprimidos refleja la seroprevalencia de la población concreta de la que proceden. La infección latente por *T. gondii* puede reactivarse en estos individuos, sobre todo en aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y en los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) y los receptores de trasplantes renales, cardíacos y hepáticos. En estos pacientes, es importante establecer si han sido infectados por el parásito antes de que una inmunodepresión grave se instaure o de un trasplante, ya que las pruebas serológicas en la inmunodepresión grave o tras un trasplante pueden no ser fiables. Aproximadamente el 30% de los pacientes con sida infectados por *T. gondii* desarrollará toxoplasmosis por la reactivación de su infección crónica si su recuento de CD4 desciende por debajo de 200 células/ μl y no reciben profilaxis primaria contra *Toxoplasma*. La aparición de la terapia antirretroviral sumamente activa, aparte del uso de la profilaxis primaria contra el *Toxoplasma*, ha contribuido claramente al descenso de la incidencia de toxoplasmosis en los pacientes con sida. Entre los pacientes que han recibido un TCMH (incluidos los receptores de trasplante de médula ósea), aquellos que son seropositivos para *Toxoplasma* antes del trasplante alogénico y después desarrollan enfermedad del injerto contra el huésped, son los que presentan el riesgo de reactivación más alto.

En el caso de los trasplantes de órganos sólidos, el riesgo más alto de toxoplasmosis se observa cuando se trasplanta un aloinjerto procedente de un donante seropositivo para *Toxoplasma* (D^+) a un receptor seronegativo (R^-). En los pacientes D^+/R^- , hay un 25% de riesgo de desarrollar una toxoplasmosis potencialmente mortal si no se instaure una profilaxis eficaz contra *Toxoplasma*. Por dicho motivo, es sumamente recomendable determinar el estado serológico del donante y del receptor frente a *Toxoplasma* antes del trasplante. Los resultados de las pruebas serológicas son menos fiables después del trasplante, y pueden variar notablemente sin que tengan relevancia clínica.

La transmisión de *T. gondii* al feto puede producirse durante el embarazo cuando la mujer adquiere su infección primaria durante la gestación. La incidencia de seroconversión en las mujeres embarazadas en EE. UU. se ha cifrado en el 0,27%. La tasa global de transmisión del parásito (prevalencia de toxoplasmosis congénita) en las mujeres en las que se documenta una seroconversión oscilaba entre el 50 y el 60% antes de instaurarse el tratamiento con espiramicina para intentar disminuir la transmisión vertical, y entre el 25 y el 30% posteriormente. La tasa de transmisión aumenta con la edad gestacional

a la que la mujer adquiere la infección materna. En las mujeres que han sido tratadas de toxoplasmosis durante la gestación, puede ser tan baja como un 4,5% durante el primer trimestre, un 31,7% durante el segundo trimestre y alcanzar hasta un 63% durante el tercer trimestre. La probabilidad de que se produzca un cuadro grave es inversamente proporcional a la edad gestacional a la cual se adquirió la infección materna. Aunque no existen datos objetivos sobre la prevalencia de la toxoplasmosis congénita en EE. UU., se ha calculado que de los cerca de 4 millones de recién nacidos vivos anuales, la infección por *T. gondii* se produce en 400-5.000 recién nacidos. La incidencia anual global de la toxoplasmosis congénita⁶ se ha estimado en 190.100 casos, lo que equivale a una carga de 1,2 millones de años de vida ajustados por discapacidad. Cargas particularmente elevadas se registran en América del Sur, en parte de Oriente Medio y en países de renta baja. En EE. UU., la toxoplasmosis también causa una morbilidad y mortalidad significativas.⁷

La transmisión congénita en las embarazadas que se infectaron antes de la concepción se ha mencionado en contadas ocasiones en las pacientes inmunodeprimidas, en aquellas que se infectaron poco tiempo antes de la concepción (esto es, en los 3 meses previos a la concepción) y en aquellas que sufrieron una reinfección por una cepa más virulenta.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

Tras la infección por vía oral con quistes tisulares (p. ej., carne contaminada) u ovoquistes (p. ej., agua, alimentos o suelos contaminados), los jugos digestivos del aparato digestivo rompen la pared de ambas formas infecciosas. De este modo se liberan bradizoitos (desde los quistes) y esporozoitos (desde los ovoquistes), que se convierten en taquizoitos que se replican rápidamente. Estos últimos tienen la capacidad de infectar células contiguas o tejidos situados a distancia mediante diseminación hematogena y linfática. Los taquizoitos se activan y migran con rapidez a través de las células epiteliales, y pueden desplazarse a focos distantes mientras son extracelulares (infección aguda) o dentro de las células inmunitarias infectadas por el parásito para facilitar su propia propagación (es decir, según la hipótesis del caballo de Troya).⁸ La formación de la vacuola del parásito dentro de las células infectadas parece ser un mecanismo importante para la supervivencia y la subversión del *Toxoplasma*.⁹ El sello histológico característico de los taquizoitos es la presencia de necrosis rodeada de inflamación.

En los individuos inmunocompetentes, el sistema inmunitario controla la proliferación de los taquizoitos e induce su conversión a bradizoitos, lo que facilita la formación final de quistes tisulares (infección crónica). Los quistes tisulares persisten a lo largo de toda la vida de la mayoría de los individuos infectados, y *T. gondii* puede aislarse de tejidos de individuos que han fallecido por otras causas diferentes a la toxoplasmosis.

Parece que se necesita la activación de respuestas inmunitarias bien orquestadas para que la resistencia contra *T. gondii* sea satisfactoria. Las respuestas inmunitarias

innata, humoral adaptativa y celular probablemente estén implicadas en la prevención de una proliferación descontrolada de taquizoítos y abarcan la activación del sistema de monocitos y macrófagos, las células dendríticas, los linfocitos citotóxicos naturales (NK) y los linfocitos T $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$; los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ citotóxicos específicos contra *T. gondii*, y el interferón γ , la interleucina 12, el factor de necrosis tumoral α , la interleucina 10 y otras citocinas, el factor β transformador del crecimiento, las moléculas coestimuladoras (p. ej., ligando CD28, CD40) y, en alguna medida, las inmunoglobulinas. Estudios han revelado que las respuestas inmunitarias de tipo I innatas relacionadas con linfocitos citotóxicos productores de interferón γ y neutrófilos, más que las vinculadas a linfocitos T productores de interferón γ , predeterminan la resistencia del huésped a *T. gondii*. Más recientemente, se ha indicado que la infección por *T. gondii* podría inducir alteraciones inmunitarias a largo plazo asociadas a trastorno de la función tímica, lo que induce un estado relativo de inmunodeficiencia que favorece la diseminación y la persistencia del parásito. En los pacientes inmunodeprimidos infectados previamente por *T. gondii*, la disminución manifiesta de las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T o la alteración grave de las mediadas por linfocitos B pueden facilitar la reactivación de su infección (esto es, la conversión de los bradizoítos de sus quistes tisulares en taquizoítos de proliferación rápida). En este contexto, la toxoplasmosis es letal al 100% si no se trata.

Anatomía patológica

La mayoría de los datos sobre la anatomía patológica de la toxoplasmosis procede de estudios de lactantes infectados congénitamente y de pacientes inmunodeprimidos. Las lesiones del SNC de los pacientes con toxoplasmosis se caracterizan por zonas de necrosis rodeada de inflamación. Cuando la infección es congénita, las áreas necróticas pueden calcificarse y dar lugar a datos radiográficos típicos sugestivos, pero no diagnósticos, de toxoplasmosis. La hidrocefalia puede deberse a la obstrucción del acuoducto de Silvio o del agujero de Monro por concentraciones muy altas de proteínas (p. ej., > 1.000 mg/dl). Pueden visualizarse taquizoítos y quistes tisulares cerca de los focos necróticos, cerca de los nódulos gliales, en las regiones perivasculares y en el tejido cerebral no afectado por los cambios inflamatorios.

El desarrollo de abscesos cerebrales es relativamente frecuente en los pacientes con sida. En las áreas que rodean los abscesos puede haber edema, vasculitis, hemorragia e infarto cerebral secundario a la afectación vascular. Otras características asociadas importantes en la encefalitis toxoplásmica son arteritis, infiltrado perivascular y astrocitosis. Se ha descrito una «forma difusa» de la encefalitis toxoplásmica con datos histopatológicos de nódulos microgliales diseminados sin formación de abscesos en la materia gris del cerebro, el cerebelo y el tronco encefálico.

La afectación pulmonar por *T. gondii* en el paciente inmunodeprimido puede dar lugar a neumonitis intersticial, neumonitis necrosante, consolidación, derrame pleural o empiema, o todo lo anterior. La coriorretinitis en los pacientes con sida se caracteriza por panofalmitis segmentaria y zonas de necrosis coagulativa asociada a quistes tisulares y taquizoítos.

La linfadenitis toxoplásmica en los individuos inmunocompetentes puede dar origen a patrones de hallazgos que son diagnósticos de la enfermedad: una hiperplasia folicular reactiva, grupos irregulares de histiocitos epitelioides que invaden y difuminan los márgenes de los centros germinales y distensión focal de los senos con células monocitoides.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La toxoplasmosis debe considerarse en el diagnóstico diferencial de varios síndromes clínicos en pacientes inmunocompetentes, en no nacidos, en recién nacidos, en lactantes, en pacientes pediátricos, en adultos o en inmunodeprimidos (tabla 328-1). Los síntomas se deben a infección primaria o a reactivación del parásito por inmunodeficiencia mediada por linfocitos T o por linfocitos B grave. La infección primaria puede ser asintomática en un número significativo de individuos, y puede que en un paciente en concreto no haya factores de riesgo convencionales para la infección aguda. Así pues, no debería descartarse la posibilidad de toxoplasmosis aguda o de infección por *T. gondii* por la ausencia de factores de riesgo epidemiológicos (p. ej., exposición a gatos o a carne mal cocinada) o por los síntomas en un paciente en concreto. Por este motivo, si el objetivo es detectar cada caso de infección primaria por *T. gondii* en una población de pacientes (p. ej., mujeres embarazadas), únicamente los métodos sistemáticos y universales pueden alcanzar dicha meta; la realización de pruebas únicamente en los pacientes sintomáticos o en aquellos con factores de riesgo epidemiológico convencionales provocará que se pierda un número significativo de casos agudos.

La gravedad de la toxoplasmosis secundaria a infección primaria o a reactivación en un paciente o una población en concreto puede estar influenciada por la cepa infectante, el tamaño del inóculo, la forma infecciosa (p. ej., ovoquiste frente a quiste), la genética del huésped (p. ej., presencia de HLA-DQ3) o el estado neto de inmunodepresión. Los pacientes infectados en determinadas áreas geográficas (p. ej., América del Sur) tienen manifestaciones clínicas más agresivas, como una infección primaria grave y un cuadro secundario a reactivación. Es preciso tener en consideración estas observaciones al valorar a los pacientes que regresan de áreas endémicas o en los pacientes que han nacido en dichas zonas geográficas, y en los que la toxoplasmosis por reactivación se ha incluido en el diagnóstico diferencial.

TABLA 328-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA TOXOPLASMOSIS EN LOS SERES HUMANOS

CATEGORÍAS CLÍNICAS	MANIFESTACIONES Y SÍNDROMES CLÍNICOS
Infección primaria	
Individuos inmunocompetentes y mujeres embarazadas	La mayoría de los pacientes están asintomáticos. Sin embargo, ≈10% se han mencionado los síntomas o los síndromes siguientes, aislados o en diferentes combinaciones: fiebre, linfadenopatía, cefalea, mialgias, artralgias, dolor de garganta, rigidez cervical, náuseas, dolor abdominal, anorexia, exantema, confusión, otalgia, dolor ocular, malestar general, fatiga Coriorretinitis que da lugar a visión borrosa, dolor ocular, disminución de la agudeza visual, miodesopsias, escotoma, fotofobia o epífora Hepatitis; miositis; miocarditis En individuos inmunocompetentes infectados por cepas atípicas de <i>Toxoplasma gondii</i> (p. ej., en Latinoamérica), se ha observado enfermedad diseminada, neumonía, abscesos cerebrales e incluso muerte
Toxoplasmosis congénita	
Feto	El estudio ecográfico puede ser normal o revelar hidrocefalia, calcificaciones cerebrales o hepáticas, esplenomegalia, ascitis, pericarditis. La muerte fetal también se debe a veces a infección fulminante
Recién nacido	Los recién nacidos pueden ser completamente normales, manifestar un cuadro inespecífico o presentar hallazgos anómalos en la exploración física con coriorretinitis, estrabismo, ceguera, convulsiones, encefalitis, perímetro cefálico anómalo (micro- o hidrocefalia), retraso psicomotriz o mental, hepatoesplenomegalia, neumonitis, diarrea, hipotermia, ictericia, petequias, exantema. Pueden apreciarse calcificaciones intracraneales en estudios de imagen cerebrales. Los recién nacidos pueden morir por infección fulminante
Niños y adultos	Los niños siguen a menudo sufriendo secuelas crónicas del cuadro congénito. Sin embargo, los niños pueden nacer aparentemente normales y desarrollar síntomas por primera vez durante la infancia, la adolescencia o la edad adulta, sobre todo con reactivación de una coriorretinitis adquirida congénitamente
Infección crónica	Asintomáticos. Sin embargo, algunos investigadores han propuesto cierto papel de la infección crónica en individuos con esquizofrenia, trastorno bipolar y aspectos conductuales, como mayor incidencia de accidentes de tráfico La coriorretinitis puede producirse en forma de reactivación de un cuadro congénito o adquirido postnatalmente en individuos por lo demás inmunocompetentes
Reactivación de infección crónica en pacientes inmunodeprimidos	Abscesos cerebrales múltiples, encefalitis difusa, convulsiones, coriorretinitis, fiebre de origen desconocido, neumonía, miocarditis, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, exantema

La linfadenopatía secundaria a toxoplasmosis puede ser completamente asintomática o acompañarse de otros síntomas, como fiebre (temperatura de 40 °C), cefalea, malestar general y fatiga. Puede ser localizada o generalizada. Una adenopatía solitaria, occipital e indolora puede ser la única manifestación de la toxoplasmosis en un niño, una mujer embarazada o un adulto. Sin embargo, también se ha mencionado la presencia de linfadenopatías más generalizadas cervicales, axilares y abdominales. Las adenopatías suelen tener un tamaño de 1 a 3 cm, no supuran y no son dolorosas a la palpación. Suelen remitir en unas 12 semanas, si bien se han observado recidivas al cabo de 3-6 meses. La recurrencia de la linfadenopatía toxoplásmica más allá de los 6 meses es sumamente inusual.

La afectación ocular por *T. gondii* puede ser asintomática o sintomática y puede ser el resultado de una infección congénita o adquirida posnatalmente.¹⁰ En ambos casos (adquisición congénita o posnatal), la coriorretinitis toxoplásmica puede descubrirse en el momento del diagnóstico de la infección o como una reactivación de una infección latente subsiguiente meses o años más tarde. Hasta el 17% de los pacientes infectados de forma aguda con el parásito en brotes de toxoplasmosis en Brasil y en Canadá manifestaba coriorretinitis toxoplásmica sintomática simultánea en el momento en el que se diagnosticaba la infección aguda. Se han descrito casos similares en Europa y en EE. UU. El tipo de cepa de *T. gondii* parece contribuir a la determinación de la gravedad y la tasa de recidiva de la toxoplasmosis ocular. Los cuadros oculares sintomáticos consisten principalmente en coriorretinitis, que puede manifestarse en forma de visión borrosa, dolor ocular, disminución de la agudeza visual, miodesopsias («moscas volantes»), escotoma, fotofobia o epífora. La morfología de las lesiones retinianas en el examen del fondo de ojo parece

ser característica de la toxoplasmosis. Suele apreciarse un infiltrado blanquecino activo adherido al borde pigmentado oscuro de una cicatriz antigua (fig. 328-2). Sin embargo, las lesiones retinianas suelen ser menos típicas en los pacientes inmunodeprimidos.

Otros síndromes menos frecuentes, pero bien definidos, se han asociado a la infección aguda, como hepatitis, miositis, miocarditis y lesiones cutáneas. En pacientes inmunocompetentes de Latinoamérica se han observado cuadros más agresivos con neumonía, abscesos cerebrales y muerte.

La infección primaria puede observarse en receptores de trasplantes de órganos sólidos cuando se trasplanta un aloinjerto de un donante seropositivo a un receptor seronegativo (D⁺/R⁻). Se han mencionado casos de toxoplasmosis diseminada y localizada en estos casos, como miocarditis, neumonía, fiebre de origen desconocido y encefalitis.

Los cuadros congénitos pueden ser asintomáticos en el feto, el recién nacido, el niño o el adulto. Sin embargo, la mayoría de la descendencia infectada desarrollará, a largo plazo, signos y síntomas de toxoplasmosis (v. tabla 328-1). La tríada clásica de coriorretinitis, hidrocefalia (fig. 328-3A y B) y calcificaciones cerebrales es sumamente sugestiva de toxoplasmosis y se observa sobre todo en lactantes cuyas madres no han sido tratadas contra el parásito durante la gestación. El examen ocular por parte de un oftalmólogo pediátrico experimentado puede poner de manifiesto una coriorretinitis toxoplásmica activa o inactiva. Se han comunicado lesiones nuevas hasta en el 30% de los niños infectados congénitamente hasta la edad de 11 años cuando sus madres habían sido tratadas, pero hasta en el 70% cuando no lo habían sido.

Parece que la infección crónica es asintomática. Sin embargo, varios estudios han sugerido recientemente la posibilidad de que la infección crónica pueda desempeñar cierto papel en la predisposición de los individuos infectados a una mayor frecuencia de accidentes de tráfico, enfermedad mental (p. ej., esquizofrenia, trastorno bipolar) y anomalías conductuales. Se ha asociado deterioro neurocognitivo a infección latente por *T. gondii* en pacientes VIH-positivos en los que la infección por el VIH había sido controlada con éxito mediante tratamiento antirretroviral.¹¹



FIGURA 328-2. Morfología de las lesiones retinianas en el examen del fondo de ojo que parecen ser características de coriorretinitis toxoplásmica. Un infiltrado blanquecino activo suele ir adherido al borde pigmentado oscuro de una cicatriz antigua.

La reactivación manifiesta de la infección crónica suele observarse en los pacientes con deterioro significativo de la inmunidad mediada por linfocitos T o trastorno grave de la mediada por linfocitos B. La toxoplasmosis por reactivación provoca abscesos cerebrales, encefalitis difusa, convulsiones, coriorretinitis, fiebre de origen desconocido, neumonía, miocarditis, hepatoesplenomegalia, adenopatía y exantema. Aunque con frecuencia se describe la presencia de varios abscesos cerebrales (fig. 328-3C) en pacientes con encefalitis toxoplásmica, también se han mencionado casos de encefalitis difusa sin lesiones ocupantes de espacio mediante resonancia magnética, con una mortalidad sumamente elevada. La fiebre con neumonía puede ser la única manifestación de la toxoplasmosis en los pacientes inmunodeprimidos, en los receptores de un TCMH y en los de trasplantes de órganos sólidos. La neumonitis toxoplásmica puede manifestarse en forma de tos, disnea, hipoxia e infiltrados bilaterales o localizados. En la mayoría de los pacientes con neumonía toxoplásmica se han referido opacidades en vidrio esmerilado bilaterales, que pueden confundirse con neumonía por *Pneumocystis*, etiologías virales, neumonía atípica o strongiloidosis. La fiebre aislada se ha descrito con frecuencia en los receptores de un TCMH alogénicos y en los de trasplantes hepáticos. Se ha descrito la reactivación en el tejido cardíaco, que ocasiona insuficiencia cardíaca, arritmias y pericarditis.

DIAGNÓSTICO

Los métodos de laboratorio para el diagnóstico de la infección por *T. gondii* y de la toxoplasmosis consisten en pruebas serológicas, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el estudio microscópico de tejidos y líquidos corporales, e intentos de aislamiento del parásito (tabla 328-2).¹²

El primer paso es establecer si no ha sido nunca infectado por *Toxoplasma* o presenta infección por *T. gondii* latente o aguda, lo que se hace mediante pruebas serológicas. Las pruebas serológicas pueden determinar el estado de la infección independientemente de la presencia o ausencia de síntomas. Entre las técnicas serológicas disponibles hay métodos para detectar inmunoglobulina G (IgG), IgM, IgA e IgE específicas de *T. gondii*, y las pruebas de avidéz y aglutinación diferencial (AC/HS) basadas en la IgG.

Gracias a los equipos comerciales para la detección de IgG e IgM, la mayoría de los laboratorios comerciales u hospitalarios puede diagnosticar con fiabilidad la ausencia de infección por *T. gondii* (IgG negativa/IgM negativa) y la presencia de infección crónica (IgG positiva/IgM negativa). Sin embargo, el diagnóstico de infección aguda supone un reto mayor. Durante la infección aguda se observa un resultado positivo de la prueba de la IgM, pero se mantiene positivo durante meses o años en ciertos individuos sin que tenga aparentemente relevancia clínica. Además, se han diseñado equipos comerciales de IgM para ser extremadamente sensibles, de modo que rara vez se pasa por alto una infección aguda; como consecuencia, en cierto modo se sacrifica su especificidad. Del total de pacientes con IgM positiva en los laboratorios comerciales u hospitalarios, el 78% muestra una infección crónica cuando se comprueba su suero en el laboratorio de referencia nacional para el estudio y el diagnóstico de la toxoplasmosis en EE. UU. (Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory [PAMF-TSL], Palo Alto, California; www.pamf.org/serology; 650-853-4828; toxolab@pamf.org).¹³ En el PAMF-TSL se lleva a cabo una batería de pruebas de confirmación (avidéz, aglutinación diferencial, IgA, IgE) aparte de la prueba del colorante (*dye test*) de «referencia» para la IgG y el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) con captura en sándwich «doble» para la IgM para pruebas confirmatorias de resultados de IgM positivos obtenidos en laboratorios hospitalarios o comerciales. Estas pruebas se utilizan en diferentes combinaciones en función del cuadro clínico de cada paciente y de las solicitudes del médico responsable del caso. Para que puedan interpretarse correctamente los resultados de las pruebas serológicas obtenidas en el PAMF-TSL, también es crucial disponer de información clínica relevante para los consultores médicos. (p. ej., los resultados de IgG e

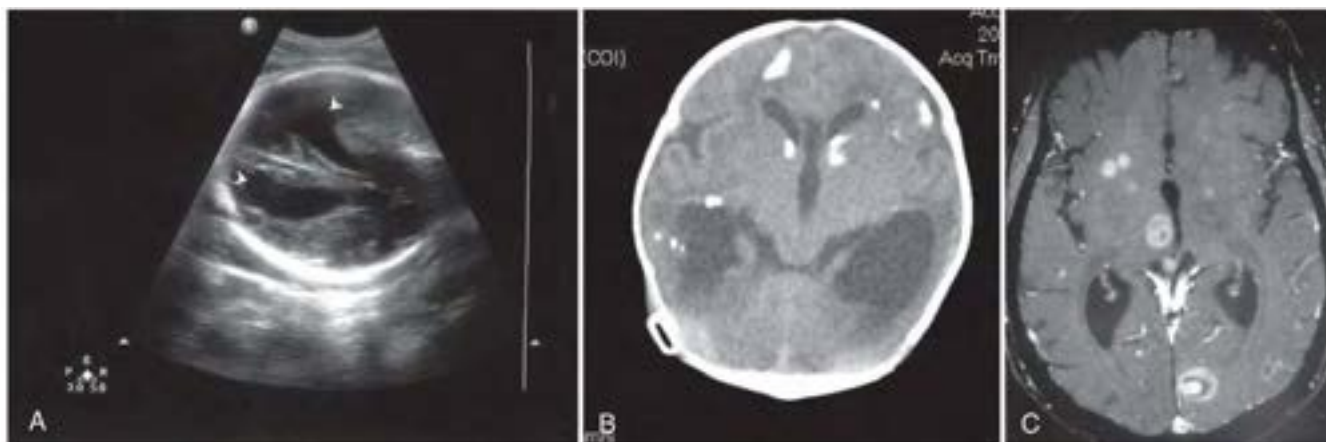


FIGURA 328-3. Manifestaciones radiológicas de la toxoplasmosis del sistema nervioso central. A. Ecografía de un feto infectado congénitamente por *Toxoplasma gondii* en EE. UU. que revela hidrocefalia. B. Tomografía computarizada del cerebro de un recién nacido infectado congénitamente por *T. gondii* en EE. UU. que revela hidrocefalia y calcificaciones. C. Resonancia magnética del cerebro de un paciente con sida que revela múltiples lesiones cerebrales con refuerzo en anillo.

TABLA 328-2 MÉTODOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *TOXOPLASMA GONDII* Y TOXOPLASMOSIS* EN SERES HUMANOS

MÉTODO	INTERPRETACIÓN CLÍNICA
Pruebas serológicas	
IgG	Un resultado de la prueba positivo establece que el paciente ha sido infectado por <i>T. gondii</i> . Sin embargo, puede observarse un resultado negativo en pacientes infectados en las 4 semanas previas a la obtención de las muestras de suero o en pacientes incapaces de producir IgG (p. ej., huéspedes inmunodeprimidos)
IgM	Un resultado de la prueba positivo sugiere, aunque no es necesariamente diagnóstico, una infección aguda Los sueros con prueba de IgM positiva deben remitirse a laboratorios de referencia para realizar pruebas confirmatorias, como un análisis de IgM más específico, y adicionales, como las de avidéz, aglutinación diferencial en taquizoitos fijados en acetona (AC) o formol (HS) (AC/HS), e IgA e IgE. [†] Pueden verse resultados positivos de la prueba de la IgM en pacientes con infección crónica por la persistencia de la respuesta de IgM o bien pueden observarse resultados falsos positivos en ciertos equipos comerciales
Prueba de confirmación para los resultados positivos de la prueba de IgM	Prueba de avidéz de la IgG; aglutinación diferencial (AC/HS); IgA, IgE realizadas en un laboratorio de referencia. [‡] En el PAMF-TLS, una prueba de avidéz [‡] de la inmunoglobulina alta indica que el paciente lleva infectado más de 4 meses (avidéz) o 12 meses (AC/HS)
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	El gen <i>B1</i> y el elemento repetitivo de 529 pb son las dianas genéticas de uso más frecuente para la amplificación La prueba de la PCR puede realizarse en cualquier líquido corporal, como el líquido amniótico, la sangre periférica, el líquido cefalorraquídeo, el líquido del lavado broncoalveolar, el líquido vítreo, el humor acuoso, el líquido peritoneal, el líquido pleural, el líquido ascítico y la orina. La PCR puede realizarse también en cualquier tejido Un resultado positivo en cualquier líquido corporal establece que el paciente padece una toxoplasmosis aguda o reactivada. Sin embargo, una PCR positiva en el tejido es más difícil de interpretar, ya que no distingue entre una toxoplasmosis sintomática y una infección latente Aunque la extracción de ADN es más engorrosa, puede intentarse en tejido incluido en parafina
Visualización directa del parásito	La identificación de los taquizoitos en cualquier líquido o tejido es diagnóstica de toxoplasmosis debida a una infección aguda o a la reactivación de una infección crónica. Los taquizoitos pueden identificarse mediante estudios con hematoxilina y eosina o citológicos, pero se visualizan mejor con tinciones de Wright-Giemsa y de inmunoperoxidasa La identificación de los quistes mediante tinciones de hematoxilina y eosina o con inmunoperoxidasa confirma la presencia de <i>T. gondii</i> en el huésped, pero no establece necesariamente que el paciente padezca toxoplasmosis No obstante, una respuesta inflamatoria intensa alrededor de los quistes es sumamente sugestiva de toxoplasmosis, lo que posiblemente explica los síntomas del paciente
Intentos para aislar el parásito	Un estudio de aislamiento positivo en cualquier líquido corporal establece el diagnóstico de toxoplasmosis El aislamiento de <i>T. gondii</i> en cultivos celulares o en la cavidad peritoneal de ratones puede intentarse en laboratorios de referencia. Estos estudios pueden ser importantes para intentar establecer una correlación entre la genética del parásito y sus manifestaciones clínicas
Histología del ganglio linfático	La tríada histológica clásica se considera diagnóstica: hiperplasia folicular, histiocitos epiteloides que impactan contra los márgenes de los centros germinales y células monocitoides que distienden focalmente las paredes de los senos

*Infección por *T. gondii* = presencia asintomática del parásito. Toxoplasmosis = presencia de síntomas y signos activos.

[†]Por ejemplo, Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL), Palo Alto, Calif; www.pamf.org/serology; 650-853-4828; toxolab@pamf.org.

[‡]La ventana de exclusión para la infección aguda varía para cada equipo de avidéz (habitualmente entre 3 y 5 meses).

IgM positivos, pero bajos, con un resultado de avidéz de la IgG alto, indicarán la ausencia de riesgo de toxoplasmosis congénita para una mujer embarazada de 16 semanas, pero los mismos resultados pueden respaldar sólidamente el diagnóstico de encefalitis toxoplásmica en un paciente con sida con múltiples lesiones cerebrales.) En el PAMF-TSL pueden darse tres interpretaciones a los resultados finales de las pruebas serológicas: 1) agudo, los resultados concuerdan con una infección reciente; 2) crónico, los resultados concuerdan con una infección adquirida en el pasado, y 3) ambiguos, no puede descartarse una infección adquirida recientemente; se necesita una muestra anterior o posterior para intentar establecer si la infección es aguda o crónica. En el caso de resultados de las pruebas serológicas compatibles con una infección aguda, los consultores médicos del PAMF-TSL intentan fijar la fecha aproximada en la que se adquirió la infección.

Para establecer el diagnóstico definitivo de toxoplasmosis (por una infección primaria o la reactivación de una infección crónica) es imprescindible identificar los taquizoitos en los tejidos o los líquidos corporales, o amplificar el ADN del parásito en cualquier líquido corporal (v. tabla 328-2). Los taquizoitos pueden visualizarse en cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina o en preparados citológicos sin ninguna tinción concreta, pero se visualizan mejor en tinciones de Wright-Giemsa (v. fig. 328-1A) y de inmunoperoxidasa específica para *T. gondii*. La PCR en tiempo real (en cualquier líquido corporal, incluido el cefalorraquídeo) se ha convertido en un método útil para el diagnóstico de la toxoplasmosis en los pacientes inmunodeprimidos y para el diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita (en el líquido amniótico). El aislamiento del parásito en cualquier líquido corporal también es diagnóstico y puede intentarse en los laboratorios de referencia. El diagnóstico de toxoplasmosis puede respaldarse indirectamente utilizando instrumentos serológicos, demostrando los quistes en los tejidos (v. fig. 328-1C) rodeados de una respuesta inflamatoria y tratando de aislar al parásito (v. tabla 328-2).

Pacientes inmunocompetentes, mujeres embarazadas y pacientes con linfadenopatía

El primer objetivo diagnóstico en estos pacientes es establecer si han sido infectados alguna vez por *T. gondii*. Si los resultados de la prueba de IgG e IgM específicas de *T. gondii* son negativos, puede descartarse la posibilidad de que los síntomas del paciente se deban al parásito. Durante el embarazo, estos resultados confirman que la madre no ha estado expuesta a *T. gondii* pero que se encuentra en una situación de riesgo, si se ve expuesta, de adquirir una infección primaria durante el embarazo y que, por tanto,

potencialmente puede transmitir *T. gondii* a su descendencia. Para intentar establecer si la paciente está infectada por *T. gondii*, es importante realizar las pruebas de IgG e IgM, ya que durante las primeras 4 semanas de la infección aguda, la IgG puede seguir siendo negativa, mientras que la IgM será positiva. En dichos casos, puede diagnosticarse la seroconversión con un resultado positivo nuevo para la IgG en una muestra de suero posterior. En contadas ocasiones, las pacientes infectadas pueden tener negativa la IgG por su incapacidad para producir esta inmunoglobulina.

Si se observa que el paciente es positivo para la IgG, el siguiente objetivo sería determinar si padece una infección aguda o una infección crónica (p. ej., > 6 meses). Si el título de IgG es bajo (p. ej., una prueba del colorante en el PAMF-TSL \leq 512) y el resultado de la IgM es negativo, en esencia, el paciente lleva infectado más de 6 meses. Con estos resultados, un paciente cuyos síntomas o cuya linfadenopatía hubieran comenzado en los 6 meses previos a la fecha de obtención de la muestra de suero, tendría escasas posibilidades de padecer toxoplasmosis. En una mujer embarazada cuyo suero hubiera sido obtenido en los primeros 6 meses de la gestación, estos resultados significarían que su infección se adquirió antes de la concepción y que el riesgo de toxoplasmosis congénita es prácticamente nulo.

Si se detecta que el paciente tiene una prueba de IgM positiva confirmada en un laboratorio de referencia como indicativa de una infección adquirida recientemente, y el comienzo de los síntomas o de la linfadenopatía se sitúa dentro del intervalo de tiempo vaticinado por los resultados de las pruebas serológicas para la adquisición de *T. gondii*, será diagnosticado de una toxoplasmosis aguda. En el caso de una mujer embarazada, si el tiempo vaticinado para la adquisición de la infección se sitúa dentro de su edad gestacional, se diagnosticará de toxoplasmosis durante el embarazo y se la considerará como persona de riesgo para transmitir el parásito a su hijo.

En los pacientes con linfadenopatía, el estudio histológico del tejido ganglionar obtenido mediante biopsia de escisión puede ser diagnóstico o patognomónico de linfadenitis toxoplásmica (v. apartado «Anatomía patológica», anteriormente).

Diagnóstico prenatal y posnatal de toxoplasmosis congénita

Después de que se ha confirmado el diagnóstico de toxoplasmosis aguda o de infección por *T. gondii*, o cuando las sospechas son altas en la madre, el siguiente paso consiste en establecer si se ha infectado su descendencia. Es sumamente recomendable consultar con los centros de referencia para el estudio y el diagnóstico de toxoplasmosis congénita.

Las anomalías ecográficas pueden ser compatibles o sugestivas de toxoplasmosis congénita (v. fig. 328-3A), pero no son diagnósticas. El método de elección para el diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita es la PCR del líquido amniótico obtenido a las 18 semanas de gestación. Deberían evitarse los intentos por diagnosticar la toxoplasmosis congénita a partir del líquido amniótico obtenido antes de las 18 semanas de gestación, ya que los estudios publicados hasta la fecha han incluido solamente a mujeres embarazadas cuya edad gestacional era de 18 semanas o más. Además, se han mencionado resultados falsos negativos en mujeres cuyas amniocentesis se llevaron a cabo antes de las 18 semanas de gestación. La sensibilidad global de la PCR del líquido amniótico se ha cifrado entre el 64 y el 92%, y depende en gran medida de la edad gestacional a la cual adquirió la infección la madre.

La toxoplasmosis congénita puede confirmarse en el recién nacido mediante resultados serológicos positivos específicos de *T. gondii* o mediante PCR. Las muestras para el estudio serológico deben obtenerse de sangre periférica del bebé. Debería evitarse la sangre del cordón, dada la alta tasa de contaminación por sangre materna. Sin embargo, sigue habiendo un pequeño grado de contaminación por sangre materna de la sangre del recién nacido obtenida por venopunción periférica, durante los primeros 5 días de vida en el caso de los anticuerpos IgM y durante los primeros 10 días de vida para los anticuerpos IgA. Un análisis de aglutinación inmunoabsorbente positivo para IgM (después de 5 días de vida) o de inmunoabsorción ligado a enzimas para la IgA (al cabo de 10 días) es diagnóstico de enfermedad congénita. Los bebés infectados congénitamente pueden tener resultados positivos en ambas pruebas, en solo una de ellas o pueden tener negativas ambas.¹⁴ Una IgM positiva específica para *T. gondii* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es diagnóstica de enfermedad congénita, si bien se recomienda comprobar el LCR mediante PCR en lugar de hacerlo con la IgM, dada la mayor sensibilidad de la PCR. El diagnóstico también puede establecerse mediante una PCR positiva en sangre periférica, LCR u orina. El LCR de los lactantes infectados puede mostrar valores altos de proteínas (p. ej., 1.000 mg/dl). La respuesta celular en el LCR se caracteriza por linfocitosis y puede haber eosinofilia. Los estudios de imagen cerebrales pueden revelar calcificaciones o hidrocefalia; la tomografía computarizada tiene mejor rendimiento que el examen ecográfico para la detección de anomalías del SNC (v. fig. 328-3B).

Afectación ocular

La PCR y las pruebas serológicas pueden ser de utilidad para diagnosticar la coriorretinitis toxoplásmica. Es poco probable que un paciente con IgG negativa/IgM negativa padezca una afección ocular secundaria a toxoplasmosis. Sin embargo, debe realizarse la comprobación en laboratorios de referencia (p. ej., PAMF-TSL), ya que puede haber IgG específica de *T. gondii* en valores muy bajos, de manera que solo puede detectarse mediante un método de referencia como es la prueba del colorante. En los pacientes con lesiones oculares típicas de coriorretinitis toxoplásmica (v. fig. 328-2), un resultado positivo de la prueba de IgG con un título relativamente bajo (p. ej., una prueba del colorante en PAMF-TSL \leq 512) y una prueba de IgM negativa son diagnósticas de un cuadro ocular por reactivación del parásito. Si las pruebas serológicas revelan un resultado positivo de la IgM y las pruebas de confirmación del PAMF-TSL establecen el diagnóstico de una infección aguda en pacientes de más de 1 año de vida, lo más probable es que el cuadro ocular se deba a la afectación del ojo en el contexto de una infección adquirida recientemente o en el período posnatal.

En los pacientes con lesiones aparentemente atípicas, o en los que la respuesta a los fármacos contra *Toxoplasma* es atípica o ausente, debe considerarse la determinación de la carga inmunitaria específica de *T. gondii* (humor acuoso) o la PCR en los líquidos oculares (el humor vítreo es preferible al humor acuoso, ya que probablemente su sensibilidad sea mayor, si bien su obtención es más arriesgada).

Pacientes inmunodeprimidos

Parece que la infección aguda rara vez ocurre en los pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, pueden producirse cuadros potencialmente mortales cuando se reactiva la infección latente del paciente por sida, en los TCMH, en el trasplante de órgano sólido en otras enfermedades caracterizadas por un déficit intenso de linfocitos T o B.

La toxoplasmosis también puede desarrollarse cuando *T. gondii* se transmite de un donante seropositivo a un receptor seronegativo a través de un aloinjerto infectado (p. ej., corazón, hígado, riñón). Por tanto, para establecer el riesgo de toxoplasmosis y tener un índice de sospecha alto cuando los pacientes desarrollan un cuadro sugestivo de toxoplasmosis, en todos los pacientes inmunodeprimidos deben realizarse pruebas de detección de IgG específica de *T. gondii* en cuanto hayan sido diagnosticados de la enfermedad subyacente o se haya establecido que requerirán en el futuro tratamiento inmunodepresor. Por otra parte, puede que las pruebas serológicas no sean fiables en los casos de inmunodepresión avanzada o grave. Tras el trasplante, los resultados de las pruebas serológicas para la IgG pueden permanecer positivos o pueden aumentar, disminuir o incluso negativizarse. Así pues, los estudios serológicos de *Toxoplasma* previos al trasplante son esenciales para poder interpretar los resultados de las pruebas posteriores y para poder realizar la evaluación clínica. Los donantes de órganos sólidos deberían someterse también a la determinación de IgG específica para *T. gondii*, ya que su aloinjerto tiene el potencial de transmitir el parásito al paciente trasplantado (p. ej., corazón, pulmón, riñón y páncreas, hígado y páncreas). La

toxoplasmosis en los receptores de trasplantes de órganos sólidos causa una sustancial morbilidad, incluida la enfermedad diseminada, y mortalidad.

En los pacientes con sida y sospecha de encefalitis toxoplásmica, la presencia de múltiples lesiones ocupantes de espacio y con refuerzo en anillo (v. fig. 328-3C), un recuento de CD4 menor de 200 células/ μ l e IgG específica de *T. gondii* positiva, la respuesta al tratamiento específico contra *Toxoplasma* se considera un criterio «diagnóstico» adicional de encefalitis toxoplásmica. En dichos individuos, se consideran innecesarias las pruebas diagnósticas cruentas (p. ej., punción lumbar, biopsia cerebral), a menos que no respondan al tratamiento en un intervalo de 7-10 días. Este paradigma diagnóstico no debería aplicarse a otras poblaciones de pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes trasplantados), ya que su diagnóstico diferencial abarca a menudo otros patógenos, como las infecciones por hongos invasivos. En dichos pacientes debería intentarse el examen del LCR mediante PCR o la biopsia cerebral al inicio de la enfermedad del sistema nervioso central.

El diagnóstico definitivo de toxoplasmosis en los pacientes inmunodeprimidos se basa en la PCR, en la visualización directa del parásito y en los intentos de aislamiento del organismo (v. tabla 328-2). La PCR es el método diagnóstico de elección en los pacientes inmunodeprimidos con riesgo de toxoplasmosis que desarrollan fiebre inexplicada (p. ej., en sangre entera), neumonía (en líquido de lavado broncoalveolar), lesiones cerebrales (en LCR) u otros síndromes compatibles. Teóricamente, la PCR puede realizarse en cualquier líquido o tejido corporal, y los laboratorios han validado su uso en la mayoría de los líquidos y en ciertos tejidos. Los intentos de identificar taquizoitos o quistes tisulares deben potenciarse con tinción de inmunoperoxidasa específica de *T. gondii*. El examen del LCR o la biopsia cerebral deberían considerarse inicialmente en los pacientes con sida con una probabilidad baja de padecer encefalitis toxoplásmica, como aquellos con una lesión única en la resonancia magnética, con seronegatividad comprobada para la infección por *T. gondii*, con un recuento de CD4 mayor de 200 células/ μ l o que no responden a un régimen terapéutico apropiado frente a *Toxoplasma*.

TRATAMIENTO

Tto

Los fundamentos del tratamiento antiparasitario se describen en el capítulo 323. El tratamiento de la toxoplasmosis está indicado en los pacientes inmunocompetentes con una infección aguda en el contexto de fiebre continua, miocarditis, miositis, hepatitis, neumonía, lesiones cerebrales o lesiones cutáneas y linfadenopatía acompañada de síntomas graves o persistentes. El tratamiento está indicado también en los pacientes con coriorretinitis activa secundaria a infección primaria o a reactivación de una infección latente (tabla 328-3). En los pacientes inmunocompetentes, el tratamiento se prescribe durante 3-4 semanas o hasta que los síntomas hayan cedido, lo que tarde más. Para la linfadenitis, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) (8 mg de TMP/40 mg de SMZ por kg/día divididos en dos dosis durante 1 mes) elevan la tasa de curación al 65%, en comparación con el 13% del placebo. El tratamiento también se recomienda en todas las mujeres embarazadas con sospecha o diagnóstico de infección primaria durante la gestación (tabla 328-4) en un intento por evitar la transmisión del parásito al feto (espiramicina) o, si se ha producido una infección congénita, para empezar el tratamiento del feto intraútero (pirimetamina, sulfadiacina y ácido fólico). Durante el embarazo, los regímenes terapéuticos se prescriben durante toda la duración de la gestación. Existe controversia a nivel mundial sobre la eficacia de la espiramicina para disminuir la incidencia de la toxoplasmosis congénita, y de la pirimetamina, la sulfadiacina y el ácido fólico en la reducción de la frecuencia de signos clínicos en la descendencia infectada. Aunque no hay estudios definitivos que desmientan su eficacia, varios ensayos epidemiológicos concluyeron erróneamente que no existía evidencia de beneficio. No obstante, desde 2006, varios estudios han comunicado una estrecha correlación entre el tratamiento prenatal de las mujeres infectadas durante la gestación (con pirimetamina, sulfadiacina y ácido fólico) y disminuciones en la incidencia de la toxoplasmosis congénita y la frecuencia de signos clínicos en la descendencia infectada. La espiramicina se recomienda para las mujeres embarazadas en las que se haya confirmado definitivamente el diagnóstico o presenten elevada sospecha de infección aguda durante la gestación contraída 18 semanas antes de ella. La espiramicina debe administrarse a lo largo del embarazo, salvo que se sospeche o se constate infección fetal. Esta ha de investigarse con PCR de líquido amniótico a las 18 semanas de gestación, para comprobar si el ADN de *Toxoplasma* es amplificado, y con exploraciones ecográficas de seguimiento mensuales. El tratamiento con pirimetamina, sulfadiacina y ácido fólico se recomienda para gestantes diagnosticadas definitivamente o que susciten elevada sospecha de infección aguda durante el embarazo adquirida hasta 18 semanas después de la gestación, cuya PCR en el líquido amniótico sea positiva para la presencia de ADN de *Toxoplasma*, o bien cuyas exploraciones ecográficas de seguimiento indiquen toxoplasmosis congénita fetal en un contexto de infección gestacional aguda por *Toxoplasma*. Asimismo, los recién nacidos o los lactantes diagnosticados o con sospecha de toxoplasmosis congénita también deberían tratarse durante su primer año de vida (v. tabla 328-4).

El tratamiento, en dosis mayores, está indicado con urgencia en todos los pacientes inmunodeprimidos con toxoplasmosis secundaria a reactivación de su infección latente o por una infección primaria adquirida por exposición natural al parásito o por el trasplante de un órgano sólido (v. tabla 328-3). Si no se trata la toxoplasmosis en dichos pacientes, la tasa de morbilidad es muy alta.

TABLA 328-3 REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA LOS PACIENTES CON TOXOPLASMOSIS PRIMARIA O AGUDA Y PARA LOS PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS CON TOXOPLASMOSIS SECUNDARIA A REACTIVACIÓN*

	PACIENTES INMUNOCOMPETENTES CON INFECCIÓN AGUDA [†]	PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS
Pirimetamina (p.o.)	50 mg cada 12 h durante 2 días, seguidos de 25-50 mg/día	Dosis de carga de 200 mg, seguida de entre 50 mg/día (< 60 kg) y 75 mg/día (> 60 kg)
<i>más</i> Ácido fólico [‡]	10-20 mg al día (durante el tratamiento con pirimetamina y 1 semana después)	10-20 mg al día (hasta 50 mg/día; durante el tratamiento con pirimetamina y 1 semana después)
	<i>más sulfadiacina, clindamicina o atovacuona según las pautas siguientes:</i>	<i>más sulfadiacina, clindamicina o atovacuona según las pautas siguientes:</i>
Sulfadiacina (p.o.)	75 mg/kg (primera dosis), seguidos de 50 mg/kg cada 12 h (máx. 4 g/día)	Entre 1.000 (< 60 kg) y 1.500 mg (> 60 kg) cada 6 h
<i>o</i> Clindamicina (p.o. o i.v.)	300 mg cada 6 h	600 mg cada 6 h (hasta 1.200 mg cada 6 h)
<i>o</i> Atovacuona (p.o.)	1.500 mg por vía oral dos veces al día	1.500 mg por vía oral dos veces al día
Trimetoprim-sulfametoxazol (p.o. o i.v.)	10 mg/kg/día (componente de trimetoprim) en dos o tres dosis	10 mg/kg/día (componente de trimetoprim) en dos o tres dosis (se han usado dosis de hasta 15-20 mg/kg/día)
Pirimetamina y ácido fólico	Las dosis indicadas arriba	Las dosis indicadas arriba
<i>más</i> Claritromicina (p.o.)	500 mg cada 12 h	500 mg cada 12 h
<i>o</i> Dapsona (p.o.)	100 mg/día	100 mg/día
<i>o</i> Azitromicina (p.o.)	900-1.200 mg/día	900-1.200 mg/día

Tras el éxito de un régimen combinado durante la fase de terapia aguda o primaria, suelen usarse los mismos fármacos a la mitad de la dosis como mantenimiento o como profilaxis secundaria.

*Regímenes de elección: pirimetamina, sulfadiacina y ácido fólico o trimetoprim-sulfametoxazol. Existe ayuda para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con toxoplasmosis en el Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL), Palo Alto, Calif; www.pamf.org/serology; 650-853-4828; toxolab@pamf.org.

[†]Particularmente en el contexto de miocarditis, miositis, hepatitis, neumonía, lesiones cerebrales o cutáneas y linfadenopatía acompañada de síntomas graves o persistentes. Indicada también en aquellos con enfermedad ocular activa secundaria a infección primaria o a reactivación.

[‡]Ácido fólico = leucovorina; el ácido fólico no debe usarse como sustituto del ácido fólico.

PREVENCIÓN

Infección primaria

Dado que aproximadamente el 50% de los pacientes pueden infectarse de manera inadvertida con el parásito sin tener un factor de riesgo reconocido para una infección aguda, solamente las pruebas serológicas sistemáticas pueden determinar si el paciente ha estado expuesto a *T. gondii*. Así pues, debe comprobarse la situación de la IgG y la IgM específica para *T. gondii* en toda mujer embarazada y en todo paciente inmunodeprimido, independientemente de sus antecedentes epidemiológicos. A las mujeres embarazadas seronegativas y a los individuos inmunodeprimidos se les debe aconsejar sobre la mejor manera de maximizar sus esfuerzos preventivos para evitar la infección por *T. gondii*. Asimismo, las mujeres embarazadas seronegativas deberían someterse a pruebas seriadas durante la gestación para intentar diagnosticar la seroconversión lo antes posible. En algunos países, como Francia, las mujeres embarazadas seronegativas están obligadas por ley a someterse a pruebas mensuales de IgG e IgM específica para *T. gondii*.¹⁵ A las mujeres que presentan una seroconversión se les ofrece espiramicina (si se infectan antes de las 18 semanas de gestación) o pirimetamina, sulfadiacina y ácido fólico (si se infectan después de las 18 semanas de gestación). A las madres cuyo líquido amniótico es positivo en la PCR, o en las que el estudio ecográfico fetal es sumamente sugestivo de toxoplasmosis congénita, se les ofrece pirimetamina, sulfadiacina y ácido fólico. Aunque la infección se produce a menudo en ausencia de factores de riesgo conocidos para infección aguda, las intervenciones educativas para evitar la exposición

al parásito han demostrado su eficacia para disminuir la incidencia de seroconversión durante la gestación.

La mayoría de los estudios epidemiológicos a nivel mundial ha reconocido que la carne contaminada o mal cocinada constituye uno de los factores de riesgo principales para la transmisión del parásito. Parece ser que esto es lo que sucede en Europa, Norteamérica y Latinoamérica. En la carne, los quistes tisulares pierden su viabilidad mediante irradiación (0,4 kGy), calentándola en profundidad hasta 67 °C o congelándola hasta -20 °C durante 48 h y dejándola descongelar a continuación¹⁶. La carne curada, secada o ahumada se ha asociado a la infección aguda y no debería considerarse exenta de *Toxoplasma*. La exposición al suelo y las actividades relacionadas con él desempeñan un papel más importante en la transmisión en ciertas regiones geográficas, como Latinoamérica.

En los receptores seronegativos de un órgano sólido procedente de un donante seropositivo, se ha mencionado que la administración de TMP-SMZ, durante al menos 6 meses, o de pirimetamina, durante al menos 6 semanas, es eficaz para prevenir la infección primaria en un paciente con inmunodepresión reciente.

Reactivación de una infección latente en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos con afectación ocular

Entre los fármacos empleados para prevenir la reactivación de la infección latente en los huéspedes inmunodeprimidos están la TMP-SMZ (p. ej., dosis simple u 80 mg de TMP/400 mg de SMZ, 1 comprimido al día) y la atovacuona (1.500 mg/día). Las asociaciones de dapsona y pirimetamina, y sulfadoxina con pirimetamina, también son eficaces, pero su aplicación parece estar limitada por la toxicidad hematológica potencial.

La profilaxis contra la reactivación de la infección latente ha sido satisfactoria en los pacientes con sida infectados por el VIH y *T. gondii* (*Toxoplasma* IgG seropositivo) y cuyos recuentos de linfocitos T CD4⁺ son menores de 200 células/μl. Con fines profilácticos, probablemente no debería usarse TMP-SMZ en una dosis inferior a 160 mg de TMP/800 mg de SMZ por vía oral dos veces al día tres veces por semana u 80 mg de TMP/400 mg de SMZ una vez al día. En los pacientes con sida también se ha comprobado la eficacia del tratamiento con 100 mg de dapsona más 50 mg de pirimetamina por vía oral dos veces a la semana o de atovacuona (1.500 mg/día) para prevenir la encefalitis toxoplásmica. Los hallazgos en dichos estudios se han extrapolado a pacientes inmunodeprimidos sin sida, dada la ausencia de datos en esta población.

Los receptores de TCMH alógenicos seropositivos para *Toxoplasma* (cap. 168) que desarrollan enfermedad del injerto contra el huésped suponen un reto especial. La reactivación de la toxoplasmosis puede manifestarse como un cuadro inespecífico (p. ej., fiebre o neumonía) y ser potencialmente mortal. La enfermedad a menudo pasa desapercibida. Se ha propuesto la profilaxis con atovacuona como régimen alternativo en estos pacientes, dada la toxicidad potencial de TMP-SMZ sobre la médula ósea. Algunos investigadores han propuesto una estrategia preventiva en la que los pacientes seropositivos para *Toxoplasma* que son receptores de TCMH alógenicos sean monitorizados de forma rutinaria (p. ej., semanalmente durante los primeros 100 días) con PCR para *T. gondii*.¹⁷ Aquellos con resultados positivos deberían recibir profilaxis anticipada con TMP-SMZ o atovacuona.

La interrupción de la profilaxis contra la encefalitis toxoplásmica ha demostrado ser segura en los pacientes con sida que reciben una terapia antirretroviral sumamente activa que demuestran un aumento en su recuento de linfocitos T CD4⁺ hasta al menos 200 células/μl y cuya carga viral se ha mantenido indetectable durante al menos 6 meses.

En los pacientes con toxoplasmosis ocular que experimentan recidivas frecuentes (p. ej., más de dos episodios al año), se ha demostrado que la administración de 80 mg de TMP/400 mg de SMZ al día, durante al menos 1 año, es eficaz para prevenir sus recurrencias.■

PRONÓSTICO

La infección primaria tiene un espectro amplio de manifestaciones en los seres humanos, desde una mayoría de individuos asintomáticos hasta casos de neumonía o cuadros potencialmente mortales si se adquiere en ciertas regiones geográficas del mundo. La infección primaria también puede ser mortal en el feto y en los individuos inmunodeprimidos. El diagnóstico y el tratamiento precoces pueden determinar una diferencia importante en el pronóstico de estos pacientes.

No está claro en este momento si la infección crónica en los individuos inmunocompetentes es clínicamente irrelevante. Diversos investigadores han propuesto que la infección latente con el parásito puede desempeñar un papel notable en algunas enfermedades mentales (p. ej., esquizofrenia) o en la propensión de los individuos afectados a sufrir accidentes con vehículos a motor. Los pacientes inmunocompetentes pueden sufrir una reactivación de la infección crónica en la retina, y el pronóstico depende de la proximidad de las lesiones a la mácula, de la afectación de uno o ambos ojos o del número de recaídas. Parece que el tratamiento puede ralentizar la progresión de dichas lesiones y acelerar su cicatrización.

Sin tratamiento, la reactivación de la infección latente en inmunodeprimidos con defectos significativos en la inmunidad mediada por linfocitos T o B es mortal en el 100% de los casos. Aun con tratamiento en una unidad de cuidados intensivos, la toxoplasmosis diseminada en inmunodeprimidos registra una mortalidad de alrededor del 80%.

TABLA 328-4 REGÍMENES DE TRATAMIENTO EN MUJERES EMBARAZADAS QUE PROBABLEMENTE HAYAN ADQUIRIDO LA INFECCIÓN POR *TOXOPLASMA GONDII* DURANTE LA GESTACIÓN Y EN LACTANTES EN LOS QUE SE SOSPECHA O CONFIRMA LA PRESENCIA DE TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA

	DURANTE EL EMBARAZO	EN CASO DE ENFERMEDAD CONGÉNITA
Espiramicina (oral)	<p>Recomendada para mujeres embarazadas con sospecha o confirmación de infección adquirida durante la gestación y antes de las 18 semanas de gestación. La espiramicina debería administrarse hasta el alumbramiento en aquellas con resultados negativos de la PCR en el líquido amniótico y estudios ecográficos de seguimiento normales o con sospecha baja de infección fetal</p> <p>La espiramicina no es teratógena y está disponible en EE. UU. solamente a través del proceso del Investigational New Drug (IND) de la Food and Drug Administration (301-796-1400). Se necesita una consulta previa*</p> <p>Dosis: 1 g (3 millones de unidades) cada 8 h (para un total de 3 g o 9 millones de unidades al día)</p>	No se recomienda durante el embarazo si se ha documentado o se sospecha que el feto ha sido infectado. En el contexto de infección fetal, debería instaurarse un régimen con pirimetamina, sulfadiacina y ácido fólico (v. más abajo)
Pirimetamina (oral) más sulfadiacina (oral) más ácido fólico [†] (oral)	<p>Recomendada para mujeres con ≥ 18 semanas de gestación en las que se sospecha o se confirma que la infección aguda se ha adquirido en la semana 18 de gestación o después, o con un resultado de la PCR positivo en el líquido amniótico o un estudio ecográfico anómalo sugestivo de toxoplasmosis congénita</p> <p>La pirimetamina es teratógena y no debería usarse durante el embarazo antes de las 18 semanas de gestación (en algunos centros europeos se usa hasta en la semana 14)</p> <p>La sulfadiacina no debería usarse sola</p> <p>Dosis:</p> <p>Pirimetamina: 50 mg cada 12 h durante 2 días seguidos de 50 mg al día</p> <p>Sulfadiacina: 75 mg/kg (primera dosis) seguidos de 50 mg/kg cada 12 h (máximo 4 g/día)</p> <p>Ácido fólico[†] (leucovorina): 10-20 mg al día (durante el tratamiento con pirimetamina y 1 semana después)</p>	<p>Lactante (el régimen terapéutico suele recomendarse para 1 año):</p> <p>Pirimetamina: 1 mg/kg cada 12 h durante 2 días; seguido de 1 mg/kg/día durante 2-6 meses; seguido de 1 mg/kg/día cada lunes, miércoles, viernes</p> <p>Sulfadiacina: 50 mg/kg cada 12 h</p> <p>Ácido fólico[†] (leucovorina): 10 mg tres veces a la semana</p> <p>Prednisona (si el valor de las proteínas en el LCR ≥ 1 g/dl o coriorretinitis grave): 0,5 mg/kg cada 12 h (hasta que el valor de las proteínas en el LCR sea < 1 g/dl o se resuelva la coriorretinitis grave)</p> <p>Niños mayores con enfermedad activa (habitualmente 1-2 semanas más allá de la resolución de las manifestaciones clínicas):</p> <p>Pirimetamina: 1 mg/kg cada 12 h (máx. 50 mg) durante 2 días seguido de 1 mg/kg/día (máx. 25 mg)</p> <p>Sulfadiacina: 75 mg/kg (primera dosis) seguidos de 50 mg/kg cada 12 h</p> <p>Ácido fólico[†] (leucovorina): 10-20 mg tres veces a la semana</p> <p>Prednisona (coriorretinitis grave): 1 mg/kg/día, divididos en dos dosis, máx. 40 mg/día, con disminución rápida</p>

*Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory (PAMF-TSL), Palo Alto, Calif; www.pamf.org/serology; 650-853-4828; toxolab@pamf.org; or U.S. (Chicago) National Collaborative Treatment Trial Study (NCCTS), 773-834-4152.

[†]El ácido fólico no debe usarse como sustituto del ácido fólico.

LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Alavi SM, Alavi L. Treatment of toxoplasmic lymphadenitis with co-trimoxazole: double-blind, randomized clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2010;3:e67-e69.
- A2. Felix JP, Lira RP, Zacchia RS, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:762-766.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

329

CRIPTOSPORIDIOSIS

CIRLE A. WARREN Y ALDO A. M. LIMA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La criptosporidiosis es una enfermedad de humanos y animales causada por parásitos protozoarios del género *Cryptosporidium* (Apicomplexa).¹ Sus especies son los principales parásitos transmitidos por agua, de distribución mundial, y existen más de 14 documentadas que infectan a humanos.² Dos, *C. hominis* y *C. parvum* «genotipo bovino» (*C. pestis*), son las de mayor significación para la salud pública. Sendos grupos de 4 (*C. cuniculus*, *C. meleagridis*, *C. viatorum* y *C. felis*) y de 8 (*C. parvum*, *C. fayeri*, *C. canis*, *C. suis*, *C. ubiquitum*, *C. scrofarum*, *C. muris* y *C. andersoni*) de las 14 especies designadas se consideran, respectivamente, de importancia moderada y menor en cuanto a salud pública. Hay 9 especies de las 30 totales compartidas entre seres humanos y ganado vacuno.

Organismo patógeno

La familia Cryptosporidiidae presenta un esporoquiste oculto y su ciclo se completa como monoxeno en un huésped, donde provoca predominantemente infecciones intestinales, cloacales y gástricas.

El ciclo vital comienza con la ingestión de ovoquistes de *Cryptosporidium* (2-5 μ m) por parte del huésped vertebrado, con el desenquistamiento consiguiente en el interior de la luz del intestino delgado para liberar cuatro esporozoítos (fig. 329-1). Los esporozoítos se adhieren a las células del huésped y penetran en su interior para formar vacuolas parasitoforas extracitoplásmicas, pero intracelulares, donde se desarrollan hacia trofozoítos y posteriormente hacia merontes de tipo 1 (esquizontes). Mediante división nuclear asexual se multiplican y liberan de seis a ocho merozoítos de tipo 1 que invaden las células vecinas y evolucionan hacia merontes de tipo 2, o trofozoítos, para completar el ciclo reproductivo asexual. Los merontes de tipo 2 sufren dos divisiones nucleares y liberan cuatro merozoítos de tipo 2 que pueden infectar a las células del huésped y evolucionan a continuación hacia formas masculinas (microgamonte) o femeninas (macrogamete). Los microgametos liberados desde el microgamonte pueden penetrar en el interior de los macrogametos para formar cigotos. Aproximadamente el 20% de los cigotos evolucionan hacia ovoquistes autoinfectivos de paredes delgadas; cerca del 80% se transforman en ovoquistes de paredes gruesas que se excretan en las heces.

Los ovoquistes de *Cryptosporidium* poseen, al menos, cinco características que convierten al organismo en un problema frecuente y que ayudan a definir el riesgo potencial para la diseminación entre personas y para la aparición de brotes de enfermedad de transmisión alimenticia y acuática. En primer lugar, los ovoquistes de *Cryptosporidium* son resistentes a numerosos desinfectantes químicos, como el cloro. En segundo lugar, el organismo es sumamente infeccioso, de tal forma que la dosis media infecciosa de *C. parvum* es de 132 quistes o menos. En tercer lugar, el tamaño de los ovoquistes, de 2 a 5 μ m, les permite pasar a través de muchos de los filtros convencionales. En cuarto lugar, el ciclo vital monoxeno permite que se excrete una gran cantidad de ovoquistes infecciosos por las heces, los cuales se diseminan con suma facilidad. En quinto lugar, el organismo se asocia a diferencias geográficas, estacionales y socioeconómicas en la distribución de las especies de *Cryptosporidium*.

EPIDEMIOLOGÍA

La criptosporidiosis es estacional y está relacionada con las fluctuaciones pluviales y de temperatura en todo el mundo. El desenquistamiento de *C. parvum* aumenta en aguas con una temperatura de hasta 46 °C (luz solar natural durante 12 h). Dos brotes transmitidos

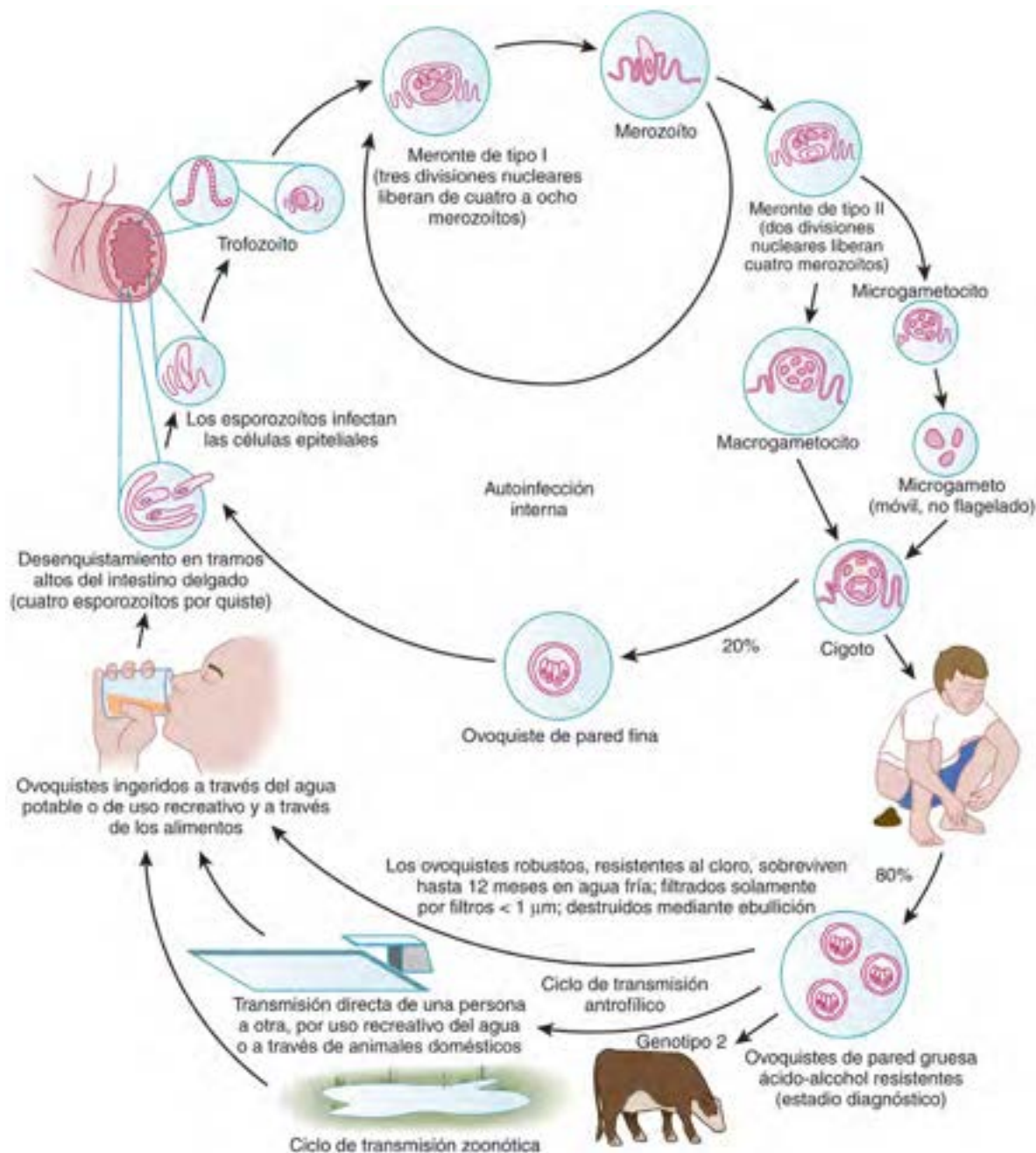


FIGURA 329-1. Ciclo vital de las cepas de *Cryptosporidium*. (Reproducido con autorización a partir de Kosek M, Alcantara C, Lima AAM, et al. *Cryptosporidiosis: an update. Lancet Infect Dis.* 2001;1:262-269.)

por el agua en épocas recientes llamaron la atención de los organismos en términos de salud pública. En enero de 1989 se publicó un aumento en el número de casos de criptosporidiosis en Swindon y Oxfordshire, Reino Unido, con un máximo en el mes de marzo. La distribución geográfica de los primeros casos confirmaba la presencia de nexos con suministros de agua. Este brote dio lugar a 516 casos que despertaron el interés público y condujeron a una investigación oficial. El segundo brote se produjo a comienzos de la primavera de 1993 en Milwaukee, Wisconsin, y fue el brote de enfermedad transmitida por agua de mayor calado documentado nunca en EE. UU., con aproximadamente 403.000 casos de diarrea acuosa y unas 112 muertes potenciales. Los hallazgos de dicho brote indicaban que los ovoquistes de *Cryptosporidium* pasaban a través de los sistemas de filtración de una de las plantas depuradoras de la ciudad. Los casos mayoritarios se asocian a contaminación de piscinas, especialmente las grandes, las frecuentadas por público heterogéneo, como las municipales, y las infantiles (de escasa profundidad) se asocian con más casos.³⁴ También se han comunicado brotes transmitidos por alimentos como la sidra, la leche no pasteurizada, las ensaladas de pollo, las verduras, los productos crudos y los mariscos contaminados.⁵

La prevalencia de la criptosporidiosis varía en función de la región geográfica, y se observan las tasas más altas en niños de países en desarrollo.⁶ En un estudio de cohortes en el que se incluyeron múltiples lugares de origen en países en desarrollo, se evaluó la carga específica del patógeno para causar diarrea extrahospitalaria. El género *Cryptosporidium* fue uno de los cinco patógenos, además de norovirus GII, rotavirus, género

Campylobacter y astrovirus, que arrojó la más alta carga de diarrea identificable en el primer año de vida.⁷ En el Global Enteric Multicenter Study (GEMS) de diarrea entre moderada y grave, mediante una técnica molecular cuantitativa, se encontró que el género *Cryptosporidium* era una de las causas más frecuentes de diarrea en niños menores de 5 años en África y Asia.⁸ El estudio reveló que en niños menores de 5 años, rotavirus, *Cryptosporidium* y *Shigella* eran responsables de la mayor parte de las muertes asociadas a enfermedades diarreicas.⁹ La criptosporidiosis sigue siendo una causa importante de infección intestinal en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) que no siguen una eficaz terapia antirretroviral.¹⁰ En entornos con recursos suficientes, la criptosporidiosis ha cobrado importancia como causa de diarrea entre individuos VIH-negativos receptores de trasplante de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas.¹¹

BIOPATOLOGÍA

Los ovoquistes y esporozoítos de *Cryptosporidium* interactúan con las células en procesos tales como excitación por deslizamiento, fijación, invasión, formación de vacuolas parasitóforas, mantenimiento intracelular y lesión de la célula huésped. Los ovoquistes de *Cryptosporidium* utilizan proteasas de cisteína y serina y aminopeptidasas para realizar la exquistación en la parte superior del intestino delgado y liberar esporozoítos, que invaden el epitelio mucoso y, ocasionalmente, las células M de las placas de Peyer,

y pueden extenderse hasta el íleon terminal y el colon. Los esporozoítos secretan proteínas por sus orgánulos apicales de locomoción y fijación. En inmunodeprimidos, los microorganismos se encuentran en el intestino, las vías biliares, el páncreas y las vías respiratorias. Como se ha indicado, los trofozoítos se reproducen asexualmente por merogonia, formando merontes de tipos 1 y 2. Los esporozoítos y los merozoítos se internalizan mediante una maquinaria de invasión similar y por reorganización de actina. Dos clases de proteínas, las glucoproteínas similares a mucina y las proteínas adhesivas relacionadas con trombospodina, median la adhesión del parásito. Este utiliza proteasas para el procesado proteolítico de las proteínas de superficie y del complejo apical, para invadir las células huésped y salir de ellas. La entrada a las células del huésped se produce en unos 30 s y depende del citoesqueleto de actomiosina del parásito para poder entrar en las vacuolas parasitóforas de doble membrana derivadas del huésped en un nicho extracitoplásmico, pero intracelular, exclusivo. Una banda densa de actina polimerizada se forma en la zona basal de fusión entre las membranas dobles del parásito y el huésped. La invasión de las células del huésped provoca el desplazamiento del borde de microvellosidades, la atrofia de vellosidades, la obliteración y la hiperplasia de células de las criptas, y un infiltrado notable por linfocitos, células plasmáticas y algunos neutrófilos en la lámina propia, con apoptosis de las células infectadas y una alteración significativa de la permeabilidad intestinal. La regulación al alza del factor nuclear κB y de la cascada proinflamatoria provoca una diarrea secretora y levemente inflamatoria. Las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α , las interleucinas 1β y 8 y la lactoferrina, aumentan notablemente en infecciones de ratones y de seres humanos. Las interleucinas 1β y 8 regulan al alza la ciclooxigenasa 2, con lo que se sintetizan prostaglandinas en las células epiteliales y se produce sustancia P por parte de las células inflamatorias; estos productos, conjuntamente, disminuyen la absorción neta de sodio y aumentan la secreción neta de cloro, lo que provoca la diarrea secretora que se observa en ocasiones con esta infección.

Tanto las respuestas inmunitarias innatas como las adaptativas se asocian a la inmunidad frente a la criptosporidiosis. Dos quimiocinas, la CXCL-10 y quizás la CXCL-8, están implicadas inicialmente en la atracción de las células proinflamatorias. La activación del sistema inmunitario supone la estimulación precoz por parte de la interleucina 15, la cual puede ser importante para la eliminación inicial del parásito. Los linfocitos T $CD4^+$ y el interferón γ desempeñan papeles importantes en la defensa inmunitaria eficaz contra esta infección, probablemente más que los linfocitos B o los linfocitos T $CD8^+$.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La criptosporidiosis es una enfermedad cosmopolita y autolimitada en huéspedes inmunocompetentes que afecta a todos los grupos de edad y a ambos sexos. En los países en vías de desarrollo, la enfermedad aparece con mayor frecuencia en niños menores de 5 años, debido a la elevada incidencia de exposición fecal-oral y al desarrollo de inmunidad parcial en los niños mayores y en los adultos. En los países desarrollados, la enfermedad puede aparecer a cualquier edad y la mayoría de los casos se asocian a brotes pequeños transmitidos por el agua, con frecuencia por la contaminación de acumulaciones de agua recreativa. Los pacientes procedentes de países desarrollados suelen ser adultos. El período de incubación es aproximadamente de 1 semana, con un intervalo de entre 1 y 30 días.⁶ La diarrea puede tener un inicio súbito, frecuentemente con deposiciones acuosas copiosas, dolor abdominal, náuseas o vómitos, distensión abdominal, malestar, fatiga, pérdida de peso y, en ocasiones, fiebre. En los niños pequeños de riesgo en los países en vías de desarrollo, puede tener un impacto a largo plazo sobre la actividad física, el rendimiento escolar y el desarrollo de la función cognitiva. La infección respiratoria y la tos son raras. En los huéspedes normales, el cuadro suele durar entre 1 y 3 semanas, pero a veces se prolonga hasta 2 meses. La eliminación de ovoquistos se prolonga normalmente entre 1 y 2 semanas, pero puede durar incluso hasta 2 meses. Los pacientes con déficit de linfocitos T, como los afectados por neoplasias malignas hematológicas (sobre todo los niños), defectos primarios de linfocitos T (inmunodeficiencia combinada grave y déficit del ligando CD40) y aquellos afectados por el VIH/sida, están expuestos a un riesgo alto de desarrollar una enfermedad más grave y, por tanto, su riesgo de muerte es mayor.

Huésped inmunocompetente

Los datos de la evolución natural de la criptosporidiosis en los huéspedes inmunocompetentes se han obtenido principalmente de países desarrollados, y proceden de brotes de transmisión por el agua, de pacientes que solicitan asistencia médica, de viajeros, de personal que trabaja con animales, de niños que acuden a guarderías y de sus contactos. La mayoría de los pacientes de los brotes y viajeros son adultos que suelen presentar diarrea de una duración media de 14 días, con un intervalo de 1 a 100 días. La duración y la gravedad de la diarrea parece ser similar para las infecciones por *C. parvum* y *C. hominis*. La recurrencia de la diarrea es frecuente y se produce en el 30-41% de los pacientes. Los casos publicados en el Reino Unido cursan con dolor abdominal (96%), vómitos (65%), fiebre (59%) y diarrea sanguinolenta (11%). Las manifestaciones clínicas en 285 personas estudiadas con un diagnóstico de laboratorio de confirmación de infección por *Cryptosporidium* en el brote masivo de Milwaukee confirmaban una duración media de 9 días (intervalo de 1 a 55 días), con diarrea acuosa en el 93%, retortijones abdominales en el 84%, fiebre en el 57% y vómitos en el 48%. Los pacientes a veces continúan diseminando ovoquistos durante 7 meses, aun manteniéndose asintomáticos.

Criptosporidiosis infantil en los países en vías de desarrollo

En los países en vías de desarrollo, la criptosporidiosis se asocia a diarrea prolongada (7-13 días) o persistente (≥ 14 días), aumento de la carga global de diarrea, riesgo de malnutrición y mortalidad del lactante. En un estudio anidado de casos y controles de una cohorte de niños de Brasil se confirmaba que los niños menores de 1 año con criptosporidiosis presentaban una mayor incidencia de diarrea posterior y retraso del crecimiento. Estos hallazgos se han ampliado en barriadas pobres de Perú, donde la criptosporidiosis se asocia con retraso del crecimiento. Esto se cumplía también en niños con infecciones asintomáticas, las cuales son incluso más frecuentes en áreas endémicas. El impacto a largo plazo de la diarrea infantil y de la criptosporidiosis se evaluó también en un estudio de una cohorte de Brasil en el que se demostró que los niños con mayor morbilidad de diarrea o de criptosporidiosis durante los primeros años de la vida (0-2 años) presentaban un estado físico y una función cognitiva peor a la edad de 6-9 años. En varios estudios se ha confirmado ahora que los ovoquistos se eliminan durante más tiempo y que el número de ovoquistos es mayor con la infección por *C. hominis* que con la infección por *C. parvum*. En Brasil, en un estudio de una cohorte al nacimiento se demostraba que los niños con infección por *C. hominis* tenían un valor de lactoferrina fecal mayor y un retraso del crecimiento más marcado que los infectados por *C. parvum*. La diarrea, las náuseas, los vómitos y el malestar general se asociaban con más frecuencia a la infección por *C. hominis*. El análisis de familias de subtipos de *C. hominis* (Ia, Ib, Id y Ie) indicó que el Ib se asociaba con más frecuencia a náuseas, vómitos y malestar general.

Huéspedes inmunodeprimidos

Los recuentos de linfocitos $CD4^+$ en los pacientes infectados por el VIH se asocian a diarrea grave por criptosporidiosis. Por ejemplo, los individuos con recuentos de $CD4^+$ mayores de $180/\mu l$ suelen tener cuadros transitorios y autolimitados, mientras que cuando el recuento es menor de $50/\mu l$, el cuadro suele ser grave, con más de 2 l de deposiciones al día. La condición de portador asintomático del parásito es frecuente entre personas con el VIH/sida en entornos con recursos limitados. La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) presagiaba una disminución de las tasas de criptosporidiosis en los pacientes con el VIH/sida. El TARGA también puede inhibir directamente el desarrollo de los esporozoítos y la invasión de las células del huésped. Los pacientes con otros trastornos inmunitarios, como una inmunodeficiencia de linfocitos T (inmunodeficiencia combinada grave y déficit del ligando CD40) o neoplasias malignas hematológicas, y en concreto los niños, están expuestos a un riesgo más alto de cuadros más graves, prolongados y extensos, en los que la infección se extiende en ocasiones a la vesícula biliar, al conducto pancreático e incluso al árbol bronquial. En estos pacientes se han descrito diversas complicaciones, como pancreatitis, colestitis, colangitis esclerosante, papilitis y estenosis del conducto biliar terminal, con la cirrosis biliar consiguiente. Más recientemente, la infección por *Cryptosporidium* ha sido reconocida como una de las causas de diarrea en receptores de trasplantes. En un conjunto nacional de casos registrados entre pacientes de trasplantes de órganos sólidos en Francia, la infección se produjo en un plazo medio de 3,4 (0 a 19,8) años después del trasplante.¹² En este grupo de pacientes inmunodeprimidos se registraron infección concomitante por otros patógenos, afectación extraintestinal (vías biliares y pulmones) y recidiva.

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas y los datos de la exploración física en los pacientes con criptosporidiosis no son específicos. En el diagnóstico diferencial deben incluirse otras causas de gastroenteritis infecciosa, como *Giardia*, *Cyclospora*, *Isospora*, microsporidiosis, tipos patógenos de *Escherichia coli* (enteropatógeno [ECEP], enteroagregativo [ECEA], adherente difuso [ECAD], enterohemorrágico [ECEH], enteroinvasivo [ECEI] y enterotoxígeno [ECET]), *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, rotavirus, norovirus y otros. El diagnóstico definitivo de la infección entérica por *Cryptosporidium* se realiza mediante un examen de las heces.¹³ Hasta tres muestras fecales con fijación y concentración, antes de realizar la tinción permanente o el análisis de la reacción en cadena de polimerasa, pueden aumentar las tasas de detección. Los ovoquistos se tiñen con tinción ácido-alcohol resistente, con tinción de Ziehl-Nielsen modificada, con tinción fluorescente con auramina-fenol o con tinciones inmunofluorescentes. La visualización mediante la tinción ácido-alcohol resistente requiere aproximadamente la presencia de 500.000 ovoquistos por gramo de heces formadas, mientras que la inmunofluorescencia es, al menos, 10 veces más sensible, y los inmunoanálisis asociados a enzimas disponibles en el mercado tienen una sensibilidad y una especificidad cercana al 100% para *Cryptosporidium*. La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa puede detectar cifras tan bajas como 50-500 ovoquistos por mililitro de heces líquidas y se puede usar para diferenciar o incluso cuantificar las especies y genotipos de *Cryptosporidium*.

TRATAMIENTO

La nitazoxanida ha surgido como el único candidato prometedor para el tratamiento de la criptosporidiosis, está autorizada en EE. UU. para el tratamiento de la criptosporidiosis en niños y adultos inmunocompetentes, y en varios estudios doble ciego controlados con placebo se ha descrito que disminuye la duración de

Tto

la diarrea y la eliminación de ovoquistes. En un ensayo clínico de la nitazoxanida realizado en Egipto en adultos (500 mg dos veces al día durante 3 días) y niños (200 mg para niños de 4 a 11 años, y 100 mg para niños de 1 a 3 años, dos veces al día durante 3 días) con criptosporidiosis se confirmó que el 80% de los pacientes mostraba una resolución de la diarrea, frente al 41% en el grupo con placebo. En un segundo ensayo clínico con un ciclo terapéutico de 3 días se confirmaba una resolución de los síntomas a los 4 días en el 96% de los pacientes que recibían comprimidos de nitazoxanida (500 mg dos veces al día durante 3 días) frente a solamente el 41% de aquellos que recibían comprimidos de placebo.

No existe evidencia de que la nitazoxanida dé lugar a una reducción de la duración o de la frecuencia de la diarrea, pero, según un metaanálisis, dicho agente dio lugar a una eliminación considerablemente mayor de ovoquistes que el placebo en individuos inmunocompetentes. En pacientes con el VIH/sida, el TARGA ha cobrado importancia como la mejor terapia para prevenir y reducir la gravedad y la frecuencia de criptosporidiosis. En receptores de trasplante, los ciclos prolongados de tratamiento antiparasitario y/o la reducción de la inmunodepresión consiguen solo un éxito anecdótico.¹⁴ La terapia de rehidratación oral, o la fluidoterapia intravenosa en los cuadros más graves, es la clave para prevenir la deshidratación y el riesgo de muerte inmediata.

PREVENCIÓN

La prevención de la transmisión de una persona a otra debe lograrse mediante normas de higiene, como un lavado frecuente de las manos después de usar y de limpiar el cuarto de baño, los cambios de pañales y los cuidados de personas con diarrea. Se recomienda que las personas con criptosporidiosis sean excluidas de su puesto de trabajo hasta que hayan transcurrido 48 h después del último episodio diarreico. Las granjas deben contar con instalaciones para lavarse las manos para facilitar la higiene personal. Dado que la mayoría de los brotes de criptosporidiosis están relacionados con la presencia de ovoquistes en abastecimientos de agua, una de las claves para prevenir una diseminación importante de la enfermedad es el análisis de la presencia de este parásito en las aguas tratadas. La optimización de los métodos de barrera múltiple, como el tratamiento químico y la filtración del agua con sistemas de depuración es sumamente recomendable. La irradiación ultravioleta y el ozono son métodos eficaces para inactivar los quistes de *Cryptosporidium* y *Giardia* en el agua y han demostrado su utilidad en el control de la transmisión de los protozoos transportados por el agua. En una revisión sistemática de la bibliografía sobre este aspecto, se llegó a la conclusión de que la disponibilidad y el uso de instalaciones sanitarias y la potabilización del agua conducían a una menor probabilidad de infecciones protozoarias en general, aunque solo el tratamiento de las aguas redujo de manera significativa las infecciones por especies de *Cryptosporidium*.¹⁵

PRONÓSTICO

La criptosporidiosis suele ser una enfermedad de curación espontánea. No obstante, los síntomas gastrointestinales y articulares pueden persistir durante varios meses después de la infección inicial por *Cryptosporidium*.¹⁶ En las epidemias, la tasa de mortalidad puede alcanzar el 3 por 10.000 en personas sintomáticas en la población general. Los niños en países en desarrollo a menudo presentan falta de crecimiento, ya sea por la propia enfermedad, ya sea por las circunstancias que condujeron a la infección. En pacientes de sida con grave inmunodepresión, la criptosporidiosis puede resultar difícil de erradicar y se asocia a mal pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

330

GIARDIASIS

THEODORE E. NASH Y DAVID R. HILL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Giardia lamblia (*Giardia duodenalis*, *Giardia intestinalis*) es un parásito protozoario ubicuo del intestino delgado de los seres humanos y otros mamíferos que reside. Es la infección parasitaria más frecuente del aparato digestivo en EE. UU. y en todo el mundo, y es responsable de brotes de diarrea y de cuadros endémicos esporádicos.^{1,2}

Organismo patógeno

Giardia tiene un ciclo vital simple. El trofozoito, de 9 a 21 μm de largo, de 5 a 15 μm de ancho y de 2 a 4 μm de grosor (fig. 330-1), reside en el intestino delgado y es el responsable de las manifestaciones de la enfermedad. Posee cuatro pares de flagelos, dos núcleos y un disco de succión ventral mediante el cual se adhiere a las células epiteliales intestinales. La superficie dorsal tiene forma de pera y muestra simetría bilateral, de manera que los dos núcleos sumamente característicos se visualizan mejor después de la tinción. En la porción baja del intestino delgado, el trofozoito se transforma en un quiste resistente al entorno. La detección de proteínas solubles de la pared del quiste en las heces constituye la base de muchos de los análisis de antígenos en las heces.

Los quistes excretados son maduros e infecciosos. Tienen una forma oval de unos 8-12 μm de longitud y de 7 a 10 μm de ancho (fig. 330-2). Tras la ingestión y la exposición al ácido y a las proteasas en el estómago y el intestino, se desenquistan en el intestino delgado, liberando dos trofozoitos desde cada quiste, los cuales se dividen de nuevo con rapidez. El número de trofozoitos *in vitro* se duplica cada 6 h en las cepas de crecimiento más rápido.

Diversas *giardias*, morfológicamente idénticas, pero genéticamente diferentes, infectan a seres humanos y, en la actualidad, presentan ocho ensamblajes distintos. Los seres humanos, así como algunos animales, se infectan normalmente por los genotipos A o B. Estos dos genotipos tienen diversidad genética y biológica y parecen ser dos especies diferentes.³

Giardia está bien adaptada a su existencia como parásito. Tiene dos núcleos con la misma funcionalidad y carece de mitocondrias y peroxisomas. Su metabolismo está simplificado y depende del huésped para obtener nutrientes como purinas, pirimidinas, cisteína y colesterol. La cepa WB, el genotipo A, tiene un genoma compacto (11,7 Mb) con promotores inusualmente cortos. El citoesqueleto rígido del parásito está compuesto de familias exclusivas de proteínas e hidratos de carbono estructurales.



FIGURA 330-1. *Giardia lamblia*. Esta microfotografía electrónica de barrido pone de relieve algunos de los detalles ultraestructurales externos del parásito protozoario flagelado *G. lamblia*.

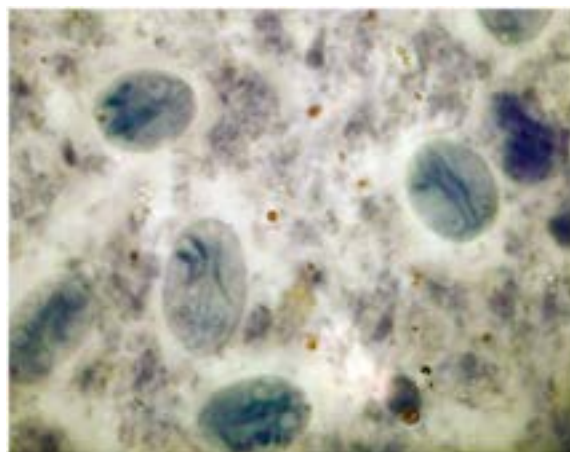


FIGURA 330-2. Tinción de hematoxilina férrica de los quistes de *Giardia lamblia* procedentes de las heces.

Giardia es el único parásito que reside en el intestino que sufre variación antigénica. Solamente una familia de las aproximadamente 250 proteínas variantes específicas de superficie (VSP) se expresa sobre la superficie del trofozoito cada vez.⁴ En los seres humanos y los animales afectados de giardiasis aparecen trofozoitos, seleccionados desde el punto de vista inmunitario y biológico, que expresan VSP específicas. Las VSP deben ser compatibles con el ambiente intestinal del huésped y probablemente no son reconocidas por su sistema inmunitario, ya que los anticuerpos frente a las VSP son inhibidores o citotóxicos. Todas las VSP se transcriben, pero todos salvo uno de los transcritos se eliminan mediante mecanismos basados en la interferencia del ARN, dando lugar a la expresión de una única proteína de superficie VSP. No se sabe con exactitud cómo se produce la selección y la permuta.

EPIDEMIOLOGÍA

Giardia está entre las infecciones parasitarias más frecuentes de los seres humanos; es sumamente infecciosa, y los quistes se excretan con frecuencia en grandes cantidades (hasta 10⁷ quistes por cada gramo de heces), especialmente en los niños pequeños. Los quistes pueden sobrevivir durante meses en agua fría, son relativamente resistentes a la cloración, pero toleran peor la desecación y el calor que los relativamente resistentes huevos de criptosporidios y helmintos. Experimentalmente, entre 10 y 100 quistes bastan para producir infección en casi todos de los casos. En consecuencia, la ingestión de agua o alimentos con grados de contaminación pequeños puede desencadenar una infección. Anualmente se declaran unas 20.000 infecciones en EE. UU., pero como no se comunican todos los casos, se calcula que, en la actualidad, se producen más de 1 millón de infecciones al año.

Las infecciones son más frecuentes en los niños pequeños y sobre todo en los meses de verano y otoño. La giardiasis se adquiere tras la ingestión de agua o alimentos contaminados, o a través del contacto entre personas. En las décadas anteriores se produjeron brotes a gran escala en países desarrollados como EE. UU. tras el consumo de agua potable contaminada procedente de abastecimientos superficiales como reservorios, lagos y arroyos de montaña.⁵ Sin embargo, gracias a las medidas de tratamiento de las aguas, la ingestión de agua contaminada de lugares de ocio como piscinas y lagos constituye en la actualidad la fuente más frecuente de los brotes. Los mochileros que ingieren aguas superficiales no tratadas corren riesgo de infectarse. En 2011 y 2012, del 1 al 2% de los casos de giardiasis se asociaron a un brote detectado. La tasa de incidencia global es del orden de 6 casos por cada 100.000 personas en EE. UU.⁶

Aunque están bien descritos los brotes por alimentos contaminados o por manipuladores de alimentos infectados, casos de este tipo se documentan con menos frecuencia. La transmisión de una persona a otra, en todo el mundo, puede ser el modo de transmisión más frecuente y constituye la vía principal por la cual se infectan los niños en las guarderías, donde la infección puede ser frecuente. La diseminación entre personas se produce entre familiares con niños infectados y tras relaciones sexuales que conduzcan a un contacto fecal-oral.⁷ En las regiones sumamente endémicas con escasos recursos económicos, casi todos los niños se infectan entre los 2 y los 3 años de vida, muchos de ellos de forma persistente.⁸ Los adultos previamente expuestos pueden desarrollar inmunidad parcial, pero la reinfección de los niños tras el tratamiento es frecuente en las áreas con una endemicidad alta. Los viajes prolongados, y en concreto al sur de Asia, aumentan el riesgo de giardiasis. En todo viajero de regreso con una diarrea persistente debería descartarse una giardiasis.

El conocimiento de la inmunidad en los seres humanos se basa principalmente en modelos animales que tienen una aplicación limitada a la infección y al cuadro patológico en los seres humanos. Además, algunos de los hallazgos son contradictorios. En las infecciones experimentales en seres humanos clásicas publicadas por Rendtorff y colaboradores en la década de los cincuenta, el 84% de los individuos se curó de forma espontánea. En un estudio experimental reciente realizado en seres humanos, en el cual estaba bien caracterizado el parásito infeccioso y se conocía el inóculo, una reexposición con la misma cepa después del tratamiento daba lugar a infecciones breves asintomáticas, lo que sugería el desarrollo de inmunidad parcial. Los seres humanos con hipogammaglobulinemia son sensibles a *Giardia* y presentan cuadros más graves y resistentes al tratamiento. Los estudios en animales respaldan el papel fundamental de los anticuerpos intestinales (sobre todo de la inmunoglobulina A [IgA]) en la inmunidad protectora y el papel esencial de la inmunidad por linfocitos T y de la interleucina 17 (IL-17) en el control de la infección por *G. lamblia*.

Las infecciones por *Giardia* no son ni más frecuentes ni más graves en los estados de inmunodepresión ni en personas con un déficit selectivo de la IgA. Aunque la mayoría de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana responde al tratamiento habitual, un subgrupo desarrolla infecciones recurrentes o repetidas que son difíciles de tratar.

BIOPATOLOGÍA

Las infecciones por *Giardia* implican la existencia de interacciones complejas entre el huésped y el parásito. Los dos genotipos (A y B) que infectan a los seres humanos están compuestos por cepas genéticamente diferentes, con grados variables de infectividad, antigenicidad y virulencia. Las cepas de genotipo B son particularmente heterogéneas en comparación con las del genotipo A. Además, los huéspedes humanos tienen una sensibilidad variable a la infección y a la enfermedad y una respuesta o tolerancia variables a la infección. Los mecanismos patógenos deben explicar la amplia gama de manifestaciones clínicas, aparte de la situación discrepante en la cual hay tasas altas de infección y de enfermedad, en los brotes de giardiasis transmitidos por el agua en

regiones donde las infecciones son esporádicas, como en EE. UU., en comparación con la mayoría de las infecciones asintomáticas en niños de regiones altamente endémicas con escasos recursos económicos. Además, la infección por *Giardia* puede dar lugar a malabsorción, pérdida de peso y carencias nutricionales en algunos contextos y poco efecto sobre los parámetros nutricionales en otros.

Giardia es estrictamente un parásito intraluminal que se adhiere al epitelio mediante un disco adhesivo o de succión. No invade el epitelio, o si lo hace es sumamente infrecuente. El número de trofozoitos en el intestino puede ser tan alto que los organismos adherentes ocultan gran parte de la superficie. Esto podría alterar el borde en cepillo epitelial y contribuir al déficit de disacaridasas que se observa en algunos pacientes. En una serie de estudios se demuestra la disfunción directa de la barrera celular epitelial *in vitro* e *in vivo* en los seres humanos. No hay pruebas de la producción de una enterotoxina clásica, aunque es posible que las proteínas secretadas o de superficie puedan ser lesivas para las células o estimular una respuesta inmunitaria. De los pacientes con giardiasis persistente después del tratamiento, cerca de la mitad mostraba inflamación en muestras procedentes del intestino delgado, lo que respaldaba la visión de que las respuestas inflamatorias crónicas contribuyen al desarrollo de la enfermedad, al menos, en este subgrupo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas, la evolución y la duración de las infecciones por *Giardia* son variables. Las infecciones pueden ser autolimitadas o persistentes, sintomáticas o asintomáticas.⁹ En general, los pacientes no están tan enfermos como aquellos afectados de diarreas bacterianas. Las manifestaciones agudas del cuadro aparecen frecuentemente en viajeros y en forma de brotes, y se caracterizan por diarrea, náuseas, anorexia, deshidratación, flatulencias, eructos, deposiciones malolientes, distensión, retortijones y pérdida de peso. La malabsorción suele verse con frecuencia en las infecciones crónicas. La fiebre y los vómitos son inusuales. La presencia en las heces de sangre, moco y células polimorfonucleares, que no suelen ser características habituales en las infecciones del intestino delgado, deberían sugerir un diagnóstico alternativo o adicional. La deshidratación, aunque infrecuente, puede ser grave y obligar al ingreso hospitalario del paciente; en EE. UU. se produce la hospitalización por giardiasis. En ocasiones predominan las náuseas y los vómitos, lo cual sugerirá otra etiología.

En infecciones experimentales con quistes inoculados, la presencia de quistes en las deposiciones se producía entre 6 y 15 días (media, 9 días) tras la inoculación. En infecciones experimentales más recientes, el antígeno de *Giardia* se detectaba 1 día antes de la excreción del quiste. En un brote bien documentado transmitido por alimentos, el 74% enfermaba, con un período de incubación de 2 a 19 días, con un máximo de los síntomas hacia el día 5-6. Los síntomas se mantuvieron durante una media de 18 días.

Los síntomas agudos pueden resolverse, aumentar de intensidad o desvanecerse, o arraigarse y cronificarse, con una duración de semanas a meses. La presencia de síntomas de larga duración debería impulsar la búsqueda del parásito. El déficit de lactosa es frecuente y puede persistir algunas semanas después del tratamiento, y es preciso distinguirlo en los pacientes sintomáticos de la recidiva o la reinfección. En los casos extremos, la malabsorción y la pérdida de peso son graves y simulan un esprúe.

Un escenario típico sería el de una persona con un cuadro leve o moderado que se queja de un aumento en el número y la urgencia de deposiciones sueltas, con flato, retortijones, anorexia y pérdida de peso. Puede haber períodos en los que la persona se siente mejor, pero después vuelve a recaer y su estado empeora notablemente. Al cabo de unos días o semanas, el individuo solicitará asistencia médica. Al igual que en otras causas de diarreas infecciosas, los síntomas pueden mantenerse después de un tratamiento satisfactorio. Algunos pacientes desarrollarán un síndrome de colon irritable (cap. 127). En pocas ocasiones se observa la presencia de *Giardia* en los conductos biliar y pancreático, que puede provocar colecistitis y pancreatitis. Las manifestaciones extraintestinales y las consecuencias a largo plazo son infrecuentes, aunque un estudio de casos esporádicos las documentó en un tercio de los pacientes. Las manifestaciones comprenden exantema, artritis reactiva, síntomas oculares y trastornos cognitivos.

En regiones altamente endémicas, la infección es casi universal en torno a los 2-3 años de edad, y las tasas de prevalencia se mantienen altas a lo largo de la infancia, en general por encima del 20%. En tales contextos, a pesar de la alta prevalencia y la reinfección constante, *Giardia* es una causa inusual de diarrea aguda, en comparación con los rotavirus, *Escherichia coli* enterotoxigénica, *Shigella*, *Campylobacter* y *Cryptosporidium*. Sin embargo, *Giardia* se ha asociado a diarrea más duradera (≥ 14 días), y la infección crónica se ha asociado en numerosos lugares de estudio a retraso del crecimiento.^{10,11} La diarrea persistente debida a infección por *Giardia* es causa de malnutrición.¹² En cambio, los visitantes no expuestos con anterioridad a *Giardia* a menudo desarrollan giardiasis sintomática cuando se encuentran o trabajan en regiones altamente endémicas.¹³ Algunos estudios indican que la giardiasis puede proteger de otros patógenos entéricos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de giardiasis se basa en la detección de quistes, trofozoitos, antígenos específicos del parásito o ADN específico en muestras fecales. Dado que la excreción de quistes puede ser variable o producirse en concentraciones bajas, una única observación microscópica de heces para huevos y parásitos solo tiene una sensibilidad de entre el 50 y el 80%, por lo que pueden ser necesarias observaciones múltiples. En la mayoría de los

laboratorios, las pruebas de antígenos en las heces están estandarizadas y son más sensibles que la microscopía. Detectan en torno al 80% de las infecciones en comparación con las pruebas moleculares, aunque no está claro si las infecciones no detectadas son clínicamente relevantes. Los métodos de detección molecular son superiores a los de detección de antígenos.¹⁴ Ni las pruebas antigénicas ni las moleculares requieren una especial formación en microscopía. El examen de las biopsias del intestino delgado o de contenido intestinal en busca de trofozoítos constituía el método de referencia para el diagnóstico, pero en la actualidad rara vez se necesita para establecer o confirmar el diagnóstico. En las infecciones de baja intensidad, las pruebas pueden dar lugar a resultados falsos negativos que obligan a repetirlos.

Otros hallazgos de laboratorio son inespecíficos. El recuento de leucocitos y los resultados de las pruebas funcionales hepáticas suelen ser normales. Puede haber trastornos electrolíticos si la diarrea y los vómitos son intensos. En las deposiciones no se detectan leucocitos, sangre ni moco. Los valores de inmunoglobulinas suelen ser normales, aunque pueden observarse valores anormalmente bajos o ausentes en individuos hipogammaglobulinémicos susceptibles.

TRATAMIENTO

Tto

Los detalles del tratamiento antiparasitario se comentan en el capítulo 323. El tinidazol, un nitroimidazol aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) parecido al metronidazol y el albendazol, es el tratamiento de elección,¹⁵ otros nitroimidazoles (p. ej., ornidazol y secnidazol) no están aprobados en EE. UU., pero también son eficaces. El tinidazol se administra en una dosis única, y comparado con el metronidazol, tiene menos efectos secundarios y una mayor eficacia. La dosis de los adultos es de 2 g por vía oral; en los niños, la dosis es de 50 mg/kg en una dosis única con un máximo de 2 g. El metronidazol se ha usado para tratar la giardiasis durante decenios, pero nunca ha contado con la aprobación de la FDA para esta indicación; requiere una dosificación múltiple a razón de 250 mg por vía oral tres veces al día durante 5-7 días en el caso de los adultos, y de 15 mg/kg/día en tres dosis fraccionadas durante 5-7 días en los niños. Los efectos secundarios gastrointestinales del metronidazol son relativamente frecuentes, y no debería consumirse alcohol simultáneamente por la posibilidad de que se produzca una reacción de tipo disulfiram con ambos fármacos. El albendazol (400 mg/día durante 5 días), no aprobado actualmente por la FDA para tratar la giardiasis, puede ser una alternativa aceptable al metronidazol, con menos efectos secundarios, aunque la experiencia con este fármaco es limitada. La nitazoxanida tiene una actividad amplia frente a protozoos, helmintos y bacterias y está aprobada por la FDA para el tratamiento de la giardiasis. Se administra a una dosis de 100 mg por vía oral cada 12 h durante 3 días en niños de 12 meses a 3 años, de 200 mg por vía oral cada 12 h durante 3 días en niños de 4 a 11 años, y de 500 mg por vía oral cada 12 h durante 3 días en personas mayores de 12 años. Gracias a su disponibilidad en formulación líquida, así como en comprimidos de 500 mg, puede ser más fácil de administrar a los niños más pequeños. Debe administrarse junto con alimentos. La mayoría de los efectos secundarios son síntomas gastrointestinales y cefalea.

La paromomicina, un aminoglucósido no absorbible, se ha usado en mujeres embarazadas para evitar los efectos secundarios fetales teóricos de los nitroimidazoles, especialmente durante el primer trimestre. En los adultos se administra a una dosis de 500 mg tres veces al día durante 5-10 días, y en los niños a una dosis de 25 a 35 mg/kg/día por vía oral, fraccionada en tres dosis durante 5-10 días. La quinacrina y la furazolidona (aprobadas por la FDA, pero difícilmente disponibles) también son eficaces frente a *Giardia*, pero deberían reservarse para situaciones concretas.

Los síntomas de los pacientes suelen ceder con el tratamiento. El fracaso de la terapia viene presagiado en ocasiones por la reaparición de los síntomas días o semanas después de completar el tratamiento, lo que exige la reanudación del mismo con un fármaco de una clase alternativa o aumentando la dosis del fármaco inicial. Los casos clínicos de infecciones resistentes a los nitroimidazoles se encuentran con frecuencia creciente, en especial en viajeros que regresan del sur de Asia.^{15,16} Suelen responder a un tratamiento combinado; la quinacrina y el metronidazol han demostrado la máxima eficacia, aunque también se ha observado en la combinación de metronidazol y albendazol.¹⁷

PREVENCIÓN

La infección se previene mediante higiene personal escrupulosa y eliminación adecuada de aguas residuales, o erradicando los quistes de la red de abastecimiento de agua y previniendo la contaminación de alimentos y agua. Los quistes son relativamente lábiles y sensibles al calor y la filtración con filtros de pequeños volúmenes de agua, de 0,2 a 1 µm. Se prefiere el calentamiento (llevando el agua hasta ebullición), ya que así se inactivan también otros patógenos presentes en las heces. Los quistes no son lo bastante sensibles a la cloración, ya que las concentraciones de cloro, la temperatura del agua, la turbidez y el pH cuando se trata el agua de la red comercial de abastecimiento son subóptimos. Cuatro gotas de lejía al 5,25% en 1 l de agua durante 1 h a temperatura ambiente bastan para matar los microorganismos. A temperaturas inferiores es posible que la inactivación sea incompleta.

Grado
A

Bibliografía de grado A

- Pasupuleti V, Escobedo AA, Deshpande A, et al. Efficacy of 5-nitroimidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:1-11.
- Escobedo AA, Ballesteros J, Gonzalez-Fraile E, et al. A meta-analysis of the efficacy of albendazole compared with tinidazole as treatments for *Giardia* infections in children. *Acta Trop*. 2016;153:120-127.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

331

AMEBIASIS

WILLIAM A. PETRI, JR.

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La amebiasis se debe a una infección por el parásito protozoario entérico *Entamoeba histolytica*. La amebiasis puede provocar colonización asintomática, diarrea, disentería y colitis, además de diseminarse fuera del intestino para dar lugar a la formación de abscesos hepáticos y, en contadas ocasiones, cerebrales (fig. 331-1).

Organismo patógeno

E. histolytica tiene una dosis infecciosa baja (< 100 organismos), es resistente al cloro y estable desde el punto de vista ambiental. Estas propiedades la convierten en una amenaza para los abastecimientos de agua y alimentos, tal y como se puso de manifiesto en el brote de abscesos hepáticos amebianos en Tiflis, Georgia, en 1998 cuyo origen confirmado fue el suministro de aguas municipales. Sus propiedades destructoras de tejidos («histolíticas») son el motivo de que se haya denominado *histolytica*.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de las infecciones por *E. histolytica* se producen en países en vías de desarrollo, como el subcontinente indio, el Sudeste Asiático, el África Subsahariana, América Central y del Sur, como resultado de una transmisión fecal-oral. En un estudio serológico a nivel nacional realizado en México se puso de manifiesto la presencia de anticuerpos frente a *E. histolytica* en el 8,4% de la población. En una barriada urbana de Fortaleza, Brasil, el 25% de la población sometida a estudio era portadora de anticuerpos frente a *E. histolytica*, y la prevalencia en los niños de 6 a 14 años era del 40%. En Dhaka, Bangladesh, donde las enfermedades diarreicas son la principal causa de muerte infantil, la incidencia anual de infección por *E. histolytica* en una cohorte de niños preescolares era del 40%. La incidencia anual de abscesos hepáticos amebianos era de 21 casos por cada 100.000 habitantes en Hue City, Vietnam. La mejor estimación actual de la Organización Mundial de la Salud es que la infección por *E. histolytica* provoca entre 34 y 50 millones de casos sintomáticos cada año en todo el mundo y hasta 100.000 muertes.

En EE. UU., la amebiasis es la tercera infección parasitaria en frecuencia, tras la giardiasis y la criptosporidiosis (1,2 casos/100.000 estadounidenses). La mayoría de los casos en los países industrializados se producen en viajeros procedentes de regiones endémicas o que viajan a ellas, así como en individuos ingresados en centros asistenciales. En los viajeros de regreso, la diarrea es el motivo principal para que el paciente acuda al médico, y la amebiasis es la segunda causa de diarrea en este tipo de individuos. Las tasas elevadas previamente publicadas de la infección por *E. histolytica* en los hombres homosexuales en EE. UU. reflejan en realidad la elevada prevalencia de la infección por *Entamoeba dispar* en esta población. Por el contrario, en Asia, la amebiasis es con más frecuencia un síntoma inicial de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), debido al riesgo común de adquisición de la infección por el VIH y de la amebiasis mediante las prácticas sexuales entre hombres. El paciente típico con un absceso hepático amebiano en EE. UU. es un hombre inmigrante de origen hispano de entre 20 y 40 años. Varios grupos tienen más riesgo de padecer amebiasis grave, como los muy jóvenes o los de edades avanzadas, las personas malnutridas, las mujeres embarazadas y los pacientes tratados con corticosteroides.

BIOPATOLOGÍA

El parásito necesita destruir las células del huésped para invadir el intestino. El proceso de destrucción de dichas células se ha dividido experimentalmente en pasos secuenciales de

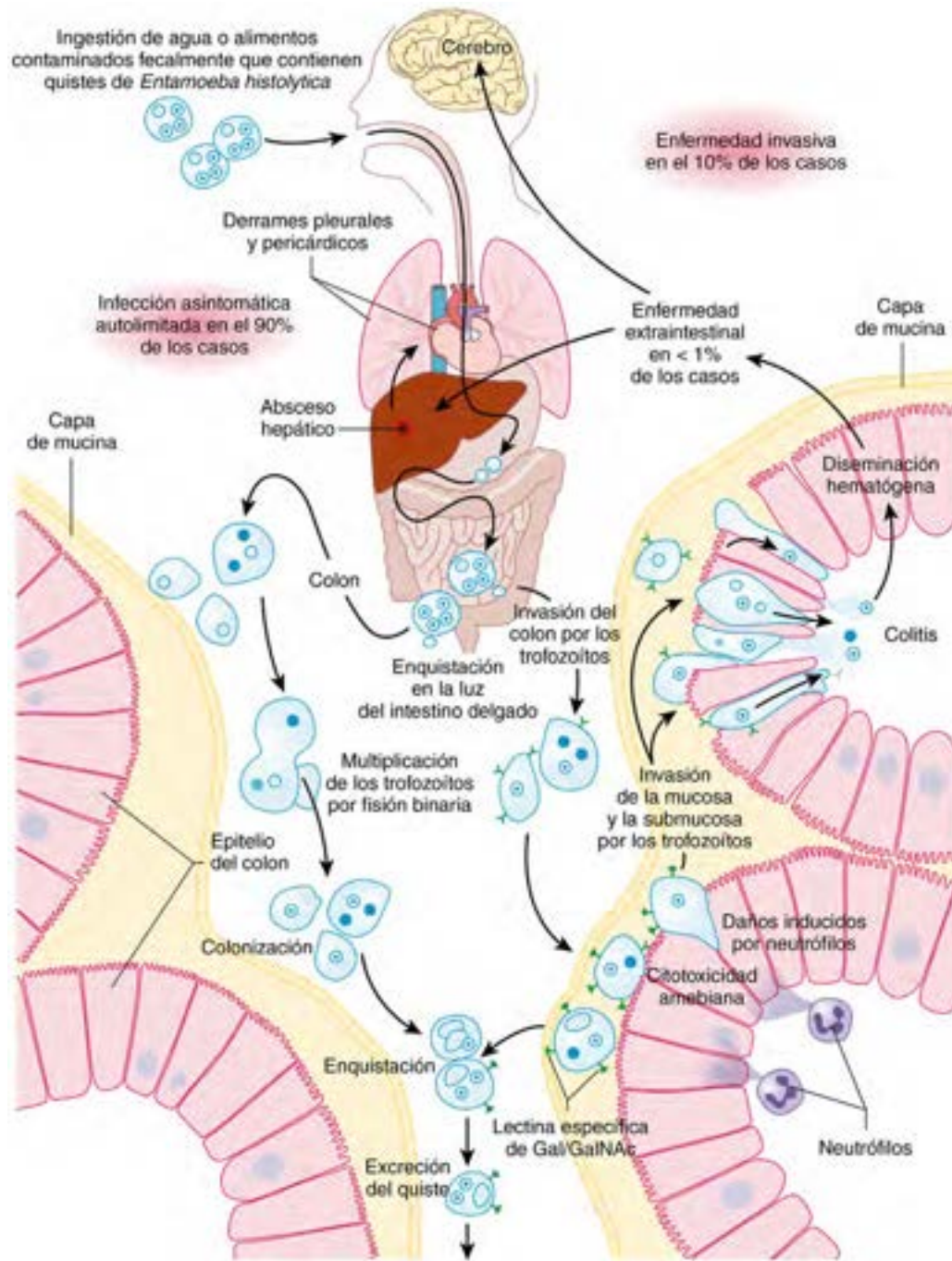


FIGURA 331-1. Ciclo vital de *Entamoeba histolytica*. La infección se inicia normalmente por la ingestión de agua o alimentos contaminados fecalmente que contienen quistes de *E. histolytica*. El quiste infeccioso del parásito sobrevive a su paso por el estómago y el intestino delgado. La enquistación se produce en la luz intestinal, donde se forman los trofozoitos móviles y potencialmente invasivos. En la mayoría de las infecciones, los trofozoitos se agregan en la capa de mucina intestinal y forman nuevos quistes, lo cual da origen a una infección asintomática y autolimitada. No obstante, en algunos casos, la adherencia y la lisis del epitelio del colon, mediada por la galactosa y la lectina específica de *N*-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc), inicia la invasión del colon por los trofozoitos. Los neutrófilos que responden a la invasión contribuyen a la protección celular en el foco de invasión. Una vez que se ha invadido el epitelio intestinal, se produce la diseminación extraintestinal hacia el peritoneo, el hígado y otros focos. Los factores que controlan la invasión, a diferencia de la enquistación, probablemente consisten en una «percepción de quórum» parasitaria señalizada por la lectina específica de Gal/GalNAc, interacciones de las amebas con la flora bacteriana del intestino y respuestas inmunitarias innatas y adquiridas del huésped. (Reproducido con autorización a partir de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med*. 2003;348:1565-1573.)

adherencia, un proceso de «mordisqueado» llamado *trogocitosis amebiana*, citotoxicidad dependiente del contacto, seguida finalmente de fagocitosis del cadáver de la célula huésped.¹ El contacto inicial del parásito con el huésped está mediado por la galactosa y por la lectina específica de la *N*-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc), la cual se une a los determinantes de los hidratos de carbono en el epitelio intestinal del huésped. Las células humanas mueren por la apoptosis inducida por *E. histolytica* en un proceso que requiere de la unión de la lectina Gal/GalNAc al receptor de la célula del huésped, así como de vesículas intracelulares ácidas del parásito, que pueden servir de vehículos para la secreción de una proteína amebiana formadora de poros. *E. histolytica* inicia la apoptosis en las células del huésped activando directamente la maquinaria apoptótica distal de la célula: la caspasa 3 es activada a los pocos minutos de la adhesión de *E. histolytica*, un inhibidor de la caspasa 3 bloquea la destrucción de *E. histolytica* y los ratones con déficit de caspasa 3 o con sobreexpresión de bcl-2 son resistentes a la infección amebiana. Para que el colon se infecte por el parásito se necesita el reconocimiento y la ingestión del cadáver

apoptótico del huésped, con la implicación de numerosos ligandos y receptores, como la lectina Gal/GalNAc, un receptor de fosfatidilserina, una proteína de *E. histolytica* rica en serina y colectinas. Tras la ingestión del cadáver de la célula del huésped, otra serie de factores parasitarios participan en la invasión hacia el interior de la mucosa intestinal. Por ejemplo, *E. histolytica* codifica al menos 44 genes de cisteína proteínasa que se han implicado en la degradación de glucoproteínas de mucina cólica, la digestión de la matriz extracelular, la hemoglobina y la villina, y la inactivación de la interleucina (IL) 18.

En la respuesta inmunitaria innata a la infección amebiana está implicada la activación de la vía alternativa del complemento, de modo que tanto C3a como C5a reclutan neutrófilos hasta el foco infeccioso, pero las amebas se resisten a ser destruidas por el complejo de ataque de membrana por la vía de la lectina Gal/GalNAc. En el modelo murino de amebiasis intestinal, la resistencia innata viene conferida por células no hematopoyéticas, lo cual sugiere la importancia de la producción epitelial de citocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), las interleucinas IL-1 α , IL-6, IL-8, el oncogén α relacio-

nado con el crecimiento (GRO- α) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos. Los granulocitos son las primeras células de la respuesta inmunitaria innata (en los primeros 2 días), tanto en la amebiasis intestinal como en la hepática. El consumo de neutrófilos o eosinófilos en un modelo murino desencadena la exacerbación de los cuadros amebianos hepático e intestinal.² Los macrófagos y los linfocitos T también son reclutados a los 3 días de la infección. Los macrófagos adquieren actividad amebicida tras la estimulación *in vitro* con interferón γ (IFN- γ), TNF- α o factor 1 estimulador de las colonias. Los linfocitos citolíticos naturales (NK) pueden tener importancia, en parte como fuente de IFN- γ , así como los mastocitos infiltrantes por su capacidad para contribuir a la respuesta inmunitaria a través de la producción de IL-6 y TNF- α .

La respuesta inmunitaria adquirida refleja los papeles opuestos de la IL-4 y el IFN- γ en la persistencia y la eliminación de la infección amebiana, respectivamente. Los ratones endogámicos de la cepa CBA son sensibles a la amebiasis intestinal y desarrollan una respuesta inmunitaria fenotípica T_H2 rápida nociva, en la medida en que la inhibición de la IL-4 puede convertir la respuesta en una curativa mediada por el IFN- γ . La inmunidad adquirida eficaz en los seres humanos se asocia tanto a la respuesta de IFN- γ sistémica como de IgA de la mucosa dirigida a la lectina Gal/GalNAc. Se comprobó que los niños con IgA de la mucosa contra la lectina Gal/GalNAc tenían un 86% menos de infecciones nuevas por *E. histolytica* el año siguiente. Del mismo modo, parece que el riesgo de amebiasis es un 50% menor en los niños que estaban en el percentil 50 de producción de IFN- γ por parte de las células mononucleares en sangre periférica estimuladas con el antígeno amebiano soluble, o por encima de dicho percentil. La composición del microbioma intestinal se ve afectada durante la amebiasis sintomática, probablemente por inducción de una respuesta inmunitaria inflamatoria.³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Amebiasis intraluminal asintomática

El estado de portador y eliminador de quistes asintomático es el tipo de infección amebiana más frecuente. Todas las infecciones por *Entamoeba moshkovskii* y *E. dispar* y hasta el

80% de las infecciones por *E. histolytica* son asintomáticas.⁴ Los individuos infectados asintóticamente representan un riesgo para la comunidad, ya que son una fuente de infecciones nuevas, aparte de un riesgo para ellos mismos, ya que 1 de cada 10-20 individuos colonizados evoluciona hacia una infección sintomática. Se ha confirmado que los niños heterocigotos para el haplotipo DQB1*0601/DRB1*1501 del HLA de clase II están protegidos de la infección sintomática de la amebiasis. Además, parece que ciertos genotipos de *E. histolytica* se asocian a la propensión para la colonización, en oposición a la invasión.

Diarrea amebiana

La diarrea amebiana sin disentería es el cuadro amebiano más frecuente.⁵ Se define como la presencia de diarrea en un individuo infectado por *E. histolytica*. No se necesita la presencia de moco ni de sangre macroscópica o microscópica en las heces para que se diagnostique la diarrea amebiana. En un estudio extrahospitalario de una cohorte de niños preescolares en Bangladesh, la incidencia anual de infección amebiana, diarrea y disentería era del 45, 9 y 3%, respectivamente. En un estudio, el promedio de duración de la diarrea amebiana era de 3 días. Provoca cerca del 2% de los casos de diarrea lo suficientemente grave como para justificar una evaluación hospitalaria en países en vías de desarrollo, como Bangladés.

Disentería o colitis amebiana

La disentería o colitis amebiana se define por la presencia de diarrea con moco o sangre macroscópica o microscópica en un paciente con infección por *E. histolytica*. Aproximadamente el 15-33% de los pacientes con diarrea por *E. histolytica* tiene además disentería amebiana. El inicio de los síntomas suele ser gradual a lo largo de las 3-4 semanas siguientes a la infección, y el dolor a la palpación abdominal y la diarrea de intensidad creciente son las manifestaciones principales. Los pacientes con causas bacterianas de disentería suelen tener síntomas durante 1 o 2 días. Sorprendentemente, la fiebre solo está presente en una minoría de pacientes con colitis amebiana. En los niños pequeños puede desarrollarse con rapidez invaginación intestinal, perforación, peritonitis o enterocolitis necrosante (fig. 331-2). Entre las manifestaciones inusuales de colitis

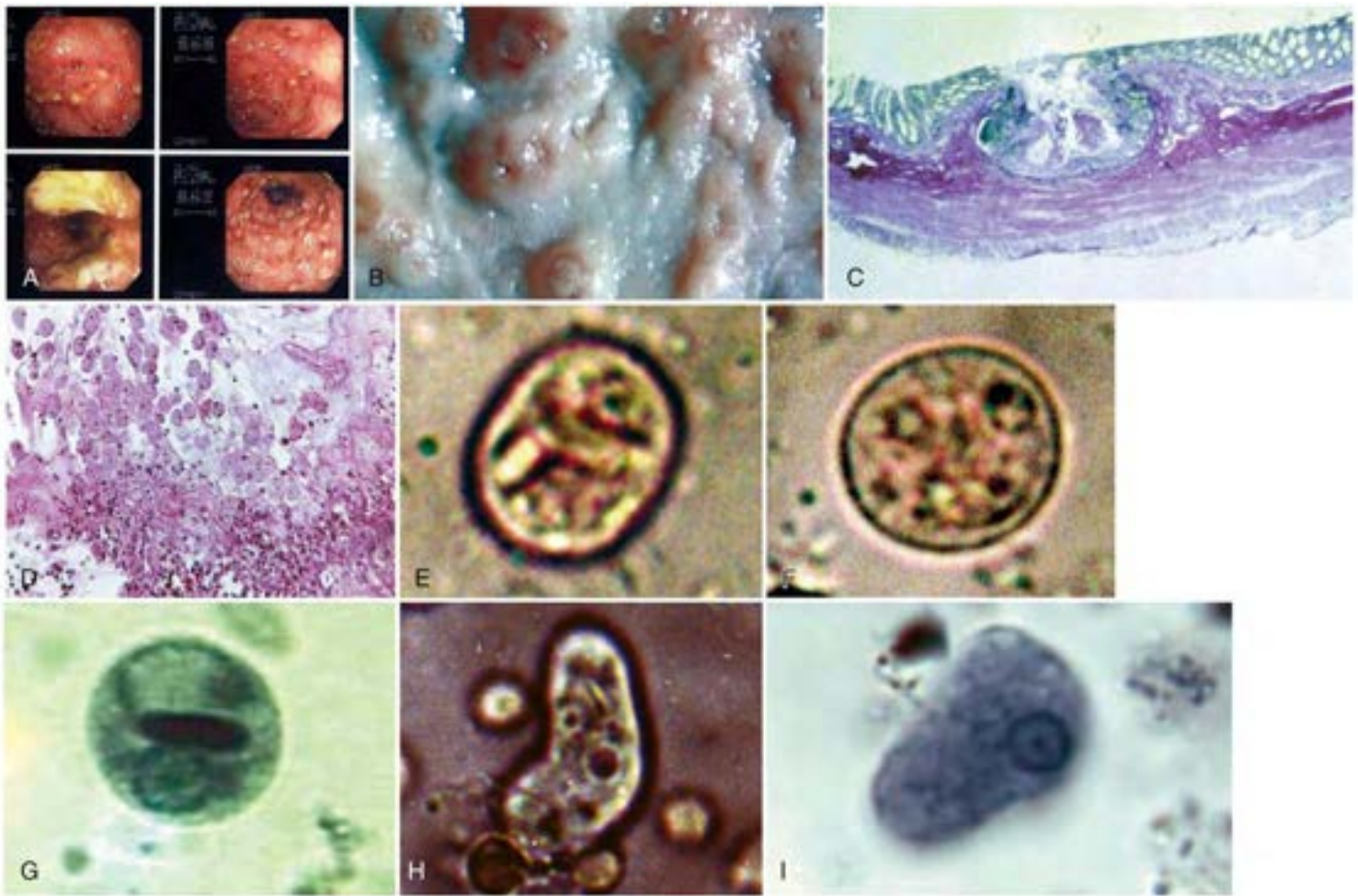


FIGURA 331-2. Características endoscópicas y anatomopatológicas de la amebiasis intestinal. A. Aspecto colonoscópico de la amebiasis intestinal. B. Úlceras del colon de 1-2 mm de diámetro en el examen anatomopatológico macroscópico. C. Corte transversal de una úlcera del colon con forma de matraz (tinción de hematoxilina-eosina, amplificación $\times 20$). D. Respuesta inflamatoria a la invasión intestinal por *Entamoeba histolytica* (tinción de hematoxilina-eosina, amplificación $\times 100$). E y F. Quistes de *E. histolytica* en una preparación salina (amplificación $\times 1.000$). G. Quiste procedente de las heces teñido con yodo (amplificación $\times 1.000$). H. Trofozoito de *E. histolytica* con un eritrocito ingerido en una preparación salina procedente de las heces (amplificación $\times 1.000$). I. Trofozoito teñido con tinción tricrómica (amplificación $\times 1.000$). (B-D, tomados de la colección de diapositivas del Dr. Harrison Juniper.) (Tomado de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med*. 2003;348:1565-1573.)

amebiana están el megacolon tóxico (0,5% de los casos, que por lo general requieren intervención quirúrgica) y el ameboma (tejido de granulación en la luz del colon que imita en su aspecto al cáncer de colon).

Absceso hepático amebiano

El absceso hepático amebiano es 10 veces más frecuente en hombres que en mujeres, pero inusual en los niños. El prototipo de paciente con un absceso amebiano en EE. UU. es un hombre inmigrante procedente de una región endémica, de entre 20 y 40 años, con fiebre, dolor en el hipocondrio derecho, leucocitosis, valores anormales de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina y presencia de un defecto en los estudios de imagen hepáticos.⁶ Entre los viajeros, el promedio de intervalo entre la exposición y la presentación clínica puede ser de hasta 18 meses.⁷ La mayoría de los pacientes presenta un período de 2-4 semanas de fiebre, tos y dolor en el hipocondrio derecho o en el epigastrio. La afectación de la superficie diafrágica del hígado puede provocar dolor pleural en el lado derecho o dolor referido al hombro y una elevación del hemidiafragma derecho en la radiografía de tórax (fig. 331-3). Un signo típico es la hepatomegalia con dolor a punta de dedo sobre el hígado, por debajo de las costillas o en los espacios intercostales.

El diagnóstico diferencial de una lesión ocupante de espacio en el hígado abarca: 1) la amebiasis (más frecuente en hombres con antecedentes de un viaje o de residencia en un país en vías de desarrollo); 2) el absceso piógeno o bacteriano (sobre todo sospechado en mujeres, pacientes con colelitiasis, ancianos, diabéticos y pacientes con ictericia); 3) el absceso equinocócico (que podría ser un hallazgo casual, ya que el absceso equinocócico no debería provocar dolor ni fiebre), y 4) el cáncer. En la mayoría de los pacientes con absceso hepático amebiano se detectará antígeno circulante en el suero, además de anticuerpos antiamebianos séricos.

En los niños, el dolor abdominal rara vez se relaciona con un absceso hepático amebiano. Lo más habitual es que se manifieste con fiebre alta, distensión abdominal, irritabilidad y taquipnea. Algunos de estos niños son ingresados en el hospital con fiebre de origen desconocido. La hepatomegalia es frecuente, pero la provocación de dolor a la palpación hepática no está bien documentada. En un artículo, cuatro de cinco niños menores de 5 años fallecieron de un absceso hepático porque no se sospechó el diagnóstico.

Otras manifestaciones extraintestinales inusuales de la amebiasis son la extensión directa del absceso hepático hasta la pleura o el pericardio y los abscesos cerebrales. La muerte suele ser consecuencia de la rotura del absceso hepático en el peritoneo, el tórax o el pericardio, pero también puede deberse a una lesión hepática extensa o a insuficiencia hepática.

Otras infecciones extraintestinales

La amebiasis torácica es el tipo más frecuente de amebiasis extraabdominal después de un absceso hepático y se produce aproximadamente en el 10% de los pacientes con absceso hepático amebiano. Se desarrolla como consecuencia de la extensión directa desde el hígado. La amebiasis pericárdica es la siguiente afectación extraintestinal más frecuente y puede deberse a la rotura de un absceso hepático en el lóbulo izquierdo del hígado hacia el pericardio o por la extensión de una amebiasis pleural del lado derecho. Se han observado abscesos amebianos cerebrales en el 0,5-5% de los pacientes con abscesos hepáticos amebianos. En una serie de 18 pacientes con amebiasis cerebral demostrada, la exploración neurológica inicial era normal en 13 de ellos. Otros focos de infección son raros, si bien se han descrito fistulas rectovesicales amebianas y afectación de la faringe, el corazón, la aorta y la escápula. La salida de los trofozoitos desde el recto puede dar lugar a infecciones cutáneas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la amebiasis se establece mejor combinando la serología con la identificación del parásito en las heces o en los focos de invasión extraintestinales mediante PCR o detección de antígeno (como el pus obtenido por aspiración con aguja fina de un absceso hepático).⁸ El examen de las heces en busca de huevos o parásitos *no* debería usarse para diagnosticar la amebiasis (tabla 331-1). El planteamiento diagnóstico más sensible consiste en la combinación de la detección del antígeno específico de *E. histolytica* o la reacción en cadena de la polimerasa más la serología.⁹ La colitis amebiana también puede diagnosticarse por colonoscopia, que, en ocasiones, muestra características úlceras aisladas o erosiones con exudado blanco o amarillento, en especial en el ciego, y que identifica trofozoitos en alrededor del 90% de los pacientes.¹⁰

TRATAMIENTO (v. también cap. 323)

Tto

La terapia para la infección invasiva difiere de la aplicada en los casos de infección no invasiva, la cual puede tratarse con paromomicina (tabla 331-2). En las infecciones invasivas se necesita tratamiento con nitroimidazoles, sobre todo metronidazol, tinidazol, secnidazol u ornidazol. En la colitis amebiana, el tinidazol reduce las tasas de fracaso terapéutico y los efectos secundarios, comparado con metronidazol.■ En los raros casos de colitis amebiana fulminante, lo más prudente sería añadir antibióticos de amplio espectro para tratar las bacterias intestinales que pueden acceder al peritoneo. Los parásitos persisten hasta en el 50% de los pacientes tratados con un nitroimidazol, de modo que el tratamiento debe seguirse de paromomicina o con el fármaco de segunda línea, diloxanida furato, para curar la infección intraluminal. El cribado farmacológico de alto rendimiento ha identificado la auranofina, aprobada por la Food and Drug Administration de EE. UU. para tratar la artritis reumatoide, como fármaco potencialmente activo contra *E. histolytica*. Debe considerarse el drenaje del absceso

TABLA 331-1 SENSIBILIDAD DE LAS PRUEBAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA AMEBIASIS

PRUEBA	COLITIS	ABSCESO HEPÁTICO
Microscopia: heces	25-60%	10-40%
Detección de antígeno en las heces	80%	≈40%
Detección de antígenos en el suero	65%	> 95%
Microscopia: líquido del absceso	N/D	≤ 20%
PCR en tiempo real	> 95%	> 95%
Pruebas serológicas (hemaglutinación indirecta)		
Fase aguda	70%	70-80%
Fase de convalecencia	> 90%	> 90%

N/D, no disponible; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Modificado de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.



FIGURA 331-3. Características radiográficas y anatomopatológicas de la amebiasis extraintestinal. A. Radiografías de tórax anteroposterior izquierda y lateral derecha en un paciente con absceso hepático amebiano. Los hallazgos consisten en una elevación del hemidiafragma derecho y signos de atelectasias. B. Estrechamiento de la luz demostrado mediante un enema de barrio en un paciente con un ameboma. C. Dos abscesos en el lóbulo derecho y un absceso en el lóbulo izquierdo de un paciente con absceso hepático amebiano. D. Tomografía computarizada abdominal que demuestra la presencia de un absceso en el lóbulo derecho y un absceso en el lóbulo izquierdo en un paciente con absceso hepático amebiano. (Tomado de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.)

TABLA 331-2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA AMEBIASIS

FÁRMACO	DOSIS EN ADULTOS	EFECTOS SECUNDARIOS
ABSCESO HEPÁTICO AMEBIANO		
Metronidazol	750 mg p.o. tres veces al día × 10 días	Fundamentalmente efectos secundarios digestivos: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, molestias abdominales o sabor metálico desagradable Reacción de intolerancia a bebidas alcohólicas similar al disulfiram Neurotoxicidad, en forma de convulsiones, neuropatía periférica, mareos, confusión, irritabilidad
o		
Tinidazol	2 g p.o. una vez al día × 5 días	Fundamentalmente efectos secundarios digestivos y una reacción a las bebidas alcohólicas similar al disulfiram, parecida al metronidazol
<i>Seguido de un fármaco activo en la luz intestinal</i>		
Paromomicina	30 mg/kg/día p.o. divididos en tres dosis al día × 5-10 días	Fundamentalmente efectos secundarios digestivos: diarrea, molestias gastrointestinales
o		
Diloxanida furoato	500 mg p.o. tres veces al día × 10 días	Fundamentalmente efectos secundarios digestivos: flatulencia, náuseas, vómitos Prurito, urticaria
COLITIS AMEBIANA		
Metronidazol	750 mg p.o. tres veces al día × 5-10 días	Los mismos que en los abscesos hepáticos amebianos
<i>Más un fármaco activo en la luz intestinal (al igual que en los abscesos hepáticos amebianos)</i>		
COLONIZACIÓN INTESTINAL ASINTOMÁTICA		
Tratamiento con un fármaco activo en la luz intestinal, al igual que en los abscesos hepáticos amebianos		

p.o., por vía oral.
Modificado de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.

hepático en los pacientes que no responden al tratamiento farmacológico en 5-7 días, o en aquellos con riesgo de rotura del absceso, definido por una cavidad de un diámetro mayor de 5 cm o por la presencia de lesiones en el lóbulo izquierdo. La aspiración percutánea con aguja o el drenaje con catéter son los procedimientos de elección para drenar el absceso hepático. En ocasiones es preciso intervenir quirúrgicamente para drenar el absceso hepático y en caso de abdomen agudo, de hemorragia digestiva o de megacolon tóxico.

PREVENCIÓN

La viabilidad de la prevención mediante vacunación con la lectina Gal/GalNAc del parásito está respaldada por suficientes datos en seres humanos y por estudios *in vitro*.¹¹ Esta vacuna está en las últimas fases del desarrollo preclínico para la prevención de la amebiasis en lactantes y niños en países en vías de desarrollo. La provisión de agua potable y el desarrollo de alcantarillados, así como la seguridad en las relaciones sexuales para prevenir la transmisión fecal-oral, son de gran importancia, si bien su eficacia no es universal, dada la baja dosis infecciosa y la resistencia al cloro de los quistes.¹²

PRONÓSTICO

El tratamiento de la amebiasis es sumamente eficaz. No se han mencionado resistencias farmacológicas.

AMEBAS DE VIDA LIBRE

Pueden observarse infecciones raras del sistema nervioso central por la infección con amebas de vida libre del género *Naegleria*, *Balamuthia*, *Acanthamoeba* y *Sappinia*. *Naegleria fowleri* es la causa principal de la meningoencefalitis amebiana primaria, que aparece en niños y adultos jóvenes sanos que han nadado en agua dulce entre 2 y 5 días antes del comienzo de la meningoencefalitis. El líquido cefalorraquídeo muestra predominancia de polimorfonucleares y pueden observarse amebas móviles en los preparados en fresco de líquido cefalorraquídeo. La enfermedad es implacablemente progresiva hasta la muerte en la mayoría de los pacientes. En un caso de tratamiento satisfactorio se utilizó una combinación de anfotericina B y miconazol intratecal e intravenoso y rifampicina oral. *Acanthamoeba* puede provocar queratitis¹³ en individuos con lesiones corneales (habitualmente por el uso de lentes de contacto), así como encefalitis granulomatosa en los pacientes inmunodeprimidos. La encefalitis amebiana granulomatosa se debe a *Acanthamoeba*, *Balamuthia* y *Sappinia*;¹⁴ suele asociarse a signos neurológicos focales y tiene una evolución subaguda. La miltefosina debe formar parte del tratamiento combinado (tabla 331-3).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Pandey S, Gupta GK, Wanjari SJ, et al. Comparative study of tinidazole versus metronidazole in treatment of amebic liver abscess: a randomized control trial. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37:196-201.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TABLA 331-3 AMEBAS DE VIDA LIBRE

MICROORGANISMO	ENFERMEDAD	EPIDEMIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO	EVOLUCIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
<i>Naegleria fowleri</i>	Encefalitis amebiana primaria	Exposición a aguas dulces cálidas	Preparación microscópica de LCR para amebas, PCR	Muerte a las 1-2 semanas del comienzo	Terapia de combinación con anfotericina B, miltefosina, rifampicina, fluconazol y azitromicina
Género <i>Acanthamoeba</i>	Queratitis	Traumatismos corneales, habitualmente por lentes de contacto	Raspado corneal en busca de amebas y quistes	Subaguda	Polihexametileno biguanida, clorhexidina, propamida, hexamidina
Género <i>Acanthamoeba</i>	Encefalitis amebiana granulomatosa	Inmunodeficiencia (trasplante de órganos, VIH/sida)	Biopsia cerebral o de absceso cutáneo; IFA o PCR	Subaguda	Tratamiento combinado con miltefosina, pentamidina, un azol (fluconazol o itraconazol) y/o sulfadiazina
<i>Balamuthia mandrillaris</i>	Encefalitis amebiana granulomatosa	Inmunodeficiencia, pero también en individuos inmunocompetentes	Biopsia cerebral	Subaguda	Tratamiento combinado con miltefosina, pentamidina, fluconazol y sulfadiazina más azitromicina o claritromicina
<i>Sappinia</i>	Encefalitis amebiana	Un solo paciente que no era inmunodeficiente			Azitromicina, pentamidina, itraconazol, flucitosina

IFA, inmunofluorescencia indirecta; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. Modificado de Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba* spp, *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri*, and *Sappinia diploidea*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;50:1-26.

BABESIOSIS Y OTRAS ENFERMEDADES PROTOZOARIAS

SAM R. TELFORD, III, Y PETER J. KRAUSE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

BABESIOSIS

La babesiosis es una enfermedad seudoparásitica transmitida por una garrapata y provocada por parásitos protozoarios del género *Babesia*.

EPIDEMIOLOGÍA

Con pocas excepciones, *Babesia* spp. se transmite por garrapatas ixodidas. Por tanto, allí donde ocurre una exposición intensa de los humanos a garrapatas de caparazón duro, la babesiosis debería formar parte del diagnóstico diferencial de todo paciente que presente fiebre y anomalías hematológicas.

Existen tres patrones epidemiológicos aparentes a escala mundial. En el primero está implicada *Babesia microti*, que comprende un complejo de especies distribuidas por la región holártica, mantenido por roedores. Entre 2011 y 2014 se registraron como media 1.400 casos de babesiosis por *B. microti* cada año en el noreste y el norte del Medio Oeste de EE. UU., y esos fueron los primeros 4 años en que la babesiosis humana fue designada como enfermedad infecciosa de declaración obligatoria por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). En comparación, en el país se registran anualmente unos 30.000 casos de enfermedad de Lyme, aunque se cree que tanto la babesiosis como la enfermedad de Lyme están infranotificadas. El vector de *B. microti* es el mismo que el de esta (cap. 305), la garrapata del ciervo, *Ixodes dammini*, también conocida como población septentrional de *I. scapularis*.¹ Ciertamente, es frecuente la coincidencia de babesiosis y enfermedad de Lyme. Se encuentran expuestas a riesgo tanto las personas inmunocompetentes como las inmunodeprimidas. En EE. UU., en la última década se ha observado una distribución cada vez más extendida de *B. microti* desde los focos originales en la costa de Nueva Inglaterra y en el norte del Medio Oeste, y es posible que finalmente se encuentren casos de babesiosis en áreas en las que la enfermedad de Lyme es intensamente zoonótica. Además, se han notificado casos de babesiosis por *B. microti* o por una especie afín en Australia, Canadá, China, Alemania, Japón, Polonia, España, Sudáfrica y Taiwán, aunque los vectores no han sido identificados de manera definitiva. El segundo patrón es representado por casos de babesiosis inducidos por *Babesia divergens* o por especies estrechamente relacionadas (p. ej., *Babesia venatorum*), comunicados en Asia y Europa. Casi todos los casos en Europa se han dado en pacientes esplenectomizados residentes en áreas donde abundan la garrapata común (*Ixodes ricinus*) y los ciervos. Hace poco se ha descubierto que *Babesia venatorum* es endémica en el noreste de China. En EE. UU. se han descrito algunos casos de infecciones similares a las de *Babesia divergens* (conocidas como MO-1). El tercer patrón corresponde a casos esporádicos debidos a distintas especies de *Babesia*. Entre ellos se cuentan infecciones por *Babesia duncani* (WA-1) y parásitos de tipo CA del oeste de EE. UU., por una especie similar a *Babesia motasi* (KO-1) en Corea del Sur, y por especies no identificadas o escasamente diferenciadas de *Babesia* en China, Colombia, Egipto, India, México, Mozambique y Sudáfrica.

Aunque las garrapatas conocidas (*I. dammini*, *I. ricinus*) como vectores zoonóticos poseen periodos de actividad marcadamente estacionales (de mayo a agosto), y aunque la mayoría de los casos se registran en esta época, es posible diagnosticar casos de babesiosis durante todo el año. Se han notificado más de 230 casos de enfermedad adquirida por transfusión por *B. microti* y 3 provocados por *B. duncani*. Se cree que el número real de casos debe ser mucho mayor. En la actualidad, babesiosis es la enfermedad transmitida por transfusión que se notifica con mayor frecuencia en EE. UU., y el número de este tipo de casos, incluidos los que terminan en muerte, va en aumento (cap. 167). Se producen casos durante todo el año, y en torno al 10% se registran en áreas no endémicas, por exportación de sangre infectada por *Babesia* a áreas no endémicas o porque las personas se infectan en áreas endémicas y posteriormente donan sangre en zonas no endémicas. Se han dado ocasionales cuadros de babesiosis de transmisión transplacentaria.

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la infección por *Babesia* está directamente relacionada con el desarrollo de la parasitemia. Se han referido parasitemias en sangre periférica del 70% o superiores, aunque en la mayoría de los casos son del orden del 0,5 al 5%.

La producción excesiva de citocinas proinflamatorias parece explicar mejor las manifestaciones clínicas más frecuentes, como fiebre, sudoración, escalofríos, cefaleas, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea y palidez. Dichos hallazgos no se observan cuando

la lisis eritrocítica se debe a causas no infecciosas, lo que sugiere que la liberación de merozoítos actúa como desencadenante de la cascada proinflamatoria. La elevación de las concentraciones séricas de TNF, así como de interferón γ , interleucinas 2 y 6, E-selectina, la molécula 1 de adhesión a la célula vascular y la molécula 1 de adhesión celular intracelular se detecta durante la fase aguda de la infección humana por *B. microti* y vuelve a sus valores normales de base 3 meses después de la resolución de la infección.

Los cuadros graves causados por *Babesia* abarcan una serie compleja de anomalías metabólicas y de disfunción orgánica. La afectación pulmonar es la complicación más frecuente y las personas con infección grave por *Babesia*, de las cuales hasta el 20% padecen edema pulmonar no cardiogénico. Parece que las citocinas proinflamatorias actúan de mediadoras en las complicaciones pulmonares de la infección por *Babesia*, al menos en parte. También es posible que la enfermedad pulmonar y de otros órganos esté mediada, al menos en parte, por estasis vascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cerca del 25% de las infecciones por *B. microti* en los adultos y la mitad de las que afectan a los niños son subclínicas.² Este cálculo procede de un estudio epidemiológico en el que se determinaba la frecuencia de las personas que presentaban seroconversión en el transcurso de la temporada estival de transmisión pero que no declaraba la enfermedad, junto con un recuento cuidadoso de los casos sintomáticos. La mayor parte de la gente experimenta un cuadro leve o moderado de 1 semana de duración. Gradualmente va apareciendo malestar, anorexia, fatiga, fiebre (temperatura de hasta 40 °C), sudoración y mialgias. También se han descrito cefaleas, vómitos, náuseas, escalofríos, labilidad emocional, depresión, hemoglobinuria e hiperestesia. Los signos de la exploración física consisten en fiebre, palidez, esplenomegalia y hepatomegalia. Las anomalías analíticas consisten en anemia, trombocitopenia y leucopenia. La parasitemia oscila normalmente entre una parasitemia apenas detectable en el frotis sanguíneo, hasta el 5% en personas previamente sanas, si bien puede alcanzar el 85% en pacientes asplénicos e inmunodeprimidos. Los valores séricos de lactato deshidrogenasa, bilirrubina y transaminasas pueden estar elevados en los casos más graves. Los individuos sumamente inmunodeprimidos pueden presentar recaídas persistentes de la enfermedad, sin que se consiga erradicar la infección durante meses o más de 1 año a pesar de numerosos ciclos de antibióticos. La tasa de mortalidad secundaria a babesiosis por *B. microti* se ha cifrado en el 6-9% en los pacientes hospitalizados, pero puede llegar hasta el 20% en los huéspedes inmunodeprimidos, incluidos quienes adquieren la infección por transfusiones de sangre. El análisis de la base de datos de Medicare (2006-2013) reveló que el 1% de los 10.000 casos en pacientes mayores de 65 años habían muerto dentro de los 30 días siguientes al diagnóstico. La babesiosis grave suele producirse solamente en personas con asplenia, neoplasias malignas, coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), trasplantes de órganos, tratamiento inmunodepresor o una edad inferior a 2 meses o superior a 50 años. Alrededor de un tercio de los pacientes con babesiosis asplénica tratada sin antecedentes de enfermedad autoinmunitaria sufren anemia hemolítica por anticuerpos calientes que requieren tratamiento inmunodepresor.³

Los casos de babesiosis causados por *B. divergens* suelen ser graves, al menos en parte, porque suelen ocurrir principalmente en pacientes inmunodeprimidos. La práctica totalidad de los pacientes europeos que experimenta infección por *B. divergens* han sido esplenectomizados y cerca de un tercio de los pacientes fallecen. En estos individuos, el cuadro comenzaba de forma aguda con hemoglobinuria, fiebre alta no periódica persistente (temperatura, 40-41 °C), escalofríos, sudoración intensa, cefaleas y mialgias, así como dolor lumbar y abdominal. Pueden producirse vómitos y diarrea. Puede desarrollarse con rapidez insuficiencia pulmonar, renal o hepática. En los casos mortales, los pacientes entran en coma con fracaso multiorgánico. Las infecciones por *B. duncani*, *B. venatorum* y *B. divergens* también han sido descritos a menudo en pacientes inmunodeprimidos con la misma evolución grave del cuadro. En cambio, la infección por *B. venatorum* de 48 pacientes inmunocompetentes en el noreste de China se asemejó a la infección por *B. microti*; todos los pacientes, incluidos los siete ingresados en el hospital, se recuperaron íntegramente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la babesiosis se basa en los hallazgos epidemiológicos y clínicos y se confirma con las pruebas de laboratorio. Debe considerarse en pacientes que viven o viajan a regiones endémicas de *Babesia* o que han recibido una transfusión de sangre en los 6 meses anteriores y cuyos hallazgos clínicos sean compatibles con una babesiosis. El diagnóstico puede confirmarse examinando una extensión fina de sangre teñida con Giemsa en busca de eritrocitos con parásitos. En los pacientes inmunodeprimidos, es probable que las parasitemias excedan de una célula infectada por campo de inmersión en aceite, por lo que la detección es rápida. En la babesiosis por *B. microti* (fig. 332-1), es posible que sea necesario realizar el examen de la extensión durante 10 min o de tantos campos como sean necesarios para contabilizar 200 leucocitos (que no están infectados, pero que sirven de marcadores de la exhaustividad del procedimiento), y repetir los frotis dos veces al día. Las tinciones de Romanovski convencionales (Giemsa, Wright) utilizando protocolos para el paludismo son óptimas. Las inclusiones de artefactos se limitan principalmente a los precipitados del colorante (los cuales pueden ser reconocidos por su presencia en los

espacios de plasma entre las células), a los cuerpos de Howell-Jolly o de Heinz (cap. 148) o a las plaquetas superpuestas sobre los eritrocitos, que tienen siempre un halo de color claro cuando se visualizan de este modo. Las especies de *Babesia* tienen una cromatina claramente definida con un citoplasma de un color más claro (fig. 332-2A). Pueden confundirse con trofozoítos palúdicos jóvenes. Ni los anillos palúdicos ni los babesianos tienen hemozoina (pigmento palúdico), por lo que no constituye una característica buena para hacer una distinción entre ambos. Las parejas de parásitos piriformes, dispuestas en *v*, son sugestivas de infección por *B. divergens* o pseudo-*B. divergens* (fig. 332-2B). Pueden verse anillos de todos los tamaños en todas las especies. También pueden verse con frecuencia múltiples parásitos en un solo eritrocito, así como aglomeraciones de parásitos extracelulares. Las tétradas (fig. 332-2C) y las formas en cruz de Malta (fig. 332-2D) son diagnósticas, pero rara vez se ven en la infección por *B. microti*. Parece que son más frecuentes en las infecciones por *B. duncani* o de tipo CA.

Los análisis de reacción en cadena de polimerasa (PCR) son más sensibles que los frotis sanguíneos en los casos en los que las parasitemias son escasas y podrían resultar tan buenos o mejores que un frotis de sangre para establecer el diagnóstico en la práctica

clínica. Las PCR en tiempo real caseras podrían confirmar la infección casi con la misma rapidez que el microscopio, con la ventaja añadida del aumento de la sensibilidad.⁴

Las pruebas serológicas son útiles para confirmar la infección por *B. microti*. La prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI) empleando el antígeno de eritrocitos de hámster infectado es sensible y específica, y constituye en la actualidad el método de elección. El análisis de pares de muestras de suero en fase aguda y de la fase de convalecencia resulta de mucha utilidad para confirmar la infección por *B. microti*. La presencia de IgM específica del parásito puede indicar que el paciente padece una infección aguda, aun en ausencia de una parasitemia fácilmente demostrable. La serología no suele usarse para la babesiosis por *B. divergens* (aunque la IFI suele ser sensible y específica), dada su evolución natural fulminante. Debido a que la parasitemia sobreviene antes de que haya una respuesta de anticuerpos y a que el tiempo de duplicación de *B. divergens* llega a ser de apenas 8 h, es preciso instaurar inmediatamente el tratamiento, basándose en la sospecha clínica y en los resultados de laboratorio iniciales. La serología para *B. duncani* se complica por la alta tasa de falsos positivos, y la especificidad depende de un umbral diagnóstico de dilución elegido con cuidado. No se dispone de antígenos de otras especies de *Babesia* que infectan a los humanos.

Los vectores conocidos de la babesiosis humana son las garrapatas, que también transmiten los organismos de la enfermedad de Lyme, la anaplasmosis granulocítica humana, la infección por *Borrelia miyamotoi*, la infección relacionada con *Ehrlichia muris* y el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas. Así pues, en todos los pacientes con babesiosis debe considerarse la posibilidad de estas coinfecciones. Los cuadros agudos en los pacientes coinfectados con enfermedad de Lyme y babesiosis son de mayor gravedad y más persistentes que en los pacientes que únicamente experimentan enfermedad de Lyme.

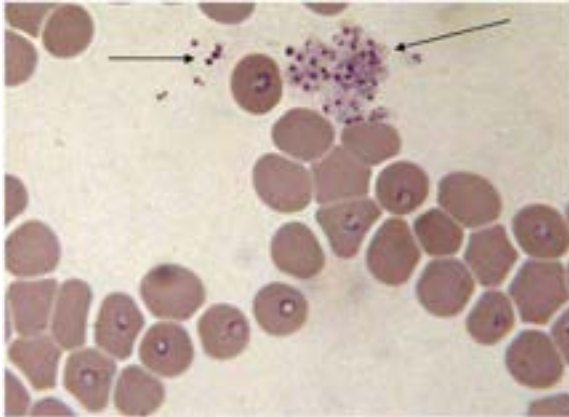


FIGURA 332-1. *Babesia microti*. Infección humana, isla de Nantucket. Se observa una predominancia de formas en anillo con un grupo de parásitos extraeritrocíticos (flecha) libre en el plasma.

TRATAMIENTO

Tto

La infección por *B. microti* leve o moderada suele ocurrir en personas inmunocompetentes. El tratamiento en estos individuos debe consistir en una combinación de atovacuona (750 mg por vía oral dos veces al día durante 7-10 días) y azitromicina (dosis inicial de 500 a 1.000 mg, seguida de 250 mg al día por vía oral durante 7-10 días). En los huéspedes inmunodeprimidos, la dosis de azitromicina debe aumentarse a 600-1.000 mg al día por vía oral durante 7-10 días.^{5,6} En un estudio aleatorizado prospectivo se demostró que los pacientes tratados con atovacuona y azitromicina eliminaban la parasitemia con la misma eficacia que aquellos que recibían clindamicina y quinina, pero con menos efectos secundarios.

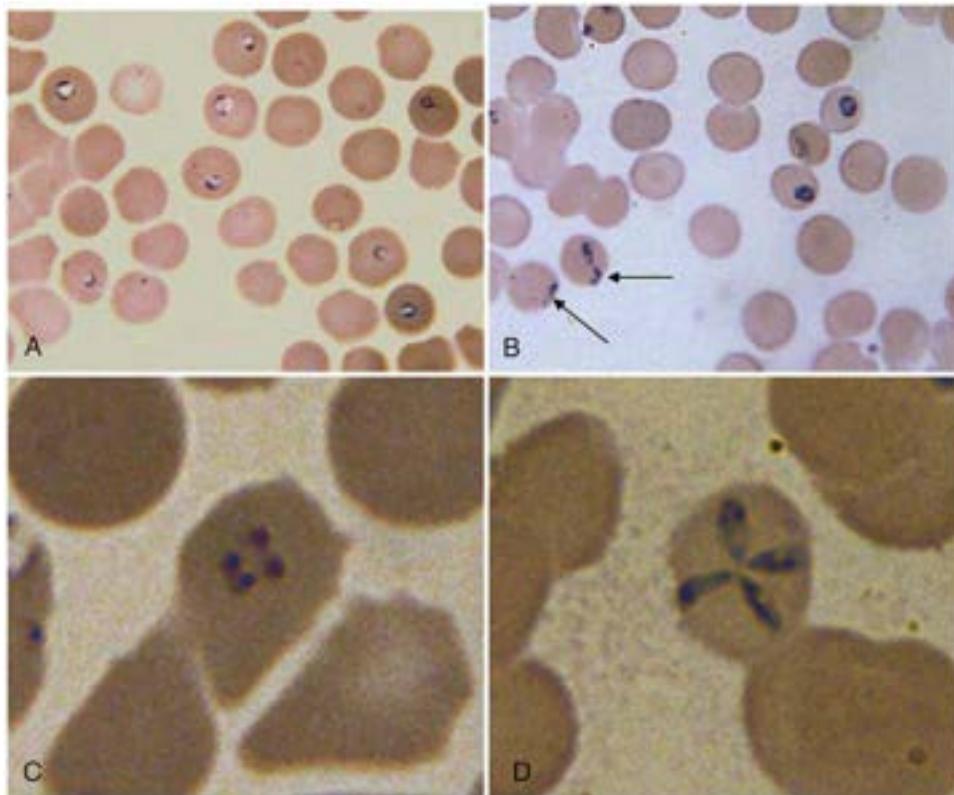


FIGURA 332-2. Diagnóstico de la infección por *Babesia*. A. Campo de extensión fina típico en el que se aprecian las formas en anillo de *B. microti* con una vacuola o citoplasma «blanquecino» delimitado por una cromatina definida, teñida de oscuro. B. Tipo *Divergens* (MO-1) con anillos robustos; la forma aplicada o *accolé* y los parásitos piriformes en parejas están señalados por flechas. C. Formas en tétrada de *B. microti*. D. MO-1, clásica cruz de Malta. (Portaobjetos de microscopía óptica de un caso humano de MO-1 proporcionado amablemente por el Dr. J. F. Beattie, Department of Pathology, The Medical Center, Bowling Green, Ky.)

La babesiosis grave suele producirse en huéspedes inmunodeprimidos, incluidos los bebés prematuros, los mayores de 50 años, las personas con asplenia, neoplasias malignas, infección por el VIH o tratadas con inmunosupresores. En la babesiosis grave se recomienda un tratamiento de 7 a 10 días con la combinación de atovaquona (750 mg por vía oral dos veces al día) y azitromicina (500 mg por vía intravenosa una vez al día). Una combinación alternativa es la clindamicina (300-600 mg cada 6 h por vía intravenosa) y la quinina (650 mg por vía oral cada 8 h).

El hallazgo casual de parásitos (p. ej., durante un examen manual del hemograma o en un centro de donación de sangre que realice cribados proactivos) en una persona, por otra parte, sana no requeriría tratamiento.

El tratamiento falla a veces en pacientes de alto riesgo o en los que deben interrumpir la quinina por los efectos secundarios, como acúfenos graves y molestias gastrointestinales, o por la rara aparición de resistencia a la atovaquona y la azitromicina. A veces se precisa un ciclo de tratamiento prolongado para eliminar la parasitemia de ciertos pacientes inmunodeprimidos, incluidos los que padecen linfoma de linfocitos B u otras afecciones tratadas con rituximab, los pacientes con cáncer que también muestran asplenia, los pacientes sometidos a trasplante de órganos o de células madre y los pacientes con infección por el VIH/sida. En esos casos, debe usarse la terapia combinada y puede incluir dos o más de los antimicrobianos siguientes: artemisinina, atovaquona, azitromicina, clindamicina, doxiciclina, atovaquona-proguanilo, pentamidina, quinina y trimetoprim-sulfametoxazol. Una vez identificada la combinación eficaz, debería mantenerse durante al menos 6 semanas, y 2 semanas más allá del momento en que deje de visualizarse *Babesia* en el frotis o las muestras de sangre sean PCR negativas. En modelos de laboratorio se ha demostrado la eficacia de otros medicamentos contra *B. microti* (p. ej., robenidina, primaquina, artesunato y quinolonas similares a la endoquina), pero se aguardan los ensayos clínicos.

La exanguinotransfusión debería considerarse en los pacientes con cuadros graves con parasitemias superiores al 10%, datos de hemólisis grave o afectación orgánica. En los casos de babesiosis particularmente graves debe realizarse una exanguinotransfusión parcial o completa (1-3 volúmenes de sangre), aparte del tratamiento con atovaquona y azitromicina. La aféresis ayuda a reducir los factores circulantes (p. ej., productos inflamatorios liberados por el parásito) que contribuyen a la lesión.

PREVENCIÓN

La prevención depende de la reducción del riesgo de picaduras de las garrapatas. Los individuos inmunodeprimidos deben ser especialmente cuidadosos en el uso de protección personal, e incluso deberían plantearse evitar viajar a zonas de alta endemicidad, como las zonas costeras de Nueva Inglaterra y Long Island de EE. UU. durante los meses de mayo a julio, cuando el riesgo es máximo. El uso de repelentes, como *N,N*-diethyl-3-metilbenzamida [DEET], o la aplicación de permetrina a las ropas, reducirá notablemente la adhesión de las garrapatas. Dichos productos deben aplicarse al calzado, los calcetines y los dobladillos de los pantalones. También ayudará a evitar que las garrapatas accedan a los lugares de adhesión llevar pantalones largos de colores claros y meter los dobladillos de los pantalones por dentro de los calcetines. Debe descartarse a diario que no se han adherido garrapatas; la mejor manera de hacerlo es palpando la presencia de protuberancias nuevas con el cuerpo enjabonado en la ducha. Cualquier garrapata adherida debe retirarse simplemente tirando de ella, lo cual se consigue mejor utilizando unas pinzas, como se muestra en la figura 311-3. Al igual que con el organismo etiológico de la enfermedad de Lyme, las garrapatas deben estar pegadas al menos 36-48 h hasta que transmitan un inóculo de esporozoítos de *Babesia* suficiente.

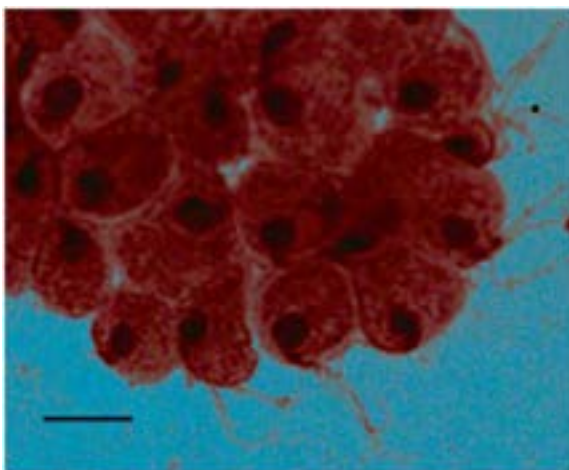


FIGURA 332-3. *Trichomonas vaginalis*. Frotis teñido con Giemsa de trofozoítos cultivados. (Microscopía de campo claro, $\times 630$. Barra de escala, 15 μm .)

La prevención extrahospitalaria debe centrarse en la información sobre los riesgos de transmisión de la infección por garrapatas, la reducción de su hábitat (eliminación de maleza y acondicionamiento de campos y jardines) o la de huéspedes en los que se reproduce el parásito. La regulación de la población de ciervos repercute asimismo en la abundancia de la garrapata del ciervo, vector de la babesiosis por *B. microti*. El cribado de las donaciones de sangre para detectar anticuerpos contra *B. microti* y ADN de *B. microti* (mediante PCR) podría disminuir el riesgo de babesiosis asociada a la transfusión.^{7,8}

PRONÓSTICO

La babesiosis grave puede provocar la muerte, pero no se han comunicado secuelas a largo plazo en casos debidamente tratados. En la mayoría de los pacientes que concluyen un régimen terapéutico completo, a los 3 meses el ADN de *B. microti* es indetectable con PCR. Basándose en modelos murinos, la infección no implica inmunidad protectora, aunque las infecciones ulteriores son de duración e intensidad limitadas. Se han referido infecciones recidivantes, sobre todo en inmunodeprimidos.

PROTOZOOS ENTÉRICOS MISCELÁNEOS

Los sistemas gastrointestinal y urogenital pueden contener representantes de cuatro grupos principales de protozoos (amebas, esporozoos, flagelados y ciliados). La diarrea y otros síntomas gastrointestinales inferiores se asocian a distintos protozoos. Es difícil establecer un diagnóstico clínico específico ya que se necesita el apoyo de un experto en parasitología clínica para poder determinar si el organismo que se ha detectado en la muestra de heces es una especie patógena. Sin embargo, las nuevas pruebas de detección de antígenos en el lugar asistencial o las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) son sensibles y específicas cuando se pueden utilizar. La identificación es un paso imprescindible, ya que las opciones terapéuticas dependen de la clase de organismo. Con la excepción de la infección por *Trichomonas vaginalis* (transmitida sexualmente), todos los protozoos entéricos se adquieren por la ingestión de alimentos o materiales contaminados por heces humanas; un pequeño subgrupo experimenta manifestaciones extraintestinales. Dado un modo de transmisión compartido (fecal-oral), la demostración de la presencia de cualquiera de estos protozoos en una muestra de heces procedente de un paciente justifica una investigación más minuciosa de patógenos de relevancia clínica (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia/intestinalis*, *Cyclospora cayotensis*, *Cystoisospora belli* y *Cryptosporidium parvum/hominis*). Otros protozoos, muchos de los cuales se parecen desde el punto de vista morfológico a patógenos verdaderos, se detectan frecuentemente en las heces de pacientes con trastornos en la parte baja de aparato digestivo, pero el respaldo de su papel como organismos etiológicos es débil.

La criptosporidiosis (cap. 329), la giardiasis (cap. 330) y la amebiasis (cap. 331) se comentan en otros capítulos. La tricomoniasis y la enteritis coccidiana se describen aquí, ya que son infecciones relativamente frecuentes.

Tricomoniasis

EPIDEMIOLOGÍA

Trichomonas vaginalis es uno de los protozoos patógenos más prevalentes y una de las infecciones de transmisión sexual más común en EE. UU. y, probablemente, en todo el mundo.⁹ Hasta el 30% de las estudiantes universitarias y hasta el 40% de las mujeres nigerianas embarazadas estaban infectadas. La incidencia de infección más alta se produce en las mujeres con varios compañeros sexuales y en aquellas con otras enfermedades de transmisión sexual (cap. 269): el 24% de las mujeres sudfricanas VIH-positivas que acudieron para su primera prueba prenatal se encontraban infectadas por *T. vaginalis*, y el 4,5% de 10.000 mujeres que se presentaron en las clínicas de ETS del Reino Unido para hacerse la prueba de clamidiosis y gonorrea por PAAN lo estaban por *T. vaginalis*. *T. vaginalis* también puede transmitirse desde las madres infectadas a sus hijas recién nacidas, pero rara vez origina síntomas en las niñas antes de la menarquia. El parásito es capaz de sobrevivir durante algún tiempo en ambientes húmedos, y también puede producirse, aunque infrecuentemente, una transmisión no venérea. La tricomoniasis, al igual que otras enfermedades de transmisión sexual, puede aumentar la probabilidad de transmisión del VIH.

BIOPATOLOGÍA

T. vaginalis, conocida coloquialmente como flagelado, se encuadra en el filo Metamonada y la clase Parabasalia, junto con otro patógeno de los seres humanos, *Dientamoeba fragilis* (que antiguamente se creía que era una ameba). Los trofozoítos de 10 a 15 μm de largo, se multiplican por fisión binaria longitudinal sobre la superficie epitelial de la vagina o la uretra, así como en las secreciones vaginales y uretrales, y, por tanto, se transmite durante las relaciones sexuales. No se conocen formas quísticas, y los trofozoítos se destruyen fácilmente al secarse.

Los parabasálidos, grupo filogenético afín de la clase *Eopharingia*, que incluye *Giardia* spp., carecen de mitocondrias y son anaerobios; todos ellos presentan un singular orgánulo celular, el hidrogenosoma, vestigio mitocondrial sede del metabolismo anaeróbico del piruvato y en el que se produce una hemolisina, potencial causante de daño epitelial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tricomoniasis es una de las tres causas más frecuentes de vaginitis o vaginosis (junto con la vaginosis bacteriana y la candidiasis vulvovaginal).¹⁰ Se caracteriza por un exudado poco

denso y espumoso de coloración gris o verde amarillenta, eritema vulvovaginal, eritema ectocervical o «cuello uterino con aspecto de fresa» observable principalmente mediante colposcopia, un pH mayor de 4,5, presencia aumentada de leucocitos polimorfonucleares y una prueba de olor (aminas) positiva, en la cual se intensifica un olor pestilente a pescado cuando se añade hidróxido potásico. El período de incubación de la tricomoniasis oscila entre 5 y 28 días. Aparte del exudado espumoso, la vaginitis puede acompañarse de irritación vulvovaginal, dispareunia, dolor abdominal y disuria. Los síntomas pueden agravarse durante la menstruación. Los estudios de poblaciones indican que hasta la mitad de las infecciones por *T. vaginalis* en las mujeres y en la mayoría de los hombres son asintomáticas. Con frecuencia, puede aislarse *T. vaginalis* en los compañeros del sexo masculino de las mujeres infectadas, en los cuales puede provocar uretritis sintomática. El exudado uretral suele ser escaso en estos casos. Se han notificado faringitis con PAAN positiva para *T. vaginalis*. En raras ocasiones, *T. vaginalis* se asocia a epididimitis, úlceras penianas superficiales que suelen localizarse bajo el prepucio o prostatitis. La infección por *T. vaginalis* no se asocia a un mayor riesgo de progresión del cáncer de próstata.

DIAGNÓSTICO

Las directrices de los CDC (<http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/vaginaldischarge.htm#a2>) establecen que todas las mujeres con infección de transmisión sexual deben someterse a pruebas específicas para la detección de *T. vaginalis*, y que las mujeres VIH-positivas han de someterse a pruebas anuales. El esquema de decisiones de la OMS para abordar el síndrome de secreción vaginal y diagnosticar la tricomoniasis tiene un valor predictivo positivo del 99,93%.¹¹ En las mujeres deben examinarse las secreciones vaginales y uretrales. *T. vaginalis* se detecta en los preparados en fresco de las secreciones vaginales en aproximadamente el 60% de las mujeres infectadas, confirmando de este modo el diagnóstico. Las *T. vaginalis* vivas tienen un movimiento espasmódico o en volteretas en los preparados en fresco, y suele haber leucocitos polimorfonucleares. La inmunofluorescencia directa es más sensible que los preparados en fresco, pero técnicamente más complicada. Los cultivos son un método de diagnóstico incluso más sensible y existen en el mercado equipos para cultivo, pero los resultados tardan entre 3 y 7 días en estar disponibles. *T. vaginalis* se identifica en ocasiones en frotis teñidos con Papanicolaou; también se puede usar la tinción de Giemsa (fig. 332-3). En los hombres, el preparado en fresco de material procedente de un raspado con asa de platino de la uretra anterior pone de manifiesto el organismo en aproximadamente el 50% de los casos. El masaje prostático antes de la recogida de la muestra de orina para el cultivo de *Trichomonas* es un procedimiento diagnóstico más sensible. *T. vaginalis* no se encuentra en el aparato digestivo y la presencia de *Trichomonas* en los preparados fecales en fresco o en frotis fecales fijados y teñidos (hematxilina férrica o tinción tricrómica) probablemente representan al comensal *Pentatrichomonas* (denominado antiguamente *Trichomonas hominis*). El uso de pruebas serológicas está limitado por problemas de sensibilidad y especificidad, y porque la evidencia de exposición no implica enfermedad en curso. En la actualidad, se dispone de diversas pruebas rápidas para su realización en el lugar de atención que cuentan con la autorización de Clinical Laboratory Improvements Amendments (CLIA) o con un nivel moderado de complejidad de CLIA o con la aprobación de la FDA, así como PAAN a través de laboratorios clínicos comerciales; todas ellas ofrecen sensibilidades y especificidades excelentes¹² y casi siempre superan a las pruebas clásicas de microscopia.

TRATAMIENTO

(v. también cap. 323)

Tto

El tratamiento de elección consiste en una dosis oral única de 2 g de tinidazol en los adultos, o 2 g al día por vía oral de metronidazol, o 500 mg dos veces al día durante 7 días, el tratamiento de 7 días es el que proporciona una mayor tasa de curación. El tinidazol es el que mejor se tolera de los dos. Una terapia de dosis única (metronidazol o tinidazol) garantiza el cumplimiento terapéutico, pero puede producir náuseas y un sabor metálico, sobre todo con metronidazol. Tanto el tinidazol como el metronidazol tienen un efecto similar al disulfiram, y los pacientes que consumen alcohol en el intervalo de 24 h después de haber tomado metronidazol, o de 72 h después de haber tomado tinidazol, pueden experimentar náuseas intensas, vómitos y rubefacción. La administración de tinidazol y de metronidazol está relativamente contraindicada durante el embarazo, dada la falta de estudios controlados. Los fracasos terapéuticos con metronidazol son infrecuentes, pero están bien documentados. Las mujeres VIH-positivas deben recibir tratamiento durante 7 días con 500 mg/día de metronidazol, debido al frecuente recrudescimiento que se registra con el tratamiento en monodosis. Ciertos casos de fracaso terapéutico en mujeres con inmunidad intacta son consecuencia de una nueva infección, y otros lo son del mal cumplimiento del tratamiento, aunque algunos se deben a parásitos resistentes al metronidazol. Puede intentarse una pauta de administración repetida de metronidazol (2 g/día por vía oral durante 5 días). Si continúa habiendo resistencia, es posible optar por una prueba de sensibilidad al metronidazol de los CDC (disponible en www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/DiagnosticProcedures.htm). El gel de metronidazol administrado por vía intravaginal no alcanza niveles terapéuticos, pero se ha documentado una mejora clínica con el ácido bórico intravaginal.

PREVENCIÓN

Los condones (masculinos o femeninos) disminuyen el riesgo de adquisición de la tricomoniasis. Los compañeros sexuales deben tratarse simultáneamente para evitar la reinfección, ya que casi el 20% de los compañeros del sexo masculino también están infectados.

PRONÓSTICO

Entre las complicaciones infrecuentes está la enfermedad inflamatoria pélvica. La infección durante la gestación puede dar lugar a retraso del crecimiento fetal. No hay inmunidad natural ni adquirida, por lo que la reinfección es frecuente.

Enteritis coccidiana

EPIDEMIOLOGÍA

Los coccidios, con 43 géneros y más de 1.700 especies identificadas, son patógenos bien conocidos en veterinaria. Al menos dos de ellos, *Cyclospora cayetanensis* (un eimérico) y *Cystoisospora belli* (un sarcocístido), inducen enteritis en el ser humano. A pesar de su ubicuidad (se han descrito cerca de 100 especies), el género *Sarcocystis* ha sido causa infrecuente de enteritis en humanos y muy ocasional de miositis,¹³ aunque *Sarcocystis nesbitti* provocó un cuadro que cursaba con fiebre, mialgia, dolor de cabeza y miositis en 89 estudiantes universitarios que habían viajado a Malasia. *C. cayetanensis* puede tener reservorios animales y humanos, pero parece que *C. belli* es una antroposia. La ciclosporiasis es una causa de gastroenteritis en regiones tropicales y subtropicales, y la mayoría de los casos declarados se sitúan en Perú, México, Haití, países del Caribe y Nepal. Durante 1996 a 2016, se notificaron 595 casos de ciclosporiasis a través de FoodNet (<https://www.cdc.gov/foodnetfast/>), por más que este programa de vigilancia solo abarca 10 estados (el 15% de la población de EE. UU.). Los brotes que implican centenares de casos son frecuentes y siempre se relacionan con productos frescos contaminados, como frambuesas, albahaca, guisantes de invierno y ensaladas de hortalizas de hojas. Esos brotes tienen una marcada estacionalidad y la mayoría de los casos se dan durante junio y julio. La ciclosporiasis se diagnostica casi siempre a viajeros internacionales, y se han notificado grandes brotes en cruceros.

La isosporiasis/cistoisporiasis sigue siendo poco estudiada a pesar de que se describió en militares de la Primera Guerra Mundial. Se notifica principalmente en pacientes con sida.

BIOPATOLOGÍA

Los ovoquistes se eliminan por las heces y deben esporular al menos durante 1 día (*C. belli*) o entre 5 y 11 días (*C. cayetanensis*) antes de adquirir capacidad infecciosa. Los esporozoítos se liberan en el intestino delgado y penetran en los enterocitos (para *C. cayetanensis*, principalmente en el yeyuno). Parece que *C. cayetanensis* tiene un ciclo de desarrollo complicado, con al menos dos ciclos merogónicos en el intestino, que dan lugar a la formación de gametos. Los gametos se fusionan dentro del citoplasma del enterocito, y alrededor del cigoto se deposita la pared del ovoquiste. El ciclo sexual comienza aproximadamente 1 semana después de la infección, de modo que los ovoquistes se descaman en la luz intestinal y posteriormente salen del cuerpo a través de las heces. En las muestras de biopsia de los pacientes infectados hay infiltrados de mononucleares y eosinófilos en la lámina propia, así como alteraciones en la morfología de las vellosidades. Los seres humanos parecen ser huéspedes intermediarios de ciertas especies de *Sarcocystis*, con esporozoítos que se liberan en el intestino delgado, penetran en los vasos y forman quistes en los músculos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un período de incubación de aproximadamente 1 semana, cualquiera de los organismos produce diarrea acuosa, náuseas, vómitos, dolor abdominal, mialgias, anorexia y fatiga. El cuadro suele ser autolimitado, pero los síntomas pueden ser prolongados (10-12 semanas) y asociarse a esteatorrea, flatulencia y una pérdida sustancial de peso en las personas inmunodeprimidas, en especial en aquellas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Las infecciones también pueden ser asintomáticas. Con *S. nesbitti*, la fiebre y las mialgias pronunciadas son la presentación predominante. Se han detectado cistoisporas en la vesícula biliar que, al parecer, causan una infección subclínica en personas inmunocompetentes, pero se asocia a colecistitis litiasica en pacientes inmunodeprimidos.¹⁴ La sarcocistosis puede producir infestación por especies zoonóticas o por aquellas cuyos huéspedes definitivos son los seres humanos. En el primer caso, diversas especies ocasionan una infestación aberrante con tropismo muscular y las consiguientes mialgias y edemas. En el segundo caso se suele colonizar el epitelio intestinal, pero no ocurre enfermedad. En raras ocasiones se observa una enfermedad diarreaica. Ambos tipos de sarcocistosis se adquieren por la ingestión de carne mal cocinada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma identificando los coccidios en las muestras de heces teñidas con preparaciones ácido-alcohol resistentes o de safranina modificada, o mediante microscopia de contraste de fase o microscopia de campo brillante (usando yodo como medio de contraste) de los preparados en fresco (fig. 332-4). *C. cayetanensis* y *C. belli* pueden detectarse con sensibilidad mediante microscopia fluorescente de los preparados en fresco. Los CDC ayudan a confirmar la identificación de estos protozoos entericos por

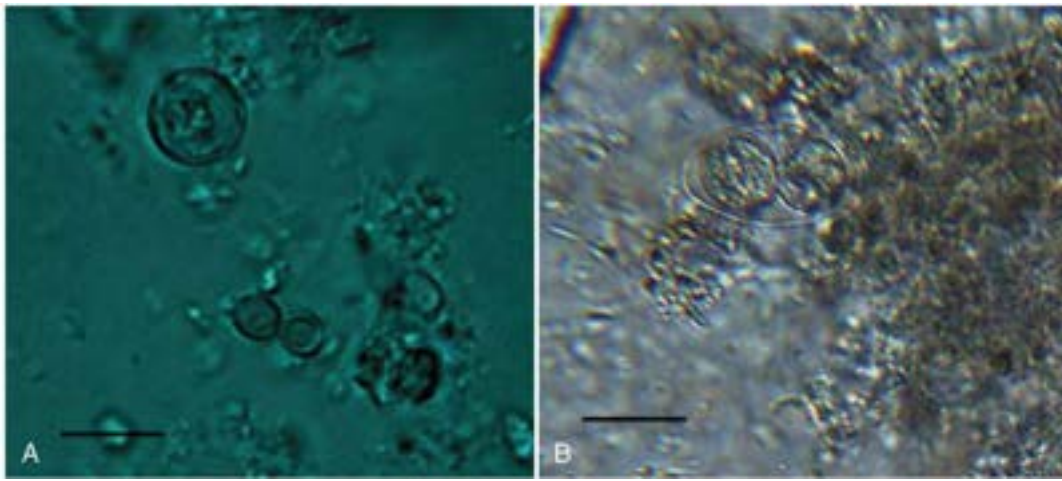


FIGURA 332-4. Diagnóstico de enteritis coccidiana. **A.** *Cyclospora cayetanensis* no esporulada, en heces humanas fijadas con formol. (Microscopia de campo claro, $\times 1.000$ con filtro de contraste verde. Barra de escala, 10 μm .) Obsérvense un par de células de levadura en la parte inferior derecha de la microfotografía. **B.** *Cystoisospora belli*, parcialmente esporulada, en heces humanas fijadas con formol. (Microscopia de campo claro, $\times 400$. Barra de escala, 15 μm .)

TABLA 332-1 OTROS PROTOZOOS ENTÉRICOS

MICROORGANISMO	EPIDEMIOLOGÍA	MANIFESTACIONES	TERAPIA*
<i>Balantidium coli</i>	Fundamentalmente una infección de animales, especialmente de los cerdos, pero también afecta a los seres humanos	Asintomática o leve y de resolución espontánea; en ocasiones es más grave, con dolor abdominal, sangre y moco en las heces	Tetraciclina (500 mg cuatro veces al día durante 10 días) Alternativa: metronidazol (750 mg tres veces al día durante 5 días) o yodoquinol (650 mg tres veces al día durante 20 días)
<i>Blastocystis hominis</i>	Probablemente en todo el mundo, incluida América del Norte; a menudo se observa conjuntamente con <i>Giardia lamblia</i>	Patogenicidad discutible	Se discute la necesidad de tratamiento, pero se ha mencionado la mejoría sintomática con metronidazol (750 mg tres veces al día durante 10 días) o trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg de TMP/800 mg de SMX dos veces al día durante 7 días)
<i>Dientamoeba fragilis</i>	Distribución mundial; con frecuencia se observa asociada al oxiuro <i>Enterobius</i>	A menudo asintomática; se ha comunicado diarrea	Paromomicina (25-35 mg/kg de peso corporal al día en 3 dosis durante 7 días), metronidazol (500-750 mg tres veces al día durante 10 días) o yodoquinol (650 mg tres veces al día durante 20 días)
Microsporidia [†] (<i>Enterocytozoon bienewisi</i> , <i>Encephalitozoon intestinalis</i> , <i>Anncaliia</i> sp., <i>Tubulinosema</i> sp., <i>Nosema</i> sp., <i>Pleistophora</i> sp., <i>Vittaforma</i> sp.)	Distribución aparentemente mundial	Pacientes con sida con diarrea persistente y caquexia; casos autolimitados en personas inmunocompetentes; la enfermedad ocular se reconoce cada vez más	La fumagilina oral (20 mg tres veces al día) ha sido eficaz para <i>E. bienewisi</i> , pero se ha asociado a trombocitopenia. El albendazol (400 mg dos veces al día) ha sido eficaz para <i>E. intestinalis</i> . El TARGA puede lograr respuesta clínica en los pacientes infectados por el VIH con diarrea por microsporidiosis
<i>Sarcocystis</i>	Distribución mundial, casi siempre en los centros de producción de ganado vacuno o porcino	A menudo asintomática; puede manifestarse en forma de náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea; se han comunicado casos de enteritis necrosante eosinofílica. La infestación por <i>S. hominis</i> y <i>S. suihominis</i> suele cursar de modo asintomático, y los seres humanos son los huéspedes definitivos (los parásitos se reproducen por vía sexual); las especies zoonóticas de <i>Sarcocystis</i> causan una infestación aberrante con tropismo muscular y las consiguientes mialgias y edemas	No existe un tratamiento específico

*Basada en las recomendaciones de los CDC, www.cdc.gov/parasites/az/index.html. Acceso 9 de mayo de 2019. Las dosis y las duraciones son para adultos.

[†]Asociada a diarrea grave y persistente en pacientes con sida.

Sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TARGA, tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

telediagnóstico (enviando una imagen digital de los datos microscópicos sospechosos). La PCR es específica y puede ser sensible, según la modalidad de extracción de ADN, aunque ningún análisis ha sido aprobado por la FDA. El uso de PCR ha de solicitarse a los CDC a través de los departamentos estatales de salud pública. *S. nesbitti* y probablemente otras especies zoonóticas de *Sarcocystis* parecen experimentar un ciclo asexual aberrante solo en humanos y, en ocasiones, no liberan oocistos al intestino delgado, por lo que su diagnóstico ha requerido biopsia muscular y detección de sarcocistos por histología o de ADN del microorganismo por PCR.

TRATAMIENTO

Tto

La rehidratación es importante, como en cualquier diarrea grave. Ambas infecciones pueden responder al tratamiento con 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol dos veces al día durante 7-10 días. Los pacientes infectados por el VIH precisan a veces ciclos terapéuticos más largos. El uso generalizado de profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol para *Pneumocystis* ha reducido la incidencia de la diarrea coccidiana en infectados por el VIH. No se han recomendado tratamientos específicos para la sarcocistosis.

PREVENCIÓN

A nivel comunitario, la prevención de la contaminación del agua y los alimentos (principalmente verduras y frutas) por heces humanas o animales disminuye el riesgo de transmisión. El lavado de las verduras y las frutas con agua disminuirá el inóculo potencial, pero no elimina todo el riesgo. La sarcocistosis se previene asegurando la correcta cocción de la carne.

PRONÓSTICO

Entre las complicaciones de cualquier enteritis coccidiana están la artritis reactiva, el síndrome de Guillain-Barré, el síndrome de Reiter, la colecistitis y la colangitis, sobre todo en pacientes con sida. Por lo demás, parece que el tratamiento erradica el organismo. Se desconoce si puede producirse reinfección. Las comunicaciones sobre el desarrollo extraintestinal de *C. belli* y *C. cayetanensis* sugieren la posibilidad de reinvasión del intestino con la consiguiente recrudescencia de los signos y síntomas.

Otros protozoos entéricos

Una serie de otros protozoos transmitidos por contaminación fecal-oral han sido relacionados con enfermedad entérica (tabla 332-1). Los microsporidiosis se han considerado de forma clásica como protozoos, pero hoy se sabe que son hongos intracelulares

obligados;¹⁵ forman un grupo diverso y se conocen al menos siete géneros patógenos para el ser humano. Se exponen aquí porque los laboratorios de diagnóstico parasitológico siguen confirmando diagnósticos por estos agentes. *Dientamoeba*, *Blastocystis*, *Balantidium* y algunos de los microsporidios residen en la luz del intestino, y otros invaden y se multiplican dentro de los enterocitos; la infestación masiva puede originar diarrea. Algunos de los microsporidios ocasionan conjuntivitis u otras enfermedades oculares. Los protozoos entéricos deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes con diarrea persistente y síntomas abdominales, particularmente en aquellos con antecedentes recientes de viajes internacionales. En raras ocasiones puede establecerse un diagnóstico clínico; las pruebas de laboratorio, principalmente para huevos y parásitos en las heces, establecen el diagnóstico. Se necesitan microscopistas expertos, ya que estos parásitos pueden confundirse con restos fecales. Los protozoos patógenos deben diferenciarse también de otros comensales como *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii*, *Pentatrichomonas hominis* y *Chilomastix mesnili*. La terapia consiste en la administración de los antiprotozoarios apropiados y en la rehidratación, como se especifica en la tabla 332-1 (v. también cap. 323).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Kissinger P, Muzny CA, Mena LA, et al. Single-dose versus 7-day-dose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1251-1259.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

333

CESTODOS

A. CLINTON WHITE, JR., Y ENRICO BRUNETTI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Organismos patógenos

Los cestodos son miembros del reino animal del subfilo *Cestoda*. Se caracterizan por varios estadios de ciclo vital, que típicamente se desarrollan en huéspedes diferentes. El estadio adulto es la tenia, la cual se adquiere al ingerir tejidos crudos que albergan las formas larvianas. Tras la ingestión, las larvas se desenquistan y los escólex se unen al intestino. Los segmentos, denominados *proglótides*, se desarrollan en la base del escólex y son desplazados desde este por nuevos proglótides para formar una cadena o tenia. El huésped en el que se desarrolla la tenia se denomina *huésped definitivo*. Las proglótides contienen órganos sexuales masculinos y femeninos y generan una gran cantidad de huevos. Las proglótides, o sus huevos, se eliminan por las heces. Los seres humanos son los huéspedes definitivos para una serie de tenias diferentes, como las del género *Taenia*, *Diphyllobothrium* e *Hymenolepis nana*. Los seres humanos también pueden ser huéspedes accidentales para las tenias del perro y el gato del género *Dipylidium* (tabla 333-1).

Los huéspedes intermedios albergan la forma larvaria del parásito. La ingestión de los huevos desencadena la infección. Bajo la influencia de los fluidos gástricos e intestinales, los huevos eclosionan, liberando larvas invasivas (oncosferas), que migran a los tejidos, dando lugar a las formas tisulares, las cuales varían de un organismo a otro, y que pueden abarcar los cisticercos (una vesícula que contiene un solo escólex invaginado), los cenuros (una vesícula con múltiples escólex), la hidátide (una estructura quística con una capa germinal, que forma numerosos protoescólex) o el plerocercioide (una

forma sólida que se ve en las especies de *Spirometra*). Los seres humanos pueden hospedar las formas intermedias de *Taenia solium* (cisticercosis), el grupo de *Echinococcus granulosus* (hidatidosis quística), *Echinococcus multilocularis* (hidatidosis alveolar) y en raras ocasiones otros organismos (tabla 333-2). Los seres humanos pueden servir de huéspedes definitivos e intermediarios para dos especies, *T. solium* y *H. nana*. En el caso de *T. solium*, los seres humanos son los huéspedes obligados para el estadio de tenia (tenia del cerdo), pero también pueden albergar la forma quística (cisticercosis). En el caso de *H. nana*, ambos estadios se desarrollan típicamente en una misma persona, con la forma cisticercioide en la pared intestinal y la tenia en la luz.

INFECCIONES POR TENIAS INTESTINALES

Especies de *Diphyllobothrium* (tenia de los peces)

Las tenias del género *Diphyllobothrium* son parásitos segmentados de gran tamaño que se adquieren al ingerir platos de pescado de agua dulce crudos o adobados (*sushi*, *sashimi*, ceviche, carpacho, pescado relleno o «albóndigas de pescado»). Las tenias se desarrollan en pocas semanas y pueden vivir durante más de 10 años.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El género *Diphyllobothrium* tiene una distribución mundial, con focos en Europa, Norteamérica y Sudamérica, y Asia. Parece que podrían estar infectadas 20 millones de personas en todo el mundo. Los focos principales se sitúan en Rusia, Japón y Sudamérica. La enfermedad era antiguamente endémica en Escandinavia, donde en la actualidad rara vez se diagnostica.

En la mayoría de los casos, la infección tiene poco impacto sobre el huésped. Sin embargo, una especie, *Diphyllobothrium latum*, contiene receptores de la vitamina B₁₂ sobre la superficie del gusano, que pueden competir con el huésped por esta vitamina, dando lugar a una carencia de la misma (cap. 155). Esta manifestación se ha descrito únicamente en Escandinavia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los afectados, las especies de *Diphyllobothrium* desencadenan pocos o ningún síntoma. Algunos se quejan de síntomas gastrointestinales (molestias abdominales, náuseas, pérdida de peso). La manifestación clínica principal es la observación de proglótides en las heces. La infección por *D. latum* puede dar lugar a anemia perniciosa, con síntomas de anemia o de neuropatía periférica. El diagnóstico depende de la observación de los huevos operculados característicos en las heces.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Una sola dosis de praziquantel (5-10 mg/kg) suele ser adecuada para el tratamiento (tabla 333-3). La niclosamida puede usarse como alternativa (2 g [adultos] o 50 mg/kg [niños] en una dosis única masticada y tragada), pero no está disponible en EE. UU. Los parásitos en los peces pueden destruirse con calor (> 56 °C, > 5 min) o congelación (-20 °C, 24 h). Los peces infectados pueden identificarse mediante inspección.

TABLA 333-2 INFECCIONES POR LARVAS DE CESTODOS EN SERES HUMANOS

MICROORGANISMO	NOMBRE COMÚN	ÓRGANOS IMPLICADOS
<i>Taenia solium</i>	Cisticercosis	Cerebro, líquido cefalorraquídeo, ojo, músculo
Grupo de <i>Echinococcus granulosus</i>	Hidatidosis quística	Hígado, pulmón, otros
<i>Echinococcus multilocularis</i>	Hidatidosis alveolar	Hígado
<i>Taenia multiceps</i> , otras especies de <i>Taenia</i>	Cenurosis	Cerebro, ojos
Género <i>Spirometra</i>	Esparganosis	Tejido subcutáneo, vísceras

TABLA 333-1 INFECCIONES POR TENIAS FRECUENTES EN LOS SERES HUMANOS

MICROORGANISMO	HUÉSPED INTERMEDIO	NOMBRE COMÚN	PRESENTACIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
Especies de <i>Diphyllobothrium</i>	Peces	Tenia de los peces	Elimina segmentos, anemia perniciosa	Praciquantel, niclosamida
<i>Hymenolepis nana</i>	Seres humanos	Tenia enana	Asintomática, diarrea	Praciquantel, niclosamida
<i>Taenia saginata</i>	Ganado vacuno	Tenia de la vaca	Asintomática, elimina segmentos	Praciquantel, niclosamida
<i>Taenia asiatica</i>	Cerdos	Tenia asiática	Asintomática, elimina gusanos	Praciquantel, niclosamida
<i>Taenia solium</i>	Cerdos	Tenia del cerdo	Asintomática, elimina segmentos	Praciquantel, niclosamida
<i>Dipylidium caninum</i>	Pulgas	Tenia del perro	Elimina segmentos	Praciquantel, niclosamida

Hymenolepis nana

Hymenolepis nana es la tenia enana humana. *Hymenolepis diminuta*, una tenia de las ratas, también puede provocar infecciones en los seres humanos.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

H. nana tiene prevalencia en todo el mundo, y las personas infectadas se cifran en al menos 50-75 millones. La infección sigue a la ingestión de los huevos. Las larvas son liberadas e invaden las vellosidades intestinales, y se desarrollan hacia formas cisticercoides en ellas. Al cabo de unos pocos días, los cisticercoides maduran, invaden la luz intestinal y se transforman en escólex, formando tenias pequeñas (de hasta 5 cm de largo), que empiezan a producir huevos en cuestión de 2-3 semanas. La autoinfección, en el intestino o por vía fecal-oral, puede dar lugar a una infección intensa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de las infecciones son asintomáticas. Sin embargo, algunos niños pueden infectarse por cientos o miles de gusanos, lo que puede originar dolor abdominal, heces sueltas, diarrea y malabsorción. El diagnóstico depende de la observación de los huevos característicos en las heces. Puede requerirse más de una muestra.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

El praziquantel (15-25 mg/kg en una dosis única oral) suele ser eficaz para tratar la infección por *H. nana*,¹ aunque en ocasiones es preciso repetirla cuando la infección es intensa (v. tabla 333-3). La nitazoxanida (100 mg por boca dos veces al día durante 3 días en niños de 1 a 3 años, o 200 mg por boca dos veces al día durante 3 días en niños mayores) es una alternativa razonable; su eficacia ronda el 75-82%. La niclosamida también puede usarse como alternativa, pero se debe mantener durante 7 días. La transmisión se produce por vía fecal-oral y podría prevenirse mejorando la higiene. La quimioterapia en masa se ha usado para controlar la infección en algunas poblaciones.

Dipylidium caninum

Dipylidium caninum es una tenia común de los perros y los gatos. Los perros se infectan al ingerir pulgas que transportan a los cisticercos en sus cavidades corporales. Los gusanos también pueden desarrollarse en los niños que han ingerido las pulgas. Tiene una distribución mundial, pero las infecciones en seres humanos son inusuales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La infección puede ser asintomática. En algunos casos pueden observarse proglótides móviles en las heces. Las proglótides tienen un tamaño y una forma similar a los granos de arroz. El diagnóstico depende de la identificación de los huevos en las heces o de la identificación de las proglótides.

TABLA 333-3 TRATAMIENTO PARA LAS INFECCIONES POR LOMBRICES INTESTINALES

	PRACICUANTEL	NICLOSAMIDA	NITAZOXANIDA
Dosis			
Adultos	5-10 mg/kg en todos los grupos etarios (25 mg/kg para <i>Hymenolepis nana</i>)	2 g (4 comprimidos)	500 mg
Niños > 34 kg		1,5 g (3 comprimidos)	200 mg
Niños 11-34 kg		1 g (2 comprimidos)	100 mg
Administración	En dosis única	En dosis única; los comprimidos deben masticarse y tragarse	Dos veces al día durante 3 días
Efectos secundarios	Leves, pero frecuentes, con mareos, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, mareos, cefaleas, prurito	
Embarazo		Sin efectos mutágenos conocidos; se considera segura si está indicada	

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

No se han realizado estudios controlados sobre el tratamiento de la infección por *Dipylidium*, pero es probable que la infección responda a regímenes empleados para otras tenias (v. tabla 333-3). La principal medida preventiva es el tratamiento de las mascotas contra las pulgas y las tenias intestinales.

Taenia saginata

La teniasis es la infección por tenia de una de las tres especies de *Taenia*. *Taenia solium* y *Taenia asiatica* se adquieren al ingerir carne de cerdo cruda. *Taenia saginata*, denominada tenia solitaria o de la vaca, es una infección intestinal de distribución mundial. El ganado vacuno es el huésped intermedio, ya que alberga los cisticercos tisulares en sus músculos. Los seres humanos son los huéspedes definitivos obligatorios, albergando los gusanos.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

T. saginata es frecuente en todo el mundo en áreas en las que se cría ganado vacuno y el material fecal humano contamina los pastos. Se cree que están infectadas entre 45 y 60 millones de personas. Se encuentra en la mayoría de los continentes. Se han observado tasas sumamente altas (> 20% de la población) en el este de África, Bali y Tíbet. También es endémica en Oriente Medio, el continente americano y Europa. *T. saginata* también es frecuente en otras partes de Asia, pero muchos de los estudios epidemiológicos no distinguían *T. saginata* de *T. asiatica*.

Los gusanos de *T. saginata* se adquieren al ingerir carne de vaca cruda. Los escólex se unen a la pared intestinal y las proglótides se forman en la base del escólex. Las proglótides aumentan gradualmente de tamaño a medida que son desplazadas desde el escólex por las proglótides más jóvenes. La cadena de proglótides puede alcanzar una longitud de hasta 10 m. Las proglótides terminales son liberadas periódicamente en las heces. Las proglótides terminales tienen típicamente un color blanco cremoso, de 2 a 3 cm de largo, de 0,5 a 1 cm de ancho y de 1 a 2 mm de grosor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Pueden observarse síntomas leves (p. ej., náuseas, molestias abdominales, anorexia y prurito). Las proglótides móviles pueden generar molestias al salir por el ano o bien pueden identificarse en las heces.

Los huevos pueden detectarse en las heces. Tienen un tamaño de 40 μm de diámetro, rodeados de estrias radiales marrones, y los embriones tienen seis ganchos. Sin embargo, los huevos de las tres especies de *Taenia* son indistinguibles desde el punto de vista morfológico. Las proglótides pueden distinguirse de las de *T. solium* mediante el recuento del número de ramas uterinas (≥ 14 ramas sugieren *T. saginata*). Sin embargo, las proglótides de *T. saginata* no pueden distinguirse fácilmente de las de *T. asiatica*.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

Tto

La teniasis puede tratarse con una sola dosis de praziquantel (v. tabla 333-3). También es eficaz una única dosis de niclosamida. La nitazoxanida también se ha utilizado para *T. saginata*. La teniasis puede prevenirse inspeccionando la carne de vaca. Las larvas infecciosas se destruyen con calor hasta 56 °C durante 5 min, o con frío hasta -20 °C durante 7-10 días. Solo se observan síntomas menores, que a la larga son autolimitados, con o sin tratamiento.

Taenia asiatica

T. asiatica es una causa de teniasis en Asia, donde recibe el nombre de *teniasis asiática*. La infección se adquiere al ingerir carne de cerdo cruda. Los cerdos se infectan al ingerir huevos de portadores de gusanos. *T. asiatica* se ha descrito ampliamente en China, Taiwán, Corea, Indonesia y el Sudeste Asiático. Las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la infección por *T. asiatica* son similares a los descritos para la infección por *T. saginata*.

Taenia solium

T. solium, conocida también como tenia del cerdo, puede causar infección por el gusano o por las larvas, lo que se denomina *cisticercosis*. Las infecciones por los gusanos de *T. solium* se deben a la ingestión de carne de cerdo cruda infectada. Los escólex experimentan evaginación y se adhieren a los intestinos, formando proglótides. Las proglótides maduran gradualmente a medida que se separan del escólex por nuevas proglótides. Los gusanos adultos suelen tener entre 3 y 7 m de largo. En el interior de las proglótides maduras se desarrollan miles de huevos microscópicos. Los huevos son excretados en las heces o con las proglótides. Por el contrario, la ingestión de los huevos da lugar a infección larvaria, conocida como cisticercosis (v. más adelante). Así pues, el portador de los gusanos está expuesto al riesgo de autoinfección o bien puede infectar a otras personas.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

T. solium es frecuente en todo el mundo en áreas donde se crían cerdos y donde estos tienen acceso a material fecal humano. Se cree que solo unos pocos millones de personas albergan la forma de gusano. La infestación por la tenia del cerdo es altamente endémica en América Latina, el África subsahariana, en el sur, el este y el sudeste del continente.

Los gusanos de *T. solium* se adquieren al ingerir carne de cerdo cruda. Los escólex se unen a la pared intestinal y las proglótides se forman en la base del escólex. Las proglótides aumentan gradualmente de tamaño a medida que son desplazadas por proglótides nuevas. Las proglótides terminales son liberadas periódicamente en las heces y muestran un color blanco cremoso, de 2 cm de largo, 0,5-1 cm de ancho y 1-2 mm de grosor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Pueden observarse síntomas leves (p. ej., náuseas, molestias abdominales, anorexia y prurito). Las proglótides pueden detectarse en las heces. El diagnóstico se establece mediante la identificación de los huevos en las heces. Estos tienen un tamaño de 40 μm de diámetro, rodeados de estrías radiales marrones, y los embriones tienen seis ganchos, pero son indistinguibles de otras especies de *Taenia* desde el punto de vista morfológico.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

La teniasis puede tratarse con una dosis única de prazicuantel. Sin embargo, el prazicuantel debe utilizarse con precaución en las zonas con prevalencia de cisticercosis, porque puede precipitar síntomas como convulsiones. También son eficaces las dosis únicas de niclosamida. La teniasis puede prevenirse inspeccionando la carne de cerdo, o calentándola hasta 56 °C durante 5 min o congelándola hasta -20 °C durante 7-10 días para destruir las larvas infecciosas. Entre las medidas de control actuales está la quimioterapia en masa para poblaciones enteras con prazicuantel (v. «Cisticercosis», más adelante).

INFECCIÓN POR CESTODOS TISULARES (QUISTES)

Taenia solium (cisticercosis)

DEFINICIÓN

T. solium es la causa de la infección larvaria humana denominada cisticercosis. Los huéspedes normales de las formas larvarias (cisticercos) son los cerdos. Cuando son ingeridos por los cerdos, los huevos eclosionan, liberando las larvas invasivas (denominadas *oncosferas*), las cuales invaden los intestinos, migran hasta los tejidos (especialmente el músculo) y maduran hacia cisticercos en su interior. Los cisticercos consisten en una vesícula translúcida fina que contiene un escólex invaginado, el cual está dispuesto para formar un gusano después de haber sido ingerido por el huésped humano. Los huevos también son infecciosos para los seres humanos. Los huevos pegajosos se adhieren a las manos del portador del gusano y se transmiten por vía oral hasta el portador o sus contactos íntimos. Tras la ingestión, los huevos pueden migrar a los tejidos y formar quistes (cisticercosis). La presencia de cisticercos en el sistema nervioso central se denomina *neurocisticercosis*. La neurocisticercosis consiste en la presencia de cisticercos en el parénquima cerebral (neurocisticercosis parenquimatosa) y en los ventrículos, el espacio subaracnoideo, la columna y el ojo (neurocisticercosis extraparenquimatosa).

EPIDEMIOLOGÍA

La cisticercosis se observa en todas las regiones del mundo donde se crían cerdos con acceso a material fecal humano.² No obstante, los datos exactos sobre la incidencia y la prevalencia únicamente proceden de un número limitado de estudios, debido al requisito de técnicas de neuroimagen para establecer el diagnóstico. En el siglo XIX, la infección era sumamente endémica en Europa. Sin embargo, al mejorar los estándares de vida, la transmisión local se limita actualmente a unas pocas zonas rurales en la zona sur y oriental de Europa. La cisticercosis está ampliamente distribuida en zonas rurales de Latinoamérica. En las comunidades endémicas, más del 10% de la población puede tener anomalías en los estudios de neuroimagen compatibles con neurocisticercosis.³ Los estudios han destacado la importancia de la cisticercosis en el África Subsahariana. Está ampliamente distribuida en la India, Nepal, Sudeste Asiático y regiones de China. En la India, la manifestación más habitual de la neurocisticercosis son las convulsiones y una lesión solitaria con realce. En EE. UU. se diagnostican más de 2.000 casos cada año. La mayoría se diagnostica en inmigrantes procedentes de pueblos criadores de cerdos en México y Latinoamérica. Sin embargo, también hay casos importados de Asia y unas pocas infecciones adquiridas localmente.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia y la fisiopatología de la cisticercosis varían según la localización de los cisticercos y de la respuesta inflamatoria del huésped. Los cisticercos en el parénquima cerebral suprimen inicialmente la respuesta inflamatoria del huésped. Tras el período silente, estimado en varios años, los cisticercos pierden la capacidad para suprimir la respuesta

inflamatoria del huésped, con lo que se produce inflamación parenquimatosa, que se manifiesta típicamente por convulsiones. Los cisticercos inducen una respuesta granulomatosa, la cual degrada gradualmente los parásitos. En algunos casos se resuelven las lesiones. Sin embargo, en otros, la degradación da lugar a la formación de granulomas calcificados. Estas lesiones calcificadas se pueden inflamar intermitentemente (como se pone de manifiesto por el edema o el refuerzo de contraste en la resonancia magnética [RM]) y pueden provocar convulsiones recurrentes durante un período de años. En algunas ocasiones, los cisticercos se desarrollan en el interior de los ventrículos del cerebro y pueden ocasionar una hidrocefalia obstructiva. Los cisticercos en el espacio subaracnoideo pueden provocar aracnoiditis crónica, la cual puede manifestarse como vasculitis y accidente cerebrovascular, hidrocefalia comunicante, meningitis basilar y, en algunos casos, como efecto de masa. Los cisticercos también pueden desarrollarse en la columna (manifestándose en forma de radiculitis), el ojo, el tejido subcutáneo y el músculo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas varían según la localización de los cisticercos y de la respuesta del huésped asociada (fig. 333-1).⁴ Todas las formas de la enfermedad pueden asociarse a cefaleas. En general, los cisticercos parenquimatosos se asocian a convulsiones, mientras que la cisticercosis ventricular y subaracnoidea se asocia a hidrocefalia.

Lesión única con refuerzo

Una lesión única con refuerzo de contraste es la manifestación más frecuente de la cisticercosis en la India y EE. UU. Los pacientes debutan típicamente con convulsiones, que pueden ser focales o focales con generalización secundaria. Muchos tendrán una sola convulsión o unas pocas durante el período de degeneración del cisticerco, pero a la larga la duración de las convulsiones se autolimita en la mayoría de los casos. No obstante, unos pocos evolucionan hacia lesiones calcificadas, que son un factor de riesgo para convulsiones recurrentes.

Cisticercos múltiples parenquimatosos

En los pacientes con lesiones múltiples, la manifestación principal son las convulsiones, asociadas a la inflamación del parénquima. A diferencia de las lesiones únicas, las convulsiones tienen más probabilidades de recurrir.

Lesiones calcificadas

Muchos pacientes no manifiestan síntomas hasta que tienen lesiones calcificadas. Pueden presentar convulsiones recurrentes durante varios años. Algunos casos se asocian al desarrollo de esclerosis mesiotemporal y epilepsia rebelde (cap. 375).

Cisticercos ventriculares

Los cisticercos se manifiestan típicamente en forma de hidrocefalia obstructiva. El paciente puede debutar con cefalea, náuseas y vómitos, mareos, trastornos del estado mental o papiledema con trastornos visuales. Constituye una urgencia médica y puede ser mortal si no se trata.

Cisticercos subaracnoideos

Los cisticercos en las cisternas basilares suelen acompañarse de cisticercos en otras localizaciones, como los cisticercos o las calcificaciones parenquimatosas, los cisticercos ventriculares y los cisticercos medulares u oculares; los pacientes pueden acudir con un cuadro achacable a los cisticercos en dichos focos. Los cisticercos en las cisternas basilares son particularmente propensos a provocar aracnoiditis, la cual se manifiesta con afectación vascular (accidente cerebrovascular de vasos de gran o pequeño calibre), signos meníngeos o hidrocefalia comunicante (cefaleas, náuseas, vómitos, mareos y trastornos del estado mental).

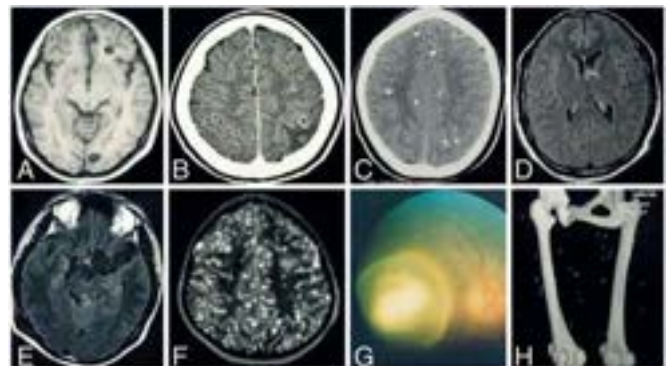


FIGURA 333-1. La neurocisticercosis en los seres humanos puede clasificarse basándose en estudios de neuroimagen. A. Lesiones quísticas múltiples. B. Lesión única con refuerzo. C. Calcificaciones múltiples. D. Cisticerco intraventricular. E. Cisticerco subaracnoideo. F. Infección difusa con edema cerebral, denominada encefalitis cisticercosa. G. Cisticerco ocular. H. Calcificaciones musculares difusas. (Reproducido a partir de García HH, Del Brutto OH. Neurocisticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol.* 2005;4:653-661.)

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas principales de la neurocisticercosis (p. ej., convulsiones e hidrocefalia) son inespecíficas y resulta difícil identificar los parásitos. Los principales instrumentos para diagnosticar la neurocisticercosis son los estudios de neuroimagen. La tomografía computarizada (TC) es sensible para identificar las calcificaciones parenquimatosas, las cuales aparecen como nódulos de 2-5 mm. La TC también puede poner de manifiesto cisticercos parenquimatosos o hidrocefalia obstructiva. La RM es más sensible para la identificación de los cisticercos, especialmente en el espacio subaracnoideo y los ventrículos. Las secuencias tridimensionales, como la imagen rápida con adquisición en estado de equilibrio (FIESTA) son particularmente eficaces para cisticercos ventriculares y subaracnoideos. Los cisticercos son típicamente redondos, con un diámetro de 1-2 cm. El líquido del quiste suele ser isodenso con el líquido cefalorraquídeo. En los cisticercos no inflamados puede que no se vean las paredes. Sin embargo, la mayoría de los casos demuestran un refuerzo de la pared de los quistes o de los tejidos circundantes y edema asociado. En algunos casos puede visualizarse el escólex como un nódulo sólido de 1-2 mm, cilíndrico o espiral, en un lado de las lesiones quísticas. Los estudios serológicos son útiles para confirmar el diagnóstico. Los análisis con antígeno sin purificar, como el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas, se asocian a una sensibilidad y una especificidad bajas y no son fiables. Un análisis de inmunotransferencia con glucoproteínas de membrana semipurificadas es sumamente específico para establecer el diagnóstico. La sensibilidad es excelente en los casos de cisticercos extraparenquimatosos o parenquimatosos múltiples. Sin embargo, la sensibilidad es mala en los casos de lesiones únicas con refuerzo o solamente con calcificaciones. Los análisis de detección antigénica son sensibles y más específicos para los casos viables, y cada vez están más disponibles en EE. UU. Los criterios diagnósticos revisados y publicados recientemente han definido la neurocisticercosis como un «diagnóstico definitivo» o únicamente un «diagnóstico probable».⁵

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento varía con las manifestaciones clínicas y la forma de la infección.^{6,7} Las convulsiones deben tratarse con antiepilépticos (cap. 375). Normalmente se usan fenitoína y carbamecina para controlar las convulsiones. Los antiepilépticos más modernos pueden ser más eficaces. No hay parásitos viables en los casos con lesiones calcificadas, de modo que la medida fundamental es controlar los síntomas (p. ej., antiepilépticos en los casos de convulsiones). En los pacientes con hidrocefalia, la cirugía para restablecer el flujo del líquido cefalorraquídeo es el paso inicial crítico del tratamiento. El papel de los antiparasitarios (cap. 323) varía con la forma de la infección. En estudios controlados aleatorizados se ha demostrado una resolución más rápida de las lesiones quísticas parenquimatosas, con menos convulsiones generalizadas, en los tratados con corticoesteroides y albendazol (15 mg/kg/día en dos dosis diarias) comparado con aquellos tratados con placebo.⁸ Puede usarse prazicuantel (50-100 mg/kg/día en tres dosis diarias) como alternativa. Están surgiendo datos sobre el uso de dos fármacos en combinación, que podrían ejercer una mayor actividad cisticida en quienes tienen más de dos cisticercos parenquimatosos.⁹ En una serie de ensayos clínicos en individuos con lesiones únicas con refuerzo se ha demostrado una resolución radiológica ligeramente más rápida y menos convulsiones en los pacientes tratados con corticoesteroides o antiparasitarios.¹⁰ Las dosis más altas de esteroides podrían disminuir las convulsiones cuando se acerca el tratamiento antiparasitario, pero las diferencias no son llamativas. En los pacientes con cisticercos en los ventrículos, el tratamiento suele consistir en su eliminación. La mejor manera de lograrlo es mediante una neuroendoscopia de los cisticercos de los ventrículos laterales y tercero. Sin embargo, el enfoque terapéutico principal es la colocación de una derivación ventriculoperitoneal. El tratamiento crónico con corticoesteroides y con antiparasitarios puede disminuir la tasa de fracaso de la derivación, el cual suele deberse a oclusiones de las derivaciones por los cisticercos o por restos proteináceos. No se han realizado estudios controlados sobre el tratamiento de la cisticercosis subaracnoidea. No obstante, la opinión de los expertos respalda el tratamiento de la cisticercosis subaracnoidea con ciclos prolongados de antiparasitarios (p. ej., albendazol durante meses), dosis elevadas de albendazol o combinaciones de albendazol y prazicuantel. El uso crónico de antiinflamatorios (1 mg/kg/día de prednisona o 24 mg/día de dexametasona) es también esencial. Los pacientes que vayan a ser tratados con corticoesteroides crónicos han de someterse a cribado de *Mycobacterium tuberculosis* y *Strongyloides* antes de iniciar su administración. El metotrexato se recomienda de modo reciente para limitar el uso de corticoesteroides. Los pacientes con hidrocefalia deberían tratarse con derivación del líquido cefalorraquídeo (p. ej., derivación ventriculoperitoneal). Antes del tratamiento con antiparasitarios, los pacientes deben someterse a un examen del fondo de ojo. Los parásitos intraoculares pueden dar lugar a respuestas inflamatorias activas tras el tratamiento con antiparasitarios. Como esta inflamación podría dar lugar a ceguera, la mayoría de las autoridades recomienda extraer los parásitos antes de comenzar el tratamiento antiparasitario. No obstante, hay casos publicados de tratamiento de los parásitos intraoculares con antiparasitarios.

PREVENCIÓN

Aunque la transmisión de *T. solium* en principio se puede prevenir, las medidas de erradicación en toda la población han resultado muy difíciles. No obstante, hace poco, la transmisión de la infección por *T. solium* se interrumpió en una región altamente endémica de Perú gracias a un programa que subrayaba el tratamiento antiparasitario masivo de la población humana con niclosamida, el tratamiento de los cerdos con oxfendazol y la vacunación de los lechones.¹¹

PRONÓSTICO

El pronóstico varía significativamente entre las diferentes formas de cisticercosis. Las lesiones con refuerzo parenquimatoso y las lesiones quísticas parenquimatosas se resuelven a la larga, aunque eso puede tardar meses o años. Los pacientes que tienen o que han desarrollado calcificaciones presentan riesgo de padecer convulsiones a lo largo de toda su vida. Los pacientes con cuadros ventriculares o subaracnoideos tienen un riesgo de morbilidad elevado. Sin embargo, en una serie reciente de casos no se comunicaron muertes con un tratamiento óptimo.

Hidatidosis quística (grupo de *Echinococcus granulosus*)

DEFINICIÓN

La equinococosis quística, denominada también hidatidosis quística, está causada por la etapa larvaria de los cestodos del complejo *Echinococcus granulosus*. Inicialmente se pensaba que todos estos parásitos eran una única especie, *E. granulosus*. Sin embargo, los estudios moleculares demuestran que *E. granulosus* abarca una serie de especies y genotipos diferentes. Las manifestaciones clínicas en los seres humanos varían desde una infección asintomática hasta un cuadro grave y potencialmente mortal.

Los quistes equinocócicos constan de tejido del huésped periparasitario (periquiste o adventicia), que comprende el endoquiste larvario, y el endoquiste propiamente dicho. El endoquiste tiene una capa externa laminada y acelular y una capa interna o germinativa, que da origen a una progenie de cápsulas y protoescólex. El quiste está lleno de líquido claro, numerosas cápsulas hijas y protoescólex. Algunos quistes pueden albergar además quistes hijos de un tamaño variable. Los protoescólex se convierten en gusanos en los huéspedes caninos definitivos, pero también pueden formar quistes nuevos cuando son liberados en los tejidos de los mamíferos.

EPIDEMIOLOGÍA

Las especies de *E. granulosus* aparecen en todos los continentes y en regiones circumpolares, templadas, subtropicales y tropicales. La prevalencia más alta del parásito se sitúa en zonas de Eurasia, África, Australia y Sudamérica. Dentro de las zonas endémicas, la prevalencia de los parásitos varía de esporádica a alta, pero solo unos pocos países pueden considerarse libres de *E. granulosus*.

Resulta complicado establecer la incidencia verdadera de la equinococosis quística, dada la tasa de crecimiento lenta y la variabilidad de la presentación clínica. La mayoría de los artículos epidemiológicos está basada en estudios hospitalarios y quirúrgicos en los que se infravaloran en gran medida las tasas reales de infección, especialmente en los grupos socioeconómicos más pobres, con un acceso limitado al diagnóstico y al tratamiento.

No obstante, desde mediados de la década de los ochenta se han llevado a cabo estudios basados en grandes colectivos con ecografías portátiles en muchas regiones remotas y rurales del mundo. Se ha comprobado que la sensibilidad y la especificidad de la ecografía han sido mayores que las de la serología en los estudios de prevalencia.⁸ En dichos estudios se confirmaba la carga real de la enfermedad, que reveló tasas de infección en la población de hasta el 6,6%.

E. granulosus existe como un complejo de especies y cepas que difieren en una amplia gama de criterios que pueden tener impacto sobre la epidemiología, la anatomía patológica y el control de la equinococosis quística. Hasta la fecha se han identificado 10 genotipos distintos (de G1 a G10). Se han identificado algunas especies distintas (*Echinococcus equinus*, *Echinococcus ortleppi*). La inmensa mayoría de las cepas de *E. granulosus* aisladas de seres humanos hasta ahora han sido del genotipo ovino (G1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación de la equinococosis quística humana es proteica.⁶ Los pacientes acuden en busca de asistencia médica cuando un quiste de gran tamaño tiene algún impacto mecánico sobre la función orgánica o cuando la rotura de un quiste desencadena reacciones de hipersensibilidad agudas. El quiste suele diagnosticarse fortuitamente durante un examen ecográfico, una radiografía de tórax o una tomografía corporal por otros motivos clínicos. El hígado es la localización más frecuente de los quistes equinocócicos, supone aproximadamente el 70% de los casos.⁹ Los pulmones son la segunda localización en frecuencia. Sin embargo, la equinococosis quística puede aparecer en ocasiones en prácticamente cualquier órgano.

Entre los síntomas más frecuentes están las molestias y el dolor en la parte alta del abdomen, un apetito escaso y la presencia de una masa en el abdomen. Los signos físicos consisten en hepatomegalia, una masa palpable sobre la superficie del hígado y otros órganos y distensión abdominal. Otras manifestaciones son ictericia, dolores seudocólicos, hipertensión portal, ascitis y compresión de la vena cava inferior. Si los quistes pulmonares se rompen en el interior de los bronquios, los síntomas pueden

consistir en tos intensa, sabor salado en la boca o vómitos de material de la hidatíde o de las membranas quísticas. Los pacientes pueden acudir con una masa en el tórax, dolor torácico, tos crónica, neumotórax, neumonitis eosinofílica, derrame pleural, embolia pulmonar parasitaria, hemoptisis o bilitis. Los quistes en el corazón pueden ocasionar una masa cardíaca, derrame pericárdico y embolia. Los quistes en la mama deben diferenciarse de las neoplasias. Los quistes localizados en la columna y en el cerebro pueden desencadenar síntomas neurológicos serios, como parálisis y convulsiones.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la equinococosis quística se basa en métodos de imagen y en serología, pero esta última solo desempeña un papel de confirmación. Los análisis de laboratorio de rutina son inespecíficos. La rotura del quiste en el árbol biliar puede provocar elevación de la fosfatasa alcalina, asociada a veces a hiperamilasemia y eosinofilia (hasta el 60%). A menos que el quiste se rompa, la eosinofilia es de bajo grado o nula.

Pruebas de imagen

Los instrumentos de imagen modernos (ecografía, TC y, en menor medida, RM) constituyen los ejes del diagnóstico y del tratamiento clínico de la equinococosis quística. La ecografía es el procedimiento de elección para el diagnóstico de la equinococosis quística asintomática.¹⁰ También es útil para los estudios longitudinales, como la monitorización de la respuesta de los quistes al tratamiento y el registro de la tasa de crecimiento de los quistes. En el año 2003, el Informal Working Group de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la equinococosis propuso una clasificación ecográfica estandarizada (fig. 333-2). Esta clasificación define seis estadios quísticos que se asignan a tres grupos clínicos. El grupo activo abarca los quistes en desarrollo, que pueden ser uniloculares (CE1) o multivesiculares con quistes hijos (clase CE2), y por lo general son viables. El grupo de transición (clase CE3) contiene quistes que suelen empezar a degenerar. Hay dos tipos de CE3: el «signo del lirio acuático» para las membranas flotantes, el cual se conoce como subclase CE3a; y los quistes predominantemente sólidos con quistes hijos, o subclase CE3b. Esta subdivisión se basa en su respuesta diferente al tratamiento percutáneo (v. más adelante) y al albendazol, la cual suele ser buena para CE3a y mala para CE3b. En un estudio con espectroscopia por RM se comprobó que CE3a y CE3b pueden tener características metabólicas distintas. El grupo inactivo (clases CE4 y CE5) exhibe involución y signos de solidificación del contenido quístico, con grados crecientes de calcificación, y casi siempre es inviable.

La TC tiene la ventaja de que se puede inspeccionar cualquier órgano, detectar quistes más pequeños localizados fuera del hígado, localizar quistes con mayor precisión y en ocasiones diferenciar los quistes parasitarios de los no parasitarios. La RM puede ofrecer algunas ventajas sobre la TC para la evaluación de lesiones residuales posquirúrgicas, recurrencias y determinadas infecciones extrahepáticas, como las infecciones cardíacas. Además, un estudio ha constatado que la RM reproduce las características ecográficas de la equinococosis quística mejor que la TC. Cuando no puede realizarse una ecografía por la localización de los quistes o razones específicas del paciente, la RM con series intensamente ponderadas en T2 es preferible a la TC. Las radiografías simples se utilizan en los quistes situados en los pulmones, el hueso y el músculo para detectar quistes calcificados.

Serología

Las pruebas serológicas son útiles para confirmar los diagnósticos sospechosos en las modalidades de imagen. Sin embargo, existen infinidad de pruebas y su aplicación no está estandarizada. Su sensibilidad varía según la localización de los quistes. Los quistes hepáticos tienen más probabilidades de desencadenar una respuesta inmunitaria que los pulmonares, cerebrales o esplénicos. Los resultados de las pruebas serológicas suelen ser

positivos cuando el endoquiste se desprende (CE3a) y en los estadios activo (CE2) y de transición (CE3b). Los resultados de las pruebas serológicas suelen ser negativos en los pacientes con quistes inactivos (CE4 y CE5). Los títulos tienden a disminuir lentamente cuando el quiste comienza a inactivarse (CE4, CE5) y después de la cirugía radical. Los títulos siguen siendo positivos después de la cirugía conservadora, en la cual no se elimina por completo el origen del antígeno (la capa germinal). Los títulos de anticuerpos suelen aumentar inmediatamente después de los tratamientos médicos o percutáneos, debido a la movilización del antígeno tras la rotura de la integridad del quiste.

Otros procedimientos diagnósticos

La aspiración con aguja fina del quiste con guía ecográfica, con una vía de abordaje transhepática, con cobertura antihelmíntica, resulta de gran ayuda para diferenciar la equinococosis quística, las neoplasias malignas, los abscesos y los quistes no parasitarios. El procedimiento debe llevarse a cabo en presencia de un anestesiólogo preparado para tratar cualquier reacción anafiláctica, infrecuente pero posible.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento apropiado depende de factores de cada paciente, de las características del quiste, de los recursos terapéuticos disponibles y de las preferencias del médico.¹¹ Hay pocos estudios clínicos aleatorizados en los que se hayan evaluado las opciones terapéuticas, por lo que no hay datos que apoyen una modalidad terapéutica sobre otra.¹²

Cirugía

La cirugía ha sido durante mucho tiempo la única opción para el tratamiento de la equinococosis quística. Sin embargo, durante las dos últimas décadas, el tratamiento médico, los procedimientos percutáneos y el planteamiento de «vigilar y esperar» se han introducido satisfactoriamente y han reemplazado a la cirugía como el tratamiento de elección en casos seleccionados. La cirugía sigue siendo la terapia principal en los quistes complicados (esto es, rotura, fístula biliar, compresión de estructuras vitales, sobreinfección, hemorragia), los quistes con riesgo alto de rotura o los quistes grandes con muchas vesículas hijas que no pueden tratarse por medios percutáneos. La cirugía puede practicarse a cielo abierto, con técnicas radicales o conservadoras, o por vía laparoscópica, pero hay opiniones contrapuestas sobre cuál es la técnica más segura y eficaz y en qué casos debe aplicarse. En todos los casos hepáticos se recomienda una profilaxis perioperatoria con albendazol, desde 1 semana antes de la cirugía hasta 4 semanas después de la misma, como medida preventiva para minimizar el riesgo de vertido del líquido y de equinococosis secundaria consiguiente por la siembra de protoescoléx en la cavidad abdominal. Algunas autoridades tratan también con praziquantel. La mayoría de los expertos recomiendan evitar los antiparasitarios preoperatorios en la enfermedad pulmonar e intracraneal.

Tratamientos percutáneos

Las técnicas percutáneas proporcionan una alternativa a la cirugía y a los derivados bencimidazólicos. Estas modalidades terapéuticas están encaminadas a destruir la capa germinal con productos esclerizantes o a evacuar la totalidad del endoquiste. El método más popular encaminado a destruir la capa germinal es la punción, aspiración, inyección de un fármaco esclerizante y reaspiración (PAIR). Se han empleado numerosas técnicas de cateterismo modificadas para evacuar el endoquiste, y por lo general se reservan para los quistes que son difíciles de drenar o que tienden a recidivar tras la PAIR, como los quistes multivesiculados o los quistes con un contenido predominantemente sólido, o con quistes hijos. Un número creciente de artículos señala la seguridad de este procedimiento para el

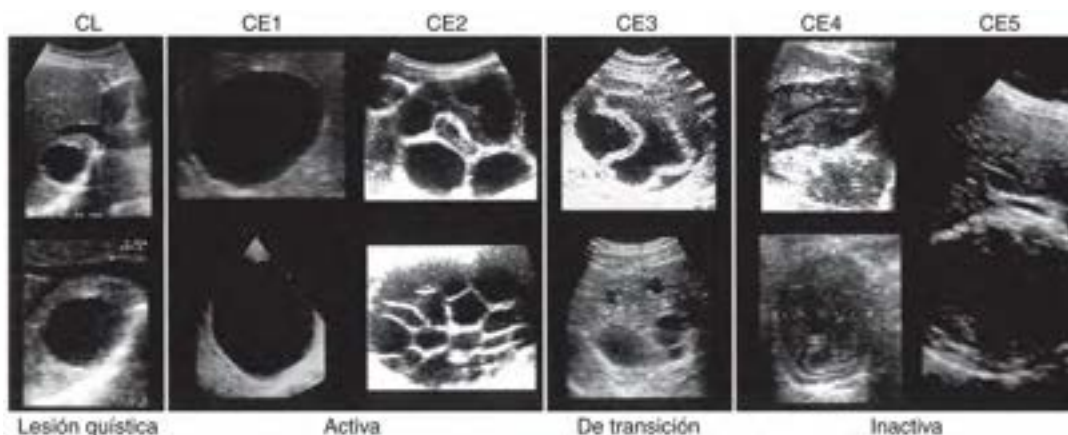


FIGURA 333-2. Informal Working Group de la Organización Mundial de la Salud sobre la clasificación ecográfica estandarizada de la equinococosis quística. Las lesiones CL son lesiones quísticas que carecen de una pared definida y que pueden tener otros diagnósticos. Las lesiones CE1 son lesiones quísticas con una pared visible que puede mostrar protoescoléx («arena hidatídica»). Las lesiones CE2 tienen tabicación interna. Las lesiones CE3 pueden estar desprendidas de la pared (CE3a, *fila superior*) o tener quistes hijos con engrosamiento interno (CE3b, *fila inferior*). Las lesiones CE4 son lesiones heterogéneas con degeneración. Las lesiones CE5 muestran una calcificación gruesa.

tratamiento de los quistes equinocócicos abdominales, sobre todo hepáticos. En un estudio de 5.943 punciones percutáneas de quistes equinocócicos, la anafilaxia mortal sobrevino en el 0,03% de las intervenciones y las reacciones alérgicas reversibles complicaron el 1,7% de las punciones. La administración profiláctica de albendazol, durante al menos 30 días después de la punción, es una medida preventiva que siempre debería acompañar a la PAIR. La PAIR suele conseguir la inducción de una solidificación permanente de los quistes CE1 y CE3a. En unos pocos artículos con seguimientos de larga duración se señala que los quistes multivesiculares (es decir, CE2 y CE3b) tienden a recidivar repetidamente tras la PAIR.

Quimioterapia

El albendazol (cap. 323) es el antiparasitario de elección para la equinococosis quística. Se administra por vía oral a una dosis de 10 a 15 mg/kg/día; la administración debe ser continua, sin interrupciones del tratamiento. Sin embargo, no se ha valorado formalmente la dosis óptima ni la duración idónea, y los datos de estudios clínicos a pequeña escala no han tenido en cuenta las características del quiste. En una revisión sistemática reciente del efecto del albendazol se confirmaba que la eficacia del fármaco podía haberse exagerado en los estudios retrospectivos previos no aleatorizados. El albendazol induce solidificación en los quistes de tamaño pequeño e intermedio (CE1 y CE3a), mientras que por lo general tiene poco efecto en los quistes gigantes (diámetro > 10 cm) (CE1 y CE3a). Carece de efecto en la mayoría de los quistes CE2 y CE3b.

Los efectos secundarios de los bencimidazoles (cap. 323) consisten en hepatotoxicidad, leucopenia, trombocitopenia y alopecia. Las elevaciones en las aminotransferasas pueden deberse a la eficacia relacionada con el fármaco o a una toxicidad real del mismo. Los riesgos teratogénos son teóricos, pero no obstante es una buena práctica evitar su administración durante el embarazo siempre que sea posible y demorar el tratamiento hasta el parto, a menos que sea absolutamente necesario.

Vigilar y esperar

Los quistes hepáticos libres de complicaciones, como la compresión de órganos próximos, cada vez se vigilan más sin instaurar ningún tratamiento.¹³ Es preciso realizar estudios prospectivos para confirmar la seguridad de este planteamiento.

Seguimiento

El seguimiento es crucial para evaluar la eficacia del tratamiento. Se necesita un seguimiento a largo plazo, generalmente durante más de 5 años, para evaluar las recurrencias locales, ya que se han observado recurrencias incluso 10 años después de un tratamiento aparentemente satisfactorio. Cuando la combinación de un estudio de imagen y de los resultados de la serología no es concluyente, debe realizarse una aspiración con aguja fina para asegurar la viabilidad del contenido del quiste.

Hidatidosis alveolar (*Echinococcus multilocularis*)

La hidatidosis alveolar está causada por las formas tisulares de *Echinococcus multilocularis*. En los tejidos, y típicamente en el hígado, *E. multilocularis* crece como una masa germinativa en lugar de hacerlo como una lesión quística grande. Los tejidos se parecen a los tejidos pulmonares, de ahí que se denomine «alveolar». Los huéspedes definitivos habituales son los cánidos, incluidos los lobos y los zorros. Los huéspedes intermedios normales son los roedores. Los seres humanos se infectan de manera accidental al contactar con suelos que contienen huevos.

EPIDEMIOLOGÍA

E. multilocularis es endémico en regiones árticas y alpinas del hemisferio norte. Su endemicidad es alta en la zona occidental de China, Tíbet y Asia Central. En los últimos años, *E. multilocularis* se ha convertido en un problema importante en las regiones alpinas de Europa Central y en las áreas boscosas adyacentes.¹⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La infección por *E. multilocularis* en los seres humanos afecta casi invariablemente al hígado, en el cual se manifiesta como una masa pseudotumoral que se expande gradualmente durante décadas. Los síntomas principales son molestias y tumefacción hepática. El diagnóstico se establece mediante la demostración de una masa característica en los estudios de imagen, la etiología se confirma mediante pruebas serológicas.¹⁵

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La cirugía sigue siendo el pilar fundamental del tratamiento de *E. multilocularis*. Deben researse todos los tejidos infectado, siempre que sea posible. Una terapia aparentemente curativa debe seguirse de un ciclo de albendazol durante 2 años para disminuir el riesgo de recaídas. En algunos casos, la resección solo es factible cuando se acompaña de trasplante hepático. En los casos en los que no puede practicarse resección quirúrgica, los ciclos prolongados de albendazol pueden suprimir el crecimiento de la lesión. Tras tratamiento con bencimidazoles, la mortalidad es similar a la de la población general equiparada por edad y sexo.

Otras infecciones por larvas de cestodos

La esparganosis se debe a la infección por el estadio larvario (plerocercoides) de *Spirometra mansonioides*. La infección se adquiere por la ingestión o la aplicación de carne infectada (ranas, pájaros, peces) o por la exposición de la piel a carne infectada (p. ej., cataplasmas de tejidos infectados). Tras la infección, los plerocercoides se desarrollan en los tejidos, y se manifiestan típicamente como nódulos subcutáneos o en el sistema nervioso central y en ocasiones con síntomas de larva *migrans*. El tratamiento suele consistir en la resección del nódulo.

La cenurosis es una infección por larvas de cestodos infrecuente secundaria a la infección humana por el estadio larvario de las tenias de los perros *Taenia multiceps* y *Taenia serialis*. En el tejido, las larvas forman una lesión quística que contiene múltiples escólex (el cenuro). La lesión quística suele ser única y con frecuencia se identifica en el cerebro, el ojo o los tejidos blandos. El tratamiento suele consistir en la resección.

Echinococcus oligarthrus y *Echinococcus vogeli* se han asociado a hidatidosis poliquistica en la zona norte de Sudamérica. *Taenia crassiceps* se ha identificado en el ojo y en tejidos de huéspedes inmunodeprimidos. También se han identificado organismos parecidos a *Hymenolepis* en tejidos de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Grado A Bibliografía de grado A

1. Baird A, Wiebe S, Zunt JR, et al. Evidence-based guideline: treatment of parenchymal neurocysticercosis: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;80:1424-1429.
2. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, et al. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:687-695.
3. Zhao BC, Jiang HY, Ma WY, et al. Albendazole and corticosteroids for the treatment of solitary cysticercal granuloma: a network meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:1-15.
4. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, et al. Enhanced steroid dosing reduces seizures during antiparasitic treatment for cysticercosis and early after. *Epilepsia*. 2014;55:1452-1459.
5. Garcia HH, Gonzalez AE, Tsang VC, et al. Elimination of *Taenia solium* transmission in northern Peru. *N Engl J Med*. 2016;374:2335-2344.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

INFESTACIONES POR TREMATODOS

EDGAR M. CARVALHO, ALDO A. M. LIMA, LUIS A. MARCOS Y EDUARDO GOTUZZO

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ESQUISTOSOMIASIS

DEFINICIÓN

La esquistosomiasis es una de las enfermedades parasitarias más importantes de los seres humanos y representa un problema de salud pública global para los países en desarrollo. La enfermedad se debe a trematodos del género *Schistosoma* y se calcula que 250 millones de personas están infestadas y 779 millones corren un alto riesgo de infestación. Se estima que la mortalidad por esquistosomiasis es de 13.000 muertes al año y que la carga de enfermedad es de 3,3 millones de años de vida ajustados por discapacidad perdidos cada año.¹

Organismo patógeno

Seis especies principales de *Schistosoma* afectan a los humanos: *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. intercalatum*, *S. mekongi* y *S. guineensis*; se ha secuenciado el genoma de *S. mansoni*, *S. haematobium* y *S. japonicum*. Estas especies difieren biológicamente entre sí y en su distribución geográfica y el tipo de enfermedad que producen. Los esquistosomas son trematodos parásitos digenéticos. Pese a su forma característica, las especies de esquistosomas que infestan a los humanos comparten algunos rasgos comunes. El macho voluminoso (0,6-2,2 cm × 2-4 mm) tiene un canal ginecóforo ventral al que se engancha la hembra (1,2-2,6 cm × 1-2 mm) durante la cópula.

EPIDEMIOLOGÍA

La esquistosomiasis se produce sobre todo en las zonas rurales agrícolas y periurbanas. Los programas para el control de la esquistosomiasis están avanzando y ayudando



FIGURA 334-1. Ciclo vital del esquistosoma.

a reducir la enfermedad.² Sin embargo, la esquistosomiasis sigue teniendo carácter endémico en 78 países. *S. mansoni* se encuentra en la península Arábiga, Egipto, Libia, Sudán, la mayoría de los países del África subsahariana, Brasil, Surinam y Venezuela. *S. haematobium* es endémico en Oriente Medio y en la mayor parte del continente africano, incluidas las islas de Madagascar y Mauricio. *S. japonicum* tiene carácter endémico en China, Indonesia y Filipinas; también se ha notificado su presencia en Tailandia. Se ha notificado la presencia de *S. intercalatum* en 10 países de África. *S. mekongi* se encuentra en Camboya y Laos.

La endemidad de la esquistosomiasis depende de la eliminación urbana de la orina (*S. haematobium*) y las heces (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum*, *S. mekongi*, *S. guineensis*), la presencia de caracoles huéspedes adecuados y la exposición humana a las cercarias. Los caracoles de agua dulce (huéspedes intermedios) son las especies de *Biomphalaria* en África y *Biomphalaria glabrata* (*Australorbis*) y *Tropicarbis* en América del Sur y las Antillas. En algunos casos, la endemidad de la esquistosomiasis se mantiene gracias a reservorios animales. Tal es el caso de *S. japonicum*, que infesta a perros y vacas.

Etiología y ciclo vital

Los gusanos adultos viven en las venas mesentéricas (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum* y *S. guineensis*) o en el plexo venoso alrededor de los extremos inferiores de los uréteres y la vejiga urinaria (*S. haematobium*) (fig. 334-1). En estos sitios, comienzan su reproducción sexual liberando huevos. Una vez depositados en el huésped, los huevos permanecen en la vena mesentérica, se quedan atrapados en el intestino, salen a la luz intestinal y migran por la sangre portal hacia el hígado (*S. mansoni*, *S. japonicum*). Los huevos de *S. haematobium* se pueden quedar atrapados en el intestino y la vejiga, y salir a la luz del intestino o la vejiga. Después de su excreción con las heces o la orina hacia el agua dulce, los huevos eclosionan y liberan miracidios ciliados móviles que penetran en el caracol (huésped intermedio). Tras la multiplicación asexual en el caracol, el desarrollo de cercarias, las formas infecciosas para los humanos, tarda entre 4 y 7 semanas. Después de abandonar los caracoles, las cercarias sobreviven durante casi 72 h en agua dulce. Cuando penetran la piel del huésped humano, las cercarias pierden su cola y se transforman en esquistosómulas. La esquistosómula migra a los pulmones y, en unas 6 semanas, madura hasta convertirse en el gusano adulto y descender a su hábitat final. Los huevos viables se ven en los excrementos (es decir, en las heces o la orina) entre 5 y 9 semanas después de la penetración de la cercaria. La vida de estos gusanos oscila entre 5 y 10 años.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la esquistosomiasis humana aguda se relaciona principalmente con el depósito de huevos, la liberación de antígenos por los gusanos adultos y los huevos, y una respuesta inflamatoria exagerada caracterizada por altos niveles de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1 (IL-1), la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF).

En la esquistosomiasis crónica, la lesión de los tejidos está mediada por granulomas inducidos por los huevos y la subsiguiente aparición de fibrosis. En *S. haematobium*, los huevos infestados inducen la formación de granulomas en el tracto urinario. Como el hábitat de los gusanos *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. guineensis* y *S. intercalatum* son los vasos sanguíneos mesentéricos, el intestino interviene de manera decisiva y la embolia de huevos da lugar a una afectación secundaria del hígado. La genética del huésped, la respuesta inmunitaria y la carga de parásitos medida por el recuento de huevos en las heces se asocian a una mayor probabilidad de daño hepatoesplénico.

La IL-4, la IL-13 y la IL-17 se han asociado a la formación de granulomas y la fibrosis hepática. Las enzimas y los antígenos liberados por los huevos sensibilizan a los linfocitos del huésped, que migran a las zonas donde se depositan los huevos y reclutan otros tipos de células, como macrófagos, eosinófilos y fibroblastos. El tamaño de estos granulomas y la fibrosis resultante explican la mayoría de las lesiones fibroobstructivas crónicas características de la esquistosomiasis. En el hígado, los granulomas provocan una obstrucción perisinusoidal del flujo sanguíneo portal, hipertensión portal, esplenomegalia, varices esofágicas y circulación colateral portosistémica. La perfusión de las células hepáticas no se reduce; en consecuencia, los resultados de las pruebas de la función hepática permanecen normales durante mucho tiempo.

En las poblaciones infestadas por la esquistosomiasis, la intensidad de la infestación aumenta durante los dos primeros decenios de vida a medida que los niños acumulan gusanos, y luego disminuye. Pese al descenso en la exposición con la edad, la menor intensidad de la infestación en las personas mayores se debe, en parte, a la resistencia adquirida. Existe una asociación entre la IgE específica del parásito, la eosinófila y la resistencia a la reinfección. En la población infestada por *S. haematobium*, la IgE aumenta de forma progresiva con la edad, y los anticuerpos IgE dirigidos contra antígenos de gusanos adultos se asocian a una baja intensidad de reinfección. Se han descubierto asociaciones similares entre los niveles altos de IgE o un cociente IgE/IgG4 elevado, y la resistencia a la reinfección entre sujetos brasileños y kenianos expuestos a *S. mansoni*. En cambio, la susceptibilidad a la reinfección se ha asociado a la IgG4, que actúa como anticuerpo bloqueante, inhibiendo la acción de la IgE. Un importante gen codominante, llamado *SMI*, en el genoma del huésped humano controla la intensidad de la infestación por *S. mansoni*.

La modulación de la respuesta inmunitaria es una característica de la esquistosomiasis crónica, y los antígenos de *S. mansoni* inframodulan esta respuesta aumentando la producción de citocinas reguladoras, como IL-10 y la frecuencia de células T reguladoras.³ La infestación por *S. mansoni* atenúa las manifestaciones clínicas de la diabetes de tipo 1 y de la encefalitis autoinmunitaria experimental en ratones. En los seres humanos, *S. mansoni* atenúa las manifestaciones clínicas del asma y muestra una asociación inversa con el desarrollo de la mielopatía relacionada con la infección por el virus de la leucemia de células T humanas de tipo 1 (HTLV-1). La infestación por *S. mansoni* puede alterar la respuesta inmunológica a las vacunas y cambiar las manifestaciones de otras enfermedades infecciosas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la esquistosomiasis se dividen en dermatitis esquistosómica, esquistosomiasis aguda y esquistosomiasis crónica.⁴ La dermatitis esquistosómica, o picor del nadador, se observa principalmente cuando las cercarias aviares penetran en la piel y son destruidas. La dermatitis esquistosómica es un fenómeno de sensibilización que se produce en personas previamente expuestas. Las cercarias generan una respuesta inflamatoria aguda con edema, infiltración temprana por neutrófilos y linfocitos, y posterior invasión de eosinófilos. La erupción papular pruriginosa aparece dentro de las 24 h siguientes a la penetración de las cercarias y alcanza su máxima intensidad en 2 o 3 días.

La esquistosomiasis aguda se produce generalmente entre 20 y 50 días después de la exposición primaria. A pesar de su carácter asintomático en las zonas endémicas, la esquistosomiasis aguda se está convirtiendo en un problema clínico frecuente e importante en sujetos no inmunizados de las regiones urbanas que se exponen por primera vez a una fuerte infestación en una zona endémica. El síndrome clínico (es decir, fiebre, escalofríos, aumento de tamaño del hígado y el bazo, y eosinofilia marcada) descrito originalmente para la infestación por *S. japonicum*, y que sigue siendo común para esta especie, se está diagnosticando cada vez más en Brasil y en África en personas infestadas por *S. mansoni*. En esta fase también se documentan malestar, diarrea, pérdida de peso, tos, disnea, dolor torácico, insuficiencia respiratoria restrictiva y pericarditis. En esta fase de la enfermedad se encuentran en la sangre del paciente altos niveles de TNF y de inmunocomplejos circulantes, que coinciden con la aparición de dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso, y con manifestaciones respiratorias y pericárdicas, respectivamente. Las personas que residen en zonas de esquistosomiasis endémica no manifiestan la enfermedad aguda.

En la esquistosomiasis crónica, el dolor abdominal, las deposiciones irregulares y la emisión de sangre con las heces son los principales síntomas de afectación intestinal. La poliposis colónica secundaria a la esquistosomiasis se observa, sobre todo, en Egipto.

La afectación hepatoesplénica es la causa más importante de morbilidad durante la infestación por *S. mansoni* y *S. japonicum*. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos hasta que aparecen la fibrosis hepática y la hipertensión portal. La fibrosis hepática obedece a una reacción granulomatosa al traslado de los huevos de *Schistosoma* al hígado. Si bien la intensidad de la infestación guarda un claro vínculo directo con el daño hepático, la respuesta inmunitaria, la magnitud de depósito del colágeno y los factores genéticos pueden potenciar la enfermedad de algunas personas con infestaciones relativamente moderadas o inhibir la enfermedad de otras con infestaciones graves.

A veces ocurre una hematemesis debida al sangrado por varices esofágicas o gástricas. Se observan anemia y disminución de los niveles séricos de albúmina. Algunos pacientes sufren una enfermedad hepatoesplénica grave con hepatopatía descompensada. En esos casos se advierten ictericia, ascitis y fracaso hepático. La infección por especies

de *Salmonella* y, en menor medida, otras bacterias gramnegativas al mismo tiempo que *S. mansoni* o *S. haematobium* produce un cuadro de fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia y leucocitosis leve con eosinofilia. La coinfección por *S. mansoni* y el virus de la hepatitis B o C agrava el daño hepático. La glomerulonefritis y el hipersplenismo representan otras complicaciones asociadas a la esquistosomiasis hepatoesplénica. La hipertensión pulmonar se reconoce cada vez más con el uso de las técnicas diagnósticas más avanzadas. Se ha detectado hipertensión pulmonar en el 10,7% de los pacientes con fibrosis hepática. En los países con endemia por *S. mansoni*, hasta el 30% de todas las hipertensiones pulmonares se deben a esquistosomiasis. La esquistosomiasis cerebral se observa en pacientes infestados por *S. japonicum*. Puede aparecer ya a las 6 semanas de la infestación, y su manifestación más habitual son las convulsiones focales. En ocasiones se detectan signos y síntomas de encefalitis generalizada. En la infestación por *S. mansoni*, la afectación neurológica se caracteriza principalmente por una mielitis transversa. Se ha documentado una asociación entre *S. mansoni* o *S. haematobium* y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en zonas donde residen ambos agentes infecciosos. Por más que la respuesta inmunitaria de los pacientes con esquistosomiasis se altere por el VIH, no se ha notificado ningún cambio claro en el grado de infestación o en la gravedad de las manifestaciones de la esquistosomiasis.

En la infestación por *S. haematobium*, el principal órgano involucrado es el tracto urinario. La respuesta granulomatosa aguda a los huevos del parásito en las primeras etapas causa enfermedad del tracto urinario, por ejemplo, ulceración uretral y poliposis de la vejiga. En la enfermedad crónica, de ordinario en personas mayores, los granulomas en los extremos inferiores de los uréteres obstruyen el flujo urinario y pueden causar hidroureter e hidronefrosis. La fibrosis y la calcificación de la vejiga se ven también en esta fase. Hasta el 70% de las personas infestadas sufren hematuria, disuria o frecuencia urinaria. Los hallazgos radiológicos comprenden hidronefrosis, hidroureter, estenosis uretral, dilatación o distorsión, calcificaciones ureterales, ureterolitiasis, vejiga calcificada, pólipos, reducción de la capacidad de la vejiga, contracción irregular de la pared de la vejiga o dilatación de la vejiga debida a la fibrosis del cuello vesical. Se ha notificado una mayor incidencia del carcinoma epidermoide de vejiga (cap. 187) en las zonas con infestación endémica por *S. haematobium*, pero se desconoce el mecanismo carcinógeno. En ocasiones se han detectado huevos de *S. haematobium* en los pulmones, con la consiguiente arteritis pulmonar focal e hipertensión pulmonar.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de la esquistosomiasis solo se establece por la presencia de huevos de esquistosoma en las heces, la orina o una muestra de biopsia, casi siempre del recto (tabla 334-1).^{5,6} Los antecedentes de contacto con agua contaminada y las manifestaciones clínicas compatibles constituyen pasos importantes para el diagnóstico. Como los huevos de esquistosoma pueden ser escasos, se debe proceder a su concentración por sedimentación. Todos los huevos de las heces, la orina o los tejidos se examinarán con gran aumento para determinar su viabilidad; se visualizará la actividad de los cilios de las células flamíferas excretoras del miracidio cerrado. Los huevos muertos pueden persistir mucho tiempo después de un tratamiento satisfactorio o la muerte natural de los gusanos. La presencia exclusiva de huevos muertos no requiere necesariamente tratamiento. La intensidad de la infestación se asocia a la morbilidad, por lo que se recomiendan técnicas cuantitativas. Para *S. mansoni* y *S. japonicum* se utiliza el método

de frotis grueso de Kato-Katz. El diagnóstico de pacientes con infestación crónica por *S. mansoni* y *S. japonicum* y enfermedad hepática se establece a veces documentando los huevos en muestras de hígado. La ecografía permite determinar el grado de fibrosis hepática. La infestación por *S. mekongi* y *S. intercalatum* se diagnostica examinando la presencia de huevos en las heces.

El examen de la orina para detectar huevos de *S. haematobium* se lleva a cabo mediante métodos directos o de concentración. Las muestras se obtendrán al mediodía, porque la excreción de huevos es máxima. Tras diagnosticar la infestación por *S. haematobium*, se recomienda evaluar las lesiones del tracto urinario mediante ecografía. En virtud de la mayor incidencia de carcinoma vesical, se realizará una vigilancia del cáncer en los pacientes infestados por *S. haematobium* (cap. 187).

Los ensayos moleculares y de inmunodiagnóstico ayudan al diagnóstico de las infestaciones agudas y las enfermedades asociadas a infestaciones leves, como la mielorradioculopatía esquistosomiasis asociada a la manifestación por *S. mansoni* y *S. haematobium*. Los ensayos serológicos se han revelado clínicamente útiles para el diagnóstico debido a la detección de anticuerpos frente a los antígenos de *Schistosoma mansoni*. No obstante, las pruebas serológicas no permiten distinguir la exposición activa de la pretérita. La cuantificación del antígeno catódico circulante (CCA) en la orina ofrece más sensibilidad que el método de Kato-Katz y también se ha utilizado para vigilar la eficacia de la quimioterapia antiesquistosomiasis.⁷ Ya a los 10 días de la terapia se observa una disminución significativa de los niveles de antígeno o la negatividad de la prueba. Las técnicas moleculares para la detección del ADN del esquistosoma en muestras de heces, orina y sangre también aumentan la sensibilidad.⁸

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

La quimioterapia es la modalidad principal de profilaxis, control y curación de la esquistosomiasis. Para la profilaxis, el control y el tratamiento de la esquistosomiasis se emplean varios compuestos: metrifonato, oxamniquina, praziquantel y derivados de la artemisinina (artesunato y arteméter). El praziquantel, un derivado de la piracinoquinolina, es el medicamento preferido para tratar la esquistosomiasis por cuatro razones: alta eficacia contra todas las especies de esquistosomas y contra los cestodos, ausencia de efectos secundarios graves a corto y largo plazo, administración en una sola dosis oral y costo competitivo. En una reciente revisión se confirmó que una dosis única de praziquantel (40 mg/kg) representa un tratamiento eficaz para la infestación por *S. mansoni*.⁹ Las dosis más bajas podrían tener menos eficacia y las dosis más altas no añaden ningún beneficio. La oxamniquina (40 mg/kg) también es eficaz y, de acuerdo con la limitada evidencia acumulada hasta la fecha, se desconoce cuál es la intervención más eficaz. Las investigaciones futuras ayudarán a optimizar las dosis de los niños pequeños. En un metaanálisis se confirmó, asimismo, que los derivados de la artemisinina, diferentes de la oxamniquina, utilizados en combinación con el praziquantel aumentan las tasas de curación de la esquistosomiasis, no así los derivados de la artemisinina o la oxamniquina solos.¹⁰

El tratamiento convencional recomendado consiste en una dosis única de praziquantel, 40 mg/kg, para la infestación por *S. mansoni*, *S. haematobium* y *S. intercalatum*. En la infestación por *S. japonicum* se recomienda una dosis total

TABLA 334-1 DIAGNÓSTICO DE LA ESQUISTOSOMIASIS

ESQUISTOSOMA	HUEVOS	DIAGNÓSTICO
<i>S. haematobium</i>	Se encuentra principalmente en la orina, pero puede detectarse en las heces o en la biopsia rectal Huevos: 143 × 50 μm; forma de huso: superficie anterior redondeada, posterior cónica, que se estrecha hasta una espina terminal delicada	Obtener una muestra de orina al mediodía (cuando se excretan los huevos); a veces se necesita más de una muestra Examinar la orina directamente o filtrar 10 ml de orina a través de una membrana Nucleopore Prueba del antígeno circulante en la orina para el diagnóstico de una infección leve y prueba serológica para el diagnóstico de una infestación temprana o leve Biopsia rectal en casos sospechosos con ausencia de huevos y de antígeno catódico circulante en la orina
<i>S. mansoni</i>	Presente en los huevos de las heces: 155 × 66 μm; ovalado con espina lateral, larga	Examinar las heces en busca de huevos Usar el método de frotis grueso de Kato-Katz para la cuantificación Prueba de antígeno catódico circulante en la orina, prueba serológica o biopsia rectal para diagnosticar casos con heces negativas, sobre todo en pacientes con infestación leve
<i>S. japonicum</i>	Presente en las heces Huevos: 89 × 67 μm; ovalados o redondeados con una espina lateral, corta y a veces curva	Examinar las heces en busca de huevos Frotis grueso de Kato-Katz (para evaluación cuantitativa) Prueba de antígeno catódico circulante en la orina, prueba serológica o biopsia rectal para los que tienen manifestaciones leves, especialmente con manifestaciones menos habituales (p. ej., esquistosomiasis cerebral)
<i>S. mekongi</i>	Presente en las heces Huevos: 60 × 32 μm; más pequeños que los huevos de <i>S. japonicum</i>	Examinar las heces en busca de huevos
<i>S. intercalatum</i>	Presente en las heces Huevos: 180 × 65 μm; espina terminal	Examinar las heces en busca de huevos

TABLA 334-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFESTACIONES HUMANAS POR DUELAS HEPÁTICAS, INTESTINALES Y PULMONARES

DUELA, NÚMERO DE PERSONAS INFECTADAS Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS FASES AGUDA Y CRÓNICA	DIAGNÓSTICO*	TRATAMIENTO [†]
DUELAS HEPÁTICAS			
<i>Fasciola</i> spp. 17 millones Cosmopolita	Aguda [‡] Hepatomegalia, eosinofilia, fiebre, dolor abdominal, lesiones similares a metástasis en la TC del hígado Crónica [§] Obstrucción biliar, cálculos biliares, fibrosis, colangitis	Heces negativas Serología (ELISA Fas2)	TCZ
<i>Opisthorchis</i> spp. 11,2 millones Asia	[‡] Fiebre, malestar, artralgias, adenopatías y erupción [§] Ictericia, colangitis, colangiocarcinoma	Serología Huevos en las heces	PZQ
<i>Clonorchis</i> spp. 35 millones Asia, Europa Oriental	[‡] Fiebre, erupción, malestar y molestias abdominales CSD [§] Coledocolitiasis, colangitis, colecistitis, absceso hepático y posible colangiocarcinoma	Serología Huevos en las heces	PZQ
DUELAS INTESTINALES			
<i>Fasciolopsis buski</i> y otros [¶] 50 millones Asia y África del Norte	Inflamación del intestino delgado, ulceración, secreción de moco, enteropatía por pérdida de proteínas, malabsorción	Huevos en las heces	PZQ
DUELA PULMONAR			
<i>Paragonimus</i> spp. 23 millones Asia, América, África	[‡] Dolor abdominal, dolor pleurítico, tos, eosinofilia [§] Hemoptisis, tos, derrames pleurales crónicos, quistes pulmonares	Serología del absceso Huevos en el esputo o en las heces	PZQ o TCZ

*Para la morfología y el tamaño de los huevos, consulte el texto en la sección «Diagnóstico».

[†]Para los regímenes farmacológicos, consulte el texto en la sección «Tratamiento».

[‡]Aguda.

[§]Crónica. Para la infección crónica se prefiere una técnica de sedimentación (técnica sugerida: técnica de sedimentación rápida o técnica de Kato-Katz).

[¶]El diagnóstico y el tratamiento también se aplican a otras dueles intestinales.

CSD, cuadrante superior derecho; ELISA, enzimoimmunoanálisis; PZQ, praziquantel; TC, tomografía computarizada; TCZ, triclabendazol.

de 60 mg/kg, repartida en dos o tres dosis en un solo día. Pese a la ausencia de diferencias significativas entre las tasas generales de curación con los regímenes de dosis única (40 mg/kg) y de tratamiento doble (40 mg/kg con un intervalo de 2 semanas) de praziquantel para *S. haematobium*, el efecto del tratamiento doble redujo de manera significativa la intensidad de la infestación y de la microhematuria, lo que quizá influya a la hora de reducir la morbilidad. *S. mekongi* podría requerir dos tratamientos con 60 mg/kg de peso corporal. Con estas dosis de praziquantel, las tasas de curación registradas llegan hasta el 75-85% para *S. haematobium*, el 63-85% para *S. mansoni*, el 80-90% para *S. japonicum*, el 89% para *S. intercalatum* y el 60-80% para infestaciones dobles por *S. mansoni* y *S. haematobium*. Se ha observado una disminución de la eficacia del praziquantel en pacientes coinfectados por el HTLV-1.

El praziquantel se tolera bien y es eficaz en pacientes de todas las edades y para las diferentes formas clínicas de esquistosomiasis, incluidos los casos hepatoesplénicos avanzados (*S. mansoni*), la esquistosomiasis cerebral (*S. japonicum*) y los síndromes neurológicos (*S. mansoni* y *S. haematobium*), posiblemente en combinación con corticosteroides. No obstante, el praziquantel tiene un efecto profiláctico escaso, lo que reduce su eficacia en las zonas de alta transmisión. Se han publicado varios artículos sobre la eliminación persistente de huevos de esquistosoma después del tratamiento, lo cual suscita preocupación por la posibilidad de que surja resistencia a los medicamentos. En una revisión sistemática y en un metaanálisis de ensayos diferentes llevados a cabo en China, se comprobó que el artesunato o el arteméter ejercen un efecto profiláctico probado. Habrá que ampliar estos estudios para examinar la quimioterapia antiesquistosomiasis combinada frente a la infestación por *S. haematobium* si la infección no se erradica con el tratamiento convencional repetido.

Los efectos del praziquantel sobre los esquistosomas se pueden resumir en tres epígrafes: contracción muscular, daño tegumentario (es decir, vacuolización y formación de ampollas) y alteraciones metabólicas (es decir, disminución de la absorción de glucosa, excreción de lactato y contenido de glucógeno). Los canales iónicos de calcio (Ca²⁺) del esquistosoma son hasta ahora las únicas dianas moleculares identificadas de acción del praziquantel. Este fármaco también interfiere en la absorción de adenosina, lo cual reviste importancia, porque los esquistosomas no pueden realizar una síntesis *de novo* de purinas. Varios fármacos (p. ej., fenitoína, rifampicina, azoles antimicóticos) disminuyen las concentraciones plasmáticas de praziquantel, porque inhiben la vía del citocromo P-450. La cloroquina y la cimetidina también disminuyen la biodisponibilidad del praziquantel. La actividad del praziquantel también depende del sistema inmunitario del paciente. De acuerdo con varios estudios, el praziquantel induce la exposición de los antígenos de superficie de los gusanos, y estos podrían actuar como dianas de las respuestas inmunitarias.

Los acontecimientos adversos más frecuentes observados con el praziquantel o la oxamniquina guardan relación con el tracto gastrointestinal: dolor o

molestias abdominales, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. Estos síntomas se observan hasta en el 50% de los pacientes, pero normalmente se toleran bien. Otros efectos secundarios se relacionan con el sistema nervioso central (p. ej., dolor de cabeza, mareos, somnolencia) y la piel (p. ej., prurito, erupciones) o resultan inespecíficos (p. ej., fiebre, fatiga). En general, la experiencia acumulada de muchos estudios permite concluir que el praziquantel es un medicamento extraordinariamente bien tolerado que requiere una supervisión médica mínima y que, en consecuencia, resulta particularmente idóneo para los programas de quimioterapia masiva. La administración masiva de medicamentos con praziquantel se ha utilizado como pilar de los programas de control y prevención de la morbilidad de la esquistosomiasis. De todas maneras, este método no basta por sí solo para eliminar o interrumpir la transmisión de esta enfermedad. Hay que desarrollar vacunas contra el esquistosoma.⁹ Para controlar la enfermedad también deben aplicarse medidas adicionales, como el abastecimiento de agua potable, el uso de molusquicidas, un saneamiento adecuado y la mejora de las condiciones socioeconómicas.^{10,11}

DUELAS HEPÁTICAS

La distribución geográfica, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de las infestaciones por dueles hepáticas, intestinal y pulmonar se resumen en la tabla 334-2.

Fasciolosis

La fasciolosis es una zoonosis causada por *Fasciola hepática* (adulto: 30 × 13 mm) o *F. gigantica* (adulto: 75 × 20 mm). Los huéspedes naturales más habituales son el ganado vacuno, las ovejas y las cabras.

EPIDEMIOLOGÍA

La infestación está distribuida por todo el mundo. Se estima que 2,6 millones de personas sufren una infestación por este parásito, principalmente en América del Sur, África y Asia. Las tasas más altas de prevalencia (> 60%) se han notificado en Perú y Bolivia.

BIOPATOLOGÍA

El ciclo vital comienza cuando los huevos del parásito presentes en las heces se depositan en el agua; aparecen miracidios, que se desarrollan y eclosionan al cabo de 9 a 14 días e invaden muchas especies de caracoles de agua dulce (*Lymnaea* spp), en las que se multiplican como esporozoítos, redias y cercarias durante un período de 4 a 7 semanas. Luego salen como cercarias de nado libre que acaban adhiriéndose al berro, la lechuga de agua, la alfalfa, la menta, el perejil o el qat. La principal fuente de infestación es el consumo de vegetales crudos o de agua contaminada con metacercarias. Las mujeres

tienen una mayor incidencia de la enfermedad, con infestaciones y complicaciones más graves que los hombres.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras el consumo de vegetales contaminados, los quistes con larvas se abren en el duodeno y migran luego a través de la pared intestinal hacia el hígado por la cavidad peritoneal. En 4 semanas alcanzan el hígado, penetran en la cápsula de Glisson y causan inflamación y dolor. Antes de la invasión hepática puede ocurrir una diarrea aguda de 2 a 5 días de duración. Durante su migración a través del hígado, el proceso inflamatorio en curso se acompaña de fiebre, dolor y eosinofilia. En algunos casos se produce una hemorragia intensa que se manifiesta como un hematoma hepático subcapsular. La tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética o la ecografía detectan estas lesiones iniciales. Además, la migración del parásito deja un rastro o raíl que se visualiza en cortes histológicos o en las imágenes de TC. Los gusanos a veces mueren y dejan cavidades llenas de restos necróticos que acaban siendo reemplazados por tejido cicatricial y luego se calcifican. A los 3-5 meses de su migración en el hígado, las larvas juveniles alcanzan finalmente los conductos biliares. Durante esta fase invasiva, migratoria o aguda, las manifestaciones clínicas consisten en fiebre prolongada, hepatomegalia, dolor abdominal y eosinofilia. En la TC se observan múltiples lesiones hipodensas, similares a las metástasis, pero que cambian de posición, atenuación y forma con el tiempo, porque los parásitos continúan migrando. La fasciolosis aguda se parece en clínica a una colecistitis aguda, pero con una eosinofilia adicional llamativa. Puede darse en viajeros con un hematoma subcapsular agudo o «lesiones de aspecto metastásico» en la TC del hígado. La hiperbilirrubinemia falta de manera característica en esta fase. Otras manifestaciones comprenden anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, tos, diarrea, urticaria, adenopatías y artralgias. En ocasiones, las larvas juveniles llegan a otros lugares ectópicos o extrahepáticos, como el tejido subcutáneo, el páncreas, los ojos, el cerebro y la pared del estómago, entre otros. En las zonas endémicas, las manifestaciones de la fase aguda se superponen a la infestación crónica.

La llegada del parásito a los conductos biliares marca el comienzo de la fase crónica. Las duelas maduras consumen hepatocitos y epitelio de los conductos y residen durante años en los conductos biliares hepáticos y en el colédoco, y a veces en la vesícula biliar. En esta fase crónica, el hígado contiene grandes conductos biliares dilatados, de paredes gruesas y calcáreos con una bilis de color pardo amarillento. Los conductos biliares tienen una pared hiperplásica engrosada con una marcada fibrosis. Los síntomas suelen reflejar una obstrucción biliar con dolor cólico en el cuadrante superior derecho y en la zona epigástrica. La eosinofilia falta en la mitad de los casos crónicos. Puede ocurrir una sobreinfección bacteriana de estos quistes y la colangitis consiguiente. Otras complicaciones son la hemobilia y la fibrosis hepática. La fosfatasa alcalina suele elevarse por la obstrucción biliar, que a veces requiere una intervención quirúrgica. En las pruebas de imagen, las lesiones iniciales se confunden a menudo con metástasis hepáticas. Otros signos de la TC son hepatomegalia, lesiones hipodensas «en raíl» en ubicaciones subcapsulares, múltiples áreas nodulares hipodensas (como abscesos), o lesiones de 2 a 10 mm, de baja densidad, serpiginosas, tortuosas y ramificadas en forma de túnel. La TC también muestra a veces hematoma subcapsular, realce de la cápsula de Glisson, granuloma necrótico y calcificaciones quísticas. Después de la maduración, las duelas adultas empiezan a poner huevos, que desde el esfínter de Oddi pasan al intestino y se evacúan al medio junto con las heces. Los parásitos adultos llegan a vivir en los conductos biliares hasta 13 años. En las poblaciones endémicas, se ha señalado que la infección crónica es ligeramente sintomática, mientras que en los viajeros o residentes temporales causa obstrucción biliar y se han detectado parásitos adultos en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).^{12,13}

En resumen, la presentación clínica habitual de la fasciolosis aguda debe diferenciarse de la colecistitis; las «metástasis hepáticas» con fiebre y eosinofilia aumentan la probabilidad de esta infestación; y en los niños y adolescentes, se incluirá la toxocariasis sistémica dentro del diagnóstico diferencial.

Clonorchiasis y opistorquiasis

La clonorchiasis es la enfermedad causada por *Clonorchis sinensis*, también denominada gripe hepática china u oriental (adulto: 10-25 mm × 3-5 mm). La opistorquiasis está causada por *Opisthorchis viverrini* (adulto: 5-10 mm × 1-2 mm) y *Opisthorchis felineus* (adulto: 10-12 mm × 2-3 mm). Los huéspedes naturales más frecuentes son los perros, gatos, cerdos y algunos pequeños mamíferos salvajes.

EPIDEMIOLOGÍA

La estimación mundial del número de personas infestadas por ambas es de 46,2 millones, 35 millones por *C. sinensis* (15 millones en China), 10 millones por *O. viverrini* (8 millones en Tailandia y 2 millones en Laos) y 1,2 por *O. felineus*. Hay 601 millones y 79,8 millones de personas con riesgo de infestación por *Clonorchis* y *Opisthorchis*, respectivamente. Ambas infestaciones tienen carácter endémico en el Lejano Oriente, el Sudeste Asiático y Europa Oriental. *C. sinensis* es endémico en el noreste de China, el sur de Corea, Japón, Taiwán, el norte de Vietnam y el extremo oriental de Rusia, y *O. viverrini* lo es en Laos, Tailandia, Vietnam y Camboya. La infestación por *O. felineus* es frecuente en Rusia, Ucrania y Kazajistán.¹⁴

BIOPATOLOGÍA

El ciclo vital comienza cuando el gusano adulto deposita huevos completamente desarrollados, que luego pasan al medio a través de las heces. Ecllosionan en el agua y los miracidios infestan a su primer huésped intermedio, un caracol de agua dulce (*Bithynia* spp. o *Parafossarulus* spp.), donde se transforman en esporocistos, redias y cercarias. Las cercarias son liberadas por el caracol y penetran luego en los peces de agua dulce, el segundo huésped intermedio (*Cylocheilichthys* spp., *Puntius* spp., *Hampala dispar*); las cercarias se enquistan como metacercarias en los músculos o bajo las escamas. En general, la infestación se adquiere por el consumo de productos de pescado ciprinoide crudos o sin cocer en las zonas rurales o de platos como el *koi-pla*, una ensalada hecha con pescado crudo. Las metacercarias pasan por el estómago y llegan intactas al intestino delgado. Después, atraviesan la ampolla de Vater, alcanzan los conductos biliares, donde maduran hasta convertirse en gusanos adultos en 4 semanas, y depositan huevos amarillos y operculados. Los parásitos pueden vivir hasta 45 años en un huésped humano.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clonorchiasis como manifestación aguda causada por *C. sinensis* suele ser asintomática, pero algunos pacientes experimentan fiebre, erupción, malestar y molestias en el cuadrante superior derecho del abdomen.¹⁵ Las infestaciones crónicas se manifiestan como colangitis piógena recidivante, colecistitis, ictericia obstructiva, hepatomegalia, colecistitis, tumores hepáticos múltiples, coledocitis o pancreatitis. Algunos portadores crónicos con una gran carga de parásitos sufren un colangiocarcinoma, sobre todo en Tailandia.¹⁶

La opistorquiasis como infestación aguda causada por *O. viverrini* puede causar dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, flatulencia, fatiga y una sensación de calor sobre el abdomen. En la fase crónica se observa una leve hepatomegalia, principalmente en los pacientes más infestados (recuento de huevos > 10.000/g). No se advierten ictericia ni esplenomegalia. Los cálculos en los conductos intrahepáticos y la colangitis supurativa recidivante son manifestaciones comunes de la opistorquiasis. Siempre que se detecte ictericia y colangitis ascendente, se sospechará un colangiocarcinoma relacionado con la duela.

En la opistorquiasis causada por *O. felineus*, la infestación suele seguir al consumo de pescado crudo, ligeramente salado y congelado («estroganina»), y los síntomas agudos se producen entre 2 y 4 semanas después, a saber, fiebre alta, náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar, artralgias, adenopatías y erupción. La eosinofilia periférica es un hallazgo habitual, en particular durante las 2-6 semanas iniciales de la infección, junto con la elevación de las enzimas hepáticas. En la infección crónica, la eosinofilia suele ser más leve. Los pacientes pueden tener colangitis supurativa y abscesos hepáticos por la obstrucción biliar. La ecografía o la TC muestran las alteraciones patológicas del hígado, incluida la dilatación del conducto intrahepático y los cambios periductales.

Las consecuencias patológicas y clínicas de estas duelas se relacionan con la intensidad y la duración de las infestaciones acumuladas. En general, causan una inflamación alrededor del árbol biliar, hiperplasia grave de las células epiteliales, metaplasia de las células productoras de mucina en la mucosa y fibrosis periductal progresiva. Se observan asociaciones claras entre la infestación por *O. viverrini* y el colangiocarcinoma.¹⁷ Varios compuestos N-nitrosos y sus precursores están presentes en pequeña cantidad en los alimentos fermentados, como la pasta de pescado fermentado (*pla ra*), un condimento omnipresente en la cocina del noreste de Tailandia y Laos.

DUELAS INTESTINALES

El trematodo intestinal humano más frecuente es *Fasciolopsis buski* (adulto: 10-75 mm × 8-20 mm). Se encuentra sobre todo en las partes central y sudoriental de Asia. *F. buski* es un parásito común de los cerdos. Otras duelas son *Heterophyes* (adulto: 1-2 mm de longitud), *Metagonimus yokogawai* (adulto: 1-2,5 mm × 0,4-0,75 mm) y *Echinostoma* spp. (adulto: 6,5 × 1-2 mm).

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha señalado que más de 50 especies de trematodos intestinales del Lejano Oriente, el Oriente Medio y el norte de África causan infestación a los seres humanos. *H. heterophyes* también se encuentra en el delta del Nilo en Egipto. Se estima que entre 40 y 50 millones de personas están infestadas por una o varias especies de duela intestinal. Sus ciclos vitales se parecen. El gusano adulto, adherido a la pared intestinal de los humanos, produce huevos que se evacúan con las heces. Los huevos llegan al agua, y los miracidios se desarrollan y penetran en los primeros huéspedes intermedios, los caracoles. En el transcurso de 6 a 7 semanas se desarrollan hacia esporocistos, redias y cercarias dentro del caracol huésped. Las cercarias abandonan los caracoles para enquistarse en el segundo huésped intermedio (caracoles de agua dulce, peces, renacuajos o vegetales). Los humanos se infestan por la ingestión de tallos, hojas (en particular, brotes de bambú), berros o castañas de agua con metacercarias enquistadas. En el duodeno humano, las metacercarias se unen a las paredes y se transforman en gusanos adultos en unos 3 meses.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A pesar de que la mayoría de las infestaciones por duelas intestinales sean asintomáticas, a veces producen inflamación, ulceración y secreción de mucosidad en el lugar de

inserción, sobre todo en el duodeno y el yeyuno. De hecho, se han observado hemorragias, perforaciones y abscesos gastrointestinales. El diagnóstico diferencial abarca fiebre tifoidea, tuberculosis intestinal y amebiasis. En estos casos endémicos, la colitis ulcerosa y otras enfermedades inflamatorias del intestino son poco habituales. En la infestación intensa se puede observar obstrucción intestinal, enteropatía por pérdida de proteínas, malabsorción, absorción anómala de vitamina B₁₂, hipoalbuminemia y anasarca. El gusano adulto causa daños traumáticos, tóxicos y obstructivos en la mucosa intestinal. Algunos casos se han diagnosticado mediante la visualización directa del parásito adulto por esofagoduodenoscopia.

DUELAS PULMONARES

La paragonimiasis es una zoonosis causada por especies de *Paragonimus* (tamaño adulto: 10 × 5 mm). Los huéspedes (reservorios) son félidos, cánidos, vivíparos, mustélidos, algunos roedores y cerdos. Se sabe que al menos 10 especies de *Paragonimus* causan enfermedades humanas; de ellas, *Paragonimus westermani* es la más común.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que 23 millones de personas se encuentran infestadas en todo el mundo por la especie *Paragonimus*, y 293 millones corren riesgo. La paragonimiasis humana se distribuye principalmente en el Sudeste Asiático, Japón, Corea, China y Filipinas, donde *P. westermani* es la especie principal. En otras zonas de baja endemicidad se han notificado otras especies, como *Paragonimus mexicanus* en América Latina, *Paragonimus kellicotti* en América del Norte, *Paragonimus heterotremus* en la India, y *Paragonimus africanus* y *Paragonimus uterobilateralis* en África Occidental.¹⁸

BIOPATOLOGÍA

El ciclo vital comienza cuando se excretan los huevos no embrionados en el esputo o bien se degluten y eliminan con las heces. En el medio exterior, los huevos se embrionan y los miracidios eclosionan; buscan el primer huésped intermedio, un caracol (familias Pleuroceridae y Thiariidae) y penetran en sus tejidos blandos. Dentro del caracol, la reproducción asexual tiene lugar durante varias semanas, con transformación en esporocistos, reñas y cercarias; estas últimas emergen del caracol e invaden el segundo huésped intermedio, un crustáceo como el cangrejo o la langosta, donde se enquistan y se convierten en metacercarias. Esta es la etapa infecciosa para el huésped mamífero. La infestación humana se produce tras comer cangrejos o langostas mal cocidos o escabechados que albergan metacercarias del parásito. Las metacercarias salen de los quistes en el duodeno, penetran en la pared intestinal y migran a través de la cavidad peritoneal hacia los pulmones. Durante la migración a través del peritoneo y el diafragma, el proceso inflamatorio causa dolor abdominal y tos seca. Cuando invaden los pulmones, se encapsulan y transforman en adultos. Las infestaciones pueden persistir 20 años en los seres humanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La paragonimiasis suele obedecer al consumo de crustáceos crudos o mal cocidos, en particular cangrejos. Hace poco, en EE. UU. se notificaron algunos casos autóctonos en el Medio Oeste entre personas que habían consumido cangrejos de río crudos mientras acampaban durante el verano. La mayoría de las personas infestadas se encuentran asintomáticas y tienen una enfermedad subclínica. Durante el primer mes de la infestación, el dolor abdominal podría deberse a la migración de las larvas juveniles a través de la cavidad abdominal antes de alcanzar los pulmones. La irritación del diafragma o de la pleura causa tos seca. Puede haber fiebre, dolor torácico, fatiga y urticaria, así como eosinofilia. En esta etapa se observan derrames pleurales, y el análisis del líquido pleural revela una importante eosinofilia, que puede constituir el primer indicio diagnóstico. De hecho, las manifestaciones pleurales predominan al principio de la enfermedad, mientras que las lesiones del parénquima pulmonar lo hacen más tarde. Más aún, el neumotórax y la eosinofilia leve pueden aparecer solo 1 mes después de que comience la infestación. Los gusanos migrantes pueden causar bronquiectasias, neumonitis intersticial, hemorragia transitoria o bronconeumonía. Una vez más, las lesiones pulmonares y la eosinofilia hacen sospechar la paragonimiasis. La tos y la hemoptisis recidivante son datos clínicos habituales en esta fase. La etapa crónica ocurre cuando los gusanos se emparejan dentro de un quiste en el parénquima pulmonar. Los huevos se producen 6 semanas después de la infestación y, si existe comunicación con el árbol bronquial, los huevos pueden verse en una muestra de esputo bajo el microscopio o ingerirse y evacuar con las heces. La coloración herrumbrosa del esputo se debe a la presencia de los huevos de *Paragonimus* de pigmentación entre pardusca y bronceada; los esputos de estos pacientes se han descrito clásicamente como «limaduras de hierro». A veces se observan cristales de Charcot-Leyden.

La eosinofilia en la sangre periférica y los niveles séricos elevados de IgE se dan en el 80% de los pacientes. Los signos más frecuentes en la TC de tórax comprenden derrame pleural, hidroneumotórax, nódulos pulmonares o consolidación de los espacios aéreos y quistes. La forma ectópica más común es la paragonimiasis cerebral, que se manifiesta como meningitis eosinofílica o meningoencefalitis,¹⁹ tumor cerebral, o simplemente calcificaciones residuales de una infestación previa.

MANEJO DE LAS INFESTACIONES POR DUELAS HEPÁTICAS, INTESTINALES Y PULMONARES

DIAGNÓSTICO

En general, la transmisión de las trematodiasis transmitidas por los alimentos muestra una restricción geográfica, y la distribución es uno de los factores más importantes para sospechar este diagnóstico. En el entorno clínico apropiado, los datos de laboratorio y del estudio de imagen aportan información para acotar el diagnóstico diferencial. Las infecciones agudas por dueles exigen un índice elevado de sospecha. Las pruebas serológicas, la visualización directa de las larvas migratorias o la terapia empírica con una respuesta clínica importante (incluida la reducción de la eosinofilia) son los criterios principales para confirmar el diagnóstico. En la fase crónica, el diagnóstico suele realizarse mediante la visualización de los huevos en las heces o, en el caso de *Paragonimus*, en el esputo. Se necesita una técnica de sedimentación en una serie de al menos tres muestras de heces de días o incluso semanas alternas. El inmunodiagnóstico es una herramienta excelente, en especial para los pacientes que no presentan huevos en las muestras clínicas.

Si se sospecha una fasciolosis aguda, la serología sería el paso diagnóstico siguiente. El ensayo inmunoanalítico (ELISA) de anticuerpos basado en cathepsina L1 ofrece una sensibilidad del 92% y una especificidad del 84%. Si es negativo, el diagnóstico resulta poco probable. Si no se dispone de la serología, la TC del hígado permite visualizar las lesiones características «en raíl». No obstante, como las lesiones parasitarias se parecen mucho a las metástasis, a veces se precisa una biopsia de hígado. Si no se dispone de serología o de TC, el criterio diagnóstico principal consiste en un ensayo de triclabendazol con remisión clínica (incluida la eosinofilia). En la fasciolosis crónica, la técnica de sedimentación rápida de Lumbreras es el método de elección para detectar los huevos en las heces. Se prefieren al menos tres exámenes de heces. Si son negativos, la serología ayudará. La ecografía y la TC tienen una sensibilidad baja en esta fase. La CPRE realizada por otros motivos suele detectar los parásitos adultos en los conductos biliares. No obstante, la CPRE facilita la eliminación de los parásitos adultos que causan la obstrucción biliar.

En la opistorquiasis se pueden solicitar estudios de serología o de heces para acotar el diagnóstico. El ELISA basado en Ov-CP-1 ofrece una sensibilidad del 95% y una especificidad del 96%. En el caso de *C. sinensis*, el ELISA muestra una sensibilidad del 81,3 al 96% y una especificidad del 92,6 al 96,2%. Para detectar los huevos y medir la intensidad de la infección, se prefiere la técnica de Kato-Katz. Los huevos de la duela intestinal se reconocen mediante una técnica de sedimentación de heces, preferiblemente en muestras consecutivas.

En la paragonimiasis se ha utilizado un ensayo de inmunotransferencia realizado con un extracto de antígeno crudo de *P. westermani* en los Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU.; la sensibilidad del ensayo es del 96%, y su especificidad, del 99%. Este constituiría el primer paso ideal para confirmar el diagnóstico. En la fase aguda se desconoce la ubicación exacta de la larva migratoria y es posible que la biopsia no incluya necesariamente el parásito. Cuando los resultados serológicos son negativos (o no se dispone de ellos), el ensayo con praziquantel o triclabendazol con una respuesta clínica positiva al cabo de 48 a 72 h representa un criterio valioso para el diagnóstico. En la fase crónica se examinarán varias muestras de esputo mediante una técnica de sedimentación para aumentar la sensibilidad. Los exámenes de las heces se consideran complementarios, porque el huésped podría ingerir los huevos y evacuarlos después a través de las heces. Si un quiste pulmonar contiene parásitos adultos con huevos, pero sin comunicación con los bronquios principales, está indicado un examen serológico para confirmar el diagnóstico. Si no se dispusiera de él, se precisa una biopsia.

Las características morfológicas y el tamaño de los huevos bajo el microscopio óptico permiten reconocer la duela concreta.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

En la fasciolosis, la administración de 10 mg/kg de triclabendazol una o dos veces brinda una tasa de curación superior al 90%, y es el tratamiento de elección, pero se han notificado fracasos. La curación se logra si los exámenes de heces permanecen negativos durante al menos 3 meses. La serología suele tardar más de 1 año en desaparecer. Durante el tratamiento de la fase crónica, los parásitos muertos producen a veces obstrucción biliar, que podría requerir una consulta con el cirujano. En caso de fracaso, algunos expertos recomiendan al menos una dosis doble de triclabendazol durante 2 días, e incluso varias rondas para que remita la infección.

En el caso de *O. viverrini*, la administración de una sola dosis de praziquantel (40-50 mg/kg) ofrece una tasa de curación del 91 al 97%. En la clonorquiasis, la dosis recomendada de praziquantel es de 25 mg/kg tres veces durante 1 día (dosis total de 75 mg/kg), y la tasa de curación varía del 83 al 85%. Se ha comprobado que la tribendimidina posee una eficacia comparable a la del praziquantel en el tratamiento de la infección por *C. sinensis* y menos efectos adversos según un ensayo aleatorizado abierto. La tribendimidina (100-600 mg por vía oral) es una alternativa terapéutica eficaz al praziquantel frente a *O. viverrini*, pero quizá no resulte igual de eficaz.

Para las duelas intestinales se recomiendan 25 mg/kg de praziquantel por vía oral tres veces durante 1 día.

En la paragonimiasis, el praziquantel, 25 mg/kg por vía oral tres veces al día durante 3 días, o el triclabendazol, 10 mg/kg por vía oral una o dos veces, son muy eficaces. En los casos ectópicos se precisa a veces cirugía. Durante el seguimiento, los exámenes negativos de heces en las semanas siguientes permiten confirmar la curación. Sin embargo, dado que la tasa de reinfección es elevada en las personas procedentes de zonas endémicas, un examen de heces repentinamente positivo hace sospechar una nueva infección y no una falta de respuesta al tratamiento.

La prevención de la infestación por estas duelas depende de varios factores, entre ellos su distribución geográfica y evitar el consumo de verduras crudas, pescado, cangrejos o agua contaminada en las zonas endémicas. Se debe dar un consejo médico adecuado a las personas que viajen o planeen residir en zonas endémicas, no solo para prevenir la infestación por la duela, sino también el riesgo de coinfección por otros parásitos. El control de estas duelas en los animales no resulta práctico debido a los reservorios de animales salvajes; en las infestaciones humanas resulta complicado, porque exige un cambio de hábitos culturales, alimentarios e higiénicos arraigados desde hace tiempo. La quimioterapia masiva de poblaciones altamente endémicas permitiría reducir la infección en los seres humanos y en animales seleccionados.

Los nematodos que infectan a los humanos miden desde varios milímetros hasta más de 1 m de longitud, y a menudo sobreviven desde meses hasta años dentro de su huésped. A excepción de *S. stercoralis* y *Capillaria philippinensis*, los gusanos adultos no pueden completar su ciclo vital dentro de un huésped humano. En lugar de ello, los gusanos adultos sexualmente maduros se aparean y ponen huevos o generan larvas que deben cumplir al menos una etapa de su desarrollo fuera del huésped, bien en el medioambiente, bien en un huésped intermediario.

Las infecciones por nematodos pocas veces resultan mortales; lo más habitual es que den lugar a morbilidad crónica, como anemia por deficiencia de hierro causada por anquilostomas o ceguera debida a oncocercosis. En las infecciones por la mayor parte de los nematodos, la gravedad de las manifestaciones clínicas de la infección es proporcional al número de gusanos que alberga un determinado huésped; las infecciones leves por pocos gusanos suelen ser asintomáticas, y las manifestaciones de enfermedad aparecen con cargas de gusanos mayores.

Las infecciones por nematodos son frecuentes en las regiones templadas y tropicales de África, Asia y América Latina. Se transmiten por ingestión oral de huevos embrionados o por penetración de larvas infecciosas a través de la piel, bien por contacto directo con suelos contaminados, bien por picadura de un vector artrópodo. Las infecciones por nematodos presentan su frecuencia más alta en áreas con malas condiciones higiénicas, en las que el ambiente está contaminado con heces humanas, y en climas que favorecen la supervivencia del insecto vector, cuando este interviene en el ciclo vital.

INFECCIONES POR NEMATODOS INTESTINALES

Ascariosis

Organismo patógeno

A. lumbricoides, conocido coloquialmente como gusano redondo, entra en el organismo por ingestión oral de huevos embrionados. En el estómago, la cubierta externa protectora del huevo se disuelve por acción del ácido gástrico y libera las larvas al intestino delgado, donde atraviesan la pared intestinal y pasan a la circulación portal. Las larvas migran a los vasos pulmonares, desde donde penetran en los alvéolos, ascienden por el árbol bronquial y son deglutidas de nuevo y pasan al intestino, donde desarrollan formas adultas de 9 a 11 semanas después de la ingestión del huevo. Los gusanos adultos (fig. 335-1) tienen una longitud comprendida entre 15 y 50 cm, y sobreviven en el huésped durante alrededor de 18 meses. La hembra adulta de *Ascaris* libera más de 200.000 huevos al día, que son expulsados con las heces. Los huevos fecundados (fig. 335-2) se tornan infecciosos cuando se desarrolla en su interior el embrión en condiciones de suelo cálido, húmedo y sombreado. Los huevos son resistentes a temperaturas extremas y a la desecación, y pueden sobrevivir hasta 15 años en el medioambiente.

EPIDEMIOLOGÍA

A. lumbricoides es el nematodo que causa infecciones con mayor frecuencia en todo el mundo, y afecta a cerca de 800 millones de personas en el África subsahariana, en el sur y el sudeste de Asia y en Latinoamérica, principalmente en áreas rurales muy densamente pobladas que carecen de las adecuadas condiciones higiénicas o de tratamiento de aguas residuales o donde se utilizan como fertilizante las heces humanas sin tratar.¹ El clima es un importante determinante de enfermedad, ya que se requieren una temperatura cálida y un grado adecuado de humedad para que se desarrollen los huevos embrionados en el suelo. En áreas endémicas, la frecuencia y la intensidad de la infección aumentan de manera llamativa en los primeros 2-3 años de vida, se mantienen altas entre los 4 y los 15 años de edad, y después decrecen a lo largo de la edad adulta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones de baja intensidad por *A. lumbricoides* suelen ser asintomáticas. Las manifestaciones clínicas se asocian a importantes cargas de gusanos y se deben a la



FIGURA 335-1. Masa de gusanos adultos de *Ascaris lumbricoides* recuperados de un niño tras la administración de mebendazol. (Reproducido con autorización a partir de Dickson Despommier.)

Grado
A

Bibliografía de grado A

- A1. Danso-Appiah A, Olliaro PL, Donegan S, et al. Drugs for treating *Schistosoma mansoni* infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2. CD000528.
- A2. Pérez del Villar L, Burguillo FJ, López-Abán J, et al. Systematic review and meta-analysis of artemisinin based therapies for the treatment and prevention of schistosomiasis. *PLoS ONE.* 2012;7:1-15.
- A3. Xu LL, Jiang B, Duan JH, et al. Efficacy and safety of praziquantel, tribendimidine and mebendazole in patients with co-infection of *Clonorchis sinensis* and other helminths. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:1-10.
- A4. Sayasone S, Odermatt P, Vonghachack Y, et al. Efficacy and safety of tribendimidine against *Opisthorchis viverrini*: two randomised, parallel-group, single-blind, dose-ranging, phase 2 trials. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:1145-1153.
- A5. Sayasone S, Keiser J, Meister I, et al. Efficacy and safety of tribendimidine versus praziquantel against *Opisthorchis viverrini* in Laos: an open-label, randomised, non-inferiority, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:155-161.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

335

INFECCIONES POR NEMATODOS

DAVID J. DIEMERT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las infecciones por nematodos están muy extendidas en todo el mundo y afectan a millones de personas. Se trata de gusanos redondos complejos, no segmentados y con órganos especializados, como un recubrimiento externo protector o cutícula, un tubo digestivo completo y funcional, y sistemas muscular, nervioso y reproductor. La mayoría de las especies son de vida libre en suelos o en el agua, aunque algunas parasitan al ser humano.

Los nematodos de importancia médica pueden clasificarse en nematodos que afectan principalmente al tubo digestivo, donde los gusanos adultos se establecen y causan enfermedad, y nematodos que afectan a otros tejidos y sistemas orgánicos. Pertenecen al primero de estos grupos el gusano redondo de la especie *Ascaris lumbricoides*, los anquilostomas (uncinarias) *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, el oxiuro o lombriz intestinal *Enterobius vermicularis*, el tricocéfalo *Trichuris trichiura* y el gusano filiforme de la especie *Strongyloides stercoralis*. Nematodos intestinales zoonóticos, como *Trichostrongylus* y *Anisakis*, también infectan de manera ocasional al ser humano y causan enfermedad. Los nematodos que invaden y causan enfermedad principalmente en tejidos fuera del tubo digestivo son los causantes de filariasis linfática (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *Brugia timori*), *Onchocerca volvulus*, *Loa loa*, el gusano de Guinea *Dracunculus medinensis*, y los géneros *Trichinella* y *Angiostrongylus*.

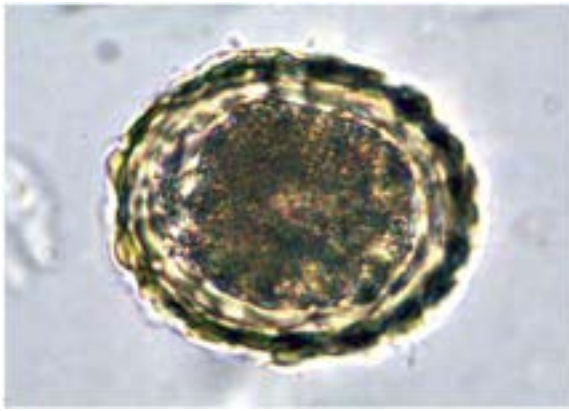


FIGURA 335-2. Huevo fertilizado no embrionado de *Ascaris lumbricoides*. (Reproducido con autorización a partir de Dickson Despommier.)

migración de las larvas a través de los pulmones y a la parasitación del tubo digestivo por parte de gusanos adultos. Durante la migración pulmonar, las larvas de *A. lumbricoides* pueden inducir una intensa reacción, que se debe tanto al daño físico como a la respuesta de hipersensibilidad a los antígenos segregados. Este fenómeno es más frecuente en áreas en las que la transmisión es estacional, como en la península Arábiga, donde suelen registrarse brotes de neumonitis después de la estación de lluvias por una reanudación de la transmisión. Los síntomas son inicio súbito de sibilancias, disnea, tos paroxística no productiva y fiebre alta, y pueden durar entre 2 y 3 semanas antes de su resolución espontánea. Los síntomas respiratorios pueden coincidir o presentarse precedidos de erupción urticarial, angioedema, dolor abdominal y vómito.

En las infecciones moderadas o intensas, la obstrucción puede tener su causa en una masa de gusanos en el intestino delgado o en migración de gusanos al árbol biliar, al conducto pancreático o al apéndice. La obstrucción intestinal es más frecuente en niños de corta edad, debido al menor tamaño de la luz intestinal, y se caracteriza por dolor abdominal de tipo cólico y vómitos, que pueden progresar a signos de perforación intestinal. Las ascariosis hepatobiliar y pancreática son más frecuentes en adultos. La infección intestinal crónica puede manifestarse como dolor y distensión abdominal, diarrea y náuseas. Efectos más graduales, especialmente en niños, son disminución de la absorción de grasa y proteínas, desarrollo de deficiencias de vitaminas A y C, e intolerancia a la lactosa, que juntos dan lugar a falta de crecimiento y trastornos del desarrollo cognitivo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ascariosis suele establecerse mediante examen microscópico de una muestra de heces para la identificación de huevos de cubierta gruesa.² No obstante, durante la fase pulmonar de la infección, los huevos no son detectables en las heces, porque los gusanos adultos todavía no han madurado y comenzado a producir huevos. En cambio, es posible visualizar las larvas, así como eosinófilos o cristales de Charcot-Leyden (que se forman por descomposición de los eosinófilos), en el examen microscópico de una muestra de esputo. La enfermedad pulmonar suele también caracterizarse por eosinofilia periférica e infiltrados transitorios en las radiografías de tórax. El diagnóstico de obstrucción intestinal o biliar causado por *A. lumbricoides* suele realizarse mediante ecografía o colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPER).

TRATAMIENTO

Tto

La ascariosis intestinal suele curarse con una sola dosis oral de albendazol (tabla 335-1). Las alternativas incluyen mebendazol, ivermectina o pamoato de pirantel. No se recomienda ningún tratamiento específico para los síntomas de ascariosis pulmonar, ya que la enfermedad se resuelve de forma espontánea. En casos graves de obstrucción biliar, incluida colangitis, una CPER con o sin resección de la ampolla de Vater permite alcanzar un elevado índice de éxito y, en ocasiones, evita la necesidad de intervención quirúrgica.¹

PREVENCIÓN

La manera definitiva de prevenir la infección por *Ascaris* es la mejora de la higiene complementada con una adecuada gestión de residuos humanos.³ En comunidades endémicas donde ello no es factible, el control de la morbilidad consiste en la administración regular (generalmente anual) y masiva de un fármaco antihelmíntico, como albendazol o mebendazol, a los niños en edad preescolar y escolar.⁴

TABLA 335-1 TRATAMIENTO DE LOS NEMATODOS INTESTINALES

NEMATODO	TRATAMIENTO
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Albendazol, 400 mg una sola vez. Alternativas: mebendazol, 500 mg una sola vez o 100 mg dos veces al día durante 3 días; ivermectina, 150-200 µg/kg una sola vez, o pamoato de pirantel, 11 mg/kg una sola vez, con una dosis diaria máxima no superior a 1 g
Anquilostomas (uncinarias) (<i>Necator americanus</i> y <i>Ancylostoma duodenale</i>)	Albendazol, 400 mg/día durante 3 días. Alternativas: mebendazol, 500 mg/día o 100 mg dos veces al día durante 3 días, o pamoato de pirantel, 11 mg/kg durante 3 días, con una dosis máxima no superior a 1 g. La tribendimidina, 400 mg en una dosis, sola o en combinación, es comparable al albendazol
<i>Trichuris trichiura</i>	Albendazol, 400 mg/día durante 3 días. Alternativas: mebendazol, 100 mg dos veces al día durante 3 días, ivermectina, 200 µg/kg/día durante 3 días
<i>Enterobius vermicularis</i>	Pamoato de pirantel, 11 mg/kg una sola vez, con una segunda dosis 2 semanas más tarde; dosis máxima de 1 g. Alternativas: mebendazol, 100 mg una sola vez o albendazol, 400 mg una sola vez, repetido en 2 semanas
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Infección no complicada: ivermectina, 200 µg/kg/día durante 2 días. *Alternativa: albendazol, 400 mg dos veces al día durante 7 días
<i>Trichostrongylus</i> spp.	Pamoato de pirantel, 11 mg/kg una sola vez; dosis máxima de 1 g. Alternativas: albendazol, 400 mg/día durante 10 días, o mebendazol, 500 mg/día durante 10 días
<i>Capillaria philippinensis</i>	Albendazol, 400 mg dos veces al día durante 10 días. Alternativa: mebendazol, 500 mg/día durante 20 días

*Es posible que sea necesario ampliar el tratamiento en pacientes inmunodeprimidos con enfermedad diseminada.

Anquilostomiasis

Organismo patógeno

La infección por anquilostomas, también llamados uncinarias, en el ser humano se debe casi exclusivamente a dos especies: *N. americanus* y *A. duodenale*. No obstante, la infección accidental por los anquilostomas zoonóticos *Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma braziliense*, *Bunostomum phlebotomum* y *Uncinaria stenocephala* puede causar lesiones dermatológicas autolimitadas que se conocen como larva migratoria cutánea (fig. 335-3). Por otro lado, se ha comunicado que *Ancylostoma ceylanicum*, normalmente un anquilostoma que infecta a los gatos, causa enfermedad intestinal en humanos, especialmente en Asia, mientras que *A. caninum* ha sido identificado como causa de enteritis eosinofílica en Australia.

La infección tiene lugar cuando la piel expuesta entra en contacto con larvas filariformes infecciosas presentes en hierba o suelo contaminado con heces. Las larvas penetran en la piel, pasan a la circulación aferente y son transportadas a los vasos pulmonares, donde penetran en la pared alveolar, ascienden por el árbol bronquial hasta la laringe, son deglutidas y pasan al tubo digestivo. Las larvas maduran y se convierten en gusanos adultos sexualmente maduros entre 5 y 9 semanas después de su penetración en la piel. Los anquilostomas adultos residen en la luz del intestino delgado, donde se fijan a la mucosa mediante dientes cortantes (*A. duodenale*) o una placa cortante redondeada (*N. americanus*). Después de aparearse en el intestino del huésped, los gusanos adultos hembra producen huevos, que son expulsados del cuerpo con las heces. Los gusanos hembra de *A. duodenale* ponen aproximadamente 28.000 huevos al día, mientras que los de *N. americanus* ponen alrededor de 10.000 al día. Los huevos de anquilostoma eclosionan en suelos cálidos, húmedos y arenosos, y liberan larvas que pueden infectar a otro huésped. Los humanos son el único huésped definitivo importante para estos dos parásitos, y no hay huéspedes intermediarios ni reservorios. *A. duodenale* sobrevive una media de 1 año en el intestino del ser humano, mientras que *N. americanus* vive entre 3 y 5 años.

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 450 millones de personas presentan en el mundo anquilostomiasis.⁵ *N. americanus* está muy extendido, mientras que la infección por *A. duodenale* muestra una mayor restricción geográfica. La mayor prevalencia de la infección se produce en áreas rurales de países tropicales y menos desarrollados, donde las condiciones medioambientales y socioeconómicas desfavorables facilitan la transmisión. El clima es un importante determinante de la transmisión, dado que una humedad adecuada y un clima cálido son esenciales para el desarrollo larvario en el suelo. Determinantes de infección de importancia equivalente son la pobreza y la falta de acceso a adecuadas condiciones higiénicas y agua potable. En niños que viven en áreas endémicas, la prevalencia aumenta con la edad, hasta que se estabiliza en torno a los 10 años, mientras que la intensidad



FIGURA 335-3. Lesión típica de la larva *migrans* cutánea. Trayecto eritematoso y serpiginoso provocado por migración intradérmica de una larva de anquilostoma del perro (*Ancylostoma caninum*) o del gato (*Ancylostoma braziliense*). (Reproducido con autorización a partir de Gregory L. Zalar.)

de la infección aumenta a ritmo más lento durante la infancia, alcanzando la meseta en torno a los 20 años, y después aumenta de nuevo en ancianos. Sigue siendo objeto de debate si esta dependencia de la edad refleja diferencias de exposición, inmunidad adquirida o una combinación de ambos aspectos.

Aunque la larva *migrans* cutánea está presente en todas las áreas tropicales, en EE. UU. se diagnostica fundamentalmente en viajeros que han regresado recientemente de vacaciones en un destino de playa tropical, especialmente Caribe, Brasil, México y el Sudeste Asiático. En ocasiones, se han descrito en EE. UU. casos autóctonos (con origen en el lugar de presentación), generalmente en estados de la costa sudeste, como Florida y Carolina del Sur. La larva *migrans* cutánea se produce cuando la piel expuesta entra en contacto con los estadios larvarios de anquilostomas de perros y gatos *A. caninum* y *A. braziliense*, respectivamente, presente en suelos húmedos o arenas contaminadas con heces animales. Otros anquilostomas animales, como *U. stenocephala* y *B. phlebotomum*, son causa menos frecuente.

BIOPATOLOGÍA

La principal patología de la anquilostomiasis se debe a la hemorragia gastrointestinal asociada y a la anemia resultante por deficiencia de hierro. Los anquilostomas se fijan a la mucosa intestinal y segregan enzimas que les permiten invadir los tejidos submucosos e ingerir sangre y tejido velloso. Las hemoglobinasas del interior del tubo digestivo del anquilostoma degradan la hemoglobina del huésped para usarla como fuente de nutrientes esenciales. La magnitud de la hemorragia está relacionada directamente con la carga total de gusanos. *A. duodenale* causa una mayor hemorragia que *N. americanus*: cada gusano de *N. americanus* origina una pérdida diaria de sangre de 0,03 a 0,1 ml, mientras que el valor correspondiente para *A. duodenale* está comprendido entre 0,15 y 0,26 ml.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de la anquilostomiasis se deben a las manifestaciones agudas asociadas a la migración de las larvas a través de la piel y otros tejidos o a las manifestaciones agudas y crónicas resultantes de la parasitación del tubo digestivo por gusanos adultos. La exposición repetida de la piel a larvas de anquilostomas puede dar lugar a una reacción de hipersensibilidad consistente en una erupción eritematosa, papular y pruriginosa que aparece sobre todo en las manos y los pies. En cambio, cuando las larvas de anquilostoma zoonótico penetran en la piel y dan lugar a la afección conocida como larva *migrans* cutánea, sobre todo en los pies, los muslos y los glúteos, no pueden completar su ciclo vital en el huésped humano y finalmente mueren, después de causar un síndrome clínico característico, con trayectos serpiginosos, eritematosos e intensamente pruriginosos (v. fig. 335-3). Los trayectos aparecen después de un período de incubación de unos pocos días, pueden ser simples o múltiples y avanzan desde unos milímetros hasta varios centímetros al día. A lo largo de estos trayectos pueden desarrollarse lesiones vesiculobullosas o papulares, así como una infección bacteriana secundaria a consecuencia del rascado. Las lesiones no tratadas suelen curar de manera espontánea en unas semanas o en meses tras la muerte de las larvas en la piel.

La migración de larvas de anquilostoma a través de los pulmones puede inducir síntomas pulmonares leves y transitorios, consistentes en tos seca, dolor de garganta,

sibilancias y fiebre baja. Menos a menudo, después de la ingestión de larvas de *A. duodenale* puede manifestarse una enfermedad aguda sintomática, conocida como síndrome de Wakana, caracterizado por náuseas, vómitos, irritación faríngea, tos, disnea y ronquera.

Los síntomas y signos abdominales causados por la anquilostomiasis son infrecuentes. En cambio, aparecen manifestaciones cuando la pérdida intestinal de sangre supera las reservas nutricionales del huésped y produce anemia por deficiencia de hierro. Las anquilostomiasis de intensidad moderada o elevada (≥ 2.000 huevos por gramo de heces) dan lugar a enfermedad clínica, que se asemeja a la anemia por deficiencia de hierro secundaria a otras causas (cap. 150). Por otro lado, las pérdidas de proteínas asociadas a una infección intensa por anquilostomas pueden dar lugar a hipoproteinemia y anasarca. A medida que se desarrolla y empeora la anemia por deficiencia de hierro, pueden aparecer debilidad, palpitaciones, desmayos, mareos, disnea, laxitud y cefalea. Con menor frecuencia, aparece estreñimiento o diarrea con sangre oculta en las heces o franca melena, especialmente en niños; también puede existir deseo urgente de comer tierra (pica). La infección abrumadora por anquilostoma puede causar apatía, coma e incluso muerte, especialmente en bebés. Dado que los niños y las mujeres en edad fértil tienen reservas menores de hierro, corren especial riesgo de enfermedad sintomática. La anemia grave por deficiencia de hierro causada por anquilostomas durante el embarazo puede tener consecuencias adversas para la madre, el feto (aborto, menor crecimiento intrauterino) y el neonato (anemia, retraso de crecimiento). En niños, la anemia y la desnutrición proteica asociada a parasitación intestinal crónica causan, a largo plazo, deterioro del desarrollo físico y cognitivo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de anquilostomiasis se realiza mediante identificación en el microscopio de los característicos huevos en las heces. No es posible distinguir los huevos de *N. americanus* y *A. duodenale*, ya que ambos tipos son incoloros y tienen una cubierta hialina, simple y delgada, con los extremos achatados; su tamaño oscila entre 55 y 75 μm por 36 a 40 μm . Pueden utilizarse técnicas de concentración de huevos, como el método de sedimentación con formol-acetato de etilo, para detectar infecciones incluso leves, aunque un examen directo de preparación en fresco permite detectar infecciones entre moderadas y leves. Por otro lado, en las infecciones crónicas y durante la migración larvaria a través de los pulmones, la eosinofilia es un hallazgo frecuente.

TRATAMIENTO

Tto

Tres dosis orales diarias de albendazol, 400 mg, es el tratamiento recomendado para la anquilostomiasis intestinal (v. tabla 335-1). Se ha observado que la tribendimidina, en dosis única de 400 mg, sola o en combinación, tiene un perfil de eficacia similar y, en cualquier caso, no inferior al del albendazol. Alternativas menos eficaces son el mebendazol, el pamoato de pirantel y el albendazol en una sola dosis. En pacientes con anemia importante o sintomática deben considerarse los suplementos de hierro. Para la larva *migrans* cutánea, aunque se trata de una enfermedad de curación espontánea en unas semanas o en pocos meses, el tratamiento con una sola dosis de ivermectina conduce a una resolución más rápida de los síntomas y de las manifestaciones cutáneas. El albendazol es un tratamiento alternativo de la larva *migrans* cutánea.

PREVENCIÓN

El método ideal de prevención de la anquilostomiasis es la mejora de las condiciones higiénicas, de saneamiento y de gestión de residuos humanos. Hasta que dicha mejora se produzca, en las comunidades endémicas el control de la enfermedad consiste en la administración masiva y periódica (al menos anual) de un fármaco antihelmíntico como albendazol o mebendazol. Para la larva *migrans* cutánea, se debe aconsejar a los turistas que se pongan zapatos y sandalias cuando vayan a la playa y caminen por la arena, y que eviten las playas frecuentadas por perros y gatos.

Tricurosis

Organismo patógeno

T. trichiura, o tricocéfalo, no tiene una fase migratoria tisular, como *A. lumbricoides* y anquilostomas, y todo su ciclo vital en el huésped tiene lugar en el tubo digestivo. Una vez que los huevos embrionados son ingeridos, se liberan las larvas en el intestino delgado, donde experimentan una serie de mudas, antes de ser transportadas de forma pasiva hasta el colon transversal y descendente. El extremo anterior estrecho del gusano adulto se hunde en el epitelio cilíndrico, mientras que la porción posterior del parásito sobresale hacia la luz, permitiendo la liberación de huevos y su eliminación con las heces, que pasan así al medio ambiente, donde tienen que desarrollarse como huevos embrionados en el suelo cálido y húmedo para completar el ciclo vital. Los gusanos adultos alcanzan una longitud de 50 mm y pueden sobrevivir en el huésped durante entre 1,5 y 2 años. El período entre la ingestión y la detección de los huevos es de alrededor de 90 días.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial estimada de tricosis es de 477 millones, en su mayor parte en áreas tropicales y subtropicales rurales y pobres, donde las condiciones de gestión de residuos humanos no son las adecuadas. Los niños resultan infectados con mayor frecuencia que los adultos, y es más probable que presenten cargas más altas de gusanos. El ser humano es el único huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de las infecciones por *T. trichiura* son asintomáticas. La enfermedad sintomática se presenta fundamentalmente en niños, ya que la mayoría de infecciones intensas (> 10.000 huevos por gramo de heces) tienen lugar en este grupo de edad. Las infecciones importantes pueden producirse acompañadas de disentería aguda o colitis crónica, semejante a la enfermedad inflamatoria intestinal, y dar lugar a dolor abdominal y diarrea. La inflamación crónica de la mucosa y el edema de colon y recto pueden conducir a tenesmo prolongado, que da lugar a prolapso rectal. La colitis crónica por *Trichuris* puede también conducir a desnutrición, retraso de crecimiento y anemia.

DIAGNÓSTICO

La infección se diagnostica por identificación microscópica de los característicos huevos en forma de barril, con tapones bipolares, en extensiones directas o concentradas de muestras fecales.

TRATAMIENTO

Aunque *T. trichiura* responde de manera menos eficaz que *A. lumbricoides* o los anquilostomas al tratamiento con albendazol o mebendazol, un ciclo de 3 días de uno de estos dos fármacos bencimidazoles es el tratamiento recomendado, como se refleja en la [tabla 335-1](#). La ivermectina (200 µg/kg) añadida a cualquier de estos fármacos incrementa de manera significativa el índice de respuesta.■

PREVENCIÓN

Como ocurre con *A. lumbricoides* y los anquilostomas, el control de la tricosis en áreas endémicas consiste en la administración masiva y regular de un fármaco antihelmíntico, fundamentalmente a los niños en edad preescolar y escolar, aunque dosis únicas de albendazol o mebendazol son escasamente eficaces para este nematodo intestinal.

Enterobiosis

Organismo patógeno

E. vermicularis, o lombriz intestinal, se transmite por vía fecal-oral. Los huevos embrionados alojados en las uñas, la ropa de cama o las prendas de dormir son ingeridos y eclosionan en el intestino delgado, donde las larvas se desarrollan y dan lugar a gusanos adultos que miden entre 2 y 5 mm. Los adultos migran al intestino grueso, donde se aparean. Las hembras grávidas del gusano emergen del ano por la noche y depositan un elevado número de huevos (11.000 por gusano) en la piel perianal y perineal, donde en apenas 6 h desarrollan rápidamente el embrión. Si siguen en la piel, se liberan las larvas infecciosas, que migran de vuelta hacia el ano hasta el recto (retroinfección); otra posibilidad es la autoinfección, que se produce cuando los huevos son trasladados a la boca por rascado de la piel en la que han sido depositados, habitualmente en niños. En las mujeres infectadas, las larvas pueden también migrar al aparato genital y dar lugar a una infección ectópica.

EPIDEMIOLOGÍA

E. vermicularis está presente en todo el mundo y da lugar a la infección por nematodos de mayor prevalencia en climas templados. La transmisión es especialmente frecuente en guarderías y escuelas de preescolar en las que los niños se encuentran en estrecho contacto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la infección por lombrices intestinales puede ser asintomática, el prurito perianal es el síntoma más frecuente y tiene su causa en una respuesta alérgica a las proteínas del gusano. El prurito puede ser intenso y da lugar a privación crónica del sueño. Muy pocas veces, el adulto de *E. vermicularis* precipita una apendicitis. Cuando las larvas que han salido de los huevos migran al aparato genital femenino, pueden desarrollarse vulvovaginitis, salpingitis o peritonitis.

DIAGNÓSTICO

La infección por lombrices intestinales se identifica mediante examen en el microscopio de un pedacito de papel celo aplicado previamente en la región perianal, nada más

despertarse el sujeto por la mañana y antes de ir al baño. Los huevos característicos de *E. vermicularis* son ovalados y ligeramente aplanados por un lado. Es insólito encontrar huevos en las heces o gusanos adultos en el área perianal. Puede ser necesario repetir el examen.

TRATAMIENTO

La infección por lombrices intestinales se trata con una sola dosis de pamoato de pirantel, mebendazol o albendazol, que debe repetirse 2 semanas después, porque los fármacos no destruyen los huevos ni las larvas en desarrollo (v. [tabla 335-1](#)). Dada la elevada tasa de transmisión, todos los miembros del hogar e individuos en contacto estrecho con el paciente (p. ej., otros niños que acuden a la misma guardería) deben recibir también tratamiento. La ropa de cama y la ropa interior deben lavarse bien en agua caliente y secarse luego en caliente en secadora para matar los huevos residuales.

Estrongiloidosis

Organismo patógeno

S. stercoralis es una lombriz endémica de regiones cálidas de todo el mundo, incluidas áreas de EE. UU. La infección se produce cuando la piel expuesta entra en contacto con larvas filariformes de vida libre en suelos contaminados con heces humanas. Al igual que los anquilostomas, las larvas penetran en la piel, entran en los vasos y migran a los capilares pulmonares, desde donde penetran en los alvéolos, ascienden por el árbol bronquial hasta la faringe, son deglutidos y llegan al tubo digestivo. El posterior desarrollo hasta las formas adultas se produce en el intestino delgado superior, donde los parásitos viven encajados en la mucosa. A diferencia de la mayoría de los nematodos, *S. stercoralis* se reproduce por partenogénesis, sin que exista aparentemente un gusano parasitario macho en el huésped humano. Las hembras del gusano comienzan a poner huevos 25-30 días después de la infección. Los huevos embrionados eclosionan rápidamente en la luz intestinal y liberan larvas rhabditiformes no infecciosas, que migran al colon y son excretadas con las heces. Otra posibilidad es que las larvas entren directamente en la mucosa del colon o en la piel perianal después de migrar fuera del ano y accedan a la circulación, un mecanismo conocido como autoinfección. Este fenómeno puede conducir a mantenimiento de la parasitación en el huésped durante décadas.

Las larvas filariformes infecciosas se desarrollan en el suelo por transformación directa a partir de larvas rhabditiformes o de manera indirecta a partir de huevos producidos por gusanos adultos de vida libre, que se han desarrollado, a su vez, a partir de larvas rhabditiformes en suelos cálidos, húmedos y arenosos.

El síndrome del vientre hinchado, un tipo menos frecuente de estrongiloidosis que se observa en lactantes que viven en África central y Papúa Nueva Guinea, ha sido atribuido a infección por *Strongyloides fuelleborni*, habitualmente una zoonosis de primates no humanos.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *S. stercoralis* es endémica en regiones tropicales y subtropicales del África subsahariana, de Asia, de América Latina, y de áreas del este y del sur de Europa, con una prevalencia mundial de hasta 100 millones.⁶ En EE. UU., la infección se diagnostica sobre todo en inmigrantes, habitualmente procedentes del Sudeste Asiático, aunque la estrongiloidosis es aún endémica en áreas rurales de los Apalaches. *S. stercoralis* puede también transmitirse por vía sexual mediante contacto oral-anal, la mayor parte de las veces entre hombres que tienen relaciones homosexuales. También se ha descrito la transmisión por trasplante de órganos sólidos de donantes infectados.

BIOPATOLOGÍA

En personas inmunocompetentes, la infección no suele dar lugar a enfermedad sintomática. No obstante, pueden producirse graves complicaciones de la infección en individuos con inmunodeficiencia celular, como los que siguen tratamiento crónico con corticosteroides, los receptores de trasplante de órgano sólido, los pacientes con enfermedad de Hodgkin y otros linfomas, los pacientes leucémicos y los infectados por virus linfótropo T humano de tipo 1. En estos pacientes, el ciclo de la autoinfección por *S. stercoralis* puede amplificarse y conducir a un síndrome de hiperinfección, con un gran incremento de la carga total de gusanos en la persona infectada. La hiperinfección puede dar lugar a una diseminación mortal de larvas y gusanos adultos a sitios atípicos, como el cerebro, el páncreas y los riñones. Por razones que desconocemos, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida no se ha asociado a síndrome de hiperinfección ni a estrongiloidosis diseminada. Esta última entidad se produce a menudo acompañada de sepsis bacteriana, debido a translocación de microorganismos entéricos transportados por las larvas migratorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de las infecciones por *S. stercoralis*, especialmente en huéspedes inmunocompetentes, son asintomáticas o se asocian a manifestaciones gastrointestinales solamente leves, como dolor abdominal, distensión y diarrea líquida. La hemorragia gastrointestinal, que se manifiesta como hematoquecia o melena, se produce en menos del 20% de los infectados. Son causas infrecuentes de morbilidad la obstrucción del intestino delgado, el íleo paralítico y el síndrome de malabsorción (especialmente en niños).

Durante la fase migratoria de las larvas a través de los pulmones, los síntomas son poco frecuentes en los pacientes inmunocompetentes, si bien puede existir eosinofilia periférica. No obstante, en personas inmunodeprimidas con síndrome de hiperinfección, los signos y síntomas pulmonares pueden ser graves y similares a los del síndrome de dificultad respiratoria del adulto de inicio agudo, con disnea, tos productiva y hemoptisis, acompañadas de fiebre, taquipnea e hipoxemia.

La migración de larvas filariformes desde el ano puede dar lugar a una manifestación dermatológica conocida como *larva currens*, que se caracteriza por la aparición de trayectos migratorios maculopapulares, eritematosos y serpiginosos, fundamentalmente en la piel de los glúteos, la ingle y el abdomen inferior.

En personas con una deficiente inmunidad celular puede producirse una autoinfección, que conduce a cargas de gusanos excepcionalmente altas (es decir, hiperinfección) y a estrongiloidosis diseminada. Dado que la infección asintomática por *S. stercoralis* puede persistir durante décadas después de la infección inicial, es importante recordar que un cambio en el estado inmunitario, asociado a circunstancias como la administración de fármacos inmunodepresores después de trasplante de órgano sólido, puede dar lugar a síndrome de hiperinfección, aun cuando la infección fuera inicialmente asintomática. Los incrementos masivos del número de larvas de *Strongyloides* debidos a hiperinfección pueden presentarse en forma de enteritis aguda con diarrea grave y enfermedad ulcerosa del intestino delgado y grueso. Durante la infección diseminada, las larvas y, en ocasiones, los gusanos adultos penetran en la mucosa intestinal, migran a localizaciones atípicas, incluido el sistema nervioso central, y dan lugar a abscesos metastásicos y meningitis gramnegativa debida a bacterias entéricas que son transportadas por los parásitos migratorios. Complicaciones menos frecuentes de la enfermedad diseminada son glomerulonefritis y síndrome nefrótico con cambios mínimos, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y hemorragia alveolar.⁷ La mortalidad por hiperinfección y enfermedad diseminada puede ser alta, aunque el diagnóstico temprano y el rápido inicio del tratamiento se asocian a mejores resultados.

En lactantes con síndrome de vientre hinchado causado por *S. fuelleborni*, se observa con frecuencia ascitis no acompañada de diarrea ni de fiebre. La ascitis se debe a pérdida gastrointestinal de proteínas; puede bastar para causar insuficiencia respiratoria y se asocia a una elevada tasa de mortalidad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de infección por *S. stercoralis* se realiza por identificación en el microscopio de larvas en las heces u otros líquidos (como esputo) o los tejidos. La estrongiloidosis intestinal puede diagnosticarse mediante identificación de larvas en extensiones directas de heces frescas, aunque la sensibilidad del examen de una sola muestra fecal es de apenas un 30%. Es posible aumentar la sensibilidad mediante el examen de múltiples muestras fecales, el uso de técnicas de concentración y la siembra de heces en una placa de agar, para posteriormente observar los trayectos de colonias creadas por las bacterias arrastradas por las larvas en su migración.

El síndrome de hiperinfección y la estrongiloidosis diseminada pueden diagnosticarse mediante detección de larvas filariformes en líquido duodenal obtenido por endoscopia, en esputo o en muestras de lavado broncoalveolar. También se han recuperado larvas a partir de líquido cefalorraquídeo, la orina, el lavado peritoneal, la piel y el tejido encefálico de personas inmunodeprimidas.

En la estrongiloidosis intestinal no complicada es frecuente una eosinofilia fluctuante, sobre todo en la fase de migración pulmonar de la infección inicial. No obstante, puede no existir eosinofilia en pacientes con hiperinfección y diseminación. Los pacientes con hiperinfección y eosinofilia tienen mejor pronóstico que los que no presentan eosinofilia.

El diagnóstico serológico mediante análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), que detecta los anticuerpos frente a larvas filariformes, es muy sensible, incluso en huéspedes inmunodeficientes con estrongiloidosis diseminada. No obstante, pueden producirse resultados falsos positivos en casos de coinfección con otros nematodos, especialmente con filaria. La especificidad mejora cuando se utilizan los más recientes sistemas de inmunoprecipitación con luciferasa (LIPS), que incorpora antígenos recombinantes específicos de *Strongyloides*. Las pruebas de LIPS tienen la ventaja adicional de rápida inversión a seronegatividad después del tratamiento, en comparación con el lento declive de los valores de las pruebas de ELISA.

TRATAMIENTO

Tto

La estrongiloidosis intestinal no complicada puede tratarse de manera eficaz con ivermectina (200 µg/kg de peso corporal al día, durante 2 días), con tasas

de curación (definidas por la ausencia de larvas con métodos parasitológicos 1 año después del tratamiento) superiores al 90%.⁸ El albendazol representa un tratamiento alternativo (v. tabla 335-1).⁸ Descensos en los títulos de anticuerpos y en el recuento de eosinófilos indican respuesta al tratamiento en ausencia de exposición continuada. Al cabo de 6 meses, los títulos de ELISA deben disminuir considerablemente, mientras que las pruebas de LIPS deben invertirse a valores negativos. No obstante, estudios de seguimiento a largo plazo comunicados más recientemente para el tratamiento con ivermectina durante más de 4 años mostraron detección de nuevas larvas en 14 de 21 pacientes, observadas apenas 30 días después del tratamiento, y se detectó ADN de *S. stercoralis* en todos los pacientes, en ambos casos en el día 30 postratamiento y en las subsiguientes muestras de heces. Estos datos indican que la curación parasitológica a largo plazo es improbable, y que la estrongiloidosis ha de ser considerada una infección crónica, para la que es necesario reconsiderar las pautas de administración de ivermectina.⁹

En pacientes inmunodeprimidos con hiperinfección o enfermedad diseminada, debe ampliarse el tratamiento diario con ivermectina. Algunos expertos recomiendan continuar el tratamiento hasta 2 semanas después de que los exámenes de heces hayan dado resultado negativo (es decir, para un ciclo de autoinfección). Para pacientes gravemente enfermos que no toleren el tratamiento oral, se han utilizado preparados de ivermectina veterinaria parenteral y en enema. La terapia combinada de ivermectina con albendazol puede utilizarse también para tratar la estrongiloidosis diseminada, si bien no existen datos sobre si mejora el pronóstico en relación con la monoterapia.

PREVENCIÓN

En áreas endémicas, es posible disminuir el riesgo de infección reduciendo al mínimo el contacto cutáneo con suelos contaminados, aunque la erradicación de esta infección se producirá solo con la mejora de las condiciones de saneamiento y de tratamiento de residuos humanos. Para prevenir la hiperinfección en individuos ya infectados, se debe establecer el diagnóstico antes del inicio de la inmunodepresión, si es posible, por ejemplo, antes de un trasplante de órgano o de quimioterapia oncológica. Cualquiera que haya residido en un área endémica o viajado a ella debe someterse a cribado para la detección de infección asintomática, preferiblemente mediante pruebas serológicas o, si esto no fuera posible, mediante examen con el microscopio de al menos tres muestras fecales para la detección de presencia de larvas. Los pacientes con resultado positivo en las pruebas de cribado deben recibir tratamiento empírico con ivermectina. Los sujetos con resultados negativos en las pruebas de cribado, pero con eosinofilia sin explicación y antecedentes de exposición, han de ser considerados también para un posible tratamiento empírico. En las personas que van a someterse a trasplante de células madre hematopoyéticas, se recomienda documentar la respuesta con al menos tres resultados negativos consecutivos de exámenes de heces o uno negativo en prueba de LIPS, antes de proceder al trasplante.

NEMATODIASIS INTESTINALES INFRECIENTES

Los seres humanos pueden actuar como huéspedes accidentales para ciertos nematodos que habitualmente parasitan los intestinos de otros mamíferos.

Trichostrongylus

Se han descrito infecciones humanas por diversas especies del género *Trichostrongylus* en Irán, Extremo Oriente y Australia. Las personas se infectan al ingerir las larvas presentes en verduras de hoja contaminadas con suelos que contienen heces de animales herbívoros. Los gusanos de *Trichostrongylus* son similares a los anquilostomas por su morfología, por el aspecto de los huevos en el examen de heces y por la patología que desencadenan. Las infecciones intensas pueden cursar acompañadas de diarrea y anemia. Los fármacos recomendados para el tratamiento son pamoato de pirantel, albendazol o mebendazol (v. tabla 335-1).

Anisakiasis

La anisakiasis es el resultado de la ingestión de larvas de nematodos que habitualmente infectan a mamíferos marinos, como delfines, ballenas y focas. Las larvas de los géneros *Anisakis*, *Phocanema* y *Pseudoterranova* infectan la carne de diversas especies de peces marinos, que actúan como huéspedes intermediarios. El consumo de pescado crudo o poco cocinado, por ejemplo, en forma de sushi o sashimi, da lugar a la liberación de las larvas infecciosas en el estómago y a la posterior invasión de la pared gástrica o duodenal, lo cual causa dolor abdominal de localización alta, que puede ser intenso. Los gusanos *Anisakidae* no pueden continuar su desarrollo en el ser humano y mueren a los pocos días; puede producirse una reacción granulomatosa eosinofílica que se asemeja a un tumor gástrico. El diagnóstico y el tratamiento se realizan por eliminación endoscópica del parásito. La infección se previene cocinando o congelando el pescado de origen marino antes de su consumo. Cabe destacar que los procedimientos de salazón, ahumado y marinado del pescado no destruyen las larvas de *Anisakis*.

Capillaria philippinensis

C. philippinensis puede causar una grave infección intestinal, que se ha descrito fundamentalmente en Filipinas y Tailandia, aunque también se han comunicado casos en Japón, Taiwán, Corea y Egipto. Los gusanos adultos se asemejan a los de *Trichinella spiralis*, si bien, desde el punto de vista biológico, se parecen a *S. stercoralis*, ya que tienen un ciclo autoinfectioso de reproducción en el que las larvas se desarrollan y dan lugar a formas adultas sin salir del huésped. Aun cuando no se ha esclarecido por completo su ciclo vital, este nematodo parasita probablemente a aves acuáticas que se alimentan de peces y crustáceos, que actúan como huéspedes intermediarios. El ser humano se infecta al comer gambas o pescado infectado, crudo o poco cocinado. Los gusanos adultos viajan hasta las criptas de la mucosa del intestino delgado, donde depositan las larvas, lo cual en ocasiones da lugar a una infección abrumadora. La enfermedad clínica consiste en diarrea intensa asociada a anorexia, vómitos y pérdida de peso. Se han referido tasas de mortalidad del 10%, y la muerte es el resultado de una grave enteropatía con malabsorción y pérdida de proteínas. El diagnóstico se realiza por visualización de huevos o larvas en las heces. El tratamiento de elección es el albendazol o el mebendazol (v. tabla 335-1).

NEMATODOS TISULARES

Los nematodos tisulares pueden dividirse entre aquellos para los que el ser humano es el huésped principal (filarias) y aquellos que suelen infectar a animales y que solo infectan al hombre de manera accidental. Varios nematodos causantes de zoonosis, como *Toxocara*, *Trichinella* y *Angiostrongylus*, infectan al ser humano después de la ingestión accidental de huevos o larvas, pero no pueden completar su ciclo vital en este huésped. Las manifestaciones clínicas se deben, principalmente, a la migración atípica de larvas a través de diversos tejidos.

Toxocariasis

DEFINICIÓN

La ingestión accidental de huevos embrionados del nematodo de los perros *Toxocara canis* o, con menor frecuencia, del áscaris de los gatos *Toxocara cati*, puede dar lugar a síndromes clínicos de larva *migrans* visceral y larva *migrans* ocular. Los síntomas aparecen por migración de las larvas a través de órganos del cuerpo, que da lugar a una grave enfermedad e incluso a la muerte.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *Toxocara* en animales están presentes en todo el mundo. En el ser humano, los niños son los que resultan infectados con mayor frecuencia, probablemente por exposición a suelos contaminados con heces de gato o perro cuando juegan al aire libre. La larva *migrans* visceral se detecta con mayor frecuencia en niños menores de 5 años, mientras que la larva *migrans* ocular afecta de manera característica a niños mayores, de edades comprendidas entre los 5 y los 10 años.

BIOPATOLOGÍA

El ciclo vital de *Toxocara* en el huésped animal se asemeja al de *A. lumbricoides* en el ser humano; las larvas atraviesan la pared intestinal tras ser liberadas de los huevos ingeridos, migran por vía vascular hasta los pulmones, entran en el espacio alveolar y ascienden por el árbol bronquial, para ser luego de nuevo deglutidas y pasar al tubo digestivo, donde se desarrollan y dan lugar a gusanos adultos productores de huevos. No obstante, cuando los huevos embrionados de *Toxocara* son ingeridos por el ser humano, las larvas liberadas migran a todo el cuerpo (con mayor frecuencia a los pulmones, el hígado, el sistema nervioso central [SNC] y a veces los ojos), pero no pueden desarrollarse hasta gusanos adultos. Finalmente, las larvas mueren, induciendo importantes reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato y retardado, que provocan la formación de granuloma eosinofílico. La larva *migrans* visceral y la larva *migrans* ocular parecen ser mutuamente excluyentes, lo cual indica que las diferentes cepas de *Toxocara* podrían tener diferentes tropismos tisulares. Otra posibilidad es que la larva visceral se deba a repetidas infecciones, mientras que es posible que la larva *migrans* ocular sea una manifestación de infección en niños no sensibilizados previamente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de las infecciones por *Toxocara* en el ser humano son asintomáticas. La larva *migrans* visceral se caracteriza por febrícula, síntomas pulmonares, como tos y sibilancias, y, con menor frecuencia, hepatoesplenomegalia acompañada de dolor en el hipocondrio derecho.¹⁰ Los síntomas aparecen gradualmente y se resuelven en 4-8 semanas. Son menos frecuentes la miocarditis, la nefritis y las enfermedades del SNC. La afectación del SNC puede dar lugar a convulsiones, encefalopatía, síntomas neuropsiquiátricos o meningoencefalitis eosinofílica.

La larva *migrans* ocular se presenta de manera característica como trastorno visual unilateral, acompañada a veces de estrabismo. El grado de pérdida de visión depende de la estructura ocular concreta afectada y puede producirse ceguera permanente. La larva *migrans* ocular que afecta a la retina resulta difícil de distinguir, en algunos casos, de otras causas de lesiones intrarretinianas focales, como retinoblastoma o tuberculosis.

DIAGNÓSTICO

La toxocariasis se diagnostica sobre la base de la correspondiente presentación clínica y de antecedentes de exposición a perros y gatos. A menudo existen eosinofilia e hipergammaglobulinemia. Las pruebas serológicas que utilizan una prueba de ELISA en combinación con inmunotransferencia para detectar anticuerpos frente a *Toxocara* pueden ser informativas, aunque no permiten diferenciar la infección activa de una exposición en el pasado. El reciente desarrollo de pruebas ELISA con incorporación de antígeno recombinante de *T. canis* ha mejorado la sensibilidad y la especificidad del ensayo. No se recomienda la biopsia tisular para documentar la presencia de larvas, dada su baja sensibilidad.

La tomografía computarizada y la angiografía con fluoresceína pueden ser de utilidad en el diagnóstico de larva *migrans* ocular, especialmente para diferenciarla de un retinoblastoma u otras causas de lesiones que ocupan espacio intraocular. Niveles altos de anticuerpos frente a *Toxocara* en el humor acuoso y en el humor vítreo en relación con el suero también son indicativos de este diagnóstico.

TRATAMIENTO

Tto

El albendazol (400 mg administrados dos veces al día durante 5 días) es el tratamiento de elección para la toxocariasis aguda (tabla 335-2). No se recomienda el mebendazol, debido a su escasa biodisponibilidad oral. En pacientes con grave afectación pulmonar, cardíaca o neurológica, los corticoesteroides reducen la gravedad y la duración de los síntomas. La larva *migrans* ocular se trata mediante vitrectomía, corticoesteroides, albendazol o una combinación de estos agentes.

Véase también el capítulo 323.

PREVENCIÓN

Es posible prevenir la larva *migrans* visceral y la larva *migrans* ocular mediante tratamiento antihelmíntico periódico de perros y gatos, recogiendo debidamente las heces de las mascotas, manteniendo tapados los cajones de arena, lavándose las manos después de jugar con perros y gatos, y evitando que los niños jueguen en áreas donde han defecado las mascotas.

TABLA 335-2 TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR NEMATODOS TISULARES

INFECCIÓN POR NEMATODOS	TRATAMIENTO
Toxocariasis	Albendazol, 400 mg dos veces al día durante 5 días
Triquinosis	Albendazol, 400 mg dos veces al día durante 8-14 días*
Angiostrongilosis	El tratamiento con albendazol o mebendazol es controvertido, aunque puede aliviar los síntomas
Gnatosomiasis	Albendazol, 400 mg/día durante 3 semanas Alternativa: ivermectina, 200 µg/kg/día durante 2 días +/- extirpación quirúrgica
Filariasis linfática	Dietilcarbamacina, 6 mg/kg/día dividida 3 dosis durante 12 días [†] , más doxiciclina, 100-200 mg/día durante 6 semanas
Oncocercosis	Ivermectina, 150 µg/kg una sola vez (alternativa: moxidectina 8 mg una sola vez), repitiendo cada 6-12 meses hasta la resolución de los síntomas, más doxiciclina, 200 mg/día durante 6 semanas [‡]
Loiasis	Dietilcarbamacina, 8-10 mg/kg/día dividida en tres dosis durante 21 días ^{††}
<i>Mansonella perstans</i>	Doxiciclina, 200 mg/día durante 6 semanas
<i>Mansonella ozzardi</i>	Ivermectina, 200 µg/kg una sola vez
<i>Mansonella streptocerca</i>	Dietilcarbamacina, 6 mg/kg/día dividida en 3 dosis durante 12 días Alternativa: ivermectina, 150 µg/kg una sola vez
Dracunculosis	Extracción del gusano adulto

*El tratamiento es eficaz solo si se instaura durante la fase intestinal de la infección.

[†]Comenzar con una dosis de 50 mg el primer día, 50 mg tres veces al día el segundo, 100 mg tres veces al día el tercero y, a continuación, 8-10 mg/kg/día el cuarto día y los siguientes.

[‡]A menudo es necesario repetir el tratamiento a los 6 meses si persisten los síntomas y la eosinofilia.

Bailisascariasis

La bailisascariasis es una zoonosis poco frecuente causada por infección por *Baylisascaris procyonis*, un áscaris parásito de mapaches y otros pequeños carnívoros. En Norteamérica, la infección se asocia habitualmente al contacto con mapaches o ambientes contaminados con sus heces, y afecta sobre todo a lactantes y niños pequeños que ingieren huevos embrionados al jugar con la tierra. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se manifiesta como larva migratoria cerebral debido a la invasión larvaria del SNC después de la liberación en el tubo digestivo a partir de huevos ingeridos. Los síntomas característicos son fiebre, alteración del estado mental, déficits neurológicos focales y convulsiones. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) revela meningitis eosinofílica. *B. procyonis* se ha asociado también a larva migrans ocular. La infección puede ser mortal o dar lugar a trastorno visual o neurológico permanente. Cuando se detecta una larva migratoria cerebral, la respuesta al tratamiento con antihelmínticos es pobre, aunque los corticoesteroides pueden resultar de utilidad. Se ha descrito el uso con éxito de fotocoagulación con láser en la larva migrans ocular. El uso profiláctico de albendazol (25 mg/kg/día durante 20 días), de inicio en los días siguientes a la exposición puede prevenir la enfermedad clínica.

Triquinosis

DEFINICIÓN

Trichinella infecta a diversos mamíferos que actúan como huéspedes, y el cerdo doméstico es el reservorio más importante en todo el mundo. El ser humano se infecta al comer carne de cerdo cruda o poco cocinada u otras carnes de animales domésticos o salvajes contaminadas con larvas enquistadas en el tejido muscular.¹¹ Aunque las larvas se desarrollan y dan lugar a formas adultas en el intestino del ser humano, se aparean y producen una descendencia de nuevas larvas, el cuadro clínico se caracteriza no tanto por la infección intestinal, sino por el hecho de que las nuevas larvas penetran en la pared intestinal y se diseminan por todo el cuerpo.

EPIDEMIOLOGÍA

Diversas especies de *Trichinella* causan enfermedad en el ser humano, si bien *Trichinella spiralis* es la más frecuente. Esta especie es enzoótica en todo el mundo en animales salvajes carnívoros y omnívoros, entre ellos osos, jabalíes y ratas. *Trichinella nativa* afecta sobre todo a carnívoros (p. ej. morsas, osos polares y focas) que viven en las regiones árticas y subárticas de América del Norte, Europa y Asia. Las poblaciones de animales domésticos, habitualmente cerdos o caballos, contraen *Trichinella* cuando son alimentadas con restos cárnicos sin procesar de animales infectados, habitualmente ratas. Dado que en EE. UU., Canadá y la Unión Europea está prohibida dicha práctica, la infección en el ser humano por consumo de productos de cerdo ahumados o poco cocinados o de carne contaminada con las larvas enquistadas prácticamente ha desaparecido,¹² aunque sigue registrándose en el resto del mundo. En cambio, la ingestión de carne de caza poco cocinada, especialmente carne de oso o de jabalí, es en la actualidad la fuente más frecuente de infección en estos lugares. Una importante fuente alimentaria de infección por *T. nativa* en las poblaciones nativas árticas de Canadá y Alaska es la carne de morsa poco cocinada.

BIOPATOLOGÍA

La triquinosis es el resultado de la ingestión de larvas infecciosas enquistadas en el músculo estriado de animales. Las larvas son liberadas del tejido muscular por enzimas digestivas del estómago y, a continuación, migran al intestino delgado superior, donde se desarrollan rápidamente, dando lugar, al cabo de 2 días, a gusanos adultos y sexualmente maduros. Los adultos viven incluidos en el epitelio cilíndrico, donde crecen hasta alcanzar una longitud de 3 mm (hembras) o 1,5 mm (machos). Las hembras comienzan a producir larvas 5 días después del apareamiento. Los gusanos adultos son viables durante otras 3-5 semanas más, tras las cuales el huésped desarrolla inmunidad adquirida, en virtud de la cual son eliminados.

Las larvas poseen un estilete a modo de espada en su cavidad oral que les permite atravesar la lámina propia, entrar en los vasos linfáticos y sanguíneos del huésped, y migrar a través del organismo. Las larvas entran en todo tipo de células, donde suelen morir, salvo en las células del músculo esquelético estriado y del músculo cardíaco. Las larvas maduras de *Trichinella* pasan por una fase intracelular, característica única entre todos los nematodos, de tal modo que se desarrollan y transforman las células musculares en «células nodriza» que propician el crecimiento y desarrollo larvario (fig. 335-4). En estas células nodriza, las larvas de *Trichinella* pueden sobrevivir décadas. Aunque estas células no dan lugar a ninguna enfermedad en la mayoría de los mamíferos, pueden inducir una reacción granulomatosa eosinofílica en el ser humano que, en ocasiones, da lugar a daño y disfunción tisular importantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad clínica en humanos puede dividirse en una fase intestinal inicial, seguida de una fase sistémica o muscular. La fase inicial de la infección, que tiene lugar unos días después de la ingestión de las larvas, se asocia a diarrea leve, dolor abdominal y vómitos. Esta fase es autolimitada y suele resolverse de manera espontánea en 10 días.

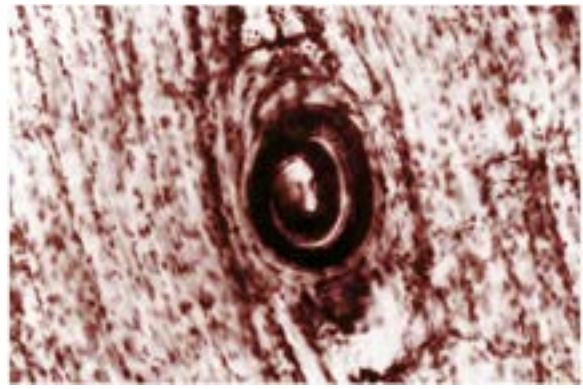


FIGURA 335-4. Célula nodriza en tejido muscular que contiene una larva de *Trichinella spiralis*. (Por cortesía del doctor I. Kagan, Centers for Disease Control and Prevention.)

La diseminación sistémica de las larvas de *Trichinella* puede dar lugar a manifestaciones miocárdicas, pulmonares y neurológicas focales, aunque esto suele ocurrir solo en personas con mayor carga infecciosa. Esta fase sistémica de la infección suele comenzar entre 2 y 3 semanas después de la ingestión de larvas infecciosas y persiste varias semanas. Las manifestaciones clínicas incluyen de manera característica fiebre, edema periorbitario o facial, miositis inflamatoria difusa (cap. 253), que se caracteriza por mialgias, dolor muscular en la palpación y hemorragias petequeales, que se observan sobre todo en la piel subungueal y en la conjuntiva. La invasión larvaria del miocardio¹³ puede conducir a miocarditis (cap. 54), que en ocasiones da lugar a insuficiencia cardíaca o arritmias.

Como ocurre con la mayoría de los nematodos, la gravedad de los síntomas guarda relación con la carga total de gusanos. Dado que los gusanos adultos no pueden reproducirse dentro del huésped, el número de larvas enquistadas e ingeridas es el determinante más importante del número de larvas que invadirán el músculo y otros tejidos.

DIAGNÓSTICO

Se debe pensar en un diagnóstico de triquinosis en individuos con sintomatología compatible, antecedentes de haber consumido carne cruda o poco cocinada, eosinofilia y aumento de enzimas musculares, como creatinina cinasa y la lactato deshidrogenasa. El diagnóstico definitivo se basa en la visualización de las células nodriza en una muestra muscular de biopsia o en la detección de ADN específico de *Trichinella* mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), si bien la disponibilidad de esta herramienta diagnóstica no es muy amplia. Los hallazgos de la biopsia muscular pueden ser normales, aunque el paciente presente una elevada carga infecciosa, debido a un error de la muestra. La detección de anticuerpos frente a *Trichinella* resulta muy útil para establecer el diagnóstico; la prueba de ELISA es el método más utilizado. Es posible detectar anticuerpos a los 12 días de la infección inicial.

TRATAMIENTO

Tto

Durante la fase intestinal de la infección, se recomienda albendazol en dosis de 400 mg dos veces al día durante 8-14 días para eliminar los gusanos adultos y prevenir la liberación de larvas (v. tabla 335-2). Aunque no se sabe si el albendazol es eficaz frente a nuevas larvas, la administración de este fármaco durante la fase sistémica de la infección podría empeorar los síntomas, al exacerbar la respuesta inflamatoria del huésped frente a las larvas que están muriendo. El tratamiento en la enfermedad sistémica grave, como miocarditis o enfermedad neurológica, debe ir dirigido a reducir la inflamación, generalmente con corticoesteroides, aunque en estos casos también debe administrarse albendazol, pues los corticoesteroides retrasan la expulsión de gusanos adultos del intestino e incrementan así el número de nuevas larvas que pueden ser liberadas. También debe considerarse el tratamiento sintomático con antipiréticos y analgésicos.

Véase también el capítulo 323.

PREVENCIÓN

La infección por *Trichinella* puede prevenirse cocinando bien la carne para destruir las larvas enquistadas. La congelación de la carne a -20°C durante al menos 3 días destruye *T. spiralis*, pero no las demás especies de *Trichinella*. Cabe destacar que las técnicas de curado y ahumado no eliminan de manera fiable este nematodo.

Angiostrongilosis

DEFINICIÓN

Angiostrongylus cantonensis y *Angiostrongylus costaricensis* son nematodos que infectan normalmente a roedores, fundamentalmente ratas. Los gusanos adultos de *A. cantonensis*, o gusano del pulmón de la rata, se establecen en las arterias pulmonares de roedores; las larvas producidas migran a la faringe, son deglutidas y después son expulsadas con las heces. Ciertos moluscos y crustáceos, como caracoles, babosas y gambas, actúan como huéspedes intermediarios, hasta que son ingeridos por los huéspedes definitivos. Las larvas liberadas migran al cerebro, donde se desarrollan dando lugar a gusanos adultos inmaduros, antes de viajar a los vasos pulmonares para convertirse en adultos sexualmente maduros. Los seres humanos resultan infectados de manera accidental después de comer moluscos y crustáceos crudos o poco cocinados, o verduras frescas contaminadas con fragmentos de moluscos infectados; las larvas pueden migrar al SNC, pero no siguen desarrollándose. A diferencia de *A. cantonensis*, las larvas de *A. costaricensis* se desarrollan y dan lugar a gusanos adultos sexualmente maduros en vasos linfáticos locales y arteriolas mesentéricas del ser humano, y liberan huevos y larvas en el tejido intestinal, causando intensa reacción granulomatosa eosinofílica.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones del ser humano por *A. cantonensis* se producen principalmente en el Sudeste Asiático y en el Pacífico Sur y, con menor frecuencia, en Brasil, el Caribe y Luisiana (EE. UU.).¹⁴ La angiostrongilosis abdominal por *A. costaricensis* ha sido descrita principalmente en Latinoamérica, sobre todo en niños pequeños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras la ingestión, las larvas de *A. cantonensis* atraviesan la pared intestinal y migran al cerebro, las meninges y, menos a menudo, la médula espinal y los ojos. Pueden desarrollarse fiebre, intensa cefalea, meningismo, náuseas, vómitos, convulsiones y déficits neurológicos focales. La infección por *A. costaricensis* puede parecer una apendicitis, con dolor abdominal derecho, vómitos y fiebre. Con menor frecuencia se produce hemorragia gastrointestinal.

DIAGNÓSTICO

La infección por *A. cantonensis* se diagnostica a partir de los antecedentes de ingestión de alimentos potencialmente contaminados, la presencia de eosinofilia periférica y la detección de eosinófilos en el LCR y, muy pocas veces, larvas. Ni en la angiostrongilosis intestinal ni en la del SNC se encuentran larvas o huevos en las heces, mientras que, cuando se trata de *A. costaricensis*, se observan en muestras tisulares tanto huevos como larvas. No existen pruebas serológicas comerciales disponibles.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

La mayor parte de los pacientes infectados por cualquier especie de *Angiostrongylus* se recuperan completamente al cabo de aproximadamente 2 semanas. El uso de antihelmínticos (cap. 323) es objeto de debate, y existen pocos informes sobre los efectos beneficiosos del albendazol y del mebendazol, administrados generalmente en combinación con analgésicos y corticosteroides para aliviar los síntomas. Las punciones lumbares seriadas para extraer LCR pueden aliviar los síntomas de la elevada presión intracraneal causada por infección por *A. cantonensis*. Un adecuado cocinado de los alimentos y el lavado de las verduras pueden prevenir la infección.

Gnatostomiasis

Gnathostoma spinigerum es un nematodo intestinal de perros y gatos; los huéspedes intermediarios son pequeños crustáceos (copépodos), anfibios, peces de agua dulce y aves. La infección humana se produce en el Extremo Oriente, Tailandia y América Latina, particularmente en México, al comer la persona invertebrados crudos o poco cocinados que son huéspedes y albergan larvas. Estas son liberadas en el intestino y, a continuación, migran por el organismo, pero no son capaces de alcanzar la madurez sexual en el ser humano. La presentación clínica más frecuente consiste en tumefacciones cutáneas migratorias, subcutáneas, pruriginosas y dolorosas. También pueden aparecer meningitis eosinofílica y larva *migrans* ocular, con resultados potencialmente devastadores, como parálisis, hemorragia subaracnoidea y pérdida de visión permanente. Suele existir eosinofilia periférica, a menudo importante; cuando se produce meningitis, también se detectan con frecuencia eosinófilos en el LCR. Aunque en EE. UU. no están disponibles pruebas serológicas, laboratorios de Tailandia y Japón se encuentran ya en condiciones de producirlas. Se recomienda el tratamiento de la enfermedad cutánea con un ciclo de 3 semanas de albendazol o un ciclo de 2-3 días de ivermectina (v. tabla 335-2); para la afección neurológica u ocular, no se recomiendan los antihelmínticos, dado que pueden empeorar las manifestaciones. La gnatostomiasis se previene cocinando bien el pescado.

Filariasis

DEFINICIÓN Y BIOPATOLOGÍA

Las filariasis son infecciones por nematodos transmitidas por artrópodos y endémicas en la mayor parte de las áreas tropicales del mundo. Los gusanos adultos maduros viven en los vasos linfáticos o en el tejido conectivo (tabla 335-3). Ocho especies de filarias infectan al ser humano: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Onchocerca volvulus*, *Brugia timori*, *Loa loa*, *Mansonella streptocerca*, *Mansonella perstans* y *Mansonella ozzardi*. Las tres primeras son las filarias más frecuentes en todo el mundo. Aunque no suelen ser mortales, estas infecciones pueden dar lugar a un grado importante de discapacidad y desfiguración, como ocurre con el linfodema irreversible de las extremidades (*W. bancrofti* y *B. malayi*), o ceguera (*O. volvulus*). La mayoría de las filariasis requieren exposición prolongada para que la enfermedad se manifieste y, por consiguiente, son infrecuentes en viajeros que han pasado estancias cortas en áreas endémicas.

La infección por cualquiera de los nematodos conocidos como filarias comienza con la picadura de un vector artrópodo infectado, que deposita las larvas infecciosas llamadas microfilarias en la piel o en la sangre. Durante varios meses, las microfilarias maduran hasta dar lugar a formas adultas capaces de aparearse y producir microfilarias, que pueden ser ingeridas por otro vector artrópodo para completar el ciclo vital. Los gusanos adultos sobreviven entre 5 y 17 años en el huésped humano; las microfilarias viven entre 5 meses y 5 años. Para la mayoría de las filarias, excepto *B. malayi* y *M. perstans*, el ser humano es el único huésped definitivo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección son diversas. En la mayor parte de los casos, la gravedad de la enfermedad es proporcional a la carga de gusanos que porta un individuo, de tal modo que las infecciones relativamente ligeras suelen ser asintomáticas. En varias de las filariasis, la respuesta inflamatoria del huésped ante la infección se manifiesta solo a la muerte de los gusanos adultos o microfilarias. Es posible que dicha respuesta se desencadene por exposición a los antígenos de la filaria, que antes se encontraban ocultos al sistema inmunitario, o por liberación de los endosimbiontes bacterianos del género *Wolbachia* que viven dentro de diversas filarias. Las bacterias *Wolbachia* pertenecen al antiguo orden Rickettsiales y se encuentran en la hipodermis de gusanos adultos, y en ovoquistes, embriones y microfilarias; tienen un papel crucial en la viabilidad del gusano y en su fertilidad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las infecciones filariásicas suele realizarse mediante examen con el microscopio de muestras de sangre o de piel en busca de las características microfilarias (v. tabla 335-3). Las microfilarias de las diferentes especies miden entre 170 y 320 μm de longitud y se diferencian sobre la base de la fuente del tejido de muestra, la presencia o ausencia de cubierta y la disposición de núcleos en la cola. En algunas especies, solamente se encuentran microfilarias en la sangre en ciertos momentos del día, coincidiendo con los hábitos de picadura del artrópodo vector, lo que hay que tener en cuenta cuando se programe la toma de muestra de sangre para el examen con el microscopio. La serología no resulta de utilidad en áreas endémicas, porque un resultado positivo no distingue entre infección pasada o en curso, y porque existe una considerable reactividad antigénica cruzada entre las filarias y otros nematodos. Sin embargo, la detección de anticuerpos frente a filaria puede ser útil en viajeros que regresan de largos viajes o expatriados que no proceden en origen de áreas endémicas.

TRATAMIENTO

Tto

La dietilcarbamacina (DEC), la ivermectina y el albendazol son los principales fármacos antifilariásicos, aunque tienen distinta eficacia frente a las diferentes especies de filaria (v. tabla 335-2). La DEC es macrofilaricida (activa contra el gusano adulto) para *W. bancrofti*, especies del género *Brugia* y *L. loa*, aunque para obtener este efecto son necesarios ciclos prolongados o repetidos. Más a menudo, el objetivo es inhibir la producción de microfilarias por parte de los gusanos adultos hembra, lo cual se consigue mediante dosis únicas de fármacos antifilariásicos, administrados de manera aislada o en combinación, una o dos veces al año. En algunos casos, la reducción de microfilarias en la sangre o la piel mejora la sintomatología o previene la progresión de la enfermedad e interrumpe la transmisión. Por otro lado, la intervención sobre los endosimbiontes de *Wolbachia* de algunas especies de filarias con ciclos ampliados de antibióticos, como la doxiciclina, puede tener efecto macrofilaricida.

FILARIASIS LINFÁTICA

DEFINICIÓN

Los tres agentes etiológicos de la filariasis linfática, *W. bancrofti*, *B. malayi* y *B. timori*, se transmiten al ser humano por la picadura de un mosquito infectado. Las microfilarias depositadas en la herida de la picadura migran posteriormente a través del tejido

TABLA 335-3 PARÁSITOS FILARIÁSICOS DE LOS HUMANOS

ESPECIE	DISTRIBUCIÓN	VECTOR	MICROFILARIAS		
			LOCALIZACIÓN PRIMARIA	PERIODICIDAD	PRESENCIA DE VAINA
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Trópicos en todo el mundo	Mosquitos	Sangre	Nocturna, subperiódica	+
<i>Brugia malayi</i>	India, Sudeste Asiático	Mosquitos	Sangre	Nocturna, subperiódica	+
<i>Brugia timori</i>	Indonesia	Mosquitos	Sangre	Nocturna	+
<i>Onchocerca volvulus</i>	África, América del Sur	Moscas negras del género <i>Simulium</i>	Piel, ojo	Ninguna o mínima	—
<i>Loa loa</i>	África Occidental y Central	Moscas del género <i>Chrysops</i>	Sangre	Diurna	+
<i>Mansonella perstans</i>	África, América del Sur, Caribe	Mosquitos pequeños (jejenes)	Sangre	Ninguna	—
<i>Mansonella ozzardi</i>	América Central y del Sur, Caribe	Mosquitos pequeños (jejenes), moscas negras del género <i>Simulium</i>	Sangre	Ninguna	—
<i>Mansonella streptocerca</i>	África Occidental y Central	Mosquitos pequeños (jejenes)	Piel	Ninguna	—

subcutáneo hasta el sistema linfático, donde se desarrollan los gusanos adultos en 4-12 meses. Los gusanos se alojan enroscados en los ganglios linfáticos y pueden extenderse a los vasos linfáticos aferentes y al tejido subcutáneo circundante. Los vasos linfáticos de las extremidades superiores e inferiores y los genitales masculinos son las partes más afectadas. Después del apareamiento, las hembras, que tienen una longitud de 4 a 10 mm, el doble que la de los machos, liberan más de 10.000 microfilarias al día, que migran a la circulación sanguínea, hasta que son ingeridas por los mosquitos a través de la picadura. En la mayoría de las áreas endémicas, las microfilarias están presentes en la sangre periférica solo por la noche, cuando es más probable que piquen los mosquitos vectores. Las filarias adultas viven entre 5 y 8 años dentro del huésped, aunque se han descrito infecciones que han durado décadas.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que existen en el mundo alrededor de 70 millones de personas afectadas por filariasis linfática; la mayoría de los casos se deben a *W. bancrofti*, y menos de 5 millones tienen su causa en *B. malayi*. La filaria *B. timori* reviste menor importancia, ya que se encuentra limitada al sudeste de Indonesia. La distribución de *W. bancrofti* es amplia en las regiones tropicales, especialmente en el Sudeste Asiático, el subcontinente indio, África, Sudamérica, el Caribe y el Pacífico Sur. Los principales vectores de filariasis bancroftiana son los mosquitos *Culex* de áreas urbanas, los mosquitos anófeles de áreas rurales de África y especies del género *Aedes* en el Pacífico.

El ser humano es el único huésped definitivo de *W. bancrofti*. En cambio, *B. malayi* puede ser zoonótica, de tal modo que monos y felinos actúan como huéspedes reservorio. La filariasis brugiana se identifica fundamentalmente en la India, en Malasia y en otras áreas del Sudeste Asiático.

BIOPATOLOGÍA

Las alteraciones orgánicas que se observan en las infecciones filariásicas se deben fundamentalmente a la obstrucción de la circulación linfática como resultado del daño inducido por gusanos adultos, concretamente una linfangitis inflamatoria local con componentes de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, que conducen a hipertrofia de la pared vascular. Esta respuesta inflamatoria puede presentarse desencadenada por la liberación de antígenos de gusanos muertos o en destrucción, si bien existe evidencia que indica que también aparece inducida por gusanos vivos y antígenos de *Wolbachia* que son excretados o segregados al medio circundante. El daño inflamatorio también se exagera como consecuencia de infecciones micóticas y bacterianas secundarias.

La respuesta inflamatoria inicial conduce a proliferación de tejido endotelial y conjuntivo y a dilatación vascular, que impide la normal función linfática y da lugar a linfoedema, inicialmente reversible. Sin embargo, la muerte del gusano provoca una reacción granulomatosa frente a los antígenos liberados de gusano y de *Wolbachia*. El infiltrado de células gigantes, así como de células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos, puede ocluir completamente la luz del vaso linfático. Con el tiempo, la fibrosis progresiva y la obstrucción de la circulación linfática dan lugar a edema irreversible. Aunque pueden producirse recanalización y colateralización de vasos linfáticos, la función linfática sigue estando afectada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la filariasis linfática abarcan un amplio espectro, desde la infección asintomática hasta la obstrucción linfática crónica grave, acompañada de linfoedema y agrandamiento del miembro o de la parte corporal afectada (conocida como elefantiasis). Otros resultados clínicos frecuentes son la linfadenitis episódica aguda (también llamada fiebre filariásica) y la eosinofilia pulmonar tropical. La mayoría de los individuos infectados que viven en regiones endémicas son clínicamente asintomáticos, aunque se observen microfilarias en su sangre. A pesar de la ausencia



FIGURA 335-5. Elefantiasis, o linfoedema crónico debido a infección por *Wuchereria bancrofti*. (Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention.)

de una respuesta inflamatoria importante, estos individuos pueden mostrar dilatación de los vasos linfáticos afectados, observable mediante ecografía y previa al inicio de la enfermedad clínicamente manifiesta.

Por razones que se desconocen, los individuos expuestos por primera vez pueden desarrollar reacciones inflamatorias agudas que es posible que progresen rápidamente hacia cambios crónicos o irreversibles, en comparación con los sujetos nacidos en áreas endémicas. Los episodios de grave linfoadenitis, a menudo con afectación genital, pueden conducir al desarrollo relativamente rápido de linfoedema y elefantiasis en 1 año desde la presentación del cuadro. Los síntomas suelen resolverse rápidamente si se aparta con prontitud al individuo del área endémica. En estos pacientes no suelen detectarse microfilarias.

Linfadenitis aguda

Los episodios agudos de linfadenitis retrógrada se producen, en su mayor parte, en adolescentes de áreas endémicas, a menudo en respuesta a gusanos adultos en proceso de muerte. El aumento de tamaño, doloroso y eritematoso, del ganglio linfático afectado, habitualmente inguinal, precede al inicio de la linfangitis y se produce acompañado de fiebre y escalofríos. Los episodios suelen durar alrededor de 1 semana, con frecuencia recidivan y pueden ser incapacitantes. La defervescencia es brusca y se asocia a descamación de la piel del área. En los hombres, la linfadenitis inguinal se complica en ocasiones con epididimitis y orquitis. Los pacientes con fiebres filariásicas pueden presentar microfilarias en la sangre, pero a menudo no es así.

Elefantiasis

Los episodios repetidos de linfadenitis dan lugar en última instancia a dilatación de los vasos linfáticos, causante de linfoedema crónico en el transcurso de meses o años (fig. 335-5). Las extremidades, las mamas y los genitales son las áreas afectadas más habitualmente, aunque en la infección por *B. malayi* suelen verse afectadas solo las partes inferiores de las piernas. El edema es inicialmente con fóvea, si bien el tejido subcutáneo pierde su elasticidad con el tiempo, dando lugar a un edema leñoso con engrosamiento del tejido subcutáneo e hiperqueratosis. La infección bacteriana o micótica secundaria contribuye significativamente al proceso patológico crónico propio de la elefantiasis.

En la filariasis bancroftiana, el hidrocele es una manifestación frecuente de la filariasis crónica en hombres y, en ocasiones, se hace masiva y debilitante. En mujeres se registra

menos habitualmente linfoedema de la vulva. La afectación de los vasos linfáticos retroperitoneales induce en ocasiones su rotura, con quiluria o quilocele intermitentes.

Eosinofilia pulmonar tropical

La eosinofilia pulmonar tropical (cap. 161) se desarrolla en una pequeña minoría de personas con infecciones filariásicas. El síndrome es más común en hombres jóvenes en el sur de la India, aunque también se registra en Pakistán, Sri Lanka, el Sudeste Asiático y Brasil. Sus hallazgos clínicos característicos comprenden tos paroxística nocturna, sibilancias y febrícula, acompañadas de pérdida de peso y eosinofilia. Las concentraciones de inmunoglobulina E (IgE) total y de anticuerpos antifilariásicos son característicamente altas. Las radiografías de tórax muestran en ocasiones infiltrados intersticiales difusos u opacidades moteadas. Sin tratamiento, puede desarrollarse enfermedad pulmonar restrictiva crónica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo habitualmente se basa en el examen microscópico de un frotis de sangre teñida con Giemsa en el que detectar las microfilarias. Aunque los frotis sanguíneos gruesos son relativamente insensibles, salvo en casos de microfilaremia elevada, las técnicas de concentración o de filtrado pueden aumentar el rendimiento diagnóstico. Las microfilarias características miden entre 250 y 320 μm de largo. La extracción de sangre debe programarse de acuerdo con la periodicidad conocida de las microfilarias.

Hay disponible una prueba rápida inmunocromatográfica para *W. bancrofti* circulante (sin que haya una prueba equivalente para infecciones por *Brugia*). Dicha prueba tiene la ventaja de que no requiere recogida de sangre nocturna, ya que detecta el antígeno del gusano adulto, pero no las microfilarias. Se han desarrollado métodos de PCR para detectar antígenos filariásicos en la sangre, aunque su disponibilidad no es amplia. La detección serológica de anticuerpos antifilariásicos tiene un valor limitado, debido a la importante reactividad cruzada antigénica con otros nematodos. Además, las personas con infección activa no pueden diferenciarse de los infectados con anterioridad, y los que han estado simplemente expuestos, pero sin infectarse, pueden arrojar también resultados positivos en las pruebas serológicas.

Es posible proceder a exploración ecográfica de los vasos linfáticos del cordón espermático de los hombres para visualizar el llamado «signo de la danza de las filarias», patognomónico de la presencia de un nido de parásitos filariásicos.

Los afectados de elefantiasis son en ocasiones amicrofilarémicos. El diagnóstico depende, en consecuencia, de una anamnesis y una exploración física compatibles, en el contexto de una epidemiología apropiada, y puede verse avalado por un resultado positivo de la prueba antigénica o, en hombres, por una ecografía escrotal que presente signos indicativos. Debe distinguirse de la podocoinosis, un linfoedema tropical debido a exposición prolongada con los pies descalzos a suelos de arcilla roja derivados de rocas volcánicas. Esta forma de linfoedema puede corresponder a una enfermedad inflamatoria mediada por linfocitos T.

TRATAMIENTO

Tto

El abordaje de la filariasis linfática es distinto en virtud de que el objetivo sea el control de la enfermedad o la curación del paciente. En áreas endémicas, la administración en masa anual de una combinación de fármacos antifilariásicos reduce la transmisión, disminuyendo el número de microfilarias en la sangre que pueden ser absorbidas en la picadura de los mosquitos. Estos programas utilizan diferentes combinaciones de dos fármacos, con dosis únicas de DEC, ivermectina o albendazol, administradas al menos una vez al año, aunque un reciente estudio mostró reducción sostenida de la microfilaremia durante 3 años tras coadministración de una sola dosis de los tres fármacos. La DEC se administra con albendazol, excepto en áreas en las que la oncocercosis o la loiasis son también endémicas, en cuyo caso se usa ivermectina más albendazol.

Todas las personas con infección activa por un parásito filariásico linfático, sintomáticas o no, deben ser tratadas con medicación antifilariásica (v. tabla 335-2). El tratamiento de elección es la DEC (6 mg/kg/día durante 12 días). En EE. UU., la DEC solo está disponible a través del servicio de farmacología de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC; <http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/formulary.html>). Para pacientes con concentraciones elevadas de microfilarias en sangre, el tratamiento puede iniciarse con una dosis baja, de 50 mg/día, incrementándola de manera progresiva durante los primeros 3 días para reducir efectos secundarios del tratamiento, como fiebre, cefaleas, mareos, náuseas, vómitos, exantema, mialgias y artralgias. Estos efectos normalmente se resuelven después de pocos días de tratamiento y pueden abordarse con anti-irritantes, antihistamínicos y, si los síntomas son graves, con corticosteroides.

La DEC es tanto microfilaricida como parcialmente corticofilaricida. En personas que no regresarán a áreas endémicas, a menudo se prueban ciclos repetidos de DEC para destruir los gusanos adultos, en vez de reducir solo las concentraciones de microfilarias en la sangre. Habitualmente, los ciclos de DEC se repiten cada 6 o 12 meses. Aunque la carga de gusanos adultos se reduce en la mayoría de las personas tratadas, todos los parásitos solo son eliminados en una cuarta parte de ellas. En hombres con gusanos adultos vivos visibles en la

ecografía de los vasos linfáticos escrotales, pueden realizarse estudios seriados para controlar los efectos del tratamiento.

Desafortunadamente, el linfoedema secundario a filariasis linfática no suele ser reversible con tratamiento mediante DEC, excepto en los estadios más precoces. No obstante, las secuelas crónicas de la filariasis linfática pueden limitarse mediante prevención de las infecciones bacterianas y micóticas secundarias, con una higiene meticulosa y mediante tratamiento sin demora con antimicrobianos de las infecciones sospechosas. La elevación de la extremidad, la fisioterapia y el uso de medias elásticas ralentizan en ocasiones el agravamiento del linfoedema. La cirugía no suele estar indicada, salvo en casos de hidrocele.

Es interesante destacar que el tratamiento dirigido contra los endosimbiontes de *Wolbachia* ha demostrado ser eficaz también para destruir los gusanos adultos de *W. bancrofti* y *Brugia*. La doxiciclina, en dosis de 100 o 200 mg al día durante 4-8 semanas, reduce la fertilidad de los gusanos hembra, con la consiguiente supresión de la microfilaremia, durante hasta 1 año, y disminuye el número de gusanos adultos vivos. Dada la duración del tratamiento, estos regímenes no son los más apropiados para los programas de control de la enfermedad en países endémicos.

La DEC es altamente eficaz para el tratamiento de la eosinofilia pulmonar tropical. El tratamiento con una dosis de 6 mg/kg/día durante 14-21 días da lugar a la resolución de los síntomas en el plazo de 1 semana, aunque pueden producirse recidivas, incluso después de un intervalo de años.

Véase también el capítulo 323.

PREVENCIÓN

El tratamiento en masa anual con dosis únicas de dos fármacos antifilariásicos puede reducir de manera significativa la prevalencia de la infección en una comunidad. En algunas regiones se ha usado sal de mesa enriquecida con DEC para disminuir los niveles de microfilaremia en comunidades afectadas, con objeto de interrumpir la transmisión. El control de vectores mediante mosquiteras tratadas con insecticida y la pulverización residual en interiores con insecticida parecen tener cierta eficacia.

ONCOCERCOSIS

DEFINICIÓN

La oncocercosis, o ceguera de los ríos, causada por el nematodo *O. volvulus*, es transmitida a los humanos por moscas negras del género *Simulium*. Las microfilarias infecciosas se desarrollan en gusanos adultos macho y hembra durante varios meses, y viven de 9 a 14 años, enrolladas en el interior de nódulos fibrosos subcutáneos (oncocercomas). Las hembras adultas miden entre 20 y 70 cm de largo y permanecen confinadas en los nódulos. Los machos miden apenas de 3 a 5 cm de largo y migran libremente a través de los tejidos subcutáneos entre los nódulos para inseminar a las hembras. Los gusanos hembra maduros producen hasta 1.500 microfilarias al día, que abandonan el nódulo para migrar, principalmente a través de la piel y los tejidos oculares. Las microfilarias viven en el huésped durante entre 12 y 18 meses.

EPIDEMIOLOGÍA

La oncocercosis es endémica en el África ecuatorial, con pequeños focos en Yemen y en un área de la frontera entre Brasil y Venezuela. Se estima que están infectadas aproximadamente 18 millones de personas, 270.000 de las cuales están ciegas por la infección por este parásito. Más del 99% de los casos se registran en el África subsahariana, y Nigeria es el país más altamente endémico. Dado que las moscas negras del género *Simulium* necesitan agua bien oxigenada y de flujo rápido para el depósito de los huevos y para su reproducción, los casos se concentran en torno a torrentes y ríos, con frecuencia en las áreas agrícolas más fértiles.

La ceguera causada por *O. volvulus* genera una significativa morbilidad, con discapacidad a largo plazo y disminución de la productividad económica. Además, la oncocercosis se ha asociado a disminución de la esperanza de vida, de al menos 10 años, en comparación con las personas no infectadas de la misma área, efecto que parece independiente de la ceguera que se desarrolla.

BIOPATOLOGÍA

Los cambios anatomopatológicos de la oncocercosis se deben principalmente a una reacción inflamatoria a las microfilarias, mayoritariamente en la piel, los ojos y los ganglios linfáticos. Los gusanos adultos contenidos en los nódulos quedan relativamente aislados de la respuesta inmunitaria del huésped. El daño tisular se debe a la respuesta inmunitaria celular contra las microfilarias que mueren, y se hacen más pronunciados a medida que persiste la infección. El grado de afectación tisular está directamente relacionado con la intensidad de la infección, así como con la magnitud de la respuesta del huésped. La queratitis esclerosante, la principal causa de la ceguera, se debe a la reacción inflamatoria contra las microfilarias intraoculares que mueren, que depende de citocinas de linfocitos T cooperadores de tipo 2 (T_H2). Con el tiempo, la neovascularización y la cicatrización de la córnea producen opacificación corneal y, en última instancia, ceguera. En la piel, respuestas inmunitarias similares provocan prurito y

angioedema. Una inflamación continuada de bajo grado en la piel da lugar en último término a pérdida de elasticidad y atrofia. También se observan cambios inflamatorios crónicos y fibrosis en los ganglios linfáticos.

Al igual que los nematodos responsables de la filariasis linfática, los gusanos adultos de *O. volvulus* contienen bacterias endosimbióticas de *Wolbachia* que son necesarias para el desarrollo, la supervivencia y la fertilidad de estos gusanos. Las proteínas proinflamatorias de *Wolbachia* liberadas a partir de las microfilarias que van muriendo regulan una parte significativa de la inmunopatología propia de la oncocercosis. Por ejemplo, se ha demostrado que los antígenos de *Wolbachia* interactúan con el sistema inmunitario innato a través de un mecanismo mediado por un receptor 2 de tipo toll.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Oncodermatitis

La oncocercosis se manifiesta habitualmente con una dermatitis papulosa difusa, intensamente pruriginosa.¹⁵ En personas fuertemente infectadas en áreas endémicas, el prurito es resistente al tratamiento, y provoca rascado y excoriación, hasta el punto de generar hemorragia, e incluso dar lugar en ocasiones a intentos de suicidio. En el diagnóstico diferencial de la dermatitis papulosa aguda de la oncocercosis deben considerarse las reacciones de hipersensibilidad, la sarna, las picaduras de insectos y la dermatitis, atópica o de contacto. La piel de las zonas afectadas se torna edematosa y engrosada, pierde su elasticidad y adquiere una textura de piel de naranja. Puede aparecer una dermatitis liquenificada (llamada *sowdah*). El proceso consiste en una erupción intensamente pruriginosa limitada a una extremidad, habitualmente una pierna, con pápulas y placas hiperpigmentadas, acompañadas de edema de toda la extremidad. Con el tiempo, la piel se atrofia y aparecen arrugas finas, en especial en las nalgas. Llegados a este punto, el prurito es infrecuente. Puede haber áreas de despigmentación, sobre todo en las espinillas, lo que da lugar a un fenómeno llamado piel de leopardo.

Nódulos subcutáneos

Los oncocercomas subcutáneos que contienen gusanos adultos son con frecuencia palpables sobre las prominencias óseas. En África, los nódulos aparecen generalmente en las caderas y en las extremidades inferiores, mientras que en Sudamérica es más común que se localicen en la cabeza y la parte superior del cuerpo. Los nódulos miden entre 0,5 y 3 cm de diámetro y se desplazan libremente. En personas con infecciones leves, como las procedentes de otros países, no suelen detectarse nódulos.

Lesiones oculares

La afectación ocular inicial se caracteriza por conjuntivitis, lagrimeo excesivo y fotofobia, en respuesta a las microfilarias que van muriendo. En esa etapa de la evolución de la enfermedad, la afectación corneal consiste en una queratitis punteada o en opacidades corneales semejantes a copos de nieve. A lo largo de entre 20 y 30 años, ello evoluciona a queratitis esclerosante, neovascularización y opacificación corneal. La cámara anterior del ojo también puede verse afectada, con iritis, iridociclitis y glaucoma secundario. La enfermedad ocular posterior se manifiesta con coriorretinitis, neuritis óptica y atrofia óptica.

Linfoadenopatía

La linfoadenopatía se observa con frecuencia en las regiones inguinales y femorales en África, y en la cabeza y el cuello en Sudamérica. La enfermedad avanzada en la región inguinal da lugar en ocasiones a la denominada ingle colgante, con piel atrófica estirada que contiene ganglios linfáticos fibróticos e indoloros en la palpación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se ha venido estableciendo tradicionalmente por observación de microfilarias móviles sin vaina, que miden de 200 a 300 μm de largo y que son liberadas a partir de «pellizcos cutáneos» superficiales. Para obtener uno de estos pellizcos, se recorta con una hoja de bisturí un fragmento fino de la piel que recubre una prominencia ósea, previamente elevado con ayuda de una aguja, o bien se usa un instrumento en sacabocados corneoescleral para obtener un pequeño trozo de piel. Es esencial evitar que el fragmento se contamine con sangre, a fin de evitar la confusión con las microfilarias transportadas por la sangre en pacientes coinfectados por otras filarias. De manera característica, se obtienen seis fragmentos de piel, de cada una de las escápulas, de la cresta ilíaca y de la cara lateral externa de cada pantorrilla, se incuban a continuación en solución salina isotónica tibia, y se examinan con el microscopio en busca de microfilarias móviles tras la incubación durante un período de hasta 24 h. La amplificación mediante PCR del ADN de las microfilarias directamente de los fragmentos cutáneos es más sensible que la visualización directa, aunque su disponibilidad es limitada. En la enfermedad ocular pueden visualizarse mediante examen con lámpara de hendidura microfilarias libres en la cámara anterior o en el humor acuoso.

Es posible obtener muestras de los nódulos subcutáneos, o bien estos pueden examinarse mediante ecografía, para detectar la presencia de gusanos adultos. Las pruebas serológicas suelen ser positivas para anticuerpos antifilariásicos, aunque no son específicas, por la considerable reactividad cruzada antigénica con otros nematodos. La eosinofilia es frecuente, pero no es un signo constante.

En el pasado, se utilizó la prueba de Mazzotti para diagnosticar la oncocercosis. En ella se administraba una dosis de prueba de DEC a los pacientes sospechosos de padecer oncocercosis. En la infección por *O. volvulus*, en unas horas se desarrollaba una intensa reacción cutánea pruriginosa. Sin embargo, en los pacientes con infecciones de alta intensidad, la reacción de Mazzotti podía ser intensa y agravar la afectación ocular, provocando pérdida visual permanente. En consecuencia, esta prueba ya no se recomienda, aunque algunos autores abogan por la aplicación sobre la piel de una cantidad pequeña de crema que contenga DEC para provocar una reacción de Mazzotti localizada.

TRATAMIENTO

Tto

La ivermectina o la moxidectina son los tratamientos de elección para la oncocercosis (v. tabla 335-2). La administración de una sola dosis de ivermectina (150 μg/kg) o moxidectina (8 mg [edad > 12 años]) es eficaz para mejorar la enfermedad ocular y dermatológica, mediante destrucción de las microfilarias e inhibición de su liberación por parte de los gusanos hembra. Dado que ni la ivermectina ni la moxidectina son activas contra los gusanos adultos, el tratamiento debe repetirse cada entre 6 y 12 meses, probablemente durante al menos 10 años en personas sin exposición adicional. Por razones que se desconocen, el prurito en personas que proceden de otros países con infecciones leves puede obligar a instaurar un tratamiento más agresivo y frecuente durante los primeros 2 años. En las primeras 24 h de tratamiento pueden producirse fiebre y prurito, como reacción a las microfilarias que mueren o a los antígenos de *Wolbachia* liberados, en especial en pacientes con concentraciones elevadas de microfilarias previas al tratamiento. Otro de los potenciales agentes es la moxidectina (8 mg en una sola dosis oral), que parece tan eficaz como la ivermectina, o incluso más.[■]

El uso de ivermectina o moxidectina en áreas en las que *L. loa* es coendémica (v. más adelante) debe abordarse con precaución, ya que el tratamiento induce a veces reacciones graves, como encefalopatía, en los afectados por microfilaremia elevada de *L. loa*. El LoaScope es un videomicroscopio basado en tecnología de telefonía móvil que, con el uso de un teléfono móvil acoplado a un dispositivo óptico simple, proporciona un método preciso, rápido, aplicable en el punto de contacto y de fácil aplicación sobre el terreno, para cuantificar las microfilarias de *L. loa*. Se ha habilitado una estrategia de «probar y no tratar» para identificar a personas con altas concentraciones sanguíneas circulantes de microfilarias de *L. loa* expuestas a particular riesgo de acontecimientos adversos, y que deben ser descartadas de las estrategias de administración de fármacos en masa para la eliminación de la filariasis linfática y la oncocercosis.¹⁶ La DEC nunca debe usarse para tratar la oncocercosis, debido a las frecuentes reacciones importantes frente a las microfilarias que mueren, que van desde urticaria y angioedema a hipotensión, o incluso muerte del paciente. Aunque la suramina (disponible a través del servicio de farmacología de los CDC de EE. UU.) es activa contra los gusanos adultos de *O. volvulus*, se utiliza solo en casos infrecuentes, por su excesiva toxicidad. La nodulectomía ha resuelto con éxito la infección en ciertos casos.

Se ha demostrado que la doxiciclina, administrada en dosis de 200 mg/día durante entre 4 y 6 semanas, seguida de una sola dosis de ivermectina, reduce los endosimbiontes de *Wolbachia* procedentes de los gusanos adultos, da lugar a un significativo efecto macrofilaricida e inhibe la embriogénesis de *O. volvulus* y la producción de microfilarias por los restantes gusanos adultos, durante un período de hasta 18 meses.[■] Este régimen se recomienda de manera creciente para los pacientes con oncocercosis que han abandonado una zona endémica y que no volverán a estar expuestos.

Véase también el capítulo 323.

PREVENCIÓN

La administración regular en masa de ivermectina a las comunidades afectadas constituye la base de la estrategia de erradicación global de la oncocercosis. La puesta en práctica de este programa se ha visto facilitada porque el fármaco ha sido donado para este fin por el fabricante. Además de beneficiar a las personas infectadas, la administración del fármaco en masa reduce las microfilarias disponibles para los vectores, interrumpiendo así el ciclo de transmisión. Para personas que vayan a viajar a áreas endémicas, puede ser beneficioso el uso de repelentes de insectos.

LOIASIS

DEFINICIÓN

La loiasis es causada por la infección por la filaria *L. loa*, conocida también como gusano ocular africano. Se transmite por moscas del género *Chrysops* cuando estas se alimentan de sangre. Los gusanos adultos se desarrollan durante un período de 1 a 4 años y viven hasta 17 años. Migran libremente en el tejido subcutáneo, incluyendo la subconjuntiva o la esclerótica del ojo. Las hembras adultas miden entre 40 y 70 mm de largo, mientras que los machos son más pequeños, y miden entre 25 y 35 mm. Tras aparearse, las hembras liberan microfilarias a la sangre. Las microfilarias de *L. loa* muestran periodicidad

diurna, que coincide con los hábitos alimentarios de las moscas *Chrysops*, por lo que la microfilaremia alcanza su máximo grado alrededor del mediodía.

EPIDEMIOLOGÍA

La loiasis es endémica en las selvas tropicales del África central y occidental, y las mayores tasas de prevalencia se registran en Gabón, Camerún, República Democrática del Congo, Nigeria y la República Centroafricana.¹⁷ La loiasis requiere un período de exposición más breve que otras infecciones filariásicas, y puede registrarse en viajeros que vuelven a sus países de origen o en personas procedentes de otras áreas que han pasado períodos prolongados en África.

BIOPATOLOGÍA

Ni los gusanos adultos ni las microfilarias de *L. loa* tienen efectos anatomopatológicos directos. En un subgrupo de individuos infectados se desarrolla una respuesta de hipersensibilidad, denominada *edema de Calabar*, a las secreciones de los gusanos adultos o a las microfilarias liberadas, que da lugar a angioedema localizado recurrente, que a menudo precede a la migración de los gusanos. Estos pacientes presentan elevadas concentraciones séricas de anticuerpos IgE y eosinofilia. Esta reacción se observa más habitualmente en personas de otras zonas que visitan áreas endémicas que en residentes nativos. A diferencia de otras filarias, *L. loa* no contiene endosimbiontes de *Wolbachia*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las personas con loiasis son asintomáticas, a pesar de la microfilaremia. Las manifestaciones clínicas de la infección son más frecuentes en visitantes de larga duración a zonas endémicas que en las personas nativas que residen en ellas. El edema de Calabar recurrente es el signo más frecuente en estas personas, que no suelen presentar microfilaremia. Los edemas son tumefacciones no eritematosas, de 5 a 20 cm de diámetro, que habitualmente se desarrollan en las extremidades y la cara, y perduran durante unos pocos días. El inicio suele ir precedido de prurito y dolor. En ocasiones, los gusanos adultos migran a través de la subconjuntiva o la esclerótica del ojo, y causan dolor intenso e inflamación (fig. 335-6). Complicaciones infrecuentes de la infección son la nefropatía y la encefalitis, que suelen desarrollarse en pacientes con concentraciones altas de microfilarias después de recibir un tratamiento con DEC o ivermectina por otras infecciones filariásicas. Se han notificado casos de fibrosis endomiocárdica asociada a loiasis, debida a infiltración de eosinófilos en el miocardio.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico depende del examen microscópico de una extensión de sangre teñida con Giemsa para detectar las características microfilarias con vaina. La sangre debe obtenerse entre las 10:00 y las 14:00, por la periodicidad diurna de las microfilarias. Dado que las personas no nativas de áreas endémicas no suelen ser microfilarémicas, el diagnóstico se basa en una anamnesis compatible, los hallazgos clínicos, la eosinofilia periférica y los títulos elevados de anticuerpos antifilariásicos. A veces es posible extraer quirúrgicamente los gusanos adultos durante su migración a través del ojo o de los tejidos subcutáneos. El edema de Calabar debe diferenciarse de los oncocercomas y de otras causas de angioedema.

TRATAMIENTO

La DEC (de 8 a 10 mg/kg/día durante 21 días) es activa contra los gusanos adultos y las microfilarias de *L. loa* (v. tabla 335-2). El tratamiento suele aumentarse desde una dosis de 50 mg/día el primer día hasta la dosis completa al cuarto día, con objeto de minimizar la probabilidad de complicaciones asociadas al

Tto

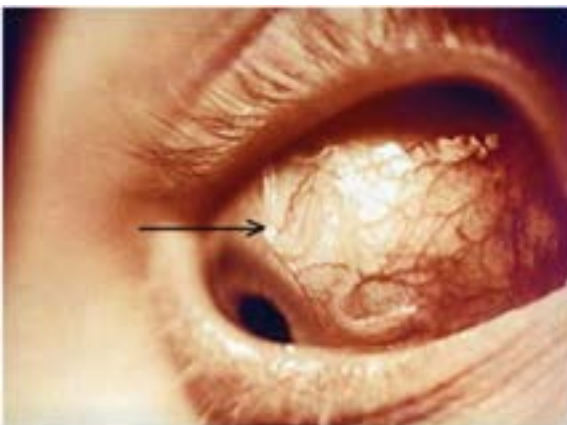


FIGURA 335-6. Gusano adulto de *Loa loa* que migra a través del ojo (flecha).

tratamiento, las más importantes de las cuales son la glomerulonefritis y una encefalopatía, potencialmente mortal. Las complicaciones asociadas al tratamiento son más frecuentes cuando las concentraciones de microfilarias previas a dicho tratamiento son elevadas y son consecuencia de reacciones alérgicas del huésped contra las microfilarias que mueren. Pueden utilizarse antihistamínicos y corticosteroides para disminuir los efectos secundarios alérgicos. Como alternativa, la aféresis puede utilizarse para eliminar las microfilarias circulantes antes del tratamiento con DEC. El albendazol, que es microfilaricida, pero que carece de actividad contra los gusanos adultos, se ha empleado para disminuir las concentraciones de microfilarias antes de instaurar el tratamiento con DEC. Puede ser necesario repetir los ciclos de DEC aproximadamente en la mitad de los pacientes, antes de que las manifestaciones clínicas se resuelvan por completo. La eosinofilia persistente o creciente, o las concentraciones de anticuerpos antifilariásicos medidas 6 meses después del tratamiento, deben también dar lugar a una pronta reevaluación de la necesidad de repetir el tratamiento. Los gusanos adultos en el ojo pueden extirparse quirúrgicamente.

La ivermectina es microfilaricida, pero no tiene efecto macrofilaricida y provoca en ocasiones encefalopatía tóxica en personas con elevadas concentraciones de microfilarias. En áreas en las que la oncocercosis es coendémica, debe descartarse esta infección antes de iniciar el tratamiento con DEC, con objeto de prevenir la toxicidad de las microfilarias de *O. volvulus* que mueren.

Véase también el capítulo 323.

PREVENCIÓN

La quimioprofilaxis semanal con DEC, en dosis de 300 mg, es eficaz en la prevención de la loiasis en residentes en áreas endémicas durante períodos prolongados.

INFECCIONES FILARIÁSICAS MENOS FRECUENTES

Mansonella perstans

La infección por *M. perstans* se produce en África Occidental y Central, en el noreste de Sudamérica y en determinadas partes del Caribe. Las microfilarias se transmiten por mosquitos pequeños (jejenes) del género *Culicoides* y evolucionan a gusanos adultos, que viven en cavidades corporales serosas, como los espacios pleural, pericárdico y peritoneal, así como en tejidos mesentéricos y retroperitoneales. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, aunque se han comunicado casos de nódulos conjuntivales indolores con edema palpebral. La infección también se manifiesta con angioedema transitorio y tumefacciones similares al Calabar, fiebre, cefaleas, artralgias y manifestaciones neurológicas. Las microfilarias no muestran periodicidad y pueden observarse en extensiones de sangre teñidas. La eosinofilia es frecuente. *M. perstans* aloja endosimbiontes de *Wolbachia*, y se ha demostrado que el tratamiento con 200 mg/día de doxiciclina durante 6 semanas es altamente eficaz en la supresión de la microfilaremia durante hasta 3 años, lo que indica que el tratamiento es macrofilaricida.

Mansonella ozzardi

Las infecciones por *M. ozzardi* se producen en América Central y del Sur y en partes del Caribe, en especial en Haití. Los vectores comprenden las moscas negras del género *Simulium* y los mosquitos pequeños (jejenes). Los gusanos adultos se localizan en las cavidades peritoneal y torácica o en los vasos linfáticos. Las microfilarias circulan en la sangre sin periodicidad. La infección suele dar lugar a eosinofilia asintomática, aunque puede haber artritis y síntomas alérgicos, como urticaria y linfadenopatía, en respuesta a los gusanos que mueren. Se ha comunicado que la administración de ivermectina en una sola dosis de 200 µg/kg induce supresión a largo plazo de la microfilaremia y mejora los síntomas. Ni la DEC ni los bencimidazoles son eficaces.

Mansonella streptocerca

M. streptocerca es endémica en las selvas tropicales del África Occidental y Central y se transmite por picadura de mosquitos pequeños (jejenes). De manera similar a lo que sucede en *O. volvulus*, en esta especie, los gusanos adultos viven en los tejidos subcutáneos, como las microfilarias. Sin embargo, al contrario que en la oncocercosis, las microfilarias no invaden el ojo. La infección suele ser asintomática, aunque una dermatitis pruriginosa con despigmentación, semejante a la oncodermatitis, puede afectar al tronco y las extremidades superiores. Las adenopatías axilares o inguinales asociadas son frecuentes. Las microfilarias tienen características colas en forma de gancho y pueden visualizarse en fragmentos de piel. En áreas en las que la oncocercosis es coendémica, deben teñirse muestras de piel para diferenciar *M. streptocerca* de *O. volvulus*. La DEC es microfilaricida y macrofilaricida, y se administra en dosis de 6 mg/kg/día durante 12 días. La ivermectina es eficaz contra las microfilarias, pero no contra los gusanos adultos.

Filariasis zoonóticas

Una infección filariásica accidental poco usual en humanos por el gusano del corazón del perro de la especie *Dirofilaria immitis* presenta distribución mundial. Transmitidas por mosquitos, las microfilarias de *D. immitis* no pueden alcanzar la madurez en

TRATAMIENTO ANTIVIRAL (EXCLUIDO EL DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA)

JOHN H. BEIGEL Y SHYAMASUNDARAN KOTTILIL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Aunque ciertas infecciones virales remiten espontáneamente, otras generan morbi-mortalidad significativa. Para muchas se dispone de tratamientos eficaces. El presente capítulo revisa los fármacos antivirales disponibles para tratar infecciones causadas por virus distintos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No todos los fármacos analizados están autorizados en todos los países.

Los fármacos actualmente disponibles se diferencian entre aquellos que inhiben directamente la replicación viral a nivel celular (antivirales), los que modifican la respuesta del virus a la infección (inmunomoduladores) y los que inactivan de forma directa partículas virales (microbicidas/viricidas). Los antivirales pueden clasificarse según su mecanismo de acción. Por ejemplo, los análogos de los ácidos nucleicos inhiben la síntesis del ADN o ARN virales por competencia con ácidos nucleicos endógenos y bloquean la polimerasa del ADN y las transcriptasas del ARN viral. En comparación, los inhibidores de la proteasa impiden la replicación viral uniéndose a enzimas que descomponen los precursores de las proteínas virales para formar proteínas activas.

Entre las estrategias que no se analizan en el presente capítulo se cuentan medidas que destruyen a nivel local simultáneamente los tejidos del huésped y los virus, tales como crioterapia, láser o tratamiento de verrugas con podofilina. Aunque eficaces, estas estrategias solo resultan útiles para infecciones mucocutáneas aisladas o localizadas.

ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) aguda (cap. 139) no suele requerir tratamiento antiviral. En la actualidad, los antivirales aprobados para la hepatitis B crónica (cap. 140) comprenden seis análogos de los ácidos nucleicos (adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina, fumarato de disoproxilo de tenofovir [TDF] y tenofovir alafenamida [TAF]) y dos inmunomoduladores (interferón α -2b e interferón α -2a pegilado [PEG]).¹ El tratamiento puede iniciarse con cualquier antiviral autorizado, aunque los de elección suelen ser el tenofovir, la TAF, el entecavir y el interferón PEG α -2a. El tenofovir y el entecavir son los recomendados para pacientes con cirrosis compensada (cap. 144). El objetivo del tratamiento antiviral es suprimir la replicación del VHB y reducir la progresión de la enfermedad hepática y sus complicaciones.

Los pacientes con hepatitis B crónica (positivos para antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg] durante > 6 meses, ADN del VHB detectable en suero > 20.000 UI/ml y concentración de alanina aminotransferasa [ALT] más de 2 veces la concentración normal) han de ser evaluados para su eventual tratamiento. Los casos de hepatitis B clínicamente descompensada (p. ej., con ictericia u otros signos) requieren en general tratamiento antiviral. El tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica positivos para el antígeno de la hepatitis B (HBeAg) debe mantenerse hasta la seroconversión del HBeAg y hasta que el ADN del VHB sérico sea indetectable, con al menos 6 meses de tratamiento adicional tras la aparición de anti-HBe. En la hepatitis B crónica negativa para HBeAg, el abordaje continúa al menos durante 1 año. Los pacientes con cirrosis descompensada o hepatitis B recurrente tras trasplante hepático son tratados de por vida.

Fumarato de disoproxilo de tenofovir

El tenofovir, análogo del nucleótido del monofosfato de adenosina, fue inicialmente aprobado para tratar la infección por el VIH. El TDF es un éster profármaco del tenofovir, con biodisponibilidad eficaz del principio activo del 25%. La administración tras una comida con alto contenido graso incrementa la biodisponibilidad oral.

Usos clínicos

El tenofovir está autorizado para tratar la hepatitis B crónica en adultos con evidencia de replicación viral activa y elevaciones persistentes de las concentraciones séricas de aminotransferasas o enfermedad histológicamente activa. Es más eficaz que adefovir o entecavir en cuanto a mejoría histológica y supresión viral en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg-negativos o HBeAg-positivos. El tenofovir ha demostrado también su eficacia en pacientes con VHB resistentes a la lamivudina.

Toxicidad

El tenofovir suele ser seguro y bien tolerado hasta 5 años.² Los efectos secundarios más habituales son náuseas, diarrea, vómitos y anorexia. Se han notificado casos de acidosis

humanos, sino que embolizan al pulmón después de morir en el ventrículo derecho del corazón. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, aunque algunas personas experimentan un cuadro de tos, dolor torácico y hemoptisis, compatible con infarto pulmonar. Las radiografías de tórax muestran lesiones típicas en forma de moneda, que pueden confundirse con un carcinoma. Otras filarias que parasitan animales, como *Dirofilaria repens*, de los perros, y *Dirofilaria tenuis*, de los mapaches, pueden infectar a humanos y provocar la aparición de nódulos subcutáneos, en ocasiones migratorios. La eosinofilia y los anticuerpos antifilariásicos no suelen estar presentes en las filariasis zoonóticas. La extirpación quirúrgica de las lesiones es tanto diagnóstica como curativa.

Dracunculosis

La dracunculosis es una enfermedad desfigurante provocada por el nematodo *Dracunculus medinensis*, también llamado gusano de Guinea. Aunque anteriormente estaba presente en el subcontinente indio y América Latina, en la actualidad la enfermedad es endémica solo en cuatro países en el África subsahariana (Sudán del Sur, Chad, Mali y Etiopía), gracias a las campañas concertadas de erradicación. En 2017 se identificaron menos de 50 casos. La transmisión a humanos se produce por ingestión de copépodos, diminutos crustáceos que actúan como huéspedes intermediarios y que albergan las larvas infecciosas. Las larvas liberadas atraviesan la pared intestinal y migran a los tejidos subcutáneos, donde se desarrollan hasta formar gusanos adultos. Al cabo de aproximadamente 1 año, los gusanos hembra inducen lesiones cutáneas vesiculares, habitualmente en las extremidades inferiores, que, con el tiempo, se ulceran. En contacto directo con agua dulce, el gusano hembra libera miles de larvas móviles, que completan a continuación el ciclo de transmisión al infectar a los copépodos en el agua. Los gusanos adultos miden hasta 1 m de largo. Fiebre y síntomas alérgicos, como sibilancias y urticaria, pueden preceder a la rotura de la ampolla o manifestarse al intentar extraer el gusano. Es frecuente la infección bacteriana secundaria de las lesiones cutáneas. Aunque no suele ser mortal, la dracunculosis provoca, en ocasiones, una significativa discapacidad.

Tradicionalmente, los gusanos que emergen de la lesión se extraen enrollando lentamente unos pocos centímetros del parásito cada día sobre un bastoncillo, presionando atención a no romperlo. También puede probarse la extracción quirúrgica, que, sin embargo, en ocasiones agudiza los síntomas alérgicos. No hay una quimioterapia eficaz para esta infección. Los intentos de lograr la prevención han tenido un considerable éxito en la interrupción del ciclo de transmisión y han dado lugar a la erradicación del parásito en muchos países. Las estrategias preventivas comprenden la filtración del agua potable a través de tamices de tejido de trama fina, la indicación a los infectados de que no se bañen en aguas dulces, el tratamiento de las fuentes de suministro de agua con larvicidas y el abastecimiento seguro de agua potable extraída de pozos.

Bibliografía de grado A

- A1. Moser W, Schindler C, Keiser J. Efficacy of recommended drugs against soil transmitted helminths: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2017;358:1-10.
- A2. Adegnik AA, Zinsou JF, Issifou S, et al. Randomized, controlled, assessor-blind clinical trial to assess the efficacy of single-versus repeated-dose albendazole to treat *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, and hookworm infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2535-2540.
- A3. Moser W, Coulibaly JT, Ali SM, et al. Efficacy and safety of tribendimidine, tribendimidine plus ivermectin, tribendimidine plus oxantel, pamoate, and albendazole plus oxantel pamoate against hookworm and concomitant soil-transmitted helminth infection in Tanzania and Côte d'Ivoire: a randomised, controlled, single-blinded, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1162-1171.
- A4. Knopp S, Mohammed KA, Speich B, et al. Albendazole and mebendazole administered alone or in combination with ivermectin against *Trichuris trichiura*: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1420-1428.
- A5. Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K, et al. Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:1-7.
- A6. King CL, Suamani J, Sanuku N, et al. A trial of a triple-drug treatment for lymphatic filariasis. *N Engl J Med*. 2018;379:1801-1810.
- A7. Opoku NO, Bakajika DK, Kanza EM, et al. Single dose moxidectin versus ivermectin for *Onchocerca volvulus* infection in Ghana, Liberia, and the Democratic Republic of the Congo: a randomised, controlled, double-blind phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392:1207-1216.
- A8. Abegunde AT, Ahuja RM, Okafor NJ. Doxycycline plus ivermectin versus ivermectin alone for treatment of patients with onchocerciasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. CD011146.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TABLA 336-1 ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS

INFECCIÓN VIRAL	FÁRMACO	VÍA	DOSIS USUAL PARA ADULTOS
Hepatitis B crónica	Fumarato de disoproxilo de tenofovir	p.o.	300 mg/día
	Alafenamida de tenofovir	p.o.	25 mg/día
	Entecavir	p.o.	0,5 mg/día; duración óptima del tratamiento desconocida
	Virus sin tratamiento previo	p.o.	1 mg/día; duración óptima del tratamiento desconocida
	Virus resistente a la lamivudina	p.o.	6 MU/m ² (hasta 10 MU) tres veces/semana durante 16-24 semanas
	Interferón α -2b	s.c.	180 μ g/semana durante 48 semanas
	Interferón PEG α -2a	s.c.	180 μ g/semana durante 48 semanas
Hepatitis C crónica	Adefovir	p.o.	10 mg/día
	Lamivudina	p.o.	100 mg/día
	Telbivudina	p.o.	600 mg/día
	Ledipasvir/sofosbuvir	p.o.	90 mg/400 mg una vez/día durante 12-24 semanas
	Sofosbuvir/velpatasvir	p.o.	400 mg/100 mg/día durante 12 semanas
	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	p.o.	400/100 mg/100 mg/día durante 12 semanas
	Daclatasvir/sofosbuvir	p.o.	60/400 mg/día durante 12-24 semanas
	Grazoprevir/elbasvir	p.o.	100/50 mg/día durante 12-16 semanas
	Glecaprevir/pibrentasvir	p.o.	300/120 mg/día durante 8-16 semanas
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	p.o.	12,5/75/50 mg (2 comprimidos una vez/día) + dasabuvir 250 mg dos veces/día durante 12-24 semanas (+ RBV para el genotipo 1a)
	Daclatasvir/asunaprevir	p.o.	60/400 mg/día durante 24 semanas
	Sofosbuvir	p.o.	400 mg una vez/día durante 12-24 semanas
	Simeprevir	p.o.	150 mg una vez/día durante 12 semanas
	Interferón PEG α -2a	s.c.	180 μ g/semana durante 48 semanas
	o interferón PEG α -2b	s.c.	1,5 μ g/kg/semana durante 48 semanas
más ribavirina	p.o.	800-1.200 mg/día, dependiendo del peso	

láctica con esteatosis hepática, sobre todo cuando el fármaco se combina con otros análogos nucleosídicos. Se han referido, asimismo, agravamientos agudos de la hepatitis B tras suspensión del tenofovir en pacientes con coinfección por el VIH y el VHB.

Resistencia a antivirales

Las mutaciones en la polimerasa del VHB que confieren menor sensibilidad al tenofovir se desarrollan con su uso prolongado (> 12 meses). Estudios *in vitro* han demostrado que las mutaciones del VHB resistentes a adefovir se asocian a disminuciones de entre 3 y 5 veces en la respuesta al tenofovir, sin que se conozcan las implicaciones clínicas de este hecho.

Tenofovir alafenamida

El TAF, un nuevo profármaco del tenofovir, es un sucesor del TDF. El TAF se convierte en tenofovir dentro de la célula. Su metabolito difosfato activo se dirige a la ADN polimerasa dependiente del ARN del VHB o del VIH. El TAF está incluso autorizado para tratar la hepatitis B. El TAF se acumula en el tejido linfático y en el hígado, y entra en las células de manera más eficiente que el TDF. Por estas razones, el TAF se puede administrar en una dosis más baja, lo que da lugar a niveles plasmáticos más bajos de tenofovir y a un riesgo mucho menor de toxicidad renal o de variaciones de la densidad ósea.

Usos clínicos

En los ensayos clínicos, el TAF no se mostró inferior al TDF a la hora de alcanzar niveles de ADN del VHB menores de 29 UI/ml. Los pacientes con positividad o con negatividad para HBeAg tratados con TAF mostraron disminuciones significativamente menores de la densidad mineral ósea en la cadera y la columna, y los pacientes HBeAg-positivos también presentaron aumentos medios menores de los niveles de creatinina sérica. Los pacientes tratados con TDF durante 96 semanas y luego cambiados a TAF experimentaron mejoras de la función renal y la densidad mineral ósea 24 semanas después del cambio.

Toxicidad

Se ha demostrado que el TAF, comparado con el TDF, produce menos efectos adversos sobre la función renal (glomerular y tubular) y la densidad mineral ósea (columna, cadera).

Resistencia a los antivirales

El TAF genera una aparición escasa o insignificante de resistencia a los medicamentos (al tenofovir). Las observaciones clínicas revelan una incidencia muy baja de genotipos resistentes al TFV entre pacientes no tratados que luego recibieron TAF o TDF. En los pacientes tratados con entecavir, cobicistat y emtricitabina combinados con TAF o TDF, la aparición de resistencia a los medicamentos no superó el 1% con el VIH y el VHB.

Entecavir

El entecavir, análogo de nucleósido de la desoxiguanosina con actividad antiviral específica contra hepadnavirus, es más potente que la lamivudina y mantiene cierta actividad

TABLA 336-2 MECANISMOS DE EXCRECIÓN Y UMBRALES PARA EL AJUSTE DE DOSIS

	PRINCIPAL VÍA DE ELIMINACIÓN	UMBRAL PARA EL AJUSTE EN CASO DE INSUFICIENCIA RENAL	AJUSTE EN CASO DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA	AJUSTE ESPECIAL EN ANCIANOS
Adefovir	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	
Entecavir	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	
Lamivudina	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	
Ledipasvir/sofosbuvir	Renal	CrCl < 30 ml/min/1,73 m ²	Sin ajuste	
Sofosbuvir/velpatasvir	Renal	CrCl < 30 ml/min/1,73 m ²	Sin ajuste	
Voxilaprevir	Hepática	CrCl < 30 ml/min	Sin ajuste	
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	Renal	Sin ajuste	Contraindicado	
Ribavirina	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	
Interferón PEG α -2a	Renal	ClCr < 50 ml/min	Elevación progresiva de alanina transaminasa	> 60 años, considere una reducción
Telbivudina	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	
Sofosbuvir	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	
Simeprevir	Hepática	Sin ajuste	Sin ajuste	
Boceprevir	Hepática	Sin ajuste	Sin ajuste	
Daclatasvir	Hepática	Sin ajuste	Sin ajuste	
Asunaprevir	Hepática	Sin ajuste	Contraindicado	
Glecaprevir/pibrentasvir	Hepática	Sin ajuste	Contraindicado	
Grazoprevir/elbasvir	Hepática	Sin ajuste	Contraindicado	

TABLA 336-3 EFECTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS (ETIQUETA DE ADVERTENCIA DE LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION)

FÁRMACO	SINOPSIS DE LA ETIQUETA DE ADVERTENCIA
Adefovir	Pueden producirse exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B al interrumpir el tratamiento Puede producirse nefrotoxicidad en pacientes con riesgo de disfunción renal o con disfunción renal en curso Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis
Entecavir	Puede producirse exacerbación aguda grave de la hepatitis B al interrumpir el tratamiento Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis
Grazoprevir/elbasvir	Reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes con el VHC y el VHB
Interferón α	Puede causar o agravar trastornos neuropsiquiátricos, autoinmunitarios, isquémicos e infecciosos
Lamivudina	Pueden producirse exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B al interrumpir el tratamiento Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis
Ledipasvir/sofosbuvir	Reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes con el VHC y el VHB
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir	Insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis hepática descompensada
Voxilaprevir	Insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis hepática descompensada
Glecaprevir/pibrentasvir	Insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis hepática descompensada
Ribavirina	La monoterapia es ineficaz Anemia hemolítica Teratogena y embriocida
Sofosbuvir	Bradicardia potencialmente mortal si se administra con amiodarona Insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis hepática descompensada
Telbivudina	Pueden producirse exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B al interrumpir el tratamiento Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis
Tenofovir más TAF	Con el cese del tratamiento se pueden producir reagudizaciones graves de la hepatitis B

contra las variantes del VHB resistentes a esta. Se absorbe bien tras administración oral y su semivida prolongada (128-149 h) permite una única dosis diaria.

Usos clínicos

El entecavir está aprobado para tratar la hepatitis B crónica en adultos con evidencia de replicación viral activa y elevaciones persistentes de las concentraciones séricas de aminotransferasas o enfermedad histológicamente activa. En comparación con la lamivudina o la telbivudina, el entecavir es más eficaz en la reducción de las concentraciones de ADN del VHB y normalización de las aminotransferasas séricas, así como en la mejora de las anomalías histológicas. Al igual que el tenofovir, el entecavir se aplica a infecciones por el VHB resistentes a la lamivudina, aun siendo necesarias dosis y duraciones de los tratamientos mayores.

Toxicidad

Entre los efectos secundarios referidos durante el tratamiento con entecavir se cuentan cefalea, fatiga, mareo, náuseas, dolor abdominal, rinitis, fiebre, diarrea, tos y mialgia. Se han notificado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis. Tras la suspensión del tratamiento se han registrado agravamientos importantes de la hepatitis B.

Resistencia a antivirales

Los rebotes virológicos se producen en hasta el 4% de los casos, aunque ello no implica presencia de virus resistentes. La resistencia verdadera al entecavir, resistencia causada por mutaciones específicas en la polimerasa del VHB, es inhabitual (1,2% tras 5 años de tratamiento). Los estudios *in vitro* demuestran que las mutaciones resistentes al entecavir son sensibles al adefovir y al tenofovir, aunque los datos clínicos que avalan esta hipótesis son escasos.

Interferones

Los interferones son citocinas (glucoproteínas) con una compleja diversidad de propiedades antivirales, inmunomoduladoras y antineoplásicas. En la actualidad se diferencian

en interferones α , β o γ . Sus fuentes originales son en general leucocitos, fibroblastos y linfocitos, aunque modernamente se producen, asimismo, mediante tecnología de ADN recombinante. Aunque el mecanismo completo de la acción de los interferones no se ha definido, en general inducen síntesis de ARN y proteínas celulares nuevas que median los efectos antivirales a través de numerosos procesos.

Habitualmente, los interferones se administran a diario o varias veces por semana. Sin embargo, la combinación de interferón y polietilenglicol para formar un interferón PEG prolonga de modo significativo la absorción, aportando concentraciones superiores y más sostenidas que favorecen la administración una vez por semana.

Usos clínicos

En la hepatitis B activa crónica, el tratamiento con interferón α induce pérdida de ADN del VHB y mejora bioquímica e histológica en el 25-40% de los pacientes. La administración de interferón PEG α -2a o α -2b durante 48 semanas hace que alrededor del 30% de los pacientes pasen a estado seronegativo tras 6 meses de tratamiento. No se sabe si el abordaje combinado con interferones y antivirales de la hepatitis B crónica reporta algún beneficio adicional en comparación con la monoterapia.

Adefovir

El adefovir, análogo acíclico del monofosfato de adenosina, se administra por vía oral en forma de profármaco, el adefovir dipivoxil, rápidamente convertido enzimáticamente en adefovir en el epitelio intestinal.

Usos clínicos

En la hepatitis B crónica, la administración prolongada de adefovir es eficaz en la mejora de las anomalías histológicas del hígado, reduciendo las concentraciones de ADN de VHB y normalizando los marcadores bioquímicos (ALT) en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg-positivos y HBeAg-negativos. Adefovir es un antiviral de efecto relativamente más débil, por lo que no se considera como opción de primera línea, aunque es útil para virus resistentes (eficaz contra la hepatitis B crónica resistente a la lamivudina) y para coinfección por el VIH/VHB (v. más adelante).

Toxicidad

El principal efecto adverso es la nefrotoxicidad, manifestada por incremento de las concentraciones séricas de creatinina y, en ocasiones, por hipofosfatemia, ambos generalmente reversibles al suspender la administración del fármaco. Efectos secundarios frecuentes son, por otra parte, astenia, cefalea, náuseas, vómitos y diarrea. La interrupción del uso del medicamento ha dado lugar a agravamientos importantes de la hepatitis B.

Resistencia a antivirales

La resistencia a adefovir por mutaciones puntuales en la polimerasa del VHB se desarrolla en alrededor del 6% de los casos tras 3 años de tratamiento. La lamivudina habitualmente mantiene su actividad contra las variantes resistentes a adefovir.

Lamivudina

La lamivudina es un análogo del nucleósido desoxicitidina activo contra retrovirus y hepadnavirus. El trifosfato inhibe la polimerasa del VHB, y su incorporación al ADN induce terminación de la cadena de ADN.

Usos clínicos

La lamivudina inhibe la replicación del VHB, mejora las anomalías histológicas hepáticas, reduce la progresión de la fibrosis y atenúa el riesgo de complicaciones tardías. La monoterapia con lamivudina parece resultar inferior a los nuevos antivirales, así como a la monoterapia con interferón, en lo que respecta al control sostenido de la replicación del VHB. El tratamiento de combinación con lamivudina e interferón no ha exhibido beneficios uniformes comparados con los de ambos fármacos por separado. La dosis para el VHB es menor que para el VIH.

Toxicidad

Los efectos adversos de la lamivudina incluyen diarrea, cefalea y elevación de las enzimas hepáticas. Los agravamientos intensos de la hepatitis B, incluyendo casos de muerte, se han registrado tras la suspensión del fármaco, particularmente en pacientes coinfectados por el VHB y el VIH.

Resistencia a antivirales

La resistencia a la lamivudina por mutaciones en la polimerasa del VHB es frecuente en tratamientos prolongados de la hepatitis B y se desarrolla en alrededor del 20% de los tratamientos aplicados al año. Se asocia a aumentos de la replicación viral y las aminotransferasas.

Telbivudina

La telbivudina es un análogo sintético del nucleósido timidina con actividad frente al VHB, incluyendo ciertas variantes resistentes a la lamivudina. Su forma de trifosfato inhibe competitivamente la polimerasa del ADN del VHB (transcriptasa inversa).

Usos clínicos

En ensayos comparativos frente a la lamivudina o al adefovir, la telbivudina registró mayor respuesta virológica en la semana 52 (el 60 frente al 40% de sujetos eran negativos para ADN de VHB en el análisis de reacción en cadena de la polimerasa). El desarrollo de resistencia con telbivudina es de hasta el 5% después de 1 año y del 25% después de 2 años. Los virus resistentes a telbivudina presentan resistencia cruzada con la lamivudina. Como consecuencia de los elevados índices de resistencia y resistencia cruzada, telbivudina no se considera como tratamiento de primera línea en la hepatitis B.

Toxicidad

Efectos secundarios comunes son cefalea, náuseas y vómitos. Se han notificado exacerbaciones graves de la hepatitis B en pacientes que han interrumpido el tratamiento. Asimismo, se han registrado ocasionales informes de miopatía, manifestada con dolores o debilidad musculares y elevación de las concentraciones séricas de creatina cinasa.

Consideraciones especiales: coinfección por el VIH/VHB

La lamivudina, el entecavir, el tenofovir y el TAF presentan actividad contra el VIH y el VHB. La monoterapia contra el VHB con estos fármacos no debe aplicarse en pacientes coinfectados por el VIH ante el eventual desarrollo de resistencias. La emtricitabina está autorizada solo para el tratamiento del VIH, aun siendo débilmente activa frente al VHB. La retirada de este medicamento, como la del tenofovir o la lamivudina, produce agravamientos agudos, en ocasiones fulminantes de la hepatitis B en casos de coinfección por el VIH/VHB.

Si se justifica el tratamiento concomitante del VHB y el VIH, el tenofovir más emtricitabina, el tenofovir más lamivudina o el TAF más emtricitabina se consideran el armazón nucleósido de un régimen antirretroviral completamente supresor.³ Si no se puede usar tenofovir o TAF, el entecavir representa una alternativa como parte de un régimen antirretroviral. En los pacientes coinfectados que requieran tratamiento del VHB, pero no del VIH, o que ya estén bien controlados con la terapia anti-VIH y precisen en ese momento tratamiento de la hepatitis B, se sopesará la monoterapia con interferón α -2a pegilado. Cuando el régimen antirretroviral debe modificarse por fracaso virológico frente al VIH mientras que el VHB es inhibido adecuadamente, los antivirales activos contra el VHB deben mantenerse para atacar a este último.

ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

El tratamiento de la hepatitis C *aguda* sigue siendo sintomático, y, en general, el tratamiento antiviral no está indicado. Sin embargo, en la hepatitis C *crónica* (cap. 140), el objetivo terapéutico es una respuesta virológica sostenida (ausencia de ARN del virus de la hepatitis C [VHC] durante al menos 12 semanas después de terminar la terapia) para prevenir la morbilidad y la mortalidad asociadas a la hepatopatía y las complicaciones a largo plazo, como el hepatocarcinoma, la insuficiencia hepática, el trasplante y la muerte. Se ha constatado que el tratamiento reduce la inflamación hepática y la cirrosis, además del riesgo de carcinoma hepatocelular.

Actualmente se prefieren los regímenes sin interferones a los basados en estos agentes (v. tabla 140-5 y tablas 336-1 a 336-3).³ La combinación ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir más simeprevir u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir son los regímenes preferidos para el genotipo 1 de VHC. El sofosbuvir y la ribavirina en dosis basada en el peso es la opción de elección, en cambio, para los genotipos 2 y 3 y ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir más simeprevir se recomiendan para el genotipo 4. El sofosbuvir/velpatasvir y el ledipasvir/sofosbuvir se consideran regímenes primarios para el genotipo 5 o 6 del VHC.

En la actualidad, los regímenes basados en interferones suelen reservarse para casos en los que no se tiene acceso a regímenes libres de ellos. El sofosbuvir en combinación con ribavirina e interferón PEG resulta eficaz para todos los genotipos. El simeprevir más la ribavirina y el interferón pegilado pueden utilizarse como regímenes alternativos para los genotipos 1 y 4. La repetición del tratamiento tras el fracaso del régimen inicial suele exigir una consulta al especialista.

Ledipasvir/sofosbuvir

El ledipasvir es un inhibidor del NSSA del VHC. El sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que, al fosforilarse, inhibe el NSSB del VHC, una ARN polimerasa dependiente de ARN. Tanto NSSA como NSSB son importantes para la replicación viral del VHC. La combinación ledipasvir/sofosbuvir está disponible como combinación de dosis fijas en comprimidos de administración oral diaria.

Usos clínicos

La combinación ledipasvir/sofosbuvir está autorizada para el tratamiento de los genotipos 1, 4, 5 y 6 del VHC crónico sin cirrosis, y los genotipos 1 y 4 con cirrosis descompensada. Para pacientes no tratados previamente, con o sin cirrosis, el régimen, que ha de mantenerse 12 semanas, se ha asociado a una respuesta virológica sostenida del 99% para ese intervalo y la duración del abordaje puede reducirse a 8 semanas sin cambios sustanciales en la eficacia. Para pacientes tratados con anterioridad, se recomiendan

12 semanas para los que no padecen cirrosis y 24 para los que sí la sufren. La respuesta virológica sostenida es del 94-99%. La combinación ledipasvir/sofosbuvir también se recomienda para el genotipo 4 del VHC crónico.

Toxicidad

Los efectos secundarios más habituales son cefaleas y fatiga. Son posibles interacciones farmacológicas significativas con medicamentos como rifampicina o hipérico (hierba de san Juan).

Resistencia

La resistencia a los componentes individuales del combinado puede producirse, aunque es inhabitual. El ledipasvir es activo ante virus resistentes al sofosbuvir, mientras que este mantiene su actividad contra los resistentes al ledipasvir, por lo que la significación clínica de las mutaciones de resistencia es desconocida.

Sofosbuvir/velpatasvir

El velpatasvir es un potente inhibidor pangenotípico de la NSSA del VHC autorizado para tratar la hepatitis C en combinación con el sofosbuvir, un inhibidor de la NSSB. El sofosbuvir/velpatasvir se comercializa en forma de comprimido (asociación en dosis fija).

Usos clínicos

El sofosbuvir/velpatasvir se encuentra actualmente autorizado para tratar a pacientes adultos con hepatitis C crónica por el genotipo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 con cualquier grado de daño hepático, incluida la cirrosis descompensada. Se recomienda la adición de ribavirina cuando se trate a pacientes con cirrosis descompensada. La duración del tratamiento es de 12 semanas y se asocia a una respuesta virológica sostenida en más del 99% de los pacientes.

Toxicidad

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas son fatiga y dolores de cabeza. Puede producirse una bradicardia importante con el uso concomitante de sofosbuvir/velpatasvir y amiodarona, que está contraindicado.

Resistencia a los antivirales

Los mutantes preexistentes de NSSA no parecen influir en el resultado del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir. Las variantes resistentes a NSSA que confieren resistencia *in vitro* al velpatasvir se han aislado en la sangre de los pocos pacientes que recidivan. El significado de estos mutantes no se entiende del todo.

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

El velpatasvir es un potente inhibidor pangenotípico de la NSSA del VHC para tratar la hepatitis C en combinación con el sofosbuvir, un inhibidor de la NSSB. El voxilaprevir es un inhibidor de segunda generación de la proteasa de serina del VHC. La Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha aprobado el uso de un comprimido de una asociación en dosis fija de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir para combatir la hepatitis C ya tratada con otros antivirales de acción directa.

Usos clínicos

El sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir está actualmente autorizado para tratar a pacientes adultos con hepatitis C crónica por el genotipo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 con cualquier grado de daño hepático sin cirrosis o con cirrosis compensada que hayan sido tratados previamente con un régimen de antivirales de acción directa frente al VHC. La duración del tratamiento es de 12 semanas, y se asocia a una respuesta virológica sostenida en más del 99% de los pacientes.

Toxicidad

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas son fatiga, dolores de cabeza, náuseas y diarrea. Puede producirse una bradicardia importante con el uso concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y amiodarona, que está contraindicado.

Resistencia a los antivirales

Los mutantes preexistentes de NSSA o NS3 no parecen influir en el resultado del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Se han aislado variantes resistentes a NSSA que confieren resistencia *in vitro* al velpatasvir en la sangre de los pocos pacientes que recidivan. El significado de estos mutantes no se entiende del todo.

Glecaprevir/pibrentasvir

La asociación en dosis fija de glecaprevir, un inhibidor de la proteasa NS3/4A, y pibrentasvir, un inhibidor de NSSA, está aprobada para tratar a pacientes con hepatitis C

crónica por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sin cirrosis y con cirrosis compensada (Child-Pugh A). La asociación se comercializa en forma de comprimidos.

Usos clínicos

El glecaprevir/pibrentasvir se encuentra actualmente autorizado para tratar a pacientes adultos con hepatitis C crónica por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5, o 6 con cualquier grado de daño hepático sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A). La duración del tratamiento, que es de 8 semanas para los que no sufren cirrosis y de 12 semanas en caso contrario, se asocia a una respuesta virológica sostenida en más del 99% de los pacientes. El comprimido de la asociación también está indicado para tratar a pacientes adultos con hepatitis C por el genotipo 1, que previamente hayan recibido un régimen que contenga un inhibidor de la NSSA del VHC o un inhibidor de la proteasa NS3/4A, pero no a los que tienen un fracaso de ambos. A los pacientes con el genotipo 1 ya tratados, que hubieran fracasado antes con un régimen para la hepatitis C que contuviera un inhibidor de NSSA (pero no de NS3), se les recomienda tratamiento durante 16 semanas. A los pacientes con el genotipo 1 ya tratados, que hubieran fracasado antes con un régimen para la hepatitis C que contuviera un inhibidor de NS3 (pero no de NSSA), se les recomienda tratamiento durante 12 semanas. A los pacientes con los genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 del VHC, que hubieran fracasado antes con regímenes que no incluían un inhibidor de NS3 o de NSSA, se les recomienda tratamiento durante 8 (si no tienen cirrosis) o 12 semanas (si hay cirrosis). A los pacientes con el genotipo 3 de VHC, que hubieran fracasado antes con regímenes que no incluían un inhibidor de NS3 o de NSSA, se les recomienda tratamiento durante 16 semanas. El glecaprevir/pibrentasvir es el único régimen sin interferón que ha mostrado eficacia en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 4 o 5 y todos los genotipos del VHC.

Toxicidad

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con sofosbuvir/pibrentasvir durante 12 semanas son fatiga y dolores de cabeza en el 10% de los casos.

Resistencia a los antivirales

Los mutantes preexistentes de NSSA o de NS3 no parecen influir en el resultado del tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir. Las variantes resistentes a NSSA y NS3 que confieren resistencia *in vitro* a ambos medicamentos se han aislado en la sangre de los pocos pacientes que recidivan. El significado de estos mutantes no se entiende del todo.

Daclatasvir

El daclatasvir es un inhibidor de la NSSA que se puede combinar con sofosbuvir o asunaprevir para tratar la hepatitis C.

Usos clínicos

El daclatasvir está aprobado por la FDA para tratar a pacientes adultos con hepatitis C por los genotipos 1 o 3 en combinación con el sofosbuvir. El tratamiento dura 12 semanas. El tratamiento está aprobado para pacientes con o sin cirrosis, pero la tasa de respuesta se reduce en los cirróticos. El daclatasvir se metaboliza a través de la CYP3A, por lo que la dosis se reducirá cuando se administren inhibidores fuertes de CYP3 y se aumentará si se aplican inductores de CYP3A.

Toxicidad

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con sofosbuvir/daclatasvir durante 12 semanas son dolores de cabeza, fatiga y náuseas. Puede producirse una bradicardia importante con el uso concomitante de sofosbuvir y amiodarona, que está contraindicado.

Resistencia a los antivirales

Los mutantes preexistentes de NSSA no parecen influir en el resultado del tratamiento con sofosbuvir/daclatasvir. Las variantes resistentes a NSSA que confieren resistencia *in vitro* al daclatasvir se han aislado en la sangre de los pocos pacientes que recidivan, pero el significado de estos mutantes no se entiende del todo.

Daclatasvir/asunaprevir

El asunaprevir es un inhibidor de la NS3 (proteasa de serina) del VHC y el daclatasvir es un potente inhibidor de la NSSA del VHC. La combinación está autorizada para tratar a pacientes con hepatitis C en Europa y Japón.

Usos clínicos

La combinación está aprobada para el tratamiento de adultos con hepatitis C por el genotipo 1 y cirrosis compensada, que no sean aptos o intolerantes a la terapia basada en el interferón y que no hayan respondido a la terapia basada en interferón. La combinación, administrada durante 24 semanas, ha inducido altas tasas de respuesta en los pacientes con el genotipo 1a y 1b.

Toxicidad

Nasofaringitis, dolores de cabeza y fatiga representan los acontecimientos adversos más comunes.

Resistencia a los antivirales

Los polimorfismos preexistentes de NSSA y NS3 pueden generar tasas reducidas de respuesta con la combinación daclatasvir/asunaprevir, por lo que estos pacientes reciben tratamiento durante un período prolongado (24 semanas).

Grazoprevir/elbasvir

El grazoprevir es un inhibidor segunda generación la NS3/4A (proteasa de serina) del VHC, y el elbasvir, un potente inhibidor de la NSSA del VHC. La combinación se comercializa como comprimido de una asociación en dosis fija autorizada para tratar a pacientes con hepatitis C.

Usos clínicos

La combinación grazoprevir/elbasvir está indicada con o sin ribavirina para tratar la hepatitis C crónica del adulto por los genotipos 1 o 4. En los pacientes con un genotipo 1a está indicada la realización de pruebas de los polimorfismos asociados a la resistencia a los inhibidores de NSSA antes del tratamiento. A los pacientes adultos con hepatitis C por los genotipos 1a (sin polimorfismos), 1b y 4 que no hayan recibido tratamiento previo se les recomienda una duración total de 12 semanas. A los pacientes con el genotipo 1 de la hepatitis ya tratados se les recomienda la adición de ribavirina y 12 semanas de tratamiento. En los pacientes con hepatitis C por el genotipo 1a y en caso de polimorfismos de NSSA, se recomienda la adición de ribavirina durante un total de 16 semanas. Una ventaja importante de esta combinación sobre la basada en el sofosbuvir es su uso por pacientes con un deterioro renal significativo, incluidos los que están en hemodiálisis, pues ambos medicamentos se metabolizan en el hígado. Por el contrario, esta combinación está contraindicada en pacientes con hepatopatía descompensada. El grazoprevir/elbasvir lo pueden usar pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 4 o 5 y con genotipos 1 o 4 del VHC.

Toxicidad

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con grazoprevir/elbasvir durante 12 semanas consisten en dolores de cabeza, fatiga, náuseas y diarrea. La anemia también se asocia al uso concomitante de ribavirina.

Resistencia a los antivirales

La presencia de cinco polimorfismos preexistentes asociados a resistencia a los inhibidores de NSSA (M28A/G/T, Q30H/K/R/Y, L31F/M/V, H58D, Y93H/N/S) en la hepatitis C por el genotipo 1a se asocia a tasas de respuesta más bajas cuando solo se administra grazoprevir/elbasvir, pero a tasas de respuesta elevadas cuando se añade ribavirina y el tratamiento se prolonga hasta 16 semanas. Por tanto, a los pacientes con el genotipo 1a del VHC se les recomienda la prueba del polimorfismo asociado a la resistencia.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir

El ombitasvir es un inhibidor de la NSSA del VHC y el paritaprevir lo es de la proteasa NS3/4A del VHC. Ritonavir no es activo contra el VHC, pero inhibe el CYP3A hepático y se incorpora a la combinación para elevar las concentraciones de paritaprevir. Estos tres fármacos presentan una coformulación en un comprimido, envasado con dasabuvir, inhibidor de la polimerasa NSSB del VHC.

Usos clínicos

La combinación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir está actualmente autorizado para tratar el genotipo 1 del VHC crónico. En pacientes sin cirrosis, el abordaje de 12 semanas se ha asociado a una respuesta virológica sostenida del 97-99%. Para el genotipo 1a, la adición de ribavirina puede disminuir los fracasos virológicos.

Toxicidad

Las numerosas interacciones farmacológicas debidas a la inhibición del CYP3A por efecto del ritonavir han de evaluarse cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento. Los efectos secundarios más comunes son náuseas y diarrea, junto con exantema, cefalea y fatiga.

Resistencia

Se han observado mutaciones emergentes durante el tratamiento en pacientes con fracaso virológico, aunque su significación clínica es desconocida.

Sofosbuvir

Usos clínicos

El sofosbuvir está autorizado actualmente como componente de un régimen antiviral combinado para los genotipos del 1 al 4 del VHC. Para los genotipos 1 y 4, el sofosbuvir

se emplea en combinación con interferón PEG y ribavirina durante 12 semanas. Este régimen se ha correlacionado con una respuesta virológica sostenida del orden del 90% a 12 semanas. En los genotipos 2 y 3, el sofosbuvir combinado con ribavirina durante 12 o 24 semanas se ha asociado igualmente a respuesta virológica sostenida del 90%. En caso de intolerancia de un régimen basado en interferones (trastornos autoinmunitarios, hepatopatía descompensada, leucopenia, trombocitopenia, anemia o cardiopatía preexistente), el sofosbuvir se administra con simeprevir o ribavirina durante 24 semanas.

Toxicidad

Efectos secundarios comunes son cefalea, fatiga, anemia y diarrea. Se han referido casos graves de pancitopenia y depresión. El sofosbuvir es un sustrato del transportador P-gp, por lo que los fármacos que son potentes inductores de este (p. ej., rifampicina y hierba de san Juan) aminoran en ocasiones la concentración plasmática del medicamento.

Resistencia

El desarrollo de resistencias durante el tratamiento con sofosbuvir es extremadamente inusual.

Simeprevir

El simeprevir es un inhibidor de la proteasa que se une a la proteasa NS3/4a de la hepatitis C.

Usos clínicos

El simeprevir está autorizado actualmente para el tratamiento de genotipo 1 de la hepatitis C, como abordaje inicial o tras fracaso de un tratamiento basado en interferones previo. El medicamento se administra durante 12 semanas combinado con interferón PEG α y ribavirina, con uso adicional de interferón PEG α y ribavirina durante otras 12 semanas (para pacientes sin tratamiento previo) o 36 semanas (con ausencia de respuesta anterior). En pacientes sin tratamiento precedente, la respuesta virológica es de alrededor del 80%. Aunque no tan eficaz como el sofosbuvir, el simeprevir es superior a otros inhibidores de la proteasa, por lo que se considera fármaco de segunda línea para el genotipo 1 (aprobado por la Food and Drug Administration [FDA]) y para el genotipo 4 (no aprobado por la FDA).

Toxicidad

Las reacciones adversas más comunes son dermatológicas (exantema, prurito y fotosensibilidad) y gastrointestinales.

Resistencia

La resistencia intrínseca de la NS3 al simeprevir puede deberse a un polimorfismo en Q80K. Antes del tratamiento conviene proceder a detección selectiva de una eventual mutación basal en este gen.

Boceprevir

El boceprevir es un inhibidor de la proteasa que se une a la proteasa NS3/4a de la hepatitis C.

Usos clínicos

En la actualidad, el fármaco solo está autorizado para tratar el genotipo 1 en pacientes con hepatopatía compensada. Se aplica combinado con interferón PEG y ribavirina en pacientes no tratados previamente y en los que no responden de manera idónea a interferón PEG y ribavirina solos. El boceprevir no debe emplearse en monoterapia. Se empieza a administrar 4 semanas después del comienzo del régimen de interferón PEG y ribavirina, y el tratamiento de combinación se continúa entre 24 y 44 semanas más, según la respuesta virológica. En personas con concentraciones de ARN de VHC indetectables en las semanas 8 y 24, puede considerarse un tratamiento más breve (28 semanas en total). En caso de evidencia de fracaso virológico (concentración de ARN del VHC > 100 UI/ml en la semana 12 o detectable en la semana 24), el tratamiento con los tres fármacos debe interrumpirse. Por su menor eficacia, el boceprevir no se considera opción de primera línea en la hepatitis C.

Toxicidad

Efectos secundarios comunes son fatiga, náuseas, escalofríos, alopecia y disgeusia. Han de controlarse posibles efectos secundarios graves, como anemia y neutropenia, que en ocasiones limitan la dosis. En pacientes que desarrollan anemia con tratamiento combinado que incluya boceprevir, es aconsejable disminuir la dosis de ribavirina. El boceprevir es un potente inhibidor del citocromo P-450 3A4/5, por lo que cabe considerar eventuales interacciones fármaco-fármaco (con medicamentos sin receta o anticonceptivos orales).

Resistencia

La resistencia al boceprevir puede aparecer durante el tratamiento. Dada la semejanza estructural entre el boceprevir y el telaprevir, es posible el desarrollo de mutaciones de

resistencia cruzada, por lo que no se debe aplicar retratamiento con otro inhibidor de la proteasa.

Telaprevir

El telaprevir estuvo autorizado para tratar el VHC crónico, pero fue retirado del mercado en 2014.

Interferón pegilado 2b y ribavirina

Usos clínicos

Ni la ribavirina ni el interferón han de emplearse en monoterapia para la hepatitis C. En el genotipo 1, cabe contemplar la administración de interferón PEG y ribavirina en pacientes no tratados anteriormente a los que no pueda aplicárseles regímenes libres de interferón, aunque las tasas de respuesta virológica sostenida son significativamente inferiores. Los abordajes más prolongados, de hasta 72 semanas, mejoran la respuesta virológica. El interferón PEG y la ribavirina se administran durante 24 semanas para los genotipos 2 y 3 del VHC y durante 48 semanas para los genotipos 4, 5 y 6.

Toxicidad

Entre los efectos secundarios habituales de la administración de interferones se cuentan síntomas pseudogripales (fiebre, escalofríos, cefalea, malestar general), que sin embargo suelen ser cada vez más leves al repetir los tratamientos. Las reacciones adversas importantes comprenden melancolía, especialmente granulocitopenia y trombocitopenia, en general reversibles al suspender el tratamiento. Entre las manifestaciones neuropsiquiátricas cabe citar depresión, ansiedad, somnolencia, confusión y cambios conductuales. Otros efectos secundarios son fatiga y anorexia intensas, pérdida de peso, hipotiroidismo o hipertiroidismo, alopecia y cardiotoxicidad, con arritmias y miocardiopatía reversible. Ciertos efectos (p. ej., el hipotiroidismo) se presentan a veces 1 año o más después de la conclusión del tratamiento.

La ribavirina sistémica se asocia a menudo a anemia hemolítica (hasta en el 60% en algunos estudios) y, a veces, a alteraciones electrolíticas como hipocalcemia e hipomagnesemia. Se han notificado arritmias, prurito, exantema, náuseas y mialgia, junto con efectos neurológicos como insomnio e irritabilidad. La ribavirina puede ser gonadotóxica y teratogena en humanos.

Consideraciones especiales: coinfección por el VIH/VHC

Los regímenes de tratamiento inicial para los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH son los mismos que se recomiendan a las personas no infectadas por el VIH. No obstante, cuando se combaten el VHC y el VIH, se deben tener en cuenta las interacciones medicamentosas y la toxicidad de los aditivos.⁴ El ledipasvir puede aumentar la concentración de tenofovir, y se deben considerar los regímenes para el VIH sin tenofovir o TAF. La combinación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir desarrolla interacciones con múltiples antirretrovirales. Este régimen se emplea con la mayoría de los inhibidores de nucleósidos y raltegravir, mientras que la utilización de otros inhibidores de la proteasa, sobre todo en regímenes potenciados con ritonavir, requieren consultar a expertos.

Los antivirales contra el VIH didanosina (DDI) y zidovudina (AZT [cap. 364]) no se emplean con ribavirina. Las concentraciones de DDI y su metabolito activo se elevan al administrarse con ribavirina, pudiendo causar insuficiencia hepática, neuropatía periférica grave, pancreatitis y acidosis láctica. La AZT administrada con ribavirina puede generar anemia neutropénica grave, por lo que esta combinación está contraindicada. Si la ribavirina es la opción preferente, antes de comenzar su uso ha de considerarse la retirada de la DDI o la AZT.

ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR VIRUS DEL HERPES

Aciclovir y valaciclovir

Aciclovir, análogo acíclico del nucleósido guanosina, se convierte en su forma activa mediante monofosforilación inicial de una timidina cinasa (TK) codificada por virus. Aunque las células humanas normales poseen TK, la afinidad del aciclovir por la TK viral es aproximadamente 200 veces mayor que la exhibida para la TK humana. A continuación, el monofosfato experimenta dos fosforilaciones adicionales mediadas por enzimas de la célula huésped, para formar trifosfato de aciclovir (trifosfato de acicloguanosina), que inhibe preferencialmente la ADN-polimerasa viral. Las mayores concentraciones de la forma activada en células infectadas y su afinidad por las polimerasas virales generan baja toxicidad para las células huésped normales.

El valaciclovir es el profármaco l-valil éster del aciclovir. La adición del l-valil éster potencia la absorción oral, tras lo cual el valaciclovir se transforma en aciclovir; el profármaco proporciona una biodisponibilidad de 3 a 5 veces mayor que el aciclovir oral.

Usos clínicos

El aciclovir y el valaciclovir (tablas 336-4 a 336-6) se aplican principalmente al tratamiento de infecciones por el virus del herpes simple (VHS [cap. 350])⁵ y el virus de la varicela-zóster (VVZ [cap. 351]). Según los países, el aciclovir está disponible en

TABLA 336-4 ANTIVIRALES PARA LAS INFECCIONES POR VIRUS DEL HERPES

INFECCIÓN VIRAL	FÁRMACO	VÍA	DOSIS USUAL PARA ADULTOS
VIRUS DEL HERPES SIMPLE			
Herpes genital			
Primer episodio	Aciclovir	p.o.	400 mg tres veces/día o 200 mg cinco veces/día durante 7-10 días
	Famciclovir	p.o.	250 mg tres veces/día durante 7-10 días
	Valaciclovir	p.o.	1 g dos veces/día durante 7-10 días
Recurrente	Aciclovir	p.o.	800 mg tres veces/día durante 2 días, o 400 mg tres veces/día o 200 mg cinco veces/día durante 5 días
	Famciclovir	p.o.	1.000 mg dos veces/día × 2 dosis
	Valaciclovir	p.o.	500 mg dos veces/día durante 3 días o 1 g/día durante 5 días
Supresión	Aciclovir	p.o.	400 mg dos veces/día o 200 mg tres veces/día
	Famciclovir	p.o.	250 mg dos veces/día
	Valaciclovir	p.o.	500 mg/día o 1 g/día (10 o más episodios/año)
Herpes orolabial	Penciclovir al 1%	Tópica	Aplicación de crema cada 2 h mientras se está despierto, durante 4 días
	Aciclovir al 5%	Tópica	Aplicación de crema cinco veces/día durante 4 días
	Docosanol al 10%	Tópica	Aplicación de crema cinco veces/día hasta la curación
	Valaciclovir	p.o.	2 g cada 12 h × 2 dosis
	Aciclovir	p.o.	400 mg cinco veces/día durante 5 días
	Famciclovir	p.o.	1.500 mg en monodosis
Enfermedad mucocutánea	Aciclovir	i.v.	5 mg/kg/8 h durante 7-14 días
	Aciclovir	p.o.	400 mg cinco veces/día durante 7-14 días
	Valaciclovir	p.o.	500 mg o 1 g dos veces/día durante 7-10 días
Encefalitis	Aciclovir	i.v.	10 mg/kg/8 h durante 10 días
Neonatal	Aciclovir	i.v.	10-20 mg/kg/8 h durante 14-21 días
Queratoconjuntivitis	Trifluridina	Tópica	1 gota de solución al 1% cada 2 h hasta 9 gotas/día
	Vidarabina	Tópica	1 porción de 1 cm de pomada al 3% cinco veces/día
VHS resistente al aciclovir	Foscarnet	i.v.	40 mg/kg/8-12 h hasta la curación
CITOMEGALOVIRUS			
Retinitis por CMV	Ganciclovir	i.v.	5 mg/kg/12 h durante 14-21 días (mantenimiento: 5 mg/kg/día)
	Valganciclovir	p.o.	900 mg dos veces/día durante 21 días (mantenimiento: 900 mg/día)
	Cidofovir	i.v.	5 mg/kg una vez/semana × 2 semanas (mantenimiento: 5 mg/kg cada 2 semanas)
	Foscarnet	i.v.	60 mg/kg/8 h o 90 mg/kg/12 h durante 14-21 días (mantenimiento: 90-120 mg/kg/día)
	Fomivirsén	Intravítrea	330 µg cada 2 semanas × 2 semanas (mantenimiento: 330 µg/mes)
Infección por el VIH, colitis o esofagitis por CMV	Ganciclovir	i.v.	5 mg/kg/12 h durante 14-28 días (hasta la resolución de los síntomas)
Profilaxis (trasplante)	Valganciclovir	p.o.	900 mg/día
	Ganciclovir	i.v.	5 mg/kg/12 h durante 7-14 días y a continuación 5 mg/kg i.v. 1 vez/día
Profilaxis (trasplante de células madre)	Letermovir	p.o. o i.v.	480 mg/día 100 días después del trasplante
Profilaxis (infección por el VIH avanzada)	Ganciclovir	i.v.	5 mg/kg/día
VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER			
Varicela	Aciclovir	p.o.	800 mg cuatro veces/día durante 5 días
Varicela en inmunodeprimidos	Aciclovir	i.v.	10 mg/kg/8 h durante 7-10 días
Herpes zóster en inmunodeprimidos	Aciclovir	i.v.	10 mg/kg/8 h durante 7-10 días
Herpes zóster en huéspedes normales	Aciclovir	p.o.	800 mg cinco veces/día durante 7-10 días
	Valaciclovir	p.o.	1 g tres veces/día durante 7 días
	Famciclovir	p.o.	500 mg tres veces/día durante 7 días

TABLA 336-5 MECANISMOS DE EXCRECIÓN Y UMBRALES PARA AJUSTE DE DOSIS

	PRINCIPAL VÍA DE ELIMINACIÓN	UMBRAL PARA EL AJUSTE EN CASO DE INSUFICIENCIA RENAL	AJUSTE EN CASO DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA	AJUSTE EN CASO DE OBESIDAD
Aciclovir i.v.	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	Dosis según el peso ideal
Aciclovir p.o.	Renal	ClCr < 25 ml/min/1,73 m ²	Sin ajuste	Dosis según el peso ideal
Valaciclovir	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	Desconocido
Famciclovir	Renal	ClCr < 60 ml/min	Sin ajuste	Desconocido
Foscarnet	Renal	ClCr < 1,4 ml/min/kg	Sin ajuste	Desconocido
Ganciclovir i.v.	Renal	ClCr < 70 ml/min	Sin ajuste	Desconocido
Valganciclovir	Renal	ClCr < 60 ml/min	Sin ajuste	Desconocido
Letermovir	Hepática	Evitar i.v. si CrCl < 50 ml/min	Sin ajuste con deterioro leve o moderado	Desconocido
Cidofovir	Renal	ClCr < 55 ml/min	Sin ajuste	Desconocido

TABLA 336-6 EFECTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS (ETIQUETA DE ADVERTENCIA DE LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION)

FÁRMACO	SINOPSIS DE LA ETIQUETA DE ADVERTENCIA
Cidofovir	Deterioro renal, incluida insuficiencia renal; prehidratación y uso de probenecida Neutropenia Puede ser carcinógeno y teratógeno, y causar hipospermia o aspermia
Foscarnet	Nefrotoxicidad; prehidratación Convulsiones relacionadas con alteraciones de minerales y electrolitos
Ganciclovir	Neutropenia, anemia, trombocitopenia Puede ser carcinógeno y teratógeno, y causar hipospermia o aspermia
Valganciclovir	Neutropenia, anemia, trombocitopenia Puede ser carcinógeno y teratógeno, y causar hipospermia o aspermia

pomada y crema tópicos, cápsulas orales y formulaciones intravenosas y oftálmicas. El valaciclovir solo está disponible en cápsulas orales.

El aciclovir o el valaciclovir orales reducen la duración de los síntomas en alrededor de un 50% y la de la excreción viral el torno a un 90% en los episodios iniciales de herpes genital. Un tratamiento de 2 o 3 días parece suficiente para el herpes genital recurrente. La supresión crónica es muy eficaz en la disminución de las recidivas clínicas y virales, y el valaciclovir aminora el riesgo de transmisión de VHS genital entre parejas heterosexuales en un 48%. Para el herpes labial (calenturas), 1 día de tratamiento oral con valaciclovir mejora el tiempo de curación y disminuye el dolor, mientras que la pomada de aciclovir no muestra beneficio clínico sistemático.

El aciclovir parenteral está indicado para tratamiento inicial de la infección por el VHS mucosa o cutánea en pacientes inmunodeprimidos, de las infecciones por el VHS neonatales y de las infecciones diseminadas o invasivas de órganos en pacientes inmunocompetentes. En determinadas circunstancias, es posible un ulterior cambio a valaciclovir. Para la encefalitis por el VHS, el fármaco de elección es aciclovir parenteral en dosis altas.

El aciclovir y el valaciclovir están indicados para tratar la infección aguda por VZV (varicela) de los adultos. El aciclovir parenteral debe utilizarse para la infección aguda grave por VZV, que incluye neumonía, encefalitis, trombocitopenia y hepatitis grave, o la de huéspedes inmunodeprimidos. El aciclovir también está indicado frente a la reactivación del VZV (zóster). En adultos tratados en las primeras 24 h desde el desarrollo de un exantema de varicela, aciclovir atenúa la gravedad de la afección y el número de lesiones, si bien valaciclovir oral es generalmente más eficaz que el aciclovir oral. El uso de este último por vía intravenosa está justificado en el zóster en inmunodeprimidos. La quimioprofilaxis, tanto con aciclovir como con valaciclovir, reduce la incidencia de infección recurrente por el VHS en receptores de trasplantes de células madre y órganos sólidos, aunque el segundo es superior en la prevención de la enfermedad por citomegalovirus (CMV).

Toxicidad

El aciclovir y el valaciclovir presentan excelentes perfiles de seguridad y son en general bien tolerados. Efectos secundarios comunes son náuseas, vómitos y cefaleas. Entre las reacciones adversas importantes cabe reseñar disfunción renal y toxicidad en el sistema nervioso central. La deshidratación y la disfunción renal preexistente predisponen al desarrollo de deterioro renal. Los efectos secundarios neurológicos comprenden temblor, mioclonía, confusión, letargo, agitación y alucinaciones. La disfunción renal favorece, asimismo, la neurotoxicidad. En contadas ocasiones se han referido neutropenia y otros signos de toxicidad de médula ósea.

Resistencia a antivirales

A pesar del uso generalizado del aciclovir, el desarrollo de resistencia en el VHS en personas inmunocompetentes es infrecuente (prevalencia < 1%). En cambio, la resistencia a los antivirales es mayor en inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH (prevalencia del 5%) o los receptores de trasplante de médula ósea (prevalencia de hasta el 30%). Las infecciones por el VVZ resistentes a fármacos se dan en pacientes con alto grado de inmunodepresión. Foscarnet o cidofovir por vía intravenosa son en ocasiones eficaces en infecciones virales resistentes a aciclovir.

Penciclovir y famciclovir

El penciclovir es un análogo acíclico de la guanina, que, a diferencia del aciclovir, no es terminador de cadena obligado y puede incorporarse al ADN. El fármaco es fosforilado por la TK viral para formar monofosfato de penciclovir, que posteriormente se convierte en trifosfato de penciclovir. Muestra actividad *in vitro* contra VVZ y VHS comparable a la de aciclovir. La biodisponibilidad de penciclovir tras administración oral es inferior al 2%. Por su parte, el famciclovir es un profármaco oral, desacetilado y oxidado en el

hígado para formar penciclovir; la biodisponibilidad de este último tras la administración de famciclovir promedia un 77%.

Usos clínicos

El penciclovir y el famciclovir se usan para tratar las infecciones por el VHS y el VVZ. El penciclovir está disponible como crema tópica y, en algunos países, en formulación intravenosa. El famciclovir solo se prepara en cápsulas.

El penciclovir tópico, aprobado para tratar la infección recurrente por el VHS labial, reduce el dolor y las lesiones en aproximadamente 1 día. El famciclovir está aprobado para tratar también el VHS labial recurrente, así como las infecciones genitales y el herpes zóster, y su eficacia es equiparable a la de valaciclovir o aciclovir. El famciclovir también se emplea en tratamientos depresores.

Toxicidad

El penciclovir tópico es bien tolerado; la mayoría de sus reacciones adversas son irritaciones locales y eritemas leves. Entre los efectos secundarios del famciclovir se cuentan cefalea, mareo, náuseas y diarrea.

Resistencia a antivirales

La resistencia a penciclovir en el VHS es inusual en personas inmunocompetentes, pero, al igual que en el caso del aciclovir, es más común en inmunodeprimidos (2,1%). La mayor parte de los aislamientos del VHS resistentes a aciclovir presentan resistencia cruzada a penciclovir.

Ganciclovir y valganciclovir

El ganciclovir es un análogo acíclico de la desoxiguanosina con actividad antiviral contra múltiples virus del herpes, como el VHS, el VVZ, CMV (cap. 352), el virus de Epstein-Barr (VEB [cap. 353]) y el virus del herpes de tipo 8 humano. El ganciclovir muestra actividad frente al VHS y el VZV, pero produce más reacciones adversas que el aciclovir. Es mucho más activo que el aciclovir contra el CMV y el VEB. La biodisponibilidad del ganciclovir es inferior al 10%. El valganciclovir, el profármaco l-valil de ganciclovir, eleva la biodisponibilidad de este hasta alrededor del 60% tras su administración oral.

Usos clínicos

El ganciclovir se encuentra disponible en forma de cápsula oral, inyección parenteral e implante ocular, mientras que valganciclovir solo se presenta en comprimidos. El ganciclovir y el valganciclovir son eficaces en el tratamiento de la retinitis por CMV, con eficacia comparable. En ausencia de reconstitución inmunitaria, es necesario tratamiento inmunodepresor a largo plazo. También se aplican en infecciones por CMV potencialmente mortales en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y otros trastornos inmunodepresores, así como en la prevención de enfermedades por CMV en receptores de trasplantes. Para pacientes inmunodeprimidos con infecciones por CMV invasivas de órganos, el ganciclovir intravenoso reporta tasas de respuesta clínica del 70-90%, inferiores en caso de neumonitis por CMV tras trasplante de células madre o como consecuencia de encefalitis por CMV en pacientes con sida. El valganciclovir oral aporta resultados a largo plazo similares a los del ganciclovir intravenoso en la enfermedad por CMV.

La profilaxis a largo plazo con ganciclovir o valganciclovir reduce la incidencia de la enfermedad por CMV tras trasplante de órgano sólido o de células madre, aunque presenta sustanciales efectos secundarios, incluida mielodisplasia. Estos fármacos se emplean igualmente como prevención de la viremia o la antigenemia por CMV. En la prevención de la enfermedad por CMV, la eficacia del tratamiento preventivo con valganciclovir es equiparable a la de la profilaxis con valaciclovir crónico.

Toxicidad

El efecto adverso más habitual de ganciclovir y valganciclovir es la depresión de médula ósea, particularmente con neutropenia y trombocitopenia, presente en hasta el 50% de los pacientes tratados con ganciclovir intravenoso. En el tratamiento con este fármaco se han referido, asimismo, fiebre, edema, flebitis, cefalea, neuropatía, desorientación, náuseas, anorexia, exantema y mialgias. Los implantes de ganciclovir intravítreos pueden producir hemorragia vítrea y desprendimiento de retina.

Resistencia a antivirales

La resistencia al ganciclovir secundaria a mutaciones en una cinasa del CMV, y en ocasiones en la ADN-polimerasa, se relaciona con la duración de la exposición al fármaco y el grado de inmunodepresión. La resistencia puede asociarse a progresión de la enfermedad durante el uso continuado de ganciclovir; foscarnet y cidofovir son posibles alternativas.

Lettermovir

El lettermovir es el primer preparado de la clase 3,4 dihidroquinazolínica de antivirales no nucleósidos que inhibe el complejo de la terminasa del ADN del CMV. Esta enzima se necesita para procesar el ADN viral.

Usos clínicos

El uso del letermovir está indicado para una profilaxis poblacional muy específica de la infección y la enfermedad por el CMV en los receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Si bien el ganciclovir y el valganciclovir previenen con eficacia la infección por el CMV, su uso está limitado por la mielodipresión. La profilaxis con letermovir previene significativamente más infecciones por CMV que el placebo. No se ha evaluado el uso del letermovir para tratar la enfermedad activa por CMV u otras indicaciones y, por tanto, no se puede recomendar hasta que se disponga de datos adicionales.

Toxicidad

Los efectos secundarios más habituales consisten en náuseas, vómitos y diarrea, pero su frecuencia se parece a la del placebo. La tasa de acontecimientos cardíacos adversos (sobre todo, taquicardia y fibrilación auricular) es mayor en los pacientes que reciben letermovir que en los tratados con placebo (13 frente a 6%). El letermovir es un inhibidor de los transportadores de OATP1B1/3 y muestra numerosas interacciones medicamentosas, incluso con inmunodepresores y antimicrobianos. Se recomienda encarecidamente consultar a un farmacólogo clínico experimentado. En los pacientes con CrCl inferior a 50 ml/min que reciben letermovir i.v. podría acumularse el vehículo intravenoso, el hidroxipropil betadex.

Resistencia a los antivirales

La aparición de resistencia durante el tratamiento con letermovir es rara. El letermovir se muestra totalmente activo contra los CMV resistentes al cidofovir, el foscarnet o el ganciclovir.

Foscarnet

El foscarnet es un análogo de pirofosfato que actúa como inhibidor no competitivo de diversas ARN y ADN-polimerasas. Cuando un nucleótido se incorpora a una cadena de ADN o ARN por una polimerasa, se libera pirofosfato. El foscarnet inhibe directamente las polimerasas virales sin fosforilación, por lo que los VHS y VVZ resistentes a aciclovir y con deficiencia de TK son sensibles a este fármaco.

Usos clínicos

En la enfermedad por CMV extrarretiniana, foscarnet ha demostrado eficacia equiparable a la de ganciclovir. Foscarnet es tan eficaz como ganciclovir en la retinitis por CMV en pacientes con sida, y el tratamiento de combinación con ganciclovir es a veces superior a la monoterapia con cualquiera de ambos fármacos en la retinitis resistente. La elección depende del perfil de efectos secundarios en cada caso. El foscarnet también se aplica a infecciones por el VHS y el VVZ resistentes a aciclovir.

Toxicidad

La nefrotoxicidad con azoemia y proteinuria es limitante de la dosis y afecta a más de un tercio de los pacientes. Una velocidad de infusión lenta y la hidratación salina reducen el riesgo. Otros efectos secundarios son anemia (30-50% de los casos), granulocitopenia, diarrea, náuseas, vómitos, fiebre, convulsiones, parestesias, cefalea y úlceras genitales. En ocasiones se registran notables trastornos electrolíticos, con hipofosfatemia, hipocalcemia, hipopotasemia e hipomagnesemia. Foscarnet prolonga el intervalo QT y se asocia ocasionalmente a arritmias cardíacas, como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes.

Resistencia a antivirales

El desarrollo por el CMV de resistencia a foscarnet por mutaciones en la ADN-polimerasa viral es infrecuente, salvo con administración prolongada. En pacientes de sida con retinitis, la resistencia al foscarnet se detecta en un 13% de los casos a 6 meses y en un 37% a 12 meses.

Cidofovir

El cidofovir, fosfonato acíclico derivado de la citosina, es fosforilado a su forma activa de difosfato por enzimas celulares del huésped. El difosfato de cidofovir inhibe competitivamente la ADN-polimerasa viral y la síntesis de ADN viral. A pesar de su breve semivida sérica, sus efectos antivirales son duraderos por las prolongadas concentraciones intracelulares de su metabolito fosforilado.

Usos clínicos

El cidofovir se comercializa como infusión intravenosa, existiendo también formulaciones en investigación entre las que se cuentan un gel tópico y preparaciones para inyección intravítrea e intralesional. El cidofovir intravenoso está autorizado para el tratamiento de la retinitis por CMV. Debido a sus reacciones adversas, suele reservarse para casos en los que fracasan los tratamientos con ganciclovir o foscarnet. Existen datos limitados que indican que el cidofovir intravenoso resulta eficaz en otras infecciones por CMV (neumonitis, gastroenteritis), infecciones por el VHS resistentes a aciclovir o

foscarnet, ciertas formas de enfermedad por el virus del papiloma humano, infecciones invasivas por adenovirus en receptores de trasplantes y, posiblemente, infecciones por el virus BK en receptores de trasplante renal. Datos *in vivo* y de estudios en animales apuntan cierta eficacia de cidofovir contra infecciones por viruela, viruela vacuna o viruela de los monos.

Toxicidad

La nefrotoxicidad relacionada con la dosis, caracterizada por elevación de la creatinina sérica, proteinuria y disfunción tubular, es el principal efecto secundario del cidofovir intravenoso. La hidratación adecuada y la probenecida oral reducen el riesgo de padecerla. Otros efectos secundarios comunes son diarrea, astenia, náuseas, vómitos, neutropenia, fiebre y exantema. Con cidofovir intravenoso se han referido casos de iritis, cambios de presión intraocular, pérdida de agudeza visual y uveítis. El cidofovir intravítreo es eficaz, pero localmente tóxico.

Resistencia a antivirales

La exposición sostenida a cidofovir no induce resistencia con facilidad, aunque se han notificado casos infrecuentes en infecciones por el VHS y CMV.

Fomivirsén

El fomivirsén, oligonucleótido no codificante (antisentido) que inhibe la replicación del CMV, se presenta en la actualidad como formulación para inyección intravítrea, eficaz para la retinitis por CMV de nuevo diagnóstico o resistente a tratamientos habituales, aunque no hay comparaciones directas con otros fármacos. La administración intravítrea de fomivirsén provoca presión intraocular aumentada, iritis, vitreítis y cataratas en el 10-20% de los pacientes. Los corticosteroides tópicos se emplean para tratar alteraciones inflamatorias.

Docosanol

El docosanol, alcohol graso saturado de 22 carbonos que inhibe la penetración intracelular de virus con envoltura lipídica, está aprobado en forma de crema de venta libre para tratar el herpes labial. Las aplicaciones tópicas frecuentes han inducido reducción del tiempo de cesación del dolor y la curación, aun en ausencia de comparación con otros medicamentos. Efectos secundarios comunes son la reacción local, el exantema y el prurito.

ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA GRIPE

Los antivirales actualmente aprobados para tratar la gripe comprenden dos inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir), un inhibidor de la endonucleasa (baloxavir marboxil) y dos adamantanos (amantadina y rimantadina) (tablas 336-7 y 336-8). La elección del tratamiento es determinada por las cepas circulantes, su resistencia a antivirales y los perfiles de efectos secundarios.

Oseltamivir, zanamivir y peramivir (inhibidores de la neuraminidasa)

El oseltamivir, el zanamivir y el peramivir son análogos del ácido siálico que inhiben los virus de la gripe por interacción competitiva con las neuraminidasas virales A y B. La neuraminidasa de la gripe descompone los residuos de ácido siálico terminales y destruye los receptores reconocidos por la hemaglutinina viral. Mediante este mecanismo, los fármacos inhiben la liberación de virus por parte de las células infectadas, evitando la agregación de virus y su diseminación en las vías respiratorias.

El oseltamivir se administra por vía oral como profármaco fosfato, rápidamente absorbido e hidrolizado a la forma carboxilato de oseltamivir. Su biodisponibilidad supera el 75%. En cambio, la biodisponibilidad oral de zanamivir es escasa, por lo que se administra como polvo inhalado por vía oral. El peramivir solo está disponible en solución infundida parenteralmente.

TABLA 336-7 ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA GRIPE

VIRUS	FÁRMACO	VÍA	DOSIS HABITUAL PARA ADULTOS
Virus de la gripe A y B	Oseltamivir	p.o.	75 mg dos veces/día durante 5 días
	Peramivir	i.v.	600 mg en monodosis i.v.
	Zanamivir	Inhalación	10 mg dos veces/día por inhalador durante 5 días
	Baloxavir marboxil	p.o.	40 a ≤ 50 kg: 40 mg en dosis única > 80 kg: 80 mg en dosis única
Virus de la gripe A	Amantadina	p.o.	100 mg dos veces/día o 200 mg/día durante 5 días
	Rimantadina	p.o.	100 mg dos veces/día durante 5 días

TABLA 336-8 MECANISMOS DE EXCRECIÓN Y UMBRALES PARA AJUSTE DE DOSIS

	PRINCIPAL VÍA DE ELIMINACIÓN	UMBRAL PARA AJUSTE EN CASO DE INSUFICIENCIA RENAL	AJUSTE EN CASO DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA	AJUSTES ESPECIALES EN ANCIANOS
Amantadina	Renal	ClCr < 50 ml/min/1,73 m ²	Sin ajuste	> 65 años: 100 mg/día
Rimantadina	Hepática y renal	ClCr < 10 ml/min/1,73 m ²	100 mg/día	100 mg/día
Oseltamivir	Renal	ClCr < 60 ml/min	Sin ajuste	
Peramivir	Renal	ClCr < 50 ml/min	Sin ajuste	
Zanamivir	Renal	Sin ajuste	Sin ajuste	
Baloxavir marboxil	Hepática	No evaluado con CrCl < 50 ml/min	Sin ajuste con deterioro leve o moderado	No evaluado en pacientes > 65 años

Usos clínicos

El oseltamivir y el zanamivir se aplican al tratamiento y profilaxis de las infecciones por gripe A y B agudas. El tratamiento precoz en adultos reduce la duración y gravedad de la enfermedad, las complicaciones en las vías respiratorias inferiores, el uso de antibióticos y, con oseltamivir, las hospitalizaciones. En pacientes ambulatorios de bajo riesgo, oseltamivir alivia los síntomas más que el placebo y atenúa el riesgo de complicaciones de vías respiratorias inferiores. En estudios de cohortes de personas hospitalizadas, el tratamiento con oseltamivir se asocia a una significativa disminución de la mortalidad. El zanamivir también alivia los síntomas y aminora el riesgo de complicaciones de las vías respiratorias inferiores. Tanto zanamivir como oseltamivir son, asimismo, muy eficaces en la prevención de la gripe. El peramivir está autorizado para uso en monodosis de infusión intravenosa para gripe no complicada. Sin embargo, la infusión una o dos veces al día en pacientes hospitalizados con gripe tiene una eficacia similar a la del oseltamivir. ■ La combinación del oseltamivir con otros antivirales (amantadina y ribavirina) no mejora la eficacia con respecto al oseltamivir solo. ■

Toxicidad

Los efectos secundarios más comunes de oseltamivir son náuseas y vómitos, con asociación a cefalea, exantema y, posiblemente, concentraciones anómalas de amino-transferasas. El zanamivir suele ser bien tolerado, aunque se han referido casos de broncoespasmo, especialmente en pacientes con afectación respiratoria subyacente. Los principales efectos secundarios del peramivir son náuseas, diarrea y neutropenia leve.

Resistencia a antivirales

La resistencia al oseltamivir puede ser preexistente (generalizada o local) o desarrollarse durante el tratamiento. En inmunodeprimidos o, tal vez, en afectados por cepas H5N1 o H1N1, la aparición de resistencia se asocia a fracaso terapéutico. La resistencia al zanamivir es inusual, y el fármaco conserva su eficacia contra las variantes resistentes al oseltamivir más comunes.

Baloxavir marboxil

El baloxavir marboxil es un profármaco que por hidrólisis se convierte en baloxavir. El baloxavir pertenece a una nueva clase de antivirales para la gripe, inhibe la actividad endonucleasa de la proteína polimerasa ácida (PA), una enzima específica de la gripe en el complejo ARN polimerasa viral, y es responsable de la replicación de los genes virales.

Usos clínicos

El baloxavir marboxil está indicado para tratar gripes agudas A y B en adultos y niños mayores de 12 años. La eficacia clínica se parece a la del oseltamivir, pero el baloxavir marboxil resulta único, porque se administra en una sola dosis. ■ Actualmente no se dispone de datos que respalden su utilización por mujeres embarazadas, niños menores de 12 años o para la profilaxis.

Toxicidad

El baloxavir marboxil se tolera bien y surte pocos efectos secundarios. Los efectos secundarios más habituales consisten en diarrea y bronquitis, y su frecuencia se asemeja a la del placebo.

Resistencia a los antivirales

La resistencia circulante al baloxavir es poco frecuente en la actualidad, si bien la resistencia surgida durante el tratamiento resultó del 20-23% en los pacientes de 1 a 11 años y del 3-11% en los de 12 a 64 años.

Amantadina y rimantadina (adamantanos)

Los virus H1N1 y H3N2 que circulan hoy son muy resistentes a los adamantanos. A menos que se documente la sensibilidad de las cepas circulantes, no deben utilizarse estos compuestos. La amantadina y la rimantadina son aminas tricíclicas simétricas con actividad contra numerosos virus de la gripe (cap. 340). Inhibiendo la función del canal

iónico de la proteína M2 de la gripe A, interfieren en el desprendimiento de la envoltura y la liberación del genoma del virus.

Usos clínicos

La amantadina y la rimantadina reducen la duración y la gravedad de la gripe A no complicada por cepas sensibles si se aplican en los primeros 2 días desde el comienzo de los síntomas, aunque no hay certeza sobre su implicación en la reducción de complicaciones. Ambas presentan formulaciones para administración oral y la amantadina también se formula en jarabe pediátrico. En los últimos años, los significativos aumentos de las resistencias en aislamientos extrahospitalarios han limitado la utilidad de estos medicamentos.

Para virus sensibles a amantadina circulantes, tanto rimantadina como amantadina resultan eficaces como profilaxis (promedio global del 66% para la rimantadina y del 74% para la amantadina). Aun con profilaxis, son posibles infecciones subclínicas generadoras de respuestas inmunitarias protectoras frente a virus antigénicamente relacionados.

Toxicidad

La amantadina causa efectos secundarios en el sistema nervioso central en el 10-30% de los adultos jóvenes por lo demás sanos que toman dosis estándar para adultos; su frecuencia es significativamente menor con rimantadina. Los efectos secundarios neuropsiquiátricos comprenden ansiedad, nerviosismo, insomnio y, particularmente en ancianos o personas con insuficiencia renal, alucinaciones, confusión, desorientación y psicosis o coma. La amantadina, o con menor frecuencia la rimantadina, se correlaciona con mayor riesgo de convulsiones. Ambos fármacos producen efectos secundarios gastrointestinales. La hipotensión ortostática se registra en el 1-5% de los casos. En receptores de amantadina se producen efectos secundarios anticolinérgicos, como sequedad de boca.

Resistencia a antivirales

Las mutaciones puntuales en M2 confieren resistencia de alto nivel a estos fármacos, que los hace ineficaces. Estas variantes resistentes suelen desarrollarse durante el tratamiento y son transmisibles.

OTROS ANTIVIRALES

Ribavirina

La ribavirina es un nucleósido de purina con actividad antiviral contra ciertos ADN virus y numerosos ARN virus, como los de gripe A y B, paragripal, coronavirus como el causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (cap. 342), sarampión (cap. 343), virus sincitial respiratorio (VSR [cap. 338]), retrovirus (cap. 354), arnavirus como el de Lassa (cap. 357), ciertos hantavirus (cap. 357) y el virus de la hepatitis C (cap. 140).

Usos clínicos

La administración en aerosol de ribavirina se ha empleado para tratar la bronquiolitis y la neumonía por el VSR en niños y las infecciones por gripe A y B. En la gripe no complicada, sus efectos beneficiosos por vía oral han sido limitados. La ribavirina en aerosol combinada con una inmunoglobulina intravenosa, en particular con el anticuerpo monoclonal anti-VSR palivizumab, parece reducir la mortalidad por infección por el VSR en trasplantados de médula ósea y otros pacientes altamente inmunodeprimidos.

La ribavirina sistémica reduce la mortalidad asociada a fiebre de Lassa y fiebre hemorrágica asiática (coreana) con síndrome renal (cap. 357), aunque no en pacientes con síndrome cardiopulmonar asociado a hantavirus. Parece ser activa en la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y en las infecciones por el virus de Nipah. A menudo se recomienda para tratar fiebres hemorrágicas de etiología desconocida o secundarias a infección por arnavirus o bunyavirus, en caso de que estos se utilicen como armas biológicas.

Dada la magnitud de la actividad de ribavirina contra numerosos virus, a menudo se emplea en enfermedades infecciosas emergentes (p. ej., síndrome respiratorio agudo grave [SRAG] y síndrome respiratorio de Oriente Medio). No obstante, las concentraciones necesarias para mostrar eficacia en cultivos celulares y modelos animales pueden ser significativamente superiores a las obtenidas en humanos. En el tratamiento de estas enfermedades, el uso de ribavirina ha de ser, pues, cauto.

La ribavirina puede mejorar la respuesta virológica sostenida para la hepatitis C crónica si se utiliza con interferones pegilados, pero los nuevos antivirales de acción directa se utilizan sin ribavirina. No obstante, la ribavirina se sigue utilizando en pacientes con resistencia viral al grazoprevir/elbasvir y en pacientes con cirrosis (en combinación con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir, y con sofosbuvir más ledipasvir si el paciente ha recibido tratamiento previo).

Imiquimod

El imiquimod y su afin, el resiquimod, son modificadores tópicos de la respuesta inmunitaria carentes de efectos antivirales directos. Sin embargo, inducen activación de células inmunitarias (monocitos, fagocitos y linfocitos citolíticos naturales) para producir citocinas antivirales, particularmente interferón α y factor de necrosis tumoral α .

El imiquimod tópico en crema está aprobado para tratar el condiloma acuminado (cap. 349). En pacientes inmunocompetentes, imiquimod induce reversión completa de las verrugas en el 37-52% de los casos. Se administra tópicamente tres veces por semana durante un máximo de 16 semanas, lavándose de 6 a 10 h después de cada aplicación.

Sus principales efectos secundarios son locales, como eritema, irritación, dolor a la palpación y (ocasionalmente) erosión. Suelen remitir al interrumpir el uso del fármaco.

Bibliografía de grado A

- Han Y, Zeng A, Liao H, et al. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2017;42:168-175.
- Abdul Basit S, Dawood A, Ryan J, et al. Tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10:707-716.
- Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, et al. Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials: comparative effectiveness and safety of direct-acting antiviral agents for treatment-naive hepatitis C genotype 1. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:1-10.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1879-1888.
- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370:1483-1493.
- Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2599-2607.
- Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med.* 2017;376:2134-2146.
- Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;67:263-271.
- Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med.* 2017;377:1448-1455.
- Tamori A, Hai H, Uchida-Kobayashi S, et al. Outcomes for cirrhotic patients with hepatitis C virus 1b treated with asunaprevir and daclatasvir combination. *Ann Hepatol.* 2017;16:734-741.
- Bruchfeld A, Roth D, Martin P, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:585-594.
- Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014;370:1983-1992.
- Ison MG, Hui DS, Clezy K, et al. A clinical trial of intravenous peramivir compared with oral oseltamivir for the treatment of seasonal influenza in hospitalized adults. *Antivir Ther.* 2013;18:651-661.
- Beigel JH, Bao Y, Beeler J, et al. Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the treatment of influenza: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:1255-1265.
- Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med.* 2018;379:913-923.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

y resulta muy costoso, sobre todo si se tiene en cuenta el absentismo escolar y laboral resultante. El resfriado común representa un concepto tanto clínico como cultural. Aunque con toda probabilidad se deba siempre a un virus, el agente etiológico específico no define el síndrome.

Organismos patógenos

Los rinovirus humanos son virus de ARN que infectan el epitelio respiratorio superior. Los rinovirus, que desde hace mucho tiempo se conocen como virus del resfriado común, causan hasta la mitad de todos los resfriados comunes.¹ Los más de 150 genotipos de rinovirus se clasifican como especies A, B o C basándose en la homología de su secuencia. Los rinovirus son causas importantes de reagudización de la bronquitis crónica (cap. 82) y de crisis asmáticas (cap. 81). La infección por rinovirus puede causar bronquiolitis en lactantes y niños pequeños, y es la causa predominante de reagudización del asma infantil. Entre los pacientes mayores, en particular quienes sufren enfermedades pulmonares, la infección por rinovirus supone una causa importante de hospitalización, neumonía y muerte.

El síndrome del resfriado común también es causado por coronavirus (cap. 342), virus paragripales (cap. 339), virus respiratorio sincitial (cap. 338), metaneumovirus (cap. 91), adenovirus (cap. 341), bocavirus (cap. 347) y virus de la gripe (cap. 340; tabla 337-1).² Los patógenos bacterianos como *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 301), *Bordetella pertussis* (cap. 297), estreptococos del grupo A (cap. 274), *Streptococcus pneumoniae* (cap. 273) y *Haemophilus influenzae* (cap. 284) son a veces el único patógeno que se aísla en una persona con resfriado común, pero no está claro el papel de estos microorganismos que colonizan las vías respiratorias superiores de personas sanas. La codetección de más de un virus o de un virus más un patógeno bacteriano es bastante común.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del resfriado común disminuye con la edad, desde unos seis episodios sintomáticos al año en los niños pequeños hasta dos episodios al año en los adultos. Las infecciones asintomáticas también son habituales. La incidencia de la enfermedad es mayor en los adultos con exposición ocupacional o domiciliar a niños y en los niños pequeños que acuden a guarderías. El resfriado común se produce durante todo el año en los climas templados, pero su incidencia aumenta de manera considerable entre principios del otoño y finales de la primavera. Las razones de la estacionalidad del rinovirus (y de otros virus respiratorios) no se conocen bien.³ En los climas tropicales, los resfriados pueden ocurrir durante todo el año sin una estacionalidad definida.

BIOPATOLOGÍA

Los patógenos respiratorios se transmiten de una persona a otra por contacto directo con personas infectadas o con objetos contaminados del medio, por aerosoles de partículas grandes o por aerosoles de partículas pequeñas. Los rinovirus se propagan, sobre todo, por contacto directo, pero también por otros mecanismos, según apuntan datos recientes. Por ejemplo, el virus respiratorio sincitial (cap. 338) puede propagarse por contacto directo o por aerosoles de partículas grandes; la gripe (cap. 340) se disemina más por aerosoles de partículas pequeñas.

El resfriado común se inicia con una infección viral de las células epiteliales de los conductos nasales o de la parte superior de la faringe. La gripe y el adenovirus producen un daño evidente en el epitelio respiratorio. En cambio, el rinovirus y el virus sincitial respiratorio surten poco o ningún impacto detectable en el epitelio. Al margen de los hallazgos histopatológicos, todos estos virus estimulan una respuesta inflamatoria inespecífica del huésped, la supuesta responsable de muchos de los síntomas asociados al resfriado común.

TABLA 337-1 VIRUS ASOCIADOS AL RESFRIADO COMÚN

GRUPO DE VIRUS	TIPOS ANTIGÉNICOS	PORCENTAJE DE CASOS
Rinovirus	> 150	30-60
Coronavirus	5	10-15
Virus paragripal	5	5
Virus sincitial respiratorio	2	5-10
Virus de la gripe	3	5-15
Adenovirus	47	5
Metaneumovirus	2	5
Bocavirus	2	5-20

Tomado de Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, et al. Community surveillance of respiratory viruses among families in the Utah Better Identification of Germs-Longitudinal Viral Epidemiology (BIG-LoVE) study. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1217-1224; Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med.* 2002;112(Suppl 6A):4s-12s; Szilagyi PG, Blumkin A, Treanor JJ, et al. Incidence and viral aetiologies of acute respiratory illnesses (ARIs) in the United States: a population-based study. *Epidemiol Infect.* 2016;144:2077-2086

337

RESFRIADO COMÚN

BRUCE BARRETT Y RONALD B. TURNER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El resfriado común es un síndrome clínico caracterizado por rinorrea y obstrucción nasal, que suelen ir acompañadas de dolor de garganta, estornudos, tos y malestar general. El síndrome del resfriado común es una de las enfermedades más frecuentes

La obstrucción nasal del resfriado común parece, sobre todo, una consecuencia del aumento del flujo sanguíneo nasal y de la acumulación de sangre en los vasos de capacidad de la fosa nasal. Las vías simpáticas y parasimpáticas contribuyen. El aumento de la secreción nasal asociado al resfriado común también podría contribuir a la obstrucción nasal. La rinorrea se debe, sobre todo, al aumento de la permeabilidad vascular, con escape de suero hacia las secreciones nasales, que origina trasudados y exudados. El aumento de la producción de moco contribuye a las secreciones durante las etapas finales de la enfermedad.

La tos (cap. 77) sucede en la mayoría de los resfriados y tiende a durar más que otros síntomas. Numerosos factores podrían desempeñar un papel en la patogenia de la tos. La tos quizás se relacione con la infección de las vías respiratorias inferiores, la irritación de los receptores de las vías respiratorias superiores por la reactividad neural de las vías respiratorias o el goteo posnasal con irritación de la faringe o la tráquea.

El riesgo de infección tras la exposición a virus respiratorios depende, en particular, de la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos. La respuesta de anticuerpos a rinovirus, adenovirus y virus de la gripe protege contra la infección posterior. La frecuencia de la infección por estos virus se explica por el elevado número de serotipos distintos de rinovirus y adenovirus, y por la capacidad de los virus de la gripe para comportarse como si hubiera múltiples serotipos virales gracias a la rápida mutación de los antígenos de superficie. Los virus paragripales, los virus sincitiales respiratorios y los metaneumovirus no producen una inmunidad protectora, por lo que es habitual la reinfección, si bien los anticuerpos preexistentes moderan la gravedad de la enfermedad.

La susceptibilidad y la patogenia del resfriado común son procesos multifactoriales, con mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos influidos por la predisposición genética,⁴ por la exposición previa a antígenos y por la salud general. Los polimorfismos de la lectina de unión a la manosa y de diversos receptores *toll* podrían conferir susceptibilidad o protección parcial. Las citocinas inflamatorias asociadas a la gravedad de la enfermedad comprenden varios interferones, interleucinas y otros factores, que aumentan de manera notable en las secreciones nasales, pero que de ordinario no cambian mucho en el suero. Según investigaciones recientes, el microbioma respiratorio podría estar involucrado. Los genes específicos y las influencias epigenéticas en la expresión de esos genes quizá predispongan a una mayor elevación de las citocinas inflamatorias y a enfermedades respiratorias más graves.

Aunque no se conocen bien los mecanismos específicos, la susceptibilidad al resfriado común está influida por la salud mental, de acuerdo con la investigación realizada durante varios decenios. Los factores de riesgo abarcan el estrés percibido, el aislamiento social, el estilo emocional negativo y los acontecimientos vitales estresantes previos.^{4,5} Los estudios observacionales indican que las personas que realizan ejercicio con regularidad experimentan episodios menos frecuentes y más leves de resfriado común que quienes no lo practican.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incubación del resfriado común suele ser corta, de 2 a 8 días, aunque los adenovirus pueden tener una incubación de hasta 13 días. El síndrome del resfriado común persiste en general de 5 a 10 días y hasta 2 semanas en el 25%. El primer síntoma suele consistir en dolor o irritación de garganta. Los estornudos también son un síntoma precoz habitual. La obstrucción nasal y la rinorrea aparecen enseguida y se convierten en los síntomas más molestos al segundo o tercer día de la enfermedad. La tos surge de ordinario más tarde y conforme remite el resfriado suele convertirse en el síntoma más molesto.⁶ La tos posviral persiste a veces durante varias semanas. Cuando se pide a las personas que califiquen el aspecto más molesto del resfriado, tienden a señalar el malestar general o la interferencia en las actividades diarias como un elemento más relevante que la gravedad de los síntomas concretos.

Los signos de la exploración se limitan de ordinario a las vías respiratorias superiores. La tumefacción de los epitelios nasales y el aumento de la secreción nasal pueden resultar evidentes para el examinador. El cambio en el color o la consistencia de las secreciones nasales es habitual en el transcurso de la enfermedad y no indica sinusitis o sobreinfección bacteriana. La pared posterior de la faringe presenta, en ocasiones, signos de inflamación similares a los de la faringitis estreptocócica. Pueden aparecer tos paroxística o sibilancias.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial del resfriado común comprende trastornos no infecciosos, así como otras infecciones del tracto respiratorio superior. La rinitis alérgica (cap. 398) se caracteriza por un complejo sintomático similar al del resfriado común, si bien la presencia de picor nasal o conjuntival apunta a una enfermedad alérgica. La mayoría de los pacientes diferencian estas enfermedades de manera fiable.

La afectación de los senos paranasales se da en el resfriado sin complicaciones, y la sinusitis bacteriana superpuesta (cap. 398) suele ser difícil de separar de un resfriado no complicado. Los síntomas sinusales y nasales persistentes que no mejoran después de más de 10 días y que se acompañan de dolor unilateral en los senos maxilares y de secreción purulenta podrían revelar una sinusitis bacteriana con respuesta a los antibióticos.⁷

Cuando los síntomas son más graves –de inicio rápido, con fiebre y dolor de cabeza o dolores musculares, acompañados de dolor de garganta o tos–, se diagnostica una «enfermedadseudogripal». Aunque lo habitual es que la enfermedadseudogripal se deba al virus de la gripe más que a otros patógenos, cualquiera de los virus del resfriado común puede causar esta variante más grave del resfriado común.^{8,9}

Los estudios sistemáticos de laboratorio no ayudan al diagnóstico o tratamiento del resfriado común. Si bien los patógenos virales asociados al resfriado común se pueden detectar, en especial mediante la reacción en cadena de la polimerasa, estos estudios poseen escasa utilidad clínica. El recuento y la fórmula leucocíticas, así como las imágenes radiográficas o tomográficas de los pulmones o los senos paranasales, tampoco poseen una utilidad clínica demostrada. En los pacientes con exudados faríngeos, adenopatías cervicales y fiebre vale la pena realizar una prueba rápida para detectar la faringitis estreptocócica (cap. 274).

TRATAMIENTO

Tto

No se ha demostrado que ningún tratamiento reduzca la duración del resfriado común ni que tenga un impacto sustancial en su gravedad general. No obstante, varios tratamientos podrían conferir un beneficio sintomático limitado, que se debe equilibrar frente a la posibilidad de efectos secundarios.

Antivirales y antibióticos

La terapia antiviral específica no suele resultar útil frente al resfriado común. Los inhibidores de la neuraminidasa oseltamivir y zanamivir (cap. 336) muestran un efecto modesto en las infecciones por el virus de la gripe, pero la dificultad para separar la gripe del resfriado común y la necesidad de iniciar el tratamiento en una fase muy temprana de la enfermedad constituyen limitaciones prácticas para el uso de estos medicamentos. La terapia antibacteriana carece de utilidad. A pesar de décadas de esfuerzos por reducir la prescripción de antibióticos en el resfriado común, por desgracia, esta práctica sigue resultando habitual.

Congestión nasal

Tanto los preparados adrenérgicos tópicos como los orales (tabla 337-2) tienen una eficacia limitada como descongestionantes nasales. Aunque no se haya efectuado una comparación directa, se admite, en general, que los preparados tópicos de venta libre, como la xilometazolina intranasal o la oximetazolina, resultan más eficaces que los medicamentos orales frente a la congestión nasal. Debe evitarse el uso prolongado de los adrenérgicos tópicos para impedir la aparición de un posible efecto de rebote cuando se suspende el medicamento (rinitis medicamentosa). La absorción sistémica de la oximetazolina y la xilometazolina rara vez se ha asociado a bradicardia, hipotensión y coma. Los efectos secundarios sistémicos de los preparados adrenérgicos orales, como la pseudoefedrina, consisten en una estimulación del sistema nervioso central que podría provocar insomnio, temblores o palpaciones. Los pacientes hipertensos o con cardiopatías posiblemente deberían evitar los descongestionantes adrenérgicos. La solución salina nasal supone un tratamiento económico y seguro de la congestión nasal, pero las investigaciones realizadas hasta la fecha no han revelado beneficios sustanciales en el resfriado común.

Rinorrea

El tratamiento de la rinorrea se realiza sobre todo bloqueando la estimulación colinérgica de la secreción glandular. El bromuro de ipratropio intranasal reduce entre un 22 y un 31% la rinorrea de los resfriados (comparado con el

TABLA 337-2 TRATAMIENTOS DEL RESFRIADO COMÚN

MEDICAMENTO	DOSIS Y DURACIÓN	EFFECTOS SECUNDARIOS
Preparados adrenérgicos tópicos: oximetazolina	2-3 pulverizaciones de una solución al 0,05% cada 12 h según sea necesario hasta 3 días	Rebote de la congestión nasal con el uso prolongado Picor o ardor nasales
Preparados adrenérgicos orales: pseudoefedrina	60 mg cada 4-6 h hasta 240 mg/día según sea necesario para la congestión nasal	Insomnio Agitación
Antihistamínicos: clorfeniramina	4 mg por vía oral cada 4-6 h hasta 24 mg/día según sea necesario para aliviar la rinorrea o los estornudos	Sedación
Anticolinérgicos: bromuro de ipratropio	Dos pulverizaciones en cada fosa nasal de una solución al 0,06% cada 6-8 h según sea necesario para aliviar la rinorrea	Sequedad nasal

placebo).[■] Los efectos secundarios más comunes del ipratropio intranasal son irritación y hemorragia nasal, cuya frecuencia se dobla entre quienes reciben ipratropio intranasal en lugar de un placebo.[■] Los antihistamínicos de primera generación (sedantes), en virtud de sus propiedades anticolinérgicas, podrían surtir efectos beneficiosos leves en la rinorrea. Los principales efectos secundarios asociados a los antihistamínicos son la sedación, y la sequedad ocular, bucal y nasal.

Tos

La tos durante los resfriados se produce por varios mecanismos diferentes, por lo que el tratamiento se debe dirigir a la causa subyacente más probable (caps. 77 y 401). Si la tos se debe a una obstrucción nasal o a un goteo posnasal, podría responder al tratamiento con un antihistamínico o una combinación de antihistamínico y descongestionante. Si la tos más persistente obedeciera a una enfermedad reactiva de las vías respiratorias inducida por un virus o a una infección viral de las vías respiratorias inferiores, los pacientes podrían mejorar con una terapia broncodilatadora (cap. 81). La supresión inespecífica de la tos con codeína, dextrometorfano o moguisteína no alivia la tos asociada a los resfriados. Los expectorantes, como la guaifenesina, no son antitusígenos y no alivian la tos de los resfriados.

Síntomas relacionados con el dolor

El dolor de cabeza y los dolores corporales son muy frecuentes entre las personas con resfriado, en particular entre las que presentan síntomas que podrían diagnosticarse como seudogripales. El paracetamol (p. ej., 750-1.000 mg cada 4-6 h) y los antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., ibuprofeno 200 mg cada 4-6 h) mitigan el dolor, incluido el dolor de garganta, el dolor de cabeza, el dolor de oído y las mialgias que en ocasiones acompañan al resfriado común. Sin embargo, estos analgésicos no alivian la congestión nasal, la rinorrea o la tos.

Tratamiento combinado

Los tratamientos combinados del resfriado que se venden sin receta (p. ej., analgésicos, descongestionantes, antihistamínicos y/o antitusígenos) podrían surtir beneficios modestos sobre un placebo, pero este beneficio sintomático debe sopesarse frente a los posibles efectos secundarios.[■] Se prefieren las terapias dirigidas específicamente a los síntomas de obstrucción nasal, rinorrea o dolor de garganta para evitar los efectos secundarios de medicamentos innecesarios.

Otros remedios

Las pastillas desleíbles de cinc (p. ej., acetato de cinc o gluconato de cinc, dosificados como ≥ 75 mg/día de cinc elemental) pueden mejorar las tasas de recuperación del resfriado común entre un 20 y un 40%.[■] Sin embargo, las pastillas desleíbles de cinc se asocian a veces a dolor de boca y náuseas, y el cinc intranasal podría causar irritación nasal o epistaxis. Las formulaciones de equinácea poseen un beneficio incierto como tratamiento del resfriado común.[■]

PREVENCIÓN

No suele disponerse de quimioprofilaxis o inmunoprofilaxis para el resfriado común.[■] La inmunización o la quimioprofilaxis contra la gripe (cap. 340) quizá prevengan los resfriados causados por este patógeno, pero la gripe solo ocasiona una pequeña fracción de todos los resfriados. La vitamina C (ácido ascórbico) tiene, como mucho, una eficacia limitada en la prevención y el tratamiento del resfriado común.[■] La equinácea podría ejercer un beneficio muy discreto como terapia preventiva.[■] Varios ensayos aleatorizados también revelan que el ejercicio ayuda a prevenir el resfriado común.[■] Otras intervenciones no farmacológicas que se propugnan como profilaxis eficaz del resfriado común y cuyo beneficio no se ha demostrado son el cinc, la vitamina E, el ginseng y el lavado de manos. El lavado de manos posee beneficios innegables para la salud pública y se puede recomendar a pesar de la evidencia limitada para la prevención específica del resfriado común. Las demás intervenciones mencionadas, aunque probablemente sean seguras, carecen de beneficio probado y podrían simplemente incrementar de forma innecesaria los gastos de la asistencia del resfriado común.

PRONÓSTICO

El resfriado común suele revestir muy poca importancia médica, porque cabe esperar una recuperación completa. Sin embargo, estas enfermedades se complican a menudo con otitis media (cap. 398), sinusitis (cap. 398) o neumonía (cap. 91), que podrían ser una consecuencia directa de la infección viral o deberse a una sobreinfección bacteriana. Las reagudizaciones del asma (cap. 81) y la bronquitis crónica (cap. 82) son complicaciones importantes del resfriado común. En las personas mayores frágiles o con una enfermedad pulmonar avanzada, el resfriado común motiva, a veces, el ingreso o la muerte. La infección por rinovirus en el entorno familiar parece facilitar, asimismo, la transmisión intrafamiliar de *S. pneumoniae*, que puede ocasionar una neumonía.¹⁰

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, et al. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10. CD009612.
- A2. AlBalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6. CD008231.
- A3. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;11. CD009345.
- A4. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, et al. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2. CD004976.
- A5. Hemilä H, Fitzgerald JT, Petrus EJ, et al. Zinc acetate lozenges may improve the recovery rate of common cold patients: an individual patient data meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4:1-6.
- A6. Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D, et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2. CD000530.
- A7. Simancas-Racines D, Franco JV, Guerra CV, et al. Vaccines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5. CD002190.
- A8. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1. CD000980.
- A9. Karsch-Völk M, Barrett B, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *JAMA.* 2015;313:618-619.
- A10. Grande AJ, Keogh J, Hoffmann TC, et al. Exercise versus no exercise for the occurrence, severity and duration of acute respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6. CD010596.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

338

VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

H. KEIPP TALBOT Y EDWARD E. WALSH

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El virus respiratorio sincital (VRS), agente causal de brotes todos los inviernos en los climas templados, es la causa más importante de bronquiolitis y neumonía en lactantes de corta edad, es causa frecuente de enfermedad en niños mayores y adultos jóvenes y da lugar a afectación grave en ancianos y adultos con enfermedad cardiopulmonar subyacente o inmunodepresión importante.

Organismo patógeno

EL VRS es un virus ARN monocatenario y con envoltura, perteneciente a la familia Paramyxoviridae, género *Pneumovirus*; está relacionado con el metaneumovirus humano. Posee dos glucoproteínas transmembrana (G, proteína de fijación; F, proteína de fusión) que transportan epítomos neutralizantes y dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2) que bloquean la actividad antiviral de los interferones de tipo I, mientras que una forma secretada de G que contiene un motivo de quimiocina CX3C modula las respuestas inmunitarias. Se distinguen dos grupos principales de virus (A y B), cada uno de ellos con múltiples genotipos.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., las epidemias comienzan en el sur a finales de otoño, avanzan gradualmente hacia el norte y alcanzan su máximo en febrero y marzo en los climas más fríos.¹ En zonas tropicales, el VRS afecta a la población durante todo el año, con máximos en la estación húmeda. El virus provoca anualmente alrededor de 100.000 hospitalizaciones y es responsable del 60% de las bronquiolitis y del 25% de los casos de neumonía en lactantes. La mortalidad es muy baja en EE. UU. (< 400 muertes al año), aunque en países subdesarrollados es considerablemente superior.² Alrededor de la mitad de los bebés se infectan en su primer invierno de vida y todos a los 2 años. El VRS se transmite principalmente por contacto directo con fómites de secreciones respiratorias en partículas grandes, más que por partículas pequeñas en forma de aerosol.

Entre el 1 y el 3% de las infecciones primarias dan lugar a hospitalización; factores como bajo nivel socioeconómico, hacinamiento, prematuridad, anomalías cardíacas congénitas, displasia broncopulmonar e inmunodepresión se asocian a mayor riesgo de enfermedad importante. La enfermedad grave también está asociada a polimorfismos específicos en regiones promotoras de genes de citocina. La hospitalización es más frecuente en la franja de edad comprendida entre 1 y 6 meses, alcanzando el máximo a

los 2 meses, con una tasa de 25,9 por cada 1.000 niños. Sin embargo, la mayoría de los lactantes hospitalizados son bebés normales y sanos, sin factores de riesgo identificables. La carga global de VRS en lactantes de 0 a 6 meses es de 132 visitas a consulta, 55 visitas a urgencias y 17 hospitalizaciones por cada 1.000. La reinfección ocurre con frecuencia a lo largo de toda la vida, si bien la enfermedad posterior es menos grave y se producen pocos ingresos de la mayoría de los niños mayores y adultos jóvenes; de cualquier modo, puede causar una enfermedad grave y motivar el ingreso de pacientes broncopatas o cardiopatas.

Aunque a menudo no se tiene en cuenta en los adultos, la infección por el VRS es frecuente y puede ser grave en los ancianos. El VRS es responsable del 15-20% de las enfermedades respiratorias en personas mayores de 45 años que recibieron atención médica y la mortalidad asociada a VRS en personas de 65 años o más es aproximadamente del 90%, tan alta como la asociada a la gripe A y más del doble que la registrada para la gripe B. La infección por el VRS está implicada en el 6-15% de las hospitalizaciones debidas a la presentación, en invierno, de síntomas pulmonares agudos en ancianos que vivían en casa, porcentajes similares a los registrados para la gripe.^{3,4}

Se ha documentado la infección por el VRS hasta del 10% de los receptores de trasplantes de médula ósea (cap. 168), los pacientes con leucemia aguda (cap. 173) y los receptores de trasplantes de corazón y pulmón (caps. 53 y 93) durante los meses de invierno. En este contexto, los brotes intrahospitalarios pueden establecerse con rapidez si no se aísla a los pacientes de manera adecuada.

BIOPATOLOGÍA

En general, el virus penetra por la nariz o los ojos y después se propaga de las vías respiratorias superiores a las inferiores. Los signos patológicos son infiltración linfocítica peribronquial con edema, obstrucción y necrosis. En los pacientes infectados se desarrolla bronquiolitis con múltiples áreas de atelectasia y neumonía con infiltrado intersticial de células mononucleares, así como alvéolos llenos por edema y necrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los lactantes experimentan síntomas de vías respiratorias superiores consistentes en hiperemia conjuntival, secreción nasal mucopurulenta, tos y febrícula tras un período de incubación de 2 a 8 días. A menudo se observa otitis media (cap. 398), asociada a infección bacteriana secundaria. Al cabo de unos días, en el 25-50% de los niños aparecen los síntomas de vías respiratorias inferiores, con tos, sibilancias, taquipnea y uso de los músculos accesorios según avanza la enfermedad. Sibilancias espiratorias, roncus y estertores finos son los hallazgos más frecuentes en el examen pulmonar. En los niños más pequeños puede desarrollarse apnea súbita. El tórax en tonel y la neumonía intersticial difusa son los signos radiológicos más frecuentes. La excreción de títulos elevados del virus dura entre 7 y 10 días, si bien los niños inmunodeprimidos pueden excretar el virus durante 1 mes o más, aun sin tener síntomas. La coinfección con otros virus respiratorios se produce hasta en el 30% de los pacientes, pero por lo general no es clínicamente identificable ni se asocia de forma definitiva a enfermedad más grave.

Los adultos con VRS comienzan por lo general con síntomas de las vías respiratorias superiores, aunque muchos pacientes presentan síntomas de vías respiratorias bajas, especialmente sibilancias. A menudo, la excreción de títulos bajos de virus persiste durante 10 o más días. En las personas de edad avanzada, las tasas de infección por el VRS son del 3 al 5% anual; las sibilancias son más frecuentes que en la gripe (cap. 340),⁵ mientras que la fiebre es menos común. Los síntomas pueden progresar a insuficiencia respiratoria. En ancianos frágiles y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o con insuficiencia cardíaca puede desarrollarse enfermedad grave. Las tasas de enfermedad en los brotes en residencias de ancianos son del 10 a alrededor del 90%, con crepitanas y sibilancias en un tercio de los pacientes y neumonía confirmada mediante radiografía en alrededor del 10%. La incidencia de sobreinfección bacteriana en adultos hospitalizados con VRS se aproxima al 30%, cifra similar a la de otros virus respiratorios comunes, incluido el de la gripe.⁶

Entre los receptores de trasplantes de médula ósea, el VRS suele debutar con síntomas respiratorios superiores.⁷ El 30% de los pacientes continúan con una enfermedad del tracto respiratorio inferior, a menudo con síntomas graves.

DIAGNÓSTICO

En lactantes, los síntomas característicos, propios de la estación epidémica, conducen a un diagnóstico provisional que, sin embargo, a menudo no se tiene en cuenta en adultos. El diagnóstico se establece a partir de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), que es la prueba de elección, con sensibilidad y especificidad elevadas. El cultivo del virus, que puede requerir hasta 10 días, alcanza una sensibilidad de apenas un 75%.

En adultos, el cultivo del virus muestra baja sensibilidad (30%), mientras que la RT-PCR detecta la infección en tres cuartas partes de los casos de cultivo negativo, que resultan seropositivos utilizando suero de paciente agudo y convaleciente. Debido a su escasa sensibilidad, la detección de antígeno mediante inmunofluorescencia y enzimo-inmunoanálisis no resulta útil en adultos, incluso si estos presentan inmunodepresión. En pacientes inmunodeprimidos, las radiografías de tórax muestran infiltrados

alveolares e intersticiales difusos. Una pista clínica útil sobre la presencia de VRS es la existencia de sinusitis demostrada mediante radiografía. Los síntomas de las vías respiratorias superiores diferencian esta enfermedad de la neumonía por citomegalovirus (cap. 352).

TRATAMIENTO

Tto

Para la mayoría de los pacientes lactantes, el tratamiento es sintomático y generalmente se limita a hidratación y oxígeno suplementario. Los broncodilatadores no se han mostrado eficaces, aunque en ocasiones se utilizan. Del mismo modo, en la mayoría de los estudios no se ha demostrado que los glucocorticoides reporten beneficio alguno. La ribavirina inhalada (2 g administrados por aerosol tres veces al día, durante 3-5 días) resulta beneficiosa en niños con alto riesgo de enfermedad grave, así como en los gravemente enfermos, aunque en la mayoría de los lactantes los ensayos clínicos no han confirmado que beneficie al paciente.

No se han realizado estudios controlados con placebo sobre el efecto de ribavirina inhalada en adultos con enfermedad grave por el VRS, pero los datos disponibles indican un posible efecto beneficioso en adultos inmunodeprimidos con neumonía por el VRS (2 g cada 8 h durante 5-10 días), en especial si empezó a administrarse antes del desarrollo de síntomas de vías respiratorias inferiores.

Algunos estudios basados en tratamiento con anticuerpos (anticuerpo monoclonal palivizumab, 15 mg/kg en dosis única, o inmunoglobulina policlonal) en combinación con ribavirina inhalada indican efecto beneficioso en el tratamiento de la neumonía por el VRS en adultos inmunodeprimidos, aunque no se han llevado a cabo estudios aleatorizados concluyentes. Un inhibidor oral experimental de la entrada del VRS y un análogo oral de los nucleósidos se han mostrado prometedores para reducir la carga viral en modelos experimentales de exposición humana a la infección del VRS, y en estos momentos se realizan ensayos clínicos con ellos.⁸⁻¹⁰ Se están investigando de manera activa otras modalidades antivirales. Puede producirse sobreinfección bacteriana, siendo los microorganismos más frecuentes *Streptococcus pneumoniae* (cap. 273) y *Haemophilus influenzae* (cap. 284). Para estos pacientes, es obligado el tratamiento antimicrobiano pertinente (cap. 91).

PREVENCIÓN

El cumplimiento de los principios estándares de control de infecciones (guantes, batas, frecuente lavado de manos) reduce sustancialmente la propagación hospitalaria. Todavía no hay vacuna disponible.¹¹ Las vacunas de nanopartículas F del VRS han resultado inmunógenas y bien toleradas, pero no se ha demostrado que protejan a las personas mayores frente a las infecciones por el VRS.¹² El anticuerpo monoclonal de VRS humanizado parenteral (palivizumab, 15 mg/kg/mes durante la estación propia del VRS) ha demostrado eficacia cuando se administra de manera profiláctica a grupos específicos de lactantes de alto riesgo. La profilaxis con palivizumab en lactantes prematuros sanos hacia el final de la gestación (32-35 semanas) reduce en un 50% la posterior incidencia de sibilancias durante el primer año de vida del niño.¹³

PRONÓSTICO

La infección por el VRS en adultos con inmunodepresión intensa, como los receptores de trasplante de médula ósea (cap. 168) y los afectados por leucemia aguda (cap. 173) sometidos a quimioterapia citotóxica, alcanza tasas de mortalidad del 60% cuando se desarrolla neumonía. La linfopenia (< 100/μl) y la radiación corporal en dosis altas se asocian a enfermedad más grave, aunque la progresión de la neumonía es muy infrecuente en pacientes con un valor absoluto de linfocitos superior a 1.000/μl. En receptores de trasplante de pulmón, en el 10-50% de los pacientes se registra síndrome de bronquiolitis como secuela tardía de la infección por el VRS.

La mortalidad es baja en lactantes por lo demás sanos, pero llega al 37% en bebés con trastornos cardíacos. En niños, sigue sin esclarecerse la relación entre bronquiolitis y el subsiguiente desarrollo de asma grave. En lactantes normales y adultos sanos, el pronóstico es en general favorable, pero el riesgo de mortalidad en los adultos es mayor con el VRS que con la gripe.¹³ Las personas mayores ingresadas presentan tasas de mortalidad próximas al 10%.

Grado A

Bibliografía de grado A

A1. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368:1791-1799.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

339

ENFERMEDAD POR VIRUS PARAGRIPAL

GEOFFREY A. WEINBERG Y KATHRYN M. EDWARDS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los virus paragripales que afectan al ser humano (VPIh) son importantes causantes de un amplio espectro de enfermedades respiratorias. En lactantes y niños de corta edad dan lugar a infecciones agudas de vías respiratorias superiores e inferiores, que abarcan desde el resfriado común (cap. 337) y la otitis media (cap. 398) hasta grave laringotraqueobronquitis (crup), bronquiolitis y neumonía (cap. 91). En niños mayores y adultos, las infecciones por el VPIh se limitan, en general, a las vías respiratorias superiores (cap. 90), aunque los individuos inmunodeprimidos pueden desarrollar insuficiencia respiratoria mortal.¹

Organismo patógeno

Los VPIh son virus de ARN monocatenarios con envoltura y no segmentados, que pertenecen a dos géneros de la familia Paramyxoviridae. Entre los miembros de esta familia se encuentran también el virus respiratorio sincitial (VRS [cap. 338]), el metaneumovirus humano (cap. 337), el virus del sarampión (cap. 343), el virus de las paperas (cap. 345), los virus Hendra y Nipah y, además, algunos virus causantes de infección en animales como los de la enfermedad de Newcastle, del moquillo canino y de la peste bovina. El genoma del VPIh codifica seis proteínas estructurales. Las proteínas hemaglutinina-neuraminidasa (HN) y de fusión (F), que se encuentran expuestas en la envoltura bicapa lipídica que rodea el complejo nucleocápside-ARN helicoidal, median tanto la fijación de las glucoproteínas del huésped que contienen ácido siálico como la penetración del virus en las células de mamíferos sensibles. Estas proteínas han conservado su estabilidad antigénica durante muchos años, a diferencia de las variaciones antigénicas mayores y menores de hemaglutinina y neuraminidasa de los virus de la gripe. Los cuatro serotipos de VPIh reciben la denominación de tipos 1, 2, 3 y 4 e incluyen dos subgrupos (A y B) del virus de tipo 4.

Los VPIh se replican en células epiteliales cilindricas que revisten la superficie luminal de las vías respiratorias. Este tropismo selectivo concuerda con la ausencia de enfermedad invasiva o viremia en el huésped inmunocompetente. La formación de sincitio, observada en cultivos de células infectadas por virus y en los pulmones de inmunodeprimidos con neumonía grave, no se considera importante en la clásica infección de personas antes sanas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los VPIh están muy extendidos, con distribución geográfica mundial.^{2,3} Su transmisión se produce principalmente por contacto directo de persona a persona y por grandes partículas a través de fómites. La actividad del virus paragripal presenta patrones tanto endémicos como epidémicos, y cada serotipo muestra preferencia por distintos grupos de edad e induce diferentes síndromes clínicos, pero con solapamiento suficiente para dificultar el diagnóstico específico exclusivamente sobre bases clínicas y epidemiológicas.

La infección primaria con VPIh se produce pronto en la infancia. De todos los virus paragripales, el tipo 3 (VPIh-3) infecta generalmente a lactantes en primer lugar, de manera que entre el 50 y el 67% de ellos muestran al año de edad signos serológicos de infección. Los virus paragripales 1 y 2 (VPIh-1 y VPIh-2, respectivamente) infectan con mayor frecuencia a niños entre 2 y 5 años. El virus paragripal de tipo 4 (VPIh-4) causa menos infecciones respiratorias sintomáticas; en algunos estudios, este es más habitual en coinfección viral con otros patógenos.⁴

Hasta principios de los años sesenta, el VPIh-1 era causa de enfermedad endémica anual en EE. UU. Sin embargo, desde hace varias décadas, el VPIh-1 se asocia a brotes bienales en otoño, en años impares. Las infecciones por el VPIh-2 siguen en gran medida este mismo curioso patrón, si bien se presentan con menor frecuencia que las infecciones por el VPIh-1. Las infecciones por el VPIh-3 siguen siendo endémicas durante todo el año, con máximos al final de la primavera. El período de incubación de todos los serotipos de VPIh es de entre 3 y 6 días en adultos infectados experimentalmente, pero las infecciones naturales en niños tienen períodos de incubación de 2 a 4 días.

En EE. UU., los VPIh son superados solo por el VRS como causa de infecciones agudas de vías respiratorias superiores e inferiores en niños pequeños. En un estudio de base poblacional realizado entre niños menores de 5 años hospitalizados con fiebre o infección respiratoria aguda, el 7% presentaron VPIh confirmada en laboratorio (mediante cultivo celular y técnicas de amplificación molecular), frente al 19% que presentaron infección por el VRS y el 6% que mostraron infecciones por el virus de la gripe A o B.⁵ La tasa de hospitalización por infección por el VPIh en niños menores de 5 años fue de 1,02 por cada 1.000 niños/año. Extrapolando los datos a toda la población de EE. UU., estos resultados indican que se producen alrededor de 23.000

hospitalizaciones anuales por el VPIh en niños menores de 5 años. Las tasas de visitas al servicio de urgencias y a centros de atención ambulatoria atribuibles a infecciones por el VPIh en niños pequeños son entre 10 y 50 veces mayores que las tasas de hospitalización. Además, la inmunidad frente a la infección por el VPIh no es ni completa ni duradera, por lo que los niños mayores y los adultos presentan infección sintomática, causante de consultas médicas u hospitalizaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección primaria

La enfermedad asociada a infección primaria por el VPIh varía según la edad y el serotipo viral. Enfermedades subyacentes, como afectación cardiopulmonar y trastornos inmunitarios, aumentan la gravedad de la enfermedad. Extensos estudios longitudinales familiares y de cohortes han revelado que las infecciones por el VPIh son responsables de aproximadamente el 65% de las laringotraqueobronquitis, del 20 al 40% de las infecciones de las vías respiratorias inferiores y del 20% de las infecciones de las vías respiratorias superiores en niños de corta edad. La mayoría de los niños sufren infección primaria por el VPIh al comenzar la escuela primaria. Así, aunque el VPIh también causa infecciones respiratorias en adultos, estas son reinfecciones, más que infecciones primarias (v. más adelante). En general, VPIh-1 y VPIh-2 suelen asociarse con mayor frecuencia a laringotraqueobronquitis, mientras que la infección por el VPIh-3 se presenta a menudo como enfermedad febril indiferenciada, bronquiolitis o neumonía.

La infección suele comenzar con signos y síntomas de vías respiratorias superiores, con resfriado nasal, rinorrea, faringitis sin adenopatía cervical y febrícula. Los síntomas normalmente persisten de 3 a 5 días. Entre el 15 y el 25% de los niños infectados desarrollan síntomas de laringotraqueobronquitis o progresión a enfermedad de vías respiratorias inferiores (p. ej., bronquiolitis, neumonía) indiferenciable de la infección por el VRS.

La laringotraqueobronquitis (crup) se caracteriza por tos perruna áspera, acompañada de notable estridor inspiratorio, disnea y dificultad respiratoria. Estos síntomas, que suelen ser espasmódicos, generan inflamación subglótica y edema. En ocasiones se desarrolla intenso estridor, lo cual permite diferenciar esta afección de la supraglotitis causada por *Haemophilus influenzae* de tipo B (cap. 284), si bien la supraglotitis es mucho menos común en EE. UU. desde que se implantó en 1990 la vacunación universal contra *Haemophilus influenzae* de tipo B.

La laringotraqueobronquitis es infrecuente en adultos, pero en informes de casos aislados se ha asociado a VPIh. En adultos es más frecuente la supraglotitis, pero sobre todo asociada a infección estafilocócica o estreptocócica. La supraglotitis es una urgencia médica en pacientes de todas las edades y debe distinguirse de la laringotraqueobronquitis para poder instaurar el tratamiento adecuado, incluida intubación urgente de vía respiratoria. En los pacientes en los que se considera viable la radiografía de urgencia en lugar de una traqueotomía urgente porque presentan suficiente estabilidad de vías respiratorias, las diferencias entre ambas entidades se muestran claras en radiografías laterales del cuello, en las cuales, si se trata de laringotraqueobronquitis, se observan edema subglótico y estrechamiento, mientras que, si se trata de supraglotitis, se observa tumefacción de la epiglotis (figs. 339-1 y 339-2). Los niños con bronquiolitis o neumonía causadas por el VPIh presentan tos, estertores y sibilancias asociados a hipoxia, y sus radiografías de tórax revelan a menudo atrapamiento aéreo.

Reinfección

La reinfección por el VPIh es menos grave y por lo general provoca rinorrea en niños y adultos normales. Se estima que es responsable del 1 al 15% de todas las enfermedades respiratorias agudas en adultos, la mayoría de los cuales presentan infecciones simples de vías respiratorias superiores. Sin embargo, como ocurre con el VRS, algunos adultos desarrollan una enfermedad grave que requiere hospitalización e incluso ventilación mecánica.^{6,7} En estos pacientes son frecuentes síntomas como fiebre, tos, disnea y sibilancias. En más del 50% de los adultos hospitalizados con infección por el VPIh se observan cambios radiográficos, principalmente infiltrados lobulares o intersticiales.

Pacientes ancianos e inmunodeprimidos

Los brotes de infección por el VPIh en residencias de ancianos conllevan una incidencia elevada de neumonía, del mismo modo que las infecciones por el VPIh suelen causar neumonía grave en adultos y niños inmunodeprimidos. Entre los ancianos sanos residentes en centros de atención a largo plazo, las infecciones por el VPIh son tan comunes como las infecciones causadas por el virus de la gripe A, el virus de la gripe B o VRS. El 10% de los niños y entre el 2 y el 7% de los adultos con leucemia o receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos desarrollan infecciones por el VPIh, y alrededor del 90% de tales infecciones se deben a VPIh-3. Aunque un 80-90% de las infecciones por el VPIh en pacientes con neoplasias malignas son extrahospitalarias, se han producido también brotes nosocomiales en unidades de trasplante de células madre.

Alrededor del 25% de los receptores de trasplante de células madre con infección por el VPIh desarrollan enfermedades de vías respiratorias inferiores, sobre todo en los primeros 100 días después del trasplante, cuando la linfopenia y la neutropenia son más intensas. En este marco, los factores identificados de riesgo más alto de infección

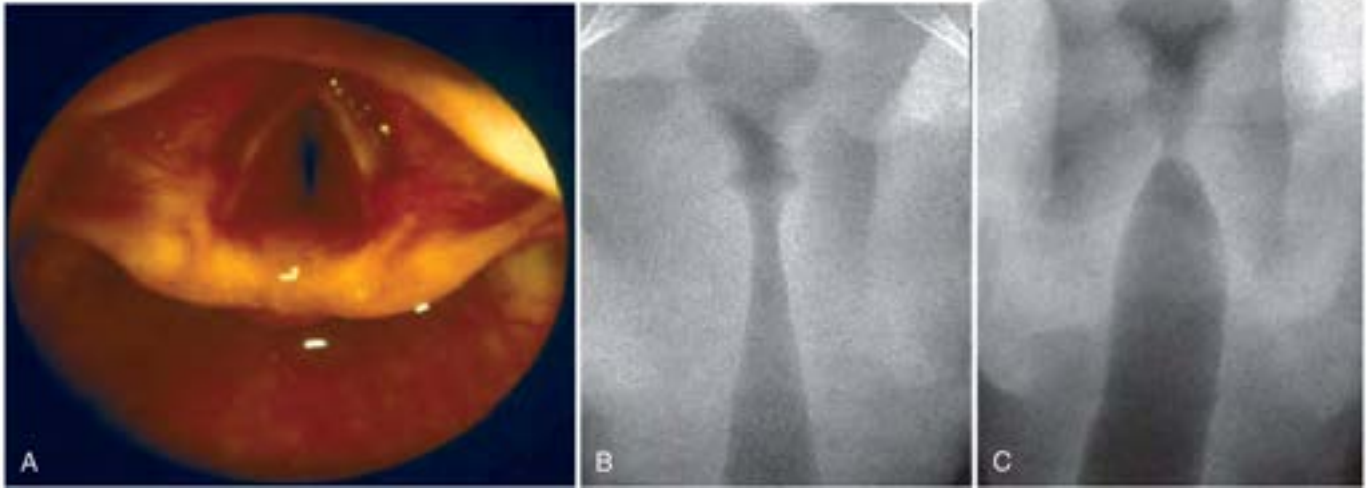


FIGURA 339-1. Edema subglótico. A. Imagen endoscópica de edema subglótico en laringotraqueobronquitis viral. B. Imagen radiológica de edema subglótico en la laringotraqueobronquitis viral, causando estrechamiento («signo del campanario») de la sombra de aire traqueal, en comparación con (C) una sombra de aire traqueal normal. (Tomado de Hammer J. Acquired upper airway obstruction. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:25-33.)

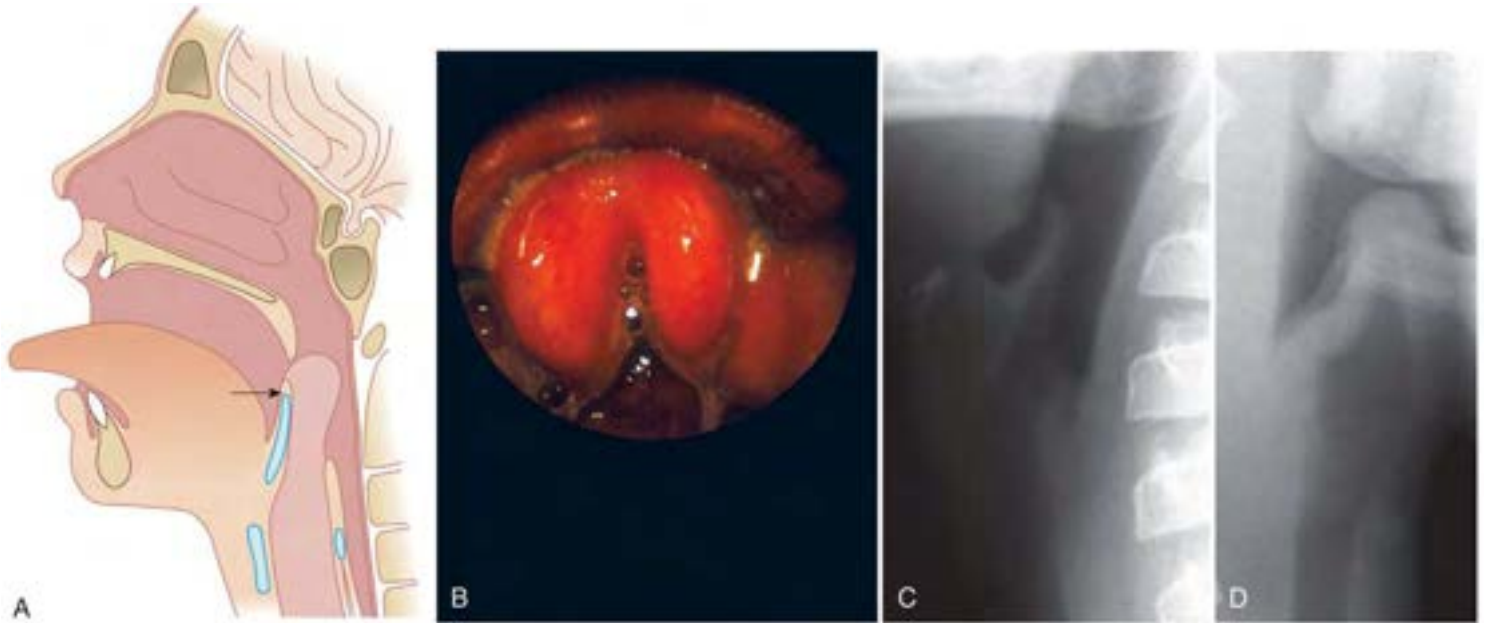


FIGURA 339-2. Supraglotitis. Imágenes esquemática (A) y endoscópica (B) de supraglotitis. Se aprecian las imágenes radiográficas laterales características del cuello (C) de un niño normal y (D) de otro con supraglotitis («signo del pulgar» de epiglotis tumefacta). (Tomado de Hammer J. Acquired upper airway obstruction. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:25-33.)

por el VPIh son neutropenia, linfopenia, mayor gravedad de la enfermedad subyacente y uso de corticosteroides, especialmente en las dosis más altas.⁸ Fiebre, tos, disnea y expectoración son los síntomas más frecuentes. En receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas con neumonía también se ha referido coinfección por *Aspergillus* (cap. 319) y otros patógenos.

DIAGNÓSTICO

Aunque los datos clínicos y epidemiológicos pueden ser indicativos de infección por el VPIh, el diagnóstico específico requiere aislamiento del virus o detección de ARN o antígeno viral en las secreciones respiratorias. Los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) son muy sensibles y específicos para el diagnóstico. Como alternativa, los cultivos de células renales de mono o de células embrionarias humanas de riñón pueden utilizarse para el crecimiento del virus, detectándose efectos citopáticos en entre 5 y 10 días (a excepción del VPIh-4, que requiere hasta 3 semanas). Las pruebas de inmunofluorescencia rápida directa o indirecta son menos sensibles y específicas que el cultivo o la PCR, aunque siguen utilizándose en algunos laboratorios clínicos.

En adultos, el diagnóstico definitivo de la infección por el virus paragripal resulta más difícil que en los niños, incluso mediante RT-PCR, presumiblemente porque los adultos, parcialmente inmunizados, eliminan menos virus. No obstante, en los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas con neumonía suele ser posible aislar el virus a partir de secreciones nasofaríngeas o líquido de lavado broncoalveolar.

TRATAMIENTO

Tto

En la actualidad no se dispone de un tratamiento antiviral o específico para la infección por el VPIh. La ribavirina aerosolizada posee actividad *in vitro* contra VPIh y está aprobada para uso en la infección por el VRS. Aunque son manifiestos algunos de sus efectos beneficiosos en niños y adultos inmunodeprimidos con neumonía grave por el VPIh, incluso si es administrada junto con inmunoglobulina intravenosa, algunos expertos proponen la administración de ribavirina en aerosol o intravenosa, con o sin inmunoglobulina intravenosa para inmunodeprimidos con enfermedad grave.

En niños con laringotraqueobronquitis y anteriormente sanos se recomienda favorecer la comodidad general, lo cual suele suponer que el pequeño se siente en el regazo de su progenitor o cuidador. Se ha observado que la humidificación del aire (nebulización) de manera repetida no tiene efectos beneficiosos y, de hecho, se asocia a efectos adversos, como ansiedad, dificultad para la monitorización cardiorrespiratoria y contaminación bacteriana y fúngica de humidificadores de vapor tanto caliente como frío. El oxígeno puede administrarse sosteniendo el extremo de la cánula junto a la nariz y la boca (oxígeno *blow-by*).

A los niños con laringotraqueobronquitis entre leve y moderada (es decir, sin estridor ni importante tiraje de la pared torácica en reposo o con estridor y tiraje pero sin agitación) se les puede administrar dexametasona oral, 0,6 mg/kg de peso corporal, y observarlos; si mejoran, pueden ser dados de alta y regresar a casa. ■ A los niños con laringotraqueobronquitis grave (estridor, tiraje de

pared torácica y agitación) puede resultarles beneficiosa la administración de oxígeno *blow-by*, la adrenalina racémica inhalada (0,05 ml/kg de peso corporal de una solución de adrenalina racémica al 2,25% para nebulización, hasta una dosis máxima de 0,5 ml) o L-adrenalina nebulizada (0,5 ml/kg de L-adrenalina 1:1.000, hasta una dosis máxima de 5 ml) y dexametasona concomitante. Los niños deben ser hospitalizados si no se produce mejora clínica significativa tras varias horas de observación y tratamiento.

La dexametasona oral es tan eficaz como la intramuscular o la budesonida nebulizada y es más fácil de administrar. Los corticosteroides reducen la necesidad de hospitalización y de nuevas consultas médicas, la duración de la estancia tanto en los servicios de urgencias como después del ingreso y la necesidad de intubación. En general, no hay razones para instaurar antibioterapia o un tratamiento con un broncodilatador de acción corta en niños con laringotraqueobronquitis.

Los tratamientos en estudio para la infección por el VPIh consisten en medidas específicas e inespecíficas. La inhalación de heliox (mezcla de helio y oxígeno) disminuye el esfuerzo respiratorio y mejora el intercambio de gases en los niños con laringotraqueobronquitis moderada a grave, si bien no se dispone aún de datos de ensayos clínicos debidamente controlados. El nuevo antiviral DAS181, una proteína de fusión con actividad sialidasa frente a los virus de la gripe y paragripal, ha demostrado efectos beneficiosos en un número pequeño de adultos y niños con infección por el VPIh grave y está siendo objeto de ensayos clínicos.⁹

PREVENCIÓN

Se hallan en curso ensayos clínicos de vacunas vivas atenuadas para VPIh. Se han adoptado dos enfoques para producir vacunas intranasales de VPIh vivo atenuado. Una estrategia ha consistido en la atenuación de una cepa de VPIh por repetidos pases en frío y la manipulación mediante técnica recombinante. Un segundo enfoque ha consistido en la utilización de un virus relacionado, pero no virulento, el VPI-3 bovino, como infraestructura en la que insertar genes de VPIh-3 para producir un virus vacunal quimérico atenuado. Otro candidato en estudio utiliza el virus quimérico humano-bovino VPI-3, pero con un gen adicional de VRS insertado en el genoma del virus vacunal, en un intento por evitar estas dos infecciones comunes en niños. También se están desarrollando vacunas contra la infección por el VPIh-1 (con o sin componentes del VRS).

PRONÓSTICO

En niños sanos, la mortalidad tras infección por el VPIh es menor del 0,1%. Comparativamente, la mortalidad tras neumonía por el VPIh en pacientes sometidos a trasplante de células madre alcanza un 10-30%.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Fernandes RM, Oleszczuk M, Woods CR, et al. The Cochrane Library and safety of systemic corticosteroids for acute respiratory conditions in children: an overview of reviews. *Evid Based Child Health*. 2014;9:733-747.
- A2. Bjornson C, Russell K, Vandermeer B, et al. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10. CD006619.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

340

GRIPE

MICHAEL G. ISON Y FREDERICK G. HAYDEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La gripe es una enfermedad viral respiratoria febril aguda que suele producirse en brotes anuales de gravedad variable y que, ocasionalmente, genera epidemias mundiales (pandemias). Cada vez se documentan más infecciones zoonóticas esporádicas, asociadas a veces a una transmisión limitada entre personas. Los virus gripales infectan las vías respiratorias, son altamente contagiosos y de forma clásica provocan síntomas sistémicos

notables al principio de la enfermedad. La infección gripal causa diversos síndromes clínicos en adultos, como resfriados comunes no febriles (cap. 337), faringitis (caps. 274 y 401), traqueobronquitis (cap. 90), neumonía (cap. 91) y diversas complicaciones no respiratorias. Ciertas infecciones por otros virus respiratorios, como el virus respiratorio sincitial (VRS [cap. 338]) o los adenovirus (cap. 341), provocan enfermedades pseudo-gripales. Los virus de la gripe A han causado cinco pandemias de gravedad variable en los últimos 120 años (e-tabla 340-1). La pandemia de 1918-1919 provocó al menos 500.000 muertes en EE. UU. y más de 40 millones en todo el mundo, mientras que la producida en 2009 por la cepa H1N1 se asoció a mortalidad sustancialmente menor. Las epidemias estacionales originan ingente morbilidad, grandes pérdidas económicas y, a menudo, mortalidad importante. Cada año, en EE. UU., las epidemias de gripe estacional se asocian a una cifra estimada de 4,3 a 16,7 millones de consultas médicas, 140.000 a 710.000 ingresos y 12.000 a 56.000 muertes de causa respiratoria y circulatoria.

Organismo patógeno

El virus de la gripe pertenece a la familia Orthomyxoviridae y se diferencia en cuatro tipos (A, B, C y D), según su composición proteica y otras propiedades (e-tabla 340-2). El virión (e-fig. 340-1) es una partícula pleomorfa con envoltura, de tamaño medio, cubierta con dos tipos de espículas de glucoproteínas de superficie: la hemaglutinina (H o HA), trímera, y la neuraminidasa (N o NA), tetrámera y con forma de seta. La envoltura está compuesta por una bicapa lipídica dispuesta sobre la proteína de matriz (M1), que rodea el genoma viral, constituido por ocho segmentos de ARN no codificante monocatenario en los virus de la gripe A y B. Los de la gripe C presentan siete segmentos y un solo tipo de glucoproteína superficial. La replicación genómica se produce en el núcleo de las células infectadas y son múltiples las proteínas y vías celulares implicadas durante la infección de las células huésped.

Mientras que los virus gripales B y C son patógenos principalmente humanos, el de la gripe A afecta, además, a aves acuáticas y, en ocasiones, se establecen linajes transmitidos a otros huéspedes animales, como otras aves, cerdos, caballos, mamíferos marinos y perros. La gripe D parece patógena para el ganado y tal vez para otros animales domésticos. Los virus de la gripe A se diferencian en subtipos según sus glucoproteínas HA y NA. Actualmente se distinguen 16 subtipos de HA y 9 de NA, además de otras 2 en murciélagos. Hasta la fecha solo se han documentado 3 HA (H1, H2 y H3) y 2 NA (N1 y N2) en virus de la gripe A humana epidémica o pandémica, si bien otras HA (p. ej., H5, H6, H7, H9, H10) y NA (p. ej., N4, N7, N8, N9) se han hallado en infecciones zoonóticas. Cada cepa se identifica por tipo, subtipo en el caso de la gripe A, localización, número de muestras y año de aislamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Variación antigénica y genética

Los virus de la gripe son singulares en relación con los otros virus respiratorios, por el alcance de su variación genética y antigénica, su comportamiento epidémico y su frecuente asociación a elevada mortalidad durante los brotes, características y patogénicidad que ilustran la eficiente transmisibilidad del virus de la gripe humana de un huésped a otro. La antigenicidad cambiante de las glucoproteínas de superficie es en buena medida responsable de las repetidas epidemias de gripe. Los anticuerpos contra las HA neutralizan la infectividad viral, por lo que son el principal determinante de la inmunidad. Las actuales vacunas se basan esencialmente en la inducción de inhibición de la hemaglutinación (IHA) o la neutralización de anticuerpos contra las HA. Los anticuerpos anti-NA limitan la replicación viral y probablemente reducen la gravedad de la infección. La variabilidad viene determinada por cambios menores o mayores de la antigenicidad. La variación antigénica significativa es mucho menos frecuente en las gripes B y C que en la A.

Las variaciones antigénicas menores derivan de mutaciones puntuales en el segmento génico de la HA que generan sustituciones de aminoácidos en al menos uno de los sitios antigénicos clave en la HA. Estas variaciones menores también se registran en la NA y en los epítomos de los linfocitos T en las proteínas internas. Con frecuencia variable (anual o cada pocos años) surgen variantes antigénicas en virus de la gripe A y B. Por ejemplo, la variante de la cepa original H3N2, A/Aichi/68, ha experimentado sucesivas variaciones menores en cepas epidémicas que han favorecido la reciente entrada en circulación de virus similares a la variedad A/Kansas/14/2017 (H3N2). La selección inmunológica favorece la transmisión de nuevas variantes a otras antiguas, por menor presencia de anticuerpos contra los nuevos virus en la población.¹

Los cambios antigénicos mayores determinan la aparición de un nuevo virus de la gripe A con glucoproteínas HA o HA y NA, que resultan nuevos para los humanos o reaparecen tras permanecer ausentes durante décadas. Ante la falta de inmunidad en la población, una nueva cepa que se transmite de forma eficiente de persona a persona puede provocar una pandemia. Los orígenes de las nuevas cepas pandémicas y el determinante de su recirculación se conocen solo parcialmente. El virus de la gripe aviaria (o aviar) ha actuado con más frecuencia como reservorio de nuevos genes para virus pandémicos. El reordenamiento de segmentos génicos puede producirse cuando dos virus de la gripe infectan simultáneamente una misma célula, y precisamente tales reordenamientos en virus humanos fueron los responsables de la adquisición de genes

aviarios, generando sendos virus pandémicos en 1957 y 1968. Dado que los cerdos sirven como reservorio para la replicación de virus tanto humanos como aviarios, se ha planteado la hipótesis de que actúen como huéspedes para la generación de nuevas cepas o en los que los virus aviarios se adapten a los mamíferos. El virus H1N1, causante de una pandemia en 2009, surgió de un cuádruple reordenamiento de segmentos génicos de linajes virales porcinos procedentes de Asia y Norteamérica que albergaban genes de virus porcinos, aviarios y humanos.

Durante años antes de que surja un virus pandémico pueden ocurrir múltiples episodios de reordenamiento. Por ejemplo, el virus pandémico de 1918 parece que se compuso, sobre todo, de genes aviarios que se adaptaron a un huésped mamífero antes de causar la pandemia. El frecuente reordenamiento intrasubtipo también tiene lugar entre los virus estacionales de la gripe A humana y a veces genera nuevas variantes antigénicas o un cambio en la virulencia.

Gripe epidémica o interpandémica

Una epidemia es un brote de gripe confinado a una localización geográfica determinada. En climas templados, las epidemias por infección gripal de tipo A presentan un patrón característico, alcanzando habitualmente un máximo en 2 o 3 semanas tras el reconocimiento inicial del proceso y persistiendo entre 6 y 10 semanas. El aumento del número de escolares con enfermedad respiratoria febril es a menudo la primera indicación de brote epidémico en una comunidad, seguida por extensión inmediata de la enfermedad a los adultos y, 1 o 2 semanas después, con incremento del número de hospitalizaciones de pacientes con complicaciones relacionadas con la gripe. Las tasas de hospitalización de personas de alto riesgo aumentan de 2 a 5 veces en epidemias importantes. El absentismo escolar y laboral crece, al igual que los índices de mortalidad por neumonía y alteraciones subyacentes, especialmente en personas de edad avanzada en epidemias de gripe A/H3N2. Estas epidemias se producen casi de manera exclusiva al final del otoño y en los meses invernales en zonas templadas, pero se pueden prolongar hasta la primavera. En áreas tropicales se distribuyen a lo largo del año o presentan otros patrones.² Los motivos de la estacionalidad diferenciada en regiones de clima templado son inciertos, aunque es posible que en ella influyan el calendario escolar, el mayor contacto en ambientes cerrados y el nivel bajo de humedad absoluta, que afecta a la transmisibilidad aérea. Las vacaciones de invierno retrasan los picos de las epidemias estacionales y desplazan el riesgo de infección hacia los adultos.³ En ocasiones los brotes se producen entre grupos de turistas que viajan juntos, por tierra o por mar, y en centros de atención a pacientes crónicos, en particular tras aparición de variantes antigénicas menores. Son habituales diferencias regionales en el momento de presentación, la magnitud y los virus causantes de los brotes. En el curso de las epidemias, las tasas de ataque globales suelen oscilar entre el 5 y el 20% en adultos. En poblaciones semirrecluidas, como las plantas de los hospitales y centros de atención crónica, y en grupos especialmente sensibles, como los niños, dichas tasas llegan al 40 o 50%. Los virus de la gripe A y B, dos subtipos distintos de gripe A, dos linajes diferentes de gripe B o dos cepas diferenciadas de un mismo subtipo pueden cocircular y sobrevenir simultáneamente en un mismo período estacional en una localización determinada. En ocasiones se registran brotes simultáneos de virus de gripe A y VRS u otros virus respiratorios. Las cepas circulantes al final de una epidemia estacional son a veces responsables del brote de la temporada siguiente (en el llamado fenómeno de ola de contagio).

Las muertes relacionadas con neumonía y gripe fluctúan anualmente, con máximos en los meses invernales en regiones templadas. Cuando dichas muertes superan el umbral previsto, la causa suele ser la gripe A, aunque en ocasiones el motivo se asocia a virus de la gripe B o a VRS. Las temporadas en las que predomina el virus de tipo A/H3N2 se relacionan con mortalidad de 2 a 3 veces mayor que la de aquellas en las que prevalecen los virus de tipo B y las cepas H1N1. Aunque la mortalidad suele ser mayor durante las pandemias, en las epidemias también se registran niveles importantes. Durante la gripe estacional, más del 85% de las muertes relacionadas con neumonía y gripe se registran en personas de 65 años o más. El riesgo de mortalidad es especialmente elevado en personas de 85 años o más. Los episodios cardiovasculares (p. ej., infarto de miocardio) y el empeoramiento de otras enfermedades crónicas contribuyen de manera sustancial al aumento de la mortalidad durante las epidemias de gripe.

Gripe pandémica

Las pandemias de gripe A se deben a aparición de un nuevo virus con capacidad sostenida de transmisión de persona a persona y afectan a poblaciones con inmunidad nula o limitada. En este caso el virus se expande a nivel mundial, excediendo a menudo la circulación dentro de los patrones habituales de la gripe estacional y suele infectar a personas de cualquier edad. La inmunidad preexistente por infección previa por virus relacionados antigénicamente puede aportar protección parcial, como sucedió en personas de edad avanzada en la pandemia de H1N1 de 2009. Las pandemias se asocian a altas tasas de morbilidad, sobre todo en niños, y en ocasiones se dan índices de mortalidad notablemente elevados en embarazadas y adultos jóvenes o de mediana edad. Por ejemplo, más del 90% de las muertes de las pandemias de 1918 y 2009 se registraron en personas de menos de 65 años. En la de 2009, los adultos hospitalizados con la cepa H1N1 presentaban mayor probabilidad de padecer neumonía grave, shock,

sepsis e insuficiencia multiorgánica y de requerir atención en unidades de cuidados intensivos (UCI) que los afectados por gripe estacional.

El intervalo entre pandemias es variable (10-40 años) e impredecible. Las pandemias más graves se han asociado a alteraciones antigénicas mayores en ambas glucoproteínas de superficie. Dependiendo de la sensibilidad de la población y de los cambios en los virus, una o más oleadas, a veces de gravedad creciente, suceden a la inicial. A medida que el grado de inmunidad de la población aumenta, las variaciones antigénicas menores del subtipo correspondiente pueden desencadenar epidemias repetidas en años sucesivos, y el exceso de mortalidad en menores de 65 años se mantiene en ese período. Por ejemplo, la pandemia por el virus H1N1 de 2009 continuó originando infecciones mortales al menos 10 años después del brote inicial.

Gripe zoonótica

Las infecciones zoonóticas se contraen a partir de contacto con ganado porcino, aves de corral o, más ocasionalmente, otros animales. Aunque la mayoría de los virus de la gripe aviaria no inducen infección directa humana, las infecciones zoonóticas por H5, H7, H9 y otros subtipos más infrecuentes continúan siendo potenciales amenazas de pandemia.⁴ Inicialmente identificado en un grupo de casos humanos en Hong Kong en 1997, un brote epizootico de infecciones por virus aviarios H5N1 afectó a aves de corral de numerosas áreas de Asia, Oriente Medio, Europa y África, y continúa generando casos esporádicos en humanos, con mortalidad elevada, y algunos casos no continuados de transmisión de humano a humano. Desde 2013, las repetidas oleadas de infecciones aviarias zoonóticas por H7N9 en China se han asociado a tasas de letalidad próximas al 35% entre los pacientes ingresados.⁵ Los brotes incluían grupos familiares limitados, transmisión nosocomial, muchas enfermedades más leves en la comunidad y una propagación geográfica creciente en las aves de corral y los seres humanos. Este virus sigue experimentando una evolución genética, lo que origina variantes con antigenicidad cambiada y desde hace poco con una mayor virulencia para las aves (alta patogenicidad) y posiblemente para los humanos; por eso, en la actualidad se considera una amenaza seria de pandemia. El cierre de los mercados de aves vivas y tal vez la disminución estacional de las infecciones aviarias se han asociado a un rápido descenso del número de personas afectadas. La inmunización masiva de aves de corral se asoció a una disminución marcada de casos humanos durante las temporadas de invierno de 2017 a 2019.

En EE. UU., se han registrado durante décadas ocasionales infecciones zoonóticas en personas expuestas a ganado porcino. Desde 2012, virus H3N2 porcinos reordenados que adquirieron el gen M y, en ocasiones, otros genes procedentes del virus pandémico H1N1 de 2009 (designados como variantes H3N2 o H3N2v) han provocado cientos de infecciones esporádicas, particularmente en el ámbito de ferias agrícolas, a veces seguidas de transmisión limitada de humano a humano y de infecciones graves. Otras variantes de virus de origen porcino (H1N1v, H1N2v) también han inducido infecciones zoonóticas.

BIOPATOLOGÍA

La infección por el virus de la gripe se transmite de persona a persona a través de secreciones respiratorias que contienen virus. En el proceso parecen intervenir gotículas grandes y pequeñas partículas aerosolizadas a distancias cortas (1-2 m), aunque también son posibles otras vías de transmisión, como la contaminación de las manos a partir de fómitemos con secreciones y posterior autoinoculación en ojos y nariz. La infección por virus aviarios se produce por contacto directo con aves infectadas o sus secreciones, exposición a entornos contaminados y aerosoles infecciosos, ingestión de alimentos inadecuadamente cocinados y, a veces, inoculación en la conjuntiva.

Los patrones de unión a receptores celulares y el tropismo tisular de los virus son determinantes para su transmisibilidad y patogenia. La transmisión eficaz de virus entre humanos depende de su adhesión y de su replicación en células que cuentan con sialosacáridos en posición α -2,6 en las vías respiratorias superiores y el árbol traqueobronquial. En comparación los sialosacáridos en posición α -2,3, receptores preferidos por los virus aviarios, se concentran en células de los bronquiolos distales, los alvéolos y la conjuntiva. Una vez que el virus inicia la infección del epitelio respiratorio, ciclos sucesivos de replicación viral infectan a cada vez más células, con la consiguiente destrucción de dicho epitelio y, a veces de neumocitos, por efecto citopático directo o apoptosis. La virulencia, característica multigénica con contribuciones de proteínas de HA, NA, NS y polimerasa, varía ampliamente según las cepas y no tiene por qué estar relacionada con la transmisibilidad.

El promedio del período de incubación es de 2 días y oscila entre 1-4 días para la gripe estacional y 1 semana o más en las infecciones por virus aviarios. La cantidad y la duración de la replicación del virus en las vías respiratorias generalmente se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y con los niveles de respuesta a citocinas-quimiocinas proinflamatorias. Las respuestas celulares innatas rápidas son inducidas por receptores de tipo *toll* y el gen inducible por ácido retinoico I (*RIG-I*), que detectan el ARN viral y generan producción de citocinas e interferones (IFN). Las concentraciones elevadas de mediadores tales como IFN- α , interleucina (IL) 6 y factor de necrosis tumoral (TNF) α se registran en sangre y secreciones respiratorias y contribuyen al desarrollo de síntomas sistémicos y fiebre. Las respuestas deficientes a IFN se asocian a casos de gripe graves.

La duración de la replicación viral depende de factores como edad, estado inmunitario, alteraciones subyacentes, cepa viral y método de análisis. En la gripe estacional, la detección de virus en vías respiratorias superiores suele continuar hasta 3-5 días, aunque perdura más en ancianos y pacientes hospitalizados y dura semanas o meses en huéspedes inmunodeprimidos. La replicación viral de alto grado y prolongada, a veces durante semanas, es propia de pacientes con neumonía viral, como los afectados por la pandemia de 2009 por infecciones por H1N1 o por infecciones aviarias por H5N1 y H7N9. Esta evolución se asocia habitualmente a significativas respuestas a citocinas-quimiocinas proinflamatorias plasmáticas, sobre todo a IL-6, a IL-8 y a la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1 β , lo que probablemente refleja su producción en el pulmón infectado. En la gripe humana rara vez se detectan viremia o diseminación extrapulmonar, aunque ambas se registran en ciertos pacientes con infecciones por virus aviarios H5N1, en las que también hay replicación gastrointestinal, y con una infección grave por cepas pandémicas o estacionales. La detección del ARN viral en la sangre se asocia a un peor pronóstico, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos.

Las muestras de biopsia nasal y bronquial de personas con gripe no complicada revelan descamación del epitelio cilíndrico ciliado y pérdida de cilios. En casos mortales de gripe, los pulmones muestran bronquitis necrosante, lesión alveolar difusa con necrosis epitelial, edema alveolar y hemorragia o formación de membrana hialina, seguidos más tarde de metaplasia escamosa y fibrosis. Las infecciones bacterianas secundarias se desarrollan por alteración de la flora bacteriana, lesión del epitelio bronquial con disminución de la depuración mucociliar, atenuación de las funciones de los polimorfonucleares y los macrófagos alveolares, acumulación de líquido alveolar e inhibición de otras respuestas inmunitarias.

La inmunidad humoral frente a la gripe parece ser en buena medida específica de cada subtipo y perdurable para una cepa en particular. La primera infección de un niño por el virus de la gripe A produce una memoria inmunitaria del virus y su subtipo, y las infecciones o inmunizaciones subsiguientes refuerzan las respuestas de anticuerpos, lo que tal vez contribuya a la protección frente a los subtipos de HA relacionados (p. ej., la infección inicial por H3N2 reduce el riesgo de enfermedad por H7N9).⁶ La neutralización, la IHA, la función anti-NA, la fijación del complemento, el enzimoanálisis de adsorción y los anticuerpos inmunofluorescentes comienzan a desarrollarse en personas con infección gripal primaria durante la segunda semana tras dicha infección, alcanzando un máximo a las 4 semanas.⁷ Los anticuerpos secretados se desarrollan en las vías respiratorias superiores y son predominantemente inmunoglobulinas A (IgA). Las respuestas de anticuerpos son más activas en infecciones subsiguientes o después de la inmunización en adultos. La inmunidad protectora frente a la infección gripal es mediada por anticuerpos neutralizantes, y la protección frente a la enfermedad suele asociarse a títulos de IHA de 1:40 o superiores, a títulos de anticuerpos neutralizantes séricos de 1:8 o superiores o a títulos de anticuerpos neutralizantes nasales de 1:4 o superiores, aunque los títulos protectores varían con la cepa, así como con la edad y el estado inmunitario general del paciente. Los anticuerpos no neutralizantes contra otras proteínas virales, incluidos los anticuerpos anti-NA, pueden inhibir la replicación del virus mediante citotoxicidad celular dependiente de los anticuerpos, citotoxicidad dependiente del complemento y otros mecanismos, como la evitación de la liberación de virus desde las células.

Las respuestas inmunitarias mediadas por células específicas del tipo habitualmente se desarrollan 1 semana después de la infección y se consideran importantes para la terminación de la replicación viral. Los linfocitos de memoria por infecciones previas limitan la gravedad de la enfermedad aun en ausencia de anticuerpos específicos y confieren cierto grado de inmunidad heterosubtípica. En el proceso parecen implicadas las respuestas de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ específicos de los virus a los epítomos conservados en las proteínas internas.

Se está identificando un número creciente de factores genéticos del huésped asociados a mayor riesgo de gripe grave. Un alelo del gen de la proteína transmembrana inducida por IFN 3 (*IFITM3*) se ha vinculado a afectación por H1N1 pandémico y por H7N9 aviario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síndrome gripal

La aparición repentina de febrícula, escalofríos, rigidez muscular, cefalea, mialgia y malestar general es característica de la gripe, aunque se registra en menos de dos tercios de los casos. Inicialmente predominan los síntomas sistémicos y, en los cuadros más graves, se produce estado de postración. Los síntomas iniciales más molestos son mialgia, artralgias, malestar general y cefalea, y su intensidad suele relacionarse con el grado de fiebre. A veces se presentan síntomas oculares, como fotofobia, lagrimeo, escozor y dolor al mover los ojos. La conjuntivitis es característica de ciertas infecciones por virus aviarios H7, pero no de los casos zoonóticos recientes por H7N9. Síntomas respiratorios, como tos seca y secreción nasal, son propios del comienzo de la enfermedad, aunque pueden ser eclipsados por los síntomas sistémicos. Otros signos usuales son obstrucción nasal, ronquera y dolor de garganta. Las gripes pandémicas por H1N1 de 2009 y aviaria se han asociado a náuseas, vómitos y diarrea en algunos adultos. A medida que la afectación

sistémica remite, los síntomas y hallazgos respiratorios se hacen más patentes. La tos es el síntoma más frecuente y molesto y en ocasiones va acompañada de molestias o sensación de ardor retroesternal. La tos, la debilidad y el malestar general persisten a menudo varias semanas hasta la completa recuperación. Entre los pacientes inmunodeprimidos, en particular los receptores de trasplantes de células madre y órganos sólidos, la fiebre y los síntomas clínicos iniciales pueden resultar mínimos o nulos. No obstante, pese a la escasez de síntomas, esos pacientes pueden llegar a padecer una enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores.

La fiebre es el hallazgo físico inicial más común, aunque a veces es mínima o inexistente, especialmente en ancianos o inmunodeprimidos. La temperatura suele elevarse con rapidez hasta valores máximos de 38 a 40 °C a las 12 h del comienzo, en concurrencia con síntomas sistémicos. Suele ser continua, aunque puede ser intermitente, sobre todo si se administran antitérmicos. En adultos su duración clásica es de unos 3 días, aunque puede oscilar entre 1 y 5 días o más. Al comienzo de la enfermedad, el paciente está febril, con la cara enrojecida y la piel caliente y húmeda. Los ojos suelen aparecer acuosos y enrojecidos. Es común la secreción nasal transparente. Las mucosas de la nariz y la garganta están hiperémicas, aunque no se observa exudado. A menudo hay pequeños ganglios cervicales sensibles a la palpación. En más del 20% de los casos se detectan roncus diseminados o áreas localizadas con estertores.

El mismo patrón de la enfermedad caracteriza cualquiera de las cepas de los virus de tipos A y B. La afección es más frecuente y grave en fumadores. En niños, las temperaturas máximas son a menudo superiores, y son más habituales la adenopatía cervical, las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal que en los adultos. Las personas de edad avanzada, sobre todo las enfermas, desarrollan fiebre, dolores musculares, dolor de garganta y cefalea con menor frecuencia, pero registran mayores tasas de estado mental alterado y complicaciones pulmonares. En las zoonosis debidas a los virus aviarios H5N1 o H7N9, las manifestaciones de las vías respiratorias superiores son menos habituales, las gastrointestinales resultan más frecuentes y es mucho más probable que se produzca una neumonía viral progresiva con una elevada mortalidad. El virus de la gripe C generalmente provoca afectación esporádica de las vías respiratorias superiores o bronquitis febril.

Entre las personas que corren más riesgo de sufrir complicaciones gripales y de ingreso (tabla 340-1) figuran las mujeres embarazadas (sobre todo durante el segundo y tercer trimestre o la primera fase posparto), los pacientes con obesidad mórbida, las personas inmunodeprimidas y los pacientes con comorbilidad variada. La mayoría de los adultos hospitalizados con gripe estacional sufren agravamientos de trastornos subyacentes cardiopulmonares (p. ej., isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o metabólicos (p. ej., diabetes), y en torno a un tercio padecen neumonía.

Complicaciones respiratorias

Se han descrito tres síndromes neumónicos: neumonía viral primaria por gripe, neumonía bacteriana secundaria y neumonía mixta viral y bacteriana (cap. 91), aunque sus presentaciones y evoluciones clínicas se solapan considerablemente. Los virus de la gripe A y B a menudo se asocian a otras complicaciones respiratorias, como agravamientos de la bronquitis crónica, el asma o la fibrosis quística; crup o bronquiolitis en niños de corta edad, y otitis media, sinusitis y, ocasionalmente, parotiditis o traqueítis bacteriana. En apariencia, la gripe no complicada a menudo produce traqueobronquitis y va acompañada de alteración de los mecanismos de limpieza, hiperactividad de las vías respiratorias y disfunción de las vías respiratorias pequeñas, prolongada durante semanas. Asimismo, se ha descrito un síndrome que simula embolia pulmonar, con gammagrafías de perfusión transitoriamente alteradas.

La neumonía viral primaria por gripe grave y asociada a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA [cap. 96]) es inusual en las epidemias, pero causa entre el 20 y el 50% de las neumonías en los pacientes hospitalizados durante las pandemias. El SDRA ha sido la principal manifestación patológica en la pandemia de 2009 por H1N1 o en las de gripe aviaria por H5N1 y H7N9. La neumonía viral grave afecta predominantemente a personas con trastornos pulmonares y cardíacos subyacentes o estados de inmunodeficiencia, si bien hasta el 40% de los casos referidos y la mayoría de los afectados por el virus H5N1 no tenían enfermedad subyacente reconocida. Tras un inicio típico de gripe, a menudo los pacientes experimentan tos progresiva, disnea y, a veces, hemoptisis e incluso cianosis, en un plazo de entre 3 y 7 días. Los infiltrados pulmonares bilaterales y la hipoxemia, frecuentemente indicativos de SDRA, pueden evolucionar con rapidez. A menudo, la tinción de Gram muestra abundantes leucocitos polimorfonucleares, aunque con escasa flora bacteriana. Los aspirados de esputo y endotraqueales suelen presentar títulos elevados de virus de la gripe, si bien las muestras respiratorias superiores son en ocasiones negativas, incluso con pruebas de detección del ARN viral.

En pacientes con sobreinfección bacteriana clásica, la mejora transitoria durante entre 1 y 4 días y va seguida de un recrudecimiento de la fiebre, aumento de la tos, producción de esputo, dolor torácico pleural y área localizada de consolidación. Algunos pacientes padecen neumonía fulminante. La tinción de Gram y el cultivo de esputo o el hemocultivo suelen revelar presencia de *Streptococcus pneumoniae* (cap. 273), *Staphylococcus aureus* (cap. 272), incluido *S. aureus* resistente a meticilina extrahospitalario, *Haemophilus influenzae* (cap. 284) o *Streptococcus pyogenes*. Estos pacientes responden

TABLA 340-1 USO DE LA VACUNA DE LA GRIPE EN POBLACIONES Y SITUACIONES ESPECIALES

Cuando el suministro de vacunas es limitado, los esfuerzos de vacunación deben centrarse en las personas con mayor riesgo de complicaciones (citadas a continuación) relacionadas con la gripe, así como en estas personas:

Poblaciones con mayor riesgo de complicaciones de la gripe grave

- Todos los niños de 6 a 59 meses
- Todas las personas \geq 50 años
- Adultos y niños con trastornos pulmonares crónicos (asma incluida) o cardiovasculares (excepto hipertensión solitaria), renales, hepáticos, neurológicos, hematológicos o metabólicos (diabetes mellitus incluida)
- Personas inmunodeprimidas por cualquier causa (incluida la inmunodepresión causada por medicamentos o por la infección por el VIH)
- Mujeres embarazadas en el presente o el futuro durante la temporada de gripe
- Niños y adolescentes (de 6 meses a 18 años) que reciben medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico o salicilato y que podrían correr riesgo de sufrir el síndrome de Reye después de una gripe
- Personas mayores que viven en residencias y otros centros de atención a largo plazo
- Indios norteamericanos/nativos de Alaska
- Personas extremadamente obesas (IMC \geq 40)

Personas que viven o cuidan a personas con mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la gripe

- Personal sanitario, incluidos médicos, personal de enfermería y otros trabajadores de centros hospitalarios y ambulatorios, personal de emergencias médicas (p. ej., paramédicos y técnicos en medicina de emergencias) y empleados de residencias para mayores y de cuidados a largo plazo que mantengan contacto con pacientes o residentes, así como estudiantes de estas profesiones en contacto con pacientes
- Contactos familiares (incluidos niños) y cuidadores de niños \leq 59 meses (es decir, $<$ 5 años) y adultos \geq 50 años, en particular contactos de niños $<$ 6 meses
- Contactos domiciliarios (incluidos niños) y cuidadores de personas con enfermedades con alto riesgo de complicación grave por la gripe

Personas inmunodeprimidas

- Las VGVA deben evitarse en pacientes inmunodeprimidos.
- Los estudios revelan que la inmunogenicidad mejora con la vacuna de la gripe de alta dosis

Personas con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré después de la vacunación de la gripe

Se extremará la cautela antes de vacunar a una persona con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré surgido en las 6 semanas siguientes a la administración de una dosis de cualquier tipo de vacuna de la gripe. En principio, no se debe vacunar a personas que no corran un riesgo elevado de complicaciones gripales graves y que hayan experimentado un síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas siguientes a la administración de una vacunación antigripal previa. La quimioprofilaxis estacional supone una opción para estas personas. No obstante, los beneficios de la vacunación frente a la gripe podrían superar los riesgos para ciertas personas con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré, que corren, asimismo, un alto riesgo de complicaciones gripales graves

Personas con antecedentes de alergia al huevo

Personas que refieren antecedentes de alergia al huevo:

- Las personas con antecedentes de alergia al huevo que solo han experimentado urticaria (habones) después de la exposición al huevo deben recibir la vacuna de la gripe. Se puede utilizar cualquier vacuna autorizada, recomendada y apropiada para la edad (es decir, cualquier VGI, VGR4 o VGVA4) que se considere idónea para la salud del receptor
- Las personas que refieren reacciones previas al huevo con síntomas distintos a la urticaria (habones), como angioedema, dificultad respiratoria, mareos o vómitos de repetición, o que hayan requerido adrenalina u otra intervención médica urgente, también pueden recibir cualquier vacuna de la gripe autorizada, recomendada y apropiada para la edad (es decir, cualquier VGI, VGR4 o VGVA4) que se considere idónea para su salud. La vacuna seleccionada se administrará en un centro hospitalario o ambulatorio (incluidos, entre otros, hospitales, clínicas, departamentos de salud y consultas médicas). La administración de la vacuna será supervisada por un profesional sanitario capacitado para reconocer y combatir las reacciones alérgicas graves
- Cualquier reacción alérgica grave previa a la vacuna de la gripe, con independencia del componente sospechoso de la reacción, supone una contraindicación para la vacunación futura

El receptor será observado durante 15 min después de la administración de cualquier vacuna

IMC, índice de masa corporal; VGI, vacuna de la gripe inactivada; VGR, vacuna de la gripe recombinante; VGVA, vacuna de la gripe viva atenuada; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Modificado de Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018-2019 influenza season. *MMWR Recomm Rep.* 2018;67:1-20.

usualmente a la antibioterapia específica, aunque las infecciones estafilocócicas son en ocasiones particularmente virulentas, induciendo lesiones pulmonares destructivas. Las neumonías secundarias causadas por una serie de patógenos bacterianos nosocomiales son habituales en los pacientes ingresados con gripe, en particular si requieren ventilación mecánica. El uso de altas dosis de corticoesteroides parece un factor de riesgo para la sobreinfección bacteriana, la aspergilosis invasora y el aumento de mortalidad (cap. 319).

Durante un brote de gripe se observan, además, otros síndromes menos diferenciados, como traqueobronquitis viral (cap. 90), formas leves de neumonía viral localizada o infección mixta viral y bacteriana, muchos de los cuales responden a los antibióticos. Los pacientes inmunodeprimidos, entre ellos receptores de trasplantes y pacientes con leucemia aguda sometidos a quimioterapia, registran elevadas tasas de neumonía y mortalidad asociada a la gripe si no reciben los antivirales y antimicrobianos apropiados.

Complicaciones no respiratorias

La gripe grave, incluidas las formas pandémica de 2009 por H1N1 y aviaria por H5N1 o H7N9, puede asociarse a síndrome relacionado con sepsis (cap. 100), insuficiencia renal aguda (cap. 112) e insuficiencia multiorgánica. La linfopenia y la trombocitopenia son comunes en la gripe grave, en la que también son posibles el síndrome hemofagocítico y la coagulación intravascular diseminada (cap. 166). Se ha reconocido una amplia gama de complicaciones extrapulmonares relacionadas con la gripe.⁸ La miositis con músculos de las piernas dolorosos a la palpación y concentraciones elevadas de creatina cinasa es inhabitual en adultos, mientras que la rabdomiólisis (cap. 105) es grave en ocasiones y produce mioglobinuria. Las embarazadas presentan mayor riesgo de parto prematuro o aborto espontáneo. Otras posibles complicaciones son el síndrome de shock tóxico (cap. 272), causado por infección respiratoria por *S. aureus* o *Streptococcus pyogenes* portadores de toxinas, y ciertos brotes de infección meningocócica (cap. 282)

asociados a gripe A o B. La miocarditis (cap. 54) o la pericarditis (cap. 68) son inusuales, pero pueden producir enfermedad grave. Entre las complicaciones neurológicas se cuentan meningitis aséptica (cap. 384), mielitis (cap. 383), encefalopatía (cap. 386), encefalitis necrosante, síndrome de Guillain-Barré posgripal (cap. 392) o encefalitis o cerebelitis inmunomediadas. El síndrome de Reye (cap. 141), complicación reconocida de la infección por los virus de la gripe A y B en niños y más raramente en adultos, se relaciona con uso de salicilatos. Las posibles asociaciones con síndrome de Parkinson de desarrollo tardío o trastornos neuropsiquiátricos en la descendencia de mujeres que experimentan infección intraparto son objeto de controversia.

DIAGNÓSTICO**Clínica**

Es frecuente que la gripe no pueda diferenciarse de la infección por otros patógenos, virales o no, generadores de manifestaciones clínicas similares (caps. 90 y 401). A su vez, cuando las autoridades de salud pública refieren una epidemia de gripe en una determinada comunidad y en un paciente adulto se observa una típica enfermedad respiratoria febril, es muy probable que los síntomas correspondan a infección por gripe A o B. En tales circunstancias, la presencia de fiebre y tos tiene un valor predictivo positivo del orden del 80% en adultos y niños ambulatorios con gripe confirmada en laboratorio. Sin embargo, el valor predictivo de la enfermedad pseudogripal en pacientes hospitalizados es mucho menor.

Se preguntará a los pacientes por viajes y exposiciones recientes a personas enfermas, aves de corral, cerdos y sus entornos. Los antecedentes de viaje obligan a revisar la posible presencia de virus respiratorios nuevos o emergentes en la región. Si se detectan factores de riesgo para una gripe zoonótica, la mayoría de los departamentos de salud disponen de pruebas específicas de laboratorio.

Laboratorio

En la actualidad, los métodos moleculares han suplantado al cultivo como referencia diagnóstica de la gripe. La detección del ARN viral mediante una prueba rápida (20 min o menos) de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) proporciona resultados fiables (sensibilidad del 92 al 95% y especificidad > 98%) en el lugar de atención y es la prueba de elección para los pacientes con una presunta gripe que se encuentran ingresados, pertenecen a grupos especiales de riesgo (p. ej., huéspedes inmunodeprimidos) o son candidatos al tratamiento antiviral.⁹ Este vínculo entre las PAAN y la decisión sobre el uso de antivirales resulta aceptable, siempre y cuando dichas pruebas no retrasen demasiado el inicio del tratamiento. Las pruebas comerciales que detectan la gripe y una serie de virus respiratorios adicionales se completan en 1 o 2 h.

Las pruebas diagnósticas rápidas más antiguas de la gripe detectan los antígenos virales de la gripe en menos de 15 min, pero tienen una sensibilidad baja (< 20-70%) en los adultos, por lo que un resultado negativo no debería guiar las decisiones de tratamiento en un caso concreto. No obstante, esas pruebas ayudan a investigar los brotes mientras se esperan resultados más definitivos. La especificidad limitada (en general, del 90 al 95%) de algunas pruebas rápidas explica que su valor predictivo resulte bajo fuera de la temporada de gripe, aunque los lectores ópticos aumentan, al parecer, su fiabilidad. Los cambios en la reglamentación de la FDA limitan ahora los diagnósticos rápidos de la gripe a pruebas con una sensibilidad mínima del 80%.

El cultivo viral de las secreciones de la nariz, del esputo o de la tráquea durante los primeros 2 o 3 días de enfermedad es menos sensible que las PAAN y suele tardar 48 h o más. Los métodos serológicos resultan menos útiles en clínica, porque exigen la obtención de un suero de convalecencia entre 14 y 21 días después de que aparezca la infección. Las variantes con resistencia a los antivirales pueden surgir durante el tratamiento o rara vez circular por la comunidad, de ahí que la progresión clínica a pesar de la terapia antiviral durante 5-7 días exija estudios de resistencia a los antivirales.

La detección de infecciones bacterianas secundarias generalmente se basa en estudios microbiológicos estándares (p. ej., hemocultivo, tinción de Gram y cultivo de esputo, prueba de antígeno en orina). En pacientes hospitalizados, la baja concentración sérica de calcitonina ayuda a discriminar la neumonía viral de la viral-bacteriana mixta y a reducir el uso de antibióticos (cap. 91).⁸

PREVENCIÓN

Vacunación

En EE. UU., la vacunación anual contra la gripe se recomienda para todas las personas de más de 6 meses (cap. 15).^{10,11} Las personas con alto riesgo de complicaciones relacionadas con gripe y las que las cuidan o conviven con ellas son prioritarias en las campañas de vacunación (v. tabla 340-1), especialmente con retrasos o limitaciones en la disponibilidad de vacunas. Las políticas de vacunación antigripal varían según los países. Dado que beneficia tanto a madres como a lactantes, la OMS establece la máxima prioridad para las mujeres gestantes, seguidas (sin un orden particular) por trabajadores sanitarios, niños de entre 6 y 59 meses de edad, ancianos y personas con enfermedades de alto riesgo. La inmunización materna beneficia tanto a la madre como al niño.¹²

La vacuna estacional debe administrarse en otoño, lo antes posible, preferiblemente en octubre, en áreas de clima templado del hemisferio norte. Las vacunas tetravalentes con dos antígenos de la estirpe A (H1N1, H3N2) y dos de la estirpe B (Yamagata, Victoria) se prefieren a las trivalentes por la mayor amplitud de su cobertura.

En la actualidad, en EE. UU. están autorizadas las vacunas antigripales inactivadas con crecimiento en huevo y de administración intramuscular para personas de 6 meses o más, las vacunas inactivadas de dosis alta y una vacuna inactivada adyuvada con MF-59 para personas de 65 años o más y vacunas intranasales vivas atenuadas para personas por lo demás sanas de entre 2 y 49 años (e-tabla 340-3). También están aprobadas para uso estacional una vacuna inactivada cultivada en células de mamífero y una vacuna contra el antígeno HA producida a partir de ADN recombinante, particularmente idónea para personas con alergia importante al huevo. Las disparidades raciales y étnicas en cuanto a tasas de vacunación aún persisten y las registradas en grupos clave de población, como las embarazadas y los trabajadores sanitarios, son subóptimas. La vacunación de profesionales sanitarios, importante para la seguridad de los pacientes, debe potenciarse mediante estrategias que faciliten el acceso a las vacunas y, sobre todo, por imposición de los empleadores o los estamentos responsables.

Las vacunas inactivadas (cap. 15) administradas por inyección intramuscular proporcionan protección de entre el 50 y el 70% frente a la gripe estacional en adultos sanos, aunque con sustanciales variaciones de año a año,¹³ y aminoran el absentismo laboral y el uso de recursos sanitarios y antibióticos cuando la vacuna está bien adaptada a la cepa epidémica. En conjunto, la efectividad de la vacunación parece disminuir en un 7% cada mes durante al menos 6 meses después de la vacunación.¹³

La inmunogenicidad y las consiguientes tasas de protección de las vacunas inactivadas estacionales son inferiores en ancianos, en particular ingresados en residencias, y en pacientes inmunodeprimidos. Se estima que la eficacia de la vacuna antigripal en la prevención de enfermedad respiratoria aguda en ancianos ingresados en residencias es de promedio de entre el 20 y el 40%. En pacientes de alto riesgo ambulatorios, la vacunación reduce las hospitalizaciones por neumonía, gripe y episodios cardiovasculares

importantes,¹⁴ así como la mortalidad por cualquier causa durante la temporada de gripe. Tanto las vacunas inactivadas con dosis más altas (3 o 4 veces más HA por cepa) como la vacuna inactivada adyuvada resultan más inmunógenas y protectoras que la vacuna habitual de la gripe estacional en las personas mayores ambulatorias y se prefieren en esta población.¹⁵ La vacuna de dosis alta también confiere una mejor protección a los pacientes con un riñón trasplantado.¹⁶ La vacunación infantil parece disminuir la incidencia de enfermedad respiratoria en personas que conviven con los niños o mantienen contactos en su entorno.¹⁷ La vacunación de profesionales sanitarios atenúa tanto el riesgo de transmisión a los pacientes como su propio riesgo de infección.

Dado que la protección es sustancialmente inferior, cuando no nula, en determinadas épocas y en ciertos grupos de pacientes, se están desarrollando nuevas vacunas con inmunogenicidad mejorada. Los adyuvantes de aceite en agua (p. ej., MF-59, AS03) son inmunógenos con menores dosis de HA y parecen especialmente eficaces para inducir respuestas inmunitarias adecuadas ante nuevos virus. Para las vacunas contra H5 y H7, parecen necesarias dos dosis de adyuvante de aceite en agua a fin de conseguir una inmunogenicidad idónea. En 2013 se aprobó en EE. UU. una vacuna H5N1 con adyuvante AS03 (que contiene solo 3,75 µg de antígeno de HA). En Europa se ha aprobado una vacuna con adyuvante de virosoma.

Con vacunas inactivadas, la fiebre y los síntomas sistémicos son comparables a los de adultos a los que se les administra placebo, mientras que son más comunes en niños de corta edad. En adultos, el 25% o más experimentan reacciones locales leves en el punto de inyección. Las reacciones en el punto de inyección y los síntomas sistémicos (cefalea, fatiga, mialgia, artralgia) son más comunes cuando el contenido de HA es alto o con vacunas inactivadas con adyuvantes de aceite en agua. La vacuna intranasal causa rinitis y dolor de garganta en adultos.

Las reacciones de hipersensibilidad a proteínas de huevo residuales u otros componentes vacunales son inhabituales, y la vacuna está contraindicada en personas con hipersensibilidad anafiláctica al huevo de gallina si no han sido desensibilizadas. La vacuna inactivada no produce agravamiento del asma, pero, en contadas ocasiones, se puede asociar a síndrome de Guillain-Barré en adultos de edad avanzada.

Medicamentos

El oseltamivir oral y el zanamivir inhalado son eficaces como quimioprofilaxis de la gripe A y B, incluida la profilaxis postexposición en quienes conviven con los afectados (tabla 340-2), lo que reduce el riesgo de infección gripal sintomática en un 60-80%. Ante la difusión de las resistencias entre las cepas circulantes, la rimantadina y la amantadina ya no resultan eficaces ni como profilaxis ni como tratamiento. Cuando se produce un brote, a las personas de alto riesgo no vacunadas se les pueden administrar quimioprofilaxis y una vacuna inactivada simultáneamente, interrumpiendo la primera a los 14 días. Como alternativa, si no se dispone de vacuna o esta está contraindicada o mal adaptada al virus correspondiente, o en caso de inmunodepresión significativa, la quimioprofilaxis puede mantenerse mientras dure el brote en la comunidad. Administrados a los pacientes y al personal que los atiende, estos fármacos ayudan a controlar los brotes hospitalarios.¹⁴ Las dosis terapéuticas (p. ej., dos diarias) han de considerarse como profilaxis postexposición en inmunodeprimidos y personas expuestas a nuevos virus de la gripe, con objeto de incrementar su eficacia y, eventualmente, limitar el desarrollo de resistencias a antivirales.

La mayoría de las autoridades sanitarias no recomiendan uso sistemático de quimioprofilaxis antiviral, sobre todo por el potencial de resistencias y el posible desabastecimiento de medicamentos. En un entorno comunitario, el seguimiento estrecho y el inicio precoz de los tratamientos antivirales constituyen una alternativa ante la sospecha de exposiciones gripales. La quimioprofilaxis no se suele aconsejar si han pasado más de 2 o 3 días desde el contacto con un afectado por gripe estacional.

Precauciones

Al ingresar en un centro sanitario, los pacientes sintomáticos deben ser instruidos sobre control de posibles contagios (p. ej., uso de mascarillas faciales), higiene respiratoria y forma de cubrirse la boca al toser. A los pacientes hospitalizados con gripe sospechada o confirmada se les aplican precauciones estándares y de dispersión de gotículas, manteniéndolos, si es posible, en habitaciones individuales. Es posible que las mascarillas proporcionen cierta protección a los profesionales sanitarios durante la atención de rutina al paciente, aunque los respiradores de tipo N-95 ofrecen mayores garantías. El respirador de tipo N-95 debe combinarse con otras precauciones (uso de guantes, bata y protección de ocular, con pantallas faciales o gafas, habitaciones con sistema de aislamiento frente a infecciones transmitidas por aire o aplicación de técnicas generadoras de aerosolización). Otras estrategias para prevenir la gripe nosocomial son la vacunación contra la gripe de profesionales sanitarios y pacientes, la atención adecuada a los profesionales sanitarios y visitantes enfermos, y medidas de ingeniería (p. ej., intercambios de aire adecuados). La aplicación temprana de tales medidas y el correcto uso de mascarillas y paños de higiene de manos parecen reducir en cierta medida el riesgo de infecciones secundarias en quienes conviven o están en contacto con infectados.

TABLA 340-2 RECOMENDACIONES SOBRE DOSIS DE ANTIVIRALES EN ADULTOS

FÁRMACO	VÍA	TRATAMIENTO	PROFILAXIS	REDUCCIONES DE DOSIS	COMENTARIO
Oseltamivir	Oral	75 mg dos veces/día	75 mg una vez/día [†]	ClCr ≤ 60 ml/min	Efectos digestivos y (muy infrecuentemente) del SNC
Zanamivir	Inhalada	10 mg dos veces/día	10 mg una vez/día [†]	Deben evitarse en caso de enfermedad respiratoria subyacente	Es importante la instrucción en el uso del dispositivo inhalador
Peramivir*	Intravenosa	600 mg en una dosis i.v. en enfermedad no complicada	No estudiada	ClCr < 50 ml/min	Monodosis autorizada para gripe no complicada en adultos en EE. UU.
Laninamivir*	Inhalada	40 mg una vez en enfermedad no complicada (Japón)	20 mg una vez/día durante 2 días (Japón)	Deben evitarse en caso de enfermedad respiratoria subyacente	En fase de investigación en EE. UU., aprobado en Japón
Zanamivir*	Intravenosa	600 mg/12 h	No estudiada	ClCr < 80 ml/min	En fase de investigación en EE. UU.
Favipiravir*	Oral	1.600 mg dos veces/día; 1.600 mg dos veces/día (Japón) en los días 2-5	No estudiada	Evitar durante el embarazo	Aprobado en el Japón, pero en fase de investigación en EE. UU.; inhibidor de los virus resistentes a los inhibidores de la NA y a los adamantinos; teratógeno
Pimodivir	Oral	600 mg cada 12 h	No estudiado		Actualmente, en fase de investigación en EE. UU.; inhibidor de los virus resistentes a los inhibidores de la NA y a los adamantinos
Baloxavir	Oral	80 o 40 mg en dosis única si no hay complicaciones	No estudiado	Dosificación basada en el peso	Aprobado en 2018 en EE. UU.; inhibidor de los virus resistentes a los inhibidores de la NA y a los adamantinos
Amantadina	Oral	100 mg dos veces/día	100 mg dos veces/día	Edad > 64 años, ClCr < 50-80 ml/min	Efectos secundarios digestivos y del SNC Las cepas circulantes en la actualidad son resistentes
Rimantadina	Oral	100 mg dos veces/día	100 mg dos veces/día	Edad > 64 años, ClCr < 10 ml/min, o disfunción hepática grave	Menor riesgo de efectos de secundarios del SNC que con amantadina Las cepas circulantes en la actualidad son resistentes

*El favipiravir oral está aprobado en Japón, aunque solo para el tratamiento de infecciones gripales nuevas o reemergentes, cuando otros fármacos son ineficaces o insuficientes; los regímenes de dosis superiores están estudiándose, asimismo, en EE. UU.

[†]Las dosis terapéuticas completas para profilaxis postexposición (p. ej., 2 dosis/día) son apropiadas para infecciones por nuevos virus de la gripe y en huéspedes inmunodeprimidos.

La duración estándar del tratamiento sin complicaciones es de 5 días, excepto para el baloxavir o el peramivir i.v., con los que basta una dosis. Puede considerarse su prolongación (p. ej., 10 días) en enfermos graves, inmunodeprimidos o infecciones por nuevos virus. Dosis superiores de oseltamivir (p. ej., 150 o 225 mg dos veces/día) se han aplicado en caso de enfermedades de las vías respiratorias inferiores graves, inmunodepresión o infección por nuevos virus. La duración de la profilaxis depende del contexto epidemiológico; son apropiadas 2 semanas tras la vacunación o 7-10 días tras la exposición. La profilaxis antiviral puede interferir en la respuesta a la vacuna viva atenuada intranasal, pero no a la inactivada intramuscular. ClCr, aclaramiento de creatinina; INA, inhibidor de la neuraminidasa; SNC, sistema nervioso central.

El riesgo de infecciones zoonóticas se reduce evitando exposiciones a aves de corral o ganado porcino potencialmente infeccioso y su entorno. Aunque el virus H5N1, altamente patógeno, causa brotes mortales en aves de corral, el H7N9, de patogenidad baja, no provoca enfermedad discernible en las aves afectadas. Quienes viajen a los países afectados no deben visitar los mercados de aves vivas ni comer productos avícolas mal cocinados, y se lavarán con frecuencia las manos. Evitar las granjas, los mercados de animales vivos y las ferias agrícolas, en particular las personas de riesgo, permitiría reducir el riesgo de infección por el virus de la gripe porcina.

TRATAMIENTO

Tto

Pacientes hospitalizados

El tratamiento antiviral (v. tabla 340-2) lo más temprano posible se recomienda en pacientes con gripe sospechada o confirmada, con afectación grave, complicada o progresiva, hospitalizados o que presentan alteraciones subyacentes que elevan el riesgo de complicaciones (v. tabla 340-1), incluidos adultos mayores de 64 años y niños menores de 5.¹⁵ En pacientes con enfermedad grave o alteraciones de alto riesgo, las decisiones sobre el inicio del tratamiento antiviral no deben esperar a la confirmación analítica de la gripe.

La neumonía gripal fulminante, en particular tras la pandemia de gripe H1N1 de 2009 o la gripe aviaria, requiere cuidados intensivos que abarcan soporte ventilatorio (cap. 97), a menudo terapia de reemplazo renal y a veces oxigenación mediante membrana extracorpórea. Los adultos ingresados con neumonía adquirida en la comunidad (cap. 91) durante la temporada de gripe recibirán, en principio, terapia antiviral precoz¹⁶ y antibióticos; la terapia posterior se guiará por los resultados de los estudios microbiológicos. Las complicaciones en la UCI, incluida la neumonía asociada al respirador, son frecuentes. El tratamiento precoz con inhibidores de la neuraminidasa parece reducir la mortalidad de los pacientes si se inicia antes de que se instaure la insuficiencia respiratoria. Las formulaciones intravenosas de peramivir y zanamivir liberan cantidades elevadas del fármaco de un modo fiable a las personas gravemente enfermas,¹⁷ y el zanamivir se encuentra disponible para uso compasivo en un número muy limitado de países. No obstante, el zanamivir intravenoso no resulta más eficaz que el oseltamivir oral para los pacientes ingresados con gripe.¹⁸

Las dosis dobles de oseltamivir y las combinaciones de oseltamivir, amantadina y ribavirina no parecen clínicamente más eficaces que las dosis conven-

cionales, si bien podrían eliminar los virus de la gripe con mayor rapidez.¹⁹ Los ciclos más largos (p. ej., 10 días) y quizá las dosis más altas están justificados en los pacientes críticos y en los huéspedes inmunodeprimidos, que precisan una vigilancia de la erradicación virológica.¹⁷ La dosis única de peramivir¹⁸ parece tan eficaz como un régimen de 5 días de oseltamivir para tratar la gripe no complicada. Si se administra peramivir intravenoso a pacientes hospitalizados, se aconseja una dosis diaria.

La adición de sirolimús al oseltamivir acelera el aclaramiento del virus y la recuperación clínica en los pacientes con gripe pandémica H1N1 2009 sometidos a ventilación mecánica,²⁰ y la adición de naproxeno y claritromicina durante 2 días al oseltamivir podría reducir la mortalidad de los pacientes ingresados, en comparación con el oseltamivir solo.²¹ Los corticoesteroides sistémicos que se administran para la neumonía asociada a la gripe o el SDRA se han asociado a una replicación viral prolongada, efectos adversos y aumento de la mortalidad, por lo que debe evitarse su uso sistemático.

La aparición de resistencia al oseltamivir durante el tratamiento es poco habitual, pero se da más en los niños y en los huéspedes inmunodeprimidos, y pone de relieve la necesidad de una vigilancia continua de la sensibilidad entre los pacientes de alto riesgo que presentan una excreción viral sintomática y persistente después de 5-7 días de tratamiento. El zanamivir es un inhibidor de la mayoría de las variantes resistentes al oseltamivir y en la actualidad se prefiere el zanamivir intravenoso para tratar las infecciones graves con sospecha o confirmación de resistencia al oseltamivir. Se están realizando estudios con los inhibidores de la polimerasa baloxavir y pimodivir combinados con inhibidores de la neuraminidasa en pacientes ingresados con gripe.

Pacientes ambulatorios

El tratamiento en los primeros 2 días tras la aparición de los síntomas puede valorarse, asimismo, en pacientes ambulatorios de bajo riesgo con afectación febril no complicada, en los que el abordaje terapéutico disminuye en 1-2 días la duración de los síntomas, el tiempo de recuperación funcional y el riesgo de complicaciones en vías respiratorias que lleven al uso de antibióticos.²² El abordaje precoz con oseltamivir aminora igualmente el riesgo de neumonía y hospitalización, e incluso el tardío parece reducir la mortalidad de pacientes hospitalizados.²³ Aunque la terapia resulta más eficaz si se inicia dentro de los 2 días siguientes a la aparición de los síntomas, el inicio posterior parece reducir la mortalidad. Hace poco se ha aprobado el baloxavir para tratar la gripe A no complicada. El baloxavir en dosis única muestra una eficacia clínica

similar, pero más efectos antivirales que el oseltamivir, en adolescentes y adultos ambulatorios, incluidos los que presentan comorbilidad;¹⁴ el baloxavir parece más eficaz que el oseltamivir frente a la gripe B. La aparición de virus de la gripe A con menor sensibilidad al baloxavir se observa en algunos pacientes tratados.

La rimantadina o la amantadina por vía oral acortan la duración de la fiebre y los síntomas en la gripe A no complicada causada por cepas sensibles (v. tabla 340-2), pero estos medicamentos no se recomiendan en este momento debido a la amplia resistencia antiviral.

En ocasiones poco frecuentes, el zanamivir inhalado se asocia a broncoespasmo, a veces grave, y la nebulización de la formulación comercial que contiene lactosa está contraindicada en pacientes intubados. Oseltamivir se relaciona con náuseas, vómitos, exantema y ocasionales síntomas neuropsiquiátricos.

Entre los recursos sintomáticos se cuentan antitérmicos y antitusígenos. Los salicilatos no han de emplearse, especialmente en menores de 16 años, por su correlación con el síndrome de Reye.

PRONÓSTICO

La mayoría de los enfermos con gripe se recuperan completamente, aunque a veces precisan varias semanas para recuperar su estado funcional anterior a la enfermedad. El riesgo de infarto agudo de miocardio aumenta más de 6 veces en los primeros 7 días después del diagnóstico.¹⁸ En ancianos, la enfermedad provoca disfuncionalidad y afectación de las actividades de la vida diaria prolongadas.

La mortalidad por gripe estacional o por la enfermedad pandémica por H1N1 de 2009 ha sido en general baja (aproximadamente 1 de cada 10.000 afectados), aunque varía en virtud de la edad y los grupos de riesgo. Aunque alrededor del 90% de las muertes relacionadas con gripe estacional se registran en personas de más de 65 años o de alto riesgo por trastornos concomitantes, la mayoría de los fallecimientos sobrevenidos en la pandemia de 2009 se dieron en menores de esa edad. La mortalidad afecta a entre el 5 y el 10% de los adultos hospitalizados por gripe estacional, mientras que llega al 40-60% en infecciones por H5N1 H7N9 zoonóticas. Las infecciones bacterianas (cap. 91) se asociaron a más del 90% de las neumonías mortales en la pandemia de 1918 y al 20-40% en la pandemia por H1N1 de 2009. La detección de ARN viral en sangre es un mal factor pronóstico, potencial reflejo de carga viral en vías respiratorias inferiores. Si la neumonía viral evoluciona a insuficiencia respiratoria, la mortalidad alcanza o supera el 50%, si bien el riesgo disminuye con tratamiento antiviral temprano y cuidados intensivos de alta calidad.

Bibliografía de grado A

- A1. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:95-107.
- A2. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2. CD001269.
- A3. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2013;310:1711-1720.
- A4. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, et al. Efficacy of recombinant influenza vaccine in adults 50 years of age or older. *N Engl J Med.* 2017;376:2427-2436.
- A5. Kumar D, Campbell P, Hoschler K, et al. Randomized controlled trial of adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccine in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2016;100:662-669.
- A6. Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M, et al. Systematic review and meta-analysis of indirect protection afforded by vaccinating children against seasonal influenza: implications for policy. *Clin Infect Dis.* 2017;65:719-728.
- A7. Nakamura S, Miyazaki T, Izumikawa K, et al. Efficacy and safety of intravenous peramivir compared with oseltamivir in high-risk patients infected with influenza A and B viruses: a multicenter randomized controlled study. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4:1-8.
- A8. Marty FM, Vidal-Puigserver J, Clark C, et al. Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalised patients with influenza: an international, randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5:135-146.
- A9. Beigel JH, Bao Y, Beeler J, et al. Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the treatment of influenza: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:1255-1265.
- A10. Whitley R, Laughlin A, Carson S, et al. Single dose peramivir for the treatment of acute seasonal influenza: integrated analysis of efficacy and safety from two placebo-controlled trials. *Antivir Ther.* 2015;20:709-719.
- A11. Wang CH, Chung FT, Lin SM, et al. Adjuvant treatment with a mammalian target of rapamycin inhibitor, sirolimus, and steroids improves outcomes in patients with severe H1N1 pneumonia and acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2014;42:313-321.
- A12. Hung IFN, To KKW, Chan JFW, et al. Efficacy of clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination in the treatment of patients hospitalized for influenza A(H3N2) infection: an open-label randomized, controlled, phase IIb/III trial. *Chest.* 2017;151:1069-1080.
- A13. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2015;385:1729-1737.
- A14. Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, et al. Impact of outpatient neuraminidase inhibitor treatment in patients infected with influenza A(H1N1)pdm09 at high risk of hospitalization: an individual participant data meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017;64:1328-1334.
- A15. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med.* 2018;379:913-923.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

341

ENFERMEDADES POR ADENOVIRUS

MICHAEL G. ISON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los adenovirus humanos, miembros de la familia Adenoviridae y el género *Mastadenovirus*, se dividen 7 especies (A, B, C, D, E, F y G; tabla 341-1). Los modernos diagnósticos de secuenciación y moleculares han identificado más de 80 serotipos. Los adenovirus son virus de ADN bicatenario sin envoltura que codifican 20 proteínas tempranas y 15 tardías. La fibra de botón protruye desde la base de fibras (fig. 341-1).

EPIDEMIOLOGÍA

Los adenovirus producen diversas infecciones, de leves infecciones respiratorias virales de remisión espontánea, conjuntivitis y diarrea a enfermedad diseminada grave. Son de distribución mundial y causan infecciones a lo largo del año sin variabilidad estacional significativa. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han descrito epidemias locales o regionales. La infección respiratoria asintomática es común y se asocia a estado portador prolongado, sobre todo en heces y tejido amigdalino. La mayor parte de los infectados por adenovirus son niños, generalmente menores de 5 años, y presentan evidencias serológicas de exposición al virus hacia los 10 años. Solo el 25% de los casos sintomáticos se dan en adultos.¹ Los adenovirus 1, 2 y 5 son más habituales en niños, mientras que los adenovirus 3, 4 y 7 son más propios de adultos.

Brotos recientes graves en EE. UU. generaron casos que requirieron hospitalización, y la transmisión hospitalaria provoca infecciones graves en profesionales sanitarios. Los adenovirus son la principal causa de infecciones virales respiratorias en personal militar. En este grupo, a diferencia de la distribución a lo largo del año propia de civiles, se registran picos en las 4 primeras semanas de las maniobras militares. Las tasas de adenovirus en personal militar se redujeron de manera significativa a raíz de la administración generalizada de una vacuna viva atenuada oral en 1971, registrándose un nuevo aumento cuando en 1999 se agotaron sus existencias, con una ulterior reducción tras la aprobación en 2011 de otra vacuna viva atenuada oral con adenovirus 4 y 7 (e-fig. 341-1).

TABLA 341-1 CORRELACIÓN DE SUBGRUPOS Y SEROTIPOS DE ADENOVIRUS Y PRINCIPALES SITIOS DE INFECCIÓN

SUBGRUPO	SEROTIPO	SITIO DE INFECCIÓN PRINCIPAL
A	12, 18, 31,* 61*	Respiratorio, urinario, digestivo
B1	3, 7, 16, 21, 50, 66, 68	Respiratorio, ojo (incluida fiebre faringoconjuntival), digestivo
B2	11, [†] 14, [‡] 34, [†] 35, [†] 55, [‡] 66	Infecciones urinarias, respiratorias
C	1, 2, 5, 6, 57	Respiratorio, urinario, digestivo (especialmente hepatitis)
D	8 [§] -10, 13, 15, 17, 19 [§] , 20, 22-30, 32-33, 36, 37 [§] -39, 42-49, 51, 53-54, 58, 56, 60, 62, 63-65, 67, 69, 70-71	Ojo, digestivo
E	4	Infección de vías respiratorias superiores, neumonía
F	40,* 41*	Digestivo
G	52	Digestivo

*Asociado a gastroenteritis del lactante.

[†]Asociado a cistitis hemorrágica y nefritis intersticial.

[‡]Asociado a neumonía epidémica con mortalidad elevada.

[§]Asociado a epidemias.

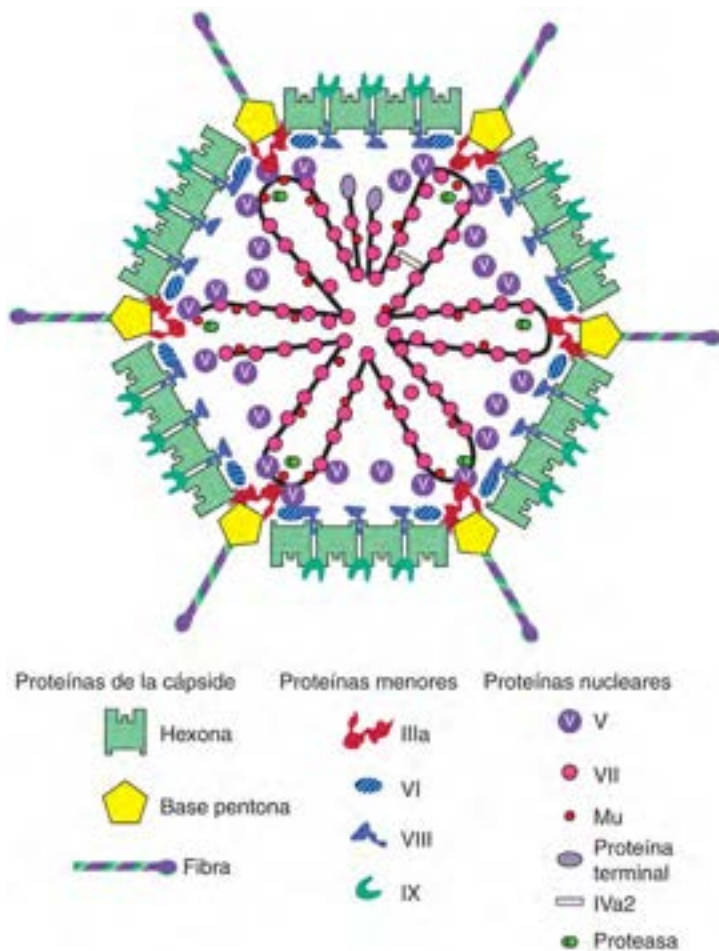


FIGURA 341-1. Adenovirus.

BIOPATOLOGÍA

Los adenovirus penetran en huéspedes propensos por boca, nasofaringe o conjuntiva ocular. La proteína de fibra del virus se une a un receptor celular, variable según el serotipo. Tras la infección inicial, la replicación local induce en ocasiones un importante daño celular por infección invasiva de tejidos. Durante las infecciones pulmonares, en los alvéolos se observan bronquitis necrosante, bronquiolitis, neumonía intersticial y membranas de fibrina y hialinas. En las infecciones oculares se desarrollan infiltrados exudativos y mononucleares bajo el epitelio. La replicación provoca células epiteliales descamadas, que a su vez inducen hipertrofia del tejido linfático regional y centros germinales proliferativos activos. Esta reacción causa a veces adenoides inflamadas o invaginación intestinal (cap. 133), debidas a hipertrofia de ganglios linfáticos mesentéricos, sobre todo en niños.

Los componentes de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas son importantes para controlar la replicación de los adenovirus. Los macrófagos alveolares y las células de Kupffer ayudan a eliminar los adenovirus de pulmón e hígado e inducen secreción de citocinas, tales como factor de necrosis tumoral (TNF), interferón (IFN) γ e interleucinas (IL) 1 β , IL-6, IL-8 e IL-12. Los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ desempeñan un papel particularmente relevante en el control y eliminación de adenovirus en humanos, y las concentraciones absolutas de linfocitos y linfocitos T CD4⁺ guardan correlación inversa con la infección por adenovirus y el riesgo de infecciones adenovirales diseminadas en pacientes trasplantados inmunodeprimidos.

En respuesta a la infección y para limitarla se producen anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes específicos de grupo y tipo. Los anticuerpos específicos de grupo no neutralizan el virus, pero permiten limitar la infección. Los neutralizantes protegen frente a las manifestaciones de la enfermedad en huéspedes previamente infectados o contra la reinfección con el mismo serotipo, si bien no eliminan el estado portador.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por adenovirus presentan manifestaciones clínicas muy diversas, asociadas a tipo de virus (v. tabla 341-1), edad e inmunocompetencia del huésped. Entre los síndromes comunes se cuentan infecciones respiratorias, oculares, digestivas, genitourinarias y del sistema nervioso central (SNC). También se registra infección diseminada, especialmente en inmunodeprimidos. También se han propuesto asociaciones de adenovirus y obesidad.

Infecciones de vías respiratorias

En torno al 10% de las neumonías infantiles y hasta el 5% de las extrahospitalarias en ciertos estudios de adultos^{3,4} son atribuibles a adenovirus. Síntomas característicos son congestión nasal, rinitis y tos, a veces similar a la de la tos ferina (cap. 297). Malestar general, fiebre, escalofríos, mialgia, cefalea y dolor abdominal son síntomas generales comunes. Se registran, asimismo, amigdalitis exudativa y adenopatía cervical. Cuando la conjuntivitis acompaña a estos signos y síntomas, la patología se designa como fiebre faringoconjuntival. La otitis media es frecuente, particularmente en lactantes de menos de 1 año. Los casos tanto infantiles como de adultos, especialmente los que afectan a personal militar, son indistinguibles de otras infecciones respiratorias virales, como la gripe (cap. 340), la paragripales (cap. 339) y por el virus respiratorio sincitial (cap. 338). Se han descrito brotes recientes de neumonía por adenovirus, a veces graves y en ocasiones mortales, que han de considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes con neumonía grave.³

Infecciones oculares

Las dos manifestaciones más usuales de infección ocular por adenovirus son la fiebre faringoconjuntival y la queratoconjuntivitis epidémica. La primera es una forma leve de conjuntivitis folicular aguda que acompaña a la faringitis febril o la adenitis cervical tras una incubación de 6-9 días y ataca a ambos ojos, con afectación conjuntival bulbar o palpebral. Piscinas y lagos son fuente habitual de la infección. Los síntomas suelen remitir sin tratamiento ni secuelas.

La queratoconjuntivitis epidémica es más grave, con edema palpebral, dolor, lagrimeo y fotofobia.⁶ Se registran opacidades corneales dolorosas, que suelen remitir con el tiempo. Es típicamente monocular y remite espontáneamente. No obstante, en ocasiones poco frecuentes puede dar lugar a daño corneal permanente, y es posible también que se produzca un gran desprendimiento de toda la capa epitelial de la córnea. La recuperación puede llevar hasta 4 semanas. La enfermedad es muy contagiosa, incluyendo la transmisión nosocomial a los miembros del equipo sanitario. En consecuencia, es necesario un minucioso control de infecciones, incluso en casos solo sospechosos.

Infección del tubo digestivo

Los adenovirus pueden infectar cualquier parte del tubo digestivo, causando fiebre, náuseas, vómitos y diarrea. Hasta el 10% de los casos pediátricos de diarrea se deben a adenovirus, a menudo con síntomas persistentes durante 8-12 días. Ciertos adenovirus provocan también adenitis mesentérica, que clínicamente puede asemejarse a la apendicitis y, en contadas ocasiones, produce invaginación (cap. 133). Se observan inclusiones adenovirales en un tercio o la mitad de los apéndices extirpados quirúrgicamente.

Infecciones genitourinarias

La cistitis hemorrágica, que suele manifestarse con presencia micro o macroscópica de sangre en orina y dolor y calambres vesicales, se ha referido en infecciones infantiles por adenovirus 11 y 21. Los adultos presentan uretritis, con o sin cistitis, por adenovirus 19 y 37. Ambos cuadros suelen remitir con el tiempo sin intervención.

Otras manifestaciones de los adenovirus

Ocasionalmente se detectan casos de meningitis (cap. 384) y encefalitis (caps. 359 y 386) asociados a infección por adenovirus, potencial causa también de miocarditis y miocardiopatía dilatada (cap. 54).

Varios estudios han constatado vínculos entre detección de adenovirus en el líquido amniótico y fetos anómalos. En tales casos fueron particularmente frecuentes las lesiones hepáticas ecógenas y los defectos neurales fetales.

Enfermedades por adenovirus en pacientes inmunodeprimidos

La infección primaria o la reinfección por adenovirus generan diversos síndromes infecciosos en niños y adultos inmunodeprimidos. En la población sometida a trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 168), la incidencia de tales enfermedades oscila entre el 3 y el 47%.⁷ Los factores de riesgo comprenden trasplante allogenico, injertos con linfocitos T agotados, uso de alemtuzumab y enfermedad del injerto contra el huésped aguda.

Son asimismo posibles enfermedad respiratoria grave, hepatitis, colitis, cistitis hemorrágica y queratoconjuntivitis adenoviral. La linfopenia grave (< 300 células/ μ l) se asocia a enfermedad diseminada. Aunque esta solo afecta al 1-7% de los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, conlleva riesgo de mortalidad significativo (8-26%).

La viremia por adenovirus asintomática es común en receptores de trasplantes de distintos órganos sólidos.⁸ No obstante, la progresión a enfermedad sintomática es más usual en receptores de trasplantes de intestino delgado e hígado y receptores de trasplantes pediátricos, en tratados con anticuerpos antilinfocíticos y en pacientes con estado de adenovirus donante positivo/receptor negativo. La hepatitis adenoviral, causada característicamente por adenovirus 1, 2, o 5, es más habitual

en receptores de trasplante hepático y se diagnostica por detección de viremia o visualización de inclusiones intranucleares en la biopsia. La enterocolitis por adenovirus afecta a trasplantados de intestino delgado y puede asemejarse al rechazo. La neumonía adenoviral se relaciona con pérdida del injerto, muerte o progresión a bronquiolitis obliterante en receptores de trasplante pulmonar. En trasplantados de riñón, los adenovirus inducen cistitis hemorrágica, con o sin nefritis intersticial. Habitualmente, estos pacientes presentan fiebre, hematuria y disfunción renal de nuevo desarrollo. El ADN adenoviral comporta peor pronóstico en trasplantados cardíacos pediátricos.

Las infecciones adenovirales primarias causan frecuentemente enfermedades graves, a menudo mortales, en niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria, como la enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave (cap. 236). Se han notificado casos mortales en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), aunque la mayoría de ellos remiten de modo espontáneo, particularmente en quienes reciben tratamiento antirretroviral altamente activo o sin linfopenia de CD4 significativa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por adenovirus depende del aislamiento del virus en tejido infectado y de la evidencia histopatológica de replicación viral o síntomas clínicos compatibles con infección. La detección del virus por sí sola no es diagnóstica de enfermedad por adenovirus, ya que el virus puede estar latente en ciertos tejidos y diseminarse intermitentemente desde la garganta o en las heces durante meses o años tras la infección primaria. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) presenta mayor rendimiento diagnóstico que el cultivo o la detección directa de antígenos fluorescentes. Los análisis de PCR cuantitativos son, asimismo, útiles para predecir la progresión a enfermedad diseminada en niños y, en menor medida, en adultos, receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas y para determinar la respuesta a las intervenciones terapéuticas. Es esencial tener en cuenta que, en especial en pacientes inmunodeprimidos y en pacientes con enfermedad no pulmonar, el uso de hisopos nasales para la detección de adenovirus, usando una de las numerosas pruebas virales respiratorias disponibles comercialmente, puede no detectar la infección por adenovirus. Para la detección precisa de los adenovirus son necesarias pruebas de muestras concretas (p. ej., heces para la enfermedad gastrointestinal, orina para la enfermedad de las vías urinarias, sangre para la enfermedad sistémica o diseminada y frotis o líquido ocular para la enfermedad ocular).

TRATAMIENTO

No hay antivirales aprobados específicamente para tratar adenovirus. La ribavirina no se ha mostrado útil. Se ha empleado cidofovir, potente inhibidor de adenovirus en cultivo celular (preferiblemente, 1 mg/kg tres veces/semana), aunque los datos indican que la relación eficacia/toxicidad (predominantemente nefrotoxicidad) es demasiado estrecha para que resulte de utilidad clínica, excepto en las infecciones graves.⁹

El brincidofovir, un fármaco experimental, no es nefrotóxico y está en estudio para pacientes pediátricos con trasplante de células madre hematopoyéticas,¹⁰ en los que generalmente es bien tolerado y elimina los adenovirus, en comparación con placebo. Se hallan en curso nuevos estudios al respecto, así como ensayos prospectivos sobre un nuevo enfoque que emplea linfocitos T específicos de adenovirus y multiviruses.¹¹

PREVENCIÓN

El control de los contactos y de la transmisión por gotículas permite evitar brotes asociados a atención sanitaria y en hospitales y centros asistenciales de infección por adenovirus, incluidos los de queratoconjuntivitis epidémica. Una vacuna viva atenuada oral con adenovirus 4 y 7 es bien tolerada y registra eficacia vacunal del 99,3%. En la actualidad solo está indicada y disponible en EE. UU. para personal militar de entre 17 y 50 años.

PRONÓSTICO

El pronóstico está estrechamente vinculado a la inmunocompetencia. Los pacientes inmunocompetentes habitualmente presentan afecciones autolimitadas que, en general, solo requieren tratamiento sintomático, aunque algunos brotes epidémicos, incluidos dos por los adenovirus 7 y 14, generaron elevados índices de letalidad. En adultos inmunodeprimidos, la viremia persistente o creciente por adenovirus predice una infección progresiva. En tales casos, la reducción de la inmunodepresión y la instauración de tratamiento antiviral se asocian a mejores resultados. En comparación, los pacientes con recuperación, en curso o prevista, de sus recuentos de linfocitos pueden experimentar remisión de la viremia sin una intervención específica.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Hiwarkar P, Amrolia P, Sivaprakasam P, et al. Brincidofovir is highly efficacious in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic cell transplant. *Blood*. 2017;129:2033-2037.
- A2. Grimley MS, Chemaly RF, Englund JA, et al. Brincidofovir for asymptomatic adenovirus viremia in pediatric and adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a randomized placebo-controlled phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:512-521.
- A3. Kuschner RA, Russell KL, Abuja M, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of the live, oral adenovirus type 4 and type 7 vaccine, in U. S. military recruits. *Vaccine*. 2013;31:2963-2971.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

342

CORONAVIRUS

SUSAN I. GERBER Y JOHN T. WATSON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Hasta el año 2003, los coronavirus humanos se identificaban como una causa frecuente de resfriado común y, ocasionalmente, de infecciones respiratorias de las vías inferiores, pero pocas veces como una causa de enfermedad grave. En el año 2003, se reconoció un nuevo coronavirus en seres humanos como agente etiológico del brote de síndrome respiratorio agudo grave (SRAG).^{1,2} El brote de SRAG demostró que los coronavirus pueden ser graves patógenos humanos y provocó el descubrimiento de otros coronavirus humanos nuevos, así como de varios coronavirus nuevos en murciélagos, que son el reservorio probable del coronavirus del SRAG. Además, en 2012 surgió el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), otro ejemplo de la capacidad de este tipo de virus de provocar enfermedades humanas graves.^{3,4}

Organismos patógenos

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae, que consta de dos subfamilias, Coronavirinae y Torovirinae. Los coronavirus son virus de ARN monocatenario de polaridad positiva con un genoma de unos 30 kb, el genoma más largo entre los virus de ARN. Estos virus se denominaron coronavirus porque al microscopio electrónico muestran unas proyecciones proteicas externas en forma de maza que dan a la partícula viral un aspecto de corona. El genoma codifica cuatro o cinco proteínas estructurales (una proteína de las espículas [S], una proteína pequeña de la envoltura [E], una proteína de la membrana [M], una proteína de la nucleocápside [N] y en algunos virus una proteína hemaglutinina-esterasa [HE]), varios marcos de lectura abierta dispersos por los genes estructurales, así como una poliproteína que se procesa en múltiples proteínas (por lo general 16) no estructurales. Estas proteínas no estructurales participan en la replicación del virus, pero no se incorporan en el virión. Los coronavirus se han aislado también de diferentes animales y aves, y en sus respectivas especies causan una gran variedad de enfermedades respiratorias, gastrointestinales, neurológicas y sistémicas. Los coronavirus se dividen en cuatro géneros: α , β , γ y δ . El virus 229E y el NL63 son α -coronavirus, mientras que el OC43 y el HKU1 son β -coronavirus. Los coronavirus del SRAG y el MERS son β -coronavirus, aunque de linajes diferentes. La detección y tipificación de nuevos coronavirus en murciélagos ha ampliado nuestros conocimientos sobre la diversidad entre los coronavirus, que, probablemente, continuará aumentando.

EPIDEMIOLOGÍA

Los coronavirus más comunes de los seres humanos, 229E, OC43, NL63 y HKU1, parecen transmitirse a través de contactos próximos que probablemente incluyan contaminación de las manos por contacto interpersonal o por fómites, seguido de autoinoculación de las mucosas de la boca, nariz u ojos e inhalación de gotículas grandes infectivas y posiblemente aerosoles. Los síntomas aparecen a los 2-4 días tras la infección. Estos coronavirus se detectan en pacientes con enfermedades respiratorias agudas, sobre todo un cuadro respiratorio leve de las vías superiores (es decir, resfriado común), pero también en pacientes con enfermedades respiratorias más graves como

neumonía, bronquiolitis y crup. Las infecciones por coronavirus se detectan a edades tempranas en la infancia y pueden ocurrir reinfecciones repetidas a lo largo de toda la vida. Alrededor del 50% de los niños tienen anticuerpos frente al coronavirus OC43 a los 3 años de edad, y alrededor del 70% de los adultos presentan dichos anticuerpos. Hasta el 75% de los niños tienen anticuerpos contra NL63 y 229E a los 3-4 años. Los estudios sobre las infecciones por los coronavirus parecidos a 229E y OC43 sugieren que los coronavirus se asocian al 15% de los casos de resfriado común y hasta con un 10% de los casos de enfermedad respiratoria aguda en niños y adultos. De forma individual, los virus 229E, OC43, HKU1 y NL63 se detectan en menos del 1-4% de los casos, y sus contribuciones individuales varían en función de la localización y el año. Se han descrito enfermedades graves en brotes en pacientes mayores que viven en residencias de ancianos. En un brote asociado con infección por OC43, por ejemplo, 23 residentes y 24 trabajadores refirieron un cuadro pseudogripal, y 3 residentes fallecieron. Sin embargo, algunos informes han constatado tasas de detección de coronavirus en niños hospitalizados con enfermedad respiratoria aguda y/o fiebre, similares a las de los controles asintomáticos, lo que plantea interrogantes sobre el papel de los virus en las enfermedades más graves y en la hospitalización. Los coronavirus 229E, OC43, NL63 y HKU1 se detectan durante todo el año, aunque los máximos se registran en otoño e invierno en climas templados. Un segundo patógeno viral se identifica en el 20-60% de las muestras positivas para uno de estos coronavirus.

La mayoría de las infecciones demostradas en humanos por el coronavirus del SRAG ocurrieron en personas con un cuadro similar al SRAG durante el brote global de 2002-2003. Es probable que los mercados de animales salvajes en la provincia de Guangdong, en China, hayan desempeñado un papel clave en la amplificación e introducción del virus en humanos, pero la fuente original del virus del brote fue probablemente los murciélagos. La detección de múltiples coronavirus similares al SRAG y de otro tipo en murciélagos sugiere que estos animales son una fuente abundante de coronavirus. Un coronavirus recientemente aislado en murciélagos tiene un 95% de identidad de su secuencia nucleotídica con respecto al del SRAG y puede infectar a humanos mediante el receptor de ECA2. Aunque los animales fueron la fuente original de las infecciones humanas, la propagación planetaria del coronavirus del SRAG ocurrió a través de la transmisión interpersonal por gotículas y transmisión por fómites, y en algunos casos probablemente por aerosoles de partículas pequeñas. La mayoría de los contagios ocurrieron en el entorno doméstico, hospitales y otros centros sanitarios, con pocos contagios comunitarios.

Más recientemente, el coronavirus del MERS fue identificado por primera vez en la península Arábiga en 2012. Coronavirus similares al del MERS se han detectado en murciélagos, lo que indica que esos animales son un posible origen de este virus. Sin embargo, los dromedarios parecen actuar como reservorio del virus y como vehículo de transmisión a los humanos. En Oriente Medio y África, los dromedarios pueden alojar coronavirus del MERS vivos y, en esas áreas, los animales jóvenes presentan de forma casi universal títulos de anticuerpos, detectados en torno a la edad de 2 años. Además, en humanos sin exposición previa conocida a otros casos de MERS humanos, la exposición directa a los dromedarios durante las 2 semanas anteriores se asocia de forma independiente al desarrollo de MERS.⁵ La diseminación de persona a persona se registra en contextos de asistencia sanitaria y se asocia a la mayoría de los casos de transmisión comunicados. Por ejemplo, un brote de 186 casos producido en la República de Corea en 2015 tuvo su origen en una única persona que viajó de regreso a Corea desde la península Arábiga.⁶ La transmisión entre miembros de una familia que comparten vivienda también se ha notificado, aunque hasta la fecha no se han hallado evidencias de transmisión comunitaria sostenida. El periodo de incubación se estima en algo más de 5 días (intervalo, 2-14 días), y continúan comunicándose casos esporádicos o en grupos de infección en humanos por coronavirus del MERS.

BIOPATOLOGÍA

Los coronavirus humanos tipificados hasta ahora infectan a las personas a través de las vías respiratorias. El lugar en el que se produce la replicación viral es determinado, al menos parcialmente, por las células que expresan los respectivos receptores. Los receptores de los coronavirus 229E y NL63 son la aminopeptidasa N y la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2), respectivamente. Los receptores de los coronavirus OC43 y HKU1 no se han determinado, aunque el OC43 puede usar como receptores varias moléculas de la superficie celular, como el ácido neuramínico 9-O-acetilado. El receptor principal del coronavirus del SRAG es la ECA2, aunque el virus también se une a dos lectinas de tipo C expresadas en células dendríticas, DC-SIGN y L-SIGN. La aminopeptidasa N se expresa en varios tipos de células (respiratorias, digestivas, del epitelio renal y mieloides), aunque se sabe que el virus 229E solo infecta células epiteliales respiratorias. La ECA2 se expresa en varios tejidos, que incluyen los pulmonares, el aparato digestivo, el corazón y el riñón. El coronavirus del SRAG se ha detectado repetidamente en neumocitos del pulmón y en enterocitos del aparato digestivo, y de manera ocasional en otras células, como las células de los túbulos distales del riñón y macrófagos en varios tejidos. Varios estudios en autopsias sugieren que la infección del pulmón produce inicialmente una lesión alveolar difusa y luego un proceso de reparación que incluye fibrosis en las paredes alveolares. No se sabe si el coronavirus NL63, que también utiliza

la ECA2 como receptor, infecta otros sitios además del aparato respiratorio. El receptor del coronavirus del MERS es la exopeptidasa dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4), también conocida como CD26. La DPP4 se halla en diversos tipos celulares, como las células epiteliales bronquiales no ciliadas, las epiteliales bronquiales, las epiteliales alveolares, las células endoteliales y las de cultivos de órganos *ex vivo* pulmonares. Además, la DPP4 se expresa en células epiteliales del riñón, del intestino delgado, del hígado y de la próstata, así como en leucocitos activados.

Es probable que la enfermedad asociada a las infecciones por coronavirus se deba tanto al efecto citopático del virus como a la respuesta inmunitaria e inflamatoria del huésped a la infección. No está claro de qué manera la interacción entre estos dos efectos contribuye a la patogenia. La evolución bifásica del SRAG en algunos pacientes, con inicio de los síntomas graves en la segunda semana de la enfermedad, y la disminución del número de linfocitos, sugieren que la respuesta del huésped y la inmunodepresión inducida por el virus en el progreso de la enfermedad intervienen en esa interacción. De manera similar, parece que la respuesta del huésped y la inmunodepresión inducida por el virus pueden contribuir también a la enfermedad por coronavirus del MERS.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por coronavirus 229E, OC43, NL63 y HKU1 a menudo se asocian con enfermedades respiratorias agudas que suelen ser leves y compatibles con un resfriado común (cap. 337), pero también pueden dar lugar a cualquier enfermedad respiratoria, como neumonía (cap. 91), crup (cap. 401), bronquiolitis y bronquitis (cap. 90). Estos virus mejor estudiados (coronavirus humanos 229E y OC43) causan síntomas respiratorios (p. ej., rinorrea, congestión nasal, faringitis, tos), así como síntomas sistémicos (p. ej., fiebre, cefalea, malestar general) cuando se inoculan por vía intranasal en voluntarios adultos. Los síntomas se manifiestan 2-4 días después de la inoculación, pero alrededor del 30% de los voluntarios que excretaban virus no tenían enfermedad asociada. Por lo general, los síntomas persisten alrededor de 1 semana, aunque algunas veces pueden durar hasta 3 semanas. Las infecciones anteriores no inducen niveles altos de inmunidad protectora. Los humanos pueden reinfectarse con coronavirus respiratorios a lo largo de toda la vida, y los voluntarios pueden reinfectarse sintomáticamente con la misma cepa de coronavirus un año después de la primera infección. Al igual que en otras infecciones, la gravedad de la enfermedad varía entre diferentes pacientes del mismo brote y entre grupos de pacientes durante diferentes brotes en la misma comunidad.

A diferencia de la enfermedad leve asociada con los virus 229E y OC43, la infección por el coronavirus del SRAG produce casi siempre un cuadro grave que requiere hospitalización, a menudo en una unidad de cuidados intensivos (UCI), con una mortalidad elevada. En casi todas las personas infectadas por el coronavirus del SRAG se observaron signos radiológicos de neumonía; en el 20% o más de los pacientes se desarrolló un síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 96) que requirió su ingreso en una UCI y respiración asistida. Las manifestaciones clínicas iniciales del SRAG consistieron a menudo en síntomas sistémicos de fiebre, malestar general y mialgias a los 2-10 días tras la infección (rara vez > 10 días). Varios días después del inicio de los síntomas sistémicos, se apreciaron síntomas respiratorios de las vías inferiores, como tos no productiva y disnea. A diferencia de los pacientes afectados por otras infecciones respiratorias virales, la mayoría de los pacientes con SRAG nunca experimentaron síntomas de las vías respiratorias superiores, como rinorrea, faringitis o congestión nasal (tabla 342-1). Durante el curso de su enfermedad, la mayoría de los infectados por el coronavirus del SRAG tenían elevación de las enzimas hepáticas y linfopenia, que incluían una reducción sustancial de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺. En general, los niños mostraban una enfermedad menos grave que los adultos.

El espectro clínico de la enfermedad por coronavirus del MERS oscila entre la infección asintomática y la afectación grave.⁷ Los síntomas comprenden tos, fiebre, malestar general, artralgias, escalofríos intensos y disnea. Alrededor del 25% de los casos presentan síntomas gastrointestinales, como diarrea, vómitos y dolor abdominal. Los pacientes con afectación grave sufren neumonía, que, en ocasiones, evoluciona a síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Los hallazgos de laboratorio comprenden leucopenia y, a veces, trombocitopenia y enzimas hepáticas anómalas. Entre los hallazgos radiográficos torácicos se cuentan infiltrados parcheados, opacidades lobulares y, como en los del coronavirus del SRAG, aspecto de vidrio esmerilado.

DIAGNÓSTICO

Debido a que la enfermedad suele ser leve y no existe un tratamiento eficaz, el diagnóstico de la infección por coronavirus 229E, OC43, NL63 y HKU1 no ha sido relevante para el tratamiento. Sin embargo, el diagnóstico de la infección por coronavirus del SRAG y el MERS es fundamental para el tratamiento de pacientes individuales y para organizar una respuesta de salud pública apropiada.

Infecciones por coronavirus 229E, OC43, HKU1 y NL63

Los análisis por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los coronavirus son las pruebas de elección para diagnosticar la infección. La mayoría de las PCR son específicas de tipo, es decir, específicas para coronavirus del SRAG, MERS, 229E, OC43, HKU1 o

TABLA 342-1 PORCENTAJE DE PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN POR CORONAVIRUS DEL SRAG Y EL MERS CON UNA SELECCIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE ESTAS INFECCIONES

DATOS CLÍNICOS O DE LABORATORIO	SRAG	MERS
	EN LA HOSPITALIZACIÓN	EN LA PRESENTACIÓN
Fiebre	90-100%	≈90-100%
Tos o disnea	40-75%	83%
Diarrea	20-30%	26%
Anomalías en la radiografía de tórax	65-90%	100%
Linfopenia*	50-90%	34%

*Los recuentos de los linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ están reducidos.

MERS, síndrome respiratorio de Oriente Medio; SRAG, síndrome respiratorio agudo grave. Tomado de Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:752-761.

NL63 ARN. Los análisis diagnósticos para coronavirus son cada vez más accesibles y, ocasionalmente, forman parte de las baterías de pruebas destinadas a detectar virus respiratorios. La presencia del virus también se puede deducir por microscopía electrónica y confirmarse mediante análisis *in situ* o inmunohistológico de los tejidos afectados. Los estudios positivos inmunohistológicos y de hibridación *in situ* documentan el foco de la infección y ayudan a respaldar la asociación entre el virus y el proceso patológico. Se han utilizado con éxito varios inmunoanálisis enzimáticos o fluorescentes frente a anticuerpos para detectar la infección. La mayoría de los análisis detectan anticuerpos inmunoglobulina G (IgG), pero los análisis de anticuerpos de neutralización del virus son más específicos. Las pruebas serológicas para detectar un aumento diagnóstico de anticuerpos entre las muestras de suero agudo y convaleciente para las infecciones por coronavirus 229E, OC43, HKU1 y NL63 no son útiles para el tratamiento de la enfermedad aguda, pero pueden ser útiles para los estudios epidemiológicos.

Síndrome respiratorio agudo grave

Existen tres características de los casos de SRAG que ayudan a guiar la estrategia para su diagnóstico. En primer lugar, el SRAG se ha documentado solo en personas que tienen alguna exposición potencial, es decir, a pacientes con SRAG, a un lugar con contagio de SRAG, a un laboratorio que trabaja con coronavirus del SRAG, o a ambientes donde podría haber animales infectados por el SRAG (p. ej., sur de China). En segundo lugar, casi el 100% de los pacientes infectados desarrollan anomalías en la radiografía de tórax a los 10 días de la enfermedad. Por último, el SRAG casi siempre apareció en los primeros 10 días de exposición. Por tanto, la sospecha de SRAG y la evaluación diagnóstica se pueden limitar a los pacientes que tienen una enfermedad grave de vías respiratorias inferiores y una cierta exposición potencial al SRAG en los 10 días previos a la aparición de la enfermedad.

La confirmación de laboratorio de infección por coronavirus del SRAG en una fase precoz de la enfermedad ha sido difícil, incluso con análisis sensibles de PCR en tiempo real. A diferencia de la mayoría de las infecciones respiratorias virales, los títulos más altos de virus, o de ARN viral, se han encontrado en muestras clínicas del comienzo de la segunda semana de enfermedad. Durante la primera semana, la mejor manera para detectar la infección es un análisis sensible de PCR o un inmunoanálisis enzimático sensible para el antígeno de la proteína N aplicado a las muestras respiratorias y séricas. Durante la segunda semana de enfermedad, las muestras respiratorias y las heces son las que más probabilidades tienen de ser positivas para el ARN viral. Los anticuerpos se han detectado en ocasiones a principios de la segunda semana de enfermedad, pero a veces no se detectan hasta 4 semanas después durante su evolución. Debido a que los anticuerpos contra el coronavirus del SRAG aparecían pocas veces antes del brote de 2003, un solo resultado positivo en la prueba de anticuerpos en una persona enferma podría considerarse diagnóstico de una infección aguda por el coronavirus del SRAG. Sin embargo, debido a que la reaparición de este coronavirus tendrá un impacto considerable para la salud pública, social y económico, y debido a la presencia ocasional de anticuerpos con reacción cruzada inducidos por otros coronavirus, una prueba de neutralización para detectar anticuerpos y otra de confirmación por un laboratorio de referencia son necesarias para confirmar el diagnóstico. Los departamentos de salud pública han de ser consultados para cuestiones relativas a las pruebas diagnósticas del SRAG.

Síndrome respiratorio de Oriente Medio

El diagnóstico de infección por coronavirus del MERS debe considerarse en los pacientes con infección respiratoria aguda grave de causa desconocida y posible exposición o

nexo epidemiológico con la península Arábiga.⁸ Las pruebas de PCR se han utilizado para detectar ARN en muestras de vías respiratorias superiores (nasofaríngeas, orofaríngeas) y, preferiblemente, de vías respiratorias inferiores (las de esputo, aspirado traqueal y líquido de lavado broncoalveolar son las que tienen mayores cargas virales), así como de suero, heces y orina. Un caso confirmado de infección por coronavirus del MERS requiere PCR positiva en al menos dos dianas génicas específicas o una sola diana positiva con secuenciación en una segunda.

Diversos análisis serológicos permiten detectar anticuerpos antinucleocápside y anti-proteínas espículas. La sensibilidad y la especificidad de estas pruebas para diagnosticar la infección por coronavirus del MERS en curso o pasada aún no se han determinado. Los departamentos de salud pública han de ser consultados para cuestiones relativas a las pruebas diagnósticas del MERS.

TRATAMIENTO

Tto

No se dispone de un tratamiento antiviral específico para las infecciones por coronavirus 229E, OC43, HKU1 y NL63, aunque la infección es leve y suele resolverse en unos pocos días o 1 semana. Los pacientes requieren tratamiento sintomático o, rara vez, tratamiento de las complicaciones de la infección.

El tratamiento de las infecciones por coronavirus del SRAG o el MERS es más complejo. En la actualidad ningún fármaco antiviral se ha demostrado eficaz para ninguno de ellos. Ante la alta mortalidad asociada con ambos virus y la falta de datos clínicos o *in vitro* que orienten el tratamiento, se recurre a medidas de abordaje de los síntomas, como la ventilación mecánica y la oxigenación (cap. 96). En el brote de SRAG, los datos obtenidos *in vitro* registraron escasa o nula eficacia de ribavirina e indicaron que el interferón α , la inmunoglobulina de fase convaleciente del SRAG y la combinación de lopinavir más ritonavir pueden resultar útiles. Aunque fueron muchas las personas tratadas durante el brote, la falta de grupos control hizo imposible determinar qué tratamientos, en caso de existir, eran beneficiosos. Para el coronavirus del MERS, los datos *in vitro* y de modelos animales ponen de manifiesto efectos inhibidores de numerosos fármacos antivirales, como interferones, ribavirina y lopinavir/ritonavir. Las opciones de inmunoterapia sometidas a evaluación comprenden el plasma de convalecientes y los anticuerpos monoclonales y policlonales. No obstante, en la actualidad no hay consenso sobre su eficacia para tratar la infección humana.

PREVENCIÓN

El lavado de las manos y otras medidas de control de la infección probablemente disminuyan la propagación de coronavirus a nivel doméstico, en centros sanitarios y en otros contextos. Estas estrategias se centran en reforzar la necesidad de que los pacientes con enfermedades respiratorias se cubran la nariz y la boca al toser o estornudar, que usen tejidos para contener las secreciones respiratorias y que se laven las manos tras el contacto con secreciones respiratorias. El personal debería respetar las prácticas adecuadas de control de la infección.

A los 4 meses del inicio del brote de SRAG en 2003, se contuvo dicho brote y se detuvo la transmisión interpersonal. Esto se logró sin una vacuna ni terapia antiviral eficaz, gracias a la implementación exhaustiva de las medidas clásicas de salud pública de detección temprana y aislamiento de los casos, asociada al rastreo y tratamiento de los contactos, incluyendo la cuarentena de los contactos. Para el MERS, la eficacia de estas medidas en la interrupción de la transmisión también se ha demostrado repetidamente, sobre todo para brotes asociados a entornos de asistencia sanitaria.

Los casos de infección por coronavirus del SRAG en laboratorios, y la subsiguiente transmisión de la enfermedad a otras personas, refuerza la relevancia de un estricto seguimiento de las normas de seguridad en el laboratorio. Debido a que la reaparición del SRAG podría causar una propagación global, los profesionales de salud pública y el personal sanitario a nivel local, nacional y global deben ser alertados con rapidez y actualizarse con regularidad sobre los nuevos casos y la situación de la transmisión.

Para los pacientes infectados por coronavirus del SRAG o el MERS en el entorno hospitalario se recomienda un meticuloso seguimiento de las precauciones estándar de contacto y de transmisión aérea. Las infecciones por coronavirus del MERS continúan produciéndose en Oriente Medio, y los estamentos de salud pública locales, nacionales e internacionales han de ser inmediatamente informados de cada caso. Está en curso el desarrollo de vacunas contra el SRAG y el MERS.

PRONÓSTICO

Los pacientes con infecciones por coronavirus extrahospitalarias suelen recuperarse por completo. Sin embargo, los que presentan afectación cardíaca, pulmonar o inmunitaria corren riesgo de enfermedad de las vías respiratorias inferiores más grave y los brotes de infección por coronavirus en ancianos ingresados en centros de cuidados crónicos pueden generar tasas elevadas de enfermedad de las vías respiratorias inferiores y mortalidad. En el brote de SRAG, alrededor del 10% de los pacientes murieron. La

mortalidad fue máxima, del orden del 50%, en los ancianos y las personas con enfermedades subyacentes. Aunque muchos supervivientes de la infección por coronavirus del SRAG parecieron recuperarse por completo 6 meses o más después de la enfermedad, hasta el 25% de los afectados registraron alteraciones pulmonares, como opacidades en vidrio esmerilado en la radiografía de tórax o resultados anómalos en las pruebas de función pulmonar (p. ej., menor capacidad de difusión). Inicialmente se comunicó que la tasa de letalidad del MERS era de alrededor del 40%, aunque ahora es menor, y se han identificado casos menos graves y personas seropositivas sin infección manifiesta.⁹

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

343

SARAMPIÓN

MARTIN G. OTTOLINI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El sarampión es una enfermedad viral respiratoria y sistémica prolongada, sumamente contagiosa, caracterizada por fiebre alta, un exantema maculopapular eritematoso, tos, rinitis y conjuntivitis. Integrante de la familia Paramyxoviridae y encuadrado en el género *Morbillivirus*, el virus del sarampión presenta al menos 24 genotipos distintos, aunque se comporta como un serotipo único, ya que la infección natural o la vacunación adecuada confieren una amplia protección frente a todos los tipos.¹

EPIDEMIOLOGÍA

En los años cincuenta y principios de los sesenta, el sarampión era ubicuo en EE. UU., con más de 500.000 casos comunicados al año, y casi todo el mundo se había infectado al llegar a la edad adulta. En torno al año 2000, una vacuna atenuada viva en dos dosis hizo que el sarampión endémico fuera declarado «eliminado» de EE. UU.² Entre 2009 y 2014, no obstante, la incidencia anual osciló entre 55 y 667 casos, con un promedio de 10 brotes anuales. Los recientes incrementos pueden estar relacionados con el aumento a nivel global de los viajes y a desde países en los que el sarampión es endémico o en los que se registran brotes de la enfermedad, en los que se considera también la vulnerabilidad local por los reducidos índices de vacunación.

La incidencia global del sarampión ha disminuido, desde una estimación de 29 millones de casos en 2000 a unos 7 millones en 2016, con una reducción de las muertes anuales por sarampión de 650.000 en 2000 a 90.000 en 2016.³ Sin embargo, la protección global con al menos una vacunación se ha estancado desde 2010, con tasas del orden del 85% y con solo un 60% de las personas que reciben las dos vacunaciones necesarias.⁴ En 2015, solo el 16% de los países de renta baja alcanzaron un objetivo de cobertura de más del 90% con la primera dosis de vacuna, objetivo que en los países de renta alta se cumplía en un 91% de la población.⁵

Múltiples factores condicionan la consecución «teóricamente posible» de la eliminación del sarampión. Se cuentan, entre ellos, las limitaciones económicas asociadas a los programas de doble vacunación, la alta densidad de población, el aumento de la movilidad, las regiones con infraestructura sanitaria débil, periódicamente destruida por conflictos armados o catástrofes naturales, y la evitación de la vacunación por elección propia, particularmente en países desarrollados.⁶ También continúa siendo difícil acceder a la población infantil en países como India, Nigeria, Pakistán, Etiopía, Indonesia o la República Democrática del Congo. En 2014, en Filipinas y en parte del resto del Sudeste Asiático, se registró un aumento del número de casos de sarampión del orden de 10 veces después de que un tifón devastara la estructura sanitaria de la zona a finales de 2013. Este fenómeno natural coincidió en el tiempo con la disminución a nivel regional de las tasas de vacunación en EE. UU., y en 2014 y 2015 se produjo un brote de la enfermedad asociado a un parque de atracciones en el sur de California, y se dio el caso de que la epidemiología molecular se correlacionaba con el mismo genotipo B3 en ambos brotes.⁷

El virus del sarampión puede ser el patógeno conocido más contagioso para los humanos y no tiene ningún otro reservorio. Su número básico de reproducción, R_0 , que representa el número de nuevos contactos potencialmente infectados por exposición a una persona contagiosa, se estima comprendido entre 12 y 18, valor muy superior al R_0 de valor 2 o 3 estimado para los virus del Ébola (cap. 357) y la gripe (cap. 340). El

sarampión relacionado con los viajes afecta principalmente a adultos jóvenes a o desde Asia, por turismo, negocios o visitas sociales. De los viajeros identificados en 24 sitios de la red Global TravEpiNet de EE. UU., el 16% eran candidatos a recibir una dosis adicional de la vacuna contra el sarampión, la rubéola y las paperas (SRP), aunque más de la mitad de ese porcentaje no la recibió.⁹ Desafortunadamente, incluso dos dosis de vacuna no garantizan protección contra la infección ante la exposición a un caso activo, a pesar de la evidencia indicativa de una buena respuesta de anticuerpos.¹⁰

BIOPATOLOGÍA

El virus del sarampión se disemina de forma muy eficaz por contacto con gotículas grandes o inhalación de gotículas pequeñas aerosolizadas, que pueden permanecer en suspensión en el ambiente durante horas después de que una persona infectada se haya marchado.¹¹ A diferencia de otros paramixovirus, que infectan e inflaman principalmente los epitelios respiratorios, el virus del sarampión actúa contra el sistema inmunitario. Inicialmente, el virus del sarampión infecta las células dendríticas en el aparato respiratorio o la conjuntiva, migrando a continuación a los ganglios linfáticos regionales, donde infecta linfocitos T y B que expresan receptores CD150 (SLAM). Los linfocitos infectados se desplazan después a otros tejidos linfáticos, como los del bazo, las amígdalas y otros ganglios linfáticos, para propagar la infección. El virus puede pasar al sistema nervioso central (SNC) por medio de los linfocitos infectados. La infección del tubo digestivo, el riñón, el hígado y la piel se produce por circulación de células inmunitarias infectadas. Con posterioridad, el virus del sarampión infecta el epitelio respiratorio a través del receptor nectina-4, se disemina de célula a célula, causando lesión y esfacelación, y, a continuación, es expulsado en gotículas infecciosas por la tos, para repetir el ciclo.

El virus del sarampión elude el reconocimiento inmunitario mediante inhibición de los interferones de tipo 1, de modo que una replicación viral y una diseminación sistémica extensas anteceden a la enfermedad clínica. Las lesiones de la mucosa bucal (manchas de Koplik) y el clásico exantema se deben a la infección del endotelio capilar por el virus, con formación de células sincitiales y producción local de óxido nítrico y factor de necrosis tumoral α . Las respuestas inmunitarias del huésped con producción de linfocitos T específicos del virus del sarampión dan lugar, en última instancia, a necrosis de las células infectadas, con eliminación viral. Respuestas inmunitarias deficientes de este tipo se observan en personas con malnutrición o inmunodepresión pronunciadas, con disminución de la necrosis celular y retraso de la eliminación viral, lo que explica sus alteraciones cutáneas, menos evidentes, pero prolongadas.

El aspecto más sorprendente de la infección del sarampión puede ser su transitoria, pero intensa, inhibición del sistema inmunitario, posiblemente actuando sobre células que expresan CD150 (SLAM). Aunque induce una respuesta de linfocitos T citotóxica que elimina las células infectadas y formación de linfocitos B de memoria específicos del sarampión, el virus reduce simultáneamente los subgrupos de linfocitos T y B regionales y circulantes, con pérdida de memoria inmunitaria. La reducción de los linfocitos en el intestino y el epitelio respiratorio genera aumento de la morbilidad y la mortalidad por otras infecciones, y explica la mayor mortalidad por cualquier causa después de la infección por sarampión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El sarampión debe sospecharse en presencia de fiebre y un exantema maculopapular (no vesicular). La enfermedad tiene un período de incubación de 7 a 21 días, y se inicia con fiebre y malestar general (pródromo), seguidos de una combinación más específica de tos «perruna o metálica», rinitis, conjuntivitis y fotofobia, que se presentan unos 10 días después de la exposición (fig. 343-1).¹² Las manchas de Koplik (fig. 343-2),¹³ que son pápulas azuladas-blanquecinas en la parte interna de ambas mejillas, pueden aparecer en esta fase. Aunque patognomónicas, a menudo se pasan por alto o son diagnosticadas erróneamente como candidiasis bucal, y remiten a medida que el exantema se manifiesta. El clásico exantema maculopapular eritematoso, que se blanquea con la presión, comienza en la cara, se extiende hacia abajo por el cuerpo, y se hace confluyente y de color más oscuro a medida que pasan los días (fig. 343-3A). En pacientes de piel oscura, el exantema es más sutil (fig. 343-3B), por lo que en ellos el diagnóstico puede retrasarse. En personas malnutridas e inmunodeprimidas a menudo se observa una dermatitis descamativa prolongada (fig. 343-3C). La temperatura corporal es alta, de 39-40,5 °C, y la fiebre se inicia en el pródromo y continúa al menos 4 días desde el brote del exantema. Los pacientes son contagiosos desde 4 días antes hasta 4 días después de dicho brote. A medida que el exantema se oscurece y desaparece, a menudo la piel se descama y se desprende. En personas con protección posvacunación decreciente o incompleta,¹⁴ el exantema y los síntomas clínicos pueden ser más leves.

Complicaciones

Antes de su eliminación en EE. UU., las complicaciones frecuentes del sarampión incluían neumonía viral primaria y bacteriana secundaria (6%), otitis media (7%) y diarrea (8%). Complicaciones graves infrecuentes comprenden hemorragia digestiva y coagulación intravascular diseminada (cap. 166). Los pacientes inmunodeprimidos pueden desarrollar una neumonía viral de células gigantes, potencialmente mortal.



FIGURA 343-1. Progresión clínica del sarampión. IG, inmunoglobulina.



FIGURA 343-2. Típicas manchas de Koplik.

DIAGNÓSTICO

Muchas enfermedades de niños y adultos presentan exantemas morbiliformes y signos sistémicos, por lo que los profesionales clínicos deben utilizar su experiencia y su criterio para decidir si hay riesgo sustancial de que la enfermedad de un paciente pueda ser sarampión y constituya el caso inicial de un potencial brote (tabla 343-1). Los pacientes pueden presentar leucopenia y linfopenia pronunciadas, aunque la sospecha de infección por sarampión ha de confirmarse mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) de muestras obtenidas en sitios de diseminación de virus, como la nasofaringe, la orofaringe, la conjuntiva e incluso la orina, o mediante serología confirmatoria.¹⁵ La obtención de virus por PCR o cultivo permite a los epidemiólogos determinar el genotipo del aislado y contribuir a controlar los brotes. Las personas infectadas no vacunadas pueden desarrollar elevados títulos de anticuerpos de inmunoglobulina M específicos del sarampión ya el primer día del brote del exantema, mientras que las pruebas serológicas de pacientes agudos y convalecientes permiten detectar elevaciones del orden de 4 veces o más en los anticuerpos específicos del sarampión. Los profesionales clínicos han de consultar a expertos en salud pública de nivel regional o nacional, ante la eventualidad de que se conforme un caso de sarampión.

TRATAMIENTO

El tratamiento es de soporte, con control de la fiebre, la hidratación y la nutrición, y con observación para detectar posibles complicaciones importantes, como neumonía y encefalitis (v. «Pronóstico»). Los profesionales que rara vez atienden casos de sarampión pueden mostrarse alarmados por la fiebre alta y el malestar general prolongados. La hospitalización para abordar la hidratación y otros problemas debe sopesarse frente al riesgo que supone en lo referido al control de infecciones.

TABLA 343-1 DIAGNÓSTICO DEL SARAMPIÓN

PRINCIPIO CLÍNICO	PREGUNTAS QUE HAY QUE PLANTEARSE
El sarampión se contrae solo de una persona con la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> ¿Viaje a áreas endémicas o regiones con brotes? ¿Advertencias de los departamentos de salud/CDC de casos de sarampión locales? ¿Contactos sospechosos de enfermedad con factores de riesgo?
La persona debe tener predisposición	<ul style="list-style-type: none"> ¿Inmunidad natural (nacidos antes de 1957, antecedentes de infección)? ¿Está el paciente inadecuadamente vacunado o inmunodeprimido?
La mayoría de los pacientes tienen aspecto enfermo	<ul style="list-style-type: none"> ¿Está el paciente lo suficientemente enfermo como para considerar la hospitalización? (un exantema en una persona que por lo demás se encuentra bien rara vez corresponde a un caso de sarampión)
Hay una evolución predecible de los signos sistémicos	<ul style="list-style-type: none"> ¿Tos perruna, rinitis y conjuntivitis? ¿Fiebre alta persistente durante varios días? ¿Precedieron las manchas de Koplik al exantema? (dato a menudo no reconocido)
El exantema es manifiesto, con pocas excepciones	<ul style="list-style-type: none"> Para pacientes previamente sanos con piel de color claro, ¿hay exantema diferenciado (v. fig. 343-3A)? ¿El exantema es difícil de distinguir por la piel oscura de este paciente previamente sano (v. fig. 343-3B)? ¿Progresión «cabeza-tronco-extremidades», confluencia creciente? ¿Está el paciente malnutrido/inmunodeprimido? (el exantema puede estar ausente/ser atípico; v. fig. 343-3C)
Otros diagnósticos son mucho más frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> ¿Enterovirus (cap. 355), parvovirus (cap. 347), roséola (cap. 410), rubéola (cap. 344), VEB (cap. 346), toxina estreptocócica/estafilocócica (caps. 272 y 273)? ¿Riesgo de enfermedades por rickettsias (cap. 311) en exposición regional, al aire libre? ¿Enfermedad de Kawasaki (cap. 254), otras vasculitis o enfermedad inmunológica? ¿Riesgos de toxicidad farmacológica de nuevos fármacos (cap. 239)?
La experiencia de los médicos que realizan el examen es esencial	<ul style="list-style-type: none"> ¿Médicos activos entre los años sesenta y los ochenta, o con experiencia global? ¿Consenso del equipo? ¿Es el caso una urgencia de salud pública? ¿Puede confirmarse rápidamente el diagnóstico por serología aguda de IgM o PCR?

CDC, Centers for Disease Control and Prevention; IgM, inmunoglobulina M; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VEB, virus de Epstein-Barr.

Los suplementos de vitamina A se recomiendan para aminorar la mortalidad global y, potencialmente, el riesgo de xeroftalmía, cicatrización corneal y ceguera, así como de diarrea prolongada debilitante causada por el sarampión, en especial en pacientes con deficiencia de vitamina A o malnutrición. Las dosis son de 50.000 unidades para lactantes de menos de 6 meses, de 100.000 unidades para niños de edad comprendida entre 6 y 12 meses, y de 200.000 unidades para los de más de 12 meses, administrándolas los días 1 y 2 de la presentación. Un segundo ciclo se administra de 4 a 6 semanas más tarde a pacientes con signos oftálmicos de deficiencia de vitamina A.



FIGURA 343-3. Exantema variable del sarampión. A. Exantema eritematoso clásico, conjuntivitis y rinitis. B. El exantema es difícil de percibir en la piel oscura, pero el paciente presenta conjuntivitis y rinitis características. C. Dermatitis descamativa prolongada en un niño malnutrido con sarampión.

PREVENCIÓN

Vacunación con vacunas de virus vivos

La inmunización con la vacuna del virus del sarampión vivo atenuado, a menudo como SRP y a veces incluyendo la varicela (SPVR), estimula la producción de anticuerpos de acción prolongada y la inmunidad celular. Las estrategias de vacunación están diseñadas para proteger a la persona vacunada y asegurar que al menos entre el 89 y el 94% de una población queda protegida, lo que determina el nivel requerido para disminuir la propagación del sarampión a nivel poblacional, en lo que se designa como «inmunidad colectiva o de grupo».

Debe procederse a dos vacunaciones, con al menos 1 mes de separación, cuando los efectos protectores de la vacuna, pero también inhibidores de los anticuerpos maternos transferidos pasivamente, disminuyen (cap. 15).¹⁶ La primera dosis se suele administrar a los 9-12 meses de edad, aunque es posible adelantarla a los 6 meses si el lactante ha nacido durante un brote o en una situación de alto riesgo o va a viajar a una región de riesgo. Cuando las dos primeras dosis se administran antes de los 9 meses, es necesaria una tercera dosis a fin de asegurar que las dos primeras se han administrado después de la pérdida de los anticuerpos maternos. En cambio, una dosis inicial adicional administrada a los 5 o 6 meses no reporta beneficio añadido en cuanto a reducción de las ulteriores hospitalizaciones o de la mortalidad. La segunda dosis puede administrarse de 1 mes a varios años más tarde, a menudo al principio de la escolarización formal. A medida que la población mundial tiende a depender en mayor medida de la inmunidad vacunal, es posible que sean necesarias otras dosis durante la edad adulta. Por ejemplo, solo el 82% del personal militar de EE. UU. reclutado recientemente presentaba títulos de sarampión detectables, inferiores al nivel deseado para la instauración de inmunidad colectiva, y los soldados de más de 30 años presentaban tasas incluso inferiores, lo que posiblemente indica existencia de títulos en regresión.

Una vacuna en aerosol experimental puede convertirse en una opción interesante, en especial para los países en desarrollo. Sin embargo, aunque la vacuna en aerosol es inmunógena, su eficacia no es tan alta como la de la vacunación subcutánea regular (85 frente a 95% de seropositividad subsiguiente).[■]

Seguridad de la vacuna

La vacuna contra el sarampión es altamente segura, con mínimos efectos secundarios. Entre las reacciones frecuentes cabe citar fiebre, entre 7 y 12 días después de la vacunación, en menos del 15% de los casos, y exantemas o linfadenopatía en menos del 5% de los niños y del 20% de los adultos. Hasta el 25% de las mujeres pospuberales no vacunadas previamente presentan, de 1 a 3 semanas después de la vacunación, artralgia transitoria, que rara vez persiste o recidiva. Las convulsiones febriles se producen en 1 de cada 3.000 a 4.000 lactantes de 6 a 14 días después de la vacunación, y se han registrado muy ocasionales casos de anafilaxia o trombocitopenia. No hay evidencia que avale la relación causal alguna entre la recepción de la vacuna del sarampión y los trastornos del espectro autista o autoinmunitarios, como el síndrome de Guillain-Barré, la enfermedad intestinal inflamatoria o la diabetes de tipo 1.

La vacunación se recomienda para personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en fase temprana que responden satisfactoriamente al tratamiento antiviral, y la revacunación debe considerarse para niños que puedan padecer síndrome de reconstitución inmunitaria en fases posteriores de su vida. Las vacunas SRP han de evitarse en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas en los siguientes 28 días, sobre todo para evitar la exposición al componente de la rubéola,

aunque los problemas asociados a la vacuna por cualquiera de sus componentes son sumamente inusuales. Las vacunas SPR o SPVR han de evitarse, asimismo, en pacientes con inmunodeficiencia primaria o adquirida (caps. 236 y 360), incluyendo la infección por el VIH en fase tardía o el tratamiento inmunodepresor sistémico en curso, y en pacientes que han recibido recientemente hemoderivados con contenido de anticuerpos (inmunoglobulina o sangre entera), que pueden inhibir las vacunas. Las vacunas contra el sarampión y otras deben ser planificadas en lo que respecta al tiempo de inducción y la recuperación de la inmunodepresión, para el creciente número de pacientes que reciben inmunoterapias dirigidas.

Aislamiento de personas con sospecha de infección y profilaxis postexposición

El aislamiento inmediato de los casos sospechosos y la cuarentena de cualquier posible contacto sin presunta inmunidad son prácticas estandarizadas. Lo más adecuado es manejar a los pacientes hospitalizados en habitaciones de aislamiento con presión de aire negativa, utilizando precauciones para evitar el contagio por aire.

Si se ha identificado precozmente un riesgo de exposición, es necesario someter a los contactos a detección de la posible inmunidad natural o a la vacunación adecuada. Si está indicada, puede administrarse una dosis de vacuna en un plazo de 72 h desde la exposición.¹⁷ La inmunoprofilaxis pasiva con preparaciones de inmunoglobulina humana permite alcanzar concentraciones protectoras de anticuerpos antisarampión en pacientes que estuvieron expuestos entre 3 y 6 días antes, en embarazadas o en pacientes con infección por el VIH en fase tardía o que presentan otras contraindicaciones a la vacuna.[■]

Evitación de la vacuna

La evitación o el retraso voluntarios de la vacuna contra el sarampión son un problema creciente. En EE. UU., el 3% de los padres encuestados rechazaron el uso de la vacuna SPR para sus hijos y otro 25% de ellos comunicaron un retraso de la vacunación, a menudo por oportunidades perdidas de administrarla o por limitación del acceso a la asistencia sanitaria, pero también, en ocasiones, por manifestación de inquietud por el uso de un número excesivo de vacunas o por sus potenciales efectos secundarios. El desafío a nivel global continúa siendo la eliminación de las barreras para la oportuna vacunación contra el sarampión en todas las poblaciones.

PRONÓSTICO

Las tasas de letalidad son de 2 a 3 de cada 1.000, y afectan mayoritariamente a casos de lactantes o adultos mayores de 30 años, si bien dichas tasas aumentan hasta entre el 6 y el 30% en poblaciones con malnutrición y deficiencia de vitamina A. Las complicaciones asociadas al SNC adoptan diversas formas, principalmente de encefalitis aguda con infección de tejidos neuronales en 1-3 casos de cada 1.000, con un índice de letalidad del 10% y secuelas permanentes en el 25% de los supervivientes. Una encefalitis postinfecciosa temprana, tal vez relacionada con una respuesta inmunitaria del huésped al mimetismo molecular por parte del virus, puede producirse incluso en ausencia de exantema, dando lugar a síntomas recidivantes y a desenlace mortal en aproximadamente 1 de cada 1.000 niños infectados y en 1-2 de cada millón de niños vacunados. Una infección persistente de las neuronas, llamada *encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión*, es una enfermedad progresiva potencialmente mortal que afecta a pacientes de muy corta edad o, en cualquier caso, inmunodeprimidos.¹⁸ La complicación

a largo plazo más alarmante del sarampión es la panencefalitis esclerosante subaguda (PEES; cap. 346), que afecta a 1 de cada 25 personas año después de la infección por sarampión (no de la vacunación), con mayor frecuencia en niños infectados a corta edad. La PEES refleja la lenta deseminación de neurona a neurona de un virus posiblemente mutado, con progresiva pérdida de neuronas y muerte en un plazo de entre 1 y 3 años.¹⁹

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Bello S, Meremikwu MM, Ejemot-Nwadiaro RI, et al. Routine vitamin A supplementation for the prevention of blindness due to measles infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;8. CD007719.
- A2. Schoeps A, Nebié E, Fisker AB, et al. No effect of an additional early dose of measles vaccine on hospitalization or mortality in children: a randomized controlled trial. *Vaccine.* 2018;36:1965-1971.
- A3. Low N, Bavdekar A, Jeyaseelan L, et al. A randomized, controlled trial of an aerosolized vaccine against measles. *N Engl J Med.* 2015;372:1519-1529.
- A4. Young MK, Nimmo GR, Cripps AW, et al. Post-exposure passive immunisation for preventing measles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4. CD010056.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

344

RUBÉOLA

SUSAN E. REEF

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La rubéola es una enfermedad viral aguda que suele presentarse con un exantema maculopapular generalizado de 1-3 días de duración, febrícula o normotermia, y síntomas clínicos asociados, como adenopatías, artropatía y conjuntivitis. Sin embargo, alrededor del 20-50% de las personas infectadas con rubéola pueden no tener exantema ni otros síntomas.

Organismo patógeno

El virus de la rubéola pertenece a la familia *Togaviridae* y al género *Rubivirus*. El virus tiene un ARN monocatenario con envoltura y un único tipo antigénico. Mide 50-70 nm de diámetro y tiene dos proteínas de envoltura (E1, E2) y una proteína del núcleo (c). La proteína del núcleo está rodeada por una envoltura lipoproteica monocapa con proyecciones espiculares que contienen las dos glucoproteínas, E1 y E2. El ser humano es el único reservorio conocido.

EPIDEMIOLOGÍA

En la era prevacunal, se producía una epidemia de rubéola aproximadamente cada 6-9 años en EE. UU. Se estima que la última epidemia a gran escala en América, que se produjo en 1964-1965, afectó a alrededor de 12,5 millones de personas, con alrededor de 20.000 casos de síndrome de rubéola congénita. En 1969, las vacunas vivas atenuadas contra la rubéola fueron autorizadas en EE. UU. y se introdujeron en el programa de inmunización infantil sistemática. En 1979, la vacuna contra el virus de la rubéola RA 27/3 reemplazó a las anteriores vacunas contra el virus de la rubéola. Desde 2003, se han descrito menos de 18 casos anuales en EE. UU. y la rubéola ya no es endémica en dicho país.¹

Para 2015, la rubéola endémica y el síndrome de rubéola congénita se habían erradicado de América, y el número de casos de rubéola notificados en el mundo había disminuido hasta unos 22.000 en 2016. No obstante, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita siguen revistiendo importancia para la salud pública mundial y es probable que la incidencia mundial se subestime de modo sustancial, porque los casos de rubéola se reconocen erróneamente como casos de sarampión en muchos países. Se ignora la incidencia anual verdadera actual del síndrome de rubéola congénita, pero hoy solo el 9% de las mujeres embarazadas de todo el mundo son seronegativas para la rubéola.² De cualquier modo, la entrada en Europa y EE. UU. de solicitantes de asilo procedentes de África y Asia plantea un reto continuo.³

En 2016, el 78% de los países miembros de la Organización Mundial de la Salud habían incluido la rubéola en los calendarios nacionales de vacunación infantil. A finales

de 2017, cuatro de las seis regiones de la Organización Mundial de la Salud (Américas, Europa, Pacífico Occidental y Asia Sudoriental)⁴ habían establecido como objetivos el control de la rubéola y la prevención o la erradicación del síndrome de rubéola congénita.

BIOPATOLOGÍA

Rubéola

El virus de la rubéola se transmite de forma interpersonal por las gotitas desprendidas de las secreciones respiratorias de personas infectadas. El primer punto de entrada es la nasofaringe, donde se produce la replicación y luego se propaga a los ganglios linfáticos. La viremia posterior puede propagarse a varios órganos, incluida la placenta. La viremia se produce entre 8 y 9 días después de la exposición y alcanza el máximo a los 10-17 días, justo antes de la aparición del exantema, que suele producirse 16-18 días después de la exposición. Aunque las personas con rubéola se consideran solo moderadamente contagiosas, pueden propagar el virus desde 7 días antes de la aparición del exantema hasta unos 5-7 días o más tras su desaparición. Las personas con infecciones clínicas y subclínicas se consideran contagiosas.

Rubéola congénita

La viremia de la rubéola puede infectar la placenta de las mujeres embarazadas, y la replicación viral puede infectar todos los órganos fetales. En las muestras tisulares, las infecciones por el virus de la rubéola tienen efectos diversos, que oscilan desde pequeños focos de células infectadas en el tejido aparentemente sano a hipoplasia, vasculitis generalizada y destrucción celular. El sello distintivo de la infección fetal es una infección crónica que persiste durante toda la vida del feto, con excreción del virus en niños de hasta 1 año de edad.

Los lactantes con síndrome de rubéola congénita pueden excretar grandes cantidades de virus en las secreciones corporales, sobre todo de la faringe. El virus de la rubéola se puede detectar en las secreciones nasofaríngeas de más del 80% de los lactantes infectados durante el primer mes de vida. El virus se encuentra en el 11% de los lactantes infectados entre 9 y 12 meses de edad y solo en el 3% en el segundo año de vida. La excreción del virus por los lactantes con síndrome de rubéola congénita puede causar brotes nosocomiales, por lo que solo las personas inmunes a él deben estar en contacto con los lactantes con síndrome de rubéola congénita o con infección congénita, incluso en ausencia de signos clínicos del síndrome.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Rubéola adquirida en la etapa posnatal

La rubéola adquirida, que se produce en el 50-80% de las personas infectadas con el virus de la rubéola, se caracteriza por un exantema maculopapular generalizado que suele persistir durante 1-3 días (fig. 344-1). El exantema suele empezar en la cara y el cuello, con progresión descendente. El exantema es más tenue que el del sarampión



FIGURA 344-1. Exantema de la rubéola en la piel de la espalda de un niño. La distribución es similar a la del sarampión, pero las lesiones tienen un color rojo menos intenso. (Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 712.)

(cap. 343) y no confluye. Debido a la sutileza del exantema, puede ser difícil de detectar en las personas de piel más oscura. Los niños suelen tener pocos o ningún síntoma prodromático, por lo que el exantema suele ser el primer signo de enfermedad. Sin embargo, en los niños mayores y los adultos, un pródromo de 1-5 días de febrícula, malestar general y síntomas respiratorios de vías altas suele preceder al exantema. El período de incubación es de 14 días, con un rango de 12-23 días. Pueden aparecer adenopatías, sobre todo a nivel occipital y retroauricular, durante la segunda semana después de la exposición.

La enfermedad de la rubéola suele ser leve y provoca pocas complicaciones. La artralgia y la artritis son frecuentes en adultos infectados, sobre todo en las mujeres pospúberes. Otras complicaciones menos comunes son la trombocitopenia (1:3.000 casos de rubéola) y la encefalitis (1:6.000 casos de rubéola).

Síndrome de rubéola congénita

Las consecuencias más graves de la infección por el virus de la rubéola se producen cuando una mujer se infecta durante el embarazo, sobre todo durante el primer trimestre.⁵ Las complicaciones pueden consistir en aborto espontáneo, muerte fetal o nacimiento de un niño con una serie de anomalías congénitas que constituyen el síndrome de rubéola congénita. Los defectos más comunes de este síndrome afectan a los ojos (p. ej., cataratas, retinopatía pigmentaria, microftalmía, glaucoma congénito), los oídos (p. ej., hipoacusia neurosensorial) y el corazón (p. ej., persistencia del conducto arterioso, estenosis de la arteria pulmonar). Otras manifestaciones clínicas del síndrome de rubéola congénita pueden consistir en microcefalia, retraso del desarrollo y púrpura, incluida la eritropoyesis cutánea (síndrome de *muffin* de arándanos).

Entre las mujeres embarazadas infectadas por el virus de la rubéola durante las primeras 10 semanas de gestación, hasta el 90% de sus lactantes nacidos vivos puede tener el síndrome de rubéola congénita. Entre las mujeres infectadas durante las primeras 20 semanas de gestación, la tasa de síndrome de rubéola congénita en los bebés nacidos vivos es del 20%. Los lactantes que nacen con la infección por el virus de la rubéola, pero que no tienen ningún signo o síntoma aparente del síndrome de rubéola congénita se denominan simplemente recién nacidos con infección congénita por rubéola.

DIAGNÓSTICO

Rubéola adquirida en la etapa posnatal

Debido a que muchas enfermedades exantemáticas pueden simular una infección por el virus de la rubéola y dado que el 20-50% de las infecciones por este virus pueden ser subclínicas, las pruebas de laboratorio son la única manera de confirmar el diagnóstico. Algunas enfermedades con presentación clínica similar a la de la rubéola son la escarlatina (cap. 410), la roséola (cap. 410), la quinta enfermedad (cap. 347) y el sarampión (cap. 343).

Durante los primeros 4 días siguientes a la aparición de la erupción, la detección del ARN de la rubéola mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) es el método diagnóstico más sensible.⁶ Para el diagnóstico posterior, los anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) se suelen detectar en el suero hasta 6 semanas después del inicio de la erupción. El diagnóstico tardío también puede establecerse basándose en un aumento significativo del título de anticuerpos IgG en muestras emparejadas de las fases aguda y de convalecencia. La muestra de suero aguda debe extraerse en los 7-10 días posteriores a la aparición del exantema y la de convalecencia debe recogerse 14-21 días después de la primera.

El virus de la rubéola se puede aislar en muestras de la nasofaringe (nasal, faríngea), sangre, orina y líquido cefalorraquídeo de las personas con rubéola y síndrome de rubéola congénita. Los resultados positivos son más frecuentes a partir de exudados faríngeos. El virus se puede aislar durante el período prodromático y hasta 2 semanas después del inicio del exantema. Para los cultivos virales, las muestras deben obtenerse durante el momento de la máxima secreción viral (hasta 4 días después de la aparición del exantema).

Diagnóstico en mujeres embarazadas

En EE. UU., todas las mujeres embarazadas deben someterse al cribado de anticuerpos IgG contra la rubéola como parte de la asistencia prenatal rutinaria. Las embarazadas que tienen un resultado positivo en la prueba serológica para el anticuerpo IgG antirrubéola se consideran inmunes si no tienen antecedentes recientes de exposición al virus. Las embarazadas susceptibles deben vacunarse después del parto. Las gestantes expuestas al virus de la rubéola deben evaluarse para detectar la infección aguda mediante el análisis de anticuerpos IgM en el suero o de un aumento significativo de anticuerpos IgG entre los sueros de la fase aguda y de convalecencia. Las embarazadas con evidencia de infección aguda deben controlarse clínicamente y hay que determinar a qué edad gestacional se produjo la infección para evaluar el riesgo de infección fetal.

Rubéola congénita

El diagnóstico de síndrome de rubéola congénita en los lactantes puede confirmarse por métodos serológicos o virológicos. Los niños con síndrome de rubéola congénita pueden tener anticuerpos séricos IgM hasta un año después del nacimiento; sin embargo,

el anticuerpo IgM puede no ser detectable durante el primer mes de vida. Por tanto, los lactantes menores de 1 mes con síntomas compatibles con síndrome de rubéola congénita deben reevaluarse al mes de vida. El síndrome de rubéola congénita también se puede confirmar si se demuestra la persistencia del título sérico de IgG antirrubéola después del período esperado de transferencia pasiva de anticuerpos IgG maternos (es decir, cuando el título de IgG antirrubéola no disminuye al ritmo esperado de una dilución doble cada mes).

El virus de la rubéola en lactantes con infección congénita puede aislarse con mayor frecuencia a partir de exudados faríngeos y en menos ocasiones de la orina y muestras de líquido cefalorraquídeo. Los lactantes con rubéola congénita pueden excretar el virus durante un máximo de 1 año, pero las muestras para el aislamiento del virus tienen más probabilidades de ser positivas si se han obtenido en los primeros 6 meses tras el nacimiento. El virus de la rubéola en lactantes con síndrome de rubéola congénita también puede detectarse por RT-PCR usando las mismas muestras empleadas para el aislamiento viral.

TRATAMIENTO

Tto

No existe un tratamiento específico de la rubéola o del síndrome de rubéola congénita. Las personas con rubéola pueden requerir tratamiento sintomático para las manifestaciones clínicas como artralgias, mialgias y fiebre. Las manifestaciones clínicas específicas de los lactantes con síndrome de rubéola congénita deben ser evaluadas y tratadas por especialistas.

PREVENCIÓN

Inmunización pasiva

La administración de inmunoglobulina tras la exposición al virus de la rubéola no previene la infección o viremia, pero podría modificar o suprimir los síntomas. Por tanto, la inmunoglobulina no se recomienda para la profilaxis postexposición rutinaria de la rubéola en ninguna circunstancia.

Inmunización activa

Una dosis de vacuna viva atenuada contra la rubéola (RA 27/3, VCR) induce una seroconversión de anticuerpos IgG antirrubéola en el 95% o más de las personas. Se considera que la inmunidad es a largo plazo, probablemente de por vida. La VCR se encuentra disponible como una formulación monovalente o combinada con las vacunas del sarampión y parotiditis (SPR) y del sarampión, parotiditis y varicela (SPVR) (cap. 15).

En EE. UU., la política rutinaria de vacunación contra la rubéola consiste en inmunizar a los niños con la primera dosis de SPR a los 12-15 meses de edad y proporcionar una segunda dosis a los 4-6 años de edad. La vacuna SPVR también se puede administrar a niños de hasta 12 años. Las personas que nacieron en 1957 o después y que no tienen una contraindicación médica (p. ej., embarazo) deben recibir por lo menos una dosis de SPR salvo que hayan recibido una dosis de vacuna viva del virus de la rubéola o que tengan evidencia analítica de inmunidad o confirmación de laboratorio de la enfermedad. La tercera vacunación a una edad adulta temprana permite la seroconversión de la mayoría de las personas seronegativas a pesar de una vacunación anterior.⁷ Los grupos de alto riesgo que deben considerarse objetivos de la vacunación son el personal sanitario, estudiantes universitarios, militares, viajeros internacionales y las mujeres no embarazadas en edad fértil.

En estudios de seguimiento de más de 2.700 mujeres susceptibles que no sabían que estaban embarazadas y que recibieron la vacuna de virus vivos atenuados contra la rubéola, ninguno de sus lactantes nació con síndrome de rubéola congénita. Sin embargo, debido al riesgo teórico de síndrome de rubéola congénita en los lactantes nacidos de mujeres embarazadas vacunadas con VCR, la vacuna no debería administrarse a mujeres embarazadas, y debe evitarse el embarazo durante al menos 28 días después de la vacunación. La administración de la VCR durante la gestación no suele considerarse una indicación para la interrupción del embarazo.

PRONÓSTICO

Debido a que la rubéola suele ser una enfermedad leve, el pronóstico es excelente, con recuperación completa en casi todas las personas. La encefalitis por rubéola tiene una mortalidad del 0-50%. El pronóstico de los lactantes con síndrome de rubéola congénita depende de sus manifestaciones clínicas y del acceso a la atención médica de calidad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

PAROTIDITIS EPIDÉMICA

MANISHA PATEL Y JOHN W. GNANN, JR.

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La parotiditis epidémica, conocida mayoritariamente como paperas, es una infección viral sistémica y aguda, más frecuente en niños, que suele resolverse de manera espontánea y se caracteriza clínicamente por parotiditis no supurativa.

Organismo patógeno

El virus de las paperas pertenece a la familia Paramyxoviridae. Los viriones son partículas pleomorfas más o menos esféricas, con un diámetro medio de 200 nm y con envoltura. Las espículas de glucoproteínas sobresalen de la superficie de la envoltura. Una nucleocápside helicoidal integrada por nucleoproteínas y ARN monocatenario lineal, no segmentado y de sentido negativo, con un tamaño aproximado de 15,3 kilobases codifica 7 proteínas importantes, así como varias proteínas menores. El ser humano es el único huésped natural del virus de las paperas, si bien es posible inducir experimentalmente la infección en varias especies de mamíferos. *In vitro*, el virus se cultiva en diversas líneas celulares de mamíferos y en huevos de gallina embrionados. La parotiditis está causada por un virus monotípico, del que se han identificado 12 genotipos sobre la base de la heterogeneidad de las secuencias del genoma viral.

EPIDEMIOLOGÍA

Durante la era prevacunal, la parotiditis representaba, sobre todo, una enfermedad de los escolares (de 5 a 9 años), y el 90% de los niños de las zonas urbanas se infectaban antes de los 14 años. Si bien la incidencia notificada en EE. UU. alcanzó su cima en 1942, con 251 casos por cada 100.000 habitantes, la parotiditis representaba una enfermedad endémica con una actividad estacional mayor entre enero y mayo, y causaba millones de casos anuales. Tras la autorización de la vacuna viva contra la parotiditis en 1967, su incidencia disminuyó hasta 88 casos por cada 100.000 habitantes en 1968. En 1985, solo se notificaron 2.982 casos de parotiditis –incidencia de 1,3 por cada 100.000 habitantes–, lo cual representaba una disminución del 98% con respecto al número notificado en 1968. Entre 1986 y 1987, la enfermedad resurgió, pues se notificaron 20.621 casos, más de la mitad en niños mayores y adolescentes de 10 a 19 años, es decir, existía una laguna inmunitaria, bien por falta de vacunación, bien por exposición a la enfermedad. Tras este resurgimiento, los brotes esporádicos de parotiditis en las escuelas secundarias se atribuyeron al fracaso de la vacuna entre los receptores de una dosis. Después de 1989, cuando el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) emitió una recomendación para que todos los niños recibieran una segunda dosis de la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola (SPR) en el momento de su ingreso en la escuela y así mejorar el control del sarampión, la incidencia de parotiditis se redujo de nuevo hasta 1 por cada 100.000 habitantes al llegar 1992. Las tasas continuaron descendiendo hasta 2006, año en el que se produjo un segundo rebrote en el centro de EE. UU.: la incidencia aumentó a 2,2 casos por cada 100.000 habitantes, sobre todo entre estudiantes universitarios vacunados con dos dosis. En respuesta a este rebrote, el ACIP recomendó dos dosis de SPR a los adultos de alto riesgo, incluidos los profesionales sanitarios, los viajeros internacionales y los estudiantes universitarios. En 2010, un brote de paperas produjo en Nueva York y Nueva Jersey 3.500 casos, siendo más alta la incidencia entre hombres de 13 a 17 años que asistían a centros escolares de tradición judía; alrededor del 90% de los casos habían recibido al menos dos dosis de una vacuna que incluía las paperas, lo cual sugiere que su enfermedad se debía a exposición intensa, especialmente en hombres. En otro brote en la ciudad de Nueva York, en el 90% de los casos la persona había recibido al menos una dosis de vacuna y en el 77% había recibido dos dosis. La eficacia de un régimen de dos dosis para la prevención de las paperas fue del 86%. En un brote declarado en la isla de Guam en 2009 y 2010, 287 de los 505 casos de paperas se produjeron en niños en edad escolar, a pesar de que el 93% había recibido dos dosis de vacuna; el hacinamiento en los hogares y las altas tasas de contacto entre los estudiantes fueron identificados como factores de riesgo de transmisión. En 2016 a 2017 tuvo lugar un tercer rebrote en lugares donde era habitual el contacto personal prolongado y cercano, como los campus universitarios.¹ La mayor incidencia se registró entre los adultos jóvenes de 18 a 24 años de edad; más del 80% de los casos con estado de vacunación conocido habían recibido al menos dos dosis.² Es verdad que el fracaso primario de la vacuna (respuesta inmunitaria protectora inicial insuficiente) existe, pero el fracaso secundario (inmunidad evanescente) supone un factor de riesgo en casos de alta exposición a la infección, como ocurre en los brotes en entornos de contacto cercano.³ Estos hallazgos revelan la necesidad de encontrar una nueva vacuna contra la parotiditis con una protección más duradera.

BIOPATOLOGÍA

La parotiditis epidémica es muy contagiosa y se transmite experimentalmente por inoculación del virus en la mucosa nasal o bucal, lo cual indica que la mayoría de las infecciones naturales son el resultado de la propagación por góticulas a partir de secreciones de las vías respiratorias superiores. El período medio de incubación para las paperas es de 18 días. La replicación viral primaria tiene lugar en las células epiteliales de las vías respiratorias superiores, seguida de diseminación del virus a los ganglios linfáticos regionales y posterior viremia. Dado que es posible aislar el virus a partir de la saliva durante 5-7 días antes del inicio de los síntomas clínicos y hasta 9 días después de su aparición, la persona infectada puede transmitir las paperas durante 2 semanas.

Las respuestas de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M transitorios se detectan precozmente en el curso de la infección, seguidas de la aparición de anticuerpos IgG y linfocitos T citotóxicos. Las IgG específicas de paperas se detectan durante la primera semana de infección aguda, con picos a las 3 o 4 semanas, y persisten durante décadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se estima que, durante la era prevacunal, un 30% de las parotiditis en los niños cursaban de forma subclínica o solo se asociaban a síntomas inespecíficos de infección de las vías respiratorias superiores; se desconocen las tasas de infección subclínica entre las poblaciones altamente vacunadas, pero es probable que sean más elevadas.

Parotiditis

Las paperas comienzan generalmente con una corta fase prodrómica de febrícula, malestar general, cefalea y anorexia.⁴ Los niños pequeños pueden quejarse inicialmente de dolor de oído. A continuación, se desarrollan los síntomas característicos de dolor a la palpación y aumento de tamaño de las glándulas parótidas, a consecuencia del cual el lóbulo de la oreja se despega hacia delante y esconde el ángulo de la mandíbula (fig. 345-1). Las glándulas parótidas son las afectadas con mayor frecuencia, aunque en ocasiones presentan hipertrofia otras glándulas salivales. Inicialmente la parotiditis puede ser unilateral, con inflamación de la glándula parótida contralateral 2-3 días más tarde en el 90% de los casos. El aumento doloroso de tamaño de la glándula parótida continúa durante unos 3 días, tras los cuales va desapareciendo la fiebre, y en alrededor de 7 días remiten la inflamación y el dolor parotídeos.

Meningitis aséptica

Hasta en el 10% de los casos de paperas se produce meningitis sintomática, alrededor del 50% de los pacientes con parotiditis epidémica presentan pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (LCR) sin síntomas clínicos de meningitis. Los signos y síntomas de inflamación meníngea (cefalea, rigidez de cuello, vómitos y letargo), además de fiebre alta, se desarrollan generalmente entre 4 y 5 días después del inicio de la parotiditis, aunque en ocasiones la meningitis precede a esta. De hecho, entre el 40 y el 50% de los casos documentados de meningitis por paperas ocurren en pacientes que nunca manifestaron parotiditis clínica. Por razones que se desconocen, la implicación sintomática del sistema nervioso central (SNC) en los casos de paperas es entre 2 y 3 veces más frecuente en niños que en niñas. El examen del LCR suele revelar presión de apertura normal y pleocitosis de células mononucleares, con recuento celular medio de 450/μl. En algunos pacientes se observa predominio de leucocitos polimorfonucleares en el LCR en fase temprana durante el curso de la meningitis por paperas. El valor de proteínas en LCR suele ser normal o ligeramente elevado (< 100 mg/dl). En el 10-30% de los pacientes con meningitis por paperas se observa hipoglucoorraquia, que no suele darse en la meningitis viral. Es posible aislar el virus de las paperas a partir del LCR. Los síntomas



FIGURA 345-1. Paperas. Niño con inflamación submandibular por parotiditis epidémica. (Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 4491.)

de la meningitis por paperas suelen remitir en 7-10 días, mientras que las anomalías en el LCR persisten hasta 5 semanas.

Encefalitis

El espectro de la enfermedad del SNC inducida por el virus de las paperas varía de meningitis «aséptica» leve (frecuente) a encefalitis grave (inusual). Algunos casos de encefalitis se desarrollan conjuntamente con la parotiditis y se considera que son consecuencia de la extensión directa de la infección viral desde el epéndimo del plexo coroideo hasta las neuronas del parénquima. Otros casos de encefalitis por paperas se producen entre 1 y 2 semanas tras la aparición de la parotiditis y corresponden a una encefalitis postinfecciosa desmielinizante. Los síntomas clínicos de la encefalitis por paperas son obnubilación (menos a menudo *delirium*), convulsiones generalizadas y fiebre alta. Otros síntomas neurológicos son convulsiones focales, afasia, paresia y movimientos involuntarios.

Orquitis

La orquiepididimitis es infrecuente en niños con paperas, pero se registra en el 15-35% de los hombres pospúberes con paperas. La orquitis es sobre todo unilateral (se produce afectación bilateral en el 17-38% de los casos) y es el resultado de la replicación del virus de las paperas en los túbulos seminíferos, con posterior infiltración linfocítica y edema. La orquitis se suele desarrollar en la semana siguiente a la aparición de la parotiditis, si bien puede aparecer antes o incluso en ausencia de parotiditis, como ocurre con la meningitis por paperas. La orquitis por paperas se caracteriza por marcada inflamación testicular y dolor intenso acompañado de fiebre, náuseas y cefalea. El dolor y la inflamación se resuelven en entre 5 y 7 días, aunque la sensibilidad dolorosa residual de los testículos puede persistir durante semanas. Tras la orquitis se produce atrofia testicular en el 35-50% de los casos; sin embargo, la esterilidad es una complicación poco usual, incluso en caso de orquitis bilateral.

Otras manifestaciones

Las paperas pueden cursar con inflamación de otros tejidos glandulares, por ejemplo, pancreatitis y tiroiditis. Se han referido ovaritis y mastitis en mujeres pospuberales con paperas. También son frecuentes en las paperas las anomalías transitorias de la función renal y es posible aislar fácilmente el virus a partir de la orina; no obstante, son infrecuentes las lesiones renales importantes. Otras manifestaciones inusuales de las paperas son sordera neurosensorial (ya sea transitoria o permanente), artritis, miocarditis y trombocitopenia. No está claro si la parotiditis materna durante el primer trimestre de embarazo aumenta la frecuencia de los abortos espontáneos, y no hay evidencia de vínculo alguno entre la parotiditis materna y las malformaciones congénitas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de paperas suele basarse en los signos clínicos del niño que presenta fiebre y parotiditis, sobre todo si se sabe que es vulnerable y ha estado expuesto a la infección en las 2 o 3 semanas previas. Una presentación clínica atípica (p. ej., meningitis u orquitis sin parotiditis) requiere confirmación de laboratorio. El cultivo del virus de las paperas ha sido reemplazado en gran medida por ensayos basados en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). La detección del virus de la parotiditis por RT-PCR o un cultivo positivo del virus de la parotiditis confirma la infección. La presencia en el suero de la inmunoglobulina M (IgM) contra la parotiditis facilita asimismo el diagnóstico, si bien pueden producirse falsos negativos, en particular entre personas previamente vacunadas. La IgM se detecta durante la primera semana de la enfermedad y persiste durante al menos 6 semanas, pero puede seguir un curso más transitorio en las personas vacunadas. La detección de IgM mejora si las muestras de suero se recogen más de 3 días después de que aparezcan los síntomas. La seroconversión o el aumento significativo del título de anticuerpos IgG en sueros agudos y convalecientes también permiten el diagnóstico, pero podría resultar más difícil de detectar entre personas vacunadas cuyos títulos de IgG sean ya altos. Alrededor del 30% de los pacientes presentan una concentración de amilasa sérica elevada, por parotiditis o pancreatitis.

El diagnóstico diferencial de un síndrome similar a las paperas ha de establecerse con infecciones causadas por otros virus, como el de Epstein-Barr (cap. 353), el virus del herpes humano de tipo 6, el adenovirus (cap. 341), el virus de la gripe A (cap. 340), el virus paragrupal (cap. 339), el virus de Coxsackie (cap. 355) o el virus de la coriomeningitis linfocítica. Entre 101 casos esporádicos de parotiditis evaluados en EE. UU. entre 2009 y 2011, por ejemplo, los virus detectados con mayor frecuencia fueron el virus de Epstein-Barr (23%) y el del herpes humano tipo 6 (10%); el virus de las paperas no se detectó en ninguna muestra, aunque el 17% de los casos resultaron positivos para IgM de las paperas. Hace poco, se notificaron varios centenares de casos de parotiditis asociada a la gripe A (H3N2) durante la temporada de gripe de 2014 a 2015.⁵ Bacterias como *Staphylococcus aureus* causan parotiditis supurativa. También puede producirse tumefacción de la glándula parótida en pacientes con sida, en particular en niños. También puede asociarse a síndrome de Sjögren (cap. 252),

sarcoidosis (cap. 89), amiloidosis (cap. 179), ingestión de tiacidas, sensibilidad al yodo, tumor u obstrucción del conducto salival. Un examen minucioso debe distinguir una parotiditis de una adenopatía.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de un paciente con paperas se centra en la adopción de medidas conservadoras para proporcionar alivio sintomático y en una hidratación y una nutrición adecuadas. El tratamiento de la orquitis incluye reposo en cama, suspensión escrotal, analgésicos y bolsas de hielo. Los pacientes con afectación importante del SNC requieren hospitalización para observación y tratamiento adicional. Por ahora no ha quedado establecido el papel que desempeñan en el tratamiento de las paperas los medicamentos antivirales, el interferón, los corticosteroides o la inmunoterapia pasiva.

PREVENCIÓN

La base de la prevención de las paperas es la inmunización activa con la vacuna de virus vivo atenuado (cap. 15). En EE. UU., la vacuna contra las paperas se administra en combinación con la del sarampión y la rubéola a niños de entre 12 y 15 meses, con una segunda dosis entre los 4 y los 6 años.⁶ Se calcula que la efectividad vacunal mediana es del 78% (intervalo: 49-91%) para una dosis de SPR y del 88% (intervalo: 31-95%) para dos dosis. La mayoría de los adultos (> 90%) nacidos en EE. UU. antes de 1957 se han infectado de manera natural y por eso están inmunizados, pero la vacuna contra la parotiditis está indicada para adultos susceptibles. Los adultos de alto riesgo, como el personal sanitario, los viajeros internacionales y los estudiantes que asisten a universidades u otras instituciones educativas posteriores a la escuela secundaria, deben recibir dos dosis de SPR si no muestran otros signos de presunta inmunidad. La administración de la vacuna de virus vivos de las paperas está contraindicada en embarazadas. Tampoco se recomienda para personas que han recibido en los 3 meses anteriores tratamiento con inmunoglobulinas, que interfieren en la respuesta inmunitaria a la vacuna, ni para personas con inmunodepresión sistémica grave por enfermedad o tratamiento médico.

La cepa Jeryl-Lynn (JL) del virus atenuado de las paperas, que se utiliza en EE. UU. desde 1967, es una vacuna muy bien tolerada, aunque se hayan notificado después de la vacunación casos de fiebre, parotiditis y, posiblemente, meningitis aséptica. En 1988 empezó a observarse en otros países un aumento de la frecuencia de los casos de meningitis relacionados con la vacuna de las paperas. Estos casos sobrevenían después de la administración de vacuna triple viral (contra sarampión, paperas y rubéola) que contenía otras cepas de virus de las paperas, tales como Urabe AM9 o Leningrado 3. Este problema no se ha observado en EE. UU., donde se sigue utilizando la vacuna contra la cepa JL. A pesar de las diferencias genotípicas entre la cepa vacunal JL (genotipo A) y la cepa que ahora mismo circula de forma predominante en EE. UU. (genotipo G), los sueros de las personas vacunadas con la cepa JL neutralizan con eficacia las cepas del genotipo G de las paperas.

Las cuestiones de prevención suelen aparecer cuando una persona sin antecedentes de parotiditis o vacunación se expone a un paciente con una enfermedad activa. La inmunidad presunta del sujeto expuesto se puede conocer mediante pruebas serológicas (IgG antiparotiditis por ELISA). Sin embargo, ni la presencia ni el nivel de IgG específica de la parotiditis predicen por completo la protección contra la parotiditis, por más que los sueros de los casos tiendan a contener títulos más bajos de anticuerpos neutralizantes previos a la exposición y concentraciones más bajas de IgG específica de la parotiditis que los sueros de personas sin la enfermedad. Además, solo se observa una correlación moderada entre el nivel sérico de anticuerpos IgG específicos de la parotiditis y la respuesta de anticuerpos neutralizantes del virus. Es posible que el nivel de inmunidad necesario para protegerse de la parotiditis clínica clásica dependa del inóculo inicial del virus, de modo que la protección conferida por un título determinado de anticuerpos podría no resultar absoluta.

En entornos de exposición intensa, donde se producen brotes con transmisión continuada a pesar de la alta cobertura de vacunación de dos dosis, la administración de una tercera dosis de la vacuna frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola resulta beneficiosa, y la recomiendan los Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU. a los grupos que, según los expertos en salud pública, corren riesgo de contraer parotiditis y sus complicaciones.⁷⁻⁹ La vacuna contra las paperas puede administrarse con seguridad a personas cuyo estado inmunológico se desconoce, aunque no se ha determinado la eficacia de la vacunación para prevenir las paperas una vez que se ha producido la exposición.

En lo referente al control de la infección, los pacientes con paperas requieren medidas de precaución estándar y orientadas a impedir la transmisión por gotículas durante al menos 5 días desde la aparición de la parotiditis. En el ámbito ambulatorio, un paciente con posibles paperas debe usar mascarilla y ha de ser aislado de otras personas vulnerables. Cuando un paciente con paperas ingresa en un hospital, requiere una habitación

individual; los cuidadores han de utilizar mascarilla y el paciente debe llevarla puesta en los traslados.

PRONÓSTICO

Las secuelas a largo plazo de la parotiditis son poco frecuentes. Las complicaciones y las tasas de ingreso resultan menores entre los pacientes vacunados que entre los no vacunados. La meningitis por parotiditis suele cursar de forma benigna, y las complicaciones neurológicas significativas ocurren rara vez. La recuperación de la encefalitis por parotiditis suele ser íntegra, aunque se han notificado complicaciones como la estenosis del acueducto de Silvio con hidrocefalia, trastornos convulsivos y retraso psicomotor. La tasa total de mortalidad de la encefalitis por parotiditis es del 1,5%. La infección natural se sigue de inmunidad indefinida, aunque a veces se observe una reinfección sintomática.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

346

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR CITOMEGALOVIRUS, EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR Y VIRUS LENTOS

JOSEPH R. BERGER Y AVINDRA NATH

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

El citomegalovirus (CMV) humano es un virus herpes ubicuo que infecta a las personas de cualquier edad (cap. 352). En los niños, el CMV es una causa destacada¹ y relativamente frecuente de deficiencias neurológicas congénitas. En EE. UU., las tasas de seroprevalencia son del 40% en adolescentes y del 60-90% en adultos. La primoinfección suele ser asintomática en los adultos jóvenes sanos, pero puede asociarse a un síndromeseudomonucleósico. La infección por CMV en personas inmunodeprimidas provoca disfunciones neurológicas graves, sobre todo en receptores de trasplantes y en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y neoplasias malignas. El CMV puede afectar a las meninges, el cerebro, la médula espinal, los nervios periféricos y los músculos. Además, al igual que sucede con otros herpesvirus, en particular el de la varicela-zóster (VVZ) y el del herpes simple (VHS) 1 y 2, el CMV causa retinitis y necrosis aguda de la retina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Encefalitis por citomegalovirus

En los pacientes con sida, la encefalitis por CMV solo se registra en presencia de inmunodepresión profunda (recuento de linfocitos T CD4 < 100/μl). La presentación más habitual es la encefalopatía difusa subaguda, que evoluciona durante varias semanas y se caracteriza por cefalea, alteraciones cognitivas y del nivel de conciencia, apatía y retraimiento social. Casi todos los pacientes con encefalitis por CMV tienen infección sistémica por el virus. La exploración neurológica muestra el déficit cognitivo y características motoras variables, como hiperreflexia, ataxia y debilidad. Suele producirse ventriculitis y en ocasiones se observa una dilatación ventricular progresiva. Otras características pueden sugerir encefalitis del tronco cerebral, como la oftalmoplejía internuclear, parálisis de nervios craneales, paresia de la mirada, ataxia y cuadriparesia. También se producen infartos cerebrales debido a vasculitis por CMV, hemorragia subaracnoidea aguda y hemorragia intracerebral. Con la encefalitis por CMV también pueden producirse mielitis, polirradiculitis y neuritis multifocal. En la exploración oftalmoscópica se pueden apreciar lesiones retinianas características (cap. 352) y puede servir como útil indicio diagnóstico. El CMV también se transmite verticalmente, y produce infección congénita en el feto lo que produce con la clásica tríada de coriorretinitis, microcefalia y calcificaciones cerebrales.

Las pruebas de imagen cerebrales tienen una sensibilidad limitada y una especificidad baja en pacientes con encefalitis por CMV. Se puede visualizar un realce epidurmario o meníngeo, así como áreas focales de infarto o necrosis. La resonancia magnética (RM) puede mostrar difusión restringida y lesiones con alta intensidad de señal en T2 que revisten los epéndimos de los ventrículos laterales. La dilatación ventricular progresiva sugiere una ventriculitis por CMV. Ocasionalmente, la infección por CMV se manifiesta como lesión de masa cerebral.

Los resultados del estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) son variables. La mayoría de los pacientes tienen hiperproteinorraquia y pleocitosis, pero los leucocitos pueden estar ausentes y los niveles de glucosa pueden ser normales o disminuidos. A diferencia de otras infecciones virales que suelen provocar predominio linfocítico en el LCR, en pacientes con ventriculoencefalitis por CMV, puede haber una pleocitosis marcada con predominio de leucocitos polimorfonucleares. En raras ocasiones, se puede cultivar el CMV a partir del LCR. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real tiene una alta sensibilidad y especificidad para el CMV; sin embargo, el diagnóstico suele ser difícil y se basa en un índice alto de sospecha clínica. La serología del CMV no ayuda a diagnosticar una infección activa. La exploración histopatológica revela células multinucleadas con inclusiones intranucleares citomegálicas (fig. 346-1).

Mielitis

La mielitis transversa por CMV, que puede producirse en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos, es indistinguible desde el punto de vista neurológico de otras formas de mielitis transversa (caps. 372 y 383).² Los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pueden desarrollar una mielitis necrosante grave por CMV, que suele ser extensa longitudinalmente y afecta a varios segmentos vertebrales, que se asocia a menudo con polirradiculitis. Se han descrito algunos casos de mielitis necrosante en ausencia de un síndrome de polirradiculitis típica, con paraplejía aguda o progresiva y alteraciones funcionales de los esfínteres urinario y rectal. Los reflejos de las piernas se conservan o están aumentados, a menos que haya una neuropatía concurrente. Puede demostrarse la presencia de un nivel sensitivo. La combinación de síntomas

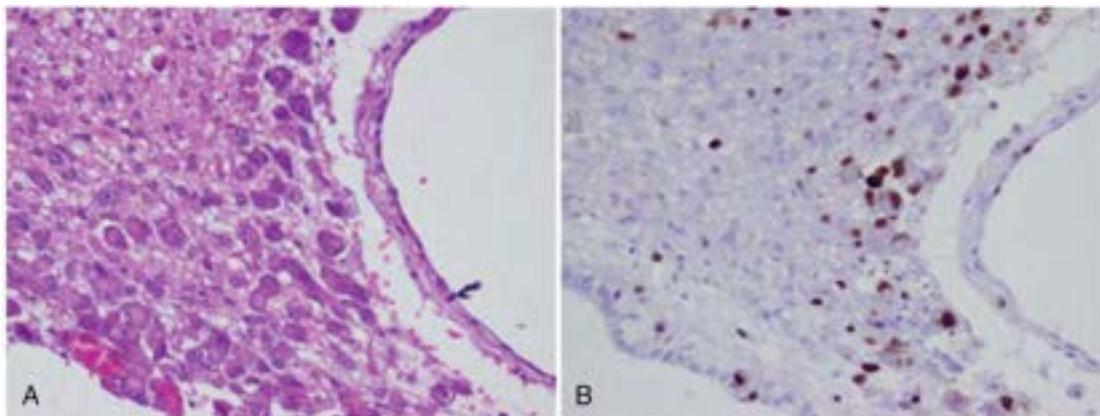


FIGURA 346-1. Anatomía patológica de la encefalitis por citomegalovirus (CMV). A. Se observan grandes células, algunas multinucleadas, en la región perivascular. B. Inclusiones citomegálicas presentes en el núcleo que se tiñen con un anticuerpo anti-CMV (marrón). Aumento ×40. (Por cortesía de Martha Quezado, National Institutes of Health, Bethesda, MD.)

radiculares y de pleocitosis por polimorfonucleares en el LCR puede servir como pista diagnóstica. Como en el caso de la encefalitis por CMV, el diagnóstico óptimo se establece mediante PCR del CMV en el LCR.

Polirradiculomielitis

Antes de la era de los antirretrovirales altamente activos, hasta el 25% de los pacientes que morían de sida sufrían trastornos neuromusculares por CMV, que se localizaban sobre todo en las regiones perineurales y epineurales. La polirradiculomielitis por CMV en pacientes infectados por el VIH se manifiesta de forma subaguda a lo largo de un período que oscila entre varios días y unas semanas. Los síntomas iniciales de parestesias o dolor disestésico localizado en las regiones perineal y de las extremidades inferiores se siguen de paraparesia rápidamente progresiva con hipotonía e hiporreflexia o arreflexia de las extremidades inferiores. La retención urinaria es característica, y la incontinencia del esfínter rectal es frecuente. Otros síntomas sensitivos variables suelen estar eclipsados por la debilidad. Los signos de Babinski y la disminución de la sensibilidad en todo el tronco por debajo de un nivel diferenciado indican la existencia de una mielitis asociada. Con el tiempo, los síntomas progresan en sentido ascendente hasta afectar a los brazos, y a veces a los nervios craneales. El examen del LCR revela por lo general pleocitosis polimorfonuclear, una hiperproteíorraquia marcada e hipoglucorraquia. La resonancia magnética (RM) puede ser normal o mostrar un realce del cono medular, la cola de caballo, las meninges y las raíces nerviosas. Los estudios electrofisiológicos revelan una neuropatía axonal con evidencia de deservación aguda. Puede producirse una ralentización variable de la conducción nerviosa.

La aparición del síndrome agudo de cola de caballo en un paciente con sida o en un receptor de trasplante de órgano sólido o de médula ósea es sugestiva de infección por CMV, en particular, cuando hay pleocitosis polimorfonuclear en el LCR; sin embargo, el síndrome no es patognomónico. Otras afecciones que pueden producir este síndrome en pacientes con sida son la meningitis linfomatosa, sífilis, toxoplasmosis, otros virus herpes y la meningitis criptocócica o bacteriana. En pacientes con infección por CMV, también se han visto casos de neuropatía motora y sensitiva multifocal progresiva que evoluciona a lo largo de semanas o meses. A la parestesia y disestesia les sigue rápidamente una intensa debilidad motora con afectación asimétrica de los miembros superiores e inferiores. Puede haber una atrofia neurógena considerable. La biopsia de nervio revela neuritis necrosante con infiltrados mononucleares y polimorfonucleares, así como citomegalocitos localizados alrededor de los capilares endoneurales en troncos y raíces nerviosas. Algunos pacientes pueden tener arteritis necrosante. Como en la encefalitis y la mielitis por CMV, la PCR del CMV en el LCR es el método diagnóstico más útil.

TRATAMIENTO

Tto

Las complicaciones neurológicas del CMV deben tratarse con ganciclovir (5 mg/kg/12 h i.v.) más foscarnet (60 mg/kg/8 h i.v. o 90 mg/kg/12 h i.v. hasta la mejoría sintomática), seguido de tratamiento de mantenimiento con valganciclovir oral (900 mg/día) y foscarnet intravenoso (90-120 mg/kg i.v. durante 2 h cada 24 h); sin embargo, la evidencia de su eficacia en estas enfermedades se reduce principalmente a casos aislados y series cortas. Ninguno de los fármacos penetra bien en el SNC. El cidofovir es un agente de segunda línea (5 mg/kg en infusión i.v. durante 1 h una vez a la semana durante 2 semanas consecutivas, con hidratación mediante suero salino y probenecida, 2 g p.o. 3 h antes de la dosis y 1 g p.o. a las 2 y 8 h tras la dosis). Han surgido cepas de CMV resistentes a estos agentes, y se ha producido encefalitis por CMV en presencia de tratamiento de mantenimiento con ganciclovir para la retinitis por CMV. Se debería plantear el tratamiento combinado (foscarnet y ganciclovir) o terapias alternativas en pacientes que ya reciben monoterapia supresora o en aquellos con pleocitosis persistente en el LCR. El tratamiento de mantenimiento, que consiste en la misma pauta en semanas alternas, es necesario a menos que el paciente experimente una reconstitución inmunitaria, como sucede después de administrar tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en un paciente con sida o de interrumpir los regímenes inmunodepresores en un paciente trasplantado o con cáncer. El tratamiento intravítreo de la retinitis por CMV permite alcanzar concentraciones específicas más altas del antiviral. Los implantes de ganciclovir se han mostrado eficaces para el control local de la retinitis a largo plazo. Otros antivirales (foscarnet, cidofovir y fomivirsén) requieren inyecciones intravítreas semanales.

PRONÓSTICO

El pronóstico de supervivencia a largo plazo, especialmente con sida, es muy malo, y la mayoría de los pacientes experimentan solamente una recuperación neurológica limitada.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

El virus de Epstein-Barr (VEB), la principal causa de la mononucleosis infecciosa (cap. 353), se distribuye por todo el mundo. Las personas que viven en zonas de alta densidad de población y que pertenecen a estratos sociales más bajos adquieren el virus en la primera infancia. Sin embargo, hay estudios seroepidemiológicos que indican que más del 90% las personas están infectadas por el VEB a los 30 años.

El 1-5% de los pacientes con primoinfección por el VEB tienen manifestaciones neurológicas, que pueden ser el hallazgo clínico principal. El trastorno neurológico más frecuente asociado con la mononucleosis infecciosa es la meningoencefalitis. Esta complicación es inusual en la primera infancia y se observa con mayor frecuencia en personas de edades comprendidas entre los 15 y 25 años. Su comienzo puede ser gradual durante un lapso de varios días o bien ser explosivo. Las características más típicas son fiebre, cefalea, leve rigidez de cuello, confusión, letargo, crisis comiciales e hiperreflexia. Algunos pacientes presentan predominio de ataxia, cerebelitis u otros rasgos neurológicos focales, como hemiparesia, convulsiones focales y signos troncoencefálicos. Son frecuentes las anomalías de señal hiperintensa en las imágenes de RM craneal ponderadas en T2 o en recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR), que, sin embargo, no son diagnósticas. La PCR para detectar el VEB en suero y LCR es a veces útil para el diagnóstico.

El tratamiento con ganciclovir (10 mg/kg/día i.v. durante 3 semanas seguido de 1.000 mg/día p.o. durante otras 3 semanas o hasta la eliminación del virus) se ha utilizado en algunos casos, pero su utilidad no se ha demostrado. El pronóstico para los pacientes con meningoencefalitis por el VEB es excelente, a menudo con una resolución completa en 1-2 semanas.

Otra secuela neurológica del VEB que se observa en los pacientes inmunodeprimidos, especialmente en el sida, es el linfoma primario del sistema nervioso central. Hasta el 90% de los linfomas primarios del sistema nervioso central de esta población se asocian al VEB y muy raramente se dan en personas inmunocompetentes.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR VIRUS LENTOS

Virus linfótropo T humano de tipo 1 y virus de la inmunodeficiencia humana

Estos virus y sus secuelas neurológicas se describen en los capítulos 354 y 366, respectivamente.

Panencefalitis esclerosante subaguda

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La panencefalitis esclerosante subaguda (PES) está causada por el virus del sarampión (cap. 343). Suele afectar a niños, pero también puede aparecer en adultos jóvenes.³ Los pacientes suelen tener antecedentes de sarampión en los 2 primeros años de vida, y se ha especulado que esa exposición temprana del huésped al virus permite la aparición de una replicación persistente de virus defectivos, porque el genoma del virus de la PES, sobre todo el gen de la matriz, difiere del que aparece en el sarampión de tipo salvaje. La PES sobreviene tras un período de latencia de meses o años tras una infección aguda por sarampión. La incidencia de la PES ha disminuido considerablemente como resultado de las estrategias eficaces de vacunación contra el virus del sarampión hasta 4-5 casos anuales en EE. UU. No obstante, la enfermedad todavía persiste en ciertas zonas del mundo (p. ej., subcontinente indio y Oriente Medio), debido a las bajas tasas de vacunación contra el sarampión.

La sustancia gris es la estructura más afectada. Las características anatomopatológicas de la PES consisten en gliosis, pérdida de mielina e infiltrados perivasculares de linfocitos y células plasmáticas en las sustancias blanca y gris. En las etapas tardías de la enfermedad, se observa una pérdida neuronal. En las neuronas y la glía, se identifican inclusiones intranucleares de Cowdry de tipo A que contienen nucleocápsides virales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La PES suele comenzar con alteraciones cognitivas y conductuales, como irritabilidad y labilidad emocional; la ceguera cortical suele ser una característica temprana. La retinitis macular también representa una manifestación temprana. La progresión se asocia a disfunción motora, incluidas las mioclonías llamativas con afectación prominente de la musculatura axial, declive cognitivo, coreoatetosis, distonía y rigidez. Su curso avanza a lo largo de un período de 1-3 años hacia una tetraparesia rígida y estado vegetativo, que se acompaña con frecuencia de trastornos neurovegetativos, como hipertermia, hiperhidrosis y alteración del pulso y la presión arterial. La enfermedad afecta más a hombres que a mujeres. Cambios retinianos, como la retinitis macular, anteceden en ocasiones en varios meses a las manifestaciones neurológicas.

El electroencefalograma suele mostrar complejos periódicos con salvas sincrónicas de dos o tres ondas lentas de gran amplitud por segundo, con repetición a intervalos regulares de 5-8 s y relación de 1:1 con sacudidas mioclonílicas.³ La RM muestra lesiones de alta intensidad de señal difusas en la sustancia blanca subcortical y periventricular, con atrofia cortical, que ocasionalmente se extienden a los ganglios basales y el tronco del

encéfalo. En las fases iniciales de la enfermedad, la RM puede ser normal. La tomografía computarizada (TC) del cerebro muestra atrofia generalizada. En el LCR, los niveles de proteínas, de glucosa y de células suelen ser normales; el LCR se caracteriza por una alta concentración de inmunoglobulinas, bandas oligoclonales y síntesis intratecal de anticuerpos contra antígenos del virus del sarampión. El título sérico de anticuerpos frente al sarampión también es alto. Por lo general, estos resultados son suficientemente característicos para el diagnóstico, pero el ARN del sarampión puede detectarse en el cerebro mediante PCR. En pocas ocasiones se requiere una biopsia cerebral para obtener un diagnóstico definitivo en los casos atípicos. El virus del sarampión también puede provocar una encefalitis subaguda en huéspedes inmunodeprimidos. La intensidad de la disfunción cognitiva y motora en estos pacientes recuerda a la de la PES, pero en el contexto clínico, su inicio subagudo y su evolución más rápida, así como la presencia de crisis comiciales generalizadas en lugar de mioclonías, son datos distintivos. Las anomalías cerebrales consisten en inclusiones intranucleares abundantes, pero con una inflamación mínima. Además, los títulos de anticuerpos contra el virus del sarampión no están elevados ni en el suero ni en el LCR. Por este motivo, suele requerirse una biopsia cerebral para establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

No hay un tratamiento establecido y que tenga una eficacia uniforme para la PES, aunque se han descrito casos de interrupción de la enfermedad en algunos pacientes con PES tras tratamientos prolongados con interferón α intratecal con ribavirina intravenosa o inosina oral. En alrededor del 5% de los casos, el cuadro remite espontáneamente, aunque en el resto lo habitual es la progresión a coma, afectación troncoencefálica y fallecimiento en 2-5 años. En los niños inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH, la PES es a menudo fulminante y causa la muerte en un período de entre semanas y 3-4 meses.

Panencefalitis progresiva por rubéola

La rubéola durante el embarazo puede causar un síndrome de rubéola congénita. Las manifestaciones comprenden microcefalia, cataratas, glaucoma, cardiopatías congénitas y sordera neurosensorial. La panencefalitis progresiva por rubéola es un trastorno raro parecido a la PES, pero causada por el virus de la rubéola (cap. 344). Se produce como complicación del síndrome de rubéola congénita, o, con más frecuencia, después de la rubéola en la infancia. La aparición de la vacunación generalizada contra la rubéola ha hecho que este trastorno haya sido eliminado casi del todo en EE. UU., pero todavía se ve hasta en 100.000 casos⁴ en regiones del mundo donde no se vacuna de manera universal a los niños.

Un paréntesis de años separa la infección temprana de la aparición del deterioro neurológico, que se caracteriza por cambios conductuales, deterioro cognitivo, ataxia cerebelosa, espasticidad y, en ocasiones, crisis comiciales. La mioclonía es una característica menos destacada que en la PES. El LCR muestra una leve pleocitosis y bandas oligoclonales. Los anticuerpos intratecales del LCR contra el virus de la rubéola o el aislamiento del virus de los linfocitos del encéfalo o de la sangre periférica confirman la causa. Las alteraciones patológicas se caracterizan por inflamación perivascular y nódulos microgliales; la sustancia blanca suele afectarse más que la gris y los axones se conservan, a diferencia de la PES, en la que predominan las anomalías de la sustancia gris. No existe un tratamiento eficaz y el pronóstico es similar al de la PES.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

DEFINICIÓN

Esta enfermedad desmielinizante se asocia a infección de los oligodendrocitos por el virus JC, un papovavirus ampliamente distribuido en humanos y que debe experimentar reordenamientos genéticos en su región de control no codificante para replicarse eficazmente en tejido glial. La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) fue una de las primeras enfermedades desmielinizantes que se asoció de forma inequívoca con una infección viral.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios serológicos indican que la infección se produce predominantemente durante la infancia y que más de la mitad de la población se ha infectado a los 20 años. Posteriormente se observan incrementos menores en la seropositividad por virus JC. A pesar de la amplia difusión de la infección por este virus, pocas veces se ha observado LMP en ausencia de inmunodepresión celular subyacente e incluso entonces no es muy común. Su presencia en la infancia es también infrecuente. Hasta la epidemia de sida, la LMP se registraba con más frecuencia en los pacientes con trastornos linfoproliferativos (62% de los casos) y en menos ocasiones en las enfermedades mieloproliferativas (7%) o carcinomatosas (2%), otros estados de inmunodeficiencia y trastornos granulomatosos, como la tuberculosis o la sarcoidosis. La prevalencia de la LMP ha aumentado

de forma drástica durante la pandemia de sida: hasta un 5% de los pacientes con sida experimentaron LMP en la era anterior al TARGA. Aun después del descenso profundo en la incidencia de la LMP relacionada con el sida tras la introducción del TARGA, el sida sigue constituyendo el trastorno subyacente más común asociado a este trastorno. Si bien se ha observado LMP con diversos inmunomoduladores/inmunodepresores, existe una asociación única entre la LMP y el anticuerpo monoclonal natalizumab, un inhibidor de la integrina $\alpha 4\beta 1$ y $\alpha 4\beta 7$ utilizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple (cap. 383) y la enfermedad de Crohn (cap. 132).⁵ En ciertas poblaciones tratadas con natalizumab, la tasa de incidencia de la LMP es igual o superior a la observada en el sida.⁶ En general, el riesgo de LMP con otros preparados es varios órdenes de magnitud inferiores a los observados con el natalizumab.

BIOPATOLOGÍA

La principal característica de la LMP es la desmielinización, que suele ser multifocal, aunque en ocasiones es unifocal (fig. 346-2). Estas lesiones pueden ocurrir en cualquier lugar de la sustancia blanca. El tamaño de las lesiones varía entre 1 mm y varios centímetros; las lesiones más grandes pueden reflejar la fusión de varias lesiones pequeñas. El otro rasgo distintivo histopatológico de la LMP es la presencia de núcleos oligodendrogiales hiper cromáticos y aumentados de tamaño, así como de astrocitos grandes y anómalos con núcleos lobulados hiper cromáticos. El examen con microscopio electrónico muestra los viriones JC, que tienen 28-45 nm de diámetro y aparecen en las células de oligodendroglía por separado o en conjuntos cristalinamente densos y, con menor frecuencia, en astrocitos reactivos. No suele haber infiltrados inflamatorios, salvo en pacientes que presentan una reconstitución del sistema inmunitario, como en los pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento con TARGA, en quienes pueden observarse macrófagos y linfocitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica clínica típica de la LMP es la presencia de síntomas neurológicos focales y de signos asociados, con evidencia radiográfica de enfermedad de la materia blanca en ausencia de lesiones ocupantes de espacio. Los síntomas iniciales más frecuentes son debilidad, alteraciones del habla y el lenguaje, y trastornos conductuales y cognitivos. Los trastornos de la marcha, déficits sensitivos y alteraciones visuales se producen todos en alrededor del 20-30% de los afectados. Las crisis comiciales y los síntomas troncoencefálicos son menos habituales. Los signos que se han observado en la exploración física son análogos a los síntomas descritos, y en la evaluación inicial se detecta debilidad (normalmente una hemiparesia) en más de la mitad de los pacientes. En casi el 25% de los pacientes se observan anomalías de la marcha, problemas cognitivos, y trastornos del habla y el lenguaje (es decir, disartria y disfasia) como manifestaciones precoces. La ataxia de extremidades y del tronco, que normalmente refleja la afectación cerebelosa, se detecta hasta en el 10% de los pacientes. El 50% de los pacientes con LMP presentan síntomas neurooftalmológicos, que, a menudo, son la manifestación inicial del trastorno. El déficit visual más común es la hemianopsia o cuadrantanopsia homónima secundaria a lesiones de las radiaciones ópticas. Se puede desarrollar ceguera cortical. La agnosia óptica, la alexia sin agrafia y las anomalías motoras oculares son también otras manifestaciones neurooftalmológicas. En la LMP se producen alteraciones sensitivas, pero son mucho menos comunes que el deterioro de la fuerza o de la función visual.

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas y las pruebas de imagen pueden sugerir con fuerza un diagnóstico de LMP. En ausencia de otros trastornos que justifiquen los hallazgos, la presentación clínica y una RM cerebral compatible con una LMP, junto con una PCR del LCR positiva para el virus JC, se consideran diagnósticas de la LMP. La biopsia cerebral, con la demostración de la tríada histopatológica característica de la LMP, junto con la evidencia inmunohistoquímica o de microscopía electrónica del virus JC, sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico.

La TC cerebral muestra lesiones hipodensas de la sustancia blanca afectada que, en general, tienen una apariencia «festoneada» debido a la participación de las fibras arqueadas subcorticales que se extienden directamente debajo de la corteza cerebral. La RM craneal muestra una lesión hiperintensa en imágenes potenciadas en T2 o FLAIR en las regiones afectadas (fig. 346-3) y, por lo general, muestra una lesión hipointensa en imágenes potenciadas en T1. Un tenue realce del contraste, habitualmente en la periferia de las lesiones, se observa en el 5-10% de los casos confirmados mediante anatomía patológica de LMP asociados a sida y en el 40-50% de los de LMP asociados a natalizumab en la RM. El realce del contraste es un signo característico asociado al síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (cap. 367). Predominan las lesiones en los lóbulos frontales y parietooccipitales, aunque también se detectan en otras localizaciones, como los ganglios basales, las cápsulas internas y externas, y las estructuras de la fosa posterior (es decir, cerebelo y tronco del encéfalo).

Los resultados de los análisis de rutina del LCR no son diagnósticos, pero las proteínas del LCR pueden estar elevadas. La PCR cuantitativa ultrasensible del virus JC en el LCR no solo es altamente sensible, sino también específica.

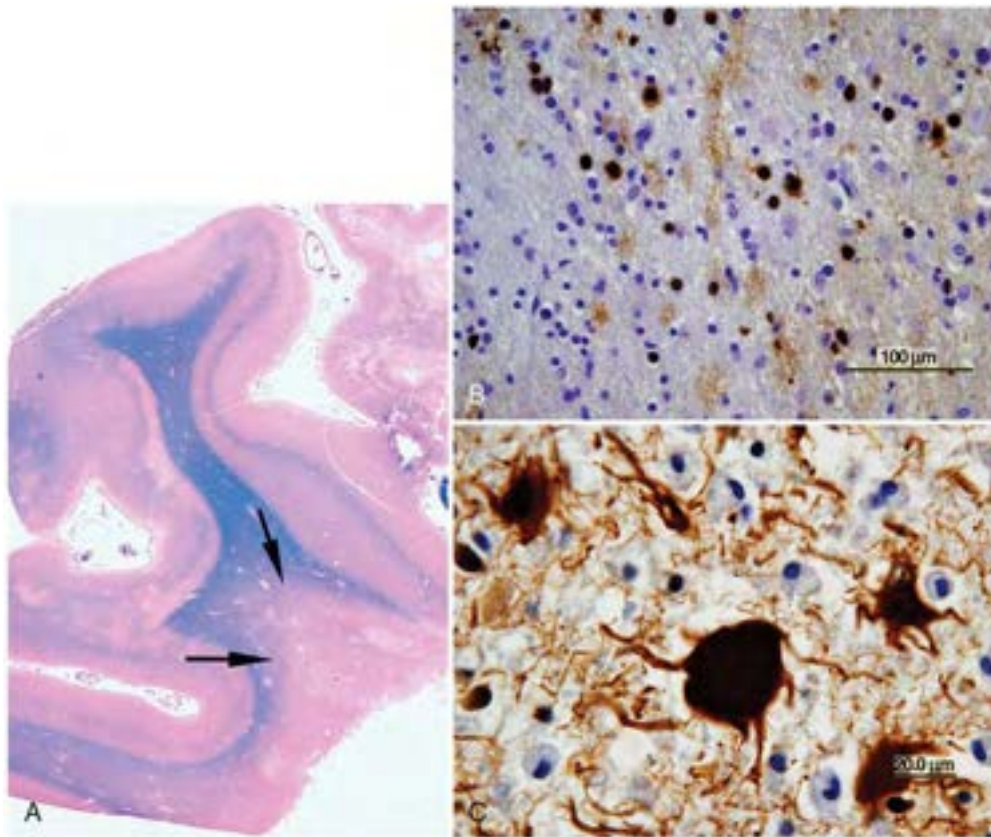


FIGURA 346-2. Anatomía patológica de la leucoencefalopatía multifocal progresiva. A. Se aprecia un área de desmielinización en la sustancia blanca que no se tiñe con el colorante azul rápido de Luxol. B. Tinción inmunohistoquímica con anticuerpos contra el papovavirus que muestra núcleos teñidos de color marrón en oligodendrocitos, indicativos de la infección por el virus JC. C. La tinción inmunohistoquímica para la proteína fibrilar glial ácida muestra astrocitos anómalos de gran tamaño. (Por cortesía del Dr. Carlos Pardo, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.)

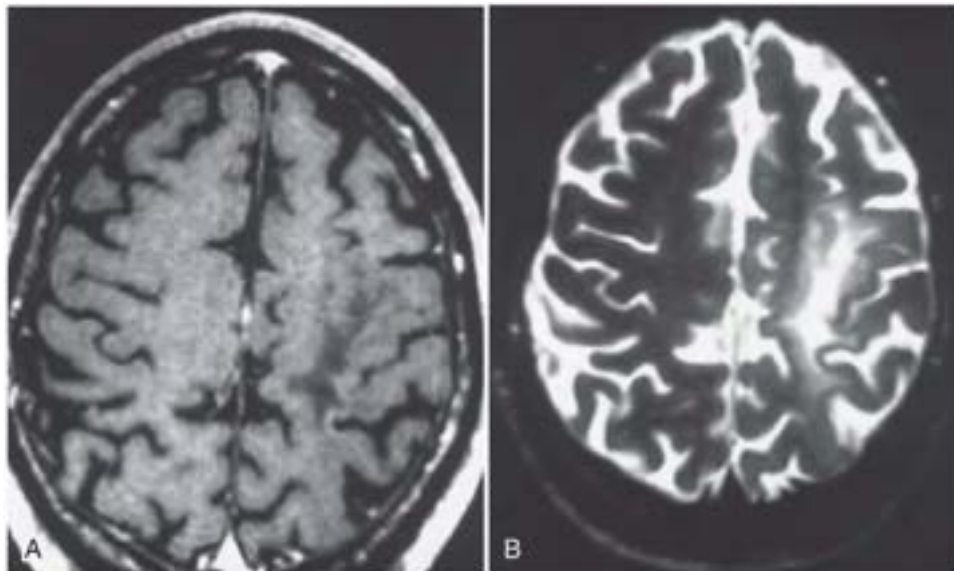


FIGURA 346-3. Imágenes de resonancia magnética craneal de leucoencefalopatía multifocal progresiva. A. Una imagen potenciada en T1 muestra una señal hipointensa anómala en la sustancia blanca del lóbulo frontal izquierdo. B. En una imagen potenciada en T2, la lesión es hiperintensa.

TRATAMIENTO

Tto

Aunque varios compuestos impiden la replicación del virus JC *in vitro*, actualmente no existe una medicación eficaz para la LMP. El mejor tratamiento es el restablecimiento de la función inmunitaria normal abordando la causa subyacente. La terapia celular dirigida contra el virus BK⁷ y el inhibidor de la PD-1 pembrolizumab resultan tratamientos prometedores de la LMP,⁸ pero se nece-

sitan estudios adicionales antes de que se generalice su adopción. En la LMP asociada a sida, un régimen antirretroviral eficaz mejora el pronóstico. En la LMP vinculada a natalizumab, la plasmaféresis acelera la eliminación del fármaco. Cuando el sistema inmunitario se recupera, los pacientes desarrollan a veces un síndrome por reconstitución inmunitaria por LMP, en el que un paradójico empeoramiento clínico y radiográfico acompaña a la recuperación de la respuesta inmunitaria sólida.

PRONÓSTICO

Antes se consideraba que la LMP era una enfermedad mortal con una supervivencia media de alrededor de 3-4 meses en un paciente típico. Después de la introducción del TARGA, alrededor del 50% de los pacientes con LMP asociada al sida sobreviven más de 12 meses, a menudo con recuperación clínica y radiográfica parcial o casi completa.⁹ Algunos de los factores asociados con un curso más benigno son la aparición de LMP como primera manifestación del sida, recuentos altos o en ascenso de linfocitos T CD4⁺, realce de las lesiones con contraste en los estudios radiológicos, así como cualquier evidencia clínica o radiográfica de recuperación. Los linfocitos T específicos para el virus JC parecen ser decisivos para controlar la infección.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

347

PARVOVIRUS

NEAL S. YOUNG

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El parvovirus B19 fue descubierto a mediados de la década de los setenta mediante observación con microscopio electrónico de una reacción anómala de precipitinas en un suero de donante sano (que ocupaba el pocillo 19 de la placa B). Este virus se asoció por primera vez a una enfermedad humana cuando se observó su presencia y la de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M específicos en sueros de personas con drepanocitosis que sufrían una crisis aplásica transitoria (cap. 154). La enfermedad común causada por el virus se identificó más tarde durante brotes de eritema infeccioso (quinta enfermedad), una enfermedad exantemática de la infancia muy contagiosa, de la que se sospechaba una etiología viral desde hacía tiempo. La capacidad del parvovirus de causar infecciones persistentes y manifestarse como un síndrome hematológico aislado se demostró por la presencia del virus en muestras hepáticas de autopsias de recién nacidos hidróticos y en pacientes inmunodeprimidos con aplasia eritrocítica pura crónica (cap. 156).¹

Organismo patógeno

Los parvovirus forman pequeñas cápsides icosaédricas de alrededor de 25 nm. Poseen un genoma reducido de ADN monocatenario. Los alrededor de 5.600 nucleótidos del genoma del parvovirus B19 muestran una escasa variación de secuencia entre las cepas; la relevancia clínica de las dos variantes V9 y A6 es dudosa.

La familia Parvoviridae comprende muchos virus animales patógenos: el virus de la panleucopenia felina, que causa una agranulocitosis mortal en gatos; el parvovirus canino, que probablemente surgió en la década de los setenta del parvovirus del gato por salto entre especies y causó una pandemia global, y que puede producir miocarditis mortal en cachorros; el virus de la enfermedad del visón aleutiano, que constituye un modelo de enfermedad por inmunocomplejos; y el parvovirus porcino, responsable de la pérdida masiva de las camadas de lechones. Los anticuerpos contra adenovirus asociados a humanos, que son dependoparvovirus utilizados como vectores en terapia génica, se desarrollan de forma natural, pero el B19 es el único parvovirus conocido que es patógeno para el ser humano.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por parvovirus B19 se producen en todo el mundo; las tasas de infección, evaluada por la presencia de anticuerpos IgG antiparvovirus en suero, son similares en todo el mundo. Tan solo en poblaciones aisladas, como algunas tribus amazónicas o poblaciones de islas remotas alejadas de la costa africana, no se detecta la presencia del virus. La infección por parvovirus B19 es frecuente en la infancia, y la mitad de los adolescentes de 15 años tienen anticuerpos específicos contra este virus. La infección se prolonga a lo largo de la vida y la mayoría de los ancianos son seropositivos. En los climas templados, la mayoría de las infecciones ocurren en primavera en pequeñas ondas epidémicas que son típicas cada pocos años. El virus se contagia por vía respiratoria mediante pequeñas gotas, y la tasa de infecciones secundarias en los contactos domiciliarios es elevada. También puede producirse la transmisión nosocomial por hemoderivados, sobre todo con productos de múltiples donantes, como los concen-

trados de factores VIII y IX. En la actualidad, los productores de derivados de plasma realizan un cribado voluntario del ADN del parvovirus B19 para reducir el riesgo de transmisión yatrogénica. La falta de envoltura lipídica y la estabilidad de su genoma de ADN hacen que los parvovirus sean muy resistentes a la inactivación por calor y por detergentes-disolventes.

BIOPATOLOGÍA

La biología de los *Parvoviridae* los hace especialmente dependientes de las funciones de las células huésped o de otros virus. Los parvovirus autónomos se replican en células que están en multiplicación activa. La familia Parvoviridae incluye virus animales patógenos. Los parvovirus asociados a adenovirus crecen en cultivos tisulares infectados por adenovirus o virus del herpes, y son vectores muy empleados en la transducción y terapia génica. El B19 es el miembro tipo del género *Erythrovirus*, que incluye virus de simios muy parecidos, los cuales se propagan mejor en células madre eritroides, que son responsables de la producción de los eritrocitos en la médula ósea. Se puede detectar la replicación activa del virus por la presencia de formas intermedias bicatenarias mediante métodos sencillos de hibridación de ADN. El mapa de transcripción del genoma de los eritrovirus se distingue claramente del resto de los *Parvoviridae*. Solo tres genes producen proteínas con una función conocida. Muchos determinantes antigénicos reconocidos por el sistema inmunitario del huésped están situados en bucles helicoidales que forman la superficie de cada capsómero. La mayor parte de la cápside del virus está formada por la proteína estructural mayoritaria VP2, y el 5%, por la proteína minoritaria VP1, que difiere de la VP2 solo por la presencia de 226 aminoácidos adicionales en su extremo aminoterminal; esta región específica de la VP1 está situada en la superficie externa de la cápside del virus y contiene epítomos lineales reconocidos por los anticuerpos neutralizantes.

La única célula huésped natural conocida del parvovirus B19 es el precursor eritroide humano. El tropismo del virus por una célula eritroide se debe a su receptor celular, el globósido, un glucolípido neutro, también denominado antígeno P de eritrocitos. Muy pocas personas con el fenotipo p, que carecen de forma congénita de globósidos en sus eritrocitos, son resistentes genéticamente a la infección por parvovirus B19; no muestran ninguna evidencia serológica de infección previa por el virus, y sus precursores eritroides de la médula ósea proliferan con normalidad en presencia de altas concentraciones del virus. El parvovirus destruye los precursores eritroides por expresión de su proteína no estructural, y es posible que algunas células, como los megacariocitos, sean lisadas por la expresión restringida de las proteínas del virus en ausencia de propagación viral. El parvovirus B19 puede propagarse con eficacia en cultivo tisular o en células hematopoyéticas primarias humanas, en las que la diferenciación eritropoyética se estimula por eritropoyetina. Hay indicios de que el ADN del parvovirus se puede integrar en el genoma de las células eritrocíticas precursoras en los cultivos tisulares.²

La respuesta inmunitaria humoral es mayoritaria en la infección por parvovirus B19. Los niveles de la quimiocina CXCL-10 se elevan con la viremia aguda.³ La producción natural de anticuerpos se correlaciona con la desaparición del virus en la sangre, y la presencia de IgG parece conferir una protección duradera frente a infecciones secundarias por el virus. El parvovirus puede provocar infecciones persistentes cuando la producción de inmunoglobulina es defectiva, de forma que los anticuerpos no pueden neutralizar el virus; la reactividad de los anticuerpos frente a la región aminoterminal específica de la proteína VP1 del virus es fundamental.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS**Quinta enfermedad**

La mayoría de las infecciones por parvovirus B19 son asintomáticas. La manifestación clínica más frecuente de la infección primaria es el eritema infeccioso (quinta enfermedad), una afección exantemática de la infancia que se caracteriza por un aspecto de «mejillas abofeteadas» (fig. 347-1). En voluntarios adultos inoculados por vía intranasal con el parvovirus B19, pronto se manifestaron síntomas pseudogripales inespecíficos junto con viremia; 1 semana después, se inició la erupción cutánea coincidiendo con la aparición de anticuerpos antiparvovirus. Estos síntomas más específicos de la infección por parvovirus B19 se deben a la formación y depósito de inmunocomplejos. Las pruebas serológicas suelen mostrar la seroconversión frente al virus, anticuerpos IgM o la aparición de anticuerpos IgG contra el parvovirus. El exantema de la quinta enfermedad puede ser evanescente, y las recidivas del mismo pueden deberse a la luz solar, calor, emociones o ejercicio físico. Es posible confundir el eritema infeccioso con la rubéola. En adultos, el exantema es menos característico, puede presentarse como púrpura palpable, se asocia a prurito hasta en el 50% de los pacientes y es difícil de visualizar en las personas de piel oscura.

Artropatía por parvovirus B19

A diferencia del curso leve de la infección en niños con eritema infeccioso, la infección aguda en adultos, sobre todo en mujeres inmunocompetentes de mediana edad, puede causar artropatías significativas. La infección por parvovirus B19 puede producir no solo artralgias sino una auténtica artritis inflamatoria en los pacientes de mayor edad. La afectación simétrica de las articulaciones de las manos, tobillos, rodillas y muñecas

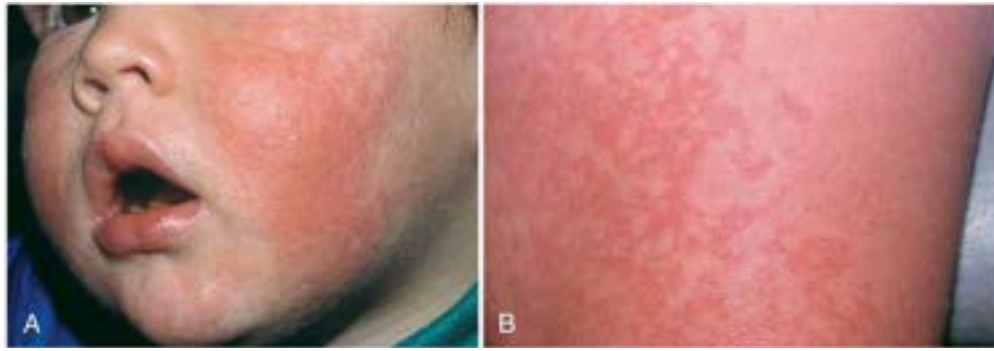


FIGURA 347-1. Eritema infeccioso. En esta infección por parvovirus B19, un niño desarrolla un eritema prominente en las mejillas, conocido como «mejillas abofeteadas» (A), seguido de un eritema «en encaje» en las extremidades (B) y las nalgas. El cuadro también se denomina quinta enfermedad.

puede simular una artritis reumatoide (cap. 248), y la prueba del factor reumatoide puede ser positiva. Normalmente, las artropatías por parvovirus B19 se resuelven en unas pocas semanas; no se produce destrucción articular. El parvovirus no es la causa de la artritis reumatoide, pero hay estudios que sugieren que la infección por parvovirus B19 puede simular, precipitar o exacerbar diversas enfermedades reumáticas, como artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico y fibromialgia. Los autoanticuerpos que aparecen durante la infección podrían constituir el vínculo entre el virus y sus manifestaciones mediadas por el sistema inmunitario.

Crisis aplásica transitoria

En los pacientes con neoplasias hematológicas malignas, que han recibido trasplantes recientes de células madre hematopoyéticas, que tienen una hemólisis subyacente o que presentan una gran demanda de producción de eritrocitos circulantes, la infección aguda por parvovirus causa crisis aplásicas transitorias, una interrupción abrupta de la producción de eritrocitos que exacerba o, en estados previamente compensados, provoca anemia grave.^{5,6} La eritropoyesis se suprime temporalmente en todas las infecciones por parvovirus B19, aunque los niveles de hemoglobina permanecen estables debido a la larga vida media de los eritrocitos. Las crisis anémicas con reticulocitos bajos o ausentes en la esferocitosis hereditaria y la drepanocitosis se deben casi siempre a una infección por parvovirus B19. La parvoviremia está presente en las crisis aplásicas transitorias, y la producción de eritrocitos se reanuda una vez que se producen los anticuerpos anti-B19 y la infección se resuelve. La crisis aplásica transitoria suele ser un episodio aislado en la vida del paciente, lo que sugiere que se induce una inmunidad protectora de larga duración. Aunque la crisis aplásica es autolimitada, a menudo requiere transfusión y puede provocar una anemia grave, incluso mortal, que puede precipitar una insuficiencia cardíaca congestiva y accidentes cerebrovasculares. La crisis aplásica transitoria se asocia a morfología de médula ósea estereotípica, ausencia de precursores eritroides en maduración y presencia de «pronormoblastos gigantes» (fig. 347-2), que se deben al efecto citopático de la infección por el parvovirus.

Los recuentos de leucocitos y plaquetas pueden disminuir ligeramente durante las crisis aplásicas transitorias, sobre todo en pacientes con bazo funcional. Es posible que algunos casos de agranulocitosis se deban a una infección por parvovirus B19; se han comunicado casos de trombopenia y pancitopenia, y el B19 puede desencadenar un síndrome hemofagocítico benigno asociado al virus.

Infección persistente

En los pacientes que no despliegan una respuesta apropiada de anticuerpos, el parvovirus B19 persiste en la circulación, a menudo con concentraciones muy altas ($> 10^{12}$ copias de genoma por mililitro). Los pacientes no presentan rasgos clínicos de quinta enfermedad, sino síndrome de aplasia eritrocítica pura. La anemia es grave y requiere transfusión; no hay reticulocitos en la sangre ni precursores eritroides en la médula ósea. La observación de pronormoblastos gigantes en la médula ósea permite establecer el diagnóstico. La falta de producción de anticuerpos neutralizantes contra el parvovirus B19 afecta a pacientes con inmunodeficiencia congénita (síndrome de Nezelof), inmunodeficiencia yatrógena (quimioterapia o fármacos inmunodepresores) o inmunodeficiencia adquirida. La aplasia eritrocítica pura causada por el parvovirus puede ser la primera manifestación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), aunque esta presentación es menos habitual tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad.

Hidropesía fetal

La infección por parvovirus B19 de una embarazada, seguida de la transmisión transplacentaria al feto, puede causar un desenlace adverso, bien aborto espontáneo o bien hidropesía fetal.⁷ El parvovirus infecta el hígado fetal, lugar de la producción de eritrocitos en las etapas tempranas del desarrollo. La hidropesía se debe a la anemia grave, y quizás a la miocarditis, que contribuye a la insuficiencia cardíaca congestiva. Varios

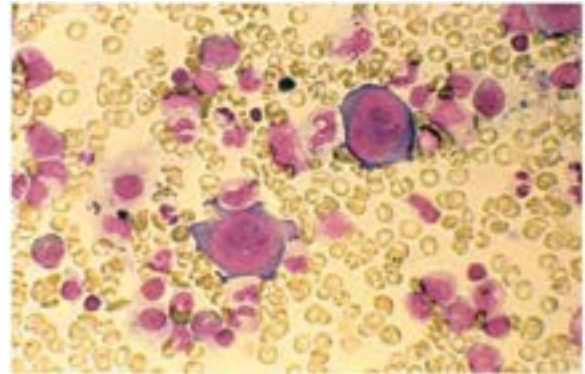


FIGURA 347-2. Aspirado de médula ósea de un paciente con aplasia eritrocítica pura crónica secundaria a una infección persistente por parvovirus B19. Se observan la ausencia de precursores eritroides maduros y la presencia de pronormoblastos gigantes prominentes típicos de la infección por parvovirus B19.

estudios prospectivos han estimado en el 30% el riesgo de infección transplacentaria y en el 9% el riesgo de pérdida del feto en mujeres infectadas por el parvovirus B19 durante el embarazo. Las infecciones en el segundo trimestre conllevan el riesgo más alto de recién nacidos con hidropesía fetal; el parvovirus B19 causa el 10-20% de todos los casos de hidropesía fetal de origen no inmunológico. El riesgo de aborto espontáneo debido a infección en el primer trimestre del embarazo ha sido más difícil de evaluar. La probabilidad de infección por el virus aumenta en los años epidémicos y se correlaciona con el grado de contacto de las embarazadas con niños. Aunque es probable que la mayoría de las infecciones por parvovirus B19 durante el embarazo no causen la pérdida del feto ni anomalías congénitas, la infección por este virus es una causa de muerte fetal. No se han asociado malformaciones congénitas con infección intrauterina por parvovirus. Sin embargo, sí ha habido casos de anemia grave al nacimiento con histología de la médula ósea compatible con aplasia eritrocítica pura (anemia de Diamond-Blackfan) o anemia diseritropoyética congénita en lactantes salvados mediante transfusión sanguínea intrauterina o exanguinotransfusión al nacer.

Otros síndromes

Puede producirse una elevación de las aminotransferasas hepáticas en el eritema infeccioso, y la infección por parvovirus se ha asociado con hepatitis grave pero normalmente autolimitada en algunos niños. La presencia de secuencias genéticas de parvovirus B19 en el tejido cardíaco ha sugerido una posible miocarditis por parvovirus. La evidencia serológica y de ADN viral de la infección por B19 ha implicado al parvovirus en algunos pacientes con vasculitis necrosante, enfermedad de Kawasaki, púrpura de Henoch-Schönlein y arteritis de células gigantes. El denominado síndrome de «guante y calcetín», un exantema localizado en manos y pies que incluye edema, eritema, parestias y prurito, se ha asociado también a la infección por B19. El síndrome de fatiga crónica podría ser una secuela de la infección por este virus. La meningitis, encefalitis y diferentes complicaciones neurológicas pueden asociarse al eritema infeccioso y a otras infecciones por parvovirus.

Entre los efectos tardíos sutiles de la infección viral, no relacionados con la infección persistente, figura un empeoramiento de las manifestaciones del paludismo (cap. 324), en particular de la gravedad de la anemia. Las infecciones virales anteriores también se han vinculado a infartos cerebrales en pacientes con anemia drepanocítica⁸ y a accidentes cerebrovasculares isquémicos arteriales en poblaciones pediátricas.⁹

Sin embargo, se observan resultados positivos falsos cuando la infección se diagnostica mediante detección del genoma de B19 amplificado por reacciones en cadena

TABLA 347-1 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL PARVOVIRUS B19

ENFERMEDAD	TRANSFERENCIA PUNTUAL DE B19*			PCR DE B19
	IgM	IgG		
Quinta enfermedad	+++	++	—	+
Síndrome de poliartropatía	++	+	—	+
Crisis aplásica transitoria	+/-	+/-	++	++
Anemia persistente	+/-	+/-	++	++
Hidropesía/infección congénita	+/-	+	+/-	++
Infección previa	—	++	—	+/-

*Sensibilidad de alrededor de 10⁶ copias de genoma por mililitro. Ig, inmunoglobulina; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

de la polimerasa. Además, el parvovirus B19 puede persistir en cantidades bajas en diversos tejidos de personas sanas durante muchos meses después de la infección. Así, por ejemplo, gracias a la secuenciación del genoma completo, se ha detectado B19 en el 0,12% de las personas sin una enfermedad infecciosa aparente, por lo general, pero no siempre, con una carga viral relativamente baja.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio se basa en pruebas serológicas y de ADN¹⁰ (tabla 347-1). Los anticuerpos específicos de virus se miden en inmunoanálisis marcados con enzimas de fase sólida estandarizados comerciales, generalmente con proteínas de cápside recombinante. Se prefieren los métodos de «captura» para determinar la IgM específica en suero: la IgM se une primero a una fase sólida que se ha cubierto con anticuerpos anticadenas μ ; luego se añade el antígeno viral y un anticuerpo monoclonal antiviral. Los anticuerpos IgM son positivos en casi todos los casos de eritema infeccioso en la evaluación inicial y aparecen unos días después del inicio de la crisis aplásica transitoria; la IgM puede persistir meses tras una infección aguda. La IgG se suele determinar por análisis indirectos convencionales y se detecta más tarde que la IgM, por lo general al final de la primera semana de la enfermedad. Aunque los títulos de IgG suelen ser máximos en el año posterior a la infección aguda, las variaciones interindividuales considerables y la presencia de IgG en una proporción elevada de la población hacen que la determinación de la IgG sea menos útil que otras pruebas para el diagnóstico de la infección por parvovirus. Son necesarios análisis de ADN para las infecciones persistentes por B19, en las que la producción de anticuerpos es nula o mínima. El parvovirus se puede detectar también en el suero de pacientes con crisis aplásica transitoria precoz. Los métodos de hibridación directa son fiables y pueden detectar títulos virales clínicamente útiles de más de 10⁶ unidades internacionales (órdenes de magnitud inferiores a los niveles que se pueden encontrar en infecciones agudas y persistentes). Los métodos de amplificación génica son más sensibles, pero menos fiables, debido a los resultados falsos positivos. También se puede detectar el virus en el líquido amniótico, y tanto el virus como los anticuerpos IgM contra él se pueden detectar en la sangre del cordón umbilical; el suero materno mostrará seroconversión durante el embarazo, pero la IgM materna puede ser negativa al inicio de la hidropesía fetal.

PREVENCIÓN

Se han desarrollado vacunas eficaces para parvovirus animales, y probablemente la infección humana por parvovirus B19 también se pueda prevenir. Un inmunógeno recombinante en fase de desarrollo para el virus humano carece de ADN viral y, por tanto, no es infeccioso; las cápsides vacías se han diseñado por ingeniería genética para sobreexpresar la proteína VP1 estructural minoritaria y altamente inmunógena, y una única dosis de 2,5 μ g de cápsides vacías indujo una excelente respuesta de anticuerpos neutralizantes en voluntarios sanos. La vacunación podría prevenir la crisis aplásica transitoria en pacientes con drepanocitosis y otras anemias hemolíticas, aplasia eritrocítica pura en algunas personas inmunodeficientes, e hidropesía fetal en casos de madres seronegativas que hubieran sido inoculadas al principio del embarazo. Por desgracia, todavía no ha surgido ningún interés comercial por el desarrollo de una vacuna.

TRATAMIENTO

La mayoría de las infecciones por parvovirus en niños y adultos sanos no requieren ningún tratamiento específico. El aislamiento de las personas infectadas no es práctico, con la excepción de los casos hospitalizados. Se puede acabar drásticamente con la aplasia eritrocítica pura y la infección persistente por parvovirus B19 con la interrupción de la terapia inmunodepresora o la ins-

tauración de una terapia antirretroviral eficaz en los casos de pacientes con sida. Las inmunoglobulinas comerciales son una buena fuente de anticuerpos frente al parvovirus, y las infecciones persistentes por parvovirus B19 responden a un ciclo de 5-10 días de IgG en dosis de 0,4 g/kg, con una rápida reducción del nivel de ADN viral en suero, medido por métodos de hibridación, acompañada de reticulocitosis y aumento de la hemoglobina. Este régimen ha sido curativo en inmunodeficiencias congénitas, pero en personas con sida el parvovirus puede persistir a niveles menores, y las recidivas de la anemia pueden requerir la administración repetida de IgG. La terapia con inmunoglobulinas puede desencadenar el exantema del eritema infeccioso y artralgias. La hidropesía fetal puede resolverse de manera espontánea, aunque se han usado transfusiones de sangre intrauterinas con aparente éxito. Las artropatías crónicas se han tratado sintomáticamente con antiinflamatorios, y no hay una indicación para usar inmunoglobulinas. Igual de relevante que identificar una infección por parvovirus es no malinterpretar los estudios de laboratorio, como la serología positiva de IgG o resultados dudosos de pruebas de IgM o ADN viral, así como evitar las intervenciones mal dirigidas que retrasan la aplicación de tratamientos alternativos apropiados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

348

VIRUELA, VIRUELA DEL MONO Y OTRAS INFECCIONES POR POXVIRUS

BRETT W. PETERSEN Y INGER K. DAMON

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad humana causada por poxvirus se caracteriza por manifestaciones cutáneas; la enfermedad puede ser localizada o sistémica, dependiendo del tipo de poxvirus concreto y de la vía de infección. Los métodos más precisos para la identificación y diferenciación de los géneros, las especies, las cepas y las variantes de poxvirus son los análisis basados en ADN, entre ellos la secuenciación de ADN. El contenido de guanosina más citosina de los ortopoxvirus, los yatapoxvirus, el molusco contagioso y *Parapoxvirus* es de alrededor del 33, 32, 60 y 63%, respectivamente.

Organismos patógenos

Todos los poxvirus descritos en este capítulo (tabla 348-1) pertenecen a la familia Poxviridae y a la subfamilia Chordopoxvirinae.¹

EPIDEMIOLOGÍA

Resulta útil reconocer las características epidemiológicas de las enfermedades causadas por poxvirus para poder evaluar el posible agente etiológico de una lesión con sospecha de haber sido causada por un determinado poxvirus. Para poder hacer una evaluación clínica y adoptar las medidas de control adecuadas es fundamental conocer los reservorios zoonóticos, las localizaciones geográficas y la capacidad de transmisión epidémica. Todas las infecciones humanas por poxvirus son de naturaleza zoonótica, a excepción del molusco contagioso y de la viruela, que son únicamente patógenos humanos. La transmisión a humanos y a animales se produce por contacto directo con las lesiones, fómites o por inhalación de gotitas respiratorias.

Las infecciones por *Parapoxvirus* y *Molluscipoxvirus* son endémicas en todo el mundo; las infecciones por ortopoxvirus y yatapoxvirus tienen limitaciones geográficas, probablemente debido a la distribución de los huéspedes reservorios competentes. El virus variola (agente causal de la viruela, enfermedad que se declaró erradicada en 1980) es el único poxvirus que debe notificarse a los sistemas de salud pública con arreglo al Reglamento Sanitario Internacional. Además del virus de la viruela, el Gobierno de EE. UU. también considera agentes selectos al virus de la viruela del mono de la estirpe de la cuenca del Congo; por tanto, en caso de detectarlos, hay que notificarlos y manejarlos de manera apropiada, y comunicar si hay muestras de los mismos en ese país. Más aún, como la disponibilidad de pruebas diagnósticas de laboratorio es limitada en muchas regiones del mundo, se desconocen la incidencia y la prevalencia verdaderas de las infecciones por poxvirus.

TABLA 348-1 TAXONOMÍA DE LOS POXVIRUS QUE SE SABE QUE INFECTAN AL SER HUMANO

GÉNERO	ESPECIE
Ortopoxvirus	Virus de la viruela, virus <i>vaccinia</i> , poxvirus bovino, virus de la viruela del mono, posibles especies nuevas en Georgia y Alaska
Parapoxvirus	Virus orf, virus de los nódulos de los ordeñadores, virus de la estomatitis papular bovina, poxvirus de la foca
Yatapoxvirus	Virus tanapox (virus de la enfermedad semejante a yaba), virus tumoral de mono yaba
Molluscipoxvirus	Virus del molusco contagioso

Ortopoxvirus

Se ha dilucidado la epidemiología de la viruela, causada por el ortopoxvirus de la viruela, gracias a los estudios detallados que se realizaron durante la etapa final de la campaña para su erradicación. La transmisión del virus entre seres humanos ocurría generalmente por la inhalación de gotitas grandes de secreciones respiratorias suspendidas en el aire. La transmisión requería por lo general contacto de proximidad cara a cara prolongado u otro tipo de contacto próximo, pero también se han comunicado casos de transmisión a través del aire y distancias mayores.² También se ha informado de casos de contagio por fómites o por contacto con material infectivo del exantema. El conjunto de datos recogidos durante la campaña de erradicación de la viruela indica una tasa de ataque secundaria del 58,4% entre los contactos próximos o domésticos de personas que no han sido vacunadas y una tasa de ataque secundaria del 3,8% en contactos próximos o en el hogar de personas que sí han sido vacunadas. Las tasas de letalidad de la viruela variaban según el tipo de enfermedad manifestada, pero se han descrito índices totales de un 10-30% en algunos brotes. La gravedad de la enfermedad se correlacionaba con la intensidad del exantema y era más grave en niños y mujeres embarazadas. La viruela menor, o alastrim, es una variante de la viruela con una tasa de letalidad inferior al 1%, y tiene unas características similares de transmisión entre los seres humanos.

La viruela del mono tiene una epidemiología más compleja; el virus es zoonótico y se han descrito dos clados virales genéticamente diferenciados, con parámetros clínicos y epidemiológicos claramente distintos. Las infecciones en humanos ocurridas en África Occidental y Central se identificaron por primera vez en 1970. Las investigaciones realizadas en República Democrática del Congo (antes Zaire), país situado en la cuenca del Congo, demostraron que la transmisión de la viruela del mono entre seres humanos era menos frecuente que la que se daba en los casos de la viruela. En contactos no vacunados, la tasa de ataque secundaria de los casos de viruela del mono fue del 9,3% frente a la de la viruela, que fue del 37-88%. La vacunación contra la viruela aplicada a una edad más temprana (antes se administraba entre los 3 y los 19 años) impedía contraer la enfermedad en un 85% de los contactos y también reducía la gravedad de la enfermedad. En general, la mayoría de los casos que se identificaron habían adquirido la enfermedad a través de una supuesta exposición animal; solo el 28% de los casos se atribuyeron a transmisiones entre seres humanos. La tasa de letalidad entre personas que no habían sido vacunadas fue de casi el 10% y la mayoría de los fallecimientos y los casos más graves se produjeron entre niños menores de cinco años. Los datos serológicos sugieren que la infección subclínica puede haberse producido hasta en el 28% de los contactos cercanos de los pacientes con viruela del mono en algunas comunidades; esta tasa relativamente baja puede haber contribuido a la escasez de generaciones mantenidas de transmisión entre seres humanos en contextos domésticos y de otros tipos de contacto estrecho. No obstante, según estudios más recientes sobre las tasas domiciliarias de ataque durante los brotes, hasta el 50% de las infecciones se transmiten de una persona a otra, y la seroprevalencia de los anticuerpos contra el ortopoxvirus en las personas no vacunadas se aproxima al 20-25% en África Central y Occidental.^{3,4}

Entre los casos primarios, se identificó que había habido un contacto cercano reciente (a través de la caza, el despellejado de animales, la matanza, el cocinado o el juego con cuerpos de animales muertos) con las siguientes especies de animales: *Cercopithecus*, *Colobus* y *Cercocebus* (primates), *Cricetomys* (roedor terrestre) y *Funisciurus* y *Heliosciurus* (especies de ardillas). Las muestras de animales recogidas en zonas de África Occidental y Central próximas a los casos humanos han mostrado la seroprevalencia específica del ortopoxvirus en varios miembros de estas especies, y el propio virus se ha aislado de una ardilla de cuerda (*Funisciurus anerythrus*) y de un mangabey gris (*Cercocebus atys*). La hipótesis predominante es que una o más especies de ardillas o roedores constituyen el probable reservorio de la enfermedad.

La enfermedad reapareció en 1996 en República Democrática del Congo, con un 88% de los casos debidos a un contacto secundario entre humanos se piensa que debido a la interrupción de la vacunación sistemática contra la viruela en 1980, después de su erradicación. La mortalidad fue solo del 1%. Las serovigilancias ecológicas mostraron una seroprevalencia de los ortopoxvirus en roedores terrestres (*Cricetomys emini*) y en un cerdo doméstico (*Sus scrofa*).

El virus de la viruela del mono se introdujo en EE. UU. en 2003 a través de una remesa de animales provenientes de Ghana, país del África Occidental. El virus que se identificó pertenecía a un clado de la viruela del mono que incluía cepas anteriores de monos provenientes de África Occidental, así como cepas derivadas de los brotes que se produjeron anteriormente en colonias de primates. Los casos de EE. UU. tenían un exantema menos pronunciado y una enfermedad menos grave, sin mortalidad ni transmisión interpersonal. Cuando se compararon los casos registrados en EE. UU. (2003) con los de la cuenca del Congo (1980-1986), se apreció que los primeros eran más leves en función de los criterios clínicos, el alcance del exantema y el índice de letalidad, tras proceder a control por edad y estado vacunal. Estos datos, junto con los estudios en modelos animales y la comparación de los genomas de los virus de la viruela del mono del África Occidental y la cuenca del Congo, indican que hay al menos dos poblaciones o estirpes de este virus. La aparente reducción de la patogenicidad y de la transmisibilidad de la estirpe del África Occidental condujo a su desclasificación como agente seleccionado en EE. UU. en 2013.

El poxvirus vacuno se encuentra en Europa y Asia y se mantiene en un reservorio de roedores; en el Reino Unido, los reservorios son los campañoles y ratones leonados. La infección humana es una zoonosis. El gato doméstico es una fuente de infección humana, lo que probablemente explica la aparición de casos en niños; el 26% de 54 casos ocurrieron en niños menores de 12 años. La mayoría de los casos en felinos y humanos ocurre entre julio y octubre, y se produce algún caso ocasional entre enero y junio. Recientes brotes registrados en Europa apuntan a que las ratas de laboratorio, los roedores usados como mascotas o los destinados a alimentar reptiles son posibles fuentes de transmisión a humanos. El poxvirus vacuno también es prevalente en zoológicos europeos, donde los guepardos, leones, osos hormigueros, rinocerontes, elefantes y okapis han transmitido la infección de forma ocasional a sus cuidadores. No se ha detectado ningún caso de viruela bovina desde 1976, pero hace poco se notificaron dos casos de una nueva infección por ortopoxvirus en el país de Georgia en hombres expuestos a vacas enfermas.⁵ Se comunicó una infección por un ortopoxvirus nuevo en un paciente de Alaska con una presentación clínica similar a la de la viruela vacuna, pero el origen de la infección no estaba claro.⁶

El virus *vaccinia* es el virus vivo de las vacunas usadas para erradicar la viruela. En EE. UU., la vacuna se recomienda al personal de laboratorio que utiliza ortopoxvirus con capacidad de replicación y a cierto personal militar. Los contactos de las personas vacunadas en ocasiones desarrollan infecciones por *vaccinia*. Se ignora el origen del virus *vaccinia* y no se conoce ningún huésped natural para este virus. En estudios recientes se han distinguido aún más los virus de la viruela bovina y de la *vaccinia*, ambos utilizados como vacunas contra la viruela, y se ha propuesto que los virus de la *vaccinia* habrían descendido del virus de la viruela equina.⁷ Se han descrito «variantes» del virus de la *vaccinia*, entre ellas la de la viruela de los búfalos por contacto con animales infectados en India y la de los virus de la *vaccinia* en trabajadores del sector lechero de Brasil y Colombia.

Parapoxvirus

La infección humana es un riesgo ocupacional de los granjeros, trabajadores de mataderos, cirujanos veterinarios, estudiantes y personas que participan en el sacrificio de animales asociado a ritos religiosos (p. ej., Eid al-Adha). Es más habitual en las temporadas de parto y de cría y entre los trabajadores de las ovejas. Hace poco, se describió un nuevo poxvirus con un 88% de semejanza con los virus *Parapoxvirus* en un paciente de Tennessee y en otro de Misuri, ambos en contacto regular con caballos.⁸

Los factores responsables de la transmisión se han atribuido tanto a la estabilidad ambiental del virus orf en las costras como a la manifestación de infecciones crónicas en algunos animales. Un nuevo *Parapoxvirus* se ha identificado en cazadores de ciervos que sufren heridas al cazar o desollar animales.

Molluscipoxvirus

El virus del molusco contagioso está presente en todo el mundo, y el aumento en las notificaciones de la enfermedad ha ido en paralelo con el aumento del número de casos notificados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Los modos tradicionales de transmisión se asocian con traumatismos cutáneos leves, como abrasiones, contacto directo con una lesión y en algunos casos fómites (p. ej., compartir toallas). Sin embargo, cada vez hay más pruebas de que la enfermedad se transmite sexualmente y que las lesiones genitales son más comunes que en otras partes del cuerpo. Los niños que asisten a guarderías o escuelas pueden transmitir la enfermedad a otros niños. La diseminación secundaria de las lesiones se puede producir por autoinoculación (excoriación de lesiones primarias y extensión a zonas de piel sana), así como por el afeitado. No se conoce la existencia de ningún reservorio animal de este virus.

Yatapoxvirus

El virus tanapox solo se encuentra en África, principalmente en Kenia y República Democrática del Congo, y probablemente tiene un reservorio en simios. Se han descrito casos de una transmisión directa desde primates hacia humanos a través de heridas en la piel en cuidadores de animales, aunque estos casos parecen ser muy raros y puede que

un insecto o un artrópodo intermediario participen en la transmisión del virus tanapox a los seres humanos. No se han descrito casos de contagio entre personas. El virus tumoral de monos *Yaba* causa infecciones localizadas tras el contacto con lesiones de primates infectados. No se sabe mucho acerca de la epidemiología de este virus.

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de las infecciones de la viruela se iniciaron por la inhalación de gotas respiratorias y la implantación del virus en la mucosa orofaríngea y respiratoria. No había ningún sitio claro de infección primaria si la vía de exposición había sido por inhalación. La enfermedad también podía ser inducida a través de suspensiones de virus obtenidos a partir de costras de los pacientes que eran introducidos por vía percutánea y que constituían la práctica de la variolización. En estos casos (cuando se administraba hábilmente a través de la piel), la enfermedad solía ser menos virulenta, se establecía una lesión infecciosa primaria localizada y se abortaba el período de incubación asintomático. Por último, la transmisión por fómites, como la ropa sucia o la ropa de cama, se ha notificado con muy poca frecuencia.

Después de la entrada, el virus se traslada a los ganglios linfáticos locales, tras lo que se disemina al sistema reticuloendotelial para seguir replicándose. Hasta este momento, la persona es asintomática. En unos 10-14 días, se produce una viremia secundaria que anuncia el pródromo de la enfermedad sintomática. Durante este tiempo el virus infecta la orofaringe y la epidermis. La ausencia de una estructura queratinizada en la mucosa de la orofaringe causa ulceración y la liberación del virus en la saliva; el virus se replica en la epidermis y causa las erupciones maculares, papulares, vesiculares y pustulosas características de la viruela.

En experimentos con monos, se observan concentraciones elevadas de interferones de tipo I, interleucina 6 e interferón γ ; los dímeros D y la trombocitopenia sugieren una coagulación intravascular diseminada. Asimismo, se observaba apoptosis con pérdida de linfocitos T en los órganos linfoides. Hay que resaltar que los niveles del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) fueron mínimos en los animales infectados, con una notable disminución de la expresión de genes regulados por el factor nuclear κB y el TNF- α .

En los seres humanos, la lesión viral característica de la enfermedad se desarrolla principalmente en la epidermis, donde las células de la capa de Malpighi se hinchan y vacuolizan para sufrir una degeneración balonzante. El citoplasma sigue agrandándose, se detecta la pérdida de material nuclear y la coalescencia de las vacuolas por ruptura de las células produce la degeneración reticular de las capas media y superior del estrato espinoso. En las siguientes etapas, se completa la formación de las vesículas. En el interior de las lesiones se encuentran títulos altos de virus. En la superficie de las mucosas, la ausencia de una capa córnea permite que la necrosis causada por la proliferación de virus en el epitelio cree úlceras y lleve a la liberación en la orofaringe de grandes cantidades de virus. La evaluación de otros órganos en caso de viruela humana únicamente se ha realizado en algunas autopsias seleccionadas. Se observan cambios patológicos leves en los pulmones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ortopoxvirus Viruela

La infección natural por el virus de la viruela se caracteriza por fiebre y un exantema típico, con varias presentaciones clínicas diferentes (tabla 348-2). Cuando la enfermedad aún existía, un período de incubación asintomático de 10-14 días (rango de 7-17 días) se seguía de una fiebre que rápidamente ascendía a 38-40 °C, en ocasiones con petequias

dérmicas. Los síntomas constitucionales asociados incluían dolor de espalda, cefalea, vómitos y postración. Un día o dos después de la incubación, aparecía una erupción cutánea sistémica con una distribución centrífuga típica (es decir, había mayor cantidad de lesiones en la mucosa oral, la cara y las extremidades que en el tronco). La fiebre solía remitir coincidiendo con el desarrollo de la erupción cutánea. Las lesiones solían aparecer a nivel palmoplantar. Las lesiones del exantema eran maculares en su fase inicial y, luego, evolucionaban a la fase papular, momento en el que crecían y progresaban a vesícula, en el día 4 o 5, y a una pústula, en el día 7. Cuando las lesiones se convertían en pústulas, a menudo volvía a rebrotar la fiebre. En el día 14, las lesiones se endurecían en su superficie y formaban costras que más tarde se desprendían. Las lesiones cutáneas en las etapas vesicular y pustulosa eran profundas y estaban en la misma fase de desarrollo en cualquier parte del cuerpo (fig. 348-1). La enfermedad común se subdividió en tres categorías basándose en la extensión del exantema en la cara y el cuerpo: confluyente, semiconfluyente y discreta. En la *enfermedad confluyente común*, no se podía ver ningún área de piel entre las lesiones eruptivas vesiculopustulosas en el tronco o en la cara. En la *enfermedad semiconfluyente y discreta común* se podían ver zonas de piel normal entre las lesiones ocasionadas por la erupción cutánea del tronco y la cara, respectivamente. Se producían manifestaciones menos graves (viruela modificada o *variola sine eruptione*) tanto en personas no vacunadas como, la mayoría de las veces, vacunadas. La mortalidad se correlacionaba con la extensión del exantema.

La viruela se puede subdividir en cuatro tipos clínicos principales de acuerdo con el esquema de clasificación de la OMS: la *viruela común* ($\approx 90\%$ de los casos) producía viremia, fiebre, decaimiento y erupción cutánea, con una mortalidad generalmente proporcional a la magnitud de la erupción cutánea y que oscilaba según las cifras descritas anteriormente; la *viruela modificada (vacuna)* (5% de los casos) producía un leve pródromo con pocas lesiones en la piel en personas que habían sido vacunadas, con una mortalidad muy inferior al 10%; la *viruela plana* ($\approx 5\%$ de los casos hospitalizados) producía lesiones que se desarrollaban lentamente y que eran difíciles de distinguir porque en la etapa vesicular no sobresalían sobre el nivel de la piel edematosa, y era casi siempre mortal, y la *viruela hemorrágica* ($< 1\%$ de los casos), que provocaba hemorragias cutáneas y de las mucosas, y era siempre mortal. Un tipo moderado de la forma común, con un pródromo febril típico y erupción cutánea, se debía a la infección por el virus de alastrim o viruela menor. La situación de las personas que sufrían esta forma de la enfermedad no se parecía ni de lejos a la de las personas con infección por el virus de la viruela mayor, ni en cuanto al riesgo de fallecimiento ni en cuanto al grado de «toxemia». La vacunación previa no siempre protegía contra las formas hemorrágicas de la enfermedad, pero parecía ser protectora contra la viruela plana.

En la viruela plana, la enfermedad se anunciaba por la aparición brusca de una fiebre de 38,3-38,9 °C y la aparición de la erupción cutánea después de 3-4 días. El exantema oral solía ser confluyente, y también se describieron casos de desprendimiento de la mucosa rectal. En la etapa papulovesicular de la enfermedad, las lesiones aparecían como pequeñas muescas (día 6) con hemorragias en su base y estaban rodeadas por un anillo eritematoso. Las lesiones eran planas a los 7-8 días de la enfermedad. Se comunicaron casos de lesiones ampollasas que podían desprenderse. La fiebre persistía a lo largo de



FIGURA 348-1. Lesiones pustulosas de la viruela e inicio de la formación de cicatrices en la cara y en la parte superior del torso. (Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 7055. Fotografía de Stan Foster.)

TABLA 348-2 TIPOS DE VIRUELA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

TIPO DE VIRUELA DE LA OMS	DEFINICIÓN CLÍNICA
Sin erupción	Fiebre, sin exantema
Modificada	Como la común, con un curso acelerado
Común discreta	Fiebre, exantema, zonas de piel normal entre las pústulas, incluso en la cara
Común semiconfluyente	Fiebre, exantema, pústulas confluentes en la cara, separadas en el resto
Común confluyente	Fiebre, exantema, pústulas confluentes en la cara y los antebrazos
Plana	Fiebre, eritema y edema en la piel; vesículas blandas, planas y ampollasas
Hemorrágica temprana	Fiebre (persistente), hemorragias y petequias, exantema purpúrico al inicio de la enfermedad
Hemorrágica tardía	Fiebre (persistente), exantema, hemorragias en la base de las vesículas en fases tardías de la enfermedad



FIGURA 348-2. Erupción de viruela del mono de la cabeza (A) y las extremidades (B) en una niña de 7 años en la zona central de Zaire. (Tomado de Peters W, Pasvol G. *Tropical Medicine and Parasitology*. 5th ed. New York: Mosby; 2002:238.)

todo el curso de la enfermedad, y se observaban complicaciones respiratorias frecuentes al cabo de 7-8 días. Se comunicaron casos de trombocitopenia, neutropenia y linfocitosis.

En las formas hemorrágicas de la viruela, la enfermedad comenzaba con fiebre y síntomas prodrómicos típicos; la fiebre nunca disminuía. Poco después de la aparición de la fiebre, se observaban petequias y púrpura, así como hemorragias subconjuntivales, hematuria y colporragia. Por lo general, los pacientes fallecían al sexto día de la enfermedad, mucho antes de que se evidenciara cualquier erupción vesiculopustulosa clásica. En la enfermedad hemorrágica tardía, después de la aparición de la fiebre, se desarrollaban lesiones maculopapulares típicas, pero la fiebre no disminuía. La lesión evolucionaba lentamente, y se hacían evidentes zonas de hemorragia en la base de las lesiones. Entre los días 8 y 10 de la enfermedad, se producían hemorragias de las mucosas, la trombocitopenia era más profunda y el paciente fallecía.

Viruela del mono

Después de un período de incubación de 7-17 días (media, 12 días), comienza un pródromo de fiebre, cefalea, dolor de espalda y fatiga.⁹ La erupción cutánea evoluciona de forma similar a la de la viruela. Las lesiones evolucionan con simultaneidad en la misma fase en cualquier parte del cuerpo a partir de máculas, pápulas y vesículas a pústulas, y luego a costras y cicatrización (fig. 348-2). Después de la resolución de la erupción cutánea, la hipopigmentación se sigue de una hiperpigmentación de las lesiones cicatrizadas. Una notable linfadenopatía (cervical, retroauricular, submandibular e inguinal) distingue clínicamente la viruela del mono de la viruela humana.

Vaccinia

En EE. UU., el régimen de vacunación actual contra la viruela para el personal de laboratorio que trabaja con ortopoxvirus, el personal asistencial de salud y los militares es la inoculación con el virus *vaccinia* en punciones múltiples con una aguja bifurcada. La mayoría de las veces, la infección progresa a través de una sucesión estándar de eventos desde vesícula hasta pústula. Se espera que la ACAM2000, la única vacuna contra la viruela registrada en este momento en EE. UU., tenga un perfil de seguridad similar al de las vacunas históricas contra la viruela. Entre las principales complicaciones se pueden citar *vaccinia* progresiva, *eccema vaccinatatum*, *vaccinia* generalizada, *encefalitis posvaccinia*, infección accidental y miopericarditis.

La *vaccinia* progresiva es una complicación rara y a menudo mortal de la vacuna en personas con graves deficiencias de inmunidad celular. Se produce en alrededor de una de cada millón de vacunas, con una tasa de letalidad de alrededor del 35%. La *vaccinia* progresiva se caracteriza por el crecimiento y la propagación del virus de la vacuna de una manera a menudo indolora, más allá del sitio de la inoculación, lo que muchas veces causa necrosis y, en ocasiones, metástasis en otros sitios del cuerpo. Se debería sospechar la posibilidad de *vaccinia* progresiva si, 15 días después de la vacunación, la infección sigue avanzando y expandiéndose sin curación aparente.

El *eccema vaccinatatum* puede ocurrir en personas con antecedentes de dermatitis atópica (*eccema*), independientemente de la gravedad o actividad de la enfermedad, debido a la propagación o diseminación local desde el sitio de la vacunación primaria o por contacto con el sitio de vacunación no cicatrizado de otra persona. Puede aparecer un exantema papular, vesicular o pustuloso, localizado o generalizado, en cualquier parte del cuerpo o localizado en lesiones eczematosas previas. Puede desarrollarse una enfermedad sistémica con fiebre, malestar general y linfadenopatía. En el estudio de vigilancia nacional de

EE. UU. de la vacuna antivariólica que se realizó en 1968, hubo 66 casos (sin fallecimientos) de *eccema vaccinatatum* entre 14,5 millones de personas vacunadas (4,6 casos/millón) y 60 casos (con 1 fallecimiento) entre sus varios millones de contactos.

El término *vaccinia* generalizada se utiliza para describir un exantema vesicular que se desarrolla después de la vacunación. Si se excluye la diseminación asociada con el *eccema vaccinatatum* y la *vaccinia* progresiva, ha resultado muy difícil demostrar la presencia del virus en estas lesiones. Se cree que la *vaccinia* generalizada verdadera representa el producto final de la diseminación virémica del virus, y no se han identificado factores predisponentes. Se estima que la *vaccinia* generalizada ocurre en unos 242 casos por cada millón de vacunaciones primarias. Estudios realizados durante el programa de vacunación en 2002 en EE. UU. indican que la mayoría de los casos previamente notificados como *vaccinia* generalizada probablemente correspondían a exantemas generalizados por respuestas inflamatorias o alérgicas a la vacuna, y no a *vaccinia* generalizada, lo que permitió acuñar el término «pustulosis no viral posvacunal».

La *encefalomielitis posvacunación* es una complicación rara, pero grave, que normalmente se produce solo en los vacunados primarios. Los pacientes han presentado de forma variable características clínicas y diagnósticas que sugieren una *encefalomielitis* desmielinizante postinmunización o una invasión viral directa del sistema nervioso. Esta reacción posvacunación se suele producir 11-15 días después de la vacunación. Los síntomas consisten en fiebre, cefalea, vómitos, confusión, *delirium*, desorientación, agitación, somnolencia o letargo, crisis comiciales y coma. El líquido cefalorraquídeo puede tener una presión elevada, pero en general tiene un recuento celular y un perfil químico normales. El diagnóstico es de exclusión y no se dispone de pruebas específicas para confirmarlo. No obstante, se ha constatado que unos pocos casos presentan respuestas de inmunoglobulina (Ig) M o de IgG en líquido cefalorraquídeo.

Se producen *infecciones accidentales* cuando los virus localizados en el sitio de vacunación se transfieren a otra parte del cuerpo o a otra persona a través del contacto cutáneo íntimo. Esto suele ocurrir más en personas que reciben la vacuna por primera vez que tras la revacunación. La autoinoculación accidental, que se produce con mayor frecuencia en la cara, la boca, los labios o los genitales, no suele ser grave y no requiere tratamientos específicos. La inoculación del ojo o de los párpados es más grave y puede comprometer la vista si no es evaluada y tratada de forma correcta (fig. 348-3). Entre 1963 y 1968, se notificaron 348 casos de *vaccinia* ocular; 22 tenían afectada la córnea y 11 sufrieron defectos permanentes.

En las infecciones por el virus de la *vaccinia* asociadas a bóvidos (p. ej., virus de la viruela del búfalo en la India y virus de la *vaccinia* en Brasil y Colombia) se han descrito hasta 10 lesiones en las manos o los brazos de los trabajadores agrícolas expuestos; la fiebre, las adenopatías, el dolor de espalda y la fatiga representan otros síntomas.¹⁰ Se cree que la transmisión tiene lugar por el contacto sin protección con lesiones activas presentes en las tetillas y ubres de los animales. Se ha notificado que la transmisión entre humanos, de una persona a otros miembros de la familia, del virus de la *vaccinia* asociado a los bóvidos se produce por contacto con exudados de lesiones.

Viruela bovina

La lesión de la viruela bovina suele limitarse a las manos y la cara; la mayoría de los pacientes (72%) tienen solo una lesión. Las lesiones múltiples pueden deberse a inoculaciones primarias reiteradas, por autoinoculación, y muy pocas veces a diseminación linfática o virémica. La lesión de la viruela bovina pasa por las fases macular, papular, vesicular y



FIGURA 348-3. Autoinoculación ocular del virus *vaccinia*. (Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 3322.)

pustulosa antes de formar una costra negra dura. La lesión suele ser muy dolorosa, y el eritema y el edema son frecuentes en la etapa vesicular y pustulosa tardía. Los pacientes suelen tener linfadenitis, fiebre y malestar general. Estas características suelen ser graves en los niños, y es común el absentismo escolar y laboral. Alrededor del 30% de los pacientes pueden estar hospitalizados. La mayor parte de los pacientes precisan entre 6 y 8 semanas de recuperación, pero en algunos casos este período se alarga hasta las 12 semanas. En ocasiones, puede producirse una infección muy grave y el fallecimiento, por lo general en pacientes inmunodeprimidos y en los que tienen trastornos cutáneos, como dermatitis atópica. Las cicatrices son permanentes.

Parapoxvirus

Las lesiones, como las del virus orf,¹¹ empiezan como pápulas eritematosas y progresan en 1-2 semanas a lesiones en diana, con un centro rojo rodeado por un halo blanco y un halo exterior inflamado. Las lesiones progresan a una etapa nodular y, a continuación, a una etapa papilomatosa, que a menudo tiene una superficie «supurante». En algunos pacientes, las lesiones pueden hacerse más grandes y persistir durante varias semanas antes de resolverse, pasando por una fase de costras, que también puede durar algunas semanas. De vez en cuando, se producen grandes lesiones granulomatosas que pueden requerir desbridamiento o resección quirúrgica.

La mayoría de los pacientes solo tienen una lesión, pero pueden aparecer múltiples lesiones primarias. La reacción sistémica es relativamente infrecuente y la lesión no suele ser especialmente dolorosa. Algunos pacientes desarrollan una linfadenopatía, pero la linfangitis es relativamente infrecuente. Hasta un tercio de los pacientes desarrollan eritema multiforme (cap. 411).

Virus del molusco contagioso

La infección por el virus del molusco se produce cuando dicho virus entra en contacto con piel no intacta. La lesión característica comienza como una pequeña pápula que, cuando madura, es un nódulo discreto, de 2-5-mm de diámetro, liso, en forma de cúpula, nacarado o de color carne y a menudo umbilicado (v. fig. 411-9).¹² Si se presionan las lesiones, puede salir con facilidad un material caseoso, blanquecino o amarillento. La mayoría de los pacientes tienen entre 1 y 20 lesiones, pero en alguna ocasión pueden presentarse hasta cientos. Como consecuencia de múltiples infecciones simultáneas o de una propagación mecánica, las lesiones pueden llegar a ser confluentes a lo largo de la línea de un arañazo, y a veces se ven lesiones satélite.

En los niños, las lesiones de molusco se producen sobre todo en el tronco y el extremo proximal de las extremidades, y en los adultos tienden a ocurrir en el tronco, el pubis y los muslos; sin embargo, en todos los casos, la infección se puede transmitir a otras partes por autoinoculación. En los hombres infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las lesiones de molusco parecen aparecer a lo largo de la línea de la barba y causar afectación ocular.

Las lesiones individuales duran unos 2 meses, pero la enfermedad suele durar de 6 a 9 meses. Una infección más grave y prolongada tiende a desarrollarse en personas con problemas de inmunidad celular, como aquellas con infección por el VIH.

Yatapoxvirus

La infección por el virus tanapox comienza con una breve enfermedad febril (38-39 °C) de 2-4 días, que a veces se acompaña de cefalea, dolor de espalda o postración. Un prurito en el lugar del brote suele anunciar la erupción de una lesión. Esta aparece como una mácula hiperpigmentada, a menudo con elevación central, que evoluciona a una pápula con induración palpable. Alrededor del 80% de los pacientes tienen un nódulo

solitario, pero pueden aparecer hasta 10 lesiones. La mayoría de estas (72%) se localizan en las extremidades inferiores (72%), y una pequeña parte se sitúa en la cara y en áreas normalmente cubiertas por la ropa.

La fiebre y los síntomas sistémicos desaparecen cuando se produce la erupción de la lesión. Después, la pápula se hace más «acneiforme», pero no contiene líquido; en esta etapa se suele producir la umbilicación o la formación de una pseudocostra. Normalmente, la pápula se transforma en un nódulo firme, de asentamiento profundo y elevado. Al final de la primera semana, la lesión está rodeada por eritema y piel indurada. La linfangitis regional es común en esta etapa. Durante la siguiente fase, las lesiones se convierten en úlceras o en nódulos más grandes (hasta 2 cm de diámetro) en 2 semanas, y luego disminuye la respuesta inflamatoria local y la lesión comienza a granular. La resolución de las lesiones se produce en un período de 6 semanas. La infección parece conferir inmunidad de por vida.

DIAGNÓSTICO

Antes de su erradicación, la viruela era relativamente fácil de reconocer. La varicela (cap. 351) produce una erupción distribuida de forma centripeta y rara vez aparece a nivel palmoplantar. Además, en el caso de la varicela, la fiebre prodrómica y las manifestaciones sistémicas son leves, las lesiones tienen una naturaleza superficial y puede haber lesiones en diferentes etapas de desarrollo en la misma zona del cuerpo. Otras enfermedades y cuadros que podrían confundirse con la viruela en una etapa vesicular son la viruela del mono, la *vaccinia* generalizada, el herpes zóster diseminado o la infección diseminada por el virus herpes simple (caps. 350 y 351), las reacciones a fármacos (erupciones), el eritema multiforme (cap. 411), las infecciones enterovirales (cap. 355), la sarna (cap. 104), las picaduras de insectos, el impétigo (cap. 412) y el molusco contagioso. Entre las enfermedades que se pueden confundir con la viruela hemorrágica se incluyen la leucemia aguda (cap. 173), la meningococemia (cap. 282) y la púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 163). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades han desarrollado un protocolo para la evaluación de los pacientes con posible viruela (disponible en <https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/algorithm-protocol.html>) y un algoritmo para la evaluación en el laboratorio de la fase vesiculopustulosa del exantema (disponible en <https://www.cdc.gov/smallpox/lab-personnel/laboratory-procedures/rash-testing.html>).

Ortopoxvirus

Las pruebas de ácidos nucleicos y los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) representan el primer método diagnóstico actual de las infecciones por ortopoxvirus. Las pruebas serológicas suelen ser específicas para el género, detectan anticuerpos IgG y no suelen diferenciar especies, aunque los niveles de IgM pueden ayudar a la diferenciación de una infección reciente por ortopoxvirus de una vacunación antigua. El cultivo viral y la evaluación con el microscopio electrónico de los viriones en muestras de erupciones clínicas representan otras opciones. Si se sospecha un diagnóstico de viruela, se debe hacer el cultivo del virus de la viruela únicamente en laboratorios de virología con un nivel 4 de bioseguridad (BSL-4) y con la aprobación de la OMS para el uso de virus de la viruela.

Parapoxvirus

El diagnóstico diferencial de las lesiones por *Parapoxvirus* puede incluir el ectima gangrenoso como resultado de una infección por *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 290), una infección por *vaccinia* o poxvirus vacuno, carbunco cutáneo (cap. 278), celulitis erisipeloides (cap. 279), tularemia (cap. 295) o un tumor. Los trabajadores de las granjas reconocen la infección y, en los casos normales, tienden a no pedir atención médica, por lo que alrededor del 45% de los casos notificados pueden no tener un contacto conocido con animales infectados y el diagnóstico clínico de estos casos puede ser difícil. Por medio de la microscopía electrónica de transmisión tras tinción negativa, en extractos de lesiones se pueden ver a menudo los viriones con la morfología característica de los *Parapoxvirus*, lo que proporciona un diagnóstico rápido y certero del género. El virus puede aislarse en cultivos celulares y se puede utilizar detección mediante PCR. También se han desarrollado métodos diagnósticos para *Parapoxvirus* basados en proteínas con especificidad de género o de especie.

Virus del molusco contagioso

El aspecto clínico de las lesiones producidas por el virus del molusco suele ser lo bastante típico para realizar un diagnóstico clínico. Por lo general, cuando el material caseoso que se ha obtenido de la lesión se examina por microscopía electrónica de transmisión tras tinción negativa se pueden ver abundantes viriones con forma de ladrillo. El virus no se cultiva en los sistemas de cultivos celulares habituales. La histopatología característica de estas lesiones es diagnóstica, aunque los métodos que usan PCR también pueden identificar el virus del molusco contagioso.

Yatapoxvirus

En el diagnóstico de la infección por tanapox, la distribución geográfica limitada de este virus y los antecedentes de viajes del paciente sirven de ayuda. Las características clínicas

únicas que permiten diferenciar el tanapox de otras infecciones por ortopoxvirus son la naturaleza nodular de la lesión eruptiva, el escaso número de lesiones, el curso benigno de la enfermedad y la prolongada resolución del exantema. Las lesiones sólidas nodulares/ulceradas son más grandes y se desarrollan de forma más lenta que las de la viruela del mono, pero son más pequeñas y aparecen con mayor rapidez que las de las úlceras tropicales.

El virus tanapox puede detectarse por microscopia electrónica, pero el aspecto de los viriones no permite excluir una infección por otros poxvirus con forma de ladrillo y morfología similar. Las pruebas de ácidos nucleicos o el cultivo en líneas celulares permiten realizar el diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

Ortopoxvirus

La vacunación con la vacuna contra la viruela es el pilar para prevenir la infección por ortopoxvirus y fue la principal herramienta utilizada en la erradicación de la viruela. Se dispone de reservas de vacunas por si reapareciera la viruela, y se han elaborado guías clínicas para su uso en caso de emergencia (disponibles en <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6402a1.htm>).¹³ Sin embargo, en EE. UU. las recomendaciones para el uso de la vacuna contra la viruela se limitan al personal de laboratorio que trabaja con ortopoxvirus vivos e infectivos, algunos profesionales del sistema de salud pública y algunos miembros de las fuerzas armadas. En parte debido a los rigurosos procedimientos de cribado previo, los acontecimientos adversos recientes son raros con la vacunación, pero, de acuerdo con los datos de los ensayos clínicos con ACAM2000, se estima que la miopericarditis ocurre con una tasa de 5,7 por cada 1.000 primovacunados. También se ha almacenado una vacuna de replicación limitada contra la viruela (MVA-BN) para su uso en personas infectadas por el VIH o con dermatitis atópica.

La administración precoz de la inmunoglobulina *antivaccinia* (IGV) puede reducir la mortalidad del eccema *vaccinatum* del 30-40 al 7%, y la IGV también puede ser útil para otras complicaciones (p. ej., *vaccinia* progresiva, *vaccinia* generalizada grave o infección de contactos) de la administración de la vacuna contra *vaccinia* (viruela), así como para otras infecciones por ortopoxvirus. Sin embargo, la IGV por sí sola no ha demostrado tener un beneficio claro en el tratamiento de la viruela.

Los antivirales (cap. 336) con actividad *in vitro* y *in vivo* contra los poxvirus son, de forma específica, la 5-yodo-2'-desoxiuridina, el arabinósido de adenina y la trifluorotimidina. Debido a su toxicidad sistémica, estos compuestos se han utilizado de forma tópica para el tratamiento de infecciones oculares por ortopoxvirus. *In vitro*, se ha demostrado que el cidofovir es activo contra el poxvirus bovino, la *vaccinia*, el poxvirus del mono y el virus de la viruela. *In vivo*, el cidofovir ha protegido con éxito a animales inoculados con virus cuando se administró de forma profiláctica o al principio de la enfermedad. El cidofovir tiene una toxicidad renal demostrada y se administra con hidratación y probenecida. El brincidofovir ha sido eficaz para el tratamiento de la infección sistémica por el virus de la viruela del conejo en estos animales y se ha utilizado como parte de un régimen con múltiples fármacos para tratar un caso de *vaccinia* progresiva.¹⁴

El tecovirimat es un antiviral de molécula pequeña eficaz en modelos animales de infección por ortopoxvirus sistémica,^{15,16} empleado satisfactoriamente como parte de un régimen de múltiples fármacos para tratar un caso humano de eccema de la vacuna y un caso de *vaccinia* progresiva. Forma parte de la Strategic National Stockpile de EE. UU. y fue autorizada por la FDA para tratar la viruela humana en julio de 2018.

Parapoxvirus

La mayoría de los trabajadores con riesgo de infectarse lo hace en algún momento y también hay reinfecciones. La vacuna utilizada para el control del virus orf en el ganado ovino es muy virulenta y ha llegado a infectar a humanos. Las opciones terapéuticas son escasas; algunos informes anecdóticos han descrito el uso del cidofovir tópico e intralesional, y otras opciones podrían ser formulaciones tópicas de compuestos moduladores del interferón, como el imiquimod.

Virus del molusco contagioso

La infección por molusco contagioso es benigna y la recuperación suele ser espontánea, pero se puede solicitar tratamiento por razones estéticas, en especial para las lesiones faciales o múltiples. Se han probado varios tratamientos, entre ellos la crioterapia, el legrado mecánico y los tratamientos químicos como podofilina/podofilo, cantaridina, yodo y tretinoína.¹⁷ La irritación ha sido un efecto secundario de muchos de los tratamientos químicos. Se ha descrito que la aplicación tópica de una crema o suspensión antiviral con un 3% de cidofovir resulta beneficiosa, así como el uso de cimetidina potencialmente inmunomoduladora o de terapia tópica con imiquimod. Sin embargo, no se ha documentado que ningún tratamiento sea beneficioso mediante ensayos aleatorizados y con un grupo control adecuado, aunque a veces se recomienda una solución de hidróxido de potasio al 10% aplicada dos veces diarias. Cubrir las lesiones y un hábito de higiene apropiada de las manos después del contacto con ellas debería prevenir la transmisión en la mayoría de las situaciones. Para las personas con sida y molusco contagioso, la administración de una terapia antirretroviral de gran actividad, con el aumento subsiguiente de los linfocitos CD4⁺, parece ser eficaz.

PRONÓSTICO

Tanto la viruela del mono como la viruela causan enfermedades humanas, con una mortalidad del 10-40%; sin embargo, las variantes de viruela menor tienen una mortalidad inferior al 1%. Las infecciones por el virus de la *vaccinia* y el virus de la viruela vacuna suelen causar una enfermedad autolimitada, pero pueden resultar graves y mortales en personas con inmunodepresión o ciertas afecciones de la piel, como la dermatitis atópica. Las infecciones por yatapoxvirus son autolimitadas y la enfermedad se resuelve en unas pocas semanas. Las infecciones por *Parapoxvirus* se manifiestan principalmente por síntomas localizados, y en huéspedes no inmunodeprimidos las lesiones se resuelven en alrededor de 1 mes. La infección por el virus del molusco contagioso es benigna y la recuperación suele ser espontánea, pero puede durar meses.

Grado A

Bibliografía de grado A

A1. van der Wouden JC, van der Sande R, Kruithof EJ, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5. CD004767.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

349

VIRUS DEL PAPILOMA

WILLIAM BONNEZ Y JOHN M. DOUGLAS, JR.

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los virus del papiloma humano (VPH) constituyen un grupo de pequeños virus de ADN que causan una amplia variedad de lesiones benignas y malignas en la piel y las membranas mucosas. Las enfermedades más habitualmente reconocidas asociadas al VPH comprenden las verrugas (cap. 411) en localizaciones anogenitales (condiloma acuminado), en otras superficies cutáneas (verruga común o vulgar y verruga plana) y en la superficie plantar del pie (verruga plantar). La infección por el VPH provoca, además, lesiones intraepiteliales escamosas o cánceres incipientes en el cuello uterino, también conocidas como neoplasias intraepiteliales cervicales (o cervicouterinas), y en otras localizaciones anogenitales. Se considera el agente etiológico de varios cánceres, entre ellos, en especial, el de cuello uterino.

Organismo patógeno

El VPH es un miembro de la familia Papillomaviridae. Como todos los virus del papiloma, el VPH carece de envoltura, mide 55 nm de diámetro y tiene un genoma de ADN circular bicatenario, constituido por unos 7.900 pares de bases contenidos en una cápside icosaédrica. El genoma del VPH comprende tres regiones funcionales: una de genes tempranos (seis en total: E1, E2, E4, E5, E6 y E7), que se expresan poco después de la infección y que controlan la replicación, la transcripción y la proliferación nucleares; una de genes tardíos (dos en total: L1 y L2), expresados en fases posteriores de la infección y que codifican las proteínas estructurales de la cápside, y la región de control larga, que contiene secuencias reguladoras encargadas de coordinar la replicación y la transcripción de los genes tempranos y tardíos. Los virus del papiloma completan su ciclo vital solo en células epiteliales diferenciadas terminalmente y, en consecuencia, no pueden crecer en cultivo celular en monocapa. La taxonomía de los virus del papiloma se basa en un sistema de genotipificación que implica uso de la correlación de la secuencia de ADN del gen codificante de L1, la principal proteína de la cápside, con los diferentes tipos definidos como poseedores de menos de un 90% de homología.

Los virus del papiloma se clasifican taxonómicamente por género (letras griegas) y especie (numerada), y cada uno de ellos contiene uno o varios tipos. La mayor parte de los tipos del VPH se incluyen en tres grandes géneros: α (tipos principalmente mucosos o genitales), β y γ (ambos causantes de lesiones cutáneas). En la actualidad se han identificado 230 tipos de VPH, más de 40 de los cuales infectan la piel y la mucosa genitales (http://pave.niaid.nih.gov/#explore/reference_genomes/human_genomes). De los tipos genitales, unos 15 se consideran de alto riesgo, por asociarse a lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado y a cánceres de cuello uterino, ano, pene, vulva, vagina y orofaringe, mientras que otros se consideran de bajo riesgo, ya que se relacionan mayoritariamente con verrugas genitales y lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el VPH se transmiten principalmente por contacto directo de la piel o las membranas mucosas con una lesión infectada. La infección genital por el VPH se contrae habitualmente durante el coito, aunque también son posibles otras vías de transmisión, como contacto sexual sin penetración o contacto oral-genital o manual-genital. Además, la infección genital por el VPH puede transmitirse a la boca y las vías respiratorias superiores, perinatalmente, de madres infectadas a recién nacidos. En la infección por el VPH no genital, también desempeña un papel relevante el contacto personal de piel a piel, mientras que, en el caso de las verrugas plantares, la transmisión por fómites a partir de superficies húmedas puede ser una importante fuente de infección. Las infecciones, tanto genitales como no genitales, se transmiten a nuevas localizaciones por autoinoculación.

Por lo que se refiere al VPH genital, se estima que en torno a un 45% de la población masculina y femenina de EE. UU. de entre 18 y 69 años de edad, lo que corresponde a unos 84 millones de personas, está infectada, y que unos 14 millones de nuevas infecciones se producen anualmente, lo que hace que el VPH genital constituya la infección de transmisión sexual más frecuente.¹ La prevalencia de las verrugas anogenitales se estima en alrededor del 1% de la población adulta sexualmente activa. La adquisición de la infección comienza poco después del inicio de las relaciones sexuales, con una incidencia estimada de entre el 40 y el 60% de al menos un tipo de virus en los primeros 2 años desde el inicio de las relaciones sexuales. Los factores de riesgo de infección comprenden variables relacionadas con probable exposición (p. ej., edad joven del comienzo de las relaciones sexuales, mayor número de parejas sexuales recientes o a lo largo de la vida y número de parejas de las parejas sexuales), predisposición (p. ej., ausencia de circuncisión en hombres) y ausencia de medidas de prevención (p. ej., falta de uso sistemático de preservativos o de vacunación). La mayoría de las infecciones son asintomáticas y se resuelven sin tratamiento. Se estima que solo el 10% persisten durante más de 2 años.^{2,3} La incidencia y la prevalencia de la infección genital por el VPH y las verrugas genitales están disminuyendo de manera más drástica en los países con los programas de vacunación de mayor éxito, incluyendo una reducción del 60-70% en mujeres de EE. UU. de menos de 25 años.^{4,5}

La infección oral por el VPH suele ser asintomática, aunque, cuando es sintomática, asume un aspecto de verrugas o papilomas. En EE. UU., su prevalencia en adultos es inferior a la de la infección genital, del orden del 5-7% en las mujeres y casi del 12% en los hombres,⁶ y casi la mitad de los casos corresponden a tipos de alto riesgo. Las infecciones por el VPH oncogénicas de nueva adquisición son infrecuentes en hombres sanos, y la mayoría de ellas se resuelven en el plazo de 1 año. La infección cutánea por el VPH suele reconocerse en forma de verrugas comunes y plantares, sobre todo en niños, en los que se han comunicado tasas de incidencia anual hasta del 30%.

Todos los tipos y manifestaciones de infección por el VPH son más comunes en personas con deterioro de la inmunidad celular, como los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o los sometidos a tratamiento inmunodepresor. En las mujeres VIH-positivas y en los hombres con relaciones homosexuales infectados por el VIH, la prevalencia de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado anales es del 13 y del 30%, respectivamente. En relación con la población general, estos valores de incidencia del cáncer anal están aumentados en 7 y 30 veces, respectivamente. El hecho de que la infección genital por el VPH pueda aumentar la predisposición a la infección por el VIH continúa siendo objeto de debate.

El cáncer de cuello uterino ha disminuido en los países desarrollados desde el inicio de los programas de cribado citológico, si bien en EE. UU. aún se registran unos 13.000 casos y 4.200 muertes anuales.⁷ El cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más frecuente y letal en mujeres a nivel mundial, y un 85% de los 530.000 casos anuales se producen en los países del mundo menos desarrollado. Considerando todas las localizaciones anatómicas, más de 31.500 cánceres asociados al VPH (el 1,7% del total de cánceres) se registran en EE. UU. cada año, alrededor del 60% de ellos en mujeres.⁸ La pronunciada elevación de la incidencia de cánceres orales asociados al VPH en hombres resulta ciertamente problemática.⁹

BIOPATOLOGÍA

Las infecciones por el VPH causan enfermedad induciendo proliferación del epitelio de la piel y las membranas mucosas. En las lesiones benignas, como las verrugas y los condilomas, están implicadas todas las capas epiteliales, excepto la capa basal de los queratinocitos en replicación. La proliferación del estrato espinoso se denomina acantosis; la del estrato granuloso, paraqueratosis y la del estrato córneo, hiperqueratosis. El crecimiento global se designa como papilomatosis, ya que suele producirse principalmente por encima de la superficie tisular, aunque también se asocia a una profundización de las crestas interpapilares de la membrana basal. Está también acompañado por grandes células, con núcleo(s) contraído(s) hiperromático(s) rodeado(s) por un halo, los llamados coilocitos, en el estrato espinoso. Para el citopatólogo, la coilocitosis es el rasgo identificativo de la infección por el VPH.

La epidermodisplasia verruciforme es una infrecuente enfermedad autosómica recesiva con verrugas difusas, que es consecuencia de la mutación de uno de dos genes adyacentes, *EVER1/TMC6* y *EVER2/TMC8*, cada uno de los cuales codifica proteínas implicadas en el factor de transcripción NF-κB, que participa en el control de la inmunidad celular.

En las lesiones precancerosas o cancerosas, la discariosis está causada por proliferación de células de la capa basal, que también presentan mitosis anómalas. Esta discariosis progresa, reemplazando las capas superiores del epitelio estratificado, y causa neoplasia intraepitelial de grado creciente, de 1 a 3, dependiendo de cuántos tercios del epitelio se vean implicados. La afectación de espesor total define el carcinoma *in situ*. La rotura de la membrana basal indica cáncer invasivo. Las neoplasias intraepiteliales (NI) de cuello uterino, vagina, vulva, pene y ano también se consignan mediante las siglas NIC, NIVA, NIV, NIP y NIA, respectivamente. En el cuello uterino, la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) es el equivalente al condiloma plano y la NIC1, mientras que la lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) agrupa las NIC2 y 3. En paralelo, en la histología actual también se usan los términos neoplasia intraepitelial cervical de bajo y alto grado (NICBG y NICAG, respectivamente). Cuanto más alto sea el grado citológico o histológico de la neoplasia, mayor será la prevalencia relativa intralesional de los tipos de VPH de alto riesgo.

A nivel celular, la infección comienza en la capa inferior y menos diferenciada del epitelio, la de las células basales, cuando estas se exponen a microtraumatismos. La transcripción y la expresión de proteínas están altamente coordinadas con el nivel de diferenciación celular. En la capa basal, el genoma viral queda establecido en el núcleo, como epísona que se replica en tándem con la replicación celular, manteniendo así un número de copias estable de los genomas virales. A medida que las células basales migran a las capas superficiales del epitelio y se diferencian en ellas, se producen una replicación vegetativa completa del ADN viral y expresión de proteínas estructurales, con ensamblaje de viriones infecciosos en la capa más superficial del epitelio. Los viriones son liberados, con esfacelación de células muertas durante el intercambio celular normal.

La infección persistente por varios tipos de VPH genital de alto riesgo está sólidamente establecida como causa del carcinoma escamoso (epidermoide) y del adenocarcinoma de cuello uterino, y el VPH 16, en particular, desempeña un papel etiológico en otros cánceres escamosos anogenitales y orofaríngeos. Existen otras asociaciones de VPH de tipos β con el cáncer de piel espinocelular. El ADN del VPH puede detectarse en más del 99% de los casos de cáncer de cuello uterino, y el 70% de ellos corresponden a los provocados por los dos tipos de alto riesgo más frecuentes, los VPH 16 y 18. La patogenia del cáncer causado por el VPH implica integración viral en el genoma del huésped, con la consiguiente alteración del gen regulador de la transcripción de la proteína E2 y expresión aumentada de las proteínas E6 y E7. Estas proteínas tienen actividad oncogénica y afectan al crecimiento celular, por unión a las proteínas supresoras tumorales, de E6 con la p53 y de E7 con la proteína de supresión tumoral del retinoblastoma, con la consiguiente alteración de la apoptosis y de la regulación del ciclo celular.

El riesgo oncogénico de los VPH varía no solo en función del tipo, con el VPH 16 como el de mayor oncogenicidad, sino también según las variantes (es decir, compartiendo entre un 95 y un 98% de homología del ADN) de un tipo determinado. Una alta carga viral también puede contribuir al mayor riesgo. Aunque una infección persistente con un tipo de alto riesgo es «necesaria» para el desarrollo de cáncer de cuello uterino, no se considera «suficiente», ya que el cáncer no se presenta en la mayoría de las mujeres infectadas de manera persistente. Los posibles cofactores comprenden consumo de cigarrillos, uso prolongado de anticonceptivos hormonales, multiparidad, deficiencia de micronutrientes, inmunodeficiencia (p. ej., por infección por el VIH) y otras infecciones (p. ej., por *Chlamydia trachomatis* y virus del herpes simple de tipo 2). Por otra parte, los datos que avalan el riesgo familiar de cáncer de cuello uterino apuntan a posibles factores genéticos, como los relacionados con los genes reguladores de la respuesta inmunitaria (p. ej., HLA, TNF) y del ciclo celular (p. ej., p53).

El epitelio escamoso (pavimentoso) del ectocérvix y el epitelio cilíndrico del endocérvix forman una unión escamosocilíndrica que, desde el nacimiento y a lo largo de la vida, retrocede hacia el endocérvix, desplazándose hacia un área llamada zona de transformación, en la que se forman los cánceres de cuello uterino (cap. 189). Las uniones escamosocilíndricas, aunque en este caso sin zona de transformación, también existen en el ano y la laringe, y las lesiones por el VPH, benignas o malignas, a menudo aparecen en el epitelio que se encuentra en estrecha proximidad (v. cáncer anal en cap. 136).

La respuesta inmunitaria a la infección por el VPH es menos intensa que la que se manifiesta en la mayor parte de las demás infecciones virales. Las proteínas virales y los viriones infecciosos se desarrollan en células superficiales, con un contacto limitado con el sistema inmunitario, y no hay lisis celular o viremia que desencadenen una respuesta inflamatoria. Además, el VPH inhibe diversos componentes de la respuesta inmunitaria, como la vía de los interferones y la expresión de citocinas inflamatorias y del CPH I. Los anticuerpos contra el VPH se desarrollan solo en un porcentaje estimado del 60% de los infectados, a menudo incluso entre 6 y 12 meses después de la infección. En cambio, la dinámica de la respuesta inmunitaria es bastante diferente tras la vacunación, con niveles de seroconversión de casi el 100% en varios meses, y con concentraciones de anticuerpos varias veces mayores que las de la infección natural. La alta eficacia profiláctica de las vacunas contra el virus del papiloma se debe a la inmunidad humoral y a la intensa producción de anticuerpos neutralizantes. Una vez que la infección se establece, para su remisión parece esencial la inmunidad celular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VPH varían en función de la localización anatómica y el tipo viral. Las verrugas comunes son pápulas exofíticas hiperqueratosa-

tósicas, que suelen aparecer en las manos, aunque se desarrollan en cualquier superficie cutánea, incluyendo ocasionalmente la piel genital. Son causadas con mayor frecuencia por los tipos del VPH 1, 2, 4, 27 y 57. Las verrugas plantares, producidas por tipos del VPH similares, son pápulas hiperqueratósicas. Pueden presentarse como verrugas plantares profundas, que a menudo son muy dolorosas y de crecimiento endofítico. Habitualmente, se asocian a los tipos del VPH 1 o 63. Las verrugas en mosaico, más superficiales e indoloras, están causadas de manera característica por los tipos del VPH 2 o 4. En cambio, las verrugas planas, que son pequeñas pápulas de superficie plana más habituales en la cara, las manos y las piernas, se deben a un grupo diferente de tipos del VPH no genitales (p. ej., los tipos 3, 10, 28, 38, 42, 49, 75 y 76).

La epidermodisplasia verruciforme suele manifestarse en la infancia, en forma de verrugas difusas que responden mal al tratamiento. Las verrugas difusas de esta forma de epidermodisplasia pueden asociarse a dos tipos de lesiones: las verrugas planas causadas por los mismos tipos del VPH que en los huéspedes normales, y las lesiones de tipo tiña versicolor escamosa, provocadas por tipos asociados a la epidermodisplasia verruciforme. Estas últimas se asocian a desarrollo de cánceres espinocelulares en zonas expuestas al sol en el 30-70% de las personas de 30 años o más. Lesiones cutáneas similares y, en ocasiones poco frecuentes, cánceres cutáneos asociados afectan a otros pacientes con defectos adquiridos de la inmunidad celular o con inmunodepresión.

Las verrugas anogenitales son proliferaciones papilomatosas que se forman en la piel y la mucosa anogenitales, habitualmente en áreas de fricción genital. Los VPH de los tipos 6 y 11 están presentes en el 85% de los casos, y aproximadamente la mitad de los infectados desarrollan verrugas. Las verrugas perianales (cap. 136) son más comunes en personas con antecedentes de coito anal y, a menudo, se asocian a verrugas intra-anales, aunque también pueden formarse sin ese tipo de contactos, por autoinoculación al limpiarse. Las verrugas anogenitales varían entre las lesiones planas o papulares y el clásico condiloma acuminado, pedunculado y con forma de coliflor. Las verrugas suelen ser asintomáticas, y el paciente las nota como un «bulto» o las detecta de manera accidental en una exploración, si bien a veces provocan picor, ardor, dolor y, en ocasiones infrecuentes, hemorragia. En embarazadas se han referido casos de obstrucción mecánica del canal del parto.

Las manifestaciones clínicas más comunes de la infección oral por el VPH comprenden los papilomas escamosos orales y los condilomas acuminados, causados por los tipos 6 y 11 del VPH. Menos frecuentes, y diferenciadas por su histología, son las verrugas cutáneas comunes causadas por el VPH cutáneo. La hiperplasia epitelial focal es un trastorno infrecuente que afecta preferentemente a indios nativos de Norteamérica y sudafricanos. Se presenta con pápulas redondeadas planas, que pueden ser confluentes y se asocian, sobre todo, a los tipos 13 y 32 del VPH. Las verrugas provocadas por los tipos genitales aparecen, asimismo, aunque muy rara vez, en las vías respiratorias superiores, donde producen un trastorno grave denominado papilomatosis respiratoria recurrente, que causa ronquera e incluso deterioro de las vías respiratorias. Las lesiones o neoplasias intraepiteliales escamosas se hallan habitualmente en el cuello uterino durante el cribado del cáncer cervicouterino en la citología (prueba de Papanicolaou) o en pruebas moleculares del VPH, con confirmación mediante colposcopia y biopsia. Estas potenciales precursoras del cáncer, y los cánceres consiguientes, también están presentes en otras localizaciones anogenitales (vulva, vagina, ano¹⁰ y pene¹¹). La mayoría de las lesiones intraepiteliales escamosas no son visibles en superficies mucosas sin

aplicación de ácido acético al 3-5% y aumento. En los genitales externos pueden aparecer como pápulas hiperpigmentadas planas.

La papulosis bowenoides combina hiperpigmentación, histología neoplásica intraepitelial y la citoarquitectura de un condiloma. Puede transformarse en enfermedad de Bowen, que es un carcinoma *in situ*.

DIAGNÓSTICO

Tanto las verrugas cutáneas (fig. 349-1) como las genitales (fig. 349-2), en general, presentan un cuadro clínico fácilmente reconocible, y pueden diagnosticarse mediante anamnesis y exploración física, sin pruebas de laboratorio. La aplicación de ácido acético al 3-5% en la mucosa o la piel genital o anal produce blanqueamiento de las lesiones por el VPH y facilita sensiblemente la exploración, en especial si se combina con aumento con lupa o con un colposcopio. Las lesiones orales también se suelen reconocer mediante anamnesis y exploración física.

El diagnóstico diferencial de las verrugas cutáneas incluye queratosis seborreica y solar, nevos, acrocordones irritados, callos (también llamados clavos) y carcinoma espinocelular (caps. 193 y 411). El liquen plano (cap. 409) puede ser similar a las verrugas planas y los callos de los pies, mientras que las verrugas plantares pueden distinguirse de los callos cuando el afeitado de la lesión revela marcas punteadas de color rojo oscuro, correspondientes a pequeños vasos sanguíneos trombosados. Las verrugas genitales deben diferenciarse igualmente de las lesiones de condiloma plano de la sífilis secundaria (cap. 303), que suelen ser lesiones en beso, húmedas y de superficie plana. Las verrugas genitales a menudo se confunden con el molusco contagioso, que se presenta con pápulas cupuliformes, lisas, pálidas o inflamadas, habitualmente con un hoyuelo central (cap. 411). La biopsia para examen histopatológico puede ser útil en lesiones en cualquier localización anatómica atípica o que no responden al tratamiento,



FIGURA 349-1. Verruga plantar. Es característica una pápula o placa verrugosa hiperqueratósica bajo un punto de presión en la planta del pie. Los tipos del VPH 1 (mirmeica), 2 (mosaico) y 4 son los más comunes. Como profundizan cada vez más en la piel debido a la presión al caminar o estar de pie, las verrugas plantares son, generalmente, las más resistentes al tratamiento.



FIGURA 349-2. Infección por el virus del papiloma humano (VPH) genital. A. Infección vulvovaginal por el VPH. B. Infección peniana por el VPH. (Tomado de Vermund SH, Bhatta MP. Papillomavirus infections. In: Cohen J, Powderly WG, eds. *Infectious Diseases*, 2nd ed. St Louis: Mosby; 2004.)

TABLA 349-1 TRATAMIENTO RECOMENDADO DE LAS VERRUGAS GENITALES**APLICADO POR EL PACIENTE**

Podofilotoxina (podofilo) en solución o gel al 0,5%; aplicada durante hasta cuatro ciclos semanales (dos veces/día durante 3 días, seguidos de 4 días sin tratamiento) Imiquimod, crema al 3,75% (aplicada una vez/día al acostarse) o crema al 5% (aplicada una vez/día al acostarse, tres veces/semana) durante 6-10 h y durante hasta 16 semanas
Sincatequinas, pomada al 15%; aplicada tres veces/día durante hasta 16 semanas

ADMINISTRADO POR EL PROFESIONAL SANITARIO

Crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda; aplicada una vez cada 1-2 semanas*
Ácido tricloroacético o dicloroacético en solución al 80-90%; aplicada una vez/semana*
Cirugía en consulta* (escisión, electrocauterización, legrado [curetaje])

*Uso seguro durante el embarazo.

en las indicativas de posible lesión intraepitelial escamosa de alto grado o cáncer (p. ej., pigmentadas, induradas, fijas, hemorrágicas o ulceradas) o en las lesiones de pacientes inmunodeprimidos.

Las lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino se han detectado tradicionalmente en la citología mediante pruebas de Papanicolaou, con valoración de resultados anómalos por colposcopia y biopsia para examen histopatológico. No obstante, las pruebas para el VPH son más sensibles que las de Papanicolaou para detectar la neoplasia intraepitelial cervical 2/3 y más eficaces en la prevención del cáncer cervical. Las pruebas de ADN del VPH en combinación con citología (copruebas o pruebas combinadas) pueden mejorar la sensibilidad del cribado en mujeres de más de 30 años y permiten aumentar el intervalo entre pruebas de cribado hasta entre 3 y 5 años.¹² Las pruebas del VPH se recomiendan igualmente para el triaje de mujeres cuyas pruebas de Papanicolaou muestran células escamosas atípicas de significación indeterminada, lo que constituye un resultado equívoco. Las pruebas del VPH no han sido convalidadas y no se recomiendan para la detección de infección en otras localizaciones (p. ej., ano, orofaringe).

TRATAMIENTO

Tto

El abordaje de la infección por el VPH se dirige a la consecución del diagnóstico y al tratamiento de las propias lesiones, ya que no hay enfoques terapéuticos específicos contra el virus. Muchas lesiones se resuelven de manera espontánea, por lo que el objetivo del tratamiento se centra en la mejora o la prevención de los síntomas o, en el caso de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, en la prevención de la progresión a cáncer. El tratamiento implica la destrucción de las lesiones mediante técnicas físicas o con aplicación de fármacos citotóxicos, tópicos o por inyección. Dado que el tratamiento no erradica la infección en los tejidos adyacentes, las lesiones recurrentes son comunes.

El tratamiento de las verrugas depende de su localización y de su tamaño, las preferencias del paciente y la experiencia del profesional sanitario. El tratamiento de primera línea recomendado para las verrugas comunes y plantares es la aplicación tópica de ácido salicílico. El tratamiento de segunda línea para lesiones resistentes comprende crioterapia, que también puede usarse para las verrugas planas, bleomicina intralesional, láser de colorante pulsado y escisión quirúrgica. El tratamiento recomendado para las verrugas genitales (tabla 349-1) comprende podofilotoxina aplicada por el paciente (solución o gel al 0,5 o al 0,15% aplicados dos veces/día durante 3 días, con repetición semanal durante cuatro ciclos), imiquimod o sincatequinas, así como crioterapia o ácido tricloroacético aplicados por el profesional sanitario, o escisión quirúrgica. Otras alternativas son cirugía láser, coagulación por infrarrojos y electrocirugía.¹³ Las lesiones orales pueden tratarse mediante técnicas físicas destructivas a nivel local (escisión con bisturí frío, crioterapia o cirugía láser), mientras que las opciones para los papilomas laríngeos incluyen microdesbridamiento, cirugía láser o tratamiento con láser fotodinámico.

En las lesiones del cuello uterino, el tratamiento depende de la estadificación histológica tras colposcopia y biopsia y del contexto clínico (v. <http://www.asccp.org/Guidelines-2/Management-Guidelines-2>). Los principios generales son los siguientes. Dado que la neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 suele remitir espontáneamente, se recomienda seguimiento (por citología, prueba del VPH o colposcopia) sin tratamiento. Dicho tratamiento se suele recomendar, en cambio, para todas las lesiones de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2/3, excepto en embarazadas, que registran mayores tasas de regresión espontánea y están expuestas a mayor riesgo de complicaciones del aparato reproductor tras el tratamiento, y en mujeres jóvenes con neoplasia intraepitelial cervical de grado 2. Las opciones terapéuticas incluyen diversas técnicas de ablación y escisión, como criocirugía, escisión electroquirúrgica con asa y cirugía láser. El tratamiento es eficaz en un 90-95% en lo que respecta a la prevención de la recidiva de las lesiones, y varios ensayos clínicos comparativos han puesto de manifiesto una eficacia similar en diferentes modalidades terapéuticas.

TABLA 349-2 RECOMENDACIONES DEL ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES DE EE. UU. SOBRE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH***A QUIÉN VACUNAR**

Población inmunocompetente

- A los 11-12 años de edad (aunque puede iniciarse ya a los 9 años; debe iniciarse a los 9 años en niños con antecedentes de agresión sexual)
- Hombres de 13-21 años. Puede considerarse en hombres heterosexuales de 13-26 años

Personas inmunodeprimidas de ambos sexos (con alteraciones de los linfocitos B y T, VIH, neoplasia maligna, trasplante, autoinmunidad o uso de fármacos inmunodepresores)

- La vacunación se recomienda lo antes posible entre los 9 y los 26 años

CÓMO VACUNAR

Dosis y pautas recomendadas: 0,5 ml por vía intramuscular

- Si la vacunación se inicia antes de los 15 años, se administra una pauta de dos dosis: 0 y 6-12 meses
- Si la vacunación se inicia a los 15 años o más, se administra una pauta de tres dosis: 0, 1-2 meses y 6 meses

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Modificaciones de las pautas: si se omite alguna dosis, no es preciso reiniciar la serie, si bien la segunda y la tercera dosis deben administrarse lo antes posible

Cribado del cáncer de cuello uterino: sin cambio en el intervalo recomendado

Situaciones especiales: es improbable que las mujeres con verrugas genitales, resultados

de la prueba de Papanicolaou anómalos o resultado positivo de la prueba del VPH estén infectadas por todos los tipos del virus incluidos en la vacuna, y deben vacunarse para otras recomendaciones; los hombres con verrugas genitales han de vacunarse también para otras recomendaciones

Mujeres embarazadas y lactantes: no se recomienda el uso de la vacuna durante el

embarazo, debido a la falta de datos; puede emplearse en mujeres lactantes

Personas inmunodeprimidas: no hay problemas de seguridad, ya que la vacuna no es infecciosa, si bien pueden verse reducidas la respuesta inmunitaria y la eficacia

No recomendada para mujeres o hombres < 9 y > 26 años

*Estas recomendaciones se han adaptado, considerando que Gardasil-9 es la única vacuna disponible en EE. UU. contra el VPH.

Modificado de:

Petrosky E, Bocchini JA, Jr., Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:300-304.

Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:1405-1408.

National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States, 2017. Atlanta, GA: February 6, 2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions.html>.

PREVENCIÓN**Prevención primaria**

La prevención primaria de la infección por el VPH se basa en evitar el contacto con lesiones infecciosas y en aminorar la predisposición por medio de la vacunación. Así, por ejemplo, el uso de calzado en vestuarios puede prevenir las verrugas plantares. Para la infección genital por el VPH, el uso correcto y sistemático de preservativos disminuye el riesgo tanto de infección por el VPH como de desarrollo enfermedades asociadas al VPH como verrugas genitales, lesiones intraepiteliales escamosas y cáncer de cuello uterino. El uso de preservativos contribuye, asimismo, a la remisión de lesiones cervicouterinas por el VPH ya existentes. La circuncisión masculina puede reducir la prevalencia de la infección genital por el VPH en los hombres, si bien no está claro que afecte a la transmisión o la remisión de estas infecciones.■

El elemento más importante en cuanto a la prevención son las vacunas contra el VPH (cap. 15), compuestas por partículas pseudovirales ensambladas a partir de la proteína de la cápsida principal, L1 (tabla 349-2). Gardasil-9 es una vacuna novalente que amplía la cobertura de la vacuna Gardasil (tipos 6, 11, 16 y 18) con cinco tipos adicionales del VPH de alto riesgo (31, 33, 45, 52 y 58). Además de proteger frente a la neoplasia intraepitelial cervical, el adenoma cervical *in situ* y el cáncer, también protege frente a la neoplasia intraepitelial vulvar, la neoplasia intraepitelial vaginal o los cánceres de vulva o vagina en las mujeres, así como frente a la neoplasia intraepitelial anal■ y el cáncer anal en los hombres. Además, la vacunación protege tanto a hombres como a mujeres frente a las verrugas genitales. Cervarix es una vacuna bivalente (para los tipos 16 y 18) y está aprobada para la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical, el adenoma cervical *in situ* y el cáncer de cuello uterino asociado a estos dos tipos del VPH. En la actualidad, Gardasil-9 es la única vacuna disponible en EE. UU. para estas infecciones. La vacunación contra el VPH carece de efectos terapéuticos contra infecciones o lesiones ya existentes, aunque puede reducir la tasa de recidiva después de un tratamiento satis-

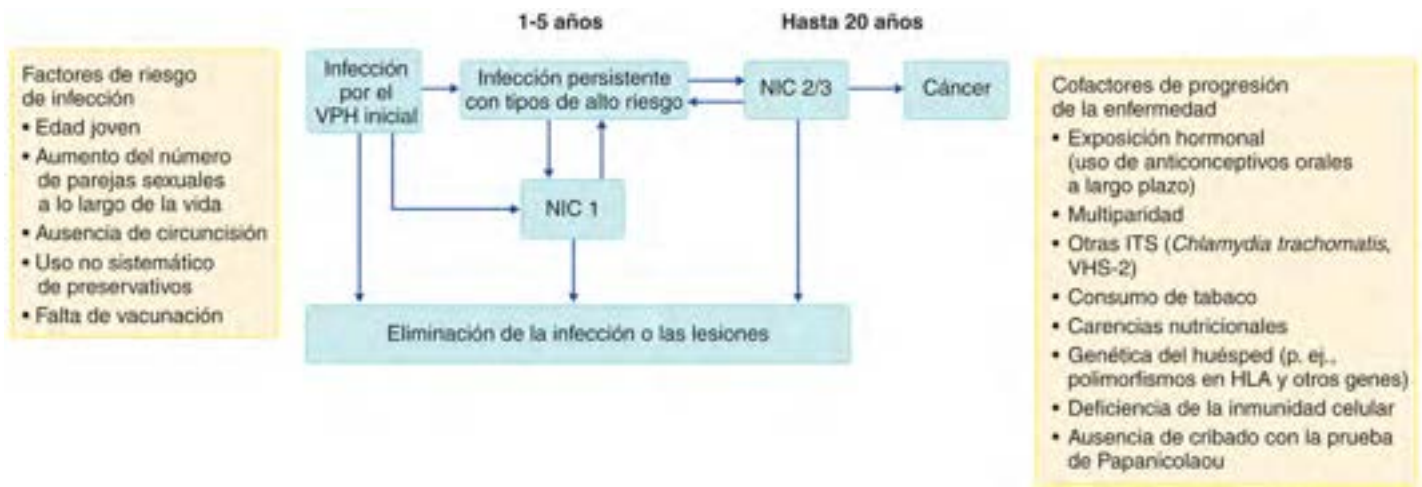


FIGURA 349-3. Evolución natural de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) genital y del cáncer de cuello uterino. ITS, infecciones de transmisión sexual; NIC, neoplasia intraepitelial cervical; VHS, virus del herpes simple.

factorio. Dado que la protección eficaz se desarrolla solo en personas sin infección presente o pasada, es importante administrar la vacuna antes del comienzo de la actividad sexual, a fin de que su efecto beneficioso sea máximo.

Con la excepción de efectos secundarios transitorios locales y en el sitio de la inyección intramuscular, en su mayor parte relacionados con el adyuvante, las vacunas contra el VPH se han demostrado muy seguras.¹⁴ La duración de la protección no se ha establecido todavía, aunque ha llegado a los 10 años con el régimen de triple dosis. Los regímenes de dos dosis se recomiendan en la actualidad para ciertas personas, debido a su excelente y duradera respuesta de anticuerpos.¹⁵ La vacuna contra el VPH no contiene virus vivos y puede administrarse en condiciones seguras a personas inmunodeprimidas.

El estado de vacunación contra el VPH actualmente no altera las recomendaciones relativas al cribado del cáncer de cuello uterino. No obstante, tales recomendaciones podrían cambiar en el futuro, en caso de que la alta cobertura vacunal siga reduciendo las tasas de las infecciones cervicouterinas por el VPH.¹⁵ Por ejemplo, en países en los que la vacuna se ha administrado a mujeres, la prevalencia de las verrugas genitales femeninas ha disminuido de manera sustancial, y, cuando la cobertura vacunal supera el 50%, esta protección (inmunidad colectiva) puede hacerse extensiva a hombres y mujeres no vacunados. La evidencia también indica que la vacunación contra el VPH ha reducido la incidencia de la neoplasia intraepitelial cervical y los frotis de Papanicolaou anómalo, y, según un estudio realizado en Finlandia, la incidencia de los cánceres asociados al VPH. La vacuna ha resultado eficaz para reducir la prevalencia del VPH oral,¹⁶ pero no para prevenir la infección anal o las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado anales en hombres infectados por el VIH.

Prevención secundaria

El cribado y el tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado es una de las estrategias de protección anticancerosa de resultado más satisfactorio (v. cap. 189). El valor del cribado citológico de lesiones intraepiteliales anales (cap. 136) en hombres con relaciones homosexuales VIH-positivos es controvertido, aunque en la actualidad no se recomienda, debido a los escasos datos sobre la evolución natural de estas lesiones precursoras, la fiabilidad de los métodos de cribado, y la seguridad y la eficacia del tratamiento.

PRONÓSTICO

Aunque la evolución natural de la infección por el VPH no se ha caracterizado por completo, la gran mayoría de las infecciones y lesiones premalignas son autolimitadas en la mayor parte de los pacientes inmunocompetentes. No está claro si las infecciones que ya no son detectables han sido eliminadas por el sistema inmunitario o permanecen latentes en la capa basal del epitelio con capacidad de reactivación, aunque la más elevada prevalencia de infección detectable en las personas con infección por el VIH avanzada que en la infección temprana, así como en personas inmunodeprimidas, avala la posibilidad de reactivación de la infección a largo plazo. Muchas, si no la gran mayoría, de las lesiones clínicas se resuelven espontáneamente después de que el paciente haya desarrollado inmunidad celular. Se calcula que la regresión espontánea en el plazo de 1 año se produce en el 25% de las verrugas genitales y en más del 50% de las verrugas comunes en niños.

La evolución natural de la neoplasia intraepitelial cervical se ha estudiado a fondo, por su relación con el cáncer de cuello uterino, a pesar de lo cual son varias las preguntas que aún quedan por responder. Las estimaciones de probabilidad de regresión en comparación con la de progresión a cáncer invasivo son del 90 y el 1%, respectivamente, para la neoplasia intraepitelial cervical de grado 1; del 40 y el 5% para la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2, y del 32 y el 30% para la neoplasia intraepitelial cervical de grado 3. Las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y de alto grado representan un continuo de un mismo proceso o de procesos distintos, en los que las lesiones de bajo grado corresponden a una infección en general transitoria, caracterizada por producción de proteínas de cápside (y probablemente de viriones infecciosos) y con anomalías celulares solo menores, mientras que las lesiones de alto grado corresponden a proliferaciones de células inmaduras, que son consecuencia de la actividad de las proteínas oncogénas de los tipos de alto riesgo (fig. 349-3). La infección inicial a menudo origina una lesión intraepitelial escamosa de bajo grado transitoria, con infección persistente en menos del 10% de los casos. La infección persistente puede, no obstante, evolucionar directamente a lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado durante varios años, progresando a cáncer invasivo después de varias décadas. La evolución natural de las lesiones intraepiteliales escamosas en otras localizaciones anogenitales está peor definida, aunque puede asociarse a mayores tasas de regresión espontánea.

La mayoría de los pacientes con infección por el VPH presentan un excelente pronóstico, y son infrecuentes los casos de cáncer entre el gran número de personas infectadas. El tratamiento puede acelerar la resolución de las verrugas cutáneas y genitales y es muy eficaz en las lesiones del cuello uterino. En mujeres con neoplasia intraepitelial cervical de grado 3, los estudios a largo plazo indican que el riesgo de cáncer, del 30% en los casos no tratados, se reduce a menos del 1% con el tratamiento.

Grado A Bibliografía de grado A

- Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:687-705.
- Bertolotti A, Dupin N, Bouscarat F, et al. Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:518-526.
- Zhu YP, Jia ZW, Dai B, et al. Relationship between circumcision and human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2017;19:125-131.
- Arbyn M, Xu L, Simoons C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5: CD009069.
- Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390:2143-2159.
- Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA*. 2016;316:2411-2421.
- D'Addario M, Redmond S, Scott P, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35:2892-2901.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

350

INFECCIONES POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

RICHARD J. WHITLEY Y JOHN W. GNANN, JR.

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Organismo patógeno

Antiguos escritos griegos contienen descripciones de lesiones cutáneas diseminadas que hoy reconocemos como enfermedades causadas por el virus del herpes simple (VHS), integrante de la familia Herpesviridae. En 1968, se demostraron diferencias antigénicas y biológicas bien definidas entre el VHS de tipo 1 (VHS-1) y el VHS de tipo 2 (VHS-2). Entre los virus del herpes, el VHS-1 y el VHS-2 son los que están más relacionados entre sí, con una homología genómica de alrededor del 60%. Desde un punto de vista histórico, el VHS-1 se asociaba más con la infección no genital y el VHS-2 con la enfermedad genital, aunque esa distinción se vuelve borrosa con el reconocimiento de que el VHS-1 causa más de la mitad de las infecciones genitales en ciertas poblaciones. Estos dos virus se pueden diferenciar con fiabilidad por análisis de ADN utilizando enzimas de restricción o con secuenciación genómica, aunque su distinta expresión antigénica y las propiedades biológicas también sirven como métodos de diferenciación.

La inclusión en la familia Herpesviridae se basa en la estructura del virión (e-fig. 350-1). El VHS contiene ADN bicatenario en su núcleo central, tiene un peso molecular de unos 100 millones y codifica al menos 80 polipéptidos. El núcleo de ADN está rodeado por una cápside que consta de 162 capsómeros dispuestos en simetría icosaedraica. El diámetro de la cápside es de 100-110 nm. El tegumento, que consiste en material amorfo, está estrechamente adherido a la cápside. Una envoltura lipídica derivada de la membrana de la célula huésped rodea holgadamente la cápside y el tegumento. La envoltura consta de poliaminas, lípidos y glucoproteínas. Estas glucoproteínas confieren propiedades características a los virus y proporcionan antígenos específicos, que son el objetivo de las respuestas inmunitarias del huésped. En especial, la glucoproteína G (gG) confiere una especificidad antigénica al VHS que da lugar a una respuesta que permite establecer la distinción serológica entre el VHS-1 (gG-1) y el VHS-2 (gG-2).

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el VHS son muy frecuentes en todo el mundo, en los países desarrollados y en vías de desarrollo. No se han descrito vectores animales para las infecciones humanas por el VHS y no hay variación estacional en la incidencia de infecciones por el virus. El VHS se transmite desde personas infectadas a personas susceptibles por contacto personal estrecho, y el virus debe contactar con superficies mucosas o lesiones cutáneas para que se inicie la infección. Dado que alrededor de la mitad de la población del mundo tiene infecciones y que dichas infecciones pocas veces son mortales, existe un gran reservorio de VHS en la población para perpetuar la transmisión de persona a persona.

Los estudios de seroprevalencia han demostrado que la infección por el VHS-1 se relaciona con factores socioeconómicos y conductuales. Se detectan anticuerpos, que indican infección pasada, a edades tempranas entre personas de grupos de menor nivel económico, probablemente como consecuencia de las condiciones de vida de hacinamiento que suponen una mayor oportunidad de contacto directo con personas infectadas. En poblaciones de menor nivel económico, hasta el 75-90% de los niños de 10 años ya ha desarrollado anticuerpos para el VHS. En cambio, solo el 30-40% de los jóvenes en torno a los 15 años de clase socioeconómica media y alta son seropositivos.

Dado que las infecciones por el VHS-2 se adquieren por lo general por vía sexual, los anticuerpos frente a este virus pocas veces se encuentran hasta el inicio de la actividad sexual. Hay un aumento progresivo de las tasas de infección por el VHS-2 en todas las poblaciones a partir de la adolescencia. En conjunto, entre el 15 y el 20% de los estadounidenses presentan infección por el VHS-2 genital. Las tasas de infección por el VHS-2 son mayores en las mujeres, los afroamericanos no hispanos, los hombres con relaciones homosexuales y las personas inmunodeprimidas. Se ha observado que la infección por el herpes genital es un importante factor de riesgo de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 362).

La enfermedad por el VHS genital durante la gestación puede causar transmisión del VHS al feto, la mayoría de las veces relacionada con la diseminación del virus en secreciones genitales en el momento del parto. La incidencia de excreción del virus por el cuello uterino en mujeres embarazadas con infección por el VHS-2 asintomática es de alrededor del 1%. La mayoría de los lactantes en quienes se desarrolla la enfermedad neonatal nacen de madres completamente asintomáticas en el momento del parto, que no tienen ni antecedentes conocidos de herpes genital anterior ni pareja sexual con erupción vesicular genital conocida. Estas mujeres representan el 60-80% de todas aque-

llas cuyos hijos adquieren la infección por el VHS neonatal. Las mujeres con infección primaria sintomática o asintomática durante el tercer trimestre de gestación corren un riesgo del 30-50% de transmitirla a su hijo.

BIOPATOLOGÍA

La replicación del VHS es un proceso de múltiples pasos (e-fig. 350-2). Tras la unión del virión a la célula huésped y la liberación de la nucleocápside al citoplasma, el ADN queda sin recubrimiento y es transportado al núcleo. Esta liberación se sigue de la transcripción de genes inmediatos-precoces, que codifican las proteínas reguladoras, así como de la expresión de proteínas codificadas por genes precoces y después tardíos. Estas proteínas incluyen las enzimas necesarias para la replicación viral y las proteínas estructurales.

El ensamblaje del núcleo viral y de la cápside tiene lugar en el núcleo celular. La envoltura en la membrana nuclear y el transporte fuera del núcleo se produce a través del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi. La glucosilación de la membrana viral se produce en el aparato de Golgi. Los viriones maduros son transportados a la membrana externa de la célula huésped dentro de vesículas. La liberación de la progenie del virus se acompaña de la muerte celular.

Un factor crucial para la transmisión del VHS es el contacto íntimo entre una persona que excreta el virus y un huésped susceptible. Al ser inoculado en la piel o las mucosas, el VHS se replica en las células epiteliales; el período de incubación es de 4-6 días (e-fig. 350-3). A medida que la replicación continúa, se producen lisis celular e inflamación local, lo que induce formación de vesículas características sobre bases eritematosas. Durante la infección primaria, los ganglios linfáticos presentes en el área de replicación pueden aumentar de tamaño. La viremia produce, en ocasiones, diseminación visceral en pacientes inmunodeprimidos. En todos los huéspedes, el virus asciende generalmente por los nervios sensitivos periféricos para llegar a los ganglios de la raíz dorsal. La replicación del VHS dentro del tejido neuronal se sigue de su propagación hacia otras mucosas y hacia la superficie de la piel por medio de los nervios sensitivos periféricos. El VHS continúa replicándose en las células epiteliales y reproduce las lesiones de la infección inicial hasta que la inmunidad del huésped contiene la infección.

Los cambios histopatológicos inducidos por la replicación del VHS son similares, tanto en la primoinfección como en la infección recidivante, consisten en el balonamiento de las células infectadas y la aparición de cromatina condensada en los núcleos celulares, seguidas de una degeneración de dichos núcleos. Las células pierden las membranas plasmáticas intactas y se forman células gigantes multinucleadas. También pueden mostrar inclusiones intranucleares, denominadas cuerpos de Cowdry de tipo A, que son sugestivas, pero no diagnósticas de una infección por el VHS. Con la lisis celular, se forma entre las capas de la epidermis y la dermis un líquido claro vesicular que contiene gran cantidad de virus. La dermis muestra una intensa respuesta inflamatoria, en mayor medida con la infección primaria que con la enfermedad recidivante. A medida que la curación avanza, la acumulación de células inflamatorias hace que el líquido vesicular claro se convierta en purulento. La pústula se rompe, generando una úlcera, que a continuación forma una costra; la formación de cicatriz es infrecuente.

Los cambios vasculares en el área de la infección consisten en manguitos perivasculares y necrosis hemorrágica. Estos cambios son especialmente prominentes cuando se afectan otros órganos aparte de la piel, como es el caso de la encefalitis herpética o de la infección diseminada neonatal por el VHS. Los ganglios linfáticos locales pueden mostrar evidencia de infección con intrusión de células inflamatorias por el drenaje de las secreciones infectadas de la zona de la replicación viral. A medida que aumentan las defensas del huésped, se detecta una afluencia de células mononucleares en los tejidos infectados.

Una característica específica de todos los virus del herpes es su capacidad para crear infecciones latentes, es decir, persistir en un estado aparentemente inactivo durante diferentes períodos de tiempo y, luego, reactivarse (e-fig. 350-4). Dependiendo del tipo de virus, el genoma viral latente puede ser extracromosómico o estar integrado en el ADN de la célula huésped.

La latencia se establece cuando el VHS llega a los ganglios de la raíz dorsal después de la transmisión retrógrada a través de las vías nerviosas sensitivas. El virus latente puede reactivarse y entrar en un ciclo replicativo en cualquier momento. La reactivación de virus latentes es un fenómeno biológico bien conocido, pero que no se ha explicado con claridad desde un punto de vista molecular. Entre los estímulos asociados con la reactivación del VHS latente se incluyen el estrés, la fiebre, la menstruación y la exposición a la luz ultravioleta. Lo que queda por definir es precisamente la forma en la que estos factores interactúan a nivel de los ganglios. La reactivación puede ser clínicamente asintomática, o puede que se produzca una enfermedad potencialmente mortal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Gingivoestomatitis

La gingivoestomatitis (causada generalmente por el VHS-1) es más habitual en niños menores de 5 años. La enfermedad se caracteriza por fiebre asociada a dolor, edema y eritema faríngeos, así como por el desarrollo de lesiones vesiculares o ulcerativas en la mucosa oral y faríngea. Las infecciones recidivantes de la orofaringe por el VHS-1 se manifiestan con más frecuencia como herpes simple labial (calenturas o ampollas febriles) y suelen aparecer en el borde rojo del labio (fig. 350-1). Las recidivas se



FIGURA 350-1. Herpes labial con vesículas clásicas agrupadas.

desencadenan por la fiebre, el estrés y la exposición a luz ultravioleta, así como por otros factores. Las lesiones intraorales como una manifestación de enfermedad recidivante son poco frecuentes.

Herpes genital

Aunque históricamente el herpes genital se ha atribuido al VHS-2, al menos el 50% de nuevos casos primarios los causa el VHS-1.¹ Es destacable que bastante más de la mitad de los episodios iniciales de herpes genital, por VHS-1 o VHS-2, son subclínicos. La infección primaria sintomática en mujeres suele implicar lesiones en la vulva, la vagina y el cuello uterino. En los hombres, la infección primaria sintomática se asocia en la mayoría de los casos a lesiones en el glande, el prepucio o el cuerpo del pene. En personas de ambos sexos, la enfermedad primaria se asocia a fiebre, malestar general, anorexia y adenopatía inguinal bilateral. Las mujeres suelen tener disuria y retención urinaria debido a la implicación de la uretra. Se desarrolla meningitis aséptica hasta en el 10% de las personas con primoinfección. La radiculomielitis sacra puede ocurrir en hombres y mujeres y produce neuralgias, retención urinaria o estreñimiento. La curación completa de la primoinfección puede requerir varias semanas. El primer episodio de infección genital es menos grave en personas que anteriormente han tenido infecciones por el VHS-1 en otras localizaciones. Los anticuerpos contra el VHS-1 parecen mejorar la gravedad de la enfermedad por el VHS-2 inicial.

Las infecciones genitales recidivantes, en hombres o mujeres, pueden ser especialmente alarmantes. La frecuencia de las recidivas varía significativamente de una persona a otra, pero es siempre menor en la enfermedad genital por el VHS-1 que en la causada por el VHS-2. En el primer año siguiente al herpes genital inicial causado por el VHS-2, la mediana de número de recidivas sintomáticas es de cuatro.

Solo entre el 10 y el 25% de las personas con VHS-2 confirmado serológicamente saben que padecen herpes genital. Las investigaciones con muestras sometidas a prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han revelado que entre el 80 y el 90% de las personas infectadas por el VHS-2 experimentan episodios transitorios de diseminación viral asintomática desde el aparato genital el 10-20% de los días. La diseminación viral asintomática por pacientes no diagnosticados es la principal fuente de nuevas transmisiones.

Queratitis herpética

La queratitis por herpes simple (cap. 395) suele estar causada por el VHS-1 y, en muchos casos, se acompaña de conjuntivitis. Se considera la causa infecciosa más común de ceguera en EE. UU. Las lesiones características de la queratoconjuntivitis por el VHS son úlceras dendríticas detectables por tinción con fluoresceína de la córnea. También puede producir afectación profunda del estroma, que puede causar pérdida de visión.

Otras manifestaciones cutáneas

Las infecciones por el VHS pueden ocurrir en cualquier localización cutánea. Entre los trabajadores sanitarios, son comunes las lesiones en los dedos de la mano, que se denominan panadizo herpético. Del mismo modo, en los luchadores se pueden producir lesiones cutáneas, conocidas como herpes de los gladiadores, como consecuencia del contacto físico.

Meningitis herpética

El VHS puede provocar meningitis linfocítica.² La meningitis por el VHS-2, asociada a herpes genital sintomático o asintomático, induce episodios de meningitis recurrentes. Sus síntomas, en ocasiones graves, comprenden fiebre, meningismo y cefalea. La meningitis por el VHS suele ser autolimitada y no progresa a encefalitis herpética.

INFECCIONES POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE EN HUÉSPEDES INMUNODEPRIMIDOS

Las infecciones por el VHS en huéspedes inmunodeprimidos, incluidos los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, se deben por lo general a la reactivación de la infección latente y son clínicamente más graves, pueden ser progresivas y requieren

un tiempo más prolongado para su curación. Las manifestaciones de las infecciones por el VHS en esta población de pacientes consisten en neumonitis,³ esofagitis, hepatitis, colitis, enfermedad cutánea diseminada e infecciones del sistema nervioso central (SNC). Las personas con infección por el VIH pueden tener ulceraciones orofaciales o perianales extensas. La gravedad de las infecciones por el VHS también es mayor en los pacientes con quemaduras amplias.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de infección por el VHS requiere detección de ADN viral por PCR o aislamiento del virus. La amplificación de ADN se ha convertido en el método diagnóstico de elección para evaluar muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), con objeto de detectar infección por el VHS del sistema nervioso central.⁴ La PCR se emplea ampliamente en la actualidad para confirmar que el VHS es la causa de infecciones mucocutáneas u oculares. El cultivo viral ya no se utiliza con frecuencia, aunque es esencial cuando se requiere un aislado de VHS para valorar la posible resistencia a los fármacos antivirales.

En ausencia de PCR o de instalaciones de virología diagnóstica, el examen citológico del raspado de células de una lesión clínica puede ser útil para establecer el diagnóstico de una presunta infección por el VHS (preparación de Tzanck). La tinción de la preparación con anticuerpos monoclonales específicos del VHS mejora la sensibilidad de la técnica.

Se dispone de análisis serológicos comerciales específicos de tipo, que establecen de manera fiable si una persona está infectada por el VHS-1 o el VHS-2 (o ambos). Estas pruebas se basan en las diferencias antigénicas en la glucoproteína G del VHS-1 y la del VHS-2.

TRATAMIENTO

Tto

En pacientes *inmunodeprimidos* con enfermedad por el VHS cutánea extensa o con enfermedad orgánica visceral, el tratamiento de elección es el aciclovir intravenoso (5-10 mg/kg cada 8 h durante 5-7 días, ajustando la dosis a la función renal). Se ha de actuar con precaución al administrar aciclovir por vía intravenosa, porque puede cristalizar en los túbulos renales si la infusión es demasiado rápida. El valaciclovir (500-1.000 mg dos o tres veces/día) y el famciclovir (250-500 mg tres veces/día) son fármacos antivirales administrados por vía oral que han mejorado los perfiles farmacocinéticos en comparación con el aciclovir oral. Estos fármacos son alternativas eficaces en la infección por el VHS que no implica riesgo vital.

Los huéspedes inmunodeprimidos de alto riesgo están expuestos a la infección por el VHS resistente al aciclovir. La resistencia suele deberse a una mutación que causa alteración o carencia de la enzima timidina cinasa, esencial para la activación del aciclovir. Estos pacientes se pueden tratar con foscarnet o cidofovir intravenosos, aunque ambos tienen potenciales efectos adversos significativos (v. [tablas 336-4 y 336-5](#)).

En huéspedes *inmunocompetentes* con infecciones mucocutáneas, el aciclovir oral (200 mg cinco veces/día durante 5 días) reduce las lesiones y acelera la recuperación. El valaciclovir oral (1 g/día durante 5 días o 500 mg dos veces/día durante 3 días) y el famciclovir oral (1 g dos veces/día durante 1 día) son igual de eficaces y de uso más práctico.⁵ El aciclovir tópico es muy poco eficaz y no se recomienda. Los pacientes inmunocompetentes con meningitis por el VHS habitualmente mejoran con o sin tratamiento antiviral específico. Su abordaje puede centrarse en la rehidratación y la analgesia, más que en la administración de aciclovir intravenoso.

Se ha utilizado el VHS para la terapia génica experimental. Al eliminar el gen γ 34.5, se eliminan tanto la neurovirulencia como la propensión a establecer latencia. Se están probando de forma experimental estos virus modificados por ingeniería genética en pacientes con glioblastoma multiforme y cáncer colorrectal metastásico.

PREVENCIÓN

Prevención secundaria

El cribado del herpes simple genital en pacientes asintomáticos no se recomienda.⁶ Todos los pacientes con recidivas del VHS genital sintomático deben considerarse candidatos a tratamiento antiviral supresor crónico. Las posibles pautas comprenden aciclovir oral, 400 mg dos veces/día, valaciclovir oral, 500 mg o 1 g/día, y famciclovir oral, 250 mg dos veces/día. Estas pautas están aprobadas por la Food and Drug Administration de EE. UU. para el herpes genital, pero no para el herpes labial, para el que el beneficio de la supresión oral es escaso con fármacos orales y no se ha demostrado con fármacos tópicos. Sin embargo, el tratamiento supresor antiviral no previene de forma fiable la meningitis por el VHS-2 recurrente.

Prevención primaria

Hoy en día, continúan en investigación vacunas experimentales para el VHS-1 y el VHS-2, si bien ninguna forma parte actualmente de ensayos clínicos en fase III. En un reciente ensayo aleatorizado, el uso pericoital de gel de tenofovir, un microbicida antiviral, redujo el contagio del VHS-2 en alrededor del 50%. El aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir se administran a receptores de trasplantes de órganos sólidos y



FIGURA 350-2. Necrosis hemorrágica del lóbulo temporal en la encefalitis por herpes simple.

de médula ósea en el período postrasplante inmediato, para prevenir la reactivación de la enfermedad latente. El valaciclovir (500 mg/día) reduce la transmisión de persona a persona del VHS-2 cuando lo toma el miembro infectado de una pareja discordante. El tratamiento supresor de una persona infectada por el VHS-2, pero VIH-seronegativa, no previene el contagio a partir de parejas VIH-seropositivas.

ENCEFALITIS POR HERPES SIMPLE

La encefalitis por herpes simple⁷ se caracteriza por la necrosis hemorrágica del lóbulo temporal (cap. 386). La enfermedad comienza de manera unilateral y se puede extender al lóbulo temporal contralateral (fig. 350-2). Hoy en día, es la causa más común de encefalitis focal esporádica en EE. UU. y ocurre en alrededor de 1 de cada 150.000-500.000 personas al año. Más del 90% de los casos en adultos se deben al VHS-1. La patogenia real de la encefalitis por herpes simple requiere una mayor aclaración, aunque se ha especulado que el virus primario o recidivante puede llegar al lóbulo temporal ascendiendo por vías neurales, como los tractos del trigémino o los nervios olfatorios. La encefalitis por el VHS-1 se asocia a defectos en los genes en la vía del receptor de tipo *toll* 3.⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la encefalitis por herpes simple reflejan afectación del lóbulo temporal, e incluyen cefalea, fiebre, alteración de la conciencia, cambios conductuales, afasia y otras anomalías neurológicas. Las convulsiones son también frecuentes. Los hallazgos en el LCR de estos pacientes son variables, pero suelen incluir pleocitosis linfocítica (25-75 leucocitos/ μ l, con un 75-90% de células mononucleares). La concentración de proteínas está levemente elevada (65-85 mg/dl), y la concentración de glucosa suele ser normal. La resonancia magnética (más sensible que la tomografía computarizada) indica el diagnóstico al mostrar anomalías en el lóbulo temporal, unilaterales en las fases tempranas de la enfermedad. El diagnóstico se confirma mediante detección con PCR del ADN del VHS en el LCR.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Sin un tratamiento antiviral eficaz, la mortalidad es superior al 70%, y menos del 10% de los pacientes recuperan su función neurológica basal. Con un tratamiento apropiado mediante aciclovir intravenoso (10 mg/kg cada 8 h durante entre 14 y 21 días), la tasa de mortalidad puede reducirse al 10-25%, con un 40-55% de los pacientes capaces de reanudar sus actividades de la vida diaria. La administración de valaciclovir oral a largo plazo después del tratamiento con aciclovir no reporta beneficio alguno.⁹

Se han comunicado ejemplos de encefalitis recurrente por el VHS, aunque actualmente se cree que muchos casos de síntomas neurológicos recidivantes se deben a fenómenos autoinmunitarios postinfecciosos, en especial por encefalitis asociada a anticuerpos contra receptores de *N*-metil-D-aspartato (cap. 386).⁹

INFECCIÓN NEONATAL POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

En EE. UU., se estima que la infección neonatal por el VHS se produce en alrededor de 1 de cada 3.500 partos al año.¹⁰ En alrededor del 70% de los casos, la infección está causada por el VHS-2 y suele deberse al contacto del feto con secreciones genitales

maternas infectadas en el momento del parto. Las manifestaciones de la infección neonatal por el VHS se pueden dividir en tres categorías: 1) enfermedad de la piel, los ojos y la boca; 2) encefalitis, y 3) infección diseminada. Como el propio nombre implica, la enfermedad de la piel, los ojos y la boca consiste en lesiones cutáneas en las que no están implicados otros órganos y sistemas. En la encefalitis y en la infección diseminada puede afectarse el SNC, y generalmente acaba en una encefalitis difusa. El análisis del LCR muestra una hiperproteorraquia característica y pleocitosis mononuclear. La infección diseminada afecta a múltiples órganos y sistemas y puede causar coagulación intravascular diseminada, neumonitis hemorrágica, encefalitis y lesiones cutáneas. El diagnóstico es difícil si no hay lesiones en la piel, lo que ocurre hasta en el 36% de los casos. La mortalidad para cada grupo de enfermedades varía desde cero, para la enfermedad de la piel, los ojos y la boca, hasta el 5% en la encefalitis y el 25% para recién nacidos con infección diseminada, incluso con tratamiento antiviral adecuado. Además de la elevada mortalidad asociada a estas infecciones, la morbilidad es considerable, ya que solo el 40% de los niños con encefalitis o enfermedad diseminada se desarrollan con normalidad, incluso con un tratamiento antiviral adecuado (aciclovir, 20 mg/kg/8 h durante 14 días para las infecciones de la piel, los ojos y la boca, y 21 días para la enfermedad del sistema nervioso central o diseminada). Seis meses de tratamiento supresor con aciclovir (300 mg tres veces/día) pueden mejorar significativamente el pronóstico neurológico.

Grado A Bibliografía de grado A

1. Hollier LM, Eppes C. Genital herpes: oral antiviral treatments. *BMJ Clin Evid*. 2015; 2015;1-17.
2. Chi CC, Wang SH, Delamere FM, et al. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8. CD010095.
3. Le Cleach L, Trinquart L, Do G, et al. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8. CD009036.
4. Abdool Karim SS, Abdool Karim Q, Kharsany AB, et al. Tenofovir gel for the prevention of herpes simplex virus type 2 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:530-539.
5. Gnann Jr JW, Skoldenber B, Hart J, et al. Herpes simplex encephalitis: lack of clinical benefit of long-term valacyclovir therapy. *Clin Infect Dis*. 2015;61:683-691.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

351

VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER (VARICELA, HERPES ZÓSTER)

JEFFREY COHEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La primoinfección por el virus de la varicela-zóster provoca la enfermedad exantemática denominada varicela. El virus establece una infección latente en el sistema nervioso y su reactivación en una etapa posterior de la vida provoca el herpes zóster.¹

Organismo patógeno

El virus de la varicela-zóster pertenece a la familia *Alphaherpesvirus* y tiene un núcleo de ADN rodeado por una nucleocápside, que está recubierta a su vez por una envoltura viral compuesta por glucoproteínas. Los anticuerpos contra las glucoproteínas virales tienen un papel relevante para neutralizar la infectividad del virus y para proteger contra la primoinfección. El virus codifica una timidina cinasa, que fosforila aciclovir, que a su vez bloquea la replicación del ADN viral por inhibición de la ADN polimerasa del virus de la varicela-zóster.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la aparición de una vacuna eficaz, más del 95% de los niños de países de climas templados se infectaban con el virus de la varicela-zóster. En comparación, la infección suele retrasarse hasta la edad adulta en los climas tropicales. La varicela suele afectar a niños menores de 5 años. El zóster es menos común en las zonas tropicales, probablemente debido a un retraso de la adquisición de la varicela. La varicela es más común en invierno y primavera, mientras que el zóster no tiene predilección estacional.

La primoinfección por varicela puede ocurrir después de la exposición a la varicela o al zóster. El virus se transmite por las gotitas o los aerosoles de los pacientes o por contacto con lesiones vesiculares. Las personas son infecciosas desde unos 2 días antes de que aparezca la erupción y siguen siéndolo hasta que las lesiones hayan formado costras. Aunque el 60-90% de los contactos domésticos susceptibles desarrollan varicela, solo el 20-30% de las personas susceptibles expuestas al zóster se infectan. Más del 95% de las primoinfecciones provocan síntomas de varicela, mientras que los episodios secundarios de la varicela son infrecuentes. La varicela es más grave en personas con alteraciones de la inmunidad celular, incluidos los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y los lactantes cuyas madres desarrollan una varicela desde 5 días antes hasta 2 días después del parto.

Alrededor del 50% de las personas que han tenido varicela y viven hasta los 85 años desarrollarán herpes zóster. El riesgo de padecer herpes zóster aumenta con la edad (sobre todo a partir de los 50 años) y con el deterioro progresivo de la inmunidad celular. Tal vez por la asistencia médica avanzada y por el mayor reconocimiento por parte de los médicos, la incidencia comunicada del herpes zóster ha aumentado en 4 veces a lo largo de las seis últimas décadas,¹ si bien las hospitalizaciones por esta patología han disminuido en adultos desde 2008, en apariencia en correlación con la vacuna contra el herpes zóster.² Los hombres con sida tienen un riesgo 20 veces mayor de desarrollar herpes zóster que los controles emparejados por edad. Menos del 5% de las personas tienen un segundo episodio de herpes zóster, pero el zóster recidivante es más común en personas con alteración de la inmunidad celular.

BIOPATOLOGÍA

La varicela se transmite por vía respiratoria. Se cree que el virus infecta las células epiteliales y los linfocitos en la orofaringe y el tracto respiratorio superior o en la conjuntiva, tras lo que los linfocitos infectados diseminan el virus por todo el cuerpo. Después, el virus entra en la piel atravesando las células endoteliales de los vasos sanguíneos y se extiende a las células epiteliales, donde provoca el exantema vesicular de la varicela. Las lesiones son inicialmente vesiculares, pero se vuelven pustulosas por la infiltración de células inflamatorias. Más tarde, las lesiones se abren y se secan para formar costras que suelen curar sin dejar cicatriz. Durante la primoinfección, las neuronas de los ganglios de los pares craneales y los ganglios de la raíz dorsal desarrollan una infección latente con el virus.

Si la inmunidad celular específica frente al virus de la varicela-zóster disminuye, el virus puede reactivarse a partir de un ganglio, recorrer el axón en sentido distal y replicarse en las células epiteliales para causar zóster en el dermatoma correspondiente. En personas muy inmunodeprimidas, una viremia de alto grado durante la reactivación causa un cuadro de zóster diseminado.

Los anticuerpos, que suelen estar presentes cuando aparecen los síntomas clínicos de varicela, persisten de por vida. Los anticuerpos son relevantes para la protección contra la varicela, como se evidencia por la capacidad de la inmunoglobulina contra la varicela para atenuar la enfermedad. Los linfocitos T citotóxicos aparecen 2-3 días después del inicio de la varicela y limitan su gravedad. La varicela es más grave en personas con alteraciones de la inmunidad celular, pero no en pacientes con hipogammaglobulinemia. Para evitar la reactivación del virus y el herpes zóster se requiere inmunidad celular, pero no anticuerpos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Varicela

La varicela comienza con fiebre y malestar general, seguidos 1-2 días después por un exantema vesicular pruriginoso y diseminado (fig. 351-1).³ El período de incubación habitual de la varicela es de 2 semanas (rango, 10-21 días) después de la exposición a una persona infectada. Las lesiones comienzan como pápulas que se convierten en vesículas, seguidas por pústulas y luego costras. Las lesiones aparecen en la cabeza y después se extienden al tronco y a las extremidades; las mucosas también pueden afectarse. Suele haber 200-500 lesiones cutáneas en diferentes estadios. Las nuevas lesiones siguen apareciendo durante un máximo de 5 días en huéspedes inmunocompetentes, y la formación de costras se completa en 2 semanas.

La complicación más común de la varicela es la sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas. Las infecciones por estreptococo del grupo A (cap. 274) o *Staphylococcus aureus* (cap. 272) pueden causar celulitis, bacteriemia y fascitis necrosante. Otras complicaciones son la ataxia cerebelosa, la neumonitis viral, la hepatitis y la trombocitopenia. Las complicaciones menos frecuentes son la meningitis viral, la encefalitis, la vasculopatía (que se presenta como accidente cerebrovascular), la coagulopatía intravascular diseminada (cap. 166) y el síndrome de Reye (más habitual en niños que toman ácido acetilsalicílico; cap. 141). Las complicaciones que afectan a los pulmones y el hígado son más comunes en niños con alteración de la inmunidad celular, incluidos los que reciben esteroides sistémicos, aquellos con enfermedad pulmonar o cutánea crónica, los adultos y las mujeres embarazadas durante el tercer trimestre. El síndrome de varicela fetal, que ocurre en los fetos infectados durante el primer trimestre, se caracteriza por atrofia de las extremidades con formación de cicatrices cutáneas, coriorretinitis o cataratas y anomalías del sistema nervioso central. Los pacientes con sida y una reducción moderada de los recuentos de linfocitos CD4 pueden desarrollar



FIGURA 351-1. Niño con varicela. (Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention.)



FIGURA 351-2. Zóster con distribución dermatomérica. (Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention.)

lesiones recidivantes de varicela en ausencia de nuevas exposiciones, y los pacientes con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200/ μ l pueden desarrollar varicela progresiva con aparición de nuevas lesiones por lo menos durante 1 mes o formación de lesiones verrugosas crónicas.

Zóster

En personas sanas, los síntomas iniciales del zóster consisten en dolor localizado e hipersensibilidad, que aparecen 1-3 días antes del desarrollo de una erupción vesicular que sigue una distribución dermatomérica, sin cruzar la línea media (fig. 351-2).⁴ El zóster se presenta con mayor frecuencia en los dermatomas innervados por los ganglios del trigémino o torácicos. El exantema suele asociarse a prurito, parestesias o dolor. Las lesiones evolucionan a partir de las vesículas hasta pústulas, y la formación de costras suele completarse en 10 días. En huéspedes inmunocompetentes, pueden aparecer algunas lesiones fuera del dermatoma, debido a una viremia de bajo grado. Algunos pacientes con zóster sin herpes nunca desarrollan exantema. En las personas con una alteración muy marcada de la inmunidad celular, la reactivación suele asociarse con una viremia de alto grado, con diseminación a grandes áreas de la piel y afectación de múltiples órganos. Como consecuencia de ello, los pacientes con neoplasias malignas subyacentes tienen mayor probabilidad de complicaciones graves de las infecciones por zóster y en ocasiones el zóster se asocia con una neoplasia maligna hematológica oculta.⁵

Una complicación temida del herpes zóster es la neuralgia postherpética (cap. 277) con dolor que persiste durante al menos 1 mes después de la resolución del exantema. Los factores de riesgo son edad avanzada e inmunodepresión grave.⁶ Los pacientes pueden tener alodinia (sensación de dolor después de estímulos no dolorosos), parestesias, disestesias o dolor neuropático intenso. La neuralgia postherpética es más común en personas mayores de 50 años. Otras complicaciones del herpes zóster son la sobreinfección bacteriana, la enfermedad ocular con afectación de cualquier estructura del ojo (debido a la reactivación de la rama oftálmica del ganglio trigémino), la parálisis facial

causada por la reactivación en el par craneal VII, el síndrome de Ramsay Hunt (con dolor y vesículas en la oreja, adormecimiento del tercio anterior de la lengua y parálisis facial ipsilateral por reactivación en el ganglio geniculado del par craneal VII), la neuropatía motora y la meningitis.⁷ La vasculopatía por zóster, que puede aparecer a la vez que el zóster o unos meses más tarde, puede causar un accidente cerebrovascular debido a la inflamación de las arterias cerebrales.

Se produce una necrosis retiniana externa progresiva, con pocas células inflamatorias oculares, cuando el virus de la varicela-zóster se reactiva en el ojo de personas con una inmunodepresión intensa, incluidos los pacientes con sida y recuentos bajos de linfocitos CD4. Por el contrario, la necrosis retiniana aguda, con una marcada respuesta inflamatoria, se produce cuando el virus se reactiva en personas por lo demás sanas. Los pacientes con sida o receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas pueden tener pancreatitis, hepatitis y neumonitis sin erupción o antes de esta. En un estudio, el antígeno del virus de la varicela-zóster se halló en el 74% de las biopsias de arteria temporal de pacientes con arteritis de células gigantes (cap. 255) frente a solo el 8% registrado en los controles.⁸

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los casos de varicela y de zóster se diagnostican basándose en su presentación clínica. Una erupción vesicular diseminada con lesiones en diversas etapas evolutivas suele ser suficiente para diagnosticar la varicela. El diagnóstico diferencial engloba el impétigo (cap. 412), las infecciones por enterovirus (cap. 355), el herpes simple (cap. 350), el síndrome de Stevens-Johnson (cap. 411) y la psoriasis *guttata* (cap. 409). Una erupción vesicular con un patrón de dermatoma que no cruza la línea media en un paciente con antecedentes de dolor en la zona suele ser diagnóstica de herpes zóster. El herpes simple es la enfermedad más frecuente similar al zóster.

Cuando se requiere una confirmación definitiva del diagnóstico de varicela o zóster, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el virus de la varicela-zóster en el líquido vesicular es la prueba más sensible y específica.⁹ La PCR para el virus de la varicela-zóster en la sangre puede ser útil para el diagnóstico de herpes zóster visceral en personas muy inmunodeprimidas antes de la aparición del exantema. La PCR para el virus de la varicela-zóster en el líquido cefalorraquídeo y la síntesis intratecal de anticuerpos específicos frente al virus de la varicela-zóster son útiles para el diagnóstico de enfermedades neurológicas causadas por el virus de la varicela-zóster. El cultivo es menos sensible que la PCR, ya que el virus es muy lábil. La prueba de anticuerpos fluorescentes directos en el líquido de la vesícula es rápida pero menos sensible que la PCR. La detección de células gigantes multinucleadas (frotis de Tzanck) es menos específica, porque las lesiones del virus del herpes simple tienen un aspecto similar. En las muestras de biopsia se observan cuerpos de inclusión intranucleares eosinofílicos y células gigantes multinucleadas.

La serología para el virus de la varicela-zóster es útil para determinar la necesidad de profilaxis postexposición en personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad después de la exposición a la varicela o al zóster. La prueba de ELISA es menos sensible que los análisis de aglutinación con látex y puede no detectar los anticuerpos en personas vacunadas.

TRATAMIENTO

Varicela

El tratamiento sintomático consiste en paracetamol para la fiebre y lociones o baños para el prurito. Aunque el aciclovir está autorizado para el tratamiento de la varicela, este fármaco no se recomienda en niños por lo demás sanos, ya que solo disminuye los síntomas en alrededor de 1 día. El aciclovir reduce la diseminación visceral en personas inmunodeprimidas, en quienes el aciclovir intravenoso (500 mg/m² cada 8 h en niños, 10 mg/kg cada 8 h en adultos) se recomienda durante 7-10 días o hasta que las lesiones hayan formado costras. El aciclovir oral (20 mg/kg cuatro veces al día en niños, 800 mg cinco veces al día en adultos) administrado en las primeras 24 h tras la aparición del exantema reduce la duración de los síntomas y se recomienda para el tratamiento de adolescentes, adultos, recién nacidos cuyas madres desarrollan la varicela cerca del momento del parto, personas inmunodeprimidas, niños con enfermedades pulmonares o cutáneas crónicas y personas con complicaciones de la varicela. El aciclovir también debe plantearse para los contactos domésticos de personas con varicela o para mujeres embarazadas en el tercer trimestre; estos pacientes suelen tener una enfermedad más grave. El valaciclovir oral también está aprobado para niños y jóvenes de 2 a < 18 años con varicela (20 mg/kg tres veces al día, con dosis diaria máxima de 1 g). El valaciclovir oral, 1 g tres veces al día, o el famciclovir, 500 mg tres veces al día, inducen concentraciones más elevadas del antiviral que el aciclovir oral, y se utilizan en los adultos, salvo en el embarazo.

Zóster

El aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir (durante 7 días en las mismas dosis que para la varicela) están autorizados para el tratamiento del herpes zóster. El valaciclovir y el famciclovir orales dan lugar a mayores niveles de actividad antiviral que el aciclovir oral. Aunque el tratamiento debe iniciarse en los prime-

ros 3 días del exantema, aún puede ser beneficioso si continúan apareciendo nuevas lesiones después de ese período. Dado que los pacientes menores de 50 años suelen tener poco dolor asociado al zóster, a menudo la terapia antiviral no se utiliza en estos pacientes a menos que tengan dolor moderado o grave, enfermedad ocular, otras complicaciones o sean pacientes inmunodeprimidos. Los fármacos antivirales (v. anteriormente) reducen la duración de las lesiones y el dolor asociado a zóster, pero no la incidencia de neuralgia postherpética.■ En las personas con inmunodeficiencia grave, el aciclovir intravenoso (7-10 días o hasta que las lesiones hayan formado costras) reduce el riesgo de diseminación visceral. El valaciclovir o el famciclovir oral pueden utilizarse en personas que tienen una inmunodepresión menos intensa.

Los corticosteroides (p. ej., prednisona, 60 mg/día con descenso progresivo durante 21 días) combinados con aciclovir reducen el dolor agudo y mejoran la calidad de vida en personas mayores de 50 años, pero no reducen el riesgo de neuralgia postherpética. Los pacientes con dolor moderado o grave suelen requerir opiáceos.

El tratamiento de la neuralgia postherpética es complicado.¹⁰ La gabapentina (dosis inicial de 300 mg al acostarse, hasta un máximo de 1.200 mg tres veces al día) o la pregabalina (dosis inicial de 75 mg al acostarse, hasta un máximo de 300 mg dos veces al día) puede reducir el dolor.■ Otros fármacos son nortriptilina (comenzando con 25 mg al acostarse y ajustando hasta un máximo de 150 mg/día), parches de lidocaína y capsicina tópica (que por sí misma produce dolor, no tolerado hasta en un tercio de los pacientes). Los analgésicos opioides (v. tabla 27-4) pueden ser necesarios, aunque existen dudas sobre su eficacia y seguridad a largo plazo.

Tratamiento de las complicaciones del virus de la varicela-zóster y de los virus con resistencia al aciclovir

El aciclovir intravenoso se recomienda para las personas con necrosis retiniana aguda. Los corticosteroides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día durante 3-5 días) y el aciclovir intravenoso (10-15 mg/kg cada 8 h durante 14 días) se recomiendan para las personas no inmunodeprimidas con vasculopatía por el virus de la varicela-zóster. El zóster ocular debe evaluarlo un oftalmólogo para determinar la posible utilidad del tratamiento tópico o intraocular, como la necesidad de reducir la presión intraocular para tratar el glaucoma o el uso de midriáticos para prevenir sinequias.

Las infecciones por el virus de la varicela-zóster resistentes al aciclovir son infrecuentes y se limitan casi exclusivamente a pacientes con sida o a receptores de trasplantes. El foscarnet (40 mg/kg cada 8 h) durante 2 semanas o hasta que las lesiones hayan formado costras es el tratamiento de elección para los virus de la varicela-zóster resistentes a aciclovir.

PREVENCIÓN

Varicela

Los pacientes con varicela o zóster se consideran infecciosos hasta que todas las lesiones hayan pasado a la fase de costras por completo. Se recomienda el aislamiento respiratorio y de contacto para la varicela, mientras que para las personas inmunocompetentes con zóster localizado solo se requiere aislamiento de contacto.

La vacuna viva atenuada contra la varicela se recomienda para los niños de 1-12 años y para las personas a partir de 13 años sin inmunidad frente al virus. La vacuna tiene una eficacia del 92% contra la varicela sintomática y superior al 95% contra la enfermedad grave.■ Se administran dos dosis de la vacuna por vía subcutánea. La vacuna contra la varicela también se administra como parte de una vacuna combinada contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (SPRV) en niños de 1-12 años en EE. UU. La morbilidad debida a la varicela se redujo en un 90% en EE. UU. durante los primeros 13 años después de la autorización de la vacuna.

Las complicaciones más comunes de la vacunación contra la varicela son el dolor en el sitio de inyección, fiebre y una erupción cutánea leve en las 2 semanas posteriores a la vacunación. La erupción se suele localizar en las áreas de vacunación y a menudo es papular; en algunas personas sanas, la erupción puede ser diseminada, a pesar de que hay menos lesiones y los síntomas son mucho menos intensos que con virus de tipo salvaje. En las personas con una alteración grave de la inmunidad celular, el exantema es más habitual, puede ser extenso y se puede acompañar de disfunción orgánica. La vacuna contra la varicela establece latencia y puede causar herpes zóster, aunque esta complicación se produce con menos frecuencia con el virus de la vacuna que con el de tipo salvaje. La cepa de la vacuna de la varicela se ha transmitido a terceras personas solo por pacientes vacunados que desarrollaron exantema. La vacuna contra la varicela está contraindicada en mujeres embarazadas y en personas que reciben dosis altas de terapia inmunodepresora (p. ej., ≥ 2 mg/kg/día de prednisona) o que tienen tumores malignos hematológicos. La vacunación debe plantearse en los niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con linfocitos T CD4⁺ específicos para la edad del 15% o más, así como en los adolescentes y adultos con recuentos de linfocitos CD4⁺ de 200 células/ μ l o más. Las pruebas serológicas para verificar la inmunidad no se recomiendan para los trabajadores sanitarios que hayan recibido dos dosis de la vacuna, debido a que los análisis de anticuerpos comerciales

disponibles en la actualidad no son lo bastante sensibles para detectar los niveles protectores de anticuerpos.

Zóster

Dos dosis intramusculares de una vacuna de subunidades que contenía glucoproteína E y el sistema adyuvante AS01_B (llamado HZ/su) del virus de la varicela-zóster fueron eficaces en un 97% contra el herpes zóster en todos los grupos de edad, con una eficacia del 90% en personas de 70 años o más. Esta vacuna está aprobada por la FDA y se recomienda con preferencia sobre la vacuna contra el herpes zóster atenuada viva por el Advisory Committee for Immunization Practices para la prevención del herpes zóster y sus complicaciones en personas de 50 años o más. Esta vacuna está recomendada para adultos inmunocompetentes, incluidos los que previamente han recibido la vacuna contra el herpes zóster atenuada viva, debido a su mayor eficacia a pesar de sus mayores efectos secundarios locales y, en ocasiones, sistémicos. La vacuna contra el herpes zóster atenuada viva está también recomendada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para personas de 50 años o más y por el Advisory Committee on Immunization Practices para personas de 60 años o más (cap. 15). La vacuna proporciona una protección del orden del 50% en la prevención del herpes zóster y es eficaz en un 66% en la prevención de la neuralgia postherpética, aunque la eficacia contra el herpes zóster disminuye algo después de 3 años.¹² El dolor y el eritema transitorios en el sitio de inyección no son infrecuentes, pero no se han descrito complicaciones graves atribuibles a la vacuna. La vacuna también se administra con seguridad a adultos con antecedentes de zóster. La vacuna está contraindicada en personas con neoplasias malignas hematológicas, sida o infección por el VIH con recuento de CD4 de 200/μl o menos, así como en quienes reciben dosis altas de terapia inmunodepresora (p. ej., ≥ 20 mg/día de prednisona) o terapia antifactor de necrosis tumoral α.

Profilaxis postexposición

En las personas expuestas a la varicela, se dispone de tres opciones. La vacuna contra la varicela se prefiere si la exposición se produjo en los 3 días previos y el paciente no está inmunodeprimido. Se estima que la vacuna tiene una eficacia del 70-90% en personas sanas. VariZIG® (disponible previamente como inmunoglobulina antivariélica) previene o atenúa la varicela en el 90% de las personas susceptibles si se administra en los primeros 4 días tras la exposición. La FDA ha aprobado VariZIG®, para uso en los primeros 10 días tras la exposición, aunque debe administrarse lo antes posible. VariZIG® (por vía intramuscular en dosis de 125 unidades/10 kg de peso corporal, hasta un máximo de 625 unidades) está indicada para las personas susceptibles con riesgo de desarrollar una varicela grave (p. ej., mujeres embarazadas, lactantes prematuros, recién nacidos de madres con varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto, personas inmunodeprimidas), que están en contacto estrecho con pacientes que tengan varicela o zóster. VariZIG® no tiene ningún efecto en el tratamiento del herpes zóster.

El aciclovir oral (40-80 mg/kg/día divididos en cuatro dosis durante 1 semana comenzando 7-9 días después de la exposición) tiene una eficacia estimada del 80-85% en la profilaxis postexposición. Se suele utilizar cuando ha pasado demasiado tiempo desde la exposición para poder usar la vacunación o VariZIG®.

PRONÓSTICO

Antes de la vacunación, unos 200 niños morían de varicela cada año en EE. UU. Actualmente la varicela es la causa subyacente de una media de tres muertes anuales en menores de 20 años.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Chen N, Li Q, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD006866.
- A2. Wang SL, Wang H, Nie HY, et al. The efficacy of pregabalin for acute pain control in herpetic neuralgia patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:1-9.
- A3. Marin M, Marti M, Kambhampati A, et al. Global varicella vaccine effectiveness: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137:1-12.
- A4. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;372:2087-2096.
- A5. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med.* 2016;375:1019-1032.
- A6. Macartney K, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6: CD001833.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

CITOMEGALOVIRUS

W. LAWRENCE DREW Y GUY BOIVIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia de los virus del herpes y comparte con los demás miembros de dicha familia la capacidad de causar infección latente de larga duración. La mayoría de las enfermedades clínicas causadas por este virus resultan de la reactivación del virus latente en pacientes inmunodeficientes, aunque en ellos también la infección inicial puede ser devastadora.

Organismo patógeno

El CMV tiene un genoma de ADN lineal de doble cadena, con cerca de 250.000 pares de bases que codifican unas 160 proteínas. En el examen microscópico, el signo característico de la infección por CMV es una célula grande (citomegalia), de 25 a 35 μm, que encierra una gran inclusión intranuclear central basófila (fig. 352-1), llamada ojo de búho.

EPIDEMIOLOGÍA

Son múltiples los mecanismos implicados en la propagación del virus, incluidos el contacto vertical (en el útero, durante el parto vaginal y por la leche materna) y horizontal (genital o por saliva, orina, sangre). Estas vías de transmisión inducen, en conjunto, una seroprevalencia del 15 al 20% a los 15 años de edad en los países desarrollados, siendo tal seroprevalencia mayor en entornos socioeconómicos más desfavorecidos. A partir de dicha edad, se observa una tendencia al alza constante de un 1 a un 2% anual, debida en parte a la transmisión sexual. Como resultado de todo ello, aproximadamente el 50% de la población general de EE. UU. es positiva para anticuerpos frente a este virus a los 35 años, produciéndose a partir de ese momento un incremento de la tasa del 1% por año. En los países subdesarrollados, hasta el 90% de las personas son seropositivas a los 2 años de edad.¹ Cabe suponer que las condiciones de hacinamiento favorecen la propagación del virus por contacto con líquidos corporales. Un estudio reciente puso de manifiesto que el CMV era viable en el metal y la madera hasta 1 h, en vidrio y plástico hasta 3 h y en goma, tejidos y galletas hasta 6 h. Era más probable aislar CMV a partir de superficies húmedas y muy absorbentes. Estos aspectos se consideran especialmente importantes, porque los niños pueden eliminar de manera activa CMV a través de la saliva y la orina durante meses o años, y el contacto con los líquidos corporales de niños pequeños supone un riesgo considerable de exposición a CMV para mujeres en edad reproductiva. Otros dos mecanismos de transmisión son las transfusiones de sangre y el trasplante de órganos. Un dato importante desde el punto de vista epidemiológico es que, en seropositivos para CMV, puede producirse reinfección por una cepa diferente de CMV, sobre todo en personas inmunodeprimidas, sexualmente promiscuas o embarazadas.

BIOPATOLOGÍA

En individuos plenamente inmunocompetentes, el CMV pocas veces causa enfermedad clínica evidente de órgano diana. Cuando los mecanismos inmunitarios son deficientes, especialmente los mediados por linfocitos CD4⁺ y CD8⁺, tiene lugar la replicación del virus latente, con efectos directos e indirectos. Ejemplos de enfermedades mediadas

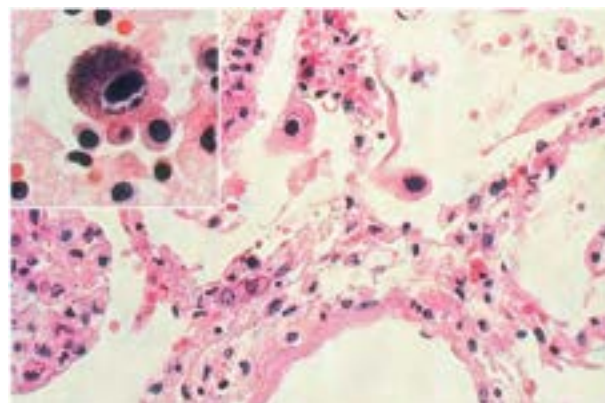


FIGURA 352-1. Neumonía por citomegalovirus (CMV). Muestra de biopsia de pulmón teñida con hematoxilina-eosina y observada a 250 aumentos. El recuadro ilustra una inclusión de CMV en «ojo de búho».

directamente por el virus son la esofagitis y la retinitis necrosante por CMV. En cambio, la neumonía por CMV se manifiesta con frecuencia con sutiles alteraciones histológicas, acompañadas de limitada replicación del virus, lo cual sugiere que la lesión mediada por la inmunidad podría ser el mecanismo patológico primario. Dicha lesión puede ser el resultado de la regulación al alza y la liberación de citocinas, entre las que se incluyen el factor de necrosis tumoral α , el interferón γ y la interleucina 2. La lesión tisular mediada por la inmunidad también puede producirse por efecto de los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ dirigidos contra células diana infectadas por CMV. Las manifestaciones clínicas de la infección por CMV, como meningoencefalitis, retinitis, enteritis, vasculitis, neumonía, miocarditis, linfadenitis, hepatitis, inflamación de suprarrenales y pancreatitis, reflejan la variedad de tipos celulares que el CMV es capaz de infectar. Los efectos indirectos del CMV comprenden riesgo aumentado de ciertas infecciones bacterianas e infecciones fúngicas invasivas, reactivación de otros virus del herpes, inmunosenescencia, rechazo de trasplante, pérdida del injerto y muerte.

La respuesta inmunitaria a la infección por CMV es tanto humoral como celular, si bien la respuesta de los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos parece ser la más importante. Las glucoproteínas de la envoltura del CMV que participan en la entrada del virus son gB, gH/gL y gCII. La respuesta inmunitaria humoral dirigida contra gB ha sido detectada en sueros en la fase de convalecencia y se ha demostrado que bloquea la entrada del virus, la transmisión de célula a célula y la formación de sincitios en células infectadas por CMV. No sorprende que la gB sea el principal objetivo de las vacunas experimentales.

En la patogenia del CMV es fundamental la latencia o persistencia del genoma viral en las células huésped sin evidencia de replicación productiva. Se piensa que los monocitos y las células madre de la médula ósea son sitios de latencia del CMV humano. La reactivación a partir del estado latente se asocia siempre a estados de inmunodepresión. La exposición a un medio rico en citocinas y factores de crecimiento da como resultado la activación de vías de transducción de señales, el aumento de los niveles de factores de transcripción intracelulares y la producción de virus viable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección congénita y neonatal

En el mundo desarrollado, la infección congénita se presenta en el 0,2-0,7% de los recién nacidos. En EE. UU., nacen cada año aproximadamente 40.000 niños que excretan CMV, y alrededor de 4.000 (~10%) de estos recién nacidos muestran evidencia clínica de enfermedad congénita, como microcefalia, calcificación intracerebral, hepatoesplenomegalia y erupción cutánea. Aproximadamente el 90% de estos recién nacidos clínicamente infectados sobrevivirán, aunque la mitad de los supervivientes presentan pérdida unilateral o bilateral de audición, retraso mental o ambos. Las madres de la mayoría de los bebés con estos estigmas tuvieron una primoinfección durante el embarazo, aunque ahora es bien sabido que la infección congénita clínicamente evidente se produce en niños nacidos de madres con infección pasada por CMV. En madres con primoinfección, una amniocentesis negativa reduce significativamente la probabilidad de pérdida de audición y hace que secuelas más importantes sean improbables.² En recién nacidos de madres con primoinfección por CMV, pero que son inicialmente asintomáticos, una ADNemia de CMV al nacer de 12.000 copias/ml o superior aumenta la probabilidad de secuelas relacionadas con el CMV, con riesgo aumentado de hipoacusia si la carga viral en la sangre es de 17.000 copias/ml o superior. Hasta el 14% de los niños con infección y asintomáticos al nacer desarrollan más tarde problemas de aprendizaje o hipoacusia.³

Infección en personas inmunocompetentes

Prácticamente todas las infecciones por CMV que se producen en personas inmunocompetentes son asintomáticas. En algunos pacientes se desarrolla una enfermedad clínica similar a la mononucleosis infecciosa (cap. 353), pero con faringitis y linfadenopatía mínimas. En estos pacientes se produce linfocitosis atípica, similar a la de la infección por el virus de Epstein-Barr, aunque con resultado negativo de la prueba de anticuerpos heterófilos. La reactivación del CMV es más común en ancianos y personas frágiles,⁴ y es especialmente frecuente (33%) en pacientes inmunocompetentes en estado crítico, en los cuales se asocia a hospitalización prolongada y mortalidad, si bien no se sabe cómo causa tales efectos.⁵

Infección en receptores de trasplantes

Cuando un receptor CMV-seronegativo recibe un órgano sólido de un donante CMV-seropositivo, las enfermedades resultantes son el «síndrome de CMV», caracterizado por fiebre, neutropenia, linfocitos atípicos y, a menudo, hepatoesplenomegalia. La enfermedad por CMV puede también desarrollarse en el órgano trasplantado. Por ejemplo, la hepatitis por CMV en receptores de trasplantes de hígado se asocia a fiebre, hiperbilirrubinemia y elevación de enzimas hepáticas; puede sobrevenir insuficiencia hepática y ser necesario un trasplante.⁶ Los receptores de trasplantes de órganos sólidos pueden desarrollar enfermedad por CMV por reactivación de una infección latente, por reinfección a partir de una cepa exógena o por transmisión del CMV de un donante seropositivo a una persona seronegativa (primoinfección). Por fortuna, la enfermedad en los receptores CMV-seropositivos es menos grave que la resultante de una primoinfección. La infección por CMV es más frecuente en los receptores de trasplantes de pulmón o hígado que en los receptores de trasplantes renales.

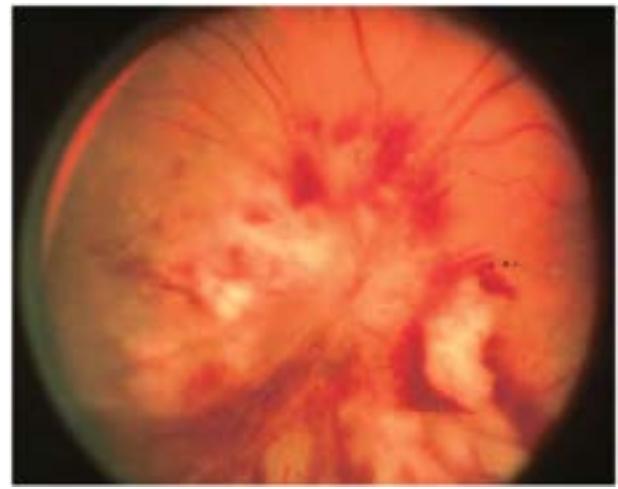


FIGURA 352-2. Retinitis por citomegalovirus tal como se observa en el examen oftalmoscópico directo.

Tras un trasplante de órgano sólido puede producirse neumonía por CMV, que sin embargo es más frecuente después de un trasplante de células madre.⁷ Fiebre, tos no productiva y disnea aparecen rápidamente. La presencia en las radiografías de tórax de infiltrados entre intersticiales y nodulares, en lugar de densidades alveolares, apunta al diagnóstico. La enfermedad por CMV después de trasplante de células madre, a diferencia de cuanto ocurre tras el trasplante de un órgano sólido, suele deberse a reactivación de CMV latente en un receptor seropositivo, más que a nueva primoinfección.

El CMV puede causar enfermedad en todo el tubo digestivo. La colitis, síndrome común en receptores de trasplantes, se manifiesta con diarrea, pérdida de peso y fiebre. Se caracteriza por hemorragias submucosas difusas y úlceras.

Infección en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Antes de la introducción de las terapias antirretrovirales de gran actividad, se observaba retinitis por CMV en aproximadamente un tercio de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), sobre todo en aquellos con recuentos de CD4 por debajo de 50/μl. Por lo general comienza con visión borrosa unilateral, moscas volantes, pérdida de agudeza visual y disminución de campo visual y, si no se trata, progresa a ceguera. El examen de la retina es anómalo y el hallazgo de hemorragias y exudados evidentes es la mejor prueba diagnóstica (fig. 352-2). La colitis por CMV es similar a la observada en los receptores de trasplante, aunque la esofagitis también es frecuente y se caracteriza por ulceración distal, que puede ser única pero extensa. La enfermedad neurológica por CMV se presenta bajo múltiples formas, entre ellas encefalitis y síndrome de polirradiculopatía/mielitis. Gracias a la eficacia del tratamiento antirretroviral combinado, la incidencia de todos estos síndromes por CMV ha disminuido de manera drástica, si bien aún se observan antes del tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o cuando dicho tratamiento se interrumpe o resulta ineficaz. Incluso en la presente época de tratamiento del VIH, la demostración de infección por CMV por inmunoglobulina G-positiva se asocia a mayor riesgo de episodios graves no definitorios de sida, en especial cardiovasculares y cerebrovasculares, y muerte no relacionada con el sida, lo que indica una posible implicación de la coinfección por el CMV en trastornos orgánicos vasculares/degenerativos de pacientes infectados por el VIH.⁸

DIAGNÓSTICO

La prueba de ADN viral de reacción en cadena de la polimerasa es más sensible que el cultivo del virus y es la mejor valoración para la detección temprana de la enfermedad por CMV. Esta prueba, realizada sobre todo en sangre entera o plasma, aporta una cuantificación que es especialmente útil para dar apoyo al diagnóstico de enfermedad por CMV, instaurar una intervención antiviral preventiva o controlar el tratamiento. Los ensayos de anticuerpos monoclonales también se emplean para cuantificar la viremia a través del recuento de células positivas a antígenos de CMV directamente en los leucocitos de sangre periférica (antigenemia) (fig. 352-3). La prueba de antigenemia es menos sensible que la PCR y no es adecuada en un contexto de gran cantidad de pruebas.

El cultivo del virus, que en el pasado era la prueba de referencia para el diagnóstico de CMV, ha sido sustituido por los ensayos arriba descritos. El cultivo como prueba sistemática requiere, como mínimo, 4-6 semanas, mientras que los nuevos métodos descritos anteriormente dan resultados en 1 día. La importancia clínica de cultivos de CMV-positivos resulta difícil de determinar, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. Por ejemplo, el CMV puede estar presente en la saliva o la orina de hasta el 60-90% de los receptores de trasplantes y pacientes con sida, y la presencia del virus en estas



FIGURA 352-3. Leucocitosis en muestra de sangre periférica teñida con anticuerpos monoclonales frente al antígeno de citomegalovirus pp65 mediante técnica de inmunoperoxidasa (aumento $\times 500$).

localizaciones no es una prueba de que el CMV haya sido la causa de la enfermedad del paciente. Las anomalías citológicas e histológicas no son parámetros sensibles de infección por CMV, pero son específicas e indicativas de enfermedad por CMV.

PREVENCIÓN

Una vacuna no viable contra el CMV, que contiene el antígeno gB con adyuvante MF59, reduce la primoinfección en mujeres jóvenes aproximadamente en un 45%, aunque no se encuentra disponible comercialmente. Otras vacunas candidatas se están desarrollando, pero continúan en fase experimental; en una de ellas se aplica una nueva estrategia vacunal basada en el complejo gH pentamérico.

Debido a que el CMV se transmite por intercambio de secreciones o excreciones, es posible frenar la infección mediante reducción de la exposición a líquidos corporales. Por ejemplo, la transmisión por coito vaginal y anal, que es práctica de riesgo bidireccional, puede disminuir si se practica «sexo seguro». Del mismo modo, la limitación del contacto de mujeres embarazadas seronegativas con las secreciones y excreciones de los niños, especialmente en edad preescolar en guarderías, reduce la primoinfección y, a su vez, la enfermedad congénita.

El riesgo de adquirir la enfermedad por CMV puede reducirse en pacientes inmunodeprimidos seronegativos mediante el uso de productos sanguíneos o injertos de órganos de donantes seronegativos para CMV. El valganciclovir y el ganciclovir proporcionan una profilaxis eficaz en el trasplante de órganos sólidos, y se suelen administrar de 3 a 6 meses después del trasplante. No obstante, la enfermedad de órgano diana por CMV de aparición tardía puede producirse al interrumpirse más adelante la administración de antiviral.⁶ La profilaxis ha sido infrecuente para receptores de trasplante de células madre y estos pacientes han sido normalmente sometidos a controles semanales (desde el día 10 hasta el día 100 tras el trasplante) para valoración de ADN de CMV o de antigenemia, con introducción preventiva de tratamiento antiviral si se produce viremia. Con esta estrategia no se previene la infección, pero sí se evita la enfermedad en órganos diana. Recientemente se ha demostrado que en estos pacientes el letermovir, un sustituto de la terminasa del CMV, reduce la incidencia de infección por CMV cuando se administra en dosis de 120 mg o 240 mg/día, y se ha convertido en una incorporación importante a la terapia moderna.⁷ La globulina hiperinmune específica de CMV (CMVIG) no es eficaz para el tratamiento de mujeres embarazadas con infección primaria por CMV y para la prevención de la infección congénita. La globulina CMVIG se ha utilizado con fines profilácticos en receptores seronegativos de trasplantes de órganos de alto riesgo, en los que se ha observado disminución de la enfermedad y de la mortalidad por CMV. Sin embargo, su costo es elevado y los antivirales constituyen por ello la alternativa más empleada. El valganciclovir o el ganciclovir también se usan para prevenir la reactivación del CMV en pacientes en estado crítico, aunque no está claro si reducen la mortalidad.

TRATAMIENTO

Tto

Valganciclovir oral, ganciclovir intravenoso, ganciclovir intravenoso seguido de valganciclovir oral, foscarnet intravenoso, cidofovir intravenoso y la inyección intraocular de ganciclovir junto con valganciclovir son todos tratamientos eficaces en las enfermedades por CMV establecidas (tabla 352-1). Estos fármacos (en especial el ganciclovir/valganciclovir) también se pueden usar preventivamente (p. ej., cuando la carga viral alcanza un nivel predeterminado antes de que se desarrolle una enfermedad clínica).

El ganciclovir (dihidroxi-2-fosfonometoxipropil guanosina [DHPG]) es un análogo nucleósido que se administra por vía intravenosa, 5 mg/kg dos veces al día durante la inducción inicial (2-3 semanas); el tratamiento de mantenimiento

TABLA 352-1 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR CITOMEGALOVIRUS

	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
Retinitis por citomegalovirus (CMV)*	Valganciclovir, 900 mg dos veces/día p.o., + inyección intraocular de ganciclovir	Ganciclovir i.v.; foscarnet i.v.; más inyección intraocular de ganciclovir
Lesiones que amenazan la visión		
Lesiones periféricas	Valganciclovir, 900 mg dos veces/día p.o.	Ganciclovir i.v. o foscarnet i.v.
Tratamiento de mantenimiento	Valganciclovir, 900 mg una vez/día p.o.	Ganciclovir i.v. o foscarnet i.v.
Recidiva	Reinducción con ganciclovir i.v. o valganciclovir, 900 mg dos veces/día p.o., ± inyección intraocular de ganciclovir	
Resistente al ganciclovir	Foscarnet i.v. ± inyección intraocular de ganciclovir	Cidofovir (si solo hay mutación de <i>UL97</i>)
Enfermedad gastrointestinal por CMV	Ganciclovir i.v. durante 3-6 semanas o valganciclovir, 900 mg dos veces/día p.o. durante 3-6 semanas	Foscarnet i.v. durante 3-6 semanas
Enfermedad neurológica por CMV	Ganciclovir i.v. + foscarnet i.v.	
Síndrome por viremia de CMV	Valganciclovir, 900 mg dos veces/día p.o. o ganciclovir i.v. hasta la desaparición de la viremia	Foscarnet i.v.
Resistente al ganciclovir	Foscarnet i.v.	

*Si no se ha iniciado, el tratamiento antirretroviral debe instaurarse al tiempo que el tratamiento anti-CMV, salvo posiblemente cuando exista enfermedad del sistema nervioso central. Para la retinitis, debe continuarse el tratamiento anti-CMV hasta que el recuento de CD4 supere las 100-150 células/ μ l durante ≥ 6 meses y la retinitis esté inactiva. Si se interrumpe el tratamiento anti-CMV, se deben mantener los exámenes oculares mensuales regulares. Los primeros brotes de retinitis por CMV en pacientes sometidos a tratamiento sistémico se deben, en general, a una inadecuada penetración del fármaco, y la reinducción con el mismo fármaco a menudo resulta eficaz. En pacientes tratados durante ≥ 3 meses puede producirse farmacoresistencia. Para el tratamiento de estos pacientes pueden considerarse como guía el genotipado.

i.v., intravenoso; p.o., vía oral.
Adaptado de Drew WL, Erlich KS. Management of herpesvirus infections (cytomegalovirus, herpes simplex virus, and varicella-zoster virus). In: Volberding PA, Greene WC, Lange J, et al., eds. *HIV/AIDS Medicine Medical Management of AIDS 2012*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012:433.

consiste en 5 mg/kg una vez al día (cap. 336). El valganciclovir (un profármaco oral del ganciclovir) alcanza niveles comparables a los del ganciclovir intravenoso en dosis de 5 mg/kg cuando se administra por vía oral en una dosis de 900 mg. La respuesta inicial en la retinitis (mejoría o estabilización de la visión o de la imagen oftalmoscópica) se produce en aproximadamente el 75% de los pacientes tratados con ganciclovir o valganciclovir. La retinitis por CMV también se trata localmente mediante inyección intraocular de ganciclovir, pero este enfoque debe ir acompañado de valganciclovir para tratar y/o prevenir la enfermedad de órganos diana extraoculares. El ganciclovir junto con globulina hiperinmune para CMV reduce la mortalidad de la neumonía por CMV después de trasplante de células madre de un 85 a un 40%, aunque el efecto beneficioso del anticuerpo no ha sido probado. Puede aparecer resistencia al ganciclovir como resultado de mutaciones en el gen de la proteína cinasa (*UL97*) y/o en el gen de la ADN polimerasa (*UL54*). A veces, para compensar la neutropenia, se hace necesario el factor estimulante de colonias de granulocitos.

El foscarnet, o ácido fosfonofórmico, bloquea el sitio de unión al pirofosfato de la ADN polimerasa viral, evitando la escisión del pirofosfato a partir del trifosfato de desoxinucleótido. El tratamiento inicial recomendado con foscarnet es de 60 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h o de 90 mg/kg cada 12 h. La dosis de mantenimiento varía de 90 a 120 mg/kg/día. Los efectos adversos incluyen insuficiencia renal, anemia, hipocalcemia (calcio ionizado en especial), hipomagnesemia e hipofosfatemia. Se puede desarrollar resistencia a foscarnet por mutaciones en el gen de la ADN polimerasa. Aunque es eficaz para el tratamiento de la retinitis por CMV, su toxicidad y la ausencia de una formulación oral convierten el foscarnet en un agente de segunda elección para el tratamiento de la enfermedad por CMV. En ocasiones se emplea en combinación con ganciclovir para infecciones como las enfermedades del sistema nervioso central o para el tratamiento de virus resistente al ganciclovir.

El cidofovir, o 3-hidroxi-2-fosfonometoxipropil citosina (HPMPC), es un análogo nucleótido que no requiere fosforilación por parte de la enzima codificada por el virus. Por tanto, es activo contra cepas de CMV resistentes al ganciclovir que tienen mutaciones de resistencia solo en *UL97*, el gen de la proteína cinasa.

Cuando las mutaciones de la ADN polimerasa (*UL54*) se producen en pacientes tratados con ganciclovir, es frecuente la resistencia cruzada al cidofovir. Estas mutaciones de resistencia también se producen en los pacientes tratados únicamente con cidofovir. El fármaco tiene una vida media extremadamente larga, que permite la administración intravenosa con una frecuencia tan baja como es cada 2 semanas durante el tratamiento de mantenimiento.

El cidofovir es nefrotóxico, especialmente para el túbulo renal proximal, aunque este efecto secundario parece reducirse mediante prehidratación y tratamiento complementario con probenecida. La toxicidad del cidofovir lo convierte en fármaco de segunda o tercera línea contra el CMV. Otros fármacos en estudio son brincidofovir, maribavir y letermovir.¹⁰

PRONÓSTICO

En pacientes inmunocompetentes, el síndrome por CMV similar a la mononucleosis remite de manera espontánea. En pacientes inmunodeprimidos, las infecciones son mucho más graves y dan lugar a insuficiencia de órgano sólido trasplantado y/o a enfermedad sistémica por CMV. En la neumonía por CMV a menudo sobreviene la muerte incluso si se instaura tratamiento antiviral, especialmente después de un trasplante de células madre. En los pacientes con sida, la infección por CMV se resuelve generalmente cuando los recuentos de CD4 superan el valor de 100/ μ l, pero se considera un signo de pronóstico grave que los valores no se recuperen hasta esas concentraciones.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Bernstein DI, Munoz FM, Callahan ST, et al. Safety and efficacy of a cytomegalovirus glycoprotein B (gB) vaccine in adolescent girls: a randomized clinical trial. *Vaccine*. 2016;34:313-319.
- A2. Mumtaz K, Faisal N, Husain S, et al. Universal prophylaxis or preemptive strategy for cytomegalovirus disease after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2015;15:472-481.
- A3. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:1-10.
- A4. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370:1781-1789.
- A5. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014;370:1316-1326.
- A6. Cowley NJ, Owen A, Shiels SC, et al. Safety and efficacy of antiviral therapy for prevention of cytomegalovirus reactivation in immunocompetent critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:774-783.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

353

VIRUS DE EPSTEIN-BARR

ROBERT T. SCHOOLEY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El virus de Epstein-Barr (VEB) pertenece a la familia Herpesviridae, subfamilia Gamma-herpesviridae, es el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa y de diversos síndromes neoplásicos.

EPIDEMIOLOGÍA

El VEB es ubicuo en las poblaciones humanas y se encuentra en el 90-95% de los adultos de todo el mundo. Como ocurre con otros virus del herpes, la infección por el VEB es de por vida. El virus reside en los linfocitos B y se excreta de manera intermitente y asintomática en las secreciones orofaríngeas, lo que supone la forma mayoritaria de transmisión del virus en las poblaciones humanas. El virus no es contagioso por contacto casual y por lo general se adquiere en la infancia temprana por compartir fómites que portan saliva, o durante la adolescencia a través de los besos, aunque la infección puede ocurrir a cualquier edad. Además de por la saliva, el VEB se puede transmitir por transfusiones de sangre y trasplantes de órganos.

La mayor parte de las infecciones por el VEB en la infancia son asintomáticas, pero en adolescentes y adultos produce entre el 25 y el 50% de las veces el síndrome de la mononucleosis infecciosa, dependiendo del ámbito. La incidencia de la mononucleosis infecciosa en el grupo de edades de 15-24 años es la más alta. La incidencia entre hombres y mujeres es la misma, aunque el pico de incidencia es 2 años más temprano en mujeres que en hombres. La tasa de incidencia es menor en poblaciones con menor nivel socioeconómico, en los que la probabilidad de infección es mayor en la infancia que en la adolescencia.

BIOPATOLOGÍA

El VEB entra en los linfocitos B a través de su interacción con la molécula CD21 en la superficie de los linfocitos B o de las células epiteliales de la nasofaringe.¹ Una vez que el virus ha penetrado en la célula, expresa varias proteínas nucleares (denominadas antígenos nucleares de Epstein-Barr [EBNA]), que activan las proteínas de la membrana de latencia codificadas por el VEB y otros productos génicos que regulan la multiplicación de los linfocitos B. Estos episodios se asocian a transformación o inmortalización de linfocitos B, rasgo característico de su infección. Estos linfocitos B transformados por el VEB proliferan de forma activa y mantienen el ADN del VEB dentro del núcleo celular en un estado episómico. Durante la fase aguda de la infección por el VEB, hasta el 20% de los linfocitos B de la sangre periférica expresan antígenos EBNA.

El huésped reacciona a la infección aguda por el VEB con una respuesta inmunitaria celular y humoral vigorosa y coordinada. La respuesta inmunitaria humoral incluye anticuerpos IgM e IgG dirigidos a los antígenos de cápside viral (VCA) y nucleares (EBNA), así como anticuerpos «heterófilos» que reconocen los antígenos de superficie de eritrocitos de carnero. Los anticuerpos heterófilos son de utilidad diagnóstica y están presentes en algún momento hasta en el 90% de los casos. Estos anticuerpos son un epifenómeno de las defensas del huésped y no tienen reactividad cruzada con ningún antígeno viral conocido.

La respuesta inmunitaria celular comprende linfocitos citolíticos naturales (NK) y linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ específicos del VEB. La expansión de los linfocitos T CD8⁺ durante la infección aguda incluye un subgrupo de células grandes activadas que se pueden observar en el frotis de sangre periférica y que se denominan linfocitos «atípicos». Esta intensa respuesta inmunitaria celular se asocia a una profusión de citocinas, como el factor de necrosis tumoral, la interleucina 1 y la interleucina 6, que son responsables de muchos de los síntomas y signos de la mononucleosis infecciosa. En la mayoría de los pacientes, los mecanismos inmunitarios adaptativos consiguen controlar la proliferación de linfocitos B inducida por el VEB en un período de 4-6 semanas después de la evaluación inicial, y se alcanza una simbiosis con el huésped que puede durar de por vida. En alrededor del 15% de los casos, el virus se excreta de forma asintomática en las secreciones orofaríngeas por adolescentes y adultos VIH-1 seronegativos y se excreta aún más a menudo en personas con defectos de linfocitos T, como en la infección por el VIH-1 o en la inmunodepresión asociada a trasplante de órganos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones agudas por el VEB son asintomáticas. El síndrome de la mononucleosis infecciosa consiste en la tríada clínica: fiebre, faringitis (cap. 401) y adenopatías, con linfocitosis atípica y aparición transitoria de anticuerpos heterófilos.²

El período de incubación entre la infección y el inicio de los síntomas suele ser de 30-50 días. El inicio de los síntomas puede ser abrupto o puede ir precedido por pródromos inespecíficos de malestar general y febrícula de varios días de duración. Aunque el síndrome clásico comprende fiebre, faringitis y adenopatías, los hallazgos pueden consistir en un único síntoma dominante o en cualquier combinación de ellos.³ Otras manifestaciones clínicas frecuentes son la cefalea, el malestar general y la anorexia. Por lo general, en la exploración física los pacientes tienen fiebre. Se suele observar eritema faríngeo, hipertrofia amigdalina (v. fig. 401-4) y adenopatías cervicales, así como un ligero edema periorbitario. Los hallazgos de la exploración abdominal pueden incluir esplenomegalia y/o hepatomegalia. La esplenomegalia se identifica por exploración ecográfica en casi todos los pacientes con mononucleosis infecciosa, aunque la esplenomegalia palpable solo afecta al 20% de ellos. La hipertrofia esplénica suele ser máxima entre la segunda y la tercera semana, y a veces no se detecta en la evaluación inicial. Las adenopatías pueden aparecer en regiones no cervicales, pero de una forma mucho menos prominente que en el cuello.

Las infecciones primarias más graves pueden producirse en personas de más de 30 años.⁴ En torno al 5% de los pacientes presentan un exantema de naturaleza macular, escarlatiniforme o urticariforme. La ampicilina o sus derivados producen una erupción maculopapular pruriginosa en el 15-30% de los pacientes con infección por el VEB aguda, según series recientes, mientras que en informes previos ese porcentaje alcanzaba el 80-100%.⁵ Los pacientes con exantema inducido por ampicilina en la fase aguda de una infección por el VEB suelen tolerar el fármaco y otros derivados de la penicilina cuando se administran después de que se haya resuelto la infección.

DIAGNÓSTICO

Dado que las manifestaciones clínicas de la infección aguda por el VEB son variables y que otros agentes pueden causar síntomas similares, se precisan pruebas de laboratorio

para establecer el diagnóstico etiológico. Desde hace décadas se utiliza la detección de anticuerpos heterófilos reactivos con eritrocitos de carnero para el diagnóstico de la mononucleosis por el VEB. Aunque finalmente se demuestra su presencia en alrededor del 90% de las infecciones agudas sintomáticas por el VEB, estos anticuerpos solo aparecen en dos terceras partes de los pacientes en la primera visita. Si los anticuerpos heterófilos son negativos al comienzo y la sospecha clínica es alta, está justificada la repetición de la prueba a la segunda o tercera semana de la enfermedad. La determinación de anticuerpos específicos del VEB sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de la infección aguda por el VEB, pero si se demuestran anticuerpos heterófilos en un caso claro de mononucleosis infecciosa no sería necesario solicitar estudios serológicos específicos del VEB. Los anticuerpos IgM contra antígenos de la cápsida del VEB (VCA) constituyen el estudio serológico más útil a la hora de diagnosticar una infección aguda por el VEB.⁶ Unos títulos relativamente altos de anticuerpos IgG anti-VCA persisten de por vida después de la infección inicial y no sirven para establecer el diagnóstico de una infección aguda por el VEB. Los anticuerpos anti-EBNA tardan más en aparecer que los anticuerpos de la cápsida y la infección aguda por el VEB puede diagnosticarse demostrando que ha habido una seroconversión al EBNA.

Entre los patógenos que causan síntomas clínicos que se pueden interpretar de manera equivocada como una infección aguda por el VEB, el citomegalovirus (cap. 352) es el más frecuente. Es menos probable que los pacientes con infección por CMV presenten un comienzo abrupto de síntomas, y la faringitis es con menos frecuencia una manifestación prominente de la mononucleosis. La infección por *Toxoplasma gondii* (cap. 328) puede presentarse también como un cuadro febril inespecífico que puede confundirse con la mononucleosis infecciosa. La faringitis estreptocócica (cap. 274) y la estomatitis herpética primaria (cap. 350) pueden causar en alguna ocasión síntomas que pueden confundirse con los de la infección aguda por el VEB. Ninguno de estos síndromes se asocia a la producción de anticuerpos heterófilos ni con pruebas serológicas específicas para el diagnóstico del VEB. Por lo general, el diagnóstico diferencial se realiza mediante pruebas serológicas o cultivo de estos agentes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los microorganismos como el estreptococo A β -hemolítico (cap. 274) y el virus del herpes simple también son frecuentes en la población humana y se puede demostrar su presencia en personas cuyos síntomas se deben a la infección aguda por el VEB.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Dado que el VEB se transmite por lo general por personas asintomáticas que lo excretan oralmente y como es tan frecuente en la población humana, las intervenciones epidemiológicas dirigidas a pacientes con infección aguda no están justificadas para prevenir la diseminación. Todavía no se ha desarrollado ninguna vacuna. El cuadro clínico suele ser autolimitado y normalmente no es necesaria ninguna terapia específica más allá del uso de ácido acetilsalicílico o paracetamol, como antipiréticos y analgésicos ligeros, salvo en presencia de determinadas complicaciones, como cuando las adenopatías amenazan la vía respiratoria o en determinados casos de anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 151) o trombocitopenia (cap. 163). Se han empleado ciclos cortos de corticosteroides para acelerar la recuperación en aquellos casos en los que los síntomas son graves o refractarios.■ Los corticosteroides no deben usarse de manera sistemática y han de administrarse en ciclos no superiores a 10-14 días, con disminución progresiva de la dosis, comenzando por una dosis equivalente a 0,5 mg/kg de prednisona.⁷ Aunque la replicación del VEB puede inhibirse *in vitro* o *in vivo* con aciclovir y antivirales relacionados, los síntomas de la mononucleosis infecciosa se deben sobre todo a la respuesta inmunitaria contra el virus y aparecen tras el nivel de máxima replicación. No se ha demostrado que los antivirales aceleren significativamente la resolución de los síntomas o prevengan complicaciones de la enfermedad.■

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes se recuperan sin incidencias de los síntomas y signos agudos de la mononucleosis infecciosa en un período de 2-3 semanas, aunque muchos pueden tener malestar general y fatiga durante un período variable que puede llegar a 3-4 semanas. Algunos pacientes tardan más tiempo en recuperarse del todo y experimentan fatiga y dificultad de concentración hasta 6 meses después del diagnóstico. A menudo, la intensidad de los síntomas aumenta y disminuye y pueden ser muy molestos. Por lo general, la mejor ayuda para estos pacientes es restablecer la confianza en la curación. Los corticosteroides no son beneficiosos en este contexto. La recuperación puede ser menos sencilla en pacientes con determinadas complicaciones de la infección aguda por el VEB (que se esbozan en el siguiente apartado). El fallecimiento por mononucleosis infecciosa es infrecuente, y cuando ocurre se asocia con mayor frecuencia a complicaciones neurológicas, a rotura esplénica o al síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (que se explica más adelante).

Complicaciones

Aunque en la mayoría de los pacientes con infección aguda por el VEB la recuperación es espontánea, pueden surgir varias complicaciones. En algunos casos, estas complicaciones dominan los hallazgos clínicos, y la seroconversión puede ser la única evidencia de la infección aguda. La complicación más grave se da en personas con el

síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Este síndrome ocurre en hombres con mutaciones en la proteína asociada a la molécula activadora de la transmisión de señales en linfocitos (SLAM) que regula los linfocitos T y NK. Estas personas, por lo demás sanas, presentan síntomas clínicos graves, una marcada linfocitosis que consiste en linfocitos T y B y hepatitis grave. En el caso de que los pacientes sobrevivan a la infección aguda por el VEB, el síndrome puede evolucionar en los meses siguientes hacia una agammaglobulinemia progresiva o hacia un linfoma. El defecto genético asociado a este síndrome puede diagnosticarse intrauterinamente, y se recomienda trasplante de médula ósea precoz para prevenir el asolador síndrome clínico asociado a infección por el VEB.

Varias complicaciones menos graves específicas de sistemas orgánicos se observan con mayor frecuencia que en el síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X. Hay que advertir de manera específica a los pacientes de que se puede producir la rotura del bazo, una complicación atribuible a la esplenomegalia (cap. 159) y la consecuente distensión de la cápsula esplénica que ocurre con mayor frecuencia en la segunda o tercera semana de la enfermedad, cuando los síntomas de esta remiten. En ocasiones acompaña a traumatismos, aunque también se da sin episodios previos manifiestos. Hay que aconsejar a los pacientes que eviten realizar actividades que puedan causar un traumatismo abdominal durante 6-8 semanas a partir del comienzo de los síntomas. Un dolor en el hipocondrio izquierdo, sobre todo el que irradia a la región subescapular, alertaría de este posible diagnóstico. Al igual que con otras complicaciones de la infección aguda por el VEB, la ruptura del bazo puede ocurrir de manera ocasional en pacientes sin ninguna manifestación clínica prominente de infección aguda por el VEB. Otras complicaciones hematológicas son la anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 151), la trombocitopenia (cap. 163) y la neutropenia (cap. 158). Estas complicaciones suelen deberse a la combinación de anticuerpos autorreactivos e hiperesplenismo, y generalmente son autolimitadas y desaparecen con la resolución de la enfermedad. En la anemia hemolítica autoinmunitaria o la trombocitopenia graves, puede ser beneficiosa la administración de corticosteroides.

También se pueden producir complicaciones neurológicas durante la infección aguda por el VEB. ADN del VEB se ha detectado en el tejido cerebral de un reducido número de pacientes con manifestaciones clínicas compatibles con encefalitis por herpes simple (cap. 386). Aunque estos pacientes tienen mucho mejor pronóstico que los afectados por encefalitis por herpes simple, deben recibir por vía parenteral aciclovir o ganciclovir. Otras complicaciones neurológicas son meningitis aséptica (cap. 384), cerebelitis, mononeuritis múltiple (cap. 392), parálisis de Bell (cap. 392), síndrome de Guillain-Barré (cap. 392) y mielitis transversa (caps. 372 y 383). Estas complicaciones pueden ser importantes, aunque habitualmente remiten de forma espontánea y se asocian a recuperación plena en el 85% de los pacientes sin necesidad de tratamiento antiviral específico.

La hepatomegalia leve es frecuente en la mononucleosis infecciosa aguda, y en casi todos los casos cabe esperar evidencia bioquímica de hepatitis (cap. 139). Sin embargo, las complicaciones hepáticas más graves son infrecuentes. Las complicaciones renales, cardíacas, pulmonares y del músculo esquelético son raras.

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de la mononucleosis infecciosa, el VEB se asocia a neoplasia y trastornos linfoproliferativos que, si bien se ven con mayor frecuencia en pacientes con defectos de la inmunidad celular, no se limitan a los mismos.

Enfermedad linfoproliferativa postrasplante

La proliferación de linfocitos B inducida por el VEB, que está insuficientemente regulada en la presencia de períodos prolongados de inmunodeficiencia T grave, puede causar una proliferación policlonal de linfocitos B, que inicialmente es similar a la observada en la mononucleosis infecciosa aguda. Aunque su presencia es más frecuente en trasplantes de órganos, sobre todo cuando los pacientes reciben inmunodepresión con agentes dirigidos específicamente contra los linfocitos T, este síndrome puede observarse en otras afecciones con niveles y duraciones similares de inmunodeficiencia, como la infección por el VIH-1. La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT)⁸ está a menudo, aunque no de manera invariable, inducida por el VEB. La ELPT asociada al VEB se observa antes en el curso del postrasplante que, en los casos no asociados al VEB, y es más frecuente si el donante es seropositivo para el VEB y el receptor es seronegativo. La ELPT es más común en asociación a enfermedad del injerto contra el huésped, en pacientes sometidos a esplenectomía antes del trasplante, en pares paciente/donante con mayores grados de incompatibilidad del antígeno leucocítico humano (HLA) y en trasplantes de órganos que requieren inmunodepresión más intensa, como los de órganos múltiples y los de pulmón, páncreas, hígado y corazón.

Los pacientes con ELPT a menudo presentan fiebre, adenopatías y esplenomegalia. Si la inmunodeficiencia persiste, estos trastornos suelen evolucionar de un estadio policlonal, que puede revertirse por restauración de la inmunidad, a un estadio monoclonal u oligoclonal, que es progresivo a pesar de la restauración de la inmunodeficiencia celular. Estos tumores son cada vez menos frecuentes en la época actual, en la que la inmunodepresión asociada a aloinjertos está mejor dirigida y es menos intensa.

El diagnóstico no suele ser difícil de establecer en el contexto clínico adecuado, y se puede confirmar por histopatología. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ADN del VEB se asocian a mayor riesgo de ELPT, aunque el control preventivo del

ADN del VEB no ha mostrado utilidad clínica. El valor predictivo del ADN del VEB para la ELPT está peor establecido tras los trasplantes de órganos sólidos que tras el trasplante de médula ósea.

Hay ciertas evidencias de que la ELPT puede ser menos frecuente en los pacientes tratados con aciclovir o ganciclovir después del trasplante, si bien estos fármacos son menos útiles después del desarrollo del síndrome. El tratamiento satisfactorio depende del alcance de la inversión de la alteración inmunodepresora antes de la evolución de la clonalidad restringida. La administración de anticuerpos anti-CD205, con o sin quimioterapia, es el tratamiento de elección de la ELPT. En algunos casos también se aplica radioterapia.

Linfoma de Burkitt

El VEB se describió inicialmente en pacientes con linfoma de Burkitt africano. Este tumor está compuesto de linfocitos B pequeños y no segmentados y, si no se trata de forma energética, es rápidamente mortal.⁹ Este linfoma B agresivo con predilección por la cabeza y el cuello es endémico en África Ecuatorial y está geográficamente asociado al paludismo por *Plasmodium falciparum*. El ADN del VEB se detecta con facilidad en biopsias del tumor y en el plasma se encuentran títulos altos de anticuerpos contra antígenos estructurales del VEB. Se han observado también casos esporádicos de linfomas B abdominales con una histología similar al linfoma de Burkitt, pero solo un 25% de los casos se asocian con el virus. El tumor suele verse en pacientes con infección por el VIH-1.

Aunque el riesgo de linfoma de Burkitt asociado al VIH aumenta al progresar la inmunodeficiencia, también existe en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 relativamente preservados. El tratamiento antirretroviral reduce, aunque no elimina, el riesgo de linfoma de Burkitt en infectados por el VIH-1. Con independencia de la evolución de alto grado del tumor, este ha de tratarse agresivamente, ya que suele responder a la quimioterapia, con o sin radioterapia (cap. 176).

Linfoma de Hodgkin

El VEB se asocia a un subconjunto de linfomas de Hodgkin (cap. 177),¹⁰ sobre todo a los subtipos histológicos de depleción linfocítica y de celularidad mixta. Se detectan ADN y proteínas del VEB en las células de Reed-Sternberg, características del linfoma de Hodgkin. El tratamiento de los linfomas de Hodgkin asociados a VEB está dirigido al tumor. El abordaje específico utilizado se basa en la histología y el alcance de la enfermedad (cap. 177), y no está determinado en un paciente dado por su relación con el VEB.

Linfoma del sistema nervioso central

El VEB también se asocia con el linfoma del sistema nervioso central (SNC) (cap. 176).¹¹ Este tumor se detectó con mayor frecuencia en trasplantados antes de la epidemia por el VIH, pero hoy en día es la neoplasia del SNC más habitual en personas infectadas por el VIH-1. La principal dificultad de su diagnóstico diferencial es la infección por *T. gondii* (cap. 328). Aunque el estudio de una biopsia es definitivo, las estrategias no invasivas de neurodiagnóstico combinadas con la demostración de ADN del VEB en el líquido cefalorraquídeo por reacción en cadena de la polimerasa apoyan con fuerza el diagnóstico del linfoma frente al de infección por *T. gondii*. El tratamiento consiste en radioterapia, pero sus efectos suelen ser paliativos.

Carcinoma nasofaríngeo

El VEB también se asocia solo con determinados casos de carcinoma nasofaríngeo (cap. 181).¹² Este tumor es raro en los países occidentales, pero es mucho más frecuente en el sur de China y en la población inuit de Alaska. Los casos asociados al VEB suelen tener una histología menos diferenciada que los casos esporádicos de carcinoma nasofaríngeo. El ADN del VEB se detecta en el tejido tumoral y en el plasma se encuentran títulos altos de anticuerpos IgA e IgG contra los antígenos de la cápsida del virus.¹³ El pronóstico para este tumor es malo, aunque a menudo se trata con radioterapia (cap. 181).

Otras neoplasias asociadas al virus de Epstein-Bar

El VEB colabora con otro virus del herpes γ humano, el virus del herpes humano de tipo 8, para causar linfoma de cavidades en la población infectada por el VIH-1. Estos tumores agresivos se producen en las cavidades del cuerpo, como los espacios pleural, peritoneal y pericárdico. El ADN del VEB también se puede detectar en los tumores faciales angiocéntricos de la línea media de fenotipos T y NK que causan una destrucción moderada y lentamente progresiva; esta neoplasia se manifiesta desde el punto de vista clínico como un síndrome que antes se denominaba granuloma letal de la línea media (cap. 176). El VEB también interviene de forma clave en la patogenia de un tumor angiocéntrico de linfocitos B asociados al VEB que se manifiesta clínicamente como granulomatosis linfomatoide y linfocitosis hemofagocítica (cap. 160).¹⁴

Leucoplasia oral vellosa

Esta manifestación clínica de la infección por el VEB se caracteriza por una lesión en forma de placa ondulada o «vellosa» que afecta a la superficie lateral de la lengua (cap. 397). La frecuencia de la leucoplasia oral vellosa es más alta en personas con inmunodeficiencia celular crónica, sobre todo en aquellas infectadas por el VIH-1 y recuentos de linfocitos CD4⁺ inferiores a 200/ μ l. Desde el punto de vista clínico, se confunde muy

a menudo con la candidiasis mucocutánea (cap. 318), pero se puede diferenciar por su distribución restringida a la superficie lateral de la lengua y, a diferencia del muguet, no afecta a la mucosa bucal, el paladar o la faringe y no se desprende totalmente por raspado superficial. La biopsia muestra un patrón histopatológico característico, junto con la presencia de ADN y antígenos del VEB dentro de las células epiteliales escamosas. Aunque las lesiones pueden resultar problemáticas desde un punto de vista estético, no suelen ser dolorosas. En la leucoplasia oral vellosa asociada a la infección por el VIH-1, las lesiones se resuelven con un tratamiento antirretroviral eficaz (cap. 364).

Infección crónica activa por el virus de Epstein-Barr

De forma excepcional, se han descrito casos de pacientes sin una inmunodeficiencia celular clara en los que la infección crónica por el VEB se asocia a hepatitis y/o enfermedad pulmonar intersticial persistente o intermitente.¹⁵ Estos pacientes esporádicos que tienen una auténtica enfermedad de un aparato orgánico no deben confundirse con aquellos que presentan el síndrome de fatiga crónica o fibromialgia reumática (cap. 258). Este síndrome clínico inespecífico, que se observa con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y de mediana edad, se caracteriza por malestar general y dificultad de concentración, sin signos físicos objetivos. Aunque se ha propuesto un posible papel etiológico o de contribución para el VEB, no hay evidencias que constaten la implicación del virus en este trastorno.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A, et al. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;11. CD004402.
A2. De Paor M, O'Brien K, Fahey T, et al. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12. CD0111487.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

354

OTROS RETROVIRUS DISTINTOS AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

CHARLES R. M. BANGHAM Y WILLIAM A. BLATTNER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

En la actualidad se conocen cuatro miembros del grupo de los virus linfótrofos T humanos (HTLV): el HTLV-1, descubierto en 1979; el HTLV-2, descubierto en 1982; así como el HTLV-3 y el HTLV-4, descubiertos en 2005. El HTLV-1 se ha asociado con la etiología de la leucemia/linfoma T del adulto y con varias enfermedades crónicas degenerativas, sobre todo con la mielopatía asociada al HTLV-1/paraparesia espástica tropical (MAH/PET);¹ mientras que las enfermedades asociadas al HTLV-2 son raras, y los virus HTLV-3 y HTLV-4 no se han asociado a ninguna enfermedad.

Organismos patógenos

Dentro de los taxones de los virus que retrotranscriben ARN, los virus HTLV se agrupan junto con el virus de la leucemia bovina en la subfamilia Retroviridae, género *Deltaretrovirus* (antes denominados *Oncovirus*). La estructura molecular de estos virus nos diferencia del otro grupo de retrovirus humanos complejos, los retrovirus de la inmunodeficiencia humana VIH-1 y VIH-2 (cap. 362), que forman parte del género *Lentivirus*. Tanto los δ -retrovirus como los lentivirus pueden establecer infecciones asintomáticas prolongadas. Sin embargo, *in vitro*, el VIH-1 y el VIH-2 causan un efecto citopático en los linfocitos T humanos, mientras que el HTLV-1 y el HTLV-2 son capaces de transformar los linfocitos T humanos en líneas celulares inmortalizadas. Los virus HTLV poseen un genoma diploide de ARN monocatenario que se replica a través de un ADNc, un intermediario proviral, mediante la polimerasa viral transcriptasa inversa.

EPIDEMIOLOGÍA

El HTLV-1 presenta una amplia distribución a escala mundial y se estima que infecta a 5-10 millones de personas, de las que un 1-5% desarrolla a lo largo de su vida la agresiva neoplasia maligna leucemia/linfoma T del adulto, y otro 1-5% una enfermedad inflamatoria crónica, principalmente la MAH/PET.² De forma similar al VIH, la epidemiología molecular sugiere que los cuatro subtipos principales de HTLV identificados en humanos surgieron por saltos independientes entre especies, de simios a humanos. El descubrimiento del HTLV-3 y el HTLV-4 se realizó en Camerún, donde la presencia de virus estrechamente relacionados en primates no humanos permitió su descubrimiento en personas con exposición como cazadores de animales salvajes. En relación con la transmisión del virus por saltos entre especies, se conocen cuatro subtipos geográficos principales de HTLV-1: subtipo A cosmopolita, subtipo B centroafricano, subtipo C australomelanesio (Papúa-Nueva Guinea, Melanesia y aborígenes australianos) y subtipo D centroafricano/pigmeos. En África central hay algunos otros subtipos infrecuentes (E, F y G). Dentro de la estirpe cosmopolita, se distinguen cuatro subgrupos: transcontinental, japonés, africano occidental y noroesteafricano. El virus procedente de Australia-Melanesia difiere en la secuencia de su genoma de las estirpes de Japón y África en un 5-10% como resultado de la evolución independiente en esas poblaciones separadas entre sí por decenas de miles de años. La mayor estabilidad genética del HTLV-1 en comparación con el VIH-1 refleja que el HTLV persiste en el huésped principalmente a través de la proliferación de células que contienen ADN proviral, en lugar de la infección de nuevas células. Los subtipos de HTLV presentan diferencias filogenéticas de alrededor del 30-40% entre sí.

El HTLV-1 no está presente en todas las poblaciones humanas, sino que se confina geográficamente en el sur de Japón, Melanesia, Australia (en sus poblaciones aborígenes), África Occidental, Central y Meridional y, a través del comercio de esclavos desde África, en el Caribe y en los afroamericanos de EE. UU., Centroamérica, Suramérica y la región de Mashhad en Irán. La infección por el HTLV-1 en Europa Occidental está vinculada sobre todo a los patrones migratorios, pero la alta prevalencia de la infección por el HTLV-1 en Rumania sigue sin tener explicación. El HTLV-1 está presente en algunas poblaciones indígenas de América del Norte, así como en personas que migran de las regiones endémicas. Cada vez hay más infección por el HTLV-1 en el subcontinente indio y en China, pero su alcance es incierto. El HTLV-2 se encuentra en pueblos nativos de Norteamérica, Centroamérica y Suramérica, y en África Occidental. Las infecciones por el HTLV-2 en EE. UU. y Europa se también producen en drogadictos por vía parenteral, en quienes el virus se disemina por compartir agujas y otras prácticas de inyección, así como por contacto sexual. HTLV-3 y HTLV-4 se detectaron originariamente en Camerún, y se han detectado solo en unas pocas personas, pero su extensión en África Occidental aún no se conoce.

Vías de transmisión

El HTLV, al igual que el VIH-1, se transmite por vía sexual, perinatal, y mediante transfusiones y drogadicción por vía intravenosa (tabla 354-1).

Transmisión sexual

Se ha documentado la transmisión sexual del HTLV-1 de hombre a mujer, de mujer a hombre y de hombre a hombre. El HTLV-1 se asocia casi exclusivamente a las células:

TABLA 354-1 TRANSMISIÓN DEL HTLV-1 Y EL HTLV-2

MODO DE TRANSMISIÓN	HTLV-1	HTLV-2
VERTICAL		
Transplacentaria	Sí	Desconocida
Lactancia materna	Sí	Probable
SEXUAL		
De hombre a mujer	Sí	Sí
Mujer a hombre	Sí	Sí
De hombre a hombre	Sí	Desconocida
PARENTERAL		
Transfusión de sangre	Sí	Sí
Consumo de drogas inyectables	Sí	Sí
COFACTORES		
Lesiones genitales ulcerativas	Sí	Desconocidas
Productos de transfusión celulares	Sí	Sí
Compartir instrumentos de inyección de drogas*	Sí	Sí
CARGA VIRAL ELEVADA		
Transmisión vertical	Sí	Desconocida
Heterosexual	Sí	Desconocida

*Parafarmacia intravenosa, como agujas.
HTLV, virus linfotrofo T humano.

la transmisión entre personas requiere la transferencia de linfocitos infectados, y los hemoderivados acelulares no son infecciosos. La infección coincidente con otras enfermedades de transmisión sexual, sobre todo las asociadas a lesiones genitales ulcerativas e inflamatorias, amplifica el riesgo de transmisión. En la infección por HTLV-1, la carga viral elevada se asocia a una mayor transmisión del virus. En las regiones en las que el HTLV-1 es endémico, se observa una elevación característica de la seroprevalencia frente al virus en función de la edad. Este incremento es evidente en la adolescencia, es más pronunciado en mujeres que en hombres y continúa en mujeres pasados los 40 años, mientras que en los hombres alcanza una meseta alrededor de los 40 años. Este patrón refleja una mayor transmisibilidad de hombre a mujer. Para el HTLV-2, las tasas del aumento de la seroprevalencia son similares en ambos sexos, lo que sugiere que puede haber diferencias en la cinética de transmisión entre ambos virus.

Transmisión perinatal

La transmisión del HTLV-1 por la lactancia es mayor que la intrauterina o la perinatal. Entre los principales factores de riesgo que incrementan la eficacia de la transmisión se cuentan cargas de provirus elevadas y lactancia materna prolongada (> 6 meses). Como media, el 20% de los lactantes de madres infectadas por el HTLV-1 seroconvierten al HTLV-1, mientras que solo lo hace el 1-2% de los alimentados con biberón. En cambio, para el VIH-1, la transmisión intrauterina y perinatal es responsable de casi todas las transmisiones del virus de madre a hijo en los países occidentales, y la lactancia lo es del 15-20% adicional de la transmisión de madre a hijo en África. Se detecta HTLV-2 en la leche materna de mujeres infectadas, y, al igual que ocurre con el HTLV-1, es causa de muchas infecciones infantiles.

Transfusiones e inyección de drogas

La transmisión parenteral, bien por transfusiones o por inyección de drogas, es una fuente destacada de transmisión del HTLV. Entre los donantes de sangre de EE. UU. con positividad confirmada para el HTLV, los principales factores de riesgo comprenden el uso de drogas intravenosas, el nacimiento en regiones del Caribe o Japón donde el virus es endémico y el contacto sexual con una persona de este perfil.

En EE. UU., más del 50% de las infecciones por HTLV entre los posibles donantes de sangre examinados se deben al HTLV-2; el cribado eficaz permite eliminar la infección relacionada con la transfusión. En cambio, el HTLV-1 predomina en otros países donde hay infecciones por HTLV. Entre los usuarios de drogas inyectables, la mayoría de las infecciones por HTLV también se deben al HTLV-2.

Tanto el HTLV-1 como el HTLV-2 se transmiten solo por contacto directo de una célula otra, a través de una estructura especializada llamada sinapsis virológica, mientras que el VIH-1 se transmite a través de una sinapsis virológica o por plasma o productos de plasma. Alrededor del 50% de los receptores de sangre positiva para HTLV-1 o HTLV-2 seroconvierten, mientras que en el caso del VIH-1 la cifra es superior al 95%.

La única enfermedad demostrada relacionada con la transmisión por transfusión de HTLV-1 o HTLV-2 es el síndrome neurológico desmielinizante MAH/PET asociado al HTLV. La leucemia no se ha asociado con la transfusión de sangre positiva para HTLV. El trasplante de órganos sólidos de donantes infectados por el HTLV-1 se asocia a una alta tasa de transmisión y a un rápido inicio y progresión de la MAH/PET.

Otras vías de infección

El «contacto casual», sin contacto sexual o exposición al contenido celular de la sangre, no constituye una fuente de infección. Existen datos limitados sobre los trabajadores de la salud y de los laboratorios que se exponen a pinchazos con aguja o a piel o mucosas contaminadas. Sin embargo, el riesgo de infección se evaluará a partir de la historia clínica, en particular de los contactos sexuales y las transfusiones de sangre; debe vigilarse la posible seroconversión.

Coinfección por el VIH

La coinfección por el HTLV-1 y el VIH-1 parece aumentar la progresión hacia el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) a través de mecanismos inexplicables, posiblemente relacionados con los efectos proliferativos celulares del HTLV-1 sobre las células T infectadas por el VIH-1 y/o la expresión de correceptores que modulan la permisividad de las células CD4. Los elevados recuentos de CD4 debidos al HTLV-1 en pacientes coinfectados por VIH/HTLV-1 podrían subestimar el grado de supresión inmunitaria. La MAH/PET y la leucemia/linfoma de células T del adulto pueden ocurrir en pacientes coinfectados, pero las manifestaciones clínicas de la coinfección por el VIH/HTLV en la era de la terapia antirretroviral temprana y totalmente supresora no se conocen bien.

BIOPATOLOGÍA

Virología

Los virus HTLV, que poseen un genoma diploide de ARN monocatenario, se replican a través de un ADN intermediario que se integra como un provirus en el genoma del linfocito T diana, causando así una infección que persiste de por vida. La partícula del HTLV-1 observada al microscopio electrónico tiene alrededor de 100 nm de diámetro y presenta una envoltura exterior delgada electrodensa y una nucleoproteína interior tam-

bién electrodensa y casi esférica. El genoma proviral completo contiene 9.032 nucleótidos con dos secuencias en sus extremos 5' y 3' idénticas entre sí, denominadas *repeticiones terminales largas* (LTR), que contienen elementos reguladores que controlan la expresión de los genes y la producción de viriones. Los genes retrovirales estructurales (*gag* y *pol*) codifican largas proteínas solapantes, que después se procesan en productos péptidos funcionales mediante proteasas codificadas por el virus y proteasas celulares. Los genes virales son *gag* (antígenos específicos de grupo), *pol* (polimerasa/integrasa/proteasa) y *env* (envoltura). Además, el HTLV-1 tiene una serie de genes reguladores, *tax* y *rex*, junto con otros genes más pequeños que regulan la infección y expresión del virus. Un gen viral único (el gen del factor de cremallera de leucina básica [HBZ]) es codificado por la hebra negativa del provirus HTLV-1 y transcrito a partir de la LTR 3'. La proteína Tax tiene un papel clave en la estimulación de la transcripción de productos génicos del virus y celulares que promueven la replicación del virus y la transformación de los linfocitos T humanos. Al unirse a complejos de factores de transcripción, la proteína Tax estimula la activación de la transcripción del genoma del virus y, al unirse con proteínas reguladoras clave de la vía de señalización NF- κ B, promueve la activación celular y la patogenia de la enfermedad. Con su unión a secuencias estimuladoras de la célula y mediante la inhibición de genes supresores clave, la Tax fomenta la immortalización de los linfocitos T infectados. No obstante, el gen *tax* es susceptible de experimentar mutaciones y se expresa solamente en alrededor del 60% de los casos de leucemia/linfoma T del adulto. La proteína viral Rex estabiliza el ARNm del virus y es fundamental para la exportación del ARNm de longitud completa de Gag/Pol y del ARNm con corte y empalme único de Env desde el núcleo celular hasta el citoplasma. El gen *HBZ*, el único gen viral expresado de modo uniforme en todos los pacientes con leucemia/linfoma T del adulto, parece esencial para la infección persistente por el HTLV-1. La proteína HBZ inhibe la activación mediada por Tax de la transcripción de genes virales mediante la LTR 5', que, en última instancia, reprime la expresión de las proteínas virales, al tiempo que favorece la proliferación y supervivencia de las células infectadas. Una persona tipo infectada por el HTLV-1 porta entre 10.000 y 100.000 clones de células T infectadas, que parecen sobrevivir durante toda la vida del huésped. La mayoría (95%) de las células infectadas son células T auxiliares (CD4⁺); el 5% de la carga es transportada en células T citotóxicas (CD8⁺). La carga proviral (porcentaje de leucocitos mononucleares infectados en la sangre) con frecuencia supera el 5% y se limita por la respuesta citotóxica de los linfocitos T del huésped. La mayoría de los linfocitos T citotóxicos específicos del HTLV-1 reconocen la proteína Tax, pero solo el reconocimiento de la proteína HBZ se asocia a un control eficiente del virus. Una persona con una respuesta eficiente de los linfocitos T citotóxicos a la HBZ tiene una menor carga proviral y, por consiguiente, un menor riesgo de enfermedad inflamatoria y maligna causada por el HTLV-1.

Ciclo replicativo viral

El estadio inicial de la infección por el HTLV presupone la transmisión desde un linfocito infectado –en contacto con una célula no infectada– a través de una estructura especializada llamada sinapsis virológica. Tras la infección, el ciclo vital viral implica

fusión con la membrana, seguida de transcripción inversa de una plantilla de ARN a un provirus de ADN circular, que es transportado al núcleo celular e integrado en el genoma del huésped. Durante la larga fase crónica de la infección, la replicación viral se consigue fundamentalmente por proliferación de células portadoras del ADN proviral, más que por ciclos repetidos de infección de célula a célula. Para la penetración del virus, el HTLV-1 utiliza tres moléculas distintas en la infección de los linfocitos T: proteoglicanos de sulfato de heparano, neuropilina 1 y transportador de glucosa 1. El HTLV-2, que infecta casi exclusivamente a linfocitos T CD8⁺, también utiliza las dos últimas para penetrar en las células. Tras la internalización y la descapsidación, el ARN viral se transcribe a ADN bicatenario por la transcriptasa inversa, una ADN polimerasa dependiente de ARN unida al ARN viral dentro de la nucleocápside de la partícula viral. Este ADN bicatenario se integra en el genoma celular por medio de la enzima viral integrasa, lo que causa la infección celular de por vida. Los elementos LTR del virus son esenciales para la integración y la regulación de la expresión del genoma del virus, la cual es controlada principalmente por Tax y HBZ.

Patogenia de la leucemia T del adulto

El HTLV-1 causa una leucemia/linfoma de células T del adulto a través de varias etapas.³ El patrón clonal de integración del HTLV-1 en el genoma del huésped en la leucemia/linfoma de células T del adulto indica que la enfermedad deriva de una sola célula tumoral transformada que evolucionó a partir de una infección viral *antes* de la transformación y no después (como si fuera un virus pasajero). El genoma integrado del HTLV-1 está incompleto en algunos casos de leucemia/linfoma de células T del adulto, pero siempre incluye un gen *HBZ* intacto. La proteína Tax es una oncoproteína que interacciona con numerosas proteínas celulares para reprogramar procesos celulares con el fin de alterar la transcripción, la regulación del ciclo celular, la reparación del ADN y la apoptosis, lo que permite que células con mutaciones potencialmente carcinógenas sobrevivan y escapen a la muerte celular. La HBZ también es proteína oncogénica clave implicada en la modulación de las vías relacionadas con el crecimiento y la supervivencia celular, la respuesta inmunitaria y la diferenciación de linfocitos T.

En algunos portadores asintomáticos, se desarrollan proliferaciones oligoclonales de linfocitos T que después pueden progresar a neoplasia o desaparecer de forma espontánea. En los frotis de sangre periférica de portadores asintomáticos de HTLV-1, pueden observarse células con morfología anómala que son linfocitos T con núcleo grande polilobulado en forma de pétalo («células en flor») (fig. 354-1) y que recuerdan a las células leucémicas presentes en la leucemia/linfoma T del adulto. Aparecen en gran número en personas con altas cargas virales de HTLV.

Patogenia de la mielopatía/paraparesia espástica

La sobreproducción de virus, medida por cargas virales elevadas, parece deberse a una respuesta inmunitaria deficiente del huésped. Se cree que los cambios anatomopatológicos locales del tejido neuronal obedecen a los efectos tóxicos de las citocinas liberadas por las células infectadas por el HTLV-1 y por las células T antivirales locales.

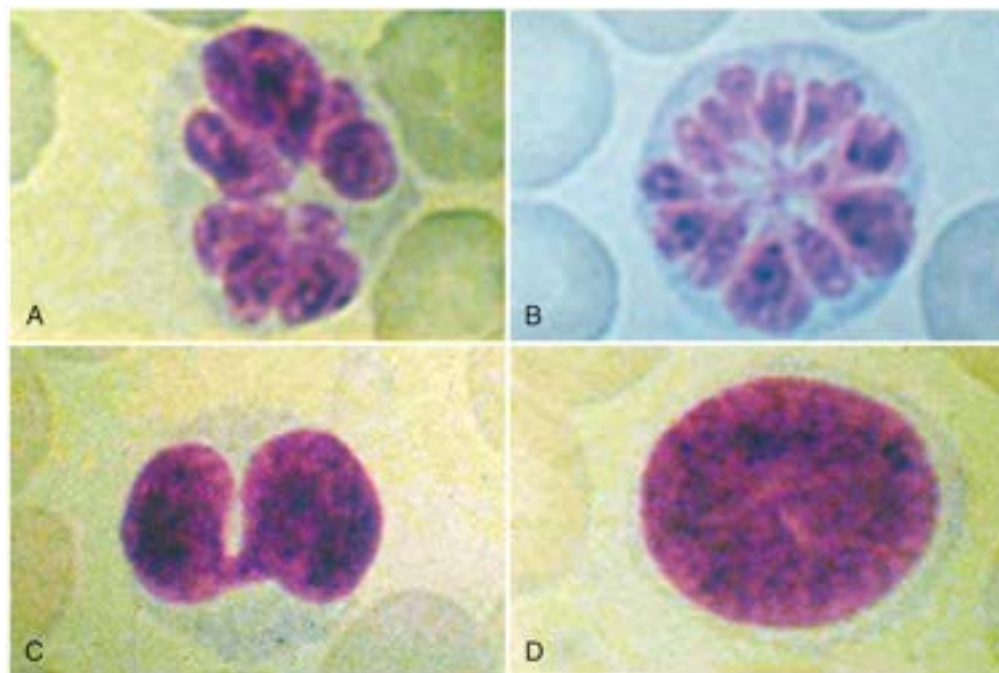


FIGURA 354-1. Microfotografías que muestran las características morfológicas de las células leucémicas en los diferentes tipos de la leucemia/linfoma T del adulto. A y B. Morfología polilobulada de tipo agudo, con una «célula en flor» muy característica en B. C. Típica célula de núcleo hendido observada en el tipo crónico de la leucemia/linfoma T del adulto. D. Morfología típica de la leucemia/linfoma T del adulto tipo latente. (Por cortesía de K. Yamaguchi y K. Takatsuki.)

TABLA 354-2 ENFERMEDADES ASOCIADAS AL HTLV

DIAGNÓSTICO	NATURALEZA DEL SÍNDROME	FUERZA DE ASOCIACIÓN
ENFERMEDADES ASOCIADAS AL HTLV-1		
Leucemia/linfoma T del adulto	Enfermedad maligna linfoproliferativa agresiva de linfocitos T maduros	Fuerte
Mielopatía asociada al HTLV/paraparesia espástica tropical (MAH/PET)	Síndrome desmielinizante crónico progresivo de los tractos motores largos de la médula espinal	Fuerte
Polimiositis (cap. 253)	Síndrome inflamatorio degenerativo del músculo esquelético	Probable
Miositis esporádica de cuerpos de inclusión (cap. 253)	Miopatía inflamatoria asociada al HTLV de reciente descripción	Posible
Dermatitis infecciosa	Eccema generalizado crónico en niños con riesgo potencial de preleucemia e inmunodeficiencia	Fuerte
Uveítis (cap. 395)	Infiltración inflamatoria de la úvea ocular	Fuerte
Síndrome de Sjögren/queratoconjuntivitis seca (cap. 252)	Pérdida de producción lagrimal, con sequedad ocular y bucal	Probable
Alveolitis linfocítica pulmonar/alveolitis fibrosante criptógena	Infiltrado pulmonar que incluye linfocitosis T en los pulmones de los pacientes con MAH/PET y uveítis por el HTLV	Posible
Bronquiectasia (cap. 84)	Asociada a infecciones pulmonares de repetición o crónicas	Probable
Artritis asociada al HTLV	Poliartropatía de las grandes articulaciones; factor reumatoide positivo, con células HTLV-1 positivas que infiltran la sinovial	Probable
Inmunodeficiencia (cap. 236)	Subclínica (p. ej., disminución de la respuesta a la PPD) o clínica (p. ej., asociación con tuberculosis clínica y mala respuesta a la terapia para la estrongiloidosis sintomática; asociación del HTLV-1 a infestación diseminada por estrongiloides [estrongiloidosis]); esquistosomiasis	Probable
Diversas afecciones clínicas	Casos aislados de cáncer de pulmón microcítico con integración monoclonal del HTLV-1 y cáncer invasivo del cuello uterino	Dudosa
ENFERMEDADES ASOCIADAS AL HTLV-2		
Mielopatía asociada al HTLV	Mayor número de casos entre los donantes de sangre	Segura, pero infrecuente

MAH, mielopatía asociada al HTLV-1; PE, paraparesia espástica tónica asociada al HTLV-1; PPD, derivado proteico purificado.

Los infiltrados mononucleares intensos (principalmente de células T) se asocian a una destrucción neuronal progresiva. Las lesiones se dispersan por todo el sistema nervioso central (SNC), pero de manera especial por la médula espinal, donde causan la mayoría de los signos y síntomas de la MAH/PET.⁴

LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La incidencia acumulada de por vida de la leucemia/linfoma T del adulto en personas infectadas por el HTLV-1 es de alrededor del 2-6%, por lo que se producen unos 2.500-5.000 casos anuales en los 5-10 millones de personas infectadas en el mundo. Casi todos los pacientes con esta enfermedad se infectan en la lactancia, porque la enfermedad muestra una latencia prolongada.⁵

La enfermedad se suele presentar en la quinta a séptima décadas de la vida;⁶ el riesgo aumenta ligeramente en los hombres infectados por el HTLV-1. La tasa de incidencia ajustada por edad de la leucemia/linfoma T del adulto en EE. UU. es de 0,05 casos para los hombres y de 0,03 para las mujeres por cada 100.000 personas. En zonas endémicas para el HTLV-1, como el sur de Japón y las islas del Caribe, la leucemia/linfoma T del adulto supone la mitad o más de las neoplasias malignas linfoides en adultos. La leucemia/linfoma T del adulto es poco frecuente en los niños, pero en una serie de casos pediátricos, cuatro de los ocho pacientes mostraban una delección homocigota en el locus del gen *p16*, y otro niño mostraba delecciones de los exones 7 y 8 del gen *p53*, lo que sugiere que existe una predisposición genética que interactúa con la infección viral para acelerar la progresión de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La neoplasia más frecuente causada por el HTLV-1 es la leucemia/linfoma T del adulto (tabla 354-2) que es un linfoma de alto grado (cap. 176), generalmente con morfología de células grandes, medianas o pleótropas y estadio clínico avanzado.⁷ La forma aguda de la leucemia/linfoma T del adulto, que supone el 55% de los casos, se caracteriza por una leucemia agresiva de linfocitos T maduros, cuya evolución clínica se asocia a menudo con leucocitosis, hipercalcemia y lesiones cutáneas frecuentes. El tipo linfomatoso (alrededor del 20% de los casos) comparte todas las características salvo la afectación de la sangre periférica. Otros casos se asemejan a la leucemia prolinfocítica T y se denominan *leucemia/linfoma T del adulto crónica* (alrededor del 20% de los casos). Un subgrupo de casos crónicos con altos niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y nitrógeno ureico en la sangre (BUN) y bajos niveles de albúmina comparte las características de supervivencia de los tipos agudos más agresivos de leucemia/linfoma de células T del adulto, incluida una respuesta deficiente al tratamiento. La leucemia/linfoma T del adulto latente (alrededor del 5%) se asemeja a la micosis fungoide/síndrome de Sézary (cap. 176) con lesiones cutáneas, como eritema, placas infiltrantes o tumores (fig. 354-2).⁸ En algunas ocasiones, se observa un largo pródromo de signos (como exantemas



FIGURA 354-2. Afectación cutánea en leucemia/linfoma T del adulto. (Tomado de Tomita H, Fumihide O, Kuwatsuka S, et al. Attenuation of an adult T-cell leukemia lesion after treatment of a concomitant simplex infection: a case study. *Virology*. 2012;9:224. <http://www.virologyj.com/content/9/1/224>. Creative Commons Attribution License.)

cutáneos) y síntomas (como fiebre) en la leucemia/linfoma T del adulto crónica y latente antes de la transformación en un tipo agudo o linfomatoso, que es rápidamente mortal.

DIAGNÓSTICO

Se debe considerar el diagnóstico en cualquier adulto con linfoma de linfocitos T maduros e hipercalcemia o lesiones cutáneas, o ambas, con las «células en flor» características (v. fig. 354-1). El diagnóstico se establece mediante la determinación en suero de

anticuerpos para el HTLV-1. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede detectar la infección, identificar el tipo de virus y cuantificar la carga proviral. La característica célula en flor (elemento imprescindible de la leucemia/linfoma de células T del adulto) también se observa en portadores aparentemente sanos. Los casos ocasionales con manifestaciones clínicas características no muestran anticuerpos anti-HTLV-1, pero sí provirus, detectados mediante PCR en las células sanguíneas o en las muestras de biopsia. El receptor 4 de la quimiocina C-C (CCR4) lo expresan las células de la leucemia/linfoma de células T del adulto en más del 90% de los casos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento se basa en el tipo de leucemia/linfoma T del adulto y en su evolución natural, aunque también se ve influido por la edad del paciente y la presencia de determinados biomarcadores.

Leucemia/linfoma T del adulto latente y crónica

Se recomienda un seguimiento expectante en pacientes con enfermedad latente y en algunos con enfermedad crónica con perfil de biomarcadores favorable (concentraciones normales de LDH, BUN y albúmina), ya que el tratamiento citotóxico aumenta el riesgo de infecciones oportunistas mortales. Los datos de observación indican, sin embargo, que la supervivencia a 5 años mejora tratando la leucemia/linfoma T del adulto latente y ciertos casos de enfermedad crónica con dosis altas del antirretroviral zidovudina (500-1.000 mg/día en dosis divididas) en combinación con interferón α (6-9 millones de unidades). A falta de ensayos controlados para definir la dosis óptima y la duración del tratamiento, la zidovudina y el interferón se mantienen de manera indefinida o mientras exista tolerancia.

Linfoma agudo y leucemia/linfoma crónico agresivo de células T del adulto

Un régimen de tres combinaciones farmacológicas sucesivas (vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona [VCAP]; doxorubicina, ranimustina y prednisona [AMP], y vindesina, etopósido, carboplatino y prednisona [VECP] [cap. 176]) proporciona una tasa de supervivencia libre de progresión del 28% al cabo de 1 año, una mediana de supervivencia de 13 meses y una tasa de supervivencia general del 24% a los 3 años, pero se asocia a complicaciones hematológicas e infecciosas. Un estudio de casos retrospectivos refirió una supervivencia a largo plazo del 20-40% tras el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico (cap. 168), aunque con significativa mortalidad relacionada con el tratamiento.⁹ El tratamiento de referencia actual para los pacientes con formas agresivas de leucemia/linfoma T del adulto y factores pronósticos favorables es el uso de VCAP-AMP-VECP solos. En cambio, para los pacientes con perfil pronóstico desfavorable (trombocitopenia, eosinofilia, afectación de la médula ósea, concentraciones elevadas de LDH, alta concentración sérica de interleucina 5, expresión de CCR4, proteína relacionada con resistencia pulmonar, mutación p53 y/o delección p16), se recomienda quimioterapia con VCAP-AMP-VECP seguida de trasplante alogénico de células madre.

El mogamulizumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-CCR4) ha aportado un beneficio discreto para pacientes que no habían respondido a la terapia convencional o habían sufrido una recaída después de esta.¹⁰ Otras terapias, como la lenalidomida y los inhibidores de la histona desacetilasa, se han mostrado prometedoras, si bien se necesitan más estudios. Aún se desconoce si la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CART) será útil.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la leucemia/linfoma T del adulto ha cambiado poco en los últimos 25 años. El subtipo latente presenta un pronóstico relativamente bueno, con supervivencia a 5 años del 70%. El subtipo crónico registra una supervivencia a 5 años de solo el 20%, aun considerando el subgrupo de pacientes más favorable, con concentraciones normales de LDH, BUN y albúmina. En las formas agresivas de la enfermedad aguda y de tipo linfoma, la supervivencia media sin enfermedad es de 0,6 años, con una supervivencia media de solo 0,8 años debido a que la mortalidad se asocia a rápido crecimiento tumoral y complicaciones infecciosas y metabólicas, especialmente hipercalcemia. Entre los factores significativos de mal pronóstico¹⁰ se incluyen mal estado general en el momento del diagnóstico, edad o estadio avanzados y concentraciones séricas elevadas de LDH, así como perfiles genéticos tumorales adversos.¹¹ Normalmente, el fallecimiento se debe a crecimiento rápido de células tumorales, hipercalcemia, sepsis bacteriana y complicaciones por infecciones oportunistas o de otro tipo.

● MIELOPATÍA ASOCIADA AL VIRUS LINFÓTROPO T HUMANO/PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El HTLV-1 causa un síndrome neurológico inflamatorio crónico denominado MAH/PET. La incidencia durante la vida es de alrededor de la mitad de los casos de leucemia/

linfoma T del adulto, y alrededor del 1-2% de los portadores están afectados. Las mujeres son unas 2 veces más propensas a desarrollar MAH/PET que los hombres. La mayoría de los casos en adultos se producen entre los 30 y los 50 años, aunque también existen casos en niños de tan solo 3 años. La latencia media antes del inicio de la MAH/PET es más corta que la de la leucemia/linfoma de células T del adulto, y tanto la exposición en la vida temprana como en la vida adulta pueden causar MAH/PET. Se han descrito más de 12 casos de mielopatía asociados a HTLV-2, pero su incidencia es muy infrecuente en comparación con los portadores de HTLV-1.

La patogenia se debe al tráfico de linfocitos T infectados en las áreas perivasculares y el parénquima de la médula espinal, donde provocan astrocitosis. La inflamación crónica de las sustancias gris y blanca de la médula espinal provoca una degeneración de las columnas laterales y posteriores, seguidas por la pérdida de mielina y axones en las columnas anteriores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas consisten en marcha agorrotada, espasticidad, pérdida de fuerza de las extremidades inferiores, dolor de espalda, incontinencia urinaria, impotencia y, en raras ocasiones, ataxia. Los pacientes suelen presentar una marcha rígida que progresa (de ordinario lentamente) hacia una espasticidad y debilidad crecientes, y más tarde experimentan incontinencia e impotencia, aunque los síntomas vesicales y el dolor en la parte baja de la espalda quizá los lleven notando meses o años. A diferencia de la esclerosis múltiple clásica (cap. 383), en la que se pueden observar remisiones, la MAH/PET se caracteriza por una evolución implacablemente progresiva. Si bien pueden suceder lesiones en cualquier parte del SNC en la MAH/PET, la degeneración de las neuronas motoras largas de la médula espinal explica la gran mayoría de los signos y síntomas. La enfermedad suele progresar despacio, pero algunos casos lo hacen de manera aguda, en particular los relacionados con una transfusión de sangre HTLV-1-positiva o una infección asociada al trasplante. A veces, coincidiendo con el síndrome neurológico, se observan otras manifestaciones de enfermedad «autoinmunitaria».

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se sospecha en pacientes pérdida de funciones del tracto piramidal sin causa aparente, y se confirma mediante análisis sérico en busca de anticuerpos del HTLV-1. Las bandas de inmunoglobulinas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con MAH/PET reaccionan contra los antígenos del HTLV-1 y la proporción LCR/suero de anticuerpos contra el HTLV-1 es mayor de 1. La cuantificación por PCR de provirus asociados a células del HTLV-1 también es diagnóstica. Las lesiones de la médula espinal suelen tener un aspecto hiperintenso en la resonancia magnética potenciada en T2.

TRATAMIENTO

Tto

Se han realizado pocos ensayos controlados y aleatorizados sobre la terapia de la MAH/PET. La International Retrovirology Association ha elaborado guías de tratamiento de la MAH/PET a partir del sistema GRADE acordado en el ámbito internacional (<https://htlv.net/HAMpdf>). La mayor evidencia de beneficio se da para los corticoides: 1 g/día de metilprednisolona en pulsos intravenosos durante 3-5 días, seguido de una dosis baja de prednisolona oral de mantenimiento a largo plazo (p. ej., 5 mg al día). Es posible que se requieran dosis más altas de esteroides por vía oral. Se han utilizado diversos tratamientos ahorradores de esteroides, en particular ciclosporina (2,5 mg/kg/día en dosis divididas), azatioprina (25-100 mg al día), sulfasalacina (1.000-1.500 mg al día) y metotrexato (7,5-12,5 mg semanales con recuperación de folato), pero se necesitan más estudios para determinar su eficacia a largo plazo. Hasta ahora, no hay evidencia a favor de la terapia antirretroviral exclusiva, si bien las enzimas transcriptasa inversa e integrasa del HTLV se pueden inhibir *in vitro*. Tampoco hay evidencia suficiente en respaldo de otras terapias, por más que el reciente estudio del mogamulizumab resulte prometedor.¹²

PRONÓSTICO

El pronóstico de la MAH/PET es malo, con una progresión inexorable del deterioro neurológico. A los 20 años, aproximadamente el 50% de los pacientes están confinados a una silla de ruedas.

● OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VIRUS LINFÓTROPO T HUMANO

MAH/PET es el arquetipo de una serie de síndromes inflamatorios inducidos por HTLV-1 caracterizados por una alta carga viral y una infiltración de células mononucleares en los tejidos. La polimiositis del músculo esquelético, la miositis esporádica de cuerpos de inclusión, la uveítis (30-40% de los casos en áreas endémicas de HTLV), afectación pulmonar (alveolitis linfocítica pulmonar, alveolitis fibrosante criptógena, bronquiectasias), el síndrome de Sjögren/queratoconjuntivitis seca y la dermatitis

infecciosa (que es un síndrome pediátrico caracterizado por la incapacidad de eliminar las infecciones cutáneas bacterianas; v. tabla 354-2) son algunos ejemplos. Los portadores de HTLV-1 también presentan altas tasas de cáncer de cuello uterino invasivo, tuberculosis, infestaciones parasitarias (en especial strongiloidosis), sarna y ecema generalizado resistente al tratamiento asociado con dermatitis infecciosa. Un estudio prospectivo realizado con consumidores de drogas positivos para el HTLV-2 mostró la existencia de un exceso de fallecimientos relacionados con asma y un aumento de la frecuencia de infecciones cutáneas y de los tejidos blandos.

PREVENCIÓN

Los pacientes suelen solicitar asistencia médica cuando presentan un resultado positivo para HTLV en el cribado de banco de sangre. En tal caso, se requiere la confirmación mediante un análisis de inmunotransferencia de Western o con PCR. Cuando se confirme el resultado positivo, hay que decirles que las complicaciones relacionadas con la infección por el HTLV-1 son infrecuentes y que el HTLV-2 en contadas ocasiones causa enfermedad. En segundo lugar, se debe enfatizar que estos virus no son fácilmente transmisibles, pero se debe informar al paciente cómo se puede prevenir la transmisión. En tercer lugar, se debe asesorar sobre la distinción entre HTLV y VIH, para evitar que piensen que son portadores del virus del sida. Otras reglas para la prevención son las siguientes:

- La sangre para la donación se analizará antes de la transfusión, y los donantes positivos serán excluidos. Todos los donantes de trasplantes de órganos sólidos se someterán a cribado de la infección por el HTLV-1, y el uso de tales órganos se comentará con cuidado al posible receptor, dada la alta tasa de MAH/PET.
- Hay que desaconsejar a las madres positivas por el HTLV-1 o HTLV-2 que den lactancia materna para prevenir la transmisión de la madre al lactante, excepto en entornos donde las enfermedades diarreicas en niños no alimentados con lactancia materna tienen un alto grado de morbilidad y mortalidad.
- Hay que usar preservativos con parejas serodiscordantes. Sin embargo, dada la baja frecuencia de transmisión sexual a través de las relaciones sexuales, las parejas que deseen un embarazo podrían dejar de usar el preservativo en las fechas de máxima fertilidad. Estas decisiones requieren una conversación cuidadosa entre médico y paciente.

Al contrario que con el VIH, no se recomienda la profilaxis rutinaria postexposición (exposición sexual), dado que su eficacia frente al HTLV en humanos no ha sido comprobada. Las vacunas que contienen el virus completo y antígenos recombinantes de la envoltura han evitado la infección por el HTLV-1 en monos y en un modelo experimental en conejos. Sin embargo, es poco probable que una vacuna para el ser humano tenga una prioridad alta, dado que la incidencia de la enfermedad clínica es relativamente baja.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Phillips AA, Fields P, Hermine O, et al. Mogamulizumab versus investigator's choice of chemotherapy regimen in relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica*. 2019;104:993-1003.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

355

ENTEROVIRUS

JOSÉ R. ROMERO

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los enterovirus pertenecen al género *Enterovirus* de la familia Picornaviridae. Gracias a los avances en virología molecular ha sido posible clasificar las más de 100 cepas reconocidas sobre la base de análisis filogenéticos de las secuencias de ácidos nucleicos de VP1, la principal proteína de la cápside del enterovirus (tabla 355-1).

Organismos patógenos

Los enterovirus son virus de pequeño tamaño (30 nm de diámetro) y forma icosaédrica, sin envoltura. La cápside del virus se compone de cuatro proteínas virales (de VP1 a VP4). Los enterovirus tienen un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo y de 7,4 kilobases. El extremo 5' del genoma está unido covalentemente a una

proteína pequeña, VPg. El genoma está organizado en una región 5' no traducida de gran longitud (en torno a 740 nucleótidos), que precede a un único marco abierto de lectura continuo de 6,63 kilobases. El marco abierto de lectura, seguido de una corta región 3' no traducida y una cola de poliadenilato terminal, produce una única poliproteína de gran tamaño, que después de la traducción es modificada para producir cuatro proteínas de cápside, siete proteínas no estructurales y varios intermediarios proteicos funcionales. Las regiones 5' y 3' no traducidas de la VPg participan en la replicación del genoma viral. La región 5' no traducida del enterovirus es esencial para la traducción y contiene determinantes de la neurovirulencia en los poliovirus.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que se producen anualmente en todo el mundo 1.000 millones de infecciones o más por enterovirus. En EE. UU. entre 30 y 50 millones de infecciones anuales generan de 10 a 15 millones de casos sintomáticos, siendo los virus de Coxsackie A6, virus ECHO 1, virus ECHO 18, virus de Coxsackie A9, virus de Coxsackie B4, virus ECHO 30, virus ECHO 6 y enterovirus D69, responsables de aproximadamente el 50% de las infecciones enterovirales.¹

Los seres humanos constituyen el único reservorio conocido para el enterovirus. Las infecciones por enterovirus son estacionales y la mayoría se producen en verano y a principios de otoño en las regiones templadas. Por ejemplo, en EE. UU. más del 80% de las infecciones se producen entre junio y octubre. Sin embargo, los brotes invernales ponen de manifiesto su posible presentación en cualquier estación del año. En las regiones tropicales y subtropicales, las infecciones se registran durante todo el año, con mayor incidencia en la temporada de lluvias.

En todo el mundo, los serotipos dominantes de enterovirus en circulación varían anualmente según la región geográfica. En EE. UU., 13 serotipos han sido responsables de cerca del 70% de todos los casos registrados (tabla 355-2).

Más del 80% de las infecciones afectan a menores de 20 años, con mayor incidencia en lactantes y niños de 4 años o menos. Casi el 45% de todas las infecciones sobreviven en niños menores de 1 año. Entre las personas que conviven con los niños infectados,

TABLA 355-1 CLASIFICACIÓN DE LOS ENTEROVIRUS

ESPECIE	SEROTIPOS
Enterovirus A	CV- A2-A8, A10, A12, A14, A16 EV- A71, A76, A90, A92, A114, A119-A121
Enterovirus B	CV- A9 CV- B1-B6 E- 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33 EV- B69, B73-B75, B77-B88, B93, B97, B98, B100, B101, B106, B107, B110-B113
Enterovirus C	PV- 1-3 CV- A1, A11, A13, A17, A19-A22, A24 EV- C95, C96, C99, C102, C104, C105, C109, C113, C116-C118
Enterovirus D	EV- D68, D70, D94, D111, D120

TABLA 355-2 LOS 13 SEROTIPOS DE ENTEROVIRUS MÁS FRECUENTES NOTIFICADOS POR LOS LABORATORIOS DEL NATIONAL ENTEROVIRUS SURVEILLANCE SYSTEM A LOS CDC, 2009-2013

SEROTIPO DE ENTEROVIRUS	PORCENTAJE
Virus de Coxsackie A6	12,3
Virus ECHO 11	7,9
Virus ECHO 18	5,6
Virus de Coxsackie A9	5,1
Virus de Coxsackie B4	5
Virus ECHO 30	5
Virus ECHO 6	5
Enterovirus D68	4,3
Virus de Coxsackie B5	4,1
Virus de Coxsackie B3	4,1
Virus ECHO 9	4
Virus de Coxsackie B1	3,5
Virus de Coxsackie A16	2,9
Total	69,1

Tomado de Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Enterovirus and parechovirus surveillance—United States, 2009-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:940-943.

se observa evidencia clínica o serológica de infección secundaria en más del 50% de los individuos sensibles. En menores de 20 años se observa preponderancia masculina (relación hombre:mujer 1,4:1), aunque no en personas mayores.

Se han referido brotes infecciosos por enterovirus en unidades neonatales, guarderías, escuelas infantiles, campamentos, equipos deportivos e instalaciones militares. Son frecuentes los brotes que afectan ampliamente a una colectividad. En la región de Asia-Pacífico se han producido extensos brotes regionales de EV-A71. También se han registrado de manera ocasional pandemias, como una de conjuntivitis hemorrágica aguda causada por EV-D70 y CV-A24.

Los programas eficaces de vacunación antipolio han erradicado el serotipo 2 del poliovirus salvaje en todo el mundo. El serotipo 3 se detectó por última vez en 2012, pero aún no se ha declarado erradicado. Los casos por el serotipo 1 parecen restringirse en este momento a Afganistán, Pakistán y Nigeria, donde lamentablemente sigue teniendo carácter endémico.³ A pesar de que las tasas de vacunación contra la poliomiélitis exceden del 95%, los poliovirus salvajes del genotipo 1 han circulado de forma persistente en el sur de Israel e intermitentemente en otras zonas, por fortuna sin causar parálisis, de acuerdo con la vigilancia intensiva.

El uso de vacunas de poliovirus vivos atenuados ha dado lugar al problema de los poliovirus derivados de la vacuna (PVDV) como resultado de la excreción de cepas de la vacuna (Sabin) susceptibles de neuroreversión por parte de individuos con inmunodeficiencias humorales primarias, pero no con inmunodeficiencias humorales secundarias u otras inmunodeficiencias, o como resultado de la recombinación natural entre cepas Sabin y miembros de la especie de *Enterovirus C*.³ Los PVDV que circulan en el medio con evidencia de transmisión de persona a persona han sido bautizados como poliovirus derivados de la vacuna circulantes (PVDVc). Un tercer grupo de PVDV, denominado PVDVs, consta de cepas clínicas aisladas a partir de personas sin inmunodeficiencia conocida o a partir de aguas residuales cuyo origen primario se desconoce. Similar al poliovirus salvaje, los PVDVc pueden causar parálisis flácida aguda en individuos no inmunizados o inmunizados de forma incompleta y ha sido causa de múltiples brotes en todo el mundo. Para eliminar el riesgo de poliomiélitis debido a los PVDV, tendría que cancelarse el uso de vacunas orales de poliovirus vivos atenuados. Como paso inicial hacia ese objetivo, en 2016 se emprendió un cambio mundial sincronizado de la vacuna oral trivalente contra la poliomiélitis por una vacuna bivalente que solo contiene los poliovirus atenuados de tipo 1 y 3.⁴

BIOPATOLOGÍA

Los poliovirus y la mayoría de los enterovirus no poliomiéuticos se transmiten por vía fecal-oral. Son excepciones notables CV-A21 y EV-D68, que se transmiten por vía respiratoria, y EV-D70, que puede contagiarse por fómites contaminados o por secreciones respiratorias u oculares. Los datos disponibles son, asimismo, indicativos de transmisión transplacentaria de los enterovirus.

La ingestión de enterovirus produce infección de células de la faringe y del tubo digestivo inferior, dado que el virus es resistente a los ácidos. La replicación inicial del virus, que se cree que se produce en los tejidos mucosos de la nasofaringe y del tubo intestinal (es decir, amígdalas y placas de Peyer), da lugar a la diseminación a ganglios linfáticos mesentéricos y cervicales profundos. La posterior replicación en estos sitios conduce a una viremia menor, con diseminación a múltiples órganos, como hígado, pulmones y corazón, y al sistema nervioso central (SNC). La replicación del virus en estas localizaciones induce muchas de las manifestaciones clínicas de la infección y se produce seguida de una viremia importante que puede infectar el SNC, si es que se salvó durante la viremia inicial. El virus es eliminado por acción de anticuerpos neutralizantes específicos para ese tipo y dirigidos a las proteínas de la cápside entre 7 y 10 semanas después de la infección. Los anticuerpos inmunoglobulina (Ig) A aparecen en las vías respiratorias y gastrointestinales entre 2 y 4 semanas después de la infección.

La respuesta inmunitaria humoral del huésped es fundamental en la prevención y erradicación de las infecciones enterovirales. Las inmunodeficiencias de linfocitos B, congénitas o adquiridas, provocan infección crónica o prolongada. Los datos experimentales indican que los interferones son importantes a la hora de limitar la propagación de poliovirus una vez que se ha producido la infección. Es posible que los linfocitos citotóxicos naturales y los linfocitos T γ o δ intervengan en la regulación de la respuesta de linfocitos T del huésped.

Los hallazgos histopatológicos en pacientes fallecidos por poliomiélitis revelan necrosis neuronal en asociación a infiltrados mononucleares y polimorfonucleares que son inicialmente de distribución perivascular, pero que más tarde muestran una localización difusa en la materia gris de las astas anteriores de la médula espinal, la formación reticular del cerebro posterior, los núcleos vestibulares y los núcleos del techo del cerebelo. En las infecciones del SNC por enterovirus no poliomiéuticos en huéspedes inmunocompetentes, los hallazgos son edema de meninges y parénquima cerebral, con infiltración linfocítica perivascular microscópica, aumento del número de oligodendrocitos y áreas focales de necrosis y hemorragia. En los casos de miocarditis por enterovirus (cap. 54), la inflamación de células mononucleares se asocia a extensa necrosis miocárdica seguida de fibrosis, que puede ser focal, pero que induce lesión miocárdica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de las infecciones por enterovirus es, en general, de 3 a 6 días, con un intervalo de 2 días a 2 semanas. Dependiendo del serotipo y la edad del paciente, hasta el 90% de las personas infectadas presentan infección subclínica.⁵ Los enterovirus son responsables de numerosos síndromes clínicos que afectan a casi todos los sistemas orgánicos, y ningún serotipo de enterovirus se asocia exclusivamente a una sola enfermedad o a un solo síndrome clínico (tabla 355-3).

El síndrome más frecuente por enterovirus, que se observa en el 50-80% de los casos, es una enfermedad febril inespecífica, más frecuente en lactantes, bebés y niños pequeños. El inicio de la enfermedad es brusco, con fiebre, falta de apetito, letargo, irritabilidad, vómitos, diarrea⁶ y síntomas de vías respiratorias superiores. Los hallazgos en la exploración física son mínimos y consisten en ligera congestión faríngea y conjuntival y linfadenopatía. En alrededor del 25% de los casos se producen exantemas.

DIAGNÓSTICO

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (p. ej., la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa [RT-PCR] y la amplificación de secuencias con base en ácidos nucleicos) son los métodos preferidos para la detección y la identificación de todos los enterovirus.⁷ Múltiples estudios han documentado que las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos son más sensibles y rápidas que el cultivo de células para la detección de enterovirus en líquido cefalorraquídeo (LCR). La RT-PCR puede detectar enterovirus en LCR, sangre, tejidos, heces y otros líquidos corporales en cuestión de horas y los resultados pueden servir para acortar hospitalizaciones, reducir el uso de antibióticos y limitar los costos de la atención sanitaria.

Las pruebas serológicas son de uso limitado, aunque la multiplicación por cuatro de los títulos de anticuerpos frente a un serotipo específico de enterovirus en pares de muestras de suero de pacientes agudos y convalecientes permiten establecer el diagnóstico. No se recomiendan los cultivos celulares debido a su limitada sensibilidad, a su positividad prolongada incluso después de que el síndrome clínico relacionado se ha resuelto y a que son necesarios varios días para la detección del virus.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Las infecciones febriles e inespecíficas por enterovirus suelen resolverse en menos de 5 días sin secuelas. No obstante, la posible infección bacteriana oculta hace que un número significativo de lactantes y niños sean hospitalizados para su evaluación y tratamiento empírico. Después de la infección, el virus puede propagarse a la nasofaringe durante entre 2 y 6 semanas y estar presente en las heces durante varios meses.

SÍNDROMES CLÍNICOS ESPECÍFICOS

Infecciones del sistema nervioso central PARÁLISIS FLÁCIDA AGUDA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En las epidemias de poliovirus, el 90-95% de las infecciones son subclínicas. En otro 4-8% de los pacientes la infección determina fiebre, fatiga, cefalea, anorexia, mialgias y dolor de garganta, que se resuelven en entre 2 y 3 días. Se desarrolla poliomiélitis paralítica en menos del 1-2% de los individuos infectados.

Es posible ver casos esporádicos de parálisis flácida aguda también con otros enterovirus, especialmente con el virus de Coxsackie CV-A7, el enterovirus EV-A71 y el EV-D68.⁸ El EV-A71 causó un brote reciente de paresia en Australia: el 95% de los pacientes presentaron ARN enteroviral en sus heces y alrededor del 90% de los casos remitieron en 1 año.⁹ En un brote reciente de parálisis flácida entre niños en Colorado se documentó una infección precedente o simultánea por EV-D68 en 12 de 25 casos y se sospechó como causa probable en los otros 13. Sin embargo, en Japón, solo 9 de los 58 casos de parálisis flácida aguda se lograron relacionar con el EV-D68, y el virus se detectó en el LCR en un solo caso.¹⁰ De los 59 casos de mielitis flácida aguda de etiología desconocida ocurridos en California entre 2012 y 2015, 54 estuvieron precedidos o coincidieron con una enfermedad respiratoria o gastrointestinal, pero solo un tercio de los pacientes presentaban cultivos o pruebas serológicas de infección enteroviral.¹¹ Con la excepción del EV-A71 y del EV-D68, la parálisis asociada a los enterovirus no poliomiéuticos tiende a ser más leve y, cuando comienza la parálisis, no existe fiebre. Resultan afectadas con mayor frecuencia las extremidades superiores, la cara y los nervios craneales. Las vías sensoriales permanecen intactas.

El LCR puede revelar recuento celular normal o leve pleocitosis linfocítica (< 100 células/ μ l), asociada a un ligero aumento de proteínas y a concentraciones normales de glucosa. Las pruebas neurológicas por imagen no suelen ser de utilidad, aunque, en pacientes con parálisis flácida aguda causada por poliovirus y enterovirus no poliomiéuticos, la resonancia magnética potenciada en T2 permite detectar aumento de la señal en las regiones del asta anterior de la médula espinal.

TABLA 355-3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES POR ENTEROVIRUS NO POLIOMIELÍTICOS*

SÍNDROME CLÍNICO	VIRUS DE COXSACKIE DEL GRUPO A [†]	VIRUS DE COXSACKIE DEL GRUPO B	VIRUS ECHO	ENTEROVIRUS
Infección asintomática	Todos los serotipos	Todos los serotipos	Todos los serotipos	Todos los serotipos
Enfermedad febril indiferenciada («catarro de verano») con o sin síntomas respiratorios	Todos los serotipos	Todos los serotipos	Todos los serotipos	D68, D70, A71
Meningitis aséptica (asociada a menudo a exantema)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 22, 24	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 30, 31, 33	D70, A71
Encefalitis	2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 16	1, 2, 3, 4, 5	2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 17, 18, 19, 25, 30, 33	D70, A71
Parálisis flácida aguda (similar a poliomielititis)	4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 16, 21, 24	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 30	¿D68?, D70, A71
Miopericarditis	1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 14, 16	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 16, 17, 19, 25, 30	
Pleurodinia	1, 2, 4, 6, 9, 10, 16	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 19, 25, 30	
Herpangina	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 16, 22	1, 2, 3, 4, 5	6, 9, 11, 16, 17, [22], 25	A71
Exantema viral de manos, pies y boca	4, 5, 6, 7, 9, 10, 16	2, 5	7	A71
Exantemas	2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 16	1, 2, 3, 4, 5	2, 4, 5, 6, 9, 11, 16, 18, 25	A71
Catarro común	2, 10, 21, 24	1, 2, 3, 4, 5	2, 4, 8, 9, 11, 20, 25	
Infecciones de vías respiratorias inferiores (bronquiolitis, neumonía)	7, 9, 16	1, 2, 3, 4, 5	4, 8, 9, 11, 12, 14, 19, 20, 21, 25, 30	D68, A71, C104
Conjuntivitis hemorrágica aguda [‡]	24			D70
Enfermedad generalizada del recién nacido	3, 9, 16	1, 2, 3, 4, 5	3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 30	

*Se han relacionado numerosos serotipos de enterovirus con la mayoría de estos síndromes, al menos en casos esporádicos. Los serotipos aquí reflejados son los que han sido identificados como implicados de forma clara o frecuente. Los serotipos con una asociación fuerte figuran subrayados.

[†]Dado que la detección de muchos de los virus de Coxsackie del grupo A requería originalmente la inoculación en un ratón lactante, es probable que fueran notificados a la baja como causa de enfermedad.

[‡]La conjuntivitis sin hemorragia se observa con frecuencia asociada a otras manifestaciones en pacientes infectados por numerosos virus de Coxsackie y virus ECHO de los grupos A y B, especialmente los virus de Coxsackie A9, A16 y B1-B5, y los virus ECHO 2, 7, 9, 11, 16 y 30.

Tomado de Modlin JR. Enterovirus. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008, with minor changes.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

No existe tratamiento específico. Los esfuerzos deben centrarse en el seguimiento del paciente por posible desarrollo de insuficiencia respiratoria o afectación de las vías respiratorias, así como en el control del dolor asociado a los espasmos musculares.

La mortalidad asociada a la poliomielititis espinal es aproximadamente del 5%. No se conocen las tasas de mortalidad por enterovirus asociados a parálisis flácida aguda por enterovirus no poliomielititis. Antes de la introducción de los modernos métodos de asistencia respiratoria y cardiovascular, en los pacientes con poliomielititis medular o bulbar eran habituales tasas de mortalidad superiores al 50%. El resultado final de la parálisis es muy variable y abarca desde la completa resolución a la persistencia durante toda la vida del individuo. Los mejores resultados en cuanto a recuperación de la fuerza se producen durante los primeros 6 meses de convalecencia. Las extremidades paralizadas sufren atrofia, lo cual conduce a deformidades esqueléticas. Los pacientes con enterovirus no poliomielititis suelen presentar una recuperación más rápida y menor atrofia que los afectados por la poliomielititis clásica. No obstante, en el brote reciente por EV-D68 en Colorado, el 75% de los pacientes experimentaron una mejora limitada o ninguna mejora de su parálisis flácida a los 30 días, y el 25% restante solo manifestó una recuperación parcial en ese momento.

El síndrome de atrofia muscular pospoliomielititis, que se observa en un 25 a un 85% de los individuos entre dos y tres décadas después de la recuperación de la enfermedad parálisis, se caracteriza por el desarrollo gradual de debilidad, dolor y atrofia. Los posibles mecanismos en virtud de los cuales se produce esta atrofia son el envejecimiento y el fracaso neuronal en las conexiones neuromusculares afectadas o, menos probablemente, a reactivación/infección por poliovirus.

MENINGITIS

Los enterovirus, en particular los de la especie B, son la causa dominante de meningitis viral (cap. 384) en todas las edades. En una encuesta reciente se documentó que casi el 52% de todos los casos de meningitis y encefalitis en EE. UU. entre 2011 y 2014 obedecían a infecciones enterovirales.¹²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico varía con la edad. Los síntomas predominantes de la meningitis en los recién nacidos son fiebre inespecífica, irritabilidad, letargo y falta de apetito, a menudo con fontanela abultada y erupción cutánea generalizada. En los recién nacidos con meningoencefalitis, los síntomas clínicos pueden consistir en fiebre, letargo, convulsio-

nes, fontanela abultada y anomalías neurológicas focales. En los casos graves pueden existir hepatitis, miocarditis o neumonía, por separado o combinadas.

En lactantes y niños, la aparición repentina de fiebre es el síntoma inicial más frecuente. La fiebre puede persistir durante 1-5 días y mostrar un patrón bifásico. Es frecuente la irritabilidad o bien el letargo. Otros síntomas inespecíficos son la falta de apetito, vómitos, diarrea y exantema. La cefalea está presente en casi todos los niños con edad suficiente para comunicarlo. Es frecuente la aparición de exantema, malestar general, dolor de garganta, dolor abdominal y mialgias y a veces se refiere también fotofobia. Se registran convulsiones en menos del 5% de los casos. La exploración puede revelar una fontanela abombada. Los signos de irritación meníngea (rigidez de nuca, signos de Brudzinski y Kernig) aparecen en menos del 10% de los niños menores de 3 meses y aumentan con la edad.

En adolescentes y adultos existe casi siempre una cefalea lo suficientemente grave como para que su control requiera analgésicos narcóticos. Algunos pacientes refieren alivio temporal de la cefalea después de punción lumbar. La fiebre no es universal, pero en más de dos tercios de los pacientes se producen fotofobia, signos de irritación meníngea, náuseas, vómitos y rigidez de cuello. Se registra mialgia en el 20-90% de los pacientes. Los síntomas más frecuentes son exantema y dolor abdominal.

El análisis del LCR revela generalmente pleocitosis linfocítica (< 500 células/μl) leve o moderada.¹³ No obstante, algunos pacientes presentan recuentos linfocíticos superiores a 1.000 o pleocitosis neutrofílica en una etapa temprana de la enfermedad, con progresión hacia un predominio de linfocitos horas o días más tarde. En un reducido porcentaje de pacientes, en particular lactantes, no existe pleocitosis a pesar de que es posible detectar enterovirus. La concentración de proteínas es a veces alta. Aunque la concentración de glucosa es generalmente normal, puede producirse hipoglucorraquia, particularmente en asociación con meningitis por el virus de Coxsackie del grupo B. Los estudios neurológicos por imagen en los casos de meningitis resultan en general poco reveladores. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos detectan enterovirus en LCR. Los serotipos identificados con mayor frecuencia a partir de muestras de LCR son de la especie enterovirus B.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático, con control de fiebre y dolor. Actualmente los agentes antivirales disponibles no son útiles. La hospitalización puede no ser necesaria en los adolescentes y adultos que parecen encontrarse bien, si es posible excluir de forma fiable una causa bacteriana. Tanto en lactantes y niños como en adultos en los que no es posible excluir de manera fiable la infección

bacteriana se aconsejan la hospitalización y el tratamiento antimicrobiano empírico inicial (cap. 384) mientras se esperan los resultados de los cultivos bacterianos de sangre y LCR. Los líquidos intravenosos son necesarios en ciertos casos para prevenir la deshidratación. El control de la cefalea puede requerir analgésicos narcóticos. Son complicaciones poco frecuentes a cualquier edad el coma, el aumento de la presión intracraneal y la secreción inadecuada de hormona antidiurética.

La gran mayoría de los pacientes se recuperan completamente. La duración de la enfermedad en lactantes y niños es generalmente inferior a 1 semana. En los adultos, la recuperación completa puede llevar hasta 3 semanas.

ENCEFALITIS

Los enterovirus son responsables de hasta el 22% de las causas identificables de encefalitis viral (cap. 386). En el informe más extenso realizado sobre encefalitis relacionada con enterovirus, el 73% de los casos confirmados se registraron en personas menores de 20 años, produciéndose el 40% de los casos entre menores de 10 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La aparición de síntomas neurológicos puede ser brusca o ir precedida de fiebre, cefalea, malestar general, mialgias, síntomas de vías respiratorias superiores, exantema, náuseas, vómitos o diarrea. Son frecuentes la somnolencia, el letargo y la alteración de la conciencia. Los pacientes pueden mostrar irritabilidad, cambios en la personalidad o alucinaciones. Se registran convulsiones generalizadas o focales hasta en el 30% de los pacientes y en una minoría se produce progresión de la enfermedad hasta el coma. La rigidez de cuello y la ataxia son síntomas físicos frecuentes. Hallazgos neurológicos focales, tales como hemiplejía, hemicorea y parestesias, aparecen en casi el 30% de los pacientes. La naturaleza focal de las convulsiones y de los signos neurológicos anómalos puede ser una reminiscencia de la encefalitis por el virus del herpes simple (cap. 350).

Entre las encefalitis por enterovirus, la debida a EV-A71 se asocia de forma especial a encefalitis grave del tronco del encéfalo (romboencefalitis), principalmente en niños. La manifestación inicial puede ser un pródromo de la enfermedad mano-pie-boca o de la herpangina, seguida de mioclonías asociadas a veces a temblores, ataxia o alteraciones de los pares craneales y a un rápido inicio de edema pulmonar neurogénico, shock, coma y apnea.

La evaluación del LCR puede revelar pleocitosis linfocítica entre leve y moderada (< 500 células/ μ l), pero el recuento de leucocitos en LCR puede ser normal. Es posible que la concentración de proteína se encuentre aumentada y que esta sea la única anomalía. La concentración de glucosa es generalmente normal. A menudo los enterovirus se detectan mediante las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos a partir de LCR.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático, con seguimiento por si se produjera insuficiencia respiratoria o afectación de las vías respiratorias. Casi el 50% de los pacientes requieren cuidados intensivos. En los pacientes con signos neurológicos focales, el aciclovir empírico (10-15 mg/kg cada 8 h) halla justificación hasta descartar el virus del herpes simple.

La duración media de la hospitalización es inferior a 1 semana y la mortalidad es inferior al 10%. Sin embargo, para la romboencefalitis grave por EV-A71, la mortalidad puede acercarse al 70%. Las secuelas a largo plazo de la romboencefalitis son mioclonías, parálisis del nervio motor ocular externo, diplejía facial, ataxia, disartria, oftalmoplejía internuclear y apnea central.

Miopericarditis

Miembros de la especie *Enterovirus B* y sobre todo los virus de Coxsackie del grupo B son responsables de aproximadamente un tercio de los casos de miocarditis aguda (cap. 54). La mayoría de los casos se registran en adultos jóvenes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Una infección de las vías respiratorias superiores puede preceder a la aparición de síntomas cardíacos en entre 1 y 2 semanas. Es posible que exista fiebre, y los síntomas iniciales habituales son disnea, dolor torácico y fatiga. La exploración física revela en ocasiones ritmo de galope o roce pericárdico.

En la radiografía de tórax se observa cardiomegalia. Los signos electrocardiográficos varían e incluyen complejos QRS de bajo voltaje, depresión del segmento ST, inversión de la onda T, ondas Q patológicas, arritmias ventriculares y bloqueo cardíaco. Los signos ecocardiográficos son disminución de la fracción de eyección, dilatación ventricular y derrame pericárdico. Con frecuencia, los niveles de troponina en sangre se muestran elevados. La resonancia magnética cardíaca ayuda a localizar las áreas de miocarditis. En ciertos pacientes con insuficiencia cardíaca resistente o posible miocarditis de

células gigantes (cap. 54) se recomienda biopsia del miocardio; es posible detectar los enterovirus mediante ensayos de amplificación de ácidos nucleicos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento sintomático consiste en reposo en cama y abordaje de la insuficiencia cardíaca (cap. 53), las arritmias (caps. 58 y 59) y la pericarditis con o sin derrame pericárdico (cap. 68). En términos generales, no se recomienda el tratamiento inmunodepresor (cap. 54). En aproximadamente un tercio de los pacientes con miocarditis aguda se desarrolla miocardiopatía dilatada crónica. Los pacientes con pericarditis pueden desarrollar en el futuro derrames pericárdicos recurrentes o pericarditis constrictiva crónica.

Exantemas y enantemas

Las infecciones por enterovirus pueden dar lugar a un amplio espectro de exantemas y enantemas febriles, de tipo macular, papuloso, maculopapular, morbiliforme, rubeliforme, vesicular, urticarial, papulopustuloso y escarlatiniforme. Los exantemas son más frecuentes en niños hasta los 15 años. Un serotipo puede causar varios exantemas diferentes. Con la excepción de CV-A16, ningún serotipo se asocia a una sola erupción cutánea. El virus ECHO 9 y el CV-A9 pueden causar erupciones cutáneas de tipo petequeal o de tipo púrpura que recuerdan la meningococemia (cap. 282).

Exantema viral de manos, pies y boca, y herpangina

El exantema viral de manos, pies y boca suele asociarse a la especie de enterovirus A y en particular a CV-A16, CV-A6 y EV-A71.^{14,15} La herpangina también tiene usualmente su causa en virus de Coxsackie del grupo A, dentro de la especie de enterovirus A, aunque también se ha asociado a virus de Coxsackie del grupo B, virus ECHO y enterovirus B.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El exantema viral de manos, pies y boca comienza con febrícula, malestar general, anorexia y dolor bucal. Pasados 1 o 2 días aparecen máculas orales, que después rápidamente se convierten en vesículas y se ulceran. Las lesiones orales se distribuyen normalmente por mucosa bucal y lengua, aunque también pueden aparecer en el paladar, la úvula, pilares anteriores y encías. En aproximadamente dos tercios de los pacientes, el enantema se acompaña de un exantema, con vesículas dolorosas a la palpación de 3 a 7 mm en el dorso de manos y pies y con frecuencia también en palmas y plantas. Pueden aparecer lesiones en las nalgas, pero no suelen ser vesiculares. El exantema viral de manos, pies y boca asociado al CV-A6 tiene una distribución más amplia de las lesiones cutáneas, que se extienden y se tornan vesiculares. Entre 1 y 2 meses después de la infección puede producirse onicomadesis (pérdida de las uñas).

La herpangina comienza con fiebre alta, sobre todo en pacientes jóvenes. Otros signos son dolor de garganta, leve linfadenopatía cervical, sialorrea, anorexia, disfagia, dolor abdominal y vómitos. El examen de boca y garganta revela lesiones papulovesiculares de un color blanco grisáceo de 1 a 2 mm, con un halo de eritema, que se localizan fundamentalmente en los pilares anteriores de las fauces. También pueden resultar afectados el paladar blando, la úvula y las amígdalas. En raras ocasiones, se hallan implicadas las superficies bucales posteriores y la punta dorsal de la lengua. Durante un período de 2 a 3 días, las lesiones aumentan entre 3 y 4 mm de tamaño. Suelen estar presente una media de cinco lesiones.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El exantema viral de manos, pies y boca suele resolverse en menos de 1 semana y la herpangina en 10 días, en ambos casos generalmente sin mayores complicaciones, sin necesidad de hospitalización ni secuelas. Los lactantes y niños pequeños pueden requerir hospitalización para la administración de líquidos parenterales. La enfermedad asociada a CV-A6 tiene una mayor tasa de hospitalización. El exantema viral de manos, pies y boca por EV-A71 puede preceder al desarrollo de romboencefalitis, potencialmente mortal (v. apartado «Encefalitis»). Las vacunas experimentales EV71 poseen una efectividad superior al 90% contra la enfermedad de la mano, el pie y la boca relacionada con el EV71, y una efectividad superior al 80% contra las enfermedades graves relacionadas con el EV71, pero no protegen frente a las infecciones por el virus de Coxsackie A16.

Conjuntivitis hemorrágica aguda

La conjuntivitis hemorrágica aguda (cap. 395) se asocia a EV-D70 y CV-A24. Las enfermedades causadas por estos dos serotipos son indiferenciables entre sí. No obstante, la conjuntivitis hemorrágica aguda causada por CV-A24 suele cursar acompañada de síntomas sistémicos y de vías respiratorias superiores y puede ir asociada a hemorragia

conjuntival menos grave. Es habitual que existan elevadas tasas de ataque secundario entre las personas que conviven con el afectado. Otros enterovirus pueden causar también conjuntivitis aguda o queratoconjuntivitis, pero generalmente sin manifestaciones hemorrágicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un período de incubación de 1-2 días precede a la rápida aparición de hinchazón palpebral asociada a lagrimeo, fotofobia, visión borrosa y dolor ocular grave. Las características hemorragias subconjuntivales varían en tamaño desde petequias hasta manchas extensas. Aunque con frecuencia se produce queratitis transitoria, esta pocas veces da lugar a opacidades subepiteliales. Es frecuente la adenopatía preauricular, pero no la fiebre. En ocasiones se observa una secreción mucopurulenta ocular.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático. La enfermedad suele persistir durante 1-2 semanas, aunque generalmente se produce la recuperación completa. En algunos pacientes pueden desarrollarse mielorradiculopatía lumbar transitoria y enfermedad similar a parálisis flácida aguda.

Síndromes de vías respiratorias

Los enterovirus pueden causar síndromes de vías respiratorias superiores e inferiores, solamente o junto con otros síndromes. Según los resultados de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, los enterovirus son responsables de hasta el 15% de los síndromes de las vías respiratorias superiores. También causan el 18% de los síndromes de vías respiratorias inferiores en niños hospitalizados y el 25% de las hospitalizaciones en pacientes con sibilancias agudas. Los enterovirus EV-D68 y EV-C104 son identificados cada vez con mayor frecuencia como causa de enfermedad de las vías respiratorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El «catarro de verano» por enterovirus (cap. 337) consiste en congestión nasal, rinorrea y estornudos. Pueden aparecer malestar y tos. Es característico que no existan fiebre ni dolor de garganta o que sean mínimos.

La faringitis, la amigdalitis o la faringoamigdalitis comienzan bruscamente, con fiebre y dolor de garganta. La nasofaringe, las amígdalas, la úvula y el paladar blando presentan eritema e inflamación. Pueden existir petequias y la linfadenitis cervical es habitual. Otros síndromes asociados a los enterovirus son bronquitis (cap. 90) y bronquiolitis.

Las neumonías por enterovirus comienzan gradualmente con coriza, anorexia y febrícula. Suelen producirse tos no productiva, taquipnea, tiraje intercostal, aleteo nasal y sibilancias. En los casos graves, se desarrolla cianosis. Las radiografías de tórax pueden mostrar infiltrados perihiliares, consolidación irregular, atrapamiento aéreo y atelectasia. El enterovirus EV-D68 se ha convertido en causa importante de enfermedad respiratoria, sobre todo en niños pequeños y lactantes, pero también en adolescentes y adultos. Hasta en el 70-80% de los casos se ha referido un trastorno pulmonar subyacente, como asma o sibilancias. Los síndromes respiratorios asociados al enterovirus EV-D68 son neumonía, bronquiolitis, bronquitis asmática, exacerbación del asma y sibilancias. Los signos y síntomas son tos, sibilancias, disnea, taquicardia y tiraje intercostal y subcostal. La parálisis flácida aguda es una complicación poco frecuente. Puede no existir fiebre, pero la hipoxia es habitual. La radiografía de tórax revela en ocasiones la existencia de infiltrados y atelectasias.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático y consiste en control de la fiebre y del dolor. En niños mayores y adultos no suele ser necesaria hospitalización. La resolución se produce en 7 días o menos. En la infección por EV-D68 se requieren en ocasiones hospitalización e ingreso en una unidad de cuidados intensivos para prestar la debida asistencia respiratoria. Es inhabitual que se produzca la muerte, pero puede ocurrir.

Miositis PLEURODINIA

Los virus de Coxsackie del grupo B son la principal causa de pleurodinia esporádica y epidémica, aunque el síndrome también se asocia a ciertos virus ECHO y virus de Coxsackie del grupo A dentro de las especies enterovirus A y enterovirus B.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El inicio de la enfermedad es brusco en aproximadamente el 75% de los pacientes. En el resto, la aparición de dolor torácico pleurítico va precedida por pródromo de cefalea, malestar general, anorexia y vagas mialgias que duran hasta 10 días. El dolor puede percibirse en las costillas inferiores o en el esternón e irradia a hombros, cuello o escapula. Se agrava con la respiración profunda, la tos, los estornudos o el movimiento. En las crisis, los pacientes tienden a presentar taquipnea y respiración superficial. Otros signos pueden ser dolor abdominal, cefalea, tos, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. La fiebre puede ser bifásica.

La exploración física no suele revelar sensibilidad muscular, miositis manifiesta ni inflamación muscular. En el 25% de los pacientes existe roce pleural. La radiografía de tórax suele ser normal.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático, con especial énfasis en analgésicos no esteroideos (p. ej., ibuprofeno, 200-400 mg cada 4-6 h) o hidrocodona (5 a 10 mg cuatro veces/día) por separado o en combinación con paracetamol para controlar el dolor. Los síntomas pueden persistir durante 1 a 14 días (media, 3,5 días) y resolverse sin secuelas, aunque en el 25% de los pacientes reaparecen los síntomas.

MIOSITIS INFLAMATORIA

Son múltiples los serotipos de enterovirus asociados a miositis focal o generalizada. En los pacientes con inmunodeficiencias de linfocitos B, puede desarrollarse un síndrome similar a la dermatomiositis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre los síntomas inespecíficos se incluyen fiebre y escalofríos. Los músculos implicados pueden mostrarse débiles, dolorosos a la palpación y edematosos. La demostración química de miositis reside en los elevados niveles séricos de creatina cinasa en la mioglobinuria y la mioglobinuria.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático. Salvo en los pacientes con inmunodeficiencia de linfocitos B, la recuperación es completa y rápida.

Infecciones por enterovirus en poblaciones especiales PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS DE LINFOCITOS B

Los enterovirus no poliomiélicos y los poliovirus pueden dar lugar a infecciones crónicas o prolongadas en pacientes con inmunodeficiencias de linfocitos B congénitas o adquiridas (cap. 236), como son los individuos con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, síndrome de hiper-IgM, síndrome de inmunodeficiencia combinada grave o inmunodeficiencia variable común, o en pacientes que reciben quimioterapia o tratamientos inmunomoduladores, especialmente con rituximab y obinutuzumab, y que se someten a trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Pueden producirse meningoencefalitis, infecciones pulmonares y gastroenteritis grave. En ocasiones, los síntomas iniciales son solamente cefaleas persistentes y letargo. A medida que la enfermedad progresa, se desarrollan síntomas neurológicos adicionales y pueden producirse ataxia, pérdida de habilidades cognitivas y de memoria, demencia, labilidad emocional, parestesias, debilidad, disartria y convulsiones. Son manifestaciones ajenas al SNC un síndrome similar a la dermatomiositis, edema, exantemas y hepatitis. El LCR presenta una concentración elevada persistente de proteínas, así como pleocitosis. Es posible detectar el enterovirus en LCR mediante RT-PCR.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los niños con inmunodeficiencia humoral (cap. 236) deben recibir tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas de por vida, en un intento por prevenir la infección crónica. No obstante, en algunos pacientes se desarrolla meningoencefalitis crónica que, en última instancia, suele ser mortal. Se han referido infecciones graves o mortales por enterovirus en individuos tratados con rituximab.

PREVENCIÓN

El lavado de manos es el método esencial de prevención de las infecciones por enterovirus. Solo las infecciones por poliovirus pueden prevenirse actualmente mediante vacunación. Ya se han completado con éxito en China ensayos con vacunas de EV-71 inactivados. Su eficacia en otras regiones del mundo depende de su capacidad de protección frente a la enfermedad causada por los diferentes genotipos hallados por todo el mundo.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Zhu FC, Meng FY, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adsorbed enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:2024-2032.
- A2. Zhu F, Xu W, Xia J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. *N Engl J Med*. 2014;370:818-828.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

356

ROTAVIRUS, NOROVIRUS Y OTROS VIRUS GASTROINTESTINALES

MANUEL A. FRANCO Y HARRY B. GREENBERG

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los virus son la principal causa de la gastroenteritis infecciosa aguda, un síndrome de vómitos, diarrea acuosa, o ambos que comienza súbitamente en personas por lo demás sanas. Dos virus concretos provocan muchos de los casos. Antes de que se difundieran las vacunas contra el rotavirus en los últimos 15 años, los rotavirus causaban más de 400.000 muertes cada año. Los rotavirus continúan siendo la causa más frecuente de gastroenteritis esporádica grave en los niños pequeños y actualmente son responsables del fallecimiento de alrededor de 600 niños diarios en todo el mundo, sobre todo en los países en vías de desarrollo que aún no han implementado la vacunación generalizada contra el rotavirus. Los norovirus son la principal causa de gastroenteritis infecciosa epidémica, tanto en niños como en adultos en los países desarrollados. Por ejemplo, los brotes de gastroenteritis en entornos cerrados, como cruceros y residencias de ancianos, son una manifestación típica de las infecciones por norovirus. Sin embargo, estos virus también son una causa cada vez más frecuente de gastroenteritis grave esporádica en niños pequeños y adolescentes.²

Organismos patógenos

Norovirus

Los norovirus, que son uno de los cinco géneros de la familia Caliciviridae, son virus icosaédricos sin envoltura, con un genoma de ARN monocatenario relativamente pequeño, de sentido positivo. El género de los norovirus se subclasifica en cinco genogrupos (de GI a GV), de los cuales solo tres (GI, GII y GIV) causan infecciones en el ser humano. Los virus GIII y GV infectan a bovinos y ratones, respectivamente, y hasta la fecha no se ha demostrado que estos virus animales infecten al ser humano. Los virus de cada genogrupo se subdividen en genotipos (se han descrito más de 25) y subgrupos. El virus Norwalk es un virus del genogrupo I genotipo 1 (GI.1) prototípico. El genoma del norovirus tiene alrededor de 7,7 kilobases de tamaño y consta de tres marcos de lectura abiertos, el primero de los cuales codifica proteínas no estructurales que son esenciales para la replicación del virus. El segundo marco de lectura abierto codifica la proteína principal de la cápside, o proteína viral 1 (VP1). Cuando la VP1 se expresa como proteína recombinante, se autoensamblan 180 moléculas dentro de partículas pseudovirales (VLP) muy parecidas a los auténticos viriones, lo cual ha resultado fundamental para el estudio de la epidemiología e inmunidad noroviral. Desde hace bien poco, los norovirus humanos se cultivan de forma reproducible *in vitro* en enteroides humanos,³ así que el diagnóstico depende casi siempre de la amplificación de los genes del virus mediante la reacción en cadena de la polimerasa

(PCR; v. más adelante) o el uso de las VLP como antígenos recombinantes para el análisis serológico.

Rotavirus

Los rotavirus, que pertenecen a la familia Reoviridae, son virus grandes icosaédricos sin envoltura, con un genoma de ARN bicatenario segmentado y una cubierta proteica de tres capas. Los rotavirus se clasifican en los grupos A a G basándose en la presencia de epítopos antigénicos con reactividad cruzada y en su relación genética global. Los rotavirus del grupo A son los patógenos intestinales virales más comunes en humanos jóvenes y en muchas otras especies de mamíferos. Los virus del grupo B se han identificado de forma esporádica en brotes de enfermedades diarreicas en adultos en China y más recientemente en estudios de niños con gastroenteritis esporádica, sobre todo en la India. Comparados con los del grupo A, los rotavirus del grupo C son principalmente patógenos animales que, en casos aislados, se asocian a enfermedad diarreica en humanos y animales en todo el mundo. Los rotavirus de los grupos D a G se han aislado solo en animales, principalmente en especies de aves. Los rotavirus son partículas de 100 nm que tienen tres capas concéntricas de proteínas: el núcleo está compuesto de VP1, VP2 y VP3 y de un genoma de ARN bicatenario segmentado; la capa intermedia está formada por VP6, que es la proteína viral estructural más abundante y antigénica, mientras que la capa externa está compuesta por VP7 y VP4. El genoma está compuesto de 11 segmentos de ARN bicatenario que, en conjunto, suman alrededor de 18 kilobases y codifican seis proteínas estructurales y seis no estructurales. Como sucede con casi todos los otros virus de ARN, la ARN polimerasa del rotavirus es propensa a errores y, junto con la presión selectiva, como la evolución de la inmunidad, dirige la diversidad viral. En los rotavirus, la reorganización génica (que es la mezcla de segmentos de genes de virus de diferentes cepas parentales en células coinfectadas por dos o más cepas) y el reordenamiento del genoma viral también contribuyen a la diversidad genética. La reorganización de segmentos de genes entre las cepas de rotavirus animales y humanos también se produce en contextos naturales, sobre todo en los países menos desarrollados. Hace poco se desarrolló un método eficiente y práctico sin virus auxiliares para recuperar los rotavirus recombinantes, y este método permitirá, sin duda, conocer mejor la biología de los rotavirus y facilitará el desarrollo de vacunas mejoradas.⁴

Otros patógenos

Otros agentes virales que causan una gastroenteritis infecciosa aguda en el ser humano difícil de distinguir de la enfermedad debida a rotavirus y norovirus son los sapovirus (un miembro de la familia Caliciviridae, al igual que los norovirus), adenovirus entéricos (cap. 341) pertenecientes a los tipos 40 y 41, y astrovirus (tabla 356-1). La frecuencia de detección (mediante análisis de PCR) de estos virus en las personas con gastroenteritis aguda depende del contexto, pero casi siempre se detectan con mucha menos frecuencia que los rotavirus y los norovirus. Los coronavirus (cap. 342), torovirus, picobirnavirus, picornavirus (cap. 355), bocavirus, parecovirus y pestivirus también se han aislado ocasionalmente en personas con gastroenteritis aguda, pero sus papeles como agentes causales de enfermedades entéricas siguen sin probarse. Entre los pacientes con gastroenteritis aguda, ningún agente etiológico causa alrededor del 25-50% de los casos.

EPIDEMIOLOGÍA

Norovirus

Con el tiempo, los norovirus parecen sufrir variaciones antigénicas menores en respuesta a la adquisición de inmunidad en la población general, de forma muy parecida a los virus de la gripe.⁵ En la actualidad, los casos de gastroenteritis en todo el mundo se deben sobre todo a la cepa de norovirus GII.4, pero las cepas nuevas suelen evolucionar cada 2-4 años a causa de variaciones antigénicas menores. Los brotes suelen producirse en entornos de contacto humano estrecho, como instalaciones militares, cruceros, residencias de ancianos y escuelas, sobre todo en clima frío y seco (v. tabla 356-1). La propagación viral se ve reforzada por el alto grado de infectividad de los norovirus, pues los datos sugieren que la dosis infecciosa es de 1-10 partículas virales.

Los norovirus de los genotipos GII.4 y GII.3 también causan alrededor del 12-20% de las gastroenteritis esporádicas en los niños menores de 5 años, en países tanto desarrollados como en vía de desarrollo.⁶ En EE. UU., donde ahora la vacunación contra el rotavirus es generalizada, los norovirus han superado recientemente a los rotavirus como causa principal de visitas médicas por gastroenteritis en los niños menores de 5 años. En un estudio de cohortes de nacimiento de ocho lugares de América del Sur, África y Asia, el rotavirus mostró la carga atribuible más alta en los lugares sin vacunación contra el rotavirus.

Rotavirus

La incidencia de la enfermedad por rotavirus es similar en los niños tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo, lo que sugiere que las medidas de higiene pública como el acceso a agua limpia no reemplazan la necesidad de una vacuna eficaz. En los países desarrollados, antes de que se implementaran vacunas sumamente eficaces, el rotavirus representaba una importante carga económica, pero rara vez causaba enfermedades mortales; después de aplicar las vacunas, ha cambiado la epidemiología

TABLA 356-1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS NOROVIRUS Y LOS ROTAVIRUS

	NOROVIRUS	ROTAVIRUS	ASTROVIRUS
Epidemias	Se producen durante todo el año; los brotes tienden a alcanzar un máximo en climas fríos	Se producen durante todo el año en países ecuatoriales; pico invernal en otros países	Epidemias invernales en niños y endemia durante todo el año
Estímulo clave de las epidemias	Cepas con variaciones antigénicas menores estimuladas por la presión inmunológica basada en la población	Tamaño de la cohorte de nacimiento susceptible	Desconocido
Transmisión	Fecal-oral, agua y brotes transmitidos por alimentos	Fecal-oral	Fecal-oral
Gravedad de la diarrea en niños	De leve a moderada, pero puede ser grave	La mayoría de las veces es grave	Más leve que rotavirus o norovirus
Reservorio	El ser humano es el único reservorio conocido de los norovirus que infectan a personas	Sobre todo humanos, pero los rotavirus de animales de granja y mascotas (sobre todo en países en vías de desarrollo) pueden infectar a personas, pero rara vez se propagan	El ser humano es el único reservorio conocido de los astrovirus que infectan a personas
Prevención	Se está desarrollando una vacuna basada en la proteína viral I	Se dispone de varias vacunas atenuadas vivas	No se está desarrollando ninguna vacuna
Predisposición por edad	Todas las edades	Principalmente niños < 5 años; la transmisión de la enfermedad a contactos familiares mayores es relativamente baja (< 25%)	Por lo general en niños, pero los adultos también pueden enfermar

de la enfermedad por rotavirus, y, por ejemplo, la incidencia máxima en los niños no vacunados de Finlandia se da ahora entre los 6 y los 16 años, y entre las personas mayores de 70 años.⁷

En las zonas templadas del mundo, la enfermedad por rotavirus se produce sobre todo durante los picos epidémicos en los meses más fríos del año (v. tabla 356-1). Sin embargo, este patrón no se observa en los países situados entre los 10° de latitud norte y 10° de latitud sur, donde la enfermedad es endémica todo el año. Antes de la introducción de la vacunación contra el rotavirus, una ola anual de enfermedad por rotavirus se propagaba por todo EE. UU. y Europa siguiendo unos patrones espaciotemporales muy específicos y recurrentes. En EE. UU., esta pauta de propagación se ha correlacionado con la variación de las tasas de natalidad, lo que sugiere que el número de bebés que experimentan su primoinfección es uno de los principales factores que dirigen la epidemia de rotavirus. La elevada natalidad en los países en vías de desarrollo también puede influir en su distribución epidemiológica diferencial de los rotavirus. La generalización de la vacuna contra los rotavirus ha reducido sustancialmente, o eliminado, la diseminación espaciotemporal de estos virus en EE. UU. y Europa.

Los anticuerpos contra las dos proteínas externas de la cápside son la base de la clasificación serotípica de rotavirus en los serotipos G (glucoproteína, VP7) y P (sensible a proteasa, VP4). Por razones técnicas, no suele disponerse de reactivos para la serotipificación P y la clasificación se basa en el genotipo P (siempre entre corchetes). En todo el mundo, la mayoría de las infecciones en el ser humano están causadas solo por cinco tipos de rotavirus del grupo A; P[8]G1 es el más común con gran diferencia (alrededor del 53% de las cepas), seguido de P[8]G3, P[4]G2, P[8]G9 y P[8]G4. En algunas zonas en vías de desarrollo, como la India, Brasil y África, los rotavirus P[6]G9, G5 y G8, respectivamente, también se encuentran con frecuencia. Algunas cepas de rotavirus humanos pueden haber surgido después de la recombinación con rotavirus bovino o porcino. Recientemente, se ha observado una prevalencia elevada de los virus G12 en varios países, lo que sugiere que este serotipo puede ser una cepa de rotavirus emergente. Los resultados de un extenso estudio multicéntrico desarrollado en el África subsahariana y el Sudeste Asiático, en el que la mayoría de las muertes por gastroenteritis se produjeron en niños menores de 5 años, confirmaron al rotavirus como agente etiológico más común de este síndrome y como causa de una importante carga nutricional en los niños.

BIOPATOLOGÍA

Norovirus

Los antígenos de los grupos histosanguíneos (HBGA) son los receptores de los norovirus y determinan la susceptibilidad a la enfermedad con especificidad de cepa. Los HBGA son oligosacáridos de hidratos de carbono complejos unidos a proteínas o lípidos que se expresan en los epitelios de la mucosa del aparato digestivo. Las tres familias principales de HBGA (ABO, Lewis y secretora) están involucradas en la unión a los norovirus. El estado secretor de una persona está controlado por el gen de la fucosiltransferasa 2 (FUT2). Las personas secretoras negativas son especialmente resistentes a la infección con el virus Norwalk (GI.1) y algunos virus GII.

Aunque el ARN de norovirus se ha detectado en el torrente sanguíneo de hasta el 15% de los pacientes con gastroenteritis por norovirus, el sitio de la replicación viral primaria es más probablemente el aparato digestivo. Hace poco se han cultivado con éxito norovirus humanos y se han pasado *in vitro* a cultivos enteroides de células epiteliales intestinales diferenciadas derivadas de células madre humanas. En consonancia con la frecuente presencia de vómitos en la enfermedad por norovirus, el vaciamiento

gástrico está retrasado. Las biopsias del yeyuno proximal muestran aplanamiento de las vellosidades con hiperplasia de las células de las criptas y vacuolización del citoplasma, a veces con un aumento de la apoptosis de las células epiteliales. Es probable que se produzca una alteración funcional de la barrera epitelial. En la actualidad se desconoce la eficacia y la persistencia de la inmunidad de larga duración en el contexto de la infección natural, en la que la dosis infecciosa suele ser bastante baja. El éxito reciente del cultivo de norovirus hace pensar que, por fin, se podrá examinar con cuidado el papel de los anticuerpos neutralizantes como determinante de la protección.

Rotavirus

Para los rotavirus, los HBGA se han propuesto recientemente como receptores que determinan la sensibilidad a la enfermedad a partir de la especificidad de las cepas. Los rotavirus se replican en las células de la punta de las vellosidades del intestino delgado, donde el proceso patológico asocia el acortamiento y atrofia de las vellosidades, vacuolización de los enterocitos, infiltración mononuclear en la lámina propia y distensión de las cisternas del retículo endoplásmico. Sin embargo, la gravedad de la enfermedad clínica no está directamente relacionada con la magnitud de la enfermedad intestinal, sino que se relaciona con los niveles de ARN viral en las heces.

Durante las fases iniciales de la enfermedad, la alteración de la secreción intestinal, la motilidad y la permeabilidad contribuyen al mecanismo fisiopatológico de la diarrea. En una fase posterior de la enfermedad puede producirse malabsorción. La proteína NSP4 de rotavirus, codificada por el gen 10 del rotavirus, es una enterotoxina viral que media, al menos en parte, los componentes secretores tempranos de la diarrea. También se ha sugerido que la infección viral aumenta la motilidad intestinal mediante la estimulación del sistema nervioso entérico, posiblemente a través de NSP4. Aún está por determinar si el efecto de la enterotoxina NSP4 es clínicamente relevante (y en qué grado) en los niños o en otras especies animales. Las personas infectadas tienen un período corto de viremia, pero sus consecuencias clínicas no están claras, salvo su correlación con el nivel de la fiebre. Sin embargo, la mayoría de los niños infectados presentan elevaciones leves de las enzimas hepáticas, lo que indica que la hepatitis de bajo nivel es frecuente.

Las concentraciones séricas de inmunoglobulina (Ig) A contra el rotavirus medidas poco después de la infección natural en los niños se suelen correlacionar con los niveles de IgA intestinal y parece ser que también con la protección. Una explicación para las infecciones recidivantes por rotavirus y norovirus es que la protección de la reinfección está mediada por IgA intestinal, que no es de larga duración en el ser humano. Otra explicación es que la protección es dependiente de anticuerpos neutralizantes frente a una o ambas de las proteínas externas de la cápside altamente variables de rotavirus. Sin embargo, una vacuna monovalente frente a P[8]G1 induce una protección significativa contra cepas de serotipos diferentes, con lo que apoya la conclusión de que la inmunidad protectora contra la infección por rotavirus es, en gran parte, heterotípica. Hace poco, en un análisis de anticuerpos monoclonales humanos dirigidos a VP4 o VP7, se comprobó que la inmunidad heterotípica a estas proteínas era, de hecho, bastante habitual.⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Norovirus

Las manifestaciones clínicas de la infección por norovirus son variables y dependen en parte de la edad del paciente. Alrededor de un tercio de las infecciones son asintomáticas, pero los síntomas consisten en diarrea, náuseas, vómitos, calambres abdominales, fiebre y malestar general, que suelen persistir durante 1-3 días. En los niños menores de 11 años la enfermedad suele comenzar con la aparición súbita de vómitos y puede durar

4-6 días. Las personas por lo demás sanas pueden excretar el virus en títulos bajos durante un máximo de 8 semanas y los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia intensa durante más de un año. En los recién nacidos y lactantes prematuros a menudo no hay vómitos y la infección se ha asociado con enterocolitis necrosante. Para apoyar el diagnóstico de los brotes de norovirus se han propuesto los siguientes cuatro criterios: 1) vómitos en más de la mitad de las personas afectadas; 2) media (o mediana) del período de incubación de 24-48 h; 3) media (o mediana) de la duración de la enfermedad de 12-60 h, y 4) ausencia de patógenos bacterianos en el coprocultivo.

Rotavirus

La diarrea y la deshidratación por rotavirus tienden a ser más graves que la enfermedad causada por otros patógenos entéricos infantiles. La diarrea por rotavirus es acuosa, dura unos 5 días, suele estar precedida por la aparición brusca de vómitos y a menudo se acompaña de fiebre y deshidratación. Se estima que el período de incubación de rotavirus es menor de 48 h. La excreción viral persiste en las heces durante 10 días en la mayoría de los niños y puede mantenerse hasta por 57 días. Los períodos de excreción son más largos cuando se evalúan mediante análisis sensibles basados en PCR en lugar de con inmunoanálisis en fase sólida. A los 5 años en un entorno de no vacunación, casi todos los niños han adquirido de forma natural inmunidad al rotavirus y la enfermedad muy grave después de esta edad es poco común.

DIAGNÓSTICO

Norovirus

La PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR) es en la actualidad el procedimiento de elección para la detección de norovirus en muestras clínicas, los alimentos y el agua. Aunque en Europa se dispone de análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) para detectar norovirus, su sensibilidad es dependiente del genotipo, y la especificidad y sensibilidad diagnósticas varían según la diversidad de las cepas circulantes en la población. Además, estos inmunoanálisis no son fácilmente adaptables para la detección de nuevas cepas. El ARN de norovirus se detecta mediante RT-PCR en muestras de heces de hasta un 16% de las personas sanas, un hallazgo que complica el diagnóstico de gastroenteritis por norovirus. Aunque la relación entre síntomas de la enfermedad y carga viral no se ha establecido por completo, se ha propuesto una RT-PCR cuantitativa en tiempo real para establecer un umbral relativo de positividad con el fin de atribuir la enfermedad a los norovirus.

Rotavirus

Antes de la introducción de la vacuna contra el rotavirus en los países desarrollados, mucho más del 50% de los episodios de diarrea moderados o graves en los niños pequeños durante la «estación» de rotavirus se debía a estos. En los países tropicales, la presencia de otros patógenos entéricos y la ausencia de aparición estacional de la enfermedad por rotavirus dificultan determinar qué episodios diarreicos están causados por el rotavirus sin un análisis diagnóstico. Se dispone de muchas pruebas de ELISA para rotavirus a nivel comercial y suelen ser sensibles, específicas y fáciles de usar en la mayoría de condiciones. La PCR ha aumentado la sensibilidad para la detección de rotavirus y ha permitido facilitar la tipificación de los virus. Sin embargo, con métodos basados en PCR, hasta el 29% de los niños sanos menores de 1 año pueden ser positivos para el rotavirus, por lo que es difícil asociar la detección del ARN viral con la gastroenteritis. Por tanto, es preferible usar ELISA o RT-PCR cuantitativa (con un nivel de umbral para el norovirus) para el diagnóstico de gastroenteritis por rotavirus.

PREVENCIÓN

Norovirus

El desarrollo de una vacuna contra los norovirus humanos es complejo, debido a la gran heterogeneidad antigénica entre cepas circulantes, la propensión de los norovirus a desarrollar variaciones antigénicas menores y la falta de correlaciones conocidas de protección.⁹ Sin embargo, una nueva vacuna candidata a base de partículas similares a virus recientemente ha mostrado resultados prometedores en estudios experimentales de virus.¹⁰

El alcohol de alto grado (etanol al 99,5%) y las soluciones de povidona yodada al 10% son más eficaces que otras soluciones alcohólicas para descontaminar los sanitarios. El simple lavado de las manos en casa con jabón y agua del grifo también disminuye la contaminación.

Rotavirus

La primera vacuna que utilizó una mezcla tetravalente de rotavirus Rhesus-humano, cada uno de cuyos componentes contenía una proteína G de un serotipo de rotavirus humano común, se autorizó en EE. UU., pero fue retirada por su asociación a invaginación intestinal. Posteriormente, se demostró en estudios a gran escala que dos vacunas de segunda generación eran seguras, eficaces y rentables en los países desarrollados y en vías de desarrollo. Estas dos vacunas actuales contra rotavirus se basan en dos enfoques. Uno de los tipos (RV5) es una vacuna modificada pentavalente elaborada con mezcla

de virus bovino y humano. El otro (RV1) es una vacuna monovalente atenuada de virus humano. Ninguno de ellos previene posteriores infecciones por rotavirus o la enfermedad leve, pero ambos evitan la afectación grave, sobre todo en los países desarrollados.

Las tasas de protección en los países de renta alta y media para estas dos vacunas son muy similares,¹⁰ y oscilan del 70-80% contra cualquier enfermedad por rotavirus al 90-100% contra la gastroenteritis grave. En los entornos de recursos escasos, la vacunación de los recién nacidos se puede efectuar de manera segura y satisfactoria.¹¹ Aunque las dos vacunas autorizadas aumenten ligeramente el riesgo de invaginación,¹¹ los beneficios persistentes¹² superan con creces este reducido riesgo. Incluso en EE. UU, donde la carga de enfermedad grave por rotavirus es baja, las vacunas han reducido sensiblemente el uso de servicios sanitarios y el gasto asociados a diarrea infantil.

En EE. UU, la vacunación ha tenido asimismo repercusiones inesperadas en la diarrea por rotavirus en personas no vacunadas, lo que apunta a una posible inmunidad de grupo. El Advisory Committee on Immunization Practices de EE. UU. (cap. 15) y la Organización Mundial de la Salud recomiendan actualmente el uso sistemático de estas vacunas.

En la actualidad, se dispone de otras formulaciones de vacunas antirrotavirus, sobre todo para reducir costos, pero, al igual que las vacunas actuales, su efectividad solo alcanza el 50% frente a las enfermedades graves en los países en desarrollo más pobres.¹³ No obstante, incluso con esta reducida efectividad, las dos vacunas autorizadas siguen mostrándose costo-efectivas en los países menos desarrollados.

TRATAMIENTO

Tto

Debido a que la enfermedad causada tanto por norovirus como por rotavirus se resuelve en pocos días sin tratamiento, el objetivo terapéutico fundamental es prevenir la deshidratación aguda. La solución salina de rehidratación oral recomendada, que ahora tiene una osmolaridad de 331 mmol/l, es tan eficaz como las soluciones de osmolaridad más elevada. Después de la rehidratación se recomienda una realimentación rápida apropiada para la edad. La enfermedad por rotavirus induce una deficiencia autolimitada de lactasa intestinal, pero los productos que contienen lactosa, sobre todo la leche materna, no deben suspenderse.

La inmunoterapia pasiva oral con diversas preparaciones de inmunoglobulinas puede acortar la duración de la infección por rotavirus, pero es probable que solo sea viable desde el punto de vista económico para los pacientes inmunodeficientes o lactantes de bajo peso al nacer en los países desarrollados. En Bangladés, fragmentos de anticuerpos de cadena pesada derivados de camélidos, específicos de rotavirus, se mostraron recientemente eficaces en la reducción de la producción de heces en lactantes del sexo masculino con diarrea grave asociada a rotavirus.¹⁴ *Lactobacillus*, una bacteria presente en el yogur, es segura y, en unos pocos estudios, presenta una eficacia moderada para el tratamiento de la gastroenteritis aguda por rotavirus. Sin embargo, las diferentes preparaciones de lactobacilos varían en gran medida en cuanto a la dosis de bacterias, y no se ha publicado una recomendación general sobre su uso. Varios estudios realizados en países en vías de desarrollo han demostrado que la suplementación con cinc (10 mg/día para lactantes menores de 6 meses y 20 mg/día para niños mayores) es útil para el tratamiento y prevención de la diarrea, pero se necesitan estudios adicionales para determinar si el tratamiento será útil en todos los países en vías de desarrollo y desarrollados.

En la actualidad no se recomienda el tratamiento farmacológico de la diarrea por rotavirus o norovirus. El racecadotril (4,5 mg/kg/día), un inhibidor de la encefalinasa que actúa sobre el sistema nervioso entérico, ha demostrado ser útil como complemento para el tratamiento de la diarrea por rotavirus en algunos estudios, pero no en todos. El ondansetrón (0,15 mg/kg/día), un antagonista de la serotonina, es eficaz para reducir los vómitos de la gastroenteritis durante la fase de rehidratación oral.¹⁵ En varios estudios a pequeña escala, la nitazoxanida (15 mg/kg/día) ha sido útil en el tratamiento de la gastroenteritis por rotavirus.¹⁶ Se necesitan más estudios antes de que cualquiera de estas preparaciones pueda recomendarse de forma general para el tratamiento de la diarrea por rotavirus.

Grado A

Bibliografía de grado A

1. Leroux-Roels G, Cramer JP, Mendelman PM, et al. Safety and immunogenicity of different formulations of norovirus vaccine candidate in healthy adults: a randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Infect Dis*. 2018;217:597-607.
2. Bines JE, At Thobari J, Satria CD, et al. Human neonatal rotavirus vaccine (RV3-BB) to target rotavirus from birth. *N Engl J Med*. 2018;378:719-730.
3. Isanaka S, Guindo O, Langendorf C, et al. Efficacy of a low-cost, heat-stable oral rotavirus vaccine in Niger. *N Engl J Med*. 2017;376:1121-1130.
4. Sarker SA, Jakel M, Sultana S, et al. Anti-rotavirus protein reduces stool output in infants with diarrhea: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2013;145:740-748.

- A5. Marchetti F, Bonati M, Maestro A, et al. Oral ondansetron versus domperidone for acute gastroenteritis in pediatric emergency departments: multicenter double blind randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2016;11:1-15.
- A6. Mahapatro S, Mahilary N, Satapathy AK, et al. Nitazoxanide in acute rotavirus diarrhea: a randomized control trial from a developing country. *J Trop Med*. 2017;2017:1-5.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

357

FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

DANIEL G. BAUSCH

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La fiebre hemorrágica viral es una enfermedad sistémica aguda que suele determinar fiebre, una constelación de signos y síntomas inicialmente inespecíficos y propensión a hemorragia y shock. Es causada por más de 30 virus pertenecientes a 4 familias: Filoviridae, Arenaviridae, Bunyviridae y Flaviviridae (tabla 357-1), aunque no todos los virus que las integran generan este síndrome. Todos ellos son virus de ARN monocatenario, con cubierta lipídica y genoma pequeño (10-19 kilobases) que pueden ser inactivados con relativa facilidad en el medioambiente. Prácticamente todos los virus de la fiebre hemorrágica son zoonóticos, se perpetúan en la naturaleza a través de una serie de reservorios de mamíferos, de ordinario con un emparejamiento estrecho entre el virus y la especie concreta del reservorio. Dependiendo del virus, la transmisión primaria a los humanos tiene lugar por contacto con excrementos de animales infectados o por la mordedura de un artrópodo vector. La transmisibilidad entre los humanos y la patogenicidad varían con el virus concreto y a veces incluso entre las cepas del mismo virus. Muchos de los virus de la fiebre hemorrágica se consideran posibles amenazas bioterroristas (cap. 18).

EPIDEMIOLOGÍA

Mantenimiento en el medio natural y transmisión a seres humanos

Con la excepción del virus del dengue, para el que los reservorios actualmente considerados son los humanos, los virus de la fiebre hemorrágica son zoonóticos y en estado natural se mantienen en reservorios mamíferos (v. tabla 357-1).¹ Aunque las fiebres hemorrágicas virales colectivamente son de distribución mundial, el área endémica de cada virus específico es menor que la de su reservorio natural o su vector artrópodo. Exceptuando el del dengue y ciertos hantavirus, la infección humana es en general infrecuente, siendo los humanos huéspedes terminales.

Los virus de la fiebre hemorrágica se transmiten a humanos por exposición directa, habitualmente inadvertida a través de membranas mucosas o discontinuidades de la piel, a sangre o excreciones infectadas de los reservorios animales o, en el caso de los flavivirus y la mayoría de los bunyavirus, por picadura de un vector artrópodo. La dosis infecciosa de la mayor parte de los virus de la fiebre hemorrágica parece baja, a veces de solo pocos viriones. La transmisión por aerosol no es una forma predominante de diseminación, si es que de hecho se da algún caso, aunque estudios desarrollados en primates no humanos demuestran que la transmisión de muchos de estos virus es posible a través de aerosoles creados artificialmente, lo que hace que sean potenciales medios de ataque bioterrorista (cap. 18).

Virus transmitidos por murciélagos

Los filovirus (del latín *filus*, «hilo», en referencia a su forma filamentosa), como los de Marburg y Ébola, son probablemente los virus de la fiebre hemorrágica más temidos.² Los murciélagos de la fruta parecen ser sus reservorios, siendo probable que la transmisión a humanos se produzca por exposición a excreciones o saliva de estos animales. Los primates no humanos, sobre todo gorilas y chimpancés, y otros animales salvajes pueden infectarse, presumiblemente por exposición similar, y transmitir los filovirus a los humanos por contacto con sangre o líquidos corporales de esos animales, habitualmente en relación con la caza. Los primates no humanos, que también son huéspedes terminales que desarrollan enfermedades graves, muchas veces mortales y similares a las humanas, son presas más fáciles para los cazadores cuando están enfermos. Dado que los virus de la fiebre hemorrágica son rápidamente inactivados por el calor, es probable que la exposición se produzca durante el despiece y preparación de las carnes en lugar de por el consumo

de carne cocinada. En Filipinas, se han aislado virus del Ébola-Reston en cerdos presumiblemente infectados por exposición a murciélagos. El brote de enfermedad causado por el virus del Ébola en África Occidental en el periodo 2013-2016 eclipsó todos los brotes anteriores combinados de esa enfermedad, con un total de 28.616 casos notificados y 11.310 muertes, pero el brote del noreste de la República Democrática del Congo en el periodo 2018-2019 generó más de 1.500 casos notificados y más de 1.000 muertes.³

Virus transmitidos por roedores

Los arenavirus (del latín *arena*, en referencia al aspecto «terroso» que presentan al microscopio electrónico) se dividen en los complejos del Viejo Mundo (o de coriomeningitis linfocítica/Lassa) y los del Nuevo Mundo (o Tacaribe).⁴ Los virus de Lassa y Lujo están presentes en África, mientras que los de Junín, Machupo, Guanarito, Sabiá y Chapare se hallan en Sudamérica. Aunque estos últimos originan síndromes con sutiles diferencias, suelen agruparse conjuntamente como generadores de fiebres hemorrágicas sudamericanas.

El género *Hantavirus* de la familia Bunyviridae se divide también en complejos del Viejo y el Nuevo Mundo. Los hantavirus del Viejo Mundo, como los de Hantaan, Seúl y Puumala, entre muchos otros, han causado casos de fiebre hemorrágica con significativa afectación renal en Europa y Asia. Los hantavirus del Nuevo Mundo, que incluyen entre otros el Sin Nombre y el de Los Andes, causan una fiebre hemorrágica viral llamada síndrome pulmonar por hantavirus o, en ocasiones, síndrome cardiopulmonar por hantavirus, para destacar su significativo componente cardíaco.

Los arenavirus y hantavirus patógenos se mantienen en la naturaleza en forma de infección crónica asintomática en roedores de la familia Muridae, con un estricto emparejamiento entre cada virus específico y cada especie de roedor. La transmisión entre roedores puede ser vertical, horizontal o de ambos tipos, según el virus específico. La transmisión a humanos se produce por exposición directa a excreciones de roedor, bien por aerosoles generados a partir de la orina de roedor o por inoculación directa en membranas mucosas, aunque las vías precisas de transmisión aún no se conocen. La generación de aerosoles secundaria es sensiblemente ineficaz, por lo que la diseminación de orina es un mecanismo de contagio improbable. En África Occidental, el virus de Lassa se contrae cuando roedores son cazados con trampas para consumir su carne o, en casos menos frecuentes, por mordedura de roedor. Datos experimentales indican que los humanos pueden infectarse con arenavirus por vía oral. La transmisión del virus de Lassa⁵ parece aumentar en toda el África Occidental, con una propagación epidémica en Nigeria en 2018 y 2019.

Los roedores transmisores de los virus de Lassa, Machupo y la mayoría de los hantavirus del Viejo Mundo invaden con frecuencia entornos peridomésticos en el medio rural, por lo que mujeres encargadas de las labores del hogar, niños y personas que pasan mucho tiempo dentro de las viviendas están expuestas a mayor riesgo. En cambio, los reservorios de los virus de Junín, Guanarito y la mayor parte de los hantavirus del Nuevo Mundo suelen habitar en campos de cultivo, bosques y explotaciones forestales, por lo que el riesgo es mayor para quienes trabajan al aire libre o practican acampada o senderismo.

Virus transmitidos por mosquitos

El virus de la fiebre del valle del Rift se mantiene en reservorios de ganado doméstico, como vacas, búfalos, ovejas, cabras y camellos, provocando en ocasiones abortos espontáneos. El virus es transmisible a humanos por exposición directa a estos animales, sobre todo en los partos, o por mosquitos. Granjeros, trabajadores de mataderos y veterinarios están expuestos a especial riesgo.⁶

El virus de la fiebre amarilla presenta un ciclo que comprende monos y mosquitos que habitan en los bosques. La picadura de estos mosquitos produce contagios esporádicos a humanos, si bien los mayores brotes se registran cuando, a través de los humanos, el virus se asienta en entornos más estructurados, donde el mosquito urbano *Aedes aegypti* disemina la infección directamente entre humanos. *Ae. aegypti*, que suele poner sus huevos en contenedores de basura y que pica durante el día, se convierte en infeccioso pocas semanas después de haber picado a un mono o un humano virémico. El brote de fiebre amarilla en Angola y la República Democrática del Congo en 2016⁷ y el aumento de la transmisión en América Latina entre 2017 y 2018, sobre todo en el Brasil, provocaron miles de casos y dieron lugar a campañas de vacunación masiva de millones de personas.

Aunque los primates no humanos son también reservorios de cepas selváticas del dengue, en la actualidad el virus está adaptado y se mantiene en humanos, con un ciclo de transmisión regular similar al de la fiebre amarilla urbana. A pesar de la presencia del virus del dengue en regiones tropicales de todo el mundo, la fiebre hemorrágica solo se desarrolla en el 10% de los infectados, principalmente en niños de entre 4 y 12 años.

Virus transmitidos por garrapatas

Los virus causantes de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo,⁸ fiebre hemorrágica de Omsk, enfermedad del bosque de Kyasanur y fiebre hemorrágica de Alkhurma se mantienen en pequeños mamíferos, como roedores, liebres y erizos, en los que los virus son diseminados por garrapatas. Los humanos se infectan por picadura de garrapata o por exposición a sangre o excreciones contaminadas de los reservorios. Las garrapatas también diseminan el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo a mamíferos grandes, como ganado vacuno y otros animales domésticos de granja, en los que la viremia, transitoria y asintomática, expone a riesgo de contagio a granjeros, trabajadores de mataderos y veterinarios.

Transmisión de humano a humano

La transmisión secundaria de humano a humano se registra en numerosos virus de la fiebre hemorrágica (v. [tabla 357-1](#)). Las tasas de ataque secundario por el virus de la fiebre hemorrágica son en general bajas (menos del 15% para el virus del Ébola-Zaire),⁹ probablemente porque la transmisión entre humanos requiere contacto directo con sangre o fluidos corporales contaminados. No obstante, como lo demuestran los acontecimientos ocurridos en el África Occidental entre 2013 y 2016, el riesgo de transmisión aumenta considerablemente en los grandes brotes, porque los frágiles sistemas de salud se desbordan por la cantidad de enfermos, y las medidas de prevención y control de las infecciones se desmoronan, en particular si los profesionales sanitarios carecen de la capacitación y los equipos adecuados.¹⁰ La infección de humano a humano es posible que se produzca por exposición a través de la membrana oral o mucosa, predominantemente en un contexto de atención sanitaria a un miembro enfermo de una familia (en una vivienda) o a un paciente (transmisión intrahospitalaria). Los rituales funerarios basados en el contacto con el cadáver representaron una importante fuente de infección durante el brote del virus del Ébola en África Occidental. No se puede descartar la infección por fómites. En algunos casos, se ha sospechado de «supercontagadores» altamente infecciosos, pero no hay evidencia de transmisión humana natural a través de aerosoles. A pesar de los viajes contemporáneos, los casos importados de fiebre hemorrágica viral siguen siendo escasos y, por lo general, no originan una transmisión secundaria debido a las medidas de prevención y control de infecciones que mantienen por sistema los países con recursos abundantes.

Con la excepción de los hantavirus y algunos de los flavivirus, la infecciosidad corre paralela al estado clínico. Las personas contagian más al final de la evolución de una enfermedad grave, cuando la carga viral es alta y los pacientes eliminan el virus al ambiente a través de los vómitos, la diarrea y las hemorragias. El riesgo de contagio durante el período de incubación o a partir de personas asintomáticas es insignificante, aunque se ha producido un caso de fiebre hemorrágica argentina después de la trans fusión de sangre de un donante asintomático.

BIOPATOLOGÍA

La inestabilidad microvascular y el deterioro de la hemostasia son los rasgos biopatológicos característicos de la fiebre hemorrágica viral. Con la excepción de las enfermedades causadas por los hantavirus y algunos de los flavivirus, la patogenia de la fiebre hemorrágica viral parece relacionarse con una viremia descontrolada y, en la mayoría de los casos mortales, con la ausencia de una respuesta considerable de anticuerpos. En cambio, los supervivientes eliminan enseguida el virus infeccioso de la sangre. En el dengue, la fiebre amarilla y el hantavirus, en los que la viremia suele desaparecer antes de la fase más grave de la enfermedad, la respuesta inmunitaria del huésped podría resultar perjudicial. El proceso singular de refuerzo inmunitario mediado por anticuerpos,¹¹ en el que la infección secundaria por un serotipo diferente de virus del dengue resulta más grave que la primaria, podría contribuir a la patogenia de la fiebre hemorrágica por el dengue. Los datos de modelos animales indican que el inotropismo cardíaco puede ser inhibido de forma directa o indirecta en ciertas fiebres hemorrágicas virales, especialmente la de Lassa.

Tras la inoculación, el virus se replica en primer lugar en células dendríticas y otros tejidos locales, migrando a continuación a ganglios linfáticos regionales y diseminándose a través de la linfa y los monocitos sanguíneos hacia una amplia variedad de tejidos y órganos, tales como hígado, bazo, ganglios linfáticos, glándulas suprarrenales, pulmones y endotelio. La migración de los macrófagos a los tejidos origina una infección secundaria de células parenquimatosas permisivas. Durante la enfermedad aguda, los virus son detectables en diversos líquidos corporales, incluidos sangre, saliva, heces y leche materna.

La interacción de los virus con los inmunocitos, especialmente macrófagos y células endoteliales, induce activación celular directa o indirecta (a través de mediadores solubles) y un proceso inflamatorio y vasoactivo acorde con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La síntesis de factor tisular superficial celular pone en funcionamiento la vía de coagulación extrínseca. Por su parte, la alteración de la hemostasia implica disfunción de células endoteliales, plaquetas o factor de coagulación. La coagulopatía intravascular diseminada (CID) se aprecia con frecuencia, sobre todo en los virus del Ébola, de Marburg y de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

Los infiltrados de células inflamatorias, habitualmente leves, se componen de una mezcla de células mononucleares y neutrófilos. En algunas fiebres hemorrágicas virales, como la del Ébola, la replicación y la diseminación del virus se facilitan por la supresión de la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped inducida por el virus. La falta de una respuesta inmunitaria adecuada parece un determinante importante de la gravedad de la fiebre de Lassa.

El daño tisular es mediado por necrosis directa de las células infectadas o, indirectamente, por apoptosis de inmunocitos, como en otras formas de shock séptico. Los órganos más afectados varían según el virus ([tabla 357-2](#)). Por ejemplo, la necrosis tubular renal y el edema retroperitoneal se registran en fiebres hemorrágicas con síndrome renal, mientras que la neumonitis intersticial y la depresión miocárdica son características del síndrome pulmonar por hantavirus. El hígado resulta particularmente afectado en la fiebre amarilla, con degeneración grasa, necrosis mediozonal coagulativa de hepatocitos y presencia de cuerpos de Councilman. El cerebro y las meninges se ven particularmente afectados en la enfermedad del bosque de Kyasanur y la fiebre

hemorrágica de Omsk y, en ocasiones, también en fiebres hemorrágicas sudamericanas. La proliferación reticuloendotelial es propia de la enfermedad del bosque de Kyasanur, con eritrofagocitosis esplénica pronunciada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre hemorrágica viral afecta a ambos sexos y a todos los grupos de edad, con manifestaciones que oscilan entre un cuadro relativamente leve, o incluso asintomático, y uno de permeabilidad vascular grave, causante de shock, insuficiencia sistémica multiorgánica o muerte. Aunque la presentación de las fiebres hemorrágicas virales varía a medida que la enfermedad progresa, lo limitado de los datos impide discernir las diferencias en la mayoría de los casos, especialmente en las fases tempranas. Los virus del dengue y de la fiebre del valle del Rift causan diversos síntomas, entre ellos exantema y afectación del sistema nervioso central (caps. 358 y 359), pero la fiebre hemorrágica es en ellos minoritaria. Tras un período de incubación que oscila entre días y semanas, la mayoría de los pacientes presentan signos y síntomas inespecíficos difíciles de diferenciar de otras enfermedades febriles (v. [tabla 357-2](#)),¹² como fiebre, malestar general, anorexia, cefalea, dolor torácico o retroesternal, dolor de garganta, mialgia, artralgia y dolor lumbosacro. La hiperemia o la hemorragia conjuntivales son frecuentes, aunque no van acompañadas de prurito, secreción o rinitis ([fig. 357-1](#)). La bradicardia relativa (signo de Faget) y la hipotensión ortostática son a veces significativas, especialmente en infecciones como la fiebre amarilla y el dengue. La faringe puede estar eritematosa o, con menor frecuencia, exudativa, sobre todo en la fiebre de Lassa, y a veces lleva a un diagnóstico incorrecto de faringitis estreptocócica o mononucleosis. El hipo se observa a menudo en la enfermedad por el virus del Ébola, aunque la patogenia de esta manifestación no está clara.

Tras los primeros días, se suceden signos y síntomas digestivos, como náuseas, vómitos, dolor epigástrico y abdominal, dolor a la palpación abdominal y diarrea no hemorrágica o estreñimiento. En ocasiones un diagnóstico erróneo de apendicitis u otra urgencia abdominal aguda (cap. 133) conduce precipitadamente a intervenciones quirúrgicas de riesgo.

El dolor y la rigidez cervicales, el dolor retroorbitario, la fotofobia y otros signos meníngeos son comunes en la fiebre del valle del Rift, la enfermedad del bosque de Kyasanur y la fiebre hemorrágica de Omsk. Es habitual igualmente la tos seca, a veces acompañada de estertores difusos en la auscultación, mientras que los síntomas pulmonares significativos son inusuales en fases tempranas, excepto en el síndrome pulmonar por hantavirus. Salvo en la fiebre amarilla, la ictericia no es característica, aunque se presenta en pacientes con síndrome de Gilbert subyacente, reacciones farmacológicas o coinfección. La hepatoesplenomegalia es frecuente, aunque no se sabe si es específica de la fiebre hemorrágica viral o simplemente es debida a la alta prevalencia de hepatoesplenomegalia en poblaciones del África Subsahariana.

Se observan diversas formas de exantemas morbiliforme, maculopapular, petequeal y equimótico (v. [tabla 357-2](#)). Un exantema maculopapular en tronco o cara puede ser indicador precoz y relativamente específico, aunque apenas sensible, de enfermedad por el virus del Ébola o Marburg. El exantema aparece casi siempre en personas de piel clara con fiebre de Lassa, pero es inhabitual en cambio, por razones desconocidas, en personas de raza negra.

En casos graves, tras 7-10 días de enfermedad, los pacientes evolucionan a un cuadro de inestabilidad vascular, manifestado con hiperemia y hemorragia conjuntival, rubor facial, edema, hemorragia, hipotensión, shock y proteinuria. La inflamación facial y de cuello son signos clásicos y relativamente específicos de la fiebre de Lassa y la fiebre hemorrágica de Lujo. La probabilidad de hemorragia clínicamente discernible varía según el virus infectante (v. [tabla 357-2](#)) y se manifiesta con hematemesis, melena, hematoquecia, metrorragia, petequias, púrpura, epistaxis y hemorragia en encías y puntos de venopunción ([fig. 357-2](#)). La hemoptisis y la hematuria son infrecuentes. La hemorragia casi nunca está presente en los primeros días de la enfermedad. Las equimosis extensas son propias de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. En fases terminales son posibles manifestaciones del sistema nervioso central, como *delirium*, temblor, anomalías de la marcha, convulsiones y ataques de hipo, especialmente en la enfermedad del bosque de Kyasanur, la fiebre hemorrágica de Omsk y las fiebres hemorrágicas sudamericanas, sobre todo la argentina. En cambio, los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo suelen ser normales, salvo en la meningoencefalitis por enfermedad del bosque de Kyasanur o fiebre hemorrágica de Omsk, en las que son comunes concentraciones altas de proteínas. También es usual la insuficiencia renal, especialmente en la fiebre hemorrágica con síndrome renal y en la fiebre de Lassa, y se asocia a mal pronóstico.

La evolución bifásica es clásica de las fiebres hemorrágicas por flavivirus, en las que un período de latencia de días (fiebre amarilla, fiebre hemorrágica por dengue y fiebre del valle del Rift) o semanas (enfermedad del bosque de Kyasanur y fiebre hemorrágica de Omsk) precede a manifestaciones más graves, como hemorragia, shock, insuficiencia renal y meningoencefalitis. Es típica, aunque no aplicable a todos los casos, la descripción de diversas fases progresivas de enfermedad y recuperación en la fiebre hemorrágica con síndrome renal (pródromo, hipotensión, oliguria/insuficiencia renal, diuresis y convalecencia) y fiebre amarilla (infección, intoxicación, recuperación). Las manifestaciones iniciales del síndrome pulmonar por hantavirus son a veces leves e inespecíficas, aunque la enfermedad puede evolucionar hasta requerir ventilación mecánica y soporte de la presión arterial en 24 h; en ocasiones se registran bradicardia sinusal y taquicardia o

TABLA 357-1 PRINCIPALES VIRUS CAUSANTES DE FIEBRE HEMORRÁGICA

VIRUS	ENFERMEDAD	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD	PRINCIPAL RESERVORIO/VECTOR	CASOS ANUALES ESTIMADOS	PROPORCIÓN ENTRE INFECCIONES Y CASOS	TRANSMISIBILIDAD DE HUMANO A HUMANO
FILOVIRIDAE						
Virus del Ébola*	Enfermedad por el virus del Ébola [†]	África Subsahariana	¿Murciélago de la fruta?	— [†]	1:1	Alta
Virus de Marburg	Enfermedad por el virus de Marburg	África Subsahariana	Murciélago de la fruta: murciélago egipcio de la fruta (<i>Rousettus aegyptiacus</i>), tal vez otros	— [†]	1:1	Alta
ARENNAVIRIDAE[§]						
Grupo del Viejo Mundo						
Lassa	Fiebre de Lassa	África Occidental	Roedores: ratón de Benin (<i>Mastomys natalensis</i>)	50.000-100.000	1:5-10	Moderada
Lujó [§]	FH de Lujó	Zambia	Desconocido, presumiblemente roedor	Desconocidos	Desconocida	Moderada o alta
Grupo del Nuevo Mundo						
Junín	FH argentina	Pampas de Argentina	Roedores: ratón maicero (<i>Calomys musculinus</i>)	≈ 100	1:1,5	Baja
Machupo	FH boliviana	Departamento de Beni, Bolivia	Roedores: laucha campestre (<i>Calomys callosus</i>)	≤ 50	1:1,5	Baja
Guanarito	FH venezolana	Estado de Portuguesa, Venezuela	Roedores: rata cañera (<i>Zygodontomys brevicauda</i>)	≤ 50	1:1,5	Baja
Sabia ^{**}	Nombre propuesto: FH brasileña	¿Áreas rurales próximas a São Paulo, Brasil?	Desconocido, presumiblemente roedor	Desconocidos	1:1,5	¿Baja?
Chapare ^{††}	FH de Chapare	Cochabamba, Bolivia	Desconocido, presumiblemente roedor	Desconocidos	Desconocida	Desconocida
BUNYAVIRIDAE[§]						
Grupo del Viejo Mundo						
Hantaan, Seúl, Puumala, Dobrava-Belgrado, otros	FH con síndrome renal	Hantaan: nordeste de Asia Seúl: áreas urbanas de todo el mundo Dobrava-Belgrado: Europa	Roedores Hantaan: ratón listado (<i>Apodemus agrarius</i>) Seúl: rata parda o de alcantarilla (<i>Rattus norvegicus</i>) Puumala: topillo rojo (<i>Clethrionomys glareolus</i>) Dobrava-Belgrado: ratón leonado (<i>Apodemus flavicollis</i>)	50.000-150.000	Hantaan: 1:1,5 Otros: 1:20	Ninguna

Grupo del Nuevo Mundo

Sin Nombre, Andes, Laguna Negra, otros	Síndrome pulmonar por hantavirus	América	Roedores Sin Nombre: ratón ciervo (<i>Peromyscus maniculatus</i>) Andes: ratón de cola larga (<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>) Laguna Negra: laucha chica o de campo (<i>Calomys laucha</i>)	50.000-150.000	Sin Nombre: 1:1 Otros: hasta 1:20	Ninguna, salvo para el virus de Los Andes
Fiebre del valle del Rift	Fiebre del valle del Rift	África Subsahariana, Madagascar, Arabia Saudí, Yemen	Ganado doméstico/mosquitos (<i>Aedes</i> selváticos y otros)	100-100.000 ^{†††}	1:100	Ninguna
FH de Crimea-Congo	FH de Crimea-Congo	África, Balcanes, Rusia meridional, Oriente Medio, India, Pakistán, Afganistán, China Occidental	Vertebrados silvestres y domésticos/garrapatas, principalmente del género <i>Hyalomma</i>	≈ 500	1:1-2	Alta
FLAVIVIRIDAE						
Fiebre amarilla	Fiebre amarilla	África Subsahariana, Sudamérica y Panamá	Monos/mosquitos (<i>Aedes aegypti</i> , otras especies de <i>Aedes</i> y <i>Haemagogus</i>)	5.000-200.000 ^{§§}	1:2-20	Ninguna
Dengue	FH por dengue	Zonas tropicales y subtropicales de todo el mundo	Humano/mosquito (<i>Ae. aegypti</i> y <i>albopictus</i>)	100.000-200.000 ^{§§}	1:10-100, en función de factores como edad, infección previa, dotación genética y serotipo infectante	Ninguna
FH de Omsk	FH de Omsk	Siberia Occidental	Roedores/garrapatas (sobre todo géneros <i>Dermacentor</i> e <i>Ixodes</i>)	100-200	Desconocida	No notificada
Enfermedad del bosque de Kyasanur	Enfermedad del bosque de Kyasanur	Estado de Karnataka, India; provincia de Yunán, China; Arabia Saudí	Vertebrados (roedores, murciélagos, aves, monos, otros)/garrapatas (género <i>Haemaphysalis</i> y otros)	≈ 500	Desconocida	No notificada, aunque se han registrado infecciones en laboratorios
FH de Alkhurma	Nombre propuesto: FH de Alkhurma	Arabia Saudí, Egipto	¿Garrapatas?	≤ 50	Desconocida	No notificada

*Se han identificado cinco especies o subtipos del virus del Ébola, con índices de letalidad variables (v. tabla 357-2). Todos ellos son endémicos del África Subsahariana, salvo Ébola-Reston, de Filipinas

†El reconocimiento progresivo de que la hemorragia se da en una minoría de pacientes con infección por filovirus explica la preferencia por los términos «enfermedad por el virus del Ébola/Marburg» en lugar de «fiebre hemorrágica del Ébola/Marburg».

‡Aunque se han registrado ocasionales transmisiones endémicas entre filovirus (virus del Ébola > virus de Marburg) y virus de la fiebre del valle del Rift, estos virus suelen asociarse a brotes.

§Las familias de virus Arenaviridae y Bunyaviridae se dividen serológica, filogenética y geográficamente en complejos del Viejo Mundo (predominantemente África) y del Nuevo Mundo (América).

¶Además de los arenavirus citados en la tabla, los virus Flexal y Tacaribe han generado enfermedades humanas por accidentes en laboratorio. Otros arenavirus, como Whitewater Arroyo, se han detectado en personas enfermas en California, aunque su función patogénica no se ha determinado con claridad.

§Solo se han registrado cinco casos (cuatro mortales) en un pequeño brote. El caso inicial llegó a Sudáfrica desde Zambia.

**Solo se han registrado tres casos (uno mortal), dos de ellos por accidentes en laboratorio.

††Descubierta y reconocida en la actualidad solo por un pequeño brote en 2003 en el que se obtuvo sangre de un caso mortal en la que se aisló el virus Chappare. Se han referido pocos detalles sobre el caso.

‡‡Aunque el virus de la fiebre del valle del Rift puede hallarse en toda el África Subsahariana, los grandes brotes son propios de la región africana oriental del valle del Rift.

§§Basado en estimaciones de la Organización Mundial de la Salud. Es significativa la tendencia a notificar menos casos de los reales. La incidencia fluctúa ampliamente en tiempo y lugar.

|||El virus de Alkhurma es considerado en ocasiones una variante del de la enfermedad del bosque de Kyasanur. Hay controversia sobre su grafía; así, en ciertas publicaciones se designa como virus de Alkhurma.

FH, fiebre hemorrágica.



FIGURA 357-1. Hemorragia subconjuntival e inflamación facial en un niño con fiebre de Lassa en Sierra Leona.



FIGURA 357-2. Hemorragia en un paciente con enfermedad por el virus del Ébola. (Tomado de Bausch DG. Viral hemorrhagic fevers. In: Schlossberg D, ed. *Clinical Infectious Disease*. New York: Cambridge University Press; 2008.)

TABLA 357-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS DIFERENCIADORAS Y COMENTARIOS
PARÁSITOS	
Paludismo	Paroxismos de fiebre y escalofríos habituales; manifestaciones hemorrágicas poco frecuentes; el frotis o la prueba rápida de paludismo suelen ser positivos; coinfección (o parasitemia asintomática basal) común; respuesta a antipalúdicos
Amebiasis	No suele haber más manifestaciones hemorrágicas que las diarreas; trofozoítos amebianos identificados en heces al microscopio o en pruebas antigénicas; respuesta a antiparasitarios
Giardiasis	Prueba antigénica en heces positiva o identificación de trofozoítos o quistes en heces; respuesta a antiparasitarios
Tripanosomiasis africana (fases agudas)	Especialmente la forma africana oriental; el examen de frotis sanguíneo/capa leucocítica puede mostrar tripanosomas
BACTERIAS (INCLUIDAS ESPIROQUETAS, RICKETSIAS, EHRLICHIA Y COXIELLA)	
Fiebre tifoidea	No suele haber más manifestaciones hemorrágicas que las diarreas; respuesta a antibióticos
Disentería bacilar (por shigelosis, campilobacteriosis, salmonelosis, <i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica y otras)	No suele haber más manifestaciones hemorrágicas que las diarreas; respuesta a antibióticos
Infección por <i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Asociada a mordeduras de perro y gato, en general en inmunodeprimidos y, en especial, en asplénicos; respuesta a antibióticos
Meningococemia	La CID inducida por bacterias puede asemejarse a la diátesis hemorrágica de las FHV; hemorragia en las primeras 24-48 h desde el inicio de la enfermedad y progresión rápida de la enfermedad característica; las grandes equimosis propias de la meningococemia son inhabituales en las FHV, salvo en la de Crimea-Congo; las pruebas de aglutinación de látex séricas detectan el antígeno bacteriano en la septicemia meningocócica; puede responder a antibióticos (esencial la administración precoz)
Estafilococemia	La CID inducida por bacterias puede asemejarse a la diátesis hemorrágica de las FHV; puede responder a antibióticos
Aborto séptico	Antecedentes de embarazo o pruebas de embarazo positivas
Peste septicémica o neumónica	La CID inducida por bacterias puede asemejarse a la diátesis hemorrágica de las FHV; las grandes equimosis propias de la peste son inhabituales en las FHV, salvo en la de Crimea-Congo; la peste neumónica puede asemejarse al síndrome pulmonar por hantavirus; puede responder a antibióticos
Faringitis estreptocócica o por el virus de Epstein-Barr	Puede parecerse a la faringitis exudativa observada a veces en la fiebre de Lassa
Tuberculosis	La hemoptisis de la tuberculosis pulmonar avanzada puede sugerir FHV, aunque la progresión de la tuberculosis suele ser mucho más lenta
Tularemia	Son más frecuentes las formas ulceroglandular y neumónica; respuesta a antibióticos
Urgencias abdominales agudas	Apendicitis, peritonitis y úlcera gastrointestinal superior sangrante
Pielonefritis y glomerulonefritis postestreptocócica	Puede asemejarse a la FH con síndrome renal
Carbunco (por inhalación o gastrointestinal)	Manifestaciones pulmonares patentes y mediastino ensanchado en la radiografía de tórax en la forma inhalatoria; respuesta a antibióticos
Neumonía bacteriana atípica (<i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>C. psittaci</i> , otros)	Puede simular un síndrome pulmonar por hantavirus; exposición a aves; síntomas a menudo ausentes hasta fases avanzadas en la psitacosis; respuesta a antibióticos
Fiebre recurrente	Fiebre recurrente y síndromes seudogripales, con afectación neurológica directa y esplenomegalia; espiroquetas visibles en sangre con estado febril; respuesta a antibióticos
Leptospirosis	Ictericia, insuficiencia renal y miocarditis en casos graves; respuesta a antibióticos

TABLA 357-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES (cont.)

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS DIFERENCIADORAS Y COMENTARIOS
Infecciones por rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas (fiebre por picadura de garrapata africana, fiebre botonosa, fiebre exantemática de las Montañas Rocosas)	Incubación de 7-10 días tras la picadura de garrapata frente a los 1-3 días de la FH de Crimea-Congo; lesiones necróticas (escaras) típicas en el punto de mordedura de la garrapata en algunas rickettsiosis, diferenciada de la ligera equimosis de la FH de Crimea-Congo; el exantema (si existe) en las rickettsiosis suele afectar a las palmas de las manos y las plantas de los pies
Fiebre Q (<i>Coxiella burnetii</i>)	Amplio espectro patológico que incluye hepatitis, neumonitis, encefalitis y afectación multisistémica con hemorragia; respuesta a antibióticos
Erliquiosis	Diagnóstico por serología y PCR; puede ser útil el frotis de sangre periférica; respuesta a antibióticos
VIRUS	
Gripe	Presentación con componente clínico respiratorio importante, sin manifestaciones hemorrágicas; la prueba rápida de gripe puede ser positiva; puede responder a antigripales
Infección por arbovirus (dengue y fiebre del Nilo Occidental)	Encefalitis infrecuente, aunque cuando se presenta puede asemejarse a las FHV con afectación neurológica significativa (enfermedad del bosque de Kyasanur, FH de Omsk); menos grave que las FHV; hemorragia no notificada
Hepatitis virales (hepatitis A, B y E, por el virus de Epstein-Barr o citomegalovirus)	Ictericia atípica en las FH, salvo en la fiebre amarilla; pruebas antigénicas de hepatitis positivas; puede haber infección fulminante similar a una FHV en personas con alteraciones inmunitarias subyacentes
Herpes simple o varicela-zóster	Infección fulminante con hepatitis (con o sin exantema vesicular); características elevación de transaminasas y leucopenia; posible enfermedad diseminada en personas por lo demás sanas; mala respuesta al aciclovir, salvo en la fase temprana
VIH/sida	Síndrome de seroconversión o VIH/sida o con infecciones secundarias, especialmente septicemia
Sarampión	El exantema se puede asemejar al de las fases iniciales de las FHV y a veces es hemorrágico; la intensidad de la rinitis y de los síntomas de las vías respiratorias superiores contribuye a diferenciarlo; es prevenible con vacuna
Rubéola	El exantema se puede asemejar al de las fases iniciales de ciertas FHV; generalmente es una enfermedad leve, prevenible con vacuna
Viruela hemorrágica o plana	Lesiones difusas hemorrágicas o maculares; a diferencia de las FHV, el exantema puede afectar a la mucosa oral, las palmas de las manos y las plantas de los pies; la viruela en el entorno natural se ha erradicado
Infección por α -virus (chikungunya y o'nyong-nyong)	Dolor articular como rasgo predominante
HONGOS	
Histoplasmosis	Enfermedad pulmonar que puede asemejarse al síndrome pulmonar por hantavirus; entrada reciente en cuevas o minas
ETIOLOGÍAS NO INFECCIOSAS	
Golpe de calor	Antecedentes de exposición a calor extremo; ausencia de sudoración; hemorragia inhabitual, aunque puede haber CID
Púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica (PTI/PTT)	Presentación menos aguda que la de las FHV; puede haber síntomas neurológicos destacados en la PTT; factores de coagulación normales y ausencia de CID; respuesta frecuente a corticoesteroides (PTI) o intercambio de plasma (PTT)
Glaucoma agudo	Puede evocar manifestaciones oculares propias de la fiebre del valle del Rift
Neoplasias malignas hematológicas (leucemia, linfoma)	Pueden simular reacciones leucemoides a veces presentes en la FH con síndrome renal
Hipersensibilidad a fármacos o sobredosis	Síndrome de Stevens-Johnson y sobredosis de anticoagulantes (warfarina)
Intoxicación química por productos industriales o agrícolas	Especialmente anticoagulantes; ausencia de otros síntomas de FHV
Envenenamiento por mordedura de serpiente hemotóxica	Antecedentes de mordedura de serpiente

CID, coagulopatía intravascular diseminada; FH, fiebre hemorrágica; FHV, fiebre hemorrágica viral; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

fibrilación ventriculares. En la fiebre del valle del Rift en ocasiones se desarrollan encefalitis y retinitis, con independencia de la presencia o ausencia de fiebre hemorrágica viral.

El edema pulmonar intersticial no cardiogénico bilateral, compatible con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), es el rasgo característico del síndrome pulmonar por hantavirus, aunque las radiografías de tórax pueden ser normales al principio de la enfermedad, incluso si los pacientes refieren disnea. Solo alrededor del 30% de los pacientes con este síndrome presentan evidencia radiográfica de edema pulmonar en la evaluación inicial, si bien este se desarrolla en casi todos los casos en 48 h.

Las mujeres embarazadas con fiebre hemorrágica viral suelen acudir con una enfermedad grave, que incluye abortos espontáneos y hemorragia vaginal. No obstante, se han observado síntomas inicialmente leves, que, aun así, progresan hacia una enfermedad grave e incluso mortal, tal vez porque la tolerancia inmunitaria del embarazo amortigua las manifestaciones clínicas inflamatorias iniciales.

DIAGNÓSTICO

Ante la gravedad asociada, el riesgo de diseminación secundaria, el alto grado de potencial alarma social y la escasa familiaridad de la mayoría de los médicos con este tipo de cuadros, la consulta con un especialista con experiencia en fiebres hemorrágicas virales ha de plantearse tan pronto como se sospeche el diagnóstico. El momento de «dar la alarma» sobre la fiebre hemorrágica viral es una decisión individualizada caso a caso, que corresponde al facultativo, asesorado por especialistas en el tema. En general, las fiebres hemorrágicas virales son infrecuentes, y las prácticas universales aplicadas de rutina aportan protección en la mayoría de las situaciones, al menos en las fases tempranas de la enfermedad.

La presentación inicial inespecífica de estas fiebres hace que sean muy difíciles de diagnosticar clínicamente, en especial si no hay un brote reconocido, que suele detectarse

cuando se identifican grupos concentrados de casos, sobre todo en personal sanitario. El diagnóstico diferencial comprende un amplio espectro de afecciones febriles, variables según la región geográfica (tabla 357-3). Resultan esenciales una completa anamnesis epidemiológica (con detalles sobre viajes, posibles exposiciones y riesgos laborales), los detalles de la evolución de los síntomas, la exploración física y la obtención de resultados analíticos preliminares (tabla 357-4). El diagnóstico de fiebre hemorrágica viral debe considerarse en pacientes con un síndrome clínicamente compatible que, con un período de incubación acorde a la fiebre hemorrágica viral en cuestión: 1) residan en un área endémica o hayan viajado a ella (v. tabla 357-1); 2) hayan mantenido potencial contacto con sangre o líquidos corporales de personas afectadas por fiebre hemorrágica viral aguda, como trabajadores sanitarios, personas que atienden a familiares de un enfermo o que hayan intervenido en la preparación del cadáver para su ritual fúnebre o personal de laboratorio; 3) hayan mantenido contacto con animales salvajes (especialmente primates no humanos), vivos o muertos hace poco tiempo, en un área endémica de fiebre hemorrágica viral (si bien este tipo de contacto no suele referirse, aun en casos confirmados); 4) que trabajen en laboratorios o instalaciones en los que se opere con virus de este tipo, o 5) hayan mantenido relaciones sexuales sin protección con hombres recuperados de una fiebre hemorrágica viral en los últimos 3 meses.

El índice de sospecha ha de ser especialmente elevado en personas con actividades de alto riesgo, como trabajadores sanitarios, de mataderos o de granjas, veterinarios, cazadores, taxidermistas o personas recientemente regresadas de zonas endémicas.^{13,14} En el SDRA (cap. 96) u otras afecciones respiratorias en una persona que habita en un área endémica de hantavirus del Nuevo Mundo se ha de considerar de inmediato un posible diagnóstico de síndrome pulmonar por hantavirus. En caso de sospecha de fiebre hemorrágica viral transmitida por garrapatas, se ha de valorar el riesgo de infección, procediendo a exploración física para detectar una escara. No obstante, la mayoría de las

fiebres hemorrágicas virales son inusuales incluso en personas con uno de tales factores de riesgo, por lo que siempre deben investigarse a fondo diagnósticos alternativos, sobre todo paludismo y fiebre tifoidea, en áreas endémicas. Eventuales ataques bioterroristas (cap. 18) han de considerarse cuando existe sospecha fundada de fiebre hemorrágica viral en una persona sin ninguno de los factores de riesgo mencionados, especialmente si se registran casos agrupados. Este tipo de situaciones han de notificarse de inmediato a las autoridades sanitarias locales y nacionales.

Pruebas de laboratorio

Resulta obligada la confirmación rápida por el laboratorio, preferiblemente mediante ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).¹⁵ Las pruebas de PCR suelen tener una sensibilidad y una especificidad superiores al 90%. Los resultados falsos negativos suceden cuando se examina a un paciente demasiado pronto en el curso de la enfermedad, en un momento en el que los niveles del virus continúan todavía por debajo del umbral de detección. Si se sigue sospechando una fiebre hemorrágica viral a pesar de una prueba negativa, se vigilará al paciente, se aplicará tratamiento empírico según sea necesario y, si continúa enfermo, se repetirá la prueba unos días más tarde cuando la carga viral habrá aumentado en principio hasta un nivel detectable, salvo en las infecciones por flavivirus.

Los enzimoimmunoanálisis de antígenos virales y anticuerpos (inmunoglobulina M), el cultivo de virus y la inmunohistoquímica *post mortem* de tejidos también suelen ofrecer una sensibilidad y una especificidad superiores al 90%, si bien el diagnóstico serológico de la infección por flavivirus suele complicarse con reacciones cruzadas. Se siguen evaluando la sensibilidad y la especificidad de las nuevas pruebas diagnósticas rápidas. En EE. UU., las pruebas diagnósticas de fiebre hemorrágica viral se pueden canalizar a través de los Centers for Disease Control and Prevention (teléfono 470-312-0094; correo electrónico spather@cdc.gov).

TRATAMIENTO

Tto

La infrecuencia de las fiebres hemorrágicas virales y su característica localización en entornos remotos hacen que los estudios controlados sobre su tratamiento resulten difíciles. Las directrices terapéuticas suelen seguir las pautas establecidas para el shock séptico (cap. 100). Las guías de consenso para el tratamiento de soporte de la infección por el virus del Ébola comprenden el aislamiento en una unidad de cuidados intensivos donde se ofrezca una estrecha vigilancia y medidas críticas de soporte.^{16,17}

Guías de manejo clínico

Manejo de líquidos y electrolitos

La inestabilidad microvascular grave, a menudo complicada con vómitos, diarrea grave y a veces voluminosa, y disminución de la ingesta de líquidos, suele requerir un reemplazo intensivo de líquidos y/o soporte con un vasopresor para evitar el shock, al tiempo que se previenen desequilibrios electrolíticos graves. Aunque se desconoce la estrategia óptima de administración de fluidos, una rehidratación demasiado intensa y descontrolada podría ocasionar un tercer espacio voluminoso y edema pulmonar, sobre todo en el síndrome pulmonar por hantavirus.

Hemoderivados y tratamiento de la coagulación intravascular diseminada

Aunque en ciertas fiebres hemorrágicas virales, especialmente las de Crimea-Congo, y la enfermedad por el virus del Ébola y Marburg, la hemorragia puede ser profusa, los hemoderivados no deben administrarse en régimen empírico, salvo para cumplir con parámetros clínicos y de laboratorio definidos ante una hemorragia clínicamente significativa. Las transfusiones, preferiblemente con concentrado de eritrocitos, se emplean para mantener la concentración de hemoglobina por encima de 7 g/dl, evitando la hipovolemia y teniendo en cuenta que la anemia crónica por paludismo y malnutrición suele ser frecuente en ciertas áreas geográficas. Si no se dispone de concentrado de eritrocitos, puede utilizarse sangre entera.

La posibilidad de CID (cap. 166) debe evaluarse según los parámetros analíticos pertinentes (v. tabla 357-4), como las concentraciones de dímero D. Las transfusiones de plaquetas no suelen aplicarse a pacientes con CID a menos que exista una hemorragia grave. Tras su administración, el recuento plaquetario debería aumentar en general en al menos $5-10 \times 10^3/\mu\text{l}$ por unidad de plaquetas transfundidas, si bien la respuesta podría resultar menor si se perpetúan la CID y el consumo de plaquetas. El deterioro de la agregación plaquetaria favorece la hemorragia en ciertas fiebres hemorrágicas virales, sobre todo en la de Lassa, aunque los recuentos plaquetarios no sean drásticamente bajos. La transfusión de plasma fresco congelado (PFC) (15-20 ml/kg) se considera en presencia de hemorragia y concentraciones de fibrinógeno inferiores a 100 mg/dl. El concentrado (dosis total de 2-3 g) o crioprecipitado (1 U/10 kg) de fibrinógeno puede administrarse en vez del PFC, aunque este tiene la ventaja teórica de contener todos los factores de la coagulación. Puede administrarse vitamina K (10 mg i.v. u orales 3 días consecutivos), especialmente si se sospechan malnutrición o hepatopatía subyacentes. En ocasiones se ha añadido ácido fólico, para prevenir el efecto nocivo de la carencia aguda de folato sobre la producción de plaquetas, sobre todo en pacientes malnutridos, si bien la eficacia de este recurso no se conoce.

TABLA 357-4 PRUEBAS CLÍNICAS DE LABORATORIO INDICADAS Y HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS EN PACIENTES CON FIEBRE HEMORRÁGICA VIRAL

PRUEBA	HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS Y COMENTARIOS
Recuento de leucocitos	Inicial: leucopenia moderada (salvo con infección por hantavirus, en la que es característica la leucocitosis temprana con inmunoblastos) Tardío: leucocitosis con derivación izquierda; granulocitosis más indicativa de infección bacteriana
Hemoglobina y hematocrito	Hemoconcentración (especialmente en fiebre hemorrágica con síndrome renal y síndrome pulmonar por hantavirus)
Recuento plaquetario	Trombocitopenia leve o moderada
Electrolitos	Alteraciones de sodio, potasio y acidobásicas dependientes del equilibrio de líquidos y del estadio de la enfermedad
BUN/creatinina	Posible en la insuficiencia renal en fase tardía
Bioquímica sérica (AST, ALT, amilasa, γ -glutamyltransferasa, fosfatasa alcalina, creatinina cinasa, lactato deshidrogenasa, lactato)	Valores habitualmente elevados, especialmente en casos graves; AST > ALT La concentración de lactato > 4 mmol/l (36 mg/dl) puede ser indicativa de hipoperfusión persistente o sepsis Característica elevación de la lactato deshidrogenasa en el síndrome pulmonar por hantavirus
Velocidad de sedimentación	Normal o aumentada
Gasometría	La acidosis metabólica puede indicar shock e hipoperfusión
Pruebas de coagulación (TP, TTP, fibrinógeno, plaquetas, dímero D)	La CID es común en infecciones por los virus del Ébola, de Marburg y de Lujo, en la FH de Crimea-Congo y en infecciones por arenavirus del Nuevo Mundo
Análisis de orina	Proteinuria frecuente; ocasional hematuria En ocasiones los sedimentos muestran cilindros hialinos-granulares y células redondeadas con inclusiones citoplásmicas
Hemocultivo	Útil para descartar la FHV y, a continuación, para evaluar la eventual infección bacteriana secundaria La muestra de sangre ha de obtenerse antes del inicio de la antibioterapia
Coprocultivo	Útil para descartar la FHV (en favor de la disentería bacilar hemorrágica)
Frotis sanguíneos de gota gruesa y gota fina	Contribuyen al diagnóstico de parásitos hemáticos (paludismo y tripanosomiasis), sepsis bacteriana (meningococos, <i>Capnocytophaga</i> y carbunco) y erliquiosis Todos negativos en las FHV, salvo en la coinfección
Prueba rápida, PCR y otras pruebas para el paludismo	Negativas en las FHV, salvo en la coinfección por paludismo

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; CID, coagulación intravascular diseminada; FH, fiebre hemorrágica; FHV, fiebre hemorrágica viral; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TP, tiempo de protrombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

Oxigenación y ventilación

En las primeras fases de la enfermedad y en ausencia de edema pulmonar yatrógeno, la mayoría de los pacientes pueden recibir aporte complementario de oxígeno por cánula nasal o mascarilla facial. La excepción a este planteamiento es el síndrome pulmonar por hantavirus, en el que la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica (cap. 97) salvan a menudo la vida del enfermo. En pacientes neurológicamente intactos con hipoxemia, la ventilación con presión positiva no invasiva es a veces útil como complemento de la oxigenación pasiva. Cuando se requiere ventilación mecánica, pueden emplearse volúmenes corrientes de protección pulmonar de 6 ml/kg de peso corporal ideal. La oxigenación por membrana extracorpórea se ha aplicado con beneficio aparente en el síndrome pulmonar por hantavirus.

Antibióticos e infección secundaria

Hasta la confirmación del diagnóstico de fiebre hemorrágica viral, es importante la cobertura inmediata con tratamientos antibacterianos o antiparasitarios, con consideración específica de paludismo (cap. 324) y rickettsiosis transmitidas por garrapatas (cap. 311). La translocación de las bacterias intestinales al torrente sanguíneo representa un problema, por lo que los regímenes deberían cubrir los microorganismos entéricos. A continuación, el uso de estos fármacos debe interrumpirse, salvo evidencia de coinfección. Cabe sospechar de infección

TABLA 357-5 TRATAMIENTO CON RIBAVIRINA DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA VIRAL

INDICACIÓN	VÍA	DOSIS*	INTERVALO
Tratamiento	i.v. [†]	30 mg/kg (máximo 2 g) [‡]	Dosis de carga, y después:
	i.v. [†]	15 mg/kg (máximo 1 g) [‡]	cada 6 h durante 4 días, y luego:
	i.v. [†]	7,5 mg/kg (máximo 500 mg) [‡]	cada 8 h durante 6 días
Profilaxis	p.o.	35 mg/kg (máximo 2,5 g) [‡]	Dosis de carga, y después:
	p.o.	15 mg/kg (máximo 1 g) [‡]	cada 8 h durante 10 días:

*Las pruebas farmacocinéticas y de sensibilidad para ribavirina no se han aplicado genéricamente para cada fiebre hemorrágica viral. La dosis intravenosa utilizada deriva de la que se demostró eficaz en la fiebre de Lassa. También se ha referido que la ribavirina oral es eficaz para diversas fiebres hemorrágicas virales, especialmente para la de Crimea-Congo, aunque se dispone de pocos datos controlados. Siempre que sea posible, se recomienda la vía intravenosa.

[†]El fármaco debe diluirse en 150 ml de solución salina al 0,9% e infundirse lentamente.

[‡]Se ha de reducir la dosis en personas con insuficiencia renal significativa conocida (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min).
i.v., intravenoso; p.o., por vía oral.

bacteriana secundaria si hay fiebre persistente o de nuevo desarrollo tras 2 semanas de enfermedad, plazo tras el cual las fiebres hemorrágicas virales remiten o causan la muerte del paciente.

Tratamiento antiviral

El único tratamiento antiviral específico disponible en la actualidad para cualquier fiebre hemorrágica viral es la ribavirina, aunque este uso extraoficial no se encuentra aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. (tabla 357-5). Los mejores datos corresponden a la fiebre hemorrágica con síndrome renal. Aunque se consideró la referencia frente a la fiebre de Lassa durante mucho tiempo, se necesitan más estudios para confirmar su eficacia ante esta enfermedad. Los datos anecdóticos revelan una eficacia en otras fiebres hemorrágicas por arnavirus, si bien los resultados son contradictorios y no hay consenso en cuanto al uso de este medicamento en la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. Los datos *in vitro* suelen mostrar actividad de la ribavirina contra los virus del dengue, la fiebre amarilla, la fiebre del valle del Rift y la fiebre hemorrágica de Omsk, pero no se han realizado estudios clínicos. Los efectos secundarios principales de la ribavirina intravenosa comprenden anemia hemolítica leve o moderada, que rara vez requiere transfusión y desaparece al suspender el tratamiento, y escalofríos si se infunde la medicación demasiado deprisa. Se ha señalado que el medicamento chino chongcao shenkang resulta eficaz en la fiebre hemorrágica con síndrome renal.

En un ensayo clínico realizado durante el brote por el virus del Ébola en África Occidental, el cóctel de anticuerpos monoclonales ZMapp redujo la mortalidad del 37 al 22%, aunque el reclutamiento de pacientes no resultó suficiente para alcanzar los criterios de valoración estadísticos previstos. El inhibidor de la ARN polimerasa favipiravir mostró eficacia solo en los casos más leves de enfermedad por el virus del Ébola. Durante el brote, se observó un beneficio para la supervivencia de los pacientes que recibieron artesunato-amodiaquina en lugar de arteméter-lumefantrina como tratamiento empírico de un posible paludismo, pero esta asociación debe investigarse más a fondo. En la República Democrática del Congo se está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado de cuatro fármacos.

La transfusión de plasma de convalecencia, adecuadamente titulado, en los primeros 8 días de enfermedad reduce el índice de letalidad de la fiebre hemorrágica argentina del 15-30% a menos del 1%. Sin embargo, el abordaje se asocia a síndrome neurológico de fase de convalecencia, caracterizado por fiebre, signos cerebrales y parálisis de pares craneales en el 10% de los tratados. En estudios animales se ha constatado que el plasma de convalecencia es también eficaz en la fiebre de Lassa, aunque solo si contiene títulos elevados de anticuerpos neutralizantes y si existe estrecha coincidencia entre los virus infectantes de donante y receptor. El plasma de convalecencia parece igualmente eficaz en la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y la del valle del Rift, aun sin disponer de datos controlados. Un ensayo clínico con plasma convaleciente para tratar la enfermedad por el virus del Ébola no demostró su eficacia.

Diversos inmunomoduladores, como ibuprofeno, corticoesteroides, antifactor de necrosis tumoral α , inhibidores del óxido nítrico, estatinas e interleucinas, no han demostrado efectos positivos concluyentes en el tratamiento de la sepsis. En un reducido estudio, la interleucina 2 recombinante atenuó el grado de insuficiencia renal aguda en la fiebre hemorrágica con síndrome renal, aunque se precisan nuevos estudios antes de incorporarla a la asistencia estandarizada. Los ensayos clínicos sobre corticoesteroides en la fiebre hemorrágica con síndrome renal arrojaron resultados mixtos. Los corticoesteroides (p. ej., 200 mg/día de hidrocortisona divididos en 2 o 4 dosis/día o administrados en infusión continua) se recomiendan solo cuando hay un alto grado de sospecha de insuficiencia suprarrenal, falta de mantenimiento de la presión arterial a pesar de una correcta reposición de líquidos y administración de vasopresores o sospecha de edema cerebral.

Abordaje del embarazo

El legrado uterino en embarazadas afectadas parece reducir la mortalidad materna y debe tomarse en consideración, dadas las tasas extremadamente altas de mortalidad tanto materna como fetal asociadas a fiebre hemorrágica

viral. Sin embargo, la intervención ha de efectuarse con la máxima precaución, por su elevado riesgo de potencial transmisión hospitalaria. Aunque está técnicamente contraindicado durante el embarazo (categoría X de la Food and Drug Administration), considerando la altísima mortalidad materna y fetal, el uso de la ribavirina puede contemplarse ya que puede salvar la vida de madres con fiebre hemorrágica viral en las que el medicamento resulta eficaz (v. tablas 357-2 y 357-5). La experiencia reciente con este método de tratamiento de pacientes con fiebre de Lassa en Nigeria ha arrojado resultados favorables.

Otras consideraciones

Por vía oral o parenteral, fármacos como paracetamol, tramadol, opiáceos y otros analgésicos se utilizan según las necesidades para controlar el dolor (v. tabla 27-4), ajustando las dosis según sea preciso en la insuficiencia hepática. El uso de salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos ha de evitarse ante el riesgo de hemorragia. Se recomienda tratamiento profiláctico de úlceras gastro-duodenales agudas con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H_2 de la histamina (v. tabla 129-1). A menudo está justificado el uso de antieméticos, como las fenotiacinas. Las convulsiones suelen abordarse con tratamiento estándar (cap. 375).

Alta y vigilancia

Como el estado clínico y la infecciosidad del paciente se suelen correlacionar con el grado de viremia, cabe suponer sin miedo que los pacientes recuperados de una enfermedad aguda han eliminado la viremia y pueden recibir el alta sin preocuparse por una transmisión posterior, con excepción del riesgo de transmisión sexual (v. más adelante) y la posible transmisión a los lactantes a través de la leche materna por mujeres infectadas durante el embarazo. La prueba negativa de PCR se utiliza a menudo como criterio para el alta, pero la prueba de PCR no mide la presencia de virus infecciosos.

PREVENCIÓN

Prevención y control de la infección

Si es posible, es prudente ubicar al paciente en una habitación con presión negativa, aunque no son precisas cámaras de aislamiento hermético. En entornos al aire libre se han de disponer en las camas mosquiteras y entre ellas biombos de separación, ambos tratados con insecticida para prevenir el contagio de virus transmitidos por artrópodos. El acceso al paciente se limitará a un número reducido de personal designado con instrucciones y capacitación específicas en relación con las guías para la prevención y el control de las infecciones. Aunque las precauciones habituales de barrera para evitar la exposición parenteral y a gotas de sangre y fluidos corporales suelen resultar adecuadas para que el personal de enfermería no se contagie, si se sospecha el diagnóstico de fiebre hemorrágica viral, se justifica el refuerzo de las medidas específicas de protección, incluido el equipo de protección personal.¹⁸ Otros componentes esenciales de la prevención y el control de las infecciones son una proporción adecuada entre personal y pacientes, la eliminación de los desechos y los procedimientos de desinfección. Se tomarán precauciones respecto a los aerosoles de partículas pequeñas cuando se puedan generar estos aerosoles durante procedimientos como la intubación endotraqueal.

Seguimiento de contactos

La presentación temprana inespecífica de fiebres hemorrágicas virales plantea un importante problema desde el punto de vista de la vigilancia epidemiológica. Por fortuna, la reducida tasa de ataques secundarios favorece la aplicación de medidas de apoyo, incluso cuando los casos no se reconocen antes de la pertinente aplicación de medidas de aislamiento. Por otra parte, dado que los casos leves, incluso más difíciles de reconocer, no suelen ser muy infecciosos, es improbable que el diagnóstico erróneo o retardado plantee problemas desde el punto de vista del control de la infección.

Las personas que mantienen contacto directo sin protección con un paciente durante la fase sintomática de una fiebre hemorrágica viral comunicable de humano a humano deben ser controladas a diario ante eventuales evidencias de enfermedad durante la máxima duración del período de incubación, comenzando a partir del último de los contactos (v. tabla 357-2). Ante la generalmente baja tasa de ataque secundario, exceptuando al personal sanitario, el seguimiento, las pruebas de laboratorio y la profilaxis postexposición sistemáticas en los contactos ocasionales no están indicados. Todas las personas en contacto cercano con el paciente han de tomarse la temperatura a diario y registrarla convenientemente. Aun en ausencia de falta de indicios de contagio durante el período de incubación, suele recomendarse que las personas expuestas eviten contactos estrechos con las personas con las que conviven, en lo que respecta a mantenimiento de relaciones sexuales, besos o uso compartido de utensilios durante dicho período de incubación. El confinamiento de personas asintomáticas no está justificado, aunque quienes desarrollan fiebre u otros signos y síntomas indicativos de fiebre hemorrágica viral han de ser aislados de inmediato hasta descartar el diagnóstico.

Vacunas

Las vacunas contra las fiebres hemorrágicas virales se encuentran en diversas fases de desarrollo. La vacuna viva atenuada 17D contra la fiebre amarilla ofrece, en general,

excelentes protección y perfil de seguridad, a pesar de la reciente identificación de ocasionales episodios adversos graves en ancianos. La vacunación previa confirmada con 17D debe descartar en esencia el diagnóstico de fiebre amarilla, a no ser que el paciente sufriera inmunodepresión en el momento de la vacunación.¹⁹

Candid 1, vacuna viva atenuada altamente eficaz, se aplica a la fiebre hemorrágica argentina, estando autorizada solo en ese país. Candid 1 también puede ser eficaz contra la fiebre hemorrágica boliviana, pero no protege de otros arenavirus.

En un ensayo en fase III de una vacuna recombinante (y con capacidad de replicación) basada en el virus de la estomatitis vesicular, que expresa una glucoproteína de superficie del ebolavirus Zaire, la eficacia vacunal alcanzó el 100% y se ha ido aplicando cada vez más en ensayos clínicos durante los brotes. Los efectos adversos resultaron frecuentes y en su mayoría leves, aunque se han notificado artritis, dermatitis y vasculitis inducidas por vacunas. Se están desarrollando otras vacunas frente al virus del Ébola.²⁰

Si bien una vacuna tetravalente contra el virus del dengue parecía inicialmente prometedora y varios países la adoptaron, el dengue podría resultar más grave en personas no expuestas con anterioridad al dengue que recibieron la vacunación, pero luego contrajeron la enfermedad. Cabe la posibilidad de que vacunas experimentales contra la fiebre hemorrágica con síndrome renal,²¹ fiebre del valle del Rift, fiebre hemorrágica de Omsk y enfermedad del bosque de Kyasanur den resultado, aunque en su mayor parte no se han probado de forma generalizada, no han sido aprobadas y no se encuentran aún disponibles. Varias vacunas candidatas han demostrado su eficacia en modelos animales contra los virus del Marburg y Lassa.

Profilaxis postexposición

La profilaxis postexposición ha de considerarse solo en personas con exposición diferenciada de alto riesgo, definida como: 1) penetración de la piel con un instrumento cortante contaminado (p. ej., lesión punzante); 2) exposición de membranas mucosas o piel con discontinuidad a sangre o líquidos corporales (p. ej., salpicadura de sangre a ojos o boca); 3) participación en intervenciones de urgencia sin equipo de protección personal apropiado (p. ej., reanimación tras parada cardíaca, intubación o succión), y 4) contacto prolongado (de horas) y continuado en ambiente cerrado sin equipo de protección personal apropiado. Los pacientes más infecciosos son los que presentan afectación grave, habitualmente en la fase tardía de la enfermedad. No es necesaria la profilaxis cuando la única exposición se produce durante la incubación o cuando ha remitido la enfermedad aguda.

La profilaxis postexposición con ribavirina oral se ha recomendado para la fiebre de Lassa, otras infecciones por arenavirus y la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, aunque no se dispone de datos sistemáticos sobre su eficacia y es posible que ciertos efectos secundarios menores se confundan con signos iniciales de enfermedad. Cuando se usa, la administración de ribavirina oral ha de comenzar inmediatamente después de la exposición, pero no antes de una decisión al respecto acordada entre paciente y médico. El fármaco debe tomarse con alimento, registrándose la hemoglobina basal, el hematocrito, las concentraciones de bilirrubina y creatinina y ajustando el tratamiento o reconsiderándolo en caso de anemia o insuficiencia renal significativas.

El plasma de convalecencia se administra como profilaxis postexposición para la fiebre hemorrágica argentina. En este tipo de profilaxis hay varias vacunas experimentales, anticuerpos monoclonales y otros compuestos que han demostrado su eficacia en modelos animales, especialmente para infecciones por filovirus, pero no están disponibles datos fiables sobre su eficacia en humanos.²²

Control de reservorios y vectores

La evitación del contacto con roedores, sobre todo al entrar en cuevas o minas en áreas endémicas, es una medida preventiva esencial del contagio por el virus del Ébola y de Marburg. Para mineros y personas que trabajan en entornos similares está indicado el uso de equipo de protección personal. Se ha de eludir, asimismo, la exposición a sangre, líquidos corporales o carne de animales salvajes, especialmente primates no humanos.

Para virus transmitidos por roedores cuyos reservorios suelen colonizar los asentamientos humanos, se recomienda la mejora de la «higiene del entorno de las aldeas», eliminando acumulaciones de residuos o alimentos a la intemperie o los orificios que permitan la entrada de los roedores en las viviendas. La prevención frente a virus de la fiebre hemorrágica transmitidos por mosquitos se basa en buena medida en el control de los del género *Aedes* en las viviendas y en su entorno, fundamentalmente por erradicación de contenedores de agua potable estancada, que sirvan como hábitat para las larvas, y mediante uso de redes protectoras en ventanas y puertas, mosquiteras tratadas con insecticida, indumentaria protectora y uso de repelentes de insectos e insecticidas en aerosol en espacios cerrados. Medidas análogas protegen de las picaduras de garrapata.

PRONÓSTICO

La evolución clínica de la fiebre hemorrágica viral es en general rápida. En casos mortales, el fallecimiento suele sobrevenir a los 7-10 días del inicio de los síntomas en la infección por filovirus y en torno a las 2 semanas en la generada por arenavirus y otros grupos virales. Habitualmente la muerte no se produce por exanguinación directa y la hemorragia externa es minoritaria. Se cree que la mayor parte de los decesos obedecen

a un proceso semejante al shock séptico (cap. 100), cuando un volumen intravascular eficaz insuficiente induce hipotensión, disfunción celular e insuficiencia sistémica multiorgánica. La meningoencefalitis, la insuficiencia renal, la insuficiencia respiratoria, la rabiomielitis y las arritmias cardíacas podrían contribuir a la muerte de algunos pacientes. Se han documentado episodios de trombosis coronaria o accidentes cerebrovasculares relacionados con la trombocitosis y el estado hipercoagulable durante la recuperación temprana de la enfermedad por el virus del Ébola.

Entre los indicadores habituales de mal pronóstico se cuentan shock, hemorragia, manifestaciones neurológicas, altos niveles de viremia (o marcadores indirectos de antígenos o copias genómicas),²³ altas concentraciones de aspartato aminotransferasa (> 150 UI/l) y embarazo, sobre todo en el tercer trimestre, en el que la mortalidad materna y fetal supera el 90%.

Sin embargo, también se han referido casos leves, incluso asintomáticos, de fiebres hemorrágicas virales, en principio consideradas entre las más virulentas. Las razones de tal heterogeneidad son en buena parte desconocidas, aunque se han apuntado entre ellas las diferencias en la vía y la dosis de infección, las enfermedades concomitantes y la predisposición genética.

Durante el brote del virus del Ébola en el África Occidental, la tasa de letalidad en los 27 pacientes atendidos en EE. UU. y Europa tan solo representó el 18,5%, frente al 31-76% en el África Occidental.²⁴ Se desconoce si esta diferencia se relaciona con el uso de terapias experimentales, mejores cuidados intensivos, predisposición genética o menos comorbilidad.

Secuelas

La convalecencia de la enfermedad por el virus del Ébola es prolongada, a menudo con artralgias persistentes, complicaciones oculares (incluida una uveítis potencialmente peligrosa para la vista que puede propiciar cataratas precoces),²⁵ dolor abdominal, fatiga extrema, anorexia y secuelas para la salud mental durante 1 año o más. El virus del Ébola puede persistir durante meses o incluso años en compartimentos tisulares con protección inmunitaria, incluidos los testículos/semén, las cámaras oculares, el sistema nervioso central y, en el feto, la placenta y el saco/líquido amniótico de las mujeres infectadas durante el embarazo. Se ha detectado ARN del virus del Ébola en el semen más de 1 año después de la enfermedad aguda, así como una evidencia inusual de transmisión sexual de hombres a mujeres más de 1 año después de la recuperación.²⁶ Por eso, se recomienda la abstinencia o la práctica del sexo seguro con preservativos durante al menos 1 año después de la recuperación o hasta que se confirme la eliminación del virus del semen mediante pruebas de laboratorio.

Se han descrito dos casos de recrudescimiento del virus del Ébola en personas atendidas en entornos de altos recursos con una persistencia viral prolongada: uveítis 14 semanas después de la recuperación y meningitis con convulsiones 9 meses después de la recuperación. El virus del Ébola se aisló en el líquido de la cámara anterior del ojo y del líquido cefalorraquídeo, pero ambos pacientes finalmente eliminaron el virus y se recuperaron.

La pérdida de audición, a veces permanente, se observa hasta en un 30% de los supervivientes de la fiebre de Lassa,²⁷ y también después de la fiebre hemorrágica venezolana. Aparece por primera vez durante la convalecencia, es unilateral o bilateral, y no se asocia a la gravedad de la enfermedad aguda ni al tratamiento con ribavirina. Se ha descrito retinopatía con afectación del nervio óptico con pérdida de visión en los supervivientes de la fiebre del valle del Rift. El tratamiento de las secuelas de la fiebre hemorrágica viral suele ser de soporte,²⁸ con excepción de la uveítis, en la que el tratamiento tóxico urgente con esteroides y atropina salva en ocasiones la vista.

Durante la convalecencia se evitará la lactancia materna, a menos que no haya otra forma de alimentar al bebé. Se tomarán las precauciones adecuadas de prevención y control de infecciones cuando se atiendan los partos de mujeres infectadas por filovirus durante el embarazo.

Bibliografía de grado A

1. Davey Jr RT, Dodd L, Proschan MA, et al. A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola virus infection. *N Engl J Med*. 2016;375:1448-1456.
2. Gotuzzo E, Yactayo S, Cordova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89:434-444.
3. Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, et al. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine. *N Engl J Med*. 2017;376:330-341.
4. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017;389:505-518.
5. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1195-1206.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

ARBOVIRUS CAUSANTES DE SÍNDROMES FEBRILES Y EXANTEMÁTICOS

STANLEY J. NAIDES

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

FIEBRE DE COLORADO TRANSMITIDA POR GARRAPATAS

DEFINICIÓN

La fiebre de Colorado transmitida por garrapatas (fiebre de las montañas, fiebre de las montañas americanas) es una enfermedad febril aguda, a menudo de curación espontánea y normalmente bifásica; se produce en zonas de las Montañas Rocosas, las cordilleras de Sierra Nevada y Wasatch y las montañas Black Hills. El virus se transmite por la picadura de la garrapata de caparazón duro *Dermacentor andersoni* (garrapata de la madera de las Montañas Rocosas), y la distribución de la enfermedad se corresponde con la del vector. Otros *Coltivirus*, como los virus Salmon River, Eyach, Banna, Beijing y Gansu, se han asociado a enfermedad en los seres humanos.

Organismo patógeno

El organismo causal, el virus de la fiebre de Colorado transmitida por garrapatas, pertenece al género *Coltivirus*, de la familia Reoviridae. *Coltivirus* tiene un genoma de 12 segmentos de ARN bicatenario. El virus de la fiebre de Colorado transmitida por garrapatas es el prototipo de este grupo.

EPIDEMIOLOGÍA

D. andersoni se encuentra en zonas situadas entre 1.200 y 3.000 m de altitud. Los cambios estacionales de temperatura influyen en su distribución, de modo que el vector se encuentra en cotas más altas en las estaciones cálidas y en cotas más bajas en las estaciones frías. La infección de seres humanos suele ocurrir durante actividades recreativas al aire libre en estas áreas. De forma ocasional se producen infecciones en áreas no endémicas por garrapatas exportadas de regiones endémicas en la ropa, equipos de montaña o equipajes. Las infecciones suelen tener lugar entre marzo y septiembre, cuando las garrapatas adultas son más abundantes, lo que ocurre en los hábitats meridionales más secos y rocosos favorables a los pequeños roedores huéspedes (ardillas listadas, ardillas terrestres y marmotas), con protección de la maleza, madrigueras y humedad para las garrapatas. El virus de la fiebre de Colorado por garrapatas se encuentra en garrapatas ninfas y adultas, que hibernan sobre los roedores huéspedes en los que la viremia persiste durante semanas o meses. En las zonas endémicas, hasta el 14% de las garrapatas *D. andersoni* son portadoras del virus. Los seres humanos son huéspedes accidentales. La fiebre por garrapatas de Colorado no es una enfermedad de declaración federal obligada en EE. UU., pero entre 2002 y 2012 se notificaron un total de 83 casos en Arizona, Colorado, Montana, Oregón, Utah y Wyoming.¹ El número real de casos es probablemente mucho mayor, e incluye casos asintomáticos, leves y casos no notificados.

El área geográfica de la fiebre de Colorado por garrapata puede ser más extensa que la ya conocida de las zonas endémicas montañosas. En California se han confirmado serológicamente casos que se han atribuido al virus S1-14-03, que está relacionado con el virus de la fiebre de Colorado por garrapatas, y que se transmite por *D. variabilis* (garrapata del perro americano). El virus Salmon River causa una enfermedad semejante a la fiebre de Colorado por garrapatas en balseros del río Salmon en Idaho. Otro virus similar, el virus Eyach, se ha asociado a una enfermedad neurológica en Francia y Alemania y se ha aislado de las garrapatas del ciervo *Ixodes ricinus* e *I. ventraloi*. Casos aislados de fiebre de Colorado transmitida por garrapatas se han notificado en China continental.

BIOPATOLOGÍA

El virus de la fiebre de Colorado por garrapatas se replica en las células madre CD34⁺ de la médula ósea y causa leucopenia y trombocitopenia de leves a moderadas. El virus también se replica en precursores eritrocíticos diferenciados y puede detectarse en eritrocitos circulantes hasta 4 semanas después de la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes refieren un contacto o picadura de garrapata en el 90% de los casos, pero no hay una reacción local apreciable en la picadura. Tras un período de incubación medio de 3-4 días (que puede oscilar entre 0 y 14 días) aparece de forma brusca fiebre, junto con malestar general, escalofríos, mialgias, debilidad muscular, cefalea, fotofobia, dolor retroorbitario e hiperestesia cutánea. Puede haber hiperemia conjuntival y orofaríngea,

enatema en paladar, linfadenopatía y esplenomegalia. La ausencia de síntomas notables respiratorios y gastrointestinales ayuda a excluir otras enfermedades febriles. Un exantema petequeal o maculopapular, que aparece en el 15% de los pacientes, puede confundirse con la erupción de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 311). La enfermedad tiene un patrón febril en forma de silla de montar que consiste en la resolución de la fiebre inicial dentro de la primera semana y una recrudescencia posterior tras un paréntesis de 2-3 días. Puede ocurrir un tercer episodio de fiebre.

Pasados 5-6 días desde el inicio de la enfermedad el paciente tiene leucopenia y puede desarrollar una trombocitopenia y anemia leves.

En los adultos pueden aparecer complicaciones, como miocarditis, neumonitis, hepatitis, orquitis y epididimitis, y hasta en el 10% de las infecciones infantiles puede producirse meningitis aséptica o encefalitis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico se confirma por la demostración del genoma del virus de la fiebre de Colorado por garrapatas o de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M específicos en la fase aguda. El genoma viral puede detectarse en sangre o coágulos de sangre hasta 6 semanas después de la infección mediante métodos de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Pueden detectarse viriones en eritrocitos circulantes mediante anticuerpos marcados con inmunofluorescencia. Los anticuerpos IgM antivirales de la fiebre de Colorado por garrapatas pueden determinarse por el análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) de captura de anticuerpos o con fijación del complemento. Los análisis de neutralización del virus con células Vero o BHK-21 han sido útiles.

Puede ser difícil distinguir la fiebre de Colorado por garrapatas y la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 311) antes de la aparición del típico exantema de esta última. Sin embargo, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas no presenta el patrón de fiebre en silla de montar y es unas 20 veces menos frecuente que la fiebre de Colorado por garrapatas en la zona endémica del oeste de EE. UU.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es sintomático. El ácido acetilsalicílico está contraindicado para evitar complicaciones por trombocitopenia.

PRONÓSTICO

Tras la remisión de la fiebre puede persistir una debilidad y malestar general durante semanas o meses. Los pacientes mayores tardan en recuperarse. El 70% de los pacientes mayores de 30 años pueden sentir fatiga hasta 3 semanas después de la fiebre, mientras que los niños y adolescentes se recuperan completamente en 1 semana. Se han comunicado ejemplos raros de transmisión materno-fetal. Finalmente, la recuperación es completa, excepto cuando el curso de la enfermedad se complica por lesiones neurológicas. Los pacientes con esta enfermedad deben abstenerse de donar sangre durante 6 meses.

DENGUE

DEFINICIÓN

El dengue es una enfermedad febril aguda que se caracteriza por un intenso dolor muscular y articular, exantema, malestar general y linfadenopatía. La intensidad de los dolores musculoesqueléticos ha dado lugar al sobrenombre de *fiebre quebrantahuesos*. El dengue se da en los climas tropicales y subtropicales del Caribe, América Central y del Sur, Asia y África. La zona endémica para el mosquito se extiende por el sureste de EE. UU., donde el dengue reapareció en la década de los ochenta. Después de la Segunda Guerra Mundial, una pandemia mundial se ha asociado a la relajación de los programas de control de los mosquitos, extensión de las poblaciones humanas en entornos rurales, incremento de los viajes aéreos, deterioro de las infraestructuras sanitarias públicas y calentamiento global. Más de 200 millones de personas se infectan de dengue anualmente en el mundo.²

Organismo patógeno

El virus del dengue pertenece a la familia Flaviviridae, que agrupa a virus con genoma de ARN monocatenario, con envoltura lipídica, y un diámetro aproximado de 50 nm. Se conocen cuatro serotipos de dengue: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. No hay protección cruzada entre los serotipos, de modo que las personas pueden tener dengue después de haber sido infectadas con un virus de otro serotipo. La infección con un segundo serotipo sitúa a la persona en situación de riesgo de desarrollar la fiebre de dengue hemorrágica (cap. 357).

EPIDEMIOLOGÍA

El dengue se transmite a los seres humanos por la picadura de la hembra de los mosquitos *Aedes aegypti* y *A. albopictus*. *A. albopictus* se ha convertido en la plaga dominante de

mosquitos en muchos centros urbanos. Los miembros de las dos especies de mosquitos adquieren el virus del dengue al picar a los seres humanos, normalmente durante el día. Los mosquitos se crían en aguas estancadas alrededor de las viviendas humanas; normalmente no se encuentran en el interior de la selva. En el huésped humano, el virus del dengue puede alcanzar títulos superiores a 10^8 dosis infectivas medias/ml. El mosquito se infecta al alimentarse de un huésped viral. El virus sigue replicándose en el epitelio del intestino medio y las glándulas salivales de las hembras de los mosquitos, las cuales se hacen infecciosas para el resto de su vida. Al cabo de 8-12 días de la infección inicial, las glándulas salivales del mosquito se infectan por el virus, que se excreta con la saliva durante la siguiente ingestión de sangre del mosquito. Un mosquito dado puede infectar a varias personas teniendo en cuenta su alimentación caprichosa: un leve movimiento del huésped interrumpe su comida, tras lo cual vuelve al huésped original o bien a otro. Se han demostrado ciclos vitales zoonóticos en primates no humanos (es decir, chimpancés, gibones y macacos) y especies de *Aedes* que habitan el dosel de la selva en el oeste de África y Malasia.

El período de incubación suele ser de 4-7 días, pero puede variar entre 3 y 14 días.³ Durante los brotes en el sureste de EE. UU. y Puerto Rico el riesgo de infección puede llegar hasta el 79% en huéspedes no infectados, y la enfermedad clínica puede desarrollarse en hasta el 20% de los mismos. La inmunidad frente al virus del serotipo infectante es probablemente de por vida, pero las personas siguen siendo susceptibles a virus de los restantes serotipos. Los picos de transmisión se producen después del aumento de las precipitaciones, cuando el agua de lluvia recogida en los contenedores domésticos permite la expansión de las poblaciones de mosquitos. Las epidemias tienden a ocurrir en ciclos de 3-5 años, pero casos interepidémicos se producen con cierta regularidad.

El dengue es un riesgo especial para las personas que visitan los trópicos y es una causa destacada de morbimortalidad pediátrica en áreas endémicas. La globalización y el cambio climático han contribuido a la expansión de su hábitat. En un estudio de personas que en la actualidad habitan en EE. UU., pero que nacieron, vivieron o estuvieron en países endémicos de dengue, el 19% presentaban anticuerpos IgG contra él, aunque el 85% de esas personas carecían de antecedentes clínicos de dengue. El dengue causa alrededor del 2% de las enfermedades febriles en viajeros que regresan a EE. UU.

BIOPATOLOGÍA

El dengue hemorrágico (cap. 357) y el síndrome de shock por dengue son formas de reinfección por el virus del dengue que se caracterizan por la permeabilidad capilar y hemorragia. La infección anterior por un serotipo alternativo permite que los anticuerpos frente al serotipo previo se combinen con antígenos del nuevo virus infectante. Aunque los anticuerpos generados tras la primera infección no son neutralizantes para la segunda, sí permiten una mayor captación mediada por anticuerpos por parte de los macrófagos, lo que activa estas células y provoca un aumento de la replicación del virus y de la carga viral. La excreción por los macrófagos de mediadores inflamatorios vasoactivos da lugar a extravasación vascular que, si es grave, puede causar un estado de shock. Puede producirse una hinchazón de las células endoteliales y edema perivascular. Pocas veces el síndrome de shock por dengue ocurre en la primoinfección. La variación de la capacidad de las estirpes del virus para inducir anticuerpos estimuladores, así como las diferencias en cuanto a virulencia, pueden explicar las discordancias en el comportamiento clínico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por el virus del dengue suele ser asintomática. Cuando es sintomático, el dengue puede manifestarse como dengue clásico, fiebre hemorrágica por dengue o síndrome de shock por dengue. Los pacientes pueden manifestar también una enfermedad leve inespecífica con fiebre, anorexia y cefalea.⁴

El dengue clásico, que normalmente se manifiesta en niños mayores y adultos no indígenas, se caracteriza por un inicio brusco de fiebre, intensa cefalea frontal, dolor retroorbitario, mialgias y, en muchos casos, náuseas, vómitos, exantema, linfadenopatías y artralgias. Durante los brotes, la pérdida de apetito y la sed pueden representar síntomas precoces, cuyo reconocimiento acortaría el lapso para la identificación del caso. Los pacientes pueden experimentar una debilidad generalizada, alteraciones del gusto, escalofríos violentos e hiperestesia cutánea. El dengue clásico es autolimitado, pero algunos pacientes progresan a la fiebre hemorrágica por dengue o al síndrome de shock por dengue, que se caracteriza por extravasación capilar, hipotensión, estrechamiento de la presión diferencial y shock. El dengue en el embarazo puede ser grave.⁵

En la exploración física se observa fiebre, bradicardia relativa, hiperemia de la esclerótica, dolor ocular a la presión e hiperemia faríngea. El primer o segundo día de la enfermedad aparece un exantema macular transitorio. A los 2-3 días del inicio de la enfermedad, la fiebre y otros síntomas pueden mejorar. La fiebre suele ser bifásica, aunque no siempre. Tras un paréntesis de 2 días la fiebre y otros síntomas se recrudecen, aunque con menor intensidad. Puede aparecer una linfadenopatía generalizada no dolorosa al tacto de las regiones cervicales posteriores, epitrocleares e inguinales. El exantema también recidiva y aparece como unas motas pálidas de 2-5 mm rodeadas de un eritema que de forma ocasional pueden ir acompañadas de disestesias con quemazón a nivel palmoplantar. El exantema puede descamarse.

DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico diferencial, recopilar los antecedentes adecuados de los viajes y de las enfermedades ocurridas en la comunidad puede ayudar a considerar la presencia de dengue. Las pruebas diagnósticas en el lugar de atención de la proteína 1 no estructural del virus del dengue y la IgM específica del dengue ayudan, pero no siempre resultan concluyentes.⁶ Existen ensayos basados en la PCR específica de serotipo. Los anticuerpos IgM aparecen 3-5 días después de la infección. Los anticuerpos IgG aparecen 9-10 días tras la infección. La reactividad cruzada con otros flavivirus impide hacer el diagnóstico específico de serotipos. Los análisis de neutralización con inhibición de la hemaglutinación son más específicos y la fijación del complemento en suero emparejados de la fase aguda y de convalecencia son útiles. La viremia es de intensidad adecuada en las infecciones con DEN-1, DEN-2 y DEN-3 para permitir el aislamiento viral. La viremia en las infecciones por DEN-4 suele ser menos intensa y más difícil de detectar mediante la inoculación *in vitro* de células de mosquito.

Al segundo día de fiebre se desarrolla una leucopenia, cayendo hasta un mínimo de 1.000-2.000 células/ml hacia los 5-6 días, y se asocia con granulocitopenia. En la fiebre hemorrágica por dengue, la trombocitopenia es inferior a 100.000 plaquetas/ml y es característico un tiempo de protrombina aumentado. Se puede detectar una proteinuria de ligera a moderada con presencia de unos pocos cilindros.⁷ Los niveles de aspartato-aminotransferasa pueden estar elevados.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

Tto

El dengue clásico se resuelve de forma abrupta en 5-7 días, pero la fatiga y la depresión pueden durar semanas; la supervivencia es habitual. El pronóstico del dengue hemorrágico (cap. 357) y del síndrome de shock por dengue depende de que se haga un diagnóstico precoz y de la implantación de medidas sintomáticas tempranas. El tratamiento es sintomático y consiste en antipiréticos y analgésicos. La reanimación inicial de los pacientes con shock (cap. 98) mediante soluciones de cristaloides y coloidales está indicada en pacientes con síndrome de shock por dengue moderadamente grave. El plasma fresco congelado y los hemoderivados se emplean a demanda, pero su beneficio no está claro. La mayoría de los infectados se recuperan completamente, aunque la mortalidad global aproximada es del 1%, por el mal pronóstico del shock y la fiebre hemorrágica por dengue (cap. 357).

La nueva vacuna tetravalente contra el dengue previene alrededor de dos tercios de los casos de dengue y el 95% de los casos graves.⁸ La vacuna está aprobada para su uso en EE. UU. y México, pero la inquietud suscitada por una posible infección posvacunal más intensa dependiente de los anticuerpos⁹ ha motivado un despliegue cauteloso de esta medida.

VIRUS DE LA FIEBRE DEL NILO OCCIDENTAL

DEFINICIÓN

La fiebre del Nilo Occidental es una enfermedad febril aguda acompañada de malestar general, exantema, cefalea, mialgias y linfadenopatías. La infección implica un ciclo de transmisión del virus ave-mosquito-ser humano. La viremia se desarrolla en todas las variedades de aves. Pueden infectarse por el virus los murciélagos, gatos, ardillas listadas, conejos domésticos, caballos, mofetas, ardillas, perros, ovejas, llamas y alpacas.

Organismo patógeno

El virus del Nilo Occidental es el flavivirus más extendido por el mundo, que es transmitido por diversas especies de mosquitos. El mosquito vector varía: *Culex univittatus*, *C. pipiens* y *C. molestus* en Oriente Medio y África; *Mansonia metallicus* en Uganda, y *C. tritaeniorhynchus* en Asia. Tras la introducción en el área de Nueva York en 1999, *C. pipiens* se ha convertido en el vector principal en EE. UU. Otras especies de mosquitos pueden ser portadoras del virus.

EPIDEMIOLOGÍA

En la transmisión del virus están implicados mosquitos y aves salvajes, y los mamíferos, incluidos los humanos, son los huéspedes accidentales finales de la cadena. En las zonas endémicas, más del 60% de los adultos jóvenes tiene anticuerpos, lo que sugiere una alta prevalencia de infecciones asintomáticas o enfermedades febriles inespecíficas en niños. No se observa un predominio en función del sexo. El 0,5-1% de las personas infectadas experimentan una enfermedad más grave. El período de incubación suele ser de 3-15 días, aunque puede durar tan solo 1 día. El virus del Nilo Occidental apareció en EE. UU. en Nueva York y se ha extendido por el territorio continental de EE. UU., Canadá, México, el Caribe, Centroamérica y Sudamérica. En EE. UU., las aves de la familia Corvidae (p. ej., cuervos, grajos y grajillas) se infectaban a menudo, y la observación del aumento de la mortalidad en las poblaciones de cuervos sigue siendo una señal de la presencia del virus del Nilo Occidental. Además de la transmisión a través de los

mosquitos, el virus se ha transmitido por trasplante de órganos, transfusión sanguínea, a través de la placenta y, de forma accidental, en los laboratorios. En 2016 se notificaron 2.150 casos de la enfermedad del Nilo Occidental a los Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU., y el 61% de ellos eran neuroinvasivos.¹⁰

BIOPATOLOGÍA

El virus del Nilo Occidental crece en una variedad de células *in vitro* y produce efectos citopáticos en las células *A. albopictus*. Las personas que desarrollan encefalitis muestran inflamación difusa cerebral y degeneración neuronal, con detección del virus en múltiples sitios. El virus se replica inicialmente en queratinocitos y células dendríticas residentes en la piel, que migran a ganglios linfáticos locales, donde la replicación genera viremia y diseminación a órganos. La circulación de inmunocitos o la alteración de la barrera hematoencefálica permiten la neuroinvasión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Alrededor del 80% de las infecciones son asintomáticas y la mayor parte del resto son leves, con fiebre, malestar general, cefalea, náuseas, anorexia, linfadenopatía generalizada y mialgia después de un período de incubación de 1-6 días.¹¹ Al igual que la fiebre de Colorado por garrapatas y el dengue, la fiebre del Nilo Occidental puede ser bifásica. La mitad de los pacientes desarrolla en el tórax, espalda y brazos un exantema maculopapular no pruriginoso, o exantema rosáceo, que comienza durante o tras la remisión de la fiebre. El exantema puede llegar a persistir 1 semana y después cede con descamación. Los pacientes pueden experimentar vómitos, diarrea, dolor abdominal y faringitis. Las personas mayores pueden desarrollar meningitis aséptica o encefalitis (cap. 359) y, en menor medida, también las muy jóvenes. Puede producirse una enfermedad neurológica grave, con meningitis, mielitis, encefalitis y parálisis flácida de las extremidades y los músculos respiratorios, parecidos a la poliomielitis (cap. 355).¹² También pueden desarrollar mielitis anterior o hepatitis. La enfermedad suele ser más leve en niños que en adultos.

DIAGNÓSTICO

El virus del Nilo Occidental puede aislarse hasta en el 77% de los pacientes con la fiebre del Nilo Occidental el primer día de la enfermedad, aunque el aislamiento es menos frecuente en los pacientes con encefalitis (cap. 359). Una viremia de bajo grado puede persistir durante los primeros 5 días. Las pruebas séricas de fase aguda o convaleciente para anticuerpos específicos contra el virus, mediante ELISA o inmunofluorescencia, son diagnósticas. Sin embargo, en una minoría, la IgM específica del virus persiste en el suero 1 año después de la infección. El análisis del líquido cefalorraquídeo podría revelar una pleocitosis linfocítica (1.800 células/ μ l) con cierto aumento de las proteínas, pero una concentración normal de glucosa. El ARN viral se detecta en el líquido cefalorraquídeo por RT-PCR en el 50% de los casos, pero la detección de IgM específica del virus del Nilo Occidental en el líquido cefalorraquídeo es más sensible y diagnóstica la neuroinvasión, porque la IgM no cruza, en principio, la barrera hematoencefálica. Los análisis de neutralización distinguen los anticuerpos con reactividad cruzada con otros flavivirus. La RT-PCR detecta el ARN viral en muestras humanas y de aves e insectos.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

El tratamiento es sintomático. No hay antivirales aprobados disponibles. Se desconoce el valor clínico de los antivirales. La infección se controla mediante el desarrollo endógeno de anticuerpos neutralizantes contra la proteína E (proteína de la envuelta viral). Se ha demostrado que una vacuna viva atenuada resulta segura e inmunógena, pero no se encuentra disponible en la actualidad.¹³

PRONÓSTICO

La enfermedad suele persistir entre 3 y 6 días antes de una rápida recuperación. Entre los pacientes con afectación neurológica durante la enfermedad aguda, la mitad sufren secuelas a largo plazo, del tipo de fatiga, depresión, debilidad, temblores, dolor de cabeza y dificultades de memoria y para encontrar las palabras adecuadas. La mortalidad es del 10% entre los pacientes con encefalitis (cap. 359).

VIRUS DEL ZIKA

El virus del Zika (cap. 359) puede causar fiebre, erupción, artralgias y conjuntivitis, es decir, un cuadro parecido al dengue y al chikungunya, pero de ordinario más leve. Las manifestaciones más graves son neurológicas: síndrome de Guillain-Barré (cap. 392) y microcefalia fetal. El virus del Zika se expone en el capítulo 359.

FIEBRE TRANSMITIDA POR FLEBÓTOMOS

DEFINICIÓN

La fiebre transmitida por flebótomos (es decir, fiebre del jején, fiebre *pappataci* y fiebres terciarias) es una enfermedad febril aguda, leve y autolimitada, transmitida por la picadura de las moscas del género *Phlebotomus*.

Organismo patógeno

Los virus causantes de la fiebre transmitida por flebótomos pertenecen al género *Phlebotomus*, familia Bunyviridae. Estos últimos consisten en un grupo de virus con genoma de tres segmentos de ARN monocatenario, con partículas virales con envoltura lipídica de 80-120 nm de diámetro. Un virus relacionado, el virus Toscana, cuyo huésped es *Phlebotomus perniciosus* y *P. perfiliewi*, causa una patología similar en los países de la cuenca mediterránea septentrional, emergente también en Europa Occidental. Los virus Púnica, Granada y Turquía causante de fiebre por flebótomos generan cuadros febriles similares, meningitis aguda o meningoencefalitis. En 2009 surgió en Asia un nuevo flebovirus que causó fiebre grave, trombocitopenia y una tasa de letalidad hasta del 30%.¹⁴

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución del virus coincide con la de las moscas *Phlebotomus*: por toda la cuenca del Mediterráneo, en Oriente Medio, en el occidente de la India y también en Pakistán. Por su parte, en Centroamérica, el virus se transmite por las especies de la mosca *Lutzomyia*. Estos jevenes diminutos pasan a través de las redes mosquiteras para alimentarse al atardecer. El virus se mantiene en el insecto huésped por transmisión transovárica y a través de la metamorfosis. Durante los brotes, los seres humanos pueden ser reservorio del virus. La infección a los humanos es mucho más frecuente en las áreas rurales durante los meses estivales.¹⁵ El período de incubación es de 2-6 días. Los jevenes se desplazan mediante saltos, por lo que su radio de movilidad es limitado. La pulverización local de insecticidas resulta eficaz para reducir el riesgo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El virus de la fiebre por jevenes causa una enfermedad febril aguda que se manifiesta por malestar general, cefalea, fotofobia, dolor ocular, alteraciones del gusto, mialgias y artralgias. Las mialgias pueden localizarse en zonas específicas (p. ej., tórax) y simular síndromes regionales, como pleurodinia. Puede aparecer un exantema macular o urticariforme. En la exploración se puede observar una bradicardia relativa tras el primer día, hiperemia conjuntival, ligero papiledema o pequeñas vesículas palatinas. La fiebre dura 2-4 días y luego remite. La debilidad y el malestar general pueden persistir durante la convalecencia. En alrededor del 15% de los pacientes la enfermedad puede recrudecer en un período de 2-12 semanas. En algunos casos, puede manifestarse una meningitis aséptica con ligera pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. En la fase temprana de la enfermedad puede observarse leucopenia y linfopenia periféricas. Sin embargo, la leucopenia puede retrasarse hasta el tercer día de la enfermedad, y se puede encontrar una linfocitosis relativa de rebote.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la fiebre por flebótomos se confirma con el aislamiento del virus por inoculación intracerebral de ratones lactantes, detección del genoma viral por RT-PCR o detección de anticuerpos IgM específicos mediante ELISA.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático y la recuperación completa. Se ha propuesto la administración de ribavirina (cap. 336) como una opción terapéutica.

FIEBRE DEL VALLE DEL RIFT

La fiebre del valle del Rift es una enfermedad febril de inicio agudo, que suele asociarse con olas epizooticas de abortos espontáneos en el ganado.¹⁶

DEFINICIÓN

El virus de la fiebre del valle del Rift pertenece a la familia Bunyviridae, género *Phlebotomus*, pero, a diferencia de otros miembros de este género, es transmitido por mosquitos *Aedes*.

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre del valle del Rift se da en casi toda África, pero la mayoría de los brotes epizooticos ocurren en el este y el sur del continente, aunque también se han registrado en Arabia Saudí y Yemen, en 2000, y en Mauritania, en 1998, 2003, 2010 y 2012. Los principales vectores iniciales son probablemente especies de mosquitos *Aedes* asociados a inundaciones, aunque también se ha constatado la transmisión por moscas del género *Stomoxys*. Los estanques poco profundos que bordean ríos y riachuelos destacan como lugares donde proliferan los mosquitos. La alimentación de los mismos en el ganado cercano conduce a brotes epizooticos y a diseminación del virus en las poblaciones de mosquitos, incluidos *C. pipiens* en Egipto y *C. theileri* en el resto de África Oriental. La exposición a abortos de ganado aumenta el riesgo de infección humana.

En los seres humanos la fiebre hemorrágica suele aparecer 1-2 semanas después de una ola de abortos en el ganado. Los primeros casos en las personas se producen en quienes tienen un mayor contacto con el ganado. El virus es muy transmisible mediante la aerosolización de fluidos del ganado. Aunque el riesgo de infección grave en las

personas es inferior al 1%, la infección extensiva asociada a epidemias puede causar una morbilidad significativa. Así por ejemplo, se estimó que en la epidemia ocurrida en Egipto en 1977-1978, asociada al tránsito de camellos desde Sudán, se infectaron unas 200.000 personas, de las que 600 fallecieron. El virus Zinga, aislado en África central y Madagascar y responsable de una enfermedad humana leve, es una cepa del virus de la fiebre del valle del Rift.

BIOPATOLOGÍA

El virus del valle del Rift crece bien en diversos cultivos celulares y produce efectos citopáticos. Tras la infección por una picadura de mosquito, el virus es transportado a través de los conductos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales, donde se replica y así amplifica el inóculo y se produce una viremia con diseminación sistémica. La replicación del virus en tejidos del hígado, bazo, ganglios linfáticos, glándulas suprarrenales, pulmones y riñones es muy citopática. En los casos graves puede producir necrosis hepática y, de forma infrecuente, necrosis focal en el cerebro. La encefalitis no se asocia a viremia, lo que sugiere que está mediada por la respuesta inmunitaria y no es un efecto directo del virus. La infiltración de células inflamatorias se asocia con necrosis focal en el cerebro. Mientras que el aborto espontáneo es frecuente en el ganado, la pérdida de fetos en el ser humano no se correlaciona claramente con la infección viral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones humanas por el virus son leves, con un inicio brusco de fiebre, escalofríos, malestar general y artralgias después de un período de 2-6 días de incubación. Sin embargo, a pesar del desarrollo de anticuerpos neutralizantes, alrededor del 1-2% de las infecciones progresan a una enfermedad más grave, con fiebre hemorrágica intensa asociada a necrosis hepática y coagulopatía intravascular diseminada. Durante la convalecencia pueden surgir complicaciones, como vasculitis retiniana o encefalitis, lo que ocurre en menos del 0,5% de los pacientes 1-4 semanas después de la recuperación y se asocia con fiebre recurrente. En los casos graves una necrosis focal cerebral y una encefalitis pueden causar alucinaciones, estupor, coma y el fallecimiento.

DIAGNÓSTICO

La viremia permite la detección del virus mediante RT-PCR en tiempo real cuantitativa. La detección de anticuerpos específicos de clase IgM e IgG se puede determinar por técnicas ELISA en sueros emparejados de la fase aguda y de convalecencia (después de 1-2 semanas).

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático. La ribavirina (v. tabla 357-5 y cap. 336) penetra de manera muy limitada en la barrera hematoencefálica, pero se ha mostrado prometedora en combinación con el favipiravir, un inhibidor selectivo de la ARN polimerasa dependiente del ARN, en estudios con animales. En las zonas endémicas, la vacunación del ganado es la medida preventiva más eficaz.

El pronóstico es bueno en ausencia de retinitis o encefalitis. Una carga viral elevada en la evaluación inicial es un indicador de mal pronóstico.

FIEBRE DE CHIKUNGUNYA

DEFINICIÓN

La fiebre de chikungunya es una artritis febril que se da en casos aislados y en epidemias.

Organismo patógeno

El virus chikungunya (un virus de ARN monocatenario con envuelta y de 60-70 nm de diámetro) pertenece a la familia Togaviridae, género *Alphavirus*. Este virus se transmite por mosquitos, sobre todo especies de *Aedes*, pero también por *Mansonia africana* y otros géneros. Son reservorios animales conocidos los monos, babuinos y, en Senegal, las especies de murciélagos *Scotophilus*. Durante los brotes, los seres humanos son el reservorio principal.

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre de chikungunya, que es endémica en África subsahariana, la India, Filipinas y el sureste de Asia, se propagó en 2004-2005 a las islas Seychelles, Mauricio y Mayotte con un genotipo mejor adaptado a *A. albopictus*. Este genotipo se difundió después a la India, donde el brote sigue activo con millones de personas afectadas. La expansión global de esta enfermedad queda demostrada por brotes en la isla de Reunión, Bután, Papúa Nueva Guinea, Italia, India y varias islas del Caribe. Algunos casos no relacionados con viajes se han detectado en Florida, EE. UU.¹⁷ Los brotes suelen aparecer tras las grandes lluvias. En las zonas urbanas las epidemias son explosivas. En las zonas endémicas la prevalencia de seropositivos llega a alcanzar el 90%, lo que sugiere que el tiempo que

se necesita para que se pierda la inmunidad de grupo es la causa de la larga ausencia de casos tras un brote en un área geográfica. La globalización puede contribuir a aumentar su propensión a propagarse. Tras la inoculación el período de incubación típico es de 2-3 días, aunque puede oscilar entre 1 y 12 días.

BIOPATOLOGÍA

Se desarrolla una intensa viremia en las primeras 48 h tras la picadura del mosquito y desaparece 2-3 días más tarde. La aparición de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación y neutralizantes hace desaparecer la viremia. Los capilares superficiales en las zonas de la piel con exantema muestran extravasación de eritrocitos y manguitos perivasculares. El virus se une a las plaquetas y causa su agregación. Posiblemente, la sinovitis es el resultado de la infección directa de la membrana sinovial por el virus chikungunya.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre de chikungunya se caracteriza por un inicio explosivo de fiebre e intensa artralgia.¹⁸ Son frecuentes los síntomas constitucionales, fiebre (temperatura de hasta 40 °C), escalofríos, cefalea, fotofobia, dolor retroorbitario, hiperemia conjuntival, faringitis, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, linfadenopatías duras al tacto y mialgias. En la mayoría de los pacientes, entre el primer y décimo día de la enfermedad se manifiesta un exantema maculopapular localizado en el torso, extremidades y, de forma ocasional, en la cara, palmas y plantas. La aparición del exantema se asocia a menudo con una defervescencia inicial transitoria; el exantema puede reaparecer con fiebre y puede ser pruriginoso. Aunque pueden aparecer petequias aisladas y hemorragias de mucosas, las hemorragias graves son infrecuentes. Cuando el exantema se desvanece puede producirse descamación. La enfermedad aguda inicial puede durar 2-3 días (con un margen de 1-7 días). La fiebre puede reducirse después de un paréntesis de 1-2 días. La poliartalgia es migratoria, con predominio de la afectación de las pequeñas articulaciones de las manos, muñecas, pies y tobillos, con menor afectación de las grandes articulaciones.¹⁹ Las articulaciones dañadas con anterioridad pueden afectarse de forma más intensa. Es posible que se produzcan rigidez e hinchazón, pero los grandes derrames articulares son raros. El líquido sinovial muestra una viscosidad reducida, disminución del coágulo de mucina y 2.000-5.000 leucocitos por mililitro. Los síntomas, incluidas la artralgia, artritis y tenosinovitis, pueden persistir de meses a años. La transmisión materno-fetal puede causar una infección neonatal grave. El virus chikungunya también puede causar síntomas de enfermedad del sistema nervioso central, como encefalitis, sobre todo en las personas más pequeñas o más ancianas.

DIAGNÓSTICO

La fiebre de chikungunya debe diferenciarse del dengue y de la fiebre de o'nyong-nyong. El virus chikungunya puede aislarse a partir de la sangre en los primeros 2-4 días de la enfermedad. Debido a la intensidad de la viremia, los antígenos del virus pueden detectarse en el suero de la fase aguda mediante análisis de hemaglutinación. Se pueden utilizar análisis comerciales de RT-PCR en tiempo real en suero de la fase aguda para confirmar el diagnóstico. Los anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación y neutralizantes se desarrollan al mismo tiempo que la viremia remite. Los anticuerpos fijadores del complemento se detectan en la tercera semana de la enfermedad y su título decrece despacio a lo largo del año siguiente.

La artritis crónica chikungunya debe diferenciarse de la artritis reumatoide (cap. 248). El 25% de los pacientes con artritis chikungunya presentan al menos un isotipo de factor reumatoide. El anticuerpo péptido cíclico citrulinado es poco común. Los niveles séricos de la proteína sinovial 14-3-3 η se elevan solo en el 10% de los pacientes con artritis chikungunya, en comparación con la tasa de positividad del 64% en la artritis reumatoide precoz.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es sintomático. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son útiles. Durante la artritis aguda, los ejercicios físicos moderados para mantener la amplitud de movimiento reducen la rigidez. En la mayoría de los casos, algunos síntomas articulares leves pueden durar meses. Tras el brote de la isla de Reunión en 2006, el 70% de los afectados registraron artralgia episódica, habitualmente simétrica e incapacitante, con inflamación articular en el 63% de los casos en los 3 años siguientes a la infección. La artropatía destructiva es rara, pero las cargas virales iniciales más altas presagian una mayor destrucción de las articulaciones y una discapacidad residual.²⁰ La encefalitis comporta una tasa de mortalidad de alrededor del 15% y cierto grado de discapacidad permanente en el 30-45% de los supervivientes. Se está investigando una vacuna inmunógena segura.²¹

FIEBRE DE O'NYONG-NYONG

DEFINICIÓN

O'nyong-nyong significa «rompearticulaciones» en el dialecto de los acholi, en el noroeste de Uganda, donde la fiebre de o'nyong-nyong apareció por primera vez en febrero de 1959.

Organismo patógeno

La fiebre de o'nyong-nyong es clínicamente similar a la fiebre de chikungunya y ambos virus muestran antígenos similares. El virus de o'nyong-nyong también pertenece a la familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*.

EPIDEMIOLOGÍA

En los dos años siguientes a su aparición en 1959, el virus de la fiebre o'nyong-nyong se extendió por toda Uganda y el este de África e infectó a 2 millones de personas. La tasa de ataque, determinada por serología, osciló del 50 al 60%, siendo la tasa de casos del 9-78%. La enfermedad se propagó a una velocidad de 2-3 km diarios. Pasada aquella epidemia, el virus no se volvió a detectar de nuevo hasta que fue aislado de mosquitos *Anopheles funestus* en Kenia, en 1978. El mosquito *A. gambiae* también puede ser un vector para este virus. Hay estudios serológicos que sugieren que el virus de o'nyong-nyong es endémico, aunque no se volvieron a detectar casos hasta 1996-1997, durante un brote en la región centro-meridional de Uganda. En 2003 tuvo lugar una epidemia en la región occidental de Costa de Marfil. Se desconoce el vertebrado no humano reservorio para el virus, cuyo período de incubación dura al menos 8 días. Entre los vectores del virus se encuentran los mosquitos *A. funestus*, *A. gambiae* y otras especies.²²

El virus de Igbo-ora (que significa «enfermedad que rompe tus alas») es una variante del virus de o'nyong-nyong, con un 98,5% de homología entre los dos genomas. El virus es serológicamente similar al chikungunya y al o'nyong-nyong. En 1984, una fiebre epidémica con exantema, artralgias y mialgias surgió en poblados de Costa de Marfil. El virus se aisló a partir de los mosquitos *A. funestus* y *A. gambiae* y de personas afectadas.

BIOPATOLOGÍA

Se conocen pocos datos de la biopatología del virus de la fiebre o'nyong-nyong.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad comienza con un inicio brusco de poliartalgias y poliartritis. Entre 4 y 7 días más tarde aparece el exantema con la mejora de los síntomas articulares. El exantema es de naturaleza uniforme, surge primero en la cara y luego se extiende por el torso y las extremidades y algunas veces llega hasta las palmas. El exantema dura 4-7 días hasta que desaparece. La fiebre no es muy alta, pero las linfadenopatías retrocervicales sí pueden ser prominentes. Las artralgias son incapacitantes durante 1 semana en la mayoría de los pacientes, aunque un dolor articular residual puede persistir durante meses.

DIAGNÓSTICO

La fiebre de o'nyong-nyong es difícil de distinguir de la fiebre chikungunya y también puede confundirse con el sarampión. Se dispone de pruebas específicas de inhibición de la hemaglutinación y de fijación del complemento. Los antisueros de ratón por inmunización con el virus chikungunya reaccionan igual de bien frente al virus o'nyong-nyong, pero los antisueros contra el virus o'nyong-nyong no reaccionan bien frente al virus chikungunya. Se dispone de análisis mediante RT-PCR específicos contra el virus o'nyong-nyong en laboratorios de referencia.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es sintomático. Aunque a menudo persiste un dolor articular residual, no parece dejar ninguna secuela a la larga.

FIEBRE DE MAYARO

DEFINICIÓN

La fiebre de Mayaro es una enfermedad febril aguda que se caracteriza por fiebre, exantema, artralgias y artritis. El virus Mayaro se identificó por primera vez en Trinidad en 1954. Ha causado brotes registrados en Bolivia y Brasil, y es endémico en la zona de pluvilsilva en la que Bolivia, Brasil y Perú comparten fronteras. El reservorio del virus Mayaro es un mono, y se transmite a los seres humanos a través de los mosquitos *Haemagogus* moradores del dosel de la pluvilsilva tropical.

Organismo patógeno

El virus Mayaro pertenece a la familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus Mayaro fue responsable de un brote en Belterra, Brasil, en 1988. Ochocientos de 4.000 recolectores de caucho expuestos se infectaron por el virus, con una tasa de ataque clínica del 80%. Los trabajadores forestales y los cazadores están expuestos a mayor riesgo. Los estudios serológicos revelan casos de fondo entre los brotes. Se han demostrado casos de virus Mayaro en EE. UU. y Europa, que han sido importados por viajeros provenientes de la zona endémica entre Brasil, Bolivia y Perú. El virus se ha

aislado de un ave en Luisiana, lo que ha suscitado el miedo de la presencia del virus en Norteamérica.

BIOPATOLOGÍA

La viremia por el virus Mayaro se detecta durante los primeros 1-2 días de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad se caracteriza por un inicio brusco de fiebre, cefalea, mareos, escalofríos y artralgia en las articulaciones pequeñas de manos y pies. Alrededor del 20% de los pacientes presenta tumefacción articular. En algunas ocasiones se observa linfadenopatía inguinal unilateral. Es frecuente que haya leucopenia. La fiebre remite después de 3-7 días, pero posteriormente se desarrolla un exantema maculopapular en el tronco y en las extremidades en casi dos terceras partes de los pacientes que dura unos 3 días.

DIAGNÓSTICO

Se dispone de una RT-PCR con ELISA, y representa la prueba diagnóstica preferida.²³ El virus Mayaro puede aislarse de la sangre por crecimiento en células Vero o C6/36. Se dispone de un análisis para la detección de IgM específica mediante ELISA de captura de anticuerpos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La recuperación es completa, aunque algunos pacientes tienen artralgias persistentes 6 meses más tarde.

VIRUS DE LA FIEBRE DEL RÍO ROSS (POLIARTRITIS EPIDÉMICA FEBRIL)

El virus de la fiebre del río Ross causa una enfermedad febril de inicio brusco que se caracteriza por un exantema y artralgias. El virus del río Ross pertenece a la familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde 1928 se han observado en Australia epidemias de fiebre acompañada de exantema. El aislamiento del virus del río Ross a partir de mosquitos, su asociación serológica con la poliartritis epidémica y el aislamiento del virus también a partir de pacientes con poliartritis epidémica en Australia confirmó que este virus era el organismo etiológico de la poliartritis epidémica. Se ha observado seroprevalencia frente al virus en poblaciones nativas de Papúa Nueva Guinea, Nueva Guinea occidental, archipiélago Bismarck, isla de Rossell e islas Salomón. En 1979-1980, una epidemia en las islas Fiji afectó a más de 40.000 personas. Otra epidemia similar ocurrió en las Islas Cook a comienzos de 1980. No se han detectado anticuerpos frente al virus del río Ross al oeste de la línea de Weber, una línea imaginaria que separa la zona australiana de la zona asiática. Los casos endémicos y las epidemias ocurren en las regiones tropicales y templadas de Australia. Los estados de Queensland y Nueva Gales del Sur tienen una incidencia especialmente alta de la enfermedad asociada a una alta pluviosidad. Por lo general, la estación de las lluvias precede al período epidémico, y los casos de infección se producen desde la primavera hasta el otoño. La seroprevalencia puede llegar al 6-15% de la población en las zonas templadas costeras, pero es del 27-39% en las planicies de la cuenca del río Murray. En Queensland, las tasas anuales de incidencia de la enfermedad oscilan entre 31,5 y 288,3 casos por cada 100.000 personas-años. De 1992 a 2006 se notificaron 55.000 casos de infección por el virus del río Ross en Australia.

A. vigilax es el vector principal en la costa oriental de Australia y *A. camptorhynchus* lo es en las marismas del sur de Australia. *C. annulirostris* es un vector que se cría en aguas dulces. Otras especies australianas de *Aedes* y *Mansonia uniformis* pueden actuar también como vectores. En los brotes de las islas del Pacífico, *A. polynesiensis*, *A. aegypti*, *A. vigilax* y *C. annulirostris* podrían haber contribuido a la transmisión del virus. Los animales domésticos, roedores y marsupiales pueden actuar como huéspedes intermediarios. El virus puede persistir en los mosquitos *Aedes*.

El número de casos de infección en las mujeres es mayor. En los niños, la tasa de caso/infección es más baja que en los adultos. El período de incubación es de 7-11 días.

La infección por el virus del bosque de Barmah, otro alfavirus encontrado en Australia en 1986, puede manifestarse de forma similar a la poliartritis epidémica. Desde su descubrimiento, el número de casos comunicados anualmente ha ido en aumento.

BIOPATOLOGÍA

Los antígenos del virus del río Ross pueden detectarse en monocitos y macrófagos en la fase temprana de la infección, pero el virus intacto no se ha identificado al microscopio electrónico ni en cultivos celulares. En las áreas eritematosas y purpúricas, los vasos dérmicos muestran ligeros infiltrados perivasculares de células mononucleares, sobre todo linfocitos T. En los vasos de las áreas purpúricas también se aprecia extra-

vasación de eritrocitos. Se pueden detectar antígenos virales en células epiteliales en la piel eritematosa o purpúrica y en las zonas perivasculares de la piel eritematosa. Sin embargo, no se detectan antígenos virales en la piel sana. En la sinovia se produce hipertrofia de las células de revestimiento y una proliferación vascular por debajo, con infiltración por células mononucleares. Se puede detectar ARN viral mediante RT-PCR. El recuento celular en el líquido sinovial es de 1.500-13.800 células/ml, que consisten en monocitos, macrófagos vacuolados y unos pocos neutrófilos. En modelos animales de la infección hay indicaciones de que el virus del río Ross muestra tropismo por el hueso, articulaciones y músculo esquelético e induce una respuesta inflamatoria mediada por el sistema inmunitario innato.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artralgia suele tener un comienzo brusco, seguida 1-2 días después por un exantema macular, papular o maculopapular que puede ser pruriginoso.²⁴ El 75% de los pacientes tienen una intensa artralgia incapacitante, con una distribución asimétrica y migratoria. Con frecuencia se afectan las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas de la mano, muñecas, rodillas y tobillos. Las articulaciones de los hombros, codos, dedos de los pies, columna, cadera, rodillas y temporomandibulares también pueden verse afectadas. Las artralgias son más intensas por la mañana y tras periodos de inactividad. El 33% de los pacientes muestran sinovitis. Son frecuentes la tumefacción poliarticular y la tenosinovitis. Hasta el 33% de los pacientes tienen parestesias o dolor palmar o plantar. Puede aparecer un síndrome del túnel carpiano clásico.

En algunas personas, el exantema puede producirse unos 11 días antes o 15 días después de los síntomas articulares. Algunas veces se pueden observar vesículas, pápulas o petequias. El tronco y las extremidades suelen afectarse, pero también pueden estarlo las palmas, las plantas y la cara. El exantema desaparece dejando una coloración pardusca de la piel o descamación. La fiebre suele ser leve o moderada y dura 1-3 días. Son comunes la cefalea, las náuseas y las mialgias, y pueden aparecer fotofobia leve, síntomas respiratorios y linfadenopatías.

DIAGNÓSTICO

En las epidemias australianas anteriores a 1979, los pacientes eran ya seropositivos en la primera evaluación. Sin embargo, en las epidemias de las islas del Pacífico de 1979-1980, los pacientes mantuvieron la viremia y fueron seronegativos hasta 1 semana después del inicio de los síntomas. El virus en el suero es estable hasta 1 mes si se mantiene refrigerado entre 0 y -10 °C. Actualmente, en Australia se emplea un procedimiento de ELISA indirecto. La presencia de anticuerpos específicos de clase IgM o la seroconversión para IgG indican infección reciente.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es sintomático. Los AINE alivian el dolor articular. La mitad de los pacientes reanuda sus actividades o vida normal a las 4 semanas, a pesar de la presencia de poliartalgias residuales. Los síntomas articulares pueden recidivar, pero los episodios remiten gradualmente. En algunos pacientes los síntomas articulares pueden persistir hasta 3 años. El ejercicio moderado mejora los síntomas articulares.

SINDBIS

El virus Sindbis causa una enfermedad febril de inicio súbito, asociada a artralgias y exantema. Se denomina enfermedad de Ockelbo en Suecia, enfermedad de Pogosta en Finlandia y fiebre Kareliana en el istmo de Carelia en Rusia. Los mosquitos *Aedes*, *Culex* y *Culiseta* transmiten el virus a los seres humanos, siendo las aves los huéspedes intermediarios.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus se aisló por primera vez en 1952 a partir de mosquitos *Culex* en la ciudad egipcia de Sindbis. Se producen brotes frecuentes en zonas boscosas de Suecia, Finlandia y el istmo de Carelia, aunque se han dado casos esporádicos y pequeños brotes en Uganda, Sudáfrica, Zimbabue, la zona central de África y Australia. Las personas que trabajan o realizan actividades al aire libre tienen un riesgo mayor de contraer esta enfermedad. En el norte de Suecia, el 2,9% de la población es positivo para IgG sérica específica del virus Sindbis, lo que indica exposición previa.

BIOPATOLOGÍA

Las lesiones cutáneas muestran hemorragias perivasculares, infiltrados linfocíticos, edema y áreas de necrosis. Se ha aislado el virus a partir de lesiones cutáneas. Los anticuerpos de clase IgM pueden persistir durante años, lo que sugiere que la artritis por el virus Sindbis se asocia a la persistencia del virus y a un efecto directo del mismo en la sinovia. La autofagia, un mecanismo intracelular conservado a lo largo de la evolución para reciclar el material citoplásmico hacia los lisosomas con el fin de degradarlo durante

épocas de estrés, puede estar alterada en las neuronas debido a la infección por el virus Sindbis, lo que provoca la muerte celular programada o apoptosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales son artralgias y exantema, aunque uno puede preceder al otro en unos pocos días. La artralgia y la artritis afectan a las pequeñas articulaciones de manos y pies, muñecas, codos, tobillos y rodillas.²⁵ En ocasiones, la artralgia afecta a la columna. Es frecuente la tendinitis, que suele afectar al tendón de Aquiles y a los tendones extensores de las manos. La fiebre, si aparece, es baja o moderada. Pueden presentarse síntomas constitucionales, cefalea, fatiga, malestar general, náuseas, vómitos, faringitis y parestesias, aunque suelen ser leves. Por lo general, el exantema macular comienza en el torso y luego afecta a brazos, piernas, palmas, plantas y, ocasionalmente, a la cabeza. Las máculas evolucionan a pápulas con tendencia a convertirse en vesículas. Estas tienden a formarse en zonas de presión, como las plantas y las palmas. Cuando la erupción se disipa es sustituida por una decoloración pardusca de la piel. Las vesículas plantares y palmares pueden hacerse hemorrágicas. El exantema puede recidivar durante la convalecencia.

DIAGNÓSTICO

La detección de anticuerpos específicos de clase IgM mediante inmunoanálisis enzimático respalda el diagnóstico de infección por el virus Sindbis. Los títulos de IgM pueden desaparecer a lo largo de un período de 3-4 años.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es sintomático. Una artropatía crónica no erosiva es frecuente en Suecia y Finlandia, y hasta la mitad de los pacientes tiene síntomas articulares 2,5 años después de la infección. En algunos casos los síntomas pueden persistir hasta 6 años.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med.* 2015;372:113-123.
- A2. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med.* 2015;373:1195-1206.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

359

ARBOVIRUS QUE AFECTAN AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

THOMAS P. BLECK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los arbovirus, que también se denominan *virus transmitidos por artrópodos*, pueden afectar al sistema nervioso central (SNC). Estos virus comparten una serie de similitudes clínicas y epidemiológicas y tienen un genoma de ARN, pero no forman un auténtico grupo taxonómico virológico. Por lo general, los arbovirus tienen reservorios aviares o de pequeños mamíferos y se transmiten a los seres humanos y otros grandes mamíferos por casualidad, cuando un mosquito u otro artrópodo infectado se alimenta con su sangre.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad humana suele ser asintomática; algunos pacientes tienen una breve enfermedad febril similar a la gripe, y un pequeño porcentaje, por lo general en los extremos de edad, sufre meningitis o encefalitis.¹ Las enfermedades (tabla 359-1) reflejan las características cotidianas y estacionales de sus insectos vectores. Otros virus del mismo género causan fiebre hemorrágica (cap. 357) y algunos arbovirus menos frecuentes también son capaces de producir encefalitis (cap. 386).

TABLA 359-1 VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODOS Y ASOCIADOS A ENCEFALITIS HUMANA

VIRUS	INSECTO VECTOR	HUÉSPEDES VERTEBRADOS COMUNES	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA
TOGAVIRIDAE			
Alfavirus	Mosquitos		
Encefalitis equina oriental	<i>Culiseta</i> spp., <i>Aedes</i> spp., <i>Coquillettidia</i> spp.		Este de EE. UU. y costa del Golfo, región del Caribe, Sudamérica
Encefalitis equina occidental	<i>Culiseta</i> spp., <i>Culex</i> spp.		Oeste de EE. UU., Canadá
Encefalitis equina venezolana	<i>Aedes</i> spp., <i>Culex</i> spp., <i>Psorophora</i> spp. y <i>Mansonia</i> spp.		Sudamérica, Centroamérica, Florida y suroeste de EE. UU.
FLAVIVIRIDAE			
Serogrupo japonés	Mosquitos		
Encefalitis japonesa	<i>Culex</i> y <i>Aedes</i> spp.		Este y sureste de Asia, India, Australia
Encefalitis del Nilo Occidental	<i>Aedes</i> spp., <i>Culex</i> spp. y otros		África, Oriente Medio, Norteamérica
Encefalitis de San Luis	<i>Culex</i> spp.		Hemisferio occidental
Encefalitis del valle Murray	<i>Culex</i> spp.		Australia
Zika	<i>Aedes</i> spp.		Mundial
Complejo de encefalitis transmitidas por garrapatas			
Encefalitis central europea	<i>Ixodes</i> spp.	Cabras, ovejas	Europa, Rusia
Encefalitis rusa de primavera-verano	<i>Ixodes</i> spp.		Europa, norte y centro de Asia
Enfermedad del bosque de Kysanur	<i>Haemaphysalis spinigera</i>	Roedores, insectívoros	India
Fiebre hemorrágica de Omsk	<i>Dermacentor reticulatus</i>	Roedores	Asia central
Powassan	<i>Ixodes</i> spp.	Ardillas, marmotas	Norteamérica, Rusia
Encefalomielitis infecciosa ovina	<i>Ixodes ricinus</i>	Pequeños mamíferos, ovejas, aves	Islas Británicas
Langat	<i>Ixodes</i> spp.	Roedores	Malasia, Tailandia, partes de la antigua Unión Soviética
BUNYAVIRIDAE			
Encefalitis de California	<i>Aedes melanimon</i> , <i>Aedes dorsalis</i>	Roedores, conejos	California
Encefalitis La Crosse	<i>Aedes triseriatus</i>	Ardillas, ardillas listadas	Este y medio oeste de EE. UU.

TABLA 359-2 CARACTERÍSTICAS DE ENCEFALITIS POR ARBOVIRUS RELEVANTES EN EE. UU.

	ENCEFALITIS EQUINA ORIENTAL	ENCEFALITIS EQUINA OCCIDENTAL	ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA	ENCEFALITIS DEL NILO OCCIDENTAL	ENCEFALITIS DE SAN LUIS	ENCEFALITIS DEL SEROGRUPO DE CALIFORNIA
Casos anuales de enfermedad sintomática en EE. UU.	10	0-2 casos, la mayoría son lactantes y niños	Escasos, la mayoría son niños	Hasta 3.000, la mayoría > 40 años	0-2.000, la mayoría > 50 años	10-50, la mayoría son niños
Época del año	Final del verano, principio del otoño	Principios y mediados del verano	Verano	Verano, otoño	De mediados a finales del verano	Julio-septiembre
Tasa de letalidad	50-70%, máxima en niños < 15 años y adultos > 55 años	3-5% en niños	35% en niños, < 10% en personas mayores	14-19%, 30% en adultos > 70 años	9% global; 0% < 20 años, 30% > 65 años	< 1%
Daños residuales	30-50%, especialmente en niños	33% en lactantes	Frecuente en niños	50%, más frecuente en ancianos	Frecuente en ancianos	Probablemente raros
Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (células/ μ l)	500-2.000 células, con predominio de neutrófilos	< 500 células con predominio de linfocitos	< 500 células, con predominio de linfocitos	< 500 células, con predominio de linfocitos	< 500 células, con predominio de linfocitos	< 500 células, con predominio de linfocitos

Muchos de estos virus provocan enfermedades de declaración obligatoria en EE. UU.: el virus de la encefalitis de San Luis, el del Nilo Occidental, el de Powassan, el de la encefalitis equina oriental y el de la encefalitis equina occidental, así como los virus de encefalitis del serogrupo de California. La definición de los casos y otra información adicional están disponibles en la página de Internet <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/index.htm>.

Las enfermedades que se describen en este capítulo son zoonosis (cap. 312), es decir, enfermedades causadas por virus transmitidas por animales al ser humano. Son más prevalentes en los trópicos y las zonas subtropicales, y suelen ser localizadas debido a las restricciones ecológicas para su transmisión. Estudios recientes confirman que la mayoría de los arbovirus, incluidos los del dengue y el chikungunya,² causan también encefalitis; se exponen en el capítulo 358.

BIOPATOLOGÍA

Dos procesos patológicos son comunes a las encefalitis por arbovirus: lesión neuronal y glial debida a la infección intracelular viral y migración de células inmunológicamente activas al espacio perivascular y parénquima cerebral. En algunas encefalitis por arbovirus se produce una tumefacción y proliferación de las células endoteliales, destrucción de vainas de mielina en la sustancia blanca profunda y vasculitis.

Tras una picadura por un artrópodo infectado, el virus se replica en tejidos locales y ganglios linfáticos regionales. Se produce una viremia, que disemina el virus a los tejidos extraneurales y persiste en función del grado de replicación en estos, de la velocidad de eliminación del virus por el sistema reticuloendotelial y de la aparición de anticuerpos

humorales. Los sitios de infección extraneural varían según los virus. Muchos alfavirus y flavivirus invaden el músculo estriado y el endotelio, mientras que el virus de la encefalitis venezolana se asocia a la invasión de tejido mieloide y linfoide. Durante la viremia, el parénquima neural puede verse invadido, pero no se conoce del todo el modo de penetración del virus a través de la barrera hematoencefálica. Entre los posibles mecanismos se incluyen el movimiento pasivo de virus a través de las membranas vasculares y la replicación viral en el endotelio capilar cerebral. Los factores que aumentan la permeabilidad vascular o alteran la barrera hematoencefálica favorecen la invasión del sistema nervioso, también facilitada por monocitos infectados. En modelos de infección animal experimental, los flavivirus acceden al SNC a través del epitelio olfativo.

La respuesta inmunitaria a los flavivirus comienza con respuesta de interferón innata a la replicación viral. A continuación, las neuronas producen quimiocinas, que activan varios componentes de la respuesta inmunitaria celular. La circulación de linfocitos T y monocitos es necesaria para eliminar el virus del SNC, pero también daña las neuronas.

El cerebro inmaduro es más susceptible a la lesión causada por los virus de la encefalitis equina occidental, equina venezolana y encefalitis por virus del serogrupo de California (tabla 359-2). Los virus de la encefalitis de San Luis y del Nilo Occidental afectan principalmente a las personas de edad avanzada, mientras que las encefalitis japonesa y equina oriental tienen una incidencia bimodal y afectan tanto a niños como a personas mayores. En las zonas endémicas, el aumento acumulado de la inmunidad con la edad puede reducir para algunos virus la incidencia de la enfermedad en personas mayores; sin embargo, para otros virus las razones para el aumento de la gravedad de la enfermedad siguen siendo desconocidas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos clínicos varían entre los virus causantes (v. más adelante), aunque todos comparten los mismos signos y síntomas de encefalitis (cap. 386).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico depende de una anamnesis cuidadosa, que abarca la exposición a animales vertebrados y artrópodos vectores, edad, temporada y viajes, incluido el lugar geográfico de la exposición. La confirmación de la infección por el laboratorio de virología es esencial. El virus puede aislarse en animales de laboratorio o en cultivo de tejidos a partir de suero o sangre completa de fase aguda. También puede obtenerse un diagnóstico correcto mediante neutralización, fijación del complemento (FC), inhibición de la hemaglutinación (IHA), anticuerpos fluorescentes y análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), de sueros agudos y de sueros de la tercera semana de convalecencia. En la mayoría de los casos, la detección de antígeno y la técnica ELISA de captura de inmunoglobulina (Ig) M permiten establecer el diagnóstico en la evaluación inicial y a la semana de la aparición de la enfermedad. Actualmente están en preparación análisis altamente sensibles de amplificación de ácidos nucleicos que utilizan transcriptasa inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para varios arbovirus, lo que puede permitir un diagnóstico más precoz.

Diagnóstico diferencial

La consideración inicial más relevante es diferenciar las encefalitis por arbovirus de otras infecciones agudas del SNC, incluidas las infecciones que no sean encefalitis (caps. 384 y 385), causas tratables de encefalitis (cap. 386), así como encefalitis paraneoplásicas y autoinmunitarias (caps. 384 y 386). La encefalitis por anticuerpos anti-N-metil-D-aspartato (NMDA), tan frecuente como la mayoría de las causas virales de encefalitis en ciertas zonas de EE. UU. (cap. 383),³ es un importante componente del diagnóstico diferencial, en particular en mujeres jóvenes y, especialmente, porque, a diferencia de las infecciones por arbovirus, a menudo responde al tratamiento inmunodepresor.

La fase temprana del pródromo se asemeja a la gripe (cap. 340). La meningitis bacteriana (cap. 384; sobre todo en fase temprana o tratada parcialmente), la endocarditis infecciosa bacteriana (cap. 67), el absceso cerebral (cap. 385), el empiema subdural (cap. 385) y la tromboflebitis cerebral pueden simular una encefalitis viral, y el perfil del líquido cefalorraquídeo (LCR) es a veces similar. Otras infecciones que de vez en cuando causan meningoencefalitis parecidas a las encefalitis producidas por arbovirus son la tuberculosis (cap. 308), criptococosis (cap. 317), histoplasmosis (cap. 316), coccidioidomicosis (cap. 316), fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 311), leptospirosis (cap. 307), paludismo por *P. falciparum* (cap. 324), triquinosis (cap. 335), meningitis por *Naegleria* (cap. 384), fiebre tifoidea (cap. 292), enfermedad de Lyme (cap. 305) y neumonía por *Mycoplasma* (cap. 301).

Las meningoencefalitis agudas pueden deberse a infecciones por otros virus, entre ellos virus del herpes (cap. 350), el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 362), el virus de la parotiditis (cap. 345), enterovirus (cap. 355), el virus de la coriomeningitis leucocítica (cap. 384), el virus de la rabia (cap. 386), el virus de la gripe (cap. 340) y los virus que provocan las infecciones virales exantemáticas de la infancia (caps. 343 y 344). La historia del contacto, la presencia de enfermedad similar en la comunidad y la aparición en verano-otoño son las principales pistas para una etiología en la que están implicados arbovirus. Los enterovirus (cap. 355) también causan brotes en verano-otoño, pero el síndrome predominante es la meningitis aséptica, y una pista útil es la aparición de una erupción cutánea o de pleurodinia. La encefalitis por herpes simple (cap. 386) supone una importante consideración diagnóstica, ya que se dispone de tratamiento eficaz y debe iniciarse rápidamente. La presencia de signos neurológicos a nivel local, la localización por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), o la detección de ADN de herpes simple en el LCR por PCR ayudan a distinguir la encefalitis por herpes simple de la encefalitis por arbovirus.

Las enfermedades no infecciosas del SNC, como un accidente cerebrovascular (cap. 379), pocas veces pueden confundirse con una encefalitis viral. La hemorragia subaracnoidea (cap. 380) produce meningismo, fiebre, cefalea y signos neurológicos que simulan una etiología infecciosa. Las encefalopatías metabólicas de vez en cuando tienen características que sugieren una encefalitis infecciosa. También deben considerarse en el diagnóstico diferencial enfermedades neoplásicas o granulomatosas que afecten al SNC y una variedad de enfermedades de etiología incierta (enfermedad de Behçet [cap. 254], síndrome de Reye, esclerosis múltiple aguda [cap. 383] y lupus eritematoso sistémico [cap. 250]).

PREVENCIÓN

El control se puede lograr interrumpiendo el ciclo, incluida la vacunación de los reservorios animales y el control de los vectores, y educando a la población para que evite el vector. Las medidas prácticas son el uso de la manga larga en prendas de vestir, la utilización de repelentes de insectos, la limitación de las actividades al aire libre durante la temporada álgida de mosquitos y la eliminación de reservorios de agua embalsada. Actualmente está disponible la vacuna contra la encefalitis japonesa.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es sintomático y puede consistir en reposo en cama, antipiréticos y analgésicos. En algunas situaciones, y mientras se documenta el diagnóstico de encefalitis por arbovirus, puede ser apropiado el tratamiento empírico precoz para la encefalitis por herpes simple (cap. 350). Hasta la fecha, ningún tratamiento inmunológico ha mostrado utilidad en humanos.

ENCEFALITIS EQUINA ORIENTAL

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad en humanos es relativamente rara, con menos de 10 casos anuales en la costa del Golfo y en los estados del Atlántico, por lo general en asociación con una epizootia equina que afecta a 100-300 animales. Los brotes se suelen producir durante el verano y principios del otoño. La aparición de casos equinos o brotes de encefalitis mortales en aves exóticas enjauladas se produce unas semanas antes que la aparición de los casos humanos. Se ha informado de epizootias de encefalitis equina oriental en el Caribe (La Española) y Sudamérica.

En las zonas templadas, el virus de la encefalitis equina oriental circula entre las aves silvestres y mosquitos *Culiseta melanura* en hábitats de pantanos de agua dulce. Las epizootias equinas y los casos humanos asociados son el resultado de la ampliación del ciclo de transmisión de mosquitos *Aedes* y *Coquillettia*, que se alimentan de los caballos y los seres humanos.

BIOPATOLOGÍA

A nivel macroscópico se observa edema y congestión cerebral, con una respuesta inflamatoria sobre todo polimorfonuclear. Las zonas más afectadas son los ganglios basales, el tálamo, el hipocampo y las zonas corticales frontal y occipital. Es notable la presencia de vasculitis focal, inflamación de células endoteliales, formación de trombos intravenosos y arteriolas, desmielinización, necrosis, neuronólisis y neuronofagia. El virus de la encefalitis equina oriental parece hacer uso de los micro-ARN del huésped para limitar la replicación en células mieloides, restringe la respuesta inmunitaria e induce mayor afectación neurológica grave.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio es brusco, con fiebre alta, vómitos y somnolencia. El paciente puede manifestar estupor, coma, mioclonías y crisis comiciales generalizadas desde las primeras 24 h hasta 10 días más tarde.⁴ Pueden producirse trastornos autónomos marcados (sialorrea) y son frecuentes la dificultad respiratoria y cianosis. En los niños se puede observar edema facial, periorbitario o edema generalizado.

En pacientes con encefalitis equina oriental se produce a menudo una llamativa leucocitosis periférica con neutrófilos inmaduros. El examen del LCR revela de 500 a 2.000 leucocitos/ μ l (sobre todo neutrófilos). A medida que el recuento celular total disminuye, los neutrófilos pueden persistir como una fracción relevante. Puede haber presencia de eritrocitos, las proteínas están elevadas y el nivel de glucosa es normal.

DIAGNÓSTICO

La TC y la RM cerebrales suelen mostrar alteraciones y ponen de manifiesto lesiones en los ganglios basales, tálamo y tronco del encéfalo. En pocas ocasiones, el virus puede aislarse de la sangre o del LCR. El análisis más práctico y disponible consiste en hacer el diagnóstico serológico mediante la demostración de un aumento de títulos de anticuerpos en sueros pareados que fueron tomados en el momento adecuado. Dado el rápido curso de la enfermedad clínica, los sueros deben obtenerse a intervalos de 2-3 días durante la fase aguda de la enfermedad.

PREVENCIÓN

Una vacuna experimental cultivada en células de embrión de pollo e inactivada con formol se utiliza para proteger al personal de laboratorio y los trabajadores del campo. La reducción de las poblaciones de mosquitos debido al uso adecuado de los insecticidas puede ser eficaz cuando hay amenazas de brote o en los brotes ya establecidos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es sintomático. Es fundamental controlar la fiebre, la presión intracraneal, las crisis comiciales, los desequilibrios hidroelectrolíticos y la permeabilidad de la vía respiratoria. Aunque se han descrito casos en los que se ha probado una terapia inmunológica, no se dispone de datos que incluyan controles.

PRONÓSTICO

La tasa de letalidad es del 50-70%. La mortalidad, al igual que la incidencia, es más alta en niños menores de 15 años y en personas mayores de 55 años, sin predilección de género. El fallecimiento se produce por lo general durante la primera semana; en los pacientes que sobreviven, la recuperación comienza a partir de la segunda semana y puede progresar con rapidez. Una buena recuperación funcional se asocia con una evolución prodrómica prolongada y ausencia de coma. El daño residual, que se produce en el 30-50% de los pacientes, es a menudo grave, especialmente en los niños, y se caracteriza por retraso mental, parálisis espástica y evidencia radiográfica de atrofia cerebral.

ENCEFALITIS EQUINA OCCIDENTAL**EPIDEMIOLOGÍA**

En las últimas décadas se han registrado pocos casos de esta encefalitis; la epidemia más reciente ocurrió en Colorado en 1987. Las epidemias se producen a principios o mediados del verano y pueden seguir a grandes deshielos o a inundaciones, condiciones que son favorables para la reproducción de los mosquitos. Los casos de encefalitis en equinos suelen producirse antes que la aparición de la enfermedad en el ser humano. La enfermedad afecta sobre todo a los miembros de las comunidades rurales y la incidencia es mayor en hombres que en mujeres.

La relación entre infecciones asintomáticas e infecciones sintomáticas depende también de la edad y oscila alrededor de 1:1 en los niños menores de 1 año, 58:1 en niños de 1-4 años y sube hasta más de 1.000:1 en personas mayores de 14 años. La infección por el virus de la encefalitis equina occidental también se produce en Suramérica. Las epizootias equinas en Argentina se han asociado con casos humanos.

El virus de la encefalitis equina occidental circula entre las aves silvestres y los mosquitos *C. tarsalis*. Este mosquito es el responsable de la infección de equinos y de seres humanos, que tienen viremia baja o indetectable y que no perpetúan la cadena de transmisión. En las zonas templadas la transmisión cesa durante los meses de invierno.

BIOPATOLOGÍA

El examen anatomopatológico de los cerebros de los niños revela que hay destrucción masiva del parénquima; los niños que fallecen meses o años después de la infección aguda tienen a menudo grandes lesiones quísticas en muchas áreas del cerebro. En niños mayores y adultos, la encefalitis aguda equina occidental se caracteriza por necrosis focal y manguitos perivasculares, principalmente en los ganglios basales y el tálamo, así como en la sustancia blanca cerebral profunda.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad suele comenzar como un síndrome pseudogripal, con fiebre, cefalea, malestar general y mialgias, y dura entre 1 y 4 días. Puede continuar con somnolencia, letargo, fotofobia, vómitos y rigidez de nuca; la afectación neurológica puede progresar rápidamente a estupor, coma y crisis comiciales. Puede haber paresia, afectación de los nervios craneales, temblores y reflejos anómalos. En los casos mortales, los pacientes mueren 1-2 días después de producirse el coma. Se han descrito casos de infecciones congénitas que causan un deterioro neurológico grave y progresivo.

Son frecuentes la leucocitosis y la desviación izquierda. El LCR contiene menos de 500 leucocitos/ μ l (al principio polimorfonucleares, después mononucleares) y una elevada concentración de proteínas (por lo general, 90-110 mg/dl).

DIAGNÓSTICO

El aislamiento del virus de la sangre o del LCR casi nunca tiene éxito. El diagnóstico se logra mediante la demostración de un aumento del título de anticuerpos antiviral determinados por las técnicas de IHA, FC, inmunofluorescencia indirecta, ELISA, o los títulos de anticuerpos neutralizantes en sueros pareados que se tomaron en el momento adecuado (10-14 días de separación). La demostración de anticuerpos IgM en suero o LCR mediante ELISA proporciona un diagnóstico de sospecha.

PREVENCIÓN

Se ha utilizado una vacuna experimental cultivada en células de embrión de pollo e inactivada con formol para proteger al personal de laboratorio, pero no se indica para otros colectivos. En una situación de amenaza de epidemia o en epidemias ya en curso, se debe aconsejar a los residentes que utilicen ropa protectora, repelentes de insectos, mosquiteras en ventanas y que limiten la actividad al aire libre en las primeras horas de la mañana y al atardecer (las horas de mayor actividad de los mosquitos). Las medidas de salud pública incluyen la fumigación con insecticidas dirigidos a los vectores *C. tarsalis* adultos.

TRATAMIENTO

No existe una terapia específica para la encefalitis equina occidental. El tratamiento es sintomático, similar al indicado anteriormente para la encefalitis equina oriental.

PRONÓSTICO

La encefalitis equina occidental es más grave en los lactantes y niños de corta edad. La tasa de letalidad es del 3-5%. Los supervivientes suelen experimentar una recuperación repentina y rápida. Sin embargo, alrededor de un tercio de los niños supervivientes sufren retraso mental, daño cerebeloso, coreoatetosis y parálisis espástica. Los niños con enfermedades prolongadas en los que se producen crisis comiciales durante la fase aguda son más propensos a sufrir secuelas neurológicas de larga duración. Los adultos pueden tener un síndrome de convalecencia prolongada, pero las secuelas objetivas son infrecuentes.

ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA

Desde el punto de vista serológico se reconocen seis subtipos antigénicos del virus de la encefalitis equina venezolana (de I a VI), con diversas variantes de los subtipos I y III. Los subtipos IAB y IC son responsables de las epidemias en equinos y seres humanos. En Florida, el subtipo II es enzoótico y produce enfermedades humanas esporádicas. En la década de los sesenta se desarrollaron métodos para transmitir el virus de la encefalitis equina venezolana como agente de guerra biológica; una epidemia de encefalitis equina venezolana, sobre todo si los seres humanos y los caballos enferman simultáneamente, podría representar un ataque en lugar de la enfermedad de origen natural.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de 1973 las grandes epizootias equinas se producían en intervalos de 5-10 años en Venezuela, Colombia, Ecuador y Perú con infección de muchos miles de animales y con tasas de mortalidad de hasta el 40%. La morbilidad humana asociada también era alta (hasta 32.000 casos clínicos). La enfermedad estuvo inactiva durante varios años, pero ha reaparecido en la región de la costa del golfo de México en la última década. El último gran brote se produjo en Venezuela y Colombia en 1995, con más de 85.000 casos humanos. Las infecciones en laboratorio son frecuentes en personas no vacunadas que trabajan con el virus o con animales infectados.

Una gran variedad de mosquitos vectores, incluidas las especies de los géneros *Aedes*, *Psorophora* y *Mansonia*, transmiten los subtipos IAB y IC durante epidemias epizooticas.⁵ Los equinos son los principales huéspedes virales. Los virus pueden estar presentes en las excreciones faríngeas de los pacientes; la propagación por contacto o aerosol de persona a persona, aunque posible, carece de relevancia epidemiológica.

Los otros miembros del complejo viral de la encefalitis equina venezolana, incluido el subtipo II en Florida, tienen ciclos de transmisión enzoótica en los que intervienen mosquitos *Culex*, pequeños roedores de zonas boscosas y marsupiales. La enfermedad en humanos es esporádica y relativamente poco frecuente.

BIOPATOLOGÍA

Las alteraciones anatomopatológicas en el SNC consisten en edema, congestión, inflamación meníngea y perivascular, hemorragia intracerebral, degeneración neuronal y vasculitis. Además, son frecuentes la degeneración y necrosis hepatocelular, la depleción linfocitaria generalizada y la necrosis folicular, así como la neumonitis intersticial. Los fetos que se han infectado de forma congénita muestran necrosis masiva y generalizada de tejido cerebral, hemorragia y reabsorción de la sustancia cerebral, lo que causa hidranencefalia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome predominante es una enfermedad pseudogripal autolimitada; la encefalitis solo se desarrolla en alrededor del 4% de las personas infectadas, sobre todo en niños menores de 15 años. Las infecciones asintomáticas son raras.

Después de un período de incubación de 2-5 días se produce una aparición súbita de fiebre, escalofríos, malestar general y cefalea, seguidos por mialgias, náuseas, vómitos y, en ocasiones, diarrea. La exploración física muestra fiebre, taquicardia, hiperemia conjuntival y, en algunos casos, faringitis no exudativa. La enfermedad aguda suele remitir en 4-6 días, y los síntomas de la convalecencia pueden durar hasta 3 semanas. A veces se ha observado un curso bifásico; los síntomas agudos pueden reaparecer después de una breve remisión, en la semana posterior al inicio.

Cuando esto ocurre, la encefalitis grave se caracteriza por signos meníngeos, crisis comiciales, temblor, estupor, coma, parálisis espástica, reflejos anómalos, afectación de los nervios craneales e insuficiencia respiratoria central. En los casos graves se produce daño neurológico residual. Las infecciones adquiridas por mujeres embarazadas durante el primer y segundo trimestre pueden causar encefalitis y muerte fetales.

El número de leucocitos periféricos suele ser bajo, con una disminución de linfocitos y neutrófilos, o normal, con linfopenia relativa. En pacientes que muestran signos de enfermedad neurológica del SNC, el LCR contiene hasta 500 células/ μ l, con predominio de linfocitos. Las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa y aspartato aminotransferasa pueden estar elevadas.

DIAGNÓSTICO

Al contrario de lo que ocurre con las otras encefalitis por arbovirus, el virus de la encefalitis equina venezolana puede aislarse a partir de sangre o de torundas o lavados

faringeos durante los primeros 3-4 días de la enfermedad. El serodiagnóstico suele ser más práctico y se logra mediante las pruebas con sueros pareados que fueron tomados en el momento adecuado por determinación de anticuerpos frente al virus por medio de las técnicas de IHA, FC, ELISA, neutralización del virus, o determinación de anticuerpos específicos IgM por inmunoanálisis.

PREVENCIÓN

Para el personal adulto de laboratorio se ha utilizado una vacuna experimental viva atenuada creada a partir del subtipo IAB. Proporciona inmunidad completa para el subtipo IAB y IC, aunque protege de forma incompleta contra otros virus heterólogos de encefalitis equina venezolana. Según un ensayo en fase I, una vacuna de ADN resulta segura e inmunógena. Las epidemias y epizootias se pueden prevenir mediante la vacunación eficaz de equinos. La pulverización de insecticidas para reducir las poblaciones de mosquitos adultos (infectivos) es el único medio de control inmediato en el transcurso de una epidemia. Se recomienda la protección individual contra los mosquitos.

TRATAMIENTO

No se dispone de terapia específica y el tratamiento de los casos de encefalitis es sintomático.

PRONÓSTICO

La mortalidad en niños de 5 años, o menores, con encefalitis está en torno al 35%, pero en las personas de más edad es inferior al 10%.

ENCEFALITIS JAPONESA

EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la encefalitis japonesa es un flavivirus que causa epizootias de encefalitis clínica en equinos. La enfermedad se produce en toda Asia, incluidos Japón, China, península de Corea, Taiwán, Okinawa, Vietnam, Filipinas, Birmania, Malasia, Bangladesh, este y sur de la India, Sri Lanka, Tailandia e Indonesia. Cada año se producen más de 30.000 casos clínicos, de los que alrededor de un tercio son mortales. La encefalitis japonesa es una enfermedad estival en áreas templadas, pero se produce esporádicamente durante todo el año en los trópicos. Varias especies de mosquitos del género *Culex* transmiten el virus, especialmente *C. tritaeniorhynchus*.

Las epidemias son más frecuentes en la franja norte de la zona tropical, y se ha observado una alta incidencia en el sur de China. Es sobre todo una enfermedad rural, y la incidencia en los hombres es a menudo superior a la de las mujeres. En zonas hiperendémicas, más del 70% de la población adulta estudiada tiene anticuerpos, y los niños menores de 15 años son los más afectados por la enfermedad. Sin embargo, en las zonas sin una alta prevalencia de antecedentes de inmunidad (p. ej., en el norte de la India), todos los grupos de edad están afectados. En Japón, donde los escolares han sido protegidos por campañas de vacunación dirigidas a este grupo de edad, la encefalitis es notable en las personas de edad avanzada. La relación entre infección asintomática e infección sintomática es superior a 500:1 en niños y disminuye con la edad; en Corea, esta relación se ha estimado en 25:1 para los militares norteamericanos.

BIOPATOLOGÍA

Las alteraciones neuropatológicas y la distribución de las lesiones son similares a las descritas para la encefalitis de San Luis (v. más adelante).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la encefalitis japonesa consisten en fiebre de inicio abrupto, cefalea y síntomas digestivos. La irritación meníngea se desarrolla en 24 h y se sigue, en el segundo o tercer día, por la aparición de irritabilidad, alteraciones del nivel de conciencia, crisis convulsivas (sobre todo en niños), rigidez muscular, signos de parkinsonismo, ataxia, temblor grueso, movimientos involuntarios, afectación de los pares craneales, paresia, reflejos tendinosos profundos hiperactivos y reflejos patológicos.⁶ A menudo existe una pérdida de peso y una deshidratación marcadas. En casos leves, la fiebre disminuye después de la primera semana y los signos neurológicos desaparecen al final de la segunda semana después de su inicio. En los casos graves, la hipotermia, disfunción neurológica progresiva y coma preceden a la muerte, por lo general entre el séptimo y el décimo día. Alrededor del 25% de los pacientes sufren una recuperación prolongada, a menudo con secuelas permanentes. La aparición de esas secuelas se correlaciona con la gravedad de la fase aguda de la enfermedad y los niños pequeños son más susceptibles. En estos pacientes, las complicaciones cardiorrespiratorias son frecuentes durante la fase aguda. Un mal pronóstico se asocia con fiebre alta prolongada, crisis convulsivas frecuentes o prolongadas, hiperproteinorraquia, signo de Babinski e insuficiencia respiratoria temprana. Se han comunicado casos de muerte fetal por infección transplacentaria por el virus de la encefalitis japonesa.

DIAGNÓSTICO

Al principio de la enfermedad se produce una leucocitosis periférica moderada y neutrofilia. En el LCR, la pleocitosis (con predominio de linfocitos), la elevación de proteínas y un nivel de glucosa normal son hallazgos habituales.

La RM en la encefalitis japonesa muestra edema en los ganglios basales, tálamo y áreas focales de la corteza cerebral; también puede verse hemorragia en estas áreas. Asimismo, puede observarse un realce de la señal en las meninges, el tronco del encéfalo y la médula espinal.

El virus se puede aislar de la sangre, aunque pocas veces. Tampoco es frecuente el aislamiento del virus a partir del LCR de los pacientes vivos, pero sí puede aislarse del LCR de un tercio de los pacientes que han fallecido. Durante la primera semana aparecen los anticuerpos IHA y neutralizantes del virus, y durante la segunda semana se detectan los anticuerpos FC. Las reacciones cruzadas con otros flavivirus dificultan el serodiagnóstico. En el momento de su ingreso en el hospital, en más del 75% de los pacientes se pueden detectar anticuerpos IgM específicos en suero o LCR mediante inmunoanálisis.

PREVENCIÓN

Nuevas vacunas derivadas de cultivo de virus inactivados en células Vero, como la IC51, CC-JEV y Jenvac, están disponibles para personas de más de 17 años y han demostrado su seguridad en niños.⁷ Son más inmunógenas que la antigua vacuna inactivada derivada de cerebro de ratón. Entre los niños que reciben la vacuna más un recuerdo, alrededor del 98% siguen manifestando seroprotección a los 5 años.⁷ Una vacuna combinada contra fiebre amarilla-encefalitis japonesa está disponible en Australia y Tailandia. Una vacuna quimérica, eficaz cuando se administra en concomitancia con la vacuna de sarampión-papera-rubéola, resulta prometedora para niños de áreas endémicas.⁸ En China se emplea habitualmente una vacuna viva atenuada (SA14-14-2).

La vacuna IC51 está autorizada en EE. UU. a partir de los 2 meses de edad para quienes viajen a zonas de alto riesgo. En el 0,3% de los casos se registran urticaria generalizada y angioedema. Dado que se emplean dos dosis de vacuna inactivada y se requiere aproximadamente 1 mes para que confieran protección, la vacunación no resulta práctica en epidemias en curso.

La reducción de la población de mosquitos vectores mediante insecticidas ayuda a combatir los brotes. La vacunación de ganado porcino es una estrategia de control complementaria.

TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático (v. apartado «Encefalitis equina oriental»). Un estudio aleatorizado con interferón α no ha mostrado ningún beneficio.

PRONÓSTICO

La tasa de letalidad está probablemente en torno al 25%. Hasta el 75% de los pacientes presentan secuelas, como deterioro mental, labilidad emocional, coreoatetosis, temblor, parkinsonismo, trastornos autónomos, parálisis y perturbaciones psiquiátricas.

FIEBRE Y ENCEFALITIS DEL NILO OCCIDENTAL

La mayoría de las personas infectadas por el virus del Nilo Occidental se encuentran asintomáticas; la fiebre y la erupción ocasional surgen en el 20% de los casos. Las manifestaciones del SNC, potencialmente graves e incapacitantes, ocurren en menos del 1% de los pacientes, si bien este porcentaje se eleva en las personas mayores. El virus de Nilo Occidental se expone en el capítulo 358.

VIRUS DEL ZIKA

El virus del Zika (cap. 358) es un flavivirus relacionado con el virus del Nilo Occidental (cap. 358) y el dengue (cap. 358). Aunque los casos notificados se han transmitido por *A. aegypti*, en especial en Oceanía, Brasil y el Caribe, el virus también se ha detectado en *A. albopictus*, que tiene una distribución mucho más amplia en América del Norte.⁹ Los síntomas, entre los que se encuentran fiebre, erupción, artralgias y conjuntivitis, se parecen a menudo al dengue (cap. 358) y al chikungunya (cap. 358), pero suelen ser más leves. En un estudio realizado en Yap, casi el 75% de la población se había infectado según el análisis de anticuerpos, pero ninguna persona había ingresado o muerto.

El virus del Zika puede causar meningoencefalitis, encefalomielitis desmielinizante aguda y mielitis parecida a la asociada al virus del Nilo Occidental.⁹ El síndrome de Guillain-Barré (cap. 392) se da hasta en 1 de cada 750 casos.¹⁰

El diagnóstico se confirma por la detección del ácido nucleico viral por RT-PCR en la primera semana de la enfermedad clínica o de anticuerpos IgM por el enzoinmunoanálisis de captura de IgM (MAC-ELISA) en la primera semana después de la aparición de los síntomas (la IgM persiste varios meses). Durante un brote de Zika en Colombia, alrededor del 40% de los casos de Guillain-Barré se asociaron a pruebas inmunitarias de infección reciente.

Sin embargo, lo más preocupante es el riesgo para el feto en desarrollo.¹¹ El virus del Zika aumentó el riesgo de microcefalia fetal hasta un valor absoluto del 7% en los territorios franceses de América,¹² y el de anomalías neurológicas graves, hasta el 42% en Río de Janeiro.¹³ Las tasas superaron el 50% para las infecciones en el primer o segundo trimestre y el 30% para las del tercer trimestre.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tto

No se dispone de ningún tratamiento de eficacia probada. Las vacunas en desarrollo contra el virus del Zika parecen seguras e inmunógenas, pero se desconoce su eficacia clínica.¹⁴

ENCEFALITIS DE SAN LUIS

ETIOLOGÍA

El virus de la encefalitis de San Luis, un miembro de la familia Flaviviridae, está muy relacionado antigénicamente con los virus de la encefalitis japonesa, encefalitis del valle Murray y virus del Nilo Occidental. También está relacionado con los virus de la fiebre amarilla (cap. 357) y el dengue (cap. 358). Las cepas del virus asociadas con las epidemias transmitidas por *Culex pipiens* en la región norte de EE. UU. son distintas a las estirpes endémicas transmitidas por *C. tarsalis* en los estados del oeste.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus está presente en toda América, pero las epidemias solo se producen en Norteamérica y algunas islas del Caribe. Durante los años epidémicos, el virus ha sido responsable de hasta el 80% de todos los casos comunicados de encefalitis de etiología conocida en EE. UU. Se han producido epidemias de hasta 2.000 casos, sobre todo en zonas urbanas y suburbanas de localidades de la cuenca de los ríos Ohio-Mississippi, en las regiones oriental y central de Texas y en Florida. También se han producido pequeños brotes en el oeste de EE. UU.¹⁵ Las epidemias suelen tener lugar entre julio y septiembre, pero pueden aparecer en una época más tardía en áreas templadas, como Florida. La exposición anterior y la inmunidad al dengue pueden proporcionar una cierta protección cruzada contra la encefalitis clínica de San Luis. La proporción entre infección asintomática y sintomática es de 800:1 en niños de hasta 9 años, de 400:1 en personas de 10-49 años y de 85:1 en personas mayores de 60 años.

En la mayor parte de la región oriental de EE. UU., el virus de la encefalitis de San Luis circula entre las aves silvestres y mosquitos *C. pipiens*, que se reproducen en aguas contaminadas. En Florida y en algunas partes del Caribe, el principal vector es *C. nigripalpus*. El ciclo en el oeste de EE. UU. también afecta a las aves silvestres, pero el vector es *C. tarsalis*, el mismo de la encefalitis equina occidental. En el oeste, dada la ecología similar del virus de la encefalitis de San Luis y de la encefalitis equina occidental, se producen brotes mixtos, sobre todo en las zonas agrícolas rurales.

Las temperaturas estivales por encima de la media y condiciones como la falta de precipitaciones, que crean estancamientos de agua adecuados para la reproducción del *C. pipiens*, se asocian con epidemias en el este de EE. UU. En los estados del oeste la encefalitis de San Luis se ve favorecida por las cálidas temperaturas primaverales, los grandes deshielos y las inundaciones.

BIOPATOLOGÍA

Las alteraciones anatomopatológicas en los casos mortales se limitan a cambios microscópicos. La leptomeningitis se caracteriza por inflamación linfocítica. Las alteraciones parenquimatosas consisten en la presencia de manguitos linfocíticos perivasculares, formación de nódulos celulares y degeneración neuronal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se reconocen tres síndromes clínicos: cefalea febril, meningitis aséptica y encefalitis. Después de un período de incubación de 4-21 días sigue un período variable de síntomas inespecíficos, como fiebre (38-41 °C), cefalea, malestar general, somnolencia, mialgias y faringitis, que, a su vez, puede ir seguido de un inicio agudo o subagudo de signos meníngeos o encefalíticos, o ambos. Son frecuentes las náuseas, los vómitos y la fotofobia.

Hasta el 25% de los pacientes desarrollan alteraciones neurológicas. Los hallazgos más destacados son las anomalías extrapiramidales y las alteraciones del nivel de conciencia. Otros hallazgos son meningismo, déficits de los nervios craneales (en especial, el nervio facial), reflejos patológicos, temblores, espasmos mioclónicos, nistagmo y ataxia. Las anomalías motoras son infrecuentes y las alteraciones sensitivas son muy poco habituales. Casi el 10% de los pacientes sufren crisis comiciales, lo que es un signo de mal pronóstico, como también lo es la persistencia de una temperatura alta de 40-41 °C. Los signos de aumento notable de la presión intracraneal son inusuales. De forma ocasional, se ha asociado con la encefalitis de San Luis un síndrome análogo al de Guillain-Barré (cap. 394), tanto como una manifestación aguda como en el período de convalecencia.

En casos no complicados de encefalitis de San Luis se observa una leucocitosis periférica neutrofílica moderada y una desviación izquierda. La presión del LCR es elevada, hay una leve hiperproteinorraquia y la glucosa es normal; se observa una pleocitosis de hasta 500 células/ μ l, al principio con un predominio de neutrófilos, que en días cambia a linfocitosis. En el suero, los niveles de creatina cinasa, aspartato aminotransferasa y aldolasa están a menudo elevados. Normalmente, el electroencefalograma muestra actividad con ritmo δ polimorfo, más notable en las regiones frontal y temporal; son frecuentes las crisis comiciales electrográficas. La TC es normal, pero la RM puede mostrar edema con participación de las estructuras profundas, como la sustancia negra. En un tercio de los pacientes se observa hiposmolalidad, posiblemente como consecuencia del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (cap. 212).

La presencia de síntomas del tracto genitourinario (urgencia miccional, polaquiuria, incontinencia y retención), hematuria microscópica, leucocituria, proteinuria y elevación del nitrógeno ureico en sangre es frecuente. Se han detectado antígenos del virus de encefalitis de San Luis en células del sedimento urinario con técnicas de inmunofluorescencia, así como partículas virales en la orina por inmunomicroscopía electrónica.

DIAGNÓSTICO

El virus de la encefalitis de San Luis se puede aislar ocasionalmente a partir de la sangre o LCR obtenidos durante la fase aguda de la enfermedad. El diagnóstico serológico se consigue demostrando cambio de títulos de anticuerpos; las pruebas de IHA, inmunofluorescencia, ELISA y neutralización detectan anticuerpos en la primera semana después del inicio, y los títulos suben durante las 2 semanas siguientes. Los anticuerpos fijadores del complemento aparecen a los 10-20 días del inicio. El diagnóstico precoz y rápido es posible mediante la detección de anticuerpos específicos de clase IgM con la técnica ELISA de captura en el suero y en el LCR. Pueden producirse reacciones serológicas cruzadas en personas con infección previa por dengue, virus del Nilo Occidental y otros flavivirus relacionados. La RT-PCR proporciona un diagnóstico más específico, pero su sensibilidad es dudosa.

PREVENCIÓN

No se dispone de ninguna vacuna contra la encefalitis de San Luis. Para definir el riesgo de infección de los seres humanos e iniciar los esfuerzos para el control de los vectores, se recurre a la vigilancia de la presencia del virus en mosquitos vectores y huéspedes aviarios. Los únicos medios eficaces de control en un brote ya establecido son evitar las picaduras de mosquitos y fumigar para reducir la población de mosquitos adultos infectados.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es sintomático.

PRONÓSTICO

En el 30-50% de las personas mayores se produce un síndrome de convalecencia que se caracteriza por debilidad muscular, fatiga, nerviosismo, temblores, insomnio, irritabilidad, depresión, dificultad para concentrarse y cefalea, que en el 80% de los casos desaparece en menos de 3 años. En general, la tasa de letalidad está en torno al 9%. La mortalidad es insignificante en personas menores de 20 años, pero se eleva mucho después de los 55 años, hasta llegar a alrededor del 30% en pacientes mayores de 65 años. En torno al 50% de los fallecimientos ocurren durante la primera semana de enfermedad y el 80% se producen a lo largo de las 2 semanas después de su inicio.

ENCEFALITIS DEL VALLE MURRAY Y ENCEFALITIS DE ROCÍO

Las encefalitis del valle Murray y de Rocío son similares a la encefalitis japonesa en su patogenia y características clínicas, y están causadas por flavivirus estrechamente relacionados. La encefalitis del valle Murray se ha producido en pequeñas epidemias en los valles de los ríos Murray y Darling de Victoria y Nueva Gales del Sur, en Australia. El virus es endémico en el norte de Australia y Nueva Guinea, donde se mantiene en un ciclo ave-mosquito. La encefalitis de Rocío ha causado epidemias de 1.000 casos, o más, en el estado de São Paulo, en Brasil.

ENCEFALITIS TRANSMITIDA POR GARRAPATAS ORGANISMOS PATÓGENOS

Un complejo de seis flavivirus antigénicamente relacionados transmitidos por garrapatas provoca encefalitis: Powassan, encefalitis por garrapatas, encefalomielitis infecciosa ovina, enfermedad del bosque de Kyasanur, fiebre hemorrágica de Omsk y Langat. El síndrome predominante es la fiebre hemorrágica (cap. 357), pero la meningoencefalitis

puede ser un componente del espectro de enfermedades. Dos subtipos del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (encefalitis de Europa central y encefalitis rusa de primavera-verano) se distinguen mediante pruebas serológicas, son ecológicamente distintos y difieren en su grado de virulencia con los seres humanos. Los virus Powassan y de la encefalomiелitis infecciosa ovina son una causa infrecuente de encefalitis en Norteamérica y las Islas Británicas, respectivamente. Estos virus se distinguen fácilmente por serología de los flavivirus transmitidos por mosquitos, pero inducen reacciones cruzadas dentro del complejo.

EPIDEMIOLOGÍA

La encefalitis transmitida por garrapatas se produce en Europa (incluida Europa del Este y Ucrania), sur de Escandinavia y zona más oriental de Rusia durante los meses de verano, que se corresponde con el pico de población de las garrapatas vectores. Cada año se producen entre varios cientos y más de 2.000 casos, con índices de morbilidad de hasta 20 por cada 100.000 habitantes. Se afectan sobre todo los adultos mayores de 20 años, y tienen un mayor riesgo las personas que frecuentan zonas boscosas que están muy infestadas de garrapatas. En Europa la enfermedad es relativamente leve (tasa de letalidad del 1-2%), pero en Extremo Oriente es grave (20-25%).

En Europa, el vector de la encefalitis por garrapatas es *Ixodes ricinus*, y en Extremo Oriente *Ixodes persulcatus*. La garrapata que es vector también sirve como reservorio para el virus. Durante la primavera y el verano las larvas de garrapata parasitan pequeños roedores, que sirven de amplificadores de los huéspedes virales. Los grandes vertebrados (cabras, ovejas, vacas) son huéspedes de las ninfas y garrapatas adultas. Se han producido brotes en familias o grupos de personas por la ingestión de leche o queso de cabra u oveja no pasteurizados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones asintomáticas son frecuentes. La encefalitis por garrapatas sintomática en Europa suele tener (pero no siempre) un curso bifásico; empieza entre 7 y 14 días después de la infección con un síndrome pseudogripal que dura 1 semana, seguido por un período de remisión clínica durante varios días y luego aparece de forma abrupta una meningitis o meningoencefalitis aséptica. La meningoencefalitis suele ser benigna, aunque puede producirse una enfermedad paralítica grave, mielitis, mielorradiculitis y afectaciones bulbares.

En Extremo Oriente, la encefalitis por garrapatas comienza de repente con fiebre, cefalea y síntomas gastrointestinales, seguidos rápidamente por la aparición de disminución del nivel de conciencia, coma, crisis comiciales y parálisis. Son frecuentes la parálisis bulbar y la mielitis cervical. En los casos mortales, el fallecimiento se produce en la primera semana después del inicio de la enfermedad. También se producen meningitis aséptica y formas más leves de encefalitis. Se han descrito casos de formas crónicas de encefalitis por garrapatas, con presencia de clínica activa y anomalías anatomopatológicas pasado un año o más desde el inicio.

DIAGNÓSTICO

En pacientes con encefalitis por garrapatas, la RM cerebral muestra evidencia de edema en los ganglios basales, tálamo y tronco del encéfalo en casi el 20% de los casos. La RM de la médula espinal puede mostrar lesiones de células del asta anterior que se corresponden con la debilidad de las motoneuronas inferiores encontradas en la exploración.

El aislamiento del virus a partir de la sangre también es posible durante la primera fase de la enfermedad. El diagnóstico serológico se efectúa por técnicas de IHA, FC, neutralización del virus o ELISA.

PREVENCIÓN

En Europa del Este y la antigua Unión Soviética, las vacunas se utilizan en los grupos de alto riesgo (trabajadores forestales y agrícolas, personal militar).¹⁶ En Austria, la inmunización de la población se ha traducido en un marcado descenso de la incidencia. En áreas de alta actividad del virus de la encefalitis por garrapatas se puede recomendar el uso de prendas de vestir de protección y de repelentes.

TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático (v. apartado «Encefalitis equina oriental»).

PRONÓSTICO

En la encefalitis europea por garrapatas la convalecencia suele ser prolongada, y puede ir seguida de parálisis residual en los casos graves. En Extremo Oriente los supervivientes tienen con frecuencia parálisis residual, sobre todo parálisis de motoneuronas inferiores de las extremidades superiores o cintura escapular, como resultado de la afectación de la médula espinal.

Encefalomiелitis infecciosa ovina

La encefalomiелitis infecciosa ovina (*louping ill*) afecta a los ovinos (rara vez al ganado vacuno, caballos y cerdos) en Escocia, el norte de Inglaterra e Irlanda. Se han descrito casos esporádicos en humanos. El virus se mantiene en la naturaleza por la garrapata *I. ricinus* y diversos huéspedes, como pequeños mamíferos, aves terrestres (urogallos) y probablemente ovejas. Las características clínicas de esta enfermedad se parecen a la forma europea de la encefalitis por garrapatas.

Encefalitis por el virus Powassan

Se ha documentado la presencia de encefalitis por el virus Powassan en un número creciente de casos en el noreste de EE. UU. y el este de Canadá en los últimos años.¹⁷ El virus no se asocia con enfermedades de animales. Su ciclo de transmisión implica a las especies *Ixodes cookei*, *I. marxi* y posiblemente a otras especies de garrapatas, junto con mamíferos, especialmente roedores y carnívoros. La encefalitis Powassan se caracteriza por fiebre y síntomas inespecíficos, seguidos de signos encefalíticos, que son con frecuencia graves. Las alteraciones en sangre periférica y LCR son similares a las descritas para otras formas de encefalitis por flavivirus. La tasa de letalidad es de alrededor del 50% y en los supervivientes puede persistir parálisis residual.

ENCEFALITIS DEL SEROGRUPO DE CALIFORNIA

Al menos cuatro virus miembros del serogrupo de California, de la familia Bunyaviridae (género *Bunyavirus*) causan encefalitis: virus La Crosse, virus de la encefalitis de California, virus de Jamestown Canyon y virus de la liebre de raqueta. El virus de la encefalitis de California se encuentra en el oeste de EE. UU. (California, Nuevo México, Utah, Texas) y ha sido relacionado solo en raras ocasiones con infecciones humanas. Por el contrario, el virus La Crosse, más distribuido en la mitad oriental de EE. UU. y el sur de Canadá, es un organismo patógeno humano destacado. Los virus de Jamestown Canyon y de la liebre de raqueta también se han implicado en casos esporádicos de encefalitis humana en la zona central del norte de EE. UU. y en Canadá. Los virus del serogrupo de California se han implicado en enfermedad de humanos en China y la antigua Unión Soviética.

EPIDEMIOLOGÍA

El serogrupo de la encefalitis de California provoca una enfermedad endémica en vez de una enfermedad epidémica, con casos individuales o de pequeños grupos dispersos en las zonas afectadas. Cada año se notifican 70-120 casos producidos, por lo general entre julio y septiembre, con una incidencia máxima en agosto. El virus afecta sobre todo a personas menores de 15 años que viven en zonas rurales y zonas suburbanas caracterizadas por bosques de árboles caducifolios. Es más prevalente en los estados centrales del norte, donde causa hasta el 20% de los casos de infecciones agudas del SNC en niños. Se sabe que en verano existen «puntos calientes» (comunidades, incluso patios) de actividad viral recurrente. Se ha estimado que la proporción entre infección asintomática y sintomática varía entre 26:1 y 157:1.

El vector del virus La Crosse es *Aedes triseriatus*, que se multiplica en los huecos de árboles de bosques y en contenedores artificiales, sobre todo los neumáticos desechados. Este vector también sirve como reservorio para el virus La Crosse. Los roedores silvestres (ardillas, ardillas listadas) contribuyen al ciclo de transmisión como huéspedes virales. Los seres humanos adquieren la enfermedad al ser picados por un mosquito infectado. En la transmisión del virus Jamestown Canyon están implicados *Aedes communis*, *A. stimulans*, *A. triseriatus* y, posiblemente, los mosquitos anofelinos, mientras que los ciervos son los principales huéspedes vertebrados.

BIOPATOLOGÍA

Las características histopatológicas en el SNC son cualitativamente similares a las de otras encefalitis virales. Sin embargo, la ausencia de lesiones inflamatorias en el cerebelo, bulbo raquídeo y la médula espinal puede ser una característica destacable de la infección por el virus La Crosse.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la infección por los virus del serogrupo de California incluye una enfermedad febril inespecífica, meningitis aséptica y meningoencefalitis. La enfermedad comienza con fiebre, cefalea, faringitis y síntomas digestivos. En los casos leves, los signos del SNC aparecen en el tercer día después del inicio y disminuyen en 7-8 días. En la forma más grave, los signos neurológicos aparecen en las primeras 24-48 h, a menudo en forma de crisis comiciales generalizadas, aumento de la presión intracraneal y alteraciones del nivel de conciencia, y persisten durante más tiempo. Las encefalitis pueden ser graves en la fase aguda, pero la enfermedad casi siempre es autolimitada; los casos mortales son muy infrecuentes.

Los leucocitos periféricos están elevados, con un predominio de células polimorfonucleares y desviación izquierda. El LCR contiene hasta 500 linfocitos/ μ l, con concentración normal o ligeramente elevada de proteínas y una concentración de glucosa normal. El electroencefalograma muestra ralentización generalizada de los ritmos δ y θ ; una actividad focal de onda δ relacionada con destrucción cortical y las crisis comiciales focales también son hallazgos frecuentes.

DIAGNÓSTICO

A diferencia de las otras encefalitis por arbovirus, la RM cerebral en pacientes con encefalitis del serogrupo de California puede mostrar lesiones en el lóbulo temporal de patrón similar al de la encefalitis por herpes simple. El virus no puede aislarse de la sangre o el LCR obtenidos durante la fase aguda. El diagnóstico se logra mejor por detección de anticuerpos en sueros de fase aguda y convaleciente mediante contrainmunolectroforesis, IHA, FC, inmunofluorescencia, ELISA y neutralización. Los métodos más prácticos, sensibles y fiables son la prueba de IHA con antígeno viral La Crosse y ELISA de captura de anticuerpos IgM. El ARN viral puede detectarse en el LCR o en tejido de cerebro mediante RT-PCR, aunque la sensibilidad del análisis está por determinar.

PREVENCIÓN

No hay vacuna contra la encefalitis de California, aunque la investigación sobre las vacunas basadas en ADN parece prometedora. Los métodos de control de los vectores son de dudosa utilidad en esta enfermedad. En los puntos calientes definidos de actividad viral recurrente, los sitios de cría de *A. triseriatus* deben eliminarse, sobre todo mediante el drenaje o la eliminación del agua estancada (p. ej., neumáticos descartados o baños de pájaros) y rellenando los agujeros en los árboles. Los progenitores deben proteger a los niños limitando la exposición a los vectores y usando repelentes de mosquitos.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento es sintomático.

PRONÓSTICO

La tasa de letalidad es inferior al 1%. El riesgo de secuelas neuropsiquiátricas permanentes no está claro, pero se han descrito casos de hemiparesia y trastornos comiciales persistentes.

Grado
A**Bibliografía de grado A**

- A1. Dubischar KL, Kadlec V, Sablan Jr B, et al. Safety of the inactivated Japanese encephalitis virus vaccine IXIARO in children: an open-label, randomized, active-controlled, phase 3 study. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:889-897.
- A2. Huang LM, Lin TY, Chiu CH, et al. Concomitant administration of live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) and measles, mumps, rubella (MMR) vaccine: randomized study in toddlers in Taiwan. *Vaccine.* 2014;32:5363-5369.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

LARRY W. CHANG Y THOMAS C. QUINN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Cuatro décadas después de la identificación inicial del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en EE. UU., la enfermedad se ha hecho epidémica en todos los países del mundo. Inicialmente considerada como una enfermedad que afectaba sobre todo a hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (HRSH), el sida fue rápidamente identificado en muchos otros grupos de riesgo, y se hizo evidente que era causado por un agente infeccioso transmitido por actividades sexuales, parenteralmente, por transfusión sanguínea o uso de drogas por inyección, y perinatalmente, de la madre al lactante. Las primeras investigaciones realizadas en los años ochenta revelaron que el agente etiológico del sida era el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), del que existen dos tipos, el VIH-1 (el tipo circulante predominante) y el VIH-2. Tras el desarrollo de pruebas diagnósticas para detectar los anticuerpos contra el VIH, fue posible rastrear y controlar la cada vez mayor expansión del VIH por todo el mundo, definir de manera concluyente las formas y probabilidades de transmisión y estudiar la evolución natural de la infección por el VIH. Desde su identificación, el VIH se diseminó rápidamente en pocos años por todo el mundo, provocó una epidemia global masiva y se convirtió en una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Los avances en la prevención y en el tratamiento con fármacos antirretrovirales moderaron la expansión del virus y redujeron la tasa de letalidad en algunos países, si bien en los países en desarrollo, los que han sido mayores las repercusiones sociales, demográficas, culturales y económicas de la epidemia de sida, los avances fueron inicialmente demasiado limitados y demasiado lentos, para revertir la tendencia creciente de la epidemia. Más recientemente, la mayor disponibilidad de fármacos antirretrovirales y otras intervenciones de prevención en muchos de estos países han hecho que la tasa anual de aumento de las infecciones por el VIH haya alcanzado un máximo y que la mortalidad haya disminuido en la mayoría, aunque no en todos, los entornos.

ESTADÍSTICAS GLOBALES

Desde que la epidemia comenzó en la primera mitad del siglo xx, más de 76 millones de personas se ha infectado por el VIH y más de 35 millones han muerto como consecuencia de él.¹ En 2016, según las estimaciones del Joint United Nations Program on VIH/AIDS (UNAIDS), 36,7 millones de personas vivían con el VIH (tabla 360-1 y fig. 360-1). Los adultos constituían la mayoría de los infectados. En niños (personas de menos de 15 años de edad) se registraban 2,1 millones de infecciones. A nivel global, las personas con el VIH presentaban una distribución por sexos uniforme, aunque con una sustancial variación regional. Por ejemplo, las mujeres eran el 59% de las personas adultas que vivían con infección por el VIH en el África Subsahariana, mientras que, fuera de esa

región, el porcentaje era del 35%. El África Subsahariana sigue agrupando a la mayoría de las personas que viven con el VIH y registrando las tasas más altas de prevalencia del virus, aunque extensas epidemias están presentes en todo el mundo (fig. 360-2 y v. tabla 360-1). El continuo aumento de la población de personas que viven con infección por el VIH es reflejo de los efectos combinados de la continuada transmisión del virus y del efecto beneficioso del tratamiento antirretroviral, que reduce el número de muertes.²

En 2016, 1,8 millones de personas registraron nuevas infecciones por el VIH a nivel mundial, lo que suponía una disminución del 16% desde 2010 y una pronunciada reducción en relación con los más de 3 millones de infecciones anuales registrados durante la fase más activa de la epidemia, en los años noventa (v. fig. 360-1B y tabla 360-1). Estas disminuciones han sido mayores en niños, en los que las nuevas infecciones se han aminorado en un 47% desde 2010. Las reducciones en adultos han sido más lentas, con un 11% menos de infecciones desde 2010. A pesar de este progreso, las reducciones se producen a un ritmo bastante más lento que el que es necesario para cumplir el objetivo marcado por las Naciones Unidas para 2020, de 500.000 infecciones al año. Los avances han sido dispares en las distintas regiones, y las reducciones más pronunciadas se registran en el número de nuevas infecciones por el VIH en África Oriental y Meridional (29%), mientras que se ha producido un preocupante aumento del 60% de dicho número en Europa del Este y Asia Central. Los entornos de rentas bajas y medias concentran más del 90% de las nuevas infecciones, y solo en el África Subsahariana se producen el 64% del total de nuevas infecciones por el VIH a nivel global.

La principal forma de transmisión del VIH en todo el mundo en 2016 fue la transmisión heterosexual, aunque las infecciones continúan creciendo con tasas elevadas en poblaciones especiales, como los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (HRSH) y los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). Estas y otras poblaciones continúan desempeñando importantes papeles en todas las epidemias regionales de alcance (e-fig. 360-1). Fuera del África Subsahariana, los integrantes de poblaciones especiales y sus parejas registraron el 80% de las nuevas infecciones por el VIH en 2015. En conjunto, las mujeres contraen nuevas infecciones por el VIH aproximadamente al mismo ritmo que los hombres. No obstante, las nuevas infecciones en mujeres jóvenes, de entre 15 y 24 años, fueron un 44% más frecuentes que en los hombres, lo que resulta particularmente preocupante, ya que este grupo de edad fue responsable del 34% de nuevas infecciones por el VIH en 2016 y queda encuadrado en la actual corriente demográfica de aumento de la población joven.

El VIH continúa siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad a nivel global, si bien se han realizado significativos progresos en cuanto a expansión del tratamiento. Las muertes por el VIH descendieron desde un máximo de 1,9 millones de fallecimientos en 2005 a 1 millón en 2016 (v. fig. 360-1C), probablemente debido al mayor acceso al tratamiento del VIH y al menor número de nuevas infecciones por el virus. Las desigualdades por sexo en cuanto a mortalidad son sustanciales, y las muertes en mujeres son un 27% menos que las registradas en hombres, seguramente por el mayor uso de tratamiento en mujeres. Asimismo, se han producido descensos aún más pronunciados en la mortalidad infantil por el VIH, con 120.000 muertes en 2016 frente a las 210.000 de 2010, lo que supone una disminución del 43%. De manera similar a lo sucedido en las reducciones de las nuevas infecciones por el VIH, los descensos en el número de muertes por enfermedades relacionadas con el sida han sido mayores en África Oriental y Meridional. En cambio, se han producido preocupantes aumentos de la mortalidad relacionada con el sida en Oriente Medio y Norte de África, y en Europa del Este y Asia Central (e-fig. 360-2).

IMPACTO Y RESPUESTA GLOBALES

Durante las dos primeras décadas de la epidemia, las tasas de letalidad debidas al sida fueron aumentando de manera uniforme y, en algunos países del África Subsahariana, la esperanza de vida media se redujo de 62 a 47 años. Asimismo, en Haití, la esperanza de vida llegó a ser casi 6 años menor que la que hubiese habido en ausencia del sida. En Camboya, la disminución de esperanza de vida fue de más de 4 años. En 1995, en

TABLA 360-1 ESTADÍSTICAS Y CARACTERÍSTICAS REGIONALES DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA A FINALES DE 2016

REGIÓN	ADULTOS Y NIÑOS CON EL VIH/SIDA	ADULTOS Y NIÑOS CON NUEVA INFECCIÓN POR EL VIH	PRINCIPALES FORMAS DE TRANSMISIÓN EN ADULTOS CON EL VIH/SIDA
África Oriental y Meridional	19.400.000	790.000	Hetero
África Occidental y Central	5.100.000	270.000	Hetero
Norte de África y Oriente Medio	230.000	18.000	Hetero, UDVP
Asia y el Pacífico	5.100.000	270.000	Hetero, UDVP
Latinoamérica	1.800.000	97.000	HRSH, UDVP, hetero
Caribe	310.000	18.000	Hetero, HRSH
Europa del Este y Asia Central	1.600.000	190.000	UDVP, hetero, HRSH
Europa Occidental y Central y Norteamérica	2.100.000	73.000	HRSH, UDVP, hetero
Total	36.700.000	1.800.000	

hetero, transmisión heterosexual; HRSH, transmisión sexual entre hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres; sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; UDVP, transmisión por uso de drogas por vía parenteral; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

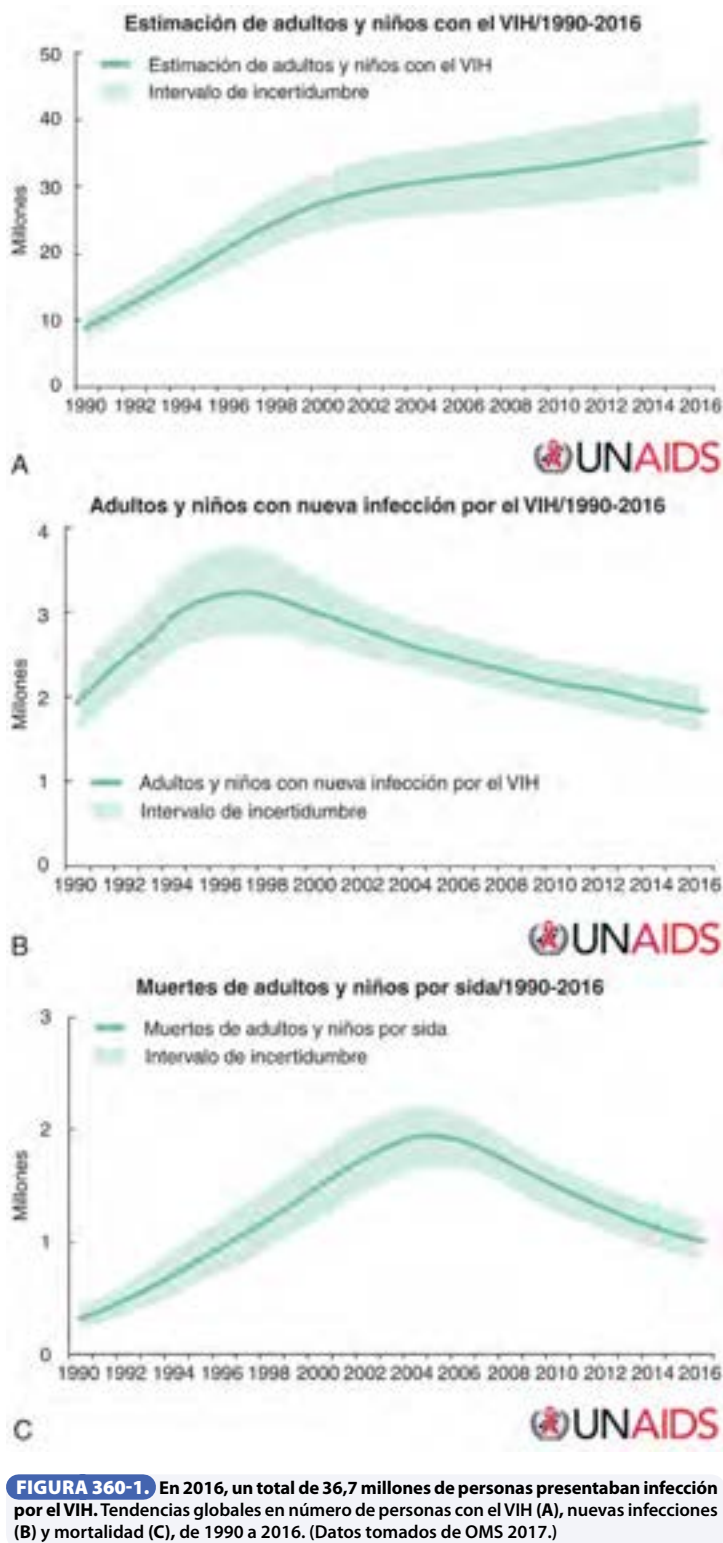


FIGURA 360-1. En 2016, un total de 36,7 millones de personas presentaban infección por el VIH. Tendencias globales en número de personas con el VIH (A), nuevas infecciones (B) y mortalidad (C), de 1990 a 2016. (Datos tomados de OMS 2017.)

tencia a pacientes infectados por el VIH a nivel global, así como recursos adicionales para fomentar la prevención y evitar nuevos contagios. El PEPFAR se ha convertido en el mayor compromiso en materia de salud global en la historia de EE. UU.

En sinergia con estas nuevas fuentes de financiación operan también numerosas iniciativas globales, orientadas a estimular el aumento de los tratamientos contra el VIH y el acceso a los servicios. Un ejemplo destacado es la llamada iniciativa 3 por 5, lanzada en 2003 con objeto de que 3 millones de personas con el VIH recibieran tratamiento en 2005. En 2011, la confirmación de que la supresión de la carga viral del VIH por medio del tratamiento daba lugar a una reducción del 90% del riesgo de transmisión del VIH marcó el comienzo de la era del tratamiento como prevención. Más recientemente, los llamados objetivos 90-90-90 fueron planteados por UNAIDS en 2014. Dichos objetivos se proponen que, hacia 2020, el 90% de todas las personas que viven con infección por el VIH conozcan su estado portador, que el 90% de todas las personas con infección por el VIH diagnosticada estén recibiendo tratamiento antirretroviral y que el 90% de todos los receptores de tratamiento antirretroviral alcancen la supresión viral del VIH, lo que supondrá que alrededor del 73% de las personas con el VIH hayan alcanzado la supresión de la carga viral en torno a 2020. Las directrices sobre tratamiento de la OMS para 2015, que recomendaban el tratamiento antirretroviral para todas las personas que viven con el VIH, con independencia de sus valores de recuento de CD4, también apelaban a un mayor acceso a las pruebas del VIH y a la asistencia correspondiente. Los objetivos 90-90-90 se integran en un marco de cascada de prevención y asistencia del VIH, concepto que ha desempeñado un importante papel en la focalización de la atención en las diferencias en los servicios relacionados con el VIH (e-fig. 360-3).

A partir de 2016, la estimación a nivel global de las personas portadoras del VIH que conocían su estado se situó en torno al 70%. Entre los que conocían su estado, se estimaba que un 77% estaban recibiendo tratamiento, lo que significaba que, del total de personas infectadas, aproximadamente un 53% están en tratamiento (figs. 360-3 y 360-4). De las personas en tratamiento, aproximadamente el 82% presentan supresión viral. Así pues, en 2016, alrededor del 44% del total de personas con el VIH registran en la actualidad supresión de la carga viral (v. fig. 360-4). Aunque ello representa un sustancial progreso en relación con los inicios de la primera década del siglo XXI, aún perduran significativas diferencias en cuanto a pruebas y asistencia. Existe también una considerable variación regional, con progreso en los objetivos 90-90-90 bastante avanzados o cumplidos en países de Europa Occidental y Central y de Norteamérica, pero no así en Europa del Este y Asia Central, y en Oriente Medio y Norte de África (v. e-fig. 360-1). Es también notable la variación dentro de las distintas regiones. Por ejemplo, Botsuana es el primer país en África que ya ha alcanzado los objetivos 90-90-90.³

Específicamente en lo que respecta al acceso al tratamiento del VIH, en 2016 se estimaba que unos 19,5 millones de personas estaban tratándose, lo que supone un aumento del orden de 35 veces desde 2005 (v. fig. 360-4). La trayectoria del acceso al tratamiento ha sido uniformemente ascendente a lo largo de la última década y media y está dirigida a la consecución de los objetivos de UNAIDS para 2020 de 30 millones de personas con tratamiento antirretroviral. Las personas con el VIH también parecen estar accediendo antes al tratamiento antirretroviral tras la infección inicial, si bien, a nivel global, el 29% de los afectados continúan iniciando el tratamiento con recuentos de linfocitos T CD4⁺ inferiores a 200 células/μl. La rápida expansión del tratamiento antirretroviral es uno de los logros más relevantes en la reciente historia de la salud pública. Debido a los rápidos incrementos en las tasas de tratamiento, las reducciones de la esperanza de vida han sido en buena medida revertidas en muchos países (v. e-fig. 360-2).⁴ La modelización y la evidencia empírica temprana indican que el incremento del tratamiento orientado a la consecución de los objetivos 90-90-90, junto con otras intervenciones de prevención de la infección por el VIH, tendrán un sustancial impacto en la reducción de la incidencia del VIH.⁵ La ampliación del acceso al tratamiento de las mujeres embarazadas infectadas por el VIH ya ha dado lugar a importantes descensos en la transmisión del VIH de madre a hijo.

Aunque el progreso en el acceso al servicio de atención y prevención del VIH ha sido ciertamente extraordinario, aún hay pendientes diversos retos. Entre ellos se cuentan las significativas desigualdades en cuanto a sexo, con una cobertura global del tratamiento antirretroviral menor en hombres (47%) que en mujeres (60%). Los hombres tienen también menos probabilidades de alcanzar la supresión de la carga viral. En personas jóvenes portadoras del VIH es, por otra parte, menor que en grupos de más edad la probabilidad de que conozcan esa condición, de que reciban tratamiento y de que alcancen la supresión de la carga viral. Los miembros de poblaciones especiales, como trabajadores/as sexuales, HRSH, usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), personas transgénero y población reclusa, tienen barreras adicionales para la realización de pruebas y la recepción de asistencia, que han dado lugar a ingentes diferencias en la prevención y la cascada de atención del VIH. El acceso a las pruebas de carga viral ha aumentado con rapidez: con 8,1 millones de personas que contaban con él en 2016 frente a los 4,4 millones de personas que contaban con dicho acceso apenas 1 año antes, si bien más de la mitad de las personas sometidas a tratamiento se mantenían sin pruebas periódicas de carga viral. En casi todos los países estudiados, la aceptación global de la circuncisión masculina médica voluntaria, que se constató que reducía el riesgo del contagio del VIH en alrededor de un 55% en hombres heterosexuales y en un 20% en HRSH,⁶ continúa estando por debajo de los objetivos de la Organización Mundial

EE. UU., el sida fue la principal causa de muerte en personas de entre 25 y 44 años de edad. A nivel mundial, en la actualidad se estima que el VIH se ha cobrado 35 millones de vidas.

Iniciada en 1996 en países de renta alta, la introducción del tratamiento antirretroviral de combinación para la infección por el VIH causó drásticas disminuciones de la mortalidad asociada al VIH. Sin embargo, los países de renta baja y la mayoría de los de renta media (con la notable excepción de Brasil) inicialmente no pudieron acceder de forma amplia a estos fármacos. En 2001 se celebró una sesión especial sin precedentes de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre el sida, en la que 189 países se mostraron de acuerdo en considerar el sida un asunto de seguridad nacional e internacional de la máxima prioridad. Posteriormente se constituyó el Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y el Paludismo en 2002, que obtuvo financiación de donaciones privadas y aportaciones de los países industrializados, para ayudar a facilitar el acceso a la asistencia y el tratamiento en los países de renta baja. A esta nueva estructura organizativa se incorporó también el President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) de EE. UU., que inició su actividad en 2004 y continúa proporcionando tratamiento y asis-

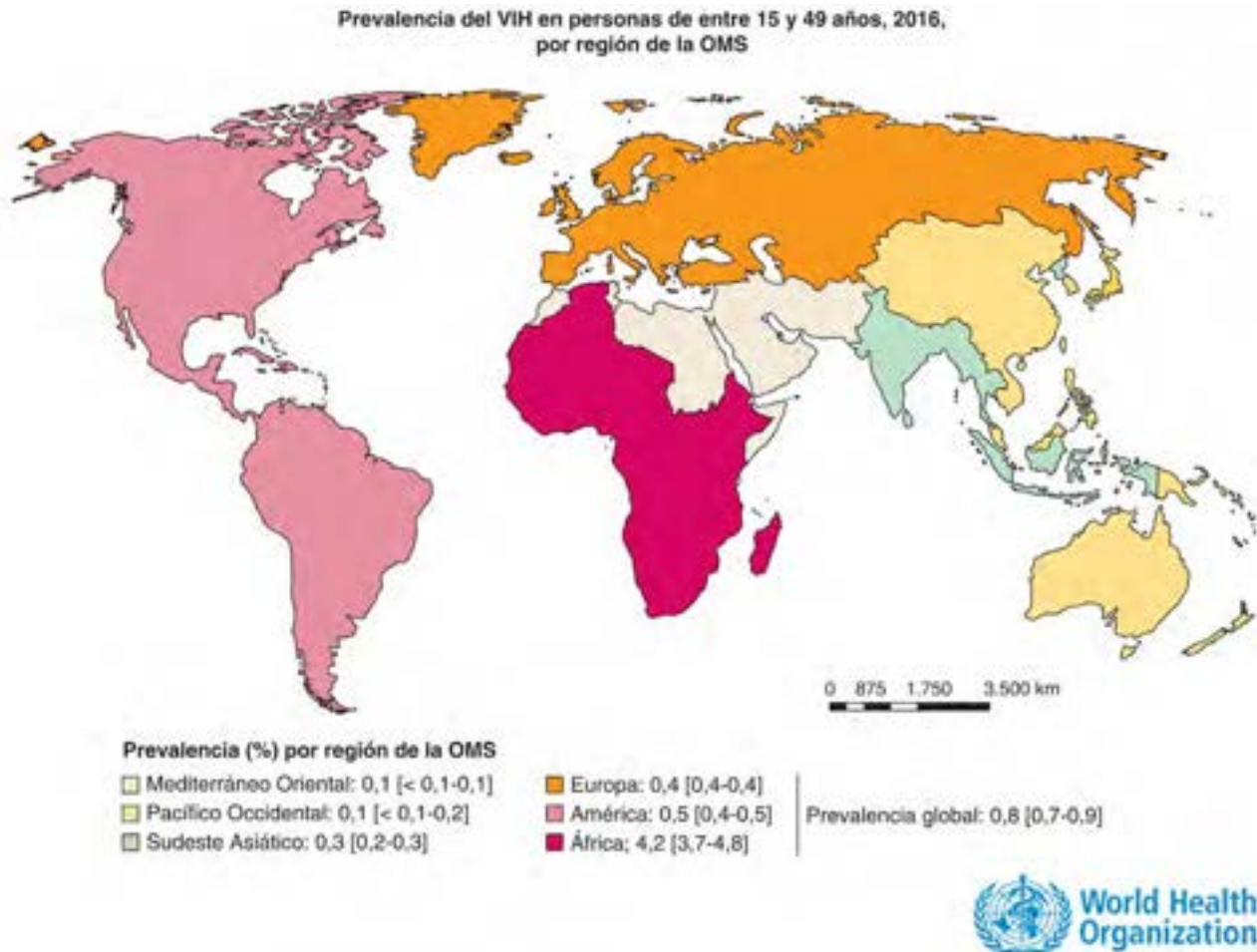


FIGURA 360-2. Prevalencia del VIH en personas de 15-49 años en 2016, por región de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las fronteras y nombres mostrados y las designaciones usadas en este mapa no implican la expresión de opinión alguna por parte de la Organización Mundial de la Salud relativa al estatus legal de cualquier país, territorio, ciudad o área, de sus autoridades o de la delimitación de sus fronteras o límites. (Datos tomados de OMS 2017.)

de la Salud, situados en el 90%. Los preservativos, un eficaz medio de prevención, siguen asimismo infrautilizándose. A nivel global, los programas de reducción de daños generales para los UDVP, como los programas de intercambio de agujas y jeringuillas o los tratamientos de sustitución de opioides, también se aplican con escasa frecuencia. Por último, la estigmatización, la discriminación y las leyes de criminalización asociada al VIH dificultan la aceptación o el uso continuado de los servicios relacionados con el VIH, en particular en poblaciones especiales.

Se están empleando diversas estrategias en el marco de la respuesta global continuada destinada a superar los desafíos existentes dentro del espectro de asistencia general en este ámbito. Entre ellas se cuenta la difusión de intervenciones relativamente nuevas, como la profilaxis preexposición (PrEP), a demanda o diaria, entre personas VIH-negativas (v. e-fig. 360-3), y las autopruebas y pruebas de base comunitaria destinadas a aumentar el conocimiento del estado serológico relacionado con el VIH. La atención diferenciada, un enfoque centrado en el paciente de la prestación de servicios relacionados con el VIH, es otro abordaje que se está poniendo en práctica y que intenta simplificar y adaptar los servicios asociados al VIH a las circunstancias individuales de cada paciente (p. ej., las personas estables que viven con el VIH y reciben tratamiento antirretroviral con cargas virales indetectables pueden requerir menos visitas a los profesionales sanitarios o, en el marco de un conjunto de personas que viven con el VIH, se pueden constituir grupos de tratamiento de base comunitaria y grupos de apoyo). Nuevos tratamientos antirretrovirales, menos costosos y mejorados, aplicados en diferentes contextos, mejoran, asimismo, el acceso a los servicios y los resultados del paciente. La vinculación de las personas con el VIH a la atención y a la retención de la recepción de dicha atención son asimismo aspectos cruciales, que requieren reforzamiento continuado para la consecución de los objetivos globales. En los próximos años serán necesarios más recursos para llegar a los millones de personas adicionales infectadas por el VIH que requieren tratamiento y a los millones de personas VIH-negativas que se benefician de los servicios de prevención del VIH.

EPIDEMIAS Y RESPUESTAS REGIONALES

África Oriental y Meridional

Los 19 países que conforman el área de África Oriental y Meridional constituyen el epicentro de la pandemia global del VIH/sida (v. tabla 360-1).⁶ En la primera mitad del siglo xx, en el África Subsahariana, inicialmente los seres humanos se infectaron a partir

de un retrovirus parecido al VIH que infecta a chimpancés y monos mangabeyes grises. Este retrovirus evolucionó a continuación en el huésped humano hasta convertirse en lo que hoy conocemos como el VIH. Durante años, la infección se mantuvo confinada en remotas regiones rurales de África, pero la tendencia a la urbanización determinó la emigración de individuos infectados a los grandes centros urbanos, donde la transmisión se vio amplificada y el VIH contagió a miles de personas en un período de tiempo relativamente corto, dando origen en última instancia a una pandemia global.

Hoy en día, más de la mitad de las personas que viven con el VIH lo hacen en África Oriental y Meridional. En 2016, la prevalencia global del VIH era del 7%, aunque con variaciones según los países, y determinando una modesta disminución de las tasas regionales, que eran del orden del 9% en el cambio de siglo. Los mayores índices de prevalencia mundiales se dan en Suazilandia (27,2%). Sudáfrica, el país más poblado de esta región, registra una prevalencia del VIH del 18,9%. La principal forma de transmisión son las relaciones heterosexuales (v. tabla 360-1). El número de nuevas infecciones por el VIH en África Oriental y Meridional ha disminuido en un 29%, de 1,1 millones en 2010 a 790.000 en 2016. No obstante, algunos países, como Etiopía y Madagascar, registraron aumentos del número de nuevas infecciones durante el mismo período. Es destacable que Sudáfrica por sí sola registrara un tercio de las nuevas infecciones por el VIH en 2016. Una intervención clave de prevención del VIH, la circuncisión masculina médica voluntaria, ha aumentado solo moderadamente en esta región (e-fig. 360-4).

El conocimiento del estado de portador del VIH en África Oriental y Meridional aumentó sensiblemente en la última década. Actualmente, alrededor del 75% de todas las personas con el VIH en esta región conocen su situación con respecto al virus (e-fig. 360-5), el 60% están recibiendo tratamiento y el 50% presentan supresión de la carga viral, muy por debajo del porcentaje del 73% planteado a este último respecto en los objetivos 90-90-90 para 2020. En cualquier caso, se han realizado significativos progresos en cuanto a aumento de la implantación del tratamiento, y se estima que, en 2016, en África Oriental y Meridional estaban recibiendo tratamiento unos 11,7 millones de personas, el triple que en 2010 (v. e-fig. 360-5). Como consecuencia de ello, la mortalidad por causas relacionadas con el sida en esta región ha disminuido en un 42% desde 2010, hasta una cifra, en cualquier caso aún sustancial, de 420.000 muertes en 2016. Para mantener y consolidar los recientes avances en esta región, será necesario un sostenido apoyo a los servicios de tratamiento y prevención.

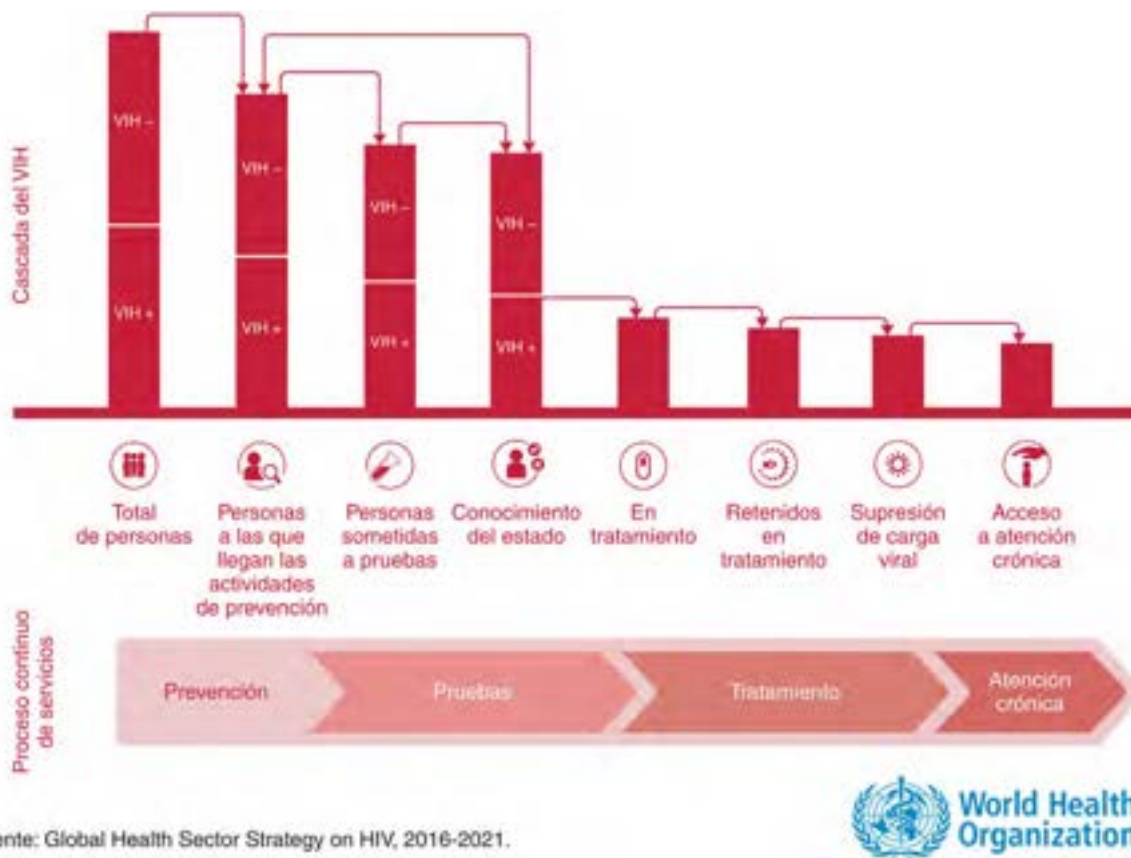
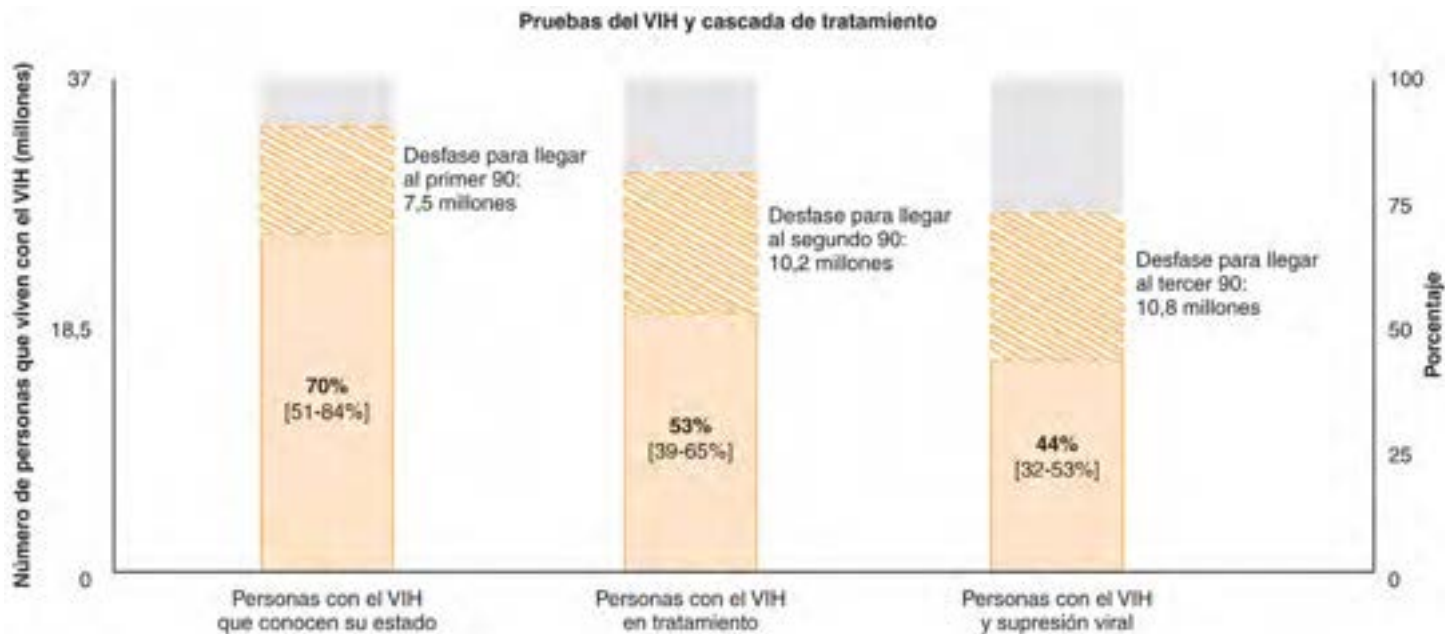


FIGURA 360-3. La cascada de prevención y asistencia describe el proceso continuo de servicios destinados a la prevención y el tratamiento de la infección por el VIH. (Datos tomados de WHO Global Health Sector Strategy on HIV, 2016-2021. Ginebra: OMS; 2016.)



Conocimiento del estado relacionado con el VIH, cobertura de tratamiento y supresión de la carga viral, a nivel global, 2016

Fuente: análisis especial de UNAIDS, 2017.



FIGURA 360-4. Tendencias globales en el número de personas que viven con el VIH y reciben tratamiento antirretroviral y objetivo para 2020. (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Ginebra: UNAIDS; 2017.)

África Occidental y Central

Esta región comprende 24 países y acoge al 17% de las personas que viven con el VIH en todo el mundo. En ella, la prevalencia global era del 2%, con tasas que oscilaban entre el 6,2% en Guinea Ecuatorial y el 0,4% en Níger. La principal forma de transmisión son las relaciones heterosexuales (v. tabla 360-1). El número de infecciones por el VIH experimentó un moderado descenso del 9%, de 400.000 a 370.000 entre 2010 y 2016. En países como Congo, Ghana y Liberia, el número de nuevas infecciones aumentó en más de un 15%. Es destacable el hecho de que el 59% de las nuevas infecciones por el VIH en esta región en 2016 se produjeron en Nigeria, debido a su gran población. Sin embargo, el número de nuevas infecciones disminuyó en el país en un 6% de 2010 a 2016.

El conocimiento de la situación serológica con respecto al VIH continúa siendo subóptimo en esta región, con solo un 42% de las personas con el VIH conscientes de su estado, un 35% que reciben tratamiento y una estimación del 25% de personas con supresión viral (e-fig. 360-6), porcentajes todos ellos muy inferiores a los objetivos de UNAIDS. No sorprende, pues, que la mortalidad relacionada con el sida continúe siendo sustancial en esta región, con 310.000 muertes en 2016, con una disminución menor que la registrada en África Oriental y Meridional (v. e-fig. 360-6). Los programas de pruebas, prevención y tratamiento del VIH deberán expandirse en esta región para mejorar el abordaje de la epidemia en curso.

Norte de África y Oriente Medio

Esta región está conformada por 21 países, en los que habitan 230.000 personas con el VIH. En ella, la prevalencia del virus promedia menos de un 0,1%. El número de nuevos casos en Oriente Medio y Norte de África se mantuvo estable entre 2010 y 2016, con alrededor de 18.000 casos anuales. Algunos países registraron descensos del número de nuevos casos en este período, entre ellos Marruecos (42%) e Irán (14%). En cambio, Egipto (con un aumento del 76%) y Yemen (con uno del 44%) han evolucionado en sentido contrario. Tres países –Irán, Sudán y Somalia– concentran el 65% del total de nuevas infecciones por el VIH en esta región, en la que la epidemia es impulsada por una combinación de uso de drogas por inyección y transmisión heterosexual.

El conocimiento del estado en relación con el VIH en esta región en 2016 era del 58% (e-fig. 360-7). El acceso a los antirretrovirales entre el total de personas con el VIH era del 24%, porcentaje muy alejado de los objetivos globales, pero que representa una duplicación de dicho acceso desde 2010. La supresión de la carga viral en el conjunto de las personas con el VIH era del 16%, valor alarmantemente alejado del objetivo de UNAIDS del 73%. A diferencia de lo que sucedía en la mayoría de las demás regiones, las muertes relacionadas con el sida en Oriente Medio y Norte de África ascendieron de 3.600 en 2010 a 11.000 en 2016, con un abrumador aumento del 205%. Esta región precisa sustanciales esfuerzos adicionales para reducir las principales diferencias en las cascadas de tratamiento y prevención.

Asia y el Pacífico

Después del África Subsahariana, la región de Asia y el Pacífico, que engloba 30 países y el 60% de la población mundial, es la segunda del mundo con mayor número de personas infectadas por el VIH, estimado en 5,1 millones, lo que corresponde al 14% del total global.⁷ A excepción de Tailandia, donde la prevalencia es del 1,1%, los niveles de prevalencia nacionales del VIH se mantienen comparativamente bajos, inferiores al 1%, en la mayor parte de los países de Asia y el Pacífico. No obstante, las bajas prevalencias en bases poblacionales de gran tamaño pueden generar sustanciales cargas del VIH. Por ejemplo, la tasa de prevalencia del 0,3% del VIH en adultos a nivel nacional registrada en la India no aporta una referencia válida sobre la magnitud del problema al que se enfrenta el país, en el que se estimaba que, a finales de 2016, había 2,1 millones de personas que vivían con el VIH, una de las cifras más altas del mundo después de Sudáfrica. En 2016 se registraron 270.000 nuevas infecciones en esta región, con un descenso del 13% con respecto a 2010, aunque con una significativa variación según el país (p. ej., Tailandia experimentó una reducción del 50%, mientras que las nuevas infecciones anuales aumentaron en Pakistán, en un 39%, y en Filipinas, en un llamativo 141%).

En el conjunto de la región, la epidemia continúa afectando predominantemente a poblaciones especiales, aunque recientemente en muchas partes de esa región se está expandiendo de manera constante a poblaciones de bajo riesgo por transmisión a las parejas sexuales de constituyentes de esas poblaciones especialmente expuestas. Por ejemplo, en China, donde antes la epidemia se expandía por transmisión mediante uso de drogas por vía parenteral, las relaciones heterosexuales se han convertido en la principal vía de transmisión del VIH. Como elemento que viene a agravar la tragedia de la epidemia en China, hay informes procedentes de la provincia de Henan, en China central, según los cuales decenas de miles de campesinos de áreas rurales, o tal vez más, se infectaron al vender su sangre en centros de extracción en los que no se seguían pautas seguras para la donación de sangre.

El conocimiento de la situación serológica con respecto al VIH en Asia y el Pacífico ha aumentado de manera sostenida y, en 2016, era del 71% (e-fig. 360-8). El nivel de conocimiento era particularmente alto en Malasia (96%) y Tailandia (91%), pero ciertamente bajo en otros países, como Indonesia (35%). Unos 2,4 millones de personas que viven con el VIH en esta región están recibiendo tratamiento antirretroviral, lo que representa un 47% de la población, con un notable aumento en relación con la cobertura del 19% registrada en 2010, aunque aún lejos de los objetivos 90-90-90 de UNAIDS. Las tasas de supresión de la carga viral se estiman en torno al 39% del total de personas con

el VIH, con un desfase significativo con respecto a los objetivos. Al aumentar el acceso al tratamiento, la mortalidad ha descendido a 170.000 muertes en 2016, con una reducción del 29% en relación con 2010. Aunque en esta región se han realizado algunos progresos, es necesario tomar medidas adicionales para llegar a las poblaciones especiales, abordar las desigualdades en el acceso al servicio y el tratamiento, y alcanzar los objetivos 90-90-90.

Europa del Este y Asia Central

En los 17 países que configuran esta región hay 1,6 millones de personas con el VIH. La prevalencia del virus promedia en ella el 0,9%, pero, a diferencia de lo que sucede en otras regiones, la epidemia del VIH en muchos países de Europa del Este y Asia Central está en expansión.⁸ Se estima que, en 2016, se produjeron en el área 190.000 nuevos casos del VIH, con un notable aumento del 60% desde 2010, año en el que los nuevos casos fueron 120.000. En esta región, la epidemia del VIH es fuertemente impulsada por el grupo de UDVP, en el que se produjeron el 42% de todas las nuevas infecciones en 2015, y su implantación la dominan dos países, Rusia y Ucrania. Rusia concentraba el 81% de todas las nuevas infecciones por el VIH en esta región en 2016, mientras que en Ucrania se registraban el 9% de ellas. En años recientes, la Federación Rusa ha experimentado un incremento excepcionalmente grande de las infecciones por el VIH notificadas, aproximadamente la mitad de las cuales se atribuyen a uso de drogas por vía parenteral y la otra mitad a las relaciones heterosexuales. En Rusia, el número de nuevos casos del VIH aumentó en un 108% entre 2010 y 2016.

El conocimiento del estado relacionado con el VIH en esta región ha mejorado lentamente, con una constatación de dicho estado del 63% en 2016 (e-fig. 360-9). El acceso al tratamiento antirretroviral mejoró desde 2010, año en el que solo el 12% del total de las personas con el VIH estaban siendo tratadas, mientras que el actual acceso a los antirretrovirales es del 28%. No obstante, las tasas de cobertura se mantienen desafortunadamente bajas con respecto a los objetivos globales. Entre los pacientes en tratamiento, la supresión de la carga viral es buena, aunque, debido a las bajas tasas de acceso a ese tratamiento, solo el 22% del total de personas que viven con el VIH en esta región alcanzan la supresión de la carga viral. Los usuarios de drogas por vía parenteral, la población de mayor riesgo del VIH en Europa del Este y Asia Central, a menudo es menos probable que reciban tratamiento cuando son médicamente elegibles. No sorprende que las muertes relacionadas con el sida en esta región hayan continuado aumentando. En 2016, hubo 40.000 muertes relacionadas con el sida, con un incremento del 25% en relación con 2010. Si no se aplican más recursos y no se ponen en práctica intervenciones eficaces en los países de esta región más afectados, es probable que la epidemia continúe empeorando durante la próxima década.

Latinoamérica

Se estima que 1,8 millones de adultos y niños viven con el VIH en los 17 países que conforman la región de Latinoamérica, en la que la prevalencia global del virus es del 0,5%. Brasil, con su gran población total, engloba 830.000 personas con el VIH. En 2016, el número de nuevas infecciones por el VIH fue de 96.000, con un cambio apenas apreciable desde 2010, cuando se registraron 94.000 nuevas infecciones. Aunque algunos países experimentaron reducciones significativas, de más del 20% en las nuevas infecciones desde 2010 (p. ej., Colombia, El Salvador, Nicaragua y Uruguay), en otros, como Chile (34%) y Guatemala (23%), hubo incrementos. Por su tamaño, Brasil engloba alrededor de la mitad del total de las nuevas infecciones por el VIH en esta región. La transmisión del virus en Latinoamérica se produce predominantemente por relaciones heterosexuales u homosexuales. En determinadas áreas, las poblaciones de especial riesgo continúan siendo muy mayoritariamente afectadas por la epidemia.

En general, en Latinoamérica se ha actuado bien en lo que respecta a la mejora del acceso al servicio de pruebas del VIH, con un 81% de las personas con el VIH que conocen su estado en relación con el virus (e-fig. 360-10). En 2016, en esta región había 1 millón de personas con el VIH que recibían tratamiento antirretroviral, casi duplicando la cifra de 2010, lo que suponía el 58% del total de personas con el VIH. Se estimaba que la supresión de la carga viral se situaba en el 46% del total de personas con el VIH en 2016, ciertamente lejos de los objetivos 90-90-90. Países como Bolivia, Paraguay y Guatemala, en particular, han tomado medidas para aumentar el acceso a los antirretrovirales, ya que en ellos apenas un tercio de los portadores tenían acceso a estos fármacos. La mortalidad por sida ha disminuido moderadamente en Latinoamérica. De 2010 a 2016, el número de muertes anuales se redujo un 12%, hasta 36.000. Particularmente bien en este sentido se actuó en determinados países, como Perú, Honduras y Colombia, que experimentaron descensos de la mortalidad superiores al 45%. Por el contrario, Bolivia, Guatemala, Paraguay y Uruguay registraron aumentos del número de muertes relacionadas con el sida. El aumento de los recursos, la reducción del precio del tratamiento antirretroviral y otras estrategias serán necesarios para que esta región pueda encauzarse hacia la consecución de los objetivos de control de la epidemia.

Caribe

En los 16 países de la región del Caribe había 310.000 personas con el VIH en 2016. La prevalencia global del VIH en ella era del 1,3%. En varios países caribeños, las tasas de prevalencia del VIH en adultos solo son superadas por las del África Subsahariana, lo que hace de esta región la segunda más afectada del mundo. Haití y Bahamas son los dos países

más afectados, con una prevalencia nacional estimada del 2,1% en el primero y del 3,3% en el segundo. El número de nuevos casos en 2016 se mantuvo a grandes rasgos en el mismo nivel que en años anteriores. Cuatro países –Cuba, República Dominicana, Haití y Jamaica– concentraron la mayoría de las nuevas infecciones. Estas se duplicaron en Cuba entre 2010 y 2016, mientras que Haití y Trinidad y Tobago registraron disminuciones próximas al 25%. En toda la región, las principales vías de transmisión continúan siendo las relaciones homosexuales y heterosexuales, aunque existe evidencia de una creciente expansión del VIH por compartir equipamiento usado para consumir drogas infectado.

El conocimiento de la situación relativa al VIH en esta región se sitúa en el 64%. Del total de personas con el VIH, el 52% están recibiendo tratamiento antirretroviral, lo que supone aproximadamente el doble que en 2010, y el 34% presentan supresión de la carga viral, lo que aún queda lejos de los objetivos de UNAIDS (e-fig. 360-11). Con el creciente acceso al tratamiento, las muertes relacionadas con el sida han disminuido. Se estima que, en 2016, se produjeron 9.400 muertes relacionadas con el sida, lo que implica una reducción del 55% con respecto al 2010. Los recursos para el tratamiento y la prevención del VIH siguen siendo limitados en esta región, por lo que serán necesarias medidas y apoyo adicionales para alcanzar los objetivos 90-90-90.

Europa Occidental y Central y Norteamérica

Un total de 40 países conforman esta región de renta alta, que cubre dos continentes y en la que habitan 2,1 millones de personas con el VIH. La prevalencia global del virus en ella es del 0,3%, sin que ninguno de sus países supere el 0,5%. El número de nuevas infecciones por el VIH ha experimentado un moderado descenso (9%) de 2010 a 2016, con una estimación de 79.000 nuevas infecciones en 2016. EE. UU. (v. más adelante) concentraba aproximadamente la mitad de esas nuevas infecciones. Algunos países experimentaron sustanciales descensos en ese período, por ejemplo, los Países Bajos (con una reducción del 55%). En cambio, otros, como la República Checa (con un aumento del 80%), Serbia (con un aumento del 70%) y Eslovaquia (con un aumento del 60%) evolucionaron en sentido contrario.

En Europa Occidental, la epidemia del VIH es consecuencia de diferentes procesos epidémicos, que difieren en su evolución temporal, su alcance y sus efectos sobre la población. El sexo no seguro entre hombres continúa siendo el factor de diseminación más importante en Norteamérica y la mayoría de los países de Europa Occidental. Una amplia proporción de los nuevos diagnósticos del VIH en esta región también se deben a relaciones heterosexuales. El uso de drogas por vía parenteral se mantiene asimismo como importante modalidad de transmisión, en particular en los países bálticos (Estonia, Letonia y Lituania). La mayoría de los datos de los países de renta alta muestran que, en ellos, la epidemia se ha concentrado en los sectores más empobrecidos y marginales de la sociedad. La reciente introducción de la PPrE ha dado lugar probablemente a una disminución de la transmisión del VIH en HRSH en determinados ámbitos.

En 2016, en esta región, bien dotada de recursos, el 85% de las personas con el VIH conocían su estado en relación con el virus (e-fig. 360-12). En 2016, el 76% de los infectados estaban tratándose, lo que suponía un aumento del 46% desde 2010. Del total de personas con el VIH, según las estimaciones, un 64% presentaban supresión de la carga viral, con un valor próximo al objetivo del 73% de UNAIDS a este respecto. Debido a la expansión de las pruebas y el tratamiento, las muertes relacionadas con el sida disminuyeron en un 58% de 2000 a 2016, y su tasa anual actual es de 18.000. A pesar de los significativos éxitos, las poblaciones marginales continúan siendo de manera muy mayoritaria las que soportan una mayor carga de nuevas infecciones y mortalidad. El cumplimiento de los objetivos de UNAIDS requiere la aplicación de nuevas iniciativas y estrategias.

EE. UU

Los primeros cinco casos de infección por el VIH en EE. UU. fueron notificados en 1981. En 2015, se estimaba que 1,1 millones de personas vivían con el VIH en el país.⁹ A nivel nacional, la prevalencia del VIH en adultos era del orden del 0,5%. Este incremento de las personas con el VIH refleja que las medidas adoptadas en EE. UU. para combatir la epidemia han generado resultados desiguales. Hay más personas infectadas por el VIH que viven más tiempo gracias al tratamiento antirretroviral, pero, por desgracia, los logros iniciales alcanzados en el ámbito de la prevención no se han mantenido. De las personas que viven con el VIH, unas 162.500 (15%) no sabían aún que estaban infectadas por el VIH en 2015. De las 973.000 que habían sido diagnosticadas, alrededor del 76% eran hombres y, de ellos, en torno al 36% eran negros/afroamericanos, el 35% eran blancos y el 23% eran hispanos/latinos. De las mujeres, el 59% eran negras/afroamericanas, el 17% eran blancas y el 19% eran hispanas/latinas. Entre los hombres, la mayoría (un 71%) contrajeron una infección atribuible a contacto sexual entre hombres,¹⁰ con un 10% debido a contacto heterosexual y un 10% debido al uso de drogas por vía parenteral. En cambio, entre las mujeres, el 75% de las infecciones fueron atribuibles a contacto heterosexual y el 22% al uso de drogas por vía parenteral. Son destacables las ingentes diferencias regionales e interestatales en cuanto a la prevalencia del VIH (fig. 360-5). Las mayores tasas de infección por el VIH diagnosticada se encuentran en los estados del sur, el Atlántico medio y California.

El número de nuevos casos registrados en 46 estados mediante encuestas confidenciales solo ha variado ligeramente desde finales de la década de los noventa, aunque en época reciente se ha registrado una leve tendencia a la baja. En 2016 se estimó que se habían registrado 40.300 nuevas infecciones por el VIH, con una reducción del 6% desde 2011. Alrededor del 70% de estas nuevas infecciones en 2016 se produjeron en

HRSH; el 24%, en heterosexuales, y el 6%, en UDVP sin contacto sexual entre hombres. Los hombres concentraron el 81% de todos los nuevos diagnósticos. Desde 2011 se han registrado discretos descensos de las nuevas infecciones por el VIH entre heterosexuales, UDVP y hombres homosexuales y bisexuales de raza blanca (de entre el 10 y el 15%). En cambio, no se registraron disminuciones entre hombres homosexuales y bisexuales de raza negra/afroamericanos, en tanto que las infecciones en hombres homosexuales y bisexuales hispanos/latinos aumentaron en alrededor de un 14%. Así pues, el contacto sexual entre hombres de raza negra y en hispanos/latinos es la causa de una creciente proporción del total de nuevas infecciones por el VIH en EE. UU.

En 2016, la tasa de diagnósticos de infección por el VIH en adultos y adolescentes era de 14,7 por cada 100.000 personas, aunque con marcadas variaciones por raza y sexo. Por ejemplo, la tasa en hombres era del 24,3 y la registrada en mujeres era de 5,4. En negros/afroamericanos era de 43,6; en hispanos/latinos, de 17; en personas de múltiples razas, de 12,9; en indios nativos de Norteamérica/nativos de Alaska, de 10,2; en nativos de Hawái/otras islas del Pacífico, de 8,5; en personas de origen asiático, de 5,5, y en blancos, de 5,2. Los negros/afroamericanos, que constituyen el 12% de la población de EE. UU., concentran el 44% de los nuevos diagnósticos del VIH, y los hispanos/latinos, que son el 18% de la población, representan el 25% de dichos diagnósticos. Por lo que respecta a la edad, las mayores tasas se registran en personas de entre 25 y 29 años (34,8), seguidas de las de entre 20 y 24 años (30,3). De modo similar a lo que sucede con las tasas de prevalencia del VIH, también hay variaciones geográficas en los índices de nuevos diagnósticos (v. fig. 360-5), mayores en el sur (p. ej., 31,8 en Georgia, 28 en Florida), el Atlántico medio (p. ej., 21,7 en Maryland, 17,2 en Nueva York, California (15,2) y Nevada (21,4).

En EE. UU. han muerto más de 700.000 personas con sida desde el inicio de la epidemia. La mortalidad alcanzó su máximo en 1995 y ha ido aminorándose de manera constante desde entonces, con el uso de tratamientos antirretrovirales de eficacia creciente, si bien la pendiente de disminución ha sido poco pronunciada o plana desde hace una década (fig. 360-6). En 2015 se produjeron 15.800 muertes de personas diagnosticadas de infección por el VIH, lo que corresponde a una tasa de 4,9 por cada 100.000. Las marcadas desigualdades raciales/étnicas eran evidentes, con tasas de mortalidad en negros/afroamericanos (17,5) muy superiores a las de los hispanos/latinos (4,4) y los blancos (2,5). Entre los negros/afroamericanos se registran el 45% de todas las muertes de personas diagnosticadas de infección por el VIH, mientras que los porcentajes son menores en hispanos/latinos (16%) y en blancos (32%).

Para que el descenso de la mortalidad sea mayor, será necesario mejorar el fomento del diagnóstico puntual de la infección por el VIH y el acceso a los servicios asistenciales. Se estima que el 15% de las personas con el VIH en EE. UU. desconocen cuál es su situación con respecto al virus. Además, en 2014, el 38% de ellas no habían accedido a los servicios de salud y solo el 49% presentaban supresión viral (fig. 360-7). La supresión de la carga viral era especialmente baja en personas de entre 13 y 24 años (27%), en comparación con los porcentajes registrados en mayores de 45 años (55-57%). Los negros/afroamericanos presentaban también tasas de supresión más bajas (43%) que otras razas. Para reducir las desigualdades y diferencias en el espectro asistencial del VIH, serán necesarios nuevos recursos y estrategias.

En un marco epidémico de tan larga duración, la complacencia ha ido en aumento, y numerosas iniciativas preventivas han disminuido su alcance, debido a la mortalidad decreciente. La cada vez mayor aceptación de la PPrE por la mayoría de los HRSH resulta esperanzadora, aunque se ve condicionada por las crecientes tasas de infecciones de transmisión sexual (ITS) en la población de HRSH y el desigual acceso a la PPrE de otros grupos de riesgo. Ciertamente, serán necesarios nuevos planteamientos para mejorar las iniciativas de tratamiento y prevención, con objeto de reducir las tasas de nuevas infecciones por el VIH y la mortalidad asociada a ellas.

DIAGNÓSTICO

Detección sistemática de la infección por el VIH

Aunque los pacientes con infección por el VIH aguda pueden tener síntomas, como fiebre, cefalea o malestar general, o signos, como linfadenopatía, habitualmente unas 2 semanas después de la infección, cuando los recuentos virales son máximos, se cree que entre el 10 y el 60% de los pacientes no presentan signos ni síntomas.¹¹ Los hallazgos que más aumentan la probabilidad de infección por el VIH temprana comprenden úlceras genitales, pérdida de peso, vómitos y linfadenopatía. No obstante, dado que la anamnesis y la exploración física son de valor muy limitado para el diagnóstico de la fase temprana de la infección por el VIH, las pruebas de laboratorio son esenciales para establecerlo.¹²

La U. S. Preventive Services Task Force para la detección sistemática del VIH recomienda que los médicos realicen pruebas de detección de la infección por el VIH a todos los adolescentes y adultos de edades comprendidas entre los 15 y los 65 años. Los adultos más jóvenes o mayores que presenten riesgo elevado también deben ser sometidos a pruebas de detección. Además, recomiendan que los médicos sometan a cribado del VIH a todas las mujeres embarazadas, incluidas las que se presentan en el momento del parto sin haber sido sometidas a pruebas y cuya situación con respecto al VIH es desconocida. Estas recomendaciones se basan en la creciente evidencia de las ventajas del tratamiento antirretroviral precoz para las personas infectadas por el VIH y de su eficacia para prevenir la transmisión del virus. Las recomendaciones se ven también avaladas por el hecho de que alrededor del 15% de los infectados en EE. UU. desconocen

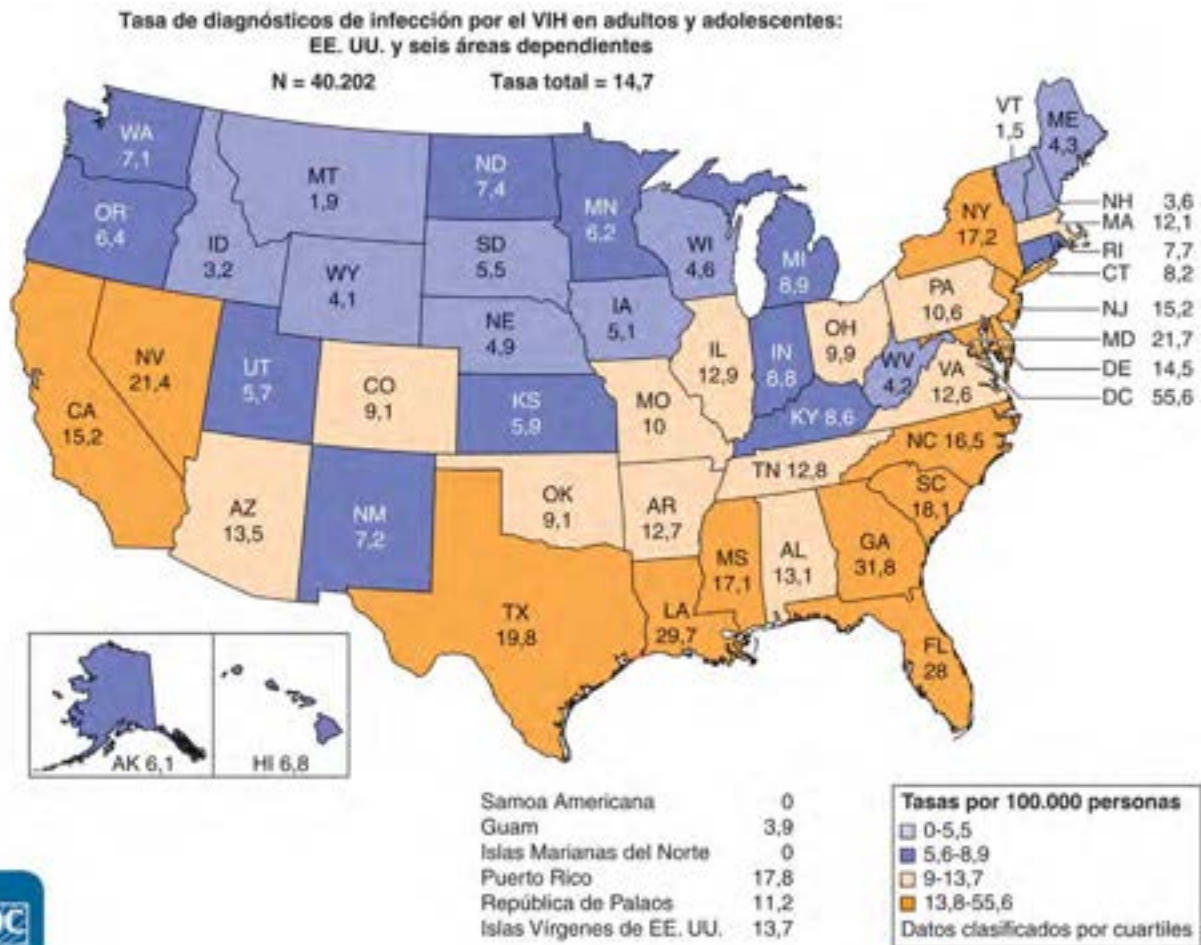


FIGURA 360-5. Nuevos diagnósticos del VIH en EE. UU. para las subpoblaciones más afectadas, 2016. Nota: los datos para 2016 son preliminares y se basan en 6 meses de retraso en la comunicación. (Datos tomados de Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2016.)

su infección, así como de que la identificación y el tratamiento de la infección por el VIH se asocian a un riesgo notablemente menor de progresión a sida, de episodios adversos relacionados con el sida y de muerte, en personas con enfermedad inmunológicamente avanzada. Un ensayo aleatorizado (HPTN 052) demostró con claridad que el uso de tratamiento antirretroviral se asocia a riesgo sustancialmente menor de transmisión de personas VIH-positivas a sus parejas sexuales no infectadas. Además, la evidencia también demuestra que la identificación y el tratamiento de las mujeres embarazadas reducen de manera radical la frecuencia de casos de transmisión de madre a hijo. El beneficio global que se obtiene de la detección sistemática de la infección por el VIH en adolescentes, adultos y mujeres embarazadas es, pues, importante.

Basándose en los datos de prevalencia del VIH, los HRSH y los usuarios de drogas por vía parenteral están expuestos a altísimo riesgo de nueva infección por el VIH, lo que los hace candidatos a programas de detección sistemática intensivos.¹³ Entre los comportamientos que aumentan el riesgo de infección se cuentan el mantenimiento de relaciones sexuales vaginales o anales sin protección, tener parejas sexuales infectadas por el VIH, bisexuales o usuarios de drogas por vía parenteral o el intercambio de relaciones sexuales por drogas o dinero. Otras personas consideradas de alto riesgo son los que han contraído otras ITS o los que han solicitado ser sometidos a pruebas para detectarlas. Los pacientes pueden requerir la realización de pruebas para el VIH en ausencia de factores de riesgo asociados. Las personas consideradas de bajo riesgo son las que no son sexualmente activas, las que mantienen relaciones sexuales exclusivamente monógamas con parejas no infectadas y las que no se encuadran en ninguna de las categorías anteriormente mencionadas. Se reconoce que estas categorías de riesgo no son mutuamente excluyentes, que el riesgo sexual se distribuye a lo largo de un espectro continuo y que las personas pueden no conocer los factores de riesgo de infección por el VIH de sus parejas sexuales. Para pacientes de menos de 15 años o más de 65 es razonable que los profesionales clínicos consideren los factores de riesgo del VIH de forma individual, especialmente en personas que tienen nuevas parejas sexuales. No obstante, los médicos también deben tener en cuenta que los pacientes, adultos o adolescentes, pueden ser reacios a revelar determinados comportamientos asociados a riesgo de infección por el VIH.

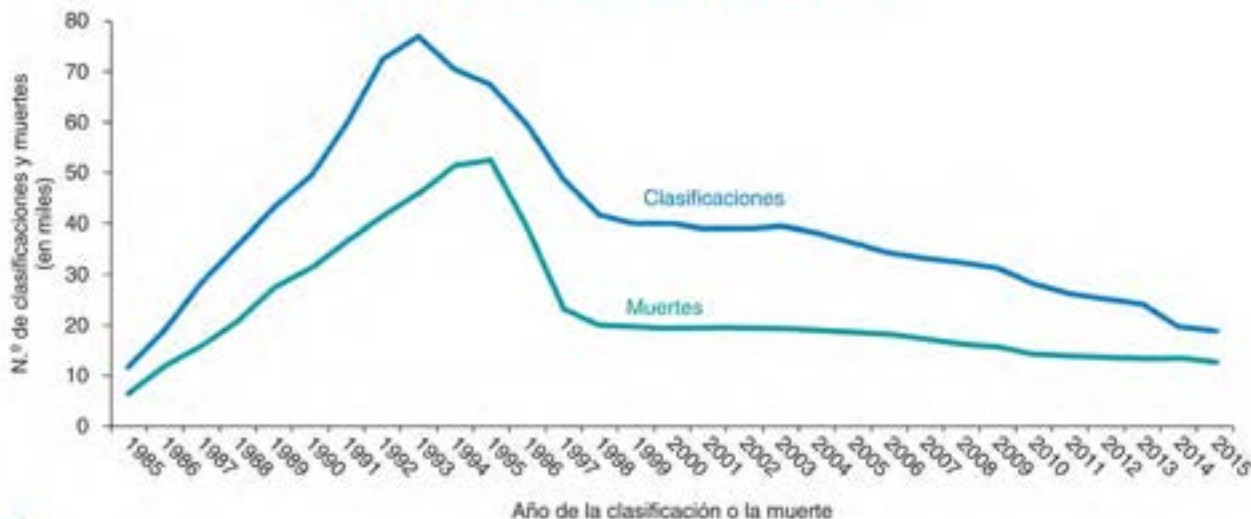
La evidencia que permite determinar cuáles son los intervalos de tiempo óptimos para las pruebas de detección sistemática del VIH es insuficiente. Un enfoque razonable puede

consistir en realizar una primera prueba de cribado a adolescentes y adultos, para detectar a los que ya son seropositivos, repitiendo después las pruebas a los que presentan riesgo de infección por el VIH, a los que manifiestan implicación activa en conductas de riesgo y a los que viven o reciben asistencia médica en entornos de alta prevalencia (seroprevalencia del VIH > 1%). Los entornos de alta prevalencia comprenden las clínicas y consultas en las que se tratan ITS, los centros correccionales y penitenciarios, los centros de acogida para personas sin hogar, los centros para tuberculosos, las clínicas especializadas en atención a HRSH y los centros médicos para adolescentes en los que haya una alta prevalencia de ITS. En la actualidad, un abordaje razonable consiste en volver a realizar pruebas de detección sistemática al menos anualmente a los grupos con riesgo *muy alto* de nueva infección por el VIH, y a intervalos algo más prolongados (de 3 a 5 años) a personas con riesgo *aumentado*. Las mujeres sometidas a cribado del VIH en el curso de embarazos previos deben ser sometidas de nuevo a dicho cribado en cada nuevo embarazo. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. recomiendan también que todas las personas de edades comprendidas entre 13 y 65 años sean sometidas a pruebas de detección sistemática del VIH en centros sanitarios situados en zonas en las que la prevalencia de la infección por el VIH no diagnosticada sea superior al 0,1%, y que, en las que presenten mayor riesgo del VIH, las pruebas se repitan al menos anualmente.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico de la infección por el VIH suele basarse en una combinación de detección serológica de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) contra proteínas específicas del VIH, detección de antígenos del VIH como p24 o detección de ARN del VIH. El algoritmo de pruebas preferido en EE. UU. utiliza un inmunoanálisis de combinación de VIH-1/VIH-2, que detecta el antígeno p24 del VIH y los anticuerpos anti-VIH, seguido de una prueba de confirmación con un inmunoanálisis de diferenciación de anticuerpos contra VIH-1/VIH-2 y pruebas de ARN de VIH, según se requiera para casos indeterminados.¹⁴ Estas pruebas combinadas presentan una alta precisión, con sensibilidades y especificidades superiores al 99,5%. En la mayoría de los laboratorios comerciales, los resultados suelen estar disponibles en 1 o 2 días. En entornos de recursos limitados se recomiendan otros algoritmos, que habitualmente usan una combinación de dos pruebas de anticuerpos rápidas diferentes.

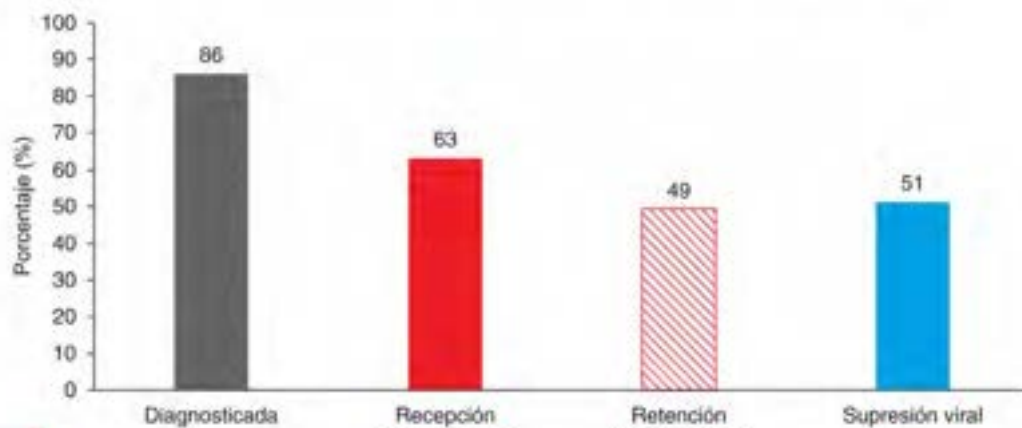
Clasificaciones y muertes en estadio 3 (sida) de personas con infección por el VIH diagnosticada Clasificados como estadio 3 (sida), dentro de la población de adultos y adolescentes, 1985-2015 EE. UU. y seis áreas dependientes



Nota: muertes de personas con infección por el VIH; en estadio 3 (sida) pueden deberse a cualquier causa.

FIGURA 360-6. Tendencias en las clasificaciones y muertes por sida en adultos y adolescentes en EE. UU. y áreas dependientes, 1985-2015. (Datos tomados de Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2016.)

Personas con infección por el VIH diagnosticada o no Resultados del proceso de atención del VIH, 2015, en EE. UU.



Nota: la recepción de atención médica fue definida como ≥ 1 prueba (CD4 o CV) en 2015. La retención en la atención médica continua fue definida como ≥ 2 pruebas (CD4 o CV) con ≥ 3 meses de diferencia en 2015. La supresión viral fue definida como CV < 200 copias/ml en la prueba de CV más reciente en 2015.

FIGURA 360-7. Proceso continuo de atención del VIH en EE. UU. en 2015. (Datos tomados de Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Supplemental Report, 2016.)

La precisión diagnóstica de la infección por el VIH ha ido aumentando con cada nueva generación de pruebas serológicas. Mientras que las pruebas de primera generación se basaban en virus enteros lisados y un enzoinmunoanálisis indirecto, en las de segunda generación se utilizan antígenos peptídicos sintéticos y recombinantes, que han aumentado la sensibilidad y la especificidad. Las pruebas de tercera generación han utilizado formatos analíticos de tipo «sándwich», que permiten la detección simultánea de anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) e IgG. En la actualidad, las técnicas de cuarta generación combinan pruebas de anticuerpos y antígenos en un mismo formato de prueba diagnóstica. La sensibilidad creciente de estas pruebas ha reducido el «período de ventana», durante el cual no se detectan anticuerpos, porque la infección es aguda o muy reciente, de 6 semanas a menos de 3. Esta reducción de la ventana es especialmente importante cuando no puede sospecharse una infección aguda. En

pacientes con síntomas y signos de infección aguda por el VIH, o de potencial exposición reciente al virus, está justificado el uso de pruebas directas de alta sensibilidad, entre ellas las pruebas de ácidos nucleicos, como la de detección de ARN del VIH.

Las pruebas rápidas constituyen un importante avance en la detección serológica del VIH. Las pruebas rápidas del VIH se pueden realizar con muestras de sangre o líquido de la cavidad oral, y se dispone de resultados en apenas 5 min. La sensibilidad y la especificidad de estas pruebas rápidas son también superiores al 99,5%. No obstante, los resultados iniciales positivos han de ser confirmados mediante métodos convencionales. Las pruebas rápidas se pueden realizar *in situ* en entornos tan diversos como clínicas y consultas, ambulancias y furgonetas, ferias de salud o lugares de culto religioso. Las pruebas rápidas se están convirtiendo en las técnicas de elección para pacientes que solicitan análisis y desean disponer de inmediato de los resultados, así como de infor-

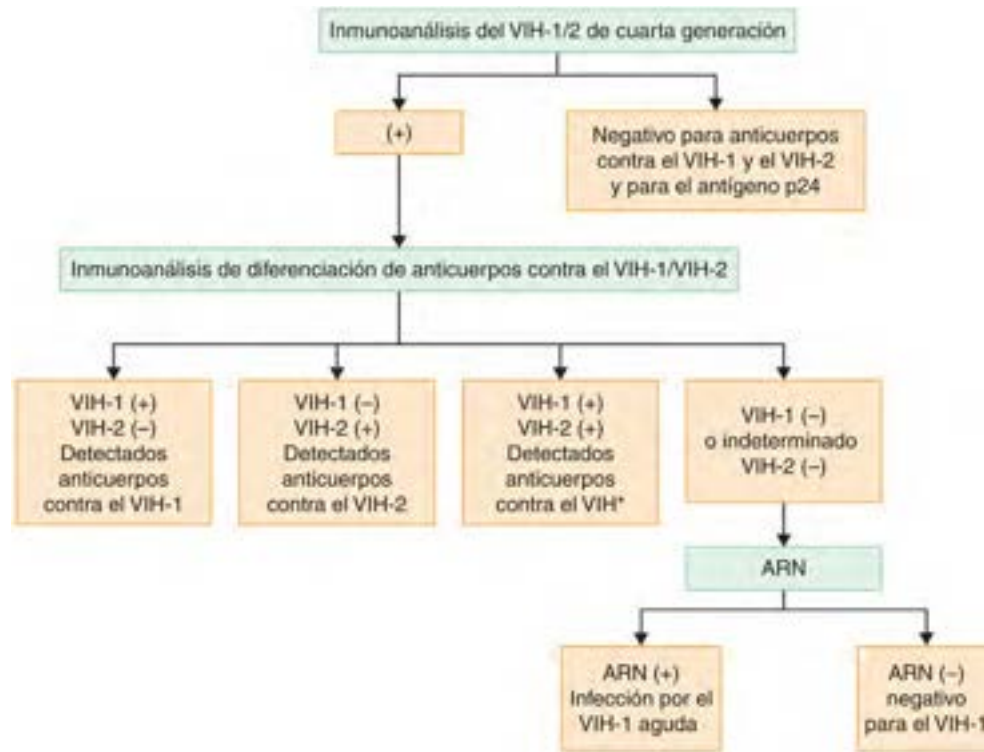


FIGURA 360-8. Algoritmo de pruebas diagnósticas del VIH evaluado en EE. UU. *Pruebas adicionales necesarias para descartar la infección dual por el VIH-1 y el VIH-2. (Modificado de Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. Publicado el 27 de junio de 2014.)

mación rápida y asesoramiento. Estas pruebas son especialmente útiles para la toma de decisiones en casos de exposición ocupacional o no ocupacional al VIH, en situaciones en las que es poco probable que los pacientes vuelvan para recoger los resultados y las tasas de seroprevalencia sean altas, como ocurre en las clínicas especializadas en ITS o en los servicios de urgencias, y en casos de pacientes con enfermedad aguda en los que se considere una eventual complicación relacionada con el VIH y se desconozca la situación serológica del paciente.

En 2012, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. autorizó la prueba de uso domiciliario para detección del VIH OraQuick, el primer sistema de análisis del VIH para uso personal capaz de detectar anticuerpos contra el VIH-1 y el VIH-2. Esta prueba está disponible para los consumidores en comercios o puede solicitarse en línea, y los usuarios pueden disponer de resultados entre 20 y 40 min después de recoger una muestra de líquido de la cavidad oral mediante frotado de la encía superior y la inferior con una torunda y ulterior inmersión de la muestra en un vial de reacción proporcionado con el equipo. Como sucede con todas las pruebas rápidas de detección del VIH, los resultados positivos son preliminares y deben confirmarse mediante una prueba de anticuerpos estándar. En los ensayos clínicos, estas pruebas de uso personal de detección rápida han mostrado una sensibilidad del 92% y una especificidad del 99,98% en comparación con la prueba de cribado con enzoinmunoanálisis (EIA) estándar. Otra opción de uso domiciliario son los equipos que permiten la toma de muestras de sangre por punción en el dedo, que a continuación son remitidas a un laboratorio para la realización de pruebas de cribado y confirmación. Los resultados se comunican por teléfono, utilizando un código de identificación personal, u en línea.

Otros métodos para confirmar la infección por el VIH son el aislamiento del virus y la detección cualitativa o cuantitativa de ácido nucleico del VIH mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pruebas de ADN ramificado o amplificación de ácidos nucleicos basada en secuenciación. Las limitaciones de estas pruebas comprenden su costo, la necesidad de punción venosa, los mayores requerimientos técnicos del laboratorio y el intervalo de tiempo entre la toma de la muestra y la obtención de resultados. Ninguna de estas pruebas se considera mejor que las pruebas serológicas de rutina. No obstante, la detección viral es útil en situaciones específicas, como el diagnóstico de la infección neonatal por el VIH, en la que los anticuerpos son transferidos pasivamente por la madre al feto, lo que puede dar lugar a un resultado serológico falso positivo en un lactante no infectado, en pacientes con resultados serológicos indeterminados y en los que puedan hallarse en el período de ventana antes de la seroconversión del VIH.

En 2014, los CDC evaluaron y publicaron un nuevo algoritmo de prueba para el diagnóstico de la infección por el VIH en EE. UU. (fig. 360-8). Según este algoritmo, todas las pruebas séricas iniciales se realizan mediante un inmunoanálisis para el VIH-1/VIH-2 de cuarta generación aprobado por la FDA. Las muestras que son reactivas en este análisis de cuarta generación deben volver a ser analizadas y confirmadas mediante un inmunoanálisis de segunda generación, también aprobado por la FDA, que diferencie los anticuerpos contra el VIH-1 de otros anticuerpos contra el VIH, obteniéndose así un

diagnóstico definitivo de infección por el VIH-1 o el VIH-2. En personas seropositivas se debe instaurar de inmediato atención médica, que comprenda pruebas de laboratorio adicionales, como las determinaciones de carga viral, de linfocitos CD4 y de resistencia frente a antirretrovirales, destinadas a estadiar la enfermedad por el VIH y a seleccionar las pautas de tratamiento antirretroviral inicial. Las muestras que sean reactivas en el inmunoanálisis de cuarta generación, pero negativas en la prueba de diferenciación de anticuerpos contra el VIH-1/VIH-2, deben reanalizarse con una prueba de ácidos nucleicos para detectar el ARN del VIH-1 aprobada por la FDA. En esas circunstancias, una prueba de ácido nucleico reactiva indica la presencia de infección aguda por el VIH, aunque los valores de ARN inferiores a 1.000 copias/ml pueden indicar un falso positivo, por lo demás infrecuente. Un resultado negativo indica ausencia del VIH-1 y, o bien un falso positivo en el análisis de cuarta generación inicial, o bien, con menor frecuencia, una infección reciente por el VIH-2. Si hay posibilidad de infección por el VIH-2, se puede considerar la realización de una prueba de anticuerpos específicos del VIH-2 o una PCR en tiempo real para ADN/ARN del VIH-2.

El algoritmo descrito anteriormente destaca la alta sensibilidad durante las pruebas iniciales con el inmunoanálisis de cuarta generación, en las que pueden producirse resultados de anticuerpos negativos falsos positivos, aunque ello se resuelve en ocasiones durante las posteriores pruebas de laboratorio, según se recomienda. El nuevo algoritmo diagnóstico sustituye la inmunotransferencia de Western por la diferenciación de anticuerpos contra el VIH-1/VIH-2 como prueba complementaria, y se incluye una prueba de detección de ARN para casos con inmunoanálisis reactivos y resultados de pruebas complementarias negativos. En estudios retrospectivos se ha demostrado que este algoritmo da mejor resultado que la inmunotransferencia de Western para la detección de personas seropositivas para anticuerpos contra el VIH, detectando infecciones agudas por el VIH y diagnosticando infecciones por el VIH-2 no sospechadas.

Grado A Bibliografía de grado A

- Sharma SC, Raison N, Khan S, et al. Male circumcision for the prevention of human immunodeficiency virus (HIV) acquisition: a meta-analysis. *BJU Int.* 2018;121:515-526.
- Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2237-2246.
- Riddell 4th J, Amico KR, Mayer KH. HIV preexposure prophylaxis: a review. *JAMA.* 2018;319:1261-1268.
- Severe P, Juste MA, Ambroise A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med.* 2010;363:257-265.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

361

INMUNOPATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

JOEL N. BLANKSON Y ROBERT F. SILICIANO

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIÓN PRIMARIA

La figura 361-1 muestra la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1). La viremia máxima se produce unas 2 semanas después de la primera detección del VIH en sangre y va seguida de una reducción hasta un *set point* de carga viral aproximadamente 1 mes después de la infección.¹ Durante la infección aguda, se produce una replicación viral masiva en los linfocitos T CD4⁺ en ausencia de una respuesta inmunitaria adaptativa. Los linfocitos T CD4⁺ en el tejido linfático asociado al tubo digestivo y otras mucosas expresan altos niveles de correceptor CCR5 y, por tanto, son susceptibles a la infección y a la depleción por los frecuentes variantes R5. En modelos animales, aproximadamente un 30% de los linfocitos CD4⁺ memoria se infectan y se agotan 4 días después de la infección. Esto contrasta con la infección crónica, en la que menos de un 1% de todos los linfocitos T CD4⁺ están infectados en cualquier momento dado. Como resultado de esta infección temprana masiva, es posible detectar típicamente una concentración plasmática de ARN del virión asociado al VIH-1 de más de 1 millón de copias por mililitro en plasma a las 2 semanas de la infección y los pacientes tienden a presentar una constelación de signos y síntomas conocidos como el *síndrome retroviral agudo*.² Pueden darse caídas importantes en el recuento de linfocitos T CD4⁺ periféricos durante esta infección primaria que originan infecciones oportunistas. Al cabo de varias semanas, el desarrollo de una respuesta específica anti VIH-1 de linfocitos T citolíticos consigue un control parcial de la replicación viral y la concentración plasmática de ARN del VIH-1 (denominada habitualmente «carga viral») disminuye hasta alcanzar un valor estable que se denomina *set point*. La magnitud del *set point* de carga viral durante la segunda fase asintomática de la infección refleja un equilibrio dinámico entre la replicación viral y la respuesta inmunitaria específica contra el VIH-1. Este *set point* determina la progresión hacia la fase final, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) clínico. El *set point* medio es de aproximadamente 30.000 copias de ARN del VIH-1 por mililitro, y la mayoría de los pacientes que tienen este nivel de viremia desarrollarán sida en un período de 5 a 10 años si no reciben tratamiento. Los pacientes con cargas virales muy por encima de este *set point* tenderán a una progresión rápida y desarrollarán sida mucho antes; por el contrario, los pacientes con cargas virales más bajas tienden a ser no progresores a largo plazo.

Los controladores de élite, menos del 1% de los infectados por el VIH, suprimen espontáneamente la viremia por el VIH, aunque también muestran inflamación crónica, que puede aumentar el riesgo de enfermedades concomitantes. En los tejidos linfoides de estas personas hay abundantes linfocitos T de memoria residentes, específicos del VIH, y muestran propiedades funcionales diferenciadas.³ Uno de los hallazgos más comunes en controladores de élite es la presencia de antígeno leucocítico humano (HLA) B*27 y/o de alelos de HLA-B*57. En conjunto, los controladores de élite son hospitalizados con una frecuencia casi 2 veces mayor que las personas con infección por el VIH controlada médicamente, por posible activación inmunitaria residual, y las hospitalizaciones por causas cardiovasculares son un importante factor contribuyente.⁴

INMUNIDAD ESPECÍFICA PARA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El huésped pone en marcha una respuesta inmunitaria vigorosa a la infección por el VIH-1. Se piensa que el virus activa las células dendríticas plasmocitoides a través de los receptores de tipo *tol*, produciendo una secreción de interferón de tipo 1 y otras citocinas inflamatorias. El interferón de tipo 1 tiene propiedades antivirales y promueve una respuesta inmunitaria específica contra el VIH-1; sin embargo, su secreción en exceso puede desempeñar un papel clave en la activación inmunitaria patógena de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ (fig. 361-2). Las células citolíticas espontáneas (NK) son importantes células efectoras en la respuesta inmunitaria innata que se activan cuando la infección de células diana por el VIH-1 o por otros virus desemboca en una regulación a la baja de las moléculas HLA o la expresión de ligandos específicos.⁵ Los pacientes que expresan ciertos alelos del receptor NK tienen más probabilidades de convertirse en no progresores a largo plazo, lo que sugiere que estas células pueden tener un rol protector posiblemente mediante el control precoz de la replicación del VIH-1, lo que lleva a una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz. Las células mieloides dendríticas desempeñan un papel también clave en la presentación de antígenos del VIH-1 a células CD4⁺ y CD8⁺ específicas, lo que inicia la respuesta inmunitaria adaptativa. Expresan moléculas CD4 y

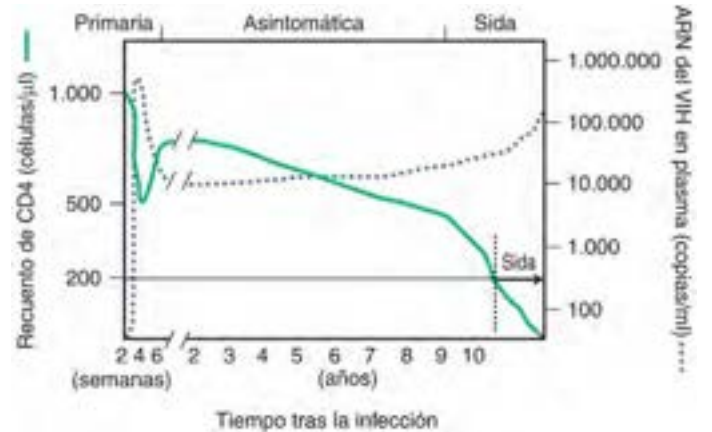


FIGURA 361-1. Evolución natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1). Se muestran los recuentos de CD4 y la carga viral en cada una de las tres fases de la infección. Sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

se ha observado que se unen al VIH-1. Se piensa que, durante el proceso de presentación de antígenos, estas células pueden transmitir inadvertidamente el VIH-1 a agregados de células T CD4⁺ activadas.

El papel que desempeña la respuesta humoral en la infección por el VIH-1 no se conoce bien. Los anticuerpos específicos anti-VIH-1, empleados en el diagnóstico de la infección, no se desarrollan hasta que se llega al pico de viremia. Existe, por tanto, un período ventana en la infección por el VIH-1 primaria en el que hay viremia, pero en ausencia de anticuerpos detectables. Un subgrupo de anticuerpos que eventualmente aparece es capaz de prevenir la infección mediante el bloqueo de la interacción de la proteína de envoltura gp120 del VIH-1 con CD4 y proteínas del correceptor en la superficie de las células diana. Estos anticuerpos, llamados neutralizantes, están presentes a títulos relativamente bajos y tienen acceso limitado a las regiones críticas de la gp120. Estudios indican que los anticuerpos neutralizantes más eficaces no aparecen hasta que han transcurrido 2 o 3 años desde el momento de la infección. Estos anticuerpos neutralizantes de amplio espectro podrían ser la base de una futura vacuna, al prevenir la infección por el virus.⁶ No obstante, aunque los anticuerpos neutralizantes en general pueden ejercer una importante presión selectiva sobre el virus, es frecuente que este eluda los mecanismos inmunitarios mediante mecanismos evolutivos rápidos, y casi todos los datos apuntan a que estos anticuerpos no desempeñan un papel importante en el control de la replicación viral en la mayoría de los pacientes con enfermedad de larga duración no progresiva.

La depleción selectiva de las células CD4⁺ es la razón principal por la que la infección por el VIH-1 origina una inmunodepresión tan profunda. Estas células llamadas T cooperadoras desempeñan un papel importante en todos los aspectos de la respuesta inmunitaria adaptativa. La capacidad de las células CD4⁺ específicas de proliferar y secretar citocinas clave, como la interleucina 2 (IL-2), se pierde al poco tiempo de iniciada la infección primaria, lo que lleva al fracaso en la construcción de la respuesta completa específica para el VIH-1.

Las células T CD8⁺ contribuyen al control de la infección por el VIH-1 mediante la lisis directa de las células infectadas y la secreción de factores solubles como la proteína inflamatoria de los macrófagos 1β que se une a receptores de quimiocinas, lo que previene la entrada del VIH-1 en las células diana. Sin embargo, la respuesta T CD8⁺ específica que controla parcialmente la replicación del VIH-1 tras el pico de viremia en la infección primaria, no consigue una inmunidad esterilizante⁷ en parte porque poco tiempo después de la infección se crea un reservorio latente de virus en las células CD4⁺ memoria en reposo. Estas células quiescentes probablemente no producen proteínas VIH-1 y por ello no son reconocidas por los linfocitos T citolíticos. Además, la respuesta citolítica en los pacientes con enfermedad progresiva es de mala calidad y con capacidad proliferativa limitada. Además, la poca fidelidad de la transcriptasa inversa da lugar al desarrollo de mutaciones en cada ronda de replicación. Las mutaciones que dan lugar al escape de la respuesta linfocítica T citolítica tienen una ventaja selectiva y, por tanto, son rápidamente seleccionadas.

EFECTO DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA 1 EN EL SISTEMA INMUNITARIO

Mientras que la respuesta inmunitaria específica contra el VIH-1 limita la tasa de replicación viral, no se consigue una inmunidad esterilizante y la replicación viral continua tiene un impacto negativo en el sistema inmunitario. La replicación viral continua origina una activación inmunitaria crónica (v. fig. 361-2). Este mecanismo se desconoce. La respuesta inmunitaria crónica al virus puede resultar en inflamación inespecífica y la translocación microbiana que resulta de la depleción de células CD4⁺ en el tejido

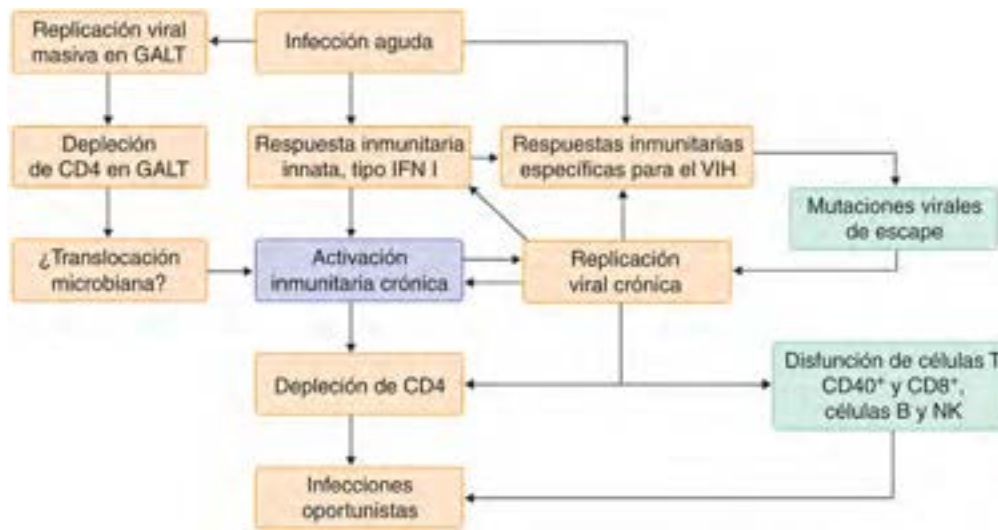


FIGURA 361-2. Parámetros implicados en la activación inmunitaria crónica y en la depleción de células CD4⁺. GALT, tejido linfóide asociado al tubo digestivo; IFN, interferón; NK, citolíticas espontáneas; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

linfático asociado al tubo digestivo también puede ser importante. Independientemente del mecanismo, la activación inmunitaria condiciona la depleción de las células CD4⁺. En pacientes no tratados, el nivel de marcadores de activación inmunitaria en las células CD8⁺ se correlaciona mejor con la tasa de pérdida de CD4 que en la magnitud de la replicación viral.

Las células NK, células B y células CD4⁺ y CD8⁺ muestran niveles altos de marcadores de activación. La activación se acompaña de un aumento de la tasa de recambio de estas células. La función de las células NK está comprometida, lo que puede predisponer a un peor control de otros virus. Los defectos de las células B producen hipergammaglobulinemia y la producción de autoanticuerpos. Según se pierden células CD4⁺ se observan peores respuestas de anticuerpos a las vacunas.

Los estudios de dinámica viral muestran que las células más infectadas viven aproximadamente solo 1 día antes de sucumbir a los efectos virales citopáticos, a los linfocitos T citolíticos o a las células NK. Aunque la destrucción de las células T CD4⁺ infectadas es uno de los motivos de la depleción de células CD4, esta depleción es acusada independientemente del hecho de que en cualquier momento de la infección crónica solamente un 1% de las células, como máximo, se encuentran infectadas de forma productiva. No obstante, estudios más recientes indican que las células T CD4⁺ infectadas de forma no productiva también pueden ser destruidas mediante respuestas inflamatorias y apoptóticas del huésped. Por ello, en la actualidad se cree que los mecanismos principales que conducen a la depleción de las células CD4 son la muerte de las células T CD4⁺ infectadas de forma no productiva y la activación inmunitaria crónica que da lugar a la muerte de células T CD4⁺ no infectadas. Esta idea se basa en estudios sobre el virus de la inmunodeficiencia de los simios, que se replica en huéspedes simios naturales sin causar activación inmunitaria o depleción de CD4. Además de la pérdida cuantitativa de células T CD4⁺ en la infección por el VIH-1, se observa una marcada reducción del repertorio de células T CD4 y la respuesta de memoria ante antígenos se ve cualitativamente reducida, incluso antes de que el recuento de T CD4⁺ baje por debajo de 200 células/μl. La activación crónica y la elevada tasa de recambio de estas células condicionan al final una pérdida progresiva de CD4, que caracteriza a la infección por el VIH-1.

Existe evidencia de que se produce un agotamiento tanto de las células CD4⁺ como CD8⁺ y hay una reducción de las características cualitativas de la respuesta de células CD8⁺ a otros virus crónicos, como el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. Esto puede ser el resultado de anergia o depleción de las células T CD4⁺ que se precisan para mantener respuestas de T CD8⁺ funcionales.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La inmunodeficiencia clínica se asocia a estadios tardíos de la infección por el VIH-1, cuando la depleción de T CD4⁺ ya es profunda.⁸ Sin embargo, poco tiempo después de la infección puede existir ya cierto nivel de inmunodeficiencia debido a los cambios cualitativos en la respuesta inmunitaria en relación con la replicación viral persistente. Como resultado de esto, los pacientes son más susceptibles a infecciones, por ejemplo, por *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 308) antes de que el recuento de CD4 baje hasta 200 células/μl, umbral de definición de sida. Los pacientes también son más susceptibles a las neoplasias malignas, como el linfoma no hodgkiniano (cap. 176) con cualquier recuento de T CD4⁺. Otras infecciones oportunistas acontecen con recuentos

de linfocitos T CD4⁺ relativamente predecibles. Las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* (cap. 321) aparecen con recuentos de CD4 por debajo de 200 células/μl, las infecciones por *Cryptococcus neoformans* (cap. 317) y *Toxoplasma gondii* (cap. 328) lo hacen con recuentos de CD4 inferiores a 100 células/μl, y las causadas por el complejo *Mycobacterium avium* (cap. 309) y citomegalovirus (cap. 346) con recuentos de CD4 por debajo de 50 células/μl. Aunque estas infecciones son consecuencia de una debilitada inmunidad celular, también hay un marcado incremento de infecciones neumocócicas invasivas (cap. 273) en pacientes con infección por el VIH-1, posiblemente en relación con defectos en la inmunidad humoral.

Respuesta al tratamiento antirretroviral

El tratamiento con combinaciones de fármacos antirretrovirales, conocido como tratamiento antirretroviral (TAR) activo, suprime la replicación viral hasta niveles por debajo del límite de detección de las pruebas comerciales actuales (20 copias de ARN del VIH-1 por mililitro de plasma). La evidencia actual sugiere que el TAR produce una parada completa o casi completa de la replicación viral en pacientes que cumplen bien el tratamiento, pero persisten cantidades pequeñas de carga viral debido a los reservorios virales estables, incluido el reservorio latente de células CD4⁺ en reposo. Esta supresión de la replicación viral suele acompañarse de un incremento sustancial en el recuento de T CD4⁺. El aumento inicial del recuento de T CD4⁺ ocurre fundamentalmente como consecuencia de la migración de células desde los ganglios linfáticos (donde reside un 98% de las células T CD4⁺) hacia la circulación periférica a medida que se reduce la inflamación en el tejido linfático. Posteriormente, se produce un aumento de la producción de células T CD4⁺ memoria en la mayoría de los individuos. En ocasiones también se observa producción de células vírgenes a menores niveles. Los ensayos clínicos han mostrado que los pacientes que experimentan una reconstitución inmunitaria significativa pueden interrumpir la profilaxis contra enfermedades oportunistas con seguridad. Sin embargo, se desconoce si los pacientes que mantienen cargas virales indetectables con el TAR, pero que no consiguen una reconstitución inmunitaria de linfocitos T CD4⁺ significativa siguen presentando riesgo de infección oportunista. Dos grandes estudios han mostrado que, aunque la IL-2 junto con el TAR produce un incremento significativo del recuento de T CD4⁺, esta reconstitución no se asocia a beneficio clínico.

Al igual que tras la infección se observa una pérdida de la respuesta T CD4⁺ funcional, nada más iniciar el TAR se identifica también una mejora cualitativa de la función de las células T CD4⁺. En algunos casos, las respuestas inmunitarias frente a infecciones oportunistas son exageradas, y dan lugar al síndrome de reconstitución inmunitaria (SRI; cap. 367), especialmente cuando la replicación viral se controla rápidamente tras el inicio del TAR. El SRI suele presentarse como un empeoramiento paradójico de una enfermedad unas semanas después del inicio del TAR y puede acontecer incluso antes de que se hayan producido cambios significativos en el recuento absoluto de T CD4⁺. Se ha descrito en prácticamente todas las infecciones oportunistas y en algunos casos puede presentarse en respuesta a infecciones previamente no diagnosticadas. No hay ensayos clínicos para valorar el tratamiento del SRI, pero los antiinflamatorios no esteroideos y los corticoides se han empleado de rutina con resultados variables (cap. 367).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

BIOLÓGÍA DE LOS VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

FRANK MALDARELLI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) provoca un debilitamiento progresivo del sistema inmunitario y la muerte debido a infecciones oportunistas o enfermedades neoplásicas. Los avances en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento que han reducido la morbilidad y la mortalidad debidas al VIH nacieron de la identificación y la caracterización del VIH.¹ Los fundamentales descubrimientos relativos al retrovirus causante del sida (de 1983 a 1985) fueron seguidos por la tipificación de los productos génicos y el esclarecimiento de la replicación del virus, y dieron lugar a la identificación de dianas antivirales críticas y, directamente, al desarrollo de un tratamiento antirretroviral combinado (TARc) eficaz, de 1995 a 1996. Como se indica en el texto (cap. 364), la introducción del TARc marcó un punto de inflexión en la expansión de la epidemia, a partir del cual se registraron menos muertes que nuevas infecciones. Este cambio en el panorama de la epidemia del VIH plantea nuevos desafíos. La creciente dimensión de la población con el VIH sometida a tratamiento, la elevada mortalidad en las personas infectadas a pesar del TARc y el desarrollo de resistencias a los fármacos antivirales convirtieron el desarrollo de nuevas estrategias para erradicar o controlar el VIH en ausencia de TARc en una prioridad de salud pública. En este capítulo resumiremos los conceptos básicos de la biología del VIH, aunque nuestro conocimiento del VIH es aún incompleto. Se están llevando a cabo nuevos estudios destinados a tipificar las interacciones huésped-virus y a continuar identificando nuevas dianas antivirales y estrategias innovadoras que permitan erradicar la infección por el VIH.

CLASIFICACIÓN Y ORIGEN

El VIH pertenece al género *Lentivirus* de la subfamilia *Orthoretrovirinae* de los *Retroviridae*; todos los retrovirus se caracterizan por la presencia de una enzima específica, la transcriptasa inversa, que cataliza la síntesis de ADN a partir de un molde de ARN, un paso esencial y único en la replicación de los retrovirus que les permite integrar su ADN en el genoma del huésped. La familia de virus *Retroviridae* es extensa e incluye especies que infectan a diversos huéspedes vertebrados, principalmente mamíferos y aves. Los retrovirus provocan diversas enfermedades, como inmunodeficiencias, encefalitis, y trastornos neoplásicos, neurológicos, hematológicos e inflamatorios. Los miembros del género *Lentivirus* provocan enfermedades crónicas, recurrentes o progresivas, entre las que se encuentran inmunodeficiencias en diversas especies de mamíferos.

El VIH fue descubierto tras investigaciones exhaustivas llevadas a cabo en pacientes con sida. La inoculación de cultivos celulares con plasma de individuos con sida, o el cultivo conjunto con linfocitos de estos mismos individuos, llevaba consigo un acusado efecto citopático; los extractos acelulares transmitían la infección a cultivos no infectados, y se reproducía el mismo efecto citopático; en los cultivos se detectaba actividad enzimática de tipo transcriptasa inversa y partículas virales con las características propias de los lentivirus. El virus se denominó inicialmente virus linfótropo de linfocitos T humano (HTLV-III) debido a su aparente relación con los otros retrovirus humanos, HTLV-I y II; estudios posteriores revelaron solo una relación remota con los HTLV, por lo que se rebautizó como VIH. El plasma de los individuos infectados contenía una importante cantidad de anticuerpos frente al virus, lo que permitió desarrollar pruebas fiables de enzimo-inmunoanálisis (ELISA) e inmunotransferencia de Western que servían para el diagnóstico, para la vigilancia epidemiológica y para garantizar la seguridad de los productos derivados de la sangre.

Tras el desarrollo de estas primeras herramientas para el diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, en nuevos análisis se detectaron individuos con síntomas de sida que no presentaban las respuestas serológicas características del VIH, lo que condujo a la identificación de un segundo virus de la inmunodeficiencia que se denominó VIH-2. El VIH-2 presentaba una distribución geográfica limitada a África occidental y a países con lazos económicos, políticos o culturales con esta región.

El VIH es genéticamente diverso, y el origen y la diseminación de las variantes del VIH en la actualidad circulantes en los seres humanos se han rastreado mediante análisis de secuencias del ácido nucleico del VIH y de virus estrechamente relacionados que infectan a primates. Estos análisis demuestran con claridad que el VIH surgió de transmisiones zoonóticas de primates a humanos, en África Central y Occidental, probablemente en el período comprendido entre 1890 y 1930. La transmisión zoonótica requiere contacto estrecho con sangre o líquidos corporales. Los arañazos, las mordeduras y la preparación de la carne de animales infectados capturados son activos mecanismos de transmisión. Es probable que estas oportunidades de transmisión zoonótica hayan estado vigentes durante miles de años, y las razones por las que la expansión de la epidemia no se ha producido hasta tiempos relativamente recientes no

están claras. Son varios los factores que han contribuido a la expansión de la epidemia desde finales del siglo XIX y a lo largo del XX. Cabe citar entre ellos el gran aumento de la densidad de la población humana, la malnutrición y la inmunodeficiencia subyacente que conlleva, los desplazamientos de población por conflictos políticos y el desarrollo de infraestructuras, como carreteras, que han facilitado a los humanos los viajes, y la potencial diseminación, a lo largo de grandes distancias.

Subsiguientes análisis genéticos y estudios de muestras obtenidas de especies de primates no humanos aportaron nuevos indicios sobre el origen de la epidemia del VIH. La variabilidad genética relativamente alta del VIH ha resultado útil, tanto a efectos de clasificación como para definir el origen y la diseminación del virus. En la actualidad se han identificado cuatro grupos diferentes: un grupo extenso de virus distribuidos por todo el mundo (M, del inglés *main*, principal), un grupo relativamente pequeño de virus propios de África Central (O, *other*, otros) y dos pequeños grupos detectados en personas originarias de África Occidental, consignados como N y P (infecciones c.20 y 2, respectivamente). Las reconstrucciones filogenéticas indican que los diferentes grupos del VIH-1 pertenecen a distintas estirpes, cada una de ellas consecuencia de un acontecimiento zoonótico concreto (fig. 362-1). Los virus M se encuentran estrechamente relacionados con un virus de la inmunodeficiencia de los simios parecido, que infecta a ciertos chimpancés (denominado VIS_{cpz}, virus de la inmunodeficiencia de los simios; cpz indica el reservorio animal concreto, *chimpanzee* en inglés). El grupo O se encuentra relacionado principalmente con el VIS que afecta a gorilas y chimpancés de las tierras bajas occidentales. Por el contrario, el VIH-2 está estrechamente relacionado con el VIS_{smm}, un lentivirus que suele infectar al mono mangabey gris, un simio que habita en África central y occidental, regiones geográficas en que se detectó el VIH-2.

Los virus del grupo M son los causantes de la inmensa mayoría de las infecciones de los seres humanos y presentan una considerable diversidad, con al menos nueve subtipos denominados desde la A hasta la D, desde la F hasta la H, J y K. El estudio de las relaciones entre sus secuencias de ácidos nucleicos revela una filogenia en forma de «estrella» (v. fig. 362-1), lo que indica que, en general, todas las variantes actuales proceden de un mismo progenitor. El análisis de las secuencias más antiguas que se conocen indica que probablemente la diversificación del VIH se inició muy poco tiempo después de su transmisión desde los reservorios animales. Entre estos subtipos pueden producirse fenómenos de recombinación (v. fig. 362-1, A/D; v. más adelante) que dan lugar a virus recombinantes que se clasifican como formas recombinantes circulantes.

El VIH se diseminó rápidamente por todo el mundo tras la aparición del sida; mientras que en África se mantuvo una alta diversidad de grupos de virus, el efecto fundacional dio lugar a que en los países ajenos a ese continente se propagara solamente un subtipo o una cantidad limitada de subtipos del virus. En EE. UU., la epidemia la inició el virus de subtipo B; aunque en un principio la introducción del virus se atribuyó a casos

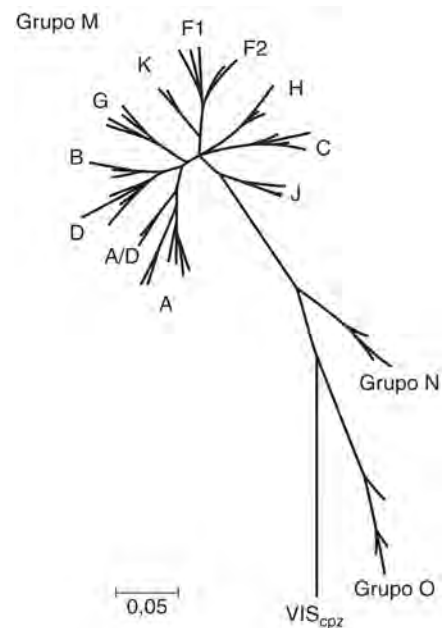


FIGURA 362-1. Relaciones filogenéticas de los grupos y subtipos del VIH-1. Se compararon secuencias de referencia de la TI del VIH para construir árboles genéticos alrededor de la secuencia del antepasado remoto VIS (VIS_{cpz}), que infecta a chimpancés. Los virus del grupo M se disponen en forma de estrella, lo que es compatible con la existencia de un antepasado común. Un ejemplo de secuencias recombinantes (A/D) que contienen porciones de los subtipos progenitores A y D y se clasifican como intermedias entre los subtipos progenitores. Los grupos O y N presentan menor relación con el grupo M, y probablemente proceden de fenómenos zoonóticos diferentes. Marcador = distancia genética que representa el porcentaje de diferencia. (HIV Sequence Database, <http://www.hiv.lanl.gov/>.)

individuales aislados, cuidadosos y exhaustivos estudios llevados a cabo posteriormente permitieron demostrar que la epidemia se extendió desde África a EE. UU. a través de Haití, y de expansiones iniciales en grandes áreas metropolitanas, con la ciudad de Nueva York como vínculo fundamental.

En la actualidad todos los métodos de laboratorio que detectan el VIH identifican todas las variantes de VIH-1 y VIH-2. En los individuos procedentes de zonas geográficas especiales, sobre todo de África occidental, es imprescindible identificar el virus exactamente para poder administrar el tratamiento adecuado; el VIH-2 y los VIH-1 pertenecientes al grupo O son intrínsecamente resistentes a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos y a los inhibidores de la fusión. Como la coinfección por VIH-1 y VIH-2 es posible, es ineludible que todos los individuos procedentes de las zonas en las que estos dos virus sean endémicos (especialmente África occidental) sean sometidos a pruebas de detección de VIH-1 y VIH-2.

ESTRUCTURA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Estructura y organización del genoma

Como todos los retrovirus, el VIH se replica a través de un ADN intermedio. El virión contiene dos copias de ARN monocatenario de sentido (+) (denominado ARN viral), mientras que las células infectadas de forma estable contienen ADN viral bicatenario integrado en el genoma del huésped (denominado provirus). Como se muestra en la figura 362-4 y en la e-figura 362-1, el ARN viral y el provirus presentan una organización genómica diferente en las regiones no traducidas 3' y 5'. Las regiones no traducidas de cada extremo del genoma contienen una corta repetición terminal, así como secuencias especiales en las regiones 5' (U5) y 3' (U3) que se duplican durante la replicación, lo que da lugar a una secuencia duplicada más larga denominada *repetición terminal larga* en cada extremo del provirus.

El VIH codifica nueve genes cuyos productos son necesarios para funciones estructurales, enzimáticas, reguladoras y neutralizantes de la inmunidad innata (v. e-fig. 362-1). Por convenio, los genes del VIH se designan con letras minúsculas en cursiva (*gag*, *pol*, etc.) y con nombres que hacen referencia aproximada a su función, a su localización en la partícula viral o a algún vestigio histórico de la antigua clasificación de los virus (p. ej., *gag*, «antígeno de grupo», del inglés *group antigen*). Se han descrito genes adicionales que intervienen en la regulación o en la replicación (*tat*, *rev*, *vpr*) o en el bloqueo de las respuestas inmunitarias frente al VIH (*vif*, *vpr*, *nef*); todos ellos son esenciales para la capacidad infectiva del virus *in vivo*.

Estructura del virión

El virión del VIH contiene productos de los genes virales y componentes celulares esenciales para que la infección se pueda transmitir y se pueda alcanzar el estado de provirus.² Los viriones del VIH son partículas aproximadamente esféricas con un diámetro de entre 80 y 120 nm, y están compuestos de un núcleo viral recubierto por una membrana lipídica (fig. 362-3).

El núcleo del virión maduro es una estructura en forma de cono, compuesta de la cápside (CA) p24 del VIH, que alberga componentes necesarios para la replicación: dos copias del ARN genómico del VIH, que se encuentran formando un complejo con la nucleocápside (NC) p6 del VIH; el cebador ARN^{hys}; las enzimas del VIH transcriptasa inversa, proteasa e integrasa, y el Vif del VIH. La cubierta viral procede de la membrana plasmática de la célula huésped y se forma durante el proceso de gemación del virus; contiene las proteínas virales Gp120 (SU) y Gp41 (TM), así como una proteína matriz estructural, MA.

Ciclo de replicación

Fases iniciales de la replicación

Unión y fusión

La replicación viral se inicia mediante el contacto directo entre partículas virales o células infectadas y células susceptibles del huésped (fig. 362-4). Para que la infección se produzca son precisas interacciones específicas y esenciales ejercidas por complejos ternarios de la glucoproteína de superficie Env consistentes en SU gp120 VIH unida de forma no covalente a TM gp41 VIH. La fase de unión depende exclusivamente de la glucoproteína de envoltura SU, que interacciona con dos proteínas diferentes de la superficie celular, un receptor y un correceptor (v. fig. 362-4). El VIH se une inicialmente a CD4, lo que da lugar a un cambio conformacional en Env que facilita la unión al correceptor. Lo más habitual es que las proteínas SU utilicen el receptor de quimiocinas humano de tipo 5 (CCR5) o el receptor de quimiocinas humano de tipo 4 (CXCR4) para infectar las células T CD4⁺, pero también circulan cepas del virus con tropismo doble CCR5/CXCR4. Aunque la infección viral se puede propagar utilizando CCR5 o CXCR4 como correceptor, es probable que la infección inicial requiera un virus con tropismo por CCR5.⁴ Entre los seres humanos hay una importante subpoblación de individuos que poseen un gen de CCR5 mutante y que, en consecuencia, no sintetizan CCR5 funcional. La infección de individuos homocigotos para la mutación de CCR5 es extremadamente rara, lo que sugiere que para que se inicie la infección casi siempre

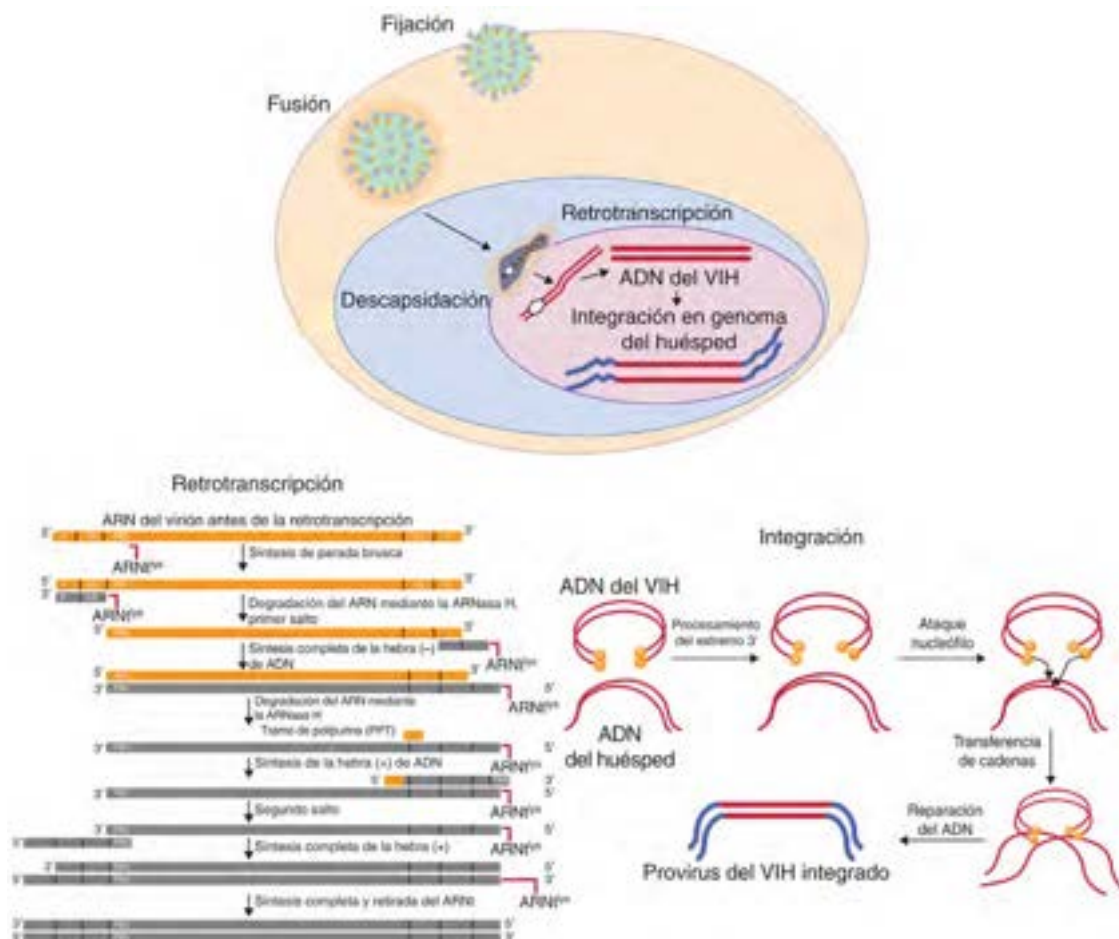
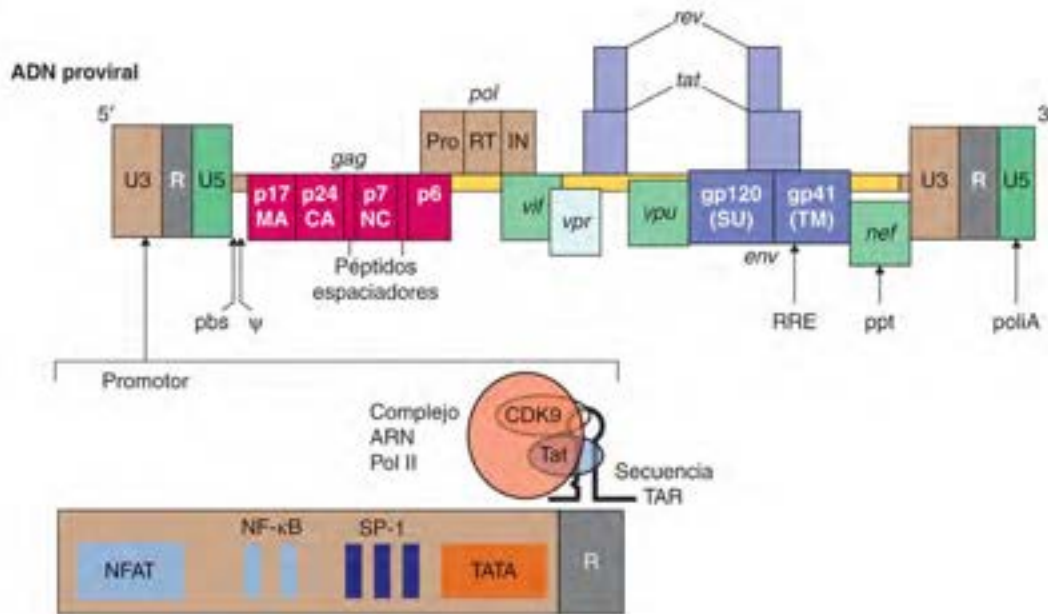


FIGURA 362-2. Las fases iniciales de la replicación del VIH son la fijación, la fusión, la descapsidación, la retrotranscripción y la integración en el genoma del huésped. Se muestran detalles de la retrotranscripción y de la integración.



Gen del VIH		Dependiente de Rev	Ligando*	Función	Inhibidor aprobado por la FDA
<i>gag</i> (=antígeno de grupo=)		Sí			
	Matriz MA p17		Membrana del huésped	Se une a las membranas celulares	
	Cápside CA p24		Gag, TRIM5α	Estructura de los viriones	
	p1 + p2			Péptidos espaciadores	
	NC P7		ARN del VIH	Facilita la retrotranscripción	
	p6		TSG101	Une el precursor GagPol a las membranas de lípidos de tipo balsa	
<i>pol</i> (=polimerasa=)		Sí			
	Proteasa			Procesa la poliproteína gag/pol	Sí
	RT			Retrotranscripción del ARN viral	Sí
	ARNasa H			Degrada en ARN del híbrido ARN:ADN	
	Integrasa			Integra el ADN del VIH lineal en el genoma del huésped	Sí
<i>vpr</i> (=proteína R viral=)		Sí		Incierta	
<i>vif</i> (=factor de infectividad viral=)		Sí	Familia de proteínas APOBEC	Evasión de la inmunidad innata	
<i>tat</i> (=transactivador de la transcripción=)		NO	Factores de transcripción	Regulación transcripcional	
<i>rev</i> (=regulador de la expresión de las proteínas virales=)		NO	CRM	Procesamiento del ARN postranscripcional	
<i>vpu, env</i>		Sí			
	<i>vpu</i> (=proteína U viral=)		CD4	Evasión de la inmunidad adaptativa	
			Teterina	Evasión de la inmunidad innata	
	<i>env</i> (=envoltura, envelope=)				
			gp120		Sí
			gp41		Sí
<i>nef</i> (=factor regulador negativo=)		NO	SERINC3/5	Infectividad de viriones	
			MHC1	Evasión de la inmunidad innata	
			CD4	Evasión de la inmunidad innata	

E-FIGURA 362-1. Organización y función del genoma del VIH. Se ilustra el ADN con repetición terminal larga (LTR) completa. Los genes del VIH se consignan con *cursiva* minúscula y los productos génicos con redonda mayúscula. Los genes (no representados a escala) están codificados con colores y se resume la función del correspondiente producto génico. Aparecen anotados los componentes del huésped que interactúan con cada producto génico y se indican los productos génicos para los que hay fármacos terapéuticos aprobados por la Food and Drug Administration de EE. UU. *Rev, proteína reguladora del VIH-1.

es precisa una interacción con CCR5.⁵ Se ha conseguido inhibir farmacológicamente las interacciones entre SU y sus correceptores, y el inhibidor de correceptores maraviroc ha sido autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. y posee una elevada potencia anti-VIH. Desgraciadamente, el VIH puede mutar para usar el receptor CXCR4, y en este caso no es eficaz su tratamiento con maraviroc.⁶ Un anticuerpo monoclonal de nuevo desarrollo, el ibalizumab, dirigido contra un dominio CD4 extracelular, interrumpe la unión Env-CD4 sin bloquear la función inmunitaria del CD4. El ibalizumab ha mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos y está aprobado por la FDA para el VIH resistente a múltiples fármacos.⁷

La unión a receptor y correceptor induce un cambio conformacional en Gp41, cuya estructura se reorganiza haciéndolo capaz de proporcionar la energía suficiente como para que se produzca la fusión de membranas. La fusión de membranas mediada por TM se puede inhibir utilizando péptidos inhibidores específicos que se unen a Gp41; uno de estos péptidos inhibidores de la fusión, denominado enfuvirtida, se está utilizando en la actualidad en la práctica clínica.

Descapsidación

Tras la penetración del VIH en las células CD4, el núcleo del VIH experimenta un proceso de descapsidación (v. fig. 362-4).⁸ La descapsidación constituye una de las fases que puede ser inhibida por la actividad antiviral innata del huésped, impidiendo así la infección. Existe una proteína inducida por el interferón, TRIMS- α , que puede bloquear la descapsidación de diversos virus mediante sus interacciones con el núcleo viral; desgraciadamente, TRIMS- α no es capaz de frenar al VIH-1 ni al VIH-2. TRIMS- α está sometida a una importante selección genética y está codificada por uno de los genes con mayor velocidad de selección positiva. Los estudios indican que la versión de TRIMS- α presente en la actualidad en los seres humanos pudo haber sido seleccionada en alguna epidemia en que protegió a la especie frente a alguna infección retroviral arcaica. Según este modelo, que puede resumirse en la frase «los generales siempre están luchando en la guerra anterior, especialmente si la ganaron», el TRIMS- α actual habría sido seleccionado en el pasado para combatir una infección retroviral. Lamentablemente, el TRIMS- α actual no es capaz de actuar sobre el VIH, por lo que la descapsidación en las células humanas se produce sin oposición alguna. Los requerimientos, la localización intracelular precisa y la cinética de la descapsidación del VIH continúan siendo poco conocidos, aunque los elementos de interferencia farmacológica en el proceso (PF74) están siendo estudiados actualmente.

Retrotranscripción: replicación del genoma viral

Después de la descapsidación, el VIH dispone los trifosfatos de nucleósido que le van a permitir llevar a cabo la retrotranscripción. Aunque tradicionalmente se pensaba que se producía en el citoplasma (v. fig. 362-4) la retrotranscripción no es necesaria para la importación nuclear, y el proceso puede tener lugar en el núcleo. Las cadenas molde (+) de ARN del VIH forman un complejo con la transcriptasa inversa y un ARN^{ts} específico que actúa como cebador en el punto específico de unión del cebador (v. e-fig. 362-1), próximo al extremo 5' del ARN molde y del ARN del VIH. La retrotranscripción es un proceso escalonado (fig. 362-2) que se inicia con la síntesis de una copia de ADN a partir del genoma de ARN; a continuación, el ARN se separa del complejo ARN-ADN mediante la actividad ARNasa H de la transcriptasa inversa.⁹ No todo el ARN se separa del complejo, sino que parte de él queda retenido en una región denominada tramo de polipurina (v. fig. 362-2) y sirve para cebar el siguiente ciclo de síntesis de ADN. Durante la retrotranscripción se producen una serie de transferencias de secuencias, lo que posibilita frecuentes fenómenos de recombinación. La transcriptasa presenta una alta frecuencia de errores y posee una capacidad de edición rudimentaria. En consecuencia, la retrotranscripción da lugar a aproximadamente una mutación por virión sintetizado en cada ciclo de replicación. El ciclo de replicación del VIH, que se estima que dura entre 1 y 2 días, es relativamente corto, y el tamaño de la población replicada, grande.

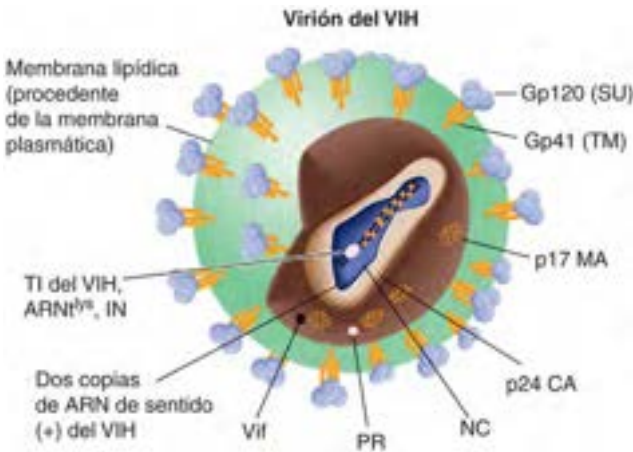


FIGURA 362-3. Virión del VIH. El VIH es un virus recubierto consistente en dos copias de ARN viral de sentido (+) y las enzimas necesarias para la replicación, todo ello contenido en un núcleo viral recubierto de una membrana que procede de la célula infectada, de la que se desprende por gemación.

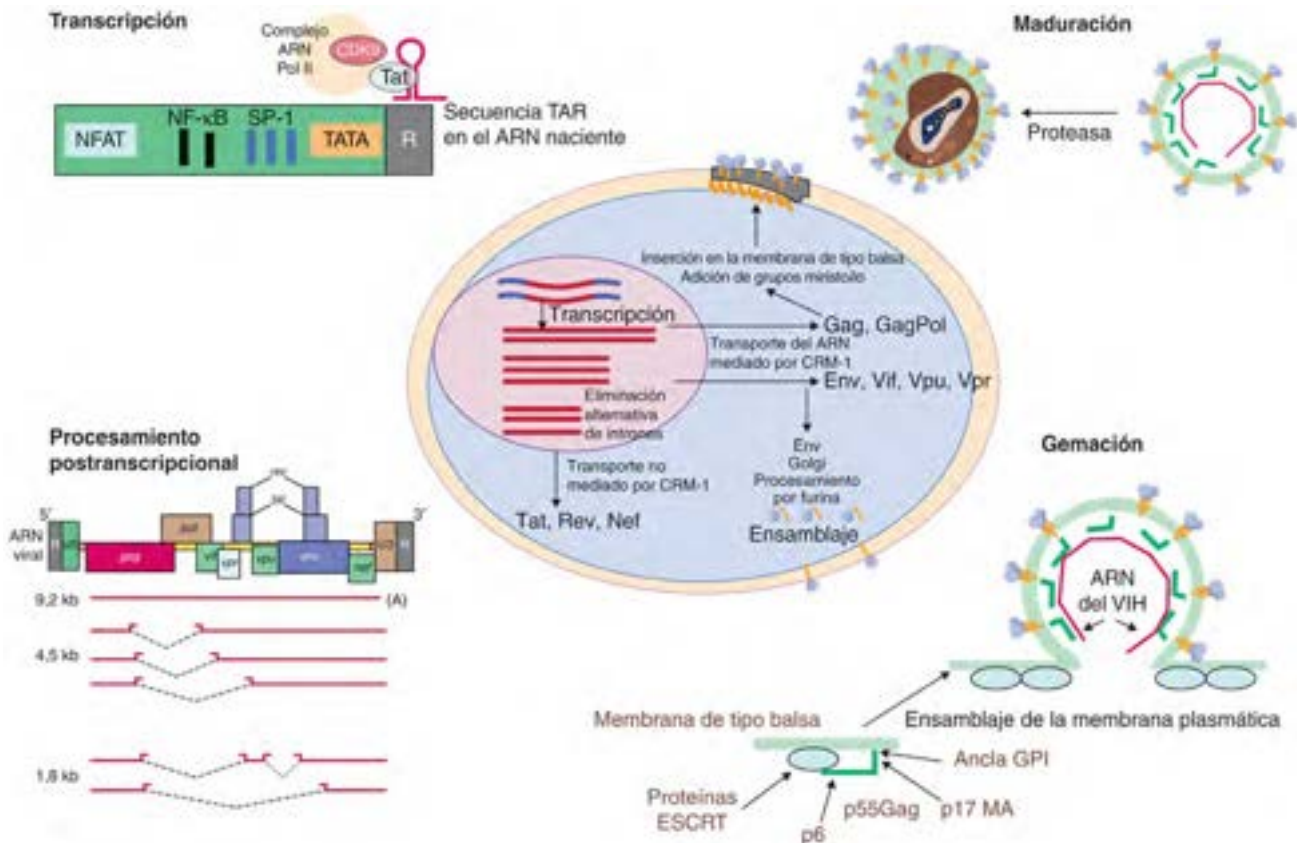


FIGURA 362-4. Fases finales de la replicación del VIH. Tras la formación del provirus se producen la transcripción, el procesamiento postranscripcional, la traducción, el ensamblaje del virus, la gemación y la maduración del virión, todo ello mediante la apropiación de la maquinaria celular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Como consecuencia de esta combinación de síntesis rápida y alta frecuencia de errores, la replicación de una población extensa da lugar a una población genéticamente heterogénea que puede responder rápidamente a las presiones inmunitarias y farmacológicas. Por ello, la rapidez de la replicación, su inexactitud y los fenómenos de recombinación constituyen un determinante de patogenicidad importante del VIH.

La retrotranscripción fue la primera diana terapéutica a la que se dirigió el tratamiento antirretroviral, y se han desarrollado diversos inhibidores directos y alostéricos de la misma. Todos los inhibidores de la retrotranscripción inhiben la síntesis de ADN dependiente de ARN o la síntesis de ADN dependiente de ADN. Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos y nucleótidos son los didesoxinucleósidos correspondientes a los desoxinucleósidos que se deberían ir incorporando al irse copiando el molde, y actúan como terminadores de la cadena impidiendo que la síntesis del ácido nucleico siga su curso. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleósidos se unen a un dominio hidrófobo de la transcriptasa próximo al centro activo, deforman la estructura de la misma e impiden la síntesis del ácido nucleico.

Transporte nuclear e integración

El ADN del VIH recién sintetizado se integra en el genoma del huésped. Se ha denominado *intasoma* al complejo formado por la integrasa del VIH, el ADN del VIH recién sintetizado y otras proteínas.¹⁰ En los estudios estructurales se ha puesto de manifiesto un múltiplo de moléculas de integrasa que se une a los extremos del ADN retroviral y los aproxima, preparándolos de esa manera para su integración en el genoma celular mediante un proceso que consta de varias fases (v. fig. 362-2). La integración es una buena diana para el tratamiento antirretroviral, y en la actualidad son opciones antirretrovirales de primera línea en la práctica clínica inhibidores que impiden que el ADN del VIH sea transferido al genoma del huésped (cap. 364).

Evasión inicial de la inmunidad intracelular: Vif y Vpu

La infección por el VIH desencadena un complejo conjunto de respuestas inmunitarias, y diversos factores virales actúan para contrarrestar la inmunidad innata y adaptativa. Como se ha señalado anteriormente, el VIH es capaz de infectar las células humanas porque el mecanismo inhibidor de la descapsidación mediado por TRIMS- α , eficaz en otros casos, no es capaz de detectar el virus invasor. La infección da lugar a la activación de otros dos genes inducidos por el interferón, la familia APOBEC (enzima editora del ARNm de la apolipoproteína B de tipo polipéptido catalítico) de enzimas editoras de ácidos nucleicos y BST-2 (teterina). A su vez, el VIH codifica funciones específicas capaces de contrarrestar estos mecanismos antivirales.

La familia APOBEC de proteínas inducibles por interferones son enzimas editoras de ácidos nucleicos capaces de catalizar la eliminación del grupo amino de las citosinas integrantes de las moléculas de citidina; durante el proceso de copia, estas citidinas desaminadas se emparejan con la base adenosina, en lugar de con guanina, dando como resultado múltiples mutaciones de G a A, es decir, un proceso de hipermutación que inactiva completamente el virus. En ausencia de factores virales, APOBEC puede ser incorporada en los nuevos viriones. Durante el siguiente ciclo de infección, una vez que el VIH haya penetrado en una célula huésped, APOBEC genera hipermutaciones en los nuevos genomas retrotranscritos del VIH. Para impedir que APOBEC inactive el VIH, el producto de un gen viral, Vif (v. e-fig. 362-1), se une directamente a las proteínas APOBEC y las deriva a las vías de degradación de la ubiquitina. El redireccionamiento de APOBEC hacia su eliminación impidiendo que se incorpore a los viriones neutraliza de una forma muy efectiva esta potente respuesta inmunitaria innata.

Otro producto inducido por el interferón es el antígeno 2 del estroma de la médula ósea (BST-2), denominado también CD317 o teterina. El BST-2 se encuentra anclado a la membrana plasmática por sus extremos amino y carboxilo, y su concentración aumenta durante el proceso de gemación del virión. La teterina es capaz de bloquear el proceso de gemación directamente. Los viriones recién liberados por gemación pueden contener en su membrana un extremo de la molécula de teterina, mientras que el otro extremo permanece amarrado a la membrana celular, con lo que la liberación del virus queda bloqueada. Para contrarrestar este mecanismo de defensa del huésped, el VIH codifica la proteína Vpu, que inhibe a la teterina mediante diversos mecanismos, entre los que se encuentran la unión directa a la misma y el redireccionamiento de la proteína hacia el interior de la célula para ser degradada.

Fases finales de la replicación

Transcripción y traducción: utilización de los procesos celulares para equilibrar la síntesis de productos de los genes virales

Una vez establecido el estado proviral, el VIH produce ARN viral y proteínas utilizando factores virales y los mecanismos celulares de transcripción y traducción. Por tanto, el VIH no desmantela el funcionamiento celular para replicarse, sino que aprovecha interacciones específicas entre factores del huésped, lo que le garantiza una abundancia equilibrada de productos de los genes virales.

Transcripción

El provirus integrado se expresa en el contexto de la cromatina del huésped. La porción U3 de la repetición terminal larga del VIH contiene puntos de unión para factores de

transcripción comunes en las estirpes linfocítica y macrófago-monocítica, como los puntos a los que se fijan la proteína activadora 1 (AP-1), la proteína de especificidad 1 (SP-1), el factor nuclear kappa B (NF- κ B) y el factor nuclear de las células T activadas (NFAT). La presencia del factor de transcripción viral transactivador de la transcripción (Tat) estimula notablemente la transcripción mediante su unión a una región activadora específica del ARN, denominada región transactivadora (TAR), y la movilización de factores de transcripción adicionales (v. fig. 362-4).

Procesamiento postranscripcional

Los retrovirus transcriben todos sus genes a partir de un único promotor. A continuación, la cadena única de ARN del VIH que se forma es procesada de tal manera que se expresen los nueve productos génicos que codifica, y recubierta finalmente por la cápside, dando lugar a viriones que contienen el genoma viral. Para que se produzca ARNm suficiente como para que se expresen todas las proteínas del VIH, el procesamiento del ARN se encuentra regulado estrechamente mediante una eliminación de intrones alternativa y el transporte diferencial del ARN (v. fig. 362-4).

El ARN completo consiste en un ARNm primario con caperuza de aproximadamente 9,2 kb, que experimenta una eliminación de intrones alternativa y da lugar a tres grandes clases de ARN: el ARN íntegro de 9,2 kb, que se encarga de la traducción de *gag/pol*; varios tipos distintos de ARN de 4,5 kb en los que solo se ha eliminado un intrón, cuya misión es traducir *vif*, *vpr*, y *vpu/env*, y otros ARN de 1,8 kb de los que se han eliminado varios intrones y que traducen *tat*, *rev*, y *nef*. Estos ARN de 1,8 kb se expresan de forma constitutiva, pero los ARNm de 9,2 y 4,5 kb requieren un sistema de transporte específico para salir del núcleo. El mecanismo de retención en el núcleo no se conoce bien, pero la presencia de secuencias reguladoras *cis* en *gag/pol* y en *env* promueve la retención nuclear. Para exportar los ARN virales de 9,2 y 4,5 kb, la proteína Rev se une a una región específica de la porción *env* de dichos ARN, denominada elemento de respuesta a Rev (RRE). El RRE es una secuencia de aproximadamente 240 nucleótidos que se pliega y da lugar a una estructura específica a la que se une Rev. A continuación, el complejo Rev-ARN se sirve del mecanismo transportador CRM-1 nuclear del huésped para sacar el ARN hasta el exterior del núcleo. Por tanto, la explotación de los elementos adecuados del huésped da lugar finalmente a tres tipos de ARNm de 9,2, 4,5, y 1,8 kb.

Traducción del ARNm

Todos los ARNm del VIH son traducidos por los ribosomas, ya sea en el retículo endoplásmico liso o rugoso. La abundancia de algunas de las proteínas del VIH está regulada por mecanismos relacionados con la traducción y por modificaciones postraduccionales mediadas por mecanismos del huésped que son esenciales para la funcionalidad de las proteínas virales.

El ARN del VIH no escindido se empaqueta en la cápside del virión, y también sirve para la síntesis de Gag/Pol. Gag es sintetizada en forma de poliproteína precursora de 55 kDa en cantidades relativamente altas; la proteína Gag presenta sustituyentes miristoilo en posición N, lo que permite a la proteína unirse a membranas celulares. Los productos del gen *pol* se traducen mediante mecanismos de desplazamiento del cuadro de lectura. El desplazamiento del cuadro de lectura es un mecanismo relativamente ineficiente, y la abundancia relativa de los productos enzimáticos del gen *pol* es considerablemente menor que la de las proteínas Gag; de esta manera se controla eficazmente la concentración de enzimas y se favorece la abundancia de proteínas estructurales.

Las proteínas Vpu y Env del VIH se traducen a partir de un ARNm de 4,5 kb con dos cistrones, lo que permite la producción eficiente de ambas proteínas. Al apoderarse Vpu de CD4 mediante interacciones proteína-proteína sobre las membranas intracelulares (v. más adelante), se evitan las interacciones CD4-Env que confinarían a Env en el interior celular. Por tanto, la expresión coordinada de Vpu y Env garantiza la expresión eficiente de Env. Env se sintetiza en forma de precursor gp160 de SU y TM, se inserta cotraduccionally en el seno de las membranas de retículo endoplásmico rugoso y se glucosila predominantemente en una serie de puntos canónicos de N-glicosilación.

Los ARNm de 1,8 kb resultantes de la eliminación de varios intrones codifican *tat*, *rev*, y *nef*, y son los primeros que se traducen tras la infección; las proteínas Tat y Rev son transportadas al núcleo, en donde activan la transcripción y el transporte (v. anteriormente). Nef lleva a cabo una serie de funciones citoplásmicas encaminadas a eludir los mecanismos inmunitarios del huésped mediante su unión a CPH-1 y CD4, alejándolos así de las membranas plasmáticas. Así, las moléculas que sirven para señalar al sistema inmunitario en las fases más tempranas del ciclo infeccioso que células se encuentran infectadas se mantienen alejadas de la superficie de dichas células, lo que facilita la replicación del virus.

Transporte y ensamblaje de los componentes del virión: un elegante baile

Las últimas fases de la replicación del virus son complejas, pero la disección de cada uno de los pasos individuales ha permitido identificar una serie de interacciones críticas entre el huésped y los componentes del virión, abriendo nuevas perspectivas para el desarrollo de tratamientos eficaces.

Las proteínas y el ARN del virión del VIH se desplazan hasta la membrana plasmática, en donde tiene lugar el ensamblaje del virión. Los precursores poliproteicos nacientes de Gag y GagPol experimentan modificaciones cotraduccionales que dirigen

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

CARLOS DEL RIO Y MYRON S. COHEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Han transcurrido más de 35 años desde que se detectó el primer caso de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y a finales de 2017 había aproximadamente 36,9 millones de personas en todo el mundo viviendo con el VIH/sida y más de 35 millones habían fallecido como consecuencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Los esfuerzos para prevenir el VIH han sido prioritarios desde que se supo que el virus era el causante del sida, como se ilustra en la *figura 363-1*. Las intervenciones conductuales dirigidas a personas no infectadas por el VIH han influido en la disminución de la incidencia del virus a nivel poblacional en algunos países, aunque es la expansión del tratamiento antirretroviral, que hoy en día es recibido por más de 18 millones de personas, lo que ha tenido una significativa repercusión en el número de nuevas infecciones. No obstante, en 2017 aún se registraron 1,8 millones de nuevas infecciones, y ha habido escasos progresos en la reducción de la incidencia del VIH en los grupos de mayor riesgo. En los últimos años se han conseguido algunos éxitos con novedosas estrategias preventivas cuya eficacia se ha demostrado mediante ensayos clínicos y que se encuentran actualmente en fase de implementación. En este capítulo se estudiarán detalladamente las estrategias para la prevención de la infección por el VIH que pueden resultar útiles en la práctica clínica.

MODOS DE TRANSMISIÓN Y PREVENCIÓN

Transmisión sexual

La principal vía de transmisión del VIH en el mundo son las relaciones sexuales. Sin embargo, la distribución geográfica de los casos atribuibles a transmisión homosexual y heterosexual presenta una destacable variabilidad. En EE. UU., la mayoría de los casos de transmisión sexual del VIH afectan a hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (HRSH), mientras que la transmisión heterosexual es causa de un número más pequeño de nuevas infecciones, excepto entre las mujeres. No obstante, las relaciones heterosexuales son la principal causa de transmisión a nivel mundial, y son la vía más importante de contagio de la enfermedad en África. La transmisión sexual del VIH es relativamente ineficaz, pero hay factores biológicos y conductuales de los que depende en gran medida que la transmisión se produzca o no en una determinada relación sexual. En concreto, la coexistencia de enfermedades de transmisión sexual (ETS) clásicas (especialmente las que producen úlceras genitales, como la causada por el virus herpes simple) aumenta enormemente la capacidad infectiva del virus y la susceptibilidad del individuo. Las ETS aumentan la concentración del VIH en las secreciones genitales, lo que incrementa a su vez la probabilidad de transmisión.

Se ha estimado que el riesgo de adquirir la infección por el VIH en cada coito vaginal sin protección es del 5 por 10.000, frente a un 50 por 10.000 en los receptores en el coito anal sin protección. No obstante, el riesgo no es fijo y depende del estado en que se encuentre la infección y de otros cofactores amplificadores. El riesgo de transmisión del VIH es máximo en las personas infectadas recientemente y en las infecciones avanzadas



FIGURA 363-1. Posibilidades para prevenir el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). PPE, profilaxis postexposición; PPvE, profilaxis preexposición; TAR, tratamiento antirretroviral. (Modificado de Cohen MS. Recent developments in HIV prevention. *AIDS*. 2008, Abstract TUPL0102.)

a Gag hacia las membranas.¹¹ Gag tiene capacidad de ensamblaje intrínseca, pero, para que el núcleo del virión se organice correctamente en forma de matriz hexagonal desde el principio, es necesaria la incorporación del ARN del virión y de factores adicionales. El ARN del virión se dimeriza, debido en gran parte a interacciones ARN-ARN directas que requieren secuencias especiales de ARN en la región 5' del genoma denominadas secuencias psi (Ψ), que garantizan que solo se incorpore ARN intacto, sin intrones eliminados. La poliproteína precursora Gag se puede unir directamente al ARN del VIH, lo que constituye un posible mecanismo de transporte hacia la membrana celular. Gag se acumula también en microdominios especializados de la membrana ricos en fosfolípidos saturados de esfingomielina y colesterol típico de balsas lipídicas, y se une a componentes de los complejos de ordenación endosómicos necesarios para la vía de transporte (ESCRT; v. *fig. 362-4*). Normalmente, la actividad de la vía ESCRT consiste en el remodelado intracelular de la membrana y en la realización de procesos de escisión necesarios para cuestiones como la biogénesis de los orgánulos, la formación de lisosomas y la citocinesis. Al desplazar ESCRT hacia los lugares de ensamblaje del VIH en la membrana plasmática, el VIH explota una maquinaria altamente especializada para la gemación. Hay estudios muy elegantes sobre la transmisión del VIH que sugieren que estos procesos también pueden intervenir en la transmisión del virus de célula a célula, a través de «sinapsis virales», zonas especiales de contacto entre células.

Durante el proceso de gemación, el VIH experimenta varios pasos de maduración, entre los que se encuentra el procesamiento proteolítico de las proteínas precursoras Gag y GagPol por parte de la proteasa del VIH (v. *fig. 362-4*). La proteasa forma parte del precursor GagPol, cataliza su propia escisión y, a continuación, divide Gag y GagPol en sus proteínas componentes. Este procesamiento es esencial para que el virus adquiera infectividad, por lo que los inhibidores de la proteasa son fármacos altamente eficaces para el tratamiento de la infección por el VIH. Durante el procesamiento, la matriz del núcleo se empieza a doblar como consecuencia de la introducción de pentámeros de CA en posiciones críticas de la estructura hexagonal, con lo que se forma un cono de tipo fullereno en cuyo interior se encapsidan los dímeros ARN-ARN¹² del VIH y las enzimas del mismo. Los inhibidores de la maduración que bloquean el procesamiento mediante su unión a Gag, en lugar de inhibiendo la proteasa, constituye una nueva forma de abordar el tratamiento farmacológico de la infección.

La glucoproteína precursora de Env del VIH es procesada por una proteasa celular de tipo furina y da lugar a los productos finales gp120 (SU) y gp41, que son derivados a las membranas plasmáticas a través de las membranas de Golgi y post-Golgi. Como el receptor celular CD4 también es procesado mediante mecanismos parecidos, la unión intracelular de Env y CD4 impide eficazmente que Env alcance la superficie celular. La proteína Vpu del VIH, que se une directamente a CD4 y lo dirige hacia las vías de degradación proteolítica, incrementa, por tanto, la proporción de Env que alcanza la superficie celular y los puntos de gemación del VIH.

La proteína transmembrana antígeno de células estromales de médula ósea 2 (BST-2/teterina) impide la liberación de partículas de VIH-1 por retención de viriones en las membranas de las células infectadas. Los polimorfismos de nucleótido único en la BST-2/teterina se asocian a menor riesgo de transmisión de madre a hijo del VIH-1 y de progresión a sida en adultos.¹²

Se han identificado nuevos factores de restricción, las proteínas incorporadoras de serina (SERINC) 3 y 5, que reducen la infectividad de los viriones. La SERINC3 y la SERINC5 son proteínas de membrana plasmática integrales, que disminuyen la infectividad cuando se incorporan a los viriones durante el proceso de gemación. La proteína Nef del VIH dirige eficazmente las SERINC3/5 desde la superficie, aumentando así la infectividad. Estos estudios ponen de manifiesto nuevas dianas potenciales para el ulterior desarrollo de antivirales.

RESUMEN

Al completar su ciclo infeccioso, el VIH ha producido progenie suficiente para el siguiente ciclo de infección, ha obstaculizado las respuestas inmunitarias adaptativas e innatas, y ha establecido el estado proviral en la célula infectada. Pese a los múltiples mecanismos de evasión inmunitaria, la mayoría de las células infectadas (> 99,9%) mueren 1 o 2 días después de la infección. Por ello, el virus dispone de un período de tiempo sorprendentemente corto para explotar las vías metabólicas celulares y conseguir replicarse mientras las células se van destruyendo. Unas pocas células sobreviven a la infección y persisten durante períodos prolongados de tiempo. En consecuencia, los tratamientos antirretrovirales actuales dirigidos contra los pasos activos de la replicación del VIH no consiguen erradicar la infección por el virus. Los mecanismos de persistencia siguen sin conocerse bien, pero es probable que en ellos se encuentren implicados factores transcripcionales e inmunológicos. Se hacen precisas nuevas investigaciones para determinar cuáles son los mecanismos de persistencia¹³ y para poder diseñar nuevas estrategias para la curación de la infección por el VIH.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

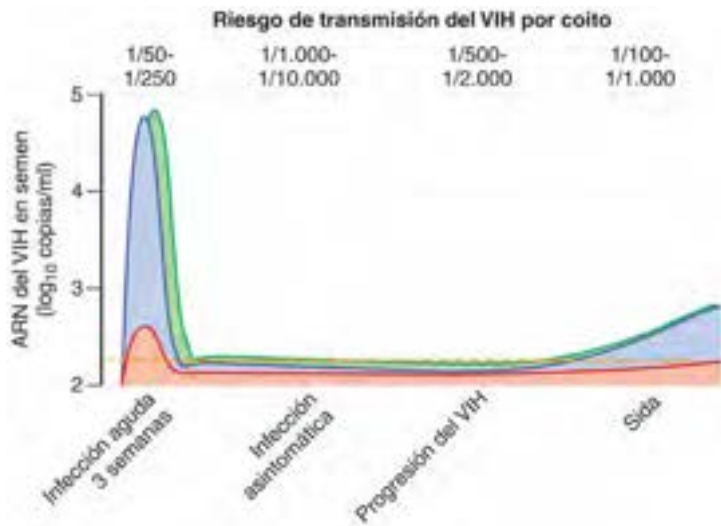


FIGURA 363-2. Predicción de la eficacia de la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) según la concentración del virus en el tracto genital. Probabilidad de la transmisión del VIH de hombre a mujer en cada coito, en función del estadio de la enfermedad en que se encuentre el caso índice. La línea de trazos indica el posible umbral para la transmisión del VIH; la roja, el efecto teórico de una intervención biológica diseñada para reducir la excreción de virus; la azul, la distribución prevista de la concentración del virus en semen en hombres a lo largo del tiempo. (Modificado de Cohen MS, Pilcher CD. Amplified HIV transmission and new approaches to HIV prevention. *J Infect Dis.* 2005;191:1391-1393.)

(fig. 363-2), lo que demuestra que la concentración viral en las secreciones genitales es el factor predictor más importante en lo relativo al riesgo de transmisión.

Estrategias preventivas

Las estrategias tradicionales para la prevención de la transmisión sexual del VIH se han centrado en promover la abstinencia, reducir los comportamientos sexuales peligrosos (especialmente las relaciones anales sin preservativo y la promiscuidad), fomentar la utilización adecuada de preservativos y tratar las ETS. Estas intervenciones van dirigidas especialmente a las personas no infectadas por el VIH.

En situaciones en que se decida entablar una relación sexual con una pareja infectada o cuya situación con respecto al VIH no se conozca, las prácticas sexuales que se lleven a cabo deben ser seguras («sexo seguro»). Se ha comprobado que la utilización habitual de preservativos de látex es eficaz para la prevención de la transmisión del VIH, tanto a nivel individual como poblacional. Los preservativos deben ser de látex y deben ser usados adecuadamente. Los preservativos de piel natural no se deben utilizar, ya que no previenen la transmisión del VIH. Los lubricantes derivados del petróleo facilitan la ruptura de los preservativos de látex, por lo que su uso se debe evitar. En caso de ser necesario, se deben utilizar lubricantes de naturaleza acuosa, como la gelatina K-Y.

Se ha estimado que la eficacia de los preservativos para la prevención de la transmisión heterosexual del VIH es del 87%, pero puede que sea solamente del 60% o que alcance hasta el 96%. La menor eficacia de los preservativos en las relaciones anales se debe probablemente a que la frecuencia de ruptura o deslizamiento de los mismos es considerablemente mayor que en el caso de las relaciones vaginales. La circuncisión constituye una medida alternativa para proteger a los hombres de la infección por el VIH. Estudios clínicos aleatorizados han puesto de manifiesto el efecto protector de la circuncisión en los hombres, y se ha observado una reducción de la transmisión a través de relaciones heterosexuales de aproximadamente un 60%, con una mayor disminución de la infección por el VIH a lo largo del tiempo. Sin embargo, este efecto beneficioso no se ha podido constatar en el caso de HRSH.

Prevención antirretroviral

El tratamiento antirretroviral es una poderosa herramienta en la reducción de la replicación del VIH y, en consecuencia, de su infectividad, y del consiguiente riesgo de transmisión por contacto sexual. En el estudio HPTN 052, la instauración precoz del tratamiento antirretroviral en pacientes infectados con el VIH con recuentos de células CD4 comprendidos entre 350 y 550/ μ l redujo en un 96% la transmisión sexual del VIH-1.¹ Hay estudios observacionales que también sugieren que una utilización más amplia del tratamiento antirretroviral en una población puede reducir la incidencia del VIH en la misma. Los fármacos antirretrovirales también son eficaces para prevenir el contagio del VIH, administrados como profilaxis previa a la exposición (PPrE) a individuos no infectados que presenten riesgo de contagio. En un estudio aleatorizado, la administración diaria de tenofovir y emtricitabina en formulación única como PPrE a HRSH redujo un 44% el riesgo de infección por el VIH.² En otros estudios en que se utilizaron tenofovir y emtricitabina se observaron disminuciones de hasta el 85% en el número de infecciones,¹ aunque estos hallazgos han diferido entre unos y otros estudios

TABLA 363-1 PAUTAS DE PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN

La PPrE debe considerarse en personas VIH-negativas:

- En las que la incidencia poblacional del VIH es $\geq 2\%$ al año o que son parejas VIH-seronegativas de personas infectadas en las que la supresión de la carga viral no es completa
- Que no presentan osteopenia, osteoporosis o un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min; la PPrE ha de emplearse con precaución en pacientes infectados por virus de la hepatitis B crónica

La pauta preferida es fumarato de disoproxilo de tenofovir/emtricitabina

PPrE, profilaxis preexposición; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Datos tomados de Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA.* 2016;316:191-210.

debido al distinto grado de cumplimiento terapéutico.¹ A la luz de estos estudios, en 2013, la Food and Drug Administration de EE. UU. autorizó la utilización del tenofovir y la emtricitabina en formulación única como PPrE para la prevención de la transmisión sexual del VIH. Un gel vaginal que contiene tenofovir dio lugar a una reducción del 39% del riesgo de infección por el VIH en mujeres,² pero no en un análisis por intención de tratar en un extenso ensayo aleatorizado.³ El uso de un anillo vaginal mensual que contiene dapivirina indujo una reducción de la infección por el VIH del orden del 30%, si bien se trata de un producto que no está aún comercialmente disponible.⁴

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. y el International Antiviral Society-USA Panel (tabla 363-1) han publicado directrices destinadas a los profesionales clínicos para la PPrE con fármacos antirretrovirales para la prevención de la infección por el VIH en EE. UU. La PPrE con cribado frecuente y tratamiento sin demora de los infectados puede reducir la carga de VIH entre usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y aportar beneficios para toda la población, aunque continúa siendo una intervención muy costosa, ante los actuales precios de los fármacos.⁵

Cuatro ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo constataron que la PPrE con dosis diarias de fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF)/emtricitabina (300/200 mg) disminuye significativamente el contagio del VIH en HRSH, heterosexuales de alto riesgo y usuarios de drogas por vía parenteral que comparten equipo de inyección. La eficacia de la combinación TDF/emtricitabina diaria es superior al 90%, aunque este valor presenta una elevada correlación con el grado de cumplimiento.³ La TDF/emtricitabina es segura y bien tolerada.⁴ En ensayos en los que mujeres cumplían la PPrE oral, la PPrE era igualmente eficaz en hombres y mujeres. No obstante, en estudios de PPrE oral en los que solo participaron mujeres, el cumplimiento fue bajo y la intervención no resultó eficaz.⁵ De manera similar, el cumplimiento se identificó como problema en mujeres que empleaban otras formas de PPrE, como la PPrE tópica, incluyendo en ella el gel vaginal de tenofovir y el anillo mensual de dapivirina.⁶ Lo que llevó a la conclusión de que es necesario proceder a investigación dirigida, a fin de identificar los fármacos y modalidades de administración más aceptables y eficaces para la PPrE en mujeres.

Profilaxis postexposición

Además, los antirretrovirales se pueden administrar después de la exposición para prevenir la transmisión del VIH (profilaxis postexposición [PPE]). Los CDC, los Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Canadian HIV Trials Network, la Organización Mundial de la Salud y algunas organizaciones profesionales han publicado directrices relativas a la PPE con antirretrovirales tras el contacto con el VIH por agresión sexual, inyección de drogas o cualquier otra causa de índole extralaboral.⁶⁻⁸ En estas directrices se recomienda que las personas que se hayan expuesto en un entorno extralaboral a sangre, secreciones genitales o cualquier otro líquido corporal potencialmente infectado procedente de personas infectadas (o con sospecha de estar infectadas) por el VIH soliciten asistencia médica antes de que transcurran 72 h después de la exposición y sean sometidas a un ciclo de 28 días de tratamiento con fármacos antirretrovirales (tabla 363-2).⁹

Transmisión en usuarios de drogas por vía parenteral

La causa principal de transmisión del VIH en UDVP es la utilización compartida de agujas y jeringas. El rito de compartir el material de inyección es una costumbre muy extendida entre estos consumidores de drogas, y se ve reforzado por las circunstancias culturales, económicas y legales propias de esta comunidad. El riesgo de transmisión del VIH es máximo en individuos que comparten agujas y utilizan drogas que se inyectan con más frecuencia, como la cocaína o las metanfetaminas.

Estrategias preventivas

La mejor manera de prevenir la transmisión del VIH entre los usuarios de drogas por vía parenteral es que estos dejen de inyectarse drogas. Los programas educativos que más posibilidades tienen de reducir el consumo de drogas son los que están bien enfocados culturalmente y dirigidos a personas jóvenes.¹⁰ Lo mejor es facilitar el acceso a los centros para el tratamiento de adictos a drogas por vía parenteral. No obstante, en EE. UU., aproximadamente el 80% de las personas que se inyectan drogas de forma activa no se encuentran inmersos en programas de desintoxicación, ya sea por su propia voluntad o

TABLA 363-2 PAUTAS DE PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN**NÚMERO DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES**

Una pauta de dos fármacos es eficaz, aunque se prefiere una de tres; se recomienda un tratamiento de 28 días

PAUTA ANTIRRETROVIRAL PREFERIDA

TDF + 3TC (o FTC) como los dos primeros fármacos

LPV/r o ATV/r son las opciones preferidas como tercer fármaco; RAL, DRV/r EFV son opciones alternativas

3TC, lamivudina; ATV, atazanavir; DRV, darunavir; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabina; LPV, lopinavir; r, impulsado por ritonavir; RAL, raltegravir; TDF, tenofovir.

porque no dispongan de centros de tratamiento adecuados a los que acudir. Para estos consumidores de drogas que rechazan la asistencia médica o que no disponen de ella, la mejor estrategia para prevenir la infección por el VIH es evitar el uso compartido de jeringas y, en general, de toda la parafernalia asociada a la administración de drogas. En algunas comunidades se han llevado a cabo programas para proporcionar agujas y jeringas de forma gratuita a los usuarios de drogas por vía parenteral, y existen datos que indican claramente que estos programas, cuando se implementan correctamente, reducen la transmisión del VIH sin provocar al mismo tiempo un aumento en el consumo de drogas por parte de los participantes. En lugares en que no se disponga de agujas y jeringas, estas se deben limpiar después de cada inyección, preferiblemente con sustancias con capacidad para destruir virus que se puedan conseguir con facilidad, como lejía diluida al 1:10. Al igual que en el caso de la transmisión sexual, datos obtenidos en Vancouver (Canadá) indican que el tratamiento antirretroviral de los usuarios de drogas por vía parenteral reduce la incidencia de infección por el VIH entre los mismos. Se ha llevado a cabo en Tailandia un estudio controlado y aleatorizado en UDVP en el que se ha observado una reducción del 49% de contagios del VIH tras la administración de tenofovir como PPrE. En consecuencia, los CDC han publicado unas recomendaciones en las que aconsejan la PPrE entre usuarios de drogas por vía parenteral, pero utilizando tenofovir y emtricitabina en formulación única en lugar de tenofovir únicamente como pauta preferible en estos individuos. En cualquier caso, esta es una indicación que aún no ha sido autorizada oficialmente. Un reciente brote del VIH entre UDVP y personas adictas a los analgésicos opioides en un área rural del estado de Indiana sirve para recordar que la actual epidemia de consumo de opioides puede dar lugar a brotes del VIH de rápida expansión.

Transmisión a través de derivados sanguíneos y otros tejidos

El VIH se ha transmitido mediante la transfusión de sangre y derivados sanguíneos (sangre entera, plasma fresco congelado, concentrados de eritrocitos, crioprecipitados, factores de coagulación y plaquetas) procedentes de un donante único (cap. 167). El riesgo de contraer la infección por el VIH a través de transfusiones de sangre o productos sanguíneos se ha reducido hasta alrededor de 1 entre 2.135.000, tras generalizarse la exclusión confidencial de donantes, así como la implantación del cribado de anticuerpos en 1985, de las determinaciones de anticuerpos frente al VIH-2 y el antígeno p24 en 1996, y de las pruebas de detección de ácidos nucleicos en 2002. También se han descrito casos de transmisión del VIH tras trasplantes de hígado, corazón, riñón, páncreas, hueso y, tal vez, piel. Por el contrario, no se han asociado a la transmisión los trasplantes de tejidos relativamente poco vascularizados, como córneas y tejidos procesados.

Estrategias preventivas

La implantación en 1985 de la determinación de anticuerpos frente al VIH en sangre y derivados sanguíneos procedentes de donantes dio lugar a una reducción espectacular de la incidencia de transmisiones asociadas a transfusiones (cap. 167). Esta práctica, combinada con la autorrenuncia a la donación y con la detección de ácidos nucleicos, ha hecho que las reservas de sangre estén exentas del VIH prácticamente en su totalidad en casi todos los países del mundo. La transmisión a través de crioprecipitados y de concentrados de factores de coagulación se ha eliminado mediante la inactivación térmica del virus. Otros productos, como los preparados de inmunoglobulinas y las vacunas de la hepatitis B, se obtienen mediante procesos de fraccionamiento que elimina el VIH, por lo que nunca se han asociado a la transmisión del VIH. Los donantes de órganos y tejidos deben ser estudiados y sometidos a un cribado serológico de forma análoga a la que se aplica en el caso de donantes de sangre. Además, las donaciones de semen y de hueso por parte de personas vivas se pueden mantener en cuarentena hasta que las pruebas de laboratorio hayan descartado definitivamente la posibilidad de seroconversión tardía del donante.

Transmisión a profesionales de la salud

Se han llevado a cabo detallados estudios del riesgo asociado a exposiciones específicas del personal sanitario, como punciones accidentales o contacto con superficies mucosas, y se ha demostrado que el riesgo de transmisión en el entorno laboral es bajo. Se ha sometido a un cuidadoso seguimiento de forma prospectiva a más de 3.628 profesionales sanitarios en 10 centros sanitarios con una alta incidencia del VIH. El riesgo total de seroconversión tras una punción percutánea accidental con material que había estado en contacto con

una fuente infectada con el VIH resultó ser del 0,3% por exposición. En un estudio retrospectivo llevado a cabo por los CDC se observó que el riesgo de transmisión del VIH al personal sanitario aumenta cuando el dispositivo que origina la lesión está visiblemente contaminado con sangre, cuando se ha insertado previamente en una vena o arteria, cuando la herida es profunda o cuando el paciente infectado originalmente fallece antes de que transcurran 2 meses tras la exposición. La exposición de membranas mucosas a sangre infectada con el VIH ha dado lugar a seroconversiones solo en raras ocasiones, y se estima que el riesgo de transmisión en este caso es del 0,09% por exposición.

Estrategias preventivas

En agosto de 1987, los CDC publicaron unas directrices en las que recomendaban que los principios de las «precauciones universales» se implementasen en todos los ámbitos sanitarios para evitar dentro de lo posible el contacto de los profesionales sanitarios con sangre y líquidos corporales que pudieran estar contaminados con patógenos sanguíneos como el VIH. Las precauciones universales se basan en el principio de que cualquier paciente puede ser portador sanguíneo de agentes infecciosos y en que puede ser difícil, si no imposible, distinguir a los que están infectados de los que no lo están. Todas las muestras que contengan sangre o líquidos sanguinolentos procedentes de cualquier paciente deben ser consideradas peligrosas y manejadas como tal. Las precauciones universales previenen la transmisión de muchas enfermedades infecciosas, además de la del VIH.

La utilización de batas, protección ocular y mascarillas no suele ser necesaria, excepto en circunstancias en que se prevea que se pueden producir salpicaduras de líquidos que contengan sangre. Los profesionales sanitarios con erosiones cutáneas, heridas abiertas o dermatitis activa deben evitar entrar en contacto directo con el paciente y no deben manejar equipos ni materiales contaminados. El manejo de instrumentos cortantes o punzantes constituye el principal riesgo de transmisión del VIH a los profesionales sanitarios. Aunque al manejar estos instrumentos es inevitable que en algunas ocasiones se produzcan heridas, el número de estas se puede reducir sustancialmente si se respeta la recomendación de adoptar siempre precauciones universales. Antes de utilizar un instrumento cortante o punzante se debe tener decidido dónde se desechará después de usarlo. En todos los lugares en que se atienda a pacientes debe haber disponibles recipientes resistentes a la perforación, cuya ubicación debe ser comprobada por el profesional sanitario antes de utilizar el instrumento peligroso. Estos contenedores deben ser revisados con frecuencia, sin permitir que se llenen en exceso. Las agujas usadas nunca se deben manipular, doblar, romper o volver a encapsular. La reencapsulación de agujas es la maniobra que da lugar a mayor número de punciones accidentales. Se han desarrollado sistemas, como las agujas con funda protectora, que no dependen del cumplimiento de las recomendaciones por parte del personal sanitario y que también han contribuido de forma importante en la reducción del riesgo de punción accidental.

Los fármacos antirretrovirales también se utilizan para la PPE en el caso de los trabajadores sanitarios. Un estudio de casos y controles indica que el riesgo de seroconversión frente al VIH tras una exposición ocupacional se reduce aproximadamente en un 81% cuando se utiliza zidovudina en monoterapia. En recomendaciones posteriores sobre el manejo de las exposiciones ocupacionales al VIH se han incorporado los nuevos fármacos antirretrovirales, así como la estratificación según el tipo de exposición. En 2013, los CDC publicaron unas recomendaciones revisadas acerca de la utilización de la PPE tras el contacto con el VIH de los profesionales sanitarios. Los elementos esenciales tras la exposición de un trabajador por punción accidental o a través de mucosas son una evaluación adecuada del donante (paciente) y del receptor (profesional sanitario) en el momento de la exposición, el asesoramiento al trabajador y el seguimiento mediante la realización de pruebas de detección del VIH. Ya no se considera necesario determinar la gravedad de la exposición para decidir el número de fármacos antirretrovirales que se utilizarán; ahora se recomienda utilizar una pauta con tres o más fármacos, y la preferida es la de tenofovir/emtricitabina en formulación única asociados a raltegravir. El tratamiento antirretroviral para la PPE se debe iniciar dentro de las primeras 72 h tras la exposición y prolongarse durante 4 semanas. El Public Health Service de EE. UU. dispone de la línea telefónica National Clinicians' Post-Exposure Prophylaxis Hotline (PEpline), en donde se puede obtener asesoramiento por parte de expertos acerca de las medidas que se deben adoptar en casos de exposición al VIH de profesionales sanitarios. El número de la PEpline es 1-888-448-4911, y se puede acceder también a través de Internet en la dirección <http://nccc.ucsf.edu/clinician-consultation/pep-post-exposure-prophylaxis/>.

INTERVENCIONES PREVENTIVAS EN INDIVIDUOS INFECTADOS

La administración de tratamiento antirretroviral a individuos infectados por el VIH reduce el riesgo de transmisión en más de un 96%, por lo que la supresión de la replicación del VIH hasta niveles indetectables es la intervención más eficaz para reducir el riesgo de transmisión del virus por parte de una persona infectada (indetectable = intransmisible o I = I). En consecuencia, las directrices actuales sobre tratamiento antirretroviral del Department of Health and Human Services de EE. UU. recomiendan iniciar el tratamiento antirretroviral independientemente del resultado del recuento de células CD4+, así como la monitorización de la carga viral para constatar la supresión viral.

Además, los CDC, la Health Resources and Services Administration, los National Institutes of Health y la Infectious Diseases Society of America han publicado recomen-

daciones conjuntas para incorporar la prevención del VIH al entorno médico en que se tratan estas infecciones. Estas directrices dan prioridad a cuatro aspectos: 1) la detección sistemática de comportamientos de riesgo y de ETS; 2) proporcionar información general y personalizada acerca de la forma de reducir el riesgo al mínimo; 3) cuando esté indicado, derivar a los pacientes a servicios en que el riesgo pueda ser reducido (p. ej., centros de desintoxicación), y 4) garantizar que los pacientes sean bien asesorados y dispongan de servicios de referencia a los que acudir. Las personas infectadas por el VIH deben ser sometidas a seguimiento sistemático para la detección de ETS y ser tratadas en caso de que sea necesario. En sus directrices para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual publicadas en el año 2010, los CDC recomiendan que todos los pacientes diagnosticados por primera vez de infección por el VIH sean estudiados para comprobar si padecen gonorrea, infección por clamidias, hepatitis B o C, y sífilis. Este cribado de ETS curables (gonorrea, infección por clamidias, sífilis) se debe llevar a cabo anualmente en los pacientes sexualmente activos. Puede ser conveniente llevar a cabo este cribado con más frecuencia según el comportamiento de riesgo del paciente, la epidemiología local de las ETS y la forma en que se suelen detectar las ETS, por cribado o por la presencia de síntomas.

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS EN DESARROLLO

Como se muestra en la figura 363-1, se dispone de muchas estrategias preventivas, y hay algunas que se encuentran en fase de desarrollo. En cuanto a las vacunas, los esfuerzos se centran en la generación de diferentes tipos de anticuerpos. Los anticuerpos neutralizantes de amplio espectro confieren a los macacos una protección casi total frente a la infección durante varios meses, lo que abre las puertas a la posible consecución de una vacuna protectora.¹¹ Se encuentran en fase 2 de desarrollo fármacos antirretrovirales inyectables que podrían suponer avances en la PPE y la PPrE. También hay en curso dos ensayos clínicos en los que se estudia la administración tópica de tenofovir mediante su lenta liberación a partir de un anillo uterino.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:493-505.
- A2. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010;363:2587-2599.
- A3. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012;367:399-410.
- A4. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med.* 2012;367:423-434.
- A5. Choopanya K, Martin M, Sutharasami P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection among people who inject drugs in Bangkok, Thailand: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:2083-2090.
- A6. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2237-2246.
- A7. Abdoal Karim Q, Abdoal Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science.* 2010;329:1168-1174.
- A8. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2015;372:509-518.
- A9. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, et al. Use of a vaginal ring containing dapivirine for HIV-1 prevention in women. *N Engl J Med.* 2016;375:2121-2132.
- A10. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, et al. Safety and efficacy of a dapivirine vaginal ring for HIV prevention in women. *N Engl J Med.* 2016;375:2133-2143.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

de los años noventa y dio lugar a una reducción de dos tercios en las muertes relacionadas con el VIH en un plazo de 2 años en los países desarrollados, con una continuación de dicha reducción con posterioridad. En la actualidad hay 32 fármacos antirretrovirales aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU., y las pautas combinadas de ellos constituyen el patrón estándar de tratamiento. Los beneficios del TAR se han hecho extensivos a los países en desarrollo y, en la actualidad, hay 21 millones de personas que reciben TAR en el mundo. La esperanza de vida de una persona infectada por el VIH tratada de modo adecuado se estima que hoy día es casi igual que la de la población general, tanto en países desarrollados¹ como en países en desarrollo.²

¿CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL?

El TAR para la infección por el VIH ha de instaurarse lo antes posible. Extensos estudios aleatorizados, realizados en países tanto desarrollados como en desarrollo, han constatado una sistemática disminución de la progresión clínica en las personas en las que el TAR se instauraba de inmediato, en comparación con la registrada en las que el tratamiento se retrasaba, con independencia de su recuento de linfocitos CD4.¹² Además, actualmente está sólidamente confirmado que el TAR en infectados por el VIH con supresión de la viremia reduce el riesgo de transmisión a otras personas en más del 90%.¹³

Las directrices vigentes en todo el mundo recomiendan que el TAR se administre a todos los pacientes infectados por el VIH, tanto por los beneficios clínicos para la persona infectada como por la reducción de la transmisión a otros. Las actuales pautas de TAR son potentes, de fácil administración y, en general, bien toleradas.

¿CON QUÉ EMPEZAR?

Desde 1987, la FDA ha aprobado 32 fármacos antirretrovirales, con siete clases de mecanismos diferentes (tabla 364-1). Los objetivos del TAR son suprimir la replicación viral, evitar la aparición de cepas virales resistentes a fármacos, estimular las respuestas inmunológicas, reducir el número de episodios clínicos y prolongar la vida con buen estado de salud.³⁻⁷ Los fármacos antirretrovirales interfieren en los pasos individuales del ciclo de replicación del VIH (fig. 364-1). El primer paso del ciclo vital del VIH es la penetración, proceso de tres fases que se inicia con la unión de la glucoproteína de la membrana externa del VIH (gp120) con el receptor CD4 en la superficie de los linfocitos CD4⁺. Esta unión induce un cambio conformacional en la gp120, que desencadena la segunda fase de la penetración del VIH, con la unión a un segundo receptor celular, un receptor de quimiocinas, que puede ser CCR5 (al que se unen los virus R5) o CXCR4 (para virus X4). Algunas cepas del VIH presentan tropismo dual y se unen a receptores tanto CCR5 como CXCR4, y hay algunas personas infectadas con una población mixta de cepas virales R5 y X4. La unión del VIH al receptor de quimiocinas induce un cambio conformacional adicional que permite a la proteína viral gp41 perforar la membrana de la célula diana y, a continuación, plegarse sobre sí misma en forma de espiral, generando una interacción que produce fusión de las membranas celular y viral y liberación del contenido de la partícula viral (ARN viral, proteínas virales) al citoplasma celular.

En la célula, el ARN viral es transcrito a ADN viral por una enzima específica viral denominada *transcriptasa inversa del VIH*. Tras la transcripción, dos cadenas de ADN viral forman un complejo bicatenario, catalizado por una segunda enzima específica del virus, la *integrasa del VIH*, que también promueve el transporte del complejo de ADN viral al interior del núcleo de la célula y la transferencia de cadenas de ADN, es decir, la integración aleatoria del ADN viral en el genoma celular. A partir de la integración del ADN viral, la célula queda infectada de por vida. La célula puede entrar en un período de latencia, sobreviviendo así hasta 60 años, o bien activarse, para transcribir el ADN tanto celular como viral a ARN, y traducir a continuación el ARN a proteínas, incluidas las proteínas virales, que se ensamblan en la superficie de la célula y después sufren un proceso de gemación, formando nuevas partículas virales. Tras la gemación, una tercera proteína específica del virus, la *proteasa del VIH*, escinde las proteínas precursoras virales, paso necesario para la maduración y la infectividad del virus. Una célula infectada puede producir de cientos a miles de nuevas partículas virales, muchas de las cuales podrán iniciar de nuevo el proceso al entrar en contacto con otro linfocito T CD4⁺.

Los fármacos antirretrovirales inhiben los pasos del ciclo de replicación del VIH (v. fig. 364-1). Tres clases de fármacos inhibidores de la penetración actúan sobre el primer paso del ciclo vital del VIH, la penetración viral, inhibiendo los cambios conformacionales tras la unión al receptor CD4 (inhibidores posfijación a CD4), la unión al receptor de quimiocinas CCR5 (antagonistas de CCR5) o la fusión de las membranas (inhibidores de la fusión). Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) se dirigen contra la enzima específica del virus *transcriptasa inversa del VIH*. Una segunda clase de inhibidores de la transcriptasa inversa del virus la constituyen los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN), que se unen a una parte diferente de la misma enzima. Los inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa (ITCI) inhiben la enzima específica del virus *integrasa del VIH*, actuando directamente sobre la transferencia del ADN viral al genoma de la célula huésped. Los inhibidores de la proteasa (IP) se unen al sitio activo de la enzima *proteasa del VIH* e impiden la escisión de los precursores proteicos, la maduración viral y la adquisición de infectividad.

364

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

ROY M. GULICK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El desarrollo de un tratamiento antirretroviral (TAR) eficaz para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los logros más notables en la medicina moderna. El tratamiento farmacológico triple fue presentado por primera vez a mediados

TABLA 364-1 FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

CLASE DE MECANISMO FARMACOLÓGICO	NOMBRE GENÉRICO	ABREVIATURA(S)	AÑO DE APROBACIÓN POR LA FDA
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITIAN) DEL VIH			
	Zidovudina	ZDV, AZT	1987
	Didanosina	ddI	1991*
	Zalcitabina	ddC	1992 [†]
	Estavudina	d4T	1994*
	Lamivudina	3TC	1995
	Abacavir	ABC	1998
	Fumarato de disoproxilo de tenofovir	TDF	2001
	Emtricitabina	FTC	2003
	Tenofovir alafenamida	TAF	2015
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITINAN) DEL VIH			
	Nevirapina	NVP	1996
	Delavirdina	DLV	1997*
	Efavirenz	EFV	1998
	Etravirina	ETR	2008
	Rilpivirina	RPV	2010
	Doravirina	DOR	2018
INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP) DEL VIH			
	Saquinavir	SQV	1995
	Ritonavir	RTV	1996
	Indinavir	IDV	1996
	Nelfinavir	NFV	1997
	Amprenavir	APV	1999 [†]
	Lopinavir/ritonavir	LPV/r	2000
	Atazanavir	ATV	2003
	Fosamprenavir	FPV	2003
	Tipranavir	TPV	2005
	Darunavir	DRV	2006
INHIBIDORES DE LA PENETRACIÓN (IP) DEL VIH			
	Enfuvirtida	ENF, T-20	2003
	Maraviroc	MVC	2007
	Ibalizumab	IBA	2018
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (ITCI) DEL VIH			
	Raltegravir	RAL	2007
	Elvitegravir	EVG	2011
	Dolutegravir	DTG	2013
	Bictegravir	BIC	2018 [†]

*Prevista su retirada del mercado.

[†]Retirado del mercado.

FDA, Food and Drug Administration de EE. UU.; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Actualmente se dispone de nueve pautas de una sola pastilla diaria aprobadas por la FDA, que gozan de notable aceptación entre los profesionales sanitarios y los pacientes y que generan un excelente cumplimiento, con una supresión viral superior al 85% en algunos grupos (tabla 364-2).[■] No obstante, ciertas pautas antirretrovirales de dos fármacos, administradas como tratamiento inicial o de mantenimiento, obtuvieron una eficacia no inferior a la de los regímenes estándar de tres fármacos en estudios aleatorizados en fase 3, en los que se incluyeron combinaciones de dolutegravir con lamivudina o rilpivirina.[■] Potencia, comodidad de uso y tolerabilidad son cualidades esenciales de los actuales tratamientos antirretrovirales, responsables de sus duraderos beneficios clínicos. En las directrices de EE. UU. sobre TAR (tabla 364-3), las pautas iniciales recomendadas son combinaciones de dos análogos de nucleósidos y un tercer fármaco (inhibidor de la integrasa). A nivel mundial, la pauta más utilizada es la que combina dos análogos de nucleósidos y un inhibidor no análogo de nucleósidos (ITINAN), el efavirenz.

¿CUÁNDO MODIFICAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL?

En un paciente estable que recibe TAR, el ARN del VIH se debe controlar cada 3-6 meses. Aunque las tasas de supresión viral superan el 85%, algunos pacientes experimentan fracaso virológico, cuando la carga viral, antes indetectable, supera repetidamente el límite de detección de la prueba de ARN del VIH (20, 40 o 50 copias/ml). Las razones por las que el tratamiento puede fracasar comprenden cumplimiento insuficiente, resistencia basal al fármaco o resistencia cruzada, utilización previa de TAR, uso de pautas antirretrovirales poco potentes, concentraciones de fármacos inadecuadas e interacciones fármaco-fármaco, penetración en reservorios tisulares (p. ej., aparato genital, sistema nervioso central [SNC]), experiencia insuficiente del personal sanitario u otras razones desconocidas. Además, en un paciente determinado, el fracaso puede deberse a más de uno de esos factores. Uno de los retos que se plantean cuando un tratamiento falla es determinar la causa del fracaso, para poder elegir una nueva pauta que corrija la razón de dicho fracaso.

Las directrices sobre TAR de EE. UU. recomiendan abordar el fracaso virológico cambiando sin demora la pauta de tratamiento cuando este fracaso se confirma. El fracaso

virológico puede definirse como la detección repetida de ARN del VIH en un paciente que cumple la pauta de tratamiento. Es improbable que las concentraciones de ARN del VIH inferiores al nivel umbral de detección de la prueba causen desarrollo de cepas resistentes a los fármacos. Las concentraciones confirmadas superiores a 200 copias/ml (y, ciertamente, las superiores a 500 copias/ml) dan lugar a selección de cepas del virus resistentes a fármacos, y al consiguiente fracaso del tratamiento. Mayor es la controversia sobre los casos en los que la concentración de ARN del VIH queda comprendida reiteradamente entre el umbral de detección y las 200 copias/ml (viremia de bajo nivel), que puede representar un nivel de estabilización virológica mayor de lo normal, y no replicación viral en curso, por lo que tal vez es innecesaria la modificación del tratamiento.

El VIH es propenso a los errores en la replicación génica, por lo que una persona está infectada no por un solo virus, sino por un «enjambre» de cepas virales relacionadas con diferentes patrones de mutación genética. La resistencia a los fármacos es generada por cepas con sustituciones aminoácídicas específicas en las proteínas virales (transcriptasa inversa del VIH, proteasa del VIH, integrasa del VIH), que son seleccionadas en presencia de un fármaco antirretroviral. Por ejemplo, con replicación viral en curso en presencia de los análogos de nucleósidos emtricitabina o lamivudina, es posible seleccionar una cepa del virus en la que se haya producido una sustitución de metionina por valina en la posición aminoácídica 184 de la transcriptasa inversa del VIH (consignada como M184V), que generará resistencia completa a esos fármacos. Se considera que los fármacos en los que las sustituciones únicas generan resistencia poseen una baja barrera para dicha resistencia, y entre ellos se cuentan los análogos de nucleósidos emtricitabina y lamivudina, los ITINAN efavirenz y nevirapina, y los inhibidores de la integrasa elvitegravir y raltegravir. Se considera, en cambio, que los fármacos que requieren sustituciones múltiples, como el análogo de nucleósidos zidovudina, la mayoría de los inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores de la integrasa bictegravir y dolutegravir, presentan una mayor barrera a la resistencia. En los fármacos con patrones de resistencia solapados se registra resistencia cruzada. Por ejemplo, un paciente que desarrolla resistencia a la emtricitabina con la sustitución M184V tendrá resistencia cruzada total a la lamivudina, aunque no la haya tomado nunca. La resistencia a los fármacos se puede valorar mediante un genotipo del

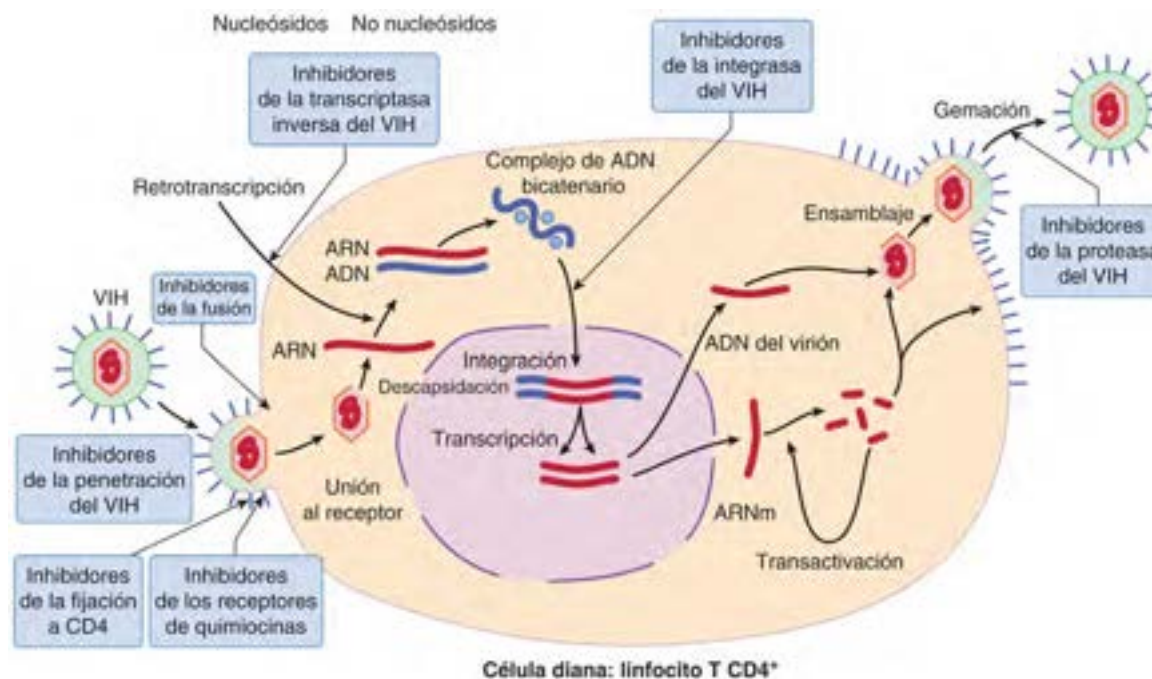


FIGURA 364-1. Ciclo vital del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y mecanismos de las siete clases de fármacos antirretrovirales. Véase texto (apartado «¿Con qué empezar?») para más detalles.

TABLA 364-2 COMBINACIONES DE ANTIRRETROVIRALES EN DOSIS FIJAS

CLASE(S) DE FÁRMACOS	NOMBRES GENÉRICOS	ABREVIATURA(S)	DOSIFICACIÓN	AÑO DE APROBACIÓN POR LA FDA
2 ITIAN	Zidovudina + lamivudina	ZDV/3TC	Dos veces al día	1997
3 ITIAN	Abacavir + zidovudina + lamivudina	ABC/ZDV/3TC	Dos veces al día	2000
IP reforzado	Lopinavir + ritonavir	LPV/RTV	Una o dos veces al día	2000
2 ITIAN	Fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina	TDF/FTC	Una vez al día	2004
2 ITIAN	Abacavir + lamivudina	ABC/3TC	Una vez al día	2004
2 ITIAN + ITINAN	Fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina + efavirenz*	TDF/FTC/EFV*	Una vez al día	2006
2 ITIAN + ITINAN	Fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina + rilpivirina*	TDF/FTC/RPV*	Una vez al día	2011
2 ITIAN + reforzado ITCI	Fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina + elvitegravir + cobicistat*	TDF/FTC/EVG/c*	Una vez al día	2012
2 ITIAN + ITCI	Abacavir + lamivudina + dolutegravir*	ABC/3TC/DTG*	Una vez al día	2014
PI reforzado	Atazanavir + cobicistat	ATV/c	Una vez al día	2015
PI reforzado	Darunavir + cobicistat	DRV/c	Una vez al día	2015
2 ITIAN + ITCI reforzado	Tenofovir alafenamida + emtricitabina + elvitegravir + cobicistat*	TAF/FTC/EVG/c*	Una vez al día	2015
2 ITIAN + ITINAN	Tenofovir alafenamida + emtricitabina + rilpivirina*	TAF/FTC/RPV*	Una vez al día	2016
2 ITIAN	Tenofovir alafenamida + emtricitabina	TAF/FTC	Una vez al día	2016
2 ITIAN + ITCI	Tenofovir alafenamida + emtricitabina + bictegravir*	TAF/FTC/BIC*	Una vez al día	2018
2 ITIAN + IP reforzado	Tenofovir alafenamida + emtricitabina + darunavir + cobicistat*	TAF/FTC/DRV/c*	Una vez al día	2018
2 ITIAN + ITINAN	Fumarato de disoproxilo de tenofovir + lamivudina + doravirina*	TDF/3TC/DOR*	Una vez al día	2018

*Pauta de tratamiento antirretroviral (TAR) con una pastilla una vez al día.

ITCI, inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa (inhibidor de la integrasa); IP, inhibidor de la proteasa; ITIAN, inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos; ITINAN, inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos.

VIH que identifique las sustituciones de aminoácidos que deben correlacionarse con la resistencia, o mediante un fenotipo del VIH que evalúa el crecimiento viral en presencia de cada uno de los fármacos antirretrovirales.⁸

Otro problema clínico es el fracaso inmunológico, que se produce cuando un paciente sometido a TAR consigue la supresión viral, pero no que aumente su recuento de linfocitos CD4. La causa del fracaso inmunológico no está clara, pero se han notificado asociaciones a varios factores, como recuentos de CD4 inferiores a 200 células/μl al comienzo del TAR, edad avanzada, coinfecciones, medicamentos antiguos (p. ej., zidovudina o la combinación de didanosina y tenofovir), activación inmunitaria persistente y pérdida de potencial regenerativo. No hay ningún tratamiento aceptado para el fracaso inmunológico. Ni cambiando los fármacos ni añadiendo otros nuevos se consigue mejorar la respuesta de los linfocitos CD4. Se han estudiado abordajes de tipo inmunológico que, sin embargo, no han resultado eficaces. Por ejemplo, en dos extensos ensayos clínicos aleatorizados, la interleucina 2 se asoció a aumento del recuento de linfocitos CD4, si bien no se constaron beneficios clínicos relacionados con dicho aumento. El

abordaje actual consiste en continuar con el tratamiento antirretroviral, optimizar la profilaxis de las infecciones oportunistas y someter al paciente a seguimiento estrecho.

¿A QUÉ TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SE DEBE CAMBIAR?

El actual objetivo para todos los pacientes infectados por el VIH que reciben TAR, con independencia de que hayan sido tratados previamente o no, es suprimir al máximo la carga viral, por debajo del límite de detección de las pruebas. En pacientes que han recibido tratamiento previo, ello se hace revisando el historial del TAR, con especial atención al cumplimiento, la tolerabilidad y las posibles interacciones entre fármacos, realizando pruebas de resistencia a fármacos (genotipo del VIH en el primer o el segundo fracaso; genotipo y fenotipo del VIH en fracasos subsiguientes), identificando qué fármacos y clases farmacológicas pueden ser eficaces y, por último, diseñando una pauta de tratamiento posterior con al menos dos (preferiblemente tres) fármacos antirretrovirales plenamente activos.

TABLA 364-3 PAUTAS RECOMENDADAS PARA EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL INICIAL

PAUTA*	FÁRMACOS
Basada en inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa (ITCI)	Bictegravir/tenofovir alafenamida/emtricitabina (formulación combinada) Dolutegravir/abacavir/lamivudina (formulación combinada) Dolutegravir + fumarato de disoproxilo de tenofovir/emtricitabina (formulación combinada) o tenofovir alafenamida/emtricitabina (formulación combinada) Raltegravir + fumarato de disoproxilo de tenofovir/emtricitabina (formulación combinada) o tenofovir alafenamida/emtricitabina (formulación combinada)

*Tomado de Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. 25 de octubre de 2018. Véanse también la International Antiviral Society—USA (IAS-USA) Guidelines,⁴ European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines⁵ and the World Health Organization Consolidated Guidelines.

[†]Para pacientes HLA-B*5701-negativos.

En años recientes, numerosos nuevos antirretrovirales han hecho posible la consecución de ese objetivo, incluyendo entre ellos fármacos con mecanismos de acción ya existentes, pero activos contra virus resistentes a otros fármacos de su misma clase (el inhibidor de la proteasa del VIH darunavir y el ITINAN del VIH etravirina), así como fármacos con nuevos mecanismos de acción (el inhibidor de la fusión del VIH enfuvirtida, el antagonista de CCR5 maraviroc, el inhibidor posfijación a CD4 ibalizumab y los inhibidores de la integrasa del VIH). Algunos estudios han demostrado que las nuevas pautas de tratamiento antirretroviral inducen supresión viral en la mayoría de los pacientes con tratamiento previo durante períodos prolongados.[■] Otro estudio también concluyó que la inclusión de análogos de nucleósidos en pautas subsiguientes no es necesaria si la pauta correspondiente contiene más de dos antirretrovirales activos.[■]

EFFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD

Los antirretrovirales (como todos los fármacos) se asocian a efectos secundarios y toxicidad. Probablemente, los efectos secundarios más comunes del TAR como grupo son los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas), aunque algunos fármacos (p. ej., zidovudina, ritonavir) tienden a estar más asociados a ellos que otros. Las reacciones adversas se pueden clasificar según su gravedad y las clases de fármacos que las inducen. En ocasiones se registran efectos adversos de potencial riesgo vital, como las hepatitis relacionadas con fármacos asociadas a la administración de ITINAN e inhibidores de la proteasa. Entre ellos, el ITINAN nevirapina es singular por provocar hepatitis relacionada con fármacos con más frecuencia en pacientes con mayores recuentos de CD4 (> 250 células/ μ l en mujeres y > 400 células/ μ l en hombres), probablemente por un mecanismo inmunológico. Una reacción de hipersensibilidad, caracterizada por exantema y síntomas inespecíficos y de potencial riesgo vital, se asocia al análogo de nucleósidos abacavir y, con menor frecuencia, a los ITINAN etravirina y nevirapina. Un singular estudio vinculó la reacción de hipersensibilidad asociada al abacavir con un locus genético que se detecta sistemáticamente en los pacientes (HLA-B*5701, con un costo aproximado de 50 dólares). Si el fármaco se evita en pacientes portadores de este marcador genético, el riesgo de reacción de hipersensibilidad se minimiza. La acidosis láctica se asocia a los análogos de nucleósidos de uso más antiguo (en especial, estavudina y zalcitabina). Los ITINAN, aunque no presentan similitud estructural, se asocian todos ellos a exantema. En ocasiones poco frecuentes se han dado casos de síndrome de Stevens-Johnson con el uso de etravirina o nevirapina. Aunque se ha descrito teratogenia con el efavirenz (categoría D de embarazo de la FDA), nuevas recomendaciones permiten su uso o la continuación de su administración⁹ en mujeres embarazadas. Un informe preliminar notificó asociación a defectos del tubo neural en niños nacidos de madres que tomaban dolutegravir en el momento de la concepción. El efavirenz también se ha correlacionado con riesgo, pequeño, pero aumentado, de las tendencias suicidas.

Los efectos secundarios agudos pueden resultar problemáticos para el paciente y dar lugar a cumplimiento insuficiente. El personal sanitario debe estar en estrecho contacto con los que estén iniciando un nuevo tratamiento antirretroviral, manteniendo un bajo umbral para reemplazar cualquier fármaco que provoque efectos secundarios o reacciones adversas. Como ya se ha indicado, probablemente los efectos adversos más comunes de los antirretrovirales son gastrointestinales, aunque suelen evitarse tomando el TAR con alimento. La zidovudina provoca anemia, neutropenia y fatiga. El efavirenz genera efectos secundarios relacionados con el SNC (p. ej., sueños vívidos, somnolencia) hasta en un 50% de los pacientes, y debe administrarse en ayunas al acostarse. El atazanavir incrementa la concentración de bilirrubina indirecta, inhibiendo la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa, lo que a veces se asocia a ictericia manifiesta, pero sin asociación a otras anomalías en pruebas hepáticas.

Ante la perspectiva actual de administrar el TAR durante toda la vida, resultan especialmente importantes los efectos adversos crónicos y acumulativos. Un incremento de los episodios cardiovasculares se correlaciona con algunos, aunque no todos, los inhibidores de la proteasa¹⁰ y con el abacavir, si bien este último punto es objeto de controversia. El indinavir y el atazanavir inducen cálculos renales. Cambios metabólicos, como hiperglucemia y diabetes manifiesta e hiperlactatemia y/o hiperlipidemia, se asocian a la estavudina y algunos inhibidores de la proteasa. En ocasiones se producen alteraciones morfológicas muy molestas para los pacientes, como la lipoatrofia (pérdida de grasa en la cara y las extremidades), asociada a la estavudina y la zidovudina, y la lipoacumulación (aumento de grasa en las mamas, el abdomen y/o la almohadilla grasa dorsocervical [joroba de búfalo]), vinculada al uso de ciertos inhibidores de la proteasa. Algunos ITIAN,

como la didanosina y la estavudina, provocan una neuropatía periférica tóxica progresiva. El fumarato de disoproxilo de tenofovir se asocia a disfunción tubular renal proximal (síndrome de Fanconi), caracterizada por hipofosfatemia, proteinuria, glucosuria y, en última instancia, creatinina elevada. El fumarato de disoproxilo de tenofovir y los inhibidores de la proteasa se han correlacionado con pérdida de densidad mineral ósea durante el primer año de tratamiento, si bien parece que se estabiliza a continuación.¹¹ Una nueva formulación del tenofovir, la tenofovir alafenamida, se asocia a menor toxicidad renal y ósea. Los nuevos fármacos antirretrovirales y los que se encuentran en fase de investigación a menudo se desarrollan y seleccionan por su mejor tolerabilidad y su menor toxicidad.

POBLACIONES ESPECIALES

Infección aguda y profilaxis

Las directrices actuales recomiendan que a cualquier persona en la que se haya identificado una infección aguda por el VIH se le administre TAR de tres fármacos. El TAR reduce los signos y síntomas de la infección aguda por el VIH y previene la transmisión del virus. Dado el riesgo de que el VIH adquirido sea resistente a fármacos, estimado en EE. UU. en torno al 17%, el TAR se debe iniciar mientras se esperan los resultados del genotipo del virus. Las directrices recomiendan iniciar una pauta que contenga un inhibidor de la proteasa, o dolutegravir, y ajustarla después cuando se disponga de los resultados del estudio genotípico.

Infección oportunista aguda

En un paciente infectado por el VIH no tratado que presenta una infección oportunista debe instaurarse el TAR. En un estudio con pacientes que padecían una infección oportunista tratable diagnosticada en las 2 semanas previas (la mayoría con neumonía por *Pneumocystis*), los participantes fueron aleatorizados a iniciar el TAR en 48 h o a esperar al menos 4 semanas. En el grupo de TAR iniciado antes se registró un número significativamente menor de episodios clínicos (progresión de la enfermedad y muerte). En estudios adicionales realizados con pacientes con tuberculosis también se demostró que iniciar pronto el tratamiento es beneficioso para los pacientes, en especial cuando los recuentos de CD4 son inferiores a 50 células/ μ l.¹² En la actualidad, el inicio del TAR dentro de las primeras 2 semanas siguientes a una infección oportunista se considera la práctica estandarizada. Sin embargo, es necesario actuar con precaución en las infecciones oportunistas del SNC (p. ej., meningitis criptocócica o tuberculosa), ya que algunos estudios realizados en países en desarrollo han constatado aumento de la mortalidad en pacientes que iniciaron el TAR antes.

Coinfección con hepatitis B

Si se inicia el tratamiento para cualquiera de las dos infecciones, ambas deben tratarse de forma óptima, es decir, utilizando dos fármacos activos contra el virus de la hepatitis B y tres fármacos activos contra el VIH. Los antirretrovirales emtricitabina, lamivudina y tenofovir presentan actividad contra ambos virus. Así pues, una pauta adecuada para tratar las dos infecciones puede consistir en tenofovir, emtricitabina (o lamivudina) y un tercer antirretroviral. La interrupción de la administración de fármacos con actividad contra la hepatitis B puede dar lugar a una importante agudización de la hepatitis.

Coinfección con hepatitis C

El momento óptimo para tratar una infección de hepatitis C en una persona con infección por el VIH no se conoce. Los nuevos inhibidores de la proteasa de la hepatitis C no guardan relación con los inhibidores de la proteasa del VIH y no son, por tanto, activos contra este último. Es posible que se registren interacciones farmacológicas importantes entre los antirretrovirales y los fármacos usados para la hepatitis, por lo que, en este contexto, es necesario consultar con un experto.

Embarazo

Las directrices sobre tratamiento perinatal de EE. UU. recomiendan administrar TAR a todas las mujeres embarazadas infectadas para prevenir la transmisión del VIH de madre a hijo, independientemente del recuento de linfocitos CD4 o de la concentración de ARN viral.¹³ En función de su eficacia, tolerabilidad, comodidad de uso y seguridad, los fármacos preferidos durante el embarazo son los pares de ITIAN abacavir/lamivudina o fumarato de disoproxilo de tenofovir/emtricitabina (o lamivudina), combinados con un tercer fármaco: los IP reforzados con ritonavir, atazanavir y darunavir, o los inhibidores de

la integrasa dolutegravir (después del primer trimestre) o raltegravir. Hay otros fármacos que se consideran alternativos, y se dispone de insuficientes datos sobre otras opciones nuevas (como el inhibidor de la integrasa bictegravir). Las directrices de EE. UU. también recomiendan mantener el uso del efavirenz en embarazadas si la supresión viral es máxima.

TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL COMO PREVENCIÓN

Una de las estrategias más satisfactorias para la prevención del VIH es el uso de TAR, tanto en infectados por el virus como en no infectados (cap. 363). El primer ejemplo de ello fue la prevención de la transmisión de madre a hijo en madres infectadas administrándoles TAR. En un estudio clásico realizado desde mediados de los noventa se demostró que la administración de un único fármaco, la zidovudina, a una madre infectada por el VIH reducía el riesgo de transmisión al lactante de un 25 a un 8%. La pauta habitual actual es administrar a las madres un TAR de tres fármacos, con una reducción resultante del riesgo de transmisión hasta menos del 0,5%.

Un extenso estudio multinacional asignó de forma aleatoria a personas infectadas por el VIH con recuentos de linfocitos CD4 de entre 350 y 550 células/ μ l, comprometidas con una pareja no infectada, a un grupo que iniciaría el TAR de forma inmediata o a otro que esperaría a hacerlo hasta que el recuento fuera inferior a 250 células/ μ l, procediendo en los dos grupos a seguimiento de los miembros seronegativos de la pareja. De las 46 infecciones relacionadas, 43 se produjeron en el grupo no sometido a TAR, mientras que solo 3 afectaron a personas aleatorizadas a recibir TAR (ninguna de las cuales presentaba concentraciones de fármaco detectables). En consecuencia, la administración de TAR a una persona infectada por el VIH se asoció a una reducción de al menos el 93% en la transmisión del virus a la pareja no infectada.

La administración de TAR a personas expuestas a riesgo no infectadas por el VIH para evitar la infección es otra estrategia que se ha investigado. La profilaxis postexposición (PPE) se recomienda en virtud de los resultados de un antiguo estudio de casos y controles, en el que participaron trabajadores sanitarios expuestos al VIH, en el que la administración de zidovudina se asoció a una disminución del 81% del riesgo de seroconversión en relación con la ausencia de profilaxis. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. recomiendan administrar TAR con tres fármacos dentro de un plazo de 72 h durante 4 semanas, tras una exposición significativa (ocupacional o no) al VIH.¹⁴

La profilaxis previa a la exposición (PPe)¹⁵ es una estrategia en la que se administra TAR con dos fármacos a personas no infectadas por el VIH expuestas a riesgo con objeto de reducir el riesgo de contagio de la infección. Estudios recientes en hombres que mantenían relaciones sexuales con otros hombres mostraron una reducción superior al 85% en las nuevas infecciones por el VIH.¹⁶ Otros estudios demostraron la eficacia de la PPe en heterosexuales africanos¹⁷ y en usuarios de drogas por vía parenteral tailandeses.¹⁸ Cabe reseñar que otros estudios sobre PPe en mujeres africanas no identificaron efectos beneficiosos, principalmente por cumplimiento insuficiente.¹⁹ Las actuales directrices de los CDC recomiendan PPe para personas de alto riesgo con TAR de dos fármacos con fumarato de disoproxilo de tenofovir/emtricitabina (coformulados), después de que se haya descartado la infección crónica o aguda por el VIH, junto con seguimiento continuado del estado serológico en relación con el virus y de la función renal, el cribado de enfermedades de transmisión sexual, el asesoramiento sobre reducción del riesgo y la distribución de preservativos.

CURA

Aunque el TAR actual es altamente eficaz, no es curativo. Poco tiempo después de la infección, el VIH establece un reservorio celular de linfocitos T CD4⁺ latente que puede persistir durante décadas. Incluso tras una supresión viral prolongada inducida por el TAR, este reservorio celular latente no disminuye significativamente. Las estrategias de intensificación del TAR, cambiando o añadiendo fármacos antirretrovirales, no han tenido éxito en la reducción del reservorio viral. La cura del VIH es una aspiración, que puede plantearse a partir de pautas de esterilización (eliminación completa del VIH) o funcionales (supresión del VIH sin TAR).¹⁶ La cura esterilizante mejor documentada es el caso de un hombre con infección por el VIH bien controlada mediante TAR, que desarrolló leucemia mielógena aguda y fue sometido a radioterapia y quimioterapia citotóxica y que, en última instancia, recibió un trasplante de médula ósea de un donante con una delección en el gen que codifica el receptor CCR5, necesario para que el VIH penetre en las células. Tras más de 10 años sin TAR y sin el VIH detectable, este paciente se considera curado. Un ejemplo de cura funcional es la cohorte VISCONTI, integrada por 14 personas con infección por el VIH tratados durante su fase aguda, que interrumpieron el TAR y en los que se mantuvo la supresión de la viremia. En la actualidad, la cura del VIH es objeto de una activa investigación.



Bibliografía de grado A

- Severe P, Juste MA, Ambrose A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med.* 2010;363:257-265.
- Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015;373:795-807.
- Danel C, Moh R, TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373:808-822.

- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med.* 2016;375:830-839.
- Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med.* 2014;161:461-471.
- Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV.* 2015;2:e127-e136.
- Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet.* 2015;385:2606-2615.
- Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;390:2063-2072.
- Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;390:2073-2082.
- Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet.* 2018;391:839-849.
- Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet.* 2019;393:143-155.
- Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:587-596.
- Tashima KT, Smeaton LM, Fichtenbaum CJ, et al. HIV salvage therapy does not require nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2015;163:908-917.
- Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2237-2246.
- McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet.* 2016;387:53-60.
- Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012;367:399-410.
- Tshigma MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med.* 2012;367:423-434.
- Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:2083-2090.
- Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2012;367:411-422.
- Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2015;372:509-518.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

365

COMPLICACIONES MICROBIANAS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

HENRY MASUR Y COLLEEN HADIGAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los casos iniciales del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se identificaron al detectarse enfermedades infecciosas inusuales en pacientes que no habían sido diagnosticados previamente de inmunodeficiencia. La neumonía por *Pneumocystis (jirovecii)* (NPJ), la encefalitis por *Toxoplasma*, la retinitis por citomegalovirus (CMV) y la bacteriemia por *Mycobacterium avium*, así como el sarcoma de Kaposi y el linfoma del sistema nervioso central (SNC), eran tan inhabituales en pacientes previamente sanos que de inmediato se suscitó la sospecha de que los pacientes debían padecer alguna nueva forma de déficit inmunitario, en especial cuando pacientes concretos contraían más de una de estas infecciones de manera sucesiva o concurrente, y cuando se observó que el número de tales pacientes aumentaba con rapidez. Los síndromes infecciosos específicos que afectaban a los pacientes eran tan característicos de este nuevo síndrome que su desarrollo en pacientes previamente sanos fue pronto considerado como «definitivo de sida», hasta que se descubrió la etiología retroviral del síndrome y se dispuso de pruebas diagnósticas para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) adecuadas para su aplicación generalizada.

Los primeros años de la epidemia de sida se dedicaron a aprender cómo reconocer y tratar las enfermedades infecciosas y tumores oportunistas mencionados. Al comienzo de la epidemia, los profesionales clínicos se veían limitados por la escasez de medios diagnósticos accesibles y precisos para la detección de muchos de estos patógenos oportunistas. Eran, asimismo, escasos los abordajes terapéuticos y preventivos de algunos de los microorganismos causales comunes. A medida que se desarrollaron mejores técnicas diagnósticas y tratamientos farmacológicos más eficaces, los pacientes sobrevivían a las infecciones oportunistas con creciente frecuencia. La demostración de que la quimioprofilaxis específica podía prevenir muchas de estas enfermedades infecciosas también mejoró moderadamente la calidad y la duración de la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes no mejoró de manera radical hasta el desarrollo de pautas antirretrovirales que aportaron supresión duradera del VIH y reconstitución inmunitaria, lo que redujo sustancialmente o eliminó la incidencia de las ulteriores infecciones oportunistas.

COMPLICACIONES MICROBIANAS

A pesar de la generalizada disponibilidad en EE. UU. de pautas antirretrovirales eficaces desde finales de los años noventa, las infecciones oportunistas relacionadas con el sida continúan siendo frecuentes en muchos centros sanitarios, especialmente en los que se atiende a poblaciones con acceso deficiente a la atención sanitaria.

Alrededor del 10% de los pacientes infectados por el VIH en EE. UU. desconocen que padecen infección retroviral. Los integrantes de este grupo a menudo acuden a los centros sanitarios con infecciones oportunistas, que son el primer indicio de que presentan infección por el VIH.

Además, un número sustancial de pacientes saben que están infectados por el VIH, pero no reciben asistencia debido a factores económicos, conductuales o sociales. Estos pacientes también presentan infecciones oportunistas iniciales o en serie, ya que no se benefician de un tratamiento antirretroviral (TAR) estable y eficaz.

Incluso en pacientes en los que el TAR se instaure y se cumple rigurosamente, son posibles las infecciones oportunistas. En las primeras semanas o meses siguientes al comienzo del TAR, las infecciones oportunistas pueden desarrollarse debido a reconstitución inmunitaria o desenmascaramiento (síndromes inflamatorios de reconstitución inmunitaria), es decir, a síndromes infecciosos debidos a respuesta inmunológica aumentada a organismos latentes o a antígeno residual (cap. 367). Además, incluso los numerosos pacientes que mantienen supresión viral sostenida y elevación de CD4 como consecuencia del TAR continúan estando expuestos de por vida a riesgo aumentado de ciertas infecciones, como la enfermedad neumocócica y la tuberculosis, si bien la magnitud del incremento del riesgo disminuye a medida que se elevan los recuentos de CD4. Por último, algunas infecciones oportunistas se registran en contadas ocasiones con recuentos de CD4 insólitamente altos.

A medida que los pacientes viven más tiempo, es mayor la probabilidad de que registren morbilidad crónica y mortalidad crecientes por ciertos virus latentes, como el virus del papiloma humano (VPH) (cap. 349),¹ el virus de la hepatitis C (VHC)² y el virus de la hepatitis B (VHB) (cap. 140),³ así como por el virus JC y el virus del herpes humano-8 (VHH-8) (cap. 367).⁴ La progresión a infección por el VHC y el VHB se ve acelerada en los pacientes con el VIH en relación con los no infectados por el virus, lo que da lugar a un desarrollo más rápido de cirrosis, insuficiencia hepática y hepatoma. El VPH se asocia a carcinomas de cuello uterino y anal, así como a cánceres orales. El virus JC se asocia a enfermedad neurológica progresiva y el VHH-8 se correlaciona con sarcoma de Kaposi y otros cuadros neoplásicos, como la enfermedad de Castleman multicéntrica. Estos procesos crónicos vinculados a virus latentes están siendo causa de morbilidad y mortalidad crecientes.

Además de las infecciones oportunistas y de las neoplasias malignas, una complicación imprevista de la enfermedad por el VIH crónico, que afecta incluso a pacientes con supresión de la carga viral, es un estado inflamatorio persistente que parece relacionado con la viremia por el VIH. Esta viremia suele estar por debajo del límite de detección de las pruebas sanguíneas estándar, y puede relacionarse con la replicación del virus en reservorios poco conocidos. Parece que este estado inflamatorio persistente acelera la enfermedad aterosclerótica cardiovascular y cerebrovascular, la nefropatía y la hepatopatía. Dicho estado interacciona con las disfunciones metabólicas relacionadas con el sida, como las disglucemias y las dislipidemias, lo que agudiza y complica la aterosclerosis acelerada inducida por la inflamación (cap. 366).⁵

BIOPATOLOGÍA

La infección por el VIH provoca una disfunción de la inmunidad celular mediante múltiples mecanismos, entre los que cabe citar la reducción del número y la capacidad funcional de los linfocitos CD4. El defecto inmunitario de los pacientes infectados por el VIH es muy específico: en ninguna otra población se presentan con tanta frecuencia la NPJ, la encefalitis por toxoplasma, la retinitis por CMV, la infección diseminada por complejo *Mycobacterium avium* (MAC), la meningitis criptocócica, la criptosporidiosis, la microsporidiosis y el sarcoma de Kaposi. Es también reseñable que algunas infecciones que pueden preverse en pacientes con infección por el VIH y bajos recuentos de CD4 son, de hecho, inusuales. Son así infrecuentes los diagnósticos de neumonía por CMV o MAC, bacteriemia o meningitis por *Listeria monocytogenes*, o infección diseminada por el VHS o el VVZ.

Las infecciones oportunistas que afectan a pacientes con infección por el VIH difieren sustancialmente no solo en su incidencia, sino también en su evolución natural, con

respecto a las observadas en pacientes con otras inmunodeficiencias, como las debidas a corticosteroides o inhibidores de la calcineurina. Por ejemplo, la NPJ es de manera característica una enfermedad mucho menos activa en pacientes con infección por el VIH que en receptores de trasplantes de células madre o en pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer. La toxoplasmosis es mucho más probable que sea un proceso relacionado con el sistema nervioso central en pacientes con infección por el VIH, mientras que es con mayor frecuencia un proceso diseminado en receptores de trasplantes. El abordaje eficaz puede requerir ciclos de tratamiento más largo en los pacientes con el VIH/sida que en los afectados por otras inmunodeficiencias. Por otra parte, tras la respuesta clínica al tratamiento, las recidivas son inusualmente frecuentes en pacientes con el VIH afectados por NPJ, retinitis por CMV, bacteriemia por MAC o meningitis criptocócica, cuando no han sido reconstituidos inmunológicamente con TAR.

El número de linfocitos CD4 circulantes es un excelente marcador pronóstico y un buen indicador de la predisposición de los pacientes con el VIH/sida a las infecciones oportunistas (fig. 365-1). El control prospectivo de los recuentos de CD4 se ha convertido, pues, en la pauta de referencia de la atención al paciente. La carga viral del VIH en sangre es también un factor predictivo independiente de la propensión del huésped a las infecciones oportunistas, si bien no es tan sensible y específica como los recuentos de CD4 al estimar la supervivencia o valorar la predisposición a las infecciones oportunistas. Aunque los linfocitos CD4 son cruciales para las defensas del huésped en todos los pacientes, el recuento de CD4 circulantes es mucho más útil en la predicción de la predisposición a la infección en los infectados por el VIH que en cualquier otra población de pacientes.

Las infecciones oportunistas específicas que desarrolla una persona infectada por el VIH no solo se ven influidas por los defectos inmunitarios propios del paciente, sino también por factores ambientales. Por ejemplo, en regiones del mundo en las que la exposición a *M. tuberculosis* es frecuente, la tuberculosis es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con infección por el VIH, independientemente del recuento de CD4, aunque la incidencia de la enfermedad aumenta al ir disminuyendo el recuento. En cambio, en las zonas del mundo como EE. UU., en las que la exposición a la tuberculosis es relativamente infrecuente, la enfermedad se registra en contadas ocasiones, salvo en inmigrantes y en personas expuestas a poblaciones especiales, como las recluidas en prisión o las de los albergues para personas sin hogar. La infección por MAC es más común que la tuberculosis en EE. UU. (aunque la incidencia de la enfermedad por *M. avium* en pacientes con infección por el VIH parece haber disminuido en el país en años recientes, en parte por la supresión viral más generalizada inducida por el TAR). De manera similar, en muchas regiones del mundo en vías de desarrollo, los pacientes están expuestos a salmonela, toxoplasma y *Cryptococcus* con mayor frecuencia que en EE. UU. y, como consecuencia de ello, estas enfermedades en pacientes infectados por el VIH son mucho más habituales en esas regiones que en EE. UU.

Estudios sobre el microbioma humano proporcionan una interesante perspectiva de los factores que pueden influir en el espectro de patógenos causantes de enfermedades en pacientes con infección por el VIH.⁶ Por ejemplo, los infectados por el VIH con menores recuentos de CD4 presentan cambios demostrables en su microbioma respiratorio, en comparación con otras poblaciones de pacientes, cambios que tienden a revertirse con un tratamiento eficaz del virus.

Los factores conductuales también son importantes determinantes de qué infecciones oportunistas se producen. Los usuarios de drogas por vía parenteral tienen mayor probabilidad de infección por el VHC y el VHB que los pacientes equivalentes sin antecedentes de consumo de drogas por esa vía. Asimismo, tienen mayor probabilidad de desarrollar ciertos procesos no oportunistas, como la infección por *Staphylococcus aureus*, debido a las exposiciones parenterales. Los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres que desarrollan proctitis o colitis tienen más probabilidad de padecer enfermedad rectal por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* (en especial las cepas del linfogranuloma venéreo) o *Shigella* que las personas que no pertenecen a ese grupo.

Los patógenos que producen enfermedad activa en pacientes infectados con el VIH pueden ser organismos de adquisición reciente y originarse por reactivación de organismos latentes adquiridos meses o años antes. *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis*

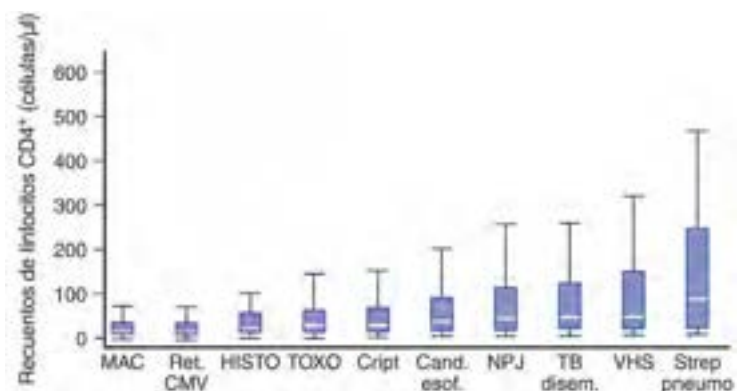


FIGURA 365-1. Distribución de los recuentos de linfocitos CD4⁺ en el diagnóstico de la infección oportunista.

jirovecii, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, y los virus del herpes simple y el herpes zóster y el CMV son todos ellos ejemplos de patógenos que pueden producir enfermedad aguda poco tiempo después de la exposición o tras muchos meses o años de latencia, como se ha demostrado en estudios de tipificación molecular o epidemiología clínica. En consecuencia, son muchos los patógenos que se deben considerar como posibles agentes etiológicos, aunque la exposición pueda haberse producido en un pasado lejano.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una de las primeras observaciones sobre la enfermedad clínica en pacientes con sida fue que, en ellos, las manifestaciones de las infecciones oportunistas no eran iguales que las presentaciones en otros pacientes inmunodeprimidos. Por ejemplo, en los pacientes con sida, la NPJ es más probable que se manifieste con síntomas subagudos a lo largo de semanas o meses, con mucha más frecuencia que en personas no infectadas por el VIH que padecen cáncer o han recibido un trasplante, en los que la presentación aguda tiene lugar en pocos días. Entre los pacientes diagnosticados de NPJ, los que padecen sida suelen presentar menos hipoxemia e infiltrados radiográficos menos manifiestos, a pesar de la larga duración de los síntomas antes del diagnóstico. El número de organismos que se detecta en muestras de esputo o lavado broncoalveolar también es mayor en pacientes con sida que en otras personas inmunodeprimidas, como los pacientes con cáncer o los receptores de trasplantes, aun con menor gravedad de los síntomas. También es más probable que los pacientes con sida desarrollen toxicidad limitante del tratamiento asociada al uso de trimetoprim-sulfametoxazol con más frecuencia que los pacientes cancerosos o los receptores de trasplantes. Es asimismo más probable que en otros inmunodeprimidos que los pacientes con sida registren recidivas múltiples si no reciben quimioprofilaxis.

Por lo que respecta a las infecciones por *Toxoplasma gondii*, los pacientes con sida desarrollan de forma característica encefalitis por toxoplasma. Otras poblaciones inmunodeprimidas suelen desarrollar con mayor frecuencia enfermedad visceral diseminada que afecta al hígado, el bazo o los riñones. De modo similar, el CMV provoca en pacientes con el VIH/sida retinitis y colitis. En cambio, en pacientes con trasplantes de células madre, la retinitis por CMV es relativamente inhabitual, mientras que la neumonía es frecuente.

Algunos patógenos que se han reconocido como causa común de enfermedad en pacientes con el VIH/sida, como *M. avium*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, *Bartonella* y el VHH-8, pocas veces habían sido descritos como causas potencialmente mortales antes de la epidemia del VIH/sida. Aunque los estudios diagnósticos sobre estos patógenos han mejorado, los organismos siguen siendo identificados con mucha mayor frecuencia en pacientes con el VIH/sida que en otras poblaciones de pacientes con alto grado de inmunodepresión intensamente inmunodeprimidos. Por el contrario, como se ha indicado anteriormente, algunos patógenos que antes se consideraban probablemente asociados al sida, basándose en los mecanismos de respuesta inmunitaria del huésped, entre ellos *Listeria monocytogenes*, los virus del herpes simple o el herpes zóster diseminados, y *Strongyloides stercoralis*, rara vez se registran en pacientes con el VIH/sida. Las razones por las que algunos organismos patógenos son inesperadamente frecuentes, o inesperadamente inhabituales, a pesar de estar presentes en entornos ambientales similares, no se han definido por completo.

DIAGNÓSTICO

Para cualquier infección que afecte a cualquier población de pacientes, es probable que el abordaje sea más eficaz y se asocie a menos complicaciones si se identifica de manera concluyente la causa específica, se instaure el tratamiento adecuado con rapidez y se evitan los fármacos innecesarios. Para pacientes con infección por el VIH, este planteamiento es especialmente apropiado en el caso de las complicaciones oportunistas, dado el amplio espectro de infecciones, oportunistas y no oportunistas, que pueden originar un determinado síndrome, y para las causas no infecciosas, incluidas las reacciones farmacológicas adversas, que pueden simular procesos infecciosos.

Aunque el enfoque diagnóstico siempre debe ser individualizado para cada paciente específico, considerando el recuento de CD4 presente, las exposiciones pasadas y presentes, las infecciones previas, la anamnesis, los hallazgos de la exploración física y las pruebas de laboratorio de rutina, ciertas técnicas resultan útiles de manera sistemática. Los hemocultivos para bacterias y hongos habituales, la prueba de detección de antígeno criptocócico o las pruebas serológicas de la sífilis con frecuencia aportan información de interés. Si el paciente presenta disfunción pulmonar, la tinción de Gram y el cultivo de rutina de una muestra de esputo, expectorado o inducido suelen ser útiles. Si hay antecedentes de exposición geográfica apropiada, las determinaciones de antígeno de *Histoplasma* en el suero y la orina, y de anticuerpos contra *Coccidioides* también pueden ser útiles, al igual que la prueba de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma*.

La utilidad de las pruebas específicas ha de validarse en cada población de pacientes, a fin de determinar sus valores predictivos positivo y negativo. Ciertas pruebas, útiles en otras poblaciones de pacientes o a efectos de investigación, no tienen necesariamente por qué ser útiles para el diagnóstico clínico de las infecciones oportunistas. Por ejemplo, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el CMV es muy útil en el caso de los pacientes que han sido sometidos a un trasplante de células madre, ya que sus valores predictivos positivo y negativo son elevados. Sin embargo, la PCR para el CMV en el sangre de los pacientes infectados por el VIH se correlaciona, sobre todo, con el grado de inmunodepresión y no tiene valor predictivo positivo ni negativo suficiente como

para poder ser utilizada con objeto de establecer la causa de la enfermedad orgánica. Por razones similares, las PCR en la sangre para el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la varicela-zóster (VZV) o el virus del herpes simple (VHS) tampoco son útiles en la mayoría de los casos. Es creciente el número de laboratorios que ofrecen otras pruebas moleculares para patógenos oportunistas, aunque, antes de utilizarlas, hay que confirmar que sus valores predictivos se han definido. Por ejemplo, la PCR para *Pneumocystis* en el lavado broncoalveolar presenta un excelente valor predictivo negativo, pero su valor predictivo positivo es muy bajo, ya que parece que muchos pacientes inmunodeprimidos están colonizados por *Pneumocystis*, por lo que un resultado positivo no prueba con un nivel de confianza aceptable que *Pneumocystis* sea la causa de la disfunción pulmonar.

Las pruebas de imagen constituyen un aspecto importante en la evaluación de los pacientes. Las personas con infección por el VIH pueden presentar procesos patológicos, aun con escasez de síntomas o con signos normales en las radiografías de tórax de rutina, por ejemplo. La tomografía computarizada (TC) de los pulmones puede poner de manifiesto hallazgos patológicos inesperados, como infiltrados intersticiales difusos indicativos de NPJ, en ausencia de tos, disnea o baja saturación de oxígeno. Este hallazgo puede dar lugar a un diagnóstico del proceso mediante esputo inducido o lavado broncoalveolar, cuando la enfermedad es todavía de carácter leve y la probabilidad de que el tratamiento tenga éxito es alta. La TC abdominal también se debe considerar en pacientes con fiebre prolongada o deterioro progresivo y recuentos bajos de CD4, incluso en ausencia de síntomas abdominales, ya que una prueba de esas características en ocasiones revela adenopatía o infiltración de órganos inesperados, que pueden biopsiarse con facilidad de manera más viable que otras manifestaciones clínicas más evidentes. La tomografía por emisión de positrones y la gammagrafía también se utilizan para identificar la causa infecciosa de los síndromes clínicos.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento empírico

Para el abordaje inicial de un presunto síndrome infeccioso en un paciente con infección por el VIH o sida, los profesionales clínicos deben determinar la urgencia de la instauración del tratamiento antes de que se identifique de manera definitiva el agente causal específico. Dada la amplia variedad de procesos que pueden ser causa de enfermedad en los pacientes infectados con el VIH o con sida, el enfoque más apropiado es determinar la etiología antes del inicio del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes se encuentran tan enfermos o se deterioran tan rápidamente que no es posible retrasar el tratamiento hasta que se haya establecido un diagnóstico. Por consiguiente, para algunos pacientes, el tratamiento provisional idóneo puede ser la mejor opción terapéutica, con cuidadoso control del paciente para determinar si dicho tratamiento es eficaz.

Al evaluar a un paciente infectado con el VIH con cualquier tipo de síndrome clínico, especialmente si se asocia a fiebre, se debe considerar de inmediato una posible infección oportunista. No obstante, la probabilidad de que haya una infección oportunista depende del recuento de CD4: si el recuento presente del paciente es mayor de 200 o 300 células/μl, la probabilidad de presencia de la mayoría de las infecciones oportunistas (con excepción de la tuberculosis y la enfermedad neumocócica) es baja, aunque no nula. Para cualquier paciente, con independencia del recuento de CD4, se deben considerar también las infecciones adquiridas en la comunidad no oportunistas más frecuentes, a las que estos pacientes son igual de sensibles que sus equivalentes no infectados por el VIH. Además, han de considerarse también los síndromes no infecciosos, en especial a medida que la población de pacientes envejece, y la insuficiencia cardíaca congestiva, las enfermedades cerebrovasculares o la nefropatía crónica se desarrollan, potencialmente aceleradas por el estado inflamatorio relacionado con el VIH. Los pacientes también pueden presentar simultáneamente más de un proceso. Por ejemplo, una situación habitual para un paciente con NPJ documentada sería la falta de reconocimiento de que la razón del deterioro pulmonar no es la NPJ progresiva, sino el solapamiento con insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, embolias pulmonares o infección pulmonar secundaria debida a *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM, cap. 272), *Streptococcus pneumoniae* (cap. 273) o *Cryptococcus neoformans* (cap. 317).

Para algunos síndromes, el tratamiento provisional es adecuado y la respuesta a él permite establecer un diagnóstico de sospecha. Por ejemplo, para un paciente con sida, una masa en el SNC, un recuento de CD4 inferior a 100 células/μl y anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) antitoxoplasma en el suero, puede ser adecuado un ciclo provisional de 2 semanas con pirimetamina más sulfadiazina, antes de considerar una biopsia cerebral diagnóstica. Dadas la potencial morbilidad de una biopsia cerebral y la alta probabilidad de que un paciente con sida y toxoplasmosis cerebral experimente mejora clínica y radiológica en un plazo de 14 días, este planteamiento se considera preferible a la biopsia cerebral inmediata o incluso, si el paciente presenta aumento de la presión intracraneal o potencial de hernia intracraneal, a la punción lumbar. De manera similar, en un paciente con un recuento de CD4 inferior a 200 células/μl que presente fiebre, tos, disnea, hipoxemia intensa e infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales difusos, un tratamiento provisional con ceftriaxona o vancomicina, más azitromicina y trimetoprim-sulfametoxazol, que proporciona cobertura para las causas más habituales de neumonía adquirida en la comunidad, así como para la NPJ,

es a menudo apropiado si el paciente presenta un estado demasiado inestable para tolerar una broncoscopia sin que la intubación suponga un alto riesgo.

Tratamiento definitivo

En las NIH-CDC-HIVMA Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, así como en otros capítulos de este libro, se proporcionan detalles sobre las pautas diagnósticas, terapéuticas y preventivas para síndromes específicos. Los fármacos de elección se enumeran también en la [tabla 365-1](#), adaptada de la publicada en las citadas directrices, cuya versión electrónica se actualiza en línea regularmente a lo largo del año (<http://www.aidsinfo.nih.gov>).

Los tratamientos de las enfermedades oportunistas se van modificando según se va disponiendo de nuevos fármacos y de nuevos datos. Las principales directrices referidas al sida se van también actualizando en línea con prontitud (www.aidsinfo.nih.gov). En el caso de la hepatitis C (cap. 140), las recomendaciones cambian tan rápidamente que es conveniente consultar la página en línea antes de iniciar cualquier tratamiento, salvo que el médico este muy familiarizado con los datos más recientes (www.hcvguidelines.org).

Los pacientes infectados por el VIH están asimismo expuestos a riesgo de padecer numerosas enfermedades de transmisión sexual (caps. 269, 299 y 303). En general, el tratamiento de tales infecciones suele ser similar al recomendado para pacientes sin infección por el virus.

El establecimiento del uso de fármacos con fines terapéuticos o preventivos requiere considerar con atención la farmacocinética y las posibles interacciones entre fármacos. A menudo, los pacientes infectados por el VIH presentan disfunciones orgánicas que alteran la absorción o la excreción de fármacos. Además, estos pacientes suelen estar siendo sometidos a múltiples regímenes farmacológicos (relacionados o no con el sida), que pueden interaccionar, dando lugar a importantes consecuencias clínicas relativas a su eficacia y su toxicidad. Así pues, la prescripción de estos tratamientos requiere una considerable experiencia y consulta de las últimas referencias a modo de orientación.

Cuando un paciente con el VIH/sida que no ha recibido TAR desarrolla una infección oportunista, los estudios prospectivos demuestran que dicho paciente tiene una mayor supervivencia y una menor incidencia de complicaciones propias del sida si se instaura el TAR sin demora. Definir el término «sin demora», es decir, decidir en qué momento preciso se ha de iniciar el TAR, requiere un complejo análisis, que debe tener en cuenta la voluntad y la capacidad del paciente para recibir el TAR, la evolución de la infección oportunista si el TAR no se instaura, el acceso a la atención médica y a los fármacos después de la hospitalización, la capacidad de absorción de los fármacos, las posibles interacciones entre el TAR y otros fármacos, incluidos los empleados para tratar la infección oportunista, la tolerancia del paciente a los potenciales efectos adversos y las posibles consecuencias si se desarrolla síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria. El principio general es que el TAR se debe iniciar lo antes posible, pero cada paciente requiere una valoración individual para determinar el intervalo óptimo entre el diagnóstico de la enfermedad oportunista y el inicio del tratamiento. Los pacientes infectados por el VIH que presentan tuberculosis o meningitis criptocócica y que no reciben TAR requieren consideraciones especiales, relativas a la determinación de cuándo se ha de instaurar el TAR y de qué fármacos antivirales han de utilizarse. Por ejemplo, el TAR puede posponerse en condiciones seguras hasta 6 meses después del tratamiento de la tuberculosis si el recuento de CD4 es de 200 células/μl o superior y, en pacientes con meningitis criptocócica, es posible que sea más seguro retrasar el TAR hasta 5 o 6 semanas después de iniciar el tratamiento antifúngico.

Cuando los pacientes que ya reciben TAR desarrollan una infección oportunista u otra complicación no relacionada con los fármacos en sí mismos, la administración del TAR debe continuar. Es necesario, eso sí, revisar la pauta, para comprobar que es la más apropiada en términos de actividad antiviral, tolerabilidad, posible toxicidad e interacciones medicamentosas, y disposición del paciente para alcanzar concentraciones séricas eficaces en función de su capacidad para absorber fármacos por vía oral.

TABLA 365-1 PROFILAXIS PARA PREVENIR UN PRIMER EPISODIO DE UNA ENFERMEDAD OPORTUNISTA

INFECCIONES OPORTUNISTAS	INDICACIÓN	PREFERENCIA	ALTERNATIVA
Neumonía por <i>Pneumocystis</i> (NPJ)	<ul style="list-style-type: none"> Recuento de CD4 < 200 células/μl, o CD4 < 14%, o Recuento de CD4 > 200 pero < 250 células/μl si el control del recuento de CD4 cada 3 meses no es posible <p>Nota: los pacientes que están tomando pirimetamina/sulfadiacina como tratamiento o para la supresión de la toxoplasmosis no requieren profilaxis adicional para la NPJ</p>	<ul style="list-style-type: none"> TMP-SMX de doble potencia (DP) 1 comprimido/día p.o. O TMP-SMX 1 comprimido de potencia normal (PN)/día 	<ul style="list-style-type: none"> TMP-SMX 1 comprimido de DP p.o. tres veces/semana O Dapsona 100 mg/día p.o. o 50 mg p.o. dos veces/día O Dapsona 50 mg/día p.o. + (pirimetamina 50 mg + leucovorina 25 mg) p.o./semana O Dapsona 200 mg + pirimetamina 75 mg + leucovorina 25 mg p.o./semana O Pentamidina en aerosol 300 mg con nebulizador Respirgard II™ cada mes O Atovacuona 1.500 mg/día p.o. O Atovacuona 1.500 mg + pirimetamina 25 mg + leucovorina 10 mg/día p.o.
Encefalitis por <i>Toxoplasma gondii</i>	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes positivos para IgG contra toxoplasma con recuento de CD4 < 100 células/μl <p>Nota: todas las pautas recomendadas para la profilaxis primaria contra la toxoplasmosis son también eficaces para la profilaxis contra la NPJ</p>	TMP-SMX 1 comprimido de DP/día p.o.	<ul style="list-style-type: none"> TMP-SMX 1 comprimido de DP tres veces/semana p.o. O TMP-SMX 1 comprimido de PN/día p.o. O Dapsona 50 mg/día p.o. + (pirimetamina 50 mg + leucovorina 25 mg) p.o./semana O Dapsona 200 mg + pirimetamina 75 mg + leucovorina 25 mg p.o./semana O Atovacuona 1.500 mg/día p.o. O Atovacuona 1.500 mg + pirimetamina 25 mg + leucovorina 10 mg/día p.o.
Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (TB) (p. ej., tratamiento de la infección por TB latente [ITBL])	<ul style="list-style-type: none"> Prueba de cribado (+) para ITBL, sin evidencia de TB activa y sin tratamiento previo de TB activa o ITBL O Estrecho contacto con una persona con TB infecciosa, sin evidencia de TB activa, con independencia de los resultados de las pruebas de cribado 	<ul style="list-style-type: none"> INH 300 mg + piridoxina 25-50 mg p.o./día × 9 meses O INH 900 mg p.o. dos veces/semana (BOD) + piridoxina 25-50 mg/día p.o. × 9 meses 	<ul style="list-style-type: none"> Rifampicina 600 mg/día p.o. × 4 meses O [Rifapentina (v. dosis más adelante) p.o. + INH 900 mg p.o. + piridoxina 50 mg p.o.] una vez/semana × 12 semanas <i>Dosis de rifapentina:</i> <ul style="list-style-type: none"> De 32,1 a 49,9 kg: 750 mg 50 kg o más: 900 mg <p>La rifapentina solo se recomienda para pacientes que reciben una pauta de TAR basada en raltegravir o efavirenz. Para pacientes expuestos a TB resistente a fármacos, deben seleccionarse fármacos anti-TB después de consultar con expertos o autoridades de salud pública</p>

TABLA 365-1 PROFILAXIS PARA PREVENIR UN PRIMER EPISODIO DE UNA ENFERMEDAD OPORTUNISTA (cont.)

INFECCIONES OPORTUNISTAS	INDICACIÓN	PREFERENCIA	ALTERNATIVA
Infección por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<p>Para personas que no han recibido ninguna vacuna antineumocócica, con independencia del recuento de CD4, seguido de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • con recuento de CD4 \geq 200 células/μl • con recuento de CD4 < 200 células/μl <p>Para personas que han recibido previamente la PPV23</p> <p>Revacunación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con 19-64 años y \geq 5 años desde la última dosis de PPV23 • Con \geq 65 años y \geq 5 años desde la dosis previa de PPV23 	<p>PCV13 0,5 ml i.m. \times 1 PPV23 0,5 ml i.m. al menos 8 semanas después de la vacuna PCV13</p> <p>La PPV23 puede ofrecerse al menos 8 semanas después de recibir la PCV13 o puede esperarse hasta que el recuento de CD4 aumente a \geq 200 células/μl</p> <p>Una dosis de PCV13 debe administrarse al menos 1 año después de la última administración de PPV23</p> <ul style="list-style-type: none"> • PPV23 0,5 ml i.m. o s.c. \times 1 • PPV23 0,5 ml i.m. o s.c. \times 1 	PPV23 0,5 ml i.m. \times 1
Virus de la gripe A y B	Todos los pacientes infectados por el VIH	<p>Vacuna de la gripe anual inactivada (según recomendación estacional)</p> <p>La vacuna contra la gripe viva atenuada está contraindicada en pacientes infectados por el VIH</p>	
Infección por <i>Histoplasma capsulatum</i>	Recuento de CD4 \leq 150 células/ μ l y alto riesgo por exposición ocupacional o residencia en una comunidad con una tasa hiperendémica de histoplasmosis (> 10 casos/100 pacientes-año)	Itraconazol 200 mg/día p.o.	
Coccidioidomicosis	Nueva prueba serológica de IgM o IgG en pacientes que viven en áreas endémicas y con recuento de CD4 < 250 células/ μ l	Fluconazol 400 mg/día p.o.	
Infección por el virus de la varicela-zóster (VVZ)	<p>Prevención previa a la exposición:</p> <p>Pacientes con recuentos de CD4 \geq 200 células/μl que no han sido vacunados, no tienen antecedentes de varicela o herpes zóster o son seronegativos para el VVZ</p> <p>Nota: no se recomiendan pruebas serológicas de rutina para el VVZ en adultos y adolescentes infectados por el VIH</p> <p>Prevención posterior a la exposición:</p> <p>Estrecho contacto con una persona con varicela o herpes zóster, y condición sensible (sin antecedentes de vacunación contra cualquiera de las dos enfermedades o condición de VVZ seronegativo conocida)</p>	<p>Prevención previa a la exposición:</p> <p>Vacunación primaria contra la varicela (Varivax™), 2 dosis (0,5 ml s.c. cada una) administradas con 3 meses de separación</p> <p>Si la vacuna produce enfermedad por el virus de la vacuna (<i>vaccinia</i>), se recomienda tratamiento con aciclovir</p> <p>Prevención posterior a la exposición:</p> <p>Inmunoglobulina contra el virus de la varicela-zóster (VariZIG™) 125 unidades internacionales por cada 10 kg (máximo de 625 unidades internacionales) i.m., administradas lo antes posible dentro de los 10 días siguientes a la exposición</p> <p>Las personas que reciben mensualmente IgIV en dosis altas (> 400 mg/kg) es probable que estén protegidas si la última dosis de IgIV se administró < 3 semanas antes de la exposición</p>	<p>Prevención previa a la exposición:</p> <p>Los contactos domésticos sensibles al VVZ de pacientes infectados por el VIH, también sensibles al VVZ, deben ser vacunados para prevenir la potencial transmisión del VVZ a sus contactos con infección por el VIH</p> <p>Prevención posterior a la exposición alternativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir 800 mg 5/día p.o. durante 5-7 días • Valaciclovir 1 g tres veces/día p.o. durante 5-7 días <p>Estas alternativas no se han estudiado en la población con el VIH</p> <p>Si se usa tratamiento antiviral, las vacunas contra la varicela no han de administrarse hasta al menos 72 h después de la última dosis de fármaco antiviral</p>
Infección por el virus del papiloma humano (VPH)	9-26 años de edad	<p>Para pacientes que han completado una serie vacunal con la vacuna bivalente o tetravalente recombinante, los médicos pueden considerar la vacunación adicional con vacuna 9-valente recombinante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vacuna 9-valente contra el VPH 0,5 ml i.m. 1 a 0, 1-2 y 6 meses 	
Infección por el virus de la hepatitis A (VHA)	Pacientes con predisposición al VHA con hepatopatía crónica o que son usuarios de drogas por vía parenteral o HRSH	<p>Vacuna contra la hepatitis A 1 ml i.m. \times 2 dosis los meses 0 y 6-12 La respuesta a anticuerpos IgG debe valorarse 1 mes después de la vacunación; los pacientes que no responden deben ser revacunados con recuento de CD4 > 200 células/μl</p>	Para pacientes con predisposición a infección por el VHA o por el virus de la hepatitis B (VHB) (v. a continuación): Vacuna combinada contra el VHA y el VHB (Twinrix®), 1 ml i.m. en serie de 3 dosis (0, 1, y 6 meses) o 4 dosis (días 0, 7, de 21 a 30, y 12 meses)
Infección por el virus de la hepatitis B (VHB)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes sin infección crónica por el VHB o sin inmunidad frente al VHB (p. ej., con anti-HB < 10 unidades internacionales/ml) • Pacientes con anti-HB aislados y negativos para ADN del VHB • La vacunación temprana se recomienda antes de que el recuento de CD4 caiga por debajo de 350 células/μl <p>Sin embargo, en pacientes con bajos recuentos de CD4, la vacunación no debe posponerse hasta que el recuento sea > 350 células/μl, porque algunos pacientes con recuentos de CD4 < 200 células/μl responden a la vacunación</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vacuna contra el VHB i.m. (Engerix-B 20 μg/ml o Recombivax HB 10 μg/ml) los meses 0, 1 y 6 • Vacuna contra el VHB i.m. (Engerix-B 40 μg/ml o Recombivax HB 20 μg/ml) los meses 0, 1, 2 y 6 • Vacuna conjugada adyuvada con CpG (Hepelisav-B)9H los meses 0 y 1 • Vacuna combinada contra el VHA y el VHB (Twinrix®), 1 ml i.m. en 3 dosis (0, 1 y 6 meses) o 4 dosis (días 0, 7, de 21 a 30, y 12 meses) <p>Los anti-HB deben obtenerse 1 mes después de la conclusión de la serie vacunal. Se considera que los pacientes con anti-HB < 10 unidades internacionales/ml a 1 mes no responden</p>	Algunos expertos recomiendan vacunación con dosis de 40 μ g de cualquier vacuna contra el VHB

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

BOD, bajo observación directa; HRSH, hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres; i.m., vía intramuscular; iv., vía intravenosa; p.o., vía oral; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 365-2 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS ASOCIADAS AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (INCLUYE RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO AGUDO Y PARA LA PROFILAXIS SECUNDARIA/SUPRESIÓN CRÓNICA/TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO)

INFECCIÓN OPORTUNISTA	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO	OTROS COMENTARIOS
Neumonía por <i>Pneumocystis (jirovecii)</i> (NPI)	<p>Es habitual que los pacientes que desarrollan NPI pese a la profilaxis con TMP-SMX puedan tratarse con dosis estándar de TMP-SMX. Duración del tratamiento para la NPI: 21 días</p> <p>Para la NPI de moderada a grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX: (TMP 15-20 mg y SMX 75-100 mg)/kg/día cada 6 h o cada 8 h i.v.; se puede pasar a p.o. tras la mejora clínica <p>Para la NPI de leve a moderada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX: (TMP 15-20 mg y SMX 75-100 mg)/kg/día, p.o. dividido en tres dosis • TMP-SMX: (160 mg/800 mg o DP) dos comprimidos p.o. tres veces/día <p>Profilaxis secundaria, tras completar el tratamiento para la NPI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX DP: un comprimido/día p.o. • TMP-SMX (80 mg/400 mg o PN): un comprimido/día p.o. 	<p>Para la NPI de moderada a grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pentamidina 4 mg/kg/día i.v. en infusión durante \geq 60 min; la dosis se puede reducir a 3 mg/kg/día i.v. si hay efectos adversos <p>O</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primaquina 30 mg (base)/día p.o. + (clindamicina 600 mg cada 6 h i.v. o 900 mg cada 8 h i.v.) o (clindamicina 450 mg cada 6 h p.o. o 600 mg cada 8 h p.o.) <p>Para la NPI de leve a moderada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapsona 100 mg/día p.o. + TMP 5 mg/kg tres veces/día p.o. • Primaquina 30 mg (base)/día p.o. + (clindamicina 450 mg cada 6 h p.o. o 600 mg cada 8 h p.o.) • Atovaquona 750 mg dos veces/día p.o. con alimento <p>Profilaxis secundaria tras completar el tratamiento para la NPI</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX DP: 1 comprimido p.o. tres veces/semana • Dapsona 100 mg/día p.o. • Dapsona 50 mg/día p.o. + (pirimetamina 50 mg + leucovorina 25 mg)/semana p.o. • Dapsona 200 mg + pirimetamina 75 mg + leucovorina 25 mg/semana p.o. • Pentamidina en aerosol 300 mg/mes con nebulizador Respirgard II™ • Atovaquona 1.500 mg/día p.o. • Atovaquona 1.500 mg + pirimetamina 25 mg + leucovorina 10 mg/día p.o. 	<p>Indicaciones para corticosteroides adicionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg con aire ambiental, o • Gradiente alveoloarterial de $\text{O}_2 > 35$ mmHg <p>Dosis de prednisona (comenzando lo antes posible y dentro de las primeras 72 h de tratamiento de la NPI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Días 1-5: 40 mg dos veces/día p.o. • Días 6-10: 40 mg/día p.o. • Días 11-21: 20 mg/día p.o. <p>Se puede administrar metilprednisolona i.v. en el equivalente al 75% de la dosis de prednisona</p> <p>No se conoce si la administración de corticosteroides más de 72 h después del inicio del tratamiento es beneficiosa, aunque algunos médicos la utilizan en casos de NPI moderada o grave</p> <p>Siempre que sea posible, se debe determinar la G6PD antes de administrar dapsona o primaquina. Debe utilizarse un tratamiento alternativo si el paciente presenta deficiencia de G6PD</p> <p>Los pacientes que están recibiendo pirimetamina/sulfadiacina para el tratamiento o la supresión de la toxoplasmosis no requieren profilaxis adicional para la NPI</p> <p>Si se interrumpe el tratamiento con TMP-SMX debido a una reacción adversa leve, se debe considerar la posibilidad de reanudar la administración cuando la reacción se resuelve. Se puede elevar gradualmente la dosis (desensibilización) o reducirlo, o se puede modificar la frecuencia</p> <p>La administración de TMP-SMX se debe suspender de forma permanente en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson posible o definido o con necrólisis epidérmica tóxica</p>
Encefalitis por <i>Toxoplasma gondii</i>	<p>Tratamiento de la infección aguda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pirimetamina 200 mg p.o. una vez, seguida de tratamiento según el peso: <ul style="list-style-type: none"> • Con < 60 kg, pirimetamina 50 mg/día p.o. + sulfadiacina 1.000 mg cada 6 h p.o. + leucovorina 10-25 mg/día p.o. • Con ≥ 60 kg, pirimetamina 75 mg/día p.o. + sulfadiacina 1.500 mg cada 6 h p.o. + leucovorina 10-25 mg/día p.o. • La dosis de leucovorina se puede incrementar hasta 50 mg/día o dos veces/día <p>Duración del tratamiento aguda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Al menos 6 semanas; duración mayor si la enfermedad clínica o radiológica es extensa o si la respuesta tras 6 semanas es incompleta • Tras completar el tratamiento agudo, en todos los pacientes se debe iniciar tratamiento de mantenimiento <p>Tratamiento crónico de mantenimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pirimetamina 25-50 mg/día p.o. + sulfadiacina 2.000-4.000 mg/día p.o. (divididas en 2-4 dosis) + leucovorina 10-25 mg/día p.o. 	<p>Si la pirimetamina no está disponible o hay retraso para obtenerla, TMP-SMX puede usarse en vez de pirimetamina-sulfadiacina</p> <p>Para pacientes con antecedentes de alergia a las sulfamidas, debe intentarse una desensibilización a las sulfamidas utilizando alguna de las diversas estrategias publicadas</p> <p>La atovaquona debe administrarse hasta que se consigan dosis terapéuticas de TMP-SMX</p> <p>Solo se deben administrar corticosteroides adicionales (p. ej., dexametasona) cuando esté indicado clínicamente para tratar el efecto de masa asociado a lesiones focales o a edema; se debe interrumpir la administración tan pronto como sea clínicamente posible</p> <p>Se deben administrar anticonvulsivos a los pacientes con antecedentes de convulsiones continuando durante todo el tratamiento agudo, si bien no deben utilizarse como profilaxis para las convulsiones</p> <p>Si se utiliza clindamicina en lugar de sulfadiacina, se debe añadir tratamiento adicional para prevenir la NPI</p> <p>Las dosis de pirimetamina y leucovorina son las mismas que en el tratamiento de elección</p>	<p>Para la NPI de moderada a grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pirimetamina 4 mg/kg/día i.v. en infusión durante \geq 60 min; la dosis se puede reducir a 3 mg/kg/día i.v. si hay efectos adversos <p>O</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primaquina 30 mg (base)/día p.o. + (clindamicina 600 mg cada 6 h i.v. o 900 mg cada 8 h i.v.) o (clindamicina 450 mg cada 6 h p.o. o 600 mg cada 8 h p.o.) <p>Para la NPI de leve a moderada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dapsona 100 mg/día p.o. + TMP 5 mg/kg tres veces/día p.o. • Primaquina 30 mg (base)/día p.o. + (clindamicina 450 mg cada 6 h p.o. o 600 mg cada 8 h p.o.) • Atovaquona 750 mg dos veces/día p.o. con alimento <p>Profilaxis secundaria tras completar el tratamiento para la NPI</p> <ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMX DP: 1 comprimido p.o. tres veces/semana • Dapsona 100 mg/día p.o. • Dapsona 50 mg/día p.o. + (pirimetamina 50 mg + leucovorina 25 mg)/semana p.o. • Dapsona 200 mg + pirimetamina 75 mg + leucovorina 25 mg/semana p.o. • Pentamidina en aerosol 300 mg/mes con nebulizador Respirgard II™ • Atovaquona 1.500 mg/día p.o. • Atovaquona 1.500 mg + pirimetamina 25 mg + leucovorina 10 mg/día p.o. <p>Tratamiento de la infección aguda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pirimetamina (leucovorina) + clindamicina 600 mg cada 6 h i.v. o p.o. • TMP-SMX (TMP 5 mg/kg y SMX 25 mg/kg) dos veces/día i.v. o p.o. • Atovaquona 1.500 mg dos veces/día con alimento + pirimetamina (leucovorina) cada 6 h p.o. (dosificación según peso, como en el tratamiento de elección) • Atovaquona 1.500 mg dos veces/día con alimento <p>Tratamiento crónico de mantenimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina 600 mg cada 8 h p.o. + (pirimetamina 25-50 mg + leucovorina 10-25 mg) p.o./día • TMP-SMX DP un comprimido dos veces/día • TMP-SMX DP un comprimido/día • Atovaquona 750-1.500 mg dos veces/día p.o. + (pirimetamina 25 mg + leucovorina 10 mg)/día p.o. • Atovaquona 750-1.500 mg dos veces/día p.o. + sulfadiacina 2.000-4.000 mg/día p.o. (divididas en 2-4 dosis) • Atovaquona 750-1.500 mg dos veces/día p.o. con alimento

TABLA 365-2 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS ASOCIADAS AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (INCLUYE RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO AGUDO Y PARA LA PROFILAXIS SECUNDARIA/SUPRESIÓN CRÓNICA/TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO) (cont.)

INFECCIÓN OPORTUNISTA	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO	OTROS COMENTARIOS
Enfermedad por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (TB)	<p>Tras obtener las muestras para el cultivo y las pruebas de diagnóstico molecular, se debe iniciar un tratamiento provisional para la TB en personas con presentación clínica y radiológica indicativa de TB</p> <p>Fase inicial (2 meses administración diaria, 5-7 veces/semana BOD):</p> <ul style="list-style-type: none"> INH + (RIF o RFB) + PZA + EMB <p>Fase de continuación:</p> <ul style="list-style-type: none"> INH + (RIF o RFB) diariamente (5-7 veces/semana) <p>Duración total del tratamiento (para TB sensible a fármacos):</p> <ul style="list-style-type: none"> TB pulmonar sensible a fármacos: 6 meses TB pulmonar y cultivo positivo tras 2 meses de tratamiento de la TB: 9 meses TB extrapulmonar con infección del SNC: 9-12 meses TB extrapulmonar con afectación ósea o articular: 6-9 meses TB extrapulmonar en otras localizaciones: 6 meses <p>La duración total del tratamiento debe basarse en el número de dosis recibidas, no en el tiempo de calendario</p>	<p><i>Tratamiento de la TB resistente a fármacos</i></p> <p>Resistente a INH:</p> <ul style="list-style-type: none"> (RIF o RFB) + EMB + PZA + (moxifloxacino o levofloxacino) durante 2 meses, seguido de (RIF o RFB) + EMB + (moxifloxacino o levofloxacino) durante 7 meses <p>Resistente a rifamicinas +/- otro fármaco:</p> <ul style="list-style-type: none"> La pauta y la duración del tratamiento deben individualizarse, según el patrón de resistencia y las respuestas clínicas y microbiológicas, en estrecha colaboración con especialistas expertos 	<p>La administración de corticosteroides adicionales aumenta la supervivencia en la meningitis y la pericarditis por TB. Véase texto para consultar las recomendaciones sobre fármaco, dosis y duración</p> <p>Todas las rifamicinas pueden tener interacciones farmacocinéticas significativas con los fármacos antirretrovirales</p> <p>Se debe considerar el control farmacológico terapéutico en pacientes tratados con rifamicina y TAR que presenten interacciones con ella</p> <p>El SIRI paradójico no grave se puede tratar con AINE sin necesidad de modificar el tratamiento de la TB o el VIH</p> <p>Para la reacción de SIRI grave, se puede considerar la administración de prednisona, con reducción gradual de la dosis a lo largo de 4 semanas, en función de los síntomas clínicos</p> <p>Por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Si se administra RIF: prednisona 1,5 mg/kg/día durante 2 semanas, y a continuación, 0,75 mg/kg/día durante 2 semanas Si se administra RFB: prednisona 1 mg/kg/día durante 2 semanas, seguida de 0,5 mg/kg/día durante 2 semanas <p>En algunos pacientes es a veces necesario un período más prolongado, de algunos meses, de reducción gradual de la dosis</p>
Enfermedad diseminada por complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC)	<p>Al menos dos fármacos como tratamiento inicial con:</p> <ul style="list-style-type: none"> Clarithromicina 500 mg dos veces/día p.o. + etambutol 15 mg/kg/día p.o. <p>O</p> <ul style="list-style-type: none"> (Azitromicina 500-600 mg + etambutol 15 mg/kg)/día p.o. si las interacciones o la intolerancia farmacológica impiden el uso de claritromicina <p>Duración:</p> <ul style="list-style-type: none"> Al menos 12 meses de tratamiento, que puede interrumpirse si no hay signos ni síntomas de enfermedad por MAC y con recuento de CD4 > 100 células/μl mantenido (> 6 meses) como respuesta al TAR 	<p>Se debe considerar la adición de un tercer o un cuarto fármaco en pacientes con inmunodepresión avanzada (recuentos de CD4 < 50 células/μl) y con cargas micobacterianas elevadas (> 2 log UFC/ml de sangre), o en ausencia de eficacia del TAR</p> <p><i>Entre los posibles tercer o cuarto fármacos se cuentan los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> RFB 300 mg/día p.o. (puede ser necesario ajustar las dosis por las interacciones farmacológicas) Amikacina 10-15 mg/kg/día i.v. o estreptomina 1 g/día i.v. o i.m. O Moxifloxacino 400 mg/día p.o. O Levofloxacino 500 mg/día p.o. 	<p>Se recomienda realizar pruebas de sensibilidad frente a la claritromicina y la azitromicina</p> <p>Se puede tratar con AINE a los pacientes que presenten síntomas moderados o graves atribuidos a SIRI</p> <p>Si persisten los síntomas de SIRI, se pueden utilizar corticosteroides sistémicos a corto plazo (4-8 semanas) (equivalentes a 20-40 mg de prednisona)</p>
Salmonelosis	<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacino 500-750 mg cada 12 h p.o. (o 400 mg i.v.) si los patógenos son sensibles <p>Duración del tratamiento:</p> <p>Para la gastroenteritis sin bacteriemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Con recuento de CD4 \geq 200 células/μl: 7-14 días Con recuento de CD4 < 200 células/μl: 2-6 semanas <p>Para la gastroenteritis con bacteriemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Con recuento de CD4 \geq 200 células/μl: 14 días; mayor duración si la bacteriemia persiste o si la infección se complica (p. ej., con focos metastásicos de infección) Con recuento de CD4 < 200 células/μl: 2-6 semanas <p><i>Se debe considerar profilaxis secundaria en:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes con gastroenteritis \pm bacteriemia recurrentes por <i>Salmonella</i> O Pacientes con recuentos de CD4 < 200 células/μl y diarrea intensa 	<p>Todos los pacientes infectados por el VIH con salmonelosis deben recibir tratamiento antimicrobiano, por el aumento del riesgo de bacteriemia (entre 20 y 100 veces) y de mortalidad (del orden de hasta 7 veces), en comparación con los VIH-negativos</p> <p>Rehidratación oral o i.v. si está indicada</p> <p>Se debe evitar la utilización de fármacos antimotilidad</p> <p>No está bien establecida la eficacia de la profilaxis secundaria a largo plazo en pacientes con bacteriemia por <i>Salmonella</i> recurrente. Se deben sopesar los posibles riesgos y ventajas de la exposición a antibióticos a largo plazo</p> <p>Un TAR eficaz puede reducir la frecuencia, la gravedad y la repetición de las infecciones por <i>Salmonella</i></p>	

<p>Candidiasis mucocutánea</p>	<p><i>Para candidiasis orofaríngea; episodios iniciales (durante 7-14 días):</i> Tratamiento oral: • Fluconazol 100 mg/día p.o. O Tratamiento tópico: • Clotrimazol en pastillas para chupar, 10 mg p.o. cinco veces/día O Miconazol bucal mucoadhesivo, comprimidos de 50 mg: aplicación sobre la superficie de la mucosa en la fosa canina una vez/día (sin tragar ni masticar) <i>Para candidiasis esofágica (durante 14-21 días):</i> • Fluconazol 100 mg (hasta 400 mg)/día p.o. o i.v. O Itraconazol oral en solución 200 mg/día p.o. <i>Para candidiasis vulvovaginal no complicada:</i> • Fluconazol oral 150 mg en 1 dosis O Azoles tópicos (clotrimazol, butoconazol, miconazol, tioconazol o terconazol) durante 3-7 días <i>Para candidiasis vulvovaginal grave o recurrente:</i> • Fluconazol 100-200 mg/día p.o. durante \geq 7 días O Antifúngicos tópicos \geq 7 días</p>	<p><i>Para candidiasis orofaríngea; episodios iniciales (durante 7-14 días):</i> Tratamiento oral: • Itraconazol oral en solución 200 mg/día p.o. O Posaconazol oral en solución 400 mg dos veces/día p.o. durante 1 día; a continuación, 400 mg/día Tratamiento tópico: • Nistatina en suspensión 4-6 ml cuatro veces/día, 1-2 pastillas con saborizante cuatro o cinco veces/día <i>Para candidiasis esofágica (durante 14-21 días):</i> • Voriconazol 200 mg dos veces/día p.o. o i.v. O Anidulafungina 100 mg i.v. una vez; a continuación 50 mg/día i.v. O Caspofungina 50 mg/día i.v. O Micafungina 150 mg/día i.v. O Anfotericina B desoxicolato 0,6 mg/kg/día i.v. O Formulación lipídica de anfotericina B 3-4 mg/kg/día i.v. <i>Para candidiasis vulvovaginal no complicada:</i> • Itraconazol oral en solución 200 mg/día p.o. durante 3-7 días</p>	<p>El uso crónico o prolongado de azoles puede favorecer el desarrollo de resistencia Mayor tasa de recidivas de candidiasis esofágica con equinocandinas que con fluconazol El tratamiento supresor no es aconsejable, salvo si el paciente presenta recidivas graves o muy frecuentes <i>Si se decide utilizar tratamiento supresor:</i> • Fluconazol 100 mg/día o tres veces/semana p.o. O Itraconazol oral en solución 200 mg/día p.o. Candidiasis esofágica: • Fluconazol 100-200 mg/día p.o. O Posaconazol 400 mg dos veces/día p.o. Candidiasis vulvovaginal: • Fluconazol 150 mg una vez/semana p.o.</p>	<p>La adición de flucitosisina a la anfotericina B se ha asociado a esterilización más rápida del LCR y menor riesgo de ulteriores recidivas Los pacientes que reciben flucitosisina deben ser sometidos a control de las concentraciones sanguíneas (la concentración máxima 2 h después de la dosis debe ser de 30-80 µg/ml) o a estrecho control del recuento celular en la sangre, para detectar posibles citopenias. Las dosis deben ajustarse en pacientes con insuficiencia renal La presión de apertura siempre debe registrarse al realizar una punción lumbar. Para controlar con eficacia la PIC aumentada, son esenciales las punciones lumbares repetidas o la derivación del LCR Los corticoesteroides y el manitol son ineficaces para reducir la PIC, por lo que su uso NO se recomienda Los corticoesteroides no deben utilizarse de manera sistemática durante el tratamiento de inducción, salvo para el abordaje del SIFI</p>
<p>Criptococosis</p>	<p><i>Meningitis criptocócica:</i> Tratamiento de inducción (durante al menos 2 semanas, seguido de tratamiento de consolidación): • Anfotericina B liposómica 3-4 mg/kg/día i.v. + flucitosisina 2,5 mg/kg p.o. cuatro veces/día (Nota: la dosis de flucitosisina se debe ajustar en pacientes con disfunción renal) Tratamiento de consolidación (durante al menos 8 semanas, seguido de tratamiento de mantenimiento): • Fluconazol 400 mg/día p.o. (o i.v.) Tratamiento de mantenimiento: • Fluconazol 200 mg/día p.o. durante al menos 12 meses <i>Para la criptococosis extrapulmonar y la enfermedad pulmonar difusa que no afectan al SNC:</i> • El mismo tratamiento que en la meningitis criptocócica <i>Criptococosis que no afecta al SNC con síntomas de leves a moderados e infiltrados pulmonares focales:</i> • Fluconazol, 400 mg/día p.o. durante 12 meses</p>	<p><i>Meningitis criptocócica:</i> Tratamiento de inducción (durante al menos 2 semanas, seguido de tratamiento de consolidación): • Anfotericina B desoxicolato 0,7 mg/kg/día i.v. + flucitosisina 2,5 mg/kg cuatro veces/día O Complejo lipídico de anfotericina B 5 mg/kg/día i.v. + flucitosisina 2,5 mg/kg cuatro veces/día p.o. O Anfotericina B liposómica 3-4 mg/kg/día i.v. + fluconazol 800 mg/día p.o. o i.v. O Anfotericina B desoxicolato 0,7 mg/kg/día i.v. + fluconazol 800 mg/día p.o. o i.v. O Fluconazol 400-800 mg/día p.o. o i.v. + flucitosisina 2,5 mg/kg p.o. cuatro veces/día O Fluconazol 1.200 mg/día p.o. o i.v. Tratamiento de consolidación (durante al menos 8 semanas, seguido del tratamiento de mantenimiento): • Itraconazol 200 mg dos veces/día p.o. durante 8 semanas; menos eficaz que el fluconazol Tratamiento de mantenimiento: • No hay un tratamiento alternativo recomendable</p>	<p>La adición de flucitosisina a la anfotericina B se ha asociado a esterilización más rápida del LCR y menor riesgo de ulteriores recidivas Los pacientes que reciben flucitosisina deben ser sometidos a control de las concentraciones sanguíneas (la concentración máxima 2 h después de la dosis debe ser de 30-80 µg/ml) o a estrecho control del recuento celular en la sangre, para detectar posibles citopenias. Las dosis deben ajustarse en pacientes con insuficiencia renal La presión de apertura siempre debe registrarse al realizar una punción lumbar. Para controlar con eficacia la PIC aumentada, son esenciales las punciones lumbares repetidas o la derivación del LCR Los corticoesteroides y el manitol son ineficaces para reducir la PIC, por lo que su uso NO se recomienda Los corticoesteroides no deben utilizarse de manera sistemática durante el tratamiento de inducción, salvo para el abordaje del SIFI</p>	<p>El itraconazol, el posaconazol y el voriconazol pueden tener interacciones significativas con algunos fármacos ARV. Estas interacciones son complejas y a veces bidireccionales Pueden ser necesarios el control de los fármacos y el ajuste de las dosis para garantizar la eficacia de los antifúngicos triazólicos y de los ARV, así como para aminorar los efectos adversos relacionados con la concentración La concentración sérica aleatoria de itraconazol + hidroxitraconazol debe ser $>$ 1 µg/ml Es limitada la experiencia clínica sobre el tratamiento de la histoplasmosis con voriconazol o posaconazol</p>
<p>Histoplasmosis</p>	<p><i>Enfermedad diseminada grave o moderadamente grave:</i> Tratamiento de inducción (durante al menos 2 semanas o hasta que haya mejora clínica): • Anfotericina B liposómica 3 mg/kg/día i.v. Tratamiento de mantenimiento: • Itraconazol 200 mg tres veces/día p.o. durante 3 días; a continuación, 200 mg dos veces/día p.o. <i>Enfermedad diseminada menos grave:</i> Tratamientos de inducción y mantenimiento: • Itraconazol 200 mg tres veces/día p.o. durante 3 días; a continuación, 200 mg dos veces/día p.o.</p>	<p><i>Enfermedad diseminada grave o moderadamente grave:</i> Tratamiento de inducción (durante al menos 2 semanas o hasta que haya mejora clínica): • Complejo lipídico de anfotericina B 3 mg/kg/día i.v. O Anfotericina B/sulfato de colestirilo 3 mg/kg/día i.v. Alternativas al itraconazol para el tratamiento de mantenimiento o de las formas menos graves de la enfermedad: • Voriconazol 400 mg p.o. dos veces/día durante 1 día; a continuación, 200 mg dos veces/día O</p>	<p>El itraconazol, el posaconazol y el voriconazol pueden tener interacciones significativas con algunos fármacos ARV. Estas interacciones son complejas y a veces bidireccionales Pueden ser necesarios el control de los fármacos y el ajuste de las dosis para garantizar la eficacia de los antifúngicos triazólicos y de los ARV, así como para aminorar los efectos adversos relacionados con la concentración La concentración sérica aleatoria de itraconazol + hidroxitraconazol debe ser $>$ 1 µg/ml Es limitada la experiencia clínica sobre el tratamiento de la histoplasmosis con voriconazol o posaconazol</p>	<p>El itraconazol, el posaconazol y el voriconazol pueden tener interacciones significativas con algunos fármacos ARV. Estas interacciones son complejas y a veces bidireccionales Pueden ser necesarios el control de los fármacos y el ajuste de las dosis para garantizar la eficacia de los antifúngicos triazólicos y de los ARV, así como para aminorar los efectos adversos relacionados con la concentración La concentración sérica aleatoria de itraconazol + hidroxitraconazol debe ser $>$ 1 µg/ml Es limitada la experiencia clínica sobre el tratamiento de la histoplasmosis con voriconazol o posaconazol</p>

TABLA 365-2

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS ASOCIADAS AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (INCLUYE RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO AGUDO Y PARA LA PROFILAXIS SECUNDARIA/SUPRESIÓN CRÓNICA/TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO) (cont.)

INFECCIÓN OPORTUNISTA	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO	OTROS COMENTARIOS
<p>Enfermedad por citomegalovirus (CMV)</p> <p>Duración del tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Al menos 12 meses <p><i>Menigitis</i></p> <p>Tratamiento de inducción (4-6 semanas):</p> <ul style="list-style-type: none"> Antoforina B liposómica 5 mg/kg/día <p>Tratamiento de mantenimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Itraconazol 200 mg dos o tres veces/día p.o. durante ≥ 1 año y hasta que se resuelvan las anomalías del LCR <p>Tratamiento supresor a largo plazo:</p> <p>Para pacientes con infección grave diseminada o del SNC tras haber completado al menos 12 meses de tratamiento, y para los que presentan recidivas a pesar de haber recibido un tratamiento apropiado:</p> <ul style="list-style-type: none"> Itraconazol 200 mg/día p.o. 	<p><i>Retinitis por CMV</i></p> <p>Tratamiento de inducción (seguido de tratamiento de mantenimiento cónico):</p> <p>Para lesiones que amenacen con pérdida inmediata de la vista (en un margen de 1.500 μm de la fóvea):</p> <ul style="list-style-type: none"> Inyecciones intravítreas de ganciclovir (2 mg) o fosfarnet (2,4 mg), para 1-4 dosis durante un período de 7-10 días, para obtener más rápidamente una alta concentración intraocular; más Valganciclovir 900 mg dos veces/día p.o. durante 14-21 días; a continuación, 900 mg una vez/día <p>Para lesiones periféricas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Valganciclovir 900 mg dos veces/día p.o. durante 14-21 días; a continuación, 900 mg una vez/día <p>Mantenimiento crónico</p> <ul style="list-style-type: none"> Valganciclovir 900 mg/día p.o. hasta reconstitución inmunitaria inducida por el TAR <p><i>Esofagitis o colitis por CMV:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 h i.v.; se puede cambiar a valganciclovir 900 mg cada 12 h p.o. una vez que el paciente tolere el tratamiento oral Duración: 21-42 días o hasta que los síntomas se resuelvan No suele ser necesario un tratamiento de mantenimiento, aunque puede considerarse si se producen recidivas <p><i>Neumonía por CMV bien documentada y confirmada histológicamente:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Se dispone de experiencia limitada sobre el tratamiento de la neumonía por CMV en pacientes infectados por el VIH. Es razonable el uso de ganciclovir i.v. o fosfarnet i.v. (con las mismas dosis que en la retinitis por CMV) No se han establecido la duración óptima del tratamiento ni el papel que puede desempeñar el valganciclovir oral <p><i>Enfermedad neurológica por CMV:</i></p> <p>(Nota: el tratamiento se debe iniciar con prontitud)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 h i.v. + (fosfarnet 90 mg/kg cada 12 h i.v. o 60 mg/kg cada 8 h i.v.) para estabilizar la enfermedad y conseguir que la respuesta sea máxima; se debe continuar hasta conseguir una mejora sintomática y la resolución de los síntomas neurológicos No se han establecido la duración óptima del tratamiento ni el papel que puede desempeñar el valganciclovir oral Se debe optimizar el TAR para conseguir la supresión viral y la reconstitución inmunitaria 	<p>Posaconazol 400 mg dos veces/día p.o.</p> <ul style="list-style-type: none"> Fluconazol 800 mg/día p.o. <p><i>Menigitis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> No se recomienda ningún tratamiento alternativo Tratamiento supresor a largo plazo: Fluconazol 400 mg/día p.o. 	<p>La histoplasmosis pulmonar aguda en pacientes infectados por el VIH con recuentos de CD4 > 300 células/μl se trata como en pacientes sin inmunodepresión</p> <p>La elección del tratamiento para la retinitis por CMV debe individualizarse, basándose en la localización y gravedad de las lesiones, el grado de inmunodepresión y otros factores (p. ej., medicamentos concomitantes y capacidad para cumplir el tratamiento)</p> <p>Ante los evidentes beneficios del tratamiento sistémico en la prevención de la afectación ocular contralateral, la reducción de la enfermedad visceral por el CMV y la mejora de la supervivencia, siempre que sea posible, el abordaje ha de incluir dicho tratamiento sistémico</p> <p>El implante ocular de ganciclovir, que es eficaz para el tratamiento de la retinitis por CMV, ya no está disponible. Cuando la retinitis suponga una amenaza para la vista del paciente, se deben administrar inyecciones intravítreas de ganciclovir o fosfarnet para conseguir más rápidamente una elevada concentración ocular</p> <p>El seguimiento oftalmológico sistemático (p. ej., cada 3 meses) se recomienda después de interrumpir el tratamiento de mantenimiento crónico, para la detección precoz de las recidivas de URI, y a continuación, periódicamente, tras la reconstitución inmunitaria sostenida</p> <p>Durante esta, puede producirse URI</p> <p><i>Tratamiento de la URI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Corticosteroides periorbitales o ciclos cortos de esteroides sistémicos <p>En el tratamiento inicial de los pacientes con retinitis, esofagitis, colitis o neumonitis por CMV, se debe incluir la instauración u optimización del TAR</p>
<p>Enfermedad por citomegalovirus (CMV)</p> <p>Duración del tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Al menos 12 meses <p><i>Menigitis</i></p> <p>Tratamiento de inducción (4-6 semanas):</p> <ul style="list-style-type: none"> Antoforina B liposómica 5 mg/kg/día <p>Tratamiento de mantenimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Itraconazol 200 mg dos o tres veces/día p.o. durante ≥ 1 año y hasta que se resuelvan las anomalías del LCR <p>Tratamiento supresor a largo plazo:</p> <p>Para pacientes con infección grave diseminada o del SNC tras haber completado al menos 12 meses de tratamiento, y para los que presentan recidivas a pesar de haber recibido un tratamiento apropiado:</p> <ul style="list-style-type: none"> Itraconazol 200 mg/día p.o. 	<p><i>Retinitis por CMV</i></p> <p>Para lesiones que amenacen con pérdida inmediata de la vista (en un margen de 1.500 μm de la fóvea):</p> <p>tratamiento intravítreo como se cita en la sección de tratamiento de elección más una de las opciones siguientes:</p> <p>Tratamiento sistémico de inducción alternativo (seguido de tratamiento de mantenimiento)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ganciclovir 5 mg/kg cada 12 h i.v. durante 14-21 días O Fosfarnet 90 mg/kg cada 12 h i.v. o 60 mg/kg cada 8 h durante 14-21 días O Cidofovir 5 mg/kg/semana i.v., con hidratación con solución salina antes y después del tratamiento y probenecida, 2 g p.o. 3 h antes de cada dosis, seguido de 1 g p.o. 2 y 8 h después de la dosis (4 g en total). (Nota: esta pauta no debe utilizarse en pacientes alérgicos a las sulfamidas debido a la sensibilidad cruzada con probenecida) <p>Mantenimiento crónico (durante 3-6 meses hasta reconstitución inmunitaria inducida por el TAR):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ganciclovir 5 mg/kg i.v. de cinco a siete veces/semana O Fosfarnet 90-120 mg/kg i.v. una vez/día O Cidofovir 5 mg/kg i.v. en semanas alternas con hidratación salina y probenecida, como se ha indicado anteriormente <p><i>Esofagitis o colitis por CMV:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Fosfarnet 90 mg/kg cada 12 h i.v. o 60 mg/kg cada 8 h para pacientes en los que el tratamiento con ganciclovir se vea limitado por sus efectos adversos o el desarrollo de resistencia O Valganciclovir 900 mg cada 12 h p.o. en la enfermedad leve y si se tolera el tratamiento por p.o. O Duración: 21-42 días o hasta la resolución de los síntomas En la enfermedad leve, si el TAR puede iniciarse sin demora, se puede considerar el retraso del tratamiento del CMV 	<p>Posaconazol 400 mg dos veces/día p.o.</p> <ul style="list-style-type: none"> Fluconazol 800 mg/día p.o. <p><i>Menigitis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> No se recomienda ningún tratamiento alternativo Tratamiento supresor a largo plazo: Fluconazol 400 mg/día p.o. 	<p>La histoplasmosis pulmonar aguda en pacientes infectados por el VIH con recuentos de CD4 > 300 células/μl se trata como en pacientes sin inmunodepresión</p> <p>La elección del tratamiento para la retinitis por CMV debe individualizarse, basándose en la localización y gravedad de las lesiones, el grado de inmunodepresión y otros factores (p. ej., medicamentos concomitantes y capacidad para cumplir el tratamiento)</p> <p>Ante los evidentes beneficios del tratamiento sistémico en la prevención de la afectación ocular contralateral, la reducción de la enfermedad visceral por el CMV y la mejora de la supervivencia, siempre que sea posible, el abordaje ha de incluir dicho tratamiento sistémico</p> <p>El implante ocular de ganciclovir, que es eficaz para el tratamiento de la retinitis por CMV, ya no está disponible. Cuando la retinitis suponga una amenaza para la vista del paciente, se deben administrar inyecciones intravítreas de ganciclovir o fosfarnet para conseguir más rápidamente una elevada concentración ocular</p> <p>El seguimiento oftalmológico sistemático (p. ej., cada 3 meses) se recomienda después de interrumpir el tratamiento de mantenimiento crónico, para la detección precoz de las recidivas de URI, y a continuación, periódicamente, tras la reconstitución inmunitaria sostenida</p> <p>Durante esta, puede producirse URI</p> <p><i>Tratamiento de la URI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Corticosteroides periorbitales o ciclos cortos de esteroides sistémicos <p>En el tratamiento inicial de los pacientes con retinitis, esofagitis, colitis o neumonitis por CMV, se debe incluir la instauración u optimización del TAR</p>

<p>Enfermedad por el virus del herpes simple (VHS)</p> <p><i>Lesiones orolabiales (durante 5-10 días):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Valaciclovir 1 g dos veces/día p.o. ○ • Famciclovir 500 mg dos veces/día p.o. ○ • Aciclovir 400 mg tres veces/día p.o. <p><i>Infección mucocutánea por VHS grave:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento inicial con aciclovir 5 mg/kg cada 8 h i.v. • Una vez que las lesiones empiezan a remitir, se puede cambiar a tratamiento p.o., como se ha indicado anteriormente. El tratamiento continúa hasta que las lesiones están totalmente curadas <p><i>Tratamiento supresor a largo plazo:</i></p> <p>Para pacientes con recidivas graves de herpes genital que quieran reducir al mínimo la frecuencia de tales recidivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valaciclovir 500 mg dos veces/día p.o. • Famciclovir 500 mg dos veces/día p.o. • Aciclovir 400 mg dos veces/día p.o. • El tratamiento se mantiene indefinidamente con independencia del recuento de CD4 	<p><i>Para el VHS resistente al aciclovir:</i></p> <p>Tratamiento de elección:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Foscarnet 80-120 mg/kg/día i.v. dividido en dos o tres dosis hasta que se obtenga respuesta clínica <p>Tratamiento alternativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cidofovir i.v. (dosis como en la retinitis por CMV), o • Trifluridina tópica, o • Cidofovir tópico, o • Imiquimod tópico • Duración del tratamiento: 21-28 días o más 	<p>Los pacientes con infecciones por el VHS pueden tratarse cuando se producen episodios sintomáticos o mediante tratamientos supresores administrados diariamente para prevenir las recidivas</p> <p>No hay formulaciones tópicas de trifluridina y cidofovir disponibles comercialmente</p> <p>Se pueden preparar productos adecuados para la administración tópica utilizando solución oftálmica de trifluridina y la formulación i.v. del cidofovir</p>
<p>Enfermedad por el virus de la varicela-zóster (VVZ)</p> <p><i>Infección primaria por el VVZ (varicela):</i></p> <p>Casos no complicados (durante 5-7 días):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valaciclovir 1 g tres veces/día p.o. ○ • Famciclovir 500 mg tres veces/día p.o. <p>Casos graves o complicados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir 10-15 mg/kg cada 8 h i.v. durante 7-10 días <p>Se puede cambiar a valaciclovir, famciclovir o aciclovir p.o. al desaparecer la fiebre si no hay signos de afectación visceral</p> <p><i>Herpes zóster (culebrilla):</i></p> <p>Agudo localizado en un dermatoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durante 7-10 días; se puede prolongar si las lesiones persisten • Valaciclovir 1 g tres veces/día p.o. ○ • Famciclovir 500 mg tres veces/día <p>Lesiones cutáneas extensas o afectación visceral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir 10-15 mg/kg cada 8 h i.v. hasta que se produzca una mejora evidente • Se puede cambiar a tratamiento p.o. (valaciclovir, famciclovir o aciclovir) una vez que se produzca una mejora clínica (es decir, cuando no se formen nuevas vesículas o mejoren los signos y síntomas viscerales), durante 10-14 días <p>Necrosis retiniana extensa progresiva (NREP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • (Ganciclovir 5 mg/kg ± foscarnet 90 mg/kg) cada 12 h i.v. + (ganciclovir 2 mg/0,05 ml ± foscarnet 1,2 mg/0,05 ml) en inyección intravítrea dos veces/semana • Inicio u optimización del TAR <p>Necrosis retiniana aguda (NRA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • (Aciclovir 10-15 mg/kg cada 8 h i.v.) + (ganciclovir 2 mg/0,05 ml en inyección intravítrea dos veces/semana × 1-2 dosis) durante 10-14 días, seguido de valaciclovir 1 g tres veces/día p.o. durante 6 semanas 	<p>Para el tratamiento de la retinitis por el VVZ se recomienda encarecidamente consultar a un oftalmólogo especializado en el tratamiento de la retinitis por VVZ</p> <p>La duración del tratamiento para la retinitis por el VVZ no está bien definida, y debe basarse en las respuestas clínica, virológica, inmunológica y oftalmológica</p> <p>Se recomienda la optimización del TAR para las infecciones por VVZ graves o difíciles de tratar (p. ej., retinitis, encefalitis)</p>	<p>Para el tratamiento de la retinitis por el VVZ se recomienda encarecidamente consultar a un oftalmólogo especializado en el tratamiento de la retinitis por VVZ</p> <p>La duración del tratamiento para la retinitis por el VVZ no está bien definida, y debe basarse en las respuestas clínica, virológica, inmunológica y oftalmológica</p> <p>Se recomienda la optimización del TAR para las infecciones por VVZ graves o difíciles de tratar (p. ej., retinitis, encefalitis)</p>

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ARV, antirretroviral; BOT, bajo observación directa; EMB, etambutol; IP, inhibidor de la proteasa; PIC, presión intracranial; PZA, pirazinamida; RFB, rifabutin; RIF, rifampicina; SIRS, síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria; SNC, sistema nervioso central; TAR, tratamiento antirretroviral; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; URI, uveítis por recuperación inmunitaria.

PREVENCIÓN

Poco después de la identificación inicial del sida, antes de la era del TAR o de la quimioprofilaxis frente a patógenos específicos, los médicos observaron que la NPJ afectaba en última instancia a entre el 60 y el 80% de los pacientes infectados por el VIH en Norteamérica. Además, muchos de los pacientes que sobrevivían a un primer episodio de este tipo de neumonía sufrían uno o más episodios posteriores. Una de las primeras intervenciones que demostró que prolongaba la vida de los pacientes fue la institución de la profilaxis anti-*Pneumocystis* para pacientes que presentaban candidiasis oral, leucoplasia vellosa oral, un episodio previo de NPJ o un recuento de CD4 inferior a 200 células/μl. Con posterioridad, los conceptos de quimioprofilaxis primaria y tratamiento supresor crónico se hicieron extensivos a otros patógenos, como los del complejo *M. avium* (MAC) y los toxoplasmas.

Estas observaciones relativas a *Pneumocystis*, MAC y *Toxoplasma* llevaron al desarrollo de una estrategia preventiva global destinada a minimizar las repercusiones de las infecciones oportunistas en personas infectadas por el VIH e inmunológicamente vulnerables, en función de sus recuentos de CD4 o su carga viral, o afectadas con anterioridad por una infección oportunista (CDC-NIH-IDSa Guideline on Management of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents, <http://www.aidsinfo.nih.gov>).¹ La quimioterapia específica para la prevención primaria está indicada durante el tiempo que dure la inmunodepresión, dependiendo de los umbrales de los recuentos de CD4 de cada patógeno. El tratamiento de supresión crónica se debe prolongar durante un tiempo que depende del patógeno y del recuento de CD4 del paciente. En la [tabla 365-2](#) se resumen las recomendaciones para la profilaxis primaria. Una información más completa sobre profilaxis primaria y secundaria está disponible en las CDC-NIH-IDSa Guideline on Management of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents (<http://www.aidsinfo.nih.gov>). A medida que el abordaje de la infección por el VIH evoluciona, los criterios para instaurar y suspender la profilaxis se han ido modificando. Por ejemplo, es creciente la constatación de que la enfermedad por MAC es cada vez menos frecuente en EE. UU., por lo que la profilaxis frente a ella ya no está recomendada.

Aunque la reconstitución inmunitaria mediante TAR (cap. 367) es el método más eficaz para prevenir las infecciones oportunistas, la quimioprofilaxis sigue siendo beneficiosa para muchos pacientes con bajos recuentos de CD4 y con viremia no controlada. Esta profilaxis puede interrumpirse cuando los pacientes cumplen los criterios de reducción de carga viral y aumento de los recuentos de CD4 inducidos por el TAR, como se apunta para cada patógeno individual en las citadas directrices (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/0>).

Las estrategias preventivas no solo se centran en la quimioprofilaxis, sino también en la vacunación y en la reducción de la exposición a los patógenos oportunistas. Ejemplos de intervenciones potencialmente eficaces destinadas a reducir la exposición a estos patógenos son la vacunación de los familiares que conviven con pacientes infectados por el VIH contra el neumococo y *Haemophilus*, a fin de prevenir la diseminación de estos patógenos respiratorios en el entorno doméstico; la reducción de la probabilidad de criptosporidiosis, minimizando la exposición de las personas infectadas por el VIH a cachorros de gatos y perros; la disminución de la probabilidad de toxoplasmosis, evitando la exposición a heces de gato de los pacientes infectados por el VIH cuyos gatos pasan tiempo al aire libre, y limitando la exposición a pacientes que puedan presentar de forma imprevista una tuberculosis por contacto con trabajadores sanitarios infectados por el VIH.

Vacunaciones como las vacunas contra el VPH y contra la hepatitis B también pueden ser importantes para prevenir el desarrollo de procesos neoplásicos. Las vacunas de virus vivos han de evitarse en pacientes con bajos recuentos de CD4.



Bibliografía de grado A

- A1. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:32-39.
- A2. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:563-571.
- A3. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, et al. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7. CD009012.
- A4. Aberg J, Powderly W. HIV: primary and secondary prophylaxis for opportunistic infections. *BMJ Clin Evid.* 2010;2010:1-34.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

SAMUEL T. MERRICK, SIAN JONES Y MARSHALL J. GLEESBY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La morbilidad y la mortalidad por infecciones oportunistas (IO) dominaron el panorama de los años iniciales de la epidemia del VIH hasta mediados de los años noventa, cuando se presentaron los primeros inhibidores de la proteasa y el tratamiento antirretroviral combinado (TARC) comenzó a conseguir una supresión viral y una reconstitución inmunitaria perdurables. Debido a los efectos secundarios, a la carga de pastillas y a las reacciones tóxicas adversas, los médicos continuaron esperando para iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR) hasta que la supresión inmunitaria había progresado hasta un intervalo de entre 200 y 350 linfocitos CD4/μl. Esta estrategia ocasionalmente daba lugar a desarrollo de IO, aunque con mucha menor frecuencia. Con la introducción de nuevas pautas, mejor toleradas y menos tóxicas, incluidas las combinaciones en dosis fijas y los regímenes de una sola pastilla, seguida de la respuesta definitiva a la largamente debatida pregunta de cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral, tras los resultados del ensayo Strategic Timing of Antiretroviral Therapy (STTAR) (cuanto antes mejor),¹ hoy en día es característico que las IO solo se produzcan en pacientes que no conocen su situación en relación con el VIH o en quienes no siguen un cumplimiento adecuado o no tienen acceso a un tratamiento apropiado.

Sin embargo, pueden surgir numerosas complicaciones, bien específicas de la infección por el VIH o bien que se producen a una edad más joven o con mayor frecuencia que en personas VIH-negativas. En cierta medida, es posible que ello se deba a la elevada prevalencia en la población infectada por el VIH de factores de riesgo tradicionales de enfermedad sistémica, como consumo de drogas, malos hábitos dietéticos o tabaquismo. Por otra parte, cada vez está más claro que el estado inflamatorio crónico y la activación inmunitaria causada por la infección por el VIH, aun cuando está suprimida por completo, desempeñan un importante papel en las complicaciones sistémicas no infecciosas observadas en personas que viven con el VIH (PVV). En el presente capítulo se abordan las complicaciones tanto infecciosas como no infecciosas que pueden surgir en el curso de la infección por el VIH, dedicando menor atención a las IO, que se tratan con más detalle en otro capítulo.

SÍNDROMES RELACIONADOS CON EL ENVEJECIMIENTO

En los países más ricos en recursos, incluido EE. UU., más de la mitad de las PVV tienen en la actualidad 50 años o más. Muchas enfermedades concomitantes son más comunes en la población con el VIH a cualquier edad, y los síndromes relacionados con el envejecimiento, como la fragilidad y las caídas, también pueden producirse en ella antes que en la población general.¹ Existe controversia sobre si el VIH o la inflamación y la activación inmunitaria a él asociadas aceleran el proceso de envejecimiento, o si simplemente suponen un factor de riesgo adicional de enfermedades concomitantes y trastornos relacionados con el envejecimiento. En cualquier caso, la multimorbilidad, es decir, el padecimiento de dos o más alteraciones clínicas, es común en los pacientes con el VIH de más edad. La mayor prevalencia de factores de potencial confusión, como tabaquismo, consumo de alcohol y otras drogas, depresión, infección por virus de la hepatitis C (VHC), pobreza y condiciones de vivienda inestables, complica la atribución de la multimorbilidad y los síndromes relacionados con el envejecimiento a la infección por el VIH en sí misma.

En personas de edad avanzada con infección por el VIH, los médicos deben prestar atención a la politerapia (polifarmacia), el deterioro funcional, el riesgo de caídas, la depresión, el aislamiento social y la fragilidad. La consulta con geriatría o la adopción de los principios de la valoración y la atención geriátricas pueden resultar útiles.

MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS DEL VIH

El VIH entra en el sistema nervioso central (SNC) en una fase temprana de la infección y, de hecho, la meningitis aséptica puede ser un signo de presentación en la infección primaria.² También es probable la afectación continuada del SNC en presencia de viremia sistémica. Se ha constatado discordancia entre las concentraciones virales en el plasma y el líquido cefalorraquídeo (LCR), y hasta el 10% de las personas con cargas virales del VIH plasmáticas suprimidas pueden presentar virus detectables en el LCR.³ La presencia del VIH en el LCR causa un estado proinflamatorio, evidenciado por las

concentraciones aumentadas de neopterin y citocinas proinflamatorias en el LCR. Este estado de inflamación crónica mejora, aunque no se resuelve por completo, con el TAR.

Las PVV pueden desarrollar complicaciones en cualquier parte del eje neurológico. A diferencia de las infecciones oportunistas del sistema nervioso, algunas de estas manifestaciones pueden estar en realidad aumentando su incidencia desde la introducción del TARC eficaz, debido a la mayor supervivencia y al progresivo envejecimiento de la población infectada por el VIH.

Trastornos neurocognitivos

Las alteraciones difusas en la sustancia blanca son más frecuentes en las PVV que en las personas no infectadas por el VIH. Estos cambios se hacen más extensos cuanto mayor es la duración de la infección por el virus, y se han asociado a déficits neurocognitivos. En la era previa al TARC, hasta el 20-30% de los pacientes desarrollaban déficits de memoria, lentitud psicomotora y cambios de personalidad. En la era del TARC, este cuadro, actualmente renombrado como *demencia asociada al VIH* (DAV), es mucho menos usual y tiene una incidencia inferior al 5%. No obstante, una forma más leve de disfunción cognitiva, el *trastorno neurocognitivo asociado al VIH* (TNAV), puede afectar hasta al 50% de las PVV.

El TNAV se subdivide en deterioro cognitivo asintomático (DCA) y trastorno neurocognitivo leve (TNL), según los criterios de Frascati.⁴ Los criterios para el DCA y el TNL corresponden a una valoración de las pruebas neuropsiquiátricas estandarizadas de una o más desviaciones estándar (DE) por debajo de la media en al menos dos dominios cognitivos. Mientras que los pacientes con DCA son asintomáticos y no presentan alteración funcional, las personas con TNL son al menos levemente sintomáticas. No obstante, los pacientes con DAV presentan dos o más DE por debajo de la media en las pruebas neuropsiquiátricas y alteraciones significativas en las actividades de la vida diaria. Es importante reseñar que la DAV es un diagnóstico de exclusión.

La replicación activa del VIH, evaluada en función de la carga viral plasmática, es un factor de riesgo independiente de TNAV. Sin embargo, aunque la supresión virológica es el abordaje más importante para la DAV, no es suficiente para prevenir el desarrollo de TNAV. La inflamación crónica relacionada con los monocitos y los macrófagos activados se considera un importante mecanismo asociado al desarrollo de TNAV. Concentraciones aumentadas de neopterin y cadenas ligeras de neurofilamentos pueden hallarse en el LCR de pacientes con TNAV, acorde con la activación de macrófagos, lo que avala esta hipótesis. Los hallazgos de la resonancia magnética (RM) muestran pronto cambios en la sustancia blanca, que progresan a atrofia y reducción del volumen cerebral.⁵ Se ha constatado que estos datos de imagen se correlacionan con el grado de deterioro neurocognitivo.

Los fármacos antirretrovirales (ARV) difieren en cuanto a su capacidad para penetrar en el LCR, y se ha desarrollado un índice de eficacia de penetración en el SNC (EPS). A cada fármaco se le asigna una puntuación comprendida entre 1 y 4, basándose en los datos farmacocinéticos disponibles y en las concentraciones de LCR que pueden conseguirse (tabla 366-1). Es aún objeto de controversia si el uso de fármacos con valores de EPS más altos resulta beneficioso. Algunos estudios indican mejora neurocognitiva cuando se utilizan fármacos ARV con mayor EPS, mientras que otros no detectan efecto beneficioso.

La «manía del sida» es un singular trastorno que se ha descrito en personas con sida avanzado, pero que rara vez se observa en la actualidad. A diferencia de la manía clásica, se caracteriza más por irritabilidad que por euforia, y no remite si no se trata.

El efavirenz, un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN), se ha asociado habitualmente a efectos secundarios neuropsiquiátricos, como trastornos del sueño, depresión y crisis epiléptica. En general, estos efectos secundarios son más intensos en las primeras 4-6 semanas después del inicio del tratamiento, y muchos pacientes precisan ajuste de la dosis de efavirenz con el tiempo. No obstante, algunos nunca llegan a tolerarlo. Hay datos que indican que ello puede deberse, al menos

en parte, a un polimorfismo genético en el citocromo CYP2B6, que es la principal vía del metabolismo del efavirenz. Un cambio de pares de bases de G a T en la posición 516 da lugar a concentraciones plasmáticas de efavirenz significativamente superiores y a más efectos secundarios. Este polimorfismo está sobrerrepresentado en personas de origen africano. La rilpivirina es un ITINAN de segunda generación, que se tolera mejor y tiene menos efectos secundarios que el efavirenz, si bien con este fármaco también se han referido casos de depresión.

Dado que el uso de drogas por vía intravenosa es uno de los factores de riesgo asociados al VIH, no sorprende que las PVV tengan una mayor prevalencia de consumo de drogas que la población general. En las PVV es asimismo superior la prevalencia de las enfermedades psiquiátricas concomitantes. Las personas con problemas de salud mental subyacentes son a menudo más propensas a los comportamientos de alto riesgo. En cambio, las personas sin diagnósticos de salud mental premórbidos pueden desarrollar depresión y/o ansiedad como consecuencia de la tensión asociada al afrontamiento de su dolencia. Distinguir los efectos de las drogas ilegales (cap. 31) de los trastornos psiquiátricos orgánicos subyacentes es en ocasiones difícil. El consumo activo de metanfetamina o cocaína, por ejemplo, puede hacer que una persona sea diagnosticada erróneamente de trastorno bipolar. El abordaje apropiado de los problemas de salud mental y consumo de drogas (cap. 31) es muy importante no solo para la salud y el bienestar general del paciente, sino también porque se trata de aspectos con un significativo efecto negativo en el cumplimiento si no se plantean de manera correcta.

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) (cap. 367) se ha descrito en una amplia variedad de infecciones oportunistas poco después del inicio del TAR. En general, los pacientes que presentan un valor mínimo bajo de los recuentos de linfocitos CD4, en particular si es inferior a 50 células/ μ l, o una rápida respuesta virológica a los fármacos ARV, están expuestos a mayor riesgo de SIRI. El SIRI también se ha descrito como un proceso encefalítico que complica el TNAV en pacientes que han iniciado el TAR. El SIRI del TNAV puede presentarse como un agravamiento de un TNAV preexistente o puede ser la causa de una disfunción cognitiva de nueva aparición. Las lesiones en la sustancia blanca se observan en la RM y tienen habitualmente una distribución perivascular. Se ha descrito una presentación, infrecuente, pero fulminante, con infiltración de linfocitos CD8 en el cerebro y desmielinización. Este cuadro resultó mortal en 4 de los 10 casos notificados.

Como en otras presentaciones del SIRI, los corticoesteroides pueden usarse para aminorar la respuesta inflamatoria en el SIRI asociado a TNAV. No obstante, no se han realizado ensayos controlados que constaten un beneficio claro de la utilización de los corticoesteroides.

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica (cap. 392) es el trastorno neurológico que con mayor frecuencia afecta a las PVV. La polineuropatía periférica simétrica distal (PSD-VIH) es con mucho la más común de estas neuropatías, registrada en entre el 30 y el 67% de las PVV. Los pacientes suelen presentar entumecimiento, dolor urente y parestesias, con distribución en guante y calcetín. La PSD-VIH se debe a efectos indirectos de la infección por el VIH o al tratamiento con ARV. En la era pre-TARC, la PSD-VIH se asociaba a menor recuento de CD4 y mayor carga viral del VIH. Los signos anatomopatológicos se centran en la degeneración distal de nervios periféricos de fibras predominantemente mielinizadas pequeñas y fibras desmielinizadas. Dado que el VIH no infecta de manera directa las células de Schwann o los axones, se cree que el daño se debe a mecanismos indirectos relacionados con las citocinas proinflamatorias. La presencia de macrófagos infiltrantes en la biopsia avala esta hipótesis, aunque es poco frecuente que se realicen biopsias a efectos clínicos.

La PSD-VIH relacionada con el TAR se designa como neuropatía tóxica antirretroviral (NTA) y se piensa que se debe a inhibición diferencial de la polimerasa del ADN

TABLA 366-1 PUNTUACIONES DE EFICACIA DE PENETRACIÓN EN EL SNC (EPS) DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

CLASE DE ANTIRRETROVIRALES	PUNTUACIÓN DE EPS*			
	1	2	3	4
Inhibidores de la transcriptasa inversa de análogos de nucleósidos (ITIAN)	Tenofovir Zalcitabina (ddC)	Didanosina (ddI) Lamivudina (3TC) Estavudina (d4T)	Abacavir Emtricitabina (FTC)	Zidovudina (AZT)
Inhibidores de la transcriptasa inversa de no análogos de nucleósidos (ITINAN)			Efavirenz Etravirina	Nevirapina
Inhibidores de la proteasa	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir/ritonavir Saquinavir Tipranavir/ritonavir	Atazanavir Fosamprenavir	Darunavir/ritonavir Fosamprenavir/ritonavir Lopinavir/ritonavir Indinavir	Indinavir/ritonavir
Inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa		Elvitegravir	Raltegravir	Dolutegravir
Inhibidor de la penetración			Maraviroc	
Inhibidor de la fusión	Enfuvirtida (T20)			

*Puntuaciones de EPS: 1, por debajo de la media; 2, promedio; 3, por encima de la media; 4, muy por encima de la media.

mitocondrial por inhibidores de la transcriptasa inversa de análogos de nucleósidos (ITIAN), como la didanosina (ddI), la zalcitabina (ddC) y la estavudina (d4T). Estos agentes, conocidos como «fármacos d», se usan muy ocasionalmente en la actualidad, por lo que es más probable que los nuevos ITIAN sean los causantes de estos síntomas. El diagnóstico suele establecerse en función de criterios clínicos, basándose en los síntomas y en una exploración neurológica que refleja ausencia de reflejos aquileos y sensibilidad vibratoria y a los pinchazos anómala en los pies. Los estudios de conducción nerviosa (ECN) y la electromiografía (EMG) se reservan para casos con presentaciones atípicas. Los hallazgos de los ECN habitualmente muestran reducción de los potenciales de acción nerviosos sensitivos y de las velocidades de conducción, mientras que la EMG revela rasgos de deservación aguda o crónica. Es difícil, si no imposible, diferenciar la PSD-VIH basándose en la etiología subyacente en PVV que han tomado fármacos d.

En el caso de la NTA, la retirada del fármaco causal puede mejorar el cuadro, aun no alcanzando necesariamente la resolución total de los síntomas. Los resultados con fármacos habitualmente usados para tratar el dolor neuropático, como los antidepresivos y los anticonvulsivos, han sido escasos. Los agentes que se han demostrado más prometedores, es decir, la capsicina típica, la lamotrigina, el cannabis fumado y el factor de crecimiento nervioso recombinante humano, tienen todos ellos importantes condicionantes para su uso. Con la lamotrigina se ha de proceder a un cuidadoso ajuste de la dosis, a fin de evitar el desarrollo de exantema grave o incluso síndrome de Stevens-Johnson, y algunas directrices desaconsejan su uso, por su deficiente correlación riesgo-beneficio. Al administrarla, la capsicina puede producir un dolor lo bastante intenso como para requerir opiáceos como analgesia. Es importante descartar causas potencialmente tratables de neuropatía distal, como diabetes, hipotiroidismo o deficiencia de vitamina B₁₂.

Un tipo menos habitual de neuropatía periférica es la mononeuritis múltiple (cap. 392). En las fases iniciales de la infección por el VIH, la mononeuritis múltiple se debe de manera característica a inflamación relacionada con el VIH, mientras que, en la inmunodepresión más avanzada, es importante descartar las infecciones oportunistas, sobre todo por citomegalovirus (CMV). Los pacientes suelen presentar polineuropatía asimétrica dolorosa, que afecta a múltiples nervios de manera progresiva. El diagnóstico se confirma mediante pruebas electrofisiológicas. Para pacientes con la forma de inicio temprano, el tratamiento es habitualmente sintomático, ya que el trastorno es autolimitado. No obstante, si en la biopsia nerviosa se observa vasculitis, está indicado el tratamiento con corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa (IgIV) o intercambio de plasma.

Las PVV también desarrollan de manera ocasional mononeuropatías de los nervios craneales o periféricos. Los pacientes con infección aguda por el VIH pueden presentar parálisis del nervio facial unilateral o bilateral facial (parálisis de Bell). Otras manifestaciones comprenden hipoacusia neurosensorial y pie o muñeca caídas. El diagnóstico se confirma mediante pruebas electrofisiológicas. El tratamiento con corticoesteroides puede ser útil, mientras que el TAR no ha demostrado ser beneficioso.

En ocasiones infrecuentes, las PVV desarrollan una polineuropatía desmielinizante inflamatoria (PDI), que puede presentarse como una parálisis flácida simétrica, ascendente y de progresión rápida, similar al síndrome de Guillain-Barré. Los pacientes presentan arreflexia y debilidad, pero no pérdida sensitiva. También pueden padecer disfunción autónoma e incluso desarrollar insuficiencia respiratoria. Los síntomas alcanzan un máximo hacia las 4 semanas, con recuperación poco después.

La PDIA habitualmente se desarrolla durante la infección por el VIH temprana y puede producirse en el momento de la seroconversión. El LCR en la PDIA asociada al VIH puede presentar una leve pleocitosis linfocítica (de 10 a 50 células/ μ l) y proteínas ligeramente elevadas. Ello supone una diferenciación en relación con el síndrome de Guillain-Barré, en el que es característico que el análisis del LCR muestre proteínas elevadas, pero no pleocitosis.

Una forma crónica, la *polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica* (PDIC), evoluciona con recidivas y remisiones a lo largo de más de 8 semanas. El tratamiento de estos cuadros es similar al aplicado a personas no infectadas por el VIH, con IgIV, corticoesteroides y, potencialmente, intercambio de plasma.

Neuropatía autónoma

La neuropatía autónoma es característica del sida avanzado y puede ser asintomática o provocar hipotensión ortostática, impotencia y anomalías de la sudoración. En personas asintomáticas se registra en ocasiones taquicardia en reposo. El examen anatomopatológico de los ganglios simpáticos revela degeneración neuronal e infiltración perivascular por linfocitos T y macrófagos. En pacientes que presentan estos signos y síntomas, es importante considerar otras alteraciones tratables, como la miocardiopatía y la insuficiencia suprarrenal, que también se han asociado a la infección por el VIH.

Los tratamientos que se han probado para la hipotensión ortostática comprenden comprimidos de cloruro sódico, midodrina, mineralocorticoides y medias de compresión.

Mielopatía

La infección por el VIH se ha asociado a desarrollo de mielopatía vacuolar, que se presenta en cualquier fase de la infección, si bien es más habitual en la enfermedad avanzada. En la era pre-TARC, la mayoría de los pacientes morían en 6 meses desde la aparición de los síntomas. La presentación característica es la de una paraparesia espástica lentamente progresiva (a lo largo de semanas o meses), con pérdida de la percepción vibratoria y de la posición. Algunos pacientes presentan espasticidad en las piernas, pero

con la fuerza preservada. Es también típica la marcha de base amplia. Los síntomas no suelen afectar a las extremidades superiores. Síntomas urinarios, como polaquiuria, tenesmo e incontinencia son, asimismo, comunes. Dado que la demencia por el VIH era anteriormente frecuente en el sida avanzado, se cree que su coexistencia puede haber ocultado en ocasiones los síntomas de mielopatía concomitante. La RM de la columna vertebral suele ser normal, aunque en imágenes ponderadas en T2 es posible detectar atrofia o anomalías parcheadas de la médula espinal. Es característica la afectación de la columna dorsal superior. Entre los hallazgos del LCR, inespecíficos, se cuentan ligera elevación de las concentraciones de proteínas o pleocitosis leve, ambas observables en un contexto de infección por el VIH, incluso en ausencia de enfermedad neurológica conocida. La medida de los potenciales evocados somatosensitivos (PES) es a menudo prolongada y puede ser anómala incluso antes del desarrollo de enfermedad clínica.

La patogenia de la mielopatía asociada al VIH es desconocida. En el examen anatomopatológico, se observa desmielinización de las columnas dorsal y dorsolateral, con destacadas vacuolas en las vainas de mielina. No se piensa que el virus invada directamente la médula espinal, por lo que se considera que las alteraciones se relacionan con citocinas inflamatorias producidas por macrófagos.

La mielopatía asociada al VIH es un diagnóstico de exclusión, por lo que es importante identificar otras causas, potencialmente tratables. En particular, la presentación clínica y anatomopatológica de la mielopatía asociada es muy similar a la observada en la deficiencia de vitamina B₁₂ (cap. 155).

El virus linfótropo de células T humano 1 (HTLV1) (cap. 354) es endémico en áreas de Sudamérica, el sur del Japón, el Caribe, partes de Oriente Medio y Papúa-Nueva Guinea. Las personas que toman drogas por inyección también pueden infectarse, y las PVV presentan en ocasiones coinfección por HTLV1. El HTLV1 provoca una mielopatía conocida como mielopatía asociada al HTLV1 (MAH) o, alternativamente, paraparesia espástica tropical. En el examen anatomopatológico, es característica la afectación de los tractos laterales corticoespinal, espinocerebeloso y espinotalámico, con preservación relativa de las columnas posteriores. El examen del LCR para comprobar la producción intratecal de anticuerpos contra el HTLV1 ayuda en ocasiones a establecer el diagnóstico.

Un nivel sensitivo definido no es habitual en la mielopatía asociada al VIH, por lo que debe buscarse un diagnóstico alternativo si dicho nivel se determina (cap. 372). Además, los pacientes que presentan otros rasgos atípicos, como progresión rápida de la enfermedad, dolor lumbar o ciertos síntomas inespecíficos, han de someterse a una evaluación detallada, ante el amplio espectro de trastornos infecciosos y neoplasias malignas que pueden afectar a la médula espinal.

El beneficio del TARC en la mielopatía asociada al VIH no está claro, y la base del tratamiento es el abordaje de los síntomas relacionados con la espasticidad. Los fármacos más comunes en este contexto comprenden baclofeno, tizanidina y toxina botulínica.

Miopatía

El ITIAN zidovudina (AZT) se ha asociado a miopatía tóxica en el 0,4% de los pacientes que reciben el fármaco. Los pacientes desarrollan habitualmente debilidad del hombro proximal y la cintura pélvica tras más de 6 meses de tratamiento. El mecanismo de la toxicidad se relaciona con la inhibición de la polimerasa del ADN mitocondrial en los músculos, y en la biopsia muscular destacan las fibras rojas rasgadas y las mitocondrias anómalas. La interrupción del uso de AZT suele mejorar la mialgia o la debilidad, aunque los síntomas pueden progresar al principio antes de la mejora.

Cabe destacar que, a diferencia de los ITIAN conocidos como fármacos d, el AZT no se ha asociado a neuropatía periférica. Se cree que ello se debe a las diferentes afinidades de los ITIAN para unirse a la polimerasa del ADN mitocondrial en los distintos tejidos.

Es importante considerar la potencial toxicidad relacionada con el uso de estatinas, en particular en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa del VIH o el potenciador farmacocinético cobicistat, por las interacciones farmacológicas que pueden elevar las concentraciones sanguíneas de todas las estatinas, excepto la pitavastatina.

La polimiositis asociada al VIH (PM-VIH) es un trastorno infrecuente, con una incidencia inferior al 1%, pero cuya presentación es similar a la de la polimiositis autoinmunitaria (cap. 253). En realidad, ambas entidades son indistinguibles clínica y anatomopatológicamente. La PM-VIH se desarrolla en cualquier fase de la infección por el virus, y los pacientes presentan una debilidad muscular proximal simétrica, de progresión lenta. Entre el 25 y el 50% de los pacientes refieren mialgias, y el 90% presentan elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK). Las concentraciones de CPK no se correlacionan con el grado de debilidad muscular. Dado que estos hallazgos son inespecíficos, son necesarias pruebas adicionales con EMG o biopsia muscular para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, la EMG puede ser normal aun con PM-VIH demostrada en la biopsia. La biopsia muscular suele revelar habitualmente inflamación con infiltración por linfocitos CD8 y necrosis dispersa infrecuente. Como en la polimiositis autoinmunitaria, el tratamiento habitual es con corticoesteroides. Los tratamientos de segunda línea incluyen IgIV, metotrexato y azatioprina.

Trastornos cerebrovasculares

Varios estudios de cohortes observacionales han puesto de manifiesto mayores tasas de accidente cerebrovascular, tanto isquémico como hemorrágico, en las PVV en la era del TARC.⁶ La prevalencia de los factores de riesgo tradicionales, como diabetes, hiperlipidemia, tabaquismo e hipertensión, está aumentada en las PVV en comparación

con la de la población general. No obstante, tras el pertinente ajuste para estos factores de riesgo clásicos, el aumento del riesgo estimado continúa situándose entre el 20 y el 80%. Los incrementos de la activación inmunitaria y la inflamación crónica se han cuestionado como probables causas.

MANIFESTACIONES RENALES DEL VIH

Se ha comunicado que la prevalencia de la enfermedad renal en las PVV se sitúa entre el 2,4 y el 12%, en tanto que la de la proteinuria oscila entre el 10 y el 30%. Tanto la lesión renal aguda (LRA) como la enfermedad renal crónica (ERC) son más comunes en las PVV y se asocian a aumento de la morbilidad y la mortalidad.⁷ La LRA es habitualmente consecuencia de infección sistémica, sepsis o efectos adversos relacionados con la medicación. La ERC se define como disminución de la función renal, con una tasa de filtración glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min durante más de 3 meses. La ERC puede estar relacionada con la propia infección por el VIH, con los fármacos usados para tratarla o con enfermedades concomitantes, como diabetes mellitus e hipertensión, que están aumentando a medida que la población de PVV envejece.⁸

La infección por el VIH también afecta muy mayoritariamente a los afroamericanos, que conforman un grupo en el que hay una propensión similar a la enfermedad renal. La coinfección con el VHC y el VIH puede predisponer a complicaciones renales, ya que la propia infección por el VHC se asocia a formación de inmunocomplejos y a glomerulonefritis membranoproliferativa.

Además de las causas de ERC específicas del VIH, la nefropatía membranosa puede observarse en PVV que también padecen sífilis (cap. 303) o infección crónica por el virus de la hepatitis (VHB) (cap. 140).

Las directrices sobre cribado y tratamiento de la enfermedad renal en pacientes infectados por VIH han sido desarrolladas por la HIV Medicine Association (HIVMA) de la Infectious Disease Society of America. En resumen, tales directrices recomiendan que la TFG se mida al principio, cuando se inicia o se modifica el TAR, y al menos dos veces al año, en PVV por lo demás estables. En personas que están expuestas a mayor riesgo de ERC, deben considerarse mediciones más frecuentes. El análisis de orina y la medición puntual de microalbúmina/creatinina deben comprobarse al principio, cuando se inicia o se modifica el TAR, y al menos una vez al año en pacientes estables.

Los pacientes han de ser derivados a un nefrólogo para la pertinente evaluación si hay una reducción persistente de la TFG de más del 25%, lo que determina un aclaramiento inferior a 60 ml/min, y cuando la proteinuria supera los 300 mg/día o se asocia a hematuria. Los pacientes con ERC avanzada y TFG inferior a 30 ml/min también deben ser derivados (fig. 366-1).

El control adecuado de enfermedades concomitantes, como la diabetes mellitus y la hipertensión, es también importante para contener la progresión de la enfermedad renal. El objetivo de control de presión arterial debe ser de 130/80 mmHg. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o los antagonistas de los receptores del angiotensinógeno (ARA) se usan de manera habitual como fármacos de primera línea, por sus efectos beneficiosos sobre la proteinuria.

Nefropatía asociada al VIH

La nefropatía asociada al VIH (NAVH) fue descrita por primera vez en 1984 y puede adoptar forma de LRA o de ERC. Habitualmente, los pacientes presentan proteinuria dentro del intervalo nefrótico. Antes del TAR, casi siempre progresaba con rapidez a

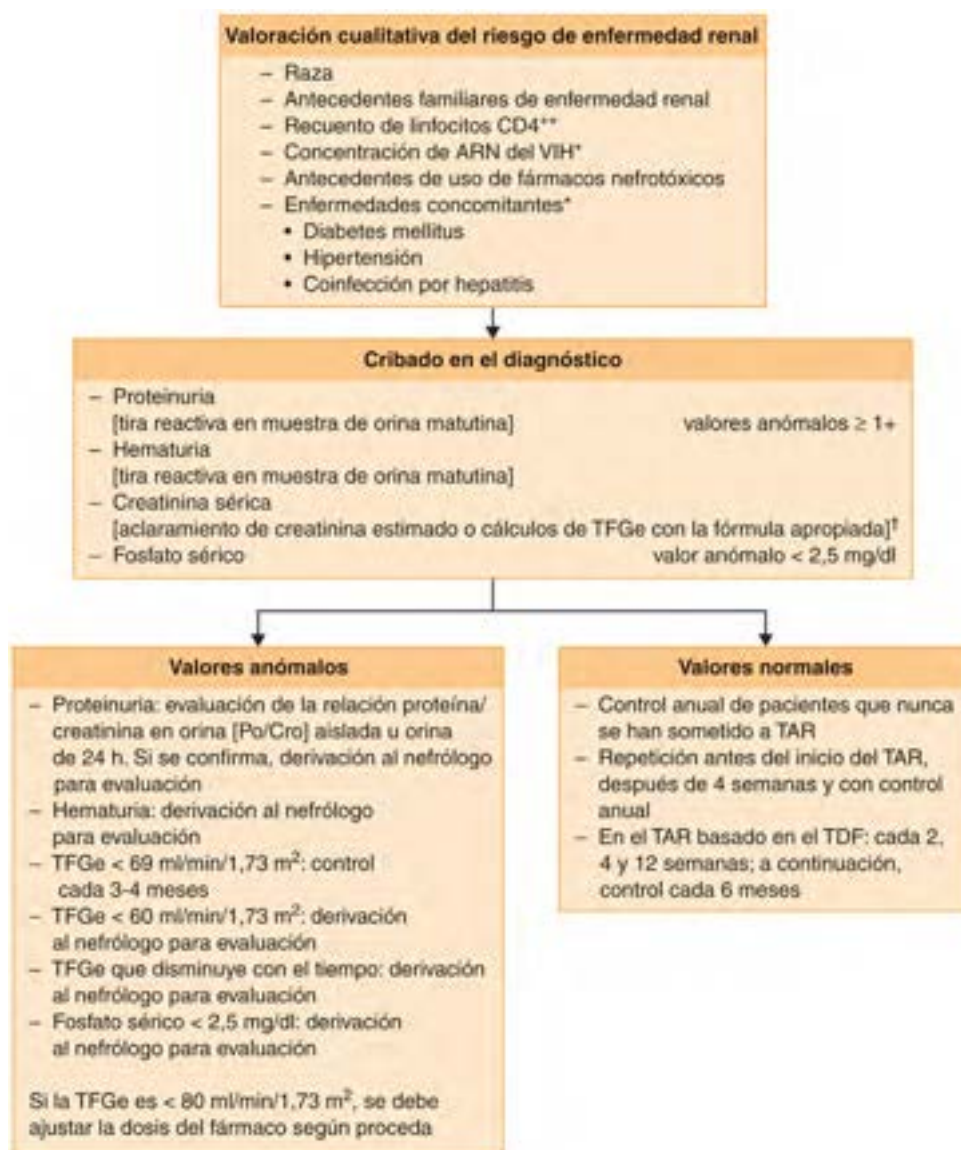


FIGURA 366-1. Directrices para el cribado y el tratamiento de la enfermedad renal en pacientes infectados por el VIH. *Reevaluación periódica †Uso de Cockcroft-Gault o MDER; uso de ERC-EPI solo si la creatinemia se estima con el SIGBD enzimático de Roche. TAR, tratamiento antirretroviral; ERC-EPL, colaboración de epidemiología de la enfermedad renal crónica; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; MDER, modificación de la dieta en la enfermedad renal; TDF, tenofovir. (Adaptado de HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. De Maggi P, Bartolozzi D, Bonfanti P, et al. Renal complications in HIV disease: between present and future. *AIDS Rev.* 2012;14:37-53.)

enfermedad renal crónica terminal (ERCT). A diferencia de los pacientes con proteinuria de intervalo nefrótico por otras etiologías, los pacientes con NAVIH no suelen presentar edema periférico. Se piensa que ello se debe a un componente de pérdida de sal concomitante en la NAVIH. Esta tiene lugar casi exclusivamente en personas de origen africano y es más común en el sida avanzado. Hasta el 90% de las personas con NAVIH son de origen africano. El siguiente grupo demográfico más habitualmente afectado lo constituyen los hispanos. Es extremadamente infrecuente observar un caso de NAVIH en una persona de raza blanca. La base genética de este hecho se ha atribuido a polimorfismos en el cromosoma 22q12. Un gen presente en este cromosoma codifica la apolipoproteína L1 (APOL1). APOL1 se ha encontrado en podocitos y en células tubulares renales y arteriales proximales, entre otras localizaciones. Se ha constatado que la sobreexpresión de APOL1 puede dar lugar a autofagia y muerte celular. Los alelos de riesgo de APOL1 se deben a mutaciones de sentido erróneo de las variantes G1 y G2. La frecuencia de estos polimorfismos varía geográficamente, y la más alta se sitúa en África Occidental.⁹ APOL1 se ha asociado a menor predisposición a la infección por *Trypanosoma brucei*, y las variantes observadas en personas del entorno del África Occidental supusieron en su momento una ventaja de supervivencia.

La patogenia de la NAVIH es atribuida a la infección directa de los podocitos renales por el VIH, que induce desdiferenciación y apoptosis, con borramiento de los pies de los podocitos. Las células epiteliales tanto tubulares como glomerulares pueden resultar infectadas. Se cree que la inflamación relacionada con la infección viral crónica y la desregulación inmunitaria también contribuyen a la patogenia. La anatomopatología de la biopsia renal es muy característica en la NAVIH y revela glomeruloesclerosis focal segmentaria (GEFS), con glomérulos que colapsan y dilatación tubular microquística. La acumulación de material proteináceo da lugar a riñones atípicamente grandes en la ERCT. Otros trastornos que dan lugar en la ERCT a riñones agrandados, en vez de contraídos, son la diabetes mellitus, la enfermedad renal poliquística y la amiloidosis.

El riesgo de NAVIH ha disminuido en un 60% tras la generalización del TARC, que constituye la base de su tratamiento. Los inhibidores de la ECA se emplean a menudo como abordaje complementario. Los corticosteroides se han utilizado en pacientes que desarrollan insuficiencia renal progresiva a pesar de estos tratamientos. Las reducciones de la proteinuria y la mejora de la TFG se han observado con uso de esteroides, aunque a expensas de un aumento del riesgo de infección.

Enfermedad renal por inmunocomplejos asociada al VIH

El término enfermedad renal por inmunocomplejos asociada al VIH (ERICVIH) hace referencia a un heterogéneo grupo de trastornos caracterizados por depósitos de inmunoglobulina G (IgG) o inmunocomplejos, que es el segundo diagnóstico más frecuente establecido por biopsia renal.¹⁰ Las glomerulonefropatías por inmunocomplejos, la nefropatía por IgA y la glomerulonefritis similar al lupus quedan todas encuadradas en el marco de la ERICVIH. Las manifestaciones renales de este trastorno dependen de la localización y el alcance de los depósitos glomerulares. La proteinuria puede encontrarse dentro del intervalo nefrótico. También son frecuentes la hematuria, la TFG reducida y las bajas concentraciones séricas de complemento.

A diferencia de lo que sucede en la NAVIH, no parece que exista asociación con APOL1, por lo que la ERICVIH puede registrarse en numerosos grupos étnicos distintos. Es característico que la biopsia revele depósitos de inmunocomplejos en las regiones mesangiales y perimesangiales. Los pacientes con ERICVIH en general presentan enfermedad renal más leve e inmunodepresión menos avanzada cuando se reconoce la afectación renal que en los que padecen NAVIH. También es sustancialmente menor la probabilidad de que la ERICVIH progrese a enfermedad renal crónica terminal que en el caso de la NAVIH. El papel del tratamiento con ARV no está claro.

Microangiopatía trombótica asociada al VIH

Las microangiopatías trombóticas (MAT) incluyen la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), que puede ser hereditaria, adquirida o relacionada con la medicación, y el síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa). Las MAT se producen con mayor frecuencia en PVV, aunque su presentación es similar a la de las personas no infectadas por el VIH. La púrpura clásica de la PTT se describe como fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica, anomalías neurológicas y anomalías renales (cap. 163). No obstante, los signos renales son mucho menos comunes en la PTT que en el SUHa, en el que las anomalías renales predominan. Desde el punto de vista de sus respectivos mecanismos, estos dos síndromes son bastante diferentes y, mientras que la PTT habitualmente responde al intercambio de plasma, el SUHa se trata con eculizumab, un anticuerpo monoclonal contra el componente C5 del complemento (v. también el epígrafe «Microangiopatía trombótica», en el apartado «Hematología y oncología», más adelante).

Nefrotoxicidad inducida por fármacos

El fármaco ARV actualmente más asociado a nefrotoxicidad es el fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF). El TDF es un ITIAN aplicado con profusión en el tratamiento del VIH y como profilaxis preexposición (PPRE), para la que se utiliza en una formulación combinada con emtricitabina (FTC), comercializada como Truvada.

La excreción del tenofovir (TFV) requiere una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. El flujo de entrada del tenofovir es mediado por los transportadores de aniones orgánicos humanos (TAOh) 1 y 3 en el lado basolateral de la

célula tubular renal proximal. Se cree que el flujo de salida es mediado por las proteínas de resistencia a múltiples fármacos (MRP) 2 y 4. El TDF produce de manera característica daño de los túbulos renales proximales, sobre todo tras un uso prolongado. Las personas de mayor edad, las de masa corporal escasa y las que padecen enfermedades concomitantes que predisponen a complicaciones renales, como la hipertensión y la diabetes, están expuestas a mayor riesgo de toxicidad renal por TDF. Los pacientes pueden presentar un síndrome de Fanconi típico, con glucosuria euglicémica, proteinuria, hipopotasemia, hipouricemia, hipofosfatemia y acidosis metabólica, o con uno solo de estos signos, generalmente glucosuria o hipopotasemia aisladas.

Dada la alta prevalencia de la diabetes y la prediabetes en el mundo desarrollado, puede ser difícil distinguir cuándo la glucosuria aislada se debe a prediabetes y cuándo a nefrotoxicidad por TDF. Si se piensa en una posible toxicidad por TDF, pueden ser de utilidad pruebas adicionales que definan el daño tubular, como la medición de la excreción fraccional de fósforo. La disfunción glomerular con disminución de la TFG puede observarse como hallazgo aislado o en coincidencia con las anomalías tubulares descritas previamente.

La toxicidad por TDF puede aumentar por interacciones fármaco-fármaco que inducen elevación de las concentraciones plasmáticas de TFV. El ritonavir y el cobicistat se utilizan de manera intencionada como potenciadores farmacocinéticos con ciertos fármacos ARV, aunque también pueden elevar de forma adversa la concentración plasmática de TFV. De manera similar, la combinación ledipasvir/sofosbuvir, que se usa para el tratamiento del VHC, induce en ocasiones concentraciones plasmáticas elevadas de TFV en pacientes coinfectados.

Los polimorfismos en el gen *ABCC2*, que codifica el transportador celular MRP2, se han implicado en el aumento del riesgo de toxicidad por TDF en personas que tienen los alelos CC, en vez de los CT o los TT, en la posición 24. Estudios más recientes también han determinado que polimorfismos en *ABCC4*, que codifica el otro transportador implicado en el flujo de salida de tenofovir, pueden tener una repercusión similar en la toxicidad.¹¹

El diagnóstico de nefrotoxicidad por TDF se basa en la presentación clínica y solo requiere biopsia renal si dicha presentación es atípica. La interrupción inmediata del TDF es esencial si se sospecha de nefrotoxicidad, con objeto de evitar un daño potencialmente irreversible. Una nueva formulación de TDF, la tenofovir alafenamida (TAF), es menos nefrotóxica, por las inferiores concentraciones circulantes del metabolito tenofovir y la mayor absorción por parte de los inmunocitos con concentración plasmática baja. Así, la TAF no genera acumulación de TFV en células tubulares proximales. La TAF se ha aprobado para ser utilizada en pacientes con valores bajos de TFG del orden de 30 ml/min.

Todos los inhibidores de la proteasa del VIH presentan baja solubilidad en la orina. No obstante, solo el indinavir y el atazanavir, con cualquier frecuencia de administración, se han asociado a cristaluria y nefrolitiasis maniada (cap. 117). La probabilidad de desarrollar cristaluria parece mayor con mayor duración del tratamiento.

Se ha notificado que hasta el 20% de los pacientes tratados con indinavir pueden desarrollar cristaluria, pero un porcentaje mucho menor (3%) presentan en realidad nefrolitiasis. Los pacientes pueden ser asintomáticos o referir dolor de riñones o molestia/irritación al orinar. Los cálculos están formados en buena parte por cristales de indinavir o atazanavir y son radiotransparentes, por lo que una radiografía de rutina con el paciente acostado no resulta reveladora. A los pacientes se les debe indicar que filtren la orina, con objeto de recoger cristales/cálculos para su análisis, y es posible realizar otras pruebas de imagen (p. ej., tomografía computarizadas [TC] o ecografías). Con indinavir y, en mucha menor medida, con atazanavir, se han descrito casos de nefritis intersticial (cap. 114), presentada como piuria estéril. Si el trastorno no se reconoce y la medicación no se interrumpe, puede haber progresión a cicatrización crónica y ERC. La trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) es otro fármaco usado con frecuencia en PVV que es causa conocida de nefritis intersticial.

El foscarnet y el cidofovir se emplean para tratar la infección por CMV, si bien son de uso infrecuente, por asociarse a significativo potencial de nefrotoxicidad.

A diferencia de los inhibidores de la proteasa (IP) y los ITIAN, los ITIAN (con excepción del abacavir) son excretados principalmente por los riñones y su dosis debe ajustarse cuando hay función renal deteriorada. En cambio, otros fármacos ARV, como rilpivirina y dolutegravir, un inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa, y el potenciador farmacocinético cobicistat, pueden elevar de forma artefactual las concentraciones de creatinina, interfiriendo en la secreción tubular de creatinina. El cambio en el valor de la creatinina es del orden de 0,14 mg/dl. La rilpivirina y el dolutegravir inhiben el transportador renal OCT2, localizado en la membrana basolateral de las células tubulares proximales, mientras que el cobicistat inhibe predominantemente el transportador renal MATE1 en la membrana luminal. La TFG real, no obstante, no está disminuida. Es importante tener en cuenta este dato, a fin de que los medicamentos no sean erróneamente infradosificados. La medición de la creatinina C puede contribuir a aclarar si hay nefrotoxicidad real en esta situación.

Algunos pacientes utilizan suplementos de proteínas y, en particular, de creatina. La creatina es otra causa de elevación artefactual de la creatinina. Es importante preguntar a los pacientes por todos los suplementos que utilizan, ya que esta es una información que en ocasiones no se refiere de manera voluntaria. Es asimismo frecuente la consideración errónea de que los suplementos son seguros, teniendo en cuenta que pueden tener interacciones con los fármacos ARV y otros medicamentos, y que también son potenciales causas de toxicidad.

Enfermedad renal crónica terminal

Los PVV con ERCT son posibles candidatos a diálisis peritoneal o hemodiálisis, y se ha de tener en cuenta que la mortalidad asociada a la instauración de la diálisis ha disminuido de forma drástica en la era del TARC. Como en la ERCT que afecta a la población general, es importante prever cuándo puede tener que iniciarse la terapia renal sustitutiva. Un injerto o una fistula arteriovenosa deben colocarse anticipadamente, con objeto de minimizar el tiempo que un catéter vascular requiere para la hemodiálisis, dado el riesgo de infección existente. De manera similar, dejar el tiempo suficiente para que un catéter de Tenckhoff maduro puede eliminar la necesidad de hemodiálisis temporal en pacientes en los que se prevé iniciar diálisis peritoneal.

Además de tener en cuenta la necesidad de ajustar las dosis en función de la TFG, es importante considerar que los ITIAN, excepto el abacavir, no están estrechamente unidos a proteínas y pueden ser eliminados por la diálisis, por lo que deben administrarse después de ella. En cambio, habitualmente, los inhibidores de la integrasa, los ITINAN y los inhibidores de la proteasa no son eliminados por la diálisis.

Las PVV también han de ser evaluadas para un posible trasplante, ya que, en ellas, tanto la supervivencia del injerto como la mortalidad registran resultados favorables en comparación con los de las personas no infectadas por el VIH. Un ensayo en curso, el estudio HOPE, está diseñado para evaluar la seguridad del trasplante de riñones de donantes infectados por el VIH a receptores también infectados.

Dada la escasez de riñones disponibles para trasplante, si este estudio tiene éxito, es probable que se reduzca significativamente el tiempo de espera para las PVV que necesitan un trasplante renal.

La complejidad adicional de las interacciones fármaco-fármaco entre ARV e inmunodepresores de uso frecuente, que también son metabolizados por la vía del citocromo P-450, como el tacrolímus, hace necesarios un estrecho seguimiento y control de las concentraciones de los fármacos cuando sea posible. La comunicación fluida entre el equipo de trasplante y el médico que trata el VIH es esencial antes del ajuste de los fármacos ARV, con objeto de evitar consecuencias potencialmente catastróficas. Dependiendo de los cambios en los ARV, es posible que sea necesario ajustar también los inmunodepresores, a fin de evitar el rechazo del trasplante, por una súbita caída de las concentraciones de los inmunodepresores, o, a la inversa, por toxicidad farmacológica inducida por concentraciones supratrapéuticas de dichos inmunodepresores.

HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Citopenia

Cualquier línea de células hematopoyéticas puede verse reducida en el contexto de infección por el VIH, con afectación de una o múltiples líneas. La patogenia de las citopenias relacionadas con el VIH es multifactorial.¹² El VIH puede infectar directamente células progenitoras hematopoyéticas. Además, el medio de la médula ósea, que interviene en el desarrollo de las líneas celulares, se ve afectado por las citocinas inflamatorias generadas por la desregulación inmunitaria causada por la infección por el VIH. Así pues, las citopenias tienden a aumentar su incidencia con una inmunodepresión más avanzada y mejoran después del TARC.

Las citopenias también pueden deberse a infiltración de la médula ósea por neoplasia maligna o por infección oportunista en un contexto de sida avanzado. Las infecciones micobacterianas diseminadas, en especial por organismos del complejo *Mycobacterium avium*, o fúngicas, sobre todo la histoplasmosis, son procesos patógenos frecuentes. En partes del mundo en las que la leishmaniosis visceral es endémica, esta es otra importante etiología potencial. La mayoría de las PVV con linfoma de Hodgkin o linfoma no hodgkiniano (LNH) (caps. 176 y 177) tienen afectación de la médula ósea en el momento de la presentación. La enfermedad de Castleman multicéntrica se asocia a desregulación de citocinas y altas concentraciones de la citocina proinflamatoria interleucina 6 (IL-6). Las personas con esta dolencia presentan de manera característica fiebre alta, linfadenopatía y citopenias profundas.

Los fármacos usados para el tratamiento tanto del VIH como de sus complicaciones son también importantes etiologías que hay que considerar. La zidovudina (AZT) fue el primer ARV empleado en el tratamiento del VIH y, con frecuencia, causaba anemia macrocítica, así como neutropenia. Este fármaco rara vez se usa en la actualidad, ya que se dispone de nuevos medicamentos con perfiles de toxicidad más favorables. Es interesante el hecho de que el AZT no se asocia a trombocitopenia y, en cambio, se ha demostrado beneficioso en el tratamiento de la trombocitopenia asociada al VIH, como veremos más adelante. Otros fármacos todavía usados ampliamente, como el TMP-SMX y el ganciclovir, a menudo causan citopenias, en particular cuando se emplean en dosis terapéuticas, y no en dosis profilácticas, para las infecciones oportunistas.

Las carencias nutricionales, en especial de B₁₂, folato y hierro, son más comunes en entornos de escasos recursos, aunque aún son etiologías importantes que se deben considerar en entornos ricos en recursos, y son eminentemente tratables.

Anemia

La mayor incidencia de la anemia se observa en las PVV que aún no reciben tratamiento con ARV, y es más común en afectados por sida sintomático. La prevalencia de la anemia ha disminuido del 23% en la era pre-TARC al 4% en las personas sometidas a TARC. Además de los factores expuestos anteriormente, la anemia aislada puede ser

TABLA 366-2 EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN PERSONAS INFECTADAS POR EL VIH

ETIOLOGÍA	EVALUACIÓN	TRATAMIENTO
Infección por el VIH no controlada	Carga viral del VIH	Tratamiento antirretroviral
Inflamación crónica	Exclusión de otras etiologías	Fármacos estimulantes de la eritropoyesis para la anemia resistente
Nutricional	Estudios de B ₁₂ , folato, hierro Endoscopia como la indicada para el hierro bajo	Suplementos Tratamiento del trastorno subyacente
Relacionada con la medicación	Revisión de la lista de medicamentos Mielodepresión: AZT, TMP-SMX, quimioterapia Hemólisis (v. más adelante) Dapsona, primaquina, ribavirina	Cambio de la medicación cuando sea posible, soporte con fármacos estimulantes de la eritropoyesis
Microangiopatía trombótica	Frotis de sangre periférica para detección de esquistocitos Valor de ADAMTS13	Plasmaféresis para PTT Eculizumab para SUH atípico
Anemia hemolítica	LDH, recuento de reticulocitos, haptoglobina, bilirrubina indirecta	
1. Autoinmunitaria 2. Relacionada con la medicación	Prueba de Coombs Dapsona, primaquina (deficiencia de G6PD)	Corticoesteroides Suspensión de la dapsona, primaquina Reducción de la dosis de ribavirina
Parvovirus B ₁₉	PCR del parvovirus B ₁₉ Biopsia de médula ósea (pronormoblastos)	Inmunoglobulina intravenosa
Infiltración de médula ósea	Antígeno de histoplasma en la orina/sangre Hemocultivo para MAI LDH para linfoma Biopsia de médula ósea si las pruebas no invasivas no resultan reveladoras	Tratamiento de la etiología subyacente

consecuencia de hemólisis mediada por anticuerpos o relacionada con fármacos y de determinadas infecciones (tabla 366-2).

Los autoanticuerpos contra los antígenos de los eritrocitos se detectan con relativa frecuencia en PVV. Un estudio estableció que el 18% de las PVV presentaban una prueba de Coombs directa positiva, frente a solo el 0,6% registrado en el grupo de los no infectados por el VIH. En cambio, la anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 151) clínicamente significativa es inusual. Las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) (cap. 152) están expuestas a riesgo de hemólisis con determinados medicamentos usados por las PVV, sobre todo la dapsona y la primaquina. Es, pues, muy importante realizar el cribado de la deficiencia de la G6PD antes de usar medicamentos que pueden causar estrés oxidativo. Se cree que la anemia hemolítica por ribavirina se debe a daño oxidativo de las membranas de los eritrocitos y que da lugar a aumento de la hemólisis extravascular por el sistema reticuloendotelial.

El paludismo (cap. 324) es una importante causa de anemia en pacientes coinfectados en el África Subsahariana. La infección por parvovirus B19 (cap. 347) puede provocar anemia grave, que incluye crisis aplásica o aplasia de eritrocitos pura, pero es fácilmente tratable con IgIV.

Los fármacos estimulantes de la eritropoyesis (FEE) han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la anemia resistente. Estos fármacos se han demostrado eficaces contra la anemia resistente en PVV con concentraciones séricas de eritropoyetina (EPO) menores de 500 UI/l. No obstante, el reconocimiento posterior a la comercialización de una asociación entre el uso de FEE y el aumento de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con ERC o neoplasia maligna dio lugar a una significativa disminución de su uso en PVV.

Leucopenia

La infección por el VIH se ha asociado a reducción del factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF) endógeno, con la consiguiente disminución de células progenitoras granulocíticas y de macrófagos. El tratamiento con fármacos ARV se ha asociado a mejora de la leucopenia en este ámbito.

Medicamentos como AZT, TMP-SMX y ganciclovir también se han visto implicados como agentes causales de la leucopenia. Aunque se ha demostrado que el riesgo de infección bacteriana está aumentado con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

de menos de 1.000 células/ μl , y, en particular, de menos de 500 células/ μl , el riesgo absoluto de infección bacteriana en las PVV aún parece relativamente bajo, y es del orden de tres a cinco infecciones por persona-mes en un estudio. En cualquier caso, parece razonable el uso del G-CSF (cap. 147) en pacientes con neutropenia profunda, a pesar de la retirada del agente causal. En apoyo de este planteamiento, un estudio controlado aleatorizado de 258 sujetos con un RAN de menos de 200 células/ μl puso de manifiesto una disminución de la mortalidad en la rama de G-CSF con respecto al grupo control.

Trombocitopenia

La trombocitopenia se observaba con frecuencia en la era pre-TARC, y se registraba hasta en un 40% de las PVV, que la desarrollaban en algún momento de su vida. El TARC indujo una sustancial disminución de la incidencia de la trombocitopenia.

Los pacientes pueden presentar trombocitopenia en cualquier fase de la infección por el VIH, aunque es más probable que se produzca con enfermedad avanzada. Cuando se detecta durante las fases tempranas de la infección por el VIH, se cree que un importante factor contribuyente a la patogenia es la autoinmunidad con desarrollo de anticuerpos con reactividad cruzada entre la glucoproteína gp160/120 de la envoltura del VIH y la glucoproteína IIb/IIIa plaquetaria.

Para las personas que presentan trombocitopenia durante las etapas tardías del sida, es posible que la infección directa de los megacariocitos sea un mecanismo más importante.

El estado de activación inmunitaria observado en la infección crónica por el VIH se asocia a concentraciones elevadas de proteína C reactiva (CRP). Se sabe que la CRP es un importante factor implicado en la destrucción de plaquetas mediada por la IgG, en virtud del incremento de la fagocitosis de las plaquetas opsonizadas.

En ausencia de un trastorno de la coagulación superpuesto o del uso de fármacos que afecten a la actividad plaquetaria, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), es inhabitual que se produzca hemorragia significativa en pacientes con recuentos plaquetarios superiores a $10 \times 10^3/\mu\text{l}$.

El tratamiento de la trombocitopenia asociada al VIH (cap. 163) se basa en la supresión virológica mediante tratamiento con ARV. Para las personas que no responden a este planteamiento, los corticoesteroides, la IgIV o la inmunoglobulina anti-D (si el paciente no está esplenectomizado y es Rh positivo) han demostrado todos ellos un efecto beneficioso. Los corticoesteroides elevan los recuentos plaquetarios en el 40-80% de las personas, aunque solo el 10-20% experimentan remisión a largo plazo. La IgIV es costosa y su beneficio es solo a corto plazo, por lo que suele reservarse para su uso antes de la aplicación de técnicas invasivas o en un contexto de hemorragia aguda. La esplenectomía quirúrgica y la radiación esplénica se han empleado en casos particularmente resistentes. Es importante asegurarse de que los pacientes están adecuadamente vacunados contra organismos encapsulados, como *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, antes de la extirpación o la radiación del bazo.

Recientemente, análogos de los receptores de la trombopoyetina, como el trombopag y romiplostim, se han empleado con cierto éxito en la trombocitopenia relacionada con el VIH resistente. Ante los posibles problemas por el potencial riesgo aumentado de trombosis, es importante utilizar la dosis mínima de estos fármacos para obtener un recuento plaquetario aceptable.

Microangiopatía trombótica

La PTT se caracteriza por fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica, anomalías neurológicas y anomalías renales (cap. 163). El SUHa no suele asociarse a síntomas neurológicos, sino que en él destaca la lesión renal. En ocasiones es difícil distinguir estas dos entidades y, de manera conjunta, estos dos síndromes conforman la MAT. Un potencial rasgo diferenciador es que la PTT, no así el SUHa, se asocia a menor concentración de la enzima de división del factor de von Willebrand ADAMTS13. En personas no infectadas por el VIH, la disminución de la ADAMTS13 es mediada por autoanticuerpos y responde al tratamiento con intercambio de plasma. En la PTT asociada al VIH se han descrito concentraciones muy bajas de ADAMTS13. El tratamiento con TAR es, pues, importante en el abordaje de esta patología. En realidad, la incidencia de la MAT ha decrecido en la PVV del 1,4 al 7% en la era pre-TARC al 0,3% tras la generalización del uso del TARC. Es importante distinguir el SUHa de la PTT, porque el primero no se asocia a anticuerpos contra ADAMTS13 y no responde al intercambio de plasma, pero sí puede hacerlo al eculizumab, un anticuerpo monoclonal contra la fracción C5 del complemento.

Estado de hipercoagulabilidad

Diversos factores se han implicado en la tendencia protrombótica en las PVV. Es probable que uno de los principales factores contribuyentes sea el estado proinflamatorio y de activación inmunitaria presente en la infección por el VIH crónica. Otros factores implicados son los anticuerpos antifosfolípidos, como el anticoagulante lúpico, y la deficiencia adquirida de proteínas S y C (cap. 73). Se ha constatado que hasta el 64% de las PVV tienen anticuerpos anticardiolipina.

Es destacable que los factores de riesgo de trombosis clásicos, como obesidad, hiperlipidemia e hipertensión, también están presentes masivamente en la población infectada por el VIH.

El acetato de megestrol se empleó con frecuencia en la era pre-TARC como estimulante del apetito y para tratar la emaciación por el VIH. El efecto protrombótico de este fármaco está bien descrito.

Neoplasias malignas definitivas de sida

El linfoma no hodgkiniano (LNH) sistémico, el sarcoma de Kaposi (SK) y el cáncer de cuello uterino invasivo presentan tasas sustancialmente más elevadas en las PVV que en la población general, y conforman lo que históricamente se ha dado en llamar *neoplasias malignas definitivas de sida*.¹³ Antes del TARC, el riesgo de SK era 2.800 veces más alto en PVV que en la población general, mientras que el de LNH y cáncer de cuello uterino era de 10 y de entre 3 y 4 veces mayor, respectivamente. Estas neoplasias malignas se asocian todas ellas a infecciones virales oncogénicas específicas. El SK se asocia al virus del herpes humano 8 (VHH-8), también conocido como virus del herpes asociado a sarcoma de Kaposi (VHSK), el LNH al virus de Epstein-Barr (VEB) y el cáncer de cuello uterino al virus del papiloma humano (VPH). El grado de inmunodepresión es un importante factor causante de la mayor incidencia de estas neoplasias malignas, como consecuencia de la falta de control inmunológico de los respectivos virus oncogénicos. Con excepción del cáncer de cuello uterino, la incidencia de las demás neoplasias malignas definitivas de sida ha disminuido significativamente desde la introducción del TARC.

La mayoría de las PVV toleran las pautas de quimioterapia estándar. No obstante, es importante tener en cuenta las potenciales interacciones farmacológicas en pacientes que están siendo tratados con inhibidores de la proteasa del VIH o con una pauta que contenga el potenciador farmacocinético cobicistat. Si hay problemas asociados a la toxicidad, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con ARV durante la quimioterapia, aunque en general es preferible continuarlo siempre que sea posible.

Linfoma no hodgkiniano

Los LNH definitivos de sida son todos ellos linfomas de células B maduras (cap. 176) y comprenden el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), el linfoma primario del SNC (LPSNC), el linfoma de Burkitt, el linfoma de derrame primario y el linfoma plasmablasto (LPB). El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) y el linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) están estrechamente asociados a infección por el VEB y son propios de la inmunodepresión más avanzada. En particular, el LPSNC suele producirse cuando los recuentos de CD4 son inferiores a 50 células/ μl . El linfoma de Burkitt se asocia al VEB en el 25-40% de los casos y puede aparecer más tempranamente en la evolución de la infección por el VIH. La incidencia de los LNH ha disminuido sustancialmente en el contexto del TARC, sobre todo en lo que respecta al LPSNC. En cualquier caso, el LNH continúa siendo la neoplasia maligna definitiva de sida más frecuente.

De los LNH asociados al VIH, el LDCBG es el más común y suele tratarse con las pautas R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) o R-EPOCH (rituximab, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina).

Aunque no hay ensayos controlados aleatorizados que evalúen estas dos pautas en PVV, numerosos expertos prefieren la R-EPOCH. Del 2 al 11% de los pacientes con LDCBG de nuevo diagnóstico presentan reordenamiento en los genes *BCL2* y *MYC*. Estos llamados linfomas de doble golpe son muy agresivos y tienen mal pronóstico. La infección por el VIH no es contraindicación para el trasplante de células madre autólogo (cap. 168), para el abordaje del linfoma recidivante o resistente, y sus resultados son comparables a los de la población general. El linfoma de Burkitt es un linfoma con expresión obligada del gen *MYC*. Causa el 1-2% de los LNH en la población VIH-negativa, pero el 10% en las PVV. El tratamiento consiste en una pauta con dosis altas de ciclofosfamida y quimioterapia intratecal profiláctica, por la elevada propensión a afectación del SNC. El linfoma de Burkitt en PVV se considera altamente curable, ya que los pacientes toleran bien quimioterapia intensiva con CODOX-M/IVAC (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, metotrexato/ifosfamida, etopósido y citarabina en dosis altas). Los resultados en PVV de la pauta CODOX-M/IVAC para el linfoma de Burkitt fueron similares a los de un grupo no infectado por el VIH en un pequeño estudio.

El linfoma primario del SNC es una rara variante de LDCBG limitada al cerebro y sin síntomas sistémicos. Habitualmente, el LPSNC se produce con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 50 células/ μl , y su pronóstico ha sido históricamente muy malo. Con anterioridad, la principal modalidad terapéutica utilizada, además del TARC, era la radiación cerebral total (RCT). No obstante, con ella era habitual la progresión de la enfermedad, y existía riesgo elevado de encefalopatía de desarrollo tardío. En la actualidad, se ha registrado un cambio tendente a evitar la RCT, reemplazándola por metotrexato en dosis intravenosas altas.

El linfoma plasmablasto es un linfoma CD20 negativo asociado al VEB, que suele afectar a la orofaringe. En la época pre-TARC, el LPB se asociaba a mal pronóstico, si bien sus tasas de supervivencia han mejorado. No hay una pauta estándar para la quimioterapia; se han usado la EPOCH, la hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona) y la CODOX-M/IVAC, en tanto que la CHOP parece inadecuada. Algunos expertos se muestran a favor de la pauta EPOCH, seguida de trasplante de células madre autólogo, como tratamiento de primera línea.

Linfoma de derrame primario

La infección por el VHH-8 se asocia también al mucho menos frecuente linfoma de derrame primario (LDP) y a la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM). El linfoma de derrame primario es un LNH de células B poco usual, causante de entre el 2 y el 4% de los linfomas asociados al VIH, y puede relacionarse asimismo con

infección por VEB. El LDP se presenta como un derrame maligno, que afecta a los espacios peritoneal, pleural o pericárdico, sin evidencia de masa tumoral primaria. De manera característica, se produce en el sida avanzado y se ha asociado a SK previo en un porcentaje comprendido entre el 27 y el 71% de los pacientes. La pauta CHOP se usa a menudo para tratar el LDP, aunque no hay un patrón estándar, y el pronóstico global continúa siendo malo, con una supervivencia media de 6 meses.

Enfermedad de Castleman multicéntrica

La ECM está también asociada a infección por el VHH-8, y hasta el 70% de los pacientes que la padecen tienen además SK concomitante. La ECM es un trastorno linfoproliferativo con alto riesgo de progresión a linfoma. Los pacientes suelen presentar fiebre, pérdida de peso, linfadenopatía difusa y hepatoesplenomegalia. La anemia y la hipergammaglobulinemia se detectan a menudo en las pruebas de laboratorio. Mientras que la infección por VHH-8 es universal en la ECM asociada al VIH, solo el 40-50% de las personas VIH-negativas presentan infección por VHH-8. La base subyacente de los síntomas se relaciona con la alta producción de la citocina inflamatoria IL-6, regulada al alza por los productos virales. Se ha constatado que el VHH-8 infecta las células B, que a continuación proliferan como plasmablastos y secretan IL-6 codificada viralmente (IL-6v), que puede activar el receptor de IL-6 humana.

El síndrome POEMS (acrónimo inglés de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, componente M y cambios cutáneos) y el síndrome TAFRO (trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis de reticulina y organomegalia) también se han notificado junto con la ECM.

El SK en PVV se asocia a infección latente por el VHH-8. Sin embargo, se cree que la ECM en PVV se correlaciona con replicación del VHH-8 lítica y con altas cargas virales séricas del virus, a su vez correlacionadas con la gravedad de la enfermedad clínica. Dado que la replicación del VHH-8 es sensible a los antivirales foscarnet, ganciclovir y cidofovir *in vitro*, el tratamiento recomendado en PVV con ECM consiste en ganciclovir y rituximab. El etopósido se añade a veces para pacientes con enfermedad más agresiva.

Los fármacos biológicos que actúan directamente sobre la producción de IL-6 solo se han estudiado hasta la fecha en pacientes VIH-negativos, y no se recomiendan para infectados por el VIH con ECM. En la actualidad, siltuximab, un anticuerpo monoclonal contra la L-6, se considera el abordaje de primera línea para la ECM en personas no infectadas por el VIH que también son VHH-8-seronegativas. El tocilizumab, que actúa sobre el receptor de IL-6, se ha aprobado para su uso en Japón y EE. UU.¹⁴

Sarcoma de Kaposi

En un contexto de infección por el VIH, el SK se registra principalmente en hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (HRSH) y, de modo ocasional, en mujeres y en personas que tienen el uso de drogas por vía parenteral como factor de riesgo de infección por el VIH.¹⁵ Las PVV que desarrollan SK suelen presentar recuentos de linfocitos CD4 de menos de 200 células/ μ l, aunque a veces tienen recuentos superiores. Sus manifestaciones más comunes son las lesiones moradas en la piel, que aparecen como nódulos o placas. El SK afecta también a las superficies mucosas y, en las lesiones orofaríngeas, sus signos aparecen sobre todo en la encía y en el paladar duro. El color de las lesiones refleja la patología subyacente, dado que el SK es un tumor angioproliferativo. La proliferación de vasos y células tumorales fusiformes de origen endotelial es evidente en la biopsia. En las lesiones de SK más desarrolladas, puede haber un fondo de infiltrado inflamatorio crónico compuesto por linfocitos, células plasmáticas y células dendríticas. Cabe destacar que, en personas de piel oscura, estas lesiones son más difíciles de identificar y a veces se confunden con dermatofibromas. La angiomatosis bacilar puede asemejarse también a las lesiones del SK y requerir biopsia de diferenciación. Es, pues, necesario mantener un bajo umbral para biopsiar las lesiones cutáneas en las PVV.

La mayoría de los pacientes con afectación visceral presentan evidencia de enfermedad cutánea, aunque es posible la enfermedad visceral aislada. Las localizaciones más frecuentes de SK visceral son los pulmones y el tracto gastrointestinal (GI). En los pulmones, el SK se presenta con enfermedad parenquimatosa, con o sin derrames asociados. Los derrames pleurales son característicamente sanguinolentos, conllevan mal pronóstico y requieren pleurodesis para controlar los síntomas respiratorios. Lesiones similares a las observadas en la piel pueden verse en la broncoscopia. La biopsia no se recomienda, por la naturaleza altamente vascular de estas lesiones. La endoscopia digestiva superior o inferior puede revelar lesiones de SK clásico. Aunque la endoscopia de rutina no se recomienda, es importante evaluar a los pacientes con SK para detectar evidencias de hemorragia digestiva, como deficiencia de hierro o heces positivas en la prueba del guayaco, ya que la endoscopia para descartar el SK visceral está indicada en este contexto. De manera similar, se debe obtener una radiografía de tórax para descartar el SK pulmonar asintomático en cualquier persona a la que se le haya diagnosticado SK en otro contexto.

El TARC es la base del tratamiento del SK, y se ha documentado disminución de las cargas virales de VHH-8 séricas tras iniciarlo. Aunque el SK puede resolverse solo con TARC, los pacientes con enfermedad difusa o diseminada y los que no responden al TARC requieren otros abordajes. La radioterapia se usó en este marco en el pasado, si bien ahora se prefiere la quimioterapia. Los fármacos más utilizados en ella son la doxorubicina pegilada, la daunorubicina liposómica y el paclitaxel.

Los pacientes pueden presentar «desenmascaramiento» de un SK no identificado previamente o agravamiento de la enfermedad diagnosticada con anterioridad por SIRI,

que en ocasiones aparece poco después del inicio del TARC (cap. 367). Aunque los corticosteroides se han empleado para otras manifestaciones de las reacciones del SIRI graves, no se recomienda su uso en el SK, ya que aumentan la replicación del VHH-8. Sí se recomienda en cambio la continuación del TARC, en tanto que la quimioterapia debe instaurarse si el paciente no recibe ya tratamiento.

Cáncer de cuello uterino

Las mujeres con infección por el VIH tienen menos capacidad de eliminación de la infección por el VPH (cap. 349) y están expuestas a un riesgo de 3 a 4 veces mayor de cáncer de cuello uterino que las no infectadas por el VIH. Este riesgo no ha disminuido a pesar de la introducción del TARC, y constituye un problema especialmente vigente en países de recursos limitados, en los que las mujeres no tienen acceso fácil al cribado y el tratamiento temprano, y es una importante causa de mortalidad asociada al cáncer en esos países.

Las recomendaciones de cribado para mujeres con infección por el VIH son ligeramente distintas de las aplicadas a las mujeres VIH-negativas.¹⁶ En particular se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH sean sometidas a cribado durante toda su vida, y que este no se interrumpa a los 65 años, como en el caso de las mujeres VIH-negativas. Una prueba de Papanicolaou cervicouterina debe realizarse en el plazo de 1 año desde el inicio de las relaciones sexuales y no más tarde de los 21 años. Si la prueba basal es normal, debe repetirse de 6 a 12 meses después. Si los resultados de tres pruebas consecutivas son normales, el cribado se realiza cada 3 años a partir de entonces. Si cualquiera de las pruebas de Papanicolaou es positiva, la paciente ha de ser derivada de inmediato a colposcopia. Para los resultados de CEA-DS (células escamosas atípicas de dudoso significado), es aceptable no obstante repetir la citología a los 6-12 meses y retrasar la colposcopia. Las pruebas concurrentes (citología cervicouterina y prueba del VPH concomitante) no se recomiendan para mujeres de menos de 30 años, y no hay directrices específicas para su uso. Sin embargo, si una mujer presenta resultados de CEA-DS y pruebas para el VPH de alto riesgo positivas, ha de ser sometida a colposcopia de inmediato.

El tratamiento de la displasia cervicouterina es el mismo que el de las mujeres no infectadas por el VIH. Dado que en mujeres con el VIH es más probable la displasia recurrente tras el tratamiento, es importante proceder a un estrecho seguimiento. Las mujeres con displasia cervicouterina han de someterse, asimismo, a pruebas de Papanicolaou anales, para el cribado del cáncer anal (v. más adelante).

Cánceres no definitorios de sida

Varias neoplasias malignas, que no se ajustan a la definición de neoplasias malignas definitorias de sida, se registran en cualquier caso con una mayor prevalencia en PVV.¹⁷ En ellas, el riesgo de desarrollo de tumores sólidos y linfomas no definitorios de sida es de 2 a 3 veces mayor que en la población general. Considerando que el promedio de edad de las PVV está aumentando, la prevalencia de estos cánceres no definitorios de sida es también cada vez mayor. Algunos de ellos se asocian a infecciones virales subyacentes; otros se atribuyen a crecientes factores de riesgo conductuales, como el tabaquismo y el consumo de alcohol. La potencial función de la inmunodepresión o la inflamación crónica relacionada con la activación inmunitaria crónica no está bien documentada, aunque se cree que está implicada en el proceso. Es importante considerar este riesgo aumentado, para aplicar el cribado apropiado.

El linfoma de Hodgkin (cap. 177) no se considera una neoplasia maligna definitiva de sida, si bien su incidencia es de 5 a 20 veces superior en las PVV que, en la población general, sin que se haya registrado reducción de los casos a pesar de la introducción del TARC. En las PVV, el linfoma suele presentarse con enfermedad avanzada y síntomas B, como fiebre, sudores y pérdida de peso. Además, hay mayor incidencia de subtipos más agresivos, como los de celularidad mixta y los de pérdida de linfocitos, en las PVV que en la población general, además de una mayor asociación a infección por VEB. La pauta ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbicina) es la quimioterapia de primera línea para personas no infectadas por el VIH y también se usa en PVV para el linfoma de Hodgkin recurrente o resistente al tratamiento.

El cáncer anal (cap. 184) se asocia a infección por el VPH y en la población general es más frecuente en mujeres en la sexta y la séptima décadas de vida. En cambio, en un contexto de infección por el VIH, el cáncer anal se registra más habitualmente en HRSH. La menor eliminación del VPH se ha asociado a menores recuentos de linfocitos CD4. Infrecuente en la población general, la tasa de cáncer anal en PVV fue 30 veces mayor que la de las personas no infectadas por el VIH, según se estableció en un estudio de cohortes suizo.

Se han desarrollado programas de cribado, similares a los del cáncer de cuello uterino, con objeto de evitar que la displasia anal progrese a cáncer invasivo. Las directrices en este ámbito son variables, si bien se recomienda el cribado con pruebas de Papanicolaou anales en HRSH infectados por el VIH, mujeres con antecedentes de histología cervicouterina anómala o cualquier persona con antecedentes de verrugas anogenitales. Otras directrices incluyen a las personas con prueba de Papanicolaou anómala o con antecedentes de coito anal receptivo. Algunos expertos recomiendan el cribado de todos los infectados por el VIH, con independencia de su orientación sexual y sus prácticas sexuales, dado que las actuales directrices implican una infravaloración del riesgo. Los profesionales de atención primaria realizan la citología anal (prueba de Papanicolaou anal) y derivan a todos los pacientes con CEA-DS o anomalías citológicas de alto grado para que se sometan a una anoscopia de alta resolución con biopsia de tejido anómalo identificado mediante tinción con ácido acético. La displasia anal de alto grado puede

tratarse con coagulación por infrarrojos o, con menor frecuencia, con cirugía. Las lesiones más extensas, para las que la coagulación por infrarrojos no es viable, pueden tratarse con 5-fluorouracilo o imiquimod tópicos, si bien el beneficio de esta opción no se ha convalidado. El estudio Anal Cancer/HSIL Outcomes Research (ANCHOR) es un ensayo aleatorizado que en la actualidad está adscribiendo a PVV con lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, asignándolas a tratamiento inmediato (según la preferencia del profesional sanitario) o a estrecho seguimiento, con tratamiento solo si hay progresión de la enfermedad. Los resultados de este estudio mejorarán las premisas del patrón de atención para esta enfermedad en el futuro.

El cáncer de pulmón (cap. 182) es la causa más común de cáncer no definitivo de sida en PVV y la principal causa de muerte relacionada con neoplasia maligna, según un extenso registro de base poblacional de EE. UU. El consumo de cigarrillos es el primer factor de riesgo de cáncer de pulmón, y la prevalencia de consumo de tabaco en PVV es de 2 a 3 veces mayor que en la población general. No obstante, hay estudios que han demostrado que el riesgo de cáncer de pulmón en PVV está también aumentado con independencia de que se consuma o no tabaco.

Se ha constatado que el cáncer colorrectal (cap. 184) se desarrolla antes y se presenta con enfermedad más avanzada en las PVV.

El carcinoma hepatocelular (cap. 186) conlleva un riesgo de 3 a 6 veces superior en PVV que en la población general, probablemente debido a las tasas más altas de coinfección por el VHB y el VHC en presencia del VIH. Además, las PVV con hepatitis crónica desarrollan fibrosis hepática con mayor rapidez.

Se sabe que los cánceres de piel son mucho más frecuentes en personas inmunodeprimidas. Por ejemplo, los receptores de trasplantes de órganos sólidos están expuestos a un riesgo de 65 a 250 veces mayor que la población general. En el citado estudio de cohortes suizo con PVV, el carcinoma basocelular se identificó con mayor frecuencia que el espinocelular, y la tasa global fue 3 veces más alta en PVV que en la población general, sin que se apreciara en cambio asociación al recuento de CD4.

El carcinoma de células de Merkel es un raro tumor neuroendocrino primario de la piel, que se asocia a infección por virus del poliovirus. Se trata de un tumor muy agresivo y propenso a la recidiva local. Se ha notificado para él una tasa 13 veces superior en un contexto de infección por el VIH.

El cáncer de cabeza y cuello (cap. 181) registra una incidencia 4 veces mayor y se ha asociado a infección por el VPH, así como a consumo de tabaco y alcohol. Su abordaje no difiere sustancialmente del de los pacientes sin infección por el VIH.

Es reseñable el hecho de que los cánceres de mama y próstata no son más frecuentes en las PVV.

CRIBADO Y PREVENCIÓN

Además de las pruebas de Papanicolaou cervicouterinas para mujeres con infección por el VIH, todas las PVV que sean HRSR, tengan antecedentes de verrugas anogenitales o presenten histología de cuello uterino anómala deben someterse a pruebas de Papanicolaou anales para el cribado del cáncer anal. Mamografías, colonoscopia y TC de tórax están indicadas para el cribado de los cánceres de mama, colon y pulmón, respectivamente, y han de realizarse considerando la edad y los factores de riesgo, como en la población general. En las PVV con infección por el VHB crónica se ha de proceder a cribado del carcinoma hepatocelular con pruebas de imagen hepáticas cada 6 meses. Los afectados por infección por el VHC crónica se someten a un cribado similar si presentan evidencia de cirrosis, incluso si han conseguido una respuesta virológica sostenida tras el tratamiento del VHC.

La importancia del asesoramiento sobre cesación del consumo de tabaco no debe infravalorarse, ya que el tabaco tiene consecuencias sobre varias neoplasias malignas, además de sobre el cáncer de pulmón, así como efectos adversos cardiovasculares y pulmonares. Asimismo, se debe indicar a los pacientes que usen productos de protección solar de factor alto y se sometan a una prueba de detección anual de cáncer cutáneo si presentan factores de alto riesgo.

La vacuna contra el VPH es segura y eficaz en las PVV y debe ser administrada entre los 9 y los 26 años para prevenir los cánceres de cuello uterino y anal. De manera similar, la vacuna contra el VHB ha de administrarse a todas las PVV que no muestran evidencia de infección por el VHB previa. Dado que se ha observado que las PVV con recuentos de linfocitos CD4 de menos de 200 células/ μ l responden con menor intensidad a las vacunas, parece razonable retrasar la vacunación de los pacientes con recuentos de linfocitos CD4 bajos hasta que mejoren.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DEL VIH

Cardiopatía coronaria

Las PVV tienen tasas superiores de infarto de miocardio que la población general, incluso después de ajustar los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.¹⁸ Este riesgo aumentado también está presente en el subgrupo de personas sin factores de riesgo cardiovascular importantes y en pacientes asintomáticos con infección por el VIH controlada. Aunque los datos son limitados, el riesgo de muerte súbita cardíaca también puede ser mayor en la población infectada por el VIH.

Entre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, el tabaquismo es responsable de una considerable proporción del riesgo entre PVV. En ellas, la prevalencia de tabaquismo es mayor que en la población general, y sus efectos adversos pueden verse potenciados por el VIH.

La dislipidemia (cap. 195) es otro importante factor de riesgo cardiovascular modificable en las PVV. La enfermedad por el VIH avanzada se asocia a valores bajos de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), así como a triglicéridos elevados y a una proporción relativamente alta de colesterol LDL denso y pequeño proaterogéno. El inicio del TARC en la enfermedad por el VIH avanzada a menudo eleva el colesterol total y el LDL hasta niveles que podrían esperarse en ausencia de infección por el VIH, en lo que en ocasiones se designa como fenómeno del «retorno a la salud». No obstante, los incrementos del colesterol HDL son variables, y sus concentraciones pueden mantenerse persistentemente bajas en algunos casos, a pesar del control virológico. La hipertrigliceridemia es la anomalía lipídica más común en pacientes infectados por el VIH, en especial en los que reciben determinadas pautas de ARV que contienen inhibidores de la proteasa.

Ciertos factores de riesgo cardiovascular no tradicionales desempeñan un importante papel en la infección por el VIH, por su alta prevalencia en determinadas poblaciones. Entre ellos se cuentan la coinfección por el VHC, más común en pacientes con antecedentes de uso de drogas por vía parenteral y en HRSR, que en ocasiones se asocia a aumento de la aterosclerosis subclínica. El consumo de cocaína también contribuye a la mayor incidencia del infarto de miocardio.

Como en algunas enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico, se piensa que la inflamación y la activación inmunitaria contribuyen a la aterosclerosis y a la aparición de episodios cardiovasculares en la infección por el VIH, incluso en un contexto de supresión virológica con TAR. Las PVV tienen mayor probabilidad de mostrar placa aterosclerótica vulnerable no calcificada en la angiografía coronaria con tomografía computarizada, así como aumento de la inflamación aórtica en la tomografía por emisión de positrones. Ambos rasgos radiológicos se han asociado a marcadores de la activación de macrófagos, así como a otras medidas de la aterosclerosis subclínica, como el aumento del grosor de la íntima media de la arteria carótida en la ecografía.

Datos observacionales indican que el uso presente o reciente de ciertos fármacos ARV se asocia a riesgo aumentado de infarto de miocardio, tras el ajuste estadístico de los factores de riesgo cardiovascular y las potenciales variables de confusión. Entre los ARV de uso habitual en la actualidad, la señal más potente se ha registrado con el ITIAN abacavir y con los inhibidores de la proteasa darunavir y lopinavir/ritonavir. Aunque se carece de evidencia concluyente deducida de ensayos controlados aleatorizados, y aunque no se conocen los potenciales mecanismos a través de los cuales estos fármacos aumentan el riesgo cardiovascular, los médicos casi siempre tienen la opción de seleccionar otros ARV de la misma clase o de clases diferentes, sin sacrificar la eficacia virológica.

Si bien no se trata de cuadros específicos del VIH, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) pueden ser más prevalentes que en la población general y contribuir al riesgo cardiovascular. Como se indica más adelante (v. «Manifestaciones endocrinas del VIH»), algunas PVV presentan exceso de tejido adiposo visceral, vinculado a aterosclerosis subclínica.

Aunque en las PVV puede haber mecanismos patógenos específicos, el enfoque de la prevención de la enfermedad cardiovascular es el mismo que el aplicable a la población general, con algunas salvedades. Los medios tradicionales de estratificación del riesgo, como las ecuaciones de cohortes combinadas de la American Heart Association/American College of Cardiology, pueden estimar a la baja las tasas de episodios cardiovasculares en la población con el VIH, si bien habitualmente se aplican en ausencia de ecuaciones de riesgo específicas del VIH convalidadas. Las directrices de la National Lipid Association admiten la consideración del VIH como destacado factor de riesgo cardiovascular al estratificar el riesgo. Las estatinas son la base del tratamiento hipolipidemiante, aunque los médicos deben tener en cuenta las interacciones fármaco-fármaco con algunos ARV. Los inhibidores de la proteasa y el cobicistat inhiben el metabolismo de la mayoría de las estatinas. La lovastatina y la simvastatina no deben coadministrarse con estos fármacos (tabla 366-3), mientras que la atorvastatina y la rosuvastatina pueden emplearse con precaución, comenzando con dosis bajas. La pitavastatina no interactúa de modo significativo con los fármacos ARV. La pravastatina es generalmente de uso seguro, aunque solo en dosis bajas si se coadministra con el inhibidor de la proteasa darunavir. El uso de la fluvastatina parece seguro con inhibidores de la proteasa, aunque los datos disponibles son limitados.

Si bien no atenua de manera específica la inflamación y la activación inmunitaria relacionadas con el VIH, los médicos pueden extrapolar las indicaciones de las directrices para la población general y considerar el ácido acetilsalicílico en dosis bajas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el VIH de riesgo moderado o alto que no presenten contraindicaciones. Hay interacciones clínicamente significativas entre ciertos antiagregantes plaquetarios, y tanto en los inhibidores de la proteasa como en los ITIAN, que pueden dar lugar a riesgo aumentado de hemorragia o disminución de la eficacia antiplaquetaria.

TABLA 366-3 FÁRMACOS QUE NO DEBEN COADMINISTRARSE CON ANTIRRETROVIRALES ESPECÍFICOS POR INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO SOSPECHADAS O DEMOSTRADAS

ANTIRRETROVIRAL	FÁRMACOS CARDÍACOS	FÁRMACOS HIPOLIPIDEMIANTES	FÁRMACOS PARA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	FÁRMACOS PARA LA EPOC/ASMA	FÁRMACOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS/ ANTICOAGULANTES
TODOS LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA	Dronedrona Eplerenona Ivabradina Ranolacina	Lovastatina Simvastatina	Sildenafil	Budesonida inhalada* fluticasona,* mometasona* Prednisona* Salmeterol	Apixabán Dabigatrán si el ClCr es < 50 ml/min Edoxabán Rivaroxabán Ticagrelor Vorapaxar
Fosamprenavir ± ritonavir	Sobre todo: Flecainida Propafenona				
Saquinavir/ritonavir	Sobre todo: amiodarona Disopiramida Dofetilida Flecainida Lidocaína Propafenona Quinidina				
Tipranavir/ritonavir	Sobre todo: amiodarona Flecainida Propafenona Quinidina				
ITINAN					
Etravirina					Clopidogrel
ITCI					
Dolutegravir	Dofetilida				
Elvitegravir/cobicistat	Eplerenona Ivabradina Ranolacina	Lovastatina Simvastatina	Sildenafil	Salmeterol	Apixabán Dabigatrán si el ClCr es < 50 ml/min Edoxabán Rivaroxabán Ticagrelor Vorapaxar

Nota: esta tabla se centra en las contraindicaciones. Es posible que otros fármacos deban utilizarse con precaución o en dosis menores en función de sus interacciones fármaco-fármaco.

*No administrar en combinación salvo que los potenciales beneficios superen a los riesgos de efectos adversos de los corticosteroides sistémicos.

ClCr, aclaramiento de creatinina; ITCI, inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa; ITINAN, inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos.

Adaptado de las tablas del Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponible en <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acceso el 3 de septiembre de 2017.

Miocardopatía e insuficiencia cardíaca congestiva

Antes de disponer de un tratamiento combinado eficaz con ARV, la miocardopatía dilatada (cap. 52) era una complicación habitual de la enfermedad por el VIH avanzada, atribuida a afectación cardíaca directa por el VIH, infecciones oportunistas, deficiencias de micronutrientes o autoinmunidad. Datos ocasionales y modelos animales también han implicado a la toxicidad mitocondrial de los primeros ITIAN, como la zidovudina, que muy rara vez, si no nunca, se utilizan en la actualidad en entornos ricos en recursos.

Los estudios ecocardiográficos han demostrado que la disfunción diastólica es hoy en día mucho más frecuente que la disfunción sistólica en PVV, presumiblemente por el mejor control de la enfermedad por el VIH.¹⁹ La disfunción diastólica en esta población se ha atribuido en gran medida a factores de riesgo tradicionales, como edad, índice de masa corporal aumentado, hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes mellitus. La insuficiencia cardíaca congestiva con fracción de eyección preservada es, en consecuencia, más común que la atribuible a fracción de eyección reducida. La esteatosis y la fibrosis cardíacas pueden también ser más prevalentes en las PVV. El abordaje de la función ventricular alterada y de la insuficiencia cardíaca no difiere del de la población general (cap. 53).

Hipertensión

En algunos estudios, el inicio del TAR se asocia a elevaciones de la presión arterial sistólica y diastólica, si bien los datos al respecto son confusos. La prevalencia de la hipertensión (cap. 70) también puede estar aumentada en las PVV en relación con la de controles demográficamente similares. Además de los factores de riesgo tradicionales, existe cierta evidencia de que el valor mínimo en el recuento de CD4, la ganancia de peso y la circunferencia de cintura aumentada se asocian a hipertensión de nuevo desarrollo. No hay datos definitivos que vinculen fármacos ARV específicos o clases de ellos a la hipertensión.

Aunque el tratamiento de la hipertensión no es fundamentalmente diferente en un contexto de infección por el VIH, los inhibidores de la proteasa pueden elevar las concentraciones de antagonistas del calcio coadministrados. Además, ciertos inhibidores

de la proteasa (atazanavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir) pueden prolongar el intervalo PR, por lo que requieren un uso precavido con coadministración de antagonistas del calcio y β -bloqueantes.

Enfermedad pericárdica

Antes de disponer de tratamiento combinado con ARV, la enfermedad pericárdica, incluyendo la pericarditis sintomática y el taponamiento cardíaco (cap. 68), era un importante problema cardiovascular en PVV, en especial las que presentaban inmunodeficiencia avanzada. La prevalencia del derrame pericárdico entre las PVV en aquella época era del orden del 20%. En la actualidad, el derrame pericárdico asintomático es inhabitual en estudios que usan ecocardiografía, si bien la prevalencia puede ser mayor con RM.

Las causas de la pericarditis aguda en pacientes infectados por el VIH sin inmunodeficiencia grave son similares a las de la población general, y alrededor del 80% de los casos se consideran idiopáticos (en su mayoría de etiología presuntamente viral). En ámbitos en los que el acceso al tratamiento con ARV es reducido y en pacientes con enfermedad por el VIH avanzada, predominan las causas infecciosas (sobre todo micobacterianas) y la neoplasia maligna relacionada con el sida. La evaluación y el tratamiento de la enfermedad pericárdica son los mismos que en la población general.

Hipertensión arterial pulmonar

La prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar en las PVV es alrededor de 10 veces mayor que la de la hipertensión arterial pulmonar idiopática en la población general (cap. 75). El pronóstico del trastorno asociado al VIH en un contexto de TAR eficaz parece ser similar al de la población general.

La patogenia de la hipertensión arterial pulmonar asociada al VIH no se conoce bien. Los investigadores no han hallado evidencias de invasión viral directa de las células endoteliales. Los efectos adversos directos de las proteínas virales del VIH-1 *nef*, *vpr* y *tat* sobre la vasculatura pulmonar y los efectos indirectos del VIH por generación de procitocinas inflamatorias pueden desempeñar funciones importantes. Otros posibles factores contribuyentes son el uso de drogas por inyección y la coinfección por el VHC o el VHB.

Los profesionales clínicos deben considerar la hipertensión arterial pulmonar en el diagnóstico diferencial de la disnea de esfuerzo en el paciente infectado por el VIH. Las causas secundarias de hipertensión arterial pulmonar en esta población comprenden la enfermedad tromboembólica venosa crónica, la apnea obstructiva del sueño y la hipertensión portopulmonar por hepatitis viral crónica u otras etiologías.

Como en muchas enfermedades concomitantes, los aspectos singulares del tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en las PVV se relacionan con las potenciales interacciones fármaco-fármaco. El sildenafil y el bosentan y el bosentan no deben administrarse con inhibidores de la proteasa o cobicistat.

Anomalías de la conducción cardíaca

Aunque las PVV pueden estar expuestas a mayor riesgo de muerte súbita, la contribución de la conducción cardíaca anómala, si es que existe, no está clara. La prolongación del QTc puede tener mayor prevalencia en PVV, atribuible en gran medida a factores de riesgo tradicionales, como uso concurrente de metadona y otros compuestos. El saquinavir potenciado con ritonavir prolonga el intervalo QTc en voluntarios sanos, si bien este no es un efecto de clase de los inhibidores de la proteasa. Las interacciones entre medicamentos de los que se sabe que prolongan el intervalo QTc y los inhibidores de la proteasa o el cobicistat pueden, en teoría, predisponer a las *torsades de pointes*. Por otra parte, los fármacos psicótropos, algunos de los cuales prolongan el QTc, se utilizan con frecuencia en pacientes infectados por el VIH, por su elevada prevalencia de enfermedades psiquiátricas concomitantes.

Valvulopatía

No hay problemas específicos relacionados con el VIH en la cardiopatía valvular. En particular, la incidencia de la endocarditis infecciosa en personas que se inyectan drogas no varía en función del estado serológico relacionado con el VIH. Sin embargo, las tasas de mortalidad son mayores en pacientes infectados por el VIH con endocarditis bacteriana e inmunodepresión avanzada. El manejo clínico no difiere en virtud del estado serológico asociado al VIH, y la infección por el virus no es una contraindicación para la cirugía de sustitución valvular, cuando esta está indicada.

MANIFESTACIONES ENDOCRINAS DEL VIH

Función suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal primaria (cap. 214) era una complicación frecuente del sida antes de disponer de un TAR eficaz. La adrenalitis por CMV era la causa identificable más común en los estudios de autopsia, aunque también se describieron otras infecciones oportunistas y neoplasias malignas capaces de infiltrar las glándulas suprarrenales o, en ciertos casos, el hipotálamo o la hipófisis. Se contaban entre ellas las producidas por micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis*, complejo *M. avium*), hongos (*Cryptococcus*, *Histoplasma*), SK y linfoma. La insuficiencia suprarrenal iatrogénica también es causada por fármacos utilizados en la enfermedad por VIH avanzada. Por ejemplo, el itraconazol y el ketoconazol alteran la producción de esteroides suprarrenales; el acetato de megestrol, empleado como estimulante del apetito en estados de emaciación, puede inhibir el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, y la rifampicina puede aumentar el catabolismo del cortisol.

Las interacciones fármaco-fármaco entre los corticoesteroides administrados exógenamente y los ARV son en la actualidad las principales causas de problemas relacionados con el cortisol en PVV. Los inhibidores de la proteasa y el potenciador farmacocinético cobicistat inhiben el metabolismo de corticoesteroides de uso común, como fluticasona, budesonida y triamcinolona, lo que puede dar lugar a exposición sistémica a corticoesteroides que se administran por vía tópica o por inyección en espacios articulares, por ejemplo. El uso concomitante de inhibidores de la proteasa también incrementa la conversión de prednisona en prednisolona. Estas interacciones pueden inducir síntomas transitorios de exceso de corticoesteroides, seguidos de síntomas de insuficiencia suprarrenal por inhibición de producción de cortisol endógeno. Basándose en un estudio de interacciones farmacológicas en voluntarios sanos, la beclometasona es el corticoesteroide inhalado de elección para pacientes que toman inhibidores de la proteasa y, por extensión, cobicistat.

Trastornos tiroideos

La disfunción de la glándula tiroidea clínicamente aparente no parece ser más prevalente en las PVV, si bien en ellas es posible que sea más común la disfunción subclínica, en especial en la enfermedad por el VIH avanzada. Este último tipo de disfunción comprende síndrome del enfermo eutiroideo, hipotiroidismo subclínico y bajas concentraciones de T₄ aisladas. En la enfermedad por el VIH avanzada, diversos patógenos y neoplasias malignas pueden infiltrar la glándula tiroidea, entre ellos *Pneumocystis jirovecii*, patógenos causantes de tuberculosis, *Cryptococcus*, *Coccidioides*, SK y linfoma.

La enfermedad de Graves (cap. 213) puede producirse en un contexto de inicio de TAR como manifestación del SIRI. A diferencia de la mayoría de las manifestaciones infecciosas, que se producen en los meses iniciales, la enfermedad de Graves puede desarrollarse sin embargo hasta 3 años después del inicio del TAR.

Distribución de la grasa alterada

Poco después de la introducción de los inhibidores de la proteasa, los profesionales clínicos comenzaron a referir casos de distribución de la grasa alterada, asociada a dislipidemia y resistencia a la insulina, en lo que habitualmente se designa como *síndrome de lipodistrofia asociado al VIH*. Aunque los informes iniciales incluían casos que presentaban tanto lipoatrofia subcutánea como acumulación de grasa abdominal (a veces llamada *lipohipertrófia* o *adiposidad visceral*), con o sin aumento de tamaño de la almohadilla grasa dorsocervical, estudios posteriores han aclarado que algunos pacientes infectados por el VIH presentan lipoatrofia; algunos, acumulación de grasa, y otros, una combinación de ambas.

La lipoatrofia tiende a ser difusa, si bien es más visible en la cara, las extremidades y las nalgas. Generalmente se atribuye a toxicidad mitocondrial por exposición a un ITIAN análogo de la timidina (estavudina o zidovudina). Aunque se pensaba que estos fármacos inhibían de manera específica la enzima transcriptasa inversa del VIH, más tarde se observó que tiene el efecto no deseado de inhibir polimerasa del ADN mitocondrial del huésped. Algunos pacientes infectados por el VIH tratados previamente con análogos de la timidina presentan lipoatrofia residual. Se piensa que los casos iniciales son infrecuentes con las pautas de ARV contemporáneas, pese a que el efavirenz se ha asociado a pérdida de grasa en las extremidades en algunos estudios.

Los pacientes con lipoatrofia facial tienen a menudo baja autoestima y reducción del cumplimiento del TAR, y pueden sentir que su estado serológico en relación con el VIH es fácilmente perceptible para los demás. No hay tratamiento farmacológico específico para la lipoatrofia, si bien a los pocos pacientes que aún toman estavudina y zidovudina se les debe pasar a un fármaco alternativo. Los investigadores han detectado moderados aumentos de la grasa de las extremidades en comparaciones aleatorizadas de cambios de la estavudina o la zidovudina a otro ITIAN, como el abacavir o el fumarato de disoproxilo de tenofovir, que tienen menos efectos inhibidores de la polimerasa del ADN mitocondrial *in vitro*. Dos rellenos faciales inyectables temporales están aprobados por la FDA: el ácido poli-L-láctico y el hidroxilapatito cálcico. Los médicos experimentados inyectan estas sustancias en la dermis profunda, a intervalos regulares, para inducir crecimiento de colágeno.

Las PVV pueden presentar acumulación de grasa anómala, en general de la grasa abdominal visceral, aunque a veces se producen hipertrofia de la almohadilla grasa dorsocervical, acumulación de grasa en el tronco y la pared torácica superior, y agrandamiento de las mamas. La prevalencia de acumulación de grasa anómala varía sustancialmente según los estudios, y un extenso estudio epidemiológico constató que los hombres y las mujeres con infección por el VIH no tenían mayores cantidades de grasa visceral que controles no infectados. El mismo estudio tampoco halló una relación recíproca entre las cantidades de grasa subcutánea y visceral, lo que indica que las causas de la lipoatrofia y la acumulación de grasa son diferentes. Otros estudios han hallado incrementos de la grasa visceral al iniciar el TAR, con independencia del tipo de pauta.

La patogenia de la acumulación de grasa es desconocida. Ninguna clase de ARV ni ningún ARV específico se asocian claramente a la acumulación de grasa. Los cambios de diversos tipos de pautas, como las basadas en inhibidores de la proteasa, a otras alternativas no ha resultado eficaz, lo que indica que el proceso puede relacionarse indirectamente con el control de la infección por el VIH más que con fármacos concretos.

En la exploración física, el aumento de la grasa abdominal visceral es en ocasiones difícil de distinguir de la obesidad generalizada, si bien la ganancia excesiva de grasa en el compartimento visceral puede generar un abdomen más firme, con relativamente poca grasa subcutánea «pellizcable». Las medidas seriadas de las circunferencias de cintura y cadera, junto con el peso y el índice de masa corporal, son a veces útiles para controlar los cambios en la composición corporal en pacientes que refieren aspecto alterado. Los médicos han de controlar también la glucosa en ayunas, los valores lipídicos y las enzimas hepáticas en pacientes con acumulación de grasa, porque alteraciones metabólicas, como dislipidemia, prediabetes/diabetes y hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA), son frecuentes.

Las opciones terapéuticas para la acumulación de grasa son limitadas.²⁰ Los médicos deben asesorar a los pacientes sobre la dieta y el ejercicio de la misma forma que lo hacen para los pacientes obesos sin infección por el VIH. La liposucción de las almohadillas grasas dorsocervicales es, en ocasiones, eficaz, aunque la grasa puede reaccumularse. Algunas mujeres se benefician de la mamoplastia de reducción si la hipertrofia mamaria genera síntomas como dolor lumbar.

La tesamorelina es un análogo de la hormona liberadora de hormona del crecimiento aprobada por la FDA para el tratamiento de la acumulación de grasa abdominal asociada al VIH. La tesamorelina estimula la hipófisis para que libere hormona del crecimiento, lo que aumenta las concentraciones circulantes de factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I), con el consiguiente aumento de la lipólisis. En ensayos aleatorizados controlados con placebo, una inyección subcutánea diaria de tesamorelina redujo la grasa abdominal en alrededor del 15% a lo largo de 26 semanas, si bien la grasa se reaccumuló con rapidez después de cesar el tratamiento.■ Con tesamorelina, los perfiles lipídicos tienden a mejorar, y la grasa hepática disminuye. No hay datos sobre seguridad a largo plazo de este fármaco. Las elevaciones de IGF-I se asocian a mayor riesgo de neoplasia maligna en estudios epidemiológicos, lo que resulta problemático en pacientes

infectados por el VIH, ya expuestos a riesgo aumentado de ciertos cánceres. Dado que la relación riesgo-beneficio global de la tesamorelina es incierta, los médicos no deben continuar utilizándola si no hay reducción objetiva de la circunferencia de cintura después de 6 meses. Algunos son partidarios de la medición de las concentraciones de IGF-I cada 6 meses, interrumpiendo la tesamorelina si las concentraciones exceden el límite superior de normalidad para la edad. Aunque la tesamorelina solo tiene efectos adversos menores sobre la homeostasis de la glucosa, es necesario controlar los valores de glucohemoglobina, a nivel basal y cada 3 o 4 meses.

Diabetes mellitus

La incidencia de la diabetes mellitus puede ser mayor en PVV, aunque los datos epidemiológicos son controvertidos. Factores tanto tradicionales como específicos del VIH pueden contribuir al riesgo. La edad mayor, el mayor índice de masa corporal, el sexo masculino, la raza no blanca, la confección por el VHC y el uso de opioides se asocian a diabetes inicial en la población con VIH. Estudios antiguos implican tanto a los primeros ITIAN, como la estavudina y la zidovudina, como a los inhibidores de la proteasa de primera generación, como el indinavir, en el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes.

Datos limitados indican que el propio VIH puede por sí mismo causar resistencia a la insulina y diabetes de forma directa, posiblemente por los efectos de proteínas del virus tales como la *vpr* o por sensibilidad a glucocorticoides. Datos más convincentes avalan un papel indirecto del virus, por generación de citocinas proinflamatorias que pueden afectar directamente a la señalización de la insulina. El indinavir inhibe de manera directa el transportador de glucosa GLUT-4, y una sola dosis del fármaco puede inducir reducciones demostrables de la sensibilidad a la insulina en voluntarios sanos. Los inhibidores de la proteasa de uso común en la actualidad no parece que provoquen resistencia a la insulina. Los primeros ITIAN, como la estavudina, probablemente inducían resistencia a la insulina por toxicidad mitocondrial, que no es un problema significativo en los ITIAN más modernos. La lipoatrofia subcutánea causada por los ITIAN más antiguos, en especial los de la categoría de los análogos de la timidina (estavudina, zidovudina), pueden provocar resistencia a la insulina, en virtud de una incapacidad de este depósito de grasa para almacenar triglicéridos, dando lugar a depósito de grasa ectópica en el hígado y el músculo esquelético. La adiposidad visceral aumentada (lipohipertrofia) en algunas PVV también contribuye en ocasiones al riesgo de resistencia a la insulina y diabetes. El uso concomitante más frecuente de determinados medicamentos diabéticos en pacientes infectados por el VIH es un factor contribuyente adicional a la mayor incidencia de la diabetes. Antes de la implantación del TAR eficaz, los pacientes con emaciación tomaban con frecuencia acetato de megestrol como estimulante del apetito. Los efectos glucocorticoides de este fármaco pueden precipitar la diabetes. En la misma época, la pentamidina intravenosa para la neumonía por *Pneumocystis* a veces causaba lesión de las células β y, en última instancia, diabetes. Actualmente, determinadas estatinas y antipsicóticos atípicos son los causantes más habituales.

Las directrices recomiendan el cribado anual de la diabetes en pacientes infectados por el VIH, mediante determinación de las concentraciones de glucosa en ayunas o glucohemoglobina. Un importante factor que hay que tener en cuenta tanto para el cribado como para el control de la diabetes en la infección por el VIH es el hecho de que la glucohemoglobina puede infravalorar la glucemia ambiental en esta población. Varios estudios han identificado el uso de ITIAN (específicamente de abacavir), el volumen corpuscular medio de los eritrocitos elevado y los recuentos de linfocitos CD4 reducidos como factores asociados a discordancia entre los valores de glucohemoglobina y de glucosa. Algunos expertos abogan por la medición de la glucosa en ayunas y, posiblemente, por la realización de pruebas de tolerancia a la glucosa oral, en vez de por la medición de la glucohemoglobina para el cribado de la diabetes en esta población.

El tratamiento de la diabetes (cap. 216) no es diferente en PVV, con escasas excepciones. La metformina suele ser el fármaco de primera línea para tratar tanto la diabetes como la prediabetes, si está indicada. El dolutegravir, un inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa, aumenta la exposición a la metformina, por lo que es necesaria la reducción de la dosis de esta última. De manera similar, la exposición al inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-4 saxagliptina está aumentada cuando este fármaco se emplea de manera concurrente con inhibidores de la proteasa o el potenciador farmacocinético cobicistat.

Deficiencia de vitamina D

Los datos referidos a si la deficiencia de vitamina D es más común en pacientes infectados por el VIH que en la población general son contradictorios. En cualquier caso, la insuficiencia o la deficiencia de vitamina D son frecuentes en la infección por el VIH. Además de los factores de riesgo tradicionales, la activación inmunitaria y la inflamación pueden verse implicadas. El efavirenz, un ITIAN, reduce las concentraciones circulantes de la forma activa de la vitamina D, induciendo enzimas del citocromo P-450 que aumentan el catabolismo de la vitamina, transformándola en una forma inactiva. Los inhibidores de la proteasa pueden inhibir la conversión de vitamina D en sus metabolitos activos. No se dispone de suficientes datos para recomendar el cribado universal o el uso de suplementos de vitamina D en pacientes infectados por el VIH. Deben dirigirse

las concentraciones de 25-hidroxivitamina D en pacientes con baja densidad mineral ósea o antecedentes de fractura.

Trastornos óseos

La infección por el VIH se asocia a mayor riesgo de baja densidad mineral ósea y fractura por fragilidad. Un metaanálisis constató una prevalencia de osteoporosis 3 veces superior en personas infectadas por el VIH que en controles no infectados, con tasas superiores en los pacientes que tomaban fármacos ARV y, específicamente, inhibidores de la proteasa. La instauración del TAR produce una pérdida media de densidad mineral ósea del 2 al 6%, similar a la observada en mujeres que pasan por la menopausia. Los factores de riesgo específicos del VIH de reducción de la densidad mineral ósea identificados en algunos estudios comprenden bajo recuento mínimo de CD4, viremia por el VIH y uso de inhibidores de la proteasa y fumarato de disoproxilo de tenofovir. Un nuevo profármaco del tenofovir, la tenofovir alafenamida, tiene menos efectos adversos sobre la densidad mineral ósea. La inflamación y la activación inmunitaria en la infección por el VIH, tratada o no, también contribuyen a la osteopenia y la osteoporosis.

Las directrices de EE. UU. recomiendan el cribado de la osteoporosis mediante absorciometría de doble energía (DXA) en hombres de 50 años o más y en mujeres posmenopáusicas portadores del VIH. Algunos expertos son partidarios, además, de calcular el riesgo de fractura a 10 años por medio de la herramienta de evaluación del riesgo de fractura (FRAX) en hombres de 40 a 49 años y en mujeres mayores de 40 años, continuando con una DXA si el riesgo de fractura osteoporótica importante es superior al 10%.²¹ Los datos apuntan a considerar el VIH como una causa secundaria de osteoporosis cuando se utiliza este sistema de cálculo del riesgo. Los pacientes que han sufrido fracturas por fragilidad, tienen alto riesgo de caídas o han usado glucocorticoides de forma crónica (el equivalente a 5 mg o más al día de prednisona durante más de 3 meses) deben someterse a cribado por DXA. Los médicos han de evaluar a los pacientes con osteoporosis por causas secundarias, como en la población general. Como parte de la asistencia de rutina, se debe medir la estatura de los pacientes de 50 años o más para identificar la pérdida de altura por fracturas vertebrales.

Los criterios para el inicio del tratamiento de la osteoporosis (cap. 230) en pacientes infectados por el VIH no son distintos de los aplicados a la población general. Los investigadores han constatado los incrementos previstos en la densidad mineral ósea con alendronato y ácido zoledrónico. Los pacientes que toman fumarato de disoproxilo de tenofovir deben pasarse a tenofovir alafenamida o a un fármaco alternativo, en función de los antecedentes terapéuticos. Los inhibidores de la proteasa también se deben reemplazar por fármacos alternativos cuando sea posible.

En un ensayo aleatorizado controlado con placebo, los suplementos de calcio y vitamina D suprimieron la pérdida de densidad mineral ósea asociada al inicio del TAR con una combinación de fumarato de disoproxilo de tenofovir, emtricitabina y efavirenz en pacientes sin tratamiento previo.²² Esta estrategia no se ha estudiado con otras pautas de ARV, pero puede considerarse en pacientes con densidad mineral ósea basal anómala, o con múltiples factores de riesgo de osteoporosis, que inician el tratamiento contra el VIH.

En ocasiones poco frecuentes, el fumarato de disoproxilo de tenofovir causa síndrome de Fanconi, y la pérdida de fosfato urinario y la hipofosfatemia consiguientes pueden inducir mineralización ósea defectuosa (osteomalacia) (cap. 231), manifestada con dolor óseo, debilidad, miopatía, baja densidad mineral ósea y fractura por fragilidad. La osteomalacia también es causada por deficiencia de vitamina D grave y se ha referido de modo ocasional en pacientes infectados por el VIH que toman inductores del citocromo P-450 que reducen las concentraciones de vitamina D activa, como efavirenz y rifabutina.

Hipogonadismo masculino

Desde la implantación del TAR, el hipogonadismo es menos prevalente, aunque hay estimaciones que indican que entre el 15 y el 20% de los hombres infectados por el VIH lo padecen. Entre sus factores de riesgo se cuentan recuento de CD4 bajo y uso de fármacos como acetato de megestrol, glucocorticoides y ketoconazol. Los pacientes presentan síntomas y signos clásicos, entre ellos fatiga, baja energía, estado de ánimo deprimido, disminución de la libido, disfunción eréctil, pérdida de peso, atrofia testicular y ginecomastia. La densidad mineral ósea también puede estar disminuida.

Aunque la mayoría de los casos de hipogonadismo en hombres infectados por el VIH son secundarios a disfunción hipofisaria o hipotalámica (cap. 211), también se dan casos de hipogonadismo primario. En pacientes con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 100 células/ μ l, varios patógenos oportunistas y neoplasias malignas pueden infiltrar la hipófisis, el hipotálamo o los testículos. Entre ellos se cuentan los del complejo *M. avium*, *Toxoplasma*, CMV, SK y linfoma. Las elevaciones de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) también contribuyen al hipogonadismo en todos los estadios de la enfermedad por el VIH.

Las concentraciones de las globulinas unidas a las hormonas sexuales están a menudo aumentadas en la infección por el VIH, lo que puede dar lugar a concentraciones de testosterona total normales, estando en realidad las concentraciones de testosterona libre por debajo de los valores normales (cap. 221). En consecuencia, en hombres sintomáticos es necesario realizar determinaciones de testosterona libre matutina. La

reposición de testosterona con inyecciones intramusculares o preparaciones tópicas induce en ocasiones mejora de los síntomas y la calidad de vida. Es importante descartar el cáncer de próstata oculto, mediante un tacto rectal y pruebas de detección de antígeno prostático específico antes de iniciar el tratamiento con testosterona.

Función ovárica

Algunos estudios han observado menopausia precoz en mujeres infectadas por el VIH en relación con los controles, aunque la asociación de la insuficiencia ovárica en sí misma a la infección por el VIH es objeto de controversia. En mujeres infectadas por el VIH son frecuentes las irregularidades menstruales, lo que puede complicar el diagnóstico de la menopausia basado en la anamnesis. El bajo recuento de CD4 se ha asociado a menopausia precoz en algunos estudios. Parece que las mujeres con el VIH refieren un mayor número de síntomas menopáusicos.

La prevalencia de la infertilidad está aumentada en mujeres infectadas por el VIH, mientras que las tasas de respuesta a la fecundación *in vitro* están reducidas. Los investigadores han comunicado disminución de la reserva ovárica en mujeres con infección por el VIH, según se evaluó a partir de las concentraciones de hormona antimülleriana. Este estado se ha asociado a incremento de la activación de monocitos y a aterosclerosis subclínica.

MANIFESTACIONES PULMONARES DEL VIH

Tras la introducción del TAR potente, la epidemiología de las manifestaciones pulmonares asociadas al VIH ha pasado de ser predominantemente infecciosa a caracterizarse por complicaciones no infecciosas. La incidencia de la neumonía bacteriana, habitualmente causada por *S. pneumoniae*, y de la neumonía producida por el hongo *P. jirovecii*, ha disminuido de forma drástica, aunque esta última continúa siendo un cuadro problemático en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 bajos. La tuberculosis pulmonar sigue siendo prevalente en numerosos entornos de recursos limitados, aunque su incidencia también ha disminuido a raíz de la instauración del TAR eficaz y el uso del tratamiento preventivo con isoniazida. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la hipertensión arterial pulmonar y el cáncer de pulmón (tratado anteriormente en «Cánceres no definitivos de sida») se han constituido en las principales complicaciones no infecciosas.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Múltiples estudios epidemiológicos han notificado tasas de prevalencia del tabaquismo extremadamente superiores en la población infectada por el VIH que en la población general. Incluso después del ajuste por exposición al consumo de cigarrillos, diversos estudios han constatado mayores tasas de EPOC (cap. 82) en PVV que en controles no infectados. El VIH es un factor de riesgo de enfisema, con datos que apuntan a un inicio de dicho enfisema a edad más temprana y con un menor umbral de consumo de tabaco en paquetes-año. La infección por el VIH se asocia a mayor gravedad y difusión del enfisema, mayor grado de destrucción pulmonar en curso y aceleración del deterioro de la función pulmonar.

La patogenia de la EPOC en las PVV es multifactorial. Además de la lesión inducida por el consumo de cigarrillos, en el proceso se han implicado la viremia por el VIH, el bajo recuento de CD4 mínimo y la colonización por *P. jirovecii*. La activación de monocitos, la expresión aumentada de enzimas metaloproteinasas de matriz relacionadas con la destrucción de tejido pulmonar, las alteraciones del microbioma y el desequilibrio oxidante-antioxidante es probable que también sean factores contribuyentes. La lesión pulmonar previa por consumo de drogas ilegales inhaladas o inyectadas predispone a algunos pacientes a la EPOC. El papel de las coinfecciones que pueden inducir activación inmunitaria, por ejemplo, por CMV, es incierto.

En un subestudio del ensayo STTAR, las tasas de deterioro de la función pulmonar durante una mediana de seguimiento de 2 años no fue diferente en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 superiores a 500 células/ μ l aleatorizados a inicio inmediato del TAR o a inicio retardado hasta que el recuento de CD4 fuera inferior a 350 células/ μ l. Estos datos indican que el TAR por sí mismo no provoca deterioro de la función pulmonar.

El tratamiento de la EPOC en PVV no es esencialmente distinto del de la población general, con pocas excepciones. Las agudizaciones de la EPOC pueden ser más frecuentes, incluso en un contexto de infección por el VIH bien controlada. Como se ha indicado anteriormente (v. «Manifestaciones endocrinas del VIH»), ciertos corticoesteroides inhalados interactúan con los inhibidores de la proteasa y el cobicistat. La beclometasona es el fármaco de elección para la coadministración. Dado el potencial riesgo aumentado de episodios adversos cardiovasculares, el salmeterol no debe coadministrarse con inhibidores de la proteasa y cobicistat.

Enfermedad tromboembólica venosa

La incidencia de la tromboembolia venosa (cap. 74) es mayor en las PVV que en la población general. Los factores de riesgo comprenden recuento de CD4 bajo, presencia de infecciones oportunistas y uso de los inhibidores de la proteasa más antiguos (indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir). Además, la infección por el VIH predispone a la hipercoagulabilidad, que puede estar en parte relacionada con la inflamación crónica.

El abordaje de la enfermedad tromboembólica venosa en la infección por el VIH se ve complicado por las interacciones fármaco-fármaco. La exposición a la warfarina puede incrementarse con coadministración de inhibidores de la proteasa o cobicistat, lo que requiere un cuidadoso control del índice internacional normalizado. Entre los nuevos fármacos anticoagulantes, el edoxabán y el rivaroxabán no deben coadministrarse con inhibidores de la proteasa o cobicistat, mientras que el dabigatrán es probablemente seguro si el aclaramiento de creatinina es de al menos 50 ml/min. Algunos médicos evitan el uso de apixabán con inhibidores de la proteasa o cobicistat, mientras que otros lo utilizan reduciendo su dosis al 50%.

Apnea obstructiva del sueño

Los datos sobre la apnea obstructiva del sueño en las PVV son limitados. Algunos de ellos, referidos a hombres, indican que la prevalencia es similar en las PVV que en los controles no infectados, aunque los índices de masa corporal tienden a ser menores en el grupo infectado por el VIH. En PVV es probable que la apnea del sueño esté infradiagnosticada, y los médicos deben considerar el diagnóstico diferencial de fatiga y somnolencia diurna. Algunos pacientes con depósito anómalo de grasa en el cuello y el abdomen presentan a veces predisposición a la apnea del sueño por razones anatómicas.

Neumonitis

Varias formas de enfermedad pulmonar intersticial no infecciosa, tanto sintomáticas como asintomáticas, eran prevalentes antes de que se dispusiera de un TAR eficaz. En la época actual, su interés es, en buena medida, meramente histórico.

La neumonitis intersticial linfocítica afecta habitualmente a lactantes infectados por el VIH, si bien también se dan casos en adultos, incluso con recuentos de linfocitos CD4 superiores a 350 células/ μ l. Aunque es normalmente asintomática, los pacientes pueden presentar tos, disnea y síntomas inespecíficos, como fiebre y pérdida de peso. El aspecto radiográfico comprende infiltrados reticulonodulares, infiltrados alveolares o un patrón miliar. Su patogenia se desconoce, y el diagnóstico depende de la biopsia pulmonar. El inicio del TAR en un paciente no tratado puede dar lugar a su resolución. Si no es así, puede estar indicado el tratamiento con corticoesteroides y profilaxis para *Pneumocystis* concurrente.

La neumonitis intersticial inespecífica (cap. 86) es, en general, asintomática, aunque algunos afectados presentan fiebre, disnea y tos, habitualmente en personas con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/ μ l, por lo que puede asemejarse a la neumonía por *Pneumocystis*. Aunque alrededor de la mitad de los pacientes tienen radiografías de tórax normales, el espectro de anomalías en ellas incluye infiltrados intersticiales o alveolares, opacidades en vidrio esmerilado y consolidación. En el examen anatomopatológico, se observa infiltración intersticial de células mononucleares, que en cualquier caso suele ser menos denso que el de la neumonitis intersticial linfocítica. El diagnóstico diferencial comprende neumonía bacteriana extrahospitalaria, neumonía por *Pneumocystis*, infección por micobacterias no tuberculosas, toxoplasmosis, neumonía fúngica, SK y linfoma. La neumonitis intersticial inespecífica suele ser autolimitada y responde al TAR.

El síndrome de linfocitosis infiltrante difusa (por CD8) es un trastorno sistémico crónico que cursa con afectación pulmonar en la mitad de los pacientes. Comparte características clínicas con la neumonitis intersticial linfocítica, y con adición de otros rasgos similares a los del síndrome de Sjögren, como síndrome seco, linfadenopatía, hipertrofia de las glándulas parótidas (a veces muy manifiesta) y hepatoesplenomegalia. Puede haber manifestaciones neurológicas asociadas, como parálisis del nervio facial, meningitis aséptica y olineuropatía. El aspecto anatomopatológico se caracteriza por infiltración de linfocitos CD8. El TAR, a veces con corticoesteroides complementarios, con frecuencia induce mejora o resolución de los síntomas.

Otros trastornos pulmonares

Las PVV no están expuestas a mayor riesgo de asma, si bien el problema de las interacciones fármaco-fármaco entre inhibidores de la proteasa o cobicistat y tanto el salmeterol como numerosos corticoesteroides inhalados afecta a este grupo de pacientes. Las bronquiectasias pueden complicar la neumonía recurrente en las PVV, y es característico su diagnóstico mediante TC de alta resolución. La sarcoidosis puede manifestarse como un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria en un contexto de TAR de instauración reciente.

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DEL VIH

La emaciación, o delgadez extrema, era tan prevalente en África a principios de la década de los ochenta, en los albores de lo que se convertiría en la pandemia del VIH, que esta nueva y misteriosa enfermedad de causa desconocida se llamó «enfermedad de los delgados». La incidencia y el tipo de manifestaciones GI asociadas a la infección por el VIH definieron el espectro de los sucesivos avances terapéuticos, pasando de las infecciones oportunistas del principio de la pandemia, a los efectos adversos, a veces importantes, de los primeros TARC a finales de los noventa, y llegando al presente, en el que, en pacientes sometidos a tratamiento supresor, con coinfecciones como la debida al VHB y el VHC, y complicaciones metabólicas, son las complicaciones GI

predominantes. Los síntomas y enfermedades gastrointestinales continúan siendo importantes factores contribuyentes a la morbilidad en las PVV, en particular en pacientes que no son capaces de mantener la supresión viral, por incumplimiento terapéutico o por falta de acceso al TAR, o que presentan enfermedad avanzada en el diagnóstico inicial. Aunque los nuevos medicamentos ARV de primera línea tienen muy escasos efectos secundarios GI, algunos pacientes pueden continuar recibiendo tratamientos más antiguos o estar tomando fármacos de segunda o tercera línea por haber adquirido resistencia al tratamiento. Los fármacos ARV más antiguos aún son, además, de uso frecuente, en contextos de recursos limitados.

El propio tubo digestivo es hoy en día objeto de activa investigación, debido al papel que puede desempeñar en el estado inflamatorio crónico que parece contribuir a muchas de las complicaciones del VIH no relacionadas con el sida, como la enfermedad cardiovascular, las neoplasias malignas y los trastornos metabólicos. Con su abundante tejido linfoide asociado al tubo digestivo, uno de los principales reservorios de linfocitos T del cuerpo, dicho tubo digestivo es una importante diana para el VIH, sobre todo en la infección aguda. En el momento de la infección, se produce una rápida y masiva pérdida de linfocitos CD4 en esta localización, por el efecto citopático viral tanto directo como indirecto, a diferencia de lo que sucede con la reducción, más lenta, de los linfocitos CD4 circulantes. Aunque el estado inmunitario activado de forma crónica, y la consiguiente homeostasis alterada de los linfocitos T, presentes en pacientes infectados por el VIH son claramente multifactoriales, en la actualidad se considera que la translocación microbiana, debida a daño de la barrera epitelial, puede ser un importante factor contribuyente. La translocación se produce cuando las bacterias luminales u otros microbios atraviesan la barrera epitelial y la lámina propia, sin que puedan ser contenidas en los ganglios linfáticos, diseminándose a varias localizaciones extraganglionares. Esta actividad es más pronunciada en la infección aguda y puede causar síntomas gastrointestinales en las fases aguda e inicial de dicha infección. El tratamiento temprano puede disminuir, aunque no interrumpir, este proceso patógeno. que continúa, aunque a ritmo más lento, durante la infección crónica, incluso cuando el tratamiento resulta eficaz.^{22,23}

Aunque los pacientes con infección por el VIH bien controlada están expuestos a riesgo de padecer todas las enfermedades habituales que pueden afectar a personas inmunocompetentes, también pueden presentar potenciales complicaciones específicamente relacionadas con la propia infección por el VIH. La mayoría de las complicaciones infecciosas se observan con cada vez mayor incidencia a medida que la inmunodepresión progresa, en especial con recuentos de CD4 inferiores a 100 células/ μ l, en tanto que las complicaciones no infecciosas pueden producirse con cualquier recuento de CD4.

La presente sección aborda las cosas tanto no infecciosas como infecciosas de enfermedad gastrointestinal, si bien estas última se tratan como más detalle en otra parte del texto.

Efectos secundarios gastrointestinales de los fármacos antirretrovirales

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS

Todos los medicamentos utilizados para tratar el VIH pueden causar náuseas o molestias GI leves, si bien los primeros fármacos utilizados, como los ITIAN zidovudina (AZT), estavudina (d4T) y didanosina (ddI) eran más difíciles de tolerar que los ITIAN más nuevos y más usados en la actualidad, como fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF), tenofovir alafenamida (TAF) y abacavir. La lamivudina (3TC) y la emtricitabina (FTC) son bien toleradas y se mantienen como pilares de los tratamientos combinados, en particular en pautas de combinación de dosis fijas. La pancreatitis, en ocasiones mortal, se registra en ocasiones con los ARV d4T y ddI. Debido a este y otros efectos secundarios, como la neuropatía y una acidosis láctica con insuficiencia orgánica, de consecuencias catastróficas, los llamados fármacos d ya no se utilizan en entornos ricos en recursos. La acidosis láctica (cap. 110) a menudo se presenta con síntomas poco definidos, como fatiga y mialgias, y escasos signos en los análisis de sangre de rutina, si bien también puede manifestarse con taquipnea pronunciada y concentraciones séricas de lactato marcadamente elevadas. Aunque observada con escasa frecuencia, tras el menor uso de los fármacos más antiguos como el d4T y ddI, el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, considerando los altos niveles de morbilidad y mortalidad asociadas al diagnóstico tardío. La etiología se atribuye a la toxicidad mitocondrial causada por la inhibición cruzada de la polimerasa del ADN mitocondrial. Aunque todos los análogos de nucleósidos y nucleótidos pueden provocar toxicidad mitocondrial, la acidosis láctica rara vez se registra con fármacos distintos de la d4T y la ddI. El abacavir induce en ocasiones un sutil síndrome de hipersensibilidad, con febrícula, molestias abdominales, náuseas y vómitos, y, a veces, exantema leve, poco después del inicio del tratamiento. La interrupción con ulterior reexposición al fármaco en pacientes que han mostrado signos y síntomas de hipersensibilidad puede provocar un cuadro rápido de reacciones anafilactoides graves no mediadas por IgE, con desenlace de muerte. La prueba de determinación de positividad para el alelo HLA-B-5701 antes de iniciar el tratamiento ha eliminado en gran medida este riesgo. Los pacientes previamente designados como hipersensibles al abacavir basándose en síntomas inespecíficos pueden ser reexpuestos en condiciones seguras al fármaco si son HLA-B-5701-negativos.

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS

La mayoría de los ITIAN son bien tolerados desde el punto de vista GI, pero la nevirapina, aún en uso en entornos de escasos recursos, registra una elevada tasa de reacciones sistémicas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, y se ha notificado que provoca transaminitis y, ocasionalmente, insuficiencia hepática, en particular en hombres con recuento de CD4 superior a 400 células/ μ l y en mujeres con recuento de CD4 superior a 250 células/ μ l en el momento de la instauración del TAR.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Los inhibidores de la proteasa de primera generación saquinavir (SQV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV) y ritonavir (RTV) a menudo producen significativos problemas GI, que incluyen náuseas, vómitos y, particularmente en el caso del RTV y el NFV, diarrea. El RTV era tan mal tolerado con dosis terapéuticas que pronto fue relegado a un uso en dosis bajas, en combinación con otros inhibidores de la proteasa, como potenciador farmacocinético, dada su potente inhibición de las vías del citocromo P-450. El atazanavir (ATV) se ha asociado a colestiasis y casi siempre causa una hiperbilirrubinemia indirecta leve benigna, similar a la enfermedad de Gilbert, debida a la inhibición de la UDP-glucuroniltransferasa. Considerando que ocasionalmente sus concentraciones se elevan hasta niveles causantes de ictericia escleral, es importante advertir previamente a los pacientes este fenómeno, reversible al cesar el uso del fármaco. Los inhibidores de la proteasa, sobre todo el RTV y el RTV-lopinavir, tienen mayor probabilidad de causar hipertrigliceridemia, que a veces es significativa y que contribuye al riesgo de pancreatitis y hepatopatía grasa.

INHIBIDORES DE LA TRANSFERENCIA DE CADENAS DE LA INTEGRASA

Los fármacos de esta clase se toleran generalmente bien, aunque con ellos se han referido casos de reacción dermatológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con transaminitis concomitante e insuficiencia hepática en pacientes que toman raltegravir.

OTROS

El inhibidor de la penetración maraviroc y el inhibidor de la fusión enfuvirtida tienen pocos efectos secundarios GI, pero se usan con frecuencia en pacientes que ya han recibido tratamiento con infección por el VIH avanzada y con resistencia a múltiples clases de ARV, cuando dichos pacientes pueden tener o desarrollar otras manifestaciones GI comunes a pacientes con inmunodepresión profunda. La pentamida, incluso en la forma aerosolizada usada para prevenir la neumonía por *Pneumocystis*, puede provocar pancreatitis, pero no se ha asociado a acidosis láctica. La TMP-SMX en dosis altas empleado para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis* o de las infecciones estafilocócicas resistentes a la meticilina causa en ocasiones hepatitis significativa.

Manifestaciones orales

Los pacientes con el VIH pueden padecer diversas complicaciones no infecciosas en la cavidad oral y las glándulas salivales. Esta área fácil de examinar a menudo sirve como referencia inicial de una infección por el VIH no diagnosticada o de progresión de la enfermedad existente. La prevalencia de las complicaciones orales relacionadas con la inmunodepresión, como la candidiasis, la leucoplasia vellosa oral (asociada al virus de Epstein-Barr como agente etiológico), la gingivitis ulcerosa necrosante o la periodontitis, y de neoplasias malignas como el SK, ha disminuido a raíz de la generalización del TAR, aunque la de otros trastornos relacionados con la sequedad bucal (xerostomía), el tabaquismo y la falta de acceso a los cuidados dentales, ha aumentado. La prevalencia de la enfermedad relacionada con el VIH y ulcerosa, como la producida por el virus del herpes simple (VHS) o las úlceras aftosas idiopáticas, se ha mantenido estable en relación con los primeros años de la epidemia.

Las lesiones de la leucoplasia vellosa oral (fig. 366-2) no pueden rasparse, a diferencia del revestimiento blanquecino propio de la candidiasis oral (fig. 366-3). Esta última puede tratarse con suspensión de nistatina oral o pastillas de clotrimazol en ausencia de síntomas esofágicos concomitantes (v. más adelante). Los azoles orales rara vez son necesarios, y su uso debe suspenderse tras la resolución de la candidiasis, para evitar aparición de resistencia a los azoles. La leucoplasia vellosa oral está limitada a la parte lateral de la lengua y no aparece en las superficies mucosas orales. No requiere más tratamiento que un TAR eficaz, y rara vez requiere biopsia para el diagnóstico. El eritema gingival lineal se presenta como una línea gingival vivamente inflamada bien delimitada. Puede relacionarse con organismos gramnegativos e intestinales, así como con candidas. El tratamiento consiste en desbridamiento y administración de antibióticos, como penicilina o metronidazol. La gingivitis o la periodontitis ulcerosa necrosante pueden manifestarse como destrucción rápida y dolorosa de hueso y tejidos blandos con la misma flora microbiológica que la del eritema gingival lineal. El desbridamiento y el control del dolor urgentes y el uso de antibióticos, como en el eritema gingival lineal, son necesarios para preservar el hueso alveolar. También pueden añadirse antifúngicos orales. El SK suele afectar al paladar duro o la encía (fig. 366-4) y puede producir enfermedad ulcerosa. La biopsia es necesaria, si el diagnóstico no se ha establecido ya basándose en biopsias de otras lesiones cutáneas o viscerales.

Las úlceras aftosas orales idiopáticas (fig. 366-5) pueden constituir un problema grave y resistente al tratamiento en el VIH avanzado, que expone a los pacientes



FIGURA 366-2. Lesiones de leucoplasia vellosa oral.

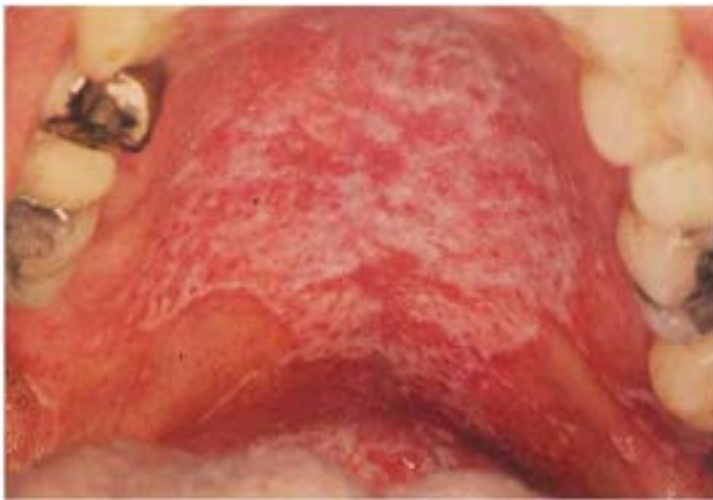


FIGURA 366-3. Candidiasis oral o muguet.



FIGURA 366-4. Sarcoma de Kaposi gingival.

a riesgo nutricional y cuyo tratamiento requiere a veces esteroides tópicos y, en la enfermedad extensa, corticoesteroides sistémicos o talidomida. Aparecen como úlceras profundas bien circunscritas, a menudo solitarias, al contrario que las úlceras múltiples más características del herpes simple. Se registran con la misma frecuencia que en pacientes inmunocompetentes, pero pueden ser más graves y tardar más tiempo en resolverse. Deben diferenciarse de las lesiones malignas o premalignas relacionadas con



FIGURA 366-5. Úlcera aftosa oral.

el VHS, mediante cultivo o biopsia, según esté indicado. Las úlceras aftosas también forman parte de la infección aguda por el VIH. Las úlceras premalignas o malignas son a menudo indoloras, a diferencia de otras lesiones ulcerosas. La xerostomía puede deberse a efectos adversos farmacológicos o a infiltración linfocítica de las glándulas salivales, manifestada por hipertrofia parotídea indolora y ulterior hipofunción salival, a veces como parte de un síndrome de linfocitosis infiltrante difusa (SLID). El SLID es más común en la población pediátrica o en la enfermedad avanzada, aunque puede darse en cualquier fase de la infección por el VIH. La hipertrofia parotídea bilateral por infiltración linfocítica o grasa tiene un aspecto radiográfico característico, y las biopsias no suelen ser necesarias para establecer el diagnóstico. La xerostomía tiene una importante repercusión sobre la calidad de vida y la salud dental y gingival, y puede ser difícil de tratar. El uso de agentes lubricantes en forma de geles, pastillas para chupar o colutorios, dispensados sin receta, pueden proporcionar cierto alivio. También se emplea saliva artificial, bajo prescripción.

Manifestaciones esofágicas

La disfagia y la odinofagia son síntomas comunes en pacientes con el VIH y suelen relacionarse con las complicaciones infecciosas habituales del VIH en la enfermedad avanzada, como candidiasis o infección por VHS ($CD4 < 200$ células/ μ l) o CMV ($CD4 < 50$ células/ μ l) y, de manera infrecuente, con la histoplasmosis (habitualmente con $CD4 < 150$ células/ μ l con mediana de $CD4 < 50$ células/ μ l). No obstante, también pueden ser causadas por úlceras aftosas idiopáticas, como las de la cavidad oral, que pueden aparecer con cualquier recuento de $CD4$, pero que son más graves en la enfermedad avanzada. La esofagitis eosinofílica es una entidad identificada con frecuencia reciente que puede causar disfagia y molestia retroesternal al tragar. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es común en los infectados por el VIH y puede complicar el TAR, porque los fármacos usados para tratarla (inhibidores de la bomba de protones [IBP] y antagonistas del receptor de la histamina 2) o están contraindicados o deben usarse con precaución junto con los ARV habituales, como el atazanavir y la rilpivirina. El uso concomitante de ácidos que contengan calcio o magnesio pueden reducir las concentraciones séricas de los inhibidores de la integrasa raltegravir, dolutegravir y elvitegravir. Están contraindicados con raltegravir. En ocasiones están indicados el tratamiento provisional con fluconazol, para los síntomas típicos de la esofagitis candidiásica, que a veces cursa sin candidiasis oral, o una prueba con un IBP para la ERGE o para síntomas compatibles con esofagitis eosinofílica, como disfagia. Los síntomas persistentes relacionados con el esófago requieren estudios de motilidad o evaluación endoscópica con obtención de biopsias, para plantear el tratamiento dirigido a la causa subyacente.

Manifestaciones gástricas

Muchas de las complicaciones gástricas más importantes del VIH son infecciosas y se producen solo en la enfermedad avanzada, con recuentos de $CD4$ de menos de 50 células/ μ l. Tales son la gastritis por CMV, la gastritis o la enteritis por complejo *M. avium* y la candidiasis gástrica. La gastritis y la úlcera péptica se registran con la misma frecuencia y por las mismas razones que en personas sin infección por el VIH. Similares consideraciones en relación con el uso de IBP y antiácidos para los síntomas de ERGE son aplicables al tratamiento de la gastritis y la enfermedad ulcerosa, que a veces hacen necesarios cambios temporales o permanentes en la medicación con ARV si el paciente está tomando atazanavir o rilpivirina. La gastroparesia es una complicación tardía de la diabetes, cuya prevalencia es creciente en la población infectada por el VIH. Puede complicar el TAR con náuseas y vómitos. Las imágenes radiológicas, la videoesofografía, la evaluación endoscópica y los estudios de tránsito ayudan a definir el origen de los síntomas gástricos, con el tratamiento dirigido a la causa subyacente específica.

Manifestaciones del intestino delgado

En zonas del mundo en las que el TAR está disponible y se prescribe de modo generalizado, algunas de las enfermedades diarreicas infecciosas de efectos más devastadores, como la criptosporidiosis, una complicación mortal del VIH avanzado, se han reducido hasta el punto de que solo se producen ocasionalmente como la típica diarrea del viajero autolimitante, que *Cryptosporidium* aún puede provocar. De manera similar, la microsporidiosis resistente crónica era difícil de curar en ausencia de reconstitución inmunitaria con TAR. *Cyclospora* y *Cystoisospora belli* (antes conocida como *Isospora belli*) también provocan diarrea prolongada y pérdida de peso en el VIH avanzado, lo que hace que el diagnóstico apropiado sea crucial, ya que estas infecciones se tratan eficazmente con TMP-SMX. La mayoría de las demás causas infecciosas de diarrea tienden a tener una presentación y una evolución similares a las de los pacientes inmunocompetentes. Se cuentan entre ellas las gastroenteritis virales o por *Giardia*, teniendo esta última mayor incidencia en HRSH. La enteropatía por el VIH es una entidad que provoca los síntomas típicos de la enfermedad del intestino delgado, como meteorismo, gases, dolor abdominal y diarrea líquida, aunque se establece como diagnóstico de exclusión después de descartar otras causas bacterianas o parasitarias más comunes. Las condiciones propias de la enteropatía por el VIH pueden establecerse en una fase temprana de la enfermedad, cuando el VIH altera la mucosa y, en última instancia, causan atrofia vellosa y reducen la superficie efectiva del intestino delgado. Aunque se trata de un cuadro más propio de pacientes con bajos recuentos de linfocitos CD4, los pacientes pueden experimentar síntomas debidos a la enteropatía por el VIH con cualquier recuento de CD4, sobre todo si dichos síntomas se desarrollaron antes de la reconstitución inmunitaria, incluso si el paciente está recibiendo TAR y presenta supresión viral plena. La toxicidad farmacológica se suele descartar obteniendo una anamnesis detallada para establecer el momento del inicio, en cuyo caso el cambio de tratamiento puede dar lugar a resolución de los síntomas. El estudio diagnóstico de las enfermedades diarreicas siempre debe incluir pruebas fecales con las tinciones apropiadas o, si se dispone de ellas, pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple, de mayor sensibilidad, en particular para las causas protozoarias. El tratamiento debe dirigirse al patógeno subyacente o, en caso de enteropatía por el VIH, a la infección por el VIH subyacente, complementado con fármacos antimotilidad y soporte nutricional.

Manifestaciones del intestino grueso

No hay causas no infecciosas importantes de enfermedad del intestino grueso que sean específicas de la infección por el VIH. Los pacientes pueden presentar diverticulosis, enfermedades intestinales inflamatorias, estreñimiento crónico (en especial bajo tratamiento de mantenimiento con metadona o con uso crónico de opiáceos para el control del dolor) y cáncer de colon u otras neoplasias malignas como el linfoma, si bien este es más habitual en el intestino delgado. Las infecciones más frecuentes de la colitis relacionada con el VIH, como la debida a CMV, solo se manifiestan con recuentos de CD4 del orden de menos de 50 células/ μ l y deben diagnosticarse por biopsia durante el examen directo del colon. En el examen histopatológico, las células infectadas son hasta 4 veces mayores que las células normales y muestran membranas engrosadas, con clásicos cuerpos de inclusión intracitoplásmicos basofílicos. De manera similar, con enfermedad avanzada, el SK puede afectar a cualquier parte de la luz gastrointestinal, de la cavidad oral al intestino grueso. La infección por *Clostridium difficile* se ha referido como la infección bacteriana aislada más frecuente en pacientes con el VIH. No obstante, esta también ha disminuido con el tiempo a medida que los pacientes son hospitalizados con menor frecuencia y requieren menos tratamiento antimicrobiano.²⁴ También es posible que la integridad intestinal alterada y la respuesta inmunitaria tanto humoral como celular estén implicadas en la alta incidencia de la infección por *C. difficile*.

Otras infecciones bacterianas, como las causadas por *Campylobacter*, *Salmonella* y *Shigella*, presentan síntomas característicos de heces frecuentes, de pequeño volumen, sanguinolentas o no. La resistencia a especies del género *Campylobacter* es variable. En pacientes con recuentos de linfocitos CD4 de más de 200 células/ μ l con diarrea leve, puede no ser necesario tratamiento, salvo que los síntomas persistan. La enfermedad más grave, o la enfermedad con recuentos de linfocitos CD4 más bajos, debe tratarse con un macrólido como la azitromicina como tratamiento provisional, en espera del antibiograma. El riesgo de bacteriemia por *Salmonella* es mayor en las PVV, por lo que todos los pacientes han de recibir tratamiento con una fluoroquinolona. La recidiva es común en los pacientes con los recuentos de linfocitos CD4 más bajos y puede requerir tratamiento antibiótico supresor. La infección por *Shigella* se produce con mayor frecuencia y gravedad en HRSH infectados por el VIH y, además del tratamiento sintomático, está indicada la administración de antibióticos, tanto para disminuir la duración de los síntomas como para prevenir el contagio a otras personas. La multiresistencia antimicrobiana es un problema fuera de EE. UU. y se está detectando con creciente frecuencia también en el país. El tratamiento de la infección por *Shigella* debe basarse en los resultados del antibiograma. Cuando está justificado el tratamiento empírico, una fluoroquinolona es apropiada en áreas con escasas o nulas notificaciones de resistencia o, en caso de sospecha de resistencia, se utiliza una cefalosporina de tercera generación. *Entamoeba dispar* y *Blastocystis hominis* son parásitos generalmente no patógenos y no precisan tratamiento. Los pacientes asintomáticos con *Entamoeba histolytica* hallada en la microscopía fecal o por PCR deben recibir un fármaco luminal como la paromomicina

para eliminar los quistes. Los pacientes con enfermedad sintomática deben recibir metronidazol seguido de un fármaco luminal para prevenir la recidiva de la infección. El diagnóstico de diarrea infecciosa distinta de la debida a CMV depende de las pruebas fecales (cultivo bacteriano y tinciones para parásitos, pruebas antigénicas o, si están disponibles, pruebas de PCR múltiple, incluidas las virales), y pruebas de detección de *C. difficile*, según el protocolo del laboratorio local. Si no se determina ninguna etiología y los síntomas persisten, en especial si el recuento de CD4 es inferior a 50 células/ μ l, ha de realizarse una colonoscopia para la visualización directa y la biopsia de cualquier lesión observada. La infección por CMV se trata habitualmente con un ciclo de inducción de 2 a 3 semanas de ganciclovir, seguido de valganciclovir hasta que se consigue la reconstitución inmunitaria y el tratamiento ya no es necesario.

Manifestaciones hepáticas

La enfermedad hepática continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con el VIH, en parte debido a la alta prevalencia de la infección por el VHB crónica y la confesión por el VHC como consecuencia de vías de transmisión compartidas. Tras la introducción de los fármacos ARV de acción directa, bien tolerados y de alta eficacia, para el tratamiento del VHC, cabe esperar que su uso generalizado genere el mismo efecto de «tratamiento como prevención» que se registra en la terapia contra el VIH plenamente supresora, dando lugar a tasas inferiores de nuevas infecciones por el VHC. Aunque muchos de los fármacos utilizados para tratar el VIH pueden tener hepatotoxicidad directa, en especial en un contexto de hepatitis crónica, esta toxicidad es evitable con un control apropiado y la pronta retirada del fármaco que la causa. Como se ha indicado anteriormente, la nevirapina y, más raramente, los inhibidores de la integrasa, sobre todo el raltegravir, se han asociado a insuficiencia hepática fulminante, en este último caso como parte del DRESS. Se han notificado informes de hipertensión portal no cirrótica con uso de ddI, otro motivo, además de los riesgos de acidosis láctica, pancreatitis y neuropatía periférica, para evitarlo. La insuficiencia hepática fulminante aguda se ha registrado en pacientes con infección por el VHB activa crónica en un contexto de SIRI, incluso cuando se está recibiendo TAR, que es también activo contra el VHB. El estrecho seguimiento de las enzimas hepáticas es necesario durante el inicio del tratamiento en estos pacientes. Los pacientes infectados por el VIH con el VHB deben recibir pautas de medicación ARV que incluyan fármacos activos contra el VHB (p. ej., TDF, TAF, 3TC o FTC), y los profesionales clínicos han de ser conscientes de que, si es necesario interrumpir el TAR, la enfermedad hepática puede agudizarse. La hepatitis autoinmunitaria es infrecuente en la infección por el VIH, aunque se han notificado casos.

La HGNA y la EHNA son importantes, y cada vez más frecuentes, causas de morbilidad en pacientes con el VIH tratados de manera eficaz que, actualmente, en la mayoría de los casos, tienen una esperanza de vida normal. La prevalencia de la HGNA actual en la población general se estima que es del 25%, aumentando al 35% y en las personas con mono infección por el VIH (sin coinfección por VHC). La HGNA es la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos, similar a la de la esteatosis alcohólica, pero con consumo de alcohol escaso o nulo. La progresión a EHNA con inflamación y fibrosis manifiestas o cirrosis parece ser más rápida que en la población no infectada por el VIH. Factores de riesgo tradicionales, como el síndrome metabólico (resistencia a la insulina, obesidad central y dislipidemia) y la obesidad, están implicados, si bien otros factores desconocidos pueden incrementar la incidencia y el ritmo de la progresión en el VIH. Cabe citar entre ellos la alteración del microbioma intestinal o la toxicidad farmacológica, en especial con ITIAN. El aspecto radiológico puede ser patognomónico, si bien la evaluación de la fibrosis se ha fundamentado tradicionalmente en la biopsia hepática. Los marcadores no invasivos se están analizando como determinantes de la estadificación de la enfermedad. El tratamiento se ha basado en la modificación de los factores de riesgo, si bien se encuentran en curso candidatos farmacológicos adecuados para un tratamiento más eficaz, también para los infectados por el VIH. Durante la próxima década, la cirrosis por hepatopatía grasa puede reemplazar a la infección por VHC como causa más común de trasplante hepático.^{25,26}

Manifestaciones pancreáticas

Como se ha indicado anteriormente, la d4T y la ddI eran causas frecuentes de pancreatitis tóxica, por lo que ya no se recomiendan para su uso en pautas de medicación ARV, por esta y por otras razones. La menor incidencia de neumonía por *Pneumocystis* y la menor necesidad de profilaxis han aminorado sensiblemente la necesidad de pentamida, otra causa conocida de pancreatitis. Otras infecciones oportunistas, como la debida a CMV, se han considerado asimismo posibles causas de pancreatitis. La hipertrigliceridemia presenta asociación conocida con la pancreatitis y es más prevalente en la población infectada por el VIH, sobre todo en pacientes tratados con los primeros ITIAN, como AZT, d4T y ddI, así como con inhibidores de la proteasa de primera generación. Los pacientes con hipertrigliceridemia han de tratarse del mismo modo que los que no están infectados por el VIH, y los cambios en la medicación ARV deben introducirse según proceda.

La presentación y el tratamiento de la pancreatitis son similares a los de la población no infectada por el VIH, y este último precisa retirada de fármaco causal, tratamiento del catalizador infeccioso subyacente o tratamiento del propio VIH después de que el paciente se haya recuperado de la enfermedad aguda.

Manifestaciones biliares

Como ya se ha indicado, el atazanavir se ha asociado a colelitiasis y bilirrubinemia indirecta primaria. En casos en los que se desarrolla ictericia escleral, es posible que los pacientes prefieran cambiar a otro tratamiento por razones cosméticas. La colangiopatía por el VIH, cuadro debido a estenosis biliares por patógenos oportunistas, como microsporidios o CMV, rara vez de registra en la era actual del TAR eficaz. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica puede utilizarse para investigar la enfermedad biliar.

Manifestaciones anorrectales

La proctitis o la proctocolitis debida a patógenos de transmisión sexual habituales, como *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* (serotipos de *Lymphogranuloma venereum* [LGV] y no LGV), VHS y *Treponema pallidum* (sífilis) pueden presentarse de la misma manera que en la población general. Sin embargo, el LGV, antes observado principalmente en regiones del mundo de clima templado como proctitis ulcerosa, con posterior linfadenopatía inguinal dolorosa y ocasional ruptura y drenaje, puede presentarse como proctocolitis hemorrágica dolorosa, sin úlcera o adenopatía. Este cuadro se ha observado de modo creciente en la población de HRSH en todo el mundo, aunque con predominio en los HRSH infectados por el VIH. Causado por los serotipos L1, L2 y L3 de clamidia, el diagnóstico definitivo es difícil de establecer, dada la incapacidad para distinguir los serotipos de LGV de las infecciones por clamidia no LGV en las pruebas de rutina. El tratamiento puede basarse solo en la presentación y la sospecha clínica. El cultivo no es sensible ni está ampliamente disponible. Los anticuerpos IgG o IgA o los títulos por fijación del complemento o inmunofluorescencia pueden usarse para descartar la

infección si son negativos, mientras que los títulos positivos solo sirven de apoyo, pero no son diagnósticos, ya que no distinguen la infección pasada de la reciente. Los títulos que aumentan a lo largo del tiempo, si se constatan, son en ocasiones confirmatorios *a posteriori*. Si se dispone de ellas, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para clamidia, pese a no estar aprobadas por la FDA, pueden utilizarse para avalar el diagnóstico en un contexto de proctocolitis. El tratamiento del LGV es el mismo que el aplicado a pacientes no infectados por el VIH (doxiciclina durante 21 días), si bien puede requerir una aplicación más prolongada hasta la resolución completa de los síntomas en algunos casos. Las infecciones por clamidia no LGV pueden tratarse con azitromicina oral administrada en una dosis una sola vez, o con doxiciclina durante 7 días. La enfermedad ulcerosa por VHS es frecuente. La infección por CMV y las úlceras aftosas múltiples recurrentes se registran con menor frecuencia fuera del contexto de la enfermedad por el VIH avanzada, pero son importantes causas de morbilidad en pacientes con recuentos de CD4 de menos de 50 células/ μ l. El condiloma y la displasia anal relacionados con el VPH pueden producirse en cualquier fase de la enfermedad. Son más habituales en HRSH, población en la que la prevalencia de infección por el VPH oncogénico supera el 50% (v. «Cánceres no definitivos de sida»). Las fisuras y fistulas anales y los abscesos perirectales son también más frecuentes en HRSH (tabla 366-4).

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DEL VIH

Las alteraciones cutáneas son sumamente frecuentes en los afectados por infección por el VIH; hasta el 90% de los pacientes desarrollan alguna complicación de este tipo en el curso de la enfermedad. Los trastornos de la piel pueden ser el primer signo

TABLA 366-4 MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DEL VIH

ORALES	PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Candidiasis	Aspecto clínico (v. fig. 366-3) Cultivo y antibiograma de manera ocasional por sospecha de resistencia	Suspensión de nistatina o pastillas de clotrimazol Fluconazol oral; se debe suspender tras la resolución para evitar resistencias
Leucoplasia vellosa oral	Aspecto clínico (v. fig. 366-2)	No hay más tratamiento específico que el TAR; se han estudiado varios tratamientos tópicos
Sarcoma de Kaposi	Aspecto clínico (v. fig. 366-4) Biopsia indicada si el diagnóstico no se ha establecido previamente Puede haber enfermedad en otras localizaciones	TAR, inyección intralesional Quimioterapia o radioterapia indicadas en ocasiones para enfermedad cutánea extensa o enfermedad visceral concomitante
Úlceras aftosas	Aspecto clínico (v. fig. 366-5) Biopsia	Esteroides tópicos Esteroides o talidomida orales para úlceras extensas o resistentes
VHS	Aspecto clínico Cultivo	Antivirales orales
Hipertrofia parotídea	Aspecto clínico Las pruebas de imagen pueden ser útiles	TAR
ESOFÁGICAS	PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Candidiasis	Disfagia, odinofagia Aspecto clínico y cepillados en la EGD	Azoles orales
VHS	Odinofagia Biopsia en la EGD	Antivirales orales
CMV	Odinofagia Biopsia en la EGD	Ganciclovir, valganciclovir
Úlceras aftosas	Odinofagia Biopsia en la EGD	Esteroides y/o talidomida orales
GÁSTRICAS	PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Infecciosas (CMV, MAC, <i>Candida</i>)	Enfermedad avanzada; náuseas, dispepsia Endoscopia	TAR Tratamiento del organismo subyacente
ERGE, gastritis, úlcera péptica	Dispepsia, dolor abdominal, hemorragia Endoscopia	IBP, ARH2 (atención a las interacciones farmacológicas con el TAR)
INTESTINO DELGADO	PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Infecciosas (<i>Cryptosporidium</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Giardia</i>)	Enfermedad avanzada Diarrea líquida de gran volumen, meteorismo Estudios de heces	Principalmente reconstitución inmunitaria con TAR Metronidazol para <i>Giardia</i>
Enteropatía	Pérdida de peso, meteorismo, diarrea Exclusión de otras causas	Principalmente reconstitución inmunitaria con TAR Fármacos antimotilidad, soporte nutricional
INTESTINO GRUESO	PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
CMV	Calambres abdominales dolorosos, diarrea de pequeño volumen Enfermedad avanzada Colonoscopia con biopsia	Ganciclovir, valganciclovir TAR
<i>Clostridium difficile</i>	Calambres abdominales dolorosos, diarrea, fiebre Estudios de heces	Metronidazol oral, vancomicina

TABLA 366-4 MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DEL VIH (cont.)

HÍGADO	PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Hepatitis crónica B y C	Transaminitis Serología y PCR para detectar viremia	VHB: antivirales (p. ej., TAF, lamivudina) VHC: tratamiento combinado con antivirales de acción directa
HGNA, EHNA	Transaminitis Pruebas de imagen, biopsia hepática	Pérdida de peso, derivación al especialista
Toxicidad farmacológica	Transaminitis	Retirada o cambio del fármaco causal
PÁNCREAS	PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Pancreatitis	Dolor mesoepigástrico náuseas, vómitos, alteraciones metabólicas	Dieta absoluta, retirada del fármaco causal si existe
VÍAS BILIARES	PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Fármaco (atazanavir)	Hiperbilirrubinemia indirecta	Benigno, puede cambiarse el TAR en función de los síntomas del paciente
Colangiopatía (infecciosa)	Enfermedad avanzada Fosfatasa alcaliza elevada, molestias en el CSD CPR	TAR
ANORRECTALES	PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Proctitis (por clamidiosis, sífilis, gonorrea)	Dolor, secreción, puede ser asintomática Serología, pruebas de ácidos nucleicos	Tratamiento del organismo subyacente
Enfermedad ulcerosa	VHS; cultivo En enfermedad avanzada, CMV, úlceras aftosas; biopsia	Antivirales Antivirales, esteroides, talidomida
Displasia anal	Asintomática; prueba de Papanicolaou, AAR con tinción de ácido acético y biopsia	Tópico, CIR
Condiloma	Aspecto clínico Biopsia	Tópico, quirúrgico
Fisura, fístula, absceso	Dolor, drenaje	Fisura: tópico con diltiacem combinado Fístula, absceso: quirúrgico

AAR, anoscopia de alta resolución; ARH2, antagonistas del receptor de H₂; CIR, cauterización por infrarrojos; CMV, citomegalovirus; CPR, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CSD, cuadrante superior derecho; EGD, esofagogastroduodenoscopia; EHNA, esteatohepatitis no alcohólica; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; HGNA, hepatopatía grasa no alcohólica; IBP, inhibidor de la bomba de protones; MAC, complejo *Mycobacterium avium*; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TAF, tenofovir alafenamida; TAR, tratamiento antirretroviral; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHS, virus del herpes simple.

de presentación de la infección por el VIH. Dado que las oportunidades perdidas de diagnosticar el VIH son comunes, los médicos de atención primaria y los dermatólogos han de estar alerta ante presentaciones de trastornos cutáneos atípicos o más fulminantes o persistentes de lo habitual, así como a las alteraciones de la piel poco comunes en pacientes VIH-negativos. A grandes rasgos, estos trastornos pueden diferenciarse en infecciosos, no infecciosos e inflamatorios, con presentaciones que en general son similares a las observadas en personas inmunocompetentes, que, sin embargo, en ocasiones son más graves y prolongadas y pueden precisar un tratamiento más intensivo (caps. 407-413). Como en muchas otras áreas de la medicina relacionada con el VIH, la incidencia y la prevalencia de determinadas alteraciones han disminuido a medida que más pacientes son diagnosticados e inician el TAR. Esta sección se centra en los trastornos no infecciosos e inflamatorios, si bien se hace también mención de problemas infecciosos, tratados más a fondo en otra parte.

Abordaje del paciente

La tipificación apropiada de las lesiones cutáneas, junto con la valoración del estado inmunológico presente, ayuda a delimitar el diagnóstico en pacientes con infección por el VIH. Las pápulas (< 1 cm de diámetro) y las placas (> 1 cm de diámetro) son lesiones elevadas bien circunscritas que afectan a la dermis y la epidermis, mientras que los nódulos afectan a tejidos más profundos y habitualmente son mayores de 2 cm. Estas lesiones pueden asociarse con cualquiera de las amplias categorías de enfermedades cutáneas propias del VIH. Las vesículas y las ampollas (bullas) son lesiones elevadas llenas de líquido que, igualmente, se distinguen por tener un tamaño menor o mayor de 1 cm, respectivamente. Las máculas y parches son planos y presentan bordes definidos, y pueden ser solitarios o agrupados.²⁷ Las enfermedades cutáneas en general se tratan en el capítulo 407.

Prurito con o sin signos físicos

El prurito es el síntoma dermatológico más frecuente en la época de los modernos TARC y, a menudo, tiene una significativa repercusión en la calidad de vida. Trastornos frecuentes, como la xerosis, la dermatitis seborreica, las infecciones fúngicas y el eccema, pueden presentarse de una forma más persistente en pacientes con el VIH, incluso con elevados recuentos de linfocitos CD4, y pueden constituir la manifestación de presentación en personas con el VIH no diagnosticado. El prurito puede aparecer sin otros hallazgos en la exploración física, por lo que es necesario proceder a una inves-

tigación minuciosa de la enfermedad subyacente. Por ejemplo, puede registrarse en un subgrupo de pacientes con infección crónica por el VHC (tabla 366-5).²⁸

Neoplasias malignas

El SK (fig. 366-6) fue el primer cáncer definitivo de sida comunicado en 1981, cuando se detectaban casos en HRSH. Su incidencia y prevalencia en EE. UU. han disminuido en la época de los modernos tratamientos. El SK es un tumor vascular que puede afectar a cualquier sistema orgánico, pero que a menudo se manifiesta con lesiones cutáneas, incluidas las de la cavidad oral. Puede, no obstante, presentarse con enfermedad visceral, por ejemplo, pulmonar o gastrointestinal, en ausencia de lesiones cutáneas. Etiológicamente se asocia al VHH-8 (VHSK) y, en EE. UU. se encuentra predominantemente en HRSH homosexuales, transgénero y bisexuales, aunque también afecta a mujeres. Se presenta con lesiones papulares o nodulares violáceas y, aunque presenta un aspecto característico, debe realizarse una biopsia, que suele mostrar fascículos de células tumorales fusiformes, con objeto de establecer el diagnóstico y diferenciar el cuadro de la angiomasosis bacilar, que en ocasiones presenta lesiones similares, solas o en unión de las del SK. El SK que se presenta en pacientes no tratados, incluido el SK visceral, puede remitir tras la instauración del TAR y la reconstitución inmunitaria, aunque a veces requiere tratamiento local, como crioterapia o inyecciones intralesionales de fármacos quimioterápicos o, en casos más avanzados de enfermedad sintomática, quimioterapia sistémica. El SK puede ser inducido o agudizado por corticoesteroides concomitantes en dosis como las utilizadas por la neumonía por *Pneumocystis* o la trombocitopenia inmunitaria idiopática. La regresión o la estabilización se producen con la retirada de los esteroides.

Las personas infectadas por el VIH comparten los factores de riesgo característicos de los carcinomas espinocelulares y basocelulares con las personas no infectadas por el VIH, pero padecen estos cánceres con una frecuencia de 2 a 3 veces mayor, a edad más joven, en múltiples localizaciones y, en ocasiones, en áreas de la piel no expuestas al sol.²⁹ La enfermedad de Bowen y la papulosis bowenoide pueden producirse en el área genital de hombres y mujeres jóvenes sexualmente activos, presentando habitualmente placas eritematosas elevadas y asociadas a infección por el VPH. La papulosis bowenoide a menudo tiene una evolución benigna y responde al tratamiento localmente destructivo o a los fármacos tópicos, aunque puede progresar a enfermedad de Bowen, que conlleva un riesgo del 5% de evolución a carcinoma espinocelular invasivo. El melanoma maligno se registra con mayor frecuencia y suele ser más avanzado y agresivo en pacientes que

TABLA 366-5 ABORDAJE DE LAS LESIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS AL VIH

LOCALIZADAS O GENERALIZADAS	DESCRIPCIÓN DE LA LESIÓN	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	HALLAZGOS CLÍNICOS
Hallazgos cutáneos localizados *Pueden ser generalizados en pacientes inmunodeprimidos	Pápulas y nódulos	Molusco ectima Forúnculo/carbúnculo Angiomatosis bacilar Verruga vulgar Condilomas Prurigo nodular Cáncer cutáneo de tipo no melanoma: CEC CBC	Pápulas umbilicadas de color piel de 2-3 mm Pápulas ulceradas erosionadas con costra que las cubre Pápulas inflamatorias dolorosas en la palpación Pápulas y nódulos friables rojos, morados o de color carne Pápulas hiperqueratósicas verruciformes Pápulas verruciformes de color piel, a menudo pedunculadas Pápulas y nódulos excoriados, a menudo hiperqueratósicos Pápulas eritematosas con hiperqueratosis, costra y ulceración variables Pápulas perladas con telangiectasias sobre ellas
	Placas	Sarcoma de Kaposi Celulitis Intertrigo Candidiasis oral Leucoplasia vellosa oral Otras infecciones fúngicas o bacterianas Placas eritematosas con escamas: dermatitis seborreica Psoriasis	Máculas, pápulas y placas pardorrojizas Placas eritematosas, calor en la piel, sensibilidad dolorosa en la palpación Pápulas y placas delgadas eritematosas con erosiones superficiales y descamación finas; pliegues cutáneos Placa blanquecina de la mucosa oral; puede eliminarse por raspado Placa blanquecina no dolorosa a lo largo del lateral de la lengua Presentación cutánea variable Placas eritematosas con descamación grasa y distribución seborreica Placas eritematosas bien delimitadas con descamación planteada, a menudo en las superficies extensoras
	Vesículas y ampollas	Impétigo ampolloso Foliculitis Herpes simple Herpes zóster Tiña o candidiasis ampollas	Vesículas superficiales, erosiones, costra de color miel Pústulas y pápulas foliculares Vesículas agrupadas sobre base eritematosa Vesículas agrupadas con distribución en dermatoma Erosiones predominantes y pocas vesículas superficiales sobre fondo eritematoso
	Exantema ± enantema	Enfermedades virales, exantema por el VIH agudo	Erupciones maculares morbiliformes, a menudo asociadas a síntomas sistémicos
Hallazgos cutáneos generalizados	Exantema ± enantema Eritema con descamación	Reacción farmacológica SSJ, NET	A menudo, erupciones maculares morbiliformes generalizadas Máculas y parches eritematosos u oscuros; se debe verificar la posible afectación mucosa
	Pápulas, placas	Erupción papular pruriginosa Sarna	Pápulas de color piel o eritematosas extensas con signos de excoriación Pápulas e eritematosas costrosas extensas; prurito intenso
	Eritema con costra	Eccema/dermatitis, xerosis	Pápulas y placas eritematosas costrosas; con frecuencia se agravan en invierno

CBC, carcinoma basocelular; CEC, carcinoma espinocelular; NET, necrólisis epidérmica tóxica; SSJ, síndrome de Stevens-Johnson.

Tomado de Altman K, Vanness E, Westergaard RP. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus: a clinical update. *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17:464.

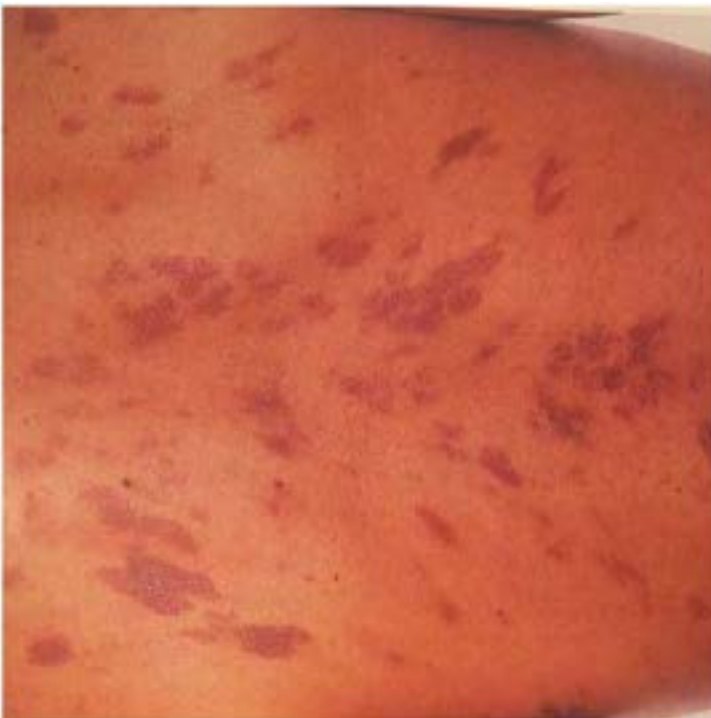


FIGURA 366-6. Sarcoma de Kaposi cutáneo.

viven con el VIH. El tumor de células de Merkel puede manifestarse a una edad más joven que la habitual en personas inmunocompetentes, más mayores y de piel clara. Asociado al poliovirus de Merkel, se presenta como una lesión nodular, de color carne o azulada, indolora y que se expande con rapidez, y requiere un alto índice de sospecha y biopsia para el diagnóstico. El tratamiento de los cánceres de piel de tipo melanoma y no melanoma en personas infectadas por el VIH es similar al de las personas no infectadas.

Trastornos inflamatorios

Muchos de los trastornos cutáneos inflamatorios más graves ya no se registran con alta frecuencia, dada la disponibilidad más generalizada del TAR y las recomendaciones de instaurarlo en todos los pacientes infectados por el VIH con cualquier recuento de CD4. La foliculitis pustulosa eosinofílica (fig. 366-7) puede ser intensamente pruriginosa y se presenta con múltiples lesiones papulares o pustulosas, surgidas de los folículos pilosos, habitualmente en la cara, el cuello, el tronco y las extremidades superiores, aunque es posible que se localice en cualquier otra parte del cuerpo. Es, de manera característica, una complicación de la enfermedad más avanzada y puede ser particularmente extensa en un contexto de reconstitución inmunitaria al iniciar el TAR en pacientes con bajos recuentos de linfocitos CD4 y cargas virales altas. Es muy común en este contexto, por lo que el médico debe alertar anticipadamente al paciente de la posibilidad de que se produzca, aclarando que no se trata de un fenómeno relacionado con los propios fármacos, salvo que ello se asocie a diagnóstico erróneo de alergia farmacológica. Puede durar hasta varios meses, aunque generalmente entra en remisión. Los antibióticos tópicos, como la eritromicina, junto con los corticoesteroides tópicos, pueden ser útiles. El itraconazol se ha utilizado con cierto éxito. También se ha probado el tratamiento con rayos ultravioleta B. Los antihistamínicos alivian el prurito, sobre todo por la noche. La erupción pruriginosa papular del VIH es más habitual en el África Subsahariana y se cree que es causada por una respuesta excesivamente intensa a las picaduras de artrópodos. Otros trastornos que pueden incluirse en el diagnóstico diferencial son la foliculitis bacteriana y el acné.

La dermatitis psoriasisiforme y la psoriasis manifiesta (fig. 366-8), con o sin artritis, pueden producirse en la infección por el VIH, que en ocasiones es bastante grave, en



FIGURA 366-7. Foliculitis pustulosa eosinofílica.



FIGURA 366-9. Dermatitis seborreica.



FIGURA 366-8. Psoriasis.

particular en caso de inmunodepresión avanzada. Se cree que la incidencia es muy superior en el VIH, con afectación de las articulaciones en un mayor porcentaje de pacientes que entre las personas no infectadas. A veces es el trastorno de presentación del VIH no diagnosticado. El tratamiento ideal es el TAR, ya que la enfermedad a menudo mejora o entra en remisión con la reconstitución del sistema inmunitario. El tratamiento es similar al de los pacientes inmunocompetentes, e incluye esteroides tópicos, retinoides tópicos y orales, fototerapia y fármacos como la ciclosporina y el metotrexato en la afectación más grave, si bien los pacientes que toman estos fármacos deben ser sometidos a un estrecho seguimiento por la potencial toxicidad. Inhibidores del TNF- α , como el etanercept y el infliximab, no se han estudiado en ensayos clínicos aleatorizados, pero se han empleado en condiciones seguras en pacientes en los que otros tratamientos fracasaron o no se toleraron bien.³⁰ Todos los pacientes tratados con estos fármacos deben someterse a cribado de la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento.

La dermatitis seborreica (fig. 366-9), que se presenta con placas rojizas anaranjadas y escamas, suele afectar al cuero cabelludo, la frente, las cejas, la nariz y las mejillas, y tiene una incidencia mucho mayor en pacientes con el VIH que en la población general. Aunque puede ser más grave y resistente en el VIH avanzado, puede aparecer con cualquier recuento de CD4 y ser indicación del VIH no diagnosticado. El tratamiento combinado con corticosteroides tópicos y antifúngicos tópicos suele ser eficaz. La dermatitis atópica también tiene mayor incidencia en pacientes con el VIH y se trata con esteroides tópicos y antihistamínicos. La fotodermatitis es igualmente más frecuente en pacientes con el VIH, y se presenta con placas pruriginosas en áreas expuestas al sol, sobre todo en los que están tomando fármacos fotosensibilizantes, como la TMP-SMX o la dapsona como profilaxis contra *Pneumocystis*. Otras lesiones que pueden comenzar en áreas expuestas al sol son el prurigo nodular, caracterizado por su carácter hiperpigmentado nodular y por prurito intenso, o la porfiria cutánea tardía, que presenta lesiones

ampollosas en el dorso de las manos, los antebrazos o la cara. El prurigo nodular aparece casi exclusivamente en la enfermedad por el VIH muy avanzada, mientras que la porfiria cutánea tardía presenta una estrecha asociación con la infección por el VHC crónica.

Trastornos infecciosos BACTERIANOS

Incluso con un control virológico adecuado, las complicaciones infecciosas del VIH son frecuentes. *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina adquirido en la comunidad (SARM-AC) puede provocar una infección grave de potencial riesgo vital, que, a veces, requiere intervención quirúrgica urgente si se produce en un espacio cerrado o en tejidos profundos. Las tasas de colonización son mayores en pacientes infectados por el VIH que en la población general, en particular en HRSH, lo que explica la mayor incidencia de infecciones importantes. Los forúnculos superficiales pueden someterse a incisión y drenaje o pueden drenar espontáneamente, si bien las infecciones profundas requieren intervención urgente, dada la rapidez de su progresión. La base del tratamiento es la vancomicina intravenosa y, en infecciones menos graves, las cepas comunitarias son a menudo sensibles a la doxiciclina o la TMP-SMX. El linezolid debe reservarse para pacientes que presentan contraindicaciones para los antibióticos de primera línea. La angiomatosis bacilar o la peliosis hepática, causadas por especies de *Bartonella* (cap. 299), son cuadros infrecuentes, pero graves, con lesiones muy similares a las del SK, es decir, lesiones vasculares, nodulares o de tipo placa, acompañadas de fiebre y síntomas inespecíficos. Es característico que solo se produzcan en la enfermedad avanzada y respondan bien a la eritromicina o la doxiciclina. El diagnóstico se puede establecer por biopsia. Cualquier persona que presente una erupción cutánea no pruriginosa difusa de nuevo desarrollo ha de someterse a pruebas de la sífilis. El chancro típico de la sífilis primaria puede estar ausente o ser pasado por alto por el paciente, por lo que la presentación con un exantema durante la sífilis secundaria es muy común. Todos los pacientes con el VIH sexualmente activos se han de someter a cribado al menos anual, incluso en ausencia de signos o síntomas, y con mayor frecuencia para personas con múltiples parejas sexuales de grupos de riesgo, como los HRSH.³¹ Debe indicarse a los pacientes que el sexo solo oral puede ser vehículo de transmisión de la sífilis. La serología es fiable en pacientes infectados por el VIH, y la sífilis responde bien a la penicilina benzatina intramuscular, en dosis de 2,4 millones de unidades, siendo la doxiciclina la opción de segunda línea en pacientes con alergia a la penicilina. Los pacientes que refieren de forma imprecisa alergia a la penicilina deben someterse anticipadamente a una prueba cutánea, ya que la penicilina es el tratamiento de elección.

VIRALES

El exantema del VIH agudo aparece hasta en el 70% de los pacientes, normalmente pocos días después del inicio de la fiebre, con un aspecto maculopapular que afecta a la cara, el tronco y, a veces, las extremidades, incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies. Cualquier paciente sexualmente activo que presente un exantema eritematoso maculopapular en un contexto de enfermedad similar a la gripe o la mononucleosis debe someterse a la prueba del VIH.

El herpes zóster (virus de la varicela-zóster [VVZ]) (fig. 366-10) es mucho más común en pacientes infectados por el VIH con cualquier recuento de linfocitos CD4 que en la población general y, en los pacientes más jóvenes, debe hacer que se considere sin demora la prueba del VIH (tabla 366-6). El herpes zóster se suele presentar con la característica distribución en dermatoma propia también de los no infectados por el VIH, aunque puede observarse en múltiples dermatomas o con patrón diseminado. El tratamiento antiviral oral debe iniciarse en el momento del diagnóstico, que se suele



FIGURA 366-10. Herpes zóster (virus de la varicela-zóster).



FIGURA 366-11. Molusco contagioso.

TABLA 366-6 MANIFESTACIONES CUTÁNEAS QUE DEBEN INDUCIR CONSIDERACIÓN DE LA PRUEBA DEL VIH

Candidiasis oral
Sífilis secundaria
Psoriasis
Dermatitis seborreica
Exantema viral con o sin enantema
Herpes zóster (diseminado)

establecer por inspección visual de las clásicas lesiones vesiculares agregadas con distribución de dermatoma. Para el VVZ de múltiples dermatomas o diseminado, el tratamiento intravenoso es el de elección. Para las presentaciones atípicas, la tinción directa de anticuerpos fluorescentes de raspados de las lesiones es un método de diagnóstico rápido y específico, aunque menos sensible que la PCR. En pacientes con recuentos de CD4 de más de 200 células/ μ l y supresión de la carga viral, en un pequeño ensayo se determinó que la vacunación contra el VVZ era segura, aunque en él no se realizaron estudios de eficacia. Es razonable considerar la vacunación en pacientes con el VIH mayores de 50 años tras demostrar una infección por VVZ previa mediante serología. Dada la gravedad de la enfermedad en adultos con inmunodepresión, los pacientes sin inmunidad demostrada frente al VVZ han de vacunarse cuando el recuento de CD4 sea superior a 200 células/ μ l, y, en términos ideales, con carga viral del VIH indetectable. Los pacientes deben suspender el uso crónico de fármacos ARV, como aciclovir, famciclovir y valaciclovir, antes de la vacunación y durante 14 días después para favorecer una respuesta inmunitaria adecuada.

El VHS, y en particular la infección anogenital por él, es frecuente en pacientes infectados por el VIH y suele responder bien al tratamiento antiviral estándar. La profilaxis con fármacos ARV diarios es segura y eficaz, tiene pocas interacciones farmacológicas y no se ha demostrado que dé lugar a virus resistentes. El VHS en la enfermedad avanzada puede ser difícil de tratar, requiriendo ciclos más largos, dosis más altas o tratamiento intravenoso. Cuando hay resistencia al tratamiento, puede considerarse la resistencia a los fármacos de primera línea, realizando las pruebas pertinentes. El foscarnet o el cidofovir pueden probarse en casos de sospecha de resistencia. Aunque el foscarnet no se emplea de modo generalizado en la era del TARC moderno, se han registrado notificaciones de úlceras penianas y vulvares debidas al propio fármaco durante la micción, con mayor frecuencia en mujeres. El proceso puede confundirse con un agravamiento de la enfermedad, pero no requiere interrupción del tratamiento y puede atenuarse con una higiene cuidadosa. El cidofovir tóxico combinado, aunque es costoso y no es fácilmente accesible, es a veces eficaz en la enfermedad limitada. El inicio del TAR puede provocar agravamiento de las infecciones cutáneas, entre ellas las debidas a VVZ y VHS, y a mayor incidencia del herpes zóster, así como a aumento de la frecuencia de los brotes de VHS de tipo 2 en los primeros meses de tratamiento con ARV.³²

El VPH es ubicuo en hombres y mujeres sexualmente activos (cap. 349). Los tipos no oncógenos 6 y 11 son responsables de las verrugas genitales (condiloma acuminado), a veces extensas y que pueden afectar al conducto anal. La crioterapia, la coagulación por infrarrojos, los tratamientos tópicos con fármacos como ácido salicílico, imiquimod o podofilina, y los fármacos quimioterápicos intralesionales se han utilizados para tratar las verrugas, aunque en ocasiones es necesaria la escisión quirúrgica. Los tipos oncógenos, de los que existen 14, se asocian a displasia y cánceres de cuello uterino y anales. La prueba del VPH rara vez está indicada salvo en el triaje con pruebas de Papanicolaou de las CEA-DS. El diagnóstico y el tratamiento suelen basarse en la citología y la histología.

La vacunación se recomienda encarecidamente, utilizando la vacuna nonavalente, según una pauta de tres dosis en hombres y mujeres de entre 9 y 26 años.³³ La utilidad de la vacunación a mayor edad no se ha demostrado.

El molusco contagioso produce lesiones umbilicadas (fig. 366-11) a menudo generalizadas, que suelen responder al TAR y la reconstitución inmunitaria. El legrado y la crioterapia se han utilizado en el tratamiento más inmediato. Se cree que el virus de Epstein-Barr es el causante de la leucoplasia vellosa oral, una placa indolora observada en el lateral de la lengua en el VIH más avanzado. Para ella no está indicado más tratamiento que el TAR.

FÚNGICOS

La presencia de candidiasis oral siempre debe dar lugar a la consideración de la prueba del VIH (v. tabla 366-6). Causada por *Candida albicans*, es una de las manifestaciones más usuales del deterioro de la función inmunitaria en pacientes con el VIH, y es fácilmente tratable con suspensión de nistatina o pastillas de clotrimazol, según sea necesario hasta la resolución del proceso. El fluconazol se usa en los casos más resistentes, si bien su uso continuado genera a su vez infecciones resistentes que requieren fármacos antifúngicos intravenosos, como las equinocandinas o, en ciertos casos, la anfotericina. El itraconazol o el voriconazol se ha empleado en ocasiones, con resultados variables, para tratar la candidiasis resistente. En los pacientes con el VIH puede observarse todo el espectro de las infecciones por tiña, a menudo difíciles de erradicar en ausencia de reconstitución inmunitaria. Los antifúngicos tópicos son el tratamiento de elección, si bien a veces son necesarios fármacos orales para las infecciones más resistentes. En la actualidad, las lesiones criptocócicas modernas son bastante infrecuentes. Se presentan como pápulas umbilicadas de aspecto similar a las del molusco, si bien suelen formar parte de un cuadro clínico compatible con la enfermedad criptocócica diseminada grave. La histoplasmosis cutánea diseminada se presenta con lesiones papulopustulosas generalizadas asociadas a enfermedad sistémica.³⁴ Las lesiones cutáneas relacionadas con la infección por *Talaromyces marneffe* (antes *Penicillium marneffe*) tienen un aspecto similar. La talaromicosis es característica de personas con inmunodepresión grave y es endémica del Sudeste Asiático, Asia Meridional, China y Australia Septentrional.

OTROS

La sarna se presenta de un modo similar al de las personas sin el VIH, caracterizado por los clásicos surcos en los espacios interdigitales en las manos y los pies, así como por excoriaciones y pápulas más generalizadas en axilas, pezones y genitales. El tratamiento tóxico con permetrina suele ser adecuado, tras la detección de los ácaros por exploración directa. La sarna «noruega» se caracteriza por costras gruesas llenas de ácaros, y puede requerir ivermectina oral, además de los tratamientos tópicos. Suele registrarse solo en la enfermedad por el VIH muy avanzada y es altamente infecciosa. La alopecia difusa y la alopecia areata pueden afectar a las PVV, se ha hallado en asociación a ciertos inhibidores de la proteasa y puede ser transitoria o persistente. La discromía de los lechos ungueales puede presentarse con uso de zidovudina. Áreas hiperpigmentadas, habitualmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies, y casi de manera exclusiva en pacientes de origen africano, se desarrollan en contadas ocasiones cuando se aplica tratamiento con emtricitabina. Las infecciones micobacterianas atípicas, por *Mycobacterium marinum*, *M. haemophilum*, *M. fortuitum* y *M. chelonae* producen enfermedad cutánea, que puede oscilar entre nódulos eritematosos pustulosos y heridas ulcerosas que no cicatrizan, si bien se trata de afecciones que han reducido sensiblemente su incidencia tras la generalización del TAR. La vasculitis asociada a crioglobulinemia, a menudo vinculada a infección por

el VHC crónica y observada con mayor frecuencia en la confección con el VIH, produce lesiones cutáneas purpúricas y fenómeno de Raynaud. El tratamiento de la infección por el VHC subyacente induce mejora clínica y resolución en la mayoría de los casos, mientras que la crioglobulinemia no asociada al VHC puede ser más difícil de tratar.

Reacciones farmacológicas

La necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson son complicaciones de efectos devastadores, mucho más comunes en infectados por el VIH que en personas no infectadas. Los dos principales fármacos responsables son la TMP-SMX y la nevirapina, si bien hay que considerar que esta última ya no se usa en entornos ricos en recursos. Otros fármacos, como el fluconazol y la clindamicina, se han visto implicados con menor frecuencia. El síndrome de Stevens-Johnson cursa con eritrodermia difusa y grave, y puede evolucionar a exfoliación de la piel y afectación de las membranas mucosas. Es una enfermedad sistémica que precisa un tratamiento similar al de las víctimas de quemaduras, y comporta una elevada tasa de mortalidad, en buena parte debida al riesgo de sobreinfección bacteriana y sepsis. Las reacciones farmacológicas morbiliformes típicas son más comunes en las PVV y se registran con más frecuencia con bajos recuentos de linfocitos CD4, y también en este caso la TMP-SMX es una causa muy habitual. En la época anterior al TAR eficaz, en ocasiones se procedía a desensibilización a la TMP-SMX, dada su eficacia en la profilaxis de la infección por *Pneumocystis*, siempre y cuando no hubiera antecedentes de síndrome de Stevens-Johnson.

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS DEL VIH

Al igual que sucede en la población general, los síntomas musculoesqueléticos son frecuentes a lo largo de toda la evolución de la enfermedad por el VIH, y la incidencia de dolor en general y de dolor muscular o articular de manera específica es mayor. El hecho de que el propio VIH sea un agente etiológico de este tipo de alteraciones es objeto de debate. El dolor en general y el dolor musculoesquelético en particular eran muy comunes en pacientes con el VIH avanzado al principio de la epidemia. En la actualidad no está claro si la prevalencia en pacientes tratados es mayor que en la población general. No obstante, hay varias entidades diferenciadas específicas del VIH o con mayor incidencia en personas infectadas por el VIH, incluyendo las sometidas a tratamiento supresor; cabe citar, así, la artropatía asociada al VIH y el síndrome articular doloroso.

Se han descrito casos de artritis por el VIH manifestados como artritis estéril auto-limitada seronegativa de articulaciones grandes. En especial en África, la incidencia de la artritis seronegativa asimétrica, a veces denominada *síndrome articular doloroso*, parece haber aumentado, principalmente en pacientes que no han recibido TAR. Hay cierta evidencia indirecta que indica que el VIH puede provocar inflamación directa, por ejemplo, relacionada con concentraciones de antígeno p24 en el líquido articular en concentraciones séricas hasta 10 veces superiores a las normales. Sin embargo, en el momento actual no hay una evidencia concluyente de que exista un vínculo causal directo.³⁵ Los pacientes con infección aguda por el VIH a menudo presentan mialgias y artralgiyas como parte de sus síntomas de presentación, si bien suelen ser inespecíficas y autolimitadas. Gran parte de la bibliografía sobre las complicaciones reumáticas del VIH data de la época anterior al TAR eficaz, y en ella se describen trastornos más frecuentes en la enfermedad por el VIH avanzada. Al principio de la epidemia, se describió una miopatía caracterizada por dolor muscular, de manera característica en los músculos proximales de las extremidades, acompañado de valores elevados de enzimas musculares. Este cuadro a menudo se asoció a uso de zidovudina, más tarde relacionado con toxicidad mitocondrial dependiente de la dosis, y solía resolverse al retirar el fármaco. De manera similar, la acidosis láctica, principalmente por uso de estavudina o didanosina, puede provocar una inflamación muscular intensa, que forma parte de un síndrome de toxicidad mitocondrial, y daño o insuficiencia orgánica. Evitando estos fármacos en concreto, la incidencia de las miopatías y miositis aisladas ya no constituye un problema frecuente.

Otra entidad clínica, más común en la enfermedad avanzada, es la piomiositis. Suele ser causada por *S. aureus*, aunque ocasionalmente se debe a otros organismos. La piomiositis suele comenzar como dolor muscular localizado, que progresa a inflamación, fiebre e induración, y, a continuación, da paso al desarrollo de uno o más abscesos en músculos estriados grandes. Se cree que hay bacterias que colonizan el músculo traumatizado. El diagnóstico se establece por imagen y aspiración. Los antibióticos y el drenaje quirúrgico son los pilares del tratamiento.

El síndrome de linfocitosis infiltrante difusa (SLID) parece ser específico de las personas infectadas por el VIH. Se piensa que un síndrome similar al de Sjögren se debe a una expansión oligoclonal de los linfocitos CD8⁺ circulantes, que provoca enfermedad infiltrante que afecta con mayor frecuencia a las parótidas y los pulmones, pero que, en muchos casos, se caracteriza también por infiltración visceral. Los síntomas son similares a los del síndrome de Sjögren, con hipertrofia parotídea bilateral, xerostomía y xerofalimia. Los infiltrados pulmonares pueden asemejarse a los de la neumonía por *Pneumocystis*. Otros hallazgos son miositis infiltrante linfocítica, neuropatía periférica dolorosa y nefropatía. La detección de infiltrados de linfocitos CD8⁺ en la biopsia, habitualmente de glándulas salivales, diferencia esta entidad del síndrome Sjögren, causado por infiltración linfocítica de CD4⁺. Esta enfermedad se notificó predominantemente

en afroamericanos y personas de África Occidental, y ha disminuido significativamente su incidencia desde la introducción del TAR eficaz.

Osteoporosis, osteopenia y deficiencia de vitamina D son habituales en las PVV (v. «Manifestaciones endocrinas del VIH»).

La osteonecrosis, o necrosis avascular (NAV), afecta sobre todo a la cadera. Se caracteriza por interrupción del flujo de sangre a la articulación, dando lugar en último término a muerte del tejido óseo y destrucción articular. Los traumatismos son una causa reconocida de NAV, si bien hay también varias etiologías atraumáticas asociadas a la osteonecrosis, y las más habituales son el uso previo de glucocorticoides y el consumo excesivo de alcohol. Es objeto de debate la posibilidad de que el VIH en sí mismo sea un factor de riesgo independiente de desarrollo de NAV. No obstante, la mayoría de los estudios han revelado una incidencia superior a la de la población general, aun en ausencia de otros factores de riesgo tradicionales. La NAV afecta tanto a hombres como a mujeres, a menudo es bilateral y puede manifestarse radiográficamente antes del comienzo de los síntomas.³⁶ Los pacientes pueden presentar dolor en la cadera, que irradia a la ingle, y los síntomas suelen ser progresivos. Los bisfosfonatos se han utilizado, con resultados variables, para intentar ralentizar la progresión de la enfermedad, y existen diversas técnicas de preservación articular, como la descompresión central o la osteotomía en cuña. El tratamiento definitivo es la artroplastia total de cadera.

La artritis psoriásica (cap. 249) ha registrado un aumento de la gravedad en personas infectadas por el VIH de raza blanca, pero no un incremento de la prevalencia. En cambio, en África, donde antes era inhabitual, la prevalencia global se ha elevado en los infectados por el VIH. Se han comunicado casos de artritis reumatoide (cap. 248) que registraban mejora sintomática con recuentos de linfocitos CD4 más bajos, con reagudización o nueva presentación en pacientes que inician el TAR.

La rabdomiólisis (cap. 105) en pacientes infectados por el VIH se ha observado con uso de raltegravir y ciertos inhibidores de la proteasa, con aumento del riesgo cuando estos fármacos se usaban junto con estatinas, debido a la inhibición de la vía del citocromo por los ARV y el consiguiente aumento de las concentraciones de fármaco circulante. Se ha de prestar especial atención a las interacciones fármaco-fármaco entre las estatinas y el TAR, incluyendo la consideración de los fármacos que contienen cobicistat, potenciador farmacocinético utilizado principalmente en pautas de una sola pastilla o en combinación con los inhibidores de la proteasa atazanavir y darunavir, empleados como inhibidores reforzados en este tipo de pautas de una sola pastilla.

La artritis reactiva (cap. 249) se registra con frecuencia similar y se debe a las mismas causas que en la población VIH-negativa. Causada generalmente por infección genitourinaria o intestinal, por patógenos como *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* o *Campylobacter*, sus manifestaciones son similares y suelen comprender oligoartritis, que afecta a las extremidades inferiores, si bien a veces también se manifiesta en articulaciones de las superiores y, ocasionalmente, en las pequeñas articulaciones de las manos y los pies, algunas veces con entesitis concomitante. Entre las posibles manifestaciones extraarticulares se cuentan conjuntivitis, uretritis, uveítis y trastornos cutáneos, como queratodermia blenorragia (lesiones hiperqueratósicas en las palmas de las manos y las plantas de los pies) y eritema nudoso. El diagnóstico se establece por constatación de una infección precedente en presencia de los signos clínicos descritos con anterioridad. La enfermedad es a menudo autolimitada y puede responder a los AINE. Los casos más resistentes precisan en ocasiones uso de corticosteroides intraarticulares u orales, teniendo presentes las potenciales interacciones farmacológicas con los inhibidores de la proteasa. En casos crónicos que no responden a los AINE o los esteroides, es posible recurrir a fármacos modificadores de la enfermedad, como la sulfasalacina o los inhibidores del TNF- α . Los datos son limitados, pero estos fármacos, tanto no biológicos como biológicos, pueden usarse en condiciones seguras en pacientes seleccionados, con un estrecho control. La crioglobulinemia, con frecuencia asociada a infección crónica por el VHC, puede producir artralgiyas en ausencia de manifestaciones cutáneas.

Grado A Bibliografía de grado A

1. The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795-807.
2. Mangili A, Falutz J, Mamputu JC, et al. Predictors of treatment response to tesamorelin, a growth hormone-releasing factor analog, in HIV-infected patients with excess abdominal fat. *PLoS ONE*. 2015;10:1-14.
3. Overton ET, Chan ES, Brown TT, et al. Vitamin D and calcium attenuate bone loss with antiretroviral therapy initiation: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:815-824.
4. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Collins G, et al. INSIGHT START Pulmonary Substudy Group. Pulmonary effects of immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-positive individuals: a nested substudy within the multicentre, international, randomised, controlled Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:980-989.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA EN EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

MARTYN A. FRENCH Y GRAEME MEINTJES

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con tratamiento antirretroviral (TAR) combinado resulta en la restauración de las respuestas inmunitarias patógeno-específicas y en la regresión o prevención de las infecciones oportunistas (IO) y los cánceres (cap. 365) en la mayoría de los individuos. Sin embargo, la restauración de la respuesta inmunitaria contra un patógeno puede ocasionar inmunopatología en las localizaciones donde se encuentra el patógeno. A este fenómeno se le ha denominado enfermedad por restauración inmunitaria para diferenciarlo de la enfermedad por inmunodeficiencia, pero comúnmente se conoce como síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) porque la presentación más frecuente es como una enfermedad inflamatoria.^{1,2}

Cualquier patógeno que causa una infección debido a la inmunodeficiencia inducida por el VIH puede asociarse a SIRI tras el inicio del TAR.³ Sin embargo, las características clínicas y la gravedad del SIRI asociado a cada patógeno varían enormemente (tabla 367-1). Por ejemplo, el SIRI asociado a *Mycobacterium tuberculosis*, criptococo o poliovirus JC (VJC) se manifiesta de manera diferente a la IO causada por estos patógenos y la enfermedad que produce suele ser grave y a veces mortal. Por el contrario, el herpes zóster que se desarrolla con TAR es indistinguible del que se desarrolla antes del TAR, y tan solo el momento de inicio de los síntomas y su mayor frecuencia durante el TAR temprano sugieren que sea resultado del SIRI.

El SIRI se desarrolla durante los 3 primeros meses tras el inicio del TAR fundamentalmente, pero también puede darse después. Existen dos patrones. El SIRI paradójico hace referencia al empeoramiento o las manifestaciones atípicas (o ambas) de una IO establecida tras el inicio del TAR. En la mayoría de los casos la infección había sido tratada antes de iniciar el TAR y la respuesta inmunitaria parece desarrollarse contra antígenos residuales y los microorganismos moribundos. El SIRI por desenmascaramiento hace referencia a la enfermedad que acontece por primera vez, una vez iniciado el TAR, y se debe a la respuesta inmunitaria contra una infección subclínica por el agente oportunista o un diagnóstico pasado por alto de una IO. De manera característica, el SIRI por desenmascaramiento se manifiesta con presentaciones inflamatorias aceleradas o exageradas de la infección.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia reportada de SIRI varía desde un 8% hasta más de un 40% según diferentes estudios. Hasta cierto punto, esta variación tan amplia refleja la ausencia de criterios diagnósticos universalmente establecidos. También refleja, probablemente, las diferencias en los factores de riesgo de las poblaciones estudiadas. El factor de riesgo más importante es el recuento de CD4 bajo al inicio del TAR y, en pacientes con SIRI paradójico, la infección diseminada y un intervalo corto de tiempo entre el tratamiento de la infección y el inicio del TAR.

PATOGENIA

La información sobre la patogenia del SIRI se ha obtenido en su mayor parte de pacientes con enfermedad asociada a infección por micobacterias.⁴ Tanto los estudios clínico-patológicos como los inmunológicos han mostrado una asociación con la respuesta inmunitaria celular de tipo Th1 contra antígenos de micobacterias, demostrada mediante la medida de respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada o mediante la frecuencia de células T específicas de antígeno circulantes que producen interferón γ (IFN- γ). No obstante, existen cada vez más datos que indican que las respuestas inmunitarias innatas propias de las células mieloides (monocitos, macrófagos y neutrófilos) y de sus mediadores también se encuentran implicadas en la inmunopatología, especialmente en el caso del SIRI tuberculoso (TB) paradójico. La inmunopatogenia del SIRI asociado a otros patógenos se conoce menos y parece variar dependiendo del patógeno que lo provoca.⁵ Por ejemplo, el SIRI asociado a infección por el VJC (leucoencefalopatía multifocal progresiva SIRI [LMP-SIRI]) se caracteriza por infiltrados inflamatorios celulares, predominando las células T CD8⁺, en las áreas afectadas del encéfalo. Otras

TABLA 367-1 EJEMPLOS DE SÍNDROMES INFLAMATORIOS DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA

PATÓGENO	NOMENCLATURA	CARACTERÍSTICAS TÍPICAS DE LA ENFERMEDAD
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	SIRI-TB	Exacerbación paradójica de TB
Micobacterias no tuberculosas (MNTB)	SIRI-MNTB	Fundamentalmente linfadenitis, también enfermedad pulmonar y abdominal
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	SIRI-BCG	Linfadenitis necrosante regional
<i>Mycobacterium leprae</i>	SIRI asociado a lepra	Reacción de tipo 1 y lepra borderline
<i>Cryptococcus neoformans</i>	SIRI-C	Fundamentalmente meningitis, también linfadenitis
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	SIRI asociado a neumocistosis	Exacerbación paradójica de neumonitis
Citomegalovirus (CMV)	Retinitis por CMV tras TAR o uveítis de restauración inmunitaria	Retinitis aguda tras inicio de TAR o uveítis
Poliovirus JC	SIRI-LMP	Leucoencefalopatía multifocal con características inflamatorias
Virus del herpes humano 8	SIRI-SK	Progresión rápida de lesiones existentes o aparición de lesiones nuevas
Virus hepatitis B o C	SIRI asociado a virus de la hepatitis B o C (que puede simular una LHIF)	Repunte de hepatitis o elevación de enzimas hepáticas
Virus de la varicela-zóster		Zóster monodermatoma o multidermatoma y, de modo ocasional, mielitis, después del TAR
Virus del herpes simple		Lesiones herpéticas con inflamación intensa y, de modo ocasional, mielitis o encefalitis, después del TAR
Virus del molluscum contagiosum	<i>Molluscum contagiosum</i> inflamatorio	Lesiones de molusco inflamatorias
<i>Malassezia</i> spp.	Dermatitis seborreica inflamatoria	Dermatitis seborreica anormalmente inflamada

C, criptococosis; LHIF, lesión hepática inducida por fármacos; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; SIRI, síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria; SK, sarcoma de Kaposi; TAR, tratamiento antirretroviral; TB, tuberculosis.

formas de SIRI asociadas a infecciones virales también parecen ser mediadas por linfocitos T CD8⁺.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del SIRI difieren según el patógeno asociado y por ello se describen separadamente. Solo se describen aquellas enfermedades que son de importancia en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH.

SIRI-TB

M. tuberculosis es el patógeno más frecuentemente asociado a SIRI, con una incidencia estimada de SIRI-TB paradójico en el 4-54% de los pacientes infectados por el VIH tratados por TB. La mayoría de los SIRI por TB ocurren durante los 3 primeros meses tras el inicio del TAR. Los pacientes que desarrollan SIRI-TB paradójico típicamente han mejorado con el tratamiento de la TB antes de empezar con el TAR. Tras iniciar el TAR, aparecen signos radiológicos de TB recurrentes, empeoramiento de los ya presentes o manifestaciones nuevas. Las manifestaciones más frecuentes son la fiebre, la inflamación de adenopatías y el empeoramiento de los infiltrados pulmonares. La compresión traqueal por adenopatías intratorácicas o el derrame pleural masivo son causa de disnea grave. Se ha descrito insuficiencia respiratoria y dificultad respiratoria como resultado del empeoramiento de los infiltrados pulmonares. En una serie prospectiva de casos en Sudáfrica, el SIRI-TB neurológico era el origen del 12% de los casos de SIRI-TB paradójico. La meningitis, el tuberculoma o ambos fueron las manifestaciones más frecuentes. El SIRI-TB también produce hepatitis granulomatosa, habitualmente con hepatomegalia dolorosa en la palpación y alteración de la función hepática colestásica. La peritonitis por inflamación peritoneal mediada por SIRI y la peritonitis secundaria

a perforación intestinal o rotura esplénica son otras presentaciones menos frecuentes. Aunque normalmente los cultivos de micobacterias son negativos, pueden ser positivos, especialmente en SIRI de instauración precoz y en casos de TB multirresistente. La histología muestra granulomas necrosantes.

Se han notificado elevadas tasas de TB durante el TAR, especialmente en los primeros meses del mismo, en regiones con recursos limitados. Este tipo de TB se ha denominado como asociada a TAR porque los mecanismos subyacentes muy probablemente son heterogéneos. La TB activa antes del inicio del TAR puede pasar desapercibida por la poca sensibilidad inherente de las pruebas diagnósticas de TB en estos pacientes y diagnosticarse después, durante el tratamiento. Como la recuperación inmunitaria inducida por el TAR es un proceso dependiente del tiempo y algunos pacientes no responden inmunológicamente, una proporción de casos puede desarrollar TB por inmunodeficiencia persistente. Otros pacientes pueden tener enfermedad subclínica al inicio del TAR o una TB no diagnosticada, y se acelera la progresión a enfermedad sintomática con características inflamatorias exageradas por la restauración de la respuesta inmunitaria celular contra antígenos de *M. tuberculosis* con el tratamiento. De los pacientes de este último grupo, algunos presentan características clínicas manifiestas compatibles con un diagnóstico de SIRI-TB por desenmascaramiento.

SIRI-micobacterias no tuberculosas

Las manifestaciones atípicas de la enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) en pacientes que habían comenzado tratamiento con zidovudina en monoterapia fueron los primeros signos de que el SIRI podía ser una complicación del TAR. El MAC y otras micobacterias no tuberculosas se han asociado al SIRI en un 3-4% de los pacientes que inician TAR con recuentos de linfocitos T CD4⁺ inferiores a 100/μl. La enfermedad suele ser localizada, contrariamente a la enfermedad diseminada por micobacterias no tuberculosas de los pacientes con sida sin TAR, y se presenta como fiebre, sudoración nocturna y linfadenitis. La forma por desenmascaramiento es la más común. La linfadenitis periférica puede ser supurativa y a veces originar fístulas cutáneas con supuración. La afectación abdominal cursa con dolor, generalmente asociado a linfadenitis y ocasionalmente con masas peritoneales, hepatitis e inflamación esplénica (fig. 367-1). La afectación pulmonar y torácica cursa con tos asociada en ocasiones a dolor torácico. La microscopia de material de biopsia o aspirados de tejidos afectados suele mostrar micobacterias, pero no son cultivables.

En niños VIH-seropositivos vacunados con bacilo Calmette-Guérin (BCG), puede desarrollarse linfadenitis asociada a BCG, con o sin formación de absceso, tras el inicio del TAR (fig. 367-2).

El SIRI asociado a la lepra se manifiesta como desenmascaramiento de una infección por *Mycobacterium leprae* subclínica, con estadio *borderline* y reacción de tipo I (cap. 310).

SIRI-Criptococos

La proporción de pacientes con el VIH y con tratamiento para criptococosis en los que se desarrolla SIRI criptocócico (SIRI-C) oscila entre el 8 y el 49%. La mayoría presenta una recaída de la meningitis criptocócica previamente tratada. También se han notificado

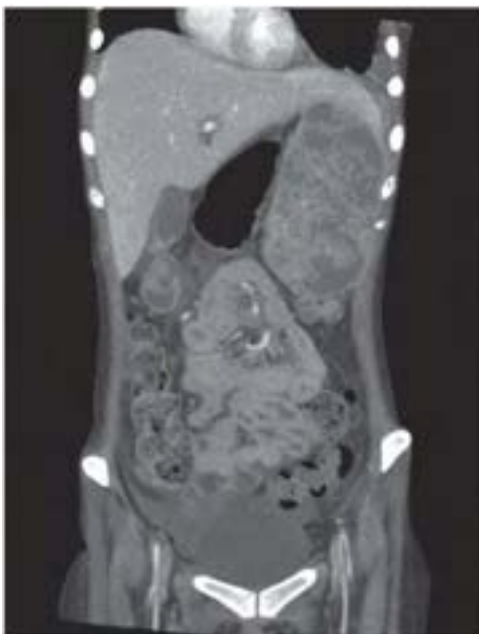


FIGURA 367-1. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado al complejo *Mycobacterium avium*, manifestado como inflamación necrosante del bazo y de los ganglios abdominales.

reacciones inflamatorias a la infección meningea no identificada durante las primeras semanas de TAR.⁶ El tiempo de inicio del SIRI varía de 4 días hasta 3 alrededor de años después de la instauración del TAR. Además de la meningitis recurrente, las características del sistema nervioso central (SNC) del SIRI criptocócico comprenden criptocoma o absceso intracraneal, abscesos medulares, hipertensión intracraneal resistente al tratamiento, inflamación de la papila óptica, lesiones de los nervios craneales, disartria, hemiparesia y paraparesia. Las manifestaciones extracraneales del SIRI-C criptocócico son la linfadenitis, la afección ocular, las lesiones supurativas de tejidos blandos y la enfermedad pulmonar de tipo cavitario o nodular.

Los recuentos de leucocitos iguales o inferiores a 25 células/μl y las concentraciones de proteínas iguales o menores de 50 mg/dl en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en el momento del diagnóstico de la meningitis criptocócica están asociados al desarrollo del SIRI-C. Por el contrario, en situaciones de SIRI-C paradójico, el LCR puede presentar un aumento del número de leucocitos y una presión de apertura de más de 25 cmH₂O, aunque estas características se solapan de forma significativa con las observadas en pacientes con meningitis criptocócica recidivante no relacionada con SIRI. Un cultivo de LCR positivo antes del inicio del TAR es un factor predictivo de SIRI criptocócico paradójico. Los cultivos de muestras de LCR u otros tejidos obtenidas durante el SIRI criptocócico paradójico suelen ser negativos, aunque los criptococos puedan observarse al microscopio.

La importancia del SIRI criptocócico se ve subrayada por el hecho de que el inicio temprano del TAR (de 1 a 2 semanas) en la meningitis criptocócica registra una mayor mortalidad que el más tardío (5 semanas), probablemente por incremento del reclutamiento y la activación de inmunocitos, cuando el TAR se inicia muy pronto en un contexto de una infección del SNC tratada parcialmente.^{7,8}

SIRI-neumocistosis

Los pacientes tratados de neumonía por *P. jirovecii* pueden sufrir inflamación pulmonar tras iniciar el TAR. Se caracteriza por fiebre, tos, disnea, dolor torácico e infiltrados alveolares parcheados en la radiografía simple (fig. 367-3). Algunos pacientes desarrollan neumonía. Este trastorno es relativamente infrecuente, y se registra en menos del 5% de los pacientes tratados de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* antes del TAR.

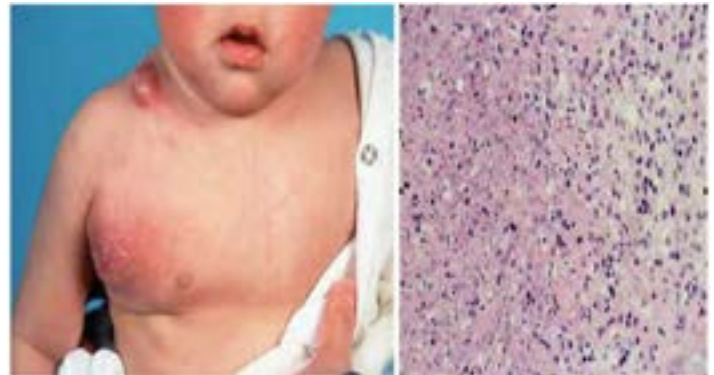


FIGURA 367-2. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a bacilo de Calmette-Guérin (BCG) tras el inicio del tratamiento antirretroviral en un niño con virus de la inmunodeficiencia humana que recibió la vacunación con BCG poco tiempo después de nacer. La muestra de biopsia de la lesión más grande muestra inflamación granulomatosa necrosante.

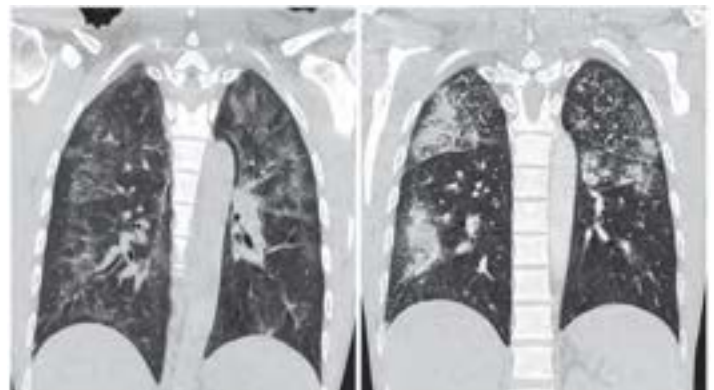


FIGURA 367-3. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a neumocistosis. Izquierda, antes del tratamiento de la infección por *P. jirovecii*. Derecha, después del tratamiento de la infección por *P. jirovecii* y del inicio del tratamiento antirretroviral.

SIRI-Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La LMP cerebral acontece cuando la inmunidad celular no consigue controlar la infección por el VJC de los oligodendrocitos y los astrocitos. Se caracteriza por la escasez de células inflamatorias en las lesiones cerebrales. El TAR es eficaz en algunos pacientes, presumiblemente porque potencia la inmunidad celular contra los antígenos del VJC. Sin embargo, el TAR también puede originar un empeoramiento paradójico de la LMP establecida o un desenmascaramiento de una infección subclínica por el VJC con la aparición de LMP por primera vez. Estas manifestaciones de LMP en el TAR con frecuencia son atípicas, ya que los estudios de imagen cerebrales muestran cambios asociados a inflamación y las muestras de biopsia cerebral muestran infiltrados inflamatorios con predominio de células T CD8⁺. Entre un 19 y un 23% de los casos de LMP en pacientes infectados por el VIH se deben a LMP-SIRI paradójico o por desenmascaramiento. La mediana de tiempo desde el inicio del TAR hasta el inicio del SIRI es de 7 semanas y la mayoría de los casos se dan en los primeros 3 meses, ocasionalmente hasta 26 meses después de iniciar el TAR. No se han identificado factores predictivos de SIRI-LMP.

Otras manifestaciones relacionadas con el SNC del SIRI, muy variables en incidencia después del TAR, comprenden meningitis y meningoencefalitis criptocócicas, toxoplasmosis cerebral, linfoma del SNC primario y encefalitis por el VIH,⁹ así como accidente cerebrovascular.¹⁰

SIRI-Sarcoma de Kaposi

Un estudio prospectivo de sarcoma de Kaposi (SK) en pacientes de Mozambique que iniciaban TAR encontró que el SIRI-SK paradójico se desarrollaba en el 31% de los pacientes con SK pretratamiento y que el SIRI-SK de desenmascaramiento se desarrollaba en un 7% de los pacientes sin SK pretratamiento. Las manifestaciones clínicas fueron el aumento en el número de las lesiones cutáneas preexistentes que a veces presentan mayor nodularidad y ulceración, nuevas lesiones mucocutáneas y linfoedema. Los factores de riesgo independientes de desarrollo de SIRI-SK fueron SK antes del TAR, ADN del VHH-8 detectable en plasma, hematocrito inferior a 30% y niveles de ARN VIH superiores a 5 log₁₀ copias/ml. Esta forma de SIRI puede ser de riesgo vital cuando hay agravamiento del SK pulmonar u obstrucción de vías respiratorias debida a aumento de tamaño de las lesiones del SK.

Algunos casos de SIRI-SK se resuelven sin tratamiento, pero la quimioterapia suele ser necesaria.

SIRI asociado a citomegalovirus

La manifestación más frecuente de SIRI por citomegalovirus (CMV) es la enfermedad ocular. La retinitis se desarrolla durante las primeras semanas de TAR o como empeoramiento «paradójico» de la retinitis tratada o como nueva manifestación de la misma. La causa más frecuente de uveítis por recuperación inmunitaria (URI) es la infección previamente tratada por CMV, presumiblemente por la restauración de la inmunidad contra antígenos residuales de CMV en el ojo. El riesgo de desarrollo de URI asociada a CMV es mayor en pacientes con una proporción importante de retina afectada por el CMV. Puede desarrollarse hasta 21 meses tras el inicio del TAR y las manifestaciones clínicas varían en gravedad desde vitritis transitoria hasta uveítis persistente, papilitis, edema macular cistoide y membranas epirretinoides.

Enfermedad hepática posterior a TAR asociada a infección por virus de las hepatitis B y C

Hasta un 18% de los pacientes que inician TAR presentan elevación de las enzimas hepáticas séricas. Se han identificado varias causas, pero los factores de riesgo más importantes son la infección concomitante por virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC). En estudios prospectivos llevados a cabo tras el inicio del TAR en los pacientes infectados por el VIH y coinfectados por el VHB, el VHC o ambos, se ha observado que entre el 22 y el 24% de los pacientes coinfectados por el VHB, el 13,5% de los pacientes coinfectados por el VHC y el 50% de los pacientes coinfectados por ambos virus experimentaron un «brote» de hepatitis. Los brotes de hepatitis B estuvieron asociados a incrementos de la concentración plasmática de varios mediadores inmunitarios, lo que indica que al menos algunos de estos casos se debían a SIRI relacionado con hepatitis B en el hígado. Los pacientes con brotes de hepatitis B presentaban concentraciones más elevadas de ADN del VHB en plasma y de alanina aminotransferasa en suero antes del inicio del TAR. Los episodios graves de hepatitis tras el inicio del TAR en los pacientes infectados por el VIH y coinfectados por el VHB o el VHC no son frecuentes, pero en algunas ocasiones pueden conducir a descompensación hepática y a la muerte. Es difícil determinar con certeza en un caso concreto si el fenómeno se debe a hepatotoxicidad farmacológica directa o a virus de la hepatitis asociados al SIRI.

Enfermedad por virus del herpes simple y virus de la varicela zóster después del TAR

Tras el inicio del TAR, puede producirse una recidiva o una reagudización de la enfermedad por el virus del herpes simple (VHS) mucocutánea. A veces, las lesiones se hacen hemorrágicas y muestran necrosis significativa. En ocasiones poco frecuentes, la infección por el VHS del cerebro o la médula espinal puede revelarse al iniciarse

el TAR, manifestándose como encefalitis o mielitis. Después del comienzo del TAR, es posible también que se desarrollen lesiones de herpes zóster monodermatoma o multidermatoma, que suelen ser indiferenciables de las lesiones de zóster que afectan a pacientes que no están recibiendo TAR. Ocasionalmente, la mielitis se asocia a infección por el virus de la varicela-zóster.

DIAGNÓSTICO

No se dispone de pruebas inmunológicas de diagnóstico de SIRI para uso rutinario. En ausencia de pruebas diagnósticas, se puede establecer el SIRI con criterios diagnósticos de temporalidad, características clínicas y patología de la enfermedad, así como de la respuesta virológica al TAR medida por la carga viral del VIH.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del SIRI consiste en la continuación del TAR y la administración de tratamiento antimicrobiano apropiado para la infección que lo provoca. Solo se debe plantear la interrupción del TAR si pelagra la vida del paciente y otras medidas han fallado. El tratamiento antiinflamatorio no se debe administrar de rutina salvo a pacientes muy graves en los que la inflamación pone en peligro su vida o con síntomas significativos. Aunque se suelen emplear esteroides, su efectividad varía de un tipo de SIRI a otro. Así, un ensayo aleatorizado en Sudáfrica demostró que los esteroides (prednisona 1,5 mg/kg/día durante 2 semanas, luego 0,75 mg/kg/día durante 2 semanas) son seguros y eficaces en el SIRI-TB paradójico.[■] En cambio, en un análisis de datos de casos previos de SIRI-LMP se sugería que el tratamiento con esteroides no era eficaz, aunque se indicó que puede ser efectivo si se usa de forma precoz. Hay evidencia anecdótica que sugiere que el tratamiento esteroideo puede ser eficaz en otros tipos de SIRI, pero hay riesgos potenciales al usar esteroides en pacientes infectados por el VIH muy inmunodeprimidos y solo debe considerarse una vez sopesados los riesgos y beneficios. El tratamiento esteroideo de la enfermedad ocular por SIRI debe ser supervisado por un oftalmólogo. El tratamiento con corticosteroides puede agravar el SK.

PREVENCIÓN

Dado que un recuento bajo de células T CD4⁺ es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de SIRI, iniciar el TAR con cifras por encima de 350/μl, como ya recomiendan algunas guías, podría prevenir muchos casos. Sin embargo, esto no es posible en pacientes que son vistos por primera vez con una IO o con recuentos de linfocitos T CD4⁺ bajos. Por ello, se están investigando otras estrategias de prevención del SIRI paradójico. Un ensayo controlado aleatorizado constató que el riesgo de SIRI-TB paradójico podía reducirse en un 30% en pacientes de alto riesgo (con recuento de linfocitos T CD4⁺ ≤ 100 células/μl) con TB asociada al VIH, iniciando el TAR con prescripción de prednisona durante las 4 primeras semanas de dicho tratamiento (40 mg/día durante 2 semanas y, a continuación, 20 mg/día durante otras 2 semanas).[■]

Varias observaciones indican que una elevada carga de patógenos constituye un importante factor de riesgo de SIRI, incluyendo la asociación a TB diseminada, una duración más corta del tratamiento de la TB o la meningitis criptocócica, y cultivos de LCR positivos para infecciones criptocócicas o por *Mycobacterium tuberculosis* antes de iniciar el TAR. En consecuencia, el retraso de la introducción del TAR, de modo que la IO pueda ser tratada por completo, puede resultar beneficioso. No obstante, dicho retraso puede elevar el riesgo de desarrollo de otras IO o cánceres y de mortalidad. Los resultados de un estudio del AIDS Clinical Trial Group proporcionaron evidencias que avalaban la introducción del TAR en un plazo de 1 o 2 semanas desde el comienzo del tratamiento antimicrobiano, en particular en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Además, ensayos controlados aleatorizados determinaron que, para pacientes con TB asociada al VIH y recuentos de linfocitos T CD4⁺ inferiores a 50 células/μl, el beneficio en cuanto a supervivencia de iniciar el TAR dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento de la TB compensa el riesgo de SIRI y otros episodios adversos.[■] Sin embargo, en un ensayo clínico más reciente acerca de los efectos del momento de inicio del TAR sobre los resultados del tratamiento antituberculoso en los pacientes infectados por el VIH con recuentos de linfocitos T CD4⁺ iguales o superiores a 220 células/μl, se ha demostrado que en esta población el inicio del TAR se puede posponer hasta la finalización de los 6 meses de tratamiento frente a la TB.[■] En contraste, se ha demostrado que comenzar el TAR al mismo tiempo que el tratamiento de la meningitis criptocócica aumenta la mortalidad en comparación con el retraso del inicio del TAR hasta 5 o 6 semanas después del comienzo del tratamiento antimicrobiano.[■] Parece probable que el SIRI que afecta al SNC tiene más carga de morbimortalidad. Por ello, una estrategia común de tratamiento del SIRI no parece posible y la estrategia de cuándo comenzar el TAR habrá que establecerla para cada patógeno y teniendo en cuenta la afectación del SNC.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes que desarrollan SIRI es muy variable debido a las diferencias en la extensión de la infección, la inmunopatología causada por la respuesta inmunitaria restaurada y la localización. La mayoría de los casos de SIRI son autolimitados

y el pronóstico generalmente es bueno. Sin embargo, se han notificado tasas de mortalidad de hasta un 66% en el caso del SIRI-C. La tasa de mortalidad del SIRI-TB es más baja, pero causa muchas hospitalizaciones. La mortalidad y la tasa de hospitalización aumentan especialmente con el SIRI-TB o SIRI-C que afecta al SNC. De hecho, la afectación del SNC por cualquier tipo de SIRI puede causar la muerte o una discapacidad permanente. Por ejemplo, las tasas de mortalidad del SIRI-LMP paradójico alcanzan el 53% y del SIRI-LMP por desenmascaramiento el 31%. Los pacientes que sobreviven tienen secuelas neurológicas como hemiparesia o convulsiones. Los pacientes con linfadenitis producida por SIRI-TB¹¹ o SIRI-MNTB y los que presentan meningitis o lesiones cerebrales causadas por SIRI criptocócico pueden experimentar recidivas recurrentes.

Enfermedad autoinmunitaria y sarcoidosis

Los pacientes con el VIH que reciben TAR tienen más susceptibilidad a algunas enfermedades autoinmunitarias, especialmente la enfermedad de Graves y la sarcoidosis. Aunque en ocasiones se consideran tipos de SIRI, parece que la inmunopatogenia es diferente.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24:2381-2390.

- A2. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. PredART Trial Team. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. *N Engl J Med*. 2018;379:1915-1925.
- A3. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362:697-706.
- A4. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471-1481.
- A5. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1482-1491.
- A6. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:32-39.
- A7. Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:563-571.
- A8. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, et al. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7. CD009012.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

GABRIELE C. DELUCA Y ROBERT C. GRIGGS

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurológicas se encuentran en todas las esferas de la práctica clínica. Muchos síntomas de enfermedades del sistema nervioso forman parte de la experiencia diaria de la mayoría de las personas sanas, ya sean lapsos o actos fallidos, dolor de cabeza, entumecimiento, espasmos musculares, temblores o cambios de humor con sentimientos de euforia y depresión. El problema es descifrar si los síntomas se encuentran dentro del espectro de la salud o justifican un estudio más a fondo. La neurología exige un método pragmático y hábil integrado en los principios básicos de la medicina clínica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El conocimiento de la estructura y la función del sistema nervioso es esencial para el método diagnóstico en neurología. A través de una anamnesis y una exploración neurológica cuidadosas, el médico puede obtener los síntomas y signos clave para plantear problemas dentro de un marco anatómico y fisiopatológico, dirigiendo así una evaluación adecuada.¹ El médico experimentado a menudo puede llegar rápidamente al diagnóstico neurológico extrayendo los detalles más importantes de la anamnesis y generando una hipótesis que pueda ser probada y perfeccionada mediante una exploración neurológica fiable. Al evaluar los síntomas y signos de un paciente, resulta valioso llegar a un diagnóstico clínico sin hacer referencia a los datos del laboratorio de neurodiagnóstico, que a menudo pueden ser normales cuando aparecen los síntomas por primera vez. Además, la amplia disponibilidad de pruebas de imagen neurodiagnósticas y pruebas electrofisiológicas, bioquímicas y genéticas puede llevar a la detección de «alteraciones» casuales que, a menudo, provocan preocupaciones innecesarias, evaluaciones adicionales y tratamientos potencialmente dañinos. En general, se debería tener en cuenta el adagio de que resulta difícil mejorar a un paciente asintomático.

Un método práctico para comprender el fundamento de los síntomas neurológicos de un paciente implica abordar tres preguntas clave:

1. ¿Son los síntomas neurológicos?

Un paciente puede presentar un conjunto de síntomas que se hacen pasar por neurológicos (como «mareos» en un paciente con una enfermedad cardiovascular u hormigueo peribucal en un paciente con ataques de pánico) o distintos de los neurológicos (como hipo rebelde en un paciente con una lesión en el área postrema de la médula o malestar abdominal ocasionado por una mielopatía torácica). Es importante permitir que los pacientes describan los síntomas con sus propias palabras. A menudo son necesarias preguntas directas para caracterizar el problema por completo. Términos como debilidad, entumecimiento, pesadez, calambres y cansancio pueden significar dolor, debilidad o alteración de la sensibilidad en algunos pacientes. La aclaración de los síntomas descritos proporciona pistas críticas para determinar si existe un fundamento neurológico subyacente para su manifestación.

El contexto también es importante, porque un antecedente de problemas médicos y psiquiátricos generales puede llevar a uno a tener en cuenta una causa distinta de la neurológica. Un antecedente de malos tratos físicos (cap. 228) o alcohol (cap. 30) y drogadicción (cap. 31) puede añadir una capa problemática de complejidad a la interpretación de los síntomas.

2. ¿Dónde se encuentra la lesión?

La organización del sistema nervioso es tal que las enfermedades que afectan a una estructura neuroanatómica suelen dar lugar a conjuntos específicos de síntomas y signos neurológicos de acuerdo con la alteración de la función de esa estructura. Por esta razón, el médico debería plantear una opinión diagnóstica en términos anatómicos. La anamnesis y la exploración clínica neurológicas se ven mejor como una búsqueda para detectar un patrón de disfunción donde los síntomas hacen pensar en una lesión de unidades neuroanatómicas en concreto. El médico deberá pretender distinguir qué nivel del sistema nervioso está afectado –el sistema nervioso central (supratentorial [vídeos 368-1 a 381-4], la fosa posterior [vídeos 368-5 y 386-6], la médula espinal/columna vertebral [vídeo 368-7]) o el sistema nervioso periférico (células del asta anterior [vídeo 368-8], raíz nerviosa, plexo [vídeo 368-9 y e-fig. 368-1], nervio periférico [vídeo 368-10 y e-fig. 368-2], unión neuromuscular [vídeo 368-11], músculo [vídeos 368-12 y 368-13 y e-figs. 368-3 a 368-6])– y si el proceso es focal (línea media o lateralizado) o difuso. Las preguntas pertinentes incluyen la siguiente: ¿puede una enfermedad explicar todos los síntomas y signos? Un segundo

problema es si la anamnesis es indicativa de un solo foco (p. ej., accidente cerebrovascular o tumor) o múltiples sitios de afectación del sistema nervioso (p. ej., esclerosis múltiple) o parte de una enfermedad generalizada (p. ej., deficiencia de vitamina B₁₂, miopatía o polineuropatía).

3. ¿Cuál es la lesión?

En el diagnóstico neurológico, la anamnesis suele indicar la naturaleza de la enfermedad o el diagnóstico, mientras que la exploración neurológica la localiza y cuantifica su gravedad. Para llegar a un diagnóstico, los siguientes puntos resultan útiles: tenga en cuenta los antecedentes médicos completos del paciente; considere el ritmo y la duración de los síntomas; determine si los síntomas han sido progresivos sin remisión, o si ha habido mesetas o períodos de regreso a la normalidad. Los síntomas de inicio agudo hacen pensar en una causa vascular (cap. 378) o una convulsión (cap. 375); los síntomas que son de inicio subagudo indican una lesión expansiva o compresiva, como un tumor (cap. 180) o un absceso (cap. 385); los síntomas que presentan una evolución fluctuante con agudizaciones y remisiones indican una causa desmielinizante central (cap. 383), y los síntomas crónicos y progresivos hacen pensar en un trastorno degenerativo. Los síndromes tóxicos y metabólicos (cap. 388) suelen ser difusos y pueden manifestarse de forma aguda o crónica.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

La anamnesis neurológica es el componente más importante del diagnóstico neurológico. Para muchas enfermedades, la anamnesis es casi la única vía que se puede explorar. Ejemplos de tales trastornos son los dolores de cabeza (cap. 370), las convulsiones (cap. 375), los trastornos del desarrollo (cap. 389), los trastornos de la memoria (cap. 374) y las enfermedades del comportamiento (cap. 369). Con frecuencia, una anamnesis cuidadosa determina la causa. Cuando se sospecha un problema neurológico, el médico debería comenzar a intentar localizar la lesión, proceso que ayuda a establecer si la enfermedad es difusa o focal.

A menudo, la anamnesis es la única forma de diagnosticar enfermedades neurológicas que, por lo general, presentan datos normales o distintos de los focales en la exploración neurológica. Tales enfermedades son, entre otras, los trastornos paroxísticos (como muchos trastornos convulsivos [cap. 375], la narcolepsia [cap. 377], la jaqueca y la mayoría de los otros síndromes de cefalea [cap. 370], así como las diversas causas de mareos) y la mayoría de los tipos de demencia. A menudo, la anamnesis neurológica puede proporcionar las primeras pistas de que un síntoma es de origen psicológico (cap. 369).

Para orientar al médico en la obtención de una anamnesis neurológica útil, los siguientes son puntos para tener en cuenta:

- *Identifique con cuidado el motivo o problema principal de consulta.* El motivo principal de consulta no solo es importante a la hora de proporcionar la primera pista al médico sobre el diagnóstico diferencial, sino que también es la razón por la que el paciente busca asesoramiento y tratamiento médicos. Si el motivo principal no se identifica y aborda de forma adecuada, es posible que se pase por alto el diagnóstico correcto y se lleve a cabo una evaluación diagnóstica inadecuada. El establecimiento de un diagnóstico que no incorpora el motivo principal de consulta con frecuencia centra la atención en un proceso casual ajeno a los problemas del paciente.
- *Empiece con preguntas abiertas y escuche atentamente al paciente todo el tiempo que sea necesario.* A menudo, el paciente ofrece voluntariamente la información más importante al comienzo de la anamnesis. Una buena regla general es escuchar inicialmente durante al menos 5 min sin interrumpir al paciente. Durante este tiempo, se puede obtener información sobre el estado de consciencia del paciente (como el estado de alerta, la función cognitiva y el comportamiento), la función de los pares craneales (p. ej., movimientos oculares [v. vídeo 368-5], asimetría facial [v. vídeo 368-13], trastornos del habla [v. vídeo 368-11]) y la función motora (p. ej., aumento o escasez de movimientos espontáneos, como se observa en los trastornos del movimiento [v. vídeo 368-4]). Este período de observación y escucha atenta permite al médico hacer un seguimiento con preguntas específicas y pertinentes y maniobras de exploración clínica para plantear una opinión diagnóstica exacta.
- *Obtenga una anamnesis adicional de personas indirectas que puedan aportar nuevos datos.* A menudo, estas personas proporcionan información clave o faltante sobre el inicio y la evolución de los trastornos neurológicos que alteran el estado de consciencia, ya sean episódicos (p. ej., pérdida del conocimiento en el síncope [cap. 56] o epilepsia [cap. 375, v. vídeos 368-1 y 368-2]) o progresivos (p. ej., demencia degenerativa [cap. 374] o tumor cerebral [cap. 180]), o influyen en la consciencia del paciente sobre la enfermedad (p. ej., anosognosia en lesiones del hemisferio no dominante). Es importante destacar que estas personas indirectas pueden proporcionar un contexto de la vida real que arroje luz sobre la gravedad y el efecto de los síntomas del paciente sobre su estado funcional.
- *Recoja los antecedentes médicos, farmacológicos, psiquiátricos, familiares, sociales y laborales completos.* Muchas enfermedades neurológicas son complicaciones de trastornos médicos subyacentes o se deben a efectos adversos de fármacos. Por ejemplo,

el síndrome de vasoconstricción posterior reversible puede ser una complicación de una nefropatía (cap. 121) y, tras una cirugía bariátrica, la encefalopatía puede ser secundaria a una deficiencia de tiamina (cap. 388). El parkinsonismo (cap. 381) es una complicación frecuente del uso de fármacos antieméticos (p. ej., metoclopramida o proclorperacina) y muchos neurolépticos (cap. 406). Una gran cantidad de trastornos neurológicos tienen un componente hereditario, por lo que a menudo un antecedente familiar positivo puede ayudar a establecer el diagnóstico. Las exposiciones laborales desempeñan un papel en diferentes trastornos neurológicos, como el síndrome del túnel carpiano (p. ej., lesiones repetidas en operarios de máquinas o personas que usan teclados), la neuropatía periférica (p. ej., exposición al plomo u otras toxinas) y el parkinsonismo (p. ej., exposición a metales pesados).

- **Resuma la anamnesis del paciente.** Un resumen de la anamnesis es una forma eficaz de garantizar que todos los detalles fueron tratados lo suficiente como para emitir un diagnóstico de sospecha. Este resumen ofrece una oportunidad para que el médico llene las lagunas de la anamnesis que no eran evidentes cuando fue recogida inicialmente la anamnesis, así como para que el paciente o su representante corrijan cualquier información errónea de la anamnesis.
- **Termine preguntando si el paciente había considerado o estaba preocupado por un diagnóstico en concreto y cuáles son las expectativas del paciente para la visita.** Estas preguntas le permiten al médico evaluar las preocupaciones del paciente sobre sus síntomas y/o afección y sus conocimientos sobre ellos. Algunos pacientes tienen un diagnóstico específico en mente que los impulsa a buscar atención médica. La esclerosis múltiple (cap. 383, v. vídeos 368-5 y 368-6), la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 391, v. vídeo 368-8), la enfermedad de Alzheimer (cap. 374) y los tumores cerebrales (cap. 180) son enfermedades que los pacientes a menudo sospechan que pueden ser la causa de sus síntomas neurológicos. La conversación también ayudará a orientar cómo analizar el pronóstico, especialmente en pacientes con enfermedad neurológica avanzada.
- **Evite el sesgo de remisión y mantenga la mente abierta.** A menudo, los pacientes acuden a una consulta con un diagnóstico neurológico ya en mente, ya sea autogenerado o proporcionado por el médico remitente. En estas situaciones, es importante alejar al paciente de los debates sobre los resultados de pruebas diagnósticas previas y las opiniones de los profesionales sanitarios anteriores. Los resultados anómalos en los estudios de laboratorio y de imagen pueden estar relacionados con el problema principal del paciente o, en algunos casos, pueden representar sencillamente una variante normal. Además, a menudo los pacientes navegan por ciberespacios y ajustan sus síntomas a una entidad diagnóstica. En ocasiones, los médicos pueden verse influidos por la opinión de sus colegas y, en consecuencia, pueden pasar por alto elementos clave de la anamnesis que pueden resultar fundamentales para el diagnóstico.

Consideraciones importantes: malos tratos físicos y drogadicción

Las lesiones traumáticas (cap. 371) y la drogadicción (caps. 30 y 31) suelen ser difíciles de detectar mediante la anamnesis y la exploración. Las personas que han recibido malos tratos físicos, sexuales y/o emocionales a menudo no pueden o no quieren denunciar el abuso a pesar de que tal daño puede producir o contribuir a los síntomas. Las personas que consumen excesivo alcohol (cap. 30) o sustancias tóxicas (caps. 31 y 102) no suelen dar una descripción exacta de su consumo de estas sustancias, que por sí mismas pueden provocar una serie de trastornos neurológicos. Por lo tanto, en cada paciente es importante realizar un análisis sistemático y sensible de la posibilidad de estas causas frecuentes de síntomas neurológicos. Es de suma importancia la concienciación y la atención a los signos a menudo sutiles que indican un traumatismo físico (cap. 228).

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS AGUDOS QUE REQUIEREN UN DIAGNÓSTICO Y UN TRATAMIENTO INMEDIATOS

La mayoría de los diagnósticos neurológicos se realizan mediante una anamnesis cuidadosa y exhaustiva, y una exploración completa de forma adecuada. Sin embargo, el ritmo de la enfermedad y la disponibilidad de un tratamiento que salve la vida y que solo es eficaz si se administra a los pocos minutos de evaluar a un paciente determinan una acción rápida en varias circunstancias específicas. El coma (cap. 376), las convulsiones repetidas (cap. 375), el accidente cerebrovascular agudo (caps. 379 y 380), la sospecha de meningitis y encefalitis (caps. 384 y 386), el traumatismo craneoencefálico y de la columna vertebral (cap. 371) y la compresión aguda de la médula espinal se diagnostican mediante una evaluación clínica y de laboratorio, y se debe instaurar un tratamiento urgente tan pronto como se estabilicen la respiración y el estado cardíaco.

Para la compresión aguda de la médula espinal, el diagnóstico diferencial comprende la mielopatía transversa (cap. 383), la sección medular (cap. 371), el síndrome medular central (cap. 371), el síndrome de hemisección medular (Brown-Séquard) (cap. 371), el síndrome del cono medular (cap. 372) y el síndrome de la cola de caballo (caps. 346 y 372). La causa puede ser un traumatismo medular agudo (cap. 371), un absceso epidural medular (cap. 385) o un hematoma epidural medular (cap. 372). Están

indicadas las pruebas de imagen de urgencia seguidas, si es posible, de un tratamiento quirúrgico dirigido.²

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración neurológica es una extensión de la anamnesis que puede confirmar la presencia de enfermedad; detectar manifestaciones insospechadas o asintomáticas; localizar el proceso, cuando existe una lesión fija, y proporcionar una pista sobre la etiología. Por estas razones, muchas pruebas de función neurológica están indicadas de forma sistemática en todos los pacientes. Sin embargo, a efectos prácticos, no existe una exploración neurológica «completa»; el médico experto lleva a cabo una exploración básica y añade/resta capas, según esté indicado desde el punto de vista clínico.

La exploración neurológica debería adaptarse al entorno clínico del paciente. El abordaje de un paciente ambulatorio en consultorio es considerablemente diferente del abordaje de un paciente grave. La exploración de un paciente con síntomas específicos se centra en los datos pertinentes para ese paciente. Por tanto, en pacientes con trastornos del comportamiento o de la memoria están indicadas pruebas más detalladas de las funciones intelectuales, y en pacientes con síntomas de dolor, entumecimiento o debilidad deberían realizarse pruebas más detalladas de la sensibilidad. Es importante realizar todas las pruebas habituales en pacientes con anomalías en una esfera de disfunción neurológica; de lo contrario, puede producirse una localización errónea de una lesión o un proceso patológico. Para que las desviaciones de la normalidad sean reconocidas y cuantificadas, un médico debe tener una amplia experiencia en la evaluación sistemática de personas sanas.

Exploración general

Los signos o síntomas neurológicos específicos deberían dar pie a una exploración física general dirigida a las afecciones que pueden tener trascendencia neurológica. La exploración del cuero cabelludo y el cráneo debería centrarse en cualquier anomalía del contorno o la simetría. El engrosamiento localizado del cráneo o un grupo de vasos sanguíneos anómalos podría indicar un meningioma (cap. 180) o una malformación arteriovenosa (cap. 380) subyacente; los hundimientos del cráneo pueden representar la consecuencia de una fractura (cap. 371). En ocasiones, un aumento de tamaño del perímetro cefálico en un adulto (mayor de 55 a 60 cm) es una variante normal, a menudo hereditaria, pero podría indicar una anomalía de larga duración del cerebro o la médula espinal en un paciente con una enfermedad subyacente del sistema nervioso central. Se debería evaluar la amplitud de movimiento del cuello, la elevación de la pierna estirada y la curvatura de la columna (escoliosis; cap. 92). Las deformidades de la columna vertebral o de las extremidades pueden indicar la causa de los signos neurológicos de presentación o proporcionar una explicación suficiente distinta de la neurológica del síntoma principal.

Se debería inspeccionar la piel en busca de neurofibromas y manchas de café con leche (p. ej., neurofibromatosis de tipo I; cap. 389), adenoma sebáceo (p. ej., esclerosis tuberosa; cap. 389), lipomas (p. ej., lipomatosis), nevos vasculares (p. ej., síndrome de Sturge-Weber [cap. 389] si se encuentra en la distribución del nervio trigémino) y nevos de pelo castaño/cuerpo adiposo u hoyuelo cutáneo (p. ej., espina bífida o mielodisplasia cuando se encuentran sobre la región sacra). Las lesiones de los nervios periféricos pueden asociarse con cambios vasomotores o tróficos en la piel suprayacente y/o crecimiento irregular del cabello o las uñas.

La evaluación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (con mediciones ortostáticas, cuando esté indicado) debería realizarse de forma sistemática. La auscultación carotídea en busca de soplos está indicada en adultos mayores, especialmente en presencia de síntomas o signos neurológicos focales. La evaluación de los pulsos periféricos puede proporcionar pistas importantes relacionadas con los síntomas sensitivos o motores.

En pacientes con síntomas vesicales, intestinales o de las piernas, suele estar indicada la evaluación del tono del esfínter rectal. La limitación de la amplitud de movimiento articular o la hinchazón indolora de las articulaciones puede ser un signo de una lesión neurológica insospechada. La presencia de adenopatías debería hacer sospechar una infección subyacente o una neoplasia maligna que afecte no solo a esos ganglios, sino también a partes del sistema nervioso.

Componentes de la exploración neurológica

La exploración neurológica comienza con la primera vista del paciente y continúa durante toda la consulta. El apretón de manos, la forma de caminar y sentarse, la naturaleza de la vestimenta y el comportamiento general pueden proporcionar pistas útiles que ayudan a orientar la anamnesis y la exploración. Rasgos faciales, como arcos superciliares y mandíbula prominentes (acromegalia; cap. 211), exoftalmos y retracción palpebral con expresión fija (bocio exoftálmico; cap. 213), calvicie frontal, ptosis y boca caída (distrofia miotónica; cap. 393, v. vídeo 368-12 y e-fig. 368-3), ptosis fatigable y expresión de gruñido (miastenia grave; cap. 394, v. vídeo 368-11), y facies en máscara con disminución de la frecuencia de parpadeo (enfermedad de Parkinson; cap. 381, v. vídeo 368-4) deberían alertar al médico sobre líneas específicas de investigación y exploración.

Los diversos aspectos de la exploración neurológica detallada se analizan en apartados específicos de síntomas y enfermedades que se describen más adelante. Las principales divisiones de la exploración se componen del estado de consciencia, los pares craneales,

la coordinación motora (incluidos los reflejos), sensitiva, cerebelosa y de la marcha, y deberían formar parte de la exploración «esencial» del médico y evaluarse en todos los pacientes.

Una anamnesis cuidadosa suele proporcionar una evaluación suficiente del estado de consciencia: nivel de conciencia, orientación, memoria, función del lenguaje, afecto y sentido de la realidad;³ las anomalías en cualquiera de estas funciones exigen pruebas más detalladas. Las pruebas detalladas del estado de consciencia también están indicadas cuando los síntomas principales hacen pensar en un problema cognitivo.

La función de los pares craneales que debería evaluarse en todos los pacientes consiste en la agudeza visual (con y sin corrección); el fondo de ojo; los campos visuales; las pupilas (tamaño y reactividad a la luz directa y consensual); la motilidad ocular (v. vídeo 368-5); el movimiento mandibular, facial, palatino, cervical y lingual (p. ej., fasciculaciones linguales, v. vídeo 368-8), y la audición.

La exploración de la función motora (cap. 393) es fundamental en todos los pacientes. Se debería observar al paciente para detectar temblores (cap. 382, v. vídeos 368-4 y 368-10) y otros movimientos anómalos, e inspeccionar los músculos en busca de fasciculaciones (v. vídeo 368-8). La masa muscular (atrofia o hipertrofia), y el tono (flácido, espástico o rígido) y la fuerza muscular pueden evaluarse rápidamente. La distribución de la debilidad a menudo arroja luz sobre la localización según el patrón (p. ej., neurona motora superior, miómero, periférico [v. vídeos 368-9 a 368-11 y 368-13]). Las pruebas de fuerza deberían incluir la evaluación de actividades funcionales específicas, como la capacidad de sentarse desde el decúbito supino, levantarse desde una flexión profunda de rodillas o una silla baja, caminar sobre los talones y los dedos de los pies, levantar los brazos por encima de la cabeza y formar un puño apretado.

Los reflejos miotáticos son el componente más objetivo de la exploración motora y son útiles a la hora de confirmar la localización (es decir, central frente a periférica) de la disfunción motora. Los reflejos y las respuestas plantares deberían tener en cuenta la simetría derecha-izquierda y la disparidad entre los reflejos proximales y distales en una extremidad o entre los reflejos de los brazos y las piernas. Los reflejos del bíceps, tríceps, braquiorradial, cuádriceps y tobillo deberían cuantificarse de 0 a 4 (0 = ausente; 1 = hipoactivo; 2 = normal; 3 = enérgico; 4 = clono).

No es necesario detallar las pruebas sensitivas (cap. 392) a menos que existan síntomas sensitivos. Sin embargo, se debería llevar a cabo la evaluación de al menos una fibra grande (p. ej., sensibilidad vibratoria y postural con el uso de un diapason o moviendo una articulación distal, respectivamente) y una fibra pequeña (p. ej., dolor o temperatura con el uso respectivo de una aguja de un solo uso o un diapason calentado). Si los cambios sensitivos no siguen una distribución periférica, se debería evaluar la función sensitiva cortical (es decir, discriminación de dos puntos, grafestesia, estereognosia).

Se debería evaluar la función apendicular (dedo-nariz-dedo, talón-espinilla) y troncal (equilibrio estático) (v. vídeo 368-6). Los movimientos alternos rápidos de la lengua, las manos, los dedos y los pies pueden indicar una lesión piramidal, extrapiramidal o cerebelosa si la frecuencia, la amplitud (v. vídeo 368-4) o el ritmo se ven afectados. Se debería observar la asimetría de movimientos.

La evaluación de la capacidad de un paciente para permanecer de pie y caminar proporciona pistas importantes sobre la función motora, sensitiva y cerebelosa. Se le debería pedir al paciente que camine por la habitación con normalidad, luego sobre sus talones, luego sobre los dedos de los pies y luego en tándem (talón-dedo del pie) (v. vídeos 368-4, 368-6 y 368-10). Si un paciente ambulatorio puede levantarse desde una flexión profunda de la rodilla y caminar sobre los talones y los dedos de los pies, es probable que la fuerza de las extremidades inferiores sea normal, y puede excluir la necesidad de una prueba muscular individual. Se debería evaluar la inestabilidad postural (v. vídeos 368-4 y 368-6).

Paciente comatoso

En los pacientes con disminución del nivel de consciencia, se deberían tener en cuenta las lesiones en el sistema de activación reticular ascendente, el tálamo o la lesión difusa de los hemisferios cerebrales. Para evaluar estas posibilidades, es necesaria una exploración rápida que difiera considerablemente de un individuo alerta y consciente (cap. 376). En tales pacientes, no se pueden probar muchos aspectos de la exploración neurológica, pero aún se puede obtener una cantidad importante de información. En la inspección, la atención debería centrarse en el examen del nivel de consciencia, el ritmo respiratorio, la posición de los párpados y los ojos en la mirada primaria, el tamaño de las pupilas, y los movimientos espontáneos de los ojos y las extremidades. Se deberían buscar signos de lesión relacionados con las convulsiones, como morderse la lengua. La valoración del fondo de ojo debería buscar hemorragia (v. fig. 395-22) o papiledema (v. fig. 395-25), y la exploración de los reflejos de los pares craneales, como los reflejos pupilar, corneal, vestibuloocular y nauseoso, puede proporcionar información valiosa sobre posibles procesos intracraneales contribuyentes y función del tronco encefálico. La naturaleza y la distribución de las respuestas motoras a los estímulos (dolorosos) proporcionan un valor de localización. Cuando son claramente asimétricos, los reflejos miotáticos indican una disfunción de la unidad motora. Sin embargo, las asimetrías leves son mucho menos importantes que en un paciente despierto, especialmente dado que es probable que los reflejos fluctúen de un momento a otro. Los elementos concretos de la exploración general también deben ser evaluados rápidamente: signos de traumatismo craneal y

vertebral, dolor del cráneo en la percusión, rigidez de la nuca (pero no en pacientes con un traumatismo craneal o cervical) y signos de malos tratos físicos.

SÍNTOMAS FRECUENTES DE POSIBLE ORIGEN NEUROLÓGICO

Movimientos espontáneos

Los temblores, las sacudidas, las fasciculaciones, los calambres y los espasmos musculares (cap. 382) son síntomas frecuentes. La causa de los movimientos espontáneos puede encontrarse a cualquier nivel del sistema nervioso. En general, los movimientos que aparecen en toda una extremidad o en más de un grupo muscular al mismo tiempo son provocados por una enfermedad del sistema nervioso central. Es probable que los movimientos limitados a un solo músculo sean un reflejo de la enfermedad de la unidad motora (incluidas las motoneuronas del tronco encefálico y la médula espinal; v. vídeo 368-8). Cuando los movimientos espontáneos de un músculo se asocian con un dolor intenso, los pacientes suelen utilizar el término «calambre». El calambre es un trastorno médicamente definido que refleja la intensa contracción de un amplio grupo de unidades motoras. En ocasiones, los calambres en las piernas son un signo de una enfermedad subyacente de las células del asta anterior, las raíces nerviosas o el nervio periférico; sin embargo, los calambres son frecuentes en las personas normales y especialmente habituales en pacientes mayores, y suelen ser benignos. Cuando los calambres son graves, pueden provocar una contracción muscular tan intensa que se produce una lesión muscular, y las concentraciones de las enzimas musculares (p. ej., creatina cinasa) se encuentran elevadas en la sangre.

Las infrecuentes enfermedades musculares en las que una deficiencia enzimática interfiere en el uso del sustrato energético para el ejercicio (p. ej., enfermedad de McArdle; cap. 393) a menudo se asocian con contracturas musculares graves provocadas por el ejercicio. Estas contracturas son eléctricamente silenciosas en la electromiografía, a diferencia de la intensa actividad de la unidad motora que se observa con los calambres. Tales contracturas no deberían confundirse con la limitación de la amplitud de movimiento articular resultante de una enfermedad articular antigua o de una debilidad de larga duración, también denominadas *contracturas*.

Con frecuencia, las intensas contracciones musculares de la tetania son dolorosas. Aunque la tetania suele ser un reflejo de la hipocalcemia (cap. 232), en ocasiones puede observarse sin alteraciones electrolíticas demostrables. La tetania se produce por la hiperexcitabilidad de los nervios periféricos. De modo parecido, en el síndrome del tétanos producido por una toxina clostrídica (cap. 280), las contracciones musculares intensamente dolorosas y potencialmente mortales surgen de nervios periféricos hiperexcitables. Varios trastornos tóxicos, como la intoxicación por estricnina y el envenenamiento por la araña viuda negra, producen espasmos neurógenos similares.

Mialgias

En ausencia de contracciones musculares anómalas, los dolores musculares (mialgias) agudos son un síntoma sumamente frecuente. Cuando ese dolor aparece tras un ejercicio intenso o en el contexto de una enfermedad viral aguda (p. ej., la gripe), probablemente refleje una lesión muscular. En tales pacientes, la concentración sérica de creatina cinasa a menudo se encuentra elevada. Es poco habitual que este signo frecuente y básicamente normal de lesión muscular se asocie con debilidad o enfermedad muscular continua demostrable. Las mialgias crónicas son un síntoma habitual, pero rara vez se relacionan con una enfermedad muscular definible. En presencia de una debilidad muscular proximal progresiva, las mialgias deberían hacer pensar en una miopatía inflamatoria o inmunitaria subyacente (caps. 253 y 393).

Debilidad

Es axiomático que los pacientes normalmente presenten signos motores antes que síntomas motores y, a la inversa, síntomas sensitivos antes que signos sensitivos. Por lo tanto, es posible que los pacientes con debilidad incluso grave no comuniquen síntomas de debilidad. De manera algo paradójica, los pacientes que refieren «debilidad» a menudo no presentan datos confirmatorios en la exploración que documenten la presencia de debilidad.

Cuando se confirma que la debilidad es un síntoma de una enfermedad neurológica subyacente, la causa responsable suele ser una lesión del sistema nervioso periférico (es decir, la unidad motora) (caps. 391, 393 y 394). La distribución de la debilidad (es decir, motoneurona superior frente a motoneurona inferior), y los signos y síntomas neurológicos asociados ayudan a localizar la lesión responsable (v. vídeos 368-3 y 368-6 a 368-13; y e-figs. 368-1 a 368-6). En ausencia de una debilidad objetiva en la exploración neurológica, es más probable que el síntoma de debilidad sea un síntoma de una enfermedad completamente ajena al sistema nervioso (tabla 368-1) que atribuible a una enfermedad neuromuscular.

Debilidad episódica e intermitente

El síntoma de crisis de debilidad o parálisis intensas en un paciente con fuerza basal normal es poco habitual e indica una canalopatía iónica subyacente (p. ej., parálisis periódica; cap. 393) o un trastorno de la unión neuromuscular (p. ej., miastenia grave

TABLA 368-1 TRASTORNOS QUE CON FRECUENCIA SE ACOMPAÑAN DE DEBILIDAD**CAUSAS NEUROLÓGICAS****Sistema nervioso central**

- Lesiones de la motoneurona superior: espasticidad (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular)
- Trastornos de los ganglios basales: rigidez (p. ej., enfermedad de Parkinson)

Sistema nervioso periférico

- Trastornos de la unidad motora (p. ej., neuropatía periférica, miopatía)

CAUSAS DISTINTAS DE LAS NEUROLÓGICAS

- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia respiratoria
- Nefropatía, hepatopatía y otras enfermedades metabólicas
- Alcoholismo y otras enfermedades relacionadas con toxinas
- Trastornos funcionales
- Trastornos psiquiátricos (p. ej., depresión, trastornos facticios, simulación)

[v. vídeo 368-11] o síndrome miasténico; cap. 394). En ocasiones, los pacientes con narcolepsia también refieren una parálisis intermitente como reflejo de la parálisis del sueño (cap. 377). La exposición al calor en un paciente con una enfermedad desmielinizante como la esclerosis múltiple (cap. 383) también puede provocar una debilidad intermitente, pero normalmente se observan otras manifestaciones de una lesión subyacente de la motoneurona superior (v. vídeos 368-6 y 368-7).

Mareo

El mareo es un término impreciso que puede significar muchas cosas para un paciente, como vértigo (ilusión de que el mundo gira; cap. 400), inestabilidad (desequilibrio sin sensibilidad anómala de la cabeza), aturdimiento ligero (sensación de desmayo inminente; cap. 56) o sensación de mareo (una sensación de flotación difícil de describir; cap. 56).^{4,5} El vértigo (v. fig. 400-3) indica una enfermedad del laberinto, el nervio vestibular, el tronco del encéfalo o el cerebelo como causa probable. Cuando la inestabilidad y la pérdida del equilibrio no se asocian con el vértigo, especialmente si la inestabilidad parece ser desproporcionada con otros síntomas del paciente, es probable que exista un trastorno generalizado de la función sensitiva o motora (p. ej., esclerosis múltiple [v. vídeo 368-6]) o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth [v. vídeo 368-10]). En el paciente inestable, también se deberían tener en cuenta los trastornos extrapiramidales (v. vídeo 368-4) (p. ej., enfermedad de Parkinson), cerebelosos y endocrinos (p. ej., hipotiroidismo). Normalmente, el aturdimiento ligero no se debe a un trastorno neurológico focal y debería motivar al médico a estudiar posibles arritmias cardíacas, síncope de origen neurológico (p. ej., vasovagal), causas endocrinas o neurovegetativas (cap. 56).

Alteraciones de la marcha y la postura

La capacidad de ponerse de pie y caminar de manera bien coordinada y sin esfuerzo exige la integridad de todo el sistema nervioso.⁶ Las deficiencias relativamente sutiles localizadas en una parte del sistema nervioso producen anomalías características (tabla 368-2; v. vídeos 368-4, 368-6 y 368-10).

Síntomas sensitivos y dolor

Los síntomas sensitivos, que pueden ser negativos o positivos, y el dolor se encuentran entre los síntomas neurológicos más frecuentes. Los síntomas negativos se refieren a una pérdida de sensibilidad, como entumecimiento, mientras que los síntomas positivos, que pueden aparecer de forma espontánea o cuando son provocados por la estimulación de los receptores sensitivos, consisten en parestias y disestesias. Las parestias se refieren a una sensación de hormigueo, cosquilleo, prurito, compresión, opresión, frío o calor. Las disestesias se refieren a sensaciones anómalas y desagradables, a menudo hormigueo, malestar o dolor. Las disestesias incluyen la hiperalgesia (mayor dolor por un estímulo que, en condiciones normales, provoca dolor) y la alodinia (dolor provocado por estímulos inocuos). Por el contrario, la hipoestesia indica una disminución de la sensibilidad a la estimulación (p. ej., pérdida o alteración del tacto), refiriéndose específicamente a la hipoalgesia a una disminución de la respuesta al dolor frente a un estímulo doloroso en condiciones normales.

Para el dolor (cap. 27), el objetivo inicial es determinar si es secundario a una lesión en el sistema nervioso (dolor neuropático), una enfermedad de las estructuras viscerales o somáticas (dolor nociceptivo) o sin una causa orgánica identificable (dolor idiopático). El dolor neuropático se origina con más frecuencia a partir de lesiones de los nervios periféricos y las raíces raquídeas, pero la interrupción de las fibras sensitivas en el sistema nervioso central también es una causa importante.

Las neuropatías periféricas provocan alteraciones sensitivas que dependen del grupo de nervios afectados (cap. 392). En las neuropatías con predominio de fibras grandes, las parestias son frecuentes; en la exploración, la sensibilidad vibratoria y postural articular se encuentran alteradas. Por el contrario, el reconocimiento del dolor y la temperatura se encuentran relativamente conservados. El movimiento puede volverse

TABLA 368-2 TRASTORNOS CARACTERÍSTICOS DE LA MARCHA

TRASTORNO ESPECÍFICO	SITUACIÓN DE LA LESIÓN	CARACTERÍSTICAS
Marcha espástica	Vías corticoespinales bilaterales dentro de la médula dorsal o cervical o en el cerebro	Rigidez de las piernas, pies girados hacia adentro, marcha «en tijera»
Marcha hemiparética	Sistema nervioso central unilateral, médula cervical o cerebro	La pierna afectada presenta circunducción, pie extendido, brazo flexionado
Ataxia sensitiva	Columnas posteriores de la médula espinal o nervio periférico	Pasos altos y amplios; signo de Romberg presente
Ataxia cerebelosa	Tronco del encéfalo o cerebelo	Pasos amplios; signo de Romberg ausente
Marcha parkinsoniana	Ganglios basales	Arrastrada, pasos pequeños
Marcha distónica	Ganglios basales; también las vías corticoespinales	Postura anómala de brazos, cabeza y cuello
Trastorno de la marcha de los ancianos	Multifactorial: enfermedad de ambos hemisferios, enfermedad de la médula espinal, alteración de la propiocepción, debilidad muscular	Postura encorvada, pasos amplios; a menudo, retropulsión
Marcha equina	Debilidad de los músculos distales	Pasos altos («estepaje»)
Marcha de pato	Debilidad de los músculos proximales	Ambas piernas presentan circunducción para permitir el bloqueo de las rodillas
Marcha antiálgica	Distinta de la neurológica; refleja una enfermedad de las articulaciones, los huesos o los tejidos blandos	Reduce al mínimo el dolor en la cadera, la columna, la pierna
Marcha histérica	Trastorno psiquiátrico o del comportamiento	Se tambalea de lado a lado (marcha vacilante), astasia-abasia asociada, movimientos extraños del brazo y del tronco

torpe y atáxico, y los reflejos tendinosos se pierden pronto. Con una pérdida grave de la propiocepción, los pacientes pueden presentar movimientos pseudoatetósicos de las manos extendidas, ataxia sensitiva o temblores posturales y de acción (v. vídeo 368-10). En contraste, las neuropatías con predominio de fibras pequeñas con frecuencia presentan dolor espontáneo, que puede ser de calidad urente, lancinante, o sorda o imprecisa. El dolor y la temperatura se ven afectados de manera desproporcionada en estas neuropatías, y la disfunción neurovegetativa puede ser una manifestación. Ejemplos de neuropatías de fibras pequeñas son la diabetes (cap. 216) y el alcoholismo (cap. 30). La mayoría de las neuropatías sensitivas presentan una pérdida sensitiva que comienza a nivel distal y depende de la distancia de la terminación nerviosa desde la médula espinal. En comparación, las lesiones que afectan a los ganglios de las raíces dorsales, que dan lugar a neuronopatías sensitivas, también pueden afectar al tronco y la cara. En una radiculopatía, los cambios sensitivos debidos a una lesión de la raíz nerviosa (cap. 372) se ajustan a un dermatoma. Normalmente, el dolor radicular es agravado o intensificado por maniobras que estiran la raíz nerviosa afectada, como la prueba de elevación de la pierna estirada o al inclinarse hacia adelante mediante tracción sobre el nervio ciático. Con la afectación de la raíz nerviosa distal, como en el síndrome de la cola equina, las deficiencias sensitivas implican a múltiples raíces y pueden conducir a anestesia en silla de montar y reducción de la sensación asociada con la salida de la orina o las heces.

Las lesiones de la médula espinal pueden ocasionar síntomas sensitivos, cuya naturaleza depende de la parte de la médula afectada. Con la afectación de las columnas dorsales, como ocurre en la esclerosis múltiple (cap. 383), la deficiencia de vitamina B₁₂ (cap. 388) y la espondilosis cervical (cap. 372), los pacientes suelen comunicar una sensación de compresión o tirantez en banda en la región afectada. También pueden presentar el signo de Lhermitte (parestesia que se irradia hacia abajo por la espalda y/o las extremidades con la flexión del cuello). La exploración muestra una alteración ipsilateral de las sensibilidades vibratoria y postural articular, con relativa conservación de la sensibilidad dolorosa y térmica. Por el contrario, con la afectación de los haces espinotalámicos en las columnas anterolaterales (como en la cordotomía) o la porción central de la médula donde se cruzan las fibras espinotalámicas (como en la siringomielia; cap. 389), los pacientes presentarán una alteración de la sensibilidad dolorosa

y térmica con conservación relativa de la sensibilidad vibratoria y postural articular y táctil superficial. Las lesiones talámicas provocan una pérdida sensitiva hemicorporal profunda (es decir, cara, brazo, tronco y pierna) que puede asociarse con un síndrome de dolor talámico. Las lesiones corticales somatosensitivas provocan una pérdida sensitiva contralateral de distribución variable; la afectación cortical lateral conduce a una alteración sensitiva en la cara y el brazo en comparación con la afectación cortical medial, que ocasiona síntomas predominantes en las piernas. La disfunción de las modalidades sensitivas corticales, que incluyen problemas con la discriminación de dos puntos, grafestesia y estereognosia, es una manifestación típica. Tanto para las lesiones centrales como para las periféricas, también pueden existir deficiencias motoras que ayuden a localizar la lesión.

Cansancio

Los síntomas de agotamiento físico, cansancio y astenia suelen ser síntomas de enfermedades fuera del sistema nervioso. Las enfermedades asociadas con un síntoma de «debilidad» (p. ej., anemia, disfunción endocrina o enfermedad inflamatoria) y los trastornos psiquiátricos y del comportamiento (cap. 369) son todas causas frecuentes de cansancio. El síndrome de fatiga crónica y muchos casos de fibromialgia (cap. 258) presentan el cansancio como síntoma predominante e incapacitante. Estos trastornos vienen definidos en parte por la ausencia de signos neurológicos compatibles y la falta de enfermedad demostrable en el sistema nervioso.

Los trastornos neurológicos asociados con el cansancio a través de mecanismos que no se conocen son, entre otros, la esclerosis múltiple (cap. 383; v. vídeos 368-6 y 368-7), la enfermedad de Parkinson (cap. 381; v. vídeo 368-4) y la enfermedad de la motoneurona (cap. 391; v. vídeo 368-8). Los trastornos del sueño (cap. 377) también pueden incluir el cansancio como síntoma destacado.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS NEUROLÓGICAS

Punción lumbar

La punción lumbar accede al líquido cefalorraquídeo (LCR) en la cisterna lumbar del espacio subaracnoideo con fines diagnósticos y terapéuticos. En promedio, la incomodidad de un paciente debería ser solo un poco mayor que la de una extracción sanguínea.⁷ La ecografía puede ayudar a localizar el sitio óptimo para la técnica,⁸ y las agujas atraumáticas pueden reducir el dolor y la incidencia de cefalea por punción lumbar.⁹

La evaluación de laboratorio del LCR es fundamental para el diagnóstico exacto de las infecciones meníngeas y la carcinomatosis, y resulta útil en la valoración de enfermedades inflamatorias y desmielinizantes. El análisis del LCR también resulta útil para evaluar la presencia de hemorragia, en concreto cuando los estudios de imagen no son concluyentes (fig. 368-1). Por ejemplo, la combinación de menos de 2.000 eritrocitos/ μ l y la ausencia de xantocromía descarta el diagnóstico de una hemorragia subaracnoidea aneurismática con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 91%.⁸ La medición de los cocientes β -amiloide-42/ τ total y β -amiloide-42/ τ hiperfosforilada puede detectar la enfermedad de Alzheimer inicial con gran precisión.⁹ En términos de usos terapéuticos, la punción lumbar permite la extracción de LCR para reducir la presión intracraneal (como se observa en la hipertensión intracraneal idiopática; cap. 370) y el acceso al LCR para la administración de fármacos.

Por lo demás, la punción lumbar está contraindicada en pacientes con signos de elevación de la presión intracraneal (p. ej., secundaria a hidrocefalia obstructiva no comunicante, lesión focal compresiva o expansiva o hemorragia), una diátesis hemorrágica (p. ej., trombocitopenia o un índice internacional normalizado [INR] prolongado), una infección cutánea local o una anomalía del desarrollo (p. ej., mielomeningocele). En pacientes con sospecha de meningitis o encefalitis, es fundamental una punción lumbar urgente. Sin embargo, la administración de un tratamiento antibiótico o antiviral empírico no debería retrasarse si se demora la punción lumbar para obtener pruebas de imagen cerebrales en pacientes con manifestaciones focales o edema de papila o si existen dificultades técnicas a la hora de realizar la punción lumbar en sí (cap. 384).¹⁰

Las pruebas de neuroimagen deberían realizarse antes de la punción lumbar en pacientes mayores de 60 años; inmunodeprimidos, o con papiledema, una disminución del nivel de consciencia o signos focales en la exploración neurológica.

La composición del LCR a menudo proporciona una pista importante sobre el proceso patológico involucrado (tabla 368-3). Se observa una elevación de la cifra de leucocitos con infecciones y otras enfermedades inflamatorias, así como con una carcinomatosis. La fórmula leucocítica puede indicar una clase específica de patógeno; los leucocitos polimorfonucleares indican un proceso bacteriano, mientras que los leucocitos mononucleares hacen pensar en una causa viral, fúngica o inmunológica. Normalmente, la concentración de glucosa en el LCR se reduce a menos del 50% de una concentración sérica simultánea en infecciones bacterianas y fúngicas, así como en ciertas infecciones virales (p. ej., virus de la parotiditis) y la sarcoidosis. La concentración de proteínas en el LCR se encuentra elevada en diferentes trastornos, como la mayoría de las infecciones y las neuropatías desmielinizantes. Si se está planteando la posibilidad de una neoplasia maligna, la citología del LCR resulta útil en la detección de tumores cerebrales primarios, lesiones metastásicas y linfomas.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del LCR es una prueba rápida, sensible y específica que resulta útil en caso de sospecha de infecciones virales, como los tipos 1 y 2 del herpes simple, la varicela-zóster, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y el enterovirus.¹¹ La PCR para la tuberculosis es más específica que un frotis para bacilos acidorresistentes, pero su falta de sensibilidad hace que los cultivos sean el método diagnóstico de referencia. El examen de laboratorio de investigación de enfermedades venéreas (VDRL) en el LCR es una prueba relativamente específica, aunque insensible, para la neurosífilis (cap. 303).

En la mayoría de los pacientes con esclerosis múltiple, se encuentran pruebas especializadas en LCR para detectar bandas oligoclonales que son más abundantes en el LCR que en una muestra de suero apareada (v. vídeos 368-6 y 368-7), pero no son específicas de esta enfermedad, y se pueden observar en otras enfermedades inflamatorias y no inflamatorias, como el lupus eritematoso sistémico, la neurosarcoidosis, la vasculitis cerebral, los trastornos paraneoplásicos, la infección por el virus de la inmunodeficiencia



FIGURA 368-1. Examen del líquido cefalorraquídeo (LCR). A. LCR normal como de agua de roca. B. Sangre en el LCR, que podría producirse por una punción lumbar traumática (hemorrágica) o una hemorragia subaracnoidea. En una punción lumbar traumática, los tubos posteriores de LCR suelen ser menos hemorrágicos. C. LCR centrifugado en una punción lumbar traumática. El sobrenadante es casi transparente. D. LCR de un paciente con una hemorragia subaracnoidea. Hay sangre en el fondo del tubo y el sobrenadante es amarillo (xantocromico) como consecuencia de la descomposición de los glóbulos sanguíneos en el LCR antes de la punción lumbar. (Tomado de Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003, con autorización).

TABLA 368-3 COMPOSICIONES CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

	TURBIDEZ Y COLOR	PRESIÓN DE APERTURA	CIFRA DE LEUCOCITOS	FÓRMULA LEUCOCÍTICA	CIFRA DE ERITROCITOS	PROTEÍNAS	GLUCOSA
Normal	Transparente, incoloro	70-180 mm H ₂ O	0-5 leucocitos/ μ l	Mononuclear	0	< 60 mg/dl	> 1/2 suero
Meningitis bacteriana	Turbio, pajizo	↑	↑↑	PMN	0	↑↑	↓
Meningitis viral	Transparente o turbio, incoloro	↑	↑	Linfocitos	0	↑	Normal
Meningitis fúngica y tuberculosa	Turbio, pajizo	↑	↑	Linfocitos	0	↑↑	↓↓
Encefalitis viral	Transparente o turbio, pajizo	Normal a ↑	↑	Linfocitos	0 (herpes ↑)	Normal a ↑	Normal
Hemorragia subaracnoidea	Turbio, rosado	↑	↑	PMN y linfocitos	↑↑	↑	Normal (al principio); ↓ (tarde)
Síndrome de Guillain-Barré	Transparente, amarillo	Normal a ↑	0-5 leucocitos/ μ l	Mononuclear	0	↑	Normal

PMN, leucocito polimorfonuclear.

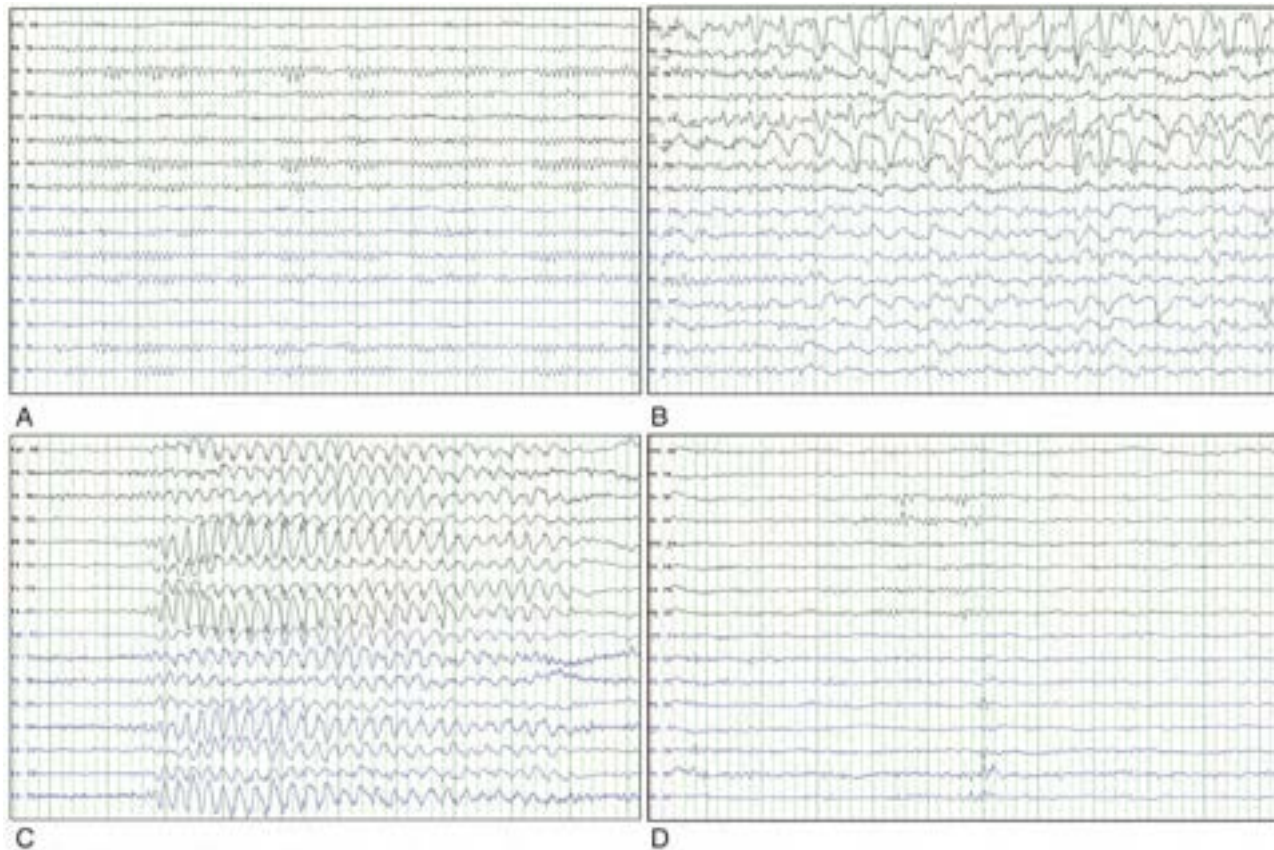


FIGURA 368-2. Electroencefalogramas normales y alterados. A. EEG de un adulto normal despierto con signos de un ritmo α posterior de 9 Hz con cierre de ojos. B. Enlentecimiento focal sobre la región frontal derecha debido a una astrocitosis subyacente de un melanoma metastásico resecaado (actividad δ rítmica intermitente focal [FIRDA]). C. Descargas paroxísticas generalizadas de punta y onda de 3 a 4 Hz (máximas en las regiones frontales) en un paciente con un síndrome de epilepsia primaria generalizada (ausencia). D. Ondas puntiagudas bilaterales del lóbulo temporal (temporal medio izquierdo y temporal posterior derecho) en un paciente con epilepsia del lóbulo temporal.

humana y el accidente cerebrovascular. La detección de anticuerpos en el LCR resulta útil para diagnosticar un número creciente de enfermedades neurológicas autoinmunitarias y encefalitis (cap. 383).

Electroencefalografía

La electroencefalografía, que es el registro y la medición del potencial eléctrico del cuero cabelludo, proporciona información útil sobre la función cerebral basal y la actividad eléctrica cerebral paroxística que sugiere un trastorno convulsivo.¹² Un electroencefalograma (EEG) estándar normalmente registra alrededor de 30 min de actividad cerebral, tanto en el estado despierto como en las dos primeras fases del sueño. Las técnicas de activación, como la hiperventilación y la estimulación luminosa, se realizan de forma habitual para aumentar la frecuencia de las descargas epileptógenas. Las frecuencias electroencefalográficas se dividen en cuatro categorías: δ (< 4 Hz), θ (4 a 7 Hz), α (8 a 13 Hz) y β (> 13 Hz). La presencia de puntas (20-70 ms) y ondas puntiagudas (70-200 ms) puede indicar un foco convulsivo.

En las derivaciones occipitales, el EEG normal del paciente despierto contiene un ritmo α que se atenúa con la apertura de los ojos. En el sueño normal, la actividad del EEG muestra las manifestaciones típicas de las diferentes fases del sueño ligero, profundo y de movimientos oculares rápidos (REM). Las anomalías que se observan en el EEG pueden clasificarse en términos generales en cambios en la actividad de fondo o descargas paroxísticas (fig. 368-2 y tabla 368-4).

La electroencefalografía desempeña un papel importante en el diagnóstico y la clasificación de un trastorno convulsivo, y puede ayudar a determinar la probabilidad de convulsiones recidivantes. Los estudios EEG no son ni muy sensibles ni completamente específicos para un diagnóstico de convulsiones. Solo alrededor del 50% de los pacientes con convulsiones muestran actividad epileptiforme en un solo registro EEG. La repetición del EEG con maniobras provocadoras, como privación del sueño, hiperventilación y estimulación luminosa, puede incrementar este porcentaje al 90%. Por el contrario, alrededor del 1% de los adultos y el 3,5% de los niños que son neurológicamente normales y que nunca han sufrido una convulsión presentan una actividad seudoepileptiforme en el EEG.

Un EEG también puede proporcionar pistas importantes sobre el diagnóstico y el pronóstico en pacientes con trastornos de la consciencia, como el coma (cap. 376) y la

TABLA 368-4 ALTERACIONES ELECTROENCEFALOGRÁFICAS

ALTERACIÓN ELECTROENCEFALOGRÁFICA	CORRELATO CLÍNICO
ALTERACIONES DEL RITMO DE FONDO	
Ralentización generalizada	La mayoría de las encefalopatías metabólicas
Ondas trifásicas	Encefalopatía hepática, renal y otras encefalopatías metabólicas
Ralentización focal	Grandes lesiones compresivas o expansivas (tumor, amplio accidente cerebrovascular)
Inactividad electrocerebral con ausencia de respuesta a todos los estímulos	Muerte neocortical, hipotermia, sobredosis de drogas
ALTERACIONES PAROXÍSTICAS	
Punta y onda de 3 Hz, aumentadas por hiperventilación	Epilepsia generalizada primaria (p. ej., ausencias infantiles)
Puntas y ondas de 3 a 4 Hz en sueño ligero o con estimulación luminosa	Epilepsia generalizada primaria (p. ej., epilepsia mioclónica juvenil)
Puntas de centrales a mediotemporales	Epilepsia benigna con puntas centrotemporales
Puntas temporales anteriores u ondas puntiagudas	Epilepsia focal (p. ej., convulsiones del lóbulo temporal mesial)
Descargas epileptiformes lateralizadas periódicas	Accidente cerebrovascular, encefalitis por herpes simple
Ondas puntiagudas periódicas generalizadas	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Supresión de ráfagas	Lesión cerebral anóxica grave, coma barbitúrico

TABLA 368-5 ALTERACIONES DEL ESTUDIO DE CONDUCCIÓN NERVIOSA

ALTERACIÓN	CORRELATO CLÍNICO
Reducción de la amplitud del CMAP	Neuropatía axónica
Prolongación de la latencia terminal	Neuropatía desmielinizante Neuropatía compresiva distal
Bloqueo de conducción	Neuropatía compresiva focal grave Neuropatía desmielinizante grave
Ralentización de la velocidad de conducción	Neuropatía desmielinizante

CMAP, potencial de acción muscular compuesto.

encefalopatía, y puede resultar un complemento útil en la determinación de la muerte del tronco encefálico (cap. 376) y el diagnóstico de los trastornos del sueño (cap. 377). Además, trazados EEG específicos respaldan diagnósticos neurológicos específicos (v. tabla 368-4; y vídeos 368-1 y 368-2). Más recientemente, un dispositivo EEG portátil ha demostrado ser prometedor para registrar de manera objetiva las convulsiones en pacientes ambulatorios.¹³

Estudio de la conducción nerviosa

La conducción nerviosa se puede medir en los nervios motores y sensitivos.¹⁴ Un estudio de conducción nerviosa, que es el registro y la medición de los potenciales de acción compuestos de nervios y músculos provocados en respuesta a un estímulo eléctrico, puede obtener información solo de fibras mielínicas de diámetro medio a grande, que incluyen fibras motoras y fibras sensitivas que transmiten sensibilidad vibratoria y postural articular. No se evalúan las pequeñas fibras amielínicas responsables del dolor y la temperatura.

Las anomalías en un estudio de conducción nerviosa pueden registrar una neuropatía y delimitar su distribución (es decir, si es distal, proximal o difusa). Además, pueden descifrar la modalidad implicada (es decir, motora frente a sensitiva o ambas) y si el proceso subyacente es predominantemente axónico o desmielinizante (e-fig. 368-7 y tabla 368-5).

Estudio de estimulación repetida

Para diagnosticar trastornos que afectan a la unión neuromuscular, la estimulación repetida envía de forma reiterada un hiperestímulo eléctrico a un nervio y registra en serie la amplitud del potencial de acción compuesto del músculo. En la miastenia grave (cap. 394), estas amplitudes se vuelven progresivamente más pequeñas con la estimulación repetida en los músculos afectados (v. vídeo 368-11). Por el contrario, la estimulación repetida rápida provoca un incremento en estas amplitudes en los síndromes miasténicos presinápticos.

Electromiografía

La electromiografía (EMG) evalúa las propiedades de la unidad motora registrando las variaciones de potencial eléctrico detectadas por un electrodo de aguja introducido en el músculo esquelético. Durante la EMG, se estudia la actividad eléctrica del músculo en cuatro situaciones: actividad de inserción (aparece en el primer segundo de la introducción de la aguja), actividad espontánea (actividad eléctrica en reposo), actividad voluntaria (actividad eléctrica con la contracción muscular) y tipo de reclutamiento (cambio en la actividad eléctrica con la contracción máxima; tabla 368-6). La EMG puede ayudar a respaldar o descartar un diagnóstico, pero ningún resultado de EMG es patognomónico de una enfermedad específica. Si un paciente presenta debilidad, la EMG resulta útil a la hora de localizar las anomalías para determinar si la debilidad se debe a una enfermedad de las células del asta anterior (p. ej., enfermedad de la motoneurona; v. vídeo 368-8), la raíz nerviosa (radiculopatía), el plexo (plexopatía; v. vídeo 368-9), un nervio periférico individual (mononeuropatía) o varios nervios periféricos (polineuropatía; v. vídeo 368-10). La EMG también puede detectar enfermedades musculares al distinguir las miopatías activas (inflamatorias) (p. ej., dermatomiositis, polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión; v. e-fig. 368-5) de las miopatías crónicas (p. ej., miopatías congénitas y algunas miopatías metabólicas). En la EMG, las descargas miotónicas pueden indicar ciertas enfermedades musculares, como la distrofia miotónica (v. vídeo 368-12 y e-fig. 368-3), la miotonía congénita o la paramiotonía. Es importante tener en cuenta que un músculo puede tardar varias semanas en presentar signos EMG de degeneración aguda tras la sección transversal del nervio. Por esta razón, la EMG realizada en situaciones agudas después de una lesión nerviosa debería interpretarse con precaución y puede ser necesario repetirla en una fecha posterior.

Potenciales provocados

Los potenciales provocados miden las velocidades de conducción de las vías sensitivas desde la periferia hasta el sistema nervioso central.¹⁵ En la práctica clínica se realizan de forma habitual tres tipos de potenciales provocados: visuales, auditivos del tronco encefálico y somatosensitivos.

TABLA 368-6 ALTERACIONES ELECTROMIOGRÁFICAS

ALTERACIÓN	CORRELATO CLÍNICO
ACTIVIDAD DE INSERCIÓN	
Prolongada	Desnervación aguda Miopatía activa (habitualmente inflamatoria)
ACTIVIDAD ESPONTÁNEA	
Fibrilaciones y ondas positivas	Desnervación aguda Miopatía activa (habitualmente inflamatoria)
Fasciculaciones	Neuropatías crónicas Enfermedad de motoneurona (rara vez las fasciculaciones pueden ser normales)
Descargas miotónicas	Trastornos miotónicos Deficiencia de maltasa ácida
ACTIVIDAD VOLUNTARIA	
Potenciales neuropáticos: potenciales polifásicos de gran amplitud y larga duración	Neuropatías crónicas y enfermedades de las células del asta anterior
Potenciales miopáticos: potenciales polifásicos de pequeña amplitud y corta duración	Miopatías crónicas Trastornos de la unión neuromuscular
RECLUTAMIENTO	
Reducido	Trastornos neuropáticos crónicos
Rápido	Miopatías crónicas

Potenciales provocados visuales de inversión de patrón

La función de la vía visual anterior, en concreto del nervio óptico, se evalúa mediante el potencial provocado visual de inversión de patrón. Una latencia prolongada en ausencia de enfermedad ocular implica una reducción de la velocidad de conducción en el nervio óptico e indica una desmielinización subyacente (e-fig. 368-8). Cuando se sospecha una esclerosis múltiple, las pruebas de potenciales provocados somatosensitivos resultan útiles para registrar la presencia de una lesión desmielinizante que puede no ser clínicamente manifiesta.

Potenciales provocados auditivos del tronco encefálico

La respuesta electrofisiológica a los estímulos auditivos se mide mediante los potenciales provocados auditivos del tronco encefálico. Las pruebas de potenciales provocados auditivos del tronco encefálico resultan útiles en el diagnóstico del neuroma acústico (cap. 180) y otros tumores del ángulo pontocerebeloso.

Potenciales provocados somatosensitivos

El potencial provocado somatosensitivo evalúa la conducción tras la estimulación de un nervio periférico mixto o cutáneo. Las respuestas registradas reflejan la actividad de aferentes cutáneos y musculares mielinizados de gran diámetro en el sistema nervioso periférico y las columnas dorsales de la médula espinal, el lemnisco medial del tronco encefálico, el núcleo lateral ventroposterior del tálamo y la corteza somatosensitiva del hemisferio cerebral contralateral. Las pruebas de potenciales provocados somatosensitivos resultan útiles cuando se sospecha clínicamente una esclerosis múltiple (cap. 383), y es necesario documentar la presencia de una lesión desmielinizante en el sistema nervioso central que puede no ser evidente desde los puntos de vista clínico o radiológico. Las pruebas de potenciales provocados somatosensitivos también resultan útiles para el pronóstico en pacientes comatosos y para la vigilancia intraoperatoria de la función de la médula espinal en pacientes sometidos a cirugía raquídea.

Pruebas de imagen

Según las ventajas y desventajas relativas de la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y otras modalidades de neuroimagen, las diferentes entidades clínicas pueden y deberían ser evaluadas de manera diferente (tabla 368-7). En el accidente cerebrovascular isquémico agudo (cap. 379) sin hemorragia, las anomalías en la TC aparecen normalmente en las primeras 4-12 h y se observan incluso antes con infartos más grandes e infartos embólicos (e-fig. 368-9).¹⁶ La adición de una TC en el accidente cerebrovascular agudo ayuda a orientar la necesidad de una trombectomía. La TC detecta el accidente cerebrovascular hemorrágico (cap. 380) de forma aguda y puede estimar su edad. La TC es también la modalidad de imagen inicial preferida para la detección de la hemorragia intraparenquimatosa y la hemorragia subaracnoidea, y, a menudo, indica si la causa probable es un aneurisma. Tanto la angiografía por TC como la angiografía por RM pueden mostrar la anatomía tridimensional de los aneurismas con suficiente detalle para planificar la terapia, pero el tratamiento quirúrgico/endovascular generalmente requiere una arteriografía con catéter. La TC es el método de primera línea para la evaluación del traumatismo craneoencefálico y el diagnóstico del hematoma subdural o epidural

TABLA 368-7 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE MODALIDADES DE IMAGEN SELECCIONADAS

MODALIDAD	FORTALEZAS	DEBILIDADES
Tomografía computarizada (TC)	Rápida; buena en las enfermedades óseas; preferida para traumatismos, síntomas neurológicos agudos y disminución del nivel de conciencia	Peor resolución de contraste de tejidos blandos que la RM; exposición a radiaciones ionizantes
Arteriografía convencional	La mejor resolución espacial para vasos, útil en aneurismas, malformaciones vasculares y vasculitis; proporciona información sobre el flujo y la derivación arteriovenosa	Invasiva y, a menudo, prolongada; riesgo de accidente cerebrovascular y otras complicaciones
Mielografía y cisternografía por TC	Útil en fugas del LCR con hipotensión intracraneal para detectar el punto de fuga	Invasiva, con riesgo de complicaciones por la punción lumbar y la inyección de contraste
Resonancia magnética (RM)	Incruenta; sin radiación; multiplanar; alta resolución de contraste de tejidos blandos	Menos sensible para la patología ósea; contraindicada en pacientes con dispositivos ferromagnéticos o cuerpos extraños; el paciente debe poder colaborar y tolerar el espacio confinado; requiere mucho tiempo en relación con la TC
Arteriografía por resonancia magnética (ARM)	Incruenta; buena para el cribado de vasculopatías extracraneales e intracraneales; puede realizarse con o sin contraste	Exigente desde el punto de vista técnico; puede sobrestimar el grado de estenosis vascular (ARM sin contraste); no puede obtener imágenes de los vasos distales de manera óptima sin un medio de contraste
Espectroscopia por resonancia magnética (ERM)	Puede ayudar a diferenciar el grado tumoral o el tumor de lesiones distintas de los tumores (p. ej., desmielinización tumefacta); puede ayudar a diagnosticar y clasificar demencias como la enfermedad de Alzheimer	Baja resolución espacial; baja especificidad; requiere mucho tiempo
Tomografía por emisión de positrones (PET)	Proporciona información sobre la actividad metabólica en función del marcador utilizado; fludeoxiglucosa (FDG) de uso más común: puede ayudar en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia y la necrosis por irradiación	Requiere un ciclotrón para generar radioisótopos con una semivida corta; menor resolución y menos disponible que la RM y la TC; elevada exposición a la radiación
Tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT)	Ocasionalmente útil en la epilepsia; sensible para procesos patológicos difusos	Resolución más baja que la PET, la RM o la TC
Ecografía	Rápida; fácil de usar; se puede realizar junto a la cama para evaluar la permeabilidad del vaso	Campo de visión limitado debido al hueso; no puede visualizar vasos en la parte superior del cuello y la base del cráneo; dependiente del ecografista
Doppler transcraneal (TCD)	Rápido; fácil de usar; evalúa las velocidades vasculares de forma cuantitativa; puede evaluar el vasoespasmio cerebral y los vasos ocluidos	No proporciona imágenes de los vasos

(cap. 371), habitualmente sin necesidad de contraste intravenoso. Muchos tumores cerebrales son inicialmente reconocidos en las TC, pero la RM es la modalidad preferida para la detección y caracterización de todos los tumores cerebrales (cap. 180),¹⁷ incluidos los que podrían ser la causa de convulsiones de nueva aparición en adultos.

A menudo, las pruebas de imagen detectan signos asintomáticos,¹⁸ como lesiones cerebrovasculares latentes de significado inmediato poco claro. Sin embargo, incluso las lesiones cerebrovasculares latentes muy pequeñas (< 3 mm) predicen un riesgo 3 veces mayor de accidente cerebrovascular posterior.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Dussourd L, Martinon B, Candille C, et al. Ultrasonography helps emergency physician identify the best lumbar puncture site under the conus medullaris. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017;25:1-3.
 A2. Nath S, Koziaz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2018;391:1197-1204.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

369

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS EN LA PRÁCTICA MÉDICA

JEFFREY M. LYNES

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PERSPECTIVA GENERAL

Trastornos en psiquiatría

Los trastornos psiquiátricos, también conocidos como enfermedades mentales, son extraordinariamente comunes y presentan un gran impacto sobre el bienestar y el estado

funcional. De forma colectiva, los trastornos psiquiátricos son responsables de más discapacidad conjunta que aquellos que afectan a cualquier otro órgano o sistema, y la depresión por sí sola se encuentra en segundo lugar, tras los trastornos cardiovasculares.

Los trastornos psiquiátricos se definen como trastornos psíquicos, es decir, enfermedades que afectan a los pensamientos, sentimientos o comportamientos. Por definición, estas alteraciones mentales deben ser lo suficientemente intensas como para producir una afectación significativa en el paciente o una dificultad en el rol o en otras funciones. Dado que la patogenia de la mayoría de los trastornos psiquiátricos no se comprende en su totalidad, la clasificación se basa en síndromes clínicos, que se definen por criterios diagnósticos que poseen una alta fiabilidad interobservador, puesto que hacen hincapié en signos y síntomas concretos que pueden ser observados y comunicados. Curiosamente, sin embargo, muchos mecanismos fisiopatológicos subyacentes probablemente rebasan estas categorías diagnósticas descriptivas, aunque el conocimiento actual de tales mecanismos rara vez informa directamente sobre las predicciones de la evolución o la toma de decisiones terapéuticas.¹

Síndromes específicos

Dado que muchos trastornos psiquiátricos derivan de la influencia directa de enfermedades neurológicas, enfermedades sistémicas o fármacos sobre el funcionamiento cerebral, la valoración de cualquier enfermedad psiquiátrica nueva o empeorada debe incluir la evaluación de sus contribuyentes potenciales (tabla 369-1). El delirio (cap. 25) y la demencia (cap. 374), que son trastornos neurocognitivos que se definen por una dificultad de funciones intelectuales como la atención, la memoria o el lenguaje, siempre son consecuencia de anomalías neurológicas, enfermedades sistémicas o sustancias. Aunque la afectación intelectual es el marcador de los trastornos neurocognitivos, estas enfermedades también pueden manifestarse como alteraciones en otros aspectos del estado mental, como el ánimo, el contenido del pensamiento, los procesos del pensamiento y la conducta. Si un síndrome psiquiátrico no cognitivo está producido por una enfermedad subyacente identificable, se conoce como un trastorno psiquiátrico secundario (p. ej., «depresión mayor debida a hipotiroidismo»).

Los principales síndromes psiquiátricos no secundarios no cognitivos (tabla 369-2) pueden coexistir con múltiples síndromes. Por ejemplo, un paciente con una depresión grave con características psicóticas puede tener síndrome depresivo, ansioso y psicótico simultáneamente. Los trastornos de las adicciones, se tratan en los capítulos 30 y 31.

Comorbilidades en psiquiatría

Es habitual que las personas que sufren trastornos mentales reúnan los criterios diagnósticos para más de una enfermedad. Aunque semejante comorbilidad puede reflejar las limitaciones de las aproximaciones actuales al diagnóstico, la comorbilidad psiquiátrica influye en las elecciones o en la secuencia de los tratamientos indicados y puede

empeorar el pronóstico global. También es frecuente la comorbilidad junto con otras entidades médicas, lo que probablemente refleja las relaciones causales complejas bidireccionales entre las enfermedades físicas y mentales; esta comorbilidad también empeora frecuentemente el pronóstico de ambas entidades.

Tratamientos en psiquiatría

Los tratamientos en psiquiatría están destinados a reducir o eliminar los síntomas, por lo que mejoran la angustia y la disfunción del paciente y evitan el comportamiento suicida. Los tratamientos de mantenimiento reducen la frecuencia o la gravedad de los episodios recidivantes. La farmacoterapia continúa siendo un pilar principal basado en la evidencia del tratamiento de muchas entidades psiquiátricas. La evidencia de diversas formas de psicoterapia, administrada de forma individual, en grupos o en el contexto familiar, también apoya fuertemente su uso como un tratamiento principal o como un tratamiento adyuvante de bastantes enfermedades. Con frecuencia también son com-

ponentes importantes del tratamiento otras intervenciones psicosociales, que van desde los grupos de autoayuda a la utilización de programas de tratamiento estructurados o residenciales. Los tratamientos somáticos no farmacológicos basados en la evidencia son el tratamiento electroconvulsivo, la luminoterapia (fototerapia) y la estimulación del nervio vago para formas particulares de depresión mayor. Se están realizando estudios sobre otros métodos para casos seleccionados de trastornos depresivos u obsesivo-compulsivos graves, como la estimulación cerebral profunda, la estimulación transcraneal de corriente continua y la estimulación magnética transcraneal repetida.

Trastornos afectivos

Los trastornos afectivos se clasifican en depresivos (también denominados *unipolares*), caracterizados solo por episodios depresivos, o bipolares, caracterizados por episodios maníacos o hipomaníacos, también con episodios depresivos.

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

DEFINICIÓN

El trastorno depresivo mayor se caracteriza por uno o más episodios de un síndrome depresivo mayor idiopático (tabla 369-3).

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., la depresión mayor tiene una prevalencia a los 12 meses de aproximadamente un 7%, y es al menos 1,5 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, solo en parte debido a la prevalencia del 6 al 13% de la depresión posparto.³ La prevalencia a lo largo de la vida es de hasta un 10% en los hombres y de un 20-25% en las mujeres. Los episodios depresivos nuevos presentan una incidencia anual aproximada del 3%. La depresión representa más del doble de la discapacidad en las edades medias de la vida de lo que produce cualquier otra entidad médica y su carga acumulativa global es mayor que la de cualquier otro trastorno, a excepción de los trastornos cardiovasculares. El impacto económico también es enorme; en EE. UU., los costes anuales estimados para la depresión exceden los 12.000 millones de dólares en el tratamiento, los 8.000 millones de dólares en la morbilidad asociada y los 33.000 millones de dólares en salarios perdidos y en productividad laboral.

BIOPATOLOGÍA

La depresión mayor no es una entidad única, sino más bien un grupo de entidades heterogéneas con mecanismos patógenos múltiples. Es tanto multifactorial como poligénica: los factores genéticos son responsables de aproximadamente el 40% del riesgo de depresión, aunque probablemente están involucrados de un modo complejo múltiples locus genéticos, la mayoría desconocidos actualmente, que interactúan

TABLA 369-1 CAUSAS IMPORTANTES DE SÍNDROMES PSIQUIÁTRICOS

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Traumatismo
Tumor
Tóxicos
Crisis epilépticas
Vascular
Infecciones
Malformaciones genéticas/congénitas
Enfermedades desmielinizantes
Enfermedades neurodegenerativas
Hidrocefalia

ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Cardiovasculares
Pulmonares
Endocrinas
Metabólicas
Nutricionales
Infecciones
Cáncer

FÁRMACOS Y DROGAS

Intoxicación
Síndrome de abstinencia

TABLA 369-2 SÍNDROMES Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS IMPORTANTES

SÍNDROME	SÍNTOMAS Y SIGNOS PRINCIPALES	PUEDA APARECER COMO PARTE DE ESTOS TRASTORNOS
Neurocognitivo	Déficits de funciones intelectuales (p. ej., nivel de conciencia, orientación, atención, memoria, lenguaje, praxis, función visoespacial, funciones ejecutivas)	Trastornos neurocognitivos Discapacidad intelectual (si comienza en la infancia)
Ánimo: depresivo	Disminución del ánimo, anhedonia, pensamientos negativos, síntomas neurovegetativos	Trastornos neurocognitivos Trastornos del ánimo (bipolar o depresivo) (primario o secundario) Trastornos psicóticos (trastorno esquizoafectivo)
Ánimo: maníaco	Estado de ánimo elevado o irritable, grandiosidad, hiperactividad dirigida a un objetivo con aumento de energía, habla apresurada, disminución de necesidad de sueño	Trastornos neurocognitivos Trastorno bipolar (primario o secundario) Trastornos psicóticos (trastorno esquizoafectivo)
Ansiedad	Todos presentan ánimo ansioso y síntomas fisiológicos asociados (p. ej., palpitaciones, temblores, diaforesis), puede incluir varios tipos de pensamientos (p. ej., temores catastróficos, obsesiones, <i>flashbacks</i>) y conductas disfuncionales (p. ej., compulsiones, evitación)	Trastornos neurocognitivos Trastornos del ánimo (bipolar o depresivo) (primario o secundario) Trastornos psicóticos (primarios o secundarios) Trastornos relacionados con episodios traumáticos y situaciones estresantes Trastornos de ansiedad (primarios o secundarios) Trastornos obsesivo-compulsivo y relacionados
Psicótico	Alteraciones en las pruebas de la realidad: delirios, alucinaciones, descarrilamiento del proceso de pensamiento	Trastornos neurocognitivos Trastornos del ánimo (bipolar o depresivo) (primario o secundario) Trastornos psicóticos
Síndromes con síntomas somáticos	Síntomas somáticos con pensamientos, sentimientos o conductas angustiosos asociados	Trastornos del ánimo (bipolar o depresivo) (primario o secundario) Trastornos de ansiedad (primarios o secundarios) Trastornos obsesivo-compulsivo y relacionados Trastornos relacionados con episodios traumáticos y situaciones estresantes Trastornos con síntomas somáticos
Patología de la personalidad	Patrones persistentes de regulación disfuncional emocional, de los patrones de pensamiento, conducta interpersonal, regulación de los impulsos	Trastornos neurocognitivos (demencia) Cambios de personalidad debidos a otra enfermedad médica Trastornos de personalidad

Resumen del autor basado en categorías y criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

TABLA 369-3 SÍNTOMAS/SIGNOS DE UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (un mínimo de cinco síntomas deben estar presentes un mínimo de 2 semanas consecutivas)

Ánimo deprimido (puede ser ánimo irritable en niños y adolescentes) la mayor parte del día, casi todos los días, **Q**
 Interés o placer considerablemente disminuido la mayor parte del día casi todos los días **Y**
 Pérdida o aumento de peso, o alteraciones del apetito (aumento o disminución) casi todos los días
 Cambios del sueño (insomnio o hipersomnia) casi todos los días
 Agitación o retardo psicomotor casi todos los días
 Fatiga o pérdida de energía casi todos los días
 Sensación de inutilidad o culpa casi todos los días
 Disminución de la concentración o indecisión casi todos los días
 Pensamientos recurrentes de muerte o de ideación suicida, tentativa de suicidio o un plan de suicidio específico

REGLA MNEMOTÉCNICA DE AYUDA PARA RECORDAR LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS: «SIG: E CAPS» (es decir, prescribir cápsulas de energía) para el estado de ánimo deprimido

Cambio del Sueño
 Disminución de los Intereses
 Culpa (*Guilt*)
 Disminución de la Energía
 Disminución de la Concentración
 Alteración del Apetito/peso
 Cambios Psicomotores
 Pensamientos Suicidas

SÍNTOMAS/SIGNOS DEPRESIVOS AGRUPADOS CONCEPTUALMENTE, CON FENÓMENOS COMUNES ADICIONALES

Emocionales

Estado de ánimo deprimido, tristeza, llanto
 Irritabilidad (observado a todas las edades, quizás más frecuentemente en niños/adolescentes y en ancianos)
 Ansiedad
 Pérdida de intereses o del placer (anhedonia)

De ideación

Inutilidad/autoestima disminuida
 Culpa
 Desesperanza/nihilismo
 Impotencia
 Pensamientos de muerte, de morir, de suicidio

Somáticos/neurovegetativos

Cambio en el apetito/peso
 Cambio en el sueño
 Falta de energía
 Disminución de la libido
 Problemas de concentración
 Variación circadiana de los síntomas (lo más característico es que sea por las mañanas)

Otros

Pensamiento rumiante (tendencia a ahondar sobre un tema [negativista])
 Síntomas somatomorfos o preocupación somática
 Síntomas psicóticos (los más característicos son los delirios negativistas): define el subtipo «Depresión mayor con características psicóticas»

Basado en los criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

TABLA 369-4 TRATAMIENTOS DE LA DEPRESIÓN

NOMBRE DE LA PSICOTERAPIA	ABORDAJE
Psicoterapia cognitiva	Identificar y corregir patrones de pensamiento negativista
Psicoterapia interpersonal	Identificar y trabajar sobre las transiciones del rol o las pérdidas, conflictos o déficits interpersonales
Terapia de resolución de problemas	Identificar y priorizar problemas de situación; planificar e implementar estrategias para tratar los problemas más prioritarios
Psicoterapia psicodinámica	Usar la relación terapéutica para utilizar al máximo los mecanismos de defensa y las estrategias de adaptación más saludables

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de depresión (v. tabla 369-3) pueden agruparse conceptualmente como alteraciones del estado de ánimo, de la ideación (contenido del pensamiento) y de las funciones somáticas/neurovegetativas. Curiosamente, los pacientes con enfermedad depresiva pueden ser vistos sin un estado de ánimo deprimido, aunque, por definición, deben presentar un desinterés o una falta de placer hacia actividades que habitualmente desean. También pueden exhibir una ansiedad, irritabilidad o somatización prominentes. Aunque las formas más leves de depresión mayor en la comunidad pueden remitir espontáneamente sin asistencia médica en pocos meses, los pacientes pueden tener síntomas persistentes durante meses o años, con mucha frecuencia sin buscar tratamiento.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza clínicamente mediante la obtención de hallazgos a partir de la anamnesis y la exploración del estado mental para determinar la presencia de un síndrome depresivo mayor. El diagnóstico diferencial comprende otros trastornos idiopáticos con episodios de depresión mayor, como el trastorno bipolar (que se distingue por una historia de episodios maníacos) y el trastorno esquizoafectivo (que se distingue por una historia de episodios psicóticos en ausencia de depresión). La depresión mayor puede acompañar al delirio o a la demencia, y, con frecuencia, una depresión secundaria puede acompañar a enfermedades médicas graves; estas comorbilidades requieren una asistencia cuidadosa y bien coordinada. Los métodos de detección sistemática (v. tabla 24-3) pueden ayudar a identificar los casos de depresión. Por ejemplo, usando la versión de dos ítems del Cuestionario de Salud del Paciente, el entrevistador pregunta al paciente: en las últimas 2 semanas, con qué frecuencia: 1) ¿ha tenido poco interés o placer en hacer cosas, o 2) se ha sentido decaído, deprimido o desesperanzado? Las respuestas a cada pregunta se puntúan como: 0 = nada en absoluto, 1 = varios días, 2 = más de la mitad de los días, 3 = casi todos los días. Una puntuación de 3 o más en el cuestionario de dos ítems se asocia con una probabilidad del 75% de tener un trastorno depresivo.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento se divide en tres fases: 1) aguda, en la cual se aporta el tratamiento para resolver el episodio depresivo mayor; 2) de continuación, en la cual se mantiene el tratamiento agudo durante 6-12 meses para prevenir recurrencias, y 3) de mantenimiento, para pacientes con dos, tres o más episodios de depresión recurrentes, para los que el tratamiento se mantiene indefinidamente para reducir la frecuencia y la gravedad de recurrencias futuras.^{3,4}

El tratamiento agudo de la depresión incluye psicoterapias enfocadas (tabla 369-4), que son más eficaces que la asistencial habitual y equivalentes a los fármacos cuando se utilizan en el contexto de la atención primaria. Sobre la base de la preferencia del paciente, puede ser la psicoterapia el tratamiento inicial en lugar de los fármacos en la depresión mayor leve o moderada, quizás especialmente en personas con factores psicosociales estresantes prominentes. La participación de miembros de la familia para la educación, el apoyo y algunas veces para una terapia formal puede ser una importante aproximación terapéutica principal o adyuvante. Estas terapias pueden ser administradas con una frecuencia decreciente durante las fases de continuación o de mantenimiento. Sin embargo, la psicoterapia sola es insuficiente en las formas más graves de depresión, como la depresión mayor con síntomas psicóticos. Los metaanálisis indican que la combinación de medicación con psicoterapia es más eficaz que la medicación sola en el tratamiento inicial de la depresión mayor leve a moderada.⁵

Los fármacos deberían utilizarse como tratamiento inicial para la mayoría de los pacientes con formas más graves de depresión mayor. Los fármacos antidepressivos (tabla 369-5) también son eficaces para el tratamiento agudo, de continuación y de mantenimiento. Sin embargo, los datos indican de forma global que ningún fármaco de segunda generación es previsiblemente mejor que los demás, aunque los que están dirigidos a los sistemas noradrenérgicos además de los serotoninérgicos pueden ser más eficaces en la depresión más

con influencias del desarrollo y ambientales. Las alteraciones en los sistemas cerebrales noradrenérgico y serotoninérgico están probablemente relacionadas con la eficacia de los tratamientos antidepressivos actuales. El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal es hiperactivo en la depresión, como se evidencia por la ausencia de respuesta supresora a la prueba de supresión con dexametasona, aunque esta prueba es demasiado insensible e inespecífica como para usarla como herramienta diagnóstica. Los estudios de neuroimagen en sujetos con depresión muestran una diversidad de hallazgos, incluidos volúmenes menores del hipocampo, que pueden ser el resultado de la exposición crónica a niveles elevados de cortisol, y una actividad metabólica cerebral alterada en regiones como los circuitos frontoestriados y la corteza cingulada anterior. Los estudios psicológicos cognitivos han demostrado patrones disfuncionales de pensamiento negativo, con unos pensamientos distorsionados sobre uno mismo, el futuro y el entorno. También se asocian de forma muy marcada una pobre calidad o una ausencia de relaciones sociales y acontecimientos vitales estresantes, como fallecimientos, separaciones o incapacidad funcional.

TABLA 369-5 FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS UTILIZADOS HABITUALMENTE*

NOMBRE DE LA CLASE/MEDICACIÓN ESPECÍFICA	MECANISMO DE ACCIÓN INMEDIATO	DOSIS INICIAL DE ADULTOS	RANGO DE OBJETIVO DE DOSIS DE ADULTOS [†]	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Inhiben la captación presináptica de serotonina			Náuseas, diarrea disfunción sexual, síndrome serotoninérgico	
Citalopram		20 mg/día	20-40 mg/día (máximo 20 mg/día en pacientes > 60 años)	Riesgo de prolongación de QTc/ <i>torsades de pointes</i> en pacientes de riesgo	Pocas interacciones fármaco-fármaco
Escitalopram		10 mg/día	10-20 mg/día		Enantiómero del citalopram
Fluoxetina		20 mg/día	20-40 mg/día (depresión), hasta 80 mg/día (TOC)		Semivida larga; tiende a ser activador
Paroxetina		20 mg/día	20-50 mg/día	Efectos anticolinérgicos	Tiende a ser sedante
Sertralina		25-50 mg/día	50-200 mg/día		Pocas interacciones fármaco-fármaco
Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)	Inhiben la recaptación presináptica de serotonina y noradrenalina			Náuseas, diarrea, síndrome serotoninérgico, taquicardia sinusal, ligero aumento de la presión sanguínea, temblor	
Duloxetina		30-60 mg/día	30-60 mg/día dos veces/día, máximo 120 mg/día		
Venlafaxina		37,5 mg cada 12 h	150-375 mg/día en dos veces/día		La forma de LE permite una dosis/día
Desvenlafaxina		50 mg/día	50 mg/día, máximo de 100 mg LE/día		Metabolito de venlafaxina
Antidepresivos tricíclicos (ATC)	Inhiben la recaptación presináptica de serotonina y de noradrenalina (en proporciones variables en función del ATC específico)			Efectos anticolinérgicos, sedación, hipotensión ortostática, temblor, retrasos de la conducción cardíaca, arritmias ventriculares	
Amitriptilina		25-75/mg al acostarse	150-300 mg al acostarse		Anticolinérgico intenso y sedante; objetivo para un nivel sanguíneo combinado de amitriptilina/nortriptilina de 120-250 ng/ml
Desipramina		25-75 mg/día	150-300 mg/día		Objetivo para un nivel sanguíneo de 115-250 ng/ml
Doxepina		25-75 mg al acostarse	150-300 mg al acostarse		Sedante intenso
Imipramina		25-75 mg/día	150-300 mg/día		Anticolinérgico intenso; objetivo para un nivel sanguíneo combinado de imipramina/desipramina de 180-350 ng/ml
Nortriptilina		25-50 mg al acostarse	50-150 mg al acostarse		Objetivo para un nivel sanguíneo de 50-150 ng/ml; el menos anticolinérgico de los ATC
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	Inhiben la monoaminoxidasa, la enzima que cataliza el metabolismo oxidativo de los neurotransmisores monoaminérgicos			Necesidad de una dieta libre en tiramina para evitar crisis simpaticomiméticas (hipertensivas); sedación, efectos anticolinérgicos, temblor, hipotensión ortostática	
Fenelcina		15 mg tres veces/día	45-90 mg/día en tres o cuatro veces/día		
Isocarboxacida		10 mg dos veces/día	20-60 mg/día en una o dos veces/día		
Selegilina	(inhibidor selectivo MAO-B)	5 mg dos veces/día	5 mg dos veces/día	No se requiere una dieta libre en tiramina	Se toma con alimentos
Tranilcipromina		10 mg tres veces/día	30-60 mg/día en tres veces/día		
Otros					
Bupropión	Desconocido, aunque es un inhibidor débil de la recaptación presináptica de noradrenalina y de dopamina	75-150 mg/día	300-450 mg/día	Activador; riesgo de crisis reducido al dividir las dosis y con una titulación cuidadosa de la dosis	Se requieren dosis divididas salvo que se usen formas de LS o de LE
Mirtazapina	Antagonista de los receptores α_2 y 5-HT ₂	15 mg al acostarse	30-45 mg al acostarse; máximo de 45 mg al acostarse	Sedación, hiperfagia	Se hace más estimulante en dosis más altas
Trazodona	Inhibe la recaptación presináptica de serotonina; antagonista de los receptores 5-HT ₂ y 5-HT ₃	25-50 mg al acostarse	300-600 mg al acostarse para la depresión; 25-100 mg al acostarse para el insomnio	Sedación, priapismo	Pocos efectos adversos sexuales
Vilazodona	Inhibe la recaptación presináptica de serotonina; agonista de los receptores 5-HT _{1A}	10 mg/día	40 mg/día	Náuseas, diarrea, efectos colaterales sexuales	La dosis debe aumentarse lentamente
Vortioxetina	Inhibe la recaptación presináptica de serotonina; agonista de los receptores 5-HT _{1A} ; antagonista de los receptores 5-HT ₃	10 mg diarios	20 mg diarios	Náuseas, diarrea, efectos secundarios sexuales	

*Los pacientes con cualquiera de estos medicamentos deben controlarse por los pensamientos suicidas.

[†]Los objetivos de dosis en el anciano pueden ser menores.

5-HT₂, 5-hidroxitriptamina; LE, liberación extendida; LS, liberación sostenida; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo.

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Autonomous University of Mexico de ClinicalKey.es por Elsevier en marzo 25, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

grave. Dado que los fármacos antidepresivos no suelen empezar a mejorar los síntomas durante al menos 1-2 semanas, con un beneficio máximo acumulado durante al menos 6-8 semanas, es crucial ver a los pacientes regularmente (al principio cada 1-2 semanas) con el fin de monitorizar su situación clínica, suministrar apoyo y educación y fomentar la adherencia. Los fármacos antidepresivos parecen aumentar el riesgo relativo de conducta suicida en adolescentes y adultos jóvenes, por lo que estos pacientes requieren una valoración cuidadosa del cociente beneficio/riesgo y un control estrecho. Comparativamente, en los individuos mayores de 25 años, el riesgo relativo de conducta suicida no aumenta con el tratamiento farmacológico, y se reduce considerablemente en los adultos mayores. En los pacientes con depresión psicótica, la adición de un medicamento antipsicótico (v. tabla 369-12) a un antidepresivo puede ser más eficaz que cualquiera de los dos solos. Datos crecientes indican que una sola dosis intravenosa de ketamina puede reducir rápidamente los síntomas depresivos graves en las primeras 24 h, y el aerosol nasal de esketamina está aprobado por la FDA para la depresión resistente al tratamiento. El tratamiento electroconvulsivo es preferible en las formas más graves de depresión mayor, como la depresión mayor con síntomas psicóticos, y también se utiliza en la depresión refractaria a otras formas de tratamiento. La estimulación encefálica profunda es un tratamiento en investigación para la depresión refractaria a otras formas. Hasta la fecha, las pruebas generales no respaldan la eficacia de la estimulación magnética transcranial repetida para la depresión.

La psicoterapia cognitiva con atención plena, la activación conductual y el tratamiento antidepresivo de mantenimiento pueden reducir la tasa de síntomas depresivos recurrentes o recidivantes, con una eficacia aproximadamente igual. En la depresión muy recidivante, sin embargo, la farmacoterapia de mantenimiento puede obtener los mejores desenlaces. La atención óptima de la depresión en la atención primaria y otros entornos de tratamiento puede mejorarse mediante el uso de modelos asistenciales en colaboración, aunque la falta de mecanismos de reembolso a menudo limita su puesta en práctica.

PRONÓSTICO

El tratamiento óptimo de la depresión mayor basado en las guías consigue una remisión completa hasta en el 80% de los pacientes, y la expectativa es que los pacientes con depresión mayor regresen al funcionamiento basal tras la resolución de los episodios depresivos. No obstante, al menos un 50-70% de los pacientes sufrirán episodios recurrentes, hasta un 20% pueden experimentar una depresión mayor crónica y bastantes más tendrán solo una remisión parcial con síntomas persistentes de baja intensidad debido a una diversidad de factores, como el acceso limitado a la asistencia, la falta de adherencia y los tratamientos insuficientemente enérgicos.

TRASTORNO BIPOLAR

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El trastorno bipolar se caracteriza por episodios recurrentes de manía idiopática. La mayoría de las personas con trastorno bipolar también presentan episodios recurrentes de depresión mayor.

La prevalencia a los 12 meses de trastorno bipolar es aproximadamente de un 0,6%. Afecta ligeramente con más frecuencia a los hombres que a las mujeres. La edad media de inicio es la adolescencia tardía o la edad adulta temprana. Es posible la aparición infantil, aunque el diagnóstico puede ser difícil debido al solapamiento sintomático con otras entidades infantiles, como el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. También es posible el inicio en la edad adulta media o tardía, aunque la mayoría de los cuadros maniácos de inicio en la edad adulta tardía son secundarios a otras enfermedades médicas o fármacos en lugar de un trastorno bipolar idiopático.

BIOPATOLOGÍA

Aunque todavía permanece sin aclarar la patogenia del trastorno bipolar, los factores genéticos desempeñan un papel mayor que en los trastornos depresivos unipolares. Se ha determinado un factor hereditario asociado a varios locus específicos en escasas familias, aunque el despistaje genético todavía no es útil clínicamente y, hasta la fecha, las asociaciones génicas no han mostrado temas fisiopatológicos unificadores. La mayoría de los casos de trastorno bipolar son poligénicos y multifactoriales; los factores genéticos representan aproximadamente el 50% del riesgo para el desarrollo del trastorno. Probablemente está implicada una desregulación de los sistemas frontoestriados en las manifestaciones de la enfermedad. Aunque no son específicos para el diagnóstico, los estudios de neuroimagen estructural muestran unas proporciones ventriculoencefálicas sugestivas de atrofia parenquimatosa. El avance de fase de los ritmos circadianos centrales puede precipitar episodios de manía, por lo que la disminución de la necesidad de sueño en pacientes con manía incipiente puede producir un círculo vicioso en el que la fase avanzada de los ciclos circadianos puede conducir a una menor necesidad de sueño, lo que conlleva un aumento mayor del avance de fase. Con frecuencia, los factores estresantes psicosociales también contribuyen a que aparezcan episodios tanto de manía como de depresión.

TABLA 369-6 SÍNTOMAS Y SIGNOS DE UN EPISODIO DE MANÍA

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- Un período diferenciado de alteración; ánimo persistentemente elevado, expansivo o irritable, y actividad dirigida al objetivo o energía anómalas y persistentemente aumentadas que duran ≥ 1 semana y se presentan durante la mayor parte del día casi todos los días, Y
- Tres o más de los siguientes síntomas/signos (cuatro o más si la anomalía del estado de ánimo es solo irritabilidad):
 - Autoestima exagerada/grandiosidad
 - Necesidad de sueño disminuida
 - Más hablador o presionado para seguir hablando
 - Experiencia subjetiva de pensamientos a la carrera o fuga de ideas observados en la exploración
 - Distracción fácil
 - Aumento en la actividad dirigida a un objetivo o agitación psicomotriz
 - Implicación excesiva en actividades con un potencial elevado de consecuencias dañinas

SÍNTOMAS/SIGNOS MANÍACOS AGRUPADOS CONCEPTUALMENTE, JUNTO CON FENÓMENOS COMUNES ADICIONALES

Emocionales

- Euforia
- Irritabilidad
- Estado de ánimo lábil

De ideación

- Grandiosidad

Somáticos/neurovegetativos

- Aumento de energía
- Agitación psicomotriz
- Necesidad de sueño disminuida
- Distracción fácil

Otros

- Hiperactividad dirigida a un objetivo
- Habla apresurada
- Capacidad de juicio alterada
- Fuga de ideas
- Síntomas psicóticos (como delirios, alucinaciones o descarrilamiento de los procesos del pensamiento como asociaciones libres); definen el subtipo «manía con características psicóticas»

Tomado de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013, con autorización.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre los síntomas de manía se incluyen: un período distintivo de un estado de ánimo elevado de forma anómala y persistente (eufórico) o irritable; una hiperactividad dirigida a un objetivo, con frecuencia hacia actividades placenteras con una capacidad de juicio pobre que conduce a consecuencias financieras, psicosociales o médicas adversas a largo plazo (p. ej., gastos en juergas, actividad sexual o apuestas); aumento de energía; necesidad disminuida de sueño; lenguaje apresurado, y distracción fácil.⁵

Como en la depresión mayor, el diagnóstico se basa en los hallazgos de la anamnesis y la exploración, que muestran un patrón de episodios maniácos recurrentes (tabla 369-6) que habitualmente se intercalan con episodios depresivos mayores y que no pueden explicarse por otras enfermedades médicas, fármacos u otras sustancias. Aunque las personas con trastorno bipolar pueden llegar a estar psicóticas durante los estados de manía o de depresión, una historia de síntomas psicóticos en ausencia de manía o de depresión señala un diagnóstico diferente al trastorno bipolar. Los episodios maniácos y depresivos también pueden observarse en el curso de un delirio (cap. 25) y de una demencia (cap. 374), en tal caso los síntomas psiquiátricos se acompañan del deterioro neurocognitivo, que es el factor fundamental de estas últimas entidades.

TRATAMIENTO

Tto

La base fundamental del tratamiento del trastorno bipolar es la medicación estabilizadora del estado de ánimo con el fin de reducir la frecuencia y la gravedad de los episodios maniácos y depresivos.⁶ Entre los estabilizadores del estado de ánimo con una evidencia suficiente como para apoyar su uso se encuentran el litio (en dosis habituales de 600-1.500 mg/día o superiores administrado en 2-3 dosis según necesidad para mantener unos niveles plasmáticos de 0,6-1,2 mEq/l [hasta 1,4 mEq/l en la manía aguda]), el ácido valproico (en dosis habituales de 500-1.500 mg/día o superiores según tolerancia para lograr unos niveles plasmáticos de 50-100 µg/ml) y la carbameceptina (en dosis habituales de 400-1.200 mg/día según tolerancia para lograr unos niveles plasmáticos de 4-12 µg/ml). La combinación de litio más valproato es superior al valproato solo para la

prevención de recaídas. Sin embargo, el tratamiento con litio se asocia con una disminución de la función renal, hipotiroidismo e hipercalcemia, especialmente en pacientes con concentraciones más altas de litio.⁷ Se han ensayado diversos anticonvulsivos con menor apoyo empírico para su uso, aunque puede usarse la lamotrigina como profilaxis contra episodios depresivos (comenzando con 25 mg/día, en una dosis máxima de 200 mg/día, con una titulación lenta para reducir al mínimo el riesgo de síndrome de Stevens-Johnson). Varios fármacos antipsicóticos de segunda generación han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. por sus propiedades estabilizadoras del estado de ánimo, pero su potencial para precipitar un síndrome metabólico (y, en menor medida, discinesia tardía) debería limitar su uso como fármacos de mantenimiento para pacientes en los que otros estabilizadores del estado de ánimo sean ineficaces o se toleren mal.⁸ Para los episodios agudos de manía, los antipsicóticos de primera o segunda generación son más rápidos y eficaces que los estabilizadores del estado de ánimo, en dosis similares a las utilizadas para psicosis agudas (v. tabla 369-12). Para el tratamiento agudo de episodios depresivos, pueden requerirse antidepresivos, aunque pueden precipitar episodios de manía. Así pues, los pacientes deberían recibir primero dosis terapéuticas de un estabilizador del estado de ánimo, y la exposición a la medicación antidepresiva debería ser en la mínima dosis y duración requerida. La terapia electroconvulsiva es útil para la manía o la depresión refractaria y para pacientes con contraindicaciones relativas a los fármacos, como el embarazo.

La psicoterapia de apoyo fomenta el cumplimiento de los tratamientos de mantenimiento y ayuda a los pacientes a manejar los factores psicosociales estresantes, reduciendo al mínimo así su efecto sobre el desencadenamiento de la manía o la depresión.⁹ Para el tratamiento agudo de la depresión bipolar, también se pueden utilizar psicoterapias para la depresión unipolar basadas en la evidencia.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con trastorno bipolar vuelven a un funcionamiento basal previo entre episodios. Algunos pacientes pueden experimentar episodios debilitantes frecuentes (es lo que se conoce como «ciclado rápido»: cuatro o más episodios al año) y otros pueden experimentar un deterioro global en su actividad funcional basal a lo largo del tiempo.

OTROS TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

Aunque en pacientes con episodios depresivos mayores de larga duración debe hacerse el diagnóstico de depresión mayor crónica, otros pueden tener síntomas depresivos crónicos (≥ 2 años) más leves conocidos como trastorno depresivo persistente (distimia), que se puede tratar con una combinación de medicación antidepresiva y psicoterapia. Otros pacientes pueden tener episodios algo «menores que una depresión mayor», de menor duración, a menudo denominada depresión subsindrómica o subumbral. En estos pacientes las intervenciones psicosociales extensas pueden prevenir la progresión a una depresión mayor completamente desarrollada. El trastorno disfórico premenstrual se manifiesta con síntomas depresivos y de ansiedad cíclicos que se resuelven en la semana posterior a la menstruación y recurren en la semana previa al inicio de la misma; es el único trastorno del ánimo que puede responder a la administración cíclica breve de medicación antidepresiva.

Los trastornos bipolares menos graves comprenden el trastorno bipolar II, que se caracteriza por episodios de hipomanía (síntomas maníacos a unos niveles bajos sin un deterioro funcional sustancial y sin psicosis) y episodios de depresión mayor. Este tipo de pacientes suelen solicitar asistencia de forma característica durante los episodios depresivos más que durante las fases de hipomanía, aunque la medicación antidepresiva puede empeorar los síntomas maníacos. Así pues, es imperativo preguntar sobre una historia de síntomas maníacos o hipomaníacos en la evaluación de todos los pacientes con depresión. El trastorno ciclotímico, que incluye episodios de hipomanía y episodios depresivos de baja intensidad, puede ser difícil de distinguir del estado de ánimo inestable que se observa en los trastornos de personalidad del «grupo B» (v. más adelante).

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

DEFINICIÓN

Los trastornos de ansiedad (tabla 369-7) son un grupo de entidades cuya marca distintiva es la ansiedad idiopática, que se acompaña de forma característica de síntomas psicológicos (en el contenido del pensamiento) y síntomas somáticos.⁸ La ansiedad es un síntoma acompañante habitual en muchos otros trastornos psiquiátricos, pero los trastornos de ansiedad primarios carecen de los déficits neurocognitivos, de los síntomas depresivos o maníacos o de los síntomas psicóticos que se observan en otros trastornos. Los trastornos obsesivo-compulsivos y relacionados con traumas y situaciones estresantes se clasifican separadamente de los trastornos de ansiedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos de ansiedad constituyen un problema mundial. El trastorno de pánico tiene una prevalencia a los 12 meses del 2 al 3%. El trastorno de ansiedad generalizada tiene una prevalencia aproximada a los 12 meses del 3%, y las fobias colectivamente tienen una prevalencia del 10 al 15% en la población adulta. En conjunto, los trastornos

TABLA 369-7 TIPOS DE TRASTORNOS DE ANSIEDAD

TRASTORNO DE ANSIEDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES
Trastorno de pánico	Ataques de pánico recurrentes inesperados, típicamente con ansiedad anticipatoria y comportamiento elusivo
Trastorno de ansiedad generalizada	Ansiedad y preocupación excesiva que no reúne criterios de otros trastornos de ansiedad, duración ≥ 6 meses
Fobias	
Agorafobia	Ansiedad acerca de (o evitar) lugares o situaciones de las cuales escapar pudiera ser difícil o embarazoso o en las que pudiera no haber ayuda disponible en el supuesto de síntomas de pánico
Fobia social (trastorno de ansiedad social)	Ansiedad provocada por la exposición a situaciones sociales, de forma característica con el comportamiento elusivo subsiguiente; puede ser generalizada (como respuesta a muchas situaciones interpersonales) o específica, como respuesta a una situación social particular (p. ej., acudir a un restaurante público, hablar en público)
Fobia específica	Ansiedad provocada por la exposición a un objeto específico temido o a una situación (no social), de forma característica con el comportamiento elusivo subsiguiente

Resumen del autor basado en las categorías y criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

de ansiedad pueden presentar la prevalencia más alta de todos los trastornos psiquiátricos primarios en los ámbitos de atención primaria. No se dispone de datos claros sobre las frecuencias de incidencia. Los trastornos de ansiedad en general comienzan entre la adolescencia y la mitad de la cuarta década de la vida. La mayoría de los síntomas de ansiedad con un inicio en la vida adulta más tardía son debidos a trastornos del estado de ánimo o a trastornos neurocognitivos o son secundarios a enfermedades médicas o a fármacos; los verdaderos trastornos de ansiedad primarios de comienzo tardío están desencadenados con frecuencia por traumas u otros acontecimientos vitales estresantes.

BIOPATOLOGÍA

La ansiedad puede ser entendida en parte como una reacción inapropiada a la respuesta del sistema del estrés, habitualmente conocida como respuesta de «lucha o huye». Sin embargo, es importante reconocer que las respuestas implican a una gran variedad de sistemas cognitivos, motores, neuroendocrinos y autónomos y, por tanto, no se limitan a las manifestaciones de la actividad del sistema nervioso simpático. Se cree que la «red de prominencia» desempeña un papel crucial en la coordinación neurobiológica de la ansiedad. La amígdala recibe aferencias excitatorias glutamatergicas desde varias áreas corticales y desde el tálamo, lo que le permite responder a una amplia variedad de estímulos, incluidas aferencias sensoriales desde el mundo exterior, así como estresantes que son procesados y reconocidos por las áreas de asociación corticales. La amígdala emite proyecciones a muchas regiones cerebrales de las que dependen las manifestaciones clínicas de la respuesta de ansiedad, en parte a través de sus proyecciones directas a centros importantes de los sistemas monoaminérgicos: las neuronas dopaminérgicas del área tegmentaria ventral mesencefálica, las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* y las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe.

Desde la perspectiva de la psicología cognitiva, la patogenia de muchos de los trastornos de ansiedad, particularmente el pánico, puede entenderse como interpretaciones erróneas catastróficas de las sensaciones somáticas normales. Un individuo vulnerable puede ser consciente de una sensación somática normal o mínimamente anómala, que es interpretada como algo preocupante, lo que conduce, por tanto, a una activación del simpático y de otros sistemas autónomos, lo que a su vez conduce a sensaciones somáticas ulteriores (p. ej., taquicardia, diaforesis) que precipitan un círculo vicioso de pensamientos y síntomas somáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los individuos experimentan uno o más síntomas somáticos (tabla 369-8) que acompañan a la ansiedad psíquica, independientemente de si la ansiedad es un componente normal o forma parte de un proceso patológico. Estos síntomas somáticos pueden estar referidos a prácticamente cualquier órgano o sistema.

Muchos trastornos de ansiedad incluyen fases agudas diferenciadas de síntomas conocidas como ataques de pánico. En un ataque de pánico, el paciente experimenta un aumento brusco de la ansiedad, pensamientos relacionados con temores y síntomas somáticos en el transcurso de escasos minutos («inicio *in crescendo*»). Los síntomas agudos se resuelven rápidamente, normalmente en 1 h o menos.

Trastorno de pánico

El trastorno de pánico consiste en ataques de pánico recurrentes. Aunque algunos ataques de pánico pueden precipitarse mediante situaciones reconocidas como estresantes, al

menos algunos ataques deben ser inesperados («por arte de magia»). Algunos pacientes también muestran ansiedad anticipatoria, durante la cual experimentan angustia psíquica continuada al preocuparse por un futuro ataque de pánico o por los efectos del ataque (humillación si el ataque sobreviene en la vía pública). Además, los pacientes manifiestan un comportamiento elusivo alejándose de desencadenantes conocidos o de situaciones en las que pudiera ser peligroso padecer un ataque de pánico (p. ej., conduciendo) o que sean particularmente incómodas (p. ej., en espacios públicos). En bastantes pacientes la ansiedad anticipatoria y el comportamiento elusivo pueden ser más discapacitantes que los propios ataques de pánico. El comportamiento elusivo puede solaparse con agorafobia, que se define como un temor estresante y discapacitante de lugares o situaciones de las que escaparse puede ser difícil o embarazoso o para las que puede no haber ayuda disponible en el caso de síntomas semejantes al pánico. Entre las situaciones habituales en las que puede presentarse agorafobia se incluyen estar solo fuera del domicilio, permanecer en puentes o en túneles, viajar en coche o permanecer en atascos o aglomeraciones. Un tercio o más de los pacientes con trastorno de pánico tienen agorafobia concomitante, mientras que otros tienen agorafobia sola o asociada con otros trastornos.

Trastorno de ansiedad generalizada

Esta enfermedad más heterogénea se define por la presencia de ansiedad clínicamente significativa y síntomas somáticos asociados durante 6 meses o más. A menudo otras enfermedades que producen ansiedad anulan en la jerarquía diagnóstica el trastorno de ansiedad generalizada.⁹

TABLA 369-8 MANIFESTACIONES SOMÁTICAS COMUNES DE LA ANSIEDAD

CARDIORRESPIRATORIAS

Palpitaciones
Dolor torácico
Disnea o sensación de asfixia

GASTROINTESTINALES

Sensación de atragantamiento
Dispepsia
Náuseas
Diarrea
Distensión o dolor abdominal

GENITOURINARIAS

Frecuencia o urgencia urinaria

NEUROLÓGICAS/AUTÓNOMAS

Diaforesis
Rubefacción o escalofríos
Mareo o presíncope
Parestesias
Temblor
Cefalea

Ansiedad social y fobias

Las fobias son un grupo de enfermedades definidas por la capacidad constante de un estímulo ambiental específico para desencadenar una respuesta de ansiedad patológica. La exposición a semejantes estímulos casi siempre provoca esta respuesta, por lo que el paciente evita el estímulo siempre que sea posible o soporta el estímulo con una angustia considerable. Además de la agorafobia, los otros tipos principales de fobias son la fobia social (trastornos de ansiedad social)¹⁰ y las fobias específicas (v. tabla 369-7).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los trastornos de ansiedad debe basarse en la consideración tanto de los aspectos sindrómicos como etiológicos. Desde una perspectiva sindrómica, se requiere una anamnesis cuidadosa y una exploración del estado mental con el fin de determinar el patrón de ansiedad y los síntomas asociados y si el fenómeno se ajusta al patrón de cualquiera de los trastornos de ansiedad descritos anteriormente. La anamnesis y la exploración del estado mental también deben valorar la presencia de cualquier otro trastorno psiquiátrico que pudiera ser realmente comórbido con el trastorno de ansiedad, pero que también pudiera reemplazar al trastorno de ansiedad en la jerarquía diagnóstica. Por ejemplo, puede observarse un estado de ansiedad generalizada como parte de los trastornos neurocognitivos (delirio o demencia), trastornos depresivos o bipolares y trastornos psicóticos.

Desde una perspectiva etiológica, es importante determinar si el trastorno de ansiedad es primario (idiopático) o secundario a una enfermedad sistémica o neurológica (v. tabla 369-1). La evaluación debería incluir pruebas de laboratorio (p. ej., un despistaje de tóxicos), según dictamine el diagnóstico diferencial que se derive de la evaluación clínica.

TRATAMIENTO

Tto

Existe una evidencia empírica derivada de los ensayos clínicos controlados que demuestra la eficacia de las psicoterapias cognitivo-conductuales para la mayoría de los trastornos de ansiedad. Este tipo de tratamientos, que usan los principios de la teoría del aprendizaje para extinguir los comportamientos que no ayudan y refuerzan de forma positiva el comportamiento más funcional, ayudan al paciente a saber identificar y corregir los patrones disfuncionales de pensamiento («pensamientos automáticos») que subyacen o desencadenan la cascada cognitivo-fisiológica de las respuestas de ansiedad patológica. La terapia cognitivo-conductual puede usarse como tratamiento único, especialmente para fobias específicas, o combinada con farmacoterapia. Con frecuencia, la terapia cognitivo-conductual puede administrarse como una parte de la terapia familiar (p. ej., para ayudar a los miembros de la familia a evitar el comportamiento que refuerza inadvertidamente los síntomas del paciente) o en el contexto de la terapia de grupo.

Aunque los fármacos ansiolíticos, como las benzodiazepinas (tabla 369-9), habitualmente aliviarán los síntomas agudos de ansiedad, la preocupación sobre su eficacia a largo plazo y los efectos secundarios (p. ej., riesgo de abuso, riesgo de deterioro neurocognitivo o de caídas) hacen de los fármacos antidepressivos los agentes farmacológicos más atractivos para la mayoría de los trastornos de ansiedad (v. tabla 369-5). La mayoría de los antidepressivos, con la excepción probable del bupropión, son útiles para el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada y la fobia social.

TABLA 369-9 FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS SELECCIONADOS*

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	INTERVALO DE OBJETIVO DE DOSIS [†]	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Benzodiazepinas			Sedación, ataxia, riesgo de caídas	Potencial de abuso/dependencia
Loracepam	0,5 mg de dos a cuatro veces al día	2-6 mg, tres o cuatro veces al día		Absorción i.m. fiable
Diacepam	2-5 mg dos o tres veces al día	10-40 mg, dos o tres veces al día		Semivida del fármaco larga y metabolitos activos
Triazolam	0,125 mg al acostarse	0,125-0,25 mg al acostarse	Insomnio de rebote	Usado como hipnótico
Clordiazepóxido	5 mg dos o tres veces al día	10-40 mg, dos o tres veces al día		Semivida del fármaco larga y metabolitos activos
Temacepam	7,5 mg al acostarse	7,5-30 mg al acostarse		Usado como hipnótico
Alprazolam	0,25 mg tres o cuatro veces al día	2-8 mg, tres o cuatro veces al día	Posiblemente mayor potencial adictivo	
Cloracepato	7,5-15 mg dos o tres veces al día	15-60 mg, dos o tres veces al día		
Fluracepam	15-30 mg al acostarse	15-30 mg al acostarse	Somnolencia diurna	Usado como hipnótico
Oxacepam	10-15 mg tres o cuatro veces al día	10-30 mg tres o cuatro veces al día		
Clonacepam	0,5 mg dos o tres veces al día	0,5-5 mg dos o tres veces al día		Duración de acción larga
Zaleplón	5-10 mg al acostarse	5-20 mg al acostarse		Hipnótico «no benzodiazepínico»
Zolpidem	5-10 mg al acostarse	5-10 mg al acostarse		Hipnótico «no benzodiazepínico»
Eszopiclona	1-2 mg al acostarse	1-3 mg al acostarse		Hipnótico «no benzodiazepínico»
β-bloqueantes				
Propranolol	20 mg dos veces al día	Individualizar, 40-120 mg/día	Bradycardia, hipotensión, posible enteldecimiento mental	Solo ayuda en los síntomas somáticos de la ansiedad con mediación simpática

*Los antidepressivos (v. tabla 369-5) suelen ser los fármacos de primera elección para los trastornos de ansiedad primarios.

[†]Los objetivos de dosis en el anciano pueden ser más bajos.

TABLA 369-10 TIPOS HABITUALES DE OBSESIONES Y COMPULSIONES EN EL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

OBSESIONES

Agresivas (miedo de autolesionarse o de lesionar a los demás, de soltar obscenidades o de otros actos agresivos no deseados; imágenes violentas u horribles o de horrosas no deseadas)
Contaminación (preocupaciones acerca de suciedad, gérmenes, desechos o secreciones corporales, contaminantes ambientales o animales/insectos)
Sexuales (preocupaciones acerca de imágenes o impulsos sexuales no deseados)
Acopio/ahorro
Religiosas (escrupulos) (preocupaciones excesivas acerca de sacrilegio, blasfemia, bien/mal, moralidad)
Necesidad de simetría/exactitud
Somáticas (preocupación excesiva acerca de enfermedades, partes del cuerpo o el aspecto físico)

COMPULSIONES

Limpieza/lavado (lavado de manos, ducha u otro tipo de aseo excesivo o ritual)
Comprobación (comprobar cerraduras, estufas, dispositivos; comprobaciones corporales relacionadas con obsesiones somáticas; comprobar que no se hirió o se herirá uno mismo o a los demás)
Rituales repetitivos (relectura o reescritura; actividades rutinarias para atravesar una puerta o levantarse de una silla)
Recuentos
Orden/colocación
Acopio/ahorro

Adaptado de Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1006-1011.

PRONÓSTICO

En general, la mayoría de las personas con trastornos de ansiedad continuados tienden a presentar una evolución crónica con síntomas recidivantes y remitentes. En pacientes con trastornos de ansiedad más crónicos deben usarse terapias de mantenimiento, aunque las pruebas que apoyan el tratamiento a largo plazo no son tan sólidas como en los trastornos psicóticos y del ánimo.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Aunque la ansiedad suele ser prominente en el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), el TOC presenta una patología diferente, que, probablemente, esté más estrechamente relacionada con otras afecciones, como el trastorno dismórfico corporal, el trastorno por acumulación, la tricotilomanía (o manía depilatoria) y el trastorno de excoiación (dermatilomanía).

Los pacientes con TOC tienen obsesiones o compulsiones recurrentes (tabla 369-10), y la mayoría de los enfermos tienen ambas. El TOC no debería confundirse con los rasgos o el trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo, que se describen más adelante en «Trastornos de la personalidad». Las obsesiones, que no deben confundirse con obsesionarse con un tema (rumiación), son pensamientos recurrentes y persistentes, característicamente producen angustia, y se experimentan como intrusos y no deseados en algún momento durante la evolución del trastorno. Esta última cualidad puede describirse en el lenguaje como: «No sé de dónde viene este pensamiento» o «No sé por qué tengo este pensamiento, ¡realmente nunca haría tal cosa!» Las compulsiones son conductas o actos mentales repetitivos que el individuo se siente impulsado a realizar en respuesta a una obsesión o de acuerdo con reglas rígidas. Por ejemplo, el lavado de manos compulsivo puede relacionarse con pensamientos obsesivos acerca de los gérmenes o la contaminación. Característicamente, los pacientes con TOC intentan ignorar, suprimir o neutralizar sus obsesiones, pero hacerlo les causa una gran inquietud psíquica. Los pacientes con TOC pueden pasar muchas horas del día relacionadas con sus obsesiones y compulsiones.

La prevalencia a los 12 meses del TOC es aproximadamente del 1%, y se inicia característicamente en la infancia, la adolescencia o los adultos jóvenes. La frecuencia de remisión es baja en los adultos, y la mayor parte de las personas presentan una evolución recidivante remitente. La patología probablemente implica una alteración funcional de los sistemas frontoestriados, así como una función fundamental de los sistemas serotoninérgicos centrales. Las obsesiones y compulsiones pueden representar el desencadenamiento inadecuado de *scripts* (secuencias de órdenes) neuronales que dan lugar a pensamientos y conductas que se han comparado con los *scripts* implicados en el aseo animal y otras conductas complejas, pero estereotipadas.

Los únicos antidepressivos eficaces en el TOC son los que tienen una actividad intensa sobre los sistemas serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y el compuesto tricíclico clomipramina. Las terapias cognitivo-conductuales también tienen una eficacia bien demostrada, a menudo en combinación con la farmacoterapia.¹¹ La estimulación cerebral profunda¹² dirigida a la cápsula ventral/cuerpo estriado ventral está aprobada por la FDA (como una exención de dispositivo humanitario) para el TOC grave rebelde al tratamiento, aunque su papel exacto queda por determinar. Los ultrasonidos concentrados o enfocados son otra posibilidad experimental en casos resistentes al tratamiento.¹³

Trastorno por estrés agudo y trastorno por estrés postraumático

El trastorno por estrés agudo y el trastorno por estrés postraumático (TEPT) son manifestaciones específicas de síntomas relacionados con un episodio extremadamente traumático. Por definición, el episodio debe implicar exposición a muerte real o amenaza de muerte, lesión seria o violencia sexual, comunicadas directamente por el paciente o por miembros de la familia o amigos. Los pacientes sufren exposición repetida o extrema a detalles aversivos del episodio. Es importante reconocer que el trastorno por estrés agudo o el TEPT no se desarrollan en todos los individuos expuestos a un solo fenómeno traumático (p. ej., un desastre natural o provocado por el hombre). En su lugar, algunos individuos pueden desarrollar otros trastornos de ansiedad, depresión mayor, manía o psicosis, y en muchos puede que nunca se desarrolle ninguna psicopatología diagnosticable.

Por definición, los síntomas de TEPT persisten más de 1 mes después del episodio traumático y consisten en los siguientes tipos de fenómenos clínicos: 1) intrusión, como recuerdos, sueños y *flashbacks* intrusivos, o respuestas psicológicas o fisiológicas intensamente angustiantes a recuerdos del trauma; 2) evitación de los recuerdos angustiantes o de recuerdos externos del trauma; 3) cognición y ánimo negativos, como amnesia para algunos aspectos del episodio, pensamientos negativos acerca de sí mismo en general o culpa en relación con el episodio, emociones negativas persistentes, disminución de interés por las actividades o sentimientos de indiferencia, y 4) alteraciones del estado de alerta y la reactividad.¹⁴ El trastorno por estrés agudo, por definición, se resuelve en menos de 1 mes, con síntomas de intrusión, evitación o alerta, así como ánimo negativo o síntomas disociativos (p. ej., «en las nubes»).

La prevalencia a los 12 meses del TEPT en EE. UU. es aproximadamente del 3%, con un riesgo previsto a lo largo de la vida que alcanza un 9%. Cerca de la mitad de los adultos con TEPT presentan recuperación completa en 3 meses, pero el trastorno puede persistir durante muchos meses o años. La perspectiva de la psicología tanto cognitivo-conductual como psicodinámica es útil para conformar el tratamiento psicoterapéutico.¹⁵ Los antidepressivos también han demostrado eficacia en el TEPT. La ketamina (0,5 mg/kg por vía intravenosa) puede proporcionar un alivio rápido en pacientes con trastorno por estrés postraumático (TEPT) crónico.¹⁶ También se han utilizado otros fármacos, como la prazosina (fundamentalmente para las pesadillas y el insomnio), y antipsicóticos de segunda generación, como la risperidona y la quetiapina.

TRASTORNOS PSICÓTICOS

Entre los síntomas psicóticos, definidos como una pérdida de la percepción de la realidad, se incluyen delirios (creencias fijas falsas), alucinaciones (percepciones sensoriales falsas) y descarrilamientos en los procesos del pensamiento (p. ej., asociaciones libres). Pueden observarse síntomas psicóticos en el curso de trastornos neurocognitivos, secundarios y afectivos. Los trastornos psicóticos se definen por la presencia de síntomas psicóticos en ausencia de trastornos afectivos prominentes o déficits neurocognitivos de la intensidad compatibles con el *delirium* o la demencia. En general, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con trastornos psicóticos deberían llevarse a cabo en el contexto de la especialidad de salud mental, aunque el área de atención primaria es el punto de entrada habitual a la asistencia.

Esquizofrenia

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La esquizofrenia, el trastorno psicótico prototípico, incluye necesariamente síntomas de psicosis (síntomas «positivos») y a menudo también presenta «síntomas negativos», como aplanamiento afectivo, abulia, apatía y aislamiento social. El nivel de función está alterado en uno o más campos (p. ej., ocupacional, interpersonal o autocuidado). La prevalencia de la esquizofrenia a lo largo de la vida es ligeramente menor del 1%, y su evolución debilitante crónica cobra un peaje considerable a los pacientes, sus familias y la sociedad. La edad máxima de inicio es desde el final de la adolescencia hasta el inicio de la vida adulta, siendo ligeramente más jóvenes los hombres que las mujeres. La incidencia anual es aproximadamente de 15 por 100.000, pero con una variabilidad considerable entre muestras y poblaciones de estudio. Definida de forma estrecha como anteriormente, la enfermedad es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres.

BIOPATOLOGÍA

La patología de la esquizofrenia continúa siendo desconocida. Los estudios en gemelos muestran que la enfermedad es multifactorial. Los factores genéticos son responsables de hasta el 50% del riesgo, y parecen estar implicados múltiples genes. Los estudios de cerebros en necropsias indican un proceso neuropatológico no gliótico que produce disrupciones sutiles de la citoarquitectura cortical. Es probable que interactúen factores psicosociales y del desarrollo neural con una «lesión» cerebral no localizable que o bien está presente desde el nacimiento o se adquiere a edades tempranas de la vida. Las vías dopaminérgicas mesocorticales y mesolímbicas, así como los sistemas glutamatérgicos, son importantes en la producción de los síntomas psicóticos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la esquizofrenia se basa en la presencia de delirios, alucinaciones y desorganización del discurso y del comportamiento, a menudo acompañados de apatía y aislamiento social, que da lugar a una alteración fundamental en la situación funcional

TABLA 369-11 SÍNTOMAS Y SIGNOS DE LOS PRINCIPALES TRASTORNOS PSICÓTICOS**ESQUIZOFRENIA**

Delirios
Alucinaciones
Discurso desorganizado (descarrilamientos en el proceso del pensamiento)
Comportamiento desorganizado en gran medida o catatónico
Síntomas negativos: aplanamiento afectivo, alogia, falta de volición
Alteración importante en la situación funcional basal social o laboral
Duración de al menos 6 meses

TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO

Durante el curso de la enfermedad, al menos un episodio de síntomas psicóticos similares a la esquizofrenia *con* un síndrome afectivo (ya sea depresión mayor o manía) Y
Durante el curso de la enfermedad, al menos 2 semanas de síntomas psicóticos similares a la esquizofrenia *en ausencia* de un síndrome afectivo

TRASTORNO DELIRANTE

Uno o más delirios durante al menos 1 mes, con mayor frecuencia no extravagantes (es decir, potencialmente plausibles: ser perseguido, envenenado, infectado, amado a distancia, engañado por cónyuge o amante, o padecer una enfermedad)
No reúne los criterios completos de un episodio agudo de esquizofrenia
Funcionalmente *no* invalidado de forma sustancial salvo en lo relacionado con el impacto del delirio (o los delirios) y sus ramificaciones

Basado en los criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

durante al menos 6 meses (tabla 369-11).¹⁵ En los pacientes con episodios psicóticos similares a la esquizofrenia de menor duración, con un retorno posterior a una situación funcional basal asintomática, se diagnostica trastorno psicótico breve (< 1 mes) o trastorno esquizofreniforme (1 a 6 meses).

TRATAMIENTO

Tto

Los fármacos antipsicóticos (tabla 369-12) se usan para tratar los episodios psicóticos agudos, a menudo con un tratamiento coadyuvante con benzodiazepinas, habitualmente en el contexto de la hospitalización de pacientes agudos, de modo que el paciente pueda ser manejado de forma segura hasta que se resuelvan los síntomas agudos.¹⁶ Aunque los medicamentos antipsicóticos de mantenimiento ayudan a reducir la gravedad y la frecuencia de los episodios psicóticos agudos, son necesarios programas integrales de rehabilitación psicosocial para mejorar los desenlaces funcionales; el uso asertivo de tales programas después del primer episodio psicótico puede mejorar la evolución a largo plazo de la enfermedad. Los fármacos antipsicóticos de segunda generación («atípicos») sustituyeron a los antipsicóticos de primera generación en la práctica común en EE. UU. por sus tasas menores de efectos secundarios extrapiramidales, como la discinesia tardía, aunque su eficacia generalmente no es superior a la de los fármacos de primera generación.¹⁷ No obstante, los fármacos de segunda generación contribuyen a aumentar la obesidad y el síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia crónica (cap. 406).¹⁷ Un amplio ensayo encontró que la clozapina y los antipsicóticos inyectables de acción prolongada se asocian con la mayor reducción en las tasas de recaída.¹⁸ Los datos indican que la caripracina, un antipsicótico de nueva generación, es preferible a la risperidona para pacientes con síntomas predominantemente negativos (abstinencia, apatía, etc.).¹⁹

TABLA 369-12 FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS USADOS HABITUALMENTE

NOMBRE DEL FÁRMACO	DOSIS INICIAL PARA LA PSICOSIS EN LA ESQUIZOFRENIA*	OBJETIVO DE DOSIS PARA LA PSICOSIS EN LA ESQUIZOFRENIA†	EFFECTOS SECUNDARIOS	DOSIS EQUIVALENTE DE CLORPROMACINA (SOLO FÁRMACOS DE PRIMERA GENERACIÓN)/OTROS COMENTARIOS
Fármacos de primera generación				
			Fármacos de potencia baja: efectos anticolinérgicos, hipotensión ortostática, prolongación del intervalo QT, ictericia colestásica Fármacos de potencia alta: efectos secundarios extrapiramidales: (disonías, acatisia, parkinsonismo, síndrome neuroleptico maligno), hiperprolactinemia con galactorrea	
Clorpromacina	100 mg una vez al día	Dosis de 300-1.000 mg/día, una o dos veces al día		100 mg
Tioridacina	50-100 mg una vez al día	Dosis de 300-800 mg/día, una o dos veces al día	Retinopatía pigmentaria en dosis más altas	100 mg
Tiotixeno	2-5 mg una vez al día	Dosis de 5-60 mg/día, una o dos veces al día		5 mg
Trifluoperacina	2-5 mg una vez al día	Dosis de 5-40 mg/día, una o dos veces al día		5 mg
Perfenacina	4-8 mg una vez al día	Dosis de 8-64 mg/día, de una a tres veces al día		8 mg
Haloperidol	0,5-2 mg una vez al día	Dosis de 2-10 mg/día (hasta 40 mg/día o más en casos refractarios), una o dos veces al día		2 mg; disponible en forma depot i.m.
Flufenacina	1-2,5 mg una vez al día	Dosis de 2,5-10 mg/día (hasta 40 mg/día en casos refractarios), una o dos veces al día		2 mg; disponible en forma depot i.m.
Fármacos de segunda generación				
			Síndrome metabólico, riesgo de accidente cerebrovascular y de mortalidad en pacientes más ancianos con demencia, prolongación del intervalo QT Efectos secundarios extrapiramidales en dosis más altas	
Risperidona	0,5-1 mg una o dos veces al día	Dosis de 2-4 mg/día, una o dos veces al día		Disponible en forma depot i.m.
Olanzapina	5 mg una vez al día	5-10 mg una vez al día (hasta 20 mg/día en casos refractarios)		
Ciprasidona	20 mg dos veces al día	20-80 mg dos veces al día		
Quetiapina	25-50 mg dos o tres veces al día	Dosis de 300-800 mg/día, dos o tres veces al día		Formulación de liberación extendida para la dosis diaria única Solo formulación sublingual
Asenapina	5 mg dos veces al día	5-10 mg dos veces al día		
Paliperidona	3-6 mg una vez al día	6-12 mg una vez al día		
Iliperidona	1 mg dos veces al día	2-12 mg dos veces al día		
Lurasidona	40 mg una vez al día	40-160 mg una vez al día		
Aripiprazol	10-15 mg una vez al día	10-30 mg una vez al día		Agonista/antagonista parcial de los receptores D ₂
Clozapina	12,5 mg una o dos veces al día	300-900 mg/día, una o dos veces al día (titulación lenta entre 25-50 mg/día cada 3-7 días)	Riesgo de agranulocitosis; requiere monitorización continua del hemograma completo	Eficacia superior a la de otros antipsicóticos, aunque los riesgos hematológicos y la necesidad de monitorización limitan su uso

*Las dosis para otras indicaciones, como la agitación en delirio o demencia, pueden ser mucho menores.

†Los objetivos de dosis en el anciano pueden ser menores.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los individuos con esquizofrenia a menudo es malo, con episodios recurrentes de exacerbaciones psicóticas superpuestas a un deterioro progresivo de la situación funcional basal. Sin embargo, los fármacos antipsicóticos reducen significativamente la frecuencia de recaída. Algunos pacientes tienen una evolución más favorable, y una pequeña proporción de individuos pueden recuperarse completamente. El sexo masculino, la presencia de síntomas negativos prominentes, una edad de inicio más temprana y factores estresantes psicosociales duraderos y discordias familiares son rasgos que predicen una evolución peor. La expectativa media de vida está acortada entre 10 y 15 años debido a un comportamiento saludable malo, tasas más elevadas de otros trastornos médicos (como el síndrome metabólico) y a un riesgo de suicidio a lo largo de la vida de aproximadamente un 5-6%.

Trastorno esquizoafectivo

El trastorno esquizoafectivo es una afección crónica recurrente con una prevalencia a lo largo de la vida de aproximadamente un 0,3%. Se caracteriza por episodios de psicosis en ausencia de manía o depresión, y también por episodios de alteración del ánimo (maníacos o depresivos) con características psicóticas. Como consecuencia, el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo requiere un conocimiento de la evolución del paciente con el tiempo y no puede basarse en los hallazgos clínicos en un momento puntual. El tratamiento es sintomático e implica el uso de fármacos antipsicóticos (v. tabla 369-12), estabilizadores del ánimo (v. cuadro de tratamiento de los trastornos bipolares) y medicamentos antidepressivos (v. tabla 369-5) dirigidos a los síntomas específicos psicóticos y del ánimo. El pronóstico del trastorno esquizoafectivo es heterogéneo, pero en general intermedio entre el de la esquizofrenia y los trastornos del ánimo.

Trastorno delirante

Los trastornos delirantes se caracterizan por uno o más delirios en ausencia de la alteración del proceso del pensamiento, las alucinaciones intensas o los síntomas negativos que se observan en la esquizofrenia. Los tipos de delirio más característicos son potencialmente verosímiles («no bizarros»), como la creencia infundada de infidelidad de la pareja. El trastorno delirante tiene una prevalencia a lo largo de la vida de aproximadamente un 0,2%. La patogenia del trastorno delirante sigue siendo desconocida en gran medida. A menudo solo responde parcialmente a la medicación antipsicótica (v. tabla 369-12), pero la función de los pacientes puede permanecer sin afectación largo tiempo si son capaces de evitar actuar sobre sus delirios con la ayuda de los antipsicóticos y la psicoterapia.

TRASTORNOS CON SÍNTOMAS SOMÁTICOS Y OTROS RELACIONADOS

Anteriormente denominados *trastornos somatoformes*, los trastornos con síntomas somáticos se caracterizan tanto por síntomas somáticos como por pensamientos, sentimientos o conductas que son angustiosos e incapacitantes (tabla 369-13). Aunque una enfer-

TABLA 369-13 TRASTORNOS CON SÍNTOMAS SOMÁTICOS Y RELACIONADOS

TIPO	PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Trastorno con síntomas somáticos	Uno o más síntomas somáticos angustiantes, junto con pensamientos, sentimientos o conductas excesivas relacionadas con estos síntomas; incluye la mayor parte de los términos anteriores de trastorno por somatización, trastorno por dolor, trastorno somatoforme no diferenciado, y muchos con el diagnóstico previo de hipocondría
Trastorno de ansiedad por enfermedad	Preocupación por la enfermedad y conductas excesivas relacionadas con la salud, en ausencia de síntomas somáticos, o desproporcionadas con ellos; incluye algunos pacientes con el diagnóstico anterior de hipocondría
Trastorno de conversión (trastorno con síntomas neurológicos funcionales)	Síntomas somatoformes neurológicos (excepto dolor) con evidencia clínica incompatible con enfermedades médicas neurológicas o generales reconocidas (p. ej., parálisis, ceguera, descoordinación, fenómenos pseudoconvulsivos, alteraciones de memoria o neurocognitivas de otro tipo)
Factores psicológicos que influyen en otras enfermedades médicas	Factores psicológicos que influyen adversamente en un síntoma o enfermedad médica (no un trastorno mental) empeorando su evolución, interfiriendo en el tratamiento, añadiendo riesgos de salud a los ya conocidos o afectando a la fisiopatología subyacente
Trastorno facticio (frecuentemente llamado síndrome de Münchausen)	Falsificación de signos o síntomas físicos o psicológicos, con conductas de búsqueda de ayuda o atención sanitaria, en ausencia de recompensa externa clara

Resumen del autor basado en criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

medad física identificable es insuficiente para explicar completamente la presentación del paciente, en todos estos trastornos (salvo en el trastorno facticio), la angustia y la disfunción *no* se producen conscientemente y, por tanto, son tan inquietantes y desconcertantes para los pacientes como lo serían los síntomas similares producidos por una enfermedad física. La simulación es el fingimiento consciente de una enfermedad para obtener una ganancia, y por ello no se considera un trastorno mental en absoluto.

TRATAMIENTO

Tto

El manejo de pacientes con trastornos con síntomas somáticos a menudo es difícil porque los facultativos deben mantener de forma simultánea un nivel de vigilancia apropiado para una enfermedad física no diagnosticada a la vez que deben evitar intervenciones innecesarias. Las claves para la asistencia continua se basan en el mantenimiento de una alianza terapéutica, las visitas regulares a la consulta, la empatía con la angustia vívida del paciente sin alimentar su creencia sobre un trastorno físico identificable y el tratamiento energético de la depresión, la ansiedad u otra psicopatología asociada. Los fármacos antidepressivos pueden beneficiar a pacientes seleccionados (p. ej., algunos síndromes de dolor crónico), incluso en ausencia de otra comorbilidad psiquiátrica.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

La personalidad se define como la gama de patrones perdurables de experiencia mental interna y conducta, como el afecto y la regulación de los impulsos, los mecanismos de defensa y adaptación, y la capacidad de relación interpersonal. Probablemente, los modelos dimensionales de personalidad (es decir, el uso de múltiples medidas continuas de conceptos como neuroticismo, extraversión y apertura a la experiencia) constituyan una representación más exacta del espectro de la personalidad humana, pero las categorías de clasificación diagnóstica (es decir, los trastornos de la personalidad) son más útiles para determinar el pronóstico y el tratamiento por los clínicos.¹⁸ La personalidad y los trastornos de la personalidad son el resultado de interacciones complejas entre factores genéticos, ambientales y del desarrollo. La prevalencia acumulada puntual de todos los trastornos de la personalidad en la población adulta general es de aproximadamente un 10-15%, con tasas de incluso un 50% en pacientes que reciben asistencia psiquiátrica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Un trastorno de personalidad se diagnostica cuando los rasgos de personalidad duraderos conducen a una alteración o disfunción generalizada (si es variable) en un margen de situaciones (tabla 369-14). Para el diagnóstico de los trastornos de la personalidad, hay que distinguir entre *rasgos* de la personalidad, que por definición son duraderos, y *estados* limitados en el tiempo. La mayoría de las personas pueden retroceder a estilos de personalidad menos adaptativos que no son característicos de sus rasgos de personalidad basales en el contexto de importantes factores psicosociales estresantes.

TRATAMIENTO

Tto

En muchas personas afectadas, tratar de alterar la estructura fundamental de la personalidad no es un objetivo realista. En cambio, un objetivo más realista es ayudar a los pacientes a aumentar al máximo el uso de sus fortalezas de personalidad al tiempo que se reducen al mínimo los efectos dañinos de la disregulación emocional, las defensas disfuncionales y el comportamiento destructivo. La terapia dialéctica del comportamiento es una psicoterapia centrada y basada en la evidencia que se apoya en técnicas específicas cognitivo-conductuales que reduce el comportamiento autolesivo y suicida en pacientes con un trastorno límite de la personalidad.

Aunque la farmacoterapia no es el pilar fundamental del tratamiento de la mayoría de los trastornos de la personalidad, los fármacos pueden ser útiles en pacientes seleccionados. Los fármacos antipsicóticos pueden utilizarse para tratar una paranoia en aumento en el trastorno paranoide de la personalidad o para la reducción a corto plazo en la regulación emocional y de impulsos en un amplio rango (con frecuencia en el grupo B; v. tabla 369-14) de trastornos de la personalidad en los momentos de crisis. Para el tratamiento más largo de la disregulación emocional en los trastornos límite de la personalidad y otros del grupo B, pueden utilizarse estabilizadores del estado de ánimo o antidepressivos.

SUICIDIO Y EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DE SUICIDIO

El suicidio es una causa principal de fallecimiento en todo el mundo.¹⁹ Las tasas de suicidio en EE. UU. tienen un promedio de 11 por 100.000 habitantes al año aproximadamente, con una variabilidad geográfica y demográfica considerable. De todos los

TABLA 369-14 TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

TIPO DE TRASTORNO DE LA PERSONALIDAD	PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS IDENTIFICADORAS
GRUPO A: RARO/EXCÉNTRICO	
Trastorno esquizoide de la personalidad	Indiferencia hacia las relaciones sociales, restricción de la expresión emocional
Trastorno esquizotípico de la personalidad	Incomodidad en las relaciones cercanas, distorsiones cognitivas o perceptivas, comportamiento excéntrico
Trastorno paranoide de la personalidad	Desconfianza y suspicacia dominante de los motivos de los otros interpretados como malévulos
GRUPO B: DRAMÁTICO/EMOCIONAL/ERRÁTICO	
Trastorno límite de la personalidad	Inestabilidad de las relaciones interpersonales, la autoimagen y los afectos, e impulsividad considerable
Trastorno narcisista de la personalidad	Grandiosidad, necesidad de admiración y falta de empatía
Trastorno antisocial de la personalidad	Indiferencia generalizada y violación de los derechos de los demás, ausencia de verdaderos remordimientos («conciencia»)
Trastorno histriónico de la personalidad	Emotividad excesiva dominante (teatralidad) y búsqueda de atención
GRUPO C: ANSIOSO/TEMEROSO	
Trastorno elusivo de la personalidad	Inhibición social, sentimientos de incapacidad y sensibilidad hacia los puntos de vista negativos de otros
Trastorno dependiente de la personalidad	Necesidad excesiva y generalizada de ser cuidado, dando lugar a conducta sumisa y empalagosa y a temores de separación
Trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad	Preocupación generalizada por el orden, el perfeccionismo y el control mental e interpersonal

Resumen del autor basado en los criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

TABLA 369-15 ALGUNOS RIESGOS IMPORTANTES PARA EL SUICIDIO Y LAS TENTATIVAS DE SUICIDIO

Trastorno mental, particularmente depresión, bipolaridad, abuso de sustancias, trastornos psicóticos y de la personalidad
Otros síntomas de angustia psíquica aguda, particularmente la desesperación y los ataques de pánico
Historia previa de tentativa de suicidio
Historia familiar de suicidio o de tentativa de suicidio (y, en menor medida, de cualquier tipo de trastorno mental)
Violencia familiar, como abusos físicos o sexuales
Acceso a armas de fuego o a otras prácticas potencialmente letales
Encarcelamiento
Exposición al comportamiento suicida de otros (familia, compañeros, figuras públicas)
Aislamiento social
Discordias interpersonales u otras angustias psicosociales
Factores demográficos, incluidos sexo masculino, caucásico no hispano o amerindio/nativo de Alaska, edad avanzada

grupos demográficos basados en la edad, sexo y raza, las tasas de suicidio más altas se producen en EE. UU. en los hombres caucásicos más mayores, mientras que el suicidio es la tercera causa principal de fallecimiento en adolescentes y en adultos jóvenes y es la décima causa principal de muerte en la población global. Los intentos de suicidio, más de 10 veces más frecuentes que la muerte por suicidio, provocan una morbilidad y una utilización considerables de los recursos sanitarios.

El suicidio es una causa de muerte potencialmente prevenible, aunque, a pesar de la investigación considerable acerca de los riesgos del comportamiento suicida, no pueden realizarse con certeza predicciones específicas sobre los riesgos del comportamiento de un individuo. El eje de la evaluación clínica es una valoración sistemática de los riesgos de suicidio (tabla 369-15), junto con preguntas directas acerca de los pensamientos del paciente que conciernen a la muerte, el hecho de morir y el suicidio, los planes específicos (en idea o en acción) para el suicidio y los detalles de cualquier tipo de tentativa. Aunque la mayoría de las personas que intentan suicidarse no mueren, un antecedente de un intento de suicidio supone un gran riesgo de muerte posterior por suicidio. Los intentos de suicidio y las amenazas verbales siempre deberían ser evaluados con cuidado y nunca desestimados como «gestos» o comportamientos de «búsqueda de atención». Los pacientes con un riesgo de suicidio elevado deberían ser remitidos para una evaluación psiquiátrica, con una derivación urgente si el riesgo se considera inminente o en aumento.

TABLA 369-16 CONSIDERACIONES GENERALES PARA DECIDIR LA DERIVACIÓN DE UN PACIENTE A LA ASISTENCIA PSIQUIÁTRICA ESPECIALIZADA

Diagnóstico y atención continuada de trastornos mentales graves/crónicos como el trastorno bipolar, trastornos psicóticos como la esquizofrenia y síntomas psicóticos de otros trastornos
Manejo de formas más graves de otros trastornos mentales y aquellos refractarios al tratamiento, como la depresión, trastornos de ansiedad y trastornos por abuso de sustancias
Necesidad de una evaluación o un manejo seguro, como capacidad para el suicidio, homicidio u otras situaciones agresivas, o incapacidad para el autocuidado
Evaluación de la capacidad de toma de decisiones
Incertidumbre diagnóstica
Comorbilidades psiquiátricas que complican el diagnóstico o el tratamiento, incluidos trastornos de la personalidad y por abuso de sustancias que coexisten con otros trastornos psiquiátricos
Comorbilidades psiquiátrico-médicas que complican el diagnóstico o el tratamiento, como el manejo de trastornos psiquiátricos durante el embarazo
Necesidad de un experto en el tratamiento psicofarmacológico
Necesidad de un experto en otras terapias somáticas (p. ej., terapia electroconvulsiva, luminoterapia)
Necesidad de un experto en psicoterapia o en otras intervenciones psicosociales

CUÁNDO DERIVAR A UN PACIENTE PARA UNA VALORACIÓN PSIQUIÁTRICA

Las decisiones clínicas para derivar a un paciente para una evaluación psiquiátrica especializada deben tomarse sobre una base individual teniendo en cuenta tanto los hallazgos clínicos del paciente, incluida cualquier historia previa y las necesidades inmediatas, como la propia experiencia del clínico en la valoración y el manejo del trastorno (tabla 369-16).

Grado A Bibliografía de grado A

- Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164:350-359.
- Gartlehner G, Gaynes BN, Amick HR, et al. Comparative benefits and harms of antidepressant, psychological, complementary, and exercise treatments for major depression: an evidence review for a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164:331-341.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1357-1366.
- Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, et al. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2014;13:56-67.
- Amick HR, Gartlehner G, Gaynes BN, et al. Comparative benefits and harms of second generation antidepressants and cognitive behavioral therapies in initial treatment of major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:1-10.
- Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, et al. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2018;175:150-158.
- Richards DA, Ekers D, McMillan D, et al. Cost and outcome of behavioural activation versus cognitive behavioural therapy for depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388:871-880.
- Grochtdreis T, Bretschneider C, Wegener A, et al. Cost-effectiveness of collaborative care for the treatment of depressive disorders in primary care: a systematic review. *PLoS ONE*. 2015;10:1-19.
- McGirr A, Vöhringer PA, Ghaemi SN, et al. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:1138-1146.
- Chiang KJ, Tsai JC, Liu D, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2017;12:1-19.
- Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S, et al. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2014;34:130-140.
- Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;393:768-777.
- Reiter K, Andersen SB, Carlsson J. Neurofeedback treatment and posttraumatic stress disorder: effectiveness of neurofeedback on posttraumatic stress disorder and the optimal choice of protocol. *J Nerv Ment Dis*. 2016;204:69-77.
- Feder A, Parides MK, Murrrough JW, et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:681-688.
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:951-962.
- Tiihonen J, Miettinen R, Rutz E, Majak M, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:686-693.
- Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017;389:1103-1113.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

CEFALÉAS Y OTROS TIPOS DE DOLOR CEFÁLICO

KATHLEEN B. DIGRE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La cefalea, que es un síntoma muy común, puede estar provocada por una anomalía subyacente, aunque habitualmente se trata de un trastorno primario, como la cefalea migrañosa, la cefalea de tipo tensional, la cefalea en acúmulos o en racimos y la hemi-cránea paroxística.

EPIDEMIOLOGÍA

Cerca del 90% de los adultos sufren cefalea en algún momento de su vida, y aproximadamente un 75% de los niños se han quejado de dolores de cabeza hacia los 15 años de edad. En EE. UU., los costes directos e indirectos asociados con migraña son de unos 20.000 millones de dólares anuales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) menciona la jaqueca entre las 10 enfermedades más incapacitantes. Los pacientes con mayor riesgo de pérdida de días de trabajo son aquellos con migraña crónica y cefalea diaria.

En grandes estudios de poblaciones, el riesgo relativo de padecer migraña, cefaleas de tipo tensional o cefaleas en acúmulos aumenta hasta 4 veces si un pariente de primer grado tiene el mismo tipo de cefaleas. Los estudios en gemelos, especialmente en gemelos idénticos, también muestran una susceptibilidad similar.

BIOPATOLOGÍA

La cefalea se inicia mediante aferencias trigeminales que inervan los vasos sanguíneos, la mucosa, los músculos y los tejidos. Las fibras procedentes de estos orígenes convergen en el ganglio del trigémino, especialmente en la primera división. Las aferencias trigeminales terminan en el núcleo sensorial principal del par craneal V y en su núcleo espinal, que posee varios subnúcleos pequeños, de los cuales el más importante es el subnúcleo caudal. Este subnúcleo recibe aferencias desde los vasos meníngeos, las neuronas de la sensibilidad de la duramadre e incluso de la médula cervical superior, y luego las proyecta al tálamo lateral y medial a través del fascículo espinotalámico y a las regiones diencefálicas y del tronco del encéfalo que están involucradas en la regulación de las funciones autónomas. La información talámica nociceptiva asciende a la corteza sensitiva y a otras áreas del cerebro.

Aunque las cefaleas secundarias pueden estimular la vía mediante procesos como la inflamación y la compresión, los trastornos de las cefaleas primarias se producen espontáneamente a través de mediadores químicos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. La secuencia de acontecimientos comienza con la activación periférica producida por la extravasación neurogénica del plasma, activada espontáneamente o por depresión cortical propagada. Entonces se activa el complejo trigémino-cervical, especialmente el núcleo caudal, y los pacientes pueden experimentar alodinia, una entidad en la que un estímulo no doloroso es percibido como doloroso.

El aura se define como una alteración neurológica visual, sensitiva o motora que puede producirse con o sin cefalea. Se piensa que el aura se produce cuando la depresión cortical propagada provoca despolarización de las membranas. Las neuronas y la glía pueden mediar tanto la constricción como la dilatación de los vasos sanguíneos. La cefalea migrañosa tiene un claro componente genético. La migraña hemipléjica familiar puede estar producida por mutaciones del gen *CACNA1A*, que se localiza en el cromosoma 19p13.2-p13.1 y codifica los canales de calcio neuronales dependientes del voltaje. Mutaciones en el gen *CACNA1A* también causan ataxia episódica y epilepsia. Hay otra mutación sobre el gen *ATP1A2*, también llamada migraña hemipléjica familiar 2, que se localiza en el cromosoma 1q21-q23 y codifica la proteína de transporte sodio-potasio adenosina trifosfatasa (Na^+ , K^+ -ATPasa). Un tercer locus genético es el gen *SCN1A* en el cromosoma 2q24.3, que es un canal de sodio dependiente del voltaje. Además, se han asociado con la migraña muchos polimorfismos de nucleótidos simples.¹ Aunque muchos locus genéticos se relacionan con las formas más frecuentes de migraña, esta y otras cefaleas probablemente también tienen interacciones múltiples epigenéticas² con factores ambientales, y está claro que las contribuciones genéticas son complejas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con cefalea pueden describir el dolor como pulsátil, en forma de banda o cincha o como dolor continuo. Con frecuencia el dolor es unilateral, aunque puede ser bilateral. La cefalea migrañosa a menudo se asocia con náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia. Es invariablemente de moderado a grave e interfiere en las actividades.

TABLA 370-1 RAZONES PARA UNA EVALUACIÓN ADICIONAL EN LA DETECCIÓN DE CEFALÉAS SECUNDARIAS

Comienzo de las cefaleas a una edad avanzada sin historia previa o sin antecedentes familiares positivos
Empeoramiento inexplicable o anormal de migrañas existentes previamente
Cambio drástico o inusual en el carácter del pródromo de la cefalea presente previamente
Cefaleas que despiertan al paciente en medio de la noche (excepto la cefalea en acúmulos)
Cefaleas que empeoran mucho más con la posición en decúbito, solo cuando se está de pie, la tos, al estornudar o con la maniobra de Valsalva
Cefalea inusualmente intensa de inicio súbito («el peor dolor de cabeza de mi vida»)
Déficits focales que no desaparecen una vez que los ha hecho el dolor de cabeza
Cualquier hallazgo neurológico anómalo o psiquiátrico <i>de novo</i> en la exploración
Una cefalea nueva en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, una neoplasia maligna o durante el embarazo

Otras manifestaciones autónomas que pueden acompañar a la migraña, a la cefalea en acúmulos y a otras variedades de cefalea son ptosis, inyección conjuntival, lagrimeo, rinorrea, síndrome de Horner y edema facial. Las cefaleas secundarias a veces pueden parecer similares a las tensionales o migrañosas, pero las «señales de alerta» pueden indicar un trastorno cefalálgico secundario en lugar de primario (tabla 370-1). Debe prestarse una atención particular al inicio súbito de cefaleas intensas, que frecuentemente tienen una causa secundaria subyacente.³

DIAGNÓSTICO

Cinco elementos de la anamnesis son clave para la evaluación de las cefaleas. Los antecedentes familiares ayudan a determinar si una persona presenta una predisposición genética a la cefalea. La historia vital de la cefalea determina si el dolor de cabeza es nuevo o ha evolucionado a lo largo de la vida. La anamnesis de la crisis aporta las características clínicas del dolor o de los dolores de cabeza. La anamnesis médica y psiquiátrica determina si existen comorbilidades que puedan provocar o empeorar la cefalea. La anamnesis sobre medicación y tóxicos determina si el dolor de cabeza está producido o ha empeorado por fármacos o drogas que la persona haya ingerido.

El diagnóstico del tipo de cefalea se basa en el tipo de dolor, la duración del dolor de cabeza y los factores que lo acompañan (tabla 370-2). Habitualmente las cefaleas secundarias son debidas a enfermedades subyacentes, como un tumor cerebral (cap. 180), presión intracraneal aumentada o baja, una enfermedad sinusal (cap. 398) o una malformación vascular (cap. 380); al extirpar la causa, el dolor de cabeza generalmente mejora. Los dolores de cabeza que se presentan menos de 15 días al mes se denominan episódicos, mientras que los que aparecen más de 15 días al mes se consideran crónicos.

La evaluación diagnóstica de la cefalea se basa en los hallazgos clínicos. Si existe una historia típica y la exploración neurológica es completamente normal, no se necesita otra valoración. Las características de la anamnesis que con mayor probabilidad predicen una cefalea migrañosa sin un trastorno secundario fotofobia, náuseas y una naturaleza discapacitante. No obstante, si existen características atípicas en la anamnesis o cualquier alteración en la exploración neurológica, se necesita una evaluación posterior. Los pacientes con cefalea en acúmulos y con dolores de cabeza de causa indeterminada necesitan estudios de imagen para descartar causas secundarias.

En pacientes con cefalea de inicio agudo, la tomografía computarizada (TC) es la mejor técnica para valorar una hemorragia aguda como la causa del dolor de cabeza, mientras que la resonancia magnética (RM) es mejor para valorar las cefaleas más persistentes con el fin de buscar lesiones de tipo masa, evidencia de hipertensión o hipotensión intracraneal, hemisiderina (hemorragia antigua) y alteraciones congénitas (p. ej., una malformación de Chiari). En individuos mayores de 60 años con una cefalea nueva inexplicable o inusual, es necesario determinar la velocidad de sedimentación glomerular (VSG) y los niveles de proteína C reactiva (CRP) para la evaluación de una arteritis de células gigantes (cap. 69). Está indicado el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), incluyendo presión de apertura, proteínas, glucosa, células, cultivo y citología, en pacientes con sospecha de hipertensión intracraneal o meningitis.

TRATAMIENTO

El tratamiento de una cefalea aguda depende del tipo y gravedad de la misma. Para las cefaleas leves, serán suficientes analgésicos simples como el paracetamol[■] (500-1.000 mg), el paracetamol con cafeína, el ácido acetilsalicílico (250-1.000 mg)[■] y los antiinflamatorios no esteroideos[■] (AINE) (p. ej., ibuprofeno, 400-800 mg; naproxeno sódico, 220-500 mg; diclofenaco, 50-100 mg).

Tto

TABLA 370-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA CEFALEA

TIPO DE CEFALEA	GENÉTICA	EPIDEMIOLOGÍA	FENÓMENOS CARACTERÍSTICOS	DURACIÓN	SÍNTOMAS ACOMPAÑANTES
Cefalea migrañosa	Genética compleja, aunque normalmente antecedentes familiares	Más frecuente en mujeres	Unilateral, bilateral; pulsátil; moderada a grave; empeora con la actividad	Horas a días	Fotofobia, fonofobia, náuseas y/o vómitos
Cefalea de tipo tensional	Normalmente antecedentes familiares	Igual frecuencia en hombres y mujeres	Dolor similar a una presión en banda; bilateral; el dolor puede ser de leve a moderado; mejora con la actividad	Horas a días	No hay náuseas o vómitos; escasa cuantía de sensibilidad a la luz o al sonido, pero no a ambos
Cefalea en racimos	Puede haber antecedentes familiares	Más frecuente en hombres	Unilateral, dolor intenso en la cara	Minutos a horas	Ptosis homolateral, miosis, rinorrea, edema palpebral, lagrimeo
Hemicránea paroxística	Normalmente no hay antecedentes familiares	Más frecuente en mujeres	Dolor unilateral en la cara	Minutos	Ptosis homolateral, miosis, rinorrea, edema palpebral, lagrimeo; responde a la indometacina
Cefalea unilateral breve con inyección conjuntival, lagrimeo	No hay antecedentes familiares	Más frecuente en hombres	Dolor ocular unilateral; dolor orbitario	Segundos a 4 min	Inyección conjuntival, lagrimeo
Hemicránea continua	No hay antecedentes familiares	Más frecuente en mujeres	Cefalea unilateral, continua, con dolores episódicos punzantes	Continuada	Fenómenos autónomos homolaterales: ptosis, miosis, rinorrea, edema palpebral, lagrimeo; responde a la indometacina

TABLA 370-3 MEDICACIONES PREVENTIVAS PARA LA CEFALEA

FÁRMACO	USO RACIONAL	DOSIS	EFFECTOS COLATERALES	CONTRAINDICACIONES/ PRECAUCIÓN
β-bloqueantes (p. ej., propranolol, nadolol, timolol)	Migraña, cualquiera con presión arterial elevada	Propranolol, 20-80 mg; puede aumentarse	Letargo, depresión	Asma, hipotensión
Antagonistas de canales de calcio: verapamilo, amlodipino	Cefalea en racimos, presión arterial elevada	Verapamilo, 120-480 mg/día	Hipotensión	
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos:				
Naproxeno, ibuprofeno	Migraña, cefalea tensional y migraña menstrual	Naproxeno, 200-600 mg/día; Ibuprofeno, 600-800 mg dos o tres veces/día;	Digestivos	Úlceras, sensibilidad, alergia
Indometacina	Hemicránea paroxística, hemicránea continua	Indometacina, 25-50 mg tres veces/día	Digestivos	Úlceras, insuficiencia renal
Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina, imipramina	Migraña, cefalea tensional, cualquiera con deterioro del sueño	10-25 mg al acostarse; puede aumentarse	Boca seca, hipotensión ortostática, aumento de peso	Sensibilidad
Antiepilépticos: topiramato, valproato	Migraña, cefalea en racimos	Topiramato, 25-50 mg dos veces/día; valproato, 250-500 mg dos veces/día	Topiramato: pérdida de peso, litiasis renal, hipertensión intraocular Valproato: aumento de peso	Embarazo: ambos en el grupo D de la clasificación de la FDA de EE. UU.
Anticuerpos peptídicos relacionados con el gen de la calcitonina: erenumab, fremanezumab, galcanezumab	Jaquica, jaquica crónica	Erenumab 70-140 mg s.c. al mes; fremanezumab 225 mg s.c. al mes; galcanezumab 120 o 240 mg s.c. al mes	Eritema en el sitio de la inyección; síntomas nasales	Efecto desconocido sobre el embarazo

FDA, Food and Drug Administration; s.c., subcutáneo.

PREVENCIÓN

Se recomiendan fármacos preventivos cuando las cefaleas son lo suficientemente frecuentes o intensas como para interferir en la calidad de vida. La elección de los fármacos debería basarse en el tipo de cefalea (migraña, de tipo tensional), su perfil de efectos secundarios y las comorbilidades del paciente (tabla 370-3).

PRONÓSTICO

La evolución natural de una cefalea depende de bastantes factores, como el tipo de cefalea, la comorbilidad que acompaña a la cefalea y el éxito del tratamiento.⁴ Los factores de riesgo para una cefalea crónica son: sexo femenino, cefaleas de tipo migrañoso, cefaleas frecuentes, obesidad, bajo nivel educativo y socioeconómico, abuso de la medicación, depresión, ansiedad, acontecimientos vitales estresantes y apnea del sueño.

CEFALEA MIGRAÑOSA

DEFINICIÓN

La migraña es un trastorno hereditario que cursa con dolores de cabeza, de forma característica unilateral, aunque a veces bilateral, moderado a grave, que empeora con

la actividad física rutinaria, se asocia a náuseas y vómitos y se acompaña de fotofobia y fonofobia. El dolor de cabeza se presenta en cualquier momento y persiste entre 4 y 72 h. Puede producirse con o sin un aura (un síntoma neurológico focal que puede ser visual, sensitivo o motor). Las auras visuales pueden tener características positivas (fotopsias) y negativas (escotomas).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la migraña es de un 15-20% en mujeres y de un 4-7% en hombres. En los niños puede ser de incluso un 17% y es igual en niños y niñas. Durante la pubertad, la prevalencia aumenta en las niñas y permanece más elevada a lo largo de toda su vida. Las prevalencias más elevadas se producen entre los 25 y los 55 años. La migraña con aura afecta al 5% de la población adulta y el 90% de las auras son visuales. La migraña es más prevalente en personas caucásicas y en aquellas con un nivel socioeconómico o de ingresos más bajo.

Las comorbilidades que pueden asociarse a una cefalea migrañosa son epilepsia, accidente cerebrovascular, depresión, ansiedad, infarto de miocardio, foramen oval permeable, fenómeno de Raynaud, síndrome de intestino irritable y trastornos por dolor como la fibromialgia. La menstruación y la ovulación pueden aumentar la frecuencia de los dolores de cabeza.

BIOPATOLOGÍA

Se piensa que el aura de la cefalea migrañosa se debe en parte a una depresión cortical propagada, la cual se asocia a una reducción breve del flujo sanguíneo seguida de una hiperemia.⁵ Estos cambios no parecen relacionarse con la fase del dolor de cabeza. El dolor se produce cuando se estimulan las aferencias trigeminales de la duramadre.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con frecuencia la cefalea migrañosa comienza con un pródromo, que puede persistir durante horas o días, en los que el paciente nota dificultad para concentrarse o fatiga sin dolor de cabeza. Puede existir aura o no, aunque generalmente está presente antes de que comience el dolor de cabeza. La cefalea puede ser unilateral o bilateral, pulsátil, de moderada a grave y empeora con la actividad. Entre las características clínicas acompañantes se incluyen náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz y al sonido. Otras características clínicas son dolor cervical, mareos ocasionalmente, intolerancia a los olores y dificultad para pensar con claridad.

Generalmente, el aura migrañosa es visual, aunque puede ser sensitiva o puede incluir afasia o vértigo. El aura migrañosa sin cefalea comienza con un trastorno neurológico (p. ej., alteración visual), pero sin la cefalea posterior. Aunque tradicionalmente se piensa que el aura precede a la cefalea, puede estar presente durante la fase cefalálgica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la migraña se basa en la anamnesis. El diagnóstico diferencial incluye la cefalea de tipo tensional, aunque la mayoría de las cefaleas de moderadas a graves son migrañas.⁶ En pacientes con una anamnesis sugestiva de una cefalea secundaria, debería considerarse una evaluación posterior con un estudio mediante RM (v. tabla 370-2). Sin embargo, si la cefalea es característica de una migraña y los hallazgos de la exploración neurológica son normales, no se necesitan más estudios.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la migraña se divide en un tratamiento para el dolor de cabeza agudo y la prevención de ataques de migrañas posteriores. El tratamiento agudo se logra con más éxito con una asistencia específica para la migraña: un agente analgésico no específico o una terapia analgésica combinada para las migrañas más leves, y con más frecuencia una terapia agresiva específica para la migraña (tabla 370-4). Por ejemplo, en general las crisis leves pueden tratarse con éxito con analgésicos sin receta médica como el paracetamol (dosis sugerida de 650-1.000 mg) o AINE (ácido acetilsalicílico, 250-1.000 mg; ibuprofeno,

1.000-1.200 mg; naproxeno, 500-825 mg; diclofenaco, 50 mg, o ketoprofeno, 75 mg). Si las cefaleas migrañosas son moderadas a intensas, los pacientes se benefician de tratamientos antimigrañosos específicos (v. tabla 370-4), como los triptanos (sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, almotriptán, naratriptán, frovatriptán y eletriptán), la ergotamina (dihidroergotamina, tartrato de ergotamina) o el isometepteno,⁷ y la combinación de naproxeno y sumatriptán puede ser mejor que cada uno de ellos por separado⁸ (v. tabla 370-4).

Durante el embarazo, las crisis entre leves y moderadas pueden tratarse con paracetamol. Las cefaleas de intensidad moderada pueden responder a la combinación de paracetamol, mucato de isometepteno (un vasoconstrictor suave, 65 mg) y dicloralfenazona (un sedante suave, 100 mg). Entre los agentes antieméticos se incluyen la proclorperacina (10-25 mg) y la metoclopramida (2,5-10 mg).

La estratificación de la asistencia, incluido un tratamiento a medida según el tipo de cefalea, conduce a menos días de discapacidad y de uso de fármacos. Saber qué tipo de fármaco antimigrañoso específico funcionará para un paciente concreto depende del paciente. Es importante evitar el abuso de analgésicos y de otros fármacos (especialmente de los opiáceos) porque el uso excesivo puede producir una cefalea crónica diaria en individuos susceptibles. El tratamiento precoz mejora la evolución del dolor de cabeza si se compara con el tratamiento tardío. Entre las contraindicaciones para el uso de triptanos (v. tabla 370-4) se incluyen una hipertensión no controlada, evidencia clínica de cardiopatía isquémica y una angina de Prinzmetal.

Los opiáceos como el *N*-acetil-*p*-aminofenol con codeína o el butorfanol benefician a algunos pacientes, aunque la meperidina no es eficaz. Los opiáceos orales no deberían utilizarse para las cefaleas primarias crónicas recurrentes, aunque a veces (p. ej., paracetamol, 325 mg, con codeína, 30 mg) son a menudo la única opción durante el embarazo o en pacientes con enfermedad vascular grave. Cuando se usan opiáceos se requiere precaución; tanto el paciente como el facultativo deben reconocer los riesgos de una cefalea de rebote y de una posible dependencia. Los barbitúricos (con cafeína y ácido acetilsalicílico o paracetamol) no han sido eficaces en ensayos clínicos controlados, pero pueden ayudar a pacientes concretos en los que no puedan usarse (o están contraindicados) otros fármacos antimigrañosos específicos.

Para las crisis de moderadas a graves las opciones comprenden dihidroergotamina (1-2 mg por vía intranasal); sumatriptán administrado por vía oral, intranasal o subcutánea (oral, 25-100 mg; intranasal, 20 mg, y subcutánea, 4-6 mg), u otros triptanos (p. ej., naratriptán, 2,5 mg; zolmitriptán, 5 mg; rizatriptán, 10 mg; eletriptán, 40 mg; frovatriptán, 2,5 mg, o almotriptán, 12,5 mg).⁹ Si se administra ergotamina (2 mg por vía sublingual o 1-2 mg por vía oral) de forma precoz en la crisis migrañosa, puede ser eficaz si las náuseas y la vasoconstricción periférica asociadas son tolerables.

TABLA 370-4 FÁRMACOS TRIPTANOS ESPECÍFICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA AGUDA

	SUMATRIPTÁN	ZOLMITRIPTÁN	NARATRIPTÁN	RIZATRIPTÁN	ALMOTRIPTÁN	FROVATRIPTÁN	ELETRIPTÁN
Formas	s.c., nasal (AN), oral	Oral: AN	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Dosis	Oral: 50-100 mg (200 mg/24 h máx.) s.c.: 4-6 mg (12 mg/ 24 h máx.) AN: 5-20 mg (40 mg/24 h máx.) Dispositivo de administración nasal (22 mg)	2,5-5 mg (10 mg/ 24 h máx.) 5 mg (10 mg/24 h máx.)	1-2,5 mg (5 mg/ 24 h máx.)	5-10 mg (30 mg/ 24 h máx.)	6,25-12,5 mg (25 mg/24 h máx.)	2,5 mg (7,5 mg/ 24 h máx.)	20-40 mg (80 mg/ 24 h máx.)
Semivida	2-3 h	3-4 h	6-8 h	2-3 h	3-4 h	26 h	4-6 h
Cruza la barrera hematoencefálica	-	+	+	+	+	+	+
Uso con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	-	-	+	-	+	+	-
Bueno para recurrencias	-	-	+	-	-	+	-
Respuesta rápida	s.c., 10-15 min AN, 15-20 min Oral, 30 min	30 min	1-4 h	30 min	60 min	1-4 h	20-30 min
Migraña menstrual	+	+	+	+	+	+	+
Otros	En combinación con naproxeno			Reducir dosis a la mitad con propranolol			No usar con fármacos CYP3A4 (ketoconazol y algunos antibióticos macrólidos)

AN, aerosol nasal; máx., máximo; s.c., subcutáneo.

Para las crisis muy graves, habitualmente es eficaz la dihidroergotamina (1 mg por vía subcutánea o 0,5-1 mg por vía intravenosa [i.v.]), aunque generalmente se requiere un antiemético (p. ej., prometacina, 25 mg) antes de su uso intravenoso. En pacientes que no responden o que tienen contraindicaciones para los fármacos abortivos vasoactivos, son útiles el ketorolaco (60 mg por vía intramuscular [i.m.] o 30 mg i.v.), la proclorperacina (10 a 25 mg i.m. o 10 mg i.v. administrados en un período de 5 min) o la metoclopramida (10 mg i.v.). Un método experimental es la estimulación eléctrica cutánea de la parte superior de los brazos, especialmente si se aplica en los primeros 20 min del inicio del dolor.

PREVENCIÓN

Con frecuencia se recomienda un tratamiento preventivo (v. tabla 370-3) cuando los dolores de cabeza interfieren en las actividades durante 3 o más días al mes, cuando las cefaleas son intensas o prolongadas o si la migraña se complica con acontecimientos como un infarto cerebral. Entre las opciones profilácticas se incluyen bloqueantes β -adrenérgicos, antagonistas de los canales del calcio, AINE, antidepresivos tricíclicos, valproato y topiramato. El topiramato, el divalproex, el timolol, el propranolol, el metoprolol, el atenolol, el nadolol, el acebutolol, el captopril, el lisinopril y el candesartán reducen la frecuencia de migraña en un 50% o más en comparación con el placebo, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Otras alternativas son el fármaco serotoninérgico ciproheptadina (4-20 mg) o el inhibidor de la monoaminoxidasa fenelcina (30-60 mg). La acupuntura y la biorretroalimentación se han utilizado con éxito. La inyección de toxina botulínica A también es eficaz para la profilaxis de la migraña crónica. La estimulación del nervio supraorbitario también está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para evitar las jaquecas. Un nuevo y muy prometedor método son los anticuerpos peptídicos relacionados con el gen de la calcitonina.⁸ En la actualidad, está aprobado el erenumab (70-140 mg por vía subcutánea al mes),⁹ y se han observado resultados beneficiosos similares con el fremanezumab (225 mg por vía subcutánea al mes o 675 mg trimestrales)¹⁰ y el galcanezumab (carga de 240 mg y 120 mg mensuales).

PRONÓSTICO

El pronóstico para los pacientes con migraña es variable. En muchos pacientes, las cefaleas disminuyen de gravedad con la edad, aunque el aura migrañosa sin cefalea se hace más frecuente a edades mayores. La modificación de factores provocadores como la supresión de desencadenantes alimentarios (tiramina, feniletilamina, etanol), la atenuación o la prevención del insomnio y evitar desencadenantes ambientales (luz, sonido, olor) puede mejorar la evolución. Las migrañas pueden llegar a hacerse crónicas (más de 15 días al mes), especialmente cuando se asocian a obesidad, ronquidos, depresión y a un nivel socioeconómico bajo. Dado que parece existir una predisposición genética compartida a la jaqueca con aura y al accidente cerebrovascular isquémico, es importante prestar una atención cuidadosa a los factores de riesgo cardiovascular.

CEFALEA DE TIPO TENSIONAL

DEFINICIÓN

La cefalea de tipo tensional se define como una cefalea holocraneal leve o moderada sin náuseas ni vómitos. Los pacientes pueden presentar tanto fotofobia como fonofobia, pero no ambas, y la cefalea no empeora con la actividad.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia anual es de 14-93 por 100.000 individuos para la cefalea tensional episódica y de 8,1 por 100.000 para la cefalea tensional crónica. Las cefaleas tensionales son más frecuentes en mujeres que en hombres, independientemente de la edad, raza y nivel educativo. Las cefaleas tensionales son más habituales en los países occidentales y menos frecuentes en los países asiáticos, y son más frecuentes en personas caucásicas que en afroamericanos.

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la cefalea tensional se conoce peor que la de los otros tipos de cefalea. Existe una sensibilidad miofascial aumentada, sobre todo en la cefalea tensional crónica. Los factores genéticos no están claros. Con frecuencia coexisten migraña y cefalea tensional. Aunque las cefaleas tensionales no se deben a emociones o a una contractura muscular, los factores desencadenantes de una cefalea tensional son similares a los asociados a la migraña: estrés, fatiga y falta de sueño. Entre las comorbilidades en pacientes con cefalea de tipo tensional se incluyen la depresión y la ansiedad en más del 50% de los individuos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las cefaleas tensionales son habitualmente de intensidad leve a moderada, y la mayoría de los individuos no solicitan asistencia. La cefalea tensional puede ser episódica (se produce < 15 días al mes) o crónica (aparece > 15 días al mes). En bastantes

pacientes las cefaleas se mantienen episódicas, aunque alrededor del 25% progresan a una cefalea crónica. De los pacientes con cefalea tensional crónica, aproximadamente entre una cuarta parte y un tercio se mantiene crónica, la mitad puede mejorar y pasar a episódica y en alrededor de una cuarta parte puede desarrollarse una cefalea por abuso de medicación. Las cefaleas tensionales episódicas pueden durar minutos, horas o días.

DIAGNÓSTICO

Entre las cefaleas que pueden diagnosticarse erróneamente como cefalea tensional se incluyen la migraña, la hemicránea continua, la cefalea diaria persistente de reciente comienzo y las cefaleas producidas por tumores cerebrales, elevación o descenso de la presión intracraneal o arteritis de células gigantes. La mejor forma de distinguir otros tipos de cefaleas es mediante una anamnesis cuidadosa.

TRATAMIENTO

Tto

Las cefaleas tensionales episódicas en general se tratan con éxito⁹ con paracetamol (650-1.000 mg) o AINE (ácido acetilsalicílico, 250-1.000 mg; naproxeno, 250-500 mg; ibuprofeno, 200-800 mg, o ketoprofeno, 12,5-75 mg). No obstante, el uso de analgésicos durante más de 3 días a la semana puede empeorar las cefaleas y causar cefalea inducida por medicamentos.

PREVENCIÓN

Las cefaleas tensionales de tipo crónico pueden beneficiarse del tratamiento profiláctico con amitriptilina (comenzando con 10 mg al acostarse e incrementando lentamente hasta 100 mg hasta que el paciente mejore o se desarrollen efectos secundarios intolerables), nortriptilina (25-100 mg cada noche), doxepina (25-75 mg/día), maprotilina (10-25 mg/día) o fluoxetina (10-20 mg/día). Generalmente los tricíclicos son más eficaces que los inhibidores de la recaptación de serotonina. Los relajantes musculares, la fisioterapia, la inyección localizada de toxina botulínica y la acupuntura pueden ser útiles.

PRONÓSTICO

La cefalea tensional tiene un pronóstico variable. Los adolescentes con cefalea de tipo tensional y dos o más factores psiquiátricos (p. ej., depresión y ansiedad) tienen peor pronóstico.

CEFALEA EN RACIMOS Y OTRAS CEFALALGIAS TRIGÉMINO-AUTÓNOMAS

DEFINICIÓN

Las cefalalgias trigémino-autónomas, como las cefaleas en racimos, son dolores de cabeza unilaterales asociados a síntomas autónomos homolaterales. Otra cefalea trigémino-autónoma es la hemicránea paroxística, que se caracteriza por ataques de dolor de cabeza que persisten entre 5 y 30 min, es generalmente unilateral y normalmente se produce en mujeres; suele responder a la indometacina. La hemicránea continua, otra cefalea que responde a la indometacina que se observa tanto en hombres como en mujeres, se caracteriza por un dolor continuo unilateral y síntomas autónomos leves asociados; frecuentemente coexiste con una forma de cefalea crónica diaria. La cefalea neuralgiforme unilateral breve con inyección conjuntival y lagrimeo es una cefalalgia autónoma trigeminal infrecuente que aparece en hombres; las crisis de cefalea duran un corto espacio de tiempo (de segundos a 2 min).

EPIDEMIOLOGÍA

La cefalea en acúmulos se produce en 56-401 por cada 100.000 personas y es más frecuente en hombres (3:1 a 7:1). Generalmente los ataques comienzan entre los 20 y los 30 años de edad. La hemicránea paroxística aparece en 56-381 por cada 100.000 personas; afecta con más frecuencia a mujeres (2:1) y puede empezar a cualquier edad, aunque habitualmente comienza entre los 34 y los 41 años. La cefalea corta unilateral neuralgiforme con inyección conjuntival y lagrimeo es rara, y tiene una discreta prevalencia en hombres (2:1).

BIOPATOLOGÍA

La cefalea en acúmulos puede tener una predisposición genética. Estudios de imagen como la tomografía por emisión de positrones y la RM funcional muestran una activación hipotalámica posteroinferior al inicio de la cefalea en acúmulos y en otras cefalalgias trigémino-autónomas. Además, se activan el complejo trigémino-vascular y el sistema autónomo craneal. La fisiopatología de la hemicránea continua es desconocida, y existe el debate acerca de si se asocia a afectación hipotalámica o bien se asemeja a la de la migraña.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las cefaleas en acúmulos son casi siempre unilaterales, raramente bilaterales, y presentan síntomas autónomos homolaterales característicos, habitualmente lagrimeo e inyección

TABLA 370-5 CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS DE LAS CEFALALGIAS TRIGÉMINO-AUTÓNOMAS

CARACTERÍSTICAS	ACÚMULOS	HEMICRÁNEA PAROXÍSTICA	HEMICRÁNEA CONTINUA	CEFALEA CORTA UNILATERAL NEURALGIFORME CON INYECCIÓN CONJUNTIVAL Y LAGRIMEO
Sexo: M:H	1:3-7	2:1	2:1	1:2
Unilateral	+	+	+	+
Frecuencia de crisis	1-8/día	1-40/día	3-200/día	3-200/día
Duración de la crisis	15-80 min	2-30 min	Continua con exacerbaciones episódicas	5-240 s
Fenómenos autónomos	+	+	+ con exacerbaciones	+
Efecto de la indometacina	-	+++	+++	-
Tratamiento agudo al inicio	Oxígeno, sumatriptán s.c., aerosol nasal de DHE; aerosol nasal de sumatriptán o zolmitriptán (nivel de evidencia A)	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Fármacos preventivos	Verapamilo, litio, corticoides, anticonvulsivos (nivel A)	Indometacina (nivel A)	Indometacina (nivel A)	Lamotrigina, topiramato, gabapentina (nivel B)

DHE, dihidroergotamina; s.c., subcutáneo.

conjuntival y en ocasiones congestión nasal, rinorrea, ptosis, miosis, enrojecimiento y edema palpebral (tabla 370-5). El dolor se localiza generalmente por detrás o encima del ojo o en la sien, aunque pueden estar afectadas zonas como la frente, la mejilla, los dientes o la mandíbula. El dolor alcanza su intensidad máxima a los 9 min aproximadamente y tiende a terminar de forma abrupta. Los ataques se producen entre una y ocho veces al día y normalmente se describen como un dolor atroz «taladrante» o «punzante» que persiste entre 15 min y 2 h. Pueden coexistir síntomas migrañosos, como fotofobia unilateral, fonofobia y, en raras ocasiones, un aura. Al contrario que en los pacientes migrañosos, que habitualmente desean descansar, los pacientes con cefaleas en acúmulos van de un lado a otro y son incapaces de sentarse o de tumbarse. Las cefaleas en acúmulos, a menudo precipitadas por el alcohol, la histamina o la nitroglicerina, presentan una periodicidad diaria y también puede existir una periodicidad estacional. Por ejemplo, la cefalea en acúmulos episódica puede aparecer anualmente o cada 2 años, con frecuencia en la misma estación cada vez. Puede producirse una cefalea en acúmulos crónica sin una remisión.

La hemicránea paroxística es un dolor de corta duración, normalmente entre 2 y 30 min, y se produce unilateralmente alrededor del ojo, la sien o la región maxilar; a veces se precipita por los movimientos de la cabeza. Pueden aparecer manifestaciones autónomas similares a la de la cefalea en acúmulos. La tasa habitual es de hasta 40 episodios al día. Los ataques de dolor pueden ser episódicos, separados por una remisión, aunque la mayoría de los pacientes presentan una hemicránea paroxística crónica diaria sin una remisión.

Los ataques de cefalea corta unilateral neuralgiforme con inyección conjuntival y lagrimeo son unilaterales y aparecen de forma regular en el mismo lado. Aunque el dolor es insoportable, normalmente es breve, generalmente de segundos; la mayoría de los pacientes están libres de dolor entre ataques, aunque puede estar presente un dolor sordo. Los fenómenos autónomos asociados son lagrimeo e inyección conjuntival homolateral.

DIAGNÓSTICO

Entre los criterios diagnósticos de la cefalea en acúmulos figuran un dolor grave unilateral orbitario, supraorbitario o temporal que persiste entre 15 y 180 min con al menos una de las siguientes características: inyección conjuntival homolateral o lagrimeo, congestión nasal o rinorrea, edema palpebral, diaforesis en la frente y facial, miosis con o sin ptosis e inquietud o agitación.¹⁰ Los ataques se producen entre una y hasta ocho veces al día. No existe otra causa para el trastorno.

La hemicránea paroxística se define como un dolor unilateral que persiste entre 2 y 30 min, alrededor de cinco veces al día, con una o más características autónomas como inyección conjuntival, congestión nasal, edema palpebral, diaforesis en la frente y facial y miosis o ptosis (o ambas). Puede lograrse la prevención completa con indometacina.

La hemicránea continua es una cefalea unilateral que se produce diaria y continuamente sin episodios libres de dolor; su intensidad es moderada, con exacerbaciones de dolor intenso. Durante las exacerbaciones está presente al menos un fenómeno autónomo homolateral: enrojecimiento conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, ptosis o miosis. Responde a la indometacina.

La cefalea corta unilateral neuralgiforme con inyección conjuntival y lagrimeo se diagnostica por un dolor punzante unilateral orbitario, supraorbitario o temporal que persiste entre 5 y 240 s con una frecuencia de entre 3 y 200 veces al día. Se asocia con inyección conjuntival y lagrimeo.

Está indicada una RM en todos los pacientes en el inicio de las cefaleas en acúmulos u otras cefalalgias trigémico-autónomas, pues pueden estar causadas por una infección (caps. 384 a 386), una malformación vascular (cap. 380), una disección carotídea o una neoplasia, especialmente un tumor hipofisario (cap. 180). Otras posibilidades dentro del diagnóstico diferencial son la migraña, la cefalea hípica (cefaleas raras en el anciano, de corta duración, exclusivamente durante el sueño) y la neuralgia del trigémino.

TRATAMIENTO

Dado que el curso de la cefalea es breve, los fármacos por vía oral tardan demasiado tiempo en hacer efecto para ser eficaces. La utilización de oxígeno al 100% a 7-10 l/min durante 15-30 min beneficia a algunos pacientes.¹¹ El nebulizador nasal de sumatriptán o de zolmitriptán o el sumatriptán por vía subcutánea (4-6 mg) pueden ser útiles.¹¹ La dihidroergotamina puede ser útil cuando se administra por vía nasal, i.m. o incluso i.v. La estimulación del nervio vago fue aprobada recientemente para la cefalea aguda en brotes.¹² Los casos resistentes al tratamiento pueden responder a la estimulación del ganglio esfenopalatino y el nervio occipital. Las hemicráneas paroxísticas crónicas y la hemicránea continua se caracterizan por su respuesta a la indometacina, 25 a 50 mg tres veces al día. Los ataques de la cefalea corta unilateral neuralgiforme con inyección conjuntival y lagrimeo son tan cortos que no hay fármacos para el tratamiento agudo.

PREVENCIÓN

Los fármacos preventivos deberían iniciarse al comienzo de un cúmulo. El verapamilo, 240-480 mg, es el fármaco de elección. El litio (300 mg dos veces al día) es una alternativa. Los corticoides (p. ej., prednisona, 40 mg/día, o dexametasona, 4 mg dos veces al día durante 2 semanas) actúan rápidamente para prevenir la cefalea en acúmulos mientras se inicia el tratamiento con otros fármacos preventivos. A veces son beneficiosos el ácido valproico (500-1.500 mg/día en dosis divididas), el topiramato (50-100 mg/día), la melatonina (4 mg al acostarse) y la gabapentina (300 mg tres veces al día). Para esta cefalea discapacitante, en ocasiones son necesarias técnicas quirúrgicas, como inyecciones suboccipitales de corticoides, estimulación del nervio occipital, estimulación del ganglio esfenopalatino, estimulación hipotalámica e intervenciones destructivas.

La hemicránea paroxística y la hemicránea continua responden a la indometacina diaria (25-50 mg tres veces al día). Si el paciente no puede tolerar la indometacina, pueden ser útiles los bloqueantes de los canales del calcio (p. ej., verapamilo, 240-480 mg/día) o la melatonina. El tratamiento preventivo de la cefalea corta unilateral neuralgiforme con inyección conjuntival y lagrimeo comprende lamotrigina (100-400 mg/día), topiramato (50-100 mg), gabapentina (300-900 mg) o lidocaína i.v. (comenzando a 1-2 mg/min con monitorización cardíaca).

La cefalea neuralgiforme breve con inyección conjuntival y lagrimeo se considera la más difícil de prevenir. Pueden ser útiles la lamotrigina y el topiramato.

PRONÓSTICO

La cefalea en racimos es a un menudo un problema a lo largo de toda la vida, aunque puede haber remisiones durante períodos más largos a medida que el paciente envejece. Las otras cefalalgias trigémino-autónomas probablemente duran toda la vida, por lo que es de utilidad el tratamiento sintomático combinado con fármacos preventivos.

CEFALÉA CRÓNICA DIARIA**DEFINICIÓN**

Aunque no es un trastorno específico, la cefalea crónica diaria, definida como un dolor de cabeza presente durante más de 15 días al mes, es un reto tanto para los pacientes como para los facultativos. Estas cefaleas pueden ser migraña crónica, cefalea tensional crónica o cefalea en acúmulos crónica, con o sin abuso de fármacos.

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta un 5% de la población sufre cefalea crónica diaria, con mayor frecuencia del tipo tensional crónico o migraña crónica. Factores desencadenantes como una infección previa, un traumatismo craneal leve o un acontecimiento vital estresante están presentes en el 40-60% de los pacientes con una cefalea diaria persistente de reciente comienzo. Los factores de riesgo para una cefalea crónica diaria comprenden abuso de medicación, antecedentes de cefalea migrañosa, cefalea frecuente, depresión, sexo femenino, obesidad, roncar, acontecimientos vitales estresantes y un nivel educativo bajo.

BIOPATOLOGÍA

La cefalea crónica diaria probablemente está relacionada con la migraña, con anomalías tanto centrales como periféricas. Una vez que la migraña ha sido prolongada y la cefalea se sucede de una forma diaria, con frecuencia se desarrolla alodinia, que consiste en la percepción anormal del dolor, nacido de un estímulo que habitualmente es indoloro. El uso de un opiáceo durante más de 8 días al mes, sobre todo en hombres, el uso de barbitúricos durante más de 5 días al mes, sobre todo en mujeres, o el uso de triptanos durante más de 10-14 días al mes a menudo puede conducir a una cefalea migrañosa crónica o al menos a un empeoramiento de los dolores de cabeza.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La nueva cefalea persistente diaria se caracteriza por aparición diaria, inicio a una hora específica y evolución constante. Generalmente es bilateral, no pulsátil, leve a moderada, y se asocia con características migrañosas, como fotofobia, fonofobia o náuseas. Las náuseas intensas y los vómitos son infrecuentes. La nueva cefalea persistente diaria puede ser discapacitante y es difícil de tratar. La cefalea crónica diaria a menudo se asocia con patología psiquiátrica importante, especialmente depresión y ansiedad; estas enfermedades psiquiátricas concomitantes predicen su intratabilidad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la cefalea crónica diaria se basa en la anamnesis. Es importante identificar el tipo de cefalea crónica primaria subyacente: migraña crónica, cefalea tensional crónica, cefalea diaria persistente de reciente comienzo o hemicránea continua. Las cefaleas de menos de 4 h de duración también pueden ser crónicas y diarias: la cefalea en acúmulos; la hemicránea paroxística; las cefaleas hípnicas, que ocurren cada noche (generalmente en el anciano) y las cefaleas punzantes episódicas.¹² Es más importante excluir cefaleas secundarias (como la cefalea postraumática), las cefaleas asociadas a trastornos vasculares (p. ej., arteritis de células gigantes, malformaciones arteriovenosas, disecciones carotídeas y vertebrales) y las cefaleas asociadas a trastornos no vasculares (p. ej., hipertensión o hipotensión intracraneal, infecciones). Habitualmente se recomiendan la RM y los estudios de laboratorio (p. ej., VSG en un individuo anciano). La punción lumbar (PL) para valorar la presión intracraneal también puede estar indicada en pacientes seleccionados.

TRATAMIENTO

La causa más habitual de cefalea crónica diaria es el abuso de fármacos, por lo que en los pacientes debe hacerse un lavado de la medicación sintomática de abuso.¹³ El tratamiento de una depresión, ansiedad o dolor subyacentes también puede ser útil. En ocasiones, es necesario el ingreso hospitalario para romper el círculo vicioso de la cefalea. Los tratamientos específicos para la migraña aguda (v. anteriormente), especialmente la dihidroergotamina i.v. (0,5-2 mg), son útiles para cortar las crisis migrañosas.

PREVENCIÓN

Entre los fármacos útiles en la prevención de la cefalea crónica diaria se incluyen antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina si los pacientes están deprimidos, anticonvulsivos, β-bloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio (v. tablas 370-3 y 370-4). Para la hemicránea continua el tratamiento de elección es la indometacina (25-50 mg tres veces al día).

PRONÓSTICO

El pronóstico depende del diagnóstico de la cefalea subyacente. La depresión, la ansiedad, la falta de sueño, el estrés, el abuso de medicación y la baja autoeficacia se asocian con un peor pronóstico en los pacientes con cefaleas crónicas. Si la causa es el abuso de medicación y el paciente es desintoxicado con éxito, aproximadamente el 75% de los pacientes mejoran al tratarse con fármacos preventivos. El tratamiento puede fracasar si el diagnóstico es incorrecto o debido a un abuso continuado de medicación, un abuso de cafeína, falta de sueño, desencadenantes de la dieta o del estilo de vida, factores hormonales o factores psiquiátricos. Se ha visto que la explicación al paciente del abuso de medicamentos, la desintoxicación intrahospitalaria y ambulatoria, y los tratamientos con atención multidisciplinaria son útiles. A menudo, el nuevo dolor de cabeza persistente diario no responde al tratamiento médico.

CAUSAS SECUNDARIAS DE CEFALÉAS
Cefalea en la sinusitis

La rinosinusitis (cap. 398) se caracteriza por una inflamación o infección de la mucosa y de los senos nasales. Los senos son de por sí relativamente insensibles, aunque los conductos, los cornetes, los vasos sanguíneos y los forámenes son estructuras dolorosas.

Las cefaleas atribuidas a rinosinusitis son cefaleas frontales con dolor en la cara, los oídos o los dientes. El inicio del dolor es simultáneo a la rinosinusitis, y la cefalea y el dolor facial se resuelven a los 7 días tras un tratamiento apropiado. El diagnóstico requiere pruebas de imagen y evidencia clínica que apoye el diagnóstico de una rinosinusitis aguda. Muchas de las cefaleas agudas y la mayoría de las crónicas que al principio se piensa que son debidas a enfermedad sinusal se descubre que en realidad son migrañas o cefaleas tensionales.

El tratamiento de la sinusitis aguda (cap. 398) debería resolver la cefalea. Si no es así, es probable que exista una cefalea primaria subyacente.

Arteritis de la temporal (de células gigantes)

La arteritis de la temporal (cap. 255) es un proceso inflamatorio que se observa casi exclusivamente en individuos ancianos. La cefalea, especialmente dolor en la mandíbula al masticar, es una de las características más comunes. Su incidencia es de aproximadamente 12 por 100.000 y aumenta con la edad a 51 por 100.000 en individuos con más de 80 años de edad. Afecta con más frecuencia a mujeres que a hombres (3:1) y es más frecuente en individuos caucásicos, especialmente en aquellos de descendencia escandinava o británica. Se asocia a la polimialgia reumática.

La cefalea no tiene una característica específica, aunque el dolor habitualmente es continuo, generalizado y en ocasiones pulsátil. Generalmente las sienas son dolorosas y el paciente se queja de dolor cuando realiza ciertas actividades de la vida diaria, como masticar comida o peinarse. Puede existir ceguera monocular transitoria, ceguera permanente y diplopía.

Se produce de forma casi invariable un aumento de la VSG y de la CRP. El diagnóstico se realiza por el hallazgo de células gigantes en una muestra de biopsia de la arteria temporal. Es necesario el tratamiento inmediato con corticoides, a veces antes de que esté disponible el resultado de la biopsia, en dosis de 40-80 mg al día, con un descenso posterior de la dosis a la vez que se monitoriza la VSG o CRP. Cuando se emplean precozmente, los corticoides (cap. 255) generalmente previenen las complicaciones de la arteritis de la temporal, incluida la ceguera. El tocilizumab (162 mg por vía subcutánea semanalmente o cada 2 semanas) está aprobado por la FDA para proporcionar una remisión sostenida sin corticosteroides en pacientes con una arteritis temporal. ■ El trastorno puede ser de larga duración.

Hipertensión intracraneal y pseudotumor cerebral

La hipertensión intracraneal puede ser primaria e idiopática o secundaria a trombosis venosa cerebral (cap. 379), una lesión con efecto de masa en el encéfalo (cap. 180), hidrocefalia u otros procesos intracraneales. *Pseudotumor cerebral* es un término universal que se refiere al aumento de presión intracraneal sin lesiones con efecto de masa obvias. La hipertensión intracraneal idiopática primaria aparece en mujeres obesas en edad fértil. El pseudotumor cerebral secundario causa un síndrome similar, pero se debe a una sustancia lesiva como medicamentos (p. ej., tetraciclina, minociclina, litio, fluoroquinolonas, medicamentos relacionados con la vitamina A, hormona de crecimiento), a trastornos endocrinos (p. ej., disfunción paratiroidea) y a apnea del sueño.

La hipertensión intracraneal idiopática aparece en 1-2 de cada 100.000 individuos, pero en 19-20 de cada 100.000 personas obesas (15-55 años de edad). Las mujeres están afectadas con más frecuencia que los hombres (6-8:1). Generalmente comienza al inicio de la vida adulta.

La causa del aumento de presión es una malabsorción del LCR, como se piensa que ocurre en la hipertensión intracraneal idiopática; hipertensión venosa, como se observa en la trombosis venosa, o una lesión con efecto de masa que causa un aumento de la presión. También es probable un componente genético, ya que existen comunicaciones de la aparición de la enfermedad en familias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipertensión intracraneal idiopática se caracteriza por cefalea en más del 90% de los individuos, cerca del 90% de los cuales son obesos. La cefalea puede ser pulsátil y frecuentemente se localiza detrás de los ojos. Los pacientes suelen referir dolor en el cuello, la parte superior de la espalda o incluso dolor radicular. La intensidad de la cefalea no se correlaciona con la elevación de la presión intracraneal. Los acúfenos sincrónicos con el pulso son un acompañamiento frecuente, así como el oscurecimiento visual transitorio y la diplopía. La calidad de vida específica de la visión a menudo se encuentra reducida.

A la exploración, puede hallarse un papiledema (v. fig. 395-25). El resto de la exploración general y neurológica habitualmente es normal en pacientes con hipertensión intracraneal idiopática, aunque las alteraciones en la exploración pueden apuntar a una causa secundaria, como una trombosis subyacente de un seno venoso (cap. 379), un accidente cerebrovascular isquémico, una infección del sistema nervioso central (caps. 384 y 385) o un tumor cerebral (cap. 180). Aunque la hipertensión intracraneal idiopática a menudo persiste durante años, el trastorno puede ser autolimitado. En alrededor de un tercio de los pacientes, se desarrollan secuelas visuales permanentes relacionadas con el efecto del papiledema.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la presión intracraneal se realiza por la presencia de síntomas y signos como un papiledema (v. fig. 395-25), pero hasta un 40% de los casos de supuesta hipertensión intracraneal no se confirman mediante una evaluación especializada, habitualmente debido a un diagnóstico en un primer momento inexacto de edema de papila.¹⁴ La RM es necesaria para descartar causas secundarias de aumento de la presión intracraneal. Con frecuencia es necesaria una venografía por RM o por TC para descartar una trombosis de un seno venoso (cap. 379). Debe realizarse una PL, a menos que los pacientes presenten una contraindicación (como una masa intracraneal), y debe medirse la presión del LCR. Puede realizarse el diagnóstico si la presión está elevada (LCR > 250 mmH₂O) y el propio líquido es normal en relación con su nivel de proteínas y glucosa, y recuento celular. Deben examinarse explícitamente los campos visuales, pues la agudeza visual no está afectada hasta fases tardías en el curso de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Tto

En individuos con hipertensión intracraneal idiopática y pérdida visual leve a moderada, la acetazolamida (dosis entre 500 y 4.000 mg/día) combinada con un programa de pérdida de peso es más eficaz que el placebo. También debe tratarse cualquier causa secundaria subyacente (p. ej., retirada de medicamentos causantes, tratamiento de la apnea del sueño [cap. 377]). La pérdida de peso es beneficiosa en sujetos obesos. Si la pérdida visual progresa, deben considerarse técnicas quirúrgicas. La fenestración de la vaina del nervio óptico permite que el LCR escape a la órbita a través de las hendiduras o ventanas; en ocasiones, el tratamiento en un lado disminuye también la tumefacción del disco óptico del otro lado. Las complicaciones consisten en pérdida visual o diplopía, de modo que debe hacerse un seguimiento cuidadoso de los campos visuales para anticipar y prevenir la pérdida visual. Las técnicas de derivación peritoneal ventricular o lumbar también reducen la presión intracraneal, pero tienen complicaciones, como infección y obstrucción de la derivación. En ocasiones, se ha utilizado la colocación de endoprótesis en el seno venoso para estenosis fijas.¹⁵

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con hipertensión intracraneal idiopática es bueno con tratamiento, pero hasta un tercio de los pacientes tratados inadecuadamente pueden presentar defectos permanentes de los campos visuales o pérdida de agudeza visual. Los individuos son susceptibles de recurrencia si aumentan de peso súbitamente.

Hipotensión intracraneal

La hipotensión intracraneal (o hipovolemia del LCR) produce un dolor de cabeza que mejora de forma característica cuando el paciente está en decúbito supino y empeora cuando el paciente está en bipedestación. Puede ser primaria (espontánea) o secundaria a otra causa subyacente, con mayor frecuencia a una PL previa.

La hipotensión intracraneal antes se consideraba rara, aunque las técnicas modernas de imagen sugieren una incidencia de alrededor de 5 por 100.000 al año; es ligeramente más frecuente en mujeres que en hombres. Generalmente comienza alrededor de los 40 años de edad, pero puede aparecer en niños y ancianos. Las cefaleas post-PL aparecen con más frecuencia, pero solo persisten infrecuentemente.

BIOPATOLOGÍA

La causa de la hipotensión intracraneal primaria se cree que es una pequeña fuga o un desgarro en la duramadre, habitualmente en la región lumbar alrededor de estructuras quísticas denominadas quistes de Tarlov. La causa de la hipotensión intracraneal puede no ser el desgarro en sí mismo, sino el bajo volumen de LCR y una presión venosa epidural reducida que contribuyen al desarrollo de una menor presión y, por tanto, a la fistula. Las fistulas aparecen frecuentemente en la columna torácica y en la unión cervicotorácica. Solo en un tercio de los casos existen antecedentes de traumatismo previo. Los trastornos genéticos y del tejido conectivo (p. ej., síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan [cap. 244]) pueden predisponer a los individuos a presentar estas fistulas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clínicamente, la hipotensión intracraneal se caracteriza por cefalea postural. La localización del dolor es variable, y la característica más constante es el cambio ortostático del dolor. Si la fistula no se trata durante mucho tiempo, la cefalea puede perder la cualidad ortostática. También puede aparecer dolor en la zona posterior del cuello. Si se produce herniación del romboencéfalo, pueden desarrollarse cambios en la audición, el gusto y el equilibrio, así como visión borrosa y diplopía. Si ocurre una herniación muy grave del romboencéfalo, pueden producirse cambios de conciencia, higromas subdurales, ataxia y pseudodemenia frontotemporal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hipotensión intracraneal se realiza mediante RM que muestra refuerzo paquimeningeo, ingurgitación venosa, engrosamiento dural, aumento de tamaño de la fosa hipofisaria y herniación romboencefálica (fig. 370-1). La herniación del romboencéfalo aparece como un descenso de la fosa posterior junto con pérdida de la cisterna prequiasmática, aplanamiento de la protuberancia contra el clivus y descenso de las amígdalas cerebelosas, que a menudo se malinterpretan como una malformación de Chiari I. La PL puede mostrar presión baja del LCR (< 50 mmH₂O), pero también puede ser normal. Más frecuentemente, el diagnóstico se hace por las características clínicas y la prueba de imagen, de modo que la decisión de hacer o no una PL debe tomarse según cada caso, porque existe el riesgo teórico de una mayor herniación romboencefálica. El diagnóstico diferencial se realiza con nueva cefalea persistente diaria, migraña crónica y otras cefaleas secundarias. El diagnóstico se confirma con la demostración de la fistula del LCR mediante estudios isotópicos, mielografía por TC o mielografía por RM.

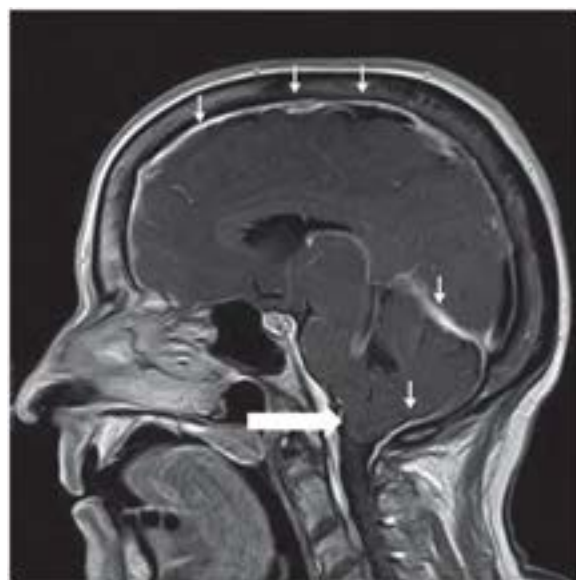


FIGURA 370-1. Hipotensión intracraneal. Esta mujer de 56 años de edad tenía cefaleas que inicialmente eran posturales. La resonancia magnética con contraste con gadolinio muestra los hallazgos característicos de ingurgitación de la hipófisis (*), caída de la fosa posterior con herniación amigdalina (flecha grande) y refuerzo meníngeo (flechas pequeñas).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento recomendado en la hipotensión intracraneal espontánea es reposo en cama y un parche hemático epidural (técnica ciega o dirigida).¹⁶ El tratamiento de las fístulas de LCR consiste en reposo en cama, cafeína (200-300 mg dos o tres veces al día), una faja alrededor del abdomen para aumentar la presión central y una ingesta oral de líquidos generosa. En la cefalea pospunción dural y en la mayoría de episodios espontáneos, un parche hemático epidural generalmente mejora los síntomas en unos días.¹⁷ Es poco frecuente que requieran reparación quirúrgica. Los síntomas y los hallazgos en la RM deberían resolverse completamente con el tratamiento. La recurrencia es infrecuente.

Neuralgia del trigémino

La neuralgia del trigémino es un trastorno bien diferenciado, terriblemente doloroso, provocado por la estimulación sensorial en la distribución del nervio trigémino.¹⁸ Se produce en 4 por 100.000 individuos, con mayor frecuencia en personas de 50-70 años y ligeramente más frecuente en mujeres que en hombres (1,5:1).

En individuos más jóvenes, la esclerosis múltiple (cap. 383) puede asociarse a esta entidad. En individuos más mayores, el síndrome a menudo lo produce una arteria ectásica del sistema vertebrobasilar. Se piensa que la zona de entrada de la raíz del nervio trigémino es el lugar del trastorno. Tanto la desmielinización como la compresión en esta región incrementan las descargas de las aferencias trigeminales. Cuando puede definirse una causa específica, a menudo se emplea el término *neuralgia del trigémino sintomática*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor de la neuralgia del trigémino es de forma característica agudo, lacerante (punzante) y similar al de una descarga eléctrica en la distribución del nervio trigémino: la mejilla (V2), la barbilla o los dientes inferiores (V3) y alrededor del ojo (V1). Lo más habitual es una combinación de V2 y V3. Los paroxismos son breves, normalmente de segundos, pero hasta 2 min. Algunos pacientes presentan un dolor sordo y continuo interictal, mientras que la mayoría tienen solo descargas entrecortadas de dolor. El dolor habitualmente se desencadena por estímulos como tocarse la cara, cepillarse los dientes, aire en movimiento por la cara o masticar comida. Una vez que se ha desencadenado una ráfaga de dolor, suele haber un período refractario en el que no aparecerá dolor.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos comprenden ataques paroxísticos de dolor que persisten entre 1 s y 2 min y que afectan a una o más divisiones del nervio trigémino. Para llevar a cabo el diagnóstico, el dolor debe ser agudo, punzante o precipitado por un desencadenante. Cada ataque es estereotipado, y normalmente no existen otros déficits neurológicos. Por definición, la neuralgia del trigémino idiopática no tiene una lesión causal, mientras que la neuralgia del trigémino sintomática sí tiene una causa, como una compresión vascular en la zona de salida de la raíz del nervio trigémino. El diagnóstico diferencial incluye a la cefalalgia trigémino-autónoma, que presenta acompañamientos autónomos que no están asociados a la neuralgia del trigémino. En el diagnóstico diferencial también se incluyen el dolor facial atípico, la cefalea punzante idiopática y el síndrome de Tolosa-Hunt, un síndrome inflamatorio del seno cavernoso anterior. Se recomienda RM para evaluar posibles causas secundarias de neuralgia del trigémino, como desmielinización, tumores y asas vasculares en la zona de salida del nervio trigémino.

TRATAMIENTO

Tto

La neuralgia del trigémino se trata con fármacos o mediante cirugía.¹⁹ Se considera la carbamacepina (400-1.200 mg) como el fármaco de primera elección para la neuralgia. También se usa fenitoína (200-300 mg), baclofeno (40-80 mg), clonacepam (2-6 mg), ácido valproico (500-1.500 mg), lamotrigina (100-400 mg), gabapentina (900-1.800 mg), oxcarbacepina (300-1.800 mg), levetiracetam (2-4 g) y topiramato (50-200 mg). La toxina botulínica puede ser efectiva para este trastorno. Entre los tratamientos quirúrgicos se incluye la descompresión microvascular, que puede aliviar los síntomas y preservar la función sensitiva. Otros tratamientos son la destrucción parcial del nervio trigémino con calor (lesiones por radiofrecuencia) o con glicerol (destrucción química).

PRONÓSTICO

Los pacientes con neuralgia del trigémino pueden tener remisiones espontáneas o inducidas por la medicación. La descompresión microvascular a menudo es curativa.

En pacientes en los cuales el dolor se desencadena por la masticación, puede dar lugar a pérdida de peso e inanición; es esencial un tratamiento inmediato.

Neuralgia del glossofaríngeo

Menos habitual que la neuralgia del trigémino, la neuralgia del glossofaríngeo es un dolor unilateral en la distribución de los nervios glossofaríngeo y vago en el oído, la mandíbula, la garganta y la base de la lengua. Esta neuralgia es infrecuente, con una prevalencia menor de 1 de cada 100.000. Se piensa que su causa es una compresión del nervio glossofaríngeo producida por vasos sanguíneos, tumores o aneurismas, y desmielinización o infección.

Los dolores son paroxísticos y persisten entre segundos y 2 min, aunque los pacientes pueden experimentar entre 30 y 40 ataques en 1 día. Al igual que en la neuralgia del trigémino, el dolor se desencadena al masticar, tragar o hablar.

El diagnóstico es clínico. Debe hacerse una RM para evaluar el nervio glossofaríngeo y excluir un tumor o anomalía vascular. El diagnóstico diferencial incluye neuralgia del trigémino, neuralgia geniculada y síndrome de dolor atípico.

El tratamiento farmacológico es similar al de la neuralgia del trigémino, y generalmente el fármaco de elección es la carbamacepina (200-800 mg). El tratamiento quirúrgico y la descompresión microvascular o la ablación por radiofrecuencia deben considerarse en pacientes cuya pérdida de peso no responde rápidamente a la medicación.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Stephens G, Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6. CD011889.
- Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Aspirin for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1. CD011888.
- Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Bendtsen L. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7. CD011474.
- Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4. CD008541.
- Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache*. 2015;55(suppl 4):221-235.
- Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, et al. Randomized study of IV prochlorperazine plus diphenhydramine vs IV hydromorphone for migraine. *Neurology*. 2017;89:2075-2082.
- Friedman BW, Garber L, Yoon A, et al. Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. *Neurology*. 2014;82:976-983.
- Yarnitsky D, Volokh L, Ironi A, et al. Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain. *Neurology*. 2017;88:1250-1255.
- Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21:973-989.
- Brulov E, Sinna R, Grolleau JL, et al. Botulinum toxin versus placebo: a meta-analysis of prophylactic treatment for migraine. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143:239-250.
- Schoenen JE. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2016;86:201-202.
- Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:425-434.
- Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:2123-2132.
- Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:2113-2122.
- Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1999-2008.
- Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:1080-1088.
- Jackson JL, Mancuso JM, Nickoloff S, et al. Tricyclic and tetracyclic antidepressants for the prevention of frequent episodic or chronic tension-type headache in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2017;32:1351-1358.
- Zhao L, Chen J, Li Y, et al. The long-term effect of acupuncture for migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:508-515.
- Petersen AS, Barloese MC, Lund NL, et al. Oxygen therapy for cluster headache. *A mask comparison trial. A single-blinded, placebo-controlled, crossover study. Cephalalgia*. 2017;37:214-224.
- Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of cluster headache: findings from the randomized, double-blind, sham-controlled ACT1 study. *Headache*. 2016;56:1317-1332.
- Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317-328.
- Wall M, McDermott MP, Kiebertz KD, et al. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA*. 2014;311:1641-1651.
- Bruce BB, Digre KB, McDermott MP, et al. Quality of life at 6 months in the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *Neurology*. 2016;87:1871-1877.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO Y LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

JEFFREY J. BAZARIAN Y GEOFFREY S. F. LIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EPIDEMIOLOGÍA

El traumatismo craneoencefálico y la lesión traumática de la médula espinal son enfermedades evitables frecuentes. Se estima que entre 54 y 60 millones de personas sufren un traumatismo craneoencefálico en todo el mundo cada año, y se prevé que se convierta en la tercera causa más importante de carga de morbilidad en todo el mundo para 2020. En EE. UU., el traumatismo craneoencefálico ocasiona más de 2,5 millones de visitas al servicio de urgencias y 52.000 muertes cada año, lo que la convierte en la principal causa de muerte e incapacidad traumática (cap. 103). Entre 2000 y 2015, más de 300.000 soldados fueron diagnosticados de un traumatismo craneoencefálico, y las estimaciones de traumatismos craneoencefálicos relacionados con el deporte oscilan entre 1,6 y 3,8 millones al año. La prevalencia de traumatismo craneoencefálico en la población de EE. UU. se estima en 5 millones, pero es probable que la magnitud sea mayor, porque los pacientes a menudo infranotifican esta lesión y los profesionales sanitarios de urgencias la pasan por alto. Más del 85% de todos los traumatismos craneoencefálicos son lesiones leves, con frecuencia conocidas como conmociones cerebrales. La mayoría de los traumatismos craneoencefálicos se deben a caídas (cap. 22), accidentes de tráfico y agresiones. En EE. UU., cada año se producen aproximadamente 11.000 casos adicionales de lesiones graves de la médula espinal como consecuencia de accidentes de tráfico, caídas, lesiones deportivas y accidentes laborales (cap. 103). La mayoría de los pacientes con traumatismos craneoencefálicos y de la médula espinal son hombres adultos jóvenes.

Durante los últimos 20 años, la mortalidad general asociada con el traumatismo craneoencefálico y la lesión de la médula espinal ha disminuido debido a la inmediata intervención neuroquirúrgica, la mejora de la atención en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y la prevención de complicaciones, como la trombosis venosa profunda y las úlceras por decúbito. Los casi 5,5 millones de supervivientes de traumatismos craneoencefálicos y lesiones de la médula espinal en EE. UU. a menudo necesitan una rehabilitación prolongada. Dado que la mayoría de estos pacientes son jóvenes y por lo demás gozan de buena salud física en el momento de la lesión, muchos necesitan cuidados crónicos durante décadas. Incluso una lesión relativamente leve puede provocar una incapacidad importante. Si no se trata, muchos pacientes con un traumatismo craneoencefálico continúan teniendo síntomas residuales meses después y muchos no pueden regresar a un empleo remunerado.

PATOLOGÍA

La lesión traumática del sistema nervioso central presenta dos fases. La primera es la lesión neuronal, que se produce como consecuencia directa del suceso traumático inicial. La segunda fase, o fase tardía, provocada por múltiples procesos neuropatológicos, puede continuar durante días a semanas tras la lesión inicial.

Fase de lesión primaria

La fase de lesión primaria es inmediata, y su daño, que puede producir la muerte de forma casi instantánea, suele estar completo en el momento en que se puede instaurar la asistencia médica. En la lesión de compartimento cerrado de la cabeza o la columna, el impacto directo del tejido neuronal contra la bóveda ósea y el cizallamiento de las estructuras neurovasculares provocan un daño neuronal. Dado que las estructuras neuronales del cerebro se encuentran en un compartimento lleno de líquido, estas estructuras pueden quedar rezagadas con respecto a la estructura ósea cuando se mueve durante la parada repentina del cuerpo en movimiento. Así, las estructuras golpearán tanto en sentido anterior como posterior contra la tabla ósea interna y se producirá una lesión de golpe-contragolpe. Si existe un componente rotacional –que es casi generalizado en el caso de un traumatismo craneoencefálico–, las estructuras intracraneales sufrirán un movimiento de torsión, lo que provocará una excesiva deformación de cizalladura (es decir, estiramiento). Los axones neuronales y los vasos sanguíneos son más propensos a la deformación de cizalladura debido a su microestructura alargada. De este modo, la fase de lesión primaria provoca un daño a los axones (lesión axónica) y los vasos sanguíneos (hemorragia). Los accidentes de tráfico son especialmente perjudiciales debido a la repentina desaceleración.

Fase de lesión secundaria

La fase de lesión secundaria comienza inmediatamente después de la fase primaria y puede continuar durante un período prolongado. Esta fase supone el avance de la lesión axónica, con cambios en el flujo iónico que provocan una tumefacción axónica, una pérdida del

transporte axónica y una alteración de la neurotransmisión (e-fig. 371-1). El fallo mitocondrial ocasiona una crisis energética para la neurona, lo que conduce a la pérdida de la función neuronal y/o una apoptosis (muerte celular programada). Esta fase secundaria continúa durante días o semanas, y también implica una necrosis y una desmielinización neuronal. Pocas horas después del traumatismo craneoencefálico comienza una respuesta neuroinflamatoria que produce una microastrocitosis y que puede continuar durante meses o incluso años. La disfunción de la barrera hematoencefálica provocada por la lesión permite que elementos del sistema inmunitario periférico participen en este proceso. El daño microvascular difuso, la disfunción de la barrera hematoencefálica y la pérdida de la regulación neurovegetativa dan lugar tanto a una hiperperfusión como a una hipoperfusión, lo que contribuye a la isquemia y el edema cerebral. La destrucción de estructuras intraaxónicas puede ocasionar acumulaciones anómalas de proteínas neurotóxicas, como β -amiloide y τ fosforilada, que, en combinación con la neuroinflamación anómala persistente, pueden contribuir a una neurodegeneración o demencia de inicio precoz.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Traumatismo craneoencefálico

La característica distintiva del traumatismo craneoencefálico agudo es una alteración en el nivel de consciencia, a menudo asociada con amnesia, confusión o desorientación en el momento de la lesión. Más manifestaciones clínicas varían con la gravedad de la lesión, normalmente evaluada mediante la escala de coma de Glasgow (tabla 371-1), que mide la capacidad de una persona para abrir los ojos y responder a preguntas habladas o indicaciones físicas para realizar movimientos.

Los pacientes con un traumatismo craneoencefálico de moderado a grave presentan alteraciones de la consciencia fácilmente reconocibles, que van desde la confusión hasta la agitación y la somnolencia. La exploración física puede mostrar signos de elevación de la presión intracraneal o hernia del tronco encefálico con vómitos, pupilas asimétricas, postura de decorticación o descerebración, hipopnea, hipertensión y bradicardia. Los signos de fractura de cráneo abierta/hundida o fractura de la base del cráneo (hemotímpano, rino/otorrea de líquido cefalorraquídeo, equimosis periorbitaria, equimosis retroauricular) a menudo se asocian con una hemorragia intracraneal. La lesión cerebral focal puede manifestarse como convulsiones o debilidad/entumecimiento focal de las extremidades. Los pacientes con un traumatismo craneoencefálico leve pueden estar brevemente confundidos o amnésicos (repetiendo preguntas a los profesionales sanitarios), pero presentarán un nivel de consciencia normal a las pocas horas de la lesión. En un traumatismo craneoencefálico leve, no se producen vómitos ni convulsiones, la presión arterial y la frecuencia cardíaca son normales, y el cráneo no está fracturado.

Tras la resolución de la alteración aguda de la consciencia, la mayoría de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico presentan uno o más síntomas, como dolor de cabeza, mareos, dificultad con la memoria y la concentración, dificultades con el equilibrio y cansancio. Se cree que estos síntomas reflejan una lesión axónica que afecta a varios dominios funcionales, como la regulación del dolor de cabeza y cuello (que produce cefalea), la regulación del sueño, la regulación del estado de ánimo, la función cognitiva, la función vestibular y la función de visión cercana. En la exploración física, los pacientes con un traumatismo craneoencefálico pueden mostrar una alteración de la estabilidad postural, marcha en tándem inestable, alteración de las búsquedas finas o sacudidas oculares, alteración del reflejo vestibuloocular, insuficiencia de convergencia o insuficiencia de acomodación. Las pruebas neurocognitivas pueden mostrar deficiencias en la memoria a corto y largo plazo, la concentración, el procesamiento de la información, el funcionamiento ejecutivo y el tiempo de reacción. Además, los pacientes que sobreviven a un traumatismo craneoencefálico de moderado a grave pueden presentar deficiencias de la función motora, la sensibilidad y el lenguaje.

TABLA 371-1 PUNTUACIÓN DE LA ESCALA DE COMA DE GLASGOW

MEJOR RESPUESTA MOTORA	MEJOR RESPUESTA VERBAL	MEJOR APERTURA DE OJOS
1 = Sin respuesta motora	1 = Sin respuesta verbal	1 = Sin apertura de ojos
2 = Extensión con el dolor	2 = Sonidos incomprensibles	2 = Apertura de ojos con el dolor
3 = Flexión con el dolor	3 = Palabras inapropiadas	3 = Apertura de ojos con la orden verbal
4 = Retirada por el dolor	4 = Confundido	4 = Apertura de ojos espontáneamente
5 = Localiza el dolor	5 = Orientado	
6 = Obedece órdenes		

Para calcular la puntuación, sume los números de cada una de las tres columnas. Una puntuación de 3-8 indica un traumatismo craneoencefálico grave; 9-12 indica una lesión moderada, y 13-15 se clasifica como una lesión leve.

Los síntomas posteriores a la lesión que persisten más de 3 meses se conocen como síndrome posconmocional cerebral. Los síntomas son similares a los síntomas subagudos de una conmoción cerebral, pero son más habituales los síntomas de alteración del estado de ánimo y del sueño. Se desconoce la causa del síndrome posconmocional cerebral, pero tanto los efectos fisiológicos de la lesión cerebral como las reacciones emocionales a estos efectos parecen desempeñar un papel.

Lesión traumática de la médula espinal

Existen tres síndromes principales de la médula espinal: síndromes de Brown-Séquard, medular central y medular anterior. En el síndrome de Brown-Séquard, las deficiencias son atribuibles a una lesión de la mitad lateral de la médula; los signos consisten en la pérdida de la sensibilidad motora, táctil, propioceptiva y vibratoria ipsilateral, así como una pérdida contralateral de la sensibilidad dolorosa y térmica. El síndrome medular central se manifiesta como una pérdida bilateral de la función motora que afecta a las extremidades superiores, pero no afecta a las extremidades inferiores, y, a veces, se le denomina «síndrome del hombre en barril». La debilidad proximal es mayor que la distal. La sensibilidad dolorosa y térmica se encuentra reducida, mientras que la propiocepción y la vibración habitualmente se encuentran conservadas. El síndrome medular anterior se manifiesta por deficiencias atribuibles a las columnas o cordones anterior y lateral de la médula espinal bilaterales. Existe una pérdida de la sensibilidad táctil, dolorosa y térmica, y de la función motora por debajo del nivel de la lesión, pero las funciones de sensibilidad propioceptiva y vibratoria de la columna posterior permanecen íntegras.

Tras una lesión traumática aguda de la médula espinal, los pacientes pueden sufrir una sección medular o una pérdida temporal de los reflejos medulares por debajo del nivel de la lesión, como la pérdida de los reflejos miotáticos, el reflejo bulbocavernoso y el reflejo anal. En lesiones cervicales altas, los reflejos inferiores (bulbocavernoso y reflejo anal) pueden estar conservados. Algunos pacientes muestran el fenómeno de Schiff-Sherrington, en el que los reflejos se ven afectados por encima del nivel de la lesión. Los pacientes con una sección medular también pueden perder los reflejos neurovegetativos, lo que lleva a una hipotensión neurógena, vasodilatación periférica, fleo y retención urinaria. Si la lesión se encuentra en T3 o por encima, el tono simpático del corazón está alterado. En este contexto, la hipotensión se acompaña de bradicardia, lo que produce disautonomía (o disfunción neurovegetativa), y la tríada de choque neurogénico de bradicardia, hipotensión y vasodilatación periférica.

DIAGNÓSTICO

Traumatismo craneoencefálico

El diagnóstico de un traumatismo craneoencefálico es fundamentalmente clínico. Dos elementos necesarios son la lesión y un cambio de estado de consciencia en el momento de la lesión. Los ejemplos de cambios en el estado de consciencia son la pérdida del conocimiento, la amnesia, la confusión y la desorientación. Los datos de la exploración física, las pruebas neurocognitivas y las pruebas de neuroimagen pueden confirmar la impresión clínica inicial y determinar la gravedad de la lesión, pero ninguno de ellos es lo suficientemente sensible como para descartar un traumatismo craneoencefálico. En los traumatismos craneoencefálicos graves, los cambios en el estado de consciencia se reconocen con facilidad, pero son más difíciles de detectar en las formas más leves.¹ Un protocolo normalizado (tabla 371-2) puede ayudar a los socorristas a identificar cambios más sutiles en el estado de consciencia. Cualquier disminución en comparación

TABLA 371-2 EVALUACIÓN NORMALIZADA DE UNA CONMOCIÓN CEREBRAL

TAREA	POSIBLE PUNTUACIÓN
ORIENTACIÓN	
Mes, fecha, día de la semana, año, hora (1 punto por cada respuesta correcta)	0-5
MEMORIA A CORTO PLAZO	
El paciente repite una lista de cinco palabras pronunciada por el examinador; tres intentos (1 punto por cada palabra recordada correctamente)	0-15
CONCENTRACIÓN	
Números al revés; cadenas de tres, cuatro, cinco y seis cifras (1 punto por cada cadena de números repetida correctamente hacia atrás)	0-4
Meses del año en orden inverso (1 punto por repetir hacia atrás en la secuencia correcta)	0-1
RECORDATORIO DE MEMORIA A LARGO PLAZO	
El paciente repite las cinco palabras de la prueba de memoria a corto plazo (1 punto por cada palabra recordada correctamente)	0-5
PUNTUACIÓN TOTAL	0-30

con una puntuación inicial previa a la lesión indica una conmoción cerebral, porque las personas normales tienden a obtener mejores resultados con la repetición de la prueba.

Para estimar la gravedad del traumatismo craneoencefálico se debería calcular la puntuación de la escala de coma de Glasgow (v. tabla 371-1). La exploración física también debería evaluar los datos de pupilas asimétricas, fractura de cráneo abierta o hundida, fractura de la base del cráneo, convulsiones, debilidad focal o entumecimiento de las extremidades. Signos compatibles con formas más leves de un traumatismo craneoencefálico son la alteración de la estabilidad postural, la marcha en tándem inestable, la alteración de la búsqueda fina y las sacudidas oculares, la alteración del reflejo vestibuloocular, la insuficiencia de convergencia y la insuficiencia de acomodación.² Pruebas neurocognitivas, que no están diseñadas para diagnosticar un traumatismo craneoencefálico, pero se pueden utilizar para confirmar el diagnóstico y realizar un seguimiento de la recuperación, evalúan la memoria, la concentración, el procesamiento de la información, el funcionamiento ejecutivo, el tiempo de reacción y la resolución de problemas.

Biomarcadores y pruebas de imagen

Los biomarcadores como el precursor de la isoenzima L1 de la hidrolasa carboxilo terminal ubiquitina y la proteína ácida neuroglíofibrilar están aprobados por la Food and Drug Administration de EE. UU. a fin de ayudar en el diagnóstico rápido de la lesión cerebral,³ con una sensibilidad aproximadamente del 98% y una especificidad del 99,6% para encontrar lesiones intracraneales en una tomografía computarizada (TC) craneal. Todos los pacientes con una puntuación en la escala de coma de Glasgow inferior a 15 deberían ser sometidos a una TC craneal sin contraste para detectar lesiones intracraneales clínicamente importantes, como fracturas, hemorragia e inflamación del tejido cerebral relacionadas con traumatismos. La detección precoz de una hemorragia en expansión resulta clave para una descompresión neuroquirúrgica rápida, que puede salvar vidas. Para los pacientes con una puntuación de 15 en la escala de coma de Glasgow, en los que la prevalencia de una lesión intracraneal es menor del 10%,⁴ se pueden utilizar cuatro reglas de decisión clínica para identificar a los pacientes de alto riesgo que necesitan una TC craneal (tabla 371-3).⁵ Después de la lesión, los resultados típicos de la TC son un hematoma subdural (fig. 371-1), un hematoma epidural, una hemorragia intraparenquimatosa, una hemorragia subaracnoidea traumática (cap. 380).⁶ Una fractura de cráneo asociada, especialmente en la unión temporoparietal, aumenta la probabilidad de un hematoma, habitualmente por rotura de la arteria menígea media. La resonancia magnética (RM) es una prueba más sensible que puede detectar cambios sutiles que no son visibles en la TC. La mayoría de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico leve presentarán pruebas de neuroimagen normales, porque la lesión axónica es en gran parte invisible en la TC y la RM ordinaria. Sin embargo, la RM ponderada por susceptibilidad puede detectar

TABLA 371-3 REGLAS DE DECISIÓN PARA DETERMINAR LA NECESIDAD DE UNA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC) EN ADULTOS CON UN TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

INDICACIÓN DE LA TC	CANADIENSE	NUEVA ORLEANS	ACEP
ECG	< 15 a 2 h	< 15	< 15
Amnesia	Retrógrada > 30 min	Anterógrada	Cualquiera
Sospecha de fractura de cráneo	Sí	Sí	Sí
Vómitos	Recidivantes	Cualquiera	Cualquiera
Edad	≥ 65	> 60	> 60*
Coagulopatía	—	—	Sí
Deficiencia focal	—	—	Sí
Convulsión	—	Cualquiera	Sí
Pérdida de la consciencia	Si el ECG = 14	—	¿Sí?
Traumatismo visible por encima de las clavículas	—	Cualquiera	Cualquiera
Dolor de cabeza	—	Sí	Sí
Mecanismo peligroso de lesión [†]	Sí	—	Solo si no existe PDC
Sospecha de intoxicación	—	Fármacos, alcohol	Fármacos, alcohol
Sensibilidad/especificidad [‡]	0,99/0,51	0,99/0,33	Desconocida

*Edad > 65 si no existe PDC; de lo contrario, positivo solo si no existe PDC o amnesia.

[†]Peatón frente a vehículo motorizado, expulsión del vehículo motorizado, caída desde una altura > 1 m o cinco escalones.

[‡]Para la detección de un traumatismo craneoencefálico en la TC craneal

ACEP, American College of Emergency Physicians; ECG, escala de coma de Glasgow; PDC, pérdida de la consciencia.

microhemorragias, y las pruebas de imagen de tensor de difusión pueden visualizar haces de sustancia blanca alterados.

Lesión traumática de la médula espinal

Se necesita una exploración neurológica detallada para detectar el nivel de la lesión y la gravedad de cualquier deficiencia, así como para documentar el grado de disfunción neurológica lo antes posible. El nivel de la lesión es el segmento más bajo de la médula espinal con función motora y sensitiva íntegra. Los datos neurológicos normales en pacientes con un nivel de consciencia normal obvian la necesidad de estudios de imagen. Sin embargo, cualquier síntoma de dolor en la columna, entumecimiento, hormigueo o debilidad debería hacer sospechar una lesión de la médula espinal. En concreto, un síntoma de «manos ardientes» hace pensar en una lesión traumática de la médula espinal.

El momento de la lesión debería registrarse con la mayor precisión posible. El pronóstico de mejoría neurológica es mejor si la lesión es incompleta en lugar de completa. Durante el período agudo, deben realizarse exploraciones seriadas con frecuencia.

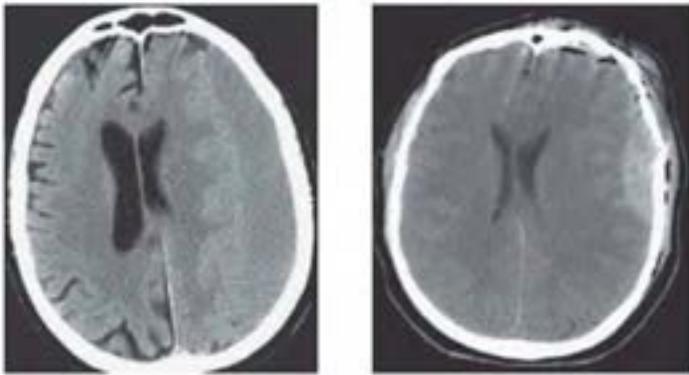


FIGURA 371-1. Imagen de tomografía computarizada de un hematoma subdural (izquierda) y un hematoma epidural (derecha).

Si se sospecha una lesión de la médula espinal, el paciente debería ser inmovilizado de forma adecuada, por ejemplo, con un collarín rígido y una tabla de rescate. En pacientes que pueden colaborar con una exploración neurológica, no están bebidos y no presentan lesiones dolorosas que desvíen la atención (p. ej., una fractura femoral, que interferiría en la exploración motora y sensitiva de la pierna), los datos neurológicos normales descartan de manera eficaz la enfermedad de la médula espinal cervical.

Pruebas de imagen

En pacientes que se encuentran conscientes y estables, se puede utilizar la regla canadiense de la columna C (cervical) (fig. 371-2) para reducir las pruebas de imagen innecesarias de la columna sin ningún efecto adverso en los desenlaces de los pacientes. En otros pacientes, la evaluación radiológica debería comenzar con radiografías simples de la columna ósea, con otras pruebas de neuroimagen de cualquier anomalía que se encuentre. Las vértebras óseas deberían ser examinadas con una TC, mientras que la médula espinal y los tejidos blandos intervertebrales y paravertebrales se estudian mejor con una RM. Tras un traumatismo contuso, los resultados negativos de una TC de elevada calidad y bien interpretada son, probablemente, una forma segura y eficiente de descartar una lesión de la columna cervical en pacientes obnubilados.⁷ Para proporcionar imágenes de las vértebras cervicales inferiores y dorsales, suele estar indicada una radiografía de tórax; la presencia de un derrame pleural en el contexto de una posible lesión de la columna dorsal hace pensar en un hemotórax.

Lesión ligamentosa frente a lesión de la médula espinal

Si las radiografías simples y la TC de la columna cervical son normales, pero el paciente aún refiere dolor cervical, se debería tener en cuenta una lesión ligamentosa. Los pacientes deberían permanecer con un collarín cervical rígido hasta que se cumpla una de las siguientes condiciones: 1) el dolor y el espasmo muscular se resuelven; 2) las radiografías dinámicas de flexión/extensión son normales, o 3) la RM obtenida en las primeras 48 h después de la lesión es normal. Las pruebas de imagen anómalas o el dolor persistente justifican una evaluación quirúrgica para determinar si es necesaria una mayor inmovilización o corrección quirúrgica.

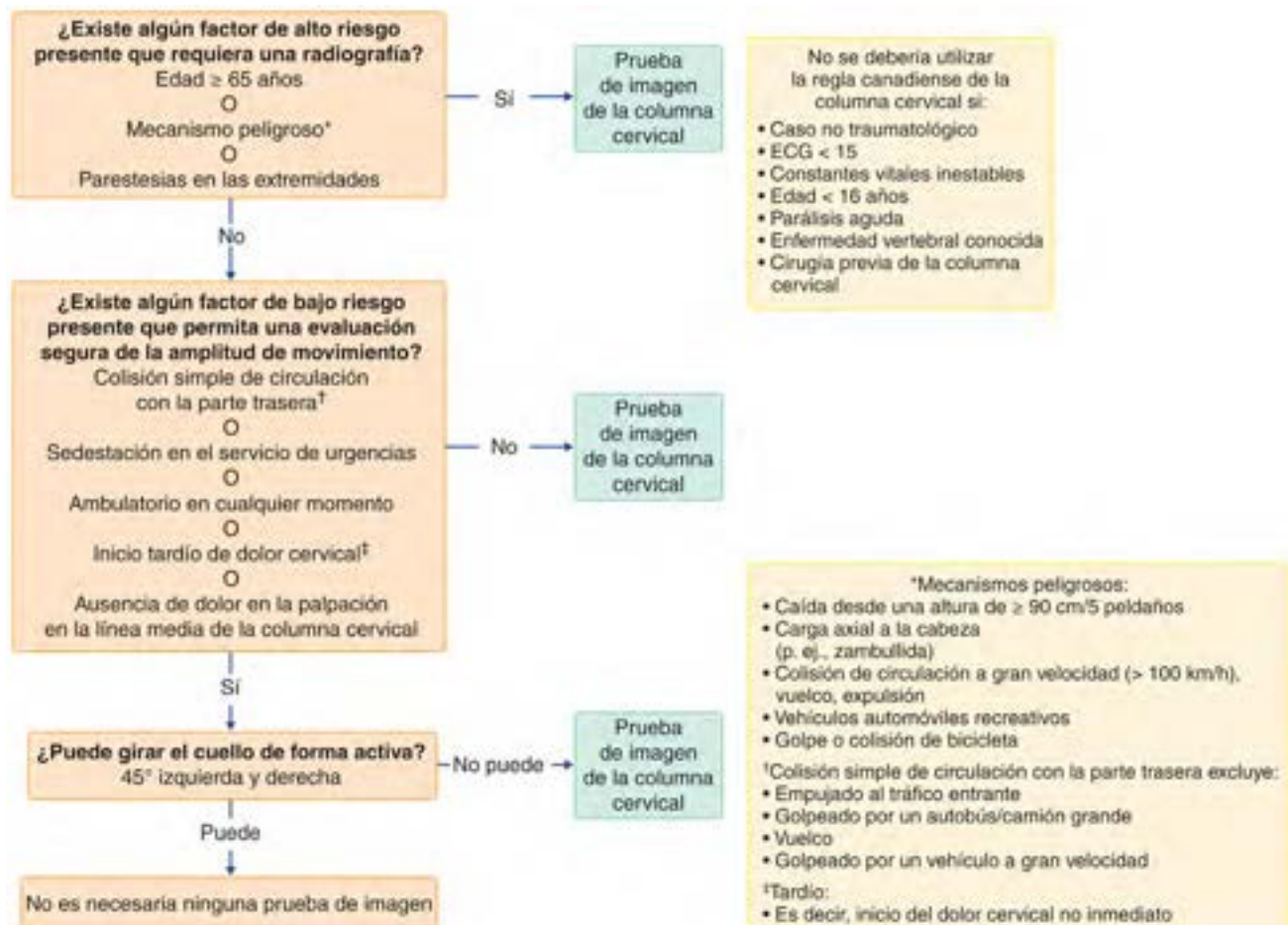


FIGURA 371-2. Regla canadiense de la columna cervical. Para pacientes traumatizados despiertos (escala de coma de Glasgow ≥ 15) y estables en los que la lesión de la columna cervical resulta problemática. ED, servicio de urgencias; GCS, escala de coma de Glasgow (v. tabla 371-1); CC, colisión de circulación. (Modificado de Stiell IG, Clement CM, McKnight RD, et al. Comparative validation of the Canadian C-Spine Rule and the NEXUS low-risk criteria in alert and stable patients. *N Engl J Med.* 2003;349:2510-2518; y Stiell IG, Wells GA, Vandemheen KL, et al. The Canadian C-Spine Rule for radiography in alert and stable trauma patients. *JAMA.* 2001;286:1841-1848.)

TRATAMIENTO

Tto

Traumatismo craneoencefálico

El método del tratamiento varía según la gravedad de la lesión. Para el traumatismo craneoencefálico de moderado a grave, los objetivos inmediatos del tratamiento son limitar las agresiones de la fase secundaria de la lesión, como la hipoxia y la isquemia, conservar y, si es posible, restablecer la función neurológica, y evitar complicaciones médicas secundarias.^{8,9} El tratamiento requiere respiración asistida, ventilación mecánica y detección rápida de lesiones tratables mediante neurocirugía con una TC craneal (tabla 371-4). La evacuación neuroquirúrgica temprana de la hemorragia puede salvar la vida. Se recomienda una vigilancia estrecha de la presión arterial y la presión de perfusión cerebral en una UCI, con independencia de la necesidad de neurocirugía. A pesar de los grandes trabajos de investigación, el tratamiento clínico actual se limita en gran parte a medidas de apoyo: mantenimiento de la presión de perfusión cerebral, reducción al mínimo de la presión intracraneal y tratamiento indirecto del edema. La elevación rebelde de la presión intracraneal a pesar de estas intervenciones es un signo de mal pronóstico. En tales casos, la craniectomía bifrontotemporoparietal puede reducir la presión intracraneal y la duración de la estancia en la UCI, pero no se ha demostrado que mejore los desenlaces, en parte porque cualquier reducción en la mortalidad se compensa con un aumento de la discapacidad muy grave y el estado vegetativo persistente, sin diferencias importantes en la tasa de buena recuperación o buena recuperación más discapacidad moderada.¹¹

Para el traumatismo craneoencefálico leve, la prioridad del tratamiento agudo es la identificación de las personas con riesgo de lesiones intracraneales traumáticas, como fractura de cráneo, hemorragia y edema. Los pacientes que presentan una lesión intracraneal deberían ser evaluados por un neurocirujano y observados en un entorno hospitalario para detectar el deterioro neurológico o la expansión del hematoma. Los pacientes sin una lesión intracraneal o con bajo riesgo de sufrirla pueden ser tratados como pacientes ambulatorios, pero deberían ser apartados del ocio o del trabajo¹⁰ y, por ley, no deberían regresar hasta que un médico con la experiencia adecuada pueda realizar una evaluación detallada con autorización por escrito. La mayoría de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico leve presentarán uno o más síntomas posteriores a una conmoción cerebral, como dolor de cabeza, mareos, dificultad con la memoria y la concentración, dificultades con el equilibrio y cansancio. A pesar de la creencia común de que el traumatismo craneoencefálico leve no es una lesión tratable, los tratamientos sintomáticos dirigidos (tabla 371-5) pueden

mejorar la cefalea y el dolor cervical, las funciones intelectuales, la función vestibular, la visión cercana y la recuperación general.

Lesión traumática de la médula espinal

Tratamiento inicial

El tratamiento de urgencia de una lesión traumática de la médula espinal comienza con los conceptos básicos de vías respiratorias, respiración y circulación. Las lesiones cervicales por encima de C5 y, a veces, por debajo de C5 se asocian con una alteración de la capacidad respiratoria, y es necesaria una intubación

TABLA 371-5 EVALUACIÓN Y RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE UN TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO LEVE

FUNCIÓN	EVALUACIÓN	TRATAMIENTO
Recuperación general	Lista de comprobación de síntomas normalizada	Descanso físico 1-2 días [■] seguido de ejercicio aeróbico subsintomático ¹¹
Cefalea	Determine el tipo (cap. 370)	La cefalea que persiste más de 3-4 días puede requerir un tratamiento abortivo adaptado al fenotipo (jaqueca, tensional, neuralgia occipital, etc.) (cap. 370)
Vértigo	Prueba de Romberg, posición dinámica, marcha en tándem (cap. 400)	Si la maniobra de Hallpike Dix es normal o si la maniobra de Epley (cap. 400) no alivia los síntomas, considere la fisioterapia para la rehabilitación vestibular
Movimientos oculares	Explore los pares craneales 3, 4 y 6 para seguimiento, sacudidas, diplopía y nistagmo (cap. 396)	Evaluación de fisioterapia para rehabilitación vestibular
Visión cercana	Acomodación cercana y convergencia binocular	Evaluación oftalmológica para tratamiento visual
Función cognitiva	Síntomas, pruebas cognitivas, evaluación por un neuropsicólogo (caps. 25 y 374)	Higiene del sueño, evaluación neuropsicológica para rehabilitación cognitiva [■]

TABLA 371-4 RECOMENDACIONES DE CONTROL Y TRATAMIENTO PARA UN TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE*

CONTROL	INDICACIÓN Y/O RECOMENDACIÓN
Presión intracraneal (PIC)	ECG ≤ 8 Y TC craneal alterada [†] O cualquiera de los 2 siguientes: edad > 40 , postura motora, PAS < 90 mmHg. Los tratamientos deberían tener como objetivo mantener la PIC ≤ 22 mmHg
Presión de perfusión cerebral (PPC)	Los tratamientos deberían tener como objetivo buscar una PPC de 60-70 mmHg
Control cerebral avanzado	Monitorización del bulbo yugular de la diferencia de oxígeno AV. Los tratamientos deberían tener como objetivo mantener la saturación venosa $\geq 50\%$
PAS	Los tratamientos deberían tener como objetivo mantener una PAS ≥ 110 mmHg en los pacientes de 18-49 y > 70 años, ≥ 100 mmHg en los de 50-69 años
TRATAMIENTO	
Craniectomía descompresiva	No recomendada para mejorar los desenlaces, pero puede acortar la estancia en la UCI y dar lugar a menos intervenciones dirigidas a la PIC
Hipotermia profiláctica	No mejora el desenlace [■]
Tratamiento hiperosmolar	Manitol para signos de hernia o deterioro neurológico progresivo
Drenaje de LCR	En las primeras 12 h en los que tienen una ECG < 6 . El drenaje continuo es mejor que el intermitente
Ventilación	Se puede utilizar la hiperventilación a corto plazo para reducir la PIC elevada, pero debe evitarse en las primeras 24 h después de la lesión. No se recomienda la hiperventilación prolongada con PaCO ₂ ≤ 25 mmHg; si se usa, vigile la saturación venosa yugular
Sedación	Propofol para controlar la PIC. La administración de barbitúricos en dosis altas se limita a la PIC resistente a los tratamientos médicos y quirúrgicos habituales
Corticoesteroides	No recomendados (la metilprednisolona en dosis altas se asocia con un mayor riesgo de mortalidad)
Nutrición	Lograr una reposición calórica básica entre los días 5 y 7 después de la lesión para reducir el riesgo de mortalidad. La sonda de alimentación yeyunal transgástrica reduce la neumonía asociada al respirador
Antibióticos profilácticos	El cuidado bucal con povidona yodada no reduce la neumonía asociada al respirador. Los catéteres impregnados con antimicrobianos pueden evitar las infecciones relacionadas con el catéter durante el drenaje ventricular externo
Profilaxis de la TVP	Se puede usar HBPM o heparina sin fraccionar en dosis bajas (en combinación con medias de compresión) si el traumatismo craneoencefálico se encuentra estable y el beneficio supera el mayor riesgo de expansión de la hemorragia intracraneal
Profilaxis de las convulsiones	Fenitoína para evitar las convulsiones postraumáticas precoces (en el plazo de 1 semana después de la lesión), aunque las convulsiones precoces no se asocian con un peor desenlace; no se recomiendan los antiepilépticos para evitar las convulsiones tardías

*Directrices de la Brain Trauma Foundation.

[†]Hematoma, contusión, hinchazón, hernia o compresión de las cisternas basales.

AV, arteriovenoso; ECG, escala de coma de Glasgow; HBPM, heparina de bajo peso molecular; LCR, líquido cefalorraquídeo; PAS, presión arterial sistólica; TC, tomografía computarizada; TVP, trombosis venosa profunda; UCI, unidad de cuidados intensivos.

de urgencia si existe la posibilidad de que las vías respiratorias o el esfuerzo ventilatorio estén alterados. Si aún no se han obtenido imágenes de la columna cervical, el método preferido es la intubación nasotraqueal con guía endoscópica.

La hipotensión puede producirse bien por un choque neurogénico o bien por una hipovolemia. Para el choque neurogénico, pueden ser necesarios fármacos vasopresores como la fenilefrina (comenzando como una infusión intravenosa continua a 100 µg/min con ajuste de la dosis hasta obtener el efecto clínico). Si existe taquicardia, es más probable que haya hipovolemia, por lo que sería más adecuada la rehidratación (cap. 98).

Tratamiento dirigido

La metilprednisolona ya no se recomienda para el tratamiento de la lesión aguda de la médula espinal.¹² La administración sistémica de un fármaco estabilizador de microtúbulos permeable a la barrera hematoencefálica, epotilona B, ha resultado beneficioso en modelos animales, pero se desconoce su utilidad en humanos.

La intervención quirúrgica en las primeras 8 h debería basarse en la estabilidad de la parte anterior (mitad anterior del cuerpo vertebral y el disco vertebral), media (mitad posterior del cuerpo y disco) y posterior (arco, carillas articulares y ligamentos) de la columna vertebral.¹⁴ En general, si dos de las tres partes de la columna están dañadas, se necesita una estabilización quirúrgica. Si no está indicada la cirugía inmediata, el paciente debería ser ingresado en la UCI para un tratamiento más a fondo.¹³

Tratamiento agudo y subagudo

Los pacientes con una lesión grave de la médula espinal requieren de una estrecha asistencia cardiovascular y respiratoria, cuidados paliativos de la función vesical e intestinal, métodos para evitar las úlceras por presión,¹⁴ y medidas generales similares a las que se utilizan para los pacientes con un traumatismo craneoencefálico.

Choque neurogénico y disfunción neurovegetativa

El tratamiento inicial de la disfunción neurovegetativa debería ser la administración de líquidos para restablecer un volumen circulante suficiente con una presión venosa central objetivo de 4 a 6 mmHg. Un hematocrito de 30 es óptimo para la perfusión del sistema nervioso central, por lo que se puede utilizar sangre si el paciente está anémico. Si no se necesita sangre, se puede usar coloides (p. ej., soluciones de albúmina) o cristaloides (p. ej., solución salina normal). Si existe la sospecha de una cardiopatía o neumopatía, puede ser necesario un catéter en la arteria pulmonar brevemente para evaluar el estado de los líquidos y la relación entre la presión pulmonar y la presión venosa central.

Una vez que se ha alcanzado un volumen circulante suficiente, la hipotensión debería tratarse con vasopresores como fenilefrina, noradrenalina o dopamina (comenzando con 1 µg/kg/min por infusión intravenosa continua) (cap. 98), con el objetivo de alcanzar una presión arterial media de 85 mmHg o más para mantener una presión de perfusión de la médula espinal de 50 mmHg o más.¹⁵ La bradicardia sintomática puede tratarse con atropina (1 mg i.v.).

Insuficiencia respiratoria

Una lesión en C5 o superior puede provocar una deservación diafragmática y exige una asistencia ventilatoria completa. El tratamiento adecuado requiere una intubación endotraqueal o nasotraqueal y ventilación mecánica, con un volumen corriente apropiado (6-10 ml/kg), una FiO_2 para lograr una PO_2 entre 80 y 100 mmHg, y una frecuencia para proporcionar una PCO_2 de 40 mmHg (cap. 97). También debería administrarse presión positiva telespiratoria para reducir al mínimo la atelectasia. Si el paciente no muestra signos de recuperación respiratoria en las 2 semanas posteriores a la intubación, se debería plantear una traqueotomía.

Las lesiones por debajo de C5 también pueden asociarse con una ventilación espontánea insuficiente. Las lesiones de la porción cervical media pueden asociarse con una función diafragmática íntegra, pero alterada. Si se sospecha, se puede realizar una prueba de «olfateo» con fluoroscopia para determinar si ambos hemidiafragmas están funcionando correctamente. De lo contrario, es posible que sea necesaria una intubación/traqueotomía con ventilación controlada por volumen. Si está íntegra, la ventilación con soporte de presión puede ser suficiente (cap. 97) para lograr un volumen corriente apropiado.

Las lesiones cervicales en C6 e inferiores respetan los nervios frénicos, pero pueden alterar la innervación de los músculos intercostales. La principal consecuencia es una disminución de la tos y una incapacidad para aumentar la ventilación cuando sea necesario, lo que conduce a atelectasia y neumonía; resulta fundamental la eliminación asistida de las secreciones traqueales.

Enfermedad tromboembólica

La enfermedad tromboembólica (cap. 74) es una de las principales causas de morbimortalidad tras una lesión traumática de la médula espinal. La inmovilidad prolongada de las extremidades inferiores provoca una trombosis venosa profunda hasta en el 70% de los pacientes con una lesión de la médula espinal. Los pacientes deberían recibir profilaxis con heparina de bajo peso molecular (p. ej., enoxaparina 30 mg dos veces al día por vía subcutánea) en las primeras 72 h posteriores a la lesión (cap. 76). La anticoagulación se puede suspender el día de la cirugía, pero debe reanudarse 24 h después de la misma. Una alternativa menos eficaz son los dispositivos de compresión intermitente (p. ej., medias neumáticas) con heparina sin fraccionar en dosis bajas. Si el tratamiento anticoagulante está contraindicado, se puede colocar un filtro en la vena cava inferior.

Función visceral y alimentación

La musculatura de la pared abdominal está innervada por T7 a T12. El estómago, el intestino delgado, el hígado, el páncreas y los dos tercios proximales del colon reciben la innervación de T5 a L2. La lesión de la médula espinal en estos niveles o por encima puede afectar a la función visceral. Para el íleo, se debería colocar una sonda nasogástrica a fin de descomprimir el estómago. Debería iniciarse la nutrición parenteral lo antes posible. La alimentación enteral debería retrasarse hasta que vuelva la motilidad gastrointestinal, habitualmente en 2-3 semanas. Hasta que pueda comenzar la alimentación enteral, se debería utilizar una nutrición parenteral total o periférica (cap. 204). En comparación con el tratamiento conservador del intestino, la irrigación transanal mejora el estreñimiento, la incontinencia fecal y la calidad de vida relacionada con los síntomas en pacientes con lesiones de la médula espinal.

La úlcera péptica provocada por el estrés aparece casi en un tercio de los pacientes sin profilaxis. Los antihistamínicos H_2 (p. ej., ranitidina 50 mg i.v. tres veces al día) o un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol 20 mg/día p.o.) reducen la incidencia de úlceras.

El tono vesical puede perderse debido a una sección medular. Se debería colocar una sonda de Foley durante un mínimo de 5 a 7 días para drenar la vejiga y evaluar la diuresis. Una vez que se ha resuelto la sección medular, puede aparecer una disreflexia autónoma como consecuencia de la distensión vesical. Pueden existir signos clínicos, como sudación, eritema cutáneo e hipertensión. La exploración clínica con palpación y percusión mostrará una vejiga distendida, que puede ser tratada mediante educación del esfínter vesical o sondaje intermitente.

Otros tratamientos

En un ensayo aleatorizado, la pregabalina, de 150 a 600 mg/día, fue eficaz a la hora de reducir el dolor neuropático central tras una lesión de la médula espinal.¹⁶ Los pacientes con una lesión traumática de la médula espinal a menudo presentan úlceras por decúbito y úlceras por presión (cap. 22). Las camas cinéticas mecánicas, hacer rodar el tronco con regularidad (cada 2 h) y las ortesis acolchadas son todas útiles para reducir al mínimo esta complicación. La ortesis, la fisioterapia y la terapia ocupacional (para la lesión de la médula cervical) también son importantes para reducir al mínimo las contracturas y comenzar el proceso de rehabilitación.

PRONÓSTICO

Traumatismo craneoencefálico

Los indicadores pronósticos más útiles tras un traumatismo craneoencefálico son la escala de coma de Glasgow y la exploración neurológica en la evaluación inicial. Para los pacientes con un traumatismo craneoencefálico de moderado a grave, cuanto más baja sea la puntuación inicial de la escala de coma de Glasgow, es menos probable que el paciente presente una recuperación neurológica o funcional válida; el 40% de los pacientes con una puntuación de 8 presentan una buena recuperación frente a solo el 7% cuando la puntuación es de 3. Además, solo el 27% de los pacientes con una puntuación de 3 sobreviven frente al 88% de los pacientes con una puntuación de 8. Pacientes en los que la puntuación de la escala de coma de Glasgow permanece igual o empeora durante un período de 6 h evolucionan peor desde el punto de vista clínico que aquellos cuya puntuación mejora. Una mayor estratificación pronóstica a las 24 h puede basarse en las respuestas pupilares, las respuestas motoras y la edad (cap. 376). De los pacientes que sobreviven durante 3-5 años tras un traumatismo craneoencefálico, aproximadamente el 6% sufrirán una incapacidad grave, el 18% presentarán una incapacidad moderada y el 75% tendrán una buena recuperación. La mayor parte de la recuperación clínica se produce durante los primeros 6 meses, aunque una recuperación considerable puede tener lugar hasta 2 años después de la lesión.¹⁶

La mayoría de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico leve se recuperan por completo en 2-3 meses. Sin embargo, los síntomas persisten durante más de 3 meses en el 15-20% de estos pacientes, y algunos presentan síntomas durante varios años. Un posterior traumatismo craneoencefálico antes de la recuperación completa incluso de un traumatismo craneoencefálico leve puede, en ocasiones, provocar un «síndrome del segundo impacto», que puede empeorar el desenlace clínico. Cuando se observa (principalmente en niños y adolescentes), el coma aparece rápidamente después de la segunda lesión, a menudo en cuestión de minutos. Se produce una disminución de la autorregulación, un edema cerebral difuso y una hipertensión intracraneal. El síndrome del segundo impacto se asocia con una elevada tasa de mortalidad.

Incluso un solo traumatismo craneoencefálico leve se asocia con un mayor riesgo de posterior aparición de síntomas similares a la enfermedad de Alzheimer,¹⁷ y las personas que han sufrido un traumatismo craneoencefálico de moderado a grave presentan 4 veces más probabilidades de sufrir una demencia que las personas sin un traumatismo craneoencefálico.^{18,19} Cada vez existen más datos que indican una clara asociación entre los golpes repetidos en la cabeza que se producen en los deportes de contacto y una forma de demencia de inicio precoz llamada encefalopatía traumática crónica. Los síntomas de la encefalopatía traumática crónica son: pérdida de memoria, confusión, deterioro del sentido de la realidad, problemas de control de impulsos, agresividad, depresión, ansiedad, tendencias suicidas, parkinsonismo y, finalmente, demencia progresiva. Como ocurre con la demencia de tipo de la enfermedad de

TABLA 371-6 ESCALA DE AFECTACIÓN DE LA AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION

GRADO	TIPO DE LESIÓN	DEFINICIÓN	PROBABILIDAD DE RECUPERACIÓN*
A	Completa	Sin función motora ni sensitiva por debajo de la lesión	15,5% (cervical) y 7% (dorsal)
B	Incompleta	Función sensitiva, pero no motora	47%
C	Incompleta	Algo de fuerza motora (< 3)	84%
D	Incompleta	Fuerza motora > 3	84%
E	Ninguna	Función sensitiva y motora normales	100%

*Datos tomados de Coleman WP, Geisler FH. Injury severity as primary predictor of outcome in acute spinal cord injury: retrospective results from a large multicenter clinical trial. *Spine J.* 2004;4:373-378.

Alzheimer, los síntomas de la encefalopatía traumática crónica a menudo comienzan años después del último impacto en la cabeza. Las personas con uno o más alelos E4 de los genes de la apolipoproteína E pueden presentar un riesgo concreto de enfermedad neurodegenerativa posterior a la lesión.

Lesión traumática de la médula espinal

Tras una lesión traumática de la médula espinal, la integridad de la lesión es el factor predictivo pronóstico más útil (tabla 371-6), y la deficiencia motora y sensitiva completa por debajo de la lesión tiene un mal pronóstico. Si una lesión completa persiste durante 24 h, existen pocas probabilidades de que se produzca una recuperación significativa. Por el contrario, incluso las lesiones parciales graves presentan una mayor probabilidad de recuperación. La mayoría de los pacientes inicialmente muestran alguna mejoría, pero no suelen continuar mejorando después de 2 años.²⁰

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Zhang D, Xue Q, Chen J, et al. Decompressive craniectomy in the management of intracranial hypertension after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:1-10.
- A2. Lewis SR, Evans DJ, Butler AR, et al. Hypothermia for traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9. CD001048.
- A3. Thomas DG, Apps JN, Hoffmann RG, et al. Benefits of strict rest after acute concussion: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2015;135:213-223.
- A4. Cooper DB, Bowles AO, Kennedy JE, et al. Cognitive rehabilitation for military service members with mild traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *J Head Trauma Rehabil.* 2017;32:E1-E15.
- A5. Lee DY, Park YJ, Kim HJ, et al. Early surgical decompression within 8 hours for traumatic spinal cord injury: is it beneficial? A meta-analysis. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2018;52:101-108.
- A6. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology.* 2013;80:533-539.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

372

LESIONES MECÁNICAS Y DE OTRO TIPO DE COLUMNA, RAÍCES NERVIOSAS Y MÉDULA ESPINAL

J. D. BARTLESON Y RICHARD L. BARBANO

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los trastornos de columna, raíces nerviosas y médula espinal son motivos frecuentes de solicitud de atención de salud. En EE. UU., el dolor lumbar, o lumbalgia, es la causa más habitual de discapacidad en personas menores de 45 años. En cualquier momento, un 1% de la población de EE. UU. presenta discapacidad crónica por lumbalgia, y otro 1%, discapacidad temporal. El dolor lumbar es la causa número uno de años vividos con discapacidad en EE. UU., y el dolor cervical es la causa número cuatro.

BIOPATOLOGÍA

La columna vertebral está integrada por 7 vértebras cervicales, 12 vértebras dorsales, 5 vértebras lumbares, el sacro y el cóccix (fig. 372-1). Cada vértebra tiene un cuerpo de forma cilíndrica hacia delante y aplanada hacia atrás, y se mantiene unida a la vértebra contigua mediante un disco intervertebral, así como por los ligamentos longitudinales anterior y posterior (fig. 372-2A). Cada disco intervertebral está formado por un anillo fibroso externo, que recibe algún riego sanguíneo, y un núcleo pulposo interno más blando, que es avascular. El arco vertebral está compuesto por dos huesos cortos y de sección circular llamados pedículos, que se proyectan hacia atrás desde la superficie dorsolateral del cuerpo vertebral. Cada pedículo se une a una lámina ancha. En un determinado nivel, dos láminas se curvan en dirección posterior y medial para encontrarse en la línea media, por detrás del agujero vertebral (o raquídeo), donde se fusionan y forman la apófisis espinosa, que se proyecta hacia atrás. Los ligamentos amarillos conectan verticalmente láminas de vértebras adyacentes. En las uniones de pedículos y láminas, las dos apófisis articulares superiores y las dos inferiores se articulan con las apófisis correspondientes de las vértebras superior e inferior. Las denominadas articulaciones cigapofisarias son articulaciones sinoviales verdaderas, que protegen la columna, al mismo tiempo que permiten un grado limitado de movimiento. Las carillas articulares solapadas y los múltiples juegos de ligamentos longitudinales proporcionan a la columna estabilidad en toda su amplitud de movimiento y previenen el movimiento excesivo. Los agujeros intervertebrales, en situación posterolateral, permiten la salida de los nervios raquídeos.

La médula espinal se considera integrada por 31 segmentos, con un segmento medular cervical más (8) que número de vértebras cervicales. De cada segmento arranca un par bilateral de nervios raquídeos. Los nervios raquídeos C1 a C7 salen del conducto vertebral, o raquídeo, por encima del correspondiente cuerpo vertebral, mientras que el nervio C8 sale por debajo de la vértebra C7. Los siguientes nervios raquídeos inferiores de los segmentos dorsal y lumbar salen por debajo de la vértebra del mismo número. Los segmentos de la médula espinal van extendiéndose progresivamente en posición superior a las vértebras, de tal modo que el extremo de la médula espinal y el cono medular se encuentran aproximadamente a la altura de la vértebra L1 en el adulto. Por debajo de este nivel, los nervios raquídeos se extienden formando la cola de caballo dentro del espacio subaracnoideo, antes de salir por sus respectivos agujeros. La médula espinal es más ancha en los segmentos cervical y lumbar, debido al mayor número de neuronas motoras y sensitivas que inervan las extremidades superiores e inferiores.

Los nervios raquídeos se forman por unión de las raíces nerviosas anterior (o ventral) y posterior (o dorsal), que entran y salen directamente de la médula espinal (fig. 372-2B). La raíz anterior o ventral deriva de los axones de las células del asta anterior y de las columnas laterales. La raíz posterior o dorsal deriva en su mayor parte de los axones del ganglio de la raíz dorsal. La raíz sensitiva es 2 veces más gruesa que la raíz motora. Los nervios raquídeos entran y salen del conducto vertebral, o raquídeo, a través de los agujeros intervertebrales, formados por los pedículos superior e inferior, el cuerpo vertebral y las láminas vertebrales (v. fig. 372-2A).

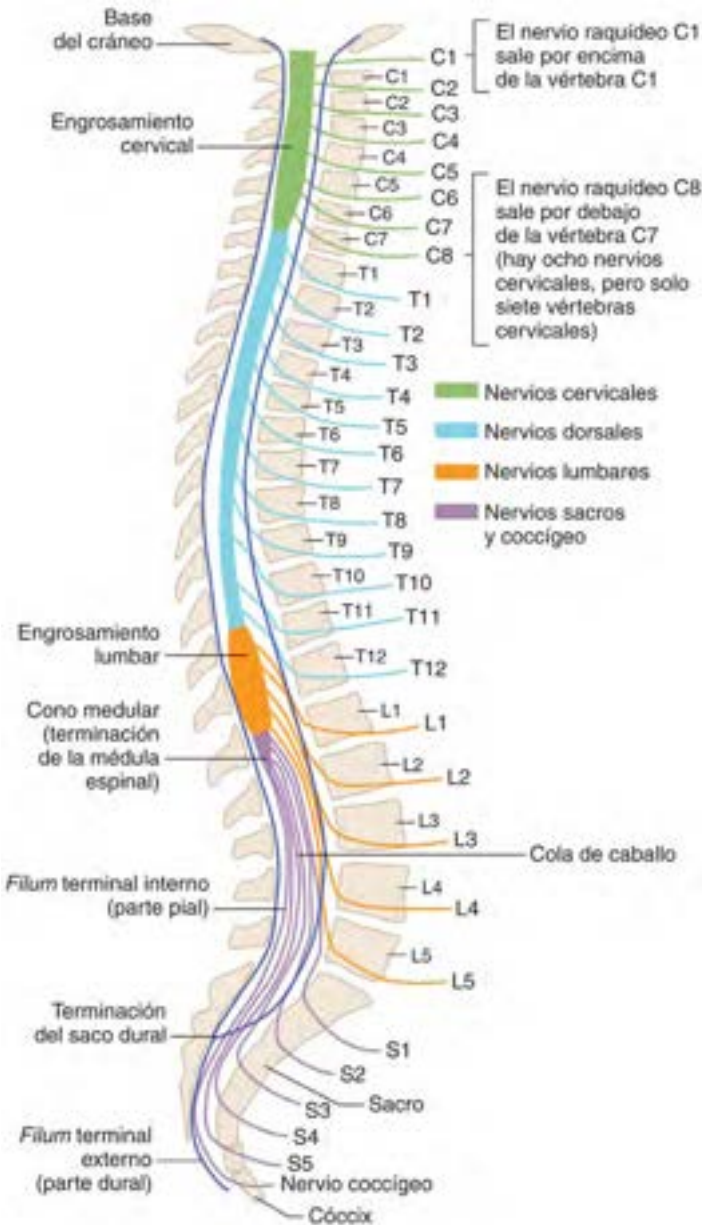
MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los trastornos de la columna están relacionados con espondilosis, que es el resultado del desgaste que afecta a las vértebras, los discos intervertebrales, las carillas articulares y otras articulaciones verdaderas de la columna, ligamentos asociados y, de forma secundaria, los músculos paravertebrales y otros músculos. Las estructuras de la columna sensibles al dolor son el periostio de las vértebras, la duramadre, las carillas articulares y otras articulaciones verdaderas, el anillo fibroso (aunque no el núcleo pulposo), vasos sanguíneos, ligamentos y músculos paravertebrales.

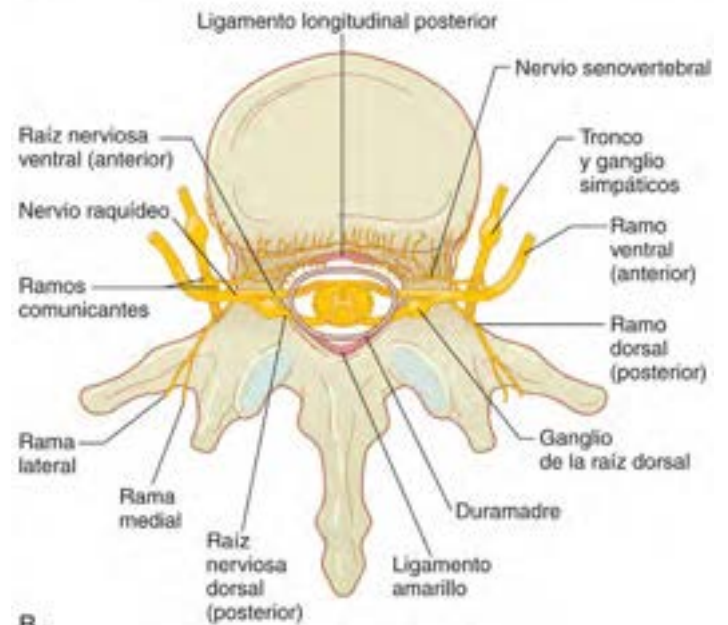
El síntoma más frecuente relacionado con la espondilosis es el dolor de columna que afecta al segmento lumbar, más que al cuello y más que al segmento medio. Si existe compresión o irritación de los nervios raquídeos, los pacientes pueden desarrollar sensaciones de hormigueo, cosquilleo o ardor (denominadas parestesias si se producen de manera espontánea o disestesias si son provocadas por estimulación), pérdida de sensibilidad, debilidad y, a veces, disfunción autónoma (sobre todo dificultad para el control intestinal y vesical).

Cuando afecta a un miómero (grupo de músculos inervados por neuronas motoras de un mismo segmento de médula espinal), el déficit motor asociado al trastorno de una raíz nerviosa es del tipo de la neurona motora inferior. Los hallazgos característicos son debilidad, hipotonía, reflejos ausentes o deprimidos, fasciculaciones y, si el síndrome persiste durante al menos unas semanas, atrofia muscular (tablas 372-1 y 372-2). La sensibilidad en el nivel del nervio raquídeo se encuentra disminuida o ausente para todas las modalidades, según un patrón dermatomérico característico (fig. 372-3). La sensibilidad por debajo y por encima de la raíz afectada se encuentra intacta.

Por el contrario, los trastornos de la médula espinal dan lugar a un «nivel» por debajo del cual la sensación es anómala y los déficits motores son del tipo de la neuroma motora superior, con debilidad sin atrofia (salvo si tiene su causa en falta de uso), hipertonia y aumento de los reflejos. En el nivel de una lesión de la médula espinal, los déficits motores pueden ser del tipo de la neurona motora inferior, debido a lesión de las células del asta anterior o de raíces nerviosas; sin embargo, por debajo de este nivel, predominará un síndrome de la neurona motora superior. Como ocurre con los accidentes cerebrovas-



A



B

FIGURA 372-2. A. Anatomía de la columna dorsal. B. Sección transversal de la columna, la médula espinal, los nervios raquídeos y las raíces nerviosas.

FIGURA 372-1. Anatomía de la columna y la médula espinal. Base del cráneo

TABLA 372-1 SÍNTOMAS Y SIGNOS ASOCIADOS A RADICULOPATÍA CERVICAL Y DORSAL ALTA

NIVEL DE DISCO/RAÍZ	LOCALIZACIÓN HABITUAL:			
	DOLOR	ANOMALÍAS SENSITIVAS	DEBILIDAD	REFLEJO AFECTADO
C3-4/C4	Cuello	Supraescapulares, supraclaviculares y en la parte superior del hombro	Normalmente no	Ninguno
C4-5/C5	Cuello, escápula, hombro, brazo anterior	Brazo y antebrazo laterales	Abducción de hombro, flexión de codo, pronación de antebrazo	Bicipital, braquiorradial
C5-6/C6	Cuello, escápula, hombro, brazo y antebrazo laterales	Brazo y antebrazo, mano, pulgar e índice anterolaterales	Abducción de hombro, flexión de codo, pronación de antebrazo	Bicipital, braquiorradial
C6-7/C7	Cuello, hombro, brazo lateral, escápula medial, Superficie extensora del antebrazo	Antebrazo y mano, y dedos índice y corazón dorsolaterales	Extensión de codo, muñeca y dedos	Tricipital
C7-T1/C8	Cuello; escápula brazo y antebrazo mediales	Antebrazo y mano mediales, dedos anular y meñique mediales	Abducción, aducción y flexión de dedos	Ninguno o flexor de los dedos
T1-2/T1	Tórax anterior, brazo y antebrazo mediales	Brazo y antebrazo mediales	Abducción, aducción y flexión de dedos	Ninguno o flexor de los dedos

Adaptado de *Spine Disorders: Medical and Surgical Management* de JD Bartleson y HG Deen; Cambridge University Press, 2009. Protegido por derechos de autor y usado con autorización de Mayo Foundation for Medical Education and Research.

TABLA 372-2 SÍNTOMAS Y SIGNOS ASOCIADOS A RADICULOPATÍAS LUMBOSACRAS

NIVEL DE DISCO/RAÍZ	LOCALIZACIÓN HABITUAL:			
	DOLOR	DEBILIDAD	REFLEJOS AFECTADOS	ANOMALÍAS SENSITIVAS
L1-2/L1	Inguinal	No	Cremastérico	Inguinal
L2-3/L2	Inguinal y muslo anterior	Flexión de la cadera, aducción de la cadera, parte de la extensión de la rodilla	Cremastérico, aductor del muslo	Muslo anterior proximal
L2-3/L3	Muslo anterior y rodilla	Extensión de la rodilla, flexión de la cadera, aducción de la cadera	Rotuliano, aductor del muslo	Muslo anterior y anteromedial, incluida la rodilla
L3-4/L4	Muslo anterior, pierna anteromedial	Extensión de la rodilla, flexión de la cadera, aducción de la cadera	Rotuliano	Rodilla anterior y pierna medial
L4-5/L5	Muslo posterolateral pierna lateral, pie medial	Dorsiflexión, inversión y eversión del pie, flexión de la rodilla, extensión y flexión del dedo gordo del pie	Isquiotibial interno	Pierna lateral, pie dorsal y dedo gordo
L5-S1/S1	Muslo y pierna posteriores, talón y pie lateral	Flexión plantar, flexión del dedo gordo, flexión de la rodilla, extensión de la cadera	Aquileo, isquiotibial externo	Pierna posterolateral pierna lateral, pie lateral, talón
L5-S1/S2	Nalga	Flexión plantar, extensión de la cadera	Reflejo anal, aquileo	Pierna y muslo posteriores, nalga medial

culares (cap. 378) y otras lesiones del sistema nervioso central (SNC), es posible que en la fase aguda de una lesión de médula espinal no exista el síndrome completo de espasticidad e hiperreflexia de neurona motora superior.

DIAGNÓSTICO

El conocimiento de los patrones generales de inervación sensitiva, motora y refleja de los nervios raquídeos resulta de gran ayuda para el diagnóstico del paciente con una posible radiculopatía. Los antecedentes de pérdida sensitiva o debilidad motora pueden ser más importantes que los propios hallazgos de la exploración física. Se debe preguntar al paciente sobre las funciones sensitiva, motora y refleja, y la exploración neurológica debe centrarse en ellas. Cuidadosas comparaciones entre ambos lados del cuerpo pueden ayudar a detectar déficits sutiles. Todos los músculos reciben inervación de más de un nervio raquídeo y todas las raíces nerviosas inervan múltiples músculos, de modo que un músculo por separado pocas veces muestra una debilidad profunda cuando solo se encuentra afectada una raíz nerviosa. La debilidad por cesión, que consiste en que el paciente no realiza un esfuerzo completo, puede deberse a dolor o mala comprensión, a que el paciente trata de ayudar al profesional, a trastorno de conversión o a simulación; en este contexto, puede que lo mejor sea interpretar la fuerza como equivalente, al menos, a la valorada en el momento de ceder, pero no es posible saber con certeza si existe o no cierta debilidad. El solapamiento de dermatomas sensitivos explica por qué rara vez se producen demarcaciones netas y pérdida sensitiva completa. Toda pérdida de sensibilidad es subjetiva, lo que da lugar a menor fiabilidad de la exploración sensitiva. Las radiculopatías cervicales y lumbosacras se asocian a signos y síntomas característicos (v. tablas 372-1 y 372-2).

TRASTORNOS DE LA COLUMNA

Dolor cervical y lumbar

DEFINICIÓN

La mayor parte de las formas de dolor cervical y lumbar son de tipo mecánico y atribuibles a los elementos estructurales de la columna, que son: vértebras, discos, ligamentos, articulaciones verdaderas, tendones y músculos. El dolor referido que se percibe en la columna puede tener su origen en estructuras internas del cuello, de la parte superior del tórax, del abdomen o de la pelvis. El dolor de origen raquídeo puede irradiar a la extremidad superior o inferior. En las extremidades inferiores, las enfermedades que afectan a la parte superior de la columna lumbar suelen producir dolor referido en la ingle y/o el muslo anterior (desde la parte superior del muslo hasta la rodilla). Los trastornos que afectan a la columna lumbar en su parte inferior tienden a causar dolor referido en el glúteo, el muslo posterior, la pierna (desde la rodilla hasta el tobillo) o el pie. El dolor referido puede ser unilateral o bilateral. El dolor que sigue una distribución dermatomérica es probable que se deba a una patología de las raíces nerviosas.

EPIDEMIOLOGÍA

El dolor lumbar es más frecuente que el cervical.¹ La columna dorsal, posiblemente debido a la inserción de las costillas y a la limitada amplitud de movimiento, es una localización menos frecuente de dolor raquídeo. Una excepción a esta regla general es el trastorno de hiperostosis esquelética idiopática difusa (cap. 257), que es una enfermedad no inflamatoria relacionada con la edad y de etiología desconocida, caracterizada por osificación de ligamentos paravertebrales y entesis periféricas. Es más frecuente en hombres y aumenta con la edad. El dolor en el segmento dorsal de la columna aparece hasta en el 80% de los pacientes con hiperostosis esquelética idiopática difusa.

En la población general, la incidencia de dolor cervical comunicada por el paciente es de 213 por cada 1.000; la prevalencia en 12 meses de cualquier dolor cervical suele ser del 15 al 50%, y un dolor lo suficientemente intenso como para limitar la actividad se

encuentra entre el 1,7 y el 11,5%. La prevalencia es mayor en las mujeres. Los factores de riesgo de dolor cervical son la genética, una mala salud psicológica, actividades laborales, como la odontología, y el hábito de fumar. La presencia de degeneración de disco no guarda relación con la incidencia de dolor cervical.

Más de un 70% de las personas experimentarán, en algún momento de su vida, un dolor lumbar tan intenso que les impedirá la realización de actividades cotidianas. La prevalencia más alta se registra en el grupo de edad de 45 a 64 años, sin diferencias en cuanto a género. El hábito de fumar es un factor de riesgo asociado. Factores relacionados con el trabajo físico (p. ej., levantar cargas pesadas, permanecer mucho tiempo sentado, hacer giros repetitivos) aumentan el riesgo. Estudios prospectivos muestran que problemas psicosociales, como el trabajo monótono, la insatisfacción laboral y la depresión, son también importantes factores que predisponen a dolor lumbar crónico.

BIOPATOLOGÍA

El dolor cervical y lumbar se presenta con o sin dolor radicular. En la región lumbar, el dolor radicular de las extremidades inferiores suele deberse a afectación de la raíz nerviosa de L5 o de S1. En la columna cervical, la raíz nerviosa de C7 es la afectada más a menudo. El dolor radicular de las extremidades superiores o inferiores suele deberse a compresión e irritación de nervios raquídeos, generalmente por un disco que protruye o por un trastorno artrósico. Más difícil resulta determinar la causa del dolor raquídeo axial, lumbar o cervical. Se piensa que el proceso degenerativo de la espondilosis es responsable del dolor raquídeo axial agudo y crónico, mientras que se considera que el disco intervertebral es responsable de una menor parte de síntomas. La degeneración de un disco intervertebral tiene un componente de predisposición genética, con una estimación de heredabilidad de entre el 35 y el 75%.

La espondilosis cursa acompañada de degeneración discal, formación de osteófitos, hipertrofia ligamentosa, artropatía de carillas articulares y subluxación vertebral (espondilolistesis) de un cuerpo vertebral hacia delante (anterolistesis) o hacia atrás (retrolistesis) sobre la vértebra contigua inferior. La gran mayoría de las personas desarrollan espondilosis, que incluye desecación de disco y pérdida de elasticidad del anillo fibroso. Los defectos congénitos o adquiridos de la parte interarticular a ambos lados de un determinado nivel lumbar, que conforman la denominada espondilólisis, favorecen el desarrollo de espondilolistesis. Esta se clasifica en grados en función de la cantidad de máxima desviación, expresada en cuartiles desde 0, que es normal, hasta 5, que corresponde a disociación total del cuerpo vertebral con respecto a la vértebra adyacente. La estabilidad de la espondilolistesis se estima mediante radiografías simples de la columna, con el paciente en flexión y en extensión.

El latigazo cervical, una lesión aguda por flexión o extensión (o ambas) de la columna cervical, es frecuente, especialmente como consecuencia de accidentes de tráfico. Se considera que el síndrome de latigazo cervical agudo es el resultado de la irritación mecánica de estructuras en su mayor parte musculoesqueléticas sensibles al dolor alojadas en la columna cervical, sin lesión de nervios raquídeos ni de médula espinal. Traumatismos más graves pueden causar fracturas e inestabilidad vertebrales, que a menudo requieren intervención quirúrgica urgente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor agudo cervical y lumbar suele limitarse a la región axial, aunque pueden existir signos y síntomas radicales en presencia de irritación de raíces nerviosas. El dolor radicular más frecuente se produce en el área de distribución de un dermatoma. Otros signos y síntomas radicales son disestesias o pérdida de sensibilidad en el dermatoma afectado, menor fuerza en los músculos del miómero afectado y disminución de uno o más reflejos. Hallazgos relativos a nervios craneales, debilidad difusa de un miembro o de

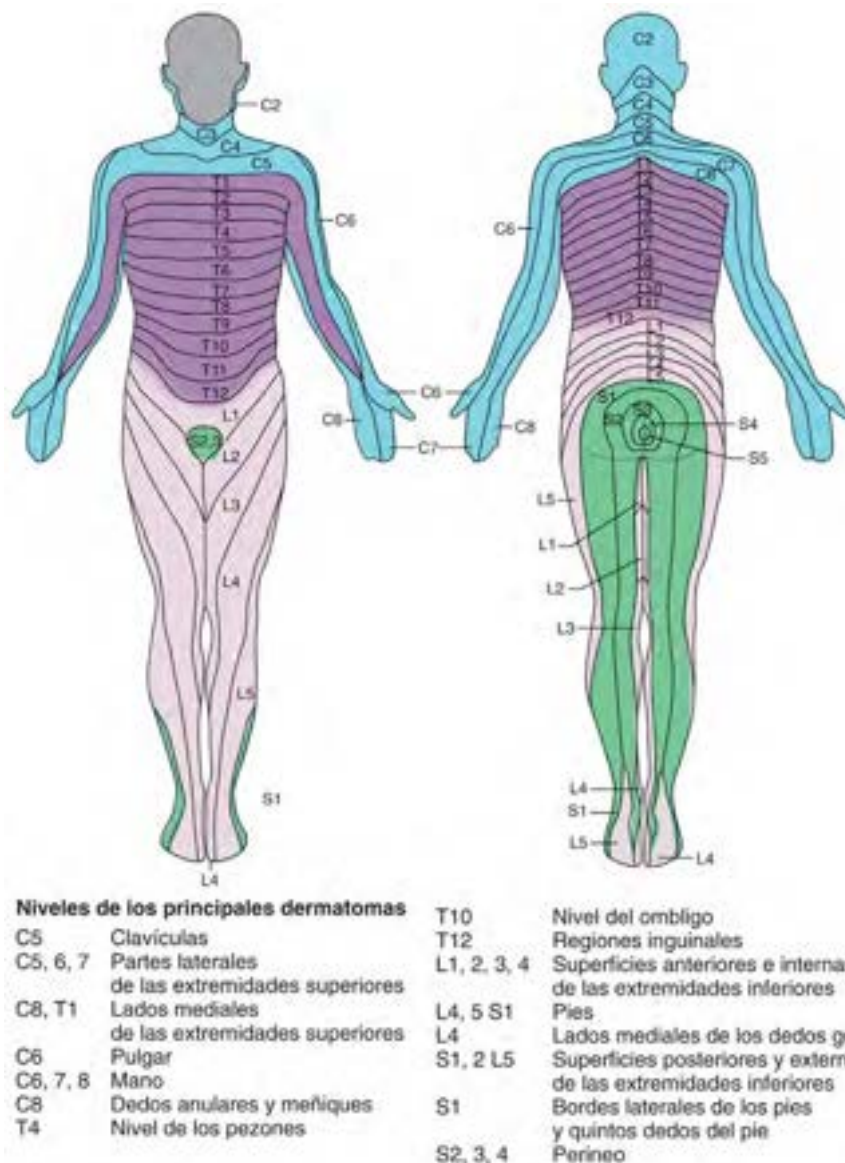


FIGURA 372-3. Demarcación esquemática de los principales dermatomas mostrados como segmentos diferenciados. Realmente existe un considerable solapamiento entre dos dermatomas adyacentes.

más de un miembro, síntomas hemisensitivos, síntomas del sistema nervioso autónomo y aumento difuso de los reflejos no son manifestaciones características de enfermedad raquídea, en ausencia de compresión de la médula espinal; estas características deben dar pie a una evaluación más minuciosa de otros trastornos que afectan al cerebro, al tronco del encéfalo o a la médula espinal. Los síntomas intestinales y vesicales deben conducir a una evaluación urgente en busca de compresión de la cola de caballo o de mielopatía.

Los problemas raquídeos agudos también pueden causar dolor referido en localizaciones distintas de su origen anatómico. Mayoritariamente, el término *dolor referido* denota la situación en la que otras estructuras, generalmente órganos internos, son el origen del dolor referido que se siente en la columna o las extremidades. Las áreas de dolor referido suelen compartir el mismo origen embriológico y las mismas vías sensitivas. La anamnesis y la exploración ayudan a diferenciar el dolor referido del dolor raquídeo localizado. A menudo, el dolor mecánico se ve agudizado por el movimiento de la columna, mientras que el dolor referido suele ser independiente de tal actividad. La ciática, que se define como dolor en el área de distribución del nervio ciático, incluye a menudo dolor en la espalda y el glúteo, el muslo posterior, la pierna y el pie.³ La ciática puede tener su causa en una lesión en cualquier punto a lo largo del curso del nervio ciático, aunque con mayor frecuencia se debe a la lesión de uno de los nervios raquídeos de salida que forman el nervio ciático (L4-S2).

DIAGNÓSTICO

Anamnesis y exploración física

La anamnesis y la exploración física son fundamentales para la evaluación inicial y el triaje de pacientes con dolor cervical y lumbar, con o sin posible dolor radicular en las extremidades superiores o inferiores. Las señales de alerta³ ayudan a identificar a los pacientes cuyo dolor raquídeo puede tener una grave causa subyacente y, en general, permiten una evaluación diagnóstica rápida y posiblemente una intervención médica o quirúrgica temprana (tabla 372-3). Las señales de alerta relacionadas con dolor de cuello o de una

TABLA 372-3 SEÑALES DE ADVERTENCIA EN LA EVALUACIÓN DEL DOLOR DE COLUMNA

Traumatismo significativo o menor traumatismo reciente con > 50 años
Pérdida de peso idiopática
Fiebre idiopática
Inmunodepresión
Antecedentes de cáncer
Antecedentes de cirugía local previa
Trastorno sistémico, óseo o artrítico
Consumo de drogas por vía intravenosa
Uso prolongado de corticosteroides u osteoporosis
Edad > 70 años
Déficit neurológico focal con síntomas progresivos
Duración > 6 semanas
Dolor en la columna dorsal

Modificado de Davis PC, Wippold FJ, Brunberg JA, et al. ACR Appropriateness Criteria on low back pain. *J Am Coll Radiol.* 2009;6:401-407.

extremidad superior son similares a las del dolor lumbar, sumándose trastornos exclusivos de la columna cervical (artritis reumatoide, síndrome de Down y espondiloartropatía), dolor cervical asociado a dolor torácico, diaforesis o disnea, que puede aparecer en caso de isquemia miocárdica (cap. 63), y signos y síntomas de mielopatía. En ausencia de señales

de alerta, las directrices suelen recomendar una estrategia de espera y observación durante al menos de 4 a 6 semanas desde del inicio del dolor cervical o lumbar.

En la exploración física, la inspección debe buscar evidencia de traumatismos, atrofia muscular, fasciaciones, eritema, erupciones y cicatrices. La palpación debe buscar áreas de sensibilidad dolorosa puntual, espasmos musculares y masas. Si una ligera percusión de las apófisis espinosas desencadena dolor importante, debe considerarse la posibilidad de una lesión focal, como una fractura, un tumor (cap. 180) o una infección (cap. 385). También debe comprobarse la amplitud de movimiento activo y pasivo de flexión, extensión, rotación y de lado a lado.

Se han descrito numerosas pruebas de provocación para la evaluación del dolor raquídeo y de las extremidades, pero pocas se han sometido a una valoración formal de su precisión diagnóstica. Para el dolor de cuello y de las extremidades superiores, un aumento de los síntomas con la rotación contralateral del cuello y la extensión de brazo y dedos (vídeo 372-1) indica afectación de la raíz cervical, del mismo modo que la maniobra de Spurling, en la que se inclina la cabeza del paciente hacia atrás y hacia el lado sintomático. La provocación de dolor radicular o parestias con o sin presión hacia abajo sobre la parte superior de la cabeza del paciente sugiere atrapamiento o irritación de la raíz nerviosa cervical (vídeo 372-2). Las pruebas diagnósticas pueden también reducir los síntomas. En la prueba de distracción cervical, el examinador coloca las manos bajo la mandíbula y el occipucio del paciente. Una suave fuerza de tracción de la cabeza puede reducir o aliviar temporalmente los síntomas de pinzamiento del nervio raquídeo cervical (vídeo 372-3).

Las pruebas de provocación que resultan útiles en pacientes con dolor lumbar y de las extremidades inferiores consisten en la elevación de la pierna recta en decúbito supino. El examinador flexiona el muslo por la articulación de la cadera, mientras mantiene la extensión de la articulación de la rodilla del paciente. La prueba se considera positiva si se provoca dolor a lo largo del recorrido del nervio ciático. El aumento de dolor por dorsiflexión del pie proporciona evidencia adicional de pinzamiento de la raíz del nervio lumbosacro.

Para el dolor lumbar, la elevación de la pierna recta (vídeo 372-4) tiene una sensibilidad de 0,85 a 0,91, pero una especificidad de apenas 0,26 a 0,52 para el diagnóstico de ciática debida a disco herniado. La prueba de elevación de la pierna recta cruzada (vídeo 372-5), que tiene una menor sensibilidad, de 0,23 a 0,34, pero una especificidad mucho más alta, de 0,86 a 0,9, resulta a menudo positiva en presencia de extrusión de disco. La elevación de la pierna totalmente extendida por la rodilla y en posición sentada tiene más o menos la misma utilidad que una prueba positiva de elevación de 65° con el paciente en decúbito supino (vídeo 372-6). En la prueba de elevación de la pierna recta inversa, el examinador flexiona al máximo la rodilla del paciente en decúbito prono; la provocación de dolor en el mismo lado, generalmente en el muslo anterior, es muy indicadora de pinzamiento de raíces nerviosas L2, L3 o L4, que contribuyen a la formación del nervio femoral y son objeto de estiramiento con esta maniobra.

Pruebas complementarias

Para el dolor agudo y subagudo cervical y lumbar, se recomiendan observación y tratamiento conservador si no existen señales de alerta.⁴ Si los síntomas del paciente no cambian después de 4 a 6 semanas, es posible que haya que considerar nuevos estudios. La resonancia magnética (RM) es la prueba diagnóstica de elección para pacientes con dolor lumbar y cervical, especialmente si presentan dolor radicular. Se recomienda la RM solo en pacientes que tengan déficits neurológicos importantes o progresivos, en los que es de esperar una grave enfermedad subyacente o en los que se está considerando la cirugía o la administración de inyecciones epidurales de corticoesteroides. En pacientes de 65 años y mayores sin radiculopatía, el valor diagnóstico de las pruebas de imagen tempranas es incierto. Es frecuente observar anomalías en pruebas de RM de pacientes asintomáticos, de modo que esta técnica tiene una alta tasa de falsos positivos cuando se trata de la columna lumbar y cervical. Pueden detectarse pérdida de intensidad de señal del disco, protrusión de disco, estrechamiento de espacio discal y estenosis central o foraminal.

Hay que tener cuidado al establecer la relación con el síndrome clínico, ya que más de la mitad de los pacientes asintomáticos presentan más de un hallazgo cervical o lumbar potencialmente sintomático en la RM. Esta cifra se acerca al 100% en personas mayores de 50-60 años. Cambios moderados en las vértebras, anterolistesis y extrusión de disco lumbar se asocian en mayor medida a dolor lumbar que la degeneración discal sin cambios en la placa terminal. La discografía es una técnica invasiva que puede tener cierta utilidad en el diagnóstico de rotura interna de disco lumbar, un trastorno para el que no se conoce tratamiento eficaz. No se recomienda la discografía para la columna cervical.

La tomografía computarizada (TC) no es tan exacta como la RM, pero es la prueba de elección para pacientes que no toleran o no pueden someterse a una RM. La mielografía por TC puede ser complementaria a la RM, y un estudio de imagen puede ser positivo y el otro no. Por lo demás, salvo algunas excepciones, la RM es la prueba de elección, debido a su superioridad en la evaluación de estructuras de tejidos blandos y a que no supone exposición a radiación.

Para las fracturas por sobrecarga (cap. 230), la TC simple y la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) son más sensibles que la RM. La TC puede, además, utilizarse para evaluar la escoliosis, la integridad de injerto óseo, la instrumentación implantada y la unión de fusión quirúrgica.

TABLA 372-4 CAUSAS DE DOLOR DE CUELLO AGUDO Y CRÓNICO

Enfermedad espondilítica/degenerativa de discos intervertebrales, carillas articulares, ligamentos, huesos, músculos
Trastornos reumatológicos (p. ej., artritis reumatoide [cap. 248], espondiloartropatías [cap. 249], hiperostosis esquelética idiopática difusa, polimialgia [cap. 255], enfermedades por depósito de cristales [cap. 257], fibromialgia [cap. 258])
Traumatismo (cap. 371)
Causas neurogénicas (cap. 368) relacionadas con médula espinal, raíces nerviosas, meninges
Tumores de médula espinal (cap. 180), hueso (cap. 192), cabeza y cuello (cap. 181), pulmón (cap. 182) (primarios o metastásicos)
Infección (cap. 385) (p. ej., osteomielitis, epidural, de meninges o de médula espinal)
Otras (p. ej., enfermedad tiroidea [cap. 213], disección de la arteria carótida o vertebral [cap. 379], anomalías de esófago superior [cap. 129], garganta o laringe [cap. 401])
Psicógenas [cap. 369], habitualmente con una fuente adicional de dolor
Simulación

La radiografía simple es de cierta utilidad para evaluar la presencia de espondilosis, lordosis y alineación lumbar y cervical normales, y ausencia de fractura macroscópica y de inestabilidad raquídea. Para pacientes en los que solo se sospecha una fractura lumbar benigna por compresión, una radiografía simple puede ser suficiente, si los resultados son normales y no existen otras anomalías.

Las pruebas electrodiagnósticas no suelen ser útiles en el dolor raquídeo axial sin síntomas neurológicos. No obstante, pueden ser de utilidad para documentar presencia y actividad de radiculopatía y en el diagnóstico de otros trastornos (p. ej., neuritis del plexo braquial, síndrome del túnel carpiano y neuropatía ciática). Por otro lado, es un indicador que actúa con retraso, de modo que puede no mostrar anomalías hasta 4 semanas después de producirse la lesión del nervio.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de dolor cervical (tabla 372-4) y lumbar (fig. 372-4) es muy amplio. El dolor cervical mecánico agudo tiene su causa más frecuente en una distensión muscular cervical, un núcleo pulposo herniado o una lesión por latigazo cervical. Hasta el 97% de los casos de dolor lumbar se deben a causas mecánicas (tabla 372-5) o son idiopáticos. La artrosis y la estenosis cervical son causas principales de dolor cervical de inicio gradual. Una distensión muscular y un núcleo pulposo herniado son posibles causas agudas de lumbalgia, mientras que serían causas de efecto más gradual la artrosis, la estenosis espinal lumbar, la espondilolistesis y la escoliosis. Preguntas referentes a las ya mencionadas señales de alerta ayudan a identificar causas graves y no mecánicas de dolor cervical y lumbar.

Las estructuras abdominales y pélvicas pueden dar lugar a dolor referido en la región lumbar. Los aneurismas de la aorta abdominal (cap. 69) pueden presentarse con dolor dorsal o lumbar, que puede irradiarse a la cadera y la cara anterior de los muslos. La disección de la aorta torácica (cap. 69) puede causar dolor intenso y repentino en el área frontal y posterior del tórax, incluida la columna. La colecistitis (cap. 146) causa dolor en el área torácica media. La enfermedad pancreática (cap. 135) puede provocar dolor en la región L1. La diverticulitis (cap. 133) puede causar dolor lumbar difuso y abdominal bajo. Los trastornos genitourinarios (cap. 117) causan en ocasiones dolor de tipo cólico referido, en el costado y en el ángulo costovertebral. En ocasiones, los trastornos vesicales provocan dolor referido en el área sacra, al igual que los problemas de próstata (cap. 120). En la mujer, los trastornos pélvicos que pueden causar dolor lumbar referido son endometriosis (cap. 223), embarazo ectópico y enfermedad inflamatoria pélvica (caps. 283 y 302). La mayor parte de estos trastornos cursan con signos y síntomas adicionales que ayudan a establecer el diagnóstico.

La isquemia miocárdica (caps. 62 a 64) puede asociarse a dolor cervical anterior, aunque con menos frecuencia que a dolor en el brazo izquierdo o en la mandíbula. Las disecciones arteriales (cap. 69) se asocian con mayor frecuencia a dolor cervical. Por ejemplo, en torno al 25% de los pacientes con disección de la carótida (cap. 379) refieren dolor cervical anterolateral y alrededor del 50% de los pacientes con disecciones de las arterias vertebrales tienen dolor cervical posterior. Los pacientes con disecciones arteriales pueden presentar signos y síntomas de accidente cerebrovascular (cap. 379). Los trastornos del esófago (cap. 129) y las lesiones masivas de cuello y garganta (caps. 181 y 401) cursan en ocasiones con dolor cervical.

El dolor radicular agudo puede preceder al brote de la erupción en el herpes zóster (cap. 351). La anemia drepanocítica, o drepanocitosis, causa a menudo dolor intenso en casi cualquier localización, incluida la columna (cap. 154). Las infecciones de disco (cap. 385) provocan intenso dolor lumbar, que empeora con el movimiento. La aracnoiditis (cap. 384), un proceso inflamatorio de la membrana aracnoides, causa en ocasiones dolor crónico de espalda y dolor radicular, a menudo después de una cirugía de columna o de la introducción de una sustancia extraña en el espacio intratecal. Entre el 20 y el 50% de los pacientes con depresión (cap. 369) refieren dolor de espalda, que a menudo es difuso y se describe de un modo emocionalmente intenso. Las quejas de lumbalgia también son frecuentes en pacientes que fingen estar enfermos.

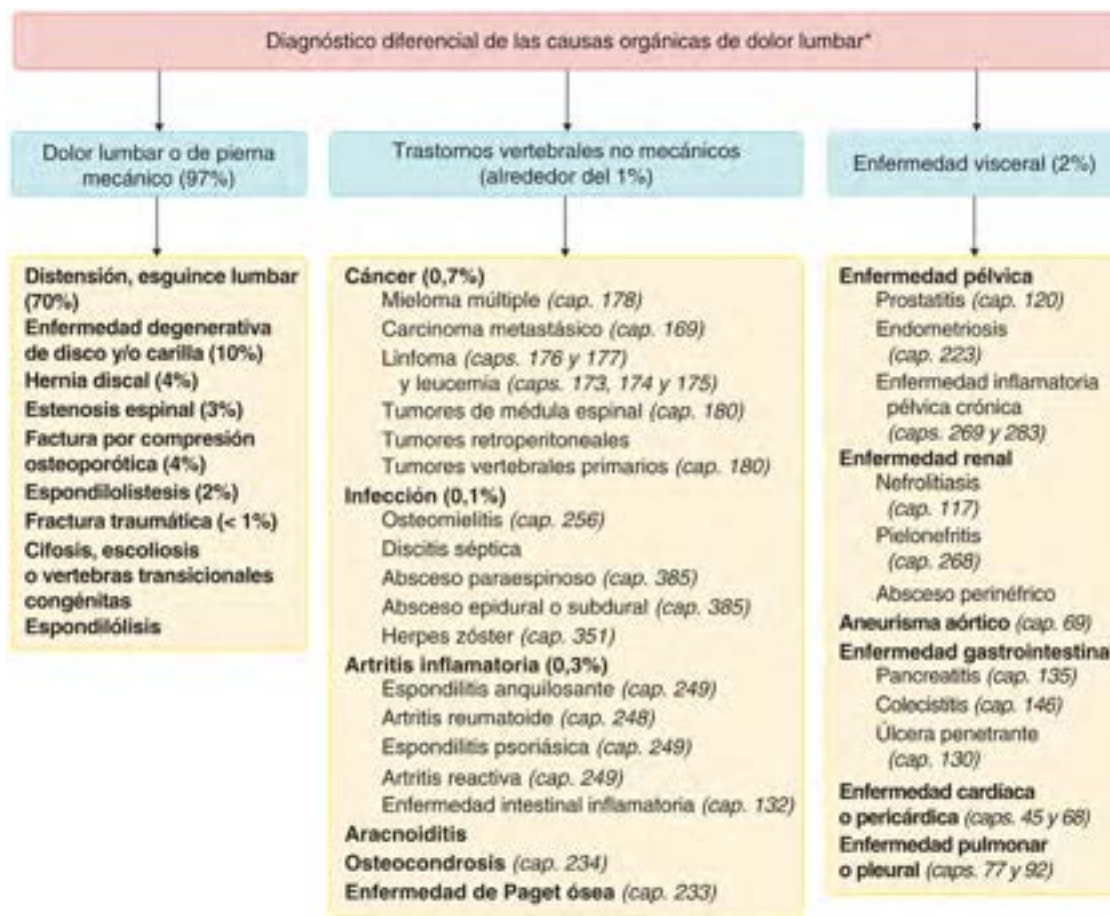


FIGURA 372-4. Diagnóstico diferencial de las causas orgánicas de dolor lumbar. *Los porcentajes son aproximaciones y pueden variar sustancialmente según las consultas. (Datos tomados de Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med.* 2001;344:363-370.)

TABLA 372-5 DOLOR LUMBAR MECÁNICO

	DISTENSIÓN MUSCULAR	NÚCLEO PULPOSO HERNIADO	ARTROSIS	ESTENOSIS ESPINAL	ESPONDILOLISTESIS	ESCOLIOSIS
Edad (años)	20-40	30-50	> 50	> 60	20	30
Localización de la pauta de dolor	Espalda (unilateral)	Espalda (unilateral)	Espalda (unilateral)	Pierna (bilateral)	Espalda	Espalda
Inicio	Agudo	Agudo (episodios previos)	Gradual	Gradual	Gradual	Gradual
Posición erecta	↑	↓	↑	↑	↑	↑
Posición sentada	↓	↑	↓	↓	↓	↓
Posición inclinada	↑	↑	↓	↓	↑	↑
Pierna recta	-	+	-	+(tensión)	-	-
Radiografía simple	-	-	+	+	+	+

Tomado de Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD. *Low Back Pain: Medical Diagnosis and Comprehensive Management.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con dolor lumbar o cervical, con o sin dolor de extremidades, deben tratar de continuar con sus actividades diarias en la medida de lo posible.⁵

Medicamentos

Las opciones de tratamiento farmacológico son antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (p. ej., ibuprofeno, 600 mg tres veces al día durante pocas semanas), ejercicio y fisioterapia. El paracetamol no resulta de ayuda para la lumbalgia y su efecto beneficioso sobre el dolor cervical es incierto. Los relajantes de la musculatura esquelética (p. ej., ciclobenzaprina, 5-10 mg tres veces al día, tizanidina, 2-6 mg tres veces al día, o carisoprodol, 250-350 mg tres veces al día durante unas semanas) son de ayuda a corto plazo, pero pueden causar sedación. La duloxetine (60 mg una vez al día) es útil para la lumbalgia crónica. Los corticoesteroides sistémicos no parecen ser eficaces, y el uso de analgésicos opioides es objeto de debate, y su beneficio es incierto para el dolor lumbar crónico.

Intervenciones no quirúrgicas

No existen datos que avalen las inyecciones de corticoesteroides en las articulaciones entre carillas vertebrales para el dolor lumbar o cervical axial.

Sin embargo, las inyecciones epidurales interlaminares y transforaminales de corticoesteroides sí están indicadas para el dolor radicular. El alivio temporal del dolor mediante bloqueo nervioso de la rama medial ayuda a determinar qué carillas articulares son responsables del dolor lumbar y cervical axial. Si los bloqueos de la rama medial son de utilidad, la ablación por radiofrecuencia de los nervios identificados proporciona meses de alivio del dolor, especialmente del dolor cervical crónico.

El calor, los masajes, la fisioterapia, la acupuntura y la manipulación raquídea son de ayuda en la lumbalgia aguda y subaguda y posiblemente en el dolor cervical axial, mientras que no se recomienda el reposo en cama ni para el dolor lumbar ni para el dolor cervical agudo. Para el dolor de cuello crónico, el yoga actúa como terapia que proporciona un alivio entre moderado e importante del dolor. Los collarines cervicales y la tracción no tienen efectos beneficiosos establecidos. La manipulación quiropráctica es de mayor ayuda para la lumbalgia que para el dolor cervical, y es mejor para el dolor agudo que para el crónico.

Terapias útiles para la lumbalgia crónica son el taichí, la reducción del estrés basada en el *mindfulness* (atención plena) y el yoga. La psicoterapia, la rehabilitación multidisciplinar, los masajes, la terapia conductual cognitiva y la acupuntura también son útiles para el dolor lumbar crónico.

Cirugía

Incluso en ausencia de dolor radicular o mielopatía, la intervención quirúrgica para el dolor cervical está indicada en casos de inestabilidad vertebral, como el causado por fracturas, tumores o infecciones. Para el dolor cervical acompañado de signos o síntomas de radiculopatía, debe considerarse la cirugía, si bien este no suele ser el tratamiento inicial. Si una lesión de la columna cervical causa compresión medular, estará indicada la evaluación para una posible intervención quirúrgica.

Cuando el dolor lumbar no radicular y persistente se presenta acompañado de cambios degenerativos de columna, a menudo se lleva a cabo la fusión quirúrgica. No obstante, estudios controlados aleatorizados han puesto de manifiesto que la fusión raquídea lumbar es solo moderadamente útil, en comparación con la ausencia de tratamiento, y que la fusión lumbar no aporta beneficios en comparación con un programa de fisioterapia activa. La artroplastia total de disco (disco artificial) puede ser adecuada para la radiculopatía o la mielopatía cervical, pero no para el dolor cervical solamente. La artroplastia total de disco lumbar está disponible, pero se utiliza en escasa medida para el dolor lumbar crónico.

PRONÓSTICO

Entre el 50 y el 85% de los pacientes con dolor cervical que persiste durante más de 1 día comunican recidiva de los síntomas en el seguimiento de 1 y de 5 años. En torno al 50% de los pacientes se recuperan en el plazo de 3 meses. Los pacientes que se mantienen sintomáticos tienen, en general, un dolor y una discapacidad relativamente leves. Los factores que aumentan la probabilidad de desarrollo de dolor cervical persistente o recurrente son lesión cervical previa, psicopatología, escasa satisfacción laboral, deficiente entorno laboral, sexo femenino, lumbalgia concomitante y otros trastornos dolorosos, escasa capacidad de afrontamiento, catastrofización del dolor, traumatismo cervical, estilo de vida sedentario y aumento de peso. Los pacientes con dolor cervical tras una lesión por latigazo cervical son especialmente propensos a experimentar síntomas de forma prolongada.

La lumbalgia de origen mecánico, incluso con síntomas radiculares, se resuelve sin intervención específica en 30 días en la mayoría de los pacientes y en 3 meses en el 90% de los pacientes. El ejercicio, solo o en combinación con medidas de educación, es eficaz para prevenir la lumbalgia. Con todo, la recaída es frecuente, y alrededor del 50% de los pacientes experimentarán otro episodio en el plazo de 1 año. Muchos pacientes referirán dolor lumbar intermitente o fluctuante persistente, pero solo una minoría desarrollarán dolor lumbar crónico importante.

La discapacidad a largo plazo es más frecuente en presencia de obesidad, bajo nivel educativo, hábito de fumar, altos niveles de dolor inicial, tendencia a la somatización, insatisfacción laboral, falta de disponibilidad de empleo que no requiera esfuerzo físico importante y necesidad de levantar cargas pesadas en el trabajo. Es posible que la variabilidad genética, como polimorfismos de catecol O-metiltransferasa, intervenga también en el desarrollo de dolor crónico.

Estenosis espinal lumbar

DEFINICIÓN

La estenosis espinal lumbar se presenta cuando el estrechamiento del conducto vertebral lumbar, de sus fosas laterales o de los agujeros neurales causa compresión sintomática o asintomática de las raíces nerviosas lumbosacras. L4-5 es el nivel de estenosis más frecuente, seguido de L3-4, L2-3, L5-S1 y L1-2; no obstante, la mayoría de los pacientes presentan estenosis en más de un nivel vertebral.

EPIDEMIOLOGÍA

La estenosis espinal congénita afecta aproximadamente al 7% de la población general, y la estenosis degenerativa sagital media, a cerca del 30%. Una estenosis más grave se asocia a edades más avanzadas y a dolor lumbar más intenso. Alrededor del 10% de los pacientes presentan estenosis espinal tanto cervical como lumbar. Los pacientes con hiperostosis esquelética idiopática difusa muestran especial propensión al desarrollo de estenosis espinal.

BIOPATOLOGÍA

La estenosis espinal lumbar primaria se produce por estrechamiento congénito del conducto vertebral, mientras que son causas de estenosis secundaria los cambios espondilóticos degenerativos, que aumentan con la edad. Los pacientes con estenosis congénita de la columna lumbar no suelen presentar síntomas hasta que desarrollan cambios degenerativos adicionales en la columna. Las estructuras que pueden hipertrofiarse y dar lugar a estrechamiento del conducto son abombamiento de disco, espolón osteofítico vertebral, agrandamiento de las carillas articulares, engrosamiento de los ligamentos amarillos, engrosamiento del ligamento longitudinal posterior y espondilolistesis.

Además del estrechamiento estático del conducto vertebral lumbar, el estrechamiento dinámico es responsable de la provocación postural de los síntomas. Con la extensión, las apófisis articulares inferiores, que forman la mitad superior de las carillas articulares, se deslizan hacia atrás y hacia abajo sobre las apófisis articulares superiores, que forman la mitad inferior de las carillas articulares. El movimiento de las carillas articulares estrecha el conducto vertebral lumbar y los agujeros intervertebrales. Los discos lumbares y los

ligamentos longitudinales posteriores pueden protruir hacia atrás e invadir el interior del conducto vertebral, y los ligamentos amarillos pueden combarse hacia delante hasta el interior del conducto. Estos cambios mecánicos provocan el estrechamiento del conducto vertebral lumbar y comprimen los nervios raquídeos. Los agujeros intervertebrales también se estrechan cuando la columna lumbar se extiende, causando, en consecuencia, compresión de los distintos nervios raquídeos lumbosacros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La estenosis espinal lumbar causa un síndrome de seudoclaudicación, que puede reproducir los síntomas de la claudicación vascular de las extremidades inferiores (cap. 71). La seudoclaudicación afecta de manera característica a toda la extremidad inferior, generalmente a la cara posterior, pero puede afectar solo al muslo o a la pierna. Los pacientes refieren entumecimiento de la pierna, debilidad o dolor de la extremidad inferior, con o sin dolor de espalda, al permanecer de pie o al caminar. Son características la ausencia de dolor en posición sentada y la mejora de los síntomas cuando la persona se inclina hacia delante flexionando el cuerpo por la cintura. Los pacientes también pueden desarrollar falsos déficits neurológicos, generalmente en la distribución de las raíces nerviosas L5 y S1, sobre todo si existe una neuropatía periférica concomitante. Las funciones intestinal y vesical no suelen verse afectadas.

DIAGNÓSTICO

La TC simple puede utilizarse como prueba de cribado, aunque la RM es la prueba diagnóstica de elección. La mielografía por TC tiene la ventaja de que permite tomar imágenes del paciente en posición erguida (fig. 372-5). La radiografía simple de la columna lumbar con el paciente en flexión y en extensión puede detectar cualquier espondilolistesis. La electromiografía (EMG) generalmente muestra evidencia de radiculopatía, más que de neuropatía periférica (salvo que el paciente tenga ambos trastornos). Las pruebas vasculares no invasivas de las arterias de las extremidades inferiores pueden ayudar a excluir una enfermedad arterial periférica. El diagnóstico diferencial se establece respecto de la presencia de cualquier masa en el saco tecal (p. ej., disco lumbar grande, tumor), claudicación vascular (generalmente debida a aterosclerosis), artrosis (cap. 246) de cadera y/o rodillas, malformación arteriovenosa de la médula espinal, esclerosis múltiple (cap. 383) y neuropatía periférica (cap. 392).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento incluye los enfoques físico, farmacológico y quirúrgico. Los ejercicios para fortalecer los músculos abdominales y reducir la lordosis lumbar pueden ser de ayuda. El uso de un bastón corto o un andador permite al paciente mantenerse de pie y caminar durante más tiempo. Los corsés y correctores ortopédicos ayudan a reducir la lordosis lumbar en estación y retrasan la aparición de síntomas. Una pérdida muy importante de peso en pacientes obesos puede reducir el grado de lordosis lumbar que se produce estando de pie y disminuir la carga axial sobre la columna lumbar. Los analgésicos no son de gran ayuda, porque el dolor es intermitente y, además, es posible aliviarlo cambiando de postura. Las inyecciones epidurales de corticoesteroides, aunque a menudo se realizan, no aportan beneficio alguno.

Si la intervención quirúrgica, la mayoría de los pacientes empeoran gradualmente, si bien algunos se estabilizan y un pequeño porcentaje mejoran. Para pacientes que presentan determinados síntomas durante más de 3 meses, tienen síntomas que interfieren en su trabajo o actividades de ocio, muestran déficits neurológicos progresivos y presentan estenosis en uno o más niveles, el pilar del tratamiento es la descompresión quirúrgica programada, que consiste en una laminectomía con o sin facetectomías mediales en uno o varios niveles. La fusión lumbar no aporta beneficios adicionales, salvo quizá en pacientes con espondilolistesis. En torno al 80% de los pacientes mejoran después de la intervención quirúrgica, si bien puede persistir lumbalgia postural. A pesar de la adecuada descompresión, en torno al 30% de los pacientes desarrollan estenosis lumbar recurrente a otra altura después de varios años, y este riesgo es mayor en pacientes con hiperostosis idiopática difusa.⁶

ESTENOSIS ESPINAL CERVICAL Y MIELOPATÍA ESPONDILÓTICA

DEFINICIÓN

La estenosis espinal cervical es un estrechamiento del conducto vertebral cervical debido a factores congénitos, enfermedades adquiridas (en su mayor parte espondilosis) o una combinación de ambas. Se produce mielopatía espondilótica cervical cuando la espondilosis cervical causa lesión de la médula espinal.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de espondilosis cervical es del 95% en hombres y del 89% en mujeres mayores de 60 años. En un estudio de autopsias de pacientes supuestamente asintomáticos, se observó que el 7,5% presentaban compresión espondilótica de la médula espinal.

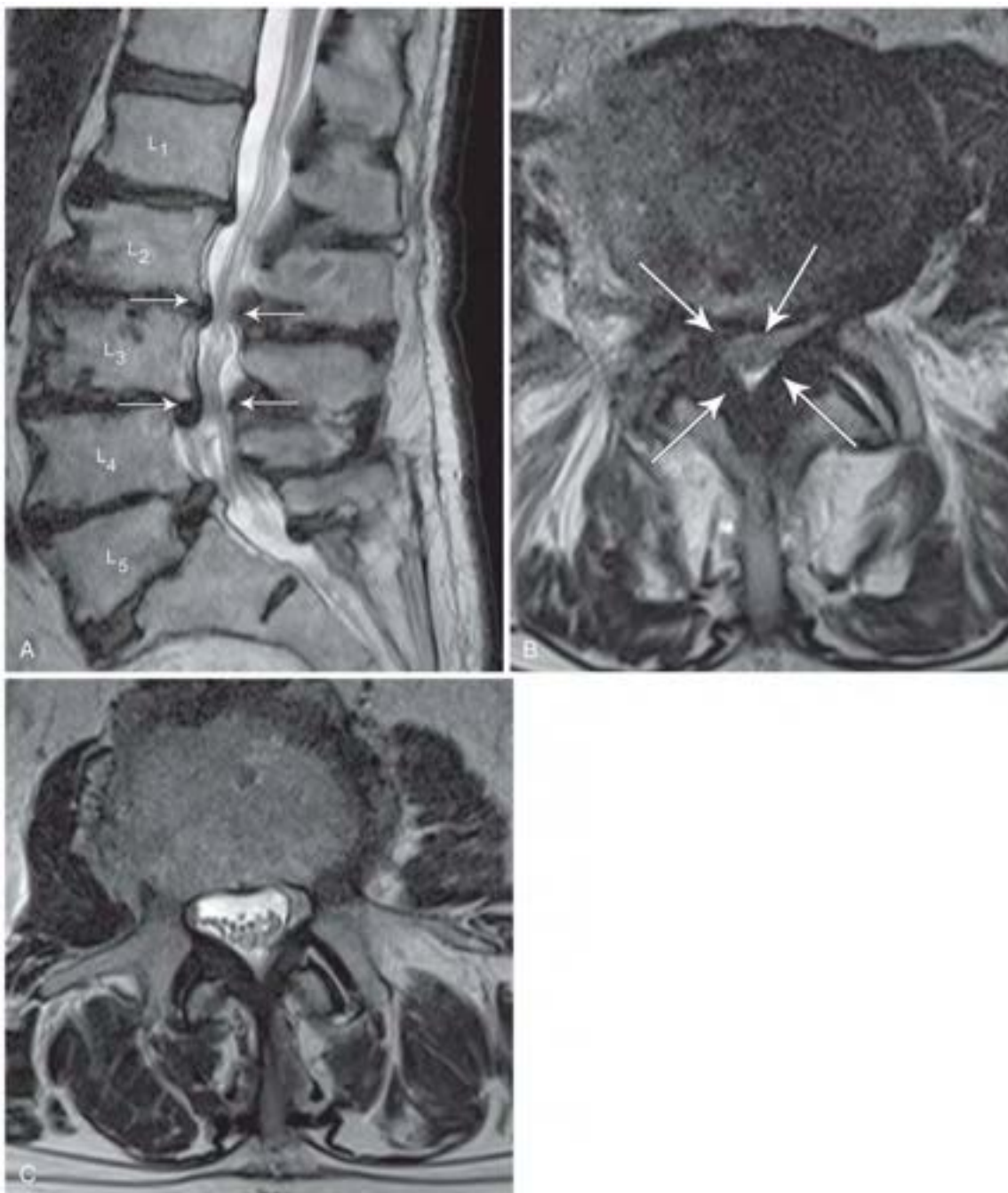


FIGURA 372-5. A. RM ponderada en T2 sagital de la columna lumbar que muestra estenosis grave en L2-3 y L3-4 (flechas). B. RM ponderada en T2 axial de la columna lumbar, que muestra estenosis grave a nivel de L3-4 (flechas). C. RM ponderada en T2 axial que no muestra estenosis significativa a nivel de L1-2.

Los factores de riesgo son traumatismos repetidos, sexo masculino, edad avanzada, estenosis en otro nivel de la columna y antecedentes familiares positivos.

BIOPATOLOGÍA

El estrechamiento del conducto vertebral cervical se produce por discos abombados, que generan espolones osteofíticos en los cuerpos vertebrales, engrosamiento del ligamento longitudinal posterior por delante del conducto vertebral, engrosamiento de los ligamentos amarillos por detrás del conducto, agrandamiento de las apófisis uncovertebrales y de las carillas articulares. Cuando el disco o el espolón hipertrófico se proyectan hacia atrás, la barra espondilítica comprime la médula espinal. El nivel de C5-6 es el afectado con mayor frecuencia, seguido por el de C6-7 y después por el de C4-5; no obstante, es característico que resulte afectado más de un nivel. La compresión de uno o más nervios espinales causa radiculopatía. Además del estrechamiento estático del conducto vertebral, la flexión de cuello (cuando se produce tracción de la médula espinal por encima de los discos abombados y de los osteofitos espondilíticos) y la extensión del cuello (cuando la apófisis espinosa se acerca a la cara posterior del complejo osteofito-disco vertebral y comprime la médula espinal) pueden causar síntomas dinámicos. El mecanismo de lesión de la raíz nerviosa y de la médula es una combinación de compresión mecánica directa y trastorno circulatorio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas son: dolor de cuello; dolor de las extremidades superiores, unilateral o bilateral; debilidad, entumecimiento y pérdida de destreza de las extremidades superiores; rigidez, debilidad o pérdida de sensibilidad en las extremidades inferiores; urgencia vesical más que intestinal, y el signo de Lhermitte (dolor de tipo eléctrico u hormigueo que recorre la columna o las extremidades al flexionar o extender el cuello). La enfermedad puede ser indolora, y el dolor intenso es infrecuente. Los síntomas neurológicos son estables y persistentes, en lugar de fluctuantes o transitorios.

En la exploración física, el paciente puede presentar aumento o disminución de reflejos en las extremidades superiores o inferiores, pérdida sensorial o debilidad de las extremidades superiores o inferiores, reflejos anómalos, alteración de la marcha y espasticidad de las extremidades inferiores, más a menudo que de las extremidades superiores.

DIAGNÓSTICO

La RM de la columna cervical es la prueba diagnóstica de elección, seguida de la mielografía por TC (fig. 372-6). El médico debe saber que la espondilosis cervical y la estenosis espinal cervical son frecuentes, a menudo asintomáticas, y no necesariamente la causa de los síntomas de un paciente. Una anomalía de señal dentro de la médula espinal en la RM indica que se ha producido una lesión medular. Una EMG puede servir para



FIGURA 372-6. A. RM ponderada en T2 sagital de la columna cervical que muestra estenosis espinal multinivel, peor en C3-4 que en C4-5 y que en C5-6. Hay aumento de la señal en T2 en la médula espinal inmediatamente por debajo del nivel C3-4, lo que indica mielomalacia (flecha). B. RM ponderada en T2 axial de la columna cervical a nivel de C3-4 que muestra compresión y deformidad medular graves (flechas). C. La RM ponderada en T2 axial de la columna cervical a nivel de C6-7, lejos de la estenosis grave, muestra un aspecto casi normal.

excluir el síndrome del túnel carpiano, la neuritis del plexo braquial y enfermedades de la neurona motora, así como para documentar la presencia de una o más radiculopatías cervicales. Los análisis de sangre y de líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden servir, por ejemplo, para excluir el tabes dorsal (cap. 303) y la neuromielitis (cap. 383).

congénita desarrollan degeneración espondilítica nueva o adicional en un nivel por encima o por debajo de la fusión, con posible pinzamiento de raíz o médula, según una tasa anual del 3%, y pueden requerir otra intervención quirúrgica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento conservador tiene como objetivo controlar cualquier dolor, mantener la función (p. ej., fisioterapia, ayudas para la marcha), proteger la médula espinal de otras posibles lesiones, evitando para ello los traumatismos de cabeza y cuello, y realizar el seguimiento para detectar cualquier empeoramiento neurológico. El tratamiento no quirúrgico, con poca o ninguna evidencia, incluye un collarín cervical durante el día y una almohada cervical por la noche. La fisioterapia debe ir dirigida a los signos y síntomas neurológicos (p. ej., desequilibrio, debilidad). Deben evitarse los ejercicios vigorosos de amplitud de movimiento de cuello.

El tratamiento farmacológico incluye paracetamol y AINE si es necesario controlar el dolor (cap. 27). Para el dolor radicular, pueden probarse las inyecciones epidurales cervicales de corticoesteroides.

La cirugía de descompresión, que está indicada para déficits neurológicos de moderados a graves o para la mielopatía de agravamiento progresivo,⁷ da lugar a una mejora neurológica en el 50-70% de los pacientes. En general, la recuperación es incompleta y se estanca a los 6 meses aproximadamente. Algunos pacientes presentan deterioro, tardío y con o sin estenosis espinal recurrente. La intervención quirúrgica puede acometerse desde un abordaje posterior o anterior y, en este último caso, siempre incluye fusión. En la estenosis de nivel 1 o 2, una opción es la colocación de un disco cervical artificial. Los pacientes que se han sometido a fusión yatrógena o que presentan fusión

PRONÓSTICO

Sin intervención quirúrgica, un reducido número de pacientes con mielopatía espondilítica cervical mejoran, entre un 20 y un 60% empeoran de forma gradual o escalonada y muchos se mantienen estables durante largos periodos.⁸

TRASTORNOS DE LAS RAÍCES NERVIOSAS

DEFINICIÓN

Reciben el nombre de *radiculopatías* los trastornos de nervios raquídeos o de raíces nerviosas, que son cada uno de los segmentos cortos de los nervios después de la unión de las raíces nerviosas dorsal y ventral y antes de que cada nervio raquídeo se divida en sus ramas ventral y dorsal. Los síntomas dependen del nivel raquídeo específico y del lado o los lados afectados.

EPIDEMIOLOGÍA

La tasa media de incidencia anual ajustada por edad para la radiculopatía cervical es de alrededor de 83/100.000. Resultan afectados el doble de hombres que de mujeres, y el pico de edad se produce entre los 50 y los 54 años. La incidencia anual de dolor radicular lumbosacro de nueva aparición oscila entre el 1,5 y el 18,5%. La prevalencia estimada del síndrome de la cola de caballo entre todos los pacientes con dolor lumbar es de alrededor de 1 de cada 2.500. Se considera que una actividad física extenuante, el hábito de fumar y factores genéticos aumentan el riesgo de hernia de disco.

BIOPATOLOGÍA

La irritación de la raíz sensitiva del nervio raquídeo o del ganglio de la raíz dorsal causa síntomas referidos en ese dermatoma. La compresión mecánica del nervio contribuye al síndrome. Además, las citocinas inflamatorias pueden salir del núcleo pulposo hacia el espacio epidural, donde dan lugar a edema endoneural y dolor. La citocina proinflamatoria TNF- α es probablemente un factor clave. La hernia del núcleo pulposo libera fosfolipasa A₂, que tiene también un papel importante en el proceso inflamatorio, el cual, por sí solo, ya puede causar dolor, incluso en ausencia de clara compresión de la raíz nerviosa.

La *ciática* es la aparición de dolor en el área de distribución del nervio ciático, a cuya formación contribuyen las raíces nerviosas L4, L5, S1 y S2, y que inerva el glúteo, el muslo posterior, la pierna y el pie ipsolaterales. La hernia de disco, que es una causa frecuente de ciática, es más frecuente en L4-S y L5-S1. Un disco herniado muestra de manera característica protrusión posterolateral y pinza el nervio, que se desplaza lateralmente para salir por debajo del pedículo del siguiente segmento vertebral inferior. Por esta razón, un disco roto suele comprimir la raíz nerviosa un número más alto (y un número por debajo en la columna). Así pues, un disco L4 pinza el nervio L5 y un disco L5 comprime el nervio S1. La protrusión muy lateral de un disco puede comprimir el nervio raquídeo en el mismo nivel del disco protruido y un disco grande puede comprimir más de una raíz nerviosa. Además de la hernia de disco, la ciática puede tener su causa en la lesión directa del nervio ciático en cualquier punto de su recorrido. El *síndrome de la cola de caballo* se debe a la enfermedad que afecta a múltiples raíces de los niveles raquídeos lumbar y sacro en su recorrido hacia abajo por el conducto vertebral para salir por sus respectivos agujeros intervertebrales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de radiculopatía dependen de la raíz afectada (v. tablas 372-1 y 372-2). Si el dolor irradia más allá del hombro o de la rodilla, es probable que exista afectación de la raíz. En la región dorsal, la afectación de la raíz a menudo da lugar a síntomas que «envuelven» el tronco. El dolor radicular suele empeorar con actividades que incrementan la presión intrarraquídea, como toser, estornudar, hacer esfuerzos y otras maniobras, como la maniobra de Valsalva. Las características del dolor varían, aunque a menudo se describe como agudo, repentino o eléctrico, o como un hormigueo. En ocasiones, cuando refieren síntomas, los pacientes señalan o se frotan el dermatoma donde sienten la molestia (dolor percibido). También es posible que los pacientes refieran que posturas concretas incrementan o reducen el dolor; por ejemplo, la posición sentada a menudo empeora el dolor de hernia discal lumbar aguda, y la extensión de cuello puede provocar dolor irradiado en la hernia de disco cervical o en otros procesos que estrechan el agujero intervertebral. A menudo el dolor radicular empeora cuando el paciente se encuentra en decúbito supino y, con frecuencia, despierta al paciente mientras duerme. El dolor referido de raíz nerviosa cervical afecta solo a la escápula.

A menudo, los pacientes notan hipoestesia (sensibilidad disminuida), que suele coincidir con un dermatoma, pero que también puede afectar a una extremidad de manera difusa. Las manifestaciones de debilidad pueden ser difíciles de localizar en un músculo concreto, salvo cuando el paciente refiere agarre débil (C8 o T1) o pie caído (L5).

La debilidad puede ser asintomática (especialmente de los músculos tríceps, C7, y gastrocnemio, S1). Las pruebas de fuerza que comparan ambos lados ayudan a detectar la debilidad. Una leve debilidad se aprecia más rápidamente si el músculo se encuentra en una posición de desventaja mecánica (p. ej., probar el tríceps con el codo flexionado $\geq 90^\circ$). Una ligera debilidad puede identificarse también pidiendo al paciente que camine sobre las puntas de los pies, que camine sobre los talones, y que suba y baje escaleras o una banqueta baja. La exploración sensitiva debe comprobar la distribución de todas las raíces. A menudo es suficiente la prueba del pinchazo. En un trastorno raquídeo no es previsible que haya hiperreflexia, que debe llevar a considerar una posible patología en la médula espinal o el cerebro (cap. 371). Los pacientes mayores de 65 años o con una neuropatía periférica (cap. 392) pueden presentar reflejos de rodilla y tobillo reducidos o incluso no presentarlos.

El síndrome de la cola de caballo se manifiesta con debilidad unilateral o bilateral de las piernas, anestesia en silla de montar, disfunción sexual, disfunción urinaria con dificultad para empezar a orinar o retención urinaria y, menos a menudo, disfunción intestinal. Dependiendo de la causa, se acompaña con frecuencia de lumbalgia. El síndrome se puede acompañar de ciática grave, que puede ser unilateral o bilateral y también implica dolor perineal. La debilidad de las extremidades inferiores, que puede ser asimétrica, es del tipo de la neurona motora inferior.

DIAGNÓSTICO

La anamnesis y la exploración física por sospecha de radiculopatía son similares a la evaluación en busca de dolor lumbar y cervical (v. anteriormente), aunque con énfasis especial en encontrar evidencia de déficits de raíces nerviosas.

Se debe preguntar al paciente si tiene alguna disfunción intestinal o vesical. Una incontinencia manifiesta (cap. 23) indica síndrome de la cola de caballo o mielopatía.



FIGURA 372-7. Resonancia magnética de una hernia discal lumbar grande. (Tomado de *Spine Disorders: Medical and Surgical Management* de JD Bartleson y HG Deen; Cambridge University Press, 2009. Protegido por derechos de autor y usado con autorización de Mayo Foundation for Medical Education and Research.)

Si el paciente refiere cualquier pérdida de sensibilidad en el área perineal, que puede percibir durante o después de orinar o defecar, la exploración debe comprobar la sensibilidad perianal, la fuerza y el tono del esfínter, y el reflejo anal. Dado que el síndrome de la cola de caballo afecta a las raíces nerviosas, los reflejos deberían ser normales o estar disminuidos; los reflejos hiperactivos o la presencia de signo de Babinski son indicativos de mielopatía.

Las pruebas de imagen que se utilizan para evaluar una potencial radiculopatía son similares a las empleadas en la evaluación del dolor cervical y lumbar (v. anteriormente), y la prueba de elección en casi todos los casos es la RM (fig. 372-7). No obstante, muchos hallazgos de imagen son asintomáticos y deben ignorarse. Por ejemplo, la RM realizada 1 año después de una hernia de disco con ciática no sirve para determinar qué pacientes siguen siendo sintomáticos y cuáles no presentan síntomas. La EMG, que puede ser de gran utilidad para determinar si un hallazgo realizado mediante RM se asocia en realidad a signos y síntomas neurológicos, localiza anomalías radiculares, evalúa su gravedad y detecta enfermedades neurológicas alternativas o concomitantes, como neuropatías por atrapamiento focales o periféricas difusas. La EMG no puede detectar anomalías en las 3-4 semanas siguientes a la lesión de la raíz nerviosa, pero tiene una sensibilidad y una especificidad elevadas para identificar deservación crónica cuando se encuentra afectado el componente motor de la raíz. No obstante, la EMG es menos sensible (entre un 30 y 70%) si la lesión solo ha afectado al componente sensitivo de la raíz nerviosa. La EMG es innecesaria si el diagnóstico se desprende de manera evidente de la anamnesis, la exploración física y la RM. En otras situaciones, su elevada especificidad complementa la alta sensibilidad de la RM.

Muchas de las afecciones que causan dolor lumbar y cervical pueden causar también radiculopatía, incluida la ciática (tabla 372-6). La espondilosis es la causa más frecuente de radiculopatía, ciática y síndrome de la cola de caballo, aunque los mismos signos y síntomas pueden ser causados por infecciones (p. ej., herpes zóster; cap. 351), tumores (p. ej., efecto de masa o difusión leptomeningea; cap. 180) y cicatrices (p. ej., aracnoiditis posquirúrgica). Los trastornos del plexo braquial (p. ej., neuritis del plexo braquial) y del plexo lumbosacro (p. ej., neuropatía diabética del plexo radicular; cap. 392) también pueden parecer una radiculopatía espondilótica.

Trastornos no neurológicos, como la fibromialgia (cap. 258) y la polimialgia reumática (cap. 255), pueden causar un tipo de dolor similar al de una radiculopatía. También se asemejan a una radiculopatía cervical la artropatía de la articulación acromioclavicular, la bursitis de la articulación del hombro, la enfermedad del manguito de los rotadores, el síndrome de la salida torácica y el síndrome de pinzamiento de hombro. En cambio, pueden asemejarse a una radiculopatía lumbar la artritis de cadera, la bursitis trocántera, la enfermedad de la articulación sacroilíaca, el síndrome del piriforme, el síndrome de la banda iliotibial y la tendinitis isquiotibial (cap. 247).

TABLA 372-6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL DOLOR DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES INDICATIVO DE CIÁTICA

Dolor neurógeno en la columna vertebral
• Espondilítico
• Núcleo pulposo herniado
• Estenosis del canal central, fosa lateral o agujero intervertebral
• Quiste sinovial
• Quiste aracnoideo o perineural
• Aracnoiditis inflamatoria estéril
• Tumor: primario (p. ej., neurofibroma, ependimoma) o metastásico (en el hueso o el espacio epidural, meníngeo)
• Infección: discal, epidural, por herpes zóster, por enfermedad de Lyme
• Radiculopatía inflamatoria (p. ej., sarcoidosis, trastorno paraneoplásico)
Dolor neurógeno fuera de la columna vertebral (p. ej., plexo lumbosacro, neuropatía ciática, neuropatía periférica)
Dolor no neurógeno
• Musculoquelético
• Enfermedad vascular periférica

La causa más frecuente de síndrome de la cola de caballo es una hernia muy amplia de disco L4-5 o L5-S1. Otras causas son tumores, abscesos, hematomas epidurales y cicatrices. Dependiendo de la tasa de progresión, el síndrome de la cola de caballo debe considerarse una urgencia. Salvo que el inicio sea gradual, se debe realizar una RM de columna lumbar, si es posible de urgencia, y solicitar consulta de neurocirugía.

TRATAMIENTO

Tto

Los síntomas radicales agudos suelen remitir y resolverse por sí solos. El tratamiento farmacológico y la fisioterapia son los mismos que para el dolor lumbar y cervical. La pregabalina no resulta de ayuda para la ciática aguda o crónica.

Si la radiculopatía se asocia a síndrome de la cola de caballo o a una lesión subyacente distinta de la espondilosis, como una infección (cap. 385) o un tumor (cap. 180), el tratamiento debe dirigirse al proceso subyacente. Si los síntomas o la disfunción neurológica avanzan o persisten durante más de entre 4 y 6 semanas, se debe considerar la intervención quirúrgica. La cirugía temprana está indicada para la inestabilidad raquídea, déficits neurológicos graves o progresivos, mielopatía, déficits neurológicos críticos para el trabajo o la actividad del paciente o intenso dolor radicular incontrolable en presencia de compresión de raíz nerviosa.

En la radiculopatía cervical, las inyecciones epidurales transforaminales de corticoesteroides proporcionan alivio del dolor a corto plazo, con un riesgo asumible. En la espondilosis cervical con radiculopatía, la intervención quirúrgica proporciona un alivio más rápido del dolor que la fisioterapia, pero ningún o escaso beneficio a largo plazo. La discectomía cervical anterior con fusión o colocación de un disco artificial (artroplastia) proporciona alivio sintomático, y la laminectomía y la discectomía cervicales desde un abordaje posterior también son eficaces.

Para la radiculopatía lumbar, las inyecciones epidurales de corticoesteroides proporcionan un alivio del dolor relativamente menor a corto plazo, durante entre 2 y 6 semanas, pero no mejoran la función ni alivian el dolor más allá de 3 meses. En algunos casos, el alivio temporal de los síntomas ayuda a confirmar el vínculo causal con un sitio anatómico de inyección. No existe evidencia de que las inyecciones epidurales eviten la posterior intervención quirúrgica. Para la radiculopatía lumbar sintomática debida a hernia de disco, tanto la discectomía quirúrgica abierta como la microdiscectomía (vídeo 372-7) son superiores al tratamiento no quirúrgico durante al menos 3 meses⁹, pero no necesariamente a medio o largo plazo. Si el trastorno se limita a un solo disco y no existen importantes cambios degenerativos, es más probable una mayor duración de los efectos beneficiosos. Los pacientes que se benefician en mayor medida de la intervención quirúrgica son aquellos en cuya RM se observa un disco herniado con compresión de un tercio o más del saco tecal o los que presentan compresión de raíz nerviosa. Los procedimientos mínimamente invasivos no son claramente mejores que los procedimientos estándar.

TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL

DEFINICIÓN Y PERSPECTIVA GENERAL

Los trastornos de la médula espinal se denominan *mielopatías*. Una mielopatía puede ser intramedular, por daño intrínseco de la médula, o extramedular, como consecuencia de una anomalía que se extrínseca a la médula, pero que la comprime. Las lesiones extramedulares se diferencian a su vez en intradurales o extradurales, en función de que estén dentro o fuera de la duramadre.

TABLA 372-7 CAUSAS DE MIELOPATÍA

Extramedulares, pero que comprimen la médula espinal
• Estenosis cervical (espondilosis, congénita)
• Hernia discal cervical
• Hiperostosis esquelética idiopática difusa
• Tumor
• Quiste sinovial o aracnoideo
• Infección (p. ej., absceso epidural [cap. 385], osteomielitis [cap. 256])
• Traumatismo
• Artritis reumatoide (cap. 248), espondilitis anquilosante (cap. 249)
• Otras: enfermedad de Paget (cap. 233), lipomatosis epidural, osificación del ligamento longitudinal posterior
Intramedulares e intrínsecas de la médula espinal
• Tumor
• Infección (p. ej., sífilis [cap. 303]; asociada al VIH [cap. 366] o al HTLV-1 [cap. 354])
• Desmielinizantes (p. ej., esclerosis múltiple [cap. 383], neuromielitis óptica [cap. 396], encefalomielitis diseminada aguda [cap. 383]), mielitis transversa aguda [cap. 383]
• Inflamatorias (p. ej., lupus eritematoso sistémico [cap. 250], síndrome de Sjögren [cap. 252], enfermedad de Behçet [cap. 254], sarcoidosis [cap. 89], trastorno paraneoplásico [cap. 169])
• Metabólicas
• Deficiencia de vitamina B ₁₂ , ácido fólico, vitamina E, cobre
• Mielopatía posradiación
• Paraparesia espástica hereditaria
• Vasculares (p. ej., infarto de la médula espinal, malformación vascular)
• Siringomielia
• Óxido nitroso
• Sarcoidosis
• Enfermedad de la neurona motora

HTLV, virus linfotrópico T humano; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los trastornos de la médula espinal pueden deberse a una amplia variedad de alteraciones (tabla 372-7), pero la mielopatía cervical espondilítica es la causa más común.

Los elementos funcionales de la médula espinal (fig. 372-8) comprenden vías que descienden a las neuronas motoras y autónomas, y vías sensitivas ascendentes. La neurona motora de las células del asta anterior es el cuerpo celular del axón que se transformatará en la raíz nerviosa anterior, continuando directamente para inervar el músculo esquelético. Los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas primarias residen en los ganglios de las raíces dorsales, fuera de la propia médula espinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la mielopatía se correlacionan con el nivel espinal de la lesión. La mayoría de los signos son bilaterales, si bien la asimetría, o incluso la unilateralidad, no descartan una lesión de la médula espinal.

En general, las tres principales funciones afectadas son la motora, la sensitiva y la autónoma, asociada en especial a las funciones intestinal, vesical y eréctil. Si las células del asta anterior están afectadas a nivel de la lesión, el correspondiente miómero mostrará signos asociados a la neurona motora inferior (debilidad hipotónica), y es posible que los reflejos estén reducidos a ese nivel. Por debajo de la lesión, los pacientes presentan debilidad hipertónica, que puede progresar a parálisis espástica, hiperreflexia y signo de Babinski. La sensibilidad estará disminuida a nivel de la lesión y por debajo de ella. El aumento del tono y la espasticidad se desarrollan a menudo con el tiempo, por lo que a veces no son manifiestos en la presentación clínica inicial. Si los cordones posteriores están afectados, los pacientes pueden perder el sentido de posición de las articulaciones, y desarrollar ataxia, en especial de la marcha. Si los cordones posteriores de la médula cervical están deteriorados, los pacientes pueden presentar pseudoatetosis de los dedos, manifestada por movimientos de contracción, lentos e involuntarios (atetósicos), de los dedos, con los brazos extendidos y los ojos cerrados.

El síndrome medular anterior se manifiesta con debilidad de la neurona motora inferior y espasticidad por debajo de la lesión (tractos corticoespinales), disfunción autónoma por debajo del nivel de la lesión (asta lateral), la mayoría de las veces dificultada de control intestinal y vesical, y pérdida de sensibilidad al dolor y la temperatura por debajo del nivel de la lesión (tracto espinotalámico). El sentido de vibración y posición de las articulaciones permanece intacto (cordones posteriores). Las principales causas de este síndrome son vasculares, por ejemplo, por oclusión de la arteria espinal anterior, o por una lesión de masa con compresión anterior, de un disco o de un cuerpo vertebral.

El síndrome medular central se caracteriza por signos y síntomas de la neurona motora inferior a nivel de la lesión (células del asta anterior), y por signos y síntomas de la neurona motora superior por debajo de la lesión (tractos corticoespinales), retención de

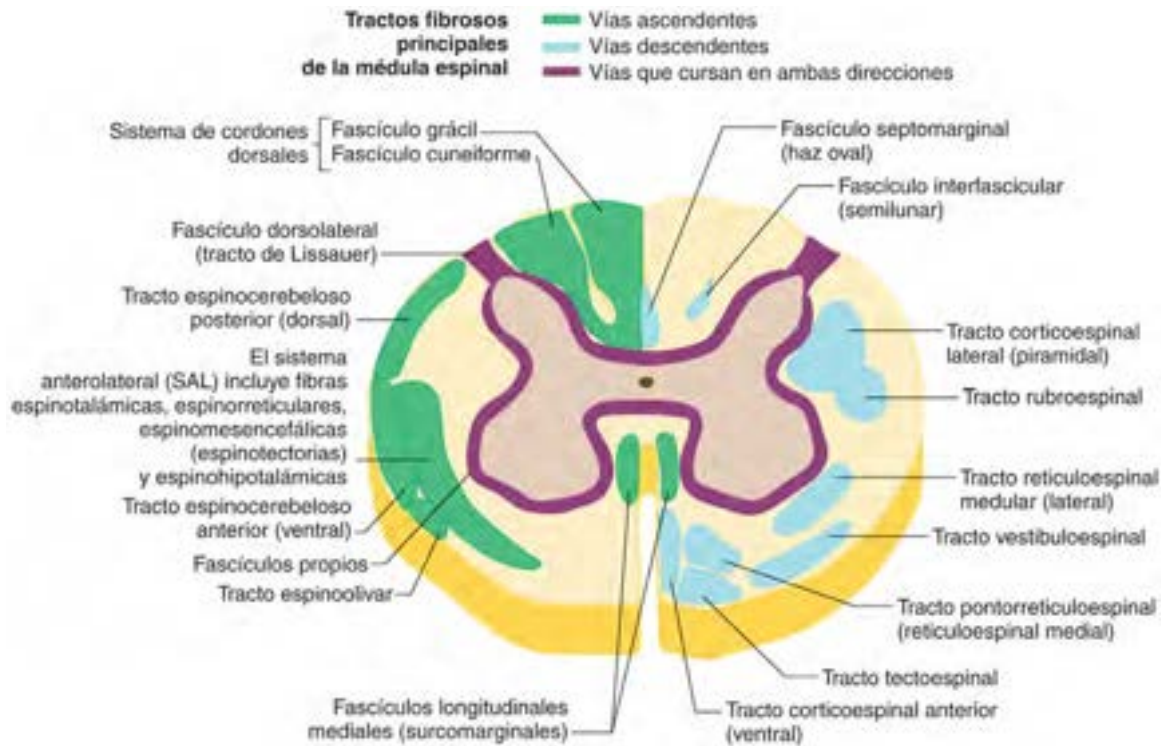


FIGURA 372-8. Tractos fibrosos principales de la médula espinal.

orina y pérdida de sensibilidad a la temperatura y el dolor a nivel de la lesión (decusación en la comisura blanca anterior de estas fibras). A nivel mediocervical, este síndrome es típico de la siringomielia (cap. 389). Otras causas importantes son el traumatismo cervical (cap. 371), en especial cuando los pacientes con espondilosis cervical preexistente sufren una lesión por hiperextensión, y los tumores intramedulares (cap. 180).

El síndrome medular posterior se manifiesta con desequilibrio, en especial en la oscuridad o con los ojos cerrados, y por un examen en el que destacan rasgos como ataxia sensitiva, presencia de signo de Romberg y pérdida de sentido de vibración y de posición por debajo del nivel de la lesión (cordones posteriores), con preservación de la sensibilidad al dolor y la temperatura. Los pacientes rara vez están debilitados. La disfunción medular posterior puede ser causada por enfermedad espondilótica, aunque otras causas incluyen deficiencia de vitamina B₁₂, deficiencia de cobre (a su vez provocada por un exceso en la ingesta de cinc), deficiencia de vitamina E (caps. 205 y 388), sífilis (cap. 303), mielopatía vacuolar asociada a sida (cap. 366) e inhalación de óxido nítrico (cap. 404).

El síndrome de Brown-Séquard (hemisección medular) combina rasgos de estos síndromes. A nivel de la lesión, los pacientes muestran debilidad motora inferior (asta anterior) y pérdida de toda la sensibilidad (zona de entrada de las raíces posteriores). Por debajo del nivel de la lesión, los pacientes tienen debilidad de la neurona motora superior y espasticidad (tracto corticoespinal), y pérdida del sentido de vibración y de propiocepción ipsilateral (cordones posteriores), con pérdida de sensibilidad al dolor y la temperatura contralateral (tracto espinotalámico, cuyas fibras han cruzado desde el lado opuesto a través de la comisura blanca anterior). El síndrome de Brown-Séquard a menudo está provocado por un traumatismo (cap. 371) o por compresión excéntrica.

El síndrome del cono medular corresponde a la disfunción de la parte más distal de la médula espinal, que anatómicamente se localiza en torno al nivel vertebral T12-L1. Los brazos son normales. La debilidad en las piernas es variable, pero, cuando está presente, es con frecuencia simétrica. Los principales signos y síntomas son disfunción sexual, pérdida de control intestinal y vesical, y anestesia perianal, con pérdida del reflejo anal. Las causas más significativas son hernia discal, estenosis lumbar, traumatismo y neoplasia.

En las lesiones de la parte alta de la columna cervical pueden producirse paresia o parálisis del diafragma e insuficiencia respiratoria. En las lesiones localizadas a nivel dorsal o superior, la interrupción de las vías autónomas de la columna lateral da lugar en ocasiones a inestabilidad autónoma, incluyendo presión arterial lábil. A cualquier nivel, pero sobre todo a nivel del cono y de la cola de caballo, es posible la retención urinaria aguda.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas de afectación bilateral de brazos o piernas apuntan a una posible mielopatía, en tanto que la afectación bilateral de las extremidades inferiores puede observarse

en la estenosis espinal lumbar y en el síndrome de la cola de caballo. Los síntomas de rigidez o descoordinación de piernas son indicativos de espasticidad por mielopatía. Otros síntomas son cambio reciente de la función intestinal o vesical, disfunción eréctil, desequilibrio (en especial en la oscuridad o con los ojos cerrados) y bloqueo de los pies al caminar. Estos síntomas centrales también reflejan en ocasiones lesiones del tronco del encéfalo y superiores, por lo que, en su presencia, es necesario preguntar al paciente por eventuales síntomas corticales o troncoencefálicos (p. ej., asociados a función cognitiva, visión, fuerza facial, sensibilidad y deglución). El dolor focal en las vértebras dorsales es indicio de posible mielopatía.

La exploración de una potencial mielopatía debe incluir una evaluación del tono anal y la sensibilidad perineal, y, al realizarla, el paciente debe vestir una bata, con objeto de proceder a la inspección de la columna y la piel que la cubre. También ha de buscarse un nivel sensitivo, es decir, un punto en el que la sensibilidad está alterada, aunque no siempre se encuentra. El sentido de posición articular puede estar reducido en caso de afectación de los cordones posteriores. La prueba de marcha en tándem identifica la posible ataxia. Por último, se ha de examinar la eventual espasticidad, mediante pruebas de tono muscular y de reflejos tendinosos profundos. No obstante, en las lesiones de médula espinal agudas, un estado de «shock espinal» puede producir hiporreflexia o incluso parálisis flácida.

Pruebas complementarias

La RM es la prueba de elección, ya que proporciona detalles anatómicos de la columna, el espacio subaracnoideo y la médula espinal. La RM también revela evidencias de desmielinización o enfermedad metastásica. Si la RM es normal, la punción lumbar y los análisis de sangre pueden ser útiles para diagnosticar trastornos que se asemejan a la mielopatía o son potenciales causas de ella, como el síndrome de Guillain-Barré (cap. 392), la meningitis infecciosa o carcinomatosa (cap. 384), la sífilis, las infecciones por los virus del herpes simple y del herpes-zóster, los estados de deficiencia y los trastornos paraneoplásicos.

Diagnóstico diferencial

Numerosas causas de mielopatía pueden darse a cualquier nivel espinal, si bien ciertas alteraciones predominan en niveles espinales específicos. En cualquier lesión que presente localización cervical superior, se ha de evaluar la posible presencia de trastornos de la unión craneocervical, en especial de los que producen inestabilidad atloaxoidea, como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante (cap. 248). Después de un traumatismo, es necesario descartar una posible fractura cervical u odontoidea. Los trastornos de la base del cráneo, como la malformación de Chiari de tipo I y otras malformaciones congénitas (cap. 389), en ocasiones afectan a la médula cervical superior. La siringomielia (cap. 389), que puede asociarse o no a malformación de Chiari, presenta también predilección por la médula cervical.

La médula dorsal está relativamente protegida, salvo del traumatismo directo, pero es la localización más frecuente de la compresión medular metastásica. La mielitis transversa afecta sobre todo al nivel dorsal, y la médula dorsal es también particularmente vulnerable a una mielopatía isquémica en zona limítrofe debida a hipotensión grave. La lipomatosis epidural es con frecuencia más significativa a nivel dorsal. La osificación del ligamento longitudinal posterior presenta predilección por la columna cervical.

La rapidez del inicio de los síntomas ayuda a determinar el diagnóstico. La mielopatía aguda o relativamente aguda es indicativa de causas vasculares, hernia discal, traumatismo, lesiones desmielinizantes o una fractura patológica. En una persona joven sin otras patologías concomitantes, el diagnóstico se asocia a enfermedades desmielinizantes, como esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (cap. 383) o encefalomiélitis diseminada aguda (cap. 386). En personas de más edad o en pacientes con factores de riesgo vascular conocido, hipotensión o inicio en el período postoperatorio inmediato, es posible el infarto de la médula espinal. El dolor lumbar agudo y súbito se asocia a trastornos mecánicos (p. ej., fractura patológica, agravamiento repentino de la espondilolistesis) o infarto de la médula espinal, mientras que las lesiones desmielinizantes son a menudo indoloras.

La mielopatía que se desarrolla de forma subaguda, sobre todo si va acompañada de dolor lumbar, puede deberse a enfermedad metastásica (cap. 180) y a absceso epidural (cap. 385). Ambos han de evaluarse y tratarse como urgencias, a fin de prevenir la parálisis permanente. Las mielopatías subagudas o crónicas comprenden la debida a deficiencia de vitamina B₁₂ (cap. 388), si bien la inhalación de óxido nítrico provoca también una expresión aguda del trastorno; siringomielia (cap. 389), y tumores de crecimiento lento, como los meningiomas (cap. 180), ependimomas y neurofibromas (cap. 389).

En un contexto de enfermedad maligna conocida o de pérdida de peso idiopática, ha de considerarse la compresión medular metastásica (cap. 180).¹⁰ La pérdida de peso, el dolor lumbar y la fiebre pueden observarse en cuadros de infección (caps. 384 y 385) y, ocasionalmente, en espondiloartropatías (cap. 249). Las causas infecciosas incluyen también la paraparesia espástica tropical (virus linfótrofo T humano de tipo 1 [HTLV-1; cap. 354]). La sífilis (cap. 303) es la causa del tabes dorsal; los pacientes presentan dolores lancinantes, ataxia, reflejos de las extremidades inferiores deprimidos y pupilas de Argyll Robertson. Las mielopatías que siguen a una enfermedad infecciosa comprenden la encefalomiélitis diseminada aguda y la mielitis transversa (cap. 383). La mielopatía acompañada de evidencia de disfunción del sistema nervioso central multifocal indica esclerosis múltiple o encefalomiélitis diseminada aguda (cap. 383). Una neuropatía periférica concomitante se observa en la mielopatía por deficiencia de vitamina B₁₂ (cap. 388), que tiende a provocar ataxia de la marcha. La artritis reumatoide (cap. 248) y la espondilitis anquilosante son posibles causas de inestabilidad atloaxoidea y subluxación de C1-C2. Otras enfermedades sistémicas, como lupus eritematoso sistémico (cap. 250), síndrome de Behçet (cap. 254) y sarcoidosis (cap. 89), también producen mielopatías. En pacientes con hipercortisolemia exógena o endógena (cap. 214), el depósito de grasa epidural provoca en ocasiones lipomatosis epidural dorsal, que puede comprimir la médula espinal. Los antecedentes remotos de traumatismo medular elevan la posibilidad de siringomielia postraumática.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Dependiendo de la velocidad del agravamiento, los pacientes con lesiones de la médula espinal pueden requerir o no valoración y tratamiento de urgencia para evitar un ulterior deterioro y, con suerte, para restaurar la función perdida. La cirugía puede ser necesaria para la compresión medular (p. ej., de disco, por tumor o absceso).¹¹ Otras causas específicas requieren tratamiento dirigido. El pronóstico depende del diagnóstico, la gravedad del trastorno y la respuesta del paciente al tratamiento apropiado. Las complicaciones a largo plazo de las lesiones de médula espinal incluyen osteoporosis (cap. 230), hipotensión ortostática (cap. 56), trombosis venosa profunda (cap. 74), úlceras por decúbito, disreflexia autónoma (cap. 390) y dolor neuropático crónico (cap. 27).

Causas específicas de mielopatías MIELOPATÍAS VASCULARES

La médula espinal es tan intolerante a la isquemia como el cerebro. La mielopatía vascular se produce cuando hay pérdida de flujo sanguíneo a la médula espinal, con independencia de que esta sea aguda o crónica y de que la causa sea isquémica o hemorrágica.¹²

La irrigación de la médula espinal procede de una arteria espinal anterior y de dos arterias espinales posteriores, que discurren longitudinalmente a lo largo de ella (fig. 372-9). Las arterias espinales posteriores emparejadas surgen en sentido rostral, como ramas de las arterias vertebrales, a nivel del bulbo raquídeo, y cursan en sentido inferior a lo

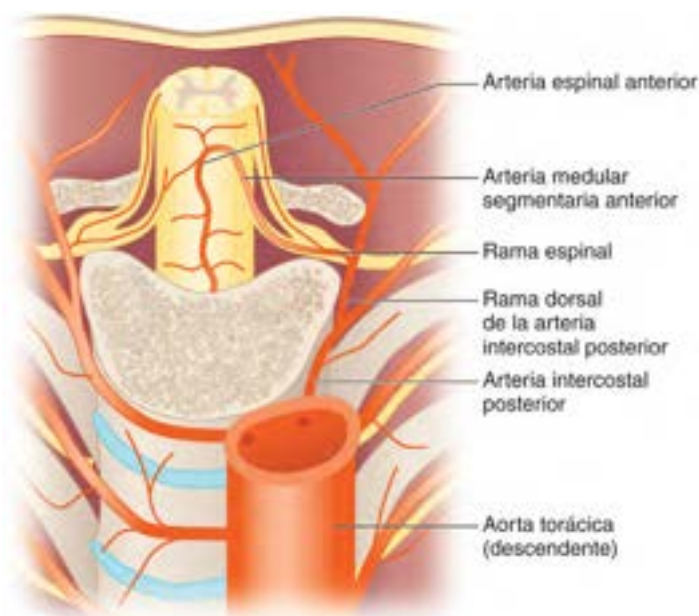


FIGURA 372-9. Irrigación de la médula espinal: corte a nivel dorsal, proyección anterosuperior.

largo de la superficie posterolateral de la médula espinal. La arteria espinal anterior se forma en sentido superior, cuando las ramas de la arteria vertebral se unen para formar una única arteria espinal anterior, que a continuación discurre en sentido descendente por la línea media de la superficie anterior de la médula espinal. La principal irrigación espinal anterior caudal la aporta la arteria magna de Adamkiewicz, que penetra en el canal vertebral a través de un agujero intervertebral en algún punto entre T5 y L1, habitualmente en el lado izquierdo, y que irriga la mayor parte de la médula espinal inferior y el cono medular.

La compresión de la médula espinal y la afectación de la irrigación microvascular de la médula dan lugar a cambios glióticos en varias mielopatías de progresión lenta, como la mielopatía espondilítica. Las causas isquémicas comprenden hipotensión, enfermedad aterosclerótica, episodios embólicos, vasculitis (cap. 254), enfermedad por descompresión (cap. 88) y robo vascular.

Las fistulas arteriovenosas durales espinales son las malformaciones vasculares más frecuentes de la médula espinal. Las malformaciones vasculares pueden provocar mielopatía actuando como lesiones de masa que comprimen estructuras locales, interfiriendo en el drenaje venoso normal, desviando sangre como parte de un robo vascular con ejercicio de músculos que compiten por el flujo sanguíneo o con hemorragia. La hemorragia de la médula espinal, poco frecuente, puede deberse a traumatismo, sangrado en un tumor, malformación vascular intramedular o complicación de un tratamiento anticoagulante. Los hematomas epidurales causan compresión medular y pueden desarrollarse como complicación de una cirugía o una punción lumbar, sobre todo en pacientes con diátesis hemorrágica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La oclusión de la arteria de Adamkiewicz se suele presentar con signos de isquemia de zonas limítrofes torácica, es decir, con paraplejía con preservación relativa de las raíces sacras y los cordones dorsales. El infarto en la distribución de la arteria espinal anterior produce disfunción de los dos tercios anteriores de la médula, incluyendo las astas anteriores, los tractos espinotalámicos y los tractos corticoespinales. Los pacientes suelen presentar paraparesia aguda y deterioro de la función intestinal y vesical. Por debajo del nivel de la lesión se pierde la sensibilidad a la temperatura y el dolor, pero el sentido de vibración y posición de las articulaciones está preservado.

El infarto de las arterias posteriores es menos frecuente, por su mejor circulación colateral. Sus manifestaciones clínicas comprenden pérdida del sentido de vibración y posición articular, ataxia, trastorno de la marcha y signo de Romberg positivo. Los reflejos pueden estar deprimidos a nivel del infarto.

La mayor parte de las veces, las malformaciones vasculares tienen una evolución crónica o progresiva escalonada. El dolor es habitual. Las fistulas arteriovenosas normalmente se producen en la médula dorsal y se presentan como paraplejía progresiva.

DIAGNÓSTICO

Las malformaciones vasculares se evalúan inicialmente por RM. Si se consideran la embolización o la cirugía, se precisa angiografía espinal para identificar los vasos de irrigación y drenaje. Las malformaciones arteriovenosas intramedulares son más habi-

tuales en los niveles torácico y dorsal, y pueden requerir angiografía para ser visualizadas. Cuando el resultado de los estudios de imagen es dudoso, se puede considerar la punción lumbar; un número de leucocitos elevado (> 10 células/ μ l de LCR) es indicativo de una mielopatía inflamatoria, más que de una lesión vascular.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Las opciones terapéuticas para la isquemia de la médula espinal son limitadas e incluyen reversión de la causa subyacente, por ejemplo, mediante corrección de la hipotensión (cap. 98). En la mayoría de los infartos de la médula espinal, el pronóstico es malo, salvo que la irrigación se restablezca con rapidez. En un estudio, por ejemplo, la mortalidad a 3 años fue del 23%, y el 42% de los supervivientes necesitaron sillas de ruedas, pero el 40% de los que usaban sillas de ruedas en el momento del alta hospitalaria pudieron volver a caminar, según se determinó en un seguimiento de 3 años.

Las fistulas arteriovenosas se tratan mediante oclusión de la derivación por embolización o cirugía. El tratamiento satisfactorio puede detener y mejorar los síntomas. Los pacientes con sospecha de hematomas epidurales (cap. 371) requieren cirugía de urgencia si presentan disfunción neurológica grave o progresiva.

MIELOPATÍAS INFLAMATORIAS, METABÓLICAS E INFECCIOSAS

La mielitis transversa,¹³ la esclerosis múltiple, la neuromielitis óptica y otras enfermedades desmielinizantes se tratan en el capítulo 383. Las mielopatías metabólicas pueden ser causadas por deficiencias de vitamina B₁₂, vitamina E y cobre (cap. 205).

La encefalomielitis diseminada aguda es fundamentalmente un trastorno monofásico de la desmielinización de la médula espinal y el cerebro. Si queda circunscrita a la médula espinal, se denomina *mielitis transversa*. La evaluación extensa de la presunta mielitis transversa idiopática a menudo lleva a un diagnóstico más preciso, por ejemplo, de esclerosis múltiple (cap. 383) o sarcoidosis (cap. 89), que afectan a la médula espinal.

Las enfermedades del tejido conectivo inducen ocasionalmente mielopatía. El lupus eritematoso sistémico (cap. 250), con o sin anticuerpos antifosfolípidicos, puede causar mielitis en el 1-3% de los casos. El síndrome de Sjögren (cap. 252), el síndrome de Behçet (cap. 254), la sarcoidosis (cap. 89), la enfermedad mixta del tejido conectivo (cap. 254) y la esclerosis sistémica (cap. 251) se asocian, en ocasiones, a mielitis inflamatoria.

El VIH puede provocar una mielopatía vacuolar, no siempre sintomática. La mielopatía asociada al virus linfotrópico T humano de tipo 1 (HTLV-1), también conocida como paraparesia espástica tropical (cap. 354), es una mielopatía progresiva crónica que provoca debilidad de las piernas, espasticidad, pérdida de sentido vibratorio y disfunción vesical. Más del 90% de las personas infectadas se mantienen asintomáticas, y se considera que la transición al estado sintomático depende en buena medida de la respuesta inmunitaria del huésped. La sífilis terciaria (cap. 303) que afecta a la médula espinal se denomina *tabes dorsal* y rara vez se registra en la actualidad.

DIAGNÓSTICO

En general, el diagnóstico de estas mielopatías se basa en la anamnesis, la exploración clínica, la RM, y el análisis del LCR y de sangre. En las mielopatías inflamatorias, la RM a menudo muestra aumento de la señal en T2 y agrandamiento focal de la médula espinal.

TRATAMIENTO

Tto

Las infusiones intravenosas de corticoesteroides (p. ej., metilprednisolona, 1 g i.v. diario durante 5 días) se usan para tratar los ataques agudos de mielopatía inflamatoria. En pacientes que no responden a los corticoesteroides, el intercambio de plasma puede ser eficaz. En torno al 60% de los pacientes muestran mejora en 6 meses. Factores predictivos de mejora son el inicio del tratamiento en los primeros 15 días desde la aparición de los síntomas y la evidencia de mejora temprana.

Las carencias metabólicas pueden reponerse. La terapia antirretroviral agresiva puede mejorar la mielopatía por el VIH. En cambio, no se dispone de tratamiento eficaz para la mielopatía asociada al HTLV-1 (cap. 354).

COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL METASTÁSICA

Cuando el cáncer metastásico invade la columna vertebral o el espacio epidural, la destrucción y el crecimiento tumoral consiguientes comprimen la médula espinal e inducen mielopatía. La prevalencia de la compresión de la médula espinal metastásica puede ser hasta del 5% en pacientes con cáncer, dependiendo del tipo de neoplasia maligna y de la

tendencia a metastatizar al hueso. Los cánceres de próstata (cap. 191), mama (cap. 188) y pulmón (cap. 182) son responsables cada uno de ellos de entre el 15 y el 20% de los casos, y el linfoma no hodgkiniano (cap. 176), el cáncer de células renales (cap. 187) y el mieloma múltiple (cap. 178) son causantes de entre el 5 y el 10% cada uno.

La enfermedad espinal metastásica suele producir compresión como consecuencia de una lesión extradural, aunque un reducido número de lesiones metastásicas pueden ser intradurales-extramedulares. Las metástasis intramedulares son infrecuentes. Los síntomas pueden deberse a compresión directa de la médula y las raíces en el espacio epidural, como consecuencia de la extensión directa de una metástasis hematogena al cuerpo vertebral. Sin embargo, algunos tumores (p. ej., los linfomas) se expanden a través del agujero intervertebral sin causar una destrucción ósea significativa. La destrucción vertebral puede hacer que la columna sea inestable, con riesgo de fracturas patológicas que dañen la médula y la raíz.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Alrededor del 90% de los pacientes presentan dolor que, de manera clásica, empeora al estar tumbado y que se agudiza con la maniobra de Valsalva. Si la raíz nerviosa está afectada, el dolor tiene un componente radicular y, en caso de destrucción ósea, el dolor puede agravarse con el movimiento. En el momento del diagnóstico, la debilidad muscular está presente en un porcentaje de pacientes que oscila entre el 35 y el 75%, los déficits sensitivos afectan al 50-70% y la disfunción autónoma está presente en el 50-60% de los casos. Los signos y los síntomas dependen del nivel de la compresión.

DIAGNÓSTICO

La compresión de la médula espinal, que debe sospecharse en cualquier paciente con cáncer que refiera dolor vertebral, aun en ausencia de signos o síntomas neurológicos, es una urgencia neurológica. La RM es la prueba de elección, por su capacidad para detectar masas de tejido blando, daño de la médula espinal y de las raíces nerviosas, y patología ósea. Cuando la RM no es viable, debe optarse por la mielografía por TC. Dado que hasta el 35% de los pacientes presentan más de un sitio de metástasis, deben obtenerse pruebas de imagen de toda la columna.

Diagnóstico diferencial

Para las lesiones extradurales, el diagnóstico diferencial comprende lipomas, neurofibromas (cap. 389), meningiomas (cap. 180) y cordomas, así como malformaciones vasculares y abscesos. El de las lesiones intradurales-extramedulares incluye neurofibromas (cap. 389), neurinomas, meningiomas, malformaciones vasculares y, con menor frecuencia, metástasis. Los quistes aracnoideos, generalmente benignos, pueden producir compresión medular. Por último, para las lesiones intramedulares que pueden presentarse como mielopatías, el diferencial de la compresión medular metastásica comprende malformaciones vasculares, ependimomas, astrocitomas, siringomielia y metástasis intramedulares.

TRATAMIENTO

Tto

El inicio sin demora de la administración de corticoesteroides (p. ej., dexametasona, dosis de carga de 10 a 16 mg, con posterior reducción gradual a lo largo de entre 10 y 14 días) y radioterapia son las bases del abordaje inicial. Los pacientes con columna inestable, carga de enfermedad limitada y pronóstico relativamente favorable pueden beneficiarse de una resección descompresiva con estabilización vertebral.¹⁴ La vertebroplastia y la cifoplastia proporcionan alivio de los síntomas a pacientes que no son buenos candidatos a cirugía vertebral radical.

PRONÓSTICO

La compresión de la médula espinal metastásica suele producirse en un contexto de metástasis en múltiples localizaciones, y el pronóstico de supervivencia previsto suele ser inferior a 6 meses. Dicho pronóstico es mejor en pacientes con neoplasias sensibles al tratamiento con corticoesteroides (en especial el linfoma y la leucemia) o a la radioterapia (p. ej., el mieloma múltiple, el cáncer de pulmón de células pequeñas). El pronóstico es también mejor en pacientes que, en el momento del diagnóstico, tienen un solo sitio de compresión y presentan inicio lento de los síntomas.

Grado
A

Bibliografía de grado A

- A1. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166:480-492.

- A2. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015;350:1-13.
- A3. Krebs EE, Gravelly A, Nugent S, et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: the SPACE randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:872-882.
- A4. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166:493-505.
- A5. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166:514-530.
- A6. Hedlund R, Johansson C, Hagg O, et al. The long-term outcome of lumbar fusion in the Swedish lumbar spine study. *Spine J*. 2016;16:579-587.
- A7. Mannion AF, Brox JI, Fairbank JC. Comparison of spinal fusion and nonoperative treatment in patients with chronic low back pain: long-term follow-up of three randomized controlled trials. *Spine J*. 2013;13:1438-1448.
- A8. Steffens D, Maher CG, Pereira LS, et al. Prevention of low back pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016;176:199-208.
- A9. Delitto A, Piva SR, Moore CG, et al. Surgery versus nonsurgical treatment of lumbar spinal stenosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:465-473.
- A10. Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, et al. A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med*. 2014;371:11-21.
- A11. Försth P, Ölafsson G, Carlsson T, et al. A randomized, controlled trial of fusion surgery for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374:1413-1423.
- A12. Ghogawala Z, Dziura J, Butler WE, et al. Laminectomy plus fusion versus laminectomy alone for lumbar spondylolisthesis. *N Engl J Med*. 2016;374:1424-1434.
- A13. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1269-1278.
- A14. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med*. 2017;376:1111-1120.
- A15. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:373-381.
- A16. Bicket MC, Horowitz JM, Benzoin HT, et al. Epidural injections in prevention of surgery for spinal pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine J*. 2015;15:348-362.
- A17. Phan K, Xu J, Schultz K, et al. Full-endoscopic versus micro-endoscopic and open discectomy: a systematic review and meta-analysis of outcomes and complications. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;154:1-12.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

373

DISFUNCIÓN CEREBRAL REGIONAL: FUNCIONES MENTALES SUPERIORES

DAVID S. KNOPMAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las funciones mentales superiores son el núcleo por el que se define a los individuos competentes e independientes. La alteración de las funciones mentales superiores puede dividirse en cuatro categorías. El trastorno del desarrollo intelectual es una forma de alteración cognitiva que está presente desde la infancia. Las formas adquiridas de deterioro cognitivo son *delirium*, demencia y trastornos cognitivos focales. El *delirium* (cap. 25) se define por un inicio agudo o subagudo y alteraciones coexistentes en el nivel de alerta. La demencia (cap. 374) representa un trastorno cognitivo adquirido que generalmente tiene un inicio gradual y no se asocia a alteraciones en el nivel de alerta. Los trastornos cognitivos focales solo implican un aspecto de la cognición: memoria, lenguaje, cognición visoespacial, velocidad psicomotora o funcionamiento cognitivo ejecutivo, cada uno de los cuales está irrigado por regiones cerebrales distintas.

Para la mayoría de los pacientes en una asistencia no neurológica o psiquiátrica, una descripción global como «función mental normal» o «cognitivamente alterado» será suficiente. Alteración cognitiva es entonces un diagnóstico que engloba todas las formas de alteración de las funciones mentales independientemente de qué dominios estén afectados o de cómo sea la gravedad de la afectación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Una conversación informal con un paciente carece de sensibilidad para detectar un deterioro cognitivo. Si se sospecha un deterioro cognitivo a partir de la anamnesis del paciente, debería realizarse una evaluación formal. La evaluación a la cabecera del

paciente de la orientación, la memoria, el lenguaje, el razonamiento y las funciones visoespaciales puede aportar una visión global de la función cognitiva, aunque no se traslada automáticamente a un diagnóstico porque debe tenerse en cuenta el nivel de alerta, la cooperación, la educación, la lengua nativa, la función sensitivo-motora y el estado de ánimo. Aunque las puntuaciones de las exploraciones del estado mental a la cabecera del paciente se correlacionan estrechamente con la gravedad y el pronóstico, solo aportan unas guías básicas de la capacidad cognitiva y no pueden localizar anatómicamente en el cerebro un déficit cognitivo. La prueba Mini-Cog (v. tabla 24-5) está entre las exploraciones más breves de que disponemos para realizar en la cabecera del enfermo. Si en el curso de la exploración a la cabecera del paciente se descubre una disfunción cognitiva, deben llevarse a cabo exploraciones ulteriores de las categorías cognitivas individuales.

FUNCIÓN MNÉSICA Y TRASTORNOS AMNÉSICOS

DEFINICIÓN

La memoria declarativa describe el tipo de aprendizaje y la recuperación de la información que se produce con la atención consciente e intencionada; entre los ejemplos se incluye rememoración de conversaciones, acontecimientos e intenciones. La memoria declarativa comprende los componentes semántico y episódico. La memoria semántica hace referencia al almacenamiento de conocimientos, palabras y hechos por el cerebro. La memoria episódica hace referencia al aprendizaje y recuerdo de acontecimientos específicos. La retención de la información durante más de unos segundos, a la vista de la exposición de hechos adicionales, detalles o acontecimientos, requiere la memoria declarativa episódica para almacenar y organizar la información de forma adecuada para la rememoración posterior. Es este sistema de la memoria declarativa episódica el que se valora como «memoria» en el contexto clínico. La amnesia anterógrada es la manifestación clínica de las alteraciones de la memoria declarativa episódica. Anterógrada hace referencia al fallo para aprender y, de ahí, para recordar información nueva sobre una base continua. La mayoría de los trastornos de la memoria también muestran una amnesia retrógrada, un trastorno de la capacidad para recuperar información del pasado.

La rememoración inmediata de la información con un retraso y una intervención de la información nulos es una función a muy corto plazo de la memoria declarativa. La memoria inmediata es capaz de almacenar una imagen o un mensaje auditivo de forma exacta, aunque solo una cantidad pequeña y durante un período corto. La fidelidad de la precisión en el recuerdo de la memoria inmediata cae drásticamente durante varios segundos, particularmente si los estímulos sensitivos que intervienen atraen la atención. Existe un sistema comparativo en la modalidad visual en el que la memoria actúa como una fotografía que se desvanece rápidamente. Desde una perspectiva clínica, la memoria inmediata está separada de la memoria declarativa episódica. La rememoración inmediata generalmente se usa como un marcador de atención y alerta y no de la memoria en sí.

BIOPATOLOGÍA

Las formaciones del hipocampo son las estructuras anatómicas importantes del sistema de la memoria declarativa episódica. Las formaciones del hipocampo se visualizan bien mediante resonancia magnética (RM) (e-fig. 373-1). La aferencia principal al hipocampo viene a través de la corteza entorrinal de las áreas de asociación multimodales de la neocorteza frontal, parietal y temporal. Una segunda aferencia importante es la vía colinérgica que se origina en la región orbitaria medial del lóbulo frontal. Existen dos circuitos eferentes principales de las formaciones hipocámpicas. Uno es a través del *subiculum* de vuelta a las áreas de asociación multimodales. La otra vía hipocámpica eferente se proyecta a través del fórnix a los cuerpos mamilares. La proyección desde los cuerpos mamilares pasa a través del tálamo medial, después a la corteza posterior del cíngulo y de nuevo de vuelta a la corteza entorrinal. Se cree que el circuito del hipocampo facilita la formación de la memoria en las áreas de neocorteza asociativa. El hipocampo no almacena un hecho particular aprendido, sino que facilita que lo haga la región apropiada en una región de la corteza asociativa multimodal.

Las lesiones en una formación del hipocampo generalmente no tendrán un impacto tan devastador en la memoria episódica como las lesiones bilaterales. Sin embargo, en personas más mayores que presentan patología hipocámpica bilateral sutil, una lesión unilateral, particularmente en el hemisferio dominante, puede producir una amnesia anterógrada densa. Las lesiones en las columnas del fórnix, los cuerpos mamilares y el tálamo medial también se han asociado a amnesia anterógrada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una amnesia anterógrada comienza con la queja por parte del paciente o de alguien cercano de una alteración de la memoria. Los pacientes con amnesia anterógrada poseen una capacidad de rememoración de hechos, conversaciones u observaciones muy pobre o nula, de una manera que excede el olvido normal. Los miembros de la familia refieren que los pacientes se repiten en la conversación o vuelven a preguntar las mismas cuestiones al cabo de unos minutos u horas. Los pacientes generalmente olvidarán acontecimientos y conversaciones importantes, incluso aunque estuvieran totalmente involucrados en los mismos. Perderán el curso de la fecha y la hora

del día. Olvidarán citas, incluso con notas de recuerdo. En general, los pacientes con amnesia anterógrada fracasarán a la hora de codificar la mayor parte de acontecimientos y sucesos alrededor de ellos. Las consecuencias de semejantes fallos en la memoria en general son más evidentes para la familia y los conocidos de los pacientes con el trastorno que para los propios pacientes. La anosognosia (falta de conciencia) del déficit de memoria anterógrada es muy habitual, aunque no universal. Los pacientes que se quejan de forma más vehemente de pérdida de memoria sufren con frecuencia depresión más que una disfunción cognitiva focal. En pacientes alerta, la exploración de la memoria puede realizarse a la cabecera del paciente. Se pide al paciente que aprenda tres o cuatro palabras y que luego las recuerde después de 1 o 2 min. Un paciente con amnesia anterógrada grave no recordará ninguna o a lo sumo una de las palabras, mientras que las personas con una memoria normal recuerdan todas las palabras o todas menos una.

En pacientes con pérdida de memoria cuestionable a menudo se necesita como parte de la evaluación la valoración por parte de un neuropsicólogo experimentado. Las exploraciones psicométricas de memoria validadas poseen mayor precisión y fiabilidad que las pruebas «en la cabecera del paciente» y requieren el uso de un material más extenso para recordar y un intervalo de diferencia más amplio entre el aprendizaje y la rememoración.

Determinación de la causa

La enfermedad de Alzheimer es la patología más frecuente en la que se produce amnesia anterógrada (cap. 374). Habitualmente, el síntoma cognitivo predominante en la enfermedad de Alzheimer es la amnesia anterógrada, no solo como síntoma más precoz, sino también como síntoma más llamativo durante la evolución de la enfermedad. Es frecuente la atrofia del hipocampo (cap. 374; v. fig. 374-3). También se produce una amnesia anterógrada en otras enfermedades que cursan con demencia, como la demencia vascular y la demencia con cuerpos de Lewy.

Los accidentes cerebrovasculares pueden lesionar regiones implicadas en la memoria episódica. La oclusión de la rama temporal medial de la arteria cerebral posterior produce un infarto del hipocampo. Los infartos en el territorio de las ramas penetrantes de la punta de la arteria basilar provocan infartos talámicos mediales bilaterales.

La amnesia anterógrada puede ser un déficit fundamental residual después de una encefalitis por herpes simple (cap. 350). La encefalitis por herpes simple posee una predilección para lesionar las estructuras de la base de los hemisferios cerebrales; a menudo se lesionan gravemente los lóbulos temporales. El síndrome de Korsakoff, la fase residual de la encefalopatía por deficiencia de tiamina (cap. 388), se caracteriza por una amnesia anterógrada profunda. En el síndrome de Korsakoff se produce una necrosis hemorrágica de los cuerpos mamilares. Los supervivientes de traumatismos craneales cerrados (cap. 371) pueden tener una amnesia anterógrada dado que la parte medial de los lóbulos temporales es vulnerable a los traumatismos por estar en estrecha proximidad con el hueso temporal. Los supervivientes de un episodio de encefalopatía anóxico-isquémica también pueden tener una amnesia anterógrada densa. Las neuronas piramidales de la región CA1 del hipocampo son particularmente vulnerables al daño hipóxico.

El síndrome de la amnesia global transitoria implica una amnesia anterógrada, aunque la duración de la amnesia es una cuestión de 6-12 h más que de semanas o meses como en la amnesia postraumática o los déficits permanentes de la enfermedad de Alzheimer o del síndrome de Korsakoff. Los pacientes con amnesia global transitoria permanecen alerta, aunque inatentos; el elemento clave del síndrome es que no depositan nuevos recuerdos durante el episodio. Como consecuencia, están amnésicos durante las horas que dura el episodio. La amnesia global transitoria afecta generalmente a individuos de edad media o ancianos. Se desconoce su causa, aunque habitualmente no se debe a una patología vascular cerebral típica o a epilepsia. De forma característica, el electroencefalograma no resulta específicamente anormal, pero la RM potenciada en difusión muestra con frecuencia anomalías características del hipocampo uno o más días después del inicio de la amnesia global transitoria. Los datos indican que la tasa de recidiva es baja, que el riesgo de accidente cerebrovascular y crisis comiciales no está aumentado llamativamente y que el pronóstico cognitivo generalmente es bueno.¹

AFASIAS

DEFINICIÓN

La afasia es un trastorno del lenguaje a nivel conceptual. Los afásicos pueden tener dificultad en la producción del lenguaje y/o en la comprensión del lenguaje.

BIOPATOLOGÍA

En más del 99% de los diestros, el lenguaje se localiza en el hemisferio izquierdo. En los zurdos, el lenguaje también se localiza de forma predominante en el hemisferio izquierdo, aunque pueden observarse grados variables de dominancia bilateral o, más raramente, hemisférica derecha. El hemisferio implicado en el lenguaje se denomina hemisferio dominante. Las diferencias anatómicas en los lóbulos parietal y temporal del hemisferio dominante frente al otro hemisferio también reflejan la especialización para el lenguaje.

Los diferentes aspectos del procesamiento del lenguaje pueden localizarse en regiones específicas del hemisferio dominante. Las lesiones en las áreas asociativas auditivas del hemisferio dominante producen una disfunción receptiva del lenguaje. Las regiones críticas se localizan en los lóbulos temporales superiores adyacentes a la corteza auditiva primaria y en las circunvoluciones supramarginal y angular adyacentes del lóbulo parietal inferior, área conocida como área de Wernicke.² Las lesiones en el hemisferio dominante de la región posteroinferior lateral del lóbulo frontal, denominada frecuentemente área de Broca, producen déficits expresivos del lenguaje. La pérdida del acceso al propio vocabulario para comprender el lenguaje hablado o para expresarse uno mismo es el resultado de lesiones en cualquier porción de la región del hemisferio dominante alrededor de la cisura de Silvio, incluida la parte posteroinferior lateral del lóbulo frontal, el lóbulo parietal posterior y las circunvoluciones temporales superior y media.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las dificultades en la comprensión del lenguaje en personas con afasia deben distinguirse de los trastornos auditivos (cap. 400) y la disfunción motora del habla de la afasia ha de diferenciarse de la disartria. Los errores en la articulación en personas afásicas reflejan un trastorno en la selección conceptual de lo que se va a decir. En la afasia, la pronunciación incorrecta de un sonido dentro de una palabra puede seguirse de una perfecta pronunciación del mismo sonido en una palabra distinta. Como comparación, en la disartria los errores en la articulación o en la fonación son constantes.

La afasia posee tres componentes principales: comprensión verbal alterada, expresión verbal desordenada y denominación alterada. Los trastornos de la lectura, la escritura y la repetición de frases son elementos adicionales del síndrome afásico. La comprensión verbal alterada puede oscilar entre profunda y leve. Cuando es profunda, los pacientes son incapaces de aprehender el significado de palabras aisladas. En las formas más leves de los trastornos de la comprensión, los pacientes pueden ser capaces de seguir órdenes de un solo paso, pero no órdenes de dos o tres pasos. Generalmente, la dificultad en la comprensión afecta tanto al lenguaje hablado como al escrito, aunque cada uno puede afectarse por separado. La anomia, que es la incapacidad para producir el nombre de personas u objetos, es frecuente en casi todos los síndromes afásicos. La denominación puede explorarse pidiendo al paciente que nombre una serie de objetos comunes, como las partes de la mano y el brazo (p. ej., pulgar, palma, nudillos, muñeca, codo). En general, las palabras utilizadas más frecuentemente en el lenguaje serán más sencillas de nombrar, mientras que las palabras infrecuentes son más difíciles para los afásicos.

En los síndromes afásicos expresivos, el material escrito y el lenguaje hablado están afectados más a menudo en paralelo, pero no siempre. En las afasias expresivas, el habla se elabora, pero carece de la melodía normal y de la variación en la entonación que caracteriza al habla normal. La melodía y la entonación se denominan prosodia del lenguaje. Con frecuencia el habla está empobrecida gramaticalmente. El número de palabras producido está enormemente reducido, por lo que el habla da la impresión de que está entrecortada, en *staccato*. Estas características se denominan apraxia del habla. El lenguaje *no fluido* es un término relacionado que describe el número disminuido de palabras y la brusquedad de la producción verbal. En algunos síndromes afásicos, el habla está degradada a menudo por la anomia y los errores parafásicos (sustituciones de sílabas o de palabras), incluso a pesar de estar preservadas la fluidez, la melodía y la entonación.

Síndromes afásicos específicos

Los síndromes afásicos específicos habituales exhiben diversas combinaciones de dificultad receptiva y expresiva (tabla 373-1).

La afasia aparece en dos contextos principales: en el accidente cerebrovascular agudo y como secuela del mismo, y como proceso crónico e insidioso debido a enfermedades neurodegenerativas, en cuyo caso se denomina afasia progresiva primaria.³

AFASIA DE WERNICKE

En la afasia de Wernicke, la comprensión verbal tanto de lenguaje verbal como escrito está alterada gravemente. Los pacientes con afasia de Wernicke tienen dificultad para la comprensión del significado de palabras individuales y pueden no ser capaces de seguir una orden de más de un paso. Su lenguaje es fluido pero enmarañado por parafasias y anomia. Los afásicos de Wernicke tienden a carecer de conciencia sobre el grado de sus dificultades para la comunicación y con frecuencia no son conscientes de que las palabras que emiten son fundamentalmente incorrectas. Los accidentes cerebrovasculares embólicos son la causa más frecuente de afasia de Wernicke. La localización que provoca de forma característica una afasia de Wernicke está en la parte posterosuperior del lóbulo temporal dominante o en la circunvolución supramarginal inferior (v. e-fig. 373-1).

VARIANTE SEMÁNTICA DE LA AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA

El trastorno afásico de la variante semántica de la afasia progresiva primaria se caracteriza por la pérdida de acceso al significado de las palabras. La melodía espontánea del habla, la entonación y la integridad gramática están conservadas, pero los pacientes tienen dificultades marcadas para la producción de nombres y verbos. Este trastorno generalmente está causado por afectación del lóbulo temporal anterior izquierdo debido a una de las degeneraciones lobulares frontotemporales o enfermedad de Alzheimer (cap. 374).⁴

TABLA 373-1 SÍNDROMES AFÁSICOS PRINCIPALES

SÍNDROME AFÁSICO	LOCALIZACIÓN REGIONAL	ANOMALÍAS DEL LENGUAJE ESPONTÁNEO	COMPRENSIÓN AUDITIVA	DENOMINACIÓN POR CONFRONTACIÓN	REPETICIÓN DE FRASES
Afasia de Broca	Lóbulo frontal lateral inferior	No fluido, laborioso, agramatical	Preservada	Mala	Mala
Afasia de Wernicke	Circunvolución temporoparietal posterosuperior supramarginal	Fluido, bastantes errores parafásicos, contenido informativo muy escaso	Muy alterada	Mala	Mala
Afasia global	Porciones principales del opérculo frontoparietal y el lóbulo temporal superior	No fluido o virtualmente ausente	Muy alterada	Mala	Mala
Afasia anómica	Lesión pequeña en algún lugar de la región perisilviana	Fluido, puede contener algunas parafasias	Normal o ligeramente alterada	Mala a moderadamente alterada	Preservada o alterada

AFASIA DE BROCA

La afasia de Broca es un síndrome en el que el lenguaje expresivo está afectado de forma prominente. Los pacientes con afasia de Broca poseen un lenguaje no fluido y laborioso. La localización de la lesión que típicamente provoca una afasia de Broca está en la parte posteroinferior del lóbulo frontal dominante (v. e-fig. 373-1). El síndrome característico generalmente se debe a accidentes cerebrovasculares embólicos. Los pacientes con afasia de Broca presentan una comprensión preservada en gran medida y, como resultado, son totalmente conscientes de sus dificultades, por lo que se frustran consigo mismos. La depresión es frecuente en los afásicos de Broca.

VARIANTE NO FLUIDA/AGRAMATICAL DE LA AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA

La variante no fluida/agramatical de la afasia progresiva primaria se caracteriza por el inicio gradual de un habla trabajosa, dubitativa y escasa, a menudo gramaticalmente empobrecida. Característicamente, la comprensión del lenguaje hablado está preservada. Este síndrome generalmente está causado por una de las degeneraciones lobulares frontotemporales (cap. 374).

AFASIA GLOBAL

Se produce una afasia global cuando están presentes tanto un problema expresivo como uno receptivo. La afasia global a menudo aparece de forma aguda después de un infarto hemisférico dominante extenso, una hemorragia o una lesión traumática encefálica. La afasia global también puede estar presente en el contexto de demencia grave.

ANOMIA

La anomia está en el extremo más leve dentro del espectro de los trastornos del lenguaje. Algunos afásicos anómicos también presentan dificultades con la repetición de frases, incluso en presencia de una comprensión relativamente preservada y de unas capacidades expresivas verbales. Existe alguna controversia sobre si este último síndrome, denominado afasia de conducción, representa una desconexión entre los centros perisilvianos para la comprensión y la expresión o si representa una lesión de las áreas corticales auditivas implicadas en la memoria auditiva inmediata.

APRAXIA IDEOMOTRIZ

La apraxia ideomotriz es un trastorno en la encrucijada entre la comprensión y la ejecución de las acciones motoras faciales o de las extremidades. Los pacientes con apraxia ideomotriz no tienen paresia de la musculatura facial o de las extremidades y son capaces de llevar a cabo tareas sencillas, pero incapaces de ejecutar tareas u órdenes más complejas. Por ejemplo, en una mujer que sea capaz de nombrar un peine y utilizar la mano derecha para señalar partes de su cuerpo puede demostrarse una apraxia ideomotriz si resulta incapaz de indicar a través de sus acciones cómo usaría el peine.

DISFEMIA (TARTAMUDEZ)

La porción opercular izquierda es un núcleo en el que está alterada la arquitectura funcional intrínseca de los procesos del lenguaje hablado en pacientes con disfemia del desarrollo persistente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una afasia se realiza escuchando cómo habla el paciente y examinando la comprensión, la capacidad de denominación, la lectura y la escritura de una forma estandarizada. Con frecuencia el diagnóstico de afasia se realiza durante el intento de obtener la anamnesis a través del propio paciente. Es útil estimular a los pacientes para que hablen sobre un tema neutro, como, por ejemplo, qué comieron en su última comida o qué hicieron el día anterior. Escuchar su lenguaje espontáneo permite caracterizar su fluidez, forma gramatical, articulación, melodía y entonación, así como la dificultad para encontrar palabras, la presencia de parafasias y la información global del contenido.

Debería explorarse la comprensión de modo formal pidiendo al paciente que realice tareas que oscilen entre uno y al menos tres pasos.

Determinación de la causa

Pueden lesionarse partes de la corteza cerebral perisilviana por un infarto (caps. 379 y 380), una hemorragia y otras lesiones cerebrales ocupantes de espacio, como neoplasias (cap. 180) o abscesos (cap. 385). La afasia secundaria a un accidente cerebrovascular tiene un inicio abrupto, habitualmente con alguna mejoría posterior. La afasia debida a accidente cerebrovascular se acompaña a menudo, aunque no siempre, de otros signos neurológicos, como hemiparesia o hemianopsia.⁵ La recuperación de una afasia tras un accidente cerebrovascular puede producirse a medida que las zonas isquémicas de alrededor del infarto finalmente recuperan la función. Las regiones alejadas del infarto también pueden estar deprimidas sinápticamente de forma aguda tras un accidente cerebrovascular (diasquisis), aunque finalmente recuperan la función. Finalmente, hay regiones del hemisferio no dominante que pueden llegar a hacerse más activas durante el curso de la recuperación. La afasia que tiene un inicio gradual y lentamente progresivo se produce en los síndromes neurodegenerativos de afasia progresiva primaria (cap. 374).

TRATAMIENTO

Tto

La logoterapia puede ser útil para los pacientes en los primeros meses después de una lesión cerebral que produzca afasia. De hecho, 3 semanas de logoterapia intensiva pueden mejorar la comunicación verbal en los supervivientes de accidente cerebrovascular menores de 70 años con afasia crónica.⁶

TRASTORNOS CORTICALES DE LA FUNCIÓN VISUAL Y NEGLIGENCIA HEMIESPACIAL

DEFINICIONES

Los trastornos corticales de la visión y de la cognición espacial se deben a lesiones en los lóbulos occipitales y temporales inferiores u occipitales y parietales posteriores. Los trastornos principales del funcionamiento visual cortical son alexia (alteración en la lectura), agnosia para los objetos (alteración en el reconocimiento de las formas visuales) y prosopagnosia (alteración en el reconocimiento de caras). Los trastornos principales del reconocimiento espacial son simultagnosia (integración alterada de escenas visuales complejas), apraxia del vestido y negligencia visual hemiespacial (falta de conciencia del hemiespacio personal o extrapersonal). Para diagnosticar un trastorno cortical de la visión, el médico debe verificar la integridad de la función visual primaria desde la córnea hasta los núcleos geniculados laterales.

BIOPATOLOGÍA

La función visual superior se localiza en una red centrada en el lóbulo occipital e incluye los lóbulos temporal inferior y parietal posterior (v. e-fig. 373-1). Desde el área 17, el procesamiento de la información visual pasa a las áreas 18 y 19 de asociación visual. Desde allí procede en direcciones diversas. Los trastornos de la función visual superior pueden relacionarse con una vía ventral o dorsal. La vía ventral desde los centros visuales al lóbulo temporal medial relaciona la información visual con el significado («¿qué es ese objeto?»). La vía de procesamiento visual posterior tiene varias zonas diana. Una relaciona los centros visuales con los lóbulos parietales y está relacionada con la localización de los objetos en el espacio y la determinación de relaciones espaciales entre los objetos con el fin de captar una escena visual completa («¿dónde está el objeto?»). Otra porción integral de la transmisión del procesamiento visual posterior es el control

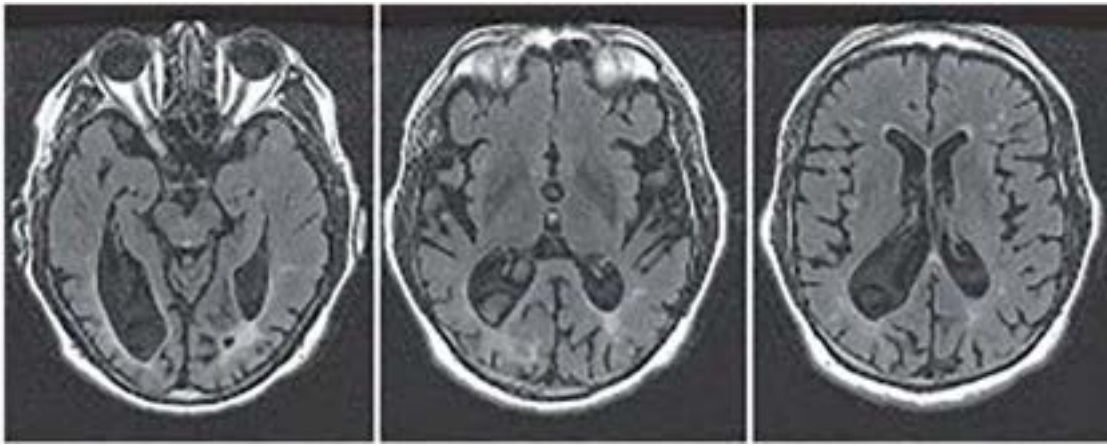


FIGURA 373-1. Resonancia magnética (RM) de un paciente con síndrome de atrofia cortical posterior causado por la enfermedad de Alzheimer. La RM muestra una atrofia marcada de las áreas visuales primarias y las áreas de asociación parietooccipitales. El hemisferio derecho (*lado izquierdo de cada imagen*) está más afectado que el izquierdo (*lado derecho de cada imagen*).

cortical de los músculos extraoculares en las regiones parietales y prefrontales, por medio del cual los ojos se dirigen hacia diversos elementos de una escena visual de modo que los elementos individuales se sintetizan en un conjunto coherente. Y una tercera parte de la vía visual posterior conduce a las áreas premotoras, que, junto con el control de los movimientos oculares, facilitan las acciones motoras de las extremidades guiadas visualmente.

La alexia aparece como consecuencia de lesiones en la vía anterior del hemisferio dominante. La agnosia para objetos también puede ocurrir con lesiones de la vía anterior, generalmente bilaterales. La alexia y la agnosia para objetos aparecen en enfermedades neurodegenerativas que afectan a la corteza parietooccipital. La simultagnosia, la apraxia del vestido y la negligencia hemiespacial son síndromes causados por lesiones de la vía posterior. La apraxia de las extremidades y la afectación de actividades visomotoras pueden ser consecuencia de una alteración de las vías premotoras que interactúan con el sistema visual posterior. La simultagnosia generalmente requiere una lesión parietal posterior bilateral. La apraxia del vestido y la negligencia hemiespacial surgen de lesiones unilaterales, con mayor frecuencia en el hemisferio no dominante. La ceguera cortical es una consecuencia de una patología parietooccipital bilateral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La alexia puede producirse como un déficit aislado o en el contexto de otra evidencia de afasia. Los pacientes pueden ser capaces de reconocer letras individuales, pero son incapaces de reconocer una fila de letras como una palabra. Los pacientes con trastornos corticales normalmente tienen dificultades en las tareas visoconstructivas, como copiar figuras o dibujar objetos simples como una flor, una casa o un reloj. La apraxia del vestido representa un déficit de significado práctico en el que los pacientes son incapaces de comprender la orientación de elementos como una camisa o una blusa y cómo manipularlos. La forma más grave de un trastorno cortical del procesamiento visoespacial es la ceguera cortical. En este trastorno, en el que puede creerse razonablemente que las vías visuales anteriores están intactas, los pacientes parecen funcionalmente ciegos.

Se produce una negligencia hemiespacial en el contexto de accidentes cerebrovasculares agudos que afectan a la región perisilviana no dominante. Incluso sin que exista hemianopsia medida mediante estímulos visuales aislados, la presentación al paciente de estímulos dobles simultáneos revela una falta de conciencia del campo no dominante. La negligencia hemiespacial puede demostrarse a la cabecera del paciente con tareas como la de dibujar un reloj. Un paciente con negligencia hemiespacial fracasará a la hora de colocar los números en el lado no dominante (esto es, en el lado izquierdo en una persona diestra). Los pacientes con una negligencia hemiespacial a veces pueden negar que su extremidad parética les pertenece.

Las exploraciones a la cabecera del paciente que sirven de cribado de déficits visoespaciales incluyen copiar un diseño geométrico sencillo o dibujar un objeto. Los pentágonos que se intersectan y un cubo son objetos que se utilizan en la clínica. El dibujo de un reloj es un ejercicio breve pero informativo. También puede realizarse a la cabecera del paciente la lectura de palabras u órdenes y la denominación de objetos. La exploración formal de la función visoespacial en el laboratorio de neuropsicología implica el empleo de instrumentos diseñados especialmente para caracterizar el procesamiento visual.

Determinación de la causa

La etiología de las lesiones que producen déficit en la visión cortical y en el reconocimiento espacial varía entre patología vascular cerebral focal, neoplasias, procesos infec-

ciosos y traumatismo craneoencefálico y trastornos neurodegenerativos. Los pacientes con síndrome de atrofia cortical posterior, que generalmente se debe a enfermedad de Alzheimer, muestran una atrofia marcada del lóbulo occipital (fig. 373-1).

VELOCIDAD PSICOMOTORA, DISFUNCIÓN COGNITIVA EJECUTIVA Y CONTROL DEL COMPORTAMIENTO PERSONAL

DEFINICIONES

La velocidad de procesamiento mental es una función necesaria que mantiene todas las funciones cognitivas. Entre las capacidades de integración que en general son conocidas como función cognitiva ejecutiva se incluye la agilidad mental, el razonamiento abstracto y la resolución de problemas. La función cognitiva ejecutiva representa los procesos que soportan flexibilidad mental, adaptabilidad, enfoque y tenacidad. El control de las acciones personales y la regulación de las relaciones interpersonales también son funciones importantes que forman parte de las capacidades de integración. El término *comportamiento* denota cómo se comporta una persona, particularmente con otras personas.

BIOPATOLOGÍA

La base anatómica de la velocidad psicomotora y la función cognitiva ejecutiva reside en una red de regiones encefálicas enlazadas con la neocorteza prefrontal. El control de las acciones personales y la conducta también reside en las regiones prefrontales, así como en los lóbulos temporales anteriores (v. e-fig. 373-1). Estas regiones reciben impulsos de múltiples regiones corticales y subcorticales. Aunque a la velocidad psicomotora, la función ejecutiva y el mantenimiento del comportamiento y las relaciones interpersonales solemos referirnos como funciones del lóbulo frontal, la base anatómica de sus alteraciones suele estar distribuida más extensamente por toda la sustancia gris y blanca temporal y parietal, así como por núcleos subcorticales, como el caudado.⁶

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Suelen aparecer concomitantemente enlentecimiento psicomotor, disfunción cognitiva ejecutiva, y alteración del control y la regulación de la conducta. Los pacientes con disfunción ejecutiva son deficientes en el comportamiento orientado hacia un objetivo; pierden la capacidad de predecir las consecuencias de sus acciones o de sus palabras. Los pacientes con disfunción ejecutiva también exhiben una agilidad mental pobre y una inflexibilidad en su pensamiento y en el control de sus acciones. Se distraen fácilmente y muestran una tendencia a la perseveración, en la que la respuesta a una pregunta previa es repetida como respuesta a preguntas posteriores. Están desinhibidos; como consecuencia, cuando se les pide que recuerden un acontecimiento específico, pueden responder locuzmente con algo inventado, un fenómeno conocido como confabulación.

Los pacientes con patología prefrontal lateral exhiben una pobre ejecución en pruebas de razonamiento abstracto y en agilidad mental. En una exploración como las similitudes verbales tienden a ser muy concretos y se centran de forma muy parcelar. Se distraen fácilmente y son lentos en la realización de las tareas que requieren una atención mantenida. Debido a su rigidez mental y la dificultad en variar de esquema, realizan de forma insatisfactoria las pruebas que requieren habilidad para variar sus estrategias de respuesta, como las pruebas de fluidez verbal.

DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

DAVID S. KNOPMAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ESPECTRO DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE A LA DEMENCIA

DEFINICIÓN

La demencia es un trastorno cognitivo que conduce a una interferencia en el funcionamiento diario y da lugar a pérdida de independencia (tabla 374-1). La demencia puede variar en su gravedad desde leve, cuando un paciente aún puede ser independiente en algunas actividades, hasta grave, cuando aparece la dependencia total. El término deterioro cognitivo leve describe la fase más precoz de la afectación cognitiva sintomática que precede a la demencia leve (tabla 374-2). Los límites para definir la separación entre el deterioro cognitivo leve y la demencia se basan en la preservación o pérdida de la independencia en la vida diaria. Dada la diversidad de experiencias y circunstancias vitales, el concepto de distinción entre deterioro cognitivo leve y demencia tiene más claridad como concepto que como precisión operativa. De hecho, el espectro del deterioro cognitivo sintomático es un continuo.

La mayoría de los trastornos que dan lugar a deterioro cognitivo sintomático tienen un inicio gradual, una evolución progresiva y aparecen en personas con función cognitiva previamente normal. Algunas enfermedades que producen demencias, como las producidas por una enfermedad neurológica aguda, secundarias a un accidente cerebrovascular (cap. 378), encefalitis (cap. 386) o traumatismo craneoencefálico (cap. 371), pueden comenzar de forma abrupta y luego permanecer estáticas durante largos períodos de tiempo. De forma inversa, un pequeño subgrupo de demencias, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (cap. 387), presentan un inicio rápido y un curso que evoluciona en menos de 1 año. También puede producirse una demencia en pacientes con alteraciones del desarrollo y con déficits cognitivos de larga evolución.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia y la incidencia del deterioro cognitivo leve y la demencia se incrementan con la edad avanzada. Resultan poco habituales antes de los 50 años. En individuos mayores de 65 años la prevalencia de todos los tipos de demencia es de alrededor del 7%. En el rango de edad comprendido entre los 65 y los 69 años la prevalencia de demencia es de solo un 1-2%, aunque se incrementa hasta el 20-25% en el rango de edad comprendido entre los 85 y los 89 años y continúa aumentando de forma constante después. La incidencia de casos nuevos de demencia es de alrededor del 1 por 100 por año a los 70 años y se eleva hasta alrededor de 2-3 casos nuevos por 100 por año a los 80 años. Las tasas de incidencia continúan aumentando hasta la novena y la décima década de la vida. La incidencia y prevalencia de deterioro cognitivo leve son

TABLA 374-1 DEFINICIÓN DE DEMENCIA

Demencia es la alteración cognitiva que interfiere en la capacidad para el funcionamiento en el trabajo o en las actividades habituales; y
Representa un deterioro con respecto al nivel anterior de funcionamiento y ejecución; y
La alteración cognitiva y del funcionamiento no se explican por *delirium* o un trastorno psiquiátrico mayor

La alteración cognitiva de la demencia se detecta y diagnostica mediante una combinación de:
a. Antecedentes del paciente y datos de un informador que lo conozca; y
b. Valoración cognitiva objetiva, exploración del estado mental «en la cabecera» o pruebas neuropsicológicas

La alteración cognitiva o conductual de la demencia implica *al menos dos* de los siguientes campos:
Alteración de la capacidad para adquirir y recordar nueva información
Alteración del razonamiento y la realización de tareas complejas; deterioro del juicio
Alteración de la capacidad visoespacial
Alteración de las funciones del lenguaje (habla, lectura, escritura)
Cambios de personalidad, conducta o comportamiento

Adaptado de McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-269.

Los pacientes con lesiones frontales mediales tienen a menudo una apatía profunda y carecen de iniciativa y de motivación. Pueden ser lacónicos y completamente incapaces de expresar emoción, ya sea de rabia, tristeza o regocijo. Tienden a ser indiferentes con su entorno, estado que se denomina abulia. La mayoría de los pacientes con patología significativa prefrontal o temporal anterior carecen de introspección sobre el alcance de su comportamiento inapropiado.

Los pacientes con enfermedades de los lóbulos frontales o de las porciones anteriores de los lóbulos temporales a menudo presentan cambios de personalidad y alteraciones de la regulación de las acciones personales y la conducta interpersonal. Entre estas alteraciones se incluye dificultad para el control de los impulsos, escasa amabilidad social (que se manifiesta como un comportamiento rudo o comentarios cáusticos), desatención hacia los sentimientos de los otros (falta de empatía) y fracaso general para comprender lo que constituye un comportamiento aceptable en un contexto social concreto. Si la enfermedad subyacente es progresiva, pueden aparecer alteraciones burdas en las reglas de educación en la mesa y pérdida de interés para mantener la higiene personal. Puede existir una conducta sexual inapropiada. Los pacientes con patología prominente de los lóbulos frontales también pueden exhibir hiperoralidad (compulsión de introducirse en la boca sustancias no alimenticias). La hiperoralidad puede ser una amenaza para la vida, dependiendo de la sustancia ingerida.

La exploración de una disfunción cognitiva ejecutiva a la cabecera del paciente solo aporta una visión superficial de la competencia cognitiva. Una valoración en el laboratorio de neuropsicología aporta una estimación más exhaustiva del grado de ralentización psicomotora y disfunción ejecutiva.

Determinación de la causa

Las lesiones ocupantes de espacio en los lóbulos frontales (p. ej., neoplasias o abscesos cerebrales) pueden provocar síndromes cognitivos y conductuales de disfunción del lóbulo frontal. Con estas enfermedades, la disfunción cognitiva ejecutiva y la alteración en el control de comportamiento personal se desarrollan en un período de semanas.

En pacientes con traumatismo encefálico agudo (cap. 371), las pruebas de imagen cerebral en el momento de la evaluación médica y quirúrgica inicial revelarán si el encéfalo ha sufrido lesiones traumáticas agudas. Crónicamente, la lesión encefálica aguda puede llevar a encefalomalacia de los lóbulos frontales.

Enfermedades neurodegenerativas como la degeneración lobular frontotemporal (cap. 374) se asocian a disfunción y pérdida cerebral en los lóbulos prefrontal y temporal anterior (v. fig. 374-8). Estos trastornos pueden provocar el espectro completo de disfunción cognitiva ejecutiva y una alteración en el control del comportamiento personal durante un período de 1 año o más.

Algunas enfermedades que no dañan directamente la neocorteza frontal o temporal anterior pueden provocar disfunción cognitiva ejecutiva debido a la interconexión de los lóbulos frontal y temporal anterior con otras regiones corticales y subcorticales. La esclerosis múltiple (cap. 383), un trastorno en las vías de la sustancia blanca, puede provocar anomalías cognitivas y del comportamiento de tipo frontal. De forma similar, la enfermedad de Huntington (cap. 382) y la parálisis supranuclear progresiva, que afectan al núcleo caudado, también pueden simular un síndrome frontal cognitivo y conductual, con disfunción cognitiva ejecutiva y alteraciones en el comportamiento.

TRATAMIENTO

Tto

Las terapias cognitivo-conductuales ofrecen un beneficio modesto, aunque definido para pacientes con afasia y para pacientes con déficit de atención y déficits leves de memoria provocados por un daño cerebral.

ORIENTACIONES FUTURAS

La valoración de la función cognitiva se está complementando con las nuevas técnicas de imagen. La resonancia magnética funcional puede proporcionar una visión sin precedentes de los modelos de conectividad cortical, que están influenciados por el envejecimiento y la enfermedad.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Breitenstein C, Grewe T, Floel A, et al. Intensive speech and language therapy in patients with chronic aphasia after stroke: a randomised, open-label, blinded-endpoint, controlled trial in a health-care setting. *Lancet*. 2017;389:1528-1538.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TABLA 374-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DETERIORO COGNITIVO LEVE AMNÉSICO

La presencia de una nueva queja sobre la memoria, preferiblemente corroborada por un informador
Evidencia objetiva de un trastorno en la memoria declarativa episódica (ajustada a la edad)
Funciones cognitivas generales normales
No hay interferencia sustancial en el trabajo, las actividades sociales habituales u otras actividades de la vida diaria
No hay demencia

Adaptado de Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270-279.

aproximadamente las mismas que las de la demencia. Esto significa, por ejemplo, que la prevalencia de deterioro cognitivo sintomático después de los 65 años es cercana al 14%. Con el espectacular aumento de la longevidad, la carga que representa la demencia para la sociedad se ha incrementado sustancialmente. Sin embargo, es interesante que en algunos estudios la tasa de incidencia de demencia haya disminuido durante las tres últimas décadas, en parte quizás a un tratamiento mejor y más precoz de los factores de riesgo cardiovascular.¹

En números absolutos, las mujeres padecen bastante más demencia que los hombres, puesto que viven más tiempo. Sin embargo, tanto los hombres como las mujeres presentan el mismo riesgo de demencia ajustado a la edad. No existen diferencias raciales o étnicas para el riesgo de demencia. Los factores de riesgo comprenden el alelo APOE ε4, síntomas depresivos actuales, inicio de diabetes, hipertensión o hiperlipidemia a mitad de la vida, y enfermedades cardiovasculares, como fibrilación auricular o accidente cerebrovascular. Los antecedentes de demencia en los padres antes de los 80 años aumentan el riesgo en cerca de 2 a 6 veces, independientemente de todos los factores de riesgo genéticos conocidos actualmente.²

BIOPATOLOGÍA

El deterioro cognitivo sintomático es la culminación de una disfunción de los hemisferios cerebrales, especialmente de la corteza asociativa, las formaciones del hipocampo y de las estructuras nucleares subcorticales que los apoyan (p. ej., núcleo caudado, tálamo) y sus interconexiones en la sustancia blanca (v. fig. 373-1). Las enfermedades concretas que producen deterioro cognitivo leve y demencia lo hacen al afectar a zonas específicas de la corteza cerebral, los núcleos subcorticales o las vías subyacentes en la sustancia blanca que unen las distintas regiones corticales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cualquiera de los principales dominios de la cognición (memoria declarativa episódica, funcionamiento cognitivo ejecutivo, función visoespacial o lenguaje) puede estar afectado en la demencia (cap. 373). Puesto que la enfermedad de Alzheimer es la causa de deterioro cognitivo leve y demencia más común, de forma característica está presente primero y de forma más intensa la amnesia anterógrada en la mayoría de los pacientes con demencia. En otras patologías demenciantes pueden ser dominantes los déficits en otros dominios cognitivos. Aunque las personas con deterioro cognitivo leve suelen conservar cierto sentido de su pérdida de capacidades cognitivas, un aspecto dominante y prácticamente invariable de la demencia consiste en la falta de introspección (anosognosia) sobre la extensión en uno mismo de las pérdidas cognitivas y funcionales.

También son frecuentes en la demencia los síntomas neuropsiquiátricos. La apatía y la falta de iniciativa casi siempre están presentes. Son comunes la depresión y la ansiedad, como también la irritabilidad, la paranoia, el pensamiento delirante y las alucinaciones. El funcionamiento diario de los pacientes con demencia está comprometido. En la demencia inicial es probable que exista dificultad en las finanzas, en el manejo de medicación, en viajar de forma independiente, en la preparación de las comidas y en el mantenimiento de las citas. En la enfermedad más avanzada se hacen evidentes las dificultades para las actividades básicas de la vida diaria, como bañarse, vestirse, asearse y alimentarse. Las demencias secundarias a patología vascular cerebral o enfermedad por cuerpos de Lewy se asocian a menudo a alteraciones específicas en la motilidad, la coordinación, la marcha o el equilibrio. La enfermedad de Alzheimer no presenta alteraciones motoras asociadas.

DIAGNÓSTICO

Exploración clínica

El deterioro cognitivo leve y la demencia son diagnósticos estrictamente clínicos basados en la evidencia de disfunción cognitiva tanto a partir de la anamnesis como de la exploración del estado mental.³ Los elementos clave de la anamnesis fluyen a partir

de sus definiciones: ¿qué evidencia hay de alteraciones en uno o más dominios de la cognición?, ¿qué evidencia existe sobre una repercusión en el funcionamiento diario? Se requiere la exploración del estado mental para establecer que la capacidad de alerta está preservada (es decir, el paciente no sufre un *delirium*; cap. 25) y para determinar qué áreas específicas de la cognición exhiben alteraciones objetivables de forma directa. Para diagnosticar el síndrome de una demencia no existe ninguna prueba de laboratorio que supere a la historia clínica y la exploración del estado mental. Sin embargo, las pruebas de laboratorio son fundamentales para determinar la causa del trastorno cognitivo.

La exploración del estado mental está basada en los principios de la neurología cognitiva (cap. 373). Es precisa la exploración del estado mental a la cabecera del paciente con una prueba como el minexamen mental para distinguir una demencia moderada o grave de los estados cognitivos normales (v. tabla 24-5). Sin embargo, en el deterioro cognitivo leve y la demencia leve las exploraciones del estado mental a la cabecera del paciente carecen de sensibilidad (esto es, fracasan para diagnosticar algunos casos en el espectro más leve de la dolencia).⁴ Para pacientes con sospecha de deterioro cognitivo o demencia leves, las pruebas neuropsicométricas constituyen un complemento útil además de la exploración a la cabecera del paciente. También resulta importante la exploración neurológica para la evaluación de signos de causas específicas de las enfermedades, como signos de patología vascular cerebral (p. ej., hemiparesia [cap. 378]) y signos de patología extrapiramidal (p. ej., rigidez, bradicinesia o temblor de reposo [cap. 381]).

Diagnóstico diferencial

El deterioro cognitivo leve y la demencia deben distinguirse de otros trastornos cognitivos (fig. 374-1).⁵ El *delirium* (cap. 25) también afecta directamente a la cognición; los factores clave para distinguirlo de la demencia consisten en una alteración del nivel de alerta y de atención. Casi siempre el *delirium* tiene un inicio brusco, mientras que la mayoría de los casos de demencia son de inicio gradual.

Las enfermedades psiquiátricas principales (cap. 369), como depresión mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia, también pueden alterar la cognición. Sin embargo, en el deterioro cognitivo leve y la demencia la alteración cognitiva suele ser equivalente o más notable que los cambios en el estado de ánimo o del comportamiento.

Las principales enfermedades que provocan deterioro cognitivo leve y demencia son tres patologías neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad por cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal) y la patología vascular cerebral (fig. 374-2). Las enfermedades neurodegenerativas suelen ser de inicio lento e insidioso e inexorablemente progresivas. El deterioro cognitivo leve y la demencia secundarios a patología vascular cerebral pueden ser de comienzo brusco o gradual.

Otras numerosas causas secundarias mucho menos frecuentes representan menos del 2% de todas las demencias. Las intoxicaciones por fármacos (caps. 31 y 388), los trastornos metabólicos (cap. 194), las infecciones del sistema nervioso central (caps. 384 a 386) y las lesiones estructurales cerebrales (cap. 373) son de inicio típicamente subagudo; si se diagnostican y se tratan precozmente, los déficits cognitivos mejoran o se resuelven por completo. Diversas medicaciones, como sedantes, analgésicos, corticoides, digoxina y otras, provocan confusión mental, particularmente, aunque no siempre, a niveles tóxicos (cap. 102). Entre los trastornos metabólicos que también pueden provocar un cuadro confusional subagudo y un trastorno cognitivo se incluyen hipotiroidismo o hipertiroidismo (cap. 213), deficiencia de vitamina B₁₂ (cap. 388), hepatopatía crónica (cap. 144), insuficiencia renal crónica (cap. 121) e hipocalcemia o hipercalcemia (cap. 232). Las infecciones cerebrales virales crónicas, especialmente la infección por el VIH, causan demencia frecuentemente (cap. 366). Entre las meningitis crónicas en el diagnóstico diferencial de la demencia se incluyen meningitis criptocócica (cap. 317), meningitis tuberculosa (cap. 308) y sífilis terciaria (cap. 303). Por último, las lesiones estructurales cerebrales, incluidos los tumores primarios y metastásicos (cap. 180), los hematomas subdurales crónicos (cap. 371) y la hidrocefalia a presión normal, pueden producir un síndrome que se asemeja a una demencia que consiste en un descenso de la cognición de forma subaguda o lentamente progresiva con escasez o ausencia de otros síntomas o signos neurológicos.

PRONÓSTICO

Excepto por las causas secundarias de deterioro cognitivo leve y demencia y por las raras enfermedades provocadas por episodios aislados de daño cerebral (p. ej., traumatismo craneal grave, encefalopatía anóxica), la demencia es un trastorno que invariablemente conduce a un empeoramiento de las funciones cognitivas. Casi todos los pacientes que tienen algo más que un deterioro cognitivo leve empeoran en el transcurso de varios años si no fallecen por otras causas. La tasa de descenso en la cognición resulta bastante variable entre individuos y, por supuesto, también varía con la enfermedad específica. En general, puede afirmarse que una demencia disminuye la expectativa de vida a la mitad en comparación con la de personas no dementes.

Cuidados terminales

La fase terminal y los aspectos en el cuidado al final de la vida (cap. 3) asociados a las demencias habituales son en general bastantes similares. La demencia por sí sola no provoca la muerte, aunque está estrechamente ligada a una disminución de la supervi-

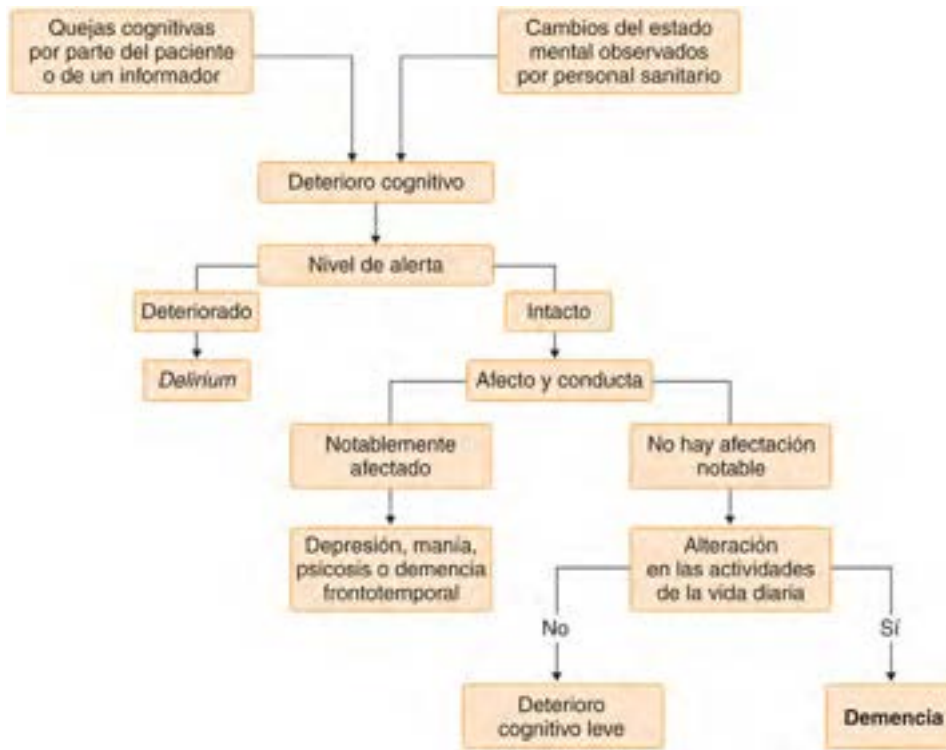


FIGURA 374-1. Diagrama de flujo para establecer el diagnóstico de demencia.



FIGURA 374-2. Diagrama de flujo para el diagnóstico diferencial del deterioro cognitivo leve y la demencia. Los porcentajes de los distintos diagnósticos son aproximados. *La lista de las causas secundarias de demencia no es exhaustiva. LCR, líquido cefalorraquídeo; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central.

vencia. Los pacientes con demencia suelen morir de las mismas patologías que afectan a personas debilitadas, como sepsis, neumonía, embolia pulmonar o enfermedad cardíaca.

La mayoría de los pacientes con demencia sufren la fase terminal de la enfermedad en hospitales o en centros de cuidados asistidos. Dada la naturaleza progresiva de la mayor parte de enfermedades demenciales y su probabilidad de producir una alteración cognitiva y funcional grave y completamente discapacitante, se acepta ampliamente que los pacientes con demencia en fases terminales deberían recibir unas medidas de asistencia conservadora. En general, no han de considerarse las sondas de nutrición ni el soporte ventilatorio.

TRATAMIENTO DE LAS PERSONAS CON DETERIORO COGNITIVO LEVE O DEMENCIA

El tratamiento farmacológico de las personas con deterioro cognitivo leve o demencia debe enfocarse en la enfermedad específica que causa el trastorno cognitivo. Lamentablemente, en la actualidad solo disponemos de tratamiento sintomático para la demencia de la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, el tratamiento de los pacientes con deterioro cognitivo sintomático implica temas que son comunes a todas las etiologías. Los principios de su atención comprenden el descubrimiento del diagnóstico; la educación y apoyo de los cuidadores; la valoración del estado funcional; el cribado y tratamiento

TABLA 374-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA DEMENCIA POR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PROBABLE

El diagnóstico clínico de demencia por enfermedad de Alzheimer probable se hace cuando:

Cumple criterios de demencia (v. tabla 374-1) y la enfermedad tiene las siguientes características:
 Inicio insidioso: los síntomas tienen un comienzo gradual durante meses a años; y
 Antecedentes bien definidos de empeoramiento de las funciones cognitivas comunicadas u observados; y
 Los déficits cognitivos iniciales y más llamativos evidentes en los antecedentes y la exploración son congruentes con un trastorno amnésico (lo más frecuente) o un trastorno cognitivo no amnésico (menos frecuente) (afasia, trastorno visoespacial o trastorno conductual/disejecutivo)

El diagnóstico de demencia por enfermedad de Alzheimer probable *no debe* aplicarse cuando existen pruebas significativas de otra enfermedad neurodegenerativa, de enfermedad cerebrovascular extensa o de enfermedad no neurológica concomitante, o del uso de medicación que podría tener un impacto importante sobre las funciones cognitivas

Criterios de investigación para demencia por enfermedad de Alzheimer probable con mayor certeza cuando se dispone de pruebas de imagen o biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo:

La enfermedad de Alzheimer se considera la causa del deterioro cognitivo cuando están alterados los marcadores de β -amiloide (en el líquido cefalorraquídeo o mediante PET) y los marcadores tau (fosfo-tau en el líquido cefalorraquídeo o PET de tau)

Se considera fisiopatología de enfermedad de Alzheimer presente, pero de significado etiológico incierto, cuando están alterados los marcadores de β -amiloide (en el líquido cefalorraquídeo o mediante PET), pero los marcadores tau no

PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética.

Adaptado de McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-269; and Jack CR, Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14:535-562.

de los síntomas conductuales y psiquiátricos; el abordaje de los problemas de seguridad; la valoración de la capacidad de conducir; la planificación de las directrices anticipadas; la valoración del dolor, y el tratamiento farmacológico de la demencia.⁶

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

DEFINICIÓN

La enfermedad de Alzheimer, cuyo proceso fisiopatológico implica β -amiloidosis y neurodegeneración límbica e isocortical con taupatía, produce un trastorno cognitivo que habitualmente progresa hasta demencia grave, en la que el síntoma predominante inicial es la amnesia anterógrada (tabla 374-3).^{7,8} El diagnóstico clínico implica que el proceso patológico responsable es de tipo Alzheimer, mientras que el diagnóstico patológico se basa en los hallazgos anatomopatológicos característicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Entre el 60 y el 80% de todas las patologías que producen demencia se deben a la enfermedad de Alzheimer. Entre todos los individuos mayores de 65 años, la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer se estima que es del 5%. Como con la demencia en general, la prevalencia se dobla en cada intervalo de 5 años después de los 65 años de edad y la incidencia continúa aumentando en las décadas décima y undécima de la vida. Tanto los hombres como las mujeres se ven afectados por igual, aunque en términos absolutos bastantes más mujeres padecen una enfermedad de Alzheimer establecida porque viven más que los hombres. No existen diferencias étnicas o raciales en la predilección por la enfermedad de Alzheimer.

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo establecidos para la enfermedad de Alzheimer se incluyen edad avanzada y antecedentes familiares. Los posibles factores de riesgo comprenden diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad cardiovascular y traumatismo craneal. La evidencia a favor y en contra de cada uno de estos cuatro cuadros no resulta concluyente, aunque el consenso es que al menos la diabetes y la hipertensión pueden desempeñar un papel en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Los factores de riesgo vascular a mitad de la vida y, específicamente, las concentraciones elevadas de lipoproteína de baja densidad (LDL) pueden asociarse con elevación de β -amiloide encefálica posteriormente en la vida. Un nivel educativo bajo también constituye un factor de riesgo sistemático, aunque la mayoría de los expertos cree que el nivel educativo es un factor condicionante de otros, como el nivel socioeconómico o el ambiente médico y psicosocial en la infancia precoz. Se ha propuesto la existencia de factores protectores, si bien su situación está muy debatida.

BIOPATOLOGÍA

El diagnóstico histopatológico de la enfermedad de Alzheimer se basa en la presencia de una carga cerebral sustancial de placas neuríticas y de ovillos neurofibrilares. Las placas neuríticas consisten en un núcleo de péptido β -amiloide rodeado de neuritas degeneradas, que son fragmentos de axones y de dendritas. El β -amiloide contiene de 39 a 42 aminoácidos y deriva mediante proteólisis de una proteína mayor, la proteína precursora de amiloide. Los ovillos neurofibrilares son agregados intracelulares de una forma hiperfosforilada de la proteína tau asociada al microtúbulo. La proteína tau alterada se autoagrega y forma ovillos neurofibrilares. En una sección microscópica a bajo aumento de la corteza frontal, temporal o parietal deberían ser visibles al menos seis placas neuríticas y ovillos neurofibrilares para realizar un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

Fisiopatología

La progresión de los cambios en la β -amiloidosis de la enfermedad de Alzheimer sigue un patrón predecible aproximadamente. La imagen mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con ligandos que se unen al β -amiloide muestra que el β -amiloide comienza a acumularse en la neocorteza hasta 20 años antes de que exista una demencia. Los agregados solubles de β -amiloide en formas oligoméricas (que consisten en un número reducido de monómeros) pueden ser las moléculas patógenas clave que finalmente inducen o aceleran un daño neuronal. En el momento en que la demencia clínica debida a una enfermedad de Alzheimer está presente, invariablemente se encuentra un gran número de depósitos que contienen péptido β -amiloide en las placas neuríticas de la neocorteza. Las placas neuríticas representan la fase final del proceso del Alzheimer. Puesto que la β -amiloidosis comienza bastante antes de que aparezcan los síntomas clínicos y probablemente alcanza una meseta en términos de abundancia, la cantidad de β -amiloidosis no se corresponde estrechamente con la gravedad de la demencia en la enfermedad de Alzheimer.

La extensión regional de los ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer anticipa y es paralela a la progresión clínica de la enfermedad desde un trastorno amnésico hasta un trastorno cognitivo multidominio. Los ovillos neurofibrilares aparecen en el lóbulo temporal medial y en el tronco del encéfalo en personas cognitivamente normales hacia la cuarta década de la vida. En las personas destinadas a desarrollar enfermedad de Alzheimer, una parte crítica de la fisiopatología consiste en la diseminación transináptica de la patología de los ovillos fibrilares a las áreas de asociación corticales. En el momento en que se desarrollan los síntomas clínicos, se encuentran ovillos neurofibrilares en las cortezas de asociación de los lóbulos frontal, parietal y temporal. Solo en las etapas más graves y finales es cuando se hallan ovillos neurofibrilares en la corteza de los lóbulos occipitales y en las cortezas primarias motoras y sensitivas. La localización de los ovillos neurofibrilares se corresponde fielmente con la evolución clínica de los síntomas específicos y con la gravedad de la enfermedad de Alzheimer. En el deterioro cognitivo leve, la manifestación clínica más precoz de la enfermedad de Alzheimer, la carga más intensa de ovillos neurofibrilares está en la corteza entorrinal y en los hipocampos, precisamente las regiones implicadas en la memoria declarativa episódica. Es característica la atrofia del hipocampo y pueden observarse en la resonancia magnética (RM) reducciones en el volumen del hipocampo (fig. 374-3). La afectación de las cortezas de asociación con ovillos neurofibrilares representa la correlación histológica de la progresión de la demencia. La RM cuantitativa de pacientes con deterioro cognitivo leve que posteriormente progresan a una demencia muestra una atrofia progresiva en áreas de asociación claves, como los lóbulos temporales laterales, la corteza cingulada posterior y los lóbulos frontales laterales. Como reflejo de la diseminación a la neocorteza asociativa, de forma característica se ven afectadas las funciones del lenguaje, las funciones visoespaciales y las funciones cognitivas ejecutivas algún tiempo después de que se produzca una disfunción de la memoria declarativa episódica.

El déficit de neurotransmisor más constante en la enfermedad de Alzheimer es en la transmisión colinérgica. Las células de origen en el hipocampo y las proyecciones colinérgicas neocorticales se localizan en el septum, la cintilla diagonal y el núcleo basal. Los ovillos neurofibrilares se acumulan en las neuronas de estas regiones a medida que se desarrolla la enfermedad de Alzheimer, aunque también existe evidencia neuroquímica de que estas neuronas están sometidas a estrés en fases mucho más precoces de la enfermedad.

Genética

La abrumadora mayoría de casos de enfermedad de Alzheimer se debe a patología esporádica (no genética). Sin embargo, en un número muy reducido de casos la enfermedad de Alzheimer se produce de forma autosómica dominante. Los tres genes conocidos implicados en la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante están directamente involucrados en la producción del péptido β -amiloide. El primero es el gen de la proteína precursora de amiloide (APP), localizado en el cromosoma 21q21.3. Dieciocho mutaciones conocidas en este gen conllevan una producción excesiva de β -amiloide y se asocian de forma fiable a un inicio muy precoz (entre los 20 y los 50 años de edad) de la enfermedad de Alzheimer. Otra línea de evidencia que implica al gen de la APP con la enfermedad de Alzheimer es la aparición invariable de la histopatología de la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down (trisomía 21 [cap. 36]), que poseen una copia extra del gen de la APP como resultado de la trisomía.

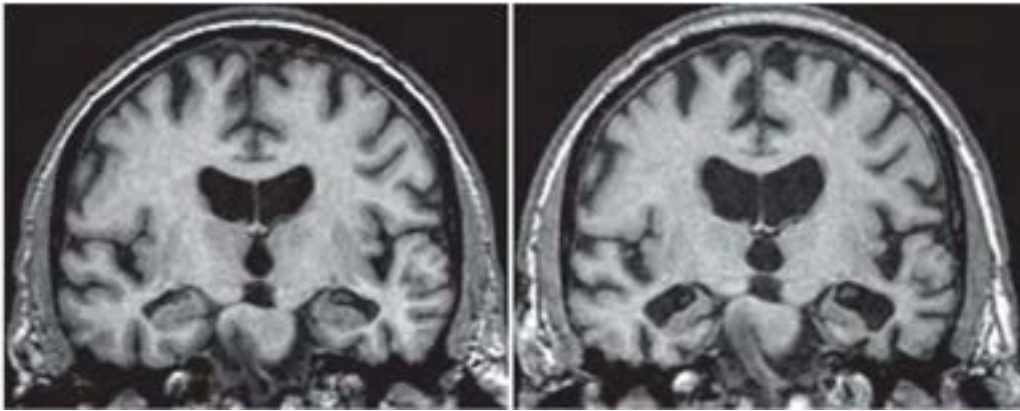


FIGURA 374-3. Imágenes frontales seriadas de resonancia magnética de un paciente con enfermedad de Alzheimer. El escáner de la izquierda se realizó cuando el paciente estaba clínicamente asintomático. El escáner de la derecha se realizó 11 años más tarde, cuando el paciente estaba demente. La atrofia del hipocampo se había incrementado de forma drástica entre el primer escáner y el siguiente. (Por cortesía de María Shiung and Clifford Jack.)

Los otros dos genes asociados a una enfermedad de Alzheimer autosómica dominante son los genes de la presenilina 1 y 2, localizados en los cromosomas 14q24.3 y 1q31.42. Un gran número de mutaciones del gen de la presenilina 1 es responsable de la mayoría de casos de enfermedad de Alzheimer autosómica dominante. Ambos genes codifican una proteína similar conocida como presenilina. La presenilina está implicada en la proteólisis de la molécula APP en la zona de escisión γ . Las mutaciones de la presenilina alteran el equilibrio de los productos de división de la APP, entre ellos la β -amiloide y otros péptidos que pueden influir en la función sináptica. Las mutaciones de la presenilina también se asocian a un comienzo precoz (40-60 años) de la enfermedad de Alzheimer.

Los estudios sobre la agregación familiar de la enfermedad de Alzheimer han mostrado que en la enfermedad de comienzo más tardío también son operativos los factores genéticos, aunque solo se ha establecido un nexo definitivo con unos pocos genes en la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. El gen más importante relacionado con la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, localizado en el cromosoma 19q13.2, codifica la apolipoproteína E (apo E), una proteína implicada en el transporte de los lípidos. En los seres humanos se determinan tres variantes alélicas del gen de la apolipoproteína E (APOE) mediante diferencias en los aminoácidos cisteína y arginina de las posiciones 112 y 158 de la proteína de 299 aminoácidos. Una de las variantes alélicas, con arginina en ambas posiciones, denominada variante $\epsilon 4$, aumenta intensamente en 14 veces el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer en homocigotos y 3 veces en heterocigotos. En bastantes series casi el 50% de los pacientes con demencia de la enfermedad de Alzheimer, aunque solo el 25% de los controles sin demencia, tienen al menos una copia del alelo $\epsilon 4$ de la APOE. La presencia de un alelo $\epsilon 4$ de la proteína APOE no siempre provoca enfermedad de Alzheimer, ya que la enfermedad nunca se desarrolla en algunos portadores del genotipo. El mecanismo por el cual el alelo $\epsilon 4$ de la APOE predispone a la enfermedad de Alzheimer no está establecido, aunque la estructura terciaria de la proteína APOE con arginina en las posiciones 112 y 158 puede conducir a una unión alterada con el β -amiloide, lo que se traduce en una disminución del aclaramiento de β -amiloide de las células.

Una mutación sin sentido infrecuente en el gen *TREM2* también aumenta el riesgo de enfermedad de Alzheimer. La fisiopatología parece consistir en una afectación de la contención de los procesos inflamatorios más que en un efecto directo sobre la función neurológica. Existen mutaciones infrecuentes de pérdida de función en *ABCA7* que llevan uniformemente a la enfermedad de Alzheimer clásica, pero con una edad de inicio muy variable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El curso precoz del deterioro cognitivo sintomático debido a la enfermedad de Alzheimer está marcado por dificultades de amnesia anterógrada. Algunas de las quejas habituales incluyen olvidos de acontecimientos y conversaciones recientes, colocación errónea de objetos, problemas para retener las fechas, pérdidas en lugares familiares y problemas para recordar tareas completas. La frecuencia y la gravedad de los lapsos de memoria progresan desde una dificultad ocasional hasta fallos más constantes y persistentes.

En el deterioro cognitivo y la demencia leves por la enfermedad de Alzheimer, la función de la memoria declarativa episódica puede haberse perdido.⁹ La familiaridad y el acceso al conocimiento previo pueden permitir a los pacientes funcionar en sus rutinas diarias habituales dado que no se requiere nada fuera de lo ordinario. Pueden continuar reteniendo la capacidad para preparar comidas sencillas y para pasear por su barrio sin perderse. Sin embargo, incluso en la enfermedad de Alzheimer leve es probable que se produzcan errores en la toma de la medicación, en el manejo del dinero o en cuadrar un libro de cuentas. Viajar a lugares no conocidos con frecuencia acentúa la confusión. Los cambios de la personalidad acompañan habitualmente a las pérdidas cognitivas. La apatía, la falta de iniciativa y la pérdida de interés por aficiones y pasatiempos previos son ubicuas en la enfermedad de Alzheimer sintomática precoz.

A medida que progresa la enfermedad, la capacidad para realizar las tareas diarias necesarias se hace cada vez más y más difícil, hasta el punto de que el paciente necesitará ayuda para preparar la comida, pagar las cuentas, tomar medios de transporte y mantener el cuidado del hogar. Cuando la enfermedad progresa a fases más graves requiere asistencia y supervisión en actividades básicas como bañarse, vestirse, asearse y alimentarse.

En las fases terminales de la enfermedad pueden perderse todas las capacidades comunicativas. La motilidad puede estar preservada hasta fases finales de la enfermedad. Los pacientes con demencia de la enfermedad de Alzheimer habitualmente fallecen de enfermedades que afectan a otras personas mayores debilitadas, como sepsis, neumonía e insuficiencia cardíaca.

La duración del curso clínico de la demencia por enfermedad de Alzheimer es prolongada pero bastante variable. El tiempo transcurrido desde una demencia leve hasta la muerte puede ser de tan solo 2-3 años o mayor de una década. Para pacientes en los que se diagnostica una demencia leve, aproximadamente un 10% al año alcanzan una fase de demencia grave.

En raras ocasiones, la enfermedad de Alzheimer se asocia a síntomas notables en otros dominios cognitivos distintos de la memoria. El más frecuente de los síndromes atípicos es el de déficits visoespaciales intensos sin que se produzca la típica amnesia anterógrada grave. Este síndrome se denomina atrofia cortical posterior.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de deterioro cognitivo leve o demencia por la enfermedad de Alzheimer es principalmente clínico y se basa en la anamnesis y la exploración. Los elementos clave en la anamnesis son un inicio gradual y una progresión insidiosa del deterioro cognitivo, especialmente la amnesia anterógrada. La exploración del estado mental debería demostrar una alteración de la memoria a corto plazo y otros déficits cognitivos. El diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer debería pensarse como un diagnóstico positivo: si la anamnesis y la exploración son compatibles con una enfermedad de Alzheimer y si puede verificarse la exclusión de ciertas causas, el diagnóstico puede hacerse con confianza moderada. Los estudios de imagen recientes con PET han demostrado etiologías diferentes al Alzheimer que en ocasiones pueden imitar el síndrome amnésico de la enfermedad de Alzheimer.

Para aumentar la precisión del diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer como causa de deterioro cognitivo sintomático en el contexto de la investigación, se están usando los marcadores proteicos (β -amiloide y tau) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (v. tabla 374-3)¹⁰ y las pruebas de imagen encefálica (RM estructural, PET con ¹⁸fluorodesoxiglucosa [fig. 374-4], tomografía por emisión de positrones de amiloide [fig. 374-5] y tomografía por emisión de positrones de tau [fig. 374-6]¹¹). Por ejemplo, la PET de amiloide y la detección de A β 42/t-tau y A β 42/p-tau en el LCR pueden identificar la enfermedad de Alzheimer en fase precoz con una sensibilidad cercana al 97% y una especificidad de cerca del 83%. En terapéutica experimental ahora se están realizando esfuerzos para emplear los biomarcadores en el LCR o en las pruebas de imagen para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer antes de que los individuos desarrollen síntomas.

Diagnóstico diferencial

En el contexto clínico o de laboratorio deben excluirse diversas condiciones que comparten similitudes con la enfermedad de Alzheimer (v. fig. 374-2). Una es la demencia por cuerpos de Lewy, sugerida por la presencia de parkinsonismo, alucinaciones visuales notables y un trastorno específico del sueño. En la necropsia a menudo coexisten los procesos patológicos de la enfermedad por cuerpos de Lewy y de la enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere que los diagnósticos se solapan. La degeneración frontotemporal viene sugerida por cambios notables en el comportamiento y la personalidad o

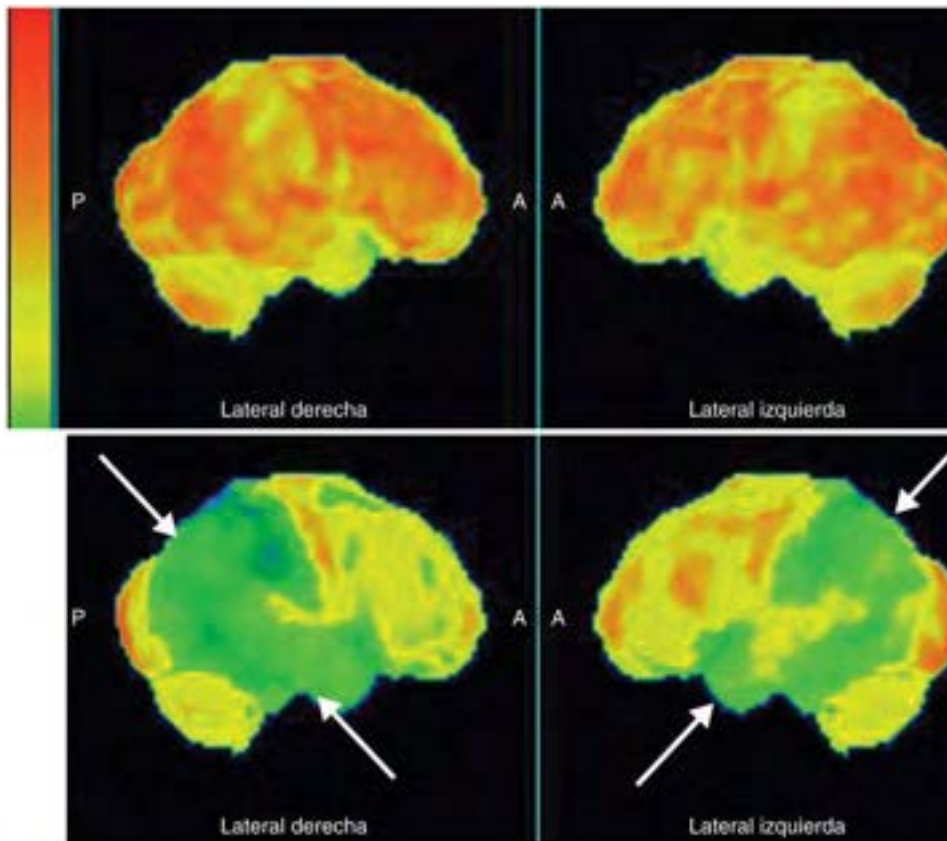


FIGURA 374-4. Tomografía por emisión de positrones con 18 fluorodesoxiglucosa en un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer. Las reconstrucciones por ordenador del cociente regional de captación de glucosa (usando la protuberancia como referencia) de la superficie cortical muestran colores más calientes (*amarillo y naranja*) en las zonas de captación normal de glucosa, mientras que los colores más fríos (*verde y azul*) indican hipometabolismo. La imagen superior es de un individuo normal de la misma edad. La imagen inferior es de un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer característica, y muestra hipometabolismo en las regiones corticales temporales y parietales (*flechas*).

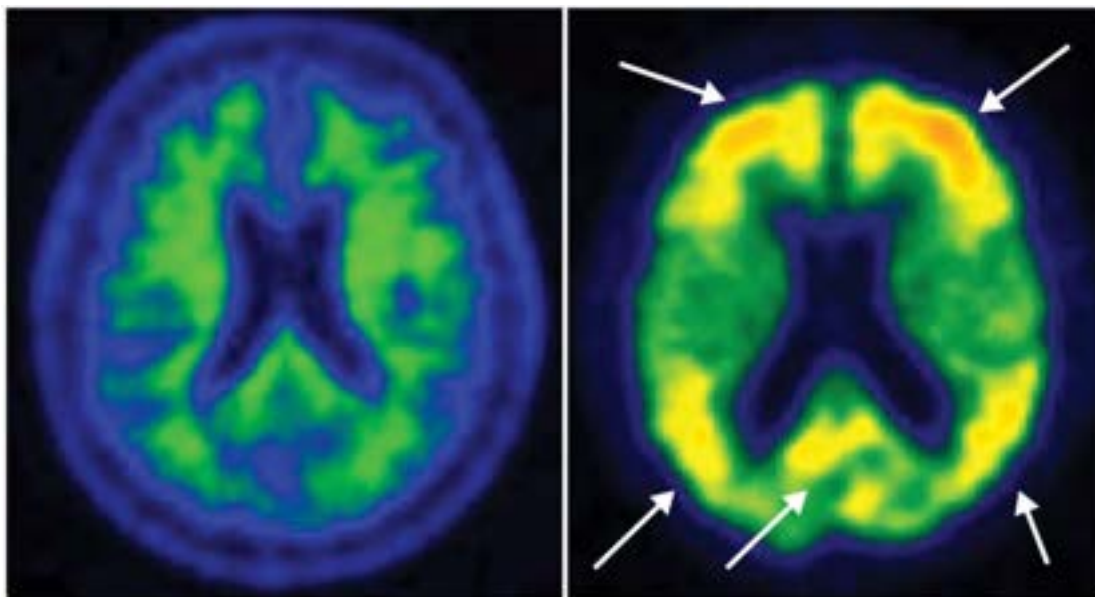


FIGURA 374-5. Tomografía por emisión de positrones (PET) para amiloide en un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer. En esta imagen axial de PET con compuesto B de Pittsburgh- 11 C, el corte de la *izquierda* es de un individuo sin retención cortical de amiloide. La señal *verde* representa niveles bajos de unión inespecífica a la sustancia blanca. A la *derecha*, imagen de un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer que muestra la retención llamativa de la sustancia para amiloide en la corteza frontal, parietal y del cíngulo posterior (*flechas*).

dificultades importantes del lenguaje de forma precoz en el curso clínico. La esclerosis del hipocampo posee hallazgos neuropatológicos únicos, pero es virtualmente imposible de distinguir de la enfermedad de Alzheimer mediante parámetros clínicos. Otros cuadros neurodegenerativos en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer son la enfermedad de Huntington (cap. 382), la parálisis supranuclear progresiva (cap. 382), la degeneración corticobasal (cap. 382), la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 391) y la enfermedad de Wilson (cap. 200); sin embargo, estas enfermedades

invariablemente poseen manifestaciones motoras importantes en fases precoces de su curso. La hidrocefalia de presión normal (v. más adelante) es una causa infrecuente de demencia asociada con un trastorno de la marcha.

La demencia provocada por patología vascular cerebral resulta particularmente complicada de distinguir de la enfermedad de Alzheimer (v. más adelante). La circunstancia de que la enfermedad de Alzheimer y la patología vascular cerebral coexistan con frecuencia requiere que los clínicos consideren ambas simultáneamente.

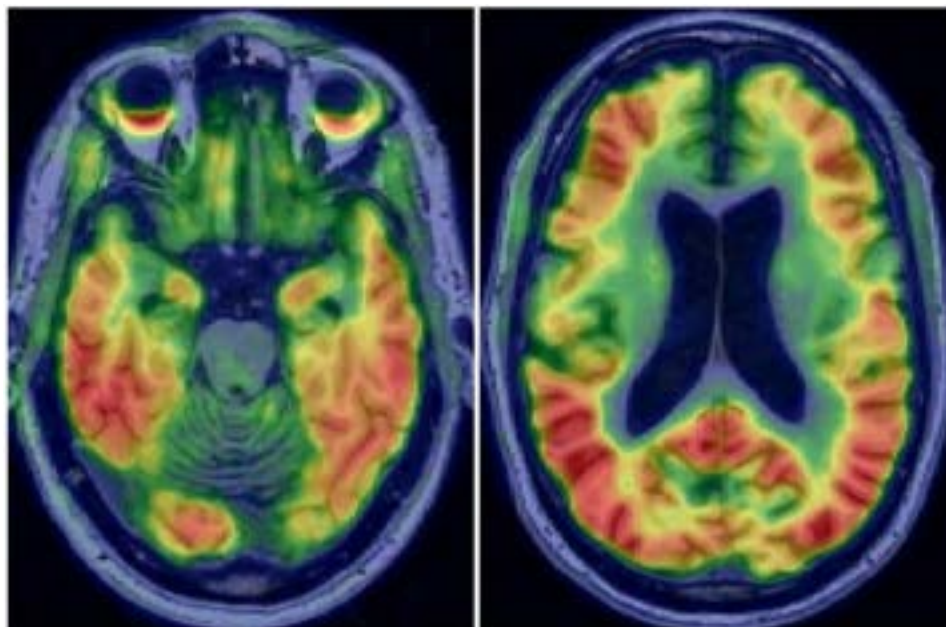


FIGURA 374-6. Tomografía por emisión de positrones (PET) de AV1451 (tau) de un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer. En las imágenes axiales puede observarse la señal de la PET de tau en los lóbulos temporales y parietales. La imagen de la izquierda a la altura de los lóbulos temporales muestra el aumento de señal (rojo y amarillo) que representa el depósito de tau. La imagen de la derecha a la altura de los ventrículos laterales muestra que el depósito de tau es más extenso en los lóbulos parietales, incluida la precuña de los lóbulos parietales mediales, y en los lóbulos frontales laterales.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

No existen tratamientos preventivos establecidos para el deterioro cognitivo leve ni la demencia debida a enfermedad de Alzheimer. Aunque una dieta sana, el ejercicio físico y las actividades de esparcimiento estimulantes cognitivamente son sensatos, la evidencia que respalda su valor para prevenir la demencia es limitada. Actualmente también existe una evidencia insuficiente para recomendar una dieta o un programa de actividad física o de actividades cognitivas para el tratamiento del deterioro cognitivo sintomático. Una intervención multidominio ha demostrado retrasar el empeoramiento cognitivo en una población finlandesa de edad avanzada que tenía factores de riesgo cardiovasculares preexistentes.¹² Sin embargo, otro ensayo de una intervención en Francia (con entrenamiento cognitivo, actividad física y nutrición) no consiguió demostrar beneficios.¹³

Tratamientos basados en la evidencia

Para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se han aprobado dos clases de fármacos: inhibidores de la colinesterasa y memantina, un antagonista del receptor del glutamato. El fundamento para el empleo de los fármacos colinómiméticos (donepecilo, 5 o 10 mg/día; galantamina de liberación inmediata, 16 o 24 mg/día) o rivastigmina (6 a 12 mg/día por vía oral o 4,5 a 9 mg/día en parche cutáneo) son las concentraciones reducidas de marcadores colinérgicos en la neocorteza de los pacientes que fallecen de enfermedad de Alzheimer. Los tres fármacos retrasan la progresión de los síntomas en una extensión estadísticamente significativa, pero clínicamente mínima, a los 6-12 meses en los pacientes con demencia leve a moderada debida a enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, el donepecilo muestra cierto beneficio reduciendo el desarrollo de demencia en los pacientes con deterioro cognitivo leve al cabo de 1 año, pero no a los 3 años. Además, los pacientes que habitan en la comunidad y que han sido tratados con donepecilo para enfermedad de Alzheimer moderada o grave durante al menos 3 meses y que continúan tomándolo en dosis de 10 mg/día pueden tener beneficios funcionales durante los 12 meses siguientes en comparación con los pacientes que lo suspenden. La memantina, que es un antagonista no competitivo de afinidad baja a moderada del receptor de *N*-metil-D-aspartato que actúa sobre la neurotransmisión del glutamato, parece retrasar la progresión del deterioro funcional en los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave en dosis de 10 mg dos veces al día. Los pacientes individuales, sin embargo, a menudo no presentan mejoría clara con el tratamiento.

Excepto en los pacientes con deficiencia de folato o de vitamina B₁₂, el suplemento de vitamina B no es eficaz en la ralentización del deterioro cognitivo. El tratamiento de la diabetes (cap. 216) y la hipertensión (cap. 70) es beneficioso por otras razones, aunque no está claro que tales tratamientos alteren el curso de la enfermedad de Alzheimer.

Un estudio de pacientes con enfermedad de Alzheimer moderadamente grave mostró que la vitamina E era eficaz para retrasar la progresión y que también puede ser beneficiosa en los pacientes con enfermedad leve a moderada. Los complejos multivitamínicos no son eficaces, y los ensayos de fármacos para ligar los péptidos β-amiloideos o bloquear el receptor 6 de 5-hidroxitriptamina

TABLA 374-4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE DEMENCIA PRODUCIDO POR PATOLOGÍA VASCULAR CEREBRAL (DETERIORO COGNITIVO VASCULAR)

Deterioro cognitivo leve como se define en la tabla 374-1 o demencia como se define en la tabla 374-1

Patología vascular cerebral clínicamente relevante demostrable mediante cualquiera de los siguientes rasgos:

- Inicio de los trastornos cognitivos o empeoramiento drástico de un trastorno existente que se produjo dentro de los 3 meses después de un accidente cerebrovascular, donde este se define como un déficit neurológico focal de inicio agudo en el que los síntomas y signos persisten durante más de 24 h
- Evidencia mediante neuroimagen de infartos cerebrales bilaterales en el tálamo y rostrales a él

tampoco han tenido éxito. Los antidepresivos generalmente son ineficaces, y los efectos adversos aumentan cuando se emplean para tratar a los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los anticuerpos monoclonales humanizados que se unen a las formas solubles de amiloide e inhiben la formación de placas amiloideas o que inhiben la producción de β-amiloide no han demostrado ningún beneficio clínico.

Después de que la enfermedad de Alzheimer se hace sintomática, el ejercicio no es útil para prevenir su progresión. El apoyo a los cuidadores de la familia es algo fundamental. Los grupos de apoyo de la Alzheimer's Association (disponible en www.alz.org) pueden beneficiar a las familias para adaptarse a la enfermedad.

Las cuestiones importantes de seguridad comprenden supervisión de medicamentos, supervisión de las finanzas y vigilancia estrecha del manejo de vehículos motorizados. La utilización de otro tipo de maquinaria potencialmente peligrosa, armas de fuego, aplicaciones y equipamiento debería vigilarse cuidadosamente o evitarse. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer a menudo vagan de un lugar a otro y pueden perderse a distancias alejadas del hogar. La identificación de los pacientes puede prevenir desenlaces trágicos.

PRONÓSTICO

La enfermedad de Alzheimer es progresiva inevitablemente, por lo que se desarrolla una alteración cognitiva grave y una dependencia completa de otras personas en casi todos los pacientes, a menos que mueran de forma prematura. La enfermedad de Alzheimer también contribuye a una muerte prematura; la tasa de mortalidad en pacientes con enfermedad de Alzheimer es de aproximadamente un 10% al año. En pacientes con demencia avanzada, la mortalidad a los 6 meses es de alrededor del 55%; se asocian a un mal pronóstico la neumonía, la fiebre y los problemas de alimentación.

DETERIORO COGNITIVO DEBIDO A ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

DEFINICIÓN

La enfermedad cerebrovascular tiene una contribución importante al deterioro cognitivo en etapas tardías de la vida. Para que un trastorno cognitivo pueda atribuirse a patología vascular cerebral desde una perspectiva neuropatológica debe existir suficiente infarto cerebral en localizaciones conocidas que sea responsable de los déficits cognitivos en ausencia de otros cambios neuropatológicos neurodegenerativos (tabla 374-4). Cuando la enfermedad vascular cerebral provoca deterioro cognitivo que no es lo suficientemente grave para reunir criterios de demencia, se conoce como deterioro cognitivo vascular.

EPIDEMIOLOGÍA

En los estudios clínicos, hasta el 20% de los pacientes con demencia presentan patología vascular cerebral. Al igual que en la enfermedad de Alzheimer, es menos frecuente en pacientes menores de 65 años y se incrementa de forma mantenida posteriormente. En los estudios neuropatológicos, alrededor del 25% de todos los casos de demencia presentan algún componente vascular. Aproximadamente la mitad de esas cifras corresponde a demencias vasculares relativamente puras; el resto consiste en patología vascular mixta con enfermedad de Alzheimer. Los hombres y las mujeres se ven afectados por igual.

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo de deterioro cognitivo vascular se incluyen patología cardiovascular, fibrilación auricular, niveles altos de glucosa, diabetes e hipertensión. No existen factores protectores conocidos distintos del tratamiento de los factores de riesgo. Las poblaciones con tasas altas de enfermedad vascular generalizada deberían tener tasas más elevadas de demencia vascular, aunque la mortalidad paralela por patología cardiovascular puede difuminar en parte la relación. Los microinfartos contribuyen a la atrofia encefálica y el deterioro cognitivo, particularmente antes de que la demencia sea clínicamente evidente. En el primer año después de un accidente cerebrovascular, el riesgo para el desarrollo de demencia es unas 9 veces superior al existente en personas sin un accidente cerebrovascular; el riesgo permanece unas 2 veces superior en los años siguientes.

BIOPATOLOGÍA

La mayor parte de la patología vascular que provoca deterioro cognitivo se debe a aterosclerosis. Un mecanismo se produce a través de infartos extensos, como los secundarios a patología oclusiva de vasos cerebrales principales, como las arterias carótidas y las arterias cerebrales anterior, media y posterior (cap. 379). Un segundo mecanismo de infarto ocurre a nivel arteriolar, con infartos lagunares en el tálamo, los ganglios basales y la sustancia blanca subcortical. Ambos procesos pueden detectarse mediante RM cerebral. Es altamente probable que los infartos en las formaciones del hipocampo, el tálamo medial, los núcleos caudados y las áreas de asociación parietal produzcan deterioro cognitivo, aunque no necesariamente demencia. Los microinfartos, que son pequeñas áreas de infarto invisibles a simple vista pero que pueden observarse con el microscopio óptico, también pueden contribuir a la demencia. En las series de pacientes con demencia vascular se describen mucho más frecuentemente infartos lagunares y microinfartos que infartos extensos. La presencia simultánea de enfermedad de Alzheimer es común en la demencia vascular.

Existen otras causas infrecuentes de deterioro cognitivo vascular. La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) es una enfermedad hereditaria muy rara que normalmente se hace clínicamente evidente entre los 30 y los 50 años y provoca patología grave de la sustancia blanca, cefaleas y demencia. La causa de CADASIL es una mutación del gen *notch3* en el cromosoma 19q12. La angiopatía cerebral amiloidea, una β -amiloidosis en la que el péptido

β -amiloide se acumula en la media de las arterias de pequeño a mediano calibre de las leptomeninges y de la corteza cerebral superficial, provoca hemorragias cerebrales que si se producen en un número suficiente y en localizaciones críticas pueden conducir a una demencia. La angiopatía cerebral amiloidea también se observa en la enfermedad de Alzheimer, aunque sus manifestaciones hemorrágicas pueden ocurrir en personas con escasa evidencia clínica de enfermedad de Alzheimer y evidencia histopatológica modesta. La vasculitis cerebral (cap. 254) supone una causa muy rara de demencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de los cambios cognitivos en pacientes con patología vascular cerebral es amplio. Los síndromes cognitivos más habituales en la patología vascular cerebral son deterioro cognitivo leve, demencia con amnesia anterógrada notable y demencia con cambios importantes de la personalidad y de las funciones ejecutivas. Algunos pacientes con deterioro cognitivo vascular sin demencia pueden tener déficit solo en un dominio (cap. 373). Se producen diversos síndromes afásicos como resultado de un infarto o una hemorragia cerebral en las regiones perisilvianas del hemisferio dominante. Un infarto o una hemorragia en las regiones temporooccipitales o parietooccipitales puede provocar uno de los trastornos de la cognición visual, como alexia o agnosia visual. Los infartos en los núcleos caudados, particularmente si son bilaterales, pueden producir un síndrome cognitivo que incluye tanto amnesia como alteración de las funciones ejecutivas, por lo que simula una demencia. También pueden producir demencia infartos extensos del lóbulo parietal derecho. Los infartos talámicos mediales o de las formaciones del hipocampo pueden originar amnesia aislada.

La evolución de los síntomas en el deterioro cognitivo vascular no sigue un patrón estereotipado. En algunos, el síndrome cognitivo puede permanecer estático. En otros, nuevos accidentes cerebrovasculares pueden provocar un deterioro sustancial de las funciones cognitivas. Algunos pacientes con deterioro cognitivo vascular pueden experimentar una enfermedad con un deterioro gradual. Los pacientes con deterioro cognitivo vascular sin demencia o con demencia vascular pueden presentar también otros signos neurológicos típicos, como hemiparesia, hemianopsia, cambios hemisensitivos o alteraciones de pares craneales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de deterioro cognitivo vascular se basa en la anamnesis y la exploración neurológica. La neuroimagen, preferiblemente mediante RM, resulta esencial para establecer la presencia de infartos.¹⁴ Las características diagnósticas cardinales del deterioro cognitivo vascular son: 1) que el trastorno cognitivo haya comenzado a los 3 meses del episodio ictal clínico, y 2) que deberían existir infartos cerebrales múltiples bilaterales en los hemisferios cerebrales visibles en los estudios de neuroimagen (fig. 374-7). La presencia de un nexo temporal entre el inicio y el empeoramiento del deterioro cognitivo y un accidente cerebrovascular es importante para demostrar que la enfermedad vascular cerebral es etiológicamente relevante en el deterioro cognitivo. La demostración mediante neuroimagen de infartos cerebrales en la corteza cerebral, los ganglios basales, el tálamo y la sustancia blanca cerebral posee un valor obvio para establecer la presencia de patología vascular cerebral. Al contrario que la detección de infartos reales en la neuroimagen, la presencia de hiperintensidades de la sustancia blanca sin infartos en la RM cerebral es mucho menos específica.

La precisión en el diagnóstico clínico de enfermedad cerebrovascular como causa de deterioro cognitivo resulta generalmente inferior que en la enfermedad de Alzheimer. La combinación de: 1) una relación temporal entre demencia y accidente cerebrovascular, y 2) la evidencia mediante neuroimagen de infartos cerebrales posee especificidad diagnóstica para demencia vascular, pero carece de sensibilidad. Unos criterios diagnósticos más laxos (v. tabla 374-4) son más sensibles, pero menos específicos. El diagnóstico alternativo habitual es de enfermedad de Alzheimer y normalmente no es posible saber si existe, y en qué grado, tal enfermedad simultáneamente.



FIGURA 374-7. Resonancia magnética axial de un paciente con enfermedad cerebrovascular extensa. Las imágenes muestran hiperintensidades extensas de la sustancia blanca bilaterales. También existen infartos lagunares (flechas).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

La carga de enfermedad cerebrovascular al final de la vida puede atenuarse mediante el tratamiento de los factores de riesgo vascular a mitad de la vida. Con el tratamiento energético precoz y durante el resto de la vida de la diabetes (cap. 216), la hipertensión (cap. 70) y la hiperlipidemia (cap. 195), así como con la anticoagulación profiláctica en los pacientes con fibrilación auricular (cap. 58), el número de infartos cerebrales debería reducirse, con una disminución correspondiente del número de casos de demencia vascular. La evidencia de esta asociación surge de los estudios a gran escala en los que el tratamiento de la hipertensión redujo la frecuencia de accidente cerebrovascular y de demencia incidente. Después de que se desarrolla una demencia vascular, los inhibidores de la colinesterasa han mostrado algún beneficio en pacientes, aunque el objetivo principal es la prevención de accidentes cerebrovasculares futuros.

PRONÓSTICO

Puede esperarse que con frecuencia los pacientes con demencia vascular tengan patología cardiovascular grave y una probabilidad mayor de accidentes cerebrovasculares futuros y de episodios isquémicos cardíacos. La supervivencia de pacientes con demencia vascular es peor que la de pacientes con demencia de la enfermedad de Alzheimer.

DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY

DEFINICIÓN

La demencia por cuerpos de Lewy es un trastorno demenciante con múltiples facetas en el que la patología subyacente incluye cuerpos de Lewy en las estructuras límbicas y corticales (tabla 374-5). Algunos clínicos realizan la distinción entre pacientes en los que el parkinsonismo precedió al trastorno cognitivo y aquellos en los que el trastorno cognitivo se produjo simultáneamente o antes del trastorno del movimiento. Esta distinción puede tener alguna utilidad en la práctica clínica, aunque existen muy pocas diferencias clínicas o neuropatológicas basadas en las distintas secuencias de síntomas y signos. El diagnóstico de demencia por cuerpos de Lewy es en principio similar tanto al de demencia como al de enfermedad de Parkinson (cap. 381) en el mismo individuo,

si bien la *demencia por cuerpos de Lewy* es un término con connotaciones más amplias debido a la presencia de otras características (alucinaciones, fluctuaciones y trastorno del sueño) que pueden ser más aparentes que el trastorno del movimiento.

EPIDEMIOLOGÍA

El deterioro cognitivo leve o la demencia por cuerpos de Lewy es aproximadamente una cuarta parte de frecuente respecto a la demencia de la enfermedad de Alzheimer. La patología por cuerpos de Lewy resulta más habitual con el aumento de la edad y la prevalencia de la demencia por cuerpos de Lewy también se incrementa con el envejecimiento. Al igual que con las otras demencias, no hay diferencias étnicas o raciales conocidas, aunque la demencia por cuerpos de Lewy puede ser más frecuente en hombres. No existen factores de riesgo conocidos para la demencia por cuerpos de Lewy. Se desarrolla una demencia hasta en el 30% de los pacientes con enfermedad de Parkinson y la edad avanzada constituye el factor de riesgo principal.

BIOPATOLOGÍA

La patología de la demencia por cuerpos de Lewy es una mezcla de enfermedad de los cuerpos de Lewy y de la enfermedad de Alzheimer. En general, cuanto más intensa sea la patología por cuerpos de Lewy, menos abundante será la enfermedad de Alzheimer. Los cuerpos de Lewy, que son inclusiones intraneuronales que contienen α -sinucleína, se encuentran en el núcleo basal, la *pars compacta* de la sustancia negra, el *locus caeruleus*, otras estructuras del tronco del encéfalo, la amígdala, circunvolución cingular y la neocorteza. Las localizaciones iniciales de los cuerpos de Lewy están en el tronco del encéfalo, donde afectan a los núcleos implicados en el sueño y la vigilia, la sustancia negra, el *locus caeruleus* y los núcleos de los pares craneales IX y X. De forma típica, el núcleo basal, la corteza transentorrinal, la circunvolución cingular y la neocorteza se afectan más tarde.

En la patología por cuerpos de Lewy, la proteína α -sinucleína se pliega de forma anómala y se agrega intraneuronally. Se han observado mutaciones del gen de la α -sinucleína en algunas familias con enfermedad de Parkinson autosómica dominante, aunque la amplia mayoría de los casos de demencia por cuerpos de Lewy es esporádica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre las manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo leve y la demencia por cuerpos de Lewy se incluyen cuatro anomalías principales: el trastorno cognitivo, el trastorno neuropsiquiátrico, el trastorno motor y el trastorno del sueño y la vigilia. El trastorno cognitivo puede diferir de la demencia de la enfermedad de Alzheimer, aunque existe un solapamiento considerable.¹⁵ En un paciente típico con demencia por cuerpos de Lewy, los déficits visoespaciales, la alteración en la concentración y los trastornos de la atención dominan el cuadro. En algunos pacientes, los déficits en las funciones ejecutivas pueden ser similares a los que se observan en la degeneración lobular frontotemporal. Habitualmente existe amnesia anterógrada, pero más leve que en la demencia de la enfermedad de Alzheimer. Los déficits del lenguaje no son llamativos. Entre las manifestaciones neuropsiquiátricas de la demencia por cuerpos de Lewy se incluyen apatía notable, falta de iniciativa y depresión, y pueden ser más discapacitantes que los síntomas cognitivos. Entre las manifestaciones motoras se incluyen bradicinesia, trastornos de la marcha, alteraciones posturales y rigidez. El temblor de reposo resulta menos habitual en la demencia por cuerpos de Lewy en pacientes en los que el trastorno cognitivo aparece antes que el parkinsonismo. Las alucinaciones visuales, las fluctuaciones en el nivel de alerta y los trastornos en el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) constituyen parte de un trastorno más amplio de la regulación del sueño y la vigilia. Con frecuencia las alucinaciones visuales son muy gráficas, detalladas y extravagantes, quizás porque los fenómenos de las ensoñaciones del sueño se entrometen en la vigilia. Los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy presentan fluctuaciones importantes en su nivel de alerta y en el despertar de un día para otro.

El trastorno del comportamiento asociado al sueño REM (cap. 377) es un tipo de parasomnia en el que los pacientes exhiben un comportamiento dirigido a las ensoñaciones, a menudo con insinuaciones violentas y amenazantes. Los pacientes relatan característicamente que sienten como si hubieran sido cazados por alguien o por algo. Su comportamiento, mientras están dormidos, consiste en un habla excesiva, con gritos y sacudidas, a menudo hasta el punto de golpear a su compañero de cama o de caerse fuera de esta. El trastorno del comportamiento asociado al sueño REM puede preceder al desarrollo de enfermedad de Parkinson y demencia por cuerpos de Lewy en años.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de demencia por cuerpos de Lewy se basa en la información clínica que corrobora la presencia de alteraciones de la cognición, la función motora, el comportamiento neuropsiquiátrico y la vigilia.¹⁶ Con frecuencia la exploración neuropsicológica reglada resulta útil para evaluar la memoria y las funciones ejecutiva y visoespacial de una manera detallada. La neuroimagen solo desempeña un papel limitado en el diagnóstico de la demencia por cuerpos de Lewy.

Diagnóstico diferencial

Otro trastorno que debe considerarse en pacientes con demencia y un trastorno del movimiento es la parálisis supranuclear progresiva (cap. 382), que puede asemejarse a

TABLA 374-5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE DEMENCIA ASOCIADO A PATOLOGÍA POR CUERPOS DE LEWY

Deterioro cognitivo leve según la definición de la tabla 374-1 o demencia según se define en la tabla 374-1

Características clínicas centrales (característicamente las tres primeras aparecen de manera precoz y pueden persistir durante toda la evolución)

1. Estado cognitivo fluctuante con variaciones pronunciadas de la atención y el estado de alerta
2. Alucinaciones visuales recurrentes que normalmente están bien detalladas y detalladas
3. Trastorno de conducta durante el sueño REM, el cual puede preceder al deterioro cognitivo
4. Una o más características cardinales espontáneas de parkinsonismo: bradicinesia (definida como entecimiento del movimiento y disminución de la amplitud o la velocidad), temblor de reposo o rigidez

Características clínicas que lo apoyan

Sensibilidad intensa a fármacos antipsicóticos; inestabilidad postural; caídas repetidas; síncope u otros episodios transitorios de falta de respuesta; disfunción autónoma grave, por ejemplo, estreñimiento, hipotensión ortostática, incontinencia urinaria; hipersomnia; hiposmia; alucinaciones de otras modalidades; delirios sistematizados; apatía, ansiedad y depresión

Biomarcadores indicativos

Reducción de captación del transportador de dopamina en los ganglios basales, demostrada mediante SPECT o PET
Gammagrafía miocárdica con ¹²³yodo-MIBG alterada (baja captación)
Confirmación polisomnográfica de sueño REM sin atonía

Se puede diagnosticar demencia con cuerpos de Lewy probable si:

- a. Están presentes dos o más características clínicas centrales de demencia con cuerpos de Lewy con o sin presencia de biomarcadores indicativos, o
- b. Está presente solo una característica clínica central, pero con uno o más biomarcadores indicativos

No debe diagnosticarse demencia con cuerpos de Lewy probable basándose solo en los biomarcadores.

MIBG, metayodobencilguanidina; PET, tomografía por emisión de positrones; REM, movimientos oculares rápidos; SPECT, tomografía computarizada por emisión monofotónica.
Tomado de McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89:88-100.

una demencia por cuerpos de Lewy en términos tanto de la demencia como del trastorno motor. En la parálisis supranuclear progresiva¹⁷ es mucho menos probable que los pacientes presenten trastornos del despertar y muestran de forma típica otros síntomas y signos distintivos, como la parálisis supranuclear de la mirada característica y otros hallazgos del tronco del encéfalo. Las degeneraciones corticobasales, pertenecientes a la familia de las demencias lobulares frontotemporales (v. más adelante), también pueden producir un trastorno del movimiento y demencia. La enfermedad de Huntington (cap. 382) se asocia a demencia y a un trastorno del movimiento, aunque el trastorno del movimiento de la enfermedad de Huntington incluye corea y atetosis notables, no presentes en la demencia por cuerpos de Lewy.

La hidrocefalia a presión normal, que es muy infrecuente en relación con la demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Alzheimer, se caracteriza típicamente por la tríada de trastorno de la marcha, demencia e incontinencia urinaria. La alteración de la dinámica del flujo de LCR en el sistema ventricular parece reducir el metabolismo periventricular y también inducir lesión en los axones periventriculares. Puede sospecharse una hidrocefalia de presión normal cuando la tomografía computarizada o la RM muestran un aumento de los ventrículos de forma desproporcionada respecto al ensanchamiento de los surcos. Ha mostrado ser difícil predecir una respuesta favorable a la derivación ventriculoperitoneal ante una sospecha de hidrocefalia a presión normal. Los estudios de imagen que miden el flujo de LCR a través del acueducto de Silvio o el flujo de LCR marcado radiactivamente mediante cisternografía isotópica no han sido útiles. Algunas veces se utiliza la respuesta clínica a la evacuación de un volumen grande (p. ej., 30 ml) de LCR mediante punción lumbar para seleccionar a pacientes para cirugía, aunque su valor predictivo positivo y negativo no está aclarado. Solo cerca de un tercio de los pacientes que responden inicialmente a la derivación tienen un beneficio persistente al cabo de 3 años.¹⁸

TRATAMIENTO

Tto

El manejo de pacientes con deterioro cognitivo por cuerpos de Lewy es un reto debido a la aparición simultánea de un trastorno cognitivo, neuropsiquiátrico, motor y del sueño. El tratamiento del trastorno motor se logra con fármacos antiparkinsonianos, como levodopa o agonistas dopaminérgicos (cap. 381). El tratamiento con estos agentes para la demencia por cuerpos de Lewy debería instaurarse si existen trastornos de la marcha o del equilibrio que amenacen la seguridad e interfieran en la independencia. Estas medicaciones pueden empeorar las alucinaciones y exacerbar los estados confusionales, pero esta preocupación no debería evitar un ensayo terapéutico si los síntomas motores suponen un riesgo para la seguridad o interfieren en la independencia.

Los inhibidores de la colinesterasa, que no exacerban los síntomas parkinsonianos, tienen un efecto beneficioso sobre los síntomas neuropsiquiátricos y quizás en el trastorno cognitivo. Las alteraciones autónomas, como incontinencia urinaria, pueden ser difíciles de tratar en las personas con deterioro cognitivo debido a la enfermedad de cuerpos de Lewy, porque los medicamentos prescritos habitualmente tienen perfiles farmacológicos anticolinérgicos. Los fármacos anticolinérgicos tienen un riesgo definido de aumentar la confusión.

Las alucinaciones y la agitación alteran la calidad de vida de los pacientes y familiares y requieren tratamiento frecuentemente. Algunos agentes antipsicóticos que por otra parte podrían controlar estos síntomas exacerban de forma marcada el parkinsonismo en la demencia por cuerpos de Lewy. Habitualmente se recomiendan los antipsicóticos atípicos, aunque la experiencia a partir de los ensayos clínicos controlados es insuficiente. Muchos especialistas en trastornos del movimiento prefieren utilizar quetiapina en dosis de 25-200 mg/día o clozapina en dosis de 6,25-50 mg/día porque parece que estos agentes presentan las tasas más bajas de efectos secundarios de tipo extrapiramidal. Sin embargo, no es posible realizar ninguna afirmación firme sobre la eficacia relativa de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de las alucinaciones de la demencia por cuerpos de Lewy, especialmente teniendo en cuenta la posibilidad de que los agentes antipsicóticos atípicos puedan estar asociados a una mortalidad mayor de la esperada.

El trastorno del comportamiento del sueño REM (cap. 377) puede ser discapacitante, aunque no existen ensayos clínicos controlados que aporten información sobre el tratamiento. Algunos especialistas en trastornos del sueño utilizan o bien melatonina, 3-12 mg, o bien clonacepam, 0,5-2 mg, antes de acostarse.

El tratamiento de los síntomas depresivos puede mejorar sustancialmente el funcionamiento de un paciente. La utilización de alguno de los antidepresivos de nueva generación, como sertralina (25-100 mg/día) o citalopram (10-20 mg/día), puede ser beneficiosa y no necesariamente interfiere en el manejo de los otros síntomas (cap. 369).

PRONÓSTICO

Al contrario que los pacientes con demencia de la enfermedad de Alzheimer, algunos estudios muestran que los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy presentan un curso más rápidamente progresivo y una supervivencia menor. Como resultado de la combinación de manifestaciones, los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy pueden llegar a estar discapacitados antes en el curso de su enfermedad.

DEGENERACIÓN LOBULAR FRONTOTEMPORAL

DEFINICIÓN

Las degeneraciones lobulares frontotemporales son un grupo de trastornos neurodegenerativos con manifestaciones clínicas distintivas y una predilección por la corteza prefrontal y temporal anterior. El síndrome clínico más frecuente es un trastorno de la conducta y de las relaciones personales (comportamiento) con una pérdida de las funciones ejecutivas (tabla 374-6). Con frecuencia este síndrome se denomina simplemente demencia frontotemporal variante conductual. Otros síndromes dentro del espectro clínico de la degeneración lobular frontotemporal implican aspectos diferentes del lenguaje o disfunción motora de las extremidades.

EPIDEMIOLOGÍA

Al contrario que en la enfermedad de Alzheimer, las degeneraciones lobulares frontotemporales presentan una edad pico de inicio entre los 50 y los 70 años y la incidencia declina después de los 70 años. En pacientes con demencia menores de 70 años, la degeneración lobular frontotemporal representa el 10-20% de los casos. Sin embargo, a lo largo del espectro completo de edades, las degeneraciones lobulares frontotemporales son mucho menos comunes que la demencia de la enfermedad de Alzheimer, la demencia por cuerpos de Lewy o la demencia vascular. Los hombres y las mujeres se ven afectados por igual. Salvo antecedentes familiares, no existen factores de riesgo conocidos para el desarrollo de degeneraciones lobulares frontotemporales.

BIOPATOLOGÍA

El síndrome clínico de la degeneración lobular frontotemporal está determinado por la localización lobular de la patología. La patología prefrontal o temporal anterior derecha y la atrofia cerebral provocan síndromes conductuales similares a los de la demencia frontotemporal. La afectación frontal izquierda tiende a producir una afasia progresiva no fluida. La afectación predominante del lóbulo temporal anterior izquierdo puede provocar una demencia semántica.

En términos histopatológicos, las degeneraciones lobulares frontotemporales pueden dividirse en tres grupos: aquellas cuyas inclusiones contienen la proteína tau asociada a microtúbulos; aquellas cuyas inclusiones contienen la proteína 43 de unión al ADN TAR (TDP-43), y aquellas cuyas inclusiones contienen la proteína fusionada en el sarcoma (FUS), otra proteína de unión a los ácidos ribonucleicos. Este último es mucho menos frecuente que los dos primeros. Cada tipo incluye formas tanto determinadas genéticamente como esporádicas.

TABLA 374-6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA VARIANTE CONDUCTUAL DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Para cumplir los criterios de variante conductual de demencia frontotemporal deben estar presentes los siguientes síntomas:

Muestra deterioro progresivo de conducta y/o función cognitiva por la observación o los antecedentes (proporcionados por un informador que lo conozca)

Para cumplir los criterios de posible variante conductual de demencia frontotemporal deben estar presentes tres de los siguientes síntomas conductuales/cognitivos que sean persistentes o recurrentes en los primeros 3 años desde el inicio:

Desinhibición conductual precoz, con conducta social inadecuada, pérdida de maneras o decoro, o actos impulsivos, temerarios o descuidados
Apatía o inercia precoz
Pérdida precoz de simpatía o empatía
Conducta perseverativa, estereotipada o compulsiva/ritualista precoz
Hiperoralidad y cambios dietéticos, como alteración en las preferencias alimentarias, atracones de comida, aumento del consumo de alcohol o cigarrillos, y exploración o ingesta oral de objetos incomedibles
El perfil neuropsicológico muestra déficits ejecutivos/generativos en relación con la preservación de la memoria y las funciones visoespaciales

La variante conductual de demencia frontotemporal probable se diagnostica cuando todo lo siguiente está presente:

Cumple criterios de variante conductual de demencia frontotemporal posible
Deterioro funcional significativo presente según comunicación del cuidador
Resultados en las pruebas de imagen que demuestran atrofia frontal y/o temporal anterior en la RM o la TC, o hipoperfusión o hipometabolismo frontal en la PET o la SPECT

El diagnóstico de variante conductual de demencia frontotemporal no debe aplicarse cuando el patrón de los déficits se explica mejor por un diagnóstico psiquiátrico, otros trastornos no degenerativos del sistema nervioso o trastornos médicos

PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética; SPECT, tomografía computarizada por emisión monofotónica; TC, tomografía computarizada.
Adaptado de Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456-2477.

Entre las variedades positivas para tau está la enfermedad de Pick, en la que se observan inclusiones intracelulares tau-positivas conocidas como cuerpos de Pick. Existen otros subtipos positivos para tau, como la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal y un trastorno asociado a mutaciones en el gen tau. Al menos 50 mutaciones del gen *MAPT* en el cromosoma 17q21 se asocian a síndromes de degeneración lobular frontotemporal autosómica dominante, cada uno de ellos con un fenotipo clínico y neuropatológico discretamente diferente. El más frecuente es una mutación de prolina por leucina en el codón 301, localizado en el exón 10. El gen tau sufre una división alternativa que produce seis isoformas de la proteína tau. Las mutaciones patológicas parecen corromper esa escisión de las isoformas alternativas, lo que afecta de forma adversa a la unión de la proteína tau a los microtúbulos en las neuronas. Una unión disminuida de tau a los microtúbulos es perjudicial para la función del microtúbulo y la integridad neuronal.

Las degeneraciones lobulares frontotemporales positivas para TDP-43 son casi igual de frecuentes. La inmunotinción muestra que son inclusiones características que contienen TDP-43. Las mutaciones en el gen de la granulina (*GRN*), localizado también en el cromosoma 17q21, producen formas familiares autosómicas dominantes de degeneración lobular frontotemporal con inclusiones positivas para TDP-43. Hay aproximadamente 70 mutaciones diferentes en el gen de la granulina ligadas a degeneración lobular frontotemporal. Todas las mutaciones conducen a una degradación prematura del ARN mensajero, proceso denominado *haploinsuficiencia*. Los portadores de mutaciones de granulina poseen una cantidad anormalmente baja de la proteína progranulina. No está aclarada la función normal de la granulina en el cerebro, y se desconoce la base fisiopatológica de la demencia en personas con mutaciones del gen de la granulina. En el momento actual también se desconoce el nexo entre las alteraciones en TDP-43 y las mutaciones en *GRN*.

Una tercera mutación genética importante implicada en las degeneraciones lobulares frontotemporales asociada con inclusiones TDP-43 es la expansión de hexanucleótido en el gen *C9ORF7* localizado en el cromosoma 9p21. Esta última es la más frecuente de las mutaciones que causan degeneración lobular frontotemporal y esclerosis lateral amiotrófica (cap. 391).

Las degeneraciones lobulares frontotemporales que son positivas para FUS son mucho menos frecuentes. En el momento actual, todos los casos positivos para FUS han presentado la variante conductual de demencia frontotemporal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del síndrome de la demencia frontotemporal comienzan insidiosamente. Son síntomas precoces comunes la apatía, la falta de iniciativa y el embotamiento afectivo. A medida que progresa la enfermedad aparece el espectro completo de los cambios conductuales asociado a la enfermedad de los lóbulos frontal y temporal anterior.¹⁹ En las valoraciones cognitivas, los pacientes pueden mantener preservadas las funciones mnésicas, aunque de forma característica tienen dificultad en las pruebas de funciones ejecutivas cognitivas. Cuando la demencia frontotemporal progresa a fases moderadas o graves, los cambios conductuales siguen siendo notables, pero la enfermedad se hace más difícil de distinguir de otras demencias, como la enfermedad de Alzheimer. La neuropatología de la variante conductual de demencia frontotemporal puede ser positiva para tau o positiva para TDP-43.

En algunos pacientes con degeneraciones lobulares frontotemporales se desarrollan síntomas y signos de enfermedad de motoneurona (cap. 391), como debilidad, atrofia y

fasciculaciones en las extremidades o en la musculatura bulbar.²⁰ En otros pacientes con degeneración lobular frontotemporal se desarrolla una apraxia apendicular asimétrica que es parte del síndrome corticobasal. También pueden aparecer características de la parálisis supranuclear progresiva en pacientes con la variante conductual de demencia frontotemporal.

Los trastornos afásicos a menudo son la manifestación inicial en los pacientes con degeneración lobular frontotemporal. Los dos síndromes más característicos son una variante no fluida/agramatical de la afasia progresiva primaria o la variante semántica de la afasia progresiva primaria. La variante no fluida/agramatical de la afasia progresiva primaria se observa en pacientes que muestran vacilación al seleccionar las palabras para hablar, un problema que puede ser difícil de apreciar por los demás al principio. La anomia es un signo precoz. Gradualmente, el habla del paciente se hace lacónica y trabajosa. Finalmente se desarrolla un habla agramatical, apráctica, no fluida. Los pacientes no tienen déficits en otros campos cognitivos. Otros pacientes con afasia progresiva primaria no fluida/agramatical finalmente pueden llegar a presentar mutismo virtual, aunque parecen tener preservada la memoria y las funciones visoespaciales. Los pacientes con afasia no fluida/agramatical a menudo tienen hallazgos neuropatológicos tau-positivos.

La variante semántica de la afasia progresiva primaria, previamente conocida como demencia semántica, es un trastorno que implica una disolución del significado de las palabras o los objetos. Un paciente con variante semántica de la afasia progresiva primaria también puede ser incapaz de acceder al conocimiento acerca de los objetos (agnosia de los objetos) y las caras de las personas (prosopagnosia). La demostración más llamativa del déficit en la variante semántica de la afasia progresiva primaria es cuando un paciente puede emitir el nombre de un objeto (p. ej., un reloj), pero no puede decir para qué es un reloj cuando se le pregunta. A menudo los pacientes con variante semántica tienen preservada la capacidad para aprender una lista de palabras, aunque esté disminuido el conocimiento del significado de las mismas. Los pacientes con esta variante generalmente tienen hallazgos neuropatológicos positivos para TDP-43.

No todos los pacientes con afasia progresiva primaria entran claramente en un síndrome bien delimitado. Aunque las variantes semántica y no fluida/agramatical de la afasia progresiva primaria casi siempre se deben a degeneración lobular frontotemporal, otras variantes pueden deberse a enfermedad de Alzheimer, especialmente una en la que predominan los problemas para encontrar las palabras (la variante logopénica de la afasia progresiva primaria).

DIAGNÓSTICO

Primero debe sospecharse una degeneración lobular frontotemporal como causa de un trastorno cognitivo o conductual en un contexto clínico basado en la aparición de uno de los síndromes clínicos distintivos, como una demencia frontotemporal (v. tabla 374-6), o de uno de los subtipos afásicos.²¹ La exploración neuropsicológica también puede ayudar al diagnóstico mediante la detección de anomalías en la función ejecutiva y al verificar que la función mnésica está preservada, como ocurre a menudo. En todos los síndromes de degeneración lobular frontotemporal, una RM que muestre atrofia focal de los lóbulos frontal (fig. 374-8) o temporal (fig. 374-9) es altamente probable que sea diagnóstica. La imagen mediante PET con fluorodesoxiglucosa también puede resultar útil cuando el diagnóstico clínico no es seguro y la RM no resulta diagnóstica.

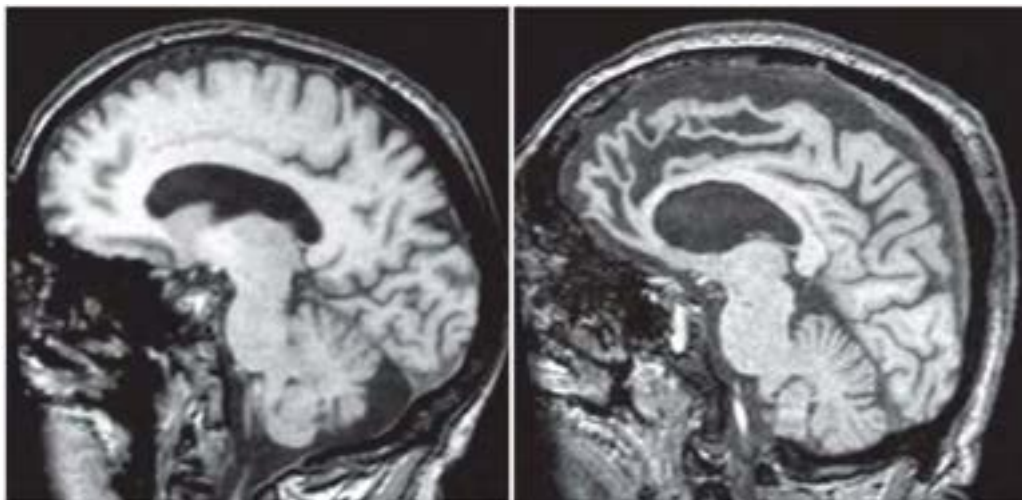


FIGURA 374-8. Imagen parasagital de RM de un paciente con demencia frontotemporal (*derecha*). La atrofia del lóbulo frontal es espectacular comparada con el cerebro de un individuo sano (*izquierda*). (Por cortesía de Maria Shiung and Clifford Jack.)

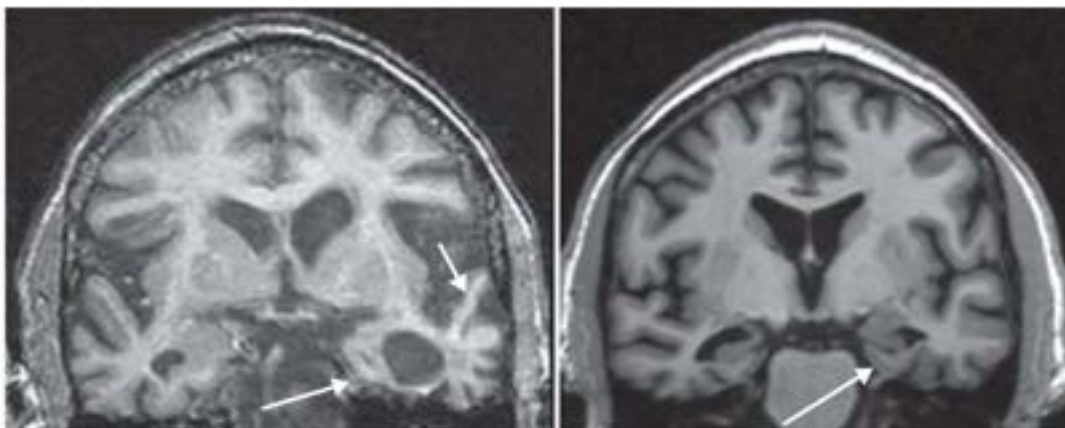


FIGURA 374-9. Imágenes frontales de resonancia magnética de un paciente con variante semántica de la afasia progresiva primaria (izquierda). Existe una atrofia asimétrica llamativa del lóbulo temporal anterior izquierdo que afecta a la amígdala, la cabeza del hipocampo y la neocorteza del lóbulo temporal lateral. En comparación, en la imagen de un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer (derecha), la neocorteza está preservada, aunque existe atrofia que afecta a la amígdala y la cabeza del hipocampo (flecha).

TRATAMIENTO

Tto

No existe una terapia sintomática específica para la degeneración lobular frontotemporal.²² En pacientes con agitación, paranoia, delirios o conducta obsesiva se usan antipsicóticos atípicos (p. ej., quetiapina, 25-200 mg/día), aunque no hay disponibles ensayos clínicos controlados. No existen tratamientos preventivos o modificadores de la enfermedad para la degeneración lobular frontotemporal.

375

EPILEPSIAS

SAMUEL WIEBE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

PRONÓSTICO

Los síndromes específicos de degeneración lobular frontotemporal presentan diferencias marcadas en su curso clínico y su pronóstico. En pacientes con síntomas y signos de motoneurona, el pronóstico resulta generalmente malo, con una supervivencia de solo 2 años desde el momento del diagnóstico. Los pacientes con la variante semántica y la variante no fluida de la afasia progresiva primaria tienen trayectorias mucho más extensas y graduales; la supervivencia más allá de los 10 años no es infrecuente. La propia variante conductual de la demencia frontotemporal también puede tener una evolución más prolongada.

DEFINICIÓN

Una crisis epiléptica se define como la presencia de síntomas o signos transitorios focales o generalizados debidos a una actividad neuronal cerebral anómala excesiva o sincrónica. Las crisis focales, que se originan dentro de los circuitos neuronales limitados a un hemisferio cerebral, producen signos y síntomas correspondientes a la región cerebral específica que se afecta por la crisis. Las crisis generalizadas afectan rápidamente a redes neuronales extensas de ambos hemisferios cerebrales, y sus signos y síntomas son constantes con afectación sustancial de ambas partes del cerebro.

Las crisis no son un sinónimo de epilepsia. Deberían distinguirse las epilepsias de situaciones en las que cuadros cerebrales agudos (p. ej., infecciones, traumatismos, intoxicaciones, alteraciones metabólicas) causan una o más crisis sin que resulte una tendencia crónica a las crisis. Las crisis agudas sintomáticas, o crisis provocadas, constituyen alrededor del 40% de todos los casos incidentes de crisis no febriles, característicamente responden al tratamiento del factor provocador y no requieren tratamiento a largo plazo con fármacos antiepilépticos.

Las epilepsias son un grupo de entidades en las que un trastorno neurológico subyacente provoca una tendencia crónica a presentar crisis recurrentes no provocadas.

El diagnóstico de epilepsia se establece si se cumple uno de los tres siguientes criterios: dos o más crisis comiciales no provocadas o reflejas separadas más de 24 h; una única crisis comicial no provocada o refleja en una persona cuyo riesgo de recurrencia es al menos del 60% durante los siguientes 10 años (p. ej., tumor encefálico, hemorragia o infección), o un síndrome epiléptico conocido (p. ej., epilepsia benigna con puntas centrotemporales, epilepsia refleja).¹

Las causas, tipos y expresión clínica de las epilepsias son numerosas y variadas. Sin embargo, algunas de las epilepsias se agrupan en síndromes epilépticos identificables, que consisten en agrupaciones de características clínicas y electroencefalográficas (EEG) que poseen causas específicas, responden a tratamientos concretos y pueden tener implicaciones pronósticas específicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia y prevalencia

Las crisis son frecuentes en la población general; aproximadamente 1 de cada 10 personas experimentará una crisis a lo largo de su vida. La mayoría de estas crisis están provocadas por episodios agudos y no están relacionadas con la epilepsia. La incidencia anual global de las crisis agudas sintomáticas, excluyendo las crisis febriles, en países desarrollados es de alrededor de 39 por 100.000 personas. La incidencia es más alta en hombres y sigue una distribución bimodal por edades, tiene su pico más alto en el primer año de vida (hasta 300 por 100.000), un nadir de 15 por 100.000 en las décadas tercera y cuarta de la vida y un segundo pico que aumenta de nuevo hasta 123 por 100.000 después de los 75 años de edad. Estas diferencias son atribuibles a la incidencia elevada de crisis agudas sintomáticas asociadas a causas metabólicas, infecciosas y encefalopáticas

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Kane RL, Butler M, Fink HA, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Interventions to prevent age-related cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer's-type dementia. *Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US)*. 2017.
- A2. Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive enhancers for treating Alzheimer's disease: systematic review and network metaanalysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66:170-178.
- A3. Renn BN, Asghar-Ali AA, Thielke S, et al. A systematic review of practice guidelines and recommendations for discontinuation of cholinesterase inhibitors in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018;26:134-147.
- A4. Farina N, Llewellyn D, Isaac M, et al. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4. CD002854.
- A5. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA*. 2014;311:33-44.
- A6. Grodstein F, O'Brien J, Kang JH, et al. Long-term multivitamin supplementation and cognitive function in men: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:806-814.
- A7. Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2018;378:321-330.
- A8. Egan MF, Kost J, Tariot PN, et al. Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2018;378:1691-1703.
- A9. Atri A, Frolich L, Ballard C, et al. Effect of idalopirdine as adjunct to cholinesterase inhibitors on change in cognition in patients with Alzheimer disease: three randomized clinical trials. *JAMA*. 2018;319:130-142.
- A10. Egan MF, Kost J, Voss T, et al. Randomized trial of verubecestat for prodromal Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2019;380:1408-1420.
- A11. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, et al. Dementia and physical activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ*. 2018;361:1-11.
- A12. Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:135-143.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

durante el período neonatal y a las enfermedades vasculares cerebrales, neoplásicas y degenerativas de las personas ancianas.

Después de la cefalea, las epilepsias son la patología neurológica crónica más frecuente que se observa en la práctica clínica general en todo el mundo. En los países desarrollados, la prevalencia de una epilepsia activa oscila entre 5 y 7 por 1.000 personas y la incidencia anual media es de 45 por 100.000 (límites, 30 a 67), variando según la edad y el nivel socioeconómico.³ Una de cada 26 personas desarrollará epilepsia durante su vida (1 de cada 21 hombres y 1 de cada 28 mujeres). La incidencia de epilepsia alcanza el pico en niños menores de 5 años en 60-70 por 100.000, disminuye a lo largo de toda la adolescencia hasta 30 por 100.000 en la edad adulta temprana y aumenta de nuevo después de la sexta década, alcanzando un pico de 150-200 por 100.000 personas mayores de 75 años. La incidencia global de epilepsia parece estar aumentando en las últimas décadas debido a la mayor proporción de personas de edad avanzada en la población y a la tasa creciente de incidencia de epilepsia en esta población. De forma global, la incidencia y la prevalencia de las epilepsias son más altas en países en vías de desarrollo, en gran medida debido a la frecuencia más elevada de lesiones perinatales, traumatismos y trastornos infecciosos cerebrales y a un tratamiento subóptimo. En estos países, la prevalencia media de epilepsia activa es de 12,5 por 1.000 (rango, 5-57 por 1.000) y la incidencia anual oscila entre 78 y 190 por 100.000. Además, los patrones de incidencia específicos por edad son bastante diferentes en los países en vías de desarrollo, donde la incidencia alcanza su pico en adultos jóvenes, no en las personas ancianas.

Factores de riesgo

Entre todos los grupos de edad, los cinco factores de riesgo más importantes para el desarrollo de crisis agudas sintomáticas son traumatismo craneal (16%), accidente cerebrovascular (16%), trastornos infecciosos (15%), trastornos tóxico-metabólicos (15%) y abstinencia de fármacos y de alcohol (14%) (tabla 375-1).

Los factores de riesgo para desarrollar epilepsia difieren en adultos y en niños. En la infancia, excluyendo las epilepsias hereditarias, el riesgo aumenta por las crisis febriles, el traumatismo craneal, las infecciones cerebrales, el retraso mental, la parálisis cerebral y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Las lesiones perinatales no conllevan un riesgo aumentado de epilepsia a menos que se acompañen de retraso mental o parálisis cerebral.

En los adultos, los factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia solo pueden identificarse en un tercio de los pacientes; los más frecuentes son traumatismo craneal, infecciones cerebrales, accidentes cerebrovasculares y demencia. El riesgo de desarrollar epilepsia aumenta más de 500 veces con antecedentes de lesión craneal en combate, 30 veces por traumatismos craneales graves en entorno civil (cap. 371), 20 veces tanto por accidentes cerebrovasculares (cap. 379) como por neuroinfecciones (caps. 384 a 386) y

10 veces tanto por enfermedad de Alzheimer (cap. 374) como por migraña (cap. 370) e hipertensión. En América Latina, el factor de riesgo que se identifica con más frecuencia es una infección cerebral. En áreas endémicas, la neurocisticercosis (cap. 333) representa alrededor del 10% de todos los casos nuevos de epilepsia diagnosticados.

Biopatología Patogenia

Los sustratos y mecanismos patológicos implicados en el inicio y la propagación difieren en las crisis focales y las generalizadas. En las crisis focales, un agregado de neuronas corticales o subcorticales desarrolla descargas de alta frecuencia de potenciales de acción dependientes de sodio producidos por un desplazamiento en la conductancia del calcio, lo que provoca una descarga característica de una punta en el EEG (fig. 375-1). La propagación de la actividad en salvas a otras neuronas normalmente se previene mediante los mecanismos inhibitorios adyacentes, como la hiperpolarización y las interneuronas inhibitorias. Cuando está involucrado en las descargas sostenidas un

TABLA 375-1 CAUSAS COMUNES DE CRISIS AGUDAS SINTOMÁTICAS (PROVOCADAS)

METABÓLICAS

Hipernatremia, hiponatremia, hipocalcemia, hipoxia, hipoglucemia, hiperglucemia hiperosmolar no cetósica, insuficiencia renal

INDUCIDAS POR FÁRMACOS

Teofilina, meperidina, antidepresivos tricíclicos, efedra, *gingko*, fenotiacinas, quinolonas, β -lactámicos, isoniacida, antihistamínicos, ciclosporina, interferones, tacrolímicos, cocaína, litio, anfetaminas

SÍNDROME DE ABSTINENCIA

Alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos

ENDOCRINAS

Hipertiroidismo, hipotiroidismo, periparto

OTROS TRASTORNOS SISTÉMICOS

Crisis de células falciformes, encefalopatía hipertensiva, lupus eritematoso sistémico, panarteritis, eclampsia, fiebre elevada

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Traumatismo, accidente cerebrovascular, hemorragia intracerebral, encefalitis, absceso, meningitis bacteriana



FIGURA 375-1. Canales seleccionados del electroencefalograma que muestran una punta característica temporal anterior derecha, la huella digital interictal arquetípica de la epilepsia del lóbulo temporal. El paciente tenía una esclerosis del hipocampo derecho.

número suficiente de neuronas, se producen fenómenos excitatorios ulteriores, como la liberación aumentada de neurotransmisores excitatorios, que permite la acumulación presináptica de Ca^{2+} , la despolarización de las neuronas adyacentes, que permite un incremento de K^+ extracelular, y una activación neuronal aún mayor producida por la activación inducida mediante despolarización de los receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA). A medida que aumenta la excitación y disminuye la inhibición, se reclutan neuronas adicionales regionales y a distancia, lo que provoca una propagación de la crisis. Entre los mecanismos por los que las neuronas tienden a una actividad paroxística anómala se incluyen alteraciones en los neurotransmisores, los receptores de membrana, los canales iónicos, los sistemas de segundo mensajero y la expresión génica de varias proteínas.

Los mecanismos básicos que subyacen en las crisis generalizadas son mucho menos conocidos; dependen de forma prominente de circuitos talamocorticales. En las crisis de ausencia, las clásicas descargas generalizadas de punta-onda que se observan en el EEG (video 375-1) están relacionadas con alteraciones de ritmos oscilatorios generados por circuitos que conectan el tálamo y la corteza y que implican a los canales de Ca^{2+} tipo T, que se localizan en el núcleo reticular del tálamo. En las crisis convulsivas generalizadas, las neuronas corticales exhiben una despolarización prolongada durante la fase tónica, seguida de una despolarización y repolarización rítmicas durante la fase clónica. La activación de los receptores NMDA aumenta la entrada de Ca^{2+} , lo que produce una excitación aún mayor. El inicio y la modulación de las crisis convulsivas generalizadas implican aferencias colinérgicas, noradrenérgicas, serotoninérgicas e histaminérgicas desde el tronco del encéfalo y las estructuras prosencefálicas basales, que modulan la excitabilidad de los mecanismos hemisféricos motores.

Genética

En el 70% de las personas con epilepsia existen uno o más factores genéticos que influyen en la enfermedad, con un mayor riesgo de epilepsia en los familiares de primer grado de pacientes con epilepsia que en la población general. Por ejemplo, cerca del 15% de los pacientes tienen un pariente o más de primer grado que también sufre epilepsia, y el 75% de los que la padecen tienen un familiar afectado. En un gran estudio poblacional, la incidencia acumulada de epilepsia hasta los 20 años de edad era 2,5 veces más alta en los hermanos y 3,4 veces más alta en los hijos de pacientes con epilepsia. La estimulación magnética transcraneal muestra un incremento de la excitabilidad cortical en los hermanos de pacientes con epilepsia incluso aunque esta sea adquirida.

Las causas genéticas de epilepsia pueden originarse a nivel cromosómico o molecular. Los trastornos cromosómicos importantes que producen epilepsia comprenden los siguientes síndromes: Angelman (15q11-q13), Down (trisomía 21), Klinefelter (XXY), Miller-Dieker (17p), Pallister Killian (12p), Wolf-Hirschhorn (4p), y Ring 14 y 20.

En la epilepsia están implicados todos los modos de herencia: genes mendelianos, que son infrecuentes, pero conllevan un riesgo elevado de epilepsia; variantes infrecuentes asociadas con riesgo y frecuencia de epilepsia intermedios, y variantes frecuentes que aparecen más comúnmente, pero tienen un riesgo independiente de epilepsia bajo.³

1. Las enfermedades en las que la epilepsia forma parte de un trastorno mendeliano (p. ej., autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado al cromosoma X) comprenden más de 200 enfermedades raras de alto riesgo. Incluyen trastornos neurocutáneos (cap. 389), trastornos neurodegenerativos, malformaciones hereditarias del desarrollo cortical (cap. 389) y trastornos metabólicos hereditarios. Por ejemplo, se han identificado genes en epilepsias mioclónicas progresivas (p. ej., la enfermedad de Unverricht-Lundborg, la enfermedad de Lafora y las ceroidlipofuscinosis neuronales), epilepsias mioclónicas ligadas a X con retraso mental y síndromes corticales malformativos (p. ej., la polimicrogiria, la paquigiria y la heterotopia periventricular nodular).
2. Las epilepsias que pueden explicarse directamente por mutaciones de un único gen son infrecuentes y suponen solo cerca del 1% de todos los casos de epilepsia. Se han identificado más de 30 genes en al menos 15 síndromes epilépticos, como epilepsia genética con crisis febriles plus, epilepsia mioclónica grave de la lactancia y síndromes relacionados, convulsiones neonatales familiares benignas, crisis neonatales-del lactante familiares benignas, crisis del lactante familiares benignas, epilepsia mioclónica infantil, epilepsia de ausencias de la infancia, síndrome de West, encefalopatía epiléptica precoz del lactante con descargas de supresión, crisis parciales migratorias malignas del lactante, epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante, epilepsia mioclónica del lactante familiar, epilepsia + discinesia paroxística inducida por el ejercicio, epilepsia del lóbulo temporal lateral familiar y epilepsia focal familiar con focos variables. Las mutaciones genéticas pueden afectar a la excitabilidad neuronal, el metabolismo neuronal, la función sináptica o el desarrollo de redes. Aunque la mayoría de estas mutaciones genéticas influyen en los canales iónicos (*SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *KCNQ2*, *KCNQ3*, *KCNT1*, *KCTD7*), otras funciones celulares que resultan afectadas son la liberación de neurotransmisores (*STXBP1*), los receptores de neurotransmisores (*CHRNA*, *CHRNA*, *GABRD*, *GABRG2*, *GRIN2A*, *GRIN2B*), la función sináptica (*SYN1*), el transporte de glutamato (*SLC25A22*), la regulación y transcripción de genes (*ARX*), la adhesión celular (*PCDH19*), la función de la membrana celular

(*PRRT2*, *TBC1D24*, *DEPDC5*), la función de proteína cinasas y energía celular (*CDKLS*, *BCKDK*, *ATP1A2*), a una deficiencia del transportador de glucosa GLUT1 (*SLC2A1*), a la vía mTOR para el crecimiento y la diferenciación celular (*TSC1*, *TSC2*)⁴ y la señal neuronal (*EFHC1*, *LGII*, *PLCB1*). En los pacientes que desarrollan epilepsia postraumática, el aumento de predisposición genética a la epilepsia se asocia con genotipos específicos (*MTHFR*, *C677T*).

3. En algunos pacientes, la epilepsia se asocia a una patología genética «compleja». En este gran grupo, que constituye alrededor del 50% de todos los pacientes con epilepsia, actúan múltiples genes (variantes comunes) con efectos individuales pequeños, aunque aditivos en combinación con factores ambientales para producir un aumento del riesgo de epilepsia. Los genes asociados con la epilepsia generalizada en esta categoría son *CHRM3*, *VRK2*, *ZEB2*, *SCN1A* y *PNPO*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La expresión clínica de las crisis varía ampliamente en función del tipo de crisis y de las áreas cerebrales que están implicadas en la actividad epiléptica. La identificación exacta del tipo específico de crisis comicial es crucial, porque dicta el tipo de medicación que debe recibir el paciente. Los signos y síntomas al inicio de las crisis individuales describen tres clases: focales, generalizadas y de inicio desconocido (fig. 375-2 y www.epilepsydiagnosis.org).⁵

Las crisis focales se clasifican a su vez de acuerdo con su expresión clínica. Si existe afectación del nivel de conciencia en algún momento se denominan *crisis focales con alteración de la conciencia*. Por ejemplo, los pacientes que anteriormente se decía que tenían crisis parciales simples ahora se clasifican como *crisis focales conscientes*. Las crisis focales también se clasifican según la presencia o ausencia de fenómenos motores al inicio en *crisis focales motoras o no motoras*. Después se aporta una clasificación más detallada de las crisis motoras y no motoras de acuerdo con la expresión clínica.

Las crisis generalizadas se clasifican principalmente en *motoras* (p. ej., crisis tónicas, tonicoclónicas, mioclónicas) y *no motoras* (crisis de ausencia). Por último, cuando no es posible determinar si el inicio es focal o generalizado debido a la falta de información o a características ambiguas, las crisis se denominan *crisis de inicio desconocido*.

Crisis focales

Los pródomos de la crisis comicial suelen consistir en síntomas sensitivos, autónomos o emocionales que se experimentan al comienzo de una crisis observable. El síntoma prodromático es la propia crisis focal, que a menudo pasa desapercibida porque los pacientes y los clínicos se enfocan en los aspectos más dramáticos del nivel de conciencia o las convulsiones que la siguen. Un interrogatorio cuidadoso sobre la presencia de alguna alerta es crucial por tres razones. En primer lugar, hay que distinguir entre un inicio focal y un inicio generalizado, lo que implica una anomalía cerebral focal subyacente estructural o funcional (p. ej., un tumor) que requiere una investigación más profunda. En segundo lugar, las crisis focales tienen importantes implicaciones en el tratamiento y en el pronóstico (v. más adelante). Y en tercer lugar, la naturaleza de los síntomas apunta a un área del cerebro que hace surgir a la crisis y que puede ser una diana para el tratamiento quirúrgico (tabla 375-2).

La descarga neuronal que provoca la crisis focal puede permanecer confinada a la región donde comenzó (como un síntoma de alerta o un episodio focal más objetivo) o puede propagarse y afectar a otras áreas cerebrales. Por tanto, una crisis focal que se origine en el área cortical que representa la sensibilidad de la mano (área rolándica) puede comenzar con hormigueo en la mano contralateral y luego progresar hasta afectar a otras regiones corticales homolateralmente, lo que produce síntomas sensitivos más amplios, así como signos motores clónicos. En particular, las crisis de origen rolándico exhiben un tipo de propagación peculiar, en la que la actividad crítica se «desplaza» desde el área de la mano al brazo y la pierna homolateral, un proceso denominado *marcha jacksoniana*. Después de que haya finalizado la actividad motora clónica, con frecuencia los pacientes tienen debilidad; una parálisis postictal o parálisis de Todd puede durar horas o incluso 1 o 2 días, con resolución gradual (video 375-2). La crisis también puede propagarse hacia regiones homolaterales o contralaterales distantes a lo largo de vías anatómicas conocidas.

En las crisis focales con alteración de la conciencia, la persona no es consciente de sí misma ni del entorno durante la crisis debido a una propagación de la actividad comicial suficiente para alcanzar las estructuras bilaterales y límbicas, causando alteración de la conciencia (videos 375-3 y 375-4). Las crisis focales que se originan en ciertas regiones pueden afectar al nivel de conciencia, y las crisis focales unilaterales pueden progresar hasta afectar a zonas encefálicas bilaterales, causando una crisis convulsiva bilateral (video 375-5). Estas crisis convulsivas habitualmente toman la forma de episodios tónico-clónicos bilaterales más que de otro tipo de crisis generalizada (tabla 375-3).

La evolución de la crisis focal clínica refleja la evolución de los cambios EEG, lo que a su vez refleja la fisiopatología del proceso. Una descarga localizada simultánea rítmica (con frecuencia en el rango de 4 a 7 Hz) se hace de mayor amplitud y de menor frecuencia a medida que continúa la crisis (v. video 375-5). Algunas crisis que se inician en la corteza de asociación (p. ej., lóbulos frontal o parietal) poseen manifestaciones clínicas



FIGURA 375-2. Clasificación de las crisis comiciales de la Liga Internacional contra la Epilepsia. Las crisis comiciales se clasifican según los signos y síntomas clínicos más precoces. La primera cuestión es si el inicio es focal, generalizado o desconocido. Las crisis *focales* pueden describirse basándose en si la característica más llamativa al inicio consiste en fenómenos motores o no motores, y en si se altera la conciencia en algún momento durante la crisis. Las crisis *generalizadas* se dividen en motoras y no motoras.⁶

TABLA 375-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CRISIS COMICIALES FOCALES Y LAS ZONAS DEL ENCÉFALO IMPLICADAS

TIPO DE CRISIS	ZONAS DEL ENCÉFALO IMPLICADAS	EXPRESIÓN CLÍNICA
MOTORAS		
Clónicas	Rolándica precentral	Espasmos clónicos regionales contralaterales, generalmente rítmicos y sostenidos, pueden diseminarse a otros segmentos corporales con progresión motora jacksoniana; a menudo acompañadas de síntomas sensitivos en la misma región
Tónicas y distónicas	Sensitiva-motora suplementaria Frontal	Contracción tónica unilateral o bilateral de las extremidades que causa cambios posturales; pueden mostrar la postura clásica de esgrima; pueden presentar detención del habla o vocalización Versión oculocefálica contralateral, salivación, detención del habla o vocalización; puede combinarse con otros signos motores (como anteriormente) dependiendo de la propagación comicial
NO MOTORAS		
Somatosensitivas	Rolándica poscentral; parietal	Hormigueo intermitente o prolongado, entumecimiento, sensación de movimiento, deseo de moverse, calor, frío, sensación de descarga eléctrica contralateral. La sensación puede diseminarse a otros segmentos corporales
	Parietal	Agnosia de una extremidad, miembro fantasma, distorsión de tamaño o posición de una parte del cuerpo contralateral
	Sensitiva secundaria; sensitiva-motora suplementaria	Hormigueo, entumecimiento o dolor ipsilaterales o bilaterales faciales, troncales o en las extremidades. A menudo afecta a los labios, la lengua, la punta de los dedos, los pies
Gustativas	Parietal; opérculo rolándico; ínsula; lóbulo temporal	A menudo gusto desagradable, ácido, metálico, salado, dulce, ahumado
Olfatorias	Temporal mesial; orbitofrontal	Suelen ser desagradables, a menudo con síntomas gustativos
Vestibulares	Unión occipitotemporal-parietal; lóbulo frontal	Sensación de desplazamiento del cuerpo en diversas direcciones
Visuales	Occipital	Luces de colores o incoloras, estáticas, móviles o intermitentes, o formas o manchas contralaterales. Pérdida de visión parcial o completa, contralateral o bilateral
	Temporal; unión occipitotemporal-parietal	Escenas visuales bien formadas, caras, personas, objetos o animales
Autónomas, cognitivas y emocionales	Estructuras límbicas: amígdala, hipocampo, cíngulo, corteza olfatoria, hipotálamo	Autónoma: sensación ascendente abdominal, náuseas, borborismos, rubefacción, palidez, piloerección, sudoración, alteraciones de la frecuencia cardíaca, incluida asistolia, dolor torácico, respiración acortada, sensación cefálica, aturdimiento, orgasmo Cognitiva: <i>déjà vu</i> , <i>jamaís vu</i> , despersonalización, desrealización, estado onírico, recuerdo o pensamiento forzados, apraxia, afasia Emocional: temor, euforia, tristeza, ansiedad, placer, llanto, risa, ira
Alteración de la conciencia	Habitualmente afectación extensa o bilateral de estructuras límbicas (v. anteriormente)	Previamente conocidas como «crisis parciales complejas», caracterizadas por falta de percepción, conocimiento o recuerdo de sucesos ocurridos durante la crisis

Nota: las crisis comiciales focales pueden evolucionar hasta crisis tonicoclónicas bilaterales.

extravagantes o extremadamente breves, sin déficits postictales, y crean retos diagnósticos (vídeos 375-6 a 375-8). La naturaleza estereotipada de estos episodios clínicos, con la identificación de los cambios EEG si están presentes, puede ser el único modo de realizar un diagnóstico apropiado. El diagnóstico puede ser un desafío aún mayor si la crisis se propaga a regiones corticales distintas durante los episodios críticos, lo que conlleva unas constelaciones variables de hallazgos clínicos en momentos distintos.

Las crisis focales con o sin alteración de la conciencia también pueden producirse como una serie de acontecimientos aislados sin que exista un intervalo de comporta-

miento normal, por lo que el resultado deriva en un estado epiléptico focal. El estado epiléptico focal con alteración de la conciencia se caracteriza por un comportamiento confuso prolongado. Los hallazgos EEG pueden ser normales en una crisis focal sin alteración del sensorio, incluso en pacientes con estado epiléptico, aunque por regla general el diagnóstico es evidente a partir de las características clínicas. En el estado epiléptico de las crisis focales con alteración de la conciencia, los registros EEG muestran anomalías continuas que son diferentes de las observadas en crisis aisladas en ese individuo. Las más habituales son unos ritmos de base ralentizados junto con ondas

TABLA 375-3 CRISIS GENERALIZADAS: CLASIFICACIÓN Y EXPRESIÓN CLÍNICA

TIPO DE CRISIS	SUBTIPO	EXPRESIÓN CLÍNICA
MOTORAS		
Tónicas		Aumento sostenido de contracción muscular que persiste de unos segundos a unos pocos minutos
Clónicas		Contracciones sostenidas que se repiten regularmente afectando a los mismos grupos musculares con una velocidad de 2-3 ciclos por segundo
Tonicoclónicas		Secuencia consistente en una fase tónica seguida de una clónica
Mioclónicas	Mioclónicas	Contracciones involuntarias en forma de sacudida súbita y breves (< 100 ms), únicas o múltiples, de grupos musculares de diversas localizaciones
	Mioclónicas atónicas	Secuencia consistente en una fase mioclónica seguida de una fase atónica
	Mioclónico-tonico-clónicas	Secuencia consistente en unas pocas sacudidas mioclónicas seguidas de una crisis tonicoclónica, observadas frecuentemente en la epilepsia mioclónica juvenil
Atónicas		Pérdida o disminución súbita del tono muscular que persiste 1-2 s y afecta a la cabeza, el tronco, la mandíbula o los músculos de las extremidades
NO MOTORAS		
Ausencias	Típicas	Cese abrupto de las actividades con inmovilidad, mirada perdida y pérdida de conciencia que persiste cerca de 10 s; los episodios terminan súbitamente y el paciente reanuda inmediatamente la actividad normal
	Atípicas	Duración más prolongada que la ausencia típica, inicio y terminación gradual, a menudo acompañadas de características mioclónicas, tónicas, atónicas y autónomas, así como de automatismos
Mioclónicas	Mioclónicas	Contracciones involuntarias en forma de sacudidas súbitas y breves (< 100 ms), únicas o múltiples, de grupos musculares de diversas localizaciones
	Mioclónicas atónicas	Secuencia consistente en una fase mioclónica seguida de una atónica

**FIGURA 375-3.** Estado epiléptico focal no convulsivo del hemisferio derecho en un paciente en coma con un infarto extenso del hemisferio derecho.

agudas de gran amplitud superpuestas o descargas críticas rítmicas repetitivas (fig. 375-3). Este tipo de estado epiléptico es el más frecuente en las crisis del lóbulo frontal, pero también puede producirse en crisis del lóbulo temporal o de otro tipo. Los factores que precipitan un estado epiléptico no están bien definidos, como tampoco lo están las implicaciones en el tratamiento o en el pronóstico.

El estado epiléptico no convulsivo consiste en una situación de confusión o de alteración del estado mental en pacientes con diagnósticos neurológicos diversos (p. ej., traumatismos, accidentes cerebrovasculares) en el contexto de la unidad de cuidados intensivos (video 375-9). También denota un cuadro que puede producirse *de novo* en adultos más mayores sin una causa precipitante y que se caracteriza por episodios

confusionales prolongados, que se producen por un estado epiléptico generalizado de puntas-ondas lentas. La sospecha clínica debería sugerir un estudio EEG, que es esencial para el diagnóstico.

Crisis generalizadas

Las crisis generalizadas afectan rápidamente a ambos hemisferios cerebrales y su expresión clínica es compatible con una afectación sustancial de ambos lados del cerebro (v. tabla 375-3). Las crisis convulsivas, que también se denominan crisis de gran mal, consisten en contracciones musculares anómalas excesivas que pueden ser sostenidas o interrumpidas, y habitualmente son una combinación de las fases

tónica y clónica (crisis generalizadas tónico-clónicas). Este tipo de crisis puede afectar a ambos hemisferios al inicio o puede derivar de la propagación de una crisis focal. Estas crisis dramáticas a menudo atemorizan a los testigos y causan una disrupción grave en la interacción y en el desarrollo social. Pueden comenzar con un «grito» como resultado de un movimiento abrupto de aire a través de la glotis y de la contracción muscular tónica súbita. El paciente adopta una rigidez difusa, habitualmente con extensión del tronco y las extremidades (vídeo 375-10). Se interrumpe la respiración, se produce cianosis y es frecuente la incontinencia urinaria. Después de 15-45 s, la actividad tónica da paso a sacudidas clónicas, rítmicas, a veces asimétricas, de las cuatro extremidades (vídeo 375-11). Las contracciones rítmicas gradualmente disminuyen de frecuencia hasta que termina el episodio; el paciente se encuentra apneico, comatoso y sudoroso, aunque en el transcurso de 60 s comienza a respirar con estridor y jadeos. Cuando los pacientes que sufren crisis tónico-clónicas en público, las personas que han presenciado la crisis suelen iniciar maniobras de recuperación, aunque este tipo de pacientes comienzan a respirar espontáneamente en 1 min aproximadamente. Persiste un estupor postictal durante un período de tiempo variable. Generalmente el paciente se duerme durante 2-8 h y luego refiere cefalea intensa, mialgias, mordedura de lengua e incapacidad para concentrarse durante 1 día o más. Después de crisis tónico-clónicas generalizadas, algunos individuos tienen una pérdida de memoria grave que mejora gradualmente, a veces durante un período de semanas. Las crisis tónico-clónicas generalizadas también son una expresión común de numerosas lesiones metabólicas, tóxicas, traumáticas o isquémicas (v. tabla 375-1), aunque estas crisis provocadas no cumplen los requisitos para el diagnóstico de epilepsia.

Las crisis de ausencia, el segundo tipo más común de crisis generalizada, se clasifican en típicas y atípicas (v. tabla 375-3). En las crisis de ausencia típicas, los pacientes experimentan un lapso momentáneo de conciencia de inicio y final abruptos. Los pacientes no perciben ninguna característica del acontecimiento y pueden darse cuenta o no de que han perdido algo de tiempo, aunque hay individuos que con frecuencia pierden el hilo del pensamiento. Dado que se pierde bruscamente la conciencia y se recupera inmediatamente, no existen ni un síntoma inicial ni síntomas postictales residuales. Estas crisis comienzan en la niñez, y con frecuencia los maestros de la escuela son los primeros en darse cuenta de ellas. En las crisis de ausencia, los pacientes se detienen súbitamente, tienen los ojos fijos con la mirada perdida, pueden presentar un breve parpadeo o movimientos mioclónicos, particularmente si el episodio se prolonga más de 10 s (como se observa en el EEG), y recuperan la función instantáneamente (v. vídeo 375-1). Estas crisis pueden producirse muchas veces al día, aunque no se asocian a una enfermedad neurológica progresiva. Las ausencias también pueden producirse de forma más continua como un estado epiléptico no convulsivo, con la consiguiente confusión.

Las crisis de ausencia atípicas aparecen en pacientes con patología encefálica bilateral extensa. Los episodios son similares a las crisis de ausencia típicas en términos de la pérdida de contacto, pero el inicio y la terminación son graduales en lugar de abruptos, y se acompañan de más actividad motora, autónoma o automática.

Las crisis mioclónicas consisten en episodios breves, irregulares y no sostenidos de contracción motora súbita (v. tabla 375-3), que pueden ser focales (vídeo 375-12), con afectación de una extremidad, o bilaterales y masivos, con afectación de la cara, ambas extremidades superiores y el tronco. La conciencia puede estar preservada, aunque puede ser difícil de evaluar debido a la brevedad de estas crisis. Las crisis mioclónicas forman parte de tres entidades clínicas fundamentales: la epilepsia mioclónica juvenil, que comienza en la infancia y en la adolescencia y con frecuencia persiste hasta la edad adulta; la epilepsia con diversas combinaciones de ausencias y crisis mioclónicas, y la epilepsia mioclónica progresiva, que se produce en el contexto de síndromes degenerativos o hereditarios con afectación cerebral bilateral y una función cerebral anómala. Las crisis mioclónicas aparecen con mayor frecuencia por la mañana tras despertarse y a menudo aumentan en frecuencia hasta culminar en una crisis tónico-clónica generalizada.

Las crisis atónicas y tónicas son episodios motores, breves, aunque extremadamente discapacitantes que se caracterizan por un aumento o descenso súbito del tono muscular. Pueden producir caídas y lesiones con un grado variable de afectación de la conciencia. Estas crisis con frecuencia empiezan en la infancia con patología difusa del sistema nervioso central (SNC) y múltiples tipos de crisis, pero persisten durante la edad adulta (vídeos 375-13 y 375-14).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico básico de las crisis se establece por la historia clínica.⁶ Aunque con frecuencia se requiere un EEG, pruebas de imagen y estudios de laboratorio para determinar el tipo de epilepsia, el síndrome epiléptico, el lugar de origen de las crisis focales y la existencia de crisis no epilépticas, la respuesta a la pregunta básica de si los episodios del paciente son crisis o no se basa casi por completo en una historia clínica cuidadosa. El diagnóstico de epilepsia también puede establecerse por los antecedentes, porque la epilepsia se define por la aparición de dos crisis no provocadas o una crisis no provocada en el contexto de un riesgo subyacente elevado de recurrencia o de un síndrome epiléptico.⁷

Diagnóstico diferencial

La primera pregunta a la que se enfrentan los clínicos es si los episodios que hay que considerar son realmente crisis. Las diversas expresiones clínicas de las crisis incluyen un diagnóstico diferencial extenso entre trastornos que producen disfunción neurológica episódica (tabla 375-4). Entre los trastornos frecuentes que se asemejan a crisis epilépticas se incluyen el síncope (caps. 45 y 56), los ataques isquémicos transitorios (cap. 379), la migraña (cap. 370), los trastornos del movimiento (cap. 382) y las crisis psicógenas no epilépticas (v. tabla 375-4).⁸

Hay algunos elementos de la historia que cambian de forma drástica la probabilidad de este diagnóstico. Hay tres elementos esenciales que ayudan a determinar si un episodio es una crisis (tabla 375-5) y a distinguir las crisis de otras causas de pérdida momentánea de la conciencia, especialmente los síncope (caps. 45 y 56):

TABLA 375-4 TRASTORNOS QUE SE ASEMEJAN A CRISIS

TRASTORNOS VASCULARES Y DE PERFUSIÓN

Migraña, síncope, ataque isquémico transitorio, amnesia global transitoria, arritmia/hipoperfusión

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Crisis psicógenas no epilépticas, trastorno de pánico, trastorno disociativo

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Tics, distonía paroxística, coreoatetosis paroxística, ataxia paroxística

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Terros nocturnos, sonambulismo, mioclonía del sueño, narcolepsia/cataplejía, intrusiones de sueño de movimientos oculares rápidos

ALTERACIONES METABÓLICAS

Fugas alcohólicas, *delirium tremens*, hipoglucemia, sustancias alucinógenas, encefalopatía renal o hepática

OTROS

Espasmo del sollozo en niños, vértigo paroxístico, migraña con dolor abdominal recurrente y vómitos cíclicos

TABLA 375-5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS QUE AYUDAN A DISTINGUIR UNA CRISIS TÓNICO-CLÓNICA GENERALIZADA DE UN SÍNCOPE

	CRISIS	SÍNCOPE
Contexto y circunstancias clínicas	Trastornos neurológicos o sistémicos que predispongan a tener crisis, antecedentes familiares de crisis. Fatiga mental, privación de sueño, uso o privación de alcohol, enfermedad sistémica	Trastornos cardiovasculares, deshidratación, anemia. Antecedentes familiares de síncope
Desencadenantes	Habitualmente ninguno (salvo epilepsia refleja)	Hipotensión ortostática, punción venosa, estímulos dolorosos y nocivos, estrés emocional, micción, maniobra de Valsalva
Características clínicas		
• Inicio	No hay aviso salvo si existe síntoma de alarma. Pérdida de conciencia abrupta, rigidez generalizada y caída. Sucede en cualquier posición	Cansancio, náuseas, diaforesis, visión en túnel. Pérdida de conciencia durante algunos segundos y caída. Normalmente sucede en bipedestación
• Curso	Fase tónica prominente y luego movimientos clónicos que duran alrededor de 1 min, cianosis, respiración laboriosa, puede morderse la lengua o los carrillos, algunas veces incontinencia urinaria	Normalmente pérdida de tono, palidez, sacudidas mioclónicas multifocales que duran < 15 s, algunas veces incontinencia urinaria, normalmente sin mordedura de lengua o carrillos
• Término	Somnolencia y confusión postictal que dura horas, cefalea, mialgias	Recuperación rápida en segundos a unos minutos, no hay confusión, cefalea o mialgias. Puede haber fatiga

1. El contexto clínico, incluidos los antecedentes médicos y familiares y las circunstancias bajo las cuales se produjo el episodio. Por ejemplo, los antecedentes familiares llamativos de crisis comiciales y un episodio después de privación de sueño apoyan el diagnóstico de crisis epilépticas. Por el contrario, los antecedentes familiares de síncope y un episodio ocurrido estando de pie o por estímulos dolorosos respaldan el diagnóstico de síncope.
2. Desencadenantes específicos o factores provocadores. Por ejemplo, los episodios que aparecen con la exposición a luces brillantes o intermitentes apoyan el diagnóstico de crisis epilépticas.
3. Una descripción clínica detallada del episodio que incluya cuatro componentes clave:
 - ¿Cuál es el primer síntoma o signo (presencia y tipo de síntoma de alarma, evidencia de una crisis focal al inicio)?
 - ¿Cómo evoluciona tras el inicio (qué pasa durante la crisis propiamente dicha, cuáles son los signos y síntomas, cuánto tiempo dura)?
 - ¿Cómo termina (de forma gradual o abrupta)?
 - ¿Existen déficits neurológicos después de que termine la crisis?

Dado que los pacientes tienen un recuerdo limitado o nulo, es crucial la anamnesis a partir de otras personas. Los testigos pueden contribuir con información importante acerca de la actividad, las respuestas y la apariencia del paciente, como cambios de color, diaforesis, respiraciones, vocalizaciones y tono muscular. Los vídeos obtenidos con el móvil por los testigos pueden ser muy útiles en este sentido. Esta información es necesaria para caracterizar el tipo de crisis y distinguirla de otros trastornos que se asemejan a crisis.

La migraña (cap. 370) y las crisis focales no solo se parecen entre sí, sino que también coexisten como comorbilidades y comparten locus de susceptibilidad genética. Entre las características que apoyan un diagnóstico de crisis sobre el de migraña con aura se incluyen una presencia inconstante de cefalea durante el episodio, una corta duración y la existencia de crisis más graves. La mioclonía (cap. 382) se produce en contextos diversos (p. ej., encefalopatías metabólicas) sin asociación alguna con epilepsia o con los cambios en el EEG que se observan en la epilepsia mioclónica.

Las crisis del lóbulo frontal surgen predominantemente durante el sueño y pueden tener una expresión motora espectacular. Pueden confundirse con crisis psicógenas no epilépticas, con trastornos del sueño (cap. 377) o con trastornos del movimiento (caps. 381 y 382). Puede ser necesaria para el diagnóstico la monitorización vídeo EEG (v. vídeos 375-7 y 375-8).

Los pacientes con ataques de pánico (cap. 369) pueden experimentar episodios que simulan crisis focales con características autónomas y emocionales. Sin embargo, los ataques de pánico habitualmente tienen una duración mayor, no progresan a crisis más graves y pueden relacionarse con circunstancias específicas. No obstante, con frecuencia las crisis focales con síntomas emocionales son erróneamente diagnosticadas como ataques de pánico.

Las crisis psicógenas no epilépticas son comportamientos que se parecen a crisis y con frecuencia son parte de una reacción de conversión (cap. 369) precipitada por angustia psicológica subyacente. Las crisis psicógenas pueden ser difíciles de diagnosticar porque pueden mimetizar casi cualquier tipo de crisis epiléptica, y con frecuencia coexisten con una epilepsia en el mismo paciente. Un diagnóstico erróneo de crisis no epilépticas supone un riesgo para una retirada inapropiada de la medicación, con el consiguiente estado epiléptico. Por el contrario, un diagnóstico erróneo de crisis epilépticas en un paciente con crisis psicógenas puede dar lugar a complicaciones por un tratamiento innecesario, sedación excesiva y la consiguiente depresión cardiorrespiratoria, que a menudo requiere intubación y soporte respiratorio. Entre las características que sugieren crisis psicógenas no epilépticas se incluyen manifestaciones clínicas variables a lo largo de los episodios, episodios frecuentes y prolongados, falta de respuesta a la medicación antiepiléptica, movimientos corporales superiores e inferiores desfasados, impulsión pélvica prominente, cierre de ojos durante los movimientos convulsivos y falta de rigidez. A menudo es evidente una ganancia secundaria, y pueden existir antecedentes de abuso sexual. No obstante, las peculiaridades de estos ataques pueden requerir una monitorización vídeo EEG continua para el diagnóstico.

Investigaciones diagnósticas

Mediante una anamnesis detallada, los registros EEG y una resonancia magnética (RM) se puede establecer un diagnóstico definitivo de epilepsia e identificar una causa en hasta un 50% de los pacientes. En el resto de pacientes, la información es insuficiente o contradictoria, aunque las alteraciones fisiológicas y del SNC que rodean al propio episodio permiten encuadrarlo de forma provisional en una categoría diagnóstica específica en otro 30% de pacientes. La monitorización vídeo EEG continua en una unidad hospitalaria de epilepsia puede aumentar la precisión diagnóstica.

Crisis aisladas

Las crisis aisladas se pueden clasificar como *no provocadas* (sin causa inmediata aparente) o *sintomáticas agudas* (v. tabla 375-1), que son la consecuencia conocida de un trastorno agudo, y las investigaciones deberían centrarse en la causa posible de las crisis.

La evaluación de pacientes que acuden con una primera crisis no provocada, que puede ser un indicador del inicio de la epilepsia,⁹ incluye una tomografía computarizada (TC) craneal o preferiblemente una RM, que revela una posible causa en alrededor del 10% de los pacientes. Un EEG obtenido después de la crisis demostrará anomalías con significado pronóstico en un 20-25% de estos pacientes. Las pruebas analíticas en sangre (como las concentraciones de electrolitos séricos, glucosa, calcio y magnesio; las pruebas de función hepática y renal; un hemograma completo, y un cribado de posibles tóxicos) mostrarán anomalías en hasta un 15% de estos pacientes, aunque a menudo son inespecíficas. Está indicada una punción lumbar si se sospechan infecciones del SNC y en todos los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), incluso en ausencia de hallazgos clínicos sugestivos de infección.

Epilepsia Electroencefalograma

El EEG es la investigación clave en todos los pacientes con crisis y con epilepsia. Entre las crisis, el EEG puede valorar la función cerebral global y el tipo, localización y cantidad de las descargas (puntas) epileptiformes (v. fig. 375-1). El EEG es crucial para determinar el síndrome epiléptico y para escoger los fármacos antiepilépticos apropiados. En las epilepsias focales, el EEG a menudo demuestra un enlentecimiento focal y descargas de puntas en el área de la anomalía.

El EEG puede establecer el diagnóstico definitivo de epilepsia si se registran cambios eléctricos compatibles con una crisis durante una crisis clínica. No obstante, el EEG puede fracasar a la hora de demostrar cambios eléctricos durante una crisis clínica típica si el foco epiléptico es demasiado pequeño (se necesitan al menos 10 cm² de afectación cortical para crear un cambio epileptiforme en el EEG), si el foco epiléptico es profundo o está en las superficies mesial o inferior del cerebro, o si el episodio en cuestión puede no ser una crisis epiléptica. El EEG siempre es anómalo durante las crisis convulsivas generalizadas y en las crisis de ausencia.

El EEG interictal inicial es normal en hasta un 60% de las personas con epilepsia conocida. Sin embargo, se producen anomalías epileptiformes en más del 80% de los individuos con epilepsia focal si se realizan tres o más estudios EEG. Las descargas epileptiformes interictales son más comunes y más fáciles de capturar en el EEG cuando son una manifestación de epilepsias generalizadas en lugar de focales (v. vídeo 375-1).

El tipo de anomalía indica un síndrome epiléptico. Por ejemplo, el EEG puede mostrar hipsarritmia en el síndrome de West (v. más adelante) o la clásica punta-onda generalizada a 3 Hz en las epilepsias generalizadas con crisis de ausencia (v. tabla 375-3 y vídeo 375-1). En las crisis de ausencia atípicas, el EEG muestra descargas más lentas que la punta-onda a 3 Hz característica de las crisis de ausencia típicas.

En algunas circunstancias es fundamental registrar las crisis con un EEG con vídeo, como en la evaluación de pacientes para cirugía de la epilepsia y cuando se cuestiona el diagnóstico de crisis epilépticas (vídeo 375-15; v. también vídeo 375-7). La monitorización vídeo EEG continua durante períodos prolongados ha hecho posible capturar estos episodios. También se usa la monitorización EEG continua en pacientes comatosos en la unidad de cuidados intensivos para descartar estado epiléptico o crisis no convulsivas y para controlar el efecto del tratamiento.

Magnetoencefalografía

La magnetoencefalografía mide los pequeños campos magnéticos que se generan por la actividad eléctrica en el cerebro y aproxima su localización usando modelos matemáticos. Su uso está en gran medida restringido a la evaluación de pacientes para cirugía de la epilepsia, en los que se utiliza para el mapeo de descargas interictales y para la localización de la función cerebral cuando se superpone a la RM cerebral.

Estudios de imagen

La RM cerebral, que puede demostrar lesiones en la mayoría de los pacientes cuya epilepsia se asocia a una causa estructural, debería realizarse fundamentalmente en todos los pacientes con crisis de inicio reciente. Las lesiones más frecuentes en adultos con crisis focales de inicio son gliosis postictal o postraumática o encefalomalacia (50%), tumores (15%), anomalías vasculares (15%), anomalías del desarrollo (15%) y esclerosis temporal mesial (9%). La utilización de secuencias mediante inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) (fig. 375-4A) aumenta la sensibilidad para detectar anomalías del desarrollo cortical, así como esclerosis del hipocampo, lo cual sugiere la necesidad de un tratamiento antiepiléptico crónico o de un posible tratamiento quirúrgico. Los procedimientos de imagen funcional como la tomografía por emisión de positrones (PET) para el análisis del metabolismo y la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) (fig. 375-4B) para la determinación del flujo sanguíneo también se usan para localizar áreas del cerebro susceptibles de cirugía.

Pruebas genéticas

Basándose en la exactitud de las pruebas genéticas, en las implicaciones diagnósticas y terapéuticas y en la capacidad para ofrecer consejo genético, un comité de consenso internacional ha identificado ocho síndromes epilépticos de origen genético para los

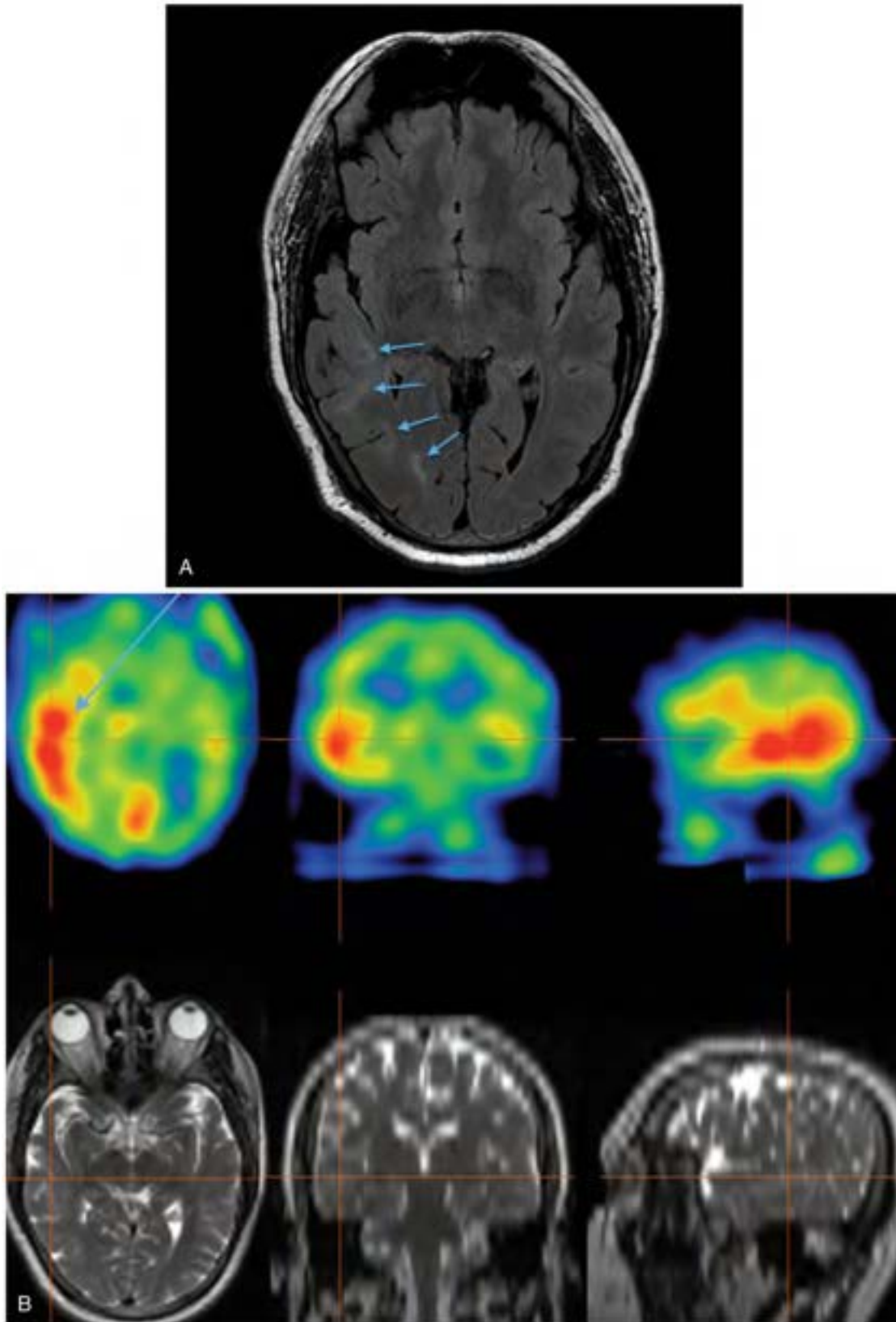


FIGURA 375-4. Estudios de imagen de un paciente con crisis motoras intensas que inicialmente se atribuyeron de forma incorrecta a episodios no epilépticos psicógenos (v. vídeo 375-7). A. Resonancia magnética (RM) axial de inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) que muestra una gran anomalía del desarrollo cortical que afecta al lóbulo temporal derecho medio-posterior. B. SPECT ictal durante una crisis que muestra una zona de hiperperfusión, que corresponde a la anomalía observada en la RM y confirma la región de origen de la crisis.

cuales son más útiles las pruebas genéticas de los pacientes: síndrome de Ohtahara, espasmos del lactante de inicio precoz, espasmos del lactante ligados a X, síndrome de Dravet, epilepsia y retraso mental limitado a las mujeres, epilepsia de ausencia de inicio precoz, epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante y epilepsia con discinesia paroxística inducida por ejercicio. Como en otras enfermedades, deben considerarse cuidadosamente los aspectos éticos, los perjuicios y beneficios

potenciales de las pruebas genéticas y la necesidad de asesoramiento previo y posterior a la prueba.

Síndromes epilépticos y entidades clínicas específicos

Existe un gran número de síndromes epilépticos relacionados con la edad, de los cuales todos excepto 6 comienzan o suceden en la lactancia o en la niñez (tabla 375-6). Ade-

TABLA 375-6 SÍNDROMES EPILÉPTICOS Y ENTIDADES CLÍNICAS DISTINTIVAS**SEGÚN LA EDAD DE INICIO****Período neonatal**

Epilepsia neonatal familiar benigna
Encefalopatía mioclónica precoz
Síndrome de Ohtahara

Lactancia

Epilepsia de la lactancia con crisis parciales migratorias
Síndrome de West
Epilepsia mioclónica de la lactancia
Epilepsia infantil benigna
Epilepsia infantil familiar benigna
Síndrome de Dravet
Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos

Niñez

Epilepsia genética con crisis febriles plus (EGCF+, estas también pueden comenzar en la lactancia)
Síndrome de Panayiotopoulos
Epilepsia con crisis mioclónicas atónicas (previamente astáticas)
Epilepsia benigna con puntas centrotemporales
Epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal
Epilepsia occipital infantil de inicio tardío
Epilepsia con ausencias mioclónicas
Síndrome de Lennox-Gastaut
Encefalopatía epiléptica con punta y onda continua durante el sueño
Síndrome de Landau-Kleffner
Epilepsia con ausencias infantiles

Adolescente/adulto

Epilepsia con ausencias juveniles
Epilepsia mioclónica juvenil
Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas aisladas
Epilepsias mioclónicas progresivas
Epilepsia parcial autosómica dominante con características auditivas
Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal

RELACIÓN MENOS ESPECÍFICA CON LA EDAD

Epilepsia familiar focal con focos variables (niños a adultos)
Epilepsias reflejas

ENTIDADES CLÍNICAS DISTINTIVAS

Epilepsia mesial del lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo
Síndrome de Rasmussen
Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico
Hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia

EGCF+, epilepsia generalizada con crisis febriles plus.

más, las entidades clínicas específicas representan formas de epilepsia de una utilidad diagnóstica, con implicaciones específicas para el tratamiento, especialmente la cirugía, y también para categorizar las causas estructurales y metabólicas, las epilepsias de causa desconocida y los trastornos caracterizados por crisis que no son una forma de epilepsia (p. ej., crisis febriles). El diagnóstico de las entidades clínicas y síndromes epilépticos se basa en los tipos de crisis, el contexto en el que se producen las crisis, el estado neurológico y cognitivo del paciente, la edad de inicio, los antecedentes familiares y los resultados de los estudios diagnósticos, como el EEG y la RM. La selección de fármacos específicos y de tratamiento quirúrgico depende de los tipos de crisis presentes (tabla 375-7). La necesidad de un tratamiento para toda la vida, el riesgo de transmisión genética, la probabilidad de enfermedades neurológicas concurrentes, el riesgo de comorbilidades y el pronóstico a largo plazo son factores críticos que solo pueden ser encauzados con el conocimiento de la entidad o síndrome epiléptico específico.

Síndromes de epilepsia neonatal y del lactante

Las convulsiones neonatales autolimitadas se producen en neonatos previamente sanos alrededor del día 5, con crisis tónicas focales o generalizadas. Se han asociado a este síndrome dos mutaciones en los genes del canal de potasio (KCNQ2, KCNQ3). La regulación del canal de potasio puede depender de la edad y, por tanto, ser responsable de la presentación de las crisis relacionadas con la edad. El EEG muestra una actividad rítmica de ondas lentas o de puntas con las crisis. Las crisis son refractarias al tratamiento, son recurrentes durante un intervalo breve y desaparecen en 1 mes. Alrededor del 90% de estos lactantes tienen un desarrollo posterior normal, mientras que el 10-20% tienen crisis posteriores.

La epilepsia genética con crisis febriles plus, que puede comenzar en la lactancia o en la niñez, es un síndrome que consiste en crisis febriles junto con crisis no febriles de otros tipos, como mioclónicas, de ausencia, atónicas, tónico-clónicas y focales, con gravedad

variable en diferentes familias. Se han identificado mutaciones al menos en cuatro genes para los canales de sodio dependientes de voltaje (SCN1A, SCN9A, SCN1B, SCN2A), una para la función de la vesícula sináptica (STX1B), dos para los receptores de GABA (GABRD, GABRG2) y una para la función de adhesión celular (PCDH19).

El síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave de la lactancia) se inicia en el primer año de vida con crisis mioclónicas más otros tipos de crisis, como crisis de ausencias, tónicas y focales. En este síndrome devastador, las crisis son resistentes al tratamiento y se acompañan de un deterioro cognitivo y del desarrollo. Se han identificado mutaciones en el canal de sodio SCN1A, que ocurren de novo en el 95% de los pacientes.

El síndrome de West consta de una tríada de espasmos epilépticos, detención del desarrollo y un patrón EEG denominado hipsarritmia (un patrón EEG marcadamente anómalo con un enlentecimiento de gran amplitud y puntas multifocales superpuestas, polipuntas, y complejos punta-onda lenta). Aparece antes de los 12 meses de edad y cesa a la edad de 5 años; a menudo es reemplazado por otros síndromes epilépticos como el síndrome de Lennox-Gastaut. La esclerosis tuberosa (cap. 389) y la hipoxia se encuentran entre las causas más comunes; no obstante, puede no hallarse una causa. A menudo, las anomalías asociadas son retraso en el desarrollo, porencefalia, lesiones atróficas, calcificaciones y agenesia del cuerpo calloso. El síndrome de West y la encefalopatía epiléptica precoz del lactante se han asociado con mutaciones en genes implicados en una serie de funciones neurotransmisoras y celulares (ARX, CDKL5, STXBP1).

Síndromes de epilepsia infantil

La epilepsia con ausencias infantil comienza antes de los 12 años y su inicio alcanza un pico entre los 5 y los 7 años, con una fuerte tendencia genética. Es más frecuente en niñas y se caracteriza por crisis de ausencias diarias muy frecuentes (hasta de cientos al día), raramente con otro tipo de crisis generalizadas. Se produce en el contexto de una estructura y función cerebral por lo demás normal y es autolimitada en alrededor del 40% de los casos. Las crisis se acompañan de una descarga EEG característica de punta-onda a 3 Hz, que aparece en salvas cortas entre las crisis y en trenes continuos durante las crisis. Habitualmente se produce la remisión antes de los 12 años, aunque en ocasiones pueden desarrollarse crisis tónico-clónicas generalizadas en la adolescencia. En la epilepsia de ausencia de inicio precoz se han encontrado mutaciones en genes relacionados con los receptores de GABA (GABRA1, GABRG2) y con el transportador de glucosa GLUT1 (SLC2A1).

El síndrome de Lennox-Gastaut es una de las formas más graves de epilepsia infantil. Se inicia antes de los 8 años de edad (pico entre los 3 y los 5 años) y se caracteriza por una tríada de retraso mental, múltiples tipos de crisis generalizadas (ausencias atípicas, crisis generalizadas tónico-clónicas, tónicas, atónicas), crisis focales que son altamente resistentes al tratamiento y un patrón EEG de punta-onda lento (más lento que el patrón típico a 3 Hz asociado a las crisis de ausencia) y salvas de ritmos rápidos entre 10 y 12 Hz durante el sueño. Las anomalías encefálicas estructurales suponen cerca del 70% de los casos, y se desarrollan a partir de síndromes más precoces, como el de West o el de Ohtahara, hasta en un 30% de los pacientes.

La epilepsia infantil con puntas centrotemporales (epilepsia rolándica benigna) se inicia entre los 3 y los 13 años de edad y se caracteriza casi exclusivamente por crisis focales motoras o sensitivas nocturnas que tienen un inicio facial u oral y a menudo evolucionan a crisis convulsivas. Casi el 50% de los casos presentan antecedentes familiares de epilepsia, pero la mayoría de los pacientes no tienen ninguna anomalía cerebral conocida. El EEG muestra descargas de puntas en la región centrotemporal. Los déficits conductuales y cognitivos que aparecen durante el período de epilepsia activa se resuelven cuando esta remite. El trastorno no siempre requiere tratamiento, y habitualmente remite espontáneamente.

Síndromes y entidades de epilepsia del adolescente y el adulto

La epilepsia mioclónica juvenil es una de las epilepsias generalizadas genéticas más frecuentes. Habitualmente comienza en la segunda década con crisis mioclónicas y tónico-clónicas generalizadas en niños y niñas cognitivamente intactos. Pueden encontrarse mutaciones en los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA) (GABRG1) y en genes relacionados con la señal neuronal (EFHC1). Las crisis suelen aparecer por la mañana, inmediatamente después de despertar. Las crisis están relacionadas especialmente con la privación de sueño y tienden a presentarse en estudiantes universitarios. Una proporción de estos pacientes también han tenido crisis de ausencia. El EEG muestra de forma característica puntas y ondas generalizadas rápidas (4-6 Hz). Generalmente es necesario un tratamiento de por vida.

La epilepsia mesial del lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo es la epilepsia que con mayor frecuencia produce crisis focales con alteración de la conciencia en el adulto. Se caracteriza por crisis focales límbicas recurrentes (v. tabla 375-2), con o sin alteración del sensorio, que se originan en las estructuras temporales mesiales y límbicas. Hasta un 70% de pacientes tienen algún factor de riesgo, como crisis prolongadas y complicadas antes de los 4 años de edad, con frecuencia asociadas a fiebre o a encefalitis, meningitis o traumatismos. No obstante, las crisis características comienzan generalmente unos años más tarde. Aunque la mayor parte de los casos son esporádicos, las formas familiares de epilepsia del lóbulo temporal mesial se han asociado con un locus de susceptibilidad en el cromosoma 18(P11.31).

Diversos componentes del circuito límbico temporal mesial (como el hipocampo, la corteza entorrinal, la amígdala, las áreas neocorticales de los lóbulos frontal y temporal y

TABLA 375-7 SELECCIÓN DEL FÁRMACO ANTIÉPILEPTICO SEGÚN EL TIPO DE CRISIS EPILÉPTICA

TIPO DE CRISIS	USADO CON FRECUENCIA (ORDEN ALFABÉTICO)	USADO CON MENOS FRECUENCIA (ORDEN ALFABÉTICO)	EFICACIA (RECOMENDACIÓN DE GRADO A)	
			CRISIS DE NUEVO INICIO	CRISIS REFRACTARIAS
Crisis focales con o sin alteración de la conciencia o evolución a crisis tónico-clónicas bilaterales	Carbamacepina Clobazam Fenitoína Gabapentina Lacosamida Lamotrigina Levetiracetam Oxcarbacepina Tiagabina Topiramato Valproato Zonisamida	Acetazolamida Brivaracetam Clonacepam Cloracepato Eslicarbacepina Felbamato Fenobarbital Perampanel Primidona Rufinamida	Carbamacepina* [†] Fenitoína* [†] Fenobarbital* Gabapentina* [†] Lamotrigina* [†] Levetiracetam* [†] Oxcarbacepina* [†] Topiramato* Valproato* Zonisamida [†]	Carbamacepina [†] Fenitoína [†] Fenobarbital [†] Gabapentina* Lamotrigina* Levetiracetam* Oxcarbacepina* Tiagabina* Topiramato* Valproato [†] Zonisamida*
Crisis convulsivas generalizadas (crisis clónicas, tónicas o tónico-clónicas)	Carbamacepina Fenitoína Lamotrigina Levetiracetam Oxcarbacepina Topiramato Valproato Zonisamida	Acetazolamida Clonacepam Cloracepato Felbamato Fenobarbital Primidona	Carbamacepina [†] Fenitoína [†] Lamotrigina* Levetiracetam* Valproato*	Carbamacepina [†] Fenitoína [†] Lamotrigina* Levetiracetam* Topiramato* Valproato*
Crisis de ausencia	Etosuximida Lamotrigina Topiramato Valproato	Acetazolamida Clonacepam Fenobarbital Primidona	Etosuximida* [†] Lamotrigina* Valproato* [†]	
Crisis mioclónicas	Clonacepam Levetiracetam Valproato Zonisamida	Fenobarbital	Valproato [†]	

*Apoyado por evidencia de clase 1, American Academy of Neurology.

[†]Apoyado por evidencia de clase 1 para monoterapia inicial, International League Against Epilepsy.

[†]A menudo el «estándar» de comparación, sin evidencia de eficacia en ensayos controlados aleatorizados.

el tálamo dorsomedial) están probablemente implicados en la patogenia de estas crisis. La esclerosis temporal mesial, también llamada esclerosis del hipocampo, se caracteriza por una pérdida neuronal y gliosis, mayoritariamente en las regiones CA1 y CA3 del hipocampo, con reorganización de fibras musgosas que se observan como brotes en interneuronas para neuropéptido Y y dinorfina en el interior de la tercera capa molecular del giro dentado. Se desconoce si la esclerosis del hipocampo es la causa o el resultado de las crisis (o ambos). Sin embargo, hasta un 12% de los niños con estado epiléptico febril tienen signos de lesión hipocámpica en la RM, lo que indica una asociación causal. Las crisis de la epilepsia mesial del lóbulo temporal a menudo empiezan entre los 5 y los 15 años. Predominan las crisis características con alteración de la conciencia y síntomas emocionales, y a menudo comienzan con pródromos consistentes en una sensación epigástrica ascendente o de *déjà vu*, seguidos de automatismos orales y alimentarios y después por distonía en el brazo contralateral y automatismos en el brazo ipsilateral. Las crisis duran varios minutos, es infrecuente que se generalicen y normalmente aparecen varias veces al mes. Los síntomas prodrómicos sin crisis posteriores son frecuentes. La atrofia del hipocampo y un aumento en la señal del hipocampo se observa mejor en la RM en las secuencias potenciadas en T₂ y en las secuencias FLAIR frontales; en la PET se observa un hipometabolismo interictal en el lóbulo temporal. Una alteración de la memoria verbal o visual se corresponde con una participación principal del hipocampo dominante o no dominante, respectivamente. Los registros EEG muestran descargas interictales en el lóbulo temporal, así como descargas rítmicas entre 4 y 7 Hz sobre el lóbulo temporal apropiado durante las crisis.

Crisis con una relación menos específica con la edad

Las crisis reflejas están desencadenadas de modo fiable por estímulos específicos simples (p. ej., destellos de luces, sonidos) (v. video 375-15) o elaborados (p. ej., la lectura). Los mecanismos son diversos y pueden implicar a vías corticales y del tronco del encéfalo, desregulación cortical de las concentraciones de calcio extracelular y un desequilibrio entre neurotransmisores excitadores e inhibidores. La mayoría de los pacientes no tienen anomalías estructurales. Las crisis sensibles a estímulos visuales (desencadenadas por la luz o patrones visuales) son los tipos más comunes de crisis reflejas. Se producen sobre todo en mujeres y su incidencia alcanza el pico alrededor de la pubertad, cuando representan el 4-7% de todos los casos nuevos de epilepsia. Otros desencadenantes de crisis reflejas son pensamientos específicos, acciones, la lectura, estímulos táctiles, la adopción de posiciones determinadas, comer, escuchar música, sobresaltos y el contacto con agua caliente. Dependiendo del estímulo desencadenante, las crisis desencadenadas pueden ser mioclónicas, convulsivas, atónicas o focales. Evitar el estímulo que las provoca es crucial para evitar las crisis, y hay que buscar posibles desencadenantes de crisis en pacientes con epilepsia.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de las crisis y de la epilepsia está guiado por un conocimiento preciso del tipo de crisis y del síndrome epiléptico, la probabilidad de recurrencia de las crisis, la probabilidad y gravedad de las consecuencias psicosociales o físicas de crisis posteriores y si el beneficio del tratamiento supera sustancialmente los riesgos de efectos secundarios.¹⁰ Es importante identificar y corregir cualquier factor ambiental, fisiológico o del estilo de vida, como la privación de sueño y los hábitos irregulares del sueño, y el consumo de alcohol, que pueda disminuir el umbral de las crisis y desencadenar crisis en pacientes con epilepsia.

Crisis aisladas no provocadas

La decisión de tratar crisis aisladas no provocadas depende de la probabilidad de recurrencia según unas variables pronósticas (v. «Pronóstico») y del perfil y la preferencia individual del paciente.¹¹ El riesgo de recurrencia (20-45%) más alto se da en los primeros 2 años y es más elevado en los pacientes con lesiones encefálicas previas o anomalías en el EEG o la RM. El tratamiento con un fármaco antiepiléptico después de una primera crisis reduce el riesgo absoluto de tener una segunda crisis a corto plazo en un 33%, lo que se corresponde con un número necesario para tratar (NNT) de 3. Sin embargo, al menos dos ensayos aleatorizados han demostrado que posponer el tratamiento con fármacos antiepilépticos hasta que aparezcan crisis adicionales logra un pronóstico comicial a largo plazo similar al del tratamiento de la primera crisis.¹² Por tanto, la decisión de tratar la primera crisis debería ser individualizada y basarse en la preferencia del paciente, el riesgo y el impacto de crisis recurrentes (p. ej., al conducir y en el trabajo) y los riesgos de efectos secundarios de la medicación, lo que ocurre en el 7-30% de los pacientes (tabla 375-8).

Crisis agudas provocadas

Las crisis que están provocadas por exposiciones específicas habitualmente son autolimitadas y no se asocian a una tendencia duradera a las crisis, por lo que la consideración terapéutica fundamental debería ser la identificación y el tratamiento del trastorno subyacente (v. tabla 375-1). Sin embargo, el riesgo de desarrollar epilepsia tras crisis febriles es aproximadamente 10 veces superior al de la población general. Si se necesitan fármacos antiepilépticos de forma aguda, normalmente estos pueden suprimirse después de que el paciente se haya recuperado de la enfermedad principal. Algunos trastornos agudos, como el accidente cerebrovascular (cap. 379), las infecciones cerebrales (caps. 384 a 386) y los traumatismos (cap. 371), pueden producir crisis agudas provocadas y un riesgo de crisis recurrentes (que establecen el diagnóstico de epilepsia) mayor del 60%, lo que justifica la consideración de tratamiento con fármacos

TABLA 375-8 CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS PRINCIPALES

NOMBRE	MILIGRAMOS TOTALES AL DÍA (POSOLOGÍA HABITUAL)	RANGO TERAPÉUTICO (µg/ml)	EFFECTOS SECUNDARIOS PROMINENTES	OTROS EFECTOS	OTRAS CUESTIONES
Brivaracetam	50-200 (dos veces/día)	No bien establecidos	Cambios de ánimo, irritabilidad, letargo	La concentración sérica se reduce con fenitoína y carbamacepina	La dosis puede aumentarse rápidamente
Carbamacepina	400-1.600 (dos veces/día)	4-12	Diplopía, fatiga, hiponatremia	Estabilizador del estado de ánimo	Inductor enzimático
Clobazam	10-40 (una o dos veces/día)	0,25-0,75	Sedación, depresión	El metabolito desmetilclobazam tiene efectos clínicos significativos	
Etosuximida	750-1.250 (una o dos veces/día)	40-100	Ataxia, letargia	Erupción, supresión de la médula ósea	
Fenitoína	200-600 (dos veces/día)	10-20	Fatiga, hirsutismo, hipertrofia gingival	Tratamiento de algún dolor	Inductor enzimático
Fenobarbital	60-240 (al acostarse)	15-40	Fatiga, depresión, sedación	Dolor articular	Inductor enzimático
Gabapentina	600-6.000 (tres o cuatro veces/día)	2-12	Fatiga	Tratamiento del dolor	Sin interacciones con fármacos
Lacosamida	200-400 (dos veces/día)	No bien establecido	Mareo, diplopía, temblor	Prolongación leve del intervalo PR	Bajo riesgo de interacción farmacológica
Lamotrigina	100-600 (dos veces/día)	4-18	Insomnio, cefalea, temblor, ansiedad	Estabilizador del estado de ánimo	Riesgo de síndrome de Stevens-Johnson; inicio lento
Levetiracetam	500-3.000 (dos veces/día)	3-63	Cambio de humor, irritabilidad, letargia		Sin interacciones con fármacos
Oxcarbacepina	300-2.400 (dos veces/día)	6-40	Diplopía, hiponatremia, sedación	Estabilizador del estado de ánimo	
Perampanel	2-12 (una vez/día)	No bien establecidos	Reacciones adversas psiquiátricas y conductuales	La concentración sérica se reduce con fenitoína y carbamacepina	Los anticonceptivos orales pueden ser menos eficaces
Rufinamida	400-3.200 (dos veces/día)	5-48	Cambios del ánimo, irritabilidad, letargo	Contraindicada en el síndrome del QT corto familiar	Los anticonceptivos orales pueden ser menos eficaces
Topiramato	50-600 (dos veces/día)	2-12	Anorexia, pérdida de peso, litiasis renal, trastorno del habla, parestesias distales	Profilaxis de cefaleas, estabilizador del estado de ánimo	Inductor enzimático
Valproato	4.000 (dos o tres veces al día)	50-100	Aumento de peso, alopecia, temblor	Profilaxis de cefaleas, estabilizador del estado de ánimo	Inhibidor enzimático, efectos parkinsonianos en pacientes ancianos
Zonisamida	100-600 (al acostarse)	10-40	Anorexia, litiasis renal, mareo, parestesias distales	Estabilizador del estado de ánimo	

antiepilepticos a largo plazo para prevenir o reducir las crisis futuras. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados no han sido capaces de demostrar que los fármacos antiepilepticos prevengan el desarrollo de epilepsia en estos trastornos.

Síndromes epilépticos con un curso favorable

En síndromes como la epilepsia de la infancia con puntas centrotemporales y en algunos tipos de epilepsia occipital infantil, las crisis son leves, poco frecuentes o exclusivamente nocturnas y remiten espontáneamente, por lo que el tratamiento generalmente se hace innecesario. En casos seleccionados, puede ser deseable el tratamiento para prevenir recidivas y para ayudar a aliviar las preocupaciones de los padres. En tales casos, el tratamiento con fármacos habitualmente se limita a 1-2 años independientemente de las anomalías EEG interictales, que pueden persistir un tiempo prolongado después de que hayan remitido las crisis. Los fármacos antiepilepticos recomendados son aquellos que se utilizan en la epilepsia focal en la infancia, como oxcarbacepina, carbamacepina, valproato, gabapentina, lamotrigina y topiramato. Algunos pacientes con crisis reflejas pueden requerir medicación antiepileptica, que debería escogerse según el tipo de crisis (v. tabla 375-7).

Elección de fármacos antiepilepticos

El objetivo último es obtener una remisión completa de la crisis sin efectos secundarios. Algunos de los fármacos antiepilepticos más recientes (v. tabla 375-8) se toleran mejor y tienen una farmacocinética mejor que los fármacos más antiguos, aunque no existe una evidencia que apoye una eficacia superior de un fármaco sobre otro. La elección del medicamento depende del tipo de crisis y del síndrome epiléptico (por lo que es crucial realizar un diagnóstico correcto) y de los efectos secundarios de la medicación y su facilidad de uso. Los fármacos específicos son eficaces para tipos específicos de crisis, y hay algunos fármacos que pueden empeorar otros tipos de crisis. Es fundamental el conocimiento de los fármacos individuales y su relación con la edad, el sexo, las comorbilidades, las interacciones medicamentosas, la sedación, la tolerancia, el estado de ánimo y el síndrome de abstinencia en el proceso de selección del fármaco (v. tabla 375-7). Por ejemplo, el levetiracetam es eficaz en la epilepsia de inicio parcial y generalmente se tolera bien.

Los fármacos que producen inducción enzimática (p. ej., carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbacepina, topiramato) o inhibición (p. ej., ácido valproico) pueden ser difíciles de manejar cuando se utilizan fármacos adicionales, como los anticonceptivos y anticoagulantes orales, para trastornos independientes. En estos contextos clínicos y en pacientes ancianos, fármacos

como la gabapentina, el levetiracetam y el brivaracetam son particularmente útiles porque tienen menos interacciones medicamentosas.

En pacientes con epilepsia focal de diagnóstico reciente, la causa subyacente influye en la respuesta de los fármacos antiepilepticos. La probabilidad de conseguir una remisión completa de las crisis es mayor en pacientes con malformaciones vasculares, accidentes cerebrovasculares y tumores (63-78%) y menor en pacientes con esclerosis del hipocampo y malformaciones del desarrollo cortical (40-50%). Entre los pacientes que se presentan con un diagnóstico nuevo de epilepsia, alrededor del 65% logran una remisión de las crisis con el tratamiento con fármacos antiepilepticos. De estos pacientes, aproximadamente un 45-50% logran una remisión de las crisis con el primer fármaco antiepileptico, un 10-15% con el segundo, un 1% con el tercero y un 3% con una combinación de dos o más fármacos antiepilepticos.

Están surgiendo tratamientos eficaces empleando dianas y mecanismos anti-comiciales novedosos. Por ejemplo, en un ensayo aleatorizado que comparó el inhibidor de mTOR everolímús frente a placebo en pacientes con esclerosis tuberosa (cap. 389), el everolímús redujo las crisis en un 25%. El cannabidiol puede disminuir las crisis comiciales de manera significativa en pacientes con síndrome de Dravet y de Lennox Gastaut. El estiripentol, un inhibidor de la lactato deshidrogenasa en los astrocitos y las neuronas, también puede ser útil en la epilepsia.

Debido a que la probabilidad de lograr una remisión posterior de las crisis es baja si fracasa el ensayo con dos fármacos, aproximadamente el 35% de los pacientes se consideran fármaco-resistentes. En estos pacientes deberían considerarse otras formas de tratamiento, como la cirugía. La primera consideración en el manejo de estos pacientes aparentemente fármaco-resistentes es asegurarse de que el diagnóstico es correcto y que el fármaco antiepileptico es el apropiado. Otras causas frecuentes de mala respuesta a los fármacos son un mal cumplimiento de los tratamientos antiepilepticos, la privación de sueño, el consumo de alcohol, la fatiga, el estrés emocional, las enfermedades sistémicas, el uso de fármacos concurrentes y las crisis no epilépticas. Después de haber incidido en estos factores, los pacientes que continúan siendo fármaco-resistentes deberían ser considerados candidatos potenciales para tratamiento quirúrgico.¹²

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico implica la resección o desconexión de la región cerebral que contiene el foco epiléptico.¹³ La extirpación de una región epiléptogénica requiere la identificación precisa del área, así como la documentación de una falta de consecuencias funcionales tras su extirpación. La monitorización vídeo EEG con el registro de las crisis mediante electrodos en el cuero cabelludo,

los protocolos de RM con especial atención a las áreas asociadas habitualmente a las crisis refractarias (p. ej., los lóbulos temporal medial y frontal) y la neuroimagen funcional, como la PET y la SPECT, son utilizados para realizar la valoración. En la epilepsia del lóbulo temporal, es esencial la evaluación neuropsicológica para localizar una disfunción y para establecer el nivel de funcionalidad en la región considerada para la resección. La localización EEG de la región de inicio de las crisis y el mapeo de la función cerebral pueden requerir la implantación quirúrgica de electrodos intracraneales para el registro y para la estimulación del tejido cortical. Estos procedimientos se realizan con equipos multidisciplinarios en centros especializados de epilepsia.

Entre las intervenciones de cirugía de epilepsia que han sido sometidas a ensayos aleatorizados estrictos se incluyen la resección del lóbulo temporal en comparación con el tratamiento médico para la epilepsia mesial del lóbulo temporal,¹³ la ablación por radiocirugía y la neuroestimulación (del nervio vago, el nervio trigémino, el tálamo, el hipocampo o la corteza cerebral). El efecto quirúrgico más espectacular se observa en la resección del lóbulo temporal comparada con el tratamiento médico. En un ensayo aleatorizado, el 64% de los pacientes quirúrgicos y solo un 8% de los pacientes médicos estaban libres de crisis al cabo de 1 año. Entre estos pacientes, se logró una mejoría clínicamente significativa de la calidad de vida en el 56% de los individuos tratados quirúrgicamente en comparación con solo un 11% de los tratados médicamente.¹⁴ En otro ensayo aleatorizado de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistente a fármacos, la cirugía más la medicación antiepiléptica continuada tuvieron éxito para eliminar las crisis en 11 de 15 pacientes a los 2 años, mientras que todos los pacientes tratados médicamente continuaron teniendo crisis a los 2 años. Como resultado, los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal fármaco-resistente deberían ser evaluados para cirugía de la epilepsia. En un ensayo aleatorizado en niños sometidos a diversos tipos de intervenciones quirúrgicas, se consiguió que quedaran libres de crisis tras la cirugía el 37% de los pacientes, en comparación con ninguno de los pacientes tratados con medicación.¹⁵ Los estudios no aleatorizados demuestran una duración en la remisión de las crisis a los 10 años o más después de una desconexión hemisférica (61%), la resección del lóbulo temporal (64%), la resección parietooccipital (46%) y la resección del lóbulo frontal (27%). A largo plazo, aproximadamente un 65% de los pacientes sometidos a cirugía logran estar libres de crisis de forma mantenida (del 40 al 50% inmediatamente tras la cirugía y el 15% después de un período inicial con crisis), el 16% tienen una evolución fluctuante con crisis recidivantes-remitentes y un 18% nunca llega a estar libre de las mismas. Los procedimientos quirúrgicos paliativos, como la callosotomía y las transecciones subpiales múltiples, han logrado unas tasas de éxito más bajas cuando la resección quirúrgica del foco epiléptico no es posible. Otros tratamientos quirúrgicos menos invasivos para la epilepsia que resultan prometedores son diversos tipos de estimulación eléctrica encefálica,¹⁶ el tratamiento intersticial con láser y los ultrasonidos focalizados. Sin embargo, en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal puede ser preferible la resección quirúrgica estándar a la radiocirugía.¹⁷

Estado epiléptico

El estado epiléptico es una urgencia médica en la que las crisis se suceden de forma continua o repetida durante 30 min sin que se restablezca la conciencia. El diagnóstico se establece después de 5 min en las crisis tonicoclónicas generalizadas y de 10 min en las crisis focales con alteración de la conciencia, aunque es improbable que aparezcan consecuencias neurológicas a largo plazo a menos que el estatus epiléptico persista durante 30 min en las crisis tonicoclónicas generalizadas o 60 min en las focales con alteración de la conciencia. La mayoría de los episodios de estatus epiléptico están causados por una lesión encefálica aguda en personas sin epilepsia subyacente, de modo que debe buscarse una causa inmediatamente. En un estudio, la causa más frecuente era la encefalitis autoinmunitaria, pero el 50% de los casos fueron criptógenos a pesar de una evaluación detallada. Después de asegurar la vía aérea y estabilizar la función cardiovascular, se requiere intervención inmediata con fármacos parenterales para detener las crisis comiciales. En los adultos con estatus epiléptico intramucular antes de la llegada al hospital, el tratamiento con 10 mg de midazolam intramuscular es más eficaz y al menos tan seguro como 4 mg de loracepam intravenoso (i.v.) para abortar las crisis. El estatus epiléptico precoz (primeros 5-10 min) se puede controlar en cerca del 70% de los pacientes con loracepam i.v. (0,1 mg/kg administrado a 2 mg/min), diacepam (5-10 mg en bolo i.v. administrado a 5 mg/min), clonacepam (1 mg en bolo i.v. administrado a 0,5 mg/min) o fenobarbital (10 mg/kg, administrado a 100 mg/min). El estatus epiléptico establecido (10-30 min) que no responde a este tratamiento puede tratarse con éxito en el 15% de los pacientes con fenitoína i.v. (15 mg/kg a una velocidad de 50 mg/min), fosfenitoína (15-20 mg/kg a una velocidad de 150 mg/min), valproato (30 mg/kg a 5 mg/kg/min), levetiracetam (30 mg/kg en 10 min) o lacosamida (200-400 mg en 3-5 min). Los pacientes que no responden a estas medidas tienen estatus epiléptico resistente y requieren tratamiento en la unidad de cuidados intensivos con soporte respiratorio y sedación i.v. suficiente para suprimir las descargas EEG epilépticas, además de perfusión i.v. continua de midazolam (0,1-0,4 mg/kg/h), propofol (1-3 mg/kg/h), pentobarbital (0,5-3 mg/kg/h) o tiopental (3-5 mg/kg/h). En los casos resistentes se utiliza anestesia general durante 24 h. En los niños, el estatus epiléptico convulsivo puede controlarse en 10 min en un 70-75% de los pacientes tratados con diacepam i.v. (0,2 mg/kg) o con loracepam i.v. (0,1 mg/kg). La hipotermia terapéutica no es beneficiosa.¹⁸

Restricción de actividades en la epilepsia

El objetivo del tratamiento es prevenir completamente las crisis. Incluso los pacientes con crisis infrecuentes tienen riesgo de lesionarse o perjudicar a otros cuando conducen, manejan maquinaria, trabajan en profundidades o alturas, nadan o hacen actividades que conllevan riesgo de lesiones. A los pacientes con un control inadecuado de las crisis comiciales se les debe aconsejar evitar estas actividades. Algunas jurisdicciones requieren que los pacientes o sus médicos notifiquen a las autoridades si tienen una enfermedad que pueda producir alteración de la conciencia. La duración de la restricción de actividades después de que las crisis comiciales están controladas varía entre los gobiernos, por lo que los médicos deben ser conscientes de estos requerimientos. Estas limitaciones son innecesarias una vez controladas las crisis, y es importante estimular a la actividad normal para evitar la estigmatización.

Consideraciones en mujeres

Los cambios en los niveles hormonales durante el ciclo menstrual pueden agravar las crisis perimenstrualmente en algunas mujeres (esto es, epilepsia catamenial). La administración de anticonceptivos orales (cap. 225), acetato de medroxiprogesterona, acetazolamida (250-500 mg/día) o clobazam (10-20 mg/día) pueden reducir las crisis perimenstruales. Los fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (v. tabla 375-8) que reducen los niveles de estrógenos mediante potenciación de su metabolismo requieren que las pacientes sean tratadas con dosis más altas de estrógenos o con métodos anticonceptivos alternativos.

El embarazo plantea desafíos con respecto al control de crisis, teratogénesis y evolución de la gestación.¹⁴ No obstante, la gestación en sí misma no posee un efecto constante sobre la frecuencia de las crisis, y más del 90% de las gestaciones en mujeres epilépticas son seguras y exitosas. La remisión de crisis durante al menos 9 meses antes del embarazo se asocia a una probabilidad alta de remisión de las crisis durante el embarazo. Los niveles séricos de lamotrigina, fenitoína, carbamacepina, levetiracetam y oxcarbacepina pueden cambiar durante el embarazo y deberían monitorizarse. El valproato presenta un riesgo más alto de malformaciones congénitas mayores y una reducción persistente de capacidades cognitivas en los niños expuestos al fármaco intraútero; por ello, su uso debe evitarse durante el embarazo si lo permite el control de las crisis. De forma similar, si es posible, debería evitarse la politerapia y las dosis elevadas de fármacos antiepilépticos, aunque no deberían interrumpirse los fármacos antiepilépticos. No existe un riesgo aumentado de cesárea o de contracciones prematuras, y la epilepsia en sí misma no aumenta el riesgo de deterioro cognitivo en el niño. Deberían administrarse suplementos con al menos 0,4 mg de ácido fólico diarios antes de la concepción y durante el embarazo para reducir el riesgo de defectos del tubo neural.

Consideraciones en personas de edad avanzada

La incidencia y la prevalencia de la epilepsia están aumentando en las personas de edad avanzada, y su tratamiento plantea consideraciones especiales debido a la mayor fragilidad, las múltiples enfermedades concomitantes y la polifarmacia, con posibles interacciones farmacológicas adversas, por ejemplo, entre los antihipertensivos, hipolipidemiantes y anticoagulantes, y los antiepilépticos inductores enzimáticos. Existe evidencia de que los nuevos fármacos antiepilépticos con menores interacciones se toleran mejor en las personas de edad avanzada. Un ensayo aleatorizado no ciego encontró que había más pacientes que permanecían con levetiracetam que con valproato o carbamacepina, lo que respalda la eficacia y la tolerabilidad del nuevo fármaco.¹⁹

Interrupción de los fármacos antiepilépticos

Alrededor del 60% de los pacientes tienen crisis que son fáciles de controlar con fármacos antiepilépticos. Los medicamentos pueden ser retirados de forma gradual durante 4-6 meses en pacientes que han permanecido libres de crisis durante 2 o más años, que han tenido pocas crisis antes de haber iniciado los tratamientos y que tienen una exploración neurológica y un EEG normales. Sin embargo, el riesgo absoluto aumentado de crisis recurrentes después de la retirada de la medicación es de aproximadamente un 20% (número necesario para dañar de 5). Las consecuencias de una recidiva de las crisis, los costes y efectos secundarios de los fármacos y aspectos como las preferencias personales influyen en la decisión de retirar los fármacos antiepilépticos en pacientes que han estado libres de crisis. Los algoritmos basados en la evidencia pueden ayudar a calcular el riesgo de recurrencia después de la retirada de la medicación.¹⁵

PRONÓSTICO

El pronóstico es favorable en la mayoría de los pacientes que experimentan crisis no provocadas o una de las epilepsias.

Pronóstico después de crisis febriles

Las crisis febriles son frecuentes y habitualmente consisten en crisis generalizadas tónico-clónicas. Están provocadas por la fiebre, por lo que no se consideran epilepsia. Las crisis comienzan después de los 6 meses de edad y cesan antes de los 6 años. Habitualmente las crisis febriles se dejan sin tratar porque el pronóstico es benigno. Cuando se producen crisis febriles en el contexto de una alteración neurológica o son prolongadas o complicadas, el riesgo de epilepsia tardía aumenta.

Pronóstico después de una crisis aislada no provocada

El riesgo de experimentar crisis recurrentes después de una primera crisis no provocada es de un 21-69% a los 2 años y de un 34-70% a los 5 años. El riesgo es más bajo en la población general que en los estudios basados en hospitales (36% al año y 42% a los 2 años). La probabilidad de una recidiva disminuye con el tiempo; alrededor del 50% de las recidivas se producen en los 6 primeros meses de la crisis inicial y el 76-96%, en los 2 primeros años. Los dos factores predictivos más compatibles con recidiva son la presencia de una causa neurológica para la crisis, que habitualmente se descubre en la RM cerebral o mediante la exploración neurológica y la anamnesis, y un EEG epileptiforme o entelecido. El riesgo de recidiva más bajo a los 2 años es para pacientes sin una causa neurológica identificable y con un EEG normal (aproximadamente un 25%), intermedio para pacientes con una causa neurológica identificable o sin una causa, pero con un EEG anormal (48%), y el más alto para aquellos con una causa neurológica y un EEG anormal (alrededor del 65%). El riesgo aumenta drásticamente si se ha producido más de una crisis; después de una segunda crisis no provocada, el riesgo de una tercera es del 73%; y después de una tercera crisis, el riesgo de una cuarta es del 76%.

Pronóstico de la epilepsia

La historia natural de la epilepsia no tratada, mayoritariamente en países en vías de desarrollo, muestra que un 30-40% de los pacientes logran remisiones de entre 5 y 10 años sin tratamiento. En los países desarrollados, donde generalmente el tratamiento se inicia después de que se hayan producido dos crisis no provocadas, la probabilidad de remisión a los 5 años es de aproximadamente un 60% cuando los pacientes son seguidos durante 10 años y de aproximadamente un 70% cuando los pacientes son seguidos durante 20 años. La tasa de remisión a los 5 años en los niños es de alrededor del 75%. A largo plazo, se consigue que el paciente esté libre de crisis de forma mantenida aproximadamente en el 60% de los casos (remisión precoz en cerca del 35 al 40% de los pacientes y remisión tardía en cerca del 20 al 25%), aproximadamente un 16% de los pacientes fluctúan entre recidivas y remisiones, y cerca del 25% nunca consiguen remisión de las crisis. Se considera que la epilepsia se ha resuelto en pacientes que han tenido un síndrome epiléptico dependiente de la edad y que ahora han pasado dicha edad, o en pacientes que han estado libres de crisis durante al menos 10 años, sin medicación antiepiléptica durante los últimos 5 años.

En cambio, la duración de una epilepsia activa antes de lograr el control es uno de los factores predictivos de remisión más poderosos. Si las crisis permanecen incontroladas durante el primer año tras el diagnóstico, la probabilidad de lograr el control alguna vez es solo del 60%. Si el período de crisis incontroladas se extiende a los 4 años, la probabilidad de lograr el control alguna vez es solo del 10%. La presencia de múltiples tipos de crisis y de crisis tónico-clónicas generalizadas frecuentes se asocia a una probabilidad de remisión más baja. Menos de un 40% de los pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia mesial del lóbulo temporal se controlarán con fármacos, aunque los casos familiares se manejan más fácilmente con tratamiento médico.

Los niños cuyas crisis siguen incontroladas tienen riesgo de desarrollar deterioro cognitivo, especialmente en edades más precoces, lo que subraya la importancia de un control inmediato de las crisis. En niños con epilepsia de ausencia, la probabilidad de 12 meses de control de las crisis y de seguir con medicación es aproximadamente de un 35 a un 40% global, pero es más elevada para la etosuximida (45%) y el ácido valproico (44%) que para la lamotrigina (21%). En estudios de población longitudinales de niños con epilepsia diagnosticada *de novo*, la calidad de vida mejora con el tiempo aproximadamente en el 50%, permanece estable en el 30% y se deteriora en el 20%.

Los pacientes con epilepsia están en situación de riesgo de mala evolución psicosocial, depresión y aumento de la mortalidad.¹⁶ El riesgo de muerte es de 2 a 3 veces mayor en pacientes con epilepsia que en la población general, y puede ser hasta 5 veces mayor en pacientes con convulsiones generalizadas frecuentes y con epilepsia fármaco-resistente. Las principales causas de muerte son los trastornos subyacentes, como accidente cerebrovascular, y la neumonía, aunque en estos pacientes también son más frecuentes causas no naturales, como las lesiones e intoxicaciones no intencionadas.¹⁷ Se produce una muerte súbita inesperada en alrededor de 1 por 1.000 pacientes al año en adultos y es particularmente devastadora porque afecta a individuos jóvenes con crisis frecuentes incontroladas. El control completo de las crisis comiciales es la principal forma de reducir la mortalidad en la epilepsia. Los pacientes que se someten a cirugía de la epilepsia con éxito, el tratamiento más eficaz para la epilepsia focal resistente a los fármacos, tienen una disminución de mortalidad del 66% en comparación con los pacientes tratados médicamente.¹⁸

- A4. French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388:2153-2163.
- A5. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:2011-2020.
- A6. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. GWPCARE Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:1085-1096.
- A7. Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*. 2015;313:285-293.
- A8. Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2014;55:886-892.
- A9. Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, et al. Surgery for drug-resistant epilepsy in children. *N Engl J Med*. 2017;377:1639-1647.
- A10. Sprengers M, Vonck K, Carrette E, et al. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7. CD008497.
- A11. Barbaro NM, Quigg M, Ward MM, et al. Radiosurgery versus open surgery for mesial temporal lobe epilepsy: the randomized, controlled ROSE trial. *Epilepsia*. 2018;59:1198-1207.
- A12. Legriel S, Lemiale V, Schenck M, et al. Hypothermia for neuroprotection in convulsive status epilepticus. *N Engl J Med*. 2016;375:2457-2467.
- A13. Pohlmann-Eden B, Marson AG, Noack-Rink M, et al. Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy: subgroup analysis of the randomized, unblinded KOMET study. *BMC Neurol*. 2016;16:1-12.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

376

COMA, ESTADO VEGETATIVO Y MUERTE CEREBRAL

DAVID M. GREER Y JAMES L. BERNAT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los trastornos de la consciencia (tabla 376-1) abarcan una serie de enfermedades, desde encefalopatía leve o confusión hasta coma y muerte cerebral. Aunque no todas las causas de encefalopatía conducen a desenlaces desfavorables, la evaluación rápida y completa de un paciente con una alteración de la consciencia sigue siendo uno de los objetivos más importantes de toda la medicina. Según la causa, un paciente con una alteración del estado de consciencia o coma puede sufrir una lesión cerebral irreversible o incluso la muerte; a la inversa, con un diagnóstico y tratamiento oportunos, muchos, si no la mayoría de los pacientes, se recuperarán, a menudo por completo.

La consciencia surge del sistema de activación reticular ascendente, un grupo mal definido de neuronas que se origina en la porción rostral del tegmento troncoencefálico y se proyecta a los tálamos y luego a ambas cortezas cerebrales. Para que se altere la consciencia, el proceso patológico subyacente debe afectar principalmente al tronco encefálico o a los tálamos (p. ej., una lesión estructural, como una hemorragia intracerebral o un accidente cerebrovascular isquémico), afectar a ambas cortezas cerebrales a la vez (p. ej., lesión cerebral anóxica general o encefalitis) o ambos (p. ej., intoxicación medicamentosa o agresión tóxico-metabólica).

La conciencia consta de dos elementos: estado de vigilia y conciencia. El estado de vigilia representa la capacidad de establecer una respuesta de alerta a una necesidad interna o una estimulación externa. La conciencia del yo y del entorno se establece mediante una red difusa de circuitos talamocorticales y corticocorticales. Los pacientes en coma no presentan ni estado de vigilia ni conciencia. Los pacientes en estado vegetativo persistente (o síndrome de vigilia sin respuesta, como también se le llama) presentan un estado de vigilia, incluidos ciclos de sueño-vigilia, pero no conciencia.

COMA

El coma es un estado de falta de respuesta patológica del que el paciente no puede ser despertado con ninguna forma de estimulación.

EPIDEMIOLOGÍA

Las causas más frecuentes de coma son los traumatismos, la anoxia tóxico-metabólica general, y las lesiones que provocan una hernia y la compresión del tronco encefálico (tabla 376-2).

PATOLOGÍA

El estado de vigilia surge del sistema de activación reticular ascendente, que es una red neuronal que se origina en el tegmento central de la protuberancia y el mesencéfalo en

Grado
A

Bibliografía de grado A

- A1. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;84:1705-1713.
- A2. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12. CD011412.
- A3. Hu Q, Zhang F, Teng W, et al. Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network meta-analysis. *J Neurol*. 2018;265:1-11.

TABLA 376-1 COMPARACIÓN DE TRASTORNOS DE LA CONCIENCIA*

	CONCIENCIA	ESTADO DE VIGILIA	TRONCO ENCEFÁLICO/ RESPIRATORIO	MOTOR	EEG	POTENCIALES PROVOCADOS	PET/RMF	PRONÓSTICO
Muerte cerebral	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	SEC	Ausente	Ausencia de metabolismo cortical	La persona ha fallecido
Coma	Ausente	Ausente	Deprimido, variable	Postura flexora o de decorticación	δ -polimórfico, supresión de ráfagas	RPATE variable; PRS corticales a menudo ausentes	En descanso < 50%	Variable
Estado vegetativo	Ausente	Presente, ciclos sueño-vigilia indemnes	Inalterado	Reflejo, inintencionado	δ , θ o SEC	RPATE conservada; PRS corticales variables	En descanso < 50%; áreas primarias estimulables	Malo, cuando se cronifica
Estado de mínima conciencia	Inalterada, pero escasamente reactiva	Inalterado	Inalterado	Variable con movimientos intencionados	Ralentización inespecífica	RPATE conservada; PRS corticales a menudo conservadas	Reducida; áreas secundarias también estimulables	Variable
Síndrome de cautiverio	Inalterada, pero la comunicación resulta difícil	Inalterado	Respiración inalterada; a menudo, signos de tronco encefálico	Tetraplejía, parálisis seudobulbar	Habitualmente normal	RPATE variable; PRS corticales normales	Normal o casi normal	Malo

*La tabla enumera los signos típicos, que no están necesariamente presentes en todos los pacientes. El síndrome de cautiverio puede ser confundido con un trastorno de la conciencia. EEG, electroencefalografía; PET, tomografía por emisión de positrones; PRS, potencial relacionado con el suceso; RMf, resonancia magnética funcional; RPATE, respuesta provocada auditiva del tronco encefálico; SEC, silencio electrocerebral.

Tomado de Bernat JL. *Ethical Issues in Neurology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:292.

TABLA 376-2 CAUSAS DE ESTUPOR Y COMA

Traumatismo craneoencefálico*
Contusión
Hemorragia intracerebral, epidural, subdural o subaracnoidea
Lesión axónica difusa
Elevación de la presión intracraneal
Neoplasias y otras lesiones expansivas o compresivas
Infecciones
Meningitis
Encefalitis
Absceso o empiema cerebral
Septicemia u otra infección, especialmente en ancianos o un paciente demente*
Enfermedad cerebrovascular
Hemorragia intracerebral
Infarto en el tronco encefálico o el cerebelo, o infarto hemisférico amplio
Hemorragia en el tronco encefálico o el cerebelo, o hemorragia hemisférica amplia
Vasculitis, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica
Convulsiones
Estado epiléptico
Estupor de puntas y ondas
Estupor poscrítico
Encefalopatías metabólicas*
Hipoglucemia, hiperglucemia
Hipercalcemia
Hiponatremia, hipernatremia
Hipoxemia, como la anoxia tras una parada cardíaca
Acidosis
Insuficiencia orgánica generalizada: hepática, renal, pulmonar, cardíaca
Endocrinopatía (p. ej., coma mixedematoso)
Encefalopatías tóxicas
Intoxicaciones farmacológicas: alcohol, barbitúricos, benzodiacepinas, opioides, estimulantes, salicilatos, anticonvulsivos, anticolinérgicos, psicofármacos u otros
Intoxicación: monóxido de carbono, toxinas industriales
Otras encefalopatías
Encefalopatía hipertensiva
Hidrocefalia aguda
Apoplejía hipofisaria
Otros
Conversión, simulación, catatonía

*Causas más frecuentes.

ronas talámicas y corticales son más propensas al daño debido a sus mayores necesidades metabólicas. El escenario clásico es una agresión anóxica general como consecuencia de una parada cardíaca, que daña de forma selectiva láminas corticales específicas, los tálamos, los ganglios basales y el hipocampo debido a sus elevadas necesidades de oxígeno y actividad metabólica relativamente alta. En comparación, las neuronas del sistema de activación reticular ascendente más viejas desde el punto de vista filogenético y menos exigentes desde el punto de vista metabólico se encuentran relativamente a salvo. Esta lesión selectiva ayuda a explicar el síndrome de vigilia sin respuesta (también llamado estado vegetativo), que se caracteriza por un estado de vigilia sin conciencia.

El coma es producido por: 1) daño estructural resultante de un traumatismo, edema, inflamación, isquemia, hemorragia o lesiones expansivas o compresivas, o 2) efectos tóxicos y/o metabólicos difusos sobre las neuronas. Las lesiones estructurales pueden afectar al sistema de activación reticular ascendente directamente por daño neuronal o indirectamente por presión extrínseca o desplazamiento, provocando isquemia y/o edema. Las encefalopatías metabólicas y tóxicas afectan de manera difusa a todas las neuronas cerebrales, pero con carácter preferente a las neuronas metabólicamente sensibles de la corteza y el tálamo. Sin embargo, varios trastornos metabólicos agudos o efectos secundarios también pueden ocasionar un daño cerebral estructural al alterar la presión arterial o la oxigenación (p. ej., reacciones adversas a los opioides [cap. 31]), edema cerebral (p. ej., insuficiencia hepática aguda [cap. 145] con hiperamonemia) o desmielinización aguda (p. ej., mielínolisis protuberancial central debida a un rápido desplazamiento osmolar, como se observa en la corrección rápida de la hiponatremia crónica [cap. 108]).

Normalmente, las lesiones estructurales que provocan un coma se presentan con síndromes de hernia clínicamente reconocibles, en los que los cambios en la presión intracraneal producen un desplazamiento caudal y lateral y una isquemia del mesencéfalo y la porción interna del lóbulo temporal a través de la incisura tentorial. La hernia da lugar a una disfunción de los pares craneales (primero midriasis, seguida de una parálisis más completa del tercer par), la respiración y los sistemas motores. Con mayor frecuencia, una hernia central aparece con sucesos generales como meningoencefalitis (cap. 386), lesión cerebral anóxica general, edema cerebral extenso por agresiones tóxico-metabólicas o hidrocefalia. La hernia transtentorial es consecuencia de lesiones de rápida expansión y situadas lateralmente que aprisionan el nervio oculomotor ipsilateral contra el gancho del lóbulo temporal. El desplazamiento lateral de las estructuras cerebrales puede igualar o superar el desplazamiento hacia abajo. La compresión del tronco encefálico también puede deberse a lesiones estructurales en la fosa posterior. El sistema de activación reticular ascendente también puede ser dañado directamente por lesiones primarias del tronco encefálico, como una hemorragia o un infarto, o indirectamente por la presión dirigida hacia abajo producida por lesiones expansivas o compresivas hemisféricas, como por un traumatismo craneoencefálico (cap. 371), neoplasias (cap. 180), abscesos (cap. 385), hemorragias (cap. 380) o infartos extensos (cap. 379).

En el contexto de alteraciones metabólicas, la encefalopatía se debe al trastorno del microambiente neuronal al alterar las condiciones metabólicas exactas necesarias para la conducción neuronal y la excitabilidad normales. Estas alteraciones pueden aparecer debido a cambios en el flujo sanguíneo, el suministro de oxígeno, la concentración de glucosa, la temperatura (hipertermia o hipotermia), las concentraciones electrolíticas y la presión intracraneal. Otras causas son meningitis, convulsiones e insuficiencia orgánica.

la porción rostral del tronco del encéfalo, y recibe información en cada nivel a medida que asciende hacia el prosencéfalo basal central, los tálamos y las cortezas cerebrales. La conciencia requiere no solo el estado de vigilia, sino también una red paralela de funcionamiento normal de circuitos neuronales reverberantes entre el tálamo y múltiples regiones corticales para crear una experiencia integrada y unificada. El estado de vigilia puede verse afectado por daño o disfunción en cualquier parte de estas vías, pero las neu-

La gravedad de la agresión coincide con el efecto: las agresiones metabólicas más intensas provocan una mayor encefalopatía. La rapidez de aparición también es un factor importante. Los cambios metabólicos repentinos, como en la concentración sérica de sodio, pueden provocar convulsiones y coma, mientras que una disminución lenta, incluso a un nivel bajo, puede tener escaso efecto clínico (cap. 108). Las encefalopatías tóxicas, con manifestaciones clínicas indistinguibles, pueden ser consecuencia de una intoxicación exógena con sustancias ilícitas (p. ej., opiáceos, alucinógenos) o terapéuticas (p. ej., antidepresivos, anticolinérgicos) o toxinas endógenas debido a insuficiencia renal o hepática. La meningoencefalitis aguda, con inflamación tanto de las meninges como del cerebro, provoca el coma por inflamación directa, lesiones vasculares, edema cerebral e hidrocefalia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un paciente en coma no muestra ni estado de vigilia ni consciencia. No existe una respuesta intencionada a la estimulación nociva. Pueden existir posturas reflejas. Normalmente, los ojos están cerrados, excepto en la infrecuente situación de «coma con ojos abiertos», que, en ocasiones, sigue a una parada cardíaca (cap. 57) con lesión cerebral anóxica general. Los ojos no se abren en respuesta a una estimulación nociva. El paciente no emite ningún sonido interpretable que refleje reactividad, solo sonidos asociados con los intentos de respirar.

El coma debería diferenciarse del estupor, en el que el paciente puede ser despertado temporalmente durante una estimulación enérgica, pero luego reanuda inmediatamente la falta de respuesta una vez que se detiene la estimulación.

El coma puede tener múltiples niveles de profundidad clasificados por la presencia y el grado de reflejos troncoencefálicos y motores. Sin embargo, esta diferenciación solo sirve para distinguir los niveles de disfunción del tronco encefálico y no implica reversibilidad, que depende de la etiología subyacente. El patrón de disfunción del tronco encefálico suele localizar la extensión anatómica de una lesión o conflicto de espacio estructural.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico rápido de la etiología del coma es fundamental para un tratamiento inmediato y dirigido (tabla 376-3).¹ De forma paralela, se deberían realizar una anamnesis y una exploración física minuciosas, pruebas analíticas y estudios de neuroimagen. La atención inmediata debería centrarse en si el paciente presenta algún signo de traumatismo (craneal o cervical), meningitis (fiebre, rigidez de nuca), intoxicación medicamentosa (que puede ser rápidamente invertida), convulsiones (incluido el estado epiléptico distinto del convulsivo, que puede manifestarse solo con desviación ocular), o signos focales que hagan pensar en una masa o suceso vascular.

La anamnesis debería centrarse en cualquier acontecimiento presenciado o antecedente reciente según otras personas, como sentirse mal o sufrir algún traumatismo o cambios en la medicación. Debería obtenerse información sobre cualquier dolor de cabeza, vómitos, estado confusional, consumo de drogas y fármacos prescritos, consumo de alcohol, fiebre, trastornos metabólicos (como antecedentes de diabetes), antecedentes de convulsiones, alteración reciente del comportamiento y enfermedades preexistentes, en concreto fibrilación auricular, o acontecimientos neurológicos previos (p. ej., accidente cerebrovascular, hemorragia).

La exploración física general debería constar de la valoración de las constantes vitales, una otoscopia, un examen oftalmoscópico y la búsqueda de signos físicos de traumatismo craneoencefálico, rigidez de nuca o marcas de aguja. Se debería anotar cuidadosamente la frecuencia y el ritmo respiratorios (tabla 376-4). La respiración de Cheyne-Stokes es un ritmo de respiración periódico cuya amplitud forma una onda

sinusal, con períodos de apnea de 5 a 45 s que se alternan con períodos de hiperpnea. Se puede observar en pacientes con trastornos cardíacos/respiratorios primarios o en pacientes con una encefalopatía metabólica y, normalmente, es reversible al tratar la causa subyacente. La hiperventilación neurogénica central consta de hiperpnea y taquipnea continuas que conducen a una alcalosis respiratoria pura; aparece con lesiones del tectum troncoencefálico rostral a nivel del mesencéfalo o daño de la porción central de la protuberancia. La respiración de Kussmaul, que consiste en una respiración profunda y rápida, se considera un mecanismo compensador en el contexto de una acidosis metabólica grave, a menudo con hiperglucemia (cap. 216). Los ritmos respiratorios atáxicos o irregulares, con o sin períodos apneicos, se asocian con la disfunción de la porción inferior del tronco encefálico y pueden representar un ritmo agónico.

Es importante realizar una exploración neurológica minuciosa para discernir si existen signos de localización que puedan apuntar a una etiología estructural a fin de evaluar el nivel de función cerebral y buscar datos de traumatismos o consumo de drogas.

Las extremidades del paciente deberían estar descubiertas para ver cualquier movimiento, ya sea de forma espontánea o en respuesta a la estimulación. La reactividad

TABLA 376-3 ALGUNAS PISTAS CLÍNICAS INICIALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESTUPOR Y COMA

CAUSAS ESTRUCTURALES

Anamnesis

- Inicio súbito de la inconsciencia
- Dolor de cabeza repentino
- Vómitos

Exploración

- Signos neurológicos focales (hemiparesia, postura, reflejos asimétricos)
- Alteración de los reflejos fotomotores

CAUSAS METABÓLICAS O TÓXICAS

Anamnesis

- Inicio gradual de la inconsciencia
- Estado confusional precedente
- Convulsiones
- Deterioro cognitivo conocido
- Tomando insulina o drogas

Exploración

- Ausencia de signos neurológicos focales
- Presencia de signos de liberación frontal
- Reflejos fotomotores inalterados
- Tembor, asterixis o mioclono multifocal
- Signos y síntomas de infección generalizada
- Marcas de aguja

MENINGITIS

Anamnesis

- Dolor de cabeza que empeora
- Rigidez de nuca y dolor cervical
- Fiebre, escalofríos
- Estupor y coma progresivos

Exploración

- Fiebre, escalofríos
- Rigidez de nuca y signos de inflamación meníngea

TABLA 376-4 NIVELES FUNCIONALES DEL CEREBRO DETERMINADOS POR SIGNOS EN SISTEMAS CLÍNICOS

NIVEL FUNCIONAL	CONSCIENCIA	RESPIRACIÓN	PUPILAS	REFLEJOS VESTIBULOOCULARES	RESPUESTAS MOTORAS
HERNIA TRANSTENTORIAL CENTRAL					
Diencefálico alto	Estupor leve	Respiración normal, bostezos, apnea posthiperventilación	Pequeñas, reactivas	Pérdida del componente de control	Paratonía, presión
Diencefálico bajo	Estupor profundo	Cheyne-Stokes	Pequeñas, reactivas	Pérdida del componente de control	Postura de decorticación
Mesencéfalo	Coma	Hiperventilación neurogénica central	Posición intermedia, fijas	Pérdida de la función del recto interno	Postura de descerebración
Porción superior de la protuberancia	Coma	Hiperventilación neurogénica central	Posición intermedia, fijas	Pérdida de la función del recto interno	Postura de descerebración
Porción inferior de la protuberancia	Coma	Atáxica	Posición intermedia, fijas	Ausente	Flácidas
Bulbo raquídeo	Coma	Apnea	Posición intermedia, fijas	Ausente	Flácidas
HERNIA TRANSTENTORIAL DEL GANCHO					
Tercer par precoz	Poco fiable	Normal	Ipsilateral midriática, fija	Normal	Hemiparesia contralateral
Tercer par tardío	Coma	Cheyne-Stokes o hiperventilación neurogénica central	Ipsilateral midriática, fija; contralateral midriática, fija	Disfunción del recto interno	Hemiparesia ipsilateral y postura de descerebración contralateral
Mesencéfalo-protuberancia	Coma	Hiperventilación neurogénica central o atáxica	Posición intermedia, fijas	Ausente	Postura de descerebración bilateral

debería examinarse mediante una estimulación cada vez más dañina, comenzando con una estimulación auditiva fuerte. La estimulación física nociva debería incluir no solo la estimulación de las extremidades (normalmente comenzando con la presión sobre el lecho ungueal), sino también sobre el cráneo, como el arco supraciliar y la articulación temporomandibular. Solo cuando se ha proporcionado una estimulación suficiente se puede decir que el paciente realmente se encuentra inconsciente y comatoso.

Exploración de los pares craneales

En una exploración minuciosa de los pares craneales, los ojos deberían mantenerse abiertos y se debería anotar cualquier movimiento ocular espontáneo, desviación, nistagmo o desconjugación de la mirada. Se le debería pedir al paciente que mire hacia arriba y hacia abajo, para poder detectar el pseudocoma de un síndrome de cautiverio. Se debería examinar el parpadeo ante la amenaza visual con la mano plana (para evitar crear una onda de viento que estimule un reflejo corneal) acercándose al ojo, primero por el lado (para comprobar el campo visual) y luego por el centro si no se produce una respuesta por el lado. El reflejo fotomotor debería examinarse con una luz brillante, y una lupa o un pupilómetro pueden resultar útiles para evaluar la reactividad dudosa o la rapidez y el grado de la respuesta. Inicialmente se puede examinar el reflejo corneal con un chorro de agua o solución salina, y luego con una torunda de algodón ligero; sin embargo, si estos estímulos menores no tienen éxito, puede ser necesario un estímulo más potente, como presionar el ojo con un aplicador con punta de algodón.

Las respuestas pupilares a la luz brillante evalúan las vías del nervio óptico, los nervios oculomotores, el mesencéfalo y los nervios simpáticos. La reactividad pupilar ayuda a distinguir las causas estructurales de las tóxico-metabólicas del coma. Las pupilas permanecen reactivas a la luz y habitualmente simétricas mediante diferentes profundidades y causas de coma tóxico-metabólico, mientras que los reflejos fotomotores son anómalos y, a menudo, asimétricos, con causas estructurales del coma, como una hernia tentorial con compresión del tercer par craneal. Con pupilas asimétricas, es importante distinguir qué ojo es el anómalo; la pupila más grande puede no ser necesariamente el lado anómalo, como en el contexto del síndrome de Horner, en el que se produce una pérdida de aferencia simpática. Sin embargo, en el contexto de una lesión compresiva u otra causa de disfunción del tercer par, se produce un aumento del diámetro pupilar antes de la oftalmoplejía, porque las fibras parasimpáticas constrictoras de la pupila discurren por la parte externa del nervio y se comprimen en primer lugar. Con la hernia progresiva, las vías simpáticas del tronco encefálico también se dañan, por lo que la pupila puede volver a estar en posición intermedia y permanecer arreactiva. Las lesiones estructurales primarias de la protuberancia (p. ej., hemorragia o infarto) provocan pupilas «puntiformes» debido a la pérdida de los haces simpáticos; sin embargo, normalmente siguen siendo reactivas con una lupa o un pupilómetro. El examinador debería tener en cuenta la posibilidad de anomalías pupilares preexistentes (p. ej., diabetes, posquirúrgicas), así como los fármacos aplicados a nivel local que pueden alterar los reflejos pupilares.

Una exploración oftalmoscópica con dilatación resulta útil para buscar patología ocular, así como signos de aumento de la presión intracraneal. Sin embargo, si se realiza una dilatación farmacológica, es importante que todos los cuidadores sepan que se ha realizado para que no se produzcan conclusiones erróneas.

Los movimientos oculares espontáneos pueden tener un valor localizador. Los ojos desviados de forma horizontal y conjugada debido a una lesión hemisférica siguen las reglas de «miran hacia un accidente cerebrovascular, apartan la mirada de una convulsión» debido a la ablación o estimulación del centro de la mirada del lóbulo frontal. Sin embargo, con lesiones en el tronco encefálico, a menudo los ojos se desvían en la dirección opuesta debido al daño de la formación reticular paraproteruberancial. En pacientes con una lesión cerebral anóxica general, a veces se observa una desviación ocular tónica hacia abajo. El nistagmo vertical en resorte, con movimiento rápido hacia abajo seguido de un lento retorno hacia arriba, puede aparecer con lesiones protuberanciales. Se puede observar un nistagmo vertical en resorte «inverso» con un movimiento lento hacia abajo, pero rápido hacia arriba («descenso ocular»), después de lesiones primarias del tronco encefálico o con anoxia general o estados tóxico-metabólicos. La mirada en «ping-pong» con movimientos horizontales conjugados alternativos es inespecífica, pero se puede observar un trastorno más lento y parecido de mirada alterna periódica con la hiperamionemia debido a una encefalopatía portosistémica.

La mirada desconjugada de manera horizontal debería colocarse en el contexto clínico, porque puede ser secundaria a una lesión del tronco encefálico o simplemente puede ser el descubrimiento de un estrabismo convergente o un estrabismo divergente preexistente. Sin embargo, la desconjugación vertical («oblicua») es casi siempre anómala y debería indicar un problema estructural a nivel de la porción rostral del tronco encefálico.

El reflejo vestibuloocular puede examinarse mediante estimulación calórica de los conductos auditivos externos con agua helada. Antes de realizar la prueba de agua helada, la evaluación otoscópica debería mostrar una membrana timpánica íntegra y un conducto auditivo libre, y la cabecera de la cama debería elevarse a 30°. Se echa agua helada en un oído gota a gota durante 60 s de forma continua y se observan los ojos para detectar cualquier movimiento. Con un tronco encefálico indemne, los ojos se desviarán de forma tónica hacia el oído irrigado con el frío, a veces con nistagmo en la dirección opuesta. Se deberían examinar ambos oídos, pero debería haber un intervalo de al menos 5 min antes de evaluar el segundo oído. Si una tomografía computarizada (TC) de la columna cervical

muestra estabilidad de esta región, también se puede examinar mediante movimientos bruscos de la cabeza. Para esta prueba, se rota la cabeza rápidamente, tanto de manera lateral como vertical, a fin de provocar el reflejo oculocefálico. En un tronco encefálico indemne, los ojos se mueven en la dirección opuesta a la que se gira la cabeza.

El movimiento facial se examina como se indicó anteriormente con estimulación nociva, que también puede incluir la estimulación del vello y el tabique nasal con un bastoncillo de algodón, que puede provocar una respuesta refleja. La función de los pares craneales inferiores se examina con estimulación faríngea posterior en busca del reflejo nauseoso, y aspiración bronquial profunda en busca del reflejo tusígeno.

Exploración motora

La respuesta motora puede dar una pista sobre la localización. La exploración motora consiste en observar al paciente en busca de movimientos espontáneos y luego las respuestas provocadas por la estimulación nociva de las extremidades, normalmente comenzando con una presión profunda del lecho ungueal y luego con una estimulación nociva a nivel más proximal en la extremidad. Debería anotarse el movimiento en respuesta a la estimulación en ambos lugares, incluso si son simétricos. Las respuestas estereotipadas son más compatibles con un reflejo postural. Las respuestas pueden ser clasificadas como localización, retirada intencionada, postura flexora refleja (decorticación), postura extensora refleja (descerebración) y ninguna.

La postura de decorticación o flexora indica una lesión por encima del nivel del núcleo rojo en el tronco encefálico, mientras que la postura de descerebración o extensora hace pensar en una lesión del tronco del encéfalo. Los signos simétricos son más compatibles con un daño tóxico-metabólico o general, mientras que las manifestaciones asimétricas indican una lesión estructural focal. Sin embargo, las excepciones son la hipoglucemia y la hiponatremia, que de manera notoria pueden producir signos neurológicos focales en ausencia de una lesión estructural, y que, a menudo, son reversibles. Otros signos motores son los movimientos tónicos o clónicos compatibles con convulsiones, o los espasmos mioclónicos (arrítmicos), que es una manifestación inespecífica asociada con muchas enfermedades. Las sacudidas mioclónicas continuas (estado epiléptico mioclónico) en el contexto de una lesión cerebral anóxica general tienden a conllevar un peor pronóstico.

Clasificación del coma

Para clasificar y evaluar el coma, estimar el pronóstico y valorar los cambios a lo largo del tiempo, son útiles diferentes escalas. La escala de coma de Glasgow (v. tabla 371-1) se usa ampliamente, sobre todo para evaluar a pacientes con un traumatismo craneoencefálico; sus componentes incluyen respuestas verbales, motoras y oculares. La puntuación FOUR más reciente (tabla 376-5) es más completa para la función del tronco encefálico (incluidos los ritmos respiratorios) y la reactividad, y resulta útil a la hora de evaluar todas las causas del coma.

Pruebas analíticas

Las pruebas analíticas de urgencia deberían incluir un hemograma completo, electrolitos, glucemia, pruebas funcionales hepáticas y renales, un perfil de coagulación,

TABLA 376-5 ESCALA DE EVALUACIÓN DEL COMA DE CUATRO PUNTUACIONES*

RESPUESTA OCULAR

E4 = Párpados abiertos o cerrados, siguiendo o parpadeando a la orden
E3 = Párpados abiertos, pero sin seguimiento
E2 = Párpados cerrados, pero abiertos con el dolor
E1 = Los párpados permanecen cerrados con estímulos dolorosos

RESPUESTA MOTORA

M4 = Pulgares hacia arriba, puño o signo de la paz
M3 = Localización del dolor
M2 = Respuesta flexora al dolor
M1 = Respuesta extensora al dolor
M0 = Sin respuesta al dolor o estado epiléptico mioclónico generalizado

REFLEJOS DEL TRONCO ENCEFÁLICO

B4 = Reflejos pupilares y corneales presentes
B3 = Pupila midriática y arreactiva a la luz
B2 = Reflejos pupilares o corneales ausentes
B1 = Reflejos pupilares y corneales ausentes
B0 = Ausencia de reflejos pupilares, corneales o tusígeno

RESPIRACIÓN

R4 = Ritmo regular de respiración
R3 = Ritmo de respiración de Cheyne-Stokes
R2 = Ritmo irregular de respiración
R1 = Activa o respira por encima de la frecuencia del respirador
R0 = Apnea o respira a la frecuencia del respirador

*Para el coma distinto del traumático y otros trastornos de la consciencia.

Tomado de Wijdicks EFM. *The Comatose Patient*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2014.

pruebas funcionales tiroideas, una cifra de amoníaco, una gasometría arterial, una concentración sanguínea de alcohol, y pruebas de detección de drogas en la sangre y la orina. Si es probable que exista una intoxicación, en concreto en ausencia de cetonas, uremia o una elevación de las cifras de lactato, se deberían medir las brechas aniónica y osmolar. Se debería obtener orina o suero sanguíneo para determinación de opioides, benzodiazepinas y otras toxinas (p. ej., pesticidas, metales pesados y alcoholes atípicos). Deberían obtenerse hemocultivos, urocultivos y cultivos de esputo, así como un electrocardiograma y una radiografía de tórax.

Las pruebas rápidas de neuroimagen a menudo comienzan con una TC craneal sin contraste, pero, si se sospecha una lesión vascular, debería realizarse una angiografía por TC. Si el paciente fue encontrado inconsciente o si existe alguna duda sobre un traumatismo, se puede obtener una TC de la columna cervical de forma simultánea. Normalmente, la resonancia magnética (RM) no es útil en situaciones agudas y puede estar contraindicada en un paciente inestable en el que se requiere una vigilancia estrecha. La única excepción sería un posible infarto agudo del tronco encefálico o de la fosa posterior, que puede no verse en la TC craneal sin contraste, pero debería detectarse mediante una RM con imágenes ponderadas por difusión.

Si la TC craneal no muestra signos de una lesión expansiva o compresiva o edema, se debería realizar una punción lumbar para descartar una meningitis (cap. 384) u otras causas de inflamación del sistema nervioso central. Se debería plantear un electroencefalograma (EEG) urgente para excluir una crisis epiléptica sin convulsiones o un estado epiléptico.

TRATAMIENTO

Tto

El manejo del coma requiere medidas de diagnóstico, apoyo y tratamiento simultáneas (tabla 376-6).² Los tratamientos específicos se relacionan con la causa subyacente, y algunas afecciones precisan atención urgente, como el traumatismo craneoencefálico (cap. 371), los sucesos cerebrovasculares (cap. 378), la hipo o hiperglucemia grave (cap. 216), la meningitis (cap. 384) y la encefalitis (cap. 386). La estabilización de urgencia de las funciones respiratoria y circulatoria es fundamental para todos los pacientes. El tratamiento precoz de las convulsiones (cap. 375) puede evitar la progresión al estado epiléptico.

En pacientes sin síntomas focales ni meningitis obvia, durante la evaluación diagnóstica se pueden administrar dextrosa al 50% (25 g i.v. para una posible hipoglucemia), tiamina empírica (100 mg i.v. para evitar el síndrome de Wernicke-Korsakoff provocado por la glucosa), naloxona (0,4-2 mg i.v. para una posible sobredosis de opioides) y flumacenoil (0,2 mg i.v. para anular la acción de las benzodiazepinas). Si aparece fiebre, rigidez de nuca o leucocitosis, el paciente debería ser tratado de forma empírica para una meningitis bacteriana (cap. 384) y una encefalitis viral (cap. 386) mientras se esperan los resultados de las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa y/o cultivos del líquido cefalorraquídeo.

La elevación de la presión intracraneal debe tratarse con urgencia. La hiperventilación con ambú o respirador hasta conseguir un objetivo de PCO_2 de 30 mmHg reducirá rápidamente la presión intracraneal, pero el efecto es pasajero. Si se lleva a cabo esta maniobra, se debe tener cuidado de restablecer la normocapnia lentamente y en el momento adecuado. El tratamiento hiperosmolar con manitol (0,5-1,5 g/kg cada 6 h) o solución salina hipertónica (al 1,5-7% como goteo continuo o al 23,4% como inyección i.v. rápida) tiene un efecto más duradero. Los glucocorticoides se pueden utilizar en pacientes con tumores cerebrales (cap. 180) o meningitis bacteriana (cap. 384), pero no resultan eficaces en el traumatismo craneoencefálico, las lesiones vasculares o las causas metabólicas del coma. Para las elevaciones de la presión intracraneal resistentes al tratamiento, los barbitúricos (normalmente el pentobarbital, con la dosis ajustada según los resultados del EEG) pueden resultar útiles; pero en esa etapa (o antes), se debe plantear una craniectomía quirúrgica para la descompresión⁴ o la evacuación de cualquier lesión expansiva o compresiva. Para la lesión cerebral anóxica general después de una parada cardíaca (cap. 57), la hipotermia terapéutica durante 24 h se considera beneficiosa, con una temperatura objetivo de 32 a 36 °C.³

PRONÓSTICO

El pronóstico del coma, que es muy variable, depende de la causa, el estadio, el grado de daño cerebral estructural y la posible reversibilidad. Las reglas de predicción se aplican solo a causas específicas, y debe prevalecer el sentido común. Por ejemplo, los pacientes con una parada respiratoria aislada que nunca pierden la perfusión pueden estar en coma durante periodos prolongados, pero suelen lograr una buena recuperación neurológica.

Sin embargo, para la lesión cerebral anóxica general debida a una parada cardíaca, los factores predictivos fiables de un desenlace desfavorable son, entre otros, la ausencia de reflejos pupilares o corneales 72 h después de la parada (o 72 h después del recalentamiento, si el paciente es sometido a una hipotermia terapéutica), así como la ausencia bilateral de respuestas corticales en la prueba de potenciales provocados somatosensitivos 48 h después de la parada (o 48 h después del recalentamiento, si el paciente es sometido a una hipotermia terapéutica). Otros posibles factores pronósticos son trazados malignos (supresión de ráfagas, atenuación intensa) en el EEG,⁴ concentraciones séricas elevadas de enolasa específica de neuronas y signos de lesión anóxica grave en la TC o la RM.

TABLA 376-6 TRATAMIENTO DE URGENCIA DE LOS PACIENTES COMATOSOS

1. Asegure la oxigenación
2. Mantenga la circulación
3. Administre dextrosa al 50%, 25 g i.v., y controle la glucosa
4. Descienda la presión intracraneal elevada
5. Detenga las convulsiones con loracepam, 1-2 mg i.v.
6. Busque y trate las infecciones
7. Restablezca el equilibrio acidobásico e hidroelectrolítico
8. Normalice la temperatura corporal
9. Administre tiamina, 50 mg i.v., y preparados multivitamínicos
10. Considere la administración de antagonistas opioides (naloxona, 0,4-2 mg i.v.)
11. Considere la administración de antagonistas de las benzodiazepinas (flumacenoil, 0,2 mg i.v.)
12. Controle la agitación
13. Proteja los ojos
14. Considere la posibilidad de provocar una hipotermia terapéutica para la neuroprotección después de una parada cardíaca

Modificado de Posner JB, Saper CB, Schiff ND, et al. *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2007:311.

TABLA 376-7 DIAGNÓSTICO DEL ESTADO VEGETATIVO

- I. Ausencia de:
 - Conciencia de sí mismo o del entorno
 - Respuesta conductual intencionada o voluntaria a todos los estímulos
 - Comprensión o expresión del lenguaje
- II. Presencia de:
 - Estado de vigilia intermitente manifestado por la presencia de ciclos de sueño-vigilia
 - Funciones autónomas o neurovegetativas
 - Reflejos de pares craneales y medulares
- III. Posible repertorio conductual:
 - Respira de manera espontánea
 - Movimientos oculares erráticos espontáneos
 - Pronuncia sonidos, pero sin palabras
 - Hace gestos de dolor, efectúa expresiones faciales
 - Bosteza, realiza movimientos masticatorios mandibulares, traga saliva
 - Mueve las extremidades de forma inintencionada, arquea la espalda, postura de decorticación de las extremidades
 - Retirada de flexión de estímulos nocivos
 - Mueve la cabeza o los ojos brevemente hacia el sonido o el movimiento
 - Sobresalto auditivo

Algunos pacientes pueden recuperarse en los primeros días después de un episodio hipóxico, pero luego retroceden de días a semanas más tarde con un síndrome de leucoencefalopatía posthipóxica tardía, que se cree que es un proceso desmielinizante. Este desenlace es más frecuente en pacientes con hipoxia/anoxia prolongada seguida de una parada cardíaca con isquemia. Las pruebas de neuroimagen muestran una desmielinización hemisférica bilateral difusa que respeta el cerebelo y el tronco encefálico. Algunos pacientes pueden recuperarse lentamente durante 3-12 meses, pero a menudo con secuelas neurológicas importantes. Otros pueden quedar en un estado vegetativo o de mínima conciencia.

ESTADO VEGETATIVO/SÍNDROME DE VIGILIA SIN RESPUESTA

El estado vegetativo, recientemente renombrado como síndrome de vigilia sin respuesta, es un trastorno de la consciencia en el que se logra la vigilia, pero la consciencia de sí mismo o del entorno está ausente en las pruebas clínicas (tabla 376-7).⁵ El síndrome de vigilia sin respuesta puede ser pasajero o permanente, según la causa subyacente y el grado de lesión. Es un estado en el que los pacientes comatosos pueden despertar, pero también puede ser el estado final. Se deberían evitar los adjetivos como «persistente» o «permanente», porque son arbitrarios y dan lugar a confusión al confundir el diagnóstico y el pronóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de vigilia sin respuesta se produce por lesiones cerebrales difusas o multifocales que interrumpen las vías talamocorticales, pero respetan el tronco encefálico y el hipotálamo. Se desconoce la prevalencia del síndrome de vigilia sin respuesta pasajero, pero la prevalencia de un síndrome de vigilia sin respuesta crónico y estable es de aproximadamente 19 por millón de habitantes.

BIOPATOLOGÍA

Las lesiones causales pueden localizarse en los tálamos bilaterales, de manera difusa en las cortezas cerebrales o de manera difusa en la sustancia blanca que une los tálamos

con la corteza. Las dos causas subyacentes más frecuentes son la lesión hipóxico-isquémica de los tálamos y la corteza en el contexto de una parada cardíaca (cap. 57), y la lesión axónica difusa provocada por un traumatismo craneoencefálico (cap. 371) con fuerza de torsión. Estas causas tienen diferentes tipos de anatomía patológica. La lesión hipóxico-isquémica afecta a las neuronas corticales, talámicas, de los ganglios basales y cerebelosas, mientras que la lesión axónica difusa corta y desconecta los axones en las uniones de sustancia gris-sustancia blanca de manera difusa y multifocal, a menudo con una lesión profunda de la sustancia blanca que incluye el tronco encefálico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes presentan un estado de vigilia, pero sin signos de reactividad.⁶ Es obligatoria una exploración clínica cuidadosa para buscar cualquier signo de conciencia, porque hasta el 40% de los pacientes diagnosticados con el síndrome de vigilia sin respuesta en realidad se encuentran en un estado de mínima conciencia (v. más adelante).

Como síndrome clínico, el estado de vigilia sin respuesta se manifiesta como un espectro de gravedad. La mayoría de los pacientes presentan una actividad de onda lenta en el EEG, pero los pacientes más gravemente afectados pueden tener EEG casi planos. Sin embargo, algunos pacientes en el estado de vigilia sin respuesta pueden generar respuestas EEG adecuadas a distintas órdenes, lo que indica una función cognitiva residual y una percepción consciente. Un subgrupo de pacientes que se cree que padecen el síndrome de vigilia sin respuesta poseen conciencia según su capacidad para realizar tareas ideatorias con la orden con los correspondientes cambios en la RM funcional. Dichos datos identifican a los pacientes que se clasifican de manera más adecuada como con mínima conciencia.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

No existen tratamientos demostrados que inviertan o mejoren el síndrome de vigilia sin respuesta crónico y estable. Lo ideal sería que la intensidad del tratamiento sea orientada por los deseos expresados previamente por el paciente (caps. 2 y 3),⁷ que, por desgracia, a menudo se desconocen. Los pacientes en estado de vigilia sin respuesta a menudo requieren casi la misma asistencia de enfermería, fisioterapia y alimentaria que los pacientes en coma. Puede resultar adecuada la derivación a centros especializados de neurorrehabilitación.

Los pacientes que se recuperan en cierta medida del estado de vigilia sin respuesta suelen presentar reflejos fotomotores y respuestas nociceptivas inicialmente conservados, hiperactividad simpática paroxística y respuestas de potenciales provocados somatosensitivos corticales conservadas. Si los pacientes con estado de vigilia sin respuesta por causas distintas de las traumáticas no recuperan la conciencia en los 3 meses posteriores a la agresión, tienen solo una pequeña posibilidad de experimentar una mejoría neurológica. El pronóstico del estado de vigilia sin respuesta debido a un traumatismo craneoencefálico (cap. 371) es menos claro, y los pacientes suelen necesitar al menos 1 o 2 años para proporcionar un nivel similar de certeza. Las pruebas funcionales de neuroimagen son una forma prometedora, pero aún no demostrada, de ayudar a identificar a los pacientes que pueden estar destinados a recuperar la conciencia, especialmente después de un traumatismo craneoencefálico.

El estado de mínima conciencia, que es un trastorno profundo de la conciencia, se distingue del síndrome de vigilia sin respuesta por claros signos parciales o intermitentes de conciencia de sí mismo y del entorno (e-tabla 376-1).⁸⁻¹⁰ Pacientes con el estado de mínima conciencia han sufrido necesariamente una lesión menos grave que los pacientes con un estado de vigilia sin respuesta, y el estado de mínima conciencia es mucho más frecuente.

Las interrupciones en una red subyacente funcionalmente unida que está implicada en la conciencia, la «red neuronal predeterminada», pueden explorarse mediante pruebas de neuroimagen, así como mediante EEG. Algunos pacientes presentan comportamientos que implican conservación de la función del lenguaje, lo que puede ponerse de manifiesto por la capacidad reproducible de seguir órdenes tras el reconocimiento de objetos o la verbalización inteligible.

Los pacientes en el estado de mínima conciencia pueden responder a los estímulos ambientales y sensitivos de una manera distinta de la refleja. También responden a estimulantes, como la levodopa/carbidopa (25/100 mg, que estimula las neuronas dopaminérgicas talámicas, lo que probablemente conduce a una mejoría en la conciencia y la reactividad) y la amantadina.¹¹ La amantadina (100 mg dos veces al día inicialmente, luego aumentada a 200 mg dos veces al día) puede acelerar el ritmo de la recuperación temprana, pero es posible que, en última instancia, no afecte al pronóstico general.■

Los pacientes en el estado de mínima conciencia necesitan amplios servicios de rehabilitación, y sus perspectivas de recuperación son mejores que para los pacientes con síndrome de vigilia sin respuesta, probablemente debido a su capacidad para participar, al menos en un grado mínimo.

Los datos pronósticos son limitados para el estado de mínima conciencia, excepto para la recuperación en el subgrupo de pacientes con un traumatismo craneoencefálico (cap. 371). Tanto la tomografía por emisión de positrones con FDG como la RM funcional son herramientas útiles para evaluar a los pacientes, y el EEG también puede proporcionar información sobre el alcance de la lesión cerebral y la probabilidad de recuperación.

SÍNDROME DE CAUTIVERIO

El síndrome de cautiverio o enclaustramiento, un estado de parálisis profunda, no es un trastorno de la conciencia, pero puede ser confundido con uno. En su forma clásica, se produce cuando un extenso infarto o hemorragia en el tegmento y la base protuberancial producen tetraplejía, parálisis seudobulbar y parálisis de los movimientos oculares horizontales. Una vez que se resuelve la encefalopatía aguda, los pacientes enclaustrados suelen permanecer despiertos y alerta, respiran espontáneamente, y presentan una conciencia y funciones intelectuales normales, hasta el punto de que pueden ser evaluados con precisión. Los examinadores sin experiencia pueden diagnosticar de forma incorrecta a los pacientes enclaustrados como comatosos debido a su parálisis profunda, pupilas puntiformes y aparente falta de respuesta. Un estado similar de parálisis general profunda con funciones intelectuales indemnes puede ser producido por una esclerosis lateral amiotrófica avanzada (cap. 391), un síndrome de Guillain-Barré (cap. 392) o una polineuropatía por enfermedad grave (cap. 392).

A los pacientes se les puede enseñar a comunicarse con movimientos oculares verticales y movimientos palpebrales voluntarios, que normalmente son los únicos movimientos voluntarios retenidos, porque son controlados por delante de la protuberancia. La mayoría de los pacientes afectados, en concreto los pacientes mayores con enfermedades concomitantes, mueren en unos pocos meses, pero algunos pacientes jóvenes por lo demás sanos que han sido enclaustrados como consecuencia de la oclusión de la arteria basilar han sobrevivido durante muchos años. Pacientes esporádicos pueden recuperar la función para volverse independientes. Los sistemas computarizados dirigidos a los movimientos oculares voluntarios restantes y otros movimientos voluntarios indemnes pueden ayudar a los pacientes a comunicarse.

MUERTE CEREBRAL

La muerte cerebral o encefálica no es solo un estado de inconsciencia, es un estado de pérdida completa e irreversible de todas las funciones cerebrales que constituye la muerte legal en EE. UU. y la mayor parte del mundo desarrollado.^{12,13} El diagnóstico de muerte cerebral es un deber médico inexcusable, con implicaciones médicas, legales y éticas, así como una posibilidad para la donación de órganos (cap. 2). Es un diagnóstico que debe realizarse con un 100% de precisión.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las causas más habituales de muerte cerebral son, entre otras, el traumatismo craneoencefálico (cap. 371), la lesión cerebral anóxica general (p. ej., parada cardíaca, cap. 57), la hemorragia intracraneal (como la hemorragia subaracnoidea [cap. 380] y la hemorragia intracerebral primaria), la meningitis (cap. 384) o el accidente cerebrovascular isquémico (cap. 379). El edema cerebral y/o la hidrocefalia conducen a una elevación muy importante de la presión intracraneal. Cuando la presión arterial media iguala a la presión intracraneal, la presión de perfusión cerebral es, por tanto, cero, lo que significa que no existe un flujo intracraneal directo eficaz, lo que es incompatible con la vida. Se produce una muerte neuronal isquémica generalizada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Antes de las pruebas clínicas de muerte encefálica, se deben cumplir criterios estrictos (tabla 376-8). Se debe conocer la causa del gran daño neurológico y se debe saber que el estado es completamente irreversible. Si existe alguna duda sobre la posibilidad de reversibilidad, no se debería realizar una prueba de muerte cerebral al paciente. No deben existir factores de confusión, como intoxicación por drogas/alcohol; trastornos metabólicos, ácido-básicos o endocrinos, o parálisis farmacológica. El paciente debe encontrarse normotenso (presión arterial sistólica del adulto al menos de 100 mmHg) y normotérmico (al menos 36 °C).

Los pacientes con muerte cerebral no presentan signo clínico alguno de función cerebral. Existen tres manifestaciones clínicas fundamentales: coma, arreflexia del tronco encefálico y apnea. El paciente debe presentar una total falta de respuesta, con los métodos de examen descritos anteriormente, como la estimulación nociva tanto craneal como corporal, que debería producir solo respuestas en las que interviene la médula, si las hubiera. Las pupilas suelen encontrarse en una posición intermedia (3-7 mm) y fijas, incluso cuando se examinan con un método laborioso, como una lupa o un pupilómetro; las pupilas pequeñas deberían alertar al médico sobre la posibilidad de una intoxicación o una lesión protuberancial. Asimismo, debería examinarse el reflejo corneal con un estímulo potente, como presionar la córnea en la unión iris-esclerótica con un aplicador con punta de algodón y con suficiente presión para ver el movimiento del ojo. Las pruebas oculoencefálicas y oculoestibulares máximas no deberían mostrar ningún movimiento ocular en caso de muerte cerebral, y no deberían existir reflejos tusígeno ni nauseoso.

En la muerte encefálica se pueden observar varios signos motores de origen medular, como reflejos tendinosos profundos inalterados, flexión triple (flexión estereotipada en el tobillo, la rodilla y la cadera por estimulación nociva en múltiples sitios) y signo de Babinski, así como otros movimientos incluidos en el término «signos de Lázaro» (como girar la cabeza, arquear la espalda y entrecruzar los brazos sobre el cuerpo). Sin embargo, la postura de decorticación y la postura de descerebración son respuestas en las que interviene el cerebro y no son compatibles con la muerte cerebral.

TABLA 376-8 PRUEBAS DE MUERTE CEREBRAL EN ADULTOS

- I. Condiciones previas que demuestren irreversibilidad: todas necesarias
- Presencia de una lesión cerebral estructural suficiente para producir todos los signos clínicos
 - Sin bloqueo neuromuscular (use electroneurografía si no está seguro)
 - Ausencia de encefalopatía metabólica o tóxica importante reversible: Sin intoxicación por fármacos depresores
Sin trastornos acidobásicos, hidroelectrolíticos o endocrinos graves, ni hiperamoniemia grave
Temperatura al menos de 36 °C
Presión arterial sistólica al menos de 100 mmHg
- II. Signos que muestran el cese completo de todas las funciones clínicas cerebrales: todos necesarios
- Coma: sin movimientos espontáneos, sin respuesta a ningún estímulo y sin movimientos en los que interviene el cerebro
 - Arreflexia del tronco encefálico: todo necesario
Ausencia de reflejos fotomotores de la pupila a la luz y a la oscuridad
Ausencia de reflejos corneales
Ausencia de movimiento facial ante estímulos nocivos, tanto en el cuerpo como en el cráneo
Ausencia de reflejos oculocefálicos (solo examinados en pacientes con integridad de la columna cervical)
Ausencia de reflejos vestibulooculares evaluados mediante irrigación calórica del conducto auditivo externo con agua helada durante 60 s de forma continua
Ausencia de reflejos faríngeos y traqueales ante la estimulación faríngea y la aspiración bronquial profunda
 - Apnea: sin respiración ni intento respiratorio cuando la PaCO₂ ≥ 60 mmHg mientras se conserva la PaO₂
- III. Pruebas complementarias: realizadas solo cuando el examen clínico no se puede completar de manera suficiente o segura
- Pruebas de neuroimagen que muestran la ausencia completa de flujo sanguíneo intracraneal (se prefieren a las pruebas de electrofisiología):
Angiografía convencional
Ecografía Doppler transcraneal
Tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT)
 - Pruebas electrofisiológicas que muestran la ausencia de potenciales cerebrales (ambas necesarias)
Electroencefalografía
Respuestas provocadas del tronco encefálico

Para evaluar la apnea, debería ajustarse el respirador para lograr normocapnia y preoxigenación a una PaO₂ superior a 200 mmHg. Se observa al paciente durante al menos 8-10 min sin el respirador para detectar cualquier intento respiratorio, y la prueba debería interrumpirse si se observa una respiración o si el paciente presenta hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg) o hipoxia (saturación de O₂ < 85% durante al menos 30 s). La PCO₂ debe aumentar a más de o igual a 60 mmHg (o al menos 20 mmHg por encima del valor inicial para un paciente que retiene químicamente CO₂ debido a una neumopatía). El momento de la muerte es aquel en el que los análisis informan de una gasometría arterial compatible con apnea.

Si no se pueden realizar pruebas clínicas, como la prueba de apnea, o si la inestabilidad hemodinámica las impide, las pruebas alternativas actualmente aceptadas son los estudios de flujo sanguíneo intracraneal (angiografía convencional, Doppler transcraneal o tomografía computarizada por emisión monofotónica [SPECT]). Cuando son necesarias pruebas alternativas, el momento de la muerte es aquel en el que el especialista interpreta y firma formalmente el estudio.

TRATAMIENTO

Tto

Una vez que se diagnostica la muerte cerebral, el paciente está legalmente muerto. Solo en el contexto de una posible donación de órganos se continúan nuevos tratamientos. De lo contrario, se retira el respirador y se suspenden todas las vías y monitores. Los médicos deberían conocer las leyes o normas locales que pueden limitar el diagnóstico de muerte por criterios cerebrales en pacientes que pertenecen a ciertos grupos religiosos que no observan el concepto de muerte cerebral.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

377

TRASTORNOS DEL SUEÑO

BRADLEY V. VAUGHN Y ROBERT C. BASNER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El sueño es esencial para una buena salud y bienestar.¹ Este estado normal, en el que se reduce la capacidad de respuesta, restaura los procesos corporales y fomenta asimismo la alerta, la memoria y el aprendizaje. Por su parte, la interrupción del sueño se asocia a una serie de problemas de salud, así como a un deterioro del rendimiento y las interacciones psicosociales. Los problemas del ciclo sueño-vigilia, segundos en frecuencia detrás del dolor, llevan a una de cada tres personas a solicitar asistencia médica. Los trastornos e interrupciones del sueño no tratados también podrían exacerbar los síntomas de otras enfermedades, empeorando un trastorno preexistente o reduciendo la capacidad de afrontar o contrarrestar los síntomas de la enfermedad original. Por eso, los clínicos deben conocer los signos y síntomas potencialmente relacionados con un sueño disfuncional.

BIOPATOLOGÍA

El estado de sueño o vigilia está sujeto a complejas redes humorales, neuroquímicas y neuronales. El sueño, de carácter dinámico, se compone de un sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM) y de un sueño con movimientos oculares rápidos (REM) (denominado etapa R). El sueño NREM se divide en tres etapas (N1, N2 y N3). Cada etapa posee una regulación fisiológica singular, y cada una contribuye a la salud y la mejora de la función cerebral.

La vigilia presupone la activación de los grupos neuronales monoaminérgicos, las neuronas colinérgicas basales proencefálicas y el sistema reticular activador del tronco del encéfalo (e-fig. 377-1). El sistema reticular activador actúa como relevo de la información sensorial dirigida a los hemisferios cerebrales, y las neuronas colinérgicas y monoaminérgicas del prosencéfalo dirigen la atención de las redes hemisféricas hacia la información sensorial.

Al comienzo del sueño, la información de dos grandes estímulos (homeostático, es decir, sustancias químicas formadas durante la vigilia; y circadiano, o reloj corporal interno) influye en el núcleo preóptico ventral lateral que suprime de manera activa las redes de vigilia y facilita el inicio del sueño NREM (e-fig. 377-2). El sueño NREM comienza de ordinario en la etapa N1: el electroencefalograma (EEG) se enlentece y los movimientos oculares son lentos (tabla 377-1). La etapa N1, asociada a la sensación de somnolencia, representa el 5% del tiempo de sueño nocturno. A pesar del posible procesamiento sensorial mínimo, no se almacena memoria alguna. La presión arterial parece disminuir ligeramente, y la respiración se espacia más.

El rasgo distintivo de la etapa N2 de sueño es un EEG con husos del sueño y complejos K. El N2 representa, en general, la mitad de una noche de sueño. Si bien la etapa N2 se califica como sueño ligero, se asocia a una menor respuesta a los estímulos y a cambios en el CO₂ y el O₂ con relación a la etapa N1. La etapa N3 se caracteriza por ondas lentas (0,5 a 2 Hz, > 75 μV) en el EEG. Estas ondas lentas son más pronunciadas en las áreas del cerebro más utilizadas durante el período previo de vigilia. En la etapa N3, que representa el 20% del sueño nocturno, cuesta despertar a la persona, que respira de manera rítmica y responde al CO₂ elevado y el O₂ bajo peor que durante la etapa N2. Esta etapa también se asocia a un reequilibrio metabólico de las neuronas, las sinapsis y la glía.

El sueño REM (etapa R) lo generan las neuronas colinérgicas del núcleo subcuerno del tronco del encéfalo, que luego activan otros grupos neuronales, responsables de los movimientos oculares rápidos asociados, ondas EEG θ y α activas, parálisis de la musculatura esquelética e infrarregulación de la temperatura. La mayoría de los sueños vívidos suceden en la etapa R, pero pueden ocurrir en otras etapas. La mayoría de los músculos esqueléticos se paralizan en la etapa R, de modo que la ventilación pulmonar depende solo del diafragma. Esta etapa se asocia a la respuesta cuantitativa más baja a un O₂ bajo y un CO₂ elevado. La etapa R suele abarcar el 20% del sueño nocturno y termina con la activación de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas (e-fig. 377-3). La edad influye en la distribución de las etapas del sueño: el sueño REM ocupa el 50% del sueño al nacer y luego disminuye gradualmente hasta el 20 o 25% a la edad de 3 años. Del mismo modo, el sueño de ondas lentas predomina en los niños y disminuye en los hombres a partir de los 30 años y en las mujeres a partir de los 40 o 50.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Hutchinson PJ, Kollias AG, Timofeev IS, et al. Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med.* 2016;375:1119-1130.
A2. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2012;366:819-826.

TABLA 377-1 PARÁMETROS DE LAS ETAPAS DE SUEÑO*

ETAPA	HALLAZGOS EEG	MOVIMIENTOS OCULARES (EOG)	EMG SUBMENTONIANO	FISIOLOGÍA ASOCIADA
Vigilia (V)	Presencia del ritmo dominante posterior en más del 50% de una época	De movimientos oculares rápidos a movimientos lentos. Posible parpadeo	Tono muscular de normal a alto	Registro en la memoria, control voluntario de la respiración
Etapa N1	Atenuación del ritmo dominante posterior con una actividad de fondo de baja amplitud y frecuencia θ mixta	Movimientos lentos de ondulación ocular	Estado variable, pero sin llegar a la vigilia	Puede verse una conducta automática; disminución del procesamiento cognitivo, respiración periódica
Etapa N2	Complejos K y/o husos del sueño. EEG de baja amplitud y frecuencia mixta	No hay movimientos oculares, pero podrían persistir los movimientos oculares lentos	Amplitud variable, habitualmente más baja que V y más alta que R	No hay registro en la memoria, menor excitación ante los estímulos, menor respuesta al CO ₂ elevado y al O ₂ bajo
Etapa N3	Actividad de ondas lentas (0,5-2 Hz, > 75 μ V) durante > 20% de una época. Los husos del sueño y los complejos K pueden persistir	No se ven movimientos oculares	Amplitud variable, habitualmente más baja que N2 o incluso tan baja como R	No hay registro en la memoria, patrón respiratorio monótono con menos respuesta al CO ₂ elevado o al O ₂ bajo
Etapa R (sueño REM)	EEG de baja amplitud y frecuencia mixta. Ondas en dientes de sierra	Movimientos oculares rápidos	Tono muscular bajo	Respuesta a los estímulos similar a la del sueño ligero, patrón respiratorio irregular, menor respuesta al CO ₂ elevado o al O ₂ bajo

*Requisitos para la estadiación del sueño. Los elementos en **negrita** son imprescindibles para la estadiación. Los elementos en *cursiva* son datos asociados no exigidos que podrían estar presentes en esa etapa. CO₂, dióxido de carbono; EEG, electroencefalograma; EMG, electromiograma; EOG, electrooculograma; O₂, oxígeno.

Adaptado de la American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. 2nd ed. version 2.4. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2017.

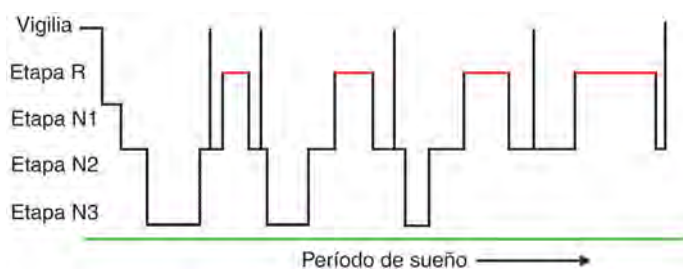


FIGURA 377-1. Hipnograma de las etapas del sueño a lo largo de un período de sueño.

Las gráficas de las etapas de sueño a lo largo de la noche muestran la interacción dinámica entre ellas. Como se ve en un hipnograma (fig. 377-1), el sueño se repite en ciclos de unos 90 min. Estos ciclos se caracterizan por un predominio de la etapa N3 en los dos primeros ciclos; la etapa R se va alargando poco a poco durante la noche.

Muchos modelos sobre el conjunto de vías neuroquímicas que influyen en el sueño permiten, en teoría, explicar su regulación fisiológica. El modelo más aceptado, el de los dos estímulos, se basa en los estímulos homeostático y circadiano para explicar el estado de sueño-vigilia. Otras cuestiones, como el estado psicológico, también intervienen. El estímulo homeostático se debe a la acumulación de sustancias que fomentan la somnolencia mientras la persona está despierta; luego, se metabolizan durante el sueño. Las actividades psíquicas y físicas acrecientan este estímulo al producir subproductos neuronales (p. ej., adenosina), mientras que la cafeína lo reduce, pues bloquea la adenosina. Por su parte, el estímulo circadiano promueve la vigilia y, en virtud de su carácter previsible, prepara al cuerpo para la actividad. El ritmo circadiano es un ritmo natural que dura algo más de 24 h, pero que cada día se reajusta para alinearse con el ciclo día-noche natural. Este ciclo es impulsado por un circuito de retroalimentación de transcripción genética generado en cada célula del organismo. Estas células se encuentran sincronizadas por un reloj maestro, ubicado en el núcleo supraquiasmático, a través de señales complejas y la hormona melatonina, que se libera en respuesta a la oscuridad. El ritmo circadiano se ajusta sobre todo por la luz brillante y, en menor medida, por el ejercicio, la comida y las relaciones sociales. Cuando el ritmo circadiano es más intenso que el estímulo homeostático, la persona está despierta, y cuando el homeostático vence al circadiano, la persona duerme (e-fig. 377-4). Este modelo teórico ayuda a explicar aspectos de la regulación del sueño y la vigilia, como los períodos de somnolencia que siguen a una comida o la vigilia vespertina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes que solicitan atención médica por problemas de sueño refieren uno de estos tres síntomas: 1) somnolencia excesiva; 2) dificultad para conciliar o mantener el sueño, o 3) acontecimientos inusuales asociados al sueño. La somnolencia excesiva podría confundirse con fatiga o falta de energía. La dificultad para dormir por la noche podría indicar problemas diurnos, y los acontecimientos nocturnos ofrecen en ocasiones indicios sobre posibles problemas neurológicos. Otros síntomas habituales de presentación son dolores de cabeza matinales, lapsos de atención o dolores musculares difusos.

DIAGNÓSTICO

La información subjetiva y las pruebas objetivas se utilizan para investigar los síntomas del sueño. Los cuestionarios como el Índice de calidad del sueño de Pittsburgh dan una idea general de los síntomas del sueño y revelan la hora de acostarse, la hora de levantarse, las actividades, los medicamentos y otras sustancias con influencia sobre el sueño. Los diarios de sueño también aportan un informe subjetivo de la actividad diaria (fig. 377-2).

Las pruebas objetivas del sueño abarcan la polisomnografía, la actigrafía, las pruebas de latencia múltiple del sueño y la prueba del mantenimiento de la vigilia. La polisomnografía (fig. 377-3) evalúa tanto la etapa de sueño como la fisiología asociada. La etapa del sueño se establece por el EEG, el electrooculograma y la actividad del electromiograma submentoniano. Las medidas de la fisiología comprenden la función respiratoria (flujo de aire, esfuerzo e intercambio gaseoso), la actividad de los músculos de las extremidades y el electrocardiograma. La polisomnografía mide sobre todo las interrupciones del sueño, como la apnea del sueño, los movimientos excesivos, las parasomnias y la somnolencia excesiva inexplicable (tabla 377-2). Los registros nocturnos más limitados se centran a veces en medidas estrictamente respiratorias. La actigrafía monitoriza el movimiento, casi siempre de una extremidad no dominante, durante 7 a 28 días (fig. 377-4). Combinada con un diario de sueño, la actigrafía estima el tiempo total de sueño y mide la actividad de sueño-vigilia.

Dos pruebas diurnas permiten estimar el grado de somnolencia fisiológica. La prueba de la latencia múltiple del sueño cuantifica la somnolencia objetiva basándose en el tiempo hasta el inicio del sueño durante cinco siestas diurnas; es muy útil para diagnosticar la narcolepsia. La prueba de mantenimiento de la vigilia cuantifica la propensión a permanecer despierto durante cuatro épocas de 40 min y ofrece datos objetivos de la eficacia diurna de la terapia estimulante.

HIPERSOMNIA

La somnolencia es algo normal justo antes de un período típico de sueño o tras una vigilia prolongada. En un número del 5 al 20% de los adultos, la somnolencia sucede en entornos inapropiados y merma la calidad de vida debido a los lapsos de atención, el estado de ánimo deprimido y la disminución de las capacidades cognitivas. La privación crónica de sueño disminuye la percepción de la somnolencia: estas personas se acostumburan a esta anomalía y no reconocen su grado de somnolencia.

DIAGNÓSTICO

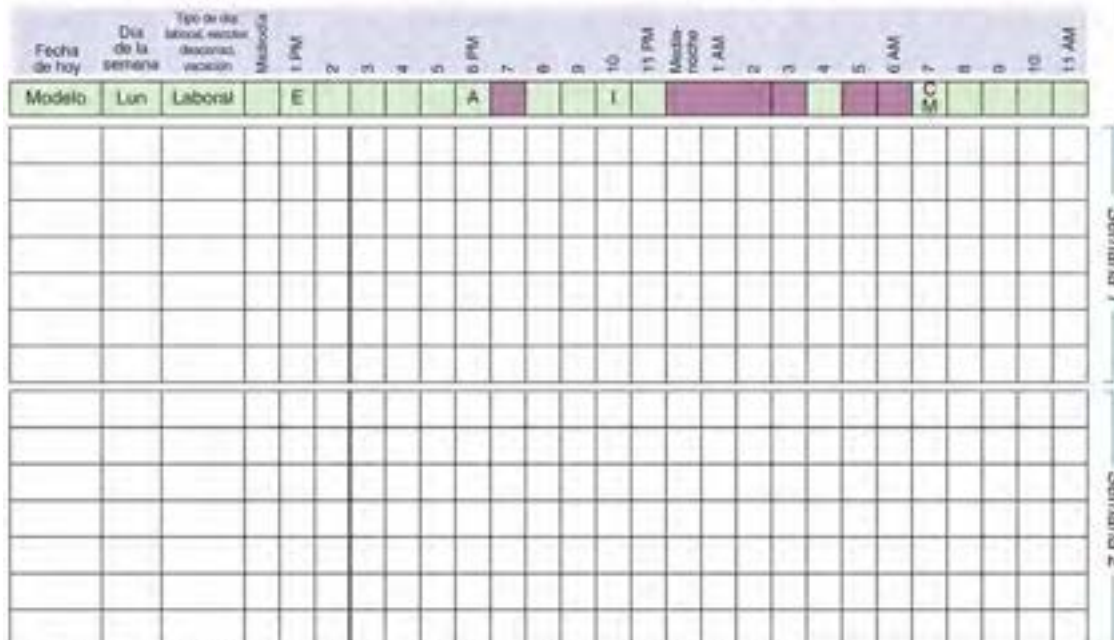
Los clínicos deben interrogar a los pacientes hipersómnicos para obtener indicios sobre la restricción del sueño, las interrupciones del sueño, los problemas neurológicos, el efecto de la medicación o causas médicas o psiquiátricas (fig. 377-5). La información relativa a los hábitos de sueño, incluidos los horarios de la semana y los fines de semana, así como al entorno, revela en ocasiones factores contribuyentes esenciales. Los pacientes con apnea del sueño, narcolepsia, movimientos periódicos excesivos de las extremidades, trastornos del ritmo circadiano y parasomnias refieren a veces como síntoma fundamental una somnolencia diurna excesiva. La historia de ronquidos, apnea observada por un testigo, dolores de cabeza matutinos, cataplejía, parálisis del sueño, alucinaciones hipnagógicas o cambios del horario de sueño sugiere otros trastornos específicos del sueño. La somnolencia excesiva también puede obedecer a numerosos trastornos médicos y medicamentos. Algunos pacientes con problemas cardíacos (cap. 52), renales (cap. 122) o hepáticos (cap. 144), reumatológicos o endo-

EL DIARIO DE SUEÑO DE 2 SEMANAS

INSTRUCCIONES:

1. Anote el día del mes y de la semana y el tipo de día: laboral, escolar, descanso o vacación.
2. Escriba la letra «C» en la cuadrícula si ha tomado café, una bebida de cola o té. Escriba «M» si ha tomado alguna medicina. Escriba «A» si ha bebido alcohol. Escriba «E» si ha hecho ejercicio.
3. En una línea (¿), anote la hora de acostarse.
4. Sombree la cuadrícula indicando cuándo cree que se quedó dormido.
5. Sombree todas las cuadrículas que indican el período de sueño nocturno o las siestas diurnas.

ABAJO SE MUESTRA UN MODELO: El lunes, cuando trabajé, estuve comiendo a la 13:00 en la pausa para la comida, bebí una copa de vino con la cena a las 18:00, me quedé dormido viendo la televisión entre las 19:00 y las 20:00, me acosté a las 22:30, caí dormido hacia la medianoche, me desperté a las 04:00 y no pude dormirme otra vez, me volví a dormir entre las 05:00 y las 07:00, y a las 07:00 de la mañana me tomé un café y la medicina.



Utilizado con autorización de la American Academy of Sleep Medicine, Darien, Illinois.

FIGURA 377-2. Ejemplo de un diario de sueño. Los pacientes registran su horario diario, su trabajo y su medicación.

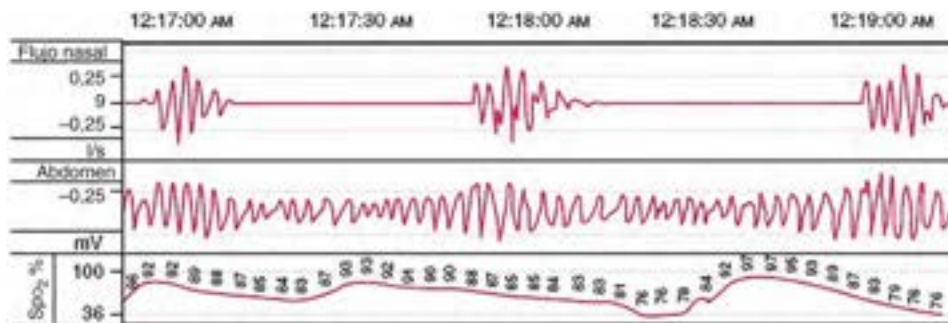


FIGURA 377-3. Trazado polisomnográfico de un paciente con apnea obstructiva del sueño durante 2 min de un sueño sin movimientos oculares no rápidos. Se muestran el flujo de aire en la vía aérea superior («flujo nasal»), registrado con un transductor de presión nasal; el esfuerzo respiratorio («abdomen»), registrado mediante pletismografía de inducción, y la saturación de oxígeno de la hemoglobina (SpO_2), registrada mediante pulsioximetría.

crinológicos, como hipotiroidismo (cap. 213) y diabetes (cap. 216), experimentan somnolencia y fatiga. Los trastornos neurológicos, como el accidente cerebrovascular (cap. 379), las enfermedades degenerativas (caps. 374 y 381), los tumores (cap. 180), la enfermedad desmielinizante (cap. 383) y el traumatismo craneal (cap. 371) pueden causar somnolencia excesiva.²

La somnolencia se cuantifica de manera subjetiva mediante cuestionarios o mediante medidas fisiológicas como una prueba de latencia múltiple del sueño. En la escala de somnolencia de Epworth, el sujeto cuantifica la somnolencia –probabilidad de dormir en otras situaciones distintas– sobre una escala de 0 a 3 (0, ninguna probabilidad; 3, alta probabilidad) (tabla 377-3). Una puntuación de 7 se considera normal, mientras que una de 10 o más denota una somnolencia subjetiva. Esta puntuación guarda una correlación discreta con las medidas objetivas de somnolencia y se correlaciona mejor con la gravedad de la apnea obstructiva del sueño. La prueba de latencia múltiple del sueño resulta válida en la narcolepsia, y la prueba de mantenimiento de la vigilia ofrece una instantánea de la capacidad del paciente para mantenerse despierto.

Narcolepsia

DEFINICIÓN

La narcolepsia se caracteriza por una tetrada de somnolencia excesiva, cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas. La narcolepsia se clasifica según se asocie a cataplejía (tipo 1) con un nivel bajo del neurotransmisor hipocretina 1 (también conocida como orexina) o no (tipo 2).

EPIDEMIOLOGÍA

La narcolepsia de tipo 1 afecta a 1 de cada 2.000-6.000 individuos; del 40 al 80% presentan la tetrada completa y aproximadamente el 50% refieren interrupciones del sueño. Más del 90% de los estadounidenses con cataplejía tienen el gen HLA-DQB1*0602. La narcolepsia de tipo 2 ocurre en 2 de cada 1.000 individuos; el 40% tienen el gen HLA-DQB1*0602 y algunos muestran niveles intermedios de hipocretina 1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR). A pesar de la relación con un gen, el riesgo para los parientes en primer grado solo llega al 1-2%, es decir, entre 10 y 50 veces mayor que en la población

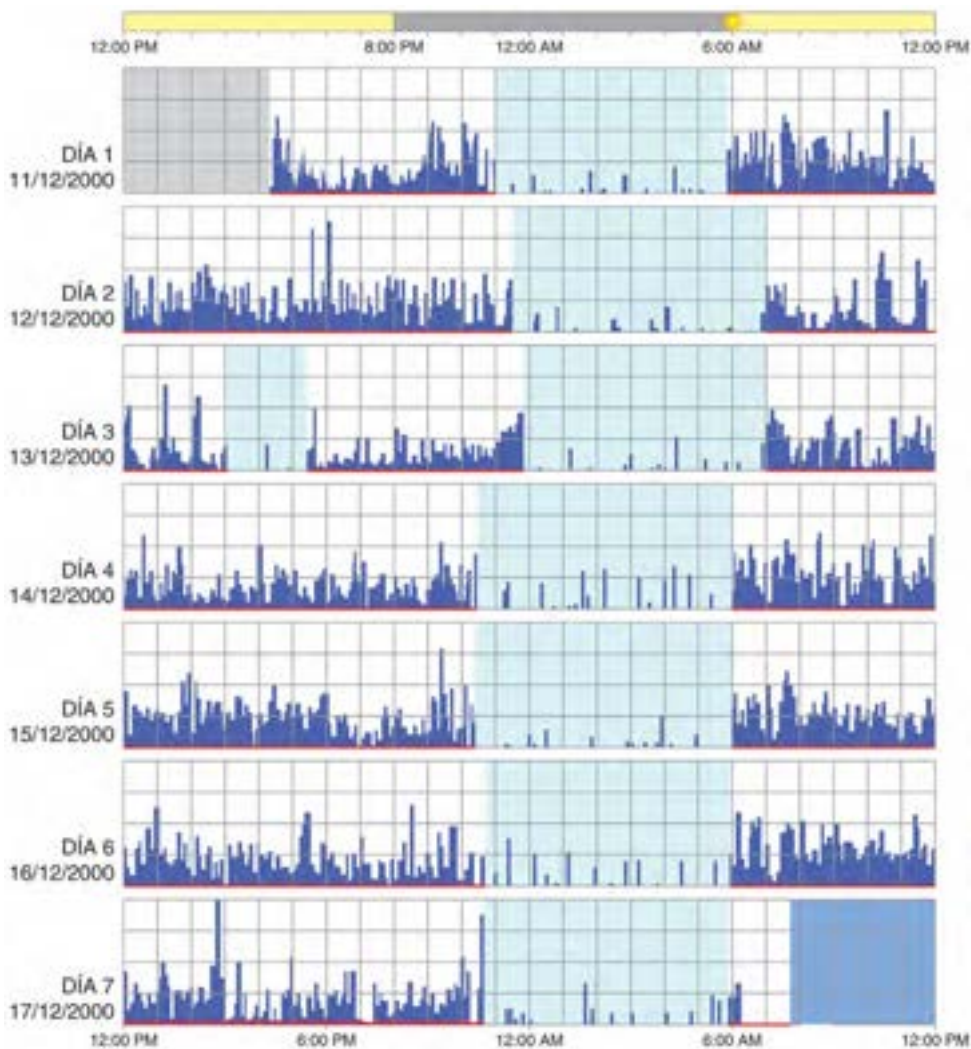


FIGURA 377-4. Informe de actigrafía. Las áreas sombreadas se puntúan como tiempo de descanso; en este caso, la hora de acostarse oscila entre 23:00 y las 00:00, y la hora de levantarse, alrededor de las 06:00. Se aprecia una siesta en el día 3 a mitad de tarde.

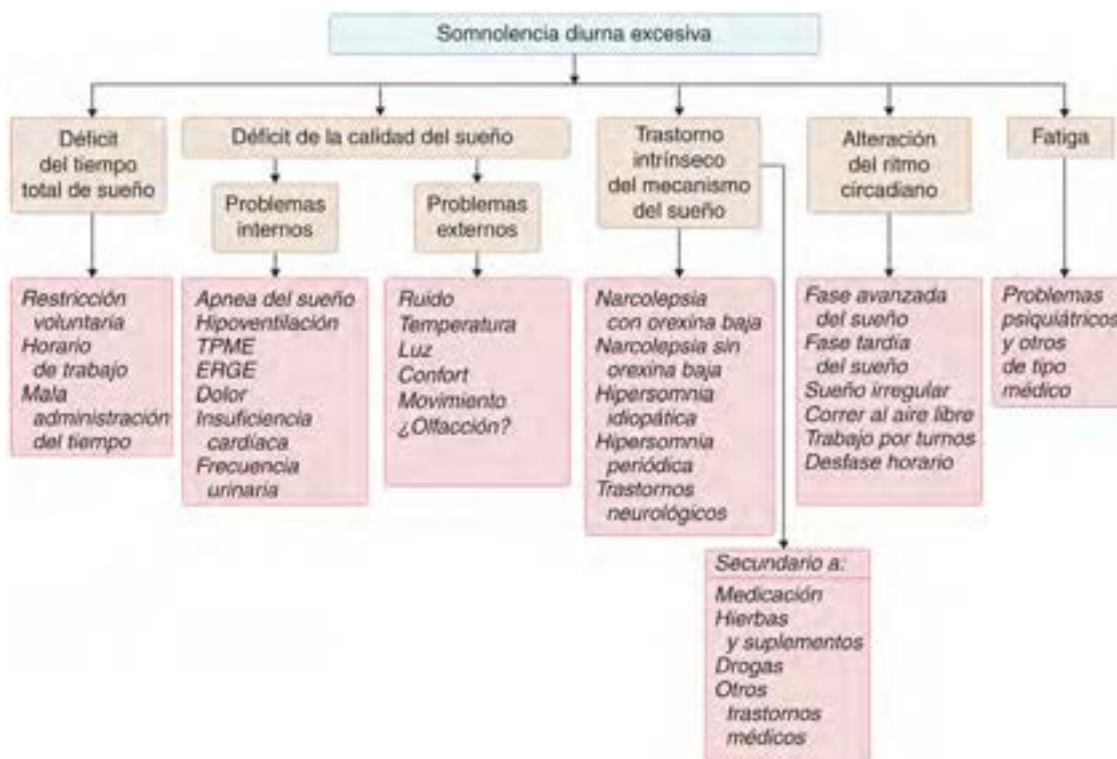


FIGURA 377-5. Diagnóstico diferencial de somnolencia diurna excesiva. ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; TPME, trastorno por movimiento periódico de las extremidades.

TABLA 377-2 INDICACIONES DE LA POLISOMNOGRAFÍA**LA POLISOMNOGRAFÍA ESTÁ INDICADA POR SISTEMA EN ESTOS CASOS:**

Diagnóstico de trastornos respiratorios relacionados con el sueño (TRRS), incluida la sospecha de apnea obstructiva del sueño (AOS) en pacientes con enfermedades cardíacas, cerebrales, neuromusculares o pulmonares
 Pacientes con síntomas relacionados con el sueño y una enfermedad cardíaca, cerebral (ictus), neuromuscular, pulmonar o de otro órgano importante
 Ajuste de la presión positiva en las vías respiratorias (PAP) en pacientes con trastornos respiratorios relacionados con el sueño
 Evaluación clínica preoperatoria para valorar la presencia de AOS antes de la cirugía de las vías respiratorias superiores o la terapia de la AOS con aparatos bucales
 Pacientes con sospecha de trastornos de movimientos nocturnos
 Los pacientes con sospecha de narcolepsia o de somnolencia diurna excesiva e inexplicable podrían precisar una polisomnografía y una prueba de latencia múltiple de sueño al día siguiente

Polisomnografía de control:

Después de ajustar la terapia con aparatos bucales o la del ajuste definitivo en pacientes con AOS
 Después del tratamiento quirúrgico de pacientes con AOS moderada o grave
 Después de un tratamiento quirúrgico o dental de pacientes con TRRS cuyos síntomas reaparezcan
 Aumento o pérdida sustancial de peso en pacientes que reciben PAP por TRRS
 Respuesta clínica insuficiente a la terapia PAP
 Evaluación de pacientes con conductas de sueño potencialmente nocivas o compatibles con parasomnias inusuales o atípicas o asociadas a posibles patrones motores específicos

LA POLISOMNOGRAFÍA NO ESTÁ INDICADA POR SISTEMA EN ESTOS CASOS:

Pacientes cuyos síntomas remitan con la terapia de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)
 Diagnóstico de enfermedad pulmonar crónica
 Diagnóstico de parasomnias típicas, no complicadas y no dañinas si el diagnóstico está claro
 Pacientes con un trastorno convulsivo sin síntomas específicos compatibles con un trastorno del sueño
 Diagnóstico o tratamiento del síndrome de piernas inquietas, salvo que exista incertidumbre diagnóstica
 Diagnóstico de depresión
 Diagnóstico de trastornos circadianos del sueño

TABLA 377-3 ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH

¿Qué probabilidad hay de que se duerma o se caiga dormido –y no solo se cansé– en las situaciones siguientes? Cuando puntúe, piense en su vida reciente normal. Trate de averiguar qué habría sucedido, aunque no haya hecho ninguna de estas cosas en los últimos tiempos. Utilice la escala siguiente y elija la puntuación más apropiada para cada situación.

0 = probabilidad nula de caer dormido
 1 = probabilidad ligera de caer dormido
 2 = posibilidad moderada de caer dormido
 3 = alta probabilidad de caer dormido

SITUACIÓN	POSIBILIDAD DE DORMITAR
Sentarse y leer	_____
Ver la televisión	_____
Sentarse sin moverse en un lugar público (teatro o reunión)	_____
Ir de pasajero en un coche durante 1 h sin parar	_____
Tumbarse para descansar por la tarde si las circunstancias lo permiten	_____
Sentarse y hablar con alguien	_____
Sentarse tranquilamente después de comer (sin haber bebido alcohol)	_____
Pararse durante unos minutos en el coche por culpa del tráfico	_____
Total	_____

Adaptado de Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540-545.

general. Ciertos datos apuntan un vínculo con antígenos infecciosos, como la vacuna de la gripe H1N1 de 2009 utilizada en Europa y China.³

BIOPATOLOGÍA

La narcolepsia de tipo 1 refleja una destrucción de neuronas productoras de hipocretina en la porción lateral del hipotálamo. Este neurotransmisor es importante para estabilizar el estado de sueño-vigilia y para el control motor. En consecuencia, las manifestaciones de la enfermedad dependen de los desplazamientos frecuentes de etapa y la intrusión de

fragmentos de sueño REM en la vigilia. No se sabe por qué se destruyen estas neuronas, pero se han propuesto mecanismos inmunitarios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tétrada de somnolencia excesiva, cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño es la principal manifestación clínica. La cataplejía es una pérdida abrupta de tono muscular desencadenada por estímulos emocionales fuertes como la risa, la sorpresa o la ira. Los pacientes son conscientes de su entorno, pero pierden el control de la musculatura, primero de la cara y el cuello, luego de los brazos y, por último, del tronco y las piernas. Las alucinaciones hipnagógicas (inicio del sueño) e hipnopómpicas (inicio del sueño) son eventos visuales o acústicos vívidos y a menudo aterradores. La parálisis del sueño es una incapacidad para moverse o hablar, casi siempre durante la transición fuera del sueño cuando las personas mantienen una conciencia completa o parcial de su entorno. Algunos pacientes describen una sensación intensa de fatalidad inminente o de escape a un peligro inminente. Los pacientes con narcolepsia suelen referir que las siestas breves les resultan reparadoras. A menudo, su sueño se encuentra fragmentado: el sueño se incrusta en las actividades diarias y la vigilia interrumpe el sueño nocturno. La parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas pueden darse en personas sanas, sobre todo después de la privación de sueño; no obstante, la cataplejía es virtualmente patognomónica de la narcolepsia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la narcolepsia de tipo 1 y 2 se basa en una latencia media del sueño inferior a 8 min y en la presencia de sueño REM en al menos dos de las cinco siestas de una prueba de latencia múltiple del sueño. La prueba de latencia múltiple del sueño se basa en la documentación de al menos 6 h de sueño antes del estudio. La polisomnografía de la noche anterior tampoco debe mostrar otras alteraciones del sueño. Un nivel bajo de hipocretina en el LCR en un entorno de somnolencia excesiva también confirma el diagnóstico de narcolepsia de tipo 1.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la narcolepsia se centra en mejorar los síntomas de somnolencia excesiva, cataplejía e intrusión del sueño REM en la vigilia (tabla 377-4).⁴ La somnolencia requiere un triple enfoque: mejorar la calidad del sueño, prescribir estimulantes y controlar la cataplejía. El sueño nocturno mejora a veces con oxibato de sodio (4,5-9 g en dosis nocturnas divididas), que mejora el estado de alerta durante el día y reduce la cataplejía. Las siestas planificadas ayudan a algunos pacientes, y los estimulantes como el modafinilo (100-600 mg/día), el armodafinilo (50-250 mg/día), el metilfenidato (5-60 mg/día) y la dextroanfetamina (5-60 mg/día) mejoran, pero no eliminan, la somnolencia diurna. Para evitar nuevas interrupciones del sueño, los pacientes no deben tomar estimulantes por la tarde y la noche. El solriamfetol (un inhibidor selectivo de la dopamina y la noradrenalina, en dosis de 75 a 300 mg al día) puede reducir la somnolencia diurna. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) (v. tabla 369-5) y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (IRSN) (v. tabla 369-5) también reducen la cataplejía, así como la parálisis del sueño y las alucinaciones.

PRONÓSTICO

La narcolepsia es un trastorno indefinido. Los pacientes cuyo trastorno se presenta en la adolescencia o en la primera edad adulta pueden progresar hacia síntomas más graves, pero el trastorno no modifica la longevidad.

Otras hipersomnias

La hipersomnia idiopática es un trastorno en el que la hipersomnia no puede explicarse por otro trastorno, se caracteriza por una hipersomnia implacable y solo mejora mínimamente con el tratamiento. Los pacientes descubren que sus síntomas persisten a pesar de los largos períodos de sueño. Estos pacientes tienen una latencia media de sueño de menos de 8 min, no suelen manifestar sueño REM, pero podrían presentar la etapa N3 en los estudios de latencia múltiple del sueño. La hipersomnia periódica también se da en el síndrome de Kleine-Levin (un síndrome de hipersomnia periódica, hiperfagia e hipersexualidad) y en la hipersomnia perimenstrual.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la somnolencia debe centrarse en corregir la causa subyacente. El primer paso consiste en alargar el tiempo total de sueño para averiguar si la privación de sueño contribuye. Los estimulantes como el modafinilo (100-600 mg) solo los necesitan las personas que padecen los síntomas si su hipersomnia no responde a otros tratamientos. Algunos pacientes con el síndrome de Kleine-Levin responden al litio.

TABLA 377-4 TERAPIAS DE LA NARCOLEPSIA

MODALIDAD	DOSIS INICIAL	DOSIS DIARIA MÁXIMA	HORA DE LA DOSIS
Siestas programadas	10-15 min	1-3 siestas	Inmediatamente antes de la hora para despertar
ESTIMULANTE (DE VENTA LIBRE)			
Cafeína	25 mg	300 mg	Por la mañana
ESTIMULANTES			
Modafinilo	100-200 mg	600 mg	Por la mañana y al mediodía
Armodafinilo	50-150 mg	250 mg	Por la mañana
Metilfenidato	5-10 mg	120 mg	Por la mañana y al mediodía
Metilfenidato ER	10-20 mg	120 mg	Por la mañana
Dextroanfetamina	5-10 mg	60 mg	Por la mañana y al mediodía
Asociación dextroanfetamina/anfetamina	5-10 mg	60 mg	Por la mañana y al mediodía
MEJORA DEL SUEÑO NOCTURNO, LA ALERTA DIURNA Y LA CATAPLEJÍA			
Oxibato de sodio	2,25 g	9 g	Al acostarse y a las 4 h del sueño
TERAPIAS DE LA CATAPLEJÍA (NO AUTORIZADAS POR LA FDA)			
Fluoxetina	10-20 mg	40 mg	Por la mañana
Venlafaxina	75 mg	225 mg	Por la mañana en dosis más bajas o divididas
Protriptilina	5 mg	30 mg	Por la mañana en dosis más bajas o divididas

TRASTORNOS RESPIRATORIOS RELACIONADOS CON EL SUEÑO

Entre los trastornos respiratorios relacionados con el sueño en los adultos figuran la apnea obstructiva del sueño, las apneas centrales del sueño (incluida la respiración de Cheyne-Stokes) y los trastornos de hipoventilación relacionados con el sueño (incluida la hipoventilación por obesidad, la hipoventilación alveolar central congénita e idiopática, y la hipoventilación debida a trastornos médicos y depresores respiratorios). Estas categorías y los trastornos clínicos se pueden superponer, pero cada uno reúne características distintivas. La apnea obstructiva del sueño y la respiración de Cheyne-Stokes son habituales en pacientes con insuficiencia cardíaca (caps. 52 y 53). Los pacientes con disfunción del tronco encefálico pueden sufrir apneas centrales, mientras que los que presentan obesidad (cap. 207), trastornos de la pared torácica (cap. 92), trastornos neuromusculares (cap. 394) y trastornos del sistema nervioso central con hipoventilación suelen manifestar hipoventilación e hipoxemia relacionadas con el sueño y asociadas a apneas centrales u obstructivas.

Apnea del sueño

La *apnea obstructiva del sueño* se caracteriza por episodios de ausencia (apnea) o atenuación (hipopnea) del flujo de aire de las vías respiratorias superiores durante al menos 10 s con un esfuerzo ventilatorio continuo y, por lo general, cada vez más intenso, seguido de una activación y reanudación de la ventilación pulmonar. La asfíxia repetitiva, a menudo cíclica, y la fragmentación del sueño constituyen el rasgo distintivo de este trastorno. La *apnea central del sueño* se define por episodios repetitivos, sean periódicos, intermitentes o erráticos, de ausencia de esfuerzo respiratorio durante al menos 10 s.

HIPOVENTILACIÓN RELACIONADA CON EL SUEÑO

La hipoventilación alveolar relacionada con el sueño se define por la elevación intermitente o sostenida de los niveles arteriales de PCO_2 –bien ≥ 55 mmHg, bien ≥ 10 mmHg por encima del valor normal– con o sin apnea florida. La hipoventilación alveolar ocurre solo durante el sueño o se exagera durante el sueño en pacientes que sufren trastornos de hipoventilación mientras están despiertos. Puede haber tanto apnea central como obstructiva del sueño; si no se observa este tipo de apnea, la hipercapnia y la hipoxemia relacionadas con el sueño suelen prolongarse más.

BIOPATOLOGÍA

En los pacientes con apnea obstructiva del sueño, en particular los obesos, el movimiento de la pared torácica se restringe, con el consiguiente estrechamiento mecánico y reflejo de las vías respiratorias superiores, aumento de la distensibilidad de estas mismas vías, inestabilidad ventilatoria y deterioro de la capacidad para compensar el aumento de la resistencia de las vías respiratorias superiores. Todas estas anomalías contribuyen a la obstrucción de las vías respiratorias superiores durante el sueño, al igual que el ciclo de sueño NREM-vigilia y la periodicidad respiratoria. Durante el sueño REM, el estímulo neural errático y la inhibición neural descendente de la musculatura accesoria de la ventilación pulmonar y de las vías respiratorias superiores pueden provocar una hipoventilación alveolar grave y/o apnea obstructiva.

Con cada episodio obstructivo, la combinación de asfíxia progresiva, presión intratorácica cada vez más negativa y estimulación neurovegetativa y conductual determina

alteraciones cardíacas y cerebrovasculares agudas, incluido un aumento de la poscarga de los ventrículos izquierdo y derecho, una disminución de la distensibilidad ventricular izquierda, un aumento de la presión arterial pulmonar, una disminución del flujo sanguíneo por las arterias coronarias y un aumento de la demanda de oxígeno del miocardio (v. fig. 377-3). El despertar brusco al final de cada episodio obstructivo se asocia a vasoconstricción periférica y aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial sistémica, incluso mientras cae el gasto cardíaco.

La apnea central del sueño de pacientes con insuficiencia cardíaca es característica de la respiración de Cheyne-Stokes, mediada por variables fisiológicas que interactúan entre sí, como las variaciones en el volumen pulmonar, la cronología circulatoria y un gradiente más alto de lo normal entre las presiones del dióxido de carbono (PCO_2) en el aire inspirado y en la sangre arterial. La respuesta ventilatoria al cambio en los gases de la sangre se incrementa. El efecto neto es una oscilación de la ventilación pulmonar entre la apnea central y la hiperpnea, puesto que los estados de sueño y de vigilia oscilan. En otras circunstancias, las apneas centrales podrían vincularse a respuestas quimiosensibles neurales disfuncionales que dan lugar a una apnea posterior, como se observa en los síndromes de hipoventilación idiopático, relacionado con medicamentos y alveolar central. La hipoventilación relacionada con el sueño sin apnea central u obstructiva está ligada, desde una perspectiva patógena, a una inhibición neural de los músculos respiratorios posturales y a una mecánica respiratoria anómala.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Apnea obstructiva del sueño

Las manifestaciones fundamentales de la apnea obstructiva del sueño son los ronquidos fuertes y crónicos, el exceso de somnolencia diurna y la asfíxia o el jadeo relacionados con el sueño (e-fig. 377-5). La somnolencia diurna excesiva se da en el 50% de los pacientes con apnea obstructiva del sueño y se cuantifica mediante pruebas de laboratorio que miden la tendencia a caer dormido durante el día o mediante cuestionarios o escalas subjetivas que evalúan la somnolencia o el deterioro de la calidad de vida. La resolución de la apnea obstructiva del sueño no elimina necesariamente el exceso de somnolencia diurna, lo cual sugiere la posibilidad de una alteración neurológica sostenida a causa de la hipoxemia crónica intermitente y pone de relieve la asociación entre la apnea obstructiva del sueño y ciertas anomalías metabólicas, neurocognitivas, respiratorias y cardiovasculares. Los trastornos del estado de ánimo, incluidas la depresión y la irritabilidad, así como los problemas de la memoria visual y operativa, parecen relacionarse con la gravedad de la fragmentación del sueño y la hipoxemia. La sequedad matutina de la boca es un síntoma frecuente, al igual que la cefalea matinal. El insomnio puede asociarse a la interrupción repetitiva del sueño, característica de la apnea del sueño. Las excitaciones transitorias durante el sueño N3 pueden generar parasomnias confusionales, como el sonambulismo y el habla durante el sueño. Los despertares y el aumento del trabajo respiratorio causan a veces un sueño agitado y sudores nocturnos. La nicturia, posiblemente mediada por los receptores natriuréticos auriculares, remite en ocasiones con el tratamiento.

Las anomalías de las vías respiratorias superiores asociadas a la apnea obstructiva del sueño comprenden congestión nasal, rinitis, sinusitis crónica, anomalías anatómicas nasofaríngeas y anomalías craneofaciales, como micrognatia y retrognatia. Las amígdalas grandes, el tejido redundante del paladar blando y una lengua grande podrían asociarse

a una orofaringe «ocupada», pero no queda clara la relevancia exacta de estas anomalías de las vías respiratorias superiores en la patogenia del trastorno.⁵

La apnea obstructiva del sueño suele asociarse a trastornos médicos importantes, como enfermedades cardiovasculares (p. ej., insuficiencia cardíaca [caps. 52 y 53], hipertensión sistémica [cap. 70]⁶ y pulmonar [cap. 75], arritmias como la fibrilación auricular [cap. 58],⁷ y enfermedad de las arterias coronarias), cerebrovasculares (p. ej., accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios [cap. 379]), pulmonares (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC; cap. 82], asma [cap. 81] y enfermedad pulmonar intersticial [cap. 86]) y trastornos metabólicos (p. ej., síndrome metabólico). El pronóstico de estos estados suele empeorar si no se trata la apnea obstructiva concomitante del sueño.

Apnea central del sueño

La apnea central del sueño es frecuente en pacientes que toman opiáceos (cap. 31) —es característica la respiración en salvas con apneas centrales— y en los que tienen trastornos congénitos y/o adquiridos del sistema nervioso central y/o de la columna cervical —es característica la respiración de Biot— (e-fig. 377-6). La respiración de Cheyne-Stokes, la forma más común de apnea central del sueño, se manifiesta como un patrón romboidal de respiración con apnea o hipopnea central como nadir del ciclo de esfuerzo respiratorio (e-fig. 377-7); la apnea central del sueño con respiración de Cheyne-Stokes prevalece en pacientes con insuficiencia cardíaca (cap. 52) y predice de manera independiente una mayor mortalidad. Los pacientes con insuficiencia cardíaca y respiración de Cheyne-Stokes, cuando están despiertos, tienden a presentar tensiones arteriales de dióxido de carbono (PaCO₂) más bajas que los demás pacientes con insuficiencia cardíaca. El aumento de la mortalidad en este entorno se ha correlacionado con la gravedad de la carga hipoxémica nocturna asociada.

Hipoventilación relacionada con el sueño

Los pacientes con hipoventilación relacionada con el sueño exhiben somnolencia diurna, fatiga, cefalea matutina o sueño poco reparador. La hipoventilación relacionada con el sueño es habitual en personas con obesidad central (a menudo asociada al síndrome de hipoventilación por obesidad), enfermedades neuromusculares y de la pared torácica, trastornos de hipoventilación central (con trastornos del control respiratorio), EPOC y consumo de opiáceos.

DIAGNÓSTICO

El cribado no está indicado en los pacientes asintomáticos,⁸ pero la sospecha clínica fehaciente en los pacientes sintomáticos⁹ obliga al médico a efectuar una polisomnografía, que por lo general supone la vigilancia durante toda la noche en el hogar o en un laboratorio del sueño (o en la cabecera de la cama en los pacientes hospitalizados). En un laboratorio del sueño o en el entorno hospitalario, los datos se recopilan mediante electroencefalografía, electrooculografía (principalmente para determinar los movimientos oculares rápidos característicos del sueño REM), electrocardiografía, electromiografía de pierna y mentón, y medidas del esfuerzo respiratorio (flujo de aire, saturación de oxígeno de la hemoglobina y niveles de dióxido de carbono alveolar o arterial). Los registros audiovisuales permiten identificar los ronquidos crecientes y la respiración paradójica toracoabdominal para diferenciar la hipopnea obstructiva de la no obstructiva. En los estudios domiciliarios del sueño solo se monitorizan parámetros respiratorios básicos, y resultan igual de buenos y más económicos para establecer el diagnóstico en pacientes con sospecha de apnea obstructiva del sueño sin comorbilidad (hipoventilación importante, trastorno cardiovascular o cerebrovascular).¹⁰ La polisomnografía en el laboratorio ofrece la ventaja de registrar más parámetros, como el dióxido de carbono, en un entorno controlado, y facilita una valoración objetiva de la presión positiva en las vías respiratorias y/o el oxígeno durante la misma noche en que se diagnostica la anomalía del sueño.

TRATAMIENTO

Tto

En la apnea obstructiva del sueño, los pilares del tratamiento consisten en adelgazar y no dormir en decúbito supino.¹⁰ La base para la reversión inmediata y efectiva del trastorno es una presión positiva en las vías respiratorias (PAP), de ordinario continua (presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP]). Esta terapia requiere un compromiso importante para su cumplimiento, y el médico debe vigilar de cerca al paciente para cerciorarse de su uso. Tanto la PAP continua como la de dos niveles resultan asimismo eficaces para mejorar la hipoventilación relacionada con el sueño y con la vigilia, así como la calidad de vida en el síndrome de hipoventilación por obesidad.¹¹ Aunque la presión positiva en las vías respiratorias mejore los síntomas, no reduce los episodios cardiovasculares futuros o la muerte.¹²

Ni el oxígeno suplementario solo ni la medicación ofrecen un beneficio óptimo. El dispositivo de avance mandibular también representa una terapia eficaz.¹³ En cambio, la uvulopalatofaringoplastia quirúrgica, la reducción volumétrica por radiofrecuencia del tejido del paladar o la lengua (o ambos) y la

uvuloplastia asistida por láser no se recomiendan como terapia de primera línea a los pacientes sintomáticos. Entre las modalidades terapéuticas prometedoras figuran la neuroestimulación implantable del nervio hipogloso (patentada), la presión positiva espiratoria en la vía nasal¹⁴ y la terapia de presión oral.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca (cap. 53), el aumento de la mortalidad asociado a la respiración de Cheyne-Stokes se reduce mediante una respuesta eficaz a la CPAP. La servoventilación adaptativa mejora la respiración de Cheyne-Stokes, la calidad de vida y el estado funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca, pero no disminuye la mortalidad —en un estudio se comprobó que aumentaba—. La estimulación transvenosa del nervio frénico también normaliza la respiración de Cheyne-Stokes, pero, una vez más, no disminuye la mortalidad, según se ha comprobado.¹⁵

Algunos pacientes con hipoventilación relacionada con el sueño podrían recibir ventilación no invasiva y oxígeno suplementario, ajustado según la necesidad para corregir sobre todo las apneas obstructivas (comunes en pacientes con el síndrome de hipoventilación por obesidad y EPOC), así como la hipoventilación no apneica y la hipoxemia. La ventilación no invasiva por sí sola no debe considerarse segura en pacientes con hipoventilación alveolar central, en quienes la traqueotomía y una ventilación pulmonar garantizada durante las 24 h del día deberían ser la norma.

Insomnio

DEFINICIÓN

El insomnio es una dificultad para conciliar o mantener el sueño o un sueño poco reparador con el resultado de síntomas diurnos de fatiga excesiva o deterioro del rendimiento. Algunas personas no necesitan dormir mucho y no presentan secuelas durante el día; eso las diferencia de los que padecen insomnio. El insomnio crónico se define por síntomas que persisten más de 3 meses, con independencia de la causa o las asociaciones subyacentes.

EPIDEMIOLOGÍA

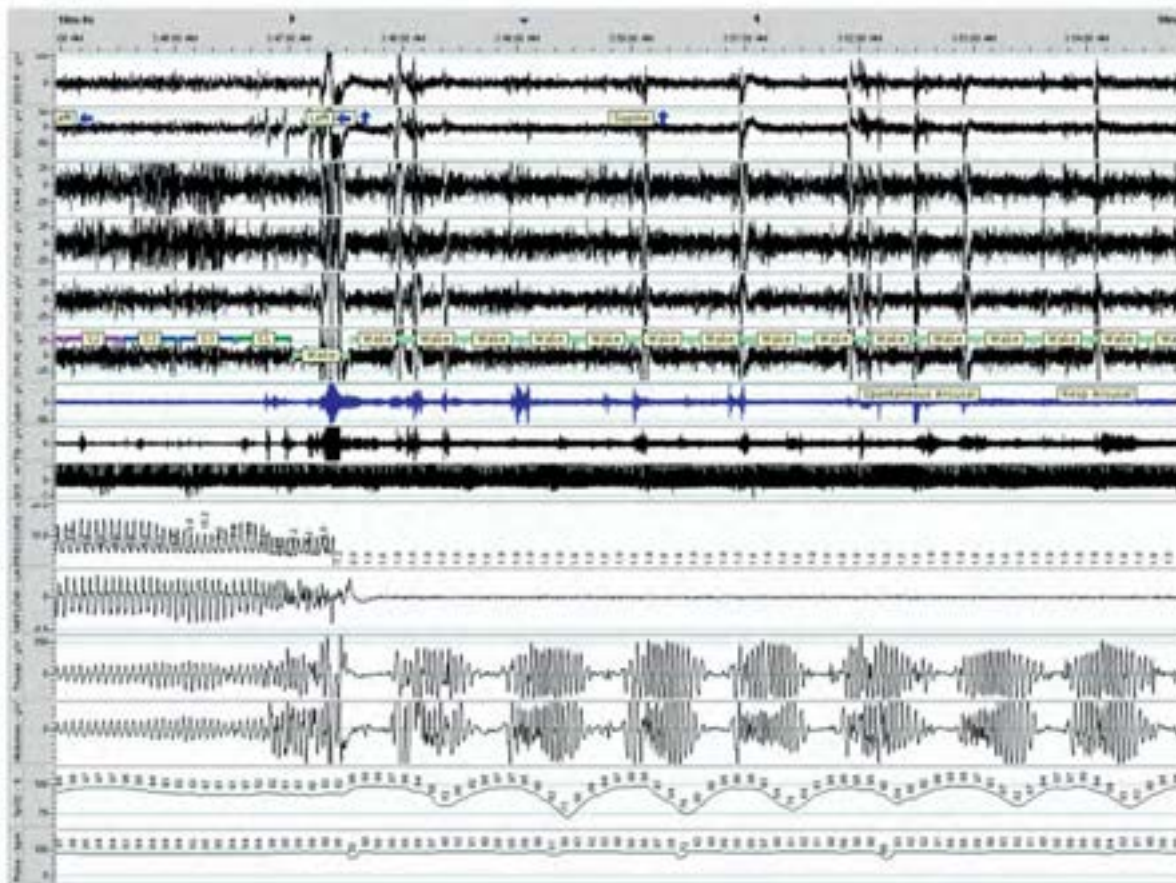
La mayoría de las personas tienen dificultades para dormir o mantener el sueño en algunas ocasiones, causadas a menudo por problemas psíquicos o cambios repentinos de su entorno. El 35% de las personas refieren dificultades intermitentes para dormir, y el 10%, insomnio crónico. Las mujeres, las personas mayores y los pacientes con enfermedades psiquiátricas o médicas crónicas se encuentran predisuestos al insomnio. El insomnio también es más habitual en personas con un nivel socioeconómico más bajo y pocos estudios. Los pacientes con rasgos conductuales, como tendencia obsesivo-compulsiva, rumiación frecuente o estrategias inadecuadas de afrontamiento, también corren más riesgo de insomnio.

BIOPATOLOGÍA

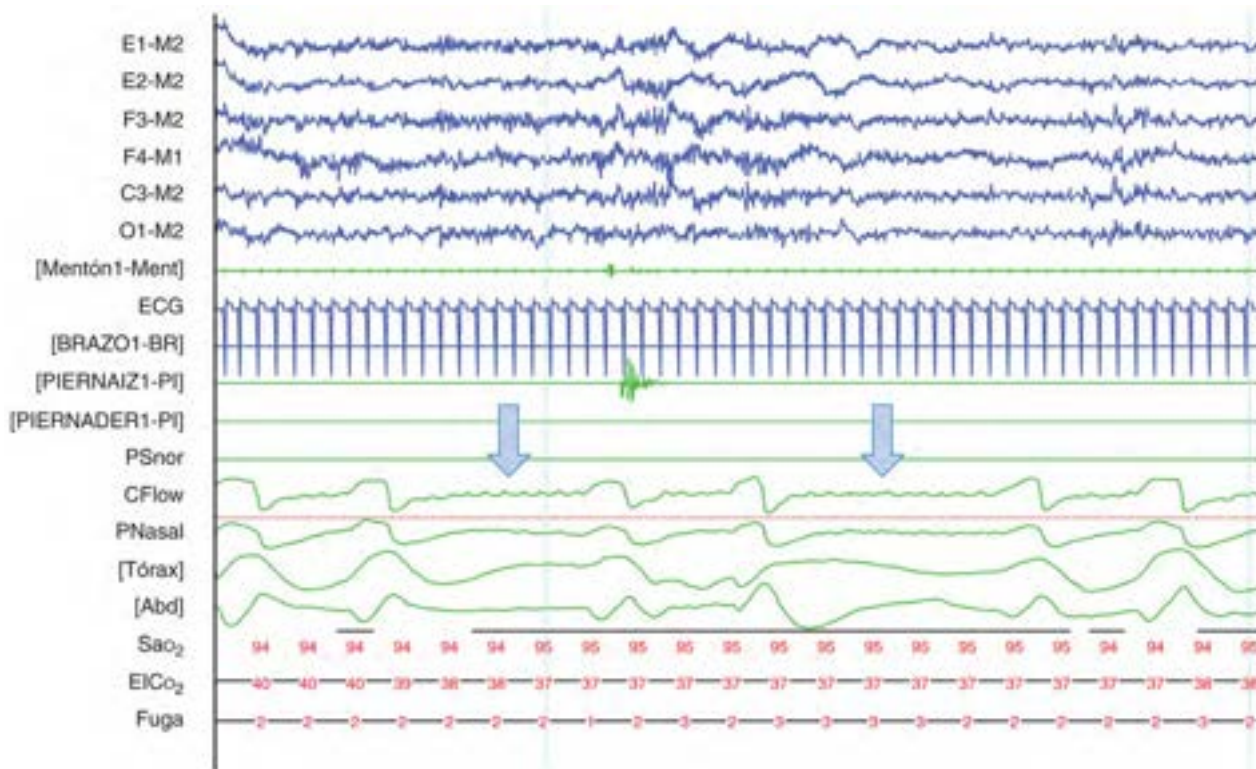
Los pacientes con insomnio suelen referir durante la historia clínica indicios acerca de los mecanismos de su insomnio. Los estudios sobre pacientes con insomnio revelan que estas personas muestran una hipervigilia con aumento del metabolismo cerebral durante el sueño NREM. En la mayoría de los casos concurren múltiples factores al insomnio, entre ellos características predisponentes, episodios precipitantes y conductas de inadaptación que lo perpetúan. Muchos pacientes sufren un trastorno psiquiátrico asociado (cap. 369) o problemas psicológicos o médicos. Los pacientes con depresión o ansiedad pueden sufrir insomnio durante años antes de que se manifiesten otras características del trastorno afectivo. Los pacientes con insuficiencia orgánica, como insuficiencia cardíaca, suelen referir insomnio y les cuesta seguir en la cama por los problemas respiratorios. El síndrome de piernas inquietas, el dolor de cualquier origen y las enfermedades que limitan la movilidad (p. ej., distrofia muscular [cap. 393] o enfermedad de Parkinson [cap. 381]) pueden interrumpir el sueño. Los horarios de sueño también se ven influidos por enfermedades (p. ej., demencia [cap. 374], en la que las anomalías del ritmo circadiano fomentan los despertares nocturnos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paciente o los compañeros de cama dan a veces pistas del entorno deficiente de sueño, la inadaptación, el estrés psicológico, enfermedades psiquiátricas o neurológicas, trastornos primarios del sueño u otros problemas médicos causantes de insomnio. El insomnio lo pueden desencadenar sucesos que modifican el horario de las actividades o cambios en la medicación. Los sucesos desencadenantes no siempre desempeñan un papel importante en el insomnio a largo plazo, pero dan pistas importantes para prevenir la reaparición del insomnio. Cuando el insomnio persiste, muchos pacientes adoptan conductas que lo perpetúan. Las conductas diurnas o nocturnas de inadaptación comprenden el consumo excesivo de cafeína o alcohol durante el día, ver la televisión o jugar a videojuegos en la cama, o acostarse poco después de comer o hacer ejercicio. Un subgrupo de pacientes muestra rumiación o incluso fobia al sueño. Esta expectativa de un mal sueño genera aprehensión hacia el sueño y puede perpetuar rituales de sueño contraproducentes. Estas conductas de inadaptación se convierten en la característica predominante del subtipo de insomnio psicofisiológico (tabla 377-5).



E-FIGURA 377-6. Esta época de un trazado polisomnográfico muestra a un paciente con insuficiencia cardíaca y respiración de Cheyne-Stokes durante el sueño con el típico aumento y disminución del esfuerzo respiratorio, el flujo de aire y la saturación de O₂, y apneas centrales repetitivas (flechas azules). La respiración de Cheyne-Stokes se ve al final de la servoventilación aplicada al principio del registro.



E-FIGURA 377-7. Esta época corresponde a un registro polisomnográfico de episodios repetidos de apnea central del sueño (flechas azules). El paciente no tiene ningún movimiento torácico, lo cual denota un episodio central.

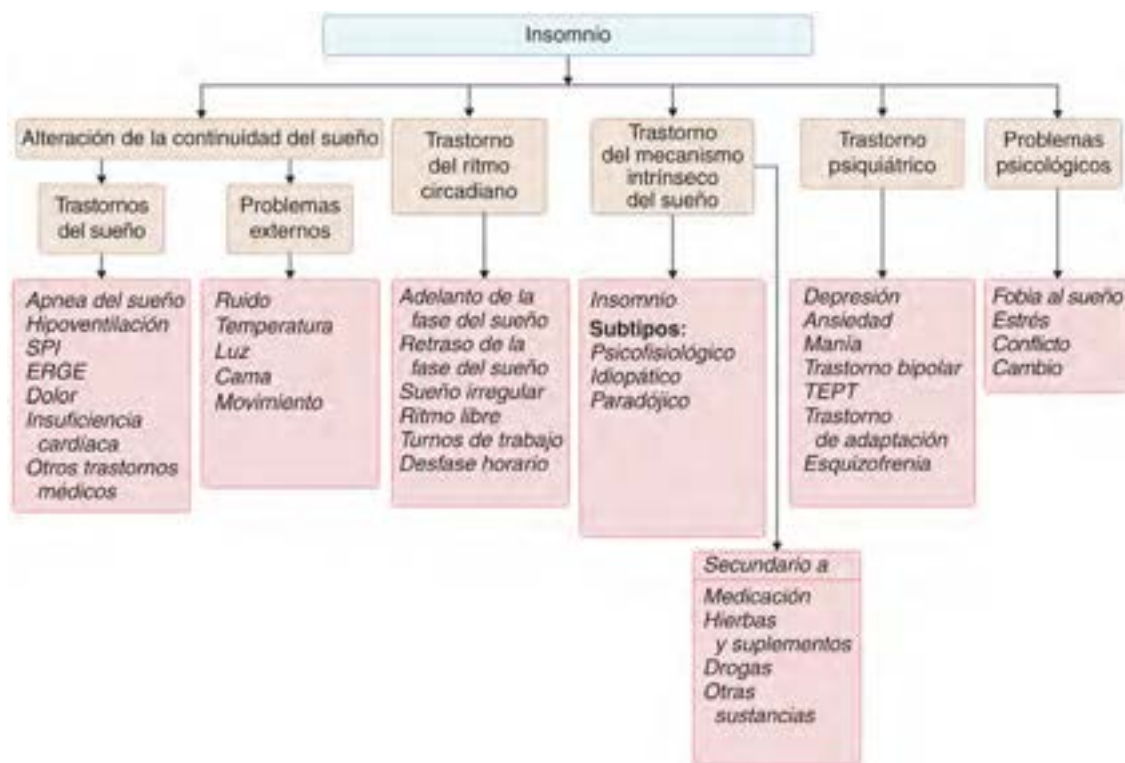


FIGURA 377-6. Diagnóstico diferencial del insomnio. ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; SPI, síndrome de piernas inquietas; TEPT, trastorno por estrés postraumático.

TABLA 377-5 CLASIFICACIÓN DEL INSOMNIO DEL ADULTO

INSOMNIO

Subtipos:

Insomnio psicofisiológico: conductas inadaptadas condicionadas como respuesta a la asociación del entorno de la cama o los pensamientos a la hora de acostarse con una mayor excitación; los pacientes normalmente duermen mejor en un entorno diferente, como en las vacaciones

Insomnio idiopático: insomnio de inicio en la lactancia o infancia, de curso persistente e incesante y sin mejoría con el cambio de ambiente

Insomnio paradójico (percepción errónea del estado de sueño): insomnio caracterizado por una discordancia llamativa entre la descripción de la duración del sueño realizada por el paciente y los hallazgos polisomnográficos objetivos

INSOMNIO ASOCIADO A

Insomnio de adaptación: asociado a un factor estresante psicosocial agudo o activo

Higiene deficitaria del sueño: asociada a hábitos de vida que impiden dormir

Insomnio asociado a un trastorno psiquiátrico activo, como ansiedad o depresión

Insomnio asociado a un trastorno médico, como insuficiencia renal, insuficiencia hepática, dolor crónico, tos nocturna o disnea, o con focos de calor

Insomnio causado por un medicamento o sustancia: secundario al consumo o a la interrupción de medicamentos, drogas de abuso, alcohol o cafeína

Algunos pacientes ni siquiera se dan cuenta de que están dormidos. Las personas con el subtipo de insomnio paradójico presentan un sueño fisiológico normal, pero no se dan cuenta de que han dormido. Otros pacientes sostienen una expectativa poco realista de que el sueño no se puede interrumpir por ningún despertar o que necesitan dormir un número determinado de horas.

El subtipo menos común de insomnio idiopático comienza en la infancia y prosigue de por vida en forma de dificultad para dormir. Estos pacientes quizá cuenten con mecanismos deficitarios de sueño. Registrar el horario del insomnio durante el período de sueño ayuda en ocasiones. La dificultad para conciliar el sueño sugiere una demora de la fase de sueño, y el insomnio con el despertar matinal temprano, una depresión o un adelanto de la fase de sueño. La documentación de los cambios de hora (p. ej., desfase horario o trabajo por turnos) permite establecer los vínculos con los problemas circadianos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del insomnio se basa en la historia clínica: el paciente cuenta que la dificultad para dormir provoca secuelas durante el día (fig. 377-6).¹¹ Aunque un paciente

pueda manifestar más de un subtipo de insomnio, no hay evidencia de que la terapia dependa del subtipo.

Durante la anamnesis se recogerá la agenda del paciente durante las 24 h, las comidas y el consumo de cafeína, tabaco y medicamentos; el entorno de sueño; las actitudes sobre el sueño, y la experiencia de sueño. Además, la anamnesis detallada relatada por el compañero de cama revela en ocasiones características que el paciente desconoce, como ronquidos, movimientos de las extremidades y hábitos de sueño. Se pedirá a los pacientes que durante 2 semanas lleven un diario de sus acontecimientos diarios: a menudo se advertirán patrones específicos o pistas que orientarán las intervenciones. La polisomnografía solo está indicada si el paciente refiere síntomas de apnea del sueño o no responde a los ensayos terapéuticos.

TRATAMIENTO

Tto

Por lo general, el insomnio se trata como un trastorno único, aunque se haya dividido en subtipos (tabla 377-6), pero, para que el tratamiento surta efecto, es preciso determinar los factores contribuyentes. El tratamiento es múltiple y abarca una mejora de las conductas favorecedoras del sueño, la corrección de los factores que lo perpetúan y la prescripción de hipnóticos cuando proceda. Todo paciente con insomnio practicará rutinas que fomenten buenos hábitos de sueño y de vigilia. La terapia cognitivo-conductual brinda éxito a largo plazo en el insomnio (v. tabla 377-6).¹² El apartado cognitivo se centra en reestructurar las creencias sobre el sueño, mientras que las terapias conductuales lo hacen en acciones que pueden mitigar las conductas de inadaptación y fomentar mejores conductas de sueño: técnicas de relajación progresiva, control de estímulos o restricción del sueño o del tiempo en la cama (tabla 377-7).

Los hipnóticos se aplican sobre todo para el tratamiento a corto plazo junto con la terapia cognitivo-conductual (v. tabla 377-7).¹² Los preparados con un inicio rápido de los efectos de una semivida corta suelen utilizarse para abordar las dificultades para conciliar el sueño, mientras que los que tienen una semivida más larga o de liberación continua se utilizan para mantener el sueño. Las benzodiazepinas son los preparados preferidos de primera línea, pero en el insomnio se pueden utilizar también un agonista de los receptores de la melatonina (ramelteón, 8 mg) y antidepresivos (v. tabla 369-5). Un medicamento más reciente, el suvorexant (10-20 mg), mejora el sueño bloqueando la hipocretina, con lo que mantiene el sueño.¹³ En los pacientes con insomnio y depresión o ansiedad asociadas, la combinación del uso a corto plazo de un hipnótico, como una benzodiazepina, y de un antidepresivo o ansiolítico a largo plazo, resulta preferible a cualquiera de las dos terapias por separado, tanto para el insomnio como para el trastorno afectivo.¹⁴

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes mejorarán, aunque algunos recaerán. El insomnio rebelde suele preluar un trastorno afectivo (cap. 369). Salvo en los escasísimos pacientes con insomnio familiar mortal inducido por priones (cap. 387), la esperanza de vida de los pacientes con insomnio disminuye solo ligeramente.

Trastornos del ritmo circadiano

DEFINICIÓN

Los trastornos del ritmo circadiano desajustan el ciclo de sueño-vigilia de la persona y el ciclo día-noche natural. Los síntomas patológicos deben persistir o recidivar, y el paciente debe sufrir alguna anomalía social, ocupacional o de otro tipo. Estas personas refieren insomnio, somnolencia diurna excesiva o ambos. El trastorno del ritmo circadiano de sueño y vigilia se clasifica de ordinario comparando el ritmo del paciente con el día natural. Los trastornos del ritmo circadiano de sueño y vigilia se subtipifican como adelanto de fase (acostarse y levantarse temprano), retraso de fase (acostarse y levantarse tarde), tipo irregular (no hay patrón claro) y tipo de ritmo libre (ritmo que no se adapta al entorno). Los trastornos inducidos incluyen el desfase horario y el

TABLA 377-6 TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS DEL INSOMNIO

TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL con o sin terapia de relajación (referencia) Combinación de las modalidades múltiples indicadas a continuación
TERAPIA DE CONTROL DE ESTÍMULOS (referencia) Acuéstese solo si tiene sueño Utilice el dormitorio solo para dormir y para mantener relaciones sexuales Si no logra dormirse en 15-20 min, acuda a otra habitación para leer o realizar otras actividades tranquilas y regrese a la cama solo cuando tenga sueño; repita esta estrategia si fuera necesario Siga un horario de vigilia regular, con independencia de la duración del sueño Evite las siestas diurnas
TERAPIA DE RESTRICCIÓN DEL SUEÑO (guía) Reduzca el tiempo que pasa en la cama a la duración total estimada de sueño (mínimo: 5 h) Alargue cada semana en 15 min el tiempo que pasa en la cama si el paciente cree que la eficiencia del sueño llega como mínimo al 85% (relación entre el tiempo de sueño y el tiempo que permanece tumbado en la cama)
TERAPIA DE RELAJACIÓN (referencia) Componente físico: relajación muscular progresiva, entrenamiento autógeno Componente mental: reduzca los pensamientos intrusivos a través de la imaginación, la meditación o la hipnosis
INTENCIÓN PARADÓJICA (guía para corregir las dificultades para conciliar el sueño) Indique al paciente que permanezca pasivamente despierto en la cama y evite cualquier esfuerzo para caer dormido
TERAPIA COGNITIVA (evidencia insuficiente como terapia única) Educación para modificar las creencias y actitudes inadaptadas o poco realistas sobre el sueño, como la de que se precisa un mínimo de 8 h de sueño al día para conservar la salud
EDUCACIÓN SOBRE LA HIGIENE DEL SUEÑO (evidencia insuficiente como terapia única) Corrección de factores extrínsecos y comportamientos que afectan al sueño, como la modificación del entorno (mascotas, música o televisión); temperatura del dormitorio; colocación de un reloj en la cabecera de la cama; consumo de alcohol, nicotina o caféina; ausencia de ejercicio o ejercicio excesivo antes de acostarse

trabajo por turnos. Otro problema relacionado con el ritmo circadiano, el síndrome de alimentación nocturna, afecta al ciclo gastrointestinal: la persona consume más de la mitad de su ingesta calórica después de las 21:00.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la prevalencia de los trastornos del ritmo circadiano. Algunos patrones de sueño parecen inherentes a ciertos grupos de edad. Los problemas de adelanto de la fase del sueño son más habituales en la tercera edad, y los de retraso de la fase del sueño, en la adolescencia. El cambio intencionado del ritmo circadiano, como el trabajo por turnos o el desfase horario, es un hecho frecuente. Aunque el 30% de las fuerzas laborales de EE. UU. trabaja de noche o por turnos, solo un tercio sufren un trastorno clínico del ritmo circadiano. El ritmo circadiano libre es más habitual entre las personas ciegas: el 25% padecen este trastorno. El trastorno irregular del sueño y la vigilia se da más en pacientes con enfermedades neurodegenerativas y constituye a veces un síntoma temprano.

BIOPATOLOGÍA

Los trastornos del ritmo circadiano de sueño y vigilia podrían ser más frecuentes en nuestra sociedad, que ofrece estímulos constantes para estar despiertos durante las 24 h. Los adolescentes son más vulnerables a los efectos de la luz vespertina sobre el retraso de fase. El «reloj maestro» humano reside en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y sincroniza los relojes periféricos del organismo posiblemente a través de la melatonina. El 10% de los genes se expresan con los ritmos circadianos. Las anomalías en los genes del reloj genético podrían contribuir a los trastornos del ritmo circadiano. Las variaciones en los genes *Clock*, *Per2* y *Per3* parecen influir en la preferencia matutina/vespertina. El tipo de adelanto de la fase de sueño se ha asociado con la mutación S662G de *Per2* y la mutación T44A de *Ckl1d*, mientras que el tipo de retraso de la fase de sueño se asocia a las mutaciones V647G de *Per3* y S408N de *Ckl1e*. Esta última mutación también se vincula al tipo libre. El tipo libre de los ciegos parece relacionado con la pérdida de las aferencias de las células ganglionares fotorreceptoras hacia el hipotálamo y no con la propia retina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con trastornos del ritmo circadiano suelen referir insomnio y/o somnolencia excesiva y podrían sufrir privación de sueño al tratar de mantener horarios incompatibles con sus relojes internos.¹³ Algunas personas «se recuperan» los fines de semana durmiendo durante su horario favorito. Una vez que cae dormido, el paciente duerme bien. Los trastornos del ritmo circadiano de sueño y vigilia se asocian a un mayor riesgo de accidentes y a un deterioro de la calidad de vida.

Los pacientes con retraso de la fase de sueño suelen experimentar problemas para dormir y no caen dormidos hasta más de 2 h después de acostarse (e-fig. 377-8A). Luego, tienen problemas para despertarse por la mañana y prefieren despertarse tarde. Los pacientes con un adelanto de las fases del sueño se duermen pronto por la noche y se despiertan varias horas antes que los madrugadores (e-fig. 377-8B). Los pacientes indican que se despiertan muy pronto por la mañana y que no logran mantenerse despiertos cuando cae la tarde. El ritmo circadiano libre prosigue a intervalos de 24,3 a 25 h. En este trastorno, también conocido como trastorno de un ritmo de sueño y vigilia distinto a 24 h, los pacientes alternan episodios de insomnio con otros de somnolencia excesiva, dependiendo de la fase del ciclo endógeno de sueño y vigilia. Este trastorno puede confundirse con una hipersomnia periódica. Los pacientes del tipo irregular presentan tanto somnolencia excesiva como insomnio, con un funcionamiento defectuoso y una sensación menguada de bienestar¹⁴ durante la vigilia.

TABLA 377-7 MEDICACIÓN PARA EL INSOMNIO

NOMBRE	DOSIS	HORA DE LA DOSIS	INDICACIÓN DE LA FDA	EFFECTOS SECUNDARIOS HABITUALES	SEMIVIDA	MECANISMO
Zolpidem SL	1,75-10 mg	Hora de acostarse	Sí	Somnolencia, amnesia, caídas, parasomnias	1-2 h	Agonista de los receptores de las benzodiazepinas (BZRA)
Zolpidem reg	5-10 mg	Hora de acostarse	Sí	Somnolencia, amnesia, caídas, parasomnias	1-2 h	BZRA
Zolpidem CR	6,25-12,5 mg	Hora de acostarse	Sí	Somnolencia, amnesia, caídas	1-2 h, pero liberación continuada	BZRA
Temacepam	7,5-30 mg	Hora de acostarse	Sí	Somnolencia, mareos	8-10 h	Benzodiazepina
Zaleplón	5-20 mg	Hora de acostarse	Sí	Somnolencia, mareos, parasomnias	1 h	BZRA
Eszopiclona	1-3 mg	Hora de acostarse	Sí	Somnolencia, mareos	4-8 h	BZRA
Doxepina	3-6 mg	Hora de acostarse	Sí	Somnolencia, mareos, náuseas	17 h	Antagonista de los receptores de la histamina
Mirtazapina	7,5-15 mg	Hora de acostarse	No	Somnolencia, mareos, aumento de peso	20 h	Antagonista de los receptores de la histamina
Ramelteón	4-8 mg	Hora de acostarse	Sí	Somnolencia, dolor de cabeza	1-2 h	Agonista de los receptores de la melatonina
Suvorexant	10-20 mg	Hora de acostarse	Sí	Somnolencia	12 h	Bloquea la orexina

FDA, Food and Drug Administration de EE. UU.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de un trastorno del ritmo circadiano se realiza por la anamnesis y un diario de sueño de 2 semanas o un registro actigráfico. Las personas sanas pueden comportarse como «gallos» o «búhos», así que el diagnóstico obliga a documentar el impacto negativo del ritmo circadiano en la calidad de vida.

TRATAMIENTO

Tto

Casi toda la terapia persigue alinear el ritmo circadiano desordenado con el horario deseado de sueño y vigilia. El cambio de horario, conocido como cronoterapia, se puede lograr mediante un retraso o adelanto gradual del horario deseado, y luego servirse de señales para mantener ese horario.

El ritmo circadiano se muestra sensible a las señales temporales solo si dichas señales aparecen en un momento apropiado del ritmo circadiano endógeno. Si se toma como referencia el nadir del ciclo de temperatura (suele ocurrir unas 2 h antes del despertar natural), la luz brillante, el ejercicio, la comida y las relaciones sociales que suceden antes del nadir de temperatura retrasarán el ciclo, mientras que la aplicación de estos estímulos después del nadir adelantará el ciclo. La melatonina ejerce un efecto contrario y suele adelantar el ciclo si se administra de 4 a 6 h antes del inicio del sueño. La terapia de melatonina podría retrasar el ciclo si se toma después del nadir de temperatura.

Una vez que se realinea el ritmo circadiano, los pacientes se beneficiarán si mantienen de manera estricta el horario y las señales temporales que refuerzan el nuevo horario circadiano. Los hipnóticos y los estimulantes a corto plazo se emplean con frecuencia para facilitar la adaptación, pero no realinean el ritmo circadiano.

Parasomnia**DEFINICIÓN**

Las parasomnias son episodios conductuales no deseables o fenómenos vivenciales que ocurren en la conciliación, durante el sueño o al despertar. Estos episodios comprenden movimientos, conductas, emociones, percepciones, sueños y actividades anómalas del sistema nervioso autónomo. Las parasomnias suelen subdividirse según si surgen en el sueño NREM, se relacionan con el sueño REM o tienen otro carácter. Los episodios NREM abarcan el trastorno alimentario relacionado con el sueño y trastornos del despertar (sonambulismo, terrores nocturnos y despertares confusionales). Las parasomnias relacionadas con el sueño REM comprenden el trastorno por pesadillas, el trastorno conductual durante el sueño REM y la parálisis recurrente del sueño.

EPIDEMIOLOGÍA

El 3% de los adultos y el 15% de los niños manifiestan una conducta anómala relacionada con el sueño. Si bien algunas parasomnias, como los trastornos del despertar del sueño NREM (sonambulismo, terrores nocturnos y despertares confusionales), afectan más a los niños, las parasomnias relacionadas con el sueño REM, como el trastorno por pesadillas, son comunes a todas las edades y resultan particularmente frecuentes en quienes tienen un trastorno de estrés postraumático (cap. 369). El trastorno conductual del sueño REM, otra parasomnia relacionada con el sueño REM, se da más en los ancianos y podría preceder a otras características de los trastornos neurodegenerativos de la sinucleinopatía, como la enfermedad de Parkinson (cap. 381), la demencia por cuerpos de Lewy (cap. 374) y la atrofia multisistémica (cap. 381).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La anamnesis es el pilar diagnóstico de la mayoría de las parasomnias. Las características principales son la edad de inicio, la hora de la noche en la que se manifiestan los episodios, la memoria de los episodios y los antecedentes familiares (tabla 377-8). Como las parasomnias NREM son una mezcla de sueño profundo NREM con el estado de vigilia, estos episodios suceden, sobre todo, en el primer tercio de la noche, se asocian a poca o ninguna memoria del episodio y no resultan estereotipados. Hay más probabilidades de que estos episodios ocurran tras la privación de sueño, la ingestión de alcohol, la pernoctación en ambientes extraños y en presencia de trastornos asociados que predisponen al despertar, como la apnea del sueño. Durante la vigilia, el estado neurológico y psiquiátrico de los pacientes es normal.

El trastorno conductual del sueño REM suele comenzar a finales de la edad adulta, pero puede aparecer en la infancia. En este trastorno, desaparece la atonía muscular del sueño REM y, por tanto, el paciente actúa durante sus sueños llegando incluso dañarse a sí mismo o a su pareja de cama.¹⁵ Esta actividad motriz no estereotipada se asocia a menudo al recuerdo vívido de un sueño que se correlaciona con el comportamiento presenciado. En la última mitad de la noche, los pacientes suelen mostrar varios episodios. Este trastorno del comportamiento está provocado en ocasiones por medicamentos, como antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa e inhibidores de la recaptación de la serotonina.

El diagnóstico se basa en la actividad electromiográfica excesiva documentada durante el sueño REM y la representación conocida durante el sueño. Si el paciente exhibe un comportamiento motor estereotipado durante el sueño, en lugar del comportamiento no estereotipado característico del trastorno del comportamiento del sueño REM, se barajará la posibilidad de una epilepsia (cap. 375). El trastorno crónico de la conducta

TABLA 377-8 CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS EPISODIOS NOCTURNOS

TRASTORNO	SÍNTOMAS	HORA DE LA NOCHE	DURACIÓN	FRECUENCIA	ESTEREOTIPO	MEMORIA	HALLAZGOS POLISOMNOGRÁFICOS
Sonambulismo	Comportamientos lentos, deliberados y complejos	Primera mitad del período de sueño	Segundos a minutos	Menos de uno por noche o menos	No	Ninguno o recuerdo parcial vago	Despertar del sueño de ondas lentas
Terrores nocturnos	Gritos penetrantes, seguidos de una respuesta de lucha o huida	Primera mitad	Segundos a minutos	Menos de uno por noche o menos	No	Ninguno o recuerdo parcial vago	Despertar del sueño de ondas lentas
Despertares confusionales	Variación de comportamientos inusuales con el despertar repentino	En cualquier momento	Segundos a minutos	Menos de uno por noche o menos	No	Ninguno o recuerdo parcial vago	Despertar del sueño de ondas lentas
Alimentación relacionada con el sueño	Ingestión de alimentos ricos en calorías o poco habituales de manera desordenada	Primera mitad	Minutos	Puede ocurrir cada noche	No	Ninguno o recuerdo parcial vago	Despertar habitual del sueño NREM
Pesadillas	Sueños aterradores asociados a ansiedad	Segunda mitad	Segundos a minutos	Variable	No, pero podría contener un tema común	Sí	Los episodios ocurren durante el sueño REM
Trastorno de conducta del sueño REM	Representación durante el sueño, en ocasiones agresiva	Segunda mitad	Segundos	Varios episodios por noche	No	Sí	Actividad EMG excesiva durante el sueño REM
Trastorno rítmico del movimiento	Balaneo, golpes con la cabeza	Casi al comienzo del sueño, pero puede ocurrir durante toda la noche	Minutos a horas	Varios episodios por noche	Sí	Sí	Movimiento rítmico durante la transición de la vigilia al sueño
Catatrenia	Gemidos nocturnos prolongados	Intermitente durante toda la noche	Minutos a horas	Varias	Sí	No	Gemidos y lamentos espiratorios prolongados, con una frecuencia respiratoria reducida
Síndrome de explosión en la cabeza	Ruido de explosión fuerte e indoloro dentro de la cabeza	Cerca del comienzo del sueño	Segundos	Rara, en general infrecuente	Sí	Sí	De ordinario, los episodios se inician al poco de dormir

EMG, electromiograma; NREM, sueño sin movimientos oculares rápidos; REM, sueño con movimientos oculares rápidos.

del sueño REM se ha relacionado con la aparición posterior de enfermedad de Parkinson (cap. 381), atrofia multisistémica (cap. 381) y demencia por cuerpos de Lewy (cap. 374), de modo que los pacientes deberían someterse a una exploración neurológica detallada en busca de manifestaciones subclínicas.

Otros episodios nocturnos se presentan como fenómenos sensoriales o movimientos relacionados con el sueño. Las pesadillas son sueños que agitan las emociones y se asocian a miedo, ansiedad, ira o tristeza. Las pesadillas aparecen más veces después de un episodio psíquico perturbador, pero también pueden ocurrir tras la toma de antihipertensivos, antidepresivos o agonistas de la dopamina. El síndrome de «explosión en la cabeza» es una percepción indolora de un sonido fuerte o la sensación de explosión, en general durante el sueño ligero. El bruxismo es un trastorno en el que se aprieta la mandíbula o rechinan los dientes y produce daños dentales o dolores de cabeza. El trastorno del movimiento rítmico se asocia a un balanceo del cuerpo o golpeteo de la cabeza durante la transición de la vigilia al sueño.

Los pacientes que sufren episodios nocturnos con manifestaciones atípicas, riesgo de daño, signos o síntomas de otros trastornos del sueño o somnolencia diurna excesiva se someterán a una videopolisomnografía en el laboratorio, con registro ampliado del EEG si se baraja la posibilidad de convulsiones.

TRATAMIENTO

Tto

La terapia se centrará primero en la seguridad de las personas capaces de dañarse a sí mismas o a otros (p. ej., colocando la cama en el suelo, bloqueando las ventanas o trasladando el dormitorio del paciente a la planta baja): se reducirán los factores que puedan provocar episodios como la parasomnia NREM al inducir el despertar, y se evitarán los factores desencadenantes, como la privación del sueño, el alcohol y los hipnóticos de corta acción. Se ha ensayado con éxito variable el tratamiento farmacológico con clonacepam (0,5-2 mg) y antidepresivos tricíclicos (v. tabla 369-5) en las parasomnias NREM. El tratamiento de la apnea del sueño reduce tanto los episodios NREM como los REM. La mayoría de los pacientes con un trastorno de conducta del sueño REM responden bien al clonacepam (0,25-3 mg) o a la melatonina (3-20 mg). El trastorno del movimiento rítmico no suele responder a la medicación. Las pesadillas pueden responder a la eliminación de la sustancia provocadora o requerir prazosina (5-15 mg) o terapia de entrenamiento de la imaginación.

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

El síndrome de piernas inquietas (cap. 392) se caracteriza por cuatro características esenciales: incomodidad o necesidad impulsiva de mover las piernas, empeoramiento con el descanso, mejora con el movimiento y empeoramiento nocturno. Algunos pacientes con el síndrome de piernas inquietas refieren que la molestia resulta una tortura, los debilita y los obliga a caminar o a mover sin cesar las piernas hasta primera hora de la mañana. Algunos notan que sus piernas se mueven solas, lo cual revela un movimiento periódico de las extremidades durante la vigilia. Del 85 al 90% de los pacientes con síndrome de piernas inquietas presentarán movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño, pero solo una minoría cumplirá los criterios clínicos del síndrome de piernas inquietas.

Los tratamientos del síndrome de piernas inquietas, autorizados por la Food and Drug Administration de EE. UU., consisten en agonistas de la dopamina (pramipexol, 0,125-1,5 mg, o ropinirol, 0,25-3 mg), rotigotina transdérmica (1-3 parches/24 h) y medicamentos gabapentinoides (p. ej., gabapentina-enacarbilo, 600-1.800 mg). Los agonistas de la dopamina aumentan a veces la intensidad y la duración de los síntomas diarios; en estos casos, se retirará con cuidado la medicación y se ensayará otro preparado, como la pregabalina (25-300 mg al día). En algunos pacientes, el síndrome de piernas inquietas se ha relacionado con bajos niveles de hierro en el sistema nervioso central, y podrían mejorar con reemplazo de hierro. Los síntomas más rebeldes requieren opiáceos de manera crónica (v. tabla 27-4).

Grado A

Bibliografía de grado A

- Dauvilliers Y, Roth T, Guinata D, et al. Effect of sodium oxybate, modafinil, and their combination on disrupted nighttime sleep in narcolepsy. *Sleep Med.* 2017;40:53-57.
- Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol.* 2019;85:359-370.
- Philip P, Chaufton C, Taillard J, et al. Modafinil improves real driving performance in patients with hypersomnia: a randomized double-blind placebo-controlled crossover clinical trial. *Sleep.* 2014;37:483-487.
- Corral J, Sánchez-Quiroga MÁ, Carmona-Bernal C, et al. Conventional polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea. Noninferiority, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:1181-1190.
- Howard ME, Piper AJ, Stevens B, et al. A randomised controlled trial of CPAP versus non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome. *Thorax.* 2017;72:437-444.
- Masa JF, Mokhlesi B, Benitez I, et al. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393:1721-1732.

- Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2017;318:156-166.
- Schwartz M, Acosta L, Hung YL, et al. Effects of CPAP and mandibular advancement device treatment in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2018;22:555-568.
- Woodson BT, Soose RJ, Gillespie MB, et al. Three-year outcomes of cranial nerve stimulation for obstructive sleep apnea: the STAR trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154:181-188.
- Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2015;373:1095-1105.
- Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, et al. Transvenous neurostimulation for central sleep apnea: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388:974-982.
- Ritterband LM, Thorndike FP, Ingersoll KS, et al. Effect of a web-based cognitive behavior therapy for insomnia intervention with 1-year follow-up: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2017;74:68-75.
- Herring WJ, Connor KM, Snyder E, et al. Suvorexant in patients with insomnia: pooled analyses of three-month data from phase-3 randomized controlled clinical trials. *J Clin Sleep Med.* 2016;12:1215-1225.
- Manber R, Buysse DJ, Edinger J, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia combined with antidepressant pharmacotherapy in patients with comorbid depression and insomnia: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2016;77:e1316-e1323.
- García-Borreguero D, Allen R, Hudson J, et al. Effects of rotigotine on daytime symptoms in patients with primary restless legs syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2016;32:77-85.
- Allen RP, Chen C, García-Borreguero D, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med.* 2014;370:621-631.
- Deng Y, Wu J, Jia Q. Efficacy of intravenous iron sucrose in hemodialysis patients with restless legs syndrome (RLS): a randomized, placebo-controlled study. *Med Sci Monit.* 2017;23:1254-1260.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

378

APROXIMACIÓN A LAS ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

LARRY B. GOLDSTEIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

El término *enfermedad cerebrovascular* se refiere a un grupo de trastornos en los cuales ocurre una lesión del encéfalo o la médula espinal de causa vascular. El inicio generalmente es abrupto, pero también puede ser insidioso. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y extensión de la lesión de estructuras neurológicas.¹ Aunque los factores de riesgo y los tratamientos pueden superponerse, las enfermedades cerebrovasculares se dividen fisiopatológicamente en aquellas en las que una insuficiencia del aporte sanguíneo causa una lesión isquémica y aquellas en las que una hemorragia en el parénquima (hemorragia intracerebral o mucho más infrecuentemente hemorragia intramedular) o bien en el espacio entre las cubiertas pial y aracnoidea del encéfalo o la médula espinal (hemorragia subaracnoidea) causa una lesión neurológica directa, conduce a lesión isquémica secundaria o bien actúa como una lesión ocupante de espacio. La enfermedad cerebrovascular a menudo es tanto prevenible como tratable.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año cerca de 800.000 americanos tienen un accidente cerebrovascular, y aproximadamente un 75% son los primeros.² El accidente cerebrovascular es la causa subyacente de muerte en cerca de 130.000 americanos cada año, y corresponde aproximadamente a 1 de cada 20 muertes en el país.

Cuando se determina en términos de años saludables de vida perdidos atribuibles a enfermedad, la enfermedad cerebrovascular se sitúa en el séptimo lugar en EE. UU. y en el tercer lugar en el mundo.³ El accidente cerebrovascular, que es un término genérico para la enfermedad cerebrovascular, ha disminuido desde la tercera hasta la quinta causa principal de muerte en EE. UU. (después de las cardiopatías, el cáncer, las neumopatías crónicas y las lesiones/accidentes inintencionadas) debido a la espectacular reducción de mortalidad relacionada con accidentes cerebrovasculares y a la nueva clasificación de las enfermedades pulmonares. Desde 2004 hasta 2014, la tasa de muerte por accidente cerebrovascular ajustada por edad disminuyó en cerca del 30%, y el número real de muertes por accidente cerebrovascular disminuyó un 11%. Sin embargo, la reducción anual se ha ralentizado desde un 0,9% al año entre 2001 y 2007 hasta un 0,5% al año, y últimamente la mortalidad relacionada con accidentes cerebrovasculares en EE. UU. se ha elevado.⁴

La prevalencia global de accidente cerebrovascular se calcula en un 2,7%, y 7,2 millones de estadounidenses mayores de 20 años han tenido un accidente cerebrovascular. Incluso aunque la incidencia de accidentes cerebrovasculares ha disminuido considerablemente, en gran medida debido a una mejor prevención, la disminución de la frecuencia de mortalidad por casos, hasta hace poco, se ha mantenido razonablemente estable la prevalencia en la población.

El riesgo de accidente cerebrovascular generalmente aumenta con la edad y se duplica cada década después de los 55 años. Los síntomas congruentes con isquemia cerebral transitoria (accidente isquémico transitorio, AIT), en la que no existe evidencia de lesión tisular permanente, tienen un riesgo de accidente cerebrovascular hacia los 90 días del 9 al 17%. La oclusión de la vena retiniana incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular cerca de 2,6 veces en los siguientes 30 días.

Cerca del 60% de las muertes por accidente cerebrovascular se producen en mujeres, pero la frecuencia realmente es mayor en hombres afroamericanos. Se calcula que en EE. UU. alguien tiene un accidente cerebrovascular cada 40 s. Además, las personas negras, con bajo nivel educativo, los individuos que residen en la parte sudeste del país (el «cinturón del accidente cerebrovascular») y los individuos con un familiar de primer grado que han tenido un accidente cerebrovascular antes de los 65 años tienen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y una mayor mortalidad relacionada con el mismo. Los factores del estilo de vida que aumentan grandemente el riesgo de accidente cerebrovascular son mala dieta, falta de ejercicio (cap. 13), consumo de cigarrillos (cap. 29), exposición al humo del tabaco, obesidad (cap. 207) y exceso de consumo de alcohol (cap. 30). Entre las enfermedades médicas que aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular, la hipertensión (cap. 70) presenta el riesgo atribuible a la población más elevado.⁷ Otros

factores de riesgo son fibrilación auricular (cap. 58), diabetes (cap. 216), dislipidemia (cap. 195), estados inflamatorios, niveles elevados de homocisteína, lipoproteína (a) elevada, estenosis de arteria carótida, foramen oval permeable (cap. 61), otras cardiopatías congénitas, apnea del sueño (cap. 377) y enfermedad renal crónica. Los trastornos de coagulación (cap. 73), los anticonceptivos orales (cap. 225) y la cefalea migrañosa con aura (cap. 370) también pueden contribuir al riesgo. Las enfermedades mendelianas asociadas con accidente cerebrovascular son: 1) anemia falciforme (cap. 154); 2) encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica e accidente cerebrovascular (MELAS); 3) arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL; cap. 374); 4) enfermedad de Fabry (caps. 197 y 259), y 5) síndrome de Marfan (cap. 244). Además, la enfermedad poliquística renal autosómica dominante (cap. 118) se asocia con aneurismas intracraneales y displasia fibromuscular. La enfermedad de Ehlers-Danlos de tipo 4 (cap. 244) también se asocia con aneurismas intracraneales, así como con disección arterial cervical. Varios polimorfismos genéticos se han asociado también con accidentes cerebrovasculares (p. ej., variantes de los cromosomas 9p21 y 4q25), aunque estos marcadores genéticos aún no son clínicamente relevantes.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía

El conocimiento de la anatomía vascular y sus variantes normales, así como sus relaciones con la neuroanatomía funcional, puede aportar claves importantes para identificar la causa de los síntomas y signos cerebrovasculares en cada paciente individual, y también puede ayudar a orientar el tratamiento.

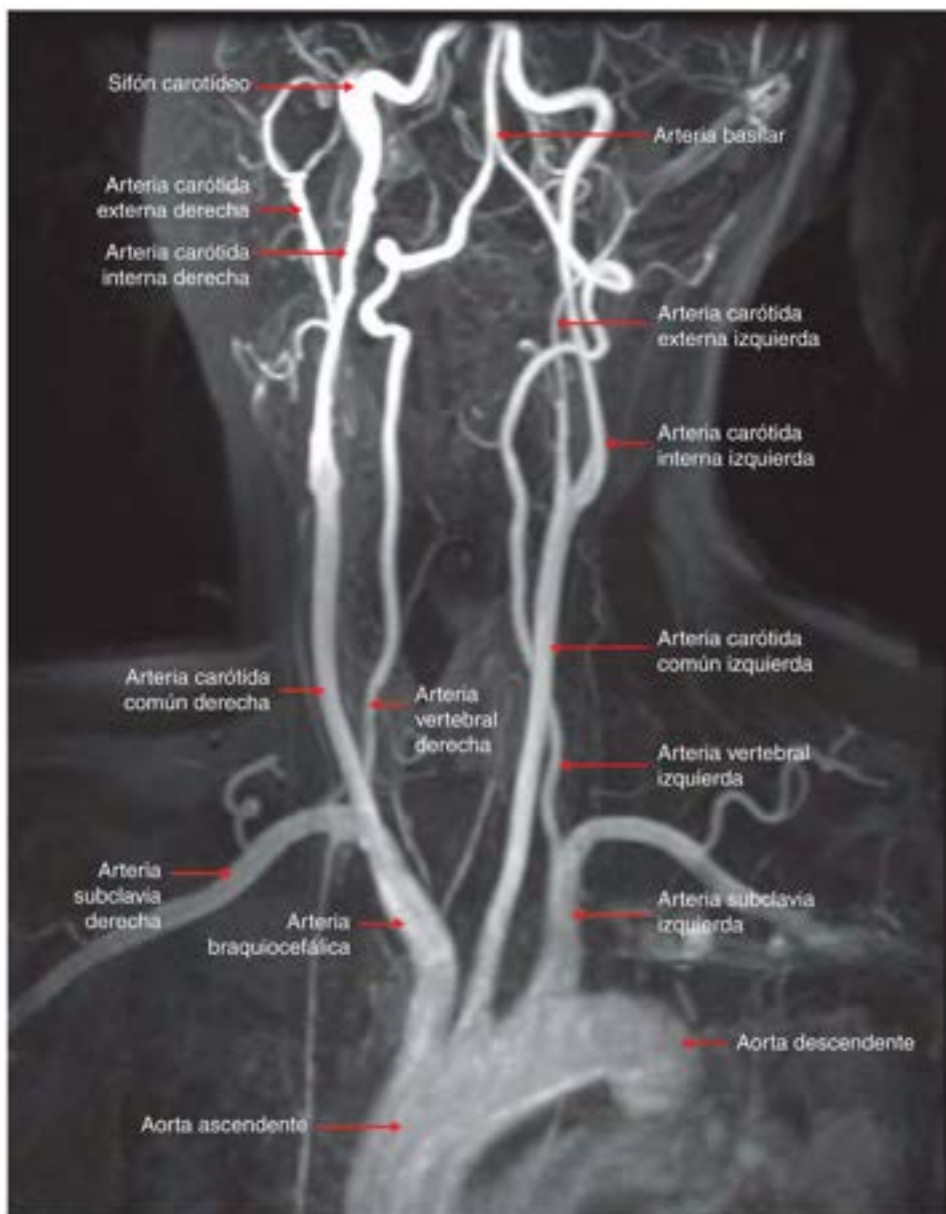


FIGURA 378-1. Angiografía por resonancia magnética del cayado aórtico de configuración normal.

Cayado aórtico

Normalmente el encéfalo está irrigado por las arterias carótidas y vertebrales pares (fig. 378-1). La arteria carótida común derecha se origina en el tronco braquiocefálico (arteria innominada), que posteriormente da lugar a la arteria subclavia derecha. La arteria vertebral derecha generalmente se origina en la porción proximal de la arteria subclavia derecha. La arteria carótida común izquierda generalmente se origina directamente en el cayado aórtico; pero en algunos individuos puede originarse en la porción proximal del tronco braquiocefálico (anatomía «bovina»). La arteria subclavia izquierda se origina en el cayado aórtico distal a la arteria carótida común izquierda y también da origen a la arteria vertebral izquierda.

Arterias carótidas internas

Las arterias carótidas comunes se bifurcan en arteria carótida interna y arteria carótida externa en el cuello, generalmente a la altura del cartílago tiroideos. La bifurcación puede producirse menos frecuentemente por encima del nivel inferior de la mandíbula o más baja en el cuello. La arteria carótida interna entra en el cráneo a través del agujero rasgado y viaja por el hueso petroso adyacente al oído interno. Después entra en el seno cavernoso, asciende en forma de S (sifón carotídeo), atraviesa la duramadre y finalmente se divide en arteria cerebral anterior y arteria cerebral media (fig. 378-2). La arteria oftálmica puede originarse de la arteria carótida interna en el sifón carotídeo, pero más frecuentemente se origina en la arteria carótida interna supraclinoidea, seguida por las arterias comunicante posterior y coroidea anterior.

Arterias carótidas externas

Al contrario que las arterias carótidas internas, las arterias carótidas externas tienen ramas extracraneales. Las arterias temporales superficiales (palpables por delante del oído externo) y las arterias faciales pueden anastomosarse con la circulación intracraneal

a través de ramas de la arteria oftálmica, lo que puede ser importante clínicamente en el seno de una oclusión de la arteria carótida interna proximal.

Arterias vertebrales

Aunque las arterias vertebrales generalmente se originan en las arterias subclavias, también pueden originarse en el cayado aórtico o en el tronco tirocervical. Frecuentemente entran en la apófisis transversa de C6, pero también pueden entrar a la altura de C4, C5 o C7. Salen por las apófisis transversas de C1, dan la vuelta hacia atrás por detrás de la articulación atlóaxoidea y después atraviesan la duramadre hacia el agujero magno. A nivel intracraneal, se unen característicamente en la porción pontobulbar para formar la arteria basilar única, aunque en algunos individuos la arteria vertebral puede terminar en la arteria cerebelosa posteroinferior (fig. 378-3). La porción de la arteria vertebral entre su origen y su entrada en la apófisis transversa se denomina segmento V1. El segmento V2 es la porción de la arteria que viaja a través de los agujeros transversos; el segmento V3, la porción entre la salida de la arteria de los agujeros transversos y la penetración en la duramadre, y el segmento V4, la porción intracraneal de la arteria. Una arteria vertebral puede ser hipoplásica (e-fig. 378-1). Las claves son que los agujeros transversos ipsolaterales generalmente son más pequeños en el lado de la arteria hipoplásica y que la porción proximal de la arteria basilar puede estar desplazada homolateralmente hacia la misma. El segmento V3 es particularmente vulnerable a lesión mecánica, lo que puede llevar a disección. Las arterias vertebrales tienen ramas mediales que se unen para formar la arteria espinal anterior, y ramas laterales que irrigan el bulbo dorsolateral y la porción inferior del cerebelo, irrigando también los núcleos vestibulares (fig. 378-4). Otras ramas mediales de la arteria vertebral irrigan la pirámide bulbar, el núcleo olivar inferior, el lemnisco medial y las fibras del nervio hipogloso. Las ramas circunferenciales más largas de las arterias vertebrales y las arterias cerebrales posteriores irrigan los tractos espinotalámicos y las fibras simpáticas cuando atraviesan el bulbo, los núcleos sensitivos y los tractos descendentes del V par craneal, así como las fibras emergentes de los nervios vago y glossofaríngeo.

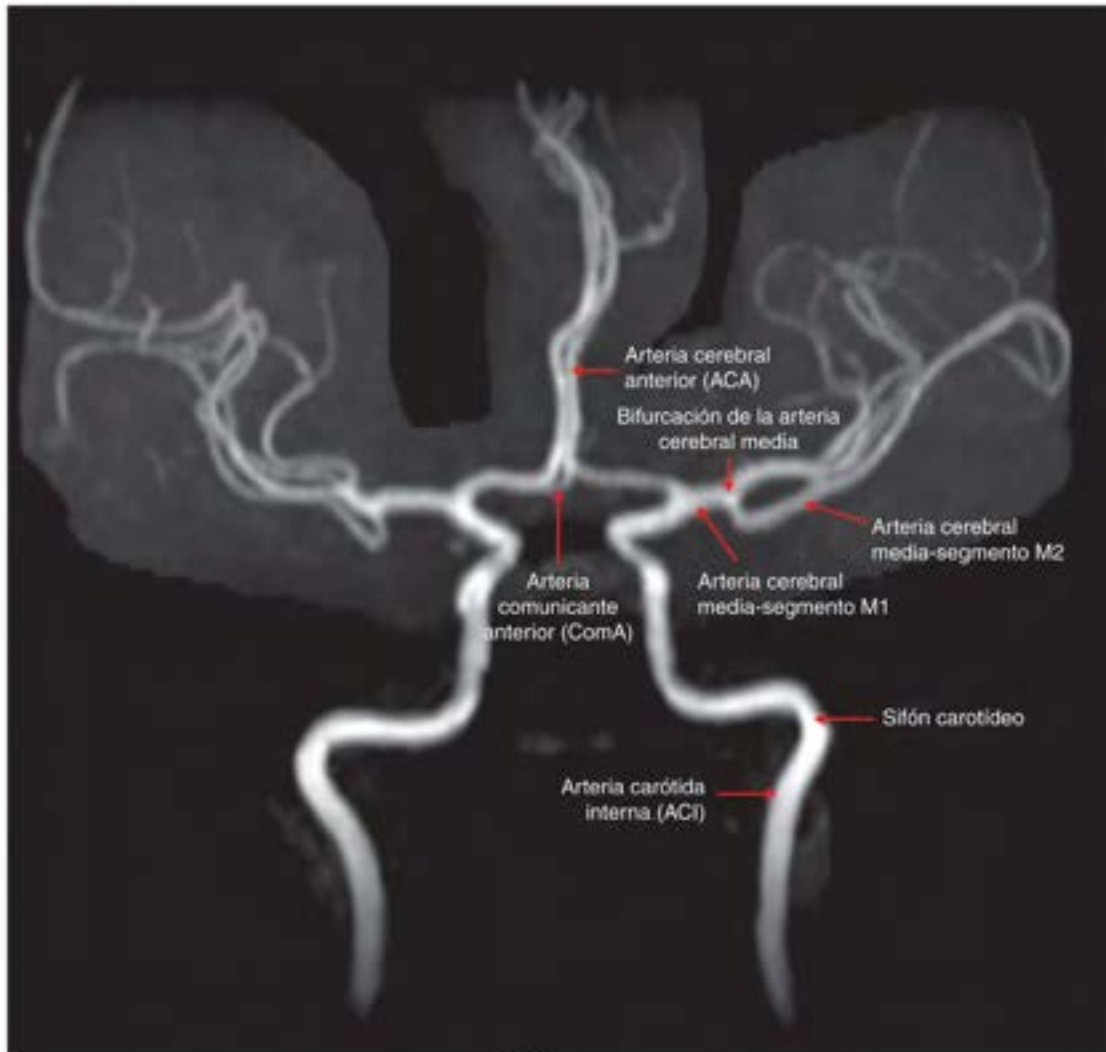


FIGURA 378-2. Angiografía por resonancia magnética de la porción intracraneal de la arteria carótida interna y sus ramas principales.

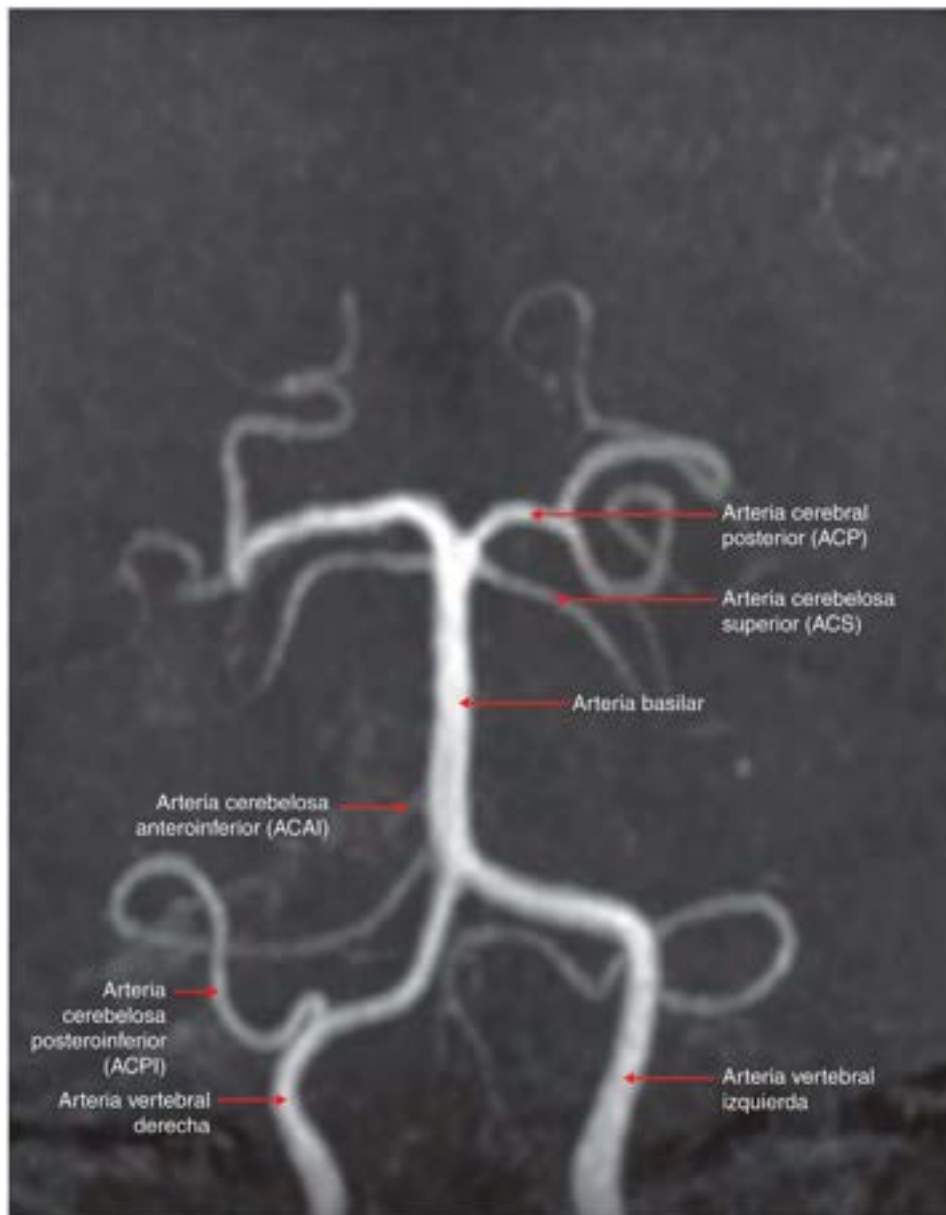


FIGURA 378-3. Angiografía por resonancia magnética de la porción intracraneal del sistema vertebrobasilar.

Arteria basilar

La arteria basilar tiene pequeñas ramas penetrantes que irrigan las porciones dorsales de la protuberancia y el mesencéfalo (v. figs. 378-3 y 378-4). Las arterias cerebelosas anteroinferiores se originan en la arteria mediobasilar. Irrigan porciones de los hemisferios cerebelosos, además de la protuberancia lateral, los pares craneales V, VII y VIII, y las porciones pontinas de los tractos espinotalámicos y las fibras simpáticas. Los dos arterias cerebelosas superiores se originan en la arteria basilar distal a la altura del mesencéfalo, proximales al origen habitual de las dos arterias cerebrales posteriores. El nervio oculomotor sale del mesencéfalo entre la arteria cerebelosa superior y la arteria cerebral posterior. Las arterias cerebelosas superiores dan ramas que irrigan el mesencéfalo dorsal, incluidos los tubérculos cuadrigéminos y las porciones superiores de los hemisferios cerebelosos y del vermis. Los vasos circunferenciales largos también irrigan el tronco del encéfalo dorsolateral.

Además de la arteria cerebelosa anteroinferior y de la arteria cerebelosa superior, la arteria basilar tiene vasos paramedianos que irrigan la porción media de la base de la protuberancia y estructuras pontinas de la línea media, como los tractos corticoespinales, el fascículo longitudinal medial y los núcleos reticulares pontinos. A la altura del mesencéfalo, las ramas paramedianas de la arteria basilar irrigan los pedúnculos cerebrales, los núcleos y fibras del III par craneal, y las porciones mediales del núcleo rojo y el lemnisco medial. Las ramas circunferenciales cortas irrigan la protuberancia y el mesencéfalo ventrolaterales.

Polígono de Willis

La anastomosis arterial en la base del encéfalo se denomina polígono de Willis (v. e-fig. 378-1). Las dos arterias cerebrales anteriores se conectan mediante la arteria comunicante anterior. Las arterias comunicantes posteriores conectan las arterias carótidas internas supraclinoideas con las arterias cerebrales posteriores proximales. En las personas con un polígono de Willis intacto, toda la circulación intracraneal puede derivar de una única arteria carótida interna o vertebral permeable. La mayoría de los individuos, sin embargo, tienen un polígono de Willis incompleto (v. fig. 378-2). Una variante frecuente es la hipoplasia o ausencia de la porción de la arteria cerebral anterior entre la arteria carótida interna y la arteria comunicante anterior (segmento A1). En este caso, ambas arterias cerebrales anteriores pueden depender de una única arteria carótida interna. Otra variante frecuente es que la porción de la arteria cerebral posterior entre su origen normal en la arteria basilar y la arteria comunicante posterior (segmento P1) esté ausente o sea hipoplásica (denominada arteria cerebral posterior «fetal»). En estos individuos, el territorio de la arteria cerebral posterior distal está irrigado por la arteria carótida en lugar del sistema vertebrobasilar.

Arterias cerebrales anteriores

Las arterias cerebrales anteriores viajan anteriormente y después vuelven hacia atrás con las ramas leptomeníngicas que irrigan las porciones mediales de los lóbulos frontales y parietales (figs. 378-5–378-7; v. fig. 378-2). En cerca de la mitad de la población, la arteria

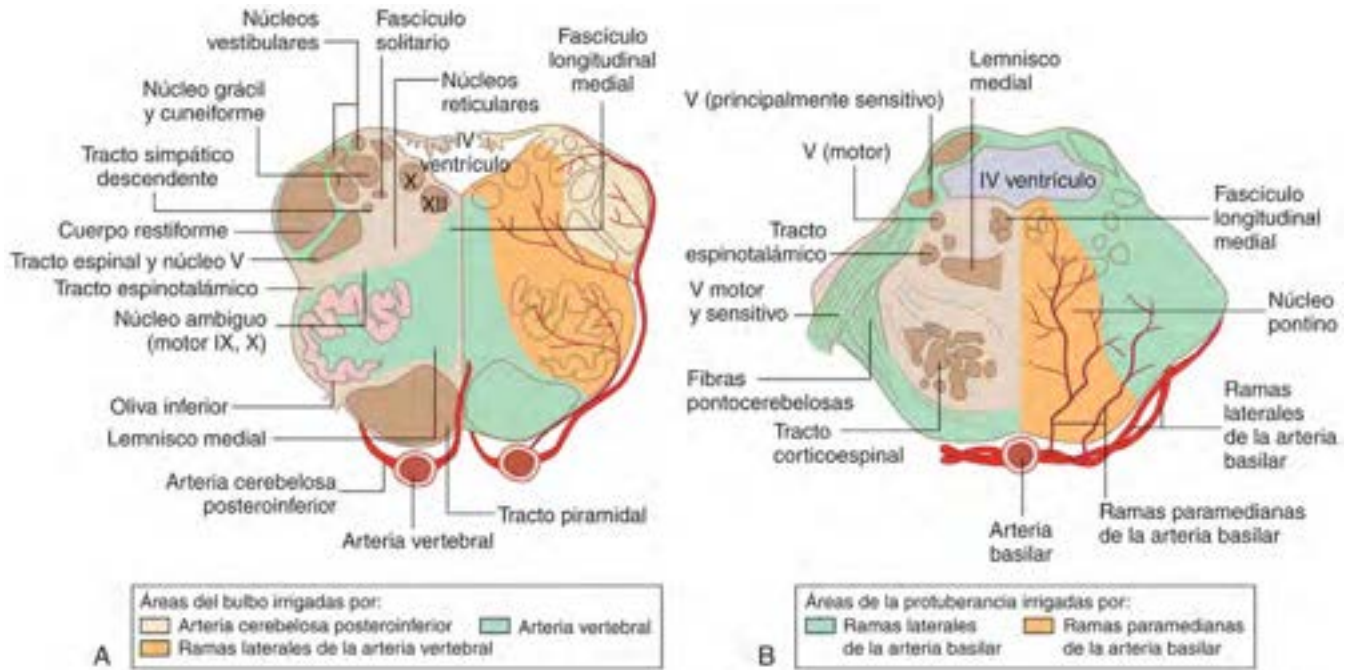


FIGURA 378-4. Irrigación del tronco del encéfalo. **A.** Sección transversal del bulbo raquídeo a la altura de los núcleos del hipogloso (XII par craneal). Las ramas cortas de la arteria vertebral y las arterias espinales anteriores irrigan el bulbo. Las ramas circunferenciales más largas, como la arteria cerebelosa posteroinferior, irrigan las porciones laterales del bulbo. **B.** Sección transversal de la región media de la protuberancia. La porción medial recibe irrigación de las ramas perforantes cortas de la arteria basilar. Más lateralmente, la irrigación sanguínea deriva de ramas laterales de la arteria basilar. (Tomado de Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

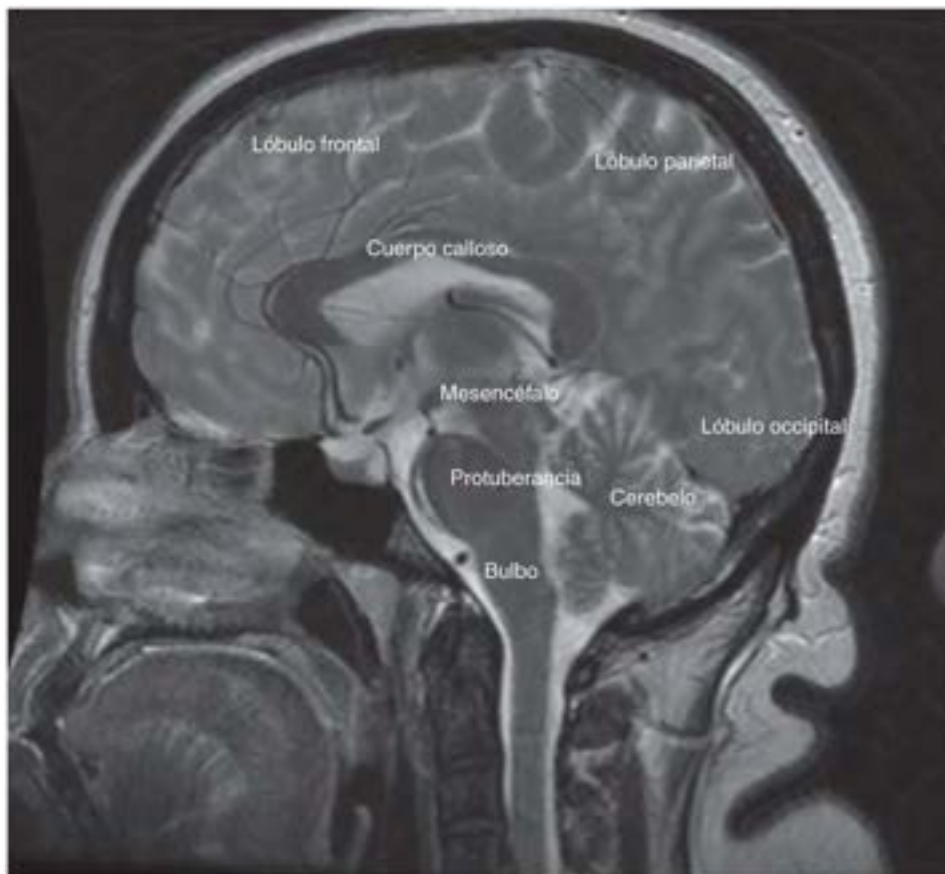


FIGURA 378-5. Resonancia magnética parasagital, ponderada en T₂, que muestra las estructuras de la línea media.

cerebral anterior se divide en ramas marginales pericallosa y callosa. Las porciones terminales de esta última arteria irrigan la corteza medial entre los lóbulos parietal y occipital. La lesión de esta área puede confundirse con una lesión de hipoperfusión «limítrofe». De los segmentos A1 y A2 (entre la arteria comunicante anterior y el cuerpo calloso) se originan una serie de pequeñas arterias lenticuloestriadas. La arteria recurrente de

Heubner es una gran arteria estriada medial importante que proporciona irrigación a las porciones anterior e inferior del brazo anterior de la cápsula interna, porciones anterior e inferior del núcleo caudado, globo pálido anterior, putamen, hipotálamo, bulbo y tractos olfatorios, y fascículo uncinado. Puede lesionarse inadvertidamente durante el pinzamiento quirúrgico de un aneurisma de la arteria comunicante anterior.

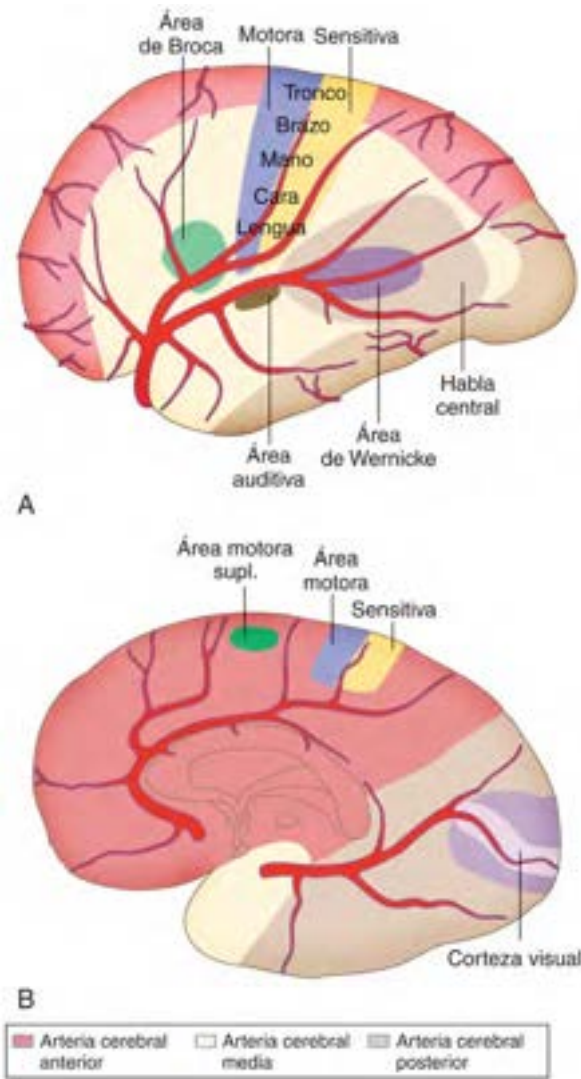


FIGURA 378-6. Anatomía arterial cerebral de superficie. Vistas lateral (A) y medial (B) del hemisferio cerebral que muestran la distribución en la superficie de las arterias cerebrales anterior, media y posterior. (Tomado de Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer Al. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

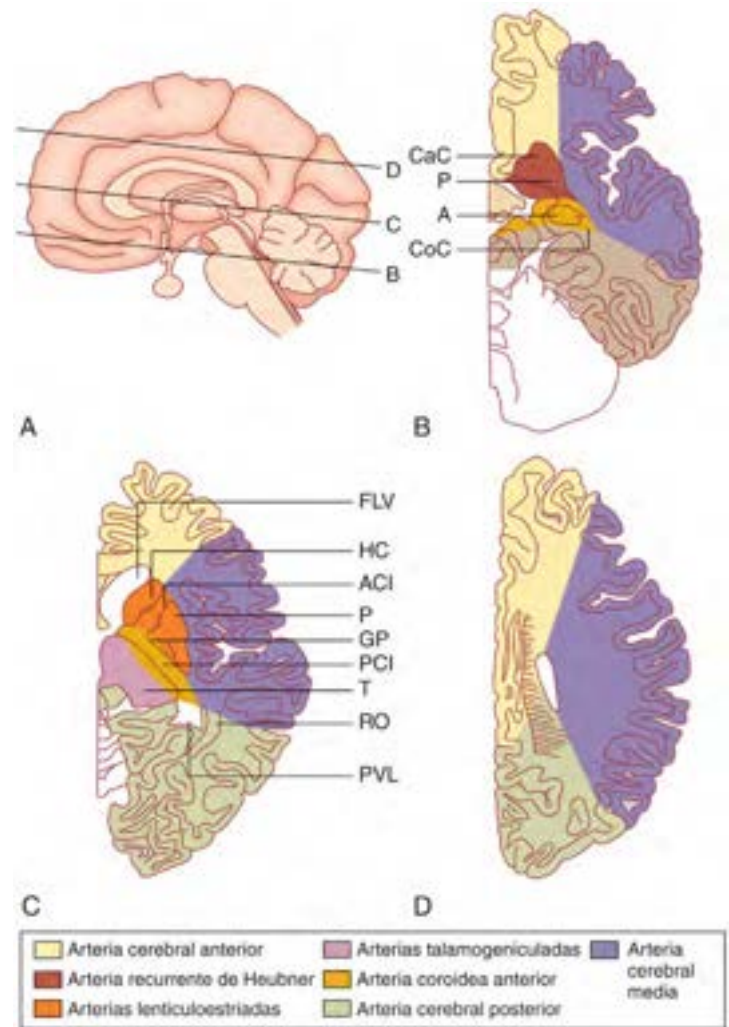


FIGURA 378-7. Irrigación arterial de las estructuras encefálicas profundas. A. Vista sagital del cerebro que muestra los planos de tomografía computarizada (TC) a través de los cuales se tomaron B, C y D. B. Plano de TC a través de la cabeza del núcleo caudado (CaC), el putamen (P), la amígdala (A), la cola del núcleo caudado (CoC), el hipotálamo, el mesencéfalo y el cerebelo. C. Plano de TC a través del asta frontal del ventrículo lateral (FLV), la cabeza del núcleo caudado (CaC), los brazos anterior y posterior de la cápsula interna (ACI, PCI), el putamen (P), el globo pálido (GP), el tálamo (T), las radiaciones ópticas (RO) y el asta posterior del ventrículo lateral (PVL). D. Plano de TC a través del centro semioval. (Modificado de De Armond S, Fusco MM, Dewey MM. *Structure of the Human Brain, a Photographic Atlas*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1989, con autorización.)

Arteria coroidea anterior

La arteria coroidea anterior (arteria estriada medial) se origina habitualmente en la arteria carótida interna supraclinoidea distal a la arteria comunicante posterior. Viaja posteriormente sobre el tracto óptico medial y entra en el encéfalo en la fisura coroidea. Da ramas al tracto óptico, el hipocampo anterior, la amígdala, la cola del núcleo caudado, el cuerpo geniculado y la porción inferior del brazo posterior de la cápsula interna (v. fig. 378-7). Las lesiones isquémicas de esta área pueden confundirse con las lesiones que se originan en la arteria cerebral media.

Arteria cerebral media

La arteria cerebral media irriga la masa del lóbulo frontal y parietal y la porción lateral del lóbulo temporal (figs. 378-8 y 378-9; v. figs. 378-6 y 378-7). El segmento M1 se refiere a la porción de la arteria cerebral media entre su origen en la arteria carótida interna supraclinoidea y sus ramas distales (v. fig. 378-2). En un 20-30% de los individuos, la arteria cerebral media se bifurca en la cisura de Silvio, y aproximadamente en un 70% se trifurca. La división superior irriga los lóbulos frontales y parietales, y la división inferior irriga la porción lateral del lóbulo temporal. El segmento M1 da lugar a algunas arterias mediales y a todas las arterias lenticuloestriadas. Estas arterias irrigan la cabeza y el cuerpo del núcleo caudado, el putamen y el globo pálido, así como el brazo anterior, la rodilla y las porciones superiores del brazo posterior de la cápsula interna (v. fig. 378-7).

Arteria cerebral posterior

La porción distal de la arteria cerebral posterior se divide en una rama anterior y una posterior (v. fig. 378-3). La división anterior irriga las porciones inferior y medial del

lóbulo temporal en la fosa craneal media, y las ramas distales se anastomosan con las de la arteria cerebral media (v. e-fig. 378-1). La división posterior irriga el lóbulo occipital, incluida la corteza calcarina, y las ramas terminales se anastomosan con las de la arteria cerebral media y la arteria cerebral anterior. Las porciones proximales de la arteria cerebral posterior y la arteria comunicante posterior dan lugar a pequeñas arterias penetrantes para el tálamo (talamoperforantes). En algunos individuos, en el segmento P1 (arteria de Percherón) se origina una única arteria común que puede irrigar ambos tálamos. A menos que la arteria cerebral posterior tenga origen de tipo fetal en la arteria carótida interna, los accidentes cerebrovasculares talámicos generalmente se relacionan con la circulación vertebrobasilar. Las dos arterias coroideas posteriores se originan separadamente en la arteria cerebral posterior e irrigan el plexo coroideo, el tálamo posterior, el fórnix y el techo del mesencéfalo. Las perforantes de la arteria cerebral posterior también irrigan las porciones mediales de los pedúnculos cerebrales, la sustancia negra, los núcleos rojos, el hipocampo y el hipotálamo posterior.

Sistema venoso

El drenaje venoso del encéfalo se divide en sistema venoso superficial y profundo (figs. 378-10 y 378-11). Las estructuras profundas drenan al seno sagital inferior y la vena de Galeno que se unen para formar el seno recto, el cual circula a lo largo de la tienda del cerebelo para unirse al seno sagital superior en las tórculas. Las venas cerebrales drenan al seno sagital. Los dos senos transversos se extienden lateralmente desde las tórculas hacia el seno sigmoideo, que después forma la vena yugular. Frecuentemente, un seno

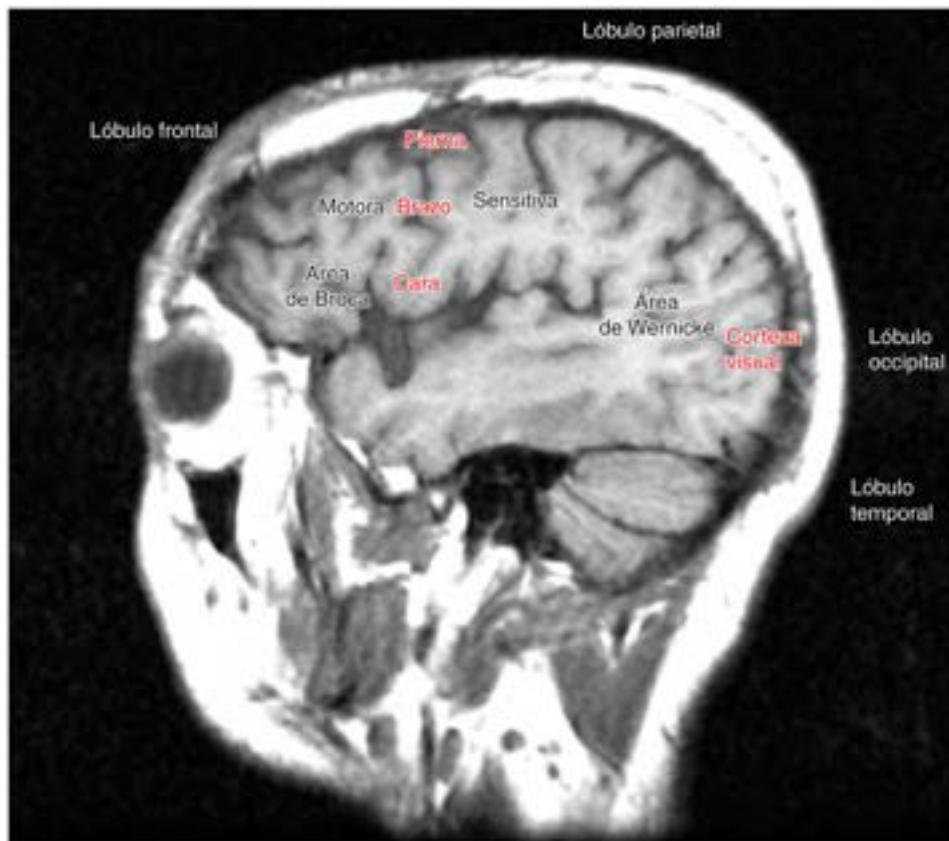


FIGURA 378-8. Resonancia magnética sagital, lateral, ponderada en T₁, que muestra las áreas corticales motora, sensitiva, visual y del lenguaje.



FIGURA 378-9. Resonancia magnética frontal, ponderada en T₁, que muestra las áreas corticales para la pierna, el brazo, la mano y la cara.

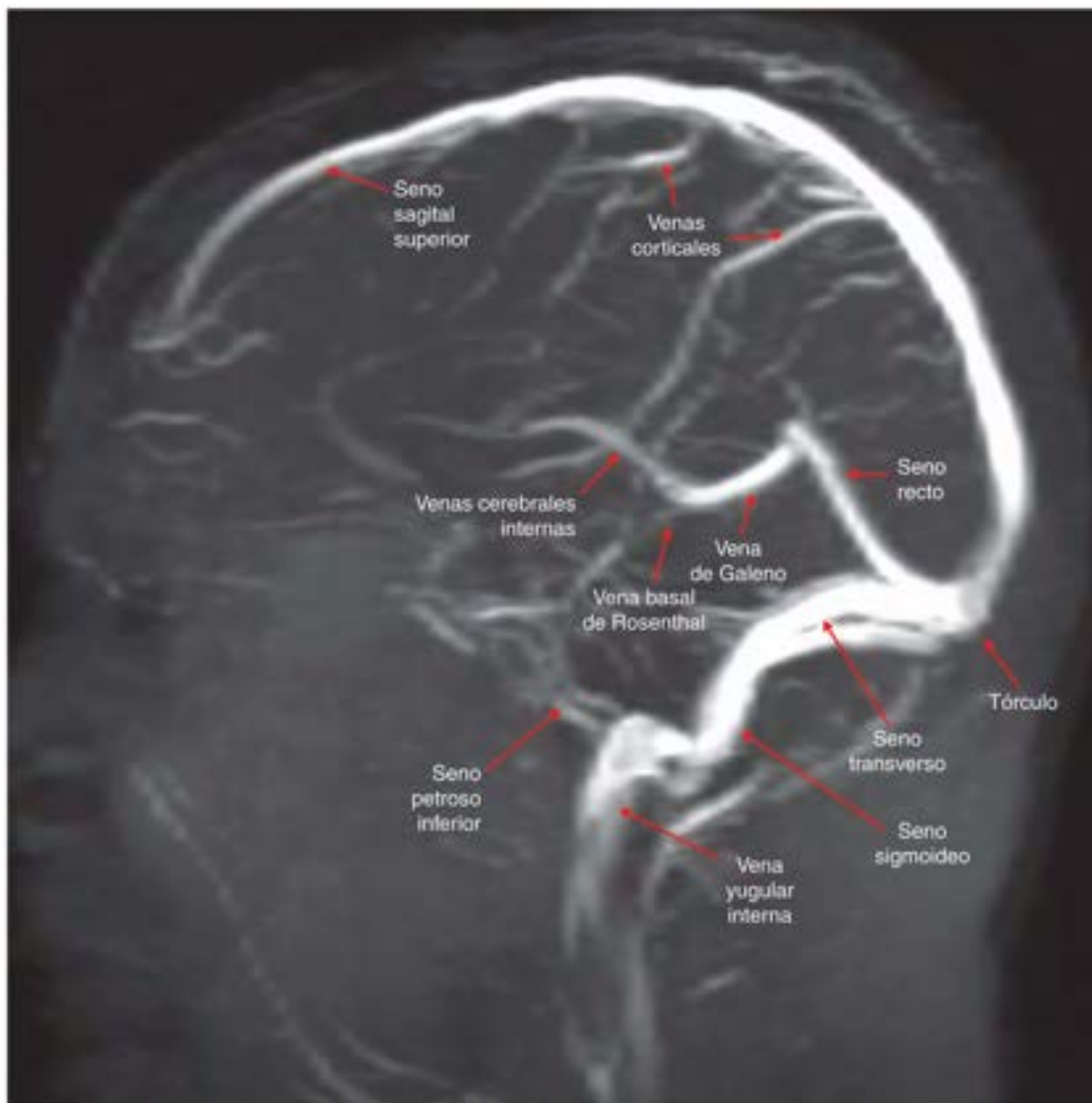


FIGURA 378-10. Venografía por resonancia magnética parasagital que muestra las estructuras venosas.

transverso hipoplásico puede causar confusión si se sospecha trombosis del seno. En estos casos, la hendidura yugular del hueso occipital y el agujero yugular pueden ser más pequeños en el lado del seno transverso hipoplásico. Cada seno cavernoso rodea la arteria carótida interna ipsolateral. Las fibras del VI par craneal circulan en el seno cavernoso inferiores a la arteria carótida, y las fibras de los pares craneales III, IV, VI y V2 circulan en su pared lateral. Los dos senos cavernosos se unen entre sí y drenan al seno petroso y después al seno sagital.

Fisiología

Flujo sanguíneo cerebral

El encéfalo, que se encuentra entre los tejidos corporales más activos metabólicamente, recibe cerca del 14% del gasto cardíaco en reposo. El metabolismo normal en reposo del tejido encefálico requiere 140 μmol de oxígeno y 24 μmol de glucosa por 100 g de tejido por minuto. Aunque el flujo sanguíneo total del encéfalo permanece constante en condiciones normales, el flujo regional cambia con la actividad mental, lo que a menudo se manifiesta por cambios en la actividad sináptica y proporciona la base para los estudios con resonancia magnética funcional o tomografía con emisión de positrones. Aproximadamente el 80% de la glucosa se utiliza para generar energía, y el resto se metaboliza a lactato o se usa para las actividades de síntesis. En el encéfalo se almacena poca glucosa, y su elevada demanda metabólica lo hace particularmente vulnerable a la reducción de oxígeno y flujo sanguíneo. El flujo sanguíneo cerebral medio en reposo es de 50 a 100 ml por 100 g de tejido encefálico por minuto. Si el flujo sanguíneo disminuye por debajo de este nivel, la función neuronal normal se suprime (es decir, las neuronas se hacen quiescentes eléctricamente). Si el déficit persiste, puede dar lugar a una lesión neurológica irreversible.

El flujo sanguíneo cerebral se regula mediante diversos mecanismos además de la actividad mental. El flujo sanguíneo cerebral global se mantiene constante a través de autorregulación. Esta relación autorreguladora se refleja en la ecuación flujo sanguíneo cerebral = resistencia cerebrovascular/presión arterial media. Si la presión arterial media disminuye, existe una reducción compensadora de la resistencia cerebrovascular (mediante dilatación de las arteriolas cerebrales) para mantener constante el flujo sanguíneo cerebral. Si la presión arterial media aumenta, existe un incremento compensador de la resistencia cerebrovascular (mediante constricción de las arteriolas cerebrales). Sin embargo, existen límites para la autorregulación cerebral. Con una presión arterial media superior a 150 mmHg, las arteriolas presentan una constricción máxima y el flujo sanguíneo cerebral aumenta. Con una presión arterial media por debajo de 50 mmHg, las arteriolas cerebrales están máximamente dilatadas y el flujo sanguíneo cerebral cae. En el seno de hipertensión crónica, la relación autorreguladora entre resistencia cerebrovascular y presión arterial media se desplaza hacia presiones arteriales medias críticas más altas (es decir, el flujo sanguíneo cerebral cae a una presión arterial media más alta).

Los factores metabólicos también pueden influir en el flujo sanguíneo cerebral. La hipercapnia causa vasodilatación cerebral, y la hipocapnia causa vasoconstricción cerebral mediada por cambios en el pH del líquido extracelular encefálico. El flujo sanguíneo cerebral disminuye aproximadamente un 2% por cada 1 mmHg de disminución de la PCO_2 . En pacientes que tienen hipertensión intracraneal y amenaza de herniación, puede usarse un corto período de hiperventilación (objetivo: PCO_2 arterial de 30 a 35 mmHg) como medida temporal hasta poder instaurar un tratamiento más definitivo. La respuesta es solo transitoria debido a la compensación del plexo coroideo, y el aumento

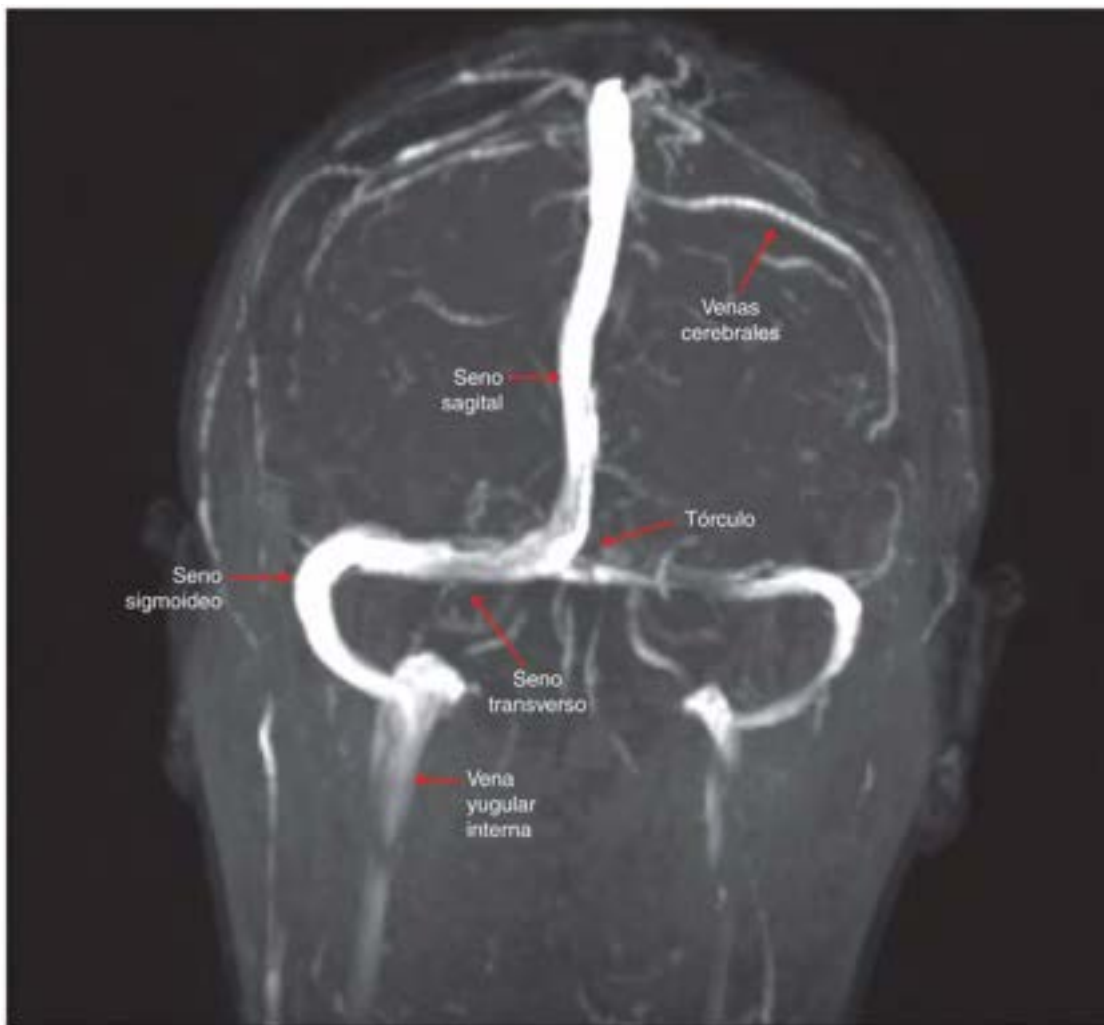


FIGURA 378-11. Venografía por resonancia magnética anteroposterior que muestra las estructuras venosas.

de la PaCO_2 de rebote puede llevar a una elevación de la presión intracraneal cuando se suspende la hiperventilación.

Barrera hematoencefálica

El potencial de acción neuronal se desencadena dependiendo de las concentraciones relativas de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , y también está modulado por el Mg^{2+} y diversos neurotransmisores. La barrera hematoencefálica es crítica para mantener el entorno necesario para la función neuronal normal.⁶ Anatómicamente, la barrera hematoencefálica está formada por las células endoteliales capilares, una membrana basal con pericitos y las plataformas perivasculariales de los astrocitos. Las células endoteliales vasculares del encéfalo, que son el principal componente de la barrera hematoencefálica, están unidas por uniones estrechas y generalmente carecen de los canales de transporte que se encuentran en otras partes del cuerpo. Como consecuencia, la barrera hematoencefálica evita que las moléculas polares hidrófilas y las moléculas grandes de la sangre entren en el encéfalo. Por el contrario, el oxígeno y el dióxido de carbono cruzan rápidamente la barrera hematoencefálica. Los nutrientes, las toxinas y los fármacos pueden cruzar la barrera por simple difusión, según la concentración de gradiente mediante moléculas transportadoras (transporte facilitado) o por mecanismos dependientes de energía (transporte activo). La glucosa es la única fuente de energía del encéfalo. El transporte de glucosa en el encéfalo se realiza mediante transporte facilitado no dependiente de energía (isotipo 1 del transportador de glucosa, Glut1). En el seno de isquemia puede afectarse la función de las células endoteliales y fallar la barrera hematoencefálica.

Unidad neurovascular

El concepto de unidad neurovascular se ha hecho importante para entender las relaciones complejas entre las estructuras anatómicas y la integridad de la función encefálica. El término refleja las interrelaciones fisiológicas de los diversos componentes del encéfalo, como células endoteliales, músculo liso vascular, células adventicias, glía y neuronas. El concepto refleja la observación de que el pH local y la actividad neuronal pueden

influir en el flujo sanguíneo cerebral local. Además de relacionar la actividad neuronal con el flujo sanguíneo y mantener la barrera hematoencefálica, la unidad neurovascular puede secretar diversos factores inmunológicos y neurotrópicos que influyen tanto en la función normal como en la respuesta del encéfalo a la lesión.

ISQUEMIA CEREBRAL

Debido a sus elevadas demandas metabólicas, la función encefálica depende completamente de su aporte de sangre y oxígeno. Los síntomas clínicos siguen a la caída del flujo sanguíneo global o regional por debajo del nivel crítico de 50 ml por 100 g por minuto. Si el aporte de sangre y oxígeno se restablece rápidamente, no se produce lesión neuronal permanente, como en un desmayo (cap. 56) en el seno de una reducción global del aporte de sangre y oxígeno, o en un ataque isquémico transitorio (cap. 379) con una reducción local y breve del flujo sanguíneo cerebral. Ciertos grupos de neuronas pueden ser particularmente vulnerables a la lesión hipóxico-isquémica (p. ej., regiones del hipocampo, células de Purkinje cerebelosas y capas neocorticales III, V y posiblemente VI). La lesión hipóxico-isquémica puede ser global, difusa o focal. En pacientes estables que no están hipoxémicos, la administración de oxígeno suplementario no es útil.■

Lesión isquémica global

La lesión isquémica global se produce en el seno de un colapso cardiovascular completo, como en la fibrilación ventricular, la disociación electromecánica y la asistolia (cap. 57). Algunas neuronas son particularmente vulnerables a la lesión isquémica y se lesionarán de forma selectiva, mientras que otras neuronas separadas solo por milímetros pueden estar preservadas. En el seno de hipotensión, las áreas del encéfalo entre los territorios de las principales arterias, es decir, entre la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media (en la corteza frontal y la sustancia blanca subcortical adyacente), entre la arteria cerebral media y la arteria cerebral posterior (en la corteza parietooccipital y la sustancia blanca subcortical adyacente), y entre las arterias penetrantes de las ramas distales de la arteria cerebral media y las arterias lenticuloestriadas (sustancia

blanca hemisférica profunda, centro semioval) son especialmente vulnerables y se denominan áreas limítrofes.

La duración de la anoxia, la duración de la reanimación cardiopulmonar (RCP) y la causa de la parada cardíaca se relacionan con el pronóstico después de RCP (caps. 57 y 376), pero ninguno de estos factores discrimina con exactitud entre pacientes que tendrán un pronóstico malo o uno favorable. El pronóstico tampoco puede basarse en las circunstancias de la RCP ni en la elevación de la temperatura corporal sola. El estado epiléptico mioclónico en el primer día tras la parada cardíaca implica un mal pronóstico, al igual que la ausencia de reflejo pupilar o corneal y la respuesta motora extensora 3 días después de la parada cardíaca en los pacientes que permanecen comatosos. La ausencia bilateral de respuestas evocadas somatosensitivas corticales en los primeros 1-3 días también presagia un mal pronóstico.

La parada cardíaca extrahospitalaria conlleva un peor pronóstico si no se instaura rápidamente una RCP eficaz. Después de reanimación de una parada cardíaca, un período de hipotermia terapéutica a 36 °C puede mejorar el pronóstico neurológico si se puede iniciar rápidamente tras el ingreso hospitalario (cap. 57), pero los datos son conflictivos y el beneficio absoluto es incierto. La hipotermia terapéutica hasta 36 °C es tan buena como el enfriamiento hasta 33 o 34 °C. Las recomendaciones actuales son enfriamiento hasta 32 a 36 °C mantenido durante 24 h y seguido de recalentamiento gradual, pero no por encima de 37 °C. Si se lesiona irreversiblemente la corteza cerebral, pero está preservado el control troncoencefálico relativamente resistente de la respiración y la regulación cardiovascular, el paciente puede entrar en estado vegetativo persistente (cap. 376).

Lesión hipóxica difusa

La hipoxia difusa puede alterar la cognición, causar confusión, alterar la conciencia y conducir a coma, que puede ser irreversible. Las causas pueden ser viajar a altitudes elevadas, anemia grave y neumopatía. Los síntomas generalmente se presentan cuando la PaO₂ cae abruptamente a menos de 40 mmHg. El aumento del flujo sanguíneo cerebral puede compensar parcialmente una reducción lenta de la PaO₂, la cual puede causar síntomas si disminuye adicionalmente o de forma rápida.

Lesión isquémica focal

La lesión isquémica focal está causada por la oclusión de una arteria cervical o intracranial que irriga el encéfalo. Aunque esta lesión puede ocurrir por muchas causas (como infección, inflamación, trastornos metabólicos, traumatismo y trastornos hematológicos), la mayor parte de los accidentes cerebrovasculares se relacionan con oclusión trombótica o embólica (fig. 378-12). Si el flujo no se restablece en unos minutos, frecuentemente se produce un área central de lesión encefálica irreversible. El área circundante sufrirá una lesión que no es irreversible y su tamaño es variable dependiendo de la arteria afectada y de la integridad de las colaterales en las que se reduce el flujo sanguíneo. En esta área, denominada penumbra, el encéfalo está eléctricamente quiescente, lo que contribuye al déficit neurológico resultante. Debido a que el pH del líquido extracelular es bajo en la zona de penumbra, los vasos están máximamente dilatados y la respuesta autorreguladora cerebral es ineficaz. Al fijarse la resistencia cerebrovascular en la zona de penumbra, cualquier descenso en la presión arterial media puede reducir más su flujo sanguíneo, extendiendo así el

volumen de tejido encefálico infartado. Diversas técnicas de neuroimagen pueden ayudar a distinguir el tejido encefálico penumbra del infartado (es decir, resonancia magnética de difusión-perfusión, tomografía computarizada de perfusión), pero no se han estandarizado y aún no han demostrado ser esenciales para las decisiones clínicas en relación con el uso de tratamiento trombolítico intravenoso. La identificación de tejido viable en las zonas con perfusión reducida puede guiar el uso de la trombectomía endovascular en el contexto de las oclusiones de grandes vasos. Muchas presuntas estrategias neuroprotectoras, orientadas a preservar el tejido encefálico isquémico hasta que exista reperfusion a través del flujo colateral, han fracasado en ensayos clínicos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La oclusión permanente de una arteria cerebral da lugar a necrosis de las neuronas, la glía y las células endoteliales que irriga (pannecrosis). Macroscópicamente, el área del encéfalo infartado puede estar pálida, o hemorrágica si se ha producido un sangrado secundario. Con el tiempo, la lesión se hace cavitaria (encefalomalacia). En el examen microscópico, las neuronas isquémicas inicialmente aparecen pequeñas y anguladas. El citoplasma se hace eosinófilo de forma homogénea, y el núcleo se vuelve oscuro y picnótico. A medida que mueren las células endoteliales, pueden aparecer áreas asociadas de hemorragia petequial. Una reacción inflamatoria inicial puede conducir a oclusiones microvasculares, de modo que el flujo al tejido isquémico puede no restablecerse, aunque se elimine un trombo proximal (fenómeno de no reflujo). Los leucocitos que filtran el tejido isquémico también pueden liberar interleucinas y citocinas, que pueden contribuir a lesión citotóxica. Los macrófagos sanguíneos comienzan a alcanzar el tejido infartado, y la neovascularización es máxima después de unas 2 semanas. La eliminación de detritos celulares mediada por macrófagos es máxima alrededor de 3-4 semanas después del infarto. Después, los astrocitos forman una cicatriz glial alrededor del área del infarto.

FISIOPATOLOGÍA

Puesto que el encéfalo no tiene reserva de aporte energético, los procesos neuronales y gliales dependientes de energía se detienen poco después de la privación aguda de sangre y oxígeno. Los iones calcio entran en las neuronas despolarizadas y la glía, donde activan segundos mensajeros, como lipasas y proteasas, liberando así ácidos grasos libres y generando radicales libres, que degradan los orgánulos y membranas celulares. Las neuronas despolarizadas también liberan a las sinapsis altos niveles de neurotransmisores excitadores, como glutamato, y conducen a una mayor despolarización neuronal y entrada de calcio. Una vez iniciada esta cascada, las neuronas aún pueden degenerar con el tiempo mediante apoptosis (muerte celular programada), aunque se haya restablecido el flujo sanguíneo. Aunque son prometedores en el laboratorio, todos los intentos de bloquear farmacológicamente la cascada isquémica han fracasado en ensayos clínicos hasta la fecha.

HEMORRAGIA CEREBRAL

La hemorragia subaracnoidea, que es un sangrado entre las cubiertas pial y aracnoidea del encéfalo, se relaciona más frecuentemente con la ruptura de un aneurisma (cap. 380). Los aneurismas cerebrales pueden aparecer espontáneamente o como resultado de infección o traumatismo. Son más frecuentes en los familiares de primer grado de los pacientes con aneurisma cerebral y en ciertos trastornos, como la enfermedad poliquística renal autosómica dominante (cap. 118) y el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo 4 (cap. 244). Los aneurismas no infecciosos se sitúan característicamente en los puntos de ramificación de las arterias cerebrales principales: arteria cerebral anterior-arteria comunicante anterior, arteria carótida interna-arteria comunicante posterior, bifurcación de la arteria cerebral media, punta de la arteria basilar. La lesión encefálica inicial puede estar causada por un aumento agudo de la presión intracraneal, con lesión isquémica tardía relacionada con el desarrollo de vasoespasmo después de 7-10 días. La interferencia en la absorción del líquido cefalorraquídeo en las granulaciones aracnoideas puede llevar a hidrocefalia comunicante. Un coágulo en el tercero o cuarto ventrículo o en el acueducto cerebral puede causar hidrocefalia obstructiva.

Las causas más frecuentes de hemorragias encefálicas intracerebrales parenquimatosas son la hipertensión (cap. 70) y la angiopatía amiloidea cerebral. Son menos frecuentes un sinnúmero de posibles causas vasculares y no vasculares, como malformaciones vasculares, vasculitis (cap. 254), trombosis de senos venosos y coagulopatías (caps. 163, 164 y 165). Algunos tumores (p. ej., melanoma [cap. 193] y carcinoma de células renales [cap. 187]) pueden manifestarse inicialmente como una hemorragia intracerebral. La hemorragia intracerebral hipertensiva aparece en áreas características del encéfalo (es decir, ganglios basales, tálamo, base de la protuberancia y cerebelo). En cambio, la hemorragia intracerebral relacionada con angiopatía amiloidea es característicamente lobulillar y se localiza más cerca de la superficie cortical. Sin estudios secuenciales de neuroimagen que muestren un área inicial de lesión isquémica, las hemorragias lobulares pueden ser difíciles de distinguir de un infarto hemorrágico. En los pacientes con angiopatía amiloidea cerebral, las secuencias de resonancia

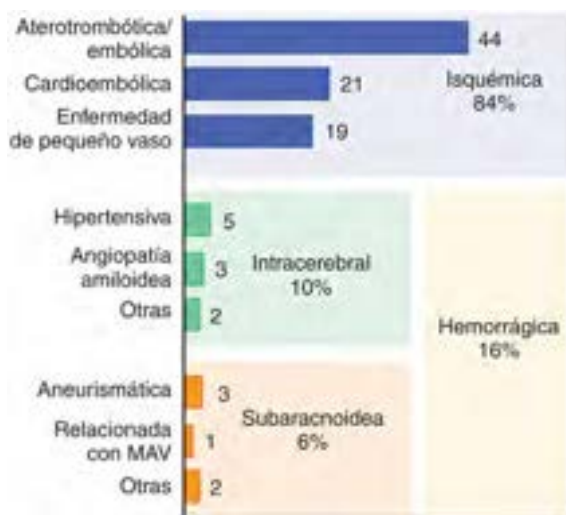


FIGURA 378-12. Clasificación de la enfermedad cerebrovascular según su causa. MAV, malformación arteriovenosa. (Tomado de Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

magnética cerebral ponderada en susceptibilidad pueden revelar microhemorragias previas en la unión sustancia gris-blanca.

EDEMA CEREBRAL

Cuando las neuronas y la glía se lesionan debido a isquemia, el metabolismo energético falla y las células ya no pueden mantener los gradientes iónicos normales entre el compartimento intracelular y extracelular. El resultado es edema citotóxico, en el cual las células se hinchan poco después de la lesión. Pueden afectarse las neuronas, la glía y las células endoteliales. El edema vasógeno, que puede aparecer como resultado de alteración de la barrera hematoencefálica debido a lesión del endotelio, permite el paso de moléculas grandes a través de la barrera, que consiguen acceder al encéfalo. El edema generalmente es máximo entre 48 y 72 h después del inicio de la lesión isquémica. En los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, el desarrollo de edema citotóxico puede conducir a un aumento de presión intracraneal y, cuando es grave, a herniación. Puede considerarse la craneotomía en pacientes seleccionados para aliviar la presión hasta que el edema remita.

Las neuronas, la glía y las células endoteliales también se lesionan en el seno de hemorragia intracerebral. La propia hemorragia es una lesión ocupante de espacio que también puede asociarse con edema citotóxico y vasógeno. El efecto de masa de las hemorragias cerebelosas puede comprimir el cuarto ventrículo (llevando por ello a hidrocefalia obstructiva), comprimir el tronco del encéfalo (por tanto, comprometiendo el sistema activador reticular y alterando el nivel de conciencia) o causar herniación. La evacuación urgente de las hemorragias cerebelosas puede salvar la vida y dejar a los pacientes que sobreviven con poca o ninguna afectación funcional a largo plazo. En comparación, la evacuación quirúrgica de la hemorragia intracerebral no tiene un valor probado (cap. 380), aunque la cirugía mínimamente invasiva se muestra prometedora.

Grado
A

Bibliografía de grado A

- A1. Roffe C, Nevelte T, Sim J, et al. Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke: the stroke oxygen study randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1125-1135.
- A2. Hakim SM, Ammar MA, Reyad MS. Effect of therapeutic hypothermia on survival and neurological outcome in adults suffering cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiol*. 2018;84:720-730.
- A3. Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:45-52.
- A4. Lilja G, Nielsen N, Friberg H, et al. Cognitive function in survivors of out-of-hospital cardiac arrest after target temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C. *Circulation*. 2015;131:1340-1349.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

379

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA

LARRY B. GOLDSTEIN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La enfermedad cerebrovascular se produce por una reducción del aporte sanguíneo al encéfalo. La lesión puede ser focal (relacionada con oclusión de una única arteria), multifocal (relacionada con oclusión de varias arterias) o difusa. Aunque algunas características clínicas (p. ej., hipertensión grave, cefalea, alteración de conciencia) pueden indicar hemorragia encefálica (cap. 380) más que isquemia, sin un estudio de imagen encefálica no es posible diferenciar los dos tipos de enfermedades. En ausencia de una enfermedad inflamatoria como vasculitis u otros trastornos infrecuentes, la afectación simultánea de más de una distribución vascular indica una fuente proximal de embolia (es decir, fuente cardíaca o arterial proximal). La afectación de un único territorio vascular puede deberse a enfermedad estenooclusiva local (p. ej., aterosclerosis) o a una fuente embólica proximal. La afectación en la distribución de una única arteria penetrante indica enfermedad intracraneal de tipo pequeño vaso, pero los accidentes

cerebrovasculares isquémicos en esta distribución también pueden estar causados por enfermedad estenooclusiva arterial proximal o embolia.

La definición de accidente cerebrovascular isquémico es muerte celular encefálica, medular o retiniana atribuible a isquemia con evidencia clínica, neuropatológica o en neuroimagen de lesión permanente. Globalmente, cerca de un 85% de los accidentes cerebrovasculares se relacionan con enfermedad isquémica, y el 44% son atribuibles a aterosclerosis, el 21% a embolia cardíaca y el 20% a enfermedad de pequeño vaso.

El accidente isquémico transitorio (AIT) se define como un episodio breve de disfunción neurológica resultante de isquemia cerebral focal sin evidencia de una lesión tisular correspondiente. Los síntomas son similares a los de un accidente cerebrovascular isquémico. Aunque anteriormente se caracterizó como un déficit transitorio con síntomas que persistían menos de 24 h, en el 30-40% de los pacientes que cumplen la definición clínica de AIT puede observarse la evidencia de lesión tisular correspondiente en la resonancia magnética (RM) encefálica.

EPIDEMIOLOGÍA

El accidente cerebrovascular (isquémico y hemorrágico) es la segunda causa de muerte en todo el mundo y la quinta en EE. UU.¹ También es una de las principales causas de discapacidad en el adulto. Además de la edad, la raza o etnicidad y los antecedentes familiares, existen ciertos factores del estilo de vida y enfermedades médicas que aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular (cap. 378; tabla 379-1). De ellos, la hipertensión es el factor aislado más importante (cap. 70; v. tabla 379-1), y el riesgo de accidente cerebrovascular aumenta con el incremento de presión arterial sin un efecto umbral. La diabetes (cap. 216) se asocia con una duplicación del riesgo de accidente cerebrovascular (v. tabla 379-1). La fibrilación auricular (cap. 58; v. tabla 379-1) se relaciona hasta con un 25% de accidentes cerebrovasculares isquémicos, y el riesgo absoluto varía con los factores de riesgo concomitantes.

En un 5-10% de los individuos mayores de 65 años se encuentra estenosis de la arteria carótida extracraneal, que se asocia con cerca del 10% de todos los accidentes cerebrovasculares isquémicos. La estenosis carotídea asintomática no tratada conlleva solo un 1-2% de riesgo anual de accidente cerebrovascular, y el riesgo se reduce con el tratamiento médico estándar a tan solo un 0,5% anual. El accidente cerebrovascular también es una complicación de la anemia falciforme (cap. 154), y el riesgo se reduce espectacularmente con el tratamiento transfusional en los niños de alto riesgo. Al contrario que la cardiopatía coronaria, la asociación global entre hipercolesterolemia y riesgo de accidente cerebrovascular es menos clara. El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico se asocia con niveles más elevados de colesterol total, mientras que el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico aumenta con niveles de colesterol más bajos.

Otros factores asociados con el riesgo de accidente cerebrovascular son cefaleas migrañosas con aura (cap. 370), particularmente en las mujeres que fuman y toman anticonceptivos orales; niveles elevados de homocisteína; nivel elevado de lipoproteína (a); tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico (cap. 227); trastornos de coagulación (cap. 73); infección sistémica (cap. 67); afectación renal (cap. 121); niveles bajos de vitamina D (caps. 205 y 231), y diversos factores ambientales, como los niveles elevados de polución.

BIOPATOLOGÍA

En los pacientes que tienen un AIT y que por definición tienen un riesgo elevado de tener un accidente cerebrovascular isquémico en los días o semanas siguientes, o que tienen

TABLA 379-1 FACTORES DE RIESGO FRECUENTES DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

FACTOR	RIESGO ATRIBUIBLE A LA POBLACIÓN	REDUCCIÓN DEL RIESGO CON TRATAMIENTO
ESTILO DE VIDA		
Tabaquismo	12-14%	50% al año de dejarlo
Inactividad física	30%	¿?
Consumo excesivo de alcohol	7%	¿?
MÉDICOS		
Hipertensión	> 90%	32%
Diabetes	5-27%	—
Fibrilación auricular	2-24%	64%
Estenosis carotídea	2-7%	50%
Anemia falciforme	—	91% con tratamiento transfusional en niños

Datos tomados de Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:517-584.

un accidente cerebrovascular isquémico, es fundamental distinguir entre las principales causas fisiopatológicas (es decir, aterotrombótico, cardioembólico, de pequeño vaso) para orientar la prevención secundaria. La aterotrombosis debida a aterosclerosis es la causa más frecuente de AIT o accidente cerebrovascular relacionados con enfermedad estenooclusiva en una única arteria. La isquemia puede producirse cuando la estenosis progresiva en la zona de una placa aterosclerótica conduce a deterioro hemodinámico, afectando al tejido encefálico distal. En ocasiones, la hemorragia en la placa puede llevar a una oclusión arterial abrupta, y a veces el trombo que se ha formado en una placa ulcerada puede embolizar y ocluir una arteria distal. Sin embargo, la oclusión de una arteria cerebral no conduce necesariamente a lesión isquémica encefálica. La sangre aún puede alcanzar el territorio irrigado a través de colaterales, bien a través del polígono de Willis o bien a partir de anastomosis extracraneales-intracraneales (v. e-fig. 378-1).

La disección cervical se reconoce ahora frecuentemente gracias a las técnicas de imagen vascular no invasivas, como la angiografía por RM o angiografía por tomografía computarizada (angio-TC). Otras arteriopatías, como la displasia fibromuscular (caps. 70, 72 y 116), también pueden producir accidente cerebrovascular isquémico en la distribución de un único vaso grande. La aterosclerosis de la aorta ascendente o el cayado aórtico puede conducir a la formación de un trombo, que, a su vez, puede embolizar a una arteria cerebral.

La fibrilación auricular es la causa aislada más frecuente de accidente cerebrovascular cardioembólico, con un riesgo anual del 3 al 5% si no se trata con anticoagulación, pero que disminuye en cerca de un cuarto del riesgo con tratamiento anticoagulante (cap. 58). El uso de una monitorización prolongada del ritmo cardíaco (es decir, monitorización ambulatoria con registro de episodios durante 30 días o un monitor implantado; cap. 56) revela fibrilación auricular oculta hasta en un 25% de los pacientes con accidente cerebrovascular criptógeno. Otras causas cardíacas de embolia cerebral son coágulos de vegetaciones en pacientes con cardiopatía valvular (cap. 66), como prótesis valvulares cardíacas mecánicas (cap. 66), endocarditis infecciosa (cap. 67) y endocarditis no bacteriana (cap. 67); y trombos murales en pacientes con miocardiopatía (cap. 54) o infarto de miocardio (IM), particularmente IM anteroseptal (cap. 64). La embolia paradójica de un coágulo venoso a través de un defecto cardíaco congénito, como foramen oval permeable, o un defecto septal auricular (cap. 61), es otra posible causa de accidente cerebrovascular embólico.

La enfermedad intracraneal de pequeño vaso puede dar lugar a accidente cerebrovascular isquémico en la distribución de un único vaso penetrante. Estos accidentes cerebrovasculares generalmente afectan a estructuras profundas (p. ej., centro semioval, ganglios basales, tálamo, cápsula interna, protuberancia) y aparecen más frecuentemente en pacientes con hipertensión y diabetes. Clásicamente, los accidentes cerebrovasculares de pequeño vaso son causados por lipohialinosis, que es un engrosamiento de la pared vascular que produce disminución de la luz, pero también pueden estar producidos por aterotrombosis o embolia.

Los síntomas de accidente cerebrovascular isquémico pueden empeorar durante las primeras horas o días debido a diversos mecanismos. Por ejemplo, la disminución de la presión arterial sistémica puede reducir el flujo sanguíneo cerebral al encéfalo isquémico con perfusión marginal. En el seno de enfermedad aterotrombótica, la arteria parcialmente ocluida puede progresar hasta la oclusión completa. Puede producirse una embolia recurrente desde una fuente arterial proximal o cardíaca. Durante los primeros días tras un accidente cerebrovascular isquémico puede desarrollarse edema cerebral, y el efecto de masa resultante puede llevar a deterioro clínico (cap. 378). Cuando la reperfusión, bien a través de los vasos colaterales o bien como resultado de una intervención terapéutica, restablece el flujo sanguíneo en los vasos en los que la lesión isquémica original dañó el endotelio, puede producirse hemorragia secundaria en un área que fue fundamentalmente una zona de lesión isquémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los déficits neurológicos que aparecen en el seno de accidente cerebrovascular isquémico dependen del territorio vascular afectado (tabla 379-2) y de la causa subyacente. El accidente cerebrovascular embólico generalmente se caracteriza por la presencia de un déficit máximo al inicio, mientras que el comienzo en el seno del accidente cerebrovascular aterotrombótico puede ser más gradual o titubeante. Sin embargo, esta distinción no es muy útil para el diagnóstico en los pacientes individuales. Los síntomas transitorios en la misma distribución pueden estar causados por un AIT si no existe lesión tisular permanente.

Arteria carótida interna

La bifurcación de la arteria carótida común en arterias carótida interna y carótida externa en el cuello es una zona frecuente de enfermedad aterosclerótica (v. fig. 378-1). En la oclusión de la arteria carótida interna, los pacientes que tienen un polígono de Willis incompleto pueden presentar una importante pérdida de función motora y sensitiva contralateral que afecta a la cara, el brazo y la pierna. En pacientes con una arteria comunicante anterior intacta que puede irrigar la arteria cerebral anterior (v. fig. 378-2), la pierna puede estar relativamente preservada y la oclusión de la carótida interna puede ser clínicamente indistinguible de una oclusión de la arteria cerebral media. Si el segmento A1 de la arteria cerebral anterior está ausente en el lado opuesto

TABLA 379-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA

ARTERIA OCLUIDA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS*
Arteria carótida interna	Pérdida visual homolateral Síndrome de la arteria cerebral media homolateral
Arteria coroidea anterior	Hemiparesia contralateral Afectación sensitiva contralateral Defecto del campo visual contralateral
Arteria cerebral anterior	Paresia contralateral pierna > brazo Déficit sensitivo contralateral pierna > brazo
Arteria cerebral media	Hemiparesia contralateral que afecta a cara y brazo > pierna Déficit sensitivo contralateral que afecta a cara y brazo > pierna Déficit del campo visual contralateral Afasia (hemisferio dominante) Negligencia hemiespacial contralateral (hemisferio no dominante o dominante)
Arteria cerebral posterior	Hemianopsia homónima contralateral (o cuadrantanopsia homónima superior o inferior) Déficit sensitivo contralateral (afectación talámica)
Punta de la arteria basilar	Pérdida visual central bilateral Confusión
Arteria basilar	Déficit homolateral de los pares craneales Hemiparesia contralateral Afectación sensitiva contralateral que afecta al brazo y/o la pierna Déficit de coordinación
Arteria vertebral, arteria cerebelosa posteroinferior	Afectación sensitiva homolateral en la cara Disfagia Síndrome de Horner homolateral Ataxia
Arteria cerebelosa superior	Ataxia de la marcha Ataxia de la extremidad homolateral Debilidad variable de la extremidad contralateral

*Nota: pueden no estar presentes todas.

a una oclusión de la arteria carótida interna en un paciente con una arteria comunicante anterior intacta, también puede afectarse la pierna homolateral y la presentación puede confundirse con una causa cardioembólica, porque están afectados ambos hemisferios. La oclusión de la arteria oftálmica homolateral puede conducir a ceguera en ese ojo. Los síntomas transitorios de isquemia, que clásicamente son descritos por los pacientes como «una sombra que desciende sobre mi visión», indican amaurosis fugaz. Otros síntomas frecuentes son visión oscurecida o borrosa en el ojo afectado. La hipoperfusión homolateral transitoria por estenosis de la arteria carótida interna de alto grado puede causar AIT consistentes en movimientos en un hemicuerpo que pueden confundirse con convulsiones. La hipotensión sistémica en el seno de estenosis carotídea de alto grado puede producir lesión isquémica en la zona limítrofe entre las principales arterias intracraneales y en la zona frontera entre los territorios distales de los vasos corticales y penetrantes lenticuloestriados (cap. 378).

Arteria coroidea anterior

La arteria coroidea anterior generalmente se origina en la porción supraclinoidea de la arteria carótida interna. Las causas de oclusión de la arteria coroidea anterior son similares a las de oclusión de las pequeñas arterias intracraneales. Los síntomas pueden consistir en déficits motores y sensitivos contralaterales, y déficit visual contralateral, y este último puede aparecer aislado.

Arterias cerebrales

Cerca del 2% de los accidentes cerebrovasculares se relacionan con una oclusión aislada de la arteria cerebral anterior (v. figs. 378-6 y 378-7). La oclusión del segmento A1 en los pacientes en los que el segmento A1 contralateral es hipoplásico o está ausente puede llevar a afectación bilateral de la pierna, abulia e incontinencia urinaria debida a infarto de ambos lóbulos frontales.

La arteria cerebral media es la más frecuentemente afectada en oclusiones relacionadas con embolia cardiógena. Irriga las porciones laterales de los lóbulos frontal, parietal y temporal, así como los ganglios basales y el brazo anterior y la rodilla de la cápsula interna. Las oclusiones de la arteria cerebral media se caracterizan por la afectación de la cara y el brazo contralaterales en mayor medida que la pierna (v. figs. 378-6–378-8), a menudo acompañada por negligencia hemiespacial contralateral. Cuando está afec-

tado el hemisferio dominante, el paciente puede tener afasia. Cuando afecta al lóbulo frontal, los pacientes suelen tener desviación conjugada homolateral de los ojos, que puede forzarse pasando la línea media con estímulo intenso, maniobras oculocefálicas o estimulación calórica.

Las oclusiones de las ramas de la arteria cerebral media pueden producir síndromes parciales. Por ejemplo, la oclusión de una rama de la arteria cerebral media con colaterales intactas puede causar afasia global sin déficit motor acompañante (es decir, «afasia global sin hemiparesia»). Las oclusiones de la rama anterior de la arteria cerebral media del hemisferio dominante pueden causar una afasia cortical de tipo motor, expresiva (de Broca) con preservación de la comprensión. La oclusión de la rama angular de la arteria cerebral media puede causar afasia cortical de tipo receptivo (de Wernicke). Los infartos limítrofes pueden dar lugar a afasias transcorticales, caracterizadas por preservación relativa de la repetición.

Ambas arterias cerebrales posteriores se originan en la arteria basilar en cerca del 75% de la población (v. e-fig. 378-1). En el 25% restante, uno o ambos segmentos P1 son hipoplásicos o están ausentes, y las arterias cerebrales posteriores se originan en la arteria carótida interna homolateral (también llamada circulación fetal). Sin estudios de imagen vascular no es posible determinar si un infarto en la distribución de la arteria cerebral posterior (v. figs. 378-6 a 378-8) se relaciona con afectación de la circulación carotídea o vertebrobasilar. La arteria cerebral posterior y la arteria comunicante posterior irrigan el tálamo. Los infartos talámicos pueden producir hemianestesia contralateral y ataxia. Si se lesiona el núcleo subtalámico, puede aparecer hemibalismo contralateral. Un infarto del lóbulo occipital homolateral causa hemianopsia homónima contralateral, que puede ser parcial dependiendo de la extensión de la lesión. El déficit del campo visual tiende a ser más congruente en los dos ojos a medida que el área de lesión se hace más posterior (es decir, más cercana al polo occipital).

Arterias vertebral y basilar

La oclusión de la arteria basilar (v. figs. 378-3 y 378-4B) puede conducir a un «síndrome de cautiverio» (cap. 376), en el cual el paciente está despierto y alerta porque la sustancia gris periacueductal puede recibir irrigación independiente, pero es incapaz de moverse y comunicarse, excepto con movimientos oculares verticales, debido a la preservación de los núcleos coliculares del mesencéfalo. Una localización frecuente de oclusión embólica es la parte superior de la arteria basilar. Los síntomas pueden consistir en defectos del campo visual debidos a lesión occipital unilateral o bilateral y estados confusionales secundarios a afectación talámica.

Las oclusiones de las ramas penetrantes y circunferenciales de la arteria basilar y la arteria vertebral pueden producir diversos síntomas (v. tabla 379-2) dependiendo de la porción de la arteria afectada, y constituir varios síndromes mesencefálicos (e-fig. 379-1), pontinos (e-fig. 379-2) o bulbares (e-fig. 379-3) con epónimo. La oclusión de la arteria cerebelosa superior puede producir ataxia troncal debido a infarto del vermis cerebeloso, con o sin ataxia de las extremidades homolaterales, que puede estar causada por infarto del hemisferio cerebeloso homolateral.

Pequeños vasos

La oclusión de un pequeño vaso penetrante intracraneal puede producir uno de los síndromes lagunares clásicos (tabla 379-3). Estos síndromes no son localizadores y pueden aparecer por la oclusión de los pequeños vasos penetrantes tanto de la circulación anterior como vertebrobasilar. Los síndromes lagunares no son patognómicos de enfermedad intracraneal de pequeño vaso y pueden estar causados por diversos trastornos, como émbolos desde una arteria más proximal o desde una fuente cardioembólica o hemorragia encefálica (cap. 380).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico se basa en la realización de una anamnesis exacta y en la obtención de hallazgos clave en la exploración general y neurológica y de datos de apoyo en estudios de laboratorio seleccionados (fig. 379-1). El diagnóstico diferencial anatómico y fisiopatológico inicial generalmente se establece basándose en la anamnesis del paciente. Los hallazgos en la exploración física y neurológica pueden apoyar o refutar las conclusiones iniciales basadas en la anamnesis y refinar más el diagnóstico diferencial.²

Anamnesis

El marcador de accidente cerebrovascular isquémico agudo es el inicio abrupto de un déficit neurológico focal en la distribución de un territorio vascular específico. El diagnóstico diferencial más probable a menudo puede determinarse basándose solo en la anamnesis. Por ejemplo, un paciente con antecedentes de fibrilación auricular que desarrolla súbitamente dificultad para encontrar las palabras asociada con hemiparesia y afectación sensitiva derechas probablemente ha tenido un émbolo cardiogénico en la arteria cerebral media izquierda. Un paciente con inicio agudo de diplopía, vértigo y hemiparesia probablemente tenga una lesión en el tronco del encéfalo.

Los objetivos de la anamnesis inmediata consisten en determinar el momento exacto en que comenzaron los síntomas o la última vez que se supo que el paciente estaba bien, enfermedades médicas concomitantes, factores de riesgo, medicación, alergias y otras posibles causas de síntomas que podrían imitar un accidente cerebrovascular isquémico agudo. Puesto que un accidente cerebrovascular puede afectar a la capacidad del paciente para comunicarse, la anamnesis puede requerir la colaboración de un testigo. En el contexto de urgencias puede ser necesario diferir los detalles adicionales de los antecedentes médicos, familiares y sociales del paciente, pero estos temas pueden explorarse si la información es importante para las decisiones relacionadas con el tratamiento agudo.

TABLA 379-3 SÍNDROMES LAGUNARES

Accidente cerebrovascular motor puro
Accidente cerebrovascular sensitivo puro
Hemiparesia atáxica
Mano torpe-disartria

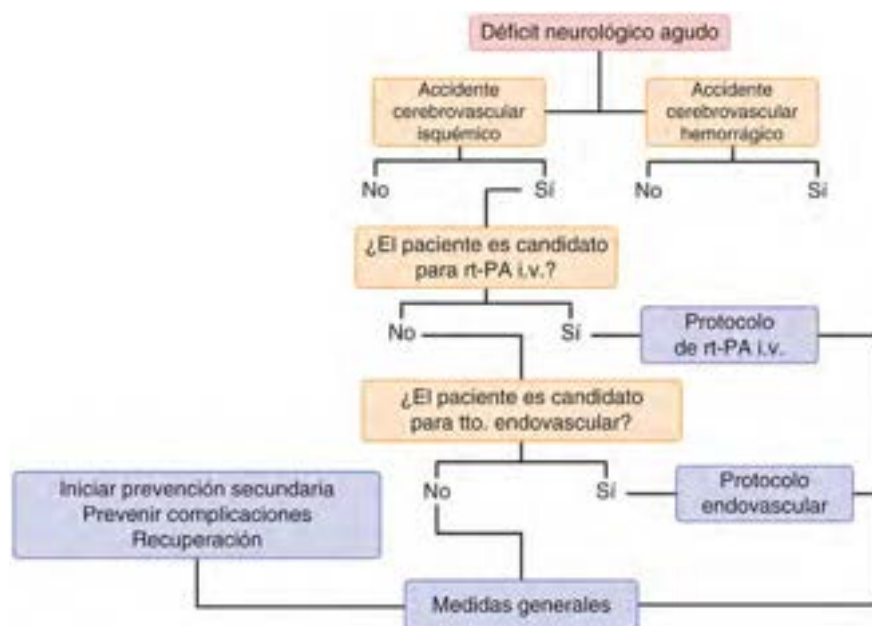


FIGURA 379-1. Abordaje del accidente cerebrovascular isquémico. rt-PA i.v., activador del plasminógeno tisular intravenoso; tto., tratamiento. (Modificado de Goldstein LB. Modern medical management of acute ischemic stroke. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2014;10:99-104.)

Exploración física

Una presión arterial muy elevada en el seno de un déficit neurológico relacionado con los ganglios basales, el tálamo, la protuberancia o el cerebelo aumenta la probabilidad de una hemorragia encefálica (cap. 380). En un paciente con vértigo transitorio asociado con los movimientos del brazo izquierdo, una presión arterial baja en ese brazo indica síndrome de robo de la subclavia. La detección de un soplo cervical anterior contralateral a los síntomas y signos en el seno de un infarto en la distribución de la arteria cerebral media aumenta la probabilidad de estenosis carotídea sintomática. Un ritmo cardíaco irregular con o sin murmullo cardíaco puede indicar fibrilación auricular y etiología cardioembólica. El hallazgo de un émbolo de colesterol en la exploración del fondo de ojo puede ser congruente con una fuente ateroembólica proximal. El fondo de ojo también puede mostrar datos de enfermedad de pequeño vaso relacionada con diabetes o hipertensión (v. figs. 395-23 y 395-24).

La exploración neurológica general (cap. 368), con evaluación cognitiva, del lenguaje, negligencia espacial, pares craneales, función motora, sensibilidad, coordinación, marcha y reflejos, es importante tanto para registrar los déficits neurológicos como para aportar información importante para la determinación de la zona del encéfalo afectada por el accidente cerebrovascular y de la gravedad de la lesión. El uso de una valoración

estandarizada mediante graduación de la afectación neurológica proporciona una herramienta para determinar la gravedad del accidente cerebrovascular, determinar los riesgos y beneficios de las intervenciones terapéuticas, valorar el pronóstico y observar a los pacientes de forma objetiva con el tiempo. La escala del accidente cerebrovascular de los National Institutes of Health (tabla 379-4), que es el método más frecuentemente utilizado, es fiable y está bien validada. Los ítems individuales se suman para aportar una puntuación total.

Pruebas de laboratorio iniciales

Las pruebas de laboratorio pueden ayudar a excluir trastornos que pueden simular, complicar o conducir a un accidente cerebrovascular isquémico agudo (tabla 379-5). Las pruebas que deben realizarse en todos los pacientes con sospecha de accidente cerebrovascular isquémico son hemograma completo y recuento plaquetario, tiempo de protrombina/índice normalizado internacional (INR), tiempo de tromboplastina parcial activado, nivel de glucosa sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función renal, nivel de troponina y saturación de oxígeno. Debe realizarse un electrocardiograma urgente.

El paciente debe enviarse a TC o RM encefálica tan pronto como sea posible. En pacientes con sospecha de oclusión de un gran vaso, deben realizarse una angio-TC o

TABLA 379-4 ESCALA DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR DE LOS NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

Valore los ítems de la escala de accidente cerebrovascular en el orden en que se enumeran. Registre la ejecución en cada categoría después de la exploración de cada subescala.

No vuelva atrás para cambiar la puntuación. Siga las directrices que se proporcionan para cada técnica de exploración. Las puntuaciones deben reflejar lo que hace el paciente, no lo que el médico piensa que puede hacer. El médico debe registrar las respuestas mientras realiza la exploración y trabajar rápidamente. Excepto cuando esté indicado, no debe entrenarse al paciente (es decir, no realizar peticiones repetidas al paciente para que lleve a cabo un esfuerzo especial).

INSTRUCCIONES	DEFINICIÓN DE LA ESCALA	PUNTUACIÓN
1a. Nivel de conciencia (NDC): el investigador debe elegir una respuesta, aunque la evaluación completa esté dificultada por obstáculos como un tubo endotraqueal, barreras del lenguaje, traumatismo/apósitos orotraqueales. Solo se puntúa 3 si el paciente no hace ningún movimiento (aparte de posturas reflejas) en respuesta a estímulos nocivos.	0 = Alerta; respuesta animada. 1 = No alerta; pero se le puede despertar con estimulación mínima para que obedezca o responda. 2 = No alerta; requiere estimulación repetida para atender, o está obnubilado y requiere estimulación fuerte o dolorosa para hacer movimientos (no estereotipados). 3 = Responde solo con reflejos motores o respuestas autónomas, o está totalmente arreactivo, flácido y arrefléxico.	_____
1b. Preguntas NDC: se pregunta al paciente por el mes y por su edad. La respuesta debe ser correcta –no es válida si es parcial–. Los pacientes afásicos y estuporosos que no comprenden las preguntas puntuarán como 2. A los pacientes incapaces de hablar por intubación endotraqueal, traumatismo orotraqueal, disartria grave de cualquier causa, barreras del lenguaje o cualquier otro problema no secundario a afasia se les dará un 1. Es importante graduar solo la respuesta inicial y que el examinador no «ayude» al paciente con claves verbales o no verbales.	0 = Responde ambas preguntas correctamente. 1 = Responde una pregunta correctamente. 2 = No responde ninguna pregunta correctamente.	_____
1c. Órdenes NDC: se pide al paciente que abra y cierre los ojos, y después que cierre y abra la mano no parética. Sustituya la orden por otra en un paso si no puede usar las manos. Solo es válida si hace un intento inequívoco, aunque no lo complete debido a debilidad. Si el paciente no responde a la orden, debe hacerse una demostración de la tarea mediante mímica y puntuar el resultado (es decir, sigue dos órdenes, una o ninguna). A los pacientes con traumatismo, amputación u otro impedimento físico deben dárseles órdenes adecuadas en un paso. Solo se puntúa el primer intento.	0 = Realiza ambas tareas correctamente. 1 = Realiza una tarea correctamente. 2 = No realiza ninguna tarea correctamente.	_____
2. Mejor mirada: solo se explorarán los movimientos oculares horizontales. Se puntuarán los movimientos oculares voluntarios o reflejos (oculocefálicos), pero no se hacen pruebas calóricas. Si el paciente tiene desviación conjugada de la mirada que puede superarse con la actividad voluntaria o refleja, la puntuación será 1. Si el paciente tiene una parálisis aislada de nervios periféricos (PC III, IV o VI), puntúa 1. La mirada se explora en todos los pacientes afásicos. En los pacientes con traumatismos oculares, vendajes, ceguera preexistente u otro trastorno de la agudeza visual o de los campos visuales deben explorarse los movimientos reflejos, y la elección se hace por el investigador. Establecer contacto ocular y después moverse alrededor del paciente de un lado a otro ocasionalmente clarificará la presencia de una parálisis parcial de la mirada.	0 = Normal. 1 = Parálisis parcial de la mirada; la mirada es anómala en uno o ambos ojos, pero no está presente desviación forzada ni parálisis total de la mirada. 2 = Desviación forzada, o parálisis total de la mirada que no se sobrepasa con la maniobra oculocefálica.	_____
3. Visual: los campos visuales (cuadrantes superiores e inferiores) se exploran por confrontación, usando el recuento de dedos o la amenaza visual, según sea apropiado. Puede estimularse a los pacientes, pero, si miran apropiadamente al lado del movimiento de los dedos, esto puede puntuarse como normal. Si existe ceguera o enucleación, se puntúan los campos visuales en el ojo restante. Puntúa 1 solo si se encuentra una asimetría de corte claro, como cuadrantanopsia. Si el paciente tiene ceguera de cualquier causa, puntúa 3. En este momento se realiza la estimulación simultánea doble. Si existe extinción, el paciente recibe un 1, y los resultados se usan para responder al ítem 11.	0 = Sin pérdida visual. 1 = Hemianopsia parcial. 2 = Hemianopsia completa. 3 = Hemianopsia bilateral (ceguera, incluida ceguera cortical).	_____
4. Parálisis facial: pida al paciente –hablando o mediante mímica– que enseñe los dientes o eleve las cejas y cierre los ojos. En el paciente poco expresivo o que no comprende, puntúa la simetría del gesto en respuesta a estímulos nocivos. Si existen traumatismos/vendajes faciales, tubo orotraqueal, cintas u otras barreras físicas que ocultan la cara, deberán retirarse lo más ampliamente posible.	0 = Normal (movimientos simétricos). 1 = Parálisis mínima (pliegue nasolabial aplanado, asimetría al sonreír). 2 = Parálisis parcial (parálisis total o casi total de la parte inferior de la cara). 3 = Parálisis completa de uno o ambos lados (ausencia de movimiento facial en la parte superior e inferior de la cara).	_____

TABLA 379-4 ESCALA DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR DE LOS NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (cont.)

INSTRUCCIONES	DEFINICIÓN DE LA ESCALA	PUNTUACIÓN
<p>5. Motor-brazo: la extremidad se coloca en la posición adecuada: extiende los brazos (con las palmas hacia abajo) 90° (si está sentado) o 45° (si está en supino). Se puntúa caída si el brazo falla antes de 10 s. Al paciente afásico se le estimula usando urgencia en la voz y mímica, pero no estímulos nocivos. Se explora una extremidad cada vez, comenzando con el brazo no parético. Solo en el caso de amputación o fusión articular en el hombro, el examinador registrará la puntuación como no explorable (No exp.) y escribirá claramente la explicación de esta elección.</p>	<p>0 = Sin caída; la extremidad se mantiene a 90° (o 45°) durante 10 s. 1 = Caída; la extremidad se mantiene a 90° (o 45°), pero cae antes de 10 s; no golpea la cama u otro apoyo. 2 = Cierto esfuerzo contra gravedad; la extremidad no puede levantarse o mantenerse (si se eleva) 90° (o 45°), cae en la cama, pero tiene cierto esfuerzo contra gravedad. 3 = Sin esfuerzo contra gravedad; la extremidad cae. 4 = Sin movimiento. No exp. = Amputación o fusión articular, explique: _____ 5a. Brazo izquierdo 5b. Brazo derecho</p>	_____
<p>6. Motor-pierna: la extremidad se coloca en la posición adecuada: mantenga la pierna a 30° (explora siempre en supino). Se puntúa como caída si la pierna falla antes de 5 s. Al paciente afásico se le anima usando urgencia en la voz y mímica, pero no estímulos nocivos. Se explora una extremidad cada vez, comenzando por la pierna no parética. Solo en el caso de amputación o fusión articular en la cadera, el examinador registraría la puntuación como no explorable (No exp.) y escribiría claramente la explicación de esta elección.</p>	<p>0 = Sin caída; la pierna se mantiene en posición a 30° durante 5 s. 1 = Caída; la pierna cae hacia el final del período de 5 s, pero no golpea la cama. 2 = Cierto esfuerzo contra gravedad; la pierna cae a la cama hacia los 5 s, pero tiene cierto esfuerzo contra gravedad. 3 = Sin esfuerzo contra gravedad; la pierna cae a la cama inmediatamente. 4 = Sin movimiento. No exp. = Amputación o fusión articular, explique: _____ 6a. Pierna izquierda 6b. Pierna derecha</p>	_____
<p>7. Ataxia de extremidades: este ítem se orienta a encontrar pruebas de lesión cerebelosa unilateral. Explore con los ojos abiertos. En caso de defecto visual, asegúrese de que la prueba se hace en el campo visual intacto. Las pruebas dedo-nariz y talón-espina se realizan en ambos lados, y se puntúa ataxia solo si está presente de forma desproporcionada a la debilidad muscular. La ataxia está ausente en el paciente que no puede entender o está paralizado. Solo en el caso de amputación o fusión articular, el examinador registraría la puntuación como no explorable (No exp.) y escribiría claramente la explicación de esta elección. En caso de ceguera, explore haciendo que el paciente se toque la nariz desde la posición con el brazo extendido.</p>	<p>0 = Ausente. 1 = Presente en una extremidad. 2 = Presente en dos extremidades. No exp. = Amputación o fusión articular, explique: _____</p>	_____
<p>8. Sensitivo: sensibilidad o mueca ante el pinchazo cuando se explora, o retirada del estímulo nocivo en el paciente obnubilado o afásico. Solo se puntúa como anómala la pérdida sensitiva atribuible a accidente cerebrovascular, y el examinador debe explorar tantas zonas del cuerpo (brazos [no manos], piernas, tronco, cara) como necesite para comprobar con exactitud la pérdida hemisensitiva. Solo debe darse una puntuación de 2, «pérdida sensitiva grave o total» cuando pueda demostrarse claramente una pérdida total de la sensibilidad. Por ello, los pacientes estuporosos y afásicos probablemente puntuarán 1 o 0. El paciente con accidente cerebrovascular de tronco del encéfalo que tiene pérdida sensitiva bilateral se puntúa como 2. Si el paciente no responde y está cuadripléjico, puntúa 2. A los pacientes en coma (ítem 1a = 3) se les da automáticamente un 2 en este ítem.</p>	<p>0 = Normal; sin pérdida sensitiva. 1 = Pérdida sensitiva de leve a moderada; el paciente siente el pinchazo menos agudo o sordo en el lado afectado; o existe pérdida de dolor superficial con el pinchazo, pero el paciente es consciente de que se le toca. 2 = Pérdida sensitiva grave a total; el paciente no es consciente de que se le toca en la cara, el brazo y la pierna.</p>	_____
<p>9. Mejor lenguaje: gran cantidad de información acerca de la comprensión se obtendrá durante las secciones previas de la exploración. Para este ítem de la escala se pide al paciente que describa lo que ocurre en el dibujo que se adjunta, que nombre los objetos de la hoja de nominación y que lea la lista adjunta de frases. La comprensión se juzga a partir de estas respuestas, así como de todas las órdenes en la exploración neurológica previa. Si la pérdida visual interfiere en las pruebas, pida al paciente que identifique los objetos que le coloca en la mano, que repita y que hable. Al paciente intubado debe pedírsele que escriba. El paciente en coma (ítem 1a = 3) puntuará automáticamente 3 en este ítem. El examinador debe elegir una puntuación para el paciente con estupor o colaboración limitada, pero la puntuación 3 solo debe usarse si el paciente presenta mutismo y no sigue las órdenes en un paso.</p>	<p>0 = Ausencia de afasia; normal. 1 = Afasia de leve a moderada; cierta pérdida obvia de fluencia o facilidad de comprensión, sin limitación significativa de la expresión de ideas o la forma de expresión. Sin embargo, la reducción del habla y/o la comprensión hace difícil o imposible la conversación acerca de los materiales provistos. Por ejemplo, en la conversación acerca de los materiales provistos, el examinador puede identificar un dibujo o denominar el contenido de una tarjeta a partir de la respuesta del paciente. 2 = Afasia grave; toda la comunicación se realiza a través de una expresión fragmentada; gran necesidad de inferencia, preguntas y deducción por parte del que escucha. La cantidad de información que puede intercambiarse es limitada; el que escucha lleva la carga de la comunicación. El examinador no puede identificar los materiales provistos a partir de la respuesta del paciente. 3 = Mutismo, afasia global; no hay habla útil ni comprensión auditiva.</p>	_____
<p>10. Disartria: si piensa que el paciente está bien, puede obtener una muestra adecuada del habla pidiéndole que lea o que repita palabras de la lista adjunta. Si el paciente tiene afasia grave, puede clasificarse la claridad de la articulación del habla espontánea. Solo si el paciente está intubado o tiene otras barreras físicas para producir el habla, el examinador registrará la puntuación como no explorable (No exp.) y escribirá claramente la explicación de esta elección. No diga al paciente por qué se le está explorando.</p>	<p>0 = Normal. 1 = Disartria de leve a moderada; el paciente farfulla al menos algunas palabras y, como mucho, puede entenderse con cierta dificultad. 2 = Disartria grave; el habla del paciente es tan farfullante que es ininteligible en ausencia o en desproporción con cualquier disfasia, o bien presenta mutismo/anartria. No exp. = Intubado u otra barrera física, explique: _____</p>	_____
<p>11. Extinción e inatención (anteriormente negligencia): durante las pruebas previas puede obtener información suficiente para identificar negligencia. Si el paciente tiene pérdida visual grave que impide la estimulación simultánea doble y los estímulos cutáneos son normales, la puntuación es normal. Si el paciente tiene afasia, pero sí parece atender a ambos lados, la puntuación es normal. La presencia de negligencia espacial o anosognosia también puede tomarse como evidencia de anomalía. Puesto que la anomalía solo se puntúa si está presente, el ítem nunca puede dejar de explorarse.</p>	<p>0 = Ausencia de anomalía. 1 = Inatención visual, táctil, auditiva, espacial o personal, o extinción a la estimulación simultánea bilateral en una de las modalidades sensitivas. 2 = Hemiatención profunda o extinción en más de una modalidad; no reconoce la propia mano o solo se orienta en un lado del espacio.</p>	_____

Tomado de <http://www.ninds.nih.gov/doctors/nihstrokescale.pdf>. Acceso 26 de febrero de 2015.

TABLA 379-5 ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS INMEDIATOS: EVALUACIÓN DE UN PACIENTE CON POSIBLE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO

TODOS LOS PACIENTES

TC o RM encefálica sin contraste
 Glucosa sanguínea
 Saturación de oxígeno
 Electrolitos séricos/pruebas de función renal*
 Hemograma completo con recuento plaquetario*
 Marcadores de isquemia cardíaca*
 Tiempo de protrombina/INR*
 Tiempo de tromboplastina parcial*
 ECG*

PACIENTES SELECCIONADOS

Tiempo de trombina y/o tiempo de coagulación de ecarina si se sospecha que el paciente está tomando inhibidores de trombina directa o inhibidores del factor Xa directo
 Pruebas de función hepática
 Detección sistemática toxicológica
 Nivel de alcohol en sangre
 Prueba de embarazo
 Pruebas de gases en sangre arterial (si se sospecha hipoxia)
 Radiografía de tórax (si se sospecha neumopatía)
 Punción lumbar (si se sospecha meningitis o si se sospecha hemorragia subaracnoidea pero la TC es negativa para sangre)
 Electroencefalograma (si se sospechan convulsiones)

*Aunque es deseable conocer los resultados de estas pruebas antes de administrar activador del plasminógeno tisular recombinante intravenoso, el tratamiento fibrinolítico no debe demorarse mientras se esperan los resultados a menos que: 1) exista sospecha clínica de una anomalía hemorrágica o trombocitopenia; 2) el paciente haya recibido heparina o warfarina, o 3) el paciente haya recibido otros anticoagulantes (inhibidores de trombina directa o inhibidores del factor Xa directo).

ECG, electrocardiograma; INR, índice normalizado internacional; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

Tomado de Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.



FIGURA 379-2. Resonancia magnética (RM) que muestra las posibles ventajas de la imagen ponderada en difusión (DWI) en relación con la RM convencional en un momento precoz tras la oclusión vascular. Arriba, RM convencional ponderada en T₂ 4 h después del inicio de los síntomas que aparece normal. Centro, en el mismo momento, una DWI muestra anomalías en el hemisferio izquierdo. Abajo, la RM ponderada en T₂ repetida 1 mes más tarde mostró un infarto en la misma localización que la DWI inicial. (Por cortesía de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)

una angio-RM.³ En muchas unidades de accidente cerebrovascular, los pacientes son trasladados directamente desde la ambulancia a las pruebas de neuroimagen después de una valoración muy breve. En algunas comunidades también se están utilizando unidades móviles de accidente cerebrovascular con TC encefálica.⁴

En pacientes seleccionados están indicadas pruebas adicionales. Por ejemplo, en las mujeres en edad fértil debe realizarse una prueba de embarazo. Si se sospecha abuso de drogas o alcohol, deben realizarse detección sistemática toxicológica y niveles de alcohol en sangre. En los pacientes que pueden estar recibiendo un inhibidor de la trombina directa o un inhibidor del factor Xa, puede ser útil el tiempo de trombina o el tiempo de coagulación con ecarina para determinar si el paciente está anticoagulado. La velocidad de sedimentación glomerular puede apuntar a una causa inflamatoria o una infección sistémica.

El hemograma completo puede aportar información acerca de la causa potencial del accidente cerebrovascular y las posibles intervenciones terapéuticas. Un aumento del recuento de leucocitos puede indicar una causa infecciosa del accidente cerebrovascular, como endocarditis infecciosa (cap. 67). La infección sistémica también puede causar una recrudescencia de los síntomas previos de accidente cerebrovascular en un paciente que se había recuperado o en el que no se había reconocido previamente el accidente cerebrovascular. La policitemia (cap. 157) puede causar hiperviscosidad que conduce a oclusión de los pequeños vasos intracraneales. La trombocitopenia, ya sea primaria o secundaria, puede producir trombos plaquetarios. El tiempo de protrombina/INR y el tiempo de tromboplastina activada son índices que pueden revelar un trastorno de coagulación subyacente, y la trombocitopenia y los trastornos de coagulación pueden impedir el tratamiento con activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) intravenoso.

Tanto la hipoglucemia (cap. 217) como la hiperglucemia (cap. 216) pueden causar síntomas similares al accidente cerebrovascular. La alteración de la función renal (cap. 121) es un factor de riesgo para accidente cerebrovascular isquémico y puede aumentar los efectos adversos de los medicamentos trombolíticos y anticoagulantes. Las anomalías de otros electrolitos séricos (p. ej., hiponatremia; cap. 108) también pueden causar síntomas neurológicos.

El electrocardiograma puede revelar cambios indicativos de isquemia miocárdica aguda, así como fibrilación auricular, la causa más frecuente de accidente cerebrovascular embólico. El accidente cerebrovascular también puede dar lugar a diversas arritmias cardíacas. El IM agudo, especialmente el IM anteroseptal, se asocia con un riesgo más alto de embolia cardíaca, y el accidente cerebrovascular agudo también puede precipitar un IM. Generalmente, el nivel de troponina es adecuado para este propósito,

especialmente porque permanece elevado varios días después del IM, cuando es más probable que se produzca embolia a partir de un trombo mural. Los pacientes con accidente cerebrovascular agudo deberían tener monitorización de telemetría. El ecocardiograma urgente se realiza de forma selectiva.

Pruebas de imagen encefálicas

La TC o la RM encefálica es una parte esencial de la evaluación de todos los pacientes con sospecha de accidente cerebrovascular isquémico. Las pruebas de imagen pueden localizar la zona de la lesión, distinguir una hemorragia encefálica de un accidente cerebrovascular isquémico e identificar lesiones con efecto de masa como un tumor (cap. 180), un absceso (cap. 385) o un hematoma subdural, que pueden presentarse de forma aguda y simular un accidente cerebrovascular. La TC encefálica está amplia y rápidamente disponible, y proporciona la información necesaria para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con accidente cerebrovascular agudo. La RM encefálica puede detectar zonas de lesión isquémica aguda que no son evidentes en la TC (fig. 379-2), pero no puede realizarse en pacientes con implantes metálicos y dispositivos como marcapasos cardíacos, y su realización en pacientes inestables es cuestionable.

Los cambios en la TC, como pérdida de distinción entre sustancia gris-blanca, pérdida de la banda insular y borrosidad de los bordes de los ganglios basales, pueden ser sutiles. La zona de lesión isquémica en la TC encefálica aparece como una hipodensidad relativa (fig. 379-3), al contrario que la hemorragia encefálica, que aparece hiperdensa en comparación con el parénquima circundante (v. fig. 380-3). La TC también puede mostrar una hemorragia aguda en el espacio subaracnoideo, que puede ser indicativa de ruptura aneurismática (v. fig. 380-1). El signo de la arteria cerebral media densa, o signo del punto, en el que la arteria aparece hiperdensa en la cisura de Silvio, puede indicar un trombo en este vaso.

Los hallazgos en la TC a menudo son normales en la fase aguda del accidente cerebrovascular isquémico, y la RM es más sensible para detectar una lesión isquémica aguda (fig. 379-4). Puesto que la imagen de las estructuras de la fosa posterior en la TC encefálica a menudo aparece oculta debido a artefactos del rayo por los huesos petrosos, la RM también es más sensible para visualizar el tronco del encéfalo y el cerebelo. Los patrones de señal de RM también pueden distinguir una lesión isquémica aguda de una subaguda y una antigua, distinguir entre hemorragia aguda y antigua, e identificar otros trastornos no vasculares. Sin embargo, la RM no se requiere antes del tratamiento con rt-PA intravenoso, porque la TC excluye una hemorragia encefálica parenquimatosa de forma fiable y puede detectar otras enfermedades que pueden simular un accidente cerebrovascular, como una lesión con efecto de masa. Dependiendo del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, la TC o la RM de perfusión pueden identificar los pacientes que podrían beneficiarse de eliminación endovascular del coágulo.

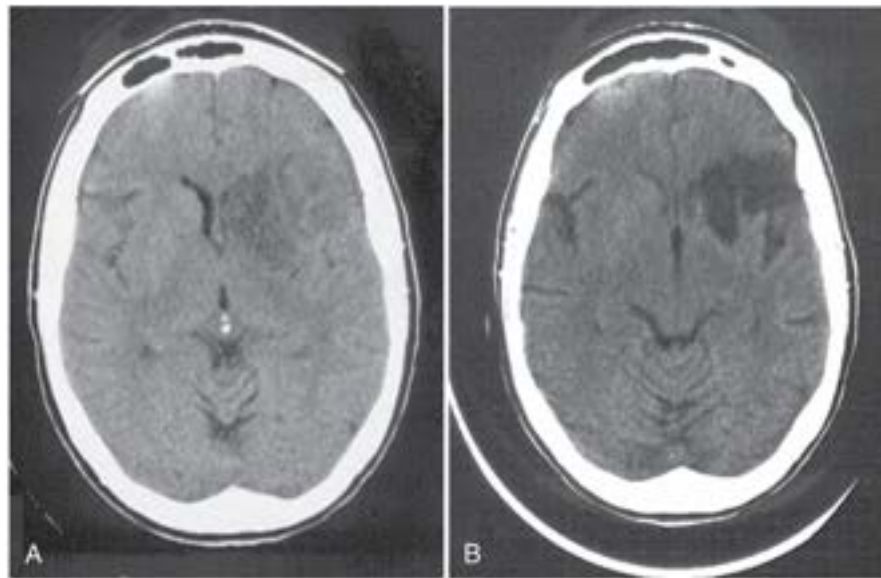


FIGURA 379-3. Tomografía computarizada. A. La tomografía computarizada (TC) de un paciente con infarto hemisférico izquierdo de 6 a 24 h después del inicio de los síntomas muestra una zona hipodensa en la región de los ganglios basales y compresión del asta frontal del ventrículo lateral. B. Una TC muestra el infarto crónico 1 año después; son visibles la atrofia y la pérdida de volumen tisular. (Por cortesía de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)

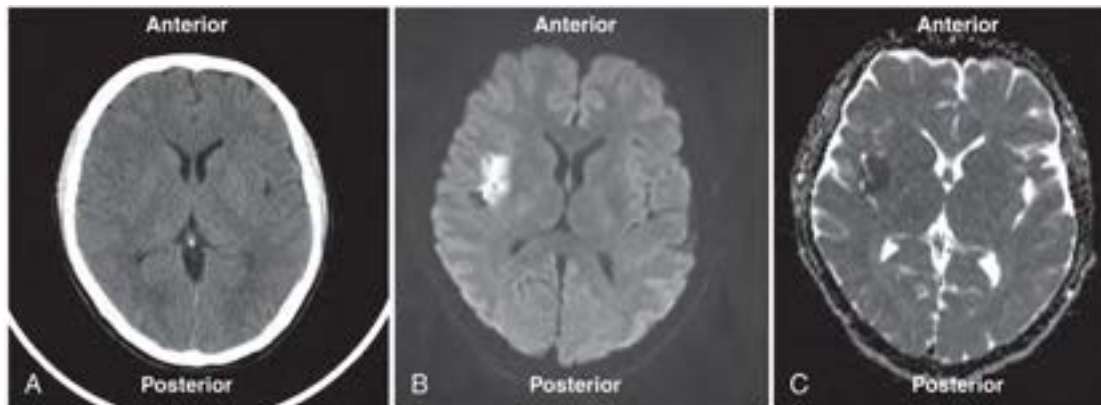


FIGURA 379-4. A. Tomografía computarizada. B. Resonancia magnética, secuencia en difusión. C. Resonancia magnética, mapa de coeficiente de difusión aparente (CDA). La tomografía computarizada no muestra signos de lesión isquémica. En el mapa de CDA aparece un área oscura que es una zona obvia de restricción de la difusión en la corteza frontotemporal derecha, congruente con un área de lesión isquémica aguda.

Punción lumbar

La punción lumbar raramente es necesaria en la evaluación de los pacientes con accidente cerebrovascular agudo. Ocasionalmente, en ciertos pacientes, una meningitis puede causar un accidente cerebrovascular o síntomas similares al mismo y puede ser indicación de punción lumbar urgente, especialmente la meningitis séptica por embolia cardiogénico secundario a endocarditis infecciosa. En los pacientes con síntomas y signos de hemorragia subaracnoidea (cap. 380), como cefalea y meningismo, la TC encefálica generalmente muestra sangre en el espacio subaracnoideo. Sin embargo, si en la TC no consigue visualizarse una hemorragia subaracnoidea en un paciente en el que la sospecha clínica es alta, debe realizarse punción lumbar.

Otras pruebas de imagen

La ecografía dúplex carotídea, que combina la imagen vascular en modo B con la medida de la velocidad del flujo sanguíneo, se usa frecuentemente para la detección sistemática de estenosis de la arteria carótida extracraneal, pero su indicación en el contexto agudo es infrecuente. Tanto la angio-TC como la angio-RM aportan una imagen vascular no invasiva de la circulación cerebral extracraneal e intracraneal, y en los pacientes en que se sospecha oclusión de un gran vaso y que podrían ser candidatos a trombectomía endovascular debe realizarse urgentemente uno de estos estudios. La angio-TC y la angio-RM pueden ser útiles para identificar disecciones de arteria cervical en un paciente con cefalea, dolor cervical, y síntomas y signos congruentes con lesión isquémica homolateral. Si se considera una trombosis de senos, deben obtenerse imágenes de los senos venosos. La ecografía Doppler transcraneal es una alternativa para evaluar los vasos cerebrales proximales, pero en algunos pacientes no puede realizarse debido a una ventana ecográfica inadecuada.

La angiografía con catéter diagnóstica tiene un riesgo de causar accidente cerebrovascular de un 0,5-1,5%. Para el cribado en fase aguda de la oclusión de un gran vaso ha

sido sustituida en gran medida en la fase aguda por las pruebas de imagen vascular no invasivas. Sin embargo, la angiografía con catéter es superior a la angio-TC o la angio-RM para visualizar vasos intracraneales más pequeños y para detectar vasculopatías intracraneales, como la vasculitis (cap. 254).

Diagnóstico diferencial

El marcador del accidente cerebrovascular isquémico agudo es el inicio abrupto de un déficit neurológico focal, frecuentemente atribuible a una zona del encéfalo irrigada por una arteria o arterias específicas. En algunos pacientes, sin embargo, el comienzo del accidente cerebrovascular isquémico puede ser titubeante, y los síntomas del accidente cerebrovascular pueden ser anunciados por un AIT previo. La detección de un soplo arterial cervical homolateral también puede apoyar el diagnóstico. El accidente cerebrovascular embólico tiene su máxima gravedad característicamente al inicio, pero puede afectar a múltiples territorios vasculares. El diagnóstico de un accidente cerebrovascular embólico puede estar indicado, además, por un murmullo cardíaco, un ritmo cardíaco irregular o signos de émbolos en otros territorios vasculares.

También pueden manifestarse de forma aguda diversas enfermedades neurológicas. La migraña con aura (cap. 370) puede asociarse con déficits neurológicos focales, como afectación del habla, cambios visuales, vértigo, debilidad, entumecimiento y desequilibrio. Las crisis parciales (cap. 375) pueden tener síntomas negativos, como afasia y paresia, y un paciente con parálisis de Todd postictal puede parecer que ha tenido un accidente cerebrovascular. Como reto adicional en el diagnóstico, en los pacientes que tienen un accidente cerebrovascular agudo pueden aparecer crisis epilépticas. En un paciente sin un diagnóstico previo, el primer episodio de esclerosis múltiple (cap. 383) puede simular un accidente cerebrovascular. Las lesiones con efecto de masa, como neoplasias (cap. 180) y abscesos (cap. 385), generalmente se asocian con empeoramiento

lentamente progresivo de los síntomas neurológicos, pero ocasionalmente pueden manifestarse de forma aguda. Los trastornos metabólicos, como hipoglucemia (cap. 217) o hiperglucemia (cap. 216), la exposición a toxinas (caps. 19 y 102), y la intoxicación por fármacos y drogas (cap. 31) pueden causar síntomas focales similares a un accidente cerebrovascular. Los síntomas similares a un accidente cerebrovascular también pueden ser manifestación de histeria, trastorno de conversión u otras enfermedades psiquiátricas.

TRATAMIENTO

Tto

Después de la estabilización respiratoria y hemodinámica inicial (cap. 98), el tratamiento de los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo se dirige a determinar sin demora (tabla 379-6) si es adecuado el tratamiento con rtPA intravenoso (dosis total, 0,9 mg/kg; máximo, 90 mg; el 10% en bolo y el resto administrado en 1 h) o con trombectomía endovascular (tabla 379-7;

v. también fig. 379-1).⁴ Las directrices actuales recomiendan el tratamiento con rtPA intravenoso, aunque se disponga de tratamientos intraarteriales, mientras que el tratamiento endovascular se considera habitual en pacientes seleccionados que tienen oclusión de un gran vaso en desarrollo y que pueden tratarse en centros con esta capacidad.⁵

rt-PA intravenoso

El rt-PA intravenoso administrado en las primeras 4,5 h desde el inicio de los síntomas no reduce la mortalidad, pero produce una probabilidad más alta de mejores resultados neurológicos a los 3 meses en comparación con el placebo.⁴ El beneficio del rt-PA disminuye con el tiempo en esta ventana terapéutica de 4,5 h (e-fig. 379-4), y el cociente de probabilidad para un resultado favorable a los 3 meses disminuye desde 2,55 con tratamiento en 0-90 min hasta 1,64 en 91-180 min y hasta 1,26 en 181-270 min, sin beneficio estadístico con el tratamiento más allá de las 4,5 h excepto porque los pacientes con tejido encefálico isquémico, pero aún no infartado, pueden seguir beneficiándose entre las 4,5 y las 9 h.⁴ El estudio de registros apoya un beneficio en la práctica clínica rutinaria similar a los ensayos aleatorizados. Como consecuencia, las directrices actuales recomiendan no administrar el tratamiento con rt-PA intravenoso si han transcurrido más de 4,5 h desde el inicio de los síntomas (la Food and Drug Administration lo ha aprobado hasta 3 h después del comienzo de los síntomas). El tratamiento con rt-PA es eficaz y seguro en los pacientes con tratamiento crónico con anticoagulantes siempre que su INR sea de 1,7 o inferior, y está contraindicado con un INR superior a 1,7. El tiempo de protrombina puede ser normal en los pacientes que han recibido un anticoagulante oral directo (inhibidor directo de la trombina o inhibidor directo del factor Xa), y no debe administrarse rtPA a menos que las pruebas apropiadas sean normales.

El tratamiento aumenta el riesgo de hemorragia intracranial, pero el beneficio global incluye estos efectos adversos que no aumentan en frecuencia de forma significativa durante la ventana terapéutica de 4,5 h. El tratamiento con rt-PA intravenoso está absolutamente contraindicado en algunos pacientes (tabla 379-8), con contraindicaciones relativas para el tratamiento entre las 3 y 4,5 h (tabla 379-9).⁶ En los pacientes sin contraindicaciones, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible en cualquier ventana terapéutica. El sulfato de magnesio prehospitalario no tiene ninguna ventaja.

Tratamiento endovascular

Los accidentes cerebrovasculares causados por grandes oclusiones proximales tienden a beneficiarse menos del tratamiento con rt-PA intravenoso en comparación con las obstrucciones más distales o de pequeño vaso. Un ensayo aleatorizado demostró el beneficio adicional de la perfusión directa de rtPA en una oclusión intracranial proximal en la circulación anterior.⁷ En ensayos aleatorizados, los pacientes tuvieron mejores resultados neurológicos y posiblemente una mortalidad más baja cuando se trataban de forma aguda con dispositivos para eliminar los coágulos de los vasos sanguíneos encefálicos, en especial cuando tenían oclusiones intracraniales proximales⁸ con tejido potencialmente rescatable en la angio-TC de perfusión,⁹ incluso si ya habían recibido rtPA.¹⁰ Los datos globales en la trombectomía mecánica indican mejores resultados funcionales, pero sin diferencias significativas en cuanto a la hemorragia intracranial sintomática o la mortalidad de todas las causas a los 90 días y los 2 años en comparación con la atención estándar (incluido el rtPA intravenoso).¹¹ La mejora es más probable si el tratamiento endovascular se realiza más precozmente,¹² pero se observa beneficio funcional incluso cuando los pacientes con oclusión de la arteria cerebral media o de la arteria carótida interna se tratan entre las 6 y las 16 h tras el inicio de los síntomas cuando el encéfalo afectado está isquémico, pero no infartado.¹³ Cuando se considera la trombectomía, la trombólisis con tenecteplasa puede ser preferible a la alteplasa.¹⁴

Otros tratamientos

Independientemente de si el paciente ha recibido rt-PA intravenoso o tratamiento endovascular, la asistencia en una unidad de accidente cerebrovascular especializada que incorpora rehabilitación se asocia con mejores resultados en el paciente. No se recomienda la anticoagulación urgente para prevenir el accidente cerebrovascular recurrente, para prevenir el empeoramiento o para mejorar el resultado funcional en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo. Generalmente, el ácido acetilsalicílico no debe iniciarse en las primeras 24 h del tratamiento con rtPA intravenoso a menos que su beneficio para tratar enfermedades concomitantes supere el riesgo de hemorragia. En pacientes con alto riesgo de AIT o de accidente cerebrovascular isquémico mínimo no discapacitante, es razonable un ciclo corto de tratamiento antiagregante plaquetario doble con ácido acetilsalicílico y clopidogrel.¹⁵ En caso contrario, el ácido acetilsalicílico debe iniciarse en dosis de 325 mg/día de 24 a 48 h después del inicio del accidente cerebrovascular.¹⁶ El tratamiento antiagregante plaquetario doble o triple a largo plazo incrementa las hemorragias sin reducir el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente.¹⁷ La hemirresectomía puede aumentar la supervivencia en los pacientes con accidentes cerebrovasculares extensos de la arteria cerebral media, pero la mayoría de ellos requerirán asistencia para sus necesidades corporales.

Los fármacos antihipertensivos para reducir la presión arterial de forma aguda en un 10-25% en las primeras 24 h con el objetivo de mantenerla por debajo de 140/90 mmHg aproximadamente 1 semana no mejoran los resultados en comparación con la retirada de toda la medicación antihipertensiva.¹⁸ Las directrices actuales recomiendan no administrar fármacos antihipertensivos a menos que

TABLA 379-6 OBJETIVOS TEMPORALES PARA LA EVALUACIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO

TIEMPO DESPUÉS DE LA LLEGADA AL SERVICIO DE URGENCIAS	OBJETIVOS
10 min	Valorar el ABC, signos vitales Aportar oxígeno si está hipoxémico Obtener una vía intravenosa Realizar estudios de laboratorio Hemograma, coagulación, electrolitos Comprobar el nivel de glucosa, tratar si está indicado Realizar una valoración de detección sistemática neurológica Activar el equipo de accidente cerebrovascular Solicitar TC o RM encefálica con «código ictus» Realizar ECG de 12 electrodos
25 min	Revisar la anamnesis Establecer el tiempo de inicio o la última vez que fue visto normal Realizar una exploración neurológica Escala de accidentes cerebrovasculares de los NIH
45 min	Revisar los estudios de laboratorio Revisar los resultados de TC o RM encefálica Evaluar los criterios de inclusión y exclusión (v. tablas 379-8 y 379-9)
60 min	Revisar los riesgos y beneficios Obtener el consentimiento Comenzar la perfusión

ABC, vías respiratorias, respiración, circulación; ECG, electrocardiograma; NIH, National Institutes of Health; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

TABLA 379-7 ADMINISTRACIÓN DE RT-PA PARA EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO

Perfusión de 0,9 mg/kg (dosis máxima, 90 mg) en 60 min, administrando un 10% de la dosis en bolo aproximadamente en 1 min
Ingrese al paciente en una unidad de cuidados intensivos o una unidad de accidente cerebrovascular para monitorización
Si el paciente presenta cefalea intensa, hipertensión aguda, náuseas o vómitos, o tiene empeoramiento en la exploración neurológica, detenga la perfusión (si se está administrando rt-PA i.v.) y realice TC urgente
Mida la presión arterial y realice valoraciones neurológicas durante la perfusión de rt-PA i.v. cada 15 min; después de la perfusión, cada 15 min durante 2 h; luego, cada 30 min durante 6 h y, finalmente, cada hora durante 24 h
Aumente la frecuencia de determinaciones de la presión arterial si la presión arterial sistólica es > 180 mmHg o si la presión arterial diastólica es > 105 mmHg; administre antihipertensivos para mantener la presión arterial en estos niveles o por debajo
Retrase la colocación de tubos nasogástricos, sondas vesicales o catéteres de presión intraarteriales si el paciente puede manejarse de forma segura sin ellos
Realice una TC o una RM de seguimiento 24 h después del rt-PA i.v. antes de iniciar los anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios

i.v., intravenoso; RM, resonancia magnética; rt-PA, activador del plasminógeno tisular recombinante; TC, tomografía computarizada.

Tomado de Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.

TABLA 379-8 CARACTERÍSTICAS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES CON ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO QUE PODRÍAN SER TRATADOS CON RT-PA I.V. EN LAS PRIMERAS 3 H DESDE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico que causa un déficit neurológico medible
Inicio de los síntomas < 3 h antes del inicio del tratamiento
Edad ≥ 18 años

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Traumatismo craneal significativo o accidente cerebrovascular previo en los 3 meses anteriores
Síntomas indicativos de hemorragia subaracnoidea
Punción arterial en una zona no compresible en los 7 días previos
Antecedentes de hemorragia intracranial previa
Neoplasia, malformación arteriovenosa o aneurisma intracranial
Cirugía intracranial o intraespinal reciente
Hipertensión arterial (sistólica > 185 mmHg o diastólica > 110 mmHg)
Hemorragia interna activa
Diátesis hemorrágica aguda, incluida, pero no limitada a:
Recuento plaquetario < 100.000/μl
Heparina recibida en las 48 h previas, que provoca un TTPa mayor del límite superior normal
Uso actual de anticoagulantes con INR > 1,7 o TP > 15 s
Uso actual de inhibidores de trombina directa o inhibidores de factor Xa directo con pruebas de laboratorio sensibles elevadas (como TTPa, INR, recuento de plaquetas y TCE; TT; o análisis adecuados para actividad del factor Xa)
Concentración de glucosa sanguínea < 50 mg/dl (2,7 mmol/l)
La TC muestra un infarto multilobular (hipodensidad > 1/3 hemisferio cerebral)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN RELATIVOS

La experiencia reciente indica que en algunas circunstancias –y considerando y sopesando cuidadosamente el riesgo-beneficio– los pacientes pueden recibir tratamiento fibrinolítico a pesar de tener una o más contraindicaciones relativas. Considere cuidadosamente el riesgo-beneficio de la administración de rt-PA i.v. si están presentes alguna de estas contraindicaciones relativas:
Síntomas de accidente cerebrovascular mínimos o que mejoran rápidamente (que desaparecen espontáneamente)
Embarazo
Crisis en el inicio con afectación neurológica residual postictal
Cirugía mayor o traumatismo grave en los 14 días previos
Hemorragia digestiva o urinaria reciente (en los 21 días previos)
Infarto de miocardio agudo reciente (en los 3 meses previos)

NOTAS

- La lista incluye algunas indicaciones y contraindicaciones de la FDA para la administración de rt-PA i.v. en el accidente cerebrovascular isquémico agudo. Las últimas revisiones de las directrices han modificado las indicaciones originales aprobadas por la FDA. Un médico experto en la asistencia del accidente cerebrovascular agudo puede modificar esta lista.
- El momento de inicio se define como el comienzo presenciado de los síntomas o el último momento hasta el cual se sabe que el paciente estuvo normal si no se presenciaron el comienzo de los síntomas.
- En pacientes sin uso reciente de anticoagulantes orales o heparina, el tratamiento con rt-PA i.v. puede iniciarse antes de disponer de las pruebas de coagulación, pero debe suspenderse si el INR es > 1,7 o si el TP está anormalmente elevado para los valores estándar del laboratorio local.
- En los pacientes sin antecedentes de trombocitopenia, el tratamiento con rt-PA i.v. puede iniciarse antes de disponer del recuento de plaquetas, pero debe suspenderse si es < 100.000/μl.

FDA, Food and Drug Administration; INR, índice normalizado internacional; i.v., intravenoso; rt-PA, activador de plasminógeno tisular recombinante; TC, tomografía computarizada; TCE, tiempo de coagulación con ecarina; TP, tiempo de tromboplastina parcial; TT, tiempo de trombina; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado.

Tomado de Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.

TABLA 379-9 CONTRAINDICACIONES RELATIVAS DEL RT-PA I.V. EN PACIENTES 3-4,5 H DESPUÉS DEL INICIO DE LOS SÍNTOMAS DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO

Escala de accidente cerebrovascular de los National Institutes of Health > 25 (v. tabla 379-4)
Edad > 80 años
Tratamiento con anticoagulantes orales independientemente del INR
Antecedentes de diabetes y un accidente cerebrovascular isquémico previo

INR, índice normalizado internacional; i.v., intravenoso; rt-PA, activador del plasminógeno tisular recombinante. Adaptado de Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Autonomous University of Mexico de ClinicalKey.es por Elsevier en marzo 25, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

la presión arterial aumente por encima de 220/120 mmHg en ausencia de otras indicaciones. Una excepción es que la presión arterial puede reducirse en pacientes candidatos a rt-PA intravenoso con el objetivo de mantenerla por debajo de 180/105 mmHg después del tratamiento (fig. 379-5). La discapacidad después del accidente cerebrovascular agudo es similar en los pacientes que permanecen completamente tumbados durante las primeras 24 h en comparación con los que se sientan con la cabeza elevada al menos 30° durante 24 h.

Varias complicaciones potenciales del accidente cerebrovascular agudo pueden evitarse con frecuencia. Los pacientes con accidente cerebrovascular en cualquier distribución vascular tienen riesgo de neumonía por aspiración (cap. 91). Los pacientes con accidente cerebrovascular no deben recibir medicación ni alimentación oral hasta valorar su capacidad para tragar. Las infecciones urinarias (cap. 268) son una complicación potencial; debe evitarse la colocación rutinaria de sondas vesicales, y en los pacientes que la requieren debe retirarse lo antes posible. Cualquier complicación infecciosa debe tratarse de forma agresiva, y deben usarse antipiréticos para mantener la eutermia, porque la fiebre se asocia con mayor lesión isquémica y peores resultados.⁸ Los pacientes inmobilizados deben recibir profilaxis de trombosis venosa profunda con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular subcutánea (v. tabla 76-2) si no está contraindicada, compresión neumática intermitente mecánica si la anticoagulación está contraindicada, o ambas.

CAUSAS INFRECÜENTES DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos pueden estar causados por diversas enfermedades más infrecuentes. Los tratamientos específicos, muchos de los cuales no tienen apoyo en datos de ensayos clínicos extensos, varían de acuerdo con cada una de ellas (e-tabla 379-1).

Trombosis venosa cerebral

La trombosis de un seno venoso cerebral puede causar cefalea, manifestaciones focales similares a un accidente cerebrovascular, convulsiones, alteración del estado mental y edema de papila debido a la presión intracranial elevada.⁹ En la obstrucción del seno sagital superior (v. fig. 378-10), los pacientes pueden presentar debilidad y cambios sensitivos en la pierna. La obstrucción de un seno transversal o de una de las venas principales de la convexidad cerebral (v. fig. 378-11) también puede producir síntomas que dependen de la zona del encéfalo lesionada. La trombosis de senos venosos cerebrales es un trastorno infrecuente que generalmente se observa en pacientes con coagulopatías, cáncer diseminado o una infección previa del oído interno. También puede aparecer en el período periparto. La obstrucción venosa puede simular un accidente cerebrovascular arterial isquémico, pero los síntomas y signos suelen ser más difusos y recordar una encefalitis (cap. 386) o una meningitis (cap. 384). El diagnóstico puede sospecharse en la TC o la RM de rutina y confirmarse mediante venografía por TC o por RM (fig. 379-6). Las opciones iniciales de tratamiento consisten en heparina de bajo peso molecular subcutánea ajustada para el peso corporal (v. tabla 76-2) o heparina intravenosa ajustada por dosis (v. tabla 74-6), incluso aunque los pacientes tengan cierto grado de hemorragia. Un pequeño ensayo aleatorizado halló que el tratamiento con heparina de bajo peso molecular se asociaba con menor mortalidad en comparación con la heparina no fraccionada.¹⁰ Después debe iniciarse y continuarse anticoagulación oral durante al menos 3 meses, con el objetivo de un INR de 2 a 3. Los datos sobre la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales (cap. 76) son limitados, pero parecen ser equivalentes a la warfarina. Pueden considerarse períodos de anticoagulación más prolongados dependiendo de la causa de la trombosis del seno.

Diseción arterial cervical

La diseción de una arteria cervical o la diseción de una arteria cerebral, que pueden estar asociadas a la formación y posterior extensión longitudinal de un hematoma intramural, pueden estrechar u obstruir la luz arterial. Estas diseciones pueden ser espontáneas o asociarse con una lesión cervical mayor, un traumatismo relativamente menor (como manipulación del cuello por un quiropráctico o hiperextensión del cuello), o actividades aparentemente inocuas, como toser, estornudar o levantamiento de pesos. Los pacientes pueden tener displasia fibromuscular subyacente (caps. 70 y 72); enfermedades hereditarias, como síndrome de Marfan (cap. 244), síndrome de Ehlers-Danlos o esclerosis tuberosa (cap. 389); elevación del nivel de homocisteína sanguínea, o ausencia de causa subyacente identificada. El diagnóstico puede ser un reto, pero especialmente debería considerarse en un paciente joven por lo demás sano que tiene dolor cervical o facial junto con un accidente cerebrovascular. La angio-RM puede mostrar una masa hiperintensa adyacente a un vacío de flujo, y la angio-RM o la angiografía con catéter pueden detectar una luz afilada que conduce a una obstrucción o incluso una doble luz. El tratamiento antiagregante plaquetario y la anticoagulación aportan resultados equivalentes.¹¹ El tratamiento también puede consistir en trombólisis o reparación endovascular o quirúrgica, dependiendo de las circunstancias individuales.

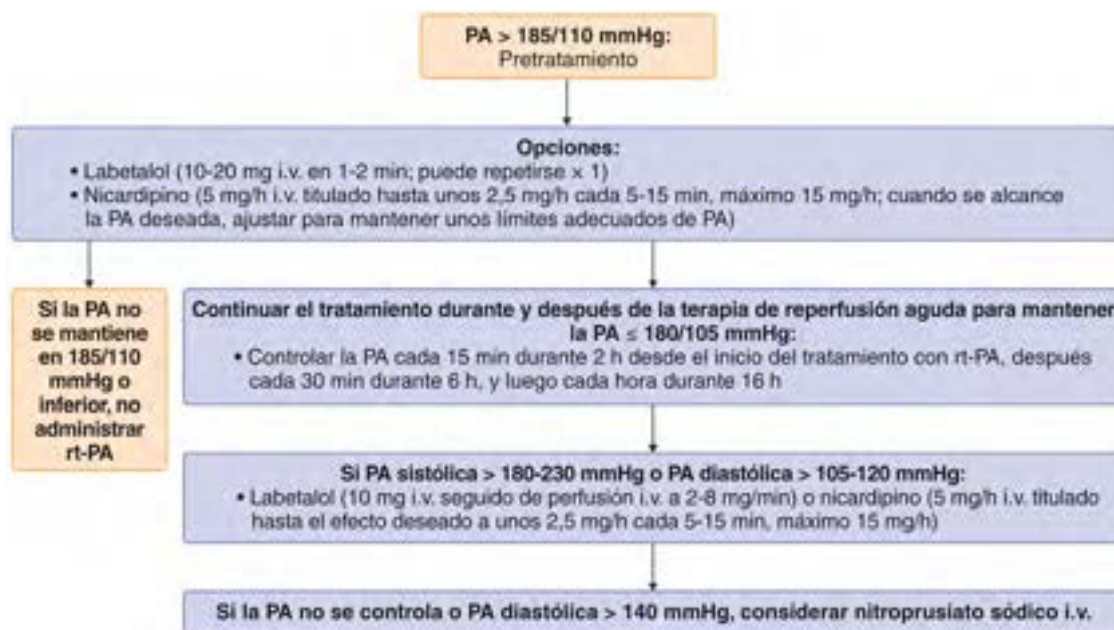
Vasculitis

La vasculitis (caps. 250, 254 y 255) puede causar isquemia cerebral focal o multifocal debida a inflamación, estenosis e incluso necrosis focal de los vasos sanguíneos extracraniales o

E-TABLA 379-1 CAUSAS INUSUALES DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

CAUSA	CONTEXTO	NOTAS	POSIBLE TRATAMIENTO
Vasculitis (cap. 254)	Frecuentemente, aunque no siempre, los pacientes tienen una enfermedad vasculítica conocida previa	La vasculitis puede manifestarse con cefalea, deterioro cognitivo, múltiples zonas de infarto o hemorragia. La vasculitis que afecta a los vasos cerebrales puede aparecer en el seno de una vasculitis sistémica o puede estar limitada al sistema nervioso central (vasculitis primaria del sistema nervioso central). La presencia de respuesta inflamatoria en el líquido cefalorraquídeo, refuerzo meníngeo en la RM y un patrón característico de estenosis focales en la angiografía cerebral apoya el diagnóstico. La biopsia encefálica/meníngea a menudo es necesaria para excluir otras causas	Esteroides, inmunodepresores
Anemia falciforme (cap. 154)	Pacientes con anemia falciforme conocida; personas de ascendencia africana, india y mediterránea	La anemia falciforme puede causar accidente cerebrovascular por oclusión de pequeños vasos encefálicos o porque la fibrosis de la íntima conduce a oclusión de grandes vasos. Los pacientes con anemia falciforme deben controlarse con ecografía Doppler transcraneal	Transfusiones para reducir la hemoglobina S hasta < 30-50% de la hemoglobina total, hidroxurea
Mixoma auricular (cap. 54)	Generalmente no está diagnosticado previamente; puede sospecharse en la exploración física, pero en general es asintomático y se descubre en la ecocardiografía	El mixoma auricular es el tumor cardíaco primario más frecuente y puede producir émbolos	Extirpación quirúrgica del tumor
Trastornos de la coagulación (cap. 73)	Personas jóvenes con accidente cerebrovascular de causa desconocida o antecedentes indicativos de coagulopatía, como trombosis venosa previa, embolia pulmonar, abortos múltiples (particularmente tardíos)	Las coagulopatías protrombóticas pueden ser hereditarias o adquiridas. Se asocian más frecuentemente con trombosis venosa y pueden conducir a accidente cerebrovascular en pacientes con una derivación derecha-izquierda por émbolos paradójicos. Los abortos tardíos o las trombosis venosas profundas sin causa aparente pueden ser claves para una coagulopatía subyacente. Además de las anomalías del fibrinógeno que aparecen en los pacientes con cáncer, los anticuerpos anticardiolipina/antifosfolípidicos y el anticoagulante lúpico se asocian más frecuentemente con accidente cerebrovascular isquémico. Las coagulopatías deben considerarse en todos los pacientes con una trombosis de senos venosos cerebrales	Antiagregantes plaquetarios o anticoagulación
Hiperviscosidad	Generalmente causada por policitemia vera, macroglobulinemia o mieloma múltiple	La hiperviscosidad puede causar un accidente cerebrovascular isquémico a través de la oclusión de pequeños vasos intracraneales	Tratamiento del trastorno hematológico subyacente
Disección arterial cervical	A menudo en individuos más jóvenes y aparentemente sanos	Las disecciones pueden ser causadas por un traumatismo u ocurrir espontáneamente. Las causas subyacentes son displasia fibromuscular (que también puede afectar las arterias renales), síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos de tipo 4 y esclerosis tuberosa	Las disecciones a menudo curan espontáneamente, sin evidencia de lesión vascular residual. En pacientes con accidente cerebrovascular relacionado con disección frecuentemente se establece un período de anticoagulación; sin embargo, se carece de datos que muestren el beneficio de este método
Disección aórtica (cap. 69)	Síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos	La disección aórtica puede manifestarse con dolor torácico irradiado a la espalda	Reparación quirúrgica urgente
<i>Moyamoya</i>	Generalmente se descubre con pruebas de imagen intracraneal, como angio-TC, angio-RM o angiografía con catéter	El <i>moyamoya</i> consiste en una neovascularización en pacientes con oclusión de las arterias carótidas internas intracraneales distales o las arterias cerebrales medias proximales. El <i>moyamoya</i> puede ser consecuencia de otros trastornos (síndrome de <i>moyamoya</i>) o puede aparecer sin una causa identificable (enfermedad de <i>moyamoya</i>). El <i>moyamoya</i> puede asociarse tanto con accidente cerebrovascular isquémico como con hemorragia encefálica	Derivación extracraneal-intracraneal
Enfermedad de Fabry (cap. 197)	Accidente cerebrovascular en el contexto de antecedentes y hallazgos característicos en la exploración física; puede considerarse en personas jóvenes con accidente cerebrovascular de causa desconocida	La enfermedad de Fabry es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X que causa una reducción de α -galactosidasa. Además de accidente cerebrovascular, la enfermedad de Fabry puede producir angioqueratomas, hipohidrosis, opacidades corneales, nefropatía y cardiopatía	Se dispone de tratamiento enzimático sustitutivo, pero no ha demostrado reducir el riesgo de accidente cerebrovascular

RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.



Abreviaturas: i.v., intravenoso; PA, presión arterial; rt-PA, activador del plasminógeno tisular recombinante.

Adaptado de Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.

FIGURA 379-5. Abordajes posibles de la hipertensión arterial en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo que son candidatos para tratamiento de reperfusión aguda.



FIGURA 379-6. Venografía por resonancia magnética que muestra ausencia de flujo en el seno transverso derecho (punta de flecha) y en el seno sigmoideo, y flujo intacto en el seno transverso y el seno sigmoideo izquierdos (flechas).

negativa debido a que el proceso inflamatorio puede ser multifocal en lugar de difuso. Son ejemplos de vasculitis que pueden causar síntomas similares a un accidente cerebrovascular la vasculitis primaria del sistema nervioso central, el lupus eritematoso sistémico (cap. 250), la vasculitis reumatoide (cap. 248), la enfermedad de Behçet (cap. 254), la arteritis de Takayasu (caps. 69 y 254), la arteritis temporal (cap. 255), la displasia fibromuscular (caps. 67 y 72), la granulomatosis con angitis (cap. 254), la sarcoidosis (cap. 89), la sífilis meningovascular (cap. 303) y la angioendoteliomatosis linfomatoide.

Anemia falciforme

En el 8-17% de los pacientes con anemia falciforme, y aproximadamente en el 2% de los individuos con el rasgo falciforme aparecen accidentes cerebrovasculares (cap. 154). Los accidentes cerebrovasculares isquémicos son más frecuentes en niños, mientras que los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos son más frecuentes en adultos. El tratamiento transfusional puede reducir marcadamente el riesgo de un primer accidente cerebrovascular o un ictus recurrente. En adultos con anemia falciforme que tienen un accidente cerebrovascular isquémico, el tratamiento con rtPA i.v. puede ser beneficioso.

Causas de accidente cerebrovascular relacionadas con fármacos y drogas

Diversas sustancias legales e ilícitas (cap. 31) pueden precipitar un accidente cerebrovascular isquémico. Los usuarios de drogas intravenosas tienen más probabilidad de presentar endocarditis bacteriana (cap. 67), la cual puede causar un accidente cerebrovascular embólico y dar lugar a aneurismas micóticos, que pueden causar hemorragia subaracnoidea. Los adulterantes sólidos en el material inyectado pueden alcanzar el encéfalo a través de una derivación existente, como un agujero oval persistente, o pueden causar arteriolitis pulmonar local que lesiona el endotelio y da lugar a derivaciones arteriovenosas, a través de las cuales los microémbolos pueden alcanzar el encéfalo. Las sustancias vasoconstrictoras potentes (p. ej., cocaína, efedrina, fenilpropanolamina y fenoxazolina) y los suplementos dietéticos (p. ej., efedra) pueden precipitar un vasoespasmo cerebral e ictus isquémico, aunque son más frecuentes los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (cap. 380). Estas sustancias se han utilizado como supresores del apetito en altas dosis, y las comunicaciones de casos indican que puede producirse un accidente cerebrovascular incluso después del primer uso de estos productos.

Causas genéticas infrecuentes

Varias enfermedades genéticas relativamente infrecuentes pueden causar un accidente cerebrovascular isquémico. La *arteriopatía cerebral autosómica dominante con pequeños infartos subcorticales y leucoencefalopatía* (CADASIL) puede producir múltiples infartos profundos y demencia en pacientes sin otros factores de riesgo de ictus. Una mutación en el gen del receptor Notch3 del brazo corto del cromosoma 19 conduce a una acumulación de la proteína Notch3 en las células musculares lisas vasculares. La edad media de inicio es cerca de los 40 años, aunque el accidente cerebrovascular a menudo está precedido por migraña con aura durante varios años. La demencia generalmente

intracraniales.¹⁰ Los pacientes pueden tener cefaleas previas o simultáneas, cambios cognitivos y convulsiones. Dado que la vasculitis a menudo afecta a múltiples arterias, los focos múltiples de lesión isquémica en los estudios de neuroimagen pueden simular émbolos múltiples. La angiografía cerebral clásicamente muestra múltiples zonas de estrechamiento segmentario en forma de cuentas de collar, pero puede ser normal. Pueden encontrarse hallazgos similares en otras causas de vasculopatía intracranial, y el aspecto angiográfico no es específico. El diagnóstico puede requerir biopsia leptomenígea/cortical, que puede ser

se desarrolla en 10-15 años. En las familias afectadas se recomienda el diagnóstico prenatal. El tratamiento es sintomático, y las cefaleas asociadas a CADASIL responden potencialmente a acetazolamida (125-500 mg diarios).

La *enfermedad de Fabry* ligada a X (angioqueratoma corporal difuso) (cap. 197) frecuentemente incluye oclusión cerebrovascular debida a la acumulación de glucolípidos en las arterias de pequeño y mediano tamaño. Se recomienda tratamiento enzimático sustitutivo, aunque no está probado que reduzca el riesgo de accidente cerebrovascular. La *neurofibromatosis* (cap. 389) puede ocluir las arterias carótidas internas o la parte proximal de la circulación cerebral anterior. El síndrome de Marfan (cap. 244) puede causar accidente cerebrovascular isquémico debido a disección de las arterias carótidas o relacionado con cardiopatía valvular.

Embolia grasa

La embolia grasa (cap. 74) después de traumatismo de los huesos largos (cap. 103), intervenciones ortopédicas y por traumatismo grave de los grandes depósitos grasos puede causar un accidente cerebrovascular, generalmente varios días después. La embolización difusa puede producir encefalopatía o convulsiones, pero los émbolos más focales pueden manifestarse como un accidente cerebrovascular isquémico.

Accidente cerebrovascular criptógeno

Un ecocardiograma puede revelar un foramen oval permeable no diagnosticado (cap. 61) como causa potencial de un accidente cerebrovascular criptógeno. Por ejemplo, la ecocardiografía transesofágica en pacientes adultos con ictus embólico de origen indeterminado puede influir positivamente en la selección de la estrategia terapéutica adecuada aproximadamente en uno de cada siete pacientes al detectar un foramen oval permeable, una endocarditis bacteriana u otras anomalías.¹¹ A pesar de una evaluación extensa (fig. 379-7), sin embargo, en el 15-40% de los pacientes con accidente cerebrovascular no se encuentra una causa definitiva del mismo.¹² Los ensayos aleatorizados confirman que la monitorización ECG prolongada con registro de los episodios o un monitor insertable aumenta la detección de fibrilación auricular a un 9-16% en comparación con un 1-3% con la monitorización solo 24 h. Otros accidentes cerebrovasculares inicialmente criptógenos pueden ser debidos a embolia desde una fuente cardíaca o desde otra fuente arterial proximal. En estos pacientes no son preferibles ni el dabigatrán ni el rivaroxabán a la profilaxis con ácido acetilsalicílico.

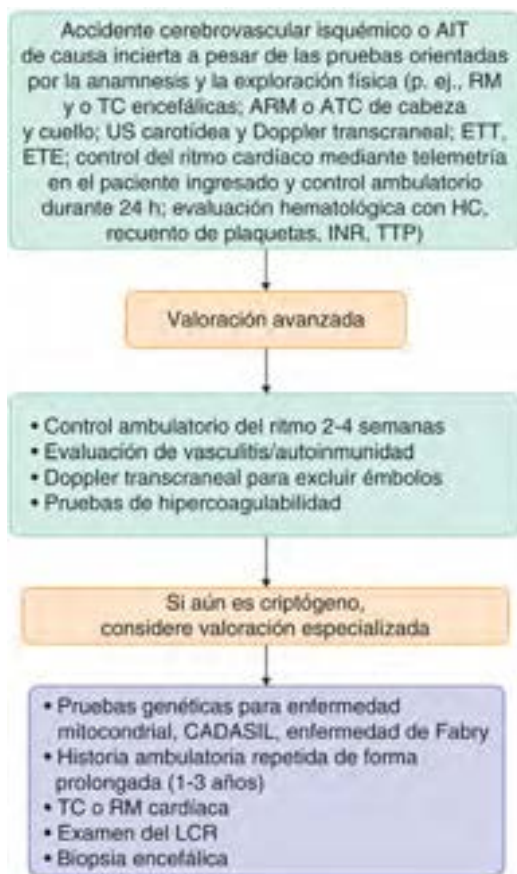


FIGURA 379-7. Evaluación diagnóstica de los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico o accidente isquémico transitorio criptógeno. CADASIL, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; HC, hemograma completo; LCR, líquido cefalorraquídeo; TC, tomografía computarizada; ATC, angiogramía computarizada; INR, índice normalizado internacional; ARM, angiografía por resonancia magnética; RM, resonancia magnética; TTP, tiempo de tromboplastina parcial; ETE, ecocardiografía transesofágica; AIT, accidente isquémico transitorio; ETT, ecocardiografía transtorácica; US, ecografía. (Datos tomados de Saver JL. Clinical practice. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2016;374:2065-2074.)

RECUPERACIÓN/REHABILITACIÓN

El proceso de recuperación comienza incluso antes de que se hayan resuelto las secuelas de lesión encefálica aguda.¹³ La fisioterapia multidisciplinaria debe incluir la valoración de logopedas, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales. La rehabilitación multidisciplinaria organizada del paciente ingresado se asocia con una probabilidad de muerte un 34% menor, con una probabilidad de muerte o institucionalización un 30% menor y con una probabilidad de muerte o dependencia un 35% menor para los pacientes con déficits que justifican estos servicios, pero la movilización enérgica en las primeras 24-48 h no tiene ventajas en comparación con los cuidados habituales. Todos los pacientes con déficits relacionados con ictus deben ser valorados para intervenciones rehabilitadoras. Puesto que la depresión puede complicar el accidente cerebrovascular y afectar a la recuperación, en todos los pacientes debe realizarse detección sistemática de depresión. Los antibióticos profilácticos no son eficaces para prevenir la neumonía postictus, incluso en los pacientes con disfagia.

PREVENCIÓN

Tto

Prevención primaria

Dado que más del 75% de los accidentes cerebrovasculares son primeros episodios, la prevención primaria del accidente cerebrovascular es de importancia primordial. Llevar un estilo de vida sano (no fumar, seguir una dieta baja en sodio y rica en frutas y verduras, realizar al menos 30 min de actividad física diaria moderada o intensa, tener un índice de masa corporal por debajo de 25 kg/m² y consumir no más de una bebida alcohólica al día para mujeres y una o dos para hombres) se asocia con un riesgo de un primer accidente cerebrovascular un 80% más bajo en comparación con las personas que no siguen este estilo de vida. El efecto es gradual, y el beneficio aumenta dependiendo del número de pautas de estilo de vida sana que sigue el individuo. No existen pruebas de que el tratamiento profiláctico con ácido acetilsalicílico u otros fármacos antiagregantes plaquetarios reduzca el riesgo de accidente cerebrovascular en los individuos de bajo riesgo.

Los factores de riesgo susceptibles de tratamiento (v. tabla 379-1) son hipertensión, diabetes, fibrilación auricular y estenosis carotídea. El tratamiento de la hipertensión reduce espectacularmente el riesgo de accidente cerebrovascular.¹⁴ Se recomienda el control regular de la presión arterial y el tratamiento de la hipertensión (v. tablas 70-5 y 70-7), y el tratamiento enérgico de la presión sistólica (presión arterial sistólica objetivo menor de 120 mmHg) puede prevenir unas 100.000 muertes adicionales cada año en EE. UU. en comparación con el objetivo de 140/90 mmHg (cap. 70).¹⁵ En pacientes con diabetes (cap. 216) se recomienda el tratamiento de la presión arterial y el uso de una estatina para reducir el riesgo de un primer accidente cerebrovascular. Las estatinas (cap. 195) también se recomiendan para prevenir un primer accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con cardiopatía coronaria. Aunque las complicaciones microvasculares de la diabetes se reducen con un control glucémico adecuado (nivel objetivo de hemoglobina glucosilada < 7%), no existen pruebas de que el control estricto reduzca el riesgo de accidente cerebrovascular ni los episodios cardíacos coronarios. Los pacientes que tienen fibrilación auricular tienen un riesgo elevado de embolia y se benefician del tratamiento con un anticoagulante directo oral o warfarina (cap. 58). En pacientes con prótesis valvulares mecánicas cardíacas (cap. 66) están contraindicados los anticoagulantes orales directos, y para prevenir el accidente cerebrovascular se recomienda la anticoagulación con warfarina. La U. S. Preventive Services Task Force desaconseja el cribado de la estenosis arterial carotídea asintomática. El ácido fólico no previene el accidente cerebrovascular en los países occidentales, pero sí reduce el riesgo en adultos chinos con hipertensión, entre los cuales la deficiencia absoluta o relativa de folato es más frecuente.¹⁶

Prevención del accidente cerebrovascular en el paciente con estenosis carotídea asintomática

El beneficio de la endarterectomía carotídea en los pacientes con estenosis asintomática es dudoso actualmente debido a los avances del tratamiento médico. El riesgo de accidente cerebrovascular homolateral asociado con una estenosis carotídea asintomática puede ser considerablemente menor de un 1% al año basándose en estudios observacionales y ensayos clínicos, y el beneficio comunicado de la endarterectomía carotídea depende del éxito quirúrgico y de la frecuencia de complicaciones, que no pueden extraerse ampliamente a partir de los ensayos aleatorizados. Están en progreso ensayos clínicos que comparan la revascularización carotídea en pacientes asintomáticos con el mejor tratamiento médico actual. No se recomienda la detección sistemática de estenosis carotídea asintomática en la población.

Prevención secundaria después de accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular

Aunque generalmente se carece de ensayos clínicos que demuestren la eficacia de las intervenciones sobre el estilo de vida para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular, las mismas conductas asociadas con la reducción del riesgo de un primer accidente cerebrovascular son parte esencial de la prevención secundaria.¹⁶ Debe prescribirse de forma rutinaria a los pacientes un fármaco antiagregante plaquetario a menos que existan contraindicaciones.

La excepción es el paciente que tiene indicación específica para tratamiento anticoagulante, como fibrilación auricular o una válvula cardíaca protésica, o aquellos en los que está contraindicado el tratamiento antitrombótico. La elección del fármaco debe individualizarse, pero entre las opciones se encuentran el ácido acetilsalicílico (50-325 mg/día), el clopidogrel (75 mg/día), el ticagrelor (dosis de carga 180 mg el primer día seguidos de 90 mg dos veces/día) o el ácido acetilsalicílico más dipiridamol de liberación prolongada (25/200 mg dos veces/día). El ticagrelor aislado no es superior al ácido acetilsalicílico para reducir la tasa de accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio o muerte a los 90 días. El tratamiento antiagregante plaquetario doble a corto plazo con ácido acetilsalicílico y clopidogrel puede ser más eficaz que con un único fármaco, pero a largo plazo aumenta el riesgo de hemorragia grave.

Se recomienda la reducción de la presión arterial para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente y otros episodios vasculares. El momento preciso de inicio del tratamiento antihipertensivo después del accidente cerebrovascular isquémico no está establecido, pero puede comenzar una vez que el paciente está estabilizado después del período agudo, generalmente después de al menos 24 h. Una reducción media de 10/5 mmHg se asocia aproximadamente con una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular recurrente del 25%. En un ensayo aleatorizado de pacientes con infartos lagunares sintomáticos definidos mediante RM, la reducción de la presión arterial sistólica a un objetivo de menos de 130 mmHg comenzando 2 semanas después disminuyó significativamente la frecuencia de hemorragia intracerebral y redujo de forma no significativa todos los accidentes cerebrovasculares posteriores en comparación con el objetivo de 130-149 mmHg. La elección de una pauta antihipertensiva específica para prevención secundaria debe individualizarse (v. tablas 70-5 y 70-7). Las recomendaciones terapéuticas consisten en un diurético, antagonista del calcio, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueante del receptor de la angiotensina.

Los pacientes con un accidente cerebrovascular o AIT previo y enfermedad aterosclerótica, diabetes o hiperlipidemia conocidas que cumplen criterios para tratamiento con estatinas deben tratarse con una estatina de alta potencia (p. ej., 40-80 mg de atorvastatina o 20-40 mg de rosuvastatina diarios; v. tabla 195-3), a menos que esté contraindicado, para reducir el riesgo de ictus recurrente y de otros episodios cardiovasculares. La retirada de una estatina en el seno de un accidente cerebrovascular isquémico se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

En un ensayo aleatorizado de pacientes que tenían antecedentes recientes de accidente cerebrovascular isquémico o AIT y también resistencia a la insulina, pero no diabetes, el riesgo posterior de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio fue más bajo entre los pacientes que recibieron pioglitazona (dosis objetivo, 45 mg/día) que en los que recibieron placebo. Son necesarios datos adicionales antes de recomendar este tratamiento para su empleo rutinario. Además de estas medidas generales, el tratamiento específico adicional para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular depende de la causa del mismo. El accidente cerebrovascular relacionado con fibrilación auricular se asocia con un alto riesgo de recurrencia (es decir, el 6-10% anualmente). Los pacientes con ictus relacionado con fibrilación auricular deben tratarse con un anticoagulante oral directo o warfarina. En los pacientes con ictus relacionado con IM agudo y en los que tienen enfermedad cardíaca valvular está indicada la anticoagulación con warfarina.

Intervenciones y dispositivos

La frecuencia de accidente cerebrovascular recurrente tras ictus o AIT relacionado con estenosis de alto grado (70-99%) de la arteria carótida extracraneal puede ser tan elevada como un 25% durante los siguientes 2 años, y el riesgo más alto se da en las primeras semanas tras el episodio índice. Dado que este riesgo de recurrencia disminuye en cerca de un 50% con la revascularización carotídea exitosa, algunos pacientes seleccionados con accidente cerebrovascular asociado a estenosis de la arteria carótida extracraneal del 70 al 99% se benefician de revascularización carotídea en los primeros 6 meses, dado que la intervención puede llevarse a cabo con menos de un 6% de morbilidad. Los pacientes con estenosis sintomática del 50 al 69% también parecen beneficiarse, pero con una reducción relativa de episodios posteriores cercana al 16%. Los pacientes con estenosis carotídea menor del 50% no se benefician de la revascularización.

Teniendo en cuenta la variable combinada de ictus, IM y muerte, la endoprótesis carotídea parece ser tan eficaz como la endarterectomía en los pacientes con estenosis de la arteria carótida extracraneal sintomática o asintomática, pero el tratamiento endoprotésico tiende a asociarse con un riesgo más alto de accidente cerebrovascular. Los pacientes más jóvenes parecen mejorar algo con endoprótesis, mientras que los mayores de 70 años parecen ir mejor con endarterectomía. En los pacientes con accidente cerebrovascular criptógeno y foramen oval permeable puede considerarse el cierre transcáteter del agujero oval con o sin tratamiento antiagregante plaquetario para reducir el riesgo de accidentes isquémicos transitorios e ictus posteriores, en comparación con el tratamiento antiagregante plaquetario aislado. La derivación extracraneal-intracraneal no disminuye el riesgo de ictus recurrentes en los pacientes con oclusión completa de una arteria carótida extracraneal y puede asociarse con un riesgo más elevado de accidente cerebrovascular que el tratamiento médico. De modo similar, la angioplastia o la endoprótesis de la arteria vertebral no son beneficiosas, incluso en los pacientes sintomáticos.

PRONÓSTICO

El AIT es un factor de riesgo fundamental para el accidente cerebrovascular y requiere evaluación urgente para detectar causas específicas que puedan requerir tratamiento inmediato. Globalmente, cerca del 10% de los pacientes que tienen un AIT tendrán un accidente cerebrovascular en los 90 días siguientes, y casi la mitad ocurrirá en los 2 días siguientes. Los accidentes cerebrovasculares que ocurren frecuentemente son mortales o están asociados a déficits discapacitantes (e-tabla 379-2). Los factores asociados con un mayor riesgo son edad superior a 60 años, diabetes, alteración del habla o debilidad, síntomas de más de 10 min de duración y evidencia de lesión isquémica en la RM encefálica. Después del período agudo, aproximadamente el 20% de los pacientes que tuvieron un AIT tendrán un accidente cerebrovascular durante los 10 años siguientes.

La mortalidad relacionada con el accidente cerebrovascular varía con la edad. Se calcula que la frecuencia de mortalidad a los 30 días es del 9% para pacientes de 65 a 74 años de edad, del 13% para pacientes de 74 a 84 años de edad, y del 23% para pacientes mayores de 85 años. Cerca del 30% de los pacientes que han tenido un accidente cerebrovascular tendrán uno recurrente en 5 años. El accidente cerebrovascular también es una causa principal de discapacidad. Entre los supervivientes de accidente cerebrovascular, aproximadamente el 45% tienen déficits cognitivos, el 30% son incapaces de caminar sin ayuda, el 25% están institucionalizados y el 25% son dependientes para las actividades de la vida diaria después de 6 meses.

Grado A Bibliografía de grado A

1. Ebinger M, Winter B, Wendt M, et al. Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischaemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1622-1631.
2. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384:1929-1935.
3. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med*. 2019;380:1795-1803.
4. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischaemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11-20.
5. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischaemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019-1030.
6. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296-2306.
7. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009-1018.
8. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285-2295.
9. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723-1731.
10. van den Berg LA, Dijkgraaf MG, Berkhemer OA, et al. Two-year outcome after endovascular treatment for acute ischaemic stroke. *N Engl J Med*. 2017;376:1341-1349.
11. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708-718.
12. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2018;378:1573-1582.
13. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016;388:365-375.
14. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018;391:850-859.
15. He J, Zhang Y, Xu T, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischaemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:479-489.
16. Anderson CS, Huang Y, Lindley RL, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:877-888.
17. Misra UK, Kalita J, Chandra S, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2012;19:1030-1036.
18. Markus HS, Levi C, King A, et al. Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: the cervical artery dissection in stroke study (CADISS) randomized clinical trial final results. *JAMA Neurol*. 2019;76:657-664.
19. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:2467-2477.
20. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2019;380:1906-1917.
21. Hart RG, Sharma M, Mundt H, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2018;378:2191-2201.
22. Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1325-1335.
23. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SP53 randomised trial. *Lancet*. 2013;382:507-515.
24. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:1172-1180.
25. Orapin S, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6. CD001081.
26. Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374:1021-1031.
27. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374:1011-1020.

- A28. Howard G, Roubin GS, Jansen O, et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1305-1311.
- A29. De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, et al. Percutaneous closure versus medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168:343-350.
- A30. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*. 2014;383:333-341.
- A31. Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1240-1248.
- A32. Markus HS, Larsson SC, Kuker W, et al. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: the vertebral artery ischaemia stenting trial. *Neurology*. 2017;89:1229-1236.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

380

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICA

STEPHAN A. MAYER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Alrededor del 20% de todos los accidentes cerebrovasculares se deben a hemorragia intracraneal espontánea. En torno a tres cuartas partes de las hemorragias intracraneales son intracerebrales, y una cuarta parte son subaracnoideas. La hemorragia intracerebral está originada con mayor frecuencia por la rotura de pequeñas arterias penetrantes que se encuentran dentro del parénquima encefálico, lo que da como resultado una acumulación focal de coágulos dentro del parénquima. La hemorragia subaracnoidea se debe a la rotura de vasos en la superficie del encéfalo, con mayor frecuencia por un aneurisma congénito sacular (fig. 380-1), con extensión de la sangre de manera difusa por los espacios del líquido cefalorraquídeo (LCR). En el 40% de ambas formas de accidente cerebrovascular hemorrágico, la sangre se extiende a los ventrículos encefálicos, una complicación grave conocida como hemorragia intraventricular. El accidente cerebrovascular hemorrágico tiene altas tasas de mortalidad, según el subtipo y la localización, pero la recuperación y la supervivencia han mejorado con los avances en la asistencia neurointensiva.

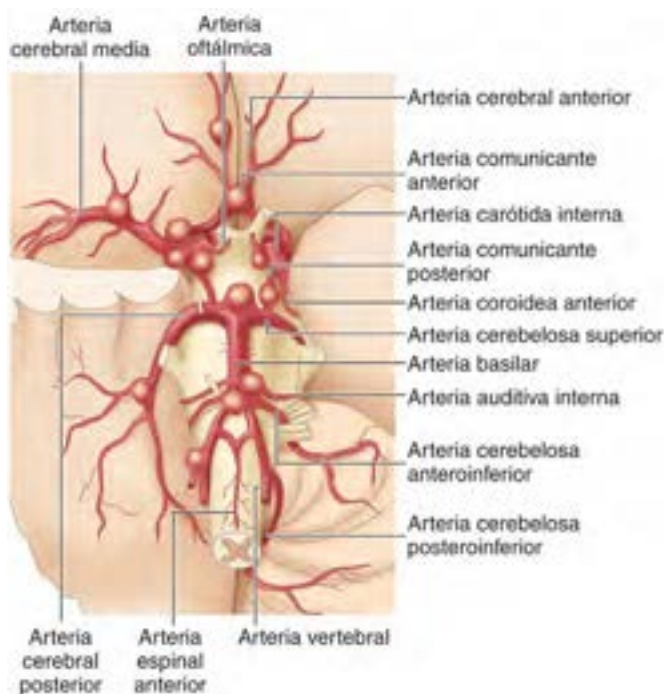


FIGURA 380-1. Aneurismas saculares. Los aneurismas saculares o en baya se desarrollan por lo general en las bifurcaciones de las arterias en la superficie inferior del cerebro. (Por cortesía del Dr. Justin Zivin.)

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., la incidencia de hemorragia subaracnoidea espontánea es de alrededor de 1 de cada 10.000 personas por año. Los 30.000 casos anuales de hemorragia subaracnoidea afectan sobre todo a adultos jóvenes.¹ Las mujeres se ven más afectadas que los hombres, y la tasa es 2 veces más alta en los afroamericanos que en los blancos. En el 10% de los pacientes, un familiar de primer grado también ha tenido una hemorragia subaracnoidea, en muchas ocasiones a pesar de la ausencia de una predisposición genética identificable, como la poliquistosis renal (cap. 118), la enfermedad de Marfan (cap. 244) o el síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 244). Los factores de riesgo modificables son el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la hipertensión arterial y la utilización de fármacos simpaticomiméticos, como la cocaína y la fenilpropanolamina.

BIOPATOLOGÍA

En el 80% de los casos, la causa de la hemorragia subaracnoidea es la rotura de un aneurisma sacular o en baya intracraneal. Los aneurismas saculares se producen con mayor frecuencia en el polígono de Willis o sus ramas principales, sobre todo en las bifurcaciones, donde la lámina elástica arterial y la túnica media están alteradas, tienden a agrandarse con la edad y pueden volverse finas como el papel. Los aneurismas saculares, que rara vez se detectan en los niños, aumentan con la edad, con probabilidad porque los defectos congénitos de la pared se convierten en aneurismas con el tiempo. El punto de rotura suele ser a través de la cúpula del aneurisma. En torno al 15% de los pacientes que presentan una hemorragia subaracnoidea de un aneurisma identificable también tienen otro aneurisma intracraneal no roto. Los pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante (cap. 118) representan alrededor del 1% de todos los pacientes con aneurismas intracraneales. Estos individuos son alrededor de 10 años más jóvenes que otros pacientes con aneurisma intracerebral y tienen un riesgo anual de rotura cerca de 6 veces más alto (alrededor del 1,3% por año frente a aproximadamente el 0,2% por año).²

En torno al 2% de los adultos tienen aneurismas saculares, lo que sugiere que aproximadamente 2-3 millones de estadounidenses tienen un aneurisma. Sin embargo, más del 90% de estos aneurismas son pequeños (menos de 10 mm) y permanecen asintomáticos durante toda la vida. El riesgo anual de rotura de un aneurisma intracraneal asintomático es de alrededor del 0,7%. Los factores de riesgo importantes para la rotura inicial de un aneurisma intracraneal son el aumento de tamaño, la hemorragia previa de otro aneurisma, el tabaquismo activo, y los aneurismas en la punta de la basilar y la arteria comunicante posterior.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma clásico de la hemorragia subaracnoidea es una cefalea intensa en «estallido» que se desarrolla muy rápidamente, que el paciente suele llamar el «peor dolor de cabeza de mi vida». La cefalea suele ser generalizada, pero el dolor focal puede referirse al sitio de la rotura del aneurisma (p. ej., dolor periorbitario relacionado con un aneurisma de la arteria oftálmica). Los síntomas asociados en muchas ocasiones son rigidez en el cuello, pérdida de conciencia, náuseas, vómitos, dolor de espalda o en las piernas y fotofobia.³ En pacientes que pierden la conciencia, se puede producir una postura tónica que puede ser difícil de diferenciar de una convulsión. Aunque la rotura del aneurisma en muchas ocasiones se produce durante períodos de ejercicio o estrés físico, la hemorragia subaracnoidea se puede producir en cualquier momento, incluso durante el sueño. Más de un tercio de los pacientes tienen antecedentes de «cefalea centinela» en los días o semanas anteriores. Estos síntomas prodrómicos por lo general se deben a «fugas de advertencia» menores de sangre del aneurisma o a una trombosis aguda o expansión de un aneurisma.

El determinante más importante del resultado tras una hemorragia subaracnoidea es el estado neurológico del paciente al llegar al hospital. La puntuación de un paciente en una escala de estratificación de riesgo normalizada en su exploración neurológica inicial (tabla 380-1) por lo general se correlaciona con la extensión global de la hemorragia y la probabilidad de desarrollar hidrocefalia obstructiva. La lesión encefálica primaria grave

TABLA 380-1 MORTALIDAD SEGÚN LA ESCALA DE CLASIFICACIÓN DE HUNT-HESS PARA LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA

GRADO	HALLAZGOS CLÍNICOS	MORTALIDAD HOSPITALARIA (%)
I	Cefalea leve o asintomático	3
II	Cefalea de moderada a intensa o parálisis oculomotora	3
III	Confusión, somnolencia o signos focales leves	9
IV	Estupor (dolor localizado)	24
V	Coma (respuesta postural o sin respuesta motora al dolor)	70
TOTAL		18

Los datos son de 580 pacientes tratados en el Columbia University Medical Center.

TABLA 380-2 ESCALA DE CLASIFICACIÓN DE TC DE FISHER MODIFICADA PARA LA PREDICCIÓN DEL VASOESPASMO SINTOMÁTICO

GRADO	CRITERIOS	PORCENTAJE DE PACIENTES AFECTADOS		
		FRECUENCIA	ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA*	INFARTO
0	Sin hemorragia subaracnoidea ni hemorragia intraventricular	5%	0%	0%
1	Hemorragia subaracnoidea mínima/fina, sin hemorragia intraventricular biventricular	30%	12%	6%
2	Hemorragia subaracnoidea mínima/fina, con hemorragia intraventricular biventricular	5%	21%	14%
3	Hemorragia subaracnoidea gruesa, [†] sin hemorragia intraventricular biventricular	43%	19%	12%
4	Hemorragia subaracnoidea gruesa, [†] con hemorragia intraventricular biventricular	17%	40%	28%
Todos los pacientes		100%	20%	12%

*Definida como deterioro sintomático, infarto cerebral o ambos como resultado del vasoespasmo.

[†]La hemorragia subaracnoidea gruesa se define como el llenado completo de al menos una cisterna o cistura.

Adaptado de Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*. 2001;32:2012-2020.

relacionada con los efectos agudos de la hemorragia es la principal causa de muerte e incapacidad tras la hemorragia subaracnoidea. Los signos neurológicos focales se producen en una minoría de pacientes, pero pueden apuntar al sitio de hemorragia y formación de coágulos. La hemiparesia o la afasia son indicativas de un aneurisma de la arteria cerebral media, y la paraparesia o la abulia sugieren un aneurisma de la arteria cerebral anterior proximal. Una parálisis aislada del III nervio craneal es, por lo general, el resultado de la compresión del nervio oculomotor por un gran aneurisma de la arteria comunicante posterior.

La recidiva hemorrágica del aneurisma es una complicación muy grave de la hemorragia subaracnoidea: en torno al 50% de los pacientes afectados mueren de inmediato, y otro 30% sufren una lesión encefálica progresiva. El riesgo de recidiva hemorrágica es mayor dentro de las primeras 24 h tras la rotura inicial del aneurisma (4%) y permanece elevado (en torno al 1-2% por día) durante las 4 semanas siguientes. El riesgo acumulado de recidiva hemorrágica en pacientes no tratados es del 20% a las 2 semanas y del 30% al cabo de 1 mes. Los factores de riesgo más importantes de recidiva hemorrágica intrahospitalaria son un mal grado clínico y mayor tamaño del aneurisma.

La isquemia cerebral tardía por vasoespasmo explica una gran proporción de la morbilidad y la mortalidad tras una hemorragia subaracnoidea. El estrechamiento arterial progresivo se desarrolla en alrededor del 70% de los pacientes, pero los déficits isquémicos tardíos se desarrollan solo en el 20-30%. El proceso comienza 3-5 días después de la hemorragia, se vuelve máximo a los 5-14 días y se resuelve de forma gradual en el transcurso de 2-4 semanas (e-fig. 380-1). El factor de riesgo más importante para el vasoespasmo sintomático es el engrosamiento de la cisterna o un trombo intraventricular, que puede clasificarse mediante la escala de Fisher modificada (tabla 380-2).

DIAGNÓSTICO

Si un paciente que se presenta con cefalea aguda que alcanza su punto máximo dentro de 1 h después del inicio no tiene ninguna de las características de la regla de hemorragia subaracnoidea de Ottawa (fig. 380-2), la hemorragia subaracnoidea se excluye de forma eficaz y no se necesitan pruebas de imagen. En caso contrario, requiere vigilancia para establecer el diagnóstico, ya sea por tomografía computarizada (TC) o mediante punción lumbar si la TC inicial es negativa. El diagnóstico erróneo inicial de hemorragia subaracnoidea se produce en alrededor del 15% de los pacientes, sobre todo en aquellos con los síntomas más leves. En torno al 40% de los pacientes mal diagnosticados presentan un deterioro neurológico posterior, que se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad, debido a la recidiva hemorrágica, hidrocefalia o vasoespasmo antes de recibir atención médica.

Tomografía computarizada

Cualquier paciente con sospecha de hemorragia subaracnoidea se debe enviar de inmediato para una TC de urgencia. Una exploración realizada dentro de las 24 h posteriores al inicio casi siempre revelará sangre dentro de las cisternas basales (fig. 380-3). Sin embargo, la sensibilidad de la TC disminuye a medida que pasa el tiempo desde el inicio clínico de la hemorragia hasta el momento de la obtención de las imágenes. A las 48 h de la aparición de los síntomas, la sensibilidad de la TC se reduce a en torno al 75%. Por esta razón, si la TC es negativa y el índice de sospecha sigue siendo alto, la punción lumbar es obligada.

Punción lumbar

El LCR suele ser hemorrágico macroscópicamente. La hemorragia subaracnoidea se puede diferenciar de una punción traumática por una apariencia xantocrómica (teñida de amarillo) del líquido sobrenadante después de la centrifugación. El hallazgo combinado de menos de 2.000 eritrocitos/ μ l y ausencia de xantocromía excluye el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea aneurismática con una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad del 91%.⁵ Sin embargo, la xantocromía puede tardar hasta 12 h en aparecer. La presión del LCR casi siempre es alta, y el nivel de proteínas está elevado. En el inicio, la proporción de leucocitos:eritrocitos en el LCR es la de la de sangre periférica, con una proporción habitual de 1:700; sin embargo, después de varios días, puede surgir una

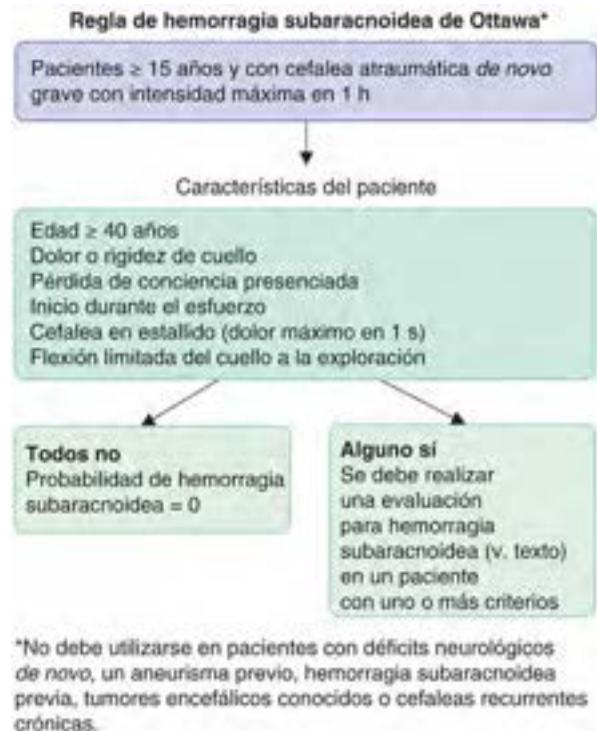


FIGURA 380-2. Regla de hemorragia subaracnoidea de Ottawa.

pleocitosis reactiva y niveles bajos de glucosa debido a una meningitis química estéril originada por la sangre. Los eritrocitos y la xantocromía desaparecen en alrededor de 2 semanas, a menos que recidive la hemorragia.

Angiografía

La angiografía cerebral es el método diagnóstico definitivo para detectar aneurismas intracraneales y definir su anatomía (v. fig. 380-1). Aunque la disponibilidad y la calidad de imagen cada vez mayores de la angiografía por TC y por resonancia magnética (RM) han permitido que algunos centros utilicen estas pruebas para hacer el diagnóstico inicial, una angiografía de cuatro vasos (inyecciones bilaterales de carótida interna y arteria vertebral) es obligatoria cuando esas pruebas son negativas.

En alrededor del 20% de los casos de hemorragia subaracnoidea, la angiografía inicial es negativa. En la mitad de las hemorragias subaracnoideas en las que no se identifica un aneurisma, la sangre tiene una distribución «perimesencefálica» focal alrededor del mesencéfalo o anterior a la protuberancia. En estos casos, se considera que el origen del sangrado es venoso. Los pacientes están intactos desde el punto de vista neurológico, no hay riesgo de recidiva hemorrágica o vasoespasmo sintomático y la recuperación completa es lo normal. En el resto de los casos de hemorragia subaracnoidea no aneurismática (tabla 380-3), el origen de la hemorragia suele ser una «ampolla» arterial de pared delgada en la que no se puede realizar un grapado quirúrgico ni colocar una espiral intravascular. Otras causas no aneurismáticas de hemorragia subaracnoidea espontánea son malformaciones arteriovenosas; aneurismas micóticos (cap. 67); vasculitis (cap. 254); tumores (cap. 180), y enfermedades graves de la coagulación, como hemofilia (cap. 165), trombocitopenia marcada (cap. 163) y coagulación intravascular diseminada (cap. 166).

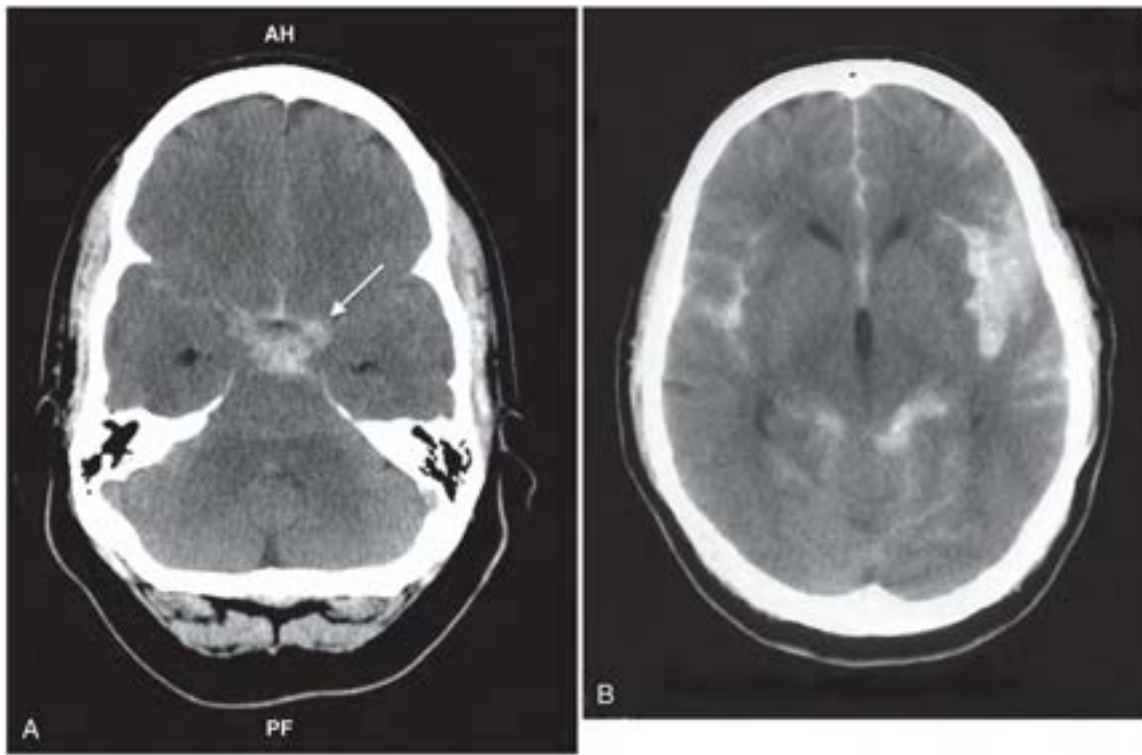


FIGURA 380-3. Dos imágenes de TC de hemorragia subaracnoidea. A. Se observa hemorragia subaracnoidea espesa y difusa en la cisura interhemisférica anterior y en la cisura de Silvio bilateral y en la cisterna cuadrigémina. Se identificó un aneurisma de la arteria cerebral media izquierda. B. Hemorragia subaracnoidea perimesencefálica; solo se identifica un pequeño foco de sangre en la cisterna interpeduncular. No se identificó ningún aneurisma. (A, por cortesía del Dr. Larry B. Goldstein.)

TABLA 380-3 CAUSAS NO ANEURISMÁTICAS DE HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Traumatismo
Hemorragia subaracnoidea perimesencefálica idiopática
Malformación arteriovenosa
Diseccción arterial intracraneal (cap. 379)
Consumo de cocaína y anfetaminas (cap. 31)
Aneurisma micótico (cap. 67)
Apoplejía hipofisaria (cap. 211)
Enfermedad de <i>moyamoya</i> (cap. 379)
Vasculitis del sistema nervioso central (cap. 254)
Anemia drepanocítica (cap. 154)
Trastornos de la coagulación (caps. 163, 165 y 166)
Neoplasia primaria o metastásica (cap. 180)

Las causas se enumeran en orden aproximado de frecuencia.

El vasoespasmio, la trombosis local o una técnica deficiente pueden llevar a una angiografía falsa negativa. Por esta razón, a los pacientes con alto grado de sospecha clínica y con angiografía inicial negativa, se les debe realizar un estudio de seguimiento 1-2 semanas después; en cerca del 5% de estos casos se demostrará un aneurisma.

Resonancia magnética

Las secuencias convencionales de resonancia magnética (RM) (exploraciones ponderadas en T1 o T2) por lo general son menos sensibles que la TC para detectar sangre. Las imágenes con secuencia ponderada de susceptibilidad pueden ser útiles para confirmar un aneurisma completamente trombosado en determinados pacientes que tienen hemorragia subaracnoidea, pero una angiografía negativa.

Pruebas de laboratorio

Además de las pruebas de laboratorio habituales al ingreso, en los pacientes se deben obtener: índice normalizado internacional (INR), tiempo de tromboplastina parcial y recuento de plaquetas para diagnosticar una posible coagulopatía, electrocardiograma (ECG) y valores de troponina sérica para diagnosticar una lesión cardíaca mediada por el sistema simpático y radiografía de tórax para excluir edema pulmonar neurógeno o neumonía por aspiración. En pacientes con anomalías en el ECG (en muchos casos ondas T picudas con prolongación del segmento QTc) o unos valores elevados de troponina, se debe realizar ecocardiografía.

Vasoespasmio

El vasoespasmio sintomático suele implicar una disminución del nivel de conciencia, hemiparesia o ambas. La ecografía Doppler transcraneal se utiliza de forma generalizada

para diagnosticar el vasoespasmio de las arterias cerebrales más grandes tras una hemorragia subaracnoidea, pero la angiografía por TC está ganando una rápida aceptación para diagnosticar el espasmo de los vasos grandes y reducciones en el flujo sanguíneo tisular.

TRATAMIENTO

Tto

Los objetivos iniciales del tratamiento son: minimizar la lesión cerebral temprana en pacientes de alto riesgo con depresión del nivel de conciencia (p. ej., grados 3 a 5 de Hunt y Hess [v. tabla 380-1]); prevenir la recidiva hemorrágica; realizar la cirugía definitiva sin demora, y trasladar al paciente de manera rápida, pero segura, a una unidad de cuidados intensivos, preferiblemente en un centro regional de alto volumen con acceso a intervencionistas especializados y asistencia neurointensiva especializada para el tratamiento postoperatorio de complicaciones secundarias, la más importante de las cuales es la isquemia cerebral tardía debida al vasoespasmio.⁶

Minimización de la lesión encefálica precoz

En el servicio de urgencias, la preocupación inmediata en pacientes de alto riesgo es reducir la presión intracraneal y prevenir la lesión cerebral hipóxico-isquémica secundaria. Se debe intubar a los pacientes con alteración de la capacidad para proteger las vías respiratorias, administrarles oxigenoterapia según sea necesario y tratarlos de forma intensiva con fluidos y vasopresores para mantener una presión arterial media de 90 mmHg (v. tabla 380-3). Los pacientes estuporosos o en coma con abundante sangre subaracnoidea, hemorragia intraventricular, hidrocefalia obstructiva aguda o edema cerebral global se deben tratar de forma empírica para la hipertensión intracraneal con 1 g/kg de manitol al 20% antes de la colocación urgente de un drenaje ventricular externo. Las dosis adicionales de osmoterapia en bolo se deben dirigir a reducir la presión intracraneal a menos de 20 mmHg.

Prevención de la recidiva hemorrágica

Las intervenciones médicas que pueden reducir el riesgo de recidiva hemorrágica aguda del aneurisma antes de una reparación definitiva del aneurisma son una dosis de carga intravenosa con un fármaco antifibrinolítico (p. ej., 4 g de ácido *ε*-aminocaproico seguido de 1 g/h hasta 4 h antes de la angiografía) y control de la hipertensión arterial (p. ej., una perfusión de nicardipino para mantener la presión arterial sistólica < 160 mmHg; v. tabla 70-9). La desmopresina (0,3 µg/kg en bolo intravenoso) es útil para estimular la función plaquetaria en pacientes que reciben fármacos antiagregantes plaquetarios.⁷ También se recomienda la administración de un anticonvulsivo para minimizar el riesgo de crisis comiciales en la fase aguda (fenitoína, 20 mg/kg i.v., o levetiracetam, 2 g i.v., son los más utilizados en dosis de carga).⁸

Cirugía definitiva

La obliteración completa de un aneurisma sacular roto mediante una grapa quirúrgica o una espiral intravascular es el tratamiento definitivo para la prevención de la recidiva hemorrágica y se debe realizar como una cirugía de urgencia. La única excepción a esta regla son los pacientes de grado 5 de Hunt y Hess y que tienen un pronóstico neurológico sumamente malo. La reparación temprana del aneurisma no solo previene la recidiva hemorrágica, sino que también permite el tratamiento del vasoespasmio sintomático con terapia hipervolémica hipertensiva (v. «Vasoespasmio»), un tratamiento que no sería seguro en la circunstancia de un aneurisma no protegido.

Para los aneurismas de la circulación anterior de tamaño pequeño a mediano en pacientes de buen grado, la embolización con espiral intravascular produce mejores resultados a los 6 meses que el grapado quirúrgico. La embolización con espirales intravasculares implica el taponado del aneurisma roto con espirales de platino removibles trombógenas blandas. Esta intervención lleva a la obliteración completa de aneurismas de tamaño pequeño a mediano (< 10 mm de diámetro) en el 80-90% de los casos, con una tasa aceptable de complicaciones de en torno al 10%. Alrededor del 5% de los pacientes desarrollarán dilatación recurrente en el cuello del aneurisma original y necesitarán una embolización repetida con espiral o una grapa quirúrgica diferida. El grapado quirúrgico, que implica una craneotomía abierta para exponer el aneurisma y excluirlo por completo de la arteria de origen, conlleva un riesgo del 5 al 15% de morbilidad o mortalidad importante, sobre todo la oclusión inadvertida de un vaso adyacente, lo que da como resultado un accidente cerebrovascular o una recidiva hemorrágica intraoperatoria.

Vasoespasmio

Para prevenir el vasoespasmio, después de haber reparado el aneurisma y convertir la perfusión encefálica en la consideración predominante, se puede liberar el control de la presión arterial. Se debe reanimar a los pacientes con líquidos isotónicos (es decir, 1 ml/kg/h de solución salina al 0,9%) para mantener un estado euvolémico orientado por el equilibrio hídrico total, la presión venosa central y otras medidas del estado del volumen. En pacientes de mal grado (Hunt-Hess 4 y 5), la fluidoterapia temprana orientada por objetivos que utiliza el control con termodilución transpulmonar para mantener el índice cardíaco por encima de 3 l/min/m² puede reducir el riesgo de isquemia cerebral tardía y mejorar resultado en comparación con el tratamiento habitual. El nimodipino (60 mg p.o. cada 4 h) reduce la frecuencia del deterioro isquémico retardado y el infarto en torno a un 30%.⁹

El tratamiento del vasoespasmio sintomático agudo se basa en aumentar el volumen sanguíneo, la presión arterial y el gasto cardíaco en un intento por mejorar el flujo sanguíneo cerebral a través de las arterias que han perdido la capacidad de autorregularse. El tratamiento hipervolémico hipertensivo implica la administración de soluciones cristaloides isotónicas para mantener la presión venosa central por encima de 10 mmHg y un vasopresor como la noradrenalina o la fenilefrina para elevar la presión arterial sistólica a valores de hasta 180-220 mmHg (cap. 98). En cerca de un 70% de los pacientes se produce mejoría clínica a corto plazo; la angioplastia cerebral puede llevar a una mejora considerable en pacientes que tienen déficits graves que son refractarios al incremento hemodinámico.

Edema cerebral

Después de una hemorragia subaracnoidea, el edema encefálico puede ser focal (por lo general, relacionado con un hematoma ocupante de espacio) o global (un patrón ominoso que implica una lesión encefálica primaria grave y un pronóstico malo). El tratamiento se debe orientar por la monitorización continua de la presión intracraneal.¹⁰ Ni la dexametasona ni otros corticosteroides son beneficiosos para el tratamiento de la tumefacción cerebral tras una hemorragia subaracnoidea.

Hidrocefalia

Los pacientes con hemorragia subaracnoidea pueden manifestarse de forma aguda con hidrocefalia obstructiva aguda, que puede provocar elevaciones peligrosas de la presión intracraneal y precipitar una hernia transtentorial. Más adelante en la evolución, la mayoría de los pacientes con hidrocefalia aguda pasan a una forma crónica de hidrocefalia de presión normal, caracterizada por enlentecimiento psicomotor, confusión e inestabilidad de la marcha, que responde a una derivación ventriculoperitoneal permanente.

Convulsiones

Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas se producen en torno al 10% de los casos: alrededor del 5% al inicio y en torno al 5% más tarde durante la hospitalización. Las convulsiones prehospitales y la patología focal en la TC (es decir, hematoma subdural o infarto cerebral) son factores de riesgo de convulsiones intrahospitalarias. El tratamiento antiepiléptico (la fenitoína, 20 mg/kg i.v., o el levetiracetam, 2 g i.v., se utilizan con mayor frecuencia en dosis de carga) por lo general se inicia en el momento del diagnóstico para minimizar el riesgo de recidiva hemorrágica, pero se puede suspender de manera segura en pacientes de buen grado el día 1 del postoperatorio. El tratamiento antiepiléptico profiláctico continuado (p. ej., 300 mg de fenitoína al día o 1.000 mg de levetiracetam dos veces al día) hasta el alta de la UCI es una opción de tratamiento para los pacientes en coma que siguen en riesgo de padecer crisis epilépticas no convulsivas, que se presentan en el 15% de los pacientes en coma controlados con EEG continuo.

Complicaciones médicas

La hemorragia subaracnoidea pone a los pacientes en riesgo de una gran variedad de complicaciones médicas frecuentes que se producen como consecuencia de alteraciones homeostáticas. Las más frecuentes son fiebre, anemia, hiperglucemia e hiponatremia. El alcance y la gravedad de estas alteraciones se correlacionan de forma independiente con un resultado malo y se deben tratar de forma activa de acuerdo con un protocolo establecido (tabla 380-4). Muchos pacientes de mal grado desarrollan disfunción cardiopulmonar aguda debido al flujo simpático en gran escala en el momento de la hemorragia. La prolongación del segmento QT en el electrocardiograma con inversión de la onda T y elevaciones menores de la troponina indican la posibilidad de lesión cardíaca. Las manifestaciones clínicas importantes más frecuentes son el edema pulmonar (cap. 53) y el aturdimiento neurógeno del ventrículo izquierdo (cap. 54) que se resuelven durante la primera semana. El tratamiento es de sostén.

TABLA 380-4 PROTOCOLO DE ABORDAJE DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA AGUDA

Presión arterial	Controlar la presión arterial elevada durante la fase preoperatoria (presión arterial sistólica < 160 mmHg) con labetalol i.v. o nicardipino para prevenir la recidiva hemorrágica
Profilaxis de recidiva hemorrágica	Ácido ε-aminocaproico 4 g i.v. tras el diagnóstico seguido de 1 g/h hasta la reparación del aneurisma, durante un máximo de 72 h después del accidente cerebrovascular
Hidratación intravenosa	Solución salina normal (0,9%) a 1-1,5 ml/kg/h
Pruebas de laboratorio	Controlar de forma periódica el hemograma completo y los electrolitos Realizar ECG seriados y comprobar los valores de troponina cardíaca en el momento del ingreso para evaluar si hay una lesión cardíaca; realizar una ecocardiografía en pacientes de mal grado (es decir, Hunt-Hess IV-V), hallazgos de ECG o valores elevados de troponina cardíaca
Profilaxis de las convulsiones	Dosis de carga de fosfenitoína o fenitoína i.v. (15-20 mg/kg); suspender el tratamiento en el día 1 del postoperatorio a menos que el paciente haya tenido convulsiones, tenga un mal grado, tenga una patología cortical focal o esté inestable por cualquier otro motivo
Profilaxis del vasoespasmio	60 mg de nimodipino p.o. cada 4 h hasta el día 21 de la hemorragia subaracnoidea o el alta
Homeostasis fisiológica	Manta hipotérmica para mantener la temperatura ≤ 37,5 °C Goteo de insulina si es necesario para mantener la glucosa entre 100 y 120 mg/dl Transfundir para mantener la hemoglobina > 7 g/dl (en ausencia de isquemia cerebral o cardíaca activa)
Drenaje ventricular	Colocación de drenaje ventricular externo de urgencia en todos los pacientes estuporosos/en coma (Hunt-Hess IV/V), así como en pacientes letárgicos con hidrocefalia Comenzar las pruebas de pinzamiento del drenaje ventricular externo y monitorizar la presión intracraneal el día 3 después de la colocación Realizar derivación ventriculoperitoneal durante la fase subaguda de la enfermedad en pacientes con disfunción cognitiva persistente y ventriculomegalia
Diagnóstico del vasoespasmio	Ecografía Doppler transcraneal cada 1 o 2 días hasta el día 10 tras la hemorragia subaracnoidea Angiografía por tomografía computarizada y TC de perfusión en el día 4-8 tras una hemorragia subaracnoidea o por empeoramiento neurológico
Tratamiento del vasoespasmio sintomático	Colocar al paciente en posición de Trendelenburg (cabeza abajo) Infundir 1 l de solución salina normal durante 30 min Si el déficit persiste, aumentar la presión arterial sistólica con fenilefrina o noradrenalina hasta que se resuelva el déficit (objetivo 180-220 mmHg) Si es refractario, controlar el gasto cardíaco y añadir dobutamina o milrinona para mantener el índice cardíaco ≥ 4 l/min/m ² Transfundir para mantener la hemoglobina > 10 g/dl Angiografía de urgencia para verapamilo intraarterial o angioplastia cerebral a menos que el paciente responda bien a las medidas anteriores

PREVENCIÓN

La prevención secundaria de la hemorragia subaracnoidea necesita la reparación quirúrgica o intravascular de cualquier aneurisma coexistente no roto. Es fundamental el control de los factores de riesgo, sobre todo el control de la presión arterial (cap. 70), pero también el cese del tabaquismo (cap. 29) y del consumo excesivo de alcohol (cap. 30).

PRONÓSTICO

En torno al 20% de los pacientes tratados en centros de gran volumen asistencial no sobreviven hasta el alta. Los factores de riesgo importantes de mortalidad son un grado clínico deficiente, edad avanzada, tamaño grande del aneurisma, recidiva hemorrágica del aneurisma, infarto cerebral por vasoespasmio y edema cerebral global. La mitad de los que sobreviven permanecen incapacitados por un síndrome neurocognitivo que comprende pérdida de memoria prominente, fatiga, incapacidad para concentrarse, depresión y ansiedad. La rehabilitación cognitiva y física es esencial para maximizar la recuperación en pacientes afectados de manera grave.

El riesgo de rotura posterior de un aneurisma no roto existente depende de su tamaño. El riesgo anual de rotura es cercano a cero para aneurismas de 3 mm y menores, menos del 0,5% para aneurismas de 5 mm o menores, y menos del 1% para aneurismas de 7 mm y menores.¹¹

OTRAS CAUSAS DE HEMORRAGIAS SUBARACNOIDEAS

Aneurismas fusiformes

Los aneurismas fusiformes son ectasias ateroscleróticas alargadas de las grandes arterias. Suelen estar en la arteria basilar, pero pueden verse en las arterias cerebrales interna, media y anterior. A medida que los aneurismas fusiformes se dilatan de forma progresiva, comprimen las estructuras circundantes y originan disfunción neurológica focal, como dolor facial (V nervio craneal), espasmo hemifacial (VII nervio craneal) e hipoacusia con vértigo (VIII nervio craneal). Los aneurismas fusiformes pueden incluso simular masas hipofisarias (cap. 211) y supraselares o tumores del ángulo pontocerebeloso (cap. 180). Por suerte, los aneurismas fusiformes rara vez se rompen; pero, si lo hacen, por lo general se necesita una oclusión total, porque sus paredes rígidas y su forma dificultan el grapado quirúrgico.

Aneurismas micóticos

Una embolia infectada, por lo general por endocarditis infecciosa (cap. 67), puede alojarse en una rama distal de una arteria cerebral, donde causa microinfarto o microabscesos. La arteria puede romperse de forma aguda, o pueden desarrollarse arteritis focal y aneurismas micóticos. Hasta el 10% de estos aneurismas, que en muchas ocasiones son múltiples y están en las arterias cerebrales distales, pueden romperse con el tiempo, pero el tratamiento que no sea el de la endocarditis en sí es incierto. Como resultado, las pruebas diagnósticas de imagen por lo general se realizan solo después de que aparezcan los síntomas, y el valor potencial de las pruebas de imagen en serie es controvertido. La anticoagulación está contraindicada en el seno de émbolos sépticos agudos en el encéfalo debido al alto riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Otras causas de hemorragias subaracnoideas

En pacientes que presentan hemorragia subaracnoidea por otras causas, el tratamiento está dirigido a la enfermedad subyacente. En pacientes con hemorragia subaracnoidea venosa perimesencefálica idiopática, la recidiva hemorrágica es infrecuente, no se produce vasoespasmio sintomático y no está indicado un tratamiento específico. Los trastornos de la coagulación y de las plaquetas necesitan tratamiento inmediato (caps. 163-165) para prevenir más hemorragias. Las malformaciones arteriovenosas, que con mayor frecuencia originan hemorragia intracerebral que subaracnoidea, se describen más adelante.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

La hemorragia intracerebral se define como una hemorragia espontánea aguda en el parénquima cerebral.¹² La hemorragia intracerebral primaria es el resultado de la degeneración microscópica de las pequeñas arterias del encéfalo originada por hipertensión crónica mal controlada (el 80% de los casos) o angiopatía amiloide (20% de los casos). La hemorragia intracerebral secundaria se refiere a la hemorragia intraparenquimatosa por una lesión vascular anatómica diagnosticable o una coagulopatía (tabla 380-5).

EPIDEMIOLOGÍA

La hemorragia intracerebral es la causante del 10 al 15% de todos los accidentes cerebrovasculares en los países occidentales, pero hasta del 20 al 30% de los accidentes cerebrovasculares de las poblaciones asiáticas. La incidencia de hemorragia intracerebral en EE. UU. es de en torno a 60.000 por año. Con diferencia, el factor de riesgo más importante es la hipertensión, sobre todo cuando está mal controlada. El riesgo de hemorragia intracerebral es de en torno a un 40% mayor en los negros que en los blancos. En todo el mundo, la incidencia de hemorragia intracerebral varía de 10 a 40

TABLA 380-5 CAUSAS DE LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL SECUNDARIA

Traumatismo
Malformación arteriovenosa
Aneurisma intracraneal
Coagulopatía
Conversión hemorrágica de infarto cerebral
Trombosis del seno dural
Neoplasia intracraneal
Angioma cavernoso
Fistula arteriovenosa dural
Angioma venoso
Exposición a cocaína o fármacos simpaticomiméticos
Vasculitis del sistema nervioso central

por millón de personas, y la tasa en Japón se encuentra en el extremo superior de este rango. Las tasas ajustadas por edad para los hombres son de entorno a un 50% más altas que las de las mujeres. Además de la hipertensión, la edad, la raza/etnia y ser hombre, otros factores de riesgo de hemorragia intracerebral son el consumo excesivo de alcohol, la coagulopatía y los valores bajos de colesterol sérico.

BIOPATOLOGÍA

La hemorragia intracerebral primaria suele consistir en una gran zona de sangre confluente ocupante de espacio y que se ha coagulado dentro del parénquima encefálico (e-fig. 380-2). La rotura arterial repentina lleva a una acumulación rápida de sangre dentro del parénquima encefálico, lo que provoca un aumento de la presión tisular local, distorsión física y desplazamiento del encéfalo. Una vez que ha cesado la hemorragia, la sangre se coagula; el plasma rico en trombina y otros factores de la coagulación se filtra en el tejido encefálico circundante, donde desencadena una cascada de lesión cerebral secundaria que evoluciona durante días o semanas. Esta forma única de neurohemoinflamación provoca edema encefálico local, la apoptosis de células neuronales y gliales, y la rotura de la barrera hematoencefálica.

La enfermedad arterial que origina una hemorragia intracerebral primaria es microscópica. La hipertensión crónica mal controlada (cap. 70) origina una vasculopatía de vasos pequeños caracterizada por fragmentación, degeneración y finalmente la rotura de las arterias penetrantes dentro del encéfalo. Las estructuras que con más frecuencia se afectan son los ganglios basales y el tálamo (50%), seguidos de las regiones lobulares (33%), el tronco encefálico y el cerebelo (17%) (fig. 380-4). En el 40% de los casos, la sangre también se rompe hacia el sistema ventricular, donde provoca una hemorragia intraventricular.

La *angiopatía amiloide* cerebral es una causa distintiva de hemorragia intracerebral lobular no hipertensiva en los ancianos. El depósito de proteína β -amiloide en los vasos sanguíneos de tamaño pequeño a mediano del encéfalo y las leptomeninges se puede demostrar por birrefringencia después de la aplicación de tinción con rojo Congo en el examen microscópico del tejido encefálico. Por lo general, se presenta como una enfermedad esporádica y no está relacionada con la amiloidosis sistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hemorragia intracerebral primaria se suele presentar como un déficit neurológico focal agudo que es clínicamente indistinguible del accidente cerebrovascular isquémico (cap. 379), excepto que el inicio y la evolución del déficit tienden a ser más intensos. A diferencia de la hemorragia subaracnoidea aneurismática, que en muchos casos provoca un aumento notable de la presión intracraneal con pérdida de conciencia repentina al inicio, la hemorragia intracerebral tiende a producir cefalea progresiva, vómitos y depresión de la conciencia durante varias horas. Sin embargo, en casos fulminantes, la hemorragia muy grave puede provocar un hematoma masivo y muerte cerebral dentro de las 6 h posteriores al inicio.

El putamen es la localización que se afecta con más frecuencia. Cuando el hematoma se extiende, afecta a la cápsula interna adyacente y se desarrolla una hemiparesia contralateral importante, por lo general con hemianestesia y hemianopsia. Las hemorragias más grandes afectan de forma progresiva a la corteza suprayacente, lo que da lugar a afasia, negligencia hemiespacial y paresia de la mirada contralateral. Cuando la hemorragia se origina en el tálamo, la hemianestesia puede preceder al inicio a la hemiparesia. El síndrome completo suele caracterizarse por un déficit sensitivomotor contralateral grave que puede ir acompañado de una deficiencia del campo visual contralateral, alteración de la mirada hacia arriba o ambos.

Las hemorragias lobulares se suelen originar en las uniones entre la sustancia gris y blanca en los hemisferios cerebrales. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización de la hemorragia. Las hemorragias lobulares se pueden deber a hipertensión o angiopatía amiloide. Además de la hemorragia intracerebral lobular, los pacientes con angiopatía amiloide pueden presentar demencia, alteraciones de la marcha, convulsiones parciales complejas debido a múltiples microhemorragias o pequeñas lesiones

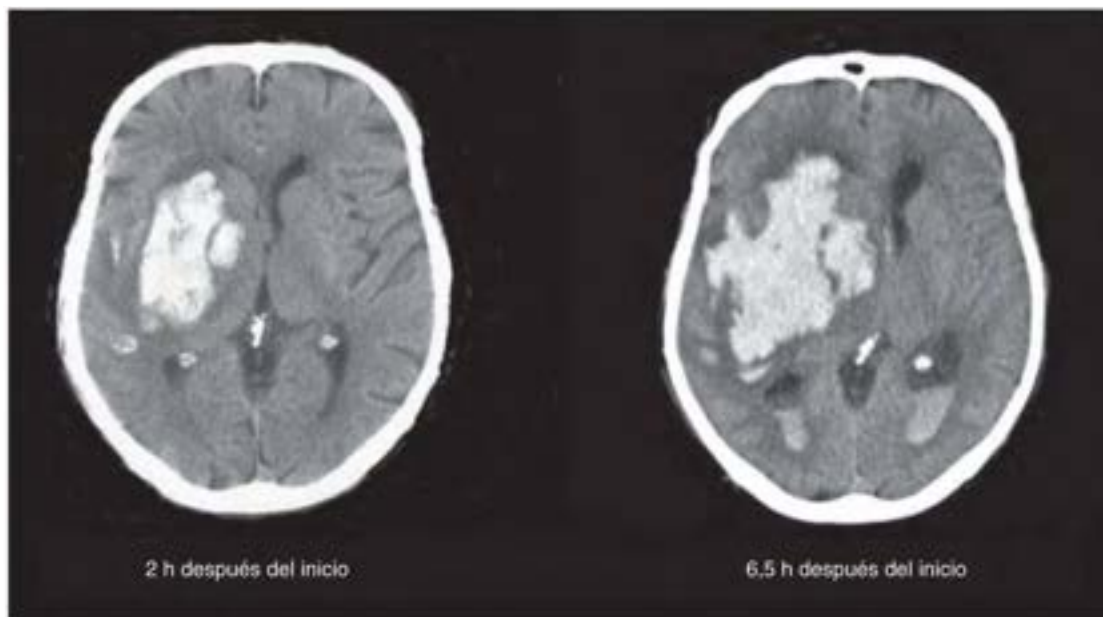


FIGURA 380-4. Crecimiento temprano de un hematoma en una mujer de 48 años con hipertensión crónica. *Izquierda*, la tomografía computarizada basal muestra una hemorragia intracerebral de tamaño moderado en el putamen derecho. En este punto, está estuporosa con una hemiparesia izquierda. *Derecha*, una tomografía computarizada de seguimiento realizada después de que empeorase a coma con postura de descerebración bilateral que muestra una expansión masiva del hematoma, así como una nueva hemorragia intraventricular e hidrocefalia obstructiva. En 24 h, fue declarada la muerte cerebral. (Tomado de Mayer SA, Rincón F. Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2005;4:662-672.)

inflamatorias multifocales que se cree que representan una respuesta autoinmunitaria a la β -amiloide.

En el 40% de los casos, la hemorragia profunda del parénquima se rompe hacia el sistema ventricular, lo que provoca una hemorragia intraventricular. La sangre que ocluye el tercer o cuarto ventrículos bloquea el flujo anterógrado normal de LCR a través del sistema ventricular, lo que da lugar a hidrocefalia aguda e hipertensión intracraneal. Si no se trata, la hemorragia intraventricular masiva da lugar a una rápida caída al coma (cap. 376), con postura motora y pérdida rostrocaudal de los reflejos del tronco encefálico.

La hemorragia de la protuberancia suele originar coma con cuadriparesia y trastornos groseros de la motilidad ocular conjugada, aunque las hemorragias pequeñas pueden simular síndromes de infarto. La hemorragia cerebelosa suele comenzar de forma repentina con vómitos e ataxia intensa, que por lo general impide estar de pie y caminar. En ocasiones, la hemorragia cerebelosa se acompaña de disartria, disfunción de los nervios craneales adyacentes (sobre todo de VI y VII) y parálisis de la mirada conjugada ipsilateral.

La expansión de un hematoma por hemorragia activa es una causa importante de deterioro neurológico precoz, sobre todo dentro de las 3-6 h posteriores a la hemorragia intracerebral. El aumento de tamaño de la masa no cambia el cuadro clínico hasta que haya suficiente compresión del tronco encefálico para desencadenar el coma, lo que se puede producir de forma súbita.

Las crisis epilépticas complican el tratamiento de la hemorragia intracerebral en el 12% de los pacientes. Aunque el riesgo es mayor cuando la corteza es la localización principal del sangrado, las convulsiones también pueden complicar la hemorragia intracerebral profunda.

DIAGNÓSTICO

La hemorragia intracerebral no se puede distinguir del accidente cerebrovascular isquémico (cap. 379) basándose únicamente en los hallazgos clínicos, aunque son indicativos el inicio fulminante, los cambios tempranos en el nivel de conciencia, los vómitos y la hipertensión extrema. La TC del cerebro sin contraste es el método de elección para realizar el diagnóstico de urgencia de hemorragia intracerebral. La TC demuestra con facilidad el tamaño y la localización del hematoma, cualquier extensión al sistema ventricular, el grado de edema circundante y el desplazamiento de la línea media debido a un efecto de masa. El volumen del hematoma, que es un factor predictivo potente de la mortalidad a los 30 días, se puede calcular con facilidad mediante la TC. La angiografía por TC puede revelar una hemorragia intracerebral secundaria debido a un aneurisma o una malformación arteriovenosa, o una extravasación activa de contraste en el coágulo («signo de la mancha»), lo que implica un mayor riesgo de crecimiento temprano del hematoma cuando se identifica poco después del inicio de los síntomas.

La RM también es muy sensible para el diagnóstico de hemorragia intracerebral. El diagnóstico de probable angiopatía amiloide se realiza clínicamente en pacientes con el cuadro clínico adecuado cuando una resonancia magnética revela múltiples microhemorragias corticales. También se observan con frecuencia lesiones irregulares de

la sustancia blanca. La angiografía cerebral con contraste convencional se debe reservar para pacientes en los que se sospechan causas secundarias de hemorragia intracerebral (p. ej., aneurismas, malformaciones arteriovenosas, trombosis de la vena cortical o del seno dural, o vasculitis).

TRATAMIENTO

Tto

Se recomienda encarecidamente el tratamiento en una unidad de cuidados intensivos o unidad de accidente cerebrovascular durante al menos las primeras 24 h cuando el riesgo de deterioro neurológico es mayor.¹³ La consideración de tratamiento más urgente para la hemorragia intracerebral es si se debe proceder de manera urgente con la evacuación quirúrgica o la colocación de un drenaje ventricular. Debido a la naturaleza irreversible de la lesión encefálica secundaria relacionada con la herniación y la hipertensión intracraneal, los resultados son siempre mejores cuando se toman las medidas definitivas para revertir estos procesos lo antes posible. Siempre debe aminorarse la intervención quirúrgica tardía precipitada por deterioro clínico al darse cuenta de que habría sido mejor una operación más precoz.

Tratamiento quirúrgico

Aunque la hemorragia intracerebral se ha considerado de forma tradicional un problema neuroquirúrgico, la craneotomía y la evacuación quirúrgica del hematoma no mejoran el resultado de la hemorragia intracerebral supratentorial en comparación con el tratamiento médico inicial, incluso en pacientes con hemorragias de la superficie cortical mayores de 1 cm.¹⁴ Sin embargo, los ensayos aleatorizados no han incluido pacientes en los que se consideró que la cirugía de urgencia era una intervención que salvaba la vida, y la craneotomía preferente puede mejorar el resultado de los pacientes más jóvenes con hemorragias lobulares grandes y deterioro de la evolución debido a un efecto de masa.

En contraste con la hemorragia intracerebral supratentorial, los pacientes con hemorragias cerebelosas que superan los 3 cm de diámetro parecen beneficiarse de la evacuación quirúrgica de urgencia, sobre todo porque se puede producir un deterioro repentino y mortal dentro de las primeras 24 h. Por esta razón, por lo general no es aconsejable posponer la cirugía hasta un mayor deterioro clínico en estos pacientes.

Drenaje ventricular

El drenaje ventricular externo está indicado en todos los pacientes estuporosos o en coma que tienen hemorragia intraventricular y aumento del tamaño ventricular, y en quienes están indicados los cuidados intensivos. Esta intervención que salva vidas y se puede realizar a la cabecera del paciente, descomprime la bóveda intracraneal y detiene el proceso de herniación del tronco encefálico al permitir el drenaje de LCR hemorrágico en un recipiente. La conexión del sistema de drenaje a un transductor de presión también permite medir la presión intracraneal. La utilización del activador del plasminógeno tisular para acelerar la eliminación de la hemorragia intraventricular no es beneficiosa.¹⁵

TABLA 380-6 PROTOCOLO DE ABORDAJE MÉDICO DE LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL AGUDA

Presión arterial	<ul style="list-style-type: none"> Mantener la presión arterial media < 140 mmHg con labetalol en infusión continua (2-10 mg/min), nicardipino (5-15 mg/h) o clevidipino (2-6 mg/h) Si está estuporoso o en coma, medir la PIC y mantener la PPC > 70 mmHg
Reversión de la anticoagulación	<ul style="list-style-type: none"> Para INR elevado: vitamina K, 10 mg i.v. en bolo lento, y 4F-PCC INR 2- < 4: 25 unidades/kg; no exceder las 2.500 unidades INR 4-6: 35 unidades/kg; no exceder las 3.500 unidades INR > 6: 50 unidades/kg; no exceder las 5.000 unidades Para la heparina: sulfato de protamina, 10-50 mg en bolo i.v. lento (1 mg invierte en torno a 100 unidades de heparina) Para el dabigatrán: idarucizumab, 5 g i.v. Para los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán): andexanet α i.v. Dosis baja (\leq 10 mg de rivaroxabán o \leq 5 mg de apixabán por dosis): 400 mg en bolo i.v., seguido de 4 mg/kg durante 2 h. Dosis alta (dosis más altas administradas dentro de las 8 h): bolo de 800 mg, seguido de 8 mg/kg durante 2 h Para la trombocitopenia o disfunción plaquetaria: desmopresina, 0,3 μg/kg en bolo i.v. La transfusión de plaquetas es razonable en situación de trombocitopenia, pero no es eficaz y puede ser dañina cuando se administra a pacientes que toman AINE u otros fármacos antiagregantes plaquetarios Reversión acelerada del INR para una intervención neuroquirúrgica que salve vidas: factor VII activado recombinante, 40-80 μg/kg (en torno a 3-6 mg) en bolo i.v.
Hipertensión intracranial	<ul style="list-style-type: none"> Elevar la cabecera de la cama a 30° Manitol 1-1,5 g i.v. Hiperventilar hasta PCO₂ de 30 mmHg
Fluidos y nutrición	<ul style="list-style-type: none"> Solución salina normal (0,9%) a 1 ml/kg/h Comenzar la alimentación enteral a través de una sonda nasoduodenal dentro de las 24 h
Profilaxis de las convulsiones	<ul style="list-style-type: none"> Para el coma con hipertensión intracranial o convulsiones agudas: carga con fosfenitoína o fenitoína i.v. (15-20 mg/kg); 300 mg i.v. al día durante 7 días
Homeostasis fisiológica	<ul style="list-style-type: none"> Mantas de hipotermia para mantener la temperatura \leq 37,5 °C Goteo de insulina según sea necesario para mantener la glucosa a 120-180 mg/dl

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; 4F-PCC, concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores, contiene factores II, VII, IX y X; PPC, presión de perfusión cerebral.

Reversión de urgencia de la anticoagulación

El 15% de las hemorragias intracerebrales están asociadas a la utilización de anticoagulantes orales, y estos pacientes se enfrentan a un alto riesgo de hemorragia progresiva.¹⁴ Para la hemorragia intracerebral asociada a warfarina, el tratamiento inmediato con un concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores y vitamina K intravenosa (tabla 380-6) para normalizar el INR por debajo de 1,4 reduce el riesgo de hemorragia progresiva de forma más rápida y segura que el plasma fresco congelado. Una sola dosis intravenosa de 3 a 6 mg de factor VII activado recombinante normaliza el INR en minutos, favorece la hemostasia y es una opción interesante para acelerar la intervención neuroquirúrgica que salva vidas, pero a costa de un riesgo del 5% de una complicación tromboembólica como el infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. En la hemorragia intracerebral con coagulación normal, el factor VII no mejora el resultado. Los pacientes que recibieron anticoagulación con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular se deben revertir con sulfato de protamina (cap. 76). Los pacientes con trombocitopenia o disfunción plaquetaria se pueden tratar con una dosis única de desmopresina (0,3 μ g/kg i.v.). La transfusión de plaquetas (cap. 167) es razonable en caso de trombocitopenia, pero no es eficaz y parece ser perjudicial cuando se administra a pacientes en tratamiento antiagregante plaquetario.¹⁵

Para la hemorragia intracerebral asociada con el inhibidor directo oral de la trombina dabigatrán, 5 g de idarucizumab i.v. invierten de forma rápida el efecto anticoagulante y han mostrado beneficio en estudios no controlados. Para la reversión de inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), el andexanet α es un fármaco prometedor que ha mostrado revertir el efecto anticoagulante de la inhibición Xa en ensayos de laboratorio con pauta posológica de dosis baja o alta (v. tabla 380-6).

Control de la presión arterial

En muchas ocasiones la hemorragia intracerebral aguda lleva a una hipertensión arterial extrema. La reducción excesiva de la presión arterial puede agudizar la lesión isquémica en la situación de una autorregulación alterada, mientras que un control deficiente de la presión arterial puede reagudizar el crecimiento temprano del hematoma y contribuir al edema vasógeno. Las pautas actuales recomiendan un objetivo de presión arterial sistólica inferior a 180 mmHg y un objetivo de presión arterial media inferior a 130 mmHg. La reducción de la presión arterial sistólica a menos de 140 mmHg en comparación con menos de 180 mmHg dentro de las 6 h posteriores al inicio no da como resultado ninguna diferencia en la mortalidad, y si una ligera reducción en el crecimiento de un hematoma y una posible mejora en el límite de la incapacidad de los que sobreviven,¹⁶ quizás a costa de un aumento de la lesión renal aguda. Dada la necesidad de controlar los valores de presión arterial con precisión en la situación de una autorregulación alterada, se recomienda la perfusión continua de fármacos de acción rápida con control intraarterial. Los fármacos de elección son labetalol más nicardipino o clevidipino (v. tabla 70-9). Se debe evitar el nitroprusiato de sodio debido a la falta de un efecto dosis-respuesta fiable y su tendencia a aumentar de forma directa la presión intracraneal.

Antifibrinólisis

A pesar del atractivo teórico, no se ha demostrado que el tratamiento anti-trombótico con ácido tranexámico reduzca las muertes o mejore el estado funcional en pacientes con hemorragias intracerebrales.¹⁷

Edema cerebral

El edema encefálico puede progresar durante muchos días después del inicio de la hemorragia intracerebral, pero es sobre todo preocupante durante las primeras 72 h en pacientes cuyas hemorragias superan los 30 ml de volumen. El tratamiento del edema cerebral se debe orientar manteniendo la presión intracraneal por debajo de 20 mmHg y la presión de perfusión cerebral por encima de 70 mmHg. La dexametasona y otros corticosteroides no tratan de forma eficaz el edema encefálico relacionado con la hemorragia intracerebral y están contraindicados. Se deben evitar de forma estricta los fluidos intravenosos hipotónicos, porque el agua libre en estas soluciones puede agravar el edema encefálico.

Complicaciones médicas y neurológicas

Para prevenir la desnutrición y la atrofia muscular en pacientes que carecen de la capacidad para tragar, se debe iniciar la alimentación enteral precoz (cap. 204) mediante una sonda nasoduodenal. La temperatura corporal se debe mantener a menos de 37,5 °C con enfriamiento de la superficie, y se debe utilizar una perfusión continua de insulina según sea necesario para mantener la concentración de glucosa en la sangre entre 120 y 180 mg/dl. El tratamiento anticonvulsivante profiláctico (dosis de carga fenitoína, 20 mg/kg i.v. o levetiracetam, 2 g i.v.; seguido de fenitoína, 300 mg diarios, o levetiracetam, 1 g dos veces al día) es razonable para pacientes con hemorragia lobular, estupor o coma. Si no se han producido convulsiones, los anticonvulsivos se deben suspender en el momento del alta porque pueden dificultar la recuperación neurológica durante la rehabilitación. Incluso con el tratamiento anticonvulsivo, el control EEG continuo revela actividad comicial electroencefalográfica en alrededor del 20% de los pacientes en coma. No está claro si una perfusión de midazolam (cap. 375) u otras medidas energéticas para eliminar estas crisis pueden mejorar el resultado.

PREVENCIÓN

La reducción de la presión arterial (cap. 70), que disminuye de forma importante el riesgo de hemorragia intracerebral y otras formas de accidente cerebrovascular, es con mucho el método más eficaz para prevenir la hemorragia intracerebral recurrente.¹⁵ Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (v. tabla 70-5) son particularmente eficaces. Los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes de todo tipo se deben evitar de forma rigurosa en pacientes con microhemorragias lobulares múltiples originadas por una angiopatía amiloide.

PRONÓSTICO

Los factores que predicen de forma constante la muerte o la incapacidad funcional a los 30 días son una hemorragia intracerebral de gran volumen, un nivel de conciencia deprimido, una hemorragia intraventricular, una localización infratentorial y una edad avanzada. Una escala de clasificación clínica simple (tabla 380-7) que incorpore estas variables puede proporcionar una predicción fiable de la mortalidad a los 30 días.

Sin embargo, excepto en los casos más graves, se debe tener precaución al comunicar un pronóstico desalentador antes de que se hayan realizado esfuerzos energéticos para reanimar a las víctimas de una hemorragia intracerebral. Se ha vuelto cada vez más obvio que los médicos tienden a subestimar las posibilidades de un buen resultado y que muchos malos resultados son consecuencia de profecías de fatalidad autocumplidas. La mortalidad después de una hemorragia intracerebral es menor en los pacientes que reciben atención en una unidad de cuidados intensivos neurológicos, supuestamente porque un equipo de expertos se adhiere a las mejores prácticas médicas, sobre todo la transición temprana a la rehabilitación.

TABLA 380-7 ESCALA DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL

COMPONENTE	PUNTOS DE LA ESCALA
Puntuación GCS (v. tabla 371-1)	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
Hemorragia intracerebral (volumen, cm ³)	
≥ 30	1
< 30	0
Hemorragia intraventricular	
Sí	1
No	0
Hemorragia intracerebral infratentorial	
Sí	1
No	0
Edad, años	
≥ 80	1
< 80	0

La mortalidad estimada a 30 días es del 0% para una puntuación de 0, del 13% para una puntuación de 1, del 26% para una puntuación de 2, del 72% para una puntuación de 3, del 97% para una puntuación de 4 y del 100% para una puntuación de 5 o más.

GCS, escala de coma de Glasgow.

Tomado de Hemphill JC, 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32:891-897.

MALFORMACIONES VASCULARES ENCEFÁLICAS

Las malformaciones vasculares encefálicas son anomalías congénitas ocupantes de espacio y que en muchas ocasiones pueden existir durante toda la vida sin síntomas. La complicación más temida y peligrosa es la rotura, que se puede manifestar como una hemorragia intracerebral, como una hemorragia intraventricular o, con menos frecuencia, como una hemorragia subaracnoidea.

EPIDEMIOLOGÍA

En torno al 10% de las hemorragias intracerebrales, pero solo alrededor del 1% de los accidentes cerebrovasculares, son originados por malformaciones vasculares. La prevalencia de una malformación arteriovenosa es de alrededor del 0,5%, y la incidencia anual de hemorragia es de entre 1 y 3 casos por cada 100.000 personas. La hemorragia por una malformación arteriovenosa es más frecuente durante la segunda a la cuarta décadas. El riesgo de recidiva hemorrágica es de alrededor de un 7% de forma aguda. Durante los siguientes 5 años, el riesgo de hemorragia es de en torno al 2% por año, y luego cae a alrededor del 1 al 2% anual a partir de entonces. Por lo tanto, a lo largo de su vida, una persona joven tiene una probabilidad del 50 al 60% de sufrir otra hemorragia, cada una de las cuales conlleva un riesgo de muerte aguda del 10 al 15%. A diferencia de algunas causas de hemorragia cerebral, la hipertensión preexistente no parece ser un factor de riesgo.

BIOPATOLOGÍA

Las malformaciones cerebrovasculares se caracterizan por su aspecto histológico y el parénquima neural intermedio. El tipo más frecuente de malformación vascular es una malformación arteriovenosa, en la que un núcleo o nido de vasos displásicos es alimentado por arterias y drenado por venas sin capilares intermedios. El resultado es una derivación de flujo alto y baja resistencia que conduce a una dilatación arterial progresiva y un engrosamiento de la pared venosa. El nido no suele contener tejido neural intermedio. El sangrado de un aneurisma de la arteria nutricia suele producir una hemorragia subaracnoidea, el sangrado del propio nido suele provocar una hemorragia intracerebral y el sangrado de una vena de drenaje suele manifestarse como hemorragia intraventricular.

Las siguientes malformaciones vasculares más frecuentes son los angiomas o hemangiomas cavernosos.¹⁶ Estas malformaciones, que tampoco contienen tejido neural, están compuestas por canales vasculares sinusoidales de pequeño calibre que suelen estar trombosados.

Las fístulas arteriovenosas dures son, por lo general, lesiones adquiridas que resultan de la formación de pequeñas derivaciones arteriovenosas en la pared de un seno cavernoso como consecuencia de la trombosis del seno dural. Con el tiempo, el flujo a través de la fístula aumenta, lo que lleva a la expansión pulsátil de las venas regionales y la posterior rotura. Se han descrito casos familiares de forma infrecuente. En más del 60% de los pacientes con malformación arteriovenosa, una mutación activadora de KRAS parece ser patógena.¹⁷

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En torno al 50% de las malformaciones arteriovenosas se manifiestan con hemorragia intracranial, alrededor del 30% de forma inicial se manifiestan como convulsiones y

en torno al 20% se pueden manifestar con incapacidad neurológica progresiva. Sin embargo, ahora se detecta una proporción cada vez mayor mediante pruebas de imagen del encéfalo como parte de la evaluación de las cefaleas (cap. 370), con las que las malformaciones arteriovenosas pueden tener o no una relación causal.

Debido a que una malformación arteriovenosa puede sangrar hacia el espacio subaracnoideo, el parénquima encefálico o el sistema ventricular, los síntomas y signos dependen de la localización y la gravedad de la hemorragia. El vasoespasma cerebral tras la hemorragia, que es menos frecuente que la hemorragia aneurismática, se produce en menos del 5% de los casos y por lo general está relacionado con un coágulo denso de la cisterna o una hemorragia intraventricular extensa.

Los pacientes que desarrollan convulsiones debido a estas malformaciones arteriovenosas en muchas ocasiones tienen crisis focales (cap. 375). Incluso sin convulsiones, los pacientes pueden desarrollar déficits neurológicos focales debido a la trombosis vascular o la derivación de la sangre a través de la malformación en lugar de permitir que esta profundiza el tejido encefálico normal.

DIAGNÓSTICO

Una TC sin contraste puede mostrar sangrado, a veces en una localización que es infrecuente para una hemorragia intracerebral primaria o un aneurisma roto. La TC con contraste puede mostrar un marcado realce de las arterias que la nutren y las venas de drenaje. Otra opción es la RM con anulación de señal en imágenes ponderadas en T1 o T2. Sin embargo, la angiografía es la prueba definitiva para identificar una malformación arteriovenosa y delinear su tamaño, morfología macroscópica, arterias nutricias y venas de drenaje. Incluso si se detecta una malformación arteriovenosa mediante inyección unilateral de la carótida, está indicada la angiografía de cuatro vasos, porque las malformaciones pueden ser múltiples y asociarse con aneurismas saculares.

Cuando los angiomas o hemangiomas cavernosos presentan hemorragia, tienden a producir síndromes focales menores que aparecen en la RM como una lesión clásica en diana que resulta de múltiples episodios hemorrágicos menores previos. El bajo flujo a través de estas lesiones dificulta su detección mediante angiografía.

TRATAMIENTO

Tto

En un paciente que sobrevive a la hemorragia inicial, los dos objetivos terapéuticos son evitar el deterioro neurológico y eliminar la malformación arteriovenosa por completo.¹⁸ Las medidas de tratamiento médico general para la hemorragia intracranial relacionada con la malformación arteriovenosa son las mismas que para la hemorragia intracerebral (v. tabla 380-6). La resección de la malformación arteriovenosa puede ser curativa, pero la cirugía es compleja para las malformaciones en zonas neurológicas determinantes. Las opciones son la embolización selectiva de las arterias que la nutren, la resección quirúrgica y la trombosis inducida por radiación, única o en ocasiones en combinación. La embolización selectiva puede reducir el tamaño de la malformación y el flujo sanguíneo a través de ella, pero rara vez puede obliterarla por completo. La radiocirugía estereotáctica se utiliza solo para lesiones pequeñas, y su efecto terapéutico depende de la contracción gradual de los vasos anormales después de la intervención.

La extirpación microquirúrgica de una malformación arteriovenosa con frecuencia se realiza en fases hasta que una angiografía postoperatoria no muestra ninguna malformación residual. Sin embargo, se puede producir recanalización y hemorragia recurrente, y se desconocen las tasas de éxito a largo plazo.

PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

El pronóstico de una malformación arteriovenosa sin rotura varía según su localización, tamaño y morfología. En un ensayo aleatorizado, el tratamiento médico que destacaba el control de la hipertensión, el evitar anticoagulantes y la utilización de anticonvulsivos para controlar las convulsiones fue superior a la intervención multimodal con cirugía, embolización o radioterapia, con una tasa de muerte o accidente cerebrovascular del 10% a los 33 meses en comparación con un riesgo del 30% en el grupo de intervención.■ Hasta que se disponga de más datos, el tratamiento intervencionista sistemático de las malformaciones arteriovenosas no rotas no está justificado.

Grado A

Bibliografía de grado A

1. Gaberel T, Magheru C, Emery E, et al. Antifibrinolytic therapy in the management of aneurismal subarachnoid hemorrhage revisited. A meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154:1-9.
2. Mutoh T, Kazumata K, Terasaka S, et al. Early intensive versus minimally invasive approach to postoperative hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2014;45:1280-1284.
3. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*. 2013;382:397-408.

- A4. Hanley DF, Lane K, McBee N, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet*. 2017;389:603-611.
- A5. Sarode R, Milling Jr TJ, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128:1234-1243.
- A6. Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:2605-2613.
- A7. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368:2355-2365.
- A8. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016;375:1033-1043.
- A9. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary intracerebral haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018;391:2107-2115.
- A10. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet*. 2014;383:614-621.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

381

PARKINSONISMO

MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El parkinsonismo es un síndrome clínico que consta de cuatro signos cardinales: temblor, rigidez, acinesia y alteraciones posturales (TRAP). La enfermedad de Parkinson es una causa frecuente del síndrome TRAP, aunque existen muchas otras causas (tabla 381-1).

ENFERMEDAD DE PARKINSON

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Parkinson, que es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer, se produce aproximadamente en 1 de cada 1.000 personas en la población general y en el 1% de las personas mayores de 65 años. Los hombres están ligeramente más afectados que las mujeres (3:2). Los traumatismos craneoencefálicos lo suficientemente graves para acudir al servicio de urgencias o causar hospitalización se asocian con un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson posteriormente de cerca del 55% a lo largo de la vida.¹

BIOPATOLOGÍA

Se cree que la causa de la enfermedad de Parkinson es una combinación variable de factores genéticos y ambientales mal comprendidos, incluida la exposición al manganeso dependiente de la dosis, principalmente en soldadores (cap. 19).² Tanto genes con patrón autosómico dominante como recesivo pueden provocar una enfermedad de Parkinson clásica. La proteína α -sinucleína, constituyente principal de la inclusión citoplásmica marcador, el cuerpo de Lewy (cap. 374), es crítica en la patogenia de la enfermedad de Parkinson. La agregación anómala de esta proteína, por mutaciones del gen de la α -sinucleína o como resultado de una producción excesiva de la proteína normal debido a duplicaciones o triplicaciones del gen, se asocia a fenotipos diversos de la enfermedad. Otras alteraciones genéticas definidas pueden estar asociadas a la enfermedad de Parkinson de inicio tardío, incluida *LRRK2*,³ que es actualmente la causa más frecuente de enfermedad de Parkinson de herencia autosómica dominante, o a un parkinsonismo de inicio precoz, que suele encontrarse en las formas autosómicas recesivas asociadas con la *parkina*, *DJ1* y *PINK1*. El haplotipo *PARK10* en el cromosoma 1 también se asocia intensamente con enfermedad de Parkinson. Otro gen en el que las mutaciones pueden aumentar el riesgo para desarrollar una enfermedad de Parkinson es el gen de la glucocerebrosidasa (*GBA*), que parece estar relacionado con un deterioro cognitivo más rápido.⁴

La «hipótesis ambiental» de la enfermedad de Parkinson esporádica tiene un fuerte apoyo que se relaciona con la observación de que la neurotoxina selectiva 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) causa parkinsonismo agudo debido a pérdida de neuronas dopaminérgicas en la porción compacta de la sustancia negra (SNc). La MPTP se oxida hasta la toxina activa MPP⁺, que es un inhibidor selectivo del complejo I

TABLA 381-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL PARKINSONISMO

ENFERMEDAD DE PARKINSON

Esporádico

Genético

Autosómico dominante (p. ej., mutaciones del gen de la α -sinucleína, duplicaciones, triplicaciones; mutaciones *LRRK2*)

Autosómico recesivo (p. ej., *parkina*, *DJ1*, *PINK1*)

Asociada con mutaciones genéticas (p. ej., deficiencia de glucocerebrosidasa [*GBA*])

PARKINSONISMO SECUNDARIO

Enfermedades neurodegenerativas (esporádicas o genéticas)

Parálisis supranuclear progresiva* (vídeos 381-3 a 381-6)

Atrofia de múltiples sistemas* (vídeos 381-7 a 381-9)

Degeneración corticobasal* (vídeos 381-10 y 381-11)

Demencia por cuerpos de Lewy*

Enfermedad de Alzheimer*

Complejo ELA-parkinsonismo-demencia de Guam

Enfermedad de Huntington

Distonía-parkinsonismo de inicio rápido

Degeneración pálido-piramidal (incluidas *PARK9* y *PARK15*)

Neuroacantocitosis

Ataxias espinocerebelosas (p. ej., *SCA-3*, *SCA-2*)

Enfermedad de Wilson

Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa

(síndrome de Hallervorden-Spatz)

Neuroferritinopatía

Calcificaciones de los ganglios basales (enfermedad de Fahr)

Distonía con respuesta a dopa (no es un trastorno degenerativo)

Fármacos*

Neurolépticos, metoclopramida, proclorperacina, tetrabenacina, reserpina, cinaricina, flunaricina, α -metildopa, litio

Tóxico

MPTP, manganeso (incluido el uso ilícito de efedrona), monóxido de carbono, mercurio

Cobre (enfermedad de Wilson)

Infeccioso

Encefalitis letárgica

Otras encefalitis, incluida asociada al VIH

Panencefalitis esclerosante subaguda

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Vascular*

Aterosclerosis

Angiopatía amiloidea

Neoplásico

Tumor cerebral

Otras lesiones tumorales

Hidrocefalia a presión normal*

Traumatismo craneal

Esclerosis múltiple

*Véase la tabla 381-4 para más detalles.

ELA, esclerosis lateral amiotrófica; MPTP, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

de la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Este conocimiento, junto con el reconocimiento de la importancia de la dopamina (v. más adelante), ha implicado al estrés oxidativo en la patogenia de la enfermedad de Parkinson. Otros factores patógenos propuestos son disfunción mitocondrial, alteración del plegamiento o la agregación de proteínas, excitotoxicidad, inflamación, muerte celular apoptótica y pérdida del soporte trófico.

Anatomía patológica

Numerosas características de la enfermedad de Parkinson se deben a la pérdida de dopamina en el neostriado (especialmente en el putamen) secundaria a la pérdida de neuronas dopaminérgicas pigmentadas en la SNc del mesencéfalo. Aproximadamente el 60% de estas neuronas habrán degenerado antes de que se desarrollen las características clínicas de la enfermedad.

Además de los cambios degenerativos prominentes en la SNc (pérdida celular, gliosis y depósito anormal de agregados de α -sinucleína, como cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy), los cambios patológicos también son evidentes en otros núcleos del tronco del encéfalo, en regiones corticales y en neuronas autónomas periféricas. De hecho, se ha sugerido que la enfermedad de Parkinson puede iniciarse en la porción inferior del tronco del encéfalo y en el sistema olfatorio, donde provoca una pérdida precoz del

sentido del olfato y solo más tarde afecta a la SNC. Independientemente del orden de afectación, es probable que los cambios neurodegenerativos extranigricos dispersos sean responsables de bastantes síntomas que no responden al reemplazo de dopamina y que se hacen cada vez más problemáticos a medida que progresa la enfermedad. Se desconoce cómo progresa y se extiende la enfermedad en el sistema nervioso. Las causas genéticas representan aproximadamente un 10% de los casos, y se ha demostrado que las interacciones ambientales están asociadas estrechamente con la enfermedad. Algunos mecanismos, como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la neuroinflamación, han mostrado intervenir en la neurodegeneración. La transmisión intercelular de una forma de la α -sinucleína puede inducir el plegamiento y la agregación anómala de la proteína normal a modo de «plantillas permisivas», de forma similar a las enfermedades priónicas (cap. 387).⁵ Los datos epidemiológicos y experimentales indican que el receptor β_2 -adrenérgico regula el gen de la α -sinucleína, y que los agonistas de dicho receptor protegen frente al desarrollo de la enfermedad de Parkinson.⁶

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Habitualmente los síntomas se inician en una extremidad. Esta asimetría a menudo persiste en las fases más tardías de la enfermedad.

Síntomas motores

Temblor

El clásico «temblor de reposo» de la enfermedad de Parkinson posee características clínicas especiales, pero solo ocurre en uno de cada cinco pacientes. El temblor tiene una frecuencia lenta de 4-6 ciclos por segundo, habitualmente con un carácter de «contar monedas» cuando afecta a la mano, pero sus características, incluida la frecuencia, pueden ser muy variables.⁷ Generalmente está presente cuando la extremidad se halla en reposo absoluto y remite de forma característica cuando se mueve la extremidad y adopta una nueva posición, aunque el temblor puede reaparecer («temblor re-emergente») en un intervalo de tiempo corto después de mantener una nueva posición (video 381-1). Puesto que el temblor de reposo disminuye o remite con la acción, puede no ser discapacitante, aunque puede ser embarazoso y asociarse a molestias o a fatiga en la extremidad afectada. El temblor de reposo habitualmente se acentúa por el estrés (p. ej., solicitando al paciente que realice cálculos mentales). También está presente de forma característica en las extremidades superiores al caminar. También es habitual un temblor postural y cinético de frecuencia superior (p. ej., 7-10 Hz) en pacientes con diversas causas de parkinsonismo, y los pacientes más jóvenes tienden a tener un temblor de mayor frecuencia.

Rigidez

La rigidez es una forma de aumento del tono muscular que se aprecia mejor en los movimientos pasivos lentos. Puede caracterizarse como en «rueda dentada» cuando hay un temblor superpuesto o como en «tubería de plomo» cuando no lo hay. La rigidez se «activa» o se acentúa en la exploración solicitando al paciente que mueva la extremidad contraria a la que se está examinando. Los pacientes pueden referir rigidez, aunque habitualmente no es discapacitante.

Acinesia

La acinesia o bradicinesia consta de diversas alteraciones del movimiento, como lentitud, amplitud reducida, fatiga e interrupción del movimiento continuo. Este aspecto del parkinsonismo interfiere en todas las actividades voluntarias y es responsable de bastantes de las características bien conocidas del parkinsonismo: falta de expresión facial con un parpadeo disminuido (hipomimia o cara de máscara: la «mirada de reptil»), habla suave monótona (hipofonía), alteración en la deglución que provoca babeo (sialorrea), caligrafía pequeña (micrografía), disminución del brazo al caminar, pasos cortos y marcha vacilante, dificultad para levantarse de una silla baja y problemas para darse la vuelta en la cama. Las paradas en el movimiento continuado («bloqueo motor») pueden interferir en diversas actividades, aunque la que mejor se aprecia es la especie de congelación de la marcha (video 381-2). La bradicinesia es evidente a la inspección y se obtiene explorando movimientos rápidos repetitivos y alternantes: dar golpecitos con los dedos, abrir y cerrar el puño, pronar y supinar la muñeca y golpear con los dedos de los pies y el talón.

Alteraciones posturales

Entre las alteraciones posturales se incluye una postura flexionada en las extremidades y el tronco (postura encorvada), así como inestabilidad postural, lo que produce un desequilibrio y caídas.⁸ Los pacientes pueden referir que son incapaces de parar de ir hacia adelante (propulsión, festinación) o hacia atrás (retropulsión). La inestabilidad postural se valora con la «prueba de tracción», en la que el examinador se sitúa detrás del paciente y tira de él por los hombros súbitamente, protegiéndolo de la caída.

Otros síntomas

Además de las características motoras del parkinsonismo, son frecuentes diversas características no motoras⁹ como dolor y otros trastornos sensitivos; quejas de disautonomía como urgencia y frecuencia urinaria; mareo de causa ortostática; estreñimiento;

disfunción eréctil en el hombre; alteraciones del sueño, como trastornos del comportamiento asociados al sueño REM (cap. 377); ansiedad; fatiga; depresión y trastornos cognitivos, como la demencia.¹⁰ A medida que progresa la enfermedad se desarrollan características más resistentes, que incluyen trastornos motores «axiales» (alteraciones del habla y de la deglución, congelación e inestabilidad postural), así como disfunciones neuroconductuales y cognitivas.

Complicaciones

Además de las manifestaciones de la enfermedad en sí, entre las complicaciones del tratamiento farmacológico se incluyen fluctuaciones relacionadas motoras y no motoras y trastornos psiquiátricos o conductuales. Así, en las fases más tardías de la enfermedad, el cuadro clínico fluctúa con frecuencia de hora en hora e incluso de minuto a minuto. Según esto, los pacientes muestran las características clásicas del parkinsonismo, que pueden mejorar considerablemente como respuesta a la medicación, síntomas que persisten a pesar del efecto máximo de la medicación y síntomas que se producen como complicación de la medicación dopaminérgica (tabla 381-2).

DIAGNÓSTICO

Ya se dispone de pruebas aproximadamente para un 10% de las formas genéticas de enfermedad de Parkinson, pero el diagnóstico genético no ha modificado drásticamente los abordajes terapéuticos. Dadas las manifestaciones clínicas clásicas, la evaluación diagnóstica se centra en gran medida en la forma de descartar otras causas de parkinsonismo (tabla 381-3).¹¹ En los pacientes de comienzo juvenil debería excluirse la enfermedad de Wilson mediante la determinación de cobre excretado en la orina de 24 h, ceruloplasmina sérica y mediante examen con lámpara de hendidura (cap. 200). Los hallazgos de la resonancia magnética (RM) en la enfermedad de Parkinson generalmente son normales, aunque es útil para excluir otros diagnósticos (tabla 381-4), como la atrofia de múltiples sistemas que se caracteriza por insuficiencia autónoma progresiva con características

TABLA 381-2 PROBLEMAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN FASES AVANZADAS

PROBLEMA	SÍNTOMAS
SÍNTOMAS TARDÍOS RESISTENTES AL TRATAMIENTO	
Motores	Disartria Disfagia Congelación de la marcha (congelación en período <i>on</i>) Inestabilidad postural con caídas
No motores	Disautonomía, pérdida de peso Síntomas sensitivos, incluido dolor (algunos pueden responder a levodopa) Cambios en el estado de ánimo o en el comportamiento (depresión, ansiedad), apatía, trastornos del sueño (excesiva somnolencia diurna producida o agravada a menudo por medicación dopaminérgica) Trastorno del comportamiento asociado al sueño REM (puede producirse antes del parkinsonismo) Fatiga Disfunción cognitiva y demencia
RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO Y LA ENFERMEDAD	
Fluctuaciones motoras	Efecto de fin de dosis del fármaco (deterioro de fin de dosis predecible, acinesia matutina), aumento de la latencia para el beneficio (« <i>on</i> retrasado»), fracasos de dosis («no hay <i>on</i> ») Fenómeno <i>on-off</i> , fluctuaciones más rápidas e impredecibles Fluctuaciones concomitantes de síntomas no motores relacionados («fluctuaciones no motoras») que pueden ser tan discapacitantes como los síntomas motores (o incluso más)
Discinesias (movimientos anormales involuntarios)	Discinesias de pico de dosis: corea, atetosis y, con menor frecuencia, distonía más prolongada; típicamente peor en el lado afectado inicialmente (video 381-12) Discinesia bifásica (discinesias de «comienzo de dosis» y de «fin de dosis»): mezclas de coreoatetosis, balismo, distonía, movimientos alternantes (sobre todo en las piernas) Distonía de período <i>off</i> : con mayor frecuencia afecta a las piernas y los pies (incluida la distonía matutina del pie)
Trastornos psiquiátricos	Sueños vívidos y pesadillas Alucinaciones visuales con un sensorio normal Alucinaciones con confusión Manía, trastornos del control de impulsos (p. ej., hipersexualidad, problemas de ludopatía), adicción a los fármacos dopaminérgicos Psicosis paranoide

Modificado de Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease—second of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339:1130-1143.

TABLA 381-3 INDICIOS CLÍNICOS PARA UNA CAUSA ALTERNATIVA (DISTINTA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON) DE SÍNTOMAS Y SIGNOS PARKINSONIANOS

Movimientos extraoculares: nistagmo, limitación de la mirada vertical, especialmente con lentitud de los movimientos verticales sacádicos hacia abajo (v. vídeo 381-4)
Disartria o disfagia precoz y pronunciada
Posturas cervicales anómalas de forma precoz y pronunciada: flexión o extensión (v. vídeo 381-8)
Ataxia: apendicular, de la marcha (marcha en tándem alterada)
Distribución corporal inferior con indemnidad relativa de la función de las extremidades superiores
Inestabilidad postural precoz, caídas o congelación (v. vídeo 381-3)
Disautonomía (precoz y pronunciada), respuesta hipotensora pronunciada a la medicación dopaminérgica
Signos de vías piramidales (reflejos muy exaltados, clonos, respuestas plantares extensoras)
Disfunción nerviosa periférica (pérdida de reflejos, pérdida sensitiva distal, debilidad)
Apraxia y cambios sensitivos corticales
Demencia precoz grave
Mala respuesta a la levodopa

parkinsonianas, cerebelosas y piramidales en diversas combinaciones. La tomografía por emisión de positrones, que puede valorar las zonas presináptica y postsináptica del sistema dopaminérgico nigroestriado, es útil en investigación, aunque el ligando más habitual, [¹⁸F]fluorodopa, no distingue de forma fiable la enfermedad de Parkinson de muchas otras patologías neurodegenerativas que pueden imitarla. Se aplican las mismas limitaciones a la evaluación del transportador de dopamina mediante la tomografía computarizada por emisión de fotón único, que está disponible para uso clínico.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento precoz de un paciente con escasa o nula discapacidad puede consistir únicamente en educación, apoyo psicológico, ánimo para permanecer activo e implicarse en algún programa de ejercicio y un seguimiento continuado. Por ejemplo, el taichí mejora el equilibrio y reduce la incidencia de caídas en los pacientes con enfermedad de Parkinson leve a moderada. Los ejercicios de resistencia y de marcha en cinta también parecen ser beneficiosos.

Existe cierta evidencia de que el tratamiento precoz puede preservar la calidad de vida incluso cuando los pacientes solo son levemente sintomáticos, aunque normalmente el tratamiento se inicia cuando ya está afectada la calidad de vida o cuando existe riesgo de lesión física. Este tratamiento está orientado a enlentecer la progresión («neuroprotector» o «modificador de la enfermedad»); a mejorar los síntomas, normalmente para restablecer el tono dopaminérgico médicamente o corrigiendo quirúrgicamente la neurofisiología de los ganglios basales («sintomático»), o intentando restablecer o regenerar las neuronas lesionadas (tratamiento «neurorrestaurador» o «neurorregenerativo»).¹²⁻¹⁴

TABLA 381-4 ENFERMEDADES QUE DEBEN DISTINGUIRSE DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DIFERENCIADORAS IMPORTANTES	RESPUESTA A LA LEVODOPA/COMENTARIOS (INCLUIDAS PRUEBAS DE IMAGEN)
Atrofia de múltiples sistemas (AMS) (incluye términos antiguos: degeneración estriado-nigrica, atrofia olivopontocerebelosa esporádica y síndrome de Shy-Drager) (una «sinucleinopatía») AMS-P = manifestación predominantemente parkinsoniana	Disautonomía precoz (como hipotensión ortostática e impotencia sexual) y disfunción vesical (con componentes autónomos y no autónomos) Disfunción cerebelosa Signos de vías piramidales Mioclonía de manos y cara sensible a los estímulos	Buena respuesta evidente inicialmente en el 20% y una respuesta parcial mantenida en ≈15% Posibles discinesias o fluctuaciones motoras; puede ser pronunciada una distonía craneal (v. vídeo 381-7) El paciente queda confinado en una silla de ruedas a pesar de la respuesta a la levodopa (pérdida precoz de los reflejos posturales con o sin ataxia) La RM (incluidas imágenes potenciadas en difusión y secuencias en ecogradiante) a menudo muestra cambios diagnósticos en el estriado en la AMS-P y signo del «panecillo de Pascua» en la protuberancia e hiperintensidad en los pedúnculos cerebelosos medios en la AMS-C
AMS-C = manifestación predominantemente cerebelosa (son habituales características mixtas)	Flexión ventral del cuello extrema (<i>anterocollis</i>) Manos moteadas, frías Estridor inspiratorio (v. vídeo 381-9) Disartria pronunciada	
Parálisis supranuclear progresiva (una «taupatía»)	Oftalmoplejía supranuclear vertical (v. vídeo 381-4) Otros trastornos oculomotores y de los párpados (v. vídeo 381-6) Mayor rigidez axial que de las extremidades Caídas precoces, trastornos del habla y de la deglución Extensión nugal Trastornos cognitivos o del comportamiento Afasia progresiva no fluida Posiblemente una incidencia superior de hipertensión que en la enfermedad de Parkinson y en otras causas neurodegenerativas de parkinsonismo	Buena respuesta raramente evidente; solo hay beneficio de las características parkinsonianas clásicas, como rigidez apendicular, bradicinesia clásica con fatiga en la amplitud de los movimientos repetitivos, y ejemplos raros de temblor de reposo Con frecuencia la RM muestra una atrofia mesencefálica profunda («signo del colibrí» en una visión sagital media, «signo del dondiego de día» en proyección axial)
Degeneración corticobasal (cortical-basal ganglionar) (una «taupatía»)	Apraxia, déficit sensitivo cortical, fenómeno de la mano alienígena (v. vídeo 381-10) Rigidez asimétrica pronunciada Distonía de las extremidades Mioclono sensible al estímulo (v. vídeo 381-11) Afasia (afasia progresiva no fluida) Disfunción cognitiva (demencia frontotemporal)	Habitualmente insignificante La RM puede mostrar una atrofia cortical profundamente asimétrica
Parkinsonismo vascular	Parkinsonismo de la «mitad inferior» con predominio de alteraciones de la marcha, a menudo con una afectación corporal superior mínima o mucho menor Déficits neurológicos adicionales (p. ej., signos de vías piramidales y parálisis seudobulbar)	Habitualmente mala, aunque algunos responden bien Las pruebas de imagen muestran infartos múltiples que afectan a los ganglios basales y a la sustancia blanca subcortical
Demencia por cuerpos de Lewy (una «sinucleinopatía»)	Demencia precoz (perfil cognitivo de algún modo diferente al de la enfermedad de Alzheimer) Alucinaciones espontáneas, estado cognitivo fluctuante, caídas, hipotensión ortostática, TCR Sensibilidad pronunciada a los efectos secundarios extrapiramidales de los fármacos neurolepticos El parkinsonismo puede ser similar a la enfermedad de Parkinson típica, aunque la rigidez puede ser más pronunciada que la bradicinesia o el temblor	Las características motoras pueden responder bien; los efectos secundarios psiquiátricos de los fármacos dopaminérgicos suelen limitar la dosis
Enfermedad de Alzheimer	Demencia precoz (pérdida de memoria, apraxia, afasia) Temblor infrecuente Alucinaciones espontáneas menos frecuentes que en la demencia por cuerpos de Lewy	Mala

TABLA 381-4 ENFERMEDADES QUE DEBEN DISTINGUIRSE DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (*cont.*)

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DIFERENCIADORAS IMPORTANTES	RESPUESTA A LA LEVODOPA/COMENTARIOS (INCLUIDAS PRUEBAS DE IMAGEN)
Hidrocefalia a presión normal	Parkinsonismo de la «parte inferior» («apraxia de la marcha») Trastornos urinarios (frecuencia, urgencia, incontinencia) Trastornos cognitivos	Generalmente mala Las pruebas de imagen muestran ventriculomegalia desproporcionada a la atrofia cortical
Parkinsonismo inducido por fármacos	Todas las características clásicas del parkinsonismo (el temblor puede ser menos frecuente que en la enfermedad de Parkinson) Síntomas y signos habitualmente simétricos Otros trastornos del movimiento inducidos por fármacos (p. ej., discinesia tardía con neurolépticos)	Generalmente mala debido al bloqueo continuo de receptores dopaminérgicos; puede agravar los movimientos de la discinesia tardía

RM, resonancia magnética; TCR, trastorno del comportamiento asociado al sueño REM.

Tratamiento médico

Tratamiento modificador de la enfermedad

Los inhibidores selectivos de la monoaminoxidasa B selegilina y rasagilina han mostrado cierto potencial como fármacos modificadores de la enfermedad, pero no se ha probado que el tratamiento médico (tabla 381-5) modifique la evolución progresiva de la enfermedad de Parkinson. En un ensayo, la xenatida (un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón), en dosis de 2 mg subcutáneos semanales, mejoró las puntuaciones motoras durante y después del tratamiento, pero no está claro si modifica la evolución de la enfermedad a largo plazo. Es dudoso si el inicio precoz del tratamiento sintomático potencia los mecanismos compensadores del céncalo.

Alivio de los síntomas

La levodopa es el tratamiento sintomático más eficaz de la enfermedad de Parkinson, aunque no altera el curso de la enfermedad y se asocia a diversos efectos secundarios (v. tabla 381-2). Durante el primer año o más, el beneficio de la levodopa se extiende a lo largo de todo el día con escasa variabilidad de los síntomas. Sin embargo, en el momento en el que disminuye la duración del beneficio, empeoran los síntomas en primer lugar por la mañana (acinesia matutina) y durante un tiempo variable antes de las dosis diarias pautadas (*wearing off/acinesia de fin de dosis*). Entre los 2 y los 5 años después del inicio del tratamiento hasta un 50% de los pacientes también pueden experimentar movimientos involuntarios (corea, atetosis y distonía), con mayor frecuencia en el pico de actividad de la medicación. Estas complicaciones, que generalmente son más pronunciadas y aparecen de forma más precoz en pacientes con un inicio de la enfermedad a edades más jóvenes, reflejan la semivida corta de la levodopa combinada con la pérdida progresiva subyacente de neuronas dopaminérgicas presinápticas, lo que provoca una estimulación «pulsátil» no fisiológica de los receptores dopaminérgicos estriados, que luego inducen cambios de «neuroplasticidad» en las neuronas postsinápticas estriadas. Al principio, estas complicaciones raramente causan una discapacidad importante.

Aunque comenzar el tratamiento con un agonista dopaminérgico en vez de con levodopa puede estar asociado a un retraso en el inicio de estos problemas motores, generalmente el beneficio clínico resulta menor que con la levodopa, y todos los pacientes finalmente requieren la adición de levodopa para el control de los síntomas. No hay datos que apoyen retrasar la levodopa y algunos sugieren que podría tener un efecto neuroprotector. Incluso a medida que progresa la enfermedad de Parkinson, la mayoría de las características cardinales continúan respondiendo hasta 20 años después del tratamiento. No está claro que el retraso de las complicaciones motoras en los 5 primeros años de tratamiento mediante el uso inicial de un agonista dopaminérgico mejore la evolución a largo plazo o la calidad de vida; de hecho el estado clínico, incluida la incidencia de complicaciones motoras, puede no ser distinto después de 10 años de tratamiento en aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con un agonista dopaminérgico y en los que lo comenzaron con levodopa.

No existen ventajas claras al comenzar el tratamiento inicial con una preparación de levodopa de liberación retardada en lugar de liberación inmediata o al combinar levodopa con un inhibidor de la catecol *O*-metiltransferasa. Sin embargo, cuando se desarrollan fluctuaciones motoras durante el tratamiento con levodopa, pueden manejarse mediante diversos abordajes (v. tabla 381-5), como aumentar la frecuencia de las dosis, usar una preparación de liberación controlada, prolongar la acción bloqueando el metabolismo (inhibición de monoaminoxidasa B o catecol *O*-metiltransferasa) o añadir un agonista de dopamina. Por ejemplo, añadir rasagilina o entacapona a la levodopa proporciona mayores beneficios significativos.

Están en desarrollo activo nuevas formulaciones de levodopa que aportan niveles plasmáticos mantenidos más fiables. Una preparación que proporciona un aporte continuo al duodeno (Duodopa) puede mejorar significativamente los síntomas durante los períodos *off* sin aumentar las discinesias, en comparación con la levodopa de liberación inmediata. Esta preparación está disponible en la mayor parte de los países europeos y se ha aprobado recientemente en Canadá y EE. UU. para pacientes con fluctuaciones motoras problemáticas. Las discinesias mejoran cuando se reducen las dosis de fármacos dopaminérgicos, pero a

menudo el parkinsonismo aumenta hasta un nivel intolerable. La amantadina puede mejorar las discinesias sin empeorar el parkinsonismo. Los fármacos en estudio son el antagonista del receptor α_2 -adrenérgico fipamezol, así como la combinación de dextrometorfano más quinidina. Los antagonistas del receptor de A_{2A} de adenosina se están estudiando activamente, con resultados variables. Uno de ellos, la istradefilina, se ha comercializado en Japón para el tratamiento del fenómeno del deterioro de fin de dosis.

Los fármacos levemente eficaces, como los inhibidores de la monoaminoxidasa B y la amantadina, pueden proporcionar un beneficio adecuado en los pacientes levemente sintomáticos (v. tabla 381-5). Aunque los anticolinérgicos pueden utilizarse para el temblor, sus efectos secundarios cognitivos los convierten en una elección menos deseable. Cuando los síntomas son más pronunciados o se controlan de forma inadecuada con estos abordajes, debe iniciarse el tratamiento dopaminérgico. En los pacientes menores de 65 años cognitivamente intactos y carentes de otros problemas médicos importantes, puede ser razonable el tratamiento inicial con un agonista de la dopamina. Sin embargo, estos fármacos pueden producir más somnolencia excesiva, edemas en las piernas, «trastornos del control de los impulsos» (como ludopatía, hipersexualidad, bulimia y compras compulsivas) y alucinaciones que la levodopa. Los trastornos del control de los impulsos aparecen en uno de cada seis pacientes, por lo que se recomienda encarecidamente su control por parte de un miembro de la familia. Si las dosis plenas de agonistas dopaminérgicos no aportan un beneficio clínico adecuado o tienen efectos secundarios intolerables, se debe comenzar con levodopa. En los pacientes mayores, en los que tienen deterioro cognitivo (más propensos a las alucinaciones con los agonistas dopaminérgicos) y en las circunstancias que requieren una mejoría más rápida por discapacidad pronunciada, la levodopa debe ser el fármaco inicial.

El manejo médico de la enfermedad de Parkinson incluye a menudo otros agentes diversos, como fármacos dirigidos al tratamiento de la hipotensión ortostática (cap. 56), depresión (cap. 369), ansiedad (cap. 369), frecuencia y urgencia urinaria (caps. 23 y 120) y disfunción eréctil en hombres (cap. 221). La pimavanserina (40 mg/día) es una opción para el tratamiento de la psicosis relacionada con la enfermedad de Parkinson. El manejo de la enfermedad de Parkinson en las fases tardías requiere dominio de la polimedición y de los complicados márgenes de riesgo-beneficio de los numerosos fármacos que se necesitan.

Tratamiento quirúrgico

La estimulación encefálica profunda bilateral del núcleo subtalámico o el globo pálido mejora los síntomas de la enfermedad de Parkinson, a menudo permite usar dosis más bajas de fármacos antiparkinsonianos y mejora la calidad de vida comunicada por el paciente. La estimulación encefálica profunda del núcleo subtalámico realizada de forma precoz, en un momento en que los pacientes están empezando a desarrollar complicaciones motoras (duración media de la enfermedad, 7,5 años), aporta un beneficio significativamente mayor que el mejor tratamiento médico, pero no existe consenso acerca del momento más apropiado para intervenir quirúrgicamente. La estimulación encefálica profunda talámica tiene utilidad limitada porque es eficaz solo para el temblor. El mejor factor predictivo de una buena respuesta a la estimulación del núcleo subtalámico o del globo pálido interno es la respuesta clínica continuada del paciente a la levodopa. Además del temblor, que puede ser refractario a las dosis tolerables más altas de levodopa, pero que generalmente responde bien a la cirugía, los síntomas que son resistentes al efecto máximo de levodopa (p. ej., disartria, inestabilidad postural con caídas) tampoco responden a la estimulación encefálica profunda. Un buen candidato característico para estimulación encefálica profunda del núcleo subtalámico o del globo pálido es un paciente por lo demás sano, relativamente joven, cognitivamente intacto y psiquiátricamente estable, que aún responde bien a la levodopa (excepto por el temblor), pero que presenta temblores, períodos *off*, fluctuaciones motoras y discinesias incapacitantes. Los ensayos aleatorizados doble ciego de trasplantes de sustancia negra fetal en el estriado no han conseguido demostrar una eficacia significativa y también se han asociado con el efecto colateral de discinesias «coreicas» de final de dosis inducidas por trasplante.

TABLA 381-5 FÁRMACOS PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

CLASE	FÁRMACO	DOSIS DE INICIO HABITUAL	DOSIS FINAL HABITUAL	EFFECTOS ADVERSOS APARENTES	COMENTARIOS	INDICACIONES
Anticolinérgicos	Bastantes (p. ej., benzatropina, trihexifenidilo)	Benzatropina o trihexifenidilo: 1-2 mg dos o tres veces al día	Diversas	Efectos periféricos; por ejemplo, boca seca, visión borrosa, estreñimiento, dificultades miccionales Efectos centrales; por ejemplo, confusión, problemas mnésicos, alucinaciones	Contraindicados relativamente en ancianos y en pacientes con trastornos cognitivos	Tratamiento inicial del temblor
Otros	Amantadina	100 mg una vez al día	100 mg dos o tres veces al día	Confusión, alucinaciones visuales; livedo reticular, inflamación de tobillos; es necesaria la reducción de la dosis o retirada del fármaco en caso de insuficiencia renal	Considerada previamente un fármaco dopaminérgico, ahora se piensa que actúa principalmente a través de efectos antagonistas NMDA	Tratamiento inicial; más tarde para las discinesias de la DEP
	Memantina	5 mg una vez al día	10 mg dos veces al día	Confusión, fatiga, mareo, cefalea	Antagonista NMDA	Posiblemente eficaz para la disfunción cognitiva de la DEP
Precursores de la dopamina	Levodopa administrada con un inhibidor periférico de la dopa descarboxilasa (IDDC) (carbidopa [en proporciones 4:1 y 10:1] o benseracida [4:1]*)	50 (levodopa)/12,5 (IDDC) mg (preparación 4:1) tres veces al día (con las comidas para reducir náuseas y vómitos)	Diversas; comenzar con una pauta de tres veces al día (la levodopa/carbidopa de liberación controlada puede administrarse dos veces al día al principio); en fases posteriores los pacientes pueden requerir múltiples dosis al día (algunas veces > 2 g/día)	Efectos secundarios dopaminérgicos periféricos y centrales Periféricos: náuseas, vómitos e hipotensión ortostática Centrales: fluctuaciones motoras, discinesias, trastornos psiquiátricos	Efectos secundarios periféricos controlados a menudo mediante carbidopa adicional o con el bloqueante periférico de los receptores dopaminérgicos domperidona* Formulaciones de liberación controlada a menudo con menor biodisponibilidad con una absorción menos fiable (más «fallos de dosis» más adelante)	Formulaciones: liberación inmediata para el tratamiento precoz y tardío Liberación controlada (con carbidopa [4:1] o benseracida [4:1]*) para fluctuaciones motoras predecibles (efecto fin de dosis) y acinesia nocturna Carbidopa y entacaopona para el fin de dosis Parcopa (comprimidos de desintegración oral para una absorción más rápida) en pacientes con una latencia larga problemática para el beneficio de dosis individuales Melevodopa* (metil éster de levodopa; profármaco efervescente con solubilidad en agua mucho más alta que los comprimidos de levodopa; disponible en Italia) Duodopa* (utilizada con una bomba para la infusión duodenal) para fluctuaciones motoras problemáticas
Agonistas dopaminérgicos Derivados ergóticos	Bromocriptina	1,25 mg tres veces al día con las comidas	30-40 mg/día	Efectos secundarios dopaminérgicos periféricos y centrales: edema pedio, excesiva somnolencia diurna Reacción pleuropulmonar, fibrosis retroperitoneal, eritromelalgia Trastorno del control de los impulsos probablemente igual de común con todos los agonistas de la dopamina Como la bromocriptina; valvulopatía cardíaca	Los efectos secundarios periféricos a menudo se controlan bien con domperidona* Efectos pulmonares, retroperitoneales y cutáneos raros: posiblemente producidos por derivados ergóticos (habitualmente se requiere la retirada del fármaco)	Tratamiento precoz y adyuvante
	Pergolida	0,05 mg una vez al día × 2 días, incrementos lentos posteriores	3-5 mg/día	Como la bromocriptina; valvulopatía cardíaca	Como la bromocriptina	No el primer agonista porque produce patología vascular cardíaca restrictiva
	Cabergolina*	0,5-1 mg una vez al día	2-6 mg/día	Como la pergolida	Como la pergolida La semivida larga permite una sola dosis al día Como la bromocriptina	Como la pergolida, aunque la ventaja de una semivida larga puede superar a esta preocupación No está claro si se producen alteraciones valvulares cardíacas
	Lisurida*	0,1-0,2 mg una a tres veces al día	2-5 mg/día	Como la bromocriptina	Como la bromocriptina	Las formulaciones parenterales permiten la terapia mediante infusión crónica (bomba)

Derivados no ergóticos	Ropinirol	0,25 mg tres veces al día	Hasta 24 mg/día divididos en 3 dosis Disponible formulación de liberación retardada una vez al día	Efectos secundarios dopaminérgicos periféricos y centrales similares a los de los agonistas dopaminérgicos derivados ergóticos, con la probable excepción de reacción pleuropulmonar, fibrosis retroperitoneal, eritromelalgia y valvulopatía cardíaca	Eficaz como tratamiento de primera línea y tratamiento adyuvante; los efectos agonistas dopaminérgicos D ₃ pueden contribuir a su eficacia Algunos pacientes que dejan el fármaco (especialmente los que tienen trastornos del control de los impulsos) presentan síntomas similares a la privación de una droga adictiva («síndrome de privación de agonistas de dopamina») Como el ropinirol, posiblemente efectos «preferentes sobre D ₃ » (puede contribuir a su efecto antidepressivo)	El tratamiento de <i>novio</i> ha mostrado estar asociado a menos complicaciones motoras que con la levodopa No están aclaradas las implicaciones sobre una menor pérdida progresiva de terminaciones funcionales de dopamina en los métodos de imagen
	Pramipexol	0,125 mg tres veces al día	Hasta 4,5 mg/día divididos en 3 dosis Disponible formulación de liberación retardada una vez al día	Como el ropinirol	Como el ropinirol	Como el ropinirol
	Rotigotina	Dosis nominal: 2 mg/día (10 cm ² contienen 4,5 mg)	Parche transdérmico, dosis nominal: 4-16 mg/día (contenido del parche, 9-36 mg; 20-80 cm ²)	Efectos adversos adicionales relacionados con la aplicación del parche cutáneo (dermatitis)	Puede ser eficaz como tratamiento de primera elección y tratamiento adyuvante	
	Piribedil*	50 mg una vez al día	150-250 mg/día (en 3-5 dosis al día)	Como para el ropinirol	Como para el ropinirol	
	Apomorfiná	3-5 mg en inyección s.c.	Agente parenteral administrado a demanda o como infusión continua	Efectos secundarios dopaminérgicos periféricos y centrales Reacciones locales cutáneas, incluida la formación de nódulos	Es necesario un antiemético simultáneamente (p. ej., domperidona*, trimetobenzamida)	Fluctuaciones motoras problemáticas en fases tardías La utilización a largo plazo de infusiones puede reducir discinesias, así como fluctuaciones motoras
Inhibidores de la monoaminoxidasa B	Selegilina	5 mg una vez al día	5 mg dos veces al día	Probablemente acentuados los efectos dopaminérgicos de otros fármacos, insomnio, confusión	La última dosis se administra al mediodía para evitar insomnio	Enfermedad precoz leve Alguna evidencia controvertida que sugiere efectos modificadores de la enfermedad Fluctuaciones motoras predecibles (fin de dosis)
	Selegilina dispersable	1,25 mg una vez al día	1,25 o 2,5 mg/día (presentación liofilizada)	Como la selegilina	Como la selegilina Se absorbe desde la mucosa bucal, por lo que se evita el metabolismo de primer paso hepático y el metabolito metanfetamina de la selegilina	Como la selegilina
	Rasagilina	1 mg una vez al día	1-2 mg una vez al día	Como la selegilina	Como la selegilina	Posibles efectos modificadores de la enfermedad Como la selegilina
Inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT)	Tolcapona	100 mg tres veces al día	100 o 200 mg tres veces al día (a intervalos de 6 h)	Se acentúan los efectos de la levodopa Diarrea en aproximadamente un 5% de los pacientes Hepatotoxicidad Decoloración de la orina	La dosis de levodopa tiene que reducirse hasta en un 25%; la diarrea (a veces explosiva) fuerza la suspensión de forma característica Se requiere una monitorización continua de las pruebas de función hepática (inhibidor de la COMT de segunda línea)	Fluctuaciones motoras, especialmente el fin de dosis (probablemente más eficaz que la entacapona)
	Entacapona	200 mg con cada dosis de levodopa	200 mg 4-10 veces al día (administrado con dosis de levodopa)	Se acentúan los efectos de la levodopa El 10% nota decoloración de la orina marrón/naranja	Como la tolcapona; la diarrea es posiblemente menos frecuente Es innecesaria la monitorización de la función hepática	Como la tolcapona Disponible en un comprimido combinada con levodopa/carbidopa
Antagonista A _{2A}	Istradefilina* (solo en Japón)	20 mg una vez al día	20 mg una vez al día	Aumento de discinesias		

TABLA 381-5 FÁRMACOS PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (cont.)

CLASE	FÁRMACO	DOSIS DE INICIO HABITUAL	DOSIS FINAL HABITUAL	EFFECTOS ADVERSOS APARENTES	COMENTARIOS	INDICACIONES
Neurolepticos atípicos	Clozapina	12,5 mg al acostarse	Rango amplio (6,25-150 mg/día), habitualmente < 75 mg/día	Agranulocitosis, sedación, hipotensión, sialorrea	Riesgo muy bajo de empeoramiento del parkinsonismo; agranulocitosis rara (< 1%) y reversible si se descubre precozmente (requiere una monitorización regular del hemograma completo)	Psicosis inducida por fármacos Otras indicaciones «fuera de ficha técnica» son temblor resistente a la medicación y posiblemente discinesias inducidas por levodopa
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Quetiapina	12,5-25 mg al acostarse	25-150 mg/día	Sedación Puede empeorar el parkinsonismo	Probablemente menos eficaz que la clozapina	Psicosis inducida por fármacos
	Donepecilo	5 mg una vez al día	5-10 mg/día	Efectos secundarios colinérgicos periféricos: náuseas, vómitos, diarrea, síncope, bradicardia Aumento del temblor; empeoramiento de otros síntomas parkinsonianos		Demencia Posiblemente eficaz para los síntomas psicóticos, especialmente alucinaciones
	Rivastigmina	1,5 mg dos veces al día	3-12 mg	Como el donepecilo	Disponible formulación en parche para la administración transdérmica; puede mejorar la tolerabilidad respecto a la formulación oral	Como el donepecilo

*No disponible en EE. UU.
DEP, demencia en la enfermedad de Parkinson; GI, gastrointestinal; NMDA, N-metil-D-aspartato.

PRONÓSTICO

La enfermedad de Parkinson progresa inexorablemente durante un período de tiempo de bastantes años, y la velocidad y el curso de la progresión varían considerablemente de un paciente a otro. Hasta ahora, la información genotípica no ha ayudado a predecir el pronóstico ni a cambiar el tratamiento. Algunos pacientes mantienen una respuesta excelente al tratamiento y parecen cambiar muy poco durante un seguimiento prolongado, aunque la mayoría denota una discapacidad progresivamente mayor, con el desarrollo de bastantes síntomas que responden mal a las medicaciones. Factores como mala estabilidad postural, caídas, disartria, disfagia, disautonomía, excesiva somnolencia diurna, apatía y demencia contribuyen a la discapacidad y al aumento de la mortalidad. Aproximadamente la mitad de los pacientes que tienen una función cognitiva normal basal desarrollan deterioro cognitivo en 6 años, y los que desarrollan deterioro cognitivo leve con frecuencia progresan hasta demencia en 5 años. Es dudoso si la estimulación encefálica profunda mejora la supervivencia, y la mayor parte de los pacientes fallecen por causas relacionadas directamente con la enfermedad de Parkinson.¹⁵

ORIENTACIONES FUTURAS

Se están desarrollando terapias génicas dirigidas a modificar la función neurotransmisora o a inducir una neuroregeneración y otros tratamientos de base celular. Se están estudiando abordajes basados en una vacuna y en mejoras en los dispositivos de estimulación encefálica profunda. Los tratamientos futuros también deben centrarse en la naturaleza diseminada y multisistémica de la enfermedad, especialmente de los síntomas que no están relacionados con una deficiencia de dopamina nigroestriada y que no responden a los tratamientos actuales.

OTRAS CAUSAS DE PARKINSONISMO

Debido a las numerosas causas de parkinsonismo (v. tabla 381-1) la enfermedad de Parkinson a veces se denomina síndrome rígido-acinético, síndrome de Parkinson, parkinsonismo atípico o síndrome Parkinson-plus para señalar que habitualmente estos pacientes muestran características clínicas indicadoras de una afectación patológica más difusa y particularmente más grave de áreas más allá de la SNC dopaminérgica. Estos otros trastornos parkinsonianos generalmente se asocian a cambios «postsinápticos» que producen una respuesta a la levodopa mala o poco sostenida; y esta falta de respuesta es una de las pistas más importantes que indica que los síntomas parkinsonianos se deben a trastornos diferentes de la enfermedad de Parkinson (v. tabla 381-4) (p. ej., «parkinsonismo menos» una respuesta a levodopa; v. tabla 381-3).

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Rafferty MR, Prodoehl J, Robichaud JA, et al. Effects of 2 years of exercise on gait impairment in people with Parkinson disease: the PRET-PD randomized trial. *J Neurol Phys Ther.* 2017;41:21-30.
- A2. Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, et al. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2017;13:689-703.
- A3. Chen F, Jin L, Nie Z. Safety and efficacy of rotigotine for treating Parkinson's disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Pharm Sci.* 2017;20:285-294.
- A4. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390:1664-1675.
- A5. Xie CL, Zhang YY, Wang XD, et al. Levodopa alone compared with levodopa-sparing therapy as initial treatment for Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2015;36:1319-1329.
- A6. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, et al. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2019;380:315-324.
- A7. Gray R, Ives N, Rick C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014;384:1196-1205.
- A8. Hauser RA, Hsu A, Kell S, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2013;12:346-356.
- A9. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13:141-149.
- A10. Wilby KJ, Johnson EG, Johnson HE, et al. Evidence-based review of pharmacotherapy used for Parkinson's disease psychosis. *Ann Pharmacother.* 2017;51:682-695.
- A11. Tan ZG, Zhou Q, Huang T, et al. Efficacies of globus pallidus stimulation and subthalamic nucleus stimulation for advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging.* 2016;11:777-786.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

MICHAEL S. OKUN Y ANTHONY E. LANG

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Los trastornos del movimiento se dividen primero en hipocinéticos e hiperkinéticos. Los trastornos hipocinéticos, que se caracterizan por acinesia, bradicinesia y rigidez, son los síndromes parkinsonianos y se describen en el capítulo 381. Los trastornos del movimiento hiperkinético habituales (tabla 382-1) se definen por las manifestaciones clínicas específicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El abordaje tradicional de un síntoma neurológico consiste en primer lugar en orientar la localización dentro del sistema nervioso (es decir, «¿dónde está la lesión?»), seguido de una evaluación del origen («¿qué es la lesión?»). La exploración neurológica es crítica para determinar la localización de la lesión y generalmente la anamnesis, incluida la naturaleza del inicio y la progresión de los síntomas, determinará el diagnóstico más probable. Sin embargo, cuando el problema predominante es un trastorno del movimiento, el abordaje es de algún modo distinto. La fisiopatología de la mayoría de los trastornos del movimiento es compleja. Muchos trastornos de este tipo son el resultado de la disfunción de circuitos cerebrales diferentes y a menudo es imposible asegurar una localización anatómica específica. Una observación precisa de las manifestaciones clínicas constituye el primer paso importante en la valoración. El clínico debe observar y examinar al paciente para definir el tipo de trastorno del movimiento que mejor describe el cuadro clínico. Esta caracterización precisa permite luego generar un diagnóstico diferencial del trastorno del movimiento específico. La edad y naturaleza del inicio, la distribución, la progresión de los síntomas, los antecedentes familiares de síntomas similares o relacionados y la presencia de otros signos neurológicos y sistémicos ayudan a determinar la explicación más probable.

TEMBLOR

El temblor es un movimiento rítmico sinusoidal de una parte del cuerpo producido por contracciones regulares sincronas o alternantes de músculos inervados recíprocamente. La clasificación de los temblores se basa en si se producen en reposo (el peso se soporta por completo contra la gravedad) o durante la acción. Los temblores de reposo son característicos de la enfermedad de Parkinson y de otros síndromes parkinsonianos, pero no es una regla absoluta¹ (v. tabla 381-1). Los temblores de acción se dividen en posturales, cinéticos o intencionales. Se observa un temblor postural con el mantenimiento de una postura contra la gravedad (p. ej., cuando los brazos se estiran por delante del tronco). Se observa un temblor cinético con un movimiento voluntario de la extremidad (p. ej., un temblor en una extremidad superior cuando se hace la prueba dedo-nariz). Un temblor intencional aumenta en amplitud al aproximarse a una diana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los temblores de acción (tabla 382-2) combinan componentes posturales y cinéticos. La mayoría de los temblores empeoran con el estrés, incluido realizar en público una actividad afectada. Al principio el temblor puede ser evidente solo cuando se intentan realizar tareas como enhebrar una aguja, realizar una soldadura o utilizar un destornillador. Los temblores más graves interfieren en actividades como escribir a

TABLA 382-1 TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO HIPERCINÉTICOS

Temblor
Corea
Balismo
Distonía
Atetosis
Tics
Mioclono
Sobresalto
Estereotipias
Otros

TABLA 382-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TEMBLOR Y DE LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO RÍTMICOS

TEMBLOR FISIOLÓGICO EXAGERADO

Trastornos metabólicos

Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Hipoglucemia
Feocromocitoma

Fármacos

Cafeína
Teofilina
Anfetaminas
Litio
Ácido valproico
Antidepresivos
Amiodarona
β-agonistas
Otros

Retirada de fármacos

Benzodiacepinas
Alcohol
Otros

Fiebre, sepsis

Ansiedad, estrés, fatiga

TEMBLOR PRIMARIO O IDIOPÁTICO

Temblor esencial

Temblor ocupacional específico
Temblor ortostático
Temblor palatal idiopático

TEMBLOR ASOCIADO A ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Temblor en síndromes parkinsonianos

Enfermedad de Parkinson idiopática
Atrofia de múltiples sistemas
Parálisis supranuclear progresiva
Degeneración corticobasal
Parkinsonismo inducido por neurolepticos

Enfermedad de Wilson

Esclerosis múltiple

Síndrome temblor/ataxia-premutación X frágil

Accidente cerebrovascular
Malformación arteriovenosa

Tumor

Traumatismo craneal

Temblor mesencefálico (temblor de Holmes)

TEMBLOR ASOCIADO A NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

TEMBLOR PSICÓGENO

OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO RÍTMICOS

Movimientos rítmicos en la distonía (temblor distónico)

Mioclonos rítmicos (incluido el temblor mioclónico)

Asterixis

Clono

Epilepsia parcial continua

Temblor mentoniano hereditario

Espasmo nutans

Movimientos incontrolados de la cabeza con hidrocefalia

Nistagmo

Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

mano, abrocharse botones, afeitarse, comer sopa con una cuchara o beber de una copa. Los pacientes se adaptan con frecuencia o emplean medidas compensadoras como cambiar una actividad a una mano menos afectada (p. ej., afeitarse con la mano no dominante), utilizar dos manos para beber, beber solo de un vaso o de una copa medio llena o evitar por completo en público actividades más complejas relacionadas con la alimentación. Los temblores de acción/intención graves pueden hacer que la caligrafía sea completamente ilegible y provocar dependencia de otros para su cuidado.

Los temblores de cabeza, que pueden ser de lado a lado, arriba y abajo o mixtos, raramente son discapacitantes, aunque a menudo son embarazosos. El temblor de la laringe, que hace que la voz sea trémula, se aprecia mejor solicitando al paciente que entone una nota de forma sostenida. El temblor de acción de las extremidades inferiores se valora haciendo que el paciente mantenga el pie levantado hacia un objetivo (p. ej., la mano del examinador) y luego realice la prueba talón-rodilla.

La mayoría de los temblores de acción afectan a muchas actividades en un grado similar; de forma menos frecuente los temblores pueden afectar a una única actividad de forma aislada (temblores específicos de una tarea), siendo el más frecuente un temblor principal durante la escritura. El temblor ortostático es aparente en las piernas y en los músculos antigravitatorios solo cuando el paciente está en bipedestación sobre un punto y remite durante la marcha o al apoyarse contra una pared; estos pacientes a menudo refieren una gran sensación de inseguridad al permanecer de pie y miedo a caerse. La valoración electrofisiológica muestra un temblor muy característico de frecuencia elevada (14-16 Hz).

Temblor fisiológico exagerado

Se detecta un temblor de 7-12 Hz en todas las personas en los registros electrofisiológicos. Este temblor fisiológico está potenciado y puede hacerse sintomático en diversas circunstancias, como fatiga, ansiedad y excitación. El mismo tipo de temblor puede acentuarse por fármacos y procesos sistémicos.

Temblor esencial

Afecta hasta al 5% de la población general después de los 60 años.^{2,3} El temblor esencial a menudo se hereda con carácter autosómico dominante, con un fenotipo que muestra una heterogeneidad genética de al menos seis genes distintos, así como de influencias ambientales. Los estudios anatomopatológicos recientes han demostrado de forma variable anomalías microscópicas, como disminución de las células de Purkinje cerebelosas, cambios en el grosor de los axones y una ramificación axónica reducida. El inicio puede darse a una edad muy temprana (la primera o la segunda década de la vida), aunque puede retrasarse hasta mediados de la sexta década. Los pacientes pueden ser conscientes al principio de un temblor postural de acción leve en las manos, indistinguible de un temblor fisiológico exagerado, que provoca escasa afectación funcional durante bastantes años hasta que interfiere gradualmente en las actividades. Los pacientes mayores con temblores de amplitud grande y frecuencia más baja pueden presentar un componente de reposo que a menudo se diagnostica de forma errónea como enfermedad de Parkinson (v. tabla 381-1; vídeo 382-1).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del temblor esencial no influye en el curso de la enfermedad, por lo que solo está justificado cuando el temblor interfiere en la función. Al menos el 50% de los pacientes notan mejoría o amortiguación completa del temblor tras la ingesta de una cantidad pequeña de etanol.

El tratamiento farmacológico de primera elección incluye el ensayo de un bloqueante β-adrenérgico no cardioselectivo (p. ej., propranolol, ≤ 320 mg/día), primidona (comenzando con una dosis baja de 25-62,5 mg por la noche y aumentando hasta 500-750 mg/día) o topiramato (≤ 400 mg/día).[■] Otros fármacos que probablemente han mostrado ser eficaces en ensayos doble ciego cruzados son la gabapentina (1.200-1.800 mg/día), el atenolol (50-150 mg/día), el alprazolam (0,125-3 mg/día) y el sotalol (75-200 mg/día). Sin embargo, el sotalol se asocia con arritmias ventriculares y prolongación del intervalo QT relacionada con la dosis, de modo que no se recomienda rutinariamente en el tratamiento del temblor esencial. Los fármacos que han demostrado ser de posible beneficio son el nadolol (120-240 mg/día), el nimodipino (120 mg/día) y el clonacepam (0,5-6 mg/día), pero muchos pacientes siguen siendo resistentes a todos los fármacos. La toxina botulínica puede ser eficaz, pero también puede producir debilidad dependiente de la dosis y dolor en el lugar de la inyección. Si existe discapacidad importante, la estimulación encefálica profunda talámica o la talamotomía pueden tener un mayor beneficio, con una reducción importante tras tratamiento bilateral.[■] Últimamente se ha utilizado con éxito la talamotomía unilateral con ultrasonidos.[■]

Sin embargo, unos pocos pacientes sufren secuelas neurológicas permanentes con las intervenciones unilaterales, como disfunción del habla y de la marcha, y con las intervenciones bilaterales presentan estos problemas incluso más pacientes.

COREA

La corea (tabla 382-3) consiste en una serie de movimientos irregulares, aleatorios, breves y confluyentes que a menudo cambian de una parte a otra del cuerpo en una secuencia impredecible y sin propósito. Los pacientes pueden incorporar los movimientos coreiformes en el seno del movimiento voluntario para enmascararlos. La gravedad varía desde la apariencia de estar ligeramente nervioso o inquieto hasta movimientos llamativos continuos que afectan a todo el cuerpo. Muchos pacientes con corea parecen no ser conscientes de sus movimientos, mientras que otros pueden estar muy molestos y discapacitados.

Enfermedad de Huntington

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante de penetrancia completa producido por la repetición de un trinucleótido expandido (CAG) en el gen de la proteína huntingtina localizado en el cromosoma 4. La prevalencia

TABLA 382-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA COREA**TRASTORNOS GENÉTICOS**

Corea hereditaria benigna
 Enfermedad de Huntington
 Trastornos similares a la enfermedad de Huntington
 Neuroferritinopatía
 Neuroacantocitosis, incluido síndrome de McLeod
 Atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana
 Enfermedad de Wilson
 Neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral de tipo 1 (previamente enfermedad de Hallervorden-Spatz)
 Ataxias espinocerebelosas
 Ataxia-telangiectasia
 Ataxia-apraxia oculomotora tipo 1
 Esclerosis tuberosa

CAUSAS INFECCIOSAS/PARAINECCIOSAS

Corea de Sydenham
 Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (incluidas las complicaciones)
 Trastornos encefalíticos y postencefalíticos
 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

FÁRMACOS

Levodopa
 Agonistas dopaminérgicos utilizados para la enfermedad de Parkinson
 Anfetaminas
 Anticolinérgicos
 Anticonvulsivos (especialmente fenitoína)
 Neurolepticos
 Antidepresivos tricíclicos
 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ocasionalmente)
 Anticonceptivos orales (de forma típica en pacientes con historia previa de corea de Sydenham)
 Antihistamínicos

TRASTORNOS ENDOCRINOLÓGICOS/METABÓLICOS

Hipertiroidismo
 Hipoparatiroidismo
 Corea gravídica
 Degeneración hepatolenticular adquirida

TRASTORNOS INMUNITARIOS

Lupus eritematoso sistémico
 Síndrome antifosfolípido
 Púrpura de Henoch-Schönlein

TRASTORNOS VASCULARES

Accidente cerebrovascular
 Hemorragia
 Malformación arteriovenosa
 Policitemia rubra vera

OTROS TRASTORNOS

Parálisis cerebral
 Querníctero
 Traumatismo craneal
 Derivación cardiopulmonar con hipotermia
 Síndromes neoplásicos y paraneoplásicos
 Discinesias paroxísticas

Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

en todo el mundo es de 2,71 por 100.000, pero varía entre 5,7 por 100.000 para los individuos de ascendencia europea y 0,4 por 100.000 para los asiáticos. La edad en el momento del diagnóstico depende del alelo expandido más largo y de factores genéticos o ambientales no identificados hasta ahora.

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Huntington se caracteriza neuropatológicamente por una pérdida neuronal acompañada de inclusiones intraneuronales y gliosis, especialmente en el núcleo caudado, el putamen (el estriado) y la corteza cerebral. Comprender cómo se producen estos cambios a partir de la cadena de poliglutamina expandida en la proteína huntingtina mutada es el objetivo de la investigación actual.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas suelen comenzar entre los 30 y los 55 años, aunque un 5-10% de los pacientes presentan un inicio antes de los 20 años (enfermedad de Huntington juvenil) y algunos comienzan a tener síntomas a edades de la vida tardías. Los síntomas com-

prenden una combinación de trastornos del movimiento, alteraciones psiquiátricas y deterioro cognitivo. Al principio el trastorno del movimiento es corea predominantemente, aunque más tarde se desarrolla parkinsonismo y distonía (video 382-2). Algunos pacientes, especialmente los de inicio juvenil, presentan una forma acinética/distónica más rápidamente progresiva (la variante de Westphal). Entre las manifestaciones psiquiátricas, universales, aunque de amplia variabilidad, se incluyen cambios de la personalidad, impulsividad, comportamiento agresivo, depresión y psicosis paranoide. Estos síntomas psiquiátricos pueden preceder a las manifestaciones motoras, y puede pensarse que el tratamiento psicofarmacológico es el responsable del trastorno del movimiento, cuando en realidad no es así. Los cambios cognitivos tienen como resultado una demencia subcortical progresiva con un trastorno de la atención, la concentración, la capacidad de juicio y la resolución de problemas que difiere de la demencia cortical típica de la enfermedad de Alzheimer. La disfunción oculomotora, que con frecuencia se manifiesta por dificultades para redirigir la mirada y la tendencia resultante a realizar parpadeos y sacudidas con la cabeza, es otra característica habitual.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas. Los alelos normales del gen *IT15* poseen menos de 30 repeticiones CAG, mientras que 40 o más repeticiones invariablemente producen la enfermedad sintomática. Una edad más precoz de inicio se correlaciona con un número mayor de repeticiones CAG. Los pacientes con alelos intermedios (27 a 35) tienen más anomalías conductuales, como apatía e ideación suicida, que los individuos no afectados. Las concentraciones de proteína huntingtina mutante, detectada mediante recuento ultrasensible de una única molécula, se asocian con el inicio de los síntomas y la disminución de la función cognitiva y motora.⁵

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La asistencia actual para pacientes con corea de Huntington requiere contar con un equipo multidisciplinar de genetistas clínicos, neurólogos, psiquiatras, psicólogos, trabajadores sociales, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales, logopedas, nutricionistas y enfermeros.⁶ Es crucial el consejo genético para los pacientes y familiares. La enfermedad denominada corea puede responder extremadamente a fármacos que reducen la actividad dopaminérgica central, especialmente a la tetrabenacina, comenzando con 12,5 mg dos o tres veces al día e incrementando gradualmente la dosis hasta 100-200 mg al día o deuterabenacina (comenzando con 6 mg/día y aumentando 6 mg/día semanalmente hasta controlar adecuadamente la corea o hasta una dosis máxima de 48 mg/día).⁷ En los pacientes se debe controlar la aparición de depresión, parkinsonismo y aumento de peso. Otros fármacos deben reservarse para los pacientes con corea discapacitante, porque pueden producir parkinsonismo, inestabilidad postural, depresión, sedación y otros efectos adversos;⁷ estas opciones comprenden la amantadina (300-400 mg/día) y posiblemente el riluzol (200 mg/día). Otros posibles fármacos que actúan bloqueando los receptores de dopamina son el haloperidol (3-30 mg/día), la pimocida (0,5-10 mg/día) o la flufenacina (0,5-20 mg/día) y la reserpina (0,75-5 mg/día). Existen datos indicativos de que las proteínas RAN podrían ser futuras dianas terapéuticas.

Desgraciadamente, la función física puede no mejorar significativamente incluso aunque se controle la corea. Los síntomas psiquiátricos (p. ej., ansiedad, psicosis, depresión) pueden manejarse con eficacia con las mismas estrategias que en otro tipo de patología psiquiátrica (cap. 369).

Se están desarrollando estrategias de modificación de la enfermedad. Por ejemplo, un abordaje experimental consiste en la administración intratecal de un oligonucleótido de sentido contrario para reducir la concentración de la proteína huntingtina mutante.

La progresión puede controlarse con las alteraciones clínicas y siguiendo los cambios en el volumen de la sustancia gris en la resonancia magnética (RM) en sujetos sin manifestaciones y en pacientes en estadio precoz. Inexorablemente, los pacientes se deterioran con una velocidad relativamente constante, y la enfermedad progresa hasta la institucionalización y la muerte en el curso de aproximadamente 15 años. Sin embargo, este pronóstico es variable, dependiendo en gran medida de la carga de enfermedad.

Otras coreas

La mayoría de las causas no degenerativas de corea (v. tabla 382-3) pueden establecerse o descartarse mediante una anamnesis detallada (incluida una historia detallada de fármacos) y un conjunto concreto de investigaciones, que comprende, en circunstancias apropiadas, preparado en fresco de sangre periférica para acantocitos (asociados a la neurodegeneración), estudios inmunológicos (incluidos anticuerpos anticardiolipina), valoración endocrina (hipertiroidismo, gestación), neuroimagen y pruebas genéticas. Las mutaciones del gen *NKX2-1* y del gen *ADCY5* pueden causar corea hereditaria benigna.⁹ La expansión heterocigota de un hexanucleótido en el gen *C9orf72* o en el gen *RNF216* puede causar un trastorno similar al Huntington, y la mutación *C9orf72* puede aparecer junto con la del gen del Huntington.¹⁰ Entre los 36 casos de corea autoinmunitaria en adultos observados en un centro durante 5 años, el 50% tenían un

TABLA 382-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL BALISMO

Lesiones focales en los ganglios basales
Vasculares: accidente cerebrovascular (incluidos infarto y hemorragia), angioma cavernoso, complicaciones posquirúrgicas
Neoplásicas: metástasis, tumores primarios del sistema nervioso central
Infecciones: criptococosis; toxoplasmosis; tuberculosis
Inflamatorias: esclerosis múltiple
Yatrógenas: subtalomotomía; talamotomía
Inmunológico: lupus eritematoso sistémico; esclerodermia; enfermedad de Behçet
Hiper glucemia no cetósica (señales de intensidad elevada en el estriado en la RM en T ₁)
Hipoglucemia
Corea de Sydenham
Traumatismo craneal
Fármacos
Anticonvulsivos
Anticonceptivos orales
Levodopa
RM, resonancia magnética.
Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. <i>Drug Induced Movement Disorders</i> . Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

trastorno autoinmunitario concomitante, especialmente lupus eritematoso sistémico (cap. 250), y la mayoría de los pacientes restantes tenían una causa paraneoplásica, especialmente carcinoma de células pequeñas pulmonar y adenocarcinoma.

La corea de Sydenham, componente tardío de la fiebre reumática (cap. 274), es presumiblemente el resultado de una reactividad inmunológica cruzada entre el estreptococo β -hemolítico del grupo A causante y los ganglios basales. Sin embargo, no todos los pacientes con corea de Sydenham tienen antecedentes de fiebre reumática. Este trastorno apenas se observa en Norteamérica, pero es más frecuente en los países en vías de desarrollo. La corea de Sydenham afecta habitualmente a niños y a adultos jóvenes y resulta más frecuente en niñas antes de la pubertad. Los adultos con antecedentes previos de corea de Sydenham en la infancia pueden desarrollar corea durante la gestación o como respuesta a la toma de agentes anticonceptivos orales o preparados de estrógenos. También, en consecuencia, pueden tener una mayor frecuencia de trastornos psiquiátricos y alteración de la función neurológica ejecutiva, incluso cuando están en remisión.

En la medida de lo posible deberían evitarse los fármacos que puedan producir corea. La tetrabenacina y la deutetabenacina, igual que se administran en la enfermedad de Huntington, pueden ser útiles en estas otras formas de corea.¹¹

Balismo

El balismo, considerado como una forma extrema de corea, implica movimientos de gran amplitud, aleatorios, frecuentemente propulsivos y violentos de la parte proximal de las extremidades (tabla 382-4). Con mayor frecuencia es la consecuencia de un daño cerebral agudo, como un accidente cerebrovascular, y generalmente afecta a un lado del cuerpo, particularmente el brazo, de ahí el término *hemibalismo* (vídeo 382-3). Cuando puede demostrarse una lesión causal, suele afectar a la región del núcleo subtalámico, al tálamo o al estriado. Cuando el trastorno está provocado por un accidente cerebrovascular, generalmente los movimientos remiten en varios días o semanas, aunque pueden persistir indefinidamente en algunos pacientes. El balismo también puede aparecer como efecto secundario después de las intervenciones de estimulación encefálica profunda o de ablación dirigidas a la región subtalámica. Con frecuencia se requiere para el tratamiento el uso de medicación que antagonice los efectos de la dopamina en el cerebro, como los bloqueantes de los receptores dopaminérgicos (neurolepticos como el haloperidol, 3-30 mg/día) o agentes deplecionadores de dopamina (p. ej., tetrabenacina, 50-200 mg/día). Puede considerarse la neurocirugía funcional (p. ej., palidotomía y estimulación cerebral profunda) en pacientes con casos refractarios y persistentes.

DISTONÍA

DEFINICIÓN Y BIOPATOLOGÍA

En la distonía existen contracciones musculares mantenidas que a menudo se inician o empeoran con la acción voluntaria, y dan lugar a movimientos repetitivos de contorsión y en ocasiones temblorosos y a posturas anómalas. Las distonías pueden clasificarse en distonía primaria, distonía plus, distonía secundaria y distonía heredogenerativa (tabla 382-5). Una clasificación usa cinco factores descriptivos para especificar las características clínicas: edad de inicio, distribución corporal, patrón temporal y si la distonía aparece aislada (o solo acompañada de temblor; «distonía pura») o si coexiste con otros trastornos del movimiento (característicamente parkinsonismo y mioclonos). La *etiología* se define por la presencia o ausencia de un proceso patológico degenerativo o estructural del sistema nervioso y dependiendo de si es hereditaria autosómica dominante, autosómica recesiva, recesiva ligada a X o mitocondrial, o adquirida.¹² Un

esquema de clasificación usado frecuentemente para las distonías genéticas consiste en utilizar el prefijo «DYT» seguido de un número (p. ej., 1 a 25); sin embargo, varias deficiencias han alentado a reevaluar activamente este método. Las causas adquiridas son fármacos, tóxicos, infecciones, enfermedad vascular, neoplasias, traumatismos y alteraciones psicógenas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas habituales de distonía comprenden cierre de los párpados (blefaroespasmos), apertura o cierre mandibular (distonía oromandibular), tirones o giros del cuello en cualquier combinación de direcciones (distonía cervical: torticolis rotatorio, *laterocollis*, *retrocollis* y *anterocollis*), hiperaducción y, con menor frecuencia, abducción excesiva de las cuerdas vocales (distonía laríngea o disfonía espasmódica), posturas anómalas y contractura de la mano mientras se escribe o al utilizarla para otras tareas (espasmo del escribiente, distonía manual), posturas anómalas del tronco o de la pelvis (distonía axial) o posturas anómalas de las extremidades inferiores, como la flexión plantar y la inversión del pie (vídeos 382-4 a 382-7). Con frecuencia los movimientos son lentos y sostenidos, aunque también pueden ser rápidos (espasmos distónicos). Los movimientos distónicos más lentos, sinuosos, retorcidos, particularmente presentes en la parte distal de las extremidades, se conocen como *atetosis*. La distonía a menudo empeora con la actividad (distonía de acción); un aspecto único de la distonía es que solo pueden estar afectados determinados actos, con indemnidad completa de todas las demás actividades en la misma extremidad (distonía específica de una tarea, como el espasmo del escribiente y la distonía del músico) (vídeo 382-8). La distonía con tareas específicas (p. ej., del golf, al correr) puede aparecer únicamente durante actividades concretas. En algunos pacientes, la distonía permanece aislada y resulta específica de una acción durante bastantes años, mientras que en otros progresa para afectar a músculos adyacentes (distonía de desbordamiento) y al final puede estar presente en reposo, en cuyo caso pueden producirse contracturas. Otra característica habitual de la distonía es su mejoría transitoria con la utilización de un truco sensorial (antagonismo gestual), como un ligero toque en la barbilla para aliviar una distonía cervical intensa o en el párpado para aliviar un blefaroespasmos discapacitante (vídeo 382-9). Los pacientes con distonía, independientemente de la causa, presentan a menudo temblores posturales y de acción, fenotípicamente similares al temblor esencial. Algunos también muestran movimientos más irregulares, rítmicos, burdos, de frecuencia más baja, denominados *temblor distónico*.

La distonía se clasifica frecuentemente según el lugar de afectación: focal, solo una parte del cuerpo (p. ej., blefaroespasmos, distonía cervical y calambre del escribiente); segmentaria, dos o más partes del cuerpo contiguas; multifocal, dos o más partes del cuerpo no contiguas; generalizada, tronco y al menos dos zonas más (con o sin afectación de las piernas), y hemidistonía, unilateral (generalmente está presente una lesión cerebral focal causante, que con frecuencia afecta al putamen).

DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

Para propósitos diagnósticos y pronósticos, la distonía también puede distinguirse según la edad de inicio como distonía de inicio infantil, en la adolescencia o en el adulto. Cuanto menor es la edad de inicio, mayor probabilidad hay de definir una causa. En cambio, una distonía aislada que comienza en la edad adulta resulta con mayor frecuencia un trastorno idiopático; realizar investigaciones adicionales no suele ser fructífero y en general no están indicadas. Del mismo modo, independientemente de la causa, la distonía que comienza en la infancia habitualmente progresa a una afectación segmentaria o generalizada, mientras que la distonía de inicio en el adulto habitualmente permanece como focal o segmentaria.

Distonías específicas DISTONÍAS PRIMARIAS (IDIOPÁTICAS)

La distonía primaria representa hasta un 90% de los pacientes con un síndrome distónico puro, en el cual la distonía es el único síntoma motor o solo se acompaña de temblor. Hasta la fecha no se han hallado cambios neuropatológicos concluyentes en el pequeño número de cerebros afectados por una distonía primaria que se han estudiado.

Cuando los síntomas comienzan en la infancia a menudo se identifica una causa genética definible, siendo una de las más frecuentes la DYT1, normalmente resultante de una herencia autosómica dominante por una delección GAG en el gen *torsina A* (distonía de Oppenheim). Este trastorno es más frecuente en personas de ascendencia judía askenazi. La distonía se inicia a menudo en la primera década de la vida y puede progresar hasta una discapacidad grave, aunque el espectro de la enfermedad, incluso dentro de la misma familia, puede ser bastante variable, y la penetrancia es relativamente baja (alrededor del 40%) (vídeo 382-10). Otras formas genéticas de distonía son las mutaciones de *THAP1* en la DYT6 y las mutaciones de *TUBB4A* en la DYT4 o «distonía de susurro». Se dispone de pruebas genéticas, pero en el caso de la DYT1 solo se recomiendan cuando la edad de inicio del paciente u otro miembro afectado en la familia es inferior a 26 años. Entre otros muchos posibles genes y variantes genéticas se encuentra la mutación infrecuente con cambio de sentido en *KMT2B* de la distonía generalizada.¹³

TABLA 382-5 CLASIFICACIÓN Y CAUSAS DE DISTONÍA

DISTONÍAS PRIMARIAS (DISTONÍA DE TORSIÓN PRIMARIA)	DISTONÍAS HEREDODEGENERATIVAS
Familiar (varias causas y tipos genéticos)	Ligadas a X
Esporádica, generalmente de inicio en el adulto, focal o segmentaria	Enfermedad de Lubag
DISTONÍA PLUS	Síndrome sordera-distonia-atrofia óptica (Mohr-Tranebjaerg)
Distonia con parkinsonismo	Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
Distonia sensible a dopa	Síndrome de Lesch-Nyhan
Distonia sensible a agonistas dopaminérgicos (p. ej., deficiencia de dopa descarboxilasa)	Autosómicas dominantes
Distonia mioclónica	Distonia-parkinsonismo de inicio rápido
DISTONÍAS SECUNDARIAS	Parkinsonismo juvenil (p. ej., por mutaciones en el gen <i>parkina</i>)
Lesión cerebral perinatal	Enfermedad de Huntington
Parálisis cerebral atetóide	Enfermedad de Machado-Joseph (SCA3) y otras SCA
Distonia de inicio tardío	Atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana
Paquigiria	Autosómicas recesivas
Querníctero	Enfermedad de Wilson
Encefalitis	Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
Síndrome de Reye	Gangliosidosis GM ₁
Leucoencefalopatía esclerosante subaguda	Gangliosidosis GM ₂
Picadura de avispa	Leucodistrofia metacromática
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Homocistinuria
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	Acidemia glutárica
Traumatismo craneal	Deficiencia de triosa-fosfato isomerasa
Talamotomía	Enfermedad de Hartnup
Lesión del tronco del céfalo	Ataxia-telangiectasia
Síndrome antifosfolípido primario	Neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral de tipo 1 (previamente enfermedad de Hallervorden-Spatz)
Accidente cerebrovascular	Ceroidolipofuscinosis neuronal juvenil
Malformación arteriovenosa	Neuroacantocitosis
Hipoxia	Enfermedad por inclusiones hialinas intranucleares
Tumor cerebral	Paraplejía espástica hereditaria con distonia
Esclerosis múltiple	Probablemente autosómicas recesivas
Mielinólisis central pontina	Calcificaciones de los ganglios basales familiares (también con herencia dominante)
Lesión de médula cervical	Degeneración pálida progresiva
Lesión periférica	Síndrome de Rett
Fármacos	Mitocondrial
Toxinas	Enfermedad de Leigh
Hipoparatiroidismo	Enfermedad de Leber
Trastornos psicógenos	Otras citopatías mitocondriales
	Esporádicas con parkinsonismo
	Enfermedad de Parkinson
	Parálisis supranuclear progresiva
	Atrofia de múltiples sistemas
	Degeneración corticobasal

Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

DISTONÍA IDIOPÁTICA DE INICIO EN EL ADULTO

La distonia idiopática de inicio en el adulto es el tipo de distonia que se observa con más frecuencia en la práctica neurológica general. Característicamente, la distonia comienza en la cara, el cuello o el brazo y puede permanecer focal y no progresiva o extenderse solo a músculos contiguos después de muchos años. La causa de este trastorno es desconocida, aunque puede observarse una historia familiar positiva si puede examinarse a diversos miembros de la familia. Las formas genéticas de distonia focal o segmentaria de inicio en el adulto se deben a mutaciones de *ANO3* y *GNAL* para la distonia craneocervical y posiblemente de *CIZ1* para la distonia cervical.

DISTONÍA PLUS

El término *distonia plus* se refiere a un pequeño número de trastornos caracterizados por distonia con otros signos neurológicos resultantes de un defecto genético conocido o supuesto sin un proceso neurodegenerativo progresivo subyacente. En la nueva clasificación, estas enfermedades se incluyen en el grupo de trastornos con distonia combinada con otros hallazgos neurológicos.

La distonia sensible a dopa, que habitualmente es el resultado de una distonia que comienza en la primera década de la vida, con mayor frecuencia en los miembros inferiores, a veces puede confundirse con una paraplejía espástica hereditaria o con una parálisis cerebral. La mayoría de pacientes con distonia sensible a dopa tienen una mutación en el gen *GCH1*, que provoca un descenso de la producción de dopamina. Aproximadamente el 75% de los pacientes presentan un empeoramiento notable de la distonia según avanza el día (variación diurna). El ejercicio agrava con frecuencia la distonia. Los pacientes habitualmente muestran algún grado de bradicinesia (sobre todo en las piernas) e inestabilidad postural. El comienzo poco habitual en el adulto puede provocar un fenotipo parkinsoniano puro. La distonia sensible a dopa debería considerarse en todos los niños con distonia. Los síntomas son extremadamente sensibles a dosis bajas de levodopa (característicamente a solo 50 mg/día de levodopa) y

este tratamiento permite a los pacientes llevar una vida normal sin las complicaciones habituales que se observan en la enfermedad de Parkinson (cap. 381).

La distonia mioclónica, que habitualmente comienza en la primera década de la vida, combina distonia con sacudidas mioclónicas multifocales separadas. La distonia mioclónica es genéticamente heterogénea; la causa definible más habitual es una mutación en el gen *E-sarcoglicano*. En estos pacientes, la distonia afecta con más frecuencia al cuello o a los miembros superiores, es leve y a menudo pasa inadvertida. Este trastorno también puede provocar alteraciones psicopatológicas, como un comportamiento obsesivo-compulsivo. Un factor característico de este trastorno es el efecto marcadamente amortiguador del etanol tanto en el mioclono como en la distonia, factor que a veces trae como consecuencia el abuso de alcohol.

OTRAS DISTONÍAS

La distonia puede ser un síntoma de bastantes enfermedades. La naturaleza y extensión de las investigaciones llevadas a cabo dependen de factores como la edad de inicio, las pistas aportadas por la anamnesis y las características adicionales neurológicas o sistémicas en la exploración. La enfermedad de Wilson (cap. 200) es una consideración importante en el diagnóstico de distonia de inicio infantil o en adultos jóvenes. Otra forma de distonia potencialmente tratable está causada por una mutación en el gen *SLC30A10*, que codifica un transportador de manganeso. El fenotipo es similar al de la enfermedad de Wilson, con distonia generalizada, cirrosis e hiperintensidades en los ganglios basales en la RM en T₁.

Algunos pacientes con distonia, corea o una mezcla de ambas (coreoatetosis) tienen síntomas intermitentes (discinesias paroxísticas) y pueden ser normales entre episodios. La duración de los síntomas puede ser de tan solo unos segundos o minutos o persistir durante varias horas. Los síntomas desencadenados por movimientos súbitos, denominados *cinestógenos*, suelen ser breves; los episodios prolongados se desencadenan habitualmente por el ejercicio, el estrés, la fatiga, la cafeína o el alcohol. Estas discinesias

paroxísticas pueden estar determinadas genéticamente, ser idiopáticas, ser la manifestación de otro trastorno (p. ej., un traumatismo craneal, un tumor cerebral o un accidente cerebrovascular) o incluso tener una base psicológica. Se ha descrito una mutación del gen *PRRT2* en una gran proporción de casos de distonía paroxística cinesígena determinada genéticamente.

TRATAMIENTO

Tto

Idealmente, el tratamiento se dirige a la causa subyacente, como la distonía sensible a dopa, que se trata con levodopa (habitualmente hasta 300 mg/día), o la enfermedad de Wilson por quelación de cobre (cap. 200). Los pacientes con mutaciones del gen del transportador de manganeso pueden beneficiarse de tratamiento quelante con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (v. tabla 19-2). Desafortunadamente, en general no es posible un tratamiento específico para la causa, por lo que deben ensayarse diversos tratamientos sintomáticos, a menudo de forma insatisfactoria, en un intento de reducir la discapacidad.

Las inyecciones locales de toxina botulínica son ahora el tratamiento de primera elección para las distonías focales y segmentarias. Este abordaje puede mejorar los síntomas de pacientes con distonía craneal (blefaroespasmos y distonía oromandibular) y cervical. Los pacientes con distonías apendiculares específicas para una tarea (p. ej., el calambre del escribiente) frecuentemente se benefician menos porque la debilidad de los músculos tratados, que es el efecto secundario más frecuente de esta terapia, puede dificultar otras funciones importantes de las extremidades superiores.

Los pacientes jóvenes pueden tolerar y beneficiarse de dosis altas de fármacos anticolinérgicos como el trihexifenidilo (6-40 mg/día, aunque a veces hasta 100 mg/día). Sin embargo, las dosis altas pueden afectar al rendimiento escolar. Los relajantes musculares, como las benzodiacepinas (diazepam, de 5 hasta incluso 100 mg/día) y el baclofeno (40-120 mg/día), pueden aportar algún beneficio. Los agentes deplecionadores de dopamina (p. ej., tetrabenacina, 50-200 mg/día) y los bloqueantes de dopamina (p. ej., haloperidol, 3-30 mg/día) en ocasiones son útiles (con mayor eficacia en la distonía tardía que en otros tipos). La discinesia paroxística cinesígena generalmente responde bien a los fármacos antiepilépticos. Las discinesias paroxísticas inducidas por ejercicio se asocian con mutaciones en el gen *SLC2A1*, que codifica el transportador de glucosa GLUT1, y pueden responder a dieta cetógena. La estimulación cerebral profunda del segmento interno del globo pálido, el tálamo y el núcleo subtalámico,¹⁴ pueden considerarse en la distonía discapacitante médicamente refractaria, especialmente en pacientes con distonía idiopática (p. ej., DYT1, distonía cervical de inicio en el adulto). No obstante, la diana para la estimulación se debe elegir basándose en los síntomas y los hallazgos clínicos.

TICS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los tics son movimientos repetitivos estereotipados (tics motores) o vocalizaciones (tics vocales). Los tics transitorios son extremadamente comunes en la infancia y los simples pueden comenzar en la infancia y persistir a lo largo de toda la vida adulta. La mayoría de los tics (tabla 382-6) son primarios o idiopáticos y no tienen una causa identificable. Los tics secundarios los produce una enfermedad cerebral subyacente definida o un factor ambiental. Los tics del síndrome de Tourette ahora se clasifican como un trastorno del neurodesarrollo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tics varían en términos de complejidad, desde movimientos o sonidos abruptos, breves, sin sentido (tics motores simples, como parpadeo, arruga nasal o sacudida cefálica; tics vocales-fónicos simples, como aspirar por la nariz, aclararse la garganta o gruñir), hasta gestos o pronunciaciones más sostenidas y deliberadas, casi con sentido (tics motores complejos, como tocar, apretar la mano y saltar; tics vocales complejos, como ecolalia [repetir lo de otros], palilalia [repetirse a uno mismo] y coprolalia [pronunciar palabras malsonantes]). La frecuencia de los tics en un paciente individual varía notablemente a lo largo de minutos, horas, días, semanas y años.

DIAGNÓSTICO

Diversas características ayudan a diferenciar los tics de otros movimientos anormales. Con frecuencia los tics son descritos por los pacientes como «semivoluntarios» en respuesta a una urgencia interior irresistible. A veces síntomas premonitorios sensitivos preceden a los tics, en general en la misma región anatómica que la del propio tic. El alivio se asocia a menudo con la ejecución del tic. Los tics pueden ser suprimidos de forma parcial o completa durante períodos variables, aunque a menudo a expensas de soportar una tensión interna y un malestar psicológico. Ejecutar el tic o algunas veces incluso sustituir el tic inapropiado socialmente por otra conducta más aceptable alivia la tensión. Muchos pacientes refieren que algunos tics se producen como respuesta a un impulso típico, mientras que tics similares o diferentes pueden ser inesperados e involuntarios.

TABLA 382-6 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LOS TICS

TICS PRIMARIOS O IDIOPÁTICOS

Tics motores o vocales transitorios
Tics motores o vocales crónicos
Tics de inicio en el adulto
Síndrome de Tourette

TICS SECUNDARIOS

Trastornos genéticos
Neuroacantocitosis
Enfermedad de Huntington
Neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral tipo 1 (previamente enfermedad de Hallervorden-Spatz)
Distonía idiopática*
Esclerosis tuberosa*
Trastornos cromosómicos
Infecciones
Corea de Sydenham
PANDAS†
Encefalitis y trastornos postencefalíticos
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Neurosífilis
Fármacos
Metilfenidato
Anfetaminas
Cocaína
Levodopa
Carbamacepina
Fenitoína
Lamotrigina
Neurolepticos
Trastornos del desarrollo
Retraso mental
Trastornos profundos del desarrollo/autismo
Otras causas
Traumatismo craneal
Accidente cerebrovascular
Por monóxido de carbono
Derivación cardiopulmonar con hipotermia

TRASTORNOS RELACIONADOS

Manierismos, estereotipias
Compulsiones
Conductas autolesivas

*Se han descrito tics en estos trastornos, aunque pueden ser una simple coincidencia.

†Trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunitarios asociados a infecciones estreptocócicas.

La existencia de este trastorno sigue siendo de algún modo controvertida.

Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders*. Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

Síndrome de Tourette

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La relación exacta entre los tics infantiles y el síndrome de Gilles de la Tourette continúa siendo incierta. El síndrome de Tourette es un trastorno frecuente, con una prevalencia global estimada de 7,7 por 1.000 niños. Existe una preponderancia masculina de 3:1 para el síndrome clásico, aunque las mujeres manifiestan características obsesivo-compulsivas con mayor frecuencia que tics. Una mutación funcional en el gen *HDC* que codifica la L-histidina descarboxilasa puede provocar de manera poco frecuente un síndrome de Tourette, lo que sugiere que la neurotransmisión histamínica participa en su patogenia (video 382-11). Existen dos nuevas variantes del número de copias, *NRXN1* y *CNTN6*, que aumentan el riesgo de síndrome de Tourette.¹⁵

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los criterios de este trastorno comprenden la presencia de tics motores múltiples y al menos un tic vocal de inicio antes de los 21 años (normalmente entre los 2 y los 10 años) que duran más de 1 año, con síntomas que van y vienen en el transcurso del tiempo (tics nuevos reemplazan a los antiguos; tics previos que a veces vuelven a aparecer años después de haberse resuelto), y la ausencia de otros trastornos médicos que lo expliquen. El lenguaje malsonante involuntario (coprolalia), una característica del síndrome a la que se ha dado mucha publicidad, está presente en menos del 10% de los pacientes. Los pacientes habitualmente exhiben diversos trastornos comórbidos, como un trastorno obsesivo-compulsivo, un trastorno por déficit de atención (con o sin hiperactividad), problemas en el control de los impulsos y otros trastornos del comportamiento.

TRATAMIENTO

Tto

La mayoría de los pacientes que reúnen criterios diagnósticos de síndrome de Tourette presentan síntomas leves que no requieren tratamiento farmacológico; a menudo son suficientes la educación, tranquilizar al paciente, la terapia conductual¹⁶ y el seguimiento. Cuando los tics (aislados o como parte del síndrome de Tourette) interfieren en la funcionalidad social y física, puede ser eficaz una dosis baja de clonacepam (0,5-4 mg/día). La clonidina (0,05-0,5 mg/día) presenta una eficacia variable en el control de los tics y puede ser útil para el control de los impulsos y para los síntomas de los trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH); de forma alternativa, puede utilizarse la guanfacina (0,5-4 mg/día). Los tratamientos más eficaces para los tics discapacitantes son los bloqueantes de los receptores dopaminérgicos, como risperidona (0,5-16 mg/día), haloperidol (0,5-20 mg/día), pimocida (0,5-10 mg/día), flufenacina (0,5-20 mg/día) y aripiprazol (5-15 mg/día),¹⁷ aunque se requiere precaución en vista de los posibles efectos adversos importantes, como, en raras ocasiones, la discinesia tardía, con la utilización a largo plazo. Una alternativa sin esta complicación es el agente deplecionador de dopamina tetrabenacina (50-200 mg/día). La toxina botulínica inyectada puede ser eficaz para los tics motores simples de la cara y el cuello y también puede reducir la urgencia para ejecutar el tic. El tratamiento más agresivo con toxina botulínica en los músculos cervicales debe considerarse en los pacientes con tics muy forzados en el cuello, que pocas veces se han asociado con complicaciones como mielopatía no compresiva y disección de las arterias vertebrales. El TDAH comórbido puede tratarse de forma segura con terapia estimulante (p. ej., metilfenidato, 2,5-60 mg/día) sin aumentar la gravedad de los tics. Los síntomas obsesivo-compulsivos pueden responder bien a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., clomipramina, 25-250 mg/día; paroxetina, 10-60 mg/día, o citalopram, 10-40 mg/día). Los trastornos del comportamiento, que persisten como un reto terapéutico principal, pueden requerir diversos abordajes psicoterapéuticos o de modificación del comportamiento. Incluso en ausencia de trastornos de conducta, una intervención conductual amplia que incorpore rehabilitación para revertir los hábitos puede ser muy eficaz como tratamiento de primera elección en los trastornos por tics. Los informes preliminares prometedores sobre la estimulación cerebral profunda requieren la confirmación en ensayos clínicos controlados.

PRONÓSTICO

La historia natural del síndrome de Tourette tiende a estabilizarse y en la mayoría de los casos mejora en la adolescencia. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen una remisión completa o parcial en este momento.

MIOCLONO

DEFINICIÓN

El mioclono (mioclonía o sacudidas mioclónicas) consiste en movimientos involuntarios súbitos, breves, como un shock, que son el resultado tanto de una contracción muscular activa (sacudidas mioclónicas positivas) como de una inhibición breve de la actividad muscular continua (sacudidas mioclónicas negativas). La forma más frecuente de sacudida mioclónica negativa es la asterixis.

BIOPATOLOGÍA

Generalmente el mioclono se origina en el sistema nervioso central, aunque se han descrito casos raros de mioclono periférico, y es distinto de la actividad muscular anómala asociada a enfermedades del sistema nervioso periférico, como fasciculaciones o mioquimia. El mioclono puede clasificarse según su origen (e-tabla 382-1), que incluye formas fisiológicas, esenciales, epilépticas y sintomáticas. El mioclono fisiológico, como las sacudidas hípnicas (del sueño) y el hipo, aparece en personas sanas. Los pacientes con un mioclono esencial, que puede ser esporádico o hereditario, con frecuencia tienen un temblor postural o distonía adicionales, y este trastorno es probablemente el mismo que el que ahora se conoce como distonía mioclónica (v. «Distonía», anteriormente). El mioclono epiléptico se origina en el contexto de crisis (cap. 375), como bastantes síndromes epilépticos generalizados hereditarios y las epilepsias mioclónicas progresivas. El mioclono sintomático se produce asociado a un gran número de estados encefalopáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las sacudidas mioclónicas son muy breves, y persisten normalmente menos de 100 ms, aunque algunos pacientes esporádicos tienen ráfagas musculares más largas. El mioclono puede ser espontáneo, inducido por la acción, reflejo (inducido por estímulos sensoriales diversos), o una combinación. El mioclono espontáneo se produce en reposo, sin provocación alguna; el de acción, con los movimientos intencionados, y a menudo es muy discapacitante a causa de su interferencia en la

actividad voluntaria. El mioclono reflejo puede desencadenarse mediante estímulos visuales, auditivos o somestésicos. La distribución del mioclono puede ser focal, segmentaria, multifocal o generalizada. Cuando el mioclono afecta a más de un área corporal, los movimientos pueden ser sincrónicos o asincrónicos. El mioclono puede ser intermitente o repetitivo y a veces rítmico (p. ej., el que habitualmente se origina en el tronco del encéfalo o en la médula espinal). El mioclono palatal, denominado en la actualidad temblor palatal, es un trastorno del movimiento rítmico que se origina en el tronco del encéfalo y afecta al paladar blando, así como a los ojos, la musculatura facial, el cuello y las extremidades; habitualmente es el resultado de una lesión focal (p. ej., accidente cerebrovascular y desmielinización) en las conexiones entre el núcleo dentado del cerebelo y las olivas inferiores del bulbo (temblor palatal sintomático) y puede persistir durante el sueño.

DIAGNÓSTICO

El mioclono puede clasificarse según el lugar anatómico de su origen, generalmente con la asistencia de valoraciones electrofisiológicas detalladas.¹⁸ Estos lugares pueden ser corticales, subcorticales (p. ej., el tálamo o la porción inferior del tronco del encéfalo [mioclono reticular]) o espinales (dos tipos: segmentario espinal y propioespinal).

TRATAMIENTO

Tto

Cuando sea posible, el manejo del mioclono debe dirigirse de forma específica a la causa subyacente. El tratamiento farmacológico incluye diversas medicaciones anticonvulsivantes; las más notables son el clonacepam (1,5-15 mg/día), el ácido valproico (10-15 mg/kg/día), la carbamacepina (600-1.200 mg/día) y el levetiracetam (1.000-4.000 mg/día). En pacientes seleccionados también es eficaz la lacosamida (200-400 mg/día). El mioclono de acción postanóxico (síndrome de Lance-Adams) en algunos pacientes que sobreviven a una anoxia cerebral grave también puede responder al 5-hidroxitriptófano (400-2.800 mg/día) administrado con carbidopa (75-300 mg/día). La acetazolamida (250-1.000 mg/día) puede ser útil para pacientes con mioclono de acción. La zonisamida (300 mg/día) mejora el mioclono y la discapacidad asociada en los pacientes con mioclono-distonía. ■

HIPEREXPLEXIA

La hiperexplexia, que es un trastorno relacionado con el mioclono, se manifiesta como una respuesta excesiva de sobresalto a estímulos táctiles, visuales y/o auditivos. Las causas genéticas son principalmente anomalías de la transmisión sináptica del neurotransmisor inhibidor glicina, como el gen del receptor α_1 de glicina (*GLRA1*), el gen de la subunidad del receptor de glicina (*GLRB*) y el gen del transportador 2 presináptico de glicina *SLC6A5*. Algunos pacientes solo muestran espasmos corporales generalizados o una respuesta de sobresalto exagerada que presenta poca habituación tras estímulos repetidos. En cambio, otros pacientes presentan rigidez discapacitante en respuesta a estímulos inesperados súbitos, como un sonido intenso. De forma característica, el trastorno responde bien al tratamiento con clonacepam (1,5-15 mg/día). Otros fármacos adicionales que se han probado con resultados variables son el clobazam, el levetiracetam, el ácido valproico y el fenobarbital.

OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Trastornos del movimiento inducidos por fármacos

Todos los movimientos enumerados en la tabla 382-1 pueden ser inducidos por medicamentos. Los fármacos neurolépticos, que bloquean los receptores dopaminérgicos postsinápticos, particularmente el subtipo D2, pueden provocar diversos síndromes de trastornos del movimiento, como reacciones distónicas agudas, acatisia, parkinsonismo inducido por fármacos (incluido el «síndrome del conejo» con temblor de reposo perinatal y perioral), el síndrome neuroléptico maligno y diversos movimientos de comienzo tardío, que persisten con frecuencia, conocidos como discinesia tardía. El metronidazol también puede causar infrecuentemente una encefalopatía que se manifiesta característicamente con disartria e inestabilidad de la marcha.

REACCIONES DISTÓNICAS AGUDAS

Las reacciones distónicas agudas (cap. 406) se observan con mayor frecuencia en pacientes jóvenes que reciben agentes antipsicóticos potentes (p. ej., hombres jóvenes que reciben dosis elevadas de haloperidol para psicosis agudas), aunque también se producen en pacientes que reciben bloqueantes de los receptores dopaminérgicos, como la metoclopramida como tratamiento antiemético. Los síntomas oscilan de posturas distónicas patentes de la cara y el cuello a una desviación ocular prolongada (crisis oculógiras) o a un simple farfuleo del lenguaje y dificultad para coordinar la lengua. Con frecuencia los síntomas varían de un momento a otro y pueden aumentar con la ansiedad y mejorar con la relajación o al tranquilizarse.

Las reacciones distónicas agudas son autolimitadas y responden rápidamente a una inyección parenteral de un fármaco anticolinérgico, como la benzotropina (2 mg i.v. seguidos por 2 mg tres veces/día p.o. durante una duración variable dependiendo del neuroléptico usado), o un antihistamínico, como la difenhidramina (50 mg i.v. seguidos de benzotropina oral).

ACATISIA

La acatisia hace referencia a una sensación de inquietud y una necesidad de moverse. Habitualmente, el paciente ejecuta una variedad de movimientos voluntarios o semivoluntarios, a menudo complejos, como respuesta a una sensación subjetiva de inquietud molesta, como marcha estática, girar, levantar pesos, mover las piernas mientras está sentado, hurgar en la ropa o el cabello, frotar partes del cuerpo con las manos y otros movimientos similares. La acatisia es con frecuencia un efecto secundario de fármacos, especialmente los neurolépticos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (cap. 369). Los síntomas se producen de una forma relacionada con la dosis y generalmente se resuelven con la retirada del fármaco. La acatisia es una razón frecuente por la que los pacientes psiquiátricos incumplen sus tratamientos; el manejo incluye el ajuste de la dosis o del tipo de agente antipsicótico y ensayos con β -bloqueantes (p. ej., propranolol, 80 mg/día) o agentes antiparkinsonianos, como los anticolinérgicos (p. ej., benzotropina [6 mg/día] o amantadina [200-300 mg/día]). Algunos pacientes experimentan una forma muy discapacitante y persistente conocida como acatisia tardía. También se observa acatisia algunas veces en pacientes con enfermedad de Parkinson.

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

El síndrome neuroléptico maligno (caps. 404 y 406) es una complicación poco habitual, aunque grave y algunas veces fatal, del tratamiento neuroléptico. Los pacientes habitualmente manifiestan una combinación de características, como fiebre, rigidez notable, cambios en el nivel de vigilia e inestabilidad autónoma. Entre las alteraciones de laboratorio se incluye un aumento marcado del nivel de creatina cinasa sérica y del recuento leucocítico en sangre. El manejo implica reconocimiento precoz, retirada del agente causal, terapia de soporte sistémica, un agonista dopaminérgico (la mayor experiencia se tiene con la bromocriptina, ≤ 60 mg/día) y, cuando sea necesario, dantroleno sódico (50-600 mg/día p.o. o ≤ 10 mg/kg/día i.v.) para reducir la contracción muscular.

DISCINESIA TARDÍA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El término *discinesia tardía* engloba una amplia variedad de movimientos anormales provocados por el tratamiento crónico con neurolépticos (cap. 406). La tasa de incidencia acumulada a los 5 años en pacientes que toman neurolépticos clásicos es de aproximadamente un 25% y la incidencia puede continuar aumentando casi linealmente más allá de ese punto. Se calcula que el riesgo anual en los pacientes tratados con haloperidol es de un 5% en comparación con un 2% en los pacientes tratados con neurolépticos atípicos (vídeo 382-12). La fisiopatología se ha atribuido con frecuencia a hipersensibilidad o suprarregulación de los receptores D2 de dopamina inducida por el bloqueo crónico. Sin embargo, en general parece que esta explicación es inadecuada, especialmente porque los síntomas son más persistentes, y otros mecanismos propuestos son estrés oxidativo por el aumento de recambio de dopamina y una plasticidad sináptica maladaptativa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La discinesia tardía generalmente comienza después de un mínimo de 6 semanas de tratamiento. Una de las formas más frecuentes afecta a los músculos faciales inferiores y ha recibido diversos nombres, incluido el de discinesia orobucolinguo-masticatoria.¹⁹ Los movimientos generalmente consisten en un mascado repetitivo y movimientos de relamido con la lengua protruyéndola entre los labios (movimientos de atrapar moscas) o empujándola dentro de la mejilla (signo del bombón). Aunque los movimientos son de alguna manera coreicos, no son tan aleatorios como los de la corea verdadera. La naturaleza más estereotipada y repetitiva de los movimientos, que afecta no solo a la cara sino también a las extremidades (p. ej., movimientos de los dedos de pianista, giros o contorsiones de la pelvis), ha promovido el término más reciente de *estereotipias tardías*. Sin embargo, este término no consigue satisfacer la definición de estereotipia, debido a que no disminuyen con la distracción y a lo impredecible de la secuencia de movimientos. Muchos pacientes con la clásica discinesia tardía orofacial no parecen conscientes de la presencia de los movimientos y estos no les molestan, pero otros se sienten incómodos o los movimientos les discapacitan de alguna manera.

La acatisia y la distonía tardías son menos frecuentes, aunque son subtipos particularmente incapacitantes de discinesia tardía. Entre las formas más infrecuentes se incluyen tics tardíos (tourettismo), temblor tardío, mioclono tardío e incluso dolor oral o genital tardíos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento suele ser insatisfactorio, pero los fármacos que agotan la dopamina pueden ser muy eficaces, como la deutetrabenacina (comenzando con 6 mg/día y aumentando la dosis hasta 48 mg/día),²¹ la valbenacina (40 mg/día la primera semana, después 40-80 mg/día)²⁰ y la tetrabenacina (50 a 200 mg/día). Otros fármacos que posiblemente sean beneficiosos son la amantadina, el propranolol, el zolpidem, el *Ginkgo biloba* y el clonacepam. Hay que tener en cuenta la retirada de los fármacos anticolinérgicos concomitantes. La prevención constituye la consideración más importante. El facultativo debe reconsiderar regularmente la necesidad de un tratamiento neuroléptico continuado, considerar su sustitución por un agente atípico cuando sea posible (particularmente quetiapina y clozapina; cap. 369) y evaluar rutinariamente al paciente en busca de características clínicas sutiles, como un movimiento ligero de succión de los labios o movimientos de giro de la lengua dentro de la boca. Desafortunadamente, la discinesia tardía puede persistir durante bastantes años a pesar de la retirada del tratamiento neuroléptico en hasta un 50% de los pacientes. No obstante, varios neurolépticos atípicos, como la risperidona y la olanzapina, bloquean los receptores dopaminérgicos D2 lo suficientemente como para producir parkinsonismo y discinesia tardía inducidos por fármacos.

Síndrome de piernas inquietas

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de piernas inquietas (cap. 377) se reconoce ahora como un trastorno extraordinariamente frecuente que afecta a un 3-29% de la población general. Las mujeres están afectadas con mayor frecuencia que los hombres. Aunque la incidencia aumenta con la edad, también puede afectar a niños, en los que puede confundirse con «dolores del crecimiento» o TDAH.

BIOPATOLOGÍA

El síndrome de piernas inquietas suele ser primario o idiopático, en cuyo caso con frecuencia se hereda con un carácter autosómico dominante. Hay ocho locus genéticos asociados con el síndrome de piernas inquietas, como variantes de *MEIS1*, *BTBD9*, *MAP2K5/LBXCOR1*, *PTPRD* y *PCDHA3*, así como locus en 2p14 y 16q12.1. El síndrome de piernas inquietas también puede ser secundario a otras causas, como neuropatía periférica, uremia, gestación y deficiencia de hierro, y puede producirse con más frecuencia que la debida solo al azar en algunos trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson. La fisiopatología del síndrome de piernas inquietas no está aclarada, aunque una disregulación central de hierro puede de alguna forma alterar la dopamina a nivel central. Con frecuencia los niveles de ferritina sérica son bajos, incluso en presencia de unos valores normales de hemoglobina, hematocrito, hierro y capacidad fijadora de hierro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En el síndrome de piernas inquietas, igual que en la acatisia, los movimientos se producen debido a la necesidad subjetiva de moverse. Sin embargo, al contrario que en la acatisia, el paciente se queja característicamente de diversas alteraciones sensitivas en las piernas, como hormigueo, entumecimiento, dolor, prurito, presión, pesadez, tensión, quemazón o frialdad.²¹ En ocasiones se experimentan síntomas similares en las extremidades superiores o en otras partes del cuerpo, habitualmente durante períodos de inactividad prolongada, sobre todo al estar el paciente tumbado por la noche, y a menudo se asocian a insomnio (cap. 377). El malestar aparece en particular durante la transición entre la vigilia y el sueño por la noche y a menudo sigue un patrón circadiano, con un pico entre la medianoche y las 4 de la madrugada. Los síntomas suelen aliviarse solo mediante movimientos o estimulación de las piernas; aunque estas maniobras son efectivas mientras se realizan, el malestar habitualmente vuelve tan pronto como el paciente permanece inactivo o regresa a la cama para intentar dormirse. A menudo los pacientes presentan problemas al estar inmóviles durante viajes largos en coche o vuelos en avión.

En aproximadamente un 80% de los pacientes este trastorno se asocia a otro trastorno del movimiento, movimientos periódicos de las piernas en el sueño, a veces denominados impropriamente mioclono nocturno. Estos movimientos periódicos, lentos y sostenidos (1-2 s) oscilan entre una dorsiflexión sincrona o asincrona de los dedos y del pie hasta una triple flexión de una o ambas piernas. En el 15% de los pacientes se producen movimientos mioclónicos más rápidos o movimientos de tipo distónico, más lentos y prolongados, de los pies y de las piernas mientras los pacientes están despiertos. En ausencia de evidencia de una causa secundaria de síndrome de piernas inquietas, la única prueba rutinaria de utilidad es un nivel de ferritina sérica.

TRATAMIENTO

Tto

Los agonistas dopaminérgicos (p. ej., pramipexol, 0,125-1,5 mg al acostarse), ropinirol (0,25-3 mg al acostarse) y rotigotina transdérmica (1-3 mg/24 h) son los tratamientos de elección para el síndrome de piernas inquietas de moderada a grave y pueden ser muy eficaces.²² Un efecto secundario ocasional son los trastornos del control de los impulsos. Los preparados de levodopa (100-300 mg de levodopa al acostarse; debe considerarse un preparado de liberación controlada) también son eficaces, aunque se asocian con mayor frecuencia a síntomas discapacitantes de rebote por la mañana temprano o durante el día (aumento). También es eficaz gabapentina en carbilo (un profármaco de gabapentina en dosis de 600-1.200 mg/día) que se ha aprobado en EE. UU. en dosis de 600 mg. Los pacientes con síntomas más leves pueden responder a la gabapentina (300-2.400 mg/día). Los agonistas opiáceos (p. ej., oxicodona, 5 mg al acostarse; codeína, 30 mg al acostarse; propoxifeno, 65 mg) y con menor frecuencia las benzodiazepinas (p. ej., clonacepam, 0,5-2 mg al acostarse) también pueden ser eficaces. Puede aparecer tolerancia o pérdida del beneficio original con todos estos tratamientos. El reemplazo de hierro está indicado en pacientes con unos niveles de ferritina sérica disminuidos (325 mg de sulfato ferroso dos o tres veces al día durante 3-4 meses hasta que los niveles de ferritina excedan los 50 mg/l y la saturación de hierro sobrepase el 20%). La estimulación encefálica profunda puede ser eficaz, pero se requiere infrecuentemente.²³

Piernas dolorosas y dedos inquietos

Otro trastorno del movimiento de los miembros inferiores poco habitual, aunque bien definido, se ha denominado *piernas dolorosas y dedos inquietos*. Los pacientes refieren de forma característica dolor opresivo profundo o quemazón en las extremidades inferiores asociado a un serpenteo y retorcimiento continuo e involuntario de los dedos de los pies. En ocasiones está afectado el talón y con menos frecuencia los músculos más proximales de las piernas. En algunas ocasiones también se observa el trastorno en los miembros superiores. Aunque puede ser evidente un desencadenante en el sistema nervioso periférico, como una radiculopatía, el dolor y los movimientos probablemente se generen a nivel central en la médula espinal o el tronco del encéfalo. Se han ensayado diversos tratamientos sin mucho beneficio para el dolor, que suele ser la preocupación principal del paciente.

Otros movimientos anormales

Numerosos movimientos anormales están producidos por una disfunción de los nervios periféricos (p. ej., fasciculaciones y mioquimia); estos movimientos habitualmente se distinguen con facilidad de los trastornos del movimiento descritos anteriormente. El *hemispasmo facial* es un trastorno habitual en el que movimientos irregulares clónicos y tónicos afectan a los músculos inervados por el nervio facial, habitualmente debido a una compresión del séptimo nervio a su salida del tronco del encéfalo, con más frecuencia por una arteria o vena pequeña y menos a menudo por una masa o un proceso inflamatorio. El primer síntoma consiste generalmente en pequeñas sacudidas palpebrales, seguidas en un intervalo variable de afectación de la musculatura facial inferior. Es necesario un estudio de imagen mediante RM con una valoración cuidadosa de la fosa posterior para descartar causas secundarias. El tratamiento habitualmente requiere infiltraciones de toxina botulínica en los músculos faciales seleccionados, aunque la descompresión quirúrgica puede ser curativa (vídeo 382-13).

Ataxias cerebelosas y paraplejías espásticas

Existe un número extremadamente grande de causas de ataxia cerebelosa (tabla 382-7). Muchas son hereditarias, con toda la gama de posibles patrones de herencia. Las ataxias esporádicas o no hereditarias son frecuentes; en muchos casos puede definirse una causa y el tratamiento puede ser eficaz para detener o incluso revertir el proceso. Sin embargo, una gran proporción de ataxias en los adultos son progresivas, posiblemente debido a una causa degenerativa que en muchos casos sigue sin determinarse.

ATAXIAS CEREBELOSAS HEREDITARIAS

Las ataxias cerebelosas hereditarias, que pueden comenzar en la infancia o en la edad adulta, pueden progresar a unas tasas muy variables. Durante la etapa preclínica, pueden detectarse anomalías sutiles con una exploración clínica minuciosa.²⁴ Estas ataxias se dividen en ataxias de inicio temprano, que habitualmente se heredan como trastornos autosómicos recesivos, y ataxias de inicio en el adulto, que habitualmente son trastornos autosómicos dominantes. Un número reducido están ligadas a X.²⁵ Dado que la mayoría de estas ataxias no son tratables, es importante reconocer las causas raras de ataxias progresivas tratables o prevenibles.

Ataxia de Friedreich

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La ataxia hereditaria progresiva más común en los niños es la ataxia de Friedreich. Se trata de un trastorno por repetición de trinucleótidos que afecta a los sistemas nerviosos

TABLA 382-7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ATAXIA DE INICIO EN EL ADULTO

Hereditaria
Autosómica dominante, incluidas ataxias espinocerebelosas (AEC)
Autosómica recesiva, incluida ataxia de Friedreich
Ligada a X, incluido síndrome X frágil-temblor-ataxia (FXTAS)
Mitocondrial
Ataxias episódicas
Ataxia telangiectasia
Autoinmunitaria (p. ej., paraneoplásica, anticuerpos anti-GAD, postinfecciosa)
Degenerativa (p. ej., atrofia de múltiples sistemas [AMS-C])
Desmielinizante (p. ej., esclerosis múltiple)
Infecciosa
Metabólica (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de vitamina E)
Accidente cerebrovascular
Traumatismo (p. ej., lesión craneal cerrada)
Tóxica (p. ej., degeneración cerebelosa alcohólica, litio)
Tumoral: tumores encefálicos primarios y secundarios
GAD, glutamato descarboxilasa.

central y periférico, al corazón y a muchos otros órganos. La ataxia de Friedreich es un trastorno autosómico recesivo sin anticipación. Posee una frecuencia estimada de portador de 1:100 lo que resulta en una prevalencia de la enfermedad de aproximadamente 1 por 50.000.

La longitud normal de la repetición GAA en el brazo largo del cromosoma 9 (9q13-q21) es de 10 a 21 copias, aunque la expansión en individuos con ataxia de Friedreich es de 200 a 900 copias e interrumpe la expresión de la proteína frataxina. La expansión inestable GAA, que se produce sobre un intrón, provoca un silenciamiento génico en lugar de la producción de una proteína anómala. Un número de copias más alto se correlaciona con los déficits neurológicos más graves. La frataxina parece ser crítica en la exportación de hierro y en la función mitocondrial. Dado que el acúmulo de hierro mitocondrial afecta a la producción de radicales de oxígeno, la pérdida de frataxina puede provocar un daño oxidativo mitocondrial. La histopatología de la ataxia de Friedreich muestra atrofia de la médula espinal, que a menudo es evidente en el RM, con pérdida de neuronas en las columnas de Clarke y en los ganglios de las raíces dorsales. Se produce una degeneración de los tractos espinocerebelosos, los tractos piramidales, las columnas dorsales y los nervios periféricos, con una pérdida menor de células en el tronco del encéfalo y en el cerebelo. La miocardiopatía se asocia a hipertrofia ventricular y a una fibrosis miocárdica intersticial crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La ataxia de Friedreich típica se presenta clínicamente primero durante la pubertad con una ataxia progresiva, pérdida de los reflejos tendinosos profundos de las extremidades inferiores y respuestas plantares extensoras (p. ej., signos de Babinski).²⁶ Otras características clínicas frecuentes son nistagmo, disartria, pérdida de sensibilidad en guante y calcetín y debilidad en las extremidades inferiores. Con frecuencia los pacientes tienen cifosis, escoliosis y pies cavos. La enfermedad miocárdica intersticial puede producir una miocardiopatía hipertrófica típica (cap. 54). En un pequeño número de pacientes el inicio es más tardío y el curso progresivo menos grave, en ocasiones con reflejos conservados o incluso aumentados.

El diagnóstico se realiza mediante prueba genética de la expansión repetida de trinucleótidos, que habitualmente se presenta en al menos un alelo. A veces están presentes mutaciones puntuales en el otro alelo y son más difíciles de detectar. Entre los trastornos potencialmente tratables con manifestaciones clínicas similares se incluyen la deficiencia de vitamina B₁₂ (cap. 205), la abetalipoproteinemia (cap. 131) y una deficiencia selectiva en la absorción de vitamina E (cap. 205).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

No se dispone de tratamientos eficaces que modifiquen la enfermedad, por lo que básicamente consiste en medidas de soporte. La rehabilitación intensiva hospitalaria puede mejorar la función global. La nicotinamida puede aumentar las concentraciones de frataxina, pero no se ha demostrado que altere la evolución clínica de la enfermedad. Los tratamientos futuros pueden consistir en inhibidores de la histona desacetilasa, que pueden aumentar la expresión del gen de frataxina. El trastorno es progresivo y habitualmente los pacientes están confinados a una silla de ruedas hacia la mitad de la tercera década de la vida. La edad media de fallecimiento es de 37 años y la causa principal es una miocardiopatía hipertrófica (cap. 54).

Otras ataxias espinocerebelosas

Las ataxias espinocerebelosas hereditarias se clasifican rutinariamente por su diagnóstico molecular específico. Al menos se han identificado 20 ataxias cerebelosas autosómicas recesivas y más de 35 autosómicas dominantes. Las características clínicas, el origen étnico y los antecedentes familiares pueden sugerir una herencia autosómica recesiva, autosómica dominante o ligada a X y a menudo acotan la búsqueda de la mutación genética. A medida que se aclare la patogenia molecular de muchas de las ataxias hereditarias, es probable que la clasificación numérica actual, que en gran medida refleja la cronología en la identificación de las mutaciones causales, sea sustituida por un método fisiopatológico o específico para el gen. Las ataxias espinocerebelosas 1, 2, 3, 6, 7 y 17 están producidas por expansiones de trinucleótidos en una región del gen codificador de la proteína o adyacentes a ella. Estas repeticiones expandidas producen expansiones de poliglutamina en el producto proteico, que probablemente produce una ganancia tóxica de función de una forma análoga a la de la patogenia de la enfermedad de Huntington. Se han descrito aproximadamente 40 ataxias espinocerebelosas, pero no se han confirmado asociaciones claras genotipo-fenotipo para todas ellas.^{27,28}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las características clínicas predominantes de las ataxias espinocerebelosas son ataxia y disartria. Otros signos cerebelosos son vacilación, disdiadococinesia y dismetría. Con el aumento de la ataxia, los pacientes pueden quedar confinados a una silla de ruedas. Los signos clínicos adicionales son oftalmoplejía, demencia, atrofia óptica, degeneración pigmentaria retiniana, sordera, disfgia y neuropatía periférica. Entre las características extrapiramidales se incluyen cara de máscara, rigidez en rueda dentada, distonía, atetosis y corea. En algunos pacientes puede observarse un parkinsonismo sensible a levodopa (cap. 381), particularmente en las ataxias espinocerebelosas 2 y 3. La disfunción piramidal incluye espasticidad de extremidades, sobre todo en las piernas, hiperreflexia y respuesta de Babinski. El diagnóstico se basa en pruebas genéticas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

En un pequeño ensayo aleatorizado, la vareniclina (un agonista parcial de los receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina 24β2, 1 mg/día durante 2 semanas y después 2 mg/día) mejoró la marcha, el equilibrio y la prueba de marcha cronometrada de 25 pies (7,5 m), pero no la función de las extremidades, salvo los movimientos alternantes rápidos, en adultos con ataxia espinocerebelosa de tipo 3 confirmada genéticamente. Sin embargo, estos resultados no se han reproducido y el fármaco a menudo se tolera mal. El ácido docosahexaenoico (600 mg/día) es eficaz en la ataxia espinocerebelosa 38, en la que está alterado el metabolismo de las grasas poliinsaturadas.²⁹ Actualmente no se dispone de ningún tratamiento para las otras ataxias espinocerebelosas, aunque los datos preliminares indican que la fisioterapia puede mejorar la marcha y el equilibrio. La estimulación cerebeloespinal con corriente continua es una nueva opción potencial para las ataxias neurodegenerativas. Las ataxias espinocerebelosas son progresivas, con empeoramiento de la marcha, la coordinación de las manos, el habla y los movimientos oculares, pero con preservación de la función mental en la mayor parte de las formas. La neumonía es una causa frecuente de muerte.

PARAPLEJÍAS ESPÁSTICAS HEREDITARIAS

Las paraplejías espásticas hereditarias, también conocidas como enfermedad de Strümpell, son un grupo de trastornos neurodegenerativos monogénicos clínicamente y genéticamente heterogéneos. La prevalencia en la población es aproximadamente de 1 por 10.000. Se han identificado cerca de 70 locus genéticos diferentes; aproximadamente 20 autosómicos dominantes, unos 45 autosómicos recesivos, 5 ligados a X y 1 que es un rasgo de herencia materna. Las formas más frecuentes de paraplejía espástica hereditaria son mutaciones autosómicas dominantes en una de cuatro proteínas: espastina (SPG4), atlastina 1 (SPG3A), REEP1 (SPG31) y reticulón 2 (SPG12). Estas proteínas están implicadas en el retículo endoplásmico, cuyas morfología y distribución en las neuronas tienen una importancia especial para su función normal. En algunas formas existen defectos de la biosíntesis de gangliósidos y defectos en las funciones de la glucocerebrosidasa. En la autopsia, los pacientes con paraplejía espástica hereditaria tienen una degeneración axónica de los tractos piramidales y de las columnas posteriores con menos afectación de los tractos espinocerebelosos. Las neuronas de origen están intactas. El sistema nervioso periférico no está afectado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con paraplejía espástica hereditaria presentan un trastorno de la marcha progresivo con espasticidad de las extremidades inferiores, hiperreflexia, clonos y respuestas plantares extensoras. Los pares craneales, el habla, la deglución y las extremidades superiores permanecen normales. Aunque los pacientes pueden experimentar debilidad en las extremidades inferiores, habitualmente la espasticidad es el componente discapacitante. La espasticidad en las piernas progresivamente aumentada provoca tropiezos y una incapacidad para correr. El dolor es infrecuente y la sensibilidad es normal. Otras características clínicas consisten en pie cavo (30-50%), disminución de

TABLA 382-8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS PARAPLEJÍAS ESPÁSTICAS

Hereditarias

Distonía sensible a dopa
Ataxias espinocerebelosas
Adrenoleucodistrofia de inicio en el adulto (caps. 214 y 383)
Lesiones estructurales de la médula espinal (cap. 372)
Espondilosis cervical (cap. 372)
Tumor (cap. 169)
Malformación arteriovenosa (cap. 380)
Siringomielia (cap. 389)
Esclerosis múltiple (cap. 383)
Esclerosis lateral primaria (cap. 391)
Deficiencia de vitamina B ₁₂ (cap. 388)
Deficiencia de cobre (cap. 388)
Infecciones
Virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 366)
Virus linfótrofo T humano de tipo 1 (cap. 354)
Sífilis terciaria (cap. 303)

sensibilidad vibratoria, y frecuencia y urgencia urinarias con dificultad para el inicio de la micción. La paraplejía espástica hereditaria pura se limita a síntomas y signos de espasticidad, mientras que la paraplejía espástica hereditaria complicada puede presentar deterioro cognitivo, demencia, epilepsia, trastornos extrapiramidales, afectación cerebelosa, retinopatía, atrofia óptica, sordera, polineuropatía o lesiones cutáneas.

DIAGNÓSTICO

La paraplejía espástica hereditaria se diagnostica cuando los pacientes reúnen criterios clínicos y cuando se excluyen otras causas de espasticidad. La RM puede mostrar atrofia de la médula espinal, pero el análisis de líquido cefalorraquídeo y los estudios de conducción nerviosa son normales. El diagnóstico diferencial de la paraplejía espástica comprende otros trastornos genéticos, patología de la médula espinal por lesiones estructurales, esclerosis múltiple y deficiencias de vitaminas o infecciones retrovirales (tabla 382-8). Incluso una historia familiar positiva no obvia la necesidad de excluir diagnósticos alternativos potencialmente tratables.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

No existe un tratamiento específico disponible. La terapia sintomática está dirigida a disminuir la discapacidad y a prevenir complicaciones, como las contracturas. Los agentes antiespásticos como el baclofeno oral (generalmente 10-20 mg tres veces al día) mejoran la espasticidad, aunque deben utilizarse con precaución porque pueden empeorar la debilidad. Algunos informes sugieren una respuesta terapéutica mejorada con baclofeno intratecal, aunque no hay ensayos controlados dirigidos a esta cuestión. Los datos preliminares también apuntan a la posible utilidad de la neurotoxina botulínica tipo A inyectada para mejorar la espasticidad. La mayoría de los pacientes pierden la deambulación entre los 60 y los 70 años. Los pacientes con paraplejía espástica hereditaria complicada con frecuencia tienen otras características discapacitantes. Algunos pacientes con parkinsonismo pueden beneficiarse de tratamientos dopaminérgicos, como levodopa.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G, et al. Topiramate for essential tremor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4. CD009683.
- Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med.* 2016;375:730-739.
- Frank S, Testa CM, Stamler D, et al. Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with Huntington disease: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:40-50.
- Hallett M, Albanese A, Dressler D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon.* 2013;67:94-114.
- Hainque E, Vidailhet M, Cozic N, et al. A randomized, controlled, double-blind, crossover trial of zonisamide in myoclonus-dystonia. *Neurology.* 2016;86:1729-1735.
- Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA, et al. Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: the ARM-TD study. *Neurology.* 2017;88:2003-2010.
- Kume A. Gabapentin enacarbil for the treatment of moderate to severe primary restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): 600 or 1,200 mg dose? *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:249-262.
- Benussi A, Dell'Era V, Cantoni V, et al. Cerebello-spinal tDCS in ataxia: a randomized, double-blind, sham-controlled, crossover trial. *Neurology.* 2018;91:e1090-e1101.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

PETER A. CALABRESI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los trastornos de la mielina abarcan un amplio espectro de enfermedades en las que la mielina no se produce (hipomielinización), no se forma de un modo normal (enfermedad desmielinizante) o la mielina formada normalmente se destruye o no se mantiene de forma adecuada (enfermedad desmielinizante y mielínolisis) (tabla 383-1).¹ Las enfermedades hipomielinizantes y desmielinizantes son infrecuentes y comprenden una colección de leucodistrofias que tienen una base genética y pueden afectar a la formación de mielina de forma primaria o como consecuencia secundaria. Las enfermedades desmielinizantes son mucho más habituales y entre ellas se incluye la esclerosis múltiple (EM), que representa más del 95% de todos los tipos de trastornos de la mielina del sistema nervioso central (SNC).

Algunos trastornos de la mielina tienen una patogenia distinta en la que la disrupción de la mielina es secundaria. Además, en muchas de las enfermedades de la mielina el axón degenera como resultado de la disminución del soporte trófico por la pérdida de mielina, alteración de la función normal del oligodendrocito o un aumento en la susceptibilidad a la lesión en ausencia de mielina. Esta observación ha conducido a la hipótesis reciente de que la pérdida axónica es el sustrato subyacente de la discapacidad permanente en la EM, en la adrenoleucodistrofia y quizá en otras enfermedades de la mielina.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

DEFINICIÓN

La EM es una enfermedad caracterizada por áreas multifocales de desmielinización en el encéfalo y en la médula espinal, con infiltrados de células inflamatorias asociados, gliosis reactiva y degeneración axónica. Suele presentarse en adultos jóvenes con disfunción neurológica episódica. Aunque el origen exacto de la EM continúa siendo enigmático, la evidencia sugiere que se trata de un ataque a la mielina inmunomediado, con disrupción axónica secundaria que provoca una discapacidad progresiva a lo largo del tiempo en la mayoría de los pacientes afectados.

TABLA 383-1 ENFERMEDADES DE LA MIELINA

IDIOPÁTICAS
Desmielinización progresiva crónica o recurrente (esclerosis múltiple y sus variantes)
Desmielinización monofásica (puede ser el primer episodio clínico de una esclerosis múltiple)
Neuritis óptica
Mielitis transversa aguda
Encefalomielitis aguda diseminada; leucoencefalopatía aguda hemorrágica
INFECCIONES VIRALES
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Panencefalitis esclerosante subaguda (cap. 346)
ENFERMEDADES NUTRICIONALES Y METABÓLICAS (CAP. 388)
Enfermedad combinada de sistemas (deficiencia de vitamina B ₁₂)
Deficiencia de cobre (columnas dorsales y neuropatía óptica subaguda)
Desmielinización del cuerpo caloso (enfermedad de Marchiafava-Bignami)
Mielínolisis central pontina
SECUELAS ANÓXICO-ISQUÉMICAS (CAP. 376)
Desmielinización diferida postanóxica cerebral
Encefalopatía subcortical isquémica progresiva
LEUCODISTROFIAS QUE AFECTAN PRINCIPALMENTE A LA MIELINA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Adrenoleucodistrofia (enfermedad de Schilder)
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (leucodistrofias sudanofílicas)
Degeneración esponjiforme
Enfermedad de la sustancia blanca evanescente
Otras (enfermedad de Alexander, enfermedad de Canavan)
Leucodistrofias del sistema nervioso central y periférico
Leucodistrofia metacromática
Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe)

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de EM varía según la localización y oscila entre 1,5 y 11/100.000 personas. La EM es la segunda causa más frecuente (la primera son los traumatismos) de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Estudios recientes sugieren que la tasa de incidencia ha aumentado, en parte debido al reconocimiento de más casos en una etapa más precoz, pero probablemente también debido a un aumento verdadero de la incidencia, especialmente en las mujeres. En la población de EE. UU., se estima una prevalencia de 150 por cada 100.000 adultos, lo que se traduce en cerca de 400.000 casos en EE. UU. y más de 2 millones en todo el mundo, aunque estas cifras pueden ser infraestimaciones debido a un reconocimiento incompleto de la enfermedad incluso en países desarrollados y al aumento de la incidencia desde que se realizaron dichas estimaciones.

La EM se produce entre 2 y 2,5 veces más frecuentemente en mujeres que en hombres; la predilección por un sexo resulta habitual en las enfermedades autoinmunitarias. La enfermedad se presenta más a menudo en la tercera o cuarta década de la vida, aunque con una edad de incidencia que oscila desde la adolescencia pospuberal hasta personas de más de 50 años. Se producen casos raros en lactantes o en pacientes de más de 60 años, aunque es justificable una precaución extrema en estas situaciones con el fin de excluir procesos alternativos. En muchos de los casos de EM de inicio tardío, los síntomas estaban presentes a edades más jóvenes y se habían atribuido a otras causas.

La EM resulta más común en personas de ascendencia del norte de Europa. En muchas regiones del mundo la EM es más prevalente en latitudes templadas (en algunos lugares se aproxima a 1/500) y resulta menos frecuente hacia el ecuador (1/20.000 o informes de casos raros solo en algunos lugares); quizá esto puede explicarse en parte por los patrones migratorios de personas con el mismo grupo de genes. No obstante, la ausencia de una penetrancia genética completa en estudios con gemelos monocigotos y el reciente aumento de incidencia en poblaciones genéticamente estables indican enfáticamente un componente ambiental de la enfermedad. De hecho, se documentó un brote de EM en la Islas Feroe después de la Segunda Guerra Mundial y se han referido otros acúmulos numerosos, aunque no se ha identificado un único factor ambiental desencadenante.

Varios estudios han ligado el hábito de fumar cigarrillos con riesgo de EM. Los niveles elevados de vitamina D y la exposición precoz a una luz solar excesiva (quemaduras solares) se han ligado a un riesgo menor de EM, posiblemente relacionado con los efectos beneficiosos del colecalciferol (vitamina D) sobre la regulación de las respuestas celulares inmunitarias.

BIOPATOLOGÍA Y GENÉTICA

Los gemelos monocigotos con EM muestran una tasa de concordancia del 15-50%, frente a tan solo un 3-5% de concordancia en gemelos dicigotos, compatible con un papel importante, aunque incompleto, de los genes en la causa de la EM. El riesgo de EM a lo largo de la vida está aumentado en un 2-4% en personas con un familiar de primer grado con EM; en la población general, en cambio, es del 0,1%. Además, entre el 10 y el 20% de los pacientes con EM tienen un familiar de primer grado con otra enfermedad autoinmunitaria, con mayor frecuencia artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o patología tiroidea autoinmunitaria. La psoriasis (cap. 409) y la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132) también son más frecuentes en pacientes con EM. Los modelos genéticos de la enfermedad van fuertemente en contra de un único gen en la EM y sugieren que bastantes genes distintos predisponen a la EM y son responsables de los fenotipos múltiples y su solapamiento con otras enfermedades autoinmunitarias. Los estudios de ligamiento y de asociación han identificado el antígeno leucocítico humano (HLA) o la región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6p21 como uno de los determinantes antigénicos para la EM. La región de clase II del MHC, involucrada en la presentación del antígeno a las células T CD4⁺, es el locus con una asociación más estrecha. El alelo HLA-DR2 y, más específicamente, el haplotipo molecular del alelo HLA-DRB1*1501, ha sido implicado de forma repetida. Múltiples polimorfismos de un único nucleótido (SNP) en el gen del receptor α de interleucina 2 (IL-2) y en el gen del receptor α de IL-7 también parecen estar asociados con un mayor riesgo de EM. Se han identificado cerca de 200 SNP más en otros genes, la mayoría de los cuales están relacionados con la función inmunitaria. Aunque están surgiendo modelos que indican una alteración de la regulación de diferentes subgrupos de células inmunitarias, hasta la fecha las asociaciones no son lo suficientemente potentes para tener un valor clínico predictivo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La mayoría de los casos se caracterizan por áreas multifocales de desmielinización y cicatrización gliótica gruesa en el encéfalo y la médula espinal. Las localizaciones clásicas de estas lesiones, denominadas *placas*, son los nervios ópticos, la sustancia blanca periventricular, la sustancia blanca yuxtacortical, el cuerpo caloso, los pedúnculos cerebelosos y la médula espinal dorsolateral. Sin embargo, existe un sesgo hacia el reconocimiento de las lesiones en la sustancia blanca debido a la relativa facilidad para detectar desmielinización e inflamación en la sustancia blanca frente a la gris. Los estudios histopatológicos más recientes han confirmado desmielinización, daño neurítico y atrofia en la corteza cerebral (superficie pial e intracortical) o yuxtacortical) y estructuras de sustancia gris profundas, en especial, el tálamo. Desde el punto de vista microscópico habitualmente se observan múltiples áreas de infiltrados de células

inflamatorias perivenulares con extravasación hacia el parénquima tisular circundante. En la placa aguda activa, las células T cooperadoras CD4 (T_H) son prominentes en las áreas perivenulares. Se piensa que las citocinas proinflamatorias liberadas por las células T_H1 (interferón γ [IFN- γ]) y T_H17 (IL-17, factor de necrosis tumoral [TNF] y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]) median la lesión. Se ha documentado cada vez con mayor frecuencia la presencia de un gran número de células T citotóxicas CD8 en el tejido encefálico, especialmente en el parénquima, y estas células pueden mediar la lesión directa de los axones y oligodendrocitos a través de la liberación de proteasas, como la granzima B. La mayoría de las células inflamatorias parenquimatosas, especialmente en las placas crónicas, son macrófagos CD68⁺ y microglía. Además de la influencia de las células inmunitarias circulantes, en respuesta a la lesión existe activación astrogliar importante y en algunos casos diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos. Con el tiempo, la inflamación se hace menos prominente en el centro de la placa, aunque existe un anillo de inflamación crónica activa con activación microglial en un borde bien delimitado entre la mielina anormal y la normal no dañada. Esta característica de la EM apenas se observa en otros trastornos de la mielina. Si bien en algunos casos iniciales los oligodendrocitos pueden sobrevivir, proliferar y producir una remielinización parcial (placa sombreada), este proceso difícilmente es completo en la EM. Con el tiempo, la remielinización resulta menos exitosa y las células precursoras oligodendrogiales parecen incapaces de diferenciarse en oligodendrocitos maduros mielinizadores.

El número de axones lesionados se correlaciona con la extensión de la inflamación. Además, en la corteza se observa daño axónico e incluso apoptosis neuronal e incluso se observan apoptosis y pérdida neuronal en la corteza y la retina. La atrofia tanto del encéfalo como de la médula espinal, que se produce más rápidamente en la EM que en el envejecimiento normal, refleja la pérdida tanto de mielina como de axones.

No se ha identificado una causa microbiana compatible para los patógenos infecciosos conocidos a partir del examen cuidadoso de los tejidos de EM. La expresión diferencial del virus herpes humano tipo 6, que la mayoría de las personas lo adquieren en la infancia, ha sido detectada en oligodendrocitos de pacientes con EM, aunque permanece sin aclarar si este virus constituye un cofactor de la desmielinización o solo se trata de un espectador. La evidencia sugiere la posibilidad de que el episodio más precoz en la EM puede ser una lesión a los oligodendrocitos, con la consiguiente activación de las células inmunitarias residentes y el reclutamiento secundario de otras células inmunitarias solo en fases más tardías.

Algunos patólogos creen que pueden definirse cuatro subtipos distintos de EM, en los que las características patológicas son constantes en todas las lesiones, lo que por tanto permite la clasificación de los pacientes con categorías patológicas diferenciadoras más que solo describir la evolución de las lesiones a lo largo del tiempo. Las lesiones de tipo I se caracterizan por infiltrados inflamatorios perivenulares típicos que constan principalmente de células T, con preservación precoz de los oligodendrocitos. Las lesiones de tipo II son similares a las de tipo I pero poseen un componente humoral adicional con depósitos de inmunoglobulina G (IgG) y activación del complemento. Las lesiones de tipo III se distinguen por no estar situadas alrededor de las vénulas y por una pérdida notable de glucoproteína asociada a la mielina, con evidencia de apoptosis del oligodendrocito. Las lesiones de tipo IV tienen infiltrados inflamatorios más parecidos a los de los tipos I y II, aunque también presentan pérdida oligodendrogliar, como las de tipo III. Estas características histopatológicas variables pueden comenzar a explicar los subtipos clínicos de la enfermedad.

PATOGENIA

Continúa siendo posible que la hipótesis autoinmunitaria sea errónea y que la inflamación observada en la EM resulte secundaria a un proceso degenerativo primario todavía no caracterizado. Los que proponen esta teoría se apoyan en las características histopatológicas de los casos hiperagudos, en los que los oligodendrocitos parecen morir antes de que se produzca cualquier respuesta inmunitaria sistémica, así como en datos recientes que revelan muerte neuronal y axónica o desmielinización en ausencia de inflamación.

Los macrófagos y las microglías, que comprenden la mayoría de las células dentro de los infiltrados parenquimatosos en las placas crónicas de EM, son células presentadoras de antígeno potentes y expresan moléculas del HLA y coestimuladoras. Los macrófagos y las microglías activados también cuentan con funciones efectoras, como la liberación de citocinas, que son en parte (IL-6, TNF- α) o completamente distintas de las de las células T (IL-1 β , IL-12 e IL-23). A altas concentraciones estas citocinas pueden dañar los oligodendrocitos y las neuronas y activar las células T.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas de presentación

La EM, que puede presentarse de diversas formas a lo largo de un rango de edad amplio, puede inicialmente enmascararse como una variedad de enfermedades diversas (tabla 383-2; v. tabla 383-1).² En una presentación clásica, una persona blanca joven, con más frecuencia una mujer, mostrará una alteración de la visión o de la sensibilidad de inicio agudo o subagudo. Fatiga, depresión, urgencia vesical, debilidad, alteración

TABLA 383-2 ENFERMEDADES QUE PUEDEN SER CONFUNDIDAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y CON OTRAS ENFERMEDADES DE LA MIELINA

PATOLOGÍA VASCULAR

Patología vascular cerebral de pequeño vaso
Vasculitis
Malformación arteriovenosa
CADASIL, CARASIL, COL4A1
Síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos

LESIONES ESTRUCTURALES

Unión craneocervical, fosa posterior o tumores espinales
Espondilosis cervical o hernia discal
Malformación de Chiari o siringomielia

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS

Mielopatía hereditaria
Neuropatía hereditaria
Degeneración espinocerebelosa

INFECCIONES

Infección por HTLV-1
Mielopatía por el VIH y cerebritis relacionadas con el VIH
Neuroborreliosis (p. ej., enfermedad de Lyme)
Virus JC/leucoencefalopatía multifocal progresiva
Neurosífilis

OTRAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Sarcoidosis
Encefalitis autoinmunitaria

SÍNDROMES DESMIELINIZANTES MONOFOCALES O MONOFÁSICOS

Mielitis transversa
Neuritis óptica
Neuromielitis óptica/enfermedad de Devic
Encefalomiélitis aguda diseminada

OTRAS ENFERMEDADES

Tiroiditis de Hashimoto con o sin encefalopatía
Alteraciones inespecíficas en la RM relacionadas con migraña, envejecimiento o traumatismos

CADASIL, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; CARASIL, arteriopatía cerebral autosómica recesiva con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; COL4A1, mutación del gen de la cadena α 1 del colágeno tipo IV; HTLV, virus linfotrofo humano de células T; RM, resonancia magnética; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

del equilibrio y de la coordinación también son síntomas comunes. Con frecuencia, la naturaleza notablemente leve de los primeros síntomas a menudo disuade al paciente de buscar atención médica o no es lo suficientemente llamativa para estimular al facultativo a solicitar pruebas diagnósticas. Además, los pacientes pueden presentar al principio pocos hallazgos neurológicos objetivos, especialmente entre brotes.

Las parestesias de una extremidad que son circunferenciales y no siguen la distribución de un dermatoma sugieren una lesión de la médula espinal; estos síntomas se manifiestan a menudo distalmente y luego ascienden para afectar a partes más proximales de la extremidad, se irradian a la extremidad contralateral o progresan desde una pierna a un brazo. De forma similar, sensaciones dolorosas en banda alrededor de una extremidad o en el tronco también sugieren un proceso mielopático.

La mielitis transversa incompleta es un síndrome de médula espinal focal (parcial) habitualmente inflamatorio y que no sigue una distribución de un territorio vascular. Se trata de una presentación frecuente de la EM.

El signo de Lhermitte, una sensación eléctrica que se produce con los movimientos de la columna en las extremidades en la flexión del cuello, es característico de una mielitis cervical de cualquier etiología, incluida la EM. La pérdida franca de sensibilidad resulta menos común como síntoma o signo precoz, aunque se observa en casos más avanzados. Sensaciones de quemazón o de electricidad o un dolorimiento profundo también son frecuentes en la EM.

Alteraciones sensitivas

En la exploración, los hallazgos sensitivos más frecuentes son la pérdida de la percepción vibratoria, más acentuada en los pies, y niveles medulares incompletos al pinchazo o a la vibración, más notables de una forma gradual que en un nivel definido. Esos niveles sensitivos pueden ser asimétricos y diferir según la modalidad sensitiva debido a una desmielinización aislada de las columnas dorsales en comparación con los tractos espinotalámicos. Pueden existir áreas parcheadas o focales que parecen no tener una

distribución anatómica de alteración sensitiva y algunos pacientes describen sensaciones extrañas, como un goteo de agua o insectos moviéndose en alguna zona del cuerpo.

Efectos sobre la visión

La neuritis óptica (cap. 396) constituye un síndrome de presentación clásico, habitualmente con síntomas visuales en un ojo. En la neuritis óptica, los pacientes a menudo refieren dolor en la parte temporal de la ceja que empeora con los movimientos de abducción del ojo. La alteración visual puede describirse como mirar a través de un velo o un vidrio esmerilado. El escotoma o área de mayor pérdida visual puede localizarse con frecuencia en una distribución centrocecal (punto focal central lateralmente a la mancha ciega); en casos leves puede ser únicamente evidente como una desaturación al color rojo al utilizar la cabeza de un alfiler. Los casos más graves provocan una pérdida total de la percepción de la luz. En la mayoría de los casos agudos, la inflamación es retrobulbar (detrás del disco), por lo que no se observan cambios inmediatos en el disco óptico; de ahí el aforismo «el paciente no ve nada y el doctor no ve nada». Sin embargo, debería existir un defecto pupilar aferente relativo (pupila de Marcus-Gunn; cap. 396) con una dilatación paradójica del ojo afectado a la luz directa al cambiar una luz brillante desde el ojo indemne en el que se había inducido una constricción consensual. En casos de neuritis óptica bilateral (nueva o antigua) puede no verse esta alteración. Los pacientes habitualmente recuperan de forma espontánea buena parte de la visión después de semanas o meses. Más tarde, el disco óptico puede volverse pálido, sobre todo en la región temporal, hallazgo que refleja el daño de los axones después de la inflamación y desmielinización, incluso tras la recuperación de una agudeza visual normal. A menudo los pacientes tienen un trastorno visual crónico más sutil para los colores y un contraste de agudeza visual y de sensibilidad bajos. La evaluación visual mediante optotipos de bajo contraste habitualmente revela una pérdida visual sustancial después de una neuritis óptica clínica, que se manifiesta clínicamente con nictalopía (ceguera nocturna).

La alteración visual debida a una anomalía en los movimientos oculares por un trastorno del tronco del encéfalo o del cerebelo se produce en el contexto de una lesión aguda que afecta al fascículo longitudinal medial, que es la vía neuronal encargada de los movimientos conjugados para las sacadas horizontales. Los pacientes pueden experimentar diplopía franca o solo visión borrosa, especialmente cuando dirigen la mirada rápidamente hacia un lado, como cuando uno mira por encima del hombro mientras conduce. El signo neurológico de este problema se denomina *oftalmoplejía internuclear* (cap. 396) y se manifiesta como una aducción lenta o ausente en un ojo con un nistagmo del ojo que abduce. Puede aparecer bilateralmente o existir en formas leves, de modo que el desfase en la aducción es imperceptible para el observador humano. En la EM es muy frecuente la visión borrosa debida a lesión cerebelosa con nistagmo y a menudo empeora en la mirada lateral o vertical extrema. La *oscilopsia*, sensación de que se mueve el entorno cuando realmente no lo hace, constituye otro síntoma de una alteración de la coordinación ocular cerebelosa. También resultan frecuentes en la EM la alteración de los movimientos oculares sacádicos o la pérdida de la persecución lenta, que pueden verse en numerosas enfermedades neurológicas o con el envejecimiento.

Síntomas motores

Los síntomas motores más comunes de la EM son debilidad y alteración en la coordinación de una pierna, con afectación ascendente desde zonas distales hasta proximales y que habitualmente se extiende hacia la pierna contralateral o el brazo homolateral. La lesión que causa estos síntomas está con mayor frecuencia en la médula cervical más que en la espinal torácica, incluso aunque el primer signo sea un pie parcialmente caído. Es probable que los axones que deben conducir los impulsos en las distancias más largas (la longitud completa de la médula espinal) desde un lugar de desmielinización inflamatoria produzcan síntomas antes que los axones que envían señales a sinapsis más cercanas (células adyacentes en el asta anterior de la médula cervical). Clínicamente, la debilidad puede ser grave y producir una parálisis obvia o ser tan sutil que resulte indetectable. La fatiga y la debilidad inducidas por el calor, manifestadas por síntomas focales (tropezos de un pie o arrastre de una pierna) que se producen después de 15-20 min de ejercicio y que se resuelven con el reposo, son características de una enfermedad desmielinizante precoz. La ausencia inicial de una hiperreflexia asociada y de respuestas plantares extensoras (signo de Babinski) puede hacer difícil documentar una afectación de la vía corticoespinal. Más tarde, en la EM más establecida, con frecuencia son evidentes los signos clásicos de la vía corticoespinal y clínicamente se manifiestan como una marcha espástica (hemiparética o paraparética), calambres musculares y clonos (arco reflejo sostenido), que algunas veces se produce con los cambios posicionales y se confunden con signos de un temblor cerebeloso.

La ataxia puede producirse como resultado de una alteración en el envío de la información sensitiva por encima de la médula espinal o por desmielinización de las vías cerebelosas en el tronco del encéfalo o en el cerebelo. A menudo las dos se mezclan y pueden confundirse aún más por una pérdida visual y por una alteración en la capacidad para compensar mediante la fijación del ambiente; con frecuencia esta combinación produce mareo en sitios concurridos, en los que la fijación puede estar todavía más oscurecida. La disimetría apendicular que provoca un temblor cuando se alcanza un objeto constituye una causa habitual de alteración de la coordinación y la destreza. La ataxia troncal y de las extremidades inferiores puede provocar una marcha con una

base ampliada (de ebrio). Otros trastornos del movimiento, como temblor postural y titubeo (temblor cefálico), son muchos menos comunes en la EM. Sin embargo, la *mioquimia* (movimientos similares a los de los gusanos) por debajo de la piel, especialmente alrededor de la cara, resulta bastante frecuente. En casos graves puede observarse pseudoatetosis y parkinsonismo.

Síntomas cognitivos y conductuales

Cerca del 50% de los pacientes con EM presentan crisis de depresión moderada a grave (cap. 369). También existe aumento de incidencia de enfermedad bipolar, que puede manifestarse después del tratamiento de la depresión o con el tratamiento con corticoides. La afectación pseudobulbar, con risa o llanto patológicos, se observa en los pacientes con enfermedad más avanzada. Numerosos síntomas cognitivos, como pérdida de memoria a corto plazo, dificultad para encontrar las palabras, problemas en la realización de múltiples tareas y fatiga cognitiva, pueden confundirse con depresión, pero son síntomas primarios bien reconocidos de patología de EM. La mayoría de los pacientes no progresan hasta demencia (cap. 374), pero el deterioro cognitivo y de la conducta son causas principales de pérdida de empleo y desavenencias matrimoniales.

Disfunción de órganos

Los síntomas vesicales resultan extremadamente frecuentes, aunque a menudo no son expuestos de forma voluntaria, por lo que se debe preguntar de forma específica por cuestiones como frecuencia, urgencia, incontinencia y retención urinaria. La diferenciación cuidadosa de una vejiga espástica (espasmo del músculo detrusor) que produzca incontinencia de una vejiga atónica o de un espasmo del esfínter externo (las dos últimas son causas de retención) que produzca una incontinencia por rebosamiento es esencial para diseñar el tratamiento (cap. 23). Las infecciones del tracto urinario (cap. 268) secundarias a disfunción vesical pueden agravar los síntomas de la EM.

La disfunción intestinal habitualmente se manifiesta como estreñimiento (cap. 127), que puede ser primario (relacionado con afectación de la médula espinal) o secundario (relacionado con una deshidratación autoinducida para manejar la polaquiuria o con los efectos secundarios de los fármacos anticolinérgicos). La incontinencia intestinal secundaria a una incompetencia del esfínter anal resulta menos frecuente y se produce con mayor frecuencia como un episodio aislado de urgencia fecal, relacionado a veces con un cambio dietético o una enfermedad diarreica, o como secuela de impactación fecal prolongada.

La disfunción sexual es frecuente en la EM, pero está poco comentada. En el hombre resulta habitual la disfunción eréctil. En mujeres y hombres puede producirse pérdida de la libido e incapacidad para alcanzar el orgasmo como resultado de la medicación, una pérdida de sensibilidad, un empeoramiento de los síntomas inducido por el calor, barreras físicas al coito (alteración en la humidificación mucosa, espasticidad y dolor), una depresión o trastornos de la imagen corporal.

Síntomas sistémicos

La fatiga, frecuente en la EM, puede estar ligada a depresión, aunque con frecuencia se produce de forma independiente y puede ser el síntoma más discapacitante de la enfermedad. Es importante realizar una anamnesis sobre el sueño para descartar la fatiga diurna resultante de una interrupción del sueño secundaria a dolor, calambres, polaquiuria, apnea del sueño, movimientos periódicos de las extremidades, depresión o disrupción de los ciclos vigilia-sueño. Puede aparecer fatiga diurna a media tarde incluso después de haber dormido bien por la noche y se describe como quedarse «desenchufado» o completamente agotado. Muchos pacientes se benefician de una pequeña siesta.

La sensibilidad al calor, síntoma clásico de la EM, solo se produce en algunos pacientes. Incluso elevaciones menores de la temperatura corporal pueden empeorar llamativamente los síntomas (fenómeno de Uhthoff). Algunos pacientes refieren empeoramiento de los síntomas con el clima frío, probablemente en relación con un aumento de disfunción de los músculos ya rígidos o con un bloqueo de la señal congruente con la fisiología conocida de la conducción nerviosa, que tiene una curva de temperatura frente a conducción en forma de U invertida.

Embarazo

Las mujeres con EM pueden tener hijos; la actividad de la EM disminuye durante el curso del embarazo, especialmente hacia el tercer trimestre, cuando la frecuencia de las exacerbaciones se reduce aproximadamente dos tercios. Las recaídas son más comunes en los primeros 6 meses posparto, aunque no hay evidencia que indique que el embarazo cambie la historia natural de la enfermedad. No está claro si la lactancia materna altera o no el curso de la enfermedad, aunque está contraindicada en pacientes que reanudan el tratamiento modificador de la enfermedad después del parto.

Tipos de esclerosis múltiple

Los tres tipos clínicos principales de EM son: recurrente-remitente, secundaria progresiva y primaria progresiva. Aproximadamente un 85-90% de los pacientes se presentan con EM recurrente-remitente, caracterizada por episodios agudos o subagudos de síntomas neurológicos nuevos o empeoramiento de los antiguos que aumentan en

TABLA 383-3 REVISIONES DEL AÑO 2017 DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MCDONALD PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

PRESENTACIÓN CLÍNICA	DATOS ADICIONALES NECESARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE
Dos o más ataques; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Ninguno*
Dos o más ataques; evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en el espacio, demostrada por: 1. RM (v. tabla 383-4) o 2. Dos o más lesiones detectadas por RM compatibles con EM más bandas oligoclonales específicas de LCR positivo, o 3. Esperar un ataque clínico posterior que implique un lugar diferente
Un ataque; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Diseminación en el tiempo, demostrada por: 1. RM (v. tabla 383-4) o 2. Segundo ataque clínico
Un ataque; evidencia clínica objetiva de una lesión (presentación monosintomática; síndrome clínico aislado)	1. Diseminación en el espacio, demostrada por: a. RM (v. tabla 383-4) o b. Dos o más lesiones detectadas por RM compatibles con EM más bandas oligoclonales específicas de LCR positivo y 2. Diseminación en el tiempo, demostrada por: a. RM (v. tabla 383-4) o b. Segundo ataque clínico o c. Demostración de bandas oligoclonales específicas en el LCR

*Deben descartarse otras causas (p. ej., v. tabla 383-2).

EM, esclerosis múltiple; LCR, líquido cefalorraquídeo; RM, resonancia magnética.

Modificado de Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-173.

TABLA 383-4 CRITERIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE (RECOMENDACIONES DEL PANEL INTERNACIONAL: 2017)**DISEMINACIÓN**

La **diseeminación en el espacio** puede demostrarse por una o más lesiones hiperintensas en T2 que son características de esclerosis múltiple en dos o más de cuatro zonas del SNC: regiones encefálicas periventriculares, corticales o yuxtacorticales e infratentoriales, y médula espinal.

La **diseeminación en el tiempo** puede demostrarse por la presencia simultánea de lesiones con y sin captación de gadolinio en cualquier momento o por una nueva lesión hiperintensa en T2 o que capta gadolinio en la RM de seguimiento con respecto a la prueba de imagen basal, independientemente del momento de la RM basal.

DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROGRESIVA PRIMARIA

La **esclerosis múltiple progresiva primaria puede diagnosticarse en pacientes con:**

- 1 año de progresión de la discapacidad (determinada retrospectiva o prospectivamente) independientemente de recidivas clínicas

Más dos de los siguientes criterios:

- Una o más lesiones hiperintensas en T2 características de esclerosis múltiple en una o más de las siguientes regiones encefálicas: periventricular, cortical o yuxtacortical, o infratentorial
- Dos o más lesiones hiperintensas en T2 en la médula espinal
- Presencia de bandas oligoclonales específicas en el LCR

LCR, líquido cefalorraquídeo; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central.

Tomado de Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-173.

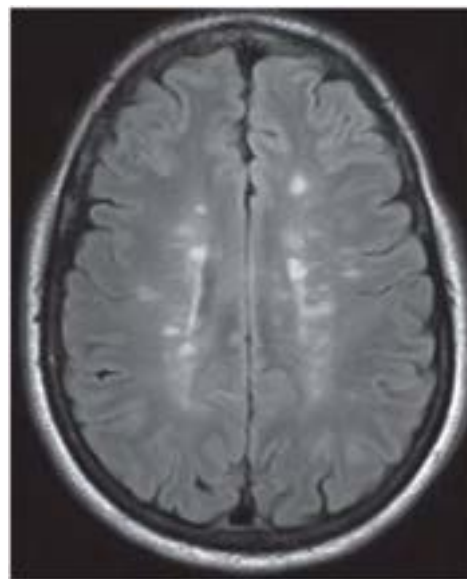


FIGURA 383-1. Imagen de inversión-recuperación con atenuación de fluidos axial del encéfalo de un paciente con esclerosis múltiple que muestra las lesiones de alta señal clásicas periventriculares y de la sustancia blanca profunda.

La RM cerebral también resulta útil para predecir una futura EM en el momento de un síndrome desmielinizante clínicamente aislado. Los hallazgos específicos de RM permiten la confirmación de la enfermedad diseminada en el tiempo y en el espacio (partes distintas del encéfalo o de la médula espinal), así como la reunión de criterios de evidencia de diseminación en el tiempo (tabla 383-4). Las placas de EM aparecen de forma característica como áreas de alta señal (blancas) en las imágenes mediante inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) potenciadas en T₂, que posibilitan la mejor discriminación de las lesiones supratentoriales al suprimir la señal elevada del líquido cefalorraquídeo (LCR) de los ventrículos (fig. 383-1). El tamaño de las lesiones oscila entre 2 mm y 2 cm; placas mayores ocasionalmente se asemejan a un tumor. Las características de una lesión en la RM que sugieren EM son: forma elíptica, bordes definidos, falta de efecto de masa y captación de gadolinio. Entre las localizaciones típicas se incluyen el área periventricular (perpendiculares y/o contiguas a las paredes ventriculares) (fig. 383-2), el cuerpo calloso, los pedúnculos cerebelosos, el tronco del encéfalo, el área yuxtacortical y la médula espinal dorsolateral (fig. 383-3). También se producen lesiones corticales y de la sustancia gris profunda, aunque no se aprecian con tanta claridad en la RM convencional. La captación de gadolinio, que sugiere permeabilidad de la barrera hematoencefálica, se correlaciona

gravedad, alcanzan una meseta y remiten de forma parcial o completa. Los pacientes pueden no tener déficits residuales detectables o acumular una discapacidad permanente significativa a partir de un brote. La mayor parte de los pacientes con EM recurrente-remitente progresan a EM secundaria progresiva después de 20-40 años. Este estadio de la enfermedad, que se caracteriza por al menos 6 meses de empeoramiento progresivo sin evidencia de recaída, puede diagnosticarse con certeza solo de forma retrospectiva. Algunos pacientes con EM secundaria progresiva también presentan recidivas intercaladas diferenciadas de los episodios de empeoramiento progresivo, aunque estos episodios son menos frecuentes con el tiempo. La EM primaria progresiva, que se caracteriza por un deterioro progresivo desde el inicio durante al menos 1 año sin una historia de recaídas diferenciada, aparece en aproximadamente un 10-15% de los pacientes. Es más común en hombres de mediana edad y suele haber más afectación de la médula espinal y menos lesiones cerebrales inflamatorias.

La EM aguda progresiva (enfermedad de Marburg) produce un deterioro neurológico progresivo agudo o subagudo que provoca una discapacidad grave en días o en 1 mes en un paciente sin historia previa de EM. Esta forma rara de la enfermedad puede progresar a un estado de tetraplejía y obnubilación, y el paciente puede fallecer como resultado de una infección intercurrente, una aspiración o una insuficiencia respiratoria debida a afectación del tronco del encéfalo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una EM se basa en demostrar evidencia de al menos dos lesiones inflamatorias desmielinizantes referidas a distintas localizaciones dentro del SNC producidas en momentos distintos (habitualmente ≥ 1 mes de diferencia) y para las que no existe una explicación mejor. Los criterios diagnósticos permiten realizar el diagnóstico solo en un contexto clínico a medida que se van realizando las pruebas complementarias apropiadas de exclusión (tabla 383-3).³ La evidencia clínica de una lesión requiere hallazgos objetivos a la exploración, no solo un síntoma. Además, los episodios repetidos de disfunción neurológica que puedan explicarse basados en una sola lesión (p. ej., lesión de la unión cervicobulbar que produzca disfunción del tronco del encéfalo, del cerebelo y de la vía corticoespinal) no son evidencia suficiente para diagnosticar EM.

Resonancia magnética

No existe una prueba diagnóstica de laboratorio definitiva para la EM, aunque la resonancia magnética (RM) encefálica resulta extremadamente útil y debería realizarse en todos los pacientes en los que la EM sea una consideración diagnóstica.⁴ Más del 95% de los pacientes con EM clínicamente definida presentan una RM encefálica anormal, y la presencia de lesiones brillantes hiperintensas es tan característica de la EM que una resonancia cerebral normal debería sugerir un diagnóstico alternativo.



FIGURA 383-2. Imagen de inversión-recuperación con atenuación de fluidos sagital del encéfalo de un paciente con esclerosis múltiple que muestra lesiones periventriculares clásicas que se irradian hacia fuera desde los ventrículos (flechas).

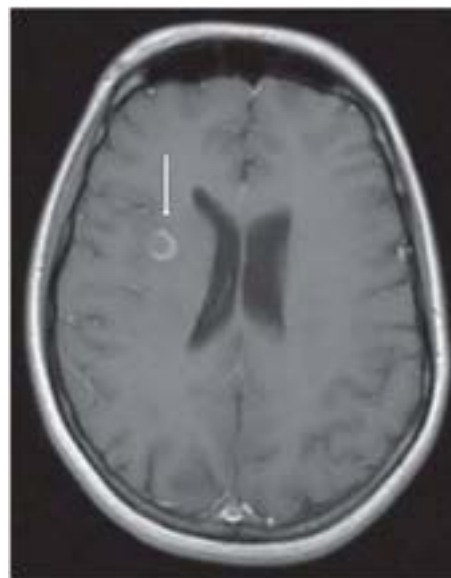


FIGURA 383-4. Imagen axial potenciada en T₁ tras la administración de contraste con gadolinio que muestra una lesión con inflamación activa con captación en anillo (flecha) en un paciente con esclerosis múltiple.



FIGURA 383-3. Imagen sagital potenciada en T₂ del encéfalo y la médula espinal de un paciente con esclerosis múltiple. La imagen muestra una placa de señal elevada localizada en C3-C5 en la médula espinal.

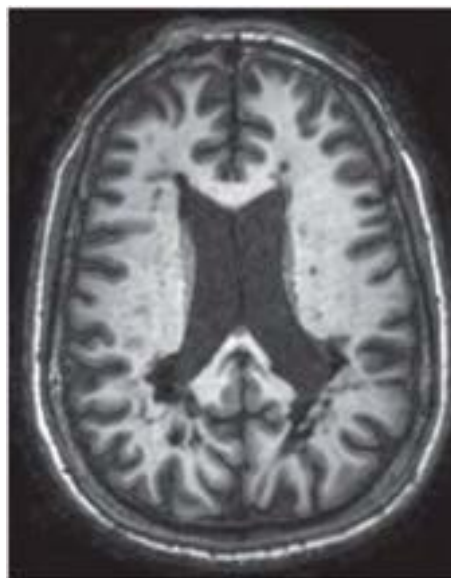


FIGURA 383-5. Imagen axial potenciada en T₁ que muestra numerosas áreas de baja señal en T₁ («agujeros negros»), dilatación ventricular y atrofia difusa.

con inflamación nueva o activa en las lesiones (fig. 383-4). Las lesiones que captan en secuencias potenciadas en T₁ habitualmente tienen una lesión concomitante en la misma localización en una imagen potenciada en T₂. Sin embargo, pueden formarse lesiones potenciadas en T₂ sin una captación evidente. La captación de gadolinio puede ser homogénea, central o en un patrón de anillo, persiste de forma característica de 2 a 8 semanas, por lo que puede pasar inadvertida en escáneres intermitentes. Las áreas persistentes de baja señal en las imágenes potenciadas en T₁ antes del contraste («agujeros negros») se correlacionan con la evidencia patológica de pérdida axónica y atrofia (fig. 383-5).

Líquido cefalorraquídeo

El examen del LCR es útil en bastantes casos, aunque no es obligatorio en pacientes con una presentación clínica típica y evidencia en la RM de enfermedad diseminada. La evaluación del LCR comprende recuento celular, proteínas totales, glucosa, índice de IgG y electroforesis para valorar la presencia de bandas oligoclonales y comparar el patrón con una muestra de suero. La presencia de proteína básica de la mielina no es específica de EM porque puede estar elevada debido a una destrucción tisular del SNC. Las bandas de IgG oligoclonales en el LCR o un índice de IgG elevado aportan evidencia de producción intratecal de inmunoglobulinas. Sin embargo, aunque

las bandas oligoclonales son frecuentes en la EM, también pueden producirse en infecciones o en otros procesos inmunomediados. Por esta razón la prueba carece de especificidad para la EM y posee una sensibilidad de tan solo el 85-90% en pacientes con una EM clínicamente definida. En los síndromes desmielinizantes clínicamente aislados (v. más adelante), la sensibilidad es aún menor (~50%). Además, la sensibilidad depende de las técnicas del laboratorio local. Las bandas oligoclonales en espejo, en el suero y en el LCR pueden ser indicativas de un proceso inmunitario sistémico con afectación del SNC.

En general se recomienda la evaluación del LCR si se considera algún diagnóstico alternativo, especialmente si hay sospecha de algún proceso infeccioso o neoplásico (p. ej., fiebre, sudoración, antecedentes de viajes poco habituales, mordedura de garrapatas o exantema). Si los criterios clínicos o de RM son incompletos, el análisis del LCR también puede ser útil para ayudar a confirmar el diagnóstico.

Exploración mediante potenciales evocados

Los potenciales evocados (cap. 368) pueden ser útiles en algunas situaciones para documentar evidencia objetiva de un entorpecimiento en la conducción debido a desmielinización en localizaciones distintas de las reconocidas clínicamente. Sin embargo, los potenciales evocados visuales (PEV), los potenciales evocados auditivos del tronco

del encéfalo y los potenciales evocados somatosensoriales son menos sensibles y específicos para la EM que la RM de alta resolución. Los PEV multifocales pueden ser más sensibles que los PEV globales para revelar áreas focales de conducción anómala a lo largo del nervio óptico.

Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica es un dispositivo de uso en consulta que utiliza la reflexión de la luz infrarroja (desde una fuente exógena dirigida a través de la pupila) en la parte posterior del globo ocular para cuantificar el grosor de los tejidos retinianos, como la capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares y las capas maculares. Esta prueba, que se ha utilizado extensamente en el glaucoma, puede controlar la lesión axónica y de las células ganglionares retinianas, tanto en el seno de la neuritis óptica aguda como para detectar daño neuroaxónico subclínico (e-fig. 383-1). El grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina se correlaciona con la atrofia cerebral y puede ser útil como un marcador indirecto de una neurodegeneración más global en la EM.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de EM puede ser tan claro que incluso lo reconoce el paciente y lo confirma fácilmente el médico de cabecera, o tan oscuro que incluso discrepen especialistas experimentados.⁵ Muchos procesos (v. tabla 383-2) pueden imitar los hallazgos clínicos, radiológicos y del LCR asociados a la EM y no existe una prueba diagnóstica que sea «patrón de referencia» con un 100% de sensibilidad y especificidad para la enfermedad. En un estudio, las enfermedades más frecuentes diagnosticadas erróneamente como EM fueron migraña (cap. 370), fibromialgia (cap. 258) y trastorno de conversión u otros trastornos psicógenos (cap. 369).⁶

Entre los procesos que imitan a la EM se encuentran lesiones estructurales, especialmente de la base del encéfalo y de la médula espinal, donde una lesión puede producir síntomas referidos a bastantes vías diferentes y percibidas en distintas localizaciones corporales. Las malformaciones de Chiari con o sin siringomielia (cap. 389), la hernia discal (cap. 372), la espondilosis cervical y los tumores de bajo grado (cap. 180) pueden producir síntomas como los de la EM tanto en pacientes de reciente comienzo como en aquellos que realmente tienen una EM, pero también padecen un segundo proceso.

Diversas enfermedades infecciosas pueden imitar una EM. Entre los ejemplos se incluye el virus linfótrofo humano de células T de los tipos I y II (mielopatía asociada a virus/paraparesia espástica tropical; cap. 354), el virus de la inmunodeficiencia humana (neuropatía, mielopatía, alteración cognitiva y cambios en la sustancia blanca del SNC; cap. 366), la neuroborreliosis (enfermedad de Lyme; cap. 305), la neurosífilis (cap. 303), el virus de Epstein-Barr (cap. 353), el citomegalovirus (cap. 352), el virus del herpes simple (cap. 350), la mielitis por virus de la varicela-zóster (cap. 351) y el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva; cap. 346).⁷

Las enfermedades inflamatorias que habitualmente afectan a otras partes del organismo pueden afectar de forma simultánea al SNC o, en raras ocasiones, presentarse en el SNC. Algunos ejemplos son la sarcoidosis (cap. 89), el lupus eritematoso sistémico (cap. 250), el síndrome de Sjögren (cap. 252) y la vasculitis (cap. 254). La encefalitis autoinmunitaria puede confundirse con la EM, aunque habitualmente es más fulminante y tiene hallazgos distintivos, como crisis comiciales y trastornos conductuales. La patología vascular isquémica secundaria a cualquier causa también puede parecerse a la EM. Los trastornos metabólicos o nutricionales que pueden imitar una EM comprenden la deficiencia de vitamina B₁₂ y la acidemia metilmalónica (en algunos casos distinta al déficit de cianocobalamina). Es poco frecuente que la mielínolisis central pontina (caps. 108 y 388) se confunda con una EM. La patología tiroidea (cap. 213) puede imitar la fatiga de la EM y producir disestesias y trastornos musculares y del nervio óptico. La deficiencia nutricional (cap. 203) y la malabsorción se han asociado a desmielinización y pueden imitar una EM. La deficiencia de cobre puede producir patología en las columnas dorsales, neuropatía, anemia y neuropatía óptica. La deficiencia de vitamina D (cap. 231), que se está haciendo cada vez más frecuente, puede producir debilidad proximal, fatiga, astenia, pérdida ósea y alteración de la función inmunitaria. La deficiencia de vitamina A, aunque no es frecuente en los países industrializados, puede causar ceguera nocturna y disfunción inmunitaria.

Los síndromes desmielinizantes monofásicos con o sin otras lesiones múltiples a menudo, aunque no siempre, progresan hasta convertirse en una EM (v. más adelante). La atrofia espinocerebelosa y la mielopatía hereditaria producen una enfermedad lentamente progresiva pero no provocan alteraciones sensitivas ni visuales.

Las enfermedades hereditarias se reconocen cada vez con más frecuencia como imitadoras de EM. La atrofia espinocerebelosa puede manifestarse como mielopatía progresiva y ataxia. Diversas neuropatías genéticas (mitofusinopatías, CMT de tipo 2, trastorno con cuerpos de poliglucano de inicio en el adulto; cap. 392), ataxias (Friedreich, ataxia-telangiectasia; cap. 382), enfermedades mitocondriales (atrofia óptica progresiva, Leber, encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares [MELAS], epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas [MERRF]; cap. 393) y enfermedades metabólicas (trastornos del ciclo de la urea; cap. 194) pueden tener manifestaciones del SNC que podrían llevar a un diagnóstico erróneo.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la EM puede dividirse en fármacos diseñados para aliviar los síntomas, fármacos diseñados para modificar el curso de la enfermedad y medidas no farmacológicas.⁸ Numerosos fármacos se dirigen hacia aspectos específicos de la EM: depresión, fatiga, espasticidad muscular, dolor, insomnio y disfunción vesical, intestinal y sexual. Antes de considerar un tratamiento sintomático, el paciente debería ser educado acerca del propósito del fármaco y de su perfil de efectos secundarios. Al saber que estos fármacos no tienen un impacto a largo plazo sobre la actividad de la enfermedad, los pacientes pueden elegir no utilizarlos solo para el alivio sintomático. Es mejor comenzar los tratamientos sintomáticos en dosis bajas y ajustarlas frecuentemente con el fin de obtener un equilibrio óptimo entre eficacia y efectos secundarios.

Tratamiento de los síntomas específicos

La depresión y la labilidad emocional son síntomas comunes de la EM. Además del cuidado de apoyo y asesoramiento apropiados, el tratamiento antidepressivo con uno de los fármacos «activadores» serotoninérgicos o noradrenérgicos (fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina o bupropión) puede ser beneficioso tanto para la depresión como para la ansiedad y los síntomas de pánico (v. tabla 369-5). La mayor parte de los pacientes no parecen tolerar bien la paroxetina a largo plazo; la fluoxetina y la sertralina son eficaces para el trastorno de pánico y la ansiedad. Los pacientes con dolor o insomnio pueden beneficiarse de un antidepressivo sedante (amitriptilina, nortriptilina o trazodona) administrado al acostarse, que puede tener beneficios anticolinérgicos añadidos sobre la urgencia urinaria vesical.

La espasticidad puede manejarse con fisioterapia, estiramientos y la instauración de baclofeno (5-160 mg en dosis divididas) o de tizanidina (2-32 mg en dosis divididas). Cada uno de estos fármacos debe iniciarse como tratamiento único en dosis bajas a la hora de acostarse, aumentándolo gradualmente hasta tres a cuatro veces al día y con una dosis más alta al acostarse para tratar los síntomas nocturnos. Una disminución del tono muscular puede provocar debilidad. El baclofeno nunca debería retirarse de forma brusca debido al potencial para desencadenar una reacción grave por supresión.

La urgencia vesical debida a un espasmo del músculo detrusor puede manejarse de forma eficaz con anticolinérgicos (antimuscarínicos) como oxibutina (5-20 mg en dosis divididas) o tolterodina (1-4 mg) o inyecciones focales intravesiculares de toxina botulínica, aunque estos agentes pueden provocar una disuria o retención urinaria temporal. La ecografía vesical permite una valoración precisa a la cabecera del paciente del volumen residual posvaciamiento para determinar si está reteniendo cantidades excesivas de orina (> 50 ml es anómalo, pero > 300 ml requiere intervención). La retención urinaria puede mejorar retirando fármacos que se sabe que puedan producirla (p. ej., anticolinérgicos y opiáceos). La retención de orina primaria resulta difícil de tratar con fármacos, aunque el espasmo del esfínter externo puede tratarse con bloqueantes de los receptores α_{1A} -adrenérgicos como la tamsulosina (0,4-0,8 mg) y la doxazosina (1-8 mg). El betanecol (10-150 mg en dosis divididas) puede probarse para una vejiga atónica, aunque con frecuencia se requiere un sondaje intermitente. Las causas alternativas de síntomas vesicales, como infecciones del tracto urinario, hipertrofia prostática o cambios anatómicos después del embarazo, deberían considerarse y manejarse de forma separada. La retención urinaria prolongada predispone a infecciones, lesión estructural de la vejiga y los riñones, y cáncer. Un volumen residual tras el vaciamiento mayor de 300 ml debe tratarse médicamente, y en los pacientes con retención de gran volumen refractaria al tratamiento médico se recomienda el sondaje intermitente directo.

Las disestesias dolorosas y los espasmos paroxísticos distónicos pueden manejarse de forma eficaz con fármacos antiepilépticos (gabapentina, 300-5.400 mg/día en dosis divididas; pregabalina, 75-600 mg/día en dosis divididas, o oxcarbacepina, 300-2.400 mg en dosis divididas) o antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, 10-150 mg, o nortriptilina, 10-50 mg). Los pacientes con neuralgia del trigémino (cap. 370) pueden responder a estos fármacos o a baclofeno, misoprostol, toxina botulínica o cirugía descompresiva; en las crisis de dolor agudo intenso merece consideración el tratamiento con dosis de carga de un fármaco antiepiléptico por vía intravenosa (v. cap. 375).

La disfunción sexual en la EM a menudo es multifactorial. Los pacientes con disfunción eréctil habitualmente responden bien a los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5, que potencian la vasodilatación del pene (cap. 221). La educación acerca de uso de lubricantes, la estimulación sensitiva alternativa y el efecto adverso del calor puede mejorar la función sexual.

Los síntomas relacionados con la sensibilidad al calor pueden mejorar con enfriamiento. Los dispositivos de enfriamiento pueden prevenir este fenómeno, pero inducir hipotermia no tiene un beneficio persistente.

Tratamientos sistémicos

Los corticosteroides (p. ej., metilprednisolona, 1 g/día por vía oral o intravenosa [i.v.] durante 3 a 5 días) son equivalentes entre sí para acortar la duración y la gravedad de los síntomas en las reagudizaciones, pero no tienen un efecto probado sobre la discapacidad a largo plazo. Ocasionalmente las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) y de la plasmáferesis pueden ser beneficiosas en pacientes refractarios a los esteroides, pero los grandes ensayos aleatorios

controlados con placebo en la EM recidivante han fracasado a la hora de mostrar beneficios constantes, quizá porque solo es probable que respondan los pacientes con una enfermedad de tipo II (componente humoral).

Tratamientos que modifican la enfermedad aprobados

La Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha aprobado varios fármacos que modifican la enfermedad: IFN- β 1b, IFN- β 1a, IFN- β 1a pegilado, acetato de glatiramer, natalizumab, alemtuzumab, mitoxantrona, fingolimod, teriflunomida, dimetilfumarato y ocrelizumab. Todos estos fármacos se han aprobado para la EM recidivante-remite, y la mitoxantrona está indicada en el empeoramiento de la EM y en la EM progresiva secundaria. El ocrelizumab es el único fármaco aprobado para la EM progresiva primaria.^{9,10}

Los cinco IFN- β reducen la frecuencia de recidiva en aproximadamente un tercio. El IFN- β 1b (8 millones de unidades internacionales [UI] subcutáneas [s.c.] cada 2 días) y el IFN- β 1a (30 μ g intramuscular [i.m.] semanal o 22-44 μ g s.c. tres veces por semana) e IFN- β 1a pegilado (125 μ g s.c. cada 14 días) parecen tener un inicio de acción más rápido, quizás debido a la pauta de dosificación, en comparación con el IFN- β 1a semanal (30 μ g i.m. semanal). Sin embargo, el IFN- β 1a y el IFN- β 1a pegilado semanal son menos inmunógenos y solo tienen un 3 y 1% de incidencia de anticuerpos neutralizantes, respectivamente, que reducen su eficacia, en comparación con un 20-30% para los otros preparados de IFN- β . Los principales efectos colaterales del IFN- β son una reacción pseudo-gripal (fiebre de baja intensidad, escalofríos y mialgias 6-24 h después de la inyección), reacciones locales en la zona de inyección (dolor, eritema y raramente necrosis) y elevación de los niveles de transaminasas (más infrecuentemente, hepatitis grave). Estos efectos colaterales pueden manejarse iniciando el fármaco lentamente y mediante profilaxis con paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos, y mejoran en la mayoría de los pacientes después de 3-6 meses. Los efectos secundarios siguen siendo característicos en ambos IFN- β , pero en algunos pacientes parecen ser más graves que con los preparados de IFN- β 1a.

El acetato de glatiramer es un copolímero de cuatro aminoácidos diseñado para imitar a la proteína básica de la mielina; administrado en dosis de 20 mg/día s.c. o 40 mg s.c. tres veces por semana, también reduce las recaídas en un tercio aproximadamente y es bien tolerado por la mayoría de los pacientes. Los efectos secundarios principales son reacciones locales en el lugar de inyección (inflamación, habones y lipatrofia tardía) y una reacción sistémica rara y auto-limitada (15-20 min) consistente en dolor torácico, palpitaciones y ansiedad. No se requiere la monitorización de parámetros sanguíneos con esta medicación. El efecto del acetato de glatiramer en la RM potenciada en T₂ y en las lesiones que captan gadolinio es menos marcado que con los IFN (reducción del 30%) quizá porque su efecto principal no está en la barrera hematoencefálica.

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la cadena de α 4-integrina de la molécula de adhesión leucocítica VLA-4. Con una dosis de 300 mg i.v. cada 4 semanas, reduce las recaídas en cerca de un 68% en comparación con placebo y disminuye las lesiones que captan gadolinio en un 92%. También puede reducir ligeramente la progresión de la EM progresiva secundaria. Sin embargo, aproximadamente 1 de cada 500 pacientes desarrollan infección encefálica por el virus JC (cap. 346) después de los 24 meses de exposición, causando leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). El riesgo de LMP parece ser significativamente más alto en los pacientes con títulos séricos de anticuerpos frente al virus JC superiores a 0,9 (1 de cada 100-200) comparados con los pacientes seronegativos o con títulos bajos, en los que el riesgo es menor de 1 de cada 1.000. Estos datos permiten valorar la seguridad de su empleo a largo plazo; no obstante, los resultados pueden cambiar con el tiempo, de modo que los pacientes requerirán pruebas repetidas.

El alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD52 de linfocitos y monocitos, reduce la frecuencia anual de recidiva aproximadamente en un 50%, y también puede disminuir la progresión de la discapacidad comparado con el IFN- β 1a. El fármaco se administra en ciclos anuales, 12 o 24 mg diarios durante 5 días consecutivos el primer año y durante 3 días el segundo y tercer año. Los efectos colaterales importantes asociados con el alemtuzumab son un riesgo del 20 al 25% de desarrollar una enfermedad tiroidea autoinmunitaria y casos infrecuentes de púrpura trombocitopénica inmunitaria (cap. 163), anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 151), neutropenia autoinmunitaria (cap. 158) y síndrome de Goodpasture (cap. 113).

La mitoxantrona, que es un fármaco antineoplásico, una antracenediona con una actividad inmunodepresora potente, se ha aprobado para enlentecer la progresión de la discapacidad neurológica y reducir la frecuencia de recidiva en los pacientes con EM recidivante-remite y EM progresiva secundaria. La dosis recomendada es de 5-10 mg/m² en perfusión intravenosa cada 3 meses, y el uso de este fármaco durante la vida se limita a 2-3 años (o en una dosis acumulada de 120-140 mg/m²) debido a su cardiotoxicidad.

El fingolimod es un modulador del receptor de fosfato de esfingosina 1 que se administra por vía oral en dosis de 0,5 mg diarios. El fingolimod reduce la frecuencia de recidiva y la progresión de la enfermedad comparado con el placebo y comparado con el tratamiento con IFN. Generalmente no se considera un tratamiento de primera elección, debido a que sus riesgos, que consisten en bloqueo cardíaco de tipo 2 y encefalitis herpética, son preocupantes, especialmente en las personas jóvenes con EM, pero por lo demás sanas. Los efectos colaterales del fingolimod son bradicardia con la primera dosis, edema macular e infecciones respiratorias.

La teriflunomida se aprobó como fármaco oral para la EM basándose en dos ensayos en fase 3 en los que redujo la frecuencia anual de recidiva en cerca del 31% en comparación con el placebo, y también disminuyó la discapacidad. Se administró en dosis de 7 o 14 mg/día por p.o., pero requiere control con analítica por toxicidad hepática y renal poco frecuente.

El dimetilfumarato oral (240 mg dos veces al día) reduce la frecuencia anual de recidiva y la progresión de la enfermedad, además de suprimir las lesiones activas en la RM. Se han comunicado casos infrecuentes de LMP en pacientes con linfopenia grave (< 500/ μ l) prolongada, por lo que se recomienda un control estrecho.

El único tratamiento aprobado para la EM progresiva primaria es el ocrelizumab (600 mg i.v. cada 6 meses), que es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 humanizado que disminuye rápidamente los linfocitos B y reduce considerablemente la tasa de recidiva anual en cerca de un 45% en comparación con el IFN- β 1a. Además, el ocrelizumab reduce las lesiones con captación de gadolinio en cerca del 95%. Los efectos secundarios relacionados con la perfusión i.v. son frecuentes, pero se pueden tratar con corticosteroides (p. ej., prednisona 100 mg antes de la perfusión) y antihistamínicos (p. ej., difenhidramina 50 mg antes de la perfusión). También disminuye la tasa de progresión de la discapacidad en cerca del 25% de los pacientes con EM progresiva primaria.

En la EM se están probando varias estrategias más para reducir los linfocitos B. El ataccept, un tratamiento dirigido a los linfocitos B, no tiene efecto sobre la EM o realmente la empeora, lo que ha planteado preguntas en relación con el subgrupo de los linfocitos B de memoria que podrían ser patógenos. Además, los efectos secundarios a largo plazo de la reducción mantenida de linfocitos B siguen estando poco claros.

Otros tratamientos

El rituximab (dos perfusiones i.v. de 1.000 mg separadas 2 semanas repetidas cada 6 meses) es un anticuerpo monoclonal que disminuye los linfocitos B y puede reducir significativamente las lesiones inflamatorias encefálicas y las recaídas aproximadamente en un 50% hasta 48 semanas en los pacientes con EM recidivante-remite. Sin embargo, no ha sido eficaz en la EM progresiva primaria. Un ciclo corto de cladribina (2-clorodesoxiadenosina, 3,5 o 5,25 mg/kg/día) administrado una vez al año reduce la tasa de recidiva anual en un 55% y la progresión de la enfermedad en cerca de un tercio en comparación con placebo. Estos dos fármacos pueden tener cierta función en el tratamiento de la EM, pero también tienen efectos inmunodepresores globales que aumentan el riesgo de infecciones graves y posiblemente de otras complicaciones sistémicas.

La dalfampridina de liberación prolongada, un bloqueante del canal de potasio Kv1.4, mejora la marcha en el 35% de los pacientes en dosis de 10 mg dos veces/día en comparación con solo un 8% de los que reciben placebo. Ha sido aprobada por la FDA como tratamiento sintomático para la EM. La dalfampridina parece beneficiar solo a un subgrupo de pacientes, está contraindicada cuando existen antecedentes de crisis cólicas y puede causar mareo, insomnio y aumento de las parestesias dolorosas. El siponimod, que es un modulador selectivo del receptor de esfingosina 1-fosfato, puede disminuir el riesgo de discapacidad progresiva en pacientes etiquetados específicamente de EM progresiva secundaria «activa».

Otros inmunodepresores, como laquinimod, metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetilo y ciclofosfamida, pueden tener cierta eficacia en la EM, aunque con estos fármacos no se han hecho ensayos clínicos definitivos sobre su perfil de seguridad supera los riesgos, y la FDA aún no ha aprobado ninguno de ellos para la EM.

Elección de la mejor opción de tratamiento

No puede recomendarse ninguna pauta de tratamiento específica, porque la enfermedad es heterogénea, hay pocos estudios comparativos entre medicamentos y la intensidad del efecto comunicado para el fármaco aprobado frente a placebo depende de las diferentes características de los pacientes en los distintos ensayos.¹¹ Como consecuencia, las decisiones de tratamiento se toman mejor junto con el paciente, basándose en su enfermedad, el perfil de efectos colaterales y seguridad de los diversos fármacos, y la valoración de la gravedad del pronóstico por el médico. Los fármacos más antiguos, como IFN- β o acetato de glatiramer, han proporcionado respuestas variables, y algunos pacientes van bien durante muchos años. En el paciente característico diagnosticado *de novo* con EM recidivante sin signos precoces de mal pronóstico (p. ej., alta frecuencia de recidiva con acumulación precoz de discapacidad, antepasados afroamericanos, alta carga de lesiones, orificios negros en T₁ en la RM, lesiones medulares múltiples), una estrategia razonable es comenzar con uno de los fármacos más antiguos y relativamente seguros, como el IFN- β 1b o el acetato de glatiramer, y después cambiar al otro si el paciente presenta una recidiva grave, múltiples recaídas más leves o nuevas lesiones en la RM, antes de subir en la escalada a los fármacos más nuevos y potentes asociados con un mayor riesgo potencial. Los fármacos orales e incluso los anticuerpos monoclonales se están considerando cada vez con más frecuencia como tratamiento de primera elección en algunos pacientes.¹²

Prevención

Los pacientes que presentan un primer episodio desmielinizante, como neuritis óptica, mielitis transversa u otra focalidad del tronco del encéfalo, el cerebro, el cerebelo o la médula espinal tienen riesgo de llegar a presentar EM completamente desarrollada. En un ensayo aleatorizado, la minociclina (100 mg

dos veces/día) redujo considerablemente la progresión a corto plazo a EM, pero a los 2 años ya no fue eficaz.¹⁴

Otros métodos para el bienestar

Los pacientes con EM tienen un riesgo elevado de desarrollar osteopenia u osteoporosis (cap. 230), por lo que debería considerarse la profilaxis con vitamina D y calcio y el tratamiento con bisfosfonatos o con otros abordajes probados. En los pacientes con niveles subóptimos de 25-OH vitamina D (< 30 ng/ml) bajo tratamiento de reemplazo estándar con 1.000 UI de colecalciferol debería considerarse el aumento a 4.000-5.000 UI/día o 50.000 UI cada 2 semanas o, en algunos casos, semanalmente, con una monitorización apropiada de los niveles de vitamina D y de calcio sérico y en la orina. Si ya se ha diagnosticado una osteoporosis, está indicado el tratamiento con bisfosfonatos, como el alendronato (10 mg/día o 70 mg/semana) o un fármaco similar.

El tratamiento no farmacológico de la EM es una parte fundamental en el manejo de la enfermedad. Los pacientes obtienen beneficio de un equipo de asistencia sanitaria que está formado por un facultativo experimentado en EM, un enfermero, un trabajador social, un terapeuta y un asesor, con una derivación apropiada a otras subespecialidades cuando sea necesario. Los pacientes con EM emplean habitualmente terapias alternativas y complementarias (cap. 34), y deben debatirse con el paciente los riesgos y beneficios de estos abordajes. Ninguna dieta ha probado aún ser eficaz en la EM.

PRONÓSTICO

El riesgo anual de muerte para pacientes con EM es aproximadamente el doble que en la población general¹³ y la duración media de la vida de pacientes con EM es de aproximadamente 8 años menos de lo normal, hallazgo que refleja una distribución bimodal en la que bastantes pacientes viven un período de tiempo normal y algunos fallecen antes debido a enfermedad agresiva, discapacidad grave, infección o suicidio. Cerca del 85% de los pacientes comienzan con un patrón recidivante y remitente de la enfermedad, mientras que el 15% progresan con la que inicialmente parece ser una EM progresiva primaria. En la mayoría de los pacientes que debutan con una EM remitente-recurrente esta se convierte en una EM secundaria progresiva después de 20-40 años. Solo un tercio de los pacientes requerirán el uso de una silla de ruedas, aunque el 50% puede necesitar dispositivos de asistencia y cerca de dos tercios presentarán una discapacidad que les impide trabajar. Los hombres de cualquier raza tienden a presentar un curso más agresivo y es más probable que lleguen a estar discapacitados. El tratamiento inmunomodulador precoz parece ralentizar la progresión de la discapacidad, pero los datos de seguimiento a largo plazo son de estudios abiertos y no controlados, de modo que es difícil cuantificar la extensión de este beneficio.

OTRAS ENFERMEDADES DE LA MIELINA

Procesos desmielinizantes monofocales y monofásicos NEURITIS ÓPTICA Y MIELITIS TRANSVERSA

La neuritis óptica (cap. 396) y la mielitis transversa son procesos inflamatorios que pueden producirse como entidades distintas de la EM o como parte de la EM (v. anteriormente).¹⁴ Además, pueden presentarse conjuntamente una neuritis óptica y una mielitis transversa en el síndrome denominado *neuromielitis óptica* (enfermedad de Devic).

Neuritis óptica

La neuritis óptica (cap. 396) es una enfermedad inflamatoria que habitualmente afecta a la porción retrobulbar del nervio óptico y algunas veces a partes del quiasma óptico. Aunque se asocia con mayor frecuencia a la EM (50-75%), también puede verse como un trastorno aislado idiopático (25-50%), como parte de la neuromielitis óptica o asociada a otras enfermedades inflamatorias e infecciosas, como la neuropatía óptica inflamatoria recidivante crónica, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, enfermedad de Lyme, sífilis e infección por el VIH. Se cree que las características biopatológicas son similares a las de la EM; se caracterizan por una desmielinización inflamatoria idiopática seguida de una lesión axónica secundaria. Las neuropatías ópticas hereditarias pueden desenmascarse durante períodos de estrés y manifestarse como una pérdida visual aguda monocular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica, que suele consistir en una pérdida visual monocular con dolor que empeora con los movimientos laterales del ojo, es similar independientemente de si se presenta como parte de una EM (v. «Efectos sobre la visión», anteriormente) o no. La lesión axónica y neuronal retiniana se desarrolla rápidamente después del inicio de la neuritis óptica aguda. Cuando afecta a la cabeza del nervio óptico se denomina *papilitis* y en casos bilaterales puede ser imposible distinguirla del papiledema. La neuritis óptica también puede ser simulada por trastornos del segmento anterior, coroideos o retinianos. La neuritis óptica se distingue de la neuropatía óptica, que es un trastorno crónico generalmente no inflamatorio del nervio óptico producido por tabaquismo o amblíopia nutricional, isquemia, enfermedad de Leber, Charcot-Marie-Tooth de tipo 2a (mitofusinospatía; cap. 392) o una serie de enfermedades hereditarias

infrecuentes (cap. 396). La neuropatía óptica subclínica en ausencia de pérdida visual monocular dolorosa puede dar lugar a adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas con el tiempo.

TRATAMIENTO

Tto

Entre los pacientes con neuritis óptica, el riesgo a los 15 años de desarrollar una EM es del 25% en pacientes sin lesiones en el estudio mediante RM basal, aunque es del 72% en los pacientes que tienen una o más lesiones en una RM basal. El tratamiento con metilprednisolona intravenosa, al igual que en la EM, o con dosis bioequivalentes de corticosteroides orales¹⁵ puede acortar la duración y gravedad del ataque, aunque no existe evidencia definitiva que indique que produzca un cambio en la evolución a largo plazo. Los datos apoyan la utilización de los fármacos IFN- β y de acetato de glatiramer en pacientes con una neuritis óptica y un riesgo elevado de conversión a EM (dos o más lesiones típicas en la RM craneal).

Mielitis transversa

Es un proceso monofásico inflamatorio raro (aproximadamente 1/100.000) de la médula espinal que habitualmente resulta distinto de la EM en el sentido de que afecta a la sección transversa completa o es extensa longitudinalmente a lo largo de tres segmentos vertebrales en dirección rostrocaudal.¹⁵ La mielitis transversa o mielopatía puede ser idiopática o estar asociada a enfermedades inflamatorias (neuromielitis óptica, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, vasculitis o EM), enfermedades infecciosas o patología vascular (síndrome del anticuerpo antifosfolípido o fistula venosa dural).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En su forma fulminante la mielitis transversa produce una pérdida completa de la función sensitiva y motora por debajo del nivel de la médula espinal afectado y provoca disfunciones intestinales, vesicales y sexuales concomitantes. Puede observarse afectación autónoma en casos de lesiones cervicales y torácicas altas. La mielitis transversa también puede manifestarse de una forma incompleta o parcial, que es la que se asocia con mayor frecuencia a EM. En los pacientes ancianos, con factores de riesgo vascular o con patrón de edema medular central en la RM, debe considerarse una angiografía para excluir isquemia o infarto de la médula espinal (cap. 372).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento del proceso inflamatorio consiste habitualmente en metilprednisolona (1.000 mg i.v. durante 3-5 días) seguido del tratamiento específico de cualquier proceso patológico subyacente identificable. El pronóstico es peor que en la EM y se observa una recuperación significativa en menos del 50% de los pacientes; muchos permanecen completamente paralizados después del ataque inicial. La plasmaféresis o la ciclofosfamida pueden considerarse en los casos refractarios a los corticoides.

NEUROMIELITIS ÓPTICA

La neuromielitis óptica (NMO) se reconoce ahora como una entidad distinta de la EM y se caracteriza por una neuritis óptica, con frecuencia bilateral y que se asocia temporalmente a una mielitis transversa fulminante multinivel.¹⁶ Una IgG sérica específica (NMO-IgG) dirigida contra la acuaporina 4 predice el proceso de forma muy fiable. En la RM pueden verse lesiones cerebrales que tienen una predilección por el tronco del encéfalo. La neuromielitis óptica puede ser similar a lo que se ha llamado *EM opticoespinal* en Japón, aunque esta última se superpone con la EM. No hay un tratamiento eficaz probado, pero generalmente se administran a los pacientes medicamentos antiinflamatorios e inmunodepresores (p. ej., azatioprina 2-3 mg/kg o prednisona 1 mg/kg). También han demostrado eficacia los tratamientos dirigidos contra las células B (p. ej., rituximab, dos perfusiones i.v. de 1.000 mg separadas 2 semanas cada 6 meses),¹⁷ los factores humorales (complemento) o los bloqueantes no patógenos de la unión anticuerpos de acuaporina 4-IgG, pero hasta ahora no se han finalizado ensayos controlados con placebo. El pronóstico generalmente es malo; si no se trata, la mayoría de los pacientes evolucionan hasta pérdida visual y debilidad discapacitantes permanentes.

ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA

Se cree que la encefalomiélitis aguda diseminada y su forma hiperaguda, la encefalopatía hemorrágica necrosante, son formas de desmielinización inflamatoria monofásica inmunomediadas. Se diferencian de la EM en que son característicamente monofásicas, mientras que la EM es por definición multifásica o crónicamente progresiva. Sin embargo, no se dispone de criterios clínicos o histopatológicos fiables para distinguir los dos procesos, que pueden representar un continuo. Los pacientes pueden debutar con fiebre, cefalea, signos meníngeos y alteración del nivel de conciencia, que son extremadamente raros en la EM. No existe un tratamiento eficaz conocido. Un gran

número de pacientes, sobre todo niños, se recupera notablemente, aunque la forma necrosante puede ser gravemente discapacitante o mortal. Las formas recidivantes de la enfermedad en niños tienen más probabilidad de convertirse en EM.

Leucodistrofias

Las leucodistrofias constituyen diversas enfermedades hereditarias caracterizadas por una degeneración progresiva de la sustancia blanca del SNC que se piensa que está relacionada con una producción o un mantenimiento anómalo de la mielina. Ahora se sabe que muchas de estas enfermedades tienen una base bioquímica y genética definida, están causadas por patología primaria de otros componentes del SNC (como los astrocitos, la microglía, los axones y los vasos sanguíneos) y ya no se consideran exclusivamente trastornos primarios de la mielina.¹⁸

ADRENOLEUCODISTROFIA Y ADRENOMIELONEUROPATÍA

La adrenoleucodistrofia y la adrenomieloneuropatía, que están producidas por una alteración de la capacidad de los peroxisomas para metabolizar los ácidos grasos de cadena muy larga, representan fenotipos diferentes resultantes del mismo defecto genético recesivo incompleto ligado a X. La oxidación alterada de los ácidos grasos de cadena muy larga es el resultado de una función deficiente de la enzima lignoceroil coenzima A ligasa. El gen defectuoso se localiza en Xq28 y codifica una proteína de la membrana peroxisómica (ADLP), miembro de la gran familia de proteínas conocidas como transportadores del casete de unión a la trifosfato de adenosina (ABC), específicamente *ABCD1*.

La adrenoleucodistrofia cerebral infantil, que es la forma más frecuente de la enfermedad, comprende el 45% de todos los casos; solo se observa en hombres, con un inicio a la edad de 4-11 años. Las formas adolescentes (5%) y del adulto (3%) progresan a una tasa más lenta en comparación con la forma infantil.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La adrenomieloneuropatía comienza en hombres jóvenes como una paraparesia lentamente progresiva con hipogonadismo, impotencia, trastornos esfinterianos, insuficiencia suprarrenal variable y neuropatía axónica que afecta principalmente a las extremidades inferiores. Puede existir una forma rara inflamatoria aguda con una progresión rápida y demencia. Se puede observar un trastorno similar, aunque habitualmente más leve, hasta en un 20% de las mujeres heterocigotas para la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece en hombres ante el hallazgo de unos niveles muy elevados de ácidos grasos de cadena muy larga en el plasma. El diagnóstico basado en el ADN en portadores es fiable y se recomienda en mujeres debido a los resultados falsos negativos al utilizar la determinación en el plasma.

TRATAMIENTO

El tratamiento no es satisfactorio. Una mezcla en proporción 4:1 de glicerol trioleato y glicerol trierucato (esto es, «aceite de Lorenzo») normaliza los niveles plasmáticos de ácidos grasos de cadena muy larga en 4 semanas y tiene pocos efectos secundarios. Aunque los ensayos clínicos sugerían que el tratamiento en pacientes presintomáticos retrasaba o prevenía el inicio de la enfermedad, este tratamiento es ineficaz después de comenzados los síntomas, y la enfermedad progresa de forma implacable. El tratamiento génico con células madre hematopoyéticas puede ser una alternativa eficaz al trasplante alógeno de células madre en los niños con enfermedades en fase precoz.¹⁹

Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher

La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher es una leucodistrofia familiar crónica infrecuente generalmente causada por un defecto genético ligado a X en el gen de la proteína proteolípida de la mielina (PLP). En la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher clásica, la edad de inicio varía entre los 3 meses y los 9 años, y la edad a la muerte entre los 6 y los 25 años. Sin embargo, ahora se reconocen bien formas más leves de paraplejía espástica 2 en adultos. La enfermedad se manifiesta como una mielopatía lentamente progresiva, a menudo con afectación cerebelosa y cognitiva, y el diagnóstico se establece mediante pruebas genéticas para las mutaciones en el gen *PLP*. La variabilidad en los fenotipos clínicos se explica por los diversos tipos de mutaciones de *PLP*. Son variantes reconocidas la enfermedad autosómica recesiva llamada enfermedad pseudo-Pelizaeus-Merzbacher 1 y la paraplejía espástica de tipo 44, menos grave, causada por mutaciones en el gen de la proteína γ -2 de la unión comunicante (*GJC2*). No existe tratamiento específico aparte del de soporte.

Leucodistrofia metacromática

La leucodistrofia metacromática generalmente se produce a partir de un defecto de herencia recesiva de la enzima arilsulfatasa A lisosómica. La ausencia de arilsulfatasa A tiene como resultado la acumulación de sulfátidos en las células que forman la mielina

tanto en el SNC como en el periférico; la inestabilidad de membranas de mielina produce su rotura. La leucodistrofia metacromática habitualmente se divide en cuatro subtipos: congénita, infantil tardía (la más frecuente), juvenil y del adulto. Aparece en todos los grupos étnicos y tiene una frecuencia global de 1/40.000.

Las manifestaciones clínicas son variables y pueden incluir paraparesia espástica progresiva, signos extrapiramidales, crisis y neuropatía periférica. La RM craneal habitualmente muestra grandes áreas simétricas confluentes de señal elevada en la sustancia blanca cerebral, el tronco del encéfalo y el cerebelo, aunque ocasionalmente se observa en los casos de adultos un aspecto más parcheado, parecido al de la EM. Actualmente no existe un tratamiento satisfactorio. Existe una serie de casos que indica que el tratamiento génico con células madre hematopoyéticas puede prevenir potencialmente el inicio de los síntomas en los pacientes presintomáticos y enlentecer o incluso detener la progresión de la enfermedad.²⁰

Leucodistrofia de células globoides

La leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe; cap. 197) se caracteriza bioquímicamente por la acumulación de galactocerebrósidos en la sustancia blanca cerebral como resultado de una actividad deficiente de la galactocerebrósido β -galactosidasa. La enfermedad se transmite como un rasgo autosómico recesivo y afecta a lactantes en los primeros 2-3 meses de vida; inicialmente se manifiesta como cambios conductuales y fracaso en adquirir los hitos del desarrollo. Los casos tardíos raros se presentan con alteraciones motoras progresivas y, con menos frecuencia, fallo visual. El examen neuropatológico revela una pérdida notable de mielina a lo largo de todo el encéfalo, con la presencia de macrófagos redondos u ovales y células grandes irregulares y multinucleadas, denominadas *células globoides*, que están llenas de galactocerebrósido. Se piensa que el acúmulo de galactosilesfingosina (psicosina) produce la destrucción de los oligodendrocitos y una notable reducción en la formación de mielina.

Enfermedad de Canavan

La enfermedad de Canavan es una leucodistrofia progresiva mortal de herencia autosómica dominante producida por mutaciones en el gen de la aspartoacilasa, una enzima que hidroliza el *N*-acetilaspártato en *L*-aspártato y acetato. La deficiencia de aspartoacilasa provoca unos niveles elevados de su molécula sustrato, *N*-acetilaspártato, edema cerebral y dismielinización. Clínicamente la enfermedad se manifiesta con retraso, crisis y una degeneración difusa y simétrica de la sustancia blanca en áreas subcorticales, con afectación del globo pálido en la RM. No existe tratamiento disponible.

Enfermedad de la sustancia blanca evanescente

La enfermedad de la sustancia blanca evanescente es un trastorno autosómico recesivo cada vez más reconocido con una amplia variedad de manifestaciones clínicas, desde presentaciones rápidamente progresivas en lactantes hasta una enfermedad lentamente progresiva en adultos. La enfermedad está causada por mutaciones en los genes 1 a 5 del factor 2B de iniciación de la traducción eucariota (*eIF2B*), que codifican las proteínas implicadas en la respuesta intracelular de las células al estrés. Las características anatomopatológicas consisten en vacuolización de la mielina con aspecto quístico en la RM. No existe un tratamiento específico, salvo evitar el factor estresante, si se conoce.

ENCEFALITIS AUTOINMUNITARIA

La encefalitis autoinmunitaria se reconoce cada vez con más frecuencia como una causa tratable de disfunción encefálica diferente de la encefalitis infecciosa.²¹ Puede estar causada por varios autoanticuerpos, y también es una complicación infrecuente del tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario PD-1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica normalmente consiste en alteración cognitiva aguda o subaguda acompañada de cambios de la conducta, la memoria y el nivel de conciencia. También son frecuentes las crisis comiciales. Existe un número creciente de autoanticuerpos IgG que son útiles para el diagnóstico del tipo de encefalitis autoinmunitaria y también para orientar la evaluación posterior, incluida la búsqueda de una neoplasia maligna oculta y la posible escalada de la inmunoterapia.

Existen tres síndromes clínicos característicos: encefalitis límbica, encefalitis por anticuerpos antirreceptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y encefalitis troncoencefálica.²² El diagnóstico de encefalitis límbica autoinmunitaria se sospecha por el inicio subagudo de pérdida de memoria operativa, crisis comiciales o síntomas psiquiátricos en una persona sin otra explicación clara. Los hallazgos característicos que la respaldan son bajas concentraciones de linfocitos en el LCR (5 a 100/ μ l) sin infección identificable, actividad epileptiforme en el electroencefalograma y cambios de señal temporales mediales bilaterales en la RM. Las pruebas de anticuerpos en el suero y el LCR pueden identificar el subtipo inmunológico. Se encuentra un cáncer subyacente en más del 95% de los pacientes con anticuerpos contra los antígenos intracelulares Hu (carcinoma microcítico pulmonar) o Ma2 (seminoma testicular), mientras que solo se encontrará un cáncer en un 25% de los pacientes con títulos altos de anticuerpos contra la ácido glutámico descarboxilasa (GAD) (timoma o carcinoma microcítico de

pulmón). Los anticuerpos anti-GAD también aparecen en el seno de diabetes mellitus y otros trastornos endocrinos.²³

La encefalitis por anticuerpos antirreceptor de NMDA se caracteriza por la presencia de manifestaciones cognitivas y psiquiátricas (a menudo llamativas), frecuentemente con crisis comiciales, pero también con disfunción del habla (mutismo o habla rápida), trastornos del movimiento (discinesias y rigidez) y disfunción del sistema nervioso autónomo. El análisis del LCR detecta anticuerpos dirigidos contra la subunidad GluN1 del receptor NMDA, pero en el análisis sérico pueden aparecer falsos negativos. Este diagnóstico se asocia frecuentemente con teratomas ováricos, y la resección del teratoma, junto con la inmunoterapia, produce resultados favorables. Hay que dar una consideración especial a la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA que puede seguir a la encefalitis herpética en los casos de infección por virus herpes simple recurrente (caps. 350 y 386). Otras encefalitis autoinmunitarias con anticuerpos frente a receptores sinápticos tienen un riesgo moderadamente alto de neoplasia maligna, como los anticuerpos contra el receptor de ácido γ -aminobutírico (GABA) B (cáncer microcítico pulmonar), mGluR5 (linfoma de Hodgkin) y el receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA) (timomas y cáncer microcítico pulmonar). El diagnóstico diferencial de la encefalitis autoinmunitaria comprende la encefalomiелitis diseminada aguda, los síndromes desmielinizantes anti-MOG de la infancia, la encefalopatía de Hashimoto por anticuerpos antitiroideos (tiroglobulina o peroxidasa tisular) y el síndrome de Susac (encefalopatía con oclusión de ramas de la arteria retiniana y pérdida auditiva).

La encefalitis troncoencefálica debe considerarse en pacientes con deterioro agudo o subagudo del nivel de conciencia con signos cerebelosos simétricos llamativos y oftalmoparesia en ausencia de otra explicación. La disfunción del tracto piramidal, los signos bulbares y las anomalías pupilares son frecuentes. Este síndrome, que a menudo sigue a infecciones, es monofásico y tiene buen pronóstico. En la mayoría de los casos están presentes anticuerpos anti-GQ1b. Se deben excluir enfermedades granulomatosas (sarcoidosis), neoplasias malignas (linfoma) y encefalitis virales.

Existen otros síndromes característicos asociados con autoanticuerpos específicos. Los pacientes con anticuerpos IgG dirigidos contra proteínas de superficie, como los canales de potasio dependientes de voltaje (VGKC), pueden presentar anticuerpos antiproteína 1 inactiva del glioma rica en leucina (LGI-1) (deterioro cognitivo y crisis comiciales, especialmente crisis distónicas faciobraquiales) o contra la proteína símil asociada a la contactina (CASPR-2) (hiperexcitabilidad del nervio periférico y, menos frecuentemente, encefalitis). Dos trastornos que están intensamente relacionados con los anticuerpos contra los VGKC son el síndrome de Morvan (corea fibrilar, encefalopatía, inestabilidad autónoma e hiperexcitabilidad neuromuscular) y el síndrome de Isaac (neuromiotonía progresiva). La presencia de anticuerpos anti-VGKC en ausencia de LGI-1 o CASPR-2 es inespecífica y puede ser benigna.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento agudo de la encefalitis autoinmunitaria consiste en cuidados de sostén, a menudo en una unidad de cuidados intensivos,²⁴ con médicos experimentados en el abordaje de las complicaciones neurológicas, que pueden consistir en estatus epiléptico, disautonomía y las relacionadas con afectación del tronco del encéfalo. Los tratamientos de primera elección se consideran los esteroides intravenosos (p. ej., metilprednisolona 1.000 mg i.v. durante 3-5 días) con rituximab (dos dosis de 1.000 mg separadas 2 semanas) o tocilizumab (4 mg/kg cada 4 semanas, seguido de incremento hasta 8 mg/kg cada 4 semanas según la respuesta clínica), la plasmáferesis y la IgIV (400 mg/kg cada 2 días durante 5 días, que puede repetirse basándose en la respuesta clínica), pero puede estar indicada una escalada rápida con rituximab para reducir los linfocitos B o, si el síndrome es indicativo de anticuerpos frente a antígenos intracelulares relacionados con una neoplasia maligna (anti-Hu o anti-Ma2), tratamientos citotóxicos más amplios, como ciclofosfamida (800 mg/m² mensuales, que se ajustan hasta que aparezca respuesta o bien leucopenia), porque estos casos suelen ser resistentes al tratamiento de primera elección. En los pacientes de riesgo debe realizarse una evaluación diagnóstica para excluir neoplasia maligna oculta, con tomografía computarizada corporal total y tomografía por emisión de positrones.²⁵

SÍNDROMES AUTOINMUNITARIOS CRÓNICOS

Entre los síndromes neurológicos autoinmunitarios crónicos con síntomas y signos cerebrales o extracerebrales se encuentra el síndrome de la persona rígida, que se caracteriza por rigidez y espasticidad axiales progresivas crónicas y se asocia con títulos altos de anticuerpos anti-GAD65, antianfifisina (mujeres) y antirreceptor de glicina. El síndrome de la persona rígida, que puede confundirse con la parálisis supranuclear progresiva (cap. 381), se asocia con diabetes y otros trastornos endocrinos. La encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonías es un trastorno diferente que puede confundirse con el síndrome de la persona rígida, pero suele ser de inicio más agudo y rápidamente

progresivo; los pacientes también pueden presentar signos del tronco del encéfalo, como ataxia, disfagia, disartria y oftalmoparesia. La encefalitis de Rasmussen es un síndrome epiléptico refractario con disfunción hemisférica relacionado con infiltración de linfocitos T CD8.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Liu S, Liu X, Chen S, et al. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2017;12:1-13.
- Melendez-Torres GJ, Augusto P, Armoiry X, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017;21:1-352.
- La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11. CD009333.
- Saida T, Kira JI, Kishida S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: a double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;11:25-31.
- Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018;17:405-415.
- Zhang J, Shi S, Zhang Y, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11. CD010968.
- Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5. CD002127.
- La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4. CD009371.
- He D, Zhang C, Zhao X, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3. CD009882.
- Xu Z, Zhang F, Sun F, et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4. CD011076.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376:209-220.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376:221-234.
- Castillo-Trivino T, Braithwaite D, Bacchetti P, et al. Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review. *PLoS ONE*. 2013;8:1-8.
- Comi G, Cook S, Rammohan K, et al. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1-11.
- Jensen HB, Nielsen JL, Ravnborg M, et al. Effect of slow release-fampridine on muscle strength, rate of force development, functional capacity and cognitive function in an enriched population of MS patients. *A randomized, double blind, placebo controlled study*. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;10:137-144.
- Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391:1263-1273.
- Metz LM, Li DKB, Traboulsee AL, et al. Trial of minocycline in a clinically isolated syndrome of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376:2122-2133.
- Morrow SA, Fraser JA, Day C, et al. Effect of treating acute optic neuritis with bioequivalent oral vs intravenous corticosteroids: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:690-696.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

384

MENINGITIS BACTERIANA, VIRAL Y OTRAS

AVINDRA NATH

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

MENINGITIS BACTERIANA

DEFINICIÓN

La meningitis es una inflamación de la aracnoides, la piamadre y el líquido cefalorraquídeo (LCR) interpuesto. El proceso inflamatorio se extiende por todo el espacio subaracnoideo alrededor del encéfalo y la médula espinal y afecta a los ventrículos. La meningitis piógena se corresponde normalmente con una infección bacteriana que desencadena una reacción polimorfonuclear en el LCR. En contraste, la meningitis tuberculosa (cap. 308) a menudo es subaguda y se caracteriza inicialmente por una modesta pleocitosis de polimorfonucleares que progresa rápidamente a un predominio linfocítico.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de meningitis bacteriana ha caído drásticamente a 1-2 casos por cada 100.000 adultos en los países desarrollados desde la introducción de vacunas contra patógenos bacterianos como *Haemophilus influenzae* de tipo b (cap. 282), *Streptococcus pneumoniae* (cap. 273) y *Neisseria meningitidis* (cap. 314). Desde la llegada de la vacuna contra *Haemophilus*, *S. pneumoniae* se ha convertido en el germen más habitual y representa aproximadamente el 70% de los casos, y ahora la enfermedad es más frecuente en adultos mayores que en niños; la frecuencia de mortalidad (~15%) no ha cambiado.¹ No obstante, a nivel mundial, la meningitis bacteriana continúa siendo una causa principal de morbimortalidad. Aunque todos los microbios humanos tienen el potencial de producir meningitis, solo son responsables algunos microorganismos de la mayoría de casos de meningitis bacteriana.

El contexto clínico en el que se desarrolla una meningitis puede aportar una pista de la causa bacteriana específica. *H. influenzae* (cap. 284) afecta principalmente a niños, mientras que *S. pneumoniae* (cap. 273) afecta sobre todo a adultos mayores de 50 años con comorbilidades. La meningitis meningocócica (cap. 282) ocurre con mayor frecuencia en brotes. En países desarrollados, *Listeria monocytogenes* (cap. 277) está emergiendo como la causa más común de meningitis bacteriana, con picos de frecuencia en el período neonatal y en personas mayores de 60 años. La meningitis bacteriana mixta simultánea es rara, aunque puede producirse después de procedimientos neuroquirúrgicos, lesiones cefálicas penetrantes, traumatismo craneal con fractura de la lámina cribosa, erosión del cráneo o de vértebras por una neoplasia adyacente, extensión de una osteomielitis o rotura intraventricular de un absceso cerebral. El aislamiento de anaerobios debería sugerir con fuerza estas dos últimas situaciones. En aproximadamente el 10% de los pacientes con meningitis piógena no puede definirse la causa bacteriana.

Durante las últimas décadas, la meningitis por bacilos gramnegativos ha duplicado su frecuencia en adultos, cambio que refleja procedimientos neuroquirúrgicos más frecuentes y extensos, así como otros factores nosocomiales. *L. monocytogenes* ha aumentado de 8 a 10 veces su frecuencia como causa de meningitis bacteriana. Con más frecuencia, las infecciones por *Listeria* son transmitidas por alimentos como productos lácteos, carnes procesadas, verduras no cocinadas y ensaladas precortadas. Aunque la meningitis por *Listeria* puede aparecer en individuos inmunocompetentes, es más frecuente en los pacientes inmunodeprimidos debido a trasplante de órganos, hemodiálisis, tratamiento con corticosteroides, fármacos citotóxicos para el tratamiento del cáncer o las enfermedades autoinmunitarias, hepatopatía, alcoholismo, diabetes mal controlada y embarazo. La meningitis causada por estafilococos coagulasa-negativos, que representa aproximadamente el 3% de los casos en los grandes hospitales urbanos, se produce como complicación de procedimientos neuroquirúrgicos y con frecuencia está producida por cepas resistentes a la meticilina.

En los grandes hospitales generales terciarios, aproximadamente el 40% de los casos de meningitis bacteriana en adultos son de origen nosocomial.² Las causas principales son bacilos gramnegativos (principalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella*), que representan aproximadamente el 40% de los episodios nosocomiales, así como varios estreptococos, *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa-negativos, cada uno de ellos responsable de aproximadamente el 10% de los casos nosocomiales.

La enfermedad meningocócica, incluida la meningitis, puede producirse esporádicamente y en brotes cíclicos. Los grupos de alto riesgo incluyen a individuos que viven en alojamientos próximos como aulas masificadas, dormitorios de colegios mayores, barracones militares o prisiones. Los niños tienen el mayor riesgo durante el primer año de vida. La incidencia de meningitis meningocócica ha disminuido drásticamente con la introducción de la vacuna meningocócica, aunque las poblaciones vacunadas siguen siendo vulnerables a los serotipos que no cubre la vacuna. También han surgido cepas de meningococos resistentes a los antibióticos. La incidencia de meningitis meningocócica probablemente fue subestimada a lo largo de la historia, cuando el diagnóstico se basaba en el aislamiento del microorganismo. La prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) indica un número doble de casos.

Entre los factores predisponentes para el desarrollo de una meningitis neumocócica se incluye la otitis media aguda (caps. 273 y 398), con o sin mastoiditis, en aproximadamente el 20% de los pacientes adultos. La neumonía está presente en aproximadamente el 15% de los pacientes con meningitis neumocócica, frecuencia mucho más elevada que en la meningitis causada por *H. influenzae* o *Neisseria meningitidis*. La sinusitis neumocócica aguda (cap. 398) es ocasionalmente el foco inicial desde el cual la infección se extiende a las meninges. Una lesión craneal importante reciente o remota (cap. 371) precede aproximadamente al 10% de los episodios de meningitis neumocócica, y la rinorrea de LCR (que suele estar causada por un defecto o fractura en la lámina cribosa) está presente en aproximadamente el 5% de los pacientes. Se han implicado a los implantes cocleares, en particular a aquellos que incluyen un posicionador, en la meningitis bacteriana de la infancia causada por *S. pneumoniae*. En ocasiones, se desarrolla meningitis causada por *S. pneumoniae* en los pacientes con derivaciones del sistema nervioso central (SNC). La esplenectomía o disfunción esplénica, como en la anemia drepanocítica (cap. 154) o en la cirrosis (cap. 144) con hipertensión portal, o defectos de la inmunidad humoral también predisponen a los pacientes a meningitis neumocócicas. El alcoholismo (cap. 30) es un factor de riesgo subyacente en el 10-25% de los adultos con meningitis neumocócica en los hospitales urbanos. La incidencia anual estimada

de meningitis bacteriana (principalmente neumocócica) en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es 150 veces más elevada que en la población general. Sin embargo, la meningitis criptocócica y la meningitis tuberculosa son mucho más frecuentes en pacientes con infección por el VIH.

La meningitis por *S. aureus* puede ocurrir como complicación de un procedimiento neuroquirúrgico, después de un traumatismo craneal penetrante o de forma ocasional secundaria a bacteriemia y endocarditis estafilocócicas. La meningitis causada por bacilos gramnegativos adopta una de estas tres formas: meningitis neonatal, meningitis después de un traumatismo o neurocirugía o meningitis espontánea en adultos (p. ej., meningitis por bacteriemia por *Klebsiella* en un paciente con diabetes mellitus). Las causas más frecuentes de meningitis por bacilos gramnegativos en el adulto son *E. coli* (~30%) y *Klebsiella-Enterobacter* (~40%). La meningitis causada por estreptococos del grupo A es infrecuente, pero se produce en ocasiones después de una otitis media aguda, más frecuentemente en niños que en adultos. La meningitis por *H. influenzae* de tipo b en un adulto sugiere un defecto anatómico o inmunológico subyacente.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica

En el examen macroscópico, el exudado purulento en el espacio subaracnoideo es más abundante en las cisternas basales del cerebro y sobre la convexidad de los surcos rolándicos y silvianos, que son extensiones del espacio subaracnoideo. Aunque no se produce una invasión directa del tejido cerebral por el microorganismo infeccioso ni por el exudado inflamatorio, el cerebro subyacente se vuelve congestionado y edematoso. La barrera pial generalmente previene que una meningitis bacteriana produzca un absceso cerebral; cuando estos dos procesos coexisten, la secuencia habitual es que un absceso inicial derrama su contenido dentro del sistema ventricular y produce una ventriculitis y meningitis secundaria.

El exudado inflamatorio puede extenderse alrededor de los espacios perivasculares a las estructuras adyacentes, especialmente a las arterias y venas que poseen una capa de piamadre y de membrana aracnoideas cuando penetran en el cerebro desde la superficie cortical. La *tromboflebitis cortical* es consecuencia de la estasis venosa y de la inflamación meníngea adyacente. Puede seguirse de infarto del tejido cerebral. La *afectación de las arterias corticales y piales* con la formación de un aneurisma periférico y de oclusión vascular o estenosis (relacionado con espasmo, arteritis o ambos) de la porción supraclinoidea de la arteria carótida interna en la base del encéfalo se produce en aproximadamente el 15% de los pacientes con meningitis. Las arterias cerebrales anterior y media pueden tener velocidades del flujo sanguíneo intracerebral acusadamente aumentadas (índice de estenosis o espasmo arterial) en la ecografía Doppler transcraneal, un hallazgo que se corresponde con signos focales cerebrales. En los casos fulminantes, particularmente en la meningitis meningocócica, el *edema cerebral* puede ser acusado, aunque la pleocitosis sea solo moderada. En estos pacientes raras veces se produce una herniación del lóbulo temporal a través del tentorio y se comprime el mesencéfalo, lo que conduce a una parálisis homolateral del tercer par craneal y a una hemiparesia contralateral o a una herniación cerebelosa a través del foramen magno con compresión del bulbo, lo que produce apnea, inestabilidad hemodinámica y coma. Se produce una *lesión de los pares craneales* en las áreas donde se acumula un exudado denso alrededor de los nervios; el tercero y el sexto pares craneales también son vulnerables al daño por aumento de la presión intracraneal. La *ventriculitis* se produce en la mayoría de los casos de meningitis bacteriana y rara vez puede progresar a *empiema ventricular*. A medida que continúa acumulándose exudado, la obstrucción al flujo del LCR puede producir *hidrocefalia*. La obstrucción de los forámenes (agujeros) de Magendie y Luschka en la base del cuarto ventrículo provoca una hidrocefalia no comunicante u obstructiva, mientras que la obstrucción a nivel de las granulaciones aracnoideas en los senos venosos produce una hidrocefalia comunicante. Los *derrames subdurales* son trasudados estériles que se desarrollan sobre la corteza cerebral y se pueden demostrar fácilmente por tomografía computarizada (TC) como áreas de baja densidad alrededor del cerebro. En la resonancia magnética (RM) aparecen como lesiones con aumento de intensidad de señal en las secuencias potenciadas en T₂ o de recuperación-inversión con atenuación de líquido (FLAIR). Rara vez tales derrames llegan a infectarse y producen un empiema subdural.

Patogenia

Las bacterias pueden alcanzar las meninges por varias rutas: 1) diseminación hematogena desde un lugar remoto; 2) entrada directa desde las vías respiratorias superiores o la piel a través de un defecto anatómico (p. ej., fractura craneal, meningocele, secuelas de cirugía); 3) paso al interior del cráneo a través de las vénulas de la nasofaringe, o 4) diseminación a partir de un foco de infección contiguo (infección de los senos paranasales, goteo desde un absceso cerebral). La bacteriemia por *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* probablemente es la vía de infección más frecuente. Habitualmente la bacteriemia se inicia por la adherencia y colonización faríngea por una cepa infecciosa. La adherencia de tales cepas, así como de *S. pneumoniae*, a las superficies mucosas está estimulada por su capacidad para producir proteasas que degradan la inmunoglobulina A; de este modo inactivan esta defensa local de anticuerpos. La adherencia de *N. meningitidis* a las células de la nasofaringe se efectúa por fimbrias o *pili* estimulada por

la lesión previa de las células ciliadas por el tabaquismo o por infecciones virales. Los meningococos invaden las células de la mucosa nasofaríngea por medio de endocitosis y son transportados al lado abluminal en vacuolas rodeadas por una membrana. Por el contrario, *H. influenzae* invade el espacio intercelular causando la separación de las uniones intercelulares herméticas apicales entre las células del epitelio cilíndrico. Cuando estos patógenos meníngeos acceden al torrente circulatorio, su supervivencia intravascular se ve facilitada por la presencia de cápsulas de polisacárido que inhiben la fagocitosis y confieren resistencia a la actividad bactericida mediada por el complemento.

Las bacterias también pueden viajar a lo largo de los tractos nerviosos para alcanzar el encéfalo. Por ejemplo, *L. monocytogenes* invade el intestino, y los modelos en animales indican que estas bacterias pueden viajar a lo largo del nervio vago hasta el tronco del encéfalo, donde también pueden invadir las meninges de la fosa posterior.

Las bacterias pueden acceder al espacio subaracnoideo a partir de las células sanguíneas, bien por alteración de la barrera hematoencefálica, bien a través del plexo coroideo, también llamado barrera sangre-LCR. Una vez establecida en cualquier parte de las meninges, la infección se extiende rápidamente a través del espacio subaracnoideo. La replicación bacteriana procede relativamente sin impedimento porque las bajas concentraciones de inmunoglobulina y de complemento en el LCR al comienzo de la inflamación meníngea dan lugar a una mínima o nula actividad opsonizante o bactericida y porque la fagocitosis de superficie de los microorganismos no opsonizados es pobre en este ambiente líquido. En el transcurso de la meningitis aumentan las concentraciones de inmunoglobulinas en el LCR, aunque continúan siendo relativamente bajas. La bacteriemia secundaria puede seguir a la infección meníngea y puede contribuir por sí misma a una inoculación posterior continuada del LCR.

La meningitis bacteriana que sigue a un traumatismo craneal se debe a una fístula dural desde la cavidad nasal, los senos paranasales o el oído medio al espacio subaracnoideo. El lugar más frecuente es la lámina cribosa, donde el hueso es delgado y la duramadre está adherida firmemente al hueso. La fuga de LCR produce una rinorrea de LCR y una pérdida de olfato.

Los componentes bacterianos (p. ej., paredes celulares o ácido lipoteicoico del neumococo, lipooligosacáridos de *H. influenzae*) son los desencadenantes principales de la inflamación meníngea al causar la liberación dentro del espacio subaracnoideo de varias citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral (TNF) a partir de las células endoteliales y meníngeas, los macrófagos y las microglías. Parece que las citocinas aumentan el tránsito de los leucocitos al inducir varias familias de moléculas de adhesión que interactúan con los receptores correspondientes de los leucocitos. Las citocinas también pueden aumentar la afinidad de unión de una selectina leucocítica, la molécula de adhesión del leucocito, por su receptor de la célula endotelial y pueden de este modo contribuir aún más al tráfico de neutrófilos al interior del espacio subaracnoideo.

En la meningitis bacteriana, los neutrófilos se mueven en el interior del espacio subaracnoideo, pero no son capaces de controlar la infección bacteriana porque sus propiedades fagocíticas son ineficientes como resultado de una falta de actividad opsonizante y bactericida. Dentro del espacio subaracnoideo, los neutrófilos liberan prostaglandinas, metaloproteinasas de matriz y radicales libres que interrumpen las uniones intercelulares herméticas del endotelio y la lámina basal subendotelial. La permeabilidad vascular local aumentada de la barrera hematoencefálica puede producir edema cerebral, que también puede estar causado por una presión aumentada de LCR como resultado de la obstrucción al flujo de salida de LCR debido a inflamación intersticial a nivel de las vellosidades aracnoideas.

El flujo sanguíneo cerebral, que depende de la presión arterial media, está aumentado en los estadios tempranos de la meningitis, pero con posterioridad disminuye, de forma sustancial en algunos pacientes, lo que puede causar una lesión neurológica isquémica. En los pacientes con flujo sanguíneo normal pueden producirse regiones localizadas de hipoperfusión acusada, atribuibles a inflamación vascular o trombosis focal. La alteración de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, determinada por ecografía Doppler transcraneal de la arteria cerebral media, se produce temprano en la meningitis bacteriana aguda y causa un flujo sanguíneo cerebral que se corresponde directamente con la presión sanguínea arterial media, con la consiguiente hiperperfusión o hipoperfusión cerebral. Durante la recuperación, se restaura la capacidad de la vascularización cerebral para mantener un nivel constante de perfusión a pesar de las variaciones de la presión arterial media.

Genética

Los pacientes con defectos de la inmunidad celular son susceptibles al desarrollo de infecciones del SNC por organismos intracelulares, como *L. monocytogenes*. Los pacientes con inmunidad humoral deficitaria y una respuesta de anticuerpos inadecuada son particularmente susceptibles a la meningitis por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Por ejemplo, las deficiencias del sistema del complemento predisponen a los pacientes a meningitis, y un 50-60% de los adultos con meningitis neumocócica pueden tener un déficit de C2. La meningitis meningocócica se asocia con polimorfismos en los genes de CD32 y CD16, la lectina de unión a la manosa, el receptor 4 de tipo toll (TLR4) y el receptor β_2 -adrenérgico. Los pacientes con neutropenia tienen un riesgo más alto de meningitis por *Pseudomonas aeruginosa* y por miembros de la familia Enterobacteriaceae.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

La fiebre de comienzo agudo, la cefalea generalizada, los vómitos y la rigidez de nuca son comunes a muchos tipos de meningitis (tabla 384-1). La mayoría de los pacientes con meningitis piógena adquirida en la comunidad han tenido un antecedente o una infección acompañante de las vías respiratorias superiores o una enfermedad febril inespecífica, otitis aguda (o mastoiditis) o neumonía. Son síntomas comunes las mialgias, particularmente en pacientes con enfermedad meningocócica, lumbalgia y debilidad generalizada. La enfermedad suele progresar rápidamente, con el desarrollo de confusión, obnubilación y pérdida del conocimiento. En ocasiones, el comienzo puede ser menos agudo, con la presencia de signos meníngeos durante varios días o 1 semana.

Hallazgos físicos generales

Habitualmente están presentes datos de irritación meníngea, como rigidez cervical, signo de Kernig (incapacidad para estirar la pierna cuando la cadera está flexionada 90°) y signo de Brudzinski (flexión involuntaria de la cadera y la rodilla cuando se flexiona pasivamente el cuello). La rigidez cervical, el signo de Kernig y el signo de Brudzinski tienen una sensibilidad individual de aproximadamente un 30% o menor para el diagnóstico de meningitis bacteriana aguda en adultos. Aunque la tríada clásica de fiebre, rigidez de nuca y cambio del estado mental suele darse inicialmente en solo el 44% de los episodios, en el 95% de los pacientes se encuentra una combinación de dos de estos cuatro síntomas (cefalea, fiebre, rigidez de nuca y estado mental alterado). Los síntomas de la meningitis pueden pasarse por alto fácilmente en lactantes, pacientes obnubilados o pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca o neumonía, o

TABLA 384-1 SÍNTOMAS Y SIGNOS DE MENINGITIS BACTERIANA*

CARACTERÍSTICAS	EPISODIOS DE MENINGITIS
Duración de los síntomas < 24 h	48%
Enfermedades predisponentes	
Otitis o sinusitis	25%
Neumonía	12%
Inmunocompromiso [†]	16%
Síntomas de la presentación	
Cefalea	87%
Náuseas	74%
Rigidez de nuca	83%
Tríada de fiebre, rigidez de nuca y cambio en el estado mental	44%
Deficiencias neurológicas focales	33%
Afasia	23%
Hemiparesia	7%
Índices de inflamación en el LCR	
Presión de apertura (mmH ₂ O) [‡]	370 ± 130
Recuento de leucocitos [§]	
Media (células/μl)	7.753 ± 14.736
< 100/μl	7%
100-999/μl	14%
> 999/μl	78%
Proteínas (g/l)	4,9 ± 4,5
Cociente de glucosa LCR/sangre	0,2 ± 0,2
Hemocultivo positivo	66%
Pruebas en sangre	
VSG (mm/h) [¶]	46 ± 37
Proteína C reactiva (g/l)**	225 ± 132
Recuento de trombocitos (plaquetas/μl) ^{††}	198.000 ± 100.000

*Datos de 696 casos publicados en van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351:1849-1859. El estudio incluyó 671 pacientes que tuvieron un total de 696 episodios de meningitis adquirida en la comunidad. Los valores más-menos son medias ± DE.

[†]Se definió el inmunocompromiso por el empleo de fármacos inmunodepresores, un antecedente de esplenectomía o la presencia de diabetes mellitus o alcoholismo, así como los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

[‡]Se midió la presión del LCR en 216 pacientes.

[§]Se determinó el recuento de leucocitos en el LCR en 659 pacientes; en 14 pacientes las muestras de LCR tuvieron demasiados leucocitos como para realizar un recuento exacto.

^{||}Se realizó el hemocultivo en 611 pacientes.

[¶]Se determinó la VSG en 549 pacientes.

**Se determinaron las concentraciones de proteína C reactiva en 394 pacientes.

^{††}Se determinó el recuento de trombocitos en 653 pacientes.

LCR, líquido cefalorraquídeo; VSG, velocidad de sedimentación glomerular.

en individuos inmunodeprimidos, que pueden tener meningitis sin signos meníngeos prominentes; en estos pacientes la letargia debe investigarse cuidadosamente, deben buscarse los signos meníngeos y está indicado el examen del LCR si existe alguna duda. En pacientes ancianos, puede ser difícil evaluar una rigidez de nuca debido a cervicocartrosis o a rigidez muscular secundaria a trastornos de los ganglios basales. Cuando la rigidez cervical está producida por una meningitis, el cuello ofrece resistencia a la flexión, pero puede ser rotado de forma pasiva de un lado a otro; sin embargo, en la patología de columna cervical, la resistencia está presente en todas las direcciones de los movimientos del cuello. La rigidez cervical desaparece durante el coma.

La presencia de una erupción petequial o equimótica (v. fig. 282-3) en un paciente con signos meníngeos casi siempre indica infección meningocócica y requiere tratamiento inmediato por la rapidez con la que esta infección puede progresar (cap. 282). Rara vez se producen lesiones extensas petequiales y purpúricas en meningitis causadas por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o ecovirus de tipo 9. Muy rara vez, lesiones cutáneas casi indistinguibles de las de la bacteriemia meningocócica ocurren en pacientes que tienen endocarditis aguda por *S. aureus* (v. fig. 67-1) y que tienen también signos meníngeos y pleocitosis (secundaria a meningitis estafilocócica o a infarto cerebral embólico). Por lo general, una o dos de las lesiones en este tipo de pacientes representan una púrpura purulenta; la aspiración de material pone de manifiesto estafilococos en la tinción de Gram. En el verano, la meningitis viral aséptica puede producir signos meníngeos, lesiones cutáneas maculares y petequiales y pleocitosis de varios cientos de células, en ocasiones con predominio de neutrófilos al inicio.

Una septicemia meningocócica fulminante puede producir hemorragias en el interior de las glándulas suprarrenales y puede desarrollarse un síndrome de Waterhouse-Friderichsen (cap. 214), un trastorno caracterizado por el inicio súbito de una enfermedad febril, hemorragias petequiales extensas en las membranas mucosas y en la piel, colapso cardiovascular y coagulación intravascular diseminada. En cambio, puede desarrollarse hiponatremia y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en pacientes con meningitis atribuible a *H. influenzae*. Puede estar presente una infección concurrente de las vías respiratorias o una otitis media aguda tanto con *H. influenzae* como con *S. pneumoniae*.

En pacientes con una fractura de base de cráneo, el potencial para el desarrollo de una fistula dural y una meningitis bacteriana viene condicionado por la presencia de rinorrea de LCR, equimosis periorbitaria, hematomas por detrás del oído (signo de Battle), hemotímpano o sangre en el conducto auditivo externo. La meningitis que complica procedimientos quirúrgicos puede ser de inicio insidioso y difícil de distinguir de la alteración del nivel de conciencia y de los signos de irritación meníngea esperables en el período postoperatorio. No obstante, la presencia de fiebre o una obnubilación prolongada son indicaciones para el examen del LCR.

Hallazgos y complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas en pacientes con meningitis bacteriana tratada de forma inadecuada pueden ser graves y discapacitantes.³ Las anomalías de los pares craneales, que afectan principalmente al tercero, cuarto, sexto y séptimo, se producen en el 5-10% de los adultos con meningitis adquirida en la comunidad y suelen desaparecer poco después del restablecimiento. En el 10% de los niños con meningitis bacteriana se produce hipoacusia neurosensorial persistente y en otro 16% se produce una hipoacusia de conducción transitoria. Las localizaciones de afectación más probables en la sordera neurosensorial persistente parecen ser el oído interno (infección o productos tóxicos posiblemente diseminados desde el espacio subaracnoideo a lo largo del acueducto coclear) y el nervio acústico. En los niños, el deterioro auditivo permanente es más frecuente después de la meningitis causada por *S. pneumoniae* que por *H. influenzae* o *N. meningitidis*.

En el 20-30% de los pacientes se producen *convulsiones* (focales o generalizadas; cap. 375) y pueden ser la consecuencia de causas reversibles (fiebre elevada o hipoglucemia en los lactantes; neurotoxicidad causada por la penicilina cuando se administran grandes dosis por vía intravenosa [i.v.] en presencia de insuficiencia renal) o, más frecuentemente, de una lesión cerebral focal relacionada con hipoperfusión arterial e infarto, trombosis venosa cortical o edema focal y cerebritis. Las convulsiones pueden producirse durante los primeros días o pueden aparecer asociadas a déficits neurológicos focales causados por inflamación vascular algunos días después del comienzo de la meningitis. En los adultos con convulsiones que acompañan a la meningitis, *S. pneumoniae* es la causa más frecuente, pero la retirada del alcohol es un factor de confusión.

Un aumento de la presión del LCR, que puede estar producido por inflamación cerebral o por hidrocefalia, se asocia a convulsiones, vómitos, disfunción de los pares craneales tercero y sexto, reflejos anormales, disminución del nivel de conciencia o coma, pupilas dilatadas e hiporreactivas, respuesta de Cushing con postura de descerebración, hipertensión, bradicardia y respiraciones irregulares. En la necropsia de aproximadamente una cuarta parte de los casos fatales de meningitis adquirida en la comunidad en adultos, se observa edema cerebral acompañado de herniación del lóbulo temporal.

Se produce papiledema (v. fig. 395-25) en menos del 1% de los pacientes con meningitis bacteriana, incluso con presiones elevadas del LCR, probablemente porque el paciente es visto en la fase inicial del proceso antes de que se hayan producido cambios

en la papila del nervio. La presencia de este signo debería indicar la posibilidad de otro proceso supurativo intracraneal asociado o independiente como un empiema subdural o un absceso cerebral, o un proceso más crónico, como meningitis micótica o tuberculosa. En ocasiones se produce una hiperpnea central acusada en pacientes con meningitis bacteriana grave; la acidosis del LCR, que se debe principalmente a un aumento de los niveles de ácido láctico, proporciona en gran medida el estímulo respiratorio.

Los signos cerebrales focales (principalmente hemiparesia, disfasia, defectos del campo visual y preferencia de la mirada) se producen aproximadamente en un tercio de los adultos con meningitis bacteriana adquirida en la comunidad. Estos signos pueden desarrollarse debido a oclusión arterial o venosa. Además, la velocidad del flujo sanguíneo cerebral puede estar disminuida en pacientes con aumento de la presión intracraneal y puede conducir a disfunción neurológica temporal o duradera. Es importante distinguir estos efectos vasculares de los cambios postictales (parálisis de Todd), que suelen persistir menos de 1 día. Una meningitis puede producir el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

DIAGNÓSTICO

Una meningitis bacteriana es una urgencia médica que requiere un diagnóstico inmediato y la instauración rápida de tratamiento antimicrobiano.⁴ El retraso en el tratamiento es el factor más crítico para determinar la morbimortalidad de pacientes con meningitis bacteriana. El diagnóstico de la meningitis bacteriana no es difícil en un paciente febril con síntomas meníngeos y signos que se desarrollan en el marco de una enfermedad predisponente. El diagnóstico puede ser menos obvio en un paciente de edad avanzada obnubilado con neumonía o en un paciente alcohólico confuso con *delirium tremens* inminente.

Cuando se considera el diagnóstico de meningitis bacteriana, se deben obtener hemocultivos, examinar y cultivar el LCR e instaurar rápidamente un tratamiento antimicrobiano. Los datos observacionales indican que la realización inmediata de una punción lumbar antes de la TC se relaciona de manera significativa con un tratamiento más precoz y con resultados favorables.⁵ Si se sospecha una lesión tumoral (absceso cerebral, empiema subdural) por la historia, el contexto clínico o los hallazgos físicos (papiledema, signos cerebrales focales), se debería realizar una TC con o sin contraste o una RM debido al peligro de herniación cerebral con la punción lumbar. Habitualmente, los antibióticos pueden y deben iniciarse inmediatamente con el objetivo de comenzar el tratamiento antes de 1 h, incluso previamente a la realización de la punción lumbar, porque los antibióticos tardan aproximadamente 2 h en actuar sobre los cultivos del LCR. Los corticosteroides empíricos (v. «Tratamiento») también se deben administrar en ese mismo momento. La punción lumbar diagnóstica no debe retrasarse en función de obtener la TC o RM, excepto en los pacientes con hallazgos sugestivos de una colección parameníngea u otras lesiones tumorales intracraneales; en tales pacientes, es crítico iniciar un tratamiento antimicrobiano dirigido a la meningitis de origen desconocido o a un absceso cerebral antes de que se realice la TC o la RM. Los pacientes con meningitis adquirida en la comunidad rara vez tienen anomalías significativas en la TC en ausencia de hallazgos neurológicos focales.

Hallazgos de laboratorio

Examen del líquido cefalorraquídeo

La presión inicial del LCR suele estar moderadamente elevada (200-300 mmH₂O en adultos). Se producen elevaciones llamativas (≥ 450 mmH₂O) en algunos pacientes con inflamación cerebral aguda que complica la meningitis en ausencia de una lesión tumoral asociada. Los hallazgos en el LCR son llamativamente anómalos en pacientes con meningitis y sugieren la causa incluso antes de que estén disponibles los resultados del cultivo (tabla 384-2). En pacientes con fracturas de cráneo, la rinorrea de LCR puede distinguirse de las secreciones nasales por la presencia de glucosa.

Extensión con tinción de Gram

En el momento de la hospitalización, la mayoría de los pacientes con meningitis piógena tienen un gran número de bacterias ($\geq 10^5$ /ml) en el LCR. Un examen cuidadoso de una extensión con tinción de Gram del sedimento del centrifugado del LCR pone de manifiesto el agente etiológico en el 60-80% de los casos. En la mayoría de los casos, cuando se observan diplococos grampositivos (o cocos en cadenas cortas) en las extensiones de LCR teñidas, se trata de neumococos. *Enterococcus*, que son causa ocasional de meningitis nosocomial, se detecta por medio de la aglutinación con partículas de látex. Algunas veces, tres especies pueden remedar morfológicamente a *Neisseria* en el LCR o pueden sugerir una infección mixta con bacilos gramnegativos cortos y meningococos: *Acinetobacter baumannii*, *Moraxella* spp. y *Pasteurella multocida*.

Diagnóstico bacteriológico rápido

La meningitis bacteriana se puede diagnosticar en los pacientes con cultivos negativos con las pruebas de PCR de amplio espectro, que pueden realizarse en el LCR en las primeras 1,5 h. En diversos estudios se ha comunicado una sensibilidad global que varía entre el 87 y el 100%, con una especificidad del 98-100%.⁶ La PCR también permite el diagnóstico rápido de las meningitis virales, que, en conjunto, son mucho más frecuentes

TABLA 384-2 HALLAZGOS HABITUALES EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES CON MENINGITIS

MICROORGANISMO	PRESIÓN DE SALIDA DEL LCR (cmH ₂ O)	RECuento CELULAR (células/μl)	PROTEÍNAS (mg/dl)	GLUCOSA (mg/dl)
Normal	10-20	< 5	20-40	40-60
Bacterias*	> 20	> 1.000	> 100	< 10
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	> 20	100-500	> 100	10-45
<i>Borrelia burgdorferi</i>	< 20	100-500	50-150	10-45
<i>Treponema pallidum</i>	< 20	5-500	50-150	10-45
Hongos	< 20	5-500	> 100	10-45
Virus	< 20	5-500	50-150	Normal

Los rangos de las pruebas bioquímicas pueden variar en diferentes laboratorios.

**Streptococcus* del grupo B, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* de tipo b.

LCR, líquido cefalorraquídeo.

Modificado de Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:32-42.

que las bacterianas,⁷ estableciendo así el diagnóstico alternativo y permitiendo suspender los antibióticos porque la meningitis mixta viral y bacteriana es muy improbable. Sin embargo, dado que una PCR totalmente negativa no excluye meningitis bacteriana, en estos casos siguen siendo muy útiles otras pruebas (recuento celular; concentraciones de glucosa, proteínas y ácido láctico) que servían de sustitutos a la espera de los resultados del cultivo en épocas anteriores.

En los países de bajos recursos se dispone de una tira reactiva de orina que detecta células, proteínas y glucosa en el LCR, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 98% para el diagnóstico de la meningitis bacteriana.⁸ En muchas partes del mundo puede ser especialmente útil para distinguir la meningitis bacteriana del paludismo del SNC (cap. 324). El cultivo de LCR revela el microorganismo etiológico en el 80-90% de los pacientes con meningitis bacteriana si el LCR se obtiene antes de iniciar los antibióticos o en las primeras 1-2 h posteriores, pero la sensibilidad disminuye a menos del 50% si se retrasa más. En cuanto a la decisión terapéutica, el ciclo completo de tratamiento antibiótico estará determinado por la PCR o el cultivo positivos.

Recuento celular

El recuento celular debería determinarse con prontitud porque las células comienzan a lisarse después de 90 min. El recuento normal de leucocitos en el LCR es inferior a 5/μl (todos mononucleares). El recuento celular en una meningitis no tratada habitualmente oscila entre 100 y 10.000/μl, con predominio inicial de leucocitos polimorfonucleares (> 80%) y aparición de linfocitos posteriormente.

Unos recuentos extremadamente elevados (> 50.000/μl) deberían hacer sospechar la posibilidad de rotura intraventricular de un absceso cerebral. Pueden observarse recuentos celulares de tan solo 10-20/μl en fases tempranas de una meningitis bacteriana, sobre todo la causada por *N. meningitidis* y *H. influenzae*. En ocasiones, en pacientes granulocitopénicos o en personas de edad avanzada con meningitis neumocócica fulminante, el LCR puede contener muy pocos leucocitos y, sin embargo, puede aparecer francamente turbio por la presencia de una miríada de microorganismos y un nivel elevado de proteínas. La meningitis causada por varias especies bacterianas (*Mycobacterium tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Leptospira* spp., *Francisella tularensis*, *Brucella* spp.) produce de modo característico pleocitosis linfocítica. En la meningitis por *L. monocytogenes* en el adulto suele haber una respuesta polimorfonuclear, pero en raras situaciones pueden predominar los linfocitos.

Glucosa

La glucosa del LCR se reduce a valores de 40 mg/dl o inferiores (o < 50% de la concentración simultánea en sangre) en el 50% de los pacientes con meningitis bacteriana; este hallazgo ayuda a distinguir la meningitis bacteriana de la mayoría de las meningitis virales o de las infecciones parameningeas. No obstante, un valor normal de glucosa en el LCR no excluye el diagnóstico de meningitis bacteriana. Debería determinarse la concentración simultánea de glucosa en sangre porque los pacientes con diabetes mellitus (o los que están recibiendo infusiones de glucosa por vía intravenosa) tienen una concentración de glucosa elevada en el LCR que solo puede apreciarse en comparación con la concentración simultánea sanguínea; no obstante, pueden requerirse 90-120 min para que se produzca el equilibrio después de los cambios importantes en la concentración de glucosa en la circulación.

Proteínas

La concentración de proteínas en el LCR suele ser elevada (hasta más de 100 mg/dl) y los valores más elevados se observan con más frecuencia en la meningitis neumocócica. Las elevaciones extremas, de 1.000 mg/dl o más, pueden indicar bloqueo subaracnoideo con obstrucción del flujo del LCR. Los valores mayores de 15 mg/dl en el LCR ventricular se consideran anómalos. Si la punción lumbar es traumática, el nivel de proteínas en el LCR se corrige sustrayendo 1 mg/dl por cada 1.000 eritrocitos.

Ácido láctico

En la meningitis piógena se producen concentraciones elevadas de ácido láctico. La exactitud diagnóstica del nivel de lactato en el LCR es al menos tan buena como el recuento celular para diferenciar la meningitis bacteriana de la aséptica, un valor por encima de 3 mmol/l tiene una sensibilidad y especificidad del 94 al 95% para la meningitis bacteriana. Sin embargo, el nivel de lactato en el LCR es menos útil en los pacientes que han recibido antibióticos, y también puede estar aumentado en otros trastornos, como la isquemia cerebral, el accidente cerebrovascular y el traumatismo craneal.

Cultivos de sangre y de las vías respiratorias

La bacteriemia es demostrable en aproximadamente el 80% de los pacientes con meningitis por *H. influenzae*, en el 50% de los pacientes con meningitis neumocócica y en el 30-40% de los pacientes con meningitis meningocócica. Por lo tanto, los hemocultivos deben realizarse de forma rutinaria en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana. Los cultivos de las vías respiratorias superiores no son de utilidad para establecer un diagnóstico etiológico.

Es importante la determinación de creatinina y electrolitos en suero dada la gravedad de la enfermedad, la aparición de anomalías específicas secundarias a la meningitis (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética) y los problemas del tratamiento en presencia de disfunción renal (convulsiones e hiperpotasemia con tratamiento mediante penicilina en dosis elevadas). En pacientes con lesiones cutáneas petequiales o purpúricas extensas, está indicada la evaluación en busca de coagulopatía.

Estudios radiológicos

A la vista de la frecuencia con la que la meningitis piógena se asocia con focos de infección primaria en el tórax, los senos nasales o la mastoides, se deben obtener radiografías de estas áreas cuando esté clínicamente indicado en el momento adecuado después de haber comenzado el tratamiento antimicrobiano. La TC o RM craneal inicial no está indicada en la mayoría de los pacientes con meningitis bacteriana. Por ejemplo, en los pacientes sometidos a TC craneal antes de la punción lumbar por sospecha de meningitis, solo el 5%, aproximadamente, tienen una lesión tumoral en la TC. Las características clínicas basales asociadas con hallazgos anormales en la TC comprenden una edad superior a los 60 años, antecedentes de enfermedad del SNC, convulsiones en la semana previa, alteraciones en el nivel de conciencia, campos visuales anormales, claudicación de una extremidad y afasia. En los pacientes sin ninguno de estos hallazgos clínicos, solo aproximadamente el 1% tiene un efecto de masa en la TC o la RM que podría suscitar preocupación en relación con la punción lumbar.

Entre los cambios específicos que pueden observarse en la TC durante la meningitis se incluyen edema cerebral y aumento de los espacios subaracnoideos, captación de contraste de las leptomeninges y del epéndimo o áreas parcheadas de menor densidad debido a la cerebritis y la necrosis asociadas. En los pacientes con meningitis cuya situación clínica se deteriora o no mejora, la TC o la RM pueden ayudar a mostrar las complicaciones sospechadas: colecciones subdurales estériles o empiema; dilatación ventricular secundaria a hidrocefalia comunicante u obstructiva; meningitis basilar notable persistente; áreas extensas de infarto cerebral producidas por la oclusión de las principales arterias, venas o senos venosos cerebrales, o un marcado refuerzo de la pared ventricular que sugiere ventriculitis o empiema ventricular. La RM es superior a la TC para visualizar estas anomalías. En raras ocasiones, una hemorragia cerebral identificable en la TC puede complicar la meningitis bacteriana aguda en adultos. En aproximadamente el 10% de los adultos con meningitis bacteriana, los hallazgos en la TC craneal (defecto de la mastoides o de la pared del seno, masa retrobulbar erosiva, neumoencefalo) son indicativos de la desestructuración de la barrera dural.

En raras ocasiones, la paraparesia o la tetraparesia resultante de una mielitis pueden complicar una meningitis bacteriana. En esta situación, las secuencias de la RM potenciadas en T₂ o mediante inversión-recuperación de tau corta (STIR) pueden resultar útiles para descartar una compresión de la médula espinal por una masa extramedular.

Diagnóstico diferencial

La cefalea, la fiebre, la rigidez de nuca, la confusión, los vómitos y la pleocitosis son características de la inflamación meníngea y son comunes a muchos tipos de meningitis (p. ej., bacteriana, fúngica, viral, química) y también a algunos procesos parameningeos. Los hallazgos en el LCR son de la máxima utilidad para distinguir entre estos procesos (caps. 385 y 386) y la PCR habitualmente puede aportar un diagnóstico rápido. En los estudios más modernos en adultos, la meningitis o la encefalitis viral son cerca de 4 veces más frecuentes que la meningitis bacteriana (tabla 384-3).⁹ Aunque una pleocitosis con predominio de linfocitos sin hipoglucoorraquia es característica de las meningitis virales (generalmente por enterovirus o por el virus del herpes simple de tipo 2 [VHS-2]) o las meningoencefalitis (VHS-1), el hallazgo inicial en el LCR puede ser una respuesta polimorfonuclear ($\leq 60\%$) que rápidamente se vuelve mononuclear. La encefalitis por VHS-1 viene sugerida por los hallazgos neurológicos (disfasia, hemiparesia, alucinaciones olfativas y otros signos del lóbulo temporal, convulsiones), anomalías en la RM en los lóbulos orbitofrontal y temporal medial y cambios electroencefalográficos distintivos en el lóbulo o los lóbulos temporales. El exantema, la fiebre y la cefalea de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 311) pueden sugerir infección meningocócica, pero las predilecciones geográficas y estacionales del cuadro pueden proporcionar los indicios. Aproximadamente el 10% de los pacientes hospitalizados con fiebre maculosa de las Montañas Rocosas tienen recuentos de células en el LCR mayores de 100/ μl ($> 70\%$ polimorfonucleares), por lo que la enfermedad puede inicialmente confundirse con una meningitis bacteriana. El exantema asociado a infecciones por enterovirus suele consistir en máculas eritematosas y pápulas sobre la cara, el cuello y el tronco.

La hemorragia subaracnoidea aguda (cap. 380) puede confundirse con una meningitis bacteriana por la cefalea, la rigidez de nuca y los vómitos. Sin embargo, la hemorragia subaracnoidea suele tener un comienzo más abrupto sin fiebre prodrómica, pero con evidencia de sangre subaracnoidea en la TC o en el examen del LCR. En pacientes con un síndrome neuroléptico maligno (caps. 382 y 390) puede desarrollarse fiebre, rigidez generalizada y un nivel de conciencia fluctuante con inestabilidad autónoma y leucocitosis. La anomalía de laboratorio más específica en estos pacientes es un nivel de creatinina cinasa marcadamente elevado.

En pacientes con meningitis, pero cuyo LCR no pone de manifiesto el agente etiológico en un frotis con tinción de Gram o con PCR, en particular cuando la glucosa del LCR es normal y la pleocitosis de polimorfonucleares es atípica, se deberían considerar en el diagnóstico diferencial ciertos procesos tratables que pueden imitar a una meningitis bacteriana:

1. **Infecciones parameningeas.** Se debería considerar la presencia de infecciones crónicas del oído o de los senos nasales accesorios, absceso pulmonar que predispongan a absceso cerebral, absceso epidural (cerebral o medular), empiema subdural o flebitis piógena de los senos venosos (cap. 385). Los síntomas neurológicos pueden aparecer en el curso de la meningitis bacteriana primaria, pero su presencia puede indicar un proceso infeccioso ocupante de espacio en el SNC. Los síntomas o los hallazgos neurológicos anteriores al comienzo de los síntomas meníngeos pueden sugerir una infección parameningea. El aislamiento de un microorganismo anaerobio debería sugerir la posibilidad de fuga intraventricular de un absceso cerebral.
2. **Endocarditis bacteriana.** La meningitis bacteriana se puede producir durante la endocarditis bacteriana (cap. 67) causada por microorganismos piógenos como *S. aureus* y enterococos. En la endocarditis bacteriana subaguda, los infartos embó-

licos estériles del cerebro pueden producir signos meníngeos y una pleocitosis de varios cientos de células, como leucocitos polimorfonucleares. Debería buscarse un antecedente de manipulación dental, fiebre y anorexia previos a la meningitis; está indicado un examen cuidadoso en busca de soplos cardíacos y estigmas periféricos de endocarditis.

3. **Meningitis «química».** Los hallazgos clínicos y del LCR (pleocitosis polimorfonuclear e incluso concentraciones de glucosa reducidas) de una meningitis bacteriana pueden ser producidos por una inflamación inducida químicamente. Puede producirse meningitis aguda después de una punción lumbar diagnóstica o una anestesia medular por contaminación bacteriana o química del equipo o del agente anestésico. La meningitis química, caracterizada por pleocitosis polimorfonuclear, hipoglucoorraquia y un período de latencia de 3 a 24 h, se produce después de los mielogramas con metrizamida al 1%. La meningitis química endógena que se produce a partir de material que procede de un tumor epidermoide o goteo de un craneofaringioma al espacio subaracnoideo, un glioblastoma que invade los ventrículos (cap. 180) o la meningitis carcinomatosa (v. más adelante) pueden producir pleocitosis de polimorfonucleares e hipoglucoorraquia.

Complicaciones

Complicaciones no neurológicas

Shock

Cuando se produce shock en pacientes con una meningitis piógena, suele ser una manifestación de la intensa bacteriemia acompañante, como en la meningococemia fulminante, más que una manifestación de la propia meningitis. La conducta terapéutica viene guiada por los principios del tratamiento del shock séptico (cap. 100), con las modificaciones apropiadas en pacientes con insuficiencia cardíaca (cap. 53).

Trastornos de la coagulación

Las coagulopatías (cap. 165) se asocian frecuentemente con la bacteriemia intensa (generalmente meningocócica, ocasionalmente neumocócica) y la hipotensión que puede acompañar a la meningitis. Los cambios pueden ser leves, como trombocitopenia (con o sin prolongación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial), o más acusados, con evidencia clínica de coagulación intravascular diseminada (cap. 166).

Complicaciones sépticas

Endocarditis

En los pacientes con meningitis neumocócica, en particular los que tienen bacteriemia y neumonía concomitantes, se puede desarrollar endocarditis aguda (cap. 67), con mayor frecuencia en la válvula aórtica. En estos pacientes puede aparecer recurrencia de la fiebre y un soplo cardíaco nuevo poco tiempo después de la finalización del tratamiento antimicrobiano para la meningitis.

Artritis piógena

Puede producirse artritis séptica por la bacteriemia asociada con la meningitis causada por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* o *H. influenzae*.

Fiebre prolongada

Con el tratamiento antimicrobiano apropiado para la meningitis adquirida en la comunidad, los pacientes se quedan afebriles en 2-5 días. En ocasiones, la fiebre persiste o recurre después de un período afebril. En un paciente con cefalea persistente, obnubilación y hallazgos cerebrales, un tratamiento farmacológico inadecuado o secuelas neurológicas (tromboflebitis venosa cortical, ventriculitis, colecciones subdurales) son consideraciones importantes. En estas circunstancias, es esencial la reevaluación del LCR, particularmente extensiones con tinción de Gram y cultivo. Debería sospecharse fiebre inducida por fármacos (caps. 239 y 264) en pacientes que continúan mostrando mejoría clínica en todos los demás aspectos. La infección metastásica (artritis séptica, pericarditis purulenta, empiema torácico, endocarditis) puede ser la causa de la fiebre continua o recurrente. En aproximadamente el 10% de los pacientes se produce un síndrome, probablemente inmunológico, que consiste en fiebre, artritis y pericarditis 3-6 días después del comienzo del tratamiento antimicrobiano eficaz para la meningitis meningocócica (cap. 282).

Meningitis recurrente

Los episodios repetidos de meningitis bacteriana generalmente indican un defecto del huésped, ya sea en la anatomía local o en las defensas antibacterianas e inmunológicas (p. ej., infecciones recurrentes por *N. meningitidis* en pacientes con deficiencias del complemento congénitas o adquiridas, sobre todo de los componentes que actúan al final). Aproximadamente el 10% de los episodios de meningitis neumocócica en adultos son meningitis recurrentes, pero solo el 0,5% de los pacientes con meningitis adquirida en la comunidad causada por otros microorganismos tienen ataques recurrentes. *S. pneumoniae* es la causa de un tercio de los episodios de meningitis recurrente adquirida en la comunidad; varios estreptococos, *H. influenzae* y *N. meningitidis* son

TABLA 384-3 CAUSAS DE MENINGITIS Y ENCEFALITIS NO NOSOCOMIAL EN ADULTOS DE EE. UU.

Enterovirus	51%
Causa desconocida	19%
Bacteriana	14%
Herpes simple	8%
No infecciosa	3%
Fúngica	3%
Otros virus	2%

Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasset JM, et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in the United States, 2011-2014. *Clin Infect Dis.* 2017;65:359-363.

las causas de otro tercio de los episodios. Por el contrario, en la meningitis recurrente nosocomial, los bacilos gramnegativos y *S. aureus* son las causas de aproximadamente el 60% de los episodios. En los pacientes con meningitis recurrente es frecuente un antecedente de traumatismo craneoencefálico. Los microorganismos pueden penetrar al espacio subaracnoideo directamente, a través de un defecto en la lámina cribosa (el lugar más frecuente), en asociación con el síndrome de la silla turca vacía, por medio de una fractura de la base del cráneo, a través de un secuestro erosivo de la mastoidea, a través de defectos dérmicos congénitos a lo largo del eje craneomedular (que suele ser evidente antes de la vida adulta) o como consecuencia de un traumatismo craneoencefálico penetrante o de procedimientos neuroquirúrgicos. El defecto anatómico puede producir una fuga franca del LCR (rinorrea o, menos frecuentemente, otorrea) o puede comprimir un manguito vascular de las meninges que puede servir posteriormente como ruta directa para que los microorganismos alcancen las meninges. La rinorrea de LCR puede ser intermitente y la meningitis puede producirse meses o años después de la lesión craneoencefálica.

Cualquier paciente con meningitis bacteriana, en particular si la meningitis es recurrente, debe ser evaluado en relación con cualquier defecto congénito o postraumático. Debería investigarse la presencia de rinorrea de LCR al ingreso y posteriormente (la rinorrea puede tan solo cesar durante la meningitis activa, para recurrir una vez que la inflamación se ha resuelto). Entre las pistas clínicas que sugieren la presencia de una fistula del LCR a través de la lámina cribosa, los senos aéreos pericraneales o el hueso temporal se incluyen: 1) un sabor salado en la garganta; 2) rinorrea posicional (la rinorrea que se produce solo en la posición de decúbito lateral o decúbito prono sugiere un origen ótico o esfenoidal); 3) anosmia (fuga por la lámina cribosa), y 4) hipoacusia o sensación de taponamiento en el oído, con frecuencia con el hallazgo de un líquido o burbujas detrás de la membrana timpánica (fuga al interior del oído medio). La determinación cuantitativa del contenido de glucosa y cloruro en las secreciones nasales y la detección por electroforesis de proteínas de una banda de transferrina singular del LCR pueden establecer de modo definitivo la presencia de rinorrea de LCR.

La meningitis neumocócica recurrente puede producirse sin circunstancias predisponentes aparentes y en tales pacientes deben buscarse activamente fugas crípticas del LCR por TC de las regiones frontal y mastoidea y por técnicas radioisotópicas. Se introduce intratecalmente albúmina marcada con yodo radiactivo y a continuación se examinan los tapones de algodón colocados en las fosas nasales buscando el radionúclido. Del mismo modo, se puede emplear para detectar fugas activas la introducción intratecal de fluoresceína como marcador visual (bajo luz ultravioleta). Debería realizarse el cierre quirúrgico de las fistulas de LCR para prevenir posteriores episodios de meningitis. Los abordajes extracraneales a través de los senos etmoidales pueden reparar los defectos de la lámina cribosa o de la duramadre del seno esfenoidal y pueden evitar la mayor morbilidad asociada con la craneotomía.

En la mayoría de los pacientes con otorrea y rinorrea de LCR después de una lesión craneoencefálica aguda, la fuga cesa en 1-2 semanas. Una rinorrea persistente de más de 4-6 semanas constituye una indicación para la reparación quirúrgica. La administración prolongada de penicilina no previene la meningitis neumocócica y puede favorecer la infección por especies con mayor resistencia a los fármacos.

TRATAMIENTO

Tto

Agentes antimicrobianos

En esta urgencia potencialmente mortal, debe comenzarse inmediatamente el tratamiento antimicrobiano, incluso antes de la realización de la punción lumbar urgente y en la primera hora de la llegada al hospital.¹⁰ La actitud terapéutica posterior debe llevarse a cabo con una monitorización estrecha, con frecuencia en una unidad de cuidados intensivos. El tratamiento debería dirigirse a las causas más probables a tenor de las pistas clínicas, como la edad del paciente, la presencia de exantema purpúrico o petequial, un procedimiento neuroquirúrgico reciente y rinorrea de LCR. No obstante, es difícil distinguir entre las causas diversas de meningitis bacteriana siguiendo solo criterios clínicos, aunque los pacientes con meningitis neumocócica con frecuencia tienen una alteración del estado mental y progresan rápidamente al coma, con frecuencia con crisis epilépticas recurrentes y el desarrollo rápido de déficits neurológicos focales. Si en el examen de un frotis del sedimento del LCR con tinción de Gram se observa el microorganismo infeccioso, se comienza el tratamiento específico. Si no se observa el agente etiológico en el frotis de un paciente con sospecha de meningitis bacteriana o si la punción lumbar se retrasa porque es necesaria una TC craneal, debería iniciarse un tratamiento antimicrobiano empírico (tabla 384-4).

La actividad bactericida adecuada en el LCR, que es esencial para curar la meningitis, depende de la capacidad del antibiótico para penetrar en el LCR y para mantener su actividad en el exudado purulento, así como de su metabolismo y de la tasa de aclaramiento del LCR. La capacidad del antibiótico para penetrar en el LCR depende de su solubilidad lipídica, la unión a proteínas en el suero, el tamaño molecular y el estado de la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, el cloranfenicol posee una solubilidad muy alta en lípidos, mientras que los antibióticos β-lactámicos tienen una mala solubilidad. Con la excepción de la rifampicina y el cloranfenicol, los agentes antimicrobianos utilizados habitualmente no penetran fácilmente a través de la barrera hematoencefálica normal, pero el paso de penicilina y de otros agentes antimicrobianos aumenta en presencia de inflamación meníngea (tabla 384-5). Se deben administrar los fármacos antimicrobianos i.v. durante todo el período del tratamiento; no debe reducirse la dosis a medida que el paciente mejora porque la normalización de la barrera hematoencefálica durante la recuperación reduce las concentraciones del fármaco alcanzables en el LCR. Siempre que sea posible son preferibles fármacos bactericidas (penicilina, ampicilina, cefalosporinas de tercera generación) y para un tratamiento óptimo son necesarias concentraciones de antibióticos en el LCR de al menos 10-20 veces la concentración mínima bactericida. Algunos antibióticos son retirados del LCR mediante transporte activo a la sangre a través del epitelio del plexo coroideo; como comparación, los antibióticos del grupo de cefalosporinas de tercera generación persisten en el LCR durante períodos más largos. Las cefalosporinas de primera o segunda generación y la clindamicina no proporcionan unas concentraciones eficaces en el LCR y no deberían utilizarse.

Tratamiento empírico

El tratamiento inicial de una presunta meningitis bacteriana cuando el agente etiológico no se puede identificar en un frotis de LCR con tinción de Gram se basa en los indicios clínicos disponibles.¹¹ En los niños mayores y en los adultos,

TABLA 384-4 TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL DE LA MENINGITIS PURULENTE ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD Y NOSOCOMIAL EN FUNCIÓN DE LA EDAD Y DEL CONTEXTO CLÍNICO (V. TABLA 384-8 PARA PAUTAS DE DOSIFICACIÓN)

FACTORES PREDISPONENTES	PATÓGENOS PROBABLES	ANTIMICROBIANOS PREFERIDOS	ANTIMICROBIANOS ALTERNATIVOS
Edad			
< 1 mes	Estreptococos del grupo B, <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicilina/ampicilina más cefotaxima	Amoxicilina/ampicilina más aminoglucósido
1-23 meses	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , estreptococos del grupo B, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E. coli</i>	Vancomicina* más ceftriaxona o cefotaxima	Meropenem (¿más vancomicina*?)
2-50 años	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Vancomicina* más ceftriaxona o cefotaxima	Meropenem (¿más vancomicina*?)
> 50 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , bacilos aerobios gramnegativos	Vancomicina* más ceftriaxona o cefotaxima más ampicilina	Vancomicina* más ceftriaxona o cefotaxima más trimetoprim-sulfametoxazol
Inmunidad alterada	<i>L. monocytogenes</i> , bacilos gramnegativos, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Salmonella</i>	Ampicilina más cefepima o meropenem más vancomicina*	Trimetoprim-sulfametoxazol más meropenem
Fuga de líquido cefalorraquídeo o fractura de base de cráneo	<i>S. pneumoniae</i> , varios estreptococos, <i>H. influenzae</i>	Vancomicina* más cefotaxima o ceftriaxona	Vancomicina* más meropenem
Tras neurocirugía o traumatismo penetrante	<i>S. aureus</i> , estafilococos coagulasa-negativos, bacilos aerobios gramnegativos (incluido <i>P. aeruginosa</i>)	Vancomicina* más cefepima	Vancomicina* más ceftacídima o vancomicina* más meropenem
Derivaciones de líquido cefalorraquídeo (externa o interna)	Estafilococos coagulasa-negativos, <i>S. aureus</i> , bacilos aerobios gramnegativos (incluido <i>P. aeruginosa</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>	Vancomicina* más cefepima	Vancomicina* más ceftacídima o vancomicina* más meropenem

*Si también se administra dexametasona, debería considerarse la adición de rifampicina.

Modificado de van de Beek D, Brouder MC, Thwaites GE, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380:1693-1702.

TABLA 384-5 PERMEABILIDAD DE LOS ANTIBIÓTICOS HACIA EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

BUENAS CONCENTRACIONES EN LCR CON Y SIN MENINGITIS	CONCENTRACIONES ADECUADAS EN LCR EN MENINGITIS	ACEPTABLES/MALAS CONCENTRACIONES EN LCR EN MENINGITIS
Cloranfenicol	Penicilina	Primeras cefalosporinas
Sulfamidas	Ampicilina	Cefalotina
Cefalosporinas	Meticilina	Cefoxitina
Cefotaxima	Oxacilina	Aminoglucósidos
Ceftriaxona	Nafcilina	Gentamicina
Ceftacidima	Carbenicilina	Tobramicina
Moxalactam	Ticarcilina	Amikacina
Cefepima	Tetraciclina	Clindamicina
Metronidazol	Eritromicina	Penicilina benzatina
Trimetoprim-sulfametoxazol	Etambutol	
Isoniacida	Rifampicina	
Linezolid	Vancomicina	
Fluconazol	Meropenem	
Fluoroquinolonas		

LCR, líquido cefalorraquídeo.

Por cortesía de Allen Aksamit, Mayo Clinic, Rochester, MN.

TABLA 384-6 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PARA LA MENINGITIS BACTERIANA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD DE CAUSA CONOCIDA EN ADULTOS O EN NIÑOS (V. TABLA 384-8 PARA PAUTAS DE DOSIFICACIÓN)

MICROORGANISMO	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PREFERIDO	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO ALTERNATIVO
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penicilina CMI < 0,1 µg/ml	Penicilina G o ampicilina	Cefotaxima o ceftriaxona o vancomicina o cloranfenicol
Penicilina CMI 0,1-1 µg/ml	Ceftriaxona o cefotaxima	Vancomicina* o meropenem o cefepima
Penicilina CMI ≥ 2 µg/ml	Vancomicina* (más cefotaxima o ceftriaxona)	Moxifloxacino o gatifloxacino
Cefotaxima o ceftriaxona CMI ≥ 1 µg/ml	Vancomicina* (más cefotaxima o ceftriaxona)	Moxifloxacino o gatifloxacino
<i>Neisseria meningitidis</i>		
Penicilina CMI < 0,1 µg/ml	Penicilina G o ampicilina	Ceftriaxona o cefotaxima o cloranfenicol
Penicilina CMI 0,1-1 µg/ml	Ceftriaxona o cefotaxima	Cloranfenicol o meropenem o gatifloxacino o moxifloxacino
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Negativo para β-lactamasa	Ampicilina	Ceftriaxona o cefotaxima o cefepima o cloranfenicol
Positivo para β-lactamasa	Ceftriaxona o cefotaxima	Cefepima o cloranfenicol o gatifloxacino o moxifloxacino
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina [†] o penicilina G [†]	Trimetoprim-sulfametoxazol o meropenem
<i>Streptococcus agalactiae</i> (estreptococos del grupo B)	Ampicilina [†] o penicilina G [†]	Cefotaxima o ceftriaxona

*Debería considerarse la adición de rifampicina. Considérese el tratamiento intratecal (o vancomicina intraventricular, 5-20 mg/día) si el paciente no responde al tratamiento intravenoso.

[†]Debería considerarse la adición de gentamicina intravenosa.

CMI, concentración mínima inhibitoria.

se recomienda el tratamiento con vancomicina y una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) (v. tabla 384-4). En los adultos > 50 años de edad y en grupos de alto riesgo se añade ampicilina por la posible presencia de *L. monocytogenes*, que es sensible a la ampicilina o la amoxicilina, pero no a las cefalosporinas de tercera generación. En los individuos alérgicos a la penicilina, la trimetoprim-sulfametoxazol constituye una alternativa adecuada en la meningitis por *Listeria*. En situaciones especiales, como la meningitis nosocomial asociada a procedimientos neuroquirúrgicos o a traumatismo craneoencefálico penetrante, pueden ser responsables especies más resistentes como *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), estafilococos coagulasa-negativos y *P. aeruginosa*; en estos casos, están indicados como tratamiento inicial vancomicina y un β-lactámico como cefepima, ceftacidima o meropenem. Si los β-lactámicos están contraindicados, se recomienda cobertura para gramnegativos con aztreonam o ciprofloxacino.

Meningitis de causa bacteriana específica

Meningitis neumocócica

Históricamente, el tratamiento de elección en la meningitis neumocócica en el adulto ha sido la penicilina, con la vancomicina (o el cloranfenicol) como alternativa razonable en los pacientes alérgicos a la penicilina (v. más adelante). Sin embargo, en todo el mundo se encuentran cepas de neumococo resistentes a la penicilina, incluido el 25% de los aislados clínicos en EE. UU. Por tanto, se deben determinar las sensibilidades a los antimicrobianos en todos los aislados neumocócicos de LCR, sangre o fluidos orgánicos estériles (v. tabla 384-5). Aproximadamente el 9% de los aislados neumocócicos de pacientes con meningitis en EE. UU. son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, con una concentración mínima inhibitoria mayor o igual a 2 µg/ml. Si la concentración mínima inhibitoria de cefotaxima o de ceftriaxona (≤ 1 µg/ml) indica un aislado sensible, la cefotaxima o la ceftriaxona podrían ser el fármaco de elección. Si el aislado es muy resistente a la penicilina o si es resistente a 1 µg/ml de cef-

triaxona o cefotaxima, está indicado el tratamiento alternativo (vancomicina con o sin rifampicina i.v.). Dada la distribución de cepas con elevada resistencia cada vez más amplia, las directrices de la Infectious Disease Society of America recomiendan un tratamiento inicial (pendiente de las pruebas de sensibilidad) con cefotaxima (o ceftriaxona) además de vancomicina i.v. Cuando se utiliza el tratamiento inicial complementario con dexametasona (v. más adelante) junto con vancomicina, debe tenerse en cuenta que las concentraciones de vancomicina en el LCR pueden ser menores por el empleo concomitante del corticoide.

Aunque la resistencia al cloranfenicol es inusual en los aislados de neumococos en EE. UU., el cloranfenicol tiene una actividad bactericida mala frente a los aislados resistentes a la penicilina de niños con meningitis en Sudáfrica. Puede no discernirse la resistencia relativa al cloranfenicol de tales cepas por las pruebas de laboratorio habituales, pero se pone de manifiesto cuando se determina la concentración mínima bactericida. Por esta razón, se prefiere la vancomicina al cloranfenicol para el tratamiento inicial de la meningitis neumocócica en un paciente muy alérgico a la penicilina.

El antibiótico β-lactámico meropenem es tan eficaz como la cefotaxima en la meningitis causada por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* en adultos y en niños. La cefepima es también similar a la ceftriaxona y la cefotaxima en la infección por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* y tiene mayor actividad que estos antibióticos frente a *Enterobacter* spp. y *P. aeruginosa* (tabla 384-6).

Meningitis meningocócica

La administración de penicilina G y ampicilina por vía intravenosa, en las dosis que se utilizan para tratar la meningitis causada por neumococos sensibles a la penicilina, trata satisfactoriamente la meningitis producida por cepas sensibles de *N. meningitidis*. Se han aislado de forma ocasional meningococos resistentes a la penicilina en España (≤ 50% de las cepas), Sudáfrica y Canadá, pero rara vez en EE. UU. La mayoría de estos aislados solo han sido medianamente resistentes

a la penicilina (concentración mínima inhibitoria, 0,1-1 µg/ml), aunque algunas cepas han tenido niveles de resistencia elevados relacionados con la producción de β-lactamasa y requieren cefalosporinas de tercera generación como la ceftriaxona, que es tan eficaz como el cloranfenicol, potencialmente más tóxico. No obstante, las «dosis para la meningitis» de penicilina o ampicilina pueden proporcionar concentraciones en el LCR que sean suficientes para infecciones por algunas cepas de *N. meningitidis* con resistencia intermedia a la penicilina. Por lo general es suficiente un ciclo de antibióticos de 7 días.

Meningitis por *Haemophilus influenzae*

En la actualidad, en EE. UU. del 25 al 35% de los aislados de *H. influenzae* de tipo b son productores de β-lactamasa y son resistentes a la ampicilina; la cefotaxima o la ceftriaxona es el tratamiento de elección inicial (v. tabla 384-6). Entre las

alternativas se incluyen la cefepima o la combinación de cloranfenicol y ampicilina; si se demuestra que el aislado es sensible a la ampicilina, se puede suspender el cloranfenicol. Aunque en algunas regiones de España más del 50% de los aislados son resistentes al cloranfenicol, en EE. UU. menos del 1% de los aislados se han mostrado resistentes. En general es suficiente un ciclo de antibióticos de 10 días.

Meningitis estafilocócica

Para el tratamiento de la meningitis del adulto causada por *S. aureus* susceptible a la metilina, se recomienda nafcilina u oxacilina. Para el SARM o en los pacientes alérgicos a la penicilina, la vancomicina es la alternativa de elección (tablas 384-7 y 384-8). Dado que la penetración de la vancomicina en el LCR es limitada, ocasionalmente se utiliza un tratamiento complementario intratecal (o intraventricular) con vancomicina (sin conservante) cuando los

TABLA 384-7 TRATAMIENTO PARA LA MENINGITIS NOSOCOMIAL DE CAUSA BACTERIANA CONOCIDA EN ADULTOS

MICROORGANISMO	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Sensible a metilina	Nafcilina u oxacilina; en casos difíciles puede añadirse rifampicina	Vancomicina o meropenem
Resistente a metilina	Vancomicina; en casos difíciles puede añadirse rifampicina	Daptomicina, linezolid o trimetoprim-sulfametoxazol
Coagulasa-negativo	Vancomicina; puede considerarse la adición de rifampicina	Daptomicina
<i>Enterococcus</i> spp.		
Sensible a ampicilina	Ampicilina más gentamicina	Vancomicina más gentamicina
Resistente a ampicilina	Vancomicina más gentamicina	Daptomicina
Resistente a ampicilina y a vancomicina	Daptomicina	
<i>Escherichia coli</i> y otros	Cefotaxima, ceftriaxona o cefepima	Meropenem, aztreonam, ampicilina o trimetoprim-sulfametoxazol
<i>Enterobacteriaceae*</i>		
<i>Pseudomonas aeruginosa*</i>	Cefepima o ceftacídima	Meropenem o aztreonam o ciprofloxacino
<i>Acinetobacter</i> sp.		
Susceptible a meropenem	Meropenem	
Resistente a meropenem	Colistimetato o polimixina B	

*La selección del fármaco antimicrobiano específico debería estar basada en los resultados de sensibilidad *in vitro*, considerando la adición de un aminoglucósido (p. ej., tobramicina, gentamicina o amikacina). Modificado de van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2010;362:146-154.

TABLA 384-8 DOSIS DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA*

FÁRMACO ANTIMICROBIANO	ADULTOS (DOSIS DE 24 h)	LACTANTES Y NIÑOS (DOSIS DE 24 h)
β-LACTÁMICOS		
Penicilina G	24 millones U, en alícuotas cada 4 h	300.000 U/kg, en alícuotas cada 4 h
Ampicilina	12 g, en alícuotas cada 4 h	300 mg/kg, en alícuotas cada 4 h
Nafcilina	10-12 g, en alícuotas cada 4 h	200 mg/kg, en alícuotas cada 4 h
Oxacilina	10-12 g, en alícuotas cada 4 h	200 mg/kg, en alícuotas cada 4 h
Aztreonam (un monobactam)	6-8 g, en alícuotas cada 6-8 h	
Meropenem (un carbapenémico [†])	6 g, en alícuotas cada 8 h	120 mg/kg, en alícuotas cada 8 h
CEFALOSPORINAS		
Cefotaxima	12 g, en alícuotas cada 4 h	200-300 mg/kg, en alícuotas cada 6 h
Ceftriaxona [‡]	4 g, en alícuotas cada 12 h	80-100 mg/kg, en alícuotas cada 12 h
Ceftacídima	6 g, en alícuotas cada 8 h	150 mg/kg, en alícuotas cada 8 h
Cefepima	6 g, en alícuotas cada 6-8 h	150 mg/kg, en alícuotas cada 8 h
Ceftarolina	600 mg, en alícuotas cada 12 h	Seguridad no establecida en niños
AMINOGLUCÓSIDOS		
Gentamicina [§]	5 mg/kg, en alícuotas cada 8 h	7,5 mg/kg, en alícuotas cada 8 h
Tobramicina [§]	5 mg/kg, en alícuotas cada 8 h	7,5 mg/kg, en alícuotas cada 8 h
Amikacina [§]	15 mg/kg, en alícuotas cada 8 h	20-25 mg/kg, en alícuotas cada 8 h
FLUOROQUINOLONAS		
Ciprofloxacino	800-1.200 mg, en alícuotas cada 8-12 h	—
Gatifloxacino	400 mg, dosis cada 24 h	—
Moxifloxacino	400 mg, dosis cada 24 h	—
OTROS		
Cloranfenicol	4-6 g, en alícuotas cada 6 h	75-100 mg/kg, en alícuotas cada 6 h
Vancomicina [¶]	2-3 g, en alícuotas cada 6-8 h	50-60 mg/kg, en alícuotas cada 6 h
Rifampicina	600 mg, dosis cada 24 h	10-20 mg/kg, en alícuotas cada 12-24 h
Trimetoprim-sulfametoxazol ^{**}	20 mg/kg, en alícuotas cada 6 h	20 mg/kg, en alícuotas cada 6 h
Daptomicina	8-10 mg/kg, dosis cada 24 h	6 mg/kg, dosis cada 24 h
Polimixina B*	7.500-12.500 U/kg cada 12 h	7.500-12.500 U/kg cada 12 h
Colistimetato	1,25 mg/kg cada 6-12 h	—

*Las dosis son por vía intravenosa y para pacientes con función renal y hepática normales.

[†]Su empleo puede asociarse a convulsiones, pero mucho menos que con imipenem.

[‡]Dosis máxima diaria de 4 g.

[§]Deben vigilarse las concentraciones máxima y mínima.

^{||}No se dispone de datos sobre la dosis óptima requerida para la meningitis bacteriana.

[¶]Es aconsejable el control de las concentraciones séricas mínimas; deberán mantenerse en concentraciones de 15-20 mg/ml. Si el paciente no responde bien, podría requerirse la monitorización de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo y, si son bajas, aumentar temporalmente la dosis diaria adecuadamente o añadir vancomicina (5-20 mg) complementaria intratecal, como en el tratamiento de la meningitis por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina.

**Dosis basadas en el componente trimetoprim de la combinación.

cultivos del LCR siguen siendo positivos después de 48 h de tratamiento solo por vía intravenosa y se pueden monitorizar las concentraciones en el LCR. En la meningitis del adulto causada por SARM, la vancomicina por vía intravenosa (con vancomicina intratecal complementaria según necesidad) es el tratamiento de elección. Si no pueden utilizarse β -lactámicos o vancomicina, se recomiendan linezolid, daptomicina o trimetoprim-sulfametoxazol. En los casos graves o resistentes está indicado añadir rifampicina. La rifampicina también se recomienda como parte del tratamiento combinado en los pacientes con instrumentación intracraneal o de la columna vertebral, como derivaciones o drenajes del LCR.

Meningitis por *Listeria*

La ampicilina es el fármaco de elección para la meningitis por *Listeria*. Cuando se combina con gentamicina, puede tener un efecto bactericida sinérgico. Las cefalosporinas de tercera generación y la vancomicina no son eficaces. En pacientes alérgicos a la ampicilina, puede utilizarse trimetoprim-sulfametoxazol por vía intravenosa, seguido de trimetoprim solo por vía oral.

Meningitis por bacilos gramnegativos

La cefotaxima o la ceftriaxona (v. tablas 384-7 y 384-8) se emplea para tratar la meningitis que se sabe que está causada por bacilos gramnegativos sensibles (p. ej., *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*). No se deben emplear para tratar meningitis causadas por especies menos sensibles como *P. aeruginosa* y *Acinetobacter*. Después de identificar el patógeno específico y determinar sus sensibilidades a los antibióticos, puede estar indicado realizar alteraciones en el tratamiento antibiótico. Si el microorganismo es *P. aeruginosa*, se recomienda ceftazidima o cefepima y puede combinarse con vancomicina (v. tablas 384-7 y 384-8). Una alternativa es el aztreonam o una fluoroquinolona con actividad *in vitro*. Para las especies de *Acinetobacter*, se recomienda meropenem; para las cepas que demuestran resistencia a carbapenem, se recomienda colistimetato de sodio o polimixina B (v. tabla 384-8) por vía intravenosa o intraventricular. La administración intraventricular de polimixina B está indicada en una dosis de 50.000 U una vez/día durante 3-4 días y después cada 2 días durante 2 semanas después de la negativización de los cultivos del LCR. Debe evitarse el empleo concomitante de relajantes musculares.

Meningitis zoonóticas

La meningitis por *Brucella* (cap. 294) es un proceso subagudo o crónico, con frecuencia acompañado de otras manifestaciones de neurobrucelosis (encefalitis, poliradiculitis, mielitis). La infección se transmite al ser humano en las regiones endémicas (Centroamérica y Sudamérica, litoral mediterráneo, península arábiga) por la ingesta de leche o queso no pasteurizados o por contacto directo con animales domésticos. La neurobrucelosis se produce en el 2-5% de los pacientes con brucelosis. Los hallazgos del LCR constan de pleocitosis linfocítica (< 500 células/ μ l), hipoglucorraquia y una elevada concentración de proteínas, hallazgos que pueden equivocadamente sugerir meningitis tuberculosa. El diagnóstico se basa en la demostración de anticuerpos en suero y en el LCR o por el aislamiento de *Brucella* en la sangre; el microorganismo se aísla del LCR solo en una minoría de los casos. El tratamiento de los adultos implica la combinación de tres fármacos: doxiciclina (200 mg/día), rifampicina (600 mg/día) y trimetoprim-sulfametoxazol (20 mg/kg/día i.v., basado en el componente de trimetoprim, en alícuotas cada 6 h) durante varios meses, dependiendo de las respuestas clínicas y del LCR.

Streptococcus suis es una causa poco frecuente de meningitis observada en criadores de cerdos, carniceros y matarifes en Europa, Canadá y China. La meningitis por *S. suis*, que es una enfermedad aguda con pleocitosis neutrofilica rápida e importante, con frecuencia se confunde inicialmente con la meningitis neumocócica a tenor de la tinción de Gram del LCR. El tratamiento de los adultos consiste en penicilina (12-24 millones U/día, en alícuotas cada 4 h) o ampicilina (12 g/día, en alícuotas cada 4 h) i.v. durante 10-14 días.

Bacillus anthracis (cap. 278) es una causa rara de meningitis que muy a menudo se desarrolla como complicación del carbunco por inhalación después de la exposición a aerosoles de esporas de carbunco en el contexto de un procesamiento a gran escala de lana y pieles o de un ataque bioterrorista (cap. 18). La meningitis carbuncosa es un proceso agudo caracterizado por un LCR hemorrágico o serohemorrágico, con predominio neutrofilico (varios miles de células por milímetro cúbico), hipoglucorraquia, una elevada concentración de proteínas y grandes bacilos grampositivos prominentes en las extensiones teñidas. El tratamiento de los adultos inicialmente incluye ciprofloxacino (400 mg a intervalos de 12 h) además de penicilina (24 millones U/día, en alícuotas cada 4 h) y cloranfenicol (4 g/día, en alícuotas cada 6 h) i.v. El tratamiento alternativo podría consistir en sustituir levo- o moxifloxacino por ciprofloxacino, meropenem por penicilina y linezolid por cloranfenicol (cap. 262). El hecho de continuar con todos los fármacos (o la reducción del tratamiento a uno o dos antimicrobianos) y la duración del tratamiento dependen de si la meningitis tiene un origen sospechoso bioterrorista (cap. 18) o está causada a partir de un carbunco cutáneo por exposición a animales (o a productos animales) (cap. 278). Debería consultarse con especialistas en enfermedades infecciosas y con autoridades de salud pública.

Duración del tratamiento

La frecuencia de los exámenes del LCR depende del curso clínico, pero se debe realizar un nuevo examen en 24-48 h si no se ha producido una mejoría satisfactoria o si el microorganismo causante es un bacilo gramnegativo más resistente o un aislado de *S. pneumoniae* muy resistente a la penicilina (o resis-

tente a cefalosporinas), en especial en pacientes que están recibiendo tratamiento complementario con dexametasona. En la mayoría de los pacientes con los tipos comunes de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad no es necesario un examen rutinario del LCR de «fin de tratamiento». Aunque en los niños que están estables a los 5 días del tratamiento con ceftriaxona la duración de este 5 o 10 días es igual de eficaz, en los adultos aún se recomiendan pautas más largas. Los meningococos son rápidamente eliminados de la circulación y del LCR con un tratamiento antimicrobiano apropiado, que debe continuarse durante 4-7 días después de que el paciente se vuelva afebril. La meningitis por *H. influenzae* debe tratarse durante 7-10 días. En la meningitis neumocócica se debe continuar el tratamiento antimicrobiano durante 10-14 días y se debe realizar un examen de seguimiento del LCR, en particular cuando el paciente tiene una mastoiditis coexistente. Con una infección parameningea concomitante está indicado un tratamiento más prolongado. La meningitis causada por *L. monocytogenes* debe tratarse durante 21 días. El tratamiento de la meningitis por bacilos gramnegativos con antimicrobianos parenterales es prolongado, en general durante un mínimo de 3 semanas (particularmente en los pacientes sometidos a un procedimiento neuroquirúrgico reciente) para prevenir la recaída. Son necesarios exámenes repetidos del LCR durante el tratamiento y a su conclusión para determinar si se ha conseguido la curación bacteriológica.

Otros aspectos del tratamiento

Corticoides coadyuvantes

En niños, la utilización rutinaria de dexametasona administrada i.v. (bien 0,15 mg/kg cada 6 h durante 4 días o bien 0,4 mg/kg cada 12 h durante 2 días), ya sea en el momento de comenzar el tratamiento antimicrobiano (cefalosporina de tercera generación) o 10-20 min antes, no tiene efecto en la mortalidad, pero reduce la incidencia de secuelas neurológicas (principalmente la hipoacusia neurosensorial bilateral).[■] En adultos con meningitis bacteriana comunitaria, el tratamiento complementario con dexametasona (10 mg cada 6 h i.v. durante 4 días) redujo significativamente la proporción de pacientes con un desenlace neurológico desfavorable del 25 al 15% o con un desenlace mortal del 15 al 7%, y el efecto beneficioso más evidente aparece en los pacientes con meningitis neumocócica.[■] En un estudio realizado en adolescentes y en adultos con meningitis bacteriana en Vietnam, la dexametasona redujo significativamente los fallecimientos y la discapacidad en un 54% aproximadamente a los 6 meses en pacientes con la enfermedad confirmada. Como comparación, los corticoides coadyuvantes no fueron eficaces en el tratamiento de la meningitis bacteriana en un gran ensayo de pacientes predominantemente VIH-positivos en África subsahariana. Teniendo en cuenta estos datos, en los adultos con sospecha o demostración de meningitis neumocócica y quizás de forma rutinaria en todos los casos de meningitis bacteriana, se recomienda la dexametasona complementaria (0,15 mg/kg cada 6 h durante 2-4 días, 10-20 min antes de la dosis inicial o simultáneamente con la dosis inicial del tratamiento antimicrobiano), al menos en pacientes no infectados por el VIH en países con renta per cápita elevada,[■] y sus beneficios se prolongan al menos durante 13 años después del episodio[■] (v. tabla 384-5).

Aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo (edema cerebral)

En ocasiones, algunos pacientes con meningitis bacteriana experimentan un acusado edema cerebral (presión del LCR > 450 mmH₂O), lo que puede conducir a hernia del lóbulo temporal o del cerebelo después de la punción lumbar. Para disminuir la posibilidad de esta complicación cuando se observa que la presión es elevada, solo se debe retirar una pequeña cantidad de LCR para análisis (la cantidad presente en el manómetro) y debe infundirse una solución de manitol al 20% (0,25-0,5 g/kg i.v.) durante 20-30 min mientras se monitoriza (si es posible) el descenso de la presión del LCR a un nivel más bajo antes de retirar la aguja raquídea. Si después es necesario, se puede efectuar el control continuo de la presión intracraneal aumentada añadiendo más manitol; se debe utilizar dexametasona (10 mg i.v., seguido de 0,15 mg/kg cada 6 h) en los pacientes con edema cerebral independientemente de la causa bacteriológica sospechada de la meningitis.

En un paciente estuporoso o en el que tiene insuficiencia respiratoria y aumento de la presión intracraneal importante, es razonable el empleo de un respirador para reducir la presión arterial del dióxido de carbono a un valor comprendido entre 25 y 32 mmHg, y debe elevarse la cabeza del paciente 30-45°. Se debe realizar la intubación con una mínima estimulación para evitar una apreciable subida posterior de la presión; se recomiendan ayudas farmacológicas para la intubación, como suxametonio y opioides, con el posible empleo de lidocaína intravenosa complementaria. Posteriormente se pueden mitigar los aumentos transitorios en la presión intracraneal asociados a reflejos de las vías respiratorias hiperactivos mediante la instilación intratraqueal de lidocaína antes de una aspiración vigorosa. En las elevaciones de la presión intracraneal marcadas continuas y fluctuantes puede estar justificado el empleo de un dispositivo para la monitorización intracraneal continua. La hipotermia inducida no tiene beneficios y puede ser perjudicial.

Hipotensión

La hipovolemia o hipotensión inicial debe ser tratada con líquidos para evitar una disminución importante del flujo sanguíneo cerebral. Durante las 24-48 h siguientes, una secreción inadecuada de hormona antidiurética puede contribuir a un mayor edema cerebral; en tales casos, si es posible, se debe reducir el líquido a 1.200-1.500 ml diarios en adultos, aunque un estudio en niños

sugiere que la restricción de líquidos de rutina no mejora el desenlace y que la reducción en el agua extracelular resultante puede aumentar la probabilidad de hipovolemia y un desenlace adverso.

Medidas de apoyo

Los pacientes con meningitis bacteriana aguda deben recibir atención de enfermería constante en una unidad de cuidados intensivos para asegurar una rápida detección de las crisis y evitar aspiraciones. Si se producen convulsiones, deben tratarse rápidamente en los adultos con diazepam (administrado i.v. lentamente en una dosis de 5-10 mg) o lorazepam (4-8 mg). El tratamiento anticonvulsivo de mantenimiento puede continuarse después con fenitoína por vía intravenosa (cap. 375) hasta que pueda administrarse por vía oral (p.o.) la medicación. Se debe evitar la sedación por el peligro de depresión respiratoria y aspiración.

Cirugía

Debe llevarse a cabo el tratamiento quirúrgico de un foco piógeno acompañante como una mastoiditis cuando la recuperación de la meningitis sea tan completa como sea posible, pero bajo la administración continua de antibióticos. Algunas veces, la infección de la mastoides (p. ej., absceso de Bezold) es tan extremadamente aguda que puede requerirse un drenaje precoz después de aproximadamente 48 h de tratamiento antibiótico cuando el proceso meníngeo agudo haya cedido en cierta medida.

PRONÓSTICO

El tratamiento inmediato de la meningitis bacteriana suele producir un restablecimiento rápido de la función neurológica. La obnubilación persistente o de comienzo tardío y el coma sin signos focales sugieren edema cerebral, derrame subdural, hidrocefalia, ventriculitis loculada, tromboflebitis cortical o trombosis del seno sagital. Las tres últimas afecciones se asocian con frecuencia a fiebre y pleocitosis continua.

La tasa de mortalidad de la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad en los adultos varía con el agente etiológico y las circunstancias clínicas. Con el tratamiento antimicrobiano actual, la tasa de mortalidad de la meningitis por *H. influenzae* es inferior al 5% y la de la meningitis meningocócica es aproximadamente del 10%. La mortalidad más elevada se produce en las meningitis neumocócica (20%) y por *L. monocytogenes* (20-30%).

La tasa de mortalidad en la meningitis por bacilos gramnegativos, frecuentemente de origen nosocomial, ha sido del 20-30% en adultos, pero puede estar disminuyendo. La tasa de mortalidad de la meningitis comunitaria recurrente en adultos (\approx 5%) es más baja que la tasa del 20% de los episodios no recurrentes. Los factores de un mal pronóstico comprenden una edad avanzada, presencia de otros focos de infección, enfermedades subyacentes (leucemia, alcoholismo), obnubilación, convulsiones en las primeras 24 h y demora en la instauración del tratamiento adecuado.

En el 10-20% de los pacientes que se recuperan de la meningitis bacteriana quedan lesiones neurológicas residuales. Aproximadamente en el 25% de los adultos considerados clínicamente recuperados de modo satisfactorio (en los que se espera que se desenvuelvan con independencia y recuperen las actividades de la vida diaria, incluido el trabajo) de una meningitis neumocócica muestran anomalías neuropsicológicas, principalmente la pérdida de la rapidez cognitiva, cuando se exploran entre los 6 y los 24 meses después del alta hospitalaria. En aproximadamente un 5% de los niños se observa retraso en el desarrollo y defectos en el habla y en consecuencia la meningitis bacteriana se asocia con menor rendimiento educativo y con menor autosuficiencia económica en la vida adulta.

PREVENCIÓN

Vacunación

La adherencia a la vacunación recomendada (cap. 15) reduce considerablemente el riesgo de meningitis bacteriana. Por ejemplo, las vacunas eficaces para *H. influenzae* (cap. 340) casi han eliminado esta causa anteriormente frecuente de meningitis. La vacuna meningocócica es protectora aproximadamente en un 85% frente a cuatro de las cepas que causan la enfermedad: A, C, Y y W-135 (caps. 15 y 282), y ahora disponemos de vacuna recombinante contra el serogrupo B para individuos de alto riesgo. Todos los niños de 11 a 12 años de edad se deben vacunar con la vacuna conjugada MenACWY, administrando una dosis de recuerdo a los 16-18 años (cap. 15). También se debe administrar a estudiantes universitarios de primer año, reclutas militares y personas que viajan a África subsahariana previamente no vacunados. Actualmente, la vacuna MenB se recomienda solo a individuos inmunodeprimidos o expuestos durante un brote (cap. 15). En los adolescentes que reciben la primera dosis entre los 13 y 15 años debería administrarse una dosis de recuerdo única a los 16-18 años de edad, antes del pico de riesgo máximo. Los adolescentes que reciben la primera dosis de vacuna meningocócica conjugada tetravalente a los 16 años o posteriormente no necesitan revacunación. A los 65 años, todos los adultos deben recibir la vacuna antineumocócica PCV13, seguida por la vacuna PPSV23 cerca de 1 año después. En personas fumadoras, que tienen una neumopatía subyacente o que están inmunodeprimidas, se recomienda vacunación después de los 19 años (cap. 15). Algunos pacientes inmunodeprimidos,

como los que están en tratamiento con eculizumab, siguen teniendo un alto riesgo de infección a pesar de la vacunación.

Quimioprofilaxis

Está justificada la profilaxis inmediata de los contactos íntimos (individuos que con frecuencia duermen y comen con el paciente en la misma vivienda, pareja) porque hasta un tercio de los casos secundarios de la enfermedad meningocócica se desarrollan entre los 2 y los 5 días de la enfermedad del caso inicial. Solo el personal del hospital que ha estado en contacto estrecho con el paciente (respiración boca a boca, exploración inicial antes de la instauración de precauciones respiratorias) presenta un especial riesgo. Habitualmente se utiliza rifampicina por vía oral para la profilaxis: en los adultos (aparte de las mujeres embarazadas), 600 mg dos veces al día durante 2 días; en niños, 10 mg/kg dos veces al día durante 2 días. Otra posibilidad es emplear en los adultos ciprofloxacino (500 mg), ofloxacino (400 mg) o azitromicina (500 mg), administrados cada uno p.o. en una sola dosis. Otra elección es ceftriaxona por vía intramuscular como dosis única en los adultos (250 mg) o en los niños (125 mg).

El empleo generalizado de la vacuna conjugada polisacárido-proteína de *H. influenzae* de tipo b en los países desarrollados ha eliminado considerablemente la necesidad de quimioprofilaxis en los contactos infantiles próximos de casos de meningitis o infección invasiva por *H. influenzae*. Sin embargo, la profilaxis estaría indicada en los contactos domiciliarios estrechos no inmunizados de un caso índice (p. ej., emigrantes recientes) menores de 6 años de edad. Si se producen dos o más casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b en niños de una guardería, está justificada la profilaxis de los otros niños asistentes no inmunizados con rifampicina (20 mg/kg/día p.o.) durante 4 días.

MENINGITIS VIRALES

DEFINICIÓN

El término inespecífico *meningitis aséptica* describe un proceso inflamatorio que afecta a las meninges, generalmente acompañado de pleocitosis mononuclear, sin demostración de infección bacteriana piógena en la tinción de Gram o en el cultivo. La definición engloba varios procesos que producen cuadros clínicos y respuestas inflamatorias similares: meningitis viral, meningitis atípica, meningitis bacteriana no piógena y meningitis fúngica, meningitis por inducción química, meningitis medicamentosa, meningitis neoplásica, inflamación meníngea causada por infecciones piógenas adyacentes y meningitis asociada a enfermedades por hipersensibilidad autoinmunitarias. La meningitis aséptica, que suele ser un proceso agudo o subagudo, puede dividirse a su vez en tipos por la duración de la enfermedad (crónica frente a crónica-intermitente) y por las respuestas celulares claramente distintivas en el LCR (p. ej., meningitis eosinofílica).

Muchos de los virus que causan meningitis pueden también causar la infección del parénquima cerebral (encefalitis; cap. 386) o de la médula espinal. En ocasiones, la afectación parenquimatosa y la afectación meníngea se producen simultáneamente en el mismo paciente y reciben la denominación de meningoencefalitis y meningomielitis.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los casos de meningitis aséptica adquirida en la comunidad son producidos por virus, principalmente enterovirus, que dan cuenta de más del 60% de las meningitis virales y de más del 90% en las que se identifica un agente etiológico (tabla 384-9). Los enterovirus son miembros de la familia *Picornaviridae* (ARN pequeño), que consta de más de 60 serotipos: 28 virus ECHO, 23 virus de Coxsackie del grupo A y 6 virus de Coxsackie del grupo B, 4 enterovirus numerados (68 al 71) y 3 poliovirus. Los serotipos más comunes implicados en la meningitis viral de año en año han sido los ecovirus 4, 6, 9, 11, 16 y 30 (más recientemente 13 y 33) y los serotipos 2 a 5 de Coxsackie B. En la actualidad, las infecciones por poliovirus (cap. 355) están limitadas a partes de Asia y África, aunque se producen casos raros secundarios a cepas de vacunas atenuadas.

Muchos virus que producen el cuadro clínico de una meningitis aséptica, como los virus vehiculados por artrópodos, VHS-1, enterovirus 71, coriomeningitis linfocítica, parotiditis, VIH-1, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, también pueden producir el cuadro clínico de meningoencefalitis y encefalitis (cap. 386). Algunos virus afectan también a la médula espinal, incluidas las células del asta anterior (poliovirus, virus del Nilo occidental) o los ganglios de las raíces dorsales (VHS-2).

Enterovirus

Se estima que en EE. UU. se producen anualmente de 10 a 15 millones de infecciones enterovirales clínicas (cap. 355) y se estima que estas incluyen de 50.000 a 75.000 casos de meningitis enteroviral. En los climas templados, la meningitis enteroviral tiene su máximo durante el verano y el otoño, especialmente en los niños. Los serotipos tienden a ser cíclicos con periodicidad variable y los brotes están relacionados con la ausencia de exposición previa a un serotipo particular. Se desarrollan anticuerpos protectores específicos del serotipo después de la infección, por lo que son infrecuentes los episodios posteriores de meningitis enteroviral, que están causados por un serotipo diferente.

TABLA 384-9 AGENTES DE LAS MENINGITIS VIRALES**FRECUENTES****Virus no transmitidos por artrópodos**

Picornavirus (ARN)

Enterovirus

Enterovirus 70, 71, 68, D68

Coxsackie A, B

Ecovirus

Virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2) (ADN)

MENOS FRECUENTES**Virus transmitidos por artrópodos (arbovirus)**

Togavirus (alfavirus, ARN)

Encefalitis equina oriental

Encefalitis equina occidental

Encefalitis equina venezolana

Flavivirus (ARN)

Virus del Nilo occidental (VNO)

Dengue

Encefalitis de San Luis

Encefalitis japonesa B

Virus del Zika

Bunyavirus (ARN)

Encefalitis de California

INFRECUENTES

Arenavirus (ARN)

Coriomeningitis linfocítica

Paramixovirus (ARN)

Parotiditis

Retrovirus (ARN)

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1)

RAROS

Enterovirus-poliovirus

Virus herpes (ADN)

Virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1)

Virus de Epstein-Barr

Citomegalovirus

Virus varicela-zóster

Virus herpes humano de tipo 6 (VHH-6)

Adenovirus (ADN)

Coltivirus (ARN)

Fiebre por garrapatas de Colorado

Bunyavirus (ARN)

Virus Toscana (un flebovirus)

Filovirus

Virus del Ébola

El ser humano es el único reservorio conocido de los enterovirus. La infección enteroviral se disemina predominantemente por la vía fecal-oral y ocasionalmente por la vía respiratoria.

Virus del herpes simple

El virus del herpes simple (cap. 350) representa el 1-3% de todos los episodios de meningitis aséptica y se produce con más frecuencia en adultos o adolescentes sexualmente activos. Entre los individuos con infección primaria genital por herpes (VHS-2), hasta el 36% de las mujeres y el 13% de los hombres tienen síntomas de meningitis aséptica. Son comunes las recurrencias del herpes genital y en ocasiones se acompañan de meningitis aséptica. Más del 80% de los casos de meningitis aséptica recurrente benigna están causados por VHS-2. Por el contrario, la infección del SNC por VHS-1 casi siempre se presenta como encefalitis en vez de meningitis aséptica. Los virus herpes también pueden reactivarse en pacientes que toman fármacos inmunomoduladores, que se usan a menudo para tratar enfermedades autoinmunitarias.

Arbovirus

Aunque la forma más frecuente de infección del SNC por arbovirus (caps. 359 y 386) es la encefalitis, también puede producirse meningitis aséptica. Estos virus transmitidos por vectores se introducen por vía subcutánea mediante un mosquito (p. ej., virus del Nilo occidental, encefalitis japonesa B), una garrapata (p. ej., fiebre por garrapatas de Colorado) o un tábano (p. ej., virus Toscana). Las aves, que son vectores de mosquitos transmisores de arbovirus, pueden, obviamente, no estar enfermas, aunque el virus del Nilo occidental puede causar importantes bajas en especies de córvidos, concretamente en cuervos y arrendajos azules, que puede proporcionar las pistas de un brote que afecta a los humanos.

La diseminación geográfica en EE. UU. de las infecciones por alfavirus (encefalitis equina oriental, encefalitis equina occidental, encefalitis equina venezolana) está determinada por la diversidad de sus mosquitos vectores individuales. La encefalitis equina oriental se produce esporádicamente o como brotes focales durante el verano en las costas del Este y del Golfo, con mayor frecuencia en niños y personas de edad avanzada. La encefalitis equina occidental se produce de forma predominante en los estados del Oeste, y la encefalitis equina venezolana se encuentra en Florida. Las infecciones de la encefalitis de San Luis fueron reconocidas originariamente en el Medio Oeste, pero recientemente se han producido casos esporádicos y brotes en la mayor parte de EE. UU.; es el arbovirus que con mayor frecuencia causa meningitis aséptica en EE. UU. Las infecciones por el virus del Nilo occidental aparecieron por primera vez en EE. UU. en 1999 y en la actualidad representan aproximadamente 3.000 casos de meningitis y otros 3.000 casos de encefalitis al año. La meningitis es una manifestación infrecuente de la infección por el virus del Zika.

Parotiditis

El virus de la parotiditis (cap. 345) fue la principal causa identificable de meningitis viral antes de la inmunización generalizada en los años sesenta. Los episodios se producían con mayor frecuencia en invierno y primavera. En la actualidad, la parotiditis es una forma infrecuente de meningitis viral en EE. UU.

Coriomeningitis linfocítica

El virus de la coriomeningitis linfocítica se transmite al ser humano por los roedores a través del contacto directo, la ingesta de alimentos contaminados por animales o a través de aerosoles o por mordeduras de animales. Los casos tienden a producirse al comienzo del invierno cuando los ratones buscan refugio en las casas. Se han producido brotes después de la exposición a hámsteres domésticos o de laboratorio. En la actualidad, la coriomeningitis linfocítica es una causa infrecuente de meningitis aséptica.

BIOPATOLOGÍA

Las dos vías básicas por las que los virus tienen acceso al SNC son la hemática (infección enteroviral) y la neuronal (infección por VHS). Los enterovirus pasan a través del estómago, en el que resisten al pH ácido, y prosiguen hasta el sistema gastrointestinal inferior. Algunos virus experimentan también una replicación en la nasofaringe y se diseminan hasta los linfáticos regionales. Después de unirse presumiblemente a los receptores específicos de los enterocitos, los virus rompen el revestimiento epitelial y experimentan una replicación primaria en una célula permisiva. A partir de aquí, el virus progresa a las placas de Peyer, donde se produce una posterior replicación. A continuación, una viremia menor del enterovirus siembra el SNC, el corazón, el hígado y el sistema reticuloendotelial. Después de una replicación extensa en estas últimas localizaciones, tiene lugar una viremia mayor, que acompaña con frecuencia el comienzo de la enfermedad clínica. Presumiblemente, el mecanismo por el cual el enterovirus se introduce en el SNC implica atravesar las uniones intercelulares endoteliales herméticas de la barrera hematoencefálica y a continuación introducirse en el LCR, probablemente en el plexo coroideo.

En cambio, las infecciones por el VHS pueden alcanzar el SNC por la ruta neuronal: en la encefalitis por el VHS-1, desde las localizaciones orales por el nervio trigémino y olfatorio; y en la meningitis aséptica por el VHS-2 (y en el raro VHS-1), por diseminación a partir de una lesión genital primaria y ascenso a lo largo de las raíces nerviosas sacras hasta las meninges. Después de remitir la infección primaria, el VHS-1 puede permanecer latente en los ganglios de las raíces del trigémino o del olfatorio, tan solo para reactivarse en una fecha posterior, introducirse en el lóbulo temporal y producir encefalitis. Del mismo modo, el VHS-2 puede permanecer latente en los ganglios de las raíces sacras hasta que una posterior reactivación cause episodios posteriores de meningitis aséptica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS**Meningitis por enterovirus**

Las características clínicas de la meningitis enteroviral (cap. 355) en los niños mayores y en los adultos con frecuencia comienzan de forma abrupta con cefalea (85-100%), fiebre (80-100%) y rigidez de nuca (50-80%). En algunos pacientes, el curso es bifásico, con la fase prodrómica inicial caracterizada por febrícula y síntomas inespecíficos (malestar general, dolor de garganta, diarrea), seguida de una segunda fase de siembra meníngea, con el desarrollo de fiebre más alta, náuseas, vómitos, mialgias, fotofobia y rigidez de nuca. Pueden coexistir otros síndromes enterovirales, particularmente pleurodinia o pericarditis producidas por el virus de Coxsackie. El exantema puede ser una manifestación de infecciones causadas por ecovirus, en particular los ecovirus de tipo 9, los virus de Coxsackie A9 y A16 y el enterovirus 71; los tres últimos causan la enfermedad mano-pie-boca, que puede producirse sola o acompañar a una meningitis aséptica. Las epidemias por el virus ECHO 9 producen con frecuencia síndromes de exantema, enantema (lesiones pequeñas blanco-grisáceas parecidas a las manchas de Koplik en la mucosa bucal) y meningitis aséptica, bien solos o en combinación; debe diferenciarse un exantema maculopetequial en presencia de un síndrome meningítico de una meningitis meningocócica.

El curso clínico de una meningitis enteroviral normalmente es benigno, incluso en la minoría de pacientes en los que el comienzo es agudo o incluso fulminante. En los niños, los síntomas suelen remitir en 1 semana, pero en los adultos pueden continuar durante varias semanas.

Sin embargo, algunos pacientes tienen encefalitis o meningoencefalitis en vez de meningitis enteroviral, con anomalías neurológicas que afectan al cerebro. En los individuos agammaglobulinémicos que contrajeron la infección enteroviral del SNC, la meningitis puede progresar a una meningoencefalitis crónica con rasgos neurológicos múltiples, como cefalea, convulsiones, ataxia, debilidad, hipoacusia, obnubilación y coma. El enterovirus D68 se asocia con una mielitis flácida aguda.

Meningitis por el virus del herpes simple de tipo 2

La meningitis aséptica es una complicación frecuente de la infección genital primaria por el VHS-2 (cap. 350); hasta el 36% de las mujeres y el 13% de los hombres tienen cefalea (que se desarrolla durante 2-3 días), rigidez de nuca y fotofobia. Las características clínicas de la meningitis se producen de 3 a 12 días después de la aparición de las lesiones genitales y generalmente duran de 4 a 7 días. Se producen complicaciones neurológicas en hasta el 37% de los pacientes y entre ellas se incluyen disestesias o parestesias en el perineo o en la región sacra, retención urinaria y estreñimiento; en ocasiones sobrevienen signos de mielitis transversa con debilidad motora en las extremidades inferiores, hiporreflexia y paraparesia. En el 20% de los pacientes pueden producirse episodios recurrentes de meningitis por el VHS-2 a intervalos de meses o años. En la meningitis recurrente por el VHS-2, puede producirse fiebre, pero no es tan pronunciada como en la meningitis bacteriana o en la enteroviral aguda. Las lesiones vesiculares recurrentes, las parestesias o las disestesias en las áreas del herpes genital previo pueden o no preceder a las recurrencias individuales de la meningitis. Entre las recurrencias, los hallazgos del LCR y las manifestaciones clínicas vuelven a la normalidad. En los pacientes que han tenido complicaciones neurológicas en un primer episodio de meningitis por el VHS-2, los hallazgos remiten en 6 meses.

Meningitis por el virus de la parotiditis

La enfermedad sintomática del SNC, principalmente meningitis o meningoencefalitis, se produce en el 1-10% de los pacientes con parotiditis (cap. 345), aunque se produce pleocitosis en más del 50% de los pacientes con parotiditis, la mayoría de los cuales carecen de síntomas en el SNC. Cuando se produce meningitis en pacientes con paperas, esta suele seguirla en 4-10 días, pero puede preceder a la parotiditis hasta en 1 semana. Las características típicas de una meningitis viral (cefalea, fiebre, vómitos) se dan, cada una de ellas, en el 50-100% de los pacientes. La rigidez de nuca (40-90%) es común y puede haber dolor abdominal (quizás pancreatitis u ovaritis como complicaciones) u orquitis ($\leq 20\%$ de los hombres con parotiditis). Otras complicaciones de la parotiditis pueden afectar al sistema nervioso (lesión del octavo par craneal, parálisis transitoria del nervio facial y, más raramente, parálisis del quinto par craneal), pero son generalmente independientes de la meningitis o de la meningoencefalitis por paperas. El periodo de incubación de la parotiditis es de 18-21 días. Cuando se produce la meningitis por el virus de la parotiditis en ausencia de parotiditis clínica, es difícil distinguirla de otras formas de meningitis viral.

Cuando la meningitis complica la parotiditis, la fiebre, que había sido febrícula, se eleva a 39,4 °C o más alta y persiste en este nivel durante 3 o 4 días. La mayoría de los casos no se complican, con una duración de la enfermedad de aproximadamente 10 días y luego un restablecimiento completo. Sin embargo, en algunos pacientes puede persistir una meningitis sintomática por el virus de la parotiditis durante más de 14 días.

Meningitis producida por el virus de la coriomeningitis linfocítica

Las infecciones por el virus de la coriomeningitis linfocítica son infrecuentes y la enfermedad clínica se produce después de un periodo de incubación de 1-3 semanas. La enfermedad comienza con un síndrome seudogripal de fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias, anorexia y fotofobia. Algunos pacientes tienen dolor de garganta y artralgias o artritis en los dedos de la mano. En raras ocasiones se produce orquitis o parotiditis. Esta enfermedad seudogripal dura de 1 a 3 semanas en el ser humano, pero el 15% de los pacientes tienen una enfermedad bifásica con una mejoría transitoria y una recrudescencia posterior, 1-2 días más tarde, de fiebre, fotofobia y una cefalea más intensa. Los signos meníngeos se observan durante la segunda fase. La duración de la meningitis causada por el virus de la coriomeningitis linfocítica, como la de la meningitis por el virus de la parotiditis, tiende a ser más prolongada que los 7-10 días de la meningitis por enterovirus.

Meningitis producida por el virus de la inmunodeficiencia humana

La infección inicial por el VIH-1 (cap. 360) es sintomática en el 40-90% de los pacientes, pero con frecuencia pasa desapercibida. El intervalo entre la exposición y el comienzo de los síntomas es de 2-4 semanas. Esta enfermedad aguda se asemeja a la mononucleosis, con fiebre, malestar general, linfadenopatía, artralgias, mialgias, anorexia, náuseas,

cefalea y exantema morbiliforme. Algunos pacientes con este síndrome inicial tienen manifestaciones de una meningitis aséptica (cefalea, fotofobia, náuseas, vómitos y rigidez de nuca). En ocasiones se desarrolla encefalopatía o parálisis de pares craneales (séptimo, octavo y quinto). Los síntomas del síndrome inicial de meningitis aséptica por el VIH-1 duran varias semanas y luego remiten. En ocasiones pueden aparecer manifestaciones similares a las de la infección inicial en una etapa posterior en el curso de una infección no tratada.

DIAGNÓSTICO

Examen del líquido cefalorraquídeo

Las pruebas de neuroimagen, como la RM o la TC, pueden ser útiles si existe encefalitis acompañante, que se manifiesta con signos neurológicos focales, o para excluir hidrocefalia obstructiva antes de realizar la punción lumbar. Los hallazgos en el LCR en todos los tipos de meningitis viral son similares y se componen de una pleocitosis predominantemente linfocítica, generalmente de 50 a 1.000/ μl , aunque en ocasiones hasta de varios miles por milímetro cúbico, una concentración normal de glucosa y una concentración de proteínas ligeramente elevada, generalmente inferior a 150 mg/dl. Durante las primeras 24-48 h de la meningitis enteroviral, en aproximadamente el 50% de los pacientes se observa un predominio de neutrófilos ($55 \leq 90\%$); con posterioridad, las células principales del LCR cambian a linfocitos. En ocasiones no se observa pleocitosis en pacientes en los que se ha demostrado por cultivo o PCR que tienen meningitis enteroviral temprana. Rara vez se produce hipoglucorraquia en la meningitis como consecuencia del virus de la parotiditis o del virus de la coriomeningitis linfocítica o en lactantes con enterovirus.

Reacción en cadena de la polimerasa frente a cultivo o detección de anticuerpos

Las pruebas rápidas de PCR en el LCR tienen una sensibilidad para la detección de virus del 85 al 100% y una especificidad del 95 al 100%, dependiendo del laboratorio, y se han estandarizado para un número seleccionado de patógenos clínicamente relevantes en una misma muestra.¹² Por ejemplo, la PCR de transcripción inversa para los enterovirus puede reducir el tiempo de detección a 5 h o menos, con lo que se acorta la estancia hospitalaria y se reduce al mínimo el empleo innecesario de agentes antimicrobianos. Como comparación, el cultivo viral del enterovirus a partir del LCR tiene una sensibilidad de solo el 65-75% y tarda de 4 a 8 días.

La PCR para el ADN del VHS-2 es generalmente positiva en el LCR de los pacientes con episodios iniciales de meningitis y es positiva en aproximadamente el 80% de los pacientes con meningitis recurrente benigna producida por el virus de la coriomeningitis linfocítica.

Entre los últimos avances se encuentra el uso de la secuenciación de nueva generación, que puede ser particularmente útil para la identificación de microorganismos infrecuentes y excepcionales cuando las pruebas rutinarias no consiguen identificar una causa.

En la meningitis por el VHS-2 se puede hacer el diagnóstico retrospectivamente por demostración de seroconversión de anticuerpos frente al antígeno gG-2. También es diagnóstica una elevación de 4 veces en el título de anticuerpos frente al virus de la parotiditis o al virus de la coriomeningitis linfocítica entre los sueros agudo y de convalecencia. El serodiagnóstico no es práctico para la meningitis enteroviral esporádica por la falta de especificidad de los anticuerpos frente a los serotipos individuales.

Diagnóstico diferencial

El proceso más importante que debe distinguirse de una meningitis viral es la meningitis bacteriana. Un predominio en el LCR de neutrófilos, la hipoglucorraquia y bacterias en el frotis con tinción de Gram o en el cultivo indican meningitis bacteriana. En la meningitis enteroviral, un predominio precoz de neutrófilos en el LCR combinado con un exantema maculopetequial puede imitar a una meningococemia con meningitis. En ocasiones, las bacterias y los hongos causan meningitis con una pleocitosis predominantemente linfocítica similar a la de la mayoría de las meningitis virales (tabla 384-10). Las consideraciones epidemiológicas y los hallazgos clínicos ayudan a distinguir la meningitis sifilítica, por leptospiras o por *Borrelia burgdorferi*, mientras que la hipoglucorraquia sugiere meningitis tuberculosa y criptocócica.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Tto

La introducción de la vacuna viva atenuada de la parotiditis en EE. UU. redujo la parotiditis de ser la causa principal de meningitis aséptica y de meningoencefalitis hasta el punto de producirse solo en raras ocasiones. En los pacientes con déficit de gammaglobulinas en sangre, la meningitis enteroviral crónica y la meningoencefalitis se han controlado mediante la administración parenteral (incluso intratecal) de inmunoglobulina.

No se dispone de quimioterapia antiviral aprobada para la meningitis enteroviral.¹³ El pleconaril, fármaco que previene la unión del virus a las células del

TABLA 384-10 CAUSAS INFECCIOSAS NO VIRALES DE MENINGITIS ASÉPTICA

INFRECIENTES	RARAS
BACTERIANAS	
Serovariedades de <i>Leptospira interrogans</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>
<i>Treponema pallidum</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Borrelia recurrentis</i> y <i>Borrelia hermsii</i>
<i>Brucella</i> sp.	<i>Chlamydia psittaci</i>
Infecciones parameningeas	Enterotoxina estafilocócica o TSST-1
Endocarditis bacteriana subaguda	<i>Rickettsia rickettsii</i> y <i>Rickettsia prowazekii</i>
Meningitis bacteriana (piógena) parcialmente tratada	
FÚNGICAS	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
<i>Coccidioides immitis</i>	<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Candida</i> spp.
PROTOZOARIAS	
	<i>Trypanosoma brucei</i> spp.
	<i>Toxoplasma gondii</i>
	<i>Acanthamoeba</i> spp.

TSST-1, toxina 1 del síndrome de shock tóxico.

huésped, puede producir mejoría clínica en los pacientes agammaglobulinémicos con meningoencefalitis enteroviral crónica.

Se emplea el aciclovir por vía intravenosa (5-10 mg/kg tres veces al día) para tratar a los pacientes con meningitis por el VHS-2 sintomáticos hospitalizados, sobre todo cuando la enfermedad se asocia a herpes genital primario, aunque no se ha demostrado en los estudios clínicos que altere el curso de la enfermedad. En los pacientes con recurrencias frecuentes de meningitis por VHS, es razonable intentar la profilaxis con antivirales orales: valaciclovir (500 mg/día),[■] famciclovir (250 mg dos veces al día) o aciclovir (400 mg dos veces al día).

PRONÓSTICO

El curso y el pronóstico de la meningitis enteroviral son casi siempre benignos, aunque aproximadamente el 1% de los pacientes tienen anomalías posteriores, lo que probablemente refleja un proceso meningoencefálico. La mayoría de las meningitis virales son autolimitadas, aunque algunas causan enfermedad crónica o recurrente. La meningitis o meningoencefalitis persistente, en ocasiones mortal, puede producirse en individuos con deficiencias hereditarias en la función de los linfocitos B (generalmente agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o inmunodeficiencia variable común). El VIH-1 puede producir una inflamación meníngea prolongada. La infección por el VHS-2 es la causa viral más frecuente de los episodios recurrentes de meningitis aséptica.

OTRAS MENINGITIS

Causas infecciosas no virales de meningitis aséptica

Entre las categorías de meningitis aséptica distintas a las meningitis virales se incluyen procesos infecciosos no virales (v. tabla 384-10), procesos no infecciosos (tabla 384-11), meningitis crónicas (tabla 384-12), meningitis recurrente (tabla 384-13) y meningitis eosinofílica (tabla 384-14). Las causas infecciosas no virales son infrecuentes o raras en comparación con la meningitis viral o supurativa aguda. Algunas de las causas bacterianas (p. ej., serovariedades de *Leptospira*, *B. burgdorferi*, *Brucella* spp., *T. pallidum*) producen pleocitosis linfocítica; otras (meningitis bacteriana parcialmente tratada, endocarditis bacteriana subaguda con infartos cerebrales embólicos) producen pleocitosis mixta de neutrófilos y mononucleares; y *M. tuberculosis*, al tiempo que produce una respuesta linfocítica con el desarrollo de hipoglucorraquia, puede mostrar una respuesta predominantemente neutrofilica en una minoría de pacientes al comienzo de la enfermedad. Aunque los pacientes con infección por *L. monocytogenes* suelen tener pleocitosis neutrofilica, esta infección puede sugerir meningitis aséptica por su comienzo a veces indolente y, en ocasiones, una respuesta temprana predominantemente linfocítica en niños pequeños. Las meningitis fúngicas (p. ej., *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*) se asocian a una respuesta predominantemente mononuclear, en ocasiones con un pequeño porcentaje de eosinófilos, sobre todo en la meningitis por *Coccidioides* (cap. 316). Los pacientes con fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 311), enfermedad aguda con un exantema maculopetequial, pueden llevar a confusión. Cuando se examina, el LCR en aproximadamente el 20% de tales pacientes muestra pleocitosis de 10-100 o más células/ μ l, con predominio tanto neutrofilico como linfocítico. El cuadro clínico puede sugerir enfermedad enteroviral o meningocócica.

TABLA 384-11 CAUSAS NO INFECCIOSAS DE MENINGITIS ASÉPTICA

Hipersensibilidad a fármacos
Enfermedad sistémica
Lupus eritematoso sistémico
Fiebre mediterránea familiar
Síndrome de Behçet
Granulomatosis de Wegener
Síndrome de Cogan
Sarcoidosis
Enfermedad de Still
Enfermedad de Kawasaki
Envenenamiento por plomo
Enfermedad neoplásica
Meningitis carcinomatosa metastásica
Tumores del sistema nervioso central (gliomatosis meníngea, disgerminomas, ependimomas)
Tumores que vierten material inflamatorio al interior del líquido cefalorraquídeo (células escamosas en tumores epidermoides de la fosa posterior, colesteatomas)
Procesos inflamatorios que implican principalmente a estructuras del sistema nervioso central
Meningitis química después de mielografía (contraste no iónico hidrosoluble)
Raquiánestesia y anestesia epidural continuas, inflamación después de neurocirugía
Vasculitis granulomatosa cerebral
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Los factores epidemiológicos son importantes para suscitar la sospecha de meningitis aséptica no viral. Puede sugerirse leptospirosis (cap. 307) por un antecedente reciente de exposición directa o indirecta a animales (p. ej., perros, roedores, ganado vacuno) y a su orina. Se sugiere neurobrucelosis (cap. 294) por la ingesta reciente de queso no pasteurizado procedente del litoral mediterráneo, Oriente Medio o México o por trabajar como veterinario o en un matadero. Se pueden considerar las micosis endémicas específicas con residencia en el suroeste de EE. UU. (*coccidioidomycosis*; cap. 316) y en el valle del río Mississippi (*histoplasmosis*; cap. 316). El contexto de la inmunodepresión por fármacos o en una enfermedad como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida suscitaría la posibilidad de *C. neoformans* (cap. 317) o de *L. monocytogenes* (cap. 277). La promiscuidad sexual y la erupción maculosa de la sífilis secundaria podría sugerir *T. pallidum* (cap. 303) como causa en un paciente con meningitis linfocítica.

Causas no infecciosas de meningitis aséptica

Las causas no infecciosas se clasifican dentro de cuatro categorías principales (v. tabla 384-11): hipersensibilidad medicamentosa; procesos sistémicos como el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades colagenovasculares; enfermedad neoplásica, primaria o metastásica, que infiltra las leptomeninges; y procesos inflamatorios que afectan principalmente al SNC. Aunque en la mayoría de las meningitis asépticas no infecciosas se encuentra un predominio de células mononucleares en el LCR, hay varias excepciones importantes. La meningitis por hipersensibilidad medicamentosa suele causar una respuesta neutrofilica, aunque de modo ocasional predominan las células mononucleares o los eosinófilos. En el lupus eritematoso sistémico (cap. 250), la pleocitosis puede ser predominantemente linfocítica o neutrofilica (a veces varios miles por milímetro cúbico) con una concentración normal de glucosa en el LCR. La hipoglucorraquia es un rasgo de pocas meningitis asépticas no infecciosas y sugiere enfermedad maligna o sarcoidosis. También se han implicado varios fármacos en la meningitis aséptica, con mayor frecuencia los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Meningitis crónica (persistente)

Se define la meningitis crónica por el síndrome clínico de cefalea, rigidez de nuca, alteración del estado mental, náuseas y vómitos, evidencia de mielopatía o de radiculopatía con o sin parálisis de los pares craneales (p. ej., III, IV, VI, VII, VIII) y una respuesta inflamatoria en el LCR durante 4 o más semanas. La obstrucción del flujo del LCR puede producir hidrocefalia y papiledema.

Causas infecciosas

Entre las causas bacterianas más frecuentes de meningitis crónica, la más importante de identificar es *M. tuberculosis* (cap. 308) porque, si no se trata, es casi siempre mortal en 4-8 semanas (v. tabla 384-12). De igual modo, se deben reconocer y tratar rápidamente las infecciones parameningeas (cap. 385) porque con frecuencia es necesaria la cirugía para proporcionar un diagnóstico bacteriológico específico y prevenir las secuelas neurológicas. Se debe sospechar tuberculosis en pacientes con historia previa de enfermedad tuberculosa, antecedentes de exposición reciente, infección por el VIH u otro estado de inmunodepresión, particularmente por el uso de fármacos y sustancias biológicas que bloquean el TNF- α y que se utilizan

TABLA 384-12 CAUSAS INFECCIOSAS DE MENINGITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA (PERSISTENTE)

AGENTES ETIOLÓGICOS	OTROS HALLAZGOS EN EL LCR
BACTERIANAS	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	En general < 500 leucocitos/μl; glucosa baja; proteínas elevadas
<i>Borrelia burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme)	Glucosa normal, proteínas elevadas
<i>Treponema pallidum</i> (meningitis sífilítica secundaria, sífilis meningovascular terciaria)	Proteínas elevadas; prueba Venereal Disease Research Laboratory positiva en LCR y en suero
<i>Brucella</i> sp. (infrecuente)	A menudo glucosa baja; proteínas elevadas
<i>Tropheryma whipplei</i> (raro)	Células positivas para ácido peryódico-Schiff en la biopsia meníngea
Meningitis bacteriana parcialmente tratada	Mezcla de PMN y linfocitos, bacterias en la tinción de Gram y en el cultivo
Infecciones parameningeas	Respuesta de linfocitos o mezcla de linfocitos-PMN; glucosa normal
FÚNGICAS	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Glucosa baja; proteínas elevadas; levaduras en gemación en la preparación en fresco para hongos; antígeno detectable
<i>Coccidioides immitis</i>	Con frecuencia glucosa baja; puede tener un 10-20% de eosinófilos; proteínas elevadas; presencia de anticuerpos fijadores del complemento
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Glucosa baja; anticuerpos fijadores del complemento en el LCR; antígeno detectable en orina, LCR, suero
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Glucosa baja
<i>Candida</i> sp.	Glucosa baja; puede tener predominio de PMN o linfocitos; la tinción fúngica puede ser positiva
<i>Aspergillus</i> sp.	Predominio de linfocitos o PMN
<i>Sporothrix schenckii</i> (esporotricosis)	Glucosa baja; proteínas, 200-800 mg/dl
PROTOZOARIAS	
<i>Toxoplasma gondii</i>	El cuadro suele ser el de una encefalitis; con frecuencia en pacientes con sida; la pleocitosis es leve (< 60 células/μl) y las proteínas están ligeramente elevadas
<i>Trypanosoma gambiense</i> o <i>Trypanosoma rhodesiense</i>	La meningoencefalitis es el estadio II de la enfermedad; proteínas e inmunoglobulina M elevadas; tripanosomas en el frotis teñido con Giemsa
VIRALES	
Parotiditis	Raramente, glucosa baja
Coriomeningitis linfocítica	Raramente, glucosa baja
Ecovirus (en pacientes con agammaglobulinemia congénita)	Ocasionalmente, glucosa baja
VIH-1	Recuento celular más bajo (10-20/μl) que en la meningitis aguda autolimitada al comienzo clínico de la infección por el VIH; o puede desarrollarse durante el curso del sida

LCR, líquido cefalorraquídeo; PMN, polimorfonucleares; sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 384-13 CAUSAS DE MENINGITIS CRÓNICA (RECURRENTE)

Infecciones	Virus del herpes simple de tipo 2
Fuga de contenidos de tumores del sistema nervioso central (meningitis química)	Tumores epidermoides Craneofaringiomas Colesteatomas
Hipersensibilidad a fármacos con el uso repetido del agente	
Procesos inflamatorios	Síndrome de Behçet Lupus eritematoso sistémico Meningitis de Mollaret Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

TABLA 384-14 CAUSAS DE MENINGITIS EOSINOFÍLICA*

AGENTES ETIOLÓGICOS	FUENTE
ENFERMEDAD PARASITARIA	
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	Ingesta de marisco crudo; océano Pacífico
<i>Taenia solium</i> (cisticercosis)	Transmisión fecal-oral de huevos de <i>Taenia solium</i>
<i>Gnathostoma spinigerum</i>	Ingesta de pescado crudo; Japón, sureste asiático
<i>Baylisascaris procyonis</i>	Ingesta accidental de huevos de <i>Baylisascaris procyonis</i> a partir de heces de mapache
<i>Trichinella spiralis</i> (triquinosis)	Ingesta de cerdo poco cocinado
<i>Schistosoma</i> spp.	Exposición de la piel a agua dulce; África, Oriente Medio
<i>Echinococcus granulosus</i>	Contacto con perros infectados que eliminan huevos en las heces
<i>Toxoplasma gondii</i>	Ingesta de carne que contiene quistes o alimentos contaminados con ovoquistes a partir de heces de gato
<i>Toxocara canis</i> (larva migratoria visceral)	Ingesta de huevos infecciosos a partir de heces de perro
INFECCIONES FÚNGICAS	
<i>Coccidioides immitis</i>	Suroeste de EE. UU.
ENFERMEDAD NEOPLÁSICA	
Linfoma, leucemia, carcinoma metastásico	
Síndrome hipereosinofílico (trastorno mieloproliferativo)	
PROCESOS INFLAMATORIOS	
Sarcoidosis	
Hipersensibilidad a fármacos	
Presencia de un cuerpo extraño en el sistema nervioso central	

*El porcentaje de eosinófilos varía desde solo el 6% hasta la mayoría de las células.

con frecuencia para tratar las enfermedades autoinmunitarias. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre y sudoración nocturna, parálisis del sexto par craneal, accidente cerebrovascular relacionado con arteritis o lesiones en la radiografía de tórax.¹⁴ La prueba cutánea con el derivado proteico purificado puede ser negativa en los pacientes gravemente inmunodeprimidos, que han adquirido recientemente la enfermedad o que tienen tuberculosis generalizada. La tinción ácido-alcohol resistente y el cultivo del LCR concentrado pueden aportar el diagnóstico, y las modernas pruebas de PCR tienen una sensibilidad superior al 90% y una especificidad cercana al 100%.¹⁵ La determinación de las concentraciones de adenosina desaminasa en el LCR tiene una sensibilidad y especificidad de cerca del 90%.¹⁶ Cuando los hallazgos en las pruebas clínicas y en el LCR son indicativos del diagnóstico, el tratamiento (cap. 308) debe iniciarse mientras se esperan los resultados del cultivo. La adición rutinaria de levofloxacino (10 mg/kg, máximo 500 mg) o de altas dosis de rifampicina (15 mg/kg en lugar de 10 mg/kg) no aporta beneficios, pero este tratamiento puede mejorar la supervivencia en los casos farmacoresistentes. La resistencia a los fármacos y la infección concomitante por el VIH pueden ser impedimentos fundamentales para un tratamiento adecuado. La resistencia a la rifampicina puede detectarse fácilmente mediante la PCR, porque casi todas las mutaciones que confieren resistencia a la rifampicina están incluidas en el segmento bien definido del gen *rpoB*. La resistencia a otros fármacos se detecta con menos facilidad mediante estos métodos. Los corticosteroides coadyuvantes (p. ej., dexametasona 0,3-0,4 mg/kg/día i.v. durante 1 semana, después 0,2-0,3 mg/kg i.v. durante otra semana y después 4 mg/día p.o. con reducción progresiva hasta 1 mg/día durante 4 semanas) reducen la mortalidad en cerca del 25%, pero no alteran significativamente el riesgo de secuelas neurológicas entre los supervivientes.

Deben sospecharse infecciones parameningeas (cap. 385) cuando se desarrolle una meningitis crónica con signos neurológicos focales en el contexto de una otitis media crónica o sinusitis, infección pleuropulmonar o derivación cardiopulmonar derecha-izquierda. La TC con contraste o la RM craneal son importantes para delimitar un absceso cerebral, infección de senos y las infecciones epidurales o subdurales.

La meningitis puede acompañar a las características cutáneas, de membranas mucosas y de ganglios linfáticos de la sífilis secundaria (cap. 303), o puede darse sola. Pueden afectarse pares craneales individuales (II al VII); las anomalías más frecuentes son alteraciones visuales, hipoacusia y parálisis facial. Los estudios serológicos con anticuerpos frente al treponema fluorescentes absorbidos o la microaglutinación de *T. pallidum* son útiles para distinguir el proceso de los resultados biológicos falsos positivos en suero de la prueba Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) (o reagina rápida en plasma).

Se debería sospechar meningitis en la enfermedad de Lyme (cap. 306) teniendo en cuenta los datos epidemiológicos (localización geográfica, estación, exposición a garrapatas) y las características clínicas asociadas (eritema migratorio, parálisis de Bell, radiculopatía). El diagnóstico implica el análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas con confirmación por inmunotransferencia (*Western blot*).

Diversas infecciones fúngicas pueden causar meningitis crónica. La meningitis criptocócica (cap. 317) es frecuente en individuos inmunodeprimidos y puede diagnosticarse mediante la detección del antígeno criptocócico en el LCR. La histoplasmosis (cap. 316) debe sospecharse en regiones endémicas. La aspergilosis (cap. 319) es angiocéntrica y puede causar infartos cerebrales asociados. La mucormicosis (cap. 320) es frecuente en pacientes con diabetes mellitus mal controlada. En el tratamiento de la meningitis criptocócica, la flucitosina es superior al fluconazol cuando se usa junto con la anfotericina B (cap. 317). Al contrario que en la meningitis bacteriana y tuberculosa, los corticoesteroides coadyuvantes no son beneficiosos e incluso parecen ser perjudiciales, excepto en los pacientes con síndromes inflamatorios de reconstitución inmunitaria (cap. 367), en los que podrían ser útiles si se administran concomitantemente con los fármacos antimicrobianos.

Causas no infecciosas

Entre las causas no infecciosas de meningitis se incluyen las neoplasias, la meningitis química y las enfermedades inflamatorias primarias (tabla 384-15). La neoplasia se puede diagnosticar por el examen citológico de grandes volúmenes de LCR. La RM realizada con contraste puede revelar el engrosamiento de las meninges y de las raíces nerviosas, pero puede requerirse la biopsia meníngea para el diagnóstico. Puede persistir una meningitis química por inyección subaracnoidea previa, con xantocromía detectada en el LCR; puede identificarse una inflamación meníngea en las exploraciones por TC o RM realizadas con contraste.

La sarcoidosis meníngea o del SNC (cap. 89) puede ser aislada o darse con afectación de otros órganos, como granulomas pulmonares, linfadenopatía o miopatía. Los hallazgos neurológicos pueden incluir diabetes insípida y parálisis de pares craneales. La granulomatosis con poliangitis (cap. 254) puede producir inflamación meníngea y parálisis de pares craneales, con frecuencia asociadas a patología de los senos aéreos. El diagnóstico viene sugerido por las lesiones en la radiografía de tórax, hematuria microscópica, lesiones cutáneas, neuropatía periférica y anticuerpos anticito plasma de neutrófilos en suero. La meningitis aséptica asociada al lupus eritematoso sistémico (cap. 250) puede acompañarse por otras manifestaciones neurológicas (convulsiones, encefalopatía, accidente cerebrovascular, mielitis transversa), manifestaciones sistémicas (exantema, artritis) y anticuerpos antinucleares y anti-ADN.

TABLA 384-15 CAUSAS NO INFECCIOSAS DE MENINGITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA (PERSISTENTE)

AGENTES ETIOLÓGICOS	OTROS HALLAZGOS EN EL LCR
NEOPLASIAS	
Metastásica: pulmón, mama, estómago, páncreas, linfoma, melanoma, leucemia	Glucosa baja; proteínas elevadas, examen citológico; microscopía de polarización; marcadores clonales de linfocitos
Sistema nervioso central: gliomatosis meníngea, sarcoma meníngeo, disgerminoma cerebral; tumores/quistes epidermoides	
INFLAMACIÓN QUÍMICA	
Endógena: tumor epidermoide, craneofaringioma	Glucosa baja, proteínas elevadas
Exógena: inyección reciente en el espacio subaracnoideo	Glucosa baja, proteínas elevadas
PROCESOS INFLAMATORIOS PRIMARIOS	
Sarcoidosis del sistema nervioso central	Con frecuencia glucosa baja; proteínas elevadas; concentraciones elevadas en el LCR (y suero) de la enzima convertidora de la angiotensina
Granulomatosis de Wegener	Proteínas elevadas
Síndrome de Behçet	Proteínas elevadas
Vasculitis granulomatosa aislada del sistema nervioso central	Proteínas elevadas
Lupus eritematoso sistémico	Proteínas elevadas
¿Meningitis crónica idiopática benigna?	Proteínas elevadas
LCR, líquido cefalorraquídeo.	

Meningitis crónica (intermitente)

En la meningitis crónica intermitente, todas las anomalías clínicas y del LCR se resuelven completamente entre los episodios sin tratamiento antimicrobiano (v. tabla 384-12). De modo infrecuente, un paciente puede tener varios episodios producidos por diferentes agentes virales. Las principales causas de meningitis aséptica recurrente son infecciones (casi siempre virales y debidas al VHS-2), meningitis química endógena, hipersensibilidad medicamentosa (como el uso de inmunoglobulinas intravenosas) con meningitis después de cada utilización y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

En la meningitis recurrente por el VHS-2 predominan los linfocitos, con cifras celulares aproximadamente un 40% mayores en el episodio inicial que en las recurrencias. La fuga de material a partir de quistes epidermoides intracraneales produce de 1.000 a 5.000 células/ μ l (\approx 80% leucocitos polimorfonucleares) inicialmente, con posterior predominio de células mononucleares. En ocasiones, la microscopía de polarización puede demostrar cristales de colesterol y queratina en el LCR de los pacientes con meningitis química endógena. En el síndrome de Behçet (cap. 254), la fórmula del LCR puede constar predominantemente de células mononucleares o de leucocitos polimorfonucleares. La meningitis de Mollaret, síndrome de meningitis recurrente benigna generalmente causada por el VHS-2, inicialmente se asocia a neutrófilos y monocitos en el LCR sin hipoglucorraquia, pero con posterioridad se produce un cambio a una pleocitosis predominantemente linfocítica. Sin embargo, el tratamiento prolongado con valaciclovir 1 g/día no previene las recurrencias de meningitis asociada al VHS-2. El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, una uveomeningoencefalitis rara, consta de meningitis/meningoencefalitis recurrentes y uveítis anterior o posterior, seguida de vitiligo, poliposis, alopecia y disacusia; la respuesta celular en el LCR es mononuclear y se ha sugerido un origen autoinmunitario, dirigido frente a un antígeno del melanocito.

Meningitis crónica con pleocitosis predominantemente neutrofilica

La meningitis neutrofilica crónica persistente (e-tabla 384-1) se define por la combinación siguiente: 1) rasgos clínicos compatibles con meningitis; 2) fórmula inicial del LCR que muestra más de un 50% de neutrófilos, hipoglucorraquia y concentración elevada de proteínas; 3) tratamiento antimicrobiano que podría ser apropiado para las causas frecuentes de meningitis bacteriana; 4) extensiones y cultivos negativos en busca de bacterias en la muestra inicial de LCR, y 5) examen repetido del LCR a los 7 días o más después del análisis inicial que muestra un 50% o más de neutrófilos, hipoglucorraquia y una concentración elevada de proteínas.

Entre las causas bacterianas (v. e-tabla 384-1) se encuentran microorganismos (*Actinomyces israelii* y *Arachnia propionica* [cap. 313]) que pueden ser aislados por cultivo solo en condiciones anaerobias. Las lesiones pulmonares coexistentes pueden sugerir como causa a *Nocardia* (cap. 314) o *M. tuberculosis* (cap. 308), aunque la pleocitosis inicial polimorfonuclear presente en algunos casos persiste de modo inusual mucho más allá de 1 semana antes de cambiar a un predominio linfocítico. Por consideraciones epidemiológicas, podrían sugerirse *Brucella* (cap. 294) e infecciones micóticas invasivas endémicas. Pueden diagnosticarse otras causas fúngicas, particularmente en los pacientes inmunocomprometidos, mediante búsqueda del antígeno por análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (galactomanano de *Aspergillus* spp.; cap. 319), o puede requerirse la biopsia meníngea.

En ocasiones, una meningitis química exógena secundaria a la inyección intratecal de antimicrobianos, agentes quimioterápicos o medios de contraste puede producir pleocitosis persistente e hipoglucorraquia como consecuencia de una aracnoiditis esclerosante mucho después de que la medicación causante se haya retirado. El lupus eritematoso sistémico (cap. 250) puede producir una variedad de meningitis, como la meningitis aséptica aguda linfocítica o neutrofilica, así como respuestas del LCR linfocíticas o neutrofilicas crónicas persistentes.

Meningitis eosinofílica

La presencia de un 5% o más de eosinófilos en el LCR es infrecuente y sugiere enfermedad parasitaria, ciertas infecciones fúngicas como la meningitis coccidioide o candidiásica, enfermedades neoplásicas o algunos procesos inflamatorios (v. tabla 384-14).¹⁷ En la mayoría de los casos, los eosinófilos están mezclados con linfocitos, que predominan; el porcentaje más elevado de eosinófilos se observa en la meningitis causada por las larvas migratorias del ascáride del mapache, *Baylisascaris procyonis* (cap. 335), y el gusano del pulmón de rata, *Angiostrongylus cantonensis* (cap. 335). En las meningitis fúngicas, sobre todo las resultantes de *C. immitis* (cap. 316), la respuesta del LCR es primariamente mononuclear con un 6-20% de eosinófilos; la hipoglucorraquia puede ser una característica de la meningitis por *C. immitis* y *Candida* (cap. 318) y de procesos neoplásicos y sarcoidosis.

La mayoría de los pacientes con meningitis eosinofílica, excepto aquellos con casos producidos por triquinosis (cap. 335) o hipersensibilidad medicamentosa, presentan síntomas prolongados que sugieren una meningitis crónica. La mayoría de los pacientes con casos de origen parasitario o neoplásico tienen también signos de afectación cerebral.



Bibliografía de grado A

- A1. Wang Y, Liu X, Wang Y, et al. Meta-analysis of adjunctive dexamethasone to improve clinical outcome of bacterial meningitis in children. *Childs Nerv Syst.* 2018;34:217-223.
- A2. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2010;9:254-263.
- A3. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9. CD004405.
- A4. Fritz D, Brouwer MC, van de Beek D. Dexamethasone and long-term survival in bacterial meningitis. *Neurology.* 2012;79:2177-2179.
- A5. Aurelius E, Franzen-Röhl E, Glimåker M, et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1304-1313.
- A6. Heemskerk AD, Bang ND, Mai NT, et al. Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis. *N Engl J Med.* 2016;374:124-134.
- A7. Heemskerk AD, Nguyen MTH, Dang HTM, et al. Clinical outcomes of patients with drug-resistant tuberculous meningitis treated with an intensified antituberculosis regimen. *Clin Infect Dis.* 2017;65:20-28.
- A8. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4. CD002244.
- A9. Day JN, Chau THH, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2013;368:1291-1302.
- A10. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2016;374:542-554.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

385

ABSCESO CEREBRAL E INFECCIONES PARAMENÍNGEAS

AVINDRA NATH Y JOSEPH R. BERGER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El absceso cerebral afecta directamente al parénquima cerebral, mientras que las infecciones parameníngeas producen supuración en los espacios potenciales que cubren el cerebro y la médula espinal (absceso epidural y empiema subdural) o producen oclusión de los senos venosos contiguos y de las venas cerebrales (trombosis de los senos venosos cerebrales).

ABSCESO CEREBRAL

EPIDEMIOLOGÍA

Es difícil determinar la frecuencia de las diversas causas del absceso cerebral en la población (tabla 385-1) debido a las amplias variaciones entre las series de casos, en parte debido a los patrones de referencia. La incidencia es cercana a 2 de cada 100.000 personas por año.¹ Los abscesos encefálicos representan menos de un 1% de las lesiones con efecto de masa intracraneales en los países desarrollados, pero, en las naciones en desarrollo, son considerablemente más frecuentes. El absceso encefálico predomina en hombres virtualmente en todas las series de casos.

Los niños con abscesos encefálicos suelen tener cardiopatías congénitas cianóticas (cap. 61) o infecciones óticas.² También aparecen en pacientes con malformaciones arteriovenosas pulmonares, como se observan en la telangiectasia hemorrágica hereditaria (cap. 164).³ Parece que los abscesos criptogénicos representan un porcentaje mayor de casos, quizás en relación con la presencia de un foramen oval permeable. Por término medio, el 90% de los abscesos cerebrales se producen como una consecuencia de un foco supurativo en otra parte del organismo, siendo el restante debido a la introducción de una infección a través de heridas cefálicas o de procedimientos neuroquirúrgicos.

BIOPATOLOGÍA

Los abscesos cerebrales son colecciones de material purulento (neutrófilos y tejido necrótico) causadas por la infección de microorganismos bacterianos, fúngicos o parasitarios. Cuando está contigua al cerebro, la infección penetra por extensión directa o se desplaza a lo largo de venas con una tromboflebitis asociada de las venas piales y de los senos. Más frecuentemente, la siembra del microorganismo etiológico en el encéfalo es hematogena, a partir de una localización distante. Dentro del cerebro, la infección

comienza como una cerebritis con infiltrados perivasculares e infiltración de neutrófilos en el parénquima cerebral. Con el tiempo, el absceso en desarrollo se caracteriza por un exudado purulento que incluye tejido cerebral necrótico, así como neutrófilos viables y necróticos. En la interfase entre el tejido necrótico y el viable se desarrolla tejido de granulación, y, a la larga, el absceso queda contenido por una cápsula fibrosa. La formación de la cápsula depende de la virulencia del microorganismo y del estado inmunitario del individuo. Los microorganismos más virulentos causan lesiones de mayor tamaño, más necrosis, ependimitis más temprana y un mayor grado de inflamación externa a la cápsula de colágeno. La diseminación hematogena normalmente da lugar a lesiones localizadas en la unión de la sustancia blanca con la sustancia gris.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico refleja una tríada sobre la naturaleza infecciosa de la lesión, afectación cerebral focal y un efecto de masa intracraneal progresivo (tabla 385-2). Pueden faltar uno o dos elementos, particularmente al comienzo del cuadro. Entre los síntomas infecciosos, la fiebre está presente al comienzo o de forma precoz en el cuadro en solo el 60% de los casos aproximadamente. La rigidez de nuca es un signo infrecuente y los signos meníngeos se desencadenan en aproximadamente el 30% de los casos. La ausencia de los signos clásicos puede retrasar el diagnóstico.⁴

Los déficits neurológicos focales dependen de la localización y el tamaño de la lesión, que, a su vez, estarán determinados por el agente etiológico y por las enfermedades subyacentes que pueden predisponer al desarrollo del absceso encefálico. En algunos pacientes, las convulsiones preceden al diagnóstico. Las lesiones del lóbulo temporal, que suelen estar causadas por diseminación de un absceso otógeno, se manifiestan como defectos contralaterales del cuadrante superior del campo visual homónimo y, si son del hemisferio dominante con afasia. A la larga se producen déficits motores en el 40-50% de los abscesos supratentoriales. Los abscesos cerebelosos, que con frecuencia están causados por infecciones ótico-mastoideas, se caracterizan por ataxia del miembro

TABLA 385-1 ENFERMEDADES QUE PREDISPONEN AL DESARROLLO DEL ABSCESO CEREBRAL

Otógenas
Otitis media
Mastoiditis
Dentales
Cardíacas
Cardiopatía cianótica
Tetralogía de Fallot
Persistencia del agujero oval
Endocarditis infecciosa
Pulmonares
Fístula pulmonar arteriovenosa
Infección pulmonar
Estenosis esofágica
Infartos y tumores cerebrales
Lesiones craneales penetrantes y no penetrantes
Procedimiento neuroquirúrgico postoperatorio
Tracto sinusal dérmico
Sepsis
Inmunodepresión
Mecanismo desconocido

TABLA 385-2 ABSCESO CEREBRAL: CARACTERÍSTICAS INICIALES EN 123 CASOS

Fiebre	58%
Cefalea	55%
Alteración de la conciencia	48%
Hemiparesia	48%
Náuseas, vómitos	32%
Rigidez de nuca	29%
Disartria	20%
Convulsiones	19%
Sepsis	17%
Alteración de la visión	15%

homolateral; puede haber también un posicionamiento anormal de la cabeza (hacia delante y alejándose del lado de la lesión) y nistagmo que es lento y tosco al mirar hacia el lado del absceso y rápido al mirar hacia el otro lado. Los pacientes con múltiples abscesos cerebrales pueden tener signos multifocales o encefalopatía. Los pacientes con abscesos cerebrales por especies de *Toxoplasma* (cap. 328) tienen con frecuencia trastornos del movimiento porque estos abscesos se localizan frecuentemente en los ganglios basales. De hecho, prácticamente todos los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con hemibalismo o hemicorea tienen abscesos cerebrales por especies de *Toxoplasma*.

La cefalea es un síntoma inicial importante en el 80-90% de los pacientes con abscesos bacterianos, pero es menos frecuente ($\approx 20\%$) en pacientes con abscesos fúngicos. Los síntomas de aumento de la presión intracraneal, como náuseas, disminución del nivel de conciencia y papiledema, se producen con menor frecuencia. El desarrollo de cefalea en un paciente con una infección crónica conocida por anaerobios, como la supuración ótico-mastoidea, de los senos paranasales o pulmonar, sugiere la posibilidad de absceso cerebral. De forma similar, el desarrollo de cefalea en un niño con cardiopatía congénita cianótica con frecuencia está relacionado con un absceso cerebral. La tetralogía de Fallot (cap. 61) es la anomalía cardíaca congénita que se asocia con mayor frecuencia a absceso cerebral.

DIAGNÓSTICO

La exploración del cráneo, los oídos, los senos paranasales, la cavidad oral, el corazón y los pulmones puede proporcionar pistas importantes en relación con la etiología, al igual que los signos manifiestos de otras localizaciones de la infección. Los cultivos de sangre y esputo pueden identificar el microorganismo y su sensibilidad antimicrobiana. En los pacientes con signos de aumento de la presión intracraneal, puede estar contraindicada la punción lumbar debido al riesgo de herniación.

La resonancia magnética (RM) permite la detección de los cambios iniciales, como edema cerebral, y es preferible a la tomografía computarizada (TC).⁵ En el estadio precoz de la cerebritis, la RM potenciada en T₂ muestra una intensidad de señal anormalmente alta que se corresponde con una intensidad baja de señal en las imágenes potenciadas en T₁. La secuencia inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) proporciona una mejor visualización del edema cerebral. En las imágenes potenciadas en T₁, el área de cerebritis que se observa inicialmente como una zona de intensidad de señal baja y mal definida progresa posteriormente a una cavidad central con una intensidad de señal ligeramente mayor que el líquido cefalorraquídeo (LCR), rodeada por un edema que es ligeramente hipointenso en comparación con el parénquima cerebral. Los estadios posteriores de infección muestran necrosis central y formación de un borde de intensidad de señal ligeramente más alta en las imágenes potenciadas en T₁ (fig. 385-1). Con la administración de gadolinio se observa una lesión con refuerzo en anillo debido a la fuga del material de contraste en el borde de la lesión cuando existe rotura de la barrera hematoencefálica. La técnica de imagen potenciada en difusión ayuda a diferenciar los abscesos de los tumores cerebrales (cap. 180); pues en la cavidad de un absceso demuestra una señal alta con disminución de los valores del coeficiente de difusión aparente, mientras que las cavidades tumorales necróticas demuestran lo contrario.

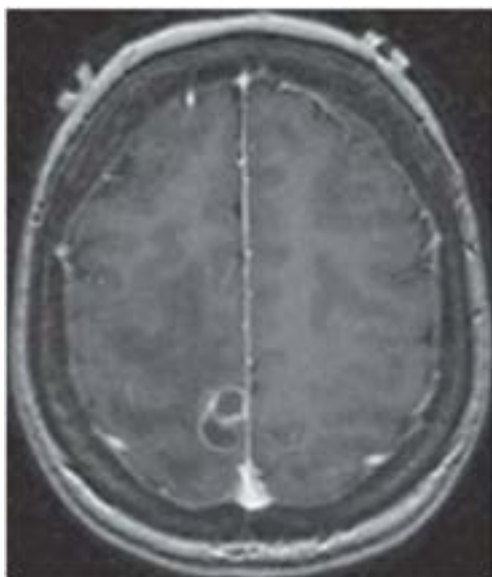


FIGURA 385-1. Absceso cerebral. La resonancia magnética con gadolinio muestra una lesión multiloculada con realce anular causada por infección por *Nocardia* spp.

Puede requerirse la aspiración quirúrgica o la extirpación de la lesión para establecer un diagnóstico microbiológico. La tinción de Gram y el cultivo a partir del líquido del absceso, con un manejo apropiado, proporcionan un elevado rendimiento, con o sin tratamiento antibiótico previo. Si se planifica cirugía inmediata, se pueden posponer los antibióticos hasta que se haya adquirido el material para cultivo. En la actualidad se está desarrollando una prueba de reacción en cadena de la polimerasa multiplex para la rápida identificación de los microorganismos bacterianos y la detección de los genes de resistencia a los antibióticos.

TRATAMIENTO

Tto

El absceso cerebral requiere una intervención urgente. La intervención quirúrgica tiene la ventaja de establecer el diagnóstico definitivo, identificando el microorganismo causante y determinando la sensibilidad al antibiótico.

Debido al riesgo de hernia cerebral en las grandes lesiones, puede requerirse el tratamiento del edema cerebral (dexametasona por vía intravenosa [i.v.], 16-24 mg/día en cuatro dosis) incluso cuando se esté iniciando la intervención quirúrgica.⁶ Con frecuencia los corticoides disminuyen el edema en 8 h, pero pueden retrasar la formación de una cápsula alrededor del absceso cerebral, pueden suprimir la respuesta inmunitaria a la infección y pueden disminuir la penetración de los antibióticos; por tanto, se deben utilizar durante períodos cortos, generalmente solo hasta que sea factible la descompresión quirúrgica mediante drenaje con aguja o la extirpación quirúrgica.

Los abscesos encefálicos producidos por especies de *Toxoplasma* (cap. 328) aparecen habitualmente en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con infección por el VIH), no se acompañan de formación de cápsula y por ello responden bien al tratamiento antibiótico aislado. Como resultado, los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y sospecha de toxoplasmosis cerebral (cap. 328) deben recibir inicialmente tratamiento antimicrobiano.

En otros abscesos se recomienda tratamiento antibiótico empírico (tabla 385-3) previo a la cirugía basándose en el origen probable de la infección, el conocimiento del patógeno probado o sospechado y en la familiaridad con el espectro de actividad y penetración en el sistema nervioso central de un fármaco.⁷ Puesto que los abscesos pueden estar producidos por múltiples microorganismos, la cobertura antibiótica debe abarcar bacterias tanto aerobias como anaerobias.

No obstante, los antibióticos pueden no penetrar en la cavidad cuando los abscesos encefálicos están más evolucionados debido a la ausencia de irrigación de la lesión necrótica. Por ello, el drenaje quirúrgico generalmente es el tratamiento de elección.⁸

Cuando no puede realizarse cirugía (p. ej., en una localización alejada donde puede no disponerse de experiencia neuroquirúrgica), el tratamiento antibiótico empírico es la única alternativa. Puede intentarse tratamiento no quirúrgico en pacientes con: 1) tamaño de la lesión pequeño; 2) un patógeno ya identificado;

TABLA 385-3 PATÓGENOS FRECUENTES Y TRATAMIENTO EMPÍRICO DEL ABSCESO CEREBRAL

AFECCIÓN PREDISPONENTE	PATÓGENOS FRECUENTES	AGENTES ANTIMICROBIANOS*
Absceso dental	Estreptococos, <i>Bacteroides fragilis</i>	Penicilina + metronidazol
Otitis crónica	<i>Bacteroides fragilis</i> ; <i>Pseudomonas</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> spp.	Cefotaxima o ceftriaxona + metronidazol; ceftacídima o cefepima para <i>Pseudomonas</i> spp.
Sinusitis	Estreptococos; <i>Haemophilus</i> , <i>Staphylococcus</i> spp.	Cefotaxima, ceftriaxona o nafcilina + metronidazol
Traumatismo penetrante o posquirúrgico	<i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> spp., estreptococos	Nafcilina o vancomicina + ceftriaxona o cefotaxima + metronidazol
Endocarditis bacteriana o consumo de drogas	Flora mixta, estreptococos, <i>Staphylococcus</i> spp.	Nafcilina o vancomicina + ceftriaxona o cefotaxima + metronidazol
Cardiopatía congénita	Estreptococos	Cefotaxima o ceftriaxona
Infección pulmonar	<i>Nocardia</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i> , estreptococos, flora mixta	Penicilina + metronidazol + trimetoprim-sulfametoxazol
Infección por el VIH	<i>Toxoplasma gondii</i>	Pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico

*Véase la tabla 271-4 en el capítulo 271 para las pautas de dosificación. VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

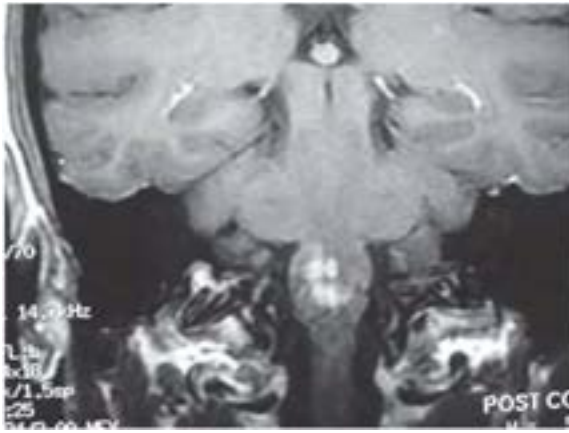


FIGURA 385-2. Absceso del tronco del encéfalo. Resonancia magnética con gadolinio que muestra una lesión captante en el tronco del encéfalo causada por una infección por *Listeria* spp.

3) ausencia de síntomas y signos de hipertensión intracraneal que requiera intervención neuroquirúrgica; 4) lesión profunda o inaccesible; 5) abscesos múltiples; 6) contraindicación para la cirugía (p. ej., diátesis hemorrágica); 7) síntomas de corta duración que indican que la lesión está en estado de cerebritis, y 8) disponibilidad de RM para control.

En pacientes con sospecha de absceso del tronco del encéfalo (fig. 385-2) debe considerarse la posibilidad de infección por *Listeria* (cap. 277), incluso en ausencia de inmunodeficiencia clara. Deben iniciarse antibióticos parenterales empíricos que cubran las especies de *Listeria* (cap. 277).

PRONÓSTICO

Antes de la era de la TC, la mortalidad de los abscesos cerebrales oscilaba entre un 40 y un 60%; incluso en la era de la neuroimagen moderna, la tasa de mortalidad continúa en el 10% aproximadamente. Aproximadamente el 70% de los pacientes se recuperan completamente. En los pacientes sometidos a trasplante y en los que tienen abscesos hemisféricos profundos o del tronco del encéfalo, las tasas de mortalidad pueden superar el 80%. Otros factores que se asocian a un mal pronóstico son edades extremas, abscesos múltiples y retraso en el diagnóstico en ausencia de signos sistémicos de infección. La disminución del nivel de conciencia es un signo de mal pronóstico incluso con una hospitalización precoz y un diagnóstico rápido. También tienen un mal pronóstico los casos por microorganismos anaerobios, gramnegativos y con cultivo negativo. La epilepsia (cap. 375) se desarrolla hasta en un 50% de los pacientes, a veces con unas latencias de incluso 5 años.

ABSCESSO EPIDURAL VERTEBRAL

DEFINICIÓN

La infección en el espacio epidural alrededor de la médula espinal es una causa potencial infrecuente, pero a menudo fácilmente tratable, de parálisis y muerte. El espacio epidural rodea al saco tecal y está limitado ventralmente por el ligamento longitudinal posterior, dorsalmente por los ligamentos amarillos y el periostio de las láminas y a los lados por los pedículos vertebrales y los agujeros intervertebrales que contienen los elementos neurales. El espacio se comunica con el espacio paravertebral a través de los agujeros intervertebrales. En el plano superior, el espacio está cerrado en el agujero occipital. Caudalmente, el espacio está cerrado por el ligamento sacrococcígeo. El espacio epidural contiene tejido conectivo laxo areolar, grasa semilíquida, linfáticos, arterias, un plexo extenso de venas y las raíces de los nervios raquídeos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los abscesos epidurales vertebrales pueden producirse por la diseminación hemática de la infección; entre los factores de riesgo se incluyen el empleo de drogas i.v., el trasplante de órganos, el empleo crónico de esteroides, las neoplasias y la diabetes. Pueden también causar abscesos epidurales la infección local después de acupuntura por dolor de espalda o la analgesia epidural. Las localizaciones cutáneas de infección son los orígenes remotos más frecuentes, especialmente en los consumidores de drogas i.v. También son frecuentes los orígenes abdominal, del tracto respiratorio y urinario. La osteomielitis puede ser una causa de extensión directa o de diseminación hemática, sobre todo cuando se asocia a sepsis. Puede producirse diseminación por contigüidad a partir



FIGURA 385-3. Absceso epidural espinal. A y B. Resonancias magnéticas de la columna lumbosacra que muestran una lesión en el espacio epidural que comprime al saco tecal.

de catéteres colocados epiduralmente, abscesos de psoas, úlceras de decúbito, abscesos perinérfico y retrofaríngeo o zonas quirúrgicas. Se ha implicado un traumatismo menor en la espalda como causa de un hematoma paravertebral, que puede ser sembrado por vía hemática. *Staphylococcus aureus* es el microorganismo aislado con mayor frecuencia de los abscesos epidurales vertebrales.⁹

BIOPATOLOGÍA

Dado que la duramadre que rodea a la médula espinal se adhiere a la columna vertebral ventralmente, un mayor número de abscesos epidurales se localizan dorsalmente, y, como no hay barreras anatómicas que separen los segmentos vertebrales en el espacio epidural posterior, esos abscesos suelen extenderse a lo largo de varios segmentos vertebrales. La disfunción de la médula espinal refleja probablemente procesos tóxicos secundarios a inflamación, así como a trombosis venosa, tromboflebitis, isquemia secundaria a compresión de arterias vertebrales y edema.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presencia de un factor de riesgo (> 80% de los pacientes) en el contexto de déficits neurológicos o dolor de espalda o radicular debe sugerir un absceso epidural vertebral.¹⁰ Las manifestaciones clínicas pueden dividirse en cuatro estadios (e-tabla 385-1). Son frecuentes el dolor de espalda (71%), la fiebre (66%), la hipersensibilidad de la columna vertebral a la percusión focal (17%), la irritación de la columna vertebral (20%) y las cefaleas (3%). El dolor radicular puede confundirse con una ciática, un proceso visceral abdominal, dolor de la pared torácica o discopatía cervical. Con frecuencia, los signos clínicos son considerablemente mayores de lo que podría predecirse de la extensión anatómica del pus o del tejido de granulación.

Lamentablemente, hasta un 75% de los pacientes con abscesos epidurales vertebrales se diagnostican erróneamente en el momento de la presentación inicial. Si la afección pasa desapercibida, los síntomas pueden evolucionar, en un período de horas o días, a la parálisis por debajo del nivel medular de la infección.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial incluye procesos compresivos e inflamatorios que afectan a la médula espinal: mielitis transversa (cap. 383), hernia de un disco intervertebral (cap. 372), hemorragia epidural (cap. 372) o tumor metastásico (cap. 180), ninguno de los cuales se asocia a datos de infección sistémica.¹¹ Puede no haber leucocitosis en sangre, pero con frecuencia la velocidad de sedimentación glomerular está elevada. Se deben excluir otros procesos infecciosos que pueden producir dolor de espalda o de cuello o dolor en la exploración: meningitis bacteriana (cap. 384), absceso perinérfico, infección del espacio discal y endocarditis bacteriana (cap. 67).

Debe evitarse la punción lumbar en los pacientes con sospecha de un absceso epidural vertebral por temor a la diseminación de la infección al espacio subaracnoideo y a causar

meningitis. La RM potenciada con gadolinio (fig. 385-3) es el método de elección para el diagnóstico y el edema paraespinal en la RM es la característica más sensible para un absceso epidural espinal, aunque los hallazgos en la RM de los pacientes sometidos a analgesia epidural pueden parecerse a los del absceso epidural vertebral, incluso cuando no haya infección presente.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con déficit neurológico progresivo deberían someterse a drenaje quirúrgico urgente porque el tratamiento médico suele fallar;^{12,13} puede ser útil la aspiración guiada por TC, y parece que los antibióticos más eficaces como los antibióticos más la cirugía. A menos que los resultados del cultivo y las sensibilidades dicten otra cosa, el tratamiento empírico debería cubrir *S. aureus* (nafcilina, 2 g cada 6 h; vancomicina, 1 g cada 12 h para las cepas resistentes a metilicina). En la enfermedad grave debe considerarse la cobertura adicional para gramnegativos con una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima, 2 g cada 6 h, o ceftriaxona, 2 g cada 12 h) o una quinolona (p. ej., ciprofloxacino, 400 mg cada 12 h). Puede añadirse rifampicina (300 mg cada 12 h) por su capacidad de penetrar en la cavidad del absceso. Se debería continuar el tratamiento i.v. durante 3-4 semanas, excepto en presencia de osteomielitis (6-8 semanas).

PRONÓSTICO

La mortalidad del absceso epidural vertebral es de alrededor del 15%. Aproximadamente el 50% de los supervivientes presentan déficits neurológicos residuales. Los déficits neurológicos preoperatorios más graves y los déficits de duración más larga se asocian a un pronóstico peor. En general, los pacientes que desarrollen parálisis que persista más de 36 h no recuperan la función.

EMPIEMA SUBDURAL

El empiema subdural es una infección en el espacio entre la duramadre y la aracnoides. Suele ser consecuencia de unos senos paranasales infectados y rara vez de unos senos mastoideos infectados por extensión de tromboflebitis a partir de los senos al interior del espacio subdural. La infección suele ser unilateral, pues la diseminación bilateral está impedida por la hoz del cerebro. El empiema puede provocar trombosis venosa cortical, abscesos cerebrales o meningitis purulenta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas más frecuentes son cefalea, fiebre, un déficit neurológico y rigidez de nuca. Sin embargo, el empiema subdural puede progresar y causar signos de aumento de la presión intracraneal, como vómitos, alteración del nivel de conciencia, convulsiones y papiledema. Se requiere un alto grado de sospecha para establecer el diagnóstico precozmente en el curso de la enfermedad. En los pacientes con sinusitis (cap. 398), los síntomas de un empiema subdural pueden atribuirse incorrectamente a la sinusitis.

La RM con gadolinio e imágenes potenciadas en difusión es útil para visualizar la infección subdural como una masa semilunar con un borde realizado sobre las convexidades cerebrales y por debajo de la tabla interna del cráneo (fig. 385-4). La evaluación del LCR es útil solo si se acompaña de meningitis. En un paciente con signos de aumento de la presión intracraneal, debe evitarse la punción lumbar por el riesgo de hernia.

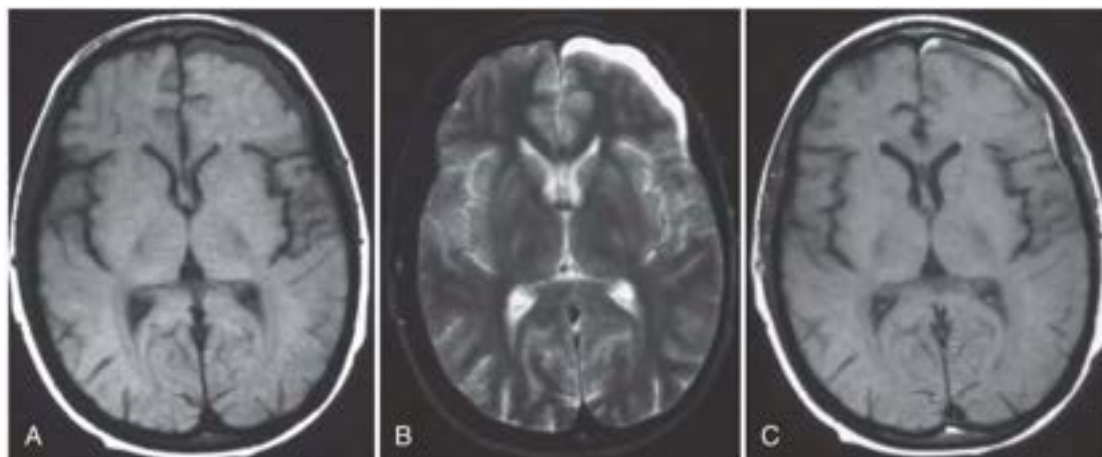


FIGURA 385-4. Absceso subdural. A. La resonancia magnética ponderada en T₁ muestra un área hipodensa en la región frontal izquierda. B. La imagen ponderada en T₂ muestra aumento de intensidad de señal en la misma región. C. Una TC con contraste muestra refuerzo en la misma región.

TRATAMIENTO

Tto

Es obligatorio el drenaje quirúrgico del empiema. También se requiere tratamiento antibiótico i.v., que se basa en los microorganismos aislados en el momento de la craneotomía.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad es del 25% aproximadamente, con secuelas neurológicas residuales graves en alrededor del 20% de los supervivientes. La trombosis del seno venoso o el absceso cerebral acompañantes conllevan un mal pronóstico.

TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS SECUNDARIA A INFECCIÓN

El sistema de los senos venosos (fig. 385-5) carece de válvulas, lo que permite de este modo la propagación retrógrada de coágulos o de infecciones que emanan de estructuras localizadas en la porción central de la cara o el oído medio.¹⁴

Trombosis séptica del seno cavernoso

DEFINICIÓN

Los senos cavernosos, que son las cámaras venosas de la duramadre más caudales de la base del cráneo, están situadas a cada lado de la fosa hipofisaria, inmediatamente por encima del seno esfenoidal de la línea media. El seno cavernoso incluye la «porción cavernosa» de la arteria carótida interna, así como los pares craneales tercero, cuarto y sexto.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La infección suele diseminarse desde los senos paranasales, los abscesos dentales u otras infecciones que afecten a la órbita o al tercio medio de la cara. *S. aureus* es el microorganismo más frecuente. Los estreptococos, los neumococos y los bacilos gramnegativos son menos comunes; también se ha descrito infección por anaerobios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La trombosis de los senos cavernosos puede manifestarse como una enfermedad aguda fulminante o tener una manifestación subaguda indolente. Puede haber fiebre y otros síntomas sistémicos por la sepsis. Los síntomas y signos clínicos se relacionan con las estructuras anatómicas de los senos cavernosos o en sus tributarias: edema periorbitario unilateral, cefalea, fotofobia, exoftalmos, oftalmoplejía, dilatación pupilar, disminución del reflejo corneal y pérdida sensitiva periorbitaria. La obstrucción del drenaje venoso procedente de la retina puede dar lugar a papiledema, hemorragias retinianas y pérdida visual. La infección puede extenderse rápidamente (24-48 h) por los senos intercavernosos hasta el seno cavernoso contralateral. El trombo puede extenderse a otros senos venosos de la duramadre, a estructuras vasculares adyacentes o al parénquima cerebral.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por hallazgos clínicos y se confirma por estudios radiográficos. La evaluación radiológica incluye las imágenes de los senos, particularmente de los

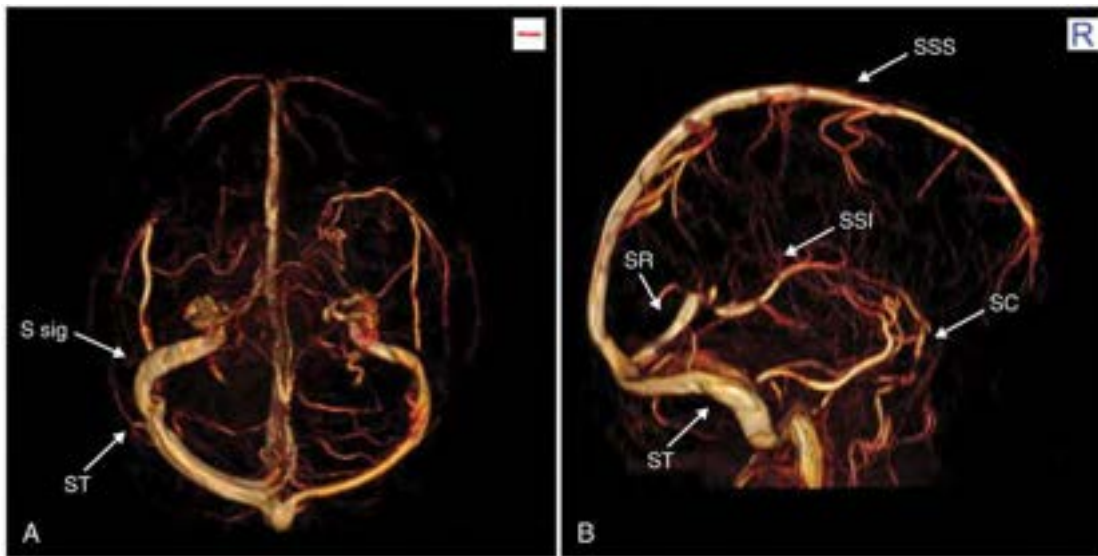


FIGURA 385-5. Anatomía de los principales senos venosos. Venografía por resonancia magnética del encéfalo que muestra los senos venosos normales. A muestra el seno sigmoideo (S sig) y el seno transverso (ST). B muestra el seno sagital superior (SSS), el seno sagital inferior (SSI), el seno recto (SR), el seno transverso (ST) y el seno cavernoso (SC).

senos esfenoidales y etmoidales. La RM que utiliza parámetros de flujo y un venograma por RM es sensible y puede revelar deformidad de la porción cavernosa de la arteria carótida interna, una señal heterogénea procedente del seno cavernoso anormal y una clara señal hiperintensa de los senos vasculares trombosados. La RM con gadolinio i.v. puede demostrar la trombosis venosa al poner de manifiesto la ausencia de un «vacío de flujo» normal dentro de las estructuras vasculares. Las exploraciones por TC son de menor utilidad, pero pueden mostrar un sutil aumento en el tamaño y un realce del seno trombosado. La angiografía por RM puede mostrar un estrechamiento extrínseco de la porción intracavernosa de la arteria carótida interna.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Los hemocultivos son con frecuencia negativos, por lo que son comunes los retrasos en el diagnóstico. Incluso aunque se establezca el diagnóstico, el tratamiento antimicrobiano empírico puede no proporcionar una cobertura completa.

El tratamiento consta del drenaje precoz de los senos paranasales infectados o de otra fuente de infección identificable, así como de agentes antiestafilocócicos específicos (cap. 272). En ocasiones se comienza con anticoagulación heparínica sin dosis de carga para reducir la morbilidad de la isquemia cerebral asociada, pero la experiencia en la trombosis venosa séptica es limitada en comparación con el empleo más frecuente de la anticoagulación en las trombosis venosas asépticas. En este contexto, la hemorragia producida por anticoagulación es rara. A pesar del tratamiento moderno, las tasas de mortalidad pueden acercarse al 50%.

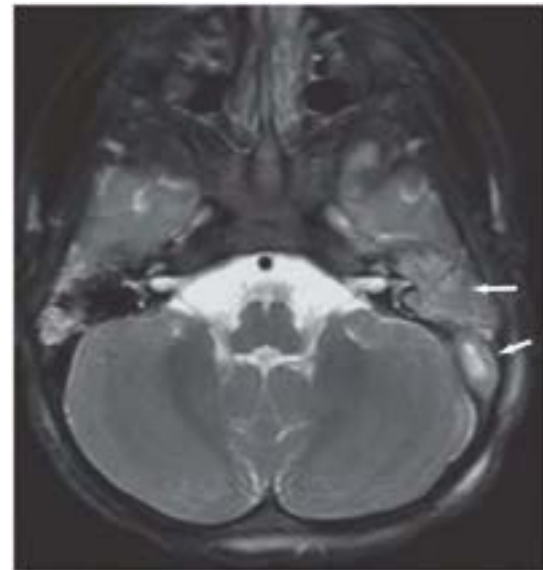


FIGURA 385-6. Trombosis del seno lateral. La resonancia magnética muestra un trombo en el seno lateral (flecha corta) con mastoiditis acompañante (flecha larga).

Trombosis del seno lateral

La trombosis séptica del seno lateral se produce por infecciones agudas o crónicas del oído medio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas consisten en otalgia y fiebre, seguidas de cefalea, náuseas, vómitos, hipoacusia y vértigo, que generalmente evolucionan durante un período de varias semanas. Se pueden observar síntomas y signos sugestivos de otitis media (cap. 398), como una inflamación mastoidea. Puede producirse parálisis del sexto par craneal, pero son raros otros signos neurológicos focales. En algunos pacientes con trombosis aséptica del seno lateral, la cefalea puede ser el único síntoma. El papiledema se produce en el 50% de los casos y la presión elevada del LCR está presente en la mayoría, especialmente con la oclusión del seno lateral derecho, que es el conducto venoso principal procedente del seno sagital superior (fig. 385-6).

El LCR suele ser normal, aunque puede observarse un perfil inflamatorio parameningeo (discreta pleocitosis, elevación ligera en la concentración de proteínas y una concentración de glucosa normal). El diagnóstico se confirma mediante venografía por RM.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento incluye antibióticos i.v. para cubrir estafilococos, anaerobios y bacilos gramnegativos como especies de *Proteus* y *Escherichia coli* (nafcilina, 2 g cada 6 h, o vancomicina, 1 g cada 12 h; más cefotaxima, 2 g cada 6 h, o ceftriaxona, 2 g cada 12 h; más metronidazol, 7,5 mg/kg cada 6 h, o clindamicina, 300 mg cada 6 h; más ciprofloxacino, 400 mg cada 12 h). Puede requerirse el drenaje quirúrgico (mastoidectomía o timpanoplastia) para erradicar el foco de infección y determinar la sensibilidad a los antibióticos del microorganismo. Si el seno contiene pus, se debe abrir para que pueda retirarse el trombo séptico. Salvo que la visión esté comprometida, el aumento de la presión intracraneal rara vez requiere el drenaje o la colocación de una derivación.

PRONÓSTICO

La amplia cobertura antibiótica i.v. y la erradicación de la infección perisinusal, que puede requerir el drenaje quirúrgico, al comienzo del curso de la enfermedad comportan un buen pronóstico. Entre las secuelas neurológicas figuran una parálisis del sexto par craneal, ataxia e hipoacusia.

Trombosis séptica del seno sagital

Aunque la trombosis del seno sagital superior es la forma más frecuente de trombosis de los senos venosos y está frecuentemente asociada con el empleo de anticonceptivos orales, la trombosis séptica del seno sagital es una afección infrecuente que se produce como consecuencia de la meningitis purulenta, infecciones de los senos etmoidales y maxilares que se diseminan por medio de los conductos venosos, fracturas abiertas infectadas de cráneo o, en raras ocasiones, infecciones de heridas neuroquirúrgicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas se relacionan principalmente con la elevación de la presión intracraneal y pueden evolucionar rápidamente al estupor y al coma. Pueden producirse convulsiones y hemiparesia por infarto cortical. Se requiere el reconocimiento y tratamiento precoces porque la trombosis séptica del seno sagital conlleva una elevada tasa de mortalidad. La tasa de progresión, la intensidad de los síntomas y el pronóstico se relacionan todos ellos con la localización de la trombosis. La obstrucción del tercio anterior del seno produce síntomas menos intensos y evoluciona más lentamente.

Las anomalías del LCR son frecuentes y entre ellas se incluye un número de eritrocitos lo suficientemente elevado como para que en ocasiones el LCR pueda ser confundido con el de una hemorragia subaracnoidea; la presión de apertura está aumentada en proporción con el grado de afectación del seno sagital. El mejor modo de visualizar un seno sagital séptico es durante la fase venosa de la angiografía cerebral o de la venografía por RM. También puede realizarse el diagnóstico mediante RM, que muestra un aumento anormal en la intensidad de la señal (vacío de flujo ausente) en el interior del seno venoso afectado. La TC potenciada con contraste puede revelar un vacío de contraste situado en la unión de los senos transversales y sagitales (la región de la prensa); el llamado signo delta es un coágulo intraluminal rodeado por material de contraste.

TRATAMIENTO

Tto

Los antibióticos i.v. deben dirigirse frente a los microorganismos aislados del proceso meníngeo o de la región meníngea. Los microorganismos más frecuentes son *S. aureus* (cap. 272), estreptococos β -hemolíticos (cap. 274), neumococos (cap. 273) y aerobios gramnegativos como especies de *Klebsiella* (cap. 290). La sinusitis paranasal asociada debería drenarse quirúrgicamente.

PRONÓSTICO

Si la trombosis progresa hasta afectar a los tercios medio y posterior del seno, el deterioro progresa rápidamente y el pronóstico es malo, con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 30%.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

En casi un tercio de los pacientes con endocarditis infecciosa (cap. 67) se desarrollan complicaciones neurológicas y estas son el síntoma inicial en el 20% de los pacientes con endocarditis infecciosa. En casi el 30% de los pacientes, las complicaciones neurológicas se producen en las 2 semanas siguientes al comienzo del tratamiento. La manifestación más frecuente de la endocarditis infecciosa es el accidente cerebrovascular isquémico debido a embolia cerebral.¹⁵ El accidente cerebrovascular puede ocurrir en un 20-40% de los casos y es la manifestación de presentación en cerca del 20% de los pacientes. El accidente cerebrovascular hemorrágico es mucho menos frecuente en los pacientes con endocarditis infecciosa. Siempre debe considerarse la endocarditis infecciosa en un paciente con fiebre y un accidente cerebrovascular.

BIOPATOLOGÍA

La embolización cerebral se produce como consecuencia de la fragmentación o desestructuración de las vegetaciones cardíacas y con frecuencia causan la oclusión de los vasos sanguíneos cerebrales. Los émbolos que se producen antes del comienzo o de la finalización del tratamiento con antibióticos pueden contener microorganismos capaces de causar infecciones metastásicas como abscesos, arteritis, meningitis o aneurismas micóticos. La mayoría de los émbolos cerebrales afectan a los vasos sanguíneos de tamaño pequeño o medio y son frecuentes los émbolos cerebrales múltiples. La hemorragia intracraneal suele deberse a rotura de un aneurisma micótico (cap. 380), a erosión séptica de una pared arterial sin formación de un aneurisma o a la transformación hemorrágica de un infarto cerebral grande. Los aneurismas micóticos se observan aproximadamente en el 2-3% de los pacientes con endocarditis infecciosa. Aproximadamente el 20% de los pacientes tienen múltiples aneurismas; la afectación de la arteria cerebral media y sus ramas se da en más del 75% de los pacientes, a diferencia de los aneurismas congénitos, que se producen predominantemente en el polígono de Willis. Los aneurismas micóticos se desarrollan como consecuencia de una embolización séptica dentro de los *vasa vasorum* o por penetración directa de los microorganismos a través de la pared de la arteria. Los estreptococos y los estafilococos representan casi el 90% de todos los aneurismas micóticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los accidentes cerebrovasculares embólicos producen de forma característica un déficit neurológico focal de inicio agudo. También pueden producirse convulsiones. Las microembolias múltiples provocan un nivel de conciencia alterado o fluctuante que no se explica adecuadamente por otras anomalías.

La mayoría de los pacientes con aneurismas micóticos tienen una hemorragia subaracnoidea o intracerebral súbita, con frecuencia mortal, sin signos de advertencia o alarma. Entre los signos de advertencia, si los hay, se incluyen cefalea localizada intensa, fenómenos isquémicos, convulsiones y anomalías de los pares craneales. En algunos pacientes, los aneurismas micóticos pueden ser asintomáticos y se resuelven con tratamiento antibiótico. Algunos pacientes desarrollan micro- o macroabscesos, meningitis séptica o aséptica (cap. 384) o encefalopatía metabólica tóxica generalizada.

DIAGNÓSTICO

La RM es la técnica de elección para el diagnóstico de los infartos cerebrales y abscesos encefálicos relacionados con la endocarditis. Las secuencias de RM con eco de gradiente pueden ser más sensibles que la TC para detectar hemorragia intracraneal y también pueden captar microhemorragias. La RM debe incluir secuencias en difusión para la detección de infartos. Para el diagnóstico de aneurismas es preferible la angiografía por RM. La evaluación del LCR es útil si se sospecha una meningitis acompañante o una fuga lenta desde un aneurisma pero que no se visualiza con estas pruebas de imagen.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de los pacientes con endocarditis infecciosa y embolia cerebral requiere prevención de la embolización con un tratamiento antibiótico adecuado y en ocasiones cirugía cardíaca (cap. 67). La anticoagulación está contraindicada en los pacientes con infartos cerebrales y embolia séptica por el elevado riesgo de complicaciones a partir de la hemorragia intracerebral.

Los pacientes con aneurismas no rotos menores de 7 mm de diámetro, aneurismas proximales, aneurismas múltiples, aneurismas rotos sin hematoma intracerebral y aneurismas en los que es probable que la extirpación cause una deficiencia neurológica, pueden monitorizarse de modo conservador por RM seriadas y angiografías por RM. Todos los demás aneurismas requieren la extirpación quirúrgica del aneurisma y de la pared del vaso séptico adyacente. Los pacientes que no puedan someterse a cirugía pueden ser candidatos a una embolización endovascular del vaso aneurismático.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad en los pacientes con endocarditis infecciosa y embolia cerebral oscilan entre el 30 y el 80%. La mortalidad es elevada en el caso de que haya transformación hemorrágica del infarto. La mortalidad en los pacientes con aneurismas micóticos rotos es del 80%, e incluso los pacientes con aneurismas no rotos tienen una tasa de mortalidad del 30%.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

386

ENCEFALITIS VIRAL AGUDA

ALLEN J. AKSAMIT, JR.

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La encefalitis es una inflamación difusa o focal del parénquima encefálico. El término *encefalitis* indica que los síndromes clínicos predominantes surgen de una infección y una inflamación en el parénquima del encéfalo en lugar de las leptomeninges. Cuando

TABLA 386-1 CAUSAS HABITUALES DE ENCEFALITIS VIRAL

I. Causas de encefalitis viral	
A. No estacional	
Virus del herpes simple de tipo 1 (encefalitis por herpes simple)	
Virus del herpes simple de tipo 2 (encefalitis neonatal o meningoencefalitis de adultos)	
B. Estacional (verano y otoño): arbovirus (vehiculados por artrópodos)	
Virus del Nilo occidental	
Virus de la encefalitis de San Luis	
Virus de la encefalitis equina oriental	
Virus de la encefalitis equina occidental	
Virus de la encefalitis de La Crosse/California	
Virus de la encefalitis de Powassan	
Virus chikungunya	
C. Estacional (no vehiculados por artrópodos)	
Verano y otoño: enterovirus (incluidos virus de Coxsackie, ecovirus, poliovirus y enterovirus 71)	
Invierno: virus de la gripe	
D. Pacientes inmunodeprimidos	
Virus de la inmunodeficiencia humana (encefalitis crónica por el VIH)	
Virus de la varicela-zóster (encefalitis subaguda)	
Virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva)	
Citomegalovirus (ventriculitis o encefalitis)	
Virus del herpes humano 6 (posible encefalitis subaguda)	
Virus de Epstein-Barr (encefalitis subaguda)	
II. Causas infrecuentes en EE. UU.	
Virus de la encefalitis de Powassan	
Virus del Zika	
Virus chikungunya	
Enfermedad de Borna de la ardilla variegada	
Virus de la coriomeningitis linfocítica	
Rabia	
Sarampión (panencefalitis esclerosante subaguda)	
Parotiditis	
Adenovirus	
Virus del herpes B (de los monos)	
Rubéola (panencefalitis progresiva por rubéola)	
III. Causas de fuera de EE. UU.	
Virus del Zika (África, Asia, Caribe, América Central, islas del Pacífico, América del Sur)	
Virus chikungunya (África, Asia, América Central, islas del Pacífico, América del Sur, Europa Occidental)	
Virus de la encefalitis vehiculados por garrapatas (Rusia, Asia)	
Virus de la encefalitis japonesa (Japón, sureste de Asia, Malasia)	
Virus de la encefalitis equina venezolana (América Central y del Sur)	
Virus del dengue (Asia del Sur, África, América del Sur)	
Virus de la fiebre de valle del Rift (África Central Oriental)	
Virus de la encefalitis del valle de Murray (Australia)	
Virus de la encefalitis de Powassan (Canadá)	
Virus Nipah (Malasia y Bangladesh)	

están afectados tanto las leptomeninges como el parénquima cerebral, se utiliza el término *meningoencefalitis*.

En EE. UU., cerca del 50% de los casos de encefalitis son de origen viral, y cerca del 25% son autoinmunitarios (cap. 383).¹ En la actualidad, aproximadamente el 25% restante son de causa desconocida, aunque los avances en las técnicas diagnósticas pueden reducir este porcentaje en el futuro.

EPIDEMIOLOGÍA

La encefalitis viral presenta una incidencia estimada de 7 por 100.000 al año. Están implicados muchos virus (tabla 386-1) y se requiere el análisis serológico o la identificación del ácido nucleico (mediante reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) para identificar al virus específico. La epidemiología de cada virus responsable de infección del sistema nervioso central (v. tabla 386-1) es única en cuanto a los pacientes que tienen un riesgo más elevado, la distribución geográfica y la incidencia estacional, especialmente de los arbovirus (cap. 359) y los enterovirus (cap. 355), que se tratan en capítulos aparte.²

En EE. UU., la causa más frecuente de encefalitis no epidémica es la encefalitis por el herpes simple, que está producida por el virus del herpes simple de tipo 1 (cap. 350). En la actualidad, en EE. UU., el virus epidémico más frecuente es el virus del Nilo occidental (cap. 359), que es un flavivirus transmitido por mosquitos relacionado con el virus de la encefalitis de San Luis y con su homólogo asiático el virus de la encefalitis japonesa. Existe reactividad cruzada serológica entre los virus de la encefalitis de San Luis, de la encefalitis japonesa y del Nilo occidental. Las infecciones que están surgiendo recientemente en EE. UU. capaces de causar encefalitis son los virus chikungunya y del Zika.^{3,4} Otra causa nueva comunicada últimamente es el virus de la enfermedad de

Borna de la ardilla variegada, que se ha asociado con encefalitis humana mortal en tres criadores de ardillas.

BIOPATOLOGÍA

En general, la inspección patológica macroscópica de un encéfalo con encefalitis no revela pus a simple vista. Si existe un exudado purulento focal, el término más correcto es el de *cerebritis*. Si existe una necrosis franca con pus, el término correcto es *absceso cerebral* (cap. 385). No obstante, la encefalitis puede asociarse a una necrosis sustancial, y los pacientes con una encefalitis aguda viral grave con frecuencia presentan evidencia microscópica de necrosis. Ciertas encefalitis virales, como la encefalitis por el herpes simple, pueden ser focales y hemorrágicas. Los virus que producen encefalitis aguda también pueden producir meningitis (cap. 384). De hecho, los pacientes con encefalitis prácticamente siempre presentan algunos cambios inflamatorios microscópicos en las leptomeninges. De forma inversa, los pacientes con meningitis viral inevitablemente tendrán algún componente de encefalitis microscópica. El grado de cambio inflamatorio presente en el encéfalo viene determinado por el patógeno viral individual y por factores inmunitarios del huésped, que son los responsables de la reacción al virus invasor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos en pacientes con encefalitis viral aguda se inician con unos prodromos de fiebre, cefalea, malestar general, mialgias y síntomas inespecíficos. Los síntomas neurológicos pueden precederse de náuseas, vómitos, diarrea, tos, dolor faríngeo y exantema como parte de las manifestaciones iniciales sistémicas de la infección. La invasión del sistema nervioso se acompaña de forma característica de cefalea, fotofobia y alteración del nivel de conciencia, con síntomas que progresan durante un período de unos pocos días. También son habituales las crisis epilépticas como un síntoma de aviso. Los signos de irritación meníngea pueden estar presentes de forma variable, pero son un hallazgo poco fiable en una encefalitis.

Con algunos virus puede observarse una disfunción encefálica focal. Por ejemplo, el virus del Nilo occidental (cap. 359) puede producir una encefalitis del tronco del encéfalo con un coma de inicio precoz. El virus del herpes simple (cap. 350) tiende a producir déficits neurológicos corticales focales, como hemiparesia, afasia y crisis epilépticas. Las porciones límbicas del encéfalo frecuentemente afectadas por la encefalitis por herpes simple o por rabia pueden conducir a cambios importantes del comportamiento al comienzo de la enfermedad, antes de que se deprima el nivel de conciencia. Las crisis epilépticas focales o generalizadas son particularmente frecuentes cuando la encefalitis afecta a la corteza cerebral, especialmente al hipocampo y al sistema límbico. La rabia se asocia característicamente con laringoespasmos, hidrofobia y disminución del nivel de conciencia, mediados por el tronco del encéfalo. Debido a la afectación de las células del asta anterior de la médula espinal, las infecciones por virus del Nilo occidental, virus de la encefalitis de San Luis, virus de la encefalitis japonesa, poliovirus y virus de la rabia pueden causar debilidad focal o asimétrica con arreflexia.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes en coma o con déficits focales, la tomografía computarizada (TC) craneal debería realizarse normalmente antes del análisis del líquido cefalorraquídeo para excluir un efecto de masa sustancial y para evitar el riesgo de hernia durante la punción lumbar. Sin embargo, en pacientes sin hallazgos focales debería realizarse una punción lumbar inmediatamente para: establecer el diagnóstico, distinguir las causas virales de las bacterianas, fúngicas y parasitarias, y para permitir un tratamiento empírico precoz. Deberían medirse las presiones de apertura porque puede producirse una elevación de la presión intracraneal en todos los tipos de encefalitis viral y puede ser necesario tratamiento adicional.

El análisis del líquido cefalorraquídeo revela de forma característica un nivel elevado de proteínas, que habitualmente es menor de 2 g/dl. El nivel de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) suele ser normal y mayor del 40% del nivel sérico simultáneo, aunque pocos pacientes pueden tener un nivel bajo de glucosa similar al que se observa en pacientes con infección bacteriana (cap. 384). Típicamente está elevado el recuento de leucocitos del LCR, generalmente en el rango de 10-500 células/ μ l. El tipo celular tiene habitualmente un predominio de linfocitos. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en pacientes con encefalitis por el virus del Nilo occidental o ventriculitis por citomegalovirus, puede observarse un predominio de polimorfonucleares.

Las pruebas serológicas, la PCR y la secuenciación de nueva generación en líquido cefalorraquídeo son útiles (tabla 386-2). La prueba de PCR tiene la ventaja de aportar datos directos de infección viral en el interior del sistema nervioso central,⁵ aunque las pruebas serológicas son más apropiadas para algunas infecciones como la encefalitis del Nilo occidental, que se confirma mejor con la respuesta de anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) en líquido cefalorraquídeo. La secuenciación de nueva generación puede detectar patógenos virales para los cuales los análisis de PCR no son sensibles, no se han establecido o no están fácilmente disponibles.⁶

La resonancia magnética (RM) encefálica es la técnica más sensible para definir anomalías estructurales en pacientes con encefalitis virales.⁷ No obstante, puede producirse una encefalitis viral franca con hallazgos normales en la RM. Los hallazgos de la RM

TABLA 386-2 PRUEBAS SELECCIONADAS PARA ENCEFALITIS VIRAL

MICROORGANISMO/ SÍNDROME	PRUEBA	COMENTARIO
VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL		
Encefalitis del Nilo occidental	IgM en LCR	Diagnóstica de enfermedad invasiva del SNC como encefalitis o de parálisis flácida aguda
VIRUS DEL HERPES SIMPLE DE TIPO 1		
Encefalitis por herpes simple	PCR en LCR	Sensible y específica en la fase aguda
VIRUS DEL HERPES SIMPLE DE TIPO 2		
Encefalitis neonatal	PCR en LCR	Confirmatoria, sensibilidad alta
Meningitis recurrente	PCR en LCR	Sensible y específica en los primeros 3 días de enfermedad
VIRUS DEL HERPES HUMANO 6		
Encefalitis límbica	PCR en LCR	Confirmación, sensibilidad desconocida
VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER		
Meningoencefalitis	PCR en LCR	Confirmatoria cuando se usa con los hallazgos clínicos y del líquido cefalorraquídeo; sensibilidad no aclarada
VIRUS JC		
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	PCR en LCR	Diagnóstica, pero sensibilidad incompleta (70%)
CITOMEGALOVIRUS		
Ventriculitis por CMV	PCR en LCR	Sensible y específica

IgM, inmunoglobulina M; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SNC, sistema nervioso central.

también pueden sugerir el virus responsable. Por ejemplo, la encefalitis por herpes simple presenta un patrón característico que afecta a las cortezas temporal mesial, frontobasal e insular, generalmente de forma unilateral o bilateral asimétrica (fig. 386-1).

Diagnóstico diferencial

Diversos patógenos no virales pueden producir una encefalitis que es clínica y patológicamente indistinguible de una encefalitis viral. Entre ellos se incluyen *Rickettsia* (cap. 311), *Borrelia* (cap. 306), enfermedad de Whipple (caps. 131 y 259), *Toxoplasma* (cap. 328), *Mycoplasma* (cap. 301) y *Acanthamoeba* (cap. 331). Otras formas infecciosas no virales que imitan la encefalitis viral son la cerebritis bacteriana, la sífilis meningovascular y la cisticercosis cerebral.

De forma adicional, entre las encefalitis autoinmunitarias que pueden simular una encefalitis viral⁸ se incluyen la encefalitis límbica paraneoplásica, especialmente la asociada con anticuerpos contra el complejo del canal de potasio dependiente de voltaje, la encefalopatía de Hashimoto asociada a tiroiditis autoinmunitaria (cap. 213) y la encefalitis asociada a anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).

En la encefalitis parainfecciosa, una infección viral sistémica se asocia a una encefalopatía febril, a veces con un líquido cefalorraquídeo inflamatorio, pero sin evidencia directa de invasión cerebral por el virus. Entre los ejemplos de encefalitis parainfecciosa se incluyen la infección y encefalopatía asociada al virus de la gripe (cap. 340), al virus de la varicela (cap. 351) y al virus de Epstein-Barr (cap. 353). Además, la enfermedad desmielinizante primaria (cap. 383), particularmente la forma de encefalomielitis diseminada aguda, se superpone clínicamente con la encefalitis viral.

VIRUS ESPECÍFICOS SELECCIONADOS

Encefalitis por herpes simple

EPIDEMIOLOGÍA

La encefalitis por herpes simple (cap. 350), que está tan solo en segundo lugar tras la encefalitis del Nilo occidental (cap. 359) como la forma más común de encefalitis en EE. UU., presenta una incidencia anual de 2-4 casos por millón de personas al año. No existe una predisposición estacional ni por sexos. La encefalitis puede atacar a niños, aunque con más frecuencia es una enfermedad de adultos.

BIOPATOLOGÍA

La encefalitis por herpes simple generalmente aparece en individuos inmunocompetentes, pero también puede afectar a pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes con deficiencia en el receptor de tipo *toll* 3 en el sistema inmunitario pueden tener una vulnerabilidad selectiva a la encefalitis por herpes simple.

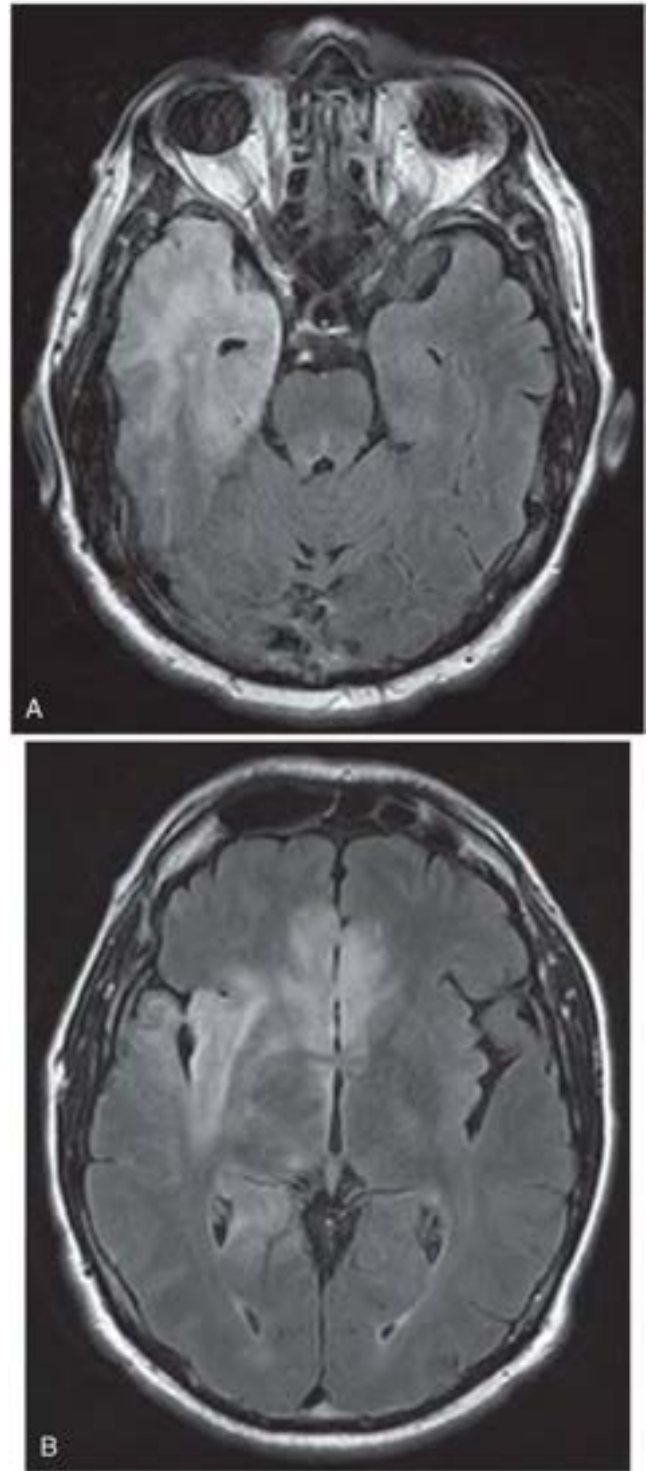


FIGURA 386-1. Resonancia magnética (RM) en encefalitis por herpes simple. RM con inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) del encéfalo que muestra aumento de señal en el lóbulo temporal medial derecho (incluidos la amígdala, el hipocampo y el uncus) (A), y en los lóbulos frontales inferiores bilateralmente (circunvolución del cíngulo y la corteza frontal orbitaria) y la corteza insular derecha (B).

El virus del herpes simple de tipo 1 infecta y se mantiene latente en el ganglio trigeminal en la mayoría de la población. Se desconoce si la encefalitis por herpes simple surge como una reactivación viral latente o es una infección nasofaríngea primaria que asciende al interior del sistema nervioso olfatorio.

La anatomía patológica de la encefalitis por herpes simple consiste en una inflamación hemorrágica necrosante con un patrón característico que afecta a la corteza temporal medial, frontal inferior e insular, con predominio en la sustancia gris. Incluso si se afecta el cerebro bilateralmente, las características anatomopatológicas son habitualmente asimétricas, un patrón que ayuda a distinguir la encefalitis por herpes simple de otras formas de encefalitis límbica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la encefalitis por herpes simple generalmente comienzan con unos pródomos febriles inespecíficos, que se siguen en el transcurso de horas o días de síntomas como cefalea, malestar, náuseas y vómitos. Puede producirse de forma precoz una disminución del nivel de conciencia. Las crisis pueden ser la primera manifestación de esta encefalitis. Los déficits neurológicos focales, como hemiparesia o afasia, aparecen precozmente y pueden confundirse con un accidente cerebrovascular. Las manifestaciones más específicas de la encefalitis por herpes simple son síntomas de cambios del comportamiento asociados al sistema límbico, como labilidad conductual o emocional y comportamiento inapropiado. La memoria se afecta de forma temprana si el nivel de conciencia está preservado. A medida que progresa la encefalitis, son habituales los síntomas de aumento de la presión intracraneal, letargo y coma. Los hallazgos focales por sí solos en el contexto de una encefalitis clínica no son suficientes como para confirmar un diagnóstico de encefalitis por herpes simple.

DIAGNÓSTICO

El análisis del líquido cefalorraquídeo es necesario para el diagnóstico de una encefalitis por herpes simple. No obstante, en un paciente con una encefalitis focal o en coma, debería realizarse primero una TC craneal antes del análisis del líquido cefalorraquídeo para evitar el riesgo de herniación. La elevación del nivel de proteínas y del recuento de leucocitos en LCR, con un predominio de linfocitos, es el patrón más frecuente; a menudo también se observan eritrocitos. Generalmente, el nivel de glucosa en LCR es normal, aunque es menor del 50% del nivel de glucosa sanguíneo en aproximadamente un 5% de los pacientes.

La prueba óptima y más específica para probar una encefalitis por herpes simple es la presencia del ADN del virus del herpes simple de tipo 1 amplificado mediante PCR en el líquido cefalorraquídeo. El virus del herpes simple de tipo 1 puede distinguirse del virus del herpes simple de tipo 2 mediante amplificación específica de cebadores, aplicada como parte del análisis por PCR. Dado que el herpes simple de tipo 2 puede causar encefalitis en neonatos y meningoencefalitis en adultos, esta distinción puede orientar el tratamiento.

La RM muestra típicamente una afectación focal con un aumento de la señal en T₂ y en inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) en los lóbulos temporales mesiales (incluida la amígdala, el hipocampo y el uncus), los lóbulos frontales basales (giro cingulado y corteza orbitaria frontal) y la corteza insular (v. fig. 386-1).⁹ Las anomalías que se observan en la RM con frecuencia son unilaterales, aunque pueden ser bilaterales y asimétricas. Las anomalías focales en la RM deben distinguirse de un absceso cerebral (cap. 385), un infarto cerebral (cap. 379), una hemorragia cerebral (cap. 380), tumores cerebrales (cap. 180) y una encefalitis paraneoplásica límbica. La detección radiológica de una afectación de las áreas temporales mesiales en vez de las áreas temporales laterales y de una afectación de la sustancia gris en lugar de la sustancia blanca sugiere una encefalitis por herpes simple como diagnóstico. Puede aparecer una captación temprana de contraste con gadolinio, aunque no es universal.

La TC craneal es menos sensible que la RM en la detección de casos leves de encefalitis herpética. Sin embargo, dado que la encefalitis por herpes simple puede ser hemorrágica, a veces la TC puede identificar la hemorragia de forma más precisa que la RM.

La electroencefalografía es una prueba adyuvante que puede mostrar descargas epileptiformes periódicas lateralizadas homolaterales al lóbulo temporal involucrado. Sin embargo, los hallazgos no son específicos para la encefalitis por herpes simple y habitualmente se producen en pacientes con un infarto cerebral (cap. 379) y en ocasiones con otras formas de encefalitis virales.

TRATAMIENTO

Tto

Los ensayos prospectivos multicéntricos hacen hincapié en que el tratamiento precoz afecta a la evolución. Cuando aumenta la sospecha de una encefalitis por herpes simple en el contexto agudo por la presencia de signos o síntomas focales, se recomienda el tratamiento empírico precoz, incluso aunque se esté llevando a cabo la evaluación diagnóstica.

El aciclovir por vía intravenosa (10 mg/kg cada 8 h durante 14-21 días) es el tratamiento de elección. Ningún dato prospectivo muestra que una duración del tratamiento más larga o una dosis más alta de aciclovir mejore la evolución neurológica. La encefalitis autoinmunitaria postherpes simple puede responder a corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis, pero no se dispone de ensayos aleatorizados.

Rabia

La rabia humana, que es una enfermedad encefalítica causada por el virus de la rabia, habitualmente se transmite por la mordedura de un animal. Produce una encefalitis mortal, aunque la latencia entre la exposición a la mordedura del animal y la presencia de síntomas neurológicos a veces puede dificultar el diagnóstico.¹⁰

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La rabia es una enfermedad rara en EE. UU. y en los países desarrollados. Sin embargo, casos no sospechados inicialmente se han transmitido a través de mordeduras triviales por murciélagos infectados, que están ampliamente representados en todos los estados de EE. UU. excepto en Hawái. Actualmente, variantes del virus de la rabia son responsables de la mayoría de los casos humanos en EE. UU. y Canadá.

La rabia canina continúa siendo endémica en gran parte de los países en vías de desarrollo, como África, Latinoamérica, Europa Oriental y Asia, y una gran mayoría de los casos de rabia humana se produce como resultado de mordeduras de perros no tratados de áreas endémicas. En EE. UU. se han producido casos raros de transmisión de la rabia a receptores de trasplante de órganos.

La presencia de cuerpos de Negri (inclusiones virales intracitoplásmicas) en las neuronas del tronco del encéfalo, el cerebelo (especialmente en las células de Purkinje) o el hipocampo define patológicamente la rabia. Estas inclusiones no suelen estar presentes, y es más sensible la detección del antígeno mediante inmunohistoquímica, que ayuda al diagnóstico biopatológico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La rabia humana se desarrolla habitualmente entre 20 y 90 días después de una mordedura, y en raras ocasiones se desarrolla solo algunos días después o 1 año después o más tras la exposición a la mordedura. Las mordeduras múltiples y faciales se asocian a tiempos de incubación más cortos.

Entre los síntomas prodrómicos inespecíficos se incluyen fiebre, escalofríos, malestar, fatiga, insomnio, anorexia, cefalea e irritabilidad. En la mayoría de los pacientes aparecerá dolor migratorio o parestesias en la extremidad afectada por la mordedura. Después de la enfermedad prodrómica, se desarrolla una forma encefalítica en alrededor del 80% de los pacientes que produce un comportamiento variable, desde episodios de alerta agitada a una letargia silenciosa. La fiebre es un acompañante habitual, aunque no universal, en esta fase. La desinhibición de los reflejos del tronco del encéfalo provoca hidrofobia con laringoespasmos y una incapacidad para manejar la salivación, la deglución de agua u otro tipo de ingesta oral. Cuando la encefalitis del tronco del encéfalo afecta a los centros bulbares, cardiovasculares y respiratorios se produce una disfunción autónoma, complicaciones cardiopulmonares e insuficiencia respiratoria.

Otra forma de rabia que afecta hasta a un tercio de los pacientes se conoce como rabia paralítica. Esta forma de rabia se manifiesta como una parálisis flácida aguda que puede ser multifocal y que afecta a las extremidades y a la musculatura bulbar, por lo que puede simular una poliomielitis (cap. 355) debido a su carácter multifocal. Puede ser confundida con un síndrome de Guillain-Barré (cap. 392). La rabia paralítica suele producirse en conjunción con la encefalitis febril.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos en el análisis del líquido cefalorraquídeo pueden ser anormales en la rabia humana. Se encuentra una pleocitosis linfocítica, habitualmente de menos de 100 leucocitos/ μ l, en más del 50% de los pacientes en la primera semana de la enfermedad. La concentración de proteínas en LCR habitualmente está elevada de forma discreta y el nivel de glucosa generalmente es normal.

Los estudios de imagen en pacientes con rabia a veces son útiles. La RM puede mostrar afectación de la sustancia gris y particularmente una afectación del tronco del encéfalo, con un aumento en la señal T₂, generalmente sin captación. La RM de la médula espinal en pacientes con rabia paralítica puede mostrar una señal T₂ multifocal aumentada que simula una encefalomielitis aguda diseminada. La afectación de la sustancia gris cerebral, incluido el hipocampo y las estructuras de los ganglios basales, indica la predilección por la sustancia gris y a menudo la afectación bilateral de estructuras supratentoriales. Sin embargo, no puede confiarse en la RM para excluir la rabia.

Los anticuerpos séricos contra el virus de la rabia generalmente no están presentes en pacientes no inmunizados hasta la segunda semana de la enfermedad, y los pacientes pueden fallecer antes de tener unos niveles detectables de anticuerpos séricos. También se pueden detectar anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo, aunque su ausencia no es fiable para excluir el diagnóstico. De forma clásica, la tinción para el antígeno de la rabia en los nervios sensitivos de una biopsia cutánea tomada de un área cercana a la región nuchal, puede confirmar el diagnóstico de rabia. De forma alternativa, puede detectarse el ARN del virus de la rabia mediante el análisis de PCR. Entre las muestras típicas para detectar el virus se incluyen la saliva, el tejido cerebral o el líquido cefalorraquídeo. Una prueba positiva confirma el diagnóstico, pero se desconoce el valor de exclusión de una prueba negativa.

TRATAMIENTO

Tto

Tras la mordedura de un animal, suele administrarse un tratamiento local con inmunoglobulina antirrábica y un tratamiento sistémico mediante vacunación.¹¹ La profilaxis postexposición a la rabia comprende el lavado local de la herida, inmunización pasiva con inmunoglobulina e inmunización activa con la vacuna

de la rabia. Para la inmunización activa se usan vacunas para la rabia de cultivos celulares inactivados, y el riesgo de desarrollar una encefalomiелitis aguda diseminada inducida por la vacunación ha disminuido de forma marcada con la utilización de estas vacunas. Sin embargo, una vez que se ha manifestado la encefalitis por la rabia, no está claro si la vacunación, aunque empleada de forma regular, desempeña algún papel para mejorar la evolución. Se ha utilizado en el tratamiento de la rabia la terapia antiviral y una variedad de inmunoterapias, como la ribavirina y el interferón α , generalmente sin éxito. Aunque un paciente sobrevivió mediante el uso de un coma terapéutico sin la vacunación, las comunicaciones posteriores de pacientes tratados de forma similar se han asociado a un desenlace mortal. Por lo demás, el tratamiento es de soporte, y el pronóstico es siempre esencialmente mortal.

Los trabajadores sanitarios en ocasiones pueden tener exposiciones de alto riesgo relacionadas con el contacto con la piel fragmentada o con las secreciones del paciente por salpicaduras de las mucosas. Dado que no se ha documentado la transmisión de la rabia de persona a persona, parece adecuado un abordaje conservador. Actualmente se está probando una vacuna de ARNm para la profilaxis primaria en individuos de alto riesgo.¹²

Causas raras de encefalitis

El virus de la coriomeningitis linfocítica (cap. 384) es una infección humana adquirida a partir de los ratones. Habitualmente, los humanos adquieren la infección al entrar en contacto con alimentos o polvo contaminado por las deyecciones del ratón casero común. Con mayor frecuencia, la enfermedad en el ser humano se produce en invierno, cuando el huésped natural tiende a situarse dentro de las casas. También puede adquirirse como consecuencia de exposición en laboratorios.

El virus de la parotiditis (cap. 345) se adquiere de forma característica por la vía respiratoria. La infección puede producirse a lo largo de todo el año, aunque la incidencia es más alta durante la primavera. Aunque el virus de la parotiditis infecta a ambos sexos por igual, la meningoencefalitis se desarrolla en hombres con una frecuencia 3 veces mayor que en mujeres. Los programas de vacunación en EE. UU. han hecho que la encefalitis por el virus de la parotiditis sea rara.

La encefalitis autoinmunitaria se describe en el capítulo 383.

TRATAMIENTO

Tto

No existe una terapia antiviral eficaz para la mayoría de las formas de encefalitis viral, excepto para la encefalitis por herpes simple. Sin embargo, debido al retraso habitual para establecer o excluir el diagnóstico de encefalitis por herpes simple, los pacientes en los que se sospeche una encefalitis deberían comenzar tratamiento con aciclovir (10 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h durante 2 semanas) aunque se estén realizando análisis serológicos y en el líquido cefalorraquídeo específicos para llevar a cabo un diagnóstico.

Entre las medidas de soporte para pacientes con encefalitis se incluyen de forma característica tratamiento en la unidad de cuidados intensivos en las fases iniciales de la enfermedad. Las crisis epilépticas son frecuentes y relativamente refractarias a los fármacos antiepilépticos; sin embargo, las crisis por sí solas pueden aumentar la morbimortalidad, por lo que se requieren intentos de tratamiento energéticos (cap. 358).

En pacientes que están inmunodeprimidos (v. tabla 386-1), el espectro de infecciones posibles es más amplio y potencialmente más tratable. Entre los ejemplos se incluye el virus de la varicela-zóster (cap. 351), con aciclovir administrado en dosis similares a las utilizadas para el virus del herpes simple, y el citomegalovirus (caps. 346 y 352), con ganciclovir administrado en dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa cada 12 h durante 2 semanas o cidofovir administrado en dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa semanalmente durante 2 semanas, aunque algunos pacientes requieren tratamiento oral a largo plazo con valganciclovir (900 mg cada 24 h) o cidofovir (5 mg/kg cada 2 semanas). La encefalitis por el VIH (cap. 366) responde en grado variable al tratamiento antirretroviral triple. En cambio, para el virus de Epstein-Barr (caps. 346 y 353) y el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva [cap. 346]) actualmente no hay un tratamiento específico eficaz. En el tratamiento de la encefalitis por virus del herpes humano 6 en los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas se ha comunicado un éxito variable usando ganciclovir, foscarnet o valganciclovir solos o en combinación (v. tabla 336-4).

PRONÓSTICO

El pronóstico de la encefalitis depende de la causa, con una tasa de mortalidad global en EE. UU. de alrededor del 6-10%. La encefalitis por herpes simple, incluso con el tratamiento adecuado, tiene una mortalidad del 20%, y la probabilidad de una morbilidad persistente importante con crisis epilépticas o déficits en la memoria y en el comportamiento es del 35-40%. Cada uno de los arbovirus tiene una tasa de mortalidad distinta; la tasa de mortalidad más elevada se asocia al virus de la encefalitis equina oriental. El virus de la encefalitis de La Crosse tiene la tasa de mortalidad más baja.

Algunas formas de encefalitis presentan secuelas específicas, como sordera neurosensorial o hidrocefalia asociada a la encefalitis por el virus de la parotiditis. Cerca del 50% de los supervivientes tendrán secuelas clínicas significativas. En un gran estudio observacional de la encefalitis aguda, los factores que auguraban un peor pronóstico eran edad avanzada, inmunodepresión, coma, ventilación mecánica y trombocitopenia aguda. Por el contrario, la causa de la encefalitis, el desarrollo de crisis comiciales o un déficit neurológico focal, y los hallazgos en la RM no se asociaron con los resultados clínicos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

387

ENFERMEDADES PRIÓNICAS

PATRICK J. BOSQUE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las enfermedades priónicas son un grupo de enfermedades neurodegenerativas muy relacionadas del hombre y otros mamíferos. En las enfermedades priónicas existe una proteína encefálica normal, conocida como proteína priónica (PrP), que forma agregados con una conformación anómala.¹ Esta forma anómala de la proteína puede actuar como un agente infeccioso llamado prion y transmitir la enfermedad a otro huésped. Por tanto, el prion es una formación proteica infecciosa que no contiene ácido nucleico específico. El nombre enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) se aplica a la mayoría de las formas humanas de enfermedad priónica, aunque para algunos tipos se usan otros nombres.

EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades priónicas aparecen en todo el mundo, con una incidencia de 1-2 casos por millón anualmente. Estas enfermedades pueden adquirirse esporádicamente o genéticamente o ser infecciosas, pero la enfermedad esporádica representa aproximadamente un 90% de los casos y las formas genéticas representan casi el 10% restante. Tanto la exposición dietética como la yatrógena han transmitido la enfermedad priónica al hombre, pero estas formas adquiridas de forma infecciosa son extremadamente raras y representan menos del 1% de los casos en la mayoría de las poblaciones humanas.

La enfermedad priónica esporádica normalmente es un trastorno de la edad mediana-tardía o de aparición al final de la vida, con una incidencia máxima en la octava década. Sin embargo, se han comunicado casos aparentemente esporádicos en individuos tan jóvenes como de 16 años y tan mayores como de 98 años. Las formas genéticas tienden a presentar un inicio más joven, con un máximo en la sexta década.

Dos brotes de enfermedad priónica humana, el kuru y la variante de ECJ, fueron causados por exposición dietética. El kuru era epidémico en tribus del grupo de lengua fore de las zonas montañosas de Nueva Guinea. Probablemente se originó como un caso de enfermedad priónica esporádica y después se extendió por la práctica del canibalismo ritual. Se piensa que las últimas exposiciones han ocurrido a finales de los años cincuenta, pero han aparecido nuevos casos clínicos tan recientemente como en 2009, lo que indica un período máximo de incubación de al menos 50 años.

La variante de ECJ se produce por la ingestión de carne de vacuno infectada con la enfermedad priónica conocida como encefalopatía espongiiforme bovina. La variante de ECJ apareció por primera vez en el Reino Unido en 1994, aproximadamente 10 años después de un brote epidémico masivo de encefalopatía espongiiforme bovina. A pesar de la exposición de millones de personas a la carne contaminada por priones de la encefalopatía espongiiforme bovina, solo 228 personas en todo el mundo han contraído la variante de ECJ.² La incidencia de la variante de ECJ ha disminuido en los últimos años a medida que se ha contenido el brote de encefalopatía espongiiforme bovina en el ganado y que se ha restringido la entrada de carne contaminada para suministro alimentario.

El *scrapie* (tembladera) de las ovejas y la enfermedad caquetizante crónica del ciervo y el alce son enfermedades priónicas endémicas en algunas poblaciones de estos animales. En contraste con la encefalopatía espongiiforme bovina, no se sabe que ninguna de estas enfermedades se haya transmitido al hombre.

Los aloinjertos contaminados con priones de duramadre de cadáver y las inyecciones de hormona de crecimiento hipofisaria han causado más de 200 casos de ECJ yatrógena.

La mayoría de los casos asociados a injerto de duramadre se han dado a partir de un único producto elaborado antes de mayo de 1987.³ Todos los casos de hormona del crecimiento implican a un producto derivado de hipófisis de cadáver antes de disponer de hormona de crecimiento recombinante en los años ochenta. La sangre y los productos hemáticos derivados de donantes con la variante de ECJ han transmitido la enfermedad, pero, quizás sorprendentemente, la ECJ esporádica no se transmite a través de productos hemáticos.⁴ Otras formas de diseminación yatrogénica de la ECJ son bastante infrecuentes. Se ha documentado convincentemente la transmisión de ECJ a través de instrumentos quirúrgicos contaminados en seis ocasiones, y a través de trasplantes corneales solo dos veces.

BIOPATOLOGÍA

La PrP es una glucoproteína de la superficie celular que se produce normalmente en el encéfalo y en varios tejidos. Su función es desconocida, pero puede intervenir en el metabolismo del cobre. En la enfermedad priónica se acumula en el encéfalo una forma agregada anómala de la PrP denominada PrP^{Sc}. Extraordinariamente, la PrP^{Sc} es capaz de reclutar la forma normal de la PrP hacia el agregado patológico. La estructura precisa de los agregados de PrP^{Sc} y el mecanismo de propagación del prion se conocen de forma incompleta, pero un modelo conceptual básico propone que las regiones α -helicoidales normales de la PrP interactúan directamente con las láminas β de PrP^{Sc}, pierden su estructura α -helicoidal normal y después se unen al agregado. En algún punto, el agregado en crecimiento se fractura, creando partículas adicionales del mismo. De esta forma, un agregado de PrP^{Sc} puede propagarse como un agente infeccioso. Una característica curiosa de las enfermedades priónicas es que puede propagarse más de una estructura agregada de PrP^{Sc} de forma estable, y estas diversas «cepas» de priones pueden dar lugar a diferentes manifestaciones clínicas.

Principalmente, los agregados de láminas β de otras proteínas están implicados como causa de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes (p. ej., la proteína β -amiloide en la enfermedad de Alzheimer [cap. 374] y la sinucleína en la enfermedad de Parkinson [cap. 381]). Aunque estas otras enfermedades no se transmiten por vía infecciosa, estudios recientes indican que en su patogenia puede tener una función un mecanismo de auto-propagación como el descrito anteriormente para las enfermedades priónicas.⁵

No se conoce lo que inicia de forma precisa las enfermedades priónicas esporádicas o genéticas. En las formas infecciosas de enfermedad priónica que se transmiten por vía alimentaria, los priones primero se replican en el sistema linfático entérico, como en las placas de Peyer. Desde el sistema linfático, los priones se diseminan al sistema nervioso central (SNC) a través de los nervios simpáticos del tejido linfático. Una vez en el SNC, los priones parecen extenderse por vía transináptica. Como en otras enfermedades neurodegenerativas asociadas con la acumulación de proteínas agregadas, el mecanismo por el cual los agregados de PrP causan disfunción y muerte neuronal es desconocido.

Anatomía patológica

Tradicionalmente, las enfermedades priónicas se reconocen por la combinación de vacuolización (estado esponjoso) de la sustancia gris, gliosis astrocítica y pérdida de neuronas. En el ejercicio actual, el diagnóstico histológico depende de la demostración de la presencia de PrP^{Sc} mediante técnicas que aprovechan la elevada resistencia a la degradación que presentan estos agregados de PrP. Ciertas formas de enfermedad priónica tienen un aspecto histoquímico diferente y característico. Por ejemplo, la variante de ECJ produce un tipo peculiar de placa amiloide rodeada por vacuolas, la llamada placa florida.

Genética

Todas las formas hereditarias de enfermedad priónica están causadas por mutaciones en la secuencia de codificación PrP del gen *PRNP*. Las mutaciones asociadas con formas familiares de enfermedad priónica son más de 20 mutaciones sin sentido, dos mutaciones por parada prematura y una serie de inserciones en una región con una secuencia de ocho aminoácidos repetidos. Las formas genéticas de enfermedad priónica se transmiten con patrón autosómico dominante, generalmente con penetrancia elevada, pero incompleta. Hay tres formas diferentes de enfermedad priónica que se asocian con ciertas mutaciones de *PRNP*. En primer lugar, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker puede estar causado por diversas mutaciones en *PRNP*, y la más frecuente es la que codifica una sustitución de leucina por prolina en el codón 102 (P102L). A nivel anatomopatológico, existen acumulaciones de placas amiloides de PrP en el encéfalo, especialmente en el cerebelo. En segundo lugar, el insomnio familiar mortal está causado por una mutación D178N en el mismo alelo que la metionina en el codón polimórfico 129 de *PRNP*. Anatomopatológicamente existe pérdida neuronal y acumulación de PrP^{Sc} en el tálamo. En cambio, la mutación D178N en un alelo con valina en el codón 129 causa una enfermedad que es indistinguible de la ECJ esporádica. En tercer lugar, algunas mutaciones de *PRNP* causan demencia lentamente progresiva. Las más frecuentes de estas son grandes expansiones de la región de repetición del octapéptido.

Ciertos genotipos frecuentes influyen en la susceptibilidad a la enfermedad priónica. El codón 129 de *PRNP* es polimórfico, con alelos que codifican para valina o para metionina. Las personas que son homocigotas (129VV o 129MM) en este alelo tienen

una representación elevada entre las víctimas de ECJ esporádica, y todas las víctimas de la variante de ECJ llevan 129M en ambos alelos de *PRNP*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ECJ esporádica es la enfermedad priónica más frecuente en humanos.⁶ En cerca del 25% de los casos, los pacientes o sus familias refieren un pródromo de trastornos psiquiátricos, como ansiedad, depresión o alteración del sueño. Generalmente, el signo neurológico más llamativo es la disfunción cognitiva, pero, al contrario que en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad priónica característicamente causa signos motores (p. ej., ataxia, bradicinesia, espasticidad) y trastornos sensitivos somáticos vagos. Las mioclonías son características, pero no patognomónicas. Quizás el rasgo más distintivo de la enfermedad priónica sea el ritmo de progresión. Característicamente puede observarse un claro deterioro de la función neurológica en un período de semanas.

Pueden producirse variaciones en esta presentación típica, frecuentes en la enfermedad genética y de transmisión infecciosa. En el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, el signo inicial más llamativo es la ataxia, y la demencia aparece solo tardíamente durante la evolución de la enfermedad. Esta empeora lentamente en comparación con la ECJ esporádica (normalmente 5-6 años desde el inicio hasta la muerte). El insomnio familiar mortal comienza con ansiedad, depresión y trastorno del sueño, seguidos de ataxia y otros signos motores; la demencia aparece relativamente tarde. Algunas formas familiares de enfermedad priónica son tan lentamente progresivas que tienen manifestaciones clínicas similares a las de la enfermedad de Alzheimer familiar (cap. 374) o la enfermedad de Huntington (cap. 382).

La variante de ECJ adquirida por exposición a priones de encefalopatía espongiiforme bovina se distingue clínicamente de la ECJ esporádica por una edad media de inicio mucho más joven (media, 26 años; límites, 12 a 74 años), por la mayor prominencia de los signos psiquiátricos y sensitivos precozmente en la enfermedad, y por la aparición tardía de demencia y signos motores. La ECJ yatrogénica generalmente recuerda la ECJ esporádica, pero un subgrupo de pacientes puede tener una forma atáxica que comparte algunas características clínicas y anatomopatológicas con el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. El kuru comienza con dolor en las extremidades seguido de ataxia cerebelosa y temblor («kuru» significa «tiritar» en lengua fore). La demencia manifiesta aparece tarde en la evolución de la enfermedad.

En ocasiones, la ECJ esporádica se manifestará con características clínicas atípicas, como los casos que son clínica y bioquímicamente indistinguibles del insomnio familiar mortal, sin mutaciones de *PRNP*. Otro ejemplo es la «encefalopatía con sensibilidad variable a la proteasa», que se manifiesta de manera similar a la demencia del lóbulo frontal. Al menos algunas de estas variantes clínicas de la enfermedad priónica esporádica están causadas por la propagación de cepas priónicas que son diferentes de la que habitualmente se asocia con la ECJ esporádica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de enfermedad priónica debe considerarse en cualquier paciente con deterioro cognitivo que empeora rápidamente, pero es importante saber que existen ciertos trastornos estructurales, inflamatorios, metabólicos, endocrinos y nutricionales tratables que pueden imitar una enfermedad por priones (tabla 387-1). En particular, cualquier signo de inflamación en el líquido cefalorraquídeo (LCR) debe hacer tener en cuenta el diagnóstico de otro trastorno en lugar de enfermedad priónica. El clínico también puede considerar pruebas especiales para investigar algunas enfermedades infrecuentes, pero tratables (tabla 387-2).

TABLA 387-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DEMENCIA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Enfermedades neurodegenerativas que pueden simular la ECJ	Enfermedad de Alzheimer (cap. 374), enfermedad con cuerpos de Lewy difusos (cap. 374), demencia frontotemporal (cap. 374), degeneración ganglionar corticobasal (cap. 374), parálisis supranuclear progresiva (cap. 381)
Enfermedades tratables que simulan la ECJ	Autoinmunitarias: vasculitis del SNC (cap. 254), encefalitis límbica (cap. 386), encefalopatía de Hashimoto (cap. 386), encefalopatía por anticuerpos anticanales de potasio dependientes del voltaje, sarcoidosis (cap. 89), encefalopatía autoinmunitaria con respuesta a corticoides (cap. 386) Infecciosas: encefalitis viral (cap. 386), meningitis crónica (cap. 384), enfermedad de Whipple (cap. 259) Neoplasias: linfoma primario del SNC (cap. 176), linfoma intravascular (cap. 176) Vasculares: fistula arteriovenosa dural Nutricionales: encefalopatía de Wernicke (cap. 388) Tóxicas: litio, bismuto, metotrexato

ECJ, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; SNC, sistema nervioso central.

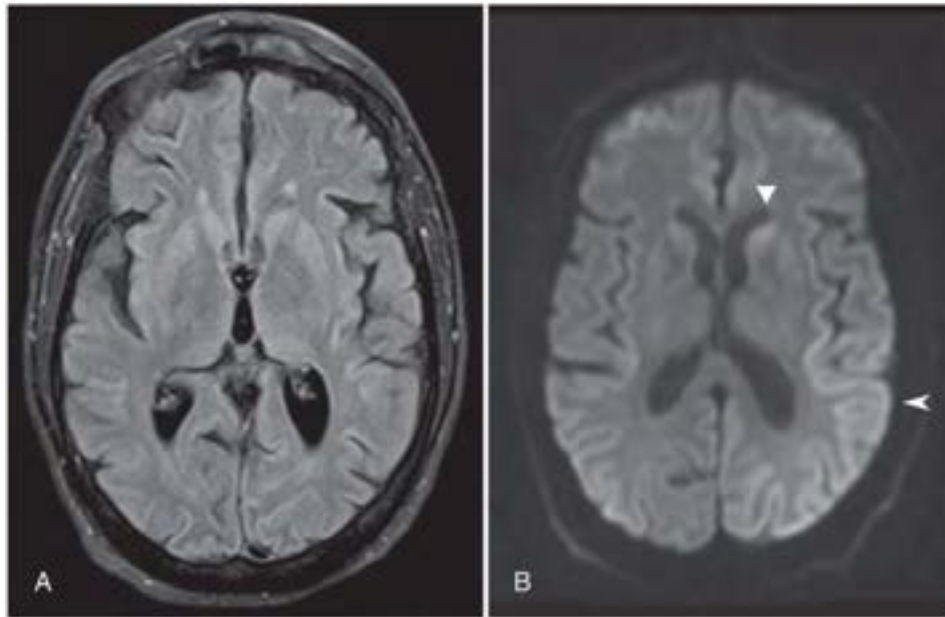


FIGURA 387-1. Aspecto de la RM en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. La figura representa la secuencia FLAIR (A) y la imagen ponderada en difusión (B) del encéfalo de un paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. En la secuencia FLAIR apenas es detectable, pero en la imagen ponderada en difusión es evidente un exceso de brillo en varias regiones de la sustancia gris cortical, en particular en la región parietal izquierda (*punta de flecha hendida*). El caudado izquierdo (*punta de flecha triangular*) también aparece excesivamente brillante.

TABLA 387-2 EVALUACIÓN DE LA DEMENCIA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Cribado inicial	<p>Anamnesis: revise la exposición a antidepresivos tricíclicos, litio, bismuto, metotrexato, etc.; considere concentraciones sanguíneas si sospecha toxicidad</p> <p>Pruebas sanguíneas: concentraciones de glucosa, sodio, calcio, urea, creatinina, transaminasas, albúmina, vitamina B₁₂, TSH; índice normalizado internacional; anticuerpos antinucleares; serología para el VIH y sífilis</p> <p>Pruebas de imagen: RM encefálica con secuencias ponderadas en difusión</p> <p>LCR: glucosa, proteínas, recuento celular, VDRL</p>
Pruebas adicionales que se deben considerar	<p>Suero: anticuerpos contra tiroglobulina, peroxidasa tiroidea, canales de potasio dependientes del voltaje, Hu (ANNA-1)</p> <p>LCR: citología, citometría de flujo</p> <p>EEG</p> <p>Biopsia encefálica</p>
Hallazgos en las pruebas que respaldan el diagnóstico de enfermedad priónica	<p>LCR: análisis de amplificación priónica (p. ej., RT-QuIC)* Concentración de proteínas 14-3-3 y τ^*</p> <p>RM: hiperintensidad en T₂ en los ganglios basales, en ocasiones en la corteza</p> <p>EEG: complejos de ondas agudas periódicas</p>

*En EE. UU., disponible a través del National Prion Disorders Pathology Service Center. ECJ, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; EEG, electroencefalografía; LCR, líquido cefalorraquídeo; RM, resonancia magnética; TSH, hormona estimulante de la tiroides; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VDRL, prueba *Venereal Disease Research Laboratory*.

Ahora los métodos de amplificación de priones *in vitro*, como la prueba de conversión inducida de PrP^{Sc} (RT-QuIC), tienen una especificidad que se aproxima al 99%,⁷ disminuyendo mucho la posibilidad de un diagnóstico falso positivo. En EE. UU. se dispone de pruebas con este método en el LCR a través del National Prion Disorders Pathology Service Center (<http://www.cjdsurveillance.com>).

También pueden apuntar al diagnóstico de enfermedad priónica otras pruebas. Aproximadamente en dos tercios de los casos de ECJ aparece una hiperintensidad inusual de la sustancia gris profunda (ganglios basales y tálamo) y en ocasiones de la sustancia gris cortical en ciertas secuencias de resonancia magnética (RM; T₂, inversión-recuperación de flujo y difusión) (fig. 387-1). En los pacientes con ECJ, el electroencefalograma (EEG) puede mostrar un patrón de complejos trifásicos periódicos de gran amplitud. La especificidad de estas pruebas es cercana al 80%, pero estas mismas anomalías aparecen en ocasiones en enfermedades tratables que remedan una enfermedad priónica. Las concentraciones elevadas de las proteínas neuronales 14-3-3 y τ pueden complementar los análisis de amplificación, pero, al igual que la RM y el EEG, deben interpretarse considerando cuidadosamente los diagnósticos alternativos.

El diagnóstico definitivo de enfermedad priónica solo se puede hacer mediante examen bioquímico e histológico del tejido encefálico obtenido por biopsia o en la autopsia. Los centros nacionales o regionales especializados en enfermedad priónica, como el National Prion Disorders Pathology Service Center de EE. UU., pueden ayudar a los anatomopatólogos en el análisis de tejidos. En los pacientes con antecedentes familiares de enfermedad neurodegenerativa congruente con enfermedad priónica, la determinación de la secuencia de la región de codificación proteica del gen de la proteína priónica puede ser diagnóstica si se encuentra una mutación.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Las enfermedades priónicas son incurables, y ningún tratamiento mejora significativamente la evolución de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con ECJ esporádica fallecen en el primer año desde el inicio de los síntomas después de progresar a un estado de mutismo acinético. Los pacientes con síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y otras formas genéticas o variantes de enfermedad priónica pueden vivir más tiempo. Existen modelos animales excelentes de enfermedad priónica, y están en investigación activa varios abordajes terapéuticos nuevos. Merece la pena considerar la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos experimentales si están disponibles (<http://clinicaltrials.gov>).

PREVENCIÓN

La mayoría de los casos de enfermedad priónica aparecen esporádicamente y no pueden prevenirse. Los casos genéticos pueden prevenirse potencialmente a través de consejo genético y pruebas prenatales, aunque éticamente es una cuestión compleja si tales medidas justifican prevenir una enfermedad que puede no manifestarse hasta la mediana edad o más tarde. Los casos de transmisión infecciosa actualmente son susceptibles de medidas preventivas, como evitar la transmisión quirúrgica como consecuencia de instrumentos contaminados o injertos de tejidos, y la protección del abastecimiento alimentario humano a partir de productos cárnicos contaminados con encefalopatía espongiiforme bovina u otros priones de rumiantes. La enfermedad debilitante crónica es epidémica en ciervos y alces en ciertas regiones de EE. UU., y el *scrapie* (tembladera), que afecta a ovejas y cabras, es endémico a bajo nivel en EE. UU. y muchos otros países. Ninguna de estas enfermedades priónicas se ha relacionado convincentemente con enfermedad humana, pero la prudencia dicta que el hombre evite consumir cualquier animal infectado por priones.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS NUTRICIONALES Y RELACIONADOS CON EL ALCOHOL

BARBARA S. KOPPEL

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las vitaminas y los minerales, que son elementos esenciales para la función celular, se deben obtener del medio ambiente, porque el cuerpo no puede producirlos. Son necesarios para el desarrollo embrionario y precoz, así como para el mantenimiento posterior de las funciones metabólicas del sistema nervioso central y periférico. Sus deficiencias pueden causar diversos síndromes neurológicos (tabla 388-1), cada uno de ellos con una constelación de síntomas bien descritos, que dependen de la localización de la patología resultante, de la duración del déficit y de la posible presencia de deficiencias múltiples.

La deficiencia adquirida de vitaminas (cap. 205) puede estar causada por malnutrición (cap. 203) o malabsorción (cap. 131). La deficiencia funcional puede ser consecuencia de un incremento de la demanda debido a sepsis (cap. 100), trastornos inflamatorios crónicos, diálisis renal (cap. 121) o el inicio de otro tipo de estrés.

Las enfermedades hereditarias (genéticas) se presentan precozmente en la vida, incluso en la lactancia, debido a un fallo en la absorción de las vitaminas en el intestino o de su unión y transporte a la localización donde ejercen su acción, como las mitocondrias, las neuronas y la glía. La exposición al alcohol, la quimioterapia, la yuca u otras neurotoxinas en el contexto de ciertas deficiencias vitamínicas (habitualmente de B₁) contribuye a neuropatología de manera sinérgica.¹ La predisposición genética también puede explicar por qué no desarrollan deficiencias todos los pacientes que consumen el mismo alimento o ingieren la misma cantidad de alcohol.

La malnutrición es la causa más frecuente de deficiencia vitamínica en localizaciones geográficas económicamente desfavorecidas, en especial en épocas de sequía. La dependencia excesiva de una única fuente alimenticia, particularmente si ha perdido su valor nutricional –como el arroz blanco, el maíz no procesado o el cereal estropeado– puede precipitar la enfermedad. Por otro lado, los intentos de tratar la obesidad,² como seguir dietas relámpago o someterse a cirugía bariátrica restrictiva sin suplementos vitamínicos, también pueden causar enfermedad. Incluso cuando se dispone fácilmente de un aporte alimentario adecuado, la malnutrición puede estar causada por un consumo inadecuado debido a obstrucción mecánica por cáncer de boca o del aparato digestivo, dietas desequilibradas, ayuno, anorexia, náuseas crónicas o vómitos persistentes o recurrentes.

Las causas yatrógenas son incapacidad para alimentarse en los pacientes comatosos, que no son autosuficientes (por demencia [cap. 374], lesión encefálica [cap. 371], enfermedad psiquiátrica [cap. 369]) o que tienen disfagia, como puede ocurrir tras un accidente cerebrovascular o una lesión medular. La deficiencia vitamínica también puede aparecer por no incluir cantidades adecuadas de vitaminas y suplementos minerales en las dietas enterales líquidas o parenterales.

La malabsorción (cap. 131) durante períodos prolongados puede causar déficit de vitaminas liposolubles, como la vitamina E, e incluso de sustancias con depósitos corporales más elevados, como vitamina B₁₂ y cobre.³ A medida que la cirugía bariátrica se hace más frecuente para el tratamiento de la obesidad mórbida (cap. 207), cada vez más pacientes que no mantienen los suplementos vitamínicos después de las intervenciones de derivación o los que limitan extremadamente la ingesta tras intervenciones restrictivas (banda gástrica, gastrectomía tubular o manga gástrica) tienen un alto riesgo de síndromes de deficiencia vitamínica, principalmente déficit agudo de tiamina, pero también déficits tardíos de cobre y B₁₂.

DEFICIENCIA DE VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Deficiencia de tiamina (vitamina B₁)

La tiamina se convierte en tiamina pirofosfato, que es una coenzima necesaria en el metabolismo de la glucosa y los lípidos para la producción de energía y en la síntesis de neurotransmisores a partir de aminoácidos de cadena ramificada (cap. 205). Los depósitos se agotan después de 2 a 3 semanas, e incluso antes en condiciones de alta demanda como embarazo, lactancia o infecciones. Los requerimientos diarios de cerca de 1 mg (0,33 mg por 1.000 calorías) pueden obtenerse a partir de fuentes alimentarias, como cereales integrales, legumbres, carne, y pan o cereales enriquecidos.

BERIBERI

En los países en desarrollo, la manifestación más frecuente de deficiencia de tiamina es el beriberi, que se caracteriza por una neuropatía axónica sensitivomotora periférica con entumecimiento, parestias o dolor urente, acompañada ocasionalmente de edema

periférico e insuficiencia cardíaca («beriberi húmedo»).⁴ Otras causas de deficiencia de tiamina son la dependencia de alimentos en los que la vitamina se ha inactivado debido a procesamiento (p. ej., arroz refinado) o cocción excesiva, o por comer alimentos que contienen bacterias que producen tiaminasa (p. ej., pescado crudo). La deficiencia también contribuye a la neuropatía de la quimioterapia.⁵ Se ha comunicado que el déficit de tiamina causa síndrome de taquicardia postural ortostática.

ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE

La deficiencia de tiamina incluso a corto plazo puede dar lugar a encefalopatía de Wernicke, un síndrome caracterizado por el desarrollo y progresión insidiosa (en días a semanas) de confusión o delirio, movimientos oculares anómalos y ataxia a las 2 semanas de haberse agotado las reservas de tiamina, especialmente en pacientes gravemente enfermos. La encefalopatía aparece más frecuentemente en el seno de mala alimentación y vómitos prolongados en pacientes con abuso crónico de alcohol. Basándose en los cambios anatomopatológicos descubiertos en autopsias, solo se detectan antes de la muerte cerca del 25% de los casos. Otros pacientes de riesgo son los que tienen vómitos excesivos de cualquier causa, como cirugía bariátrica,⁶ pacientes con sida o cáncer con caquexia y mala nutrición; o personas con malnutrición crónica.⁷ Los síntomas y signos de encefalopatía de Wernicke reflejan la disfunción preferente de las regiones encefálicas que tienen una alta demanda de tiamina, un cofactor en los ciclos productores de energía, incluyendo la barrera hematoencefálica, el tálamo anterior y centromediano, los cuerpos mamilares, la sustancia gris periacueductal, los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores, y el suelo del cuarto ventrículo. Los cambios anatomopatológicos más frecuentes en estas regiones son tumefacción neuronal y hemorragias microscópicas, seguidos de gliosis. Menos frecuentemente se afectan también la corteza cerebral y el hipotálamo. La deficiencia de actividad de α -cetoglutamato deshidrogenasa en los astrocitos conduce a activación microglial y toxicidad glutamatergica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La tríada completa de cambios del estado mental, movimientos oculares anómalos y ataxia aparece solo en cerca de un tercio de los casos. Los síntomas agudos pueden provocarse si se administra glucosa intravenosa (i.v.) o se dan alimentos antes de aportar tiamina. Puesto que la anamnesis no puede obtenerse hasta que cede la confusión del paciente, deben buscarse signos físicos de alcoholismo crónico (p. ej., ginecomastia, angiomas cutáneos, eritema facial, ascitis, ictericia) (caps. 137 y 143).

Los cambios del estado mental varían desde alteración leve de la memoria o inatención hasta delirio, a menudo con apatía o abulia. Las anomalías de los movimientos oculares consisten en nistagmo, desconjugación de la mirada y parálisis de la mirada (vídeo 388-1). La ataxia puede afectar a las extremidades (las piernas más que los brazos), el tronco y la marcha especialmente en pacientes alcohólicos. Los pacientes no alcohólicos son más propensos a tener disfunción ocular (vídeo 388-2).⁸ Los pacientes con encefalopatía de Wernicke también pueden presentar disfunción autónoma e hipotalámica, con bradicardia e hipotermia, así como edema de papila, neuropatía óptica, crisis epilépticas y mioclonías.

En los pacientes sintomáticos, la resonancia magnética (RM) ponderada en T₂ puede ser normal, pero a menudo muestra un aumento simétrico de señal debido a edema o hemorragia en las zonas afectadas, principalmente en el tálamo periventricular, las regiones periacueductales del suelo del cuarto ventrículo o el cerebelo, y los cuerpos mamilares.⁹ Si un paciente está demasiado enfermo para la realización de RM, la tomografía computarizada (TC) es una alternativa, aunque tiene menos sensibilidad (fig. 388-1). Son frecuentes los niveles bajos de tiamina (< 50 mg/ml), aunque pueden ser normales en cerca del 10% de los casos. Puesto que la deficiencia de tiamina altera el metabolismo de los hidratos de carbono, los niveles séricos de lactato y piruvato pueden estar elevados.

SÍNDROME DE KORSAKOFF

El síndrome de Korsakoff se hace evidente hasta en un 80% de los pacientes que sobreviven a la encefalopatía de Wernicke. Es más probable que siga en el seno de alcoholismo que de deficiencia nutricional pura, lo que implica un mecanismo sinérgico que puede deberse a episodios repetidos de privación alcohólica con neurotoxicidad asociada por glutamato debida a la falta de tiamina. Los principales hallazgos anatomopatológicos aparecen en el sistema límbico, especialmente en los cuerpos mamilares, la amígdala, y el tálamo dorsomedial y anterior. La afectación cortical puede estar relacionada con la neurotoxicidad del alcohol más que con la deficiencia de tiamina.

A medida que mejoran la confusión y el delirio del síndrome de Wernicke, se hace evidente un estado amnésico en el cual los pacientes a menudo no son conscientes de su afectación de la memoria. El síndrome de Korsakoff se puede identificar con fiabilidad solo cuando los pacientes pueden colaborar para la realización de las pruebas neuropsicológicas tras la resolución del estado confusional agudo y de delirio global. Se caracteriza por amnesia episódica anterógrada y retrógrada desproporcionada, confabulación transitoria y alucinaciones. Ocasionalmente se presenta psicosis de Korsakoff clínica o anatomopatológicamente sin episodios documentados de encefalopatía de Wernicke, quizás porque esta fue subclínica o no se reconoció.

TABLA 388-1 RESUMEN DE LAS DEFICIENCIAS DE VITAMINAS Y MINERALES

DEFICIENCIAS DE VITAMINAS Y MINERALES	SÍNDROMES NEUROLÓGICOS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	TRATAMIENTO	CAUSAS (ADEMÁS DE MALNUTRICIÓN)
A (retinol)	Ceguera por lesión retiniana o corneal	Campos visuales, agudeza visual Nivel sérico < 30-65 µg/dl	30.000 UI de vitamina A al día × 1 semana o 60.000 µg × 2 días, repetidos en 2 semanas	Hipotiroidismo, diabetes, insuficiencia renal o hepática
B ₁ (tiamina)	Encefalopatía de Wernicke: ataxia, nistagmo, oftalmoparesia, confusión, delirio Síndrome de Korsakoff: amnesia, confabulación Beriberi: neuropatía axónica	RM: lesiones simétricas en mesencéfalo (zona periacueductal), protuberancia, hipotálamo, tálamo, cerebelo RM: necrosis de cuerpos mamilares, tálamo dorsomedial y anterior Pruebas de conducción nerviosa: disminución de amplitud Nivel de tiamina sérica < 20 ng/dl Disminución de transcetolasa eritrocítica	Prevención con 100 mg/día p.o. antes y 1 año después de cirugía bariátrica, 100 mg i.v. antes de la administración de glucosa o de alimentación tras inanición Trate la encefalopatía de Wernicke con tiamina 100-500 mg i.v. o i.m. al día, 5 días o hasta que se establezca la mejoría y después 100 mg/día p.o. Antioxidantes (N-acetilcisteína)	Alcoholismo, cirugía bariátrica u otra cirugía digestiva mayor, vómitos prolongados, hemodiálisis, tratamiento diurético de la insuficiencia cardíaca, caquexia, 5-fluorouracilo y otros bloqueantes de la producción de fosfato de tiamina
B ₃ (niacina)	Pelagra: confusión, demencia, debilidad, ataxia, espasticidad, mioclonías, glositis, dermatitis, fotosensibilidad	NAD eritrocítico, niacina plasmática, N1-metilnicotinamida urinaria	Ácido nicotínico, 50 mg p.o. tres veces/día o 25 mg i.v. tres veces/día; nicotinamida, 50-100 mg i.m. o p.o. tres veces/día	Alcoholismo, dieta basada en maíz o cereales, síndrome de Hartnup, síndrome carcinoide
B ₅ (ácido pantoténico)	Disestesias, parestesias en los pies	Deficiencia de coenzima A	5 mg/día p.o.	Malnutrición grave
B ₆ (piridoxina)	Neuropatía, ataxia sensitiva, depresión Epilepsia del lactante y del adulto por deficiencia de piridoxina	PLF plasmático < 27 nmol/l; ácido 4-piridóxico urinario < 3 nmol ↑ homocisteína tras sobrecarga con metionina ↑ α-AASA en orina, plasma o LCR	50-100 mg/día p.o. para neuropatía (uso preventivo si toma antagonistas de B ₆) 100-200 mg/día en epilepsia del adulto	Diverticulosis, isoniacida, cicloserina, otros antagonistas Defectos genéticos de antiquinina (aldehído deshidrogenasa), de síntesis de piridoxal
B ₁₂ (cobalamina)	Mielopatía con paraparesia espástica y ataxia sensitiva, neuropatía periférica, neuropatía óptica, pérdida de memoria, demencia; contribuye indirectamente a accidente cerebrovascular	Nivel sanguíneo < 200 pg/ml ↑ ácido metilmalónico > 145 nmol/l Anticuerpos antifactor intrínseco Anemia megaloblástica (médula ósea) Potenciales evocados somatosensitivos retrasados ↑ homocisteína, total > 12,5 µmol/l	B ₁₂ i.m., 1.000 µg/día durante 1 semana, después semanalmente durante 1 mes, y luego mensualmente; o B ₁₂ oral, 1.000 µg/día; o B ₁₂ nasal 500 µg semanalmente de por vida si hay absorción anómala, 50-100 µg/día si hay absorción normal	Aclorhidria, anemia perniciosa, resección gástrica o ileal, síndrome de asa ciega, enfermedad celíaca, infección por el VIH, anestesia por óxido nítrico (especialmente abuso), tenia del pescado, dieta vegana
D (calciferol)	Miopatía proximal, a menudo dolorosa; deterioro cognitivo Compresión secundaria de la médula espinal, plexos o nervios periféricos por raquitismo u osteomalacia	Nivel de 25-(OH) vitamina D ₃ < 10 ng/ml en orina Calcio sérico ↑ PTH > 54 pg/ml Osteopenia/osteoporosis en la densitometría ósea	Suplementos diarios de 400 UI de colecalciferol (D ₃) o 50.000 UI de ergocalciferol (D ₂) tres veces/semana si hay malabsorción; use nivel sanguíneo o excreción urinaria de calcio para ajustar (debe ser > 100 mg/día)	Falta de exposición a la luz solar, incluido uso de protección solar; uso crónico de fármacos antiepilépticos
E (tocoferol)	Ataxia espinal y cerebelosa, signo de Babinski, oftalmoplejía, neuropatía periférica, retinopatía pigmentaria	Nivel de vitamina E < 2,5 mg/l (normal, 6-15 con nivel normal de lípidos) ↑ niveles de lipoproteína β, anticuerpos anti gliadina Análisis genético para excluir otras ataxias espinocerebelosas como ataxia de Friedreich	Suplementos de 6-800 UI o 5-10 mg/kg dos veces/día, para la ataxia de causa genética, α-tocoferol hidrosoluble 200 mg/kg/día o i.m. para malabsorción hasta el nivel sérico normal	Atresia biliar, enfermedad celíaca. Genéticas: ↓ proteína transportadora de α-tocoferol (8q13), de proteína microsómica de transferencia de triglicéridos
Folato	Demencia, deficiencia de B ₁₂ , accidente cerebrovascular	↑ homocisteína, nivel plasmático < 2,5 µg/l	1 mg tres veces/día hasta nivel normal, después mantenimiento con 1 mg/día Embarazo: 1-4 mg/día durante el primer trimestre si toma un antagonista de folato o con riesgo de defectos del tubo neural	Malabsorción o uso de fármacos antagonistas (metotrexato) o antiepilépticos
K (fitonadiona)	Hemorragia intracraneal	Elevación de INR o TP	Fitonadiona i.m. en el nacimiento, vitamina K materna el último mes del embarazo	Uso de fármacos que aumentan el metabolismo (p. ej., fenitoína)
Cobre	Mielopatía, neuropatía	Cu sérico < 75 µg/dl, ↓ Cu urinario, ceruloplasmina < 23 mg/dl RM: ↑ señal en la médula cervical, columna dorsal, en T2 Mutación en el gen ATP7A (enfermedad de Menkes)	Cu elemental, 8 mg/día p.o. o 2 mg/día i.v. la 1.ª semana, 6 mg/día la 2.ª semana, 4 mg/día la 3.ª semana, 2 mg/día continuados en malabsorción Enfermedad de Menkes: 250 µg de histidinato de cobre 2 veces/día s.c., 1-2 mg en multivitamínicos tras cirugía bariátrica	Enfermedad de Wilson, enfermedad de Menkes, alcoholismo, malabsorción, derivación gástrica, toxicidad por cinc
Magnesio	Crisis epilépticas, encefalopatía	Magnesio sérico < 1,5 mg/dl, corrija para albúmina baja	Sulfato de magnesio i.v. o p.o. hasta el nivel normal Evite fármacos que consumen magnesio	Alcohol, especialmente cerveza
Potasio	Debilidad muscular crónica, aguda	Potasio sérico < 3,5 mEq/l, ECG	KCl i.v. o p.o. hasta normalización	Uso de diuréticos, bulimia

AASA, semialdehído aminoapírico; ECG, electrocardiograma; i.m., intramuscular; INR, índice normalizado internacional; i.v., intravenoso; LCR, líquido cefalorraquídeo; NAD, nicotinamida adenina dinucleótido; PLF, piridoxal-5-fosfato (coenzima activa de piridoxina); p.o., vía oral; PTH, hormona paratiroidea; RM, resonancia magnética; s.c., subcutáneo; TP, tiempo de protrombina.



FIGURA 388-1. Tomografía computarizada del encéfalo que muestra hipodensidades talámicas bilaterales características de la encefalopatía de Wernicke.

El déficit de memoria, que impide el aprendizaje de nueva información o la adquisición de nuevos recuerdos, es desproporcionadamente grave en relación con otros aspectos de la función cognitiva. Por ejemplo, el estado de alerta, la atención, la interacción social y el aprendizaje motor (memoria procedimental) generalmente están bien preservados. Puede existir desorientación leve en relación con el tiempo y el espacio, y en ocasiones están presentes apatía y otros cambios emocionales. En ocasiones existe confabulación en las primeras semanas tras la encefalopatía de Wernicke, que consiste en la intrusión de errores en respuesta a preguntas debidos a la invención de hechos sin intención de engaño. Dado que probablemente es un mecanismo compensador, generalmente disminuye con el tiempo. Las pruebas neuropsicológicas con frecuencia demuestran cambios emocionales y problemas leves en la función ejecutiva, que son indicativos de afectación del lóbulo frontal.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento profiláctico con tiamina (es decir, más de 100 mg/día) del paciente de riesgo y su reposición a tiempo (v. tabla 388-1) pueden prevenir o tratar la encefalopatía de Wernicke, así como el beriberi.¹⁰ En la fase aguda se recomiendan dosis altas de tiamina i.v. o intramuscular (i.m.) para evitar cualquier problema de deglución o absorción, lo que llevará rápidamente —a menudo en horas— a una resolución completa del nistagmo y la paresia oculomotora, seguida de la ataxia y finalmente de los cambios del estado mental atribuibles a la deficiencia de tiamina. También se debe poner tratamiento sustitutivo con magnesio (cap. 111) y sodio si son deficitarios.

Sin embargo, muchos pacientes alcohólicos pueden tener ataxia y disfunción cognitiva residuales, como alteración de la memoria, debido a los efectos tóxicos del alcohol por sí mismo. Por ello, aproximadamente el 50% de los pacientes tratados mueren a los 8 años.¹¹ Puesto que el síndrome de Korsakoff no responde al tratamiento sustitutivo con tiamina, es esencial la prevención mediante el reconocimiento a tiempo de la encefalopatía de Wernicke. Sin tratamiento, la encefalopatía de Wernicke es mortal en el 90% de los casos, con una tasa de mortalidad entre los casos conocidos del 25%.

Deficiencia de cobalamina (vitamina B₁₂)

La cobalamina está implicada en las vías de la metionina que regulan la mielinización durante el desarrollo y el mantenimiento de la mielina durante la vida (cap. 205). La deficiencia da lugar a una enfermedad combinada de sistemas (neuropatía periférica y degeneración de la médula espinal) o a degeneración combinada subaguda de los tractos posteriores (sensitivos) y laterales (motores) (es decir, mielopatía). Los tractos medulares disfuncionales dan lugar a una alteración de la sensibilidad posicional y vibratoria, y a paraparesia espástica.

La deficiencia de cobalamina debida a ingesta dietética inadecuada (p. ej., dieta vegana durante varios años) es infrecuente, ya que se almacena en la grasa y se encuentra en muchos alimentos, especialmente en la proteína animal. La deficiencia de cobalamina (cap. 155) es más frecuente en los individuos mayores de 60 años debido a que la prevalencia de gastritis atrófica (cap. 130) y aclorhidria aumenta en los individuos mayores.¹² El uso a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones también puede causar la misma falta de factor intrínseco gástrico y la necesidad de suplementos de vitamina B₁₂. Una causa más frecuente en los últimos años es la cirugía de derivación

(en Y de Roux, no restrictiva) para la pérdida de peso. La toxicidad del óxido nítrico («gas de la risa»), que generalmente es ilícito cuando se usa en lugar de la administración de un anestésico, puede causar deficiencia de cobalamina por la inactivación de la enzima dependiente de cobalamina metionina sintasa. El tratamiento a largo plazo de la diabetes con metformina también puede reducir los niveles de B₁₂. Los niveles bajos de vitamina B₁₂ se han asociado con un aumento de niveles de homocisteína, pero no se ha establecido su relación con enfermedad vascular o demencia vascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La desmielinización de las columnas dorsales causa pérdida propioceptiva, que puede dar lugar a ataxia sensitiva debida a la pérdida de sensibilidad posicional en los pies. El signo de Romberg (incapacidad para mantener el equilibrio con los ojos cerrados) distingue la ataxia sensitiva de la cerebelosa. Casi siempre está presente una neuropatía periférica axónica que causa entumecimiento y hormigueo en las manos y los pies. Finalmente se afecta también la función motora nerviosa. El nervio óptico es el nervio craneal que con más frecuencia está afectado, pero también se ha comunicado neuropatía vagal. Los signos de afectación cerebral son pérdida de memoria, cambios de personalidad, y ocasionalmente alucinaciones y psicosis. Pueden estar presentes encefalopatía y demencia, pero la deficiencia de B₁₂ puede ser un fenómeno secundario en un paciente con otra causa de alteración de la memoria, o pueden coexistir ambos trastornos sin una relación causal. Pueden estar presentes anomalías neurológicas sin anemia, aunque esta es grave en el 20% de los pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂. Los síntomas generalmente progresan de forma lenta, pero pueden aparecer rápidamente tras la exposición a anestesia con óxido nítrico en individuos con deficiencia de cobalamina subclínica preexistente.

DIAGNÓSTICO

Los niveles séricos de vitamina B₁₂ generalmente son bajos (< 300 pg/ml), pero es infrecuente que sean normales en los pacientes sintomáticos. En estos casos, los niveles séricos de ácido metilmalónico y de homocisteína son pruebas complementarias útiles porque aumentan como resultado de la alteración de las reacciones dependientes de cobalamina. La anemia perniciosa (cap. 155) es grave en cerca del 20% de los pacientes. Sin embargo, tanto el hematocrito como el volumen corpuscular medio en ocasiones son normales debido a que los efectos hematológicos de la deficiencia de cobalamina pueden estar parcialmente enmascarados por los suplementos de folato.

En ocasiones, en personas normales existen niveles bajos de cobalamina, especialmente en ancianos en los que la demencia, la polineuropatía periférica y la mielopatía pueden deberse a una miríada de causas. Por ello, un nivel bajo de cobalamina puede reflejar una mala nutrición o absorción más que ser la causa de estos trastornos. El diagnóstico etiológico se confirma definitivamente por la mejoría clínica tras el tratamiento con cobalamina, que generalmente comienza después de varias semanas y puede continuar hasta 1 año.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento generalmente comienza con inyecciones subcutáneas o i.m. diarias de 500-1.000 µg de cobalamina durante 1 semana y después semanal durante 1 mes. En ese momento, generalmente es suficiente un suplemento oral con 50-100 µg diarios de cianocobalamina en los pacientes con aclorhidria u otras causas de malabsorción; en los pacientes con anticuerpos antifactor intrínseco deben administrarse 1.000 µg diarios. Las formas sublinguales, en parche transdérmico y en gel nasal (500 µg/semana) no se han estudiado adecuadamente. La anemia puede corregirse con altas dosis sustitutivas de folato, pero la lesión neurológica progresará a menos que se administre vitamina B₁₂.

PRONÓSTICO

Los síntomas neurológicos, especialmente las parestesias, mejoran característicamente en cierta medida en los primeros 3 meses tras conseguir unos niveles séricos adecuados de B₁₂. A menudo persisten el entumecimiento y la arreflexia, en especial si el tratamiento fue tardío. Si no existe mejoría alguna, es probable que exista otra deficiencia aparte de la vitamina B₁₂, como déficit de cobre, o bien mielopatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De manera similar, los suplementos de vitamina B₁₂ no influyen en el rendimiento cognitivo en las personas de edad avanzada con hiperhomocisteinemia sin evidencia de déficit de B₁₂.¹³

Deficiencia de folato

El folato es una coenzima importante para el metabolismo de los ácidos nucleicos y los aminoácidos (cap. 205). La deficiencia materna explica un 50% de los niños nacidos con defectos del tubo neural y puede causar problemas neurológicos más sutiles. Los errores innatos del metabolismo del folato causan crisis comiciales y discapacidad intelectual, especialmente cuando no existen antecedentes de lesión del parto. Otros signos son retraso psicomotor, autismo, discinesias e irritabilidad. En adultos, la deficiencia de folato, junto con otros déficits de vitaminas B, puede causar neuropatía óptica retrobul-

bar. La deficiencia de folato también da lugar a niveles elevados de homocisteína, que se asocia con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular. Los pacientes con deficiencia genética de folato debida a déficit de metilentetrahidrofolato reductasa, que convierte el folato ingerido en el cofactor metabólico activo, tienen un riesgo aumentado de hemorragia intracerebral.

Los suplementos de harina con folato han reducido en gran medida el riesgo de deficiencia, y ahora se prescriben suplementos de folato a todas las mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deberían tratarse antes del embarazo si tienen algún trastorno que predisponga a la deficiencia de folato, como el uso de antiepilépticos.

La deficiencia de folato también conduce a anemia megaloblástica (cap. 155). Antes de la corrección de la anemia megaloblástica con folato solo, deben comprobarse los niveles de vitamina B₁₂ para evitar una lesión neurológica en desarrollo resultante de una deficiencia de cobalamina no reconocida. El déficit de folato se trata con 1 mg tres veces al día durante 1 mes, seguido de 1 mg al día. Sin embargo, la recuperación de las concentraciones séricas de folato y homocisteína a los valores normales no ha demostrado beneficio para prevenir el deterioro cognitivo progresivo, prevenir el accidente cerebrovascular ni reducir los episodios vasculares adversos, excepto en los pacientes con homocisteinemia clásica (cap. 198).

Deficiencia de piridoxina (vitamina B₆)

La piridoxina es una coenzima en múltiples reacciones implicadas en la gluconeogénesis, la biosíntesis de neurotransmisores y el metabolismo de los aminoácidos, los ácidos nucleicos y los lípidos. La deficiencia de piridoxina puede estar causada por defectos genéticos, como una antiquitina defectuosa que conduce a un aumento de utilización de piridoxina. En los adultos, los niveles séricos bajos de piridoxina se toleran bien, de modo que la deficiencia sintomática es infrecuente. Sin embargo, puede existir déficit sintomático en el seno de insuficiencia renal (cap. 121), diálisis (cap. 122) o cirrosis (cap. 144), o con fármacos como isoniácida para el tratamiento antituberculoso (cap. 308) o hidralacina para la insuficiencia cardíaca (cap. 53) si los pacientes no reciben suplementos concomitantemente. También se observa deficiencia con la malnutrición extrema, especialmente con las dietas que constan predominantemente de arroz blanco.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La deficiencia prolongada de piridoxina causa una neuropatía periférica axónica dolorosa que conduce a debilidad y ataxia sensitiva. Algunos pacientes tienen engrosamiento cutáneo, dermatitis seborreica o glositis, que puede parecerse a la pelagra. Los niveles séricos de la forma activa de piridoxina, piridoxal 5'-fosfato, y los niveles urinarios del metabolito ácido 4-piridóxico son bajos. Las pruebas complementarias son los estudios de conducción nerviosa, que muestran una amplitud significativamente reducida en los potenciales de acción sensitivos y motores con tiempos de velocidad de conducción normales, característico de una neuropatía axónica.

En la epilepsia causada por déficit de piridoxina, las crisis comienzan en el período neonatal y pueden persistir, junto con deterioro intelectual. El electroencefalograma muestra un patrón muy desorganizado con actividad de frecuencia lenta y abundantes picos multifocales generalizados similar a la hipsarritmia. La deficiencia de piridoxina en el embarazo puede estar causada por hiperémesis de la gestación e infrecuentemente puede producir enfermedad neurológica en el niño, pero no se recomiendan los suplementos rutinarios en todos los embarazos.

La toxicidad debida a exceso de ingesta de piridoxina (> 200 mg/día), que es consecuencia de competición entre la forma inactiva de la piridoxina y la forma activa piridoxal-5'-fosfato, conduce a una ganglioneuropatía, que se manifiesta con síntomas sensitivos puros con pérdida sensitiva, ataxia, arreflexia y presencia de signo de Romberg. Sin embargo, este síndrome, que puede ser consecuencia de sobredosis de suplementos vitamínicos, en general es menos frecuente que la enfermedad neurológica relacionada con deficiencia.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes en los que se desarrollan síntomas de deficiencia de piridoxina o que toman antagonistas de piridoxina deben recibir suplementos (50-100 mg al día). Los niños con epilepsia dependiente de piridoxina requieren suplementos inmediatos y de por vida con al menos 100 mg de piridoxina al día. Se está probando el tratamiento génico antisentido contra el gen mutante.

Para la toxicidad por piridoxina, simplemente detener el exceso de ingesta oral de la vitamina finalmente revertirá la lesión. La única excepción es si se ha administrado una dosis i.v. muy grande, en tal caso la neuropatía no es reversible.

Otras vitaminas B

B₂ (riboflavina)

Las reacciones de oxidación-reducción requieren flavinas, que están presentes en los productos lácteos, la carne, el pescado, las verduras, y el pan y los cereales enriquecidos. Por ello, las deficiencias son infrecuentes, pero algunas miopatías mitocondriales hereditarias responden a los suplementos de esta vitamina.

B₃ (niacina)

La pelagra es un complejo sintomático que comprende dermatitis fotosensible, delirio o demencia, neuropatía y diarrea. Aparece en pacientes con malabsorción o sometidos a diálisis. El síndrome puede confundirse con la abstinencia alcohólica (*delirium tremens*) o con psicosis.¹⁴ La pelagra también se observa en el síndrome de Hartnup, una insuficiencia del transporte de triptófano, el precursor de la niacina, de herencia recesiva. Las deficiencias genéticas causan malformaciones intrauterinas de muchos sistemas orgánicos,¹⁵ pero a menudo es difícil separar los efectos del déficit de niacina de los de otras vitaminas B.

B₅ (ácido pantoténico)

La deficiencia de vitamina B₅ es infrecuente y difícil de demostrar, porque esta vitamina se encuentra en muchos alimentos diferentes y es producida por las bacterias del colon. El síndrome neurológico consiste en una neuropatía de pequeñas fibras con disestesias y parestesias que dan lugar al síndrome de los «pies ardientes».

DEFICIENCIA DE VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Deficiencia de vitamina E (tocoferol)

Aunque la vitamina E está compuesta por varios tocoferoles, la forma α es la biológicamente activa en humanos y se encuentra en la mayoría de los alimentos (aceites vegetales, verduras de hoja). Debido a su amplia distribución, la deficiencia casi nunca se debe a un consumo dietético inadecuado (malnutrición). En su lugar, la deficiencia de vitamina E es consecuencia de malabsorción prolongada en el contexto de enfermedad biliar y pancreática (caps. 146 y 135), fibrosis quística (cap. 83), enfermedad celíaca (cap. 131), enfermedad de Crohn (cap. 132), resección extensa de intestino delgado y síndrome de asa ciega (cap. 131). En las formas hereditarias, la deficiencia de vitamina E se asocia con defectos en el gen de la proteína de transferencia de α -tocoferol del cromosoma 8q12.3 (proteína de unión a la vitamina) o de la absorción de los lípidos (hipolipoproteinemia y abetalipoproteinemia).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones neurológicas de la deficiencia de vitamina E comprenden un síndrome espinocefaloso con ataxia de la marcha o de las extremidades (dismetría); alteraciones de los movimientos oculares (nistagmo o trastornos de la mirada conjugada); pérdida de sensibilidad vibratoria y posicional (ataxia sensitiva) o pseudoatetosis; neuropatía sensitiva distal con hiporreflexia, y, poco frecuentemente, deterioro cognitivo, miopatía o ceguera debida a retinopatía.¹⁶

Los niveles séricos de vitamina E pueden variar con los niveles de lípidos en el suero. Especialmente en pacientes con hiperlipidemia extrema, como en la colestasis, el cociente vitamina E:colesterol será más fiable que el nivel absoluto de vitamina E.

Aunque generalmente no es tóxica, la ingesta excesiva de vitamina E causa hemorragia, incluido infarto hemorrágico, en adultos, probablemente debido a sus efectos sobre la función plaquetaria. Durante el embarazo, las dosis elevadas de vitamina E pueden interferir en la oxidación en el feto y causar retraso del crecimiento.

TRATAMIENTO

Tto

La cantidad requerida de sustitución con vitamina E depende de la causa de la deficiencia. Los síndromes de malabsorción requieren 1.000-2.000 mg al día en lactantes y 100 mg/kg/día (10-20 g) en adultos y se considera que 300 mg diarios es una suplementación adecuada después de la cirugía bariátrica. Las causas genéticas pueden tratarse con 5-10 g/día. Para la vitamina E, 1 mg es equivalente a 1,49 UI. Probablemente, los suplementos vitamínicos no sean beneficiosos en los trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer.

Deficiencia de vitamina D (calciferol)

La deficiencia de vitamina D se está diagnosticando con más frecuencia debido al estímulo del cribado en el contexto de la atención primaria (cap. 205). Es consecuencia de una exposición inadecuada a la luz solar, insuficiencia dietética o malabsorción causada por enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal o resección extensa de intestino delgado. Los complejos multivitamínicos contienen de media 400 UI de D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalfiferol) combinadas, mientras que 20 min de exposición corporal completa al sol del verano aporta 10.000 UI de D₃, la forma que se utiliza en el organismo. La deficiencia de vitamina D causa raquitismo en los niños y osteomalacia (cap. 231) en los adultos. La remodelación ósea puede llevar a compresión de las raíces o la médula espinal (cap. 372) debido a los cambios en los cuerpos y agujeros vertebrales. La falta abrupta de vitamina D causa hipocalcemia con hiperparatiroidismo secundario (cap. 232). La hipocalcemia, a su vez, puede causar tetania, encefalopatía y convulsiones generalizadas. El déficit también causa una miopatía proximal (debido a la alteración de la entrada de calcio o la producción de actina y troponina) que afecta más a las extremidades inferiores y la cintura pélvica que a los brazos, y que puede

llevar a un patrón peculiar de la marcha como resultado de la debilidad y el temor a caerse. Esta miopatía se asocia con trastornos del sueño y fibromialgia sin debilidad. La deficiencia de vitamina D también se asocia con un incremento de la incidencia de Alzheimer y de demencia de todas las causas. El déficit prenatal puede producir autismo y esquizofrenia en los niños. Los receptores de vitamina D se encuentran en la sustancia negra, por lo que la deficiencia puede dar lugar a una progresión más rápida de la enfermedad de Parkinson.

La vitamina D interviene en la modulación inmunitaria de los linfocitos T reguladores, lo que puede explicar la relación de su deficiencia con el inicio más precoz, la prevalencia más alta, la tasa de recidiva más elevada y las manifestaciones más graves de la esclerosis múltiple (cap. 383). Otras enfermedades autoinmunitarias, como la narcolepsia (cap. 377), son más frecuentes en pacientes con bajas concentraciones de vitamina D.

Los individuos cuya absorción dietética es normal requieren 400-600 UI (10-15 µg) de vitamina D₃ diarias, pero las personas con malabsorción pueden necesitar más del doble de esa cantidad. No se recomienda la dependencia de la luz solar debido a los riesgos de cáncer de piel (cap. 193), así como a la variabilidad personal en la exposición ambiental. Las dosis de los suplementos dependen del grado de deficiencia, y en los pacientes cuya concentración de 25-OH-calciferol es muy baja (< 20 ng/ml) se administran dosis altas de ergocalciferol (D₂) (50.000 UI, 1,25 mg/semana) durante 8 semanas, seguidas de 400 a 800 UI/día de colecalciferol (D₃). A los pacientes con malabsorción se les deben administrar 1.000 UI diarias de forma indefinida. Las concentraciones séricas deben controlarse después de alcanzar, al menos, 20 ng/ml. Se están efectuando ensayos clínicos para determinar si los suplementos de vitamina D pueden proteger del desarrollo de neuropatía a los pacientes en tratamiento con quimioterapia neurotóxica.

La toxicidad por exceso de absorción de vitamina D, como se observa en la sarcoidosis (cap. 89) o en otros trastornos granulomatosos o por ingesta excesiva, es infrecuente. Al igual que los estados deficitarios, la toxicidad por vitamina D causa dolor muscular y óseo (cap. 232). Las dosis muy altas se han relacionado con un aumento del riesgo de caídas.

Deficiencia de vitamina A

La deficiencia de vitamina A, que es necesaria para la unión con opsina y la producción del neurotransmisor retiniano rodopsina, produce una alteración del desarrollo fetal. En los adultos, la ausencia de retinol o retinoides y carotenoides afecta a la visión en condiciones de baja luminosidad. En la abetalipoproteinemia, en la cual también se carece de vitamina E, puede existir ceguera completa (cap. 195). La capacidad gustativa también está afectada, y pueden aparecer lesiones cutáneas y corneales. Ocasionalmente, su deficiencia se ha asociado con aumento de la presión intracraneal en niños. Para que aparezca un déficit de vitamina A debe existir una malabsorción muy prolongada, porque esta vitamina liposoluble tiene grandes depósitos corporales.

La toxicidad por vitamina A es infrecuente, pero puede aparecer en los pacientes que usan isotretinoína para el acné o que tienen una ingesta dietética excesiva debido al consumo de hígado (especialmente de mamíferos que se alimentan de pescado, como oso polar, foca y morsa). La toxicidad puede causar hipertensión intracraneal «idiopática» (caps. 180 y 370) con cefalea y papiledema, que lleva a disminución de la visión o incluso ceguera en los casos graves.

Deficiencia de vitamina K

La deficiencia de vitamina K, consecuencia infrecuente de malabsorción, se observa más a menudo en pacientes que tienen afectada la síntesis hepática o que están tomando el antagonista warfarina (cap. 205). La deficiencia de vitamina K causa sangrados excesivos y aumenta el riesgo de hemorragia intracerebral. La enfermedad hemorrágica del recién nacido se previene con la administración rutinaria a todos los recién nacidos de una inyección de vitamina K mejor que mediante los suplementos maternos de 5 mg/día durante el último mes del embarazo. Dado que las concentraciones de vitamina K son difíciles de obtener, para guiar el ajuste de dosis normalmente se utiliza la prueba funcional del índice normalizado internacional.

DEFICIENCIA DE DIVERSOS ELEMENTOS Y NUTRIENTES

Deficiencia de cobre

La deficiencia adquirida de cobre (cap. 205) es infrecuente y puede ser difícil de reconocer. Aparece más a menudo en lactantes prematuros o malnutridos y en pacientes con malabsorción muy prolongada debida a enfermedad celíaca, fibrosis quística (cap. 83), enfermedad de Crohn (cap. 132) o asas intestinales ciegas tras cirugía (p. ej., intervención de Whipple para cáncer pancreático u otras neoplasias malignas, o cirugía de derivación para pérdida de peso). También puede aparecer en pacientes con síndrome nefrótico (cap. 113) y sobrecrecimiento bacteriano intestinal (cap. 131). La deficiencia de cobre también es una consecuencia bien reconocida del aporte excesivo de cinc (a partir de pasta de dientes, crema para heridas o tratamientos herbales para resfriados) o como consecuencia de sobrecarga parenteral durante la hemodiálisis (cap. 122), que regula competitivamente al alza la pérdida de cobre en el intestino.

La complicación neurológica más frecuente de la deficiencia de cobre es una miopatía muy similar clínicamente a la que se observa con la deficiencia de cobalamina. Las características más llamativas son paraparesia espástica y ataxia sensitiva. Habitualmente, también está presente una polineuropatía periférica de tipo axónica insidiosa, inicialmente sensitiva y por último motora. Asimismo, se han comunicado neuropatía óptica con alucinaciones o pérdida visual, mano caída y pie caído. En los pacientes con síntomas sospechosos de déficit de vitamina B₁₂ y concentraciones normales de la misma o que no responden al tratamiento sustitutivo con cianocobalamina, se deben determinar las concentraciones de cobre, así como su excreción urinaria. El tratamiento consiste en suplementos orales de cobre, 8 mg/día con reducción progresiva de 2 mg/semana durante 3 semanas, seguido de mantenimiento con 2 mg/día de por vida. Se debe investigar la exposición excesiva al cinc y detenerla.

La enfermedad de Menkes, una deficiencia de cobre recesiva ligada a X causada por mutaciones en el gen *ATP7A* necesario para su absorción, se caracteriza por discapacidad intelectual grave y cabello ensortijado. El diagnóstico se hace por el hallazgo de niveles séricos bajos de cobre o cambios en el cociente dopamina/noradrenalina. Deben administrarse grandes dosis de cobre-histidina por vía subcutánea (250 mg dos veces al día hasta 1 año de edad, después diariamente hasta los 3 años), pero la mejoría es variable. Los pacientes sobreviven hasta la vida adulta solo si las inyecciones de cobre se inician en el período neonatal.

La enfermedad de Wilson causa toxicidad por el cobre indirectamente. La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación en el gen *ATP7B* que codifica la ceruloplasmina, una proteína transportadora de cobre. Los síntomas derivan de la acumulación excesiva de cobre, principalmente en el hígado y el encéfalo, como resultado de una alteración del transporte y la excreción del cobre. En ocasiones, los síntomas psiquiátricos, como cambios de personalidad, desinhibición, depresión y psicosis, enmascaran las manifestaciones neurológicas como demencia, disartria, corea, temblor y distonía. El depósito de cobre en la membrana de Descemet del ojo causa el característico anillo de Kayser-Fleischer que se observa en el iris en cerca del 95% de los pacientes (v. fig. 200-2). Los niveles de ceruloplasmina sérica son bajos. La acumulación de cobre en el hígado lleva a insuficiencia hepática crónica. La enfermedad de Wilson se trata mediante quelantes del cobre con penicilamina o cinc (cap. 200) y minimizando la ingesta con la dieta.

Otros trastornos nutricionales

La deficiencia de biotina está causada por la falta de la proteína en la dieta, por falta accidental de adición a la nutrición parenteral total o a un trastorno autosómico recesivo que afecta a la biotinidasa, que impide que la biotina sea accesible para su utilización. Las causas genéticas dan lugar a retraso del desarrollo, crisis epilépticas o mioclonos, ataxia y sordera si no se inician suplementos en el período neonatal. Las deficiencias dietéticas conducen a letargo, mialgias y parestesias, además de un exantema.

La deficiencia de yodo conduce a hipotiroidismo (cap. 213), que causa diversos grados de cretinismo.

La dependencia excesiva de una fuente alimentaria robusta (almortas, garbanzos) puede llevar a paraparesia espástica por latirismo debida al ácido oxalildiaminopropiónico, que es un agonista de glutamato neurotóxico. En hombres nigerianos mayores, el tubérculo yuca, que potencia la neurotoxicidad del cianato y el glucósido (cap. 102), causa neuropatía sensitiva, ataxia, atrofia óptica y sordera neurosensorial (*konzo*). En cambio, las mujeres y los niños desarrollan espasticidad, posiblemente por la misma toxina. La esclerosis lateral amiotrófica y el complejo demencia-Parkinson de Guam probablemente están causados por toxinas de cica en la harina. Se supone que las epidemias ocasionales en las que se combinan toxinas como el alcohol o el tabaco con malnutrición y que responden clínicamente a suplementos de vitamina B reflejan deficiencias de diversos nutrientes. Son ejemplos la neuropatía jamaicana de Strachan y la ambliopía con neuropatía óptica por tabaco-alcohol cubana.

TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL ALCOHOL

El alcohol (cap. 30) es responsable de un amplio espectro de trastornos neurológicos. De forma extrema, puede causar demencia, degeneración cerebelosa, neuropatía óptica y polineuropatía periférica irreversibles. Estos síndromes son «dependientes de la dosis», en el sentido de que una mayor duración y cantidad de consumo de alcohol producen complicaciones más serias.¹⁷ Las deficiencias de vitaminas B y los trastornos electrolíticos, combinados con un consumo excesivo de alcohol, también contribuyen a la enfermedad neurológica. Los estados de intoxicación y abstinencia pueden ocultar otras enfermedades graves, como el síndrome de desmielinización osmótica y la encefalopatía de Wernicke, retrasando así su tratamiento.

La intoxicación aguda puede variar desde euforia leve hasta disfunción vestibular y cerebelosa, y hasta coma y muerte. La intoxicación también puede afectar al juicio y la coordinación, contribuyendo *a posteriori* a accidentes de tráfico, caídas, traumatismos craneales, violencia y otras conductas peligrosas. Después de la ingesta excesiva crónica de alcohol, el cese o la reducción del consumo conducen a abstinencia, que se manifiesta con un síndrome de hiperestimulación con crisis comiciales, temblores, alucinosis e hiperactividad autónoma, y, en ocasiones, *delirium tremens* mortal.

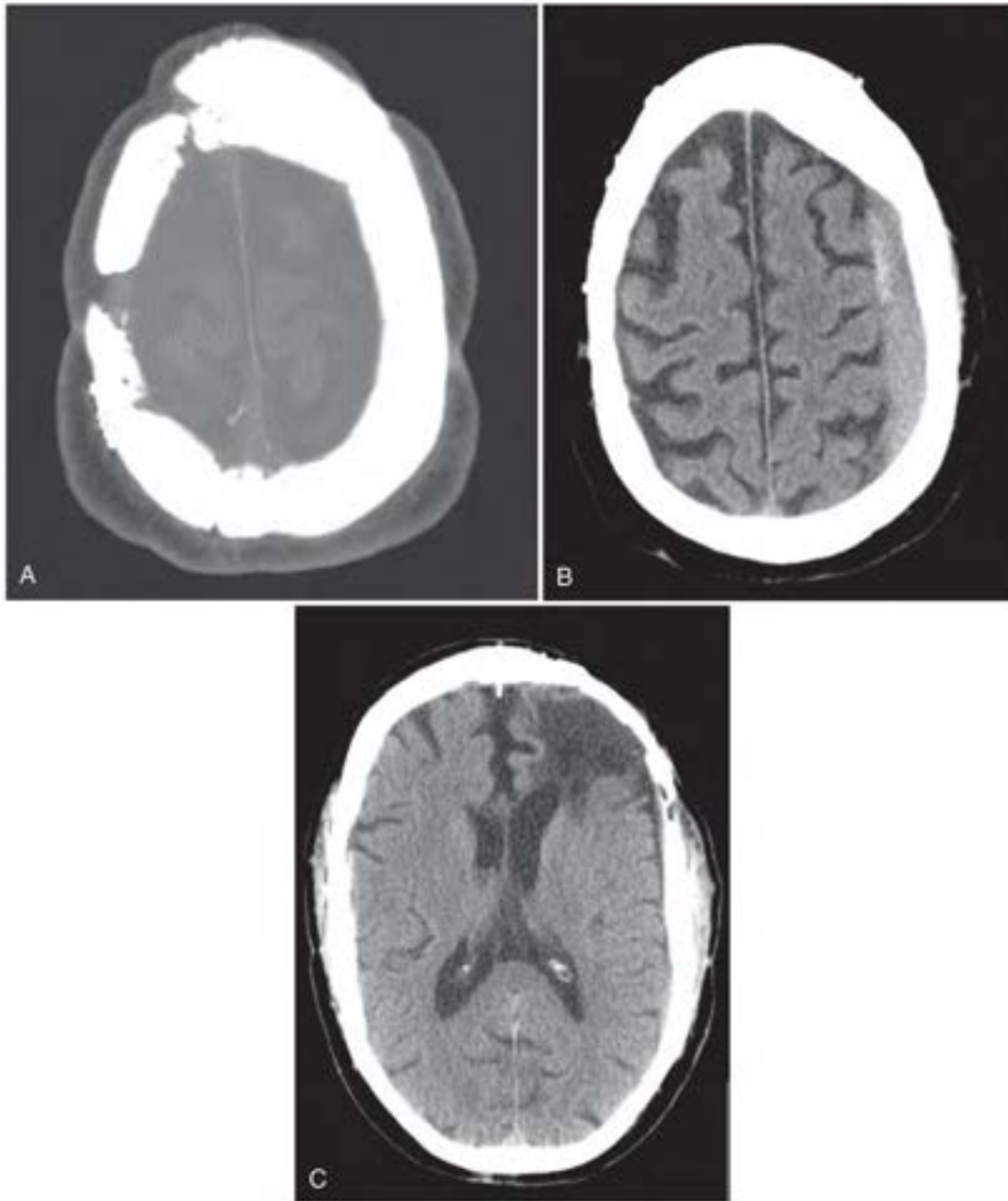


FIGURA 388-2. Complicaciones de traumatismo craneoencefálico remoto y agudo en un paciente alcohólico. Hombre alcohólico ingresado después de una crisis epiléptica sin signos clínicos de traumatismo craneal, debilidad lateralizada ni afasia, pero somnoliento varias horas después de recibir 2 mg de loracepam intravenoso. La tomografía axial computarizada encefálica muestra (A) defecto de craneotomía en el lado derecho, (B) hematoma subdural mixto crónico y agudo en el lado izquierdo, y (C) encefalomalacia frontal izquierda por traumatismo previo.

La toxicidad hepática inducida por alcohol produce encefalopatía hepática y degeneración hepatolenticular. La coagulopatía causada por la hepatopatía o la supresión de la producción de plaquetas aumenta el riesgo de hematoma subdural o intracraneal (fig. 388-2). El síndrome alcohólico fetal refleja la vulnerabilidad del sistema nervioso en desarrollo a los efectos tóxicos del alcohol.

Los signos de intoxicación se correlacionan con los niveles de alcohol en sangre: 50 mg/dl con cambios de personalidad; 150 mg/dl con ataxia, disfunción vestibular y nistagmo; 300 mg/dl con estupor; 400 mg/dl con coma, y hasta 500 mg/dl con depresión respiratoria o apnea. Sin embargo, los efectos varían mucho dependiendo de la cronicidad de la ingesta y la velocidad de incremento de los niveles. Nunca debe asumirse que la intoxicación por sí sola sea la causa de depresión del nivel de conciencia, ya que los alcohólicos tienen un mayor riesgo para otras causas de coma como hemorragia intracraneal (v. fig. 388-2).

Síndromes clínicos específicos

Las crisis epilépticas y el estado epiléptico (cap. 375) pueden ser consecuencia directa de intoxicación, privación, hiponatremia (cap. 108) e hipomagnesemia (cap. 111), o pueden

derivar de un foco epileptógeno debido a traumatismo craneal (v. fig. 388-2; cap. 371) o accidente cerebrovascular (cap. 379) previos. Las crisis comiciales por abstinencia, que preceden a la estimulación autónoma del *delirium tremens* en varias horas, son indicación de observación y tratamiento con benzodiacepinas en el momento de la crisis (p. ej., loracepam 2 mg intravenoso) seguidas de dosis progresivamente descendentes para suprimir los síntomas de abstinencia durante unos 3 días (p. ej., oxacepam, comenzando generalmente con 30 mg/4 h y después reduciendo la dosis según la respuesta del paciente). Incluso en los pacientes con crisis por abstinencia obvias, deben investigarse otras causas de crisis comiciales y tratarse adecuadamente con fármacos antiepilépticos.

La encefalopatía hepática se observa más a menudo en pacientes con cirrosis alcohólica (cap. 144), especialmente en los que tienen varices esofágicas hemorrágicas. Se caracteriza por irritabilidad, alternando con disminución del nivel de conciencia, convulsiones, temblor y asterixis. La encefalopatía puede ser yatrogénica en los pacientes sometidos a protocolos de desintoxicación con dosis pautadas de benzodiacepinas en lugar de administrarlas en respuesta a los síntomas de abstinencia. Aunque el diagnóstico puede confirmarse al revertir temporalmente la encefalopatía con flumazenilo (2 mg i.v.), el tratamiento se centra en intentar reducir el nivel de amoníaco sérico,

generalmente con lactulosa (15-30 ml oral dos veces al día) y antibióticos no absorbibles como rifaximina (550 mg dos veces al día), neomicina (500 mg a 1 g tres veces al día) o metronidazol (250 mg dos a cuatro veces al día). El cierre de las derivaciones portosistémicas espontáneas mediante embolización puede ser eficaz para reducir la encefalopatía intratable en algunos pacientes.

La *demencia*, no el trastorno de la memoria del síndrome de Korsakoff, se desarrolla incluso cuando se mantiene una buena nutrición debido a los efectos neurotóxicos directos e irreversibles del alcohol, aunque las cantidades absolutas de alcohol necesarias para producir demencia no están claras. En los pacientes más jóvenes con demencia, un 10-25% de los casos se atribuyen al alcohol. En los ancianos, el consumo excesivo de alcohol se asocia con un deterioro cognitivo más rápido en comparación con el consumo leve o moderado. La alteración del lóbulo frontal da lugar a disfunción ejecutiva (planificación, razonamiento abstracto) más que a amnesia, que es llamativa en el síndrome de Korsakoff. Las lesiones adicionales por traumatismo craneal, estatus epiléptico y enfermedad cerebrovascular contribuyen al deterioro cognitivo. La aparición de atrofia cerebral es una evidencia adicional del efecto perjudicial del alcohol sobre la corteza y las fibras de la sustancia blanca. Para limitar la degeneración, se aconseja la abstinencia; los tratamientos estándar para la demencia, como la memantina y los inhibidores de la acetilcolinesterasa, no son muy eficaces.

El *síndrome de Marchiafava-Bignami*, que fue descrito por primera vez en estudios *post mortem* de bebedores italianos de vino Chianti, puede aparecer en personas que consumen cualquier tipo de alcohol. Los signos agudos consisten en encefalopatía o coma inespecíficos, anomalías de la marcha, signos piramidales (como debilidad y espasticidad) y muerte. Cuando existe recuperación, la evaluación neuropsicológica posterior puede detectar síndrome de desconexión hemisférica («encéfalo dividido»). Las lesiones anatomopatológicas más graves consisten en desmielinización y necrosis de secciones del cuerpo calloso. Los hallazgos en la RM son aumento de señal en el cuerpo calloso, especialmente en el esplenio, en las imágenes ponderadas en T₂ y en difusión.

La *encefalopatía de Wernicke* y el *síndrome de Korsakoff* (v. anteriormente) se observan en pacientes alcohólicos, especialmente en grandes bebedores, debido a deficiencia de tiamina.

Los *síndromes de desmielinización osmótica* (mielinólisis central y extrapontina) también pueden relacionarse con deficiencia de tiamina, así como con la corrección rápida de la hiponatremia extrema (cap. 108). Los grandes bebedores tienen un mayor riesgo debido a su tendencia a la hiponatremia. La mielinólisis pontina debe sospecharse si persisten la confusión y el delirio a pesar del tratamiento de la abstinencia de alcohol, o si aparecen signos oculares y cerebelosos después de la recuperación de la misma. En la TC se observa afectación de la base de la protuberancia con un patrón no vascular, pero las hipodensidades pueden extenderse rostralmente al tálamo y al mesencéfalo o los ganglios basales (fig. 388-3 y vídeo 388-3).

La *degeneración cerebelosa* y la *ataxia* son consecuencia de la pérdida de células de Purkinje inducida por el alcohol, principalmente en la porción anterosuperior del vermis cerebeloso; los hemisferios cerebelosos están menos afectados. Como resultado, el cuadro clínico es principalmente de ataxia troncal y de la marcha, con marcha inestable con aumento de la base de sustentación e incapacidad para caminar en tándem. Generalmente, los brazos están preservados, sin temblor de intención; si el paciente no tiene intoxicación, el nistagmo y la disartria son infrecuentes. Los hallazgos se exageran por la deficiencia concomitante de tiamina que puede causar encefalopatía de Wernicke. El alcohol puede activar anticuerpos contra las células de Purkinje en los individuos con intolerancia al gluten.

La *neuropatía óptica*, que aparece en el abuso crónico de alcohol grave, se manifiesta con pérdida visual indolora progresiva y algunas veces con alucinaciones visuales como resultado de una lesión de las fibras del nervio óptico. La región macular es la más afectada.

La *neuropatía periférica* (cap. 392) («neuropatía alcohólica») es la complicación neurológica más frecuente del alcoholismo crónico. Es una neuropatía sensitivomotora axónica que causa disfunción de las pequeñas fibras nerviosas, produciendo síntomas sensitivos dolorosos como ardor y parestesias en la planta de los pies. Se desarrolla un entumecimiento con distribución en guante-calcetín, con pérdida de los reflejos aquileos. Finalmente, en algunos pacientes aparece debilidad distal leve. La afectación del sistema nervioso autónomo frecuentemente causa impotencia, así como síntomas urinarios o intestinales. Las pruebas neurofisiológicas revelan un patrón tanto axónico como desmielinizante. Aunque los suplementos de tiamina y piridoxina pueden producir cierta mejoría, sobre todo de las disestesias dolorosas, la resolución completa es infrecuente. Si no se consigue la abstinencia del alcohol, los síntomas persisten, lo que implica que es probable un efecto tóxico directo del alcohol.

Las neuropatías compresivas, especialmente del nervio radial («parálisis del sábado noche») o del nervio peroneo, se producen después de una presión prolongada sobre el nervio mientras el paciente está obnubilado por un consumo intenso de alcohol. La recuperación lleva muchas semanas, pero generalmente es completa.

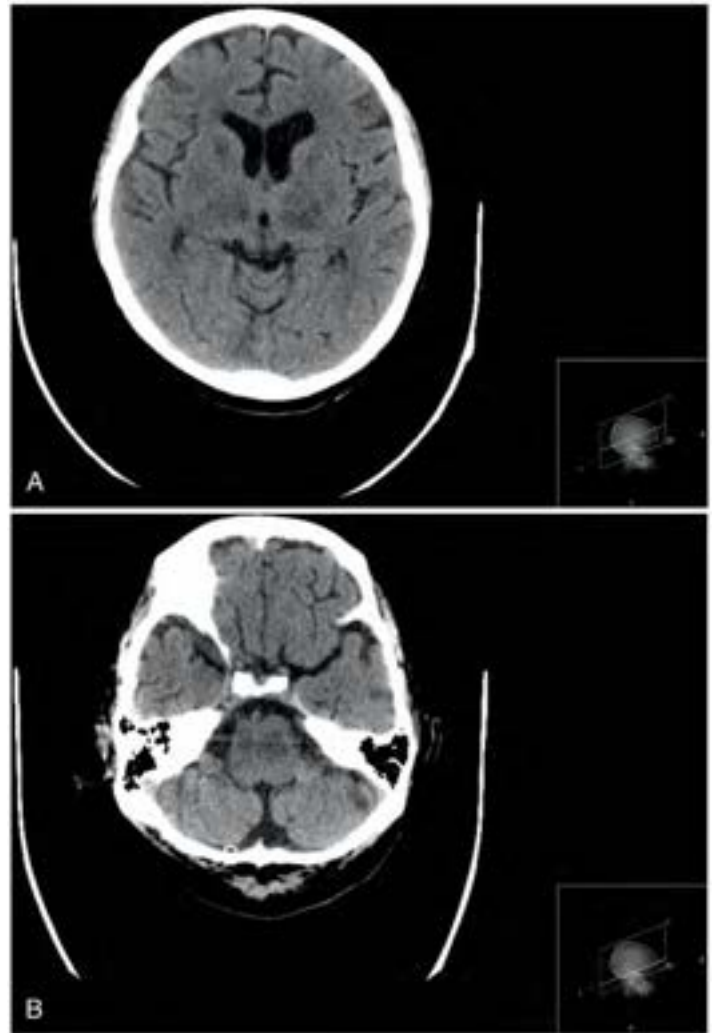


FIGURA 388-3. Síndrome de desmielinización osmótica. A. La tomografía computarizada muestra hipodensidades diseminadas en los ganglios basales y el tálamo, y en los lóbulos temporales. B. Hipodensidad pontina central.

La miopatía aparece en grandes bebedores en los que puede desarrollarse una lesión muscular grave con rabdomiólisis (cap. 105), especialmente en presencia de ayuno y ausencia prolongada de movimiento. La mioglobulinuria puede dar lugar a lesión renal. El consumo excesivo de alcohol también se asocia con miocardiopatía (cap. 54), que puede conducir a arritmias incluso en ausencia de hipopotasemia. El abuso crónico constante (sin atracones) de alcohol causa una debilidad proximal simétrica (cap. 393), que generalmente no impide la marcha o la bipedestación. Puede detectarse hasta en un 50% de los grandes bebedores.

El síndrome alcohólico fetal se reconoce al nacer en los lactantes cuyas madres consumieron cantidades significativas de alcohol en las fases precoces del embarazo, pero la cantidad requerida para poner en riesgo al feto no se ha determinado definitivamente.¹⁸ Se han descrito tasas de hasta 55 por 1.000 nacimientos. Los hallazgos característicos son retraso del crecimiento, microcefalia, hipotonía, anomalías esqueléticas y cardíacas, y rasgos faciales característicos (micrognatia, fisuras palpebrales pequeñas). La exposición del encéfalo en desarrollo al alcohol también puede conducir a defectos neurocognitivos sutiles o graves y trastorno por déficit de atención, que puede no detectarse hasta la infancia tardía. Aunque la malnutrición y el exceso de alcohol tienen una acción deletérea sinérgica, los efectos teratógenos del alcohol no se previenen con cantidades adecuadas de tiamina, folato y otras vitaminas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TRASTORNOS CONGÉNITOS, DEL DESARROLLO Y NEUROCUTÁNEOS

JONATHAN W. MINK

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS CONGÉNITOS Malformaciones de la corteza cerebral

Las malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral surgen a partir de una amplia variedad de etiologías, como mutaciones genéticas, infecciones intrauterinas, isquemia intrauterina, exposiciones a tóxicos y sus interacciones.¹ Estas malformaciones son heterogéneas y pueden deberse a una interrupción de la proliferación neuronal, de la migración o de la organización cortical. En general, los trastornos que se producen en fases tempranas del desarrollo son más graves que aquellos que surgen después de que se haya desarrollado la arquitectura cerebral básica. Cuando se afectan áreas pequeñas del cerebro, el paciente puede tener una alteración leve de la función neurológica. Cuando están implicadas áreas cerebrales más extensas, los pacientes suelen tener déficits cognitivos y una disfunción neurológica más grave. La epilepsia (cap. 375), que es la manifestación más común de las anomalías del desarrollo cortical, puede producirse con o sin otros síntomas o signos neurológicos.

Las anomalías del desarrollo cortical también se pueden manifestar con parálisis cerebral. Esta anomalía de desarrollo encefálico no progresiva causa trastornos permanentes del movimiento y la postura. En la mayoría de los niños afectados sigue a lesiones perinatales fácilmente diagnosticadas, como asfixia, infección intrauterina, hemorragia, prematuridad e infarto encefálico, o se asocia a anomalías anatómicas obvias del desarrollo del encéfalo, como la ausencia congénita del cuerpo calloso. Cerca del 20% de los casos son idiopáticos y aproximadamente un tercio de estos tienen variantes del número de copias, habitualmente *de novo*, clínicamente significativas.² Los posibles tratamientos para la hipertonia de la parálisis cerebral son el baclofeno intratecal, la estimulación encefálica profunda, y la rizotomía anterior y posterior.³

Trastornos de la proliferación neuronal

La proliferación neuronal puede estar aumentada o disminuida de forma anómala debido a mecanismos diversos. Estos trastornos pueden manifestarse con megalencefalía o microcefalia, o el tamaño de la cabeza puede ser normal. La proliferación anómala puede afectar a tipos celulares específicos, lo que da lugar a la existencia de áreas focales o multifocales de displasia o a la formación de hamartomas (v. «Esclerosis tuberosa», más adelante).

DISPLASIA CORTICAL FOCAL CON CÉLULAS BALONIZADAS

La displasia cortical focal está producida por una proliferación anómala tanto de neuronas como de la glía. Su neuropatología se caracteriza por la presencia de neuronas dismórficas gigantes y «células balonizadas» asociadas a una laminación cortical alterada, aunque algunas lesiones tienen una distribución anómala de las capas corticales, con neuronas ectópicas en la sustancia blanca. Los pacientes afectados se presentan de forma característica con crisis comiciales parciales que pueden ser refractarias al tratamiento médico. Estas crisis pueden comenzar a cualquier edad, pero son más comunes durante la infancia o la adolescencia. El tipo de crisis depende de la localización anatómica de la displasia. Otras manifestaciones neurológicas, como alteraciones sensitivas, motoras o cognitivas, dependen del grado de la displasia y de si están afectadas múltiples regiones cerebrales. El diagnóstico de displasia cortical focal se suele realizar con resonancia magnética (RM) encefálica, que muestra un engrosamiento focal de una circunvolución o una alteración en la unión sustancia gris-blanca. Las medidas terapéuticas incluyen el tratamiento médico de las crisis comiciales, aunque puede requerirse la resección quirúrgica del foco epiléptico para lograr la remisión completa (cap. 375).

Trastornos de la migración neuronal

Los trastornos de la migración neuronal suelen deberse a una alteración de la organización laminar normal de la corteza cerebral. Entre los defectos se incluyen las alteraciones del inicio de la migración neuronal, de la migración ordenada y de la finalización de la migración. Ello deriva en una organización y función cortical anómalas.

LISENCEFALIA Y HETEROTOPIA EN BANDA

Las lisencefalías (cerebro liso) son un grupo de trastornos que están producidos por una detención de la migración de las neuronas a la corteza cerebral. La lisencefalía, que se diagnostica característicamente en la lactancia o al inicio de la infancia, se acompaña generalmente de microcefalia, retraso global del desarrollo grave, parálisis cerebral y epilepsia intratable. Se han identificado al menos 19 genes de lisencefalía,

la mayoría de los cuales están implicados en la regulación de la organización y función de los microtúbulos. Los más importantes de ellos son los genes *PFAFH1B1* (también conocido como *LIS1*), *DCX* y *TUBA1A*.⁴ Los pacientes con mutaciones de *LIS1* suelen tener malformaciones graves que son más prominentes en el cerebro posterior. Las mutaciones más extensas de la región de *LIS1* causan el síndrome de Miller-Dieker, una afección caracterizada por lisencefalía y determinados aspectos faciales distintivos que incluyen una frente prominente, hipoplasia del tercio medio facial, pabellones auriculares de implantación baja y de forma anómala, así como una mandíbula pequeña. Los hombres con mutaciones del gen *DCX* suelen presentar una lisencefalía grave que es más prominente en el cerebro anterior. Los individuos con mutaciones de *TUBA1A* pueden tener lisencefalía aislada o bien lisencefalía con hipoplasia cerebelosa. El diagnóstico de lisencefalía se realiza mediante RM encefálica, que muestra una corteza lisa con surcos mínimos. Son necesarias pruebas genéticas para determinar la etiología. El tratamiento consiste en el control de las crisis comiciales, consejo genético y terapia de soporte.

La heterotopia en banda (corteza doble) es una forma menos grave de lisencefalía que se observa en mujeres con mutaciones del gen *DCX*. Las manifestaciones clínicas de la heterotopia en banda oscilan de leves a graves y consisten en crisis comiciales, discapacidad intelectual y retraso del desarrollo. Las mujeres con una mutación del gen *DCX* presentan un riesgo de tener hijos varones con una lisencefalía grave. La RM encefálica muestra una banda de sustancia gris por debajo de una corteza cerebral de aspecto normal. El tratamiento consiste en el control de las crisis comiciales y consejo genético.

HETEROTOPIA NODULAR

Las heterotopias nodulares se caracterizan por colecciones de neuronas y de glía en el subependimo o en la sustancia blanca subcortical. La forma principal es la heterotopia nodular subependimaria, trastorno que se caracteriza por múltiples nódulos de sustancia gris en las paredes de ambos ventrículos laterales. Esta afección ligada al cromosoma X se debe a una mutación del gen *FLNA*, que codifica la filamina A, una fosfoproteína que realiza puentes cruzados con la actina. Como resultado de esta mutación, muchas neuronas no migran fuera de la zona subventricular. La mayoría de las personas afectadas son mujeres heterocigotas. Los hombres presentan una forma grave y suelen fallecer en la lactancia. La mayoría de las mujeres afectadas presentan crisis comiciales durante la infancia o la adolescencia, y pueden tener una inteligencia normal o poseer una discapacidad leve. Los pacientes con heterotopia nodular subependimaria tienen un riesgo mayor de disección aórtica o carotídea y de anomalías valvulares cardíacas.

El diagnóstico se basa en la RM encefálica, que muestra nódulos de sustancia gris a lo largo de las paredes de los ventrículos laterales, seguida por el análisis genético para la mutación del gen *FLNA*. El tratamiento consiste en el control de las crisis comiciales y el consejo genético.

Trastornos de la organización cortical

Los trastornos de la organización cortical incluyen afecciones como la polimicrogiria y la esquiscefalía. Estos trastornos no se deben a un número anómalo de neuronas o a una alteración de la migración, sino que incluyen anomalías del desarrollo de las circunvoluciones y los surcos, de la conectividad o de la sinaptogenia. De estos trastornos, los mejor comprendidos son la polimicrogiria y la esquiscefalía.

POLIMICROGIRIA

La polimicrogiria se caracteriza por la presencia de regiones de circunvoluciones corticales complejas con circunvoluciones en miniatura que se fusionan y se superponen juntas. La polimicrogiria se debe a un fallo de la organización cortical como resultado de una infección intrauterina o de una mutación genética; se ha asociado a infecciones prenatales (p. ej., citomegalovirus) y posibles anomalías vasculares, aunque suele ser idiopática. Un único gen, *GPR56* (cromosoma 16q13), se ha asociado con una forma frontoparietal bilateral de polimicrogiria. Este gen codifica un receptor acoplado a una proteína G que parece ser relevante para el desarrollo cortical cerebral humano. Las manifestaciones clínicas consisten en epilepsia, retraso del desarrollo, parálisis cerebral y discapacidad intelectual, dependiendo de la localización y la extensión de la anomalía. El diagnóstico de polimicrogiria se realiza mediante RM encefálica. El tratamiento consiste en el control de las crisis comiciales y en terapias de soporte.

ESQUISENCEFALIA

La esquiscefalía se caracteriza por un pliegue de la sustancia gris cortical a lo largo de una hendidura hemisférica cercana a las cisuras cerebrales principales. En la mayoría de los casos la causa no puede determinarse, aunque se ha asociado a una alteración intrauterina. Se ha descrito una forma familiar rara, aunque no se ha identificado gen alguno. Las características clínicas consisten en retraso del desarrollo, parálisis cerebral, disartria y epilepsia. Las anomalías clínicas son más graves con una esquiscefalía grande de labio abierto y con lesiones bilaterales que con una esquiscefalía pequeña unilateral de labio cerrado. El diagnóstico se realiza mediante RM encefálica. El tratamiento consiste en el control de las crisis comiciales y en terapias de soporte cuando estén indicadas.

Malformaciones del cerebelo y del tronco del encéfalo

Las anomalías del desarrollo del romboencéfalo se conocen peor que las alteraciones del desarrollo cortical cerebral.⁵ Dos de los síndromes relevantes y mejor conocidos son el síndrome de Joubert y la malformación de Dandy-Walker.

SÍNDROME DE JOUBERT

El síndrome de Joubert se caracteriza por un patrón distintivo de malformaciones del desarrollo cerebeloso y del tronco del encéfalo. Cuatro genes causantes (*NPHP1*, *CEP290*, *AHI1* y *TMEM67* [*MKS3*]) representan en conjunto alrededor del 30% de los casos. Las características clínicas consisten en hipotonía, ataxia troncal, retraso del desarrollo, movimientos oculares anómalos y trastornos de la respiración. La combinación de signos y la gravedad pueden ser variables. Algunos pacientes con síndrome de Joubert también tienen distrofia retiniana, enfermedad renal, colobomas oculares, encefalocele occipital o fibrosis hepática. No existen criterios diagnósticos formales. El diagnóstico suele basarse en la combinación de hipotonía en la lactancia, con el desarrollo posterior de ataxia, alteración intelectual y un patrón respiratorio anómalo, o movimientos oculares anómalos combinados con un hallazgo característico en la RM denominado signo del diente molar. Este signo se debe a la hipoplasia del vermis cerebeloso y las anomalías acompañantes del tronco del encéfalo en las pruebas de imagen axiales en la unión del mesencéfalo y la protuberancia. Se dispone del análisis genético para los cuatro genes identificados. El tratamiento es de soporte. La cafeína puede ser útil para la hipoventilación periódica, aunque algunos pacientes requieren traqueostomía.

MALFORMACIÓN DE DANDY-WALKER

La malformación de Dandy-Walker se caracteriza por una hipoplasia del vermis cerebeloso, una dilatación quística del cuarto ventrículo y un agrandamiento de la fosa posterior. Se han descrito casos familiares raros, aunque no se ha identificado una base genética. Este trastorno heterogéneo se suele acompañar de hipotonía, retraso del desarrollo motor y ataxia. Existe una discapacidad intelectual en alrededor del 50% de las personas afectadas. En algunos casos, la hidrocefalia requiere una derivación. El diagnóstico se basa en los hallazgos característicos de la RM encefálica. El tratamiento es de soporte, con una derivación de líquido cefalorraquídeo (LCR) cuando esté indicada.

MALFORMACIONES DE CHIARI

Se han descrito cuatro tipos de malformación de Chiari. Las más frecuentes son las de los tipos I y II. Las malformaciones de Chiari de tipo I se diagnostican con mayor frecuencia en la edad adulta, mientras que las de tipo II se asocian a espina bífida y suelen diagnosticarse en la infancia.

Las malformaciones de Chiari de tipo I se caracterizan por un desplazamiento caudal de las amígdalas cerebelosas a través del agujero magno, acompañado a menudo primero de compresión de las amígdalas cerebelosas. El tipo I de Chiari es una anomalía del desarrollo que se considera congénita en la mayoría de los casos, incluso aunque los síntomas puedan no estar presentes hasta la edad adulta (por lo general, en la tercera o cuarta década de la vida). La anomalía suele ser asintomática y se descubre solo como un hallazgo casual. Sin embargo, pueden producirse manifestaciones clínicas por compresión de las estructuras neurales en la unión craneocervical o por obstrucción del flujo de LCR. Los signos y síntomas consisten en cefaleas que empeoran con las maniobras de prensa abdominal o la tos, hallazgos de nervios craneales bajos, nistagmo vertical inferior, ataxia o signos de vías largas. Las malformaciones de Chiari de tipo I se acompañan de siringomielia (v. más adelante) en el 80% de los casos. El diagnóstico se realiza mediante RM encefálica, que muestra el prolapso de las amígdalas cerebelosas a través del agujero magno 5 mm o más (fig. 389-1). Lamentablemente, los hallazgos en la RM no pueden diferenciar claramente los individuos sintomáticos de los asintomáticos.⁶ El tratamiento quirúrgico con descompresión craneocervical se recomienda en pacientes sintomáticos, pero por lo general no en casos asintomáticos o en personas levemente sintomáticas⁷ o en pacientes cuyo único síntoma sea la cefalea.

Las malformaciones de Chiari de tipo II, habitualmente denominadas malformaciones de Arnold-Chiari, se caracterizan por un descenso de las amígdalas cerebelosas, el vermis inferior y porciones de los hemisferios cerebelosos al interior del canal raquídeo, junto con la elongación y desplazamiento del tronco del encéfalo y del cuarto ventrículo. Las malformaciones de Chiari de tipo II casi siempre se asocian a mielomeningocele y espina bífida. En la mayoría de los casos se produce hidrocefalia que requiere una derivación. Puede producirse una disfunción del tronco del encéfalo por una malformación intrínseca o por compresión de las estructuras neurales en la unión craneocervical. El tratamiento consiste en la reparación quirúrgica del mielomeningocele, el alivio de la hidrocefalia y, ocasionalmente, una descompresión ósea cervical. El pronóstico depende del nivel y de la extensión del mielomeningocele, así como de la gravedad de las anomalías encefálicas.

Malformaciones de la médula espinal

SÍNDROME DE LA MÉDULA ANCLADA

El síndrome de la médula anclada es un trastorno producido por un *filum terminale* anómalo que restringe el ascenso normal del cono medular y limita el movimiento de la médula espinal dentro de la columna vertebral. El resultado es un estiramiento anómalo



FIGURA 389-1. Malformación de Chiari de tipo I. Una imagen sagital de resonancia magnética muestra unas amígdalas cerebelosas bajas puntiagudas (es decir, una malformación de Chiari I, A) que se extiende hasta el nivel de C1 (flecha) y un conducto central de la médula espinal dilatado (es decir, una siringohidromielia, S). (Tomado de Barkovich AJ, Kuzniecky RI. *Congenital, developmental, and neurocutaneous disorders*. In Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2790.)

de la médula espinal con síntomas neurológicos referidos a la médula espinal más caudal. También puede desarrollarse un anclaje tras una lesión de la médula espinal. Las anomalías vertebrales asociadas son frecuentes y pueden consistir en diastematomielia, lipomas espinales, senos dérmicos y fibrolipomas del *filum terminale*. Los síntomas pueden producirse a cualquier edad, aunque suelen desarrollarse durante períodos de crecimiento rápido en la infancia o la adolescencia. Sin embargo, el síndrome de médula espinal anclada puede que no se diagnostique hasta la edad adulta, cuando aparecen problemas sensitivos y motores, así como pérdida del control intestinal y vesical. Puede producirse disfunción eréctil en hombres. Los síntomas suelen ser progresivos. El diagnóstico se realiza mediante RM, que muestra un cono medular bajo (es decir, por debajo de la parte baja del cuerpo vertebral L2) o un *filum terminale* engrosado o con contenido de grasa. También puede observarse una reducción del latido de la médula espinal. El tratamiento consiste en la liberación quirúrgica de la médula anclada. Cuando la cirugía tiene éxito los síntomas no suelen progresar y pueden mejorar.

SIRINGOHIDROMIELIA

La siringohidromielia es una anomalía en la que el conducto central de la médula espinal (hidromielia) o la sustancia de la médula espinal (siringomielia) se expande por la acumulación de LCR. En muchos casos están presentes tanto la hidromielia como la siringomielia (siringohidromielia). La causa inmediata de la formación de las siringas probablemente sea una alteración del flujo de LCR con variaciones de la presión en diferentes partes del espacio subaracnoideo. Este flujo alterado crea fuerzas que dirigen el LCR al interior de la médula espinal. Las causas posibles son la estenosis del agujero magno, las malformaciones de Chiari de tipos I y II, los tumores de la médula espinal intramedulares y extramedulares, así como las cicatrices subaracnoideas. La extensión subsiguiente del quiste puede estar provocada por cambios rápidos de la presión intrarraquídea debido a acontecimientos como la tos o estornudos. Los síntomas de la siringohidromielia comienzan con mayor frecuencia en la adolescencia tardía o en la edad adulta temprana y tienen una progresión irregular, con períodos prolongados de estabilidad. La presentación clásica es una debilidad asimétrica y una atrofia de las extremidades superiores, pérdida de reflejos tendinosos profundos de miembros superiores y pérdida de la sensibilidad termoalgésica (con preservación de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva) en el cuello, extremidades superiores y en la parte superior del tronco. Con la progresión se desarrolla espasticidad e hiperreflexia en las extremidades inferiores. A lo largo del tiempo suelen aparecer niveles ascendentes y descendentes de debilidad y alteración sensitiva. El diagnóstico se realiza mediante RM raquídea (v. fig. 389-1). Si se identifica una siringohidromielia, se debe realizar una RM encefálica para comprobar la presencia de anomalías asociadas de la unión craneocervical. En ocasiones, se descubre una dilatación leve del conducto central de forma casual en pacientes sin síntomas ni signos de la médula espinal. Si no se encuentra una causa asociada, el pronóstico de dichas anomalías descubiertas de forma casual suele ser bueno. El tratamiento se dirige a la causa, si puede identificarse alguna. En algunas ocasiones se realiza una derivación siringopleural o siringoperitoneal, con un beneficio variable.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO

Los trastornos asociados a una alteración posnatal de la función del desarrollo neural oscilan desde trastornos específicos, como el síndrome del cromosoma X frágil y el síndrome de Rett, hasta síndromes complejos como el autismo, o un retraso inespecífico del desarrollo y discapacidades del aprendizaje.

Síndrome del cromosoma X frágil

El síndrome del cromosoma X frágil es un trastorno ligado al cromosoma X por repetición de trinucleótidos, que se caracteriza por una discapacidad intelectual en la mayoría de los hombres afectados. Es la causa genética más frecuente de discapacidad intelectual, y afecta a 1/4.000 hombres y 1/8.000 mujeres. El trastorno clásico se observa en hombres con mutaciones completas (> 200 repeticiones) del gen *FMR1*.⁸ El síndrome del cromosoma X frágil puede presentarse solo como discapacidad intelectual aislada, aunque a menudo se asocia a una frente y una mandíbula prominentes, pabellones auriculares grandes y macrorrodquia. Los hombres postpúberes suelen tener un control inadecuado de los impulsos, perseveración y un contacto ocular escaso. Hasta un 25% de los hombres afectados tiene autismo. Las mujeres heterocigotas pueden ser asintomáticas o tener un síndrome similar al que se observa en hombres, dependiendo del tamaño de la repetición y de la inactivación aleatoria del cromosoma X.

Otros trastornos asociados al gen *FMR1* son el síndrome de ataxia-cromosoma X frágil, que se caracteriza por el inicio tardío, generalmente después de los 50 años, de una ataxia cerebelosa progresiva y un temblor de intención en pacientes con una premutación del gen *FMR1* (60-200 repeticiones). Se produce por igual en hombres y mujeres. El diagnóstico de trastornos del *FMR1* se establece por pruebas genéticas. Ya no se recomiendan las pruebas citogenéticas para zonas de fragilidad, porque son menos sensibles y más caras que el análisis molecular. El tratamiento es sintomático y de soporte. Se recomienda el consejo genético para las personas afectadas y sus familias.

Síndrome de Rett

El síndrome de Rett es un trastorno del neurodesarrollo que se produce normalmente en mujeres con mutaciones del gen *MECP2*. Estas mutaciones suelen ser letales en embriones masculinos, aunque se ha descrito un síndrome de Rett en hombres con un cariotipo XXY o con mosaicismo somático. Se piensa que el gen *MECP2* media en el silenciamiento transcripcional del ADN metilado. Es probable que la mayoría de las mutaciones sean *de novo* o pueden reflejar un mosaicismo de la línea germinal; el 99% de los casos corresponde a un caso aislado en una familia. Las niñas afectadas suelen ser normales al nacer y su desarrollo es aparentemente normal durante los 6-18 primeros meses de vida. El crecimiento encefálico se frena y el desarrollo se estanca, seguido de una regresión rápida de las habilidades lingüísticas y motoras. Una característica clásica del síndrome de Rett es la pérdida del uso intencional de la mano y el desarrollo de movimientos manuales estereotipados que suelen consistir en retorcerlas o aplaudir. Otras características presentes en un grado variable son bruxismo, apnea e hiperpnea episódicas, crisis comiciales, trastornos de la marcha y temblor. Las características no neurológicas consisten en retraso del crecimiento y emaciación, alteración de la motilidad intestinal, escoliosis, osteopenia y cambios vasomotores en las extremidades. El diagnóstico se basa en los criterios clínicos seguido de pruebas genéticas moleculares. El tratamiento es sintomático.

Autismo

El autismo o trastorno del espectro autista se caracteriza por alteración de la comunicación y las interacciones sociales, así como por conductas limitadas y repetitivas. El autismo se asocia con muchas causas diferentes y a menudo es idiopático. Ninguna evidencia vincula el autismo con las vacunas.⁹ El síndrome del cromosoma X frágil y la esclerosis tuberosa son dos entidades destacadas en las que puede producirse un fenotipo autista y en el que el autismo puede ser la característica más prominente.

Los síntomas suelen aparecer antes de los 3 años y persisten hasta la edad adulta.¹⁰ El autismo presenta un espectro que oscila desde una afectación grave en todos los ámbitos hasta una forma leve con un lenguaje e inteligencia normales pero con alteración de las interacciones sociales y conductas repetitivas o unos intereses restringidos. El autismo tiene muchas causas, pero en la mayoría de los casos es idiopático. La epilepsia es frecuente en el autismo, pero puede no surgir hasta la adolescencia. El diagnóstico se basa en una entrevista diagnóstica cuidadosa y en la exploración (tabla 389-1).¹¹ Si existe epilepsia está indicado el tratamiento con fármacos anticonvulsivos. La terapia conductual puede ayudar a los pacientes a aprender las reglas de interacción social y puede mejorar la comunicación. También puede ayudar con las conductas problemáticas. El apoyo educativo es esencial. Los fármacos como los antipsicóticos atípicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y ansiolíticos (cap. 369) pueden ser útiles en caso de conducta agresiva, conductas repetitivas y ansiedad.

TRASTORNOS NEUROCUTÁNEOS

Los trastornos neurocutáneos son síndromes congénitos caracterizados por lesiones displásicas y neoplásicas que afectan sobre todo al sistema nervioso y a la piel. Entre los más de 40 síndromes descritos se incluyen neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber y enfermedad de von Hippel-Lindau.

TABLA 389-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

- Déficit en la comunicación/interacción social (debe cumplir los tres criterios):
 - Problemas para la interacción social o emocional recíproca, con dificultad para establecer o mantener conversaciones e interacciones, incapacidad para iniciar una interacción y problemas para la atención compartida o para compartir emociones e intereses con los demás
 - Problemas graves para mantener relaciones: varía desde falta de interés en otras personas hasta dificultades para jugar y participar en actividades sociales propias de la edad y problemas para adaptarse a diferentes expectativas sociales
 - Problemas de comunicación no verbal, como anomalías del contacto ocular, la postura, la expresión facial, el tono de voz y los gestos, así como incapacidad para entenderla
- Conducta limitada y repetitiva (debe cumplir al menos dos criterios):
 - Habla, movimientos o uso de objetos estereotipados o repetitivos
 - Adherencia excesiva a rutinas, patrones ritualizados de conducta verbal o no verbal o resistencia excesiva al cambio
 - Intereses sumamente limitados que son anómalos en su intensidad o enfoque
 - Hiper- o hiporreactividad a estímulos sensitivos o interés inusual en aspectos sensitivos del entorno

Los síntomas deben estar presentes al comienzo de la infancia, pero pueden no llegar a manifestarse completamente hasta que las demandas sociales exceden sus capacidades. Los síntomas deben ser *funcionalmente discapacitantes* y no estar mejor descritos en otros diagnósticos del DSM-5

DSM-5, *Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales*, 5.ª ed. Tomado de American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.



FIGURA 389-2. Neurofibromas múltiples que cubren la espalda de un paciente con neurofibromatosis de tipo 1.

Neurofibromatosis

La neurofibromatosis abarca un espectro de síndromes con lesiones nerviosas y cutáneas distintas. Las dos formas principales de neurofibromatosis son genética y clínicamente distintas.

NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1

La neurofibromatosis de tipo 1, el trastorno clásico descrito por von Recklinghausen, es una entidad autosómica dominante con una incidencia de 1/2.500-3.000 nacimientos.¹² Es un trastorno autosómico dominante, pero alrededor del 50% de los casos se deben a mutaciones nuevas. La mayoría de las mutaciones del gen *NF1* se producen en la línea germinal de los progenitores. El gen *NF1*, que se localiza en el cromosoma 17q11.2, codifica una proteína denominada neurofibromina, que se piensa que tiene una función de supresor tumoral al actuar como un regulador negativo de la vía Ras de señalización. La neurofibromatosis de tipo 1 se caracteriza por la presencia de múltiples manchas café con leche, pecas axilares e inguinales, múltiples neurofibromas cutáneos individuales (fig. 389-2) y nódulos de Lisch (tabla 389-2). Los neurofibromas subcutáneos pueden ser dolorosos o desfigurantes. Se observan dificultades del aprendizaje en al menos el 50% de los pacientes. Otras manifestaciones son neurofibromas plexiformes, displasia tibial y vasculopatía. El riesgo de gliomas del nervio óptico y en otras localizaciones del sistema nervioso central (SNC) y de tumores malignos de la vaina nerviosa periférica también está llamativamente aumentado, pero también el de otros tumores, con un riesgo de cáncer a lo largo de la vida del 60%.¹³

El tratamiento de los pacientes depende de las manifestaciones específicas y a menudo requiere una colaboración multidisciplinaria. La mayoría de los pacientes con

TABLA 389-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1

Dos o más de las siguientes características clínicas indican la presencia de neurofibromatosis de tipo 1:

- Seis o más manchas café con leche (> 0,5 cm de diámetro mayor antes de la pubertad o > 1,5 cm después de la pubertad)
- Pecas axilares o en la región inguinal
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o ≥ 1 neurofibroma plexiforme
- Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris)
- Una lesión ósea típica
- Un familiar de primer grado con neurofibromatosis de tipo 1 diagnosticado mediante los criterios precedentes

TABLA 389-3 VIGILANCIA RECOMENDADA EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1

Exploración física anual por un médico que esté familiarizado con el paciente y con la enfermedad

Exploración oftalmológica anual en la infancia precoz y con menor frecuencia en niños mayores y en adultos

Valoración regular del desarrollo mediante cuestionarios de cribado (en la infancia)

Control regular de la presión arterial

Otros estudios solo en función de los síntomas o signos clínicamente aparentes

Control de los pacientes con anomalías de los sistemas nervioso central, esquelético o cardiovascular por un especialista apropiado

neurofibromatosis de tipo 1 no requieren tratamiento, aunque todos precisan vigilancia (tabla 389-3). Los tumores subcutáneos, intrarraquídeos e intracraneales pueden tratarse con cirugía. El selumetinib (un inhibidor selectivo de la proteína cinasa activada por mitógeno [MAPK] 1 y 2, en dosis de 20 a 30 mg/m² dos veces al día por vía oral en ciclos de 28 días) puede reducir el tamaño de los neurofibromas plexiformes inoperables en los pacientes con neurofibromatosis de tipo 1.¹⁴ Los gliomas del nervio óptico pueden tratarse con quimioterapia; tanto el cisplatino como la temozolomida han mostrado algún beneficio. La radioterapia no se recomienda. Debería proporcionarse consejo genético a todos los pacientes y a sus familias.

NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 2

La neurofibromatosis de tipo 2 es una afección autosómica dominante con una incidencia aproximada de 1/25.000 personas. El gen *NF2* se localiza en el cromosoma 22q12.2. Su producto génico, la merlina, es una proteína del citoesqueleto que se piensa que actúa como una proteína estabilizante de membrana, aunque se desconoce su función específica. La neurofibromatosis de tipo 2 se caracteriza por la presencia de schwannomas vestibulares bilaterales, que suelen producir síntomas de acúfenos, hipoacusia y desequilibrio. Suele debutar en la edad adulta joven, aunque algunos pacientes pueden desarrollar opacidades subcapsulares posteriores del cristalino o mononeuropatía en la infancia. Casi todos los pacientes desarrollan schwannomas vestibulares bilaterales a los 30 años (tabla 389-4). Las personas afectadas también pueden desarrollar schwannomas de otros nervios craneales y periféricos, meningiomas y (en raras ocasiones) ependimomas o astrocitomas. Las opacidades subcapsulares posteriores del cristalino son las anomalías oculares más comunes.

El tratamiento depende de las manifestaciones y complicaciones específicas. En personas que o bien han sido positivas para las mutaciones conocidas del gen *NF2* o que tienen antecedentes familiares de neurofibromatosis de tipo 2 y cuyo estado genético no puede determinarse por medio de pruebas genéticas, se recomienda un estudio anual mediante RM encefálica, comenzando a los 10-12 años y continuando al menos hasta los 40 años. Las evaluaciones auditivas pueden ser útiles para detectar cambios de la función del nervio auditivo antes de que puedan verse alteraciones en la RM. La exploración ocular completa rutinaria debería formar parte de la asistencia de todos los pacientes.

El bevacizumab, un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (5 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas), puede mejorar la audición en algunos pacientes con neurofibromatosis de tipo 2 y schwannomas vestibulares.¹⁵ El tratamiento quirúrgico de los schwannomas y meningiomas puede estar indicado para conservar la función o para reducir la compresión de estructuras adyacentes, sobre todo en pacientes con tumores espinales intramedulares. Debería proporcionarse consejo genético a los pacientes y a sus familias.

Esclerosis tuberosa

El complejo de la esclerosis tuberosa se caracteriza por anomalías del encéfalo, riñón y corazón.¹⁶ La esclerosis tuberosa puede producirse como un síndrome autosómico

TABLA 389-4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 2

La presencia de uno o más de los siguientes criterios satisface el diagnóstico de la neurofibromatosis de tipo 2:

- Schwannomas vestibulares bilaterales
- Un familiar de primer grado con neurofibromatosis de tipo 2 y Schwannoma vestibular unilateral γ
- Dos alteraciones cualesquiera de: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, opacidades subcapsulares posteriores del cristalino*
- Schwannoma vestibular unilateral γ
- Dos alteraciones cualesquiera de: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, opacidades subcapsulares posteriores del cristalino*
- Meningiomas múltiples γ
- Schwannoma vestibular unilateral ρ
- Dos alteraciones cualesquiera de: schwannoma, glioma, neurofibroma, catarata*

*«Dos alteraciones cualesquiera» se refiere a dos tumores individuales o cataratas.

TABLA 389-5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL COMPLEJO DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA

Seguro: dos características mayores o una mayor más dos menores
Probable: una característica mayor más una característica menor
Posible: una característica mayor o dos o más características menores

CARACTERÍSTICAS MAYORES

Angiofibromas faciales o placa en la frente
 Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos
 Más de tres máculas hipomelanóticas (manchas en hoja de fresno)
 Parche de piel de zapa (nevo del tejido conectivo)
 Hamartomas nodulares retinianos múltiples
 Tubérculos corticales
 Nódulo subependimario
 Astrocitoma subependimario de células gigantes
 Rabdomioma cardíaco, único o múltiple
 Linfangiomiomatosis
 Angiomiolipoma renal

CARACTERÍSTICAS MENORES

Piqueteado múltiple del esmalte dental
 Pólipos rectales hamartomatosos
 Quistes óseos
 Líneas radiales de migración en la sustancia blanca cerebral
 Fibromas gingivales
 Hamartoma no renal
 Parches retinianos acrómicos
 Lesiones cutáneas en «confeti»
 Quistes renales múltiples

dominante o derivar de una mutación espontánea. Se han identificado dos genes de esclerosis tuberosa. El gen *TSC1* (cromosoma 9q34) codifica una proteína denominada hamartina, que interactúa con el producto del gen *TSC2* para inhibir la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR). El gen *TSC2* (cromosoma 16p13) codifica la tuberina, que interactúa con hamartina. Las mutaciones del gen *TSC2* representan alrededor del 60% de los pacientes con esclerosis tuberosa clínica.

Los hallazgos específicos pueden variar entre los pacientes y la gravedad oscila desde mínima hasta grave. Las lesiones cutáneas se observan en casi el 100% de las personas afectadas, aunque las lesiones del SNC son la causa fundamental de morbimortalidad. Se observa epilepsia hasta en el 80% de los pacientes con lesiones del SNC. La discapacidad intelectual y el retraso en el desarrollo son frecuentes y hasta un 40% de pacientes tiene un trastorno del espectro autista. El astrocitoma de células gigantes es la causa principal de mortalidad. Hasta un 80% de niños con esclerosis tuberosa padece una lesión renal identificable (cap. 187) a los 10,5 años, y la enfermedad renal es la segunda causa de fallecimiento en personas con esclerosis tuberosa. Los rabdomiomas cardíacos, que pueden producirse hasta en el 50% de los pacientes, suelen estar presentes al nacer y por lo general involucionan a lo largo del tiempo. El diagnóstico de esclerosis tuberosa (tabla 389-5) suele ser clínico y se confirma mediante la identificación de hamartomas calcificados o no calcificados en las pruebas de imagen (fig. 389-3).

El tratamiento se dirige a las complicaciones de la enfermedad, sobre todo la epilepsia (cap. 375). Algunas veces puede estar indicada una intervención neuroquirúrgica para la epilepsia y para el tratamiento sintomático de las complicaciones, como la hidrocefalia, que se debe a tumores de células gigantes de la línea media. En un ensayo controlado aleatorizado, el tratamiento con everolimus (10 mg/día) redujo el tamaño de

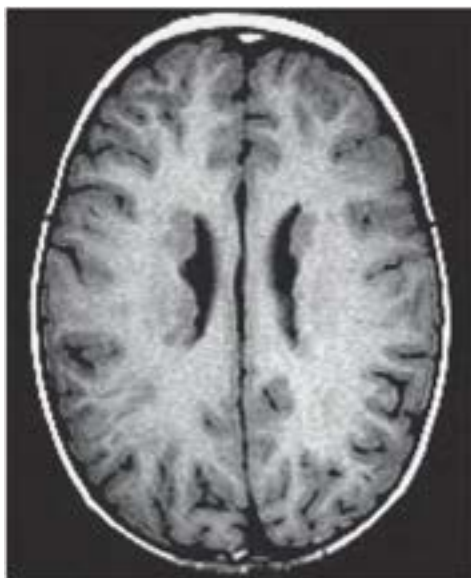


FIGURA 389-3. Nódulos subependimarios y tubérculos corticales múltiples en un paciente con esclerosis tuberosa.

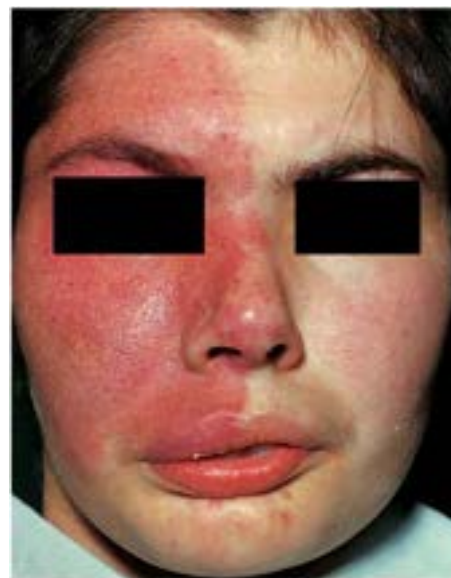


FIGURA 389-4. Síndrome de Sturge-Weber. Este paciente tiene un hemangioma capilar difuso clásico en la distribución de las ramas oftálmica, nasociliar y maxilar del nervio trigémino. La lesión se extiende hacia atrás sobre los dos tercios anteriores de la coronilla de la cabeza. (Tomado de Forbes JD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 2nd ed. London: Mosby; 1996.)

los angiomiolipomas en el 42% de los participantes que recibieron el fármaco activo en comparación con el 0% de los que recibieron placebo. El everolimus en dosis de 9 a 15 ng/ml como tratamiento adyuvante también puede reducir la frecuencia de crisis de inicio focal resistentes al tratamiento anticonvulsivo. El everolimus titulado en una concentración de 5 a 15 ng/ml también fue eficaz para reducir el tamaño de los astrocitomas de células gigantes subependimarios al menos en el 50% en el 35% de los participantes que recibieron el fármaco activo frente al 0% de los que recibieron placebo. En dosis similares, el everolimus también puede cambiar la anisotropía fraccional y la difusividad radial, lo que indica que el defecto genético en el encéfalo del complejo de la esclerosis tuberosa puede modificarse farmacológicamente. La rapamicina tópica al 1% es un tratamiento seguro y eficaz para el tratamiento de los angiofibromas faciales, que se observan en cerca del 75% de los pacientes. El cribado mediante RM encefálica seriada y ecografía renal puede estar indicado en algunos pacientes, porque los tumores benignos de estos órganos pueden crecer con rapidez. El consejo genético es una parte esencial del tratamiento.

Síndrome de Sturge-Weber

El síndrome de Sturge-Weber es un trastorno esporádico caracterizado por nevos vasculares faciales, epilepsia, deterioro cognitivo y, en ocasiones, hemiparesia, hemianopsia o glaucoma. Se debe más frecuentemente a una mutación somática en *GNAQ* (cromosoma 9q21).¹⁷ El rasgo característico de este trastorno en el SNC es una angiomatosis capilar de la piamadre. Se suelen observar calcificaciones cerebrales corticales en una distribución pericapilar y son progresivas. La mayoría de los pacientes con el síndrome de Sturge-Weber tienen epilepsia. El diagnóstico se basa habitualmente sobre la presencia de un nevo facial (fig. 389-4), que se manifiesta con una coloración típica de vino de Oporto, y la imagen de confirmación en la RM encefálica con contraste que muestra captación leptomenígea.

Se requiere una exploración oftalmológica periódica, debido al riesgo de glaucoma. El tratamiento suele dirigirse a la epilepsia, que puede ser refractaria al tratamiento médico. En pacientes con epilepsia refractaria y hemiplejía de inicio infantil, la hemisferectomía puede mejorar las crisis y el pronóstico del neurodesarrollo.

Enfermedad de von Hippel-Lindau

La enfermedad de von Hippel-Lindau (es decir, angiomatosis del SNC) es un trastorno autosómico dominante producido por un gen supresor tumoral (*VHL*) defectivo en el cromosoma 3p25-p26.¹⁸ Se caracteriza por angiomas retinianos, hemangioblastomas encefálicos (habitualmente cerebelosos) y de la médula espinal, carcinomas de células renales, tumores del saco endolinfático, feocromocitomas, cistoadenomas papilares del epidídimo, angiomas del hígado y el riñón, así como quistes del páncreas, riñón, hígado y epidídimo. Ambos sexos se afectan por igual.

Los síntomas suelen comenzar durante la tercera o cuarta década. La inflamación retiniana con exudados, hemorragia y desprendimiento de retina por los angiomas retinianos precede a menudo a los síntomas cerebelosos, aunque el orden no es constante. Los hallazgos oculares son inespecíficos y el desprendimiento de retina puede enmascarar la lesión subyacente. Los tumores cerebelosos provocan cefalea, vértigo

y vómitos. Los signos cerebelosos, como ataxia, disdiadococinesia y disimetría, son frecuentes. En raras ocasiones los pacientes presentan síntomas de lesiones de la médula espinal o viscerales, o pueden tener una hipoacusia debida a tumores del saco endolinfático.

El diagnóstico clínico se establece si el paciente tiene más de un hemangioblastoma del SNC, un hemangioblastoma con manifestaciones viscerales de la enfermedad o una manifestación de la enfermedad con antecedentes familiares conocidos. Las pruebas de genética molecular detectan las mutaciones del gen *VHL* en cerca del 100% de los pacientes.

En la enfermedad de von Hippel-Lindau y en caso de enfermedad causada por la mutación *VHL* se recomienda la vigilancia con una exploración oftalmológica anual, monitorización anual de la presión arterial, determinación de los metabolitos urinarios de las catecolaminas comenzando a los 5 años en familias con feocromocitoma y exploración anual mediante ecografía abdominal comenzando a los 16 años con evaluación de las lesiones sospechosas mediante tomografía computarizada o RM. El tratamiento es sintomático. Los desprendimientos de retina y los tumores se tratan mediante terapia con láser. Los tumores cerebrales voluminosos (cap. 180), carcinomas de células renales (cap. 187), feocromocitomas (cap. 215), tumores del epidídimo (cap. 190) y tumores del saco endolinfático se tratan con cirugía; los tumores del SNC más pequeños pueden tratarse mediante bisturí gamma. El pazopanib, un inhibidor de la tirosina cinasa que inhibe la angiogénesis, puede ser útil en los pacientes con lesiones progresivas.¹⁹

Grado A Bibliografía de grado A

1. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;381:817-824.
2. French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388:2153-2163.
3. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:125-132.
4. Koenig MK, Bell CS, Hebert AA, et al. Efficacy and safety of topical rapamycin in patients with facial angiofibromas secondary to tuberous sclerosis complex: the TREATMENT randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154:773-780.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TRASTORNOS AUTÓNOMOS Y SU ABORDAJE

WILLIAM P. CHESHIRE, JR.

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Por debajo del nivel de conciencia, el sistema nervioso autónomo regula de forma continua las funciones corporales para mantener la homeostasis y responder al estrés. Muchas enfermedades pueden alterar las respuestas autónomas y, a su vez, afectar a las funciones cardiovasculares, térmicas, metabólicas, digestivas, urinarias, reproductivas u otras funciones orgánicas. Los ejemplos comprenden lesiones encefálicas que involucran la red autónoma central, trastornos que dañan los nervios periféricos y enfermedades sistémicas o medicamentos que afectan a las neuronas autónomas.

EPIDEMIOLOGÍA

La manifestación más frecuentemente incapacitante de la insuficiencia autónoma es la hipotensión ortostática, cuya prevalencia aumenta con el envejecimiento y se asocia con una capacidad funcional disminuida y un riesgo 2 veces mayor de caídas (caps. 21 y 22). Su prevalencia es de alrededor del 5% entre las personas de edad avanzada ambulatorias, del 30% entre todos los individuos mayores de 75 años y de más del 50% en las personas debilitadas que viven en residencias de ancianos.

El síncope mediado por vía neural, también denominado *síncope vasodepresor* o *vasovagal* (cap. 56), es un fenómeno episódico, con una prevalencia de por vida de alrededor del 20%.¹ Varios tipos de síncope situacional, que pueden producirse en respuesta a malestar psíquico, micción, defecación, tos, estimulación del seno carotídeo y otros factores, son fenómenos episódicos.

La diabetes mellitus (cap. 216) es la causa más frecuente de neuropatía autónoma en el mundo desarrollado. En un lapso de 10 a 15 años después del inicio de la diabetes, se pueden detectar pruebas de laboratorio de neuropatía autónoma en el 25-30% de los pacientes.² La hipotensión ortostática sintomática se produce en alrededor del 5% de los pacientes diabéticos (cap. 216).

BIOPATOLOGÍA

El sistema nervioso autónomo periférico comprende tres divisiones principales: 1) las eferencias simpáticas desde los segmentos toracolumbares de la médula espinal; 2) las eferencias parasimpáticas desde los pares craneales III, VII, IX y X, y los segmentos espinales sacros, y 3) los plexos ganglionares entéricos intrínsecos de la pared del intestino. Las respuestas simpáticas y parasimpáticas, aunque por lo general antagónicas, pueden localizarse y no siempre se contrarrestan por igual.

La deservación noradrenérgica simpática causa hipotensión ortostática, que es una característica de las enfermedades autónomas y hace que un paciente en bipedestación sea incapaz de contraer los lechos vasculares espláncnicos y otros periféricos en respuesta a la acumulación de volumen sanguíneo (300-800 ml) debido a la gravedad. La insuficiencia noradrenérgica simpática también puede afectar a la dilatación pupilar, la capacidad de generar una taquicardia en respuesta al ejercicio o la hipotensión, la movilización de sustratos energéticos y la función eréctil masculina.

La deservación colinérgica simpática altera la sudoración. Mientras que los pacientes pueden referir si la sudoración es excesiva, por lo general no notan anhidrosis, lo cual es más preocupante, porque puede predisponer a la insolación o al golpe de calor (cap. 101).³ La deservación parasimpática puede alterar, según la localización de la lesión, la constricción de la pupila, la secreción lagrimal o salival, la bradicardia refleja o la contracción del detrusor de la vejiga.

TRASTORNOS ENCEFÁLICOS

Muchas enfermedades pueden alterar la función autónoma central a nivel del hipotálamo, el bulbo ventrolateral, el núcleo del tracto solitario, el núcleo parabraquial, la sustancia gris periacueductal, la amígdala y las cortezas insular o prefrontal. El resultado puede ser hipofunción o hiperfunción autónoma (tabla 390-1).⁴

La insuficiencia autónoma general se produce en las enfermedades neurodegenerativas que se caracterizan por una acumulación anómala de α -sinucleína en las neuronas (trastornos con cuerpos de Lewy [cap. 374], como la enfermedad de Parkinson [cap. 381]) o en la glía (atrofia multisistémica). La más grave es la atrofia multisistémica, en la que la insuficiencia autónoma acompaña al parkinsonismo (síndrome de Shy-Drager; cap. 381) o a la ataxia cerebelosa (cap. 382).^{5,6}

Otros trastornos encefálicos pueden alterar las respuestas autónomas individuales o, al liberar la inhibición de funciones a favor de corriente, dar lugar a hiperactividad autónoma. La enfermedad de pequeño vaso de la sustancia blanca cerebral puede

TABLA 390-1 DISAUTONOMÍAS CEREBRALES

Insuficiencia autónoma	Atrofia multisistémica Demencia con cuerpos de Lewy Enfermedad de Parkinson
Alteraciones de la regulación autónoma	Tormentas autónomas Miocardiopatía de <i>takotsubo</i> Taquicardia o bradicardia Hipertensión neurógena Vejiga hiperactiva

asociarse con vejiga hiperactiva (cap. 23). La lesión bilateral de los barorreceptores carotídeos, que envían los cambios de presión sanguínea al núcleo del tracto solitario en el tronco encefálico, provoca un síndrome de desaferenciación central caracterizado por hipertensión lábil e hipotensión ortostática. Algunos accidentes cerebrovasculares de la ínsula pueden desestabilizar el equilibrio simpaticorregulador y a veces contribuir a acontecimientos adversos cardíacos. Las convulsiones (cap. 375) que surgen del lóbulo temporal mesial pueden inducir taquicardia ictal o, de forma más infrecuente, bradicardia o asistolia. La lesión del bulbo raquídeo puede originar hipertensión, hipotensión ortostática o síncope. La isquemia o la compresión bulbar pueden originar hipertensión neurógena aguda (respuesta de Cushing). El infarto bulbar lateral (síndrome de Wallenberg) suele producir síndrome de Horner ipsilateral y, en ocasiones, bradicardia, hipertensión arterial aguda, hipotensión arterial en decúbito o hipoventilación central.

Las enfermedades graves, como la hemorragia subaracnoidea (cap. 380), el traumatismo craneoencefálico (cap. 371), el estatus epiléptico (cap. 375) o la hidrocefalia aguda con aumento de la presión intracraneal, pueden estimular intensamente las respuestas simpáticas con consecuencias cardiovasculares. Estas tormentas simpáticas paroxísticas se caracterizan por hiperactividad simpática episódica con hipertensión, taquicardia, hiperventilación, dilatación pupilar, rubor y diaforesis.

Las respuestas autónomas están estrechamente relacionadas con los estados emocionales a través de las cortezas de la amígdala, la insular y la del cíngulo anterior. El estrés excesivo que genera un pico de catecolaminas puede causar miocardiopatía de *takotsubo*, un síndrome en muchas ocasiones reversible de disfunción ventricular izquierda (cap. 54).

ENFERMEDADES DE LA MÉDULA ESPINAL

Las lesiones de la médula espinal (cap. 372), ya sean compresivas, desmielinizantes, vasculares o neoplásicas, suelen dar lugar a vejiga hiperactiva (cap. 23) con síntomas de frecuencia, urgencia y, a veces, incontinencia. Las lesiones que afectan a los segmentos de la médula espinal sacra o la cola de caballo dan como resultado una vejiga hipoactiva con vaciado incompleto, incontinencia por rebosamiento, atonía del esfínter y disfunción sexual.

Después de lesiones de la médula espinal por encima de la salida de los eferentes simpáticos espláncnicos a la altura de T5, el nuevo brote de fibras aferentes de las astas posteriores toracolumbares y la necrosis de las conexiones de la sustancia blanca descendente con las neuronas preganglionares simpáticas dan lugar a disreflexia autónoma. En estos pacientes, los estímulos sensitivos periféricos intensos, como distensión de la vejiga o del intestino, pueden inducir un estado reversible de hiperreactividad simpática, que se puede manifestar con hipertensión, diaforesis, rubor o cefalea.

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

La disfunción autónoma puede surgir a la altura de los ganglios autónomos o de los nervios periféricos (tabla 390-2). Los nervios autónomos periféricos son por lo general de pequeño diámetro y no mielinizados o ligeramente mielinizados. Las neuropatías periféricas que involucran de forma selectiva fibras nerviosas pequeñas pueden originar diferentes combinaciones de signos y síntomas sensitivos, simpáticos o parasimpáticos.

La neuropatía diabética (cap. 216) afecta de manera precoz en su evolución a los nervios autónomos y en torno al 20% de los pacientes progresa hacia una neuropatía autónoma cardiovascular clínicamente relevante. La carga glucémica parece representar un riesgo continuo, porque algunos pacientes con alteración de la regulación de la glucosa o diabetes recién diagnosticada ya pueden tener evidencia de neuropatía de fibras pequeñas. Otra disautonomía periférica es la insuficiencia autónoma pura, una α -sinucleinopatía que se presenta de forma gradual con insuficiencia autónoma generalizada grave como única característica clínica.

Las enfermedades neurológicas autoinmunitarias incluyen el síndrome de Guillain-Barré, en el que los anticuerpos antigangliósidos median una poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda que puede asociarse con taquicardia, inestabilidad de la presión arterial y alteraciones pupilomotoras, sudomotoras y vasomotoras (cap. 392). La pandisautonomía aguda se desarrolla rápidamente durante un período de días a semanas con insuficiencia simpática y parasimpática combinada con dismotilidad digestiva y, a diferencia del síndrome de Guillain-Barré, no afecta a los nervios somáticos. Se

TABLA 390-2 ALGUNAS CAUSAS DE NEUROPATÍA AUTÓNOMA PERIFÉRICA

Metabólicas	Diabetes mellitus Alcohol Porfiria aguda intermitente Uremia
Autoinmunitarias	Ganglionopatía autónoma autoinmunitaria Síndrome de Guillain-Barré Síndrome paraneoplásico Síndrome de Morvan Síndrome miasténico de Lambert-Eaton Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica Síndrome de Sjögren Lupus eritematoso sistémico Enfermedades mixtas del tejido conectivo
Paraproteínica	Amiloidosis
Nutricionales	Deficiencia de cianocobalamina Deficiencia de tiamina Neuropatía sensible al gluten
Tóxicas	Metales pesados Disolventes orgánicos Organofosforados Pirinurón Acrilamida
Inducidas por fármacos	Cisplatino Vincristina Amiodarona Metronidazol Perhexilina Paclitaxel
Infecciosas	Virus de la inmunodeficiencia humana Lepra Enfermedad de Chagas Botulismo Difteria Enfermedad de Lyme
Genéticas	Neuropatías sensitivas y autónomas hereditarias de tipos I, II, III, IV y V Enfermedad de Fabry
Idiopáticas	Síndrome de Adie Síndrome de Ross Neuropatía colinérgica aguda Anhidrosis idiopática crónica Esclerosis lateral amiotrófica

ha descrito una infección previa (posiblemente viral) en alrededor del 50% de los casos. El hallazgo de anticuerpos contra el receptor nicotínico de acetilcolina en los ganglios autónomos en muchos de estos pacientes ha establecido la ganglionopatía autónoma autoinmunitaria como una entidad patológica definible.

La neuromiotonía autoinmunitaria se caracteriza por hiperexcitabilidad de los nervios periféricos, insomnio, *delirium* fluctuante y disautonomía importante con hiperhidrosis e intolerancia ortostática. La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos contra los canales de potasio dependientes del voltaje (cap. 394).

Las neuropatías autónomas paraneoplásicas, que pueden preceder al diagnóstico del cáncer, son un epifenómeno poco frecuente de las neoplasias malignas, con mayor frecuencia el carcinoma de pulmón microcítico (cap. 182),⁷ y también pueden presentarse en asociación con otras neoplasias malignas. El anticuerpo paraneoplásico que se encuentra con más frecuencia es el anticuerpo nuclear antineuronal de tipo 1 (ANNA-1 o anti-Hu), que se une a una familia de proteínas de 35 a 40 kDa de unión a ARN nuclear neuronal, sobre todo a las de los ganglios autónomos y entéricos. Los anticuerpos contra las proteínas mediadoras de la respuesta a colapsina (CRMP-5 o anti-CV2) también se han asociado con la neuropatía autónoma paraneoplásica. La disautonomía se produce en alrededor del 10 al 30% de los pacientes con ANNA-1 y en el 30% de los pacientes con seropositividad para CRMP-5. Se ha encontrado cáncer de pulmón microcítico (cap. 182) en más del 80% de los pacientes seropositivos para ANNA-1 o CRMP-5.

La amiloidosis (cap. 179) se debe al depósito focal de proteínas fibrilares insolubles dispuestas en configuraciones de láminas con pliegues β dentro del espacio extracelular de varios tejidos, que pueden comprender la vascularización de los nervios autónomos periféricos y los ganglios simpáticos. La neuropatía amiloide se manifiesta, por lo general, como una neuropatía sensitiva de fibras pequeñas distal dolorosa y una neuropatía

autónoma grave. La disfunción autónoma se produce con frecuencia en la amiloidosis primaria por AL (cadena ligera de amiloide), la enfermedad asociada a las cadenas ligeras de inmunoglobulina y la amiloidosis hereditaria,⁸ pero solo en raras ocasiones en la amiloidosis reactiva o AA (amiloide A).

Entre las neuropatías infecciosas, la infección por tétanos (cap. 280) causa hiperactividad simpática en un tercio de los pacientes debido a la exotoxina tetanoespasmina, que es captada por las terminaciones nerviosas periféricas y transportada a través de las uniones sinápticas hasta alcanzar el sistema nervioso central. Allí se une a los gangliosidos en las uniones presinápticas para desinhibir las neuronas preganglionares y lesiona los núcleos autónomos del tronco del encéfalo. La hiperactividad simpática produce hipertensión o hipotensión lábiles o persistentes, taquiarritmias, vasoconstricción periférica, fiebre y sudoración profusa. La neuropatía diftérica (cap. 276) causa paresia bulbar y puede asociarse con alteración cardiovagal, pero no es habitual que produzca hipotensión ortostática.

La neuropatía colinérgica aguda del botulismo (cap. 280) se produce junto con parálisis neuromuscular bulbar y generalizada de 12 a 36 h después de la ingestión de alimentos contaminados con la bacteria anaerobia grampositiva *Clostridium botulinum*. La toxina botulínica se une con alta afinidad a los receptores presinápticos de las terminaciones nerviosas colinérgicas e inhibe la liberación de acetilcolina, bloqueando así la transmisión autónoma neuromuscular y colinérgica. Las manifestaciones autónomas son anhidrosis, ojos secos, boca seca, íleo paralítico, dilatación gástrica, retención urinaria y, a veces, hipotensión ortostática con fluctuación de la presión arterial y el tono vasomotor.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana suele producir alteraciones autónomas, en particular en sus etapas avanzadas. Las manifestaciones pueden ser hipotensión ortostática, taquicardia, disfunción urinaria, impotencia, diarrea y defectos de la conducción cardíaca. Los infiltrados inflamatorios mononucleares perivasculares y la degeneración neuronal en las piezas de biopsia de los ganglios simpáticos sugieren una patología autoinmunitaria.

La enfermedad de Chagas (cap. 326) origina una neuropatía principalmente parasimpática caracterizada por megaesófago, megaduodeno y megacolon, así como insuficiencia cardiovascular simpática con cardiomegalia y defectos de la conducción. La neuropatía autónoma se desarrolla de años a décadas después de la infección primaria por *Trypanosoma cruzi*.

La lepra (cap. 310), una de las causas más frecuentes de neuropatía en todo el mundo, con frecuencia produce neuropatía autónoma periférica debido a una reacción inmunitaria contra *Mycobacterium leprae*. La anhidrosis focal se produce en zonas de piel hipopigmentadas e hipostésicas. Se han descrito la deservación cardíaca y la hipotensión ortostática.

Las deficiencias nutricionales que llevan a la neuropatía autónoma son la neuropatía alcohólica, que es una neuropatía retrógrada idéntica a la del beriberi causada por la deficiencia de tiamina (cap. 388). Las partes distales del nervio vago se ven afectadas de forma precoz y la hipotensión ortostática se puede producir en fases más avanzadas. La degeneración combinada subaguda por deficiencia de vitamina B₁₂ (cap. 205) origina degeneración axónica y, en ocasiones, se manifiesta como hipotensión ortostática. Se ha descrito neuropatía autónoma en algunos casos de enfermedad celíaca (cap. 131).

Entre las neuropatías hereditarias sensitivas y autónomas se destaca la disautonomía familiar, que es un trastorno autosómico recesivo vinculado a mutaciones en el gen de la proteína asociada a la cinasa I- κ B (*IKBKAP*). Se produce en alrededor de 1 de cada 3.600 recién nacidos vivos de padres de ascendencia judía asquenazí. Los niños afectados lloran sin lágrimas, se alimentan mal, carecen de papilas fungiformes linguales, tienen los reflejos rotulianos reducidos, y son susceptibles a hipotensión ortostática y a tormentas autónomas debido al deterioro de las neuronas aferentes barorreflejas. El síndrome de Holmes-Adie, que consiste en pupilas tónicas con reflejos tendinosos asimétricos o ausentes, se ha descrito en pacientes con síndrome de Ross, una disautonomía parcial que consiste en la tríada clínica de pupilas tónicas unilaterales o bilaterales, hiporreflexia tendinosa y anhidrosis corporal segmentaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos pacientes presentan insuficiencia autónoma generalizada, mientras que otros presentan disfunción autónoma regional o selectiva de sistemas. La hipotensión ortostática sin taquicardia compensadora (cap. 56) es el signo distintivo de la insuficiencia autónoma generalizada. Por lo general, empeora por la mañana y se ve agravada por la deshidratación, el mal estado físico, la bipedestación prolongada, el esfuerzo físico, el calor, la ingestión de hidratos de carbono o la menstruación. Los primeros síntomas por lo general son mareos al levantarse por la mañana o después de una ducha tibia, ejercicio físico o una comida abundante. La hipotensión ortostática neurógena suele ir acompañada de hipertensión en decúbito supino, y se invierte la disminución diurna normal de la presión arterial durante el sueño. Otros síntomas frecuentes son la disfunción eréctil masculina, la disminución de la sudoración, la sequedad de boca, el estreñimiento y la disfunción de la vejiga. La gastroparesia (cap. 127) se puede manifestar como saciedad temprana, náuseas, anorexia, distensión abdominal y, en ocasiones, dolor y pérdida de peso. La dismotilidad intestinal puede originar estreñimiento grave (cap. 127).

Los síntomas autónomos pueden reflejar o no una enfermedad del sistema nervioso autónomo. El trastorno de angustia (cap. 369), por ejemplo, manifiesta sus síntomas a través de un sistema nervioso autónomo que funciona de manera normal. Algunos pacientes tienen una disautonomía funcional, en la cual una enfermedad médica o psicosomática altera la función autónoma normal en ausencia de una deficiencia neurológica estructural conocida. Los ejemplos son, entre otros, el síncope neuralmente mediado (cap. 56), el síndrome del intestino irritable (cap. 128), y algunos tipos de intolerancia ortostática y dolor.

DIAGNÓSTICO

La evaluación clínica de la disfunción autónoma comienza con una anamnesis detallada. Las enfermedades autónomas son bastante diversas, por lo que es útil reconocer qué sistemas de órganos se ven afectados, distinguir si los síntomas y signos son el resultado de una hipofunción o una hiperfunción, investigar los factores que mejoran o empeoran los síntomas, y luego evaluar la evolución, la gravedad y el impacto de los síntomas en la función diaria del paciente. Los fenómenos progresivos o episódicos se deben distinguir de las enfermedades crónicas y estables.

Evaluación en la cabecera del paciente

La presión arterial y la frecuencia cardíaca se deben medir con el paciente en reposo en decúbito supino y de nuevo después de estar en bipedestación durante 1-3 min, y correlacionarse con los síntomas. La hipotensión ortostática se define como una reducción de la presión arterial sistólica de al menos 20 mmHg o una reducción de la presión arterial diastólica de al menos 10 mmHg, con o sin síntomas, entre 1 y 3 min después de adoptar una postura erguida. Las mediciones tomadas inmediatamente al ponerse de pie pueden ser engañosas, porque los jóvenes sanos sin hipotensión ortostática a veces presentan hipotensión transitoria que se resuelve dentro de los 30 s de estar en bipedestación. La hipotensión ortostática neurogénica por lo general se mantiene con la bipedestación. Excepto en pacientes tratados con β -bloqueantes, la hipotensión ortostática sin taquicardia refleja una evidencia de insuficiencia adrenérgica generalizada. Si se produce taquicardia refleja, se debe considerar la deshidratación o la acumulación venosa excesiva.

Algunos pacientes con intolerancia ortostática al estar de pie presentan un aumento anormal de la frecuencia cardíaca en lugar de una caída de la presión arterial. El síndrome de taquicardia postural⁹ se define como un aumento sostenido de la frecuencia cardíaca en más de 30 latidos por minuto en adultos (40 latidos por minuto en adolescentes) y, con frecuencia, de más de 120 latidos por minuto en bipedestación.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio indicadas dependen del tipo y la distribución de la disfunción autónoma. Las pruebas complementarias pueden ser un hemograma completo, glucosa en ayunas, electrolitos, cortisol matutino, pruebas de función tiroidea, concentración de vitamina B₁₂, electroforesis de proteínas séricas y, cuando esté indicado, marcadores autoinmunitarios.

En un paciente con neuropatía autónoma, la seropositividad para anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina neuronal ganglionar α -3 es diagnóstica de ganglionopatía autónoma autoinmunitaria. La prueba de detección más sensible para el feocromocitoma es la concentración plasmática de metanefrina libre (cap. 215). Los estudios de manometría y gammagrafía son útiles en el diagnóstico de la dismotilidad digestiva. Los volúmenes residuales posteriores a la micción o los estudios urodinámicos pueden aclarar los patrones de disfunción de la vejiga urinaria (cap. 23). La sospecha de amiloidosis puede necesitar una biopsia (cap. 179).

La prueba de presión arterial ambulatoria (cap. 70), por lo general durante un período de 24 h, es útil para detectar patrones de hipertensión nocturna, hipotensión posprandial e hipertensión lábil de la insuficiencia barorrefleja. La función adrenérgica se evalúa mediante la prueba de la mesa basculante (cap. 56) o las respuestas de la presión arterial a la maniobra de Valsalva latido a latido. La función cardiovagal se evalúa analizando la variabilidad de la frecuencia cardíaca. La disfunción sudomotora, que en muchas ocasiones es un signo de afectación autónoma en las neuropatías de fibras pequeñas,¹⁰ se puede evaluar funcionalmente mediante pruebas cuantitativas del reflejo axónico sudomotor o estructuralmente mediante biopsia epidérmica que examina la densidad de las fibras nerviosas.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento comienza con la explicación a los pacientes de la fisiología subyacente, ayudándoles a evitar reagudizaciones y controlando sus síntomas. Los pacientes de edad avanzada pueden hacer ejercicio físico con regularidad para compensar parte de la disminución de la función autónoma asociada a la edad. Se debe poner empeño para tratar la causa subyacente de una neuropatía autónoma. El buen control de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus (cap. 216) reduce la tasa de complicaciones, entre ellas la neuropatía.

Los medicamentos no siempre están indicados. En algunos casos, los medicamentos recetados o los suplementos de venta libre son la causa de los

síntomas autónomos y se deben examinar con detenimiento. La hiperhidrosis puede mejorar con la reducción o eliminación de opioides o inhibidores de la recaptación de la serotonina. La anhidrosis puede mejorar con la suspensión de cualquier medicamento con efectos anticolinérgicos.

En el tratamiento de la hipotensión ortostática, el primer paso es reducir o eliminar, si corresponde, los medicamentos antihipertensivos, diuréticos o antagonistas de los receptores α . Los objetivos del tratamiento son aumentar el tiempo que el paciente puede permanecer en bipedestación sin desarrollar síntomas ortostáticos y, al mismo tiempo, evitar la hipotensión excesiva en decúbito. La hipotensión ortostática leve en muchas ocasiones responde a medidas conservadoras, como aumentar la hidratación oral (2-2,5 l/día), beber bebidas deportivas y agregar sal en la dieta o comprimidos de sodio para aumentar la ingesta diaria de sal a 10-20 g. Si es posible, se deben evitar el reposo prolongado en cama y los medicamentos que potencialmente podrían empeorar la hipotensión ortostática. Elevar la cabecera de la cama insertando bloques de 10 cm debajo de los postes de la cabecera puede mejorar la tolerancia ortostática en algunos pacientes al reducir la natriuresis nocturna y estimular la liberación de renina. El tratamiento con agua en bolos (beber 500 ml de agua) puede aumentar la presión arterial sistólica en pacientes con hipotensión ortostática en 20 mmHg durante 1-2 h por un reflejo simpático.¹¹ Enseñar a realizar contramaneobras físicas (cruzar las piernas, ponerse en cuclillas, inclinarse hacia adelante o colocar un pie en una silla) puede ayudar a los pacientes a aumentar el retorno venoso al corazón y mejorar la tolerancia ortostática activando los músculos de las piernas. Las medias compresivas (que pueden ser mal toleradas en climas cálidos) son efectivas si se ajustan bien, y la compresión abdominal también es útil. La hipotensión posprandial se puede controlar dividiendo las comidas para evitar grandes cargas de carbohidratos.

Para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica grave, en la actualidad están aprobados dos fármacos: midodrina (5-10 mg tres veces al día), que contrae los vasos de capacitancia,¹² y droxidopa (100-600 mg tres veces al día), que es un precursor sintético de la noradrenalina activo por vía oral.¹³ La fludrocortisona (0,1-0,4 mg/día) se utiliza con frecuencia para expandir el volumen plasmático y sensibilizar los receptores α -adrenérgicos vasculares periféricos,¹⁴ pero no está aprobada en la actualidad por la Food and Drug Administration de EE. UU., así como la piridostigmina (30-60 mg dos o tres veces al día) para mejorar el flujo eferente ganglionar simpático.¹⁵ La piridostigmina tiene un efecto vasopresor más moderado, pero es menos problemático en términos de hipertensión en decúbito supino. Estas medidas farmacológicas tienen un beneficio variable, y algunos pacientes dejan de tomarlas debido a la falta de mejoría en la sintomatología o al desarrollo de reacciones adversas.¹² Los inhibidores de la aldosa reductasa (p. ej., epalrestat [50 mg tres veces al día]) pueden proporcionar algún beneficio para los pacientes con neuropatía autónoma cardiovascular diabética. El tafamidis, un estabilizador de transtiretina a 20 mg al día, ha mostrado seguridad y eficacia para retardar la progresión de la neuropatía hereditaria amiloide por transtiretina,¹⁶ y el patisiran (un fármaco de interferencia de ARN a 0,3 mg/kg cada 3 semanas) también es eficaz para estos pacientes.¹⁷

La hipertensión nocturna se puede minimizar evitando los fármacos vasopresores varias horas antes de acostarse y elevando la cabecera de la cama. En casos graves, se puede necesitar clonidina (0,1 mg), hidralacina (25 mg), nifedipino (10 mg), amlodipino (2,5 a 5 mg) o un parche de nitroglicerina (0,1 mg/h) a la hora de acostarse. La hipertensión paroxística en pacientes con desnervación barorrefleja arterial puede mejorar con la clonidina (0,1 mg tres veces al día p.o. o mediante parche transdérmico).

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la naturaleza de la enfermedad autónoma. Entre los pacientes con insuficiencia autónoma pura, alrededor de un tercio desarrollarán demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson o atrofia multisistémica en los próximos 5 años o más.¹⁸ El ingreso hospitalario por hipotensión ortostática aumenta la probabilidad de muerte posterior en torno a un 15%, incluso después del ajuste para otros factores de riesgo conocidos.¹⁴

Los diagnósticos más graves son la neuropatía autónoma amiloide, que presagia una supervivencia media de menos de 1 año, y la atrofia multisistémica, que conlleva una esperanza de vida estimada de 7 a 9 años. La neuropatía autónoma cardiovascular diabética se asocia con un riesgo en torno a 2 veces mayor de isquemia miocárdica asintomática y mortalidad general.

Disfunción simpática regional

La disfunción simpática regional puede acompañar al dolor que a veces sigue a las lesiones de los nervios periféricos. Por ejemplo, la activación simpática se puede producir como una respuesta fisiológica normal a cualquier estado de dolor.

El síndrome de dolor regional complejo se caracteriza por un dolor neuropático intenso y continuo que es desproporcionado en intensidad, duración y distribución con respecto a la secuela esperada de un traumatismo en las extremidades.¹⁵ En torno al 80% de los pacientes afectados son mujeres, y en alrededor del 70% de los casos se afectan las extremidades superiores.¹⁶ En este síndrome, la alodinia (dolor en respuesta a estímulos normalmente no dolorosos, como el tacto ligero o el frío) o la hiperalgesia

(aumento de la sensibilidad a los estímulos dolorosos) acompañan a las anomalías vasomotoras o sudomotoras cutáneas. Los cambios vasomotores se manifiestan como vasodilatación con una extremidad caliente, enrojecida o inflamada, o en su defecto como vasoconstricción con una extremidad pálida y fría. Los hallazgos sudomotores varían desde hiperhidrosis regional hasta anhidrosis. También pueden desarrollarse cambios distróficos regionales, como piel seca atrófica, cabello escaso o áspero, uñas quebradizas y osteopenia. Aunque la disfunción simpática puede ser marcada, no parece originar el dolor. Los mecanismos del dolor y la disfunción simpática en esta enfermedad no se comprenden por completo y pueden ser el resultado de la neuromodulación presináptica cruzada entre las fibras nerviosas periféricas regeneradas de manera anormal, la expresión de nuevos receptores α -adrenérgicos en las fibras nerviosas sensitivas y las glándulas sudoríparas, la liberación de sustancia P y péptidos proinflamatorios en el lugar de la lesión, y la sensibilización de las estructuras que median el dolor en múltiples niveles dentro del sistema nervioso central.

La movilización de la extremidad afectada es de suma importancia en el tratamiento precoz del síndrome de dolor regional complejo. Un objetivo principal de la medicación analgésica o la anestesia regional en el tratamiento precoz es facilitar la participación en fisioterapia, lo que puede ser útil.¹⁴ Se ha descrito en estudios reducidos mejoría con la utilización de bisfosfonatos (p. ej., alendronato, 40 mg p.o. o 7,5 mg i.v. al día), corticosteroides (p. ej., prednisona, 40 mg al día o metilprednisolona, 8 mg cuatro veces al día inicialmente, y luego reducción progresiva), dimetilsulfóxido (crema al 50% de una a cuatro veces al día), clonidina epidural (300-700 μ g al día), baclofeno intratecal (25-75 μ g al día) y estimulación epidural de la médula espinal. La inmunoglobulina intravenosa (0,5 g/kg) no es eficaz.¹⁵

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Izcovich A, Gonzalez Malla C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review. *Neurology*. 2014;83:1170-1177.
- A2. Strassheim V, Newton JL, Tan MP, et al. Droxidopa for orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2016;34:1933-1941.
- A3. Schreglimann SR, Buchele F, Sommerauer M, et al. Pyridostigmine bromide versus fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension in Parkinson's disease—a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2017;24:545-551.
- A4. Byun JI, Moon J, Kim DY, et al. Efficacy of single or combined midodrine and pyridostigmine in orthostatic hypotension. *Neurology*. 2017;89:1078-1086.
- A5. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, et al. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2016;23:178-183.
- A6. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11-21.
- A7. Smart KM, Wand BM, O'Connell NE. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2. CD010853.
- A8. Goebel A, Bisla J, Carganillo R, et al. Low-dose intravenous immunoglobulin treatment for long-standing complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2017;167:476-483.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

391

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y OTRAS ENFERMEDADES DE LA NEURONA MOTORA

PAMELA J. SHAW Y MERIT E. CUDKOWICZ

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las enfermedades de la neurona motora (tabla 391-1) son un grupo heterogéneo de trastornos en los que existe una pérdida selectiva de función de las neuronas motoras superiores, las neuronas motoras inferiores o ambas, lo que da lugar a un deterioro del control del movimiento voluntario por el sistema nervioso.¹ La enfermedad de la neurona motora adquirida más frecuente es la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), un trastorno combinado de neurona motora superior e inferior. Las características de la afectación de la neurona motora inferior son atrofia muscular, fasciculaciones y debilidad

TABLA 391-1 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE LA NEURONA MOTORA

TRASTORNOS DE LAS NEURONAS MOTORAS SUPERIORE E INFERIOR COMBINADOS

Esclerosis lateral amiotrófica
Familiar de inicio en el adulto
Familiar de inicio juvenil
Esporádica
Síndromes ELA plus
ELA con demencia frontotemporal
Complejo ELA-parkinsonismo-demencia del oeste del Pacífico

TRASTORNOS DE LA NEURONA MOTORA SUPERIOR

Esclerosis lateral primaria
Paraplejías espásticas hereditarias
Neurolatrismo
Konzo

TRASTORNOS DE LA NEURONA MOTORA INFERIOR

Hereditarios
Atrofias musculares espinales (AME)
AME proximal autosómica recesiva (asociada con mutaciones de SMN) de tipos 1 a 4
Otras formas de AME no asociadas con mutaciones de SMN
Atrofias musculares espinales distales/neuronopatías motoras hereditarias
Enfermedad de Kennedy (neuronopatía espinobulbar ligada a X)
Deficiencia de hexosaminidasa (gangliosidosis GM2)

Adquiridos

Atrofias musculares espinales focales y segmentarias monoméricas
Neuropatías motoras multifocales
Neuronopatía axónica motora aguda (NAMA)
Síndrome pospoliomielitis
Síndrome postirradiación
Trastornos infecciosos
Poliomielitis aguda
Fiebre del Nilo occidental
Otras infecciones virales (p. ej., enterovirus 71 y virus de la rabia)
Trastorno de neurona motora asociado al virus de la inmunodeficiencia humana
Enfermedad de Lyme
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (formas amiotróficas)

TRASTORNOS DEL SISTEMA MOTOR BULBAR

Enfermedad de Kennedy (neuronopatía bulboespinal ligada a X)
Síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere
Enfermedad de Fazio-Londe

TRASTORNOS TÓXICOS DE LA NEURONA MOTORA

Neurolatrismo
Konzo
Toxicidad por metales pesados (plomo, mercurio)
Complejo ELA-parkinsonismo-demencia del oeste del Pacífico
Lesión de neurona motora postirradiación

TRASTORNOS POR HIPERACTIVIDAD DE LA NEURONA MOTORA

Neuromiotonía
Síndrome de la persona rígida

OTROS TRASTORNOS DE LA NEURONA MOTORA

Endocrinopatías (p. ej., hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipoglucemia)
Síndrome por deficiencia de cobre
Síndrome de calambres-fasciculaciones benigno

flácida con reflejos tendinosos normales o disminuidos. La disfunción de la neurona motora superior puede causar aumento del tono muscular, clonos, debilidad de distribución piramidal y respuesta plantar extensora. Los últimos avances en genética molecular de las enfermedades hereditarias de neurona motora han mejorado su clasificación y han reforzado el diagnóstico minucioso, el cual es esencial para el consejo genético, la orientación, el tratamiento y las recomendaciones a los pacientes acerca del pronóstico.

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

EPIDEMIOLOGÍA

La ELA es un trastorno neurodegenerativo que causa lesión progresiva y muerte celular de las neuronas motoras inferiores del tronco del encéfalo y la médula espinal, así como de las neuronas motoras superiores de la corteza motora.² La ELA tiene una incidencia de aproximadamente 2 por 100.000 habitantes y una prevalencia de 6-8 por 100.000 habitantes. La incidencia global es bastante uniforme, con la excepción de unos pocos focos de alta incidencia, como la isla de Guam en el Pacífico occidental. La enfermedad

afecta predominantemente a individuos de mediana edad y ancianos, con una media de 55 a 60 años, aunque también puede aparecer en adultos más jóvenes. Los únicos factores de riesgo probados son el aumento de edad, el sexo masculino (cociente hombres:mujeres \approx 1,6:1) y la susceptibilidad genética, aunque las investigaciones en curso están valorando los efectos del ejercicio físico/deportividad y otros posibles factores de riesgo ambientales. Aproximadamente el 90% de los casos de ELA aparecen esporádicamente, pero un 5-10% son familiares, generalmente con herencia autosómica dominante.

BIOPATOLOGÍA

El proceso de degeneración neuronal en la ELA es complejo, y se han identificado más de 40 genes de susceptibilidad a la enfermedad. La causa genética de ELA más frecuente identificada hasta la fecha es una expansión intrónica del hexanucleótido GGGGCC en el gen *C9ORF72* del cromosoma 9, que representa hasta un 40-50% de los casos de ELA familiar y un 7-10% de los de ELA esporádica. La evidencia acumulada indica que probablemente el procesamiento de un ARN defectivo tenga una función clave en la patogénesis de la ELA ligada a *C9ORF72*, así como de otros subtipos genéticos. La biopatología de la ELA-C9 aún no se conoce completamente, pero claramente tienen una importancia clave el secuestro de proteínas de unión al ARN formando agregados y el transporte nucleocitoplásmico alterado, que permite que el ARN con la expansión se traduzca en proteínas citoplásmicas con repetición de un dipéptido.³

El subtipo de enfermedad causado por mutaciones en *SOD1* representa un 20% de los casos familiares de ELA y un 2% de los casos globales. El gen *SOD1* mutante parece transmitir la propagación mediante replicación en plantillas de forma similar a un prion (cap. 387),⁴ y después estos agregados desencadenan una interacción compleja de múltiples procesos patógenos, como estrés oxidativo, agregación de proteínas, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad y alteración del transporte axónico. Las células no neuronales en la vecindad de las neuronas motoras pueden contribuir a la lesión neuronal de forma importante. Los modelos de ingeniería genética de ELA relacionada con *SOD1* en ratones han mostrado que los astrocitos normales pueden proteger las neuronas motoras expresando el *SOD1* mutante, y que la eliminación de la expresión de este *SOD1* mutante de la microglía o los astrocitos enlentece la progresión de la enfermedad en estos modelos murinos. Los astrocitos que expresan el *SOD1* mutante ejercen efectos tóxicos sobre las neuronas motoras adyacentes a través de mecanismos aún no definidos.

La enfermedad de la neurona motora familiar se ha relacionado con mutaciones que implican a los genes de alsina, senataxina, angiogenina, *VAPB*, dinactina, *TARDBP*, *TBK1*, *FUS/TLS* y otros.⁵ Se ha encontrado que las expansiones poliQ de longitud intermedia (27-33Q) en la ataxina 2 son un factor de riesgo de ELA aproximadamente en el 5% de los pacientes. Se ha comunicado una asociación con alteraciones al menos en otros ocho genes en casos que parecen esporádicos. Los grandes estudios combinados de asociación del genoma completo indican que las variantes genéticas infrecuentes respaldan un 15-20% de los casos de ELA esporádica.⁶

Anatomía patológica

En la autopsia, las características anatomopatológicas macroscópicas de la ELA consisten en atrofia de la circunvolución precentral cerebral, y esclerosis y palidez de los tractos corticoespinales de la médula espinal. Puede observarse adelgazamiento de los nervios hipoglosos y de las raíces espinales anteriores, y la atrofia muscular es obvia. Microscópicamente, los pacientes con ELA perderán al menos un 50% de sus neuronas motoras medulares y tienen gliosis astrocítica difusa en la sustancia gris medular. En cambio, las neuronas motoras del núcleo de Onuf de la médula espinal sacra (que inervan los músculos del suelo pélvico) y de los núcleos motores de los pares craneales III, IV y VI (que controlan los movimientos oculares) están relativamente preservadas. Un rasgo fundamental en las neuronas motoras residuales es la presencia de inclusiones proteináceas ubicuitinadas, que pueden ser compactas o en forma de madeja. Se ha reconocido que una proteína principal constituyente de estos agregados es TDP-43. En la corteza motora existe pérdida variable de neuronas motoras superiores y gliosis astrocítica. En los tractos corticoespinales descendentes se observan pérdida axónica, palidez de la mielina y gliosis. El músculo esquelético con atrofia muestra cúmulos de fibras atroficas angulares y agrupación de las fibras por tipos como consecuencia de deservación y reinervación seriadas. Ahora se sabe que la selectividad del proceso patológico por el sistema motor es relativa, y puede encontrarse afectación de porciones no motoras del sistema nervioso central, especialmente de las vías sensitivas y espinocerebelosas, de neuronas de la sustancia negra y de células granulosas del giro dentado del hipocampo. En la variante de ELA causada por expansiones de *C9ORF72*, la anatomía patológica característica fuera del sistema motor consiste en inclusiones cerebelosas y en el hipocampo, que son P62+ y TDP-43 negativas mediante inmunotinción. Algunas de estas inclusiones consisten en proteínas dipeptídicas generadas por traducción aberrante de las repeticiones G4C2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ELA se caracteriza por una combinación de degeneración de neuronas motoras superiores e inferiores. La degeneración de neurona motora inferior causa debilidad, atrofia y fasciculaciones en la musculatura de las extremidades y bulbar. Las características de disfunción de la neurona motora superior consisten en la presencia incongruente de reflejos tendinosos hiperactivos en un miembro atrofico, aumento del tono muscular

y, en ocasiones, signo de Babinski. La enfermedad de la neurona motora superior bulbar causa parálisis pseudobulbar con labilidad emocional, reflejo mandibular aumentado, enlentecimiento de los movimientos linguales repetitivos, y habla forzada y dificultosa. La fatiga y la pérdida de peso también son síntomas frecuentes. En fase terminal, la mayoría de los pacientes tendrán características de disfunción de neurona motora superior e inferior con afectación de las cuatro extremidades y de la musculatura bulbar.

Aproximadamente en el 75% de los pacientes, la enfermedad comienza distalmente, de forma focal y asimétrica en un miembro superior o inferior (vídeo 391-1), seguida de extensión de la lesión con progresión anatómica lógica a los grupos contiguos de neuronas motoras. Los individuos afectados pueden apreciar debilidad, atrofia o torpeza de una mano, o presentar un pie caído unilateral. Los calambres musculares pueden preceder a otras manifestaciones clínicas, y las fasciculaciones son más evidentes en los músculos proximales grandes de las extremidades. En las extremidades superiores, los músculos tenares e intrínsecos de la mano tienden a estar gravemente afectados, mientras que el tríceps y los flexores de los dedos están relativamente preservados hasta fases tardías de la enfermedad. En las extremidades inferiores, el patrón de debilidad a menudo tiene distribución piramidal (mayor debilidad en los flexores que en los extensores), con participación precoz de la flexión de la cadera y la dorsiflexión del tobillo, y afectación grave de los músculos distales.

Los síntomas bulbares, que son la manifestación inicial aproximadamente en el 25% de los pacientes, son especialmente frecuentes en mujeres ancianas con ELA (vídeo 391-2). Generalmente, el primer problema es el habla atropellada, arrastrando las palabras, que inicialmente solo es evidente cuando el individuo está cansado. A menudo los pacientes tienen disartria mixta espástica/flácida en la que el habla es tensa, estrangulada, debido al componente de la neurona motora superior, con calidad nasal superpuesta como resultado de debilidad flácida de la neurona motora inferior del paladar y la nasofaringe. En los pacientes con enfermedad bulbar, la exploración suele revelar debilidad de los músculos faciales; lengua débil, espástica, atrofica y con fasciculaciones, y reflejo mandibular aumentado. La disfagia, inicialmente más pronunciada para líquidos que para sólidos, generalmente sigue a la disartria en unas pocas semanas o meses (vídeo 391-3). Las complicaciones consisten en pérdida de peso y duración prolongada y ardua de las comidas, con episodios frecuentes de tos, salivación y neumonía por aspiración.

Es infrecuente que la debilidad de los músculos respiratorios sea la manifestación inicial de la ELA. Más frecuentemente se desarrolla de forma insidiosa y causa disnea y ortopnea. La debilidad del diafragma puede ser evidente por el movimiento paradójico de la pared abdominal durante la inspiración y por una disminución marcada de la capacidad vital forzada en posición supina. Pueden aparecer síntomas de retención nocturna de dióxido de carbono, como interrupción del sueño, cefaleas matutinas, anorexia y somnolencia diurna.

La debilidad de los músculos cervicales, que es frecuente en las fases tardías de la enfermedad, causa dificultades para mantener la cabeza erecta (síndrome de cabeza caída). Los movimientos oculares tienden a preservarse incluso en las fases avanzadas de la enfermedad, y permiten así una comunicación limitada a través de ellos. De forma similar, la fuerza de los músculos del suelo pélvico está relativamente preservada, por lo que los pacientes con ELA generalmente siguen siendo continentes durante toda la evolución de la enfermedad.

Aproximadamente en un 5% de los pacientes con ELA se desarrollarán rasgos manifiestos de demencia frontotemporal (cap. 374), con deterioro progresivo de la personalidad y la conducta.⁷ La disfunción cognitiva puede preceder, seguir o coincidir con los hallazgos de disfunción motora. Hasta un 50% de los pacientes con ELA sin demencia manifiesta pueden mostrar rasgos más sutiles de disfunción del lóbulo frontal. La variante ELA-C9ORF72 causa ELA y/o demencia frontotemporal (cap. 374), y los pacientes con este subtipo de ELA tienen más probabilidad de presentar trastornos cognitivos y antecedentes familiares de demencia o psicosis.

Cerca del 5 al 10% de los pacientes con ELA tienen la variante de atrofia muscular progresiva con características clínicas que reflejan únicamente degeneración del grupo de neuronas motoras inferiores de la médula espinal. En la esclerosis lateral primaria, los pacientes tienen degeneración de neurona motora superior pura. Aunque en estos finalmente se desarrolla paresia espástica espinobulbar, frecuentemente la supervivencia es de 10 a 15 años después del inicio de los síntomas. La variante de parálisis bulbar progresiva generalmente progresa hasta afectar a las extremidades, aunque inicialmente pueden no estar presentes signos en las mismas.

Diversas variantes de ELA siguen un patrón más segmentario que el que es característico en la ELA clásica. Hasta un 10% de los pacientes con ELA tienen el síndrome del brazo flácido, que es más frecuente en hombres y se asocia con una supervivencia media más prolongada que la observada en los que tienen ELA típica. Otra variante segmentaria reconocida es una manifestación focal similar en las extremidades inferiores, el síndrome de la pierna flácida.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ELA es esencialmente clínico, y en la actualidad no existen pruebas específicas. No obstante, los biomarcadores de lesión de la neurona motora son una promesa para el futuro, como las concentraciones elevadas de neurofilamentos lígidos y de neurofilamentos pesados fosforilados en el líquido cefalorraquídeo (LCR).⁸

El diagnóstico requiere la evidencia de degeneración de la neurona motora inferior mediante exploración clínica, electrofisiológica (cap. 368) o neuropatológica; de dege-

neración de la neurona motora superior por exploración clínica, y de diseminación progresiva de los síntomas o signos en una región o de una región a otra, determinada por la anamnesis o la exploración. El diagnóstico también requiere la ausencia de otros procesos patológicos mediante pruebas electrofisiológicas, de neuroimagen y (si se realiza) de biopsia. Los criterios generalmente aceptados (tabla 391-2) clasifican a los pacientes con ELA definitiva, probable o posible. Sin embargo, existe una serie de enfermedades que pueden simular ELA (tabla 391-3), y cerca de un 8% de los pacientes en los que se diagnosticó inicialmente ELA tienen otros síndromes de neurona motora inferior, como neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción, enfermedad de Kennedy o compresión mixta de médula y raíces espinales (cap. 372). Por el contrario, un 10-15% de los pacientes en los que finalmente se diagnosticó ELA pudieron sufrir inicialmente cirugía inapropiada por una supuesta compresión radicular o de la médula espinal.

Las pruebas sanguíneas que pueden ser útiles para diferenciar la ELA de los síndromes que la imitan (v. tabla 391-3) consisten en hemograma completo y nivel sérico de calcio, pruebas de función tiroidea, hormona paratiroidea, electroforesis de proteínas séricas, prueba Venereal Disease Research Laboratory, nivel de creatina cinasa, marcadores inflamatorios (velocidad de sedimentación glomerular y proteína C reactiva) y niveles de anticuerpos antigangliósido GM1 y antigluco proteína asociada a la mielina (MAG). Otras pruebas adicionales guiadas por los hallazgos clínicos del paciente podrían consistir en anticuerpos anti-receptor de acetilcolina; detección sistemática de mutación en los pacientes con enfermedad familiar, sospecha de enfermedad de Kennedy o atrofia muscular espinal (AME); detección sistemática de metales pesados; porfirinas urinarias; niveles séricos de hexosaminidasa A y B; títulos de *Borrelia*, y pruebas para el virus de la inmunodeficiencia humana.

Los rasgos característicos de la ELA en la electromiografía (EMG) son evidencia de deservación activa (es decir, ondas agudas positivas, fibrilación y potenciales de fasciculación) y deservación crónica, evidenciadas por grandes potenciales de la unidad motora que no pueden explicarse por la lesión de un único nervio, raíz o plexo. La neuroimagen encefálica y de la médula espinal generalmente es necesaria para excluir una patología estructural.

Las pruebas de función respiratoria basales deben realizarse en todos los pacientes. La biopsia muscular solo está indicada en los casos atípicos cuando persisten dudas diagnósticas.

TABLA 391-2 CRITERIOS DE CONSENSO DE AWAJI-SHIMA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

El diagnóstico de ELA requiere:

1. Evidencia de pérdida de NMI (patrón interferencial reducido en la contracción completa y aumento de la frecuencia de descarga)
2. Evidencia de reinervación (unidades motoras de gran amplitud y mayor duración)
3. Ondas de fibrilación y agudas o potenciales de fasciculación (se requieren ondas agudas y de fibrilación en los músculos con debilidad de las extremidades)

Número de músculos afectados por región:

- Región cervical y lumbosacra: un mínimo de dos músculos inervados por diferentes raíces y nervios
- Región bulbar y torácica: un mínimo de un músculo

Clasificación diagnóstica: recomendaciones de consenso de Awaji-Shima y criterios revisados de El Escorial

ELA clínicamente definida:

evidencia clínica o electrofisiológica de NMI, así como signos de NMS en la región bulbar y al menos en dos regiones medulares o presencia de signos de NMI y NMS en tres regiones medulares

ELA clínicamente probable:

evidencia clínica o electrofisiológica de NMI y signos de NMS en al menos dos regiones, con algunos signos de NMS necesariamente rostrales (por encima) a los signos de NMI

ELA clínicamente posible:

los signos clínicos o electrofisiológicos de NMS y disfunción de NMI se encuentran solo en una región, o los signos de NMS se encuentran solos en ≥ 2 regiones, o los signos de NMI se encuentran rostrales a los signos de NMS

ELA, esclerosis lateral amiotrófica; NMI, neurona motora inferior; NMS, neurona motora superior. Signos de NMS: clonos, signo de Babinski, reflejos abdominales ausentes, hipertonía, pérdida de destreza. Signos de NMI: atrofia, debilidad. Si solo hay fasciculaciones, busque deservación activa en la EMG. Regiones en las que se encuentran los grupos neuronales motores segmentarios: bulbar, cervical, torácica y lumbosacra. Adaptado de Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2012;69:1410-1416.

TABLA 391-3 TRASTORNOS QUE PUEDEN SIMULAR ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA/ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA

FORMA DE ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA	SÍNDROMES QUE LA IMITAN	CLAVES CLÍNICAS
Atrofia muscular progresiva (AMP)/fenotipo predominante de NMI	Neuropatía motora multifocal	Debilidad desproporcionada con la atrofia. La neurofisiología identifica bloqueo de conducción. Los anticuerpos anti-GM1 pueden estar elevados
	Enfermedad de Kennedy	Ginecomastia, signos sensitivos distales, fasciculaciones periorales, progresión indolente
	Atrofia muscular espinal	La AME puede tener inicio en el adulto. Síndrome de NMI puro. Progresión más lenta que la AMP. Probablemente sin antecedentes familiares
	Polineuropatía desmielinizante idiopática crónica	La electrofisiología identifica desmielinización de los nervios periféricos
	Síndrome de calambres-fasciculaciones benigno	Predominantemente en hombres de mediana edad. Afectación principal de las pantorrillas. No progresa. No hay deservación activa en la EMG
	Síndrome pospoliomielitis	Síndrome de NMI puro. Antecedentes de enfermedad compatible con poliomielitis. Progresión indolente
Esclerosis lateral amiotrófica	Intoxicación por plomo	Signos clínicos extramotors, por ejemplo, estreñimiento, signos bucales y en las uñas
	Neuropatía axónica motora aguda (NAMA: variante del síndrome de Guillain-Barré)	Inicio agudo con progresión que cesa después de unas semanas. Los estudios de conducción nerviosa muestran signos de axonopatía motora
	Neuropatías motoras hereditarias	Síndrome de NMI puro. Antecedentes familiares, signos clínicos de cronicidad, velocidad de progresión más lenta
Esclerosis lateral primaria	Porfiria	Signos clínicos extramotors, antecedentes familiares, exacerbaciones episódicas
	Neuropatías motoras focales compresivas	Los trastornos motores puros pueden derivar de compresión de la rama palmar profunda del nervio cubital y de la rama interósea posterior del nervio radial. Falta de extensión más allá del territorio de un nervio. La electrofisiología con o sin estudios de imagen es útil
	Compresión radicular y de la médula espinal a múltiples niveles por discos, osteófitos o tumores	Los síntomas sensitivos y el dolor son frecuentes. Signos de NMS a menudo caudales a los signos de NMI
	Tirotoxicosis	Síntomas y signos sistémicos
	Neuropatía periférica y mielopatía cervical combinadas	La RM de la columna y la electrofisiología las diferenciarán
Esclerosis lateral primaria	Miositis por cuerpos de inclusión	Más infrecuente que la ELA. Patrón característico de debilidad con afectación precoz de los flexores largos de los dedos y del cuádriceps
	Síndromes paraneoplásicos, especialmente en el linfoma	Antecedentes de cáncer o signos sistémicos
	Síndrome de Sjögren	Sin síntomas motores
	Mielopatía por radiación	Antecedentes de radioterapia
Esclerosis lateral primaria	Lesiones estructurales de la región bulbar (p. ej., tumor de la base de la lengua)	Dolor, los signos motores no se extienden fuera del territorio bulbar
	Paraplejía espástica hereditaria	Antecedentes familiares. Es infrecuente que los síntomas se extiendan más allá del territorio de las extremidades inferiores. Disfunción vesical llamativa
Esclerosis lateral primaria	Esclerosis múltiple	Sin síntomas ni signos motores (p. ej., afectación ocular, vesical, cerebelosa y sensitiva)
	Compresión de la médula espinal por discos o tumores	Generalmente con dolor y afectación sensitiva

AME, atrofia muscular espinal; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; EMG, electromiografía; NMI, neurona motora inferior; NMS, neurona motora superior; RM, resonancia magnética.

TRATAMIENTO

Tto

La ELA se trata mejor en centros especializados que ofrecen cuidados multidisciplinarios. Los equipos constan característicamente de un neurólogo, personal especializado de enfermería, terapeuta ocupacional, fisioterapeuta, logopeda y dietista. Durante la evolución de la enfermedad, los pacientes frecuentemente requieren la colocación de un tubo de gastrostomía⁹ y de soporte respiratorio.¹⁰

Actualmente ningún tratamiento detiene la progresión de la ELA.¹¹ El riluzol, un bloqueante de los canales de sodio cuyo mecanismo de acción principal es reducir la excitotoxicidad mediante la inhibición de la liberación presináptica de glutamato, prolonga la supervivencia aproximadamente 3 meses cuando se administra en dosis de 50 mg dos veces al día.¹² Puede causar fatiga, náuseas y mareo, pero estos efectos frecuentemente son transitorios. Deben realizarse pruebas de función hepática al inicio y mensualmente durante los 3 primeros meses del tratamiento. La edaravona (inicialmente una inyección i.v. una vez al día durante 14 días, después 14 días de descanso y posteriormente en ciclos) es un antioxidante que se ha aprobado en Japón, Corea del Sur y EE. UU.; puede enlentecer la progresión de la enfermedad aproximadamente en un tercio de los pacientes con ELA precoz y capacidad vital preservada.¹³ Otros ensayos de fase III de posibles tratamientos neuroprotectores han probado ser negativos. Los nuevos abordajes experimentales consisten en tratamiento genético y tecnología de oligonucleótidos contrasentido para reducir la expresión de los genes causantes de enfermedad, moléculas pequeñas para mejorar la contracción muscular y tratamiento celular orientado principalmente a aportar un entorno de soporte para prolongar la supervivencia de las neuronas motoras endógenas.

Una buena atención clínica debe centrarse en los síntomas y en la preservación de la independencia y la calidad de vida. En un ensayo aleatorizado, la mexiletina (300 mg/día) dio lugar a una gran reducción dependiente de la dosis de la frecuencia y gravedad de los calambres musculares.¹⁴ En los pacientes con síntomas bulbares progresivos son útiles la posición óptima, la atención a la consistencia de los alimentos y bebidas, y las técnicas de protección de la deglución. Se ha demostrado que la combinación de 20 mg de dextrometorfano y 10 mg de quinidina una vez al día mejora los síntomas del afecto seudobulbar (llanto y risa incontrolados), y actualmente también está en estudio para los síntomas de disfunción de la deglución y el habla.¹⁵ Si continúa la pérdida de peso, se añaden suplementos nutricionales de altas calorías entre las comidas. En los pacientes con ELA y disfagia debida a afectación del esfínter esofágico superior de neurona motora superior, la inyección local de toxina botulínica de tipo A puede mejorar significativamente la disfagia, lo que representa una alternativa a la gastrostomía endoscópica percutánea.¹⁶ En los pacientes que desarrollan deshidratación, pérdida de peso del 10 al 15%, episodios de ahogo frecuentes y alarmantes, comidas prolongadas y agotadoras o neumonía por aspiración, se recomienda la colocación de un tubo de gastrostomía por vía endoscópica o con guía radiológica. La colocación del tubo tiene un mayor riesgo en los pacientes con insuficiencia respiratoria. En condiciones ideales, los tubos deben colocarse antes de que la capacidad vital forzada del paciente caiga por debajo del 50% de la esperada. Ciertas evidencias indican que la inserción guiada radiológicamente puede ser más segura en los pacientes débiles en estados tardíos de ELA.

La debilidad muscular respiratoria, que puede desarrollarse de forma insidiosa durante la evolución de la ELA, causa dificultad respiratoria, ortopnea, somnolencia diurna, cefaleas matutinas e interrupción del sueño. El tratamiento debe subrayar la detección y prevención de la neumonía por aspiración, el cuidado de las secreciones mediante fármacos que reducen la producción de saliva (p. ej., fármacos anticolinérgicos, como glicopirrolato, 1-2 mg tres o cuatro veces al día, o inyecciones intrasalivales de toxina botulínica), aparatos de aspiración o uso de mucolíticos, como la carbocisteína (en dosis hasta 750 mg tres veces al día), adopción de posición semiincorporada para dormir y tratamiento antibiótico agresivo para la infección torácica (caps. 90 y 91). Una pequeña dosis de loracepam sublingual (0,5-1 mg) puede ser útil si la disnea se acompaña de ansiedad extrema; durante las últimas fases de la enfermedad pueden administrarse opioides (p. ej., morfina, diamorfina, fentanilo [v. tabla 27-4]) por vía oral, transdérmica o subcutánea para aliviar la dificultad respiratoria.

A medida que empeora la función respiratoria, la ventilación no invasiva puede aliviar los síntomas de hipoventilación crónica, mejorar significativamente la calidad de vida y prolongar la supervivencia,¹⁷ especialmente en pacientes con ortopnea, hipercapnia diurna y desaturación de oxígeno nocturna. La ventilación durante las 24 h a través de traqueostomía es una opción de elección infrecuente en pacientes completamente informados. El marcapasos diafragmático parece empeorar la evolución de la enfermedad en la ELA.¹⁸ Las investigaciones clínicas en marcha están evaluando el valor de los dispositivos de tos asistida, así como la forma óptima de tratar los síntomas respiratorios al final de la vida. Una interfaz experimental encéfalo-ordenador totalmente implantada ha permitido la comunicación equivalente a dos letras por minuto en una paciente con ELA y síndrome de cautiverio. Los equipos de cuidados paliativos y atención domiciliaria pueden contribuir considerablemente al cuidado de los pacientes con ELA en las últimas fases de la enfermedad. En ausencia de soporte respiratorio, los pacientes con ELA casi siempre fallecen durante el sueño por coma hipericápico. En las fases terminales (cap. 3), el objetivo del tratamiento es asegurar su comodidad prescribiendo fármacos opioides y ansiolíticos según requerimientos para aliviar el malestar y el sufrimiento.

PRONÓSTICO

Las características clínicas asociadas con un peor pronóstico son edad avanzada al inicio de los síntomas, afectación precoz de la función respiratoria,¹² síntomas bulbares y presentación más rápida para atención médica. La duración media desde el inicio de los síntomas hasta la muerte en pacientes con ELA esporádica varía entre 27 y 43 meses. La frecuencia media de supervivencia a los 5 años es del 25%, y aproximadamente un 5% de los pacientes sobrevivirán más de 10 años. La causa habitual de muerte es la insuficiencia respiratoria, que puede acompañarse de bronconeumonía.

ATROFIAS MUSCULARES ESPINALES

DEFINICIÓN

El término *atrofia muscular espinal* abarca un grupo de trastornos de neurona motora inferior pura que causan debilidad y atrofia muscular simétrica progresiva. Dado que puede afectarse la musculatura bulbar, se ha propuesto un nombre alternativo, *neuronopatía motora hereditaria*. El momento de inicio es variable y puede manifestarse desde intraútero hasta la vida adulta.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El tipo más frecuente de AME está causado por mutaciones en el gen de supervivencia de la neurona motora (SMN) y se hereda como un trastorno autosómico recesivo. La frecuencia calculada en los portadores de una mutación SMN es de 1 de cada 50. La AME de tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffmann) tiene una incidencia de 1 por cada 8.000 nacimientos. La AME se divide en subtipos 1 a 4 de acuerdo con la edad de inicio y la gravedad del fenotipo.

El gen SMN humano en el cromosoma 5q13 existe en dos formas, con diferencias en cinco pares de bases entre SMN1 y su homólogo centromérico SMN2. Un cambio en un exón 7 de SMN2 conduce a un salto de dicho exón y, como resultado, el 80% de la proteína codificada por SMN2 está truncada, en lugar de tener toda su longitud, y no es funcional. La mayoría de los pacientes con AME tienen ausencia homocigota del exón 7 de SMN1, pero SMN1 puede reemplazarse por una copia de SMN2 durante la replicación del ADN mediante un proceso conocido como conversión génica. Un individuo puede tener de una a cuatro copias de SMN2, con un aumento proporcional de la cantidad de proteína SMN de longitud completa. Una base molecular para la gran variación de gravedad fenotípica de la AME, que puede variar desde una enfermedad de inicio intrauterino (AME de tipo 1) hasta la de inicio en el adulto (AME de tipo 4), es el número de copias de SMN2 y los niveles de proteína SMN, aunque también se han implicado otros factores que modifican la enfermedad.

La proteína SMN se oligomeriza y se asocia con otras proteínas para formar el complejo SMN, que, a su vez, tiene una importante función en el ensamblaje de pequeñas ribonucleoproteínas nucleares espicosómicas que intervienen en la función previa de empalme del ARNm en el núcleo. Estos procesos celulares son ubicuos, por lo que las características clínicas de la AME pueden estar causadas por una susceptibilidad particular de las neuronas motoras inferiores a defectos de procesamiento del ARN, o porque SMN puede tener funciones que son específicas de la neurona motora, como el transporte axónico de moléculas de ARNm esenciales para la salud del axón distal. Un trabajo reciente ha destacado la función de la regulación anómala de la homeostasis de ubicuitina y de la señal de β -catenina, así como los genes implicados en la sinaptogenia de la neurona motora en la fisiopatología de la AME.

En la autopsia, los pacientes con AME tienen una médula espinal atrofada con pérdida de neuronas motoras α y evidencia de degeneración neuronal y gliosis. Las raíces ventrales están atrofadas y la atrofia muscular es evidente, con signos microscópicos de desnervación y reinervación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AME de tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffman) se caracteriza por debilidad muscular generalizada grave e hipotonía en el nacimiento o hacia los 6 meses de edad; los niños afectados nunca se sientan ni caminan. El tipo 2 es una forma intermedia con inicio de la debilidad muscular antes de los 18 meses de edad; los pacientes pueden sentarse, pero nunca son capaces de caminar sin ayuda. La AME de tipo 3 (enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander) aparece después de los 18 meses; los pacientes adquieren la capacidad para mantenerse de pie y caminar, pero a menudo se hacen dependientes de una silla de ruedas en la adolescencia o la vida adulta, aunque la esperanza de vida es normal. Los pacientes con el tipo 4 de AME tienen debilidad muscular de inicio en la vida adulta.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de AME causado por cambios en el gen SMN en un paciente con signos y síntomas clínicos compatibles puede realizarse mediante pruebas genéticas; el 95% de los individuos afectados tienen deleciones en SMN. Se dispone de diagnóstico prenatal. La electrofisiología y la biopsia muscular revelan signos de desnervación.

Otros trastornos que pueden presentarse en la lactancia o la infancia con hipotonía y un patrón de debilidad similar a la AME relacionada con SMN pueden distinguirse por características asociadas, como dificultad respiratoria precoz o parálisis de las cuerdas

vocales, o por la distribución atípica de los signos motores con afectación predominante del miembro superior o del miembro inferior o escapuloperoneal. La relación etiológica de estos trastornos con la AME clásica puede clarificarse mediante las pruebas para mutaciones de SMN.

Es importante distinguir la AME de tipo 1 del botulismo del lactante, que puede tener un cuadro clínico inicial similar. La EMG con estimulación nerviosa repetitiva de alta frecuencia muestra un decremento de potenciales en el botulismo, y la prueba de toxina botulínica puede confirmar el diagnóstico (cap. 280). La AME de tipo 2 y la AME de tipo 3 pueden distinguirse de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (cap. 392) por la presencia de proteínas normales en el LCR y por estudios de conducción nerviosa normales en la AME. Los pacientes con AME de tipo 3 pueden tener características clínicas similares a los que presentan neuropatías motoras y sensitivas hereditarias, pero pueden diferenciarse por la valoración neurofisiológica y las pruebas genéticas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Un abordaje para regular al alza la expresión de la proteína SMN consiste en la perfusión intravenosa de un vector adenoviral que contiene el ADN que la codifica.¹³ El nusinersén (un oligonucleótido antisentido que modifica el empalme del ARN premensajero del gen *SMN2*) induce el aumento de producción de la proteína SMN en toda su longitud y mejora la función motora en lactantes y niños con atrofia muscular espinal.

Los niños con AME pueden beneficiarse de fisioterapia pasiva y activa, ortesis ligeras, corrección quirúrgica de la escoliosis y medidas de soporte respiratorio. Los pacientes con AME de tipo 1 sin tratamiento habitualmente fallecen hacia los 18 meses de edad, los pacientes con el tipo 2 no tratados normalmente sobreviven hasta la adolescencia, y los pacientes con los tipos 3 y 4 tienen una esperanza de vida normal. Los nuevos tratamientos suponen una gran promesa para modificar este pronóstico.¹⁴

ATROFIA MUSCULAR ESPINOBLULAR/ ENFERMEDAD DE KENNEDY

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Kennedy, o atrofia muscular espinobulbar (AMEB), es un trastorno degenerativo de las neuronas motoras inferiores ligado a X. Aunque infrecuente, es importante no olvidar este diagnóstico debido a las implicaciones genéticas para la familia y a la evolución más benigna que en la ELA. El diagnóstico debe considerarse en cualquier hombre con un trastorno puro de neurona motora inferior, particularmente cuando la evolución de la enfermedad es relativamente indolente, está presente ginecomastia o existen datos de neuropatía sensitiva leve acompañante.

BIOPATOLOGÍA

La AMEB es un trastorno por repetición de trinucleótido en el que una expansión de CAG codifica un tramo de poliglutamina en el primer exón del gen del receptor de andrógenos del cromosoma Xq11-12. El receptor de andrógenos, que contiene tres dominios funcionales, se transporta hasta el núcleo donde se une al ADN y actúa como factor de transcripción. El tramo expandido de poliglutamina da lugar a una transactivación reducida del gen diana, y la neurodegeneración ocurre cuando el tramo de poliglutamina alcanza una longitud crítica de aproximadamente 40 repeticiones. Se considera que, en los pacientes con AMEB, la neurodegeneración es consecuencia de un aumento de la función tóxica dependiente del ligando de la proteína receptora de andrógeno mutante. La pérdida completa de la función, como se observa en el síndrome de feminización testicular (cap. 220), no lleva a la degeneración de la neurona motora. La toxicidad no se ha caracterizado completamente, pero pueden contribuir tanto la agregación de proteínas como una alteración de las vías de degradación de la proteína, alteración de la transcripción del gen, alteración del transporte axónico y de la señal del factor neurotrófico.

El examen anatomopatológico revela atrofia leve de la médula espinal con gliosis en el asta anterior y pérdida de neuronas motoras α . La alteración del plegamiento de la proteína con expansión (Q) de poliglutamina conduce a la formación de inclusiones nucleares que contienen los epítopos aminoterminales del receptor de andrógenos mutante en las neuronas motoras y en ciertos tejidos no neuronales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La edad media de inicio de la AMEB es de 30 años, variando desde los 15 hasta los 60 años, y la gravedad de la enfermedad y su edad de inicio se correlacionan con el tamaño de la expansión de la repetición. Los síntomas iniciales consisten en temblor en las manos, fasciculaciones y calambres musculares, seguidos de debilidad y atrofia progresivas en las extremidades y los músculos bulbares. La debilidad muscular en las extremidades tiende a ser proximal y afecta predominantemente a las extremidades inferiores. No existen signos clínicos de disfunción de neurona motora superior. La

debilidad de los músculos faciales inferiores y de la lengua causa disartria, y la debilidad mandibular puede hacer que la boca permanezca abierta. La presencia de fasciculaciones periorales con temblor del mentón es un rasgo característico. La afectación faríngea puede causar disfagia, y la debilidad de los músculos respiratorios produce dificultad respiratoria. Frecuentemente existe pérdida sensitiva distal leve en las extremidades inferiores. Las características de insensibilidad leve a andrógenos son frecuentes: ginecomastia, atrofia testicular y disfunción eréctil. Las mujeres portadoras heterocigotas de AMEB pueden mostrar manifestaciones clínicas leves de la enfermedad.

La EMG y la biopsia muscular, que se realizan a menudo debido a que los niveles de creatina cinasa tienden a estar elevados, revelan signos de desmielinización crónica. La detección sistemática genética para la expansión de la repetición CAG en el exón 1 del gen de receptor de andrógenos es diagnóstica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Puesto que no existen tratamientos establecidos que modifiquen la enfermedad para la AMEB, el tratamiento actual consiste en cuidados de soporte para prevenir las complicaciones. La evolución de la enfermedad es lentamente progresiva en comparación con la ELA, compatible con una esperanza de vida normal, aunque algunos pacientes pueden fallecer de insuficiencia respiratoria. Los pacientes pueden hacerse dependientes de una silla de ruedas en un período de dos a tres décadas, pero algunos siguen deambulando hasta fases tardías de la vida.

Grado A

Bibliografía de grado A

- Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2. CD001447.
- Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:505-512.
- Weiss MD, Macklin EA, Simmons Z, et al. A randomized trial of mexiletine in ALS: safety and effects on muscle cramps and progression. *Neurology.* 2016;86:1474-1481.
- Smith R, Pioro E, Myers K, et al. Enhanced bulbar function in amyotrophic lateral sclerosis: the nuedexta treatment trial. *Neurother.* 2017;14:762-772.
- Restivo DA, Casabona A, Nicotra A, et al. ALS dysphagia pathophysiology: differential botulinum toxin response. *Neurology.* 2013;80:616-620.
- Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, et al. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10. CD004427.
- Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Tanguy ML, et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:1217-1227.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1723-1732.
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378:625-635.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

392

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

GORDON SMITH Y MICHAEL E. SHY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ABORDAJE DE LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA

El término *neuropatía periférica* se utiliza para describir un grupo de trastornos que comparten una lesión común del sistema nervioso periférico, que incluye las vías finales de la función motora, sensitiva y autónoma.¹

EPIDEMIOLOGÍA

Como grupo, las neuropatías periféricas se encuentran entre los problemas neurológicos más frecuentes que se encuentran en la práctica médica. La prevalencia de neuropatía periférica aumenta con la edad del 2 al 3% en personas de 50 a 60 años, al 13% en los

individuos de 70 a 80 años y a más del 30% entre personas mayores de 80 años. La prevalencia poblacional ajustada por edad de polineuropatía periférica en EE. UU. es del 9%.² La causa más frecuente de polineuropatía es la diabetes, que representa alrededor del 50% de los casos. La mayoría de los casos restantes tienen neuropatía periférica sensitiva criptógena, aunque más del 50% de esta población tiene prediabetes. Otras causas frecuentes de neuropatía son etiologías genéticas, inflamatorias, metabólicas y tóxicas.³

BIOPATOLOGÍA

Las motoneuronas se extienden desde su cuerpo celular en el asta anterior de la médula espinal a través de las raíces nerviosas anteriores y los nervios periféricos hasta las uniones neuromusculares en el músculo que inervan. Los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas primarias se encuentran fuera de la médula espinal en los ganglios de la raíz posterior, desde donde se extienden de forma periférica a órganos terminales sensitivos especializados, sobre todo los nociceptores (receptores del dolor), termorreceptores y mecanorreceptores. Las proyecciones centrales de los ganglios de la raíz posterior entran en la médula espinal a través de las raíces posteriores para transportar información sensitiva al sistema nervioso central (SNC). En cada segmento espinal, las raíces anteriores, que transportan axones motores, y las raíces posteriores, que transportan axones sensitivos, se unen para formar nervios sensitivomotores mixtos. En las extremidades superiores e inferiores proximales, los nervios espinales mixtos forman los plexos braquial y lumbar, de los que surgen los principales nervios de las extremidades anatómicamente definidos. Cada nervio mixto está compuesto por un abanico de fibras nerviosas, cuya lesión causa síntomas y signos específicos, pero superpuestos. Las fibras mielinizadas de gran diámetro son responsables de la función motora, la propiocepción y la sensación táctil, mientras que los axones levemente mielinizados y amielínicos de diámetro pequeño son responsables del dolor y la función autónoma. Las fibras autónomas simpáticas preganglionares comienzan en la columna intermedialateral de la médula espinal y hacen sinapsis en los ganglios del tronco simpático. Las fibras parasimpáticas preganglionares viajan largas distancias desde sus cuerpos celulares en el tronco del encéfalo o la médula espinal sacra para llegar a los ganglios terminales cerca de los órganos que inervan las fibras parasimpáticas.

Aunque la lesión de las fibras de diámetro grande y pequeño produce síntomas sensitivos positivos, las sensaciones dolorosas intensas, en particular urentes, por lo general sugieren una lesión preferente de los axones de diámetro pequeño. Debido a que los axones motores son capaces de reinervar las fibras musculares desnervadas mediante brotes colaterales, la debilidad no se desarrolla en las neuropatías axónicas hasta que se han lesionado aproximadamente el 50% de los axones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de una neuropatía periférica dependen de las regiones afectadas. La mayoría de los pacientes con neuropatía periférica tienen una polineuropatía crónica axónica sensitiva más que motora y presentan síntomas sensitivos de progresión lenta.

Los síntomas sensitivos y motores pueden dividirse en negativos (pérdida de función) y positivos (función alterada). Los síntomas sensitivos negativos frecuentes son una sensación general de entumecimiento o pérdida de sensibilidad, como una sensación de que los pies estuvieran «caminando sobre piedras» o «helados», dificultad para determinar si el agua del baño está caliente o fría con el pie y pérdida del equilibrio, sobre todo en la oscuridad cuando la compensación visual es difícil. Los síntomas positivos son disestesias dolorosas, como una sensación de que los pies estuvieran «ardiendo», «sobre brasas» o como si «se les clavaran alfileres». Si es grave, los síntomas pueden

llegar a la altura de la rodilla, momento en el que los dedos pueden verse afectados. Los síntomas y signos motores suelen ser leves y se limitan a una debilidad sutil de la extensión y flexión del dedo gordo del pie, con atrofia de los músculos del pie. Puede haber una leve inestabilidad en la marcha que no necesite la utilización de dispositivos de asistencia. No hay ulceración del pie. El desequilibrio de la marcha debido a una ataxia sensitiva (inestabilidad que empeora con los ojos cerrados) indica una afectación de grandes fibras o una disfunción de las columnas posteriores de la médula espinal. La ataxia sensitiva que afecta a las extremidades superiores se manifiesta por una alteración de la coordinación y de la prueba dedo-nariz-dedo que empeora con los ojos cerrados, apareciendo a menudo movimientos de contorsión «seudoatetoides» de los dedos con los brazos extendidos.

Cuando están afectadas las motoneuronas se produce debilidad muscular y, con el tiempo, atrofia. En las polineuropatías periféricas, la debilidad afecta más a los músculos distales de las piernas que a los de los brazos. Los músculos profundos y superficiales inervados por el nervio peroneo, como el tibial anterior y el peroneo corto y largo, suelen ser los primeros afectados. En consecuencia, son síntomas frecuentes el tropezar con una alfombra o un bordillo y los esguinces de tobillo. En las manos, los síntomas, por lo general, involucran movimientos finos, como abrochar botones o cremalleras, e insertar y girar llaves en las cerraduras.

Las neuropatías periféricas que afectan a las raíces nerviosas (polirradiculopatías, como la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, la causa más frecuente del síndrome de Guillain-Barré) por lo general causan debilidad muscular proximal que origina dificultad para levantarse de una silla, subir escaleras o trabajar con los brazos sobre la cabeza (p. ej., lavarse el pelo o peinarse). Los síntomas motores positivos, que son menos frecuentes, comprenden calambres y fasciculaciones, que son características de las enfermedades que afectan a la neurona motora (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica), pero también pueden observarse en neuropatías periféricas.

La valoración cuidadosa de los reflejos tendinosos profundos es una parte importante de la exploración clínica. La ausencia de reflejos con frecuencia refleja una neuropatía desmielinizante. En pacientes con entumecimiento o debilidad agudos, este hallazgo es indicativo de síndrome de Guillain-Barré. La reducción o pérdida de reflejos dependientes de la longitud (p. ej., en el tendón de Aquiles) es frecuente en las polineuropatías periféricas. Debido a que tanto el brazo aferente como el eferente de los reflejos tendinosos profundos están constituidos por fibras mielinizadas grandes, en muchas ocasiones los reflejos son normales en las neuropatías que involucran preferentemente axones levemente mielinizados y amielínicos de diámetro pequeño.

Los síntomas autónomos (cap. 390) son frecuentes en las neuropatías asociadas con la diabetes (cap. 216) o la amiloidosis (cap. 179) y comprenden retención o incontinencia urinaria, alteraciones de la sudoración, estreñimiento que alterna con diarrea y mareos al ponerse de pie. La disfunción eréctil en los hombres es frecuente.

DIAGNÓSTICO

Abordaje sistemático de los pacientes con neuropatía

El diagnóstico de las neuropatías periféricas se basa en la localización neuroanatómica (tabla 392-1). El patrón de afectación es, en muchas ocasiones, apreciable con una anamnesis detallada. La forma más frecuente de neuropatía es la polineuropatía periférica. Las polineuropatías causan síntomas y signos en «guante y calcetín» que dependen de la longitud. La mayoría de las polineuropatías son principalmente sensitivas, aunque algunos tipos, en particular las polineuropatías hereditarias, originan más debilidad que pérdida sensitiva. El predominio de signos y síntomas motores y sensitivos distales multifocales y asimétricos por lo general indica una enfermedad que afecta a múltiples

TABLA 392-1 TIPOS DE NEUROPATÍAS

LOCALIZACIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO	SISTEMAS AFECTADOS	DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA	EJEMPLOS
Polineuropatía periférica adquirida	Síntomas sensitivos positivos y signos sensitivos; por lo general, menos participación motora	Pérdida sensitiva y debilidad simétricas y dependientes de la longitud («guantes y calcetines»)	Diabetes, neuropatía periférica sensitiva criptógena, neuropatía periférica inducida por quimioterapia
Polineuropatía periférica genética	Motor más que sensitivo, con síntomas sensitivos principalmente negativos (entumecimiento), pies arqueados elevados con dedos en martillo	Debilidad y pérdida sensitiva simétricas y dependientes de la longitud («guantes y calcetines»)	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
Mononeuritis múltiple	Motor y sensitivo, con frecuencia doloroso	Asimétrica, por lo general, fundamentalmente distal	Vasculitis (sistémica y primaria del sistema nervioso periférico)
Polirradiculopatía	Implicación motora más que sensitiva	Proximal y distal; por lo general, simétrica, pero puede ser asimétrica	Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o crónica (simétrica); radiculoplexopatía diabética (asimétrica)
Neuronopatía sensitiva (ganglionopatía de la raíz posterior)	Solo sensitivo, por lo general con ataxia y con frecuencia dolorosa	Proximal y distal, y asimétrica	Síndrome de Sjögren, paraneoplásica (anti-Hu), idiopática

La mayoría de las neuropatías periféricas son polineuropatías, que originan lesiones en las fibras nerviosas más largas, lo que produce entumecimiento y debilidad dependientes de la longitud. Otros patrones son indicativos de diferentes diagnósticos con distintos tratamientos.

nervios periféricos individuales («mononeuritis múltiple»). Las polirradiculopatías, que afectan a múltiples raíces nerviosas, originan signos y síntomas motores y sensitivos no dependientes de la longitud que comprometen localizaciones proximales y distales. El reconocimiento de un patrón específico puede sugerir un diagnóstico. Por ejemplo, un paciente con debilidad distal asimétrica, dolor y entumecimiento de desarrollo gradual es probable que tenga una mononeuritis múltiple, que por lo general está originada por una vasculitis (cap. 134).

En torno al 50% de los pacientes con polineuropatía periférica adquirida tienen diabetes (cap. 216), y la mayoría de los demás tienen neuropatía periférica sensitiva criptógena. Más de la mitad de los pacientes con neuropatía periférica sensitiva criptógena tienen prediabetes o diabetes leve no reconocida previamente, y hasta el 80% tienen síndrome metabólico. Todo paciente con este patrón de polineuropatía se debe evaluar en busca de diabetes y prediabetes, paraproteinemia (cap. 178) y deficiencia de vitamina B₁₂ (cap. 205). En ausencia de evidencia clínica de un trastorno sistémico o antecedentes de exposición tóxica asociada con polineuropatía periférica (v. tabla 392-6), la evaluación diagnóstica complementaria por lo general no es útil.

Los trastornos del sistema nervioso periférico por lo general se ajustan a uno de 10 patrones, que reflejan el modelo neuroanatómico subyacente de afectación de la función sensitiva, motora y/o autónoma originado por la enfermedad en concreto. El reconocimiento de un patrón específico estrecha el diagnóstico diferencial y centra la evaluación diagnóstica (tabla 392-2).

Cualquier patrón que no sea la neuropatía clásica o la presencia de cualquier «signo de alerta» atípico (p. ej., un inicio agudo que sugiera causas inflamatorias, infecciosas o tóxicas; compromiso proximal; predominio motor; ataxia importante o asimetría) debe motivar una evaluación diagnóstica complementaria para evaluar la localización neuroanatómica, la fisiología subyacente (desmielinizante frente a axónica) y los cambios estructurales.

Estudios de conducción nerviosa y electromiografía

Se deben realizar estudios de conducción nerviosa y electromiografía (cap. 368) en todos los pacientes con signos de alerta o patrones diagnósticos distintos de la polineuropatía distal, simétrica y de predominio sensitivo. En los estudios de conducción nerviosa, las polineuropatías axónicas reducen las amplitudes del potencial de acción de los nervios sensitivos y, si hay afectación axónica motora, también las amplitudes del potencial de acción muscular; sin embargo, las velocidades de conducción y las latencias permanecen normales. Las neuropatías desmielinizantes reducen la velocidad de conducción y prolongan las latencias distales. Las polineuropatías desmielinizantes genéticas originan un entumecimiento uniforme de la conducción, pero las neuropatías desmielinizantes adquiridas originan un entumecimiento no uniforme.

En la electromiografía, la actividad insercional y espontánea anómala, como fibrilaciones u ondas agudas positivas, sugiere una lesión axónica aguda o activa. La presencia de grandes unidades motoras polifásicas sugiere una reinervación parcial del músculo mediante la regeneración de axones (es decir, un proceso más crónico). El reclutamiento de unidades motoras (que descargan muy pocas unidades motoras a una frecuencia superior a la normal) se reduce en pacientes con neuropatías desmielinizantes y axónicas.

Biopsia de nervio y de piel

Las indicaciones más frecuentes para la biopsia de un nervio sensitivo distal, por lo general el nervio safeno externo o el nervio musculocutáneo de la pierna, es la vasculitis del nervio periférico (e-fig. 392-1). Una biopsia muscular simultánea aumenta el rendimiento diagnóstico en un 15%. La segunda indicación más frecuente para la biopsia de nervio es la evaluación por sospecha de amiloidosis de cadenas ligeras (cap. 179). Las masas nerviosas por lo general necesitan una biopsia para diagnosticar un posible tumor. En ocasiones infrecuentes, la biopsia nerviosa puede ser útil en el diagnóstico de otros trastornos inflamatorios o infiltrantes.

Las biopsias de piel se realizan de forma sistemática para confirmar la presencia de una neuropatía de fibras pequeñas en pacientes con pérdida sensitiva simétrica distal con dolor neuropático (e-fig. 392-2), en los que los estudios de conducción nerviosa suelen ser normales, con un anticuerpo que se une a todos los axones (PGP 9.5). El diagnóstico de neuropatía de fibras pequeñas se basa en demostrar una densidad reducida de fibras nerviosas intraepidérmicas.

Pruebas de laboratorio

La concentración de hemoglobina A_{1c} suele ser la mejor prueba inicial en todos los pacientes con polineuropatía simétrica distal, pero se puede realizar una tolerancia a la glucosa de 2 h cuando la sospecha de prediabetes es alta (cap. 216). La paraproteinemia se evalúa con más facilidad midiendo los valores de globulina sérica y realizando una electroforesis de proteínas séricas (cap. 178). También se deben medir los valores de vitamina B₁₂; si está en el límite, se pueden necesitar los valores de ácido metilmalónico para confirmar la deficiencia. Otras enfermedades frecuentes asociadas con la polineuropatía son la hepatitis C (cap. 140) y el VIH (cap. 366). Los grandes consumidores de alcohol (caps. 30 y 388) también tienen riesgo de polineuropatía debido a una combinación de toxicidad directa por etanol y deficiencia de vitaminas asociada, en particular la vitamina B₁ (tiamina).

En determinados pacientes, los estudios de electrodiagnóstico indicarán la necesidad de analizar anticuerpos específicos, como los anticuerpos que reaccionan al gangliósido GM₁ (neuropatía motora multifocal) o la glucoproteína asociada a la mielina (MAG, neuropatía desmielinizante distal con debilidad y temblor). Las pruebas genéticas

TABLA 392-2 DIEZ PATRONES CARACTERÍSTICOS DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

PATRÓN ANATÓMICO	LOCALIZACIÓN NEUROANATÓMICA	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
1. Debilidad simétrica proximal y distal con pérdida sensitiva	Polirradiculoneuropatía	Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda si hay afectación aguda y máxima en las primeras 4 semanas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica si es progresiva durante > 8 semanas
2. Pérdida sensitiva distal simétrica con o sin debilidad distal	Polineuropatía periférica	Neuropatía periférica sensitiva criptógena, diabetes u otras enfermedades metabólicas, tóxicas, hereditarias, como Charcot-Marie-Tooth
3. Debilidad distal asimétrica con pérdida sensitiva	Mononeuritis múltiple Mononeuropatía o radiculopatía	Vasculitis, neuropatía hereditaria con predisposición a parálisis por presión, neuropatía sensitiva y motora desmielinizante multifocal adquirida, infecciones (p. ej., lepra) Compresión, traumatismo o tumor
4. Debilidad asimétrica proximal y distal con pérdida sensitiva	Polirradiculopatía	Polirradiculopatía o plexopatía debida a diabetes (radiculoplexopatía lumbosacra diabética) o trastorno meníngeo (carcinoma, linfoma, sarcoidosis, infección crónica)
5. Debilidad distal asimétrica sin pérdida sensitiva	Neuronopatía motora con signos de neurona motora superior (reflejos enérgicos, espasticidad, respuestas de Babinski) Neuronopatía motora (neuronas motoras inferiores) o neuropatía motora	Esclerosis lateral amiotrófica Atrofia muscular progresiva, neuropatía motora multifocal, amiotrofia monomiélica («enfermedad de Hirayama»)
6. Pérdida sensitiva simétrica con arreflexia distal con hallazgos de neurona motora superior	Mielopatía y polineuropatía mixtas	Degeneración combinada grave debida a deficiencia de vitamina B ₁₂ o de cobre o a enfermedades hereditarias (adrenomielo neuropatía, leucodistrofia metacromática, ataxia de Friedreich)
7. Debilidad simétrica sin pérdida sensitiva	Neuronopatía motora Neuropatía motora	Proximal y distal: atrofia muscular espinal o atrofia muscular progresiva Fundamentalmente distal: neuropatía motora hereditaria
8. Debilidad proximal focal de la línea media	Neuronopatía motora, trastorno de la unión neuromuscular, miopatía	Debilidad de los extensores del cuello (cabeza caída): esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave, miopatía Debilidad bulbar: esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave
9. Pérdida sensitiva asimétrica con ataxia sensitiva sin debilidad	Neuronopatía sensitiva Polirradiculoneuropatía sensitiva	Sjögren, paraneoplásica (anticuerpo anti-Hu), idiopática Polirradiculoneuropatía sensitiva inmunitaria crónica
10. Signos y síntomas autónomos	Neuropatía autónoma	Diabetes, amiloide, neuropatías autónomas autoinmunitarias

son más rentables cuando la selección de genes candidatos se basa en los estudios de conducción nerviosa del paciente, el patrón de herencia y los hallazgos clínicos.

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

Las neuropatías hereditarias se pueden dividir en las que afectan al sistema nervioso periférico de forma aislada, como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), y las que afectan a múltiples sistemas orgánicos.⁴

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La CMT tiene una prevalencia de 1:2.500 y está originada por mutaciones que afectan la formación de mielina. La CMT autosómica dominante se subdivide en formas desmielinizantes (CMT1) y axónicas (CMT2) según criterios electrofisiológicos. Muchos pacientes tienen mutaciones de nueva aparición. También se observan formas ligadas al cromosoma X (CMTX) y autosómicas recesivas (CMT4). Cada tipo se subdivide, además, por la causa genética concreta. La forma más frecuente, CMT1A, está causada por una duplicación de un fragmento del cromosoma 17 que contiene el gen de la proteína de mielina periférica de 22 kDa (*PMP22*). La forma más frecuente de CMT2 es una mutación en el gen de la mitofusina (CMT2A). En general, la CMT1A representa del 60 al 70% de las CMT1, la CMT1X representa del 10 al 20%, la CMT1B menos del 5% y la CMT2 el 20%. Sin embargo, se han identificado mutaciones en más de 90 genes, y es probable que este número aumente de forma importante en el futuro. En casos graves de hipomielinización congénita, la mielinización se altera durante el desarrollo embriológico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La CMT1 y la CMT2 causan debilidad distal y pérdida sensitiva en las primeras dos décadas. Los niños suelen correr de forma lenta y tienen problemas de equilibrio (p. ej., patinando, caminando sobre un tronco). En muchas ocasiones necesitan ortesis de tobillo-pie hacia la tercera década. Los movimientos finos de la mano (p. ej., girar una llave o abrocharse botones y cremalleras) se pueden ver afectados. La mayoría de los pacientes tienen atrofia distal de la pierna («botella de champán invertida») con pies arqueados (pie cavo) y dedos del pie en martillo (e-fig. 392-3). No obstante, la mayoría de los pacientes permanecen ambulatorios durante toda la vida y tienen una esperanza de vida normal. Una minoría de pacientes tiene un fenotipo más grave de inicio en la lactancia con hitos motores tardíos (neuropatía de Déjerine-Sottas).

Los pacientes con neuropatías motoras hereditarias a veces tienen anomalías sensitivas leves, y los pacientes con neuropatías hereditarias sensitivas y autónomas suelen tener cierta debilidad. Las mismas mutaciones en el mismo gen (*GARS*) originan tanto CMT2D como neuropatía motora hereditaria tipo V (vídeo 392-1).

DIAGNÓSTICO

Las pruebas moleculares clínicamente orientadas indican genes candidatos probables (www.geneclinics.org), pero no todas las variantes genéticas identificadas son patógenas. En los estudios de conducción nerviosa, CMT1 causa una velocidad de conducción uniformemente lenta de en torno a 20 m/s, pero prácticamente todas las formas de CMT1 tienen pérdida axónica y desmielinización. CMT2 se caracteriza por la pérdida axónica y la reducción del potencial de acción muscular compuesto o de las amplitudes del potencial de acción del nervio sensitivo. En la biopsia de nervio, suelen estar presentes bulbos de cebolla de laminillas concéntricas de células de Schwann, con pérdida de axones mielinizados de diámetro pequeño y grande.

Diagnóstico diferencial

Las neuropatías hereditarias se deben distinguir de las neuropatías adquiridas. Otros trastornos genéticos del SNC, como la paraplejía espástica hereditaria o las leucodistrofias, pueden simular neuropatías hereditarias al originar debilidad distal, pérdida sensitiva y deformidades del pie, como pie cavo; estos pacientes en muchas ocasiones tienen signos de la neurona motora superior y no tienen evidencia neurofisiológica de neuropatía.

TRATAMIENTO

Tto

Son importantes el asesoramiento clínico, el consejo genético y el tratamiento sintomático y rehabilitador. Es posible que se necesiten unos antecedentes familiares detallados y una exploración física de los miembros de la familia para el pronóstico y el consejo genético. Las ortesis de tobillo y pie pueden devolver la marcha y el equilibrio a la normalidad durante años. La cirugía del pie se ofrece en ocasiones para corregir los pies invertidos, el pie cavo y los dedos del pie en martillo para mejorar la marcha, aliviar el dolor en los puntos de presión y prevenir las úlceras plantares. El ácido ascórbico, los antagonistas de la progesterona y las inyecciones subcutáneas de neurotrofina 3 han mejorado la CMT1A en modelos animales, pero no han tenido éxito en estudios en humanos.

Polineuropatía amiloide familiar

La polineuropatía amiloide familiar (cap. 179) está originada por mutaciones hereditarias dominantes en al menos tres genes: transtiretina, apolipoproteína A1 y gelsolina. Las mutaciones patógenas en la transtiretina provocan un cambio conformacional que desestabiliza sus tetrameros normales, lo que da lugar a agregados intracelulares que forman depósitos de amiloide en los nervios periféricos, el corazón y otros tejidos.

La polineuropatía amiloide familiar por lo general se presenta como una neuropatía sensitiva dolorosa a mediados o finales de la edad adulta, con características autónomas prominentes, como disfunción sexual, trastornos digestivos y arritmias cardíacas, seguidas de debilidad, pérdida de peso e inanición.⁵ Ciertas mutaciones en muchas ocasiones originan neuropatía (Val30Met), mientras que otras (Val122Ile), por lo general, se presentan con cardiopatía.

El diagnóstico se basa en pruebas genéticas respaldadas por evidencia tisular de amiloide, porque las mutaciones no siempre son penetrantes.

TRATAMIENTO

Tto

El tafamidis (20 mg al día) actúa estabilizando la variante del polímero de transtiretina para prevenir su disociación y puede retrasar la progresión de la polineuropatía.⁶ Otras opciones eficaces para la polineuropatía son patisirán (30 mg i.v. cada 3 semanas)⁷ e inotersén (284 mg s.c. una vez a la semana).⁸ El diflunisal, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo genérico aprobado por la Food and Drug Administration, que forma complejos con las zonas de unión de tiroxina en la forma tetramérica de transtiretina, la estabiliza y, por lo tanto, inhibe la liberación del monómero de transtiretina que se necesita para la amiloidogénesis; a 250 mg dos veces al día, puede ralentizar la tasa de progresión de la polineuropatía asociada a amiloidosis familiar.⁹

PRONÓSTICO

La muerte se produce, por lo general, en la primera década tras el diagnóstico debido a insuficiencia cardíaca o autónoma, a menos que los pacientes se sometan a un trasplante de hígado. Otros tratamientos experimentales destinados a reducir la expresión de transtiretina (oligonucleótidos antisentido, interferencia de ARN) pueden mejorar aún más el pronóstico.

NEUROPATÍAS INMUNITARIAS E INFLAMATORIAS

Las enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso periférico son las neuropatías inflamatorias primarias (síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica) y las relacionadas con vasculitis y otros trastornos autoinmunitarios sistémicos.

Síndrome de Guillain-Barré

DEFINICIÓN

El síndrome de Guillain-Barré hace referencia a una serie de polirradiculoneuropatías inflamatorias adquiridas que comparten un inicio agudo, valores elevados de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con recuentos bajos de células (disociación albuminocitológica) y una evolución monofásica.^{6,7} El síndrome de Guillain-Barré se subdivide en variantes desmielinizantes (polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda) y axónicas (neuropatía axónica aguda sensitiva y motora y neuropatía axónica motora aguda), y síndrome de Miller-Fisher.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual del síndrome de Guillain-Barré es de 1-2 por 100.000, aunque en algunas regiones la incidencia puede ser mayor. La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda representa el 97% de los casos en América del Norte y Europa, con una incidencia de 0,6 a 1,9 casos por 100.000. Los hombres se ven afectados con más frecuencia que las mujeres (1,4:1). En el 60% de los pacientes, una infección de las vías respiratorias o una gastroenteritis preceden al síndrome de Guillain-Barré. Es muy probable que los pacientes con variantes axónicas hayan tenido una enfermedad diarreica previa por *Campylobacter jejuni*. En Bélgica y los Países Bajos, del 5 al 10% de los pacientes tienen una infección previa por hepatitis E (cap. 139), lo que enfatiza la variabilidad regional en los desencadenantes infecciosos.⁸ El virus del Zika (cap. 359) se ha asociado con un aumento importante del riesgo de todas las formas del síndrome de Guillain-Barré,⁹ así como con un patrón de polineuritis transitoria de síntomas sensitivos distales leves (polineuropatía periférica aguda).

BIOPATOLOGÍA

Todas las formas del síndrome de Guillain-Barré con probabilidad son el resultado de un mimetismo molecular postinfeccioso, en el que el sistema inmunitario ataca a los antígenos de los nervios periféricos porque se parecen a los antígenos presentados por los microorganismos, en particular, *C. jejuni*. Por ejemplo, el serotipo HS/0:19 de *C. jejuni* es frecuente en pacientes con la forma de neuropatía axónica motora aguda del síndrome de Guillain-Barré en el norte de China y otros países. Sin embargo, no está claro que el mimetismo molecular origine polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, que es la forma más frecuente en EE. UU. y Europa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La debilidad es el síntoma inicial más frecuente. Puede ser leve, como dificultad para caminar, o grave, con cuadriplejía total e insuficiencia respiratoria. La manifestación más frecuente es la debilidad de las piernas que progresa hacia los brazos. La debilidad facial bilateral se produce en el 50% de los pacientes y puede ir por detrás de la debilidad de las extremidades. Aunque el síndrome de Guillain-Barré se ha descrito como una «parálisis ascendente», la debilidad proximal es frecuente, y el 5% de los pacientes tienen afectación aislada de los nervios craneales que posteriormente desciende a las extremidades. En la mayoría de los pacientes se produce una ligera pérdida sensitiva. El sistema nervioso autónomo está afectado en alrededor del 65% de los casos.

La neuropatía axónica sensitiva y motora aguda es clínicamente similar a la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, excepto que por lo general es más grave debido a una lesión primaria de los axones en lugar de la mielina. La disfunción autónoma es más frecuente. En la neuropatía axónica motora aguda se desarrolla debilidad sin pérdida sensitiva, sobre todo afectación de los nervios craneales en alrededor del 25% de los pacientes.

El síndrome de Miller-Fisher consiste en la tríada de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. Puede haber debilidad facial, ptosis palpebral y anomalías pupilares. Las velocidades de conducción nerviosa en el síndrome de Miller-Fisher son normales, a diferencia de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y neuropatía axónica sensitiva y motora aguda se basa en la anamnesis, la exploración física, la evaluación del LCR y los estudios de conducción nerviosa. La debilidad es simétrica, y los reflejos tendinosos profundos están disminuidos o ausentes. La presencia de otras alteraciones del SNC debe suscitar dudas sobre el diagnóstico.

El análisis del LCR por lo general revela alto contenido de proteínas con escasez de leucocitos. El LCR debe tener menos de 5 leucocitos/ml; un recuento de células en el LCR superior a 50 leucocitos/ml sugiere seroconversión del VIH (cap. 366) o infecciones como la enfermedad de Lyme (cap. 305). La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda se distingue de la neuropatía axónica sensitiva y motora aguda mediante estudios de conducción nerviosa. Debido a que los estudios de conducción nerviosa anormal y proteínas elevadas en el LCR pueden no ser evidentes en los 7-10 primeros días de la enfermedad, y debido a que la proteína en el LCR permanece normal hasta en el 10% de los casos, la decisión de tratamiento inicial en muchos casos se debe tomar sobre la base del juicio clínico. La mayoría de los pacientes con síndrome de Miller-Fisher (> 85%) tienen anticuerpos policlonales que reaccionan al gangliósido GQ_{1b}.

Diagnóstico diferencial

El síndrome de Guillain-Barré suele originar debilidad simétrica proximal y distal con pérdida sensitiva más leve que alcanza la máxima gravedad en menos de 4 semanas. Varios signos de alerta sugieren una evaluación complementaria para un diagnóstico alternativo (tabla 392-3). Otras causas de debilidad aguda simétrica son neuropatías tóxicas agudas; miopatías fulminantes, en concreto la miopatía necrosante inmunomediada (la concentración sérica de creatina cinasa suele estar muy elevada) y miastenia grave (ptosis palpebral, diplopía y disfagia/disartria; cap. 394). El botulismo (cap. 280) origina oftalmoplejía, pupilas no reactivas, debilidad bulbar, sequedad de boca, estreñimiento e hipotensión ortostática, sin síntomas sensitivos. En la encefalomiелitis viral (cap. 386) puede observarse debilidad asimétrica. En América del Norte, la poliomiелitis se ha erradicado, pero otras enfermedades virales pueden inducir síndromes similares a la poliomiелitis, sobre todo ecovirus 70, virus de Coxsackie (cap. 355) y virus del Nilo occidental (cap. 358). Aunque es muy poco frecuente, la rabia (cap. 386) también puede presentarse con parálisis rápidamente progresiva. La parálisis por garrapatas (cap. 359), originada por una toxina dentro de la garrapata, puede simular el síndrome de Guillain-Barré, sobre todo en niños. Por lo general, la eliminación de la garrapata se asocia con una mejoría en unas horas, aunque se puede producir una progresión, en particular en Australia, donde la toxina difiere de la que se encuentra en América del Norte.

Las mielopatías agudas, como la mielitis transversa (cap. 383), la neuromielitis óptica y las mielopatías vasculares (cap. 253) también pueden originar debilidad simétrica progresiva y pérdida sensitiva de manera rápida. En muchas ocasiones se observan reflejos hiperactivos y un nivel sensitivo, y es evidente la disfunción intestinal y vesical.

TABLA 392-3 SIGNOS DE ALERTA INDICATIVOS DE UN DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

SIGNOS DE ALERTA	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Predominio sensitivo	Neuronopatía sensitiva
Síntomas importantes del intestino y la vejiga	Mielopatía
Nivel sensitivo medular	Mielopatía
Debilidad asimétrica persistente	Encefalomiелitis viral (enterovirus), mononeuritis múltiple (vasculitis), radiculoplexopatía (amiotrofia diabética)
Debilidad y pérdida sensitiva fundamentalmente distales (patrón de polineuropatía periférica)	Neuropatías tóxicas (p. ej., arsénico)
Progresión lenta	Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
LCR > 50 leucocitos/ μ l	Seroconversión del VIH

LCR, líquido cefalorraquídeo; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

La meningitis carcinomatosa o linfomatosa también puede originar cuadriplejía de rápido desarrollo debido a una polirradiculopatía aguda.

Los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía son útiles para excluir miopatías y trastornos de la unión neuromuscular. Otras neuropatías agudas originan lesión axónica, por lo que los hallazgos neurofisiológicos comparten características con las variantes axónicas del síndrome de Guillain-Barré. El análisis del LCR puede ser útil para excluir causas infecciosas.

PREVENCIÓN

Aunque después del programa de vacunación contra la gripe H1N1 en 1977 hubo un mayor riesgo de síndrome de Guillain-Barré, estudios posteriores han demostrado una reducción importante del riesgo entre las personas vacunadas en comparación con los individuos no vacunados. Existen datos más limitados que indican que el riesgo de recurrencia del síndrome de Guillain-Barré después de la vacunación antigripal o neumocócica es muy bajo.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con síndrome de Guillain-Barré necesitan hospitalización debido al riesgo de deterioro respiratorio, y la decisión de ingresar un paciente en una unidad de cuidados intensivos se debe basar en la trayectoria del cambio en la función respiratoria y la evaluación clínica. Una capacidad vital de menos de 1 l o una fuerza inspiratoria negativa inferior a -70 indican la necesidad de asistencia respiratoria (cap. 97) en una unidad de cuidados intensivos. También se deben controlar la función autónoma y la deglución.

El síndrome de Guillain-Barré se puede tratar dentro de las 2 semanas posteriores al inicio con inmunoglobulina intravenosa (IgIV, 2 g/kg divididos durante 2 o más días, si es necesario debido a la función cardíaca o al estado hídrico del paciente) o plasmaféresis de 5 volúmenes plasmáticos durante 10 días. Los pacientes tienen una probabilidad mucho mayor de completar un ciclo completo de IgIV, por lo que generalmente se prefiere este tratamiento. La metilprednisolona (500 mg/día durante 5 días) más IgIV tiene una ventaja inicial leve, pero ningún beneficio a largo plazo, en comparación con IgIV sola, dados sus riesgos, por lo general no se recomienda. El pronóstico del síndrome de Miller-Fisher normalmente es excelente, y existe controversia sobre la necesidad de tratamiento con IgIV o plasmaféresis.

PRONÓSTICO

El 50% de los pacientes progresan hasta una discapacidad máxima en las 2 primeras semanas posteriores al inicio de los síntomas, el 75% en las 3 primeras y más del 90% en las 4 primeras semanas. Con tratamiento de sostén, la mortalidad es del 3% a los 6 meses, principalmente en los pacientes de edad avanzada y afectados muy graves, y sobre todo durante la fase de recuperación. Después de un breve período de estabilización, se produce una recuperación lenta durante semanas o meses. La mayoría de los pacientes se recuperan por completo o quedan con secuelas menores, y el 20% tienen una discapacidad persistente. El peor pronóstico se da en pacientes con variantes axónicas o con polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda con pérdida axónica

importante, como se refleja en la reducción de las amplitudes del potencial de acción muscular compuesto en las extremidades superiores. Otros factores que predicen un mal pronóstico son la edad avanzada, la enfermedad diarreica previa y la gravedad de la debilidad.

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

DEFINICIÓN

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica suele ser de progresión lenta, pero puede ser monofásica o recidivante. Por definición, se desarrolla durante al menos 2 meses y de forma más lenta que la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, a la que, por lo demás, se parece.

EPIDEMIOLOGÍA

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica¹⁰ se produce en todos los grupos de edad, con una media de 30 a 50 años. Las mujeres tienen más probabilidades de verse afectadas. En alrededor del 30% de los pacientes, los episodios que la anteceden son infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones digestivas, vacunas, cirugía y traumatismos. En algunos pacientes es un fenómeno paraneoplásico, sobre todo en el linfoma no hodgkiniano (cap. 176).¹¹

BIOPATOLOGÍA

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica se considera una enfermedad autoinmunitaria basándose en la anatomía patológica y en modelos experimentales, en los que la inmunización con componentes de mielina del sistema nervioso periférico y adyuvante de Freund se sigue de una enfermedad similar. La biopsia de nervio muestra desmielinización segmentaria mediada por macrófagos, infiltrados ocasionales de linfocitos T endoneurales y edema endoneural. Los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de clase I y II están regulados positivamente y, en muchas ocasiones, hay depósitos de inmunoglobulinas y complemento en las membranas de las células de Schwann externas o en las vainas de mielina. La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica se puede transferir de forma pasiva a los animales mediante el suero de los pacientes, pero no se ha identificado un autoantígeno claro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La debilidad y la pérdida sensitiva comienzan de manera gradual y progresan durante un período de meses a años. La debilidad, que afecta tanto a los músculos proximales como a los distales, suele ser simétrica. La ausencia de debilidad proximal es indicativa de polineuropatía. Los pacientes en muchos casos necesitan ayuda para la deambulación. La pérdida de la propiocepción por la lesión de los nervios sensitivos de gran diámetro puede afectar al equilibrio. Los reflejos tendinosos profundos suelen estar ausentes o disminuidos de forma considerable. Se puede producir debilidad facial (15%), ptosis palpebral u oftalmoparesia (5%). Las variantes son formas motoras puras, sensitivas puras y multifocales (neuropatía motora y sensitiva desmielinizante adquirida multifocal).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los síntomas y signos clínicos, el examen del LCR y los estudios de electrodiagnóstico. Los resultados del LCR se parecen a los de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda: los recuentos de leucocitos suelen ser inferiores a 10 células/ μ l y las proteínas superiores a 60 mg/dl. El recuento de leucocitos en el LCR mayor de 50/ μ l indica otro diagnóstico, como infección por el VIH o neoplasia maligna hematológica.

Es característico el entecimiento asimétrico y no uniforme de la velocidad de conducción del nervio motor con latencias prolongadas de la onda F. Las amplitudes del potencial de acción del músculo compuesto, por lo general se reducen debido a la degeneración axónica secundaria. Las amplitudes del potencial de acción de los nervios sensitivos suelen estar reducidas o ausentes.

Sin embargo, muchos pacientes no cumplen los criterios electrofisiológicos formales para la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. La combinación de inicio simétrico de debilidad que involucra a las cuatro extremidades con debilidad proximal en al menos una extremidad tiene una precisión diagnóstica comparable (sensibilidad, 83%; especificidad, 97%). Diferentes patrones clínicos deberían indicar un diagnóstico diferencial más amplio.

Un subconjunto de pacientes con discapacidad grave y ataxia tienen anticuerpos reactivos contra contactina o neurofascina.¹² Estos anticuerpos, que por lo general son del isotipo IgG4, se unen a la región nodal y paranodal.

Diagnóstico diferencial

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, que se distingue de la polineuropatía desmielinizante aguda por su evolución en el tiempo, puede asociarse con gammopatías monoclonales (cap. 178). Sin embargo, no parece estar relacionada con la diabetes.

TRATAMIENTO

Tto

Un tratamiento habitual es la prednisona oral (1 mg/kg/día) de 6 a 8 semanas, seguida de una disminución gradual durante un período de 3 a 12 meses hasta una dosis de mantenimiento de en torno a 0,1 mg/kg/día. La respuesta a la prednisona puede tardar meses en producirse, y en ocasiones los pacientes pueden empeorar antes de responder. Otras alternativas son dexametasona en pulsos (6 ciclos de 40 mg/día por vía oral durante 4 días) o prednisolona a corto plazo (60 mg/día durante 5 semanas, luego retirando de forma gradual hasta cero).

La IgIV en una dosis de 1 g/kg cada 3 semanas también es eficaz. La mayoría de los pacientes responden a los tres primeros tratamientos, y no hacerlo sugiere una baja probabilidad de respuesta futura. La IgIV es inicialmente más eficaz que los corticoesteroides, pero puede tener un beneficio menos duradero. Aunque la plasmaféresis también es eficaz, es difícil de utilizar como tratamiento crónico.

Debido a los efectos secundarios de los corticoesteroides a largo plazo, en muchas ocasiones se utilizan como fármacos ahorradores de esteroides la azatioprina 2 mg/kg y el micofenolato mofetilo de 1.000 a 1.500 mg en dosis divididas dos veces al día. La ciclosporina, la ciclofosfamida, el metotrexato, el rituximab y el interferón α o β se han utilizado con éxito variable en estudios no controlados.

Los pacientes con anticuerpos frente a contactina o neurofascina pueden responder a los corticoesteroides o la IgIV. Sin embargo, se ha descrito que algunos pacientes responden mejor al rituximab, administrado con mayor frecuencia en una dosis de 325 mg/m² por semana en cuatro dosis.

Neuropatía motora multifocal

DEFINICIÓN

La neuropatía motora multifocal se caracteriza por una debilidad asimétrica de las extremidades progresiva, distal más que proximal, que afecta de forma principal a las extremidades superiores con un deterioro sensitivo mínimo o nulo.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la neuropatía motora multifocal se estima en 2 por 100.000. Los hombres se ven afectados con más frecuencia que las mujeres (2,6:1). Los síntomas iniciales se desarrollan en un 80% entre los 20 y los 50 años, con una edad media al inicio de 40 años.

BIOPATOLOGÍA

La neuropatía motora multifocal se considera una neuropatía autoinmunitaria basada en la mejoría clínica con inmunoterapias y porque los pacientes en muchas ocasiones tienen anticuerpos séricos que reaccionan con el gangliósido GM₁, y porque este título de anticuerpos disminuye durante el tratamiento eficaz. GM₁ está altamente representado en las membranas neurales en los nodos de Ranvier, la mielina compacta y la placa motora terminal en la unión neuromuscular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El patrón habitual es debilidad progresiva, distal y asimétrica del brazo, con frecuencia en la distribución de un solo nervio. En una minoría de pacientes, la debilidad puede comenzar proximalmente o en las piernas. La neuropatía motora multifocal afecta con frecuencia a múltiples distribuciones nerviosas, en ocasiones con una distribución cruzada (es decir, un brazo y la pierna contralateral). La asimetría y el predominio de la debilidad del brazo se pueden volver menos evidentes con el tiempo. La atrofia muscular localizada, que puede ser leve o estar ausente al principio, se vuelve notable más tarde como resultado de la degeneración axónica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se determina por la presencia de un bloqueo de conducción parcial, multifocal y persistente en los estudios de conducción nerviosa motora, pero no sensitiva. Sin embargo, el bloqueo de la conducción puede ser difícil de encontrar y se debe considerar la neuropatía motora multifocal en pacientes con un patrón clínico típico en ausencia de signos de neurona motora superior. Los anticuerpos antigangliósido GM₁ son detectables en el 50% de los pacientes con neuropatía motora multifocal.

Diagnóstico diferencial

La neuropatía motora multifocal comparte muchas características diagnósticas con la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 391), sobre todo la debilidad y la atrofia asimétrica distal de las extremidades superiores. Las características diferenciales clave son la evolución temporal (la neuropatía motora multifocal progresa de forma lenta, mientras que la esclerosis lateral amiotrófica progresa de manera rápida) y la ausencia de debilidad respiratoria o bulbar y de características de neurona motora superior. En pacientes con sospecha de neuropatía motora multifocal, pero sin bloqueo de conducción aparente o anticuerpos GM₁, la resonancia magnética o la ecografía de los nervios periféricos

pueden ayudar a distinguir la neuropatía motora multifocal de la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 391).¹³ La neuropatía motora multifocal también se puede confundir con la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica multifocal, que origina pérdida sensitiva y debilidad motora, y que se asocia con anomalías sensitivas más graves en los estudios de conducción nerviosa.

TRATAMIENTO

Tto

La IgIV (2 g/kg) es el tratamiento inicial para la neuropatía motora multifocal y casi el 80% de los pacientes responden en 1 semana. Sin embargo, normalmente la mejoría es breve (de 3 a 6 semanas), por lo que se necesitan tratamientos repetidos de forma indefinida.¹⁴ La mejoría clínica suele ir acompañada de una reducción o resolución del bloqueo de la conducción motora en algunos nervios, pero no se correlaciona de forma constante con una reducción del título de GM₁. En los pacientes que con el tiempo pueden volverse refractarios a la IgIV, la ciclofosfamida en pulsos (1 g/m² mensual durante 6 meses) o rituximab (p. ej., 375 mg/m² semanales durante 4 semanas) han sido eficaces en las publicaciones de series de casos. El micofenolato y los corticosteroides son ineficaces.

NEUROPATÍAS VASCULÍTICAS

Las neuropatías vasculíticas se presentan en muchos casos como una mononeuritis múltiple dolorosa subaguda con pérdida motora y sensitiva aguda en múltiples territorios nerviosos.

EPIDEMIOLOGÍA

La neuropatía vasculítica sistémica es más frecuente que la neuropatía vasculítica no sistémica, pero alrededor del 10% de los pacientes que inicialmente tienen vasculitis de nervios periféricos no sistémica al final desarrollan vasculitis sistémica. La edad máxima de aparición de ambas se encuentra entre los 40 y los 70 años, pero la vasculitis se puede producir a cualquier edad. La artritis reumatoide (cap. 248) evoluciona a vasculitis reumatoide sistémica en el 5 al 15% de los pacientes, y se desarrolla neuropatía vasculítica en alrededor del 50% de estos casos. Más del 50% de los pacientes con síndrome de Churg-Strauss, del 40 al 50% con granulomatosis con polivascularitis (cap. 254), del 35 al 75% con panarteritis nudosa (cap. 254) y la mayoría con crioglobulinemia mixta tienen neuropatía. En muchos casos se encuentra inicialmente que los pacientes con síndrome de Sjögren (cap. 252) tienen neuropatías sensitivas. En comparación, las neuropatías son poco frecuentes en el lupus eritematoso sistémico (cap. 250).

BIOPATOLOGÍA

En los pacientes con mononeuritis múltiple, se desarrolla degeneración axónica como consecuencia de isquemia nerviosa. La inflamación y la necrosis de las paredes de los vasos sanguíneos ocuyen la luz, lo que da como resultado una lesión isquémica. Las vasculitis de los nervios periféricos se pueden dividir en las que afectan a arteriolas de gran diámetro (75-300 μm), arteriolas de pequeño diámetro (< 40 μm) y capilares. La vasculitis sistémica normalmente afecta a la primera, y la vasculitis de nervios periféricos no sistémica a la última.¹⁵

La inflamación inmunomediada se asocia con complejos de anticuerpo-antígeno que se depositan en la pared del vaso. Los anticuerpos también se unen directamente a los antígenos de las células endoteliales. En ambas circunstancias, se activa el complemento. Tras esto, los factores quimiotácticos reclutan neutrófilos, que liberan enzimas proteolíticas y generan radicales libres de oxígeno tóxicos.

La neuropatía sensitiva del síndrome de Sjögren (cap. 252) con probabilidad se debe a la infiltración de los ganglios de la raíz posterior por linfocitos T citotóxicos. Algunos pacientes con vasculitis sistémica tienen neuropatías simétricas en lugar de mononeuritis. La patogenia de tales casos no está definida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen tener un inicio relativamente súbito de debilidad o de pérdida sensitiva focal o multifocal dolorosa. Estos síntomas reflejan isquemia en cualquier parte a lo largo de los nervios, con mayor frecuencia en las extremidades inferiores. Hasta el 30% de los pacientes tienen un patrón de afectación simétrico progresivo. Los pacientes con vasculitis sistémica de arteriolar grande en muchos casos tienen síntomas sistémicos, como fatiga, mialgias, fiebre y artralgias, además de la afectación de órganos característica de la enfermedad en concreto (tabla 392-4). Por ejemplo, ciertas formas de vasculitis pueden afectar a los nervios craneales (polivascularitis con granulomatosis y síndrome de Sjögren) o causar neuropatía autónoma (síndrome de Sjögren). La mononeuritis múltiple se puede producir en la vasculitis sistémica que involucra otros sistemas orgánicos, en asociación con una infección viral subyacente, o como una vasculitis del nervio periférico (no sistémica) específica de un órgano.

DIAGNÓSTICO

Los indicios diagnósticos son la evolución temporal subaguda y progresiva, así como la presencia de debilidad y dolor distal. El número de nervios afectados puede ser lo suficientemente abundante como para dificultar la distinción entre una neuropatía multifocal y una difusa, y muchos pacientes tienen una mononeuritis múltiple confluyente simétrica o levemente asimétrica.

La biopsia de los nervios sensitivos clínicamente afectados (safeno externo, musculocutáneo de la pierna o radial superficial) es la prueba de referencia para el diagnóstico, sobre todo porque puede ser necesario un tratamiento intensivo a largo plazo. La adición de una biopsia muscular puede aumentar el rendimiento diagnóstico en un 15%. Las características anatomopatológicas diagnósticas de vasculitis se observan en torno al 60% de los pacientes, como la destrucción del vaso y la inflamación dentro de la pared del vaso. La necrosis fibrinoide, la cicatrización de la pared de los vasos, la recanalización, la neovascularización y la hemosiderina son características histopatológicas frecuentes, pero no esenciales.

Los hallazgos electrofisiológicos también pueden indicar el diagnóstico. Por ejemplo, los estudios de electromiografía y conducción nerviosa pueden distinguir entre mononeuritis múltiple y una neuropatía simétrica.

La diferenciación de la vasculitis sistémica frente a la vasculitis aislada del sistema nervioso periférico depende de la evaluación clínica y serológica. La velocidad de sedimentación globular suele estar elevada en las vasculitis sistémicas, pero en muchos casos es normal en las vasculitis no sistémicas. Los anticuerpos antineutrófilos perinucleares y citoplásmicos (p-ANCA y c-ANCA) sugieren granulomatosis con polivascularitis o síndrome de Churg-Strauss (cap. 254). La hepatitis C (cap. 140) suele asociarse con

TABLA 392-4 RESULTADOS CLÍNICOS Y SEROLÓGICOS DE VASCULITIS SISTÉMICA Y NO SISTÉMICA CON AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS SEROLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS	TIPO HABITUAL DE NEUROPATÍA	PREVALENCIA DE NEUROPATÍA
Artritis reumatoide (cap. 248)	RF (80-90%)	Artritis frecuente; con frecuencia múltiples órganos afectados	Mononeuritis múltiple y neuropatía sensitivomotora	50%
Granulomatosis eosinofílica con polivascularitis (antes síndrome de Churg-Strauss) (cap. 254)	c-ANCA (< 30%), p-ANCA (< 50%), eosinofilia (100%), VSG elevada (85%)	Eosinofilia, asma, sinusitis (60-80%), lesiones cutáneas (50-70%)	Mononeuritis múltiple	20%
Granulomatosis con polivascularitis (cap. 254)	c-ANCA (75-90%) p-ANCA (< 20%)	Afectación pulmonar y renal	Mononeuritis múltiple	15%
Panarteritis nudosa	VSG elevada (85%), serología positiva, hepatitis B (30%), ANCA (< 10%)	Múltiples órganos (piel, articulaciones, renal, digestivo)	Mononeuritis múltiple	60%
Crioglobulinemia mixta (cap. 178)	Hepatitis C (80-90%), complemento reducido (70-90%), RF (70-90%), VSG elevada (70%)	Piel (púrpura, livedo), articulaciones, fenómeno de Raynaud	Mononeuritis múltiple	20-90%
Síndrome de Sjögren (cap. 252)	α-Ro/SS-A (60%), α-La/SS-B (50%)	Ojos secos, boca seca; el 90% son mujeres	Múltiples patrones	25%
Vasculitis de nervios periféricos no sistémica	VSG elevada (50%), ANA positivo (25%), complemento reducido (5%)	Enfermedad muscular (25%)	Mononeuritis múltiple	100%

ANA, anticuerpo antinuclear; p-ANCA y c-ANCA, anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos, perinucleares y citoplásmicos; RF, factor reumatoide; α-Ro/SS-A y α-La/SS-B, anticuerpos contra antígenos Ro/SS-A y La/SS-B; VSG, velocidad de sedimentación globular.

crioglobulinemia. Por lo general, están indicados los valores de complemento sérico, el antígeno nuclear extraíble, los valores de la enzima convertidora de la angiotensina, la electroforesis de proteínas séricas y la serología del VIH. Es posible que se necesite un análisis del LCR para descartar etiologías infecciosas (p. ej., enfermedad de Lyme; cap. 305) u otras etiologías inflamatorias.

Diagnóstico diferencial

La mononeuritis múltiple aguda o subaguda también se puede deber a una radiculoplexopatía lumbosacra diabética y no diabética, que suele originar debilidad proximal más que distal en las piernas, sarcoidosis (cap. 89), enfermedad de Lyme (cap. 305) e infiltración tumoral maligna de los nervios. La neuropatía motora multifocal y la neuropatía desmielinizante adquirida multifocal motora y sensitiva originan debilidad asimétrica, pero ninguna causa dolor; además, la neuropatía motora multifocal no causa pérdida sensitiva. La pérdida sensitiva aislada asimétrica se produce en algunos tipos de neuropatía sensitiva originados por ganglionopatía de la raíz posterior (cap. 372).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la neuropatía vasculítica se debe basar en el tipo específico y la situación clínica. Los pacientes con vasculitis sistémica de las arteriolas grandes tienen riesgo de progresión e invalidez rápidas, por lo que el tratamiento debe ser más enérgico, por ejemplo, prednisona oral (1 mg/kg) o metilprednisolona intravenosa (1.000 mg/día durante 3-5 días) como tratamiento de inducción. La prednisona oral se continúa a esta dosis durante 1-2 meses antes de instaurar una disminución gradual lenta. Por lo general, se necesita ciclofosfamida de mantenimiento (1 g/m² i.v. mensual durante 6 meses, o 2 mg/kg p.o. al día) durante 3-6 meses. Si se necesita un tratamiento continuo, la ciclofosfamida se puede reemplazar por metotrexato oral (p. ej., comenzando con 7,5-15 mg/semana) o azatioprina (p. ej., comenzando con 2-3 mg/kg/día), y la dosis finalmente se reduce si los tratamientos resultan eficaces. Los pacientes con vasculitis refractaria se pueden beneficiar del rituximab (por lo general, a una dosis de 325 mg/m² a la semana en cuatro dosis), IgIV (normalmente 1 g/kg cada 3-4 semanas) o plasmaféresis.

Dado que los pacientes con neuropatía vasculítica no sistémica por lo general tienen una evolución más benigna que los pacientes con vasculitis sistémica, la prednisona oral en días alternos (p. ej., 60-80 mg cada 2 días) suele ser el tratamiento adecuado. Como fármacos ahorradores de corticoesteroides se pueden utilizar azatioprina o metotrexato semanal.

Los pacientes con vasculitis de los nervios periféricos inducida por virus, como en la crioglobulinemia asociada a hepatitis C, necesitan tratamiento de la enfermedad viral subyacente. La neuropatía vasculítica clínicamente importante se puede tratar como se describió con anterioridad.

PRONÓSTICO

La mayoría de los casos de vasculitis sistémica y no sistémica responden al menos de forma parcial al tratamiento. Para la neuropatía vasculítica sistémica, el pronóstico está relacionado con el de la enfermedad que la originó, mientras que la vasculitis aislada del sistema nervioso periférico tiene un mejor pronóstico.

NEUROPATÍAS ASOCIADAS A GAMMAPATÍAS MONOCLONALES Y MIELOMA MÚLTIPLE

La gammapatía monoclonal y el mieloma múltiple (cap. 178) se asocian con múltiples patrones de neuropatía, como polineuropatía simétrica distal; síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína de mieloma y cambios en la piel (POEMS); amiloidosis de cadenas ligeras, y síndrome desmielinizante adquirido distal, que es una variante de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica caracterizada por anticuerpos contra la glucoproteína asociada a mielina en el 50% de los pacientes. En las gammapatías de IgM con especificidad para el gangliósido GM₁ puede aparecer una neuropatía motora multifocal (v. anteriormente). Los pacientes con polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica característica tienen una gammapatía monoclonal en ausencia de los síndromes específicos que se revisan más adelante; sin embargo, el tratamiento y la respuesta al mismo son similares a los de los pacientes sin gammapatía.

Gammapatía monoclonal de significado incierto

La gammapatía monoclonal se refiere a la presencia de un pico anómalo en la región β - γ de la electroforesis de proteínas séricas (denominado de forma variable para-proteína, proteína monoclonal o proteína M), que consiste en inmunoglobulinas del mismo isotipo, todas producidas por un solo clon de linfocitos/células plasmáticas con proliferación anómala. En algunos casos, la proteína M forma parte de una enfermedad linfoproliferativa maligna, como mieloma múltiple, plasmocitoma solitario (IgG e IgA),

macroglobulinemia de IgM de Waldenström (cap. 178), leucemia linfocítica crónica (cap. 174), amiloidosis primaria (cap. 179) o crioglobulinemia (cap. 178). En la mayoría de los casos, sin embargo, la gammapatía monoclonal no se asocia inicialmente con ninguna de estas enfermedades y se clasifica como una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI; cap. 178), aunque los pacientes con GMSI tienen un riesgo del 1% anual de progresar a mieloma u otra enfermedad hematológica.

EPIDEMIOLOGÍA

La gammapatía monoclonal se produce en el 5-8% de los pacientes con neuropatía periférica de etiología desconocida. Sin embargo, la GMSI es frecuente, y se encuentra en el 1% de la población mayor de 50 años y en el 3% de los mayores de 70 años, y la mayoría de los pacientes con GMSI no tienen neuropatía. En algunos casos, la coexistencia de neuropatía y proteína M puede ser una coincidencia.

La prevalencia de neuropatía es mayor en pacientes con proteínas M IgM frente a IgG o IgA. La prevalencia de neuropatía sintomática asociada con gammapatía monoclonal de IgM en pacientes mayores de 50 años es de en torno al 20 por cada 100.000. En la mitad de estos pacientes, la proteína M reacciona con la fracción de hidrato de carbono HNK1 de MAG o con otras glucoproteínas (MPZ, PMP22) y glucolípidos (sulfoglucuronilparaglobósido [SGPG] y lactosaminilparaglobósido [SGLPG]). Las proteínas IgM M asociadas con la neuropatía también pueden unirse a otros antígenos neurales.

En pacientes con gammapatía monoclonal de IgG y neuropatía, la relación es menos clara que con la IgM. Aunque alrededor del 10% de los pacientes con mieloma múltiple tienen neuropatía, en la mayoría de los casos, la proteína M no reacciona con un antígeno neural y los pacientes no mejoran con la inmunoterapia (v. más adelante).

BIOPATOLOGÍA

Se desconoce la biopatología subyacente de la neuropatía asociada con GMSI y mieloma múltiple.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con GMSI suelen presentar una polineuropatía periférica simétrica distal de progresión lenta que es clínicamente indistinguible de la neuropatía periférica sensitiva criptógena. Los pacientes con mieloma múltiple también suelen tener una polineuropatía periférica sensitiva de progresión lenta mayor que la motora, aunque se han descrito formas de predominio motor.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la demostración de una gammapatía monoclonal en las proteínas séricas o la inmunolectroforesis. La inmunolectroforesis tiene una sensibilidad mayor que la electroforesis de proteínas séricas, pero para definir las cadenas pesadas y ligeras de la GMSI se necesita la electroforesis. Los pacientes con gammapatía no IgG, anemia, síntomas inespecíficos o gammapatía de alto peso (> 15 g/l) necesitan una evaluación hematológica completa (cap. 178). Los pacientes con polineuropatía sensitiva simétrica distal, valores bajos de IgG o IgM monoclonales y valores hematológicos normales se pueden seguir con mediciones anuales de paraproteínas. La presencia de debilidad distal, temblor, dolor intenso, disfunción autónoma o progresión rápida debe motivar una evaluación más extensa de otra causa de neuropatía, ya sea relacionada con la gammapatía monoclonal (p. ej., POEMS, v. más adelante) o de un trastorno diferente.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la neuropatía de la GMSI es, en gran parte, sintomático. El tratamiento de la gammapatía monoclonal subyacente no mejora la neuropatía. Por el contrario, el tratamiento del mieloma múltiple puede mejorar la neuropatía.

PRONÓSTICO

En los pacientes cuyo mieloma responde al tratamiento, más del 50% presentan una mejoría de la neuropatía. El pronóstico es el de la propia mielitis. Los pacientes con GMSI suelen tener una evolución de la enfermedad parecida a la neuropatía periférica sensitiva criptógena, con progresión lenta y discapacidad mínima.

Síndrome POEMS

Las características componentes del síndrome POEMS son polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína de mieloma y cambios en la piel (*skin*). El síndrome POEMS es una neuropatía paraneoplásica poco frecuente asociada con mieloma osteoesclerótico o enfermedad de Castleman (caps. 176 y 366).¹⁶

EPIDEMIOLOGÍA

En torno al 50% de los pacientes con la forma osteoesclerótica de mieloma tienen neuropatía.

BIOPATOLOGÍA

Se desconoce el mecanismo subyacente de la neuropatía en el síndrome POEMS, aunque la elevación muy frecuente de factores de crecimiento vasoactivos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), cuyos valores se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, indica que un mecanismo que contribuye es la permeabilidad vascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La neuropatía por lo general se presenta con entumecimiento distal y dolor que progresa a debilidad, que en muchos casos se encuentra en el patrón de una polineuropatía dependiente de la longitud. La naturaleza progresiva y la gravedad de la debilidad con frecuencia sugieren polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, aunque la debilidad proximal es menos frecuente en el síndrome POEMS. La exploración física general debe evaluar la posible organomegalia (hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatía), características de sobrecarga de volumen (edema, ascitis o derrames pleurales), endocrinopatía (diabetes, hipotiroidismo, ginecomastia, amenorrea e hipogonadismo) y cambios en la piel.

DIAGNÓSTICO

La proteína monoclonal por lo general tiene una cadena ligera λ , y a cualquier paciente con una neuropatía progresiva o sospecha de polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con una gammapatía monoclonal λ se le debe hacer una exploración física y evaluarse de forma metódica para el síndrome POEMS, al igual que a los pacientes que se cree que tienen polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, pero no responden a la inmunoterapia. Los indicios diagnósticos importantes son cambios cutáneos frecuentes, como hiperpigmentación o hipertriosis, edema, ginecomastia y papiledema. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no manifiestan el espectro sintomático completo del POEMS (tabla 392-5).¹⁷

Los estudios de conducción nerviosa en muchos casos muestran algunas características de desmielinización, aunque la pérdida de axones es frecuente. Los valores sanguíneos de VEGF se elevan a más de 200 pg/ml en muchos pacientes (sensibilidad del 68% y especificidad del 95%), y la concentración aumenta a medida que avanza la enfermedad.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del síndrome POEMS se basa en dirigir la terapia a la expansión clonal de las células plasmáticas. Las modalidades son radiación de lesiones osteoescleróticas, quimioterapia sistémica (cap. 178) y trasplante autólogo de células madre. Los tratamientos que en muchos casos se recomiendan para la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica suelen ser ineficaces.

Amiloidosis de cadenas ligeras

La amiloidosis de cadena ligera (cap. 179), que comparte muchas características con las formas hereditarias de amiloidosis, afecta el nervio periférico en alrededor del 20% de los pacientes. El corazón y el riñón suelen verse afectados.

TABLA 392-5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL SÍNDROME POEMS

<p>Crterios mayores obligados (ambos deben estar presentes)</p>	<p>Polineuropatía Trastorno proliferativo monoclonal de las células plasmáticas (casi siempre λ)</p>
<p>Otros criterios mayores (se necesita 1)</p>	<p>Enfermedad de Castleman Lesiones óseas escleróticas Factor de crecimiento endotelial vascular elevado</p>
<p>Crterios menores (se necesita 1)</p>	<p>Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía) Sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural, ascitis) Endocrinopatía (diabetes, hipotiroidismo, ginecomastia, amenorrea e hipogonadismo) Cambios cutáneos (hiperpigmentación, hipertriosis) Papiledema Trombocitosis o policitemia</p>

POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína de mieloma, cambios en la piel.

EPIDEMIOLOGÍA

La amiloidosis de cadenas ligeras es más frecuente en hombres (proporción 2:1) y tiene una edad media de inicio en la séptima década.

BIOPATOLOGÍA

Las cadenas ligeras monoclonales, λ o κ , se pliegan mal y se agregan en láminas con pliegues β , que se depositan en tejidos susceptibles. Los tejidos que con más frecuencia se afectan son los riñones, el hígado, el corazón, el túnel carpiano y el sistema nervioso periférico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen presentar una polineuropatía simétrica distal, inexorablemente progresiva, que suele ser dolorosa y se asocia con disfunción autónoma, en muchas ocasiones con fatiga y pérdida de peso inexplicable. La hipotensión ortostática es frecuente, y los hombres con frecuencia notan disfunción eréctil. Una minoría de pacientes tienen una neuropatía indolora o no tienen síntomas autónomos importantes (cap. 390). Por lo general están involucrados otros sistemas orgánicos, lo que a menudo lleva a insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras tienen cadenas ligeras libres en la orina. La confirmación necesita un diagnóstico tisular, por lo general con biopsia de médula ósea y biopsia o aspiración de grasa subcutánea (cap. 179). Puede ser necesaria una biopsia de otros tejidos afectados.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento (cap. 179) consiste en quimioterapia sistémica y, para los pacientes candidatos, trasplante de células madre. Cuando tiene éxito, el tratamiento puede dar lugar a la estabilización de la neuropatía.

Síndrome desmielinizante adquirido distal

El síndrome desmielinizante adquirido distal, que es una variante de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, afecta de manera preferente a los segmentos nerviosos distales, donde produce debilidad y entumecimiento distales, en muchas ocasiones con temblor.

BIOPATOLOGÍA

En pacientes con proteínas M IgM que reaccionan inmunitariamente con MAG, la biopsia del nervio muestra una desmielinización segmentaria con depósitos de proteína M y complemento. Las laminillas de mielina en muchos casos se ensanchan en las biopsias del nervio safeno externo, pero no es necesaria una biopsia para el diagnóstico. Los títulos altos ($> 1:10.000$) de anticuerpos IgM anti-MAG se asocian con neuropatía, y la inyección intraneural o sistémica de proteínas M anti-MAG IgM provoca desmielinización de los nervios mediada por el complemento en animales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con neuropatías anti-MAG se ven inicialmente en su sexta a séptima década de vida con disestesias y parestesias en las piernas e inestabilidad al caminar debido a la pérdida de propiocepción. Posteriormente se desarrolla debilidad distal, y muchos pacientes desarrollan un temblor postural e intencional tosco. La invalidez y la reducción de la calidad de vida están determinadas por la debilidad, el temblor, la ataxia y la fatiga.¹⁸ El examen físico muestra una neuropatía sensitiva de fibras grandes dependiente de la longitud.

DIAGNÓSTICO

Los estudios de conducción nerviosa demuestran evidencia de desmielinización distal con latencias motoras distales notablemente prolongadas. En el 50% de los pacientes se observa la presencia de una gammapatía monoclonal IgM con títulos elevados de anticuerpos anti-MAG.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con neuropatía anti-MAG y síndrome desmielinizante adquirido distal no responden tan bien a la inmunoterapia como los pacientes con polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica clásica. Un pequeño ensayo con rituximab no logró mostrar una mejoría sustancial. Se han probado muchos otros fármacos sin éxito.■

NEUROPATÍAS PARANEOPLÁSICAS

DEFINICIÓN

Las neuropatías paraneoplásicas son un «efecto a distancia del cáncer» no originado por la invasión metastásica del tejido neural, la radioterapia o quimioterapia, las alteraciones metabólicas, vasculares u hormonales ni infecciones oportunistas. Se plantea la hipótesis de que son el resultado de respuestas inmunitarias del huésped a un antígeno o antígenos tumorales que también están presentes en los tejidos neurales.

EPIDEMIOLOGÍA

Los síndromes paraneoplásicos se producen en menos del 1% de los pacientes con cáncer; la neuropatía periférica es solo uno de los síndromes paraneoplásicos. Aunque más del 25% de los pacientes con cáncer tienen neuropatía evidente en la exploración neurológica, en la mayoría no está clara la relación con la neoplasia maligna. La neuropatía paraneoplásica se puede desarrollar antes, durante o después del diagnóstico del tumor. En ciertos tumores, las neuropatías son distintivas y deben motivar una investigación exhaustiva del cáncer. El carcinoma microcítico del pulmón es, con mucho, la neoplasia subyacente más frecuente, seguido de los carcinomas de estómago, mama, colon, recto, ovario y próstata.

BIOPATOLOGÍA

La neuropatía sensitiva subaguda, la neuropatía paraneoplásica más característica, es el resultado de una ganglionitis inmunomediada que destruye las neuronas sensitivas de los ganglios de la raíz posterior. En el estroma que rodea las neuronas del ganglio de la raíz posterior se encuentran infiltrados inflamatorios mononucleares compuestos por linfocitos T CD4⁺ y abundantes linfocitos CD8⁺, junto con células plasmáticas. Otros hallazgos son atrofia de las raíces posteriores; pérdida de neuronas sensitivas, que parecen ser reemplazadas por una proliferación de células satélite (nódulo de Nageotte), degeneración axónica y degeneración secundaria de la columna posterior de la médula espinal. También se pueden encontrar infiltrados inflamatorios en nervios periféricos o músculos. Las biopsias del nervio safeno externo por lo general revelan solo la pérdida de fibras nerviosas mielinizadas y no son útiles para el diagnóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La neuropatía sensitiva subaguda se caracteriza por un deterioro progresivo y subagudo de todas las modalidades sensitivas y se asocia con ataxia sensitiva grave y arreflexia. La neuropatía sensitiva subaguda puede preceder al diagnóstico del tumor en meses o incluso años. Al inicio, los pacientes pueden tener dolor punzante y sensación de ardor. Otros síntomas son entumecimiento, hormigueo y una pérdida sensitiva progresiva que puede ser asimétrica. Los síntomas por lo general progresan con rapidez y afectan a las cuatro extremidades, el tronco y la cara. Después los hallazgos pueden estabilizarse, aunque en ese momento el paciente suele estar totalmente discapacitado. De forma ocasional, los pacientes tienen una evolución indolente.

La exploración neurológica revela pérdida de reflejos tendinosos profundos y afectación de todas las modalidades sensitivas; las modalidades de fibras grandes, como la sensibilidad vibratoria y la sensibilidad postural de las articulaciones, son las más afectadas. La pérdida de la sensibilidad postural puede llevar a una ataxia sensitiva grave con movimientos pseudoatetoides de las manos e incapacidad para caminar a pesar de la fuerza normal. La afectación de los nervios craneales provoca sordera neurosensorial, pérdida del gusto y entumecimiento facial. El patrón asimétrico de síntomas a veces indica una radiculopatía o plexopatía.

En muchas ocasiones se desarrolla en pacientes con neuropatía sensitiva subaguda una encefalomiелitis paraneoplásica caracterizada por una pérdida neuronal multifocal en parches en regiones de los hemisferios cerebrales, el sistema límbico, el cerebelo, el tronco encefálico, la médula espinal y los ganglios autónomos. Los síntomas autónomos son impotencia, sequedad de boca y estreñimiento.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en reconocer la neuropatía característica en el contexto de una neoplasia maligna. Los resultados de las pruebas de laboratorio habituales son, por lo general, normales. El diagnóstico está respaldado por el hallazgo de anticuerpos séricos anti-Hu IgG policlonales, también llamados anticuerpos antineuronales tipo 1, o por inmunofluorescencia indirecta o inmunohistoquímica, y confirmado por inmunoelectrotransferencia.

El dolor subagudo, la neuropatía asimétrica o la neuronopatía en un paciente anciano deben motivar la búsqueda de un carcinoma de pulmón, porque el cáncer de pulmón microcítico representa más del 80% de los tumores asociados.¹⁹ También se ha descrito neuropatía sensitiva subaguda en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, mama, ovario, estómago, colon, recto y próstata, así como linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano. En pacientes sin indicios de cáncer, la detección de anticuerpos anti-Hu debe dar lugar a un estudio de tomografía computarizada de tórax con especial atención en los ganglios linfáticos mediastínicos. Se ha recomendado la utilización de la tomografía por emisión de positrones de cuerpo entero con fluorodesoxiglucosa para

el diagnóstico precoz en pacientes con anticuerpos anti-Hu o con sospecha clínica de neuropatía sensitiva subaguda, porque puede revelar adenopatía neoplásica meses antes de la tomografía computarizada o la resonancia magnética.

TRATAMIENTO

Tto

La neuropatía sensitiva subaguda responde mal a la plasmáferesis, la IgIV o los medicamentos inmunodepresores, incluso cuando dicho tratamiento se inicia temprano en la evolución de la enfermedad. El tratamiento eficaz del tumor rara vez induce la remisión de la neuropatía sensitiva subaguda, pero puede estabilizar los síntomas.

NEUROPATÍAS DIABÉTICAS

La diabetes origina un amplio espectro de neuropatías que pueden dividirse en crónicas (polineuropatía simétrica distal y neuropatía autónoma) y formas agudas (amiotrofia diabética, mononeuropatías craneales agudas y radiculopatía troncal, y neuropatía diabética inducida por tratamiento). Los pacientes con prediabetes, obesidad y síndrome metabólico tienen riesgo de neuropatía periférica sensitiva criptógena.

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes (cap. 216) es la causa más frecuente de neuropatía en el mundo. La polineuropatía simétrica distal, que se produce en alrededor del 50% de los pacientes, es una de las complicaciones diabéticas más costosas e incapacitantes. La neuropatía autónoma también es frecuente (la disfunción eréctil se desarrolla en el 20-60% de los hombres diabéticos), pero la disfunción autónoma generalizada (cap. 390) se desarrolla en menos del 5% de los pacientes.

Polineuropatía distal simétrica y autónoma

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la polineuropatía distal simétrica y autónoma implica anomalías microvasculares y metabólicas. En la diabetes tipo 1, las concentraciones elevadas de glucosa en la sangre están claramente relacionados con el riesgo de neuropatía. En la diabetes tipo 2, otras características metabólicas, como la hiperlipidemia y la obesidad, contribuyen de manera importante al riesgo de neuropatía. Los mecanismos patógenos específicos, que en última instancia llevan a la lesión mitocondrial y la pérdida de axones en ambos tipos de diabetes, son la activación de la vía del poli(ol), la formación de productos finales de la glucación avanzada, la actividad alterada de diacilglicerol/proteína cinasa y el estrés oxidativo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La polineuropatía simétrica distal puede ser sintomática o asintomática.²⁰ Los pacientes con síntomas desarrollan entumecimiento, hormigueo y, en el 20% de los casos, dolor neuropático en los pies, que con el tiempo progresa proximalmente hacia las rodillas. En la diabetes tipo 2, los axones de diámetro pequeño responsables de la sensación de dolor se lesionan primero. Con el tiempo, la lesión de las fibras de gran diámetro tiene como consecuencia la pérdida de la propiocepción y la sensación táctil, lo que lleva a la inestabilidad de la marcha y al riesgo de ulceración y amputación. Los pacientes con neuropatía asintomática a menudo presentan una neuropatía de fibras grandes y sensibilidad gravemente reducida en los pies que se manifiesta más tarde en la enfermedad. La debilidad es mínima, incluso en los músculos distales del pie. Una vez que el entumecimiento llega a las rodillas, pueden verse afectados los dedos y las manos. Los reflejos aquileos por lo general están ausentes, aunque los reflejos rotulianos pueden estar presentes.

La neuropatía autónoma (cap. 390) normalmente se presenta después de años de diabetes, con gastroparesia (cap. 127), estreñimiento que puede alternar con diarrea, hipotensión ortostática, anhidrosis, arritmias cardíacas y disfunción eréctil. Las anomalías autónomas, que pueden ser el componente más incapacitante de la neuropatía diabética, suponen un riesgo importante de mortalidad cardíaca.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en una combinación de síntomas y signos de polineuropatía. La polineuropatía simétrica distal puede ser el primer síntoma de diabetes, y el diagnóstico es aparente solo después de una evaluación metódica. Los estudios de conducción nerviosa o la biopsia de piel pueden confirmar el diagnóstico si existen dudas diagnósticas, pero no se recomiendan de forma sistemática.

TRATAMIENTO

Tto

El control glucémico enérgico reduce el riesgo de neuropatía en la diabetes tipo 1, pero no en la diabetes tipo 2, en la que el control de otros factores de riesgo metabólico puede ser de igual forma importante. Varios estudios indican que la dieta y el ejercicio pueden reducir los síntomas neuropáticos, como el

dolor, y retardar su progresión.²¹ La gabapentina (hasta 3.600 mg/día en dosis divididas en tres o cuatro veces al día), la pregabalina (150-300 mg/día en dos o tres dosis divididas), la duloxetina (60-120 mg/día) y los antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, desipramina o nortriptilina en dosis de 25 a 100 mg al día) pueden ser parcialmente efectivos para el tratamiento del dolor neuropático. Los pacientes con pérdida de la sensibilidad táctil y protectora tienen riesgo de ulceración y amputación del pie.

Radiculoplexopatía lumbosacra diabética

La radiculoplexopatía lumbosacra diabética, por lo general conocida como «amiotrofia diabética», se desarrolla de manera aguda o subaguda, con más frecuencia en la diabetes tipo 2, con dolor asimétrico proximal de la pierna que normalmente es intenso. Se produce atrofia y debilidad de los músculos proximales del muslo, y los síntomas con frecuencia se extienden al lado contralateral. La debilidad distal de la pierna es frecuente, y algunos pacientes desarrollan debilidad en las manos. El diagnóstico se basa en las características clínicas. Los estudios de conducción nerviosa y EMG demuestran una polirradiculoneuropatía axónica con deservación frecuente de los músculos paraespinales. El examen del LCR revela unas proteínas elevadas con recuentos celulares normales. Aunque no es necesaria para el diagnóstico, la biopsia de nervios sensitivos cutáneos muestra una vasculitis de vasos pequeños, lo que sugiere una etiología autoinmunitaria. La mitad de los pacientes necesitan analgesia con opiáceos y una silla de ruedas para ayudar con la deambulación. La recuperación espontánea es habitual, aunque hasta el 50% de los pacientes no recuperan la función basal. No está claro si el tratamiento inmunodepresor puede alterar la evolución natural, aunque un ciclo breve de corticosteroides (p. ej., 1 g de metilprednisolona tres veces a la semana con una dosis decreciente durante 12 semanas) puede mejorar el dolor.

Neuropatía diabética inducida por el tratamiento

La neuropatía diabética inducida por el tratamiento se desarrolla después de la corrección rápida de una hiperglucemia grave. Los pacientes presentan una neuropatía dolorosa subaguda con características autónomas. La distribución y la gravedad de los síntomas son proporcionales a la magnitud de la rápida disminución de los valores de hemoglobina A_{1c}. Los pacientes cuya hemoglobina A_{1c} desciende entre un 2 y un 3% durante 3 meses tienen un riesgo del 20% de una neuropatía dolorosa predominantemente distal, y los pacientes con una caída del 4% o más tienen un riesgo del 80%, en muchos casos con afectación más proximal y dolor intenso. La neuropatía de la diabetes inducida por el tratamiento con frecuencia se asocia con un empeoramiento de la retinopatía diabética, lo que indica un mecanismo microvascular común, aunque la evolución temporal también es compatible con una etiología inflamatoria. La neuropatía mejora de forma gradual, aunque la mayoría de los pacientes necesitan tratamiento sintomático para el dolor.

Neuropatías focales agudas

La *radiculopatía troncal* se caracteriza por el inicio subagudo de dolor focal y pérdida sensorial en una región del tronco, y algunos pacientes desarrollan debilidad abdominal segmentaria apreciable como un bulto. Los síntomas son similares a la neuralgia postherpética. Al igual que con la radiculoplexopatía lumbosacra diabética, muchos pacientes necesitan un tratamiento enérgico del dolor, y se produce una mejoría al menos parcial después de un período de meses.

Las *neuropatías craneales* se manifiestan de manera clásica como una parálisis aguda del nervio motor ocular común en la que el dolor retroorbitario va seguido de diplopía y ptosis palpebral. Las fibras pupilares con frecuencia se conservan, lo que distingue el trastorno de las lesiones que comprimen el nervio motor ocular común y provocan que la pupila se dilate. Pueden producirse hallazgos similares con los nervios troclear o motor ocular externo. La parálisis de Bell es más frecuente en pacientes diabéticos y es menos probable que afecte al gusto que en los pacientes sin diabetes.

NEUROPATÍAS INFECCIOSAS

Neuropatías asociadas a la infección por el VIH

El sistema nervioso periférico puede estar involucrado en todas las fases de la infección por el VIH (cap. 366). La neuropatía periférica más frecuente es una polineuropatía sensitiva axónica distal dolorosa que es similar a la neuropatía tóxica causada por inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT), que comprenden la zidovudina, la zalcitabina, la didanosina, la estavudina y la lamivudina. Cuando se sospecha una neuropatía yatrógena, la interrupción de los INRT puede mejorar los síntomas. Por el contrario, es probable que una neuropatía originada por el VIH se establezca o mejore con el tratamiento antirretroviral.

Las neuropatías inflamatorias, como la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o crónica, también se pueden producir en las primeras etapas de la infección por el VIH en el momento de la seroconversión; la disociación albuminocitológica del LCR que se observa de forma habitual con estas enfermedades puede no ser evidente en estos pacientes debido a una pleocitosis mononuclear leve en el

LCR. La respuesta de estas neuropatías a la plasmáferesis o la IgIV por lo general es buena. En etapas más tardías de la infección por el VIH, el citomegalovirus (cap. 352) puede causar una polirradiculopatía lumbosacra aguda como resultado de la invasión directa de las raíces nerviosas o una mononeuritis múltiple a través de un mecanismo vasculítico.

Neuropatías asociadas al herpes zóster

El virus de la varicela-zóster (cap. 351) suele permanecer latente en los ganglios craneales o espinales después de la resolución de una infección sistémica. La reactivación, que es más frecuente en personas de edad avanzada y pacientes inmunodeprimidos, provoca una erupción cutánea vesicular acompañada de prurito y disestesias. El herpes zóster se resuelve de forma espontánea, pero con frecuencia va seguido de neuralgia postherpética, que se caracteriza por un dolor intenso que persiste durante más de 6 semanas después de que aparezca el exantema. El tratamiento temprano con aciclovir oral (800 mg, cinco veces al día durante 7 días) puede reducir tanto la duración de la fase aguda como el riesgo de neuralgia postherpética. La utilización concomitante de corticosteroides además de aciclovir mejora el dolor agudo sin agudizar la propagación viral, pero no reduce la incidencia o la gravedad de la neuralgia postherpética. La vacunación con la subunidad del herpes zóster reduce el riesgo de neuralgia postherpética (cap. 351).

Neuropatía asociada a la enfermedad de Lyme

Borrelia burgdorferi (cap. 305) origina una enfermedad en tres fases. En la primera fase, poco después y en la misma zona de la picadura de una garrapata, aparece un exantema no pruriginoso (eritema migratorio) que desaparece de forma espontánea a las pocas semanas. La segunda fase se asocia en muchas ocasiones a complicaciones neurológicas, como meningitis linfocítica y neuropatías periféricas y de los pares craneales focales y multifocales; las manifestaciones características son parálisis facial unilateral o bilateral y radiculitis. La tercera fase se asocia con complicaciones neurológicas graves, como encefalopatía, encefalomiелitis y una polineuropatía axónica fundamentalmente sensitiva. Los principales hallazgos de laboratorio son pleocitosis linfocítica en el LCR y la demostración de infección por *B. burgdorferi* en el suero o el LCR. El tratamiento se describe en el capítulo 305.

Neuropatía asociada a la lepra

La lepra (cap. 310) es poco frecuente en EE. UU., pero es una causa frecuente de neuropatía periférica en algunos países en desarrollo. La lepra se presenta en diferentes formas, dependiendo del sistema inmunitario del huésped. Los pacientes con inmunidad celular normal tienen más probabilidades de tener una forma tuberculoides caracterizada por lesiones cutáneas hipopigmentadas asociadas a una disminución de la sensibilidad. En pacientes con inmunidad celular anormal, se puede desarrollar la forma lepromatosa más grave, con grandes lesiones desfigurantes. Un patrón de mononeuritis múltiple con pérdida sensitiva superficial importante es la manifestación clínica más característica de la lepra. Si se trata precozmente, las neuropatías mejoran en la lepra. Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud consisten en una terapia combinada que incluya dapsona (50-100 mg/día o 200-250 mg/semana), rifampicina (600 mg mensuales) y clofacimina (100 mg/día).

Neuropatía asociada a la difteria

La vacunación ha hecho que la difteria (cap. 276) sea poco frecuente en los países desarrollados, pero es una causa importante de neuropatía subaguda en los países en desarrollo. Algunas cepas de *Corynebacterium diphtheriae* producen una potente neurotoxina que origina debilidad palatina, déficit de acomodación del cristalino y parálisis extraoculares. Estas manifestaciones agudas van seguidas de parálisis de las extremidades que se asemeja a la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (v. anteriormente). La neuropatía causada por la neurotoxina por lo general desaparece con la resolución de la infección. El microorganismo de la difteria se puede erradicar mediante terapia con antibióticos como eritromicina (2 g/día por vía intravenosa dos veces al día para adultos) o penicilina (bencilpenicilina procaínica, 1,2 millones de U/día i.m. divididas dos veces al día durante 14 días). Sin embargo, la neuropatía, como se produce con otras manifestaciones de la enfermedad, por lo general necesita tratamiento con antitoxina difterica, un antisero hiperinmunitario producido en caballos. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la antitoxina se administra i.m. o i.v. (80.000-120.000 unidades para la enfermedad importante durante 3 días o más; cap. 276).

SÍNDROMES TÓXICOS Y DEFICITARIOS

En los países occidentales, las neuropatías tóxicas son con frecuencia efectos secundarios de medicamentos²² más que el resultado de la exposición ambiental (tabla 392-6). En la mayoría de los casos, la neuropatía yatrógena se manifiesta como una neuropatía axónica dependiente de la longitud o «retrógrada». El tratamiento necesita un diagnóstico correcto (v. tabla 392-5) y la suspensión del fármaco. La categoría más frecuente de fármacos asociados con la neuropatía son los fármacos antineoplásicos (sobre todo el paclitaxel y el oxaliplatino). En algunos casos, la neuropatía progresa durante semanas después de la interrupción de la exposición (hexano y cisplatino), un fenómeno conocido como «efecto residual», y la mejoría suele requerir muchos meses.

TABLA 392-6 CAUSAS SELECCIONADAS DE NEUROPATÍAS TÓXICAS

CATEGORÍA DEL TÓXICO	SUSTANCIA ESPECÍFICA
Antineoplásicos	Paclitaxel, cisplatino, oxaliplatino, bortezomib, talidomida
Antimicrobianos	Cloroquina, dapsona, isoniacida, metronidazol, nitrofurantoína
Medicamentos cardíacos	Amiodarona, perhexilina, hidralacina
Otros medicamentos	Colchicina, sales de oro, fenitoína, disulfiram, piridoxina
Metales pesados	Plomo (mano caída), arsénico, talio (alopecia), mercurio
Disolventes orgánicos	Hexano, acrilamida, pirinurón

El tratamiento es sintomático. La duloxetina (30 mg p.o. una vez al día durante 1 semana, luego 60 mg al día durante 4 semanas) mejora el dolor en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.[■]

La polineuropatía periférica también se puede desarrollar con deficiencia de varias vitaminas y nutrientes (cap. 388). La deficiencia de vitamina B₁₂ da como resultado una degeneración combinada grave de la médula espinal y los nervios periféricos, acompañada de hormigueo en los pies y ataxia sensitiva. La deficiencia de cobre (cap. 205), en muchas ocasiones debida a una sobrecarga de cinc, origina un síndrome similar. La deficiencia de vitamina E origina ataxia y un fenotipo similar a la ataxia de Friedreich (cap. 382). La deficiencia de vitamina B₁ (tiamina) puede causar una neuropatía axónica sensitivomotora grave además de la tríada clásica de encefalopatía de Wernicke (ataxia, oftalmoparesia y encefalopatía; cap. 388). La vitamina B₆ (piridoxina) es singular, porque la neuropatía se puede desarrollar por deficiencia o por sobrecarga. Las dosis excesivas de B₆ dan como resultado una neuropatía sensitiva que varía en gravedad desde un leve entumecimiento distal y hormigueo con una exposición moderada hasta una ataxia sensitiva grave con dosis más altas.

Se ha descrito una polineuropatía periférica sensitivomotora axónica aguda con ataxia y arreflexia en la situación de una deficiencia nutricional en pacientes alcohólicos y en pacientes que no siguen el plan de suplementación nutricional recomendado después de la cirugía bariátrica (cap. 388). Algunos pacientes desarrollan una debilidad importante. Los valores séricos de tiamina y vitamina B₆ en muchas ocasiones están reducidos,²³ y la mayoría de los pacientes responden a la reposición nutricional.

NEUROPATÍA DEL ENFERMO CRÍTICO

La polineuropatía del enfermo crítico es una neuropatía axónica dependiente de la longitud, aguda o subaguda, que se presenta en pacientes críticos con sepsis. Con frecuencia se asocia con miopatía del enfermo crítico (cap. 393), lo que ha dado lugar a cierta confusión en cuanto al grado en que los síntomas clínicos son atribuibles a la neuropatía o la miopatía. Hasta el 70% de los pacientes muy graves con sepsis (cap. 100) desarrollan cierto grado de neuropatía del enfermo crítico, y los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica tienen un especial riesgo. El tratamiento se dirige al trastorno sistémico subyacente que provocó la enfermedad grave y la sepsis. La mayoría de los pacientes presentan al menos algún grado de recuperación, y la incapacidad final estará determinada por el grado de debilidad muscular persistente.

AMIOTROFIA NEURÁLGICA (PLEXITIS BRAQUIAL IDIOPÁTICA)

La amiotrofia neurálgica, también conocida como plexitis braquial idiopática, se presenta, por lo general, con dolor agudo grave en el hombro y el brazo proximal que progresa de forma rápida a debilidad y atrofia del brazo en varios días. La amiotrofia neurálgica hereditaria se debe a mutaciones autosómicas dominantes en el gen SEPT9, que codifica la proteína septina 9. Se cree que la amiotrofia neurálgica idiopática es inflamatoria, porque el 50% de los pacientes refieren una infección previa.

Aunque inicialmente se pensó que era muy poco frecuente, los datos recientes indican que la incidencia puede ser tan alta como 1:1.000.²⁴ Si bien el 70% de los pacientes tienen una presentación característica, el resto presenta otras variantes focales, sobre todo la afectación de los nervios periféricos individuales de las extremidades superiores, y también de los nervios frénico y laríngeos. Los episodios recurrentes se producen en el 25% de los casos idiopáticos. El tratamiento se centra en el abordaje del dolor neuropático (cap. 27).

MONONEUROPATÍAS COMPRESIVAS

Los nervios periféricos son sensibles a la compresión en localizaciones anatómicas específicas. Los síndromes más frecuentes son la compresión del nervio mediano en la muñeca dentro del túnel carpiano (síndrome del túnel carpiano), la compresión del nervio cubital en el codo (síndrome del túnel cubital) y la compresión del nervio ciático poplíteo externo sobre la cabeza peronea lateral.

Síndrome del túnel carpiano

El síndrome del túnel carpiano, originado por la compresión del nervio mediano en la muñeca, es la mononeuropatía compresiva más frecuente. El túnel carpiano está delimitado por los huesos del carpo y el ligamento carpiano, y lo atraviesan el nervio mediano y los tendones flexores. Los factores de riesgo son el movimiento repetitivo de la muñeca y los dedos, así como anomalías estructurales dentro del túnel, como artrosis, quistes sinoviales, mixedema y (de forma infrecuente) depósito de amiloide. El síndrome del túnel carpiano también es frecuente durante el embarazo, pero, por lo general, se resuelve después del parto.

Los síntomas normalmente son parestesias de los primeros tres dedos, en muchas ocasiones por la noche, y se alivian al sacudir o levantar la mano. Los pacientes también suelen presentar entumecimiento subjetivo en una distribución más amplia que comprende la mano medial (distribución cubital) y tan proximal como el hombro. En casos graves, los pacientes tienen pérdida sensitiva objetiva en la distribución del nervio mediano, así como atrofia y debilidad de los músculos tenares inervados por el mediano (abducción y oposición). Las maniobras de provocación, como los signos de *Tinel* (percusión del túnel carpiano) y *Phalen* (flexión sostenida de la muñeca), tienen poca utilidad diagnóstica en comparación con los estudios de conducción nerviosa. La ferulización neutral de la muñeca durante el sueño es eficaz en la mayoría de los pacientes. El dolor subagudo, la neuropatía asimétrica o la neuronopatía en un paciente de edad avanzada deben motivar la búsqueda de carcinoma de pulmón, porque el cáncer de pulmón microcítico (cap. 182) representa más del 80% de los tumores asociados. Las inyecciones de metilprednisolona pueden proporcionar un alivio temporal,[■] al igual que la inyección de dextrosa al 5%,[■] pero los pacientes que no responden o cuyos síntomas recidivan por lo general obtienen alivio con la cirugía descompresiva endoscópica o abierta.²⁵

PARÁLISIS DE BELL

La parálisis facial unilateral de inicio agudo se produce con frecuencia de forma idiopática (parálisis de Bell). El diagnóstico es por exclusión. Las parálisis del nervio facial también se producen en el seno del *herpes zóster ótico* y se asocian con otalgia y lesiones variceliformes que afectan al oído externo, el conducto auditivo externo o la membrana timpánica. La parálisis facial tipo neurona motora inferior se puede deber a meningitis carcinomatosa (cap. 384), sarcoidosis (cap. 89), enfermedad de Lyme (cap. 305) e infección por el VIH (cap. 366).

Los tumores primarios del nervio facial pueden originar parálisis facial de rápido desarrollo. La parálisis facial también se puede producir en *enfermedades del SNC* que afectan a la unión pontobulbar, como accidente cerebrovascular o esclerosis múltiple (cap. 383).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los casos de parálisis facial son idiopáticos. Los pacientes suelen apreciar la parálisis facial al mirarse en el espejo por la mañana. La parálisis facial puede anunciarse por o acompañarse de dolor detrás de la oreja. La gravedad de la parálisis varía mucho.

TRATAMIENTO

Tto

Diez días de corticoesteroides orales (prednisolona 25 mg dos veces al día durante 10 días) administrados al principio de la evolución aumentan el retorno de la función facial del 63 al 83% a los 3 meses en pacientes con parálisis de Bell idiopática. El aciclovir[■] no ofrece un beneficio independiente, pero añadirlo (en una dosis de 400 mg cinco veces al día durante 7 días, o el doble de esta dosis para la varicela-zóster) al tratamiento con corticoesteroides parece mejorar los resultados en los casos graves.[■] En casos graves, es fundamental proteger la córnea de la sequedad y las lesiones.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes mejoran, pero alrededor del 10% de los pacientes tienen poca recuperación. La regeneración aberrante del nervio facial puede causar sincinesias, como «guiño de la mandíbula» (cuando el ojo está cerrado) o lagrimeo que acompaña a la salivación («síndrome de lágrimas de cocodrilo»).

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO (TIC DOLOROSO)

La neuralgia del trigémino y otras neuralgias craneales dolorosas se describen en el capítulo 370.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Barroso FA, Judge DP, Ebode B, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid*. 2017;24:194-204.

TABLA 393-1 CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS

HEREDITARIAS

Distrofias musculares
Miopatías congénitas
Miotonía y canalopatías
Miopatías metabólicas
Miopatías mitocondriales

ADQUIRIDAS

Miopatías inflamatorias
Miopatías endocrinas
Miopatías asociadas con enfermedad sistémica
Miopatías tóxicas/inducidas por fármacos

Adaptado de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad muscular puede ser consecuencia de una perturbación anatómica o en cualquiera de los procesos fisiológicos requeridos para la contracción muscular o en los genes que los controlan. El músculo esquelético es parte de una unidad motora, que se define como el cuerpo celular del asta anterior, su axón, la unión neuromuscular y las fibras musculares esqueléticas inervadas por ese axón. La unidad motora está coordinada de forma que permite una contracción y función muscular eficaz. El número de fibras musculares inervadas por cada unidad motora varía desde unas pocas (p. ej., en los músculos que controlan los movimientos muy precisos, como los extraoculares) hasta más de 1.000 (p. ej., en los músculos grandes y potentes, pero menos precisos, como el cuádriceps).

El músculo esquelético está compuesto por ininidad de fibras musculares. Las fibras musculares, que son células multinucleadas formadas por la fusión de los mioblastos durante el desarrollo, están rodeadas por una membrana plasmática, el sarcolema, que a su vez está rodeada por una lámina basal y el tejido conectivo del endomisio. Los grupos de fibras musculares componen los fascículos, que están rodeados por el perimisio, y los grupos de fascículos, a su vez, están rodeados por el epimisio. Las ramas nerviosas, los vasos sanguíneos, los haces musculares y las células grasas se sitúan en el tejido conectivo del músculo.

Cada fibra muscular está compuesta por miofibrillas, las cuales están formadas por unidades repetidas de pocas micras de longitud llamadas sarcómeros. El sarcómero consta de una red proteica muy organizada que da a la fibra muscular su aspecto estriado característico. Cada sarcómero está flanqueado por dos discos Z. Los discos Z están compuestos por múltiples proteínas, entre ellas α -actinina. Del disco Z se originan filamentos finos formados por actina, troponina y tropomiosina. Los filamentos gruesos constan de miosina. Otras estructuras comprenden orgánulos subcelulares, como las mitocondrias, que son la principal fuente de energía, el retículo endoplásmico y los túbulos transversales, que comunican con el espacio extracelular.

La función muscular (e-fig. 393-1) depende de la energía química del trifosfato de adenosina (ATP). En los primeros 30 min de actividad mantenida, el ATP se produce por la degradación del glucógeno (glucogenólisis), y después de 30 min, el ATP se produce mediante la β -oxidación de los ácidos grasos y la fosforilación oxidativa en la mitocondria. El proceso que conduce a la contracción muscular comienza con la generación del potencial de acción en la fibra muscular (cap. 47), que inicia la contracción muscular después de propagarse al interior de la fibra muscular a través del sistema de túbulos transversales. La liberación de calcio del retículo endoplásmico desencadena una serie de fenómenos coordinados que conduce al acoplamiento excitación-contracción. El calcio se une a la troponina, la cual interacciona con la tropomiosina y da lugar a la unión actina-miosina. La formación y escisión repetida de puentes cruzados actina-tropomiosina en este proceso dependiente del ATP da lugar al deslizamiento de los filamentos gruesos y finos y al acortamiento del sarcómero.

La integridad estructural de la membrana de superficie de la fibra muscular se mantiene mediante una red de proteínas del músculo. La distrofina es un componente clave del citoesqueleto subsarcolémico. Ancla los elementos contráctiles de la fibra muscular al sarcolema y a la lámina basal extracelular junto con varias glucoproteínas llamadas sarcoglicanos (α , β , δ , γ), distroglicanos (α , β) y sintrofina (α , β 1, β 2), y forma el complejo distrofina-sarcoglicano. La lámina basal contiene varias proteínas importantes, como colágeno, fibronectina y laminina, la cual incluye merosina y proteínas relacionadas. Las proteínas de los filamentos intermedios, como la desmina, conectan el disco Z y otros orgánulos con el citoesqueleto subsarcolémico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades musculares a menudo se manifiestan con debilidad muscular localizada o difusa, disminución de la tolerancia al ejercicio, dolor muscular inducido por el reposo o el ejercicio, aumento de tamaño o atrofia del músculo, calambres, relajación retardada o, infrecuentemente, mioglobulinuria. Estos síntomas y signos pueden estar

- A2. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11-21.
- A3. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:22-31.
- A4. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2658-2667.
- A5. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9. CD002063.
- A6. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2. CD001798.
- A7. Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, et al. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10. CD001446.
- A8. Hughes RA, Mehndiratta MM, Rajabally YA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11. CD002062.
- A9. Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, et al. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1. CD010369.
- A10. Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10. CD002827.
- A11. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Preventing complications and treating symptoms of diabetic peripheral neuropathy. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442335/pdf/Bookshelf_NBK442335.pdf. Accessed May 29, 2019.
- A12. Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: a systematic review. *Neurology*. 2017;88:1958-1967.
- A13. Wiffen PJ, Derry S, Bell RE, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6. CD007938.
- A14. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med*. 2016;375:1019-1032.
- A15. Smith EM, Pang H, Ye C, et al. Predictors of duloxetine response in patients with oxaliplatin-induced painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a secondary analysis of randomised controlled trial—CALGB/alliance 170601. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26:1-9.
- A16. Chesterton LS, Blagojevic-Bucknall M, Burton C, et al. The clinical and cost-effectiveness of corticosteroid injection versus night splints for carpal tunnel syndrome (INSTINCTS trial): an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1423-1433.
- A17. Wu YT, Ke MJ, Ho TY, et al. Randomized double-blinded clinical trial of 5% dextrose versus triamcinolone injection for carpal tunnel syndrome patients. *Ann Neurol*. 2018;84:601-610.
- A18. Madhok VB, Gagyor I, Daly F, et al. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7. CD001942.
- A19. Gagyor I, Madhok VB, Daly F, et al. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11. CD001869.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

393

ENFERMEDADES MUSCULARES

DUYGU SELCEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Las enfermedades musculares, también llamadas miopatías, son trastornos de la estructura o la función del músculo esquelético. Las miopatías pueden ser primarias y aparecer de forma aislada, o bien formar parte de un trastorno multisistémico.

EPIDEMIOLOGÍA

Muchas enfermedades musculares (tabla 393-1) se heredan como trastornos autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, ligados a X o maternos (mitocondriales).¹ Entre los factores ambientales que pueden precipitar las miopatías se encuentran las infecciones recientes, viajes al extranjero, exposición a fármacos como estatinas y abuso de alcohol (cap. 30). El ejercicio frecuentemente precipita los síntomas en las miopatías metabólicas, y en las canalopatías musculares, la exposición al frío y a alimentos ricos en hidratos de carbono o potasio puede desencadenar la debilidad.

La prevalencia de enfermedad muscular se calcula en cerca de 1 por 1.000 personas, incluyendo los trastornos agudos y transitorios (p. ej., miositis debida a causas infecciosas o tóxicas) y las enfermedades inflamatorias o genéticas crónicas que causan morbilidad considerable a lo largo de décadas o durante toda la vida. Las miopatías pueden producir muerte prematura debido a debilidad neuromuscular e infección respiratoria secundaria o a afectación de otros órganos en las enfermedades multisistémicas. La afectación miocárdica, que es particularmente frecuente en algunas enfermedades musculares, puede causar insuficiencia cardíaca o arritmias que ponen en riesgo la vida.

enmascarados por otras características neurológicas o sistémicas en pacientes con enfermedades multisistémicas.

Anamnesis

La valoración de los pacientes con enfermedades neuromusculares comienza con una anamnesis minuciosa, una exploración física general y una exploración neurológica detallada. La edad de inicio, la velocidad de progresión y si el proceso es episódico, estático o progresivo son datos que pueden aportar claves importantes. Las miopatías de inicio congénito y en la infancia pueden asociarse con disminución de los movimientos fetales, parto de nalgas, llanto o succión débil y adquisición tardía de los hitos del desarrollo motor. La debilidad es el síntoma de presentación más frecuente, pero otros síntomas de enfermedad muscular son dolor muscular, disminución de tolerancia al ejercicio, cambio en la masa muscular (hipertrofia o atrofia), actividad muscular espontánea anómala, relajación tardía, fatiga o mioglobinuria. La debilidad puede ser relativamente estática, como en algunas miopatías congénitas; progresiva, como en las distrofias musculares; intermitente, como en la parálisis periódica; fluctuante, como en los trastornos de la unión neuromuscular (cap. 394), o relacionada con el ejercicio, como en las miopatías metabólicas. La distribución más frecuente de la debilidad es la proximal o debilidad de la cintura de las extremidades, que da lugar a dificultad para levantarse de una silla, de una bañera o del asiento de un coche; para subir y bajar escaleras; para levantarse de la posición en cuclillas, o para levantarse del suelo. La debilidad proximal en los brazos se manifiesta como dificultad para alcanzar estanterías, lavarse o cepillarse el cabello o levantar los brazos para ponerse una camisa. La debilidad distal en las piernas puede llevar a problemas para caminar sobre superficies irregulares, a tropezarse con los bordillos, a dificultades para permanecer sobre la punta de los pies o a golpeteo del suelo con los pies debido a pie caído. La debilidad distal de las extremidades superiores también produce dificultad para abrir tarros, teclear, escribir o abotonarse las prendas. La debilidad facial bilateral puede dar lugar a inconvenientes para silbar, inflar globos o beber con pajita. La afectación predominante de los músculos oculares puede producir ptosis y diplopía. La debilidad de los músculos bulbares se manifiesta con problemas para el habla y la deglución, debilidad del cuello que lleva a cabeza caída y debilidad de los músculos respiratorios que puede conducir a síntomas indicativos de hipoventilación nocturna o insuficiencia respiratoria. El reconocimiento precoz de la insuficiencia respiratoria progresiva es esencial, porque es tratable con ventilación no invasiva con presión positiva.

La fatiga y la intolerancia al ejercicio pueden ser los síntomas de presentación de las enfermedades musculares, pero también pueden ser multifactoriales e inespecíficos. De forma aislada, estos síntomas generalmente no indican enfermedad muscular primaria.

El dolor muscular es otro síntoma inespecífico que puede aparecer en muchos trastornos sistémicos y psiquiátricos. En ocasiones, los pacientes describen como dolor el dolorimiento, la rigidez, el entumecimiento o la sensación urente. Es infrecuente que las enfermedades musculares causen dolor muscular difuso, generalizado o persistente. El dolor muscular sin debilidad a menudo es una característica de fibromialgia (cap. 258) o síndrome de fatiga crónica. La mialgia difusa puede aparecer en enfermedades musculares inflamatorias, como la polimiositis o la dermatomiositis, la vasculitis o la miositis viral o parasitaria. El dolor muscular precipitado por el ejercicio generalmente es indicativo de miopatía metabólica.

Los calambres musculares son contracciones involuntarias dolorosas que pueden aparecer en individuos sanos. La deshidratación, la insuficiencia renal (cap. 121) y los desequilibrios electrolíticos (caps. 108, 109, 111 y 232) también pueden producir calambres musculares. La rigidez muscular puede aparecer en enfermedades inflamatorias, metabólicas y de canales iónicos, así como en trastornos como la esclerosis múltiple (cap. 383), la polimialgia reumática (cap. 255) y enfermedades del tejido conectivo (cap. 241).

Las fasciculaciones están causadas por descargas espontáneas de las fibras musculares inervadas por una única unidad motora. Las fasciculaciones pueden aparecer en personas

normales, en las que generalmente se exageran por el estrés y aumentan por la ingesta de café. Las fasciculaciones asociadas con debilidad muscular indican enfermedad de las células del asta anterior. La miotonía, que a menudo se describe como rigidez muscular, se caracteriza por la contracción prolongada y la relajación tardía del músculo.

La miotonía puede afectar a los músculos de las extremidades, faciales o bulbares, y puede producir una contracción muscular persistente de la extremidad, cierre del párpado o disfagia. La distrofia miotónica es la enfermedad muscular más frecuentemente asociada a miotonía, pero los pacientes generalmente se quejan más de la debilidad que de la miotonía. Por el contrario, la miotonía asociada a canalopatías del sodio y el cloro puede ser discapacitante. Los pacientes que refieren cierre de las manos, pero que no tienen miotonía objetiva, infrecuentemente tienen una explicación física de sus síntomas.

La tetania es la forma más grave de contracción muscular mantenida. La tetania aparece en pacientes con hipocalcemia e hipomagnesemia (cap. 111), y se agrava con la alcalosis metabólica o respiratoria (cap. 110).

La lesión muscular aguda grave, denominada *rabdomiólisis* (cap. 105), produce mioglobinuria, que se manifiesta por la tinción roja o marrón oscura de la orina. Esta coloración debe distinguirse de otras causas de pigmenturia (cap. 106), como la hemólisis o la porfiria.

Los antecedentes familiares detallados deben incluir preguntas acerca de enfermedad muscular, con cuestiones específicas sobre el uso de bastones, férulas o sillas de ruedas. También debe valorarse si los miembros de la familia han tenido miocardiopatía, muerte súbita inesperada, diabetes o cataratas.

Exploración física

La exploración física completa debe buscar signos que puedan indicar cualquiera de las enfermedades sistémicas que se asocian con miopatías. La exploración de la piel puede dar claves de trastornos sistémicos, como el exantema en heliotropo de la dermatomiositis (cap. 253).

Debe realizarse una exploración neurológica extensa en todos los pacientes para excluir posibles trastornos del sistema nervioso central o periférico (tabla 393-2). La exploración comienza tan pronto como el paciente entra en la sala de exploración. La debilidad proximal en las piernas puede ser evidente si los pacientes se empujan sobre sus muslos o tienen marcha de pato. Deben explorarse una posible debilidad o atrofia de la musculatura facial, ptosis o los característicos rasgos dismórficos de la distrofia miotónica (fig. 393-1), que pueden llevar a un diagnóstico clínico inmediato.

Debe pedirse a los pacientes que se levanten desde la posición de cuclillas y que caminen de puntillas para valorar una posible debilidad de las pantorrillas, y de talones para valorar la debilidad de la dorsiflexión. Debe pedírseles también que se mantengan de pie para valorar la postura y cualquier signo de rigidez o escoliosis. Las articulaciones deben movilizarse pasivamente para valorar contracturas.

Deben inspeccionarse todos los grupos musculares en busca de movimientos involuntarios, atrofia o hipertrofia. Los músculos deben palparse para valorar sensibilidad o textura no habitual. La miotonía puede explorarse mediante la incapacidad para relajar el vientre muscular tras la percusión con un martillo de reflejos o por la incapacidad para relajar los dedos al cerrar el puño firmemente.

Debe valorarse el grado de fuerza (tabla 393-3) en cada grupo muscular. En los niños y lactantes, observarlos mientras juegan con juguetes y ver cómo se ponen de pie y caminan generalmente revela más que las pruebas clásicas manuales de fuerza muscular. El patrón de afectación muscular puede aportar claves para el diagnóstico de una miopatía específica.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas neurofisiológicas, la determinación de creatina cinasa (CK) sérica, la biopsia muscular y las pruebas genéticas ayudan a orientar el diagnóstico de las enfermedades musculares (tabla 393-4).

TABLA 393-2 HALLAZGOS CLÍNICOS QUE DIFERENCIAN LA ENFERMEDAD MUSCULAR Y LA NERVIOSA

HALLAZGO	MIOPATÍA	ENFERMEDAD DE LAS CÉLULAS DEL ASTA ANTERIOR	NEUROPATÍA PERIFÉRICA	ENFERMEDAD DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR
Distribución	Generalmente proximal y simétrica, pero puede ser distal o asimétrica en el inicio	Proximal, asimétrica y bulbar	Distal, simétrica	Extraocular, bulbar, extremidad proximal, pero a veces distal
Atrofia	Leve precozmente, marcada tardíamente	Marcada precozmente	Moderada	Ausente
Fasciculaciones	Ausentes	Frecuentes	A veces presentes	Ausentes
Reflejos	Se pierden tardíamente	Variables, puede haber hiperreflexia	Se pierden precozmente	Normales o hiporreflexia
Dolor	Variable	Ausente	Variable, distal cuando está presente	Ausente
Calambres	Infrecuentes	Frecuentes	Ocasionales	Ausentes
Pérdida sensitiva	Ausente	Ausente	Generalmente presente	Ausente
Creatina cinasa sérica	Generalmente elevada	Ocasionalmente elevación leve	Normal	Normal

Adaptado con revisión de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

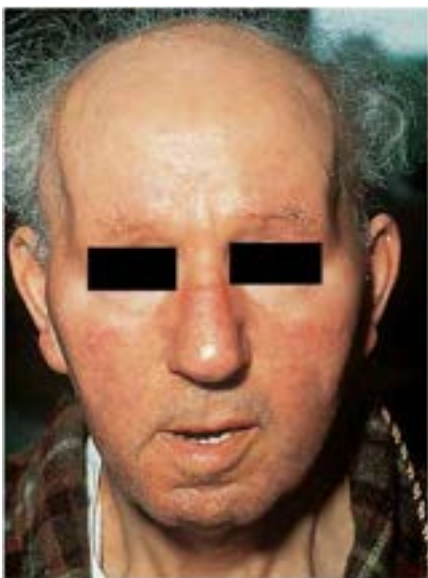


FIGURA 393-1. Distrofia miotónica en un hombre de 50 años. Su aspecto es característico, con debilidad facial, atrofia de los músculos temporales y esternocleidomastoideos, y calvicie frontal, lo que le da una apariencia de monje. (Tomado de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.)

TABLA 393-3 ESCALA DE LA FUERZA MUSCULAR DEL MEDICAL RESEARCH COUNCIL

GRADO	GRADO DE FUERZA
5	Fuerza normal
4	Movimiento activo contra la gravedad y la resistencia (a menudo se subdivide en 4-, 4 y 4+)
3	Movimiento activo contra la gravedad, pero no contra la resistencia
2	Movimiento activo con eliminación de la gravedad
1	Contracción muscular observable, pero sin capacidad para iniciar el movimiento
0	Ausencia de contracción

Adaptado de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

El hemograma completo y los niveles séricos de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y creatinina pueden valorar una posible afectación sistémica. En algunas miopatías inflamatorias se encuentra elevación de la velocidad de sedimentación glomerular o del nivel de proteína C reactiva, y es característico de los trastornos del tejido conectivo (caps. 241 y 242). Las pruebas adicionales para evaluar a los pacientes con sospecha de miopatía inflamatoria o enfermedad del tejido conectivo pueden consistir en anticuerpos antinucleares, antígenos nucleares extraíbles, factor reumatoide, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, anti-Jo-1, anti-Mi2, anti-MDA5, anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa o anticuerpos antipartículas de reconocimiento de señal (cap. 242).

La isoforma muscular (MM) de CK frecuentemente está elevada en los pacientes con enfermedad muscular, aunque en las miopatías metabólicas y en algunas miopatías crónicas se observan niveles normales. En pacientes con neuropatía periférica, radiculopatía y enfermedades de las células del asta anterior puede existir un aumento leve a moderado del nivel sérico de CK. El nivel de CK está considerablemente aumentado en las distrofinopatías, en la disferlinopatía, en algunas sarcogluconopatías, en las α -distroglucanopatías y durante la rabdomiólisis (cap. 105). Sin embargo, después puede disminuir en las distrofias musculares a medida que progresa la enfermedad. Cuando el nivel sérico de CK excede el límite superior normal en cerca de 10 veces, también pueden estar elevados los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y lactato deshidrogenasa, y algunos pacientes pueden diagnosticarse erróneamente de hepatitis (caps. 138 y 139) al inicio, antes de determinar el nivel sérico de CK. El nivel sanguíneo de lactato puede aumentar en pacientes con miopatía mitocondrial, pero un valor normal no excluye este diagnóstico. En pacientes con dolor y/o debilidad muscular agudos deben controlarse los electrolitos y las pruebas de función tiroidea.

En pacientes diagnosticados de dermatomiositis (cap. 253), la evaluación debe incluir la búsqueda de una neoplasia maligna subyacente. En pacientes con sospecha de citopatía mitocondrial deben realizarse niveles de lactato en suero y/o líquido cefalorraquídeo. En pacientes con sospecha de defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos, el perfil sanguíneo de acilcarnitina puede ser útil para el diagnóstico.

TABLA 393-4 PRINCIPIOS ORIENTATIVOS PARA LA VALORACIÓN DE LAS ENFERMEDADES MUSCULARES

- Anamnesis**
 - Edad de inicio (la mayoría de los trastornos hereditarios y adquiridos tienen una edad de inicio característica)
 - Velocidad de progresión (la enfermedad aguda indica una causa adquirida, a menudo inflamatoria)
 - Debilidad fluctuante (puede indicar trastorno de la unión neuromuscular, miopatía metabólica o canalopatía)
 - Relación con el ejercicio (puede indicar miopatía metabólica o canalopatía)
 - Dolor muscular (puede indicar miopatía inflamatoria o metabólica)
 - Afectación multisistémica importante (puede indicar citopatía mitocondrial o distrofia miotónica)
 - Antecedentes familiares (pueden indicar una enfermedad muscular crónica determinada genéticamente)
- Patrón de la debilidad**
 - La debilidad de la cintura de las extremidades es relativamente inespecífica
 - Los trastornos hereditarios a menudo tienen patrones específicos de afectación muscular
 - La debilidad fluctuante puede indicar un trastorno de la unión neuromuscular, miopatía metabólica o canalopatía
- Pruebas**
 - La creatina cinasa sérica puede ser normal
 - La electromiografía a menudo es normal en las miopatías metabólicas
 - En todos los pacientes con distrofia muscular deben realizarse un electrocardiograma y un ecocardiograma para excluir miocardiopatía y/o defectos de conducción
 - La resonancia magnética muscular se usa cada vez con más frecuencia para guiar la biopsia muscular, y en ocasiones puede revelar los patrones diagnósticos de afectación muscular
 - Algunas enfermedades musculares hereditarias pueden diagnosticarse clínicamente y confirmarse mediante pruebas genéticas sin necesidad de otras investigaciones (p. ej., distrofia miotónica; distrofia de Duchenne, de Becker y facioescapulohumeral)
 - La biopsia muscular revelará la causa en la mayoría de los casos; identifica las miopatías inflamatorias específicas y las distrofias musculares, y a menudo aporta claves diagnósticas para otros trastornos musculares neurógenos

Adaptado con revisión de Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

Electromiografía

La electromiografía (EMG) consta de estudios de conducción nerviosa, estimulación nerviosa repetitiva y exploración de los músculos con aguja (cap. 368). En los pacientes con miopatías, los estudios de conducción nerviosa (cap. 392) son normales. En las miopatías, la exploración con aguja muestra característicamente potenciales de la unidad motora complejos, de baja amplitud y polifásicos. La miotonía está causada por la despolarización recurrente de la membrana de superficie de la fibra muscular y tiene descargas rítmicas características alternantes o potenciales de fibrilación durante la exploración con aguja en la EMG. Las contracturas son eléctricamente silentes en la EMG, pero los calambres musculares se asocian con ráfagas de actividad de la unidad motora de alta frecuencia y alta amplitud. La EMG puede ser normal en algunas miopatías focales (como en la miositis inflamatoria), en las miopatías metabólicas y en algunas miopatías congénitas.

Pruebas genéticas

La extensa disponibilidad de perfiles comerciales para pruebas genéticas moleculares y la secuenciación del exoma completo han revolucionado el abordaje de los pacientes con sospecha de presentar una enfermedad muscular hereditaria. Las pruebas genéticas pueden identificar los defectos de la distrofina en un 90-95% de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne y de Becker. La sensibilidad de la secuenciación del exoma completo es más alta si se analizan múltiples miembros de la familia afectados y algunos no afectados, y más de una familia al mismo tiempo. Aún se están descubriendo nuevos genes que causan distrofias musculares.

Biopsia muscular

A pesar de los avances en genética y biología molecular, la biopsia muscular sigue siendo un componente clave en el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades musculares. La zona de biopsia debe elegirse cuidadosamente en un músculo que esté afectado clínicamente, pero no de forma demasiado grave. Las secciones en fresco congeladas de las muestras deben usarse para estudios histoquímicos, porque en el tejido incluido en parafina pueden no detectarse alteraciones morfológicas incluso llamativas. La localización inmunocitoquímica de proteínas específicas es útil y diagnóstica en algunas formas de distrofia muscular. En las miopatías metabólicas pueden usarse técnicas histoquímicas y

bioquímicas enzimáticas específicas. En las miopatías mitocondriales, el análisis genético de la muestra muscular puede ser más informativo que las muestras sanguíneas.

Pruebas de imagen

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) musculares tienen una utilidad limitada para evaluar las enfermedades musculares, pero pueden ser muy útiles para excluir anomalías de la médula espinal que pueden causar debilidad. Algunas miopatías hereditarias se asocian con un patrón de atrofia y sustitución del músculo por grasa. En la miopatía inflamatoria parcheada o focal, la RM puede guiar la biopsia muscular. En ocasiones, la RM funcional es útil en pacientes con sospecha de trastorno mitocondrial.

ENFERMEDADES MUSCULARES ESPECÍFICAS

Enfermedades musculares hereditarias

Los cuatro grupos principales de enfermedades musculares hereditarias son las distrofias musculares (e-tabla 393-1), las miopatías congénitas (e-tabla 393-2), los trastornos musculares de los canales iónicos (e-tabla 393-3) y las miopatías metabólicas (e-tabla 393-4). Algunos defectos genéticos causan fenotipos específicos que son reconocibles instantáneamente en la cabecera del enfermo por el clínico experimentado, pero los defectos en más de un gen pueden producir fenotipos menos específicos. El abordaje sistemático es crítico para la investigación eficaz y exitosa de estos trastornos.

Distrofias musculares

El término *distrofia muscular* se refiere a una degeneración primaria de la fibra muscular generalmente asociada con un aumento de tejido graso y conectivo fibroso. La manifestación clínica habitual consiste en debilidad muscular progresiva.²

DISTROFINOPATÍAS

Las distrofias musculares de Duchenne y de Becker están causadas por mutaciones en el gen de la distrofina, que se localiza en el cromosoma X. Las mujeres portadoras pueden desarrollar un fenotipo variable, con presentación similar al Duchenne grave, debilidad leve de la cintura de las extremidades de inicio en el adulto, elevación asintomática de CK y miocardiopatía.

Distrofia muscular de Duchenne

La distrofia muscular de Duchenne es la enfermedad muscular hereditaria más frecuente, con una incidencia aproximada de 1 por cada 5.000 hombres nacidos. Cerca de un tercio de los pacientes portan una mutación *de novo* sin antecedentes familiares. En la mayoría de los pacientes existe una mutación por desplazamiento del marco de lectura en el gen de la distrofina que da lugar a una ausencia completa de dicha proteína. Esta ausencia de distrofina altera la unión mecánica entre el sarcómero y el sarcolema, y causa una fuga del calcio que conduce a necrosis de las fibras musculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La distrofia de Duchenne se presenta característicamente en niños pequeños entre los 2 y 5 años de edad con retraso de los hitos del desarrollo motor, dificultades para correr, caídas frecuentes y aumento de tamaño de las pantorrillas. El trastorno es implacablemente progresivo y puede causar una miocardiopatía (cap. 54) que conduce a insuficiencia cardíaca y arritmias mortales.³ Pueden asociarse discapacidad intelectual, trastornos del aprendizaje, autismo y déficit de atención con hiperactividad. Hacia los 12 años de edad, la mayoría de los individuos afectados ya no pueden caminar. Hacia los 20 años de edad, la mayor parte de los pacientes desarrollan contracturas articulares y cifosis escoliosis, que lleva a una mayor afectación respiratoria.

DIAGNÓSTICO

Los individuos afectados tienen una elevación del nivel sérico de CK de hasta 20 a 100 veces el normal. La confirmación del diagnóstico requiere el análisis del gen de distrofina en el ADN. La prueba genética es positiva en el 90-95% de los pacientes. Si la prueba genética es negativa, entonces está indicada una biopsia muscular. Los hallazgos anatómopatológicos son característicos de una miopatía crónica. La inmunotinción muestra ausencia de distrofina, excepto en las fibras revertidas, que sí la expresan (e-fig. 393-2).

TRATAMIENTO

El tratamiento requiere un abordaje con un equipo multidisciplinario, con fisioterapia para prevenir las contracturas y aportar a tiempo los dispositivos y sillas de ruedas apropiados.

El eteplirsén, un de oligómero de morfolino fosfordiamidato que está diseñado para excluir el exón 51 del gen *DMD*, enlentece la tasa de deterioro de la deambulación en la prueba de los 6 min en comparación con placebo durante 3 años de tratamiento comparado con los controles no aleatorizados, y ha sido aprobado por la Food and Drug Administration en dosis de 30 a 50 mg/kg/día.⁴

La prednisona (0,75 mg/kg/día o 10 mg/kg/día los fines de semana) prolonga la capacidad para caminar a pesar de sus efectos secundarios significativos (cap. 32). Tanto la prednisona (0,75 mg/kg/día) como el deflazacort (0,9 mg/kg/día) mejoran la fuerza muscular, aunque el deflazacort produce menos aumento de peso.⁵ La prednisona también puede mejorar la función respiratoria y enlentecer la progresión de la escoliosis. El ataluren no modifica significativamente la distancia en la prueba de deambulación durante 6 min en comparación con el placebo.⁶

La miocardiopatía normalmente se trata con β -bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (cap. 53), y estos últimos pueden enlentece la progresión de la fibrosis miocárdica,⁷ que a su vez se asocia con un pronóstico más pobre. El cirujano ortopédico debe ayudar con el control de la escoliosis y la fusión vertebral si está indicada. El neumólogo valorará y seguirá la función respiratoria, incluida la iniciación y monitorización de ventilación no invasiva.

Se están desarrollando abordajes adicionales con tratamiento genético.⁶ Por ejemplo, la eliminación de la mutación del gen que codifica la proteína distrofina en ratones usando la tecnología CRISPR-Cas9 aplicada al músculo mediante un virus adenoasociado puede corregir inicialmente cerca de un 2% de la proteína, pero aparentemente después se disemina con el tiempo lo suficiente para mejorar la fuerza muscular.⁷

PRONÓSTICO

Con soporte respiratorio, los pacientes a menudo viven hasta la tercera o incluso la cuarta décadas. La insuficiencia cardíaca crónica es la causa principal de muerte hacia los 20 o 30 años, y la mayoría de los pacientes sucumben a neumonía, insuficiencia cardíaca o arritmias.⁸

Distrofia muscular de Becker

La distrofia de Becker es una forma más leve que la distrofia de Duchenne causada por una mutación en el marco de lectura del gen de distrofina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La distrofia de Becker puede presentarse en niños mayores de 5 años de edad, adolescentes o incluso adultos. Los hallazgos característicos son debilidad proximal simétrica e hipertrofia llamativa en pantorrillas. La insuficiencia cardíaca es frecuente y puede ser la manifestación inicial en algunos pacientes. La CK está elevada, aunque no en el mismo grado que se observa en la distrofia de Duchenne. Los hallazgos en la biopsia son similares a los de la distrofia de Duchenne, pero menos graves: la inmunohistoquímica muestra disminución de la expresión de distrofina, y la inmunotinción revela disminución de la expresión y/o una proteína distrofina de menor peso molecular.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El tratamiento es en gran medida de soporte. Los corticosteroides se usan con poca frecuencia. De forma similar a la distrofia de Duchenne, está indicado el control de la función respiratoria y cardíaca. En pacientes con miocardiopatía restrictiva grave (cap. 54) se ha llevado a cabo un trasplante cardíaco (cap. 53).

Muchos pacientes tienen una esperanza de vida normal, aunque algunos presentan insuficiencia respiratoria y acortamiento de la supervivencia debido a las complicaciones respiratorias. La insuficiencia cardíaca y las arritmias aparecen tardíamente en la evolución de la enfermedad.

Mujeres portadoras de distrofia de Duchenne o Becker

Las mujeres portadoras de la mutación del gen de distrofina en general son totalmente asintomáticas. Sin embargo, cerca del 2,5-10% de las portadoras pueden desarrollar síntomas, como mialgias, debilidad muscular proximal y miocardiopatía. Más infrecuentemente presentan fenotipo de Duchenne debido a un cariotipo XO (síndrome de Turner) o a inactivación del cromosoma X distorsionado. Si se identifica una mutación específica en la familia, el análisis del ADN puede confirmar el diagnóstico. La inmunotinción de las muestras musculares revela un patrón en mosaico, en el que algunas fibras expresan normalmente la distrofina y otras muestran una expresión reducida o incluso ausente. El tratamiento de las portadoras sintomáticas es similar al de los pacientes con distrofia de Duchenne y Becker con gravedad similar de la enfermedad.

Distrofia muscular facioescapulohumeral

La distrofia muscular facioescapulohumeral es un trastorno autosómico dominante con penetrancia variable.⁹ Es la tercera distrofia más frecuente tras las distrofinopatías y la distrofia miotónica, con una prevalencia alrededor de 1 por cada 15.000. Cerca del 95% de los pacientes tienen una región de repetición en tándem D4Z4 truncada en el cromosoma 4q35. El 5% restante tiene hipometilación de la región D4Z4, junto con una mutación del gen *SMCHD1* que es crítica para el mantenimiento estructural del dominio flexible en bisagra del cromosoma que contiene la proteína 1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La distrofia muscular facioescapulohumeral tiene una penetrancia muy variable en la misma familia. Algunos portadores del gen nunca presentan síntomas ni signos clínicos. La debilidad muscular afecta inicialmente a la cara, donde causa dificultad para sonreír o para silbar. Después, los pacientes desarrollan debilidad escapular, humeral, troncal y en las extremidades inferiores, que conduce a pie caído. El aleteo escapular es una característica típica. La afectación muscular suele ser asimétrica.

Los síntomas asociados pueden consistir en pérdida auditiva de alta frecuencia y telangiectasia retiniana. Es más infrecuente que los pacientes con anomalías vasculares retinianas desarrollen exudados retinianos, que conducen a desprendimiento de retina (cap. 395). Los lactantes con diplejía facial intensa también pueden tener discapacidad intelectual y epilepsia intratable.

DIAGNÓSTICO

El nivel de CK varía entre normal y levemente elevado. La EMG muestra hallazgos miopáticos característicos. La biopsia muscular muestra cambios miopáticos crónicos, en ocasiones con un exudado inflamatorio. El diagnóstico definitivo se basa en las pruebas genéticas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es de soporte, y los corticosteroides no son beneficiosos. Sin embargo, los pacientes sí se benefician de la fisioterapia con ejercicios de movilización de la cintura escapular, de ortesis moldeadas para el tobillo-pie para el pie caído, de dispositivos auditivos para la pérdida auditiva y de cirugía de fijación escapular para mejorar el arco de movilidad del hombro. Los hallazgos cardíacos no son llamativos, y la debilidad muscular respiratoria es una característica tardía. El pronóstico es muy variable dependiendo de la gravedad y de la edad de inicio. Muchos pacientes tienen una esperanza de vida normal.

Distrofias miotónicas

Las distrofias miotónicas, que son las segundas enfermedades musculares hereditarias más frecuentes, afectan aproximadamente a 1 de cada 8.000 habitantes. Los dos tipos, DM1 y DM2, se heredan de forma autosómica dominante. Ambas causan enfermedad multisistémica y pueden ser difíciles de distinguir entre sí. La DM1 está causada por una expansión anómala de repeticiones de nucleótidos CTG en una región no traducida del gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica (*DMPK*) en el cromosoma 19q. La DM2 está causada por una expansión anómala de repeticiones de nucleótidos CCTG en el intrón 1 de la proteína 9 con dedo de cinc (*ZNF9*) en el cromosoma 3q.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes tienen característicamente calvicie frontal, ptosis y atrofia muscular temporal y de los maseteros.¹⁰ El habla es de calidad nasal, y los pacientes presentan marcha equina alta debido a miopatía distal. En la exploración neurológica, la miotonía se observa con la percusión (incapacidad para la relajación del músculo tras la percusión con un martillo de reflejos), después de cerrar el puño (incapacidad para relajar los dedos tras cerrar el puño firmemente) y en los párpados (incapacidad para abrir los ojos tras cerrarlos con fuerza). En la DM1, la debilidad afecta predominantemente a los músculos faciales, orofaríngeos, flexores del antebrazo y dorsiflexores del pie. En la DM2, la debilidad es de predominio proximal, aunque frecuentemente están afectados los flexores profundos de los dedos de la mano. El dolor muscular y la rigidez son frecuentes en la DM2, pero también pueden observarse en la DM1. Los hallazgos sistémicos pueden consistir en cataratas subcapsulares prematuras, atrofia testicular, discapacidad intelectual, impotencia, e hipersomnolencia mediada por mecanismos centrales y neuromusculares. La disfunción endocrina es frecuente, con diabetes mellitus y anomalías tiroideas. La disfagia y el estreñimiento también son frecuentes. Los defectos progresivos de la conducción cardíaca pueden llevar a muerte súbita. Los pacientes pueden requerir soporte respiratorio tras anestesia general. Las mujeres que transmiten la DM1 tienen un alto riesgo de tener niños con una forma congénita grave con hipotonía al nacimiento, insuficiencia respiratoria, detención del desarrollo y retraso global de los hitos del desarrollo con discapacidad intelectual de leve a grave.

DIAGNÓSTICO

La distrofia miotónica clásica generalmente puede diagnosticarse clínicamente por las características faciales esencialmente patognomónicas del paciente (v. fig. 393-1). La CK puede ser normal o estar levemente elevada. La EMG, que es útil cuando el diagnóstico no se sospecha o no está claro, revela características miopáticas y descargas miotónicas. El análisis genético molecular de las repeticiones de nucleótido confirma el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Tto

En todos los pacientes debe realizarse un electrocardiograma y una prueba de Holter anual para detectar posibles anomalías del sistema de conducción (cap. 56). En el diagnóstico debe realizarse un ecocardiograma y repetirse cada 2-4 años. Generalmente también se recomiendan pruebas de función respiratoria cada 2-4 años, y un estudio de sueño es útil para detectar hipoventilación nocturna en pacientes sintomáticos.

La mexiletina (150-200 ml tres veces al día) se tolera bien y puede mejorar la relajación muscular.¹¹ La hipersomnolencia (cap. 377) puede tratarse con ventilación con presión positiva nocturna. El metilfenidato (20 mg diarios) puede ser preferible al modafinilo (200 mg diarios) para la somnolencia diurna excesiva, pero ninguno de ellos tiene resultados espectaculares. El marcapasos cardíaco, que se requiere frecuentemente, puede reducir la incidencia de fibrilación auricular paroxística. La fisioterapia puede ayudar a prevenir las contracturas.

OTRAS DISTROFIAS MUSCULARES

Las distrofias musculares de la cintura de las extremidades son un grupo diverso de miopatías causadas por defectos genéticos o por deficiencias de proteínas musculares que son críticas para la función normal de la membrana celular muscular, especialmente del complejo distrofina-sarcoglicano. La herencia puede ser autosómica dominante o recesiva. Aunque la mayoría de los pacientes tienen la debilidad clásica en la cintura de las extremidades al inicio, algunos pueden presentar afectación muscular distal en las piernas que puede diagnosticarse erróneamente al principio como una neuropatía sensitivomotora. Algunas causas pueden identificarse clínicamente por un clínico experimentado. Sin embargo, la EMG puede ayudar a diferenciar estas enfermedades de las neuropatías, y a menudo se requieren biopsia muscular, estudios inmunohistoquímicos y análisis genético para hacer un diagnóstico preciso.

Las *miopatías miofibrilares* se manifiestan con debilidad muscular progresiva distal o proximal y hallazgos morfológicos característicos en la biopsia muscular (e-fig. 393-3). La miocardiopatía y la neuropatía pueden ser características asociadas.

La *distrofia muscular de Emery-Dreifuss* era originalmente ligada a X y al principio se demostró que estaba causada por mutaciones en el gen de la emerina, una proteína de la membrana nuclear. Sin embargo, las mutaciones en otros genes pueden causar un fenotipo similar. Los pacientes tienen un fenotipo distintivo, con contracturas articulares progresivas, debilidad de distribución escapulooperoneal y miocardiopatía con un trastorno de conducción cardíaca progresivo. La CK a menudo está elevada, pero puede ser normal. La función cardíaca debe controlarse periódicamente. Al igual que en las distrofinopatías, las mujeres portadoras de las formas ligadas a X pueden desarrollar debilidad y cardiopatía.

La *distrofia muscular oculofaríngea* es una miopatía autosómica dominante causada por la expansión de la repetición de un trinucleótido del gen nuclear 1 de la proteína de unión poli(A) (*PABPN1*). Comienza característicamente en la quinta o sexta décadas de la vida con disfagia y ptosis marcadas. La debilidad distal y proximal considerable comienza tardíamente en la evolución de la enfermedad. La corrección quirúrgica de la ptosis suele aportar resultados excelentes, pero la disfagia puede ser más difícil de tratar. Los pacientes a menudo tienen una esperanza de vida normal.

DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS

Las distrofias musculares congénitas (v. e-tabla 393-2) son un grupo infrecuente de enfermedades musculares autosómicas recesivas que se manifiestan en la lactancia o la infancia con hipotonía y debilidad muscular. El principal diagnóstico diferencial es con la atrofia muscular espinal (cap. 391) y la miastenia congénita (cap. 394). Los lactantes afectados pueden tener contracturas articulares que pueden ser graves en el nacimiento. Algunos tienen un fenotipo muscular puro y sobreviven hasta la vida adulta. Otros tienen afectación grave del sistema nervioso central y los ojos, y se asocian con una hipoglicosilación del α -dístroglicano que puede ser mortal en el comienzo de la infancia.

Miopatías congénitas

Las miopatías congénitas (v. e-tabla 393-2) son enfermedades musculares hereditarias infrecuentes que generalmente son menos graves que las distrofias musculares congénitas. La mayoría de los pacientes presentan hipotonía y *facies* miopática en el nacimiento, con retraso del desarrollo de hitos motores. En general, la debilidad es lentamente progresiva. Puede aparecer debilidad de los músculos respiratorios con insuficiencia respiratoria en el nacimiento o de forma insidiosa en la vida adulta. Los pacientes más gravemente afectados presentan manifestaciones intrauterinas, con reducción de movimientos fetales y polihidramnios. La biopsia muscular es diagnóstica (e-figs. 393-4 a 393-6). Los pacientes con miopatía de cuerpos centrales pueden desarrollar hipertermia maligna (cap. 404).

No se dispone de tratamiento específico. El abordaje requiere un equipo multidisciplinario similar al de las distrofias musculares.

Canalopatías iónicas

Las canalopatías iónicas (v. e-tabla 393-3) son trastornos determinados genéticamente en los que la membrana muscular funciona de forma anómala. La prevalencia combinada de las diversas canalopatías musculares esqueléticas es aproximadamente de 1,1 por 100.000.¹² Cada una de ellas tiene una causa molecular específica, pero los fenotipos se superponen.

CANALOPATÍAS DE CLORURO

Las mutaciones en el gen del canal de cloruro muscular *CLCN1* causan miotonía congénita autosómica dominante (de Thomson) y autosómica recesiva (de Becker). Los pacientes presentan miotonía indolora, rigidez muscular que puede empeorar ligeramente con el frío y mejorar con el ejercicio (fenómeno de calentamiento), hipertrofia muscular, y miotonía del puño y en la percusión. La EMG muestra descargas miotónicas. La miotonía responde a mexiletina (150-200 mg hasta tres veces al día).[■] Los pacientes tienen una esperanza de vida normal.

CANALOPATÍAS DE SODIO

Las mutaciones en *SCN4A*, que es el gen del canal de sodio dependiente del voltaje, causan varios fenotipos autosómicos dominantes, como la parálisis periódica hipopotasémica, la paramiotonía congénita y la miotonía agravada por potasio. La parálisis periódica característicamente se precipita por el ejercicio mantenido que conduce a debilidad durante el período de reposo, por alimentos ricos en potasio o, en ocasiones, por el frío o el estrés emocional. Las crisis pueden persistir durante horas, en las cuales el paciente puede estar cuadripléjico con disminución de los reflejos tendinosos, pero con sensibilidad, movimientos oculares y respiración normales. El nivel sérico de potasio puede ser alto o normal durante la crisis. La exploración física generalmente es normal entre las mismas, pero algunos pacientes desarrollan debilidad proximal fija en las fases tardías de la enfermedad. En pacientes con paramiotonía, la rigidez muscular aumenta paradójicamente con el ejercicio y a menudo es dolorosa. La sensibilidad al frío es característicamente más extrema que la que se observa en la miotonía congénita, y puede precipitar la debilidad muscular. El diagnóstico es clínico, aunque los pacientes con debilidad muscular proximal fija, que puede confundirse con otras miopatías, tienen cambios vacuolares y en ocasiones agregados tubulares en la biopsia muscular. Para ambos fenotipos, el tratamiento consiste en evitar los factores precipitantes, como el frío o el ejercicio extenuante. Si la miotonía es discapacitante, pueden considerarse fármacos que actúan sobre los canales de sodio, como la diclorfenamida (50-200 mg diarios), la acetazolamida (250 mg dos veces al día), la mexiletina (150 mg tres veces al día), la fenitoína (300 a 600 mg al día) y la carbamacepina (400 a 800 mg al día). La esperanza de vida es normal.

CANALOPATÍAS DE CALCIO

La parálisis periódica hipopotasémica generalmente está causada por mutaciones autosómicas dominantes en el gen del canal de calcio dependiente del voltaje *CACNA1S*, pero en cerca del 10% de los casos está producida por mutaciones dominantes en *SCN4A*. Las crisis de debilidad, que generalmente son más graves y prolongadas que en la parálisis periódica hipopotasémica, generalmente persisten durante horas a días antes de resolverse gradualmente. Las crisis aparecen espontáneamente o durante el reposo prolongado tras un ejercicio vigoroso y también pueden precipitarse por comidas ricas en hidratos de carbono. El nivel de potasio sérico está reducido o normal-bajo durante la crisis. En la parálisis periódica hipopotasémica es eficaz evitar cargas elevadas de hidratos de carbono, así como el tratamiento con acetazolamida (125-1.000 mg/día) o diclorfenamida (50-200 mg/día).[■] Los pacientes pueden desarrollar debilidad muscular permanente si tienen crisis frecuentes.

OTRAS FORMAS DE PARÁLISIS PERIÓDICA Y RIGIDEZ MUSCULAR

La parálisis periódica puede aparecer en gran variedad de trastornos metabólicos y electrolíticos (tabla 393-5).¹³ Las mutaciones en el gen *KCNJ2* que codifica el canal rectificador interno de potasio Kir2.1 causan el *síndrome de Andersen-Tawil*, una parálisis periódica autosómica dominante, generalmente hipopotasémica, que se asocia con rasgos faciales distintivos, como hipertelorismo y orejas de implantación baja, así como propensión a las arritmias cardíacas. El tratamiento consiste en acetazolamida (250 mg dos veces al día) y diclorfenamida. En pacientes con alergia a sulfamidas pueden usarse diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona (25-100 mg/día) o el triamtereno (25-100 mg/día). Los pacientes deben tratarse de la arritmia cardíaca y la prolongación del intervalo QT (cap. 59) según esté indicado. La *enfermedad de Brody*, un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de SR calcio ATPasa (*ATP2A1*), se caracteriza por rigidez muscular inducida por el ejercicio que es eléctricamente silente en la EMG. Existen comunicaciones de casos acerca de tratamiento con dantroleno, verapamilo o nifedipino con éxito variable.

La *neuromiotonía* (síndrome de Isaac) es un trastorno autoinmunitario asociado con hiperexcitabilidad del nervio periférico. Está causada por anticuerpos contra los canales de potasio dependientes del voltaje y es parte de un espectro de trastornos que incluye la encefalitis límbica. Se han usado con respuesta variable el tratamiento inmunomodulador oral, la inmunoglobulina intravenosa, la plasmaféresis y el tratamiento sintomático con carbamacepina o fenitoína. El *síndrome del músculo ondulante*, que puede estar causado por mutaciones del gen *CAV3*, se caracteriza por la presencia de ondulaciones en los músculos desencadenadas por el ejercicio o la percusión. El síndrome del músculo ondulante y la neuromiotonía pueden ser fenómenos paraneoplásicos, por lo que en estos pacientes debe considerarse la investigación de una neoplasia maligna.

TABLA 393-5 CAUSAS SECUNDARIAS DE PARÁLISIS PERIÓDICA

HIPOPOTASÉMICAS

Tirotoxicosis
Hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn)
Acidosis tubular renal (p. ej., síndrome de Fanconi)
Hipertrofia del aparato yuxtaglomerular (síndrome de Bartter)
Pérdidas digestivas de potasio
Adenoma vellosa
Tumores pancreáticos no secretores de insulina con diarrea
Esprúe no tropical
Intoxicación por bario
Diuréticos deplecionadores de potasio
Anfotericina B
Regaliz
Corticosteroides
Toxicidad por tolueno
Ácido *p*-aminosalicílico
Carbenoxolona

HIPERPOASÉMICAS

Enfermedad de Addison
Hipoaldosteronismo
Suplementos de potasio excesivos
Diuréticos preservadores de potasio
Insuficiencia renal crónica

Tomado de Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

lador oral, la inmunoglobulina intravenosa, la plasmaféresis y el tratamiento sintomático con carbamacepina o fenitoína. El *síndrome del músculo ondulante*, que puede estar causado por mutaciones del gen *CAV3*, se caracteriza por la presencia de ondulaciones en los músculos desencadenadas por el ejercicio o la percusión. El síndrome del músculo ondulante y la neuromiotonía pueden ser fenómenos paraneoplásicos, por lo que en estos pacientes debe considerarse la investigación de una neoplasia maligna.

Miopatías metabólicas

Las miopatías metabólicas (v. e-tabla 393-4) están causadas por defectos enzimáticos que afectan a las tres fases principales del metabolismo muscular: 1) trastornos de los hidratos de carbono debidos a un defecto del metabolismo de la glucosa-glucógeno; 2) trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, y 3) trastornos de la fosforilación oxidativa mitocondrial. La disfunción muscular puede ser aguda, recurrente y reversible, pero la intolerancia al ejercicio puede causar debilidad progresiva o incluso rabdomiólisis (cap. 105).

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Puesto que la glucosa y el glucógeno son las fuentes de energía principales para la contracción muscular, cualquier defecto del metabolismo de la glucosa-glucógeno puede causar dolor muscular, calambres, contracturas y debilidad en los primeros 30 min del ejercicio. La forma más frecuente es la deficiencia de miofosforilasa (cap. 196), y otras formas son extremadamente infrecuentes. La mayoría de estos trastornos tienen una herencia autosómica recesiva, aunque la deficiencia de fosfoglicerato cinasa está ligada a X. Los pacientes también presentan intolerancia al ejercicio, por lo que pierden su forma física. Los episodios graves se asocian con niveles de CK muy elevados, rabdomiólisis y mioglobinuria.

Deficiencia de fosforilasa

La deficiencia de fosforilasa (enfermedad de McArdle, glucogenosis de tipo IV) se manifiesta característicamente con dolor muscular o calambres después de episodios cortos de ejercicio. Algunos pacientes presentan rabdomiólisis recurrente. El ejercicio persistente durante más de 30 min conduce al fenómeno de «segunda entrada», cuando los ácidos grasos se convierten en la principal fuente de energía muscular. La exploración clínica y la CK pueden ser normales entre las crisis, aunque algunos pacientes desarrollan debilidad muscular proximal fija con características miopáticas en la EMG. El análisis histoquímico y enzimático del músculo confirma el diagnóstico. Una dieta con alto contenido de proteínas y 37 o 75 g de sacarosa oral poco antes del ejercicio, así como el ejercicio graduado, pueden mejorar los síntomas, pero los pacientes tienen riesgo de contracturas. La esperanza de vida es normal.

Deficiencia de maltasa ácida

La deficiencia de maltasa ácida (glucogenosis de tipo II, α -1,4-glucosidasa), también llamada enfermedad de Pompe, puede manifestarse en la lactancia como un trastorno muscular generalizado muy grave que es mortal antes de los 2 años de edad, como

una variante juvenil que causa debilidad muscular y muerte hacia la segunda o tercera décadas debido a insuficiencia respiratoria, o como una forma de inicio en el adulto que se manifiesta con debilidad muscular de la cintura de las extremidades o en ocasiones con insuficiencia respiratoria (cap. 197). En cada uno de estos tipos, la EMG revela descargas miotónicas. En la biopsia muscular se observan almacenamiento anómalo de glucógeno y vacuolas fosfatasa ácida positivas. La enfermedad puede diagnosticarse determinando la actividad de la enzima en los leucocitos o en el músculo, pero el uso de muestras sanguíneas en seco para medir la actividad enzimática se está convirtiendo en la práctica habitual cada vez con más frecuencia. También se dispone del análisis clínico de la mutación. El tratamiento sustitutivo enzimático parece prometedor en los niños y en la forma de inicio tardío.■

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Después de unos 30 min de ejercicio, cuando se agotan las reservas de glucógeno del músculo, los ácidos grasos se transforman en la principal fuente de energía muscular. El metabolismo de los ácidos grasos implica su transporte desde el suero hasta el músculo y la mitocondria, donde la carnitina y la carnitina palmitoiltransferasa son componentes clave de la vía de la β -oxidación.

Los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos se manifiestan con una miopatía proximal, intolerancia al ejercicio, dolor muscular, rhabdomiólisis y miocardiopatía. Otras características pueden consistir en neuropatía, retinopatía pigmentaria, hipoglicemia hipocetósica recurrente, crisis epilépticas y discapacidad intelectual. Pueden existir antecedentes familiares de síndrome de muerte súbita. El defecto más frecuente de la oxidación de los ácidos grasos es la *deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA de cadena media (DACM)*. La *deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I* se manifiesta en la infancia con encefalopatía e insuficiencia hepática asociada con hipoglicemia y elevación del amoniaco sanguíneo durante las crisis metabólicas. La *deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II* puede presentarse como una forma de inicio mortal en el lactante, o más frecuentemente entre la primera y la sexta décadas de la vida con dolor muscular, intolerancia al ejercicio y mioglobinuria, característicamente después de un período prolongado de ayuno o ejercicio mantenido.

La deficiencia de carnitina puede ser primaria o secundaria. La *deficiencia de carnitina primaria* causa miopatía, miocardiopatía y encefalopatía junto con hipoglicemia hipocetósica, aunque se han descrito presentaciones musculares puras. El diagnóstico puede hacerse por el hallazgo de un nivel sanguíneo bajo, aunque otra clave es el depósito llamativo de grasa en el músculo. Otras miopatías metabólicas que pueden causar una deficiencia secundaria de carnitina son los trastornos de la β -oxidación y de la fosforilación oxidativa mitocondrial, que pueden producir síntomas similares a la deficiencia primaria de carnitina. El análisis de acilcarnitinas séricas, ácidos orgánicos urinarios y acilglicinas en orina, así como los análisis enzimáticos específicos en fibroblastos, pueden ayudar a precisar el defecto enzimático.

TRATAMIENTO

Tto

El abordaje terapéutico general consiste en evitar los factores precipitantes, como el ayuno o el ejercicio prolongados. Se recomienda la ingesta de hidratos de carbono antes del ejercicio, y debe prescribirse a los pacientes una dieta rica en hidratos de carbono y baja en grasas con comidas frecuentes. Las deficiencias de carnitina tanto primarias como secundarias responden bien a la sustitución con carnitina oral (200-400 mg/kg/día en varias dosis). Algunos pacientes tienen una deficiencia múltiple de acil-coenzima A deshidrogenasa (también llamada deficiencia enzimática trifuncional o aciduria glutárica de tipo II), que responde bien a la riboflavina (100 mg diarios).

TRASTORNOS DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA MITOCONDRIAL

Los trastornos de la fosforilación oxidativa mitocondrial (v. e-tabla 393-4), que se encuentran entre las causas más frecuentes de enfermedad metabólica hereditaria, pueden presentarse con una miopatía aislada, pero a menudo son multisistémicos con afectación cardíaca, diabetes mellitus y hallazgos neurológicos tanto centrales como periféricos. Un síntoma frecuente es la fatigabilidad anómala o la intolerancia al ejercicio. Las manifestaciones frecuentes del SNC son epilepsia, migrañas, episodios pseudoictales, mioclonías, ataxia, neuropatía, retinopatía pigmentaria, demencia y retroceso psicomotor.

La fosforilación oxidativa mitocondrial requiere cinco complejos de la cadena respiratoria que se localizan en la membrana mitocondrial interna. La disfunción mitocondrial da lugar a un déficit de energía que puede conducir a insuficiencia orgánica. Las proteínas mitocondriales pueden estar codificadas por el ADN mitocondrial (ADNmt), que es de herencia materna, y por el ADN nuclear, que se hereda de forma autosómica dominante, recesiva o ligada a X. La presentación fenotípica de los defectos del ADNmt depende de la heteroplasmia, que es la cantidad y distribución tisular del ADNmt mutante. Si la cantidad de heteroplasmia supera un cierto umbral, los síntomas se hacen evidentes.

Los trastornos del ADN mitocondrial afectan a la estructura o cantidad de las proteínas de la cadena respiratoria, mientras que los trastornos del ADN nuclear pueden afectar a las proteínas, el ensamblaje de la cadena respiratoria o el mantenimiento del ADNmt.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades mitocondriales deben considerarse en todos los pacientes que tienen una miopatía multisistémica compleja, especialmente en los que tienen afectación neuromuscular, ocular y endocrina.¹⁴

La *encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios pseudoictales (MELAS)* está causada más frecuentemente por una mutación puntual del ADNmt (m.3243A > G). Los pacientes pueden tener miopatía, miocardiopatía, episodios pseudoictales y encefalopatía. Algunos pacientes tienen solo uno o unos pocos de estos hallazgos, algunos solo tienen diabetes y sordera, y otros, solo miocardiopatía.

La *epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)* generalmente está causada por una mutación puntual del ADNmt (m.8344A > G). Se manifiesta con una miopatía proximal asociada con ataxia lentamente progresiva, epilepsia, neuropatía periférica y mioclonías.

La *neuropatía óptica hereditaria de Leber* (cap. 396) afecta predominantemente a hombres adultos jóvenes, más del 95% de los cuales tienen mutaciones puntuales del ADNmt en m.3460G > A, m.11778G > A o m.14484T > C. Los pacientes desarrollan un déficit visual subagudo bilateral en 2-3 meses.

La *oftalmoplejía externa progresiva crónica* con ptosis y limitación gradual de los movimientos oculares se observa hasta en un 20% de los trastornos mitocondriales.¹⁵ Cerca del 95% de los pacientes tienen mutaciones puntuales esporádicas o deleciones del ADNmt, pero la enfermedad puede heredarse como rasgo autosómico dominante o recesivo. Las mutaciones en el gen *POLG*, que codifica la polimerasa γ mitocondrial, son la causa más frecuente de oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante o recesiva. El *síndrome de Kearns-Sayre* (cap. 396) se caracteriza por la tríada de oftalmoplejía externa, retinitis pigmentaria e inicio antes de los 20 años de edad, más al menos uno de los siguientes: bloqueo cardíaco, ataxia cerebelosa o proteínas en el líquido cefalorraquídeo mayores de 100 mg/dl. El síndrome de Kearns-Sayre generalmente es esporádico y causado por una deleción simple del ADNmt.

Los *síndromes de depleción del ADN mitocondrial* pueden presentarse en el período neonatal o la lactancia con encefalomiopatía necrosante subaguda (*síndrome Leigh*), insuficiencia hepatorenal, miocardiopatía y acidosis láctica grave. Los niños con el *síndrome de Pearson*, causado por la acumulación de deleciones del ADNmt, se presentan característicamente con pancitopenia, anemia sideroblástica e insuficiencia pancreática exocrina. La *deficiencia primaria de coenzima Q10 (ubiquinona)* es un trastorno autosómico recesivo infrecuente que puede manifestarse con encefalopatía, miopatía por depósito de lípidos, mioglobinuria, crisis epilépticas y ataxia cerebelosa, o como un síndrome nefrótico aislado o una miopatía aislada.

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La investigación de los pacientes con sospecha de trastornos mitocondriales consiste en detección sistemática de complicaciones multisistémicas, especialmente diabetes y miocardiopatía; biopsia muscular para la búsqueda de fibras rojas rasgadas, deficiencia de citocromo *c* oxidasa o evidencia bioquímica de disfunción de la cadena respiratoria; búsqueda de deleción o depleción mitocondrial en el músculo, y pruebas genéticas moleculares. Algunos defectos primarios del ADNmt no son detectables en la sangre, por lo que a menudo se requiere músculo esquelético para las pruebas bioquímicas y genéticas. Por ejemplo, el diagnóstico de deficiencia primaria de coenzima Q10 (CoQ10) se hace determinando la CoQ10 en el músculo, pero no en la sangre.

Los pacientes con deficiencia primaria de CoQ10 pueden responder espectacularmente a los suplementos de coenzima (30 mg/kg/día en niños y hasta 2.400 mg/día en adultos, divididos en tres dosis). Las vitaminas y cofactores, como tiamina, riboflavina y CoQ10, han demostrado diversos grados de beneficio en las diferentes enfermedades mitocondriales. El tratamiento es en gran medida de soporte, con control y tratamiento de las complicaciones. El pronóstico varía dependiendo del fenotipo, desde una esperanza de vida relativamente normal en la oftalmoplejía externa crónica hasta el deceso relativamente rápido en el síndrome de Leigh.

OTRAS MIOPATÍAS METABÓLICAS Y TÓXICAS

La miopatía puede ser una complicación de muchos trastornos metabólicos, como hipotiroidismo (cap. 213), enfermedad de Addison (cap. 214), hiperaldosteronismo (cap. 214), hiperparatiroidismo (cap. 232), deficiencia de vitamina D (cap. 231) e insuficiencia hepática y renal (caps. 121 y 144). La miopatía a menudo es sutil, el nivel de CK y la EMG suelen ser normales y la biopsia muscular puede tener anomalías inespecíficas.

El alcohol (caps. 30 y 388)¹⁶ y muchos fármacos causan miopatía (tabla 393-6) con debilidad muscular proximal, dolor muscular e intolerancia al ejercicio. La CK y la EMG pueden ser normales, y la biopsia muscular puede ser inespecífica. El diagnóstico puede depender de la resolución de los síntomas después de la retirada de la sustancia tóxica. Quizás los medicamentos más frecuentemente incriminados sean las estatinas (cap. 195), que pueden causar síntomas musculares leves o una miopatía autoinmu-

TABLA 393-6 MIOPATÍAS TÓXICAS

INFLAMATORIAS	HIPERTERMIA MALIGNA
Cimetidina D-penicilamina Procainamida L-triptófano L-dopa	Halotano Etileno Dietiléter Metoxiflurano Cloruro de etilo Tricloroetileno Galamina Suxametonio
NECROSANTES O VACUOLARES NO INFLAMATORIAS	MITOCONDRIALES
Estatinas Cloroquina Colchicina Emetina Ácido ϵ -aminocaproico Labetalol Ciclosporina Tacrolímús Ácido isorretinoico (análogo de la vitamina A) Vincristina Alcohol Inhibidores de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1)	Zidovudina
RABDOMIÓLISIS Y MIOGLOBINURIA	MIOTONÍA
Estatinas Alcohol Heroína Anfetamina Tolueno Cocaína Ácido ϵ -aminocaproico Pentazocina Fenciclidina	Ácido 2,4-d-clorofenoxiacético Ácido antraceno-9-carboxílico Hipocolesterolemiantes Cloroquina Ciclosporina
	PÉRDIDA DE MIOSINA
	Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes* Glucocorticoides intravenosos*
	INDUCIDAS POR CORTICOIDES

*En el ámbito de enfermedad crítica.

Adaptado con revisiones de Goldman L, Ausiello DA, eds. Cecil Textbook of Medicine. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

TABLA 393-7 CRITERIOS QUE RESPALDAN EL DIAGNÓSTICO DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

CRITERIO	DERMATOMIOSITIS	POLIMIOSITIS	MIOPATÍA NECROSANTE AUTOINMUNITARIA	MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN
Patrón de la debilidad muscular	Debilidad proximal simétrica subaguda con exantema cutáneo característico	Debilidad proximal simétrica subaguda	Debilidad proximal grave aguda o subaguda	Debilidad proximal y distal de inicio lento después de los 50 años de edad; atrofia del cuádriceps y músculos de antebrazos y faciales; caídas frecuentes
Concentración de creatina cinasa	Habitualmente elevada, hasta 50 veces	Elevada, hasta 50 veces	Elevada, más de 50 veces	Habitualmente elevada, hasta 10 veces
Autoanticuerpos	Anti-MDA-5, anti-Mi-2; anti-TIF-1 y anti-NXP-2 en dermatomiositis asociada a cáncer	Anticuerpos antisintetasa asociados con neumopatía intersticial, artritis y fiebre	Anti-SRP y anti-HMGCR	Anti-cN1A
Electromiografía	Unidades miopáticas activas y crónicas	Unidades miopáticas activas y crónicas	Unidades miopáticas activas	Unidades miopáticas activas y crónicas
Resonancia magnética	Puede mostrar inflamación activa	Puede mostrar inflamación activa	Puede mostrar inflamación activa	Muestra afectación muscular selectiva
Biopsia muscular	Inflamación perivascular, perimisial y perifascicular; fibras necróticas en infartos «en cuña»; atrofia perifascicular; capilares disminuidos	Invasión de las fibras sanas por linfocitos CD8 ⁺ ; expresión extensa del antígeno MHC de clase I; sin vacuolas	Fibras necróticas diseminadas con macrófagos; sin linfocitos CD8 ⁺ ni vacuolas; depósitos de complemento en los capilares	Invasión de las fibras sanas por linfocitos CD8 ⁺ ; expresión extensa del antígeno MHC de clase I; vacuolas autofágicas

Anti-cN1A, anti-5'-nucleotidasa 1A citosólica; anti-HMGCR, anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa; anti-MDA-5, antiproteína 5 asociada a diferenciación del melanoma; anti-NXP-2, antiproteína 2 de la matriz nuclear; anti-SRP, antipartícula de reconocimiento de señal; anti-TIF-1, antifactor 1 intermediario transcripcional; MHC, complejo principal de histocompatibilidad.

Adaptado de Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015;372:1734-1747.

nitaria grave con debilidad proximal simétrica, dolor muscular, concentraciones de CK llamativamente aumentadas e, infrecuentemente, mioglobinuria. La presencia de anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa es diagnóstica.¹⁷ La miopatía inducida por esteroides (cap. 32) se caracteriza por debilidad simétrica que afecta predominantemente a los músculos proximales.¹⁸

ENFERMEDADES MUSCULARES INFLAMATORIAS

Las miopatías inflamatorias o inmunitarias son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares adquiridas (e-tabla 393-5) que generalmente se manifiestan con debilidad muscular e intolerancia al ejercicio, con o sin dolor (cap. 253).^{19,20} La evaluación cuidadosa puede ayudar a distinguir entre las causas posibles más frecuentes (tabla 393-7). La

mayoría de los pacientes tienen elevación de CK y alteraciones en la EMG. La biopsia muscular muestra un infiltrado inflamatorio. Sin embargo, el proceso inflamatorio puede ser parcheado y no detectarse en la EMG o la biopsia muscular, especialmente si la muestra es pequeña o si se biopsia un músculo no afectado clínicamente. Igualmente, un ciclo corto de tratamiento con corticosteroides puede enmascarar los hallazgos. La guía con RM puede ayudar a identificar localizaciones de alto rendimiento para la biopsia muscular.

Las enfermedades sistémicas asociadas con miopatía inflamatoria son polimiositis,²¹ dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión²² (cap. 253), lupus eritematoso sistémico (cap. 250), enfermedad mixta del tejido conectivo (cap. 68), síndrome de Sjögren (cap. 252), artritis reumatoide (cap. 248) y sarcoidosis (cap. 89). Las enfer-

TABLA 393-8 CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

IDIOPÁTICAS

Polimiositis
 Dermatomiositis
 Miositis con cuerpos de inclusión
 Síndromes de superposición con otras enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, panarteritis nudosa)
 Sarcoidosis y otras miositis granulomatosas
 Enfermedad de Behçet
 Miopatías inflamatorias y eosinofilia
 Polimiositis eosinofílica
 Fascitis difusa con eosinofilia
 Miositis focal
 Miositis osificante

INFECCIOSAS

Bacterianas: *Staphylococcus aureus*, estreptococos, *Escherichia coli*, especies de *Yersinia*, especies de *Legionella*, gangrena gaseosa (*Clostridium welchii*), miositis leprosa, enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*)
 Virales: miositis aguda tras gripe u otras infecciones virales (adenovirus, virus de Coxsackie, ecovirus, virus paragrupal, virus de Epstein-Barr, arbovirus, citomegalovirus), miopatías relacionadas con retrovirus (VIH, HTLV-1), hepatitis B y C
 Parasitarias: triquinosis (*Trichinella spiralis*), toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*), cisticercosis, sarcosporidiosis, tripanosomiasis (*Taenia solium*)
 Fúngicas: especies de *Candida*, especies de *Cryptococcus*, esporotricosis, actinomicosis, histoplasmosis

HTLV-1, virus linfótrofo T humano 1; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
 Tomado de Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

medades virales sistémicas y otros microorganismos infecciosos (tabla 393-8) causan frecuentemente dolor muscular y elevación de la CK, pero es infrecuente que constituyan problemas clínicos mayores.

Sarcopenia y atrofia muscular

La atrofia muscular es un problema frecuente en las personas ancianas (cap. 22), en parte en relación con cambios hormonales y sobre todo debido a desuso. Los pacientes con enfermedades críticas pierden masa muscular rápidamente debido a la inactividad y la reducción de la síntesis de proteínas,²³ y la nutrición proteico-calórica tiene cierto potencial de enlentecer este proceso (cap. 103). La sarcopenia también es una característica llamativa en muchos cánceres, en la insuficiencia cardíaca en fases tardías (cap. 52) y en la insuficiencia renal (cap. 122), y en los trastornos de la alimentación (cap. 206).

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2016;87:2123-2131.
- A2. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:1489-1498.
- A3. Silva MC, Magalhaes TA, Meira ZM, et al. Myocardial fibrosis progression in Duchenne and Becker muscular dystrophy: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:190-199.
- A4. Statland JM, Bundy BN, Wang Y, et al. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1357-1365.
- A5. Sansone VA, Burge J, McDermott MP, et al. Randomized, placebo-controlled trials of dichlorophenamide in periodic paralysis. *Neurology*. 2016;86:1408-1416.
- A6. Case LE, Bjartmar C, Morgan C, et al. Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2015;25:321-332.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

TRASTORNOS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

AMELIA EVOLI Y ANGELA VINCENT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

La transmisión neuromuscular depende de la liberación de acetilcolina de las vesículas sinápticas que están almacenadas en los botones terminales de los axones de los nervios motores (fig. 394-1). La invasión del terminal del nervio motor por el potencial de acción abre los canales de calcio activados por el voltaje, lo que produce la liberación dependiente de Ca^{2+} de acetilcolina al espacio sináptico. La acetilcolina se une a los canales iónicos activados por acetilcolina (receptores de acetilcolina [AChR]) de la membrana postsináptica, lo que produce la apertura de estos canales y una despolarización local, que es el potencial de placa terminal. Si este potencial supera el umbral crítico de disparo, los canales de sodio activados por el voltaje se abren (situados en el fondo de los pliegues postsinápticos), lo que genera el potencial de acción muscular, que se propaga a lo largo de la fibra muscular y activa la contracción. La acción de la acetilcolina se termina por su disociación de los AChR, que se cierran de forma espontánea después de 1-4 ms, la hidrólisis de la acetilcolina por la acetilcolinesterasa y la difusión de la acetilcolina de la hendidura sináptica. Mientras tanto, en el terminal del nervio motor, los canales de calcio activados por el voltaje se cierran de forma espontánea y el potencial de membrana en reposo se restaura gracias a la apertura transitoria de canales de potasio activados por el voltaje.

La magnitud en la que la amplitud del potencial de placa terminal supera el umbral de activación de los canales de sodio activados por el voltaje se denomina factor de seguridad. En las personas sanas la amplitud disminuye durante la actividad repetida, pero no baja por debajo de este umbral, por lo que la transmisión neuromuscular no se ve comprometida. Sin embargo, si la amplitud del potencial de placa terminal es anormalmente baja puede producirse un fallo de la transmisión neuromuscular. Entre las causas se incluyen los defectos de la liberación de acetilcolina, la respuesta postsináptica a la acetilcolina, o el número o la sensibilidad de los canales de sodio activados por el voltaje. Los cambios morfológicos de los componentes presinápticos o postsinápticos o de la lámina basal situada entre ellos también pueden influir en la eficacia de la transmisión. Aunque la miastenia grave y algunos envenenamientos por neurotoxinas (cap. 104) son los trastornos más frecuentes de la transmisión neuromuscular, también deben considerarse varios síndromes miasténicos genéticos (tabla 394-1).

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Miastenia grave

EPIDEMIOLOGÍA

La miastenia es el trastorno más frecuente de la transmisión neuromuscular, con una prevalencia de alrededor de 15/100.000 en los países occidentales.¹ Puede afectar a todas las razas y aparecer a cualquier edad desde el primer año en adelante. Hay un pequeño pico en la frecuencia de incidencia en mujeres en la tercera década y un pico mayor a edades más avanzadas, y la mayoría son hombres. La incidencia anual aumenta aproximadamente a 5 por 100.000 después de los 70 años de edad. Por tanto, es importante diferenciar la miastenia grave de otras causas de debilidad muscular bulbar o en extremidades en personas ancianas. La miastenia grave también es una complicación del tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario.²

La miastenia grave en sí misma es heterogénea y puede dividirse en distintos subtipos, cuya frecuencia relativa no se conoce, pero las formas relativamente leves de la infancia son frecuentes en países asiáticos. La miastenia grave neonatal causada por la transferencia placentaria de anticuerpos maternos contra el AChR o contra la cinasa específica del músculo (MuSK) puede afectar hasta a uno de cada ocho de bebés nacidos de madres con la enfermedad. La miastenia grave autoinmunitaria debe distinguirse de los síndromes miasténicos congénitos, que se deben a mutaciones genéticas.

BIOPATOLOGÍA

Fisiopatología

La miastenia grave se debe a un defecto de la transmisión neuromuscular. La respuesta postsináptica a la acetilcolina (potencial de placa terminal) se reduce, de modo que no se alcanza el umbral de activación del potencial de acción muscular. En una placa terminal con una afectación grave, esta deficiencia puede producirse al principio de la contracción, pero es más frecuente durante la actividad repetida, cuando la liberación de acetilcolina disminuye de forma natural. Este fenómeno, que se produce a lo largo de muchas placas terminales en un músculo, es responsable de la reducción de amplitud del

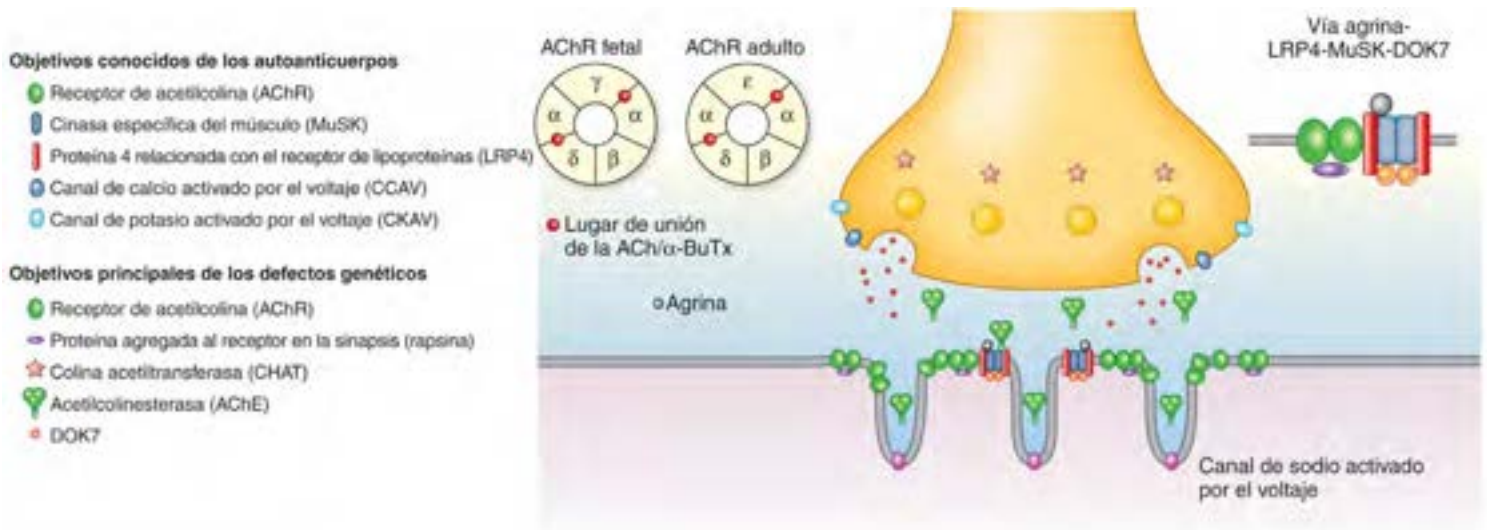


FIGURA 394-1. Diagrama que representa la unión neuromuscular, con los canales iónicos, receptores, enzimas y proteínas asociadas que son los objetivos más frecuentes de las enfermedades autoinmunitarias (*izquierda*) o de las mutaciones en las enfermedades genéticas (*derecha*). El receptor de acetilcolina (AChR) puede existir en las isoformas fetal o adulta, como se ilustra en la parte superior izquierda. La sustitución de la forma fetal por la adulta tiene lugar hacia el final de la gestación en el ser humano. En la parte superior derecha se ilustra la vía agrina-proteína 4 del receptor relacionado con la lipoproteína de baja densidad-cinasa muscular específica-cinasa 7 a favor de la corriente (DOK7) asociada con los AChR de la membrana postsináptica. α -BuTx, α -bungarotoxina, la toxina de serpiente que se une con alta especificidad a las dos zonas de unión de ACh en los AChR.

TABLA 394-1 TRASTORNOS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

ENFERMEDAD	OBJETIVO	BIOPATOLOGÍA
AUTOINMUNITARIAS		
Miastenia grave	AChR	Los anticuerpos contra el AChR en el 85% de los pacientes reducen el número de estos AChR y la amplitud del PPT
	MuSK	Los anticuerpos contra MuSK en el 5-8% reducen la unión MuSK-LRP4
	LRP4	Los anticuerpos contra LRP4 reducen la unión LRP4-agrina en una pequeña proporción de pacientes
Miastenia neonatal transitoria	AChR, MuSK	Los anticuerpos maternos provocan enfermedad transitoria en los recién nacidos
Artrogriposis	AChR fetal	Anticuerpos maternos que inhiben la función de los AChR fetales, dan lugar a parálisis intrauterina del feto y conducen a múltiples contracturas articulares
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	CCAV	La presencia de anticuerpos contra los CCAV en el 90% de los pacientes reduce el número de estos canales, la liberación de ACh y la amplitud del PPT
Neuromiotonía adquirida	Complejo CKAV	Los anticuerpos contra el complejo CKAV (especialmente, CASPR2) en el 40% provocan una liberación aumentada y espontánea de ACh
GENÉTICAS		
Presinápticas	ChAT, ChT, SYT2, SNAP25	Diferentes mutaciones (en su mayoría recesivas) que reducen la liberación de acetilcolina. Las más frecuentes son las mutaciones ChAT
Sinápticas	ColQ, laminina β 2	Las mutaciones en la cola de colágeno (<i>COLQ</i>) que ancla la AChE a la unión neuromuscular causan ausencia de AChE
	AChR	Las mutaciones infrecuentes de LAMB2 reducen la liberación de ACh y la amplitud del PPT
	AChR	Las mutaciones recesivas de las subunidades de AChR (la mayoría de la subunidad ϵ) causan reducción de la expresión del AChR
Postsinápticas	AChR	Las mutaciones dominantes o recesivas de las subunidades de AChR causan defectos cinéticos: síndromes de canal «lento» y «rápido»
	Na _v 1.4	Las mutaciones del canal de sodio SCN4A reducen la excitabilidad de la fibra muscular
Defectos del desarrollo y mantenimiento de la placa terminal	Rapsina, DOK7, agrina, MuSK, LRP4	Las mutaciones recesivas causan alteraciones estructurales de la placa terminal. Los defectos de DOK7 y rapsina son los más frecuentes
Defectos de glucosilación	GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14	Las mutaciones recesivas causan defectos de glucosilación de las proteínas de la placa terminal. El más frecuente es el defecto de GFPT1
Artrogriposis, terigión múltiple, síndrome de Escobar	Rapsina, subunidades δ y γ de AChR, DOK7, MuSK, GFPT1	Las mutaciones recesivas causan un defecto prenatal de la transmisión neuromuscular con acinesia fetal
NEUROTÓXICAS		
Botulismo	Proteínas SNARE (receptor SNAP)	La toxina botulínica entra en el nervio motor presináptico y escinde las proteínas implicadas en el mecanismo de liberación de ACh
Envenenamiento por mordeduras de serpientes, picaduras de arañas, escorpiones, etc.	Diversos sitios de acción	La presencia de neurotoxinas específicas de los CCAV, de los CKAV, de la AChE, de los AChR, de los canales de sodio activados por el voltaje y de otros objetivos es frecuente en muchos venenos animales y suelen inhibir la función
Fármacos e insecticidas	Diversos sitios de acción	Relajantes musculares y otros fármacos Muchos antibióticos y fármacos relacionados con la quinina pueden alterar la transmisión neuromuscular en dosis altas Los organofosforados bloquean la AChE y tienen acciones complicadas agudas y crónicas

AChE, acetilcolinesterasa; AChR, receptor de la acetilcolina; ALG2, α -1,3-manosiltransferasa; ALG14, subunidad de uridina difosfato-N-acetilglucosamina-transferasa; CASPR2, proteína 2 asociada a la contactina; CCAV, canal de calcio activado por el voltaje; complejo ChAT, colina acetiltransferasa; ChT, transportador 1 de la colina de alta afinidad; CKAV, canal de potasio activado por el voltaje y proteínas asociadas; ColQ, cola de tipo colágeno de la acetilcolinesterasa; DOK7, cinasa 7 a favor de corriente; DPAGT1, dolicol-fosfato N-acetilglucosamina fosfotransferasa 1; PPT, potencial de la placa terminal; GFPT1, glutamina fructosa-6-fosfato transaminasa; LRP4, proteína 4 del receptor relacionado con la lipoproteína de baja densidad; MuSK, cinasa muscular específica; Na_v1.4, canal de sodio muscular; SCN4A, proteína 4 de la subunidad α del canal de sodio activado por el voltaje; SNAP25, proteína 25 sinaptosómica asociada al nervio; SYT2, sinaptotagmina 2.



FIGURA 394-2. Efectos de los anticuerpos en el receptor de acetilcolina (AChR). En la miastenia grave es probable que la lisis mediada por complemento sea el mecanismo fundamental de forma global. Cabe destacar que no existen evidencias de mecanismos dependientes del complemento ni en el síndrome miasténico de Lambert-Eaton ni en la neuromiotonía adquirida, en los que el mecanismo principal parece ser la unión cruzada de los respectivos canales iónicos y la mayor interiorización.

potencial de acción muscular compuesto durante la estimulación nerviosa repetitiva, un hallazgo que es diagnóstico de un trastorno de la transmisión neuromuscular.

En la miastenia grave, la disminución de los potenciales de placa terminal se debe a la pérdida de AChR en la membrana postsináptica y a la simplificación de los pliegues postsinápticos, donde se encuentran los canales de sodio activados por el voltaje. En la mayoría de los pacientes estos cambios se deben a los anticuerpos contra los AChR. En los pacientes con anticuerpos frente a otras proteínas postsinápticas como MuSK y la proteína 4 del receptor relacionado con la lipoproteína de baja densidad (LRP4), la fisiopatología implica vías intracelulares que son fundamentales para el mantenimiento de la unión neuromuscular y el agrupamiento de los AChR. A semejanza de la mayoría de las sinapsis, la unión neuromuscular está muy regulada. Si se secciona el nervio, lo que causa la pérdida de la transmisión neuromuscular, el músculo responde con un incremento de la expresión de los AChR, que cambian a un fenotipo fetal (v. fig. 394-1). De forma alternativa, si la actividad del músculo postsináptico disminuye, tanto el músculo como el nervio motor intentan compensarla. En consecuencia, en la miastenia grave generalmente está aumentada la síntesis de AChR en la fibra muscular y la liberación de acetilcolina del nervio motor.

Patogenia

La miastenia grave se asocia con otros trastornos autoinmunitarios, especialmente con enfermedad tiroidea (cap. 213). Los pacientes más jóvenes con anticuerpos AChR positivos tienen una mayor prevalencia de los haplotipos B8 y DR3 del antígeno leucocítico humano (HLA), que también se asocian frecuentemente con autoinmunidad. Los anticuerpos AChR son inmunoglobulina G (IgG), tienen alta afinidad, son muy específicos para los AChR humanos nativos y actúan mediante tres mecanismos principales (fig. 394-2). En primer lugar, unos pocos anticuerpos inhiben directamente la unión de acetilcolina a los AChR, causando así un bloqueo de la función de tipo farmacológico. Segundo, debido a su bivalencia, los anticuerpos pueden unirse simultáneamente a dos AChR adyacentes a través de las subunidades α que están presentes por duplicado en cada receptor, para formar complejos AChR-anticuerpo que se internalizan y degradan llevando a una pérdida de los AChR. En tercer lugar, la mayor parte de los anticuerpos son de la subclase IgG1 que se unen al complemento y lo activan. El resultado es la activación del complejo de ataque de la membrana con destrucción de la membrana postsináptica y lesión morfológica. Estos efectos están limitados estrictamente a la unión neuromuscular; el resto de la fibra muscular es esencialmente normal.

La producción de anticuerpos específicos requiere linfocitos T colaboradores que reconozcan los epítomos de los AChR. Se piensa que la glándula tímica, que a menudo es anómala en la miastenia, tiene un papel relevante en la respuesta inmunitaria. En pacientes con enfermedad de inicio precoz, el timo suele presentar hiperplasia folicular, con infiltrados de linfocitos T y B en la médula expandida. Estos infiltrados, que son muy similares a los centros germinales que se encuentran en los ganglios linfáticos, contienen linfocitos B que expresan inmunoglobulina de superficie específica para los AChR y células plasmáticas que sintetizan los anticuerpos AChR. En la médula del timo, las células «mioides», similares a las musculares, tienen AChR en su superficie tanto en los individuos normales como en los miasténicos; estas células pueden ser una diana precoz para el complemento y los anticuerpos, y proporcionar así el estímulo antigénico responsable para la formación crónica de centros germinales y la producción de una proporción de anticuerpos.

En la miastenia grave de inicio tardío y en los pacientes con anticuerpos MuSK, el timo es normal para la edad en la mayoría. Sin embargo, algunos pacientes sin anticuerpos AChR o MuSK en las pruebas estándar tienen hiperplasia tímica y anticuerpos que se unen a los AChR agrupados estrechamente en las células transfectadas.

Los timomas, que son tumores de células epiteliales, aparecen en el 10-15% de los pacientes miasténicos y casi siempre se asocian con anticuerpos AChR. Los timomas asociados con miastenia grave se corresponden principalmente con los tipos B1 y B2 de la Organización Mundial de la Salud, y se caracterizan por timocitopoyesis activa (es decir, capacidad para promover la maduración y exportación de linfocitos T). Las



FIGURA 394-3. Debilidad muscular ocular y facial marcada en una mujer joven con miastenia grave.

células epiteliales del timoma expresan antígenos musculares y subunidades del AChR, y se piensa que son responsables de una selección negativa defectiva, lo que da lugar a la exportación a la periferia de linfocitos T autorreactivos. Es infrecuente que la miastenia grave surja tras la extirpación de un timoma.

Aproximadamente el 40% de los pacientes con anticuerpos AChR negativos tienen anticuerpos para MuSK. MuSK se activa por la agrina secretada por el nervio a través de su correceptor LRP4; la fosforilación y dimerización de MuSK induce una cascada de señal intracelular que conduce a la agregación de los AChR. En modelos animales, los anticuerpos MuSK causan pérdida de AChR y reducción de los pliegues postsinápticos, así como pérdida del aumento presináptico compensador en la liberación de acetilcolina. Los anticuerpos MuSK, que son predominantemente IgG4, actúan principalmente a través de la interferencia directa en la unión MuSK-LRP4, pero también coexisten anticuerpos MuSK IgG1, 2 y 3, que pueden tener una función adicional.

Por último, existe un pequeño número de pacientes con anticuerpos AChR y MuSK negativos que tienen anticuerpos séricos para LRP4. Los anticuerpos LRP4 pueden interferir en la unión LRP4-agrina y reducir la agrupación de AChR *in vitro*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La miastenia grave se manifiesta en la clínica con debilidad muscular indolora que aumenta con el uso muscular y mejora tras el reposo. En muchos pacientes la debilidad comienza en los músculos oculares, lo que provoca diplopía o ptosis (caída de los párpados). En otros puede afectar en primer lugar a los músculos bulbares o de las extremidades (fig. 394-3). Casi cualquier músculo esquelético puede afectarse a medida que la enfermedad progresa. Por lo general, la debilidad varía en cuanto a distribución y gravedad de un día a otro o de una semana a la siguiente, y suele ser peor por la tarde. Puede debutar después de una infección. La debilidad establecida puede incrementarse con la ansiedad, con las infecciones o con la menstruación.

La ptosis, que suele ser asimétrica, y la diplopía pueden ser transitorias al principio y notarse por vez primera mientras se conduce, por ejemplo. La gravedad puede oscilar de una ptosis leve unilateral o una diplopía mínima a una ptosis bilateral intensa, combinada con una oftalmoplejía casi completa. Los síntomas bulbares consisten en debilidad de los músculos faciales con dificultad para cerrar los ojos y una sonrisa en «gruñido», dificultad para masticar, rinolalia o disartria que pueden empeorar notablemente al seguir hablando, disfagia asociada en ocasiones con regurgitación nasal de los líquidos, reducción de los movimientos de la lengua y caída de la cabeza asociada a la debilidad del cuello.

La afectación de los músculos de las extremidades es frecuente y suele localizarse más a nivel proximal que distal. La debilidad de las extremidades inferiores puede provocar una caída al caminar y malinterpretarse como un trastorno funcional (psicógeno). La debilidad de la extensión del codo y de la abducción de los dedos de la mano puede ser prominente. Por el contrario, la dorsiflexión del tobillo pocas veces está afectada, excepto en las formas graves. La disfunción respiratoria es menos habitual, pero puede ser potencialmente mortal, sobre todo si se asocia a disfagia. La afectación selectiva del diafragma puede causar una disnea grave en decúbito supino. La atrofia es infrecuente, pero puede afectar a los músculos faciales y a la lengua, por ejemplo, en la enfermedad de larga evolución. Suele existir hiperreflexia tendinosa. Los trastornos vesicales son infrecuentes y no existen síntomas sensitivos.

Subtipos de miastenia grave

Se pueden distinguir varios subgrupos, según criterios clínicos y anatomopatológicos, lo que puede ayudar a guiar el tratamiento.

Miastenia grave ocular

La miastenia grave ocular se limita a los músculos extraoculares. Si se mantiene localizada durante al menos 2 años es improbable una generalización posterior. Las concentraciones de anticuerpos contra el AChR suelen ser bajas y en alrededor del 50% de los casos son indetectables. El timoma es infrecuente en este grupo. La unión neuromuscular de los músculos oculares muestra diferencias estructurales y fisiológicas respecto a los músculos de las extremidades. La debilidad ocular suele ser el síntoma de presentación no solo de la miastenia grave sino también de la intoxicación por neurotoxinas, como en el botulismo (cap. 280). Por tanto, los factores fisiológicos o la accesibilidad de las uniones neuromusculares de los músculos oculares a los factores circulantes pueden hacerlos especialmente vulnerables a los anticuerpos en la miastenia grave.

Miastenia grave generalizada con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina

Entre los pacientes con enfermedad generalizada y anticuerpos contra el AChR se distinguen tres subgrupos clínicos.³ La miastenia grave de inicio precoz es más frecuente en mujeres y presenta una asociación estrecha con el haplotipo HLA-A1, -B8, -DR3 y con la

hiperplasia tímica. Los títulos del anticuerpo contra el AChR suelen estar elevados y disminuyen en grados variables después de un tratamiento satisfactorio, como la timectomía.

La miastenia grave de inicio tardío está aumentando de frecuencia con el envejecimiento de la población y, cuando aparece con debilidad bulbar, puede confundirse con la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 391) o la enfermedad cerebrovascular del tronco del encéfalo. Entre los pacientes mayores, los hombres se afectan con más frecuencia.

La miastenia grave asociada a timoma es una distinción significativa, porque requiere la realización de timectomía u otro tratamiento antitumoral específico. La mayoría de los pacientes con timomas y miastenia grave se diagnostican entre los 40 y los 60 años.

Miastenia grave con anticuerpos contra la cinasa específica del músculo

Aproximadamente el 15% de los pacientes miasténicos con síntomas generalizados no tienen anticuerpos AChR detectables. Hasta un 40% de estos individuos tienen anticuerpos para MuSK. Los anticuerpos MuSK están ausentes o son muy infrecuentes en los pacientes con anticuerpos AChR y en pacientes con síntomas oculares persistentes. En comparación con la miastenia grave característica, la enfermedad con anticuerpos MuSK positivos se caracteriza por una prevalencia elevada en mujeres más jóvenes; debilidad muscular bulbar, cervical y respiratoria predominante, y con más frecuencia atrofia muscular facial y lingual. No existe evidencia de que el timo tenga una función patógena en los pacientes con anticuerpos MuSK.

Miastenia grave sin anticuerpos contra el receptor de acetilcolina ni la cinasa específica del músculo

Algunos pacientes con hiperplasia del timo y una buena respuesta al tratamiento, incluida la timectomía, pueden tener anticuerpos que se unen solo a los AChR agrupados o a las células que expresan AChR. Algunos individuos, generalmente los que tienen enfermedad con afectación leve, tienen anticuerpos LRP4 con patología del timo poco clara.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las características clínicas, las pruebas serológicas para anticuerpos específicos, la electromiografía (EMG) y, si aún existen dudas o no se dispone de centros especializados, la respuesta clínica a fármacos anticolinesterásicos (tabla 394-2).⁴ Se precisan pruebas de imagen mediastínicas para excluir un timoma, especialmente en pacientes con anticuerpos AChR.

Si los anticuerpos AChR están ausentes, sobre todo en pacientes con síntomas generalizados, se recomiendan pruebas para anticuerpos MuSK. Tanto los anticuerpos AChR como los MuSK son muy específicos, y su detección en pacientes sintomáticos confirma el diagnóstico.⁵ En la actualidad no está claro si las pruebas para anticuerpos LRP4 o «AChR agrupados», que solo pueden determinarse en centros especializados, mejorarán el diagnóstico de miastenia.

TABLA 394-2 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA (EXCLUIDA LA NEUROMIOTONÍA)

	MG ACHR	MG MUSK	MG LRP4 MG SN	MG NEONATAL	SMLE	SMC	BOTX	MM
Inicio al nacer, recuperación de la fuerza muscular en 2 meses	—	—	—	+	—	Mutaciones de la subunidad γ del AChR, gravedad variable	—	—
Inicio al nacer más artrogriposis	—	—	—	+	—	Mutaciones de rapsina, de la subunidad δ del AChR, DOK7, MuSK	—	—
Inicio con < 1 año y persistente	—	—	—	—	—	Cualquier SMC Pueden aparecer más tarde deficiencia de DOK7, de rapsina y SCL	+	+/-
Apneas del lactante	—	—	—	+/-	—	Síndrome del canal rápido, mutación de rapsina, ChAT, CHT	—	—
Ac positivos para AChR	+	—	—	+/-	—	—	—	—
Ac positivos para MuSK	—	+	—	+/-	—	—	—	—
Ac positivos para CCAV	—	—	—	—	+	—	—	—
Decremento del EMG > 10%	+	+/-	+/-	+	+	+	+/-	—
Jitter aumentado en el EMG de fibra única	+	+	+	+	+	+	+	+/-
		Sobre todo en músculos faciales						
Potenciación postetánica	—	—	—	—	+	—	+	—
Respuesta a inhibidores de la AChE	+	—	+	+	A menudo débil	Excepto mutaciones de los genes SCL, COLQ o DOK7	+/-	—
Timoma	+/-	—	—	—	—	—	—	—

Ac, anticuerpos; AChE, acetilcolinesterasa; AChR, receptor de acetilcolina; BoTx, botulismo; CCAV, canal de calcio activado por el voltaje; ChAT, colina acetiltransferasa; CHT, transportador 1 de colina de alta afinidad; DOK7, regulación distal de la cinasa 7; EMG, electromiografía; LRP4, proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad; MG, miastenia grave; MM, miopatía mitocondrial; MuSK, cinasa específica del músculo; SCL, síndrome del canal lento; SMC, síndromes miasténicos congénitos; SMLE, síndrome miasténico de Lambert-Eaton; SN, seronegativa para anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK.

La anomalía electrofisiológica consiste en un decremento anormalmente grande (> 10%) de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto con la estimulación nerviosa repetitiva de baja frecuencia (3 Hz) o el aumento del *jitter* (variabilidad de la contracción muscular) en la EMG de fibra única. En pacientes con anticuerpos MuSK, las anomalías en la EMG pueden ser detectables solo en los músculos faciales. Estos cambios en el EMG no son específicos de la miastenia grave, sino que pueden aparecer en cualquier trastorno que interfiera en la transmisión neuromuscular.

La administración intravenosa de hasta 10 mg de edrofonio, un inhibidor de la colinesterasa de corta duración de acción, mejora de forma transitoria la debilidad miasténica, pero requiere un contexto médico adecuado, con medios de reanimación y la disponibilidad de atropina, debido al riesgo de una reacción colinérgica grave, como síncope. Una prueba farmacológica alternativa en adultos es una dosis única de neostigmina subcutánea o intramuscular (1-2,5 mg) o de piridostigmina oral (60 mg). La administración de inhibidores de la colinesterasa debe preceder a la administración de un placebo, y solo deben considerarse positivas las respuestas claras y objetivas.

Diagnóstico diferencial

Los síndromes miasténicos congénitos (v. más adelante) deben considerarse en los pacientes que tienen evidencia clínica y EMG de miastenia, pero son negativos en los análisis de anticuerpos. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton casi siempre debuta con dificultad para caminar; los síntomas oculares son infrecuentes y se dispone de pruebas de laboratorio específicas (v. más adelante). El inicio de la afectación de los músculos oculares que caracteriza al síndrome de Miller-Fisher es más rápido de lo habitual en la miastenia grave y se asocia con anticuerpos GQ1b (cap. 392). La miopatía mitocondrial puede mostrar signos similares a los de la miastenia grave (p. ej., ptosis asimétrica y limitación de los movimientos oculares) y puede haber un incremento del *jitter* en el EMG de fibra única, pero este trastorno y la distrofia oculofaríngea pueden distinguirse de la miastenia grave por la debilidad no fluctuante y mediante la biopsia muscular (cap. 393). En la neurastenia y el síndrome de fatiga crónica (cap. 258), las pruebas de laboratorio para la miastenia grave son negativas.

TRATAMIENTO

Tto

La mayoría de los pacientes con anticuerpos contra el AChR responde a la piridostigmina oral, 30-60 mg, cuatro o cinco veces al día; en los pacientes con enfermedad leve, esta dosis puede ofrecer un control adecuado de los síntomas. Las dosis superiores a 90 mg pueden causar efectos secundarios gastrointestinales, retortijones y diarrea, que pueden controlarse con bromuro de propantelina oral (15 mg) o loperamida (2 mg). Los pacientes con anticuerpos contra MuSK suelen tener una respuesta insatisfactoria. En algunos de estos pacientes, la piridostigmina, incluso en dosis bajas, puede aumentar la debilidad y producir efectos adversos nicotínicos (calambres musculares y fasciculaciones difusas).

Miastenia grave neonatal

La piridostigmina (3-5 mg) puede administrarse cada 4 h hasta alrededor de 1 h antes de una toma. Puede que sea necesario un seguimiento estrecho y soporte respiratorio en una unidad especial.

Miastenia ocular

En la diplopía puede ser útil en ocasiones el uso de prismas. Los síntomas oculares que responden de forma incompleta a la piridostigmina normalmente mejoran mediante el tratamiento con dosis bajas de prednisona (p. ej., 5 mg en días alternos), con incrementos de 5 mg a intervalos semanales hasta que los síntomas se controlan por completo o hasta alcanzar una dosis techo (p. ej., 1 mg/kg). Cuando se establece la remisión, la dosis puede reducirse lentamente (p. ej., 5 mg cada 2 semanas) hasta que los síntomas recidiven y, a continuación, ajustarla al alza para definir la dosis mínima eficaz. La retirada completa de la prednisona suele seguirse por una recidiva de los síntomas. La timectomía no se considera beneficiosa en la miastenia grave ocular no timomatoso. En los pacientes que no responden de forma adecuada a la prednisona o que no toleran la medicación, la adición de azatioprina (2-2,5 mg/kg de peso corporal) o la cirugía muscular ocular es una alternativa. Sin embargo, el diagnóstico debería revisarse en los pacientes que no muestran mejoría con el tratamiento de prednisona en dosis altas.

Timoma

El timoma generalmente es indicación de cirugía, pero la extirpación del tumor no suele mejorar la debilidad muscular. Si el tumor es localmente invasivo, está indicada radioterapia postoperatoria. Si la extensión del tumor es más amplia, puede considerarse quimioterapia con pautas que contengan cisplatino. La miastenia grave asociada con timoma generalmente es grave, y la mayoría de los pacientes necesitan tratamiento inmunodepresor a largo plazo.

Miastenia grave no timomatoso generalizada

La perfusión i.v. de inmunoglobulina y la plasmaféresis son igualmente eficaces para producir mejoría a corto plazo, que normalmente persiste de 4 a 6 semanas, y pueden utilizarse en preparación para la timectomía, para cubrir

el inicio del tratamiento con prednisona o para controlar las reagudizaciones de la enfermedad. La perfusión i.v. aislada de inmunoglobulina 1 g/kg el primer día es tan eficaz como 1 g/kg el primer día y de nuevo al día siguiente. Dado el beneficio a corto plazo de estos tratamientos, deben acompañarse de inmunodepresores adicionales.

Cuando los síntomas generalizados no se controlan adecuadamente con piridostigmina, la timectomía puede mejorar los síntomas y reducir las necesidades de corticosteroides e inmunodepresores en los pacientes de 18 a 65 años con miastenia grave generalizada no timomatoso de menos de 5 años de duración. En comparación, la timectomía no tiene beneficio en los pacientes que tienen anticuerpos MuSK y en los que el timo generalmente es normal para su edad. Como norma general, la timectomía nunca debe considerarse un tratamiento urgente, incluso en presencia de timoma, sino que debe posponerse hasta conseguir un control estable de los síntomas miasténicos.

El tratamiento inmunodepresor con prednisona generalmente se administra en las fases iniciales debido a su efecto de latencia corta. La mayoría de los pacientes responden a prednisona en días alternos, comenzando con una dosis baja (p. ej., 10 mg cada 2 días) y aumentando 5-10 mg por dosis hasta 1-1,5 mg/kg. Puesto que en el inicio la prednisona puede exacerbar temporalmente la enfermedad, los pacientes se manejan mejor en el hospital, especialmente si tienen afectación muscular bulbar o respiratoria. Cuando se establece la remisión, puede reducirse hasta 5-10 mg cada 2 semanas (o más lentamente) hasta la dosis mínima eficaz. En todos los pacientes es obligatorio el tratamiento profiláctico de la osteoporosis (cap. 230) y un seguimiento atento de otros efectos colaterales.

Para el tratamiento a largo plazo en pacientes que no responden satisfactoriamente a la prednisona o que necesitan altas dosis de mantenimiento se requieren fármacos inmunodepresores. Dado que estos medicamentos tienen un efecto de larga latencia, generalmente se combinan con prednisona (v. anteriormente) durante el tratamiento inicial y después se usan en monoterapia si los corticoides pueden retirarse o si están contraindicados. El tratamiento preferido es azatioprina (2,5 mg/kg/día); en comparación con la prednisona sola, el tratamiento combinado se tolera mejor y se asocia con menos recidivas. La ciclosporina (3-5 mg/kg diarios) es eficaz en monoterapia o combinada con corticosteroides, y se usa como inmunodepresor de segunda o tercera elección. Aunque se cuestiona la eficacia del micofenolato mofetilo asociado con prednisona, este fármaco se usa en la dosis estándar de 2.000 mg/día en los pacientes que no responden o no toleran la azatioprina. El tacrolímulo se considera un inmunodepresor de tercera elección. El metotrexato (5-15 mg semanal) ha mostrado una eficacia variable como fármaco ahorrador de corticoides. Cuando se ha conseguido la remisión, las dosis de estos fármacos pueden reducirse lentamente y de forma cauta; la retirada completa tiene probabilidad de seguirse de recidiva.

La ciclofosfamida intravenosa en altas dosis (500 mg/m² al mes) y el rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que disminuye los linfocitos B circulantes (generalmente administrado en dosis de 375 mg/m² una vez a la semana durante 4 semanas consecutivas), se han empleado con éxito en los pacientes con enfermedad refractaria. En un ensayo aleatorizado, el eculizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a C5 evitando la activación del complemento), administrado por vía intravenosa en dosis de 1.200 mg cada 2 semanas, también fue eficaz en los pacientes con anticuerpos AChR positivos con enfermedad resistente al tratamiento.

PRONÓSTICO

El uso creciente de tratamientos inmunodepresores, junto con los avances en los cuidados intensivos, ha mejorado en gran medida el pronóstico de la miastenia grave. Los pacientes con crisis miasténicas tienen un alto riesgo de recidivas, pero muchos logran un control óptimo de los síntomas con una esperanza de vida normal. Sin embargo, el pronóstico no es tan bueno en los pacientes con timoma invasivo, que tienen una frecuencia de supervivencia a los 5 años de aproximadamente un 80%, o con carcinomas tímicos invasivos, con una frecuencia de supervivencia a los 5 años de solo alrededor del 40%.

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton, que es un trastorno infrecuente¹⁰ que afecta a todas las razas, tiene formas paraneoplásicas y no paraneoplásicas. La incidencia de la forma paraneoplásica es más alta, pero su menor supervivencia da lugar a una prevalencia similar de los dos tipos. El tumor asociado generalmente es un cáncer pulmonar de células pequeñas (aproximadamente el 2% de los pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas desarrollan síndrome miasténico de Lambert-Eaton), y más infrecuentemente un linfoma. La forma no paraneoplásica se asocia con HLA-A1, B8 y DR3, como en la miastenia grave de inicio precoz.

BIOPATOLOGÍA

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton es un trastorno presináptico mediado por anticuerpos, que se caracteriza por la liberación de un menor número de cuantos de acetilcolina (vesículas) con cada impulso nervioso. Por consiguiente, los potenciales de placa terminal registrados en biopsias de músculo intercostal tienen una amplitud mucho menor. Durante la estimulación nerviosa repetitiva a frecuencias altas, la amplitud del

potencial de placa terminal aumenta, probablemente debido a la acumulación de calcio en el terminal del nervio motor, lo que incrementa la liberación de acetilcolina. Los estudios de microscopía electrónica mediante criofractura de los terminales del nervio motor muestran que las partículas de la «zona activa», que representan los canales de calcio activados por el voltaje, aparecen en un menor número y están desorganizados. En el síndrome miasténico de Lambert-Eaton los anticuerpos se unen a la terminación nerviosa presináptica en las zonas de liberación de acetilcolina, y parecen actuar principalmente creando enlaces cruzados con los canales de calcio activados por el voltaje, lo que conduce a su agregación e internalización. Los anticuerpos también interfieren en la liberación del transmisor a partir de las neuronas posganglionares parasimpáticas y simpáticas en los ratones inyectados, lo que proporciona una explicación para la disfunción autónoma observada en muchos pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi todos los pacientes debutan con dificultad para caminar.¹¹ La marcha presenta un balanceo característico. La debilidad de los músculos oculares, bulbares y respiratorios es menos habitual que en la miastenia grave. Esta debilidad afecta de forma predominante a los músculos proximales, que pueden mostrar un aumento de la fuerza durante los primeros segundos de una contracción máxima. Los reflejos aparecen ausentes o deprimidos, pero pueden incrementarse después de 10 s de contracción muscular máxima (potenciación posttetánica). Los síntomas autónomos tales como sequedad de boca, estreñimiento y disfunción eréctil aparecen en la mayoría de los pacientes. Puede presentarse ataxia cerebelosa, normalmente en asociación con cáncer pulmonar de células pequeñas (cap. 182). Los pacientes con síndrome miasténico de Lambert-Eaton no paraneoplásico pueden tener otras enfermedades autoinmunitarias, sobre todo vitíligo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las características clínicas, en un análisis sérico positivo para los anticuerpos contra el canal de calcio activado por el voltaje y en los signos típicos en el EMG (v. tabla 394-2). Los anticuerpos específicos para el subtipo $\alpha 1A$ (P/Q) de canales de calcio activados por el voltaje se detectan en el 90% de los pacientes, tanto con cáncer pulmonar microcítico como sin él. Los pacientes pueden no responder de forma convincente al edrofonio intravenoso. En el EMG, la amplitud del potencial de acción muscular compuesto en reposo está reducida. Disminuye aún más durante la estimulación nerviosa repetitiva de baja frecuencia, pero aumenta aproximadamente más del 100% inmediatamente después de 10 s de una contracción voluntaria del músculo o durante la estimulación nerviosa de alta frecuencia (40 Hz).¹² La EMG de fibra única es menos específica, porque el aumento del *jitter* no distingue entre miastenia grave y síndrome miasténico de Lambert-Eaton. Al realizar el diagnóstico es necesaria una investigación exhaustiva de cáncer. Todos los pacientes deben someterse a tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG). Si la detección sistemática tumoral es negativa, debe repetirse periódicamente durante al menos 2 años después del inicio de los síntomas neurológicos.

Diagnóstico diferencial

La intoxicación botulínica (cap. 280) provoca un bloqueo de la liberación presináptica del transmisor en la unión neuromuscular, así como cambios en el EMG similares a los observados en el síndrome miasténico de Lambert-Eaton. El botulismo se detecta por el hallazgo de la toxina en el suero, o de la bacteria *Clostridium botulinum* en la herida o en las heces. Las enfermedades musculares (cap. 393) pueden simular un síndrome miasténico de Lambert-Eaton desde el punto de vista clínico, pero no existen cambios autónomos y los hallazgos del EMG son distintos.

TRATAMIENTO

Tto

La plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa (1 g/kg durante 2 días) pueden inducir una respuesta rápida en los pacientes agudos. El tratamiento sintomático se basa en 3,4-diaminopiridina (10 a 20 mg cuatro veces al día). Son eficaces tanto la forma base del fármaco como el fosfato, que se ha autorizado en Europa. En los pacientes con debilidad grave puede ser necesario tratamiento inmunodepresor con prednisona y azatioprina en dosis similares a las prescritas en la miastenia grave. El rituximab se ha utilizado en unos pocos pacientes con debilidad grave. En la forma paraneoplásica, el tratamiento específico del tumor suele producir mejoría del trastorno neurológico.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende sobre todo de la malignidad asociada. Los pacientes con un síndrome miasténico de Lambert-Eaton paraneoplásico tienden a tener una enfermedad progresiva y una respuesta peor al tratamiento.

NEUROMIOTONÍA ADQUIRIDA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La neuromiotonía, o síndrome de Isaacs, es un trastorno infrecuente que se caracteriza sobre todo por mioquimia (contracciones musculares ondulatorias espontáneas) que pueden ser intermitentes o continuas y que pueden producirse durante el sueño o la anestesia general. Se debe a una hiperexcitabilidad de los nervios motores. Una variante más leve, el síndrome de calambres-fasciculación, es más frecuente.

BIOPATOLOGÍA

La neuromiotonía puede asociarse a otras enfermedades autoinmunitarias o a otros autoanticuerpos y el análisis del líquido cefalorraquídeo puede mostrar bandas oligoclonales. En alrededor del 15% de los pacientes es paraneoplásica, por lo general asociada a un timoma y de forma menos frecuente a un cáncer pulmonar. A veces, la neuromiotonía se produce después de una infección o reacciones alérgicas y en estos casos puede mejorar espontáneamente en el transcurso de semanas a meses.

En la neuromiotonía, la hiperexcitabilidad del nervio periférico está causada por disfunción del canal de potasio activado por el voltaje (Kv1) cuya activación a unos milisegundos de la despolarización del nervio limita la despolarización pospotencial y evita la generación de descargas repetitivas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica es variable: rigidez muscular, calambres, mioquimias, fasciculaciones, seudomiotonía (p. ej., incapacidad para la relajación después de cerrar el puño) y debilidad. Es frecuente el aumento de sudoración. En el síndrome calambres-fasciculación, los síntomas son más leves y en su mayoría inducidos por el ejercicio. Algunos pacientes tienen síntomas sensitivos, como dolor de tipo neuropático, u otros menos graves, como parestesias, disestesias y entumecimiento; y unos pocos presentan signos autónomos o del sistema nervioso central con encefalopatía que se manifiestan con insomnio, alucinaciones, delirios y alteraciones del ánimo (síndrome de Morvan).

DIAGNÓSTICO

La EMG muestra descargas espontáneas de la unión motora: descargas diferenciadas de dobletes, tripletes o multipletes con alta frecuencia intradescarga (40-300 por segundo), descargas continuas más largas y contracción postactivación. La actividad muscular anómala puede generarse en diferentes zonas a lo largo de la longitud del nervio, pero generalmente es distal. Muchos pacientes tienen anticuerpos séricos frente al complejo del canal de potasio activado por el voltaje (canal Kv1 y proteínas asociadas), predominantemente contra la proteína 2 asociada a contactina que es necesaria para la agrupación de los canales Kv1 en las zonas yuxtaparanodulares. El diagnóstico diferencial comprende la neuromiotonía causada por neuropatías adquiridas y hereditarias y por mutaciones del gen del canal de potasio activado por el voltaje (*Kv1.1*) que causan neuromiotonía y ataxia episódica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

La neuromiotonía puede mejorar con el uso de anticonvulsivos, como la carbamacepina (hasta 800-1.000 mg/día), difenilhidantoína (hasta 300 mg/día) o lamotrigina (hasta 100 mg/día), que reducen la función del canal de sodio y disminuye la hiperexcitabilidad de los nervios. La plasmaféresis y las inmunoglobulinas intravenosas utilizando la misma pauta que en la miastenia grave, pueden mostrar una mejoría a corto plazo. Los inmunodepresores (como para la miastenia grave) son eficaces en algunos pacientes. La neuromiotonía suele ser una enfermedad monofásica que puede tratarse con éxito mediante medidas terapéuticas sintomáticas. Cuando se asocia a miastenia grave, la administración de piridostigmina puede aumentar los síntomas de hiperexcitabilidad del nervio motor. El pronóstico es menos favorable en los casos con afectación del sistema nervioso central, pero los síntomas neurológicos a menudo mejoran con fármacos inmunomoduladores.

SÍNDROMES MIASTÉNICOS GENÉTICOS

Los síndromes miasténicos congénitos son trastornos hereditarios derivados de mutaciones de los genes que codifican proteínas claves en la unión neuromuscular.¹³ En el Reino Unido su prevalencia es al menos de seis casos por millón de personas.

BIOPATOLOGÍA

Los síndromes miasténicos congénitos se clasifican por la localización de la proteína mutada (v. tabla 394-1).¹⁴ Los trastornos postsinápticos son más frecuentes y afectan sobre todo al gen de la subunidad ϵ del AChR, en el cual las sustituciones sin sentido de un único nucleótido o las mutaciones en el marco de lectura dan lugar a una pérdida

completa de función de la subunidad ϵ del receptor. Debido a ello, esta subunidad es sustituida por la subunidad γ del AChR alrededor del momento del nacimiento y los lactantes tienen un desarrollo normal, pero presentan debilidad al final del embarazo y en el período neonatal. La supervivencia depende de la expresión continuada de la subunidad γ , mientras que las mutaciones homocigóticas de otras subunidades probablemente sean mortales. La deficiencia de AChR también puede ser resultado de defectos de la rapsina, una proteína citoplásmica que es necesaria para la agrupación de los AChR, así como de sinaptopatías (v. más adelante) y de defectos de la glucosilación. Los cambios de nucleótidos simples en los genes de las subunidades del AChR pueden afectar a la afinidad por la acetilcolina y la eficacia como compuerta, y llevar, por tanto, a defectos cinéticos. En el síndrome del canal rápido (recesivo), la apertura del AChR es anormalmente breve, mientras que en el síndrome del canal lento (dominante) ocurre lo contrario, el canal se abre durante un período prolongado produciendo acumulación subsináptica de cationes y cambios degenerativos con pérdida de AChR.

Las mutaciones en el gen *COLQ*, que codifica la cola de colágeno que ancla la acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica, son menos frecuentes. La ausencia de acetilcolinesterasa es responsable de una reducción de la liberación cuántica y de la exposición continua de la membrana postsináptica a acetilcolina, lo que conduce, por tanto, a sobrecarga catiónica y degeneración de los pliegues de la unión. Las mutaciones de colina acetiltransferasa, la enzima responsable de la síntesis de acetilcolina, no siempre llevan a disfunción en reposo; sin embargo, durante la actividad repetitiva disminuye la cantidad de acetilcolina en cada paquete, con el consiguiente fallo de la transmisión neuromuscular. Las mutaciones de *DOK7* causan una «sinaptopatía», con uniones neuromusculares simplificadas, pequeñas. *DOK7* se une a MuSK, y se piensa que las mutaciones alteran la señal que mantiene la estructura sináptica. Otras mutaciones son mucho menos frecuentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas pueden oscilar desde la muerte fetal en casos graves hasta síntomas leves que aparecen en la edad adulta.¹⁵ Aunque la mayoría de los casos debutan en la etapa de lactancia con ptosis, hipotonía y dificultades para la alimentación y la respiración, los patrones ligeramente distintos de debilidad muscular aportan pistas que apuntan a cuál es el gen implicado. La artrogriposis múltiple congénita, indicativa de acinesia fetal, se produce con más frecuencia con mutaciones de la rapsina. Pueden producirse apneas episódicas potencialmente mortales con mutaciones de la colina acetiltransferasa o la rapsina, o en los síndromes del canal rápido. Se produce una oftalmoplejía grave en la deficiencia de acetilcolinesterasa en la placa terminal, en la deficiencia de AChR debido a mutaciones en la subunidad del AChR y en los síndromes del canal rápido, aunque raramente se observa en otros síndromes genéticos. Los síntomas motores con mutaciones de *DOK7* suelen aparecer alrededor de los 2 años de edad después de que el niño aprende a caminar y se caracterizan por debilidad de la cintura de las extremidades asociada con ptosis y afectación muscular facial y bulbar. Los defectos de las enzimas de glucosilación (en particular de *GFPT1*; v. tabla 394-1) normalmente se asocian con debilidad de la cintura de las extremidades y agregados tubulares en la biopsia muscular.

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse un síndrome miasténico cuando los síntomas son evidentes en el nacimiento o en el inicio de la lactancia y están afectados otros familiares. Sin embargo, los antecedentes familiares negativos no excluyen el diagnóstico, y en el síndrome del canal lento y las mutaciones de rapsina y *DOK7* el inicio puede ser más tardío. La alteración de la transmisión neuromuscular puede detectarse por el decremento en la respuesta a la estimulación nerviosa repetitiva y el aumento del *jitter* en la EMG de fibra única. En el síndrome del canal lento y de deficiencia de acetilcolinesterasa, el potencial de placa motora prolongado dura más que el período refractario de la fibra muscular, y un único estímulo nervioso se sigue normalmente de un potencial de acción compuesto muscular repetitivo (doble respuesta) (v. tabla 394-2).

El análisis genético es esencial para confirmar el diagnóstico y ayudar al tratamiento, pronóstico y asesoramiento, aunque no se ha identificado el gen defectivo en todas las familias.

Los principales diagnósticos diferenciales son atrofia muscular espinal, botulismo del lactante, neuropatías hereditarias, y miopatías o distrofias musculares congénitas. El inicio en el comienzo de la infancia, la adolescencia o la vida adulta puede llevar a un diagnóstico incorrecto de miastenia grave seronegativa.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Muchos de los síndromes miasténicos congénitos responden a los inhibidores de acetilcolinesterasa, como los que se usan en la miastenia grave, y a 3,4-diaminopiridina (1 mg/kg/día dividido en cuatro dosis). Los pacientes con el síndrome del canal lento responden a quinidina (en dosis correspondientes a niveles séricos de 1-2,5 mg/l) o a fluoxetina (60-100 mg/día en adultos, aunque algunos pacientes pueden responder a dosis tan bajas como 20 mg), pero el uso de este fármaco en niños o adolescentes requiere supervisión psiquiátrica. Para los síndromes en los que se desestabiliza la unión neuromuscular o si existen cambios degenerativos, como en la deficiencia de *DOK7* o de acetilcolinesterasa de la placa terminal, el tratamiento con efedrina (75-100 mg/día en adultos, 3 mg/kg/día en niños) o con salbutamol (0,5-2 mg/8 h) tiene una eficacia notable. Los efectos beneficiosos de este tratamiento no se observan de inmediato, sino que se consolidan durante un período de 6 meses o más.

Aunque los trastornos congénitos pueden ser mortales en la etapa de lactancia, por lo general debido a episodios de apnea durante las infecciones, la mayoría tienden a ser no progresivos o incluso pueden mejorar durante la adolescencia o la vida adulta. Las excepciones son el síndrome del canal lento y la deficiencia de acetilcolinesterasa, que, debido a la excesiva activación del AChR, pueden asociarse a cambios degenerativos progresivos de la placa motora, aunque este riesgo se mitiga con el tratamiento.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12. CD002277.
- A2. Wolfe GI, Kaminski HJ, Cutter GR. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 2016;375:2006-2007.
- A3. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol.* 2019;18:259-268.
- A4. Wang L, Zhang S, Xi J, et al. Efficacy and safety of tacrolimus for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017;264:2191-2200.
- A5. Pasnoor M, He J, Herbelin L, et al. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology.* 2016;87:57-64.
- A6. Howard Jr JF, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2017;16:976-986.
- A7. Oh SJ, Shcherbakova N, Kostera-Pruszyk A, et al. Amifampridine phosphate (Firdapse®) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS. *Muscle Nerve.* 2016;53:717-725.
- A8. Sanders DB, Juel VC, Harati Y, et al. 3,4-Diaminopyridine base effectively treats the weakness of Lambert-Eaton myasthenia. *Muscle Nerve.* 2018;57:561-568.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ENFERMEDADES DEL SISTEMA VISUAL

GEORGE A. CIOFFI Y JEFFREY M. LIEBMANN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El ojo es una estructura compacta y compleja (fig. 395-1), que se mantiene bastante estable durante toda la vida. Una vez que el crecimiento del ojo se completa, aproximadamente a los 7-8 años de edad, la estructura del ojo cambia muy poco durante los siguientes 60-80 años.

Los párpados protegen físicamente el ojo. El trayecto de la luz a través del ojo, denominado *eje visual*, en teoría no contiene estructuras opacas, como los vasos sanguíneos. La luz atraviesa la película lagrimal, la córnea, el humor acuoso, el cristalino, el humor vítreo y la retina interna. Todas estas estructuras, excepto el cristalino, permanecen transparentes a lo largo de la vida. Las delicadas estructuras intraoculares están protegidas por una «pared ocular» de colágeno resistente formada por la córnea y la esclerótica. El nervio óptico, formado por axones de las células ganglionares retinianas, está envuelto por la duramadre, la aracnoides y la piamadre, que se continúan con el encéfalo. El nervio óptico es lo bastante largo para permitir las excursiones del ojo con libertad a lo largo de un arco de 100° bajo la influencia de los seis músculos rectos coordinados y situados en posiciones específicas. Todos estos componentes funcionales están alojados en una cavidad ósea, la órbita, que protege el ojo de las lesiones externas.

La piel palpebral solo está conectada a las estructuras subyacentes por uniones laxas y es una de las más delgadas del cuerpo. El párpado es especial en cuanto que contiene la mayor densidad de glándulas sebáceas del organismo. Estas glándulas de Meibomio producen un material sebáceo (lípidos) que retrasa la evaporación de la película lagrimal. La orientación anormal del borde del párpado o de las pestañas (triquiasis) puede causar cicatrización de la superficie anterior del ojo, llegando incluso a producir ceguera, debido a la pérdida de transparencia de la córnea. El párpado superior se abre por la contracción de su músculo elevador. El tendón del músculo elevador tiende a degenerar con el tiempo y producir ptosis mecánica («párpados caídos»). Los tejidos blandos del párpado están separados de los de la órbita por el tabique orbitario, una barrera de colágeno destinada a impedir la extensión de la inflamación palpebral preseptal a los tejidos blandos de la órbita. La extensión de inflamaciones como celulitis preseptal o etmoiditis puede causar celulitis orbitaria, lo que puede dar lugar a posibles consecuencias, como trombosis del seno cavernoso. El tejido elástico que soporta la piel del párpado anterior se reduce con el tiempo, lo que provoca dermatocalasia («bolsas palpebrales»). El tejido redundante puede llegar a restringir el campo visual, sobre todo a nivel superior.

La conjuntiva es una mucosa con una capa externa de epitelio escamoso estratificado no queratinizado, que contiene células caliciformes. El epitelio se apoya sobre un tejido fibrovascular delicado que contiene vasos linfáticos. El epitelio conjuntival contiene melanocitos. Un carcinoma epidermoide o un melanoma maligno que se origine en la conjuntiva se puede extender a través de estos vasos a los ganglios linfáticos regionales o más allá. Las células inmunitarias de procesamiento están presentes en el epitelio (células de Langerhans) y en el estroma en forma de agregados no ganglionares de linfocitos B y T. Los linfomas primarios extraganglionares, que tienden a tener un curso indolente en esta ubicación, se pueden originar en este tejido. La porción acuosa de las lágrimas se forma constantemente por las glándulas lagrimales accesorias en la conjuntiva, así como por la acción refleja de la glándula lagrimal. Algunos síntomas, como prurito y quemazón, así como trastornos transitorios de la visión, pueden estar causados por alteraciones de la película lagrimal.

Las lágrimas se drenan a través de los dos puntos lagrimales situados en el borde palpebral nasal (uno en el párpado superior y otro en el inferior) hacia el conducto nasolagrimal, que desemboca en el meato nasal inferior por debajo del cornete inferior. El epitelio del conducto nasolagrimal también contiene melanocitos, y está sustentado por una población de linfocitos en reposo. Diversas neoplasias, como linfomas, algunas concreciones (dacriolitos) y las lesiones traumáticas pueden ocluir los puntos lagrimales y el sistema nasolagrimal en los adultos.

La córnea es avascular y está revestida a nivel anterior por células epiteliales y posterior por células endoteliales. La falta de una película lagrimal adecuada (síndrome del ojo seco) puede alterar seriamente la capacidad de la córnea para transmitir la luz, lo que afecta a la agudeza visual. El revestimiento celular posterior de la córnea es una monocapa de células endoteliales corneales muy modificadas que mantienen la deshidratación del tejido. La falta de bombeo eficaz por las células endoteliales permitirá una hidratación excesiva del estroma corneal, es decir, un edema corneal, lo que disminuye su claridad. El estroma de la córnea es especialmente sensible a la proteólisis por colagenasas, lo que se observa en ciertas enfermedades inflamatorias como la queratitis por herpes simple y por zóster. El efecto acumulativo de varios episodios de inflamación de la córnea puede ser un adelgazamiento corneal e incluso una perforación corneal.

La presión intraocular se mide mediante tonometría. La cantidad de presión necesaria para aplanar la córnea central es proporcional a la presión intraocular.

La cámara anterior está limitada por la superficie posterior de la córnea, la superficie anterior del iris y la superficie anterior del cristalino en el área pupilar. La cámara posterior está limitada por la superficie posterior del iris, el cuerpo ciliar circunferencialmente y la superficie anterior del cuerpo vítreo. El humor acuoso fluye normalmente desde la cámara posterior a la cámara anterior a través de la pupila y sale hacia la circulación general a través de la malla trabecular y una serie de venas colectoras. La mayoría de las causas de aumento patológico de la presión intraocular con lesión del nervio óptico (p. ej., glaucoma) se deben a alteraciones de la filtración a través de la malla trabecular. El cristalino se encuentra totalmente en la cámara posterior.

El segmento anterior está formado por la córnea y las cámaras anterior y posterior. La mayor parte del segmento anterior deriva de la piel y del tejido de la cresta neural. El segmento posterior es el resto del ojo. La mayoría de las estructuras del segmento posterior derivan del sistema nervioso central y del tejido de la cresta neural.

Al principio de su formación, el cristalino es una estructura totalmente celular delimitada por una membrana basal verdadera. A lo largo de la vida, las células nuevas que se agregan continuamente a partir de las células epiteliales de la capa exterior comprimen las células centrales, lo que provoca la degeneración celular del núcleo central (núcleo). El cristalino duplica su volumen desde el nacimiento hasta los 70 años a costa de perder flexibilidad (presbicia) y transparencia (cataratas). El cristalino está suspendido en la cámara posterior por fibras (zónulas) insertadas en el cuerpo ciliar.

El cuerpo ciliar forma parte de la úvea, la capa intermedia de la pared ocular. Dicha capa uveal incluye también la coroides, que se extiende por debajo de la retina como un plexo vascular, y el iris. Las células superficiales del cuerpo ciliar producen el humor acuoso, mientras que el músculo ciliar interviene en la acomodación.

El cuerpo vítreo está compuesto principalmente por agua y colágeno de tipo II. El vítreo constituye la mayor parte del volumen y el peso del ojo. Actúa como un sumidero bioquímico y mantiene aplicada la retina neurosensorial. Con el tiempo, el vítreo se encoge y se separa de la retina (desprendimiento posterior del vítreo). Las condensaciones del vítreo, que proyectan sombras sobre la retina, son percibidas por el paciente como «moscas volantes».

La retina es el lugar donde se produce la conversión fotoquímica de la luz en energía eléctrica. Las células ganglionares y sus axones de la porción interna de la retina confluyen en el disco óptico (papila) para formar el nervio óptico. Solo la mitad interna de la retina está irrigada por los vasos intrarretinianos, que se ven mediante oftalmoscopia. La mitad externa de la retina está irrigada por capilares coroides de gran calibre (la capa coriocapilar). Solo un área de 500 μm de la retina posterior, la mácula central (alrededor del 3-5% de toda la retina), tiene la capacidad de resolver imágenes con una definición de 20/20. El resto de la retina tiene una resolución de imagen mucho menor. El epitelio pigmentario de la retina situado entre la capa coriocapilar y los segmentos externos de los fotorreceptores contribuye al metabolismo retiniano y reduce la dispersión luminosa. La barrera hematorretiniana, que protege la integridad bioquímica de la retina, está compuesta por uniones anatómicas entre las células contiguas del epitelio pigmentario retiniano, así como por uniones entre las células endoteliales vasculares de la circulación retiniana. La retina se mantiene aplicada por la acción de fuerzas fisiológicas que pueden verse afectadas por la presencia de agujeros retinianos (desprendimiento de retina regmatógeno) o por acumulación de líquido en el espacio subretiniano sin un agujero retiniano (desprendimiento de retina no regmatógeno).

El nervio óptico está compuesto por alrededor de 1 millón de axones de las células ganglionares de la retina. Los axones están separados en haces por tabiques de piamadre que a su vez están rodeados de una capa de aracnoides. La duramadre se continúa con la porción posterior de la esclerótica y el periostio del conducto óptico. El nervio óptico está irrigado por los vasos delicados que se extienden desde la duramadre a través de la aracnoides y hasta los tabiques de piamadre. La arteria central de la retina se sitúa en la zona axial del nervio óptico cerca del ojo, pero no irriga al propio nervio óptico. Los axones del nervio óptico atraviesan un tamiz de colágeno en el plano de la parte posterior de la esclerótica, la lámina cribosa. La coroides es la porción de la úvea externa a la retina, y está compuesta por vasos sanguíneos de diferentes calibres que irrigan en última instancia la coriocapilar.

La esclerótica está compuesta por colágeno denso, relativamente desorganizado. Es opaca debido a la estructura no homogénea del colágeno y al grado de hidratación respecto a la córnea. Hay múltiples orificios esclerales para el paso de las arterias, venas y nervios, tanto a nivel posterior como anterior.

La órbita está formada por los huesos del esqueleto facial. Existen suturas entre los huesos principales en los cuadrantes superiores nasal y temporal. Múltiples vasos y nervios atraviesan la delgada lámina ósea etmoidal desde el tejido de los senos paranasales a nivel medial. El suelo de la órbita, formado por una capa relativamente fina de tejido óseo por encima del seno maxilar, puede romperse si aumenta la presión intraorbitaria. El conducto nasolagrimal viaja a través de una porción del hueso lagrimal. El nervio óptico está protegido por ciertas partes del hueso esfenoides. Los principales nervios craneales pasan a través de la hendidura orbitaria superior adyacente, que también forma parte del hueso esfenoides. No hay tejido linfoides normal en la órbita, salvo en



FIGURA 395-1. Anatomía del ojo.

la glándula lagrimal. Los músculos rectos pueden estar engrosados por inflamación en la oftalmopatía tiroidea, pero la inserción tendinosa en la esclerótica no se inflama en las fases iniciales de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes pueden referir síntomas de disminución de la visión, dolor ocular, enrojecimiento o dolor periocular. Las causas pueden ser principalmente oftálmicas (p. ej., cataratas) o sistémicas (p. ej., la retinopatía diabética). Se debe realizar una exploración oftalmológica completa para evaluar posibles anomalías asintomáticas locales (p. ej., melanoma coroideo) o sistémicas (p. ej., retinopatía hipertensiva) en los pacientes con una agudeza normal y sin síntomas subjetivos.

Evaluación funcional

La medida más objetiva y habitual de la función ocular es la determinación de la agudeza mediante optotipos, de modo que la visión normal (tabla 395-1) se define como la capacidad de ver a 6 m (20 pies) lo que una persona sana ve a dicha distancia, conocida como visión 20/20 (e-fig. 395-1). Una visión peor de 20/20 puede deberse a anomalías en cualquier punto desde la película lagrimal a la corteza visual del lóbulo occipital (v. fig. 395-1). Sin embargo, la visión normal incluye también otras funciones, tales como la percepción del color, el movimiento, el contraste, el brillo, el campo y la profundidad, para las que existe una mayor variación entre los individuos. Casi todas las personas pueden alcanzar una agudeza visual normal, ya sea de forma natural o con la corrección del error refractivo. Aunque existen tratamientos eficaces para los defectos de refracción, la catarata, el glaucoma y otras enfermedades oculares, no se ha demostrado que los exámenes sistemáticos para detectar alteraciones de la agudeza visual se asocien a mejores resultados visuales o clínicos.■

La corrección de la visión se basa en la refracción de la luz (fig. 395-2). La dioptría (D) es la unidad de medida de la capacidad de un sistema óptico para refractar (curvar) la luz. El ojo humano normal tiene una potencia refractiva de aproximadamente 60 D, proporcionada por la córnea y el cristalino. Esta potencia refractiva es necesaria para enfocar la luz en la zona central de la retina o mácula. Si el ojo es demasiado corto, la luz se enfoca por detrás de él (hipermetropía). Si el ojo es demasiado largo, la luz se enfocará en el humor vítreo delante de la retina (miopía). En condiciones normales, una persona puede controlar involuntariamente el cristalino, alternando entre las tareas de cerca y de lejos. Aproximadamente a los 45 años de edad, el cristalino se vuelve menos flexible y el ojo pierde la capacidad de alterar su forma (presbicia). La refracción es el método para determinar la cantidad de corrección óptica (potencia de las lentes) necesaria para establecer una visión de 20/20 (6/6).

La exploración de la respuesta pupilar evalúa si la función neuronal está intacta (v. figs. 396-2 y 396-4). La campimetría por confrontación (v. fig. 396-1) se debe realizar en cada ojo para detectar defectos evidentes en los cuadrantes. La motilidad extraocular se debe evaluar para descartar la presencia de anomalías de los nervios o musculares (v. tabla 396-6). Las láminas de examen de la visión cromática pueden ser un indicador sensible de la función del nervio óptico y detectar variantes genéticas que dan lugar a deficiencias en la visión de los colores.

TABLA 395-1 AGUDEZA VISUAL REQUERIDA PARA LAS TAREAS DE LA VIDA DIARIA

20/20	Visión fisiológica
20/30-20/100	Permiso de conducir, variable según los países
20/50	Leer un periódico
20/70	Lectura de publicaciones con letras grandes
20/100	Escribir un cheque
20/200	Nivel legal de ceguera
20/400	Distinguir un billete

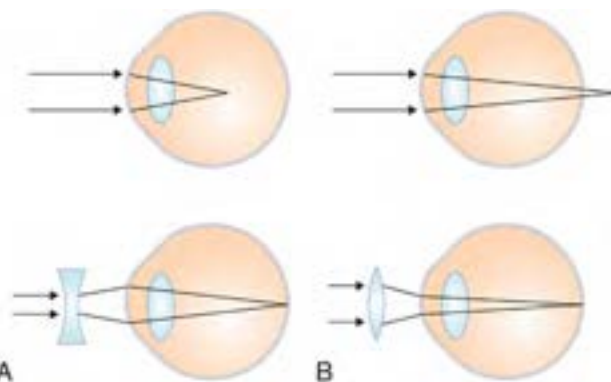


FIGURA 395-2. Miopía/hipermetropía. **A.** En el ojo miope, los rayos paralelos de luz se enfocan por delante de la retina. Se puede utilizar una lente divergente para compensar la discordancia entre la potencia refractiva y la longitud axial. **B.** El ojo hipermetrope requiere la potencia adicional de una lente convergente para enfocar las imágenes en la retina.

La evaluación diagnóstica durante una exploración ocular de rutina también incluye la exploración externa de los párpados y anejos, la tonometría por aplanamiento para determinar la presión intraocular, la biomicroscopia (exploración con lámpara de hendidura) del segmento anterior y la exploración oftalmoscópica del fondo de ojo (la retina y estructuras asociadas). Otras pruebas son la exoftalmometría (medición de la proptosis), el campo visual y pruebas electrofisiológicas, así como estudios de imagen (angiografía con fluoresceína, sobre todo en pacientes diabéticos; tomografía de coherencia óptica [OCT], para evaluar la enfermedad de la retina y el daño glaucomatoso) y la topografía corneal.

La conjuntiva, la córnea, el cristalino y la cámara anterior se evalúan utilizando un biomicroscopio con lámpara de hendidura, que se compone de un microscopio binocular con aumento variable ($\times 40$ y $\times 80$) y una fuente de luz ajustable. Puede detectarse un aumento de la concentración de proteínas en la cámara anterior debido al efecto Tyndall (halo), que indica una incompetencia vascular asociada a inflamación o isquemia. La lámpara de hendidura ofrece una resolución que permite incluso visualizar las células inflamatorias individuales. Se puede utilizar un filtro azul cobalto para detectar la fluoresceína que se acumula en las regiones con epitelio patológico (dendrita de la queratitis por herpes simple o abrasión corneal). La lámpara de hendidura se utiliza para explorar el cristalino con el fin de determinar la profundidad de la cámara anterior y el grado de opacificación de una catarata. Mediante el uso de un filtro verde con la lente de 90 D, pueden verse los vasos de la retina y las anomalías vasculares retinianas tales como microaneurismas con un aumento relativamente alto.

AFECIONES CLÍNICAS COMUNES

Anomalías visuales crónicas MIOPÍA

La miopía (v. fig. 395-2) suele descubrirse durante la infancia, cuando los niños no pueden realizar tareas que implican la visión lejana en el colegio (lectura de la pizarra) o durante el cribado en la edad escolar. La miopía suele progresar hasta los 20-25 años. La miopía rápidamente progresiva durante la infancia o en cualquier momento después de los 25 años requiere una evaluación para descartar un glaucoma juvenil, diabetes (cambios metabólicos reversibles en el cristalino), traumatismos (desarrollo de una catarata), o el uso de corticoides (desarrollo de una catarata). Las formas de miopía no patológicas normalmente se corrigen por completo con gafas o lentes de contacto, y pueden corregirse de modo permanente hasta una agudeza visual de 20/40 o mejor en el 95% o más de los pacientes mediante diversas técnicas de queratomileusis *in situ* con láser (LASIK).■ Las complicaciones de la cirugía LASIK consisten en síntomas de deslumbramiento, ojo seco e hipocorrección o hipercorrección.¹ Rara vez pueden producirse complicaciones graves como crecimiento epitelial, queratitis laminar difusa

y desplazamiento del colgajo. En los pacientes que más adelante tengan que operarse de cataratas, hay que prestar especial atención para calcular los parámetros de la lente intraocular.

La miopía patológica es, en parte, una enfermedad hereditaria que causa un debilitamiento progresivo de la zona posterior de la esclerótica y el consiguiente aumento de la longitud axial del ojo. Aparecen áreas localizadas de deformación donde hay un incremento abrupto del radio de curvatura posterior del ojo (estafiloma posterior). La longitud axial de un ojo normal está típicamente entre 20 y 24 mm, mientras que puede superar los 25 mm en la miopía patológica e incluso alcanzar los 40 mm en casos graves. Las fuerzas físicas anormales en la miopía patológica pueden dar lugar a la formación de agujeros retinianos, desprendimiento de retina, neovascularización coroidea o hemorragia intraocular. Puede haber enfermedades sistémicas asociadas, como la trisomía 21, el síndrome de Cornelia de Lange, el síndrome de Stickler o el síndrome de Marfan. Es importante revisar a estos pacientes para identificar complicaciones tratables, como los agujeros y el desprendimiento de retina. La miopía patológica se trata paliativamente con gafas o lentes de contacto. Los procedimientos refractivos son menos satisfactorios en la miopía patológica, debido a la gravedad de los errores de refracción y la presencia de anomalías del segmento posterior. Puede que se precisen procedimientos quirúrgicos y láser para tratar las lesiones de la retina y la coroides.

HIPERMETROPÍA

En la hipermetropía (v. fig. 395-2), a diferencia de la miopía, el ojo tiende a tener una longitud axial más corta que la media. Los mecanismos compensatorios del cristalino pueden corregir funcionalmente pequeños grados de hipermetropía hasta los 40 años de edad, cuando el cristalino pierde su flexibilidad. El primer par de gafas puede tener que corregir la visión tanto para tareas lejanas como de cerca (bifocales). Los procedimientos quirúrgicos refractivos pueden corregir hasta 5 D de hipermetropía.

PRESBICIA

La presbicia aparece típicamente entre la cuarta y sexta décadas de la vida y se manifiesta con una disminución progresiva de la capacidad de enfocar con nitidez los objetos cercanos. Se debe a que el cristalino va perdiendo su flexibilidad, lo que impide que los rayos de luz procedentes de objetos próximos puedan enfocarse en la retina. El cristalino está suspendido de unas fibras (zónula) ancladas en el cuerpo ciliar. En la juventud, la musculatura ciliar, al actuar sobre la zónula, modifica la forma del cristalino para aumentar su potencia de enfoque cercano. Al irse endureciendo el cristalino, se presenta la presbicia con síntomas como dificultad para leer la letra pequeña, fatiga visual, cefalea e incapacidad de leer a menos que se aleje el texto. Se trata habitualmente con gafas, como bifocales, que amplían la imagen para compensar la pérdida de capacidad de enfoque del ojo.

ASTIGMATISMO

El astigmatismo deriva de cambios del radio de curvatura de la córnea y el cristalino. Los síntomas son principalmente visión poco nítida con «borrosidad» y dificultad para ver los detalles finos. El astigmatismo regular no es un estado patológico, sino una variante anatómica; la mayoría de las personas tienen cierto grado de astigmatismo regular que puede corregirse con gafas o lentes de contacto. El astigmatismo irregular suele deberse a alteraciones corneales (como cicatrización por infecciones o traumatismos) o del tejido adyacente a la córnea (como un terigión o tumor límbico que induzca cambios en la curvatura corneal). Algunos tipos de astigmatismo regular pueden corregirse mediante una ablación corneal con láser, pero el astigmatismo irregular a menudo requiere una corrección con lentes de contacto rígidas.

QUERATOCONO

El queratocono es un adelgazamiento adquirido de la córnea que induce una deformidad de la superficie corneal y astigmatismo irregular; su etiología es controvertida, pero probablemente sea en parte genética. El frotamiento crónico de los ojos se ha asociado a enfermedad progresiva. Suele comenzar en la adolescencia, con un proceso que a menudo dura entre 5 y 10 años. La prevalencia en EE. UU. es de aproximadamente 55 casos por cada 100.000, pero esta cifra puede subestimar los casos subclínicos. La topografía de la superficie corneal (videoqueratografía y tomografía computarizada) permite un diagnóstico más temprano y preciso.

Los pacientes con queratocono típicamente notan un empeoramiento progresivo de visión, a veces acusado. La enfermedad suele ser bilateral, pero asimétrica. Los grados leves de queratocono precoz pueden corregirse con gafas o lentes de contacto. Es un trastorno típicamente progresivo, pero el entrecruzamiento del colágeno corneal puede detener su avance en casos incipientes o moderados y obtener una mejoría mantenida la visión. Para los casos graves con cicatrización corneal significativa e intolerancia a las lentes de contacto, el tratamiento suele requerir un trasplante (injerto) corneal.

ESTRABISMO

El control de la orientación binocular simultánea para asegurar que los ejes visuales de ambos ojos están alineados no se completa hasta 6-12 meses después del nacimiento. Las desalineaciones de los dos ojos (estrabismo) pueden deberse a anomalías en los núcleos

oculomotores centrales del cerebro, al mal funcionamiento de uno o varios nervios oculomotores, o a anomalías intrínsecas de los músculos rectos u oblicuos (v. fig. 396-6). Si los ojos no se estimulan simultáneamente con imágenes del mismo grado de claridad o complejidad, existe el riesgo de que solo un ojo desarrolle una visión normal (ambliopía). En la mayoría de los casos, solo se afecta la visión central. Es probable que la visión periférica en ambos ojos sea igual y normal. La ambliopía puede deteriorar la visión binocular, con una pérdida en la percepción de profundidad que puede hacerse permanente si no se restaura el alineamiento ocular normal.

La ambliopía puede deberse también a una diferencia marcada de error de refracción entre ambos ojos (ambliopía anisométrica), a cataratas congénitas o a ptosis palpebral (ambliopía por privación). La ptosis puede ser neurológica o mecánica (p. ej., hemangioma palpebral congénito). Para evitar la ambliopía, es fundamental remitir a los niños a un oftalmólogo en cuanto se detecte el estrabismo.

Las opciones terapéuticas incluyen la oclusión o el colirio de atropina (al 1%, típicamente una vez al día, aunque puede ser eficaz con una pauta de tan solo dos veces a la semana) para penalizar al ojo con mejor visión, reforzando así al ojo ambliope. Se ha demostrado que ambos tratamientos tienen la misma eficacia para obtener una buena visión si se trata a los pacientes antes de los 7 años. El resultado del tratamiento es más favorable si se detecta la ambliopía antes de los 2 o 3 años, pero en ocasiones puede tener éxito en la adolescencia según la gravedad del caso. El éxito terapéutico depende directamente del cumplimiento y el momento del diagnóstico.

La esotropía es una desviación de un ojo hacia dentro («ojos cruzados»). Aunque la esotropía intermitente puede ser un hallazgo normal en lactantes, debe haber desaparecido antes de los 6 meses de vida. El retraso de la maduración de la cara (puente nasal poco desarrollado) puede dar un aspecto de esotropía, a pesar de que los ejes visuales estén correctamente alineados. En el estrabismo verdadero, el reflejo luminoso corneal estará en el centro de una córnea y descentrado en la otra.

La exotropía es la desviación de un ojo hacia fuera. La exotropía suele ser intermitente y es menos probable que cause ambliopía en comparación con la esotropía. Como la esotropía, la exotropía intermitente también puede ser un hallazgo durante el desarrollo normal de un lactante.

En algunos casos, la esotropía o exotropía pueden tratarse con una adecuada corrección del defecto de refracción con gafas (en ocasiones bifocales). Es muy importante saber que el estrabismo puede ser el signo de presentación de una pérdida de visión debida a otras causas (como un retinoblastoma). Puede ser necesaria la cirugía sobre los músculos extraoculares para restaurar el alineamiento de los ojos.

DIPLOPIA (VISIÓN DOBLE)

La aparición de una diplopía aguda es un signo ominoso que sugiere una parálisis de un par craneal (III, IV o VI) o bien patología de la órbita (cap. 396). La diplopía de cualquier origen suele ser un síntoma mal tolerado, que a menudo es peor en las desviaciones verticales que en las horizontales.

CAMBIOS DE LA VISIÓN DEL COLOR

La mayoría de los casos de ceguera congénita para el color están determinados genéticamente y pasan desapercibidos durante muchos años. La deficiencia adquirida de visión cromática a cualquier edad puede deberse a una catarata o a una enfermedad del nervio óptico.

ALTERACIONES VISUALES

Si solo un ojo presenta alteraciones visuales, lo más probable es que el problema (p. ej., un desprendimiento de retina o catarata) esté en ese ojo. Si ambos ojos presentan las alteraciones, el problema suele encontrarse fuera del ojo, como en la hemianopsia homónima (cap. 396). La mejora de la visión de cerca en personas de mediana edad puede ser un signo de cataratas («segunda vista») o de hiperglucemia. La pérdida transitoria total o parcial uni- o bilateral de la visión puede estar causada por anomalías vasculares en el interior o exterior del ojo (tabla 395-2).

TABLA 395-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA PÉRDIDA SÚBITA DE VISIÓN

UNILATERAL	BILATERAL
Amaurosis fugaz (estenosis de la arteria carótida u oclusión vascular)	Eclampsia
Oclusión de la arteria central de la retina	Infarto vertebrobasilar
Infarto del lóbulo occipital	Traumatismo
Arteritis temporal	
Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica	
Hemorragia	
Prerretiniana (altitud elevada, Valsalva)	
Alteraciones del vítreo	
Alteraciones del humor acuoso (hipema)	
Traumatismo	

Anomalías oculares agudas

DOLOR

El dolor ocular más intenso (tabla 395-3), que suele asociarse con un ojo rojo, se debe a un glaucoma agudo de ángulo cerrado. El dolor agudo e intermitente suele estar causado por anomalías en la superficie ocular (p. ej., cuerpo extraño corneal). El dolor urente que se resuelve con el parpadeo suele relacionarse con anomalías de la película lagrimal (ojo seco). El dolor profundo y penetrante se asocia en la mayoría de los casos con una anomalía ocular (p. ej., uveítis).

OJO ROJO

Un ojo rojo o inflamado puede deberse a conjuntivitis, iritis (uveítis anterior), glaucoma agudo, traumatismo corneal, o infección (tabla 395-4).² De estas causas, todas suelen ser dolorosas, a excepción ocasional de la conjuntivitis.

DISTORSIÓN DE LA VISIÓN

La distorsión de la visión (metamorfopsia), que es la percepción de que las líneas rectas están distorsionadas o arqueadas, se debe a una disfunción macular. Las causas pueden ser la acumulación de líquido debajo de la retina, una degeneración macular exudativa, que tiende a elevar la retina, y una membrana epirretiniana, que tiende a contraer la retina.

CEGUERA NOCTURNA

La retinitis pigmentaria, la deficiencia de vitamina A, y los medicamentos sistémicos, como las fenotiacinas, pueden causar ceguera nocturna verdadera, a causa de la cual los pacientes tienen dificultad para ver las estrellas en el cielo en una noche clara y pueden ser incapaces de caminar sin ayuda en un ambiente oscuro. Los pacientes con cataratas pueden tener dificultades para conducir de noche debido a deslumbramiento y distorsión visual excesivos. Se ha demostrado que el tratamiento genético con vectores del tipo adenovirus que portan el gen *RPE65* incrementa la sensibilidad retiniana y mejora la visión nocturna en los pacientes con retinitis pigmentaria.

SENSACIÓN DE LUCES DESTELLANTES

La aparición repentina de destellos (fotopsia) en el campo visual periférico sugiere tracción del vítreo sobre la retina periférica, a veces con un desgarro retiniano como consecuencia. Los destellos, que pueden ser más pronunciados en la oscuridad y con los movimientos rápidos de los ojos, pueden asociarse con la aparición repentina de

moscas volantes, lo que puede indicar la presencia de detritos o sangre en la cavidad vítrea. Debido a que un desgarro en la retina puede causar un desprendimiento de la misma, es obligatorio consultar de urgencia con un oftalmólogo.

Una luz centelleante con una migraña (cap. 370) se describe como la observación de destellos o luces zigzagueantes que pasan a través del campo visual durante unos minutos o hasta durante media hora. A veces se asocia con la pérdida transitoria del campo visual. No hay cefalea en todos los casos.

MOSCAS VOLANTES

Las moscas volantes, que se deben a pequeños agregados u opacidades presentes en la cavidad vítrea, aparecen por el envejecimiento normal del vítreo. El inicio agudo de moscas volantes en el vítreo puede asociarse a uveítis o a una hemorragia vítrea aguda por diabetes o drepanocitosis. Sin embargo, la aparición repentina de moscas volantes, sobre todo si se asocia con destellos luminosos, puede indicar un desprendimiento posterior del vítreo y/o un desgarro de la retina con un desprendimiento de retina inminente. Es esencial remitir al paciente de urgencia a un oftalmólogo.

FOTOFOBIA

La fotofobia, sobre todo si se asocia con dolor ocular, enrojecimiento y disminución de la visión, es un síntoma de inflamación intraocular (uveítis) por traumatismo o por otras causas. La fotofobia es también típica de la migraña aguda y la irritación meníngea. Es prudente remitir al paciente de urgencia a un oftalmólogo.

HALOS ALREDEDOR DE LAS LUCES

Los pacientes con cataratas suelen ver halos alrededor de las luces, sobre todo al conducir de noche. La disminución episódica de la visión, el enrojecimiento y la observación de halos alrededor de las luces pueden ser síntomas de un cuadro inminente de glaucoma de ángulo cerrado causados por el edema corneal y la consiguiente pérdida de transparencia de la córnea asociados al aumento de la presión intraocular. Los halos también pueden aparecer como complicación de la cirugía refractiva.

SENSACIÓN DE CUERPO EXTRAÑO

La sensación de cuerpo extraño aparece normalmente en trastornos de la superficie ocular, como el síndrome de ojo seco (v. más adelante). El entropión (fig. 395-3) o la mala orientación de las pestañas (triquiasis) también pueden causar una sensación de cuerpo extraño. La mayoría de las abrasiones corneales causan dolor intenso, pero las abrasiones corneales leves pueden asociarse a una sensación de cuerpo extraño en lugar de al dolor intenso. Una quemadura por arco de soldadura provoca una queratopatía corneal punteada, y la sensación de cuerpo extraño puede ser un síntoma prominente. También puede existir un verdadero cuerpo extraño conjuntival o corneal.

LAGRIMEO EXCESIVO (EPÍFORA)

El lagrimeo puede ocurrir por producción excesiva de lágrimas o por problemas para su drenaje. Cualquier anomalía de la laxitud, posición o cierre de los párpados superior o inferior puede afectar al sistema de bombeo lagrimal. La obstrucción del sistema de drenaje nasolagrimal por la edad, inflamaciones, infecciones o neoplasias puede impedir un drenaje correcto de la lágrima. Por último, la irritación de la superficie ocular, como cuando las pestañas triquiásicas rozan la córnea, puede estimular una producción excesiva de lágrimas. El tratamiento depende de la causa.

TABLA 395-3 CAUSAS DE DOLOR OCULAR

Abrasión corneal	Glaucoma
Blefaritis	Iritis
Bloqueo del conducto lagrimal	Neuritis óptica
Chalazión	Ojo seco
Conjuntivitis	Orzuelo
Cuerpo extraño	Queratocono
Ectropión	Traumatismo
Entropión	Uveítis
Escleritis	

TABLA 395-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CAUSAS COMUNES DE INFLAMACIÓN OCULAR*

CARACTERÍSTICA	CONJUNTIVITIS AGUDA	IRITIS AGUDA [†]	GLAUCOMA AGUDO [‡]	TRAUMATISMO O INFECCIÓN OCULAR
Incidencia	Muy frecuente	Frecuente	Infrecuente	Frecuente
Secreción	Moderada a abundante	Nula	Nula	Acuosa o purulenta
Visión	Sin efectos sobre la visión	Ligeramente borrosa	Muy borrosa	Por lo general borrosa
Dolor	Sin dolor	Moderado	Intenso	Moderado o intenso
Inyección conjuntival	Difusa: más hacia los fondos de saco	Sobre todo pericorneal	Sobre todo pericorneal	Sobre todo pericorneal
Córnea	Transparente	Por lo general transparente	Turbia	Variación de la transparencia relacionada con la causa
Tamaño pupilar	Normal	Normal o pequeño	Moderadamente dilatada y fija	Normal o pequeña
Respuesta pupilar a la luz	Normal	Normal o reducida	Nula	Normal
Presión intraocular	Normal	Variable	Elevadas	Normal
Frotis	Microorganismos causales	Sin microorganismos	Sin microorganismos	Solo se observan microorganismos en las úlceras corneales relacionadas con infección

*Causas menos frecuentes de ojos rojos son la endoftalmitis, cuerpo extraño, epiescleritis y escleritis.

[†]Uveítis anterior aguda.

[‡]Glaucoma de ángulo cerrado.

FASCICULACIONES PALPEBRALES

Cualquier irritación de la conjuntiva o de la córnea puede causar una fasciculación de los párpados. Las fasciculaciones ocasionales de los párpados se suelen asociar con el estrés o la estimulación adrenérgica. El blefaroespasmio esencial benigno es un espasmo intenso de los párpados que causa alteraciones funcionales. La esclerosis múltiple (cap. 383) también puede causar un espasmo palpebral.

CONJUNTIVITIS

Cualquier inflamación ocular, incluidas las úlceras corneales, el glaucoma de ángulo cerrado, la endoftalmítis y la uveítis pueden estar asociadas a una hiperemia conjuntival secundaria. La conjuntivitis suele afectar toda la conjuntiva y se asocia a secreción, pero por lo general cursa sin dolor (v. tabla 395-4).

PTOSIS (PÁRPADO CAÍDO)

La ptosis (fig. 395-4) se produce habitualmente por una desinserción senil del músculo elevador del párpado superior. Sin embargo, también puede deberse a parálisis del III par craneal, síndrome de Horner, miastenia grave (cap. 394) u otros trastornos neurológicos. La parálisis del III par suele asociarse a diplopía y midriasis. El síndrome de Horner (v. fig. 396-5) cursa también con miosis y anhidrosis homolateral. En la miastenia grave (cap. 394), suele haber o pueden inducirse otras manifestaciones típicas de debilidad muscular y fatigabilidad. Entre las causas no neurológicas de ptosis estaría la dehiscencia senil del músculo elevador del párpado.

PROPTOSIS (EXOFTALMOS)

La proptosis (ojo saltón) puede ser una manifestación de la oftalmopatía tiroidea, que a su vez se asocia a trastornos de la tiroides, principalmente la enfermedad de Graves (cap. 213). En estos casos, la proptosis puede ser subaguda y asimétrica. Cualquier inflamación, infección o neoplasia de la órbita puede causar proptosis unilateral, que se presentará en general de modo agudo si el origen es inflamatorio o infeccioso. Todos los trastornos de la órbita pueden afectar a los pares craneales orbitarios, con diplopía o neuropatía óptica asociadas. La celulitis (infección) orbitaria suele ir acompañada de enrojecimiento ocular intenso, dolor, sinusitis y leucocitosis (fig. 395-5). La inflamación orbitaria idiopática puede causar proptosis aguda, generalmente unilateral, con dolor intenso, en especial

con los movimientos oculares, y a menudo con disminución de la visión. Un tumor del nervio óptico provoca proptosis crónica unilateral asociada a pérdida del campo visual de inicio lento. La celulitis orbitaria puede asociarse a proptosis unilateral, enrojecimiento intenso y a dolor moderado-grave, en general con sinusitis y leucocitosis.

MIOSIS

Una miosis unilateral se detecta mejor en condiciones de oscuridad. Las posibles causas son el síndrome de Horner (asociado a ptosis homolateral), las pupilas pequeñas bilaterales y poco reactivas a la luz de la sífilis terciaria (pupilas de Argyll Robertson, que mantienen la acomodación con constricción normal a un objeto cercano), los colirios mióticos (p. ej., pilocarpina), la iritis traumática, la uveítis y la cirugía ocular reciente.

MIDRIASIS PUPILAR

Cualquier agente α -adrenérgico o anticolinérgico aplicado en el ojo puede causar una pupila de gran tamaño. En los traumatismos oculares, el músculo esfínter del iris puede lesionarse y dar lugar a una pupila anormalmente grande. Los desgarros del esfínter del iris a veces se pueden observar en la exploración con lámpara de hendidura. La parálisis del III par craneal puede causar una midriasis asociada a ptosis y disminución de la elevación, la depresión y el movimiento medial del ojo. La pupila de Adie (v. fig. 396-3) es una pupila grande idiopática unilateral, que es hipersensible a la estimulación colinérgica débil. La cirugía ocular reciente, la uveítis, un ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado y la iritis traumática pueden causar también midriasis.

LEUCOCORIA

La leucocoria (pupila blanca) en un niño pequeño tiene una importancia vital, porque puede ser un signo de retinoblastoma. Algunas de las enfermedades más comunes distintas al retinoblastoma que presentan leucocoria (tabla 395-5) son las cataratas, el desprendimiento de retina, la vasculatura fetal persistente (una anomalía del desarrollo del vítreo que causa fibrosis intraocular y desprendimiento de retina), la enfermedad de Coats (una malformación vascular del desarrollo de la retina que provoca desprendimiento de retina exudativo) y la toxocariasis ocular (una infección parasitaria intraocular por nematodos, que causa cicatrices intraoculares y desprendimiento de retina).



FIGURA 395-3. Entropión involutivo. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)



FIGURA 395-5. Enfermedad ocular tiroidea (Graves) con el exoftalmos y la retracción palpebral característicos.



FIGURA 395-4. Ptosis del párpado superior. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

TABLA 395-5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA LEUCOCORIA

Retinoblastoma
Catarata
Persistencia de vítreo primario hiperplásico
Retinopatía de la prematuridad (fibroplasia retrolenticular)
Enfermedad de Coats (telangiectasia retiniana)
Desprendimiento de retina
Toxocariasis
Vitreoretinopatía exudativa familiar

Anomalías palpebrales

ECTROPIÓN Y ENTROPIÓN

El ectropión es una eversion del borde palpebral, típicamente del párpado inferior (fig. 395-6), con exposición de la superficie interna del párpado. Las posibles causas incluyen el envejecimiento, la cicatrización, los tumores del párpado y la parálisis del VII par craneal. Los síntomas suelen deberse a exposición corneal y sequedad, como escozor, picor, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño. El tratamiento es quirúrgico, aunque los síntomas leves pueden manejarse de modo conservador con lubricación.

El entropión o inversión del párpado (v. fig. 395-3) suele relacionarse con el envejecimiento y se asocia a irritación, escozor y sensación de cuerpo extraño por contacto de las pestañas sobre la córnea. Si da lugar a triquiiasis, en la que las pestañas rozan o ulceran la córnea, estas pueden eliminarse con pinzas o cirugía para corregir la posición anómala del párpado. Puede inyectarse toxina botulínica en el músculo orbicular para corregir temporalmente el entropión.

CHALAZIÓN

El chalazión (fig. 395-7) es una inflamación lipogranulomatosa localizada debido a una glándula sebácea (de Meibomio) ocluida. El material sebáceo retenido, rico en lípidos, actúa como un material extraño que estimula una reacción inflamatoria lipogranulomatosa de cuerpo extraño. Se forma un nódulo indoloro o ligeramente sensible al tacto, no móvil, bajo la piel del párpado. La mayoría de las lesiones se resuelven en días o semanas con compresas tibias o sin tratamiento específico. Si el chalazión persiste, puede drenarse quirúrgicamente. Algunos individuos sufren chalaziones recurrentes. Un chalazión que recidiva en el mismo punto puede deberse a un carcinoma subyacente.

ORZUELO

Un orzuelo (fig. 395-8) es un absceso en un folículo piloso o de una pestaña, o bien en una glándula sebácea, muy doloroso. Los orzuelos suelen ser infecciones autolimitadas que responden a las compresas calientes y antibióticos tópicos (p. ej., pomada de bacitracina o de eritromicina, o colirio de moxifloxacino o gatifloxacino). Si los síntomas no mejoran en 48 h, un oftalmólogo puede tratarlo mediante incisión y drenaje.

BLEFARITIS

La blefaritis (fig. 395-9) es una inflamación inespecífica frecuente del borde o la piel palpebral. Suele ser una afección bilateral y simétrica. La rosácea (cap. 410) es la enfermedad cutánea asociada con más frecuencia y el *Staphylococcus aureus* es el agente infeccioso más común. Si no se trata, la blefaritis se vuelve crónica y puede causar inflamación corneal y conjuntival (blefaroconjuntivitis). El tratamiento eficaz de los síntomas de blefaritis se basa en la aplicación de paños calientes y en mantener una buena higiene palpebral. Las pomadas oftálmicas antibióticas (p. ej., bacitracina o eritromicina) son más eficaces que los colirios, pero pueden recomendarse con poca frecuencia los antibióticos sistémicos (p. ej., minociclina, 50-100 mg, o doxiciclina, 100 mg, una vez al día; tetraciclina, 250 mg dos veces al día; o eritromicina, 250 mg tres veces al día), en particular si hay algún signo de inflamación corneal o conjuntival.

En la blefaritis seborreica, los restos de queratina exfoliada se acumulan a lo largo del borde del párpado, sobre todo en los folículos de las pestañas, e irritan la conjuntiva. El tratamiento de esta afección crónica está dirigido a eliminar mecánicamente los restos de queratina por fricción del párpado y las pestañas a diario con un detergente suave («champú de bebé») en agua caliente aplicado con un paño suave.

NEOPLASIAS PALPEBRALES BENIGNAS

Los acrocordones, también denominados papilomas escamosos, son las lesiones benignas más comunes de la piel. Otras lesiones cutáneas son la queratitis seborreica, queratitis actínica, queratitis folicular invertida y las lesiones benignas de los sistemas ecrrino y apocrino. La mayoría de estas lesiones benignas se curan mediante escisión simple.

CARCINOMA SEBÁCEO

El carcinoma sebáceo se origina en las glándulas sebáceas presentes en el tarso (glándulas de Meibomio) o en las asociadas con las pestañas (glándulas de Zeis) y puede causar metástasis diseminadas que culminen en el fallecimiento. El síndrome de Muir-Torre consiste en la asociación de tumores sebáceos con neoplasias malignas viscerales. Excepto por la presencia de blefaritis unilateral crónica, debido a la forma peculiar de

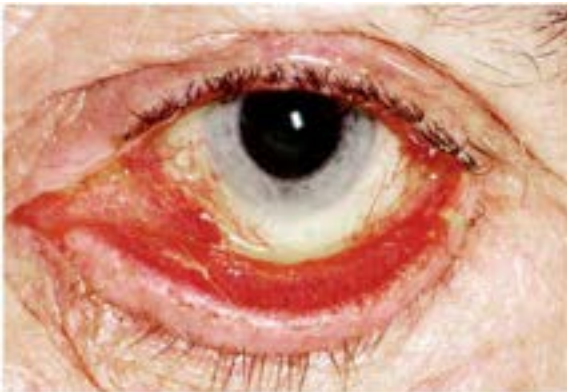


FIGURA 395-6. Ectropión involutivo. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005.)

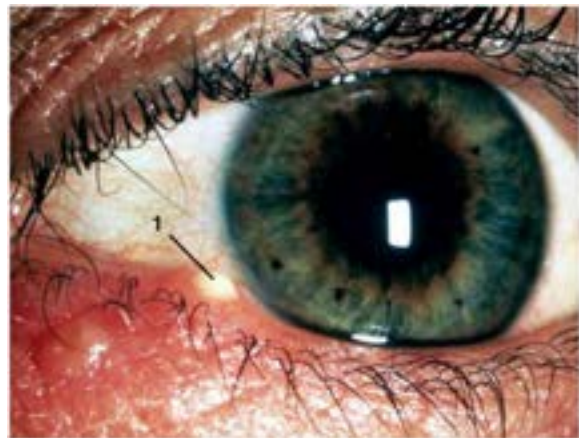


FIGURA 395-8. Orzuelo del párpado inferior (1). (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)



FIGURA 395-7. Chalazión bilateral en los párpados superiores.

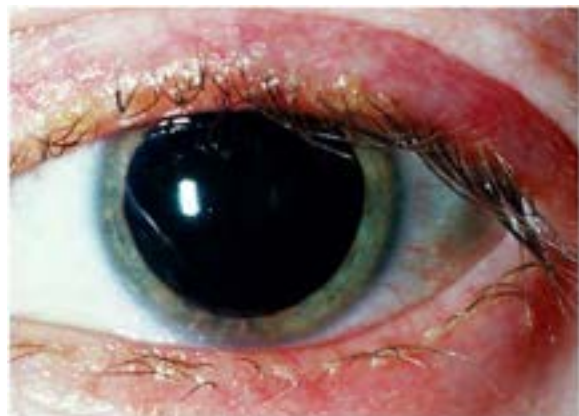


FIGURA 395-9. Blefaritis estafilocócica. Los bordes de los párpados están muy eritematosos y a gran aumento se observan ulceraciones diminutas. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

propagación de este tumor en el plano del epitelio cutáneo (propagación pagetoide) sin causar la formación de nódulos, aparecen pocos síntomas al principio del curso de la enfermedad. El tumor puede progresar hasta afectar la conjuntiva tarsal, la conjuntiva bulbar, e incluso el epitelio corneal. Un signo característico es la pérdida regional de las pestañas. Cuando la masa se engrosa, puede tener el aspecto de un chalazión. Los antecedentes de chalaziones múltiples en la misma región del párpado son sugerentes de carcinoma sebáceo. Es habitual el retraso diagnóstico, porque la lesión a menudo tiene características clínicas poco ostensibles.

El tratamiento consiste en la resección quirúrgica completa. Puede ser útil realizar biopsias en mapa para determinar la extensión de la diseminación tumoral y planificar el tratamiento quirúrgico definitivo. Se ha propuesto el empleo de mitomicina C tópica para tratar la invasión pagetoide de la conjuntiva. La crioterapia también puede usarse como medida coadyuvante de la cirugía para las lesiones del párpado y la conjuntiva. En los casos avanzados, puede ser necesario recurrir a una evisceración (extirpación de los párpados, el globo ocular y el contenido de la órbita). Es esencial solicitar pruebas de imagen para descartar metástasis locales o a distancia.

CARCINOMA BASOCELULAR

El carcinoma basocelular (e-fig. 395-2), que se origina en la capa de células basales del epitelio, es la neoplasia maligna cutánea más frecuente (cap. 193). La lesión, que suele ser asintomática, a menudo aparece como un nódulo sobrelevado y bien delimitado, que puede tener una región central de ulceración y finos vasos cutáneos (telangiectasias). En ocasiones, las lesiones pueden ser más sutiles y presentarse solo con un engrosamiento del borde palpebral, una pérdida o destrucción focal de las pestañas o una leve eversión (ectropión) del párpado. La queratosis seborreica es una lesión cutánea benigna frecuente, que tiende a ser blanda y de aspecto hiperpigmentado, cuyo aspecto clínico se confunde a veces con un carcinoma basocelular (cap. 411); su localización más habitual es el párpado inferior, sobre todo en el cuadrante nasal. El carcinoma basocelular, sobre todo cerca del canto medial, puede extenderse en sentido posterior hacia los tejidos blandos de la órbita. Puede ser necesario realizar pruebas de imagen antes de la escisión quirúrgica de las lesiones cantales mediales para determinar la verdadera extensión del tumor. El carcinoma basocelular se trata mediante escisión quirúrgica, utilizando la técnica de Mohs, con evaluación histológica intraoperatoria para determinar los márgenes adecuados de resección, si es posible.

La metástasis es excepcional. El pronóstico es excelente con una detección precoz y una escisión de la lesión local.

CARCINOMA EPIDERMÓIDE PALPEBRAL

El carcinoma epidermoide palpebral, que es mucho menos frecuente que el basocelular, surge del epitelio escamoso de superficie. La exposición a la luz ultravioleta es el principal factor de riesgo. A diferencia del carcinoma basocelular, el carcinoma epidermoide puede metastatizar, en la mayoría de los casos a los ganglios linfáticos regionales. También puede invadir la órbita y el seno cavernoso por diseminación perineural desde lesiones palpebrales no tratadas. El tratamiento consiste en la escisión quirúrgica, a menudo mediante la técnica de cirugía micrográfica de Mohs. Salvo en circunstancias excepcionales, como en pacientes inmunodeprimidos o con xeroderma pigmentaria, el pronóstico es excelente.

Anomalías de la superficie ocular SEQUEDAD OCULAR

Incluso unas alteraciones leves de la película lagrimal pueden causar prurito, quemazón, sensación de cuerpo extraño, tirantez y trastornos visuales transitorios. Algunos pacientes están especialmente molestos por la sequedad ocular que causa hiperemia conjuntival sin secreción purulenta. Paradójicamente, la disminución de la producción lagrimal puede dar lugar a irritación y a aumento secundario del lagrimeo (reflujo).

La mayor parte de la producción lagrimal diaria no corresponde a la glándula lagrimal, sino a pequeños grupos de glándulas lagrimales, glándulas mucosas y glándulas sebáceas ubicadas en la conjuntiva, el párpado y los tejidos blandos de la zona orbitaria anterior. Con el tiempo, sobre todo en las mujeres, la producción de la película lagrimal disminuye. Debido a que la producción de dicha película es menor durante el sueño, los pacientes suelen notar los síntomas al despertar, tras lo que se resuelven lentamente durante minutos u horas. Los ambientes de viento y baja humedad, como en los aviones comerciales, pueden exacerbar los síntomas. La reducción de los componentes acuosos de las lágrimas a menudo se asocia con un aumento compensatorio en la producción del componente mucoso, que tiende a causar visión borrosa hasta que el paciente parpadea o utiliza lágrimas artificiales. Estos síntomas son especialmente intensos en personas que padecen enfermedades autoinmunitarias, como artritis reumatoide (cap. 248), síndrome de Sjögren (cap. 252), síndrome de Stevens-Johnson (cap. 411) y penfigoide cicatricial ocular.

El síndrome de ojo seco puede clasificarse etiológicamente como deficiencia de lágrima acuosa o disfunción evaporativa de la lágrima. El ojo seco evaporativo casi siempre se debe a inestabilidad de la película lagrimal como consecuencia de una disfunción de las glándulas de Meibomio (fig. 395-10).

El tratamiento no es definitivo y no suele ser satisfactorio. Ningún medicamento aumenta la producción de lágrimas. Las lágrimas artificiales de baja viscosidad (p. ej., polietilenglicol 400 al 0,4%), que no tienden a enturbiar la visión, pero cuya duración de acción es corta, son las más utilizadas durante las tareas visuales importantes. Las lágrimas de alta viscosidad (p. ej., carboximetilcelulosa sódica) tienen una mayor duración de acción, pero tienden a enturbiar la visión; lo mejor es utilizarlas por la noche para mantener la lubricación de la superficie ocular durante el sueño. Cuando las lágrimas artificiales no controlan los síntomas, la oclusión del conducto nasolagrimal con taponés sintéticos o mediante su oclusión quirúrgica permanente tiende a retener las lágrimas que se producen. Los antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., colirio de ciclosporina al 0,05%, cada 12 h por tiempo indefinido) pueden preservar el tejido glandular susceptible de estar afectado por la inflamación local. Se cree que el liftegrast, administrado por vía tópica dos veces al día de modo indefinido, también actúa mediante un mecanismo antiinflamatorio que inhibe la activación de las células T. Para los pacientes con enfermedad sistémica asociada con los ojos secos, el tratamiento eficaz de la enfermedad sistémica a veces mejora las anomalías oculares.

PINGÜECULA Y TERIGIÓN

La pingüecula (fig. 395-11) es un proceso degenerativo de la conjuntiva del limbo (en la unión de la córnea y la esclerótica) y bulbar causado por la lesión debida a la luz ultravioleta en el tejido subepitelial. Es muy común y pocas veces causa síntomas. Si la degeneración de los tejidos de soporte se extiende a la córnea, se convierte en un terigión (fig. 395-12), que puede causar astigmatismo corneal y requiere extirpación quirúrgica. Alrededor del 2-10% de los pacientes con terigión tienen un carcinoma epidermoide, que con frecuencia no se sospecha clínicamente y solo se diagnostica mediante análisis histopatológico.

EROSIÓN RECIDIVANTE

La erosión recidivante de la córnea se manifiesta con más frecuencia como una reacción tardía a una abrasión corneal traumática leve. La abrasión cicatriz de manera anómala, lo que da lugar a una debilidad de la adhesión entre el epitelio y su tejido subyacente. Semanas, meses o años más tarde, el paciente se despierta con dolor ocular al abrir el ojo, a veces con episodios recurrentes de dolor todas las mañanas. El epitelio se ha quedado «pegado» al párpado superior y sufre una abrasión mecánica. Este trastorno se trata con colirios y pomadas hiperosmóticas. Si las erosiones siguen produciéndose a pesar del colirio y la pomada, puede recurrirse a alternativas quirúrgicas como la queratectomía superficial (con desbridamiento mecánico del epitelio), la queratectomía fototerapéutica o las micropunciones estromales; estas tres técnicas pretenden crear una cicatrización o adherencia del epitelio debilitado con la córnea subyacente.

TRAUMATISMO ACCIDENTAL

Los traumatismos oculares, pueden alterar con facilidad muchos tejidos del ojo, y los efectos de dichos traumatismos pueden no manifestarse durante meses o incluso años después del episodio traumático. Si este altera la pared ocular (córnea y esclerótica) es necesaria una reparación quirúrgica, por lo general de urgencia. Si la pared del ojo está intacta, el tratamiento quirúrgico no suele ser necesario, al menos al principio.

ABRASIÓN CORNEAL

El epitelio corneal es muy delicado y, si lo roza un objeto, puede producirse una rotura o irregularidad en el mismo. La abrasión corneal es una de las formas más frecuentes de lesión ocular. Los síntomas suelen ser intensos e intolerables. La curación (es decir, la reepitelización) de la córnea se produce en 24-48 h. El óxido derivado de fragmentos metálicos es tóxico para el epitelio y debe eliminarse. La queratitis bacteriana o micótica puede complicar las lesiones por uñas o por materia vegetal, como ramas de árboles. El tratamiento suele consistir en un antibiótico tópico (p. ej., fluoroquinolona o pomada antibiótica, cuatro veces al día durante 10-14 días) para prevenir la queratitis bacteriana. No suele aparecer una cicatriz a menos que se afecten las estructuras más profundas, como la membrana de Bowman. Nunca deben prescribirse anestésicos tópicos para controlar el dolor, ya que aumentan el riesgo de queratitis microbiana y de formación de cicatrices. Además, pueden retrasar la curación.

TRAUMATISMO OCULAR GRAVE

El hipema (fig. 395-13) es la hemorragia que aparece en la cámara anterior normalmente por un traumatismo cerrado. Si el paciente está en decúbito supino, como en una unidad de cuidados intensivos, la sangre se distribuye uniformemente a lo largo del iris para causar un aspecto de aumento de la pigmentación de este (heterocromía del iris). Si el paciente ha estado en sedestación, la sangre puede asentarse por gravedad para formar una interfase acuoso-sanguinolenta con la sangre en la parte declive de la cámara anterior. El hipema, que es un signo de lesión ocular grave, puede causar un glaucoma secundario y una tinción hemática de la córnea. Requiere una evaluación rápida por un oftalmólogo.

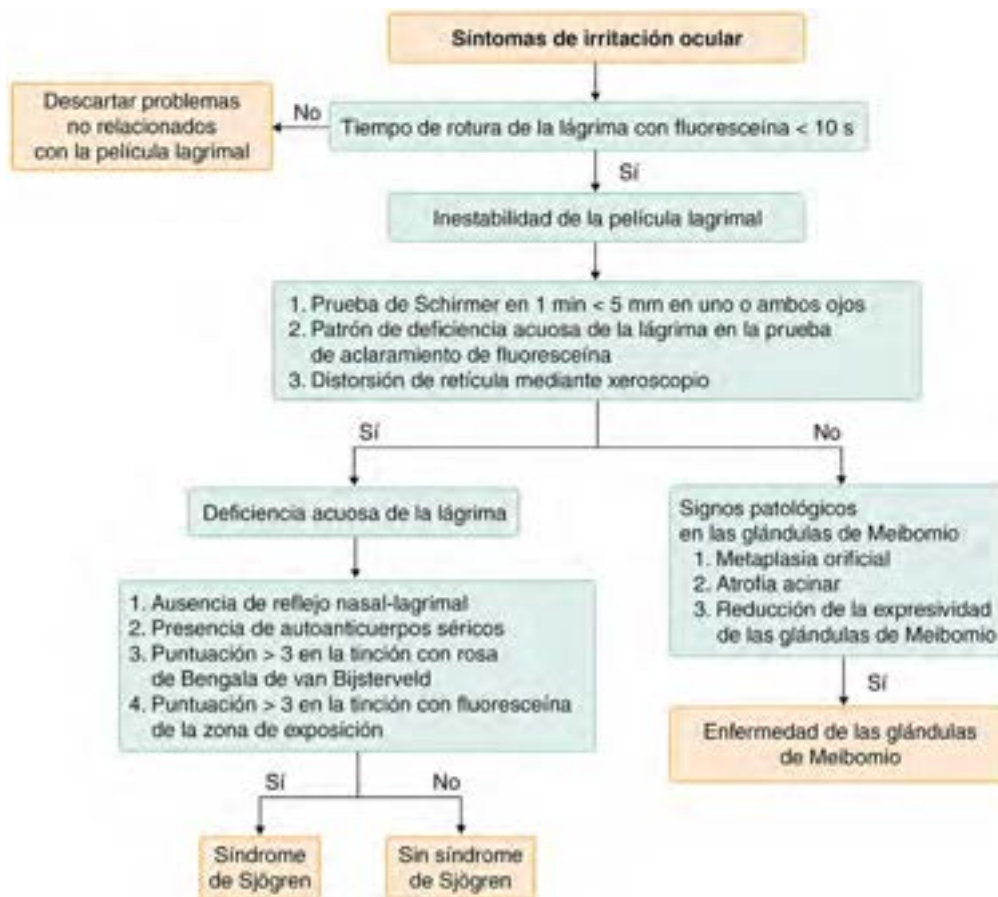


FIGURA 395-10. Algoritmo diagnóstico de la irritación ocular. (Modificado de Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea*. 1998;17:38-56.)

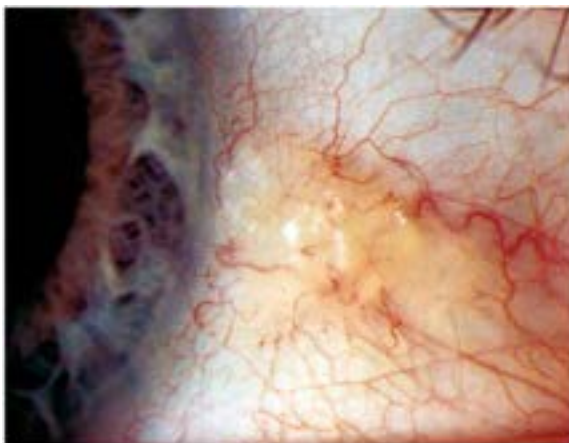


FIGURA 395-11. Pinguécula. Estas lesiones se encuentran en las posiciones horarias de las 3 y las 9 y son muy comunes, sobre todo en pacientes de edad avanzada. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

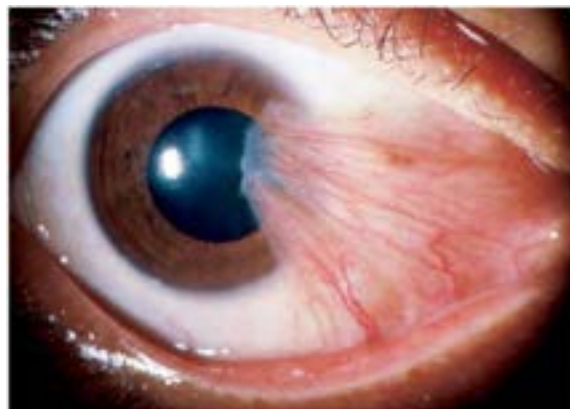


FIGURA 395-12. Terigión. Estas lesiones se encuentran en el meridiano horizontal, sobre todo a nivel nasal. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

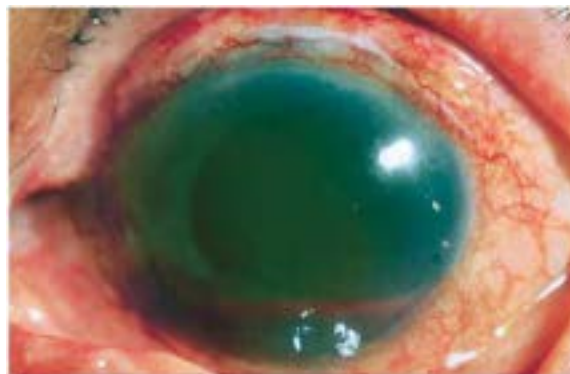


FIGURA 395-13. Hipema posterior a una cirugía de cataratas. (Por cortesía del Dr. Myron Yanoff.)

La localización más común de rotura del globo ocular es el limbo (unión de la córnea y la esclerótica), donde se puede notar una masa pigmentada, que puede ser un coágulo de sangre o un tracto uveal desplazado en sentido anterior (por lo general el iris). Cualquier manipulación del globo puede forzar a que el tejido intraocular restante salga a través de la herida y que la lesión sea irreparable. La reparación quirúrgica urgente suele estar indicada.

Las cataratas y el desprendimiento de retina no son habituales, salvo en un traumatismo accidental grave. Se puede producir un caso unilateral de glaucoma o de catarata décadas después de la lesión, incluso cuando esta sea demasiado leve para recordarla. Los cuadros traumáticos de catarata y glaucoma se tratan de la misma manera que otras formas de estas afecciones.

TRASTORNOS OCULARES INFLAMATORIOS

Uveítis

La inflamación de cualquier parte o partes del tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) puede denominarse uveítis anterior o posterior, iritis, iridociclitis, o coroiditis. Los síntomas consisten en un ojo rojo (v. tabla 395-4), disminución de la visión, y fotofobia. La inflamación puede ser aguda o crónica, y se encuentra una enfermedad sistémica de base aproximadamente en el 50% de los casos. La uveítis acompaña a muchas enfermedades autoinmunitarias, a menudo sin correlación con la actividad de la inflamación sistémica. La uveítis anterior o conjuntivitis es casi universal en los pacientes con artritis reactiva (cap. 249). Alrededor del 25% de los pacientes con espondilitis anquilosante (cap. 249) desarrollan una uveítis anterior aguda recidivante. El 2-12% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132) desarrollan uveítis anterior, que también es común con la artritis psoriásica, pero no solo con la psoriasis (caps. 249 y 409). El tratamiento con corticoides tópicos (p. ej., acetato de prednisolona al 1%, una gota en el ojo u ojos afectados cada 1-6 h mientras el paciente está despierto) suele ser suficiente para controlar la enfermedad ocular, pero algunos pacientes requerirán un tratamiento local más intensivo, como inyecciones intravítreas o perioculares de corticoides. La inmunosupresión sistémica⁴ con corticoides orales (p. ej., 10-35 mg de prednisona al día) o inmunosupresores ahorradores de corticoides (p. ej., adalimumab, con una dosis de carga de 80 mg seguida de 40 mg cada 2 semanas)⁵ es una alternativa eficaz que también puede ser necesaria para reducir los rebotes y la pérdida de visión en los pacientes con enfermedad crónica.

Endoftalmitis

La endoftalmitis es una inflamación intraocular extensa debida a cualquier causa. En la mayoría de los casos de endoftalmitis existe una rotura en la pared del ojo (córnea y esclerótica), asociada a un traumatismo accidental (incidencia de alrededor del 5%) o a procedimientos quirúrgicos (incidencia aproximada < 0,03%). El síntoma inicial suele ser la disminución de la visión seguida de dolor ocular sordo. El signo inicial es a menudo la presencia de células inflamatorias en el humor acuoso (uveítis anterior) o en el vítreo (vitritis). Las células pueden verse solo mediante biomicroscopia con lámpara de hendidura. Los microorganismos habituales son bacterias grampositivas productoras de toxina y bacterias gramnegativas, que suelen asociarse con una evolución rápidamente destructiva. Otros microorganismos de virulencia relativamente baja, *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis*, siguen un curso más indolente, con menos potencial destructivo. La endoftalmitis infecciosa metastásica a partir de una fuente primaria extraocular es una causa poco frecuente.

El diagnóstico se establece mediante la toma de una muestra del líquido de la cámara anterior o preferentemente de líquido del vítreo (punción vítrea) y su evaluación con tinción de Gram y cultivo. La profilaxis de la endoftalmitis consiste en instilación tópica preoperatoria de povidona yodada e inyección antibiótica intracameral al finalizar la intervención quirúrgica de catarata.

Los antibióticos sistémicos no suelen ser eficaces. El tratamiento inicial consiste en antibióticos intravítreos⁵ (como vancomicina 1 mg/0,1 ml y ceftacídima 2,25 mg/0,1 ml, aunque hay otras opciones) y, en ciertos casos, corticoides intravítreos. Si hay signos externos de infección (como úlcera corneal), se emplean también simultáneamente antibióticos tópicos. Los casos graves pueden requerir un tratamiento quirúrgico (vitrectomía) para reducir la carga microbiana y los detritos inflamatorios, y tratar la patología vitreoretiniana asociada.

Conjuntivitis alérgica

La conjuntivitis alérgica (tabla 395-6) se asocia a menudo con la atopía, la fiebre del heno y la rinitis alérgica.⁶ Es frecuente la existencia de prurito, sensación de cuerpo extraño y secreción acuosa. El tratamiento consiste en compresas frías y antihistamínicos tópicos (p. ej., olopatadina una o dos veces al día hasta eliminar los síntomas). El tratamiento a largo plazo con estabilizadores de los mastocitos (p. ej., colirio de pemirolast, cuatro veces al día durante el período de alergia) o la combinación de un antihistamínico más un estabilizador de los mastocitos (p. ej., colirio de olopatadina, dos veces al día durante el período de alergia) puede ser extremadamente eficaz en el tratamiento de los síntomas crónicos. También pueden ser útiles los antihistamínicos orales (como cetiricina, 5-10 mg diarios hasta que desaparezcan los síntomas).

TRASTORNOS OCULARES INFECCIOSOS

Celulitis

La celulitis preseptal (fig. 395-14) es la inflamación de los tejidos blandos palpebrales anteriores al tabique orbitario. Dicho tabique divide a los tejidos blandos del párpado de los tejidos blandos de la órbita. El tejido orbitario es más susceptible a la lesión inflamatoria que el tejido preseptal.

Los signos clínicos de la celulitis preseptal consisten en tumefacción de los tejidos blandos, hiperemia y quemosis conjuntival (edema). El movimiento del ojo no está restringido. La proptosis del globo ocular y la oftalmoplejía (limitación del movimiento) indican la extensión de la inflamación por detrás del tabique orbitario. El tratamiento de la celulitis preseptal consiste en antibióticos por vía oral (p. ej., amoxicilina-ácido clavulánico 500 mg vía oral cada 8 h durante 10 días o cotrimoxazol 500 mg p.o. dos veces al día ante la sospecha de *S. aureus* resistente a la metilicina [SARM]). El tratamiento de la celulitis orbitaria, que puede causar una neuritis óptica séptica, la extensión intracranial



FIGURA 395-14. Absceso palpebral. La celulitis preseptal, por lo general secundaria a un traumatismo penetrante leve, puede evolucionar a un absceso. El tratamiento consiste en incisión y drenaje, seguidos de antibióticos sistémicos.

TABLA 395-6 TRASTORNOS OFTÁLMICOS ASOCIADOS CON CONJUNTIVITIS

TRASTORNO	AGUDA O CRÓNICA	UNILATERAL O BILATERAL	SÍNTOMAS CLAVE	GRADO DE INYECCIÓN	TIPO DE SECRECIÓN	OTRAS CARACTERÍSTICAS
Conjuntivitis viral	Aguda	Bilateral, posiblemente asimétrica	Prurito, quemazón, dolor	4+	Acuosa	Linfoadenopatía preauricular
Conjuntivitis bacteriana	Aguda	Uni- o bilateral	Quemazón	3+	Densa, mucopurulenta	Párpados posiblemente adherentes
Conjuntivitis clamidiásica	Subaguda, crónica	Generalmente unilateral	Quemazón, irritación	2+	Escasa, mucopurulenta	Frecuente en adultos jóvenes con actividad sexual
Conjuntivitis por herpes simple	Aguda	Unilateral	Fotofobia, irritación	1-2+	Ninguna	Posible úlcera dendrítica en la córnea o vesículas en el párpado
Conjuntivitis alérgica	Crónica	Bilateral	Prurito	2+	Viscosa, mucoide	Frecuente en personas atópicas, posibles síntomas estacionales
Blefaritis	Crónica	Bilateral	Prurito, quemazón, sensación de cuerpo extraño	1-2+	Generalmente nula	Inflamación y costras de los márgenes palpebrales
Ojo seco	Crónica	Bilateral	Sensación de cuerpo extraño	1+	Mucoide en los casos graves	Tinción punteada con fluoresceína de la córnea

Adaptado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.



FIGURA 395-15. Inyección difusa de la conjuntiva con una secreción acuosa en un caso de conjuntivitis viral. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)



FIGURA 395-16. Conjuntivitis bacteriana. La secreción purulenta y la hiperemia conjuntival sugieren una conjuntivitis bacteriana. La conjuntivitis viral produce secreción acuosa, sensación de cuerpo extraño, linfadenopatía preauricular, y se observan folículos conjuntivales en la exploración con lámpara de hendidura. (Reproducida con autorización de la American Academy of Ophthalmology.)

y la trombosis del seno cavernoso, puede requerir el uso de antibióticos intravenosos y el drenaje quirúrgico de un absceso paraorbitario.

Conjuntivitis adenoviral

La conjuntivitis viral (fig. 395-15) es causada frecuentemente (v. tabla 395-6) por adenovirus (sobre todo los subtipos 7, 11 y 18). Esta afección es muy contagiosa por contacto directo o por inhalación de partículas a las vías respiratorias. Después de un período de incubación de 3-7 días, el paciente se presenta con los ojos rojos (v. tabla 395-4), prurito, quemazón, sensación de cuerpo extraño y, a menudo exudado, que persisten durante 5-15 días. Puede haber linfadenopatías preauriculares y es habitual que existan antecedentes de infección del tracto respiratorio superior. La enfermedad es autolimitada y el tratamiento se dirige a reducir las molestias de los pacientes. Las compresas frías suelen producir alivio. Hay que aconsejar a los pacientes que se laven las manos con frecuencia. Los antibióticos tópicos no son necesarios.

Conjuntivitis bacteriana

Menos del 5% de los casos de conjuntivitis están causados por bacterias, en su mayoría de los géneros *Staphylococcus*, *Haemophilus* o *Streptococcus*. Los pacientes tienen una secreción mucosa o purulenta (fig. 395-16), a menudo con formación de costras y edema conjuntival (quemosis) y palpebral. La conjuntivitis bacteriana responde a las soluciones o pomadas de antibióticos de amplio espectro (p. ej., pomada de eritromicina tópica tres veces al día durante 2 semanas) (tabla 395-7).

Conjuntivitis por clamidias

La conjuntivitis de inclusión del adulto es una conjuntivitis crónica causada por la transmisión sexual de *Chlamydia trachomatis* (cap. 302). Los pacientes suelen tener linfadenopatías preauriculares. El tratamiento consiste en eritromicina oral (500 mg por vía oral, cuatro veces al día durante 7 días) o azitromicina (1 g por vía oral, dos veces al día durante 7 días). El tracoma, que es una conjuntivitis cicatricial crónica después de la infección repetida por clamidias (cap. 302), es la principal causa mundial de ceguera corneal. Se produce un entropión, inversión de las pestañas (triquiasis), vascularización corneal y opacificación. La eritromicina o tetraciclina tópica, dos veces al día durante 3-4 semanas, puede ser eficaz, pero puede ser necesaria la depilación quirúrgica o la reconstrucción del párpado.

Queratitis por herpes simple

La queratitis por herpes simple es la causa más común de úlcera corneal central (fig. 395-17). El virus del herpes simple también puede causar dermatitis palpebral vesicular. Al principio, los principales signos de queratitis primaria por herpes simple consisten en ojo rojo y una úlcera dendrítica epitelial corneal. Con el tratamiento antiviral adecuado

TABLA 395-7 ANTIBIÓTICOS TÓPICOS PARA LAS INFECCIONES OCULARES

FÁRMACO	TIPO	CONCENTRACIÓN	DOSIS
Moxifloxacino	Colirios	0,5%	Una gota cada 12 h × 7 días
Gatifloxacino	Colirios	0,5%	Una gota cada 2 h × 24 h; después, cada 6 h × 6 días
Ciprofloxacino	Colirios	0,3%	Una gota cada 2 h × 48 h; después, cada 4 h × 5 días
Gentamicina	Colirios	0,3%	Una gota cada 6 h
Ofloxacino	Colirios	0,3%	Una gota cada 2 h × 48 h; después, cada 6 h × 5 días
Bacitracina	Pomada	500 U/g	Poner en el ojo durante varios días
Tobramicina	Pomada	0,3%	Poner en el ojo durante varios días
Eritromicina	Pomada	0,5%	Poner en el ojo durante varios días

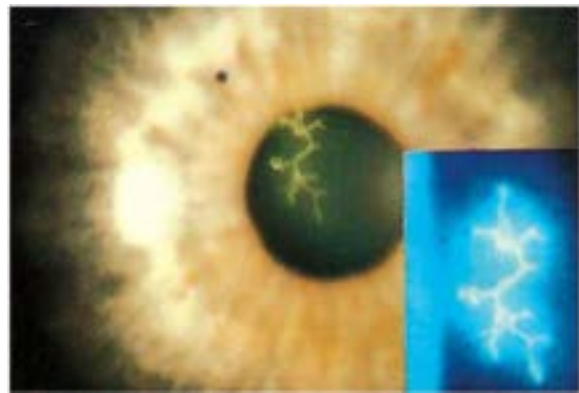


FIGURA 395-17. Queratitis epitelial corneal por herpes simple vista con luz difusa y con luz pasada con un filtro azul cobalto después de una tinción con fluoresceína (recuadro). Obsérvese el patrón dendrítico de tinción característico de este virus.

(p. ej., gel oftálmico de ganciclovir al 0,15% cinco veces al día durante 1 semana como mínimo u 800 mg aciclovir oral cinco veces al día durante 7-10 días), la queratitis suele curarse sin cicatrices. La queratitis por herpes simple puede recidivar y extenderse al estroma corneal, causando enrojecimiento ocular, molestias, visión borrosa y cicatrización corneal. En los pacientes con enfermedad recurrente, pueden ser beneficiosos el uso prolongado de antivirales en dosis bajas (p. ej., aciclovir oral, 800 mg diarios indefinidamente) para suprimir las recaídas. La afectación estromal es multifactorial y puede ser refractaria al tratamiento; a veces la cicatrización obliga a realizar un trasplante corneal.

Herpes zóster oftálmico

El herpes zóster oftálmico (cap. 351) tiene una tendencia a afectar a una o más ramas del nervio trigémino. El virus también puede afectar al tracto uveal y, en pacientes inmunodeprimidos, a la retina (es decir, necrosis retiniana aguda). Cuando el nervio trigémino está afectado, la extensión intraocular (uveítis) es más probable si las vesículas están presentes en el ángulo medial de los párpados o en la nariz, sobre todo en la punta nasal (signo de Hutchinson). Si la úvea no está afectada, las lesiones cutáneas curan con algunas cicatrices, pero no hay efectos a largo plazo. En los pacientes con afectación moderada o grave de la piel, el tratamiento puede iniciarse con aciclovir oral (800 mg por vía oral cinco veces al día durante 7-10 días) o valaciclovir (1 g tres veces al día durante 10-14 días). Si se desarrolla uveítis, el tratamiento (p. ej., colirio de acetato de prednisolona al 1% cuatro veces al día y atropina una o dos veces al día) puede ser prolongado y difícil. Igual que el herpes simple, el herpes zóster puede afectar a la córnea y hay que revisar a los pacientes por el riesgo de enfermedad recidivante.

Queratitis por *Pseudomonas* y gonocócica

La queratitis, que es la inflamación del estroma corneal, puede deberse a la propagación de patógenos desde una úlcera corneal al interior de la córnea. *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 290), que causa una queratitis especialmente virulenta, es el patógeno gramnegativo más común y es muy frecuente en los portadores de lentes de contacto. Para evitar la propagación intraocular, es necesario un tratamiento antibiótico urgente y agresivo (p. ej., colirio reforzado de tobramicina [9 mg/ml], o una fluoroquinolona de cuarta generación [p. ej., moxifloxacino] cada hora durante 3-7 días). La posología y la duración del tratamiento dependerán de la respuesta.

Otra causa de una queratitis virulenta por gramnegativos es *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 282), especialmente en neonatos. La infección de la córnea se acompaña por un lagrimeo intenso y un exudado hiperpurulento característico. Es esencial realizar un tratamiento inmediato con irrigación tónica (suero fisiológico normal para eliminar material mucopurulento) y bencilpenicilina (100.000 unidades/kg/día por vía intravenosa en cuatro dosis divididas durante 7 días) para evitar la perforación corneal.⁷

Retinitis por citomegalovirus

La retinitis por citomegalovirus (cap. 352) es infrecuente, excepto en pacientes inmunodeprimidos y con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), pero se está incrementando en los pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos o de células madre hematopoyéticas. Desde el punto de vista clínico, se observa una coriorretinitis central. El diagnóstico de sospecha se establece por la intensa reacción retiniana característica en forma de cuña, con exudados y hemorragias considerables, que motivan el uso de los términos «retinitis en pizza» y «retinitis hemorrágica en requesón» a la entidad. El tratamiento consiste en el uso de antivirales: ganciclovir (5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día, dos o tres veces por semana), foscarnet (90 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día, dos veces por semana), o cidofovir (5 mg/kg por vía intravenosa, semanal durante 3 semanas), con seguimiento. En casos seleccionados se usan también inyecciones intravítreas en dosis apropiadas.

Queratitis por *Acanthamoeba*

El género *Acanthamoeba* (cap. 331) puede provocar una queratitis grave, causante de ceguera. El uso de lentes de contacto es un factor de riesgo significativo. Aparece un infiltrado estromal en anillo característico se desarrolla y puede desarrollarse uveítis. Cuando se explora a los pacientes en las fases iniciales de la enfermedad, pueden presentar únicamente una ligera epitelopatía con un dolor desproporcionado respecto a los hallazgos del examen. En la anamnesis a menudo se detecta el antecedente de nadar con las lentillas puestas o conservarlas con agua corriente. La observación con un microscopio confocal, permite visualizar el parásito clínicamente como un quiste piriforme (11-15 µm). Existen numerosos protocolos terapéuticos (p. ej., colirio de polihexametilbenzimidazol al 0,02% cada hora). La duración y la dosis dependerán de la respuesta. Puede ser necesario un trasplante corneal en casos de cicatrización corneal grave.

Retinitis por toxoplasma

Toxoplasma gondii (cap. 328) provoca coriorretinitis tanto congénita como adquirida, que es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos. Las lesiones comienzan como una retinitis aguda que se atrofia a nivel central y se pigmenta en la zona periférica a medida que se cura. Los protozoos se encuentran tanto en las formas libres como enquistadas dentro de la retina. La enfermedad puede ser autolimitada y se diagnostica como un hallazgo casual curado que no necesita tratamiento. El tratamiento ordinario de la toxoplasmosis con riesgo para la visión sigue siendo controvertido. Cuando las lesiones activas se encuentran en la mácula o una vitritis intensa causa por lo menos una disminución de la visión de dos líneas suelen obtenerse buenos resultados con 4-6 semanas de terapia cuádruple (pirimetamina, dosis de carga oral de 200 mg seguida de 25 mg/día por vía oral; ácido fólico, 10 mg por vía oral en días alternos; sulfadiacina dosis de carga oral de 2 g seguida de 1 g cuatro veces al día; y corticoides orales, p. ej., prednisona, 20-60 mg diarios por vía oral comenzando al menos 24 h después de iniciar el tratamiento antibiótico y con una reducción durante 10 días antes de suspender los antibióticos). Las pautas alternativas pueden incluir la trimetoprim-sulfametoxazol (800/160 mg por vía oral dos veces al día), la clindamicina (150-450 mg por vía oral tres o cuatro veces al día) o atovacuna (1 g de dosis oral de carga y después 500 mg/día).

Endoftalmitis fúngica

La endoftalmitis fúngica es infrecuente (el 7% de las endoftalmitis microbianas), pero supone una infección intraocular grave que con frecuencia produce ceguera. Los microorganismos más frecuentes son *Candida*, *Coccidioides* y *Aspergillus*, que pueden acceder al interior del ojo por traumatismos o por vía hematogena. El paciente acude con visión de moscas volantes y/o borrosidad visual. En los casos avanzados puede sufrir enrojecimiento y dolor ocular. Los abscesos múltiples suelen deberse a infecciones fúngicas, mientras que un absceso solitario apunta más a un origen bacteriano. Los antifúngicos sistémicos (como fluconazol, 100-200 mg diarios durante 2 meses) a menudo son eficaces para tratar abscesos fúngicos localizados, pero, si la infección ha progresado hacia el vítreo, está indicado realizar una vitrectomía con administración antifúngica intravítrea.

Tuberculosis

Alrededor del 1% de los pacientes con tuberculosis pulmonar (cap. 308) tienen afectación uveal, por lo general en forma de iridociclitis o de coroiditis difusa. La pérdida de visión progresiva e indolora es el síntoma más común. Pueden observarse pequeñas lesiones coroidales amarillas y se puede producir una periferitis retiniana de forma secundaria. El tratamiento es igual que el de la enfermedad primaria.

Sífilis

Alrededor del 5% de los pacientes con sífilis secundaria (cap. 303) desarrollan una uveítis anterior o neurorretinitis. En la sífilis terciaria, la pupila miótica de Argyll Robertson tiene una reactividad escasa a la luz, pero intensa a la acomodación. El tratamiento es igual que el de la enfermedad sistémica.

TRASTORNOS ESTRUCTURALES Y RELACIONADOS CON LA EDAD

Cataratas

Una catarata es una opacificación del cristalino. El cristalino duplica su volumen entre el nacimiento y los 70 años a medida que nuevas «células fibrosas» cristalinas se depositan en la cara externa de su corteza, por debajo de la cápsula del cristalino. Las fibras más antiguas del centro del cristalino no pueden descamarse al humor acuoso circundante, por lo que se comprimen hacia el centro de esta estructura. Al nacer, el cristalino es flexible y totalmente transparente. A los 45 años, pierde su flexibilidad, lo que compromete la visión de cerca. A medida que el proceso avanza, el cristalino pierde su transparencia, comenzando en su centro (esclerosis nuclear). El cambio simultáneo de la densidad del núcleo del cristalino puede alterar las características ópticas del ojo y provocar la miopía adquirida (fenómeno de «segunda vista»). En última instancia, la catarata puede hacerse tan densa que se requiere una intervención quirúrgica para restaurar la visión.

Los síntomas suelen consistir en pérdida de la visión, sobre todo de noche, y deslumbramiento.⁸ La cirugía de cataratas, realizada de forma ambulatoria, es electiva y depende del grado en el que la disminución de la visión interfiere en el estilo de vida normal del paciente. Un implante sintético de lente intraocular se inserta en el ojo durante la cirugía. El pronóstico de la restauración de la visión es excelente, dependiendo de la función de la retina. En general, las cataratas se desarrollan de forma asimétrica. El ojo de peor visión debe operarse en primer lugar. A medida que empeora la catarata del otro ojo, la disminución de la visión y la monocularidad son indicaciones para efectuar la cirugía de cataratas en este ojo.

Glaucoma

El glaucoma es una neuropatía óptica en la que la lesión progresiva de las células ganglionares retinianas y sus axones da lugar a una pérdida característica de tejido del nervio óptico con alteración del campo visual periférico y central.⁹ El sitio primario de la lesión está en la lámina cribosa, a través de la que los axones del nervio óptico salen del ojo.

El humor acuoso está producido por el epitelio ciliar no pigmentado de la *pars plicata* del cuerpo ciliar y sale del ojo a través de la malla trabecular y las vías uveoesclerales hacia la circulación venosa. Si la función de drenaje no se corresponde con la producción, la presión intraocular aumenta. Si el incremento de la presión intraocular es lo bastante alto o se mantiene el tiempo suficiente, las células ganglionares de la retina se lesionan, lo que provoca la pérdida de sus axones. La pérdida de axones se puede apreciar mejor clínicamente en su salida normal del ojo a nivel del disco óptico. La pérdida masiva de los axones dará lugar a la ampliación de la excavación óptica, lo que se observa como un aumento de la proporción excavación-disco.

La presión intraocular es el principal factor de riesgo para la aparición y progresión del glaucoma. En general, cuanto más alta sea la presión, mayor es el riesgo. Un valor de presión intraocular dos desviaciones estándar por encima de la media de la población (21 mmHg) se denomina *hipertensión ocular*, aunque no hay ningún nivel de presión intraocular que pueda considerarse totalmente seguro, y muchos individuos sufren glaucoma a pesar de tener una presión intraocular estadísticamente normal. Otros factores de riesgo de glaucoma serían la ascendencia africana, la edad avanzada, la hipertensión arterial, la predisposición genética, las hemorragias papilares, la miopía, y ciertas anomalías del segmento anterior y enfermedades sistémicas.

En el glaucoma de ángulo abierto parece haber un acceso anatómico libre a la malla trabecular. En el glaucoma de ángulo cerrado existe una barrera anatómica relativa o absoluta para el flujo de humor acuoso. En la mayoría de las personas, el glaucoma es asintomático hasta fases avanzadas de la enfermedad, y solo puede detectarse mediante una exploración oftalmológica.

GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO PRIMARIO

El tipo más común de glaucoma en los ancianos es el glaucoma de ángulo abierto primario. Para muchos pacientes, el primer síntoma puede ser la dificultad para leer, la pérdida de sensibilidad al contraste o el deslumbramiento. Los campos visuales periféricos pueden reducirse considerablemente antes de que los pacientes noten una pérdida de función. La mayoría de los casos de glaucoma de ángulo abierto primario se identifican durante las exploraciones oculares de rutina, ya sea por el descubrimiento de una presión intraocular anormalmente alta o por la presencia de una proporción excavación-disco elevada (fig. 395-18). La presión intraocular media suele ser igual o inferior a 21 mmHg, pero existen excepciones dependiendo del grosor de la córnea (que produce artefactos de medición en los pacientes con una córnea excesivamente delgada o gruesa) y la disposición genética. El diagnóstico del glaucoma se confirma por la pérdida de campo visual característica, según se determina mediante campimetría automatizada.

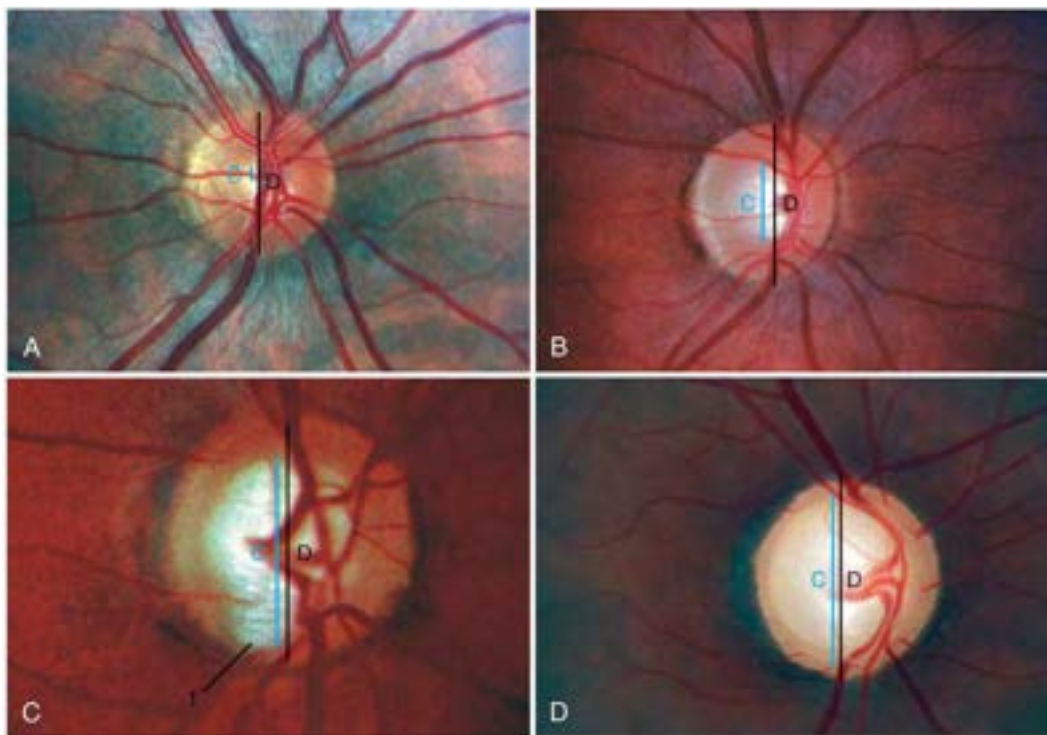


FIGURA 395-18. Proporción excavación-disco (E/D). A. Proporción E/D normal de 0,1. B. Proporción E/D probablemente normal de 0,5. C. Proporción E/D de 0,8 en sentido vertical con muesca inferior (1) del nervio (cambio glaucomatoso). D. Proporción E/D de 0,9 en sentido vertical (cambio glaucomatoso). E, excavación; D, disco (papila). (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

El objetivo del tratamiento es reducir la presión intraocular, inicialmente con agentes farmacológicos: β -bloqueantes (p. ej., colirio de betaxolol al 0,5% dos veces al día), inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., colirio de dorzolamida dos o tres veces al día), α -agonistas (p. ej., colirio de brimonidina dos veces al día), y análogos de la prostaglandina (p. ej., colirio de travoprost al 0,004% o de latanoprost al 0,005% una vez al día). En general, estos colirios se usan de por vida. La aplicación de energía a las estructuras de la malla trabecular con láser (trabeculoplastia láser) suele permitir el control de la presión intraocular durante varios años y este procedimiento puede ser un tratamiento de primera línea, porque puede mantener la presión intraocular normal sin medicaciones. En los casos refractarios, la filtración mecánica se logra quirúrgicamente al establecer una derivación de la malla trabecular ya sea mediante la creación de una fístula (trabeculectomía) entre la cámara anterior y el tejido episcleral o mediante la implantación de un dispositivo de filtración sintético (una endoprótesis tubular) desde la cámara anterior a través de la esclerótica, para llegar a un reservorio de recogida situado en el ecuador del ojo, en los tejidos blandos de la órbita.

GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO SECUNDARIO

Las causas secundarias de aumento de la presión intraocular también pueden dar lugar a lesión glaucomatosa del nervio óptico. El más frecuente es el síndrome del glaucoma pseudoexfoliativo, una anomalía bioquímica de causa genética de una proteína de la membrana basal: la fibrilina. El síndrome aparece en personas de todo el mundo, pero tiene una incidencia especial en los escandinavos y los saudíes. Los pacientes afectados presentan una acumulación de una forma anómala de material fibrillogranular (material exfoliativo) en la superficie del cristalino, que se observa con más facilidad en el espacio o borde pupilares. El glaucoma pseudoexfoliativo aumenta enormemente el riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo abierto. El tratamiento es el mismo del glaucoma de ángulo abierto.

GLAUCOMA DE ÁNGULO CERRADO

Un ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado (fig. 395-19) puede ocurrir en un corto período de tiempo y causar síntomas muy debilitantes. De forma alternativa, los síntomas pueden desarrollarse durante un período de tiempo prolongado con pocos datos específicos.

Los factores de riesgo para el glaucoma de ángulo cerrado se basan en la configuración anatómica de los componentes de la cámara anterior. Las personas con hipermetropía tienen un eje ocular anteroposterior acortado, que se aprecia clínicamente por una cámara anterior poco profunda lo que puede apreciarse iluminando con una linterna, pero a menudo requiere un examen con lámpara de hendidura. A medida que el cristalino aumenta de volumen con el tiempo, el iris se desplaza hacia delante. En algún momento, la superficie posterior del iris puede contactar de forma relativamente estrecha



FIGURA 395-19. Glaucoma de ángulo cerrado agudo. El ojo izquierdo es normal, mientras que el derecho tiene una pupila arreactiva. (Por cortesía del Dr. Myron Yanoff.)

con la superficie anterior del cristalino. El flujo del humor acuoso queda restringido y el líquido se acumula en la cámara posterior, donde desplaza la porción periférica del iris en sentido anterior. Cuando la región periférica del iris contacta con la zona posterior de la córnea, el ángulo de la cámara anterior se ocluye de repente. El cierre agudo del ángulo puede precipitarse por la dilatación farmacológica de la pupila. Los pacientes con hipermetropía o que tienen cataratas deben dilatarse con precaución. La presión intraocular puede aumentar de 21 a 50-70 mmHg (igualando casi la presión arterial diastólica). Los síntomas de cierre angular agudo pueden consistir en dolor extremo, que puede estar mal localizado en el ojo, náuseas y vómitos. Los vómitos persistentes pueden causar dolor abdominal, simulando un abdomen agudo.

El tratamiento inicial consiste en fármacos hipotensores oculares tópicos (p. ej., timolol al 0,5% en una sola dosis) y sistémicos (p. ej., el inhibidor de la anhidrasa carbónica, acetazolamida, 250-500 mg por vía intravenosa o dos comprimidos de 250 mg por vía oral en una dosis si no se dispone de una vía intravenosa o del fármaco inyectable), seguido de la creación de una fístula en el iris periférico con láser (iridectomía con láser) entre la cámara posterior y la cámara anterior para derivar la obstrucción. La mayoría de los pacientes requieren una iridectomía profiláctica con láser en el otro ojo para prevenir que se produzca un glaucoma de ángulo cerrado. Otra opción es la extracción del cristalino, ya que el crecimiento del mismo con la edad contribuye al cierre del ángulo.

El glaucoma secundario también puede producirse después de una hemorragia intraocular, de un traumatismo intraocular y de la inflamación intraocular. Algunos glaucomas secundarios relacionados con el desarrollo, como el síndrome endotelial iridocorneal, pueden no ser evidentes hasta la edad adulta.

Desprendimiento de retina

Un desprendimiento de retina es una separación entre la retina neural (sensorial) y el epitelio pigmentario subyacente de la retina. Los principales tipos son el regmatógeno, causado por un desgarro o agujero retiniano, como ocurre típicamente al producirse un desprendimiento vítreo posterior; el traccional, causado por fibrosis, como en la retinopatía diabética proliferativa avanzada, y el seroso, por acumulación de líquido bajo la retina neurosensorial debido a alteración de la barrera hematorretiniana en enfermedades como la hipertensión maligna o la eclampsia del embarazo.

Los síntomas clásicos son una sensación de destellos, moscas volantes en el ojo afectado debido al desprendimiento vítreo responsable y la presencia de una sombra en el campo visual. Se requiere un tratamiento urgente para evitar la afectación o el deterioro de la mácula. En la mayoría de los casos es necesaria la colocación de explantes esclerales o una vitrectomía, aunque algunos pueden tratarse con éxito mediante procedimientos en la consulta, como la fotocoagulación con láser y el taponamiento con gas. Este último consiste en la inyección intravítrea de una burbuja de gas que, al colocar la cabeza del paciente en la posición adecuada, cierra eficazmente la rotura retiniana, que luego se sellará definitivamente mediante fotocoagulación con láser. Por el contrario, los desprendimientos retinianos serosos se corrigen de manera general sin intervención directa cuando se trata de manera apropiada la causa subyacente.

Degeneración macular relacionada con la edad

La degeneración macular relacionada con la edad es una enfermedad neurodegenerativa que afecta al principio al epitelio pigmentario retiniano de la mácula, sobre todo de la sexta a la novena décadas de la vida.¹⁰ Cerca del 8,5% de todos los casos de ceguera en el mundo se deben a la degeneración macular relacionada con la edad, sobre todo en los países industrializados. En EE. UU., este proceso afecta a más de 1,75 millones de personas y su prevalencia aumenta con cada década por encima de los 55 años. La influencia genética exacta aún no ha sido determinada, pero las anomalías del factor H del complemento pueden desempeñar un papel. Los factores ambientales como el tabaquismo aceleran este proceso degenerativo.

Existen dos formas principales de degeneración macular relacionada con la edad: el tipo «seco» o no exudativo, y el tipo «húmedo» o neovascular. La forma seca suele preceder a la húmeda, que suele causar una pérdida de visión más profunda, sobre todo si no se trata.

El primer signo clínico de degeneración macular asociada a la edad es un aspecto adelgazado o moteado del epitelio pigmentario retiniano de la mácula, normalmente acompañado de *drusas*, que son depósitos anormales de lipoproteínas en el complejo de membrana basal del epitelio pigmentario retiniano (membrana de Bruch). La lipofusina, una mezcla compleja formada principalmente por productos de oxidación de los ácidos grasos polinsaturados y dímeros de vitamina A, se acumula en las células del epitelio pigmentario metabólicamente sobrecargadas. La degeneración macular significativa se caracteriza típicamente por drusas blandas mayores de 60 μm que se ven en la exploración como manchas profundas hipopigmentadas. Esta degeneración macular asociada a la edad no exudativa puede preceder años o décadas a la percepción de alteraciones subjetivas de la visión.

Los síntomas de degeneración macular asociada a la edad se limitan a un deterioro de visión central, dado que no se afecta la retina periférica. A medida que el proceso continúa, las personas con enfermedad avanzada serán capaces de caminar por una calle sin dificultad aparente (una función de la retina periférica), pero no serán capaces de reconocer los rasgos faciales de las personas con quienes se encuentran (una función macular de la retina). Las ayudas visuales y otros dispositivos, como gafas especiales y ayudas para la televisión, suelen permitir a los pacientes continuar con las funciones diarias y mantener una vida independiente.

La degeneración macular relacionada con la edad seca avanza a una velocidad variable (meses o décadas), durante la cual los pacientes presentan alteraciones retinianas de pérdida pigmentaria bien definida (atrofia geográfica retiniana; fig. 395-20). En la actualidad, no existe tratamiento para la fase seca de la enfermedad, a excepción de una posible influencia positiva de los suplementos dietéticos (antioxidantes). Los suplementos vitamínicos con vitaminas C y E, luteína, zeaxantina, cinc y cobre pueden retardar la progresión de las formas leves de degeneración macular relacionada con la edad a formas más graves.■ No se recomienda administrar β -caroteno (precursor de la vitamina A) a los fumadores de cigarrillos, debido a un mayor riesgo de cáncer de pulmón. Dejar de fumar, así como controlar la glucemia, los niveles sanguíneos de lípidos y la presión arterial sistémica son modificaciones fundamentales de la conducta. Debe recomendarse a los pacientes con degeneración macular asociada a la edad seca con mayor riesgo de sufrir neovascularización coroidea que se vigilen mediante una rejilla de Amsler o un método similar y que acudan urgentemente si aparecen nuevos síntomas visuales.

En la «fase húmeda» de degeneración macular relacionada con la edad (fig. 395-21), se forman unos neovasos frágiles en el sistema vascular de la coroides que se pueden extender a través de una dehiscencia en la membrana de Bruch hacia el espacio subretiniano (neovascularización subretiniana o coroidea). Una hemorragia espontánea de los vasos se añade a la pérdida de fotorreceptores. La hemorragia se acompaña de la



FIGURA 395-20. Degeneración macular seca relacionada con la edad. Se observan drusas en el polo posterior, alrededor de una zona amplia de atrofia geográfica del epitelio pigmentario de la retina.



FIGURA 395-21. Degeneración macular húmeda relacionada con la edad. Se observa una membrana neovascular de color «gris sucio» bajo el área macular central.

pérdida aguda, y por lo general permanente, de la agudeza visual central (es decir, la fase húmeda de la degeneración macular relacionada con la edad). Ambos ojos suelen ser afectados en un grado similar. La neovascularización puede identificarse mediante angiografía con fluoresceína y tomografía de coherencia óptica. Las inyecciones intraoculares de anticuerpos antifactor de crecimiento endotelial vascular (p. ej., el ranibizumab, bevacizumab o aflibercept)■ reducen el riesgo de pérdida visual en pacientes con degeneración macular neovascular relacionada con la edad y pueden producir un aumento de la visión, sobre todo si se administran a tiempo. Otros posibles tratamientos serían la terapia fotodinámica o, en casos avanzados, la vitrectomía para eliminar una hemorragia subretiniana abundante.

ENFERMEDADES SISTÉMICAS CON SÍNTOMAS OCULARES DURANTE LA EDAD ADULTA

Diabetes mellitus

La retinopatía diabética es una de las causas principales de ceguera en EE. UU. Más del 75% de las personas ciegas son mujeres. La retinopatía diabética de fondo, con microaneurismas, hemorragias, exudados (fig. 395-22) y edema macular, causa la mayoría de los casos de disminución de la visión, pero pocas veces provoca una pérdida visual profunda. En la hiperglucemia aguda, la acumulación de sorbitol puede producir una tumefacción del cristalino, con el consiguiente defecto refractivo, que puede persistir durante 6-8 semanas. La mayoría de los pacientes diabéticos nunca desarrollan la forma más grave de retinopatía diabética proliferativa (fig. 395-23), que solo suele aparecer después de 15 años o más de la diabetes y que provoca una intensa pérdida de visión.

La retinopatía diabética se correlaciona estrechamente con la duración de la diabetes mellitus (cap. 216). La prevalencia de la retinopatía diabética es de aproximadamente el 27% entre los pacientes que han tenido diabetes tipo 1 durante 5-10 años, del 70-90% entre quienes han tenido diabetes durante más de 10 años y del 95% entre quienes han tenido diabetes durante 20-30 años. En los pacientes con diabetes tipo 2 (cap. 216), la prevalencia de la retinopatía diabética es de alrededor del 23% después de 12 años y

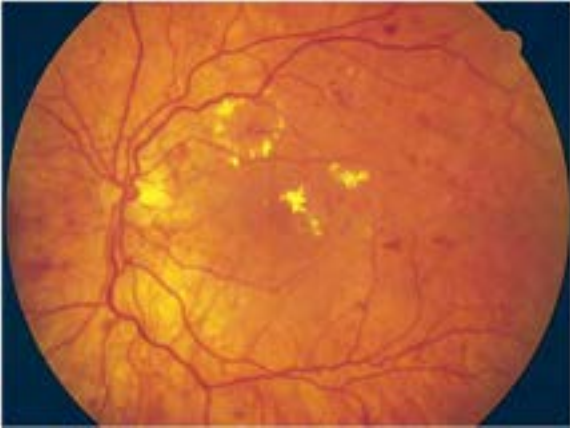


FIGURA 395-22. Retinopatía diabética de fondo. Se observan exudados, microaneurismas, y pequeñas hemorragias en el polo posterior (ojo izquierdo).

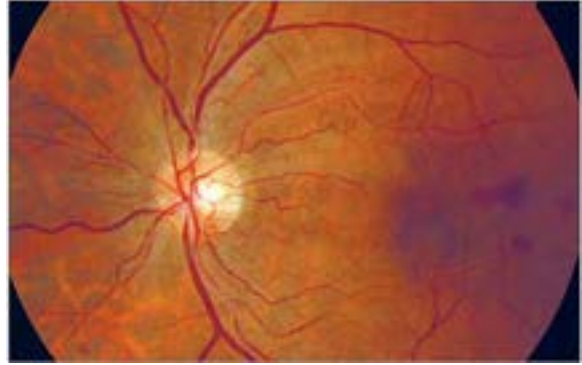


FIGURA 395-24. Retinopatía hipertensiva con estrechamiento de las arteriolas cuyas paredes estenosadas crean el aspecto de muescas en los cruces con las vénulas. (Tomado de Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)



FIGURA 395-23. Retinopatía diabética no proliferativa grave con manchas algodonesas, anomalías microvasculares intrarretinianas y venas arrosariadas. (Tomado de Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)



FIGURA 395-25. Papiledema. (Por cortesía del Dr. Kathleen Digre.)



FIGURA 395-26. Manchas de Roth. Hemorragias múltiples con centro blanco en un hombre con endocarditis bacteriana subaguda recidivante. Las hemorragias con centro blanco también se observan en la leucemia y la diabetes. Es posible que las pequeñas cicatrices blancas sean residuos de episodios previos.

del 60% después de 16 años. El control estricto de la glucemia reduce en gran medida el riesgo de desarrollar esta retinopatía.

El tratamiento de la retinopatía diabética asocia el control de la diabetes y de cualquier hiperlipidemia (cap. 195). El tratamiento intensivo de la diabetes reduce el riesgo de una futura cirugía ocular en la diabetes de tipo 1. Los antiangiogénicos (como ranibizumab, bevacizumab o aflibercept) suelen ser superiores a la laserterapia en el edema macular diabético y suelen considerarse con el tratamiento de elección.¹¹ No obstante, la fotocoagulación con láser sigue siendo especialmente útil en la retinopatía diabética proliferativa, en casos de edema macular clínicamente significativo que no afecte al centro de la fovea y cuando no se consigue una respuesta completa con antiangiogénicos. También puede ser beneficiosa la inyección intravítrea de corticoides.

Hipertensión

En la hipertensión sistémica crónica (cap. 70), la gravedad de la hipertensión se puede evaluar mediante los hallazgos característicos vasculares de la retina. A medida que aumenta la gravedad, los pacientes desarrollan estrechamiento de las arterias, muescas arteriovenosas (fig. 395-24), infartos de la capa de fibras nerviosas y hemorragias intrarretinianas. Las arteriolas moderadamente esclerosadas tienen un aspecto de «hilo de cobre», mientras que los vasos muy esclerosados se observan como «hilos de plata». La hipertensión aguda puede causar edema del nervio óptico («papiledema»; fig. 395-25) y desprendimientos de retina serosos que se suelen resolver sin secuelas graves si se controla la presión arterial.

Otras enfermedades sistémicas

En la endocarditis bacteriana (cap. 67), los émbolos pueden causar hemorragias retinianas o la característica mancha de Roth (fig. 395-26). La acumulación de cobre en la parte posterior de la córnea puede ayudar en el diagnóstico de la enfermedad de Wilson (cap. 200), aunque su diagnóstico clínico suele preceder a la presencia del típico anillo de Kayser-Fleischer (v. fig. 200-2), que se atenúa después del tratamiento. Las enfermedades de Tay-Sachs y de Niemann-Pick (cap. 197) se asocian con un punto foveal de color rojo cereza por la acumulación de gangliósidos en las células ganglionares perifoveales. El pseudoxantoma elástico (cap. 244) se asocia a menudo con estrías angioides retinianas características.

ANOMALÍAS VASCULARES DEL OJO

Los principales vasos de la retina entran en el ojo en un punto de constricción relativa en los tejidos de la lámina cribosa del disco óptico. En las personas que tienen una enfermedad vascular generalizada, sobre todo hipertensión sistémica, la oclusión de la arteria o de la vena puede causar una pérdida repentina de la visión. La oclusión parcial de la arteria o de la vena se asocia con una pérdida visual menor, pero sigue aumentando el riesgo de desarrollar un glaucoma neovascular.

La oclusión de la arteria central de la retina (fig. 395-27) se presenta como una pérdida aguda e indolora de la visión. La retina isquémica suele tener un aspecto gris claro, excepto en la fovea, donde conserva su color normal (mancha rojo cereza). El aspecto clínico de edema se resuelve con el tiempo, pero la visión no se suele recuperar.

La oclusión de la vena central de la retina (fig. 395-28) se presenta como una pérdida indolora de la visión. El fondo de ojo se caracteriza por la presencia de abundantes hemorragias retinianas y un grado variable de isquemia de la retina. Es frecuente el edema macular, pero las inyecciones intravítreas de antifactor de crecimiento del endotelio vascular pueden lograr una mejoría significativa y duradera. La oclusión isquémica de la vena central es un factor de riesgo mayor de desarrollar glaucoma neovascular secundario.

La arteritis de células gigantes (arteritis de la temporal [cap. 255]) puede ocluir el flujo sanguíneo del disco óptico por la inflamación de las arterias ciliares posteriores cortas. Esa oclusión provoca la pérdida aguda e indolora de la visión. Los síntomas de presentación antes de la pérdida de visión pueden consistir en dolor en el cuero cabelludo o claudicación mandibular, que pueden ir asociados a pérdida de peso y una vaga sensación de fatiga. La sospecha diagnóstica es mayor si hay elevación de la velocidad de sedimentación glomerular o de la proteína C reactiva. La biopsia de la arteria temporal que demuestra inflamación granulomatosa en la región de la lámina elástica interna confirma el diagnóstico. Debido al riesgo significativo de pérdida de visión en el ojo inicial y en el contralateral, debe empezarse el tratamiento con corticoides sistémicos (p. ej., 40-60 mg diarios de prednisona oral), incluso antes de tener los resultados de los análisis de laboratorio o las pruebas anatomopatológicas, que se mantendrá durante un período prolongado hasta que la velocidad de sedimentación se normalice y desaparezcan los síntomas (cap. 255). Por desgracia, el tratamiento no suele recuperar la visión perdida en el ojo afectado inicialmente.



FIGURA 395-27. Oclusión de la arteria central de la retina. La fotografía del fondo de ojo muestra la fovea –carece de las capas internas de la retina– como una mancha rojo cereza que contrasta con la retina extrafoveal blanca –por el infarto de las capas internas–. En este caso, se ha respetado una pequeña zona de retina adyacente al disco óptico, debido a la presencia de una arteria cilioretiniana.

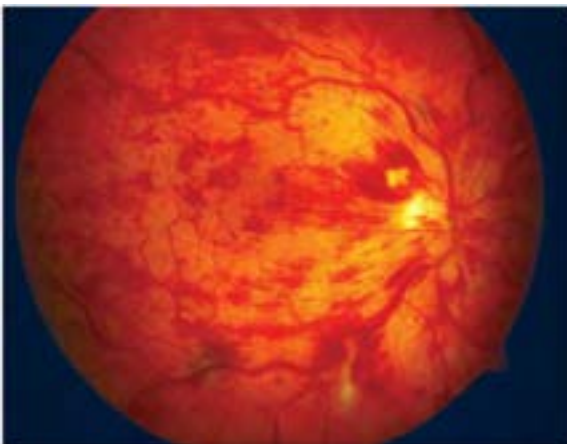


FIGURA 395-28. Oclusión de la vena central de la retina con hemorragias intrarretinianas difusas en los cuatro cuadrantes.

La neuropatía óptica isquémica no arterítica se debe a la oclusión de las arterias ciliares posteriores y al infarto del disco óptico, lo que causa una pérdida indolora generalmente unilateral de la visión. A menudo no hay síntomas antecedentes, salvo los signos y síntomas sistémicos asociados con una enfermedad sistémica vascular no arterítica, como la hipertensión arterial sistémica. Se cree que la oclusión se debe a la aterosclerosis o a algún otro mecanismo que compromete la luz vascular. No existe ningún tratamiento que restaure la visión. Hay un riesgo de desarrollar este proceso en el otro ojo.

TRASTORNOS INFLAMATORIOS IDIOPÁTICOS Y AUTOINMUNITARIOS

Los tejidos oculares o perioculares pueden ser el foco principal de la inflamación idiopática o autoinmunitaria aislada. El dolor es frecuente y puede haber alteraciones visuales.

Queratoconjuntivitis seca

La queratoconjuntivitis seca, o síndrome del ojo seco, se debe a la deficiencia de cualquiera de las capas de la película lagrimal. Los síntomas consisten en sensaciones arenosas de cuerpo extraño, quemazón, fotofobia y disminución de la agudeza visual. La inflamación idiopática en la queratoconjuntivitis seca y la xerostomía constituyen el síndrome de Sjögren (cap. 252). Se pueden producir erosiones recidivantes de la córnea, queratitis y opacificación corneal. Muchos fármacos también pueden causar sequedad ocular (tabla 395-8).

Las lágrimas artificiales, hasta cuatro veces al día, y las pomadas lubricantes son útiles. Los corticoides (p. ej., colirio de loteprednol al 0,5% cuatro veces al día) también son eficaces como tratamiento inicial. El colirio de ciclosporina (0,05%, una gota en cada ojo cada 12 h) es útil cuando fracasan otros métodos.

Escleritis

La episcleritis, que es una inflamación justo por debajo de la conjuntiva, se distingue de la conjuntivitis debido a que sus vasos orientados en sentido radial no se mueven con la conjuntiva. Puede haber un dolor leve. La episcleritis es autolimitada. La instilación de fenilefrina al 10% es muy útil para establecer el diagnóstico, debido a que causa palidez en la episcleritis, pero no en la escleritis. Los antiinflamatorios no esteroideos orales o tópicos, como el flurbiprofeno o el diclofenaco, pueden acelerar la resolución.

La escleritis, que se presenta como dolor intenso y enrojecimiento, se asocia a enfermedades infecciosas o autoinmunitarias del tejido conectivo en alrededor del 50% de los casos. La visión puede estar disminuida si se afecta la parte posterior de la esclerótica. La hiperemia difusa o sectorial no es móvil y no se blanquea con la instilación de fenilefrina. Pueden producirse una uveítis secundaria y queratitis. La evaluación diagnóstica incluye la ecografía o la resonancia magnética, así como pruebas de laboratorio para identificar posibles enfermedades subyacentes. El tratamiento puede requerir antiinflamatorios no esteroideos tópicos u orales o corticoides.

TABLA 395-8 LISTA PARCIAL DE FÁRMACOS SISTÉMICOS QUE CAUSAN SEQUEDAZ OCULAR

FÁRMACO	CLASE
Ibuprofeno	Antiinflamatorio no esteroideo
Difenhidramina	Antihistamínico
Tripolidina	Antihistamínico
Clorfeniramina	Antihistamínico
Atenolol	β-bloqueante
Metoprolol	β-bloqueante
Propranolol	β-bloqueante
Clonidina	α-agonista
Escopolamina	Anticolinérgico
Amiodarona	Antiarrítmico
Tiabendazol	Antinematodo
Isotretinoína*	Retinoide

*Ojo seco grave y prolongado que puede iniciarse hasta varios años después del tratamiento. Todos los demás tienden a atenuarse al interrumpir el fármaco.

Tomado de Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2852.

Úlcera de Mooren

La úlcera de Mooren es un adelgazamiento idiopático y progresivo de la córnea periférica, probablemente autoinmunitario. Puede ser uni- o bilateral y se asocia con frecuencia a dolor. Se han usado corticoides tópicos, mucolíticos y agentes citotóxicos para su tratamiento. Las lentes de contacto terapéuticas y la recesión o avance conjuntival también se han utilizado con éxito variable.

Seudotumor orbitario

Un pseudotumor orbitario puede causar una inflamación inespecífica e idiopática de la órbita que afecte a la glándula lagrimal (dacrioadenitis), los músculos extraoculares (miositis), la grasa orbitaria, la esclerótica, o la vaina del nervio óptico (perineuritis óptica). Algunos casos de inflamación orbitaria idiopática se han asociado recientemente a enfermedad autoinmunitaria por inmunoglobulina G4. El dolor es frecuente. Los pacientes pueden presentar proptosis, limitación de la motilidad ocular, o disminución de la agudeza. La ecografía orbitaria o la resonancia magnética descartan la presencia de una masa. Los pacientes responden de manera espectacular a los corticoides sistémicos en un plazo de 24 h, pero se deben disminuir lentamente a lo largo de meses para evitar la recidiva.

Iritis

La iritis se presenta con dolor, fotofobia y visión borrosa. Alrededor del 50% de los casos se relacionan con una enfermedad sistémica. La exploración con lámpara de hendidura muestra células inflamatorias y exudado de proteínas en la cámara anterior. El tratamiento sintomático consiste en una suspensión de acetato de prednisolona al 1% cuatro veces al día y los fármacos ciclopéjicos (ciclopentolato al 1-2% dos veces al día) suelen ser eficaces, pero los episodios repetidos requieren una evaluación de las causas infecciosas y autoinmunitarias.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide juvenil (cap. 248) es la entidad específica más frecuente en la infancia asociada con uveítis. En los adultos, las manifestaciones oculares de la artritis reumatoide afectan sobre todo a la parte anterior del ojo, la córnea y la esclerótica. Casi el 50% de los pacientes con queratitis ulcerativa periférica de la córnea tiene una enfermedad sistémica asociada, sobre todo una colagenosis vascular, en especial artritis reumatoide. De forma parecida, casi la mitad de los pacientes con escleritis padece una enfermedad sistémica asociada, y alrededor del 15% de ellas son enfermedades del tejido conectivo. La escleromalacia perforante, que es la necrosis aséptica de la esclerótica, se asocia con la artritis reumatoide en alrededor del 46% de los casos.

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (cap. 250) provoca manifestaciones oculares tanto por la enfermedad primaria como por su tratamiento con derivados de la cloroquina. Los pacientes pueden presentar una vasculitis retiniana y sufrir neuritis óptica isquémica o no isquémica, cualquiera de las cuales puede dar lugar a una pérdida de visión profunda y duradera. El tratamiento con hidroxycloquina puede causar una retinopatía tóxica, pero es raro durante los primeros 10 años de uso y el riesgo baja con dosis de 5 mg/kg diarios. El cribado con examen del campo visual o pruebas de imagen retiniana puede detectar la toxicidad antes de que el paciente note cualquier pérdida de visión o se aprecien signos en la oftalmoscopia.

Sarcoidosis

Alrededor del 25% de los pacientes con sarcoidosis (cap. 89) desarrollan una uveítis crónica. La sarcoidosis también puede afectar a los párpados, conjuntiva, nervio óptico, pares craneales y glándulas lagrimales. La uveítis anterior se trata por vía tópica con acetato de prednisolona en dosis decrecientes, dependiendo del grado de inflamación, y con ciclopéjicos diarios (ciclopentolato al 2%, atropina al 1%). La uveítis posterior, la dacrioadenitis y las manifestaciones neurológicas requieren corticoides sistémicos, pero las dosis no se han estandarizado.

Oftalmía simpática

La oftalmía simpática es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por una uveítis granulomatosa bilateral tras un traumatismo ocular. Se trata de un trastorno muy infrecuente, que aparece en menos de 1 por cada 10.000 intervenciones quirúrgicas oculares y 1 de cada 1.000 traumatismos accidentales.

Se cree que el antígeno identificado dentro del ojo se localiza en las capas externas de la retina. La enfermedad se diagnostica clínicamente por signos de inflamación en el ojo sano, normalmente 2 semanas o más después de la lesión. En general, la extirpación del ojo lesionado dentro de estas 2 semanas protege frente al desarrollo de la oftalmía simpática en el ojo sano, pero una vez que el ojo no lesionado es afectado, es probable que la extirpación del ojo herido inicialmente no influya en el proceso. Si no se trata, la inflamación puede destruir la función de ambos ojos. Una vez que se establece la oftalmía simpática, el paciente requerirá un tratamiento antiinflamatorio (p. ej., prednisolona, 1-1,5 mg/kg/día por vía oral), en la mayoría de los casos durante un período prolongado. La mayoría de los pacientes conservan una visión útil si se tratan en una fase temprana.

ENFERMEDADES DE CAUSA GENÉTICA QUE PUEDEN DESARROLLAR SÍNTOMAS DURANTE LA EDAD ADULTA

Distrofia estromal corneal

La mayoría de las distrofias corneales son autosómicas dominantes y bilaterales, de progresión lenta y afectan sobre todo a una capa de la córnea por lo demás normal. Los tipos más comunes de distrofia son los de la membrana basal anterior, macular, granular, reticular y endotelial de Fuchs. Algunos se deben a mutaciones en el mismo gen. Por ejemplo, el gen *BIGH3* en Sq31 se asocia con la distrofia granular y reticular y con la distrofia corneal de Bowman. El síntoma principal, causado por depósitos corneales opacos, es la visión borrosa. Si la disminución de la visión interfiere en las actividades de la vida normal, se puede realizar un trasplante de córnea.

Distrofia coroidea

Las distrofias coroideas son trastornos progresivos hereditarios caracterizados por la atrofia del epitelio pigmentario de la retina y la coroidea. Las principales entidades son la esclerosis coroidea areolar central (autosómica dominante o recesiva), atrofia girada (deficiencia de la enzima ornitina- δ -aminotransferasa de la matriz mitocondrial) y la coroideremia (deficiencia del componente A de la Rab geranilgeraniltransferasa). No existe ningún tratamiento para la esclerosis coroidea areolar central ni para la coroideremia. Una dieta restringida en arginina puede ser útil en el tratamiento de la atrofia girada, y los ensayos con terapia génica han obtenido resultados prometedores en la coroideremia.¹² La dieta con restricción de arginina también puede ser útil en la atrofia girada.

Retinitis pigmentaria

La retinitis pigmentaria (fig. 395-29) es una afección bilateral y simétrica que se inicia en la edad adulta temprana y tiene un curso progresivo. Puede ser una enfermedad autosómica dominante o recesiva, ligada al cromosoma X, digénica, mitocondrial o esporádica. El defecto primario, de tipo apoptótico, parece estar en los receptores neurales de la retina. Los principales hallazgos consisten en la tetrada de pigmentación retiniana con aspecto de espículas óseas, nervio óptico con palidez cérea, atenuación de las arteriolas retinianas y catarata subcapsular posterior. La ceguera nocturna es el síntoma principal. El electroretinograma no suele mostrar ninguna evidencia eléctrica de la función retiniana. Los suplementos de vitamina A palmitato (15.000 UI al día) pueden reducir la velocidad de progresión. La terapia génica se encuentra en fase de investigación.

ENFERMEDADES PEDIÁTRICAS O DE LA ADOLESCENCIA FRECUENTES QUE PUEDEN PERSISTIR EN LA EDAD ADULTA

Retinopatía de la prematuridad

El desarrollo de los vasos retinianos no se completa hasta la semana 40 de edad gestacional, por lo que los bebés pretérmino tienen riesgo de sufrir retinopatía del prematuro, en la que los vasos sanguíneos de la retina inmadura pueden elevarse por encima del plano retiniano y crecer hacia el vítreo adyacente. Las fuerzas traccionales resultantes pueden dar lugar a un desprendimiento de retina total e irreversible, con la consiguiente ceguera. Otras posibles secuelas de la retinopatía del prematuro serían la miopía, el estrabismo y la ambliopía. Los principales factores de riesgo para la retinopatía del prematuro son la edad gestacional corta, el peso bajo al nacer y el uso de oxígeno suplementario. Es



FIGURA 395-29. Retinitis pigmentaria. Fotografía del fondo de ojo que muestra una pigmentación en «espículas óseas» de la zona periférica media del fondo, una palidez cérea del disco óptico y una atenuación de los vasos retinianos, lo que constituye el hallazgo más constante en la retinitis pigmentaria. (Por cortesía del Dr. John I. Loewenstein.)

esencial un diagnóstico y tratamiento precoz (normalmente mediante fotocoagulación con láser) de la neovascularización retiniana para detener la progresión de la enfermedad y evitar la ceguera.

Hemangioma palpebral

El hemangioma palpebral es una malformación hamartomatosa (tejido que normalmente se encuentra en la zona) de los vasos que aparece en los tejidos blandos del párpado. La lesión vascular anormal suele ser insignificante al nacer, pero crece de tamaño durante los primeros meses de vida. El hemangioma expansivo puede causar astigmatismo y ptosis mecánica, aumentando el riesgo de ambliopía del bebé. Las lesiones raramente crecen después del primer año de vida, y normalmente involucionan con el tiempo. Si los hemangiomas son pequeños y sin trascendencia visual, basta con la observación. El propranolol oral (1,5-3 mg/kg al día en dos dosis divididas durante hasta 1 año), que es el tratamiento de elección de las lesiones más grandes o con riesgo de causar ambliopía, puede conseguir una regresión completa del hemangioma.

Catarata congénita

Las cataratas congénitas, que pueden ser hereditarias con un patrón autosómico dominante, son opacificaciones del cristalino presentes al nacer. En la rubéola congénita (cap. 344), la opacidad se limita relativamente al núcleo fetal y tiene un aspecto perlado. La catarata de la galactosemia (cap. 194) es potencialmente reversible con una dieta carente de galactosa. Las cataratas pequeñas pueden observarse, mientras que las densas que destruyen la visión deben operarse a una edad temprana para prevenir la ambliopía.

TUMORES OCULARES

Retinoblastoma

El retinoblastoma es el tumor intraocular maligno infantil más frecuente. Se debe a la proliferación incontrolada de retinoblastos, que son células neuroectodérmicas pluripotenciales que se diferencian en los diversos componentes de la retina madura. Se produce una delección genética del gen *Rb* (retinoblastoma) en la región cromosómica 13q14. El tumor inicialmente prolifera en el plano de la retina, pero puede afectar a todas las estructuras intraoculares. El retinoblastoma puede extenderse al sistema nervioso central a través del nervio óptico y por la vasculatura a los tejidos de lugares distantes.

Alrededor del 40% de los casos de retinoblastoma son tumores hereditarios de la línea germinal y suele diagnosticarse antes de los 12 meses. En el 80% de los retinoblastomas hereditarios, hay múltiples tumores en ambos ojos. Estos pacientes tienen un riesgo significativo de desarrollar un segundo tumor primario maligno (p. ej., sarcoma osteógeno).

Los retinoblastomas esporádicos no hereditarios surgen espontáneamente y suponen alrededor del 60% de los casos. La edad media de presentación es de 24 meses, y los pacientes normalmente tienen un tumor único en un solo ojo. Excepto en los pacientes con mosaicismo, la ausencia de mutaciones en la línea germinal implica que el riesgo de retinoblastoma en la siguiente generación es bajo, mientras que el riesgo de un segundo tumor primario es el mismo que el de la población general.

El retinoblastoma suele ser descubierto por los progenitores o familiares, que notan un reflejo luminoso en un ojo respecto al otro (pupila blanca o reflejo en «ojo de gato»: leucocoria). Los niños con retinoblastoma también pueden presentar estrabismo, pseudocelulitis, neovascularización del iris, pupila dilatada fija, glaucoma secundario o acumulación tumoral en la cámara anterior (hipopión neoplásico). Los casos más avanzados pueden presentar signos de inflamación intraocular o rotura de globo con extensión orbitaria. En algunos de los casos de regresión espontánea del retinoblastoma, el único signo clínico puede ser un pequeño tumor calcificado en el plano de la retina con cicatrización del epitelio pigmentario de la retina circundante. La resonancia magnética es la prueba diagnóstica más apropiada.

La mayoría de los niños se tratan con quimioterapia y a veces con láser intraocular o crioterapia. En los casos avanzados con ojos sin posibilidad visual se opta por la enucleación ocular.

Melanoma maligno

El melanoma maligno (cap. 193) de la conjuntiva es poco frecuente. Las personas en situación de riesgo son de mediana edad y ligeramente pigmentadas. El melanoma conjuntival casi siempre se origina a partir de una melanosis primaria adquirida, aunque también puede ocurrir como una lesión *de novo* o, raramente, crecer desde un nevo conjuntival previo. Las regiones de mayor riesgo son la conjuntiva en el limbo (unión de la córnea y la esclerótica), en el fondo de saco conjuntival (recesos periféricos profundos de la conjuntiva) y en la carúncula (nódulo elevado entre los márgenes nasales de los párpados). Las extensiones a la superficie de la córnea, la formación de un nódulo o la pérdida de la pigmentación son indicaciones para la biopsia escisional. La proliferación y la hiperpigmentación de los melanocitos sin atipia nuclear o celular no se asocian con la progresión a melanoma, mientras que la atipia nuclear o celular asociada, sobre todo si existe actividad mitótica, está estrechamente relacionada con la progresión a melanoma. Un melanoma franco con un espesor de más de 0,8 mm es un factor de riesgo de melanoma metastásico. El



FIGURA 395-30. Melanoma del iris que presenta unos vasos sanguíneos intrínsecos prominentes. Obsérvese la angulación de la pupila hacia el tumor. (Tomado Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)

tratamiento es la escisión quirúrgica, que a menudo se completa con crioblación. El resultado a largo plazo es menos favorable que el de los melanomas cutáneos, porque el tumor puede producir metástasis tempranas, incluso cuando el primario es muy pequeño (p. ej., 2 mm).

El melanoma maligno del tracto uveal es el tumor maligno intraocular primario más frecuente en los adultos, pero su incidencia es solo de 2-6 por millón de habitantes al año en poblaciones de alto riesgo (personas de ojos azules, de piel clara). El tumor, que surge de nevos preexistentes o de melanocitos dendríticos en cualquier parte del tracto uveal, es casi siempre unilateral, unicéntrico y nodular, y se suele diagnosticar en una fase asintomática durante una exploración de cribado rutinario del fondo de ojo. Los tumores sintomáticos surgen cerca de las partes sensibles de la retina (p. ej., la mácula) o provocan un desprendimiento de retina o edema macular cistoide. Los tumores del iris (fig. 395-30) suelen ser pigmentados y sobrelevados respecto al contorno circundante, donde se reconocen en una fase precoz de su evolución. Los tumores posteriores pueden ser completamente melanóticos y, en ocasiones, pueden tener un aspecto bilobulado. La precisión en el diagnóstico del melanoma del tracto uveal solo con medios clínicos supera el 98%. El tratamiento es controvertido; las distintas opciones terapéuticas serían la enucleación del ojo, la radiación con haz de protones o placas (de yodo¹²⁵), la ablación térmica con láser, la terapia fotodinámica y la resección tumoral en bloque. La tasa de supervivencia puede ser de tan solo el 50% a los 15 años para las lesiones más grandes. Los factores de riesgo de metástasis (sobre todo al hígado) son el tamaño del tumor, el tipo celular, el mimetismo angiogénico, la presencia de monosomía 3 y otros marcadores genéticos.

Tumores orbitarios

Los tumores primarios de la órbita en los adultos son el hemangioma cavernoso, los schwannomas y diversas proliferaciones de tejido fibroso (tumor fibroso solitario). El rabdomiosarcoma puede surgir a partir de restos ectópicos de mesénquima y no de un músculo recto maduro. Los tumores orbitarios se suelen diagnosticar mediante pruebas de imagen. El tratamiento es la exploración de la órbita y la extirpación quirúrgica.

Linfoma

Los linfomas orbitarios y conjuntivales suelen ser pequeños (linfomas de células B de la zona marginal; cap. 176). Aproximadamente el 50% de los casos presentan en última instancia una afectación sistémica que puede no haber sido diagnosticada clínicamente. La radioterapia externa se usa para tratar la enfermedad periocular aislada, mientras que en la afectación generalizada sintomática se requiere quimioterapia sistémica (cap. 176).

El linfoma B de células grandes pueden presentarse en el ojo como una forma de vitritis (células suspendidas en el vítreo) o como un infiltrado subretiniano o intrarretiniano antes de que se descubra en el sistema nervioso central. El diagnóstico se puede verificar mediante el estudio citológico de las muestras de vitrectomía. El tratamiento suele ser sistémico (cap. 176), pero el pronóstico suele ser malo.

De forma excepcional, el ojo puede afectarse por un mieloma múltiple (cap. 178). Puede haber hemorragias retinianas y opacificación del vítreo, así como lesiones osteolíticas periorbitarias.

Tumores de la glándula lagrimal

La glándula lagrimal contiene una población quiescente de linfocitos extraganglionares y es una localización frecuente para los linfomas. Las neoplasias epiteliales pueden surgir en componentes de los ácinos y de los conductos de la glándula lagrimal. Los tumores

epiteliales malignos (carcinoma adenocarcinoma quístico) pueden producir metástasis en una etapa temprana a través de los espacios perineurales grandes de los nervios periféricos hacia el hueso adyacente. La mayoría de tumores de las glándulas epiteliales se tratan con extirpación quirúrgica total de la glándula lagrimal, debido al riesgo de recidiva y de transformación maligna del tumor residual. El pronóstico de los tumores malignos de la glándula lagrimal por lo general es desfavorable.

Metástasis oculares

Las metástasis orbitarias en los adultos son muy poco frecuentes debido a su volumen vascular relativamente pequeño. Las metástasis a los músculos rectos producen estrabismo de inicio en la edad adulta. Estas metástasis a la órbita son más frecuentes en la leucemia infantil que en su forma adulta.

Las metástasis al tracto uveal son frecuentes, sobre todo a partir de tumores primarios de mama y de pulmón. Las lesiones metastásicas suelen crecer con rapidez y alteran la función visual; el desprendimiento de retina seroso es habitual. El tratamiento del tumor maligno de base puede ser eficaz para las lesiones coroides, pero puede aplicarse un tratamiento complementario con radioterapia o terapia fotodinámica para intentar restaurar o conservar la visión.

EFFECTOS OCULARES DE LOS FÁRMACOS SISTÉMICOS

Hay muchos fármacos que pueden causar efectos secundarios oculares (tabla 395-9). Por lo tanto, los pacientes que toman medicamentos sistémicos suelen requerir una vigilancia periódica para identificar la toxicidad ocular.

La causa más frecuente de glaucoma farmacológico son los corticoides tópicos durante más de 4-6 semanas en el 5-6% de la población con predisposición genética. Otros medicamentos causan habitualmente un glaucoma de ángulo estrecho. Las sulfamidas pueden causar glaucoma como reacción idiosincrática en las personas con configuración estrecha o abierta de la cámara anterior. El tratamiento es el mismo que el del glaucoma por otras causas.

La cloroquina y la hidroxicloroquina pueden disminuir la visión del color y causar defectos campimétricos en dosis altas. Se cree que la toxicidad de la cloroquina ocurre después de una dosis acumulada de 300 gramos, mientras que la hidroxicloroquina puede causar síntomas después de mantener dosis de 750 mg/día a largo plazo. Aparece una típica maculopatía en ojo de buey por alteración pigmentaria. Puede haber espirales corneales formadas por pigmento intracelular epitelial. La pérdida de visión por toxicidad retiniana es irreversible y suele progresar incluso al finalizar el tratamiento con hidroxicloroquina. Conviene realizar revisiones anuales periódicas de la retina mediante pruebas de visión cromática, pruebas funcionales maculares y campimetría automatizada.

El etambutol se utiliza con frecuencia para infecciones pulmonares crónicas. La dosis depende del peso corporal. La neuropatía óptica tóxica es infrecuente, pero de incidencia y pronóstico imprevisibles. Es necesario un seguimiento meticuloso con revisiones oftalmológicas estrictas.

Cualquiera de los fármacos antituberculosos de uso común puede causar neuropatía óptica, aunque el etambutol conlleva el mayor riesgo. La respuesta pupilar, la visión del color, la agudeza visual y la campimetría son los parámetros clínicos que se emplean para evaluar la función del nervio óptico.

TABLA 395-9 FÁRMACOS SISTÉMICOS CON EFECTOS OCULARES

FÁRMACO	EFECTO
Cloroquina	Discromatopsia, defectos campimétricos
Hidroxicloroquina	Discromatopsia, defectos campimétricos, maculopatía en ojo de buey
Tioridacina	Visión borrosa
Clorpromacina	Visión borrosa
Digoxina	Visión amarillenta
Etambutol	Neuritis óptica
Amiodarona	Remolinos corneales, retinopatía pigmentaria
Corticoides	Glaucoma, catarata
Tamoxifeno	Maculopatía
Neurolepticos	Nistagmo
Proclorperacina	Crisis oculogiras
Vitamina A	Seudotumor cerebral
5-fluorouracilo	Estenosis canalicular (lagrimeo)
Isotretinoína	Ojo seco grave (efecto a largo plazo)

Grado A Bibliografía de grado A

- Chou R, Dana T, Bougatsos C, et al. Screening for impaired visual acuity in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:915-933.
- Wen D, McAlinden C, Flitcroft I, et al. Postoperative efficacy, predictability, safety, and visual quality of laser corneal refractive surgery: a network meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2017;178:65-78.
- Kempner JH, Altaweel MM, Holbrook JT, et al. Association between long-lasting intravitreal fluocinolone acetonide implant vs systemic anti-inflammatory therapy and visual acuity at 7 years among patients with intermediate, posterior, or panuveitis. *JAMA*. 2017;317:1993-2005.
- Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:1183-1192.
- Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375:932-943.
- Lerner SF, Park KH, Hubatsch DA, et al. Efficacy and tolerability of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed-dose combination for the treatment of primary open-angle glaucoma or ocular hypertension inadequately controlled with beta-blocker monotherapy. *J Ophthalmol*. 2017;2017:1-8.
- Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393:1505-1516.
- Tseng VL, Coleman AL, Chang MY, et al. Aqueous shunts for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD004918.
- Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C, et al. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1389-1397.
- Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:142-149.
- Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, et al. Effect of ranibizumab and aflibercept on best-corrected visual acuity in treat-and-extend for neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137:372-379.
- Aiello LP, Sun W, Das A, et al. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:1722-1733.
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372:1193-1203.
- Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blind, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389:2193-2203.
- Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, et al. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: the SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2072-2087.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

396

NEUROOFTALMOLOGÍA

ROBERT W. BALOH Y JOANNA C. JEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El conocimiento mecanicista de los trastornos de la visión, junto con las alteraciones pupilares y del control oculomotor, está estrechamente vinculado con el diagnóstico de las enfermedades neurológicas.

VISION

Uno de los problemas diagnósticos más difíciles es el de la pérdida de visión que no puede ser explicada por alteraciones oculares evidentes. Para evaluar correctamente a estos pacientes, el médico explorador debe estar familiarizado con la anatomía y fisiología del sistema visual aferente. Las vías visuales aferentes cruzan los principales sistemas sensoriales ascendentes y motores descendentes de los hemisferios cerebrales y en su porción anterior entablan una estrecha relación con las estructuras óseas y vasculares de la base del cerebro. No sorprende por tanto que la localización

de las lesiones en las vías visuales aferentes posee un gran valor en el diagnóstico neurológico.

Anatomía de las vías visuales

La luz que penetra en el globo ocular alcanza los conos y bastones retinianos, que transducen el estímulo en impulsos nerviosos, que se transmiten al cerebro. La distribución de la función visual a lo largo de la retina adopta un patrón de zonas concéntricas cuya sensibilidad aumenta hacia su centro, la fovea, que es una zona compuesta por el agrupamiento de unos 100.000 conos finos, en la que no existen bastones. Las células ganglionares conectadas a estos conos envían sus axones directamente a la zona temporal del disco óptico, donde forman el haz papilomacular. Los axones que se originan en células ganglionares de la retina temporal se curvan por encima y por debajo del haz papilomacular y forman bandas arqueadas densas.

Las arterias que irrigan el nervio óptico y la retina derivan de ramas de la arteria oftálmica. La arteria central de la retina alcanza el globo ocular a lo largo del nervio óptico y atraviesa la zona inferior de la vaina dural alrededor de 1 cm por detrás del ojo para introducirse en el centro del nervio óptico. La arteria llega al fondo del ojo emergiendo por el centro de la cabeza del nervio óptico, para irrigar los dos tercios retinianos internos mediante ramas superiores e inferiores. El sistema ciliar, compuesto por ramas anastomóticas derivadas de las arterias coroideas y ciliares posteriores, irriga la coroides, la cabeza del nervio óptico y las capas retinianas externas, incluidos los fotorreceptores. En alrededor del 10% de la población la mácula está irrigada por la arteria ciliarretiniana, una rama del sistema ciliar. El drenaje venoso de la retina y de la cabeza del nervio óptico se realiza principalmente a través de la vena central de la retina, cuyo trayecto de salida del ojo es paralelo al de entrada de la arteria.

El campo visual hace referencia a lo que «ve» cada ojo (fig. 396-1). La hemirretina nasal izquierda y la hemirretina temporal derecha perciben el lado izquierdo del mundo, y las hemirretinas superiores perciben la mitad inferior del mismo. Posteriores al globo ocular, los nervios ópticos atraviesan el conducto óptico y se reúnen para dar lugar al quiasma óptico. En el quiasma, los nervios de la mitad nasal de cada retina se decusan

y se unen a las fibras de la mitad temporal de la retina contralateral. A partir del quiasma las cintillas ópticas pasan alrededor de los pedúnculos cerebrales para alcanzar el ganglio geniculado lateral. La orientación del campo visual se encuentra rotada 90° en el ganglio geniculado lateral, de modo que las imágenes del campo visual inferior se proyectan en la mitad medial y las del campo visual superior lo hacen en la mitad lateral. La radiación geniculocalcarina se extiende inicialmente en abanico dando lugar a las proyecciones superolateral e inferolateral. La segunda pasa alrededor del ventrículo lateral, y durante un corto trayecto atraviesa el lóbulo temporal (asa de Meyer) antes de dirigirse en dirección posterior para alcanzar la corteza estriada del lóbulo occipital. En el lóbulo occipital, la corteza estriada (área 17) se encuentra a lo largo de las bandas superior e inferior de la cisura calcarina, donde las fibras maculares proyectan en la parte más posterior del polo occipital y las proyecciones retinianas más periféricas lo hacen en áreas más anteriores.

Localización de las lesiones de las vías visuales

La pérdida de visión monocular se debe a la lesión de un ojo o de un nervio óptico. Por el contrario, la pérdida de visión binocular puede deberse a enfermedades localizadas en cualquier parte de las vías visuales, desde las córneas hasta los polos occipitales. Las lesiones que afectan al quiasma óptico producen alteraciones visuales heterónimas (p. ej., la hemianopsia bitemporal ilustrada en la lesión 3 de la figura 396-1). Las alteraciones de las cintillas ópticas son comparativamente raras, pero dan lugar a defectos visuales característicos. Las fibras que transportan información de puntos idénticos de hemicampos homónimos no se reúnen exactamente en la cintilla óptica, de modo que las lesiones que dañan esta estructura producen hemianopsia homónima incongruente. Las lesiones de los núcleos geniculados, las radiaciones ópticas o la corteza visual dan lugar a defectos campimétricos hemianópicos congruentes, que pueden pasar desapercibidos a no ser que la hemianopsia afecte el área macular. La pérdida de visión por una lesión posterior al núcleo geniculado lateral puede diferenciarse de la debida a lesiones anteriores al mismo por: 1) un fondo de ojo de aspecto normal; 2) reacciones pupilares a la luz intactas, y 3) lesiones correspondientes en las técnicas de imagen cerebral.

Exploración del sistema visual aferente

La función visual suele valorarse explorando la «mejor agudeza visual corregida» (cap. 395). Si la agudeza visual no es normal, debe determinarse si se puede mejorar con graduación o al menos si mejora con orificio estenopeico. La referencia normal es el reconocimiento de letras a una distancia ideal de 6 m. Los optotipos para medir la agudeza visual se diseñan con letras de mayor tamaño que las reconocidas normalmente a distancias proporcionalmente mayores. Así, si no se leen letras a 6 m mejor que las percibidas normalmente a 12 m, la visión es de 0,5. Las tarjetas de pequeño tamaño con optotipos que pueden transportarse fácilmente en el maletín del médico permiten la exploración de la agudeza visual a la cabecera del paciente de modo rápido y muy preciso.

Los campos visuales pueden explorarse a la cabecera del paciente mediante confrontación. La valoración aproximada de su integridad puede realizarse incluso en pacientes con nivel reducido de alerta. Los campos deben explorarse en cada ojo por separado, ya que el patrón del defecto campimétrico puede proporcionar información valiosa para localizar la lesión. La valoración rápida de los campos visuales puede realizarse haciendo que el paciente identifique el número de dedos que se le presentan en cada uno de los cuatro cuadrantes del campo visual, a la vez que mantiene la fijación sobre la nariz del explorador.

Causas comunes de pérdida de visión

Ojo

Las causas de pérdida de visión monocular secundarias a lesiones oculares y retinianas a menudo pueden detectarse mediante la exploración oftalmoscópica o midiendo la presión intraocular (cap. 395). La elevación de la presión intraocular en el *glaucoma*, producida por alteraciones en el drenaje del humor acuoso, suele producir una pérdida gradual de visión periférica, visión de «halos» alrededor de las luces, y ocasionalmente, dolor y enrojecimiento del ojo afectado. Los *desgarros retinianos* y el *desprendimiento de retina* producen distorsiones unilaterales de la imagen visual que se perciben como angulaciones repentinas o aparición de curvas en objetos que contienen líneas rectas (metamorfopsia). Las *hemorragias* en el humor vítreo o las infecciones o lesiones inflamatorias retinianas pueden producir escotomas parecidos a los producidos por las enfermedades primarias de la vía visual central.

La pérdida visual binocular secundaria a enfermedades retinianas en pacientes más jóvenes a menudo es debida a *enfermedades heredodegenerativas*. En los pacientes de más edad se debe con frecuencia a enfermedades vasculares, diabetes (cap. 216) y degeneración macular asociada a la edad. En la mayoría de los casos de *degeneración retiniana pigmentaria*, la pérdida visual comienza en la periferia y avanza lentamente hacia el centro. Por el contrario, la *degeneración macular* (v. figs. 395-20 y 395-21) afecta la visión central desde las fases iniciales de la enfermedad. Una variante común en el gen del factor H del complemento (CFH) se asocia con un aumento significativo del riesgo de sufrir degeneración macular asociada a la edad.

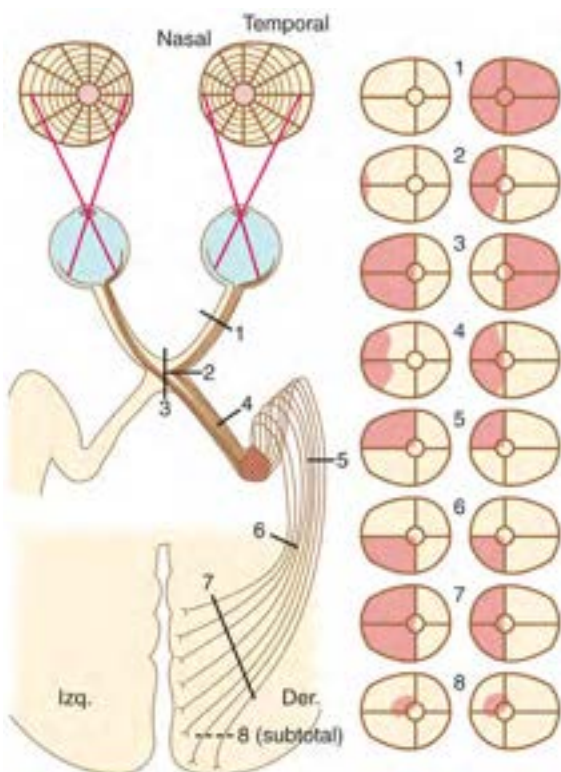


FIGURA 396-1. Campos visuales acompañantes de las lesiones de las vías visuales. 1, nervio óptico: amaurosis unilateral. 2, quiasma óptico lateral: hemianopsia homónima (contralateral) incompleta, muy incongruente. 3, quiasma óptico central: hemianopsia bitemporal. 4, cintilla óptica: hemianopsia homónima completa, incongruente. 5, asa temporal (de Meyer) de la radiación óptica: cuadrantanopsia superior homónima (contralateral) completa o congruente parcial. 6, proyección parietal (superior) de la radiación óptica: cuadrantanopsia inferior homónima completa o congruente parcial. 7, interrupción parietooccipital completa de la radiación óptica: hemianopsia homónima congruente completa con cambio psicofísico del punto foveal, a menudo con respeto de la visión central, denominado «respeto macular». 8, lesión incompleta de la corteza visual: escotomas homónimos congruentes, que suelen afectar de modo agudo al menos la visión central. Der., derecha; Iz., izquierda.

TABLA 396-1 CAUSAS COMUNES DE PÉRDIDA VISUAL MONOCULAR TRANSITORIA

CATEGORÍA (DURACIÓN TÍPICA)	CAUSAS	CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS
Tromboembolia (1-5 min)	Aterosclerosis	Otros signos de enfermedad vascular aterosclerótica, hemiparesia contralateral asociada, angiografía (ateroma carotídeo)
	Cardíaca	Valvulopatía, trombo mural, fibrilación auricular, infarto de miocardio reciente
	Discrasia sanguínea	Pruebas sanguíneas positivas para drepanocitosis, macroglobulinemia, mieloma múltiple, policitemia, etc.
Vasoespasma (5-30 min)	Migraña	Cefalea homolateral, otras auras clásicas, antecedentes familiares
Compresión vascular (pocos segundos)	Aumento de la presión intracraneal Tumor	Precipitada por cambios posturales, maniobra de Valsalva u ondas de presión Asociada con pérdida de visión monocular lentamente progresiva
Vasculitis (1-5 min)	Arteritis de la temporal	Asociada con cefalea, polimialgia reumática, arteria temporal palpable, elevación de la velocidad de sedimentación glomerular

TABLA 396-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LA NEURITIS ÓPTICA Y EL PAPILEDEMA

	NEURITIS ÓPTICA	PAPILEDEMA
Pérdida de visión central-cecocentral	Presente	Ausente
Distribución	Generalmente unilateral	Generalmente bilateral
Dolor con el movimiento ocular	Presente	Ausente
Reflejo fotomotor directo	± Reducido	Intacto
TC y RM cefálicas	Placas en la sustancia blanca	Tumor, obstrucción venosa, etc.
Respuestas visuales evocadas	Anormales	Normales
Presión de la punción lumbar	Normal	Elevada

RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

todo de tiamina) (cap. 388). En los pacientes más jóvenes y en los que carecen de antecedentes claros de exposición tóxica, las lesiones desmielinizantes predominan claramente. Los síntomas consisten en el comienzo agudo o subagudo de visión borrosa, que puede progresar rápidamente a la ceguera en horas o días. Puede existir dolor periocular, sobre todo con los movimientos oculares. La *neuropatía óptica de Leber*, producida por una mutación del ADN mitocondrial, suele comenzar de modo indoloro y central en un ojo, con afectación del otro ojo semanas o meses después. La terapia génica puede mejorar la sensibilidad retiniana, aunque modestamente, pero solo durante alrededor de 3 años.⁷

El *papiledema* es el edema del disco óptico secundario a la elevación de la presión intracraneal (tabla 396-2). La visión es normal, excepto en una de las siguientes dos circunstancias: 1) episodios transitorios agudos de amaurosis que duran unos pocos segundos y pueden ser atribuidos a elevaciones agudas de la presión intracraneal (ondas meseta), y 2) pérdida progresiva de visión periférica en el papiledema grave de larga evolución, producida por la compresión de la cabeza del nervio óptico. La hipertensión intracraneal idiopática (cap. 180) se observa con frecuencia en mujeres con sobrepeso en edad fértil. La tomografía de coherencia óptica puede ayudar a establecer el diagnóstico y a diferenciar el papiledema de otras anomalías de la papila óptica.⁸ La pérdida de visión binocular subaguda o crónica secundaria a enfermedades del nervio óptico puede deberse a causas nutricionales y tóxicas o a *atrofia óptica hereditaria*. La pérdida visual es indolora y afecta principalmente a la visión central; en la exploración oftalmoscópica se observa atrofia óptica.

Quiasma y cintilla óptica

Los pacientes con lesiones quiasmáticas o de la cintilla óptica a menudo no son conscientes de la alteración visual hasta que el déficit afecta la visión central de uno o ambos ojos. Las neoplasias intrínsecas o extrínsecas y los aneurismas arteriales paraquiasmáticos son las principales lesiones en esta localización. Los gliomas que se originan en el quiasma o la cintilla óptica son raros en adultos. El quiasma o la cintilla óptica pueden verse comprimidos por lesiones extrínsecas, como *adenomas hipofisarios* (cap. 211), *disgerminomas*, *craneofaringiomas*, *meningiomas* (cap. 180) y *aneurismas* de gran tamaño de la arteria carótida o la arteria basilar (cap. 380). El diagnóstico se basa en el hallazgo de las alteraciones campimétricas características (hemianopsia bitemporal en las lesiones quiasmáticas y hemianopsia homónima incongruente para las lesiones de la cintilla óptica) y la identificación de las lesiones mediante TC o RM. La apoplejía hipofisaria secundaria a una hemorragia intraglandular aguda (cap. 211) puede producir pérdida visual aguda; en la mayoría de estos casos está indicado realizar con rapidez una intervención neuroquirúrgica, bajo cobertura corticoidea.

Radiaciones visuales y corteza occipital

Las lesiones que afectan a las vías visuales posteriores al núcleo geniculado se deben con mayor frecuencia a *alteraciones vasculares*, *traumatismos*, *neoplasias*, o más raramente *trastornos degenerativos* o *inflamatorios* que afectan a la sustancia blanca cerebral. Su localización puede deducirse por los defectos campimétricos resultantes. La enfermedad vascular del lóbulo occipital es la causa más frecuente de defectos campimétricos homónimos en la población de mediana edad y ancianos. El *síndrome de Anton* consiste en la pérdida de visión de origen cerebral con negación del defecto visual. Los pacientes afectados no solo niegan el hecho de que están ciegos, sino que también se inventan detalles de su entorno visual a partir de la memoria. El síndrome de Anton se debe a lesiones bilaterales que afectan a los lóbulos parietooccipitales o aparece en el contexto de una encefalopatía metabólica. El *síndrome de leucoencefalopatía posterior* es un trastorno reversible, caracterizado por cefalea, crisis comiciales y pérdida visual de origen cortical, y asociado con una elevación aguda de presión arterial, como puede observarse en la eclampsia y con tratamientos inmunodepresores postrasplante.

Nervio óptico

La pérdida de visión monocular aguda o subaguda (tabla 396-1) como resultado de trastornos del nervio óptico se produce con más frecuencia por enfermedades desmielinizantes, obstrucción vascular, neoplasias o neuropatías ópticas hereditarias.^{1,2} La enfermedad desmielinizante de la cabeza del nervio óptico (*neuritis* o *papilitis óptica*) produce edema del disco óptico junto con pérdida de visión central solamente en el ojo afectado; en ocasiones pueden detectarse escotomas desapercibidos subjetivamente en el otro ojo. La desmielinización del nervio óptico posterior al punto de salida de la vena retiniana (*neuritis retrobulbar*) inicialmente cursa con un disco óptico de aspecto normal, pero con un escotoma central o paracentral. En las enfermedades desmielinizantes crónicas, el disco óptico se vuelve pálido y atrófico.

La neuritis óptica puede ser un síndrome aislado o la manifestación de una enfermedad sistémica.³ La evolución clínica y la respuesta terapéutica de la neuritis óptica dependen del mecanismo inflamatorio subyacente. En más del 50% de los pacientes diagnosticados inicialmente de neuritis óptica aparecen con el tiempo síntomas y signos típicos de esclerosis múltiple (cap. 383). La neuritis óptica causada por esclerosis múltiple no responde a los corticoides,⁴ pero la esclerosis múltiple subyacente debe tratarse sin demora.⁴ Hay indicios de que la fenitoína puede ser neuroprotectora en los pacientes con neuritis óptica aguda si se usa en dosis de 4-6 mg/kg/día.⁵ La neuritis óptica relacionada con lupus eritematoso sistémico (cap. 250),⁵ vasculitis (cap. 254) o sarcoidosis (cap. 89) puede responder a los corticoides.

La neuritis óptica con una mielitis transversa asociada es el signo clínico patognomónico de la neuromielitis óptica,⁶ que es una enfermedad desmielinizante grave que suele confundirse a menudo con una esclerosis múltiple, aunque en la actualidad se sabe que la causa es la presencia de autoanticuerpos anti-acuaporina 4. Las opciones terapéuticas recomendadas son rituximab (1 g i.v. cada 2 semanas) o azatioprina (3 mg/kg/día p.o.). Las dosis deben ajustarse según la respuesta y la inmunodepresión.

La oclusión arterial intraocular puede producir pérdida visual central o un defecto campimétrico altitudinal (*neuropatía óptica isquémica*). La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica se origina por lesión de los vasos pequeños que nutren la porción anterior del nervio óptico. Las enfermedades generales que se asocian más habitualmente son la hipertensión arterial (presente en el 50% de los pacientes) y la diabetes mellitus (presente en el 25%). La neuropatía óptica isquémica arterítica casi siempre se debe a arteritis de células gigantes (caps. 69 y 255), y debe tenerse en cuenta en todo paciente mayor de 50 años. Los corticoides orales son la base del tratamiento de la arteritis de células gigantes, mientras que no son útiles en la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.⁷

Los tumores (cap. 180) que invaden el nervio óptico o las lesiones ocupantes de espacio que le comprimen en cualquier parte entre la órbita y el quiasma producen una disminución gradual de la visión central o un defecto sectorial del campo visual periférico. En la evolución de estas lesiones crónicas, el nervio óptico afectado se vuelve visiblemente atrófico.

La pérdida aguda de visión binocular por afectación bilateral del nervio óptico está causada con más frecuencia por una enfermedad desmielinizante o por factores tóxicos (alcohol, tabaco, isoniácida) o nutricionales (deficiencia de vitamina B, sobre

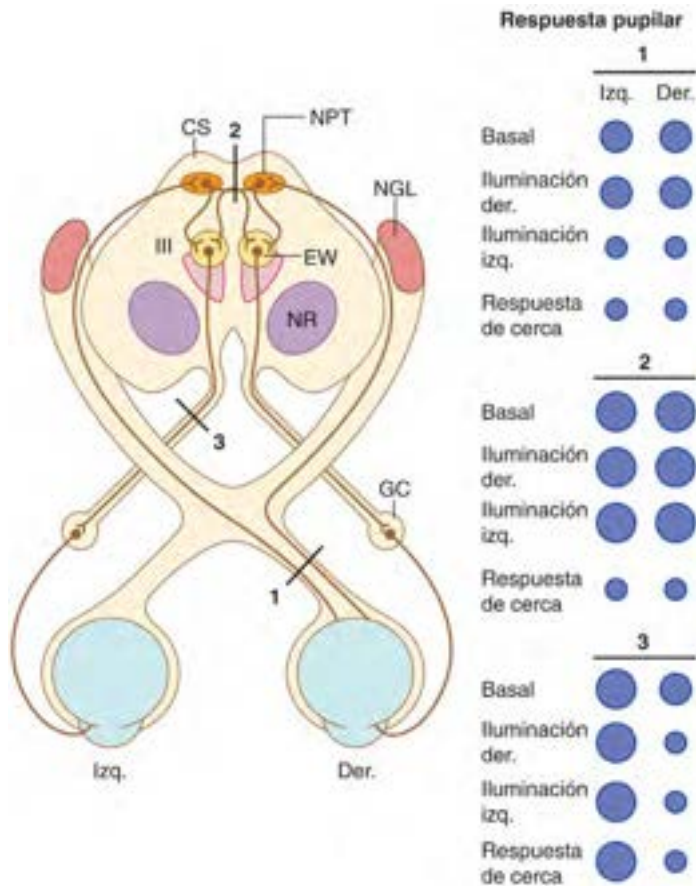


FIGURA 396-2. Respuestas pupilares asociadas con lesiones del nervio óptico (1), la zona pretectal (2) y el nervio oculomotor (3). La exploración basal se obtiene con la fijación sobre un objeto distante y la respuesta de cerca se explora con un objeto delante de la nariz. CS, colículo superior; Der., derecha; EW, núcleo de Edinger-Westphal; GC, ganglio ciliar; Izq., izquierda; NGL, núcleo geniculado lateral; NPT, núcleo pretectal; NR, núcleo rojo.

CONTROL PUPILAR

Los neuromecanismos que controlan el tamaño y la reactividad pupilares son complejos, aunque pueden evaluarse mediante pruebas clínicas sencillas. El diámetro de la pupila está determinado por las acciones antagonistas del músculo esfínter del iris y, con un papel menos relevante, del músculo dilatador del iris. Si el esfínter del iris se encuentra roto o seccionado, no se contraerá en un cuadrante, aunque siga funcionando en el resto no lesionado. Por tanto, la respuesta pupilar puede explorarse incluso en casos en los que el iris presente lesiones significativas.

Anatomía y localización de las lesiones en las vías pupilares

El tamaño de la pupila depende del balance tónico entre la inervación simpática y parasimpática de los músculos del iris. La estimulación simpática dilata la pupila, mientras que la parasimpática la contrae. En el estado de reposo normal, la luz que penetra en el ojo es el principal estímulo que controla el tamaño pupilar (fig. 396-2). La luz activa los conos y bastones retinianos, de modo que la sensibilidad máxima corresponde al área macular. Las fibras del nervio óptico siguen las vías visuales cruzadas y no cruzadas hasta la porción preganglionada de las cintillas ópticas, donde las fibras receptoras de la luz se separan hacia el núcleo pretectal situado en la unión entre el mesencéfalo y el diencefalo. Las interneuronas se proyectan desde este núcleo al núcleo de Edinger-Westphal, situado a cada lado y superior al complejo nuclear mesencefálico del tercer par craneal. Desde este punto, los pares de fibras eferentes parasimpáticas abandonan el mesencéfalo en el seno del tercer par craneal, atraviesan el espacio interpeduncular a través del ligamento petroclinoideo y bordean el tentorio, atraviesan el seno cavernoso y acceden a la órbita a través de la hendidura orbitaria superior. En la órbita, las fibras eferentes parasimpáticas hacen sinapsis en el ganglio ciliar, y a través de los nervios ciliares acceden al ojo para inervar los músculos pupilares.

El principal control simpático pupilar se origina en el hipotálamo ventral lateral (neurona de primer orden), desde donde parten fibras que descienden homolateralmente a través del techo del tronco del encéfalo y de ahí hasta la médula cervical, donde hacen sinapsis con neuronas preganglionares en la columna intermedia lateral de los tres primeros segmentos torácicos. Las fibras preganglionares (neuronas de segundo orden) salen junto a las raíces ventrales de los segmentos C8, T1 y T2 y ascienden por el cuello hasta hacer sinapsis en el ganglio cervical superior adyacente a la base del cráneo. Las



FIGURA 396-3. Pupila tónica de Adie en el ojo derecho de una mujer joven. La pupila afectada es «tónica», es decir, responde lentamente a la luz y a la acomodación y parece arreactiva si se explora con rapidez. La localización de la lesión suele ser desconocida, pero es un trastorno benigno. Puede existir arreflexia asociada. (Tomado de CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

fibras pupilares posganglionares (neuronas de tercer orden) acompañan a la arteria carótida interna a través del cráneo y la abandonan para seguir la rama oftálmica del nervio trigémino hasta alcanzar el músculo dilatador de la pupila.

Exploración pupilar

La respuesta pupilar a la luz debe explorarse en una habitación iluminada con una luz tenue, en la que las pupilas se encuentren dilatadas de modo natural. En primer lugar, se debe evaluar el tamaño y la simetría de las pupilas, iluminando la cara del paciente desde abajo con una luz débil y observando ambas pupilas simultáneamente con la iluminación indirecta. Para explorar la reactividad a la luz, se pide al paciente que fije la mirada en un objeto lejano (para conseguir que la constricción secundaria a la convergencia sea mínima), y se ilumina de modo alterno cada pupila con una fuente de luz intensa. Si una pupila reacciona débilmente a la iluminación directa, se debe explorar su reacción cuando se ilumina el ojo contralateral (respuesta consensual). En las pupilas que reaccionan mal a la luz se debe explorar la respuesta a la acomodación, pidiendo al paciente que fije la mirada en un objeto lejano y a continuación que mire con rapidez a un objeto situado enfrente de su nariz. La pupila con *disociación luz-cerca* no reacciona a la luz, pero sí presenta constricción cuando se acomoda para fijar el objeto próximo.

Causas comunes de alteraciones pupilares

En la dilatación pupilar benigna, o *anisocoria fisiológica*, existe una diferencia en el tamaño de ambas pupilas mantenida a lo largo del tiempo, pero los reflejos pupilares son normales. La disparidad se mantiene constante durante las respuestas de contracción o dilatación pupilar. Las lesiones que comprimen o lesionan la región pretectal interrumpen las aferencias bilaterales del reflejo fotomotor, dando lugar a pupilas en midriasis fija, que no responden a la luz (p. ej., lesión 2; v. fig. 396-2). La constricción pupilar de la respuesta de acomodación se conserva hasta etapas avanzadas. Los tumores de la glándula pineal (p. ej., disgerminomas) y los *infartos localizados* son las lesiones más frecuentes en esta localización. La *pupila tónica de Adie* (fig. 396-3) es una pupila de tamaño mediano o grande (3-6 mm) que responde poco o nada a la luz, presenta una respuesta lenta a la acomodación y sufre miosis tras la instilación de pilocarpina diluida (0,125%) (fig. 396-4). El trastorno suele afectar a un ojo (ocasionalmente ambos), es más frecuente en mujeres de 25-45 años y es benigno. La etiología más probable es la desnervación de los músculos pupilares tras una infección viral. La presencia inexplicable de una midriasis uni- o bilateral como hallazgo aislado puede deberse a la *instilación accidental o intencionada de un colirio midriático*. La escopolamina transdérmica es una causa frecuente. Si la anamnesis no está clara, el diagnóstico se establece observando que tras la instilación de pilocarpina (1%) no se logra una miosis con rapidez. La interrupción del tercer par craneal en su salida del mesencéfalo ventral o a lo largo de la porción proximal de su trayecto produce una pupila dilatada de 6-7 mm de diámetro. Las causas importantes de compresión del tercer par craneal en esta región son los *aneurismas* (cap. 380), las *neoplasias* (cap. 180) y la *herniación cerebral* (cap. 180) como resultado del aumento de la presión intracraneal. En casi todos los casos, la alteración pupilar se asocia con otros signos de afectación del tercer par craneal (v. más adelante).⁹

La parálisis simpática ocular con ptosis, anhidrosis y miosis (síndrome de Horner; fig. 396-5) puede deberse a lesiones en cualquier parte de la vía de la inervación simpática ocular (tabla 396-3). El diagnóstico puede realizarse en ocasiones identificando signos asociados de patologías del tronco del encéfalo o en el cuello a lo largo de la arteria carótida. Las *pupilas de Argyll Robertson* son pupilas mióticas (1-2 mm), asimétricas, irregulares, fijas a la luz y con una respuesta mínima a la acomodación. Su etiología principal es la neurosífilis terciaria (cap. 303).

CONTROL OCULOMOTOR

Los movimientos oculares anómalos pueden deberse a alteraciones en distintos niveles. Los movimientos oculares desconjugados se deben a lesiones en los músculos oculares individuales, las uniones neuromusculares, los nervios oculomotores y sus tres pares de núcleos en el tronco del encéfalo, así como el fascículo longitudinal medial (FLM)

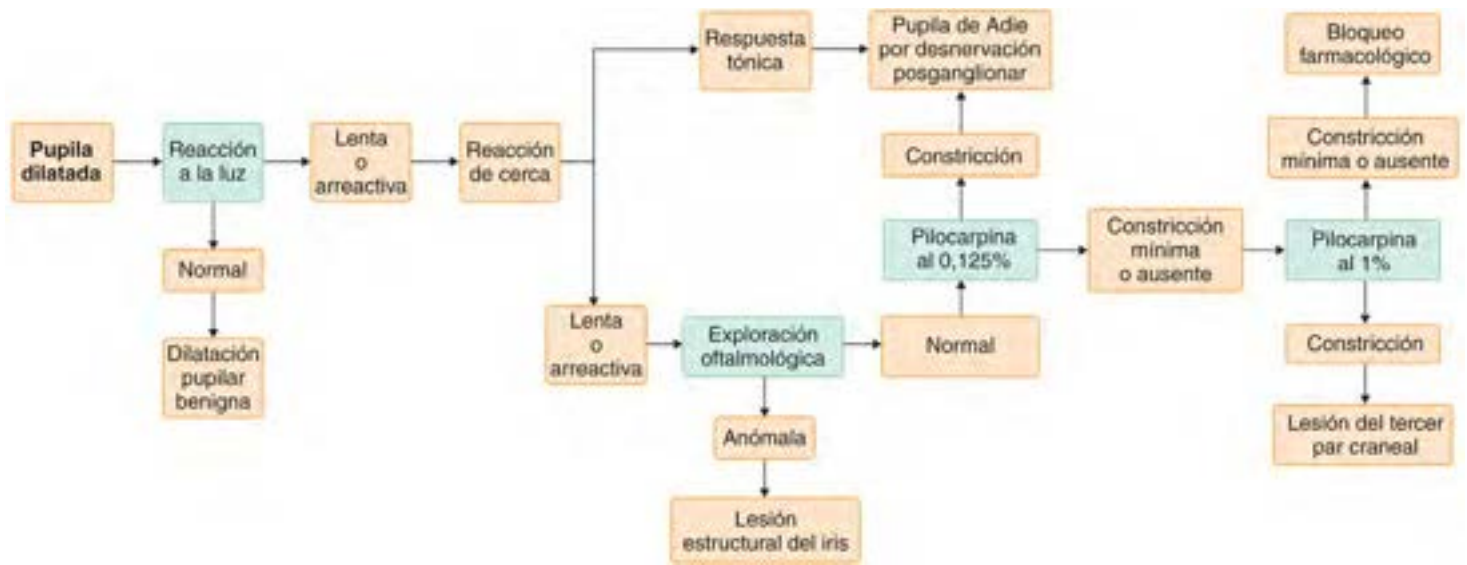


FIGURA 396-4. Uso de la pilocarpina en la diferenciación de las distintas etiologías de una pupila dilatada.



FIGURA 396-5. Síndrome de Horner. Obsérvese la ptosis característica del ojo izquierdo asociada con constricción pupilar (miosis). Este paciente padecía siringomielia, pero el síndrome de Horner puede deberse a múltiples etiologías. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

TABLA 396-3 CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME DE HORNER SEGÚN LAS DIFERENTES LOCALIZACIONES DE LAS LESIONES CAUSANTES

LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	NEURONA AFECTADA	TIPO DE LESIÓN	SÍNTOMAS Y SIGNOS ASOCIADOS
Tronco del encéfalo lateral	1.º orden	Infarto, glioma	Vértigo, nistagmo, desequilibrio, entumecimiento, debilidad
Vértice pulmonar	2.º orden	Cáncer de pulmón, traumatismo	A menudo ninguno
Cuello	3.º orden	Diseccción carotídea o inflamación	Dolor, pérdida de visión monocular, hemiparesia

internuclear, que coordina los ojos para realizar los movimientos horizontales. Las lesiones supranucleares suelen producir alteraciones de la mirada conjugada (parálisis de la mirada).

Anatomía y localización de las lesiones en las vías oculomotoras

Vías nucleares e internucleares

El nervio *abducens* (sexto par craneal) inerva al músculo recto lateral. La afectación selectiva del nervio *abducens* en cualquier parte de su trayecto produce un déficit aislado de abducción del ojo afectado. La destrucción del núcleo *abducens* en el tronco del encéfalo da lugar a una parálisis de la mirada conjugada (homolateral), porque además de las neuronas oculomotoras, el núcleo contiene interneuronas destinadas al núcleo del recto medial contralateral. El nervio troclear (cuarto par craneal) inerva al músculo

oblicuo superior contralateral, que se encarga de la aducción e infraducción del ojo. Los pacientes con déficit del músculo oblicuo superior sufren un incremento de la diplopía cuando giran la cabeza hacia el lado del músculo defectuoso y a menudo inclinan la cabeza en la dirección opuesta. En la posición de reposo existe una leve desviación superior del ojo afectado, y la infraducción se ve reducida cuando el ojo afectado se encuentra en aducción. Los pacientes típicamente refieren diplopía con la lectura o al bajar escaleras. El nervio oculomotor (tercer par craneal) inerva los restantes músculos oculares. La afectación mesencefálica del núcleo del tercer par craneal siempre produce al menos cierto déficit oculomotor bilateral; la división del recto superior del complejo nuclear inerva al músculo recto superior contralateral (todas las otras divisiones inervan músculos homolaterales). La parálisis periférica del tercer par craneal puede deberse a patologías que le lesionen en cualquier parte de su trayecto, desde el mesencéfalo ventral hasta su entrada en la órbita a través de la hendidura orbitaria superior. La parálisis completa del tercer par craneal se acompaña de una pupila muy dilatada, ptosis grave y un ojo en abducción, mantenido en esta posición por la contracción no contrarrestada del músculo recto lateral. En estos casos, la acción del nervio troclear se manifiesta por la intorsión del ojo cuando el paciente intenta mirar hacia abajo.

El FLM interconecta el núcleo del nervio *abducens* en la protuberancia con el complejo nuclear oculomotor contralateral mesencefálico. Termina en dirección cefálica en el núcleo intersticial, en el mesencéfalo rostral y sigue un trayecto en dirección inferior que llega hasta la región cervicodorsal de la médula espinal (control de la coordinación óculo-nucal). Las lesiones que afectan al FLM producen de modo característico oftalmoplejía internuclear, un cuadro en el que los ojos se encuentran conjugados en la posición primaria, pero desconjugados en la mirada lateral. En la oftalmoplejía internuclear completa, en la mirada lateral hacia el lado contrario a la lesión, el ojo contralateral abduce y presenta nistagmo, mientras que el ojo homolateral aduce y no se mueve en dirección nasal debido a que los impulsos ascendentes no alcanzan la división del recto medial del núcleo del tercer par craneal. La aducción durante la convergencia suele encontrarse relativamente conservada.

Vías supranucleares

Las vías que descienden desde los campos oculares frontales en el lóbulo frontal a través del colículo superior hacia la región contralateral del tronco del encéfalo regulan los movimientos oculares voluntarios rápidos (*sacadas*) (e-tabla 396-1).¹⁰ Las vías que descienden desde las regiones frontal y parietooccipital al tronco del encéfalo homolateral controlan los movimientos de seguimiento visual lentos (seguimiento lento, estímulo foveal; optocinético, estímulo de campo visual completo). Para el reflejo vestibuloocular, las neuronas aferentes primarias del oído interno hacen sinapsis con neuronas en los núcleos vestibulares, que a su vez hacen sinapsis con las neuronas oculomotoras apropiadas para producir movimientos oculares compensadores. El centro de *convergencia* se localiza en el mesencéfalo rostral-dorsal, próximo al centro de la mirada vertical.

Exploración de los movimientos oculares

La fijación y el mantenimiento de la mirada se exploran pidiendo al paciente que mire al centro, a la derecha, a la izquierda, hacia arriba y hacia abajo. Cada posición debe mantenerse fija y el explorador debe documentar detalladamente los movimientos oculares anormales o desconjugados. Cada sistema de control oculomotor supranuclear debe explorarse por separado. Las *sacadas* se exploran haciendo que el paciente fije

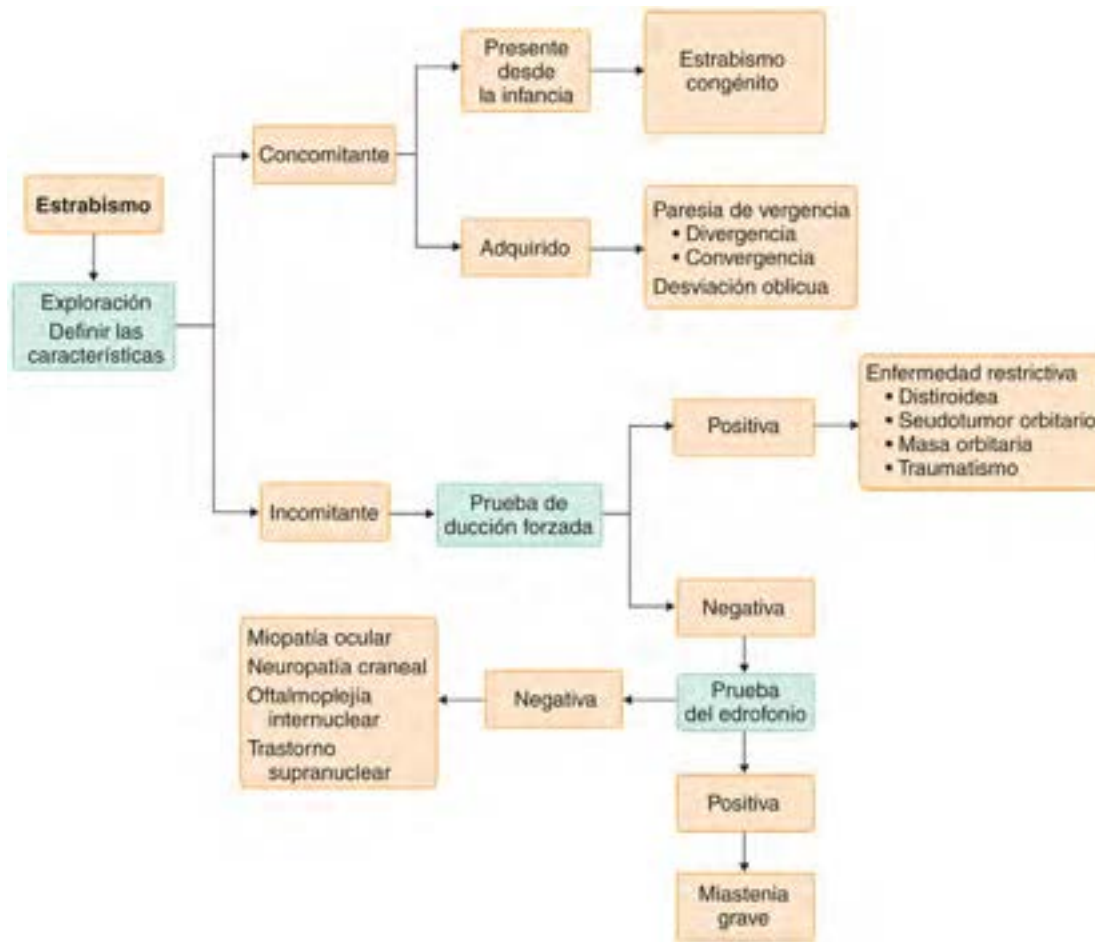


FIGURA 396-6. Pruebas diagnósticas que facilitan la diferenciación de las causas frecuentes de estrabismo.

alternativamente en dos objetos, como son el dedo y la nariz del explorador, anotándose la precisión y la velocidad del movimiento. El *seguimiento lento* se explora moviendo lentamente un objeto de un lado a otro y de arriba abajo, a la vez que se observa la capacidad del paciente para producir movimientos de seguimiento suaves. Si la velocidad del objeto es baja, los individuos sanos deben ser capaces de seguirlo sin precisar sacadas de refijación. El *reflejo vestibuloocular* se explora mediante la prueba del impulso cefálico (cap. 400). La *convergencia* se explora pidiendo al paciente que siga un objeto que se desplaza de lejos a cerca. El grado de convergencia depende hasta cierto punto de la colaboración del paciente. Un signo de que el paciente está intentando realizar un movimiento de convergencia es la miosis pupilar simultánea.

Causas comunes de alteraciones del control oculomotor

Estrabismo (falta de alineación ocular)

El estrabismo concomitante (el que se mantiene constante en todas las direcciones de mirada) presente desde la infancia suele tratarse de un *trastorno congénito* benigno. El estrabismo congénito latente puede manifestarse en la vida adulta asociado con enfermedades sistémicas. La desviación oblicua adquirida (desplazamiento vertical de los ejes oculares) indica una lesión en las vías otolíticas-oculares (generalmente en el tronco del encéfalo). El estrabismo incomitante puede deberse a enfermedades restrictivas orbitarias o a alteraciones de la función muscular o del nervio oculomotor. La presencia de restricciones mecánicas se confirma mediante la prueba de ducción forzada (fig. 396-6). (Tras la instilación de anestesia tópica, el oftalmólogo sujeta la inserción muscular con unas pinzas con dientes romos. La incapacidad para desviar el ojo por completo en la dirección de la tracción implica la existencia de restricción.) Las causas comunes de *enfermedad restrictiva orbitaria* son la oftalmopatía distiroidea (cap. 213), el pseudotumor orbitario, los traumatismos y las masas orbitarias (cap. 395). El estrabismo variable que aumenta con la fatiga sugiere la existencia de *miastenia grave* (cap. 394). La prueba de edrofonio generalmente puede confirmar el diagnóstico (v. fig. 396-6). Si se han excluido tanto la enfermedad restrictiva como la miastenia grave (cap. 394), la mayoría de los casos de estrabismo incomitante se deben a patologías que afectan a los núcleos oculomotores, sus fascículos o a los mismos pares craneales. Las causas frecuentes de *parálisis aislada del tercer par craneal* en un adulto son los aneurismas (cap. 380), la enfermedad oclusiva de vasos de pequeño calibre (como la diabetes mellitus [cap. 216]), los traumatismos (cap. 371) y las neoplasias. Por lo general, las lesiones del tercer par craneal secundarias a enfermedades vasculares respetan la pupila. Las enfermedades



FIGURA 396-7. La oftalmoplejía internuclear puede ser una manifestación inicial de la afectación del tronco del encéfalo por la esclerosis múltiple. En la mirada lateral derecha, la aducción del ojo izquierdo es incompleta. En la exploración de la convergencia, la motilidad ocular era normal. La lesión se localiza en el fascículo longitudinal medial izquierdo, entre el núcleo en la protuberancia y el núcleo del tercer nervio craneal del lado opuesto. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

vasculares y los traumatismos son con mucho las causas más frecuentes de *parálisis aislada del nervio troclear*. El nervio *abducens* es especialmente vulnerable a la afectación aislada de origen traumático debido a la gran longitud de su trayecto tras abandonar el tronco del encéfalo. Las lesiones que producen una elevación de la presión intracraneal (cap. 180) pueden producir una disfunción del nervio *abducens* con independencia de su localización y dan lugar a un «falso signo localizador». Otras causas comunes de *parálisis aislada del sexto par craneal* son la enfermedad vascular (cap. 379), los traumatismos (cap. 371) y las neoplasias. La oftalmoplejía externa progresiva, con ptosis bilateral y reducción generalizada de la motilidad ocular que empeoran progresivamente, es una manifestación de una miopatía mitocondrial.^{11,12}

Oftalmoplejía internuclear

La oftalmoplejía internuclear (fig. 396-7) puede ser uni- o bilateral, parcial o completa, en función de la localización de la lesión y el grado del daño del FLM. Las *enfermedades desmielinizantes* y las *lesiones vasculares* de vasos de pequeño calibre son las etiologías más

frecuentes de la oftalmoplejía internuclear unilateral no acompañada de otras parálisis oculares o de signos troncoencefálicos. La miastenia grave (cap. 394) puede producir una oftalmoparesia similar a la oftalmoplejía internuclear como resultado de la mayor afectación del recto medial respecto al recto lateral. Las enfermedades desmielinizantes (cap. 383) son la causa más frecuente de oftalmoplejía internuclear bilateral.

Trastornos de la mirada conjugada

Las lesiones agudas que afectan un campo ocular frontal (p. ej., hemorragia o infarto [caps. 379 y 380]) producen una incapacidad transitoria para dirigir los ojos contralateralmente. Los movimientos oculares verticales no se afectan por las lesiones unilaterales. La lesión bilateral de los campos oculares frontales o de sus vías descendentes puede producir una incapacidad para mover los ojos de modo voluntario (horizontal o verticalmente) a pesar de conservarse los movimientos oculares reflejos, un trastorno denominado *apraxia oculomotora*. Las lesiones que afectan el centro de la mirada horizontal en la protuberancia producen una parálisis homolateral de la mirada conjugada y desviación ocular tónica de los ojos hacia el lado contralateral (cap. 395). Las lesiones de la región pretectal afectan selectivamente la mirada vertical. El centro de la mirada vertical superior se encuentra ligeramente rostral y dorsal al centro de la mirada vertical inferior. Los pacientes con *síndrome mesencefálico dorsal* (síndrome de Parinaud) presentan paresia conjugada de la mirada superior. Cuando intentan realizar sacadas superiores, aparece un nistagmo de retracción-convergencia. Como se ha expuesto con anterioridad, los trastornos de la convergencia y la disociación luz-cerca de los reflejos pupilares también forman parte del síndrome. Las causas más frecuentes del síndrome mesencefálico dorsal son los tumores de la glándula pineal (cap. 210; disgerminomas), la hidrocefalia (cap. 180) y los infartos localizados.

Nistagmo

El *nistagmo espontáneo* puede ser congénito o adquirido. El *nistagmo congénito* posee típicamente una frecuencia elevada y un ritmo variable (generalmente pendular) y depende mucho de la fijación. Por lo general presenta un patrón horizontal en todas las posiciones de la mirada. La presencia durante toda la vida y la falta de otros síntomas confirma el diagnóstico. El nistagmo espontáneo debido a lesiones *vestibulares periféricas* (es decir, en el laberinto o en el nervio vestibular) presenta por lo general una combinación de componentes horizontales y torsionales (tabla 396-4). El nistagmo desaparece pocos días después de la lesión aguda. El nistagmo espontáneo persistente adquirido indica la existencia de una lesión en el tronco del encéfalo o el cerebelo. El de origen cerebeloso a menudo es vertical, horizontal o torsional puro. El *nistagmo vertical hacia abajo espontáneo* suele observarse en las lesiones del cerebelo o de la unión cervicomedular (p. ej., malformación de Arnold-Chiari [cap. 389]).

El *nistagmo evocado por la mirada* se presenta siempre en la dirección de la mirada y suele ser independiente de la fijación. Suele deberse a la ingesta de *fármacos* como fenobarbital, fenitoína, diazepam (cap. 102) o alcohol. También puede presentarse en pacientes con diversas enfermedades, como miastenia grave (cap. 394), esclerosis múltiple (cap. 383) y atrofia cerebelosa. El nistagmo horizontal asimétrico evocado por la mirada se debe a lesiones estructurales del cerebelo o del tronco del encéfalo (en especial del ángulo pontocerebeloso), encontrándose la lesión generalmente en el lado del nistagmo de mayor amplitud (nistagmo de Brun). El *nistagmo de rebote* es un tipo de nistagmo evocado por la mirada que desaparece o cambia de dirección si se mantiene la posición de la mirada excéntrica. Cuando los ojos vuelven a la posición primaria, el nistagmo acompaña en la dirección de la sacada de retorno. El nistagmo de rebote aparece en los pacientes con atrofia cerebelosa y lesiones estructurales focales cerebelosas; se considera que es la única variedad de nistagmo específica de las lesiones del cerebelo. El *nistagmo desconjugado evocado por la mirada* se debe con mayor frecuencia a lesiones del FLM

(v. anteriormente), pero también se puede producir con lesiones del tronco del encéfalo que afecten a los núcleos oculomotores. El nistagmo posicional se analiza en el capítulo 400.

Otras oscilaciones oculares

Las *sacudidas oculares (bobbing)* consisten en movimientos oculares conjugados rápidos, hacia abajo, seguidos de un regreso lento a la posición primaria. El fenómeno acompaña a los desplazamientos o las lesiones graves de la protuberancia, o, con menos frecuencia, a la depresión metabólica del sistema nervioso central. El *mioclonio (mioclonía) ocular* consiste en oscilaciones pendulares continuas, rítmicas, con mayor frecuencia verticales, a un ritmo de 1-3 oscilaciones por segundo; a menudo acompaña al mioclonio palatino y posee una patogenia parecida. Las *sacadas en ondas cuadradas* y el *aleteo (flutter) ocular* consisten en oscilaciones horizontales intermitentes, cortas (sacadas seguidas), a partir de la posición primaria de la mirada. Estos tipos de oscilaciones oculares suelen observarse con mayor frecuencia en las enfermedades cerebelosas, pero también pueden acompañar a trastornos más difusos del sistema nervioso central. El *opsoclono (opso-clonía)* consiste en movimientos sacádicos oculares, repetitivos, conjugados, caóticos y rápidos (ojos bailarines). El opsoclono acompaña a los trastornos cerebelosos; las variedades más caóticas se asocian con encefalitis del tronco del encéfalo o a los efectos remotos de neoplasias sistémicas, especialmente al neuroblastoma en los niños. La *disimetría ocular* hace referencia a los movimientos de sacadas oculares de amplitud defectuosa, ya sea por exceso o por defecto, seguidos a menudo por múltiples intentos de refijación. Traduce la existencia de disfunción cerebelosa.



Bibliografía de grado A

- Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD001430.
- Raftopoulos R, Hickman SJ, Toosy A, et al. Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:259-269.
- Saxena R, Singh D, Sharma M, et al. Steroids versus no steroids in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a randomized controlled trial. *Ophthalmology.* 2018;125:1623-1627.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

397

ENFERMEDADES DE LA BOCA Y LAS GLÁNDULAS SALIVALES

TROY E. DANIELS Y RICHARD C. JORDAN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Las lesiones primarias que afectan la mucosa bucal, las encías, los dientes, las mandíbulas y las glándulas salivales mayores o menores son más de 200. Además, las enfermedades sistémicas o el uso de fármacos pueden producir secundariamente alteraciones de la mucosa bucal o de las glándulas salivales. Las enfermedades más frecuentes o graves pueden detectarse durante la exploración física.¹

ENFERMEDADES DE LA MUCOSA BUCAL Ulceraciones agudas

Las ulceraciones dolorosas de corta duración pueden deberse a traumatismos mecánicos, mecanismos inmunológicos e infecciones virales o bacterianas (tabla 397-1). Al poco tiempo de su aparición, las úlceras de la mucosa bucal se cubren por una pseudomembrana blanquecina o grisácea, equivalente a las costras que aparecen sobre la epidermis seca. Las úlceras cubiertas por pseudomembranas se diferencian de las lesiones hiperqueratóticas blanquecinas por características clínicas tales como el dolor, la superficie plana y la periferia eritematosa. Las úlceras traumáticas suelen localizarse en la lengua o en la superficie interna de las mejillas o los labios, normalmente se encuentran próximas a las superficies de masticación de los dientes.

ESTOMATITIS AFTOSA (AFTAS ORALES)

Estas úlceras recidivantes, idiopáticas, que afectan al 20% de la población, pueden presentarse en cualquier mucosa no queratinizada: la mucosa bucal, la superficie ventral

TABLA 396-4 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIADORAS PRINCIPALES DE LOS TIPOS CENTRAL Y PERIFÉRICO DEL NISTAGMO POSICIONAL Y EL NISTAGMO ESPONTÁNEO

TIPO DE NISTAGMO	PERIFÉRICO (ÓRGANO TERMINAL Y NERVIOS)	CENTRAL (TRONCO DEL ENCÉFALO Y CEREBELO)
Espontáneo	Unidireccional, fase rápida en dirección contraria a la lesión, asocia componente torsional y horizontal, inhibido con la fijación	Bidireccional o unidireccional; a menudo horizontal, vertical o torsional puro; no inhibido con la fijación
Posicional estático	Fijo o de dirección cambiante, inhibido con la fijación	Fijo o dirección cambiante, no inhibido con la fijación
Posicional paroxístico	Vertical-torsional, ocasionalmente horizontal-torsional, vértigo intenso, fatigabilidad, latencia	A menudo vertical puro, vértigo menos intenso, no latencia, no fatigable

TABLA 397-1 ÚLCERAS DE LA MUCOSA BUCAL

TIPO/ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
COMIENZO INSIDIOSO, CRÓNICAS	
Múltiples o bilaterales	<i>Úlceras planas en la piel y/o mucosa</i>
Pénfigo vulgar	Comienza como ampollas de corta duración
Penfigoide de mucosas	Comienza como ampollas de corta duración
Liquen plano	Lesiones bilaterales simétricas (blancas con o sin eritema)
Lupus eritematoso	Lesiones asimétricas, con o sin lupus sistémico (blancas con o sin eritema)
Reacción medicamentosa liquenoide	Lesiones variables; antecedentes de uso de fármacos (p. ej., penicilamina, oro)
Epidermolisis ampollosa	Comienzan como ampollas; presentes toda la vida
Solitarias	<i>Úlceras induradas o crateriformes</i>
Carcinoma epidermoide	Más frecuente en la lengua, orofaringe, labio, suelo de la boca
Adenocarcinomas, varios	Con más frecuencia, tumores salivales; en paladar, mejillas, suelo de la boca
Tuberculosis	Generalmente dolorosas
Actinomicosis	A menudo asociado a un seno que drena por una fístula
Micosis profundas (especialmente histoplasmosis, coccidioidomicosis)	Asociadas con infección sistémica
Granuloma de la línea media (letal)	Asociado con necrosis, puede perforar el paladar; habitualmente con un linfoma de células NK/T o granulomatosis con polivascularitis
Osteonecrosis ósea	Asociada con radioterapia previa por cáncer o con el uso de bisfosfonato/antirresortivos
COMIENZO AGUDO, A MENUDO AUTOLIMITADAS	
En grupos	<i>Generalmente úlceras pequeñas y planas; antecedentes de ampollas</i>
Herpes simple primario	En cualquier parte de la mucosa bucal, asociadas con fiebre, malestar general
Herpes simple recidivante	Unilateral, solo en la mucosa queratinizada (las encías, el paladar duro o el labio)
Varicela-zóster	Lesiones unilaterales que siguen una distribución neural
Herpangina	Generalmente en el paladar blando
Sarampión	Preceden al exantema cutáneo, asociadas con fiebre, malestar general
Solitarias o múltiples (no agrupadas)	<i>Variable, generalmente sin antecedentes de ampollas</i>
Úlceras traumáticas	Generalmente solitaria; antecedentes de traumatismo
Estomatitis aftosa	Circular, a menudo múltiples, solo en mucosas no queratinizadas
Síndrome de Behçet	Lesiones bucales similares a las aftas recidivantes
Eritema multiforme	Lesiones múltiples, a menudo afectan la mucosa labial inferior; pueden ser recidivantes o crónicas
Reacción medicamentosa	Antecedentes de uso de fármacos
Sialometaplasia necrosante	Úlceras profundas, generalmente en el paladar
Sífilis primaria	Solitaria, indurada, indolora, en cualquier localización
Gonorrea	Dolorosa, rodeada de eritema, normalmente en la orofaringe

TABLA 397-2 LESIONES BUCALES ASOCIADAS CON LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Sarcoma de Kaposi (virus del herpes humano tipo 8)
Candidiasis (lesiones seudomembranosas, hiperplásicas y/o eritematosas)
Otras infecciones fúngicas oportunistas (p. ej., histoplasmosis o coccidioidomicosis)
Úlceras aftosas (de mayor frecuencia, duración o tamaño)
Hiperplasias epiteliales asociadas a virus
Leucoplasia vellosa (virus de Epstein-Barr)
Verruga bucal (virus del papiloma humano tipo 11 y otros tipos)
Hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck) (virus del papiloma humano tipos 13 y 32)
Condiloma acuminado (virus del papiloma humano tipos 6 y 11)
Herpes zóster (virus de la varicela-zóster)
Formas exageradas de gingivitis y enfermedad periodontal inflamatoria
Disminución de la función de la glándula salival
Aumento de tamaño de la glándula parótida (lesión linfoepitelial)
Linfoma no hodgkiniano (p. ej., linfoma plasmablastico)

de la lengua, los labios y la mucosa alveolar (fig. 397-1). Son lesiones circulares, de bordes bien definidos, que pueden ser únicas o múltiples. Existen tres tipos clínicos: 1) el menor consiste en lesiones planas, menores de 1 cm de diámetro y una duración de 5-10 días; 2) el mayor, con lesiones de bordes elevados, mayores de 1 cm de diámetro y a menudo con una duración de semanas o meses, y 3) el tipo herpetiforme, que generalmente cursa con úlceras muy pequeñas, agrupadas, parecidas a las lesiones herpéticas, pero no precedidas por lesiones vesiculosas y que no afectan a las mucosas queratinizadas. En ninguna de estas formas ha podido demostrarse la patogenia viral o bacteriana. En el síndrome de Behçet (cap. 254) pueden aparecer lesiones clínicamente idénticas a las úlceras aftosas menores. Las úlceras aftosas en ocasiones se asocian con anemia o enteropatía sensible al gluten, y pueden presentarse con mayor frecuencia y gravedad asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (tabla 397-2).

Las úlceras aftosas menores o herpetiformes suelen resolverse espontáneamente en el plazo de 1 o 2 semanas y no requieren tratamiento a no ser que ocurran muy a menudo. Los corticoides tópicos, como la fluocinonida en gel o pomada, pueden reducir la gravedad y la duración de las lesiones solo si se aplican en la fase prodrómica o ante los primeros signos. Una suspensión acuosa de tetraciclina o doxiciclina usada como colutorio bucal al inicio de los síntomas también disminuye la intensidad y la duración de la enfermedad.¹ Desafortunadamente, ninguno de estos tratamientos previene las úlceras recurrentes.² Las aftas mayores suelen precisar tratamiento con prednisona (p. ej., 40 mg/día durante 3 días); si no hay una respuesta significativa, debería realizarse una biopsia para descartar el origen neoplásico. Por desgracia, ningún tratamiento es curativo de la estomatitis aftosa recurrente.³

ÚLCERAS VIRALES

Diversos tipos de virus (sobre todo el virus del herpes simple tipo 1; cap. 350) producen vesículas múltiples en la mucosa bucal que duran solo unas pocas horas o días y se transforman en úlceras superficiales e irregulares. En la primoinfección por el virus del herpes simple, generalmente en niños, pueden aparecer múltiples vesículas en cualquier parte de la mucosa bucal (gingivoestomatitis herpética primaria), acompañadas de malestar general, cefalea, fiebre y linfadenopatía cervical. Los pacientes expuestos previamente a este virus pueden sufrir la aparición recidivante (secundaria) de lesiones vesiculares pequeñas, agrupadas con mayor frecuencia en los labios (herpes labial) y con menor frecuencia en la mucosa queratinizada de las encías o el paladar duro (fig. 397-2). Dichas lesiones contienen virus vivos y suelen recidivar en la misma localización, pero cada vez con menos frecuencia con el paso de los años.

Aunque la vacunación generalizada ha disminuido la incidencia, unas vesículas parecidas también pueden acompañar la primoinfección por el virus varicela-zóster en niños con varicela (cap. 351). Pueden observarse lesiones unilaterales si el herpes zóster (cap. 351) afecta a ramos del nervio trigémino. Es poco habitual que las úlceras de la mucosa bucal estén producidas por diferentes tipos de virus de Coxsackie (cap. 355), y aparezcan en cualquier parte de la cavidad oral en la enfermedad boca-pie-mano o en el paladar blando o faringe en la herpangina. Tras la infección por el virus del sarampión pueden aparecer úlceras pequeñas (manchas de Koplik; v. fig. 343-2) en el interior de las mejillas 1-2 días antes de la aparición del exantema cutáneo (cap. 343).

ERITEMA MULTIFORME

En esta enfermedad potencialmente recidivante, aparecen con rapidez úlceras dolorosas en la mucosa bucal, con o sin lesiones cutáneas en escarapela. Se puede asociar a una infección viral previa o a hipersensibilidad a un alimento o fármaco. Los pacientes afectados, generalmente adultos jóvenes con síntomas sistémicos mínimos o ausentes,



FIGURA 397-1. Úlceras aftosas. Izquierda, un grupo de aftas pequeñas en el paladar blando y la mucosa bucal, presentes durante 1 semana. Derecha, úlcera aftosa de gran tamaño en la mucosa labial, presente alrededor de 3 semanas.



FIGURA 397-2. Grupos de vesículas de herpes simple recidivante. Izquierda, en el labio; derecha, en el paladar duro, ambos presentes 2-3 días, en pacientes diferentes.

presentan úlceras de morfología irregular que pueden ser escasas y pequeñas, o afectar a áreas mucosas extensas; las localizaciones más frecuentes son la mucosa labial inferior y el bermellón. En el borde bermellón, las costras hemorrágicas bilaterales son un hallazgo característico. Las lesiones pueden diferenciarse de las de la primoinfección herpética por la ausencia de vesículas bucales y síntomas sistémicos o por la presencia de lesiones cutáneas características (cap. 410). El síndrome de Stevens-Johnson es una variante mayor de esta enfermedad, en la que la afectación ocular, genital y otras lesiones pueden acompañar a las lesiones bucales.

INFECCIONES VENÉREAS

La sífilis primaria puede presentarse como una úlcera indolora, solitaria e indurada en la mucosa bucal, que desaparece espontáneamente en 4-6 semanas (cap. 303). Pocas veces, *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 283) puede producir úlceras orales, generalmente en la faringe, que pueden ser confundidas con úlceras bucales de otras etiologías.

Carcinoma epidermoide bucal

Alrededor del 4% de todos los cánceres ocurren en la boca, con frecuencia como carcinomas epidermoides del epitelio de la mucosa bucal (cap. 181). El carcinoma bucal suele presentarse en la quinta década de la vida o pasada la misma; en los hombres, la afectación es el doble de frecuente que en las mujeres y en el 80% de los casos se asocia con el tabaquismo crónico.

El carcinoma bucal suele presentarse como una úlcera crónica, crateriforme e indurada, pero las lesiones maculares blancas (leucoplasia) o rojas (eritroplasia) (tabla 397-3 y fig. 397-3) suelen mostrar signos de displasia premaligna o de carcinoma precoz. Los carcinomas bucales se diseminan a los ganglios linfáticos cervicales. La supervivencia global a los 5 años es de alrededor del 40%, pero el tratamiento precoz de las lesiones pequeñas y localizadas puede aumentar la tasa de supervivencia hasta el 90%. No obstante, actualmente no hay datos suficientes a favor o en contra del cribado en adultos asintomáticos.

En las dos últimas décadas ha aumentado con rapidez un tipo de cáncer de cabeza y cuello asociado al virus del papiloma humano (VPH) de tipo 16 (cap. 349).³ Localizada principalmente en la base de la lengua y en la región amigdalina de la orofaringe, esta forma de carcinoma epidermoide sin queratinización se observa en pacientes jóvenes que por lo general no son fumadores ni bebedores de alcohol, como en las formas más clásicas de cáncer bucal. Otras características de la enfermedad son un estadio avanzado en la presentación y su buena respuesta a la radioterapia y a la quimioterapia (cap. 181). En ausencia de tabaquismo concomitante, la tasa de supervivencia a los 5 años es superior al 80%.

Otras ulceraciones crónicas

Varios fármacos de prescripción pueden causar ulceraciones crónicas de la mucosa bucal, como los barbitúricos, los β -bloqueantes, los antiinflamatorios no esteroideos, alopurinol, isoniácida y otros muchos.³ Diversas enfermedades mucocutáneas pueden producir lesiones crónicas multifocales de la mucosa bucal, compuestas por áreas mal definidas de eritema y ulceración. Estas lesiones son unas de las más difíciles de diagnosticar y se describen más adelante en el apartado de lesiones rojas (v. tabla 397-3). Varias infecciones microbianas o una osteonecrosis subyacente (p. ej., con el uso de bisfosfonatos y otros medicamentos para la resorción ósea) pueden causar úlceras induradas crónicas de la mucosa bucal con síntomas moderados (v. tabla 397-1).

Lesiones blancas

En la boca es frecuente encontrar placas blancas, pero, al igual que en las ulceraciones, la etiología puede ser múltiple y el pronóstico variable (v. tabla 397-3). El término *leucoplasia* se emplea para designar las placas blancas que no pueden eliminarse mediante

TABLA 397-3 LESIONES BLANCAS Y ROJAS/AZULES DE LA MUCOSA BUCAL

LESIONES BLANCAS (PLACAS)

Carcinoma epidermoide (precoz)
 Queratosis por fricción (mucosa bucal en la línea oclusal dental)
 Leucoplasia (con o sin displasia)
 Lesiones asociadas al tabaco no fumable
 Estomatitis por nicotina (paladar)
 Liqueen plano (tipos reticular y en placas)
 Candidiasis pseudomembranosa (muguet)
 Candidiasis hiperplásica (leucoplasia candidiásica)
 Leucoplasia vellosa (a menudo asociada al VIH; generalmente en la región lingual lateral)
 Lengua geográfica
 Placa mucosa o condiloma plano de la sífilis secundaria
 Úlceras cubiertas por pseudomembranas (v. tabla 397-1)

LESIONES ROJAS O AZULES (MACULARES, MACULOPAPULARES)

Carcinoma epidermoide (precoz)
 Eritroplasia (displasia epitelial)
 Candidiasis eritematosa (atrófica)
 Glositis romboide central
 Enfermedades mucocutáneas (v. tabla 397-1)
 Queilitis angular
 Telangiectasias y púrpuras (rojas o azules)
 Sarcoma de Kaposi (color azul o morado)

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.



FIGURA 397-3. Carcinoma epidermoide. En la biopsia de esta zona de eritroplasia ligeramente indurada del suelo bucal anterior se identificó un carcinoma epidermoide.

raspado y cuyo aspecto no es típico de otra enfermedad. La leucoplasia puede presentarse en cualquier parte de la boca y en el estudio de la biopsia suele observarse una hiperqueratosis benigna. En el seguimiento a largo plazo, el 2-6% de las lesiones se malignizan, transformándose en un carcinoma epidermoide. Las leucoplasias que en la biopsia presentan displasia epitelial tienen una tasa más alta de malignización que las que no la muestran, lo que recalca la importancia de la biopsia de dichas lesiones. Las áreas de leucoplasia con superficie ondulada o asociadas con áreas eritematosas se observan con frecuencia en el labio inferior o en el vestíbulo bucal de los pacientes que consumen tabaco no fumable.

La queratosis por fricción a menudo se observa como placas blancas irregulares, por detrás de los molares inferiores y como líneas blancas adyacentes a la oclusión dental, en la mucosa bucal. A diferencia de la leucoplasia, estas lesiones raramente se malignizan.

LIQUEN PLANO

Las lesiones bucales de liquen plano (cap. 409) se presentan en alrededor del 1% de la población, generalmente como múltiples placas blancas reticulares, bilaterales, simétricas, con o sin áreas adyacentes de eritema (atrofia o erosión) o úlceras irregulares (fig. 397-4). La atrofia, erosión o ulceración de la mucosa suele producir dolor y sensibilidad a ciertos alimentos. La mayoría de las lesiones pueden controlarse adecuadamente con la aplicación tópica de gel o pomada de fluocinonida o clobetasol (al 0,05%, tres veces al día) durante períodos de varias semanas,⁴ aunque las recidivas son frecuentes.

CANDIDIASIS ORAL

Esta enfermedad fúngica común (cap. 318) posee tres formas clínicas de presentación: pseudomembranosa (muguet), eritematosa (atrófica) e hiperplásica (leucoplasia candidiásica).⁵ La candidiasis pseudomembranosa, un cuadro generalmente de duración relativamente corta, se presenta en cualquier localización en forma de placas blancas



FIGURA 397-4. Lique plano. En la mucosa bucal derecha se observó una lesión de aspecto similar. Obsérvese la ulceración central cubierta por una pseudomembrana.



FIGURA 397-5. Leucoplasia vellosa. Estas placas blancas fueron el primer signo visible de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

que pueden eliminarse mediante raspado, dejando una base roja o hemorrágica. Las lesiones de la candidiasis hiperplásica son blancas, poseen hifas en las capas superficiales del epitelio hiperqueratósico, no se eliminan tras el raspado y afectan con mayor frecuencia a la mucosa bucal anterior o la lengua. La candidiasis eritematosa se describe en el apartado de las lesiones rojas. Todas las formas de candidiasis bucal representan formas de sobrecrecimiento o una infección superficial por especies de *Candida* de la flora bucal, inducidas por diversas etiologías, como la supresión de la flora bacteriana por antibioterapia sistémica, disfunción salival crónica, diabetes mellitus o anemia mal controladas e inmunodepresión (especialmente en pacientes infectados por el VIH). La infección puede tratarse con antifúngicos tópicos o sistémicos, aunque puede producirse una resistencia adquirida al fluconazol (tratado más adelante).

LEUCOPLASIA VELLOSA

Esta lesión, debida al virus de Epstein-Barr, es una placa blanca que se presenta con mayor frecuencia de modo bilateral en las superficies laterales de la lengua de pacientes inmunodeprimidos, generalmente infectados por el VIH, pero no siempre (fig. 397-5). De las capas superficiales puede aislarse *Candida*, pero la lesión no desaparece con tratamiento antifúngico eficaz. Tras su diagnóstico mediante biopsia se debe sospechar una infección por el VIH u otras formas de inmunodepresión sistémica o local.

LENGUA GEOGRÁFICA

Este trastorno benigno, idiopático, denominado también *glositis migratoria benigna*, afecta al dorso lingual de alrededor del 2% de la población. Se caracteriza por áreas bien definidas de atrofia de papilas filiformes rodeadas por áreas de papilas filiformes hiperplásicas o normales y por cambios graduales en la localización de estas lesiones a lo largo del tiempo (fig. 397-6). No hay asociación con la psoriasis. No suele precisar tratamiento.

SÍFILIS SECUNDARIA

La sífilis secundaria puede manifestarse como una placa blanca, bien definida, en la mucosa palatal o labial, denominada *condiloma plano* (o «pápula agrietada»), debido a que su periferia es lobulada), o bien como un parche de mucosa.

Lesiones rojas

Las máculas o placas rojas solitarias (*eritroplesia*) son menos frecuentes en la boca que las lesiones blancas, pero se debe prestar atención a las mismas porque pueden presentar displasia premaligna, carcinoma *in situ* o carcinoma epidermoide (v. tabla 397-3 y fig. 397-3). Una excepción es la presencia de una mácula roja en la línea media de la región posterior del dorso lingual, denominada *glositis romboidal central*, que es una lesión idiopática y siempre benigna, que a menudo se asocia con el sobrecrecimiento localizado de especies de *Candida*.

CANDIDIASIS ORAL ERITEMATOSA (ATRÓFICA)

Este trastorno crónico se caracteriza por el eritema y la atrofia de las papilas filiformes del dorso lingual o por áreas parcheadas de eritema, mal definidas, en el paladar, la lengua o la mucosa bucal (fig. 397-7). Suele acompañarse de síntomas como quemazón de la mucosa bucal y sensibilidad a alimentos picantes. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes con hipofunción salival crónica (p. ej., síndrome de Sjögren o efectos de fármacos anticolinérgicos), pero también puede presentarse en pacientes portadores de dentaduras postizas móviles infectados con *Candida*, en los que el eritema de la mucosa se limita al área de apoyo de la dentadura postiza.

En la candidiasis bucal aguda o crónica se necesitan antifúngicos sistémicos o tópicos para curar las lesiones asociadas.⁶ En los pacientes que presentan producción de saliva clínicamente aparente, el fármaco de elección es fluconazol (200 mg el primer día,



FIGURA 397-6. Lengua geográfica. La distribución de estas lesiones en el dorso lingual puede cambiar a lo largo del tiempo, pero cursan de modo asintomático y se diagnostican por su aspecto característico.



FIGURA 397-7. Candidiasis oral eritematosa. Izquierda, candidiasis eritematosa en una mujer de 26 años con síndrome de Sjögren primario. Se observa queilitis angular sintomática, mucositis atrófica y atrofia papilar lingual. Derecha, mucosa de aspecto normal y paciente asintomática tras tratamiento con los fármacos antifúngicos tópicos adecuados (v. texto).

seguido de 100 mg/día durante 2-4 semanas). Sin embargo, los fármacos antifúngicos sistémicos pueden no ser eficaces en pacientes con hipofunción salival grave, en los que la saliva es insuficiente para transportar el fármaco desde el torrente sanguíneo hasta la mucosa bucal. En estos casos, si quedan dientes naturales, *deben evitarse* las preparaciones antifúngicas *orales* (comprimidos o pastillas) que contienen cantidades cariogénicas de sacarosa o glucosa, con el fin de no fomentar la producción de caries dental. En su lugar, pueden utilizarse por vía oral comprimidos vaginales de nistatina (dos veces al día durante un período de 2 semanas), que se disuelven lentamente (en 15-20 min) o de miconazol (50 mg/día), que contienen poco o ningún hidrato de carbono cariogénico, y es un método seguro y eficaz cuando los pacientes toman sorbos de agua con frecuencia

para facilitar la disolución de los comprimidos. El tratamiento tópico o sistémico eficaz mejora de forma significativa los síntomas orales. El tratamiento de la candidiasis asociada con las dentaduras postizas requiere tratar de forma asociada la dentadura.

El objetivo del tratamiento consiste en la desaparición de la sensación de quemazón de la mucosa, que el paciente pueda tolerar de nuevo comidas picantes o ácidas y que las papilas filiformes del dorso lingual se regeneren. Esta recuperación tarda en producirse de 2 a 12 semanas, dependiendo de la producción salival del paciente y del cumplimiento terapéutico. Las recidivas son frecuentes en los pacientes con hipofunción salival crónica o en los inmunodeprimidos, que precisan tratamientos crónicos o repetidos con fármacos antifúngicos tópicos no cariogénos que proporcionen un contacto de duración suficiente con la mucosa bucal (p. ej., comprimidos de nistatina o miconazol).

QUEILITIS ANGULAR

El eritema o las costras de las comisuras bucales suelen deberse a *Candida* (v. fig. 397-7). Suele asociarse con candidiasis oral, y en estos casos el tratamiento tópico de la queilitis angular con clotrimazol (crema al 1%) debe acompañarse de tratamiento antifúngico intraoral o sistémico, como se ha descrito antes.

ENFERMEDADES MUCOCUTÁNEAS

Las enfermedades mucocutáneas, como el pénfigo vulgar, el pénfigoide de las mucosas, el liquen plano erosivo o atrófico y el lupus eritematoso pueden producir lesiones bucales con un aspecto parecido. Su diagnóstico requiere el estudio de material de biopsia mediante técnicas rutinarias anatomopatológicas y de inmunofluorescencia directa para identificar los depósitos característicos de diversas proteínas inflamatorias.

Las lesiones iniciales del pénfigo vulgar suelen ser vesículas en la mucosa bucal que rápidamente se rompen, y dejan erosiones o ulceraciones dolorosas. A estas lesiones mucosas sigue la aparición de lesiones cutáneas. Las lesiones raramente se limitan a la boca (cap. 410).

Las lesiones del pénfigoide de mucosas (cicatricial) suelen limitarse a la mucosa bucal o conjuntival y se presentan en pacientes mayores de 50 años. Las lesiones iniciales son vesículas que se rompen enseguida, y dejan úlceras que se cronican y son moderadamente sintomáticas. Para tratar las lesiones bucales, suele ser suficiente el uso de flucicónida o clobetasol tópico (gel o pomada al 0,05%, tres veces al día, 4-12 semanas) durante varios meses, al igual que en el liquen plano; aunque muchos pacientes también pueden precisar tratamiento sistémico (cap. 410).

Las lesiones en la mucosa bucal del lupus eritematoso pueden aparecer en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), en pacientes sin LES pero que presentan la enfermedad más adelante, o en pacientes que no sufren LES (cap. 250). En este último grupo, las lesiones del lupus de mucosas pueden parecerse a las lesiones cutáneas del lupus discoide crónico. Adoptan formas hiperqueratóticas reticulares, asociadas con eritema, que a menudo recuerdan al liquen plano, pero, a diferencia de este, suelen ser solitarias o bilateralmente asimétricas. Las lesiones pueden controlarse con flucicónida tópica (0,05%, tres veces al día, 2-4 semanas), suspensión de triamcinolona intralesional (5 mg/ml), o posiblemente con el tratamiento sistémico del LES.

Pigmentaciones

Las máculas marrones o negro-grisáceas de la mucosa bucal son relativamente comunes y pueden ser benignas o sumamente malignas. Pueden deberse al aumento localizado de la producción de melanina, la proliferación de células productoras de melanina o el depósito de sustancias pigmentadas locales o de distribución sistémica (tabla 397-4). La pigmentación de las mucosas puede producirse tras la administración crónica de hidroxycloquinina, minociclina, ketoconazol, metildopa o ciclofosfamida. El melanoma maligno puede aparecer en cualquier parte de la mucosa bucal, pero alrededor del 85% aparecen en la mucosa del paladar duro y/o la encía. El diagnóstico de cualquiera de estas entidades se realiza mediante biopsia y el conocimiento de las enfermedades de base relevantes.

Las lesiones del sarcoma de Kaposi asociadas a la infección por el VIH a menudo aparecen en primer lugar en la mucosa bucal, especialmente en el paladar. Comienzan como pápulas de color azul o morado, por lo que en esta etapa deben diferenciarse de la púrpura. Más adelante se extienden en sentido radial y se expanden verticalmente (cap. 366).

TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS BUCALES

Varios tumores bucales benignos de tejidos blandos pueden tratarse mediante biopsia escisional.

Hiperplasias del tejido conectivo

Los tumores de tejidos blandos más frecuentes en la cavidad bucal son masas pedunculadas, pequeñas, de tejido conectivo fibroso, hiperplásico, cubiertas por mucosa de aspecto normal (tabla 397-5). Las lesiones solitarias suelen encontrarse en el interior de los labios o las mejillas. Lesiones similares pueden estar presentes en el borde de una dentadura postiza mal adaptada o pueden aparecer agrupadas en el paladar duro, por debajo de una dentadura mal adaptada (papilomatosis palatina).

TABLA 397-4 PIGMENTACIONES DE LA MUCOSA BUCAL (DE COLOR MARRÓN O GRIS-NEGRO)

AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE MELANINA (LESIONES PLANAS)

Mácula melanótica bucal
Efélides (borde bermellón)
Enfermedades sistémicas: enfermedad de Addison, enfermedad de von Recklinghausen cutánea, síndrome de Albright, síndrome de Peutz-Jeghers

PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS PRODUCTORAS DE MELANINA (LESIONES PLANAS O ELEVADAS)

Nevo melanocítico
Melanoma *in situ*
Melanoma maligno

PIGMENTACIÓN NO MELÁNICA

Tatuaje por amalgama
Depósito focal de metales distribuidos sistémicamente (plomo, bismuto, mercurio, otros), generalmente en áreas de inflamación crónica
Fármacos administrados sistémicamente (cloroquina, minociclina, ketoconazol, ciclofosfamida)

TABLA 397-5 TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS BUCALES

HIPERPLASIA DE TEJIDO CONECTIVO (MUCOSA DE SUPERFICIE DE ASPECTO NORMAL)

Fibroma por irritación
Hiperplasia asociada a dentadura postiza
Papilomatosis palatina (hiperplasia papilar)
Hiperplasia gingival generalizada
Inducida por fármacos (fenitoína, nifedipino, ciclosporina)
Hereditaria

HIPERPLASIA REACTIVA (MUCOSA DE SUPERFICIE ERITEMATOSA)

Granuloma piógeno/tumor del embarazo
Granuloma periférico de células gigantes
Hiperplasia gingival inflamatoria
Amígdala lingual hiperplásica

MASAS EPITELIALES (GENERALMENTE DE SUPERFICIE BLANCA IRREGULAR)

Papiloma/verruca bucal
Carcinoma epidermoide
Carcinoma verrugoso
Hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck)
Condiloma acuminado (verruca venérea)
Queratoacantoma (labial)

OBSTRUCCIÓN DEL CONDUCTO SALIVAL (GLÁNDULAS SALIVALES MENORES)

Mucocele/ránula (generalmente fluctuante)
Cálculo salival (sialolito)

NEOPLASIAS SUBEPITELIALES

Tumores primarios de la glándula salival o del tejido conectivo
Metástasis (especialmente en la mandíbula)
Linfoma (especialmente en el paladar o en la mandíbula posterior)
Infiltrados leucémicos focales o generalizados en las encías (especialmente en la leucemia monocítica aguda)

El aumento de tamaño gingival generalizado o multifocal (hiperplasia gingival) puede deberse a la administración crónica de fenitoína, ciclosporina y muchos de los fármacos bloqueantes de los canales de calcio (p. ej., diltiacem, verapamilo o nifedipino; fig. 397-8). También puede tratarse de un defecto hereditario o deberse a la infiltración por leucocitos atípicos en algunos tipos de leucemia (sobre todo en la leucemia monocítica aguda; cap. 173) o en la diabetes mellitus no controlada (cap. 216).

Hiperplasias reactivas

Las masas pequeñas con superficies ulceradas o cubiertas solo parcialmente por mucosa de aspecto normal representan generalmente lesiones reactivas del tipo granuloma piógeno (cuya frecuencia aumenta durante el embarazo), granulomas periféricos de células gigantes o hiperplasia linfóide del tejido lingual o de otro tejido amigdalino. La localización más frecuente de los granulomas es gingival. En pocas ocasiones, dichas lesiones pueden corresponder a una neoplasia metastásica.

Proliferaciones epiteliales

Las masas epiteliales pequeñas, blancas, verruciformes son frecuentes y pueden presentarse en cualquier parte de la mucosa bucal (fig. 397-9). En ocasiones se clasifican



FIGURA 397-8. Hiperplasia gingival inducida por fármacos. Pueden observarse lesiones similares con el uso prolongado de varias medicaciones o con carácter hereditario (v. texto).



FIGURA 397-9. Tumores epiteliales papilares. *Izquierda*, papiloma escamoso solitario. *Derecha*, papilomas gingivales múltiples, que afectan a todos los cuadrantes. Se trata de condilomas acuminados, asociados a la infección por los subtipos 6 u 11 del virus del papiloma.

como neoplasias epiteliales, pero la mayoría no presenta un crecimiento progresivo. En estas lesiones verruciformes, que suelen clasificarse genéricamente como papilomas escamosos, se han identificado los virus del papiloma humano tipos 2, 6, 11, 13, 32 y 57. La presencia de una lesión verruciforme de gran tamaño en la cavidad bucal debe despertar la sospecha de que se trate de un carcinoma verrugoso.

Lesiones por retención de moco (mucocelos)

Los mucocelos son vesículas o bullas recidivantes o crónicas, de pequeño tamaño, que aparecen con frecuencia en el interior de las mejillas y los labios, el paladar posterior y el suelo de la boca. Están causados por la lesión de una de las múltiples glándulas salivales menores de la submucosa, que se traduce en la extravasación de moco, lo que a su vez produce inflamación granulomatosa o bloquea los conductos excretores, lo que da lugar a la formación de un quiste. Ambos tipos de lesiones precisan de una escisión quirúrgica conservadora, ya que la simple incisión y drenaje suelen acompañarse de recidivas.

ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Enfermedades primarias de las glándulas salivales

El aumento de tamaño unilateral de una glándula salival mayor, si es muy doloroso espontáneamente o a la palpación y se acompaña de un exudado purulento o bien de una expresión del conducto no productiva, puede corresponder a una sialoadenitis bacteriana. Todo exudado debe cultivarse y el tratamiento inicial debe realizarse con antibióticos por vía oral, resistentes a la penicilinas, como cloxacilina o dicloxacilina, 500 mg/6 h.

La sialolitiasis dolorosa suele ocurrir en los conductos de la glándula submandibular, menos frecuentemente en la parótida, y muy raramente en la sublingual y las glándulas salivales menores.⁷ El pico de incidencia se da entre la tercera y la sexta décadas, casi siempre con dolor, pero a veces con una tumefacción indolora. El diagnóstico es clínico, complementado con ecografía o tomografía computarizada. Los cálculos pequeños pueden exprimirse o tratarse con litotricia extracorpórea con ondas de choque o mediante cirugía endoscópica. Los cálculos grandes requieren cirugía incisional.

TABLA 397-6 ETIOLOGÍA DEL AUMENTO DE TAMAÑO DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

GENERALMENTE UNILATERAL

Neoplasia benigna o maligna (más de 20 tipos histológicos diferentes)
Infección bacteriana
Sialoadenitis crónica (glándula única)

GENERALMENTE BILATERAL Y ASOCIADO CON HIPOFUNCIÓN SALIVAL

Infección viral (parotiditis, citomegalovirus, gripe, Coxsackie A)
Síndrome de Sjögren
Enfermedades granulomatosas crónicas (sarcoidosis, tuberculosis, lepra)
Parotiditis recidivante de la infancia
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SOLO LAS GLÁNDULAS PARÓTIDAS, SIMÉTRICAS, BLANDAS, NO DOLOROSAS A LA PALPACIÓN, BILATERALES

Sialoadenosis (aumento de tamaño asintomático de las glándulas parótidas), idiopático o asociado con:
Diabetes mellitus
Hiperlipoproteinemia
Cirrosis hepática
Anorexia/bulimia
Pancreatitis crónica
Acromegalia
Hipofunción gonadal
Uso de fenilbutazona

Hay más de 20 tipos de neoplasias benignas o malignas de las glándulas salivales que pueden presentarse con un aumento de tamaño uni- o bilateral de una glándula mayor, firme y no dolorosa a la palpación, o bien como un nódulo submucoso firme en el paladar o en la mucosa labial o bucal (tabla 397-6). Sus causas se desconocen, salvo en el tumor de Warthin (cistoadenoma papilar linfomatoso), que se asocia estrechamente con el tabaquismo. Pocas veces el aumento de tamaño unilateral de una glándula mayor puede ser reactivo, por ejemplo, una sialoadenitis crónica por obstrucción del conducto o sialoadenitis bacteriana no tratada adecuadamente.

Los tumores de las glándulas salivales son relativamente infrecuentes y por lo general se manifiestan por tumefacción en una de las glándulas salivales mayores pares o en una de las glándulas menores de la boca.⁸ La mayoría aparece en las glándulas mayores, el 90% aproximadamente en la parótida. El tumor benigno más frecuente de las glándulas salivales es el adenoma pleomorfo. La mayoría de los tumores salivales de la parótida son benignos, a diferencia de la glándula sublingual, donde más del 90% son malignos. Alrededor de la mitad de los tumores de las glándulas salivales submandibulares y menores son malignos. Los tumores benignos suelen tener un crecimiento lento, no están adheridos a la piel y no presentan úlceras. En general, los tumores malignos crecen con más rapidez, suelen estar adheridos a la piel o a estructuras normales vecinas y suelen tener úlceras. El carcinoma adenoideo quístico produce una infiltración local característica mediante propagación perineural. La detección de una masa en las glándulas salivales debe ir seguida de pruebas de diagnóstico por imagen, citología y biopsia. Tanto los tumores benignos como los malignos se tratan habitualmente mediante resección quirúrgica.

Enfermedades secundarias de las glándulas salivales AUMENTO BILATERAL DE LA GLÁNDULA SALIVAL Y DISMINUCIÓN DE LA SECRECIÓN SALIVAL ASOCIADOS CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS

La causa mejor conocida de aumento bilateral de las glándulas salivales es la infección infantil por el virus de la parotiditis (cap. 345). Sin embargo, la prevalencia de la parotiditis se redujo en EE. UU. más del 98% tras la introducción de una vacuna eficaz en 1967, por lo que en la actualidad solo se presentan unos pocos cientos o miles de casos al año. Raramente, en los adultos puede presentarse una enfermedad parecida a la parotiditis, menos aguda, asociada con infecciones virales, como citomegalovirus (cap. 352), gripe (cap. 340) o Coxsackie A (cap. 355).

Alrededor del 15% de los pacientes que cumplen los criterios del síndrome de Sjögren (cap. 252) pueden presentar de manera gradual un aumento de tamaño bilateral crónico de las glándulas salivales mayores, que están firmes e indoloras o ligeramente dolorosas en la palpación. Desde el punto de vista histológico, los tumores comienzan como una lesión benigna linfoepitelial, pero después de unos años de cronicidad, algunos se transforman en un linfoma extraganglionar de la zona marginal (cap. 176).

En la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren, la hipofunción salival gradualmente progresiva puede afectar al habla y la deglución, por lo que puede asociarse con un patrón característico de caries dental progresiva que causa una pérdida excesiva de dientes si no se previene de forma activa. En los casos graves, la mucosa bucal está seca y pegajosa, de la expresión de los conductos glandulares no se obtiene saliva y alrededor

TABLA 397-7 CAUSAS DE LA DISMINUCIÓN DE LA SECRECIÓN SALIVAL**TEMPORAL**

Efectos de tratamientos farmacológicos cortos (p. ej., antihistamínicos)
 Infecciones virales (p. ej., parotiditis)
 Deshidratación
 Enfermedades psicógenas (p. ej., ansiedad)

CRÓNICA

Efectos de tratamientos farmacológicos crónicos (especialmente con antidepresivos, inhibidores de la monoaminoxidasa, neurolepticos, parasimpaticolíticos, algunas asociaciones de fármacos antihipertensivos)
 Enfermedades crónicas
 Síndrome de Sjögren
 Sarcoidosis
 Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o la hepatitis C
 Depresión
 Diabetes mellitus (mal controlada)
 Amiloidosis (primaria o secundaria)
 Enfermedades del sistema nervioso central
 Efectos de otros tratamientos
 Irradiación terapéutica de la cabeza o el cuello
 Enfermedad del injerto contra el huésped
 Ausencia o malformación glandular (infrecuente)

de un tercio de los pacientes presentan signos y síntomas de candidiasis eritematosa crónica (v. anteriormente y fig. 397-7).

El componente salival del síndrome de Sjögren se diagnostica a partir de una biopsia de glándula salival labial que contenga 3-5 glándulas salivales menores y muestre sialoadenitis linfocítica focal en ausencia de sialoadenitis crónica inespecífica o de otras patologías, como granulomas no caseificantes. Los síntomas de sequedad bucal (xerostomía) referidos por los pacientes pueden deberse a múltiples etiologías (tabla 397-7).

Diversas enfermedades granulomatosas crónicas, como la sarcoidosis (cap. 89), tuberculosis (cap. 308) y lepra (cap. 310) pueden producir un aumento bilateral con hipofunción de las glándulas salivales. Las características clínicas y serológicas de la sarcoidosis pueden parecerse mucho al síndrome de Sjögren, y la distinción se realiza mejor mediante la biopsia de glándulas salivales menores.

Unos pocos adultos infectados por el VIH y la mayoría de los niños infectados intraútero sufren aumento de las glándulas salivales mayores y disminución de la secreción salival debido a infiltración linfocítica. El aumento de la glándula parótida generalmente se debe a una lesión linfocítica sólida o quística (v. tabla 397-2).

En la *parotiditis recidivante infantil* se producen episodios de aumento uni- o bilateral de la glándula parótida. Durante los brotes de la enfermedad, la secreción salival puede encontrarse reducida, pero por lo general sin síntomas o signos secundarios marcados. Esta enfermedad, de etiología desconocida, suele remitir tras la pubertad.

AUMENTO ASINTOMÁTICO DE LA GLÁNDULA PARÓTIDA (SIALOGENOSIS, SIALOSIS)

Las glándulas parótidas pueden aumentar de tamaño de forma bilateral, simétrica, con una consistencia blanda, no dolorosa a la palpación y no asociadas con hipofunción salival (v. tabla 397-6). El diagnóstico se establece por el modo de presentación clínica y la presencia de alguna de las enfermedades sistémicas con las que suele asociarse: diabetes mellitus (cap. 216), hiperlipoproteinemia (cap. 195), cirrosis hepática (cap. 144), anorexia o bulimia (cap. 206), pancreatitis crónica (cap. 135), acromegalia (cap. 211) e hipofunción gonadal. También puede deberse al uso de fenilbutazona o ser una reacción a contrastes yodados. No está indicada la biopsia glandular con fines diagnósticos.

Alteración de la secreción salival sin aumento glandular

El síntoma común de sequedad bucal (xerostomía) es, en la mayoría de los casos, un efecto secundario de la administración crónica de ciertos fármacos.⁹ Muchos tipos de fármacos reducen la secreción salival basal a través de mecanismos anticolinérgicos o de otro tipo (v. tabla 397-7). Los pacientes sufren estos síntomas al poco tiempo de comenzar el tratamiento con estos fármacos, pero producen la saliva suficiente durante la comida para masticar y deglutir. Sin embargo, los síntomas y las caries dentales asociadas son dependientes de la dosis y aumentan gradualmente cuanto más tiempo se utilice el fármaco. Los fármacos que producen los efectos más intensos son la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, la mayoría de los neurolepticos, los inhibidores de la monoaminoxidasa y todos los anticolinérgicos. Las asociaciones de fármacos antihipertensivos también pueden producir síntomas de sequedad bucal.

Diversas enfermedades sistémicas afectan a la secreción salival. Como se ha mencionado antes, la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren, algunos con sarcoidosis, y unos pocos pacientes infectados por el VIH sufren síntomas de sequedad bucal de grado variable, con o sin aumento de la glándula salival. Además, los pacientes con amiloidosis primaria o secundaria con depósitos de amiloide en la glándula salival

pueden sufrir defectos de secreción. Los síntomas de xerostomía son más prevalentes en pacientes que también presentan síntomas depresivos, incluso en los que no siguen ningún tratamiento. Además, los estudios realizados antes de que se dispusiera de fármacos antidepresivos demostraron que los síntomas depresivos se asociaban con la reducción de la secreción salival.

La irradiación de la cabeza y el cuello para el tratamiento de tumores malignos suele producir una sequedad bucal intensa durante el tratamiento. La capacidad secretora se recupera solo ligeramente en los meses posteriores al tratamiento de los tumores sólidos, pero se recupera en gran medida en aquellos tratados por tumores multifocales (p. ej., enfermedad de Hodgkin).

TRATAMIENTO

Tto

La hipofunción salival crónica marcada de cualquier etiología supone un riesgo de padecer caries dental en una proporción aproximada al defecto secretor, pero las caries pueden evitarse en gran medida si se adoptan las medidas adecuadas tan pronto como comienza la hipofunción. Los dientes que queden deben protegerse mediante un programa integral de prevención de la caries, controlado por un odontólogo, que incluya la aplicación frecuente de flúor tópico, la eliminación de la placa dental, el asesoramiento acerca de los hidratos de carbono de la dieta más cariogénos y las reconstrucciones dentales necesarias.

El tratamiento sintomático de la hipofunción salival leve o moderadamente grave puede incluir sialogogos como caramelos o chicle sin azúcar, beber agua con regularidad y emplear sustitutos de la saliva por la noche, pero estas medidas no siempre son útiles. Si no está contraindicada, los síntomas de hipofunción grave pueden mejorar con pilocarpina (5 mg cada 6 h). Sin embargo, este tratamiento por sí solo no previene la caries dental.

La candidiasis bucal eritematosa crónica es una secuela frecuente de la hipofunción salival crónica, y su tratamiento y el de las recidivas, como ha sido expuesto antes, mejora de manera significativa los síntomas bucales del paciente.

ENFERMEDAD PERIODONTAL

Las enfermedades periodontales son un grupo de infecciones bucales que afectan al periodonto, que son los tejidos duros y blandos que sustentan y mantienen los dientes en los maxilares. Son un problema mundial y la causa más frecuente de pérdida de dientes. La enfermedad periodontal en su forma más prevalente se asocia a formación excesiva de placa sobre los dientes y las raíces. La mayoría de los casos de enfermedad periodontal empiezan por inflamación de las encías (*gingivitis*), que puede avanzar hasta la pérdida del hueso que sustenta el diente alrededor de las raíces. Existen otros tipos de enfermedad periodontal con distintos factores de riesgo y evolución natural. La base del tratamiento es la extracción de los cálculos subgingivales y los depósitos de biopelícula con métodos mecánicos (cepillado dental, hilo dental, raspado y alisado radicular). Está indicado derivar al paciente al odontólogo. A pesar de la preocupación actual, por ahora no hay datos de que la enfermedad periodontal sea un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica.

INFECCIONES DENTALES AGUDAS

Las infecciones dentales localizadas responden bien al tratamiento quirúrgico local. Son útiles los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos. Solo deben prescribirse antibióticos a los pacientes con signos de diseminación local o sistémica o a pacientes con inmunodepresión moderada o grave. La amoxicilina (250 mg tres veces al día durante 3 días) es el fármaco de primera elección, mientras que la clindamicina (150 mg cuatro veces al día durante 3 días) es una alternativa en los pacientes alérgicos a la amoxicilina.¹⁰ En las infecciones dentales que se extienden hay que evacuar el pus sin demora, explorando simultáneamente todos los espacios fasciales afectados y retirando los restos necróticos. Están indicados los antibióticos de amplio espectro por vía parenteral (p. ej., un betalactámico de amplio espectro, metronidazol o gentamicina; cap. 263).

Grado A Bibliografía de grado A

1. Staines K, Greenwood M. Aphthous ulcers (recurrent). *BMJ Clin Evid.* 2015;2015:1-30.
2. Nasry SA, El Shenawy HM, Mostafa D, et al. Different modalities for treatment of recurrent aphthous stomatitis. A randomized clinical trial. *J Clin Exp Dent.* 2016;8:eS17-eS22.
3. Davari P, Hsiao HH, Fazel N. Mucosal lichen planus: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15:181-195.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDADES DE LA NARIZ, LOS SENOS Y LOS OÍDOS

ANDREW H. MURR

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Los pacientes con enfermedades de la nariz, los senos y los oídos pueden presentar una variedad de síntomas principales. Los síntomas nasales más comunes son la rinorrea o la congestión, que pueden ser de origen alérgico, infeccioso, inflamatorio, neoplásico o estructural. Las enfermedades de los senos, que normalmente cursan con una sensación de pesadez o congestión, pero que en ocasiones también se manifiestan con dolor o incluso cefalea (cap. 370), poseen una etiología parecida. Entre los síntomas comunes de las patologías del oído se encuentran el dolor, los acúfenos, la hipoacusia (cap. 400) y los síntomas vestibulares (cap. 400). La epistaxis, o hemorragia nasal, suele ser fácil de distinguir de la hemoptisis procedente del árbol bronquial (cap. 77) o de la hematemesis procedente del aparato gastrointestinal (cap. 126).

TRASTORNOS DE LA NARIZ Y LOS SENOS

Rinitis y sinusitis

DEFINICIÓN

La rinitis suele definirse como cualquier proceso inflamatorio nasal cuyo resultado común es la sensación de mucosidad excesiva o congestión nasal. La secreción nasal anterior puede ser percibida por el paciente como si se acompañase de actividades como la comida (rinitis gustativa) y puede ser visible al observador. La secreción nasal posterior es más vaga y subjetiva, pero es muy frecuente y se denomina goteo posnasal.

En general, la rinitis y la sinusitis agudas son enfermedades inflamatorias de la nariz y los senos que duran menos de 4 semanas. La rinitis y la sinusitis crónicas duran más de 12 semanas a pesar del tratamiento. La rinitis y sinusitis aguda recidivante se definen por la aparición anual de cuatro o más episodios de 7-10 días de duración, pero los síntomas desaparecen completamente entre episodios. Los síntomas de la rinitis y sinusitis subagudas persisten entre 4 y 12 semanas y desaparecen por completo tras el tratamiento.¹

EPIDEMIOLOGÍA

Los motivos de consulta más frecuentes en EE. UU. son los trastornos relacionados con la rinitis y la sinusitis. Más de 30 millones de consultas anuales se relacionan con estos trastornos, y se gastan miles de millones de dólares en medicaciones destinadas a mejorar los mismos.

La rinitis alérgica afecta a entre el 10 y el 30% de los adultos y hasta el 40% de los niños. Anualmente, cerca de 80 millones de estadounidenses sufren síntomas nasales u oculares durante 1 semana o más debido a rinitis alérgica. El impacto de la rinitis alérgica también refleja su asociación con diversas enfermedades asociadas, como el asma (cap. 81), la sinusitis aguda y crónica, la poliposis nasal, la otitis secretora media y los trastornos del sueño (cap. 377).

BIOPATOLOGÍA

La mucosa nasal del ser humano produce alrededor de 2 l de moco al día. La nariz actúa principalmente como un sistema de humidificación y filtración, gracias al revestimiento mucoso limpio y renovado que atrapa materia particulada y microorganismos. La mucosa de revestimiento nasal y sinusal se compone de un epitelio respiratorio ciliado. Bajo circunstancias normales, los cilios funcionan de un modo muy organizado y ordenado, transportando la materia particulada atrapada en la capa mucosa de forma constante, de modo que el moco se pueda deglutir, lo que evita el depósito del mismo en los bronquios. La nariz también es el órgano del olfato (cap. 399), y permite la diferenciación de los sabores y evita que los alimentos en mal estado puedan causar enfermedades.

El sistema nervioso parasimpático controla el tono vascular y la producción de moco nasal. Las enfermedades inflamatorias, como el resfriado común, pueden producir tumefacción en la mucosa de revestimiento nasal y sinusal, lo que pone de relieve el ciclo nasal gobernado por el control neural parasimpático. En condiciones normales, una fosa nasal se encuentra relativamente descongestionada y la otra se encuentra relativamente congestionada, debido a la dilatación vascular. Esta dilatación vascular permite la humidificación y el calentamiento del aire inspirado y también puede afectar a la capacidad para distinguir olores durante el proceso de olfacción. En los casos de rinitis, la inflamación exagera la diferencia relativa que existe normalmente entre la fosa nasal congestionada y descongestionada y puede percibirse como una sensación de congestión nasal incómoda que cambia de un lado a otro a lo largo de las horas.

TABLA 398-1 ALÉRGENOS QUE PUEDEN CAUSAR RINITIS ALÉRGICA

NOMBRE COMÚN	ÉPOCA DEL AÑO
ALÉRGENOS ESTACIONALES	
Árboles	
Abedul	Marzo-mayo
Álamo de Virginia	Abril-mayo
Olmo	Febrero-mayo
Cedro	Marzo-mayo
Roble	Mayo-junio
Arce	Marzo-mayo
Céspedes	
Espiguilla	Mediados de mayo-junio
Fleo	Mediados de mayo-junio
Dáctilo	Mediados de mayo-junio
Gramma de olor	Mediados de mayo-junio
Festuca	Mediados de mayo-junio
Gramma común	Mediados de mayo-junio
Otras hierbas	
Ambrosia	Agosto-septiembre
Kochia	Julio-septiembre
Salsola	Julio-septiembre
Salvia	Julio-septiembre
Anciana	Julio-septiembre
Llantén menor	Julio-septiembre
Mohos de exteriores	
<i>Alternaria</i>	Primavera-otoño
<i>Cladosporium</i>	Primavera-otoño
ALÉRGENOS PERENNES	
Alérgenos domésticos	
Cucarachas (alemana y americana)	
Ácaros del polvo: <i>Dermatophagoides farinae</i> , <i>D. pteronyssinus</i> , <i>Blomia tropicalis</i>	Más activos en verano y los meses húmedos
Otros insectos (arañas, mariquitas)	
Animales	
Gatos	
Perros	
Otras mascotas (cobayas, hurones, hámsteres, caballos)	
Roedores	
Mohos de interiores	
<i>Aspergillus</i>	
<i>Cladosporium</i>	
<i>Penicillium</i>	

La sinusitis se diferencia de la rinitis porque se trata más de un proceso infeccioso que de una disfunción fisiológica. Sin embargo, numerosos mecanismos inflamatorios diferentes, aparte de los cuadros infecciosos, pueden causar lo que en la actualidad se denomina de modo general como sinusitis.

Alérgenos aéreos

Los trastornos respiratorios alérgicos se deben a una reacción inmunitaria de hipersensibilidad frente a alérgenos aéreos (tabla 398-1). La rinitis alérgica perenne puede ocurrir durante todo el año. Las causas más comunes serían los hongos domésticos, que se relacionan con los períodos con mayor humedad en las casas; la caspa de animales, sobre todo gatos, pero también de roedores (ratones, ratas, cobayas, hurones, hámsteres), conejos, perros y pájaros; ácaros del polvo del género *Dermatophagoides*, que crecen en la ropa de cama y almohadas y son semiestacionales, con los máximos niveles entre agosto y diciembre, y otros insectos (el más estudiado es la cucaracha, pero también pueden ser localmente importantes otros, como lagartos peludos, grillos, mariquitas, arañas y escarabajos). Los ácaros del polvo y los gatos son la fuente más importante de alérgenos domésticos. Los ácaros solo proliferan si la humedad relativa es mayor del 50%. La alergia a los ácaros del polvo probablemente sea relevante en todas las áreas con más de 6 meses húmedos al año.

A los pocos minutos de la exposición al alérgeno, se produce la desgranulación de los mastocitos sensibilizados por la inmunoglobulina E (IgE), con la liberación de mediadores preformados y recién sintetizados, como histamina, proteasas (triptasa y quimasa), cisteinil leucotrienos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas y citocinas. Algunos de estos mediadores dan lugar a los síntomas precoces característicos de la rinitis alérgica, o sea, estornudos, picor, rinorrea y, hasta cierto punto, congestión. Otros mediadores estimulan la infiltración de la mucosa nasal por células inflamatorias,

como basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos adicionales y células mononucleares. La infiltración de células inflamatorias y la consiguiente liberación de una segunda oleada de mediadores mantienen la reacción inflamatoria y producen la fase tardía de la rinitis alérgica.

Los eosinófilos representan un componente importante de la inflamación que se desarrolla en la rinitis alérgica. Dichas células liberan una amplia variedad de mediadores proinflamatorios que son elementos destacados de la reacción alérgica crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando falla el funcionamiento normal de la mucosa nasal, los pacientes a menudo presentan costras nasales u obstrucción nasal, hipersecreción o goteo posnasal, tos, presión facial y fatiga. La obstrucción nasal que cambia de una fosa nasal a la otra durante el día es frecuente en muchos tipos de rinitis y puede considerarse una exageración de la fisiología normal.

La rinitis se caracteriza por estornudos, que a menudo son paroxísticos, rinorrea con secreción acuosa transparente, congestión nasal, y prurito en las narinas y el paladar. En la rinitis alérgica, estos síntomas suelen asociarse a conjuntivitis alérgica, caracterizada por picor ocular, lagrimeo e hiperemia conjuntival. La conjuntivitis intensa es menos frecuente en la rinitis alérgica perenne que en los casos estacionales. La rinitis alérgica con frecuencia va acompañada de somnolencia, fatiga, artralgias, mialgias y deterioro cognitivo, mientras que la fiebre no es típica del cuadro, a pesar de la expresión popular *fiebre del heno*, que refleja la naturaleza pseudogripal de la enfermedad. La evolución natural de la rinitis alérgica se caracteriza porque los síntomas empeoran inexorablemente durante varias semanas mientras dura la exposición al alérgeno responsable, alcanzando su punto álgido con frecuencia bastante después del momento con recuentos máximos de polen, y persistiendo luego cuando declinan dichos niveles polínicos.

Los síntomas cardinales de la *sinusitis aguda* (tabla 398-2) son la secreción nasal purulenta, la obstrucción nasal y la sensación de dolor, presión o repleción en la cara.² Otros posibles signos y síntomas serían fiebre, tos, fatiga, disminución o ausencia del sentido del gusto, dolor dental y síntomas de presión u ocupación del oído. El signo de mayor valor diagnóstico es la secreción purulenta nasal o en la faringe posterior, cuya presencia normalmente apoya el diagnóstico de sinusitis bacteriana aguda, aunque el cultivo de la secreción no se correlaciona necesariamente con la verdadera bacteria responsable que se encuentra en el cultivo directo de material del seno.

El dolor es un síntoma frecuente de la sinusitis bacteriana aguda, pero no es habitual en la sinusitis crónica en ausencia de otros signos y síntomas nasales. Los pacientes con sinusitis crónica a menudo notan una presión facial sorda que parece empeorar al agachar la cabeza. Otros factores que favorecen el diagnóstico de sinusitis de origen bacteriano en vez de viral serían la duración de los síntomas superior a 10 días o si los síntomas empeoran 10 días después de una mejoría inicial.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

Una anamnesis exhaustiva debe aclarar si el paciente ha utilizado medicaciones con o sin receta médica, como antihistamínicos, descongestivos, mucolíticos, analgésicos, estabilizadores de los mastocitos o incluso corticoides, y si los mismos han mejorado la sintomatología. Además, ciertas medicaciones se acompañan de efectos adversos que afectan a la fisiología nasal, como los fármacos antihipertensivos que producen vasodilatación sistémica, el ácido acetilsalicílico, los corticoides y los antibióticos. Es importante preguntar específicamente por la presencia de alergias, ya sea por factores estacionales o ambientales, la presencia o ausencia de mascotas, alergias alimentarias, cambios ambientales o de residencia recientes, con énfasis especial en la presencia de alfombras, colchones, o filtros del horno nuevos o viejos; o si se ha pintado recientemente las paredes del interior de la casa. También debe preguntarse al paciente si en el pasado le han realizado pruebas cutáneas de alergia u otro tipo de pruebas.

El antecedente reciente de que otros familiares o compañeros de trabajo hayan tenido una infección por virus de las vías respiratorias superiores sugiere que se trata de un cuadro infeccioso más que ambiental. Los antecedentes médicos detallados deben determinar si pueden existir factores contribuyentes como traumatismos o cirugía nasal previa, enfermedades granulomatosas, fibrosis quística (cap. 83), enfermedades reumatológicas, inmunodeficiencias (cap. 236) u otros problemas. La congestión nasal

unilateral puede ser un signo indicativo de la existencia de alteraciones anatómicas, como desviación del tabique, relacionada quizá con un traumatismo previo, un pólipos u otra masa neoplásica, o quizás incluso con un cuerpo extraño.

Exploración física

La nariz debe explorarse con un rinoscopio para valorar la anatomía del tabique nasal (fig. 398-1), la superficie inferior de los cornetes inferiores (fig. 398-2) y la posible existencia de pólipos nasales de gran tamaño (fig. 398-3) u otras masas. En la rinitis alérgica la exploración física puede poner de manifiesto unos cornetes inferiores pálidos y edematosos, mientras que la secreción nasal abundante es más común en las infecciones virales. Si se aplica en la nariz un nebulizador descongestivo como fenilefrina u oximetazolina, a menudo puede visualizarse el meato medio (el espacio aéreo existente entre el cornete



FIGURA 398-1. Drenaje purulento procedente del meato medio observado en la rinoscopia anterior.



FIGURA 398-2. Los cornetes inferiores edematosos estrechan la vía respiratoria nasal en un paciente con rinitis polínica (fiebre del heno). Exploración física. (Tomado de Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:34.)



FIGURA 398-3. Pólipo nasal en la fosa nasal derecha. Se ve un pólipo en el lado derecho justo por debajo del cornete medio, junto al tabique nasal. Es más pálido que el tejido circundante.

TABLA 398-2 SÍNTOMAS CARDINALES DE SINUSITIS AGUDA

SÍNTOMAS CARDINALES	OTROS SIGNOS/SÍNTOMAS
Dolor, presión o plenitud facial	Hiposmia/anosmia
Obstrucción nasal	Fatiga
Secreción nasal purulenta	Odontalgia
	Fiebre
	Tos
	Presión o plenitud de oídos

medio y la pared nasal lateral), lo que permite valorar la presencia de pólipos nasales o de secreción purulenta. La exploración de la boca, la orofaringe y la pared faríngea posterior, con un depresor lingual cuando sea necesario, en ocasiones puede identificar la presencia de secreción o pus posnasal. La palpación y la transluminación de los senos, aunque son parte del arte de la medicina, no son suficientes para realizar un diagnóstico fiable. La capacidad del paciente para abrir la boca sin limitaciones excluye el trismo, que en ocasiones puede deberse a una infección dental o cervical profunda.

Durante la exploración completa de la cabeza y el cuello se deben buscar signos de traumatismos recientes o antiguos, como equimosis subpalpebrales, tumefacción de los tejidos blandos faciales o desviación del dorso nasal. Durante la palpación cervical se deben buscar adenopatías (cap. 159) u otras masas.

La exploración oftalmológica básica debe valorar la función pupilar, los movimientos extraoculares y la posible existencia de nistagmo (cap. 396). Durante la exploración del oído se deben valorar ambos tímpanos. En los pacientes con alteraciones timpánicas o síntomas acompañantes como hipoacusia o alteraciones del equilibrio (cap. 400), se debe realizar una otoscopia neumática empleando una pera de goma conectada al otoscopio, con la que se insufla aire en el conducto auditivo para valorar la movilidad timpánica; la movilidad reducida sugiere la presencia de secreción en el oído medio. Las pruebas de Weber y Rinne con un diapason de 512 Hz sirven para evaluar la hipoacusia conductiva, especialmente la unilateral.

La exploración nasal endoscópica, realizada casi siempre por un especialista, es el «patrón oro» para estudiar la rinitis y la sinusitis. Con un fibroscopio rígido o flexible puede explorarse con detalle el tabique, los cornetes, el meato medio, el receso esfenoidal, así como la nasofaringe, el orificio de la trompa de Eustaquio y la fosa de Rosenmüller, situada inmediatamente anterior a la trompa de Eustaquio en la nasofaringe, donde a menudo se originan los carcinomas nasofaríngeos (cap. 181). Los endoscopios flexibles pueden acceder hasta la orofaringe, la laringe y la mayor parte de la hipofaringe (cap. 401).

Pruebas de laboratorio

Cultivos

Los cultivos de las fosas nasales o de la cavidad nasal inferior a menudo carecen de utilidad y no se recomiendan. El cultivo del meato medio guiado por endoscopia y realizado por un especialista puede ayudar en la elección del tratamiento en los pacientes inmunodeprimidos gravemente enfermos, en pacientes con sospecha de rinosinusitis bacteriana aguda, en las rinosinusitis crónicas refractarias al tratamiento o en los pacientes en los que se sospecha que la sinusitis es la causa de meningitis, absceso cerebral subdural o epidural, afectación orbitaria o trombosis del seno cavernoso.

Otras pruebas

La eosinofilia en el frotis nasal es indicativa de rinitis alérgica. Asimismo, las pruebas cutáneas o la prueba de radioalergoadsorción pueden ayudar a poner de manifiesto el alérgeno desencadenante (cap. 235). En los pacientes con sinusitis aguda, puede resultar de utilidad obtener una fórmula leucocítica. En los pacientes con sinusitis crónica, puede resultar útil medir la concentración sérica de inmunoglobulinas: la elevación muy marcada de los niveles de IgE pueden indicar la existencia de una sinusitis fúngica alérgica, mientras que los niveles reducidos de IgG y de otros subtipos de inmunoglobulinas pueden sugerir una inmunodeficiencia (cap. 236). Si el síntoma principal del paciente son las costras nasales crónicas, se deben realizar estudios serológicos de cribado para descartar sarcoidosis (cap. 89), polivascularitis granulomatosa (cap. 254), linfomas T (cap. 176), sífilis (cap. 303), tuberculosis (cap. 308), síndrome de Sjögren (cap. 252) y otras enfermedades inflamatorias crónicas. También puede haber infecciones relativamente raras, como el rinoescleroma, por lo que la biopsia y los cultivos pueden estar indicados para ayudar a establecer el diagnóstico. El consumo de sustancias ilícitas debería tenerse en cuenta, porque la cocaína y otras drogas ilegales pueden causar la formación de costras nasales crónicas. Es útil realizar un análisis toxicológico si se sospecha una drogadicción (cap. 31). En un paciente con antecedentes de sinusitis desde su infancia, también debe considerarse la posibilidad de que padezca fibrosis quística (cap. 83).

Pruebas de imagen

La tomografía computarizada (TC) sin contraste está indicada en los pacientes en los que se conoce o se sospecha que puedan padecer rinitis y sinusitis. La TC suele solicitarse para documentar la presencia de la enfermedad o la mejoría de la misma tras el tratamiento. La TC con contraste sirve para evaluar las complicaciones de la sinusitis. Por último, la TC resulta fundamental antes de cualquier tratamiento quirúrgico de los senos, por la información anatómica que proporciona al cirujano. La opacificación u otros hallazgos en la TC (fig. 398-4) a veces pueden diferenciar las diferentes etiologías de la sinusitis. Las radiografías simples tienen poca utilidad y no suelen estar recomendadas. En ocasiones la resonancia magnética (RM) puede resultar de utilidad, sobre todo al evaluar tumores o procesos que erosionan el hueso y que están próximos al cerebro o el ojo.

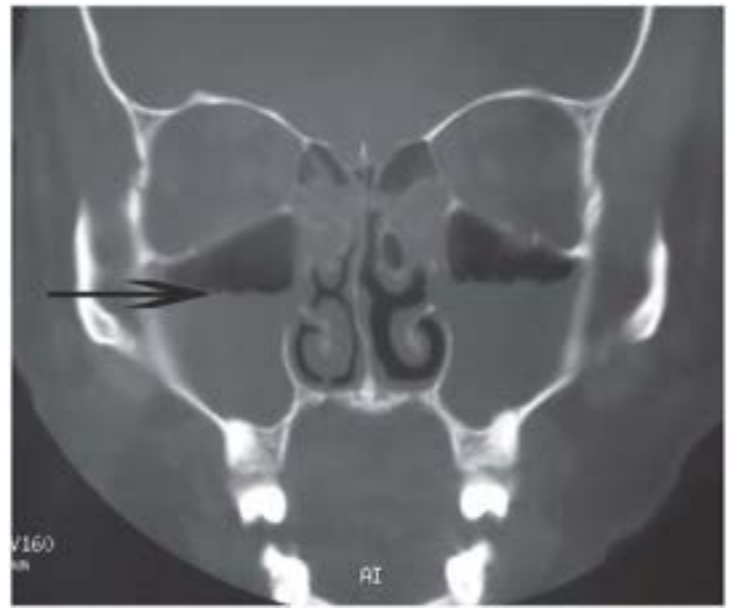


FIGURA 398-4. Imagen frontal de tomografía computarizada de una pansinusitis aguda bilateral. Se observan niveles líquidos en ambos senos maxilares, que pueden aspirarse para análisis microbiológico.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la rinitis es principalmente clínico, con muchas posibles causas (fig. 398-5 y tabla 398-3), basado en la anamnesis de los síntomas y la exposición a alérgenos. La exploración física muestra que la mucosa nasal está cianótica e inflamada, con secreción acuosa.

El diagnóstico de *rinitis alérgica* puede confirmarse si se demuestran anticuerpos IgE específicos frente al alérgeno responsable mediante una prueba cutánea de alergia positiva o análisis de IgE (vídeo 398-1). La prueba de punción cutánea es segura, específica y rápida, y supone el método diagnóstico de elección para identificar los alérgenos implicados. Los análisis de IgE son una alternativa válida que pueden emplear los médicos de atención primaria que atiendan a pacientes con rinitis alérgica. Sin embargo, si el análisis de IgE resulta negativo, pero la sospecha clínica es alta, es necesaria la derivación al especialista.

La *rinitis viral* puede ser difícil de distinguir de la rinitis alérgica estacional. A diferencia de la eosinofilia generalizada de la rinitis alérgica, en la rinitis viral las secreciones son más espesas y purulentas, y se detecta neutrófilos en los frotis nasales. Los síntomas conjuntivales son menos acusados, y la mucosa nasal se ve enrojecida y edematosa en la exploración física.

Históricamente, el abuso de descongestionantes nasales tópicos (como oximetazolina), con una vasodilatación crónica refleja, era la causa más frecuente de rinitis farmacológica, aunque, en la actualidad, la adicción a la cocaína y los narcóticos nasales es otra causa habitual de este problema. Un bloqueo nasal unilateral crónico sugiere un defecto anatómico, normalmente una fractura o desviación de tabique, pero también puede deberse a pólipos, cuerpos extraños o tumores, que pueden ser malignos; por tanto, en estos casos debe derivarse al paciente para rinoscopia (vídeo 398-2) y posiblemente TC de las fosas nasales y senos.

Una respuesta neurógena anormal a los agentes irritantes (como el aire frío, los contaminantes, el humo del tabaco, los olores fuertes, el alcohol, ciertos alimentos) es la característica predominante de la rinitis vasomotora. Los pacientes con este trastorno sufren típicamente congestión nasal crónica y secreción en la faringe posterior, aunque no presentan estornudos paroxísticos, rinorrea, prurito, conjuntivitis ni los síntomas generales típicos de la rinitis alérgica; además, no hay eosinófilos en la mucosa nasal.

El reflujo laringofaríngeo es una causa cada vez más identificada de congestión nasal perenne y secreción faríngea posterior a menudo acompañada de tos y ronquera. Estos pacientes a menudo presentan un reflujo gastroesofágico (cap. 129) por lo demás asintomático («silente»), que dificulta su diagnóstico. Como los síntomas pueden no desaparecer hasta llevar varios meses con un tratamiento intensivo del reflujo y los inhibidores de la bomba de protones no evitan el reflujo de enzimas digestivas (como pepsina) u otras sustancias irritantes procedentes del estómago, a veces es complicado establecer el diagnóstico correcto.

La rinitis atrófica se caracteriza por atrofia del epitelio nasal y cursa con congestión nasal y la percepción de mal olor. Se observa en pacientes ancianos, pero la causa más común es la pérdida de vascularización secundaria a cirugía o traumatismos nasales.

El cuadro conocido como *síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia* presenta síntomas similares a los de la rinitis vasomotora. Se diagnostica mediante un frotis nasal en el

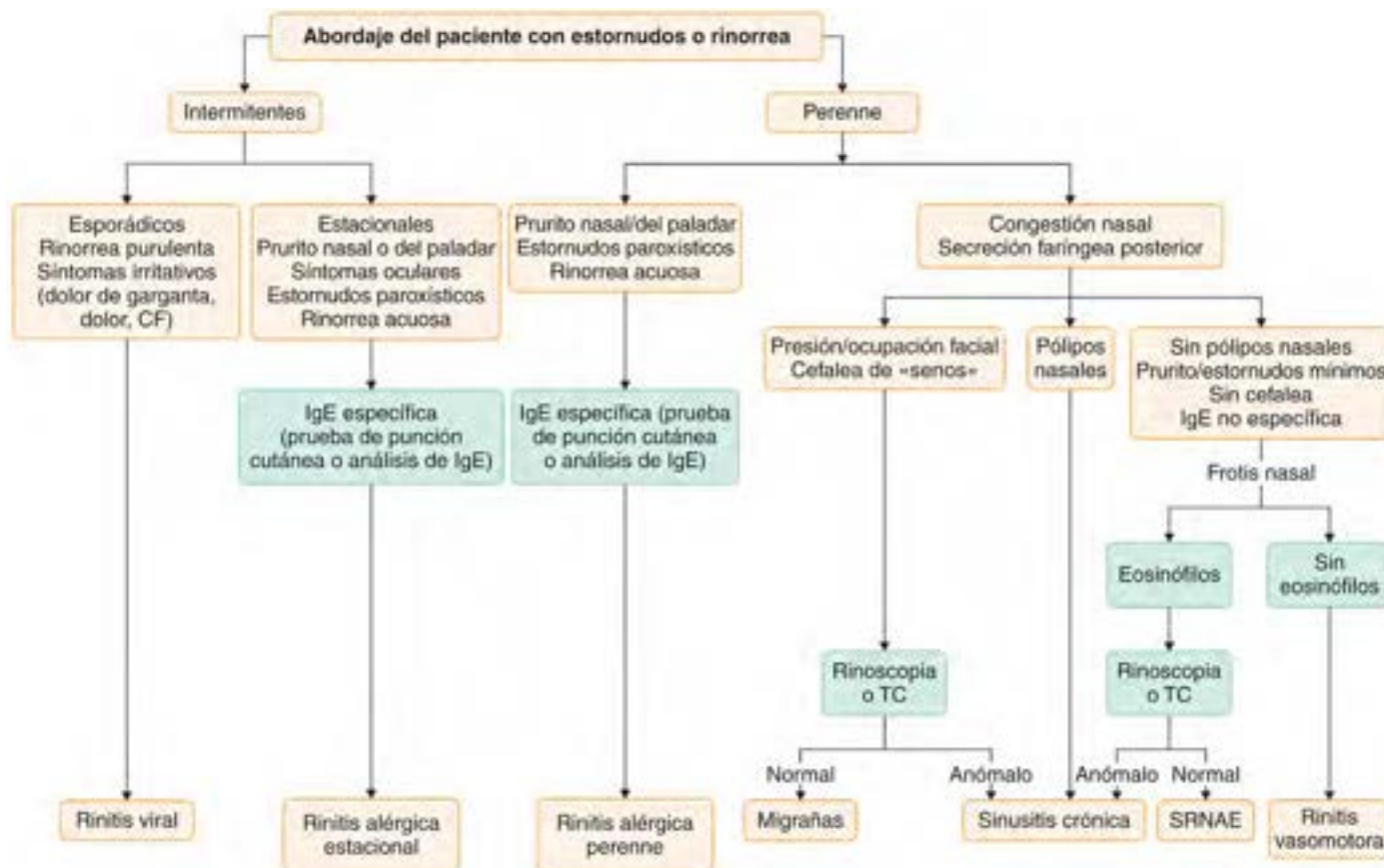


FIGURA 398-5. Abordaje del paciente con síntomas de rinitis. CF, cefalea; IgE, inmunoglobulina E; SRNAE, síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia; TC, tomografía computarizada.

TABLA 398-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS RINITIS

ALÉRGICA

Rinitis alérgica estacional
Rinitis alérgica perenne

INFLAMATORIA

Rinitis infecciosa (viral)
Síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia
Sinusitis crónica con o sin poliposis nasal
Reflujo laringofaríngeo

HORMONAL

Embarazo, anticonceptivos orales, perimenopausia
Hipotiroidismo
Hipertiroidismo

RINITIS MEDICAMENTOSA

Descongestivos tópicos o, más raramente, orales
Antihipertensivos
Antidepresivos
Cocaína

VASOMOTORA

Inducida por contaminantes (polución, humo de tabaco)
Inducida por aire frío
Gustatoria (inducida por alimentos)

ANATÓMICA

Desviación del tabique nasal
Tumor, neoplasia
Cuerpo extraño
Fuga de líquido cefalorraquídeo
Atrófica (posquirúrgica o traumática)

que aparecen eosinófilos, aunque es necesario hacer una TC o rinoscopia para descartar una sinusitis crónica o poliposis nasal, enfermedades que pueden cursar con síntomas mínimos. A diferencia de la rinitis vasomotora, el síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia responde mejor al cromoglicato y los corticoides por vía intranasal.

Diagnóstico diferencial de la sinusitis

Hay que distinguir la sinusitis de la rinitis. La sinusitis puede deberse a infecciones virales, bacterianas o fúngicas, y a alergia (tabla 398-4).

El inicio rápido de síntomas sinusales indica una infección respiratoria alta por virus, en especial si el paciente también presenta síntomas sistémicos típicos, como artralgias, mialgias, fiebre, escalofríos, síntomas gastrointestinales y tos, además de congestión nasal, goteo posnasal y cefalea. Por el contrario, la rinosinusitis bacteriana aguda cursa con presión facial y secreción posnasal purulenta. Los cuadros virales pueden progresar a una infección bacteriana secundaria, que puede cronificarse. El comienzo agudo de la alergia por inhalantes a menudo posee un carácter estacional o puede relacionarse con un factor precipitante concreto.

El término *sinusitis crónica* engloba múltiples mecanismos fisiopatológicos e implica la presencia prolongada de síntomas de senos que han sido refractarios al tratamiento sintomático durante un período como mínimo de 3 meses. La sinusitis crónica se presenta con congestión nasal, secreción nasal, presión facial y a veces anosmia (v. tabla 398-2). A diferencia de la sinusitis aguda (infecciosa), la cefalea es una manifestación infrecuente tanto de la rinitis perenne (alérgica o no) como de la sinusitis crónica, y prácticamente cualquier paciente que se queje de «cefalea sinusal» en realidad sufre migrañas atípicas (cap. 370), cefaleas que tienen una distribución bilateral y afectan a las ramas maxilar u oftálmica del nervio trigémino. Dicha distribución, sobre todo si va acompañada de síntomas vasomotores, como congestión nasal, rinorrea e hiperemia conjuntival, a menudo lleva al diagnóstico erróneo de sinusitis o rinitis crónica. Debido a este solapamiento de síntomas entre la sinusitis crónica, la rinitis perenne y las migrañas atípicas, y a las influencias sinérgicas entre ellas, suele ser necesaria una evaluación objetiva mediante TC o rinoscopia para establecer el diagnóstico de sinusitis crónica (tabla 398-5).

TABLA 398-4 HETEROGENEIDAD DE LA SINUSITIS CRÓNICA

FENOTIPO	CARACTERÍSTICA
Infeccioso	Causa muy infrecuente de sinusitis crónica
Inflamatorio	Se produce como consecuencia de una obstrucción anatómica de los orificios del seno; a menudo se resuelve tras la corrección quirúrgica Los biofilms bacterianos contribuyen a su presencia e intensidad Raramente se asocia a pólipos nasales
Hiperplásica eosinofílica	Intenso infiltrado de eosinófilos con eosinofilia sistémica Se asocia con frecuencia a alergias y asma Normalmente asociada a pólipos nasales
Fúngica alérgica	A menudo unilateral; se presenta como un infiltrado denso y expansivo en la TC Se asocia a aumento de la IgE total y de la IgE específica frente a los hongos colonizadores
Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico	Infiltrado intenso de eosinófilos Normalmente asociada a pólipos nasales y asma Exacerbaciones de la enfermedad de las vías respiratorias superiores e inferiores (asma) tras la ingestión de ácido acetilsalicílico e inhibidores no selectivos de COX-1

COX-1, ciclooxigenasa 1; IgE, inmunoglobulina E; TC, tomografía computarizada.

Las técnicas de cultivo guiadas endoscópicamente junto con la TC son el mejor método para diagnosticar o descartar una sinusitis *infecciosa*. La TC puede poner de manifiesto mucocelos, debidos al bloqueo individual de un seno que sigue produciendo secreción mucosa, lo que puede erosionar el hueso lentamente, expandiéndose hasta afectar el ojo y el cerebro, o sufrir infección aguda. Un micetoma de un seno, o «bola fúngica» aislada, posee una hiperdensidad característica en el contexto de un seno opacificado. Los micetomas (cap. 322) no son invasivos, pero pueden erosionar el hueso debido a necrosis por presión a lo largo de un período prolongado.

Los quistes de retención mucosa, presentes con frecuencia en el seno maxilar, se manifiestan con una opacificación esférica; se estima que el 10% de la población presenta quistes de retención mucosa, que a menudo son asintomáticos.

TRATAMIENTO

Tto

Tratamiento médico

Rinitis

Los *antihistamínicos* son el tratamiento de primera línea para la rinitis alérgica, ya que reducen la rinorrea, aunque normalmente no mejoran la congestión nasal. Los síntomas ocasionales se tratan con antihistamínicos anti-H₁, por vía oral o nasal, junto con un descongestionante oral o nasal si es necesario. Los síntomas leves estacionales o perennes deben tratarse con un corticoide intranasal, un antihistamínico anti-H₁ oral o nasal o un antagonista del receptor de leucotrienos. Los síntomas moderados o intensos requieren un corticoide intranasal asociado a un antihistamínico anti-H₁ nasal o inmunoterapia contra el alérgeno.

El efecto beneficioso del antihistamínico disminuye en los pacientes con exposición continua a alérgenos, como en la rinitis alérgica perenne causada por alérgenos domésticos o tras varios días de exposición continuada a alérgenos estacionales; en tales casos, se ha demostrado que estos fármacos son poco más eficaces que el placebo.³

Los antihistamínicos de segunda generación tienen un efecto de duración prolongada y no producen sedación. Entre estos fármacos que se toman una vez al día están la cetiricina (10 mg), la levocetiricina (5 mg), la fexofenadina (180 mg), la desloratadina (5 mg) y la loratadina (10 mg). Los antihistamínicos intranasales acetastina y olopatadina tienen un comienzo de acción más rápido que los antihistamínicos orales y también son eficaces en formas no alérgicas de rinitis.

Los *descongestionantes* como la pseudoefedrina tratan la ocupación nasal, pero tienen un leve efecto estimulante e incluso en formulaciones orales pueden producir congestión y cefalea de rebote. Estos fármacos suelen emplearse combinados con antihistamínicos para controlar el espectro completo de síntomas de la rinitis alérgica. Los antihistamínicos y los descongestionantes aislados normalmente no alivian de modo satisfactorio los casos de rinitis alérgica moderada o intensa.

Los *corticoides intranasales*, como el acetónido de triamcinolona (dos pulverizaciones [55 µg] en cada fosa nasal cada día), el furoato de mometasona (dos pulverizaciones [50 µg] en cada fosa nasal cada día), el propionato de fluticasona (dos pulverizaciones [50 µg] en cada fosa nasal cada día) y la budesonida

TABLA 398-5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA SINUSITIS CRÓNICA

SÍNTOMAS DURANTE MÁS DE 3 MESES:

- Secreción nasal mucopurulenta
- Obstrucción nasal
- Pérdida de olfato
- Sensación de presión u ocupación facial

APOYADOS POR UN HALLAZGO OBJETIVO:

- Pólipos nasales o en meato medio
- Edema o material purulento en el meato medio
- Sinusitis paranasal en la endoscopia o TC

TC, tomografía computarizada.

Datos tomados de Folkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1-12; Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7:1-38; Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152:S1-S39.

TABLA 398-6 CORTICOESTEROIDES INTRANASALES*

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS (POR APLICACIÓN)	EDAD MÍNIMA APROBADA	DOSIS HABITUAL
Beclometasona AQ	42 µg	6 años	Dos veces al día
Beclometasona HFA	80 µg	12 años	Una vez al día
Flunisolida	25 µg	6 años	Dos veces al día
Triamcinolona	55 µg	2 años	Una vez al día
Budesonida	32 µg	6 años	Dos veces al día
Furoato de fluticasona	27,5 µg	2 años	Una vez al día
Propionato de fluticasona	50 µg	4 años	Una vez al día
Mometasona	50 µg	2 años	Una vez al día
Ciclesonida	50 µg	6 años	Una vez al día
Ciclesonida HFA	37 µg	12 años	Una vez al día

*Los corticosteroides intranasales se administran generalmente en dos pulverizaciones por fosa nasal.

(dos pulverizaciones [32 µg] en cada fosa nasal cada día) (tabla 398-6), son el tratamiento de elección para pacientes con rinitis alérgica estacional o perenne moderada o intensa. ■ Los corticoides intranasales consiguen una reducción de los síntomas del 50-90%, frente al 20-30% obtenido con antihistamínicos orales.

Los *modificadores de leucotrienos* (zileutón [1.200 mg dos veces al día], zafirlukast [20 mg dos veces al día], montelukast [10 mg una vez al día]) tienen una eficacia confirmada en la rinitis alérgica comparable a la de los antihistamínicos, pero mejoran significativamente los estornudos, la rinorrea, la congestión nasal, los síntomas oculares y la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica estacional o perenne.

El *cromoglicato* nasal por vía nasal estabiliza los mastocitos y tiene otros efectos antiinflamatorios. Aunque no es tan eficaz como los corticoides intranasales, el cromoglicato alivia los síntomas leves a moderados. Su utilidad se ve menoscabada por la necesidad de aplicar dosis frecuentes (cuatro veces al día), la falta de efecto en alrededor del 30-40% de los pacientes y la eficacia superior de los corticoides intranasales en los ensayos clínicos controlados. El cromoglicato puede ser más útil como tratamiento profiláctico (p. ej., inmediatamente antes de la exposición a gatos). El colirio de cromoglicato se ha usado con éxito para tratar la conjuntivitis alérgica. No se asocia a efectos secundarios relevantes.

Rinitis infecciosa y sinusitis

La rinitis viral se trata con medidas de apoyo, como la reposición de líquidos y el tratamiento de la fiebre con paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos. El vapor posee cierto efecto descongestivo y la vitamina C y una buena nutrición pueden acelerar la resolución de los síntomas. Los descongestionantes orales (p. ej., pseudoefedrina, 120 mg/12 h, durante varios días), los mucolíticos (p. ej., guaifenesina, 200-400 mg/4-6 h, durante varios días) y el bromuro de ipratropio (al 0,03-0,06%, dos nebulizaciones en cada fosa nasal cada 12 h, durante varios días) pueden ser beneficiosos.

La sinusitis maxilar aguda bacteriana confirmada por TC suele requerir la descompresión quirúrgica, al igual que algunos casos de sinusitis refractaria en pacientes inmunodeprimidos o en la unidad de cuidados intensivos, donde el cultivo directo puede orientar la antibioterapia. Para la rinitis purulenta

aguda o la rinosinusitis aguda de menos de 10 días de duración diagnosticadas clínicamente, los antibióticos tienen poca utilidad, porque el diagnóstico de rinosinusitis bacteriana basado en la anamnesis y en la exploración física es poco preciso.■ Por ejemplo, un ciclo de 10 días de amoxicilina no disminuye los síntomas al tercero ni al décimo día comparada con placebo en los pacientes con rinosinusitis aguda y solo mejora ligeramente los síntomas al séptimo día.■

Los antibióticos deben reservarse para los pacientes con una probabilidad alta de infección bacteriana, porque sus efectos colaterales no son banales.■ Los factores predictivos más fiables para distinguir entre rinosinusitis bacteriana aguda y rinosinusitis viral son los síntomas persistentes durante 7 días o más sin mejoría clínica, fiebre alta (> 39 °C) con secreción purulenta nasal o dolor facial durante 3-4 días consecutivos como mínimo, o el inicio o empeoramiento de los síntomas más de 5 días después del inicio de una infección aparentemente viral de la vía respiratoria alta. En los pacientes que cumplen uno o más de estos criterios, se recomienda tratamiento antibiótico provisional,■ mejor con amoxicilina-ácido clavulánico (875 mg/125 mg vía oral cada 12 h, con incremento a 2.000 mg/125 mg vía oral cada 12 h en pacientes con fiebre mayor de 39 °C, inmunodepresión o tratamiento antibiótico reciente). En pacientes alérgicos a la penicilina, la alternativa más apropiada es doxiciclina (100 mg p.o. cada 12 h) con una fluoroquinolona (p. ej., levofloxacino 500 mg p.o. cada 24 h o moxifloxacino 400 mg p.o. cada 24 h) reservada para pacientes que no toleren o no respondan debido a sus peores efectos secundarios. No se recomienda usar macrólidos, trimetoprim-sulfametoxazol ni cefalosporinas orales de segunda o tercera generación por el elevado número de resistencias. El tratamiento dura 5-7 días por lo general, con independencia del antibiótico elegido. Los lavados intranasales con suero salino, fisiológico o hipertónico pueden ser un complemento útil en pacientes con rinosinusitis bacteriana aguda, pero no son útiles los antihistamínicos ni los descongestionantes tópicos. Si los pacientes empeoran después de 72 h de tratamiento o no mejoran después de 5 a 7 días, la evaluación adicional debe incluir una TC para localizar la infección y detectar las complicaciones y cultivos, mediante aspiración directa del seno paranasal o cultivo guiado por endoscopia del meato medio. Otros cultivos no son fiables.

Rinosinusitis crónica

La pieza clave para tratar los síntomas de la rinosinusitis crónica son los corticoides, en *pulverizador tópico* (p. ej., acetónido de triamcinolona, dos pulverizaciones de 55 µg en cada fosa nasal todos los días; furoato de mometasona, dos pulverizaciones de 50 µg en cada fosa nasal cada 24 h; propionato de fluticasona, dos pulverizaciones de 50 µg en cada fosa nasal cada 24 h o budesonida dos pulverizaciones de 32 µg en cada fosa nasal cada 24 h) durante 6 semanas o por *vía oral en dosis descendente* (prednisona 40 mg al día durante 5 días seguida de 30 mg al día durante 5 días, después 20 mg al día durante 5 días, luego 10 mg al día durante 5 días o metilprednisolona comprimidos de 4 mg empezando con 24 mg el primer día y bajando 4 mg cada día durante 6 días).■ La irrigación con suero hipertónico puede ser algo eficaz.■ pero las pautas de antibióticos orales tienen poca utilidad.■ Los cultivos mediante endoscopia del meato medio pueden ayudar a definir qué pacientes pueden mejorar con tratamiento antibiótico guiado por cultivo. Los antifúngicos, como el itraconazol oral o en aerosol y la anfotericina B en aerosol, no son útiles en el tratamiento de la sinusitis crónica clásica.

Tratamiento quirúrgico

Los pacientes con síntomas intensos, que no responden al tratamiento o con infecciones infrecuentes, resistentes o recurrentes deben acudir a un especialista para evaluación y tratamiento (tabla 398-7). Se recomienda el tratamiento quirúrgico en los pacientes con neoplasias benignas, mucocelos, angiofibroma nasofaríngeo juvenil y algunos tipos de cáncer. El tratamiento quirúrgico puede corregir desviaciones del tabique nasal y la obstrucción nasal asociada. El tratamiento quirúrgico de los cornetes inferiores puede ser beneficioso para la rinitis persistente. La cirugía endoscópica funcional, ideada para conservar la función mucociliar y realizada con endoscopios introducidos a través de las fosas nasales sin incisiones cutáneas, puede ser útil en la sinusitis aguda recurrente y en la rinosinusitis crónica.

PREVENCIÓN

Evitación de alérgenos y control ambiental

Si es factible, evitar o eliminar la fuente de alérgenos es el tratamiento de elección para los pacientes con rinitis alérgica. En el caso de los ácaros del polvo, esto implica eliminar los reservorios donde crecen estos microbios (o sea, usar colchones y fundas de almohada impermeables a los alérgenos), mantener una humedad relativa inferior al 50%, lavar la ropa de cama con agua caliente (60 °C) para matar a los ácaros y llevar una mascarilla simple cuando se levante polvo. Muchas de las medidas recomendadas para los ácaros también son útiles para los hongos, sobre todo la deshumidificación. Las ventanas, las cortinas de ducha y las plantas de interior son sitios donde tienden a crecer los hongos, por lo que se les puede aplicar fungicidas suaves (lejía doméstica diluida).

TABLA 398-7 CUÁNDO DERIVAR A UN PACIENTE CON SOSPECHA DE RINOSINUSITIS BACTERIANA AL ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA

- Temperatura > 39 °C, edema orbitario, cefalea intensa, alteración visual, alteración mental, signos meníngeos
- Ausencia de respuesta a más de dos ciclos de tratamiento antibiótico
- Infección hospitalaria, anomalías anatómicas
- Pacientes inmunodeprimidos o pluripatológicos
- Patógenos infrecuentes o resistentes
- Sinusitis fúngica o enfermedad granulomatosa
- Episodios recurrentes indicativos de sinusitis crónica

Adaptado de Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54:e72-e112.

En algunas casas, sobre todo en bloques de pisos urbanos, hay gran cantidad de cucarachas y es frecuente la hipersensibilidad por IgE. Aunque puede ser difícil matar a las cucarachas de un piso, normalmente se consigue mantener la casa libre de estos insectos usando pulverizadores y trampas químicas. Es útil poner el aire acondicionado con las ventanas cerradas para reducir los alérgenos estacionales, y la deshumidificación lograda con el aire acondicionado también reduce la carga de ácaros y mohos domésticos.

Las mascotas, sobre todo gatos y perros, son la fuente de enfermedades alérgicas más fácil de prevenir. El principal alérgeno de los roedores es una proteína urinaria, y estos animales, al igual que los gatos, pueden depositar grandes cantidades de alérgenos en el hogar.

Inmunoterapia

La *inmunoterapia subcutánea* disminuye la gravedad de la rinitis alérgica, reduce la necesidad de usar fármacos y mejora significativamente la calidad de vida. Los pacientes normalmente deben haber pasado por la estación polínica completa antes de considerar la inmunoterapia. La eficacia depende de la elección del alérgeno correcto, la administración de inyecciones periódicas durante 3-5 años y el uso de una dosis adecuada de alérgeno (10-15 µg, dosis mucho mayor que la empleada tradicionalmente). La inmunoterapia conlleva un pequeño riesgo de anafilaxis fatal (alrededor de tres fallecimientos al año en EE. UU. de los dos millones de personas que reciben esta forma de tratamiento), por lo que debe administrarse en un centro que disponga de un equipo de reanimación y personal entrenado.

La inmunoterapia está indicada principalmente en pacientes con rinitis refractaria o en los que no puedan tolerar los efectos secundarios de las medicaciones estándar. Los efectos de la inmunoterapia persisten durante muchos años después de terminar el ciclo de 3-5 años de tratamiento e incluso pueden durar de por vida.

La inmunoterapia sublingual consigue una mejoría clínica significativa, así como reducir la necesidad de tratamiento farmacológico para numerosos alérgenos, como hierba, ambrosía y ácaros del polvo.■ Por ejemplo, la inmunoterapia mediante administración sublingual de un comprimido de alérgeno de ácaros de polvo (6 o 12 unidades de desarrollo) es una opción experimental para reducir la exacerbación del asma en pacientes alérgicos a los ácaros del polvo doméstico.■ En comparación con la vía subcutánea, la inmunoterapia sublingual es lo bastante segura para poderse administrar en casa. Al igual que con la inmunoterapia subcutánea, el efecto clínico beneficioso se mantiene mucho tiempo después de su aplicación, aunque son frecuentes las recidivas tras 5-10 años, y algunos tratamientos preventivos sublinguales pueden perder su eficacia en el plazo de 3 años.■

Pólipos nasales

Durante la evaluación de los síntomas de rinitis o de sinusitis, la exploración física puede detectar pólipos nasales. Los pólipos nasales producen con frecuencia síntomas de obstrucción nasal y anosmia, así como síntomas característicos de rinitis. En presencia de pólipos, la congestión nasal suele ser constante. A veces, los pacientes con síntomas prolongados tienen una masa visible en la fosa nasal. En pocos pacientes el signo de presentación es asimetría facial o afectación orbitaria causadas por pólipos desapercibidos durante mucho tiempo. El dolor facial o de oído es más probable en un paciente con pólipos nasales que en el que tiene rinitis sin pólipos nasales.

Los pólipos nasales empiezan normalmente cerca de los senos etmoidales en el meato medio y se extienden a la nariz, donde obstruyen la vía respiratoria nasal y/o los senos paranasales. Los pólipos nasales pueden estar causados por inflamación crónica y también son frecuentes en un trastorno metabólico poco frecuente del metabolismo del ácido araquidónico desencadenado por la ingesta de ácido acetilsalicílico que se denomina enfermedad respiratoria reagudizada por ácido acetilsalicílico. Clásicamente también conocido como triada de Samter, los pacientes con este síndrome tienen asma que empeora por ácido acetilsalicílico, un exantema provocado por ácido acetilsalicílico y con frecuencia poliposis nasal crónica difícil de estabilizar. Se cree que este conjunto de síntomas está causado por inflamación inducida por

leucotrienos, que aumentan por el bloqueo de la prostaglandina causado por el ácido acetilsalicílico y en ocasiones por otros antiinflamatorios no esteroideos. El virus del papiloma humano (cap. 349) puede causar un papiloma invertido, que se manifiesta como un pólipo que produce obstrucción nasal unilateral. Esta neoplasia inicialmente benigna responde al tratamiento quirúrgico, pero puede transformarse en una neoplasia maligna manifiesta. También tienen pólipos los pacientes con fibrosis quística, en especial los que presentan una mutación δ -F508 (cap. 83). También se forman pólipos en la sinusitis fúngica alérgica, que se manifiesta por una concentración alta de IgE, cultivo de hongos positivo (habitualmente aspergilosis), cristales de Charcot-Leyden en la histopatología, densidades características en la TC y poliposis nasal, que suele ser unilateral. Los pólipos antrocoanales pueden extenderse a la cavidad nasal o a la nasofaringe y pueden producir obstrucción.

Los pólipos nasales son visibles mediante una exploración meticulosa (v. fig. 398-3 y e-fig. 398-1) y la TC permite determinar su extensión (fig. 398-6). La poliposis nasal unilateral hace sospechar pólipos antrocoanales, cáncer, papiloma invertido o sinusitis fúngica alérgica, por lo que se recomienda una biopsia temprana.

Los pólipos nasales inflamatorios benignos responden a menudo a los corticoides orales, bien en dosis altas con reducción subsiguiente o, en algunos casos, mediante el ajuste de dosis bajas diarias de corticoides orales, como prednisona (40 mg al día durante 5 días, después 30 mg al día durante 5 días, después 20 mg al día durante 5 días, después 10 mg al día durante 5 días) o metilprednisolona (empezando con 24 mg el primer día, seguido de un descenso progresivo de 4 mg al día durante 6 días). La combinación de corticoides sistémicos con doxiciclina (p. ej., 100 mg dos veces al día) puede ser incluso más eficaz, y también puede ser útil el antagonista de leucotrienos montelukast (10 mg una vez al día). Los corticoides tópicos también son eficaces para tratar los pólipos nasales. En los adultos con sinusitis crónica sintomática y pólipos nasales que son refractarios a los corticoides intranasales, la adición de dupilumab subcutáneo (dosis de carga de 600 mg seguida de 300 mg semanales) a un pulverizador nasal de corticoides puede reducir el tamaño endoscópico del pólipo tras 16 semanas en comparación con el uso aislado de pulverizaciones de corticoides, por lo que puede convertirse en un método terapéutico útil.

El tratamiento quirúrgico de la poliposis nasal benigna puede mejorar los síntomas y disminuir la necesidad de corticoides orales. Se recomienda el tratamiento quirúrgico a todos los pacientes con papilomas invertidos, pólipos antrocoanales y mucocelos. Es probable que el tratamiento quirúrgico sea útil si una sinusitis aguda ha causado complicaciones en el sistema nervioso central, como absceso cerebral (cap. 385), meningitis (cap. 384), absceso epidural, absceso subdural o absceso orbitario. En algunos pacientes, es necesario el tratamiento quirúrgico cuando un pólipo sin tratar y con crecimiento agresivo produce erosión orbitaria o de la base del cráneo. La sinusitis fúngica alérgica se trata a menudo con una combinación de cirugía, corticoides y, en ocasiones, inmunoterapia.

Epistaxis

En un paciente con epistaxis resulta fundamental determinar en primer lugar la gravedad de la pérdida de sangre. La hemorragia persistente puede deberse al uso de



FIGURA 398-6. Imagen de tomografía computarizada de una poliposis nasal bilateral crónica.

warfarina, agentes antiplaquetarios o a cualquier déficit de las plaquetas (caps. 163 y 164) o de los factores de coagulación (cap. 165). La exploración física debe centrarse en la inspección de la porción del anterior tabique, que suele ser el punto de origen más frecuente de la epistaxis. A menudo, los vasos sanguíneos dilatados de la porción inferior del tabique pueden observarse con la rinoscopia anterior (fig. 398-7 y e-fig. 398-2). Ante la combinación de otitis media unilateral, epistaxis, congestión nasal y una masa cervical, se debe descartar la existencia de un carcinoma nasofaríngeo. Los angiofibromas nasales juveniles son tumores raros que pueden cursar con hemorragias en los hombres.

La epistaxis puede tratarse mediante presión local, taponamiento (con balones o esponjas nasales o con gasas de 12,7 mm × 1,8 m impregnadas en vaselina), humidificación e hidratación. Pocas veces son necesarias la hospitalización y las transfusiones. Se debe reducir la dosis de los fármacos favorecedores de la hemorragia o bien, si es posible, interrumpir su administración.⁷ Los vasoconstrictores tópicos, como los aerosoles de oximetazolina (dos pulverizaciones en cada fosa nasal cada 12 h durante 3 días) pueden ayudar a evitar la epistaxis persistente. Los agentes hemostáticos como la combinación gelfoam-trombina, también pueden ser útiles para tratar la epistaxis refractaria o la que tiene lugar en presencia de una coagulopatía. Sin embargo, el bevacizumab tópico, el estriol y el ácido tranexámico no son eficaces para reducir la frecuencia de epistaxis en pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria. En ocasiones pueden emplearse láseres u otro tipo de cauterios para mejorar el problema. A veces, una ligadura quirúrgica arterial con clips o la oclusión arterial neurorradiológica intervencionista pueden tratar el punto hemorrágico concreto.

OTALGIA

DEFINICIÓN

La otalgia (tabla 398-8) consiste en el dolor percibido por el paciente en el área del hueso temporal. Aunque con frecuencia el paciente puede localizar la molestia, en ocasiones la causa del dolor puede encontrarse a distancia del punto donde se percibe dicho dolor. Este dolor referido puede deberse a patologías de la cavidad bucal, la orofaringe, la hipofaringe o la laringe.



FIGURA 398-7. Vasos nasales dilatados y costras típicas de un paciente con epistaxis.

TABLA 398-8 CAUSAS DE OTALGIA

CAUSAS DE OTALGIA	OÍDO EXTERNO	OÍDO MEDIO	VÍA AERODIGESTIVA SUPERIOR
Probable	Otitis externa Herpes zóster ótico Condrítis Cuerpo extraño	Otitis media aguda Perforación timpánica aguda Barotraumatismo Otitis media crónica con complicación inminente	Amigdalitis Absceso amigdalino Absceso cervical profundo Tumor (especialmente de la base de la lengua, amígdala, hipofaringe, laringe o nasofaringe)
Poco probable	Otitis externa maligna Tumor	Tumor	

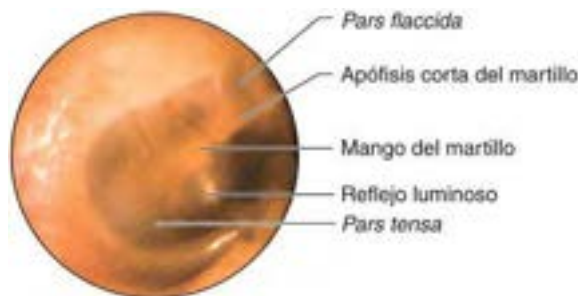


FIGURA 398-8. Tímpano normal. (Tomado de Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:2.)

BIOPATOLOGÍA

El oído posee una rica inervación sensitiva y se sitúa en la región lateral del cráneo. El oído se divide en el oído externo o pabellón auricular y conducto auditivo; el oído medio, compuesto por la membrana timpánica y los huesecillos (fig. 398-8); y el oído interno, integrado por la cóclea y los conductos semicirculares, así como el utrículo y el sáculo. En general, la otalgia se debe a patologías del oído externo o el oído medio. El nervio trigémino inerva el cuadrante anterosuperior del pabellón auditivo, mientras que los nervios cutáneos cervicales C2 y C3 inervan el resto de la mayor parte del oído externo. Sin embargo, los pares craneales noveno y décimo contribuyen en parte a inervar el conducto auditivo e incluso el séptimo par craneal proporciona una pequeña parte de la inervación sensitiva de la porción posterosuperior del conducto auditivo. Este solapamiento en la distribución de los pares craneales noveno y décimo es la base anatómica de la otalgia referida de las enfermedades de la cavidad bucal, la orofaringe y la laringe. Además, la otalgia puede deberse a trastornos de la articulación temporomandibular, que se sitúa justo por delante del conducto auditivo externo. Por tanto, la otalgia puede deberse a enfermedades inflamatorias de la piel del oído externo, el conducto auditivo o el oído medio; o puede deberse a patologías no relacionadas con el oído propiamente dicho.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con otalgia a menudo refieren síntomas atribuibles directamente al propio oído. En la otitis externa, puede existir eritema y tumefacción evidentes del conducto auditivo externo. El dolor suscitado con la manipulación física, aunque sea cuidadosa, puede ser insoportable. En la condritis del pabellón auricular, que puede relacionarse con enfermedades reumatológicas, infecciones o traumatismos, todo el pabellón auricular puede encontrarse tumefacto y doloroso (e-fig. 398-3). La otalgia asociada con hipoacusia puede indicar patología del oído medio, en especial otitis media. Los pacientes a menudo refieren dolor en el oído después de viajes en avión o tras conducir en regiones montañosas. Los cambios rápidos de presión, como los que acontecen durante el submarinismo, pueden producir un barotraumatismo (cap. 88), en el que la trompa de Eustaquio es incapaz de compensar con la suficiente rapidez los cambios de presión encontrados. El dolor también puede ser un síntoma postraumático debido a lesiones por percusión relativamente leves, traumatismos craneoencefálicos más graves o lesiones por percusión relacionadas con una explosión. El dolor relacionado con la exposición al ruido también puede indicar lesión del oído medio o incluso del oído interno. El dolor sordo, profundo, localizado en el área temporal y asociado con dolor retroorbitario puede deberse a patologías del vértice petroso, como la apicitis petrosa.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

Al paciente con otalgia se le debe preguntar por la localización del dolor, la duración de los síntomas y cualquier actividad relacionada con el comienzo de la enfermedad. Por ejemplo, el antecedente reciente de haber nadado hace más probable el diagnóstico de otitis externa («otitis del nadador»), mientras que una infección reciente de las vías respiratorias superiores asociada con hipoacusia sugiere una otitis media. Las preguntas deben abordar la existencia de hipoacusia, vértigo, otorrea, disfonía, cambios de la voz, disfagia, odinofagia, disnea, hemoptisis, hematemesis y pérdida de peso. Entre los hábitos sociales se debe preguntar acerca del tabaquismo y el consumo de alcohol. Se deben buscar antecedentes familiares de carcinoma nasofaríngeo y de las vías aerodigestivas altas. Los antecedentes quirúrgicos pueden revelar la existencia de cirugía sobre el oído o la faringe en el pasado.

Exploración física

Se debe realizar una exploración cervical y cefálica completa, que incluya una valoración general para descartar traumatismos y una exploración oftalmológica básica. En primer lugar, debe examinarse el oído externo y el pabellón auricular. El conducto auditivo debe palparse en primer lugar y ser inspeccionado a continuación. Un otos-



FIGURA 398-9. Aspecto otoscópico de una otitis media con derrame. El mango y la apófisis corta del martillo hacen relieve debido a la retracción timpánica. El tímpano posee un aspecto ligeramente amarillento debido al derrame del oído medio. (Tomado de Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:7.)



FIGURA 398-10. Sangre en el oído medio (hemotímpano). Entre las causas se encuentran los barotraumatismos otíticos, la otitis media secretora y el bulbo yugular alto. (Tomado de Dhillon RS, East CA, eds. *Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:26.)

copio con una pera neumática acoplada resulta fundamental para establecer la presencia o ausencia de derrames en el oído medio. Durante la inspección de la membrana timpánica se debe valorar su estado, la existencia de perforaciones, su translucidez, la posición y definición del martillo, así como la movilidad timpánica con el conducto auditivo sellado y la aplicación de un soplo de aire con la pera neumática (neumotoscopia). Las alteraciones pueden deberse a infecciones (fig. 398-9) o barotraumatismo (fig. 398-10). Debe realizarse una exploración con un diapazón de 512 Hz para determinar la lateralización del sonido (prueba de Weber) y si la conducción aérea es mayor que la conducción ósea (prueba de Rinne). La función del nervio facial debe valorarse (cap. 368) explorando si el paciente puede levantar las cejas, cerrar los ojos, arrugar la nariz y fruncir los labios. Debe registrarse la presencia o ausencia de nistagmo. La inspección de la nariz, la cavidad bucal, la orofaringe y el cuello debe acompañarse de una exploración de los pares craneales (cap. 368). La palpación de la lengua y las amígdalas es fundamental si la otalgia es intensa y persistente. Durante la exploración detallada del cuello se deben descartar masas. Las infecciones de la cavidad bucal (cap. 397), como el absceso periamigdalino o la amigdalitis grave, pueden debutar con otalgia, y en la exploración física pueden encontrarse trismo, eritema, efecto masa y otros signos comunes de faringitis.

Pruebas de laboratorio

El audiograma permite valorar la hipoacusia (cap. 400). El timpanograma mide la distensibilidad del sistema del oído medio y es un método preciso para diagnosticar la otitis media. Los cultivos pocas veces se emplean, ya que es preciso realizar una timpanocentesis, y en los cultivos del oído externo pueden crecer gran cantidad de

microorganismos que a menudo se tratan de modo empírico con antibióticos. Si en la exploración física se observa fiebre, derrame en el oído medio y rigidez cervical, de forma excepcional está indicado realizar una punción lumbar debido a la rara probabilidad de que una otitis media pueda causar complicaciones del sistema nervioso central, como meningitis.

Pruebas de imagen

En general, las pruebas de imagen están indicadas si se sospecha que puedan existir complicaciones de la otitis media aguda o crónica o para descartar causas ocultas de otalgia en las vías aerodigestivas altas. Se deben realizar pruebas de imagen con contraste si se sospecha una meningitis, un absceso epidural o subdural, un absceso cerebral o una trombosis del seno sagital. Las pruebas de imagen también resultan útiles para planear la cirugía en los casos de otitis media crónica o (raramente) para evaluar tumores del oído externo o medio.

Diagnóstico diferencial

La otitis externa consiste en la infección de la piel del conducto auditivo y a menudo se debe a la manipulación del oído tras practicar natación o al rascado del conducto auditivo para aliviar el prurito causado por la irritación cutánea. Puede existir eritema en la piel del conducto auditivo y un intenso dolor al intentar manipular el mismo. En pacientes con neuropatías craneales concomitantes, sobre todo en pacientes diabéticos o en pacientes inmunodeprimidos, debe sospecharse una otitis externa maligna con osteomielitis. La inspección del tímpano puede revelar la presencia de líquido, compatible con una otitis media; la exploración con diapasones debe poner de manifiesto una hipoacusia conductiva. La existencia de vesículas en la concha del pabellón auricular, en especial cuando se acompaña de parálisis del nervio facial, es muy sugestiva de un herpes zóster ótico con síndrome de Ramsay Hunt (cap. 351). La perforación timpánica indica una otitis media aguda o crónica, perforación traumática o posiblemente un colesteatoma (cap. 400) si la perforación se localiza en el cuadrante posterosuperior. La otorrea crónica asociada con dolor sordo, profundo y una perforación timpánica sugiere una complicación de la otitis media.

Si la exploración del oído y de los pares craneales es negativa, pero la otalgia es persistente, se debe intentar de manera especial la visualización de la vía aerodigestiva superior, incluidas la nasofaringe, la cavidad bucal, la orofaringe, la laringe y la hipofaringe, para asegurar que no existe una infección o un tumor en estas zonas difíciles de explorar. La nasofaringoscopia con fibra óptica flexible es el método de exploración estándar en estas circunstancias, y también pueden resultar muy útiles las pruebas radiológicas, como la RM con contraste.

TRATAMIENTO

Tto

La otitis externa con frecuencia se trata mediante la aspiración de restos en la consulta usando un microscopio y la aplicación de gotas antibióticas (ciprofloxacino, tobramicina, neomicina, polimixina B) con o sin hidrocortisona, en varias asociaciones.⁸ A menudo se coloca en el conducto auditivo una pequeña mecha o esponja para ayudar a mantener su permeabilidad y permitir la fácil aplicación de las medicaciones (fig. 398-11).⁹

En la otitis media, el tratamiento antibiótico oral con amoxicilina o eritromicina se dirige a la erradicación de *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, al igual que en la sinusitis.¹⁰ El beneficio es notable en los niños de 2 años o más pequeños con otitis media bilateral, o en niños mayores con otitis y otorrea, mientras que otros pacientes pueden ser observados sin administrar antibióticos. En general, los antibióticos proporcionan unos resultados algo mejores a corto plazo, pero a costa de una mayor tasa de diarrea y exantemas. En los pacientes con efusiones en el oído medio, el tratamiento antimicrobiano puede ser eficaz para reducir la duración de la efusión, pero no se sabe si mejora la audición. ■ Hay que señalar que en la evolución natural de la otitis media aguda se produce una perforación timpánica aguda, que a menudo se acompaña de otorrea y de alivio del dolor. La mayoría de los derrames del oído medio desaparecen espontáneamente en 3 meses, con o sin tratamiento. La mayoría de las perforaciones timpánicas de origen traumático cicatrizan sin intervención quirúrgica, pero si una perforación timpánica persiste durante más de 3 meses puede valorarse el cierre quirúrgico mediante timpanoplastia con o sin mastoidectomía. Las perforaciones con secreción crónica, en especial si se localizan en el cuadrante posterosuperior de la membrana timpánica, pueden indicar la presencia de colesteatoma y precisar cirugía timpanomastoidea. Los tapones de cerumen, que pueden producir pérdida de audición (cap. 400) o dolor de oído, pueden tratarse mediante extracción del tapón y el uso de agentes ceruminolíticos sin receta.¹¹

Los pacientes en quienes se sospecha una infección por herpes zóster deben tratarse con aciclovir (800 mg por vía oral cinco veces al día durante 7 días), con o sin prednisona (cap. 351). Las complicaciones intracraniales de la otitis media a menudo requieren tratamiento quirúrgico.

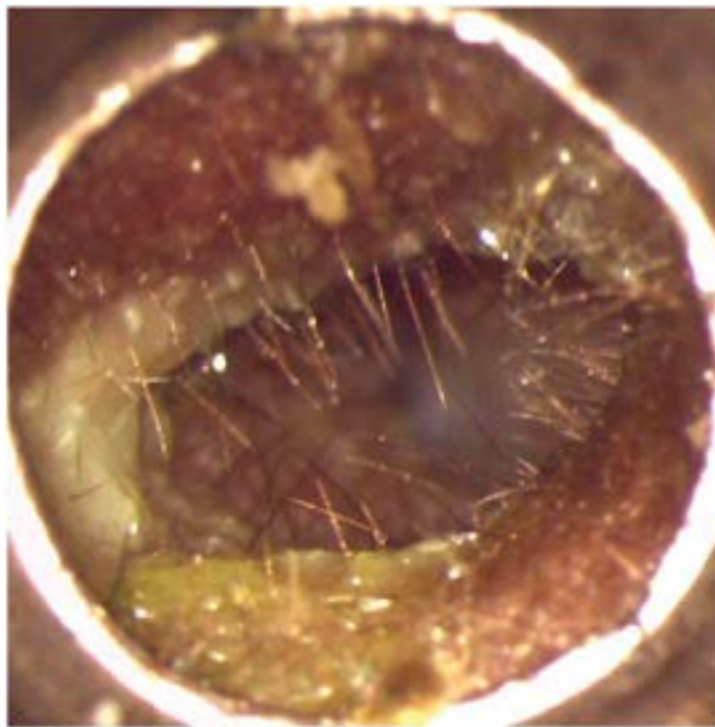


FIGURA 398-11. Otitis externa. Otitis externa en el oído izquierdo de un paciente con la membrana timpánica al fondo. Se observa exudado y eritema. Hay bastante dolor en el conducto auditivo y puede ser necesaria una gasa para mantener la permeabilidad del conducto auditivo externo.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Juel-Berg N, Darling P, Bolvig J, et al. Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31:19-28.
- A2. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD000247.
- A3. Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, et al. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:685-692.
- A4. Chong LY, Head K, Hopkins C, et al. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011996.
- A5. Chong LY, Head K, Hopkins C, et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011995.
- A6. Head K, Chong LY, Pirochpai P, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011994.
- A7. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, et al. Efficacy of grass pollen allergen sublingual immunotherapy tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1301-1309.
- A8. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1715-1725.
- A9. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the GRASS randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:615-625.
- A10. Rudmik L, Soler ZM. Medical therapies for adult chronic sinusitis: a systematic review. *JAMA*. 2015;314:926-939.
- A11. Head K, Chong LY, Hopkins C, et al. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011992.
- A12. Bachert C, Mannert L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:469-479.
- A13. Tapiainen T, Kujala T, Renko M, et al. Effect of antimicrobial treatment of acute otitis media on the daily disappearance of middle ear effusion: a placebo-controlled trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168:635-641.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

OLFATO Y GUSTO

ROBERT W. BALOH Y JOANNA C. JEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Millones de personas sufren trastornos del olfato y el gusto,¹ aunque a menudo estas dolencias son infravaloradas porque no son mortales y, a diferencia de las alteraciones de la visión o la audición, no se consideran discapacidades graves.

DEFINICIÓN

El receptor sensorial del gusto, la papila gustativa, es un órgano piriforme compuesto por 50-150 células. La vida media de estas células es de 10-14 días, y se renuevan constantemente a partir de las células epiteliales en división que rodean la papila. Las papilas gustativas se localizan en la lengua, el paladar blando, la faringe, la laringe, la epiglotis, la úvula y el tercio superior del esófago. Las papilas gustativas localizadas en los dos tercios anteriores de la lengua y en el paladar reciben la innervación del nervio cuerda del tímpano, ramo del séptimo par craneal. El noveno par craneal inerva el tercio posterior de la lengua. Los pares craneales IX y X inervan las papilas gustativas de la faringe y la laringe. Las señales aferentes de las papilas gustativas se proyectan al núcleo del tracto solitario en el bulbo raquídeo y, a continuación, a través de una serie de sinapsis, alcanzan el tálamo y la corteza cerebral somatosensorial poscentral (primaria homolateral). En la lengua y en la cavidad bucal se encuentran terminaciones nerviosas libres del quinto par craneal, y las lesiones que afectan estas vías también pueden alterar la percepción del gusto.

Los receptores olfativos se encuentran en una pequeña zona del tamaño aproximado de 2,5 cm² de epitelio pigmentado especializado que se extiende en arco a lo largo de la parte superior de cada lado de la mucosa nasal. Las células bipolares sensoriales especializadas de esta región introducen sus terminaciones receptoras cortas en la mucosa de recubrimiento para detectar las moléculas aromáticas a medida que se disuelven. Al igual que ocurre con las papilas gustativas, la porción receptora especializada de la neurona bipolar se renueva continuamente, con un período de recambio de 30 días. Los finos axones de las neuronas bipolares atraviesan pequeños orificios de la lámina cribosa del hueso etmoides para formar conexiones en el bulbo olfativo, situado en

la superficie ventral del lóbulo frontal. Desde este punto, las neuronas de segundo y tercer orden se proyectan de forma directa e indirecta a la corteza prepiriforme y a partes del complejo amigdalóide a ambos lados del cerebro, que representa la corteza olfativa primaria.

BIOPATOLOGÍA

Los trastornos del gusto interfieren en la digestión porque los estimulantes del gusto alteran el flujo pancreático y salival, las contracciones gástricas y la motilidad intestinal. El olfato también contribuye antes y durante la ingesta de alimentos, porque gran parte del sentido del gusto deriva de la estimulación olfativa durante la ingesta y la masticación. La incapacidad para detectar sabores y olores nocivos puede causar intoxicaciones alimentarias o por gases tóxicos, en especial en pacientes de edad avanzada. En su grado máximo, los trastornos quimiosensoriales pueden ser una fuente de estrés considerable, anorexia y depresión. Los genes que codifican las proteínas quimiorreceptoras pertenecen a la superfamilia de receptores asociados con la proteína G, que representan hasta el 1% del genoma de los mamíferos. La diversidad de las secuencias en estos genes codifica motivos estructurales específicos que se unen a diferentes ligandos y detectan diferentes olores y sabores. Las células diferenciadas y dedicadas expresan receptores específicos para detectar cada uno de los cinco sabores básicos: dulce (detectado por los heterodímeros T1R1 y T1R3), *umami* (detectado por los heterodímeros T1R2 y T1R3), amargo (detectado por una cantidad estimada de 30 T2R), ácido (detectado por PKD2L1, con una anhidrasa carbónica IV unida a membrana que detecta la carbonatación) y salado (canal de sodio epitelial). Las células receptoras del gusto transforman y transmiten la información a las zonas aferentes primarias a través de múltiples pares craneales (VII, IX y X) que se proyectan en el núcleo del tracto solitario en el tronco encefálico, con sinapsis en el tálamo, y desde ahí a la corteza primaria (fig. 399-1).

Los trastornos del gusto y el olfato pueden ser de tipo local, sistémico y neurológico (tabla 399-1). Las papilas gustativas y la porción receptora especializada de las células olfativas bipolares se renuevan constantemente, y este proceso de renovación puede verse afectado por cambios hormonales, metabólicos, nutricionales, radioterapia, uso de fármacos y por el envejecimiento. Por ejemplo, la interrupción de la mitosis producida por el uso de fármacos antiproliferativos hace que el sentido del gusto normal tarde en recuperarse un mínimo de 10 días, mientras que la recuperación de la función olfativa normal tarda más de 30 días. Los diuréticos pueden bloquear los canales iónicos apicales de las papilas gustativas, y los fármacos antifúngicos inhiben las enzimas dependientes de la citocromo P-450 en los receptores.² Numerosas enfermedades locales, como los resfriados o las alergias, la sinusitis crónica y la poliposis

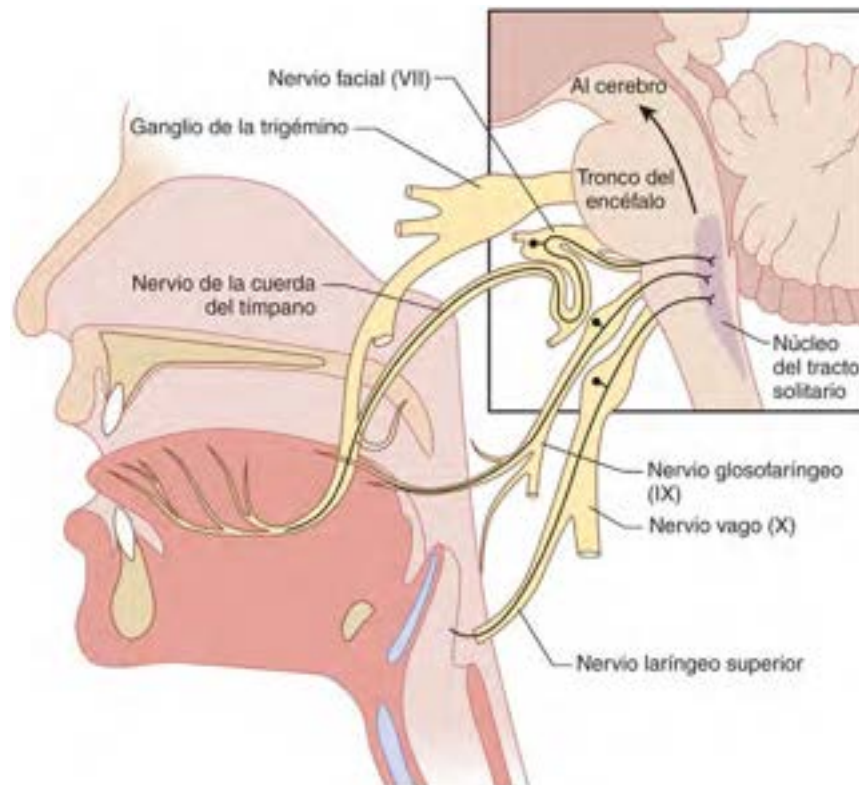


FIGURA 399-1. Anatomía de las vías periféricas del gusto. La información gustativa se transmite desde la boca y la faringe a través de múltiples pares craneales que se proyectan al núcleo del tracto solitario en el tronco del encéfalo, con un relevo en el tálamo antes de alcanzar la corteza. (Copyright 1999-2000 David Klemm. Reproducido de Bromley SM. *Smell and taste disorders: a primary care approach. Am Fam Physician.* 2000;61:427-436, 438.)

TABLA 399-1 CAUSAS COMUNES DE AGEUSIA Y ANOSMIA

	GUSTO	OLFATO
Locales	Radioterapia, infecciones bucales, dentaduras postizas, intervenciones dentales	Rinitis alérgica, sinusitis, poliposis nasal, infección de vías respiratorias altas
Sistémicas	Cáncer, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, déficit nutricional (vitamina B ₃ , cinc), síndrome de Cushing, hipotiroidismo, diabetes mellitus, infección (viral), fármacos (antirreumáticos y antiproliferativos, p. ej., corticosteroides, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, doxorubicina y metotrexato)	Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, déficit nutricional (vitamina B ₁₂), síndrome de Cushing, hipotiroidismo, diabetes mellitus, infección (hepatitis viral, gripe), fármacos (nebulizadores nasales, antihistamínicos, descongestivos, antibióticos, así como antirreumáticos y antiproliferativos que afectan al gusto)
Neurológicas	Parálisis de Bell, disautonomía familiar, esclerosis múltiple	Traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, tumor frontal

nasal pueden afectar al sentido del olfato al disminuir la permeabilidad de la vía respiratoria. Los traumatismos craneales accidentales pueden romper los finos axones de las neuronas olfativas bipolares y causar anosmia. Las lesiones del quinto, séptimo (cuerda del tímpano) y noveno pares craneales pueden afectar al sentido del gusto. Las alteraciones gustativas y olfativas pueden ser signos diagnósticos relevantes de lesiones neurológicas focales (p. ej., tumores del lóbulo frontal). Las alucinaciones olfativas y gustativas se presentan en las lesiones epileptógenas que afectan al lóbulo temporal mesial y la región insular, respectivamente. Por último, ciertas enfermedades psiquiátricas (sobre todo trastornos depresivos y esquizofrenia) cursan con trastornos del olfato y alucinaciones olfativas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ausencia o una disminución del sentido del olfato se encuentra en el 3-20% de la población.³ Las causas más frecuentes de anosmia son la enfermedad obstructiva local, las infecciones virales, los traumatismos craneales (cap. 371) y el envejecimiento normal (cap. 22). Los pacientes pueden perder el sentido del olfato no solo por alergias crónicas y sinusitis⁴ (cap. 398), sino también por los nebulizadores y las gotas nasales que emplean para tratar dichos trastornos.

Las causas más frecuentes de ageusia son las infecciones virales y la toma de fármacos, en especial antirreumáticos y antiproliferativos (v. tabla 399-1). Muchas de las enfermedades sistémicas enumeradas en la tabla 399-1 probablemente producen sus efectos por la reducción del ritmo de renovación de los receptores sensoriales de la lengua y el epitelio olfativo. En las embarazadas (cap. 226), a menudo hay una alteración del gusto, ya que las papilas gustativas expresan receptores para hormonas que cambian durante la gestación.⁵

Las alteraciones del olfato y el gusto en los pacientes malnutridos pueden deberse a déficit específicos de vitaminas y minerales, como el cinc. Las infecciones virales, como la gripe (cap. 340), la hepatitis viral (cap. 139) y la rinitis alérgica, son las causas más frecuentes de alteración del gusto y del olfato. Los trastornos neurológicos multifocales, como la esclerosis múltiple (cap. 383) y los traumatismos craneoencefálicos (cap. 371), pueden afectar a las vías olfativas y gustativas centrales en varios niveles. Por tanto, en estos pacientes son frecuentes las anomalías del gusto y del olfato. Cada vez se identifican más casos de anosmia hacia la quinta década de la vida,⁶ sobre todo en pacientes con depresión⁷ y en las fases iniciales de muchos trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de la motoneurona, la enfermedad de Huntington, la demencia de Alzheimer⁸ e incluso el deterioro cognitivo leve.⁹ Una lesión irritativa por un proceso neoplásico,¹⁰ inflamatorio o desmielinizante puede causar una alteración persistente en vez de una pérdida de gusto.

DIAGNÓSTICO

El olfato puede explorarse de modo grosero a la cabecera del paciente con unos pocos olores fácilmente reconocibles, como café, chocolate y el aroma parecido al de las rosas del alcohol feniletílico. Se deben evitar los irritantes nasales. Cada fosa nasal debe explorarse separadamente para determinar si el problema es uni- o bilateral. La sensación gustativa suele explorarse con soluciones débiles diluidas de azúcar, sal, y ácido acético o vinagre. El paciente debe mantener la lengua sacada y responder a las preguntas formuladas mediante señales con la cabeza o apuntando a los nombres de los sabores escritos en cartulinas. Los dos tercios anteriores y el tercio posterior de la lengua se deben explorar por separado.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la disfunción olfativa secundaria a enfermedades nasales se dirige a conseguir permeabilizar la vía respiratoria sin dañar el epitelio olfativo (cap. 398). La administración intranasal de corticoides para la rinosinusitis (cap. 398), antibióticos para la sinusitis si es necesario y fármacos para las alergias estacionales resulta útil en casos seleccionados. Se deben interrumpir los fármacos entre cuyos efectos se encuentre la alteración del gusto o el olfato (v. tabla 399-1). No se ha demostrado el beneficio del tratamiento con vitaminas y minerales.¹¹ La identificación defectuosa de olores, sobre todo en grados próximos a la anosmia, se asocia a un aumento de mortalidad en adultos de edad avanzada incluso tras controlar otras variables como la demencia y las enfermedades concomitantes.

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Kumbargere Nagraj S, George RP, Shetty N, et al. Interventions for managing taste disturbances. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD010470.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

400

AUDICIÓN Y EQUILIBRIO

ROBERT W. BALOH Y JOANNA C. JEN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS DEL SISTEMA AUDITIVO

DEFINICIÓN

El oído normal puede detectar frecuencias de sonidos entre los 20 y los 20.000 Hz; el rango superior se reduce muy rápidamente en la población de edad avanzada. El oído es más sensible a las frecuencias entre 500 y 4.000 Hz, que corresponden aproximadamente al rango de frecuencias más importantes para comprender el lenguaje hablado. El nivel auditivo en este rango posee varias implicaciones prácticas en términos del grado de discapacidad y el potencial para corregir las mismas de manera eficaz mediante amplificación. Un nivel auditivo de 30-40 dB en el rango del lenguaje hablado afectaría a una conversación normal, mientras que un nivel auditivo de 80 dB haría prácticamente imposible la comunicación auditiva cotidiana (la definición social de sordera).

EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor del 5% de la población mundial sufre una hipoacusia incapacitante (definida por la Organización Mundial de la Salud como mayor de 40 dB en el oído con mejor audición en adultos y mayor de 30 dB en el oído con mejor audición los niños). La prevalencia de hipoacusia incapacitante es el doble en los países pobres que en los países ricos. La prevalencia aumenta con cada década de edad, y es más alta en los hombres que en las mujeres en cualquier edad. La hipoacusia se asocia de manera independiente a declive cognitivo acelerado, a casos nuevos de deterioro cognitivo y a un mayor riesgo de lesiones accidentales¹ en ancianos no institucionalizados.

BIOPATOLOGÍA

Localización de las lesiones en las vías auditivas

La *hipoacusia conductiva* se debe a lesiones que afectan al oído externo o al oído medio. Suele caracterizarse por una pérdida auditiva aproximadamente igual para todas las frecuencias y por la conservación de la discriminación del lenguaje hablado una vez que se supera el umbral auditivo. Los pacientes con hipoacusia conductiva pueden entender el lenguaje hablado en un fondo ruidoso mejor que en un entorno silencioso, ya que pueden oír el lenguaje en voz alta igual que el resto de los interlocutores.

La *hipoacusia neurosensorial* se debe a lesiones de la división coclear y/o de la división auditiva del octavo par craneal. En la hipoacusia neurosensorial, los niveles auditivos para

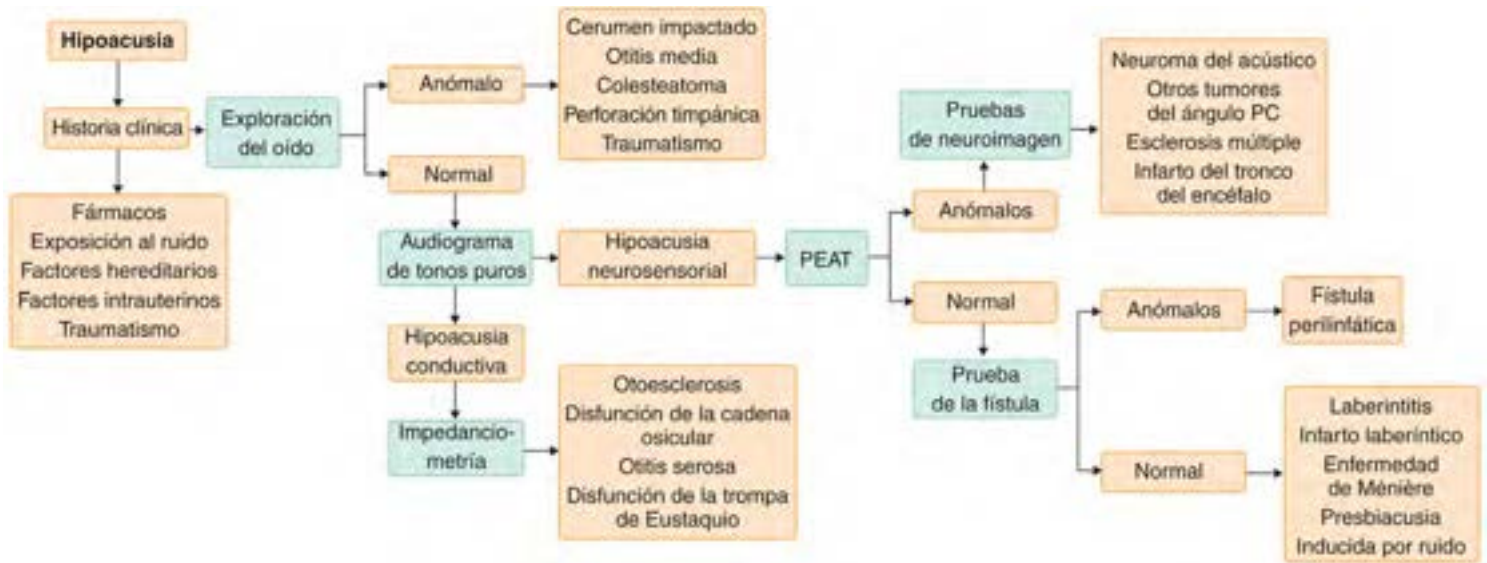


FIGURA 400-1. Evaluación de la hipoacusia. PC, pontocerebeloso; PEAT, potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo.

las diferentes frecuencias suelen ser desiguales, lo que típicamente resulta en una mejor audición de los tonos de baja frecuencia que de los de alta frecuencia. Los pacientes con hipoacusia neurosensorial a menudo presentan dificultades para oír el lenguaje hablado que se encuentra mezclado con el ruido de fondo y les pueden molestar cuando se habla alto. La diploacusia, el reclutamiento y el decaimiento del tono son tres manifestaciones importantes de las lesiones neurosensoriales. La diploacusia y el reclutamiento son comunes en las lesiones cocleares; el decaimiento del tono suele acompañar a las lesiones del octavo par craneal.

Los *trastornos auditivos centrales* se deben a lesiones de las vías auditivas centrales. Por lo general, los pacientes con lesiones centrales no presentan dificultades para la audición de tonos puros y pueden entender el lenguaje hablado siempre y cuando se hable con claridad en un entorno silencioso. Si la tarea de oír se dificulta con la introducción de ruido de fondo o con mensajes competitivos, el rendimiento se deteriora de manera más marcada en los pacientes con lesiones centrales que en los individuos normales.

DIAGNÓSTICO

Evaluación

Pruebas clínicas

Una prueba rápida para evaluar la hipoacusia en el rango del lenguaje hablado es observar la respuesta a las órdenes habladas con diferentes intensidades (susurro, conversación, gritos). Las pruebas con diapasones (acumetría) permiten la valoración aproximada del nivel auditivo para tonos puros de frecuencia conocida. El médico puede utilizar su propio nivel auditivo como referencia. En la prueba de Rinne, la conducción nerviosa se compara con la conducción ósea colocando un diapason (preferiblemente de 512 Hz) sobre la apófisis mastoideas hasta que el sonido ya no pueda ser oído. A continuación, se sujeta a 2,5 cm del oído, y en los individuos sanos, el sonido puede oírse el doble de tiempo por el aire que por el hueso. Si la conducción ósea es mejor que la aérea, la hipoacusia es conductiva; pero se debe tener cuidado para asegurar que la conducción ósea no se oye por el oído sano. En la prueba de Weber el diapason se coloca sobre la frente del paciente o los dientes superiores. Normalmente, este sonido se percibe en el centro de la cabeza. Si se percibe en el lado de la hipoacusia unilateral, la hipoacusia es conductiva, mientras que, si se nota alejado del lado de la hipoacusia unilateral, la hipoacusia es neurosensorial.

Audiometría

La *audiometría de tonos puros* es el pilar fundamental de la mayoría de las exploraciones auditivas. Los tonos puros a frecuencias seleccionadas se presentan bien a través de auriculares (conducción aérea) o con un vibrador apoyado sobre la porción mastoidea del hueso temporal (conducción ósea), y el nivel mínimo que puede percibir el paciente (umbral) se determina para cada frecuencia. De modo rutinario se emplean dos pruebas de audición del habla. El *umbral de recepción del habla* es la intensidad a la que el paciente puede repetir correctamente el 50% de las palabras presentadas. El umbral de recepción del habla es una prueba de sensibilidad auditiva del habla y refleja el nivel auditivo para los tonos puros en el rango del habla. La *prueba de discriminación del habla* es una medida de la capacidad del paciente para comprender el lenguaje hablado cuando se presenta a un nivel que se oye con facilidad. En los pacientes con lesiones del octavo par craneal, las puntuaciones de la discriminación del habla pueden encontrarse gravemente reducidas, incluso cuando los umbrales de los tonos puros sean normales o

casi normales; por el contrario, en los pacientes con lesiones cocleares, la discriminación tiende a ser proporcional a la magnitud de la hipoacusia.

Los *potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo* pueden registrarse mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo a 0-10 ms (precoces), 10-50 ms (medios) y 50-500 ms (tardíos) tras emitir un clic (estímulo de alta frecuencia). Los potenciales precoces reflejan la actividad eléctrica de la cóclea, el octavo par craneal y el tronco del encéfalo; los potenciales tardíos reflejan la actividad cortical. El promedio computarizado de las respuestas a 1.000-2.000 clics separa el potencial evocado del ruido de fondo. Los potenciales evocados precoces pueden emplearse para estimar la magnitud de la hipoacusia y para diferenciar las lesiones de la cóclea, el octavo par craneal y el tronco del encéfalo.

Diagnóstico diferencial

Hipoacusia conductiva

La anamnesis, la exploración y la audiometría suelen proporcionar los datos diferenciadores fundamentales para identificar las causas comunes de hipoacusia (fig. 400-1). La pérdida de audición asimétrica en adultos suele ser idiopática.²

La *otoesclerosis* produce con frecuencia hipoacusia conductiva progresiva por la inmovilización del estribo debido al nuevo crecimiento óseo enfrente y debajo de la ventana oval. La hipoacusia suele ser conductiva, aunque en algunos pacientes la cóclea puede verse invadida por focos de hueso otoesclerótico, lo que produce hipoacusia neurosensorial adicional. La otoesclerosis suele estabilizarse cuando el nivel auditivo alcanza los 50-60 dB y raramente progresa a la sordera.

La etiología más frecuente de la hipoacusia conductiva reversible es el *cerumen impactado* en el conducto auditivo externo. Este trastorno benigno suele advertirse por primera vez tras el baño o tras nadar, cuando una gota de agua obstruye el pequeño paso que quedaba libre. La etiología grave más frecuente de la hipoacusia conductiva es la inflamación del oído medio, la *otitis media*, ya sea infecciosa (supurativa; v. fig. 398-9) o no infecciosa (serosa). La otitis media crónica con perforación de la membrana timpánica puede dar lugar a la invasión del oído medio y de otras áreas neumatizadas del hueso temporal por epitelio escamoso queratinizado (*colesteatoma*). Los colesteatomas pueden erosionar los huesecillos y el laberinto óseo, lo que provoca una hipoacusia mixta conductiva y neurosensorial. El barotraumatismo del oído medio cursa con otalgia e hipoacusia y puede asociarse con derrame seroso o hemotímpano (v. fig. 398-10). Los traumatismos, las malformaciones congénitas del oído externo y medio, así como los tumores del cuerpo glómico son otras causas de hipoacusia conductiva.

Hipoacusia neurosensorial

Hipoacusia hereditaria

La sordera determinada genéticamente, debida por lo general al deterioro o la aplasia de las células ciliadas, puede estar presente desde el nacimiento o puede aparecer en la vida adulta. El diagnóstico de *hipoacusia hereditaria* se basa en el hallazgo de antecedentes familiares positivos. Las mutaciones de la conexina 26, un componente fundamental de las uniones intercelulares comunicantes (*gap junctions*) del oído interno son las responsables de la mayoría de los casos de hipoacusia hereditaria recesiva. Los *factores intrauterinos* causantes de hipoacusia congénita son infecciosos (especialmente la rubéola); tóxicos, metabólicos y endocrinos; así como la anoxia asociada con la incompatibilidad Rh y las dificultades del parto.

Lesión coclear

La sordera unilateral aguda tiene por lo general un origen coclear. Una *infección viral o bacteriana* del laberinto, un *traumatismo craneal* con fractura o hemorragia en la cóclea o una *oclusión vascular* de una rama terminal de la arteria cerebelosa anteroinferior puede dañar gravemente la cóclea y el laberinto vestibular. Una hipoacusia neurosensorial unilateral repentina suele estar causada por una infección viral de la cóclea y de los terminales del nervio auditivo. Se recomienda administrar una dosis alta de corticoides seguida de un descenso gradual rápido (v. «Tratamiento»).

Una hipoacusia unilateral súbita a menudo asociada a vértigo y acúfenos puede deberse a una *fístula perilinfática*. Estas fistulas pueden ser congénitas o producirse como consecuencia de una cirugía del estribo o de un traumatismo craneoencefálico.

Fármacos

Los fármacos producen alteraciones auditivas bilaterales agudas y subagudas. Los salicilatos, la furosemida y el ácido etacrínico pueden producir hipoacusia transitoria cuando se toman en dosis elevadas. Los antibióticos aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina, kanamicina, estreptomycin y neomicina) son más tóxicos para la cóclea. Estos fármacos pueden destruir las células ciliadas cocleares en relación directa a sus concentraciones plasmáticas. Algunos fármacos antineoplásicos, en especial el cisplatino, producen ototoxicidad grave.

Enfermedad de Ménière

La hipoacusia coclear recidivante subaguda acompaña a la *enfermedad de Ménière*, un trastorno caracterizado por hipoacusia fluctuante y acúfenos, episodios recidivantes de vértigo agudo y a menudo grave, y una sensación de plenitud o presión en el oído. Se cree que los episodios están producidos por la hipertensión (hidropesía) endolinfática recidivante. En el estudio anatomopatológico se observa un saco endolinfático dilatado con células ciliadas atroficas. La hipoacusia resultante es sutil y reversible en los estadios precoces, pero posteriormente se vuelve permanente y se caracteriza por la diploacusia y el reclutamiento con intensidades sonoras altas. El trastorno suele ser unilateral, pero en alrededor del 20-40% de los pacientes finalmente se produce una afectación bilateral.

Presbiacusia

La presbiacusia es la hipoacusia bilateral, progresiva y gradual asociada con frecuencia a la edad avanzada. La presbiacusia no es una categoría patológica específica, sino que representa los múltiples efectos del envejecimiento sobre el sistema auditivo. La disfunción puede ser conductiva y central, aunque el efecto más constante del envejecimiento se produce sobre las células sensoriales y las neuronas cocleares. El audiograma típico de la presbiacusia es el de una hipoacusia simétrica de altas frecuencias que cae gradualmente al aumentar la frecuencia. El hallazgo anatomopatológico más frecuente asociado con la presbiacusia es la degeneración de las células sensoriales y las fibras nerviosas de la base de la cóclea.

Ruido

El traumatismo recidivante de la *hipoacusia inducida por ruido* afecta aproximadamente a la misma región de la base de la cóclea y es casi tan frecuente, especialmente entre las personas expuestas a explosiones fuertes o ruidos industriales. En la actualidad, la música moderna, alta y estruendosa se ha convertido en un agente etiológico. La pérdida casi siempre comienza a los 4.000 Hz y no afecta a la discriminación del lenguaje hablado hasta las fases tardías de la enfermedad. Tras la exposición a ruidos altos, aunque sea breve (horas o días), puede producirse únicamente una modificación temporal del umbral, pero con la exposición continuada se inician lesiones permanentes. La duración y la intensidad de la exposición determinan el grado de lesión permanente, pero se calcula que alrededor del 25% de los estadounidenses adultos tienen cierto grado de disminución o pérdida de oído inducida por el ruido.³

Neurinoma del acústico

La hipoacusia unilateral progresiva, que se presenta de modo insidioso, inicialmente para frecuencias altas, y empeora a niveles casi imperceptibles, es característica de las neoplasias benignas del ángulo pontocerebeloso; los *neurinomas del acústico* son las más frecuentes. En alrededor del 10% de los casos, la hipoacusia puede ser aguda, debida aparentemente a hemorragias en el tumor o compresión de los vasos laberínticos. La resonancia magnética (RM) con contraste identifica con precisión pequeños neurinomas del acústico.

Hipoacusia central

La hipoacusia central es unilateral solo si se debe a lesiones del núcleo coclear protuberancial en un lado del tronco del encéfalo, debidas a patologías como *infarto isquémico* de la región lateral del tronco del encéfalo (p. ej., obstrucción de la arteria cerebelosa anteroinferior [cap. 379]), una placa de *esclerosis múltiple* (cap. 383), o raramente, invasión o compresión de la región lateral de la protuberancia por una *neoplasia* o *hematoma* (caps. 180 y 371). La *degeneración* bilateral de los núcleos cocleares acompaña a alguna de las raras enfermedades hereditarias recesivas de la infancia. Como ya se ha expuesto, la hipoacusia unilateral clínicamente significativa nunca se debe a trastornos

neurológicos localizados por delante del núcleo coclear. Aunque la hipoacusia bilateral podría, en teoría, deberse a la destrucción bilateral de las vías auditivas centrales, en la práctica es raro que esto ocurra debido a que la afectación de las estructuras vecinas en el tronco del encéfalo o en los hemisferios produciría por lo general alteraciones neurológicas muy graves.

TRATAMIENTO

Tto

La audición puede mejorarse o conservarse si el trastorno subyacente todavía no ha destruido el sistema auditivo y puede corregirse médica o quirúrgicamente.⁴ La mayoría de los pacientes con otosclerosis responden a la estapedectomía. El cierre de una fístula perilinfática puede mejorar la audición. Los antibióticos y los tratamientos descongestivos de la otitis media (cap. 398) tienen como fin evitar la pérdida auditiva permanente.

Un ciclo breve de corticoides en dosis altas suele utilizarse en los pacientes con hipoacusia neurosensorial unilateral súbita idiopática, pero la evidencia que respalda esta estrategia es limitada. El tratamiento con corticoide intratimpánico (cuatro dosis de 40 mg/ml de metilprednisolona durante 2 semanas) no es inferior al tratamiento oral (60 mg/día de prednisona oral con descenso gradual en 5 días) en la hipoacusia neurosensorial repentina idiopática,⁵ y una combinación de tratamiento oral e intratimpánico puede ser mejor que cualquiera de los dos de manera aislada.⁶ La dieta hiposódica y los diuréticos son eficaces en casos seleccionados de síndrome de Ménière. Los suplementos de ácido fólico parecen reducir la tasa de hipoacusia en los ancianos. Las audioprótesis amplifican el sonido, generalmente con la finalidad de hacer inteligible el lenguaje hablado. Los pacientes con hipoacusia conductiva requieren amplificación simple, pero los que padecen hipoacusia neurosensorial a menudo precisan amplificación selectiva de ciertas frecuencias para que las audioprótesis resulten de utilidad. Los implantes cocleares pueden ayudar mucho a los pacientes de todas las edades con hipoacusia avanzada si conservan intactas algunas fibras del nervio auditivo.⁵ Es necesario un programa intensivo de reconocimiento del habla postoperatorio.

PREVENCIÓN

La hipoacusia inducida por ruido puede prevenirse usando tapones de oído y con otras medidas para reducir el ruido.⁷ Hay datos recientes que sugieren también que el ebseleno (un análogo de la glutatión-peroxidasa 1 que se administra en dosis de 400 mg cada 12 h 2 días antes y después de un estrés sonoro) puede prevenir la lesión inducida por ruido.⁸

Acúfenos

DIAGNÓSTICO

Hasta el 10% de los estadounidenses adultos pueden sufrir acúfenos. La evaluación de las causas frecuentes de acúfenos (fig. 400-2) debe comenzar con una historia clínica cuidadosa que identifique el uso de fármacos que con frecuencia causan este síntoma.⁶

Acúfenos objetivos

El paciente con acúfenos objetivos oye un sonido originado fuera del sistema auditivo, que generalmente puede ser percibido por el explorador con un estetoscopio. Los acúfenos objetivos suelen ser de etiología benigna, como ruidos de la articulación temporomandibular, apertura de las trompas de Eustaquio o contracciones musculares repetitivas. En ocasiones, en una habitación silenciosa el paciente puede oír el flujo pulsátil de la arteria carótida o un murmullo continuo debido al flujo venoso normal de la vena yugular. Este último ruido puede eliminarse mediante la compresión de la vena yugular o la rotación lateral extrema del cuello. En los acúfenos objetivos patológicos los pacientes escuchan turbulencias del flujo vascular en anomalías o tumores vasculares (p. ej., tumor glómico yugular). Los acúfenos objetivos también pueden ser un signo precoz del aumento de la presión intracraneal. Dichos acúfenos, que probablemente se deban al flujo turbulento a través de estructuras venosas comprimidas en la base del cerebro, suelen verse eclipsados por otras alteraciones neurológicas.

Acúfenos subjetivos

Los acúfenos subjetivos pueden originarse en cualquier parte del sistema auditivo. Los sonidos notificados con mayor frecuencia son de timbre metálico, zumbidos, soplos, crepitaciones, o menos a menudo, ruidos metálicos raros, pequeños estallidos o latidos arrítmicos. Los acúfenos percibidos como un timbre metálico de tono moderadamente alto, apagado, pueden ser observados por casi todo el mundo que concentre su atención en acontecimientos auditivos en una habitación silenciosa. Los acúfenos más intensos y mantenidos, acompañados por signos audiométricos de sordera se producen asociados tanto a la hipoacusia conductiva como a la neurosensorial. Los acúfenos de la otosclerosis suelen ser de tipo crepitante o silbido, y los asociados con el síndrome de Ménière a menudo producen sonidos que a lo largo del tiempo presentan grandes variaciones en intensidad y en calidad, pudiendo ser en ocasiones de tipo crepitante o metálico. Los acúfenos relacionados con las lesiones del nervio auditivo suelen ser de tipo timbre y tono alto. Las respuestas audiométricas y los potenciales evocados

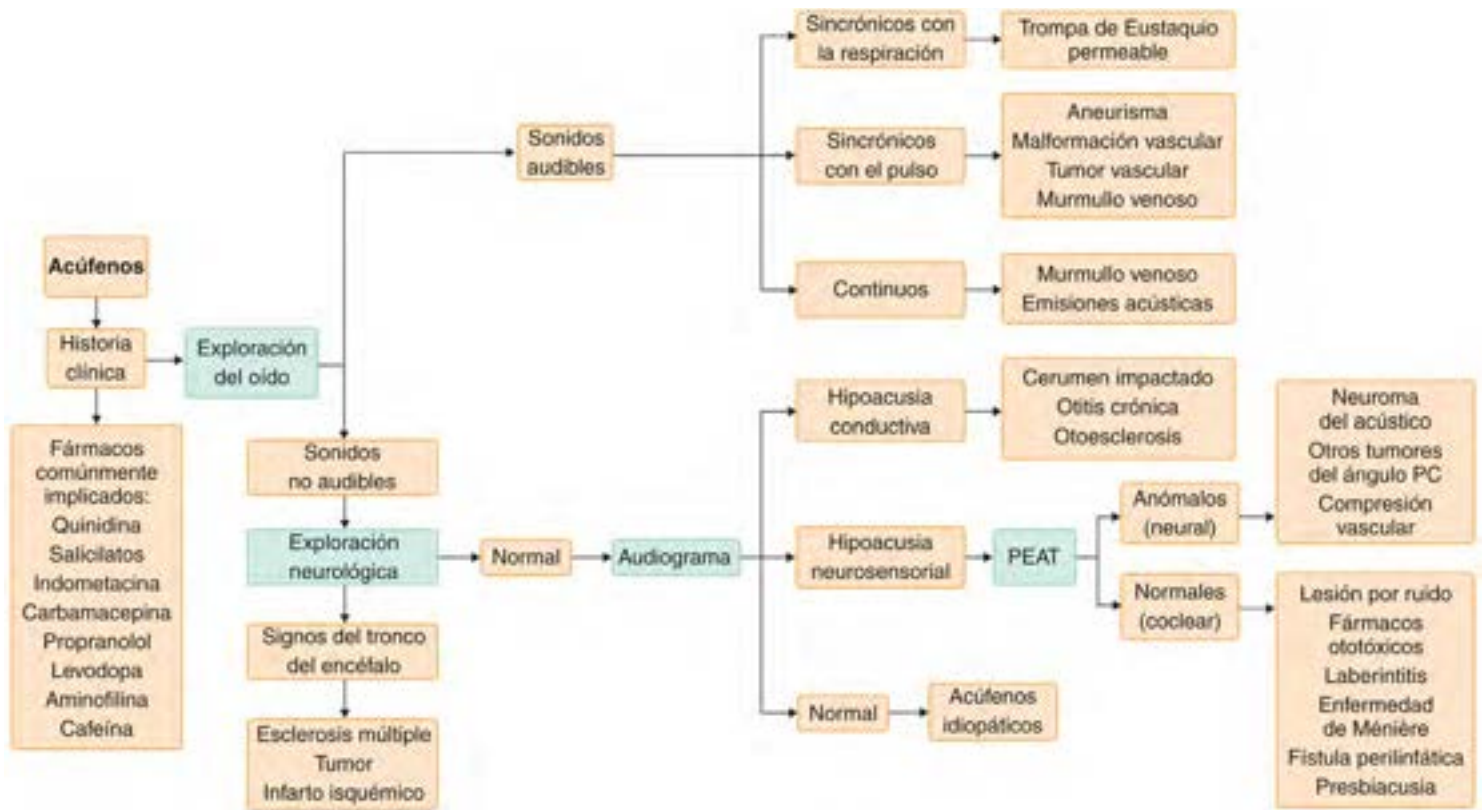


FIGURA 400-2. Evaluación de los acúfenos. PC, pontocerebeloso; PEAT, potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo.

del tronco del encéfalo pueden ayudar a diferenciar entre las lesiones que afectan al aparato conductivo, la cóclea o el nervio auditivo. Los acúfenos sin sordera apreciable aparecen esporádicamente y por períodos de tiempo variable en muchos pacientes sin otros signos de patologías activas.

TRATAMIENTO

Tto

La mayoría de los pacientes con acúfenos pueden obtener ayuda tras realizar una evaluación cuidadosa para descartar trastornos graves subyacentes y tranquilizándoles a continuación, cuando sea adecuado.⁷ A menudo los factores que empeoran el cuadro, como la ansiedad y la depresión crónicas pueden tratarse. En los pacientes con hipoacusia y acúfenos, las audioprótesis pueden mejorar estos porque la amplificación del sonido ambiental puede encubrir los acúfenos de manera eficaz. Este mecanismo probablemente explique la observación frecuente de que la eliminación del cerumen del conducto auditivo externo con el fin de mejorar la audición también mejora los acúfenos. Además, cuando el cerumen se encuentra adherido a la membrana timpánica, los acúfenos pueden deberse a efectos mecánicos locales sobre el sistema conductivo. En los pacientes con acúfenos más intensos cuando intentan dormir pueden ser útiles los sonidos de enmascaramiento grabados (p. ej., sonido blanco, lluvia, arroyo de montaña). Hay que determinar qué medicamentos toma el paciente (v. fig. 400-2), y puede estar indicada una prueba de retirada provisional de la medicación si es posible.

No hay ningún medicamento aprobado para tratar los acúfenos en EE. UU. ni en Europa. Las benzodiazepinas (p. ej., diazepam, 2-5 mg cada 8 h) o los antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, 25-725 mg al acostarse) pueden lograr mejoría sintomática transitoria, pero la psicoterapia cognitivo-conductual, que puede administrarse en persona o a través de Internet, es más efectiva a largo plazo, porque puede disminuir de manera considerable los acúfenos y mejorar la calidad de vida.⁸ Además, algunos pacientes pueden experimentar cierto grado de mejoría espontánea.⁹ En pacientes con hipoacusia neurosensorial bilateral profunda concomitante, los implantes cocleares pueden mejorar la audición y a menudo también los acúfenos.

SISTEMA VESTIBULAR DEL EQUILIBRIO

BIOPATOLOGÍA

Anatomía y fisiología del sistema vestibular

Los dos órganos terminales del sistema vestibular se localizan en los huesos temporales, próximos a la cóclea. Cada órgano consta de tres conductos semicirculares que detectan la aceleración angular y dos estructuras otolíticas, el utrículo y el sáculo, que detectan

la aceleración lineal (incluida la gravitacional). Al igual que la cóclea, estos órganos poseen células ciliadas que actúan como transductores de fuerza, convirtiendo las fuerzas asociadas con la aceleración de la cabeza en impulsos nerviosos aferentes. Las células ciliadas de los tres conductos semicirculares, cada uno de los cuales está orientado perpendicularmente a los otros, se localizan en la cresta, donde sus cilios se encuentran introducidos en una masa gelatinosa denominada *cúpula*. El movimiento de la cabeza hace que la endolinfa se mueva hacia la cúpula o se aleje de la misma, curvando los cilios, y, en función de la dirección de los movimientos endolinfáticos, excitan o inhiben los nervios aferentes de la base de las células ciliadas. Las células ciliadas del utrículo y el sáculo se localizan en un área denominada *mácula*. La mácula del utrículo se encuentra aproximadamente en el plano del conducto horizontal y la mácula del sáculo se localiza aproximadamente en el plano del conducto anterior. Los cilios de las células ciliadas se encuentran inmersos en una membrana que contiene cristales de carbonato cálcico u otolitos; la densidad de los otolitos es considerablemente superior a la de la endolinfa. Las aceleraciones lineales de la cabeza se combinan con la aceleración lineal de la gravedad para deformar la membrana otolítica, lo que curva los cilios de las células ciliadas y modula la actividad de las terminaciones nerviosas aferentes de la base de las células ciliadas.

Los nervios vestibulares aferentes poseen sus cuerpos celulares en el ganglio de Scarpa. Las fibras nerviosas viajan en la porción vestibular del octavo par craneal, junto a la porción acústica. Las fibras de los diferentes órganos receptores terminan en distintos núcleos vestibulares en la unión pontobulbar. También existen conexiones directas con muchas partes del cerebelo, siendo la mayor representación el lóbulo floclunodular, denominado cerebelo vestibular.

DIAGNÓSTICO

Evaluación

Anamnesis

La mayoría de las alteraciones vestibulares que se presentan al médico son episódicas, y a menudo tampoco existen síntomas o signos cuando el médico explora al paciente. Por tanto, la anamnesis puede resultar fundamental para identificar las alteraciones vestibulares. La anamnesis debe intentar distinguir el vértigo (la ilusión de movimiento en el espacio) de otros tipos de mareos (v. más adelante).

Alrededor del 12% de los pacientes con vértigo tienen una causa central y alrededor del 88% un problema en el aparato vestibular periférico. En general, el vértigo periférico es más grave, se asocia con mayor probabilidad a hipoacusia y acúfenos, y a menudo se acompaña de náuseas y vómitos. El nistagmo asociado con el vértigo periférico suele inhibirse con la fijación visual. El vértigo central suele ser menos grave que el periférico y a menudo se asocia con otros signos de enfermedad del sistema nervioso central.⁹ El

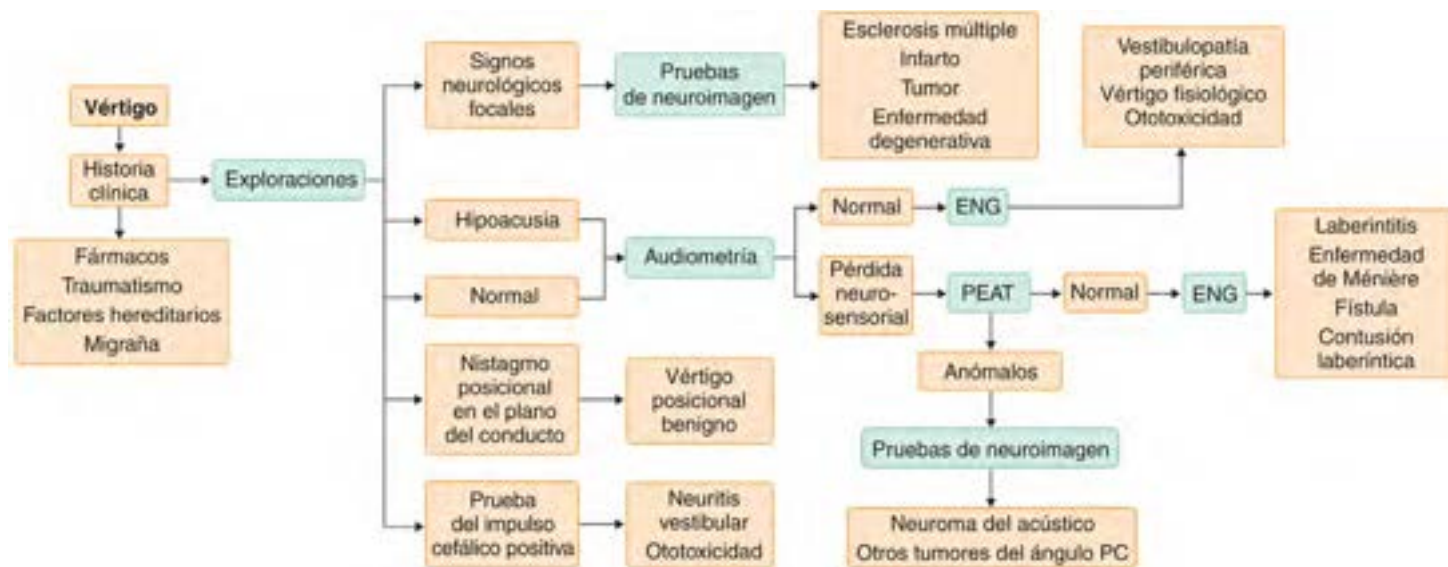


FIGURA 400-3. Evaluación del vértigo. ENG, electronistagmografía; PC, pontocerebeloso; PEAT, potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo.

nistagmo del vértigo central no se inhibe por la fijación visual y con frecuencia es muy marcado, aunque el vértigo sea leve o no se encuentre presente.

Causas comunes de vértigo

Vértigo fisiológico

El vértigo fisiológico se debe a enfermedades comunes que se presentan en personas sanas, como son la *cinetosis común*, la *cinetosis aeroespacial* o el *vértigo de alturas* (fig. 400-3). En estos casos, el vértigo (definido como una ilusión de movimiento) es mínimo y predominan los síntomas neurovegetativos. En el vértigo de las alturas, los pacientes pueden sufrir ansiedad aguda y reacciones de pánico. Los pacientes con cinetosis común o aeroespacial típicamente presentan diaforesis, náuseas, vómitos, hipersalivación, bostezos y malestar generalizado. La motilidad gástrica está reducida y la digestión se ve afectada. La simple visión o el olor de la comida es motivo de angustia. La hiperventilación es un signo común y la hipocapnia resultante produce cambios en el volumen sanguíneo, que se acumula en las partes inferiores del cuerpo, lo que predispone a la hipotensión postural y al síncope. Una variante rara del vértigo inducido por el movimiento ocurre cuando el paciente vuelve a una situación estacionaria después de un período prolongado de exposición al movimiento (el denominado *síndrome o mal de desembarco*). Los pacientes suelen referir que siguen notando la sensación de balanceo que percibían en el barco mucho tiempo después de haber vuelto a tierra firme. En raras ocasiones, este síndrome puede durar meses o años después de la exposición al movimiento e incluso puede ser incapacitante. La etiología es desconocida.

El vértigo fisiológico a menudo puede suprimirse proporcionando pistas sensoriales que ayuden a integrar las señales originadas en diferentes sistemas sensoriales. Por tanto, la cinetosis, que es debida al desajuste entre las señales visuales y vestibulares, empeora al sentarse en un espacio cerrado o al leer (porque el sistema visual da la sensación errónea de que el entorno está inmóvil). Puede mejorar mirando al horizonte. El vértigo de las alturas, producido por el desajuste entre la sensación de oscilación corporal normal y la falta de su detección visual, a menudo puede aliviarse sentándose o fijando la mirada en un objeto cercano que esté inmóvil.

Vértigo posicional paroxístico benigno (canalitis)

El vértigo posicional paroxístico benigno es el tipo de vértigo más frecuente con gran diferencia.¹⁰ Los pacientes que padecen este trastorno sufren episodios breves de vértigo (inferiores a 1 min) con los cambios de posición, típicamente cuando se dan la vuelta en la cama, cuando se acuestan o se levantan, al inclinarse hacia delante y enderezarse, o al extender el cuello para mirar hacia arriba (el denominado vértigo de la estantería). El vértigo posicional paroxístico benigno se produce cuando restos de los otolitos se introducen accidentalmente en uno de los conductos semicirculares. Puede producirse tras traumatismos craneales o infecciones del oído interno, pero lo más frecuente es que se produzca de modo espontáneo en pacientes de edad avanzada y, especialmente, en mujeres de edad avanzada con osteoporosis. El diagnóstico se basa en el hallazgo del nistagmo posicional característico en el plano del conducto afectado (v. más adelante). Se debe identificar este síndrome, porque en la mayoría de los pacientes puede tratarse mediante sencillas maniobras clínicas (fig. 400-4). Si la anamnesis o los hallazgos son atípicos, se debe realizar un diagnóstico diferencial con otras causas de vértigo posicional, como tumores o infartos de la fosa posterior.

Vestibulopatía periférica aguda (neuritis vestibular)

Uno de los síndromes neurológicos clínicos más frecuentes a cualquier edad es la aparición aguda de vértigo, náuseas y vómitos, de varios días de duración, no asociado con síntomas neurológicos o auditivos. Se sospecha que su causa es viral, pero los intentos por aislar un agente etiológico han sido infructuosos, excepto por el hallazgo ocasional de alguna infección por el virus del herpes zóster. Los estudios anatomopatológicos en los que se observa atrofia de uno o más troncos del nervio vestibular, con o sin atrofia de sus órganos sensoriales asociados, indican que la lesión se produce en el nervio vestibular y probablemente que la etiología sea viral en la mayoría de los casos. Los pacientes mejoran de forma gradual a lo largo de 1-2 semanas, pero pueden persistir un mareo y desequilibrio residuales durante meses.

Enfermedad de Ménière

Este trastorno (v. anteriormente) representa alrededor del 10% de todos los casos de vértigo.¹¹ El diagnóstico se basa en la presencia de crisis graves episódicas acompañadas de niveles auditivos fluctuantes en las audiometrías comenzando en las frecuencias bajas.

Migraña

El vértigo es un síntoma frecuente de la migraña (cap. 370). Puede presentarse junto con cefaleas o en episodios aislados separados, y puede preceder al inicio de la cefalea. El vértigo paroxístico benigno de la infancia a menudo es el primer síntoma de la migraña. No está claro el mecanismo del vértigo con migraña, pero durante las crisis puede haber nistagmo central y periférico. Algunos pacientes presentan características de la enfermedad de Ménière.

Vértigo postraumático

El vértigo, la hipoacusia y los acúfenos a menudo acompañan a los traumatismos craneales (cap. 371) que no producen fractura del hueso temporal, lo que se denomina *conmoción laberíntica*. Los traumatismos de las regiones occipital o mastoidea son especialmente propensos a producir lesiones laberínticas. Las *fracturas transversales* del hueso temporal pasan generalmente a través del vestíbulo del oído interno, seccionando el laberinto membranoso y lacerando los nervios coclear y vestibular. La secuela habitual es la pérdida completa de la función coclear y vestibular. El nervio facial se ve interrumpido en el 50% de los casos. En la exploración del oído con frecuencia se observa hemotímpano (v. fig. 398-10), pero la otorragia es rara, ya que la membrana timpánica por lo general se mantiene intacta. Como se ha expuesto anteriormente, el *vértigo posicional paroxístico benigno* también es una secuela frecuente de los traumatismos craneales. Las *fístulas* de las ventanas oval y redonda pueden deberse a lesiones por ruido, submarinismo en aguas profundas, esfuerzo físico intenso o un traumatismo craneal contuso sin fractura craneal. Clínicamente, la rotura produce vértigo y/o hipoacusia de aparición aguda. La exploración quirúrgica del oído medio está indicada cuando existe una clara relación entre el comienzo del vértigo y/o la hipoacusia y el inicio del ejercicio intenso, los cambios barométricos, el traumatismo craneal o la exposición a ruidos.

Síndrome posconmocional

El síndrome posconmocional hace referencia a la sensación vaga de mareo (no vértigo) asociada con ansiedad, dificultad de concentración, cefalea y fotofobia inducida por un traumatismo craneal contuso (cap. 371). En ocasiones, un traumatismo craneal leve

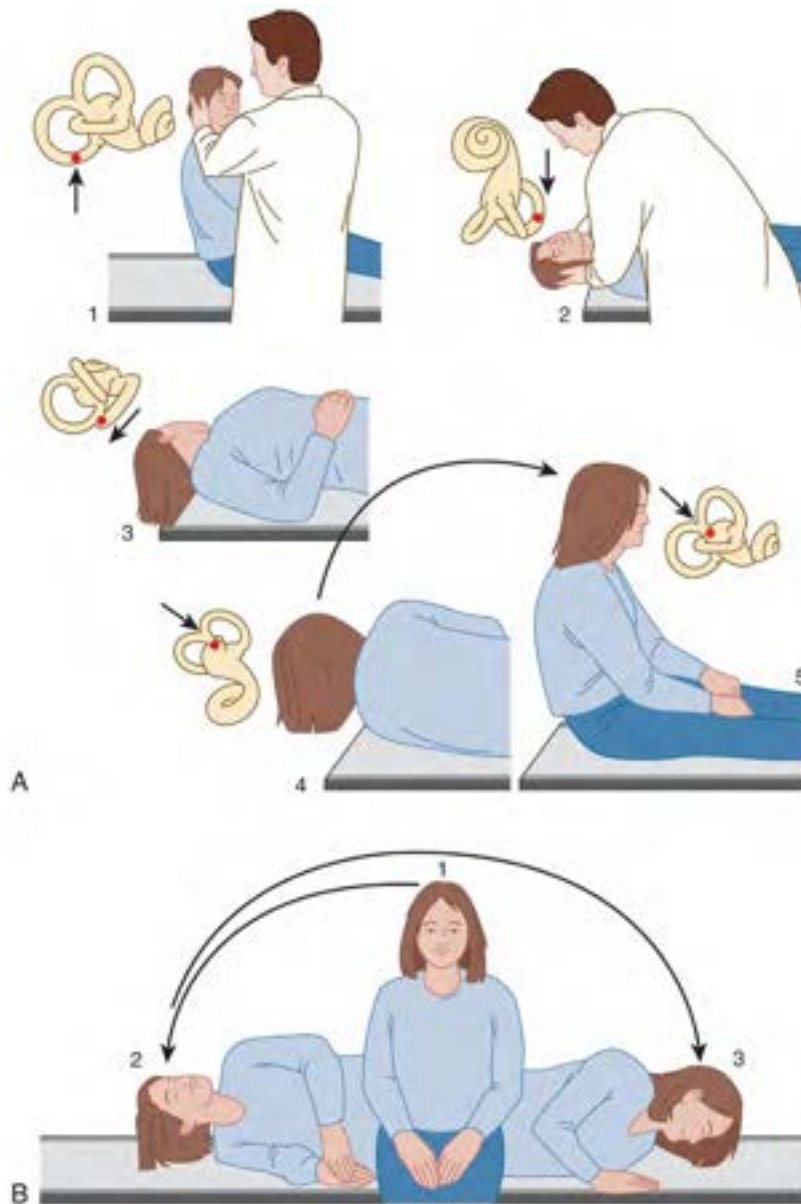


FIGURA 400-4. Maniobras de Epley modificada (A) y de Semont (B) para el vértigo posicional benigno que afecta al conducto semicircular posterior derecho. El procedimiento se invierte para tratar el conducto semicircular posterior izquierdo. Toda la secuencia debe repetirse hasta que aparezca nistagmo. (Tomado de Fife TD, Iverson DJ, Lempert T, et al. Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo [an evidence-based review]: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70:2067-2074.)

aparentemente trivial en el momento de producirse puede acompañarse de síntomas similares, menos pronunciados. La etiología es desconocida, pero los estudios en animales indican que tras una conmoción cerebral es frecuente que se produzcan pequeñas lesiones cerebrales multifocales (petequias).

Otras causas periféricas de vértigo

El vértigo puede asociarse con *otomastoiditis bacteriana crónica*, ya sea por la invasión directa del oído interno por bacterias o por la erosión del laberinto por un colesteatoma. Los estudios radiográficos del hueso temporal identifican fácilmente estos trastornos. La *enfermedad autoinmunitaria del oído interno* debuta típicamente con vértigo episódico y niveles auditivos fluctuantes, de forma similar al síndrome de Ménière, pero es más fulminante y cursa de modo precoz con afectación bilateral. Puede presentarse de modo aislado o con otras manifestaciones sistémicas de enfermedad autoinmunitaria. Alrededor de dos tercios de los pacientes poseen anticuerpos dirigidos contra la proteína de choque térmico 70. Los aminoglucósidos estreptomycinina y gentamicina producen ototoxicidad vestibular de modo muy selectivo. El paciente puede sufrir vértigo agudo si el efecto tóxico es asimétrico. Con mayor frecuencia, se produce una pérdida progresiva y simétrica de la función vestibular que causa desequilibrio, pero no vértigo. Por desgracia, numerosos pacientes tratados con fármacos ototóxicos se encuentran inicialmente postrados en cama y no detectan la afectación vestibular hasta que se recuperan de la enfermedad aguda e intentan andar. Entonces es cuando descubren su inestabilidad para mantenerse en pie y que el entorno se mueve frente a sus ojos

(*oscilopsia*). El diagnóstico puede realizarse a la cabecera del paciente mediante la prueba del impulso cefálico (sacadas correctoras bilaterales; v. más adelante). Las pruebas caloríficas y rotatorias pueden confirmar la lesión vestibular. El mejor tratamiento es la prevención. Si el fármaco se interrumpe al inicio de la aparición de los síntomas, el trastorno puede estabilizarse o mejorar.

Insuficiencia vascular

La insuficiencia vertebrobasilar es una causa común de vértigo en las personas de edad avanzada. No está claro si el vértigo se debe a isquemia del laberinto y/o del tronco del encéfalo, porque la vascularización del laberinto, el octavo par craneal y los núcleos vestibulares originan de la misma fuente, la circulación vertebrobasilar (cap. 378). El vértigo debido a *insuficiencia vertebrobasilar* es de inicio agudo, generalmente dura varios minutos y con frecuencia se asocia con náuseas y vómitos. Entre los síntomas asociados debidos a la isquemia en el resto del territorio irrigado por la circulación posterior se encuentran las ilusiones y alucinaciones visuales, los episodios de caída y la debilidad, las sensaciones viscerales, los defectos de campo visual, la diplopía y la cefalea. Estos síntomas se presentan de forma episódica, asociados con vértigo o de modo aislado. El vértigo puede ser un síntoma inicial aislado de isquemia vertebrobasilar, pero los episodios repetidos de vértigo sin otros síntomas indicarían otro diagnóstico. La insuficiencia vertebrobasilar suele estar producida por aterosclerosis de las arterias basilar, vertebral y subclavia. La RM cerebral suele ser normal porque la insuficiencia vascular es transitoria y la función se normaliza entre los episodios. La angiografía por

RM puede identificar la enfermedad vascular oclusiva que afecta con mayor frecuencia a la unión vertebrobasilar.

El vértigo es un síntoma común del *infarto de la región lateral del tronco del encéfalo y/o del cerebelo* (cap. 379). El diagnóstico suele ser evidente, basado en la aparición aguda característica y el patrón de los síntomas y hallazgos neurológicos asociados. En ocasiones, el infarto o la hemorragia cerebelosa producen vértigo intenso, vómitos y ataxia sin síntomas y signos asociados del tronco del encéfalo, lo que podría sugerir el diagnóstico erróneo de un trastorno vestibular periférico agudo. La clave para diferenciar ambas entidades es el hallazgo de signos cerebelosos evidentes (ataxia de extremidades y de la marcha), nistagmo evocado por la mirada de dirección cambiante y una prueba de impulso céfalico normal. Dichos pacientes deben ser vigilados estrechamente durante varios días porque pueden sufrir alteraciones progresivas del tronco del encéfalo debido a la compresión por un cerebelo tumefacto.

Tumores del ángulo pontocerebeloso

La mayoría de los tumores originados en el ángulo pontocerebeloso (p. ej., *neurinoma del acústico*, *meningioma*, *quistes epidérmicos*) crecen lentamente, lo que permite que el sistema vestibular se adapte, por lo que solo producen sensación vaga de desequilibrio en vez de vértigo agudo (cap. 180). En ocasiones, sin embargo, el vértigo episódico o posicional anuncia la presencia de un tumor del ángulo pontocerebeloso. En casi todos los pacientes existe hipoacusia retrococlear, que se identifica mejor por las anomalías audiométricas. La RM con contraste es la técnica diagnóstica más sensible para identificar un tumor del ángulo pontocerebeloso.

Otras causas centrales de vértigo

El vértigo agudo puede ser el primer síntoma de la *esclerosis múltiple* (cap. 383), aunque solo un pequeño porcentaje de pacientes jóvenes con vértigo agudo acaban desarrollando una esclerosis múltiple. El vértigo de la esclerosis múltiple suele ser transitorio y a menudo se asocia con otros signos neurológicos del tronco del encéfalo, en especial con la oftalmoplejía internuclear o la disfunción cerebelosa. El vértigo también puede ser un síntoma de *encefalomielitis parainfecciosa*, o raramente *polineuritis craneal parainfecciosa*. En este caso, el diagnóstico se basa en los signos neurológicos acompañantes. El *síndrome de Ramsay Hunt* (herpes del ganglio geniculado) se caracteriza por vértigo e hipoacusia asociados con parálisis facial, y en ocasiones otalgia. Las lesiones típicas del herpes zóster (cap. 351), que pueden aparecer después de las lesiones neurológicas, se localizan en el conducto auditivo externo y en algunos pacientes en el paladar. Pocas veces el herpes es la causa del vértigo en ausencia del síndrome completo. La *meningitis granulomatosa* (cap. 384) o las *metástasis leptomeníngeas* y las *vasculitis* sistémicas o cerebrales (cap. 254) pueden afectar al octavo par craneal, produciendo vértigo como síntoma precoz. En estas enfermedades, el análisis del líquido cefalorraquídeo suele sugerir el diagnóstico (cap. 368). Los pacientes con *epilepsia del lóbulo temporal* (cap. 375) en ocasiones padecen auras en forma de vértigo. El vértigo en ausencia de otros signos o síntomas neurológicos nunca se debe a epilepsia u otras enfermedades de los hemisferios cerebrales.

Pruebas clínicas Hiperventilación

Si la anamnesis no es clara, las pruebas de provocación clínicas para simular el síntoma pueden ayudar a realizar un diagnóstico fisiopatológico. La hiperventilación, que reduce la presión parcial arterial de dióxido de carbono (P_{aCO_2}) y disminuye el flujo sanguíneo cerebral produce una sensación de mareo asociada con síncope. Los pacientes con lesiones compresivas del nervio vestibular, como neurinoma del acústico o colestomatoma, o con desmielinización de la zona de entrada de la raíz del nervio vestibular pueden sufrir vértigo y nistagmo tras la hiperventilación. Aparentemente, los cambios metabólicos asociados con la hiperventilación desencadenan la descarga inapropiada del nervio parcialmente lesionado.

Función vestibuloespinal

Las pruebas clínicas de la función vestibuloespinal a menudo no son sensibles porque la mayoría de los pacientes pueden utilizar la visión y las señales propioceptivas para compensar la pérdida de función vestibular. Los pacientes con lesiones vestibulares periféricas unilaterales agudas pueden tener disimetría o caer hacia el lado de la lesión; pero el equilibrio se normaliza en pocos días. Los pacientes con pérdida bilateral de la función vestibular periférica poseen más dificultades para compensar y por lo general se observa cierto desequilibrio en las pruebas de Romberg y de la marcha en tándem (cap. 368), en especial si mantienen los ojos cerrados.

Prueba de los ojos de muñeca y del impulso céfalico

El reflejo vestibuloocular puede explorarse clínicamente mediante las pruebas del impulso céfalico y de los ojos de muñeca. En una persona despierta, si se rota la cabeza de un lado a otro en el plano horizontal, se inducen movimientos oculares horizontales compensatorios que dependen de los sistemas vestibular y visual. La prueba de los ojos de muñeca sirve para valorar la función vestibular en pacientes comatosos (cap. 376) que

no pueden generar movimientos de seguimiento o correctivos rápidos. En este contexto, los movimientos compensatorios oculares conjugados indican un funcionamiento normal de las vías vestibulooculares. Como el reflejo vestibuloocular posee un rango de frecuencias mucho más elevado que el sistema de seguimiento lento, para valorar clínicamente la función vestibular de modo cualitativo puede realizarse la *prueba del impulso céfalico*. Se realiza sujetando la cabeza del paciente y aplicando a la misma un movimiento breve de gran aceleración y pequeña amplitud, primero hacia un lado y luego hacia el contrario. El paciente debe fijar su mirada en la nariz del explorador y este debe buscar la aparición de sacadas correctivas, que son un signo de fase lenta compensadora inapropiada.

Pruebas calóricas

Las pruebas calóricas inducen un flujo de la endolinfa en el conducto semicircular horizontal y nistagmo horizontal al crear un gradiente de temperatura entre ambos lados del conducto. Con un estímulo calórico frío, la columna de endolinfa más próxima al oído medio desciende debido a su mayor densidad. Esto hace que la cúpula se desvíe alejándose del utrículo (flujo ampulífero) y produce un nistagmo horizontal con la fase rápida hacia el lado contrario del oído estimulado. Un estímulo caliente produce el efecto contrario, lo que da lugar a un flujo endolinfático ampulífero y nistagmo dirigido hacia el lado del oído estimulado (la regla mnemotécnica es que el nistagmo se aleja del agua fría y se acerca a la caliente). Debido a su fácil disponibilidad, puede usarse agua helada (aproximadamente a 0 °C) para realizar las pruebas clínicas calóricas. Para colocar el conducto horizontal en el plano vertical, el paciente debe estar tumbado en decúbito supino con la cabeza inclinada 30° hacia delante. La infusión de 1-3 ml de agua helada induce la aparición de nistagmo de aproximadamente 1 min de duración. Una asimetría en la duración del nistagmo superior al 20% sugiere una lesión en el lado de la respuesta de menor duración. La prueba calórica con agua helada es un método útil para valorar la integridad de las vías oculomotoras en un paciente comatoso. En este caso, el agua helada induce únicamente una desviación tónica lenta hacia el lado estimulado.

Pruebas posicionales

En la exploración del nistagmo vestibular patológico se debe buscar la existencia de nistagmo posicional y espontáneo (v. tabla 396-4). Como el nistagmo vestibular secundario a lesiones vestibulares periféricas se inhibe con la fijación, es más fácil ponerlo de manifiesto impidiendo la fijación con lentes de +30 D (gafas de Frenzel) o con registros de vídeo infrarrojos. Típicamente se realizan dos tipos de pruebas posicionales: una consiste en mover al paciente de la posición de sentado a posiciones con la cabeza colgando a la derecha y a la izquierda (prueba de Dix-Hallpike) y otra en girar la cabeza a la derecha y a la izquierda mientras el paciente está tumbado en decúbito supino.¹² El nistagmo posicional inducido puede ser paroxístico o persistente, y puede ser en la misma dirección en todas las posiciones o cambiar de dirección en las diferentes posiciones. La etiología más común del nistagmo posicional es la presencia de restos de otolitos en los conductos semicirculares, ya sea flotando libres (paroxístico) o unidos a la cúpula (persistente). Este tipo de nistagmo siempre ocurre en el plano del conducto afectado, vertical torsional para los conductos verticales y horizontal torsional para el conducto horizontal. Por el contrario, el nistagmo posicional central a menudo es vertical u horizontal puro y no puede explicarse por el estímulo de un solo conducto semicircular.

Nistagmografía

La nistagmografía explora el control oculomotor induciendo y registrando movimientos oculares. Una prueba estándar consiste en las siguientes pruebas: 1) pruebas de control ocular visual (sacadas, seguimiento lento y nistagmo optocinético); 2) una búsqueda detallada de nistagmo patológico con fijación y los ojos abiertos en la oscuridad, y 3) la medición del nistagmo vestibular inducido (calórico y rotatorio). La nistagmografía puede resultar útil para identificar una lesión vestibular y localizarla en las vías periféricas y centrales.

Evaluación del paciente «mareado»

La anamnesis resulta fundamental porque determina el tipo de mareo (tabla 400-1), los síntomas asociados (neurológicos, auditivos, cardíacos, psiquiátricos), los factores precipitantes (cambio posicional, traumatismo, estrés, ingesta de fármacos) y las enfermedades predisponentes (infección viral sistémica, cardiopatía, enfermedad cerebrovascular).¹³ La anamnesis proporciona información para dirigir la exploración y las pruebas diagnósticas. Cuando existen signos neurológicos focales, las pruebas de neuroimagen suelen proporcionar el diagnóstico específico. Si existe vértigo sin síntomas o signos neurológicos focales, las pruebas posicionales y del impulso céfalico resultan fundamentales para localizar la lesión en el laberinto o en el octavo par craneal.¹⁴ La audiometría y la nistagmografía son útiles si la etiología del vértigo no está clara tras la anamnesis y la exploración. Los pacientes con mareo psicógeno (también llamado mareo subjetivo crónico o mareo postural perceptual persistente) deben ser identificados cuanto antes para evitar pruebas innecesarias. La exploración cardíaca detallada (incluida la monitorización en bucle) a menudo identifica la etiología del presíncope episódico (caps. 45 y 56).

TABLA 400-1 DESCRIPCIÓN, MECANISMO Y FOCO DE LA EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS TIPOS DE MAREO MÁS COMUNES

TIPO DE MAREO	DESCRIPCIÓN	MECANISMO	FOCO DE LA EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA
Vértigo	Sensación de giro (movimiento del entorno), inclinación, embriaguez	Desequilibrio en la actividad vestibular tónica	Sistemas vestibular y auditivo
Presíncope	Mareo, sensación de giro	Disminución del flujo sanguíneo en todo el cerebro	Sistema cardiovascular
Psicógeno	Disociación corporal, sensación de giro interior (entorno inmóvil)	Alteración de la integración central de las señales sensoriales	Valoración psiquiátrica
Desequilibrio	Desequilibrado, inestable en bipedestación	Alteración de las funciones motora, cerebelosa, propioceptiva o vestibuloespinal	Valoración neurológica

TABLA 400-2 TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES VERTIGINOSOS COMUNES

SÍNDROME	TRATAMIENTO
Vértigo posicional benigno	
Variante de conducto posterior	Maniobra de Epley (v. fig. 400-4)
Variante de conducto horizontal	Maniobra de la barbaoca hacia el lado sano (lado con menos nistagmo), dormir con el oído sano hacia abajo
Neuritis vestibular	Metilprednisolona, 100 mg × 3 días, disminución gradual a lo largo de 22 días (debe iniciarse en los 3 primeros días tras el comienzo)
Enfermedad de Ménière	
Médico	Dieta hiposódica (1-2 g de sal/día) e hidroclorotiacida (25-50 mg/día) o hidroclorotiacida (25 mg/día) + triamtereno (50 mg/día)
Quirúrgico	Gentamicina intratimpánica, sección del nervio vestibular

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del vértigo puede dividirse en tres categorías generales: específico, sintomático y rehabilitador. Cuando sea posible, el tratamiento debe ir dirigido a la enfermedad subyacente (tabla 400-2). Entre los tratamientos específicos se encuentran las maniobras para recolocar las partículas en el vértigo posicional paroxístico benigno (maniobras de Epley y de Semont; v. fig. 400-4).[■] Para la neuritis vestibular los corticoides (p. ej., metilprednisolona, 1 mg/kg/día durante 5 días, con reducción paulatina en los siguientes 15 días) son eficaces, al menos a corto plazo, pero los antivirales no. Para la enfermedad de Ménière, la dieta hiposódica y los diuréticos (p. ej., 25 mg de hidroclorotiacida y 50 mg de triamtereno al día) son eficaces en algunos casos. La metilprednisolona intratimpánica puede reducir significativamente los ataques de vértigo en los pacientes con enfermedad de Ménière unilateral refractaria.[■] Otra opción sería la gentamicina intratimpánica, que también puede mejorar considerablemente el vértigo en los pacientes con enfermedad de Ménière unilateral refractaria, pero su ototoxicidad causará un defecto vestibular permanente. El bloqueo del conducto endolinfático es otra opción en la enfermedad de Ménière resistente al tratamiento farmacológico.[■]

Sin embargo, en muchos casos el tratamiento sintomático se combina con el tratamiento específico o es la única opción disponible. Existen muchas clases distintas de fármacos con propiedades antivertiginosas y, en la mayoría de los casos, su mecanismo de acción exacto es desconocido. Todos estos fármacos pueden producir efectos secundarios desagradables, y la decisión acerca de qué fármaco o qué combinación emplear depende de las complicaciones conocidas y de la gravedad y la duración del vértigo. Un episodio de vértigo grave y duradero es uno de los cuadros más angustiosos que pueden sufrir los pacientes. Los pacientes afectados prefieren estar acostados con los ojos cerrados en una habitación tranquila y oscura. Los antivertiginosos, como el dimenhidrinato (25 mg) o el diazepam (5 mg), ayudan. La prometacina (25 mg) en supositorios se prefiere para los pacientes que vomitan.

En los cuadros vertiginosos más crónicos, cuando el paciente intenta realizar sus actividades diarias, pueden utilizarse medicaciones antivertiginosas con menos efecto sedante, como meclizina (25 mg) o escopolamina transdérmica (0,5 mg cada 3 días). El uso crónico de estos fármacos debe evitarse.

Los ejercicios de rehabilitación vestibular están diseñados para ayudar al paciente a compensar la pérdida permanente de la función vestibular.[■] Cuando la etapa aguda con náuseas y vómitos mejora, el paciente debe intentar fijar la mirada, y mover los ojos, manteniéndolos en la dirección que provoque los síntomas con mayor intensidad. Un ejercicio útil consiste en mirar a un objeto a la vez que se oscila la cabeza de un lado al otro o de arriba abajo, primero despacio y cada vez más rápido. El paciente debe intentar levantarse y andar, primero apoyándose en la pared o en un ayudante, y realizar giros lentos con ayuda. A medida que mejora el cuadro, se deben añadir movimientos de la cabeza mientras el paciente está de pie o andando.

PRONÓSTICO

El vértigo con frecuencia remite, porque el paciente se vuelve realmente asintomático o porque se acostumbra a los síntomas ocasionales. En los pacientes diagnosticados de vértigo de origen periférico, el riesgo de lesiones por accidente durante 30 días es menor del 0,2%, así como el riesgo de accidente cerebrovascular en ese período.¹⁵

Grado A

Bibliografía de grado A

- Qiang Q, Wu X, Yang T, et al. A comparison between systemic and intratympanic steroid therapies as initial therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol.* 2017;137:598-605.
- Han X, Yin X, Du X, et al. Combined intratympanic and systemic use of steroids as a first-line treatment for sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Otol Neurotol.* 2017;38:487-495.
- Tikka C, Verbeek JH, Kateman E, et al. Interventions to prevent occupational noise-induced hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7:CD006396.
- Kil J, Lobarinas E, Spankovich C, et al. Safety and efficacy of ebselen for the prevention of noise-induced hearing loss: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;390:969-979.
- Zenner HP, Delb W, Kroner-Herwig B, et al. A multidisciplinary systematic review of the treatment for chronic idiopathic tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:2079-2091.
- Beukes EW, Andersson G, Allen PM, et al. Effectiveness of guided internet-based cognitive behavioral therapy vs face-to-face clinical care for treatment of tinnitus: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;144:1126-1133.
- Zhang X, Qian X, Lu L, et al. Effects of Semont maneuver on benign paroxysmal positional vertigo: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol.* 2017;137:63-70.
- Patel M, Agarwal K, Arshad Q, et al. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet.* 2016;388:2753-2762.
- Saliba I, Gabra N, Alzahrani M, et al. Endolymphatic duct blockage: a randomized controlled trial of a novel surgical technique for Ménière's disease treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152:122-129.
- McDonnell MN, Hillier SL. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD005397.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

401

TRASTORNOS DE LA FARINGE

PAUL W. FLINT

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Casi todas las enfermedades sistémicas e infecciosas producen manifestaciones en la cabeza y el cuello, y la mayoría afectan a la vía respiratoria-digestiva alta. Las enfermedades de la vía respiratoria-digestiva alta pueden consistir en infecciones (agudas y crónicas, virales, bacterianas o fúngicas), trastornos sistémicos y neoplasias (cap. 181), algunos de los cuales precisan asistencia urgente o derivación al otorrinolaringólogo.

Las anomalías de la deglución, la función respiratoria, la voz y el habla dependen del elemento anatómico afectado, el estado inmunitario y la respuesta inflamatoria del huesped, la gravedad de la enfermedad y la presencia o ausencia de afectación neurológica.

En un paciente con ronquera, las guías clínicas vigentes recomiendan explorar la laringe si los síntomas persisten 3 meses o más. Sin embargo, los signos de alerta de una posible enfermedad laríngea grave o que precise atención urgente justifican la derivación al especialista con independencia de su duración. Estos trastornos serían el dolor de garganta persistente con o sin trismo, la dificultad para deglutir o para res-

pirar, la hemoptisis y el dolor de oído con una exploración normal del oído. Las pruebas diagnósticas, como la exploración con fibroscopio, las pruebas de imagen, las pruebas funcionales respiratorias y las pruebas de laboratorio dependen de la anamnesis, los síntomas y los signos físicos.

ANATOMÍA DE LA VÍA RESPIRATORIA-DIGESTIVA ALTA

La faringe se divide en tres regiones anatómicas (fig. 401-1). La *nasofaringe* es la región por encima del paladar blando y la úvula. Sus componentes anatómicos son las vegetaciones, las aberturas de las trompas de Eustaquio, la fosa de Rosenmüller en la unión entre las paredes posterior y lateral, y la región posterior de los cornetes de la cavidad nasal. Las enfermedades de la nasofaringe producen habitualmente pocos síntomas hasta que el proceso está bastante avanzado y causa obstrucción nasal (cap. 398), epistaxis (cap. 398), dolor de oído (cap. 398), cefalea (cap. 370) o anomalías de los pares craneales por extensión a la base del cráneo. La *orofaringe* empieza a nivel del paladar blando y se extiende en dirección inferior hasta la punta de la epiglotis. Esta región comprende las amígdalas palatinas, la base de la lengua, las amígdalas linguales, el paladar blando, la úvula y parte de la pared posterior de la faringe. La *hipofaringe*, que se extiende desde la punta de la epiglotis hasta la región superior del esófago (el músculo cricofaríngeo) por abajo, comprende la laringe (epiglotis, cartílagos aritenoides, glotis o cuerdas vocales verdaderas), los senos piriformes (pliegues faríngeos laterales a la laringe) y la pared faríngea posterior. La punta de la epiglotis puede visualizarla un médico experto con un espejo laríngeo o en ocasiones incluso durante una exploración bucal ordinaria con una linterna y un depresor lingual. La nasofaringe y la hipofaringe se ven mejor con un fibronasofaringoscopia flexible.

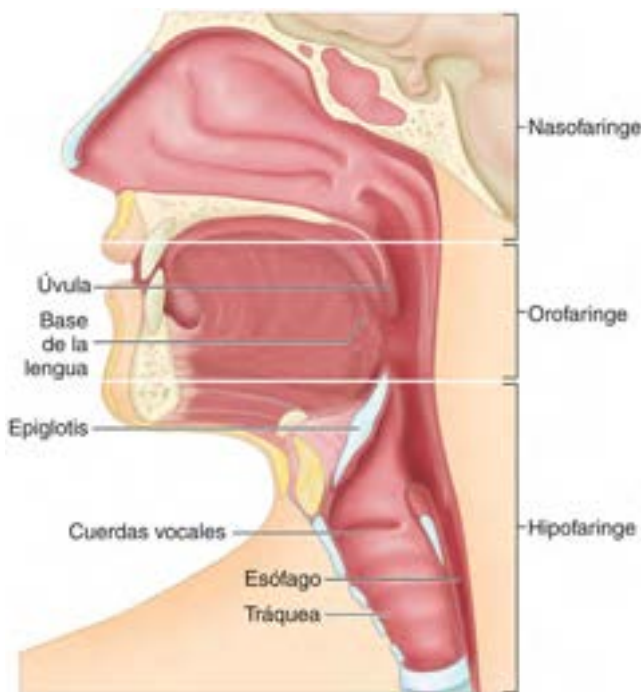


FIGURA 401-1. La faringe (garganta) se divide normalmente en tres regiones anatómicas diferentes (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe). (Por cortesía de Thomas A. Tami, MD.)

ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE LA VÍA RESPIRATORIA-DIGESTIVA ALTA

Los trastornos infecciosos de la vía respiratoria-digestiva alta se manifiestan por dolor de garganta (faringitis), cambios de voz (laringitis) o ambos.¹ La evaluación clínica debe distinguir entre infecciones bacterianas (habitualmente estreptocócicas [cap. 274]), virales o de otro tipo y causas sistémicas (tabla 401-1). El diagnóstico diferencial clínico del dolor de garganta es fundamental para el médico de atención primaria y para el tratamiento urgente de la vía respiratoria.

Faringitis

La infección bacteriana supone aproximadamente el 5-10% de las faringitis en adultos frente al 30-40% en niños. Por desgracia, hasta dos tercios de los adultos con dolor de garganta toman antibióticos.

INFECCIONES ESTREPTOCÓCICAS

Streptococcus pyogenes β -hemolítico del grupo A (cap. 274) es la causa más frecuente de faringitis bacteriana en adultos, aunque supone solo un 10% de todas las faringitis en adultos. La infección se manifiesta por inicio rápido de dolor de garganta, acompañado a menudo de dolor al deglutir, fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea, ligera rigidez cervical y anorexia. La hipertrofia de las amígdalas con exudados, olor fétido y adenopatías cervicales dolorosas es un hallazgo característico. Algunos pacientes tienen petequias palatinas o un exantema escarlatíniforme. Son menos frecuentes otros síntomas, como rinorrea, ronquera, tos, conjuntivitis, diarrea y lesiones ulcerosas bucales.

La faringitis por *S. pyogenes* β -hemolítico del grupo A sin tratamiento cura por lo general en 3-7 días. La administración de antibióticos en 24-48 h acorta el dolor 1 día aproximadamente, mientras que los antibióticos inmediatos o tardíos disminuyen el riesgo de complicaciones supurativas. Los antibióticos acortan también el período contagioso de 2 semanas a 24 h después de la administración. Para la prevención de la fiebre reumática (cap. 274), el tratamiento antibiótico debe empezar en los 10 días siguientes al inicio de los síntomas. Sin embargo, los antibióticos no alteran el riesgo de glomerulonefritis postestreptocócica aguda (cap. 113).

Para evitar los posibles efectos colaterales posibles y costos de los antibióticos innecesarios, la antibioterapia debe estar basada en la presencia de fiebre, adenopatía cervical anterior dolorosa, tumefacción o exudados amigdalinos, la edad y la ausencia de tos. Debe obtenerse una prueba de antígenos rápida en los pacientes con tres o más (o quizá con dos o más) criterios (tabla 401-2),² y un resultado negativo es suficientemente fiable para evitar el uso innecesario de antibióticos.³ Si el resultado de la prueba antigénica rápida es negativo, pero la sospecha clínica sigue siendo alta, debe obtenerse una muestra para cultivo faríngeo de confirmación antes de iniciar el tratamiento con antibióticos.

Las opciones de antibióticos (cap. 274) son penicilina (fenoximetilpenicilina potásica, 250 mg tres veces al día o 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días), que por lo general se utiliza para tratar la faringitis bacteriana aguda, aunque la cefuroxima acetilo (250 mg dos veces al día durante 5-10 días) es incluso más eficaz para el tratamiento primario y puede ser eficaz para la infección persistente. En los pacientes con infecciones recurrentes confirmadas, se recomienda la clindamicina (300 mg vía oral tres veces al día durante 10 días) o la combinación amoxicilina-ácido clavulánico (875 mg vía oral dos veces al día o 500 mg tres veces al día durante 10 días). En pacientes alérgicos a la penicilina, otra opción es la azitromicina (500 mg/día durante 3 días). Los datos indican también que una dosis única oral o intramuscular de corticoide al inicio del tratamiento disminuye el dolor de la faringitis grave, sobre todo en la infancia. En pacientes con episodios recurrentes sintomáticos a pesar de un tratamiento antibiótico apropiado, la amigdalectomía puede disminuir el número de infecciones futuras de la garganta, al menos a corto plazo en comparación con la observación continua.

Las infecciones por estreptococo β -hemolítico de los grupos B, C y G pueden causar una faringitis aguda con un cuadro clínico parecido al de la faringitis por estreptococo β -hemolítico del grupo A (cap. 274). La glomerulonefritis es una secuela conocida, pero no la fiebre reumática. La penicilina o la clindamicina, en las mismas dosis que para el estreptococo β -hemolítico del grupo A, proporcionan una cobertura apropiada.

TABLA 401-1 DIFERENCIACIÓN CLÍNICA DE TRASTORNOS FRECUENTES CON DOLOR DE GARGANTA

HALLAZGO	FARINGITIS VIRAL	AMIGDALITIS BACTERIANA	ABSCESO PERIAMIGDALINO	EPIGLOTITIS
Hipertrofia amigdalina	Habitual	A menudo	Ausente	Ausente
Exudados amigdalinos	Ocasionales (mononucleosis infecciosa)	Habituales	Frecuentes	Ausentes
Asimetría amigdalina	Ausente	Ausente	Habitual	Ausente
Trismo (incapacidad para abrir la mandíbula)	Ausente	Ausente	Habitual	Ausente
Adenopatía cervical	Ocasional	Habitual (dolorosa en la palpación)	Habitual (dolorosa en la palpación)	Ausente
Laringe dolorosa en la palpación	Infrecuente	Ausente	Ausente	Habitual

Tomado de Tami TA. Throat disorders. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

TABLA 401-2 DIRECTRICES DE TRATAMIENTO DE LA FARINGITIS

PUNTAJACIÓN CENTOR*	PORCENTAJE POSITIVO PARA INFECCIÓN POR <i>STREPTOCOCCUS</i>	DIRECTRICES ACP/CDC†
0	7%	No hacer pruebas, no tratar
1	12%	No hacer pruebas, no tratar
2	21%	Tratar si la prueba rápida es positiva
3	38%	
4	57%	

*Se calcula como sigue: 1 punto por cada uno de los siguientes ítems: temperatura > 38 °C; ausencia de tos; presencia de adenopatías cervicales anteriores tumefactas y dolorosas al palpar, tumefacción o exudado amigdalino, o edad de 3 a 14 años, y restar 1 punto si edad ≥ 45 años.

†Ver Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016;164:425-434.

ACP, American College of Physicians; CDC, Centers for Disease Control.

FARINGITIS BACTERIANA NO ESTREPTOCÓCICA

Diversas bacterias diferentes de los estreptococos pueden infectar la garganta. Por ejemplo, la faringitis con *Fusobacterium necrophorum* positivo, que clínicamente se parece a la faringitis por estreptococos, ocurre más a menudo que la faringitis por estreptococos β-hemolíticos del grupo A en la población de estudiantes.⁴ Las infecciones por *Staphylococcus aureus* (cap. 272), por cepas resistentes a meticilina (SARM) o sensibles a meticilina (SASM) producen habitualmente ronquera crónica. Alrededor del 30% de los pacientes con laringitis bacteriana tendrán infección por SARM.⁵ La laringoscopia muestra a menudo eritema y engrosamiento de las cuerdas vocales con edema, residuos blanquecinos y costras que pueden parecerse a la leucoplaquia (fig. 401-2). Normalmente, el trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg dos veces al día durante 2-4 semanas) es eficaz, pero el tratamiento debe estar guiado por el antibiograma.

Las infecciones por *Bordetella pertussis* (cap. 297) son ahora más frecuentes en los adultos debido a la pérdida gradual de protección inmunitaria después de la vacunación. Los adultos presentan típicamente tos, a menudo, aunque no siempre, acompañada de síntomas respiratorios altos inespecíficos, fiebre y leucocitosis. Un título de IgG sérica contra *B. pertussis* > 27 UI/ml tiene alto valor predictivo de infección reciente. La eritromicina (500 mg cuatro veces al día durante 14 días) o la azitromicina (500 mg en dosis única oral el día 1, seguida de 250 mg al día del segundo al quinto día) son tratamientos eficaces.

Neisseria gonorrhoeae (cap. 283) puede causar gingivitis, estomatitis, glositis y faringitis de transmisión sexual, sobre todo en los hombres homosexuales. El tratamiento es el mismo que el de la enfermedad urogenital y debe asociarse un tratamiento para *Chlamydia*. Las opciones son 250 mg de ceftriaxona en dosis única intramuscular, 1 g de azitromicina en dosis única oral y 100 mg de doxiciclina oral dos veces al día durante 7 días. *Treponema pallidum* (cap. 303) puede causar úlceras bucales y orofaríngeas que afectan a los labios, la lengua y las amígdalas. El tratamiento es el mismo que el recomendado para la enfermedad sistémica. *Chlamydia* (cap. 302), que se asocia con frecuencia a neumonía y bronquitis, causa también faringitis y ronquera, a veces como síntomas iniciales. *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 301), que supone alrededor del 15-20% de los casos de neumonía extrahospitalaria, causa también dolor de garganta, congestión nasal y rinitis. El tratamiento de las infecciones por clamidias y micoplasmas con tetraciclinas, macrólidos y quinolonas es el mismo que el de la neumonía causada por estos microorganismos (caps. 301 y 302).

Francisella tularensis (cap. 2695) es un bacilo gramnegativo que causa la tularemia. La afectación orofaríngea se asocia a fiebre, eritema faríngeo, amigdalitis exudativa y adenopatías dolorosas en la palpación. Un resultado falso positivo en la prueba de anticuerpos heterófilos y la linfocitosis atípica pueden crear confusión con la mononucleosis. Este microorganismo es sensible a macrólidos, fluoroquinolonas y tetraciclinas.

La infección por *Corynebacterium diphtheriae* (cap. 276) afecta a superficies mucosas de las vías respiratorias altas, donde forma una pseudomembrana blanco-grisácea en parches por la nasofaringe, orofaringe, laringe y tráquea. Alrededor del 75% de los pacientes tienen dolor de garganta. La obstrucción de la vía respiratoria y la disfagia grave son secuelas potencialmente mortales. Se administra antitoxina combinada con penicilina, eritromicina, tetraciclina, clindamicina o rifampicina.

Arcanobacterium haemolyticum (cap. 276) es un bacilo grampositivo que puede causar neumonía, meningitis, osteomielitis, abscesos cerebrales y abscesos periamigdalinos en personas sanas y en pacientes inmunodeprimidos. La faringitis sin complicaciones puede tratarse con eritromicina (250 mg cuatro veces al día). Las infecciones complicadas precisan tratamiento intravenoso con vancomicina, clindamicina o cefalexina, con o sin gentamicina (v. tabla 271-4).



FIGURA 401-2. Imagen de fibrolaringoscopia en la que se observa una laringitis crónica secundaria a una infección por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. El diagnóstico se hizo mediante cultivo y biopsia.



FIGURA 401-3. Absceso periamigdalino izquierdo identificado mediante abombamiento del pilar anterior y del paladar blando con desplazamiento de la línea media. (Por cortesía de Thomas A. Tami, MD.)

ABSCESO PERIAMIGDALINO E INFECCIONES DEL ESPACIO PROFUNDO

Solo alrededor del 1% de los pacientes con faringitis bacteriana aguda sufren complicaciones supurativas graves.⁶ Los factores predictivos más fiables son la inflamación amigdalina grave y la otalgia intensa, aunque la mayoría de las complicaciones aparecen en pacientes sin estos síntomas. Los abscesos periamigdalinos habitualmente pueden diagnosticarse mediante exploración física (fig. 401-3) y ser tratados en régimen ambulatorio por el otorrinolaringólogo mediante drenaje quirúrgico o por punción o tratamiento médico. En los pacientes no complicados sin trismo, el tratamiento médico parece igualmente seguro y eficaz. Los pacientes con tratamiento médico también sufren menos dolor, toman menos opioides y están menos días de baja laboral.⁷ Se recomiendan antibióticos orales, como la penicilina (1 millón UI tres veces al día durante 7 días), la amoxicilina (500 mg dos veces al día durante 10 días), la clindamicina (300-600 mg tres veces al día durante 14 días) o la amoxicilina-ácido clavulánico (875 mg dos veces al día durante 10 días). La adición de metronidazol no aporta ventajas a los adultos por lo demás sanos que se tratan con incisión y drenaje, e incluso puede aumentar los efectos secundarios.■

Por comparación, los pacientes con abscesos cervicales profundos tienen con frecuencia tumefacción en la región externa del cuello, trismo, tortícolis e incluso afectación de la vía respiratoria por diseminación de la infección a los planos fasciales del cuello y el tórax. Estas infecciones precisan evaluación urgente, por lo general mediante tomografía computarizada con contraste. El tratamiento intensivo consiste en la incisión y drenaje, además de antibióticos intravenosos de amplio espectro eficaces contra bacterias aerobias y anaerobias (p. ej., 600 mg de clindamicina cada 8 h, 3 g de ampicilina-sulbactam cada 6 h o 2 millones de unidades de bencilpenicilina cada 4 h más 500 mg de metronidazol cada 6 h).

Las infecciones graves de la faringe pueden causar una tromboflebitis séptica de la vena yugular interna (síndrome de Lemierre), una complicación infrecuente, pero grave. Los pacientes presentan por lo general fiebre persistente, dificultad para deglutir, dolor cervical y una masa cervical por un absceso periamigdalino, retrofaringeo o parafaringeo subyacente. La mejor prueba para hacer el diagnóstico es la tomografía computarizada cervical con contraste. Este trastorno potencialmente mortal se asocia casi siempre a una infección anaerobia, en especial por *F. necrophorum* o *A. haemolyticum* (cap. 281). La infección puede extenderse a los vasos intratorácicos, y los pacientes pueden sufrir bacteriemia y émbolos pulmonares sépticos. El tratamiento debe proporcionar cobertura anaerobia (p. ej., 600 mg de clindamicina cada 8 h o 500 mg de metronidazol cada 6 h). La anticoagulación con heparina es controvertida y por lo general se reserva para los émbolos sépticos persistentes. La intervención quirúrgica consiste en el drenaje del absceso. La ligadura o la escisión de la vena yugular pueden estar indicadas para los émbolos sépticos persistentes que no responden al tratamiento farmacológico. Las tasas de mortalidad pueden llegar al 5%.

INFECCIONES VIRALES

En los adultos, el resfriado común (cap. 337) causa un 30-60% de los casos de faringitis, con los rinovirus (cap. 337) como responsables en la mayoría de los casos, seguidos por los coronavirus (cap. 342) y el virus paragripal (cap. 339) (v. tabla 401-2). Los adultos de EE. UU. tienen una media de 2,5 episodios anuales de infecciones respiratorias altas por virus distintos del virus de la gripe, cada uno de ellos con una duración media de los síntomas de 7,4 días. En toda la población de EE. UU., estos 500 millones de episodios cuestan alrededor de 40.000 millones de dólares, en parte por los síntomas generales asociados, como fiebre, tos y sinusitis, y en parte por reagudización de alergia, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La mononucleosis es la infección viral que puede confundirse más fácilmente con una infección bacteriana. La mononucleosis está causada por el virus de Epstein-Barr (cap. 353), que tiene una prevalencia serológica del 67% en los niños y adolescentes de EE. UU. entre 6 y 19 años. Después de un período de incubación de 3-7 semanas, los pacientes presentan malestar, fiebre y escalofríos seguidos de dolor de garganta, fiebre y anorexia.⁸ Algunos pacientes tienen dolor abdominal asociado por esplenomegalia o hepatomegalia, cefalea, rigidez de nuca y exantema. En la exploración física, los pacientes tienen una faringitis eritematosa con hipertrofia amigdalina exudativa (fig. 401-4), amígdalas linguales prominentes y vegetaciones (anillo de Waldeyer). Puede haber úlceras aftosas y petequias, sobre todo en la unión entre el paladar blando y el paladar duro. Es habitual la adenopatía cervical voluminosa y el 50% de los pacientes tienen esplenomegalia. La hiperplasia linfoide puede causar cierto grado de obstrucción de la vía respiratoria alta en un 5% de los pacientes.

El hemograma muestra linfocitosis, habitualmente con más del 10% de linfocitos atípicos. La prueba de anticuerpos heterófilos suele ser positiva, y el diagnóstico se confirma mediante pruebas serológicas específicas para el virus de Epstein-Barr. Los antibióticos β -lactámicos, que pueden prescribirse por error, provocan un exantema maculopapuloso en el 95% de los pacientes. La obstrucción laríngea puede precisar ingreso hospitalario y corticoides intravenosos (p. ej., 8-10 mg de dexametasona por vía intravenosa tres veces al día).

La infección por virus de la gripe puede causar una faringitis exudativa, pero los síntomas predominantes son traqueobronquiales, acompañados a menudo de fiebre, cefalea, rinorrea, tos y mialgias, sin linfadenopatía. Los adenovirus (cap. 341) pueden causar faringitis asociada a fiebre, tos seca, congestión nasal, mialgias, cefalea, náusea, vómito y diarrea, sobre todo en los brotes epidémicos, como entre los reclutas o en los pacientes inmunodeprimidos.

La infección primaria por virus del herpes simple (cap. 350) se caracteriza por faringitis con o sin estomatitis gingival. Los síntomas son dolor de garganta, fiebre y malestar general. Los signos físicos son eritema e hipertrofia amigdalina con exudados, a menudo con ganglios cervicales aumentados de tamaño y dolorosos en la palpación. Puede ser difícil distinguirla clínicamente de una faringitis por estreptococo β -hemolítico del grupo A, a menos que el paciente tenga lesiones herpéticas en la cavidad bucal o en la orofaringe.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 360) puede producir un síndrome retroviral agudo que imita una mononucleosis infecciosa y desaparece en 1-2 semanas. Hay que sospechar este diagnóstico en los pacientes febriles con factores de riesgo conocidos. Una vez establecida la infección, las úlceras infecciosas bucales y orofaríngeas pueden estar causadas por virus del herpes simple, citomegalovirus, sífilis,

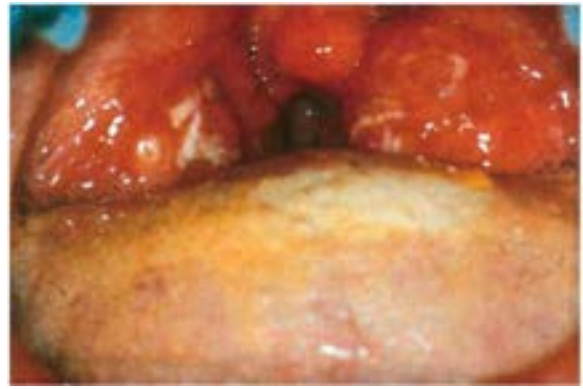


FIGURA 401-4. Mononucleosis con amigdalitis exudativa simétrica. (Por cortesía de Thomas A. Tami, MD.)



FIGURA 401-5. Imagen de fibrolaringoscopia en la que se observa el eritema característico con pseudomembrana blanca secundario a infección por *Candida*.

criptococos, *Histoplasma* o micobacterias. También puede haber aftas no infecciosas, grandes y dolorosas que afecten a la fosa amigdalina, el suelo de la boca, la hipofaringe y la epiglotis (cap. 397). En adultos con dolor de garganta que no requiere antibioterapia, una única dosis oral de 10 mg de dexametasona no mejora los síntomas a las 24 h, pero sí ligeramente a las 48 h.■

INFECCIONES FÚNGICAS

Con diferencia, la infección fúngica más frecuente de la orofaringe y de la laringe es la candidiasis. *Candida* (cap. 318) es un microorganismo comensal normal de la cavidad bucal y la orofaringe, pero puede producir una infección oportunista en pacientes inmunodeprimidos, pacientes con radioterapia previa en cabeza y cuello, pacientes con xerostomía o diabetes y pacientes inmunocompetentes tratados con antibióticos o con corticoides inhalados o sistémicos. La infección por *Candida* produce dolor de garganta, quemazón en la boca y la lengua, disgeusia, disfagia y ronquera. Las pseudomembranas blancas características de la candidiasis (fig. 401-5) pueden afectar a la cavidad bucal, la orofaringe, la hipofaringe, la laringe y el esófago. El tratamiento consiste en higiene bucal, probióticos y antifúngicos tópicos (cap. 318). El fluconazol (200 mg vía oral una vez al día durante 14-21 días) está indicado para la afectación laríngea y esofágica, y en las recidivas. En los pacientes que no responden al fluconazol, la causa puede ser *Candida albicans* y otras especies de *Candida* resistentes, y hay que tratar con itraconazol (200 mg por vía oral una vez al día durante 14-21 días).⁹

Otras infecciones fúngicas pueden afectar a la orofaringe y la laringe de manera aislada o en el contexto de una enfermedad generalizada. La *blastomycosis* (cap. 316) afecta a la laringe en menos del 5% de los casos, en los que produce una hiperplasia pseudoepiteliomatosa y un cuadro clínico parecido al carcinoma epidermoide. La *histoplasmosis* (cap. 316), endémica de los valles de los ríos Ohio y Misisipi, puede afectar a la cavidad bucal, la orofaringe y la laringe en los pacientes inmunodeprimidos. La *criptococosis* (cap. 317) puede afectar a la laringe y es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos, que pueden presentar hiperplasia pseudoepiteliomatosa.

La *paracoccidioidomycosis* (cap. 316) es la causa principal de laringitis fúngica en Sudamérica, sobre todo entre los agricultores. Causa una hiperplasia pseudoepiteliomatosa que puede confundirse al principio con un carcinoma epidermoide. La *coccidioidomycosis* (cap. 316), endémica en el suroeste de EE. UU., puede afectar a la laringe y producir ronquera y dolor de garganta o progresar hasta obstruir la vía respiratoria. El tratamiento de todas estas infecciones fúngicas es parecido al recomendado para la enfermedad diseminada (cap. 315) que acompaña habitualmente a la afectación faríngea y laringea.

INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

El riesgo de que la tuberculosis (cap. 308) afecte a la orofaringe y la laringe es bajo, y tan solo alrededor del 1-1,5% de los pacientes tuberculosos sufren infección de las amígdalas o de la laringe. La afectación amigdalina, que es más frecuente en presencia de infección generalizada, se manifiesta como dolor de garganta con amigdalitis exudativa y adenopatía cervical. Otras enfermedades que pueden producir un cuadro clínico parecido son linfomas (cap. 176), carcinomas epidermoides (cap. 181) y sarcoidosis (cap. 89). La tuberculosis en la laringe suele afectar a las cuerdas vocales y la región supraglótica (cuerdas vocales falsas). Produce ronquera y odinofagia, y sus lesiones imitan un carcinoma epidermoide. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen una infección diseminada activa; alrededor de un tercio, una enfermedad inactiva, y el 15% restante, una enfermedad laríngea primaria.

Por el contrario, la infección por *Mycobacterium leprae* (cap. 310) produce una enfermedad laríngea en un tercio de los pacientes con enfermedad sistémica. El cuadro clínico es indistinguible de la tuberculosis laríngea. Las micobacterias atípicas no suelen afectar a la laringe, y la infección se manifiesta con más frecuencia como adenopatía cervical.

AMIGDALITIS CRÓNICA

Los pacientes pueden presentar criptas amigdalinas que acumulan residuos, como alimentos o mucosa desprendida, que crean un ambiente ideal para el crecimiento de bacterias, especialmente anaerobias. Estos pacientes muestran con frecuencia fragmentos blanquecinos o amarillos de residuos semisólidos sobre o procedentes de las amígdalas. Estas amigdalitis producen a menudo un sabor y un olor fétido, y pueden causar halitosis. Algunos pacientes tienen dolor de garganta crónico por la infección persistente. El tratamiento consiste en gárgaras frecuentes con una solución oral de peróxido de hidrógeno y expresión manual ocasional de estos residuos amigdalinos. Puede ser eficaz un tratamiento prolongado con amoxicilina (500 mg tres veces al día durante 21 días) o clindamicina (300 mg vía oral tres veces al día durante 21 días). Sin embargo, la presencia de *Actinomyces*, un microorganismo comensal de la cavidad bucal y la orofaringe, indica una infección crónica que precisa amigdalectomía, porque es poco probable que el tratamiento antibiótico prolongado sea eficaz. Los episodios frecuentes de amigdalitis aguda, sobre todo si van acompañados de un absceso periamigdalino, también pueden ser una indicación de cirugía.¹⁰ La adenoamigdalectomía reduce el número de episodios de dolor de garganta en niños durante el primer año tras la cirugía,¹¹ pero su eficacia no está tan clara en adultos; muchos adultos mejoran espontáneamente, por lo que debe sopesarse el posible beneficio de la cirugía frente a sus riesgos, como hemorragia y dolor, este último más frecuente en adultos.

Epiglotitis

La epiglotitis (supraglotitis) es un problema infrecuente en los adultos y cuya frecuencia ha disminuido en la infancia gracias a la vacunación generalizada contra *Haemophilus influenzae* (caps. 15 y 284). En los adultos, la causa más frecuente en la actualidad es *Streptococcus pneumoniae* (cap. 273), que da lugar a dolor de garganta intenso, odinofagia, fiebre y voz de «patata caliente». La obstrucción de la vía respiratoria es menos frecuente que en la infancia, pero hay que tener en cuenta esta posibilidad.¹¹ La palpación o el movimiento de la laringe provocan bastante dolor. En la fibrolaringoscopia flexible transnasal, la laringe presenta habitualmente tumefacción, eritema y, en ocasiones, exudados en la epiglotis y en otras estructuras supraglóticas. Los pacientes con un diagnóstico de epiglotitis confirmado precisan antibióticos intravenosos (p. ej., 2 g de cefotaxima cada 6 h o 1-2 g/día de ceftriaxona por vía intravenosa) y deben ingresar en una unidad de cuidados intensivos hasta que mejoren los síntomas por el riesgo de una obstrucción rápidamente progresiva de la vía respiratoria.¹²

FARINGITIS NO INFECCIOSA

Reflujo laringofaríngeo

Los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (cap. 129) pueden presentar reflujo laringofaríngeo con ronquera intermitente, tos nocturna o crónica, goteo retrorinal, sensación de «nudo», hiperreactividad bronquial, halitosis y sabor salado o ácido en la parte posterior de la boca y en la garganta. Los hallazgos de laringoscopia, aunque inespecíficos, pueden ser laringitis posterior, con tumefacción y eritema de los cartílagos aritenoides, engrosamiento de las cuerdas vocales, edema interaritenoides y engrosamiento de la mucosa. En los casos graves, el espasmo o el engrosamiento del músculo cricofaríngeo, también denominado esfínter esofágico superior (cap. 129),

puede causar disfagia como consecuencia de un vaciado faríngeo deficiente o incluso vertido de secreciones en la laringe con aspiración.

El tratamiento debe consistir en cambio alimentario, modificación de conducta, elevación del cabecero de la cama durante la noche y una prueba de tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones durante 3 meses (cap. 129). El tratamiento provisional sin laringoscopia previa es razonable en los pacientes con síntomas típicos, pero los pacientes que no responden en 3 meses o los pacientes con signos de alarma (p. ej., dolor de oído, trismo u odinofagia) precisan laringoscopia para descartar causas más graves de ronquera. En los pacientes con síntomas persistentes y pH-metría esofágica positiva o con signos de esofagitis de Barrett, puede ser muy aconsejable una técnica quirúrgica antirreflujo (cap. 129).

ENFERMEDADES SISTÉMICAS DE LA GARGANTA Y LARINGITIS

Alrededor del 80% de los pacientes con *pénfigo* (cap. 410) tienen síntomas que afectan a la cavidad nasal, la cavidad bucal y la orofaringe, y en la mitad de ellos habrá afectación laríngea. Son características las úlceras planas con material fibrinoso y eritema circundante. Las lesiones vesiculosas son menos probables porque la capa epitelial se desprende al deglutir. La afectación laríngea puede causar estenosis con obstrucción de la vía respiratoria por fibrosis. Un 35% de los pacientes con *penfigoide* (cap. 410) tienen afectación de la vía respiratoria-digestiva alta y el 50% de estos pacientes sufren afectación laríngea. El tratamiento en ambos trastornos consiste en dosis altas de corticoides (75-100 mg/día de prednisona hasta la remisión) durante la fase de crisis, que se bajan progresivamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. En la fase de mantenimiento pueden ser necesarios otros fármacos inmunodepresores, como azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina (cap. 32). Se recomiendan las inyecciones de acetónido de triamcinolona alrededor o dentro de las lesiones nuevas durante la fase de mantenimiento.

La granulomatosis con polivascularitis (cap. 25) afecta a la laringe en el 20% de los pacientes, con predilección por la región subglótica (e-fig. 401-1). Los síntomas iniciales pueden ser ronquera, tos, disnea, sibilancia y estridor. Las curvas de flujo-volumen son útiles y demuestran un aplanamiento tanto de las curvas inspiratorias como espiratorias característico de una obstrucción extratorácica. Los pacientes con obstrucción de la vía respiratoria precisan una intervención quirúrgica. La enfermedad activa con tejido de granulación que afecte a la vía respiratoria se trata mediante dilatación endoscópica e inyección de corticoides. La inmunodepresión sistémica no es eficaz para tratar la afectación laríngea, por lo que puede ser necesaria una resección abierta si la enfermedad se hace crónica con depósito de tejido fibroso.

La *policondritis recidivante* afecta al cartilago del oído, la nariz y la vía respiratoria alta, así como al de las articulaciones y al cartilago costal. Alrededor del 50% de los pacientes presentan disnea, tos, ronquera, estridor o sibilancia por destrucción del cartilago y la consiguiente pérdida de soporte estructural de la vía respiratoria (e-fig. 401-2). La obstrucción de la vía respiratoria puede hacer necesaria la colocación de una endoprótesis o una traqueotomía.

Alrededor del 25-30% de los pacientes con artritis reumatoide (cap. 248) tienen ronquera, síntomas de nudo y dificultad para deglutir. La ronquera puede estar causada por inflamación aguda o por formación nodular crónica. La afectación bilateral de la articulación aritenoides puede alterar la movilidad de la cuerda vocal y causar obstrucción de la vía respiratoria con estridor. Puede ser necesaria una intervención quirúrgica para abrir la vía respiratoria. No se ha determinado la utilidad de los corticoides (sistémicos o inyectables) en la estenosis de la vía respiratoria en la artritis reumatoide.

Alrededor del 1-5% de todos los pacientes con *sarcoidosis* (cap. 89) presentan afectación laríngea, que suele manifestarse por ronquera. Sin embargo, al avanzar la enfermedad, puede dar lugar a una estenosis cónica por engrosamiento de los tejidos blandos (e-fig. 401-3). La parálisis laríngea puede estar causada por efecto masa o por adenopatías que compriman el trayecto periférico del nervio vago o el nervio laríngeo recurrente. La afectación de las cuerdas vocales responde a la inyección de corticoides en la lesión, pero en los pacientes con síntomas de la vía respiratoria se recomienda la escisión endoscópica con láser.

La sustancia *amiloid* (cap. 179) puede depositarse en cualquier parte de las vías aerodigestivas superiores. En los pacientes con amiloidosis localizada por cadenas ligeras de inmunoglobulinas, el sitio más frecuente es la laringe (alrededor del 14% de los casos).¹³ La ronquera y la tos son los síntomas más frecuentes en los pacientes con afectación de la laringe (e-fig. 401-4), pero las lesiones faríngeas pueden causar dolor. Es poco frecuente la obstrucción de la vía respiratoria. La resección quirúrgica incompleta con o sin radioterapia de haz externo puede mejorar los síntomas e incluso curar las lesiones. Por desgracia, los casos publicados son anecdóticos, y no existen series grandes que apoyen alguna opción terapéutica.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS QUE AFECTAN A LA GARGANTA

Los trastornos neurológicos de la orofaringe, la hipofaringe y la laringe pueden estar causados por enfermedades focales o ser una manifestación local de una enfermedad neurológica generalizada. Las manifestaciones en la cabeza y el cuello de los trastornos neurológicos y neuromusculares se clasifican como hiperfuncionales e hipofuncionales. Los trastornos hiperfuncionales son la disfonía por tensión muscular, la distonía

TABLA 401-3 CORRELACIÓN ENTRE LA LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN Y LOS SIGNOS FÍSICOS EN TRASTORNOS NEUROLÓGICOS QUE AFECTAN A LA GARGANTA

LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	SIGNOS
Corteza cerebral	Afasia Afonía Disartria Disfonía Estridor
Sistema extrapiramidal	Voz forzada con cambios de tono Temblor Hipofonía/taquilalia Movimientos espasmódicos Distonía focal, regional o generalizada
Cerebelo	Ataxia Dismetria Temblor Descoordinación
Tronco encefálico	Parálisis flácida Déficit sensitivo profundo asociado
Periférica	Paresia o parálisis focal La afectación de otro par craneal ± el paladar determina la localización

Modificado de Blitzer A, Alexander RE, Grant NN. Neurologic disorders of the larynx. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al., eds. *Cummings: Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2015.

(cap. 382), el temblor esencial (cap. 382), el mioclono y la tartamudez. Los trastornos neurológicos hipofuncionales son la enfermedad de Parkinson (cap. 381), la esclerosis múltiple (cap. 383), las enfermedades neuromusculares (caps. 391 y 394), el síndrome pospoliomielitis (cap. 355), las miopatías (cap. 393), los trastornos bulbares y la parálisis laríngea. Es fundamental identificar y clasificar los signos físicos y los síntomas asociados debido a la amplia variedad de trastornos con manifestaciones en la cabeza y el cuello. Por ejemplo, un paciente que nota alteración del tono de voz puede tener una voz normal y en realidad presenta disartria grave e hipernasalidad secundarias a una esclerosis lateral amiotrófica. La localización de la lesión asociada al trastorno neurológico produce los signos físicos característicos y facilita el diagnóstico correcto (tabla 401-3).

Trastornos neurológicos hiperfuncionales

En la *distonía* (cap. 382), la disfonía espasmódica fluctúa de un momento a otro y según los días. Los espasmos aductores de las cuerdas vocales producen una voz estrangulada y forzada con cambios de tono. Los espasmos abductores producen hipofonía con palabras entrecortadas. Los sonidos distintos del habla (risa) y la voz cantada pueden ser normales. Este trastorno responde bien a las inyecciones de toxina botulínica.

La *disfonía por tensión muscular*, que puede ser difícil de distinguir de la distonía, puede ser secundaria a debilidad subyacente (paresia, envejecimiento) con hiperfunción compensadora. El habla es áspera y forzada, con posibles cambios de tono, y no fluctúa de momento a momento. Por lo general responde a la logoterapia.

Un 30% de los pacientes con *temblor esencial* (cap. 382) tienen temblor vocal, que puede estar asociado a distonía espástica. Los pacientes tienen una calidad vocal quebrada, trémula, con o sin temblor de la cabeza o las manos. La toxina botulínica puede ser ineficaz debido a la afectación de los músculos faríngeos y laríngeos.

El *mioclonos* (cap. 382) causa una contracción rítmica del paladar, la faringe o la laringe una o dos veces por segundo. Los pacientes pueden tener un chasquido audible procedente de la trompa de Eustaquio o de la laringe. Puede afectarse la voz. El paladar y las cuerdas vocales pueden tratarse con toxina botulínica.

La *parálisis pseudobulbar* (caps. 376 y 391) causa espasticidad e hiperreflexia de los músculos bulbares (faringe, paladar, labios, lengua y laringe). Los pacientes tienen disartria, hipernasalidad y una voz forzada, estridente y áspera, que es más espástica que espasmódica.

Trastornos neurológicos hipofuncionales

La enfermedad de Parkinson altera el habla y la deglución en más del 80% de los pacientes. Los pacientes tienen disartria, prosodia alterada, hipofonía, taquilalia, tono monótono y ausencia de temblor vocal.

La exploración laríngea muestra arqueamiento bilateral de la cuerda vocal con cierre glótico incompleto. En la enfermedad avanzada, la cuerda vocal pierde movilidad. Al avanzar la disfunción de la deglución se acumulan secreciones. Los pacientes se

benefician de una intervención temprana por logopedas para tratar los síntomas de la voz y de la deglución. En la *parálisis supranuclear progresiva*, los síntomas bulbares avanzan con más rapidez, con notable dificultad para hablar y deglutir (cap. 381). En la *atrofia sistémica múltiple* (cap. 381), la obstrucción progresiva de la vía respiratoria por alteración bilateral de la movilidad de las cuerdas vocales puede hacer necesaria una traqueotomía. En la *miastenia grave* (cap. 394), el lenguaje hipernasal, la debilidad palatina y la hipofonía pueden estar acompañados de dificultades para deglutir y respirar. Algunos pacientes con *esclerosis lateral amiotrófica* (cap. 391) se presentan con síntomas bulbares por debilidad bucolabiolingual que produce disfunción para hablar y deglutir, antes de haber establecido el diagnóstico. En la *esclerosis múltiple* (cap. 383) son frecuentes la disfonía y la disartria.

NUDO EN LA GARGANTA

La sensación de un nudo en la garganta, denominado *globo faríngeo*,¹⁴ precisa una anamnesis y una exploración física inmediatas por un otorrinolaringólogo para descartar una causa grave. Si no se observa una lesión anatómica subyacente, las causas posibles son reflujo gastroesofágico y espasmo del cricofaríngeo. Puede ser útil la psicoterapia cognitivo-conductual.

RONQUERA

La ronquera, también denominada disfonía, se caracteriza por alteración del timbre, el tono o la potencia de la voz, o bien por esfuerzo para hablar. Son factores relevantes en la anamnesis el tabaquismo, la profesión e intervenciones recientes en el cuello o con posible lesión del nervio laríngeo recurrente. El tratamiento sintomático puede ser apropiado en los pacientes con datos indicativos de un proceso infeccioso bacteriano reciente o de reflujo gastroesofágico sin síntomas, como dolor de oído, disfagia u odinofagia, ni signos, como adenopatía o lesiones bucales que hagan sospechar un tumor. Además, no hay pruebas que apoyen el uso de antibióticos o corticoides orales en los pacientes con ronquera a menos que estén indicados por una causa concreta. Ante una ronquera que no desaparece en menos de 4 semanas, o si la anamnesis o la exploración física sugieren una causa grave, hay que derivar al paciente sin tardanza al otorrinolaringólogo para una laringoscopia.¹⁵

El síntoma de ronquera señala siempre a la laringe como estructura afectada. Son más frecuentes las lesiones benignas, como los nódulos en las cuerdas vocales (nódulos del gritón), los quistes en las cuerdas vocales, los granulomas en las cuerdas vocales (habitualmente por traumatismo al intubar o hiperfunción laríngea) y los papilomas en las cuerdas vocales. Hay que sospechar una neoplasia maligna (cap. 181), sobre todo en los pacientes muy fumadores.¹⁶

El carcinoma epidermoide es el tumor maligno más frecuente en la hipofaringe y en la laringe, y normalmente está asociado al consumo de tabaco y de alcohol. Sin embargo, está aumentando la incidencia de carcinoma epidermoide orofaríngeo relacionado con el virus del papiloma humano, y debe tenerse en cuenta también en las personas que no fuman. El carcinoma epidermoide (cap. 181) puede aparecer casi en cualquier superficie mucosa de la cabeza y el cuello. Los síntomas pueden variar desde un dolor de garganta leve hasta ronquera, disfagia grave y odinofagia. El dolor suele estar referido a la mandíbula o al oído. En la enfermedad avanzada es frecuente también una adenopatía cervical asociada. El éxito del tratamiento depende del diagnóstico precoz mediante una exploración exhaustiva de toda la vía respiratoria-digestiva alta, una biopsia con análisis histopatológico y un tratamiento intensivo basado en el estadio clínico y en la localización de la lesión.

PARÁLISIS LARÍNGEA

La parálisis laríngea se manifiesta con frecuencia como una parálisis unilateral secundaria a un tumor mediastínico, una lesión quirúrgica durante una intervención de tiroides, carótida o columna cervical anterior, un traumatismo penetrante o contuso, un aneurisma aórtico, una enfermedad neurológica progresiva, o causas virales o idiopáticas. La gravedad puede determinarse mediante criterios subjetivos basados en los síntomas del paciente, como disnea, aspiración e intolerancia al esfuerzo.

Las causas benignas de parálisis unilateral de la cuerda vocal son traumatismos no penetrantes, intubación endotraqueal, parálisis idiopática de la cuerda vocal y parálisis asociada a virus (síndrome de Ramsay Hunt). En este contexto, la gravedad de la aspiración, la disfonía y los hallazgos electromiográficos pueden utilizarse para determinar la elección y el momento de la intervención. La medialización transitoria con inyección de colágeno está justificada en los pacientes con parálisis unilateral y buen pronóstico. Los pacientes con mal pronóstico de recuperación son los que tienen sección completa del nervio durante la resección quirúrgica de un tumor, invasión de los pares craneales por un tumor, parálisis asociada a aneurisma torácico o parálisis por un trastorno neurológico progresivo. En los pacientes con pocas posibilidades de recuperación, está justificada la medialización permanente de la cuerda vocal paralizada.

La alteración bilateral de la movilidad de las cuerdas vocales, que es menos frecuente, tiene las mismas causas. El tratamiento va dirigido con más frecuencia a mejorar la vía respiratoria, porque el síntoma predominante es la obstrucción de esta.



Bibliografía de grado A

- A1. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD000023.
- A2. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD004417.
- A3. van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD004406.
- A4. Sadeghirad B, Siemieniuk RAC, Brignardello-Petersen R, et al. Corticosteroids for treatment of sore throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2017;358:1-10.
- A5. Morad A, Sathe NA, Francis DO, et al. Tonsillectomy versus watchful waiting for recurrent throat infection: a systematic review. *Pediatrics.* 2017;139:1-11.
- A6. Wiksten JE, Pitkaranta A, Blomgren K. Metronidazole in conjunction with penicillin neither prevents recurrence nor enhances recovery from peritonsillar abscess when compared with penicillin alone: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:1681-1687.
- A7. Hayward GN, Hay AD, Moore MV, et al. Effect of oral dexamethasone without immediate antibiotics vs placebo on acute sore throat in adults: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317:1535-1543.
- A8. Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY, et al. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD001802.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

PRINCIPIOS DE LA CONSULTA MÉDICA

GERALD W. SMETANA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ENFOQUE DE LA CONSULTA MÉDICA

Un médico generalista o especialista puede recibir una solicitud para realizar una consulta por varias razones. En algunos casos, se pedirá una sola cita o el médico determinará que solo es necesaria una consulta, tanto para el paciente hospitalizado como ambulatorio. Lo más habitual es que se emplee un enfoque con una o más visitas de seguimiento para alcanzar los objetivos de la consulta desde las perspectivas del médico solicitante, el paciente y el consultor. Este último suele asumir uno de los cuatro roles siguientes: consultor cognitivo, consultor de procedimientos, corresponsable de un tratamiento compartido o médico principal. Como corresponsable, el médico consultor se encarga de la asistencia de una parte de las necesidades del paciente de manera continua, procurando coordinar este tratamiento compartido con el papel continuo del médico solicitante. Por último, en algunos casos puede ser más apropiado para el médico que solicitó en un principio la consulta dejar su papel activo en el cuidado del paciente y transferirlo en exclusiva al consultor.

Desde una perspectiva práctica, el proceso de consultar a los médicos, tanto si son generalistas o especialistas, se realiza de un número relativamente limitado de formas.¹ Los cirujanos pueden solicitar una consulta médica preoperatoria para evaluar el riesgo quirúrgico y obtener recomendaciones sobre los cuidados perioperatorios (cap. 403) o, tras la cirugía, para buscar ayuda en el tratamiento de complicaciones postoperatorias específicas o para colaborar en el tratamiento a largo plazo del paciente. Tanto los médicos generalistas como los especialistas pueden necesitar la ayuda de otro especialista con conocimientos sobre determinados problemas que escapan a su propia área de experiencia, con el fin de aclarar sus dudas. A veces, estas consultas son para procedimientos médicos específicos, pero con frecuencia también buscan una orientación cognitiva. Por último, los médicos no internistas pueden solicitar una consulta médica por razones distintas a la atención perioperatoria. Por ejemplo, un psiquiatra puede solicitar una consulta para ayudar a determinar si los síntomas somáticos de un paciente concreto corresponden a alteraciones médicas graves (cap. 406). En el contexto del parto, las complicaciones específicas del embarazo pueden requerir una consulta médica más sofisticada (cap. 226).

Cada una de estas opciones plantea retos diferentes para el consultor médico. Sin embargo, en todos los ámbitos se aplica una serie de principios generales que puede mejorar la eficacia de las consultas. La comunicación entre los médicos y otros miembros del equipo es fundamental para el proceso de consulta en todos los ámbitos. En el contexto del pujante movimiento orientado a optimizar la seguridad del paciente, se ha elaborado una guía de buenas prácticas destinadas a introducir «cambios» en las consultas.

ASPECTOS DE LA CONSULTA ESPECÍFICOS DEL ENTORNO

Un consultor eficaz debe reconocer el entorno en el que se solicita la consulta y poseer los conocimientos necesarios. Por desgracia, varios estudios han demostrado que el médico solicitante y el consultor a menudo tienen opiniones sustancialmente diferentes sobre los motivos por los que se solicitó una consulta. Este desacuerdo perjudicará a cualquier consulta médica.

Consulta quirúrgica preoperatoria

En el ámbito preoperatorio, el médico consultor no debe ser el encargado de dar el visto bueno a un paciente para la cirugía y debe evitar la tentación de hacerlo incluso si se le pide. Dar el visto bueno puede implicar de forma incorrecta que el procedimiento no tiene ningún riesgo o que el médico consultor tomará la responsabilidad de haber confundido al paciente y al cirujano. En cambio, el médico consultor debería ayudar a determinar el riesgo inherente asociado con el procedimiento propuesto para un paciente concreto, si el paciente está en las mejores condiciones posibles para la cirugía y si cualquier intervención genérica o específica para ese paciente podría reducir el riesgo (cap. 403). Una consulta eficaz requiere también contar con unos conocimientos especializados, si la consulta se centra en un sistema orgánico determinado o en el riesgo perioperatorio global (cap. 403). Los atributos más importantes de una consulta médica preoperatoria son una historia clínica y una exploración física minuciosas. Las pruebas diagnósticas solo desempeñan un papel secundario en este medio. El consultor puede evitar pruebas preoperatorias innecesarias y repetitivas que resultan en su conjunto costosas y no aportan en esencia ningún beneficio.² Una interacción paciente-médico

inadecuada puede tener un significativo efecto negativo en la confianza del paciente respecto al tratamiento previsto.

Consulta quirúrgica postoperatoria

Los cirujanos suelen pedir una consulta postoperatoria cuando se ha desarrollado una complicación que se sale de sus competencias (cap. 405). Estos problemas suelen ser urgentes, por lo que el objetivo es una consulta rápida y una intervención precoz. El manejo de estos problemas no suele diferir del utilizado en ámbitos no quirúrgicos. Otra razón para solicitar una consulta postoperatoria es la obtención de ayuda durante la asistencia posterior a la hospitalización o para facilitar la planificación del alta sin problemas. Los consultores deben ayudar en la transición a la asistencia ambulatoria o al contexto de atención a pacientes crónicos, mediante la adopción de los roles de médico principal o consultor según corresponda.

Consultas médico-médico

Las consultas cruzadas, entre especialistas o entre especialistas y generalistas, en ambas direcciones, son el ejemplo por excelencia de la colaboración.³ En las consultas a un especialista, la clave consiste en proporcionar los conocimientos y el beneficio sin invadir el campo del médico solicitante.

La atención compartida, que se define como la participación conjunta de los médicos de atención primaria y los especialistas en la asistencia a los pacientes con enfermedades crónicas, puede mejorar los resultados de la hipertensión, la depresión y otras enfermedades.⁴ Por ejemplo, en un ensayo aleatorizado de atención compartida para pacientes con hipertensión y enfermedad renal crónica se constató una disminución de la presión arterial y un mejor uso de los hipolipidmiantes en el grupo de atención compartida. La consulta sobre enfermedades infecciosas también se asocia a un mejor cumplimiento de las medidas de calidad y a una menor mortalidad intrahospitalaria⁵ de la bacteriemia y otras enfermedades infecciosas.⁵

Un ejemplo reciente de consulta médico-médico es la situación en la que un médico hospitalario asume la responsabilidad principal de la admisión de un paciente ingresado y devuelve al paciente al médico de atención primaria después del alta hospitalaria. En esta interacción de consultas, la comunicación estrecha es fundamental porque la responsabilidad principal del cuidado del paciente ha pasado del médico de asistencia ambulatoria al médico hospitalario. Esta transferencia de responsabilidad no es diferente de lo que sucede cuando un paciente se somete a los cuidados de un especialista para un procedimiento como un cateterismo cardíaco o una endoscopia digestiva. También surgen problemas similares cuando un paciente gravemente enfermo con un infarto de miocardio complicado (cap. 64) o un shock (caps. 98,99 y 100) es tratado principalmente por un especialista médico en cuidados intensivos y, a continuación, se espera que vuelva a la atención del médico de atención primaria tras el alta del hospital. Sin embargo, una diferencia clave es que el médico hospitalario, a diferencia de un especialista que realiza una consulta, no suele desempeñar un papel continuo de tratamiento compartido. Debido al mayor riesgo de discontinuidad, una comunicación eficaz en el momento de la hospitalización, siempre que surjan problemas graves durante ella, y en el momento del alta, es aún más crucial en el modelo del paciente hospitalizado que en los otros ámbitos en los cuales los especialistas pueden asumir un papel mayor que el del mero tratamiento compartido. Las transferencias eficaces e integrales en el momento del alta hospitalaria mejoran la continuidad y reducen la posibilidad de que se produzcan errores y problemas de responsabilidad medicolegal.

Equipos de respuesta rápida

El desarrollo de equipos de respuesta rápida ha sido una iniciativa reciente de mejora de la calidad. Estos equipos intentan reducir la tasa de recuperación o reanimación fallidas, también conocida por su traducción directa del inglés, «fallo de rescate», que precede con frecuencia al traslado imprevisto a una unidad de cuidados intensivos (UCI) o a una parada cardíaca fuera de la UCI. En este modelo, un equipo consultivo predesignado ve de urgencia a los pacientes enfermos hospitalizados cuando una anomalía «desencadenante» indica posibles complicaciones graves e inminentes. Los desencadenantes de activación para los equipos de respuesta rápida varían un poco entre los centros, pero existe un acuerdo sustancial sobre cuáles son los desencadenantes apropiados (tabla 402-1). Los equipos de respuesta rápida difieren en varios aspectos de los «equipos de código azul» clásicos (el término *code blue* es habitual en la jerga hospitalaria en EE. UU. para hacer referencia a las paradas cardíacas o cardiopulmonares), de los que el más relevante es su objetivo de reanimar a los pacientes antes de que se produzca una situación de crisis (tabla 402-2).

Aunque la implementación de estos equipos no ha reducido de forma homogénea la mortalidad hospitalaria, la mayoría de los ensayos clínicos han mostrado una reducción de los ingresos no programados en la UCI y de la duración de la estancia hospitalaria. En una revisión sistemática, los equipos de respuesta rápida redujeron la mortalidad intrahospitalaria en un 11% y la mortalidad no esperada en un 50%.⁶

Esta estrategia consultiva abarca varias especialidades y puede integrar la medicina interna general, medicina hospitalaria y médicos intensivistas, así como fisioterapeutas respiratorios y personal de enfermería de UCI. Cuando un suceso desencadenante

TABLA 402-1 DEENCADENANTES: CRITERIOS PARA ACTIVAR UN SERVICIO HOSPITALARIO DE RESPUESTA RÁPIDA**SIGNOS VITALES**

- Frecuencia cardíaca
 - Frecuencia cardíaca < 40/min, sobre todo si hay síntomas
 - Frecuencia cardíaca > 140/min
- Presión arterial
 - Presión arterial sistólica < 90 mmHg o > 30-40 mmHg por debajo de la presión arterial estable habitual del paciente
 - Presión arterial sistólica > 200 mmHg durante más de 30 min
 - Presión arterial diastólica > 110 mmHg sintomática
- Frecuencia respiratoria
 - Frecuencia respiratoria < 8 respiraciones/min o > 35 respiraciones/min
 - Nueva aparición de disnea marcada, compromiso de las vías respiratorias, cianosis
- Oxigenación
 - Saturación de O₂ < 85% durante más de 5 min (excepto en pacientes con hipoxemia crónica grave)
 - Necesidad de O₂ suplementario al 100% o de una mascarilla de O₂ sin recirculación
- Temperatura
 - Fiebre > 39 °C o asociada con descompensación aguda

ESTADO NEUROLÓGICO

- Cambio agudo del nivel de conciencia
- Nuevos hallazgos focales
- Crisis comiciales prolongadas o repetidas
- Disminución de 2 puntos o más en la escala del coma de Glasgow

ESTADO GENERAL

- Hemorragia incoercible
- Reducción de la diuresis a < 50 ml en 4 h

Basado en los criterios de la Joint Commission y de otras fuentes.

TABLA 402-2 CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS DE RESPUESTA RÁPIDA Y DE LOS EQUIPOS DE CÓDIGO CLÁSICOS

CARACTERÍSTICA	EQUIPO DE CÓDIGO CLÁSICO	EQUIPO DE RESPUESTA RÁPIDA
Criterios para requerir la intervención del equipo	Ausencia de pulso, presión arterial o movimientos respiratorios; inconsciente	Presión arterial baja, frecuencia cardíaca alta, dificultad respiratoria, cambio del estado mental
Problemas habituales	Parada cardíaca, parada respiratoria, obstrucción de la vía respiratoria	Sepsis, edema pulmonar, arritmias, insuficiencia respiratoria
Composición habitual del equipo	Subespecialista en anestesia, subespecialista en UCI, especialista en medicina interna, enfermera de la UCI	Subespecialista en UCI, enfermera de la UCI, fisioterapeuta respiratorio, especialista en medicina interna
Frecuencia de llamadas habitual (número por 1.000 ingresos)	0,5-5	20-40
Mortalidad intrahospitalaria	70-90%	0-20%

UCI, unidad de cuidados intensivos.
Adaptado de Jones DA, DeVita MA, Bellomo R. Rapid-response teams. *N Engl J Med.* 2011;365:139-146.

genera una consulta de urgencia, la relación del consultor se establece sobre todo con el paciente, en lugar de con el médico que le remite.

Consultas para poblaciones especiales

Cuando se consulta a un psiquiatra o durante el período del parto, el consultor necesita tener conocimientos especializados para comprender los distintos signos y síntomas de las poblaciones específicas, además de cómo y cuándo modificar las recomendaciones médicas típicas debido a las circunstancias especiales (caps. 226 y 406). Aunque estas consultas dan lugar en ocasiones a un tratamiento compartido a largo plazo, en la mayoría de los casos giran en torno a la resolución de un problema aislado.

TABLA 402-3 MOTIVOS PARA CONSIDERAR UNA CONSULTA ESPECIALIZADA

- Ofrecer tratamiento compartido continuo: colaborar en la atención del paciente hospitalizado
 - Para un problema agudo, inestable
 - Para una afección crónica
- Llevar a cabo un procedimiento (o asesorar sobre la conveniencia de llevarlo a cabo)
 - Diagnóstico
 - Terapéutico
- Proporcionar consejos puntuales o periódicos
 - Orientación diagnóstica
 - Orientación terapéutica
 - Ofrecer seguridad
 - Problemas médico-legales

Además, el consultor médico no debe hacer suposiciones sobre los conocimientos del médico solicitante con respecto a los problemas médicos específicos que motivan la consulta. El informe escrito y las comunicaciones verbales deben ser comprensibles y suelen incluir más contenido médico básico y recomendaciones específicas que en una consulta típica de un especialista.

Los médicos de atención primaria pueden consultar a especialistas en busca de asesoramiento, un procedimiento técnico o un tratamiento compartido continuo (tabla 402-3). Las consultas para médicos generales o médicos de familia suelen seguir las mismas directrices que las de los internistas generales. Sin embargo, debido a que la formación y las prácticas de estos médicos pueden o no incluir el mismo espectro y complejidad de enfermedad que encuentran los médicos internistas generales, el consultor especialista debe utilizar su criterio con respecto a la consulta inicial y a la idoneidad de un tratamiento compartido continuo.

ESTRATEGIAS PARA UNA CONSULTA EFICAZ

Es fundamental que los médicos que solicitan una consulta y los consultores estén de acuerdo sobre el motivo de solicitud de dicha consulta. Por ejemplo, el tipo de evaluación prequirúrgica de un consultor médico puede diferir sustancialmente si la solicitud ha sido: 1) rutinaria; 2) para obtener asesoramiento sobre la insulino terapia durante una intervención quirúrgica en un paciente con diabetes de tipo 1, o 3) para ayudar a determinar los riesgos y beneficios de realizar una cirugía vascular a un paciente de alto riesgo con enfermedad arterial coronaria y accidente cardiovascular previo. Una comunicación eficaz en el momento de la solicitud mejorará la utilidad de la consulta y aclarará el problema. Cuando existen dudas sobre el motivo de la consulta, el consultor deberá hablar directamente con el médico solicitante antes de completar y documentar la evaluación del paciente.

Algunos motivos frecuentes de una consulta médica son la valoración del riesgo quirúrgico, la interpretación de una anomalía de una prueba de laboratorio, la ayuda para realizar un procedimiento (a la hora de obtener consejo o de seleccionar un tratamiento) y la ayuda para proporcionar cuidados a largo plazo. Las estrategias profilácticas (tromboembolia venosa, endocarditis e infección de la herida quirúrgica) pocas veces generan solicitudes de consulta médica, ya que suelen estar estandarizadas para ajustarse a las directrices prácticas de cada centro.

Determinar el tema de la consulta también ayudará a limitar el ámbito del asesoramiento del consultor y a minimizar el número de recomendaciones. El cumplimiento por parte del médico solicitante de la consulta de cualquiera de las recomendaciones realizadas por el consultor es mayor cuanto menor es el número de recomendaciones. Otra estrategia para minimizar el número de recomendaciones es restringir el asesoramiento a las cuestiones pertinentes en el momento, preferentemente en orden de relevancia. Por ejemplo, un consultor al que se le solicite ayuda para atender a una paciente embarazada en estado crítico con síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y trombopenia) (caps. 151 y 226) no debería añadir recomendaciones sobre la utilidad de dejar de fumar (cap. 29), a pesar de que este tema será pertinente después de que la madre y el niño superen el cuadro agudo.

Los médicos que solicitan consultas también son más propensos a seguir las recomendaciones cuando el paciente está peor, cuando la consulta se lleva a cabo inmediatamente, cuando se ofrece el consejo para iniciar un tratamiento específico en lugar de realizar más pruebas diagnósticas, cuando el consultor escribe con frecuencia notas de seguimiento y cuando se emplean sistemas informatizados de entrada de prescripción médica para transmitir las recomendaciones. Al aconsejar sobre medicamentos, los consultores deberán indicar las dosis específicas y la duración del tratamiento. Si una recomendación puede ser controvertida (p. ej., posponer la cirugía), siempre es preferible hablar directamente con el médico que solicita el asesoramiento antes de escribir una nota de consulta, con la esperanza de que la conversación directa permita llegar a un consenso que podrá ser reflejado a continuación en la nota oficial de consulta. En un estudio de 323 médicos, los tres elementos de mayor relevancia percibida para una

TABLA 402-4 DIRECTRICES PARA AYUDAR A QUE LAS CONSULTAS SEAN EFICACES

Determinar si el objetivo es obtener asesoramiento (y, si es así, específicamente para qué) o ayudar en el tratamiento compartido continuo (v. tabla 402-2).
Comprender la urgencia de la consulta, de modo que esta se realice en un tiempo adecuado que satisfaga las necesidades del médico solicitante y del paciente.
Realizar una anamnesis y una exploración física centradas pero cuidadosas, sin basarse en la información recopilada por otros.
No plasmar información en una nota excesivamente detallada, hacer hincapié en los problemas clave para que la evaluación sea aceptada y reforzada.
Asegurarse de que sus recomendaciones están claramente enumeradas y bien detalladas, por ejemplo, indicando la medicación específica, posología y duraciones.
Limitar el número total de recomendaciones para mejorar el cumplimiento.
Indicar cómo monitorizar la eficacia de las recomendaciones, así como la forma de contactar con el consultor de forma urgente si surgen problemas.
Delimitar la implicación (consejos frente a tratamiento compartido) según corresponda, de acuerdo con el médico que solicita la consulta.
Actuar como un colega según el caso. Ofrecer enseñanza cuando sea adecuado, pero también tratar de aprender.
Recordar que el contacto personal con el médico que solicita la consulta, incluso si es breve, puede ser mucho más útil que la mejor de las notas escritas.
No desaparecer. Seguir al paciente con tanta frecuencia como sea necesario, en coordinación con el médico que solicita la consulta.

Para un desarrollo más completo de este tema, véanse Goldman L, Lee T, Rudd P. Ten commandments for effective consultations. *Arch Intern Med.* 1983;143:1753-1755; y Salerno SM, Hurst FP, Halvorson S, et al. Principles of effective consultation: an update for the 21st-century consultant. *Arch Intern Med.* 2007;167:271-275.

petición de consulta de alta calidad fueron delimitar la cuestión, indicar con claridad a quién llamar con la respuesta y establecer la urgencia.

Los consultores deben tener cuidado y limitar su consejo a su área concreta de especialización. Por ejemplo, a menos que una medicación antipsicótica específica esté contraindicada por un problema médico (cap. 406), es más prudente derivar al psiquiatra la toma de decisiones. Una nota de consulta muy argumentada que advierta en contra de una estrategia particular pondrá al otro médico en una difícil situación medicolegal si difiere de la práctica habitual o recomendada del médico. Las características más importantes en cuanto a la eficacia del profesional en la consulta son las recomendaciones sencillas y concisas y los razonamientos de base para la toma de decisiones explicados con la mayor claridad. El diagnóstico diferencial detallado es menos importante y no suele ser necesario respaldo bibliográfico.

Elaborar con rapidez informes de la consulta mejora la satisfacción del médico y la asistencia al paciente. Por ejemplo, los médicos de atención primaria señalan que, si no reciben pronto los informes de los especialistas consultados, ven limitada su capacidad para prestar una asistencia de calidad alta.

Salerno et al. han propuesto modificaciones de los «Diez Mandamientos» originales de Goldman para consultas eficaces (tabla 402-4). Estas recomendaciones son una guía útil para los consultores con el fin de mejorar el cumplimiento de sus consejos y, en consecuencia, mejorar los resultados de los pacientes. Una formación interactiva específica sobre los principios de consulta puede aumentar la efectividad de la comunicación de consulta.

SITUACIONES ESPECIALES DE CONSULTA

Consulta de pasillo

Las consultas informales suelen denominarse consultas «de pasillo». En la actualidad, el fácil acceso a información médica en Internet puede reducir las consultas de pasillo. Los consultores de especialidades «cognitivas», como enfermedades infecciosas, reumatología y endocrinología generan una cantidad desproporcionada de consultas informales (en comparación con las formales). Las consultas informales pueden realizarse por teléfono, correo electrónico o en persona. La consulta de pasillo está arraigada en la estructura de la atención médica.

Tanto los médicos generalistas como los especialistas participan en un promedio de tres o cuatro consultas de pasillo a la semana. Estas consultas suelen implicar cuestiones acerca de pruebas diagnósticas, planes terapéuticos y la posible utilidad de una consulta formal en el futuro (que suele producirse después de un 33% de las consultas de pasillo). Para ser eficaz, la consulta de pasillo debe ser breve, abarcar una sola cuestión y no tiene que requerir una evaluación directa del paciente o de la historia clínica.

Una limitación destacada de las consultas de pasillo es que el consultor debe confiar en una información limitada y de segunda mano del médico solicitante, en lugar de obtener datos primarios de la evaluación directa del paciente. Los especialistas consultados señalan que dicha información indirecta es poco precisa hasta en la mitad de las consultas informales. Esta realidad, junto con la falta de una compensación económica, provoca un mayor grado de insatisfacción con este tipo de consultas de pasillo en los consultores que en los médicos solicitantes. Los consultores asalariados pueden considerar de forma

más favorable una solicitud de consulta de pasillo que aquellos cuyo sueldo depende de un modelo de pago por acto médico.

Aunque los médicos que solicitan estas consultas pueden percibir un menor riesgo medicolegal cuando obtienen e incluso documentan una consulta de pasillo, los consultores pueden temer el riesgo de demanda por negligencia cuando ofrecen este asesoramiento. Sin embargo, los tribunales han declarado de forma sistemática que las consultas de pasillo no conllevan responsabilidad al no existir ninguna relación directa médico-paciente. Se trata más bien de una relación únicamente entre el médico que solicita la consulta y el médico consultor.

Consultas electrónicas

Está aumentando el uso por parte del personal médico de la comunicación electrónica, bien como parte de una historia clínica electrónica compartida o mediante correo electrónico, para complementar las peticiones de consulta formales. Una ventaja evidente de este método es que el médico que solicita y el que recibe la consulta se comunican adaptándose al horario más conveniente para cada uno de ellos. Las ventajas posibles son ahorro de tiempo, disminución del costo, y mejora de la continuidad y del acceso a la asistencia especializada. Sin embargo, en el sistema estadounidense de remuneración de los profesionales médicos, la ausencia de reembolso por estas actividades puede ser un obstáculo para las consultas electrónicas.

Consultas obligatorias

En algunos casos, las consultas obligatorias pueden ayudar a que se cumpla un estándar de asistencia. Por ejemplo, las consultas obligatorias en caso de enfermedad infecciosa en un paciente hospitalizado, como parte de un programa de control del uso de antimicrobianos, pueden mejorar el uso racional de estos fármacos en el hospital y tras el alta. De forma similar, la realización de consultas rutinarias para pacientes con ciertas enfermedades centinela, como la diabetes, puede mejorar los resultados.

Tratamiento compartido

Una consulta que se comienza con un encuentro inicial o con un número limitado de visitas de seguimiento puede convertirse en tratamiento compartido continuo. En este tipo de acuerdo, el médico que inicialmente realiza una labor consultiva asume un papel al menos equivalente al del médico que solicita la prestación de asistencia continua. En algunos casos, el consultor puede convertirse, en realidad, en el médico principal. Esta situación es evidente en las situaciones en las que la consulta se ha solicitado específicamente para la prestación de asistencia continua. Otros ejemplos son las situaciones en las que un oncólogo asume la atención principal de un paciente con un tumor maligno, o un nefrólogo la de un paciente con una enfermedad renal terminal que recibe diálisis. En algunas de estas situaciones, un internista general que inicialmente solicitó la consulta puede convertirse después en consultor y proporcionar asesoramiento sobre cuidados preventivos y ayuda ocasional en caso de problemas médicos intercurrentes.

El tratamiento compartido es también cada vez más frecuente en el ámbito hospitalario. Los consultores médicos pueden convertirse en responsables de pacientes quirúrgicos postoperatorios, con la posibilidad de mejorar los resultados. En un ensayo aleatorizado con pacientes perioperatorios, el tratamiento compartido formal, en el que un clínico no quirúrgico asumió la responsabilidad de tratar los problemas médicos en lugar de desempeñar un papel consultivo, redujo las complicaciones postoperatorias; además, tanto el personal de enfermería como los cirujanos prefirieron este modelo. Sin embargo, no todos los estudios han constatado que el tratamiento compartido mejore los resultados para el paciente. En un estudio de tratamiento compartido en un servicio de neurocirugía, por ejemplo, el personal de enfermería percibió una mejora considerable de la calidad de la asistencia al paciente y un descenso de los costos, pero sin diferencias en la mortalidad, las tasas de reingreso o duración del ingreso. En algunos centros sanitarios, el tratamiento compartido de pacientes con lesiones musculoesqueléticas o atendidos por otras especialidades quirúrgicas se ha convertido en la norma y no precisa solicitud de consulta específica. En algunos hospitales, los internistas realizan en la actualidad tratamiento compartido de más de un tercio de los pacientes quirúrgicos.

En algunos ámbitos, el médico de atención primaria ambulatoria puede conservar un papel de corresponsable, aunque un cardiólogo atienda a un paciente con infarto agudo de miocardio, un neumólogo asista a un paciente en la UCI, un médico hospitalario trate a un paciente en el entorno médico general o un médico no internista aborde un problema específico.

RESPONSABILIDADES DEL CONSULTOR

El consultor es responsable ante dos partes implicadas: el paciente y el médico solicitante. No conviene emplear un enfoque paternalista. El consultor no debe limitar la comunicación al médico solicitante y no debe omitir la conversación y las recomendaciones al paciente. Sin embargo, el consultor no debe usurpar el papel del médico solicitante, que sigue siendo responsable de recopilar la información y el asesoramiento de diversas fuentes, así como del desarrollo de un plan integral con el paciente. Por ejemplo, en el contexto preoperatorio, el consultor no debería expresar una opinión definitiva sobre la conveniencia de realizar una cirugía sin antes discutir todas las consideraciones relevantes con el cirujano que solicita la consulta. En el modelo deliberativo trilateral,

tanto el paciente como el médico solicitante y el consultor tienen responsabilidades y limitaciones inherentes a sus relaciones (e-fig. 402-1). Por encima de todo, el papel del consultor es mejorar la asistencia del paciente y su pronóstico.

IMPACTO DE LAS CONSULTAS SOBRE EL PRONÓSTICO DEL PACIENTE

Pocos estudios comparativos han investigado la repercusión de las consultas médicas en los resultados. En un estudio reducido desarrollado en los años noventa se estableció que la consulta médica preoperatoria ambulatoria disminuyó los ingresos innecesarios (que no precisaban intervención quirúrgica) en comparación con la asistencia habitual (consulta con el paciente ingresado a criterio del cirujano). En el medio ambulatorio, el 20% de los diagnósticos realizados por especialistas eran claramente diferentes de los efectuados por los médicos remitentes.⁶ Otros artículos indican que entre el 5 y el 50% de las consultas médicas preoperatorias introducen cambios en el tratamiento del paciente. La consulta geriátrica preoperatoria completa también reduce las complicaciones postoperatorias y la duración de la estancia.⁷

Bibliografía de grado A

- A1. Smith SM, Cousins G, Clyne B, et al. Shared care across the interface between primary and specialty care in management of long term conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD004910.
- A2. De Jong A, Jung B, Daurat A, et al. Effect of rapid response systems on hospital mortality: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42:615-617.
- A3. Partridge JS, Harari D, Martin FC, et al. Randomized clinical trial of comprehensive geriatric assessment and optimization in vascular surgery. *Br J Surg*. 2017;104:679-687.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

403

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

STEVEN L. COHN

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En EE. UU. se realizan cada año más de 25 millones de intervenciones quirúrgicas con ingreso hospitalario y otros 25 millones de intervenciones quirúrgicas sin ingreso hospitalario. Aunque más de un tercio de los pacientes son mayores de 65 años, la morbimortalidad global es relativamente baja, debido en parte a las técnicas anestésicas y quirúrgicas modernas. Un aspecto primordial de la seguridad es la evaluación preoperatoria exhaustiva del paciente no solo por el cirujano y el anestesiólogo, sino también, en muchos casos, por un especialista en medicina de familia o un subespecialista.¹

VALORACIÓN DEL RIESGO QUIRÚRGICO

Los componentes del riesgo perioperatorio están relacionados con el paciente, la intervención quirúrgica, el médico y la anestesia. El riesgo anestésico es bajo, con una mortalidad < 0,03% en una persona sana normal –clase American Society of Anesthesiology (ASA) 1–, aunque aumenta hasta el 0,2% en la clase ASA 2 (enfermedad sistémica leve), al 1,2% en la clase 3 (enfermedad sistémica grave), al 8% en la clase 4 (enfermedad sistémica grave potencialmente mortal) y al 34% en la clase 5 (paciente moribundo cuya esperanza de vida es inferior a 24 h sin intervención quirúrgica). Entre los pacientes adultos que se someten a una cirugía mayor extracardíaca, la muerte perioperatoria por todas las causas, el infarto de miocardio (IM) agudo o el accidente cardiovascular isquémico agudo ocurren en el 3% de los ingresos de todo el país.² Los metaanálisis indican que, si es factible, la anestesia neuroaxial (intradural o epidural) disminuye las complicaciones postoperatorias en comparación con la anestesia general (cap. 404), pero las decisiones sobre la técnica anestésica debe tomarlas el anestesiólogo y no deben formar parte de la consulta médica preoperatoria. En lo referente al médico, los datos definen una «curva de aprendizaje» con mejores resultados cuando la intervención quirúrgica la realiza un cirujano experimentado y con mayor volumen de operaciones.

VALORACIÓN DEL RIESGO GENERAL

Anamnesis y exploración física

La anamnesis y la exploración física son los elementos más importantes para valorar el riesgo quirúrgico de un paciente. La consulta debe centrarse en problemas de salud

relevantes, en especial síntomas cardiopulmonares y enfermedades asociadas a riesgo con probabilidad de influir en el tratamiento perioperatorio (cap. 402). La importancia de los antecedentes quirúrgicos se centra en determinar si el paciente ha sido sometido a una intervención quirúrgica importante poco tiempo antes o si ha sufrido alguna complicación médica o relacionada con la anestesia que puede volver a suceder. La anamnesis social debe valorar y cuantificar la magnitud, la duración y el último consumo de tabaco, alcohol o drogas ilegales. Es importante comprobar las alergias a medicamentos, alimentos y látex, así como elaborar una lista de los medicamentos, con o sin receta, que toma el paciente en la actualidad, especificando las dosis y el cumplimiento. Los antecedentes familiares son asimismo relevantes, sobre todo en relación con ciertas complicaciones potencialmente hereditarias, como la hipertermia maligna o determinados trastornos hemorrágicos. La anamnesis por sistemas debe valorar la presencia o ausencia de dolor torácico y disnea, y la capacidad de ejercicio del paciente. La exploración física comprende constantes vitales, valoración del estado respiratorio y de las vías respiratorias, exploración cardiovascular e identificación de potenciales déficits neurológicos.

Pruebas preoperatorias

Los resultados de las pruebas de cribado preoperatorias en personas por lo demás sanas suelen ser normales e, incluso cuando son anómalos, pocas veces influyen en el tratamiento (por lo general en < 1% de los casos) (tabla 403-1).³ Las anomalías más relevantes se deducen de la información clínica obtenida, que a continuación sirve para orientar la solicitud selectiva de pruebas basada en la anamnesis, la detección de hallazgos de la exploración física y el tipo de intervención quirúrgica y de anestesia planificadas. La mayoría de los pacientes que precisan una intervención quirúrgica de bajo riesgo con anestesia local no precisan pruebas preoperatorias. No deben repetirse estas pruebas si los resultados recientes (en los 3 meses previos) eran normales, a menos que hayan cambiado el estado o la medicación del paciente.

Medicación perioperatoria

Las decisiones sobre si debe mantenerse la medicación en el período perioperatorio deben tener en cuenta la farmacocinética (cap. 26) y sus efectos en la enfermedad primaria y en el riesgo perioperatorio, como interacciones posibles con los fármacos anestésicos. Algunos medicamentos deben mantenerse (p. ej., medicación cardíaca y corticosteroides), mientras que otros deben suspenderse (p. ej., hipoglucemiantes orales) o bien su dosis ha de modificarse (p. ej., insulina y anticoagulantes). Otros fármacos deben iniciarse como profilaxis para disminuir el riesgo perioperatorio (p. ej., anticoagulantes para la profilaxis de la tromboembolia venosa [cap. 74] y antibióticos para la profilaxis de la infección quirúrgica o de la endocarditis [cap. 67]). A menudo no se dispone de datos o son contradictorios. La tabla 403-2 es un resumen breve de las recomendaciones perioperatorias «de consenso» sobre las principales clases farmacológicas.

VALORACIÓN DEL RIESGO CARDÍACO

Una proporción considerable de los pacientes quirúrgicos padecen cardiopatía isquémica o factores de riesgo asociados, y las complicaciones cardíacas postoperatorias quedan inmediatamente por detrás de las complicaciones quirúrgicas directas en el orden de incidencia de causas de mortalidad perioperatoria. El objetivo es estratificar a los pacientes según el riesgo clínico y determinar si se necesitan pruebas adicionales, otros fármacos o intervenciones cardíacas.^{4,5}

Anamnesis y exploración física

La información importante se correlaciona con cualquier posible antecedente de cardiopatía (IM, angina, insuficiencia cardíaca, arritmias, valvulopatía), intervenciones cardíacas (p. ej., injerto de derivación arterial coronaria, intervención coronaria percutánea con fecha, indicación, tipo y número de endoprótesis utilizadas), prueba diagnóstica cardíaca (no invasiva, coronariografía), factores de riesgo (hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo) y enfermedades asociadas (arteriopatía periférica, accidente cerebrovascular, nefropatía crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]). Debe valorarse el estado actual en lo que se refiere a dolor torácico o disnea, capacidad funcional⁶ y medicación. La exploración física sirve para confirmar los hallazgos de la anamnesis, así como para valorar la gravedad y la estabilidad de la enfermedad (p. ej., insuficiencia cardíaca, hipertensión, valvulopatía). El electrocardiograma preoperatorio no cambia el tratamiento, a menos que muestre signos de IM reciente o asintomático, pero puede ser útil como referencia para comparar los registros postoperatorios.

Índices de riesgo cardíaco

En los últimos años se han propuesto varios índices de riesgo para facilitar la evaluación cardíaca preoperatoria. El más utilizado, el índice de riesgo cardíaco revisado (IRCR; tabla 403-3), se definió en el curso de la evaluación de varios miles de pacientes, se homologó en varios cientos más y se ha incorporado a las directrices de consenso publicadas por el American College of Cardiology y la American Heart Association. Estas directrices, que se actualizan periódicamente, emplean un método escalonado basado en factores de riesgo clínicos, riesgo quirúrgico específico y capacidad de ejercicio, combinados con un método sistemático de pruebas y tratamiento perioperatorios en pacientes con sospecha o cardiopatía confirmada (fig. 403-1). Se han ideado, por

TABLA 403-1 PRUEBAS DE LABORATORIO PREOPERATORIAS RECOMENDADAS

PRUEBA	ANOMALÍAS (%)	INFLUENCIA	
		EN EL TRATAMIENTO (%)	INDICACIONES
Hemoglobina	1,8	0,1	Hemorragia importante previsible, síntomas de anemia, nefropatía crónica
Leucocitos	0,7	0	Sospecha de infección, trastorno mieloproliferativo, fármacos mielotóxicos
Plaquetas	0,9	0,02	Diátesis hemorrágica, neoplasia mieloproliferativa, fármacos mielotóxicos
Tiempo de protrombina/INR	0,3	0	Diátesis hemorrágica, hepatopatía, malnutrición, tratamiento antibiótico, anticoagulantes
Tiempo de tromboplastina parcial	6,5	0,1	Diátesis hemorrágica, tratamiento anticoagulante
Electrolitos	12,7	1,8	Nefropatía, fármacos que alteran los electrolitos (p. ej., diuréticos, digoxina, inhibidores de la ECA, ARA)
Glucosa	9,3	0,5	DM conocida, corticoesteroides, obesidad mórbida
Función renal	8,2	2,6	Nefropatía, DM, HTA, cirugía mayor, edad avanzada, fármacos que alteran la función renal
Pruebas funcionales hepáticas	0,4	0,1	Hepatopatía conocida, concentración de albúmina si hay riesgo de necesitar nutrición parenteral postoperatoria
Análisis de orina	19,1	1,4	No está indicado a menos que tenga síntomas GU o precise instrumentación GU (aunque se solicita con frecuencia antes de artroplastia o cirugía de columna)
Electrocardiograma	29,6 (19,7)	2,6	Cirugía vascular, cirugía con riesgo intermedio y al menos un factor de riesgo del IRCR; no está indicado en los pacientes asintomáticos con intervención quirúrgica de bajo riesgo o con criterio exclusivamente basado en la edad
Radiografía de tórax	21,2 (4,9)	3	Sospecha de enfermedad cardiopulmonar aguda por anamnesis y exploración física

ARA, antagonista del receptor de angiotensina; DM, diabetes mellitus; ECA, enzima convertidora de la angiotensina; GU, genitourinario; HTA, hipertensión arterial; INR, índice normalizado internacional; IRCR, índice de riesgo cardíaco revisado (1 punto por cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio previo, diabetes mellitus con insulina, creatinina > 2 y cirugía vascular abdominal, torácica o suprainguinal) (v. tabla 403-3).

Modificado de Smetana GW, Macpherson DS. The case against routine preoperative laboratory testing. *Med Clin North Am.* 2003;87:7-40.

TABLA 403-2 AJUSTE PERIOPERATORIO DE LA MEDICACIÓN

CLASE FARMACOLÓGICA	RECOMENDACIÓN
Anticoagulantes (heparinas, warfarina, anticoagulantes nuevos*)	Mantenga para cirugía menor Suspenda en el momento apropiado antes de cirugía mayor Considere anticoagulación de transición en los pacientes con alto riesgo de trombosis en ese período (cap. 76)
Antiagregantes plaquetarios	Mantenga en cirugía menor Suspenda el clopidogrel y el ticagrelor como mínimo 5 días antes y el prasugrel como mínimo 7 días antes de la intervención, excepto en los pacientes con colocación reciente de endoprótesis coronaria Si suspende el ácido acetilsalicílico, hágalo 3-7 días antes de la intervención quirúrgica
Fármacos cardiovasculares	Mantenga la mayoría Considere el inicio de β -bloqueantes en pacientes seleccionados con alto riesgo de morbilidad cardíaca perioperatoria Suspenda los diuréticos la mañana de la intervención quirúrgica, sobre todo si hay signos de hipovolemia Valore si es conveniente suspender los inhibidores de la ECA o los ARA al menos 12 h antes de la intervención quirúrgica, a no ser que el paciente tenga insuficiencia cardíaca o hipertensión inestable Suspenda la tamsulosina antes de la cirugía de catarata (síndrome del iris flácido)
Hipolipidmiantes	Mantenga las «estatinas» Suspenda otros fármacos
Fármacos respiratorios	Mantenga
Fármacos digestivos	Mantenga
Antidiabéticos (v. texto)	Suspenda los antidiabéticos orales la mañana de la intervención quirúrgica y reinícielos cuando el paciente vuelva a comer En la diabetes de tipo 1, mantenga en todo momento algún tipo de insulina (acción prolongada o intravenosa) En la diabetes de tipo 2, baje la dosis matutina de insulina intermedia, mantenga el 80-100% de la insulina basal
Fármacos tiroideos (hipotiroidismo e hipertiroidismo) (v. texto)	Mantenga hormonoterapia tiroidea reconstitutiva Mantenga medicación antitiroidea y posponga la intervención quirúrgica hasta que el hipertiroidismo esté estabilizado
Anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva y MSRE	Pueden suspenderse 3 semanas antes de la intervención quirúrgica solo en los pacientes con alto riesgo de tromboembolia venosa; mantenga en caso contrario
Corticoesteroides (v. texto)	Mantenga el tratamiento corticoesteroide crónico, suba la dosis en función del estrés quirúrgico
Psicofármacos	Mantenga los ISRS Mantenga los antidepresivos tricíclicos, las benzodiazepinas, el litio y los antipsicóticos Por lo general suspenda los IMAO 10-14 días antes de la intervención quirúrgica
Opioides crónicos	Mantenga; sustituya por dosis equianalgésica o mayor para el dolor quirúrgico
Antirreumáticos	Mantenga el metotrexato Suspenda otros FARME y anticitocinas alrededor de 2 semanas antes de la intervención quirúrgica Mantenga los antihiperuricémicos
Neurológicos	Mantenga los antiepilépticos Mantenga los antiparkinsonianos Mantenga fármacos para miastenia grave
Preparaciones de fitoterapia	Suspéndalas todas

*Véanse también tablas 403-5 y 403-6 para más detalles.

ARA, antagonista del receptor de angiotensina; ECA, enzima convertidora de la angiotensina; FARME, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; IMAO, inhibidor de la monoaminoxidasa; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; MSRE, modulador selectivo del receptor de estrógeno; SNC, sistema nervioso central.

Modificado de Cohn SL, Macpherson DS. Perioperative medication management. In: Cohn SL, Smetana GW, Weed HG, eds. *Perioperative Medicine: Just the Facts*. New York: McGraw-Hill; 2006.

otra parte, nuevos índices de riesgo, ya que el IRCR puede subestimar el riesgo en la cirugía vascular mayor y no incluye muchos tipos de intervenciones quirúrgicas de riesgo menor (tabla 403-4). Aunque estas alternativas no se han validado ampliamente, las guías actuales recomiendan la calculadora de riesgos quirúrgicos del IRCR o del American College of Surgeons (<https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/>) o la calculadora de riesgos de IM/parada cardíaca derivada de la base de datos del National Surgical Quality Improvement (NSQIP) (e-tabla 403-1).⁷ Los niveles preoperatorios de troponina y de péptido natriurético cerebral (BNP) son predictores independientes de

las complicaciones cardíacas postoperatorias. Aunque no está claro cómo utilizar estos biomarcadores y si alguna intervención basada en estas cifras mejorará el resultado, las guías de la Canadian Cardiovascular Society⁸ recomiendan medir el nivel de BNP en los pacientes que tienen una puntuación IRCR superior a 1 o cualquier otro factor de riesgo, y también medir los niveles postoperatorios de troponina una vez al día durante 2 a 3 días si el nivel de BNP está elevado (e-fig. 403-1).

TABLA 403-3 FACTORES CLÍNICOS IMPORTANTES PARA LA VALORACIÓN PERIOPERATORIA DEL RIESGO CARDÍACO

CRITERIOS DEL ÍNDICE DE RIESGO CARDÍACO REVISADO*

Cardiopatía isquémica definida como antecedentes de infarto de miocardio, prueba de esfuerzo positiva, dolor torácico actual considerado secundario a isquemia miocárdica, tratamiento con nitratos u ondas Q patológicas en el electrocardiograma

O al menos dos de los siguientes:

Insuficiencia cardíaca definida por S₃ o crepitantes bilaterales en la exploración física o edema pulmonar en la radiografía de tórax

Enfermedad cerebrovascular definida por antecedentes de accidente isquémico transitorio o de accidente cerebrovascular

Diabetes mellitus insulino dependiente

Insuficiencia renal crónica definida por una creatinina basal ≥ 2 mg/dl

Cirugía de alto riesgo definida como cirugía intratorácica, intraabdominal o vascular suprainguinal

*Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100:1043-1049.

TABLA 403-4 RIESGOS DE DISTINTAS INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS

ALTO RIESGO (MUY ELEVADO) (RIESGO CARDÍACO > 5%)

Cirugía vascular mayor
Cirugía mayor muy urgente
Intervenciones prolongadas con desplazamientos de líquidos voluminosos o hemorragia considerable

RIESGO INTERMEDIO (PERO ELEVADO) (RIESGO CARDÍACO, 1-5%)

Intervenciones intraperitoneales o intratorácicas
Endoarterectomía carotídea
Reparación endovascular de aneurisma aórtico
Cirugía de cabeza y cuello
Técnicas de cirugía ortopédica
Cirugía prostática

BAJO RIESGO (RIESGO CARDÍACO < 1%)

Operaciones superficiales
Cirugía de cataratas
Cirugía de mama
Cirugía ambulatoria

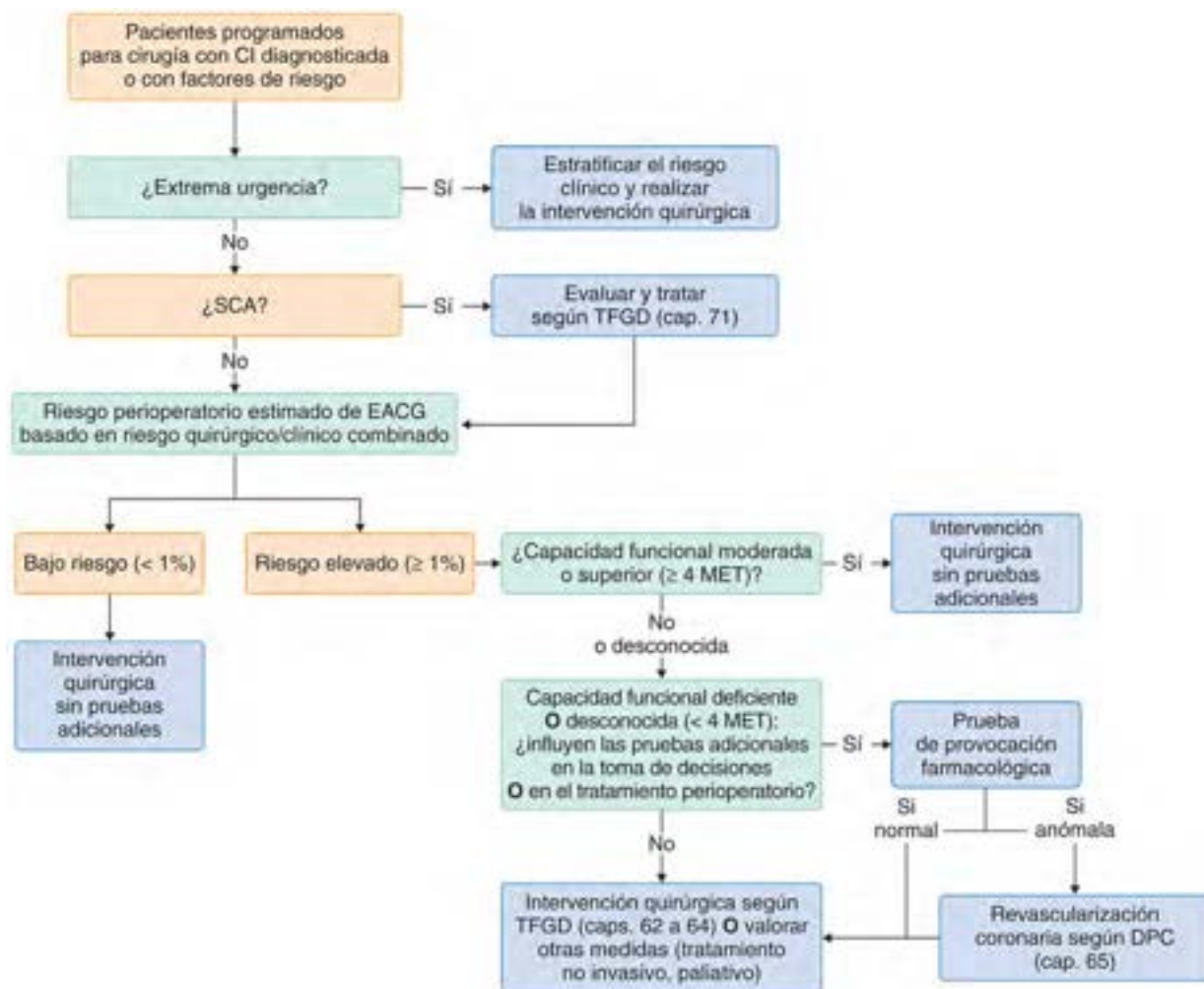


FIGURA 403-1. Método escalonado de valoración cardíaca perioperatoria para cardiopatía isquémica. CI, cardiopatía isquémica; DPC, directrices de práctica clínica; EACG, episodio adverso cardíaco grave; MET, equivalente metabólico; SCA, síndrome coronario agudo (cap. 63); TFGD, tratamiento farmacológico guiado por directrices. Los investigadores del estudio METS han comunicado que el uso de las puntuaciones del índice de estado de actividad de Duke (DASI) es más preciso para la evaluación del riesgo preoperatorio que la evaluación clínica subjetiva del médico. (Wijeysundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al.; METS study investigators. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet*. 2018;391:2631-2640.) (Adaptado de Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2373-2405.)

Pruebas no invasivas

Uno de los puntos destacados de las directrices actuales es reducir las pruebas diagnósticas cardíacas a menos que sea probable que los resultados alteren el tratamiento. El ecocardiograma en reposo (cap. 49) está indicado para evaluar la valvulopatía en pacientes con soplos clínicamente sospechosos y para evaluar la función ventricular izquierda en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Aparte de la valoración de la estenosis aórtica (v. más adelante), la ecocardiografía en reposo no es un factor predictivo fiable de episodios cardíacos perioperatorios.

Prueba de provocación farmacológica

La prueba de provocación farmacológica (con dipiridamol o adenosina y gammagrafía [caps. 50 y 62] o la ecocardiografía con dobutamina [caps. 49 y 62]) están indicadas cuando un paciente que precisa una prueba de esfuerzo no puede realizar el ejercicio adecuado (v. tabla 62-5 y fig. 62-6). Ambas pruebas tienen una sensibilidad parecida para predecir las complicaciones isquémicas perioperatorias, pero la ecocardiografía con provocación farmacológica registra menos falsos positivos. No obstante, la experiencia local influye con frecuencia en la prueba elegida. La adenosina y el dipiridamol pueden causar broncoespasmo y es mejor evitarlos en los pacientes con asma o neumopatía obstructiva sintomática o grave, aunque son apropiados en los pacientes con bloqueo de rama izquierda, en los que es más probable un falso positivo en la ecocardiografía, de esfuerzo o con provocación farmacológica. Cuantitativamente, la extensión y el número de defectos de reperfusión o de anomalías de movilidad de la pared se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, la probabilidad de complicaciones y la necesidad de evaluación adicional mediante coronariografía.

En los pacientes cuyo estado clínico justifica la prueba de esfuerzo, con independencia de la intervención quirúrgica planificada, debe realizarse esta prueba antes de una intervención quirúrgica programada. En caso contrario, la prueba de esfuerzo se recomienda solo en los pacientes con alto riesgo de intervención quirúrgica no cardíaca y con una capacidad funcional deficiente (definida como incapacidad para caminar tres o cuatro manzanas a 5-7 km/h en llano o para subir un tramo de escaleras; v. tabla 45-5) cuando los resultados puedan modificar el tratamiento.

Medidas para reducir el riesgo de cardiopatía isquémica

Tratamiento farmacológico

Los β -bloqueantes pueden reducir el riesgo de IM perioperatorio a costa de un efecto secundario, el aumento del riesgo de accidente cardiovascular y sin ninguna evidencia de que la mortalidad total disminuya. En los pacientes que no corren un riesgo muy alto de IM perioperatorio, los β -bloqueantes probablemente aumenten el riesgo. Se desconoce si es útil comenzar a usar β -bloqueantes antes de la cirugía en pacientes con isquemia de riesgo intermedio o alto durante las pruebas de esfuerzo o cuando existen tres o más factores de riesgo de IRCR; los datos en respaldo de esta opción son insuficientes. Además, es más probable que tengan efectos beneficiosos si la administración de los β -bloqueantes empieza al menos 1 semana antes de la intervención quirúrgica con una dosis baja que se sube hasta lograr una frecuencia cardíaca de 55-70 latidos/min. Hasta disponer de más datos, parece prudente evitar el inicio de la administración de β -bloqueantes inmediatamente antes de la intervención quirúrgica y evitarlos en las intervenciones quirúrgicas urgentes, si hay antecedente de enfermedad cerebrovascular, o en la sepsis, pero continuar con su administración en los pacientes que ya los están tomando.

Ni la clonidina ni el ácido acetilsalicílico reducen los episodios cardíacos perioperatorios, si bien el mantenimiento del ácido acetilsalicílico parece beneficioso para pacientes con una endoprótesis coronaria previa o sometidos a endarterectomía carotídea.^{9,10} Pocos datos sobre la profilaxis con antagonistas del calcio o nitratos han mostrado un efecto favorable notable para prevenir las complicaciones después de una cirugía no cardíaca. Las estatinas (cap. 195) disminuyen la inflamación endovascular y estabilizan la placa endotelial. Los datos actuales indican que se podrían asociar a una disminución de las complicaciones cardíacas postoperatorias y que deben mantenerse en el período perioperatorio e iniciarse en el preoperatorio si el paciente cumple los criterios para su uso continuado (cap. 195). La fluidoterapia intensiva para mejorar el gasto cardíaco resulta controvertida, y estudios recientes no han hallado ventajas claras cuando se incorporan al tratamiento farmacológico ordinario.

Técnicas invasivas

La revascularización coronaria profiláctica en pacientes con síntomas cardíacos estables sin estenosis aórtica, y que no cumplen los criterios ordinarios para dicha intervención (cap. 62), no disminuye la incidencia de IM perioperatorio, la muerte a 30 días ni la mortalidad a largo plazo a una media de 2,7 años en los pacientes con tratamiento farmacológico apropiado. La revascularización coronaria preoperatoria está indicada solo si el paciente cumple los criterios de coronariografía o de revascularización, con independencia de la necesidad de intervención quirúrgica.

En los pacientes con una endoprótesis coronaria reciente, el riesgo de un episodio cardíaco aumenta en un 3,5% y baja a un 1% al cabo de 6 meses para permanecer estable a partir de entonces; la mayor parte del aumento del riesgo sucede en el primer mes después de la colocación de la endoprótesis. En el caso de pacientes con prótesis metálicas

sin recubrimiento, los datos indican que la intervención quirúrgica programada debe retrasarse de 4 a 6 semanas después de colocar la endoprótesis, ante el riesgo de trombosis en el interior de la endoprótesis si se suspende pronto el tratamiento antiagregante plaquetario doble con ácido acetilsalicílico e inhibidor de P2Y12, o por el riesgo alternativo de hemorragia si se realiza la intervención quirúrgica en pacientes con tratamiento antiagregante plaquetario doble (cap. 65). En las endoprótesis liberadoras de fármacos, la cirugía programada se retrasará por lo menos 3 meses (si el riesgo de que se retrase más la cirugía es mayor que el de la trombosis de la endoprótesis) y preferiblemente 6 meses, si es posible, para que los pacientes puedan completar un ciclo ininterrumpido de terapia antiplaquetaria dual.¹¹ Las endoprótesis de nueva generación conllevan menos riesgo de episodios cardíacos y se están evaluando terapias antiplaquetarias duales más cortas. No obstante, el riesgo es mayor en las endoprótesis colocadas en el contexto de un IM agudo y la terapia antiplaquetaria dual se mantendrá 12 meses en este caso. En el caso de la angioplastia con balón sin endoprótesis, se recomienda por lo general un retraso de 2 semanas. Si es necesario suspender el tratamiento antiagregante, el clopidogrel se suspende habitualmente de 5 a 7 días antes de una intervención quirúrgica no cardíaca; el prasugrel, 7 días antes, y el ticagrelor, 5 días antes, aunque se mantiene el ácido acetilsalicílico si es posible. Cuando es necesario suspender también el ácido acetilsalicílico, este se interrumpe habitualmente 5-7 días antes de la intervención, si bien está evaluándose una suspensión más tardía.¹²

Otras enfermedades cardiovasculares

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca, que es un factor de riesgo primario para la cirugía, precisa tratamiento y mejoría antes de la intervención (cap. 53). Los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, una fracción de eyección reducida o síntomas de insuficiencia cardíaca corren más riesgo. El uso habitual de *catéteres en la arteria pulmonar* no disminuye la morbimortalidad en los pacientes sometidos a cirugía no cardíaca programada. Aunque una concentración alta de BNP es un significativo factor de riesgo, no hay datos que indiquen que el tratamiento para reducir la concentración de BNP o con β -bloqueantes disminuya las complicaciones postoperatorias en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Valvulopatía cardíaca

En los pacientes con *estenosis aórtica sintomática* que cumplen los criterios de sustitución valvular (cap. 66), con independencia de su necesidad de cirugía, debe realizarse la sustitución valvular antes de la intervención quirúrgica no cardíaca electiva. Sin embargo, los pacientes sobreviven habitualmente a la cirugía no cardíaca con cuidados intensivos si rechazan la sustitución valvular o si el tiempo no la permite.¹³ Un área valvular aórtica asintomática de 1-1,5 cm² implica un alto riesgo de complicaciones perioperatorias, aunque es una indicación de seguimiento más intensivo, no de cirugía valvular preoperatoria. Los pacientes con insuficiencia mitral grave están expuestos también a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares postoperatorias. La profilaxis de la endocarditis (cap. 67) es apropiada en los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, endocarditis previa, cardiopatía congénita compleja o valvulopatía en un receptor de trasplante cardíaco que precisa intervención dental invasiva o en las vías respiratorias altas (cap. 67).

Hipertensión

La hipertensión con presión arterial diastólica < 100 mmHg o sistólica < 180 mmHg, sin lesión importante de los órganos afectados, no aumenta el riesgo de complicaciones cardíacas graves perioperatorias. Incluso si la presión arterial diastólica preoperatoria es más alta, algunos datos indican que la intervención quirúrgica es segura después de tratamiento antihipertensivo adicional.

Arritmias

Aunque los pacientes con arritmias corren mayor riesgo perioperatorio, este suele aumentar debido a que las arritmias tienden a ser indicadores de una cardiopatía más grave o a causar problemas hemodinámicos. Los pacientes con taquiarritmias o bradiarritmias con repercusión hemodinámica deben tratarse por lo general igual que en un contexto no quirúrgico (caps. 58 y 59), excepto en la circunstancia especial de anticoagulación en el período perioperatorio (cap. 76).

VALORACIÓN DEL RIESGO PULMONAR

Las complicaciones pulmonares postoperatorias son tan frecuentes como las cardíacas y producen una morbimortalidad considerable. Las complicaciones graves son insuficiencia respiratoria (p. ej., reintubación, ventilación mecánica prolongada), neumonía, atelectasia con necesidad de broncoscopia y, en menor medida, broncoespasmo o reagudización de la EPOC, que precisa tratamiento y prolonga la estancia hospitalaria. Muchas complicaciones pulmonares postoperatorias se deben a intensificación de los cambios postoperatorios habituales en la función pulmonar: disminución de los volúmenes pulmonares, disfunción diafragmática, desequilibrios ventilación-perfusión y derivación, hipoventilación, hipoxemia y alteración de los mecanismos de defensa. Los factores de riesgo pulmonar se diferencian en relacionados con el paciente y relacionados con la intervención. Entre estos últimos destacan el tipo de intervención quirúrgica, la

anestesia y los problemas asociados.¹⁴ Se han elaborado varios índices de riesgo para predecir las complicaciones pulmonares postoperatorias, incluido el ARISCAT (e-tabla 403-2), pero no se utilizan demasiado.

Factores relacionados con el paciente

La EPOC (cap. 82) duplica aproximadamente el riesgo de complicaciones pulmonares, según su grado, mientras que el asma estabilizada (cap. 81) no lo aumenta. Los fumadores activos están expuestos a mayor riesgo, relacionado principalmente con el número de paquetes/año fumados. Dejar de fumar al menos 4-8 semanas antes de la intervención quirúrgica disminuye el riesgo. La *apnea obstructiva del sueño* (cap. 377), asociada por lo general a obesidad, aumenta el riesgo de complicaciones de la vía aérea, como hipercapnia e hipoxemia. Los pacientes obesos corren mayor riesgo de atelectasia. La apnea obstructiva del sueño de los pacientes se cribará antes de la operación mediante un método como STOP-BANG (e-tabla 403-3). Una puntuación de 5 o más indica una apnea obstructiva del sueño moderada o grave y un mayor riesgo de hipoventilación y complicaciones postoperatorias.^{15,16} La edad avanzada, un estado funcional deficiente, la hipertensión pulmonar, el estado mental alterado y la inmunodepresión por tratamiento crónico con corticoesteroides, el alcoholismo y la diabetes aumentan también el riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias.

Factores relacionados con la intervención

Los principales factores predictivos de complicaciones pulmonares postoperatorias son el tipo de intervención y la proximidad de la incisión quirúrgica al diafragma. La función pulmonar disminuye alrededor del 50% después de una intervención quirúrgica intratorácica y una intervención quirúrgica abdominal alta, y no recupera la normalidad hasta varias semanas después. Una intervención abdominal baja se asocia a disminución del 25% de la función pulmonar. Las intervenciones por laparoscopia se pueden correlacionar con tasas más bajas de complicaciones pulmonares postoperatorias y con estancia hospitalaria más corta que las intervenciones quirúrgicas abiertas. La anestesia neuroaxial (epidural o intradural) puede estar asociada a menos riesgo que la anestesia general, si bien la elección de la anestesia corresponde siempre al anestesiólogo. Una intervención quirúrgica urgente, una duración prolongada de la anestesia o de la intervención quirúrgica (> 2 a 6 h) y el uso habitual de sonda nasogástrica postoperatoria aumentan el riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias.

Pruebas funcionales pulmonares

En general, las pruebas funcionales pulmonares (cap. 79) no predicen mejor las complicaciones pulmonares que la valoración clínica del riesgo. Estas pruebas son a menudo más útiles para valorar el riesgo de la resección pulmonar cuando pueden predecir la función de la masa pulmonar restante. Sin embargo, incluso un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEM₁) estimado < 800 ml para una resección pulmonar, que se supone que implica un riesgo muy alto de muerte o ventilación mecánica prolongada, no es contraindicación absoluta para la intervención quirúrgica. La gasometría arterial preoperatoria tampoco es muy útil para predecir las complicaciones pulmonares postoperatorias. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar para consumo máximo de oxígeno es apropiada para evaluar a los pacientes de alto riesgo antes de una intervención quirúrgica de resección pulmonar.

Medidas para reducir el riesgo

Desafortunadamente, no es posible modificar muchos de los factores de riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias. Los broncodilatadores (agonistas β y anticolinérgicos) y los corticoesteroides inhalados mejoran el estado respiratorio de pacientes con EPOC y asma. Deben utilizarse antibióticos de amplio espectro para tratar las reagudizaciones causadas por infección bacteriana. En ocasiones es útil la fisioterapia respiratoria y el entrenamiento de los músculos inspiratorios, sobre todo en la cirugía torácica. ■ Si es posible, es aconsejable dejar de fumar al menos 8 semanas antes de la intervención quirúrgica.

Las maniobras de expansión pulmonar (espirometría incentivada o ejercicios de respiración profunda) mejoran la función pulmonar, previenen las atelectasias y disminuyen el riesgo, sobre todo en las cirugías torácica y abdominal alta. La neutralización del dolor (cap. 27) mejora la función pulmonar, al permitir una respiración más profunda. La analgesia epidural y la analgesia intravenosa controlada por el paciente disminuyen las complicaciones pulmonares postoperatorias y, siempre que sea posible, son más apropiadas que los opiáceos parenterales. Deben evitarse los bloqueantes musculares de acción prolongada, y es posible que el uso selectivo en vez de sistemático de una sonda nasogástrica reduzca el riesgo.

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Diabetes mellitus

Los principales riesgos asociados a cirugía en los pacientes con diabetes son las complicaciones cardíacas y las infecciones de la herida quirúrgica. Las complicaciones están más relacionadas probablemente con enfermedades asociadas y disfunción de los órganos afectados (cardiopatía isquémica, nefropatía crónica y neuropatía autónoma) que con la concentración de glucosa. Cabe destacar que una concentración alta de glucosa puede

empeorar la cicatrización de la herida e interferir en los mecanismos de defensa de los leucocitos. Sin embargo, las recomendaciones actuales abogan por una concentración de glucosa de 140 a 180 mg/dl, en vez de una regulación perioperatoria más estricta.

Los pacientes con diabetes regulada con dieta solo precisan seguimiento perioperatorio de la glucosa (tiras reactivas) con cobertura con insulina rápida, según las necesidades. Los pacientes tratados con antidiabéticos orales (cap. 216) no deben tomarlos el mismo día de la intervención, y es importante proceder al seguimiento con cobertura de insulina en escala móvil según sea necesario. Los pacientes tratados con insulina suelen recibir la mitad o dos tercios de su dosis habitual de insulina de acción intermedia la mañana de la intervención quirúrgica y después reciben insulina rápida en escala móvil, con ajuste de la dosis según el seguimiento con tira reactiva (cap. 216). La insulina intravenosa continua, que logra una regulación más estricta de la glucosa, pero se asocia a más episodios de hipoglucemia y precisa seguimiento, se usa habitualmente en pacientes que requieren cirugía cardíaca y en pacientes en estado grave. En general, la insulina basal de acción prolongada debe mantenerse, pero su dosis se puede reducir en pacientes con un control estricto, hipoglucemia previa o enfermedad renal crónica. Con independencia del tipo de tratamiento, es fundamental determinar con frecuencia la concentración de glucosa.

Corticoesteroides exógenos e insuficiencia suprarrenal

El estrés quirúrgico activa el eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal (HHS), que a su vez estimula la liberación de corticotropina (ACTH) y la secreción subsiguiente de cortisol (cap. 214), pero un paciente que toma un corticoesteroide exógeno puede presentar una supresión del eje HHS y ser incapaz de responder bien a este estrés quirúrgico. Como consecuencia, en ocasiones padece hipotensión y shock.

En general, una dosis diaria equivalente a ≤ 5 mg de prednisona (cap. 214), un tratamiento de acción corta en días alternos o corticoesteroides durante menos de 3 semanas inducen inhibición del eje HHS con repercusión clínica, por lo que no está indicado el tratamiento complementario. Por el contrario, una dosis diaria > 20 mg de prednisona durante más de 3 semanas inhibe habitualmente el eje HHS y justifica la administración complementaria de corticoesteroides en el perioperatorio. En pacientes con pautas posológicas intermedias o que tomaron dosis altas en el último año, pero ya no toman corticoesteroides, o que toman dosis más bajas, las opciones son realizar una prueba de estimulación con ACTH sintética (cosintropina), si el tiempo lo permite, y tratar solo a los pacientes con respuesta inadecuada (cap. 214) o prescribir corticoesteroides complementarios de manera provisional.

Si se considera que es apropiado un corticoesteroide complementario, el tratamiento a corto plazo adaptado al grado de estrés quirúrgico previsible puede proteger al paciente, sin efectos adversos en la cicatrización de la herida, y tan solo con problemas a corto plazo de intolerancia a la glucosa y retención de líquidos. En las intervenciones quirúrgicas leves o con anestesia local, el método recomendado es administrar al paciente su dosis habitual el día antes de la intervención quirúrgica sin complemento adicional. Si el estrés quirúrgico es moderado (p. ej., colecistomía abierta, cirugía vascular en la extremidad inferior), una opción razonable es administrar 50 mg de hidrocortisona i.v. antes de la intervención quirúrgica, seguida de 25 mg cada 8 h durante 1-2 días, y después la dosis habitual del paciente. Si el estrés quirúrgico es importante, habitualmente se administran 75-100 mg de hidrocortisona i.v. antes de inducir la anestesia, seguidos de 50 mg cada 8 h durante 1-3 días hasta que desaparece el estrés y, a continuación, se administra la dosis habitual.

Enfermedad tiroidea

Un paciente hipertiroides sin diagnosticar o con tratamiento inadecuado está expuesto a riesgo de tormenta tiroidea postoperatoria. En los pacientes sintomáticos o con taquicardia en reposo, debe posponerse la cirugía programada hasta que su estado sea eutiroideo. El tratamiento de un paciente tirotóxico que precisa intervención quirúrgica urgente o muy urgente consiste en una combinación de β-bloqueantes, antitiroideos y yodo, para conseguir una frecuencia cardíaca en reposo por debajo de 90 latidos/min, además de corticoesteroides complementarios, igual que en la tormenta tiroidea (cap. 213). Por el contrario, los pacientes con hipotiroidismo leve o moderado toleran relativamente bien las intervenciones quirúrgicas.¹⁷ Los pacientes con hipotiroidismo muy sintomático deben tratarse con levotiroxina oral (T₄) durante varias semanas antes de una intervención quirúrgica programada. Para una intervención quirúrgica muy urgente, debe administrarse liotironina (T₃) o T₄ (200-300 μg i.v., después 50-100 μg/día) y corticoesteroide complementario (hidrocortisona, 100 mg i.v., después 25-50 mg cada 6 h). El coma por mixedema es una complicación infrecuente de la cirugía.

HEPATOPATÍA

No se recomienda realizar de manera habitual pruebas funcionales hepáticas preoperatorias, aunque en los pacientes con hepatitis viral aguda, alcohólica o por fármacos debe evitarse una intervención quirúrgica programada. Los pacientes con hepatitis crónica leve estable toleran bien la intervención quirúrgica.

Los pacientes con hepatopatía alcohólica o cirrosis están expuestos a riesgo de complicaciones postoperatorias, como hemorragia, infección, cicatrización deficiente de la herida y *delirium*. Para calcular el riesgo pueden emplearse la gravedad de la enfermedad según

TABLA 403-5 ANTICOAGULACIÓN RECOMENDADA EN EL PERIOPERATORIO

Riesgo tromboembólico/hemorrágico bajo
<ul style="list-style-type: none"> Mantenga el tratamiento anticoagulante con INR dentro del rango terapéutico
Alto riesgo tromboembólico
<ul style="list-style-type: none"> Suspender los AVK (warfarina) 5 días antes de la intervención (suponiendo que INR sea de 2-3) Empezar con la HBPM terapéutica 2 veces al día o con la HNF i.v. 36-48 h después de interrumpir la warfarina Administrar la última dosis de HBPM al menos 24 h antes o HNF i.v. al menos 4-6 h antes de la cirugía Reanudar la HBPM o la HNF con la dosis previa a la intervención 24-72 h después de la intervención, dependiendo del riesgo de sangrado Reanudar el tratamiento anticoagulante con AVK 12-24 h después de la cirugía, según la hemostasia Continuar con la HBPM o la HNF hasta que el INR retorne a los niveles terapéuticos
Riesgo tromboembólico intermedio
<ul style="list-style-type: none"> Individualizar la necesidad de un «puente» de anticoagulación
AVK, antagonista de la vitamina K; HBPM, heparina de bajo peso molecular; HNF, heparina no fraccionada; INR, índice normalizado internacional; i.v., intravenosa. Adaptado de Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e326S-350S; y Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2017;69(7):871-898.

TABLA 403-6 TRATAMIENTO PREOPERATORIO CON LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

FÁRMACO	ACLARAMIENTO DE CREATININA (ml/min)	SEMIVIDA (h)	CUÁNDO INTERRUPIR EL ANTICOAGULANTE ANTES DE LA CIRUGÍA	
			CIRUGÍA CON RIESGO HEMORRÁGICO NORMAL	CIRUGÍA CON RIESGO HEMORRÁGICO ALTO*
Dabigatrán	> 50	13-15	1 día [†]	2 días [†]
	31-50	18	2 días	3 días
	≤ 30	27	3 días	4 días
Rivaroxabán	> 30	7-11	1 día	2 días
	≤ 30	¿?	2 días	3 días
Apixabán	> 30	8-14	1 día	2 días
	≤ 30	¿?	2 días	3 días
Edoxabán	> 50	10-14	1 día	2 días
	≤ 50	¿?	2 días	3 días

*Algunos ejemplos son neurocirugía, cirugía de columna, cirugía cardíaca, cirugía abdominal mayor y cirugía vascular.

[†]Esto significa 1 día completo o 2 días completos. Para 1 día completo, la última dosis se aplica 36 h antes de la cirugía; para 2 días completos, se aplica 60 h antes de la cirugía; y así sucesivamente en esta tabla.

los criterios de Child-Turcotte-Pugh y la puntuación Model for End-Stage Liver Disease (MELD) (cap. 145). Se cree que la puntuación MELD predice mejor las complicaciones. Una clase C de Child y una puntuación MELD > 15 implican riesgo muy elevado y, en tales casos, suele estar contraindicada una intervención quirúrgica programada. Está indicado un tratamiento intensivo de la coagulopatía, ascitis y encefalopatía antes de la intervención.

PROBLEMAS HEMATOLÓGICOS

La anemia preoperatoria, incluso leve, se asocia de manera independiente a un aumento del riesgo de morbilidad a 30 días en los pacientes que precisan intervención quirúrgica no cardíaca grave, aunque los pacientes quirúrgicos toleran por lo general una concentración de hemoglobina baja, de hasta 7 g/dl. La transfusión preoperatoria no debe fundamentarse exclusivamente en la concentración de hemoglobina, sino que también debe tener en cuenta la pérdida de sangre previsible por la intervención quirúrgica y las enfermedades concomitantes del paciente. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar puede ser apropiada una concentración de 9-10 g/dl para una intervención quirúrgica grave.[■]

Los pacientes sin antecedentes personales o familiares de trastornos hemorrágicos no precisan pruebas de coagulación preoperatorias, pero los que sí tienen un antecedente de este tipo precisan una evaluación específica. En circunstancias ideales, el tiempo de protrombina no debe tener una diferencia de más de 3 s respecto al control (índice internacional normalizado < 1,5), el tiempo de tromboplastina parcial una diferencia menor de 10 s respecto al control y una cifra de plaquetas > 50.000 como mínimo, según el tipo de intervención quirúrgica.

El manejo de la anticoagulación perioperatoria para prevenir la tromboembolia se describe en otra parte (cap. 76). En pacientes que ya reciben anticoagulación con warfarina para su fibrilación auricular, la transición perioperatoria con heparina de bajo peso molecular para prevenir la tromboembolia arterial no reduce el riesgo de tromboembolia arterial y, en cambio, aumenta de forma significativa el riesgo de sangrado mayor.[■] Las recomendaciones perioperatorias para los pacientes de mayor riesgo (p. ej., válvula protésica mecánica o accidente cardiovascular, accidente isquémico transitorio o embolia sistémica en las 12 semanas anteriores) dependen de los riesgos a corto plazo de tromboembolia y sangrado (tabla 403-5),¹⁸ pero incluso así se ha cuestionado la necesidad de la terapia de transición porque el riesgo de sangrado con la anticoagulación postoperatoria temprana podría sobrepasar cualquier beneficio potencial. El uso de nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) hace innecesario el tratamiento de transición, porque su semivida es más corta y su inicio de acción más rápido que los de la warfarina (tabla 403-6). Pueden suspenderse más cerca del día de la intervención quirúrgica, pero, en el postoperatorio, solo se reinstaura su administración cuando se consigue una hemostasia adecuada, por lo general de 48 a 72 h después de una intervención quirúrgica importante. El idarucizumab (bien en dos infusiones i.v. consecutivas de 2,5 g o dos bolos i.v. consecutivos de 2,5 g cada uno) es un antídoto eficaz del dabigatrán, mientras que el andexanet (administrado en bolo más infusión) permite revertir con seguridad la actividad anticoagulante del apixabán y el rivaroxabán en cuestión de minutos en pacientes con sangrados potencialmente mortales (cap. 76).

TRASTORNOS RENALES

La nefropatía crónica es un factor de riesgo independiente para episodios cardiovasculares y muerte en el postoperatorio. Muchos pacientes con nefropatía crónica padecen enfermedades concurrentes y en ocasiones presentan anomalías electrolíticas, anemia y diátesis hemorrágica, que deben tratarse y mejorarse antes de la intervención quirúrgica. Ni el ácido acetilsalicílico ni la clonidina administrados en el período perioperatorio reducen el riesgo de lesiones renales agudas.[■] Los pacientes que precisan diálisis han de recibirla el día antes de la intervención para mejorar su estado de volemia, prevenir la hiperpotasemia y evitar los cambios bruscos del equilibrio acidobásico.

PROBLEMAS NEUROLÓGICOS Y GERIÁTRICOS

El riesgo de accidente cerebrovascular postoperatorio en los pacientes sin seleccionar después de cirugía general es < 0,5%, aunque los pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular o fibrilación auricular, los ancianos y los que requieren cirugía vascular, en especial cirugía cardíaca o carotídea, están expuestos a mayor riesgo.¹⁹ Los pacientes con soplos carotídeos sintomáticos precisan evaluación adicional y, posiblemente, intervención antes de la cirugía programada (cap. 379). No hay datos favorables a una intervención preoperatoria en los pacientes con soplos asintomáticos antes de una cirugía no cardíaca. La recomendación general es retrasar la cirugía programada durante 1-3 meses como mínimo después de un accidente cerebrovascular, aunque algunos datos aconsejan esperar hasta 9 meses.

Las personas de edad avanzada están expuestas a un mayor riesgo de diversas consecuencias postoperatorias desfavorables. El deterioro cognitivo (caps. 24 y 25), la fragilidad (cap. 21), la malnutrición y el internamiento sanitario previo se asocian a peor pronóstico.²⁰

Grado A Bibliografía de grado A

1. Wijeyesundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, et al. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2406-2425.
2. Blessberger H, Kammler J, Domanovits H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD004476.
3. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, et al. Effect of beta-blockers on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017;118:11-21.
4. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1504-1513.
5. Devereaux PJ, Mrkobra M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1494-1503.
6. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, et al. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol*. 2014;63:79-87.
7. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014;311:2181-2190.
8. Katsura M, Kuriyama A, Takeshima T, et al. Preoperative inspiratory muscle training for postoperative pulmonary complications in adults undergoing cardiac and major abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD010356.
9. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:1-11.

- A10. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-833.
- A11. Garg AX, Kurz A, Sessler DI, et al. Perioperative aspirin and clonidine and risk of acute kidney injury: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2254-2264.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

404

PERSPECTIVA GENERAL DE LA ANESTESIA

JEANINE P. WIENER-KRONISH Y LEE A. FLEISHER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

En EE. UU., se realizan anualmente más de 40 millones de procedimientos que requieren anestesia, incluidos procedimientos ambulatorios. Además, muchas técnicas invasivas ejecutadas en entornos distintos al quirófano, como en la sala de endoscopia digestiva y en el laboratorio de electrofisiología, se realizan con sedación profunda o anestesia general. Con las técnicas modernas, la anestesia causa o contribuye a la mortalidad alrededor de 1 de cada 20.000 pacientes sanos. Aunque la mortalidad perioperatoria mundial atribuible a la anestesia ha disminuido más del 90% en las últimas décadas, la tasa de mortalidad postoperatoria global de los pacientes hospitalizados se mantiene alrededor del 4%, con diferencias considerables incluso entre países desarrollados. Aunque la mortalidad directamente atribuible a la anestesia sea baja, el tratamiento perioperatorio óptimo y las estrategias de reducción de riesgos permiten disminuir las complicaciones relacionadas con la enfermedad primaria del paciente y el estrés de la cirugía. Los protocolos para potenciar la recuperación después de la cirugía constituyen un ejemplo de estrategias de reducción de riesgos.¹

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Algunos de los aspectos relevantes de la evaluación del riesgo preoperatorio son el tipo de cirugía que se va a realizar, el estado médico subyacente del paciente y los requisitos especiales de la anestesia (cap. 403). Además, otros problemas son esenciales para el tratamiento y la evaluación anestésica.

Valoración de la vía respiratoria

Siempre es necesaria la valoración de la vía respiratoria incluso si se programa anestesia local o cuidados anestésicos monitorizados (anestesia local con sedación) debido a que las complicaciones inesperadas o el compromiso de los reflejos de la vía respiratoria pueden motivar una necesidad urgente de soporte ventilatorio. La mascarilla laríngea permite ventilar con facilidad a muchos pacientes, pero es esencial evaluar la capacidad de intubar al paciente, así como la posibilidad de ventilarle. La prevalencia de la intubación difícil es del 6% en los pacientes no obesos, y las causas de dificultad son alteraciones respiratorias (p. ej., por tumores o cirugía previa), disminución de la movilidad de la columna cervical, apnea obstructiva del sueño o relación anatómica entre la laringe y la tráquea. Si bien el videolaringoscopia ofrece mejores vistas de la laringe y se utiliza en muchos pacientes que necesitan una intubación difícil o urgente,² este dispositivo no mejora el éxito en manos inexpertas ni su uso previene complicaciones. Las intubaciones difíciles las deben practicar clínicos expertos en vía respiratoria que sepan elegir entre los diversos métodos de intubación.³

Los criterios de extubación en el postoperatorio son parecidos a los de otros pacientes que reciben ventilación mecánica (cap. 97). Los ancianos con enfermedades concurrentes más graves, sobre todo cardiopatía o neumopatía subyacente, tienen más probabilidad de necesitar una reintubación postoperatoria, asociada a una mortalidad 9 veces mayor que la media.⁴

REACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hipertermia maligna

La hipertermia maligna (cap. 406) se caracteriza por una hiperpirexia aguda que se desarrolla durante o inmediatamente después de la anestesia general. Los canales que regulan la duración y la amplitud de la salida del calcio desde el retículo sarcoplásmico son los receptores de rianodina, de los que existen tres isoformas. Las mutaciones de ganancia de función que afectan a RyR1, el receptor que se expresa principalmente en el músculo esquelético, están presentes en 1 de cada 15.000-50.000 personas y se asocian con una mayor sensibilidad al halotano y a la cafeína, con la rabdomiolisis por esfuerzo (cap. 105),² con la hipertermia maligna y la miopatía de cuerpos centrales y

con anomalías hemorrágicas. Se han detectado más de 80 mutaciones diferentes y la mutación del canal de sodio SCN4A del músculo esquelético adulto también puede causar el síndrome. Los pacientes con mutaciones que predisponen a la hipertermia maligna se encuentran bien en condiciones de reposo, pero la exposición a anestésicos volátiles, como el halotano, isoflurano, enflurano, desflurano y sevoflurano, o la exposición a un relajante muscular despolarizante (suxametonio) pueden precipitar contracturas musculares mortales, un aumento de la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal, rabdomiolisis, mioglobinuria y acidosis metabólica. La mortalidad es del 80% en pacientes no tratados, pero de alrededor del 5% en los que reciben tratamiento. Hay que tener en cuenta que el suxametonio causa una liberación de mioglobina del músculo en pequeñas cantidades incluso en pacientes sin mutación. Los pacientes con hipertermia maligna no responden previsiblemente a los agentes desencadenantes, y algunos pacientes con este cuadro han tenido síntomas más leves del mismo después de la administración de agentes no desencadenantes. En la actualidad, la hipertermia maligna se produce con formas mutadas, probablemente porque ha disminuido el uso del suxametonio por parte de los anestesiólogos, por la concienciación de estos ante el diagnóstico de hipertermia maligna, por el uso habitual de monitores de dióxido de carbono que permiten detectar de inmediato un incremento del dióxido de carbono telespiratorio y por la disponibilidad del dantroleno. Si se sospecha hipertermia maligna por antecedentes familiares de reacción adversa al administrar anestesia, o cuando un paciente experimenta una reacción sospechosa de hipertermia maligna, se realiza por lo general una biopsia muscular para hacer una prueba de contractura *in vitro*, que evalúa las respuestas de contractura del músculo a la cafeína o al halotano. Se recomienda también realizar estudios genéticos, pero la hipertermia maligna no se puede descartar solo por las pruebas genéticas, debido a la diversidad de mutaciones y genes que pueden estar implicados en este síndrome. La Malignant Hyperthermia Association of the United States (www.mhaus.org) ofrece información pública y todo el personal sanitario puede informarse las 24 h del día durante todo el año a través de la línea directa de hipertermia maligna 1-800-MHHYPER o 1-800-644-9737.

Otras dos miopatías congénitas infrecuentes asociadas a mutaciones de RyR1 son la enfermedad de núcleo central y la enfermedad de múltiples mininúcleos (miopatía *multiminicore*). Los pacientes con miopatía de núcleo central presentan hipotonía del lactante, y es necesaria una biopsia muscular para hacer el diagnóstico definitivo. La miopatía de múltiples mininúcleos es una miopatía congénita no progresiva en la que los lactantes presentan hipotonía, oftalmoplejía y artrogriposis. Estos niños sufren escoliosis y con el tiempo llegan a requerir ventilación crónica. Para estos síndromes y para los pacientes con otras miopatías, se recomienda evitar el uso de agentes desencadenantes. Se piensa que la hipertermia maligna y la enfermedad de cuerpos centrales tienen una herencia autosómica dominante, pero amplios estudios genéticos han demostrado la existencia de fenotipos superpuestos.

TRATAMIENTO

Tto

El dantroleno es el fármaco de elección para prevenir y revertir los síntomas de la hipertermia maligna.⁵ Disminuye la sensibilidad del músculo a la cafeína, reduce la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico y produce un cierto grado de debilidad muscular. El dantroleno se envasa en ampollas de 20 mg y debe disolverse en agua estéril. La dosis recomendada es 2,5 mg/kg, administrados con rapidez, hasta 10 mg/kg, repetida cada 5-10 min hasta que los síntomas empiezan a remitir. Otros abordajes de la hipertermia maligna son suspensión del uso de anestésicos volátiles, hiperventilación y administración de oxígeno al 100%, administración de bicarbonato para la acidosis grave, reducción de la fiebre y mantenimiento de la temperatura por debajo de 39 °C, sin causar hipotermia por uso de líquidos fríos, enfriamiento de superficie y enfriamiento de las cavidades corporales, si es necesario. La temperatura y las constantes vitales del paciente, la diuresis, las enzimas musculares, la glucosa, los estudios de coagulación, el estado acidobásico y el intercambio de gases deben vigilarse durante 48 h y observarse durante 72 h para que no ocurra un recrudescimiento.

Inhibidores de la monoaminoxidasa y toxicidad de la serotonina

Los anestesiólogos preguntan siempre a los pacientes si toman algún inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), por sus numerosas interacciones farmacológicas con los analgésicos en el perioperatorio. Los efectos secundarios de la serotonina son parecidos a la hipertermia maligna y conviene distinguirlos. Los efectos secundarios de la serotonina son la tríada de hiperactividad neuromuscular (temblor, clono, mioclonía e hiperreflexia, y rigidez piramidal), hiperactividad autónoma (sudor, fiebre, taquicardia y taquipnea) y alteración del estado mental (agitación, excitación y confusión). Pueden estar precipitados por la administración conjunta de IMAO y de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Los pacientes que toman ISRS registran una mayor mortalidad perioperatoria global, una tasa de reingreso en 30 días más alta y una probabilidad de hemorragia también más elevada. La rigidez, el aumento de la

concentración arterial de dióxido de carbono y la fiebre $> 38,5^{\circ}\text{C}$ se asocian a efectos secundarios potencialmente mortales. El éxtasis, o 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), combinado con IMAO, como moclobemida, es potencialmente mortal, porque actúa como liberador de serotonina. El tramadol, utilizado como analgésico, y la venlafaxina, un antidepresivo, actúan como liberadores de serotonina y se asocian a toxicidad cuando se utilizan en pacientes que toman IMAO.

Anafilaxia en el período perioperatorio

La incidencia de las reacciones de hipersensibilidad mortales durante la anestesia es de 1:4.000-25.000 casos. La anafilaxia está causada por reacciones mediadas por la inmunoglobulina E (IgE) (cap. 238), mientras que las reacciones anafilactoides producen el mismo cuadro clínico, pero no están mediadas por IgE. La anafilaxia durante la anestesia puede manifestarse con un shock cardiovascular, una obstrucción de las vías respiratorias, un enrojecimiento o edema de la piel, solos o en combinación, por lo que el anestesiista y otros miembros del equipo perioperatorio deben realizar una anamnesis meticolosa de las reacciones alérgicas a fármacos previas del tipo de reacción. Los bloqueantes neuromusculares, como el suxametonio, y los analgésicos opioides pueden producir una liberación no inmunológica de histamina por parte de los mastocitos y provocar un síndrome clínico similar. Los antibióticos, la protamina, y las transfusiones de sangre (cap. 167), empleados de forma rutinaria en las intervenciones, también pueden provocar diversas reacciones sistémicas. Alrededor del 75% de las reacciones de hipersensibilidad perioperatoria parecen deberse a los relajantes musculares, en especial el rocuronio y el vecuronio, con una mortalidad del 3-6%. En los pacientes con reacciones alérgicas manifiestas suelen realizarse pruebas cutáneas y, por lo general, se mide la concentración de IgE para determinar si el paciente ha experimentado una reacción alérgica a la medicación perioperatoria.

Alergias al látex

Para los pacientes sensibilizados (cap. 238), la exposición incluso a pequeñas cantidades de partículas que contengan látex es suficiente para inducir una reacción anafiláctica grave. Un entorno quirúrgico libre de látex, en el que no se utilicen guantes ni accesorios de dicho material, es indispensable en los pacientes con alergia conocida. Debe considerarse la realización de pruebas cutáneas de punción con extractos de látex en pacientes con alto riesgo de alergia al mismo. El tratamiento energético precoz con adrenalina es fundamental si se produce una anafilaxia grave.

TRATAMIENTO INTRAOPERATORIO

Existen tres clases principales de anestesia: anestesia general, regional y asistencia anestésica monitorizada. A menudo, se emplean los mismos fármacos para la anestesia general y la asistencia anestésica monitorizada; conseguir los dos tipos de anestesia requiere conocer la farmacocinética de los medicamentos (tabla 404-1).

TABLA 404-1 ESTRATEGIAS ANESTÉSICAS FRECUENTES PARA DISTINTOS TIPOS DE CIRUGÍA

CIRUGÍA DE ÓRGANOS INTRAABDOMINALES O INTRATORÁICOS

Ejemplos: cirugía cardíaca, resecciones pulmonares, derivación gástrica
Suele administrarse anestesia general debido a que a menudo se requiere ventilación mecánica
El tratamiento farmacológico incluye premedicación para la ansiedad con midazolam, anestesia general con anestésicos volátiles (desflurano, sevoflurano, óxido nitroso), bloqueo neuromuscular y analgésicos opioides*
También se emplean la anestesia y analgesia epidurales, por ejemplo, con ropivacaína, lidocaína y fentanilo

CIRUGÍA DE LAS EXTREMIDADES

Ejemplos: artroplastia de cadera o de rodilla, cirugía del pie o del brazo
Se puede realizar con anestesia epidural o raquídea, en función del miembro que se va a intervenir. Entre los ejemplos, pueden citarse la tetracaína, lidocaína, ropivacaína y fentanilo o morfina
Se puede efectuar un bloqueo axilar o escalénico, por ejemplo, con lidocaína y ropivacaína
Para el control del dolor postoperatorio se pueden efectuar bloqueos regionales dejando colocado el catéter, como el bloqueo del nervio femoral o los bloqueos del nervio axilar

CIRUGÍA DE CATARATAS: ANESTESIA LOCAL EN EL OJO CON O SIN SEDACIÓN

El midazolam y fentanilo son ejemplos de fármacos empleados para la sedación

*Incluye el uso de opioides administrados de forma intraoperatoria, cuyos efectos se extienden a la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) o al período postoperatorio, los opioides administrados en la UCPA o los opioides administrados o destinados a ser administrados tras el alta de la UCPA.

Anestesia general

La anestesia general puede lograrse con una mezcla de fármacos equilibrada que induce una pérdida de conocimiento. Esta puede oscilar entre una sedación profunda que requiere solo un soporte de la vía respiratoria, y estados que requieren soporte ventilatorio total debido a la debilidad y la pérdida de la función respiratoria. Pueden emplearse fármacos intravenosos⁴ e inhalados para inducir y mantener la anestesia general. En cambio, la asistencia anestésica monitorizada provoca un estado en el que los pacientes todavía pueden controlar sus vías respiratorias, no requieren soporte ventilatorio, pero están adormecidos, presentan menos dolor y pueden estar amnésicos. La cantidad de anestesia necesaria para lograr la inconsciencia varía según la función cerebral del paciente y se puede ajustar mediante electroencefalografía.

En general, no hay evidencia de que los principales episodios cardíacos postoperatorios difieran en función de si los pacientes sometidos a cirugía extracardiaca reciben anestesia general, raquídea o epidural.⁵ Sin embargo, el tratamiento cuidadoso del paciente hipertenso⁵ y el sostenimiento individualizado de la presión sistólica dentro de un margen del 10% de la presión arterial sistólica del paciente en reposo, por ejemplo con noradrenalina intraoperatoria, permite reducir el riesgo de disfunción orgánica postoperatoria en pacientes de alto riesgo.⁶

Propofol

El propofol, un alquilfenol, tal vez sea el anestésico intravenoso más utilizado para la inducción de la anestesia y se suele emplear para el mantenimiento de la anestesia durante los procedimientos cortos o para lograr una sedación profunda durante la asistencia anestésica monitorizada. Es liposoluble y se aclara rápidamente desde el compartimento central, por lo que se elimina enseguida, incluso después de largos períodos de infusión continua. Sin embargo, el aclaramiento del propofol varía en función del sexo del paciente (los hombres presentan tasas más bajas de aclaramiento que las mujeres), del tamaño corporal (los niños requieren dosis más altas), de la edad (los pacientes ancianos presentan menores tasas de aclaramiento y mayores efectos con el fármaco) y de los opioides, que disminuyen su aclaramiento. Debido a su predilección para causar apnea, el propofol solo debe administrarse por alguien con experiencia en el control de la vía respiratoria. El propofol también disminuye la presión arterial, causa dolor con la inyección y puede provocar mioclonía. Si se administra en grandes cantidades, puede causar el síndrome de infusión de propofol, que se asocia con miocardiopatía, acidosis metabólica, miopatía esquelética, hiperpotasemia, hepatomegalia y dislipidemia. A pesar de estos problemas, el propofol suele utilizarse porque la recuperación tras su uso se produce en cuestión de minutos, incluso después de que se administre en infusión continua prolongada, a diferencia de la mayor duración de los efectos farmacológicos observada después de la administración de otros sedantes intravenosos.

Se ha sugerido que el propofol es el agente de elección en los pacientes ambulatorios sanos sometidos a colonoscopia, porque permite el alta precoz y ofrece una mayor satisfacción del paciente que otros agentes.⁷ Sin embargo, la amplia variabilidad de las prácticas anestésicas para la endoscopia ha hecho que se cuestione el costo-efectividad de esta práctica.⁸

Midazolam

El midazolam es una benzodiazepina que produce relajación muscular mediante un mecanismo central. Es hipnótico, sedante, ansiolítico, amnésico y anticonvulsivante. Sus efectos amnésico y anticonvulsivo son mediados por receptores de ácido γ -aminobutírico A compuestos por la subunidad α_1 (GABA_A), en tanto que la acción ansiolítica y la relajación muscular son mediadas por receptores GABA_A compuestos por la subunidad α_2 . Solo es necesaria una ocupación del 20% del receptor para producir ansiólisis, mientras que la pérdida de conocimiento requiere un 60%. La administración a largo plazo de benzodiazepinas produce tolerancia, lo que parece disminuir la unión al receptor y la función. Las benzodiazepinas causan una depresión del sistema respiratorio dependiente de la dosis, con un efecto máximo a los 3 min y una depresión significativa que persiste durante 60-120 min. La velocidad de administración del fármaco afecta a la aparición de la depresión: cuanto más rápido se administra, antes se produce la depresión respiratoria. Las benzodiazepinas y los opioides parecen producir una depresión respiratoria aditiva, incluida la apnea. A diferencia del propofol, las benzodiazepinas empleadas solas disminuyen la presión arterial solo modestamente. Otros fármacos, sobre todo los que afectan a la enzima citocromo P-450 3A4 (como los antifúngicos acólicos, los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] y los antagonistas del calcio), modifican el aclaramiento del midazolam y prolongan su semivida de forma significativa. Se han descrito varios casos de amnesia prolongada en pacientes infectados por el VIH que recibieron midazolam para la sedación consciente. El midazolam también tiene un metabolito activo que se suele asociar con *delirium* en los ancianos (cap. 25), quizá porque deteriora la memoria implícita y relacional.

Opioides

Los opioides se clasifican en naturales (morfina, codeína), semisintéticos (heroína) y sintéticos (metadona, fentanilo, remifentanilo). Pueden administrarse por vía intravenosa y en el espacio neuroaxial (epidural o raquídeo). Existen cuatro receptores

opiáceos (receptores μ , κ , δ y nociceptina), que son receptores acoplados a la proteína G. La exposición crónica a los agonistas provoca mecanismos de adaptación celular que tienen una implicación probable en la tolerancia, la dependencia y la abstinencia. En el contexto clínico, se utilizan de forma casi exclusiva los μ -agonistas, como la morfina, el fentanilo y la meperidina. Los analgésicos opioides se emplean con fines analgésicos, pero presentan otros efectos significativos cuando se administran de forma repetida, como depresión respiratoria, disminución del vaciamiento gástrico, náuseas y vómitos, sedación, estreñimiento, prurito, dependencia y tolerancia. Cuando se administran con propofol o benzodiacepinas existe un efecto sinérgico depresivo de la respiración, por lo que está justificada la monitorización de los pacientes que reciben fármacos para la sedación consciente. La tasa de uso prolongado de opiáceos después de la cirugía se aproxima al 3%, y las características asociadas al uso prolongado comprenden una edad más joven, menores ingresos familiares, diabetes, insuficiencia cardíaca y enfermedades pulmonares. La reciente atención prestada al tratamiento del dolor como marcador de la satisfacción de los pacientes y de la supuesta calidad hospitalaria quizá sea uno de los motivos que ha impulsado la reciente crisis de los opiáceos. Así, el 70% de los pacientes jamás expuestos a opiáceos que se someten a intervenciones quirúrgicas de bajo riesgo reciben una receta de hidrocodona/paracetamol u oxycodona/paracetamol en los 7 días siguientes al alta o a la fecha de la intervención.⁷ Los médicos deberían evitar las prescripciones innecesarias de opiáceos y limitar la prescripción a unos pocos días. Esas limitaciones de las prescripciones perioperatorias de opiáceos se han convertido en una prioridad tanto para los sistemas de salud como para los organismos reguladores estatales.

Ketamina

La ketamina es única entre los agentes intravenosos porque presenta propiedades analgésicas y disminuye la tolerancia a los opiáceos. La metabolización de la [RS]-ketamina hacia la [2,6R]-hidroxinorketamina [HNK] resulta necesaria y suficiente para ejercer una acción antidepressiva en los ratones; sus efectos antidepressivos no dependen de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) pero presuponen la activación temprana y sostenida de los receptores del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA). La ketamina produce una analgesia relacionada con la dosis, que puede ser profunda incluso cuando los pacientes pueden mantener sus ojos abiertos, respirar espontáneamente y mantener permeables las vías respiratorias, con conservación de la deglución y del reflejo de la tos. Entre los efectos secundarios, hay que citar el aumento del lagrimeo, sialorrea e hipertensión muscular. La ketamina incrementa el flujo sanguíneo cerebral, puede aumentar la actividad comicial y producir reacciones psicológicas indeseables; estos efectos secundarios son dependientes de la dosis y pueden minimizarse con el uso concomitante de benzodiacepinas. La ketamina es también un relajante del músculo liso bronquial y puede prevenir el broncoespasmo inducido de forma experimental. La ketamina suele asociarse a un aumento de la presión arterial, así como de la frecuencia y del gasto cardíacos. Estas características hacen de la ketamina un fármaco útil para la sedación de pacientes con inestabilidad hemodinámica y con depresión.⁸ Las infusiones de ketamina (22 mg/h durante 4 días o 0,35 mg/kg/h a lo largo de 4 h diarias durante 10 días) pueden utilizarse como medio adyuvante para reducir la necesidad postoperatoria de opiáceos.⁹

Dexmedetomidina

La dexmedetomidina es un agonista α_2 muy selectivo que se asocia con una menor depresión respiratoria y una conducta más cooperadora que el propofol. La dexmedetomidina también causa hipnosis, analgesia, simpaticólisis e inhibición de la secreción de insulina. Induce una sedación que presenta un patrón respiratorio y cambios electroencefalográficos similares a los del sueño natural. Incluso las altas concentraciones de dexmedetomidina se asocian con la conservación de la respiración espontánea; sin embargo, cuando la dexmedetomidina se administra en combinación con agentes simpaticolíticos o colinérgicos, existe un riesgo elevado de bradicardia extrema y parada sinusal. La dexmedetomidina se asocia con menos amnesia que las benzodiacepinas. Aunque el propofol y las benzodiacepinas se han utilizado con frecuencia en pacientes en estado crítico con el fin de lograr una sedación con vistas a procedimientos o para mantener la ventilación mecánica, la dexmedetomidina parece tener ventajas significativas frente a las benzodiacepinas, porque proporciona mayor comodidad con un perfil de seguridad parecido y reduce el tiempo de conexión al ventilador en pacientes de cuidados intensivos.

Anestésicos volátiles

Los anestésicos volátiles (inhalatorios) son, entre otros, el desflurano, el sevoflurano, el isoflurano y el óxido nitroso, así como que el halotano, que apenas se utiliza en la actualidad en EE. UU. Estos anestésicos se absorben a través del epitelio respiratorio y las mucosas del aparato respiratorio, y se excretan sobre todo por exhalación. El acceso a la circulación es casi instantáneo debido a la gran superficie pulmonar. Los efectos farmacológicos de los anestésicos inhalatorios dependen sobre todo de la ventilación alveolar, la relación ventilación-perfusión, los gases coadministrados, el flujo de gas y las propiedades fisicoquímicas del gas anestésico, más que de la cantidad de fármaco

administrado, la magnitud y la velocidad de absorción, la unión a proteínas, la excreción, la secreción o el metabolismo. Según la evidencia disponible, ningún agente inhalatorio parece ser superior a otro.

Todos los agentes inhalatorios, a excepción del óxido nitroso, causan depresión cardiovascular dependiente de la dosis. La hepatotoxicidad grave, que provocó el uso de cloroformo, tetracloruro de carbono y tricloroetileno, produce necrosis hepática mortal en 1 de cada 10.000 pacientes que reciben anestésicos de tipo halotano. Este problema parece ocurrir con mucha menor frecuencia con el isoflurano y desflurano. La hepatotoxicidad leve del halotano es autolimitada y puede ocurrir con una sola exposición, mientras que la hepatitis fulminante por halotano ocurre solo después de varias exposiciones al fármaco, presenta una mortalidad elevada (50%) y se asocia con anticuerpos frente a los antígenos alterados por el halotano.

El óxido nitroso, único agente no halogenado que se usa todavía, no se metaboliza en los tejidos humanos. Oxida irreversiblemente el átomo de cobalto de la vitamina B₁₂, lo que inhibe la actividad de la enzima metionina sintasa dependiente de la cobalamina. Las personas con déficit de vitamina B₁₂ o con mutaciones de la metionina sintasa pueden presentar un riesgo de lesión neurológica por el óxido nitroso, que no debe utilizarse en pacientes de riesgo. La exposición a concentraciones altas, superiores a 10³ ppm, puede asociarse a una mayor incidencia de abortos y a una disminución de la fertilidad, por lo que debe evitarse la exposición en pacientes y personal de riesgo. El óxido nitroso es seguro en la cirugía mayor extracardíaca. La anestesia general solo puede conseguirse empleando combinaciones de fármacos junto con óxido nitroso para lograr los efectos deseados. Según la evidencia disponible, ningún anestésico general parece ser superior a otro.

Bloqueantes neuromusculares

Los bloqueantes neuromusculares se utilizan para paralizar los músculos y facilitar así la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica, para disminuir los escalofríos durante la hipotermia inducida, o para mejorar las condiciones para realizar una cirugía óptima. El suxametonio produce despolarización prolongada de la unión neuromuscular, lo que impide la generación de un potencial de acción. A los 9-13 min tras la administración de 1 mg/kg de suxametonio, se recupera el 90% de la fuerza muscular. El inicio inmediato y la rápida recuperación de la función muscular hacen del suxametonio un fármaco útil para intubaciones difíciles. Los efectos secundarios del suxametonio consisten en hiperpotasemia, mialgia, espasmos de los maseteros, bradicardia sinusal y ritmos nodulares, así como aumento de la presión intraocular.

La mayoría de los demás fármacos neuromusculares empleados por los anestesiólogos son no despolarizantes, pues compiten con la acetilcolina por la unión neuromuscular y pueden revertirse aumentando la cantidad de acetilcolina. Estos fármacos se clasifican según su composición química: compuestos esteroideos, compuestos de tipo bencilisquinolina y otros compuestos químicos. Clínicamente, el fármaco se elige a menudo por la duración de su acción. Los fármacos intermedios, que actúan durante 20-50 min y se utilizan con más frecuencia, son vecuronio, rocuronio, atracurio y cisatracurio. Estos fármacos tienen diferentes vías de metabolización, por lo que la elección depende en parte de la presencia de otra enfermedad. El sugammadex inyectable es un antagonista directo, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU., que revierte los efectos del bloqueo neuromuscular inducido por el bromuro de rocuronio y el bromuro de vecuronio.

La administración crónica de bloqueantes neuromusculares se asocia a parálisis prolongada, sobre todo en los pacientes que toman corticosteroides. Otras interacciones notables con fármacos no despolarizantes son las de los antibióticos que pueden aumentar el bloqueo neuromuscular, el sulfato de magnesio, que potencia el bloqueo neuromuscular, el litio, que incentiva el bloqueo neuromuscular con suxametonio y con pipecuronio, los fármacos antiepilépticos, que producen resistencia al bloqueo muscular no despolarizante, por lo que debe administrarse una dosis más alta para conseguir la parálisis, y los anticonvulsivos, que aceleran la recuperación tras el bloqueo neuromuscular.

Anestesia regional

La anestesia regional consiste en administrar los anestésicos locales cerca de los nervios, incluido su depósito en el espacio epidural y en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Los anestésicos locales, que son aminoésteres o aminoamidas, afectan a la función cardíaca y del sistema nervioso central cuando se administran por vía sistémica.

La unión del anestésico local a los canales de sodio en el axoplasma impide la apertura de los canales y la conducción de los impulsos nerviosos. Las velocidades de inicio y de recuperación del bloqueo nervioso están controladas por la difusión del anestésico local dentro y fuera de todo el nervio.

Entre los ejemplos de anestesia regional se pueden citar las técnicas de anestesia neuroaxial, el depósito de anestésicos locales cerca del plexo braquial para anestesiarse los brazos (bloqueo axilares o intraescalénicos), el depósito cerca de los nervios femoral o ciático para anestesiarse las piernas, su depósito cerca de los nervios cubital o radial para bloquear el antebrazo, el depósito cerca de los nervios pudendos para realizar procedimientos inguinales y el depósito de anestésicos locales en el espacio caudal

para cirugía inguinal. Los dentistas utilizan esta técnica con frecuencia cuando inyectan anestésicos locales cerca de varios nervios en la cavidad oral. Muchas intervenciones, como la cirugía carotídea y la realización de fistulas para diálisis, pueden efectuarse con anestesia regional. Los anestésicos regionales también pueden requerir un complemento con sedación o anestesia general. La anestesia regional puede disminuir el dolor postoperatorio y el uso de opiáceos, así como mejorar los resultados pulmonares.¹⁰

Uno de los peligros asociados con la anestesia regional es la inyección de anestésico local en la circulación sistémica. La toxicidad sistémica se manifiesta con crisis comiciales y depresión respiratoria, que puede requerir ventilación asistida. Los acúfenos, las alteraciones visuales y auditivas y los mareos son signos de toxicidad nerviosa central más leve. La toxicidad cardíaca puede manifestarse con bradicardia, prolongación del tiempo de conducción y efectos inotrópicos negativos. La toxicidad de la bupivacaína se asocia con fibrilación ventricular. Se han publicado casos aislados y estudios en animales del tratamiento con una emulsión lipídica al 20% en diversas dosis (1,5 ml/kg bolo rápido [aproximadamente 100 ml en un adulto medio] seguido de infusión de 0,25 ml/kg/min durante 10 min) para revertir estos efectos tóxicos, aunque la dosis óptima aún está por determinar. Además, la duración prolongada de muchos de los anestésicos locales puede requerir el uso de circulación extracorpórea hasta que los fármacos se metabolicen.

Anestesia y analgesia neuroaxiales (raquídea y epidural)

La anestesia intradural (intrarraquídea) consiste en introducir anestésicos locales en el LCR. La anestesia epidural consiste en administrar un volumen más alto de anestésicos locales en el espacio epidural, que es un espacio virtual situado justo antes del LCR. La anestesia intradural se asocia a una incidencia más alta de cefalea en los pacientes más jóvenes, por lo que en estos pacientes suele emplearse anestesia epidural. Las complicaciones de la anestesia y la analgesia epidural e intradural son bloqueos fallidos, cefaleas pospunción dural y efectos secundarios de los anestésicos locales. Otro problema importante de la anestesia neuroaxial es que los pacientes que toman antiagregantes plaquetarios pueden presentar un hematoma epidural, aunque es una complicación poco frecuente, que se da en menos de 1 de cada 150.000 intervenciones incluso en presencia de antiagregantes potentes. Otras complicaciones menos comunes de los anestésicos epidurales e intradurales, además de los efectos comentados de la anestesia local, son hematoma subdural intracraneal, mielitis transversa, hipotensión y parada cardíaca.

La analgesia epidural postoperatoria, en la que se administran cualquiera de los anestésicos locales o anestésicos locales y opioides en el espacio epidural para el control del dolor postoperatorio, se asocia con un mejor control del dolor, dosis menores de opioides, mejora de la motilidad intestinal, ligera disminución de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y leve disminución de la necesidad de ventilación mecánica. La infusión intravenosa perioperatoria continua de lidocaína también podría reducir el dolor y las náuseas, especialmente en el período postoperatorio temprano, pero no está tan estudiada como la anestesia epidural.¹¹ La anestesia general-epidural combinada permite un mayor control de los niveles de glucosa en la sangre que la anestesia general sola.¹¹

ANESTESIA GENERAL FRENTE A REGIONAL

La elección del tipo de anestesia depende de la modalidad de intervención quirúrgica. Por ejemplo, la cirugía laparoscópica precisa anestesia general, ya que la insuflación de gases empeora la capacidad para respirar adecuadamente. También es necesaria la anestesia general en las intervenciones quirúrgicas en las vías respiratorias o en el tórax, puesto que suele ser necesaria ventilación mecánica para mantener una respiración apropiada. Es preferible emplear un volumen corriente bajo y una presión teeleespiratoria positiva baja. Las técnicas quirúrgicas que precisan inmovilidad (p. ej., técnicas de precisión en el encéfalo) requieren con frecuencia anestesia general y parálisis. En los pacientes en los que puede utilizarse anestesia general, anestesia regional o una combinación de ellas, la anestesia regional previene en ocasiones las complicaciones pulmonares y acorta de manera discreta la estancia hospitalaria, pero en este momento no hay evidencia de que modifique la mortalidad.

Los efectos secundarios de la anestesia general dependen de los fármacos utilizados para lograr la anestesia, de si se realiza un bloqueo neuromuscular y de si se utiliza ventilación mecánica. Las complicaciones de la intubación endotraqueal consisten en dolor local, traumatismo de la vía respiratoria, edema, parálisis de las cuerdas vocales, aumento del broncoespasmo y fallecimiento por colocación incorrecta. Los anestésicos volátiles se asocian con atelectasia postoperatoria (cap. 84), mientras que la anestesia regional ayuda a conservar la dinámica respiratoria. La disfunción cognitiva postoperatoria (cap. 25) parece no depender del tipo de anestesia administrada, pero quizá dependa de la profundidad de la sedación concomitante y la gravedad de las enfermedades asociadas.

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Las náuseas y los vómitos postoperatorios son más frecuentes con los anestésicos volátiles, pero también son comunes cuando se administran opioides perioperatorios. El uso profiláctico de ondansetrón, dexametasona y droperidol reduce las náuseas y los

vómitos postoperatorios de forma independiente alrededor de un 25% cada uno, siendo el principal factor predictivo de eficacia el riesgo del paciente de presentar náuseas y vómitos. Se debe señalar que el droperidol ha recibido una advertencia de «recuerdo negro» de la FDA, por lo que no se utiliza muy a menudo en dicho país. La anestesia intravenosa total con propofol reduce las náuseas y los vómitos postoperatorios tan solo alrededor de un 20%, porque a menudo aún se administran opioides. El uso de anestesia raquídea o epidural puede disminuir la incidencia de náuseas y vómitos. Además de la anestesia general, los factores de riesgo de náuseas y vómitos postoperatorios son el sexo femenino, los antecedentes previos de náuseas y vómitos o cinetosis, los pacientes no fumadores y la administración intencionada de opiáceos para la analgesia postoperatoria. Si existen tres o más factores de riesgo, se suele recomendar la administración de al menos dos fármacos antieméticos profilácticos de diferentes clases (a elegir entre ondansetrón u otro antagonista 5-HT₂, droperidol, dexametasona, escopolamina o fenotiacinas) en el preoperatorio para la prevención de náuseas y vómitos.¹² La amisulprida, un antipsicótico atípico que reduce la señalización a través del receptor D₂ de dopamina, facilita un tratamiento seguro y eficaz de las náuseas y los vómitos postoperatorios si se administra en una única dosis intravenosa de 5 o 10 mg a pacientes que han recibido o no otras terapias profilácticas.¹³

Grado A Bibliografía de grado A

1. Pieters BMA, Maas EHA, Knape JTA, et al. Videolaryngoscopy vs. direct laryngoscopy use by experienced anaesthetists in patients with known difficult airways: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2017;72:1532-1541.
2. Lascarrou JB, Boisrame-Helms J, Bailly A, et al. Video laryngoscopy vs direct laryngoscopy on successful first-pass orotracheal intubation among ICU patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:483-493.
3. Lewis SR, Butler AR, Parker J, et al. Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth*. 2017;119:369-383.
4. An R, Pang QY, Chen B, et al. Effect of anesthesia methods on postoperative major adverse cardiac events and mortality after non-cardiac surgeries: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiologica*. 2017;83:749-761.
5. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1346-1357.
6. Wang D, Chen C, Chen J, et al. The use of propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8:1-12.
7. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD009642.
8. Candiotti KA, Kranke P, Bergese SD, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of intravenous amisulpride as treatment of established postoperative nausea and vomiting in patients who have had no prior prophylaxis. *Anesth Analg*. 2019;128:1098-1105.
9. Habib AS, Kranke P, Bergese SD, et al. Amisulpride for the rescue treatment of postoperative nausea or vomiting in patients failing prophylaxis: a randomized, placebo-controlled phase III trial. *Anesthesiology*. 2019;130:203-212.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

405

CUIDADOS Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIOS

DONALD A. REDELMEIER

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

CUIDADOS POSTOPERATORIOS Generalidades

Las complicaciones médicas postoperatorias son frecuentes, potencialmente mortales y variables en distintas circunstancias. En EE. UU. varios estudios a gran escala muestran una diferencia del doble en el riesgo de mortalidad entre los hospitales punteros y los que van a la cola. Sin embargo, los análisis discrepan sobre el grado en el que estas diferencias reflejan una mayor incidencia de aparición de cada complicación (fracaso de la prevención en el período perioperatorio), una mayor mortalidad de cada una (incapacidad de solucionar las complicaciones en el postoperatorio) o las diferencias en la gravedad de la enfermedad o en la destreza quirúrgica. Con independencia de la

explicación, el propósito de la consulta médica es aliviar el sufrimiento humano mediante la prevención, detección y corrección de las complicaciones postoperatorias. El principal problema es que el consultor a menudo tiene contacto directo limitado seguido con el paciente antes o después del intervalo perioperatorio.

Equipo de trabajo eficiente

El consultor médico (cap. 402) en el ámbito postoperatorio debe tener conocimientos médicos y debe saber valorar la psicología de equipo, que puede mejorar los resultados para los pacientes. Al contrario de lo que ocurre en otros contextos, el internista no es el líder del equipo, con frecuencia no mantiene una relación continua con el paciente, y no tiene la autoridad de ser el médico con la máxima responsabilidad. Además, los pacientes pueden estar repartidos en diversos servicios quirúrgicos, cada uno con su propia cultura y orientación. Las dificultades de la coordinación y comunicación son enormes, sobre todo debido a que existen otros muchos profesionales sanitarios implicados en los casos quirúrgicos complejos. A menudo es necesario disponer de mucho tacto para no enemistarse con el cirujano, alterar la dinámica del equipo ni inducir una cascada de pruebas inoportunas y engorrosas. La elaboración y el uso de listas de comprobación de seguridad pueden ser una forma eficaz de reforzar el trabajo en equipo para mejorar los resultados.

La recuperación como elemento central

Facilitar la recuperación del paciente de la cirugía difiere conceptualmente del tratamiento de los pacientes con exacerbaciones agudas o enfermedades crónicas. En el contexto postoperatorio, muchas terapias deben interrumpirse en algún momento debido a que el paciente se ha recuperado, como retirar una sonda urinaria porque el paciente ya puede orinar espontáneamente o suspender un tranquilizante mayor debido a que el paciente ya está orientado y coherente. La suspensión de muchas otras intervenciones requiere un criterio adecuado, como la decisión de cuándo retirar la vía intravenosa, el oxígeno suplementario y los laxantes intermitentes. Gran parte de las decisiones dependen de la experiencia y la reconsideración con regularidad de la situación individual de cada paciente.

Lectura de los registros de anestesia

Una revisión dirigida del registro de anestesia es esencial, porque el consultor pocas veces está presente durante la operación. Quizás la información fundamental sea la fecha de la cirugía, porque el tiempo transcurrido ayuda a interpretar el estado actual de recuperación del paciente. Algunas veces la fecha no siempre es evidente de forma inmediata si se ha realizado más de una cirugía, si se ha cancelado una intervención programada o si aparece alguna información errónea. Los datos sobre la duración de la cirugía, el tipo de anestesia (p. ej., regional, raquídea o general [cap. 404]) y las principales complicaciones intraoperatorias ayudan a establecer expectativas razonables sobre la evolución futura, así como a prevenir la posibilidad de complicaciones específicas (p. ej., hematoma epidural tras anestesia raquídea). Compartir algunos de los datos básicos con el paciente suele ser útil porque a muchos de ellos les resulta beneficioso repetirles las cosas, o no se han informado por otros medios.

Patrones de errores

Los errores médicos (cap. 10) que surgen en el postoperatorio a menudo parecen superfluos de forma retrospectiva, pero pueden ser mortales si no se detectan. Algunos patrones de errores tienen la característica de «doble problema», como cuando un paciente tiene un nivel de potasio de 2 mEq/l y un índice normalizado internacional de 2, pero la atención se centra en una sola de estas anomalías. Otros errores se producen porque aparece un problema en un momento difícil, como cuando un paciente desarrolla una disnea aguda mientras otro paciente tiene una crisis comicial. Existen otros errores relativos a la falibilidad de la memoria y atención humanas, como cuando una glucemia normal por la mañana hace suponer a los médicos que el nivel sigue siendo normal por la noche. Estos errores pueden ocasionar un daño considerable, hacer que los médicos sean incapaces de aprender de los errores del pasado y suscitar reacciones poco profesionales relacionadas con la vergüenza persistente. Ninguno de estos patrones es exclusivo de la asistencia postoperatoria; sin embargo, el contexto rápidamente cambiante y desconocido de los entornos quirúrgicos puede hacer que incluso los simples errores sean difíciles de evitar.

Comprobación de las órdenes de tratamiento

El primer método para reducir los errores después de la cirugía es comprobar las órdenes postoperatorias escritas del paciente. Esta doble comprobación es una tarea tediosa y los médicos prestan a menudo una atención insuficiente a esta revisión en la creencia errónea de que la mayor parte del trabajo ya está hecho. Curiosamente, comprobar las órdenes escritas por otro médico requiere más atención de la habitual, debido a las dificultades que supone entender la letra, la secuenciación y las preferencias de otra persona. El conjunto de órdenes puede tener que leerse dos veces: una para ver los errores de actuación (p. ej., un antagonista del calcio prescrito en una dosis equivocada) y otra para los errores de omisión (p. ej., no prescribir de nuevo un β -bloqueante después

de la cirugía por descuido). Un error clásico en las órdenes postoperatorias es la falta de continuación de las intervenciones iniciadas inmediatamente antes de la cirugía (p. ej., profilaxis del *delirium tremens*). Una cuestión especialmente inquietante es la necesidad de una comprobación repetida durante los días siguientes (p. ej., nuevas órdenes de fármacos sedantes).

Profilaxis recomendada

Algunas complicaciones son lo bastante frecuentes y graves para justificar una profilaxis rutinaria en el postoperatorio. Por ejemplo, en los pacientes con riesgo de trombosis venosa profunda en el postoperatorio está indicada la anticoagulación sistémica (caps. 74 y 76). La supresión ácida gástrica (cap. 130) está justificada en los pacientes con alto riesgo de hemorragia gástrica postoperatoria. Los antibióticos parenterales están indicados en los pacientes a los que se va a realizar una artroplastia con prótesis. Por el contrario, la profilaxis antibiótica está indicada solo en algunos pacientes con alto riesgo de endocarditis (cap. 67). El método óptimo para saber si un paciente presenta un riesgo elevado para cada complicación es controvertido y, por lo tanto, motiva una diversidad de patrones de práctica en los diferentes ámbitos.

Prevención futura

Un consultor en el postoperatorio que mantiene una buena comunicación, facilita la recuperación del paciente y evita errores postoperatorios también tiene la oportunidad de iniciar intervenciones de atención médica general. Esas oportunidades para la prevención podrían consistir en la vacunación contra la gripe, el cribado del cáncer de colon y la reducción del colesterol. La ventaja principal de esta atención integral es que se ajusta al ideal de proporcionar todos los servicios posibles al paciente. El principal inconveniente de esta atención integral es la posibilidad de crear caos, confusión o malentendidos (cap. 402). Estas consecuencias no deseadas distraen al equipo quirúrgico del objetivo principal y también conllevan un cierto riesgo de efectos adversos en un momento en el que el paciente está tratando de recuperarse de la cirugía. Muchos consultores postoperatorios eficaces derivarán estas oportunidades de prevención a los médicos ambulatorios que asumen la responsabilidad a largo plazo de la asistencia del paciente.

COMPLICACIONES

Síntomas

Dolor torácico

El dolor torácico es un problema frecuente después de una intervención y tiene un diagnóstico diferencial amplio (cap. 45). En el postoperatorio, lo primero en lo que se piensa es una complicación miocárdica isquémica aguda. El diagnóstico del infarto de miocardio (IM) perioperatorio difiere un poco del IM adquirido en la comunidad (tabla 405-1). La interpretación de los síntomas del paciente, los hallazgos de la exploración y el electrocardiograma suelen ser problemáticos, debido a los cambios relacionados con la cirugía y la anestesia. En particular, el diagnóstico depende en gran medida de los biomarcadores, como un nivel de troponina elevado,¹ sobre todo desde que muchos de los IM postoperatorios son indolores. En los pacientes con tratamiento quirúrgico extracardiaco, la concentración postoperatoria máxima de troponina durante los 3 días siguientes a la intervención se correlaciona de manera significativa con mortalidad

TABLA 405-1 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL INFARTO DE MIOCARDIO POSTOPERATORIO

El diagnóstico del IM perioperatorio requiere la presencia de uno de los siguientes criterios

- Criterio 1:** aumento típico del nivel de troponina o descenso típico de un nivel elevado de troponina detectado en su pico máximo tras la cirugía en un paciente sin explicación alternativa documentada para un nivel elevado de troponina (p. ej., embolia pulmonar). Este criterio requiere que se cumpla uno de los siguientes: Signos o síntomas isquémicos (p. ej., molestias en el tórax, brazo o mandíbula; disnea; edema pulmonar)
Desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG
Cambios en el ECG indicativos de isquemia
Intervención arterial coronaria
Anomalía de la motilidad de la pared cardíaca nueva o presuntamente nueva en la ecocardiografía, o defecto fijo nuevo o presuntamente nuevo en la gammagrafía

Criterio 2: hallazgos patológicos de IM agudo o pasado

Criterio 3: desarrollo de nuevas ondas Q patológicas en el ECG si los niveles de troponina no se determinaron o si se analizaron en un momento en el que se podría haber pasado por alto la complicación clínica

ECG, electrocardiograma; IM, infarto de miocardio.

Adaptado de Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S, et al. Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review. *CMAJ*. 2005;173:779-788.

TABLA 405-2 DISTINCIÓN ENTRE LAS CAUSAS COMUNES DE DISNEA POSTOPERATORIA AGUDA

	ESPACIO AÉREO PULMONAR	SOBRECARGA DE LÍQUIDOS/ INSUFICIENCIA CARDÍACA	TROMBOEMBOLIA PULMONAR
CARACTERÍSTICAS TEMPORALES			
Días desde la cirugía	1-7 días	0-5 días	5-28 días
Velocidad de inicio	1-3 días	1-24 h	1-5 min
ANTECEDENTES			
Enfermedad pulmonar previa	++		
Insuficiencia cardíaca previa		++	
Trombosis venosa previa			++
SIGNOS VITALES ANÓMALOS			
Temperatura			
Frecuencia cardíaca	+	+	+
Presión arterial	+	+	++
Frecuencia respiratoria	+	++	+
Oximetría	++	+	+
EXPLORACIÓN FÍSICA			
Distensión venosa yugular		+	+
Estertores pulmonares	+	++	
Ruido de galope S ₃		++	
RESPUESTA AL TRATAMIENTO			
Oxígeno	+	+	+
Broncodilatadores anticolinérgicos	+	+	+
Suspensión de sedantes	+	+	+
Fisioterapia energética	++		
Diuréticos/reducción de la poscarga		++	

en 30 días, incluso si los pacientes no tienen ningún otro signo de IM agudo.^{2,3} Las prioridades terapéuticas son el oxígeno suplementario, el control de la frecuencia cardíaca y la corrección de la anemia grave. La trombólisis suele estar contraindicada, pero puede plantearse una intervención coronaria percutánea, especialmente debido a la elevada tasa de mortalidad a los 30 días por IM postoperatorio, aunque no hay datos sobre sus beneficios. El dabigatrán (110 mg dos veces al día) puede reducir el riesgo de complicaciones vasculares importantes sin aumentar el sangrado mayor en pacientes con signos de lesión miocárdica después de una cirugía extracardíaca.■ De otro modo, se deben utilizar otras terapias, como ácido acetilsalicílico, clopidogrel, nitratos, estatinas o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina de forma individualizada (cap. 64).

Disnea

El diagnóstico diferencial de la disnea (cap. 77) es muy amplio (tabla 405-2). Los tres aspectos clave son la sobrecarga de líquidos por insuficiencia cardíaca (cap. 52), la embolia pulmonar (cap. 74)⁴ y la enfermedad del espacio aéreo (un continuum que abarca la atelectasia [cap. 84], bronquitis [cap. 90], aspiración [cap. 88], tapones de moco y neumonía). Distinguir entre estas alteraciones requiere centrarse en la velocidad de aparición, la relación cronológica con la cirugía, las anomalías en los signos vitales, los hallazgos de la oximetría y la exploración física (cap. 77). La sobrecarga de líquidos se suele observar sobre todo poco después de la interrupción de la ventilación con presión positiva o de la analgesia de efecto vasodilatador. También es frecuente entre 3 y 5 días después de la cirugía, cuando el líquido que ha formado el «tercer espacio» se moviliza al compartimento intravascular. Las intervenciones seguras en la mayoría de las situaciones son la administración de oxígeno y retirar la sedación. La aplicación de ventilación no invasiva puede reducir la tasa de reintubación en pacientes postoperatorios hipoxémicos en comparación con el uso de oxígeno solo.■ Otras intervenciones que serán útiles o perjudiciales, dependiendo de la situación, son los diuréticos, los opiáceos, las pruebas de imagen complejas y la fisioterapia vigorosa. A pesar de su uso habitual, la espirometría incentivada posee poco o ningún beneficio.■

Anorexia

El diagnóstico diferencial de la pérdida de apetito (cap. 123) después de la cirugía es muy amplio y puede reducirse en gran medida si el paciente presentaba una ingesta preoperatoria adecuada. La prioridad inmediata es buscar y corregir los factores contribuyentes subyacentes. En un principio, el soporte oral, enteral, o parenteral no es lo prioritario a pesar de que pueda llegar a ser necesario finalmente. La toxicidad de los fármacos es un factor contribuyente especialmente habitual de la anorexia postoperatoria, de fácil detección cuando se tiene en cuenta y rápidamente reversible. Las pruebas de imagen

suelen mostrar las anomalías anatómicas. Los factores contribuyentes metabólicos frecuentes son las anomalías electrolíticas, del calcio, del fósforo y del magnesio. La colecistitis alitiásica (cap. 146) es una complicación postoperatoria significativa que debe tenerse en cuenta en un paciente con dolor en el hipocondrio derecho. El estreñimiento es otro factor frecuente que justifica a veces la profilaxis laxante.

Vómitos

El vómito es la manifestación extrema de las náuseas en el postoperatorio y ambos síntomas comparten el mismo diagnóstico diferencial. En la mayoría de los pacientes, vomitar es inesperado y merece una atención inmediata. El tratamiento inicial consiste en garantizar la protección de la vía respiratoria del paciente, interrumpir las medicaciones orales (y encontrar sustitutos parenterales si fuese necesario), y valorar la colocación de una sonda nasogástrica. En los pacientes que han estado sometidos a cirugía digestiva, las prioridades son considerar la posibilidad de una fuga anastomótica, de un absceso peritoneal u otra anomalía anatómica. En los pacientes después de intervenciones en partes más distales del cuerpo, las consideraciones prioritarias son los fármacos eméticos (como la quimioterapia postoperatoria), la gastroparesia asociada con neuropatía autónoma y la impactación fecal. Existen varios fármacos antieméticos para mejorar los síntomas (p. ej., proclorperacina, ondansetrón, dexametasona, droperidol), que actúan de manera aditiva si se combinan (p. ej., 5 mg de proclorperacina por vía intramuscular y 4 mg de ondansetrón por vía intramuscular). Si no se identifica una causa reversible, el diagnóstico por defecto es íleo idiopático prolongado, y en este caso puede estar indicado un tratamiento de prueba con neostigmina intravenosa (p. ej., 2,5 mg de neostigmina intravenosa durante 5 min).

Diarrea

La diarrea (cap. 131) es infrecuente después de la cirugía y conlleva un número limitado de posibilidades si las deposiciones del paciente eran normales antes de la cirugía. En estos casos, la situación corresponde a una diarrea de inicio agudo, que suele ser de naturaleza secretora. La prioridad inmediata es excluir un megacolon tóxico, que constituye una urgencia potencial causada por sobrecrecimiento de *Clostridium difficile* toxígeno. La evaluación clínica en el megacolon tóxico requiere valorar la presencia de taquicardia, hipotensión, delirium y otros signos de sepsis en lugar de esperar los estudios iniciales de heces para confirmar la infección por *C. difficile*. Los factores de riesgo de diarrea asociada a antibióticos son la edad avanzada, el uso de antibióticos de amplio espectro (p. ej., cefalosporinas de tercera generación) y factores de susceptibilidad del huésped desconocidos (p. ej., antecedentes de colitis pseudomembranosa). Con frecuencia, nunca se establece un diagnóstico definitivo y el tratamiento se centra en alimentar al paciente con una dieta sin lactosa evitando al mismo tiempo una parálisis intestinal. Lo habitual

es la resolución completa siempre que se mantengan el aporte adecuado de líquidos y los niveles de electrolitos.

Debilidad

La debilidad posquirúrgica generalizada es casi inevitable, pero una debilidad focal algunas veces puede ser el reflejo de una lesión de un nervio por la colocación durante la intervención (p. ej., lesión del nervio facial después de una endoarterectomía carotídea) y pocas veces indica una complicación intracraneal nueva (p. ej., hemorragia intracerebral [cap. 380] secundaria a la anticoagulación). Los déficits neurológicos se suelen pasar por alto en el postoperatorio inmediato y puede que solo se evidencien después de que el paciente haya recuperado la fuerza en otras partes del cuerpo. Por el contrario, los déficits nuevos que se manifiestan poco después de la cirugía y se resuelven rápidamente con posterioridad pueden reflejar el descubrimiento de un accidente cardiovascular antiguo que se compensa totalmente en circunstancias menos estresantes. Merece la pena realizar pruebas de imagen cerebrales si en la valoración inicial no se encuentra ninguna explicación. La debilidad no focal suele deberse a la falta de forma física y suele responder a la fisioterapia.

Delirium

Los cambios posquirúrgicos del estado mental son frecuentes, sobre todo en pacientes ancianos (cap. 25), y pueden ser muy difíciles de corregir.⁵ La prioridad inmediata es determinar si la alteración es aguda o crónica y detectar factores contribuyentes fácilmente reversibles (como infección, hipoglucemia y alcalosis). A menudo, no es necesaria una valoración completa si el paciente presentaba un estado mental normal antes de la cirugía, debido a que muchos síndromes de demencia quedan excluidos (déficit de vitamina B₁₂, sífilis terciaria y enfermedad de Alzheimer). Las interacciones entre componentes diversos que ayudan a prevenir el *delirium* en los pacientes ingresados son la suspensión de medicamentos (p. ej., anticolinérgicos, narcóticos y tranquilizantes) y la presencia continua de amigos o familiares que proporcionen una orientación frecuente y una atención constante.⁵ En un ensayo aleatorizado, la dexmedetomidina intravenosa (0,1 µg/kg por hora, desde el ingreso en la unidad de cuidados intensivos el día de la intervención quirúrgica hasta las 8 de la mañana del primer día del postoperatorio) disminuyó la incidencia del *delirium* en unos dos tercios durante los primeros 7 días después de la intervención quirúrgica.⁵

Es necesario tener paciencia, ya que el *delirium* pocas veces se resuelve de forma instantánea. No está claro cuál es el beneficio que pueden aportar las dosis bajas de neurolepticos (p. ej., 0,5 mg de risperidona p.o. dos veces al día). El *delirium* posquirúrgico se asocia a un descenso considerable de la capacidad cognitiva durante el año siguiente, con evolución caracterizada por descenso inicial y deterioro prolongado.

Crisis comiciales

El desarrollo de crisis comiciales descontroladas (cap. 375) tras la cirugía es infrecuente. La prioridad inmediata es descartar el estatus epiléptico, detectar cualquier antecedente de crisis comicial e identificar los factores desencadenantes. Los pacientes neuroquirúrgicos suelen estar sometidos a un protocolo de tratamiento estandarizado que incluye esteroides y pruebas de imagen. Deben descartarse otros procesos que pueden provocar movimientos motores anómalos, como escalofríos sépticos, *delirium tremens*, enfermedad de Parkinson, psicopatología grave, escalofríos por hipotermia y asterixis hipercápnica. Otras consideraciones adicionales son la detección y corrección de anomalías metabólicas subyacentes, como hipocalcemia, hipoxemia, hiponatremia, hipofosfatemia y toxicidad farmacológica. El tratamiento inicial se centra en revertir la causa desencadenante subyacente y proporcionar cuidados inespecíficos con benzodiazepinas, difenilhidantoína y monitorización continua.

Signos

Hipertensión

La hipertensión puede ser el reflejo de varias afecciones y debe tratarse de forma que no se produzcan reacciones exageradas ni insuficientes a la situación. La hipertensión es especialmente frecuente después de intervenciones neuroquirúrgicas o de endoarterectomía carotídea. La valoración inicial se centra en saber si el paciente presenta hipertensión crónica según sus antecedentes, el electrocardiograma actual o los hallazgos del fondo de ojo. Otras causas potenciales son dolor no tratado, *delirium* con agitación, sobrecarga de fluidos, abstinencia alcohólica o interrupción involuntaria del tratamiento crónico antihipertensivo. En caso de duda, en ocasiones es útil la analgesia sistémica junto con nitratos (p. ej., nitroglicerina, 0,4 mg/h transdérmica) y β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, 5 mg i.v.). La principal complicación del tratamiento es la posibilidad de sobrecorrección y de hipotensión inadvertida. Estos errores son frecuentes sobre todo en pacientes sin signos de hipertensión previa.

Hipotensión

La hipotensión (cap. 7) posquirúrgica suele ser una urgencia y el problema inmediato es una hemorragia interna, sobre todo tras intervenciones intraabdominales o cuando

se emplea anticoagulación para prevenir trombosis venosas. Con frecuencia, las etapas iniciales de la hipotensión no se detectan debido a las respuestas autónomas de estrés de los pacientes, a la negativa psicológica de los médicos y a la atribución errónea al uso concomitante de analgesia. La hipotensión temprana es especialmente fácil de pasar por alto si el paciente es hipertenso crónico y la presión arterial aparentemente «normal» se descarta como irrelevante. La ecocardiografía inmediata puede detectar casi siempre la causa de la inestabilidad hemodinámica no diagnosticada.

El tratamiento suele consistir en la reposición de volumen, vasopresores a demanda (caps. 99 y 100), evaluación seriada y la búsqueda de causas subyacentes. En ocasiones, es necesario realizar un diagnóstico diferencial extenso si no se encuentra ninguna causa anatómica relacionada con la cirugía (cap. 98). El uso rutinario de catéteres de la arteria pulmonar no es útil para la orientación del tratamiento, y la fluidoterapia dirigida por objetivos no reduce la mortalidad frente a la atención habitual.⁵

Hipoxemia

La hipoxemia postoperatoria es habitual después de una cirugía extracardíaca y afecta al 20% de los pacientes con saturación de oxígeno inferior al 90% promediada durante las primeras 48 h y a un tercio de los pacientes con saturación de oxígeno inferior al 90% durante 1 hora o más. Muchos de estos episodios no se diagnostican en clínica, pero se pueden detectar mediante una vigilancia continua. Las implicaciones clínicas de esa hipoxemia no diagnosticada se desconocen, pero podrían contribuir a la aparición de taquicardia, *delirium* y secuelas cardíacas.⁶ El tratamiento suele requerir oxígeno suplementario, estímulo de la respiración profunda y la búsqueda de los factores contribuyentes.

Taquicardia

La taquicardia posquirúrgica puede deberse a un gran número de arritmias (caps. 58 y 59) y puede contribuir a una isquemia cardíaca postoperatoria. En ocasiones, se puede distinguir entre una taquicardia recién identificada y una taquicardia de reciente aparición si el paciente refiere o no palpitaciones. La evaluación inicial también requiere una revisión del electrocardiograma para distinguir la fibrilación auricular de otros trastornos. El objetivo del tratamiento es identificar y corregir los factores desencadenantes como dolor, hemorragia, hipoxia, anomalías electrolíticas, sobrecarga de fluidos, hipovolemia, hipotensión, embolia pulmonar y abstinencia de fármacos. La mayoría de las arritmias responden a la corrección de las anomalías subyacentes. El tratamiento antiarrítmico específico, cuando es necesario, suele ser similar al aplicado en el contexto no quirúrgico (caps. 58 y 59). En la fibrilación auricular, la anticoagulación está contraindicada en ocasiones; en estos casos, debe plantearse la cardioversión en un plazo de 48 h. La fibrilación auricular postoperatoria hace presagiar un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico a largo plazo.

Fiebre

La fiebre (cap. 264) posquirúrgica es común, con frecuencia provoca sorpresa y suele ser multifactorial. Entre las causas graves hay que citar las reacciones transfusionales (cap. 167), la neumonía nosocomial (cap. 91), la infección del tracto urinario (cap. 268), la sepsis por el catéter (cap. 266) y la infección de la herida quirúrgica. En muchos casos no se encuentra una causa definitiva, el paciente se recupera de forma espontánea y el diagnóstico de exclusión es una atelectasia. Una evaluación detallada, si es necesaria, requiere un hemocultivo, urocultivo y cultivo del sitio quirúrgico para identificar microorganismos específicos. La selección de antibióticos empíricos suele basarse en los patrones de la práctica de cada centro y en la ecología del hospital, con el inconveniente del crecimiento de microorganismos resistentes. La hidratación, la nutrición y las medidas de soporte generales son relevantes, pero a menudo se descuidan los problemas de los pacientes con elevaciones prolongadas de la temperatura corporal. La descontaminación selectiva del tubo digestivo y de la orofaringe parece ser beneficiosa, pero la clorhexidina, no.⁵

Edema

El edema periférico (cap. 45), que suele detectarse por primera vez por el personal de enfermería después de la cirugía, pocas veces compromete la vida, a menos que se trate con un exceso de diuréticos. Con frecuencia, la causa es multifactorial y engloba el aumento de presión hidrostática (incluida la insuficiencia cardíaca y la gravedad por la colocación intraoperatoria), la disminución de la presión oncótica (en relación con la hipoalbuminemia por la disminución de la producción hepática o el aumento de la pérdida de albúmina) y la extravasación capilar acentuada (que puede deberse a fármacos o reacciones tisulares). El tratamiento se centra en la corrección de la anomalía subyacente, el mantenimiento de la alimentación, el uso prudente de diuréticos, la monitorización de la función renal, la administración de anticoagulación sistémica contra la trombosis venosa profunda y la movilización del paciente. Una dieta pobre en sal, la disminución de la poscarga y los antagonistas de la aldosterona (p. ej., 25 mg de espirolactona oral una vez al día) resultan útiles en los pacientes en los que el mecanismo dominante es la insuficiencia cardíaca (cap. 53).

Pruebas de laboratorio

Leucocitosis

Un recuento leucocítico elevado (cap. 158) puede tener varias causas, pero la prioridad inmediata es descartar un proceso séptico potencialmente mortal (caps. 98 y 100). El estudio directo con microscopio de un frotis de sangre periférica (cap. 148) puede ser útil para comprobar la existencia de granulaciones tóxicas (v. fig. 148-18), cuerpos de Döhle (v. fig. 148-19) y una desviación hacia los neutrófilos inmaduros en cayado. Muchos casos están producidos por causas no infecciosas, como el tejido infartado (piel, corazón, tracto intestinal), procesos inflamatorios (insuficiencia renal, cetoacidosis diabética, lupus eritematoso), y reacciones de estrés con desmarginación (deshidratación, corticoides sistémicos, fármacos inotrópicos). Si no existe una causa evidente, algunos médicos administran antibióticos de forma empírica, mientras que otros prefieren esperar. Sigue existiendo una gran controversia en relación con la duración adecuada de un tratamiento antibiótico empírico cuando no se ha descubierto la causa y el paciente se está recuperando.

Anemia

La anemia (cap. 149) es común y en ocasiones se infravalora, debido a que la hipovolemia coexistente hace que la concentración plasmática de hemoglobina subestime el grado de pérdida de sangre. La hemorragia perioperatoria grave se asocia a accidente cerebrovascular e IM subsiguiente en los pacientes que precisan cirugía no cardíaca, no neurológica. La prioridad inicial es distinguir la hemorragia en el foco quirúrgico de otras causas. En muchos casos no está clara la causa exacta y, ante una incertidumbre considerable, es a veces conveniente iniciar un tratamiento de supresión ácida gástrica o suspender la anticoagulación sistémica contra la trombosis venosa. En un estudio aleatorizado extenso, la transfusión con un límite de 10 g/dl de hemoglobina no fue mejor que la transfusión, por síntomas de anemia o según el criterio del médico, con una concentración de hemoglobina < 8 g/dl. Las directrices para la terapia transfusional dependen de la reserva cardíaca del paciente, así como de la oferta del banco de sangre disponible en cada centro médico. Un objetivo razonable es mantener el nivel de hemoglobina en 7 mg/dl o superior, salvo en pacientes con enfermedad cardiovascular, en quienes el objetivo razonable es de una hemoglobina de 8-9 mg/dl. ■ El postoperatorio inmediato no suele ser el momento idóneo para iniciar tratamiento con eritropoyetina, reposición con hierro oral o evaluaciones minuciosas en busca de otras anomalías hematológicas.

Anomalías del recuento plaquetario

Los pacientes a menudo presentan anomalías del recuento plaquetario tras la cirugía, aunque no suelen requerir más estudios o tratamiento.⁷ En la mayoría de los casos, la trombocitopenia es leve, no requiere transfusiones, se resuelve en unas semanas y no es un signo de una enfermedad de mal pronóstico (p. ej., sepsis o trombocitopenia inducida por heparina). La transfusión de plaquetas está indicada si el descenso del recuento plaquetario es extremo, se acompaña de signos de una pérdida de sangre profusa, o si se relaciona con una cirugía reciente en el sistema nervioso central (incluido el ojo). La trombocitosis también es frecuente después de la cirugía y en ocasiones es extrema. Sin embargo, incluso una trombocitosis postoperatoria superior a 1.000.000/ml pocas veces precisa tratamiento, no predispone a los pacientes a complicaciones indeseadas de la coagulación y se suele resolver de forma espontánea en pocas semanas.

Concentración anómala de sodio

Tanto la hiponatremia como la hipernatremia (cap. 108) son complicaciones frecuentes en el postoperatorio. La prioridad inmediata es valorar la volemia del paciente y corregir una posible hipovolemia. La causa de la hiponatremia es multifactorial, como el uso excesivo de diuréticos, niveles altos de hormona antidiurética intrínseca (debido a factores como fármacos, dolor o respiración mecánica) y la osmolalidad no medida (p. ej., contrastes intravenosos). Este riesgo de hiponatremia postoperatoria puede reducirse mediante la administración de suero salino isotónico que con la restricción de agua. Una vez que se desarrolla la hiponatremia, los antagonistas de la vasopresina (cap. 108) son eficaces para la hiponatremia tanto hipervolémica como euvolémica. La hipernatremia siempre se debe a una deficiencia de agua libre, que puede indicar un deterioro cognitivo grave u otros factores que interfieran en la capacidad de expresar la sed o de beber agua. La corrección es similar a la que se realiza en el contexto no quirúrgico. Las anomalías de la concentración de sodio requieren un seguimiento cuidadoso y pueden reaparecer en cualquier momento del postoperatorio, aunque pocas veces son la causa principal de la incapacidad del paciente para recuperarse de la cirugía.

Concentración anómala de potasio sérico

La hiperpotasemia e hipopotasemia (cap. 109) también son complicaciones postoperatorias frecuentes. La prioridad inmediata consiste en evaluar y estabilizar las alteraciones electrocardiográficas del paciente. La hiperpotasemia suele deberse a desplazamientos del ion entre los compartimentos celulares, insuficiencia renal y

destrucción tisular (incluida la hemólisis). La hiperpotasemia se corrige por lo general con tratamientos que desplacen al potasio al interior de las células (p. ej., glucosa intravenosa con o sin insulina) y que aumenten su excreción (p. ej., quelantes gastrointestinales). La hipopotasemia suele deberse a una ingesta inadecuada, pérdida excesiva o desplazamientos entre los compartimentos celulares. La hipopotasemia se corrige por lo general con terapia sustitutiva y pocas veces requiere antagonistas de la aldosterona. Ambas anomalías pueden tratarse por lo general de igual manera que en el contexto no quirúrgico (cap. 109). El pronóstico es favorable si el electrocardiograma del paciente no muestra arritmias graves y si la función renal está conservada.

Alcalosis

La alcalosis sistémica (cap. 110) suele requerir suplementación de volumen, debido a que la causa habitual es la hipovolemia intravascular. En algunos casos, puede ser necesario realizar una gasometría arterial para descartar la posibilidad de retención simultánea de dióxido de carbono con alcalosis metabólica compensatoria. Sin tratamiento, la alcalosis puede provocar alteraciones del nivel de conciencia, arritmias cardíacas y retraso de la movilización. La mayoría de los pacientes con alcalosis postoperatoria no requieren la administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica o soluciones ácidas intravenosas. El pronóstico suele ser favorable, con una corrección gradual en varios días. Una corrección rápida de la alcalosis, a diferencia de una corrección rápida de la hiponatremia, no ha demostrado causar lesiones neurológicas.

Azoemia

La valoración inicial de una concentración plasmática de creatinina elevada (cap. 106) se centra en la revisión de los valores previos (para diferenciar entre insuficiencia renal aguda y crónica) y en la identificación de factores contribuyentes (hipovolemia prerrenal, nefrotoxinas intrarrenales, u obstrucción uretral posrenal). Puede resultar útil la administración de fluidos intravenosos con fines diagnósticos y terapéuticos. El tratamiento es igual que en el contexto no quirúrgico. Siempre es necesario realizar una monitorización posterior, con análisis diarios de la creatinina sérica. En determinados casos, pueden resultar útiles las determinaciones seriadas de la diuresis, mientras que la medición del peso corporal y los urocultivos tienen utilidad ocasional. El pronóstico depende de los factores subyacentes y es menos favorable después de la cirugía cardíaca.

Hiperbilirrubinemia

Las elevaciones posquirúrgicas de la bilirrubina plasmática (cap. 138) son infrecuentes, a pesar de que la anestesia general se asocia a menudo a anomalías de las concentraciones de las enzimas hepáticas. La causa más benigna es el síndrome de Gilbert, pero la prioridad inmediata es valorar la existencia de una posible insuficiencia hepática (sobre todo en los pacientes que han recibido agentes volátiles). Al igual que en el contexto no quirúrgico, el tratamiento consiste en la retirada de los posibles hepatotóxicos, aplicar medidas de soporte y dar tiempo para que la función hepática se recupere (cap. 144). El tratamiento de la encefalopatía hepática es fundamental, debido al estreñimiento concurrente y al estado catabólico generalizado secundario a la cirugía mayor. La monitorización debe incluir la determinación seriada diaria de la función hepática, debido a que cada componente (p. ej., bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina) puede alterarse por factores no relacionados con el hígado. El pronóstico es desfavorable si la función hepática del paciente no se recupera con rapidez.

Hipoalbuminemia

La disminución de la albúmina plasmática es frecuente después de la cirugía y constituye un hallazgo de mal pronóstico. La causa pocas veces es la disminución de la producción si la reducción en los niveles de albúmina se produce de forma rápida. Las posibles explicaciones son el síndrome nefrótico, la extravasación capilar a los espacios extravasculares y el catabolismo oculto en lugares no identificados. El tratamiento con infusiones de albúmina no suele corregir la anomalía bioquímica y no parece mejorar la supervivencia del paciente. Las prioridades principales son mantener el aporte nutricional, preservar la integridad cutánea, minimizar el uso de diuréticos sistémicos, corregir cualquier factor contribuyente y analizar las deficiencias proteicas plasmáticas correlacionadas (como los niveles disminuidos de inmunoglobulinas o antitrombina III). La hypoalbuminemia también puede provocar daños indirectos por la pérdida de proteínas transportadoras, que predispone al paciente a toxicidad farmacológica potencial. El pronóstico a largo plazo es favorable para los supervivientes, porque el nivel de albúmina plasmática acabará por normalizarse totalmente.

Anomalías en la glucemia

En los pacientes con diabetes mellitus (cap. 216), las glucemias suelen ser inestables después de la cirugía, debido a la alteración de la ingesta dietética, la disminución de la actividad física y la liberación de hormonas contrarreguladoras. Las prioridades consisten en evitar la hipoglucemia, la hiperglucemia grave, la cetoacidosis diabética, la lesión cerebral y la repetición del problema. El control intensivo de la glucemia aumenta

el riesgo de hipoglucemia grave y fallecimiento, por lo que se recomienda un objetivo de glucemia de alrededor de 140-200 mg/dl. La corrección rápida de la sepsis o de una infección local puede reducir con rapidez los requerimientos de insulina; en estos casos, es necesario controlar al paciente, porque una hipoglucemia no sospechada puede causar un daño permanente o ser mortal en un paciente que parece estar dormido. Se debe advertir a los pacientes de la posible necesidad de dosis temporales de insulina subcutánea, lo que no conlleva que se requiera una terapia crónica con insulina. La monitorización implica la determinación seriada de la glucemia hasta que el paciente coma de manera fiable.

Niveles de troponina y péptidos natriuréticos

El nivel máximo postoperatorio de troponina durante los primeros 3 días después de una cirugía extracardiaca se asocia de manera significativa a mortalidad a los 30 días entre los pacientes mayores de 45 años de edad, incluso entre aquellos sin signos de un episodio isquémico.⁸ Sin embargo, se sigue desconociendo la posible utilidad del análisis postoperatorio sistemático de troponina para el manejo de los pacientes. Del mismo modo, en algunas guías se propicia (y en otras no) el cribado y el control de los niveles de péptidos natriuréticos cerebrales.

Casos especiales

Multiplicidad

Algunas complicaciones postoperatorias son difíciles de clasificar porque los síntomas, signos o pruebas de laboratorio no evidencian ningún problema predominante individual. Por el contrario, los pacientes pueden tener varios problemas que deben abordarse al mismo tiempo. El objetivo inmediato es determinar las prioridades y evitar la tentación de intentar eliminar cualquier posibilidad el primer día. A continuación, debe seguirse comprobando el avance durante los días siguientes, condición necesaria para establecer un diagnóstico completo y aplicar un tratamiento eficaz. Debido a que existen muchos problemas que requieren atención en el postoperatorio, el riesgo está en que los médicos obvian un problema secundario y cometen un error que parezca evidente de forma retrospectiva.

Redundancia

En algunas ocasiones, las complicaciones postoperatorias generan múltiples consultas con médicos cuyas aptitudes se solapan. Un ejemplo puede ser un paciente quirúrgico con fiebre por el que se solicitan consultas con neumología, nefrología, dermatología, medicina general y especialistas en enfermedades infecciosas. En teoría, reunir a un conjunto de expertos médicos debería aumentar la probabilidad de establecer un diagnóstico preciso, un tratamiento oportuno y un seguimiento infalible. En realidad, sin embargo, la coordinación y la comunicación nunca son perfectas. Las rivalidades personales, la difusión de la responsabilidad y muchos otros factores psicológicos pueden impedir la interacción entre los consultores. Las posibilidades de que se produzca una falta de comunicación pueden aumentar si el paciente tiene un diagnóstico complejo que constituya un reto especial para el consultor (p. ej., feocromocitoma). Discutir frente al paciente, en presencia de otros profesionales o en la historia clínica puede ser desmoralizante. La prioridad es comunicarse de forma eficaz con el equipo quirúrgico responsable del paciente y animar a este equipo para que tome la decisión final.

Ambigüedad

El clínico también puede enfadarse cuando una solicitud urgente no tiene una justificación clara (cap. 402). Es necesario ser diplomático para establecer si la motivación refleja una preocupación medicolegal en lugar de un cambio del estado del paciente. En ocasiones, la inquietud que motiva la consulta puede resolverse mejor ofreciendo tranquilidad y confirmación. A veces, la razón de la consulta es una enfermedad desconocida preexistente (p. ej., enfermedad de *moyamoya*), y el equipo quirúrgico no tiene ni la experiencia ni el tiempo para estudiar de qué forma este problema médico no relacionado puede influir en la recuperación de la cirugía. En otras ocasiones, el motivo es un deseo no manifestado de transferir el cuidado de un paciente complejo de un médico a otro. Un consultor debe desarrollar la capacidad de comprender cómo interactuar con otros médicos bajo estas circunstancias tan ambiguas.

Establecimiento de prioridades

Las solicitudes de consulta a menudo llegan fuera de las horas convencionales de consulta, suelen revestir un carácter urgente y a veces se agrupan abarcando a más de un paciente. Desarrollar un método eficaz para priorizar a los pacientes es una habilidad clínica fundamental. Una estrategia de comunicación consiste en proporcionar un tiempo objetivo estimado de respuesta a la solicitud inicial del equipo quirúrgico. Una estrategia terapéutica que suele ser útil consiste en proponer sugerencias seguras en el momento de la solicitud inicial, de modo que se puedan establecer recomendaciones claras antes de que el paciente sea visto, y que se apliquen más tarde para ayudar a evaluar el estado del paciente y su evolución.

Secuelas

En muchos casos posquirúrgicos, el motivo original de consulta se puede resolver y no quedan sin aclarar cuestiones relevantes. En la actualidad, esta situación proporciona una oportunidad para revisar al paciente, sobre todo en cuanto al uso apropiado de medicaciones no relacionadas. Con frecuencia, el consultor puede detectar medicación excesiva que estaba indicada al principio de la hospitalización, pero que ha dejado de ser útil, lo que justifica su suspensión (p. ej., diuréticos, antibióticos, broncodilatadores). Suspender la medicación que se ha convertido en superflua requiere iniciativa y conocimientos, y suele cometerse el error de emplear medicamentos innecesarios en pacientes estables mediante la justificación de «no tocar lo que funciona». La capacidad de observar al paciente durante horas o días proporciona a menudo una oportunidad ideal de retirar con seguridad las medicaciones. De forma irónica, suspender una medicación requiere en ocasiones mayores habilidades, tiempo e iniciativa que iniciarla.

Grado A Bibliografía de grado A

1. Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2325-2334.
2. Jaber S, Lescot T, Futier E, et al. Effect of noninvasive ventilation on tracheal reintubation among patients with hypoxemic respiratory failure following abdominal surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1345-1353.
3. Pantel H, Hwang J, Brams D, et al. Effect of incentive spirometry on postoperative hypoxemia and pulmonary complications after bariatric surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2017;152:422-428.
4. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD005563.
5. Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1893-1902.
6. Som A, Maitra S, Bhattacharjee S, et al. Goal directed fluid therapy decreases postoperative morbidity but not mortality in major non-cardiac surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Anesth*. 2017;31:66-81.
7. Price R, MacLennan G, Glen J. SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:1-15.
8. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:1-11.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

406

CONSULTA MÉDICA EN PSIQUIATRÍA

PETER MANU Y RAJESH GUPTA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ESTADO DE SALUD EN LOS PACIENTES PSIQUIÁTRICOS

La salud física de los pacientes psiquiátricos es deficitaria y presentan un mayor riesgo de mortalidad a una edad temprana que los pacientes sin enfermedades mentales. La pobreza, el abandono social, una atención médica deficiente, los hábitos de vida poco saludables y las complicaciones de los tratamientos psiquiátricos son factores que contribuyen en gran medida a la mayor morbimortalidad de los pacientes con trastornos psiquiátricos crónicos, quienes presentan una disminución media de 20 años de su esperanza de vida. Los modelos de asistencia integrada que coordinan la asistencia médica general con la asistencia psiquiátrica ayudan a satisfacer las necesidades de los pacientes con problemas psiquiátricos crónicos.^{1,2}

A menudo, se consulta a los internistas sobre pacientes de las unidades de hospitalización de psiquiatría. Hasta el 15% de los pacientes ingresados para asistencia psiquiátrica pueden ser trasladados a un hospital general por problemas médicos que aparecen por primera vez o que empeoran durante dicho ingreso. Las enfermedades infecciosas, los cambios neurológicos agudos y las caídas representan casi la mitad de las causas de estos traslados (tabla 406-1). Prácticamente el 50% de los pacientes ingresados por demencia con un trastorno conductual presentan una complicación médica durante su ingreso psiquiátrico, una cifra de 2 a 3 veces mayor que la de otros pacientes psiquiátricos. La

TABLA 406-1 MOTIVOS FRECUENTES DE TRASLADO A UN HOSPITAL GENERAL DE PACIENTES PSIQUIÁTRICOS INGRESADOS CON DETERIORO MÉDICO AGUDO

Fiebre	17%
Déficits neurológicos, convulsiones, alteración de la conciencia	14%
Caída, traumatismo craneoencefálico	13%
Dolor abdominal, hemorragia digestiva	10%
Disnea, hipoxia	10%
Dolor torácico	8%
Retención urinaria, uremia, alteración electrolítica	7%
Arritmia, hipotensión, síncope	6%
Edema, celulitis	5%
Todos los demás	10%

Tomado de Manu P, Asif M, Khan S, et al. Risk factors for medical deterioration of psychiatric inpatients: opportunities for early recognition and prevention. *Compr Psychiatry*. 2012;53:968-974.

insuficiencia renal, la anemia, un estado de nutrición inadecuado y la edad avanzada son también factores predictivos independientes de deterioro médico.

Dicho deterioro tiene a menudo consecuencias adversas graves en los pacientes psiquiátricos ingresados. En primer lugar, puede provocar complicaciones potencialmente mortales si no se diagnostica y trata pronto el problema. En segundo lugar, interrumpe las intervenciones conductuales y puede obligar a suspender un tratamiento con psicofármacos o la terapia electroconvulsiva (TEC). En tercer lugar, prolonga el ingreso y aumenta sensiblemente el gasto de un episodio de enfermedad psiquiátrica, sobre todo cuando se traslada al paciente de una unidad psiquiátrica a un hospital general, en el que precisa observación constante por parte de personal cualificado.

EVALUACIÓN DE LOS MOTIVOS DE CONSULTA PRINCIPALES

La consulta médica para los pacientes psiquiátricos plantea dificultades únicas a la hora de evaluar el motivo de consulta principal. Muchos pacientes con trastornos psiquiátricos ambulatorios presentan síntomas somáticos como fatiga, debilidad, mareos, cefalea, insomnio, dolor generalizado y estreñimiento. En la mayoría de estos pacientes, las enfermedades mentales subyacentes consisten en trastornos del estado de ánimo (depresión unipolar y distimia), trastornos de ansiedad (trastorno de pánico y trastorno de ansiedad generalizada), trastornos somatomorfos, trastornos por consumo de sustancias (casi siempre alcohol, opiáceos, cocaína y benzodiacepinas) y trastorno de personalidad límite. Como grupo, estos pacientes presentan muchos síntomas físicos y no admiten una explicación psicológica para sus síntomas, incluso cuando la evaluación médica no consigue identificar anomalías objetivas. Los métodos unificados de cribado son útiles para médicos y pacientes. Después de una evaluación interdisciplinaria cuidadosa, los pacientes cuyos síntomas somáticos inexplicables se diagnostiquen como hipocondría podrían responder al tratamiento con fluoxetina (v. tabla 369-5) y a la terapia cognitivo-conductual.[■]

COMPLICACIONES MÉDICAS DE LOS TRATAMIENTOS PSIQUIÁTRICOS

Las clases de medicamentos utilizados de manera habitual en psiquiatría son los antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina [IRSN], moduladores de serotonina, tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa [IMAO] y antidepresivos atípicos), los antipsicóticos (antipsicóticos de primera generación, también conocidos como neurolepticos, antipsicóticos convencionales o típicos; los antipsicóticos inyectables de acción prolongada y los antipsicóticos de segunda generación, también conocidos como antipsicóticos atípicos [p. ej., clozapina]), y ansiolíticos (ISRS, IRSN, benzodiacepinas). Los pacientes con manía secundaria al trastorno afectivo bipolar podrían recibir litio, anticonvulsivos (de ordinario, valproato), antipsicóticos y benzodiacepinas. Para cualquier consulta médica en psiquiatría hay que tener un buen conocimiento de las complicaciones graves de estos medicamentos (tabla 406-2).

Síndrome metabólico inducido por antipsicóticos

El síndrome metabólico es más prevalente (intervalo del 29 al 63%) en los pacientes esquizofrénicos y con otros trastornos psiquiátricos tratados con antipsicóticos de segunda generación, sobre todo clozapina, pero también olanzapina, risperidona y quetiapina, que producen un aumento de peso considerable. El mecanismo de aumento de peso se centra en la afinidad del fármaco por el receptor de histamina 1 (H₁), y en los mecanismos neurobiológicos que regulan el apetito y el metabolismo mediante la

TABLA 406-2 COMPLICACIONES MÉDICAS PRINCIPALES DE LOS FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS

CARDIOVASCULARES	
Hipertensión	Inhibidores de la MAO, venlafaxina
Hipotensión ortostática	Tricíclicos, trazodona, antipsicóticos
Miocardopatía	Clozapina
Miocarditis	Clozapina
Tromboembolia venosa	Clozapina, risperidona, fenotiacinas, antipsicóticos
Prolongación del intervalo QT*	Antipsicóticos, tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina
RESPIRATORIAS	
Atragantamiento	Antipsicóticos, tricíclicos
Depresión respiratoria	Benzodiacepinas, barbitúricos, metadona, antidepresivos, antipsicóticos atípicos
Laringoespasmos	Antipsicóticos
GASTROINTESTINALES	
Disfagia	Tricíclicos, antipsicóticos
Insuficiencia hepática	Carbamacepina, ácido valproico, fenotiacinas, mirtazapina, nefazodona, quetiapina, olanzapina, clozapina, inhibidores de la MAO, naltrexona
Obstrucción intestinal	Tricíclicos, antipsicóticos
Pancreatitis	Carbamacepina, ácido valproico, clozapina, olanzapina, risperidona
RIÑÓN Y VÍAS URINARIAS	
Insuficiencia renal	Litio, clozapina
Retención urinaria	Antipsicóticos, tricíclicos
ENDOCRINOLÓGICAS	
Hiperprolactinemia	Antipsicóticos de primera generación, risperidona
Hipotiroidismo	Litio, quetiapina
Secreción inapropiada de ADH	Inhibidores de la recaptación de serotonina, metadona, tricíclicos
Síndrome metabólico	Clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina
HEMATOLÓGICAS	
Leucocitosis	Litio
Neutropenia	Clozapina, olanzapina, risperidona, carbamacepina, valproato, mirtazapina
Trombocitopenia	Carbamacepina, valproato
MUSCULOESQUELÉTICAS	
Rabdomiólisis [†]	Antipsicóticos, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la MAO
DERMATOLÓGICAS	
Síndrome de Stevens-Johnson	Lamotrigina, carbamacepina, barbitúricos
OTRAS	
Crisis epilépticas	Bupropión, inhibidores de la MAO, tricíclicos, fenotiacinas, clozapina
Fiebre [‡]	Antipsicóticos, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la MAO

*Véase también la tabla 406-3.

[†]Incluye los síndromes neuroleptico maligno y serotoninérgico (v. también tablas 406-4 y 406-5).
[‡]ADH, hormona antidiurética; MAO, monoaminoxidasa.

producción y la actividad de serotonina, leptina y factor de necrosis tumoral α . Por tanto, hasta el 40% de los pacientes en tratamiento prolongado con antipsicóticos presentan intolerancia a la glucosa, y alrededor del 10% padecen diabetes.^{3,4} Debido a que la intolerancia a la glucosa que suele aparecer en los pacientes tratados con agentes antipsicóticos se debe a la resistencia a la insulina (cap. 216), el mejor tratamiento consiste en una reducción de peso energética (cap. 207), un aumento de la actividad física (cap. 13) y metformina (cap. 216), o una combinación de estos métodos. Por ejemplo, en ensayos aleatorizados, la metformina (850 mg/12 h) redujo de manera significativa la ganancia de peso e invirtió las anomalías metabólicas asociadas con el inicio de administración de fármacos antipsicóticos de segunda generación,[■] y una sola dosis diaria de 750 mg puede prevenir la ganancia de peso si se comienza a administrar al inicio del tratamiento con olanzapina. Otra opción es cambiar de olanzapina, quetiapina o risperidona a aripiprazol,[■] que es menos probable que cause un aumento de peso. La administración de liraglutida, agonista de los receptores del péptido glucagonoide 1 (comenzando con una dosis de 0,6 mg al día administrada por vía subcutánea y aumentando hasta 1,2 mg al día después de 1 semana y hasta 1,8 mg al día en la tercera semana), a los pacientes con sobrepeso u obesos tratados con olanzapina o clozapina puede fomentar una pérdida de peso, una disminución de la circunferencia de la cintura y de los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, y una mejor tolerancia a la glucosa.[■]

Efectos cardiovasculares adversos de los antipsicóticos

Los pacientes psiquiátricos tienen una mayor tasa de muerte repentina de origen cardíaco, en parte por los efectos cardiovasculares adversos de los antipsicóticos.^{5,6} La miocardiopatía y la miocardiopatía inducidas por antipsicóticos (cap. 54) son más frecuentes en los pacientes tratados con clozapina (0,9%) y flufenacina (0,4%). Por el contrario, el riesgo de estas complicaciones es solo de un 0,1% en los pacientes tratados con haloperidol, tioridacina y risperidona. La explicación fisiopatológica aceptada de la miocarditis es una reacción de hipersensibilidad aguda mediada por inmunoglobulina E, similar a la miocarditis alérgica producida por penicilinas, sulfamidas y metildopa. En un pequeño número de pacientes, una hipótesis alternativa propone que la clozapina induce una miocarditis hipereosinofílica, colitis, hepatitis, pancreatitis, alveolitis y nefritis intersticial. No puede excluirse un efecto cardiotoxicidad directa de los metabolitos de los fármacos. En los pacientes que desarrollan miocarditis, la mortalidad llega al 50% y casi la mitad de las muertes son súbitas e inesperadas. La duración media de exposición a la clozapina antes del diagnóstico o del fallecimiento es de 21 días, y la dosis media es de 50-725 mg/día. Los síntomas más frecuentes son fiebre (48%), disnea (35%), síndrome pseudogripal (30%), dolor torácico (22%) y cansancio (17%). Las pruebas complementarias muestran hipocinesia ventricular izquierda o disminución de la fracción de eyección (48%), o derrame pericárdico (17%) en la ecocardiografía, anomalías inespecíficas de repolarización en el electrocardiograma (35%), eosinofilia periférica (35%), aumento de la creatina cinasa y de los niveles de troponina (22%) y signos radiográficos de insuficiencia cardíaca (13%). El diagnóstico puede confirmarse mediante biopsia endomiocárdica que muestra miocitos desfilcados e infiltrados perivasculares con eosinófilos desgranulados. Entre los supervivientes, los síntomas se resuelven o mejoran sustancialmente con la interrupción de la clozapina y tratamiento con dosis altas de corticoides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día durante 4 días, con descenso paulatino a 0,33 mg/kg/día los siguientes 4 días).

La miocardiopatía dilatada inducida por la clozapina puede deberse a una miocarditis evolucionada o a una lesión crónica mediada por radicales libres, similar a la miocarditis producida por la doxorubicina (cap. 54). Las características demográficas son similares a las de la miocarditis, pero la duración media del tratamiento antes del diagnóstico es mucho más larga (9 meses frente a 3 semanas) y la mortalidad es menor (22 frente a 51%). Los pacientes presentan signos clínicos o ecocardiográficos de disfunción ventricular izquierda sin eosinofilia o evidencia enzimática de necrosis miocárdica.

El tratamiento antipsicótico con las dosis habituales de tioridacina, haloperidol y sertindol puede causar una prolongación significativa del intervalo QTc (cap. 59) que provoque taquiarritmias ventriculares y muerte súbita (cap. 57).⁷ Se han observado anomalías de la repolarización miocárdica durante el tratamiento con la mayoría de fármacos antipsicóticos y tras una sobredosis intencionada o accidental de antidepresivos tricíclicos, litio y metadona (cap. 102). Los antipsicóticos afectan al canal de potasio cardíaco bloqueando el componente activador rápido de la corriente de potasio rectificadora (cap. 55). Este efecto se traduce en un incremento de la duración de la fase 3 del potencial de acción dependiente de la dosis. En comparación con personas no tratadas con fármacos antipsicóticos, el riesgo de muerte súbita es el doble para los pacientes tratados de forma habitual con antipsicóticos convencionales (primera generación) y 2,25 veces mayor si el tratamiento es con antipsicóticos atípicos (segunda generación). Se dispone de antipsicóticos que no prolongan el intervalo QT (p. ej., aripiprazol, paliperidona, lurasidona).

A todos los pacientes que vayan a iniciar un tratamiento con fármacos antipsicóticos se les debe preguntar por la existencia de antecedentes personales de síncope y antecedentes familiares de síndrome del QT largo o muerte súbita a una edad temprana. Se debe realizar un electrocardiograma basal y una determinación de electrolitos plasmáticos antes de comenzar la terapia con fármacos antipsicóticos, antidepresivos

tricíclicos y metadona. Se deben repetir los electrocardiogramas después de cada aumento de medicación en pacientes ancianos, aquellos con cardiopatía conocida y en los que vayan a comenzar a tomar otros fármacos que producen una prolongación del QTc o hipopotasemia (tabla 406-3; cap. 59). Un intervalo QTc de 500 ms o mayor requiere interrumpir todos los fármacos que afectan a la repolarización de la membrana. Los intervalos QTc mayores de 450 ms en hombres y 470 ms en mujeres, la dispersión del QTc (diferencia entre el QTc más largo y el más corto en un electrocardiograma de 12 derivaciones) mayor de 100 ms y un aumento de la duración del QTc mayor de 60 ms en comparación con la medida basal deberían hacer que se reevalúen los riesgos y beneficios asociados con los fármacos implicados.

Atragantamiento y distonía laríngea

Las muertes debidas a asfixia por atragantamiento presentan una tasa del 0,8 por 1.000 pacientes psiquiátricos cada año, cifra más de 100 veces mayor que la de la población general.⁸ Además, la videoradioscopia muestra una aspiración silente en el 38% de los pacientes psiquiátricos que sobreviven a un incidente por atragantamiento. La mitad de los pacientes psiquiátricos con disfagia presenta un síndrome de alimentación rápida que se asocia a inquietud, habilidad escasa para masticar, acumulación de comida en las mejillas y déficit de atención que caracterizan los trastornos psicóticos y el retraso mental. La disfagia bradicinética, que se observa en el 25% de los pacientes psiquiátricos con episodios de atragantamiento, se debe a los efectos antidopaminérgicos y anticolinérgicos de la medicación psicotrópica. Este problema, que se caracteriza por un menor rango de movilidad lingual, aumento del tiempo de tránsito oral, disminución del peristaltismo faríngeo y retraso del inicio del reflejo deglutorio se observa en pacientes con características neurológicas de parkinsonismo inducido por fármacos (cap. 381). La disfagia discinética (7% de los casos de atragantamiento), que suele aparecer en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos a largo plazo, forma parte del espectro clínico de la discinesia tardía (cap. 382). La exploración muestra contracciones involuntarias de la lengua y de la musculatura perioral, torpeza de los movimientos voluntarios de la lengua y propulsión del bolo discontinua en la fase oral. En los demás pacientes, la disfagia se debe a enfermedad cerebrovascular (11%) o a enfermedad faríngea o esofágica (7%). La distonía laríngea, que es una complicación potencialmente mortal de la terapia con fármacos antipsicóticos (sobre todo con haloperidol y fenotiacinas), se debe a una contracción aguda espasmódica de los músculos aductores laríngeos. Los síntomas consisten en insuficiencia respiratoria, disfonía y estridor. El broncoespasmo inducido por neurolepticos puede preceder a la aparición del estridor. Los pacientes suelen referir una angustia subjetiva extrema y se agarran la cara anterior del cuello. La mayoría de los pacientes también presentan otras distonías de la cabeza y el cuello, como tortícolis, retrocolis, trismo, protrusión de la lengua y desviación de los ojos (hacia arriba, abajo o a los lados). En general, los síntomas y signos se desarrollan la primera semana después de iniciar o aumentar rápidamente la dosis de los neurolepticos. Una reducción de la dosis de la medicación anticolinérgica o antiparkinsoniana empleada para prevenir o tratar los síntomas extrapiramidales también puede precipitar la distonía laríngea. La sialorrea nocturna, un efecto adverso frecuente de la clozapina y un factor de riesgo para la neumonía por aspiración, responde al tratamiento anticolinérgico con glicopirrolato, en dosis diarias de 2 mg por vía oral. Para la discinesia tardía inducida por medicamentos, la deutetrabenacina (12-48 mg/día) y la valbenacina (12,5-100 mg/día) representan tratamientos eficaces.⁹

Neutropenia y agranulocitosis inducidas por fármacos

Se ha observado neutropenia inducida por fármacos con recuentos absolutos de neutrófilos menores de 1.500/μl durante el tratamiento con la mayoría de antipsicóticos de segunda generación (clozapina, olanzapina, risperidona, y quetiapina) y con los estabilizantes del estado de ánimo (carbameceptina, ácido valproico y lamotrigina) así como con algunos fármacos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos y mirtazapina). La neutropenia inducida por la clozapina se produce en el 4-5% de los pacientes en un plazo de 6 meses después de comenzar el tratamiento y progresa hacia una agranulocitosis en el 10% o más de los pacientes neutropénicos si se continúa el fármaco. *In vitro*, la toxicidad de la clozapina requiere peróxido y peroxidasa, y el defecto de la oxidación se relaciona con anomalías del gen NQO2 (quinona oxidoreductasa), implicado en la desintoxicación de fármacos. El tratamiento con clozapina solo debe iniciarse si el recuento basal absoluto de neutrófilos es mayor de 1.500/μl. Debe evitarse el uso simultáneo de carbameceptina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, sulfamidas, propiltiouracilo y mirtazapina, porque pueden producir neutropenia y aumentar el riesgo de agranulocitosis. Debe suspenderse la clozapina y se debe evaluar de inmediato al paciente en busca de fiebre, ulceraciones orales y síntomas o signos de infección. Se debe realizar un hemograma completo una vez a la semana en las primeras 26 semanas y cada 2 semanas a partir de entonces, interrumpir la clozapina y reevaluar todos los tratamientos si el recuento de neutrófilos absoluto cae por debajo de 1.500/μl. La agranulocitosis relacionada con la clozapina se ha tratado con éxito mediante factores estimulantes de colonias (factor estimulante de colonias de granulocitos o de granulocitos-macrófagos). La neutropenia también se ha asociado con la olanzapina, la risperidona y la quetiapina en pacientes que nunca han recibido clozapina. Un tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo anticonvulsivos, sobre

TABLA 406-3 FÁRMACOS PSIQUIÁTRICOS ASOCIADOS CON UNA PROLONGACIÓN DEL QT

RIESGO MÁXIMO

Amisulprida
Ciprasidona
Iloperidona

RIESGO INTERMEDIO

Risperidona
Olanzapina
Quetiapina
Haloperidol

NINGÚN RIESGO

Paliperidona
Aripiprazol
Lurasidona

Adaptado de Lahijani SC, Harris KA. Medical complications of psychiatric treatment: an update. *Crit Care Clin.* 2017;33:713-734.

TABLA 406-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

Infección del sistema nervioso central
Infección en pacientes con parkinsonismo inducido por fármacos
Sobredosis de fármacos (psicoestimulantes, antidepresivos, litio, anticolinérgicos)
Abstinencia de alcohol o drogas (benzodiazepinas, barbitúricos, fármacos antiparkinsonianos)
Efectos secundarios de los fármacos no psicotrópicos que agotan la dopamina (reserpina, metoclopramida, proclorperacina, prometacina)
Rebote colinérgico
Síndrome serotoninérgico
Tirotoxicosis
Hipertermia maligna

todo la carbamacepina, se asocia a neutropenia y trombopenia dependientes de la dosis en alrededor del 10% de los pacientes en los primeros 6 meses de tratamiento y debe monitorizarse mediante un hemograma completo dos veces al mes durante este período.

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno (cap. 105), que se produce en alrededor del 0,2% de los pacientes que reciben neurolépticos, debe formar parte del diagnóstico diferencial de la fiebre y rhabdomiólisis (tabla 406-4). Este trastorno es raro y es menos probable que los nuevos antipsicóticos atípicos, como el aripiprazol, causen el síndrome. Los nuevos antipsicóticos atípicos (p. ej., aripiprazol, risperidona y quetiapina) se asocian a una incidencia menor del síndrome neuroléptico maligno, presentaciones clínicas más leves y menos resultados de muerte que los antipsicóticos de primera generación. Los principales criterios diagnósticos son la fiebre (superior a 40 °C en el 40% de los pacientes) y rigidez muscular difusa (desde hipertonia leve hasta rigidez grave «en tubería de plomo»). Además, son necesarios dos o más de los siguientes criterios para un diagnóstico definitivo: 1) inestabilidad autónoma (taquicardia, presión arterial elevada o inestable, hipotensión postural, diaforesis, sialorrea e incontinencia urinaria); 2) cambios del nivel de conciencia (desde confusión hasta mutismo o coma); 3) leucocitosis (superior a 20.000/ml), y 4) aumento de creatina cinasa (superior a 100.000 UI/l).¹⁰ Otras manifestaciones clínicas son bradicinesia, corea, distonías, disfagia, disartria o afonía, crisis comiciales y temblor. La gravedad de la rhabdomiólisis se correlaciona con el nivel de creatina cinasa y con la presencia de mioglobinemia, mioglobinuria, acidosis metabólica y azoemia. El electroencefalograma muestra un enlentecimiento inespecífico en algo más de la mitad de los pacientes.

El intervalo de tiempo entre el inicio de la administración del fármaco y la aparición del síndrome neuroléptico maligno suele ser corto. Un 30% de los casos se desarrollan en 48 h y un 96% en el primer mes de tratamiento. El síndrome neuroléptico maligno asociado a la clozapina parece ser una excepción, pues aparece después de un promedio de 50 días. En ocasiones, el síndrome neuroléptico se confunde con una catatonía grave (cap. 369), pero los signos de catatonía en el síndrome neuroléptico maligno suelen limitarse al mutismo y la acinesia. Además, la hipertermia, la rigidez, el temblor y la rhabdomiólisis no se observan en los pacientes con catatonía. No obstante, es necesaria una vigilancia médica estricta de los pacientes con catatonía grave, porque tienen un riesgo elevado (22%) de síndrome neuroléptico maligno.

El síndrome neuroléptico maligno presenta una mortalidad del 10-20%¹¹ si no se trata, debido a insuficiencia renal aguda, neumonía por aspiración, síndrome de dificultad respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada y degeneración neuronal cerebelosa. La mayoría de las muertes son evitables si se establece un diagnóstico precoz, se interrumpe el agente neuroléptico de inmediato, y si el paciente se traslada enseguida a una unidad de cuidados intensivos para recibir tratamiento de soporte y específico.¹² En los casos leves o moderados deben utilizarse benzodiazepinas (p. ej., loracepam, 1 a 2 mg por vía oral o intramuscular cada 4-6 h) para aliviar los síntomas. La bromocriptina (comenzando con 2,5 mg por vía oral o por sonda nasogástrica 2-3 veces al día, y aumentando la dosis en 2,5 mg diarios hasta un máximo de 45 mg al día; está contraindicada en pacientes con hipertensión no controlada) o la amantadina (100 mg 2 veces al día) se utilizarán en casos moderadamente graves y se continuarán hasta que la rigidez muscular y las anomalías metabólicas hayan mejorado de manera considerable. El dantroleno, un relajante del músculo esquelético, debería añadirse a la bromocriptina o a la amantadina en pacientes con características hipermetabólicas fulminantes y en los que presenten rigidez muscular persistente a pesar del tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico (cap. 404) es una reacción adversa a un fármaco producida sobre todo por un agonismo serotoninérgico excesivo del sistema nervioso central y de los receptores serotoninérgicos periféricos causado por determinados fármacos

TABLA 406-5 CLASES DE FÁRMACOS QUE PRODUCEN SÍNDROME SEROTONINÉRGICO EN LOS PACIENTES PSIQUIÁTRICOS

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina
Inhibidores de la monoaminoxidasa
Antipsicóticos atípicos
Antidepresivos heterocíclicos
Trazodona
Inhibidores de la recaptación dual
Psicoestimulantes
Buspirona
Estabilizantes del estado de ánimo
Analgésicos
Antieméticos
Antitusígenos
Suplementos dietéticos

(tabla 406-5). En los estudios de vigilancia poscomercialización de los antidepresivos más recientes, el síndrome presenta una incidencia de 4 casos por cada 10.000 pacientes-mes en pacientes que empiezan un tratamiento con nefazodona, fármaco que inhibe la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina y que también actúa como antagonista del receptor 5-hidroxitriptamina de tipo 2 (5-HT₂). El síndrome también aparece en el 15% de los pacientes con sobredosis voluntaria de ISRS. El síndrome serotoninérgico está causado por sobreestimulación de los receptores 5-HT_{1A} y posiblemente también de los receptores 5-HT₂ debido a un exceso de precursores o agonistas serotoninérgicos, aumento de la liberación de serotonina, disminución de la recaptación de serotonina y reducción del metabolismo de la serotonina. Se han descrito casos graves del síndrome con más frecuencia en los pacientes tratados con IMAO que tomaron dextrometorfano sin receta o metilendioximetanfetamina ilegal (éxtasis) o que comenzaron un tratamiento con inhibidores de la recaptación de la serotonina, meperidina o antipsicóticos atípicos como el aripiprazol.

Este síndrome es potencialmente mortal y se caracteriza por cambios del nivel de conciencia (desde agitación hasta confusión y coma), inestabilidad autónoma (taquicardia, presión arterial alta o inestable, diaforesis y diarrea), anomalías neuromusculares (mioclonía, midriasis, clono ocular, rigidez, hiperreflexia, temblores y escalofríos) e hipertermia. Los síntomas se producen en las primeras 24 h y a veces minutos después del uso inicial de la medicación, un cambio en la dosis, la adición de un nuevo fármaco, o un intento de sobredosis. La muerte puede sobrevenir debido a rhabdomiólisis con insuficiencia renal, hiperpotasemia, coagulación intravascular diseminada y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. El diagnóstico diferencial incluye el síndrome neuroléptico maligno, la meningitis o encefalitis viral o bacteriana, el golpe de calor (cap. 101), el síndrome tóxico anticolinérgico (cap. 102) y la abstinencia de drogas (cap. 31) o alcohólica (cap. 30).

El tratamiento general consiste en la suspensión inmediata de los fármacos serotoninérgicos, terapia de soporte integral y benzodiazepinas para el control de la agitación y la mioclonía. La terapia específica se basa en el uso de ciproheptadina (un antagonista del receptor H₁ con propiedades antiserotoninérgicas y anticolinérgicas) y clorpromacina (un antagonista de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₂).

Hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos

La hiperprolactinemia inducida por fármacos se produce por antipsicóticos de primera generación y risperidona, pero es infrecuente con otros antipsicóticos atípicos como el aripiprazol, la olanzapina y la ciprasidona. En los pacientes tratados con fármacos antipsicóticos que aumentan la prolactina, los niveles hormonales superan el límite superior de referencia en el 60% de las mujeres y en el 40% de los hombres. La hiperprolactinemia sintomática (cap. 209) se produce en alrededor del 33% de estos pacientes y suele asociarse con un aumento 10 veces por encima de los niveles basales. El exceso de prolactina provoca disfunción de los tejidos diana (galactorrea, oligomenorrea y amenorrea, infertilidad, disfunción sexual y ginecomastia), así como un incremento del riesgo de padecer cáncer de mama, osteoporosis y enfermedad cardiovascular.

Polidipsia psicógena e hiponatremia inducida por fármacos

La hiponatremia es un motivo habitual de remisión de las unidades de hospitalización de psiquiatría. La ingesta de agua por encima de 3 a 4 l/día y la secreción inapropiada de hormona antidiurética (ADH) relacionada con la medicación son las causas más comunes de hiponatremia en los pacientes psiquiátricos ingresados. Los pacientes con polidipsia psicógena suelen presentar una hipoosmolalidad plasmática y una dilución urinaria máxima (osmolalidad urinaria inferior a 100 mOsm/l). En las instituciones psiquiátricas, la incidencia de polidipsia es del 20% y la de intoxicación por agua del 5%. La incontinencia urinaria y la enuresis nocturna pueden formar parte de las

manifestaciones clínicas. El mecanismo del aumento de la sed no se conoce en detalle, pero puede implicar la supresión incompleta de la ADH por el hipotálamo, así como la respuesta a la sequedad de boca producida por el efecto anticolinérgico de muchos fármacos psicotrónicos. Las medidas estrictas para restringir la ingesta de líquidos suelen resultar eficaces, pero difíciles de aplicar en los pacientes con psicosis grave. En los pacientes esquizofrénicos con intoxicación hídrica rebelde, se ha observado una respuesta favorable tras el cambio del régimen antipsicótico a clozapina (con ajuste cuidadoso de las dosis hasta 600 mg/día y manteniéndola hasta 6 meses). El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) inducida por fármacos se relaciona sobre todo con los ISRS y varios experimentos con animales han sugerido que el exceso de serotonina estimula la liberación de ADH, lo que provoca hiponatremia, siempre que el consumo de agua sea suficiente. Otros medicamentos de uso común por los pacientes psiquiátricos que pueden producir SIADH son los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (p. ej., venlafaxina y duloxetina), los antipsicóticos de segunda generación con propiedades serotoninérgicas (en particular, aripiprazol, olanzapina y risperidona) y los estabilizadores del estado de ánimo (p. ej., carbamacepina/oxcarbacepina, valproato y lamotrigina). Los pacientes ancianos, los que presentan un menor índice de masa corporal o niveles basales de sodio plasmático menores de 138 mEq/l tienen un riesgo más elevado. Se pueden seguir administrando los ISRS con una monitorización cuidadosa mientras que se restringen los líquidos de forma supervisada. En los pacientes que no toleran la restricción de líquidos o que presentan hiponatremia sintomática con niveles de sodio menores de 125 mEq/l, el uso de tolvaptán, un antagonista del receptor de vasopresina V_2 , es eficaz (cap. 108).

Reexposición tras los efectos adversos de la clozapina que ponen la vida en peligro

La clozapina se prescribe mucho para tratar la esquizofrenia refractaria, pero su uso se encuentra limitado por sus múltiples efectos adversos potencialmente mortales.

La reexposición tras estas complicaciones es segura y satisfactoria en el 60% de los pacientes, pero no suele serlo en quienes experimentan agranulocitosis, pancreatitis o insuficiencia renal tras la exposición inicial.¹⁴

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Fallon BA, Ahern DK, Pavlicova M, et al. A randomized controlled trial of medication and cognitive-behavioral therapy for hypochondriasis. *Am J Psychiatry*. 2017;174:756-764.
- A2. Chen CH, Huang MC, Kao CF, et al. Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:e424-e430.
- A3. Stroup TS, Byerly MJ, Nasrallah HA, et al. Effects of switching from olanzapine, quetiapine, and risperidone to aripiprazole on 10-year coronary heart disease risk and metabolic syndrome status: results from a randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2013;146:190-195.
- A4. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, et al. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:719-728.
- A5. Man WH, Colen-de Koning JC, Schulte PF, et al. The effect of glycopyrrolate on nocturnal sialorrhea in patients using clozapine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37:155-161.
- A6. Solmi M, Pigato G, Kane JM, et al. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1215-1238.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en *Expert Consult* (<https://expertconsult.inkling.com>).

ABORDAJE DE LAS ENFERMEDADES DE LA PIEL

CHRISTINE J. KO

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La exploración minuciosa de la piel consiste en «saber cómo debe verse» (*sape vedere*) la piel. Aunque muchos médicos no dermatólogos se limitan a distinguir un tumor de un proceso no neoplásico, conviene que todos los clínicos reconozcan las enfermedades cutáneas frecuentes, así como las que revisten importancia o ponen la vida en peligro.¹

La American Cancer Society y la American Academy of Dermatology abogan por el cribado sistemático anual del cáncer de piel en adultos, pero la U. S. Preventive Services Task Force no lo hace,^{2,3} ni siquiera en las personas de alto riesgo. La exploración de las anomalías identificadas por el paciente y el cribado de personas con lunares atípicos o más de 50 lunares parecen un término medio razonable.⁴ Con independencia de la frecuencia de la exploración sistemática de la piel de todo el cuerpo, todos los clínicos deben reconocer las lesiones preocupantes de la piel, incluidas las lesiones marrones, negras, azules y rojas de carácter asimétrico e irregular, las lesiones que tienen un aspecto diferente a otras en un paciente determinado y las nuevas lesiones que no se curan en un plazo de 3 a 4 semanas (cap. 193).

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL

La comprensión básica de la estructura y la función de la piel proporciona un marco para organizar las enfermedades de la piel. Las funciones de la piel comprenden la protección física y mecánica, la termorregulación, la vigilancia inmunológica y la sensibilidad. Para lograr estos objetivos, la piel se compone de epidermis, dermis y tejido subcutáneo. La epidermis es compleja y consta, sobre todo, de queratinocitos en capas diferenciadas (e-fig. 407-1). Además de la epidermis, las células epiteliales forman estructuras importantes, como los folículos pilosos, las glándulas eccrinas, las glándulas apocrinas, las uñas y el pelo. Otros tipos de células que residen en la piel son los melanocitos, las células de Merkel y las células inmunitarias. Los melanocitos resultan esenciales en la protección frente al daño de la luz ultravioleta. Las células de Langerhans son células inmunitarias residentes que presentan antígenos a las células inmunitarias circulantes, que entran y salen de la piel de forma más efímera. Dentro de la dermis, el fibroblasto es una célula importante responsable de la formación de colágeno, la proteína estructural clave. Los vasos y nervios del interior de la dermis son importantes para un flujo sanguíneo y una sensibilidad apropiados.

ABORDAJE DE LOS PROBLEMAS DE LA PIEL

Cualquier problema nuevo de la piel debe ser catalogado como tumor o como proceso no neoplásico (erupción).⁵ Esta distinción suele resultar sencilla, ya que los tumores son solitarios y las erupciones resultan más difusas y se acompañan de múltiples lesiones, pero hay muchas excepciones. Por ejemplo, la tiña corporal puede presentarse como una placa solitaria, descamativa y rosada, al igual que el carcinoma superficial de células basales o el carcinoma epidermoide *in situ* (e-fig. 407-2). El linfoma cutáneo de células T se presenta a veces como múltiples manchas y placas rosadas asintomáticas, y se puede confundir fácilmente con una erupción benigna (e-fig. 407-3). El conocimiento de estas dificultades ayuda a evitarlas y, en función de la indicación clínica, se establecerá un umbral bajo para la biopsia.

EXPLORACIÓN DE LA PIEL

Una lista de comprobación (tabla 407-1) orienta la exploración de la piel, que se facilita con una iluminación óptima, incluida la lateral. El aumento ayuda y se puede usar una simple lupa. Las lupas polarizadas (dermatoscopios) ayudan a veces a los médicos con formación y experiencia suficientes.

Paciente

Se deben observar las características generales y las más específicas del paciente. La edad, el sexo y el tipo de piel orientan el diagnóstico diferencial. El tipo de piel se puede clasificar (e-tabla 407-1), y se anotará también el color del cabello y de los ojos. El cabello rojo se asocia a mutaciones del receptor de la melanocortina 1 y a un mayor riesgo (aproximadamente doble) de melanoma (cap. 193). Las marcas ocupacionales (p. ej., quemaduras lineales en los brazos de un panadero) dan a veces una idea de enfermedades relacionadas con el trabajo o las aficiones.

Distribución

La distribución corporal de las lesiones y la capa de piel (epidermis, dermis, subcutánea) afectada facilitan el diagnóstico diferencial (e-fig. 407-4; tabla 407-2). Por

ejemplo, la afectación de gran parte de la cara, los brazos y el escote (sin daño de la piel situada debajo de la nariz, la mitad del mentón, los pliegues del cuerpo y las zonas cubiertas por la ropa) apunta a enfermedades exacerbadas por el sol, como el lupus eritematoso (cap. 250), o a una reacción farmacológica fotoinducida (cap. 26). La distribución dermatomérica unilateral y lineal de las vesículas es altamente sospechosa de herpes zóster (cap. 351). Es muy poco probable que el enrojecimiento e hinchazón bilateral de las piernas se deba a una celulitis (cap. 412), que suele ser unilateral (fig. 407-1).

Palpación

La palpación de las lesiones permite discernir la profundidad de la afectación: superficial (epidérmica), algo más profunda (dérmica) o incluso muy profunda (subcutánea) (tabla 407-3). También se puede palpar la fibrosis, el calor, la rugosidad, las fositas y la dureza. Los procesos epidérmicos pueden asociarse a escamas. Los trastornos dérmicos muestran a veces una superficie de aspecto normal (indicio de que el proceso no es epidérmico) o también cambios epidérmicos superpuestos. Del mismo modo, los trastornos subcutáneos pueden afectar únicamente al tejido subcutáneo (p. ej., el eritema nudoso [cap. 411], que es la paniculitis más común y que por lo general solo daña el tejido adiposo) o también a la epidermis y/o la dermis (p. ej., el lupus profundo, en el que las alteraciones epidérmicas y dérmicas se parecen al lupus eritematoso discoide [cap. 250], con necrosis e inflamación linfocítica en la grasa).

Morfología

La dermatología tiene su propio léxico y los términos básicos son los morfológicos (tabla 407-4 y v. tabla 407-1). Las descripciones más importantes abarcan mácula, mancha, pápula, placa, nódulo, tumor, vesícula, ampolla y pústula. Si el clínico no está seguro, el lenguaje descriptivo (p. ej., «bulto duro y elevado de unos 0,4 cm de diámetro» en lugar de «pápula dura») también resulta eficaz para la comunicación entre los especialistas.

La púrpura (fig. 407-2), causada por la extravasación de eritrocitos en la piel, da como resultado un color rojizo a morado oscuro o negro. Las lesiones purpúricas pequeñas y puntiagudas se denominan petequias. Las zonas mayores de púrpura se denominan equimosis. Cuando la púrpura es palpable, hace pensar en una vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños (cap. 410). La vasculitis sistémica de vasos más grandes (cap. 254), así como la oclusión de vasos más pequeños, puede producir púrpura retiforme, signo de un trastorno que pone en peligro la vida. Los bordes de la púrpura retiforme forman anillos o redes incompletos, con un contorno cóncavo en lugar del más liso, convexo, festoneado y redondeado de la púrpura palpable.

Configuración

La disposición o configuración –lineal, en diana, anular/serpiginosa, exógena, en red pequeña o grande– de las lesiones primarias es una manifestación diagnóstica cardinal, al igual que su topografía –plana, abovedada y lisa, filiforme, pedunculada, verrugosa o umbilical– (tabla 407-5). Cada uno de estos patrones aporta indicios diagnósticos.

Color

El color es una guía importante para el diagnóstico diferencial y a veces resulta diagnóstico (tabla 407-6). Conviene recordar que el color de la piel del fondo influye de manera sustancial en la apariencia del color dentro de una lesión. Por ejemplo, la inflamación, que suele impartir un color entre rosado y rojo a la piel, se enmascara en los tipos de piel más oscuros, en comparación con los más claros (e-fig. 407-5). La piel clara corre más riesgo de cáncer de piel.

Alteraciones secundarias

La piel normal no produce escamas visibles. La presencia de escamas indica que el estrato córneo tiene alguna anomalía; los diferentes tipos de escamas dan pistas para el diagnóstico correcto (e-tabla 407-2). La escama es un componente importante de afecciones como la psoriasis, la tiña y la pitiriasis rosada (cap. 409). Otras características secundarias son la formación de costras, las fisuras, la erosión, la ulceración, la excoriación, la atrofia y la liquenificación (e-tabla 407-3). En ciertas enfermedades cabe esperar manifestaciones secundarias, por ejemplo, la liquenificación de la dermatitis atópica (cap. 409) y la atrofia del liquen escleroso (cap. 411).

HISTORIA CLÍNICA

Como el diagnóstico dermatológico adopta, en su mayor parte, un carácter visual, la exploración de la piel precede a menudo a la toma de la historia; las dos se podrían realizar de forma simultánea. Entre los factores importantes (tabla 407-7) que deben tenerse en cuenta figuran el inicio/duración del problema, los síntomas sistémicos y los síntomas de las lesiones, incluido el prurito y/o el dolor. Los antecedentes personales, la lista de medicamentos y compuestos de contacto, sobre todo si son recientes o nuevos, revisten importancia, al igual que el interrogatorio por órganos y aparatos (cap. 6).

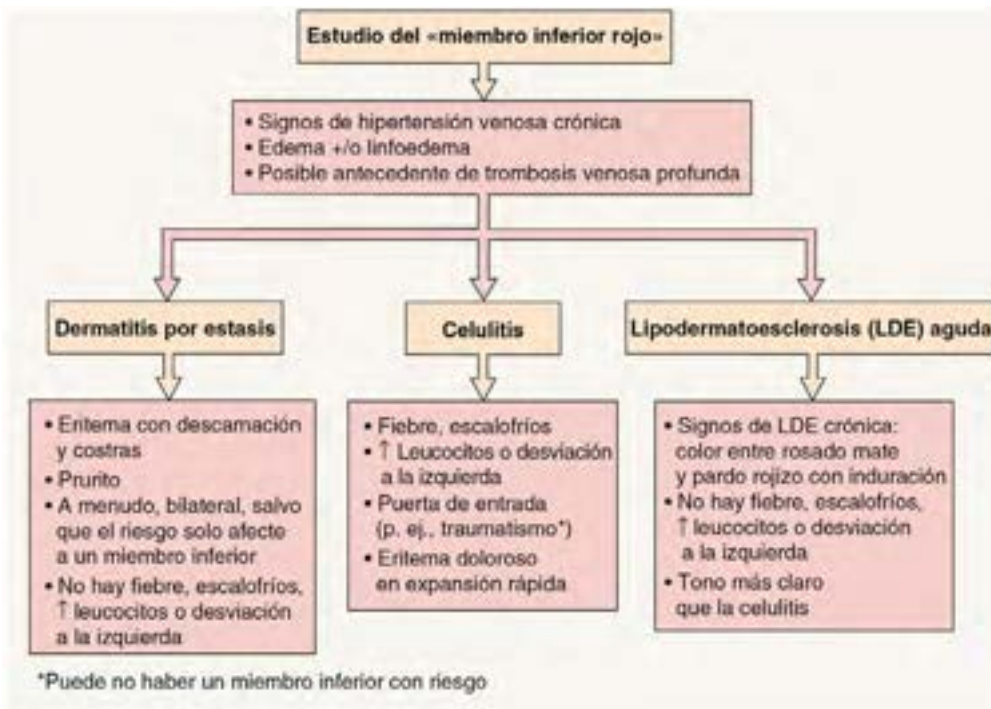


FIGURA 407-1. Abordaje de la «pierna roja». Leucos, leucocitos. (Tomado de Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

TABLA 407-1 LISTA DE COMPROBACIÓN

¿QUIÉN?	¿DÓNDE?	¿QUÉ?	¿CUÁNDO?
El paciente <ul style="list-style-type: none"> Aspecto general Edad, grado de daño solar Género Tipo de piel, color de pelo/ojos Marcas ocupacionales 	Distribución general y local Profundidad afectada (se puede recurrir a la palpación) <ul style="list-style-type: none"> Epidérmica Dérmica Subcutánea 	Morfología de la lesión primaria <ul style="list-style-type: none"> Mácula (plana, < 1 cm) Mancha (plana, > 1 cm) Pápula (elevada, < 1 cm) Placa (elevada, > 1 cm) Nódulo (más profundo que la pápula, < 1 cm) Tumor (más profundo que la pápula, > 1 cm) Vesícula (llena de líquido, < 1 cm) Ampolla (llena de fluido, > 1 cm) Pústula (llena de pus, < 1 cm) Configuración/patrón Color Alteraciones secundarias	Duración <ul style="list-style-type: none"> Aguda Crónica Fijo o transitorio

La lista de comprobación orienta la exploración general de la piel (v. texto).

TABLA 407-2 LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES CUTÁNEAS COMO INDICIO DIAGNÓSTICO

LOCALIZACIÓN	POSIBLES DIAGNÓSTICOS	
Unilateral	Herpes zóster Herpes simple Trombosis venosa profunda	Dermatitis de contacto de zonas expuestas Celulitis Fascitis necrosante Neoplasias malignas solitarias de la piel
Bilateral, extendido	Proceso de propagación hematógena Erupción medicamentosa grave Infección viral, bacteriana o fúngica diseminada Vasculitis Enfermedad autoinmunitaria	Psoriasis Linfoma cutáneo de células T Sarna Urticaria Dermatitis atópica (eccema) Erupciones por otros medicamentos
Bilateral, zonas limitadas	Dermatitis por estasis Dermatitis de contacto irritante	Vasculitis Eritema multiforme Lipodermatoesclerosis

La confianza en un diagnóstico aumenta cuando la historia y los signos cutáneos apuntan de manera coherente a una única entidad diagnóstica. Por ejemplo, la dermatitis alérgica de contacto (cap. 409) parece un diagnóstico muy probable ante una nueva erupción eccematosa y excoriada en los márgenes del cuero cabelludo que se extiende ligeramente sobre la frente, sobre todo si se asocia a prurito y un cambio reciente de peluquero y el uso de un nuevo tinte para el cabello. El diagnóstico diferencial abarca la dermatitis seborreica (cap. 409), que suele afectar al cuero cabelludo, aunque con menos frecuencia a la frente, y también suele resultar pruriginosa. En este ejemplo concreto, la prueba del parche (en la que se colocan parches con alérgenos específicos en la espalda del paciente durante 24-48 h antes de retirarlos) y la respuesta a la evitación del tinte capilar ayudarían a diferenciar los dos trastornos.

URGENCIAS POTENCIALMENTE MORTALES

La presencia de fiebre aguda y erupción obliga a descartar enfermedades potencialmente mortales (tabla 407-8; figs. 407-3 a 407-8). La fascitis necrosante (cap. 280) también puede poner la vida en peligro y limitarse engañosamente a una extremidad. La púrpura retiforme generalizada, incluso en los lugares situados por encima de la cintura, en un paciente postrado obliga a considerar una coagulación intravascular diseminada (fig. 407-9; cap. 166), que se observa en las infecciones sistémicas graves, como la meningococemia (cap. 282). La distribución generalizada en un paciente con mal estado contrasta claramente con la púrpura localizada, que es menos preocupante y apunta a trastornos de la coagulación, incluidas reacciones a la warfarina o la heparina, o una

TABLA 407-3 DIAGNÓSTICOS REPRESENTATIVOS BASADOS EN LA PROFUNDIDAD DE LA LESIÓN EN LA PIEL

PROFUNDIDAD	CARACTERÍSTICAS	TRASTORNOS	EJEMPLO CLÍNICO	
Epidérmica	Márgenes nítidos, incluso afilados Descamación Engrosamiento epidérmico Ausencia de induración Puede haber asimismo un eritema leve (cierta afectación dérmica)	Queratosis seborreica Verrugas Carcinoma epidermoide <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) Ictiosis Impétigo ampolloso Carcinoma basocelular superficial Acanthis nigricans	Pitiriasis rosada Tiña versicolor Tiña corporal Queratosis actínica	
Epidérmica y dérmica La mayoría de las enfermedades de la piel tendrán algún grado de afectación dérmica y epidérmica	Márgenes moderadamente bien definidos Puede haber descamación Inflamación (eritema) Habitualmente, lesiones palpables (elevadas)	Liquen plano Lupus eritematoso sistémico Lupus cutáneo crónico (discoide) Dermatitis numular (discoide) Micosis fungoide Pioderma gangrenoso	Dermatitis atópica Sífilis secundaria Carcinoma basocelular nodular Carcinoma epidermoide Melanoma Mayoría de las enfermedades vesiculoampollosas (VHS, autoinmunitarias)	
Dérmicas Las enfermedades que solo afectan a la piel suelen consistir en infiltrados de células inflamatorias o malignas que no influyen en la función epidérmica	Márgenes moderadamente definidos Ninguna descamación Superficie lisa Ninguna úlcera Inflamación variable Habitualmente, palpable	Urticaria Sarcoidosis Granuloma anular Lepra Necrobiosis lipídica Morfea Esclerodermia	Metástasis cutáneas Mayoría de quistes Nevos melanocíticos dérmicos Mixedema pretibial Otros linfomas cutáneos	
Tejido adiposo subcutáneo	Márgenes redondeados y/o mal definidos Inflamación variable Piel lisa sobrepuesta	Lipoma Eritema nudoso Paniculitis de cualquier etiología Algunos linfomas		

Queratosis seborreica

Liquen plano

Sarcoidosis: colecciones de histiocitos en la dermis superior

Eritema nudoso

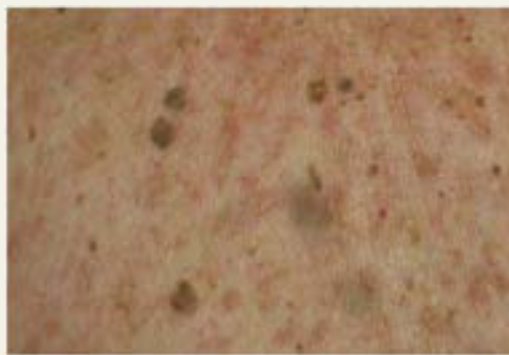
VHS, virus del herpes simple.
Por cortesía de James C. Shaw.

Mácula: plana, no palpable, < 1 cm de diámetro



Lentigos. Máculas de bronceado ligero.

Pápula: Superficial, elevada, palpable, < 1 cm de diámetro



Queratosis seborreica. Pápulas adheridas de color pardo grisáceo

Mancha: máculas grandes de > 1 cm de diámetro



Melasma. Mancha de bronceado ligero en la mejilla

Placa: Elevada, palpable, > 1 cm de diámetro



Psoriasis. Placas bien delimitadas de color rojo rosado con escamas adherentes

Nódulo: más profundo que la pápula, habitualmente < 1 cm de diámetro



Gota. Nódulos rosa amarillentos sobre las articulaciones y a su alrededor

Tumor: nódulo grande de > 1 cm de diámetro



Quiste epidermoide. Tumor localizado en la dermis con un punto superpuesto

Vesícula: < 1 cm llena de líquido, puede umbilicarse o contener pus o sangre



Herpes zóster. Pequeñas vesículas, algunas confluyen, con eritema de fondo. Las vesículas y el eritema son unilaterales y siguen una distribución dermatómica.

Ampolla: > 1 cm, llena de líquido claro, pus o sangre



Penfigoide ampolloso. Ampollas a tensión (y algunas vesículas) sobre un fondo rosa

Pústula: Blanca, lleno de pus, pequeña, elevada, < 1 cm de diámetro



Pustulosis exantemática aguda generalizada (un tipo de reacción medicamentosa). Pequeñas pústulas sobre eritema confluyente

CONFIGURACIÓN/PATRÓN/EJEMPLO

Lineal
Inducido externamente
Dermatomérica
Vascular
Blaschkoide



Dermatitis por hiedra venenosa

Exógena



Dermatitis alérgica de contacto

Red pequeña



Livedo reticular

Diana (tres zonas de color)



Eritema multiforme

Red grande, irregular e incompleta



Livedo racemosa

Anular/serpiginosa



Urticaria

Topografía



Parte superior plana



Abovedada, lisa



Filiforme



Pedunculada



Verrugosa



Umbilicada

Adaptado de Bologna JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. *Dermatology Essentials*. Elsevier; 2014. Fotografías tomadas de Ko CJ. *Dermatology: Visual Recognition*. Elsevier; 2017; Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. London: Saunders; 2012; Yale Dermatology Residents' Collection; y Kalman Watsky, MD, Peter Heald, MD, Christopher Baker, y Robert Kelly.

TABLA 407-6 COLORES CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES DE LA PIEL

COLOR

Negro

Melanina
Eritrocitos (púrpura)
Necrosis (inicialmente puede aparecer gris)
Vasos ocluidos
Inflamación



Púrpura palpable. Vasculitis de vasos pequeños con pápulas que se fusionan en una placa más grande



Melanoma. Pápulas negras de forma irregular

COLOR

Pardo

Melanina
Hemosiderina



Nevo congénito de tamaño intermedio en el brazo

Blanco

Disminución de la melanina
Vasoespasmio
Depósito (p. ej., calcio)
Queratina (p. ej., escamas, quistes)
Esclerosis/cicatriz



Tiña versicolor. La escama blanca y pulverulenta con el raspado suave es característica. Las lesiones son hipopigmentadas: placas finas y pápulas

Azul

Melanina
Vasos



Venas varicosas. Cordones lineales y pápulas azules

Variaciones de rosa

Rosa

Vasodilatación
Inflamación



Urticaria. Pápulas de color rosa claro

Rosa rojizo (piel más clara)

Inflamación
Vasodilatación



Psoriasis. Placa bien delimitada, de color rojo rosado con escamas adherentes

Rojo anaranjado

Inflamación



Pitiriasis *rubra pilaris*. Placas rosa anaranjadas con áreas de piel no afectada en la espalda

Rojo/pardo rosado

Inflamación más densa, a menudo no solo de linfocitos (p. ej., linfocitos y células plasmáticas en la sífilis secundaria, trastornos granulomatosos/histiocíticos)



Sarcoidosis. Nódulos confluentes de color pardo rosado

De amarillo a rosa amarillento

Ciertos tipos de células (p. ej., granulomatosas/histiocíticas)
Queratina (p. ej., quiste)
Lesión sebácea
Tejido conectivo
Lípidos
Depósito (p. ej., urato en la gota, hemosiderina en hematomas)



Necrobiosis lipídica. Placas en la tibia con un tinte débilmente amarillo característico.

Rosa púrpura

Linfocitos densos
Lesiones vasculares



Liquen plano (pápulas pruriginosas poligonales de color púrpura; la muñeca es una localización frecuente)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Fotografías tomadas de Ko CJ. *Dermatology: Visual Recognition*. Elsevier; 2017, Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. London: Saunders; 2012, y la Yale Dermatology Residents' Collection.

TABLA 407-7 INDICIOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA Y DEL ESTADO GENERAL DE SALUD

INDICIOS	POSIBLES DIAGNÓSTICOS	
Prurito (picor)	Dermatitis atópica (eccema) Dermatitis alérgica de contacto Urticaria Sarna	Penfigoide ampoloso Liquen plano Dermatitis herpetiforme Tiña inflamatoria del pie
Ausencia de prurito	Acné vulgar Rosácea Sífilis	Neoplasias malignas de la piel Lupus eritematoso Pénfigo vulgar Eritema multiforme
Dolor	Herpes zóster Necrosis isquémica de cualquier causa Celulitis Forunculosis	Ántrax Piodermia gangrenoso Enfermedad sistémica grave
Medicamentos (sobre todo, nuevos)	Erupciones medicamentosas graves Erupciones medicamentosas fijas Erupciones medicamentosas morbiliformes Inmunodepresión	Lupus cutáneo subagudo Agravamiento de la psoriasis Urticaria Caída del pelo inducida por medicamentos
Caquexia/malnutrición	Dermatosis paraneoplásica Neoplasia maligna de la piel Psoriasis exacerbada por el alcohol	Carencias nutricionales Enfermedad metastásica Trastornos alimentarios causantes de carencias nutricionales
Obesidad o aumento de peso	Dermatosis de la diabetes Enfermedad tiroidea Enfermedad de Cushing Síndrome de ovarios poliquísticos Acné	Hirsutismo Estrías Acantosis nigricans Xantomas eruptivos
Mala higiene	Infecciones bacterianas de la piel Infestaciones	Abuso de sustancias
Enfermedad psiquiátrica	Enfermedad autoinfligida de la piel	Dermatosis inducidas por medicamentos

TABLA 407-8 ABORDAJE DEL ADULTO CON FIEBRE AGUDA Y ERUPCIÓN*

CATEGORÍA	ENFERMEDADES	SIGNOS DE LA EXPLORACIÓN DE LA PIEL
Infeciosa	<p>Infección sistémica potencialmente mortal (viral, bacteriana, fúngica[†], protozoaria[†])</p> <ul style="list-style-type: none"> Herpes zóster diseminado o herpes simple[†] (v. fig. 407-3) Meningococemia (v. fig. 407-4) Síndrome del shock tóxico (v. fig. 407-5) Enfermedad fúngica diseminada[†] Candidiasis (v. fig. 407-6) Histoplasmosis Criptococosis Protozoos[†] Estrongiloidosis <p>Por lo general, no pone en peligro inmediato la vida</p> <ul style="list-style-type: none"> Exantemas virales debidos a enterovirus, VHH-6, adenovirus; VIH, varicela; erupción variceliforme de Kaposi Bacteriana: síndrome de la piel escaldada por estafilococos, sífilis secundaria, eritema migratorio diseminado (enfermedad de Lyme) 	<p>Lesiones múltiples (> 2-3 a centenares), nítidas, dispersas por el cuerpo, compatibles con una propagación hematogena</p> <p>Virus del herpes: la lesión primaria es la vesícula</p> <p>Meningococemia: la púrpura retiforme afecta a múltiples regiones corporales, incluso por encima de la cintura</p> <p>Síndrome del shock tóxico: eritema agudo de palmas/plantas</p> <p>Estrongiloidosis: púrpura periumbilical</p>
Inflamatoria	<p>Potencialmente mortal</p> <ul style="list-style-type: none"> Necrólisis epidérmica tóxica (v. fig. 407-7) <p>Por lo general, no pone en peligro inmediato la vida</p> <ul style="list-style-type: none"> Reacciones medicamentosas (reacciones medicamentosas graves): morbiliforme, reacción similar a la enfermedad del suero, DRESS, AGEP, eritrodermia Eritema multiforme Trastornos cutáneos primarios (p. ej., psoriasis pustulosa) Trastornos reumatológicos (p. ej., LES, vasculitis, enfermedad de Still) Enfermedad de injerto contra huésped 	<p>Eritema confluyente, descamación laminar, necrosis de la piel (zonas grises), ampollas generalizadas, mucositis grave (v. fig. 407-8)</p> <p>DRESS: edema facial</p>
Otra	<p>Potencialmente mortal</p> <ul style="list-style-type: none"> Necrólisis coagulación intravascular diseminada (v. fig. 407-9) <p>Por lo general, no pone en peligro inmediato la vida</p> <ul style="list-style-type: none"> Neoplásica (p. ej., linfoma) Heredado (p. ej., síndromes de fiebre periódica) 	<p>Púrpura retiforme generalizada, incluso por encima de la cintura</p>

*No se observa una localización singular, como en la celulitis o la fascitis necrosante.

[†]Más probable en un paciente inmunodeprimido.

AGEP, pustulosis exantemática generalizada aguda; DRESS, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (también conocida como DIHS, síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos); LES, lupus eritematoso sistémico; VHH, virus del herpes humano; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptado de Bologna JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. *Dermatology Essentials*. Elsevier; 2014.



FIGURA 407-2. La púrpura representa los eritrocitos extravasados hacia la piel. A. Púrpura solar. Los hematomas en la piel expuesta al sol son muy frecuentes en las personas mayores. B. Púrpura palpable, que generalmente se corresponde con una vasculitis leucocitoclástica en la biopsia. C. Púrpura retiforme en calcifilaxia temprana. Nótese el contorno dentado, en forma de red. Este tipo de púrpura suele asociarse a vasculitis sistémica de grandes vasos o a coagulopatía. (B, por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection. C, tomado de Ko CJ. *Dermatology: Visual Recognition*. Elsevier; 2017.)



FIGURA 407-3. Virus de la varicela-zóster diseminado. Pápulas y vesículas individuales y generalizadas, muchas de ellas con hemorragia. Obsérvese la ausencia de coalescencia de las ampollas más grandes.



FIGURA 407-5. Síndrome del shock tóxico. El eritema agudo en la distribución del bañador puede ser un signo temprano del síndrome del shock tóxico. Un eritema similar se produce en el dorso de manos y pies. La descamación de la piel de estas zonas ocurre 1 o 2 semanas después.



FIGURA 407-4. Meningococemia aguda. Púrpura retiforme de contorno irregular y color rojo grisáceo. (Por cortesía de Kalman Watsky, MD. Tomado de Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

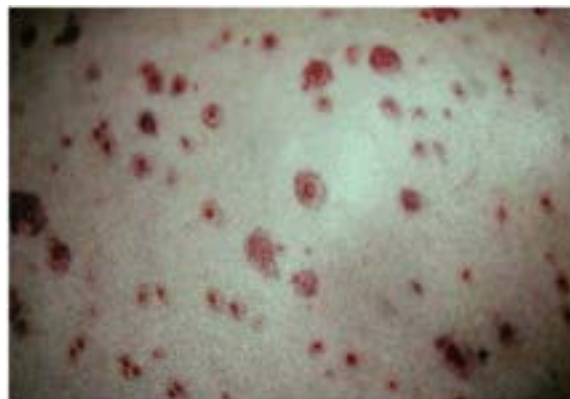


FIGURA 407-6. Candidiasis diseminada. Múltiples lesiones solitarias pequeñas, en su mayoría pápulas, algunas con púrpura circundante, compatibles con una enfermedad de diseminación hematológica.

púrpura palpable por vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños (v. fig. 407-2). El moteado persistente de la piel, sobre todo en los dedos de manos y pies, es un signo de mala circulación en un paciente crítico y se asocia a un aumento de la mortalidad.⁶ El prurito intenso que acompaña a una erupción ampollosa aguda apunta al penfigoide ampollosa o la dermatitis alérgica de contacto (figs. 407-10 y 407-11; cap. 409) en lugar de la necrólisis epidérmica tóxica (cap. 411).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La compresión de la piel con un objeto transparente (diascopia), por ejemplo, un portaobjetos o un tubo de vidrio, ayuda a confirmar el estado de los vasos, que normalmente se blanquean y luego se rellenan. La diascopia del eritema rosa rojizo confirma si el color es inflamatorio: el color rosa rojizo debe desaparecer por completo con la compresión.



FIGURA 407-7. Ampollas (necrólisis epidérmica tóxica). Desprendimiento de grandes láminas de epidermis necrótica (> 30% de la superficie del cuerpo) con extensas zonas de piel desnuda. Siguen viéndose algunas ampollas intactas. (Tomado de Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatolog*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012:328, Fig. 20.10A.)



FIGURA 407-10. Vesículas y ampollas (penfigoide bulloso). Ampollas grandes y más pequeñas y vesículas sobre un fondo de eritema similar a la urticaria.



FIGURA 407-8. Mucositis (síndrome de Stevens-Johnson). Los extensos cambios erosivos en los labios y la mucosa bucal apuntan sin duda a una grave erupción medicamentosa, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.



FIGURA 407-11. Dermatitis alérgica de contacto grave. Ampollas y vesículas sobre un fondo de eritema. Los casos graves como este se confunden con el penfigoide ampolloso, una enfermedad autoinmunitaria.



FIGURA 407-9. Coagulación intravascular diseminada. Púrpura retiforme no inflamatoria (sin eritema subyacente), así como ampollas hemorrágicas en un paciente con coagulación intravascular diseminada (CID). (Por cortesía de Judit Stenn, MD. From Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatolog*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

Este signo contrasta con la púrpura (sangre dentro de la piel), que tiene un color entre rojo profundo, púrpura y negro que no desaparece con la compresión.

La escama siempre se puede raspar con suavidad sobre un portaobjetos de vidrio con una hoja de bisturí o incluso con otro portaobjetos microscópico. Se aplica una solución de hidróxido de potasio (KOH) al 10% sobre la escama, luego se tapan la escama y la solución con un cubreobjetos y el fondo del cubreobjetos se coloca brevemente a la llama (de un encendedor o incluso de una cerilla). El KOH disuelve la queratina y el calor acelera la reacción, lo cual permite que las estructuras no queratinizadas, como las hifas de los hongos, sobresalgan en el examen microscópico (e-fig. 407-6). Si se sospecha sarna (v. fig. 104-2), se pueden raspar suavemente las lesiones de la piel, colocando las escamas y costras en un portaobjetos cubierto con una pequeña cantidad de aceite mineral (e-fig. 407-7).

El diagnóstico rápido del herpes (sin especiación) es factible con el frotis de Tzanck, para lo cual se «destapan» las vesículas raspando con suavidad la base de la lesión. El material recogido se extiende sobre un portaobjetos microscópico y se calienta brevemente, luego se aplica cualquier tinción nuclear (azul de metileno, alanina, hematoxilina, etc.). Después de enjuagar y secar el portaobjetos, el examen microscópico permite identificar los queratinocitos multinucleados patognomónicos (e-fig. 407-8). Otras pruebas son la tinción de anticuerpos de fluorescencia directa, las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa, la microscopía electrónica y el cultivo viral; a menudo, las costumbres prácticas locales dictan la prueba preferida. La tinción de Gram en busca de bacterias se parece: se extiende el material pustuloso y se calienta brevemente en un portaobjetos, luego se aplican en orden cuatro tinciones diferentes y se enjuagan (violeta de genciana, yodo, alcohol, safranina). El portaobjetos se deja secar, se monta bajo inmersión o con aceite mineral y se examina a gran aumento.

La biopsia de piel obliga a tomar un pequeño trozo de piel para fijarlo y examinarlo al microscopio. En general, se biopsia el centro del tejido lesional; la periferia se biopsia solo en caso de úlceras, ampollas y piel normal para estudios de inmunofluorescencia directa.

PRURITO

El prurito es el término médico para el picor. El prurito, en particular el crónico, se asemeja al dolor (cap. 27), ya que puede resultar extraordinariamente molesto y cambiar la vida. Tanto el prurito como el dolor están mediados por las mismas fibras nerviosas,

TABLA 407-9 ABORDAJE DEL PACIENTE CON PRURITO GENERALIZADO SIN ENFERMEDAD CUTÁNEA ESPECÍFICA MANIFIESTA

HISTORIA CLÍNICA

Historia completa y anamnesis por órganos y aparatos

- Considerar los factores de riesgo para la sarna (p. ej., persona mayor que vive en residencia, contacto próximo con diagnóstico reciente, síntomas en los contactos domésticos)
- Inquirir sobre el dermatofismo (tendencia exagerada a presentar habones con el rascado de la piel, un tipo de urticaria física), xerosis, irritantes, exposiciones ocupacionales
- Revisar todos los medicamentos (con receta, * sin receta, suplementos, ilegales)

EXPLORACIÓN FÍSICA

Exploración completa de la piel
Exploración de los ganglios linfáticos

PRUEBAS ANALÍTICAS DE CRIBADO

Hemograma con fórmula y recuento de plaquetas
VSG y LDH
TSH
BUN/creatinina
Pruebas de función hepática

EVALUACIÓN ADICIONAL (SEGÚN ESTÉ INDICADO POR LA EDAD, LA HISTORIA, LA COMORBILIDAD Y LAS PRUEBAS DE CRIBADO)

Análisis adicionales de sangre

- Glucosa sérica en ayunas y HbA_{1c}
- Niveles séricos de calcio y fosfato
- Nivel de albúmina
- Ferritina, estudios del hierro
- Anticuerpos antitransglutaminasa tisular
- Prueba de hepatitis virales
- Prueba del VIH

Otras pruebas

- Radiografía de tórax
- Cribado de cáncer apropiado para la edad
- Examen de huevos y parásitos en heces
- Endoscopia

*Prurito inducido por medicamentos: los principales responsables son los antagonistas del calcio, los inhibidores de la bomba de protones, los opiáceos y las anfetaminas.

BUN, nitrógeno ureico en sangre; Hb, hemoglobina; LDH, deshidrogenasa láctica; TSH, tirotrópica; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VSG, velocidad de sedimentación glomerular.

Adaptado de Bologna JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. *Dermatology Essentials*. Elsevier; 2014.

TABLA 407-10 TRATAMIENTO DEL PRURITO

PREPARACIONES TÓPICAS

Emolientes

Eucerin (p. ej., crema calmante para la piel), CeraVe (p. ej., crema hidratante para el alivio del picor), Aveeno (p. ej., crema hidratante para la terapia del eccema) a diario según sea necesario

Pomada de corticosteroides (los corticosteroides deben suspenderse después de la respuesta clínica; los esteroides de potencia intermedia o alta no deben utilizarse de forma continuada durante más de 2 semanas)

Potencia baja: crema de hidrocortisona al 2,5%, 1-2 veces al día según sea necesario

Potencia intermedia: crema de desoximetasona 0,05%, 1-2 veces al día según sea necesario

Potencia alta: crema de clobetasol al 0,05%, 1-2 veces al día según sea necesario

Inhibidores de la calcineurina

Tacrolímús, pomada al 0,03 al 0,1%, 1-2 veces al día según sea necesario

Pimecrolímús, crema al 1%, 1-2 veces al día según sea necesario

Anestésicos (especialmente útiles para el picor neuropático)

Capsaicina, crema al 0,025%, 4 veces al día

Pramoxina 1%-hidrocortisona 2,5%, loción, crema o pomada, 1-2 veces al día según sea necesario

MEDICAMENTOS SISTÉMICOS

Antihistamínicos

Hidroxicina, 10-50 mg, 4 veces al día

Cetiricina, 10 mg/día

Fexofenadina, 60-180 mg/día

Antidepresivos

Mirtazapina, 15 mg p.o. a la hora de acostarse

Opiáceos

Naltrexona, 50 mg/día p.o. para el prurito colestásico

Anticonvulsivos

Gabapentina, 300 mg 3 veces por semana después de la diálisis para el prurito

de pacientes con diálisis renal

Radiación ultravioleta B de 1 a 3 veces por semana durante 6-8 exposiciones

p.o., oral.



Bibliografía de grado A

- A1. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, et al. Treatment of uremic pruritus: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:638-655.
- A2. Wang W, Zhou L, Sun L. Ondansetron for neuraxial morphine-induced pruritus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42:383-393.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

408

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DE LA PIEL

VICTORIA P. WERTH

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

El objetivo del tratamiento es mejorar el cuadro cutáneo con el abordaje menos tóxico y más específico. Ya que muchos tratamientos o medicamentos se pueden aplicar directamente a la piel, la opción tópica es atractiva para tratar muchas enfermedades dermatológicas. Sin embargo, muchas de ellas requieren de terapia sistémica, sobre todo cuando la afectación cutánea es muy extensa o la enfermedad no puede mejorar con un medicamento tópico. Los tratamientos actúan potenciando la función de barrera, eliminando las escamas, controlando la inflamación y el flujo sanguíneo, ejerciendo un efecto antimicrobiano o actuando sobre la proliferación celular. Los recientes avances en el conocimiento de la biología de la piel no siempre se han acompañado de datos basados en la evidencia sobre los beneficios de muchos tratamientos específicos.

fibras C amielínicas. El prurito se puede originar en la piel (p. ej., las enfermedades inflamatorias de la piel, como dermatitis atópica y psoriasis, son las causas más habituales de picor crónico),⁷ en los nervios aferentes (p. ej., prurito braquiorraxial) o en el sistema nervioso central (p. ej., insuficiencia renal o hepática, trastornos linfoproliferativos, neoplasias malignas, delirios de parasitosis). Al examinar a un paciente con prurito y sin signos de un trastorno cutáneo específico, está indicado un abordaje diagnóstico integral (tabla 407-9) para detectar causas de prurito tan diversas como una enfermedad cutánea oculta (sarna), medicamentos (en especial, antagonistas del calcio, inhibidores de la bomba de protones, opiáceos y anfetaminas), insuficiencia renal (cap. 106), hepatopatía colestásica (cap. 146), hipertiroidismo (cap. 213), trastornos mieloproliferativos (cap. 157), infecciones parasitarias, diabetes mellitus (cap. 216) y celiaquía (cap. 131). La ansiedad y la depresión suelen asociarse a prurito crónico.⁸

El tratamiento del prurito depende de la causa más probable.⁹ Por ejemplo, la gabapentina representa el tratamiento preferido del prurito de la insuficiencia renal¹⁰ y el ondansetron (4 mg por vía intravenosa) alivia el prurito inducido por morfina, que de otro modo se muestra rebelde.¹¹ El picor de la piel seca, como el eccema (cap. 409), la ictericia colestásica (cap. 146),¹⁰ el hipotiroidismo (cap. 213) o las enfermedades mieloproliferativas (cap. 157), responde a los emolientes de venta sin receta (tabla 407-10). El pilar del tratamiento de la inflamación de la piel causante del prurito son los corticosteroides tópicos o los inhibidores de calcineurina tópicos. La urticaria, enfermedad inflamatoria de la piel con liberación de histamina de los mastocitos de la dermis, se puede tratar con antihistamínicos orales. Las demás formas de prurito quizá no respondan directamente a los antihistamínicos, pero sus efectos sedantes ayudan al paciente. Cuando el prurito se origina en los nervios aferentes, la capsaicina produce un alivio a largo plazo porque disminuye los péptidos estimulantes neurales. El prurito de causa más central podría responder a medicamentos orales, como la naltrexona o la gabapentina, y la mirtazapina quizá ayude a los pacientes en quienes la depresión o la ansiedad desempeñan un papel importante.¹¹ La terapia con luz ultravioleta también resulta útil en las enfermedades inflamatorias de la piel, así como frente a las causas sistémicas del prurito.

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO TÓPICO

Fomentos y apósitos

El agua y el suero salino, aplicados mediante fomentos o en apósitos húmedos, pueden mejorar muchos cuadros cutáneos, incluidas las úlceras, promoviendo la cicatrización de la epidermis y la eliminación de las costras. Las gasas empapadas se aplican sobre las áreas afectadas durante 15 a 30 min varias veces al día, teniendo cuidado de no dejar que la gasa se seque y se adhiera a la piel. Si esto sucede, es necesario empapar la gasa antes de retirar el apósito. No se recomienda el uso de soluciones antisépticas potentes, incluido el peróxido de hidrógeno, porque son tóxicas para las células. La acción rotatoria puede favorecer el desbridamiento. Si hay áreas extensas afectadas, el baño es un buen método para aplicar tratamientos que reduzcan el prurito y la inflamación. El mejor momento para aplicar humectantes, que ayudan a retener agua en las capas superficiales de la piel, es inmediatamente después de un baño o ducha.

Rara vez se usa el paso de apósitos húmedos a secos, excepto cuando se necesita hacer un desbridamiento vigoroso de las heridas. Si se mantiene su uso cuando la herida ya está limpia, se traumatiza la herida y se retrasa su cicatrización. La cura húmeda de las heridas, que suele ser el método ideal, puede lograrse con antibióticos tópicos, por ejemplo, una combinación de polimixina B y bacitracina o mupirocina, una gasa impregnada en vaselina o apósitos oclusivos de hidrocoloides. Hay pocos datos de la eficacia del desbridamiento enzimático. La compresión con un apósito de tipo bota multicapa o Unna, que contiene un vendaje elástico de tipo Coban, puede reducir el edema local y facilita la cicatrización de la herida. En contacto con la herida se aplica una gasa impregnada en bacitracina/vaselina o un apósito oclusivo. Este proceder está indicado en úlceras venosas crónicas, diabéticas, úlceras por decúbitos y heridas agudas. Los apósitos húmedos oclusivos, en los cuales las gasas empapadas se recubren con un material impermeable, se utilizan cuando se precisa mantener maceración y calor local. En heridas que no curan se utilizan apósitos biológicos con sustitutos cutáneos o con queratinocitos. Los injertos cutáneos también facilitan la curación de las heridas. El factor de crecimiento plaquetario, aprobado para úlceras diabéticas, puede mejorar modestamente la curación de las heridas.

Medicamentos tópicos

Los medicamentos tópicos combinan un fármaco activo con conservantes, emulsionantes y una base o vehículo apropiados. La absorción sistémica varía entre pacientes, lugares de aplicación y vehículos. Los fármacos que se aplican de forma tópica se absorben con mayor facilidad a través de la piel fina e inflamada. La base puede ser cualquiera de las siguientes: *polvos*, favorecen la desecación y se utilizan para reducir la maceración en las áreas intertriginosas; *loción*, suspensión de aceite en agua; *soluciones*, son vehículos que contienen agua, alcohol o propilenglicol pero no aceite; *geles*, son sólidos a temperatura ambiente pero se funden al contacto con la piel; *crema*, una emulsión de aceite en agua que deja una fina capa de aceite al evaporarse el agua; *pomada*, contiene grasas, como vaselina y pequeñas cantidades de agua, es más oclusiva y por tanto, favorece la absorción de la medicación pero también da un aspecto grasiento; *pasta*, una mezcla de polvo y pomada, o un vehículo en *aerosol*. Las lociones, soluciones y geles penetran menos que las pomadas, pero son muy útiles en áreas pilosas como el cuero cabelludo, en las que la grasa resulta desagradable. Las cremas son menos grasas que las pomadas y se utilizan en la cara, las ingles y los pliegues intertriginosos. Las pomadas suelen ser más eficaces en procesos que cursan con sequedad y descamación como el eccema y la psoriasis, y en áreas como las palmas y las plantas, donde la piel es gruesa. No se deben dar en pliegues y en áreas infectadas. La elección de la base se hace según el estado de la piel y la localización de la lesión. Las cintas adhesivas impregnadas son otra forma de tratamiento, permitiendo la oclusión e impidiendo la manipulación de la lesión.

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

Glucocorticoides

Los glucocorticoides tópicos actúan sobre la vasoconstricción, la proliferación, la inmunodepresión y la inflamación. Los estudios sobre su capacidad vasoconstrictora y los ensayos clínicos sobre su eficacia han permitido clasificarlos según su potencia (tabla 408-1). Se aplican en general dos veces al día. Pueden producir efectos secundarios como: atrofia de la piel, telangiectasias, púrpura, estrías, infecciones cutáneas locales (p. ej., foliculitis, tiña y candidiasis), hipopigmentación, hipertrichosis, insuficiencia suprarrenal incluso cuando se usan solo en el 20% de la superficie cutánea, y glaucoma si se aplican alrededor del ojo. La prevalencia de estos efectos secundarios es mayor cuando se utilizan esteroides fluorados en zonas de piel fina (p. ej., la cara, la ingle o el escroto), y su uso prolongado en la cara puede producir dermatitis facial, acné y una erupción similar al acné rosácea, que a menudo se exagera cuando se interrumpe la aplicación del fármaco. Algunos cuadros responden mejor que otros, y se debe elegir un corticoide de una potencia u otra según el tipo de enfermedad y la localización de la misma (tabla 408-2). Los de muy alta potencia o clase I, no deben administrarse durante más de 2 semanas, si bien hay excepciones, y se debe valorar la necesidad de continuar con el tratamiento. El uso de cualquier esteroide fluorado

en la cara se basa en un diagnóstico preciso, y se debe limitar su administración tanto en extensión como en duración. Para mejorar la disponibilidad del fármaco, se puede administrar en forma de inyecciones intralesionales, método que se utiliza a menudo para tratar a pacientes con acné quístico, cicatrices hipertróficas, queloides, alopecia areata, granuloma anular, lupus eritematoso discoide, lupus profundo o paniculitis lúpica (cap. 250), psoriasis y liquen simple crónico. El acetónido de triamcinolona es el más utilizado, seguido del hexaacetónido de triamcinolona de acción más prolongada. Para evitar la atrofia cutánea local es importante usar las diluciones adecuadas, por ejemplo 2,5 mg/ml en la cara y 5 mg/ml en otras áreas. El precio de estos medicamentos varía mucho y como, a menudo, se exige al paciente al menos algún pago de su bolsillo,¹ a los médicos les conviene saber los precios por el bien de sus pacientes.

Los glucocorticoides sistémicos se usan en dermatología en enfermedades agudas y crónicas, pero, si es posible, hay que evitar o minimizar su administración debido a sus bien conocidos efectos secundarios (cap. 32). Los cuadros agudos que necesitan habitualmente esteroides son la dermatitis de contacto grave, por ejemplo, por hiedra venenosa, fotodermatitis, dermatitis atópica grave y urticaria aguda. Muchos cuadros cutáneos como la psoriasis y el eccema se exacerban cuando se disminuye la dosis de corticoides, por lo que deben evitarse en estos procesos, aunque si la disminución es gradual esto no suele ocurrir. Se debe individualizar la dosis según el tipo de enfermedad y la gravedad. En determinados procesos, fármacos ahorradores de esteroides, como los inmunodepresores, pueden minimizar la administración de corticoides a largo plazo.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Tratamientos para la psoriasis

En la psoriasis se usan los alquitranes y la antralina (cap. 409). Los primeros se emplean sobre todo en combinación con la luz ultravioleta B (UVB). También se usan en champús y aceites de baño para tratar la seborrea y la psoriasis. La antralina es una hidroxiantrona sintética que inhibe la proliferación de los queratinocitos: tiñe la piel y puede ser irritante, pero es un tratamiento eficaz (cap. 409).

Calcipotriol

El calcipotriol es un derivado de la vitamina D con propiedades antiproliferativas e inmunomoduladoras en la piel. Si se administran más de 100 g/semana puede producir

TABLA 408-1 CLASIFICACIÓN DE ALGUNOS ESTEROIDES TÓPICOS DE USO COMÚN SEGÚN SU POTENCIA

Potencia muy alta	Propionato de clobetasol, dipropionato de betametasona, diacetato de diflorasona, propionato de halobetasol
Potencia alta	Amcinonida, pomada de furoato de mometasona, diacetato de diflorasona, crema de halcinónido al 0,1%, fluocinonida, desoximetasona, acetónido de triamcinolona, pomada y crema de diacetato de diflorasona, dipropionato de betametasona, benzoato y valerato de betametasona
Potencia media	Propionato de fluticasona, crema de furoato de mometasona, pomada de halcinónido al 0,25%, crema y loción de acetónido de triamcinolona, crema de acetónido de fluocinolona al 0,05 y 0,1%, pomada al 0,1 y 0,25% y solución al 0,5%, pomada y crema de valerato de hidrocortisona al 0,2%, pomada de dipropionato de alclometasona al 0,5%, loción de dipropionato de betametasona al 0,5%, crema de butirato de hidrocortisona al 0,1%, crema de benzoato de betametasona al 0,25%, crema de valerato de betametasona al 0,1% y loción al 0,5%, crema de pivalato de flumetasona al 0,3%, crema de desonida al 0,5%
Potencia baja	Crema de hidrocortisona al 1%

TABLA 408-2 APLICACIÓN CLÍNICA DE GLUCOCORTICOIDES TÓPICOS

Potencia muy alta y potencia alta	Psoriasis en placa y palmoplantar, liquen plano, eccema dishidrótico, liquen simple crónico, granuloma anular, sarcoidosis
Potencia media	Dermatitis: alérgica de contacto, atópica, neurodermatitis
Potencia baja	Intertrigo, prurito anal, dermatitis seborreica

hipercalcemia, por lo que no se utiliza en las enfermedades diseminadas. Se aplica dos veces al día, puede irritar la piel y tarda de 6 a 8 semanas en ejercer su acción.

Retinoides

Los retinoides son un grupo de sustancias que incluyen la vitamina A y sus derivados. Sus efectos están mediados por la unión a distintas clases de receptores, y el complejo receptor-fármaco actúa sobre otras proteínas reguladoras, que a su vez influyen sobre factores de crecimiento, oncogenes, queratinas o transglutaminasas. Los retinoides actúan sobre el crecimiento, la diferenciación y la morfogenia celulares, inhiben la formación de tumores y el crecimiento de las células neoplásicas, tienen efectos inmunomoduladores y alteran la cohesión celular.

Los retinoides tópicos incluyen el ácido todo-*trans*-retinoico (tretinoína), aprobado para el acné y el fotoenvejecimiento (crema al 0,05%), que también se usa para la hiperpigmentación, la atrofia inducida por los esteroides y las estrías. La tretinoína está disponible en forma de crema (0,025%, 0,05%, 0,1%), gel (0,01%, 0,025%) y solución (0,05%). El adapaleno (al 0,1%) y el tazaroteno se usan en el acné (cap. 410). El tazaroteno se emplea también en la psoriasis, a menudo en combinación con esteroides tópicos para minimizar la irritación y el fotoenvejecimiento crónico. En pacientes con linfoma cutáneo de células T, estadios IA o IB, que no responden a corticoides tópicos, se puede utilizar bexaroteno el 1% gel. Los retinoides tópicos pueden ser irritantes, y a menudo provocan una exacerbación de las lesiones antes de la mejoría. Sin embargo, para que sean eficaces se deben usar regularmente. Puede ser necesario el uso de humectantes para minimizar los efectos secundarios.

Los retinoides sistémicos para la piel son la isotretinoína, la acitretina y el bexaroteno. Sus usos son múltiples, pero lo más frecuente es que la isotretinoína se emplee en el acné quístico y *conglobata*, la acitretina en la psoriasis grave (sobre todo en las formas pustulosas y eritrodermicas) y el bexaroteno en el linfoma T cutáneo. La isotretinoína y la acitretina se han usado también para tratar las formas graves de ictiosis y lupus eritematoso, y para la quimiopreención de los cánceres cutáneos, sobre todo en pacientes trasplantados inmunodeprimidos. Entre los muchos efectos secundarios de los retinoides sistémicos se encuentran la teratogenia, queratitis, caída del pelo, cefaleas, hiperlipidemias, alteración de las enzimas hepáticas, hiperostosis vertebral, calcificación de tendones y ligamentos, osteoporosis e hipotiroidismo central con el bexaroteno. Hay que evitar el embarazo, por lo que la administración de retinoides a mujeres en edad fértil requiere un seguimiento estrecho. El tratamiento del acné se reserva para los casos de acné quístico que no responde a otros tratamientos menos tóxicos; en estos casos un ciclo de isotretinoína de 4 a 5 meses con 0,5 a 1 mg/kg/día, cura el acné en el 85-90% de los pacientes.

Otros preparados

Brimonidina y clorhidrato de oximetazolina

El gel de brimonidina es un agonista selectivo del receptor α_2 -adrenérgico. El clorhidrato de oximetazolina es un agonista del receptor α_1 -adrenérgico. Ambos poseen actividad vasoconstrictora y se usan por vía tópica para la rosácea. El crisaborol es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 basado en el boro, que aumenta los niveles intracelulares de AMPc. Se aplica en pomada para tratar la dermatitis atópica.

Fármacos antipalúdicos y antiparasitarios

Las aminoquinolinas son la hidroxiclороquina, la quinacrina y cloroquina. Estos fármacos poseen efectos inhibidores sobre la producción de citocinas proinflamatorias, la replicación del ADN y la quimiotaxia. Se utilizan en pacientes con enfermedades del tejido conectivo, erupción polimorfa solar, sarcoidosis (cap. 89) porfiria cutánea tarda (caps. 199 y 410), síndromes esclerodermiformes y vasculitis. Entre los efectos secundarios destacan diarrea, cefalea, irritabilidad, psicosis, hiperpigmentación cutánea y, en raras ocasiones, retinopatía. La retinopatía es poco frecuente si se administran dosis de cloroquina de 3,5 mg/kg/día o menos, o las dosis de hidroxiclороquina de 6,5 mg/kg/día o menos (sobre la base del peso corporal ideal para quienes no tienen infrapeso) o de 2,3 mg/día de cloroquina y de 5 mg/kg/día de hidroxiclороquina (sobre la base del peso corporal real). Las combinaciones de hidroxiclороquina o cloroquina con quinacrina suelen ser útiles cuando un fármaco aislado no es eficaz. La combinación de hidroxiclороquina y cloroquina no se debe usar debido al mayor riesgo de retinopatía. La crema de ivermectina es un antiparasitario de amplio espectro utilizado en la rosácea.

Dapsona

La dapsona es una sulfona que inhibe la respuesta de los neutrófilos y posiblemente de los eosinófilos a los estímulos quimiotácticos. Es útil en la dermatitis herpetiforme (cap. 410), las vasculitis cutáneas (cap. 411), la piodermia gangrenosa (cap. 411), el lupus eritematoso ampolloso (cap. 250), la enfermedad de Behçet (cap. 254) y las enfermedades ampollas autoinmunitarias (cap. 410). El gel tópico al 5% está aprobado para el acné. El uso sistémico se asocia con efectos secundarios que incluyen hemólisis, metahemoglobinemia, neuropatía periférica, agranulocitosis y, rara vez, un síndrome de hipersensibilidad con hepatitis, fiebre y exantema. Antes

de su administración hay que determinar la concentración de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y es frecuente que los enfermos con concentraciones normales de esta enzima experimenten una disminución de la hemoglobina de 2 g/dl con dosis terapéuticas de 100 a 200 mg/día.

Talidomida y lenalidomida

La talidomida y la lenalidomida tienen potentes efectos antiinflamatorios gracias a sus efectos sobre dos factores de transcripción que se unen al cereblón. También modifica las moléculas de adhesión en los leucocitos circulantes. Este fármaco es un potente teratógeno, por lo que los pacientes deben someterse a estrictos controles anticonceptivos. Es eficaz en dosis de 50 a 100 mg/día, la mejoría se inicia a las 2 semanas y la respuesta máxima se alcanza a los 2 o 3 meses en los pacientes con lupus eritematoso cutáneo grave (cap. 250), eritema nudoso leproso (cap. 409), aftas, enfermedad de Behçet (cap. 254), escleromixedema, prurigo actínico, enfermedad del injerto contra el huésped (cap. 168), mieloma múltiple (cap. 178) y otras muchas dermatosis inflamatorias. Además de la teratogenia, los principales efectos secundarios son la neuropatía periférica, el estreñimiento, la sedación y, raramente, la amenorrea.

Colchicina

La colchicina, administrada en general en dosis de 0,6 mg dos veces al día, se utiliza en la vasculitis leucocitoclástica (cap. 410) y en la enfermedad de Behçet, así como en algunos pacientes con epidermolisis ampollosa adquirida. Con esta baja dosis oral, su principal efecto secundario es la diarrea.

FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

Antibacterianos

Los antibióticos tópicos se emplean para tratar enfermedades cutáneas superficiales como el acné y la foliculitis, así como para tratar heridas y úlceras de la piel. Pueden actuar disminuyendo la quimiotaxia de los neutrófilos y otros mecanismos antiinflamatorios. Dependiendo del fármaco, se administran en forma de soluciones, geles, cremas y pomadas, y los antibióticos utilizados son eritromicina, clindamicina, tetraciclina y metronidazol.² El peróxido de benzoilo también posee propiedades antibacterianas y es muy eficaz en el acné leve o moderado, además minimiza la resistencia bacteriana cuando se emplean también antibióticos tópicos (cap. 410). Las pomadas de bacitracina y polimixina B se usan en heridas, pero pueden provocar una hipersensibilidad de contacto; la neomicina no debe utilizarse debido a la elevada incidencia de reacciones alérgicas. La mupirocina es muy eficaz frente a distintas especies de *Staphylococcus* y *Streptococcus*, y en portadores nasales de estafilococos. Los antibióticos sistémicos como las penicilinas, las cefalosporinas y la eritromicina se usan en pacientes con infecciones de tejidos blandos como impétigo, foliculitis, ántrax, forúnculos, celulitis, ectima, erisipela, infecciones de heridas quirúrgicas y fascitis necrosante. La tetraciclina, doxiciclina y minociclina se emplean en el acné,³ la rosácea y la dermatitis perioral. Las fluoroquinolonas como el ciprofloxacino son eficaces en el tratamiento de infecciones de tejidos blandos por microorganismos gramnegativos.

Antimicóticos

Los antimicóticos tópicos se usan en pacientes con infecciones micóticas superficiales y limitadas de la piel (cap. 409). Entre los numerosos fármacos existentes se encuentran los azoles (clotrimazol, econazol, ketoconazol, oxiconazol y miconazol), disponibles en forma de cremas y lociones que se aplican una o dos veces al día. Las cremas tienden a ser más eficaces. Los fármacos tópicos frente a dermatofitos, pero no para *Candida*, son la haloprogina y el tolnaftato. Los antimicóticos más modernos derivados de la alilamina son la naftifina y la terbinafina, que poseen efectos fungicidas. El ciclopirox al 8%, el efinaconazol y el tavaborol se utilizan por vía tópica para tratar y prevenir las recaídas de la onicomicosis, pero no son tan eficaces como la terapia sistémica (cap. 413). Las cremas, la suspensión oral y los comprimidos vaginales de nistatina son eficaces en el tratamiento de las infecciones por *Candida*. Las combinaciones de antimicóticos con esteroides tópicos potentes, como el dipropionato de betametasona, no son recomendables debido a la mayor proporción de efectos secundarios debidos al esteroide, y a la disminución de la eficacia del antimicótico.

Los fármacos antimicóticos sistémicos son la griseofulvina, la terbinafina (alilamina), el ketoconazol (imidazol), el itraconazol y el fluconazol. Estos medicamentos se usan en las micosis cutáneas superficiales diseminadas o graves (cap. 409) producidas por dermatofitos, *Candida* o *Malassezia furfur*, o en las infecciones locales que no responden al tratamiento tópico, como en uñas o cuero cabelludo. El itraconazol y la terbinafina son los únicos antimicóticos orales aprobados en EE. UU. para el tratamiento de la onicomicosis,⁴ y la griseofulvina el único medicamento oral aprobado para la tiña del cuero cabelludo. La griseofulvina debe tomarse con una comida grasa para mejorar su absorción y es el único antimicótico que no requiere un control periódico de las enzimas hepáticas. La afinidad de este fármaco por la queratina es escasa, por lo que hay que completar 18 meses en las onicomicosis de las uñas de los pies y 6 meses en las de las manos, y aun así la tasa de curaciones es relativamente baja. La terbinafina es el único

fármaco fungicida, el resto son fungistáticos. Las interacciones con otras medicaciones son menores con la terbinafina que con los antimicóticos triazolólicos y el ketoconazol, ya que no inhibe ni induce la isoenzima citocromo P-450 (CYP3A4) hepática (cap. 26). Sin embargo, la terbinafina sí afecta a CYP2D6, otra isoenzima hepática, por lo que está relativamente contraindicada en pacientes que toman ciclosporina o rifampicina. El itraconazol y el fluconazol se han utilizado en terapia pulsátil para las onicomicosis. El fluconazol y la terbinafina no dependen de la acidez gástrica para su absorción gastrointestinal óptima. En conjunto, los efectos secundarios de los antimicóticos sistémicos son similares y consisten en cefalea y síntomas gastrointestinales (griseofulvina, terbinafina), náuseas y vómitos (itraconazol, fluconazol, ketoconazol), hepatitis y síndrome de tipo lúpico (terbinafina).

Antivirales

Las verrugas se tratan con distintos métodos destructivos, entre ellos con soluciones de ácido dicloroacético del 50 al 80%, y de ácido tricloroacético, resina de podofilina y podofilotoxina. Los pacientes inmunodeprimidos podrían beneficiarse del tratamiento intralesional con cidofovir. Las cremas antivirales tópicas con penciclovir y aciclovir no acortan de manera significativa la evolución del herpes simple. Los fármacos antivirales sistémicos aciclovir, valaciclovir, famciclovir y foscarnet se usan en el tratamiento de la primoinfección y en las recidivas del herpes simple (cap. 350) y el herpes zóster (cap. 351). Estos fármacos bloquean de forma específica la función de la ADN polimerasa viral. El valaciclovir y el famciclovir solo están disponibles en EE. UU. para su uso oral, pero su prolongada vida media intracelular permite una posología cada 8 h. Los pacientes con herpes zóster necesitan dosis más altas que los que tienen infecciones por herpes simple. Los efectos secundarios son náuseas y cefaleas. La vacuna con el virus varicela-zóster ha disminuido significativamente la incidencia de herpes zóster en pacientes mayores de 50 años y la recomendación actual consiste en vacunación después de los 50 años con Shingrix (cap. 15). Si es posible, debería administrarse antes de iniciar los inmunopresores orales.

Antiparasitarios

Las medicaciones tópicas antiparasitarias están indicadas para tratar la pediculosis de la cabeza y del pubis, y la sarna. Además, el metronidazol tópico posee propiedades antiinflamatorias que se utilizan para tratar la rosácea. En la pediculosis y la sarna hay que lavar la ropa del paciente, así como la ropa de cama, y el tratamiento debe aplicarse a todos los miembros de la familia. Un tratamiento eficaz es γ -hexacloruro de benceno al 1%, un hidrocarburo clorado que no se debe usar en lactantes, niños pequeños ni mujeres embarazadas. No es eficaz contra las liendres, por lo que ha de aplicarse de nuevo pasada 1 semana. La crema de permetrina al 5% para la sarna o lavados al 1% son muy eficaces para el piojo de la cabeza en una única aplicación; el crotamitón al 10% y las pomadas tópicas de azufre al 5% son menos eficaces. El malatión es un insecticida organofosforado moderadamente tóxico, debe ser aplicado por la noche para tratar los piojos. Los piretrinas: dos aplicaciones con intervalo de 1 semana para tratar piojos y liendres.

FÁRMACOS ANTIPRURIGINOSOS O ANESTÉSICOS

Analgésicos tópicos

La capsaicina es un componente activo de los pimientos de Cayena y de otras plantas del género *Capsicum*, indicada en la neuralgia postherpética y otras neuritis dolorosas. Excita las fibras neurales aferentes de tipo C y reduce la sustancia P. La capsaicina provoca una sensación de ardor y se aplica cuatro o cinco veces al día durante 5 a 6 semanas. La mezcla eutéctica de anestésico local (EMLA), se emplea en cura oclusiva como anestésico tópico antes de una intervención. La lidocaína puede utilizarse como anestésico tópico, pero la benzocaína debe evitarse ya que produce sensibilización.

Fármacos antipruriginosos

La crema de doxepina al 5% está indicada en prurito localizado. El mentol es un alcohol vegetal cíclico de tipo terpeno, que se usa en el prurito no relacionado con liberación de histamina. El clorhidrato de pramoxina es un anestésico tópico empleado en el prurito leve o moderado. Los antihistamínicos orales son importantes en el control del prurito que acompaña a muchas enfermedades cutáneas (tabla 408-3), sobre todo en aquellas en que interviene la histamina, como son la urticaria, el angioedema y la urticaria pigmentaria. Es probable que la eficacia de muchos antihistamínicos que actúan sobre el receptor H_1 se deba a sus propiedades sedantes y anticolinérgicas. Estos antihistamínicos anti- H_1 son la clave del tratamiento sistémico, y pueden combinarse antihistamínicos de distintos grupos para aumentar la eficacia. Los fármacos anti-receptor H_1 de segunda generación son menos sedantes y se usan en los pacientes que no toleran o no mejoran con los de primera generación. La combinación de dos fármacos anti-receptor H_1 puede usarse cuando no es suficiente uno solo; en particular, puede ser útil un antihistamínico sedante por la noche y uno

TABLA 408-3 RESUMEN DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS

GRUPO DE ANTIHISTAMÍNICOS	NOMBRE GENÉRICO	POSOLOGÍA MEDIA ORAL EN EL ADULTO
ANTIISTAMÍNICOS DE TIPO H_1 DE PRIMERA GENERACIÓN		
Alquilamina	Bromfeniramina	4 mg cada 4-6 h
	Clorfeniramina	4 mg cada 4-6 h (acción corta); 8-12 mg cada 8-12 h (acción prolongada)
Amino alquilo éter (etanolamina)	Fumarato de clemastina	1,34 mg dos veces al día o 2,68 mg de una a tres veces al día
	Difenhidramina	25-50 mg cada 4-6 h
Etilendiamina	Pirilamina	30 mg dos veces al día
Fenotiacina	Prometacina	10-12,5 mg cuatro veces al día
	Trimepracina	2,5 mg cada 6 h
	Azatadina	1-2 mg cada 8-12 h
Piperidina	Ciproheptadina	4 mg cada 8 h
	Difenilpiralina	2 mg tres o cuatro veces al día
Piperacina	Hidroxicina	25-100 mg tres o cuatro veces al día
ANTIISTAMÍNICOS TIPO H_1 DE SEGUNDA GENERACIÓN		
Alquilamina	Acrivastina (combinada con pseudoefedrina en medicación alérgica)	8 mg cuatro veces al día
	Piperidina	Astemizol Loratadina Fexofenadina
Piperacina	Cetiricina	5-10 mg/día
ANTIISTAMÍNICOS DE TIPO H_2		
	Cimetidina	400 mg dos veces al día
	Ranitidina	150 mg dos veces al día
	Famotidina	10 mg dos veces al día
	Nizatidina	300 mg al acostarse
ANTIISTAMÍNICOS DE TIPO H_1 Y H_2		
	Doxepina	10-25 mg al acostarse

de segunda generación durante el día. En la piel existen receptores H_1 y H_2 , y a veces la combinación de fármacos antagonistas de los receptores resulta beneficiosa. En general, los fármacos de primera generación (p. ej., hidroxicina, 10 a 25 mg cada 6 h) se dan en dosis bajas que se van aumentando según tolerancia, siendo recomendable establecer una posología continua y regular. La dosis inicial del antidepressivo tricíclico doxepina es de 10 a 25 mg al acostarse, posee actividad frente a los receptores tanto H_1 como H_2 , pero interacciona con fármacos que se metabolizan a través de la vía del CYP450. Los efectos secundarios de los antihistamínicos de primera generación más utilizados son sedación, sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria; en los pacientes ancianos puede ser necesario disminuir la posología. No se debe exceder la dosis de antihistamínicos de segunda generación (p. ej., fexofenadina, 60 mg dos veces al día).

FÁRMACOS QUE MEJORAN LAS FUNCIONES DE SUPERFICIE (LUBRICACIÓN, DESCAMACIÓN)

Humectantes

Los humectantes mejoran la piel disminuyendo la descamación y aumentando el contenido acuoso. Suelen contener mezclas de agua y sustancias grasas como vaselina, lanolina, derivados de la lanolina y alcoholes grasos. Los humectantes grasos tienden a funcionar mejor pero estéticamente son menos aceptados.

Queratolíticos

Los α -hidroxiácidos (ácido láctico, ácido glicólico, ácido cítrico, ácido glucurónico, ácido pirúvico) son queratolíticos muy eficaces, útiles en el tratamiento de los trastornos de la queratinización y fotoenvejecimiento, así como en el acné. El propilenglicol, utilizado en soluciones acuosas del 40 al 60%, puede disminuir la formación de escamas. El ácido salicílico, que actúa disminuyendo la adherencia de los queratinocitos e hidratando las queratinas, se utiliza en diversas concentraciones y con muchas bases distintas para eliminar las escamas, ablandar el estrato córneo, y eliminar verrugas y callos. La urea se usa también en distintas concentraciones como exfoliante de las escamas.

TRATAMIENTOS INMUNOLÓGICOS

Terapias hormonales

Los tratamientos sistémicos que modulan la producción de andrógenos pueden ser beneficiosos en pacientes con acné e hidrosadenitis supurativa. Entre estos tratamientos para acné moderado está la espironolactona y, en mujeres, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha aprobado varias combinaciones de anticonceptivos orales, como norgestimato y etinilestradiol, acetato de noretindrona y etinilestradiol, y drospironona y etinilestradiol, ya que además pueden ser prescritos como anticonceptivos (cap. 225).⁴

Fármacos inmunodepresores

Los fármacos citotóxicos tópicos son el 5-fluorouracilo, la mecloretamina (mostaza nitrogenada), la carmustina (BCNU), la bleomicina y los inhibidores de la calcineurina, tacrolímús y pimecrolímús. El 5-fluorouracilo tópico interfiere en el metabolismo y la acción de la pirimidina y bloquea la síntesis del ADN. Se usa para tratar la queratosis actínica, los epitelomas basocelulares superficiales, la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoides, la queilitis actínica y las verrugas. La aplicación tópica no produce toxicidad sistémica, pero como efectos locales pueden esperarse irritación local, eritema y dolor. La mostaza nitrogenada y el BCNU son fármacos alquilantes que inhiben la síntesis de ADN, ARN y proteínas, y se usan para tratar el linfoma cutáneo de células T (cap. 176); pueden causar reacciones cutáneas y mielodipresión, y es frecuente que la mostaza nitrogenada produzca reacciones cutáneas por hipersensibilidad de contacto.

La bleomicina intralesional interrumpe la síntesis del ADN, y se ha usado en el tratamiento de las verrugas. El tacrolímús tópico y el pimecrolímús, son macrólidos inmunodepresores que actúan sobre los linfocitos T inhibiendo la transcripción de la interleucina 2 (IL-2); están indicados en dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, psoriasis y otras muchas dermatosis inflamatorias. A menudo producen una sensación de ardor en la piel; aunque la absorción sistémica es mínima, se está estudiando si el riesgo de cáncer aumenta con el uso tópico de forma crónica. Los inmunodepresores sistémicos como el metotrexato, azatioprina, tioguanina, hidroxiurea, micofenolato, ciclofosfamida, clorambucilo y ciclosporina están indicados en numerosas enfermedades inflamatorias o de mecanismo inmunitario, sobre todo en la psoriasis generalizada (cap. 409) y como fármacos ahorradores de esteroides en las enfermedades ampollas autoinmunitarias.

Tratamientos inmunomoduladores

El imiquimod, disponible en crema al 5%, es una imidazoquinolinamina que posee actividad antiviral y antitumoral. Induce la producción local de interferón γ y se usa para tratar verrugas y cánceres cutáneos superficiales. El diclofenaco tópico al 3%, en ácido hialurónico, bloquea la ciclooxigenasa 2 de las lesiones precancerosas, y se ha aprobado para las queratosis actínicas. Se usan muchos fármacos inmunomoduladores sistémicos en dermatología, incluyendo interferones e inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), como el etanercept, adalimumab e infliximab. La terapia anti-IL-12/23, anti-IL-17 y contra los receptores de IL-17 surte efecto frente a la psoriasis (cap. 409). El tratamiento con inhibidores de la PDE4 de pacientes con psoriasis se asocia a un riesgo 2,2 veces mayor de infección grave, en comparación con otros tratamientos psoriásicos.⁵

Los anticuerpos anti-CD20 se han mostrado eficaces en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias que causan ampollas en la piel, y el rituximab está aprobado por la FDA frente al pénfigo vulgar. La inmunoglobulina intravenosa, que se utiliza para tratar ciertas enfermedades autoinmunitarias de la piel, incluyendo el pénfigo vulgar, el pénfigo cicatricial y la dermatomiositis, probablemente actúa a través de una modulación de los receptores Fc y las interacciones antiidiotipo. El dupilumab es un antagonista del receptor de la IL-4⁶ utilizado en la dermatitis atópica.

El interferón α 2b se administra tanto por vía intralesional como subcutánea para tratar verrugas genitales, melanomas de alto riesgo, sarcoma de Kaposi, hemangiomas, linfoma cutáneo de células T, queloides, enfermedad de Behçet y crioglobulinemia (cap. 178), y quizás carcinoma de células basales y de células escamosas. Las dosis totales de interferón suelen ser de 3 millones de UI o menos por sesión, y se administra 3 días en semana. Los efectos secundarios son síntomas de tipo gripal, leucopenia, anemia y hepatitis. La denileucina diftotox es una proteína de fusión de un fragmento de la toxina de la difteria genéticamente unido a la IL-2. Va dirigido frente a los receptores IL-2 en la superficie de las células neoplásicas, y se ha probado para pacientes con linfoma cutáneo de células T resistente o recidivante.

La inhibición de la histona desacetilasa aumenta la acetilación de los residuos de lisina que forman el centro octomérico de la histona en la cromatina, y reduce así la capacidad de las histonas de unirse al ADN. Esta unión reducida permite la expansión de la cromatina y la transcripción de los genes supresores de tumores. No obstante, los inhibidores de la histona desacetilasa afectan a la acetilación global y podrían tener efectos más amplios sobre distintas funciones celulares. Dos inhibidores (vorinostat y romidepsina) están aprobados por la FDA para utilizarlos en los pacientes con linfoma de linfocitos T cutáneo.

La fotoquimioterapia extracorpórea (fotoféresis), en la que se combinan el 8-metoxipsooraleno con la radiación ultravioleta A (UVA) de los linfocitos, se utiliza en el síndrome de Sézary, la forma leucémica del linfoma cutáneo de células T (cap. 176). La plasmaféresis, utilizada en combinación con otros tratamientos inmunodepresores, puede eliminar los autoanticuerpos y los inmunocomplejos en pacientes con enfermedades autoinmunitarias o crioglobulinemia resistentes a otros tratamientos.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PIEL (cap. 193)

Fototerapia y láser

Los tratamientos UV se administran con distintas longitudes de onda, según el tipo de enfermedad y la respuesta. En la actualidad, los clínicos usan UVB de banda ancha (290 a 320 nm), UVB de banda estrecha de 311 nm, PUVA (psoraleno con UVA de 320 a 400 nm) y UVA1 (340 a 400 nm). Tanto la UVB como la PUVA se usan en la psoriasis y en el vitiligo, pero también en otros cuadros como la dermatitis numular, dermatitis atópica, el prurito urémico, y el linfoma cutáneo de células T. La radiación UVA1 en dosis altas se usa, sobre todo en Europa, para tratar la dermatitis atópica, la esclerodermia localizada, y la mastocitosis. La PUVA se asocia a mayor riesgo de cáncer de piel, incluido el melanoma. No se conocen los riesgos del tratamiento a largo plazo con UVA, pero se asocia a fotoenvejecimiento, y se ha descrito un aumento del melanoma en relación con el uso de camas de bronceado, en las que gran parte de la exposición es a los rayos UVA. El tratamiento con láser se usa para tratar lesiones vasculares del tipo hemangiomas planos, tatuajes, psoriasis, tumores benignos de piel, piel con daño actínico, así como para la depilación. El tratamiento fotodinámico consiste en la activación de un fotosensibilizante con luz visible, originando una destrucción fotoquímica del tejido o una inmunomodulación. El tratamiento fotodinámico está indicado en queratosis actínicas,⁷ enfermedad de Bowen y carcinoma superficial de células basales: produce una necrosis tisular selectiva con la consiguiente destrucción del tumor. El láser fraccionado se ha empleado con éxito en el tratamiento de las queratosis actínicas, fotolesiones y cicatrices.

Cirugía dermatológica

Aunque en algunos tumores de la piel pueden utilizarse métodos como la electrocoagulación y el curetaje, otros requieren una extirpación o una cirugía de Mohs controlada microscópicamente para garantizar que se ha resecado toda la lesión. Si se trata de tumores recidivantes, de un tipo de tumor con mayores probabilidades de recidiva, o de tumores grandes que requieren la eliminación de la lesión tumoral antes de proceder a la reparación, la estrategia de Mohs puede proporcionar una rápida confirmación de que la extirpación ha sido total, eliminando la menor cantidad de tejido sano circundante. Una vez que los márgenes están libres, se cierra mediante injerto o colgajo cutáneo.

Los pacientes con daño actínico y numerosas queratosis actínicas se pueden tratar con procedimientos ablativos, utilizando *peeling* químicos o remodelado de la superficie cutánea con láser de dióxido de carbono. Los *peeling* químicos pueden hacerse a distintas profundidades e intensidades, con ácido glicólico, ácido acético o incluso fenol. Los láseres que se emplean para eliminar las lesiones de lentigo solar son de la modalidad Q-switched, tales como el neodimio: itrio-aluminio-granate, rubí y alejandrita. Muchos pacientes buscan tratamientos para las arrugas utilizando materiales de relleno como colágeno de origen humano, ácido hialurónico o relajantes musculares como la toxina botulínica tipo A.

Los trasplantes de pelo constituyen una solución quirúrgica al problema de la caída del cabello. El proceso consiste en la obtención de injertos de pelo de la parte posterior del cuero cabelludo y su trasplante en las zonas alopecias.

Filtros solares

Los filtros solares transparentes absorben los fotones. Se clasifican por el factor de protección solar (SPF) que se determina por el cociente de exposición a los rayos UV necesario para provocar eritema en el área de piel protegida frente a la no protegida. La mayoría de los filtros solares protegen en el rango de UVB o en las longitudes de onda UVA cortas. Ejemplos de sustancias que absorben la radiación UVB son los aminobenzoatos, cinamatos, salicilatos y benzofenonas. Las sustancias que absorben longitudes de onda más cortas de tipo UVA son las benzofenonas y los antranilatos. El mejor bloqueante UVA utilizado en EE. UU. es la avobenzona, que puede combinarse con filtros UVB. Algunos filtros solares son resistentes al agua y proporcionan protección incluso con el sudor o el baño. Los filtros solares pueden producir irritación y, en raras ocasiones, reacciones alérgicas de contacto. Los filtros físicos, tales como el óxido de zinc y el dióxido de titanio, reflejan la luz de la piel e incluyen nuevos polvos reflectantes micronizados que proporcionan una fotoprotección de amplio espectro (UVB y UVA). Los protectores solares disminuyen los cánceres de piel y los daños solares sin merma de la síntesis de vitamina D.⁸ La ropa refleja parcialmente la radiación UVB, y la ropa tratada con fotoprotectores puede proporcionar una protección importante (SPF 30).

Cosméticos: camuflaje, blanqueadores y caída del cabello

Pacientes con numerosos procesos cutáneos se pueden beneficiar de cosméticos de camuflaje que pueden causar hipersensibilidad de contacto. Productos como

Derma-blend pueden mezclarse para adaptarse al color de la piel, son gruesos, y pueden cubrir lesiones desfigurantes y se pueden fijar con polvos. Las hidroquinonas, el ácido retinoico tópico y el ácido acelaico (inhibe la tirosinasa) se usan para tratar lesiones hiperpigmentadas como el melasma y el lentigo; estos compuestos pueden irritar y provocar hipopigmentación. El minoxidilo tópico al 2% (de venta libre) y en soluciones al 5% se usa en las alopecias androgénica y *areata*. La finasterida, un inhibidor de la 5 α -reductasa, es eficaz en hombres con alopecia androgénica.

Grado
A

Bibliografía de grado A

- A1. Jackson JM, Fowler J, Moore A, et al. Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:699-704.
- A2. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2015;172:1103-1110.
- A3. Lipner SR, Scher RK, Part II, Onychomycosis: treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:853-867.
- A4. Kreijkamp-Kaspers S, Hawke K, Guo L, et al. Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD010031.
- A5. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, et al. Quantitative evaluation of biologic therapy options for psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2017;137:1646-1654.
- A6. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multi-centre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389:2031-2040.
- A7. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:2287-2303.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

409

ECCEMAS, FOTODERMATOSIS, ENFERMEDADES PAPULOESCAMOSAS (INCLUIDAS LAS FÚNGICAS) Y ERITEMAS FIGURADOS

HENRY W. LIM

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

ECCEMA

Los eccemas más frecuentes (tabla 409-1) comparten características similares. Se acompañan de edema en la epidermis (espongiosis) y de infiltración por linfocitos y macrófagos en la dermis superficial.

Dermatitis numular

La dermatitis numular aparece con más frecuencia en pacientes de 50 a 69 años de edad. Ambos sexos pueden afectarse y se observa con más frecuencia en invierno. La enfermedad tiende a ser más frecuente y grave en los asiáticos orientales. Su patogenia es incierta, aunque la xerosis es importante.

Los pacientes presentan manchas pruriginosas y eritematosas en forma de moneda con cierta descamación y, en ocasiones, vesículas puntiformes (figs. 409-1 y 409-2). Las lesiones pueden excoriarse y se liquenizan (engrosamiento de la piel con acentuación de las líneas cutáneas). Habitualmente aparecen en las piernas y los brazos, menos en el tronco; la afectación facial es infrecuente. Hay que instruir a todos los pacientes sobre el uso de emolientes y jabones hidratantes, y evitar las duchas prolongadas con agua caliente. Las pomadas de corticoides tópicos (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1%, dos veces al día durante 1-2 semanas) son útiles para las lesiones activas, y los antihistamínicos orales (p. ej., fexofenadina, 180 mg/día por la mañana, o hidroxizina, 25-50 mg al acostarse) alivian el prurito. En los casos graves es útil la fototerapia con ultravioleta B de banda estrecha (UVB-BE), un ciclo corto de corticoides orales

TABLA 409-1 ECCEMAS

Dermatitis numular
Dishidrosis
Dermatitis atópica
Dermatitis seborreica
Dermatitis de contacto alérgica
Dermatitis de contacto por irritantes



FIGURA 409-1. Dermatitis numular. Manchas eritematosas en forma de moneda.



FIGURA 409-2. Dermatitis numular. Mancha eritematosa en forma de moneda.

(prednisona, 0,5-1 mg/kg/día, con una dosis máxima de 60 mg/día durante 1-2 semanas y a continuación suspender gradualmente en 10-14 días) o ingreso en un hospital de día para un tratamiento intensivo tópico y con UVB-BE.

Dishidrosis

La dishidrosis se manifiesta en forma de vesículas pruriginosas puntiformes firmemente asentadas, con más frecuencia a lo largo de las caras laterales de los dedos (figs. 409-3 y 409-4). Otras características son xerosis, descamación y fisuras. En los casos graves también se afectan las palmas y las plantas. La dishidrosis aparece en personas que se lavan a menudo las manos, como trabajadores de la industria alimentaria y madres de bebés. El tratamiento sigue un orden: 1) sustituir el lavado de manos con agua y jabón por desinfectantes sanitarios; 2) uso generoso de emolientes; 3) pomadas de corticoides tópicos (p. ej., pomada de flucicónida al 0,05%, dos veces al día durante 2 semanas), y 4) antihistamínicos orales (mismo régimen que para la dermatitis numular).

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica aparece con más frecuencia en niños pequeños, pero puede mantenerse en la edad adulta o incluso comenzar en esa época.^{1,2} La prevalencia estimada es del 15-23%. Los pacientes suelen presentar xerosis, manchas descamadas eritematosas, pequeñas vesículas, excoriación, costras y, no infrecuentemente, impetiginización (fig. 409-5). En los pacientes de piel oscura se observa a menudo una variante papular (fig. 409-6). Con el rascado y frote crónico se produce hiperpigmentación y



FIGURA 409-3. Dishidrosis. Vesículas profundamente asentadas y descamación en los dedos.



FIGURA 409-4. Dishidrosis. Vesículas profundamente asentadas y descamación en los dedos.



FIGURA 409-6. Dermatitis atópica en un paciente de piel oscura. Obsérvese la variante papular típica vista con frecuencia en personas de piel oscura.



FIGURA 409-7. Dermatitis seborreica manifestada por manchas y placas eritematosas con escamas finas en el área malar de un paciente con el VIH.

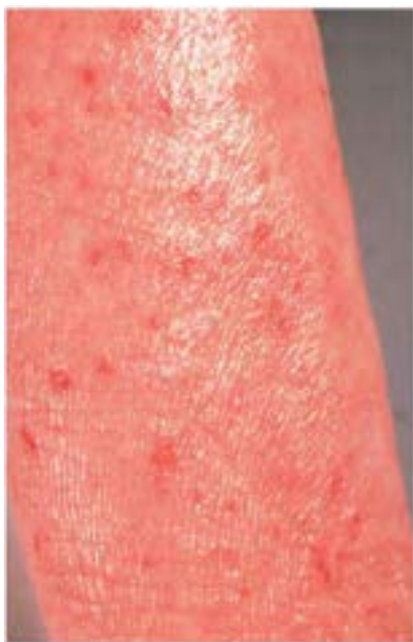


FIGURA 409-5. Dermatitis atópica. Obsérvese el eritema, las excoりaciones y la liquenización.

jerarquía terapéutica consiste en: 1) emolientes; 2) pomadas de corticoides tópicos (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1%, dos veces al día durante 1-2 semanas) o inhibidores de la calcineurina tópicos (pomada de tacrolimús al 0,1% durante 3-4 semanas, o crema de pimecrolimús al 1% durante 3-4 semanas); 3) antihistamínicos orales (p. ej., fexofenadina, 180 mg/día por la mañana, o hidroxizina, 25-50 mg al acostarse, según sea necesario), y 4) fototerapia con UVB-BE.³ Las nuevas opciones para la enfermedad con mala respuesta son el crisaborol (un inhibidor de la fosfodiesterasa 4), en pomada al 2% aplicada dos veces al día,⁴ y el dupilumab (un α -antagonista del receptor de interleucina 4 [IL-4]) en dosis de 300 mg por vía subcutánea cada 2 semanas.⁵ Otros tratamientos sistémicos tradicionales son la prednisona oral (0,5-1 mg/kg/día), la ciclosporina (3-5 mg/kg/día) y el micofenolato mofetilo (1-2 g/día). El nemolizumab (un anticuerpo contra el receptor A de la IL-31) es un fármaco experimental eficaz.⁶

Dermatitis seborreica

La dermatitis seborreica es un trastorno frecuente que aparece en forma de manchas eritematosas con escamas finas de aspecto grasiento, en el área malar, la parte media de la frente y el tórax, y el cuero cabelludo (fig. 409-7). En personas de piel oscura, las lesiones pueden estar hipopigmentadas (fig. 409-8). Su patogenia es desconocida, aunque se sospecha la participación de *Pityrosporum ovale*. Las lesiones son frecuentes en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 366). El diagnóstico es clínico. Los corticoides tópicos (p. ej., crema de hidrocortisona al 2,5% dos veces al día durante 1-2 semanas en las lesiones faciales, solución al 0,01% de acetónido de fluocinolona para el cuero cabelludo dos veces al día durante 3-4 semanas) reducen rápidamente la inflamación; posteriormente, la crema de ketoconazol tópico al 2% dos veces al día según sea necesario (o champú al 2% diariamente o cada 2 días para el cuero cabelludo) es segura como tratamiento a largo plazo.⁴

Dermatitis de contacto alérgica y dermatitis de contacto por irritantes

La dermatitis de contacto alérgica es una reacción de hipersensibilidad retardada a alérgenos externos, mientras que la dermatitis de contacto por irritantes representa una respuesta tóxica inespecífica a los irritantes de contacto. En ambos trastornos, las lesiones aparecen en el área expuesta. En los casos graves, sin embargo, puede haber una

liquenización. Los lugares habitualmente afectados son el área periorbitaria y las superficies de flexión, como el cuello, la flexura del codo y la fosa poplíteica. En los casos graves puede afectarse toda la superficie de la piel. El diagnóstico se establece por la morfología típica, la distribución de las lesiones, y los antecedentes familiares y personales de atopía. La



FIGURA 409-8. Dermatitis seborreica. Hipopigmentación con escamas finas en la frente y el cuero cabelludo.



FIGURA 409-9. Erupción lumínica polimorfa. Pápulas eritematosas unas horas después de la exposición a la luz solar.

TABLA 409-2 ALGUNAS FOTODERMATOSIS

Erupción lumínica polimorfa
Dermatitis actínica crónica
Fototoxicidad y fotoalergia
Porfirias

afectación en las áreas no expuestas, aunque menos intensa. La dermatitis de contacto alérgica aparece con pápulas eritematosas y pruriginosas y vesículas. Las lesiones se resuelven con escamas delgadas. Puede aparecer hiperpigmentación postinflamatoria. Histológicamente se observa edema epidérmico e infiltrados histiocíticos en la dermis. La morfología de la dermatitis de contacto por irritantes es similar a la correspondiente a la dermatitis alérgica. Sin embargo, la dermatitis de contacto por irritantes suele asociarse con una sensación de quemazón en vez de prurito. A menudo se observa hiperpigmentación postinflamatoria. Las alteraciones histológicas consisten en queratinocitos necróticos, necrosis epidérmica e infiltrados de neutrófilos. El tratamiento consiste en la identificación y retirada de la sustancia causal, así como tratamientos sintomáticos con corticoides tópicos y antihistamínicos orales.

FOTODERMATOSIS

Las fotodermatosis son erupciones cutáneas secundarias a exposición a la luz solar (tabla 409-2). Por convención, la radiación electromagnética de la región UV se divide en UVC (200-290 nm), UVB (290-320 nm), UVA-2 (320-340 nm) y UVA-1 (340-400 nm). La luz visible abarca de 400 a 760 nm. Como la UVC emitida por el sol es absorbida por el ozono de la estratosfera, no alcanza la superficie terrestre. Los espectros relevantes en las fotodermatosis son UVB, UVA y, con menos frecuencia, la luz visible.

Erupción lumínica polimorfa

La erupción lumínica polimorfa es la fotodermatosis mediada por la inmunidad más frecuente, que se produce en el 10-20% de la población general. Habitualmente aparece en adultos jóvenes, tiene un ligero predominio femenino y se observa en todo el mundo. Las personas afectadas son menos susceptibles a la fotoinmunodepresión cutánea y por este motivo presentan una respuesta exagerada a los neoantígenos inducidos por la UV en la piel. Las lesiones suelen aparecer al comienzo de la primavera, pocas horas después de exponerse a la luz solar. Las lesiones son levemente pruriginosas y se manifiestan en forma de pápulas puntiformes (frecuentes en pacientes de piel oscura), pápulas, papulovesículas o, con menos frecuencia, vesículas (fig. 409-9). Persisten varios días y se resuelven espontáneamente. El trastorno tiende a mejorar a medida que avanza la estación soleada, fenómeno conocido como acostumbamiento.

La evolución es crónica; solo el 11% de los pacientes presentan una resolución completa de la enfermedad en 16 años, y el 24%, en 32 años. El diagnóstico se basa en la anamnesis típica y la morfología de la lesión. Si las lesiones aparecen principalmente en la cara, hay que descartar lupus. El tratamiento consiste en evitar el sol y el uso de pantallas solares de amplio espectro con factor de protección solar (FPS) de al menos 30, corticoides tópicos y antihistamínicos orales. En los casos graves ha resultado eficaz el tratamiento de desensibilización mediante UVB-BE. La desensibilización suele realizarse al comienzo de la primavera exponiendo a los pacientes a dosis crecientes de UVB-BE tres veces por semana hasta completar 15 sesiones.

Dermatitis actínica crónica

La dermatitis actínica crónica es una fotodermatosis crónica que aparece con más frecuencia en los hombres en la séptima y octava décadas de la vida.⁵ Se produce en



FIGURA 409-10. Dermatitis actínica crónica. Hiperpigmentación y liquenización; obsérvese la indemnidad de las áreas del cuello y por debajo de la oreja, protegidas del sol.

pacientes de todos los grupos étnicos, pero en EE. UU. resulta más frecuente en personas de piel oscura. Se diagnostica en el 5-17% de los pacientes derivados para evaluación de fotosensibilidad. Se ha propuesto que este trastorno representa una reacción de hipersensibilidad retardada a un antígeno no identificado.

Los pacientes presentan manchas liquenizadas en áreas expuestas al sol (figs. 409-10 y 409-11). Típicamente quedan indemnes las áreas protegidas del sol, como detrás de la oreja, bajo el mentón, encima de los ojos y el tronco. Al microscopio se observa un infiltrado linfocítico dérmico y en ocasiones células mononucleares atípicas. En las fotopruebas, los pacientes presentan mayor sensibilidad a UVA, UVB y/o luz visible. En un estudio de 178 casos, el 10% se resolvieron en 5 años, y el 50%, en 15 años. Se ha descrito una asociación con la infección por el VIH (cap. 366).

El diagnóstico se basa en la anamnesis del paciente, la morfología y distribución de las lesiones. Se confirma mediante fotopruebas.

El tratamiento es complejo. Es imprescindible una fotoprotección rigurosa: permanecer a la sombra, usar protectores solares de amplio espectro con FPS 50 o más, y llevar ropa fotoprotectora, gafas de sol y un sombrero de ala ancha. Otras opciones terapéuticas, en un orden secuencial aproximado, son corticoides tópicos (pomada de fluocinonida al 0,05% dos veces al día), pomada de tacrolimus (al 0,1% dos veces al día), micofenolato mofetilo oral (1-2 g/día), ciclosporina oral (3-5 mg/kg/día) y azatioprina (hasta 2-2,5 mg/kg/día). En los brotes agudos puede ser necesario el tratamiento con corticoides orales (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día). En los casos recalcitrantes, las dosis bajas de PUVA o NB-UVB junto con los corticoesteroides orales resultan útiles.



FIGURA 409-11. Hiperpigmentación y liquenización en un paciente con dermatitis actínica crónica. Obsérvese la indemnidad del área retroauricular, protegida del sol.



FIGURA 409-12. Erosiones, costras y vesículas en el dorso de la mano de un paciente con porfiria cutánea tarda.

TABLA 409-3 FOTOTOXICIDAD Y FOTOALERGIA

CARACTERÍSTICAS	FOTOTOXICIDAD	FOTOALERGIA
Lesiones tras la primera exposición	Sí	No
Inicio	Minutos después de la exposición al sol	Demorado (24-48 h después de la exposición al sol)
Sustancias causales habituales	Medicamentos sistémicos	Pantallas solares
Morfología	Vesículas, ampollas, hiperpigmentación	Ecematosa (eritema, descamación)
Tratamiento	Sintomático (corticoides tópicos, antihistamínicos)	Retirada de la sustancia causal

Fototoxicidad y fotoalergia

Los términos *fototoxicidad* y *fotoalergia* hacen referencia al desarrollo de lesiones cutáneas tras la exposición conjunta a un fotosensibilizador oral o tópico y radiación electromagnética. La fototoxicidad es una reacción tóxica cutánea inespecífica, mientras que la fotoalergia es una reacción de hipersensibilidad retardada. Para todos los fotosensibilizadores, el espectro de acción se encuentra en el intervalo de UVA (tabla 409-3).

Porfirias

La porfiria cutánea más frecuente es la porfiria cutánea tarda: los pacientes presentan fragilidad de la piel y formación de ampollas en las áreas expuestas al sol, con más frecuencia el dorso de las manos y los antebrazos (fig. 409-12; cap. 199).⁶ Los pacientes tienen hipertrichosis periorbitaria y, con menos frecuencia, hiperpigmentación e hipopigmentación periorbitaria moteada. Es posible que aparezcan alteraciones esclerodermoides de la piel en las áreas expuestas y ocultas al sol. La enzima defectuosa es la uroporfirinógeno descarboxilasa. La porfiria cutánea tarda se asocia con ingesta excesiva

TABLA 409-4 ENFERMEDADES PAPULOESCAMOSAS

Psoriasis
Pitiriasis roja pilar
Pitiriasis rosada
Liquen plano
Liquen nítido
Sífilis secundaria
Pitiriasis liquenoide
Parapsoriasis
Micosis fungoide
Acroqueratosis paraneoplásica de Bazex
Eritema acro necrolítico
Dermatofitosis
Tiña versicolor

de alcohol, exposición a estrógenos, infección por hepatitis C (cap. 140), infección por el VIH (cap. 366) y hemocromatosis (cap. 201). Invariablemente, los pacientes tienen una concentración alta de ferritina y, con frecuencia, enzimas hepáticas elevadas.

El diagnóstico queda indicado por la imagen clínica característica y se confirma con el perfil de porfirinas prototípico (concentraciones elevadas de 8, 7, 6, 5 y 4-carboxilo porfirinas en el suero y la orina e isocoproporfirina en las heces; cap. 199). El tratamiento consiste en evitar los factores desencadenantes (alcohol, vitaminas con hierro, píldoras anticonceptivas compuestas por estrógenos) y flebotomía semanal. En pacientes anémicos (p. ej., aquellos con infección por el VIH) resulta útil la hidroxycloquina en dosis bajas (200 mg/semana) (cap. 140). En los pacientes con hepatitis C crónica concomitante (cap. 140), un factor de susceptibilidad para los síntomas clínicos, el tratamiento antiviral eficaz de la hepatitis C reduce la tasa de recaída de los síntomas cutáneos.⁷

ENFERMEDADES PAPULOESCAMOSAS (FÚNGICAS INCLUIDAS)

La tabla 409-4 recoge las enfermedades papuloescamosas frecuentes.

Psoriasis

EPIDEMIOLOGÍA

La psoriasis aparece en el 2-3% de la población general, con una variación considerable en las distintas zonas del mundo. Afecta por igual a hombres y mujeres. Cerca de una tercera parte de los pacientes tienen antecedentes familiares. La psoriasis presenta un máximo bimodal de edad de inicio, a los 22,5 y 55 años.

BIOPATOLOGÍA

En la psoriasis están implicados los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, con una proliferación anómala de queratinocitos. Los factores que participan en la patogenia son la activación de las células presentadoras de antígenos y el desarrollo de linfocitos T_H1 y T_H17 . Los mediadores incluyen interleucina 12 (IL-12), IL-23, factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interferón γ .

La psoriasis tiene una herencia poligénica compleja. La psoriasis cutánea está muy asociada al antígeno leucocítico humano Cw6 (HLA-Cw6), mientras que la artritis psoriásica puede asociarse a HLA-Cw6, HLA-B38/39 o HLA-B27. Hasta la fecha, en los estudios de todo el genoma se han identificado más de 85 locus ajenos al complejo mayor de histocompatibilidad que podrían aumentar el riesgo de psoriasis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Conocemos varias formas distintas de psoriasis. La *psoriasis vulgar*, el tipo más frecuente, se manifiesta por pápulas y placas eritematosas persistentes con escamas plateadas con más frecuencia en los codos, las rodillas y el cuero cabelludo (fig. 409-13). La *psoriasis en gotas* suele producirse tras una infección viral o bacteriana (estreptocócica con más frecuencia); se manifiesta por pápulas pequeñas, eritematosas y descamadas a lo largo de una gran área del cuerpo con una distribución en gotas de lluvia. La *psoriasis inversa* es una psoriasis que aparece en áreas con pliegues cutáneos, como la ingle, la axila y los pliegues inframamarios. Se presenta con una mancha eritematosa, algo brillante; por la fricción constante en las áreas afectadas, no hay descamación. La *psoriasis ungueal* incluye las uñas picadas, las máculas amarillentas bajo la placa ungueal (signo de la «gota de aceite») y el engrosamiento de la uña (onicodistrofia) (fig. 409-14). La *psoriasis eritrodérmica* consiste en una eritrodermia extensa con escamas plateadas finas. La *psoriasis palmoplantar* se manifiesta por manchas y placas queratósicas descamadas en las palmas y las plantas, muy frecuentemente con fisuras acompañantes. La *psoriasis pustulosa de von Zumbusch* es una variante infrecuente de psoriasis con pústulas generalizadas de 2-3 mm de diámetro (fig. 409-15) asociadas con la aparición de fiebre.

De los pacientes con psoriasis, el 5-30% también pueden tener artritis psoriásica, que en ocasiones precede a la aparición de las lesiones cutáneas (cap. 249). La psoriasis también se asocia a enfermedades renales crónicas, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades hepáticas, ciertas neoplasias malignas, infecciones y trastornos



FIGURA 409-13. Psoriasis. Manchas eritematosas con escamas plateadas.

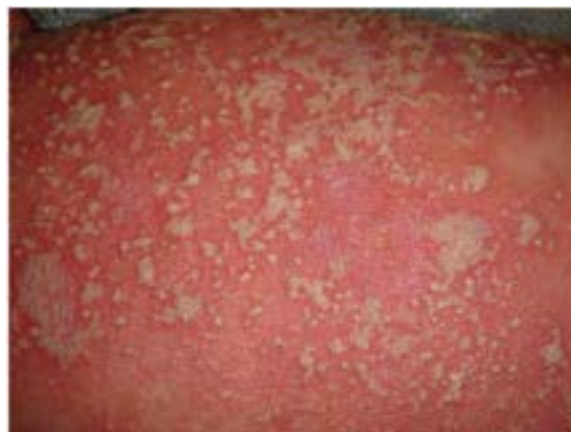


FIGURA 409-15. Psoriasis pustulosa. Mancha eritematosa con pústulas en un paciente con enfermedad activa.



FIGURA 409-14. Psoriasis. Engrosamiento y destrucción de la placa ungueal (onicodistrofia). Obsérvense las manchas eritematosas con escamas plateadas en el área periungueal.

del estado de ánimo.⁸ La asociación de la psoriasis con la infección por el VIH (cap. 366) se ha documentado bien.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de psoriasis se suele establecer de acuerdo con la anamnesis y la exploración física únicamente. Sin embargo, en los pacientes con psoriasis eritrodérmica es necesaria una biopsia cutánea para descartar otras causas de eritrodermia generalizada, como erupción farmacológica, linfoma cutáneo de linfocitos T (cap. 176) y pitiriasis roja pilar.

TRATAMIENTO

Tto

Las modalidades de tratamiento comienzan con la terapia tópica y luego la terapia basada en UV, seguida de la terapia sistémica tradicional, un inhibidor de la fosfodiesterasa oral o preparados biológicos (tabla 409-5).⁹ Sin embargo, para muchos pacientes, los preparados biológicos son sistemáticamente más eficaces que el placebo o las terapias sistémicas tradicionales, y los preparados biológicos aprobados más recientemente –ixekizumab, tildrakizumab, guselkumab y brodalumab– parecen más eficaces que el ustekinumab, el etanercept y el adalimumab.¹⁰

Los corticosteroides orales no deben utilizarse, porque la psoriasis puede empeorar cuando se dejan de usar. Todos estos fármacos triplican el riesgo de infecciones graves.¹⁰ Para el tratamiento de la artritis psoriásica, consulte el capítulo 249.

TABLA 409-5 ABORDAJE TERAPÉUTICO SECUENCIAL EN LA PSORIASIS

Compuestos tópicos	Corticoides (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1%) Análogos de la vitamina D (p. ej., crema de calcipotrieno al 0,005%) Retinoides (p. ej., crema de tazaroteno al 0,1%)
Fototerapia	Ultravioleta B de banda estrecha (tres veces/semana)
Tratamiento sistémico clásico	Metotrexato (10-20 mg/semana) Ciclosporina (3-5 mg/kg/día) Acitretina (25-50 mg/día)
Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 oral	Apremilast (30 mg/12 h)
Biológicos	Inhibidores del TNF- α <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept (50 mg/semana s.c.) • Adalimumab (40 mg cada 2 semanas s.c.) • Infliximab (5-10 mg/kg cada 8 semanas i.v.) Anti-IL-12/23 <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab (45-90 mg cada 12 semanas s.c.) Anti-IL-17 <ul style="list-style-type: none"> • Secukinumab (300 mg por semana durante 5 semanas, seguidos de 300 mg. cada 4 semanas s.c.) • Ixekizumab (160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg cada 2 semanas durante 12 semanas, luego 80 mg cada 4 semanas s.c.) Anticuerpo contra el receptor de IL-17 <ul style="list-style-type: none"> • Brodalumab (210 mg en las semanas 0, 1 y 2, luego cada 2 semanas s.c.) Anti-IL-23 <ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab (100 mg en las semanas 0 y 4, luego cada 8 semanas s.c.) • Tildrakizumab (100 mg en las semanas 0 y 4, luego cada 12 semanas s.c.)
Tratamientos futuros potenciales*	Inhibidor de la cinasa de Janus oral <ul style="list-style-type: none"> • Tofacitinib

*Las dosis podrían cambiar cuando sean aprobados por la Food and Drug Administration de EE. UU., si así fuera.
IL, interleucina; i.v., intravenoso; s.c., subcutáneo; TNF, factor de necrosis tumoral.

Pitiriasis roja pilar
EPIDEMIOLOGÍA

La pitiriasis roja pilar aparece por igual en los hombres y las mujeres; su incidencia oscila entre 1 de cada 5.000 pacientes nuevos de dermatología en el Reino Unido y 1 de cada 50.000 en la India. Esta enfermedad es más frecuente en su forma adquirida, aunque se ha descrito ocasionalmente una forma familiar (autosómica dominante con expresión variable). Como posibles desencadenantes se han propuesto un metabolismo anómalo de la vitamina A y la autoinmunidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma más frecuente de pitiriasis roja pilar es el tipo I, caracterizado por placas diseminadas de color salmón con escamas finas, islotes indemnes, descamación del cuero



FIGURA 409-16. Pityriasis roja pilar. Obsérvense las placas anaranjadas eritematosas con islotes indemnes.



FIGURA 409-17. Pityriasis roja pilar. Hiperqueratosis palmar con escamas cerasas.

cabelludo, queratodermia cética de las palmas y las plantas e hiperqueratosis folicular (figs. 409-16 y 409-17). En adultos, el trastorno comienza típicamente en la cara y pasa a las extremidades superiores; en la forma infantil suele comenzar en la mitad inferior del cuerpo. Puede aparecer ectopión y prurito.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y el hallazgo histológico característico de paraqueratosis vertical y horizontal alternante en el estrato córneo.

TRATAMIENTO

El tratamiento más eficaz son los retinoides orales (acitretina, 25-50 mg/día durante 2-4 meses). Algunos pacientes se benefician del metotrexato (7,5-15 mg/semana) o la ciclosporina (3-5 mg/kg/día). Los antagonistas del TNF y el apremilast, usados con las mismas dosis que en la psoriasis, resultan útiles para los pacientes con enfermedad de tipo I refractaria. Los queratolíticos tópicos, por ejemplo, loción de lactato de amonio al 12% dos veces al día, son tratamientos complementarios útiles.



FIGURA 409-18. Pityriasis rosada. Gran mancha eritematosa oval (mancha heraldo) acompañada de manchas eritematosas más pequeñas.

Pityriasis rosada

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La incidencia de pityriasis rosada se ha descrito en 3-30 por 1.000 pacientes. Aparece en todos los grupos étnicos, con más frecuencia en la tercera y cuarta décadas de la vida, con un ligero predominio femenino. Se ha reseñado una posible asociación con el virus de herpes humano de tipos 6 y 7.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el 50-90% de los pacientes, la pityriasis rosada comienza por una lesión primaria (mancha heraldo) consistente en una mancha oval eritematosa con descamación de unos centímetros de diámetro (fig. 409-18). Habitualmente esta lesión se sigue pocos días después de manchas eritematosas descamadas más pequeñas, muy poco pruriginosas, en el tronco, y con menos frecuencia en la parte proximal de las extremidades. Como norma, las palmas y las plantas no resultan afectadas. La distribución de la erupción, especialmente en la espalda, tiende a seguir las líneas de división de la piel, y resultando en una distribución en «árbol de Navidad». La erupción es autolimitada y se resuelve en 6-8 semanas. En unos pocos casos, las lesiones pueden persistir.

DIAGNÓSTICO

Por lo general, el diagnóstico es clínico. El diagnóstico diferencial más importante es con la sífilis secundaria, que, a diferencia de la pityriasis rosada, suele afectar a las palmas y las plantas. Se recomienda realizar pruebas serológicas para descartar sífilis (cap. 303).

TRATAMIENTO

El tratamiento es básicamente sintomático, con corticoides tópicos y antihistamínicos orales. Se ha informado de que el aciclovir (400 mg tres veces al día durante 7 días) es efectivo.¹¹

Tto

Liquen plano

EPIDEMIOLOGÍA

El liquen plano aparece con más frecuencia en personas de 30 a 60 años de edad. Las mujeres resultan afectadas más que los hombres. La prevalencia está en torno al 1%.

BIOPATOLOGÍA

Histológicamente, el liquen plano se caracteriza por un denso infiltrado de linfocitos T en la unión dermoepidérmica, lo que apunta a la participación de la inmunidad celular en la patogenia. Como el liquen plano o las erupciones de tipo liquen plano aparecen tras la exposición a fármacos o sustancias químicas (p. ej., revelado de fotografías en color), se ha propuesto que los fármacos y las sustancias químicas inducen una respuesta mediada por linfocitos T contra la epidermis. El liquen plano puede asociarse con infección por hepatitis C (cap. 140).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes presentan pápulas pruriginosas aplanadas de eritematosas a violáceas, a menudo con líneas blancas en encaje (estrias de Wickham) en las muñecas, los antebrazos y los genitales (fig. 409-19). El liquen plano oral consiste en líneas blancas reticuladas, habitualmente a lo largo de la línea de mordida de la mucosa bucal. En la lengua (fig. 409-20) y la mucosa genital pueden aparecer lesiones similares. También hay



FIGURA 409-19. Liquen plano. Pápulas eritematosas aplanadas en la muñeca.



FIGURA 409-20. Liquen plano de la lengua. Obsérvense las placas blanquecinas en la superficie dorsal de la lengua, con líneas blancas reticuladas en la parte distal.



FIGURA 409-21. Liquen nítido. Obsérvense las pequeñas pápulas del color de la piel en la parte superior de la espalda.

TABLA 409-6 OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA EL LIQUEN PLANO

LESIONES CUTÁNEAS

Corticoides tópicos (pomada de triamcinolona al 0,1% dos veces/día)

LESIONES HIPERTRÓFICAS

Corticoides intralesionales (suspensión de triamcinolona, 3-5 mg/ml)

LESIONES ORALES

Pasta de corticoides (pasta de triamcinolona al 0,1% dos veces/día) o solución de ciclosporina (100 mg/ml, 2 ml dos veces/día; enjuagar y escupir)

LIQUEN PLANO GENERALIZADO, EROSIONES ORALES/GENITALES DOLOROSAS, ENFERMEDAD REFRACTARIA

Fototerapia con UVB de banda estrecha (dos o tres veces/semana)

Prednisona oral (0,5-1 mg/kg/día, suspenda gradualmente en 6-8 semanas)

Micofenolato mofetilo (1-2 g/día)

Ciclosporina (3-5 mg/kg/día)

Inhibidores del factor de necrosis tumoral α (v. tabla 409-5)

Apremilast (v. tabla 409-5)

en ocasiones erosiones dolorosas. El liquen plano hipertrófico se produce por lo general en las extremidades inferiores en forma de placas violáceas liquenizadas pruriginosas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece por la clínica y se confirma mediante el hallazgo histológico característico.

TRATAMIENTO

Tto

Las opciones terapéuticas dependen de la localización de las lesiones (tabla 409-6). Sin tratamiento, las lesiones cutáneas suelen resolverse en 1 año aproximadamente, mientras que las lesiones orales e hipertróficas tienden a ser mucho más crónicas, y persisten un promedio de 4,5 y 8,5 años, respectivamente.

Liquen nítido

El liquen nítido es un trastorno bastante infrecuente que por lo general aparece en niños o adultos jóvenes de piel oscura. Su incidencia se ha estimado en 3,4 casos por 10.000 personas. Su causa es incierta.

Las lesiones son pápulas individuales asintomáticas, de 1-2 mm, brillantes y del color de la piel, a veces con escamas finas en su superficie, que aparecen con más frecuencia en los genitales o los antebrazos, y en ocasiones en el tronco (fig. 409-21). En el microscopio se observa un denso infiltrado linfocítico focal en la dermis superficial y en la unión dermoepidérmica.

El diagnóstico se confirma con la imagen clínica típica y las alteraciones histológicas características. El trastorno suele remitir espontáneamente en unos años. El tratamiento, a base de corticoides tópicos (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1% dos veces al día durante 2 semanas) y antihistamínicos orales (p. ej., fexofenadina, 180 mg/día por la mañana o hidrocina, 25-50 mg al acostarse) se reserva para los casos sintomáticos exclusivamente.

Sífilis secundaria

Las lesiones aparecen típicamente 1-2 meses después del desarrollo del chancro primario (cap. 303). No obstante, es posible que hasta el 25% de los pacientes no recuerden haber tenido un chancro. Una vez producida la erupción, dura de 1 a 3 meses.

Clínicamente, la sífilis secundaria puede presentarse como máculas eritematosas (roséola sífilítica), pápulas y manchas ovales o circulares de eritematosas a hiperpigmentadas cubiertas de escamas, o una erupción maculopapular (fig. 409-22). En ocasiones también hay una erupción nodular. Las lesiones tienden a ser generalizadas, y las palmas y las plantas se afectan con mucha frecuencia (fig. 409-23). El diagnóstico se establece por anamnesis, exploración física y serología positiva. La biopsia de piel muestra proliferación de células endoteliales en la dermis y un denso infiltrado dérmico con múltiples células plasmáticas. El tratamiento recomendado actualmente es penicilina G benzatina intramuscular (2,4 millones de U por vía intramuscular en una sola dosis).

Pitiriasis liquenoide

La pitiriasis liquenoide se manifiesta por pápulas eritematosas apenas pruriginosas recubiertas de escamas, diseminadas por todo el cuerpo. En la forma aguda (pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda [PLYVA]), la parte central de las lesiones desarrolla vesículas, pústulas y hemorragias, que en última instancia se transforman en costras. La



FIGURA 409-22. Sífilis secundaria. Pápulas con costra en el codo.



FIGURA 409-23. Sífilis secundaria. Pápulas y manchas descamadas en la palma.

forma crónica (pitiriasis liquenoides crónica [PLC]) se produce en forma de pápulas y manchas asintomáticas, de eritematosas a hiperpigmentadas, recubiertas por escamas finas; el tronco y las extremidades se afectan con frecuencia. En el microscopio, la PLYVA y la PLC se caracterizan por un denso infiltrado linfocítico en la dermis, con linfocitos CD8 predominantes en la PLYVA y CD4 en la PLC.

La PLYVA suele resolverse en unos meses, aunque puede persistir. La PLC dura habitualmente unos años. Ambos trastornos afectan a pacientes de todas las edades, con un ligero predominio masculino.

Por lo general, el tratamiento sigue un orden jerárquico: 1) corticoides tópicos (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1% dos veces al día durante 1-2 semanas) y antihistamínicos; 2) doxiciclina (100 mg/12 h); 3) fototerapia con UVB-BE (tres veces por semana durante 8-10 semanas con dosis crecientes de UVB-BE),¹² y 4) metotrexato (7,5-15 mg/semana).

Parapsoriasis

Las dos variantes habituales de parapsoriasis son la parapsoriasis en placas grandes y la parapsoriasis en placas pequeñas. La incidencia máxima está en la quinta década, aunque hay casos excepcionales que comienzan en la infancia. La parapsoriasis en placas grandes se manifiesta por máculas y manchas ovales o circulares, de eritematosas a hiperpigmentadas, apenas pruriginosas, con escamas finas y atrofia superficial (atrofia con arrugas) diseminada por todas las partes del cuerpo (fig. 409-24). Las lesiones suelen ser mayores de 5 cm. Algunos autores consideran a la parapsoriasis en placas grandes una variante de la micosis fungoide (v. más adelante). La parapsoriasis en placas pequeñas aparece en forma de manchas o placas mínimamente elevadas, ovales



FIGURA 409-24. Parapsoriasis en placas de gran extensión. Manchas eritematosas con escamas finas.



FIGURA 409-25. Micosis fungoide. Placa eritematosa mínimamente elevada, con arrugas epidérmicas en «papel de fumar».

o circulares, de eritematosas a hiperpigmentadas, con lesiones menores de 5 cm de diámetro y habitualmente recubiertas por escamas finas. La dermatosis digitada es una variante cuyas lesiones aparecen en las líneas de división, habitualmente en la cara lateral del tronco en forma de huellas digitales. Histológicamente, la parapsoriasis en placas grandes se caracteriza por un infiltrado linfocítico dérmico que puede extenderse a la epidermis, mientras que la parapsoriasis en placas pequeñas muestra dermatitis espongiótica, con un discreto infiltrado linfocítico superficial en la dermis. Hasta en una tercera parte de los pacientes, la psoriasis en placas grandes puede evolucionar a micosis fungoide. Debido a esto, su tratamiento es similar al de la micosis fungoide en estadios iniciales: corticoides tópicos de alta potencia, fototerapia con UVB-BE, y psoraleno y UVA (PUVA). Por el contrario, los pacientes con parapsoriasis en placas pequeñas siguen una evolución benigna y el tratamiento debería ser exclusivamente sintomático, con emolientes, corticoides tópicos y, si es necesario, fototerapia con UVB-BE.

Micosis fungoide

Es la variante más frecuente de los linfomas cutáneos de linfocitos T (cap. 176).¹³ Los cuatro tipos de manifestaciones cutáneas son mancha, placa, tumor y eritrodermia. La enfermedad en estadio de manchas se manifiesta por manchas del color de la piel o mínimamente eritematosas asintomáticas con arrugas sutiles «en papel de liar» de la epidermis (fig. 409-25); en los pacientes de piel oscura se aprecian con frecuencia lesiones hiperpigmentadas o hipopigmentadas. Las manchas oscilan entre unos pocos milímetros a unos centímetros de diámetro; son más frecuentes en las áreas protegidas del sol, como las nalgas. Las lesiones pueden estar presentes durante años. A medida que avanza la enfermedad, es posible que algunas de las manchas se induren más y evolucionen a placas (fig. 409-26). Puede haber lesiones nodulares en pacientes sin manchas o placas, aunque con más frecuencia estas lesiones coexisten con manchas y placas. La micosis fungoide eritrodermática aparece en forma de eritrodermia generalizada con descamación y prurito notables. La hiperqueratosis de las palmas y las plantas, así como las fisuras en las manos y los pies, es bastante frecuente.

El diagnóstico se confirma por la demostración histológica de células mononucleares atípicas en la epidermis y la dermis, así como por marcadores inmunofenotípicos que demuestren el predominio de los linfocitos CD4 en el infiltrado. La tabla 409-7 resume las opciones terapéuticas.



FIGURA 409-26. Micosis fungoide. Enfermedad en estadio de placas.



FIGURA 409-27. Eritema acro necrolítico. Placas liquenizadas con escamas finas en la cara anterior y lateral del tobillo.



FIGURA 409-28. Tiña crural. Mancha eritematosa con pápulas eritematosas y descamación en la periferia.

TABLA 409-7 TRATAMIENTO DE LA MICOSIS FUNGOIDE

TIPO CLÍNICO	TRATAMIENTO
Manchas y placas localizadas	Corticoides tópicos (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1% cada 12 h) Retinoides tópicos (p. ej., gel de bexaroteno al 1%, de una a cuatro veces/día) UVB de banda estrecha (dos o tres veces/semana)
Placas extensas y tumores	Psoraleno y UVA (PUVA; dos o tres veces/semana) Bexaroteno oral (300 mg/m ² /día) Metotrexato (15-25 mg/semana) Interferón α ₂ A pegilado (180 μg s.c. a la semana) Tratamiento con haz de electrones de toda la piel Inhibidores de histona desacetilasa: vorinostat (400 mg/día p.o.); romidepsina (14 mg/m ² i.v. los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28) Pralatrexato en dosis baja (15 mg/m ² i.v., cada semana durante 6 semanas en un ciclo de 7 semanas) Brentuximab vedotina (1,2-1,8 mg/kg, dosis máxima: 150 mg i.v. cada 3 semanas) Gemcitabina (750-1.000 mg/m ² , i.v., cada semana en ciclos de 3 semanas) Doxorubicina liposómica pegilada (20 mg/m ² , i.v., cada 2-4 semanas) Radioterapia para los tumores localizados
Eritrodermico	Fotoféresis extracorpórea (2 días consecutivos cada 2-4 semanas)

i.v., intravenoso; p.o., vía oral; s.c., subcutáneo; UVA, ultravioleta A; UVB, ultravioleta B.

Síndrome de Bazex y eritema acro necrolítico

Los pacientes con síndrome de Bazex (acroqueratosis neoplásica) presentan placas hiperqueratósicas simétricas, descamadas, de eritematosas a violáceas en zonas acras tales como los dedos de las manos, las palmas, las plantas, la nariz y las orejas. En casi todos hay afectación de las orejas y estrías en las uñas. El síndrome de Bazex se asocia con neoplasias malignas, especialmente de labios, lengua, laringe, faringe y esófago, quizás debido a una reactividad cruzada entre los antígenos tumorales y los antígenos de queratinocitos normales.

El eritema acro necrolítico es un marcador de hepatitis C crónica (cap. 140). Se manifiesta por placas hiperqueratósicas y liquenizadas bien definidas en el dorso de las manos y los pies (fig. 409-27). Se han descrito concentraciones bajas de cinc en algunos pacientes cuya enfermedad mejoró tras un tratamiento con cinc oral.

Dermatofitosis

Las infecciones fúngicas que cursan con erupciones papuloescamosas son las tiñas del cuerpo, de las manos, crural y del pie. La *tiña del cuerpo* se manifiesta por una mancha descamada eritematosa policíclica con bordes elevados, formada por pápulas

pústulas; el borde avanza en dirección centrífuga. El tronco es la zona más frecuente. La *tiña crural* tiene una morfología similar, excepto en que se localiza en los pliegues inguinales (fig. 409-28). La *tiña de las manos* aparece en forma de mancha eritematosa descamada con un borde de avance activo, habitualmente localizada en el dorso de las manos, o bien placas descamadas difusas con hiperqueratosis leve que afectan a parte o toda la superficie de la palma y la cara palmar de los dedos. La *tiña del pie* puede producirse como lesiones maceradas y descamadas con eritema en las comisuras de los dedos del pie o bien descamación parcheada o difusa en la planta que se extiende hasta la cara medial y lateral del pie (distribución en mocasín). Esta última presentación puede asociarse con descamación difusa de una de las palmas, no las dos, trastorno conocido como «síndrome de una mano y dos pies». El diagnóstico se confirma mediante el examen de raspaduras de piel con la preparación de hidróxido potásico al 10% o cultivo de hongos. El tratamiento consiste en antifúngicos orales o tópicos (p. ej., crema de clotrimazol al 1% dos veces al día durante 2-4 semanas, o terbinafina 250 mg durante 2-12 semanas), según la zona afectada. La afectación de las uñas (cap. 413) se combate mejor con una terapia sistémica, aunque las terapias tópicas también pueden ser útiles.

TIÑA VERSICOLOR

La tiña versicolor es una infección fúngica de la piel causada por *Malassezia furfur*. Aparece en personas jóvenes sanas, especialmente en ambientes cálidos y húmedos durante el verano. La prevalencia se estima en el 2-8% en EE. UU. y hasta el 50% en los países tropicales. Clínicamente, se manifiesta por máculas y manchas asintomáticas con escamas muy delgadas; el color puede ser hipopigmentado, del color de la piel, mínimamente eritematoso y marrón claro (fig. 409-29). Las manchas comienzan como máculas perifoliculares, y las zonas más frecuentes son la parte media del tórax y de la espalda. El diagnóstico se confirma por la imagen característica de los elementos fúngicos en una preparación con hidróxido potásico al 10%: acúmulos de levaduras en racimo de uvas e hifas cortas, ramificadas formando tabiques (imagen de «espaguetis y albóndigas»). El tratamiento consiste en champú de sulfuro de selenio al 2,5% (aplicado durante 10 min,



FIGURA 409-29. Tiña versicolor. Manchas hipopigmentadas en el tronco.

después se aclara, cinco veces por semana durante 4-6 semanas), preparados antifúngicos tópicos (p. ej., crema de clotrimazol al 1% dos veces al día durante 4 semanas) o un ciclo de 1-3 días de ketoconazol oral (200 mg/día).

ERITEMAS FIGURADOS

Los eritemas figurados (que incluyen eritema anular centrífugo, eritema girado repentino y eritema crónico migratorio) aparecen en forma de placas eritematosas circulares o policíclicas con una zona clara central y, a menudo, un borde migratorio en dirección centrífuga. En ocasiones se observan escamas finas. Las extremidades son las zonas más frecuentes. Con frecuencia, el diagnóstico se establece por la anamnesis típica y características morfológicas.

El *eritema anular centrífugo* es mayormente idiopático; no obstante, también puede ser una manifestación de reacción de hipersensibilidad a medicamentos. El tratamiento consiste en la identificación de la sustancia desencadenante (si es posible) y corticoides tópicos o sistémicos. El *eritema girado repentino* se manifiesta por placas eritematosas concéntricas con escamas finas, que recuerda un patrón en veta de madera. Esta forma inusual de eritema figurado se ha asociado con enfermedades malignas hematológicas y carcinoma de mama, pulmón, aparato digestivo, próstata y cuello uterino. El tratamiento de la enfermedad maligna subyacente da lugar a la resolución de las lesiones cutáneas en unos meses. El *eritema crónico migratorio* es una manifestación cutánea de la enfermedad de Lyme, causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* (cap. 305), aparece en forma de anillo concéntrico de eritema que progresa en dirección centrífuga desde el punto de la picadura de la garrapata. En ocasiones puede manifestarse por una mancha eritematosa circular. El diagnóstico se hace por el antecedente de picadura de garrapata, la lesión cutánea característica o elevación de los anticuerpos séricos contra *B. burgdorferi*. El tratamiento es el mismo que el de la enfermedad de Lyme.

Grado A Bibliografía de grado A

- A1. Paller AS, Tom WL, Lebowitz MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:494-503.
- A2. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:2335-2348.
- A3. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:2287-2303.
- A4. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;376:826-835.
- A5. Reich K, Pinter A, Lacour JP, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol.* 2017;177:1014-1023.
- A6. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390:276-288.
- A7. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:418-431.
- A8. Lebowitz M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373:1318-1328.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

ENFERMEDADES MACULARES, PAPULARES, PURPÚRICAS, VESICULOAMPOLLOSAS Y PUSTULOSAS

DANIELA KROSHINSKY

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

EXANTEMAS MACULARES Y PAPULARES

El exantema, una erupción aguda generalizada de la piel, puede ser escarlatiniforme o morbiliforme. Las erupciones escarlatiniformes consisten en un eritema blanqueante confluyente similar a innumerables pápulas. Las erupciones morbiliformes son máculas y pápulas eritematosas que remedan la erupción del sarampión. Las erupciones morbiliformes pueden obedecer a infecciones virales o a reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos (cap. 411) (tabla 410-1).

Erupciones escarlatiniformes ESCARLATINA

La escarlatina suele ser una secuela de una infección de los oídos, la nariz, la garganta o la piel por estreptococos β -hemolíticos productores de toxinas (cap. 274), aunque *Staphylococcus aureus* (cap. 272), *Haemophilus influenzae* (cap. 284) o *Clostridium* spp. (cap. 280) ocasionen algunos casos. Las lesiones cutáneas suelen acompañarse de fiebre, dolor de cabeza, malestar, escalofríos, dolor de garganta y vómitos.

En la exploración física, las mucosas suelen estar eritematosas y con petequias. A menudo se ve una membrana blanca en la lengua y puede haber amigdalitis. La erupción, que aparece después de la fiebre, suele consistir en pápulas eritematosas finas, que comienzan en la parte superior del tronco y luego se extienden. La cara muestra un rubor característico, con palidez peribucal. La erupción persiste durante 4 o 5 días y se sigue de descamación.

El tratamiento consiste en penicilina V, 500 mg por vía oral 2 o 3 veces al día durante 10 días o una dosis única de penicilina G benzatínica intramuscular (1,2 millones de unidades). La recuperación clínica suele llevar solo 4 o 5 días, pero la erupción tarda de ordinario varias semanas en desaparecer.

SÍNDROME DE SHOCK TÓXICO

El síndrome de shock tóxico es una enfermedad febril aguda, generalmente causada por *S. aureus* productor de toxinas (cap. 272) y a veces por *Streptococcus* spp. (síndrome de shock tóxico [cap. 274]). La mayoría de los casos se dan en adultos previamente sanos con una edad de entre 20 y 50 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del síndrome de shock tóxico obedecen a la liberación masiva del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y de la interleucina 1: fiebre, eritema macular difuso (v. fig. 407-5), alteración conjuntival grave y eritema de las mucosas de los pulmones, el hígado, el tracto gastrointestinal y los riñones.¹ Los hemocultivos son positivos en una cifra del 5 al 15% de los pacientes que tienen síndrome de shock tóxico por estafilococos y en el 50% de los pacientes con síndrome de shock tóxico por estreptococos.

TABLA 410-1 EXANTEMAS

ERUPCIONES ESCARLATINIFORMES

Escarlatina (v. más abajo)
Síndrome de shock tóxico (cap. 274)
Enfermedad de Kawasaki (cap. 254)

ERUPCIONES MORBILIFORMES

Sarampión (cap. 343)
Rubéola (cap. 344)
Eritema infeccioso (cap. 347)
Roséola (cap. 350)

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del síndrome de shock tóxico por estafilococos causado por microorganismos sensibles a la meticilina es la oxacilina o la nafcilina (2 g i.v. cada 4 h) o la cefazolina (2 g i.v. cada 8 h) en el marco de una verdadera alergia a la penicilina más la clindamicina (900 mg i.v. cada 8 h). El tratamiento del síndrome de shock tóxico por estafilococos secundario a *S. aureus* resistentes a la meticilina consiste en vancomicina (15-20 mg/kg cada 8-12 h, sin exceder de 2 g por dosis) más clindamicina (900 mg i.v. cada 8 h).

El síndrome de shock tóxico estreptocócico debe tratarse empíricamente con clindamicina (900 mg i.v. cada 8 h) más penicilina G (4 millones de unidades i.v. cada 4 h) hasta que reaparezca la sensibilidad. Las alternativas a la penicilina son la ceftriaxona (1-2 g i.v. cada 12 h), la cefazolina (1-2 g i.v. cada 8 h), la vancomicina (30 mg/kg/día i.v. en dos dosis divididas) o la daptomicina (6 mg/kg i.v. cada 24 h).

PRONÓSTICO

La descamación de la piel de las palmas y las plantas suele producirse 1 o 2 semanas después de comenzar con el reposo. El síndrome de shock tóxico por estafilococos tiene una mortalidad del 5 al 15%, mientras que la tasa de mortalidad del síndrome de shock tóxico por estreptococos puede resultar 5 veces mayor.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La enfermedad de Kawasaki (cap. 254), una vasculitis sistémica de etiología desconocida, es ante todo una enfermedad de niños menores de 5 años, pero también puede darse en adultos. Es mucho más frecuente en las personas del noreste de Asia que en los blancos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen presentar fiebre muy alta y erupción escarlatiniforme, morbiliforme, urticarial o en diana. Otras manifestaciones son infección conjuntival, labios fisurados, secos y hemorrágicos, «lengua fresada» y linfadenitis cervical. Pueden aparecer artralgias, artritis franca, uretritis, diarrea, neumonitis y meningitis aséptica, pero las complicaciones más graves de los pacientes no tratados son los aneurismas de las arterias coronarias y la miocarditis.

DIAGNÓSTICO

No hay pruebas diagnósticas útiles, así que el diagnóstico es clínico y se basa en la erupción característica y la aparición de miocarditis.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento agudo consiste en una infusión única de 2 g/kg de gammaglobulina i.v. (IgIV) administrada durante 8-12 h en un plazo de 5 a 10 días después de la aparición de la fiebre.² También está indicado el ácido acetilsalicílico, en dosis diarias de 30 a 50 mg/kg (repartidas en cuatro tomas). Los pacientes con mayor riesgo de resistencia a la IgIV deben recibir además corticoesteroides suplementarios por vía intravenosa durante 15 días: 5 días cada uno en una dosis equivalente a 2, 1 y 0,5 de prednisona, con conversión a terapia oral en el día siguiente al alta.

Erupciones morbiliformes

Las infecciones virales agudas que pueden causar erupciones morbiliformes son el sarampión (cap. 343), la rubéola (cap. 344), el eritema infeccioso (cap. 347) y la roséola (cap. 350). En el sarampión, el enantema (manchas de Koplik; v. fig. 343-2) precede entre 1 y 2 días al exantema (v. fig. 343-3) y persiste de 2 a 4 días. El exantema comienza el cuarto o quinto día con pápulas características en la cara y detrás de las orejas, con la posterior propagación al tronco y las extremidades. El exantema de la rubéola (v. fig. 344-1) comienza como máculas y pápulas faciales rosadas que se extienden al tronco y las extremidades y que persisten solo de 1 a 3 días. En el eritema infeccioso (cap. 347) se instaura un eritema rojo brillante repentino sobre las mejillas (v. fig. 347-1), seguido 1-4 días después de una erupción eritematosa morbiliforme en las extremidades (fig. 410-1). En la roséola (cap. 350), la defervescencia después de una fiebre alta se suele seguir de pápulas rosadas o eritema macular blanqueable durante 2 días.

Estos virus se diagnostican casi siempre por la clínica, pero las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa son sensibles y específicas.^{3,4} El tratamiento de cada uno de estos virus es de soporte, porque no se conoce ninguna terapia antiviral eficaz.

Erupciones papulares

ERUPCIONES INFECCIOSAS

Molusco contagioso

En el molusco contagioso, los pacientes presentan pápulas solitarias, agrupadas o ampliamente diseminadas duras, lisas, a menudo umbilicadas y en general de 2 a 6 mm de diámetro (fig. 410-2). Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden presentar centenares de lesiones (cap. 366). El diagnóstico es clínico.

Las opciones de tratamiento comprenden crioterapia con nitrógeno líquido, raspado, cantaridina, podofilina y cimetidina.

Verrugas

Las verrugas son proliferaciones benignas de la piel y las mucosas causadas por más de 150 tipos de virus del papiloma humano (VPH) (cap. 349). Las verrugas comunes pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo y son pápulas hiperqueratósicas duras cuyo tamaño oscila entre 1 mm y más de 1 cm (fig. 410-3). Otras variantes son las verrugas genitales, las verrugas planas y las verrugas palmoplantares profundas. El diagnóstico es clínico, pero las lesiones más grandes o atípicas se someterán a biopsia para excluir una transformación maligna. Los tratamientos tópicos habituales consisten en nitrógeno líquido, cantaridina o podofilina, así como ácido salicílico de la potencia prescrita, imiquimod o 5-fluorouracilo. El nitrógeno líquido de venta libre no es tan frío y, en consecuencia, no resulta tan eficaz como el de la consulta.



FIGURA 410-1. Eritema macular reticular en el muslo de un paciente con eritema infeccioso. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)



FIGURA 410-2. Presentación pustulosa del molusco contagioso inflamado. El cultivo reveló solo flora normal de la piel. (Tomado de Mancini AJ, Shani-Adir A, Sidbury R. Other viral diseases. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:1440.)



FIGURA 410-3. Mano de un paciente con verruga vulgar en la que se aprecian muchas pápulas verrugosas. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)



FIGURA 410-4. Petequias redondas u ovaladas < 3 mm de diámetro. (Tomado de Piette WW. Purpura: mechanisms and differential diagnosis. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:377.)

TABLA 410-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PETEQUIAS MACULARES, PÚRPURA Y EQUIMOSIS

PETEQUIAS MACULARES (DIÁMETRO ≤ 4 MM)

Trombocitopenia (plaquetas < 50.000/μl) (cap. 163)
 Presión venosa elevada
 Traumatismos (cap. 103)
 Deficiencia de vitamina C (cap. 205)
 Erupciones purpúricas pigmentadas
 Macroglobulinemia de Waldenström (cap. 178)

PÚRPURA MACULAR (5-9 mm)

Macroglobulinemia de Waldenström (cap. 178)
 Trombocitopenia con infección o inflamación (cap. 163)
 Vasculitis cutánea de pequeños vasos (cap. 254)

EQUIMOSIS MACULARES (≥ 1 cm)

Anticoagulación (cap. 76)
 Insuficiencia hepática (caps. 153 y 154)
 Deficiencia de vitamina K (cap. 166)
 Coagulación intravascular diseminada (cap. 166)
 Púrpura actínica (solar, senil)
 Terapia corticoesteroides, tópica o sistémica
 Deficiencia de vitamina C (cap. 205)
 Amiloidosis sistémica (cap. 179)
 Síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 244)
 Trombocitopenia (cap. 163)
 Defectos de la función plaquetaria (p. ej., enfermedad de von Willebrand; cap. 164)



FIGURA 410-5. Púrpura palpable debida a vasculitis cutánea de pequeños vasos (inflamación más hemorragia). (Tomado de Piette WW. Purpura: mechanisms and differential diagnosis. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:377.)

Erupciones purpúricas

Las erupciones purpúricas, que ocurren cuando la extravasación de la sangre da lugar a una hemorragia visible de la piel o la mucosa, se clasifican en función de su tamaño como petequias (≤ 4 mm; tabla 410-2; fig. 410-4), púrpura macular (> 4 a 10 mm; fig. 410-5) o equimosis (> 10 mm), y en función de su morfología se clasifican como púrpura palpable (tabla 410-3) y púrpura retiforme inflamatoria y no inflamatoria (tabla 410-4).

PÚRPURA NO PALPABLE

Petequias

Una causa frecuente de las petequias es la enfermedad de Schamberg, en la que las petequias obedecen a una capilaritis idiopática. La enfermedad de Schamberg, que se observa con mayor frecuencia en adultos de mediana edad y mayores, se manifiesta por manchas pardo amarillentas en las piernas más petequias superpuestas del color de la pimienta de cayena. A veces se observan lesiones en el tronco, nalgas, brazos y muslos. Las lesiones se hiperpigmentan y luego se desvanecen; con el tiempo aparecen nuevas. Los esteroides tópicos (v. tabla 407-10) y el ácido ascórbico (500 mg 2 veces al día), con o sin rutósido (50 mg 2 veces al día), pueden ser útiles.

Las enfermedades sistémicas que ocasionan petequias son la púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 163), las enfermedades secundarias a trombocitopenia o medicamentos que reducen la producción de plaquetas (cap. 163), las anomalías de la función plaquetaria como resultado de una insuficiencia renal o hepática (caps. 121 y 144) y las anomalías de los factores de coagulación (cap. 165). El tratamiento se dirige al trastorno subyacente.

Púrpura macular

La macroglobulinemia de Waldenström (cap. 178) se presenta con petequias recidivantes y púrpura macular en las piernas, asociadas casi siempre a picor, escozor o ardor en el seno de una hipergammaglobulinemia policlonal y altos títulos de inmunoglobulina G (IgG) o factor reumatoide IgA. Algunos pacientes sufren luego una enfermedad autoinmunitaria del tejido conectivo, en especial el síndrome de Sjögren (cap. 252) o un linfoma (caps. 176 y 177).

Equimosis

Los pequeños traumatismos de personas que han perdido el tejido conectivo dérmico que rodea los vasos sanguíneos pueden causar una equimosis macular. La púrpura solar (fig. 410-6), causada por el envejecimiento y la exposición crónica al sol, se observa casi siempre en los antebrazos. La púrpura esteroidea, relacionada con un tratamiento prolongado con corticoides tópicos o sistémicos, puede aparecer en cualquier zona de la piel (cap. 32). Ejemplos sistémicos similares son la amiloidosis sistémica (cap. 179), el escorbuto (cap. 205) y el síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 244).

PÚRPURA PALPABLE

Vasculitis

La púrpura palpable se debe al daño inflamatorio de los vasos pequeños o pequeños y medianos, y los resultados clínicos dependen del tamaño del vaso afectado. La vasculitis

TABLA 410-3 PÚRPURA PALPABLE: PÚRPURA PALPABLE INFLAMATORIA CON ERITEMA PRECOZ PROMINENTE**VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA CON ENFERMEDAD POR INMUNOCOMPLEJOS****Vasos pequeños únicamente**

Idiopática, asociada a infección o a medicamentos
 Macroglobulinemia de Waldenström (cap. 178)
 Vasculitis urticarial
 Vasculitis pustulosa

Vasos pequeños y medianos

Crioglobulinemia mixta (cap. 178)
 Lupus eritematoso sistémico (cap. 250)
 Artritis reumatoide (cap. 248)
 Síndrome de Sjögren (cap. 252)

VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA PAUCIINMUNITARIA

Polivasculitis microscópica
 Granulomatosis con polivasculitis (cap. 254)
 Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (cap. 254)
 Eritema elevado persistente
 Síndrome de Sweet

OTROS

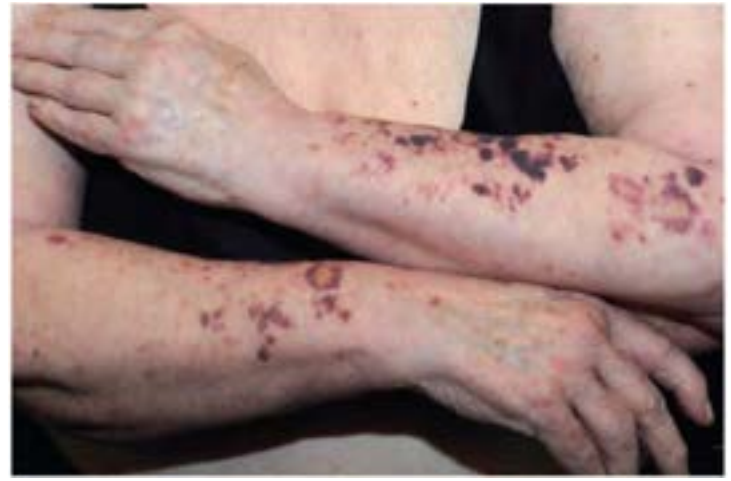
Eritema multiforme (v. más abajo)
 Pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda
 Erupciones purpúricas pigmentadas (v. más arriba)
 Macroglobulinemia de Waldenström (cap. 178)

TABLA 410-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA PÚRPURA RETIFORME (ANGULADA O RAMIFICADA)**PÚRPURA RETIFORME NO INFLAMATORIA**

Deficiencia de proteína C o proteína S (cap. 73)
 Necrosis por warfarina (cap. 76)
 Necrosis por heparina
 Trombocitosis por neoplasias mieloproliferativas (cap. 157)
 Púrpura trombótica trombocitopénica (cap. 163)
 Hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 151)
 Crioglobulinas (cap. 151)
 Crioglobulinemia (cap. 178)
 Criofibrinogenemia (cap. 72)
 Hongos angioinvasores
 Ectima gangrenoso (cap. 412)
 Estrongiloidosis diseminada (cap. 335)
 Púrpura fulminante postinfecciosa (v. más arriba)
 Anticuerpos antifosfolípidicos (cap. 73)
 Vasculopatía livedoide
 Papulosis atrófica maligna
 Émbolos de colesterol (cap. 72)
 Émbolos tumorales
 Endocarditis marántica (cap. 54)
 Drepanocitosis (cap. 154)
 Paludismo (cap. 324)
 Calcifilaxia cutánea (cap. 121)
 Picadura de araña reclusa parda (cap. 104)
 Linfoma de células B (cap. 176)

PÚRPURA RETIFORME INFLAMATORIA**Vasculitis**

Lupus eritematoso sistémico (cap. 250)
 Panarteritis nudosa (cap. 254)
 Artritis reumatoide (cap. 248)
 Crioglobulinemia mixta (cap. 178)
 Granulomatosis con polivasculitis (cap. 254)
 Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (cap. 254)
 Sabañones (cap. 72)
 Piodermia gangrenoso (cap. 407)

**FIGURA 410-6.** Púrpura solar (actínica) en zonas de daño actínico más traumatizado. (Por cortesía de Kalman Watsky, MD. Tomado de Piette WW. Purpura: mechanisms and differential diagnosis. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:377.)**FIGURA 410-7.** Púrpura palpable. La vasculitis leucocitoclástica suele causar lesiones purpúricas elevadas y ulceradas en las piernas. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

revelan un depósito granular de C3, IgG, IgM y/o IgA en las paredes de los vasos sanguíneos por inmunofluorescencia directa.

Los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein, que casi siempre sigue a una infección estreptocócica o estafilocócica en adultos, tienen depósitos perivasculares de IgA y C3 en la biopsia de piel. Los pacientes pueden referir fiebre, artralgias y dolor abdominal, y corren el riesgo de padecer una vasculitis renal (cap. 113).

La vasculitis urticarial o hipocomplementémica (cap. 254) suele persistir más de 24 h, y se asocia a artritis, edema facial y laríngeo y bajos niveles de complemento sérico. Algunos pacientes experimentan lupus eritematoso sistémico (cap. 250).

Se debe realizar un análisis de orina y pruebas de función renal y hepática. Se solicitarán pruebas especializadas en función de la causa sospechosa (v. tabla 410-3).

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento se basa en el diagnóstico. En la vasculitis leucocitoclástica idiopática, las opciones de tratamiento oral consisten en colchicina (0,6 mg dos veces al día); prednisona (1 mg/kg/día), o dapsona (hasta 200 mg una vez al día). En los casos graves, las opciones inmunodepresoras pasan por el micofenolato mofetilo (hasta 45 mg/kg); la azatioprina (hasta 2,5 mg/kg), o la ciclofosfamida (hasta 2,5 mg/kg), que se continúa hasta que se inactiva la enfermedad.

PÚRPURA RETIFORME

La púrpura retiforme se define como grandes manchas purpúricas, cada una con un borde reticular o angulado. La púrpura retiforme puede ser inflamatoria o no inflamatoria, pero de ordinario no se eleva.

Púrpura retiforme inflamatoria

La púrpura retiforme inflamatoria se caracteriza por una púrpura estrellada o ramificada, pero las lesiones precoces también muestran un eritema circundante llamativo

leucocitoclástica, la forma más común de vasculitis de vasos pequeños (fig. 410-7), puede ser idiopática, pero también se asocia a infecciones, reacciones a medicamentos, enfermedades del tejido conectivo, crioglobulinemia y neoplasias malignas subyacentes. A menudo se requiere una biopsia para confirmar el diagnóstico clínico (e-fig. 410-1). Las biopsias de piel tomadas de las lesiones en las primeras 48 h desde su formación

(fig. 410-8). Las lesiones cutáneas se asocian a polivasculitis microscópica (cap. 254), granulomatosis con polivasculitis (cap. 254) y granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (cap. 254).

En la granulomatosis con polivasculitis, las lesiones más habituales son la púrpura palpable y las ulceraciones bucales, pero los pacientes también pueden manifestar nódulos subcutáneos dolorosos y úlceras que imitan la piodermia gangrenosa. En la granulomatosis eosinofílica con polivasculitis, la enfermedad de la piel suele presentarse como púrpura palpable con necrosis en las piernas, pero a veces se observan púrpura retiforme, urticaria, nódulos subcutáneos, livedo racemosa y lesiones papulonecroticas.

La biopsia de piel resulta casi siempre clave para el diagnóstico de estos trastornos, y el tratamiento debe dirigirse a la enfermedad sistémica (cap. 254). Las lesiones de la piel suelen remitir si la enfermedad sistémica responde al tratamiento.

Púrpura retiforme no inflamatoria

Émbolos cutáneos

Los émbolos cutáneos, en especial los de colesterol (cap. 72) y los infecciosos (cap. 67), pueden causar una púrpura tanto retiforme como palpable. Los émbolos de colesterol, que tienden a afectar a los pacientes mayores con enfermedad aterosclerótica avanzada, se generan de manera espontánea al fragmentarse una placa ateromatosa o, en más ocasiones, de forma aguda después de un cateterismo, en las horas o días siguientes a la trombólisis, o meses después del inicio de la anticoagulación sistémica. Otros síntomas y signos comprenden fiebre, alteración del estado mental, mialgias, pérdida de peso, lesiones renales agudas (cap. 116) e hipertensión arterial nueva o progresiva. Además de la aparición aguda de la púrpura retiforme, los pacientes también pueden sufrir cianosis (fig. 410-9), livedo reticular distal, nódulos, ulceración e incluso gangrena. Hasta el 80% de los pacientes muestran eosinofilia periférica.

Los émbolos con púrpura retiforme o palpable se dan en pacientes con endocarditis infecciosa (cap. 67) y se observan más veces en la meningococemia aguda (v. fig. 282-3) y en la infección gonocócica diseminada (v. fig. 283-3). En el ectima gangrenoso, los pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 290) o, con menor frecuencia, *Klebsiella* spp. (cap. 289), *Escherichia coli* (cap. 288) o *Serratia* spp. (cap. 289) experimentan pápulas y placas eritematosas con púrpura central y necrosis hemorrágica. Las infecciones fúngicas también se han observado en pacientes inmunodeprimidos.

Otros émbolos causantes de petequias o púrpura son los de grasa después de un traumatismo óseo (caps. 74 y 103), los émbolos de un mixoma auricular (cap. 54) o de un trombo ventricular, y los émbolos de endocarditis trombótica no bacteriana (cap. 54).

Trombos

La púrpura retiforme no inflamatoria puede suceder cuando el paciente con una coagulación intravascular diseminada (CID) (cap. 166), una púrpura trombótica trombocitopénica (cap. 163), una crioglobulinemia monoclonal (cap. 178) y reacciones a la warfarina (cap. 76) sufre trombos *in situ*. La CID también puede asociarse a las ampollas hemorrágicas y la púrpura fulminante (fig. 410-10). La crioglobulinemia (cap. 178) se asocia en ocasiones con la leucemia, el linfoma, el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström (cap. 178). Otra causa trombótica de la púrpura es la púrpura trombocitopénica trombótica (cap. 163).

La necrosis cutánea por warfarina (cap. 76), una complicación poco frecuente que suele acaecer entre el tercer y el décimo día de tratamiento en pacientes que no reciben

además un puente de anticoagulación con heparina, se presenta como placas dolorosas, entre eritematosas y purpúricas (sobre todo, en las mamas, los muslos y las nalgas), que progresan hasta convertirse en ampollas hemorrágicas. El curso de la enfermedad no depende de si se continúa o no con la warfarina.

ENFERMEDADES VESICULOAMPOLLOSAS

Las vesículas son lesiones claras y llenas de líquido de menos de 1 cm, mientras que las ampollas son lesiones similares de más de 1 cm. Entre las causas de las lesiones vesiculoampollosas se encuentran las anomalías genéticas e inmunológicas, las infecciones, las reacciones de hipersensibilidad, los trastornos metabólicos o físicos y los defectos genéticos heredados (tabla 410-5).⁵

Enfermedades ampollosas de mediación inmunitaria

Las enfermedades ampollosas de mediación inmunitaria obedecen a autoanticuerpos que se unen a los componentes del desmosoma epidérmico (penfigoide) o del hemidesmosoma (pénfigo), donde activan el complemento y precipitan la inflamación. Las proteasas de las células inflamatorias degradan las proteínas de la membrana basal, dando lugar a la formación de ampollas subepidérmicas (penfigoide) o intraepidérmicas (pénfigo).

Trastornos ampollosos subepidérmicos

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

En el pénfigoide ampollosos, una enfermedad ampollosa autoinmunitaria, que afecta mayoritariamente a personas mayores, los pacientes manifiestan vesículas pruriginosas y tensas, ampollas y placas urticariales o eccematosas en el tronco y las extremidades, incluidas las palmas y las plantas. Hasta el 30% de los pacientes (fig. 410-11) sufren también lesiones bucales.⁶



FIGURA 410-9. Émbolos de colesterol. En la zona distal se observan tanto livedo reticular como púrpura retiforme. (Por cortesía de Norbert Sepp, MD. Tomado de Piette WW. Cutaneous manifestations of microvascular occlusion syndromes. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:399.)



FIGURA 410-8. Panarteritis nudosa. Púrpura retiforme del dorso del pie en un paciente con panarteritis nudosa sistémica. (Tomado de Wetter DA, Dutz JP, Shinkai K, et al. Cutaneous vasculitis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:435.)



FIGURA 410-10. Púrpura fulminante. Se observan púrpura y ampollas hemorrágicas en el brazo de este paciente.

TABLA 410-5 ENFERMEDADES VESICULOAMPOLLOSAS**GENÉTICAS E INMUNITARIAS**

Penfigoide ampoloso
 Penfigoide gestacional
 Penfigoide de mucosas
 Epidermólisis ampollosa adquirida
 Dermatitis herpetiforme
 Dermatitis ampollosa por inmunoglobulina A lineal
 Péufigo
 Vulgar
 Foliáceo
 Paraneoplásico

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Impétigo ampoloso
 Herpes simple
 Varicela
 Herpes zóster

HIPERSENSIBILIDAD

Eritema multiforme
 Síndrome de Stevens-Johnson
 Necrólisis epidérmica tóxica

METABÓLICA/FÍSICA

Porfiria cutánea tarda
 Seudoporfiria
 Ampollas por coma
 Ampollas del diabético

Por cortesía de Neil J. Korman, MD.



FIGURA 410-12. Penfigoide gestacional. Múltiples ampollas tensas y erosiones con una base eritematosa. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

PRONÓSTICO

En la mayoría de los pacientes, el tratamiento suprime la enfermedad hasta que el proceso remite por completo varios años después. Si no se trata, el penfigoide ampoloso suele experimentar remisiones y exacerbaciones espontáneas con un alto riesgo de infección.

Penfigoide gestacional

El penfigoide gestacional es una dermatosis autoinmunitaria poco frecuente que aparece sobre todo en la última etapa del embarazo y/o inmediatamente después del parto, aunque puede ocurrir en cualquier momento del embarazo. Las placas urticariales periumbilicales intensamente pruriginosas, que se extienden a la periferia, progresan hasta formar vesículas y ampollas (fig. 410-12). La cara, las palmas, las plantas y las mucosas se respetan de modo característico. La biopsia de piel revela el antígeno II del penfigoide ampoloso y un depósito lineal de C3 en la membrana basal.



FIGURA 410-11. Penfigoide ampoloso. Se advierten ampollas subepidérmicas tensas con una base eritematosa. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

En la biopsia de piel, las ampollas subepidérmicas tienen un infiltrado eosinofílico con depósitos lineales de IgG y C3 en la membrana basal y anticuerpos IgG en el lado epidérmico.

TRATAMIENTO

Tto

Se puede usar un esteroide tópico ultrapotente (clase 1) en pacientes con afectación limitada, mientras que la prednisona oral (1 mg/kg/día) proporciona una eficacia rápida a pacientes con enfermedad moderada y grave. Se administrarán preparados ahorradores de esteroides para ir reduciendo los esteroides de forma paulatina durante varias semanas, una vez que cesa la formación de nuevas lesiones; entre las modalidades eficaces figuran la dapsona (hasta 200 mg/día), el metotrexato (hasta 25 mg semanales), la azatioprina (hasta 2,5 mg/kg según el nivel de tiopurina metiltransferasa del paciente) y el micofenolato mofetilo (hasta 4 g repartidos en dos dosis diarias). Los casos refractarios o con efectos secundarios de estos tratamientos estándar se benefician de la IgIV (2 g/kg divididos en 2-3 días) o del rituximab (375 mg/m² semanales durante 4 semanas o 1.000 mg administrados con 2 semanas de diferencia). La duración de la terapia se guía por la actividad de la enfermedad y la respuesta a la medicación.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes con enfermedades leves precisan tratamiento en las zonas afectadas con corticosteroides tópicos de potencia moderada o alta (v. tabla 407-10) dos veces al día. Los corticosteroides sistémicos (p. ej., prednisona, de 0,5 a 1 mg/kg 1 vez al día) se reservarán para los pacientes con una enfermedad extensa; en general, se aplica tratamiento en dosis completas durante 1-2 semanas y luego se va reduciendo poco a poco hasta la dosis mínima eficaz. Los antihistamínicos ayudan a controlar el picor. Las mujeres serán atendidas por obstetras expertos debido al mayor riesgo de parto prematuro y de nacimiento de bebés pequeños para la edad gestacional.

Penfigoide de las mucosas

El penfigoide de las mucosas se manifiesta en forma de ampollas en las superficies oral, nasofaríngea, ocular, laríngea, anogenital y esofágica. Las cicatrices asociadas a su curación originan a veces una gran morbilidad (fig. 410-13).

Algunos pacientes con penfigoide de mucosas tienen autoanticuerpos IgG circulantes contra la laminina 332 en la vertiente dérmica de la piel, otros sufren una enfermedad ocular pura con anticuerpos IgG contra la integrina β_4 , otros presentan lesiones mucosas y cutáneas y otros, por fin, lesiones bucales, pero no cutáneas. La biopsia revela una ampolla subepidérmica con depósitos lineales de IgG, IgA y C3 en la membrana basal, mientras que en la inmunofluorescencia indirecta se ven anticuerpos IgG y/o IgA circulantes.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento de la enfermedad leve se basa en corticosteroides tópicos potentes dos veces al día (o corticosteroides intralesionales en pacientes con enfermedad exclusivamente bucal). En las enfermedades oculares o bucales importantes se requiere prednisona (1 mg/kg al día), ciclofosfamida (hasta 2,5 mg/kg al día), rituximab (375 mg/m² semanales durante 4 semanas o 1.000 mg administrados con 2 semanas de intervalo) e IgIV (2 g/kg administrados durante 2-3 días).

El penfigoide de las mucosas es una afección crónica y la enfermedad ocular no tratada puede terminar con una ceguera.

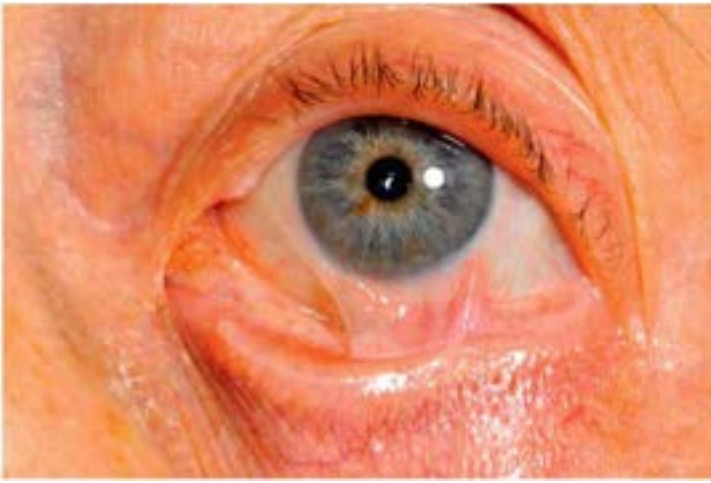


FIGURA 410-13. Penfigoide (cicatricial) de mucosas. Afectación ocular característica que se manifiesta por tractos fibrosos representativos de un simbléfaron parcial o incompleto. (Tomado de Bernard P, Borradori L. Pemphigoid group. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:521.)



FIGURA 410-15. Pénfigo vulgar: afectación bucal. Prácticamente todos los pacientes sufren erosiones de la mucosa bucal. Los sitios más habituales son la mucosa vestibular y palatina, pero las lesiones también se observan en las encías y la lengua. (Por cortesía de Lorenzo Cerroni, MD. Tomado de Amagai M. Pemphigus. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:499.)



FIGURA 410-14. Dermatitis herpetiforme. Codo de un paciente con pápulas y papulovesículas eritematosas erosionadas. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA ADQUIRIDA

La epidermólisis ampullosa adquirida, una enfermedad ampullosa autoinmunitaria adquirida, suele afectar a personas de mediana edad. Se presenta en forma de ampollas no inflamatorias en zonas acras, que curan por cicatrización o de enfermedad vesiculoampullosa inflamatoria generalizada. La biopsia muestra ampollas subepidérmicas con depósitos lineales de IgG en la membrana basal que se dirigen contra el colágeno VII.

TRATAMIENTO

Tto

La epidermólisis ampullosa adquirida es una afección crónica y a veces no responde al tratamiento. Los tratamientos convencionales, que solo surten efecto de vez en cuando comprenden colchicina (0,6 mg dos veces al día), dapsona (hasta 200 mg/día), azatioprina (hasta 2,5 mg/kg) o ciclofosfamida (2,5 mg/kg/día) sola o combinada con prednisona (60 mg al día). En las enfermedades graves o refractarias, las opciones abarcan ciclosporina (hasta 5 mg/kg), rituximab (375 mg/m² semanales durante 4 semanas o 1.000 mg administrados con dos semanas de intervalo) e IgIV (2 g/kg administrados durante 2-3 días), plasmáferesis y fotoforesis extracorpórea.

DERMATITIS HERPETIFORME

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad vesicular de mediación inmunitaria de la edad madura que casi siempre afecta a pacientes con una enteropatía sensible al gluten clínica o subclínica (cap. 131). Las lesiones cutáneas, muy pruriginosas, se agrupan en vesículas, pápulas o erosiones en el cuero cabelludo, cara posterior del cuello, nalgas y superficies extensoras de codos y rodillas (fig. 410-14).⁷ Muchos pacientes sufren otras enfermedades autoinmunitarias, como diabetes o enfermedad tiroidea. La biopsia muestra depósitos papilares dérmicos granulares de IgA y microabscesos neutrofilicos. Los anticuerpos IgA circulantes contra la transglutaminasa tisular establecen el diagnóstico en la mayoría de los pacientes.

TRATAMIENTO

Tto

La enfermedad de la piel a veces se controla solo con dieta, pero es un trastorno indefinido. Las opciones de tratamiento también pasan por esteroides tópicos de alta potencia dos veces al día (v. tabla 407-10) y dapsona (hasta 200 mg/día) administrados de forma crónica.

DERMATOSIS AMPOLLOSA POR INMUNOGLOBULINA A LINEAL

La dermatosis ampullosa por IgA lineal es una enfermedad ampullosa autoinmunitaria adquirida que suele asociarse a medicamentos, en especial a la vancomicina. Las vesículas y ampollas primarias se instauran sobre todo en las flexuras, pero pueden dañar la mucosa bucal y generalizarse. La biopsia revela una vesícula subepidérmica con predominio de neutrófilos e IgA lineal específica para una porción del antígeno II del penfigoide ampuloso en la membrana basal. Los anticuerpos IgA circulantes se detectan por inmunofluorescencia indirecta.

TRATAMIENTO

Tto

Los pacientes suelen responder al cese de la medicación nociva y a la dapsona (hasta 200 mg/día). Si las lesiones no responden, se agregará prednisona oral (1 mg/kg una vez al día).

Trastornos ampullosos intraepidérmicos PÉNFIGO

El pénfigo se refiere a un grupo de enfermedades ampullosas autoinmunitarias intraepidérmicas de la piel y las mucosas.⁸ El pénfigo se da más en adultos de mediana edad.

En el *pénfigo vulgar*, los autoanticuerpos se dirigen contra la desmogleína III. En el *pénfigo foliáceo*, los autoanticuerpos se dirigen contra la desmogleína I. En el *pénfigo paraneoplásico*, los anticuerpos circulantes reaccionan con un complejo de proteínas, entre ellas la desmoplaquina I y II, la desmogleína I y III, el antígeno I del penfigoide ampuloso, la envoplaquina y la periplaquina.

En el *pénfigo vulgar*, los pacientes presentan ampollas flácidas y erosiones, que pueden ser pruriginosas, en la orofaringe (fig. 410-15), la cabeza, el cuello y el tronco. Los pacientes con pénfigo foliáceo suelen mostrar eritema, descamación y costras en el cuero cabelludo, cara y parte superior del tronco. El pénfigo paraneoplásico se caracteriza por ampollas y erosiones oculares y bucales, así como por lesiones cutáneas polimorfas que se parecen al liquen plano, al eritema multiforme o al penfigoide. Las neoplasias malignas asociadas comprenden el linfoma no hodgkiniano (40%; cap. 176); la leucemia linfocítica crónica (30%; cap. 174); la enfermedad de Castleman (10%; caps. 176 y 366); los timomas (6%; cap. 394); los sarcomas (6%; cap. 192); y la macroglobulinemia de

Waldenström (6%; cap. 178). Algunos pacientes sufren una bronquiolitis obliterante grave.

En el pénfigo vulgar, la biopsia revela acantólisis suprabasilar y depósitos de IgG contra la desmogleína III. En el pénfigo foliáceo, la biopsia muestra una acantólisis subcorneal con IgG contra la desmogleína I. En los pacientes con pénfigo paraneoplásico, la biopsia pone de relieve una acantólisis suprabasilar y queratinocitos disqueratósicos, así como anticuerpos contra las proteínas plaquinas y anticuerpos IgG indistinguibles de los observados en el pénfigo vulgar.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento depende del subtipo y la extensión del pénfigo, así como de la velocidad de progresión de la enfermedad y la edad del paciente.⁹ La prednisona oral (p. ej., 1 mg/kg 1 vez al día) está indicada para el tratamiento inicial del pénfigo vulgar; los corticoesteroides tópicos (p. ej., flucinonida, pomada al 0,05% aplicada dos veces al día en las zonas afectadas) controlan a veces el pénfigo foliáceo. La adición de rituximab (375 mg/m² semanales durante 4 semanas o 1.000 mg i.v. con 2 semanas de intervalo) al tratamiento corto con prednisona (3-6 meses) parece más segura y eficaz que el tratamiento prolongado y exclusivo con prednisona,¹⁰ en especial en las enfermedades extensas o recalcitrantes. Los preparados ahorradores de esteroides para combatir el pénfigo vulgar son la azatioprina (hasta 2,5 mg/kg), el micofenolato mofetilo (35-45 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias), la ciclofosfamida (hasta 2,5 mg/kg), la ciclosporina (3-5 mg/kg/día) y el metotrexato (hasta 25 mg/semana). Se ha comunicado que la plasmaféresis también es eficaz.

El tratamiento sistémico del pénfigo foliáceo incluye todos estos mismos preparados, así como la dapsona (hasta 200 mg/día) y la hidroxicloroquina (total < 6 mg/kg de masa corporal magra repartido en dos dosis diarias). La duración del tratamiento puede variar según el nivel de actividad de la enfermedad.

Cuando el pénfigo paraneoplásico¹⁰ es causado por tumores benignos, como la enfermedad de Castleman,¹¹ se cura mediante extirpación del tumor (cap. 176). Los pacientes con tumores malignos asociados se someterán a tratamiento del trastorno subyacente, pero podrían sufrir una enfermedad recalcitrante. Se ha notificado una mejora con las dosis pulsadas de corticoesteroides (metilprednisolona, 1.000 mg diarios durante 3 días consecutivos) o ciclofosfamida (500-1.000 mg mensuales durante 6 meses a 1 año, a menudo con dosis variables de prednisona), rituximab (cuatro dosis semanales de 375 mg/m²), plasmaféresis y dosis inmunoblásticas de ciclofosfamida (50 mg/kg/día durante 4 días).

La morbilidad y la mortalidad se relacionan con las complicaciones de la terapia inmunodepresora. En los pacientes con tumores malignos, el pronóstico suele ser desfavorable.

Reacciones de hipersensibilidad causantes de ampollas ERITEMA MULTIFORME

El eritema multiforme es una reacción de hipersensibilidad autolimitada que afecta a la piel y, a veces, a las mucosas como respuesta a una infección o, con menos frecuencia, a una medicación.¹² Los signos principales son las lesiones en diana, es decir, máculas eritematosas o violáceas con tres zonas: dos círculos concéntricos y un centro intensamente eritematoso, oscuro o violáceo. Las lesiones en diana se concentran sobre todo en la porción distal de las extremidades (fig. 410-16). Las lesiones se transforman en ampollas o erosiones y, en los casos más graves, las erosiones se localizan en la mucosa bucal, ocular y/o genital. Las causas infecciosas más comunes del eritema multiforme



FIGURA 410-16. Eritema multiforme. Las lesiones anulares en diana u «ojo de buey» con vesículas centrales y ampollas son características del eritema multiforme. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

son el virus del herpes simple (VHS; cap. 350) y *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 301) seguido de *Histoplasma capsulatum* (cap. 316).

La biopsia muestra una necrosis inespecífica de queratinocitos, así que el diagnóstico es clínico.

TRATAMIENTO

Tto

Los casos leves de eritema multiforme se pueden tratar de forma sintomática. Los casos graves precisan corticoesteroides sistémicos (p. ej., prednisona, 0,5-1 mg/kg/día).

Las lesiones cambian, se tornan fijas hasta 7 días y luego desaparecen en 2 o 3 semanas. Los episodios pueden recidivar. El tratamiento del eritema multiforme recurrente debido al VHS consiste en un antiviral (aciclovir, valaciclovir o famciclovir) durante por lo menos 6 meses (cap. 336).

Trastornos metabólicos causantes de ampollas PORFIRIA CUTÁNEA TARDA

Los pacientes con porfiria cutánea tarda tienen fragilidad, erosiones y ampollas en la piel expuesta al sol, en particular en la cara y la superficie dorsal de manos (fig. 410-17) y antebrazos. La causa es la pérdida de actividad de la uroporfirinógeno descarboxilasa (cap. 199).¹³ La curación se asocia a cicatrices, manchas atróficas, hiperpigmentación e hipopigmentación. La hipertrichosis sobre las áreas malar y temporal es habitual. El diagnóstico se basa en los niveles urinarios elevados de porfirina. La biopsia, si bien no se precisa para el diagnóstico, revela un infiltrado dérmico mínimo, ampollas subepidérmicas y depósito de inmunoglobulina, y complemento en la membrana basal y en los capilares dérmicos.

TRATAMIENTO

Tto

Según el tipo y la causa, las opciones de tratamiento comprenden la flebotomía (ajustada para que el nivel sérico de ferritina descienda hasta el límite inferior de la normalidad), la hidroxicloroquina (100 mg, medio comprimido de 200 mg) o la cloroquina (125 mg, medio comprimido de 250 mg) por vía oral dos veces por semana hasta que la excreción de porfirina se normalice durante varios meses.

SEUDOPORFIRIA

La pseudoporfiria, con semejanzas clínicas e histológicas a la porfiria cutánea tarda, pero sin anomalías de la porfirina, puede asociarse a insuficiencia renal crónica (cap. 121) o a hemodiálisis (cap. 122). También se observa como reacción a medicamentos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los anticonceptivos orales, la furosemida, la tetraciclina, el ciprofloxacino, la isotretinoína, la amiodarona, la ciclosporina, la dapsona, la isotretinoína, el 5-fluorouracilo y la flutamida. Cuando se suspende el medicamento nocivo, el pronóstico es favorable, pero las lesiones de la piel pueden persistir o reaparecer durante varios meses.

AMPOLLAS DE LA DIABETES

Los pacientes con diabetes mellitus (cap. 216) pueden sufrir ampollas en las porciones distales de las extremidades. No se comprende su biopatología y no se aprecia relación



FIGURA 410-17. Porfiria cutánea tarda. En el dorso de la mano se aprecian una ampolla y erosiones. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)



FIGURA 410-18. Impétigo ampoloso. Se ven múltiples ampollas en el tronco de este paciente.

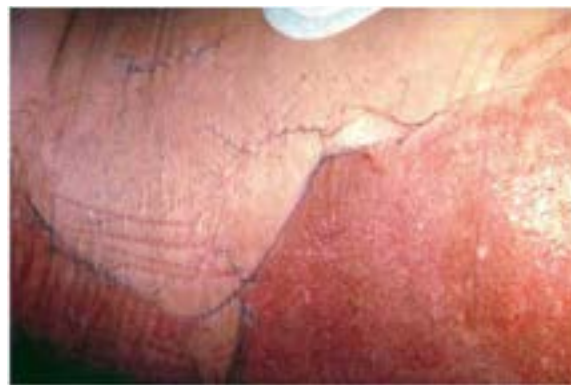


FIGURA 410-19. Síndrome de la piel escaldada por estafilococos. En el tronco se observa un eritema confluyente con exfoliación de la piel. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

entre las lesiones cutáneas, por una parte, y la gravedad, la duración o las complicaciones de la diabetes, por la otra. Las lesiones se presentan de manera espontánea como una ampolla grande, tensa y no inflamable, a menudo con formas irregulares. La cubierta de las lesiones puede desprenderse dejando una erosión. Las lesiones se deben dejar en su lugar o bien perforarse y drenarse, conservando la cubierta para que actúe de vendaje fisiológico estéril y reduzca el riesgo de infección secundaria. Es un trastorno autolimitado.

Enfermedades infecciosas causantes de ampollas

IMPÉTIGO AMPOLLOSO

El impétigo es una infección bacteriana epidérmica y está causado por *S. aureus* (cap. 272) y el grupo A de estreptococos β -hemolíticos (cap. 274). Las toxinas exfoliativas A y B atacan la proteína epidérmica desmogleína 1 y provocan una fisura por debajo o dentro del estrato granuloso. El impétigo ampoloso se presenta como vesículas superficiales y ampollas que se rompen con facilidad y generan un collarín de escamas (fig. 410-18). Las lesiones suelen localizarse en la cara, el tronco, las axilas y el perineo. El diagnóstico es clínico; el cultivo de las lesiones confirma la bacteria causante.

TRATAMIENTO

Tto

Se recomienda un lavado suave para eliminar las posibles costras. Los casos limitados se pueden tratar con la pomada tópica de mupirocina al 2%. Los antibióticos orales (p. ej., 500 mg de dicloxacilina cuatro veces al día o 500 mg de cefalexina tres veces al día) durante 7 días están indicados para enfermedades extensas y para pacientes que no responden a los antibióticos tópicos.



FIGURA 410-20. Herpes genital recidivante. Vesículas y/o vesicopústulas agrupadas intactas con una base eritematosa sobre la hendidura glútea. (Por cortesía de Kalman Watsky, MD. Tomado de Downing C, Mendoza N, Sra K, et al. Human herpesvirus. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:1404.)

SÍNDROME DE LA PIEL ESCALDADA POR ESTAFILOCOCOS

La diseminación hematogena de las toxinas estafilocócicas exfoliativas A y B da lugar al síndrome de la piel escaldada por estafilococos (cap. 272). En los adultos, suele verse con insuficiencia renal (cap. 121) o inmunodepresión sistémica. Los pacientes acuden con fiebre de aparición repentina, acompañada de un eritema blanqueable y doloroso que comienza en la cara, el cuello y las zonas intertriginosas, y luego se generaliza con rapidez. A diferencia del síndrome de shock tóxico, se respetan las palmas, las plantas y las mucosas. Las ampollas flácidas, que surgen en 1 o 2 días, se exfolian en grandes láminas y dejan una piel con la superficie desnuda (fig. 410-19). La biopsia de piel permite distinguir la fisura periorificial y la costra del síndrome de la piel escaldada por estafilococos de la necrólisis epidérmica tóxica, que determina una separación subepidérmica de la piel, así como afectación de mucosas.

TRATAMIENTO

Tto

El tratamiento del síndrome de la piel escaldada por estafilococos graves consiste en nafcilina u oxacilina i.v. (1-2 g cada 4 h durante 7-14 días), a menos que los pacientes presenten estafilococos resistentes a la meticilina, en cuyo caso se precisa tratamiento i.v. con vancomicina (comenzando con 1 g cada 12 h y ajustando luego las dosis en función del aclaramiento de creatinina). En una enfermedad leve, la dicloxacilina oral (500 mg cuatro veces al día) durante 10-14 días suele resultar eficaz, pero los estafilococos resistentes a la meticilina requieren antibióticos cuya eficacia se haya aprobado mediante pruebas de sensibilidad.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

La infección por el virus del herpes simple (VHS) (cap. 350) suele presentarse como una erupción vesicular recurrente sobre una base eritematosa (fig. 410-20). La localización característica del VHS-1 es oral y perioral, y la del VHS-2, genital o sacra.

Las zonas traumatizadas aparecen como erosiones de bordes festoneados. La erupción recidivante se precipita por otras infecciones que suprimen el sistema inmunitario, el frío o el calor, los traumatismos cutáneos y la menstruación. Los pacientes inmunodeprimidos sufren a veces úlceras erosivas crónicas.

El frotis de Tzanck de la base de una vesícula sin cubierta o de una erosión sirve para confirmar rápidamente el diagnóstico gracias a la identificación de células gigantes multinucleadas con moldeado y marginación nuclear (v. fig. 407-8), pero la auténtica «referencia» diagnóstica es el cultivo viral o la prueba de anticuerpos con fluorescencia directa. La prueba de anticuerpos con fluorescencia directa tiene una alta sensibilidad y especificidad, proporciona resultados en el mismo día, y permite distinguir entre el VHS-1, el VHS-2 y el virus de la varicela-zóster (VVZ).

TRATAMIENTO

Tto

La infección por el VHS es autolimitada en las personas sanas. El tratamiento antiviral con aciclovir, valaciclovir o famciclovir (v. tabla 336-1) puede acortar el ataque inicial y prevenir las recidivas. La dosis y la duración del tratamiento antiviral dependen de la diseminación o restricción de la infección y del grado de inmunodepresión.

VARICELA

La varicela causada por el VVZ (cap. 351) suele producirse en la infancia, pero es más grave cuando ocurre en la edad adulta. Las máculas eritematosas de la cara, el cuero cabelludo, el tronco y las zonas proximales de las extremidades progresan con rapidez hasta convertirse en pápulas, vesículas, pústulas y costras (fig. 410-21) 10-21 días después de la exposición. El diagnóstico se suele hacer por la clínica y se confirma con la prueba de anticuerpos con fluorescencia directa, porque los resultados de los cultivos suelen retrasarse y son menos sensibles. El frotis de Tzanck ayuda, pero no separa, el VHS del VVZ.

TRATAMIENTO

Tto

Los adultos inmunocompetentes responden al valaciclovir oral (1 g tres veces al día) o aciclovir oral (800 mg cinco veces al día) durante 5-7 días; el ciclo se prolonga cuando se retrasa la formación de costras y la dosis se ajusta según sea necesario en caso de disfunción renal. La vacuna contra la varicela es muy eficaz cuando se administra una vez a los niños o dos veces (con un intervalo de 4 a 8 semanas) a personas mayores de 13 años no vacunadas con anterioridad (cap. 15).

HERPES ZÓSTER

El herpes zóster (cap. 351) está causado por una reactivación del VVZ tras una varicela primaria anterior o la vacunación contra la varicela, y se presenta con mayor frecuencia en personas de mayor edad o inmunodeprimidas. Los pacientes suelen mostrar vesículas agrupadas sobre una base eritematosa en una distribución dermatomérica (fig. 410-22). La erupción suele ir precedida de dolor, picor, hormigueo o hiperestesia. La diseminación cutánea, definida como la presencia de más de 20 vesículas fuera de los dermatomas primarios o adyacentes y/o la afectación visceral, sucede más en pacientes inmunodeprimidos. La disestesia en el dermatoma afectado persiste hasta en un 20% de los pacientes después de la remisión de las lesiones cutáneas (neuralgia postherpética).



FIGURA 410-21. Máculas y vesículas eritematosas con erosiones costras en el tórax de un paciente con varicela. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)



FIGURA 410-22. Herpes zóster. Se ven ampollas necróticas y erosiones con un patrón dermatomérico en el tronco de este paciente. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

TRATAMIENTO

Tto

Los adultos inmunocompetentes responden al valaciclovir (1.000 mg tres veces al día durante 7 días), aciclovir (800 mg cinco veces al día durante 7 días) o famciclovir (500 mg tres veces al día durante 7 días). En los pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades diseminadas o viscerales está indicado el aciclovir intravenoso (10 mg/kg cada 8 h durante 7-10 días). La administración de gabapentina junto con la terapia antiviral también reduce la incidencia de la neuralgia postherpética. La vacunación contra la varicela disminuye notablemente la incidencia tanto del herpes zóster como de la neuralgia postherpética (cap. 351).

ERUPCIONES PUSTULOSAS

Acné vulgar

El acné vulgar afecta hasta al 85% de los adolescentes, pero puede persistir hasta la edad adulta o incluso desarrollarse *de novo* en los adultos.¹⁴ El flujo de sebo, estimulado por los andrógenos, se ve físicamente impedido por una queratinización anómala en el canal pilosebáceo. El resultado es la aparición de comedones, que pueden comunicar con el exterior («cabezas negras») o estar cubiertos de epidermis («cabezas blancas»). La proliferación de *Propionibacterium acnes* dentro del comedón rompe la unidad pilosebácea, con la consiguiente extravasación de su contenido a la dermis y la aparición de pápulas, pústulas y lesiones noduloquisticas inflamatorias.

El acné se exacerba o precipita por cosméticos con base oleosa, preparados para el cabello, corticoesteroides sistémicos y hormonas androgénicas. Otros medicamentos responsables son la fenitoína, el fenobarbital, el litio y la isoniácida. Los trastornos endocrinológicos (p. ej., enfermedad de los ovarios poliquísticos y tumores de ovario o suprarrenales) pueden también precipitar o empeorar el acné.

TRATAMIENTO

Tto

La enfermedad leve se trata con peróxido de benzoilo tópico, eritromicina o clindamicina, y/o un retinoide tópico (p. ej., adapaleno, tretinoína o tazaroteno). El peróxido de benzoilo y los retinoides tópicos ayudan a normalizar la queratinización folicular, mientras que los antibióticos tópicos controlan las pápulas y pústulas inflamatorias. En la enfermedad más grave, la doxiciclina o la minociclina oral (50-100 mg dos veces al día) ayudan.¹⁵ En las mujeres, los anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol más norgestimato o etinilestradiol más drospirenona) y/o la espironolactona revisten especial utilidad en el tratamiento del acné hormonal que afecta de manera predominante la mitad inferior de la cara, la mandíbula y la parte superior del cuello. La isotretinoína (1,5 mg/kg administrada durante 5-6 meses) reduce el tamaño de las glándulas sebáceas, así como la producción de sebo, y se aplica en las enfermedades resistentes, los casos inflamatorios graves o con comedones generalizados.¹⁶

ROSÁCEA

La rosácea, una enfermedad inflamatoria crónica, afecta a las unidades pilosas faciales y a los vasos sanguíneos, de ordinario en la edad madura.¹⁷ Los cuatro tipos principales de rosácea son la eritematotelangiectásica, la papulopustulosa, la fimatosa y la ocular. La rosácea eritematotelangiectásica se caracteriza por un eritema facial central persistente y telangiectasias. La rosácea papulopustulosa se caracteriza por la presencia de pápulas y pústulas eritematosas en ausencia de comedones. La rosácea fimatosa se caracteriza por el engrosamiento de la piel y el ensanchamiento de los poros, en general de la nariz, pero a veces de la frente, el mentón, las orejas y los párpados (fig. 410-23). La rosácea ocular, que se caracteriza por una sensación de sequedad, picor o arenilla en los ojos, conjuntivitis, blefaritis y chalazión, debe ser tratada por un oftalmólogo. La rosácea es más habitual en los pacientes con tendencia al rubor facial y puede obedecer a la exposición al sol o a otros estímulos (p. ej., alcohol, comidas picantes, líquidos calientes o emociones).

TRATAMIENTO

Tto

Se recomienda evitar las causas precipitantes, en especial la exposición al sol, en todos los tipos de rosácea. Los antibióticos tópicos (p. ej., la crema de ivermectina al 1%, el gel de ácido acelaico al 15% o la crema de metronidazol al 1%) son útiles en la enfermedad leve, mientras que una dosis baja de doxiciclina (20 mg dos veces al día) lo es en los casos con más inflamación.¹⁸ En la enfermedad grave, la doxiciclina en dosis completa (100 mg dos veces al día) o la minociclina (100 mg dos veces al día) son eficaces, al igual que la isotretinoína en dosis baja (0,25 mg/kg).¹⁹



FIGURA 410-23. Dermatitis por rosácea. Cuando la enfermedad es más grave, se observan escamas y costras superficiales, como en la mejilla de esta mujer. (Por cortesía de Kalman Watsky, MD. Tomado de Powell FC, Raghallaigh SN. Rosacea and related disorders. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:607.)



FIGURA 410-24. Dermatitis perioral. Alrededor de la boca se aprecian pápulas eritematosas y pústulas puntiagudas. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

DERMATITIS PERIORIFICAL

En la dermatitis periorifical, los pacientes presentan pápulas y papulopústulas eritematosas superficiales y diminutas, acompañadas de manchas ocasionales de escamas alrededor de la boca, los ojos y la nariz (fig. 410-24). A menudo, los pacientes refieren intolerancia a los preparados tópicos y a los cosméticos, y muchos han utilizado corticoides tópicos de manera prolongada e inapropiada. La interrupción del corticoesteroide suele eliminar la erupción, pero un ciclo de antibióticos orales de 2 a 4 semanas (p. ej., doxiciclina, 50-100 mg dos veces al día; minociclina, 50-100 mg dos veces al día; eritromicina tópica o 500 mg dos veces al día, o azitromicina, 500 mg una vez seguida de 250 mg durante 4 días administrados con 2 semanas de diferencia) también puede eliminar las lesiones.

PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA

La pustulosis exantemática aguda generalizada obedece sobre todo a los antibióticos (en particular, los macrólidos y los β -lactámicos), los antagonistas del calcio y los antipalúdicos. El eritema edematoso y la fiebre suelen aparecer dentro de los 2 días siguientes al inicio del tratamiento, lo cual sugiere una sensibilización previa al agente causal. A continuación, aparecen pequeñas pústulas estériles en la cara o en las zonas de flexión, que luego se diseminan con rapidez (fig. 410-25). Sigue una descamación superficial, y el trastorno suele remitir de forma espontánea en 2 semanas.



FIGURA 410-25. Pustulosis exantemática aguda generalizada. El tronco de esta paciente muestra máculas eritematosas y numerosas pústulas superficiales. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)



FIGURA 410-26. Psoriasis pustulosa generalizada. Amplias zonas de eritema con numerosas pústulas y formación de lagos de pus. (Por cortesía de Julie V. Schaffer, MD. Tomado de van de Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:145.)

PSORIASIS PUSTULOSA

La psoriasis pustulosa es una variante de la psoriasis (cap. 409) desencadenada por el embarazo, infecciones, una disminución rápida de las dosis de los corticosteroides, hipocalcemia y medicamentos como el litio. Puede ser generalizada (fig. 410-26), localizada en las palmas y las plantas, anular, o aguda y asociada a fiebre y dolor de la piel. Los corticosteroides tópicos y/o el calcipotrieno resultan en ocasiones suficientes, pero la ciclosporina sistémica o los inhibidores del TNF- α se necesitan a menudo en los casos graves (cap. 409).

FOLICULITIS

La foliculitis, una inflamación de los folículos pilosos causada por una infección, se presenta como pústulas periféricas con una base eritematosa. La causa más habitual es la infección por estafilococos, pero pueden estar implicados la flora de la piel y los bacilos gramnegativos. Además, a veces ocurre una foliculitis viral (VHS, VVZ) o fúngica. La foliculitis se produce sobre todo en pacientes obesos, inmunodeprimidos o diabéticos. Afecta de ordinario a los folículos del cuero cabelludo, la axila, el tronco, los muslos y la zona inguinal, pero también puede extenderse en la profundidad de la dermis, causando furúnculos o ántrax eritematosos más grandes. La evaluación comprende el cultivo del contenido o la base de la pústula. Los antibióticos tópicos (p. ej., solución de clindamicina dos veces al día durante al menos 2 semanas) y los jabones antibacterianos son útiles para las enfermedades leves, pero se precisan antibióticos (p. ej., cefalexina, 500 mg dos veces al día durante 14 días) para las infecciones más extensas.

Foliculitis por *Pseudomonas*

La foliculitis por *Pseudomonas* se manifiesta de 1 a 2 días después del uso de jacuzzis o bañeras de hidromasaje contaminados con *P. aeruginosa* (cap. 290). Los signos

característicos son pápulas y pústulas pruriginosas, en su mayoría en el tronco, que se acentúan en cualquier zona de la piel ocluida por el traje de baño (fig. 410-27). El trastorno suele ser autolimitado en las personas sanas, pero se puede tratar con un jabón antibacteriano. El ciprofloxacino (500 mg dos veces al día durante 10-14 días) suele curar la infección.

Foliculitis por *Pityrosporum*

La foliculitis por *Pityrosporum ovale* es una erupción pruriginosa similar al acné que aparece en la cara, la parte superior del tórax y los brazos. Se observa sobre todo en adultos jóvenes, especialmente en tiempos cálidos, después de sudar y en personas inmunodeprimidas. Las lesiones consisten en pápulas pruriginosas con base folicular y a veces pústulas sobre el tronco y los hombros. Las levaduras se identifican en una preparación de hidróxido de potasio (KOH). El tratamiento consiste en una crema antimicótica tópica, un champú de sulfuro de selenio diario durante 1 mes, o bien itraconazol oral (200 mg diarios durante 1 semana) o fluconazol (100-200 mg diarios durante 1-4 semanas o 300 mg una vez por semana durante 1-2 meses).

Foliculitis pustulosa eosinofílica

La foliculitis pustulosa eosinofílica se observa en pacientes seropositivos y es una foliculitis estéril, pero intensamente pruriginosa, que suele verse en la cara y el torso (cap. 366). Se acompaña de eosinofilia periférica. La biopsia de piel muestra eosinófilos en y alrededor de los folículos. Las opciones de tratamiento comprenden antihistamínicos, corticoesteroides tópicos (v. tabla 407-10) y tacrolímús tópico. Las opciones sistémicas abarcan la indometacina (50 mg/día), la minociclina (100 mg dos veces al día), la dapsona (100-200 mg/día), los corticoesteroides sistémicos y la colchicina (0,6 mg dos veces al día). La fototerapia ultravioleta B de banda estrecha también ayuda.

HIDRADENITIS SUPURATIVA

La hidradenitis supurativa, una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante, se caracteriza por nódulos y abscesos dolorosos y de asiento profundo secundarios a la oclusión de los infundíbulos foliculares seguida de inflamación.

La hidradenitis puede comenzar en la pubertad, pero lo más frecuente es que aparezca hacia los 20 años; su incidencia disminuye considerablemente después de los 50. Las mujeres predominan sobre los hombres (3:1). La patogenia no se conoce bien, pero parece una enfermedad inflamatoria o inmunitaria. El tabaquismo y la obesidad constituyen factores de riesgo. La biopsia revela atrofia de las glándulas sebáceas, inflamación linfocítica de la unidad pilosebácea, destrucción de los folículos pilosos y granulomas.

El curso clínico es crónico, con períodos de brotes y remisiones. La presentación se caracteriza por nódulos dolorosos e inflamatorios y abscesos estériles en la axila o la ingle, pero también suelen observarse lesiones en las zonas inframamaria, genital y perineal.¹⁹ Los trayectos fistulosos que aparecen se asocian a un drenaje purulento o sanguinolento, y las lesiones curan a veces con cicatrices y otras en forma de cordón. Los brotes suelen relacionarse con la menstruación. Las lesiones reaparecen casi siempre en el mismo lugar o en lugares cercanos a pesar de la incisión y el drenaje previos y/o los antibióticos orales (fig. 410-28).

TRATAMIENTO

Tto

Las opciones de tratamiento proporcionan un resultado variable. Hay que animar al paciente a perder peso y a dejar de fumar. La reducción de la humedad mediante el uso de cloruro de aluminio tópico, polvos y ropa suelta ayuda. Los jabones antisépticos y los antibióticos tópicos (p. ej., lavados con peróxido de benzoilo o clorhexidina o productos combinados de clindamicina/peróxido de benzoilo tópico) alivian la enfermedad temprana o leve. Las inyecciones intralesionales de triamcinolona reducen la inflamación en los nódulos tempranos. Entre las terapias sistémicas figuran los antibióticos orales (doxiciclina, minociclina, clindamicina, rifampicina, dapsona, trimetoprim-sulfametoxazol), las terapias hormonales (etinilestradiol más acetato de ciproterona, espironolactona, finasterida), el inhibidor de la fosfodiesterasa 4 apremilast y los inhibidores del TNF- α (p. ej., adalimumab 40 mg semanales o infliximab).²⁰

SÍNDROME DE SWEET

El síndrome de Sweet es una dermatosis febril aguda neutrofílica caracterizada por fiebre, neutrofilia periférica y pápulas, nódulos o placas edematosos y dolorosos. El síndrome de Sweet puede ser idiopático, pero se observa más a menudo en pacientes con un trastorno subyacente o tras la exposición a la medicación.²⁰ En los adultos, el

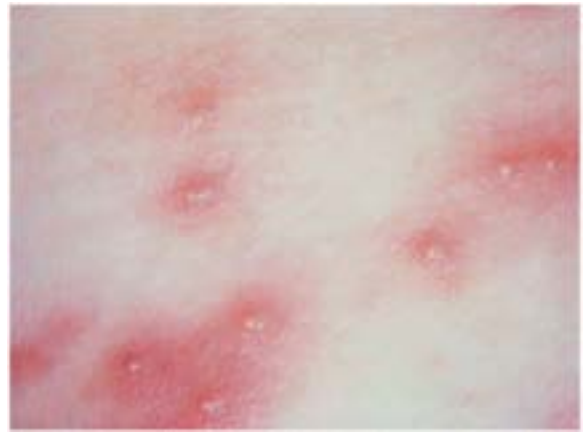


FIGURA 410-27. Foliculitis por especies de *Pseudomonas*. El tronco de este paciente tiene numerosas pústulas con una base eritematosa. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

síndrome de Sweet se suele asociar a neoplasias hematológicas malignas, en particular a la leucemia mielógena aguda (cap. 173). También se observa con la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132), infecciones, embarazo y exposición a medicamentos como el ácido todo-*trans*-retinoico y el factor estimulante de colonias de granulocitos. El síndrome de Sweet se presenta en clínica con múltiples pápulas, papulovesículas o nódulos duros, dolorosos y profundamente eritematosos a violáceos, que en ocasiones se transforman en placas edematosas. Las localizaciones más habituales son la cabeza, el cuello y las extremidades superiores e inferiores (fig. 410-29 y cap. 411) El fenómeno de patergia –aparición de lesiones inflamatorias en los lugares de lesión dérmica– se observa en sitios como los puntos de inserción i.v. y los lugares de venopunción. Cuando la enfermedad está activa, los pacientes pueden presentar fiebre, artralgias, artritis y mialgias, así como leucocitosis neutrofílica. La biopsia revela un edema superficial y un infiltrado neutrofílico más profundo y denso.

TRATAMIENTO

Tto

Las lesiones cutáneas responden enseguida a los corticoesteroides orales (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día). Las opciones para el ahorro de esteroides son la dapsona (100-200 mg/día), la colchicina (0,6 mg tres veces al día), el yoduro de potasio (300 mg tres veces al día), la ciclosporina y los inhibidores del TNF- α . Los episodios recidivantes representan en ocasiones un signo de cáncer recidivante.



FIGURA 410-28. Hidradenitis supurativa. La axila de este paciente muestra varios nódulos eritematosos con tractos fistulosos de drenaje. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)



FIGURA 410-29. Síndrome de Sweet. El edema puede ser bastante marcado, como se ve en estas lesiones de la parte superior de la espalda. (Por cortesía de Kalman Watsky, MD. Tomado de Davis MDP, Moschella SL. Neutrophilic dermatoses. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:456.)



FIGURA 411-1. Urticaria. (Tomado de DermNet. Urticaria; 2014. <http://www.dermnetnz.org/reactions/urticaria.html>. Acceso 23 de octubre, 2014.)

Grado A

Bibliografía de grado A

- A1. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multi-centre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389:2031-2040.
- A2. McGregor SP, Alinia H, Snyder A, et al. A review of the current modalities for the treatment of papulopustular rosacea. *Dermatol Clin*. 2018;36:135-150.
- A3. Sbidian E, Vicaute E, Chidiack H, et al. A randomized-controlled trial of oral low-dose isotretinoin for difficult-to-treat papulopustular rosacea. *J Invest Dermatol*. 2016;136:1124-1129.
- A4. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:846-855.
- A5. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2016;375:422-434.
- A6. Vossen A, van Doorn MBA, van der Zee HH, et al. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:80-88.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

411

URTICARIA, REACCIONES CUTÁNEAS POR HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS, NÓDULOS Y TUMORES, Y ENFERMEDADES ATRÓFICAS

MADELEINE DUVIC

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

URTICARIA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La urticaria, o ronchas, es uno de los patrones de reacción cutánea más común (fig. 411-1). Se desencadena por una amplia variedad de antígenos o por estímulos físicos, incluyendo frío, presión y luz solar (tabla 411-1). La urticaria es un espectro que va desde pápulas simples hasta angioedema. La distinción clínica entre urticaria aguda y crónica es importante para el diagnóstico y el tratamiento. La urticaria crónica se define por recurrencia durante un período de 6 o más semanas y, a menudo, es de causa desconocida.

La urticaria es común en todo el mundo en personas de cualquier edad, aunque algunos tipos de urticaria tienen predilección por algunos grupos de edad. Por ejemplo,

TABLA 411-1 CAUSAS FRECUENTES DE URTICARIA

LA URTICARIA PUEDE ACOMPAÑARSE DE ANGIOEDEMA Y ANAFILAXIA

Aditivos alimentarios: benzoato de sodio, tartracina (colorante amarillo n.º 5)

Alimentos: bayas, huevos, leche, nueces, tomates, marisco, soja

Derivados sanguíneos: eritrocitos, plaquetas, gammaglobulinas

Fármacos

Ácido acetilsalicílico: salicatos, benzoatos, fenilbutazona

Antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, isoniaciadas

Antiepilépticos: hidantoína

Contrastes radiológicos, yodo

Dextrano

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Opiáceos

Quimioterapia: doxorubicina, daunorubicina, L-asparaginasa, clorambucilo,

ciclofosfamida, melfalán, metotrexato, mostaza nitrogenada, procarbina

Quinidina

Estímulos mecánicos (dermografismo, angioedema vibratorio, urticaria de presión retardada)

Hormonas

Infecciones: estreptococos, estafilococos, sinusitis o abscesos, hepatitis viral,

mononucleosis por el virus Epstein-Barr, *Candida* spp.

Medio ambiente: escamas, pelos y plumas de animales o proteínas, formaldehído,

polen, moho, plantas, látex, tubos de plástico, ejercicio, calor, frío, luz solar,

vibración dérmica

Picaduras de insectos o venenos: *Hymenoptera*, mosquitos, ácaros, sarna

Vacunas

ERUPCIONES URTICARIFORMES Y ERITEMAS REACTIVOS

Eritema multiforme: herpes simple, virus ADN, *Mycoplasma pneumoniae*, fármacos

Eritema marginado: fiebre reumática estreptocócica

Artritis reumatoide juvenil

Eritema crónico migratorio: infecciones por *Borrelia* spp.

Eritema anular centrífugo: tiña, fármacos

Eritemas figurados: eritema repetido (frecuentemente con carcinoma subyacente)

Urticaria pigmentaria (mastocitosis)

la urticaria aguda es más frecuente en niños con dermatitis atópica, mientras que la urticaria crónica tiene su pico en la cuarta década.

BIOPATOLOGÍA

La urticaria puede tener un origen inmunológico (autoinmunitaria, dependiente de inmunoglobulina E [IgE], mediada por inmunocomplejos, dependiente de complemento-cinina) o no inmunológico (agentes que promueven directamente la desgranulación de los mastocitos, estímulos vasoactivos, fármacos). La desgranulación local de los mastocitos con la liberación de histamina y otros factores, tales como la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, precipita la urticaria. Anticuerpos IgG funcionales, que liberan histamina de los mastocitos y de los basófilos, se encuentran comúnmente en la sangre de los pacientes con urticaria crónica. Adicionalmente, los basófilos son reclutados en las pápulas, manteniendo la respuesta con la liberación de histamina. Los eosinófilos también contribuyen mediante el leucotrieno C₄ (LTC₄), el leucotrieno D₄ (LTD₄), el leucotrieno E₄ (LTE₄), y la proteína básica mayor. La urticaria es típicamente transitoria y autolimitada, sin fuga de células de la sangre a la piel ni daño de los vasos sanguíneos. La fuga de plasma de los capilares y pequeñas vénulas poscapilares a la dermis se correlaciona clínicamente con la producción una lesión rosada, bien delimitada y elevada (habón o roncha).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones de urticaria son rosas o rojo pálido, blanquean con la presión, y están elevadas sobre la superficie de la piel. El centro de las lesiones puede ser más pálido que el borde. Por definición, las ronchas individuales aparecen y desaparecen en 24 h. Una picadura de un mosquito (cap. 238) es el arquetipo de urticaria. Las ronchas individuales pueden confluir en placas gigantes o anillos anulares, denominándose urticaria gigante, como se ve en la enfermedad del suero, que se acompaña de artralgias y fiebre. La urticaria confluyente puede estar también acompañada por la hinchazón del tejido subyacente o de las membranas mucosas (angioedema), así como por anafilaxia con edema laríngeo, una urgencia vital. En cambio, en los individuos que por lo demás están sanos, la presión o vibración sobre la piel causa una liberación local espontánea de histamina, la cual induce una reacción de roncha y eritema conocida como dermatografía. En los lugares de presión mantenida aparece una hinchazón profunda que puede permanecer días, en cuyo caso hablamos de urticaria por presión retardada. Los individuos afectados pueden presentar lesiones por llevar ropa, zapatos o calcetines muy ajustados, o con las relaciones sexuales.

Otros estímulos físicos como el frío, el calor, el sol o el ejercicio pueden inducir urticaria. La urticaria por frío puede provocarse poniendo un cubito de hielo sobre la piel; el intervalo hasta que se desarrolla la roncha y la duración de esta son proporcionales a la gravedad del cuadro, que puede ser potencialmente mortal si el paciente se sumerge de forma brusca en agua fría. El calor, el ejercicio o el esfuerzo pueden ir acompañados de pequeñas lesiones urticariales de 2 a 3 mm: es la llamada urticaria colinérgica. La anafilaxia inducida por el ejercicio puede ser hereditaria, pero se desconoce la causa. Los pacientes con angioedema vibratorio desarrollan hinchazón y eritema a los pocos minutos de exponerse al estímulo vibratorio. Las lesiones persisten aproximadamente 30 min. Otras formas de urticaria inducida físicamente incluyen la urticaria solar y urticaria acuágena (lesiones de urticaria provocadas por la exposición al sol y al agua respectivamente).

La anafilaxia inducida por alimentos y ejercicio es un síndrome en el cual unos pocos minutos de ejercicio siguientes a la ingesta de alimentos específicos resulta en angioedema o anafilaxia. La causa de este síndrome sigue siendo controvertida, pero es posible que una secreción ácida reducida pueda estar implicada en la anafilaxia inducida por alimentos y ejercicio.

DIAGNÓSTICO

Es fundamental hacer una historia detallada (duración, ocupación, medicación, frecuencia de episodios, enfermedades asociadas). Es típico que la urticaria aparezca a los pocos minutos u horas de la exposición al antígeno. En muchos casos el prurito puede preceder al desarrollo de la reacción. Los desencadenantes más frecuentes de las urticarias mediadas por IgE son los fármacos (especialmente penicilina, las sulfamidas, los antibióticos en general y el contraste yodado), los alimentos (mariscos, salicilatos de las bayas, tomates, levaduras y penicilina del queso azul), aditivos alimentarios (benzoato sódico), frutos secos (sobre todo cacahuete), látex y picaduras de insectos. Entre los mediadores no inmunológicos de la urticaria se encuentran el ácido acetilsalicílico y los opiáceos, así como agentes físicos que actúan a través de la vía de las prostaglandinas o de la desgranulación de los mastocitos.

La urticaria aguda también puede desencadenarse por el contacto de la piel con un antígeno, tal como el látex, y puede progresar a la anafilaxia. Además, puede ser un signo o el pródromo de una infección latente, sobre todo de una faringitis estreptocócica en niños o de una hepatitis viral en los adultos. El eritema marginado, la erupción de urticaria migratoria que acompaña a la fiebre reumática (fig. 411-2), se caracteriza por lesiones festoneadas y evanescentes, que cambian de localización en cuestión de horas.

Cuando las lesiones de la urticaria persisten durante más de 24 h, se debe sospechar una urticaria vasculitis. Hace falta una biopsia cutánea para distinguir la urticaria vasculitis de la urticaria sin daño vascular evidente. Cuando hay daño vascular, la lesión se



FIGURA 411-2. Eritema marginado. (Tomado de Medscape. Urticaria; n.d. <http://www.medscape.com/content/1998/00/41/73/417394/art-m5649.fig2.jpg>. <http://www.dermnetz.org/reactions/urticaria.html>. Acceso 23 de octubre, 2014.)

denomina *vasculitis leucocitoclástica*, que es la expresión más grave de una reacción de hipersensibilidad que afecta a los vasos sanguíneos cutáneos.

La urticaria crónica puede deberse a infecciones ocultas (sinusitis, colestiasis, *Helicobacter pylori*, infecciones por levaduras, abscesos dentales o hepatitis silente), así como a enfermedades del colágeno y tumores, especialmente el linfoma de Hodgkin. El déficit del inhibidor de la C1 esterasa puede manifestarse como una urticaria crónica con angioedema. Se recomienda un test de alergia si la historia es poco reveladora. Si las lesiones persisten durante más de 24 h, se recomienda una biopsia para determinar si hay vasculitis o mastocitosis. Si se sospecha infección, enfermedad del colágeno o un tumor, se debe hacer una evaluación serológica completa. Aunque un estudio médico completo puede ayudar al diagnóstico, la causa de la urticaria crónica puede permanecer oculta. En ausencia de un antígeno conocido, a menudo la causa de la urticaria idiopática crónica recidivante se atribuye al estrés.

La mastocitosis sistémica¹ (cap. 240) puede ir acompañada de lesiones de urticaria y de síntomas gastrointestinales. En la forma de la mastocitosis conocida como *urticaria pigmentaria*, el frotamiento de las lesiones provoca urticaria, fenómeno conocido como *signo de Darier*. Una biopsia cutánea muestra un número incrementado de mastocitos dérmicos. Los niveles de triptasa sérica y de histamina pueden ser elevados durante un ataque.

TRATAMIENTO

Tto

El manejo de la urticaria depende de su gravedad y de la duración del problema² (cap. 237). Para urticaria leve limitada a la piel, los antihistamínicos orales tradicionales (difenhidramina) o los nuevos agentes no sedantes (terfenadina, cetiricina, loratadina) pueden ser administrados según necesidad (tabla 411-2).³ La urticaria aguda se trata frecuentemente con difenhidramina oral. Si la urticaria es grave, se pueden utilizar corticoides durante cortos períodos de tiempo, hasta 1 mg/kg. Para la urticaria asociada con dificultad respiratoria o anafilaxia, se deben administrar inmediatamente adrenalina subcutánea, corticoides intravenosos (i.v.) y oxígeno.

Encontrar la causa y eliminar el antígeno de la urticaria crónica recurrente es altamente recomendable frente a la administración crónica de antihistamínicos o corticoides. El paciente debe evitar compuestos de ácido acetilsalicílico y otros fármacos que puedan ser la causa.

En una urticaria espontánea crónica que persista, el omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE en dosis de 300 mg por vía subcutánea una vez al mes,⁴ o la ciclosporina (en dosis de 3 mg/kg o más durante 8-16 semanas) resultan eficaces para un 65-70% de los pacientes que no responden a los antihistamínicos H₁. Ya no se recomiendan los antihistamínicos H₂ y los antagonistas de los leucotrienos. La prednisona debe evitarse debido a su toxicidad a largo plazo.

TABLA 411-2 TRATAMIENTO DE LA URTICARIA

1. Evitar el agente desencadenante
2. Medicaciones dependiendo de la gravedad
 - A. Urticaria aguda, de ligera a moderada
 - Antihistamínicos H₁ orales, p. ej., difenhidramina, 10-50 mg oral cada 12 h, o hidroxizina oral 10-25 mg cada 8 h; las alternativas no sedantes incluyen cetiricina, 5-10 mg/día, o loratadina, 10 mg/día
 - Omalizumab (un anticuerpo anti-IgE), 300 mg por vía subcutánea al mes
 - B. Urticaria grave con o sin angioedema
 - Antihistamínicos H₁, p. ej., difenhidramina, 25-50 mg oral cada 6-8 h o 10-50 mg i.v. cada 2-4 h, no exceder 400 mg/24 h
 - Corticoides, p. ej., prednisona oral, 10-60 mg cada mañana con reducción gradual a lo largo de un período de 2 semanas, triamcinolona, 40 mg i.m. para una única dosis, o dexametasona, 0,6-0,75 mg/m²/día i.v. en dosis divididas cada 6-12 h, dependiendo de la gravedad
 - C. Anafilaxia
 - A: Vías respiratorias (intubación)
 - B: Respiración (oxígeno)
 - C: Circulación: adrenalina acuosa parenteral, 1:1.000 i.v., suero salino o expansiones del volumen
 - Corticoides i.v. (p. ej., metilprednisolona, 125 mg)
 - Antagonistas H₁ y H₂ de la histamina (50 mg de difenhidramina y 50 mg de ranitidina)
 - D. Urticaria idiopática crónica: tratamiento combinado
 - Antihistamínicos H₁ no sedantes: cetiricina, 10 mg/día, o fexofenadina, 30-180 mg dos veces al día, solas o con montelukast, 10 mg/día o antagonistas H₁ y H₂ (50 mg de difenhidramina y 50 mg de ranitidina) y/o bajas dosis de corticoides (si es inevitable)
 - Omalizumab (un anticuerpo monoclonal anti-IgE), 300 mg por vía subcutánea una vez al mes y ciclosporina (dosis de 3 mg/kg o más durante 8-16 semanas)

i.v., intravenoso; p.o., vía oral.

REACCIONES CUTÁNEAS MEDICAMENTOSAS

DEFINICIÓN

Los fármacos pueden causar cualquier patrón de reacción cutánea, desde las leves y autolimitadas a las graves y potencialmente mortales. La urticaria y los exantemas son manifestaciones comunes de reacciones cutáneas medicamentosas. Menos frecuentemente se ven exantemas fijos medicamentosos, reacciones liquenoides, pustulosas, ampollas, fototóxicas y vasculitis, y el espectro del eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

BIOPATOLOGÍA

Las reacciones cutáneas a fármacos, que son la consecuencia de la toxicidad del fármaco, de sobredosis, de interacciones fármaco-fármaco o productos del metabolismo pueden ser causadas por mecanismos inmunológicos o no inmunológicos. Los fármacos o sus metabolitos pueden actuar como haptenos e inducir respuestas celulares o humorales. Los mecanismos incluyen anafilaxia dependiente de IgE y urticaria, reacciones citotóxicas que dan lugar a trombocitopenia y petequias, enfermedad del suero mediada por inmunocomplejos, y reacciones de hipersensibilidad retardada, dando lugar a exantemas, erupción fija medicamentosos o síndrome de Stevens-Johnson.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las erupciones medicamentosas son reacciones inmediatas (urticaria) o de hipersensibilidad retardada (exantemas). Las reacciones inmediatas como el prurito, las ronchas, el angioedema y la anafilaxia aparecen entre algunos minutos y algunas horas después de la toma del fármaco. La erupción más frecuente relacionada con fármacos (tabla 411-3) es una reacción por hipersensibilidad mediada por linfocitos T CD8⁺ que se manifiesta como un exantema maculoso, de color rosa brillante a color salmón, que aparece tan precozmente como de 7 a 10 días, y tan tardíamente como a los 14 días tras la ingesta del fármaco.³ Las reacciones de hipersensibilidad retardada pueden ser exantemas maculosos, papulosos o mixtos, erupciones morbiliformes, eritemas anulares o un eritema confluyente (fig. 411-3). Una vez que se ha producido la sensibilización a un fármaco particular, la readministración del mismo puede desencadenar una erupción en 24 a 72 h. Es típico que las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos sean simétricas. Suelen comenzar en la parte superior del tronco y la cara, y desde allí se extienden a las extremidades inferiores, donde pueden llegar a ser purpúricas. Después de algunos días, las reacciones a fármacos pueden hacerse confluentes.

El síntoma más común es el prurito. El diagnóstico diferencial de las erupciones medicamentosas incluye a los exantemas virales (cap. 410), la enfermedad del injerto contra el huésped o el exantema debido a la recuperación leucocítica tras un trasplante alogénico de médula ósea, los exantemas eritematosos que acompañan a las infecciones estreptocócicas (escarlatina [cap. 274]) o estafilocócicas (síndrome de shock séptico [cap. 272]) y la manifestación aguda de las enfermedades del colágeno. Un exantema similar se produce cuando se administra ampicilina a pacientes con mononucleosis infecciosa. La historia medicamentosos cuidadosa es fundamental para un diagnóstico adecuado y su tratamiento posterior.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

Después de suspender el fármaco causal, las reacciones por hipersensibilidad retardada desaparecen en aproximadamente 1 semana. La terapia es mayoritariamente de apoyo. Los corticoides, tales como la crema de triamcinolona al 0,01% aplicada varias veces al día en el área afectada, y los antihistamínicos orales o cuatro veces al día ayudan a disminuir el prurito y acortan la evolución.

Síndromes específicos

REACCIÓN CUTÁNEA MEDICAMENTOSA CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS

Una reacción de hipersensibilidad especialmente grave, la *reacción cutánea medicamentosos con eosinofilia y síntomas sistémicos* (DRESS) se observa sobre todo con sulfamidas y anticonvulsivos⁴ (fig. 411-4). Se cree que es debida a una alteración en el metabolismo del fármaco. Los linfocitos T activados liberan interleucina 5 (IL-5), dando lugar a la eosinofilia característica. La DRESS puede retrasar su aparición de 2 a 6 semanas, persistir más que las clásicas erupciones a fármacos y llegar a ser generalizado y grave incluso cuando el fármaco se ha suspendido. Típicamente comienza como una erupción morbiliforme, que más tarde evoluciona a una erupción pustulosa y edematosa, con eritrodermia y púrpura. La erupción comienza en la cara, parte superior del tronco y extremidades y posteriormente se disemina. La administración continuada del fármaco puede dar lugar a una eritrodermia exfoliativa, necrólisis tóxica e hipersensibilidad sistémica, con hepatitis (50%), nefritis (10%), o linfocitosis atípica y adenopatías imitando a la mononucleosis o al linfoma de células T. Se ven con menos frecuencia neumonía,

TABLA 411-3 CATEGORÍAS DE REACCIONES CUTÁNEAS MEDICAMENTOSAS POR HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

EXANTEMAS MACULOPAPULOSOS: CUALQUIER FÁRMACO PUEDE PRODUCIR UNA REACCIÓN CUTÁNEA 7-10 DÍAS DESPUÉS DE LA PRIMERA DOSIS

Alopurinol
Antibióticos: penicilina, sulfamidas
Antiepilépticos: fenitoína, fenobarbital
Antihipertensivos: captopril, diuréticos tiazídicos
Contrastes yodados
Fármacos hipoglucemiantes
Fenotiacinas
Meprobamato
Quinina
Sales de oro

REACCIÓN CUTÁNEA MEDICAMENTOSA CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (DRESS)

Alopurinol
Antibióticos: sulfonamidas, minociclina, dapsona, ampicilina, etambutol, isoniacida, linezolid, metronidazol, rifampicina, estreptomina, vancomicina
Antidepresivos: bupropión, fluoxetina
Antiepilépticos: fenitoína, fenobarbital, valproato, lamotrigina
Antihipertensivos: amlodipino, captopril
Celecoxib
Fenotiacinas
Ibuprofeno

ERITEMA MULTIFORME/SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON/NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

Necrólisis epidérmica tóxica: igual que para el eritema multiforme, pero, además, acetazolamida, oro, nitrofurantoina, pentazocina, tetraciclina, quinidina
Sulfamidas, fenitoína, barbitúricos, carbamacepina, alopurinol, amikacina, fenotiacinas

PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA (PEAG)

Antibióticos: penicilinas, macrólidos, cefalosporinas, clindamicina, imipenem, fluoroquinolonas, isoniacida, vancomicina, minociclina, doxiciclina, linezolid
Anticonvulsivos: carbamacepina
Antifúngicos: terbinafina, nistatina
Antipalúdicos: cloroquina, hidroxicloroquina
Bloqueantes de los canales del calcio
Corticoides sistémicos
Furosemida
Inhibidores de la proteasa

REACCIONES DE TIPO LUPUS O COLAGENOSIS

Procainamida, hidralacina, fenitoína, penicilamina, trimetadiona, metildopa, carbamacepina, griseofulvina, ácido nalidíxico, anticonceptivos orales, propranolol

ERITEMA NUDOSO

Anticonceptivos orales, penicilina, sulfamidas, diuréticos, oro, clonidina, propranolol, opiáceos
Exantema fijo medicamentosos: fenoltaleína, barbitúricos, oro, sulfamidas, meprobamato, penicilina, tetraciclina, analgésicos

miocarditis y pericarditis. Si existe afectación visceral, la mortalidad alcanza el 10% y suele deberse a insuficiencia hepática. El paso inicial en el tratamiento es la retirada inmediata del fármaco bajo sospecha. Deben iniciarse corticoides sistémicos (p. ej., prednisona oral, 1 mg/kg/día con suspensión gradual en 3-6 meses, o metilprednisolona i.v., 30 mg/kg durante 3 días) en cuanto sea posible. A los pacientes que desarrollan dermatitis exfoliativa es esencial ingresarlos en una unidad especializada, como cuidados intensivos o unidades de quemados.

ERITEMA MULTIFORME, SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica representan un espectro de la misma enfermedad, siendo el eritema multiforme (v. fig. 410-16) la forma menos grave. Se denomina síndrome de Stevens-Johnson cuando hay afectación mucosa con menos del 10% de la superficie corporal afectada, necrólisis epidérmica tóxica cuando hay necrosis cutánea en más de un 30%.⁵ El eritema multiforme, un híbrido de urticaria y vasculitis, se caracteriza por máculas o pápulas rojas distribuidas simétricamente, que evolucionan a las lesiones clásicas en diana o en ojo de buey con una zona central de color rojo profundo rodeada por anillos urticariales de color rosado. Se desencadena comúnmente por infecciones por herpes simple, otros virus ADN, o fármacos. El síndrome de Stevens-Johnson se caracteriza por grave afectación mucosa con lesiones purpúricas. En la necrólisis epidérmica tóxica se ve necrosis epidérmica generalizada

debida a la apoptosis celular. En adultos con síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica casi siempre hay fármacos implicados (fig. 411-5). Los medicamentos comúnmente implicados incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINE), paracetamol, alopurinol, fenitoína y sulfamidas, en especial trimetoprim-sulfametoxazol. A veces están implicadas alteraciones en el metabolismo de los medicamentos (p. ej., acetiladores lentos de sulfamidas). La necrosis de queratinocitos o la apoptosis celular de todo el espesor conducen a la separación en la unión dermoepidérmica.

Todos estos trastornos pueden comenzar como un exantema medicamentoso morbiliforme y progresar necrosis cutánea. Los síntomas incluyen fiebre, dolor intenso, y a veces astenia. El cuadro puede progresar rápidamente, por lo que es fundamental detectar y suspender el agente causal inmediatamente. La sobreinfección y el desequilibrio electrolítico pueden llevar a la muerte en el 5% de los casos de síndrome de Stevens-Johnson y en el 30% de los casos de necrólisis epidérmica tóxica.

El manejo consiste en tratamiento de soporte, como reposición de líquidos y electrolitos, traslado a una unidad de quemados y evaluación oftalmológica. El uso de corticoides en el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica sigue siendo objeto de debate. En el síndrome de Stevens-Johnson a menudo se usan corticoides (p. ej., metilprednisolona i.v., 60 mg/6 h o 1-2 mg/kg durante un período corto), que podrían reducir la duración de la fiebre y las erupciones lentas. En la necrólisis epidérmica tóxica, sin embargo, los estudios retrospectivos apuntan a que los corticoides tal vez aumenten la mortalidad. La inmunoglobulina i.v. y los inhibidores del factor de necrosis tumoral α ,

infiximab, por ejemplo, podrían reducir la gravedad de la necrólisis epidérmica tóxica, aunque hasta ahora no se han realizado estudios controlados y aleatorizados. Los predictores de malos resultados son la edad avanzada, la malignidad y la insuficiencia renal.

VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA

Las reacciones medicamentosas graves también pueden manifestarse como vasculitis, erupciones neutrofílicas y ulceraciones. La vasculitis se subdivide según el tamaño de los vasos afectados y la naturaleza del infiltrado celular y de los inmunocomplejos. La vasculitis leucocitoclástica, que es la forma más frecuente de vasculitis inducida por fármacos, se manifiesta como una púrpura palpable que afecta en general a las extremidades inferiores (v. figs. 410-4 y 410-5).

REACCIONES MEDICAMENTOSAS NEUTROFÍLICAS

Las reacciones medicamentosas neutrofílicas son yododermia, bromodermia, pustulosis exantematosa generalizada aguda y foliculitis acneiforme. El síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda; v. más adelante) también puede estar relacionado con fármacos. Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico y de la proteína cinasa causan una erupción torácica o facial acneiforme que se asocia con fármacos (fig. 411-6).

La pustulosis exantemática aguda generalizada se caracteriza por numerosas (> 100) y pequeñas (< 5 mm) pústulas subcórneas no foliculares que aparecen sobre piel eritematosa, a menudo en las flexuras o la cara. La erupción puede ir precedida o acompañada de fiebre alta y neutrofilia periférica. Las pústulas son estériles, duran de 5 a 10 días y van seguidas de descamación. Suelen aparecer en los 2 primeros días de la administración del fármaco causante. El 90% de los casos se deben a fármacos, más

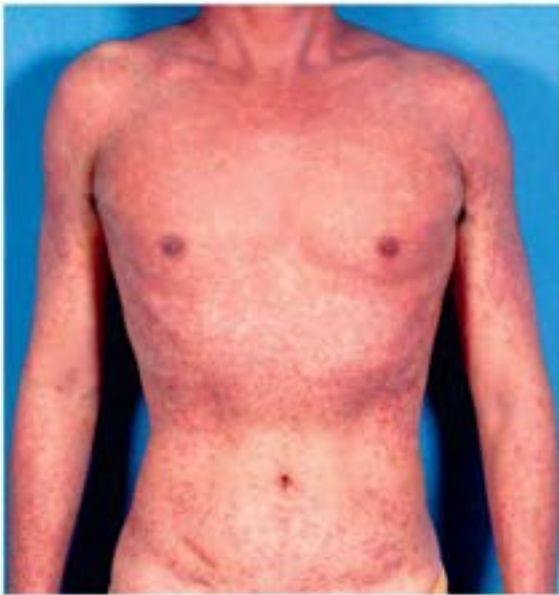


FIGURA 411-3. Erupción morbiliforme por trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ). Este joven infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sufrió una erupción generalizada con máculas y pápulas eritematosas blanqueables 8 días después de empezar con TMP-SMZ. Obsérvese la coalescencia en la parte superior del tronco. (Tomado de Bologna. *Dermatology*, 4th ed.)



FIGURA 411-4. Síndrome de hipersensibilidad por fenitoína.

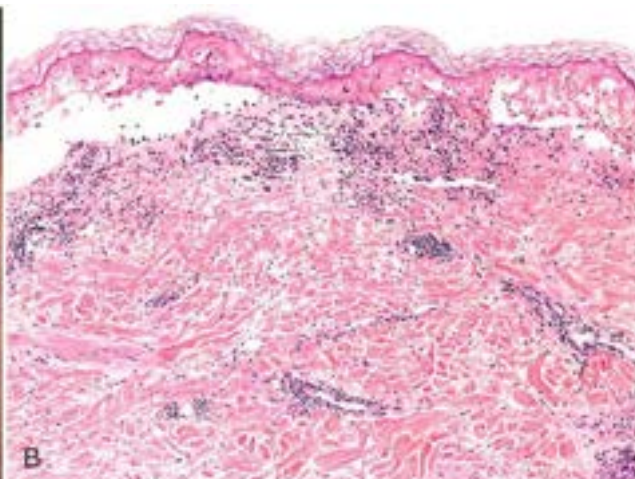


FIGURA 411-5. Necrólisis epidérmica tóxica. A. Desprendimiento de la epidermis necrótica que genera grandes áreas de piel desnuda. Las áreas brillantes representan dermis expuesta. B. La muerte de las células de todo el espesor de la epidermis determina una separación subepidérmica. El estrato córneo normal denota la naturaleza aguda de la enfermedad. En la dermis hay un infiltrado inflamatorio linfocítico mezclado con unos cuantos eosinófilos. (Tomado de Bologna. *Dermatology*, 4th ed.)



FIGURA 411-6. Reacción cutánea por inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

frecuentemente antibióticos β -lactámicos, macrólidos, y bloqueantes de los canales del calcio. A este síndrome se le ha llamado también reacción medicamentosa pustulosa, psoriasis pustulosa tras la retirada de los corticoides y pustulosis tóxica. Los casos graves pueden confundirse con una necrólisis epidérmica tóxica, pero la mortalidad es de solo un 1-2%. Las pruebas epicutáneas suelen ser positivas.

EXANTEMA FIJO MEDICAMENTOSO

Una reacción fija medicamentosa aparece en el mismo sitio entre 1 y 2 semanas después de la primera exposición al fármaco, y dentro de las 24 h siguientes a una nueva exposición. Los labios, manos, cara, pie y genitales están frecuentemente afectados. La lesión puede comenzar como un eritema que evoluciona posteriormente a una coloración grisácea, violácea o parduzca. Las causas más frecuentes son trimetoprim-sulfametoxazol, AINE, tetraciclinas y pseudofedrina.

REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD Y DE RETIRADA

La luz puede combinarse con fármacos (tabla 411-4) para producir reacciones de fotosensibilidad, que a veces pueden ser muy graves e imitar quemaduras solares. La radiación ultravioleta interacciona con un fármaco o con sus metabolitos para generar especies de oxígeno reactivas, que causan daño celular. Las tetraciclinas, sulfamidas, AINE y fluoroquinolonas están frecuentemente implicadas en reacciones fotosensibles. Los fármacos fotosensibilizantes pueden exacerbar el lupus eritematoso (cap. 250) o la porfiria cutánea tarda (cap. 199).

DERMATITIS DE CONTACTO

La dermatitis alérgica de contacto es una reacción por hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T, que sigue a la aplicación tópica del medicamento o a la exposición a hiedra venenosa, roble venenoso o zumaque venenoso. Se manifiesta por eritema y microvesículas y puede extenderse más allá del área de aplicación (reacción «ides»). Los sensibilizantes más comunes son Neosporina (polimixina B, neomicina y bacitracina), bacitracina, difenhidramina, doxepina, lidocaína, lanolina, mercurio, jena, etil cianoacrilato (adhesivo de pestañas), níquel, tintes de pelo, látex y ácido *p*-aminobenzoico.

PÁPULAS, NÓDULOS Y TUMORES BENIGNOS

La piel es heterogénea, está formada por epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo y vasos sanguíneos. Además, la piel alberga varios tipos de células migratorias (cap. 407), a partir de las cuales se pueden originar tumores benignos o malignos. Las lesiones que derivan de los queratinocitos epidérmicos suelen ser pápulas (verrugas, hiperplasia sebácea) o placas (psoriasis, enfermedad de Bowen). Los nódulos son lesiones más profundas que puede ser sintomáticas o asintomáticas, únicas o múltiples, y que pueden evolucionar a úlceras. Los nódulos se clasifican como inflamatorios (granulomas, vasculitis, o paniculitis), infecciosos, vasculares o metabólicos; pueden ser también tumores benignos o malignos que surgen a partir de células cutáneas o de células migratorias (tabla 411-5). Los nódulos que son más pequeños y simétricos suelen ser benignos en comparación con aquellas lesiones que crecen rápidamente, que son mayores de tamaño o que invaden tejidos adyacentes. Cualquier nódulo que cambia rápidamente debe ser investigado con biopsia escisional hasta la grasa, y cultivo para bacterias, hongos y micobacterias.

Tumores epiteliales benignos

La capa superior de la piel es la epidermis avascular, formada por los queratinocitos, los cuales sufren apoptosis para formar el estrato córneo. Los melanocitos, las células de Langerhans y las células inflamatorias pueden migrar a la epidermis. Los tumores también se pueden originar a partir de las células madre epidérmicas de los anejos como folículos y glándulas sebáceas ecquinas y apocrinas.

TABLA 411-4 FÁRMACOS ASOCIADOS CON LA SENSIBILIDAD AL SOL

FOTOTÓXICOS

Clorpromacina
Diuréticos tiazídicos
Hidralacina
Levofloxacino
Porfirinas
Procainamida
Psoralenos
Sulfamidas
Tetraciclinas

FOTOALÉRGICOS

Clorotiacida
Fármacos hipoglucemiantes
Griseofulvina
Prometacina

TABLA 411-5 TUMORES Y NÓDULOS CUTÁNEOS

Tumores y nódulos benignos, no pigmentados
Epidérmicos: verrugas, acrocordones, triquilemomas, hiperplasia sebácea
Anexiales: quistes epidérmicos, siringomas, quistes foliculares, pilomatrixoma, adenomas apocrinos y ecquinas
Dérmicos y subcutáneos: lipomas, angiolipomas, neurofibromas, leiomiomas
Tumores y nódulos benignos, pigmentados
Epidérmicos: queratosis seborreica
Nevos melanocíticos compuestos (los nevos de la unión son planos)
Nevo de Spitz
Nevo azul
Dermatofibromas
Tumores y nódulos malignos, no pigmentados
Carcinoma de células basales (nodular, superficial, morfeiforme, pigmentado)
Carcinoma de células escamosas (queratosis actínica, enfermedad de Bowen, queratoacantomas)
Linfomas cutáneos T y B
Melanomas amelanóticos
Carcinomas de células de Merkel
Carcinomas anexiales de las glándulas sebáceas y apocrinas
Tumores y nódulos malignos, pigmentados
Carcinoma de células basales pigmentado
Melanoma: <i>in situ</i> , de extensión superficial, nodular, lentiginoso acro
Dermatofibrosarcoma protuberante
Nódulos inflamatorios sobre las articulaciones
Pápulas de Gottron (dermatomiositis)
Tofos gotosos
Nódulos de Heberden (artrosis)
Reticulohistiocitosis multicéntrica (síndrome paraneoplásico)
Nódulos reumatoides
Granuloma anular
Nódulos inflamatorios de las extremidades inferiores
Paniculitis
Vasculitis: periarteritis nudosa
Nódulos metabólicos de la piel
Amiloidosis
Tofos gotosos
Xantomas, xantogranuloma necrobiótico
Xantelasma
Lesiones vasculares
Benignas: nevo en llama, angioqueratomas, hemangiomas en araña, hemangiomas capilares, hemangiomas cavernosos, nevo azul en tetilla de goma, granuloma piógeno
Malignos: sarcoma de Kaposi, angiosarcoma

QUERATOSIS ACTÍNICA

Las queratosis actínicas son lesiones eritematoescamosas formadas por queratinocitos dañados por el sol, y son precursoras de los carcinomas *in situ* (enfermedad de Bowen) o de los carcinomas escamosos invasivos (cap. 193). Las queratosis actínicas son lesiones de 0,1 a 1 cm de largo, distribuidas en áreas fotoexpuestas tales como antebrazos, manos, cara y cuero cabelludo (fig. 411-7). Las lesiones infiltradas, hiperqueratóticas,

dolorosas o ulceradas se deben extirpar para excluir un carcinoma de células escamosas invasivo. Las queratosis actínicas se pueden tratar con crioterapia y fluorouracilo tópico, retinoides, imiquimod o gel de ingenol mebutato. Para tratar y prevenir las queratosis actínicas, las áreas expuestas al sol se pueden tratar tópicamente con crema de 5-fluorouracilo (5%), aplicada diariamente durante 2 semanas o dos veces en semana durante 8 semanas.



FIGURA 411-7. Queratosis actínica. Numerosas queratosis actínicas hipertróficas en el cuero cabelludo calvo, con hipopigmentación en los lugares de tratamiento previo. (Tomado de Bologna. *Dermatology*, 4th ed.)

QUERATOSIS SEBORREICA

Las queratosis seborreicas son pápulas verrugosas que parecen pegadas a la piel y tienen coloración variable (fig. 411-8). Comúnmente se ven en pacientes de edad avanzada, pero pueden aparecer repentinamente (signo de Leser-Trélat) en asociación con neoplasias. Las queratosis seborreicas están formadas a partir de un único clon de queratinocitos, y se heredan como un rasgo autosómico dominante. Las queratosis seborreicas tienen mutaciones de FGFR3, PIK3CA, KRAS, EGFR, HRAS y AKT, pero se mantienen clínicamente benignas. Su superficie puede ser friable y las lesiones pueden desprenderse parcialmente con el raspado. Respetan palmas, plantas y superficies mucosas. Aunque benignas, hay que hacer diagnóstico diferencial con nevos melanocíticos, melanomas y carcinoma de células basales pigmentado, normalmente por la presencia en superficie de quistes córneos de color blanco-amarillento, que se aprecian mejor mediante dermatoscopia.⁶

LESIONES VERRUGOSAS

Las pápulas epidérmicas incluyen las verrugas comunes (v. fig. 410-2), causadas por el virus del papiloma humano (VPH). El VPH se puede detectar también en carcinomas escamosos de los dedos y en queratoacantomas, que son lesiones de bajo grado de malignidad, en forma de pápulas y nódulos en cúpula bien delimitados, que crecen rápidamente y que involucionan espontáneamente en 6 a 8 semanas. La acroqueratosis verruciforme se caracteriza por múltiples verrugas con la apariencia de queratosis seborreicas en el dorso de las extremidades, que dan lugar a carcinomas de células escamosas. El *molluscum contagiosum* (cap. 348) (fig. 411-9), producido por un virus ADN, aparece como pequeñas pápulas, brillantes, cupuliformes, de 1 a 5 mm con depresión central. Las lesiones del molusco contagioso son frecuentes en los niños y los pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento con inhibidores de BRAF anticancerosos puede causar pápulas verrugosas, queratoacantomas y queratosis pilar eruptiva.

El síndrome de Cowden (cap. 184) está causado por mutaciones en el gen *PTEN*. Se asocia con pápulas verrugosas (triquilemomas; fig. 411-10), pápulas en empedrado en encías y lengua, pápulas fibrosas y múltiples hamartomas que afectan a mamas, tiroides, intestinos, ovarios y cerebelo.



FIGURA 411-8. Queratosis seborreica. A. Múltiples queratosis seborreicas de la parte anterior del tronco con tamaño y color variables. B. Pápulas y placas pigmentadas con delimitación nítida y una superficie papilomatosa y pseudoquistes queratinizados. Nótese el aspecto «adherido». (Tomado de Bologna. *Dermatology*, 4th ed.)

TUMORES ANEXIALES

Los tumores anexiales derivan de los folículos pilosos o de las glándulas y se localizan comúnmente en el cuero cabelludo o en la cara. Los tricoepiteliomas recuerdan a carcinomas de células basales. La hiperplasia sebácea aparece como pequeñas pápulas amarillentas con una depresión central. Los tumores anexiales de origen sebáceo incluyen adenomas sebáceos y carcinomas sebáceos, también se pueden

encontrar en la cara, donde pueden ser marcadores del síndrome de Muir-Torre, de cáncer familiar de mama y de cáncer de colon. Los quistes epidérmicos o sebáceos, que se encuentran en el acné o como nódulos firmes aislados con un poro central, están rellenos de sebo o queratina. Los tumores epidermoides del cuero cabelludo y un historial familiar de cáncer de colon deben hacer sospechar un síndrome de Gardner (cap. 184).

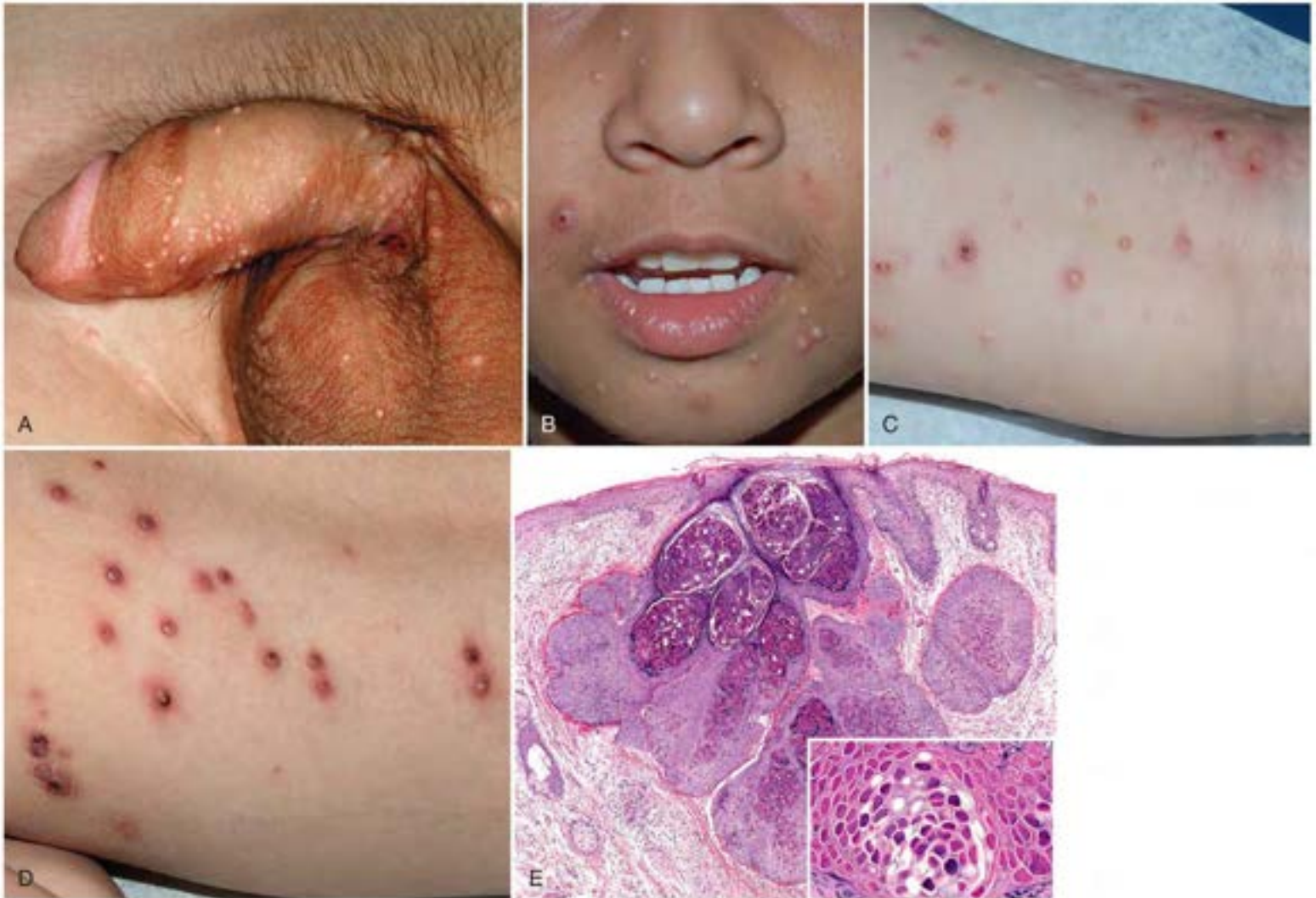


FIGURA 411-9. *Molluscum contagiosum*. Múltiples pápulas perladas y umbilicadas en la zona genital (A) y en la cara (B); obsérvese la lesión inflamada en la mejilla derecha. Las reacciones inflamatorias son un signo de la respuesta inmunitaria del huésped al virus. C. Lesiones inflamadas rodeadas de «dermatitis por molusco». D. Presentación pustulosa de un molusco inflamado; el cultivo reveló solo flora normal de la piel. E. La evaluación histológica muestra numerosos cuerpos de moluscos (recuadro). La presencia de estos cuerpos en una preparación salina del contenido lesional exprimido sirve como técnica para establecer el diagnóstico a la cabecera de la cama. (B-D, por cortesía de Julie V. Schaffer, MD. E, por cortesía de Lorenzo Cerroni, MD.)



FIGURA 411-10. Síndrome de Cowden: encías en empedrado (izquierda) y triquilemoma (derecha).

DERMATOFIBROMAS Y COLAGENOMAS

Los fibroblastos, las células residentes en la dermis, producen colágeno, elastina y mucopolisacáridos. El exceso de estos productos da lugar a esclerosis, pápulas o nódulos. Los dermatofibromas, son lesiones papulosas, de coloración marrón o más pigmentada, formadas por fibroblastos agrupados en nódulos densos. Los dermatofibromas son cicatrices hipertróficas que se encuentran frecuentemente en las extremidades y que pueden aparecer después de picaduras de insectos o traumatismo. Son pápulas firmes y bien delimitadas, que se deprimen cuando son presionadas entre los dedos. Los dermatofibromas se pueden tratar, pero pueden dejar una cicatrización anómala. Su homólogo maligno es el dermatofibrosarcoma protuberante, que es un tumor maligno, mal delimitado, que crece rápidamente. A veces puede haber eritema o hiperpigmentación en superficie.

Algunas personas forman unas cicatrices más pronunciadas e hipertróficas llamadas queloides, con un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo. Los queloides (cap. 412), brillantes y de consistencia firme, resultan de una sobreproducción de colágeno. Son especialmente frecuentes en la parte anterior del tórax, el cuello y el lóbulo de la oreja, y pueden precisar tratamiento antineoplásico, como interferón α -2b, mitomicina C, bleomicina y 5-fluorouracilo (cap. 169), y láser.

Los colagenomas y los elastomas en forma de pequeñas pápulas blanco-amarillentas aparecen en la piel o en los huesos de pacientes con síndrome de Buschke-Ollendorf. El pseudoxantoma elástico (cap. 244), un trastorno autosómico recesivo, se manifiesta típicamente como placas amarillentas en el cuello o regiones antecubitales, debido al depósito de las fibras elásticas alteradas. Los quistes mucosos son nódulos grises, brillantes, redondos y bien delimitados que generalmente aparecen en la mucosa o en los dedos, donde puede haber una conexión con la sinovial articular.

TUMORES DERIVADOS DE LAS CÉLULAS DE LA CRESTA NEURAL

Los tumores benignos en la dermis que surgen a partir de células de la cresta neural incluyen neurofibromas (pápulas blandas, de color de la piel normal; fig. 411-11), schwannomas (grandes placas o tumores subcutáneos de consistencia blanda; fig. 411-12) y lesiones melanocíticas. Aunque los neurofibromas pueden aparecer como lesiones aisladas, el hallazgo de lesiones múltiples con manchas café con leche (máculas marrón oscuro) o pecas axilares (signo de Crowe) es diagnóstico de neurofibromatosis tipo I, un trastorno autosómico dominante causado por mutación en el gen de la neurofibromina (cap. 389). Los schwannomas pueden degenerar y manifestarse como nódulos dérmicos. El carcinoma de las células de Merkel, que es un carcinoma neuroendocrino de la piel, es un tumor de células pequeñas particularmente agresivo que se origina a partir de las terminaciones nerviosas cutáneas o corpúsculos de Meissner. El poliovirus de las células de Merkel se asocia con el carcinoma de células de Merkel.⁷ Puede aparecer como una lesión papulosa, cupuliforme, aislada, de coloración rosada o morada, en la cabeza o el cuello (fig. 411-13). Se recomienda la biopsia del ganglio linfático centinela en todos los pacientes con carcinoma de células de Merkel primario. El tratamiento requiere escisión completa, radioterapia, y a menudo quimioterapia ya que el cáncer tiende a recurrir y metastatizar. En el carcinoma avanzado de células de Merkel, el pembrolizumab (2 mg/kg cada 3 semanas) proporciona una tasa de respuesta objetiva del 60% en los tumores con presencia del virus y del 45% en los tumores sin el virus.⁸

Lesiones melanocíticas

Las lesiones melanocíticas benignas, o nevos adquiridos, están formadas por nidos de melanocitos y aparecen durante la infancia o adolescencia, favorecidas por la exposición al sol. Los nevos son benignos y están compuestos por melanocitos (cap. 193). Disminuyen con la edad y cambian de color durante el embarazo. Los nevos melanocíticos benignos están formados por grupos de melanocitos en la unión epidérmica (nevos de la unión), en la dermis (nevos intradérmicos) o en ambos (nevos compuestos). El aspecto depende del tipo y la edad de la lesión. Los nevos de la unión (fig. 411-14) son pequeños, planos y de coloración clara a marrón oscura. Los nevos intradérmicos son pápulas blandas, de color de la piel normal, con bordes lisos y superficie regulares. Los nevos compuestos son pápulas globulosas con pigmentación parduzca. Los nevos azules (fig. 411-15) son lesiones planas, gris-azuladas y regulares. Los nevos pequeños congénitos son de color marrón oscuro, mientras que los nevos displásicos (fig. 411-16) tienen coloración irregular y pueden evolucionar a melanoma. La presencia de más de 10 nevos displásicos o atípicos, con bordes y colores irregulares, aumenta el riesgo de desarrollar melanoma sobre todo si existe un historial familiar previo. Otros factores que predisponen al melanoma incluyen el tener más de 50 pequeños nevos, las personas rubias o pelirrojas, o personas con piel clara que se queman fácilmente, y unos antecedentes de quemaduras solares en la infancia con formación de ampollas. Las personas con alto riesgo de desarrollar melanoma deben revisarse con asiduidad.

Histiocitosis de las células de Langerhans

La vigilancia cutánea está mediada por las células presentadoras de antígeno: células de Langerhans, células dendríticas dérmicas, y linfocitos T residentes en la piel.⁹ La proliferación de células de Langerhans se denomina histiocitosis. La histiocitosis X de la infancia aparece como una dermatitis seborreica intensa en cuero cabelludo y región glútea con lesiones púrpura subyacente, y puede evolucionar a un síndrome

hemofagocítico. En adultos, las lesiones aparecen en zonas de las flexuras (fig. 411-17). Los pacientes con histiocitosis de células diferentes a las de Langerhans tienen afectación ósea en forma de lesiones líticas (granuloma eosinofílico) o diabetes insípida (Síndrome de Hand-Schüller-Christian).

Lesiones vasculares HEMANGIOMAS

Los hemangiomas capilares benignos, o hemangiomas en cereza, son pápulas brillantes, de color rojo cereza a morado, generalmente menores de 5 mm de diámetro. Aparecen en el tronco en personas mayores y pueden ser numerosos (fig. 411-18). Los granulomas piógenos pueden parecer hemangiomas, pero tienen un infiltrado neutrofilico, son friables, y sangran con facilidad. En pacientes inmunocomprometidos con angiomas bacilar infecciosa se ven múltiples granulomas piógenos (cap. 299). Los hemangiomas cavernosos o hemangiomas en fresa pueden aparecer en el período neonatal como tumores vasculares de crecimiento rápido; pueden ocluir el ojo o la faringe antes de involucionar. El propranolol, 2-3 mg/kg/día repartido en 2-3 tomas durante 6 meses, puede reducir el volumen, el color y la elevación del hemangioma en los niños menores de 5 años. Si no resulta eficaz, otros tratamientos son corticoides, interferón o factores antiangiogénicos. Los hemangiomas cavernosos profundos tienen menos probabilidades de involucionar que las lesiones pequeñas. En el síndrome de Kasabach-Merritt se asocian con consumo de plaquetas (cap. 162).

SARCOMAS

El sarcoma de Kaposi (cap. 366) es una angiomasitosis diseminada debido a la producción de IL-8 por el virus del herpes 8.¹⁰ Las lesiones son máculas, pápulas, nódulos o úlceras, de distribución simétrica y coloración rojiza, morada, grisácea o marrón (fig. 411-19). La afectación mucosa es más común en la enfermedad avanzada. El sarcoma de Kaposi en adultos jóvenes africanos y el sarcoma de Kaposi asociado al VIH frecuentemente tienen un curso más agresivo que el sarcoma de Kaposi de los viejos de ascendencia mediterránea, cuya enfermedad es poco agresiva y a menudo confinada a las extremidades inferiores. El tratamiento del VIH con terapia antirretroviral de gran actividad se ha asociado con una disminución marcada de la incidencia y la severidad del sarcoma de Kaposi asociado al VIH.

Los angiosarcomas son tumores vasculares malignos, de color rojo a morado, más frecuentes en ancianos, o en las extremidades de los pacientes con linfedema crónico. Para diferenciar los angiosarcomas cutáneos de sus imitadores histológicos benignos, la tinción inmunohistoquímica de ERG, un factor de transcripción de la familia ETS, es un marcador sensible y específico de diferenciación endotelial.

Pápulas y tumores inflamatorios y hematopoyéticos

Las enfermedades inflamatorias de la piel afectan los vasos de la dermis y del tejido subcutáneo. Los infiltrados inflamatorios pueden ser mixtos o monomorfos. En las reacciones inflamatorias son frecuentes los linfocitos, neutrófilos, histiocitos, eosinófilos y las células plasmáticas. Las neoplasias hematológicas pueden cursar con lesiones cutáneas en forma de máculas, nódulos, pápulas o lesiones vasculares. Los linfocitos T CD4⁺ residentes en la piel dan lugar a linfomas cutáneos de células T. Las lesiones de la micosis fungoide (cap. 176) pueden ser pleomorfas, de color rosado o parduzco, en forma de parches o placas, alopecia o eritrodermia difusa con afectación sanguínea (síndrome de Sézary). La forma precoz de la micosis fungoide con lesiones en mancha o placa es indistinguible de un eccema crónico o de la dermatitis psoriasisiforme. Los tumores aparecen tardíamente en la micosis fungoide y pueden transformarse en un fenotipo de linfoma de células grandes, con o sin expresión de CD30. Los linfomas cutáneos de células T periféricos pueden manifestarse en el tejido subcutáneo, con lesiones en forma de paniculitis. La papulosis linfomatoide se caracteriza por grupos de pápulas rojas o rosadas autolimitadas con hallazgos histológicos similares a los del linfoma de linfocitos grandes anaplásico (cap. 176), incluida la expresión del antígeno CD30. Clínicamente, la papulosis linfomatoide se manifiesta por pápulas autolimitadas, los linfomas de linfocitos T anaplásicos CD3⁺ pueden presentarse como tumores, y los pacientes con micosis fungoide CD30⁺ transformada tienen inicialmente un estadio de manchas o placas antes de desarrollar tumores. El tratamiento de la papulosis linfomatoide consiste en corticoides tópicos, metotrexato o bexaroteno. Para los linfomas de linfocitos T anaplásicos CD30⁺, las opciones terapéuticas son radioterapia, metotrexato, bexaroteno, brentuximab vedotina y quimioterapia (cap. 176). Los linfomas de linfocitos T citolíticos naturales, inmunoblásticos y tumores de células dendríticas plasmocitoides aparecen como nódulos dérmicos de parduzcos a violáceos, a menudo con púrpura.

Los linfomas de linfocitos B cutáneos se presentan en forma de pápulas o tumores rosados, infiltrados, en forma de cúpula y brillantes. Mientras que el linfoma de linfocitos B folicular se localiza habitualmente en la cara, el cuero cabelludo o la parte alta de la espalda, los tumores de linfocitos B asociados a mucosas son más frecuentes en el tronco. Con la excepción del linfoma de linfocitos B grandes, los linfomas cutáneos de linfocitos B folicular y de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) son indolores. Los linfomas de MALT cutáneos (fig. 411-20) se han asociado con infección por *Borrelia* spp. (cap. 305), *Helicobacter pylori* e inflamación crónica. Los plasmocitomas pueden aparecer en la piel, en el hueso, en el contexto de un mieloma múltiple (cap. 178), o



FIGURA 411-11. Múltiples neurofibromas cutáneos. Los pacientes con neurofibromatosis pueden mostrar pápulas y nódulos de diversos tamaños (A-C) suaves, del color de la piel a bronce rosado, abovedados o polipoideos y bien delimitados. Los neurofibromas se superponen a veces a las máculas de café con leche y a los lentigos (B, C). (A, B, por cortesía de Julie V. Schaffer, MD.)



FIGURA 411-12. Schwannoma solitario. Nódulo del color de la piel en la superficie plantar del dedo gordo del pie. (Por cortesía de Julie V. Schaffer, MD.)



FIGURA 411-14. Nevo de la unión. (Tomado de Bologna. *Dermatology*, 4th ed.)



FIGURA 411-13. Carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino primario). A. Nódulo violáceo de crecimiento rápido en el dedo del pie. B. Nódulo grande, erosionado y eritematoso originado en la piel malar dañada por el sol. (B, por cortesía de Lorenzo Cerroni, MD.)

independientemente. La hematopoyesis extramedular o la endometriosis pueden cursar con nódulos rojos o marrones en la dermis.

Enfermedades granulomatosas

La sarcoidosis es un proceso inflamatorio granulomatoso que se manifiesta como ictiosis, pápulas, placas o tumores de color gelatina de manzana (fig. 411-21). Los pacientes



FIGURA 411-15. Nevo azul benigno. Pápula plana azul oscuro bien circunscrita. (Tomado de Bologna. *Dermatology*, 4th ed.)

con lepra lepromatosa también pueden tener placas infiltradas o lesiones tumorales (fig. 411-22); el tratamiento de la lepra puede inducir una reacción inflamatoria llamada eritema nudoso leproso. La micosis fungoide granulomatosa, una variante del linfoma de linfocitos T cutáneo, es difícil de diagnosticar y tratar. La inflamación granulomatosa en la dermis altera el colágeno, como se ve en el granuloma anular (lesiones infiltradas a modo de anillo, rosáceas a rojizas, a menudo en manos o codos), en los nódulos reumatoides que aparecen en la cara de extensión de los brazos y en la necrobiosis lipídica en las regiones pretibiales de pacientes diabéticos. Las tres lesiones típicamente se asocian con depósitos de fibrina intravasculares. La reticulohistiocitosis multicéntrica es un síndrome paraneoplásico raro, en el que se forman nódulos histiocíticos sobre las articulaciones con artritis.

Lesiones y nódulos inflamatorios cutáneos

Los nódulos inflamatorios cutáneos pueden deberse a una inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) o del tejido adiposo (paniculitis). En ambos casos pueden ocurrir en respuesta a una infección subyacente o a una estimulación antigénica con atracción de células inflamatorias. La vasculitis se clasifica por el tamaño de los vasos y por la presencia de inmunocomplejos circulantes. El daño vascular produce extravasación de células sanguíneas y aparición de púrpura (lesiones de color rojo púrpura que no desaparecen a la presión; cap. 254).

El síndrome de Sweet, también llamado dermatosis neutrofilica febril (fig. 411-23), se acompaña de fiebre, leucocitosis y placas cutáneas rojizas y dolorosas al tacto.¹¹ Algunos pacientes también tienen artralgias. La biopsia muestra láminas de leucocitos que ocupan la dermis superior en ausencia de infección. Puede ser idiopático, inducido por fármacos o asociado con una enfermedad subyacente, típicamente infección estreptocócica, leucemia mielógena aguda, otras neoplasias malignas, enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide. El uso de factores de crecimiento hematopoyéticos también puede desencadenar un síndrome de Sweet. Este síndrome, no así el eritema elevado persistente, responde muy bien a los corticoides (prednisona oral, 1-2 mg/kg/día suspendida gradualmente en 6 semanas-3 meses) o indometacina (150 mg/día durante 1 semana; después 100 mg/día durante 2 semanas), pero la dapsona oral (100-200 mg/día) mejora ambos trastornos.

El eritema elevado persistente se manifiesta como múltiples nódulos o pápulas, infiltrados, de color rosa, amarillo, rojo o violáceo, que pueden ser dolorosos o asintomáticos. Las lesiones aparecen en el dorso de las manos o superficies de extensión, y a veces confluyen formando lesiones que recuerdan al granuloma anular. El eritema elevado



FIGURA 411-16. Nevos melanocíticos atípicos. A. Hay asimetría, así como varios tonos de pardo, que simulan las características clínicas del melanoma cutáneo. B. Además de los múltiples nevos atípicos, los pacientes pueden presentar numerosos nevos típicos. (Tomado de Bologna. *Dermatology*, 4th ed.)



FIGURA 411-18. Hemangioma capilar benigno.



FIGURA 411-19. Sarcoma de Kaposi en un paciente con sida. Las pápulas o nódulos de color rojo violeta suelen ser ovalados o lanceolados y se dispersan más que en el sarcoma de Kaposi clásico. (Tomado de Bologna. *Dermatology*, 4th ed.)



FIGURA 411-17. Histiocitosis X en zonas intertriginosas.



FIGURA 411-20. Linfoma cutáneo de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).

persistente se asocia con infecciones de vías respiratorias altas (*Streptococcus* spp.), VIH, y enfermedad inflamatoria intestinal. Clínicamente, las lesiones se parecen a las del síndrome de Sweet, pero la histología subyacente (vasculitis necrosante con neutrófilos e hialinización de los vasos) es distinta de los neutrófilos observados en la dermis superior en las biopsias del síndrome de Sweet.

Panarteritis nudosa y paniculitis

La panarteritis nudosa (cap. 254) afecta a arteriolas grandes y se puede asociar con hepatitis C, aneurismas en las arterias mesentéricas, crioglobulinemia, ulceración cutánea, y livedo reticular. La panarteritis nudosa se diferencia de la vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños, que se caracteriza por áreas más pequeñas (escasos milímetros) de púrpura.

En la clínica, la paniculitis es más frecuente que la vasculitis nodular. El diagnóstico diferencial de vasculitis frente a paniculitis septal o lobulillar requiere una biopsia escisional, incluyendo grasa, con cultivos y tinciones adecuadas.

El eritema nudoso (fig. 411-24) es una paniculitis septal que se caracteriza por nódulos de 1 a 2 cm de diámetro, con piel superficial eritematosa y caliente. Aparecen en brotes en las extremidades. En la biopsia encontramos un infiltrado inflamatorio agudo neutrofilico a nivel septal, sin vasculitis. El eritema nudoso aparece a menudo en respuesta a la sarcoidosis (cap. 89), varias infecciones, la enfermedad inflamatoria intestinal y el uso de fármacos, y con menos frecuencia en los pacientes con pancreatitis inducida por azatioprina o cirrosis biliar primaria. No obstante, a menudo la causa subyacente permanece oculta (tabla 411-6).

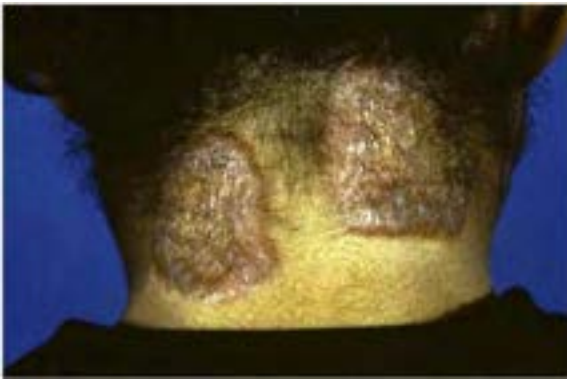


FIGURA 411-21. Sarcoidosis cutánea.

La vasculitis nodular y el eritema indurado se caracterizan por una paniculitis lobulillar con necrosis y púrpura.¹² La vasculitis nodular cursa con brotes nodulares recurrentes en las espinillas o muslos, que toman un tono azulado, se ulceran y curan dejando cicatriz. El eritema indurado (fig. 411-25) se exacerba por exposición al frío y a veces se asocia con *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 308). La paniculitis lobulillar verdadera, con o sin necrosis grasa, es más frecuente en hombres que tienen pancreatitis (cap. 135) y puede ser la antesala de un cáncer de páncreas (cap. 185). Las lesiones tienen predilección por la parte anterior de las espinillas y pueden fluctuar y drenar como resultado de la necrosis grasa. La *paniculitis lúpica*, o lupus profundo, que afecta a la grasa, se diagnostica por el depósito granular suprayacente de complejos inmunitarios de IgM a lo largo de la unión dermoepidérmica, y a menudo resulta difícil diferenciarla del linfoma de linfocitos T paniculítico subcutáneo. El linfoma de linfocitos T γ/δ paniculítico subcutáneo es más agresivo y tiene mal pronóstico, comparado con el linfoma de linfocitos T paniculítico α/β . El lupus paniculitis de la mama, que puede ser confundido con un adenocarcinoma, se trata con antipalúdicos o corticoides. La calcifilaxia es una paniculitis lobulillar, con calcificación de pequeñas arterias, que se asocia con fallo renal e hiperparatiroidismo (cap. 121). La paniculitis lobulillar granulomatosa también puede aparecer en casos de esquistosomiasis (cap. 334), síndrome de Sjögren (cap. 252), enfermedad de Crohn (cap. 132), sarcoidosis (cap. 89), quistes epidérmicos rotos, infección por micobacterias atípicas (cap. 309) o tuberculosis (cap. 308).

Infecciones por hongos

En pacientes inmunocomprometidos, la paniculitis lobulillar necrótica o granulomatosa puede estar causada por infecciones fúngicas diseminadas por *Candida* spp., *Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Nocardia* spp., *Rhizopus* spp., *Aspergillus* spp., *Flusarium* spp. o cromomicosis. Los micelios fúngicos invaden las paredes de los vasos, produciendo lesiones purpúricas y dolorosas que pueden ulcerarse. Los nódulos de Osler, que son lesiones nodulares vasculíticas en las extremidades, en particular en las palmas, se asocian a endocarditis bacteriana (cap. 67). La sepsis estafilocócica o estreptocócica se puede manifestar como pústulas, pápulas, o lesiones de paniculitis.

LESIONES ESCLERÓTICAS Y ATRÓFICAS

Lesiones atróficas

Las lesiones atróficas se producen por adelgazamiento o pérdida de la epidermis y la dermis (tabla 411-7). Ejemplo de ellas son el fotoenvejecimiento debido a la pérdida de grosor epidérmico y colágeno, el lupus discoide, y los trastornos genéticos de la producción de colágeno (p. ej., síndrome Ehlers-Danlos; fig. 411-26). Las arrugas epidérmicas pueden dar una apariencia similar al papel de fumar, con prominencia de los vasos sanguíneos subyacentes. Los corticoides tópicos de alta potencia producen



FIGURA 411-22. Lepra lepromatosa. A. Numerosas pápulas y nódulos eritematosos en antebrazos y manos. B. Nódulos infiltrados que se unen en la frente con facies leonina y madarosis. Obsérvese la afectación ocular.

pérdida de colágeno y la consiguiente atrofia. En el síndrome de Cushing (cap. 214), las estrías aparecen como líneas rojas o moradas ya que la dermis subyacente puede verse a través de la epidermis.

El envejecimiento cutáneo es más pronunciado en las áreas expuestas al sol, pero el envejecimiento intrínseco, que comienza tan pronto como a los 30 años de edad, se caracteriza por anomalías en la formación de fibras de elastina. Con la edad la piel

pierde las crestas interpapilares, y hay una disminución de la circulación. La luz solar envejece la piel mediante la inducción de enzimas proteolíticas que digieren el colágeno y la elastina (arrugas). Además, la exposición al sol produce incontinencia pigmentaria (pecas), aumento de nevos de la unión, y proliferación de tumores queratinocíticos benignos (queratosis seborreica).

La atrofia puede ser también el resultado de procesos inflamatorios activos que provocan cicatrización, como las enfermedades del colágeno vascular o la micosis fungoide. Las formas cutáneas y discoideas de lupus eritematoso (cap. 250) se manifiestan como placas descamativas con atrofia o alopecia en áreas expuestas al sol; la forma sistémica

TABLA 411-6 FACTORES DESENCADENANTES ASOCIADOS AL ERITEMA NUDOSO

Infecciones

Bacterianas: *Streptococcus* spp., tuberculosis, lepra, *Mycoplasma* spp., *Yersinia* spp., *Salmonella* spp., leptospirosis, tularemia

Fúngicas: coccidioidomycosis, blastomycosis, histoplasmosis, dermatofitosis
Virus y *Chlamydia*: paravacuna, virus Epstein-Barr, linfogranuloma venéreo, enfermedad por arañazo de gato, psitacosis, hepatitis B

Fármacos: sulfamidas, bromuros, anticonceptivos orales

Neoplasias malignas: linfoma, leucemia, carcinoma, radioterapia

Inflamatorias: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Whipple, síndrome de Behçet, síndrome de Sweet, enfermedades del colágeno

Embarazo



FIGURA 411-23. Síndrome de Sweet. A. Pápulas y placas rosas edematosas dispersas y dolorosas en el tórax. B. El edema puede resultar bastante intenso, como se ve en estas lesiones de la parte superior de la espalda. (B, por cortesía de Kalman Watsky, MD.)



FIGURA 411-25. Eritema indurado: aspecto clínico. Lesiones nodulares inflamadas en la parte inferior de la pierna, con signos de ulceración. (Por cortesía de Kenneth E. Greer, MD.)

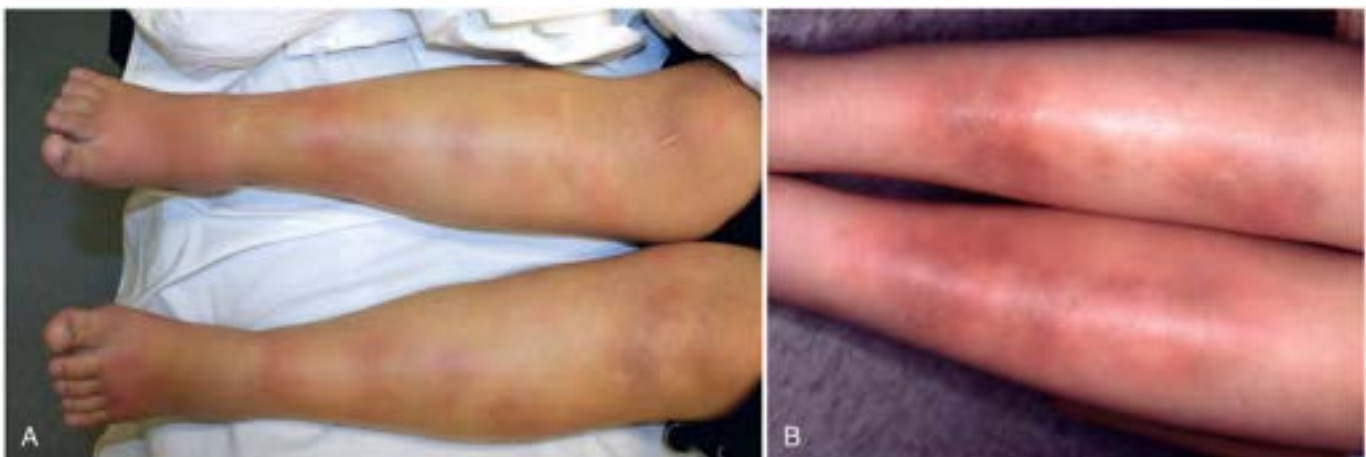


FIGURA 411-24. Eritema nudoso: aspecto clínico. A. Nódulos eritematosos, dolorosos y bilaterales en tibias y dorso del pie. B. Los nódulos y las placas pueden acabar con el aspecto de hematomas. (A, por cortesía de Ian Odell, MD, PhD. B, por cortesía de Kalman Watsky, MD.)

TABLA 411-7 TRASTORNOS CUTÁNEOS ATRÓFICOS CON CICATRICES, ULCERACIONES O TELANGIECTASIAS
ATROFIA

Epidérmica: uso crónico de corticoides, fotoenvejecimiento, micosis fungoide
 Elastina dérmica: anetodermia, cutis laxo, envejecimiento intrínseco
 Colágeno dérmico: síndrome de Ehlers-Danlos, envejecimiento
 Subcutánea: piel laxa granulomatosa (variante de micosis fungoide)
 Lipodistrofia (pérdida de grasa)

CICATRICES O ATROFIA CON TELANGIECTASIAS

Lupus eritematoso cutáneo discoide y subagudo
 Dermatomiositis
 Formación de queloides
 Parapsoriasis en grandes placas (poiquidermia vascular, variante de micosis fungoide)
 Fotoenvejecimiento
 Necrobiosis lipídica de los diabéticos
 Radiodermatitis
 Porfirias
 Quemaduras térmicas (eritema por calor)

PROCESOS ESCLERÓTICOS O INFILTRANTES

Amiloidosis
 Esclerosis sistémica, esclerodermia
 Esclerosis localizada, morfea
 Liquen escleroso y atrófico
 Liquen mixedematoso o mucinosis papulosa (depósito de mucopolisacáridos con paraproteinemia)
 Mixedema (depósitos de mucina con anticuerpos antirreceptor de la hormona estimulante del tiroides)

ULCERACIONES

Rotura secundaria de cualquier ampolla o nódulo: infecciosos, inflamatorios, tumorales, vasculitis
 Úlceras de presión o de decúbito
 Úlceras genitales: sífilis, herpes simple, chancroide, linfogranuloma venéreo, síndrome de Behçet
 Piodermia gangrenosa, síndrome de Sweet

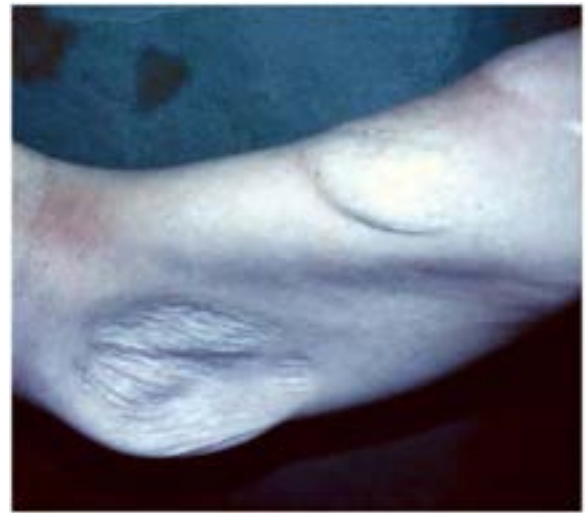

FIGURA 411-27. Anetodermia.

FIGURA 411-28. Liquen mixedematoso.

FIGURA 411-26. Piel atrófica en el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo 2.

FIGURA 411-29. Dermatopatía fibrosante nefrógena.

se caracteriza por eritema malar, urticaria o lesiones vasculíticas. La dermatomiositis (cap. 253) puede asociarse con enfermedades del colágeno vascular o con neoplasias; las manifestaciones cutáneas son edema hemorrágico periorbitario, telangiectasias del lecho ungueal, y pápulas de Gottron, que son lesiones eritemovioláceas en las articulaciones interfalángicas del dorso de las manos. Las anetodermias son lesiones atróficas localizadas (fig. 411-27), secundarias a un proceso inflamatorio previo.

La *fascitis eosinofílica* se caracteriza por nódulos o esclerosos de las extremidades inferiores, miopatía, enfermedad pulmonar, y eosinofilia. Este síndrome, que sigue a la ingestión de L-triptófano o sus contaminantes, recuerda a la paniculitis vista en la esclerosis sistémica, en la cual los lóbulos grasos son reemplazados por la neoformación de colágeno. La celulitis eosinofílica, o síndrome de Wells, se manifiesta como nódulos, pápulas o lesiones ulcerosas, así como placas rojas con un infiltrado eosinofílico entre las fibras de colágeno.

Lesiones escleróticas

Las lesiones escleróticas se caracterizan por un aumento en la producción de colágeno, que tiene como resultado una piel con apariencia brillante.¹³ La esclerosis también puede deberse a la acumulación de mucopolisacáridos en el escleromixedema (liquen mixedematoso) o al depósito de amiloide. La mucinosis papular, el liquen mixedematoso (fig. 411-28) y el escleromixedema son un conjunto de enfermedades causadas por el depósito de ácido hialurónico. Una entidad, que se asocia a fallo renal y exposición al gadolinio, la dermatopatía fibrosante nefrógena (fig. 411-29), se caracteriza también por



FIGURA 411-30. Morfea lineal de una extremidad. A. Banda esclerótica lineal del brazo con hiperpigmentación e hipopigmentación. La mayoría de los pacientes con morfea lineal tienen una afectación unilateral. B. Fase inflamatoria adicional con ulceración además de induración. (A, por cortesía de Julie V. Schaffer, MD.)

fibrosis acra y formación de depósitos de hialuronato en la piel. En la esclerodermia (cap. 251), el aumento de los depósitos de colágeno se puede asociar al síndrome de Raynaud, calcinosis, y telangiectasia. Una forma localizada de esclerodermia, denominada *morfea*, puede afectar a la parte central de la cara en una disposición lineal (golpe de sable), o aparecer como placas en las extremidades (fig. 411-30). La morfea localizada puede aparecer tras radioterapia, o tras una infección por *Borrelia* spp. La esclerosis liquenoide y atrófica es una morfea superficial inflamatoria caracterizada por parches atróficos blanquecinos, especialmente en el área genital. La enfermedad del injerto contra el huésped tras un trasplante de médula ósea también puede producir una esclerosis sistémica generalizada.

Telangiectasia

La telangiectasia es una prominencia de los vasos cutáneos, que frecuentemente acompaña a un proceso atrófico o esclerótico, y que es común en la piel fotoenvejecida o tras la radioterapia. En las mucosas puede ser un signo del síndrome de Osler-Weber-Rendu (cap. 164), y las arañas vasculares pueden ser un signo de hepatitis alcohólica o déficit de α_1 -antitripsina. La presencia de telangiectasia, hiperpigmentación e hipopigmentación (poiquilodermia) en áreas del cuerpo protegidas del sol debe alertar al médico frente a un diagnóstico de micosis fungoide precoz.

Úlceras

Las úlceras son lesiones cutáneas secundarias que pueden deberse a traumatismos, isquemia, envejecimiento, vasculitis secundarias a ampollas, infecciones, o neoplasias subyacentes. Las úlceras pueden ser erosiones superficiales (pérdida de epidermis) o pueden ser más profundas y afectar a la dermis y tejido subcutáneo. Las úlceras frecuentemente aparecen en las extremidades inferiores, secundarias a dermatitis de estasis e insuficiencia venosa, insuficiencia arterial, neuropatías diabéticas, o vasculitis. La *piodermia gangrenosa* es una úlcera inducida por traumatismo, que puede ser parte del síndrome de Sweet, o acompañar a otros procesos, y puede requerir tratamiento inmunodepresor. Para descartar otras causas o enfermedades asociadas hay que hacer biopsia cutánea, cultivos, y determinaciones analíticas apropiadas. El tratamiento con prednisona (0,75 mg/kg/día, máximo 75 mg/día) o ciclosporina (4 mg/kg/día, máximo 400 mg/día) se muestra asimismo eficaz. Por contra, las úlceras de decúbito requieren únicamente limpieza local, cambios posturales y mantener una buena nutrición.

Grado
A

Bibliografía de grado A

- A1. Sharma M, Bennett C, Carter B, et al. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:710-716.
- A2. Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175:1153-1165.
- A3. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1742-1750.
- A4. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:586-599.
- A5. Jansen MHE, Kessels J, Nelemans PJ, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2019;380:935-946.
- A6. Pei S, Kaminska E, Tsoukas MM. Treatment of actinic keratoses: a randomized split-site approach comparison of sequential 5-fluorouracil and 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy to 5-aminolevulinic acid photodynamic monotherapy. *Dermatol Surg.* 2017;43:1170-1175.
- A7. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med.* 2015;372:735-746.
- A8. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ.* 2015;350:1-8.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

INFECCIONES, HIPERPIGMENTACIÓN E HIPOPIGMENTACIÓN, DERMATOLOGÍA REGIONAL Y LESIONES PROPIAS DE LA PIEL NEGRA

JEAN BOLOGNIA

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

INFECCIONES, INCLUIDA LA CELULITIS

Las infecciones cutáneas pueden dividirse en cuatro grupos principales: bacterianas, fúngicas (cap. 409), virales y parasitarias (tabla 412-1).

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas cutáneas más frecuentes son el impétigo, la foliculitis, el forúnculo y la celulitis.

IMPÉTIGO

El impétigo, una infección causada por *Staphylococcus aureus* o estreptococos β hemolíticos del grupo A, suele manifestarse con costras de color miel (fig. 412-1) o, menos frecuentemente, con ampollas subcórneas (superficiales). Es más frecuente en la cara de

los niños, pero puede encontrarse en cualquier lugar donde la barrera cutánea se haya roto (p. ej., áreas de dermatitis o lugares de traumatismos o de picaduras de artrópodos). Una infección cutánea bacteriana más profunda, aunque menos frecuente, es el ectima, cuyo origen suele ser estreptocócico: se caracteriza por gruesas costras hemorrágicas que recubren erosiones o ulceraciones de diámetro comprendido entre 0,5 y 1,5 cm. Estas lesiones son más frecuentes en las extremidades, sobre todo si existe linfedema. El ectima no debe confundirse con el ectima gangrenoso, que corresponde a un fenómeno embólico causado en la mayoría de los casos por una bacteriemia por bacilos gramnegativos. Aunque los casos leves de impétigo suelen responder a la mupirocina tópica al 2% tres veces al día o a la retapamulina al 1% dos veces al día, el impétigo más grave y el ectima requieren antibióticos orales con actividad frente a *S. aureus* (p. ej., dicloxacilina, 250 mg/6 h por vía oral [p.o.], o cefalexina, 250 mg/6 h p.o.). Comparado con forúnculos y abscesos, el impétigo se debe con menos frecuencia a *S. aureus* resistente a la metilicina (SARM).

FOLICULITIS

Las lesiones iniciales de la foliculitis son pústulas foliculares a menudo rodeadas de un halo eritematoso (cap. 410). El cultivo del contenido pustuloso arroja flora normal más veces que *S. aureus* o bacilos gramnegativos. La foliculitis por *Pseudomonas*, que predomina en el tronco, suele asociarse al uso de jacuzzis o baños calientes, ya que las temperaturas más altas (en relación con las piscinas de natación) dificultan la erradicación de las bacterias (v. fig. 410-27).

FORÚNCULOS

Los forúnculos, también llamados diviesos, son infecciones cutáneas causadas por *S. aureus* que afectan sobre todo a la dermis. Se diferencian de las foliculitis porque son de mayor tamaño y se manifiestan como nódulos eritematosos sensibles a la palpación (fig. 412-2). Pueden tener una estructura folicular central, así como una pústula central («maduración de un absceso»). Como el forúnculo es un absceso, el tratamiento de elección es la incisión y el drenaje seguidos de antibióticos antiestafilocócicos orales (p. ej., dicloxacilina, 250 mg p.o. cuatro veces al día, o cefalexina, 250 mg p.o. cuatro veces al día). Si se sospecha SARM (p. ej., pacientes en centros sanitarios como unidades de diálisis, deportes con contacto directo piel con piel, una prevalencia elevada de aislados resistentes en la comunidad local) se debe cambiar a clindamicina (300 a 600 mg p.o. tres veces al día), doxiciclina (100 mg p.o., dos veces al día), minociclina (100 mg p.o. dos veces al día), trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg/800 mg p.o., dos veces al día) o linezolid (600 mg p.o. dos veces al día), dependiendo de los patrones de sensibilidad locales.¹ La duración de la terapia es normalmente de 10 a 14 días. El ántrax es una infección más grave y más profunda, por confluencia de varios forúnculos, que puede ir acompañada de síntomas generales como fiebre. Además de incisión y drenaje, pueden requerir un tratamiento antibiótico más prolongado.

CELULITIS

La celulitis es una infección cutánea bastante frecuente que afecta sobre todo a las extremidades inferiores. Localmente se manifiesta como eritema, edema, calor y

TABLA 412-1 INFECCIONES CUTÁNEAS

ENFERMEDADES BACTERIANAS

Impétigo
Ectima
Foliculitis
Forúnculos/ántrax
Abscesos
Erisipelas
Celulitis
Fascitis necrosante
Ectima gangrenoso
Otros
Cocos gramnegativos: meningococemia, gonococemia
Bacilos grampositivos: eritrasma, celulitis por anaerobios
Espiroquetas: enfermedad de Lyme, sífilis, treponematosis endémicas
Infecciones micobacterianas
Infecciones por rickettsias

ENFERMEDADES VIRALES

Herpes simple: oral, genital, digital (panadizo)
Virus del papiloma humano: verrugas vulgares, condiloma acuminado
Poxvirus: *molluscum contagiosum*
Virus de la varicela-zóster
Exantemas virales (p. ej., virus entéricos, rubéola, parvovirus, virus de Epstein-Barr, adenovirus, virus del dengue, virus del Zika, virus chikungunya, virus de la inmunodeficiencia humana [seroconversión])

ENFERMEDADES FÚNGICAS

Candidiasis
Tiña (dermatofitosis): pies, corporal, inguinal, mano, cuero cabelludo
Pitiriasis (tiña) versicolor
Émbolos (p. ej., *Aspergillus*, *Mucor* spp.)

ECTOPARÁSITOS/PARÁSITOS

Sarna
Piojos: cuero cabelludo, pubis, cuerpo
Leishmaniosis
Esquistosomiasis, humana y animal
Oncocercosis
Estrongiloidosis
Gnatostomiasis
Amebiasis
Tripanosomiasis
Anquilostomiasis, humana y animal
Filariasis
Acantamebiasis



FIGURA 412-1. Impétigo en un niño con gran afectación de la cara con costras color miel y erosiones superficiales. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)



FIGURA 412-2. Forúnculo rodeado de celulitis. Esta presentación frecuente de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina debe tratarse con incisión y drenaje, además de la administración de antibióticos sistémicos. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)



FIGURA 412-3. Celulitis hemorrágica y ampollosa en la espinilla. (Por cortesía de la University of Southern California Dermatology Residents' Slide Collection.)

sensibilidad a la palpación, mientras que los hallazgos generales pueden consistir en fiebre, malestar y leucocitosis. La mayoría de los casos son de origen bacteriano, aunque algunos corresponden a infecciones fúngicas (p. ej., por *Cryptococcus* spp.) o a reacciones químicas (p. ej., por extravasación de oxacilina o sales de calcio). Las causas bacterianas más frecuentes de celulitis son los estreptococos β -hemolíticos del grupo A, responsables de la variante más grave y necrosante, y *S. aureus*. Curiosamente, el microbioma de la piel en las proximidades de la infección tiende a parecerse mucho al microbioma contralateral, pero ambos microbiomas suelen diferir de los de los pacientes de control. En los pacientes diabéticos o inmunodeprimidos, la celulitis puede deberse a bacilos gramnegativos o a micobacterias atípicas. Los factores de riesgo son una rotura previa de la barrera cutánea, edema secundario a hipertensión venosa, linfedema o brotes previos de celulitis.

El diagnóstico de la celulitis suele ser fácil (fig. 412-3), salvo en los pacientes con edema crónico de las extremidades inferiores, sobre todo si cursa sin fiebre y presentan descoloración persistente. Una complicación del edema crónico de las extremidades inferiores es la lipodermatoesclerosis (es decir, inflamación seguida de fibrosis de la grasa subcutánea), que en su fase aguda se manifiesta con eritema, calor y sensibilidad a la palpación, por lo que puede confundirse fácilmente con una celulitis. La piel situada por encima del maléolo interno suele ser la primera en la que se desarrolla la lipodermatoesclerosis, pero a continuación puede extenderse a la espinilla y a la pantorrilla. La fase crónica de la lipodermatoesclerosis se caracteriza por induración, una colocación permanente pardo-rojiza o violácea y un aspecto de «botella invertida» de la parte distal de la extremidad. Es importante que el clínico tenga en cuenta que la piel de los pacientes con lipodermatoesclerosis crónica y celulitis sobreañadida nunca recupera el color normal, incluso tras un tratamiento adecuado con antibióticos.

A menos que exista una bacteriemia asociada, el diagnóstico de celulitis es sobre todo clínico. En los pacientes inmunodeprimidos puede ser útil el cultivo del material aspirado tras inyectar suero salino. Histológicamente la celulitis se caracteriza por un infiltrado de neutrófilos en la dermis. La biopsia cutánea permite descartar trastornos que pueden confundirse con la celulitis, como son la dermatitis de contacto, el eritema migratorio, el carcinoma inflamatorio, el eritema tóxico por quimioterapia y el síndrome de Wells (una enfermedad idiopática con infiltrado de eosinófilos en la dermis).

La celulitis se encuentra en la parte media de un espectro de infecciones de los tejidos blandos que va de las erisipelas (más superficiales y mejor delimitadas; fig. 412-4) en uno de los extremos, a la fascitis necrosante (más profunda, con mayor necrosis y peor delimitada) en el otro. En los adultos sanos, las erisipelas pueden tratarse con penicilina oral (200.000 unidades cuatro veces al día) o, si se sospecha que la causa es *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), con dicloxacilina oral (500 mg cuatro veces al día) durante 10 días.

El tratamiento de la celulitis debe abarcar siempre el estreptococo y el SASM; se recomienda la cobertura del SARM para niños, deportistas, personas mayores que viven en residencias, reclutas militares, prisioneros, pacientes con exposición previa al SARM, hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres y consumidores de drogas por vía intravenosa.² En general, los regímenes orales de antibióticos resultan tan eficaces como los intravenosos. Las opciones comprenden cefalexina oral (250-500 mg cuatro veces al día durante 10-14 días), clindamicina (300 mg tres veces al día durante 10 días), o trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg dos veces al día durante 10 días) dependiendo de los probables patógenos, el huésped y la gravedad de la toxicidad sistémica. La penicilina (250 mg dos veces al día) previene de manera eficaz la celulitis recidivante. La vancomicina intravenosa más la ceftadima intravenosa (15 mg/kg dos veces al día y 0,5-1 g tres veces al día, respectivamente, hasta que la respuesta



FIGURA 412-4. Erisipela facial con placas eritematosas bien delimitadas. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

clínica permita la transición a la medicación oral) se reserva para las infecciones graves. El iclaprim (180 mg por vía intravenosa [i.v.] dos veces al día durante 5-14 días) parece igualmente eficaz, pero no se encuentra actualmente aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. en esta indicación.■

La fascitis necrosante suele estar causada por varios microorganismos, incluidos estreptococos anaerobios, y su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, debiendo considerarse siempre que existan áreas de induración violácea dolorosa o exudado maloliente. Es imprescindible una rápida limpieza quirúrgica y la administración de antibióticos de amplio espectro, por ejemplo, un β -lactámico/inhibidor de β -lactamasas como piperacilina/tazobactam i.v., 4,5 g cada 6 h (un total de 18 g/día [16 g de piperacilina/2 g de tazobactam]), durante al menos 2 semanas, son obligatorios; la adición de ciprofloxacino (500 mg/12 h p.o. o 400 mg/12 i.v.), metronidazol (500 mg/8 h i.v.) y vancomicina (15 mg/kg/12 h i.v.) depende de los patógenos sospechados. A no ser que solo se observe y aisle un microorganismo en la tinción de Gram y en el cultivo, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro debe mantenerse debido a la naturaleza polimicrobiana de la fascitis necrosante y a la dificultad para cultivar anaerobios.

Aunque *Clostridium perfringens* puede producir una celulitis anaerobia con gangrena gaseosa, la infección cutánea más frecuente causada por bacilos grampositivos es el eritema, que se caracteriza por una maceración de los espacios interdigitales del pie con fisuras y parches brillantes o descamativos, pardo-rojizos, en las axilas e ingles. En esta última localización suele confundirse con tiña inguinal (cap. 409) y dermatitis seborreica. Un hallazgo diagnóstico es la presencia de fluorescencia de color coral (rosa-anaranjado) al ser expuesta a luz de Wood (ultravioleta A). El microorganismo responsable es *Corynebacterium minutissimum*. El tratamiento consiste en eritromicina tópica u oral (p. ej., 333 mg tres veces al día, durante 7 a 14 días).

ERITEMAS TÓXICOS

Las erupciones causadas por la liberación de toxinas (p. ej., toxinas exfoliativas ET-A y ET-B, toxina eritrógena) producidas por *S. aureus* y estreptococos son el síndrome de piel escaldada estafilocócico (caps. 272 y 410), la escarlatina (cap. 274), y el síndrome del shock tóxico (cap. 410). El síndrome de piel escaldada estafilocócico (v. fig. 410-19) se caracteriza por grandes áreas de eritema sensible a la palpación en las que se produce una descamación superficial, a menudo con formación de escamas y costras con una disposición radial alrededor de la boca. Las áreas de eritema son estériles: el foco primario

de la infección estafilocócica suele ser la conjuntiva, la nasofaringe o una localización cutánea a distancia. Un dato que indica el diagnóstico de escarlatina es la presencia de una lengua en fresa con papilas rojas prominentes. El tratamiento es el de la infección sistémica (caps. 272 y 410).

INFECCIONES POR NEISSERIA

Tanto la gonococemia (cap. 283) como la meningococemia (cap. 282) pueden presentarse con lesiones cutáneas. La primera produce un número pequeño de vesicopústulas sobre una base eritematosa que suele ser de localización distal (fig. 412-5); estas lesiones corresponden a émbolos sépticos y van acompañadas de fiebre, artritis y tenosinovitis. Las lesiones iniciales de la meningococemia aguda pueden ser sutiles (áreas de eritema maculoso), pero pronto aparece hemorragia central (petequias y púrpura) y necrosis (color gris metálico) (fig. 412-6). Cuando se acompaña de coagulación intravascular diseminada, pueden desarrollarse grandes áreas de púrpura reticulada e isquemia periférica grave. La afectación cutánea de la meningococemia crónica se debe a una vasculitis linfocítica o leucocitoclástica. El tratamiento es sistémico (caps. 282 y 283).

INFECCIONES POR PSEUDOMONAS

Las infecciones cutáneas por *Pseudomonas* varían desde la foliculitis de los «baños calientes» (cap. 410) a las infecciones de los tejidos blandos del oído externo. Las infecciones de los espacios interdigitales de los pies, que comienzan como una simple tiña del pie, pueden complicarse con infecciones sobreañadidas por *Pseudomonas*, que se manifiestan con eritema, tumefacción, sensibilidad a la palpación y exudación. Dependiendo de la gravedad, el tratamiento oscila entre los antisépticos tópicos y las fluoroquinolonas intravenosas (p. ej., ciprofloxacino, 500 mg p.o. dos veces al día durante 7 a 14 días). En los pacientes inmunodeprimidos, tanto *Pseudomonas* como otros bacilos gramnegativos pueden producir celulitis y embolias sépticas secundarias en la piel.



FIGURA 412-5. Infección gonocócica diseminada con una pústula acra sobre una base violeta-rojiza. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)



FIGURA 412-6. Lesiones embólicas purpúricas y necróticas de la meningococemia. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

Estas últimas comienzan como una púrpura o como ampollas purpúricas, y sobre ellas se desarrolla una necrosis central. Estas lesiones, que se deben a infartos isquémicos de la piel, se denominan *ectima gangrenoso*. El tratamiento es el de la infección diseminada por *Pseudomonas* (cap. 290).

ESPIROQUETAS

Las infecciones por espiroquetas se caracterizan por una amplia variedad de manifestaciones cutáneas que van del eritema migratorio secundario a *Borrelia burgdorferi* (cap. 305) a las treponematosis endémicas como la frambesía y la pinta (cap. 304) o a las manifestaciones cutáneas de los tres estadios de la sífilis (cap. 303). Las lesiones sífilíticas son una ulceración dura, en general indolora (chancro) en la sífilis primaria, una erupción papuloescamosa generalizada más alopecia, úlceras orales y condilomas planos en la sífilis secundaria, y placas y úlceras gruesas en la fase terciaria (cap. 409). El tratamiento es el de la enfermedad sistémica.

INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

Las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias (micobacterias atípicas) producen lesiones cutáneas del tipo de pápulas verrugosas, nódulos eritematosos, placas granulomatosas cicatriciales y úlceras con drenaje. En los huéspedes inmunocompetentes de países con ingresos altos, es *M. marinum* (cap. 309) la que se asocia con mayor frecuencia a enfermedades de la piel, en general con un patrón linfocutáneo (es decir, esporotricoides). La forunculosis de las extremidades inferiores debida a micobacterias atípicas puede producirse tras baños de pies previos a la pedicura, y la inyección de tinta de tatuaje contaminada con *Mycobacterium chelonae* provoca en ocasiones pápulas eritematosas. El tratamiento de las enfermedades de la piel causadas por micobacterias es el mismo que el de las enfermedades sistémicas correspondientes (caps. 308 y 309).

Infecciones virales

Las infecciones virales más frecuentes de la piel son las verrugas (verrugas; v. fig. 410-3), el herpes simple oral y genital recidivante (caps. 350 y 410), el *molluscum contagiosum* (v. fig. 411-9) y los exantemas (cap. 410). La varicela y el herpes zóster son menos frecuentes (cap. 351).

Infecciones fúngicas

Son varias las infecciones fúngicas que afectan a la piel y las uñas y en la mayoría de los casos se deben a dermatofitos (tiñas), o a *Candida* spp. y *Malassezia* spp. (pitiriasis versicolor, también conocida como tiña versicolor) (cap. 409; v. también tabla 412-1). Aunque tanto las infecciones por dermatofitos como la pitiriasis versicolor se asocian a descamación, la candidiasis cutánea se caracteriza por eritema, por un carácter más erosivo y por pústulas satélites. El tratamiento se describe en el capítulo 409.

El aspecto clínico de los émbolos sépticos por *Candida* u otros hongos oportunistas como *Aspergillus* (cap. 319) o *Fusarium* suele ser similar al del ectima gangrenoso secundario a bacilos gramnegativos como *Pseudomonas*. El microorganismo responsable puede detectarse en el estudio histológico de una biopsia o en un raspado de la piel; el cultivo confirma cuál es el hongo responsable. Aunque son poco comunes, las placas cutáneas producidas por *Pneumocystis jirovecii* tienen predilección por el conducto auditivo externo. El tratamiento es el de la infección fúngica subyacente.

Ectoparásitos y parásitos

ECTOPARÁSITOS: SARNA Y PEDICULOSIS

Las infestaciones cutáneas ectoparasitarias más frecuentes son: 1) la sarna de la variante humana del ácaro *Sarcoptes*, y 2) las producidas por piojos, de los que existen tres subtipos: de la cabeza, del cuerpo y del pubis. La sarna se caracteriza por prurito asociado a pápulas, papulovesículas y surcos lineales, así como a signos de rascado como excoriaciones y áreas de dermatitis. Los lugares predilectos son las muñecas, los tobillos, los dedos de las manos y los pies (incluidos los espacios interdigitales), las areolas y los genitales (sobre todo el pene) (fig. 412-7). El número de ácaros que viven en el estrato córneo es limitado en los pacientes inmunocompetentes: cuando se raspa y se estudia microscópicamente, la mayor cantidad de ácaros y huevos se encuentran en los surcos lineales. En los ancianos y pacientes inmunodeprimidos, una forma de sarna, conocida como costrusa (anteriormente noruega), se manifiesta con múltiples áreas de formación de escamas y costras que están repletas de ácaros.

Las infestaciones por los piojos del cuero cabelludo son mucho más frecuentes en los niños, que pueden estar asintomáticos o tener prurito intenso. Además de los piojos, en las porciones proximales de los pelos se encuentran adheridas múltiples envolturas con huevos («liendres»). En los países con ingresos altos, el piojo del cuerpo afecta fundamentalmente a los indigentes, y sus manifestaciones típicas son pápulas eritematosas múltiples en los lugares de las picaduras y signos de rascado. El piojo y sus huevos se encuentran en las ropas. Los piojos pubianos, vulgarmente «ladillas», tienen un cuerpo más corto y más ancho que el de los piojos del cuero cabelludo y el cuerpo, y por tanto su forma recuerda a un cangrejo. La envergadura de sus patas hace que estos piojos residan principalmente en los pelos del pubis y que sean menos frecuentes en los de las axilas o las pestañas.



FIGURA 412-7. Sarna con afectación del pene. (Tomado de Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. *Dermatology*, 3rd ed. London: Elsevier; 2012.)

Los tratamientos de primera línea aprobados por la FDA para la pediculosis de la cabeza y el pubis, y la sarna habitual son loción o gel de malatión tópico al 0,5%, crema de permetrina al 5%, y crema de permetrina al 5%, respectivamente; todas ellas se aplican durante 8-12 h en los días 1 y 8. También se ha aprobado la ivermectina tópica (loción al 0,5%) para el tratamiento de la pediculosis de la cabeza.³ En lo que respecta a la sarna costrosa, en las epidemias de sarna (p. ej., en residencias de ancianos) o pediculosis de la cabeza difícil de tratar, la ivermectina oral (250-400 µg/kg; uso fuera de las indicaciones de la ficha técnica) puede erradicar la infestación. El tratamiento del piojo del cuerpo incluye la eliminación de las ropas infestadas por huevos y piojos y, en el caso del piojo de la cabeza, la eliminación de las posibles fuentes de reinfección como los peines. Los contactos sexuales de los pacientes con piojo púbico y los que conviven con enfermos de sarna deben recibir el mismo tratamiento.

OTROS PARÁSITOS

Otras parasitosis que producen lesiones cutáneas son la leishmaniasis (cap. 327), la amebiasis (cap. 331), la esquistosomiasis (cap. 334), la oncocercosis (cap. 335), la estrongiloidosis (cap. 335) y las anquilostomiasis (cap. 335). La exposición al agua infestada con cercarias de esquistosomas de animales produce múltiples pápulas eritematosas, más abundantes en los pies, que se conocen como *prurito del nadador*. Las infestaciones por anquilostomas de perros y gatos producen la larva migratoria, con trayectos eritematosos serpenteantes que corresponden a las vías de migración de las larvas de anquilostoma en lugares donde se haya producido un contacto directo con la arena infectada, los pies con más frecuencia. Estas dos infestaciones son autolimitadas porque el parásito no puede completar su ciclo vital en el ser humano. Los pacientes inmunodeprimidos a veces pueden desarrollar placas cutáneas secundarias a infecciones por amebas como *Acanthamoeba*.

TRASTORNOS POR HIPOPIGMENTACIÓN E HIPERPIGMENTACIÓN

Los trastornos de la pigmentación pueden dividirse en cuatro categorías principales: difusos, lineales, circunscritos y reticulados (en el caso de la hiperpigmentación) o en gotas (en el caso de la hipopigmentación) (tabla 412-2).

Hipopigmentación

ALBINISMO

En la hipopigmentación difusa, el trastorno primario es el albinismo oculocutáneo, una enfermedad autosómica recesiva en la que existe una atenuación del pigmento de las estructuras que contienen melanina (es decir, los ojos, el pelo y la piel). El fenotipo varía desde la ausencia total de pigmento melánico a una disminución sutil, cuyo reconocimiento requiere comparar al paciente con sus parientes de primer grado; la densidad de melanocitos dérmicos es normal, pero su capacidad para producir pigmento es escasa o nula. El 90% de los pacientes con albinismo oculocutáneo tienen mutaciones de los genes que codifican la tirosinasa (tipo I) o la proteína P (tipo II). Las complicaciones del albinismo oculocutáneo son disminución de la

TABLA 412-2 ALTERACIONES DE LA PIGMENTACIÓN

HIPOPIGMENTACIÓN

Difusa (atenuación de pigmento)

Albinismo oculocutáneo
Síndrome de Hermansky-Pudlak
Síndrome de Chédiak-Higashi
Vitiligo generalizado (total)
Errores innatos del metabolismo (p. ej., fenilcetonuria)

Circunscrita

Disminución en el pigmento
Adquirida: hipopigmentación postinflamatoria (p. ej., dermatitis atópica, sarcoidosis, lupus eritematoso cutáneo subagudo, micosis fungoide), pitiriasis (tiña) versicolor por infección de *Malassezia* spp.
Congénita: nevo acrómico, manchas en hoja de fresno de esclerosis tuberosa
Ausencia de pigmento
Adquirida: vitiligo, leucodermia química o inducida por fármacos, leucodermia de esclerodermia, leucodermia de melanoma*
Congénita: piebaldismo

Lineal

Hipopigmentación nevoidea lineal, trastorno de pigmentación segmentaria

En gotas

Hipomelanosis en gotas idiopática
Máculas de confeti de la esclerosis tuberosa

HIPERPIGMENTACIÓN

Difusa

Reacciones medicamentosas (p. ej., ciclofosfamida, busulfano)
Enfermedad de Addison
Producción ectópica de la hormona adrenocorticotropa (p. ej., carcinoma de células pequeñas de pulmón)
Hemocromatosis
Esclerodermia
Cirrosis biliar primaria
Hipertiroidismo
Deficiencia de vitamina B₁₂ o de folato
Síndrome POEMS (v. tabla 412-3)
Melanosis secundaria a un melanoma metastásico
Argiria (tono gris)

Circunscrita

Hiperpigmentación postinflamatoria (p. ej., acné vulgar, picaduras de artrópodos, dermatitis, líquen plano)
Melasma
Pitiriasis (tiña) versicolor
Mastocitosis
Exantema fijo medicamentoso
Depósitos de fármacos o sus metabolitos

Lineal

Exposición a plantas que contengan psoralenos (p. ej., limas) más luz ultravioleta A
Reacciones a medicamentos (p. ej., bleomicina)
Hiperpigmentación nevoidea lineal
Genodermatosis (p. ej., incontinencia pigmentaria)

Reticulada

Eritema por calor
Genodermatosis
Papilomatosis confluyente y reticulada

*A menudo denominada *vitiligo* en la bibliografía oncológica.

agudeza visual, nistagmo, fotofobia y un aumento de los carcinomas cutáneos, sobre todo del carcinoma de células escamosas. La gravedad de estos signos y síntomas es proporcional a la disminución de la producción de pigmento y la mayor cantidad de exposición acumulada al sol. El diagnóstico diferencial abarca al vitiligo total (ausencia histológica de melanocitos) y a algunos errores innatos del metabolismo (p. ej., fenilcetonuria). El tratamiento consiste en cuidados oftalmológicos continuos y minimización de la exposición al sol.

HIPOPIGMENTACIÓN LINEAL

Los trastornos por hipopigmentación lineal se caracterizan sobre todo por lesiones nevoideas causadas por el mosaicismo somático (p. ej., hipopigmentación nevoidea lineal, trastorno segmentario de la pigmentación), en las que las estrías de hipomelanosis siguen las líneas de Blaschko o los pacientes presentan manchas hipopigmentadas con



FIGURA 412-8. Llamativa leucodermia en la mano de un paciente con vitiligo. En las lesiones completamente desarrolladas, la piel tiene color blanco, no marrón, debido a la pérdida completa de melanina.

forma de bloque. Una minoría de los pacientes sufren anomalías asociadas del sistema nervioso central, musculoesqueléticas u oculares.

HIPOPIGMENTACIÓN CIRCUNSCRITA (PARCHEADA)

Vitiligo

El vitiligo (fig. 412-8) suele progresar lentamente y afectar sobre todo a las áreas periféricas (alrededor de los ojos, la nariz, los labios y los genitales) y a las manos, pies, superficie de flexión de las muñecas, tobillos, codos y rodillas, y a los grandes pliegues corporales. El vitiligo, que se debe a una pérdida de melanocitos en la piel, se asocia también a endocrinopatías autoinmunitarias y a alopecia *areata*.

Los diagnósticos diferenciales más importantes son la leucodermia química secundaria a sustancias citotóxicas para los melanocitos (p. ej., catecoles, fenoles), leucodermia inducida por fármacos (p. ej., por imatinib) y la leucodermia del melanoma (un buen signo pronóstico si se ve tras la inmunoterapia, pero una indicación para excluir metástasis si aparece espontáneamente) y la leucodermia de la esclerodermia con mantenimiento de la pigmentación perifolicular.

En la piel y la sangre periférica existen linfocitos T que reconocen a los antígenos sobre la superficie de los melanocitos (y de las células del melanoma). El tratamiento consiste en corticoides tópicos, inmunomoduladores tópicos (p. ej., tacrolimús) y fototerapia. ■ Las combinaciones de suspensiones de células madre foliculares y epidérmicas constituyen un enfoque experimental para combatir enfermedades difíciles de tratar. ■■

Hipopigmentación en gotas

La hipomelanosis en gotas idiopática, en la que se observan máculas hipopigmentadas bien delimitadas normalmente de 2 a 4 mm de diámetro, es la causa más frecuente de leucodermia en gotas («gotas de lluvia») (fig. 412-9). Los sitios predilectos de estos trastornos frecuentes relacionados con la edad, y que pueden estar relacionados con la exposición crónica al sol, son las espinillas y la cara de extensión de los antebrazos.

Otras causas adquiridas

La hipomelanosis circunscrita se observa en pacientes con pitiriasis (tiña) versicolor (v. fig. 409-29) e hipopigmentación postinflamatoria. Aunque esta última es más frecuente en la dermatitis atópica, también puede encontrarse en la sarcoidosis (cap. 89), el lupus eritematoso cutáneo (cap. 250) y la micosis fungoide (cap. 176).

Causas congénitas

Las áreas circunscritas congénitas de hipomelanosis son el *nevo acrómico*, una frecuente «marca de nacimiento» que se observa en 1 de cada 50 recién nacidos y que consiste en una disminución parcial del pigmento; el *piebaldismo*, un trastorno autosómico dominante infrecuente con áreas de ausencia completa de pigmento debido a mutaciones del gen *KIT*; el *nevo anémico*, una zona localizada de vasoconstricción; y las *manchas en hoja de fresno* de la esclerosis tuberosa (cap. 389), con disminución parcial del pigmento.

Hiperpigmentación

HIPERPIGMENTACIÓN DIFUSA

La hiperpigmentación difusa se debe en la mayoría de los casos a fármacos (p. ej., ciclofosfamida, zidovudina) o a endocrinopatías asociadas a un aumento de los niveles circulantes de corticotropina (ACTH) (p. ej., enfermedad de Addison [cap. 214], producción ectópica de ACTH por tumores como el carcinoma de células pequeñas de pulmón [cap. 182]). Tanto la ACTH como la hormona estimulante de los melanocitos pueden unirse y activar a los receptores de melanocortina 1 en los melanocitos, por tanto, dando lugar a un aumento de la producción de melanina. Otras causas son la



FIGURA 412-9. Hipomelanosis en gotas idiopática cutánea con máculas pequeñas, hipopigmentadas bien delimitadas.

TABLA 412-3 HALLAZGOS CUTÁNEOS EN EL SÍNDROME POEMS

Hiperpigmentación difusa
Tumores vasculares, incluidos hemangiomas glomeruloides
Edema periférico
Induración (esclerodermoide)
Hipertricosis
Hiperhidrosis
Acrocianosis
Acropaquia y/o leuconiquia
Lipoatrofia facial adquirida
Livedo reticular

POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal, alteraciones cutáneas (skin).

hemocromatosis (cap. 201), la esclerodermia (cap. 251), la cirrosis biliar primaria (cap. 146), síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal, alteraciones cutáneas [skin]; tabla 412-3) y el hipertiroidismo (cap. 213). La exposición sistémica a la plata (argiria; cap. 19) puede dar a la piel una coloración gris pizarra.

HIPERPIGMENTACIÓN LINEAL Y RETICULADA

Las estrias lineales de hiperpigmentación pueden deberse a cuadros nevoideos que reflejan un mosaicismo cutáneo, como sucede en la hipopigmentación lineal (v. anteriormente) y en varias genodermatosis (p. ej., la incontinencia pigmentaria, un trastorno dominante ligado a X debido a mutaciones del gen *NEMO*) o puede deberse a la exposición a psoralenos de origen vegetal (p. ej., de la lima) combinada con la exposición a la radiación ultravioleta A, o a la bleomicina sistémica (pigmentación flagelada). La hipomelanosis reticulada se observa también en varias genodermatosis (p. ej., disqueratosis congénita) y tras la exposición crónica al calor (eritema *ab igne*). La distribución de esta última corresponde al plexo venoso cutáneo y es más frecuente en la región lumbosacra, donde se aplican fuentes de calor, o en la cara anterior de los muslos debido a los portátiles.

HIPERPIGMENTACIÓN CIRCUNSCRITA (PARCHEADA)

Las causas más frecuentes de hiperpigmentación circunscrita son la tiña (pitiriasis) versicolor (que puede manifestarse tanto con hipopigmentación como hiperpigmentación, de ahí su nombre), la hiperpigmentación postinflamatoria y el melasma. La hiperpigmentación postinflamatoria (fig. 412-10) se observa con más frecuencia en personas de piel oscura y a menudo aparece tras el acné vulgar, picaduras de artrópodos, dermatitis crónica y liquen plano. Otras causas de oscurecimiento circunscrito de la piel son la mastocitosis cutánea (urticaria pigmentaria; cap. 240), los depósitos de fármacos como



FIGURA 412-10. Hiperpigmentación postinflamatoria secundaria a picaduras de artrópodos. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)



FIGURA 412-11. Parches hiperpigmentados en la mejilla de un paciente con melasma.

antipalúdicos o minociclina (coloración azul-grisácea) y las medicaciones que producen exantema fijo medicamentoso, sobre todo trimetoprim-sulfametoxazol y antiinflamatorios no esteroideos. En el melasma (fig. 412-11) aparecen parches hiperpigmentados simétricos en los lados de la frente, la parte superior de las mejillas y el área mandibular. Al menos el 90% de los pacientes con melasma son mujeres y las lesiones se exacerbaban con la luz ultravioleta y los estrógenos (anticonceptivos orales, embarazo). El melasma se trata con filtros solares de amplio espectro aplicados a diario y agentes blanqueadores como la hidroquinona (crema al 4%) y el ácido retinoico (crema al 0,025-0,1%) durante 3 a 4 meses, a menudo junto con corticoides tópicos de baja potencia para reducir la irritación; si la piel se irrita, se suspenden temporalmente las cremas, y se reanudan después con menor frecuencia.

LESIONES PROPIAS DE LA PIEL NEGRA

Aunque algunas enfermedades son más frecuentes en pacientes de ascendencia africana (p. ej., tiña de la cabeza, seudofoliculitis de la barba, celulitis disecante), otras son solo más visibles (p. ej., vitíligo e hipopigmentación postinflamatoria) (tabla 412-4). En la

TABLA 412-4 ALTERACIONES MÁS COMUNES EN PACIENTES DE ASCENDENCIA AFRICANA

CABEZA Y CUELLO

Foliculitis decalvante/celulitis disecante
Tiña de la cabeza debido a *Trichophyton tonsurans*
Alopecia por tracción
Alopecia cicatricial centrífuga central*
Acné queloide de la nuca
Seudofoliculitis de la barba
Acné pomada
Dermatitis papulosa negra
Lentiginosis hereditaria
Melasma
Lupus eritematoso discoide

PALMAR

Queratosis punteada de los pliegues palmares

EXTREMIDADES INFERIORES

Úlceras secundarias a anemia de células falciformes

GENERALIZADA

Queloides
Sarcoidosis cutánea
Eccema papuloso e inflamación folicular

*También llamado *síndrome de degeneración folicular* o *alopecia de peine caliente*.



FIGURA 412-12. Acné queloide en un hombre afroamericano. (Por cortesía de Kalman Watsky, MD.)

mayoría de los casos, la explicación de la mayor incidencia es puramente especulativa, con excepción de los pelos rizados que producen la seudofoliculitis de la barba. Cuando se afeitan los pelos muy rizados suelen cortarse en ángulos oblicuos, lo que hace que las puntas de los extremos distales de los tallos del pelo sean agudas y puedan penetrar con facilidad en la piel adyacente al folículo piloso y producir inflamación. El paciente puede evitar el afeitado o someterse a una depilación láser. Algunas enfermedades de la piel son menos frecuentes en la piel negra (p. ej., acné rosácea y sarna).

Otra entidad más frecuente en las personas de ascendencia africana es el queloide (fig. 412-12). Los queloides aparecen en lugares de traumatismos (p. ej., agujeros en las orejas) pero también pueden desarrollarse de manera espontánea, sobre todo en el tronco. En el primer caso, parece que corresponden a una respuesta exagerada de cicatrización de las heridas, con mayor formación de colágeno no solo en el lugar del traumatismo (como sucede en las cicatrices hipertróficas) sino también en la piel adyacente no afectada. El tratamiento consiste en corticoides intralesionales, interferón intralesional, láser de colorante pulsado, o la extirpación seguida de radioterapia.⁵

DERMATOSIS REGIONALES

Algunas dermatosis comunes tienen una predilección por ciertos lugares anatómicos (fig. 412-13 y tabla 412-5). Estas localizaciones pueden ayudar a delimitar las pruebas diagnósticas y el tratamiento en muchos pacientes.

Una dermatosis regional es la acantosis *nigricans* (fig. 412-14) Debido a sus posibles implicaciones sistémicas, es necesaria una evaluación médica exhaustiva (tabla 412-6).

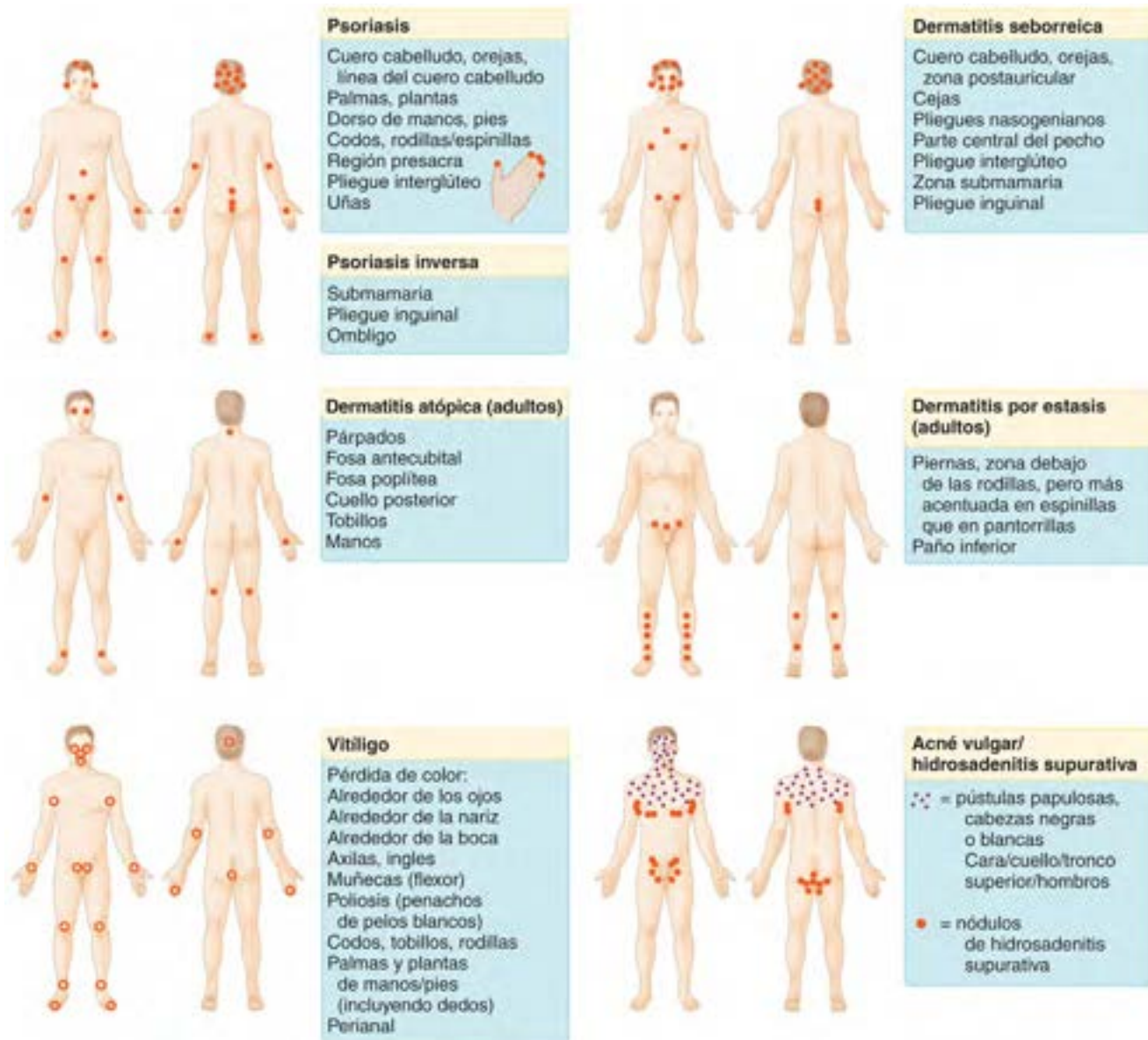


FIGURA 412-13. Afectación regional de enfermedades cutáneas específicas.

TABLA 412-5 DERMATOLOGÍA REGIONAL

REGIÓN DE LA PIEL	TIPO DE LESIÓN CUTÁNEA	ENFERMEDAD
Cuero cabelludo	Papuloescamosas y eccematosas Pústulas Papulonódulos	Dermatitis seborreica, psoriasis, tiña de la cabeza, eccema (atópico, de contacto [esp. la línea de nacimiento del cabello]) Foliculitis, querión Nevos melanocíticos, queratosis seborreicas, quistes pilosos, verrugas, hemangiomas capilares, queratosis actínicas (cuero cabelludo calvo)
Cara	Pústulas Papuloescamosas y eccematosas Vesícula Papulonódulos Atrofia y telangiectasia	Acné, rosácea, foliculitis (barba), tiña Dermatitis seborreica, psoriasis (margen de cuero cabelludo), dermatitis de contacto (p. ej., cosméticos), dermatitis atópica, impétigo, lupus eritematoso sistémico, fotodermatitis Herpes simple, herpes zóster, impétigo ampolloso Nevos melanocíticos, queratosis actínicas, queratosis seborreicas, hiperplasia sebácea, carcinoma de células basales, carcinomas de células escamosas, melanomas Lupus eritematoso discoide
Tronco	Papuloescamosas y eccematosas Vesiculoampolla Maculopápula Papulonódulos Pústula Urticaria	Psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, tiña versicolor, pitiriasis rosada, sarna, sífilis secundaria, lupus cutáneo subagudo (parte superior del tronco) Herpes zóster, penfigoide ampolloso, pénfigo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson Reacciones medicamentosas morbiliformes, exantemas virales Nevos melanocíticos, queratosis seborreica, hemangiomas capilares, lipomas, quistes de inclusión epidérmica, carcinomas de células basales y escamosas, queloides, neurofibromas, melanoma Acné, foliculitis Urticaria, reacciones a medicamentos, herpes zóster precoz
Brazos y antebrazos	Eccematosas y papuloescamosas Papulonódulos Púrpura Anular	Dermatitis de contacto (p. ej., plantas), dermatitis atópicas, psoriasis, liquen plano, fotodermatitis (fármacos, contactantes, dermatomiositis, lupus cutáneo subagudo) Nevos melanocíticos, verrugas, queratosis seborreica, queratosis actínica, carcinomas de células escamosas, erupción polimorfa solar, nódulos reumatoideos (codos), xantomas (codos) Púrpura actínica (solar) Granuloma anular, lupus cutáneo subagudo

TABLA 412-5 DERMATOLOGÍA REGIONAL (cont.)

REGIÓN DE LA PIEL	TIPO DE LESIÓN CUTÁNEA	ENFERMEDAD
Piernas	Eccematosas y papuloescamosas	Dermatitis de estasis, eccema craquelé (eccema xerótico), dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, liquen plano
	Papulonódulos	Nevos melanocíticos, dermatofibromas, eritema nudoso, melanoma, xantomias (rodillas, tendón de Aquiles), sarcoma de Kaposi
	Anular	Tiña, granuloma anular
	Púrpura Úlceras	Capilaritis, vasculitis Úlceras de estasis, insuficiencia arterial, piodermia gangrenosa, traumatismo, vasculopatía livedoide, carcinoma de células escamosas, angiomatosis dérmica difusa
Genitales e ingles	Eccematosas y papuloescamosas	Dermatitis seborreica, tiña, candidiasis, psoriasis, dermatitis de contacto, liquen simple crónico, sarna, artritis reactiva (síndrome de Reiter), eritrasma, liquen plano
	Vesiculoampolla	Herpes simple
	Úlceras	Herpes simple, traumatismos, sífilis, chancroide, enfermedad de Behçet, carcinoma de células escamosas
	Papulonódulos	Angioqueratomas, quiste epidérmico de inclusión, <i>molluscum contagiosum</i> , condiloma acuminado, hidrosadenitis supurativa, carcinoma de células escamosas
	Pústula	Foliculitis, candidiasis, hidrosadenitis supurativa
Manos	Eccematosas y papuloescamosas	Dermatitis de contacto irritantes y alérgicas, dermatitis atópica, tiña, sarna, sífilis secundaria
	Vesiculoampolla, pústula	Eccema dishidrótrico, psoriasis (palmar), enfermedad mano-pie-boca (palmar), panadizo herpético, dactilitis ampollosa, porfiria cutánea tarda (dorsal), eritema multiforme, epidermolisis ampollosa adquirida
	Papulonódulos	Verrugas, queratosis actínica (dorsal), quiste mucosodigital (cara dorsal de los dedos de las manos), carcinoma de células escamosas (dorsal), granuloma anular, granuloma piógeno
	Hipopigmentación	Vitiligo, leucodermia químico
	Telangiectasias periungueales	Esclerodermia, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Rendu-Osler-Weber.
Pies	Eccematosas y papuloescamosas	Tiña, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, sífilis (plantar)
	Vesiculoampolla	Tiña, picaduras de artrópodos, epidermolisis ampollosa (heredada y adquirida), eritema multiforme, enfermedad mano-pie-boca (plantar)
	Pápula Úlcera	Verrugas (plantares), callos, perniois Úlceras neuropáticas (plantares)

TABLA 412-6 CLAVES DE LOS TRASTORNOS SISTÉMICOS SUBYACENTES ASOCIADOS CON ACANTOSIS NIGRICANS DE INICIO EN LA ETAPA ADULTA

Síndrome del ovario poliquístico	Mujeres con acné, hirsutismo y/o irregularidades menstruales
Neoplasias malignas	Inicio súbito, pérdida de peso, queratosis seborreica inflamada, acantosis palmar
Endocrinopatía	Considere diabetes de tipo 2, síndrome de Cushing (estrías, hipertensión, obesidad central, giba de búfalo), hipotiroidismo
Inducida por fármacos	Especialmente niacina, hormona del crecimiento humana, anticonceptivos orales, corticoides, inhibidores de la proteasa



FIGURA 412-14. Acanthosis nigricans de la axila. Obsérvese el aspecto aterciopelado de la piel. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

Grado A Bibliografía de grado A

1. Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo for uncomplicated skin abscess. *N Engl J Med*. 2016;374:823-832.
2. Aboltins CA, Hutchinson AF, Sinnappu RN, et al. Oral versus parenteral antimicrobials for the treatment of cellulitis: a randomized non-inferiority trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:581-586.
3. Miller LG, Daum RS, Creech CB, et al. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med*. 2015;372:1093-1103.
4. Huang DB, O'Riordan W, Overcash JS, et al. A phase 3, randomized, double-blind, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of intravenous iclaprim vs vancomycin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections suspected or confirmed to be due to gram-positive pathogens: REVIVE-1. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1222-1229.
5. Bae JM, Jung HM, Hong BY, et al. Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153:666-674.
6. Razmi TM, Kumar R, Rani S, et al. Combination of follicular and epidermal cell suspension as a novel surgical approach in difficult-to-treat vitiligo: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154:301-308.
7. Thakur V, Kumar S, Kumaran MS, et al. Efficacy of transplantation of combination of noncultured dermal and epidermal cell suspension vs epidermal cell suspension alone in vitiligo: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2019;155:204-210.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

413

ENFERMEDADES DEL PELO Y LAS UÑAS

ANTONELLA TOSTI

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

TRASTORNOS DEL PELO

Pelo normal

El tallo piloso es una estructura completamente queratinizada producida por el folículo piloso. Toda la superficie cutánea, con la excepción de las palmas y las plantas, contiene folículos pilosos. Los folículos pilosos son de dos tipos: folículos terminales y folículos vellosos. Los folículos terminales alcanzan el tejido celular subcutáneo y producen pelos terminales que son largos, gruesos (60 a 80 µm) y pigmentados. Los pelos terminales se encuentran desde el nacimiento en cuero cabelludo, cejas, pestañas y posteriormente,

TABLA 413-1 CAUSAS DE PÉRDIDA DE PELO

ALOPECIA DIFUSA

Efluvio telógeno (p. ej., después de una enfermedad o estrés)
 Efluvio anágeno (p. ej., después de quimioterapia o radioterapia)
 Medicamentos (v. tabla 413-3)
 Deficiencia nutricional
 Tratamientos del pelo
 Alopecia androgénica (en mujeres)
 Cambios hormonales (p. ej., menopausia, interrupción de anticonceptivos orales, hipotiroidismo)

ALOPECIA EN PARCHES

Alopecia *areata* (probablemente autoinmunitaria)
 Alopecia cicatricial (fibrosante) (p. ej., liquen planopiloso, lupus eritematoso discoide, foliculitis decalvante, alopecia cicatricial centrífuga central)
 Alopecia por tracción (p. ej., alisado o trenzado excesivo del pelo)
 Tricotilomanía (tirones del pelo)
 Infección del cuero cabelludo (p. ej., tiña)

ALOPECIA MARGINAL

Alopecia fibrosante frontal
 Alopecia por tracción
 Alopecia *areata* (variante de la ofiasis)

después de la pubertad, se desarrollan en axilas, pubis y, en hombres, en la barba. Los folículos vellosos son pequeños y están localizados en dermis superficial y media, donde producen pelos vellosos, que son finos (< 30 μm), cortos (< 2 cm), y sin pigmento, y cubren toda la piel lampiña.

El folículo piloso está formado por una porción constante superior y otra porción inferior, de naturaleza dinámica y transitoria, que migra durante el ciclo del pelo. La porción transitoria incluye el bulbo del pelo, que está rodeado por la papila dérmica y contiene la matriz del pelo, la cual produce el tallo piloso y las capas del pelo. La división anatómica entre la porción constante y la porción transitoria está justo por debajo de la región de la protuberancia, que corresponde con la zona de inserción del músculo erector del pelo. La región de la protuberancia contiene las células madre epiteliales que regeneran el folículo en cada ciclo del pelo; su daño causa destrucción de las células madre y alopecia cicatricial.

Ciclo del pelo

Los folículos pilosos tienen una actividad cíclica, caracterizada por periodos alternantes de producción del tallo piloso, y periodos de reposo (anágeno, catágeno, telógeno). Durante la fase de anágeno, los folículos producen el tallo piloso. La duración del anágeno oscila en el cuero cabelludo, entre 2 y 7 años, y determina la longitud del tallo piloso. La longitud máxima y la velocidad de crecimiento de los pelos terminales varían en las diferentes regiones del cuerpo. El pelo del cuero cabelludo, crece aproximadamente 0,4 mm/día y puede alcanzar una longitud de más de 1 m. La longitud máxima del pelo disminuye con la edad. Durante el telógeno, no hay producción de pelo, incluso aunque el tallo permanezca dentro del folículo, para caerse solo cuando después de 3 meses, el folículo vuelve a entrar en la fase de anágeno.

El ciclo del pelo de los folículos adyacentes del cuero cabelludo no está sincronizado. En condiciones normales, alrededor del 85-90% de los folículos están en anágeno y del 10-15% en telógeno.

Pérdida del pelo y alopecias

La pérdida del pelo preocupa a muchos pacientes, independientemente de su patrón e intensidad. En algunos casos, la disminución en la calidad de vida atribuible a la pérdida del pelo es comparable con la causada por enfermedades crónicas graves. Algunas causas de la caída del pelo tienen un tratamiento sencillo,¹ por lo que el diagnóstico exacto resulta imprescindible.

El primer paso diagnóstico es preguntar por antecedentes familiares y de ingesta de fármacos, enfermedades sistémicas e intensidad y duración de la pérdida del pelo (tabla 413-1). El segundo paso es establecer si la densidad del pelo es normal o disminuida. El tercer paso consiste en evaluar si la velocidad de caída del pelo es normal o excesiva. La caída aguda e intensa es típica de enfermedades que interrumpen la actividad mitótica de los folículos en anágeno (fármacos, alopecia *areata*). Una densidad de pelo normal sugiere un efluvio telógeno, el cual puede ser agudo o crónico. Una densidad disminuida puede afectar a todo el cuero cabelludo (alopecia difusa), se puede presentar con parches sin pelo (alopecia en parches) o se puede limitar a áreas específicas (alopecia con un patrón determinado, alopecia marginal). En la alopecia en parches, el cuero cabelludo puede mostrar parches de alopecia que están completamente desprovistos de pelos (alopecia *areata*, alopecia cicatricial) o tener pelos cortos y rotos (tricotilomanía, desórdenes del tallo piloso). La dermatoscopia es una técnica rápida y no invasiva que mejora enormemente el diagnóstico clínico de las alopecias y los trastornos del tallo piloso en los adultos y los niños (tabla 413-2).

TABLA 413-2 SIGNOS DERMATOSCÓPICOS EN LOS TRASTORNOS CAPILARES Y DEL CUERO CABELLUDO

Alopecia <i>areata</i>	Puntos amarillos, pelos en signo de exclamación, pelos rotos
Alopecia androgénica	Variabilidad > 20% en el diámetro capilar
Liquen planopiloso/alopecia fibrosante frontal	Moldes peripilares; pérdida de las aperturas foliculares
Tricotilomanía	Pelos rotos, pelos en signo de exclamación
Tiña de la cabeza	Pelos en coma, pelos en sacacorchos
Lupus eritematoso discoide	Puntos rojos, tapones foliculares
Foliculitis decalvante	Penachos de pelos
Psoriasis del cuero cabelludo	Capilares en espiral
Dermatitis seborreica	Vasos arborizantes

EFLUVIO TELÓGENO

Efluvio telógeno agudo

El efluvio telógeno agudo se produce cuando acontecimientos nocivos precipitan la entrada de un gran número de folículos en su fase de reposo (telógeno). Las posibles causas incluyen enfermedades sistémicas, fármacos (tabla 413-3), fiebre, estrés, pérdida de peso, parto, déficit de hierro y trastornos inflamatorios del cuero cabelludo. En cuanto a los fármacos, la intensidad de la pérdida del pelo depende del fármaco, la dosis y la susceptibilidad del paciente.

La pérdida de pelo comienza aproximadamente 3 meses después del acontecimiento causal, margen de tiempo que se corresponde con la duración de la fase telógeno. Los pelos en telógeno se retienen dentro del folículo, para caerse cuando el folículo produce un nuevo pelo en anágeno. La pérdida del pelo es intensa cuando la caída es de 100 a 200 pelos al día. El paciente normalmente recuerda con precisión cuándo comenzó la caída. El efluvio telógeno, normalmente, no produce alopecia visible, porque es necesario que se caigan alrededor del 50% de los pelos para que la disminución de la densidad del pelo sea evidente.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tto

El efluvio telógeno agudo desaparece espontáneamente en pocos meses, después de la desaparición del agente causal. No obstante, puede desenmascarar o agravar una alopecia androgénica.

Efluvio telógeno crónico

El efluvio telógeno crónico afecta mayoritariamente a mujeres de mediana edad y frecuentemente no hay ninguna causa aparente. La caída diaria es ligera (< 100 pelos diarios) pero los pacientes están preocupados y se quejan de adelgazamiento progresivo del pelo, así como de disminución de la masa y volumen del mismo. Frecuentemente refieren dolor en el cuero cabelludo (tricotinia). Incluso pacientes con una alta densidad de masa capilar pueden traer sobres con pelos caídos para probar la cantidad de pérdida de pelo. No hay tratamiento eficaz. El efluvio telógeno crónico tiene un curso crónico con exacerbaciones periódicas.

ALOPECIA DIFUSA

Efluvio anágeno

La caída aguda que provoca una alopecia difusa es un efecto secundario típico de la quimioterapia y de la radioterapia del cuero cabelludo. La pérdida de pelo es aguda e intensa y puede producir pérdida de la mayoría del pelo del cuero cabelludo, cejas y pestañas; otras áreas pilosas corporales se ven afectadas menos frecuentemente. La caída normalmente comienza de 4 a 6 semanas después de administrar el fármaco, con pérdida de hasta 1.000 cabellos diarios. La recuperación es normalmente rápida después de terminar los tratamientos, pero el color y la forma del pelo pueden ser diferentes. La alopecia permanente puede producirse con radiación en dosis altas y ciertos regímenes de fármacos, como busulfano y docetaxel.²

La hipotermia del cuero cabelludo previene o reduce la pérdida capilar durante la quimioterapia, excepto en pacientes tratados con la combinación de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida. El minoxidilo tópico acelera el recrecimiento del pelo, pero no previene su caída.

TABLA 413-3 FÁRMACOS QUE PUEDEN PRODUCIR PÉRDIDA DE PELO

Acetato de glatiramer	Haloperidol
Ácido nicotínico	Hidracida del ácido isonicotínico
Alopurinol	Indanedionas
Amiodarona	Indinavir*
Analgésicos, antiinflamatorios (ibuprofeno, indometacina, naproxeno)	Inhibidores de la aromatasa (fadrozol, formestano [4-OHA], vorozol)* [†]
Andrógenos* [†]	Inhibidores de la ECA (captopril, enalapril, moexipril, ramipril)
Anfetaminas* [†]	Inhibidores de la recaptación de la serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)*
Anorexígenos	Interferones* [†]
Anticoagulantes (cumarina, dextrano, heparina/heparinoides, apixabán, dabigatrán, rivaroxabán)* [†]	Leflunomida*
Anticonceptivos (orales)	Levodopa
Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina)	Litio*
Antiepilépticos (carbamacepina, hidantoínas, lamotrigina, troxidona, ácido valproico, vigabatrina)* [†]	Maprotilina
Antipsicóticos (decanoato de flupentixol, decanoato de flufenacina)	Mesalacina
β-bloqueantes (levobunolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol)*	Metildopa
Bencimidazoles (albendazol, mebendazol)	Metirapona
Bromocriptina	Metisergida
Buspirona	Minoxidilo [§]
Butirofenonas	Nitrofurantoina
Cantaridina	Ocreotido
Cidofovir	Olanzapina
Cimetidina	Piridostigmina
Clonacepam	Piroxicam
Cloranfenicol	Placitaxel [§]
Clotrimazol	Polisulfato de pentosano
Colchicina	Radiación (< 700 Gy)*
Colestiramina	Ranelato de estroncio* [†]
Danazol	Retinoides (acitretina, etretinato, isotretinoína)* [†]
Diazóxido	Retinol (vitamina A)*
Diclofenaco	Risperidona
Dixiracina	Sales de oro
Docetaxel [§]	Salicilatos
Espironolactona	Sonidegib* [†]
Etambutol	Sorafenib
Etionamida	Sulfasalacina
Factor estimulador de colonias de granulocitos	Tamoxifeno
Fármacos antitiroideos (carbimazol, yodo, tiouracilo)*	Terbinafina
Fenindiona	Terfenadina
Fibratos (clofibrato, fenofibrato)	Tianfenicol
Gefitinib	Tiocianato de potasio
Gentamicina	Tiroxina
Glibenclamida	Tocoferyl (vitamina E)
	Trazodona
	Triazoles (fluconazol, itraconazol)
	Trimetadiona
	Triparanol
	Vasopresina
	Vismodegib* [†]

*Establecida por múltiples informes o bien por reexposición.

[†]Pérdida de pelo por lo general intensa.[‡]Puede producir alopecia androgénica.[§]Puede producir alopecia permanente.^{||}Puede producir efluvio anágeno.[¶]Puede producir efluvio telógeno 3 meses después de la interrupción.

ECA, enzima convertidora de la angiotensina.

**FIGURA 413-1.** Alopecia areata: pérdida de pelo parcheada. El área alopecica no tiene pelos y el cuero cabelludo no presenta cambios inflamatorios. Obsérvese el adelgazamiento difuso del cuero cabelludo alrededor del parche.

premenopáusicas la alopecia androgénica puede ser un signo de hiperandrogenismo, acompañándose de hirsutismo y acné. En muchas mujeres, sin embargo, la alopecia ocurre en ausencia de evidencia bioquímica, o clínica de exceso de andrógenos y se puede deber a una sensibilidad excesiva de los folículos a los andrógenos. Los datos también muestran que los pacientes con alopecia androgénica podrían tener un riesgo mayor de fallecer por diabetes y cardiopatía.

La alopecia androgénica es una enfermedad progresiva que tiende a empeorar con el tiempo. Los tratamientos médicos incluyen minoxidilo tópico al 2% en mujeres y minoxidilo tópico al 5% y/o finasterida oral 1 mg/día en hombres. La dutasterida oral (0,5 mg), aprobada en algunos países, es más eficaz que la finasterida y tiene un perfil de seguridad similar. La mejora clínica se debe, sobre todo, al engrosamiento del pelo preexistente. Algunos hombres refieren un síndrome posfinasterida caracterizado por disfunción sexual persistente y depresión, que se produce después del tratamiento con inhibidores de la 5α-reductasa.

Los tratamientos para la alopecia androgénica se deben mantener durante al menos 6 meses antes de evaluar su eficacia, y es necesario utilizarlos regularmente para mantener los resultados. La interrupción del minoxidilo produce un efluvio telógeno agudo, el cual se evidencia a los 3 o 4 meses de la interrupción y no se puede prevenir con finasterida. La interrupción de la finasterida produce una pérdida del pelo gradual, y al cabo de 1 año llega a la situación previa al tratamiento. El trasplante de pelo es una buena opción para hombres con alopecia androgénica grave, y el tratamiento con finasterida 1 mg/día mejora los resultados a largo plazo de la cirugía. El trasplante en mujeres es más complicado porque el adelgazamiento del pelo suele ser difuso en las regiones parietales y occipitales, por lo que no hay una buena área donante de pelo.

ALOPECIA EN PARCHES

Alopecia areata

La alopecia areata es una forma de pérdida parcheada de pelo, no cicatricial, que afecta hasta a un 2% de la población.³ La etiología es desconocida, pero se considera una enfermedad autoinmunitaria sobre la que inciden factores ambientales y genéticos. En individuos predispuestos genéticamente varios factores desencadenantes causan una reacción de células T de tipo T_H1 mediada por CD8 contra los folículos pilosos, causando la pérdida de pelo.

La alopecia areata puede comenzar a cualquier edad, pero las formas graves a veces comienzan en la infancia y son más frecuentes en los hombres.⁴ La exploración física revela uno o múltiples parches de alopecia no cicatricial bien circunscritos que crecen de forma centrífuga (fig. 413-1). Los márgenes de los parches a menudo muestran pelos rotos de 3 mm de longitud con el extremo pigmentado (pelos en signo de exclamación), que indican progresión de la enfermedad.

La alopecia areata puede afectar a cualquier área pilosa, como las cejas y las pestañas (fig. 413-2). Las formas graves afectan a todo el cuero cabelludo (alopecia total) o a todo el pelo del cuerpo (alopecia universal). La afectación de los márgenes del cuero cabelludo (ofiasis) tiene mal pronóstico. La alopecia areata se puede asociar con otras enfermedades autoinmunitarias, más comúnmente enfermedades tiroideas (cap. 213). Otras posibles asociaciones incluyen la enfermedad celíaca (cap. 131), el vitiligo (cap. 412), y la atopía (cap. 409). Las anomalías de las uñas, especialmente en niños, son frecuentes.

La evolución natural de la alopecia areata es impredecible. En el 35-40% de los pacientes se produce una repoblación al cabo de 1 año y el 15-25% pueden progresar

Alopecia patrón (alopecia androgénica)

La alopecia androgénica es la forma más común de pérdida de pelo. Afecta hasta a un 80% de hombres y a un 50% de mujeres a lo largo de la vida. La alopecia androgénica se produce por una progresiva disminución del diámetro, longitud y pigmentación del pelo. El adelgazamiento del pelo no es difuso, sino que está limitado a las áreas frontal, temporal y al vértice, donde los folículos son sensibles a los efectos del metabolito de la testosterona, dihidrotestosterona (DHT). Esta sensibilidad a la DHT requiere la acción de la enzima 5α-reductasa y está determinada genéticamente. En los hombres, la alopecia androgénica afecta las áreas frontotemporales y el vértice, siguiendo un patrón que corresponde a la escala Hamilton-Norwood. En las mujeres, la alopecia androgénica produce un adelgazamiento difuso del pelo de la región de la nuca con mantenimiento de la línea frontal del margen del cuero cabelludo (patrón de Ludwig), un patrón que puede apreciarse fácilmente haciendo una partición central y comparando la densidad capilar de la parte de arriba, con la densidad del pelo de la región occipital. En mujeres



FIGURA 413-2. Alopecia areata: pérdida capilar parcheada. La pérdida de pelo afecta a las cejas y las pestañas.



FIGURA 413-3. Tricotilomanía: pérdida de cabello parcheada. Áreas irregulares de alopecia con cabellos rotos de distinta longitud.

a una alopecia total/universal, en cuyo caso la repoblación completa solo se produce en aproximadamente el 10% de los pacientes. Hasta la fecha los tratamientos posibles pueden inducir una repoblación temporal pero no cambian el pronóstico a largo plazo.⁵

Las recidivas se producen en un alto porcentaje de pacientes, incluso durante el tratamiento. Los pulsos de corticoides son eficaces en la alopecia areata aguda, pero no son útiles en ofiásis en la alopecia total/universal de larga evolución. Se pueden usar corticoides intralesionales en formas localizadas de alopecia, incluyendo alopecia areata de las cejas. Los esteroides tópicos de alta potencia se utilizan mucho y pueden aplicarse bajo oclusión en enfermedades agudas o graves. La inmunoterapia tópica con difenilciclopropenona (DPCP) o dibutiléster del ácido escuárico (SADBE), no aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU., representa una opción eficaz en la alopecia areata crónica. Los esteroides tópicos de potencia media y baja, y el minoxidilo tópico probablemente solo constituyan tratamientos de placebo. De acuerdo con datos recientes, los inhibidores orales de la cinasa Janus –ruxolitinib y tofacitinib– hacen que el pelo vuelva a crecer con gran eficacia en las alopecias areatas graves, pero, cuando se interrumpe la medicación, aparecen a veces recidivas.⁶

Tricotilomanía

La tricotilomanía es un trastorno compulsivo más común en niños, la repetida tracción y arrancamiento del pelo produce parches irregulares de alopecia. El cuero cabelludo no está completamente calvo, sino que muestra pelos rotos a varias alturas (fig. 413-3). Las áreas más frecuentemente afectadas son las frontales, parietales y occipitales, pero también pueden ser otras, como las pestañas de los párpados superiores.

Ocasionalmente los pacientes desarrollan el hábito de masticar o comer el pelo arrancado. Los pacientes con tricotilomanía frecuentemente no admiten su hábito y los padres pueden ser reacios a aceptar el diagnóstico. La valoración psiquiátrica está indicada en adultos.

Alopecias cicatriciales (alopecia fibrosante)

La característica de las alopecias cicatriciales es la pérdida de los ostium foliculares. Las alopecias cicatriciales incluyen enfermedades que afectan primariamente a los folículos pilosos, así como enfermedades que afectan a la dermis y secundariamente destruyen los folículos.

Las alopecias cicatriciales primarias se clasifican en linfocíticas o neutrofilicas, según el tipo principal de célula inflamatoria observada en el examen anatomopatológico. Las alopecias cicatriciales linfocíticas incluyen el liquen planopiloso, la alopecia fibrosante frontal y el lupus eritematoso discoide. Las alopecias cicatriciales neutrofilicas comprenden la foliculitis decalvante y la celulitis disecante.

Las alopecias cicatriciales secundarias resultan de trastornos que causan cicatrices difusas en la dermis, como quemaduras, radiación, infecciones graves de la piel, esclerodermia localizada y tumores del cuero cabelludo. El diagnóstico de alopecia cicatricial primaria requiere una biopsia del cuero cabelludo, que debe obtenerse en áreas con indicios de inflamación activa, porque la biopsia de un cuero cabelludo atrófico solo mostrará típicamente fibrosis folicular o dérmica. En las alopecias cicatriciales, la pérdida del pelo es permanente; el tratamiento puede prevenir la progresión, pero no induce el recrecimiento capilar.

LIQUEN PLANOPILOSO/ALOPECIA FIBROSANTE FRONTAL

En el liquen planopiloso, que es la forma más frecuente de alopecia cicatricial, los folículos pilosos que rodean los parches de alopecia muestran eritema y tapones foliculares. El paciente normalmente se queja de prurito intenso. Una variante del liquen plano piloso es la alopecia fibrosa frontal, que suele afectar a las mujeres posmenopáusicas,⁷ en las que se observa una recesión de la línea frontotemporal de implantación del cabello, asociada a menudo a la desaparición de las cejas y los pelos de los brazos y las piernas (fig. 413-4). La alopecia fibrosante frontal es cada vez más común en todo el mundo. No se conoce ningún tratamiento con eficacia sistemática, pero los estudios retrospectivos indican que los inhibidores de la 5 α -reductasa detienen con eficacia la progresión de la enfermedad en un porcentaje elevado de pacientes.

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

En el lupus eritematoso discoide, las áreas de alopecia, presentan inflamación con eritema, edema, descamación y tapones foliculares, así como atrofia con grados variables de telangiectasias e hipo- o hiperpigmentación (fig. 413-5).

La enfermedad es más común en las mujeres afroamericanas. Aproximadamente el 5-10% de los adultos con lupus eritematoso discoide pueden desarrollar lupus eritematoso sistémico (cap. 250), especialmente aquellos con lesiones discoides diseminadas. En lesiones localizadas es eficaz el tratamiento con corticoides tópicos de alta potencia (v. tabla 408-1). Los antipalúdicos son una segunda línea de tratamiento. Se debe iniciar el tratamiento precozmente y hacer fotoprotección local.

FOLICULITIS DECALVANTE

En la foliculitis decalvante, el cuero cabelludo muestra lesiones papulopustulosas que a menudo convergen formando áreas costrosas exudativas que provocan alopecia cicatricial. Un hallazgo típico es la foliculitis en penachos, en la que hay penachos de 6 a 15 pelos surgiendo conjuntamente del cuero cabelludo (fig. 413-6). La causa es desconocida, pero el trastorno podría reflejar una respuesta anómala del huésped a antígenos bacterianos. Con frecuencia se aísla *Staphylococcus aureus* de las lesiones activas. La foliculitis decalvante responde a antibióticos orales (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol [un comprimido, 160/800 mg/día] o clindamicina [300 mg/12 h] con o sin rifampicina [300 mg/12 h] durante 8-10 semanas), pero habitualmente recidiva tras la suspensión del tratamiento.

CELULITIS DISECANTE

La celulitis disecante del cuero cabelludo es un trastorno de oclusión folicular que puede progresar a alopecia cicatricial. Los pacientes refieren nódulos dolorosos alopécicos multifocales recidivantes, placas tumefactas y esponjosas, y fistulas con secreción. Los tratamientos posibles son antibióticos sistémicos, isotretinoína e inhibidores del factor de necrosis tumoral α , pero los datos se limitan a pocos casos.



FIGURA 413-4. A. Alopecia fibrosa frontal. Alopecia cicatricial del nacimiento del cabello con retroceso de la línea frontal. El área alopécica se distingue fácilmente porque no muestra fotoenvejecimiento, comparada con la frente normal. B. Obsérvese la alopecia de las cejas y las pápulas faciales.



FIGURA 413-6. Folliculitis decalvante. Alopecia cicatricial con folliculitis en penacho.



FIGURA 413-7. Alopecia por tracción. La pérdida capilar afecta al cuero cabelludo temporal. Obsérvese la presencia de pelos a lo largo de la línea de nacimiento del cabello (signo del fleco).



FIGURA 413-5. Lupus eritematoso discoide. El parche alopécico muestra eritema, descamación y despigmentación.

TRASTORNOS DEL PELO EN NIÑOS

Las alopecias hereditarias y las congénitas se presentan desde el nacimiento o aparecen en los primeros años de vida. La aplasia cutis congénita es la forma más frecuente de alopecia focal en recién nacidos.

Las anomalías hereditarias del tallo del pelo se asocian con un aumento de la fragilidad del mismo, y se manifiestan en la infancia en forma de alopecia difusa o en parches. El trastorno hereditario del tallo piloso más frecuente es el moniletrix, añadiéndose a la fragilidad del pelo la hiperqueratosis folicular. El pelo es frágil y sin brillo, especialmente en la nuca y el área occipital. El diagnóstico se confirma con el hallazgo de pelo en cuentas en la dermatoscopia o el examen microscópico.

La alopecia triangular congénita frecuentemente aparece a los 6 años de edad, como un parche triangular e irregular de alopecia con vello en la región frontotemporal.

El síndrome del pelo laxo en anágeno se caracteriza por un anclaje defectuoso del pelo al folículo, lo que permite un arrancamiento fácil y sin dolor. El cuadro es típico de los niños y se puede manifestar con pérdida de pelo parcheada, debida a tirones del pelo durante el juego.

El síndrome del anágeno corto es una enfermedad congénita caracterizada por pelos finos y cortos (< 6 cm) y mayor caída capilar. Este trastorno se debe a una duración reducida del período anágeno.

DIFERENCIAS RACIALES

La frecuencia y aspecto clínico de los trastornos del pelo varía en las diferentes razas. La alopecia androgénica, por ejemplo, es más frecuente en blancos que en negros y asiáticos, mientras que el pelo de los negros y asiáticos es más frágil y susceptible al desgaste por la acción del clima.

El tallo del pelo de los negros es plano, retorcido y difícil de manejar sin la ayuda de productos químicos o de peluquería, que a veces dañan considerablemente. La alopecia por tracción es común, y es el resultado de las prácticas de alisamiento del pelo y el trenzado del mismo, de forma característica produce alopecia cicatricial de las regiones frontal y temporal (fig. 413-7). La alopecia cicatricial centrífuga central es



FIGURA 413-8. Alopecia cicatricial centrífuga central. El área alopécica afecta a la porción central del cuero cabelludo y se extiende en dirección centrífuga.

una causa muy frecuente de alopecia cicatricial en mujeres de raza negra (fig. 413-8). Se manifiesta en forma de pérdida de cabello cicatricial en el vértice o la coronilla que se extiende con un patrón centrífugo.

En los asiáticos el tallo del pelo es redondo, grueso, robusto y liso. El pelo de los asiáticos es muy difícil de peinar y teñir, y a veces se daña por los tratamientos prolongados con productos químicos.

CRECIMIENTO DEL PELO EN EXCESO

El hirsutismo es el aumento de vello terminal, con patrón masculino, en una mujer. Se debe distinguir de la hipertriosis, que se caracteriza por la presencia de mayor cantidad de pelo en áreas no dependientes de andrógenos.

Hirsutismo

El hirsutismo es un trastorno frecuente que afecta hasta el 10% de las mujeres y alcanza su máxima frecuencia en mujeres hispanas y mediterráneas. Puede asociarse con hiperandrogenismo y síndrome del ovario poliquístico (caps. 222 y 223), pero es idiopático en cerca del 15% de los casos.⁸ Entre los tratamientos eficaces figuran los anticonceptivos orales, la flutamida (250 mg dos veces al día) y la espironolactona (100 mg al día) en los casos graves.⁹

Hipertriosis

La hipertriosis se caracteriza por la presencia de pelos terminales en áreas anatómicas que normalmente tienen pelos vellosos. La hipertriosis puede ser congénita o adquirida, localizada o generalizada. Las hipertriosis adquiridas son más frecuentemente yatrogénas, metabólicas (p. ej., enfermedad de Cushing, porfiria, hipertiroidismo), nutricionales (p. ej., anorexia nerviosa) o paraneoplásicas (cap. 169).

UÑAS

Uña normal

La lámina ungueal es una estructura dura y queratinizada producida por la matriz ungueal, que es un epitelio especializado localizado por encima de la falange distal del dedo. En secciones longitudinales la matriz está formada por una porción dorsal, otra apical y otra ventral. La matriz proximal (porción dorsal y ápice) produce la lámina ungueal dorsal (2/3 de la lámina superior) y la matriz distal (porción ventral) produce la lámina ventral (1/3 de la lámina inferior). La lámina ungueal se produce continuamente a lo largo de la vida. Las uñas crecen lentamente, y la lámina ungueal puede reflejar enfermedades que ocurren muchos meses antes. El reemplazamiento completo tarda alrededor de 6 meses para las uñas de las manos y de 12 a 18 meses para las uñas de los pies. En las uñas se acumulan muchos medicamentos (p. ej., antiepilépticos, neurolépticos, antifúngicos), drogas (anfetaminas, cocaína, sustancias dopantes) y venenos (mercurio, arsénico); los fragmentos ungueales (trozos de uñas) se pueden usar para monitorizar exposiciones previas a dichas sustancias.

Las anomalías de las uñas pueden ser congénitas o adquiridas y estar causadas por agentes ambientales, traumatismos, trastornos inflamatorios, infecciosos y neoplásicos



FIGURA 413-9. Uñas en cuchara.



FIGURA 413-10. Acropaquias.

o por fármacos.⁹ Se debe hacer el diagnóstico con una historia clínica y una exploración detallada y a veces se necesitan radiografías o resonancia magnética del dedo y un estudio anatomopatológico para guiar el tratamiento.¹⁰

Coiloniquia (uñas en cuchara)

En la coiloniquia (fig. 413-9) que se denomina también uñas en cuchara, la lámina ungueal es fina y tiene una superficie cóncava. Es fisiológica en niños. En adultos, puede ser ocupacional o más raramente un signo de déficit de hierro (cap. 150).

Acropaquias

Las acropaquias (dedos «en palillo de tambor») (fig. 413-10) se producen cuando el ensanchamiento de los tejidos blandos de la falange distal origina un dedo bulboso con una lámina ungueal alargada y curvada en exceso. El ángulo entre el pliegue ungueal proximal y la lámina ungueal (ángulo de Lovibond) es mayor de 180°. Las acropaquias pueden ser congénitas (p. ej., en enfermedad cardíaca congénita; cap. 61) o adquiridas. Otras causas son neoplasias intratorácicas (cap. 182) o gastrointestinales (caps. 183 a 186), enfermedad supurativa crónica intratorácica (cap. 84), enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 132), y trastornos hepáticos.¹¹

Líneas de Beau y onicomadesis

Las líneas de Beau (fig. 413-11) y la onicomadesis se producen por una parada o reducción temporal del crecimiento de las uñas. Las líneas de Beau aparecen como surcos transversos de profundidad variable; la onicomadesis es un surco transversal, que afecta a todo el grosor de la uña, a nivel de la lámina ungueal proximal. Las causas incluyen traumatismos, enfermedades cutáneas que afectan al pliegue ungueal proximal y a la matriz, medicamentos y enfermedades sistémicas (tabla 413-4). En el caso de las



FIGURA 413-11. Líneas de Beau debidas a quimioterapia. Las líneas están a la misma altura en todas las uñas.



FIGURA 413-12. Piqueteado. Múltiples depresiones puntiformes en la superficie de la placa ungueal.

TABLA 413-4 CAUSAS DE LAS LÍNEAS DE BEAU Y DE LA ONICOMADESIS

SISTÉMICAS

Acrodermatitis enteropática
Estrés metabólico intenso
Fiebre alta
Infecciones virales (enfermedad de Kawasaki, sarampión, síndrome mano-pie-boca)
Tifus
Síndrome de Stevens-Johnson
Fármacos
Enfermedades ampollosas (pénfigo, penfigoide)
Saturación profunda, alta altitud
Hemodiálisis
Infarto de miocardio

LOCAL

Traumatismo (incluida manicura)
Paroniquia
Mala alineación congénita (uñas grandes de los pies)



FIGURA 413-13. Líneas de Muehrcke. Obsérvense las dos líneas paralelas de leuconiquia aparente.

enfermedades sistémicas, las líneas de Beau o la onicomadesis afectan a todas las uñas y se encuentran todas al mismo nivel.

Uñas en dedal

Las uñas en dedal (fig. 413-12) aparecen como depresiones puntiformes en la lámina ungueal dorsal, de profundidad y tamaño variables. Se deben a procesos inflamatorios como la psoriasis (cap. 409), la alopecia areata y el eccema (cap. 409).

Surcos longitudinales y estrías

Las uñas normales muestran a veces crestas longitudinales que aumentan en número con la edad. Las fisuras profundas longitudinales, que indican daño en la matriz proximal, pueden ser causadas por liquen plano ungueal, insuficiencia vascular, traumatismos y tumores que afectan o comprimen a la matriz.

Leuconiquia

La leuconiquia es una decoloración blanquecina de la uña, que puede deberse a la persistencia de los núcleos en las células de la lámina ungueal ventral (leuconiquia verdadera) o a la palidez del lecho ungueal (falsa leuconiquia). La leuconiquia verdadera, como las líneas de Mees por exposición al arsénico (cap. 19), no desaparece con la presión y se desplaza distalmente con el crecimiento de la uña; la causa más frecuente es el traumatismo local. La falsa leuconiquia, que no se desplaza con el crecimiento de la uña y desaparece con la presión, puede ser un signo de enfermedades sistémicas tales como cirrosis hepática (uñas de Terry; cap. 137), enfermedades renales crónicas (uñas mitad y mitad, que se caracterizan por falsa leuconiquia de la mitad proximal de la uña; cap. 121), hipoalbuminemia (cap. 113) y quimioterapia sistémica (líneas de Muehrcke; fig. 413-13).

Síndrome de las uñas amarillas

El síndrome de las uñas amarillas es un trastorno ungueal crónico que se caracteriza por una detención o enlentecimiento del crecimiento de la uña, que se manifiesta por engrosamiento ungueal, endurecimiento, y coloración amarillenta de las uñas. Las uñas de manos y pies se curvan excesivamente de un lado a otro, y se pierden las cutículas (fig. 413-14). El síndrome de las uñas amarillas ocasionalmente puede ser paraneoplásico (cap. 169). La patogenia es desconocida, pero puede haber una anomalía congénita de los vasos linfáticos. Los casos típicos se asocian con linfodema o trastornos respiratorios. Las anomalías ungueales mejoran con el tratamiento de los mismos. En algunos casos es útil la vitamina E 1.200 mg/día durante varios meses.

Hemorragias en astilla

Las hemorragias en astilla (v. fig. 45-10) aparecen como líneas longitudinales finas rojo-marrones, de longitud variable. Se localizan normalmente en la lámina distal, y se ven frecuentemente en enfermedades inflamatorias incluyendo eccema (cap. 409), psoriasis (cap. 409) y onicomycosis (tabla 413-5). La presencia de múltiples hemorragias en astilla, si están localizadas en la lámina ungueal proximal, puede ser un signo de enfermedad sistémica, incluyendo endocarditis infecciosa o marántica (cap. 67), triquinosis (cap. 335), y síndrome antifosfolípido.

Onicólisis

La onicólisis (fig. 413-15) es el despegamiento de la lámina ungueal de su lecho. El despegamiento normalmente ocurre en los márgenes laterales distales de la uña. El área de



FIGURA 413-14. Síndrome de las uñas amarillas. Las uñas son amarillas, excesivamente curvadas y no crecen.



FIGURA 413-15. Onicólisis. La placa ungueal desprendida es de color blanco.

TABLA 413-5 TRASTORNOS ASOCIADOS A LAS HEMORRAGIAS EN ASTILLAS

DERMATOSIS

Psoriasis
Liquen plano
Eccema

VASCULITIS

Síndrome antifosfolipídico
Tromboangitis obliterante
Granulomatosis con polivascularitis
Otras vasculitis de vasos pequeños y medianos

MEDICAMENTOS

Inhibidores de la cinasa antiangiogénica (p. ej., sunitinib, sorafenib)

INFECCIÓN

Endocarditis infecciosa
Psitacosis
Histoplasmosis
Meningococemia

OTROS

Insuficiencia renal
Personas mayores
Amiloidosis
Endocarditis marántica
Síndrome hipereosinofílico
Histiocitosis de células de Langerhans
Onicomatricoma

Adaptado de Haber R, Khoury R, Kechichian E, et al. Splinter hemorrhages of the nails: a systematic review of clinical features and associated conditions. *Int J Dermatol.* 2016;55:1304-1310.

onicólisis es blanca debido a la presencia de aire, pero puede adquirir una coloración marrón-verdosa si es colonizada por bacterias tales como *Pseudomonas aeruginosa*.

La onicólisis de las uñas de las manos es un signo común de la psoriasis ungueal (cap. 409). También puede deberse al frecuente y prolongado contacto con agua, detergentes o irritantes (onicólisis idiopática). La onicólisis de las uñas del pie casi siempre se debe a onicomycosis o a un traumatismo. Cuando la onicólisis se limita a un dedo siempre se debe considerar la posibilidad de un tumor ungueal.

Paroniquia

La paroniquia es la inflamación aguda o crónica de los pliegues proximales o laterales de la uña. Es común en los dedos de las manos a cualquier edad. En la paroniquia aguda, el dedo afecto es doloroso, con eritema, hinchazón y exudado purulento localizado en una esquina del pliegue ungueal. La paroniquia aguda frecuentemente es consecuencia de un traumatismo del pliegue ungueal, como en los niños que se arrancan o muerden las cutículas, o en las mujeres después de la manicura.

En la paroniquia crónica los traumatismos ambientales o mecánicos crónicos (tales como contacto con agua e irritantes) dañan la cutícula, permitiendo la penetración de suciedad, bacterias, y otras partículas en el pliegue proximal de la uña. El resultado es una reacción inflamatoria del pliegue ungueal proximal y de la matriz proximal, con edema y enrojecimiento del pliegue, ausencia de cutícula, líneas de Beau, y anomalías de la superficie de la lámina ungueal. El tratamiento incluye medidas de protección, tales como guantes de algodón y guantes de goma, para evitar el contacto con irritantes, así como corticoides tópicos y antibióticos tópicos. La paroniquia aguda, a menudo asociada a lesiones periungueales similares al granuloma piógeno, es un efecto secundario común del tratamiento con inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).¹³

Onicomycosis

Las infecciones fúngicas de la lámina ungueal afectan fundamentalmente a las uñas de los pies de los adultos. Los dermatofitos (en particular *Trichophyton rubrum*) son los responsables de la mayoría de las infecciones.¹⁴ La presentación clínica varía según la modalidad de invasión de la uña. En la onicomycosis ungueal distal, que es la forma más frecuente, el hongo se extiende desde la piel plantar para invadir el lecho ungueal. La uña afecta presenta hiperqueratosis subungueal, onicólisis y estrías amarillentas (fig. 413-16). En la onicomycosis blanca superficial, que solo afecta a las uñas de los pies, los hongos colonizan la superficie de la lámina ungueal y causan múltiples lesiones blanquecinas sumamente friables (fig. 413-17). La onicomycosis subungueal proximal produce una verdadera leuconiquia debido a la presencia de hifas fúngicas en las capas profundas de la lámina ungueal. La onicomycosis subungueal proximal causada por *Trichophyton rubrum* es típica en pacientes inmunodeprimidos. El diagnóstico de onicomycosis siempre debe confirmarse mediante examen micológico. Su tratamiento depende del tipo clínico, el número de uñas afectadas y la gravedad de la afectación ungueal. Para la onicomycosis subungueal proximal se prefiere un tratamiento sistémico, así como para la onicomycosis subungueal distal cuando afecta a la lámina proximal. Para las infecciones por dermatofitos la terbinafina es el tratamiento más eficaz (250 mg/día) durante 2 meses (uñas de las manos) o 3 meses (uñas de los pies).¹⁵ El efinaconazol¹⁶ tópico y el tavaborol,¹⁷ que se usan a diario durante 6 meses, están aprobados por la FDA para la onicomycosis leve/moderada de las uñas de los pies, pero estos antimicóticos no son tan eficaces como la terbinafina oral.

Uñas encarnadas

El crecimiento de las uñas de los pies hacia dentro es un proceso común, especialmente en pacientes jóvenes. Muy frecuentemente afecta al primer dedo de uno o ambos pies, y está relacionado con factores genéticos, hiperhidrosis y calzado inadecuado. El crecimiento hacia dentro frecuentemente se desencadena por el corte inadecuado de la uña, con formación de un borde afilado (espícula) que se incrusta en los tejidos



FIGURA 413-16. Onicomycosis subungueal distal. La uña muestra hiperqueratosis subungueal y una línea amarilla.



FIGURA 413-18. Uña encarnada. La penetración de la espícula ungueal causa inflamación y una reacción granulomatosa.



FIGURA 413-17. Onicomycosis superficial blanca. La uña afectada muestra manchas blancas superficiales.

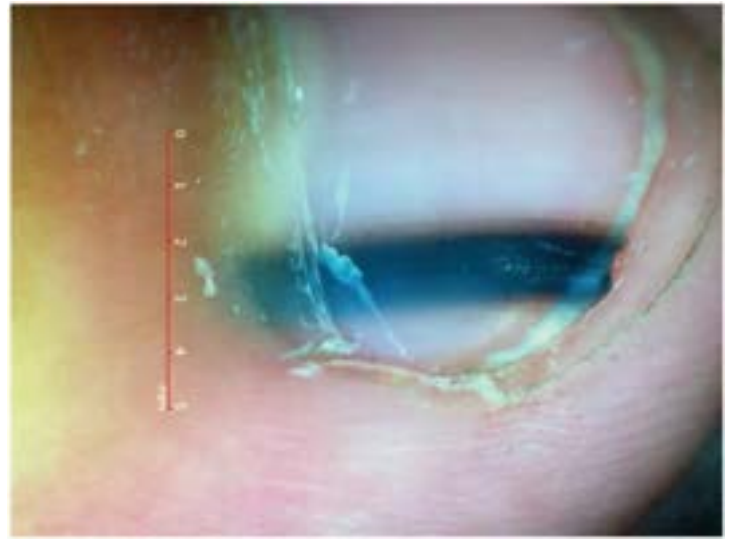


FIGURA 413-19. Melanoniquia longitudinal. Banda pigmentada longitudinal de color negro que se extiende desde el pliegue ungueal proximal hasta el borde libre.

blandos del pliegue ungueal (fig. 413-18). Dependiendo de la gravedad, el tratamiento varía desde el desenclavamiento de la espícula a la destrucción química por fenolización de la matriz ungueal lateral.

Pigmentación ungueal

La pigmentación ungueal frecuentemente está causada por la tinción de agentes externos, tales como nicotina o tintes del pelo. Rara vez se puede deber al depósito de fármacos en la lámina ungueal o en el lecho ungueal (antipalúdicos) o a enfermedades sistémicas (argiria). En estos casos, el margen proximal de la pigmentación sigue el contorno de la lúnula.

Melanoniquia

La melanoniquia es la presencia de melanina en la lámina ungueal. Muchas veces aparece como una banda longitudinal marrón-negruzca, comenzando desde la matriz y extendiéndose al borde libre de la lámina ungueal (fig. 413-19).

La melanoniquia se debe a la producción de melanina por los melanocitos de la matriz ungueal. La melanoniquia tiene tres causas principales: activación de los melanocitos, proliferaciones melanocíticas benignas (lentigo, nevo) y proliferación melanocítica maligna (melanoma; cap. 193).

Causas frecuentes de melanoniquia longitudinal por activación melanocítica incluyen trastornos inflamatorios y traumáticos de la uña, fármacos (quimioterapia, acidotimidina, antipalúdicos o tratamiento con psoraleno y ultravioleta A [PUVA]), y enfermedades sistémicas (síndrome de inmunodeficiencia adquirida [cap. 366]; y la enfermedad de Addison [cap. 214]).

El melanoma ungueal es raro y afecta más frecuentemente al pulgar de individuos de mediana edad. A veces el diagnóstico se retrasa y la supervivencia a los 5 años es solo del 15%. El signo de Hutchinson, que es la extensión de la pigmentación a la piel del pliegue ungueal proximal o lateral, es una clave diagnóstica del melanoma ungueal (fig. 413-20).



FIGURA 413-20. Melanoma ungueal. Melanoniquia y pigmentación periungueal (signo de Hutchinson).

Grado
A

Bibliografía de grado A

- A1. Rugo HS, Klein P, Melin SA, et al. Association between use of a scalp cooling device and alopecia after chemotherapy for breast cancer. *JAMA*. 2017;317:606-614.
- A2. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a scalp cooling device on alopecia in women undergoing chemotherapy for breast cancer: the SCALP randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:596-605.
- A3. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:136-141.
- A4. Shanshanwal SJ, Dhurat RS. Superiority of dutasteride over finasteride in hair regrowth and reversal of miniaturization in men with androgenetic alopecia: a randomized controlled open-label, evaluator-blinded study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83:47-54.
- A5. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, et al. Treatment options for hirsutism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1258-1264.
- A6. Kreijkamp-Kaspers S, Hawke KL, van Driel ML. Oral medications to treat toenail fungal infection. *JAMA*. 2018;319:397-398.
- A7. Gupta AK, Elewski BE, Rosen T, et al. Onychomycosis: strategies to minimize recurrence. *J Drugs Dermatol*. 2016;15:279-282.
- A8. Elewski BE, Aly R, Baldwin SL, et al. Efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, a novel boron-based antifungal agent, for the treatment of toenail onychomycosis: results from 2 randomized phase-III studies. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:62-69.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

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

Apéndice

INTERVALOS DE REFERENCIA Y VALORES ANALÍTICOS

ALEXANDER KRATZ Y MICHAEL A. PESCE

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

Este apéndice contiene tablas de valores de referencia de pruebas analíticas habituales utilizadas en la práctica de la medicina interna. Esta información puede proporcionar importantes directrices para el profesional clínico, aunque no debe interpretarse como una indicación absoluta en el marco de la salud y la enfermedad. Prácticamente en cualquier prueba, existe un significativo solapamiento a este respecto entre las poblaciones sanas y las afectadas por alguna enfermedad.

Son numerosos los factores que pueden influir en los valores de referencia. Entre esas variables cabe citar la población estudiada, la duración y el medio de transporte de las muestras, los métodos y el instrumental del laboratorio, e incluso los tipos de recipientes utilizados en la toma de muestras. En consecuencia, los intervalos de referencia, o «normales», incluidos en el presente apéndice pueden no ser válidos para todos los laboratorios, por lo que los valores deben interpretarse solamente como pautas generales. Siempre que sea posible, los valores de referencia ofrecidos por el laboratorio que realiza las pruebas han de utilizarse para la interpretación de sus datos.

Los valores incluidos en este apéndice corresponden a los intervalos de referencia para adultos, sin considerar los adecuados para el embarazo.¹ Los intervalos de referencia pediátricos y los valores específicos para pacientes embarazadas pueden variar de manera significativa en relación con los aquí presentados. Los intervalos de referencia pediátricos pueden obtenerse del estudio Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals (CALIPER).²

En la elaboración del presente apéndice, los autores han tenido en cuenta el hecho de que el sistema internacional de unidades (SI) se utiliza en la mayoría de los países y en parte de las revistas médicas. No obstante, es posible que los laboratorios clínicos continúen refiriendo valores en unidades «tradicionales» o convencionales. Por ello, en el apéndice se incluyen ambos tipos de valores. Cuando los valores y las unidades para un intervalo de referencia son los mismos en unidades convencionales e internacionales, el intervalo se presenta solamente en la columna de unidades internacionales. El sistema de doble notación se emplea también en el texto, excepto en los casos en los que los números son los mismos y solo cambia la terminología (mmol/l por mEq/l o UI/l por mUI/ml), cuando solo se indican unidades del SI.

TABLA APÉNDICE-1 PREFIJOS Y ABREVIATURAS

PREFIJOS QUE DENOTAN FACTORES DECIMALES

PREFIJO	SÍMBOLO	FACTOR
mega	M	10 ⁶
kilo	k	10 ³
hecto	h	10 ²
deca	da	10 ¹
deci	d	10 ⁻¹
centi	c	10 ⁻²
mili	m	10 ⁻³
micro	μ	10 ⁻⁶
nano	n	10 ⁻⁹
pico	p	10 ⁻¹²
femto	f	10 ⁻¹⁵

ABREVIACIONES

cga	Campo de gran aumento
EDTA	Ácido etilendiaminetetraacético
H	Hombres
Hb	Hemoglobina
IFA	Ensayo de inmunofluorescencia
IFCC	Federación Internacional de Química Clínica
Kat	Katal
LCR	Líquido cefalorraquídeo
M	Mujeres
Pa	Pascal
RID	Inmunodifusión radial
S	Sustrato
U	Unidades internacionales (de actividad enzimática)
UA	Unidades arbitrarias
UE	Unidades de Ehrlich
UI	Unidades internacionales (de actividad hormonal)

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA CLÍNICAS

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Acetoacetato semicuantitativo	Suero o plasma (EDTA)	0,5-3 mg/dl	49-298 μmol/l
Acetona semicuantitativa	Orina Suero o plasma (EDTA)		Negativa Negativa
Ácido δ-aminolevulínico (δ-ALA) Ácido ascórbico (v. Vitamina C)	Orina	0-7,9 mg/día	0-60 μmol/día
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	Plasma Orina	5,2-13,4 ng/l < 16 mg/g de creatinina	27-70 nml/l < 13 mmol/mol de creatinina
Ácido pirúvico	Sangre entera (heparina)	0,3-0,9 mg/dl	0,03-0,10 mmol/l
Ácido úrico (uricasa)	Suero	H: 3,5-7,2 mg/dl	0,21-0,42 mmol/l
Ácido vainillilmandélico (VMA)	Orina, 24 h	2-7 mg/día	10,1-35,4 μmol/l
Ácidos grasos no esterificados (libres)	Suero o plasma (heparina)	8-25 mg/dl	0,28-0,89 mmol/l
Alanina aminotransferasa (ALT, SGPT)	Suero	9-50 U/l	0,15-0,85 μKat/l
Albumina	Suero LCR Orina (aleatoria)	3,9-5,2 g/dl 0-35 mg/dl	39-52 g/l 0-350 mg/l ≤ 30 mg/g de creatinina
Aldosterona	Suero	Adultos, dieta con sodio promedio Supino: ≤ 16 ng/dl En pie: 4-31 ng/dl	≤ 0,44 nmol/l 0,12-0,86 nmol/l
Aluminio	Suero, tubo con tapón azul rey, sin aditivos	0-15 μg/l Valor tóxico: > 50 μg/l	0-0,56 μmol/l > 1,9 μmol/l
Amilasa	Suero Orina, aleatoria	34-137 U/l H: 16-491 U/l M: 21-447 U/l	0,58-2,33 μKat/l 0,27-8,35 μKat/l 0,36-7,6 μKat/l

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA CLÍNICAS (cont.)

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Angiotensina I	Plasma (EDTA)	< 25 pg/ml	< 25 ng/l
Angiotensina II	Plasma (EDTA)	10-60 pg/ml	10-60 ng/l
Anticuerpos antitiroglobulina	Suero		< 1: 10
Anticuerpos microsómicos antitiroideos	Suero		No detectable
Antígeno del cáncer 125 (CA 125)	Suero	< 35 U/ml	< 35 kU/l
Antígeno del cáncer 15-3 (CA 15-3)	Suero	< 36 U/ml	< 36 kU/l
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Suero	0,6-4,7 ng/ml No fumadores: < 3 ng/ml	0,6-4,7 µg/l < 3 µg/l
Antígeno de hidratos de carbono 19-9 (CA 19-9)	Suero	≤ 35 U/ml	≤ 35 kU/l
Antígeno prostático específico (PSA)	Suero	M: 3,8-23,2 ng/ml H: 40-49 años, 0-2,5 ng/ml 50-59 años, 0-3,5 ng/ml 60-69 años, 0-4,5 ng/ml 70-79 años, 0-6,5 ng/ml	3,8-23,2 µg/l 0-2,5 µg/l 0-3,5 µg/l 0-4,5 µg/l 0-6,5 µg/l
α ₁ -antitripsina	Suero o plasma (EDTA)	90-200 mg/dl	0,9-2 g/l
Arsénico	Sangre entera (EDTA tubo azul rey)	0-13 µg/l Concentraciones tóxicas ≥ 600 µg/l	0-0,17 µmol/l ≥ 7,98 µmol/l
Aspartato aminotransferasa (AST, SGOT)	Suero	10-37 U/l	0,17-0,63 µKat/l
Base, exceso	Sangre entera arterial		H: de -3,3 a 1,2 mmol/l H: de -2,4 a 2,3 mmol/l
Bicarbonato	Suero	21-28 mEq/l	21-28 mmol/l
Bilirrubina conjugada (directa)	Suero	0-0,3 mg/dl	0-5,1 µmol/l
Bilirrubina total	Suero Orina	0,2-1,3 mg/dl	3,4-22,2 µmol/l Negativa
Cadenas ligeras (libres)	Suero de cadenas κ Suero de cadenas λ Suero de cociente κ/λ	0,33-1,94 mg/dl 0,57-2,63 mg/dl	3,3-19,4 mg/l 5,7-26,3 mg/l 0,26-1,68
Calcitonina	Suero o plasma (heparina)	H: 0-7,5 pg/ml M: 0-5,1 pg/ml	0-7,5 ng/l 0-5,1 ng/l
Calcio ionizado (Ca _i)	Suero	4,48-5,28 mg/dl	1,12-1,32 mmol/l
Calcio total	Suero Orina, 24 h	8,3-10,3 mg/dl 100-300 mg/día	2,08-2,58 mmol/l 2,5-7,5 mmol/día
Carboxihemoglobina	Sangre entera	No fumadores: 0-4% Fumadores: 4-9% Venoso: 22-26 mEq/l	0-0,04 0,04-0,09 22-26 mmol/l
β-caroteno	Suero	3-91 µg/dl	0,06-1,68 µmol/l
Catecolaminas	Orina, 24 h	Dopamina: 77-324 µg/día Adrenalina: 1-7 µg/día Noradrenalina: 11-60 µg/día	503-2.116 nmol/día 5-38 nmol/día 65-355 nmol/día
Ceruloplasmina	Suero o plasma (heparina)	17-54 mg/dl	0,17-0,54 g/l
Cinc	Suero	80-120 µg/dl	12-18 µmol/l
Cinc protoporfirina	Sangre entera	0-40 µg/dl	0-400 µg/l
Cistatina C	Suero o plasma		0,5-1 mg/l
Cloruro	Suero Orina, 24 h	98-107 mEq/l 140-250 mEq/día Riesgo alto: > 239 mg/dl	98-107 mmol/l 140-250 mmol/día > 6,19 mmol/l
Cobre	Suero, tubo azul rey, sin aditivo Orina, 24 h	H: 70-140 µg/dl M: 80-155 µg/dl < 50 µg/día	10,99-21,98 µmol/l 12,56-24,34 µmol/l < 0,8 µmol/día
Colesterol HDL (C-HDL) (percentil 5 del programa Lipid Research Clinics)	Suero o plasma (EDTA)	H: > 29 mg/dl M: > 35 mg/dl	> 0,75 mmol/l > 0,91 mmol/l
Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)	Suero o plasma (EDTA)	Recomendado: < 70 mg/dl para prevención secundaria y < 100 mg/dl para prevención primaria Riesgo bajo: 100-129 mg/dl Riesgo moderado: 130-159 mg/dl Riesgo alto: ≥ 160 mg/dl	< 1,81 mmol/l < 2,59 mmol/l Los intervalos dependen de factores de los pacientes individuales; véase el capítulo 195 2,59-3,34 mmol/l 3,37-4,12 mmol/l ≥ 4,14 mmol/l
Colesterol total	Suero	Recomendado: < 200 mg/dl Riesgo moderado: 200-239 mg/dl	< 5,18 mmol/l 5,18-6,19 mmol/l

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA CLÍNICAS (cont.)

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Complemento C3	Suero	80-162 mg/dl	0,8-1,6 g/l
Complemento C4	Suero	14-47 mg/dl	0,14-0,47 g/l
Cortisol libre	Orina, 24 h	H: ≤ 60 µg/día M: ≤ 45 µg/día	≤ 166 nmol/día ≤ 124 nmol/día
Cortisol total	Suero	6-10 de la mañana: 4,8-19,3 µg/dl 4-8 de la tarde: 2,3-11,9 µg/dl	132-533 nmol/l 63-328 nmol/l
Creatina cinasa (CK)	Suero	H: 64-499 U/l M: 40-308 U/l	H: 1,09-8,48 µKat/l M: 0,68-5,24 µKat/l
Creatinina	Suero	H: 0,62-1,10 mg/dl M: 0,45-0,75 mg/dl	55-96 µmol/l 40-66 µmol/l
	Orina, 24 h	H: 14-26 mg/kg/día M: 11-20 mg/kg/día	124-230 µmol/kg/día 97-177 µmol/kg/día
Creatinina, aclaramiento (filtración glomerular endógena)	Suero o plasma, y orina	H: 90-139 ml/min/1,73 m ² M: 80-125 ml/min/1,73 m ²	0,87-1,34 ml/s/m ² 0,77-1,2 ml/s/m ²
Cuerpos cetónicos	Suero Orina, aleatoria		Negativos Negativos
Densidad relativa	Orina, aleatoria Orina, 24 h		1,002-1,03 1,015-1,025
Desequilibrio aniónico [Na ⁺ - (Cl ⁻ + HCO ₃ ⁻)]	Suero o plasma (heparina)	5-17 mEq/l	5-17 mmol/l
Deshidroepiandrosterona (DHEA), no conjugada	Suero	H: 1,8-12,5 ng/ml M: 1,3-9,8 ng/ml	6,25-43,4 nmol/l 4,51-34 nmol/l
11-desoxicortisol (compuesto S)	Suero	20-158 ng/dl	0,6-4,6 nmol/l
Dióxido de carbono, presión parcial (P _{CO₂})	Sangre entera, arterial (heparina)	32-45 mmHg	4,26-5,99 kPa Fracción de HbCO
Dióxido de carbono total (T _{CO₂})	Sangre entera	Arterial: 19-24 mEq/l	19-24 mmol/l
Eritropoyetina	Suero		5-36 U/l
Estradiol	Suero	H: 10-50 pg/ml M: ciclo: Fase folicular: 20-350 pg/ml Fase lútea: 30-450 pg/ml Posmenopáusicas: < 21 pg/ml	37-184 pmol/l 73-1.285 pmol/l 110-1.652 pmol/l < 74 pmol/l
Factor intrínseco (v. Vitamina B ₁₂)			
Ferritina	Suero	H: 20-250 ng/ml M: 10-120 ng/ml	20-250 µg/l 10-120 µg/l
α ₁ -fetoproteína (AFP)	Suero	0,7-9,3 ng/ml	0,7-9,3 µg/l
Fibrinógeno (v. tabla apéndice 3)			
Filtración glomerular (estimada)	Suero o plasma		Afroamericanos: > 60 ml/min/1,73 m ² Estadounidenses no afroamericanos: > 60 ml/min/1,73 m ²
Folato	Suero Eritrocitos (EDTA)	2,6-12,2 ng/ml 103-411 ng/ml de concentrado de eritrocitos	6-28 nmol/l 237-948 nmol/l de concentrado de eritrocitos
Folitropina (FSH)	Suero o plasma (heparina)	H: 1,4-15,4 mUI/ml M: fase folicular: 1,4-9,9 mUI/ml Fase lútea: 1,1-9,2 mUI/ml Posmenopáusicas: 19,3-100,6 mUI/ml	1,4-15,4 UI/l 1,4-9,9 UI/l 1,1-9,2 UI/l 19,3-100,6 UI/l
Fosfatasa ácida (S:p-nitrofenilfosfato)	Suero	0-4,3 U/l	0-0,07 µKat/l
Fosfatasa alcalina, IFCC	Suero	H, M: (> 19 años): 40-129 U/l	0,68-2,19 µKat/l
Fósforo	Orina, 24 h	0,4-1,3 g/día	12,93-42 mmol/día
Fósforo	Suero	2,5-4,5 mg/dl	0,81-1,45 nmol/l
Fructosamina	Suero		205-285 µmol/l
Gastrina	Suero	25-90 pg/ml	25-90 ng/l
Globulina fijadora de tiroxina (TBG)	Suero	15-34 µg/ml	15-34 mg/l
Glucosa	Suero, en ayunas	Adultos: 74-100 mg/dl > 60 años: 82-115 mg/dl	4,1-5,6 mmol/l 4,6-6,4 mmol/l
	Sangre entera (heparina)	65-95 mg/dl	3,6-5,3 mmol/l
	LCR	40-70 mg/dl	2,2-3,9 mmol/l
	Orina (cuantitativa, enzimática)	< 0,5 g/día	< 2,8 mmol/día
	Orina (cualitativa)		Negativa

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA CLÍNICAS (cont.)

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Glucosa, 2 h posprandial	Suero	< 126 mg/dl	< 7 mmol/l
Glucosa, prueba de tolerancia oral (PTG)	Suero	mg/dl Valores normales: En ayunas: 70-105 60 min: 120-170 90 min: 100-140 120 min: 70-120 Valores de diabéticos: En ayunas > 140 60 min: ≥ 200 90 min: ≥ 200 120 min: ≥ 140	mmol/l Valores normales: 3,9-5,8 6,7-9,4 5,6-7,8 3,9-6,7 Valores de diabéticos > 7,8 ≥ 11 ≥ 11 ≥ 7,8
γ-glutamyltransferasa (GGT), IFCC	Suero	H: < 55 U/l M: < 38 U/l	< 0,94 μKat/l < 0,65 μKat/l
Gonadotropina coriónica intacta	Suero	H: < 2 mUI/ml M, no embarazadas: Premenopáusicas < 1 mUI/ml Posmenopáusicas < 7 mUI/ml	< 2 UI/l < 1 UI/l < 7 UI/l
Grasa fecal	Heces, 72 h		< 7 g/día
Haptoglobina (v. tabla apéndice 3)			
Hemoglobina glucosilada (HbA _{1c})	Sangre entera (EDTA o heparina)	< 5,7%: riesgo reducido de diabetes 5,7-6,4%: prediabetes > 6,5%: compatible con diagnóstico de diabetes	< 5,7 de fracción de Hb: riesgo reducido de diabetes 5,7-6,4 de fracción de Hb: prediabetes > 6,5 de fracción de Hb: compatible con diagnóstico de diabetes
β-hidroxibutirato	Suero		≤ 0,27 mmol/l
17-hidroxiprogesterona (17-OHP)	Suero	H: 27-199 ng/dl M: fase folicular: 15-70 ng/dl Fase lútea: 35-290 ng/dl Posmenopáusicas: ≤ 0,70 ng/dl	0,8-6 nmol/l 0,4-2,1 nmol/l 1-8,7 nmol/l ≤ 2,1 nmol/l
Hierro	Suero	H: 65-175 μg/dl M: 50-170 μg/dl	11,6-31,3 μmol/l 9-30,4 μmol/l
Hierro, capacidad total de fijación (CTFH/TIBC)	Suero	250-450 μg/dl	44,8-80,6 μmol/l
Hierro, saturación	Suero	% H: 20-50 M: 15-50	Fracción de saturación de hierro: 0,2-0,5 0,15-0,5
Hormona adrenocorticotropa (ACTH)	Plasma (EDTA)	H 7-69 pg/ml M 6-58 pg/ml	1,5-15 pmol/l 1,3-12,6 pmol/l
Hormona del crecimiento (hGH, somatotropina)	Suero	H adultos: 0-4 ng/ml M adultas: 0-18 ng/ml H > 60 años: 1-9 ng/ml M > 60 años: 1-16 ng/ml	0-4 μg/l 0-18 μg/l 1-9 μg/l 1-16 μg/l
Hormona luteinizante (LH)	Suero o plasma (heparina)	H: 1,2-7,8 mUI/ml M: fase folicular: 1,7-15 mUI/ml Mitad del ciclo: 21,9-56,5 mUI/ml Fase lútea: 0,6-16,3 mUI/ml Posmenopáusicas: 14,2-52,3 mUI/ml	1,2-7,8 UI/l 1,7-15 UI/l 21,9-56,6 UI/l 0,6-16,3 UI/l 14,2-52,3 UI/l
Hormona paratiroidea (1-84)	Suero	6-40 pg/ml	6-40 ng/l
Hormona paratiroidea intacta	Suero	10-65 pg/ml	10-65 ng/l
Inmunoglobulina A (IgA)	Suero	90-410 mg/dl	0,9-4,1 g/l
Inmunoglobulina D (IgD)	Suero	0-384 ng/ml	0-384 μg/l
Inmunoglobulina E (IgE)	Suero	0-160 kUI/l	0-380 μg/l
Inmunoglobulina G (IgG)	Suero LCR	700-1.600 mg/dl 0-5,5 mg/dl	7-16 g/l 0-55 mg/l
Inmunoglobulina M (IgM)	Suero	40-230 mg/dl	0,4-2,3 g/l
Insulina	Suero, plasma	2-25 μUI/ml	12-150 pmol/l
L-lactato	Sangre entera (heparina)	Venoso: 3-7 mg/dl Arterial: 16-17 mg/dl	0,36-0,75 mmol/l 1,78-1,88 mmol/l
Lactato deshidrogenasa (LDH), IFCC	Suero	125-220 U/l	2,1-3,7 μKat/l
Lipasa	Suero	< 38 U/l	< 0,65 μKat/l
Magnesio	Suero Orina, 24 h	1,6-2,4 mg/dl 6-10 mEq/día	0,66-0,99 mmol/l 3-5 mmol/día

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA CLÍNICAS (cont.)

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Magnesio libre	Suero		0,45-0,60 mmol/l
Manganeso	Sangre entera (heparina)	5-15 µg/l	90-270 nmol/l
	Suero	0,5-1,3 µg/l	9-24 nmol/l
	Orina	0,5-9,8 µg/l	9-178 nmol/l
Mercurio	Sangre entera (EDTA)	< 5 µg/dl	< 0,25 µmol/l
	Orina, 24 h	< 20 µg/l	< 0,1 µmol/l
		Valor tóxico: > 150 µg/l	> 0,75 µmol/l
β ₂ -microglobulina	Suero o plasma (heparina o EDTA)		1,1-2,4 mg/l
Níquel	Sangre entera	1-28 µg/l	17-476 nmol/l
	Suero	0,14-1 µg/l	2,4-17 nmol/l
	Orina, 24 h	0,1-10 µg/día	2-170 nmol/día
Nitrógeno amoniacal	Plasma (Heparina sódica o lítica)	13-87 µg de N/dl	9,3-62 µmol/l
	Orina, 24 h	140-1.500 mg de N/día	10-107 mmol de N/día
Nitrógeno ureico	Suero o plasma	6-20 mg/dl	2,1-7,1 mmol/l
	Orina, 24 h	12-20 g/día	0,43-0,71 mol/día
Nitrógeno ureico/creatinina, cociente	Suero		De 12 a 1-20 a 1
NT-pro-BNP	Suero	Hombres:	
		18-19 años: 6-207 pg/ml	1,7-59,8 pmol/l
		19-45 años: 0-93 pg/ml	0-26,9 pmol/l
		45-55 años: 0-138 pg/ml	0-39,9 pmol/l
		55-65 años: 0-177 pg/ml	0-51,2 pmol/l
		65-75 años: 0-229 pg/ml	0-66,2 pmol/l
		> 75 años: 0-852 pg/ml	0-246,2 pmol/l
		Mujeres:	
		18-19 años: 6-207 pg/ml	1,7-59,8 pmol/l
		19-45 años: 0-178 pg/ml	0-51,4 pmol/l
		45-55 años: 0-192 pg/ml	0-55,5 pmol/l
		55-65 años: 0-226 pg/ml	0-65,3 pmol/l
65-75 años: 0-353 pg/ml	0-102 pmol/l		
> 75 años: 0-624 pg/ml	0-180,3 pmol/l		
Osmolalidad	Suero		275-295 mOsmol/kg
Oxalato	Suero	1-2,4 µg/ml	11-27 µmol/l
		Intoxicación por etilenglicol: > 20 µg/ml	Intoxicación por etilenglicol: > 228 µmol/l
Oxígeno (PO ₂)	Sangre entera, arterial (heparina)	83-108 mmHg	11-14,4 kPa
Oxígeno, saturación (a nivel del mar)	Sangre entera, arterial (heparina)	94-98%	Fracción saturada: 0,94-0,98
Péptido C	Suero	0,8-3,5 ng/ml	0,27-1,19 nmol/l
Péptido natriurético de tipo B (BNP)	Plasma (EDTA)	< 100 pg/ml	< 100 ng/l
pH (a 37 °C)	Sangre entera, arterial (heparina)		7,35-7,45
Plomo	Sangre entera (heparina)	< 5 µg/dl	< 0,24 µmol/l
		Valor tóxico: ≥ 15 µg/dl	≥ 0,72 µmol/l
Porfobilinógeno (PBG)	Cuantitativo		
	Orina, 24 h	0-2 mg/día	0-8,8 µmol/día
Cualitativo	Orina reciente, aleatoria		Negativo
Potasio	Suero	3,5-5,01 mEq/l	3,5-51 mmol/l
	Plasma (heparina)	3,5-4,5 mEq/l	3,5-4,5 mmol/l
	Orina, 24 h	25-125 mEq/día	25-125 mmol/día
Procalcitonina	Suero o plasma	< 0,1 ng/ml	< 0,1 µg/l
Proinsulina	Suero		1,1-6,9 pmol/l
Prolactina	Suero	H: 3-14,7 ng/ml	3-14,7 µg/l
Proteína C reactiva (CRP) CRP de alta sensibilidad (hs-CRP)	Suero	0-10 mg/l	
		Riesgo cardíaco: Bajo: < 1 mg/l Medio: 1-3 mg/l Alto: > 3,1-10 mg/l	
Proteínas totales Electroforesis (acetato de celulosa)	Suero	6,4-8,3 g/dl	64-83 g/l
		Albúmina: 3,5-5 g/dl	35-50 g/l
		α ₁ -globulina: 0,1-0,3 g/dl	1-3 g/l
		α ₂ -globulina: 0,6-1 g/dl	6-10 g/l
		β-globulina: 0,7-1,1 g/dl	7-11 g/l
		γ-globulina: 0,8-1,6 g/dl	8-16 g/l
		< 100 mg/día	< 0,1 g/día
		Lumbar: 15-25 mg/dl	150-250 mg/l

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA CLÍNICAS (cont.)

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Renina (dieta normal)	Plasma (EDTA)	Supino: 0,2-1,6 ng/ml/h En pie: 0,7-3,3 ng/ml/h	0,2-1,6 µg/l/h 0,7-3,3 µg/l/h
Riboflavina (v. Vitamina B ₂)			
Sedimento	Orina reciente, aleatoria		Cilindros hialinos: ocasionales (0-1) cilindros/cap Cilindros eritrocíticos: no observados Cilindros leucocíticos: no observados Cilindros epiteliales tubulares: no observados Cilindros epiteliales de transición y pavimentosos: no observados Eritrocitos: 0-2/cap Leucocitos: H: 0-3/cap; M: 0-5/cap Células epiteliales: pocas Bacterias: No centrifugadas: ningún organismo/campo de inmersión en aceite Centrifugadas: < 20 organismos/cap
Selenio	Suero Sangre entera Orina, 24 h	63-160 µg/l 58-234 µg/l 7-160 µg/l	0,8-2 µmol/l 0,74-2,97 µmol/l 0,09-2,03 µmol/l
Sodio	Suero o plasma (heparina) Orina, 24 h	136-145 mEq/l 40-220 mEq/día	136-145 mmol/l 40-220 mmol/día
Testosterona libre	Suero	H: 50-210 pg/ml M: 1-8,5 pg/ml	174-729 pmol/l 3,5-29,5 pmol/l
Testosterona total	Suero	H: edad, años 19-39: 229-902 ng/dl 40-49: 208-902 ng/dl 50-79: 190-902 ng/dl 80-99: 119-902 ng/dl M: edad, años 18-59: 9-55 ng/dl > 60: 5-32 ng/dl	7,9-31,3 nmol/l 7,2-31,3 nmol/l 6,6-31,3 nmol/l 4,1-31,3 nmol/l 0,3-1,9 nmol/l 0,2-1,1 nmol/l
Tiamina (v. Vitamina B ₁)			
Tiroglobulina (Tg)	Suero	3-42 ng/ml	3-42 µg/l
Tirotropina (TSH)	Suero o plasma	0,4-4,2 µUI/ml	0,4-4,2 mUI/l
Tiroxina (T ₄), total	Suero	H: 4,6-10,5 µg/dl M: 5,5-11 µg/dl	59-135 nmol/l 71-142 nmol/l
Tiroxina libre (FT ₄)	Suero	0,8-2,7 ng/dl	10,3-34,7 pmol/l
Tiroxina libre, índice	Suero	4,2-13 µg/dl	54-168 nmol/l
Transcortina	Suero	H: 18,8-25,2 mg/l M: 14,9-22,9 mg/l	323-433 nmol/l 256-393 nmol/l
Transferrina	Suero	200-360 mg/dl > 60 años: 160-340 mg/dl	2-3,6 g/l 1,6-3,4 g/l
Transtiretina (prealbúmina)	Suero	20-40 mg/dl	200-400 mg/l
Triglicéridos (TG)	Suero, después de ≥ 12 h en ayunas	Recomendados: < 150 mg/dl	< 1,7 mmol/l
Triyodotironina (T ₃), total	Suero	70-204 ng/dl	1,08-3,14 mmol/l
Triyodotironina libre	Suero	210-440 pg/dl	3,2-6,8 pmol/l
Troponina I	Suero o plasma	Percentil 99 de una población sana	Los valores de referencia dependen de la prueba
Troponina T	Suero o plasma	M: 14 ng/l H: 22 ng/l Ambos sexos: 19 ng/l	0,15-0,35 mmol/l 1,48-4,43 mmol/día
	Orina, 24 h	M: 2,6-6 mg/dl 250-750 mg/día	
Viscosidad	Suero		1,10-1,22 mPa · s
Vitamina A	Suero	30-80 µg/dl	1,05-2,8 µmol/l
Vitamina B ₁ (tiamina)	Sangre entera		90-140 nmol/l
Vitamina B ₂ (riboflavina)	Suero	4-24 µg/dl	106-638 nmol/l
Vitamina B ₆	Plasma (EDTA)	5-30 ng/ml	20-121 nmol/l
Vitamina B ₁₂	Suero	206-678 pg/ml	151-497 pmol/l
Vitamina C	Suero	0,4-1,5 mg/dl	23-85 µmol/l
Vitamina D, 1,25-dihidroxi	Suero	15-60 pg/ml	36-144 pmol/l
Vitamina D, 25-hidroxi	Suero	20-80 ng/ml	50-200 nmol/l
Vitamina E	Suero	5-18 µg/ml	12-42 µmol/l

TABLA APÉNDICE-3 HEMATOLOGÍA Y COAGULACIÓN

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Antitrombina III Antigénica Funcional	Plasma (citrato de Na)	22-39 mg/dl 70-130%	220-390 mg/l 0,7-1,3
Concentración de hemoglobina corpúscular media (CHCM)	Sangre entera (EDTA)	31-37% de Hb/célula o g de Hb/dl de eritrocitos	4,81-5,74 mmol de Hb/l de eritrocitos
Diferencial (v. «Médula ósea. Recuento diferencial» o «Leucocitos. Recuento diferencial»)			
Dímero D	Plasma	< 0,5 µg/ml	
Eritrocitos, recuento	Sangre entera (EDTA)	×10 ⁶ células/µl H: 4,20-5,73 M: 3,80-5,09	×10 ¹² células/l 4,20-5,73 3,80-5,09
Eritrocitos, volumen	Sangre entera (heparina)	H: 20-36 ml/kg M: 19-31 ml/kg	H: 0,02-0,036 l/kg M: 0,019-0,031 l/kg
Ferritina		H: 30-400 ng/ml M: 13-150 ng/ml	30-400 µg/l 13-150 µg/l
Fibrina, productos de degradación	Plasma	0-1 µg/ml	0-1 mg/l
Fibrinógeno	Plasma (citrato de Na)	191-430 mg/dl	1,91-4,30 g/l
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en eritrocitos	Sangre entera (ACD, EDTA o heparina)	≤ 39 min	≤ 2.400
Haptoglobina (Hp)	Suero; se debe evitar la hemólisis	16-206 mg/dl	160-2.060 mg/l
Hematocrito (Hto)	Sangre entera (EDTA)	H: 37,2-47,9% M: 33,8-43,3%	0,37-0,48 de fracción de volumen 0,34-0,43 de fracción de volumen
Hemoglobina (Hb)	Sangre entera (EDTA)	H: 12,6-17 g/dl M: 11,2-14,7 g/dl	126-170 g/l 112-147 g/l
Hemoglobina, electroforesis	Sangre entera (EDTA, citrato o heparina)	HbA: > 95% HbA ₂ : 1,5-3,5% HbF: < 2%	> 0,95 0,015-0,035 < 0,02
Hemoglobina corpúscular media (HCM)	Sangre entera (EDTA)	H: 27-33 pg/célula M: 26-33 pg/célula	0,27-0,33 fmol/célula 0,26-0,33 fmol/célula
Índice internacional normalizado (INR)		Aplicado solo a pacientes que están siendo tratados con warfarina $INR = \left[\frac{TP \text{ del paciente}}{TP \text{ medio normal}} \right]^{ISI}$ ISI = índice de sensibilidad internacional de la tromboplastina	INR 2-3 (para la mayoría de las indicaciones)
Leucocitos, recuento	Sangre entera (EDTA) LCR	4,5-11 × 10 ³ células/µl 0,5 células mononucleares/µl	4,5-11 × 10 ⁹ células/l 0,5 × 10 ⁶ células/l
Leucocitos	Sangre entera (EDTA)	% de células	Número
Recuento diferencial:		Intervalo de células/µl	Intervalo de recuentos de células fraccionadas/µl
Mielocitos		0	0
Neutrófilos: cayados		3-5	0,03-0,05
Neutrófilos: segmentados		150-400	150-400
Linfocitos		3.000-5.800	0,54-0,62
Monocitos		1.500-3.000	0,23-0,33
Eosinófilos		285-500	1.500-3.000
Basófilos		3-7	0,03-0,07
Eritrocitos nucleados		1-3	285-500
		50-250	0,01-0,03
		15-50	50-250
		0-0,75	0-0,0075
		0	15-50
		0	0
Leucocitos	LCR	% de células	Fracción numérica
Recuento diferencial			
Linfocitos		62 ± 34	0,62 ± 0,34
Monocitos (incluyendo células mesoteliales de la piamadre-aracnoides)		36 ± 20	0,36 ± 0,2
Neutrófilos		2 ± 5	0,02 ± 0,05
Histiocitos			Infrecuentes
Células ependimarias			Infrecuentes
Eosinófilos			Infrecuentes

TABLA APÉNDICE-3 HEMATOLOGÍA Y COAGULACIÓN (cont.)

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Médula ósea	Aspirado de médula ósea	% (medio)	Fracción numérica (media)
Recuento diferencial			
Mieloblastos		0,3-5 (2)	0,003-0,05 (0,02)
Promielocitos		1-8 (5)	0,01-0,08 (0,05)
Mielocitos			
Neutrófilos		5-19 (12)	0,05-0,19 (0,12)
Eosinófilos		0,5-3 (1,5)	0,005-0,03 (0,015)
Basófilos		0-0,5 (0,3)	0-0,005 (0,003)
Metamielocitos		13-32 (22)	0,13-0,32 (0,22)
Neutrófilos polimorfonucleares		0,7-3 (2)	0,007-0,03 (0,02)
Eosinófilos polimorfonucleares		0,5-4 (2)	0,005-0,04 (0,02)
Basófilos polimorfonucleares		0-0,7 (0,2)	0-0,007 (0,002)
Linfocitos		3-17 (10)	0,03-0,17 (0,1)
Células plasmáticas		0-2 (0,4)	0-0,02 (0,004)
Monocitos		0,5-5 (2)	0,005-0,05 (0,02)
Reticulocitos		0,1-2 (0,2)	0,001-0,02 (0,002)
Megacariocitos		0,3-3 (1)	0,003-0,03 (0,01)
Pronormoblastos		1-8 (4)	0,01-0,08 (0,04)
Normoblastos		7-32 (18)	0,07-0,32 (0,18)
Metahemoglobina (MetHb)	Sangre entera (EDTA, heparina o ACD)	0,06-0,24 g/dl	9,3-37,2 mmol/l
Plaquetas, recuento (recuento de leucocitos)	Sangre entera (EDTA)	150-450 × 10 ³ /μl (μl)	150-450 × 10 ⁹ /l
Tiempo de protrombina, en una fase	Plasma (citrato de Na)	Los valores de referencia varían según el tipo de tromboplastina	En general: 11-16 s
Reticulocitos, recuento	Sangre entera (EDTA, heparina u oxalato)	0,77-2,26% de los eritrocitos	0,0077-0,0226 (fracción numérica)
Reticulocitos, recuento absoluto	Sangre entera (EDTA, heparina u oxalato)	25.000-100.000/μl	
Sulfohemoglobina	Sangre entera (EDTA, heparina)	≤ 1% de la Hb total	< 0,01 de la Hb total (fracción de masa)
Tiempo de trombina	Sangre entera (citrato de Na)	15-18,9 s	15-18,9 s
Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)	Plasma (citrato de Na)		23,9-34,7 s
Velocidad de sedimentación glomerular (VSG), Westergren			H: < 50 años: 0-15 mm/h > 50 años: 0-20 mm/h M: < 50 años: 0-25 mm/h > 50 años: 0-30 mm/h
Volemia	Sangre entera (heparina)		H: 69 ml/kg de peso corporal M: 69-75 ml/kg de peso corporal
Volumen corpuscular medio (VCM)	Sangre entera (EDTA)		80-100 fl
Volumen plasmático	Plasma (heparina)	H: 25-43 ml/kg M: 28-45 ml/kg	0,025-0,043 l/kg 0,028-0,045 l/kg

TABLA APÉNDICE-4 FÁRMACOS: VALORES TERAPÉUTICOS Y TÓXICOS

FÁRMACO	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Ácido valproico	Suero	Valor terapéutico: Valor tóxico:	347-693 μmol/l > 1.040 μmol/l
Amikacina	Suero	Valor terapéutico: Pico Infecciones urinarias y por gramnegativos Valle Valor tóxico: Pico Valle	34-43 μmol/l 43-51 μmol/l 9-17 μmol/l > 60 μmol/l > 17 μmol/l
Amiodarona + metabolito	Suero o plasma (valle)	Valor terapéutico: Valor tóxico:	1-3 μmol/l > 4,4 mmol/l
Amitriptilina + nortriptilina	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Valor terapéutico: Valor tóxico:	343-903 nmol/l > 1.805 nmol/l
Cafeína	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Valor terapéutico: Valor tóxico:	≤ 103 μmol/l ≥ 103 μmol/l
Carbamacepina	Suero	Valor terapéutico: Valor tóxico:	17-51 μmol/l > 85 μmol/l
Ciclosporina A	Suero	Valor terapéutico: Valor tóxico:	No se han establecido intervalos terapéuticos definidos > 498 nmol/l

TABLA APÉNDICE-4 FÁRMACOS: VALORES TERAPÉUTICOS Y TÓXICOS (cont.)

FÁRMACO	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Diacepam + nordiacepam	Suero, valle	Valor terapéutico: Valor tóxico:	200-2.500 ng/ml > 3.000 ng/ml 0,70-8,78 μmol/l > 10,53 μmol/l
Digitoxina	Suero o plasma (heparina o EDTA) 8-12 h después de la dosis	Valor terapéutico: Valor tóxico:	10-30 ng/ml > 45 ng/ml 13-39 nmol/l > 59 nmol/l
Digoxina > 12 h después de la dosis	Suero	Valor terapéutico: Valor tóxico:	0,5-1,2 ng/ml ≥ 2,5 ng/ml 0,6-1,5 nmol/l 3,2 nmol/l
Difenilhidantoína (v. Fenitoína)			
Disopiramida	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Valor terapéutico: Valor tóxico:	2-6 μg/ml > 6 μg/ml 5,9-17,7 μmol/l > 17,7 μmol/l
Doxepina + nordoxepina	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Valor terapéutico: Valor tóxico:	100-300 ng/ml > 500 ng/ml 358-1.074 nmol/l > 1.790 nmol/l
Etolol	Suero	Deterioro: Depresión del SNC: Valor tóxico:	50-100 mg/dl > 100 mg/dl > 400 mg/dl 11-22 mmol/l > 22 mmol/l > 87 mmol/l
Etosuximida	Suero o plasma (heparina o EDTA); valle	Valor terapéutico: Valor tóxico:	40-100 μg/ml > 150 μg/ml 283-708 μmol/l > 1.062 μmol/l
Everolímús	Sangre entera	Valor terapéutico: Valor tóxico:	3-8 ng/ml > 15 ng/ml 3-8,6 nmol/l > 16 nmol/l
Fenobarbital	Suero	Valor terapéutico: valle Valor tóxico:	15-40 μg/ml ≥ 60 μg/ml 65-173 μmol/l ≥ 259 μmol/l
Fenitoína total	Suero o plasma (heparina)	Valor terapéutico: Valor tóxico:	10-20 μg/ml ≥ 40 μg/ml 40-79 μmol/l ≥ 158 μmol/l
Fenitoína libre	Suero	Valor terapéutico: Valor tóxico:	1-2,5 μg/ml > 2,5 μg/ml 4-9,9 μmol/l > 9,9 μmol/l
Gentamicina	Suero	Valor terapéutico: Pico Valle Valor tóxico: Pico Valle	5-10 μg/ml < 2 μg/ml > 10 μg/ml > 3 μg/ml 10-21 μmol/l < 4 μmol/l > 21 μmol/l > 6 μmol/l
Imatinib	Suero	Valor terapéutico: Valle (leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal) Valor tóxico:	1.000-3.200 ng/ml > 3.200 ng/ml 2.028-6.491 nmol/l > 6.491 nmol/l
Lamotrigina	Suero o plasma (heparina o EDTA)	Valor terapéutico:	2,5-15 μg/ml 9,8-59 μmol/l
Lidocaína	Suero o plasma (heparina); > 45 min después de una dosis en bolo	Valor terapéutico: Valor tóxico:	1,2-5 μg/ml > 9 μg/ml 5-21 μmol/l > 38 μmol/l
Litio	Suero o plasma (EDTA)	Valor terapéutico: 12 h después de la concentración valle Concentración eficaz mínima Valor tóxico:	1-2 mEq/l 0,6 mEq/l ≥ 2 mEq/l 1-2 mmol/l 0,6 mmol/l ≥ 2 mmol/l
Metotrexato	Suero	Intervalo de referencia Dosis baja Dosis alta (24 h): Dosis alta (48 h): Dosis alta (72 h): Intervalo tóxico Dosis baja Dosis alta (24 h): Dosis alta (48 h): Dosis alta (72 h):	< 0,04-0,1 μmol/l < 5 μmol/l < 0,5 μmol/l < 0,1 μmol/l > 0,1 μmol/l > 50 μmol/l > 0,5 μmol/l > 0,1 μmol/l
Micofenolato	Suero o plasma	Valor terapéutico: Valor tóxico:	1-3,5 μg/ml > 25 μg/ml 3,1-10,9 μmol/l > 78 μmol/l
Paracetamol	Suero	Valor terapéutico: Valor tóxico:	10-30 μg/ml > 200 μg/ml 66-199 μmol/l > 1.324 μmol/l
Primidona + fenobarbital	Suero o plasma	Valor terapéutico: Valor tóxico:	5-12 μg/ml > 15 μg/ml 23-55 μmol/l > 69 μmol/l
Procainamida	Suero o plasma (heparina; valle)	Valor terapéutico: Valor tóxico:	4-10 μg/ml > 12,1 μg/ml 17-42 μmol/l > 51 μmol/l

TABLA APÉNDICE-4 FÁRMACOS: VALORES TERAPÉUTICOS Y TÓXICOS (cont.)

FÁRMACO	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Quinidina	Suero	Valor terapéutico: Valor tóxico:	1,5-4,5 µg/ml > 10,1 µg/ml 4,6-13,9 µmol/l > 31 µmol/l
Salicilatos	Suero o plasma	Valor terapéutico: Valor tóxico:	20-290 µg/ml ≥ 400 µg/ml 145-2.108 µmol/l ≥ 2.908 µmol/l
Sirolimús	Sangre entera	Valor terapéutico	4-14 ng/ml 4-15 nmol/l
Tacrolimús	Suero	Valor terapéutico (valle): Valor tóxico:	5-20 ng/ml > 20 ng/ml 6-25 nmol/l > 25 nmol/l
Teofilina	Suero	Valor terapéutico: Valor tóxico:	10-20 µg/ml > 20 µg/ml 56-111 µmol/l > 111 µmol/l
Tobramicina	Suero o plasma	Valor terapéutico: Pico Valle Valor tóxico: Pico Valle	5-10 µg/ml 0-1,9 µg/ml > 10 µg/ml > 3 µg/ml 11-21 µmol/l < 4 µmol/l > 21 µmol/l > 6 µmol/l
Tolbutamida	Suero	Valor terapéutico: Valor tóxico:	90-240 µg/ml > 640 µg/ml 333-888 µmol/l > 2.368 µmol/l
Vancomicina	Suero	Valor terapéutico: Pico Valle Valor tóxico:	20-40 µg/ml 10-20 µg/ml > 40 µg/ml 14-28 µmol/l 7-14 µmol/l > 28 µmol/l
Voriconazol	Suero	Valor terapéutico:	1-5,5 µg/ml 2,9-15,7 µmol/l

BIBLIOGRAFÍA

1. Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 6th ed. St Louis: Elsevier; 2017.
2. Tahmasebi H, Higgins V, Fung AWS, et al. Pediatric reference intervals for biochemical markers: gaps and challenges, recent national initiatives and future perspectives. *EJIFCC*. 2017;28:43-63.

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
SÍNTOMAS		
Generales		
Fiebre	264, 265	Figuras 265-1, 265-2; tablas 264-1 a 264-8
Fatiga	258	E-tabla 258-1
Falta de apetito	123	Tabla 123-1
Pérdida de peso	123, 206	Figura 123-4; tablas 123-4, 206-1, 206-2
Obesidad	207	Figura 207-1
Ronquidos, trastornos del sueño	377	Tabla 377-6
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta		
Cefalea	370	Tablas 370-1, 370-2
Pérdida de visión, transitoria	395, 396	Tablas 395-2, 396-1
Dolor de oídos	398	Tabla 398-3
Pérdida de audición (hipoacusia)	400	Figura 400-1
Silbidos o zumbidos en los oídos (acúfenos)	400	Figura 400-2
Vértigo	400	Figura 400-3
Congestión nasal, rinitis o estornudos	398	
Pérdida del olfato o del gusto	399	Tabla 399-1
Boca seca	397	Tabla 397-7
Dolor de garganta	401	Figura 401-2; tabla 401-1
Ronquera	401	
Cardiopulmonares		
Dolor torácico	45, 128	Tablas 45-2, 128-5, 128-6
Bronquitis	90	
Disnea	45, 77	Figura 77-3
Palpitaciones	45, 56	Figura 56-1; tablas 45-4, 56-5
Mareo	45, 56, 400	Figura 56-1; tabla 400-1
Síncope	56	Figura 56-1; tablas 56-1, 56-2, 56-4
Parada cardíaca	57	Figuras 57-2, 57-3
Tos	77	Figura 77-1; tablas 77-2, 77-3
Hemoptisis	77	Tablas 77-6, 77-7
Gastrointestinales		
Náuseas y vómitos	123	Figura 123-5; tabla 123-5
Disfagia, odinofagia	123, 129	Tabla 123-1
Hematemesis	126, 144	Figura 126-3; tabla 126-1
Pirosis/dispepsia	123, 128 a 130	Figuras 123-6, 129-2; tablas 128-3, 128-4, 130-1
Dolor abdominal		
Agudo	123, 133	Figuras 123-1, 123-2; tablas 123-2, 123-3, 133-1
Crónico	123, 128	Figura 123-3; tablas 123-2, 129-1
Diarrea	128, 131	Figuras 128-1, 131-1 a 131-4
Melena, sangre en las heces	126	Figuras 126-3, 126-4, 126-6; tabla 126-4
Estreñimiento	127, 128	Figuras 127-3, 128-1; tabla 127-2
Incontinencia fecal	136	Figura 136-5
Dolor anal	136	
Genitourinarios		
Disuria	268, 269	Tablas 268-3, 268-5, 269-2
Frecuencia urinaria	268	Tabla 268-3
Incontinencia	23	Tablas 23-1 a 23-3
Cólico renal	117	Figura 117-1
Secreción vaginal	269	
Irregularidades menstruales	223	Figura 223-3; tablas 223-3, 223-4
Infertilidad femenina	223, 227	Tabla 223-5
Sofocos	227	Tabla 227-1
Disfunción eréctil	221	Figura 221-10
Infertilidad masculina	221	Figuras 221-8, 221-9; tabla 221-7
Masa escrotal	190	Figura 190-1
Úlceras genitales o verrugas genitales	269	Tabla 269-1

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
Musculoesqueléticos		
Dolor de cuello o espalda	372	Figuras 372-4, 372-5, 372-6; tablas 372-3 a 372-5
Articulaciones dolorosas	241	Figura 241-1; tablas 241-1, 241-3
Extremidades		
Pies, tobillos o piernas hinchados		
Bilaterales	45	Figura 45-8
Unilaterales	74	Figura 74-2; tabla 74-2
Claudicación, cojera	71	Tabla 71-3
Isquemia aguda de las extremidades	71	Figura 71-4; tabla 71-2
Neurológicos		
Debilidad	368, 392 a 394	Tablas 368-1, 392-2, 393-2, 393-4
Hipoestesia, pérdida de sensibilidad	368, 392	Figura 392-1; tablas 392-1, 392-3 a 392-5
Amnesia, pérdida de memoria	374	Figuras 374-1, 374-2; tablas 374-1 a 374-6
Marcha anómala	368	Tabla 368-2
Convulsiones	375	Tablas 375-1 a 375-6
Tegumentarios		
Sangrado anómalo	162	Tabla 162-1
Exantema	407, 412	Figura 407-1; tablas 407-1 a 407-6, 412-5
Urticaria	237, 411	Figura 237-2; tablas 237-1, 411-1, 411-2
Pigmentación anómala	412	Tabla 412-2
Alopecia e hirsutismo	413	Tablas 413-1, 413-3
Trastornos ungueales	413	Tabla 413-4
SIGNOS		
Constantes vitales		
Fiebre	264, 265	Figura 265-1; tablas 264-1 a 264-8, 265-2
Golpe de calor/hipertermia	101	Tablas 101-1 a 101-3
Hipotermia	7, 101	Tablas 101-4 a 101-6
Taquicardia/bradicardia	7, 56, 58, 59	Figuras 56-2, 56-3; tablas 58-4, 59-2
Hipertensión	70	Tablas 70-3, 70-7 a 70-11
Hipotensión/shock	7, 98	Figuras 98-3, 100-1; tablas 98-1, 99-1, 99-2
Respiración alterada	7, 80, 96	Tablas 80-1, 80-2, 96-2
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta		
Dolor ocular	395	Tabla 395-3
Hiperemia conjuntival	395	Tablas 395-4, 395-6
Pupila dilatada	396	Figura 396-4
Nistagmo	396	Tabla 396-4
Papiledema	396	Tabla 396-2
Estrabismo	396	Figura 396-6
Ictericia	138	Figura 138-2; tablas 138-1 a 138-3
Rinitis	398	Tabla 398-3
Sinusitis	398	Tablas 398-1, 398-2, 398-4, 398-5
Úlceras y pigmentaciones orales	397	Tablas 397-1 a 397-4
Hipertrofia de glándulas salivales	397	Tabla 397-6
Cuello		
Masa cervical	181	Figura 181-3
Linfoadenopatía	159	Tablas 159-1 a 159-4
Nódulo tiroideo	213	Figura 213-5
Tiromegalia/bocio	213	Figuras 213-2, 213-3
Mama		
Masa mamaria	188	
Pulmones		
Sibilancias	77	Tabla 77-4
Cardíacos		
Soplo cardíaco o ruidos añadidos	45	Figura 45-5; tablas 45-7, 45-8
Distensión venosa yugular	45	Tabla 45-6
Anomalías del pulso carotídeo	45	Figura 45-4

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
Abdomen		
Hepatomegalia	137	Figura 137-5
Esplenomegalia	159	Tabla 159-5
Abdomen agudo	133, 134	Figura 134-1; tabla 133-1
Inflamación abdominal/ascitis	133, 144	Tabla 144-3
Hemorragia rectal/heces positivas	126, 184	Figuras 126-3, 126-4, 126-6; tabla 126-4
Hemorroides	136	Tabla 136-1
Musculoesqueléticos/de las extremidades		
Artritis	241	Figura 241-1
Edema	45	Figura 45-7
Cianosis	45	
Acropaquia	45	
Neurológicos		
Delirium	25	Figura 25-1; tablas 25-1, 25-2
Trastornos psiquiátricos	369	Tablas 369-1 a 369-4, 369-6 a 369-8, 369-10, 369-11, 369-13, 369-14
Coma	376	Tablas 376-1 a 376-4
Accidente cerebrovascular	379, 380	Figura 379-1; tablas 379-2, 379-3, 379-5, 379-6, 380-5, 380-6
Trastornos del movimiento	381, 382	Tablas 381-4, 382-1 a 382-8
Neuropatía	392	Tablas 392-1 a 392-4, 392-6
Piel y uñas		
Lunar sospechoso	193	Tabla 193-1
Enfermedades ungueales	413	Tabla 413-4
ANOMALÍAS ANALÍTICAS COMUNES		
Hematología/análisis de orina		
Anemia	149	Tablas 149-2 a 149-6
Policitemia	157	Tabla 157-4
Leucocitosis	158	Figura 158-4; tabla 158-1
Linfocitosis	158	Tabla 158-3
Monocitosis	158	Tabla 158-2
Eosinofilia	161	Figura 161-1; tabla 161-1
Neutropenia	158	Figura 158-7; tablas 158-4 y 158-5
Con fiebre	265	Figura 265-1
Trombocitosis	157	Tabla 157-5
Trombocitopenia	163	Figura 163-1; tablas 163-1, 163-3
TP o TTP prolongados	162	Figura 162-4
Análisis de orina	106, 112	Tablas 106-2, 112-6
Análisis bioquímico		
Enzimas hepáticas anómalas	138	Figuras 138-1 a 138-3
Elevación de BUN/creatinina		
Aguda	112	Figura 112-1; tablas 112-1 a 112-5
Crónica	121	Tabla 121-1
Hiperglucemia	216	Tablas 216-1, 216-2
Hipoglucemia	217	Tablas 217-1, 217-2
Anomalías de electrolitos	108, 109	Figuras 108-3, 108-4; tablas 108-7, 109-3
Trastornos acidobásicos	110	Figuras 110-1 a 110-3; tablas 110-1 a 110-7
Hipercalcemia	232	Figura 232-3; tablas 232-2 a 232-4
Hipocalcemia	232	Figura 232-4; tabla 232-6
Hipo- e hiperfosfatemia	111	Tablas 111-2, 111-3
Deficiencia de magnesio	111	Tabla 111-1
PCO ₂ elevada	80	Figura 80-2
Radiografía de tórax/ECG		
Nódulo pulmonar solitario	182	Figura 182-2
Derrame pleural	92	Tablas 92-3 a 92-5
Anomalías del ECG	48	Tablas 48-2 a 48-5

BUN, nitrógeno ureico en sangre; ECG, electrocardiograma, TP, tiempo de protrombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.